

DOI: 10.15643/swipс-2023-24

Новый подход к получению хлорзамещенных ароматических соединений с помощью *трет*-BuOCl и железосодержащих катализаторов

А. Р. Байгузина, Л. И. Галлямова, И. Р. Рамазанов*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

*Email: ilfir.ramazanov@gmail.com

Хлорпроизводные ароматических соединений широко используются в органической химии. Имеется значительная потребность в разработке эффективных процессов хлорирования ароматических соединений. Установлено, что бромид железа (II) является эффективным катализатором хлорирования ароматических соединений (алкиларенов, фенолов и их производных) с помощью *трет*-бутилгипохлорита. Перспективность разработанной нами новой методологии хлорирования ароматических соединений была продемонстрирована на примере синтеза действующего вещества противогрибковых препаратов «Нитрофунгин», «Нихлоргин».

Ключевые слова: ароматические соединения, *трет*-бутилгипохлорит, железосодержащие катализаторы, нитрофунгин, хлорирование.

Хлорпроизводные ароматических соединений широко применяются в органической химии в качестве промежуточных соединений для синтеза фармацевтических препаратов [1, 2]. Они также используются в составе антисептических и дезинфицирующих средств. Однако традиционные методы получения хлорпроизводных ароматических соединений путем хлорирования ароматических соединений сопровождаются выделением большого количества HCl и образованием трудноразделимых смесей региоизомеров [3]. В связи с этим существует потребность в разработке более эффективных и экологически безопасных методов хлорирования ароматических соединений [4–6].

В последнее время *трет*-бутилгипохлорит [7] привлекает значительное внимание как реагент для хлорирования ароматических соединений. Ранее мы проводили

хлорирование моно- и дифтортолуолов с использованием *трет*-BuOCl в присутствии каталитических количеств $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [8]. В результате получали моно- и дифторбензилхлориды с хорошими выходами (24–65%) при мягких условиях (20 °С, 3 часа). В данной работе мы расширили область применения данной методологии хлорирования и изучили реакции различных ароматических соединений разного строения (толуол, этилбензол, анизол, фенол, дурол, 4-нитрофенол) с *трет*-бутилгипохлоритом в присутствии железосодержащих катализаторов.

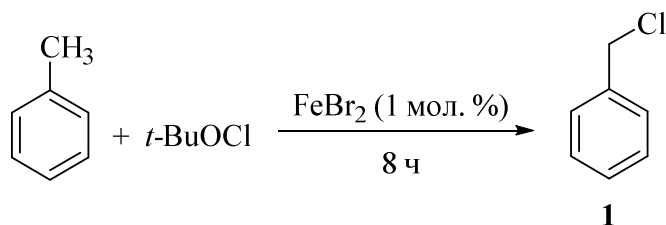
Предварительные эксперименты показали, что при температуре 40 °С реакция между толуолом и *трет*-бутилгипохлоритом в присутствии 1 мол. % FeBr_2 в хлористом метилена в течение 8 часов приводит к образованию бензилхлорида **1** с выходом 88% (или 98% согласно данным газовой хроматографии), как указано в таблице 1, пункт 1. Максимальный выход бензилхлорида достигается при проведении реакции в темноте. В присутствии света наблюдается окрашивание реакционной массы и снижение выхода продукта на 10–15%. При снижении температуры до 20 °С, конверсия толуола и выход бензилхлорида **1** значительно уменьшаются (табл. 1, пункт 2). Аналогично высокие выходы продукта наблюдаются при использовании хлороформа (табл. 1, пункт 3). В этиловом спирте реакция почти не протекает (табл. 1, пункт 4). При использовании воды в качестве растворителя реакция проходит по маршруту электрофильного замещения в ароматическом ядре, образуя смесь *пара*- и *орто*-хлортолуола в соотношении 2:1. В присутствии тетрагидрофурана реакция приводит к образованию сложной смеси хлорированных продуктов растворителя. Таким образом, наилучшие результаты достигаются при использовании хлороформа и хлористого метилена в качестве растворителей. Без катализатора FeBr_2 реакция не происходит. Среди использованных железосодержащих катализаторов ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, FeBr_2 , $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), бромид железа (II) обладает наибольшей каталитической активностью.

Аналогичным образом можно получить 1-(хлорэтил)бензол **2** путем реакции этилбензола с *трет*-бутилгипохлоритом в присутствии 1 мол. % FeBr_2 в среде CH_2Cl_2 при температуре 20 °С в течение 5 часов. В результате этой реакции происходит селективное хлорирование алкильной группы и образуется 1-(хлорэтил)бензол **2** с выходом 75% (см. схему 1). Отметим, что данная реакция отличается от реакции с толуолом, где превращение происходит при комнатной температуре в течение 5 часов.

1,2,4,5-Тетраметилбензол (дурол) демонстрирует отличное от толуола и этилбензола поведение в реакции с *трет*-бутилгипохлоритом. Реакция 1,2,4,5-тетраметилбензола с 2.5 эквивалентами *трет*-бутилгипохлорита в присутствии 1 мол. %

FeBr₂ в среде CH₂Cl₂ при температуре 20 °С за 1 час с количественным выходом дает 1,4-дихлордуrol **3** (схема 2).

Таблица 1. FeBr₂-катализируемое хлорирование толуола с помощью *трет*-BuOCl



№	Температура, °С	Растворитель	Мольное соотношение [FeBr ₂]:[толуол]:[<i>трет</i> -BuOCl]	Выход 1 ,* %
1	40	CH ₂ Cl ₂	1:100:120	98
2	20	CH ₂ Cl ₂	1:100:120	28
3	40	CHCl ₃	1:100:120	89
4	40	EtOH	1:100:120	6

* По данным газовой хроматографии.

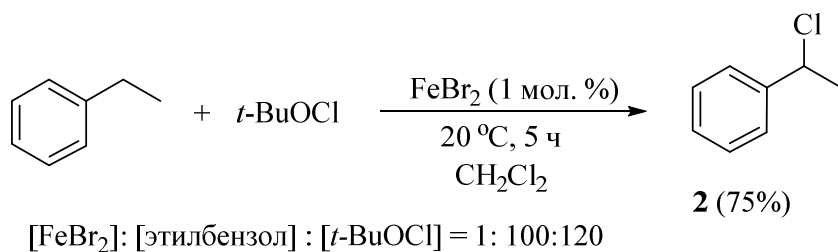


Схема 1.

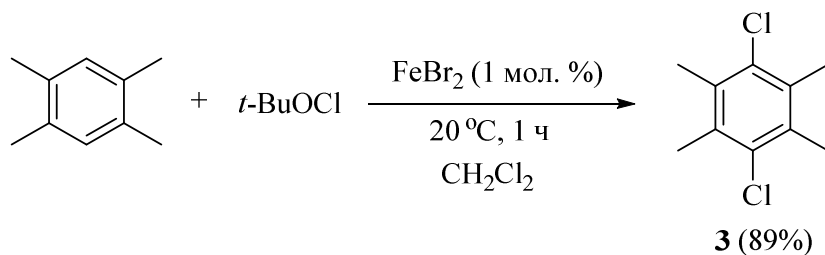


Схема 2.

Различное поведение толуола, этилбензола и дуrolа в реакции с *трет*-бутил-гипохлоритом обусловлено возможностью взаимодействия по разным механизмам – электрофильному замещению и свободно-радикальному механизму [3, 9]. В данном

случае, при хлорировании толуола и этилбензола в присутствии железа в CH_2Cl_2 , реакция протекает по свободно-радикальному механизму. Известно, что кислоты Льюиса, такие как ZrCl_4 и AlCl_3 , способствуют бромированию толуола с помощью NBS или DBDMH по свободно-радикальному механизму с образованием бензилбромида [9, 10]. Однако, как уже упоминалось, при использовании железа в водной среде, хлорирование толуола происходит исключительно по механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре. Это связано со стабилизацией ионных промежуточных соединений растворителем, что способствует образованию *para*- и *ortho*-хлортолуола. Использование цеолитов, которые также стабилизируют ионные промежуточные соединения, позволяет проводить мягкое хлорирование толуола с *tert*-бутилгипохлоритом (25 °С, 2 ч) с образованием смеси *para*- и *ortho*-хлортолуола (9:1) [3, 11]. В случае дурола, несмотря на использование CH_2Cl_2 в качестве растворителя, реакция протекает по ионному механизму, так как тетраметилзамещенный бензол является высококонуклеофильным соединением и легко хлорируется по ароматическому ядру. Бромирование дурола также преимущественно происходит по механизму электрофильного замещения, даже при ультрафиолетовом облучении [12].

Перспективность разработанной нами новой методики хлорирования ароматических соединений была продемонстрирована на примере синтеза действующего вещества противогрибковых препаратов «Нитрофунгин», «Нихлоргин» [13]. Реакция 4-нитрофенола с 1.2 эквивалентом *tert*-бутилгипохлорита в присутствии 1 мол. % FeBr_2 в среде CH_2Cl_2 при температуре 20 °С за 1.5 часа давала 2-хлор-4-нитрофенол **4** с количественным выходом (схема 3).

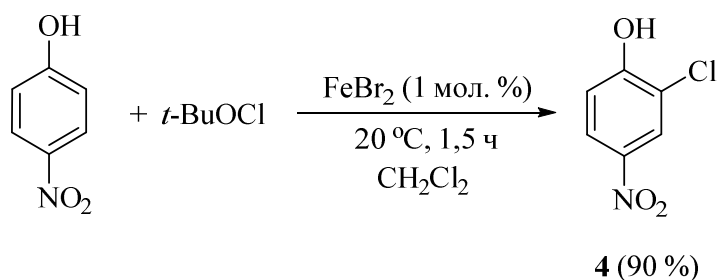


Схема 3.

Таким образом, нами было установлено, что бромид железа (II) является эффективным катализатором хлорирования ароматических соединений (алкиларенов, фенолов и их производных) с помощью *tert*-бутилгипохлорита.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0076.

Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Литература

1. Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M. Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction // Chem. Rev. 2002. Vol. 102. No. 5. Pp. 1359–1470.
2. Nicolaou K. C., Bulger P. G., Sarlah D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis // Angew. Chem., Int. Ed. 2005. Vol. 44. No. 29. Pp. 4442–4489.
3. Smith K., Butters M., Paget W. E., Goubet D., Fromentin E., Nay B. Selective mono-chlorination of aromatic compounds // Green Chem. 1999. Vol. 1. No. 2. Pp. 83–90.
4. Paik A., Paul S., Bhowmik S., Das R., Naveen T., Rana S. Recent Advances in First-Row Transition-Metal-Mediated C–H Halogenation of (Hetero)arenes and Alkanes // Asian J. Org. Chem. 2022. Vol. 11. No. 5. Pp. e202200060.
5. Das R., Kapur M. Transition-Metal-Catalyzed Site-Selective C–H Halogenation Reactions // Asian J. Org. Chem. 2018. Vol. 7. No. 8. Pp. 1524–1541.
6. Liu X., Zhao X., Liang F., Ren B. t-BuONa-mediated direct C–H halogenation of electron-deficient (hetero)arenes // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. No. 6. Pp. 886–890.
7. Хуснутдинов Р. И., Байгузина А. Р., Джемилев У. М. Органические и неорганические гипогалогениты в органическом синтезе. М.: Наука, 2016, 277 с.
8. Bayguzina A. R., Gallyamova L. I., Khalilov L. M., Khusnutdinov R. I. Synthesis of mono- and difluorobenzyl chlorides by chlorination of mono- and difluorotoluenes with CCl₄ and t-BuOCl induced by iron-containing catalysts // J. Fluorine Chem. 2019. Vol. 226. Pp. 109346.
9. Shibatomi K., Zhang Y., Yamamoto H. Lewis Acid Catalyzed Benzylic Bromination // Chem.-Asian J. 2008. Vol. 3. No. 8–9. Pp. 1581–1584.
10. Zhang Y., Shibatomi K., Yamamoto H. Lewis Acid Catalyzed Highly Selective Halogenation of Aromatic Compounds // Synlett. 2005. No. 18. Pp. 2837–2842.
11. Smith K., Butters M., Nay B. Highly para-Selective Mono-Chlorination of Aromatic Compounds Under Mild Conditions by t-Butyl Hypochlorite in the Presence of Zeolites // Synthesis. 1985. No. 12. 1157–1158.
12. Shaw H., Perlmutter H. D., Gu C., Arco S. D., Quibuyen T. O. Free-Radical Bromination of Selected Organic Compounds in Water // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. No. 2. Pp. 236–237.
13. Машковский М. Д. Лекарственные средства, 14-е изд. М.: Новая волна, 2002. Т. 2. С. 265.

A new approach to the production of chlorine-substituted aromatic compounds using *tert*-BuOCl and iron-containing catalysts

A. R. Bayguzina, L. I. Gallyamova, I. R. Ramazanov*

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

*Email: ilfir.ramazanov@gmail.com

Chlorine derivatives of aromatic compounds are widely used in organic chemistry. There is a significant need to develop efficient processes for the chlorination of aromatic compounds. It has been established that iron(II) bromide is an effective catalyst for the chlorination of aromatic compounds (alkylarenes, phenols and their derivatives) using *tert*-butyl hypochlorite. The promise of the new methodology we developed for the chlorination of aromatic compounds was demonstrated by the example of the synthesis of the active substance of the antifungal drugs “Nitrofungin” and “Nichlorgin”.

Keywords: aromatic compounds, *tert*-butyl hypochlorite, iron-containing catalysts, nitrofungin, chlorination.