

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ МОНОФТОРИРОВАНИЕ 1,4-ДИИОД- (ИЛИ ДИБРОМ)-2,3,5,6-ТЕТРАМЕТИЛБЕНЗОЛОВ В СИСТЕМЕ $\text{PbO}_2\text{--HF--Py--CH}_2\text{Cl}_2$

© 2024 г. М. В. Каляев^{a, b}, Д. С. Рябухин^{a, c}, А. В. Васильев^{a, b, *}

^a Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет,
Россия, 194021 Санкт-Петербург, Институтский пер., 5

^b Санкт-Петербургский государственный университет,
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

^c Всероссийский институт пищевых добавок –
отделение Федерального научного центра пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН,
Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный просп., 55

*e-mail: aleksvasil@mail.ru

Поступила в редакцию 01.11.2022 г.

После доработки 11.11.2022 г.

Принята к публикации 12.11.2022 г.

Окисление 1,4-дииод-2,3,5,6-тетраметилбензола (дииоддуrolа) и 1,4-дибром-2,3,5,6-тетраметилбензола (дибромдуrolа) диоксидом свинца PbO_2 в “реагенте Ола”, смеси фтористого водорода и пиридина, и CH_2Cl_2 в качестве соразтворителя при комнатной температуре в течение 96 ч приводит к образованию соответствующих продуктов монофторирования метильной группы. Это первый пример использования окислительной системы $\text{PbO}_2\text{--HF--Py--CH}_2\text{Cl}_2$ для монофторирования боковой цепи метилзамещенных бензолов.

Ключевые слова: окисление, диоксид свинца, фтористый водород-пиридин, монофторирование, катион-радикалы

DOI: 10.31857/S0514749224020011, EDN: EKKJSS

ВВЕДЕНИЕ

Фторорганические соединения имеют большое значение для химии, биологии, медицины, сельского хозяйства и материаловедения [1–13]. Разработка новых методов синтеза фторированных соединений является актуальной задачей органической химии. Одно из важных направлений в этой области — монофторирование, т.е. селективное введение только одного атома фтора в определенное положение органической молекулы [14]. Электрохимическое окисление в безводном фтористом водороде HF позволяет получать фторированные органические [15–17] и неорганические соединения [18, 19]. В конце 1970-х гг. исследовано окислительное фторирование аренов, содержа-

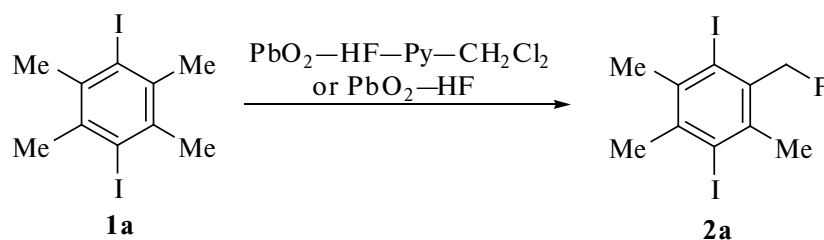
щих сильные электроноакцепторные заместители (NO_2 , CN, COMe и др.), диоксидом свинца PbO_2 (и другими оксидами и солями различных металлов) в жидком HF [20, 21]. Было обнаружено, что фторирование происходит по метильным группам боковой цепи и/или по ароматическому кольцу. Ранее мы также использовали систему $\text{PbO}_2\text{--HF}$ для окисления электронодефицитных диарилацетиленов, что приводило к получению димерных фторированных продуктов окисления [22]. Однако фтористый водород — опасное вещество! Он имеет низкую температуру кипения 19.5°C, очень летуч. Работа с жидким HF требует специальных мер предосторожности. Более безопасная фторирующая система, представляющая собой смесь фтори-

стого водорода (70%) и пиридина Py (30%), называется “реагентом Ола” и является коммерчески доступной. Мягкие фторирующие свойства этой системы были открыты лауреатом Нобелевской премии 1994 г. Дж. Ола [23]. В настоящее время система HF–Py широко используется в органическом синтезе [24–28]. Основываясь на наших исследованиях по окислению алкинов с помощью PbO₂ в кислотах Бренстеда [29], а также по функционализации боковой цепи иод- и бромзамещенных полиметилзамещенных аренов в системе PbO₂–CF₃CO₂H–CH₂Cl₂ [30], мы изучили монофторирование боковой цепи таких галогенаренов, которые являются важными субстратами для реакций кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами [31–33]. Основной целью данной работы являлось исследование окислительного монофторирования иод- и бромзамещенных полиметиларенов в системе PbO₂–HF–Py–CH₂Cl₂.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сначала было осуществлено окисление 1,4-ди-иод-2,3,5,6-тетраметилбензола (дииоддуrola) **1a** в системе PbO₂–HF при 0°C. Однако в этих условиях электронодонорный арен **1a** очень легко окисляется с образованием олигомерных веществ (таблица, опыт 1). Использование системы PbO₂–HF–Py и CH₂Cl₂ в качестве сорастворителя дало продукт монофторирования метильной группы боковой цепи **2a**. Проведение реакции при низкой температуре 0°C в течение 3 ч (таблица, опыт 2) или при комнатной температуре в течение 14 ч (таблица, опыт 3) позволило получить небольшое количество целевого соединения **2a** при неполной конверсии исходного арена. Пролонгирование реакции до 96 ч при комнатной температуре привело к увеличению выхода продукта монофторирования **2a** до 24% (таблица, опыты 4, 5), сопровождающегося образованием олигомерных веществ.

Таблица. Окисление дииоддуrola **1a** в системах PbO₂–HF или PbO₂–HF–Py–CH₂Cl₂, приводящее к образованию монофторированного соединения **2a**

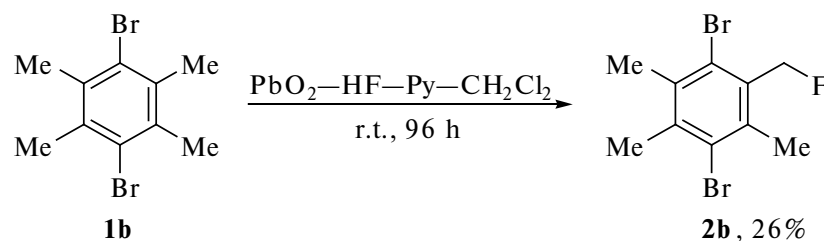


Опыт	Условия реакции			Выход соединения 2a , %
	окислительная система	температура, °C	время, ч	
1	PbO ₂ –HF	0	2	— ^a
2	PbO ₂ –HF–Py–CH ₂ Cl ₂	0	3	< 5 ^b
3	PbO ₂ –HF–Py–CH ₂ Cl ₂	20	14	< 5 ^b
4	PbO ₂ –HF–Py–CH ₂ Cl ₂	20	48	17 ^a
5	PbO ₂ –HF–Py–CH ₂ Cl ₂	20	96	24 ^a

^a Образование олигомерных веществ

^b Неполная конверсия исходного вещества **1a**

Схема 1



Окисление дибромдурола **1b** в этих же условиях дало соединение **2b** с выходом 26%, наряду с олигомерными веществами (схема 1).

Также было проведено окисление 1-иод-2,4,6-триметилбензола (иодмезитилена) и 1-бром-2,4,6-триметилбензола (броммезитилена), но в результате получены только сложные смеси олигомерных продуктов реакций.

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 2. Диоксид свинца в кислых средах действует как одноэлектронный окислитель [29, 34]. Таким образом, первым этапом в этом превращении является образование катион-радикалов **Aa,b** из исходных соединений **1a,b**. Депротонирование частиц **Aa,b** приводит к образованию радикалов **Ba,b**, последующее одноэлектронное окисление которых дает катионы бензильного типа **Ca,b**. Взаимодействие этих катионов с фторид-ионом приводит к монофторированным веществам **2a,b**. Интермедиаты **Ca,b** могут принимать участие в других катионных превращениях, таких как реакция Фриделя–Крафтса, взаимодействие с нуклеофилами и т.д., что приводит к образованию олигомерных веществ.

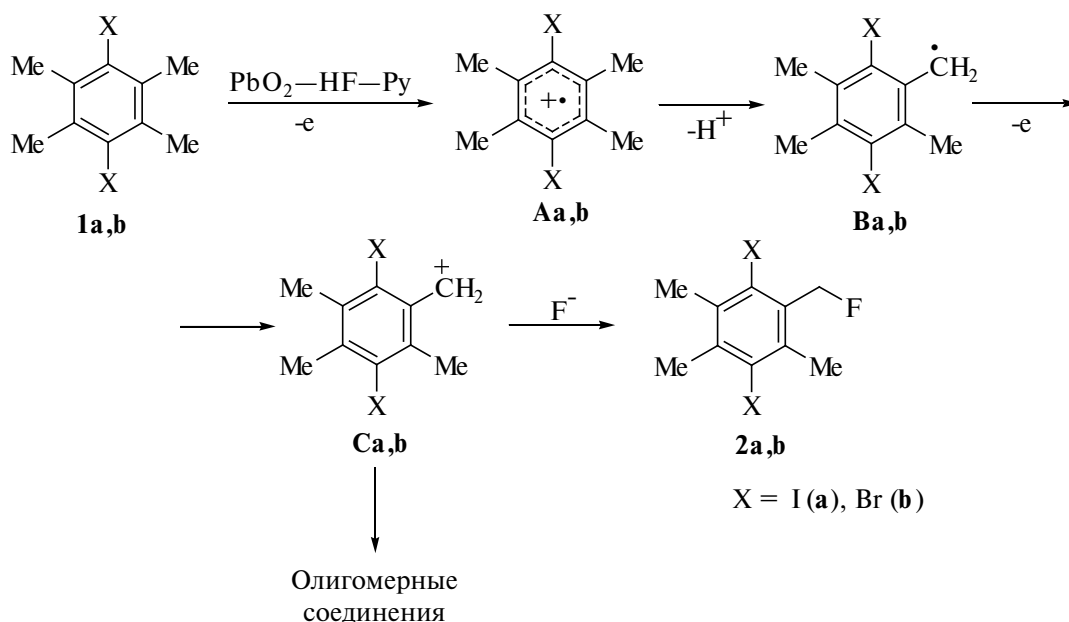
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F регистрировали на спектрометре Bruker AM-400 (рабочие частоты

400, 100 и 375 МГц соответственно) в CDCl_3 . В качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы CHCl_3 (δ_{H} 7.26 м.д.) в спектрах ЯМР ^1H , сигнал растворителя CDCl_3 (δ_{C} 77.0 м.д.) — в спектрах ЯМР ^{13}C . Спектры ЯМР ^{19}F отнесены к сигналу CFCl_3 (δ_{F} 0.0 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборах Bruker maXis HRMS-ESI-QTOF с ионизацией электроспреем. Хромато-масс-спектральный анализ смесей соединений выполняли на приборе Shimadzu GCMS QP-2010 SE. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах ALUGRAM SIL G/UV254. Для разделения реакционных смесей использовали силикагель Merck 60 и гексан в качестве элюента.

Соединения 2a,b. Общая методика. Окисление соединений 1a,b в системе $\text{PbO}_2\text{—HF—Py—CH}_2\text{Cl}_2$. К раствору арена **1a,b** (0.13 ммоль; **1a** — 50 мг, **1b** — 38 мг) в HF—Py (Sigma-Aldrich) (1.5 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл) при интенсивном перемешивании прибавляли PbO_2 (62 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч и вливали в воду (50 мл). Затем к водной смеси добавляли твердый NaHCO_3 до достижения pH 7.0–8.0. Продукты реакции экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Объединенные экстракты промывали водой (50 мл), сушили Na_2SO_4 .

Схема 2



Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана в качестве элюента.

Аналогично проводили **окисление соединений 1a,b в системе $\text{PbO}_2\text{—HF}$** (5 мл) при 0°C в течение 3 ч (таблица, опыт 1).

1,4-Диод-2,3,5-триметил-6-(фторметил)бензол (2a). Выход 13 мг (24%). Бесцветное твердое вещество, т.пл. $92\text{—}94^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.65 с (3H, Me), 2.67 д (3H, Me, J 3.0 Гц), 2.72 д (3H, Me, J 2.1 Гц), 5.82 д (2H, CH_2 , J 47.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 28.6, 29.7, 30.2 д ($J_{\text{C-F}}$ 1.4 Гц), 90.0 д ($J_{\text{C-F}}$ 166.2 Гц), 112.1 д ($J_{\text{C-F}}$ 4.7 Гц), 112.9 д ($J_{\text{C-F}}$ 4.2 Гц), 134.9 д ($J_{\text{C-F}}$ 14.8 Гц), 138.8 д ($J_{\text{C-F}}$ 3.0 Гц), 141.1 д ($J_{\text{C-F}}$ 3.0 Гц), 142.5 д ($J_{\text{C-F}}$ 4.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: -205.73 . Масс-спектр (ГХ-МС), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 404 (100) $[\text{M}]^+$, 384 (5), 277 (36), 249 (4), 202 (4), 192 (4). HRMS, m/z : найдено $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FI}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]: 404.9007; вычислено 404.9010.

1,4-Дибром-2,3,5-триметил-6-(фторметил)бензол (2b). Выход 10 мг (26%). Бесцветное твердое вещество, т.пл. $82\text{—}84^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.51 с (3H, Me), 2.53 д (3H, Me, J 3.0 Гц), 2.59 д (3H, Me, J 2.0 Гц), 5.74 д (2H, CH_2 , J 47.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.5, 22.3, 22.7 д ($J_{\text{C-F}}$ 1.3 Гц), 83.5 д ($J_{\text{C-F}}$ 164.9 Гц), 128.7 д ($J_{\text{C-F}}$ 4.5 Гц), 129.02 д ($J_{\text{C-F}}$ 3.8 Гц), 132.3 д ($J_{\text{C-F}}$ 14.9 Гц), 136.0 д ($J_{\text{C-F}}$ 3.0 Гц), 138.1 д ($J_{\text{C-F}}$ 3.1 Гц), 139.8 д ($J_{\text{C-F}}$ 4.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (375 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: -207.58 . Масс-спектр (ГХ-МС), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 308 (40) $[\text{M}]^+$, 306 (35), 290 (100), 275 (4), 227 (4), 209 (38). HRMS, m/z : найдено $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FBr}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]: 308.9284; вычислено 308.9288.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые окислительная система $\text{PbO}_2\text{—HF—Ru}$ с соразтворителем CH_2Cl_2 использована для монофторирования метильной группы в боковой цепи диод- и дибромдурилов. Полученные фторметилзамещенные иод- и бромарены являются важными субстратами для реакций кросс-сочетания.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральные исследования были проведены в ресурсных центрах “Методы анализа состава вещества” СПбГУ, а также “Магнитно-резонансные

методы исследования” в соответствии с государственным заданием Российской Федерации № АААА-А19-119091190094.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябухин Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-0038>

Васильев Александр Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3628-1492>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hiyama T. *Organofluorine compounds. Chemistry and applications*. Berlin: Springer, **2000**.
2. Chambers R. D. *Fluorine in organic chemistry*. Oxford, **2004**.
3. Kirsch P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*. Weinheim: Wiley-VCH, **2004**.
4. Uneyama K. *Organofluorine chemistry*. Oxford: Blackwell, **2006**.
5. Theodoridis G. *Fluorine-containing agrochemicals: an overview of recent developments // Advances in Fluorine Science*. Ed. A. Tressaud. Amsterdam: Elsevier, **2006**, 2, 121–175.
6. Begue J. P., Bonnet-Delpon D. *Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine*. Hoboken: Wiley, **2008**.
7. *Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals*. Eds. A. Tressaud, G. Haufe. Amsterdam: Elsevier, **2008**.
8. *Fluorinated heterocyclic compounds: synthesis, chemistry, and applications*. Ed. V.A. Petrov, Hoboken: Wiley, **2009**.
9. *Fluorine in heterocyclic chemistry*. Ed. V.G. Nenajdenko. Berlin: Springer, **2014**.
10. Prakash R.V. *Organofluorine compounds in biology and medicine*. Amsterdam: Elsevier, **2015**.
11. *Fluorinated pharmaceuticals: advances in medicinal chemistry*. Ed. A.D. Westwell. London: Future Science Ltd, **2015**.
12. *Modern synthesis processes and reactivity of fluorinated compounds. Progress in fluorine science*. Eds. H. Groult, F.R. Leroux, A. Tressaud. Amsterdam: Elsevier, **2017**.
13. *Late-stage fluorination of bioactive molecules and biologically-relevant substrates*. Ed. A. Postigo. Amsterdam: Elsevier, **2018**.
14. Champagne P.A., Desroches J., Hamel J.-D., Vandamme M., Paquin J.-F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9073–9174. doi 10.1021/cr500706a
15. Шаинян Б.А., Данилевич Ю.С., Григорьева А.А., Чувашев Ю.А. *ЖОрХ.* **2003**, 39, 1651–1656. [Shainyan B.A., Danilevich Yu.S., Grigor'eva A.A., Chuvashev Yu.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 1581–1586.] doi 10.1023/B:RUJO.0000013131.19936.5e

16. Шаинян Б.А., Данилевич Ю.С., Григорьева А.А., Чувашев Ю.А. *ЖОрХ*. **2004**, *40*, 544–548. [Shainyan B.A., Danilevich Yu.S., Grigor'eva A.A., Chuvashev Yu.A., *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 513–517.] doi 10.1023/B:RUJO.0000036072.78258.c2
17. Шаинян Б.А., Данилевич Ю.С. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 231–235. [Shainyan B.A., Danilevich Yu.S., *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 214–219.] doi 10.1134/S1070428002120096
18. Polczynski P., Jurczakowski R., Grzelak A., Goreshnik E., Mazej Z., Grochala W. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4927–4930. doi 10.1002/chem.201806274
19. Polczynski P., Jurczakowski R., Mazej Z., Dobrzycki L., Grzelak A., Grochala W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 33 3151–3157. doi 10.1002/ejic.202000363
20. A.E. Feiring, *J. Fluor. Chem.* **1977**, *10*, 375–386. doi 10.1016/S0022-1139(00)82143-0
21. A.E. Feiring, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1252–1254. doi 10.1021/jo01322a013
22. Шукин А.О., Васильев А.В., Фукин Г.К., Руденко А.П. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 1455–1459. [Shchukin A.O., Vasilyev A.V., Fukin G.K., Rudenko A.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1446–1450.] doi 10.1134/S1070428007100065
23. G.A. Olah, J. T. Welch, Y.D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J.A. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881. doi 10.1021/jo01336a027
24. Chen C., Chien C.-T., Su C.-H., *J. Fluor. Chem.* **2002**, *115*, 75–77. doi 10.1016/S0022-1139(02)00004-0
25. Ranjith J., Rajesh N., Sridhar B., Krishna P.R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10074–10079. doi 10.1039/c6ob01752e
26. Hiraoka T., Yano S., Hara S. *Synthesis*. **2016**, *48*, 1353–1358. doi 10.1055/s-0035-1561374
27. Marzijarani N.S., Snead D.R., McMullen J.P., Leveson F., Weisel M., Varsolona R.J., Lam Y., Liu Z., Naber J.R. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1522–1528. doi 10.1021/acs.oprd.9b00178
28. Golushko A.A., Dar'in D.V., Kantin G.P., Guranova N., Vasilyev A.V., Krasavin M.Yu. *Synthesis*. **2019**, *51*, 3815–3824. doi 10.1055/s-0037-1611882
29. Vasilyev A.V. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2017**, *14*, 204–206. doi 10.2174/1570193X14666170208101802
30. Санджиева М.А., Арямова Е.С., Сухаржевский С.М., Гриненко Е.В., Васильев А.В. *ЖОрХ*. **2017**, *54*, 393–398. [Sandzhieva M.A., Aryamova E.S., Sukharzhevskii S.M., Grinenko E.V., Vasilyev A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 393–398.] doi 10.1134/S1070428018030053
31. Miyaoura N. *Cross-Coupling Reaction: A Practical Guide*. Berlin–Heidelberg: Springer, **2002**.
32. Nichihara Y. *Applied Cross-Coupling Reactions*. Berlin–Heidelberg: Springer, **2013**.
33. De Meijere A., Diederich F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH, **2004**.
34. Руденко А.П. *ЖОрХ*. **1994**, *30*, 1847–1881. [Rudenko A.P. *Russ. J. Org. Chem.* **1994**, *30*, 1802–1833.] doi 10.1134/S1070428018030053

Oxidative Monofluorination of 1,4-Diiodo(or dibromo)-2,3,5,6-tetramethylbenzenes in the System PbO₂—HF—Py—CH₂Cl₂

M. V. Kalyaev^{a, b}, D. S. Ryabukhin^{a, c}, and A. V. Vasilyev^{a, b, *}

^a Saint Petersburg State Forest Technical University, Institutsky per., 5, Saint Petersburg, 194021 Russia

^b Saint Petersburg State University, Universitetskaya nab., 7/9, Saint Petersburg, 199034 Russia

^c All-Russia Research Institute for Food Additives, V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems of RAS, Liteyniy pr., 55, Saint Petersburg, 191014 Russia

*e-mail: aleksvasil@mail.ru

Received November 1, 2022; revised November 11, 2022; accepted November 12, 2022

The oxidation of 1,4-diiodo-2,3,5,6-tetramethylbenzene (diiododurene) and 1,4-dibromo-2,3,5,6-tetramethylbenzene (dibromodurene) by lead dioxide PbO₂ in Olah reagent, hydrogen fluoride–pyridine mixture, with CH₂Cl₂ as a co-solvent at room temperature for 96 h results in the corresponding products of monofluorination of methyl group. This is the first example of using the oxidative system PbO₂—HF—Py—CH₂Cl₂ for side-chain monofluorination of methylated benzenes.

Keywords: oxidation, lead dioxide, hydrogen fluoride–pyridine, monofluorination, radicalcations