

有机化合物的氧化溴化研究进展

居洁 高建荣 李郁锦*

(浙江工业大学化学工程与材料学院 杭州 310014)

摘要 综述了几类在氧化剂存在下的羰基 α 位、芳环、烯烃双键、烷基苯苄位及烷烃上的氧化溴化反应。氧化溴化体系主要有 $\text{Br}^-/\text{H}_2\text{O}_2$ 和 $\text{Br}^-/\text{BrO}_3^-$ 体系。总结了不同反应条件对反应收率的影响,并展望了该领域的研究前景。

关键词 氧化溴化,过氧化氢,芳烃

中图分类号:O621.3

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2010)06-0621-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2010.90424

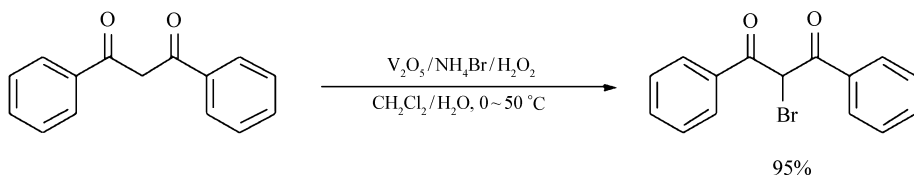
有机卤化反应是有机合成中的一类重要反应。通过卤化反应在分子中引入卤素可增强分子的极性,从而使有机分子,特别是烷烃 C—H 键得到活化^[1]。其中,因溴化的选择性较好、产物活性较高而有很重要的实际应用价值。有机溴化物是合成医药、农药、染料、阻燃剂、灭火剂等精细化学品的重要中间体或起始原料。这些化合物大多由母体烃类通过溴化试剂的取代或加成反应制得。然而,传统的溴化试剂如溴素和 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)等由于溴化反应要生成溴化氢,溴原子的利用率最多只有50%,因而不但其原子经济性且反应选择性较差,NBS等溴素衍生物的溴化试剂虽改善了反应选择性但其制备过程相对复杂且会产生废液,造成环境污染,不符合现代有机合成绿色化的发展趋势。因此,开发无毒、无害、环境友好的溴化试剂一直受到关注,其中以溴化氢和无机溴盐的溴负离子作为溴源的氧化溴化法已取得重大成功。Leulier等^[2,3]于1924年以2.3% H_2O_2 /46.7% HCl (或99% HBr)为氧化卤化体系,实现了苯胺类化合物苯环上的卤代反应,之后离子型和自由基型氧化溴化过程受到了高度关注。

Iskra等^[4]认为氧化溴化过程是溴负离子首先被氧化剂氧化生成一分子溴,分子溴再与底物反应生成溴化产物的过程。本文对芳环、苄位、羰基 α 位、烯烃及烷烃的氧化溴化反应进行了较为详细的归纳和总结,供从事这方面研究者借鉴。

1 羰基化合物 α 位的氧化溴代

羰基化合物的溴代通常是用单质溴在不同的溶剂(如四氯化碳、氯仿、乙醚或醋酸等)中进行反应合成^[5~10],由于液溴易挥发、有毒性、不易称量以及反应中存在多溴代产物等缺点,使其应用受到限制。因此,相继开发了二氧化硒(SeO_2)和三甲基溴硅烷(TMSBr)溴化剂、NBS、聚合物支撑的三溴化吡啶及六次甲苯四胺溴化物/碱 Al_2O_3 (HMTAB/Basic Al_2O_3)等固体溴化体系。然而,这类溴化剂不仅成本高、操作不便,而且反应副产物会严重污染环境。

Khan等^[11]用 V_2O_5 催化 H_2O_2 氧化 NH_4Br ,对 β 酮酯及1,3-二酮化合物的 α 位溴代(Scheme 1),收



Scheme 1 Bromination of 1,3-diketone^[11]

率达 85% ~ 95%。当 $n(\text{V}_2\text{O}_5):n(\text{NH}_4\text{Br}):n(50\% \text{H}_2\text{O}_2) = 0.5:1.5:19$ 时溴化具有最好收率和选择性, α 单溴代产物收率可达 95%。用上述体系溴化 β 酮酯, α -单溴代产物的收率大于 85%, 而且反应过程中底物的酯官能团不会被水解。当氧化溴化试剂中催化剂 V_2O_5 的用量增至 1.5 ~ 3 当量时, 1,3-二酮类化合物的二溴代物产量增加。

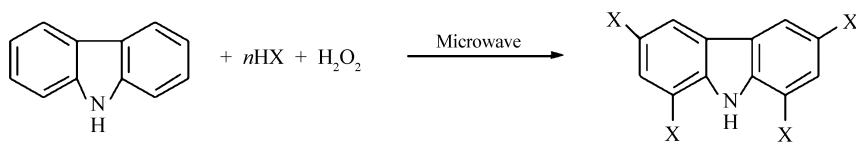
Kirihara 等^[12]用 $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ 氧化溴化体系实现了对 1,3-二羰基化合物的 α 位溴化。2007 年, Iskra 等^[4]报道了酮、1,3-二酮和 β 酮酯的 α 位氧化溴化反应, 用 $\text{HBr}-\text{H}_2\text{O}_2$ 体系, 不用其它溶剂和催化剂高收率高选择性地得到单溴代产物。苯环上供电取代基团对溴代反应会产生钝化作用, 致使反应收率降低, 反应时间延长, 且易发生环上取代。同样, 该体系可以高效实现 β 酮酯的 α 位氧化溴化反应, 比用 $\text{V}_2\text{O}_5-\text{H}_2\text{O}_2-\text{NH}_4\text{Br}$ 体系的效率要高, 但反应时间相对较长, 一般要 9 h, 而后者只需 4 h。

2 芳环的氧化溴化

芳环上的氧化溴化反应研究报道相对较多。采用氧化溴化法可克服传统方法的溴原子利用率低、区域选择性较差、三废多及对生成设备要求高等缺点。相对来说, 许多氧化溴化体系均可实现活化芳烃的高效溴化。

Warharkar 等^[13]用 70% 过氧化叔丁醇 (TBHP) (或 34% H_2O_2)- HBr 体系实现了芳环上的单溴代反应。特别是当芳环上有甲氧基等活化基团时, 反应收率可达 98%, 但当存在 Cl 等钝化基团时, 收率降低。Narender 等^[14]用 $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ 体系, 以分子筛 (HZSM-5) 催化对甲氧基苯和取代苯胺苯环的溴化, 溴化收率可达 90% 以上, 但无法对如溴苯之类钝化芳环进行氧化溴代。Bovicelli 等^[15]用 $\text{NaBr}/\text{DMD}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 体系, 对活化苯环进行溴代, 得到邻位和对位的单溴代产物总收率为 96%。在四丁基溴化铵 (TBAB) 催化下用 HBr/NaBO_3 ^[16] 也可实现对苯及活化芳环上的溴代, 收率为 70% ~ 88%, 但不适用于钝化芳环上的溴代。Chaudhuri 等^[17]用 $\text{Bu}_4\text{NBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ 试剂, 以 V_2O_5 催化, 也可实现苯酚及苯胺类的苯环上溴代, 相对活化芳烃, 钝化芳环效果要差一些。Prasad 等^[18]用 $\text{KBr}/\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 试剂, 以 $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂, 对有钝化基团 (如 COOH 、 NO_2 、 X 等) 取代的苯胺环的溴代, 收率 > 75%。Bedekar 等^[19]用 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HBr}$ 为氧化溴化试剂, 对有活化取代基团或钝化取代基团的芳胺苯环及 β -萘酚苯环进行溴化, 收率均高于 90%。但后者当异环上有钝化基团 (如 Cl) 取代时, 收率下降。关于芳环上的氧化溴化, 对溶剂的绿色化也进行了探索。2006 年, Leitner 等^[20]用 $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ 试剂, 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{scCO}_2$ 两相反应体系中, 对苯酚和芳胺衍生物的芳环进行溴化, 收率 > 98%, 但当邻位有供电基团 (如 CH_3 、 $t\text{-Bu}$) 取代时, 收率下降。Adibi 等^[21]用 $\text{BTPPMS}(\text{PhCH}_2\text{Ph}_3\text{PHSO}_5)/\text{KBr}$ 体系实现了无溶剂条件下苯酚及芳胺类化合物绿色氧化溴化过程, 收率 > 80%。

关于芳环上的多溴代反应, 2003 年, Bogdal 等^[22]以 $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ 体系通过微波照射来强化氧化溴化反应, 可得到三溴代甚至四溴代产物, 如对 9-氮杂茱类 (Scheme 2) 的微波照射氧化溴化多溴代反应。

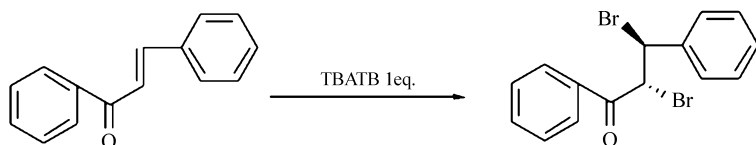


Scheme 2 Multi-bromination of arene^[22]

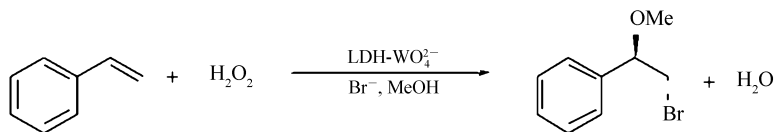
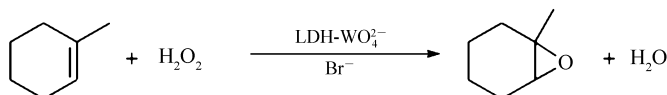
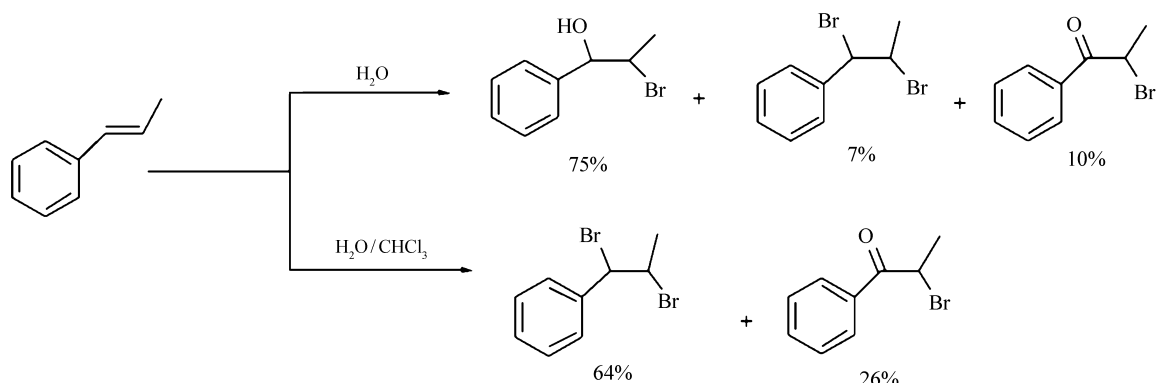
3 烯烃双键上的氧化溴化

近年来对于烯烃的氧化溴化加成反应, 也有不少报道。Chandhuri 等^[23]用有机铵三溴化物, 如 Bu_4NBr_3 (TBATB) 为溴化剂, 对烯烃双键进行了溴化加成反应 (Scheme 3)。但当分子中同时存在活化的芳环时, 会伴有芳环上的溴代反应。

Warharkar 等^[13]用 TBHP 或 H_2O_2 为氧化剂, HBr 为溴源, 研究了环烯和苯基烯烃的氧化溴化反应, 收率和选择性均达到 86% ~ 98%。Jacobs 等^[24]进一步考察了催化剂 $(\text{Ni}, \text{Al})\text{LDH}-\text{WO}_4^-$ 对该溴化反应

Scheme 3 Oxidative bromination of alkene^[23]

的作用,证明该反应具有良好的立体选择性和区域选择性,但选择性会受体系中亲核试剂的影响,如甲醇的存在反应会得到 1-溴-2-甲氧基乙基苯 (Scheme 4),且苯环上供电取代基有利反应进行。对于环烯烃 (Scheme 5) 在相同体系中的溴化则只生成环氧化物。Hirao 等^[25] 还研究了溶剂对反应的影响,发现水溶液中对 β -甲基苯乙烯的氧化溴化主要得到 α -羟基- β -溴化物,而在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ 中则主要得到 α 、 β -二溴代物,并均生成一定量的酮 (Scheme 6)。

Scheme 4 Oxidative bromination of phenylethylene^[24]Scheme 5 Reaction yield epoxide^[24]Scheme 6 Oxidative bromination of β -methyl phenylethylene^[25]

Adimurthy 等^[26] 比较了 $\text{NaBr}/\text{NaBrO}_3$ 和 $\text{HBr}-\text{H}_2\text{O}_2$ 体系对烯炔溴化反应的影响。发现前者的溴化反应速度更快。该溴化剂体系对于支链烯炔、环烯炔以及有 CO_2Et 、 OAc 、 OMe 、酮羰基、甲撑二氧基、 Cl 或 NO_2 取代的烯炔的二溴化反应也具有好的收率 (70% ~ 95%)。

$\text{ZnBr}_2/\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ^[27] 对烯炔和炔炔是一种温和的氧化溴化试剂。在 CHCl_3 中,室温反应数分钟就可得到相应的二溴代物,收率 75% 以上。

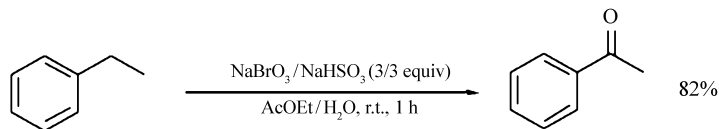
由于 H_2O_2 易分解,Iskra 等^[28] 采用 NaNO_2 催化空气氧化 HBr 法,实现了对烷基和芳基取代烯炔的溴化,得到二溴代产物的收率大于 90%,但该体系存在 NaNO_2 的环境污染问题。

4 烷基苯苄位上的溴代

α -溴代烷基苯是重要的有机合成中间体,传统方法是在加热或光照条件下用溴或 NBS 对烷基苯进行溴化反应制得。近年已报道了通过氧化还原反应制备苄溴类化合物的方法。

Ishii 等^[29] 用 $\text{NaBrO}_3/\text{NaHSO}_3$ 体系,实现了对烷基苯侧链的选择性溴化。作者考察了溶剂对反应的影响,证明在 $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ 、 $c\text{-C}_6\text{H}_{12}/\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中反应的单溴化物转化率接近 100%,但除了苄

位溴化外还存在芳环上的溴化。相对而言,烷基苯苄位在 $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ 中溴代产物选择性较好。该溴化体系对于乙苯则只能得到氧化产物苯乙酮,而得不到溴代产物(Scheme 7)。Mestres 等^[30]用 $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}^+$ (摩尔比为 2:1:2)氧化溴化体系,在可见光照射或加热回流条件下,在 CCl_4 中或不用有机溶剂实现了对甲苯的苄位溴化。Iskra 等^[31]用 $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ 体系,在 40 W 白炽灯或者 125 W 高压汞灯照射下甲苯溴化的苄溴收率大于 80%。不过上述 2 种氧化溴化体系对甲苯的溴化反应除生成苄溴外还生成少量二溴代物及苯环上的溴化产物。Adimurthy 等^[26]用 $\text{NaBr}/\text{NaBrO}_3$ 体系对有钝化基取代的甲苯只得到苄位单溴代产物,收率为 50% ~ 85%。当苯环上存在活化基如 CH_3 时,则同时生成 α, α' -二溴代物。

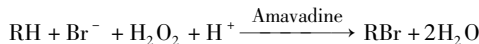


Scheme 7 Ethyl benzene reaction to acetophenone^[29]

5 烷烃的氧化溴化

几十年来,对烷烃的氧化溴化反应研究报道较少,由于烷烃的 C—H 键不活泼,一直没有较有效的氧化溴化法。通过一些高活性催化剂的开发,实现脂肪链 C—H 键的溴化,已受到广泛关注^[32,33]。

2000 年, Silva 等^[34]发现用钒盐可以活化烷烃的不活泼 C—H 键,在 $\text{Ca}[\text{V}(\text{HIDPA})_2]$ 或 $\text{Ca}[\text{V}(\text{HIDA})_2]$ 催化下,用 $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ 体系,在酸性条件下实现对环己烷的单溴代反应(Scheme 8),但收率只有约 10%。最近, Yang 等^[35]用 Rh/SiO_2 催化,在 560 °C 下 $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}$ 体系可实现对 CH_4 的溴代反应,但同时有 CO 放出。总之,烷烃的氧化溴化还需要进一步探索研究。



Scheme 8 Oxidative bromination of alkane^[34]

6 展 望

综上所述,氧化溴化法制备溴化物由于其溴原子利用率高已受到研究者越来越多的关注,到目前为止,已经对除了烷烃以外的绝大部分底物的溴化取得了良好的结果。氧化溴化在扩大溴化试剂、溴化选择性、溴原子利用率、溴化效率、后处理及废弃物等方面均比传统的液溴或 NBS 溴化表现出更优良结果。特别是对于芳烃、苄位、烯烃及羰基等化合物而言,氧化溴化法是一种廉价、环境友好、经济、溴原子利用率高、操作简便的溴化方法。从目前研究看,氧化溴化体系主要是 $\text{Br}^-/\text{H}_2\text{O}_2$ 和 $\text{Br}^-/\text{BrO}_3^-$, 这 2 个体系均可较好的实现对芳环、苄位、羰基 α 位及烯烃的氧化溴化反应。对于氧化溴化反应,研究的重点主要是以下两方面:(1)氧化溴化体系的开发,特别氧化剂的选择,开发出更多高效、高选择性、绿色的氧化溴化体系是今后研究工作的重中之重;(2)氧化溴化运用到更多有机化合物的溴化反应中,特别是对于烷烃的氧化溴化反应的研究将是今后研究的重点。总之,氧化溴化是溴化反应的一大进步,为溴化反应提高溴原子利用率、减少污染物、提高溴化选择性提供了一条有效的途径,也为溴化反应提供了一条高效、绿色的工艺。

参 考 文 献

- 1 Shilov A E, Shul'pin G B. *Chem Rev*[J], 1997, **97**(8):2879
- 2 Leulier A. *Bull Soc Chim Fr*[J], 1924, **35**:1325
- 3 Speyer E, Rosenfeld H. *Ber Dtsch Chem Ges*[J], 1925, **58B**:1110
- 4 Podgoršek A, Stavber S, Zupanab M, Iskra J. *Green Chem*[J], 2007, **9**(11):1212
- 5 Levene P A. *Org Synth Coll II*[J], 1943, **2**:88
- 6 Rappe C. *Org Synth*[J], 1973, **53**:123

- 7 Langley W D. *Org Synth Coll I* [J], 1941, **1**:127
- 8 Klingenberg J J. *Org Synth Coll IV* [J], 1963, **4**:110
- 9 Cowper R M, Davidson L H. *Org Synth Coll II* [J], 1943, **2**:480
- 10 Pearson D I, Poper H W, Hargrove W E. *Org Synth Coll V* [J], 1973, **5**:117
- 11 Khan A T, Goswami P, Choudhury L H. *Tetrahedron Lett* [J], 2006, **47**(16):2751
- 12 Kirihara M, Ogawa S, Noguchi T, Okubo K, Monma Y, Shimizu I, Shimosaki R, Hatano A, Hirai Y. *Synth Lett* [J], 2006, (14):2287
- 13 Barhate N B, Gajare A S, Wakharkar R D, Bedekar A V. *Tetrahedron* [J], 1999, **55**(36):11127
- 14 Narender N, Srinivasu P, Kulkarni S J, Raghavan K V. *Synth Commun* [J], 2000, **30**(20):3669
- 15 Bovicelli P, Mincione E, Antonioletti R, Bernini R, Colombari M. *Synth Commun* [J], 2001, **31**(19):2955
- 16 Deshmukh A P, Padiya K J, Jadhav V K, Salunkhe M M. *J Chem Res(S)* [J], 1998, (12):828
- 17 Bora U, Bose G, Chaudhuri M K, Dhar S S, Gopinath R, Khan A T, Patel B K. *Org Lett* [J], 2000, **2**(3):247
- 18 Roche D, Prasad K, Repic O, Blacklock T J. *Tetrahedron Lett* [J], 2000, **41**(13):2083
- 19 Vyas P V, Bhatt A K, Ramachandriaiah G, Bedekar A V. *Tetrahedron Lett* [J], 2003, **44**(21):4085
- 20 Ganchegui B, Leitner W. *Green Chem* [J], 2007, **9**(1):26
- 21 Adibi H, Hajipour A R, Hashemi M. *Tetrahedron Lett* [J], 2007, **48**(7):1255
- 22 Bogdal D, Lukasiewicz M, Pielichowski J. *Green Chem* [J], 2004, **6**(2):110
- 23 Chaudhuri M K, Khan A T, Patel B K, Dey D, Kharmawopflang W, Lakshmi Prabha T R, Mandal G C. *Tetrahedron Lett* [J], 1998, **39**(44):8163
- 24 Sels B F, de Vos D E, Jacobs P A. *J Am Chem Soc* [J], 2001, **123**(34):8350
- 25 Moriuchi T, Yamaguchi M, Kikushima K, Hirao T. *Tetrahedron Lett* [J], 2007, **48**(15):2667
- 26 Adimurthy S, Ghosh S, Patoliya P U, Ramachandriaiah G, Agrawal M, Gandhi M R, Upadhyay S C, Ghosh P K, Ranu B C. *Green Chem* [J], 2008, **10**(2):232
- 27 Muathen H A. *Synth Commun* [J], 2004, **34**(19):3545
- 28 Podgorsek A, Eissen M, Fleckenstein J, Stavber S, Zupan M, Iskra J. *Green Chem* [J], 2009, **11**(1):120
- 29 Kikuchi D, Sakaguchi S, Ishii Y. *J Org Chem* [J], 1998, **63**(17):6023
- 30 Mestres R, Palenzuela J. *Green Chem* [J], 2002, **4**(4):314
- 31 Podgorsek A, Stavber S, Zupan M, Iskra J. *Tetrahedron Lett* [J], 2006, **47**(40):7245
- 32 Sheldon R A, Kochi J K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds* [M]. New York: Academic Press, 1981:424
- 33 Shilov A E, Shul'pin G B. *Chem Rev* [J], 1997, **97**(8):2879
- 34 Reis P M, Armando J, Silva L, Frausto da Silva J J R, Pombeiro A J L. *Chem Commun* [J], 2000, (19):1845
- 35 Yang F, Liu Z, Li W S, Wu T H, Zhou X P. *Catal Lett* [J], 2008, **124**(3-4):226

Recent Progress in Oxidative Bromination of Organic Compounds

JU Jie, GAO Jian-Rong, LI Yu-Jin*

(College of Chemical Engineering and Material Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract The research progress on oxidative bromination reactions of compounds with functional groups including α -carbonyl hydrogen, the ring of arene, alkene double bond, the side chain of arene and alkanes is reviewed. The main oxidation of bromide system is $\text{Br}^-/\text{H}_2\text{O}_2$ and $\text{Br}^-/\text{BrO}_3^-$. The different conditions of reaction are discussed in detail. The perspective on this research field is also suggested.

Keywords oxidative bromination, hydrogen peroxide, arene