

自组装协同催化高选择性合成卤代芳烃

史时辉*, 李皓瑜, 韩少杰, 姚一凡, 刘思齐

延安大学化学与化工学院, 陕西 延安 716000

摘要: 卤代芳烃是非常重要的合成砌块, 广泛应用于农用化学品、材料和药物等的合成。芳烃的亲电取代卤化反应是制备芳基卤化物最简单的方法, 但是富电子芳烃的卤化反应存在区域选择性差的挑战。本实验采用自组装协同催化策略, 以环己基苯溴化反应为模型反应, 高选择性合成溴代芳烃, 进而应用于卤代芳烃的高选择性合成。在加深学生芳烃亲电取代卤化反应的同时, 也向学生传授自组装、协同催化和路易斯酸碱催化等重要知识, 加深学生对亲电取代反应机理和离子型中间体的了解。实验主要由卤代芳烃的合成、机理探究及实验普适性三部分组成, 包含多种有机实验基本操作, 涉及反应监测、分离纯化、产物表征等多个重要环节, 实验整体时长7小时, 安全性高, 可操作性强, 适合本科实验教学开设。本实验秉持科研反哺教学的理念, 将新的科研成果转化为人才培养内容, 有助于提高学生的科研创新与实践能力。

关键词: 卤代芳烃; 区域选择性; 亲电取代卤化反应; 协同催化

中图分类号: G64; O6

Regioselectively Synthesis of Halogenated Arenes via Self-Assembly and Synergistic Catalysis Strategy

Shihui Shi*, Haoyu Li, Shaojie Han, Yifan Yao, Siqi Liu

College of Chemistry and Chemical Engineering, Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China.

Abstract: Electrophilic halogenation of arenes represents a fundamental method for synthesizing aryl halides, crucial in the construction of various agrochemicals, materials, and pharmaceuticals. However, achieving regioselectivity in the halogenation of electron-rich arenes has posed a persistent challenge. This experiment demonstrates a synergistic catalytic approach for halogenating arenes bearing electron-donating substituents under mild conditions, offering a highly selective pathway to aryl halides. The utilization of hydrogen bonding between a Brønsted acid and the protic solvent nitromethane facilitates this transformation, effectively addressing the aforementioned challenge. The experiment not only enhances students' understanding of electrophilic halogenation reactions of arenes but also imparts knowledge on self-assembly, synergistic catalysis, and Lewis acid-base catalysis. Furthermore, it deepens students' comprehension of reaction mechanisms and ionic intermediates. The experiment comprises three main components: synthesis of brominated aromatics, mechanism exploration, and applicability assessment. It encompasses various organic laboratory techniques, including reaction monitoring, purification, and product characterization. With a duration of 7 hours and ensuring high safety, this experiment is suitable for undergraduate teaching. Moreover, it serves to strengthen students' fundamental experimental skills while fostering their capacity for scientific research innovation and practice, preparing them for future scientific endeavors.

Key Words: Aryl halide; Regioselectivity; Electrophilic halogenation; Synergistic catalysis

收稿: 2023-12-04; 录用: 2024-01-05; 网络发表: 2024-04-22

*通讯作者, Email: shihui.shi@yau.edu.cn

基金资助: 延安大学教改项目(YDJG17-11)

芳烃与人类日常生活和社会发展息息相关,在合成化学和化学工业中占据着非常重要的地位,芳烃官能团化赋予芳烃各种各样的结构和化学性质,其中卤代芳烃是一类独具代表性且相当重要的官能团化芳烃,不仅通过交叉偶联反应可以高效地转化为其他类型官能团的芳烃,而且广泛应用于天然产物、药物分子、农用化学品、精细化学品、染料和材料等领域(图1)^[1-3]。因此,如何绿色、高效和高选择性地合成卤代芳烃是当今合成化学领域的前沿问题之一^[4,5]。然而,经典的芳烃亲电取代卤化反应以卤素单质作为卤化剂,在路易斯酸催化下,通常得到邻对位取代的混合物且伴随多卤代副产物,以及卤素单质对环境的破坏性,极大制约该方法的使用^[6]。现行教学中的亲电取代溴化反应,以芳烃为反应底物,Br₂为溴化试剂,在FeBr₃催化作用下,发生傅-克类型溴化反应得到邻、对位混合物及双溴代副产物(图2)。虽然该方法很经典,然而溴单质Br₂对环境的破坏力及其生物毒性,于2018年单质溴被列为易制毒化学品,购买使用管理严格。

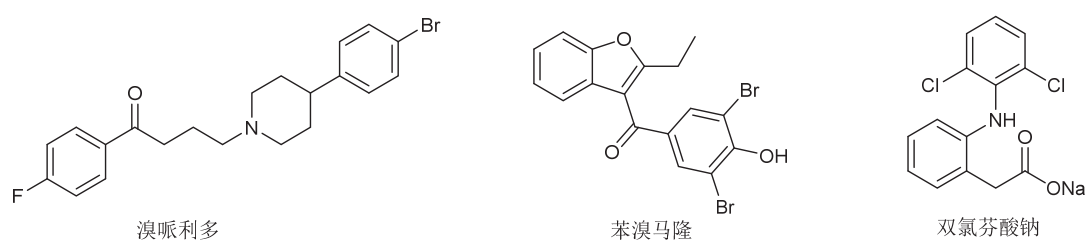


图1 含卤代芳烃的药物分子

亲电溴化反应---本科基础有机实验

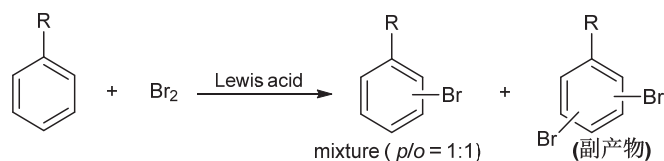


图2 芳烃的亲电取代溴化反应

基于上述原因,以及富电子芳烃亲电取代卤化反应区域选择性低的科学问题,尤其烷基芳烃的高选择性卤化反应更具挑战性,本文提出自组装协同催化策略(图3a),高选择性合成卤代芳烃。因此,重点解决烷基芳烃卤化反应选择性低的问题,以烷基芳烃的亲电取代溴化反应为研究对象(图3b),将新的催化策略引入本科有机实验教学。

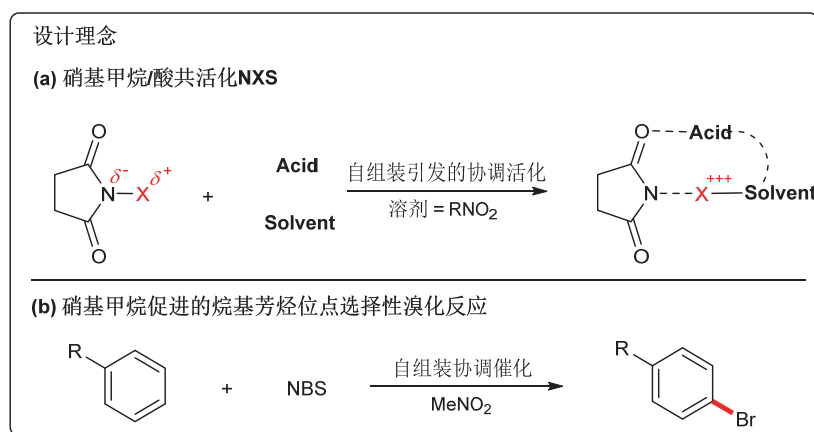


图3 自组装协同催化卤化反应(溴化为模型反应)设计理念

为拓宽学生视野、丰富实验内容,本文不仅引入薄层色谱及核磁共振氢谱监控反应,而且还利用核磁共振研究反应机理,涉及薄层色谱、柱层析、减压蒸馏、谱图分析、数据处理和分析等内容,能够有效提升学生的综合实验能力,培养研究素养。

1 实验部分

1.1 实验原理

由于环己基苯具有多个反应,本实验采用环己基苯作为底物, *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)作溴源,以环己基苯的亲电取代溴化建立模型反应(图4)。催化剂HCl和溶剂MeNO₂协同活化NBS,产生溴正物种(Br⁺),并调控Br⁺的产生及其反应选择性,使Br⁺优先进攻富电子芳烃对位,发生亲电取代反应,高选择性得到目标产物对溴代环己基苯。

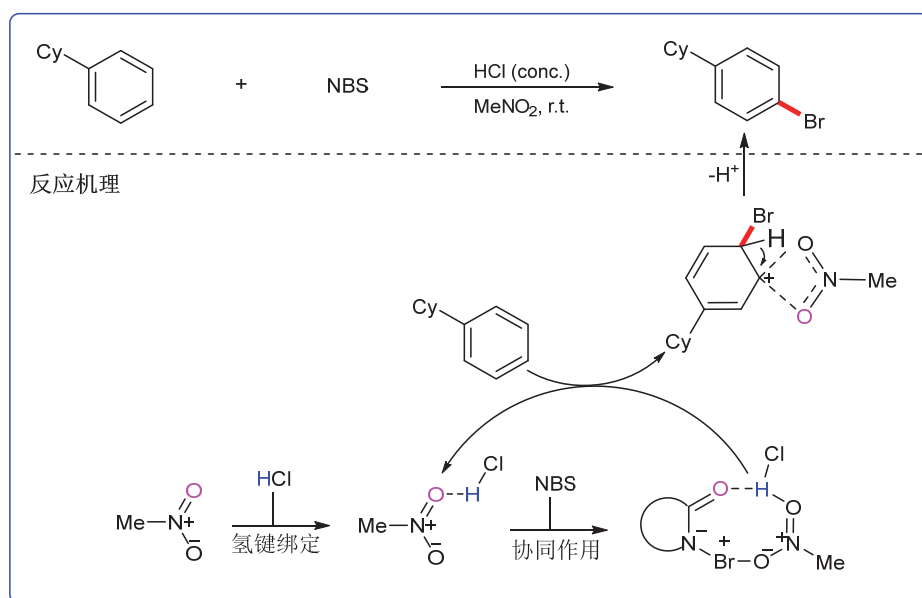


图4 自组装协同催化合成溴代环己基苯反应机理

1.2 试剂

本实验所用主要化学试剂见表1。

表1 试剂

试剂名称	纯度	生产厂家
环己基苯	AR	上海泰坦科技股份有限公司
硝基甲烷	AR	上海阿拉丁生化科技股份有限公司
盐酸	AR	中国医药集团有限公司
氢溴酸	AR	中国医药集团有限公司
磷酸	AR	中国医药集团有限公司
三氟乙酸	AR	上海泰坦科技股份有限公司
甲基磺酸	AR	上海泰坦科技股份有限公司
三氯化铝	AR	上海泰坦科技股份有限公司
三溴化铁	AR	上海泰坦科技股份有限公司

(待续)

(续表1)

试剂名称	纯度	生产厂家
三溴化硼	48%乙醚溶液	上海泰坦科技股份有限公司
三甲基氯硅烷	AR	上海泰坦科技股份有限公司
Amberlyst 15(干)	AR	上海泰坦科技股份有限公司
<i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺(NBS)	AR	上海泰坦科技股份有限公司
二溴海因(DBDMH)	AR	上海泰坦科技股份有限公司
<i>N</i> -溴邻苯二甲酰亚胺(NBP)	AR	上海泰坦科技股份有限公司
二溴异氰尿酸(DBCA)	AR	上海泰坦科技股份有限公司
四溴环己二烯-1-酮(TBCO)	AR	上海泰坦科技股份有限公司
柱层析硅胶(300-400目)	精制型	青岛海洋化工有限公司
柱层析硅胶(100-200目)	精制型	青岛海洋化工有限公司
乙酸乙酯	AR	上海泰坦科技股份有限公司
石油醚(60-90 °C)	AR	上海泰坦科技股份有限公司
乙腈	AR	上海泰坦科技股份有限公司
硝基丙烷	AR	上海泰坦科技股份有限公司
硝基异丙烷	AR	上海泰坦科技股份有限公司
甲醇	AR	上海泰坦科技股份有限公司
氯仿	AR	上海泰坦科技股份有限公司
二甲基亚砷	AR	上海泰坦科技股份有限公司
<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	AR	上海泰坦科技股份有限公司
吡啶	AR	上海泰坦科技股份有限公司

1.3 仪器和表征方法

1.3.1 仪器

本实验所用主要仪器见表2。

表2 仪器

仪器名称	型号	生产厂家
磁力搅拌器	RCT basic	德国艾卡
紫外分析仪	ZF-7	上海嘉鹏科技有限公司
分析天平	PTX-FA210S	华志(福建)电子科技有限公司
旋转蒸发器	RV8	德国艾卡
旋转蒸发器	Hei-Vap Core HLG3	德国海道尔夫
核磁共振波谱仪	JNM-ECZ400S	日本电子
层析柱	C184263	重庆欣维尔
反应管	口径1.5 cm, 长度15 cm	北京泓宇德发玻璃仪器

1.3.2 表征方法

核磁共振氢谱和碳谱：称取纯化产物10.0 mg溶于0.5 mL CDCl₃，氢谱和碳谱分别扫描：4次和256次。

1.4 实验步骤

1.4.1 溴代环己基苯的制备

反应方程式见图5。

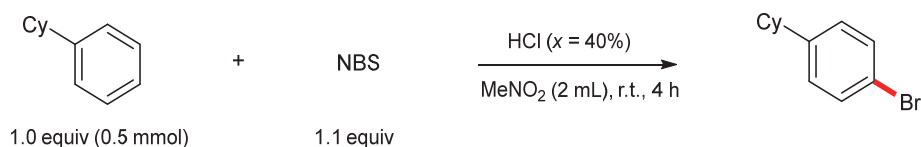


图5 溴代环己基苯的制备

称取环己基苯(0.5 mmol, 1.0 equiv, 0.0801 g)和NBS (0.55 mmol, 1.1 equiv, 0.0979 g), 加入到含有磁子的干净的10 mL反应管中, 将催化剂浓盐酸(0.2 mmol, $x = 40\%$)与溶剂MeNO₂ (2 mL)混合一并加入后, 塞上塞子。在室温下搅拌4 h后结束反应。脱溶、柱层析(石油醚为洗脱剂)后, 浓缩得到无色油状液体(0.1112 g), 结构表征、计算产率。用薄层色谱(TLC)检测反应结果(展开剂为石油醚, 产物 R_f 值为0.7)。将反应液用滴管转移至25 mL茄型烧瓶中, 并用石油醚洗涤反应管内壁2–3次, 合并洗涤液。加入0.8 g 100–200目柱硅胶, 旋转蒸发浓缩, 得到含有产物的干硅胶, 经快速柱层析色谱法(填料为300–400目硅胶, 干法装柱, 干法上样, 洗脱液为石油醚, 约300 mL)后, 浓缩得到无色油状液体(0.1112 g), 核磁共振表征结构(溶剂氘代氯仿)、计算产率。

1.4.2 核磁共振研究反应机理

通过核磁共振碳谱探索反应机理: (a) NBS (0.5 mmol)溶于0.8 mL CDCl₃, 室温搅拌2 h后, 做核磁共振碳谱, 扫描: 256次; (b) NBS (0.5 mmol)和MeNO₂ (0.5 mmol)溶于0.8 mL CDCl₃, 室温搅拌2 h后, 做核磁共振碳谱, 扫描: 256次; (c) NBS (0.5 mmol)和浓盐酸($x = 40\%$, 0.2 mmol)溶于0.8 mL CDCl₃, 室温搅拌2 h后, 做核磁共振碳谱, 扫描: 256次; (d) NBS (0.5 mmol), MeNO₂ (0.5 mmol)和浓盐酸($x = 40\%$, 0.2 mmol)溶于0.8 mL CDCl₃, 室温搅拌2 h后, 做核磁共振碳谱, 扫描: 256次。

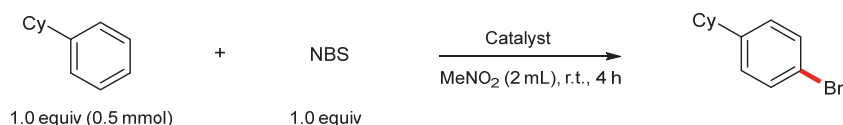
2 结果与讨论

2.1 实验条件优化

2.1.1 催化剂对反应的影响

催化剂是影响反应效率的最关键因素。因此, 首先对催化剂进行考察。如表3所示, 对一系列路易斯酸、杂多酸、酸性树脂和布朗斯特酸等进行筛选, 发现浓盐酸是最优催化剂(表3, 序号1–11), 并对催化剂用量进行考察, 结果显示40%为催化剂最佳用量(表3, 序号11–13)。此外, 控制实验结果显示盐酸作为催化剂对反应至关重要(表3, 序号14)。

表3 考察催化剂对反应的影响



序号	催化剂(40%)	对/邻比例	产率/%	序号	催化剂(40%)	对/邻比例	产率/%
1	TFA	–	N.D.	8	Amberlyst	1.8/1	8.1
2	MsOH	1/1	16.3	9	HBr (conc.)	5.4/1	61.9
3	AlCl ₃	6.7/1	80.7	10	H ₃ PO ₄ (conc.)	3/1	45
4	FeBr ₃	3.5/1	72.3	11	HCl (conc.)	12.4/1	87
5	BBr ₃ ·Et ₂ O	3.9/1	5.8	12	HCl (conc.) (50%)	12/1	92
6	TMSCl	7.9/1	79.1	13	HCl (conc.) (30%)	11.5/1	80
7	P ₂ O ₅ ·24WO ₃ ·44H ₂ O	1.2/1	81.8	14	–	–	痕量(90%回收原料)

2.1.2 不同溴化试剂对反应的影响

紧接着,对NBS、NBP、TBCO、DBCA和DBDMH五种溴化试剂进行考察(表4, 序号1-5), NBS作为溴化试剂给出好的选择性和产率。继而,对NBS的用量进行筛选(表4, 序号5-7), NBS (1.1 equiv)提供高的选择性和产率(表4, 序号6)

表4 考察溴化试剂对反应的影响

序号	“溴”源(1.0 equiv)	对/邻比例	产率/%
1	NBP	11.9/1	71
2	TBCO	10.5/1	60
3	DBCA	–	痕量
4	DBDMH	9/1	90
5	NBS	12.4/1	87
6	NBS (1.1 equiv)	12/1	93
7	NBS (1.2 equiv)	10.8/1	95

2.1.3 溶剂对反应的影响

溶剂是反应的重要媒介,如表5所示对一系列溶剂进行考察(表5, 序号1-10),发现MeNO₂效果最好,而且与三种简单的硝基烷烃相比(表5, 序号1-3),依旧是MeNO₂的效果最好。因此MeNO₂是最优溶剂。

表5 考察溶剂对反应的影响

序号	溶剂(2 mL)	对/邻比例	产率/%
1	ⁿ P _r NO ₂	5/1	51
2	ⁱ P _r NO ₂	4/1	43
3	MeNO ₂	12/1	93
4	MeOH	–	体系杂乱(76.4%回收原料)
5	DCM	–	体系杂乱(68.8%回收原料)
6	CHCl ₃	–	体系杂乱(72.6%回收原料)
7	MeCN	6/1	76.6
8	Py	–	无目标化合物(90%回收原料)
9	DMF	–	无目标化合物(92%回收原料)
10	DMSO	–	无目标化合物(91%回收原料)

2.1.4 时间对反应的影响

最后,考察反应时间对反应选择性和产率的影响(表6, 序号1-3),结果显示4 h为最佳反应时间(表6, 序号2)。

表6 反应时间的影响

Cc1ccc(cc1)
 1.0 equiv (0.5 mmol)

+

NBS
 1.1 equiv

→

Cc1ccc(cc1)Br

$\xrightarrow[\text{MeNO}_2 (2 \text{ mL, r.t.})]{\text{HCl (40 mol \%)}}$

序号	时间/h	对/邻比例	产率/%
1	3	10.6/1	81
2	4	12/1	93
3	5	10.8/1	94

2.2 核磁共振探索反应机理

通过NBS核磁共振碳谱中羰基碳的化学位移，揭示盐酸和硝基甲烷活化NBS机理，如图6所示，曲线a是NBS (0.5 mmol, 1.0 equiv)溶于CDCl₃ (0.8 mL)搅拌2 h后的NBS碳谱，其羰基的化学位移为173.29；曲线b是在CDCl₃中加入MeNO₂ (1.0 equiv)并搅拌2 h后的NBS碳谱，其羰基的化学位移为173.42，向低场移动0.13，说明MeNO₂对NBS有一定活化作用；曲线c是在CDCl₃中加入HCl (20%, 0.1 mmol)并搅拌2 h后的NBS碳谱，其羰基的化学位移为178.38，向低场移动5.09，说明HCl对NBS活化作用非常明显；曲线d是在CDCl₃中加入MeNO₂ (1.0 equiv)和HCl (20%, 0.1 mmol)并搅拌2 h后的NBS碳谱，其羰基的化学位移为178.57，向低场移动5.28，充分揭示MeNO₂和HCl对NBS共活化作用。显然，NBS羰基碳的化学位移变化验证了本文提出的盐酸和硝基甲烷自组装协同活化NBS的设想。因此，核磁实验以及对照实验验证了本文提出的可能的反应机理，首先硝基甲烷与盐酸通过氢键进行自组装，随后协同活化NBS的羰基和氮-卤键产生卤正物种(X⁺)，同时调控X⁺选择性进攻富电子芳烃的对位，最后高选择性得到对位取代的卤代芳烃(图4)。

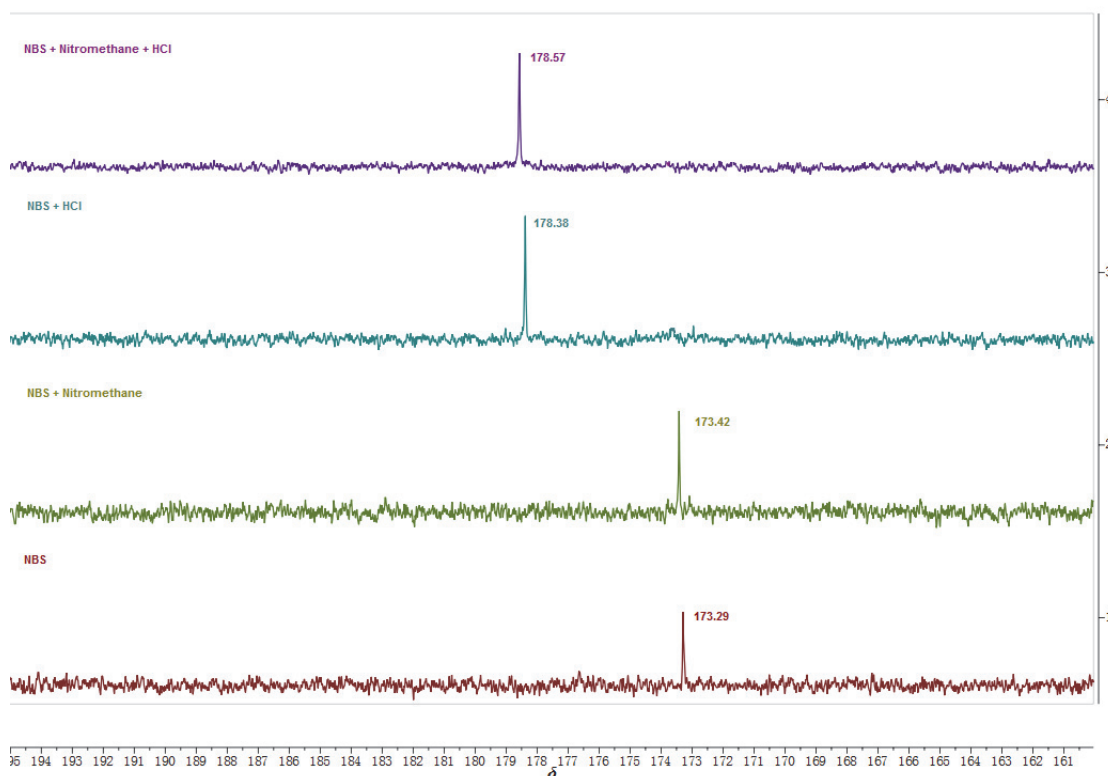


图6 NBS核磁共振碳谱

2.3 产物表征

1-溴-4-环己基苯核磁共振氢谱和碳谱见图7。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, 2H, $J = 8.4$), 7.07 (d, 2H, $J = 8.4$), 2.48–2.42 (m, 1H), 1.86–1.82 (m, 4H), 1.76–1.72 (m, 1H), 1.39–1.30 (m, 4H), 1.28–1.20 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.14, 131.42, 128.74, 119.46, 44.18, 34.49, 26.92, 26.18。

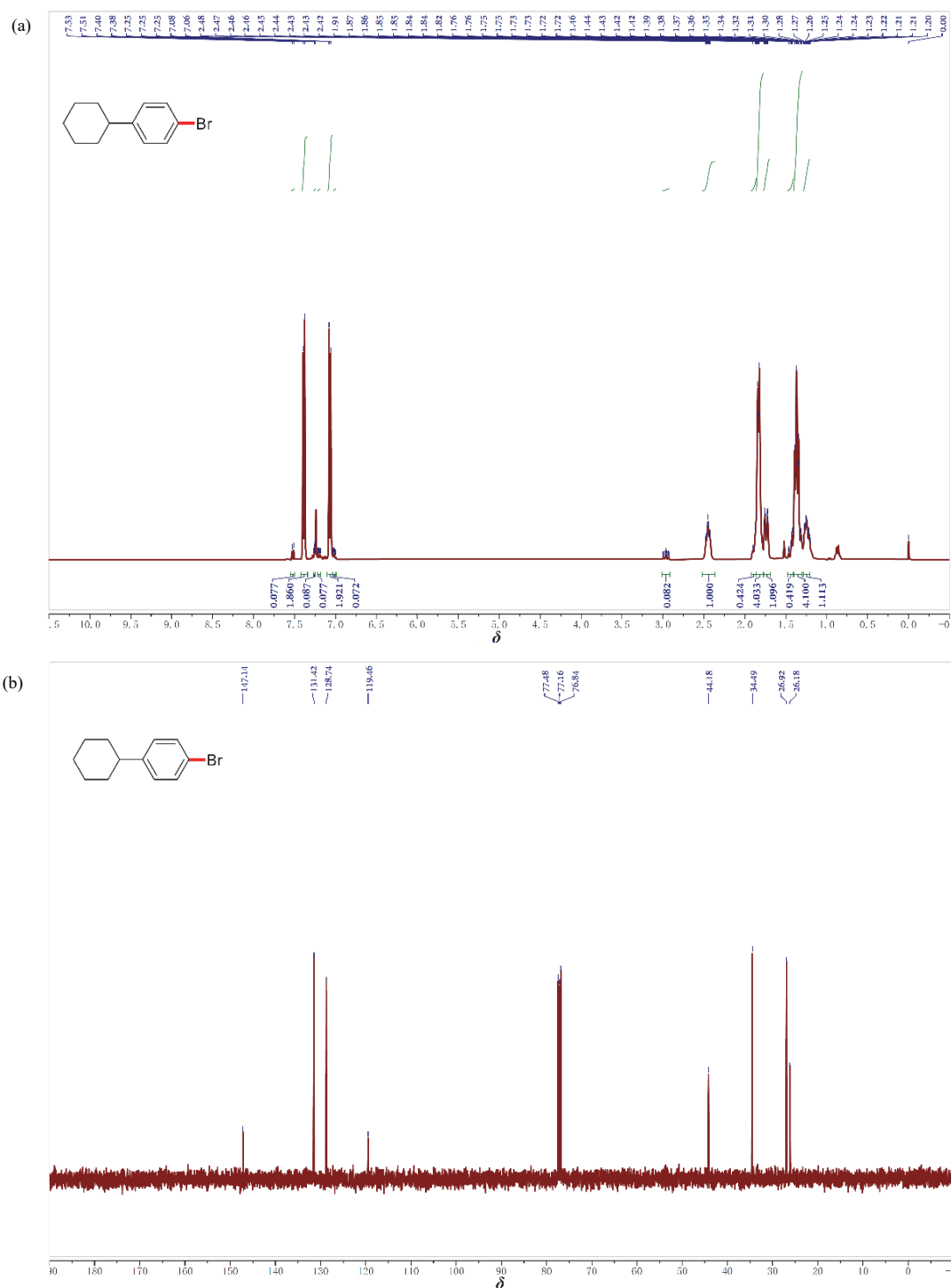


图7 1-溴-4-环己基苯核磁共振氢谱(a)和碳谱(b)

3 结语

本实验从本科有机化学实验教材中的芳烃亲电取代溴化反应切入, 将新的科研成果引入本科有机实验教学中, 并解决富电子芳烃亲电取代卤化反应选择性低的科学问题。通过实验实践与讨论分析, 学习绿色化学、催化芳烃亲电取代卤化反应、离子反应和卤化反应等知识, 加深对绿色化学理念、亲电取代反应机理和离子型中间体的了解, 熟练掌握减压蒸馏、薄层色谱、柱色谱以及核磁共振等实验技能。通过本实验, 学生们完成了科研训练的全过程, 促进了理论知识学习与有机合成实践之间的有效互动, 提高了解决问题的能力与实践创新能力。

本实验安全, 可操作性强, 操作及步骤不繁琐, 知识丰富, 可重现性好, 成本适中, 实验内容模块化, 教学可行性强, 适合在本科生综合化学实验或有机化学实验中开设。

4 实验创新性与优势

(1) 创新性: 解决卤化反应存在区域选择性低的科学问题, 以本科基础实验为媒介, 培养学生的科学研究能力和思维。

(2) 综合性: 涉及协同催化、离子反应和芳烃亲电取代卤化反应等知识及核磁共振技术探究反应机理。

(3) 教学可行性: 实验安全、可操作性强、成本适中、实验重现性好、易于推广。

参 考 文 献

- [1] Hernandez, M. Z.; Cavalcanti, S. M. T.; Moreira, D. R. M.; Azevedo, W. F. J.; Leite, A. C. L. *Curr. Drug Targets* **2010**, *11*, 303.
- [2] Ramadoss, B.; Jin, Y.; Asako, S.; Ilies, L. *Science* **2022**, *375*, 658.
- [3] Tang, M. L.; Bao, Z. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 446.
- [4] Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003.
- [5] Ni, S.; Yan, J.; Tewari, S.; Reijerse, E. J.; Ritter, T.; Cornella, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 9988.
- [6] Tang, R.-J.; Milcent, T.; Crousse, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 930.