

电化学卤化反应研究进展

陈凌杰

兰州交通大学, 化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2022年9月23日; 录用日期: 2022年11月23日; 发布日期: 2022年11月30日

摘要

有机电化学合成被认为是一个环境友好、高效和多用途的合成方法, 常用于构建碳-碳和碳-杂原子键。此类方法往往可以避免使用过渡金属催化剂和昂贵的氧化剂, 符合“绿色化学”理念。卤化反应在有机合成中占有重要地位, 近年来, 电化学卤化反应取得了重大进展。本文整理并总结了现有的电化学卤化反应研究。

关键词

电化学, 卤源, 卤化

Research Progress in Electrochemical Halogenation

Lingjie Chen

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Sep. 23rd, 2022; accepted: Nov. 23rd, 2022; published: Nov. 30th, 2022

Abstract

Organic electrochemical synthesis is considered to be an environmentally benign, highly effective and versatile synthesis method, which is often used to construct carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. Such methods can often avoid the use of transition metal catalysts and expensive oxidants, which is in line with the concept of “green chemistry”. Halogenation plays an important role in organic synthesis. In recent years, electrochemical halogenation has made great progress. In this paper, the existing studies on electrochemical halogenation are collected and summarized.

Keywords

Electrochemistry, Halogen Source, Halogenation



1. 引言

卤化反应是最有价值的合成转化之一。卤化物是常见于生物活性分子、药物以及功能材料的结构单元[1]。除此以为，它们也是过渡金属催化交叉偶联的重要合成前体。 sp^2 杂化 C-X 键在过渡金属作用下的反应活性较高，因此，它们作为一类重要的反应中间体，常用于官能团转换反应和传统偶联反应以合成复杂分子[2]。传统的卤化反应依赖于卤素、N-卤代琥珀酰亚胺等卤源的使用。因此，传统卤化在成本以及环境污染等方面还存在着一些需要解决的问题。而有机电化学的发展为解决传统卤化反应所存在的问题提供了一个有效的平台。本文对近年来电化学卤化反应研究所取得的成果进行了综述。

2. 电化学卤化反应

2.1. 卤化钠/卤化氢为卤源的卤化

卤化钠和卤化氢作为一类安全且廉价的化合物，在电化学卤化的研究过程中常常被优先选择来作为卤源。2013年，Kakiuchi 小组[3]报道了在铜催化作用下电化学氯化 1,3-二羰基化合物的方法(图 1)。该方法选择有阴离子交换膜的 H 型电解池，阳极池中为铜催化剂和乙腈，阴极池中为浓度 2 M 的盐酸溶液。经过条件筛选，该方法选择三氟磺酸铜作为催化剂，在常温常压下进行反应，以高产率得到一氯化产物。

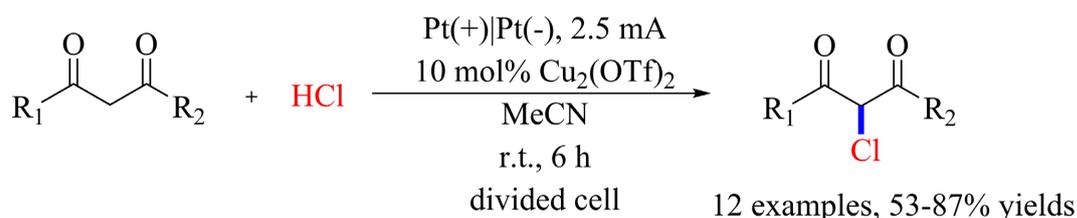


Figure 1. Chlorination of 1,3-dicarbonyl compounds

图 1. 1,3-二羰基化合物的氯化

2014年，Raju 小组[4]在水/氯仿双相体系中，研究了 4-甲氧基甲苯的核溴化与侧链溴化(图 2)。两相电解以 25% 的 NaBr (含 HBr) 水溶液为电解液，反应首先生成 3-溴-4-甲氧基甲苯，随着电解时间的增加，反应体系继续进行侧链溴化，最终生成 3-溴-4-甲氧基苄基溴，产率为 86%。实验数据表明，温度及反应时间的变化决定了产物的区域选择性。

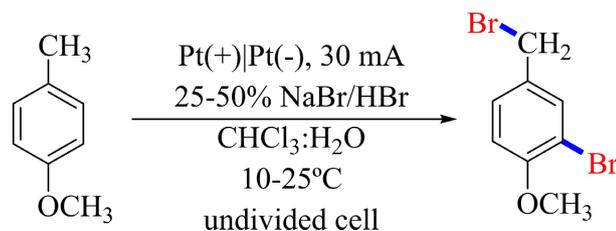


Figure 2. Bromination of 4-methoxytoluene

图 2. 4-甲氧基甲苯的溴化

2016年，Raju 小组[5]又报道了一种在水/氯仿双相体系中，电解溴化一系列环状和无环烯的简单方

法(图 3)。该方法以 25% 的 NaBr (含 H₂SO₄) 水溶液为电解液, 以 83%~98% 的产率得到了二溴化产物。双相电解比传统的均相电解具有明显的优势, 在双相电解中, 水相中卤化物离子电解氧化形成的反应性物质可以连续进入有机相, 然后与底物反应, 使产物具有区域选择性。

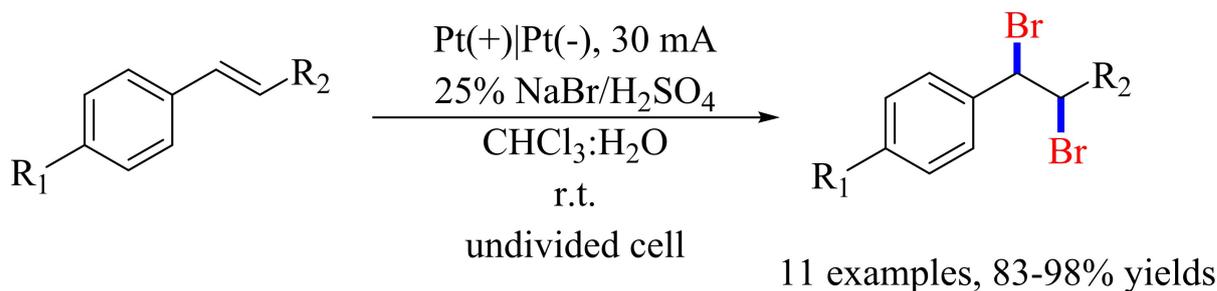


Figure 3. Bromination of styrene
图 3. 苯乙烯的溴化

2019 年, Lei 小组[6]研究了咪唑并吡啶类(图 4)以及烯烃(图 5)、炔烃类化合物的电化学卤化方法。该方法在氮气保护下进行, 以 NaX 或 HX (X = Cl, Br) 为卤源, 选择 N,N-二甲基甲酰胺与水的混合体系作为溶剂。这种电化学氧化合成方法具有广泛的底物范围, 适用于各种杂芳烃/芳烃、烯烃、炔烃和脂肪烃。最重要的是, 该反应也可以在 200 mmol 规模上以 86% 的高产率进行反应, 这进一步突出了这种电化学氧化卤化方法的实用性。

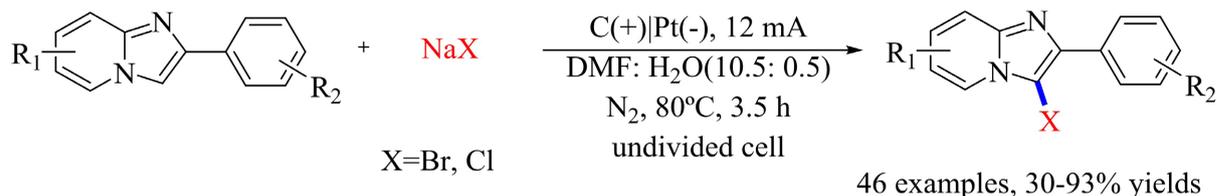


Figure 4. Halogenation of imidazo [1,2-a] pyridines
图 4. 咪唑并[1,2-a]吡啶的卤化

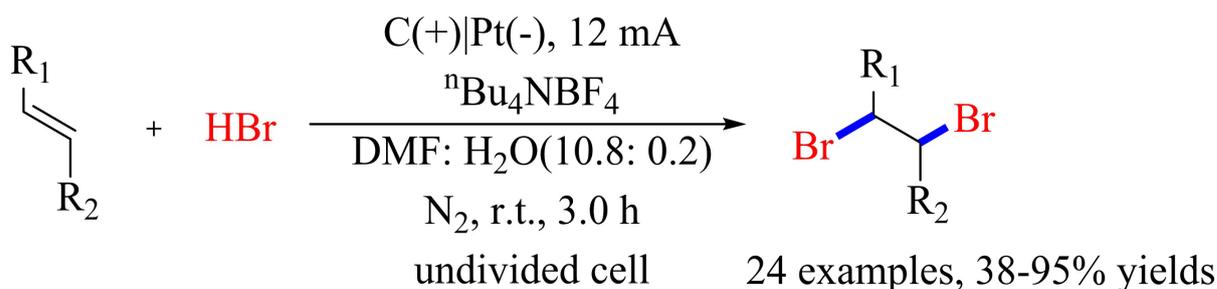


Figure 5. Bromination of olefins
图 5. 烯烃的溴化

2020 年, Kim 小组[7]报道了以碘化钠为碘源的咪唑并[1,2-a]吡啶的电化学氧化碘化反应(图 6)。小组对各种取代基的底物进行了研究, 研究发现, 当 2 位取代基为对甲基苯基、对甲氧基苯基、对氟苯基、对溴苯基、间甲基苯基、2-萘基、1-萘基和 2-噻吩基时, 该方法能够以中等至优异的产率(72%~98%)得到相应的 3-碘化产物; 当 2 位取代基为甲基或 2 位没有取代基时, 产率相对较低。该反应为制备 3-碘代咪唑并[1,2-a]吡啶衍生物提供了一种简便、温和的方法。

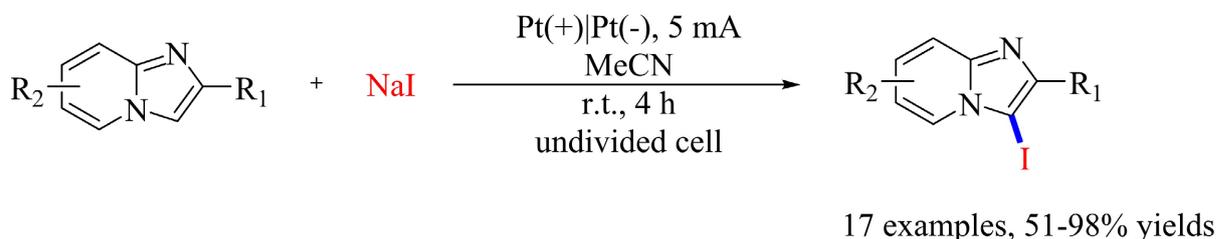


Figure 6. Iodination of imidazo[1,2-a]pyridines
图 6. 咪唑并[1,2-a]吡啶的碘化

2021 年, Liu 小组[8]报道了醌类、香豆素类、喹啉类和 1,3-二酮类化合物的电化学卤化方法(图 7)。在氯化反应中,该方法选择 37%的 HCl 溶液作为氯源,在常温常压下反应 9 h 即可得到氯化产物。在溴化反应中,该方法选择 KBr 和 H₂SO₄ 来得到 HBr 作为溴源,常温常压下,反应 6~12 h 后得到溴化产物。

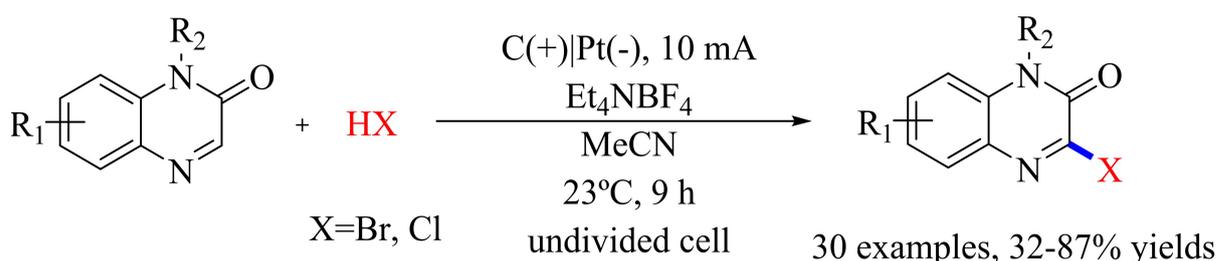


Figure 7. Halogenation of quinoxalin-2(1H)-ones
图 7. 喹喔啉-2(1H)-酮的卤化

2022 年, Kim 小组[9]开发了由不饱和羧酸电化学合成溴甲基化 γ -丁内酯的方法(图 8)。该反应选择 NaBr 作为溴源,研究发现,对于具有吸电子或给电子取代芳基、萘基和杂芳基的各种芳基取代的不饱和羧酸来说,该方法均能以中等至良好的产率得到溴甲基化 γ -丁内酯的目标产物,为溴甲基化 γ -内酯衍生物的合成提供了新的有效的合成途径。

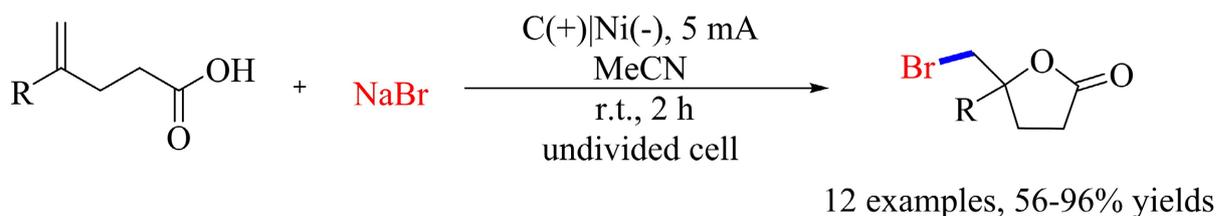


Figure 8. Bromolactonization of unsaturated carboxylic acids
图 8. 不饱和羧酸的溴内酯化

2022 年, Li 小组[10]报道了 2H-咪唑类化合物的电化学溴代(图 9)和氯代(图 10)反应研究。该反应以氯化钠作为卤源,在不添加额外电解质的情况下,能以中等至良好的产率得到 2H-咪唑类化合物的 3-卤代产物。当 2-取代芳基对位带有吸电子基团(F, Cl, Br, COOEt)或给电子基团(CH₃, OCH₃)时,该反应产率都很良好,由此可见,该反应的底物适用范围广泛。该小组在成功获得溴代和氯代产物之后,又以碘化钠为碘源研究了 2H-咪唑类化合物的电化学碘代,但是遗憾的是,未能获得碘代产物。

2022 年, Ackermann 小组[11]报道了钌催化的末端 C-H 键的溴化反应研究(图 11)。该反应使用石墨毡和铂板作为阳极和阴极,48%的 HBr 水溶液作为溴源,以 N,N-二甲基乙酰胺(DMA)为溶剂,在钌催化剂的作用下,2-苯基吡啶和 2-苯基吡唑啉类化合物以中等至良好的产率得到了末端 C-H 溴化产物。此外,

该小组还以一锅法实现了涉及间溴化和邻芳基化的连续双重 C-H 功能化(图 12), 为 HBr 合成多功能间取代芳基溴提供了一条途径。

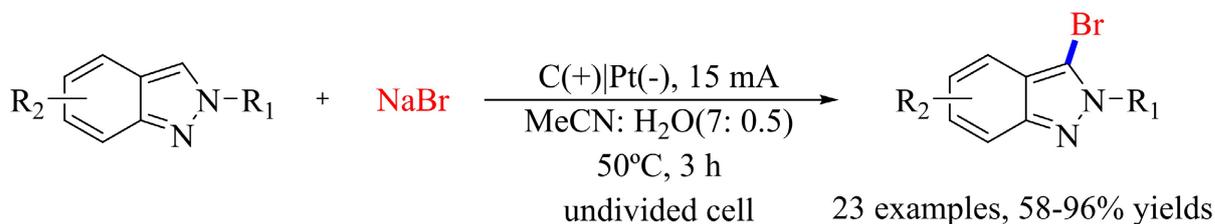


Figure 9. Bromination of 2H-indazoles

图 9. 2H-吲唑溴化

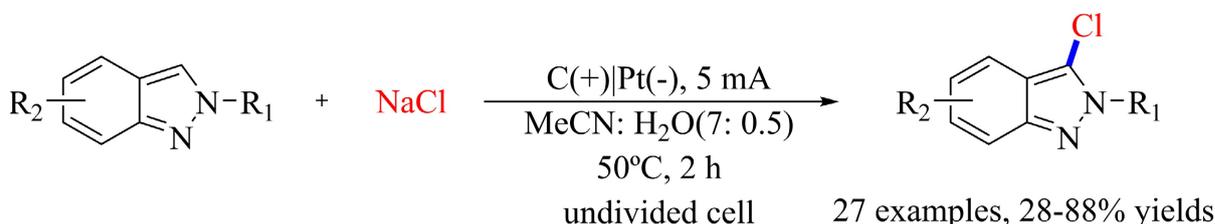


Figure 10. Chlorination of 2H-indazoles

图 10. 2H-吲唑的氯化

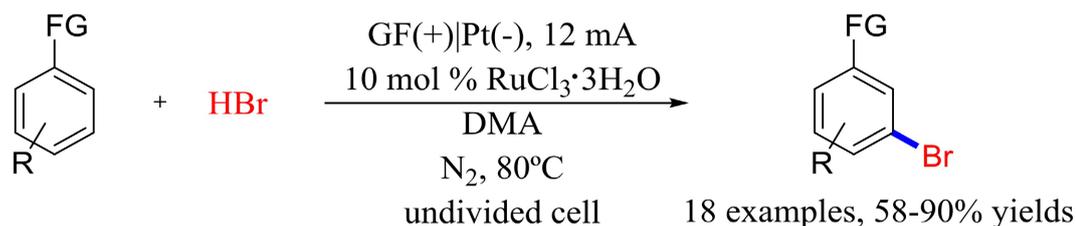


Figure 11. Distal bromination of 2-phenylpyridines

图 11. 2-苯基吡啶的末端溴化

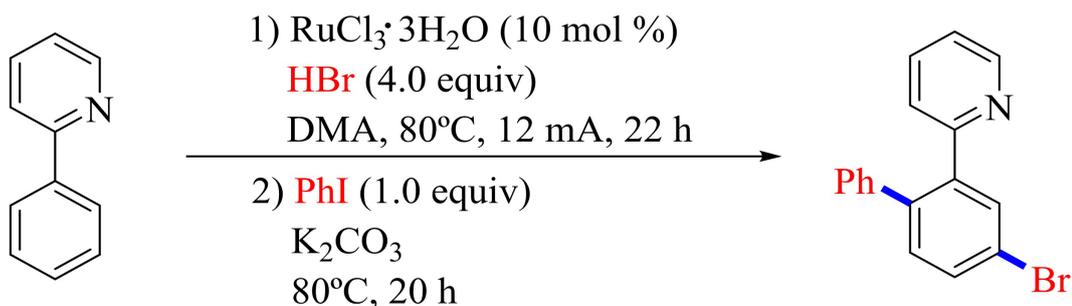


Figure 12. Sequential one-pot twofold meta/ortho C-H functionalization

图 12. 邻位/间位一锅法连续双重 C-H 功能化

2.2. NH_4Br 为卤源的卤化

在对卤源进行筛选时, NH_4Br 在部分反应体系中能够以更高的产率得到目标产物。2016 年, Christopher 小组^[12]在对苯乙酮的溴化进行研究时(图 13), 使用浓度为 60% 的 KBr 、 NaBr 和 NH_4Br 溶液进行反应, 产率分别为 73%、74% 和 80%, 因此该方法选择 NH_4Br 作为溴源。与无取代基的苯乙酮相比, 苯环上有给电子取代基或吸电子取代基的溴化产率仅为 43%~65%, 由此可见, 此方法的适用性可能不高。

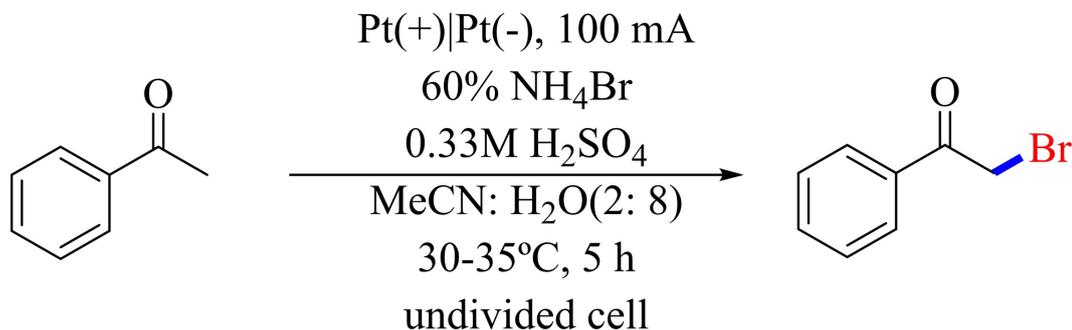


Figure 13. Bromination of acetophenone

图 13. 苯乙酮的溴化

2019年, Mei小组[13]研究了苯甲酰胺衍生物的电化学溴化方法(图14)。该方法在钯催化条件下,以NH₄Br为溴源和电解质,在隔膜电解池中反应。其中,阳极为网状玻璃碳(RVC)电极,阳极池中加入DMF和催化量的钯试剂;而阴极为铂电极,阴极池内为NH₄Br的水溶液。

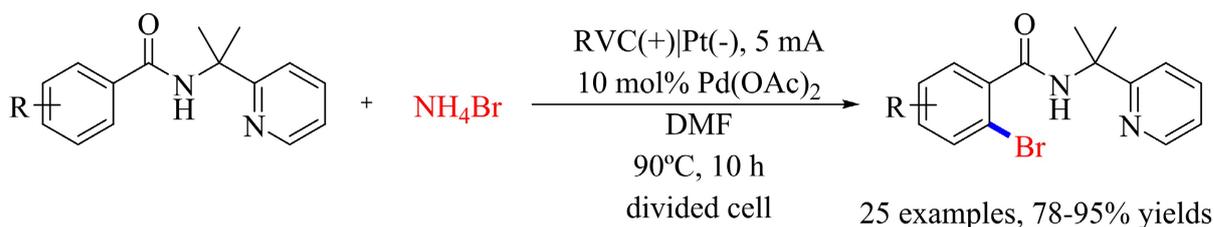


Figure 14. Bromination of benzamide

图 14. 苯甲酰胺的溴化

2020年, Mei小组[14]在研究8-氨基喹啉酰胺的电化学溴化时,对此前的方法做出了改进(图15)。该方法依然选择NH₄Br作为溴源。在催化剂方面,该方法使用了更为廉价的铜催化剂,而在电解池方面,使用了无隔膜电解池。实验表明,此方法具有很高的区域选择性,且底物适用范围广泛,具有良好的应用前景。

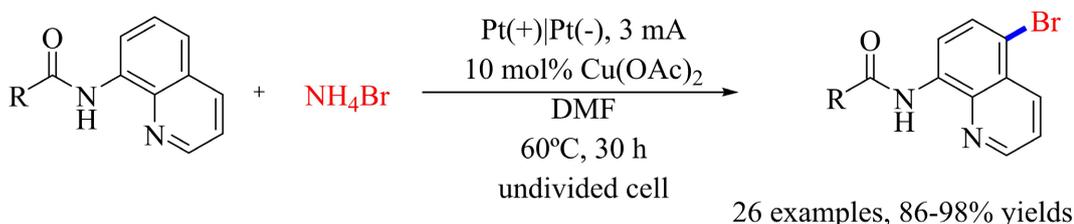


Figure 15. Bromination of 8-aminoquinoline amide

图 15. 8-氨基喹啉酰胺的溴化

2.3. 四丁基溴化铵(TBABr)为卤源的卤化

除了以上卤源, TBABr有时也是一种更好的选择。2021年, Chen小组[15]开发了一种简便且可持续的电化学溴化方法(图16)。该方法通过引入导向基团氨基,可以在室温下利用廉价且安全的溴盐将吡啶衍生物的区域选择性控制在间位。通过对比TBABr, NaBr和LiBr作为溴源的反应产率,该方法最终选择了TBABr。值得注意的是,当吡啶对位被酯基取代时,反应几乎停止。除此以外,研究发现这种方法不适合用TBACl和TBAI代替TBABr制备氯吡啶和碘吡啶。

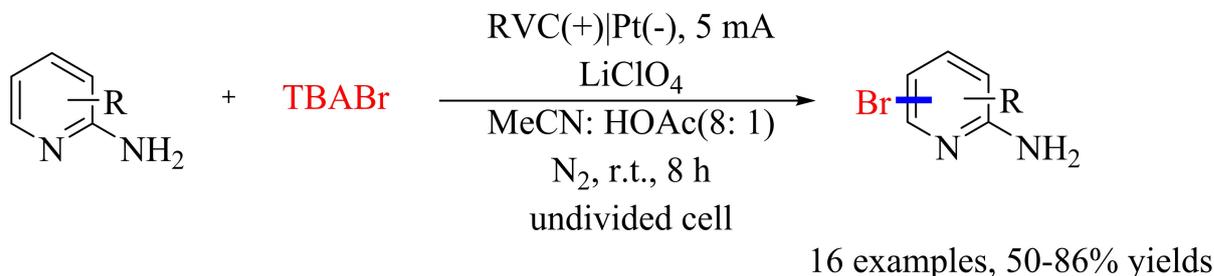


Figure 16. Bromination of pyridine
图 16. 吡啶的溴化

2.4. 氯化镁为卤源的卤化

2017年, Lin 小组[16]报道了以氯化镁为氯源的锰催化烯烃电化学二氯化反应(图 17)。这种方法提供了操作简单、可持续和高效的途径, 以获得各种副二氯化物。该小组在进行条件筛选时发现, 当以常用的 NaCl 为氯源时几乎没有目标产物生成, 而以 MgCl₂ 为氯源时产率良好。特别的是, 该反应在 2.3 V 恒电池电位下进行, 具有易被氧化官能团的烯烃, 例如醇、醛、硫化物和胺, 也能被转化为具有高化学选择性的所需邻位二氯化物。

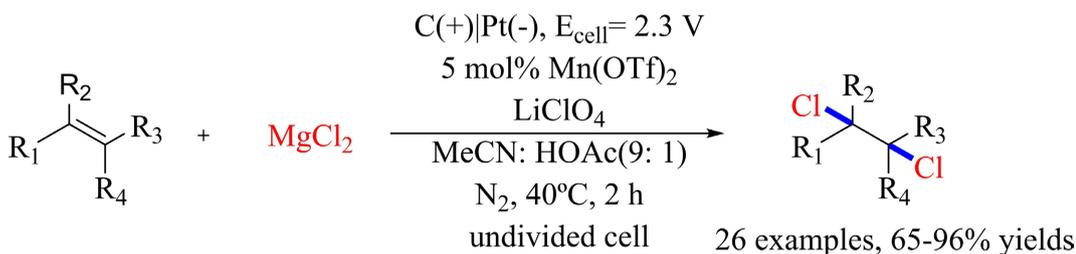


Figure 17. Chlorination of olefins
图 17. 烯烃的氯化

2019年, Browne、Morrill 及其同事[17]在研究环烷醇的电化学开环氯化中也应用了锰催化(图 18)。该方法同样选择 MgCl₂ 作为氯源, 不同的是, 该方法在 10 mA 恒电流下进行。实验结果表明, 该方法适用于各种环丙醇和环丁醇, 可获得多种合成有用的 β-和 γ-氯化酮。此外, 采用循环流电化学和连续在线净化相结合的方法可以在获得克级产品。

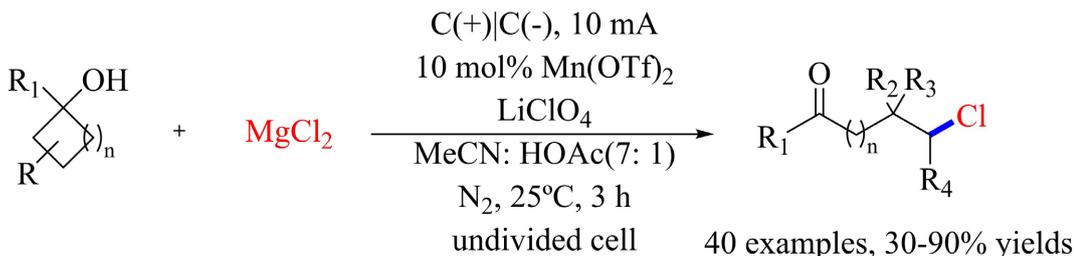


Figure 18. Deconstructive chlorination of cycloalkanols
图 18. 环烷醇的解构氯化

2.5. 四卤化碳为卤源的卤化

近年来, 许多科研人员开始验证有机卤化物作为卤源的可行性。2019年, Lei 小组[18]研究了咪

咪唑啉和 α -羰基化合物的电化学卤化方法(图 19)。该方法使用 CBr_4 和 CCl_4 作为卤源, 在氮气保护下进行。实验表明此反应体系也与其他富电子杂芳烃兼容, 例如 1,3,5-三甲氧基苯、苯并咪唑和 2-氨基吡啉等, 可见其底物适用范围广。除此以外, 控制实验中也证实了 CHBr_3 、 CH_2Br_2 和 CCl_3Br 作为卤源的可行性。

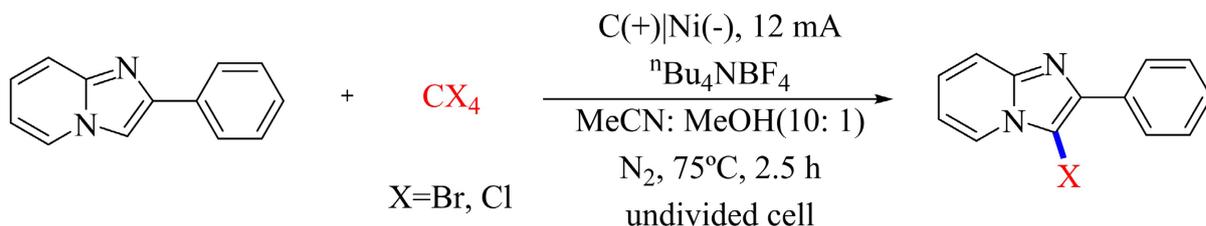


Figure 19. Halogenation of imidazo[1,2-a]pyridines

图 19. 咪唑并[1,2-a]吡啶的卤化

2022 年, Kim 小组[19]开发了由不饱和羧酸电化学合成溴甲基化 γ -丁内酯的方法(图 20)。该实验以 CBr_4 为溴源, 在氮气保护下进行。实验表明, 对于有着不同吸电子或给电子基团的烯酸, 该方法均能以中等至良好的产率得到目标产物。但可惜的是, 当该小组使用 CCl_4 进行同类反应时发现产率很低。

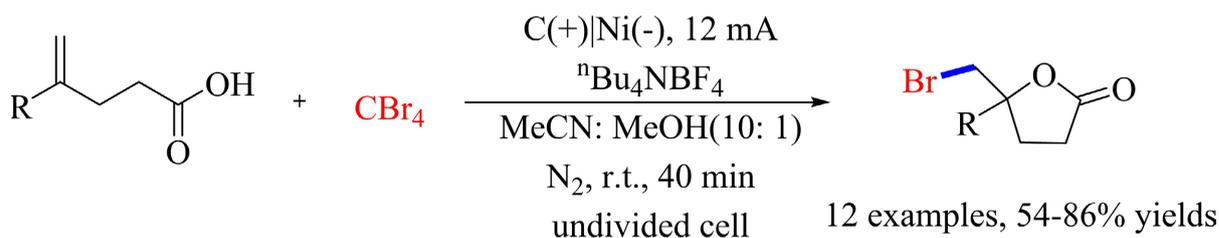


Figure 20. Bromolactonization of unsaturated carboxylic acids

图 20. 不饱和羧酸的溴内酯化

2.6. 二氯乙烷为卤源的卤化

2019 年, Jiao 小组[20]研究了一种 1,2-二氯乙烷(DCE)参与的电化学氯化方法(图 21)。在该方法中, DCE 在阴极催化脱去氯化氢, 同时释放的 HCl 作为氯源在阳极对芳香族化合物进行氯化。该方法底物适用范围广泛, 尤其是对某些类药物分子进行选择性氯化时发现其产率较高。因此, 该方法为氯乙烯和(杂)芳基氯化物的制备开辟了新途径。

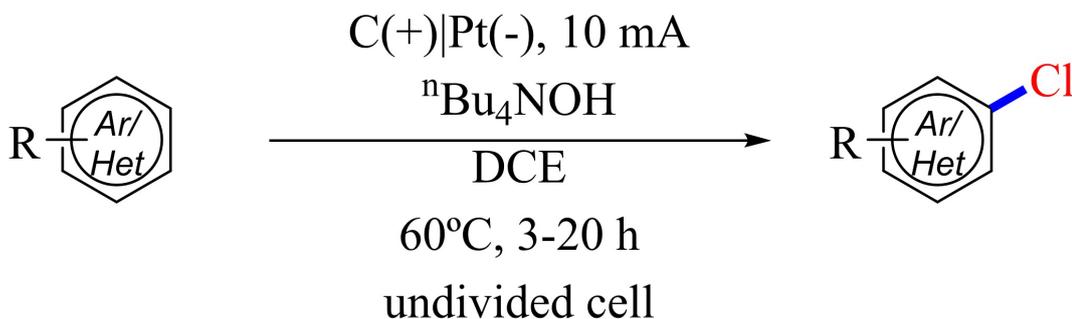


Figure 21. Chlorination of aromatic compounds

图 21. 芳香族化合物的氯化

2.7. 三氯乙腈为卤源的卤化

2021年, Cheng 小组^[21]使用 Cl_3CCN 作为氯源, 研究了芳香族化合物(图 22)和不饱和碳-碳键(图 23)的氯化反应。该氯源可以提供多达三个氯原子, 该反应可以根据需要原位生成和消耗氯, 以实现芳香族化合物和缺电子烯烃的氯化。在反应条件方面, 该反应使用石墨毡作为阴阳电极, 四乙基氯化铵(TEAC)作为电解质, 在恒电流条件下, 以高产率得到氯化产物。

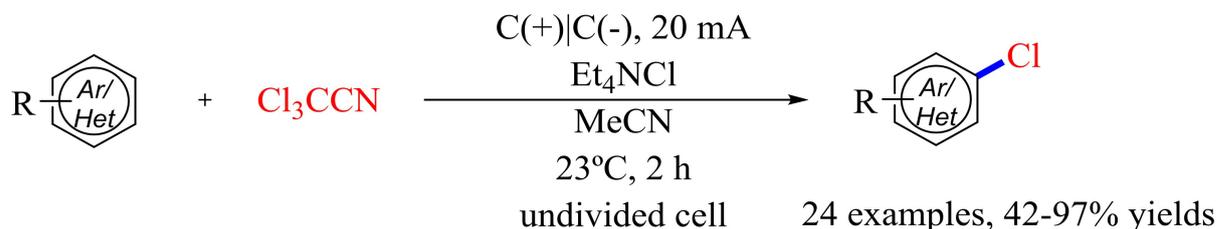


Figure 22. Chlorination of aromatic compounds

图 22. 芳香族化合物的氯化

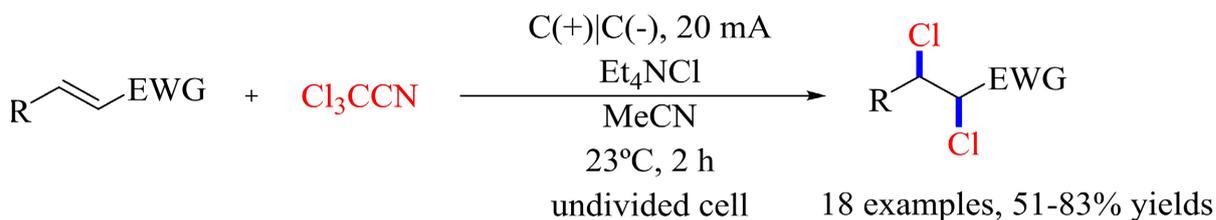


Figure 23. Dichlorination of α,β -Unsaturated Compounds

图 23. α,β -不饱和化合物的二氯化

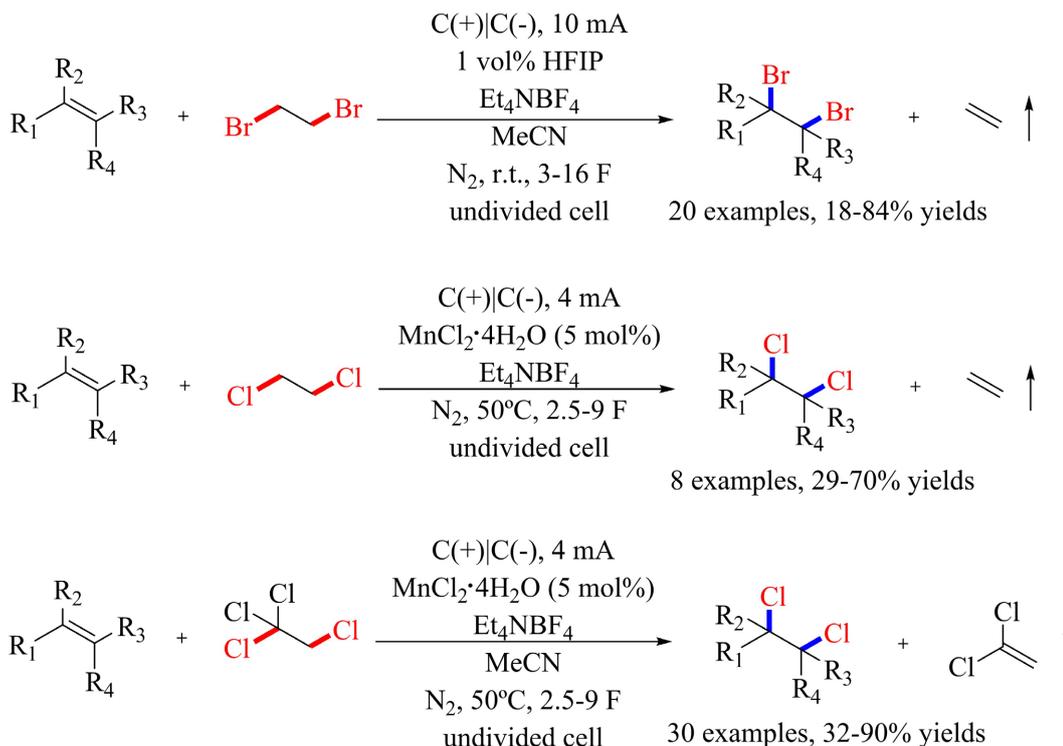


Figure 24. Reversible vicinal dihalogenation of olefins

图 24. 烯烃的可逆邻位二卤化

2.8. 二溴乙烷、多氯乙烷为卤源的卤化

2021 年, Morandi 小组[22]介绍了一种电化学辅助穿梭(e-shuttle)范式, 用于烯烃和邻位二卤化物的简便且可扩展的相互转化(图 24), 这是一类既可用于从简单烯烃合成有用的二卤代分子, 又可用于通过逆二卤代回收废料的反应。在溴代方面, 本实验研究选择 1,2-二溴乙烷(DBE)作为溴源, 石墨作为反应电极。添加 1 体积百分比(vol%)的六氟异丙醇能够显著增加反应产率。在氯代方面, 该小组对具有挑战性的 1,1,2-三取代烯烃的氯代条件进行了筛选, 实验发现, 1,1,1,2-四氯乙烷作为氯源时, 该反应以 90%的产率得到了二氯化产物。

与传统的卤化方法不同, e-shuttle 策略固有的可逆性为发展反脱卤反应提供了一个平台。考虑到以商品规模生产的几种卤化化合物(如阻燃剂和杀虫剂)在环境中的持久性, e-shuttle 可以通过反卤代促进其再循环和价值化, 这可能最终导致这些重要化学品的循环经济。

3. 总结

本文综述了到 2022 年为止的电化学卤化的研究进展, 尤其是在溴代和氯代方面。相较于传统的卤化反应, 电化学卤化的主要优点是不使用额外的氧化剂以及温和的反应条件。此外, 大部分的电化学卤化反应也不会用到过渡金属催化剂, 甚至有些反应不需要添加额外的电解质, 这使得电化学卤化有着成本较低的优势。基于这些优点, 电化学卤化为复杂分子的合成提供了一种新的策略。近年来, 在这样一个节能减排、绿色循环可持续发展的时代背景下, 电化学生成逐渐变成了有机合成和绿色化学研究的热点之一, 有着广阔的发展前景。因此, 有着越来越多的科研工作者开始对电化学卤化进行研究, 相信在不久的将来, 电化学卤化反应能够更加完善, 更加成熟。

参考文献

- [1] Butler, A. and Walker, J.V. (1993) Marine Haloperoxidases. *Chemical Reviews*, **93**, 1937-1944. <https://doi.org/10.1021/cr00021a014>
- [2] Wan, X.B., Xing, D., Fang, Z., *et al.* (2006) Multiple Deprotonations and Deaminations of Phenethylamines to Synthesize Pyrroles. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 12046-12047. <https://doi.org/10.1021/ja061176p>
- [3] Tsuchida, K., Kochi, T. and Kakiuchi, F. (2013) Copper-Catalyzed Electrochemical Chlorination of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using Hydrochloric Acid. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2**, 935-937. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201300168>
- [4] Kulangiappar, K., Anbukulandainathan, M. and Raju, T. (2014) Nuclear versus Side-Chain Bromination of 4-Methoxy Toluene by an Electrochemical Method. *Synthetic Communications*, **44**, 2494-2502. <https://doi.org/10.1080/00397911.2014.905599>
- [5] Kulangiappar, K., Ramprakash, M., Vasudevan, D. and Raju, T. (2016) Electrochemical Bromination of Cyclic and Acyclic Enes Using Biphasic Electrolysis. *Synthetic Communications*, **46**, 145-153. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1125498>
- [6] Yuan, Y., Yao, A.J., Zheng, Y.F., *et al.* (2019) Electrochemical Oxidative Clean Halogenation Using HX/NaX with Hydrogen Evolution. *iScience*, **12**, 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.01.017>
- [7] Park, J.W., Kim, Y.H. and Kim, D.Y. (2020) Electrochemical Oxidative Iodination of Imidazo[1,2-a]pyridines Using NaI as Iodine Source. *Synthetic Communications*, **50**, 710-718. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1717539>
- [8] Yu, D., Ji, R.X., Sun, Z.H., Li, W.J. and Liu, Z.Q. (2021) Electrochemical Chlorination and Bromination of Electron-Deficient C-H Bonds in Quinones, Coumarins, Quinoxalines and 1,3-Diketones. *Tetrahedron Letters*, **86**, Article ID: 153514. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153514>
- [9] Kim, R., Ha, J., Woo, J. and Kim, D.Y. (2022) Electrochemical Oxidative Bromolactonization of Unsaturated Carboxylic Acids with Sodium Bromide: Synthesis of Bromomethylated γ -Lactones. *Tetrahedron Letters*, **88**, Article ID: 153567. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153567>
- [10] Liu, X., Wu, Z.Z., Feng, C.L., *et al.* (2022) Catalyst- and Oxidant-Free Electrochemical Halogenation Reactions of 2H-Indazoles with NaX (X = Cl, Br). *European Journal of Organic Chemistry*, **2022**, e202200262.

- <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200262>
- [11] Wang, Y.L., Simon, H., Chen, X.R., Lin, Z.P., Chen, S. and Ackermann, L. (2022) Distal Ruthenaelectro-Catalyzed Meta-C-H Bromination with Aqueous HBr. *Angewandte Chemie International Edition*, **61**, e202201595. <https://doi.org/10.1002/anie.202201595>
- [12] Jagatheesan, R., Joseph Santhana Raj, K., Lawrence, S. and Christopher, C. (2016) Electroselective α -Bromination of Acetophenone Using in Situ Bromonium Ions from Ammonium Bromide. *RSC Advances*, **6**, 35602-35608. <https://doi.org/10.1039/C6RA04541C>
- [13] Yang, Q.L., Wang, X.Y., Wang, T.L., *et al.* (2019) Palladium-Catalyzed Electrochemical C-H Bromination Using NH_4Br as the Brominating Reagent. *Organic Letters*, **21**, 2645-2649. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00629>
- [14] Yang, X., Yang, Q.L., Wang, X.Y., *et al.* (2020) Copper-Catalyzed Electrochemical Selective Bromination of 8-Aminoquinoline Amide Using NH_4Br as the Brominating Reagent. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**, 3497-3507. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03223>
- [15] Wu, Y.W., Xu, S.H., Wang, H., *et al.* (2021) Directing Group Enables Electrochemical Selectively Meta-Bromination of Pyridines under Mild Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**, 16144-16150. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00923>
- [16] Fu, N.K., Sauer, G.S. and Lin, S. (2017) Electrocatalytic Radical Dichlorination of Alkenes with Nucleophilic Chlorine Sources. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 15548-15553. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b09388>
- [17] Allen, B.D.W., Hareram, M.D., Seastram, A.C., *et al.* (2019) Manganese-Catalyzed Electrochemical Deconstructive Chlorination of Cycloalkanols via Alkoxy Radicals. *Organic Letters*, **21**, 9241-9246. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03652>
- [18] Zhou, Z.L., Yuan, Y., Cao, Y.M., *et al.* (2019) Synergy of Anodic Oxidation and Cathodic Reduction Leads to Electrochemical C-H Halogenation. *Chinese Journal of Chemistry*, **37**, 611-615. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201900091>
- [19] Kim, K.S. and Kim, D.Y. (2022) Electrochemical Bromolactonization of Alkenoic Acids with Carbon Tetrabromide: Synthesis of Bromomethylated γ -Lactones. *Synthetic Communications*, **52**, 402-412. <https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2028843>
- [20] Liang, Y.J., Jin, R., Jiao, N., *et al.* (2019) Efficient Electrocatalysis for the Preparation of (Hetero)aryl Chlorides and Vinyl Chloride with 1,2-Dichloroethane. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 4566-4570. <https://doi.org/10.1002/anie.201814570>
- [21] Liu, F., Wu, N. and Cheng, X. (2021) Chlorination Reaction of Aromatic Compounds and Unsaturated Carbon-Carbon Bonds with Chlorine on Demand. *Organic Letters*, **23**, 3015-3020. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00704>
- [22] Dong, X.C., Roeckl, J.L., Waldvogel, S.R. and Morandi, B. (2021) Merging Shuttle Reactions and Paired Electrolysis for Reversible Vicinal Dihalogenations. *Science*, **371**, 507-514. <https://doi.org/10.1126/science.abf2974>