

3,5-二烷氧基甲苯的溴化反应研究

顾 焱 石洪卫 陈丽媛 沈永嘉*

(华东理工大学精细化工研究所 结构可控先进功能材料及其制备教育部重点实验室 上海 200237)

摘要 3,5-二甲氧基甲苯在偶氮二异丁腈的存在下与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)反应, 产物不是 3,5-二甲氧基苄溴, 而是 2-溴-3,5-二甲氧基甲苯和 2,6-二溴-3,5-二甲氧基甲苯. 同样条件下, 3,5-二乙酰氧基甲苯与 NBS 反应则生成 3,5-二乙酰氧基苄溴. GAUSSIAN 03 计算的结果表明, 3,5-二甲氧基甲苯中苯环碳原子上的电荷密度高于侧链上碳原子上的电荷密度, 因此溴自由基更容易取代苯环上的氢, 而 3,5-二乙酰氧基甲苯的情况恰好相反, 故产物是 3,5-二乙酰氧基苄溴.

关键词 3,5-二甲氧基甲苯; 3,5-二乙酰氧基甲苯; *N*-溴代丁二酰亚胺; 3,5-二乙酰氧基苄溴

Bromination of 3,5-Dialkyloxytoluene

Gu, Ye Shi, Hongwei Chen, Liyuan Shen, Yongjia*

(Laboratory for Advanced Materials, Institute of Fine Chemicals, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

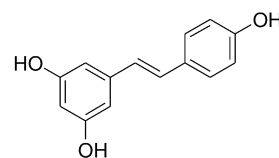
Abstract When 3,5-dimethoxy-toluene reacted with *N*-bromosuccinimide (NBS) in the presence of azobisisobutyronitrile, the product was not 3,5-dimethoxy benzylbromide, but a mixture of 2-bromo-3,5-dimethoxy-toluene and 2,6-dibromo-3,5-dimethoxy-toluene. Under the same conditions, 3,5-diacetoxy-toluene reacted with NBS to generate 3,5-diacetoxy-benzyl bromide. The charge density distributions calculated by GAUSSIAN 03 indicated that the charge density of carbon atom of benzene ring in 3,5-dimethoxy-toluene was higher than the one of the carbon atom of the side chain. Thus, bromine radical was easy to replace the hydrogen in the ring. While the charge density distributions of 3,5-diacetoxy toluene was quite the opposite, hence, the product was 3,5-diacetoxy-benzyl bromide.

Keywords 3,5-dimethoxy-toluene; 3,5-diacetoxy-toluene; *N*-bromosuccinimide; 3,5-diacetoxy-benzyl bromide

烯丙基上的氢或是烷基苯侧链上的 α -氢很活泼, 在光照或者引发剂(如偶氮二异丁腈或过氧化苯甲酰)的作用下, 可以与 *N*-溴代丁二酰亚胺(*N*-bromosuccinimide, NBS)发生自由基取代反应, 生成 α -溴代物. 对于烷基苯而言, NBS 除可与侧链上的 α -氢发生取代反应外, 还可以与苯环上的氢(类似于烯丙基位上的氢)发生取代反应^[1].

白藜芦醇(resveratrol, Scheme 1)的化学名为反式-3,4',5'-三羟基二苯乙烯, 近年的研究发现它具有显著的抗癌、抗菌、抗炎、抗高血脂、抗氧化等多种生理和药理活性^[2-6]. 白藜芦醇主要存在于葡萄、虎杖、花生等植物中. 若从这些植物中提取, 则提取成本较高, 而且含量低. 为此, 用化学合成的方法制备白藜芦醇成为了一个研究热点. 我们的研究方案是用 3,5-二羟基甲苯作为起始原料, 其上的酚羟基经烷基保护后用 NBS 在引发剂的存在下进行溴化反应, 期望能得到 3,5-二烷氧基苄

溴, 然后再用它与茴香醛经 Wittig-Horner 反应制得白藜芦醇及其衍生物.



Scheme 1

通常情况下, 甲苯或其衍生物在惰性溶剂(如 CCl_4)中, 用 NBS 为溴化剂在引发剂的存在下其侧链上的 α -氢被溴取代会生成苄溴类化合物^[7]. 但是按照这种方法, 我们用 3,5-二甲氧基甲苯与 NBS 进行反应结果发现, 侧链上的 α -氢未被溴自由基取代, 而是苯环上的氢被溴自由基取代, 产物不是 3,5-二甲氧基苄溴, 而是 2-溴-3,5-二甲氧基甲苯和 2,6-二溴-3,5-二甲氧基甲苯的混合物

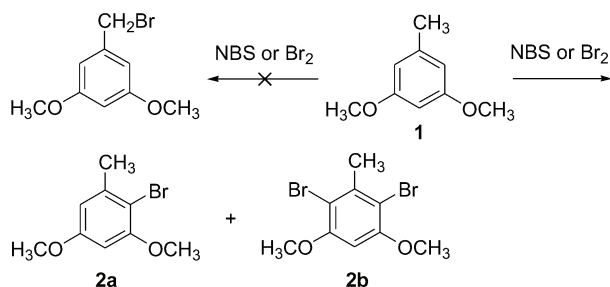
* E-mail: yjshen@ecust.edu.cn

Received June 22, 2011; revised August 24, 2011; accepted September 19, 2011.

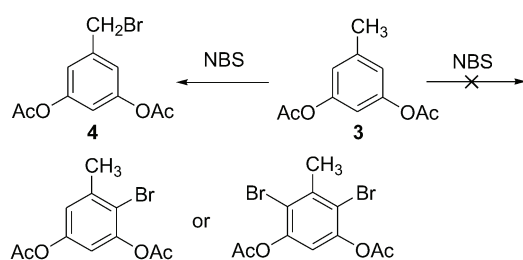
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21076078).

国家自然科学基金(No. 21076078)资助项目.

(Scheme 2); 用 3,5-二乙酰氧基甲苯与 NBS 在同样的条件下进行溴化反应, 此时发生的是侧链上的 α -氢被溴自由基取代的反应, 产物是 3,5-二乙酰氧基溴苄(Scheme 3).



Scheme 2



Scheme 3

1 实验部分

1.1 仪器与化学品

质谱由 HP-5989A 质谱仪测定; 核磁共振谱由 Bruker AVANCE500 核磁共振仪测定(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); 熔点由 XGW X-4 显微熔点仪测定, 温度计未校正. GAUSSIAN 03^[8]软件. 3,5-二羟基甲苯(一水合物, 99%, 三门腾龙化工有限公司), 其余化学品均为市售分析纯或化学纯试剂, 未加精制直接使用.

1.2 3,5-二甲氧基甲苯的溴化反应

1.2.1 3,5-二甲氧基甲苯(1)的合成

3,5-二甲氧基甲苯按文献方法由 3,5-二羟基甲苯与硫酸二甲酯反应制得^[9], 淡黄色液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.32 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.30 (s, 1H), 6.35 (s, 2H).

1.2.2 3,5-二甲氧基甲苯(1)与 NBS 的反应

在 50 mL 三口烧瓶内加入 **1** (1.00 g, 6.57 mmol), CCl_4 (20 mL), 偶氮二异丁腈(AIBN, 20 mg)和 NBS (1.16 g, 6.57 mmol), 加热反应物到回流, 反应进程用 TLC[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=20:1$]跟踪, 3 h 后 **1** 基本反应完全, 冷却, 过滤, 弃去不溶物, 滤液减压蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱层析[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=20:1$]得到两个产物 **2a** 和 **2b**. 其中产物 **2a**

(1.25 g, 83%)经核磁共振谱和质谱分析证明是 2-溴-3,5-二甲氧基甲苯^[10]. m.p. 50~51 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.38 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.33~6.34 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); MS m/z (%): 230 (M^+ , 100), 232 (M^++2 , 94), 187 (18), 123 (10). 产物 **2b** (0.30 g, 15%)经核磁共振谱和质谱分析证明是 2,6-二溴-3,5-二甲氧基甲苯^[11]. m.p. 161~163 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.61 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 6.41 (s, 1H); MS m/z (%): 308 (M^+ , 38), 310 (M^++2 , 100), 312 (M^++4 , 38), 265 (11), 267 (22), 269 (11).

1.2.3 3,5-二甲氧基甲苯(1)与 Br_2 的反应

在 100 mL 三口烧瓶(配有尾气吸收装置)中加入 **1** (3.04 g, 20 mmol), CCl_4 (30 mL), 加热反应物反应至回流, 在 2 个 200 W 钨丝灯的照射下, 2 h 内滴加 Br_2 (1.04 mL, 20.5 mmol)的 CCl_4 (20 mL)溶液, 滴毕, 在光照下继续反应, 进程用 TLC 跟踪[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=20:1$], 3 h 后 **1** 基本反应完全, 冷却, 减压蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱层析[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=20:1$], 得到两个同 1.2.2 节的产物 **2a** (2.62 g, 57%) 和 **2b** (2.77 g, 45%).

1.3 3,5-二乙酰氧基甲苯(3)的溴化反应

1.3.1 3,5-二乙酰氧基甲苯(3)的合成

3,5-二乙酰氧基甲苯按文献方法由 3,5-二羟基甲苯与乙酸酐反应制得^[12]. 白色固体, m.p. 41~45 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.26 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 6.71 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=1.6$ Hz, 2H).

1.3.2 3,5-二乙酰氧基甲苯(3)与 NBS 的反应

在 50 mL 三口烧瓶内加入 3,5-二乙酰氧基甲苯(**3**) (2.08 g, 10 mmol), CCl_4 (20 mL), 偶氮二异丁腈(AIBN, 20 mg)和 NBS (1.77 g, 10 mmol), 加热反应物到回流, 反应进程用 TLC[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=20:1$]跟踪, 3 h 后 **3** 基本反应完全, 冷却, 过滤, 弃去不溶物, 滤液减压蒸出溶剂, 残余物用硅胶柱层析[展开剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=20:1$], 得到黄色油状物, 为 3,5-二乙酰氧基苄溴 **4** (1.80 g, 65%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.87 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); MS m/z (%): 286 (M^+ , 5), 288 (M^++2 , 4), 244 (25), 202 (47), 123 (100).

2 结果与讨论

2.1 3,5-二甲氧基甲苯的溴化反应

3,5-二甲氧基甲苯与 NBS 以物质的量比 1:1 的计量比进行反应, 产物经核磁共振氢谱和质谱分析后不是如我们所期望的那样是 3,5-二甲氧基溴苄, 而是 2-溴-3,5-

二甲氧基甲苯(**2a**)和 2,6-二溴-3,5-二甲氧基甲苯(**2b**)的混合物。为了进一步考察 3,5-二甲氧基甲苯与 NBS 反应是否能得到溴苄产物,改变了 3,5-二甲氧基甲苯与 NBS 的物质的量比,由 1:1 增加到 1:1.5, 1:2 和 1:3。随着 NBS 的量加大,产物中依然没有 3,5-二甲氧基溴苄生成,只是 **2b** 的生成量随之增大。改变反应温度,由回流温度(76 °C)降低到 50 和 20 °C 时反应,但是仍然未发现有 3,5-二甲氧基溴苄生成。将溴化剂由 NBS 改为 Br₂,反应在光照且无 Lewis 酸的情况下进行,还是未能观测到有 3,5-二甲氧基溴苄生成。

2.2 3,5-二乙酰氧基甲苯的溴化反应

3,5-二乙酰氧基甲苯与 NBS 以物质的量比 1:1 的计量比进行反应,产物经结构分析后表明是 3,5-二乙酰氧基苄溴,而且几乎没有苯环上的溴代物。增加 NBS 的用量,也不会有苯环溴代物的生成,只会使苄溴的产率略微提高。

从上述两个事例可以看出,3,5-二烷氧基取代甲苯与 NBS 反应,产物是苄溴还是溴代苯,取决于烷氧基的性质。3,5-二甲氧基甲苯的苯环上有两个甲氧基,它们是给电子性的,推测因为它们的存在使得苯环上的电子云密度高于侧链上甲基的电子云密度,因而使得溴化反应优先发生在苯环上。同样,对于 3,5-二乙酰氧基甲苯而言,由于乙酰基是吸电子性的,它们的存在使得苯环上的电子云密度低于侧链上甲基的电子云密度,因而溴化反应优先发生在侧链上。为了证明这一点,我们用 GAUSSIAN03 软件(方法是 b3lyp, 基组是 6-311++G**),计算了 3,5-二甲氧基甲苯和 3,5-二乙酰氧基甲苯经优化后的电荷分布(Mulliken atomic charges),结果是 3,5-二甲氧基甲苯中各相关碳原子上的电荷密度: C(1)为 -0.42, C(2)为 -1.34, C(3)为 0.89, C(4)为 -0.10(图 1 A)。3,5-二乙酰氧基甲苯中各相关碳原子上的电荷密度: C(1)为 -0.52, C(2)为 0.00, C(3)为 -0.30, C(4)为 0.40(图 1 中的 B)。各个碳上的电荷密度数值越负,表明该碳上的电子云密度越高。上述数据显示, A 中 C(2)的数值比 C(1)的数值负的多,表明 C(2)上的电子云密度较高,溴自由基更容易取代 C(2)上的氢,得到溴代苯。B 的情况正好相反, C(1)上的数值最负,则该碳上的电子云密度最高,因此溴自由基更容易取代 C(1)上的氢,得到 3,5-二乙酰氧基苄溴。

GAUSSIAN 03 软件计算结果与我们的实验结果一致,即 A 与 NBS 或 Br₂ 反应,苯环上的氢被溴自由基取代; B 与 NBS 反应,侧链上的 α -氢被溴自由基取代。

3 结论

3,5-二烷氧基取代甲苯与 NBS 在 AIBN 的存在下进

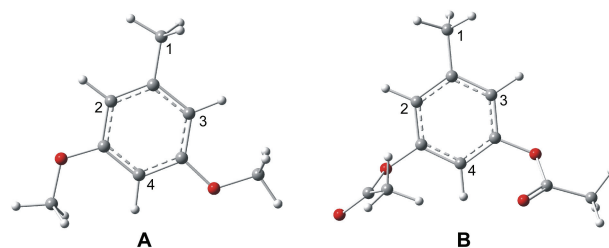


图 1 3,5-二甲氧基甲苯(A)和 3,5-二乙酰氧基甲苯(B)优化后的结构

Figure 1 Structures of 3,5-dimethoxytoluene (A) and 3,5-diaceoxytoluene (B) after optimization

行反应,产物是侧链上的 α -氢被溴自由基取代还是苯环上的氢被取代,取决于酚羟基上取代基的性质。若该取代基是给电子性的(如甲基),则溴化反应优先发生在苯环上。若该取代基是吸电子性的(如乙酰基),则溴化反应优先发生在侧链上。

References

- [1] Feng, J.; Luo, X.; Mu, Y.; Liu, S. X. *Chin. J. Appl. Chem.* **2007**, *24*(1), 111 (in Chinese). (冯娟, 罗啸, 穆云, 刘守信, *应用化学*, **2007**, *24*(1), 111.)
- [2] Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehla, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, *275*, 218.
- [3] Frankel, E. N.; Waterhouse, A. E.; Kinsella, J. E. *Lancet* **1993**, *341*, 1103.
- [4] Aggarwal, B. B.; Bhardwaj, A.; Aggarwal, R. S.; Seeram, N. P.; Shishodia, S.; Takada, Y. *Anticancer Res.* **2004**, *4*, 2783.
- [5] Manila, E.; Talvitie, A.; Kolehmainen, E. *Phytochemistry* **1993**, *33*, 813.
- [6] Goldberg, D. *Clin. Chem.* **1996**, *42*, 113.
- [7] (a) Friedrich, S. S.; Friedrich, E. C.; Andrews, L. J.; Keefer, R. M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*(4), 900. (b) Tcheou, F. K.; Shih, Y. T.; Lee, K. L. *J. Chin. Chem. Soc.* **1950**, *17*, 150.
- [8] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T. K.; Kudin, N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [9] Koch, K.; Podlech, J.; Pfeiffer, E.; Metzler, M. *J. Org. Chem.* **2005**,

- 70, 3275.
- [10] Davidge, H.; Davies, A. D.; Kenyon, Y.; Mason, R. F. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4569.
- [11] Kraus, G. A.; Jeon, I.; Mengwasser, J.; West, A. C.; Windus, T. L. *Synlett* **2010**, 1955.
- [12] Middleton, D. S.; Mowbrey, C. E.; Stephenson, P. T.; Williams, D. H. *US 20050043300*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 142, 240470].

(Qin, X.; Zheng, G.)