

间位羟基 甲氧基多溴联苯醚的合成

曹 洁 郑裕义 高丽萍 余海雯 郑柯文*

(上海大学环境与化学工程学院, 环境污染与健康研究所, 上海, 200444)

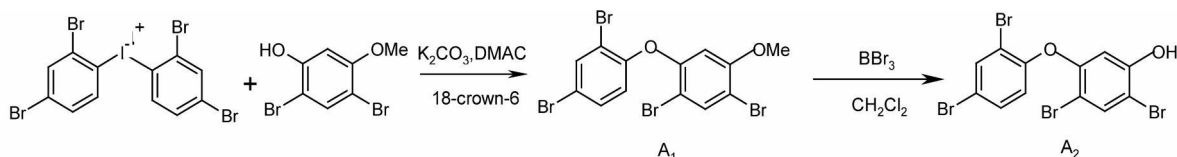
摘 要 本文设计了 3 种合成路线, 通过偶合反应、Baeyer-Villiger 氧化水解、硝基还原、加溴反应、去甲基化等一系列反应, 合成了多种间位羟基 甲氧基多溴联苯醚。产物经过气相色谱-质谱仪 (GC-MS) 和核磁共振测试表明实验所合成得到的产物与设计的目标产物结构完全一致, 其纯度达到标样要求。

关键词 间位羟基 甲氧基多溴联苯醚, 合成, 标准样品。

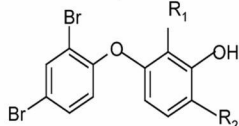
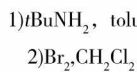
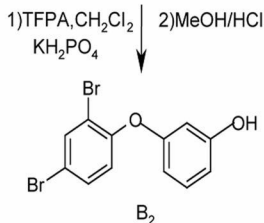
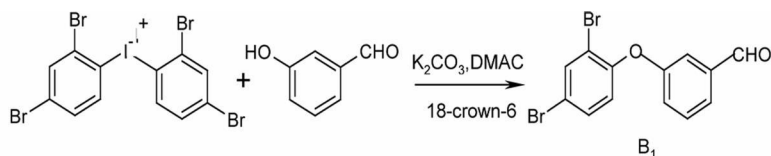
由于多溴联苯醚 (Polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 代谢物的研究尚处起步阶段, 而且化合物种类极其多 (理论估算可到几千种), 这对标样的商业化生产造成了极大的困难。目前国内外标样的合成工作主要由斯德哥尔摩大学^[1]和上海大学^[2]合成了部分低溴联苯醚代谢物的标样, 标样的匮乏很大程度限制了 PBDEs 代谢物含量、分布及毒性研究的开展。因此, 开展 PBDEs 代谢物标准样品的合成工作是一项基础而紧迫的前沿工作, 是尽快、合理认识 PBDEs 对人体和环境介质环境行为的重要环节, 具有明显的科学意义。

本文设计了多个间位 -OH /OMe-PBDEs 代谢物的分子结构, 根据目标产物的分子结构, 通过 3 种不同的合成路线, 合成得到了这些 *meta*-OH /MeO-PBDEs 分子。合成路线如下所示:

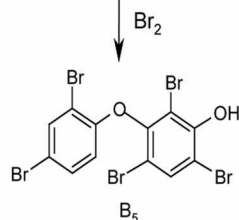
路线一



路线二



	R ₁	R ₂
B ₃	H	Br
B ₄	Br	Br

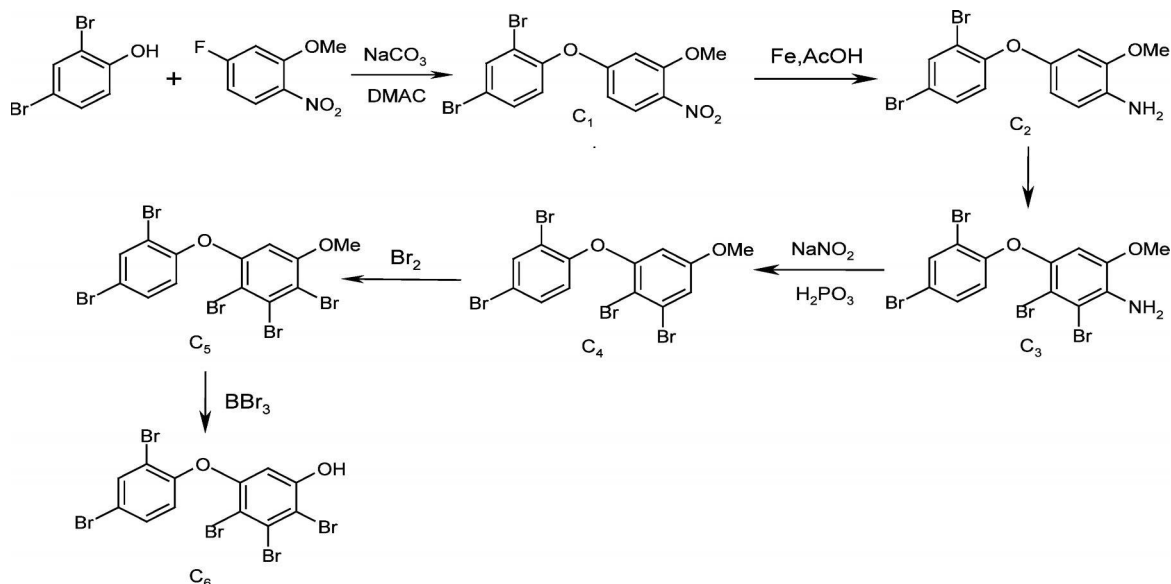


2008 年 12 月 3 日收稿.

* 通讯联系人, Tel: 021-66137731, E-mail: zhengk@shu.edu.cn

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

路线三



其中路线三所合成的分子为新化合物, 合成方法中引入了含硝基的 5-氟-2-硝基苯甲醚, 从而使 OH-MeO-PBDEs 分子上多了一个硝基, 进一步将硝基还原成氨基, 根据氨基在加溴方面突出的定位效应及其灵活的可还原去除或被卤素原子取代性能, 可有效地实现溴在芳香环上灵活定位, 从而合成得到多种类的 OH-MeO-PBDEs 代谢物的各种同分异构体, 大大拓展了通过化学合成方法所能得到的 PBDEs 代谢物标样的种类. 合成所得产物均经 ^1H NMR, MS 所证实.

1 实验部分

1.1 实验仪器

^1H NMR 用 AVANCE-III-500M 型核磁共振仪测定 (CDCl_3 作溶剂, TMS 作内标). MS 用 Agilent 6890N/5975/ESI 型气相色谱/质谱联用分析仪测定, 操作条件: HP-5 ($30\text{m} \times 0.25\text{mm}$ i.d., $0.25\mu\text{m}$ 膜厚); 载气: 氦气 (He); 载气流速: $1\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 进样口压力: 63.0kPa ; 无分流进样, 进样量为 $1\mu\text{L}$; 电离方式: 电子轰击电离 (EI); 电子流能量: 70eV ; 分辨率: 10000 ; 源温度: 150°C . 所有试剂均为化学纯或分析纯. 薄层板: 硅胶 GF254, 0.6% 的羧甲基纤维素钠铺板, 110°C 活化 1h .

1.2 合成方法

2,4-二溴-5-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醚 (A_1) 在 100mL 三口瓶中一次加入 2,4-二溴-5-甲氧基苯酚 (2.5mmol), 18-冠-6 醚 (0.13g , 0.5mmol), 碳酸钾 (0.69g , 5.0mmol) 和二甲基乙酰胺 (DMAC) 置于反应瓶中, 再加入 2,2',4,4'-四溴联苯碘化碘盐 (2.2g , 3.0mmol). 反应混合物于 80°C 下搅拌反应 1.5h 后, 冷却至室温, 加入二氯甲烷 (30mL) 和水 (30mL), 分离出有机层, 水层再加入二氯甲烷 (30mL) 萃取. 合并有机相, 分别用亚硫酸氢钠 (5% , 50mL), 氢氧化钠 ($1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $50\text{mL} \times 3$) 和水 ($50\text{mL} \times 3$) 洗涤. 有机相经无水硫酸钠干燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂. 粗产物经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = $1:3$; 产率: 70% ; 熔点: $140-141^\circ\text{C}$. EMS (m/z [ion]): 516 [$M+4$] $^+$, 356 [$M-2\text{Br}+2$] $^+$, 341 [$M-2\text{BrCH}_3+2$] $^+$, 313 [$M-2\text{BrCH}_3\text{CO}+2$] $^+$; ^1H NMR: 见表 1.

3-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醛 (B_1) 制备方法同 A_1 . 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = $2:1$; 产率: 54% ; 油状物. EMS (m/z [ion]): 356 [$M+2$] $^+$, 168 [$M-2\text{BrCO}$] $^+$; ^1H NMR: 见表 1.

2,4-二溴-5-(2,4-二溴苯氧基)苯酚 (A_2) 2,4-二溴-5-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醚 (A_1) (1equiv.) 溶于二氯甲烷 (15mL), 加入三溴化硼 (10equiv.), 油浴加热到 45°C , 搅拌回流反应 $10-15\text{h}$. 0°C , 小心加入水 (25mL), 然后分离有机相. 水相再用等体积二氯甲烷萃取一次. 有机相经无水硫酸钠干

燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 粗产物经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 3: 2 产率: 99%; 熔点: 80—82℃. EMS(m/z [ion]): 502 [$M + 4$]⁺, 342 [$M - 2Br$]⁺; ¹HNMR 见表 1

3-(2, 4-二溴苯氧基)苯酚 (B_2) 三氟过氧乙酸 (TFPA) 的制备: 过氧化氢 (30%, 1.5 equiv.) 溶于二氯甲烷 (2m l) 置于反应瓶, 0℃下, 慢慢滴加三氟乙酸酐 (7.5 equiv.) 并搅拌反应 1h. 3-(2, 4-二溴苯氧基)苯甲醛 (B_1) (1 equiv.) 溶于二氯甲烷 (30m l), 加入磷酸二氢钾 (20 equiv.). 反应混合物用冰水浴控制在 0℃左右, 慢慢滴加 TFPA 超过 30m in, 滴加完反应 1h. 然后, 0℃下加入饱和盐水 (25m l) 和亚硫酸氢钠溶液 (20%, 15m l) 稀释. 分离有机相, 水相用等体积的二氯甲烷萃取一次. 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠和水洗涤一次, 旋转蒸发仪除去溶剂. 酯类粗产品溶于甲醇 (30m l), 加入 2—3 滴浓盐酸, 室温下搅拌反应 15h. 旋转蒸发仪除去溶剂, 粗产物经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 二氯甲烷; 产率: 83%; 油状物. EMS(m/z [ion]): 344 [$M + 2$]⁺, 184 [$M - 2Br$]⁺; ¹HNMR: 见表 1

6-溴-3-(2, 4-二溴苯氧基)苯酚 (B_3) 和 2, 6-二溴-3-(2, 4-二溴苯氧基)苯酚 (B_4) 叔丁基胺 ($tBuNH_2$, 2.4 equiv.) 溶于甲苯 (25m l) 中置于反应瓶, 放到低温槽内, 温度调至 -35℃. B_2 (1.2 equiv.) 溶于二氯甲烷 (2m l), 缓慢滴加入, 搅拌反应 1h -70℃, 3-(2, 4-二溴苯氧基)苯酚 (B_2) (2.0mmol, 1 equiv.) 溶于二氯甲烷 (5m l) 加入上述反应液. 然后, 反应混合物在 -60℃下搅拌反应 5—6h. 温度调至 -70℃, 通过滴加水/乙醇 (1: 9 V/V) 并通入二氧化硫气体来终止反应, 然后再搅拌 10m in (此时反应混合物会从淡黄色变成无色). 升至室温后, 加入二氯甲烷 (50m l) 和水 (50m l), 分离有机相, 再用水 (50m l × 2) 洗涤. 有机相经无水硫酸钠干燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 粗产物柱层析分离. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 1: 1; B_3 的产率: 29%; 油状物. EMS(m/z [ion]): 422 [$M + 2$]⁺, 262 [$M - 2Br$]⁺; ¹HNMR: 见表 1. B_4 的产率: 50%; 熔点: 94.5—96℃. EMS(m/z [ion]): 502 [$M + 4$]⁺, 342 [$M - 2Br + 2$]⁺; ¹HNMR: 见表 1

2, 4, 6-三溴-3-(2, 4-二溴苯氧基)苯酚 (B_5) 室温下, B_2 (1 equiv.) 和碳酸钙 (3 equiv.) 置于二氯甲烷/甲醇 (5: 2 V/V) 的混合溶剂中, 1h 内分批加入三溴化苄基三甲基铵 (BTMA- B_3 , 3.3 equiv.). 加完后, 继续反应 1h. 反应混合物用布氏漏斗过滤后, 边搅拌边加入亚硫酸氢钠 (5%, 40m l). 分离有机相, 水相用二氯甲烷 (30m l) 萃取一次. 合并有机相, 用水 (50m l × 2) 洗涤. 有机相经无水硫酸钠干燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 粗产物经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 2: 1; 产率: 93%; 油状物. EMS(m/z [ion]): 580 [$M + 4$]⁺, 422 [$M - 2Br + 2$]⁺; ¹HNMR: 见表 1

2-硝基-5-(2, 4-二溴苯氧基)苯甲醚 (C_1) 2, 4-二溴苯酚 (5.0mmol, 1 equiv.) 和 5-氟-2-硝基苯甲醚溶于 DMAC (10m l) 置于反应瓶中. 加入碳酸钠 (1 equiv.), 搅拌并回流反应 (150℃) 1.5—2h. 反应结束后, 冷却至室温, 加入二氯甲烷 (30m l) 和水 (50m l) 萃取分离出有机相. 然后依次用氢氧化钠 (1mol · l⁻¹, 30m l × 3) 和水 (30m l × 3) 洗涤. 有机相经无水硫酸钠干燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂. 粗产物经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 2: 1; 产率: 95%; 淡黄色固体. EMS(m/z [ion]): 403 [$M + 4$]⁺, 356 [$M - NO_2$]⁺, 276 [$M - BrNO_2$]⁺; ¹HNMR: 见表 1

2-氨基-5-(2, 4-二溴苯氧基)苯甲醚 (C_2) 本实验采用 FeH^+ 硝基还原方法, 还原剂为铁粉 (5.0mmol) 和 C_1 (5.0mmol) 加入到乙醇 (10m l) 和乙酸 (10m l) 的溶剂中在 80℃条件下反应约 1h. 反应完全后冷却至室温, 过滤. 液相中加入 30m l 的乙酸乙酯和 30m l 的水, 分离出有机相. 水相用乙酸乙酯 (30m l × 2) 萃取, 合并有机相. 依次用 Na_2CO_3 水溶液 (30m l × 2) 和水 (30m l × 3) 洗涤. 有机相经无水硫酸钠干燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂. 经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 乙酸乙酯/正己烷 = 1: 2 产率: 90%; 淡黄色固体. EMS(m/z [ion]): 373 [M]⁺, 358 [$M - CH_3$]⁺, 330 [$M - CH_3CO$]⁺; ¹HNMR: 见表 1

2-氨基-3, 4-二溴-5-(2, 4-二溴苯氧基)苯甲醚 (C_3) 将 C_2 (0.75g, 2.0mmol) 溶于 20m l 的 AcOH 中, 然后加入溶于 10m l AcOH 的 B_2 (0.26m l, 5.0mmol). 混合物在 80℃下搅拌反应 2h. 加入 30m l 的乙酸乙酯和 30m l 的水, 分离出有机相. 水相用乙酸乙酯 (30m l × 2) 萃取, 合并有机相. 依次用 5%

NaHSO_3 水溶液 (30ml×2)和水 (30ml×3)洗涤. 有机相经无水硫酸钠干燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂. 粗产物经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 3:2. 产率: 80%; 淡黄色固体. $\text{EMS}(\text{m/z} [\text{ion}])$: 531 $[\text{M}]^+$, 356 $[\text{M}-2\text{BrCH}_3]^+$; $^1\text{HNMR}$: 见表 1.

3,4-二溴-5-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醚 (C_4) 用 HCl (37%, 2ml)加入到 C_3 (1mol)中, 用玻璃棒用力搅拌 30min. 完全混合后再加入 HCl (37%, 2ml)稀释并冷却至 0°C . 滴加溶于 H_2O (3ml)的 NaNO_2 (0.1g), 在 0°C 的条件下, 搅拌反应 30min. 最后加入 H_3PO_2 (5ml), 在室温下搅拌反应 15h. 反应结束后直接用 CH_2Cl_2 (30ml×2)萃取. 有机相用水 (30ml×3)洗涤. 有机相经无水硫酸钠干燥后, 用旋转蒸发仪除去溶剂, 粗产物经柱层析分离后得到纯样品. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 2:1. 产率: 70%; 油状物. $\text{EMS}(\text{m/z} [\text{ion}])$: 516 $[\text{M}]^+$, 356 $[\text{M}-2\text{Br}+2]^+$; $^1\text{HNMR}$: 见表 1.

2,3,4-三溴-5-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醚 (C_5) 同 C_3 的制备. 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 2:1. 产率: 80%; 油状物. $\text{EMS}(\text{m/z} [\text{ion}])$: 596 $[\text{M}]^+$, 434 $[\text{M}-2\text{Br}+2]^+$, 417 $[\text{M}-2\text{BrCH}_3]^+$; $^1\text{HNMR}$: 见表 1.

2,3,4-三溴-3-(2,4-二溴苯氧基)苯酚 (C_6) 脱甲基化反应, 制备方法同 A_2 . 柱层析展开剂: 二氯甲烷/正己烷 = 3:2. 产率: 99%; 熔点: $90\text{--}99^\circ\text{C}$. $\text{EMS}(\text{m/z} [\text{ion}])$: 581 $[\text{M}]^+$, 420 $[\text{M}-2\text{Br}]^+$; $^1\text{HNMR}$: 见表 1.

表 1 $m\text{eta-OH}/\text{OMe}$ -PBDEs的 $^1\text{HNMR}$ 谱图数据
Table 1 The $^1\text{HNMR}$ spectroscopic data of $m\text{eta-OH}/\text{OMe}$ -PBDEs

No	苯酚/苯甲醚环上的化学位移 /ppm					2,4-二溴苯环上的化学位移 /ppm			OH /MeO /ppm	耦合常数 /Hz
	2	3	4	5	6	3'	5'	6'		
A_1	6.49	OA r	Br	7.79	Br	7.79	7.36	6.64	3.79	$^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.5$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}} = 9.0$
A_1	6.49	OA r	Br	7.79	Br	7.79	7.36	6.64	3.79	$^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.5$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}} = 9.0$
A_2	6.47	OA r	Br	7.71	Br	7.80	7.42	6.80	5.51	$^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}} = 9.0$ $^4J_{2\text{H}, 4\text{H}} = 2.0$; $^4J_{2\text{H}, 6\text{-H}} = 2.0$
B_2	6.45	OA r	6.52	7.19	6.60	7.77	7.38	6.88	4.98	$^3J_{4\text{H}, 5\text{H}} = 8.5$; $^4J_{4\text{H}, 6\text{-H}} = 1.5$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}} = 8.5$; $^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.5$ $^3J_{5\text{-H}, 6\text{-H}} = 9.0$
B_3	6.60	OA r	6.44	7.38	Br	7.78	7.41	6.89	5.54	$^4J_{2\text{H}, 4\text{H}} = 2.5$; $^3J_{4\text{H}, 5\text{-H}} = 9.0$; $^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 8.5$ $^3J_{4\text{H}, 5\text{H}} = 9.0$; $^4J_{3\text{-H}, 5\text{H}} = 2.5$
B_4	Br	OA r	6.34	7.40	Br	7.82	7.42	6.80	6.08	$^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 8.5$
B_5	Br	OA r	Br	7.82	Br	7.81	7.28	6.30	5.33	$^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 9.0$
C_1	6.48	OA r	6.55	7.79	NO_2	7.79	7.36	6.31	3.80	$^4J_{2\text{H}, 4\text{-5H}} = 2.6$; $^3J_{4\text{H}, 5\text{-H}} = 8.9$ $^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 9.0$
C_2	6.48	OA r	6.54	7.11	NH_2	7.79	7.36	6.28	3.55 (NH_2 : 1.31)	$^4J_{2\text{H}, 4\text{-5H}} = 2.5$; $^3J_{4\text{H}, 5\text{-H}} = 8.4$ $^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 9.0$
C_3	6.68	OA r	Br	Br	NH_2	7.80	7.38	6.90	3.85 (NH_2 : 2.28)	$^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 9.0$
C_4	6.50	OA r	Br	Br	6.65	7.77	7.37	6.79	3.63	$^4J_{2\text{H}, 6\text{H}} = 2.5$ $^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 9.0$
C_5	6.59	OA r	Br	Br	Br	7.79	7.38	6.24	3.71	$^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 9.0$
C_6	7.11	OA r	Br	Br	Br	7.79	7.40	6.31	5.61	$^4J_{3\text{-H}, 5\text{-H}} = 2.0$; $^3J_{5\text{-H}, 6\text{H}} = 9.0$

2 结果与讨论

2.1 $m\text{eta-OH}/\text{MeO}$ -PBDEs的质谱分析

以 2,4-二溴-5-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醚 (A_1)和 2,6-二溴-3-(2,4-二溴苯氧基)苯酚 (B_4)为例对 $m\text{eta-OH}/\text{MeO}$ -PBDEs进行质谱分析 (见图 1, 图 2), 其它的质谱表征均附在上述各实验方法后. $m\text{eta-OH}/\text{MeO}$ -PBDEs

M ϵ O-PBDEs的分子离子峰为 $[M]^+$, 如 A₁(515.8), 其基础峰为碎片离子峰 $[M-2Br]^+$, (355.8) 其它的碎片离子峰为 $[M-2BrCH_3]^+$ (341.2) 和 $[M-2BrCH_3CO]^+$ (312.8); *meta*-OH-PBDEs的分子离子峰也是 $[M]^+$, 例如 B₄中(501.7), 其基础峰为碎片离子峰 $[M-2Br]^+$ (341.8).

通过 EMS图可以显示 OH-PBDEs和 M ϵ O-PBDEs的特征离子峰谱图. 对于 OH-PBDEs主要有两种碎片离子峰: $[M]^+$ 和 $[M-2Br]^+$; M ϵ O-PBDEs中的碎片离子峰比 OH-PBDEs的多. 所有的 M ϵ O-PBDEs都有如下特征峰: $[M]^+$ 、 $[M-2Br]^+$ 、 $[M-2BrCH_3]^+$ 和 $[M-2BrCH_3CO]^+$.

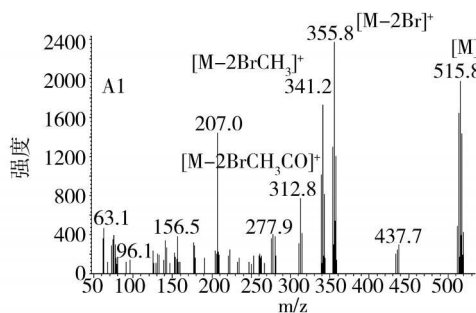


图 1 2,4-二溴-5-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醚 (A₁) 的 GC-MS 离子碎片谱图

Fig 1 The GC-MS ion mass spectrum of

4,6-dibromo-3-(2,4-dibromophenoxy)anisole (A₁)

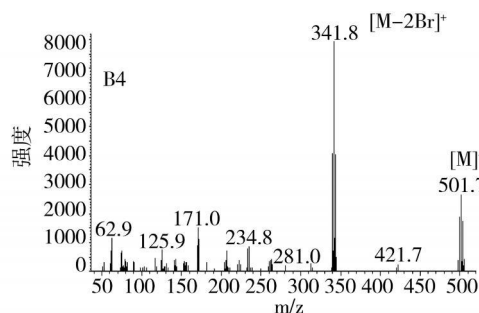


图 2 2,6-二溴-3-(2,4-二溴苯氧基)苯酚 (B₄) 的 GC-MS 离子碎片谱图

Fig 2 The GC-MS ion mass spectrum of

2,6-dibromo-3-(2,4-dibromophenoxy)phenol (B₄)

2.2 合成路线中各种影响因素分析

(1) 路线二, 用 Baeyer-Villiger 氧化和酸催化水解反应制备 B₃, 必须使用三氟过氧乙酸 (TFPA) 这类强氧化剂才能与醛基化合物生成酯最后酸催化水解成羟基化合物. 过氧酸先与羰基进行亲核加成生成具有四面体结构的 “Criegee” 中间体, 然后酮羰基上的一个烷基带着一对电子迁移到 —O—O—基团中与羰基碳原子直接相连的氧原子上, 同时发生 O—O 键异裂, 中间体重排生成相应的酯. 由于所使用的氧化剂 TFPA 遇热遇光照易分解, 因此 TFPA 需要即做即用, 并且反应要在冰水浴中避光进行. 此外, 在反应中通入氮气, 可有效避免 TFPA 的分解, 从而提高反应产率.

(2) 路线一和路线三, 脱甲基化反应选择三溴化硼作为催化剂, 是因为其反应的选择性极强, 只脱甲氧基上的烷基, 收率高且杂质很少. 在整个反应过程中, 三溴化硼先与反应底物形成盐, 再经水解得到羟基类化合物, 反应应在 50℃ 条件下反应 8h 以上.

(3) 路线三, 2-氨基-5-(2,4-二溴苯氧基)苯甲醚制备中 —NO₂ 还原成 —NH₂, 采用了不同的 3 种还原方法, 在氯化亚锡的还原体系中, 由于反应结束时, 胺化合物与盐酸以及锡酸形成络合物溶解在体系中, 当碱液中和掉盐酸时, 胺化合物析出, 而锡酸有两种晶型, 在低温下形成可溶的 α-锡酸, 但中和反应放热, 容易形成不溶解的 β-锡酸, 使其后处理过程繁琐, 并且产率较低, 纯度较差; 在催化加氢的还原体系中, 由于 H₂ 的还原性较强, 目标产物分子上的溴原子数多, H₂ 在催化剂 Pd 的催化下, 易将 Br—C 键断裂, 不能得到我们所需的目标分子; 在酸性条件下铁粉的还原体系中, Fe 粉价格低廉, 密度大, 易沉淀, 易分离除去. 且反应产率高, 易生成目标产物, 对后续反应无影响. 但是由于部分 Fe³⁺ 的影响反应产物颜色较深, 对于分离提纯带来一定的困难. 综合上述 3 种方法的特点, 本实验中的 —NO₂ 还原成 —NH₂ 采用 Fe/H⁺ 还原方法.

(4) 路线三, 在 NaNO₂ 的重氮化反应中要注意 3 个方面: 一、酸的用量. 在本反应中盐酸的作用是首先使胺化合物溶解, 然后与 NaNO₂ 生成亚硝酸, 最后生成重氮盐. 重氮盐一般是容易分解的, 只有在过量的酸液中才比较稳定. 反应时若酸用量不足, 生成的重氮盐容易和未反应的胺化合物偶合, 生成重氮氨基化合物. 所以重氮化时实际上酸过量很多. 二、亚硝酸的量. 重氮化反应进行时自始至终必须保持亚硝酸钠过量, 否则也会引起自我偶合反应. 重氮化反应速度是由亚硝酸钠溶液滴加速度来控制的, 必须保持一定的加料速度, 过慢则来不及反应的胺会和重氮盐作用发生自偶合反应. 亚硝酸钠溶液常配成 30% 的浓度使用. 因为在这种浓度下即使在 -15℃ 也不会结冰. 三、反应温度. 重

氮化反应一般在 0—5℃进行, 这是因为大部分重氮盐在低温下较稳定, 在较高温度下重氮盐分解速度会加快.

(5) 路线二和三中均涉及苯环上的溴代反应, 该反应属于芳环上的亲电取代反应, 这是一个在过渡态中电荷分散的反应. 根据苯环上不同位置溴代的要求而选择了不同的溶剂和溴化剂: 只在羟基邻位上溴化时 (如 B₃), 则选择在 - 70℃超低温条件下进行溴化, 以叔丁基胺为缓冲剂, 选择极性较弱的二氯甲烷为溶剂; 羟基邻对位均溴化时 (如 B₅), 则选择在常温下, 反应试剂采用溴化能力较强的溴化剂 BTMA-B₃. 该种溴化剂具有很强的选择性邻对位溴化效应, 当物质的量之比为 1. 1: 1 时, 选择性地在羟基对位上溴化; 而当物质的量之比为 2. 2: 1 时, 可有效实现羟基邻对位溴化. 尤其当苯环上羟基两个邻位与一个对位均未有其它基团占据而空缺时, 其首先在羟基对位上溴化, 接下来选择羟基两个邻位中位阻相对较小的邻位优先进行溴化, 从而实现在苯环上羟基邻对位位置上选择性溴化; 而当物质的量之比为 3. 3: 1 时, 羟基三个邻对位均被溴化. 因此, 我们可通过控制溴化剂 BTMA-B₃ 的用量来有效地实现溴在羟基苯环上的精确定位, 从而合成得到多种类的间位 OH M eO 多溴联苯醚.

(6) 路线三中的 C₃—C₅的合成方法中, 原则上 C₃可以通过桑德迈尔反应直接生成 C₅, 但是由于桑德迈尔反应中副反应无法避免, 反应得到 C₅的纯度不如路线三高. 故此处不采用此方法.

参 考 文 献

- [1] Marsh G, Stenutz R, Bergman A, Synthesis of Hydroxylated and Methoxylated Polybrominated Diphenyl Ethers-Natural Products and Potential Polybrominated Diphenyl Ether Metabolites [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2003 2566—2576
- [2] 余海雯, 张彰, 李云娴等, 多溴联苯醚代谢产物的合成 [J]. *环境化学*, 2008, 27 (5) : 615—619

SYNTHESIS OF META-HYDROXYLATED AND METHOXYLATED POLYBROMINATED DIPHENYL ETHERS

CAO Jie ZHENG Yu-yi GAO Li-ping YU Hai-wen ZHENG Ke-wen

(Institute of Environmental Pollution and Health, School of Environmental and Chemical Engineering
Shanghai University, Shanghai 200444, China)

ABSTRACT

The aim of the present study was to synthesize meta-OH MeO-PBDEs. Three synthetic schemes have been designed via a trail of reactions including coupling, oxidation, hydrolysis, nitro reduction, bromination, demethylation etc. The products were characterized by GC-MS and ¹H NMR spectroscopy, which shows the purity meets the requirement and the chemicals conform are to the expected structures.

Keywords meta-hydroxylated and methoxylated polybrominated diphenyl ether (meta-OH MeO-PBDEs), synthesis, standard samples.