

超声促进溴代反应研究进展：从方法学到多技术耦合

陈锐洁¹, 谭成¹, 闫旻¹, 吴同², 薛智^{1*}

¹阿坝师范学院资源与环境学院, 四川 阿坝

²宜宾学院过程分析与控制四川省高校重点实验室, 四川 宜宾

收稿日期: 2026年3月20日; 录用日期: 2026年4月29日; 发布日期: 2026年5月6日

摘要

溴代反应作为有机合成化学中的基础转化, 在医药中间体制备、功能材料合成及天然产物结构修饰中占据核心地位。传统溴代方法普遍依赖液溴或N-溴代琥珀酰亚胺等化学计量试剂, 存在选择性控制困难、反应条件苛刻及环境负荷高等问题。超声化学凭借其独特的空化效应, 可在温和条件下实现反应速率的显著提升与选择性的有效调控。本文系统综述了超声促进溴代反应的研究进展, 从超声化学基本原理出发, 重点阐述了超声技术在芳香族化合物选择性溴代、杂环化合物溴代、羰基化合物 α -溴代及烯烃溴代等反应类型中的应用, 探讨了新型溴源与绿色反应介质的协同效应, 分析了超声-光催化-电化学-连续流多技术耦合的最新发展, 并展望了机制研究、智能化合成及工艺放大等未来方向。

关键词

溴代反应, 超声化学, 选择性溴代, 绿色合成, 多技术耦合

Recent Advances in Ultrasound-Assisted Bromination Reactions: From Methodology to Multi-Technique Coupling

Ruijie Chen¹, Cheng Tan¹, Yang Yan¹, Tong Wu², Zhi Xue^{1*}

¹School of Resources and Environment, Aba Normal University, Aba Sichuan

²Key Lab of Process Analysis and Control of Sichuan Universities, Yibin University, Yibin Sichuan

Received: March 20, 2026; accepted: April 29, 2026; published: May 6, 2026

*通讯作者。

文章引用: 陈锐洁, 谭成, 闫旻, 吴同, 薛智. 超声促进溴代反应研究进展: 从方法学到多技术耦合[J]. 化学工程与技术, 2026, 16(3): 182-191. DOI: 10.12677/hjct.2026.163018

Abstract

As a fundamental transformation in organic synthesis, bromination plays a central role in the preparation of pharmaceutical intermediates, the synthesis of functional materials, and the structural modification of natural products. Conventional bromination methods generally rely on stoichiometric reagents such as liquid bromine or N-bromosuccinimide, which suffer from difficulties in selectivity control, harsh reaction conditions, and high environmental impact. Sonochemistry, leveraging its unique cavitation effect, can significantly enhance reaction rates and effectively regulate selectivity under mild conditions. This paper systematically reviews the research progress in ultrasound-assisted bromination reactions. Starting from the fundamental principles of sonochemistry, it focuses on the application of ultrasound technology in selective bromination of aromatic compounds, bromination of heterocyclic compounds, α -bromination of carbonyl compounds, and bromination of alkenes. It explores the synergistic effects of novel bromine sources and green reaction media, analyzes the latest developments in the multi-technology coupling of ultrasound-photocatalysis-electrochemistry-continuous flow multi-technology coupling, and outlines future directions such as mechanistic studies, intelligent synthesis, and process scale-up.

Keywords

Bromination Reactions, Sonochemistry, Selective Bromination, Green Synthesis, Coupling of Multiple Techniques

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溴代反应是有机合成中最基础且应用最广泛的官能团转化之一[1]。溴代产物作为关键合成砌块，可通过交叉偶联、亲核取代等后续转化构建复杂分子骨架[2]，在医药中间体制备、功能材料合成及天然产物结构修饰中占据核心地位[3]。

传统溴代方法普遍依赖液溴、N-溴代琥珀酰亚胺等化学计量试剂[4]，在强酸、高温或有毒溶剂条件下进行，存在操作安全性差、副产物多、选择性控制困难及环境负荷高等固有缺陷[5]。区域选择性与化学选择性是首要技术瓶颈：富电子芳环易发生多溴代，缺电子芳环则反应活性不足[6]；杂环化合物的溴代位点预测困难[7]；羰基化合物的 α -溴代涉及烯醇化与溴化的竞争平衡[4]。此外，从克级制备向工业化规模转化时，传质传热限制、强放热特性及设备腐蚀问题进一步加剧工艺放大难度[8]。

绿色化学十二原则的提出为有机合成方法革新指明了方向。在此背景下，超声辅助技术凭借设备简单、操作便捷、适用范围广等优势，成为溴代反应绿色化改造的重要突破口。本文旨在系统梳理超声促进溴代反应的研究进展，重点关注作用机制与底物适应性、新型溴源与绿色介质的协同效应、多技术耦合发展，以及现有局限与未来方向，为相关研究提供方法学参考。

2. 溴代反应的传统方法与挑战

传统溴代反应主要依赖三类试剂体系：分子溴、N-溴代琥珀酰亚胺及其衍生物、以及无机溴盐与氧化剂的组合[9]。分子溴可通过亲电取代机制实现芳环、烯烃及羰基 α 位的溴代，但其强腐蚀性、高毒性、

难以控制的反应选择性，以及液溴挥发性带来的设备与安全高成本，严重限制了实际应用[1][5]。N-溴代琥珀酰亚胺因其温和的反应特性与良好的化学计量性，逐步取代液溴成为实验室和工业规模溴代的首选试剂，但其试剂成本与循环利用问题仍待解决[3]。无机溴盐与氧化剂的组合代表了更绿色的溴源策略，原位生成的活性溴物种可在水相或两相体系中完成转化[10]，但存在氧化剂用量大、反应速率慢、底物适用范围有限等问题[11]。此外，1,3-二溴-5,5-二甲基海因、三溴化吡啶鎓、四丁基三溴化铵等固态溴代试剂的发展，改善了液溴的储存与操作安全性[12]。

区域选择性与化学选择性是溴代反应面临的首要技术瓶颈，直接影响合成效率与产物纯度。芳香族化合物的溴代受取代基电子效应与空间效应调控，富电子芳环反应活性高但易发生多溴代，缺电子芳环反应活性不足，需强 Lewis 酸活化或高温条件。多取代芳环的溴代位点预测更为复杂，取代基定位效应可能相互矛盾，导致异构体混合物生成。杂环化合物的溴代更具挑战性，吡啶类化合物因氮原子的强吸电子效应，环电子云密度降低，通常需高温或强 Lewis 酸活化；富电子的五元杂环则极易发生过度溴代甚至开环降解。羰基化合物的 α -溴代涉及烯醇化与溴化的竞争平衡，不对称酮存在多个 α 位点，烯醇化倾向不同，导致异构体混合物生成。烯烃溴代面临亲电加成与自由基烯丙位取代的路径竞争[13]。尽管保护基策略、定向金属化、催化剂筛选等手段可在一定程度上实现选择性调控，但这些方法通常增加合成步骤、降低原子经济性[1][4]。

从实验室克级制备向工业化规模生产的转化是溴代反应的关键挑战。批次反应器中的传质传热限制导致反应时间延长、副产物积累。溴代反应常伴随的强放热特性增加了热失控风险，特别是使用液溴时需严格控制滴加速度与反应温度。后处理过程中，未反应溴化试剂的中和、含溴废水的处理、有机溶剂的回收等环节进一步加剧环境负荷[5][11]。这些工程层面的制约因素，催生了对于连续流技术、过程强化策略及替代溴源的迫切需求[14]。

传统溴代方法在试剂安全性、选择性、原子经济性和放大潜力方面各有短板(表 1)。分子溴活性高但危险；NBS 选择性好但成本高；无机溴盐/氧化剂绿色但动力学慢。超声辅助技术正是针对这些局限性的过程强化手段。

Table 1. Comprehensive comparison of traditional bromination methods

表 1. 传统溴代方法的综合对比

试剂体系	反应活性	选择性	安全性	成本	原子经济性	放大潜力
分子溴(Br ₂)	极高	差	危险	低	低	极差
NBS	高	中等 - 好	较好	高	中等	中等
无机溴盐/氧化剂	低 - 中等	中等	安全	低	低	差
固态溴代试剂	中等	中等 - 好	较好	中等 - 高	中等	中等

3. 超声化学基本原理及其在有机合成中的应用

超声化学利用频率 20 kHz~1 MHz 的机械波在液体介质中传播时产生的空化效应，实现常规条件下难以发生的化学反应。空化气泡在声场负压相中成核、生长，至正压相时迅速崩溃，在微米级空间内产生极端物理化学条件：局部温度可达 5000 K，压力超过 1000 atm，冷却速率高达 10¹⁰ K/s [15]，空化作用各阶段随时间变化的示意图如图 1 所示。这种“热点”环境可断裂化学键、产生自由基，引发常规条件下难以进行的化学反应[16]。同时，气泡崩溃引发的微射流与冲击波可强化传质、促进界面接触，且超声参数(低频释放更高能量，高频产生更均匀空化场)对空化效应具有显著调控作用[8]。超声促进溴代反应

的机制涉及空化效应的多重作用：Lévêque 等发现超声在氯仿 - 水体系中诱导的“二次效应”——空化崩溃导致水解离产生 H^+ ，使体系 pH 降低，从而促进了 Mo 催化的芳香溴代，这一发现揭示了超声不仅提供能量输入，还可通过改变反应微环境影响反应路径[13]。

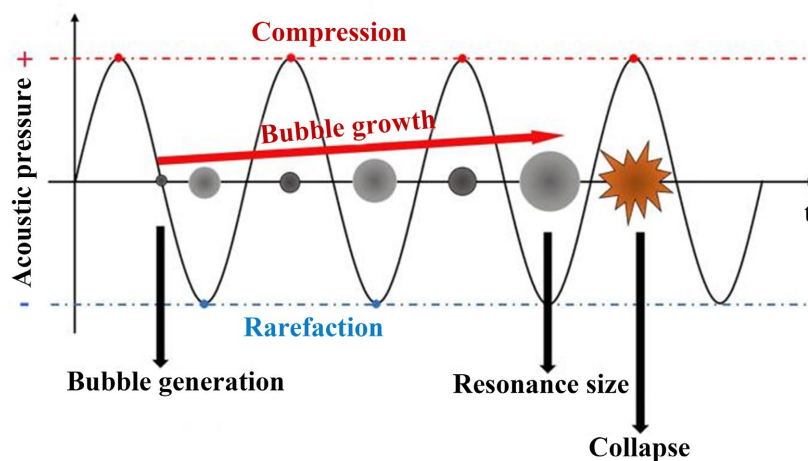


Figure 1. Schematic diagram of the cavitation activity steps with respect to time: the generation, growth, and collapse of the microbubbles

图 1. 空化作用各阶段随时间变化的示意图：微气泡的生成、生长和坍塌

超声技术在有机合成中的应用已从早期的物理清洗辅助发展为系统的合成方法学。Banerjee 系统综述了超声辅助的无催化剂有机合成及多组分反应，指出超声辐射可在无催化剂条件下实现多种杂环化合物的高效构建[5][13]。在偶联反应领域，高复伟与蒋林年报道了四(三苯基膦)钯催化下，单芳基硼酸和溴代芳烃在超声波作用下的 Suzuki 偶联反应，较快地生成了联苯类化合物[17]。陈新兵等在超声辐射下利用相转移催化剂，室温下通过氯化钯催化偶联反应 20 min，合成了 4-戊基双环己基联苯，反应转化率 97% [18]。在杂环合成方面，崔朋雷等以 α -溴代酮、硫脲和乙酸酐为原料，超声辐射下一锅法合成了一系列 2-乙酰氨基噻唑衍生物[19]。雷英杰等以 3-溴乙酰基香豆素为原料，PEG-400 为溶剂，超声辅助下制备了 4-香豆素基-2-芳基氨基噻唑[20]。周东妮等在超声辐射下，以 2-氨基吡啶和 α -溴代苯乙酮衍生物为原料，通过分子内环化/烷基化串联反应合成了 C-3 位烷基取代的咪唑并[1,2-a]吡啶衍生物[21]。

离子液体作为绿色溶剂与催化剂在超声辅助合成中得到广泛应用。于长顺等采用无溶剂一步法超声合成烷基吡啶离子液体，具有产物收率高、反应速度快、节约能耗的特点[22]。张楠等采用超声波辅助法合成了离子液体[Bmim]Br 和[Bmim]PF₆，产率分别达 98.88%和 86.54% [23]。汪晨光系统研究了咪唑盐类、季铵盐类及 DABCO 类离子液体在 Baylis-Hillman 反应中的促进作用，发现超声辅助可显著缩短反应时间、提高产率[24]。

综上，超声化学的空化效应及其“热点”与“二次效应”机制，为有机合成提供了独特的能量与传质强化手段。超声技术在偶联反应、杂环构建及离子液体辅助合成等领域已展现出显著的时间缩短、产率提升及条件温和化优势，为后续超声促进溴代反应的研究奠定了方法学基础。

4. 超声促进溴代反应的类型学分析

超声促进有机反应涵盖芳香族、杂环、羰基化合物、烯烃和烷烃等底物类型，其代表性反应条件与效果见表 2。在芳香族化合物的超声溴代方面，杨舒绪等对溴苯、N-乙基吡啶、9,10-二苯基蒽、1,4-二萘基萘的研究，以及张宽才等对氯苯与溴素超声溴代的系统优化，均获得了较传统方法更高的选择性或产

率, 并显著缩短了反应时间[1] [9]。此外, 卞云鹏以 NBS 为溴代剂在微波辐射下合成了 4-溴代百里香酚(得率 65.1%), 卞鲁周等经桑德迈尔反应等多步合成了 2-溴-5-氟三氟甲苯(总收率 70%), 展示了溴代反应在不同能量形式及工艺路线中的适用性[25] [26]。关于超声促进芳香族溴代的机理, 现有研究认为: 空化产生的微射流强化了液溴/NBS 的分散与传质, 同时空化局部高温促进 Br_2 均裂生成溴自由基, 进而引发自由基芳香取代路径, 从而减少了多溴代副产物的生成。

Table 2. List of representative organic reactions promoted by ultrasound

表 2. 超声促进的代表性有机化学反应列表

底物	溴源/试剂	结果(产率/选择性/时间)	与传统方法对比
氯苯	Br_2, Fe	产率 53.4%, 时间缩短[9]	产率提升, 能耗降低
溴苯、N-乙基咪唑等	NBS	单一选择性, 高产率[1]	避免多溴代
咪唑并[1,2-a]吡啶	PyHBr_3	C3 选择性, 收率优异[7]	无需金属催化剂
咪唑	DBDMH	高效 C3 溴代[12]	反应时间缩短
苯乙酮	NBS/p-TsOH	产率>90% [4]	室温反应(传统需 65℃)
联烯	$\text{TBABr}_3, \text{TFMS}$	高区域选择性[29]	无过渡金属

杂环芳香化合物的超声溴代同样取得了重要进展。Arsenyan 等开发了噻吩类化合物的超声辅助 NBS 溴代方法, 使反应时间从数小时缩短至 30 分钟, 产率显著提高, 且溴代产物的收率取决于初始噻吩结构及溶剂性质。Jiang 等以三溴化吡啶鎓为溴源, 在超声促进下实现了咪唑并[1,2-a]吡啶的 C3 位区域选择性溴代, 该法无需金属催化剂、条件温和、底物适用范围广且易于放大。段英香以咪唑为基本单元, 通过溴代在 3,6 位引入溴原子, 再在 9 位引入对溴苄基, 经 Suzuki 偶联得到热稳定性良好的蓝光 OLED 材料[6] [7] [27]。上述超声溴代过程中, 空化产生的羟基自由基($\cdot\text{OH}$)可氧化 Br^- 生成 Br_2 或 HOBr , 在气泡界面与杂环发生亲电取代; 而超声使 C3 位溴代无需金属催化, 则暗示空化可能活化了 C-H 键或稳定了过渡态。

羰基化合物的 α -溴代是超声溴代反应的另一重要类型。Adhikari 与 Samant 报道了超声条件下对甲苯磺酸-NBS 体系对取代苯乙酮的 α -溴代, 在 35℃、30 分钟内高产率获得 α -溴代苯乙酮, 而无超声时反应需在甲醇沸点进行且时间更长。雷英杰等以乙酰基香豆素经四丁基三溴化铵溴化生成的 3-溴乙酰基香豆素为原料, 在 PEG-400 溶剂中超声辅助缩合环化制备了 4-香豆素基-2-芳基氨基咪唑, 收率 81.6%~93.0%, 部分产物对金黄色葡萄球菌等具有抑制作用[4] [20]。此类反应的机理通常归因于超声“热点”提高了烯醇化平衡常数, 微射流增强了质子转移及 NBS 与烯醇的接触, 同时冲击波破坏溶剂化壳层, 生成“裸露”的烯醇负离子从而加速反应。

烯烃与烷烃的超声溴代同样展现出独特优势。Ol'shevskaya 等报道了铜催化的氟烷基磺酰溴与烯丙基碳硼烷的溴氟烷基化反应, 超声促进了自由基加成, 以良好产率获得氟化碳硼烷衍生物。刘蕊利用四丁基三溴化铵为溴源, 在超声下实现了联烯的高区域选择性溴代三氟甲氧基化与溴代氟化, 无需过渡金属。李德湛等报道了超声促进的三烷基硼合成与对二溴苯制备, 产率提高、时间缩短, 表明超声对惰性 C-H 键的活化具有独特优势[28]-[31]。上述反应的共同机理是: 超声空化使溶剂分子均裂生成 $\cdot\text{H}$ 、 $\cdot\text{OH}$ 、 $\cdot\text{CCl}_3$ 等初级自由基, 进而与溴源反应生成 $\text{Br}\cdot$, 引发自由基链式溴代。与热或光引发相比, 超声引发空间均匀、无需外加引发剂。

表 3 汇总了超声溴代与传统方法的关键性能对比。超声方法在时间(缩短 50%~90%)、温度(降低 30℃~60℃)、选择性(多溴代减少)方面优势明显, 但能量效率低(<10%)和放大均匀性仍是主要局限。

Table 3. Performance comparison between ultrasonic bromination and traditional thermochemical methods

表 3. 超声溴代与传统热化学方法性能对比

参数	传统方法	超声方法	改进程度
反应时间	数小时至数天	数分钟至数小时	缩短 50%~90%
反应温度	溶剂回流(>60℃)	室温至 50℃	降低 30℃~60℃
产率	中等 - 良好	良好 - 优异	提高 10%~30%
选择性	较差 - 中等	中等 - 优异	多溴代减少
催化剂需求	常需金属/酸	可无催化剂	金属残留降低
能量效率	高	<10%	需优化
放大可行性	成熟	挑战大	连续流方向

5. 溴源创新与绿色反应介质

新型溴代试剂的开发为超声溴代反应提供了更多选择。Nishio 等制备了 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮与 Br₂ 形成的空气稳定溴复合物(DMI)₂HBr₃, 该试剂可安全替代液溴用于烯烃、羰基化合物及芳香族化合物的溴代, 产率与传统方法相当或更优[32]。Jiang 等使用固态三溴化吡啶鎓作为溴源, 在超声促进下实现了咪唑并[1,2-a]吡啶的 C3 位区域选择性溴代, 该试剂易于储存和操作, 无需金属催化剂[7]。Ying 等采用工业上常用的二溴海因(DBDMH)为溴源, 在超声辅助下完成了咪唑 C3 位的高效溴代, 该试剂溴含量高、稳定性好, 适合规模化应用[12]。Hui 等以 CBr₄ 为溴源, 在可见光与超声协同作用下实现了 2-芳基咪唑并[1,2-a]吡啶的光催化溴代, CBr₄ 常见易得且储存稳定[33]。

绿色反应介质的设计是提升超声溴代绿色性的关键。水相体系代表了最理想的绿色介质: 刘崇湘等建立了水相中炔烃与 NBS 反应生成 α,α -二溴代酮的超声辅助体系, Fujita 等开发了基于 KBr/H₂O₂ 的双相 sono-溴代方法, 两者均避免了有机溶剂的使用[5] [11]。水作为反应介质具有无毒、不燃、廉价易得等优点, 契合绿色化学原则。离子液体作为绿色溶剂与催化剂在超声溴代中也得到广泛应用: 张楠等采用超声波辅助法合成了[Bmim]Br 和[Bmim]PF₆ 离子液体; 汪晨光系统研究了咪唑盐类、季铵盐类及 DABCO 类离子液体在 Baylis-Hillman 反应中的促进作用, 发现超声辅助可显著缩短反应时间、提高产率[23] [24]。此外, 相转移催化剂与超声的协同作用有效解决了非均相体系的传质限制: 胡蕾等以 2,7-二溴苄和溴代烷为原料, 四丁基溴化铵为相转移催化剂, 在超声波辐射下合成了 2,7-二溴-9,9-二烷基苄, 收率高达 92% [34]。

综上, 新型溴代试剂(如空气稳定溴复合物、三溴化吡啶鎓、二溴海因及 CBr₄)与绿色反应介质(水、离子液体及相转移催化体系)的协同发展, 显著提升了超声溴代反应的绿色性与实用性。这些创新不仅拓展了溴源的适用范围与操作安全性, 还通过介质优化进一步强化了超声空化对传质与反应速率的促进作用, 为构建高效、温和、可持续的溴代合成工艺奠定了基础。

6. 多技术耦合与连续流工艺

光 - 超声协同作用利用超声空化产生的微射流促进光敏剂与底物的接触, 同时空化发光效应可能增

强光激发效率[8]。Hui 等使用 CBr_4 作为溴源, 在可见光与超声协同作用下实现了 2-芳基咪唑并[1,2-a]吡啶的光催化溴代, 这种协同效应显著提高了反应效率, 缩短了反应时间[33]。Li 等设计了光-超声耦合连续流反应器, 用于不溶性双(2-溴乙酰基)联苯的合成。通过流动冷却介质增强超声功率传递, 在停留时间 2.1 min、温度 20°C 条件下, 消除了超声和光源的热效应, 反应物转化率达 92.4%, 收率 90.2%, 显著优于批次反应结果。实验表明, 超声作用显著减小了产物颗粒尺寸, 消除了管道堵塞问题。自由基捕获实验研究了分步溴代机理, 计算了动力学参数, 推导的反应速率表达式与动力学模型一致[35]。

电-超声耦合通过超声强化电极表面的传质, 减少扩散层厚度, 提高电流效率。Theerthagiri 等系统评述了声电化学在能源与环境领域的应用, 指出超声可显著提高电催化反应的速率与选择性[36]。超声辐照可清洁电极表面、增强传质、提高电流密度, 在电化学合成中具有独特优势。Tan 等报道了晚期药物分子的电化学芳香溴代, 在温和的水相 NaBr 溶液中, 通过恒电流电解实现了芳基溴化物的高效合成, 产物可进一步转化为氙标记化合物用于药物代谢研究, 该方法避免了化学计量氧化剂的使用, 符合绿色化学原则[37]。

连续流技术通过将反应物持续泵入微型或中型反应通道, 实现物料连续转化与产品的即时分离[8]。其核心优势包括极高的比表面积/体积比强化传质传热、精确的停留时间控制避免过度反应、持液量小提升本质安全性、模块化设计便于工艺放大、易于集成在线监测与自动控制。Adamou 等系统评述了超声微反应器的设计挑战, 指出尽管微结构反应器存在固体堵塞风险, 但在传质效率与安全性方面优于传统批次反应器。双频超声、变幅杆优化等参数精细化调控研究, 为连续流条件下的超声强化提供了理论基础。超声微反应器的设计需综合考虑声场分布、流场特性及反应动力学等多重因素[8]。宋晓研究了铜催化环状烯丙基底物的不对称烷基化连续反应, 将有机镁试剂应用于不对称烯丙基烷基化反应, 连续流条件将反应温度从 -78°C 优化至 -10°C , 停留时间缩短至 0.6 秒, 仍保持 96% ee 和 99% 产率, 几乎无放大效应[14]。

综上, 光-超声协同、电-超声耦合及连续流超声技术具有不同的技术特点与应用侧重: 光-超声协同利用空化微射流增强光敏剂与底物的接触效率, 在光催化溴代中优势显著; 电-超声耦合通过强化电极表面传质减小扩散层厚度, 适用于电化学溴代转化过程; 连续流超声则有效解决了传统批次反应器中传热受限与固体产物堵塞的放大难题。三者均展现出超声与其他技术耦合的协同增效效应, 然而, 面向工业化应用, 仍需在声场均匀性与能量利用效率方面开展进一步优化。

7. 工艺放大与工程应用

超声溴代反应的工业化面临设备放大、能量效率及工程适应性等核心挑战。实验室常用的探头式反应器(能量密度 $100\sim 500\text{ W/cm}^2$)作用区域仅局限在探头周围数厘米, 而浴槽式反应器(功率密度通常 $<10\text{ W/L}$)声强随距离指数衰减, 两者均难以通过简单的尺寸放大实现规模化。可行的工业放大路径包括: 多探头阵列(numbering-up, 如德国 Hielscher 公司的工业设备)、管式连续流反应器(以此解决了固体产物堵塞问题)以及板式薄层流动反应器(通过减小液层厚度改善声场均匀性)[35]。

能量效率是制约工业化的主要瓶颈。电-空化总效率通常仅为 5%~15%, 远低于传统机械搅拌($>50\%$)。因此, 超声方法必须通过选择性或产率的显著提升来弥补能耗劣势。对于高附加值药物中间体(如将咪唑并吡啶溴代收率从约 70% 提升至 90% 以上), 超声辅助具有良好的经济可行性[7]; 而对于大宗化学品, 由于利润空间有限, 目前尚不具备竞争力。放大过程中, 声波的指数衰减导致远离声源的区域空化强度不足, 采用低频超声($20\sim 30\text{ kHz}$)可增加穿透深度, 而双频超声(低频 + 高频)则能兼顾空化强度与声场均匀性。空化产生的热量需通过夹套冷却或脉冲超声(如占空比 50%)加以控制; 溴及 HBr 的强腐蚀性要求设备材质选用哈氏合金、钛材或搪玻璃/PTFE 内衬, 变幅杆则多采用钛合金。上述工业化过程中的关键问

题及应对策略归纳于表 4。

未来突破方向包括：连续流超声一体化(将超声换能器集成到微反应器中，同时解决放大、传热和堵塞问题)、双频/多频超声技术(已有研究表明协同效果优于单频)、过程分析技术与数字孪生集成(实现在线监控与闭环优化)，以及模块化数量放大(通过增加模块数量而非增大单模块尺寸来提升产能，降低工程风险)。上述方向的共同目标是降低工程风险、提高能量利用效率，推动超声溴代技术从实验室走向工业应用。

Table 4. Key issues and countermeasures for industrial scale-up

表 4. 工业化关键问题与对策

问题	具体表现	应对策略
声场不均匀	声强随距离指数衰减，远场空化不足	多探头阵列、薄层流动、双频超声
能量效率低	电 - 空化总效率 5%~15%	优化阻抗匹配、谐振腔设计
散热困难	空化产热可达数十 W/cm ³	夹套冷却、脉冲超声(如占空比 50%)、连续流
设备腐蚀	316 L 在 1% HBr 中腐蚀速率>2 mm/年	哈氏合金、钛材、搪玻璃/PTFE 内衬
固体堵塞	产物或试剂析出堵塞管道	超声在线清洗、连续流反应器
放大策略	单探头功率增大无效	numbering-up (数量放大)，如多探头阵列

8. 研究展望与结论

当前超声促进溴代反应的研究多停留在现象描述层面，空化效应与反应选择性的定量关系尚未建立。未来研究应结合计算流体动力学模拟、高速摄像及原位光谱表征，构建超声参数与反应速率的定量构效关系模型[8]。拉曼光谱等原位技术的应用已初步实现反应动力学的实时监测，为工艺优化提供了理论依据[38]。多技术耦合是重要发展方向，光 - 超声 - 电化学的协同作用可产生“1+1+1>3”的强化效应。开发集成化连续流反应平台，实现物理场的时空精准调控，是下一代溴代反应装置的关键。人工智能与机器学习技术的引入，可通过高通量实验数据训练预测模型，实现反应条件的自主优化。现有研究对溴代反应的环境足迹评估不足，绿色化学评价标准不统一。未来应建立涵盖原料来源、能源消耗、废弃物处理的全链条可持续性评估框架，推动溴元素循环利用的闭环工艺开发。超声溴代反应向工业化转化的核心瓶颈在于能量效率与设备标准化，需要开发大功率、高均匀性的工业级超声反应器，解决放大过程中的能量耗散与热管理问题。过程分析技术与数字孪生技术的集成，将推动智能制造在精细化工领域的落地。

超声辅助技术凭借其独特的空化效应，已成为溴代反应绿色化改造的重要突破口。本文系统综述了超声促进溴代反应的研究进展，涵盖芳香族、杂环、羰基化合物及烯烃等底物类型。研究表明，超声辐射可显著缩短反应时间、提高产率、改善选择性。新型溴代试剂与绿色反应介质的开发，以及超声 - 光催化 - 电化学 - 连续流的多技术耦合，为溴代反应的工艺强化提供了新思路。现有研究虽取得重要进展，但仍面临超声参数与反应体系的定量关系不明、复杂分子后期选择性溴代缺乏普适性策略、可持续评估标准不统一、工业化放大效率不高等挑战。未来研究应聚焦于机制深化、多技术协同、智能化合成及工艺放大等方向，以满足医药与材料工业对高效、可持续溴代方法的迫切需求。

基金项目

过程分析与控制四川省高校重点实验室开放基金项目：基于 Suzuki 反应制备多氯联苯标样及气相色谱

谱表征研究, 编号 GCFX2024002;

阿坝师范学院人才项目: Suzuki 反应制备多氯联苯标样, 编号: AS-RCZX2023-05;

阿坝师范学院国家级大学生创新创业训练计划项目基金(项目编号: G202410646002)。

参考文献

- [1] 杨舒绪, 杨敏鑫, 田金昌, 等. 超声法促进的多芳环化合物的选择性溴代反应[C]//中国化学会. 中国化学会第 29 届学术年会摘要集——第 07 分会: 有机化学. 2014: 225.
- [2] 段英香, 赵倩, 沈应中. 基于咪唑衍生物的新型电致发光材料的制备及其性能研究[J]. 化工时刊, 2018, 32(7): 9-12.
- [3] 袁凯. 杂芳体系选择性溴化工艺研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2025.
- [4] Adhikari, M.V. and Samant, S.D. (2002) Sonochemical Bromination of Acetophenones Using P-Toluenesulfonic Acid-n-Bromosuccinimide. *Ultrasonics Sonochemistry*, **9**, 107-111. [https://doi.org/10.1016/s1350-4177\(01\)00108-0](https://doi.org/10.1016/s1350-4177(01)00108-0)
- [5] Fujita, M., Lévêque, J., Komatsu, N. and Kimura, T. (2015) Sono-Bromination of Aromatic Compounds Based on the Ultrasonic Advanced Oxidation Processes. *Ultrasonics Sonochemistry*, **27**, 247-251. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.04.030>
- [6] Arsenyan, P., Paegle, E. and Belyakov, S. (2010) A Novel Method for the Bromination of Thiophenes. *Tetrahedron Letters*, **51**, 205-208. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.10.133>
- [7] Gui, Q., Jiang, H., Guo, D., Zhang, Y., Shen, Q., Tang, S., et al. (2020) Ultrasound-Promoted and Base-Mediated Regioselective Bromination of Imidazo[1,2-a]pyridines with Pyridinium Tribromide. *Synthesis*, **52**, 2713-2720. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707856>
- [8] Adamou, P., Harkou, E., Villa, A., Constantinou, A. and Dimitratos, N. (2024) Ultrasonic Reactor Set-Ups and Applications: A Review. *Ultrasonics Sonochemistry*, **107**, Article ID: 106925. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.106925>
- [9] 张宽才, 张懿玲, 缪玉敏, 等. 医药中间体对氯溴苯的合成新方法[J]. 江西科学, 2020, 38(3): 306-310.
- [10] Lima, H.H.L.B., da Silva, G.R., Pena, J.M. and Cella, R. (2017) Ultrasound-Assisted Bromination of Aromatic Rings Using NaBr/H₂O₂ System. *ChemistrySelect*, **2**, 9624-9627. <https://doi.org/10.1002/slct.201702023>
- [11] 刘崇湘, 黄蔚婷, 刘开建. 水相中超声辅助绿色合成 α , α -二溴代酮[J]. 广东化工, 2017, 44(16): 38-40.
- [12] Ying, S., Liu, X., Guo, T., Li, X., Zhou, M., Wang, X., et al. (2023) Ultrasound-Assisted Bromination of Indazoles at the C3 Position with Dibromohydantoin. *RSC Advances*, **13**, 581-585. <https://doi.org/10.1039/d2ra06867b>
- [13] Lévêque, J., Fujita, M., Bosson, A., Sohmiya, H., Pétrier, C., Komatsu, N., et al. (2011) Secondary Sonochemical Effect on Mo-Catalyzed Bromination of Aromatic Compounds. *Ultrasonics Sonochemistry*, **18**, 753-756. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2010.11.006>
- [14] 宋晓. 铜催化环状烯丙基底物不对称烷基化连续反应研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2021.
- [15] Wu, Z., Tagliapietra, S., Giraudo, A., Martina, K. and Cravotto, G. (2019) Harnessing Cavitation Effects for Green Process Intensification. *Ultrasonics Sonochemistry*, **52**, 530-546. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2018.12.032>
- [16] Banerjee, B. (2017) Recent Developments on Ultrasound-Assisted One-Pot Multicomponent Synthesis of Biologically Relevant Heterocycles. *Ultrasonics Sonochemistry*, **35**, 15-35. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.10.010>
- [17] 高复伟, 蒋林年. 超声辐射下的 C-C 偶联反应[J]. 山东化工, 2015, 44(6): 45-47.
- [18] 陈新兵安, 刘骞峰, 甘云清. 超声条件下合成 4-戊基(4-丙基)双环己基联苯[J]. 合成化学, 2000(4): 291-293.
- [19] 崔朋雷, 张冬暖, 刘卉闵等. 超声辐射下一锅法合成 2-乙酰氨基咪唑衍生物[J]. 广州化工, 2013, 41(15): 64-65, 139.
- [20] 雷英杰, 吴新世, 张国春. 4-香豆素基-2-芳基氨基咪唑的超声辅助合成及抗菌活性研究[J]. 化学试剂, 2018, 40(6): 518-522, 588.
- [21] 周东妮, 卢霞, 顾怡欣, 等. C-3 位烷基取代咪唑并[1,2-a]吡啶衍生物的超声化学合成[J]. 精细化工中间体, 2025, 55(5): 28-32.
- [22] 于长顺, 马春, 闵庆旺, 等. 超声合成吡啶类离子液体的研究[J]. 大连工业大学学报, 2008(1): 62-65.
- [23] 张楠, 邓天龙, 刘明明, 等. 离子液体[Bmim]Br 和[Bmim]PF₆ 的合成及其物化性质研究[J]. 天津科技大学学报, 2014, 29(5): 42-47.
- [24] 汪晨光. 功能性离子液体的合成与应用[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 武汉工程大学, 2020.

- [25] 卞云鹏. 百里香酚及其衍生物的合成研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京林业大学, 2015.
- [26] 卜鲁周, 张增兴, 张泉泉, 等. 一种可工业化的 2-溴-5-氟三氟甲苯的制备方法[J]. 浙江化工, 2017, 48(8): 3-4, 20.
- [27] 段英香. 基于咔唑和吡啶衍生物的新型电致发光材料的制备及其性能研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京航空航天大学, 2018.
- [28] Ol'shevskaya, V.A., Tyutyunov, A.A., Ibragimova, L.F., Kononova, E.G. and Rys, E.G. (2019) Facile Synthetic Route to Fluoroalkylated Carboranes by Copper-Catalyzed Reaction of Fluoroalkane Sulfonyl Bromides with Allyl Carboranes. *Polyhedron*, **171**, 508-514. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.08.004>
- [29] 刘蕊. 联烯的含氟双官能团化研究[D]: [硕士学位论文]. 喀什: 喀什大学, 2025.
- [30] 李德湛, 龙永福, 张红萍. 超声合成三烷基硼的研究[J]. 国防科技大学学报, 1999(5): 119-21.
- [31] 李德湛, 龙永福. 对二溴苯的超声合成[J]. 化学试剂, 2000(3): 184-185.
- [32] Nishio, Y., Yubata, K., Wakai, Y., Notsu, K., Yamamoto, K., Fujiwara, H., *et al.* (2019) Preparation of a Novel Bromine Complex and Its Application in Organic Synthesis. *Tetrahedron*, **75**, 1398-1405. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.01.055>
- [33] Lee, J.H., Jung, H.I. and Kim, D.Y. (2020) Visible Light-Mediated Photocatalytic Bromination of 2-Arylimidazo[1,2-*a*]pyridines Using CBr₄ as Bromine Source. *Synthetic Communications*, **50**, 197-206. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1691738>
- [34] 胡蕾, 徐洪耀, 严正权, 等. 超声波合成 2,7-二溴-9,9-二烷基苄[J]. 合成化学, 2008, 16(6): 681-683, 708.
- [35] Li, F., Guo, Z., Yang, W., Zhou, Y., Ru, Y., Qi, G., *et al.* (2023) Preparation of Insoluble Bis(2-Bromoacetyl)biphenyl via a Photoultrasound Enhanced Continuous Flow Reaction. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **62**, 15290-15299. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.3c01818>
- [36] Theerthagiri, J., Madhavan, J., Lee, S.J., Choi, M.Y., Ashokkumar, M. and Pollet, B.G. (2020) Sonochemistry for Energy and Environmental Applications. *Ultrasonics Sonochemistry*, **63**, Article ID: 104960. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.104960>
- [37] Tan, Z., Liu, Y., Helmy, R., Rivera, N.R., Hesk, D., Tyagarajan, S., *et al.* (2017) Electrochemical Bromination of Late Stage Intermediates and Drug Molecules. *Tetrahedron Letters*, **58**, 3014-3018. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.06.019>
- [38] 冯雨薇. 非金属催化制备 β -溴代烯基硫醚的工艺条件及反应动力学研究[D]: [硕士学位论文]. 柳州: 广西科技大学, 2024.