

中国有机氟化学十年进展

黄维垣 杜灿屏 朱士正 主编

高等教育出版社

(京)112 号

图书在版编目(CIP)数据

中国有机氟化学十年进展/黄维垣等主编.—北京:高等教育出版社,1999

ISBN 7-04-007447-8

. 中... . 黄... . 有机氟化合物-科技成果-中国
.0622.2

中国版本图书馆CIP数据核字(1999)第07684号

中国有机氟化学十年进展

黄维垣 杜灿屏 朱士正 主编

出版发行 高等教育出版社

社 址 北京市东城区沙滩后街55号

邮政编码 100009

电 话 010—64054588

传 真 010—64014048

网 址 <http://www.hep.edu.cn>

经 销 新华书店北京发行所

印 刷

开 本 787×1092 1/16

版 次 年 月第 版

印 张 13

印 次 年 月第 次印刷

字 数 300 000

定 价 22.60 元

凡购买高等教育出版社图书,如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请在所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

责任编辑	秦凤英	
封面设计	李卫青	
责任绘图	杜晓丹	
版式设计	史新薇	
责任校对	陈 荣	白淑琴
责任印制		

前 言

自 1986 年成立国家自然科学基金委员会以来,在双“十六”方针(依靠专家,发扬民主,公正合理,择优资助。拉开档次,鼓励创新,控制规模,提高强度。)指引下,有机化学学科的一个重要分支学科“有机氟化学”曾获得重点基金项目和面上几十个基金项目的资助,取得了可喜的研究成果,培养了一批中青年人才,在国际氟化学界也有了一定的影响。为了反映、展示、交流本学科取得的成绩,促进其更快的发展,特邀请部分参加基金资助项目研究工作的专家撰写了这本《中国有机氟化学十年进展》。令人高兴的是有四位中国科学院院士参加了本书的撰写工作。

本书不是简单的成果汇编,也不是一般的教科书,而是以自然科学基金资助项目的研究成果为主的综述性著作。其中包括了当今该学科发展现状的简要叙述,也提出了该学科一些具体研究领域发展趋势的展望。从整体上力求其内容既有创新性,又有知识性。

有机氟化学由于原子能工业、火箭和宇航技术方面对特种材料的要求,一直表现出蓬勃发展的趋势。从近几年的项目情况来看,含氟生物活性物质的研究以及在医药、农药和具有优异性能的含氟材料的研究应用受到很大的重视,我国有机氟化学在基础研究方面已形成某些特色。但是考虑到基础研究的探索性、创新性、继承性、国际性等特点,面对科学技术迅速发展、激烈竞争的形势,应该认识到我国在这一领域的研究水平与国际先进水平还有一定的差距。为了使我国的有机氟化学的研究跻身于国际先进行列,关键是要提高选择课题的质量,提出新颖的课题,突出创新,减少跟踪,避免低水平重复。创新是我们自然科学基金项目的灵魂,也是检验资助成败的首要标准。

愿本书的出版能促进我国有机氟化学的深入发展,鼓励创新项目的提出,获得高水平的研究成果,逐步形成我国的研究优势和特色,为我国有机化学乃至整个化学学科的发展作出贡献。

国家自然科学基金委员会化学科学部 杜灿屏

1998 年 9 月

目 录

1. 有机氟化学基础理论研究	(1)	2.9 以 N - 亚硫酰基全氟(多氟)烷基 磺酰胺为合成砌块的反应研究 ...	(106)
1.1 单电子转移反应在有机氟化学中 的进展	(1)	2.10 亲核试剂对全氟酰基磷酸酯进攻 为基础的新合成方法学研究	(113)
1.2 全(多)氟酰基过氧化物的单电子 转移反应及阳离子基碎片化机理	(18)	2.11 含氟氨基磷酸及磷肽的合成	(117)
1.3 含氟活泼中间体的研究	(27)	3. 含氟功能材料研究	(131)
2. 有机氟化合物的合成及合成方法学 的研究	(39)	3.1 第二代氟碳代血液	(131)
2.1 磷、砷叶立德与全氟烷基炔类化 合物的反应及多官能团含氟有机 化合物的合成	(39)	3.2 新型含氟单体的合成及其聚合 研究	(136)
2.2 含氟砌块法合成含氟杂环化合 物的研究	(49)	3.3 含氟氮氧自由基——合成、结构、 反应及应用	(141)
2.3 氟烷基化反应研究的进展	(62)	3.4 新型含氟液晶的合成及液晶性 研究	(152)
2.4 亚磺化脱卤反应在有机合成中 的新应用	(71)	4. 含氟医药和农药基础研究	(166)
2.5 相对分子质量低的氟卤烷烃的 化学转化	(82)	4.1 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成 与抗肿瘤活性研究	(166)
2.6 含氟磷酸酯的合成研究	(88)	4.2 氟代核苷类似物的合成及抗病毒 抗肿瘤作用的研究	(171)
2.7 含三氟甲基、二氟亚甲基合成子和含 氟光学活性化合物的制备及其在合 成含氟生物活性分子中的应用	(94)	4.3 含氟吡啶酰基脒类新型杀虫剂的 研究	(182)
2.8 含氟天然产物的合成和性质的 研究	(99)	4.4 左旋氧氟沙星的合成及结构改造 研究	(192)
		5. 回顾与展望	(201)
		附录：国家自然科学基金资助的有机 氟化学项目	(203)

1. 有机氟化学基础理论研究

1.1 单电子转移反应在有机氟化学中的进展

陈庆云

1.1.1 引言

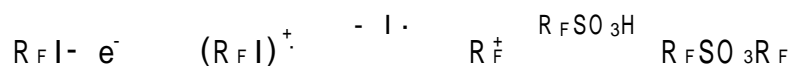
经典的有机化学反应机理的描述绝大部分是以双电子(极性)的移动为中心的,即以大家所熟悉的弯曲箭头(\curvearrowright)来表示。如果说 1953 年 Ingold C K 的“Structure and Mechanism in Organic Chemistry”一书的出版是有机化学电子理论全盛时期的标志,那么同时也孕育着新的电子理论——单电子转移理论——的诞生。当然,单电子转移(single electron transfer, SET 或 ET)理论,像其它理论一样,它的诞生,也非一朝一夕。其实 19 世纪的 Kolbe 电解羧酸盐中涉及到自由基和阳离子基两种中间体的并存以及 N,N,N,N - 四甲基对苯二胺(TMPD)氧化所生成阳离子基的 Wurster 盐等都预示着电子的移动并非完全是双电子的。正像 Ebersson L 所指出的:有机化学的理论是一个新与旧、经典理论与量子力学、定性概念与定量关系和由现象所衍生出多种原理的奇妙的混合体^[1]。20 世纪 60 年代 Korbium, Bunnett, Russel, Kochi 等人出色的工作导致了单电子转移反应正式出现,此乃有机化学本身发展的必然结果,而 Marcus 关于单电子转移理论处理(Marcus R A, 1992 年诺贝尔化学奖得主,中国科学院外籍院士),既全面又简切,可以用于从不同层次的深度来分析和预言各种有机氧化还原体系的行为。因而可以说,有机化学单电子转移反应无处不在,如光化学、有机电化学、金属有机、电子转移催化反应、离子基化学、放射化学、生物电子转移化学等等;而在应用方面尤为突出,如太阳能的聚集和贮存、电有机合成、有机半导体材料、毒物的解毒、煤的气化和液化、感光技术、水泥和土壤化学,甚至生命的衰老等等都与电子转移反应有密切关系。正因为如此,各国化学家都竞相将此理论引入自己的领域,并取得了巨大的成绩。此种成功反过来又促进了电子转移反应迅速的发展,以致形成当前繁荣的局面。

电子转移反应引入有机氟化学始于 20 世纪 70 年代,也正是我国有机氟化学基础研究实际上开始进行的时期。今天,我国氟化学在国际上占有一席之地当然是经过 40 余年几代人共同奋斗的结果,而其中 80 年代初期以来所开展的单电子转移反应的研究乃是重要组分之一。它主要表现在全氟卤代烷的三个不同引发体系,即亚磺化脱卤体系、氧化还原体系和各种金属引发体系的发现^[2]。本文只就各种金属引发体系及其相关的电子转移反应作一概述,以期促其进一步发展。

一般地说,任一个有机中性分子(RY),当其失去一个或得到一个电子便会生成相应的阳离子基 $(RY)^+$ 和阴离子基 $(RY)^-$ 。它们或与受体发生 ET,或在碎片化后再与受体反应,这样便构成阳离子基和阴离子基的化学。



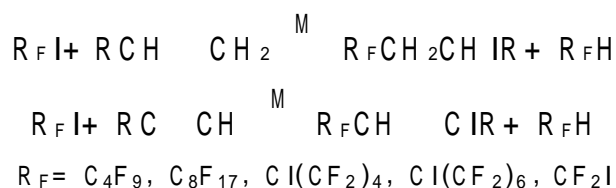
如全氟碘代烷 ($R_F I$) 从金属接受一个电子后, 不经过 $(R_F I)^{\cdot-}$ 而一步生成 $R_F \cdot$ 和 I^- , 当系统中有烯烃 ($RCH=CH_2$) 存在时, 便与之生成 $R_FCH_2CH_2\cdot$ 。此新的自由基从 $R_F I$ 攫取碘便生成产物。而当 $R_F I$ 在阳极氧化也可生成 $(R_F I)^{\cdot+}$, 若系统中有 R_FSO_3H 时, 在其碎片化后便生成全氟型磺酸酯^[3]。



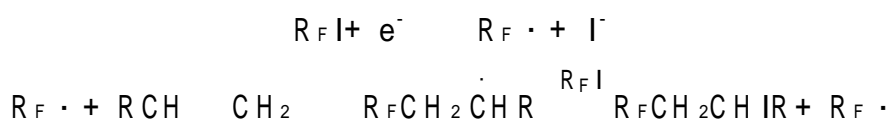
我们在过去十余年中选择全氟碘代烷为研究对象, 是因为它是一个极好的电子受体, 同时又有一个好的离去基团。其主要结果简述如下。

1.1.2 金属和过渡金属引发的全氟烷基碘对烯烃和炔烃的加成反应

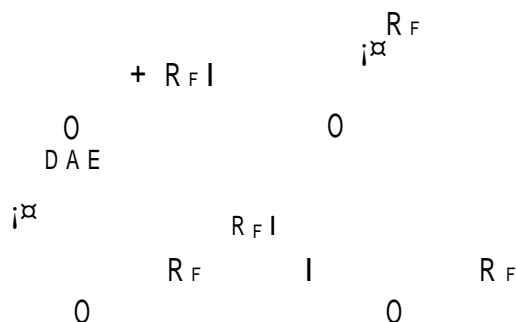
许多金属和过渡金属都可以顺利地引发全氟烷基碘对烯烃和炔烃的加成反应, 例如, $Cu^{[4]}$, $Zn^{[5]}$, $Mg^{[6]}$, $Fe^{[7]}$, $Ni^{[8]}$, $Pd(PPh_3)_4^{[9]}$, $Pt(PPh_3)_4^{[10]}$, $IrCO(H)(PPh_3)_3^{[11]}$, $RhCl(PPh_3)_3^{[12]}$, $Ag^{[13]}$ 和 $Cd^{[13]}$ 。金属和过渡金属的用量为 20% ~ 30% (摩尔分数)。通常的溶剂为 DG, DMF, CH_3CN , Ac_2O , 也有一些反应不需要溶剂。反应温度从室温到 100 不等, 时间为 6 ~ 16 h, 产率良好。



通常认为, 金属和过渡金属是电子给体, 它将自身的电子转移给全氟烷基碘从而得到 $R_F \cdot$ 和 I^- 。前者加成于烯烃或炔烃形成一个新的自由基中间体, 再从原料中攫碘而得到产物, 同时再生一个 $R_F \cdot$ 继续链反应。



反应机理有以下证据: 反应可被紫外光加速, 在黑暗中则速率降低。SET 的清除剂对二硝基苯 (p-DNB) 和自由基阻止剂对苯二酚 (HQ) 均能大部分或全部抑制反应; 易聚的烯烃, 例如苯乙烯可被用来作为一种捕获剂, 生成含氟的聚合物。若用 DAE 为受体, 得到四氢呋喃的衍生物 (即所谓 clock 探针)。



利用 ESR 谱检测到全氟烷基自由基的存在。

以上只是对金属或过渡金属作为引发剂在这类 SET 反应中的一个概述。其实, 每种金属都

具有其特殊性。

1. Cu

铜可以在 80 ~ 100 °C 催化四氟乙烯与全氟烷基碘的调聚反应^[14]。与通常的热调聚相比 (200 °C), 此方法具有一定的优越性: 反应时间缩短, 所需组分比例增多 (C₆ ~ C₁₀), 并且没有全氟环丁烷的生成, 而在热调聚中它是一个不可避免的副产物。

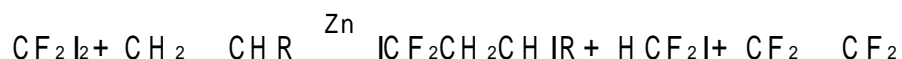
以前的工作表明卤代烷和卤代苯在铜存在时, 于 DMF, MeCN, HMPA 中均可以实现氟烷基化。我们发现 $\text{ICl}(\text{CF}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5$ 的 ¹⁹F NMR 化学位移与溶剂的 DN 具有线性关系, 在此 $\delta_{\text{F}} = \delta_{\text{F}}(\text{sol}) - \delta_{\text{F}}(\text{neat})$, 全氟烷基碘与铜反应的机理与溶剂的 DN 值有很大的关系。因此在不同溶剂中将 R_FI 与铜加入含有烯烃和碘苯的混合物中, 从所得的产物就可以显示出两种可能中间体 R_F· 和 R_FCu 的作用。



这一反应在温度为 110 °C, 于不同溶剂中反应 4 h, 结果表明: 当反应在小的 DN (DN < 19, 或 $\delta_{\text{F}} < 6$), 只有加成产物生成 (途径 A); 但在大的 DN (DN > 31, 或 $\delta_{\text{F}} > 9.5$) 溶剂中则以偶合产物为主 (途径 B); 在中等 DN (19 < DN < 31, 或 6 < $\delta_{\text{F}} < 9.5$) 溶剂中则加合物和偶合产物都有。有趣的是, 用小的 DN 溶剂时反应可以被 HQ 或 p-DNB 所抑制。所有的结果似乎都证明全氟烷基碘与铜的反应机理因溶剂的不同而不同。例如: 当用 DN 小的溶剂时, 笼中离子对通过扩散, 分离产生 R_F·; 而在 DN 大的溶剂中, 这一离子对在溶剂笼内分解所产生的 R_F· 却被吸附在铜的表面生成 R_FCu, 而且 DN 大的溶剂往往能很好地稳定 R_FCu, 这一点也很重要。最近这一反应被推广至 $\text{IClF}_2\text{CO}_2\text{R}$, $\text{IClF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, 它们与烯烃反应不仅已成为合成 α, β-二氟烷基羧酸酯、膦酸的好方法, 而且溶剂效应进一步得到证实^[15]。

2. Zn

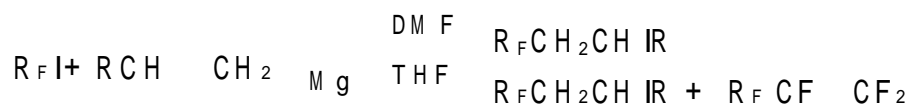
R_FI 与烯烃的反应只要有锌粉催化, 有无溶剂在 80 °C 均能进行^[5]。然而, 对二氟二碘甲烷来说, 只有在无溶剂和烯烃过量的情况下才会以较好的产率得到加成产物, 此外还有少量副产物 HCF₂I 和 CF₂=CF₂^[16]。



极性和非极性溶剂均不可用于此反应。锌粉不可活化, 否则会产生大量 HCF₂I 和 CF₂=CF₂。

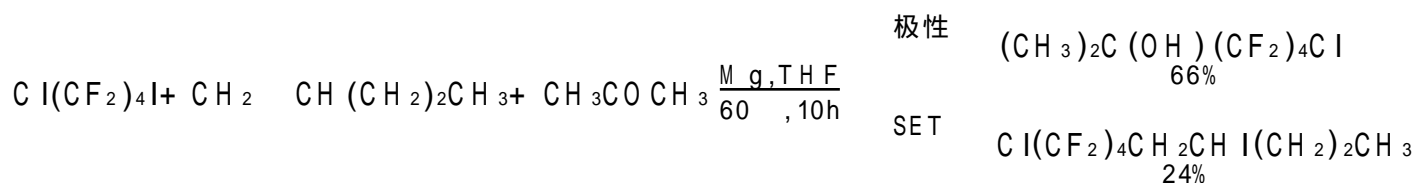
3. Mg^[6]

在 DMF 中, 催化量的 Mg 粉就可以引发 R_FI 与烯烃和炔烃的加成反应。加入 p-DNB 或不用 N₂ 保护对反应没有影响, 但 HQ, (CH₃)₂C(NO)(NO₂) 都能完全阻止此反应。有趣的是, 当用 THF 为溶剂时, R_FI 与烯烃反应除了正常的加成产物外, 还有 20% 含氟烯烃产生, 而且反应可以被 p-DNB 阻止。



当在 DMF 中加入丙酮试图捕获格氏试剂时只得到了自由基加成产物, 说明格氏试剂在非

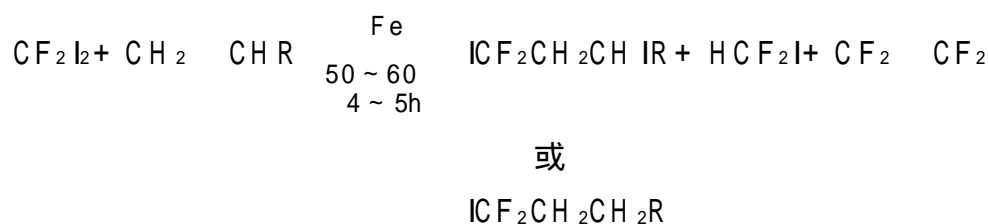
醚类溶剂中并未生成。然而,如在 THF 中,极性加成产物和自由基加成产物均能得到。



一个合理的解释是镁和 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 的 SET 反应无论在醚类和非醚类溶剂中均能很快发生,在非醚溶剂中 $\text{R}_\text{F}\cdot$ 只能被烯烃或炔烃所捕获。而在醚类溶剂中自由基和极性加成同时发生,这便意味着含氟格氏试剂的生成也像非氟格氏试剂一样是通过自由基机理形成的。

4. Fe

铁粉也可以催化 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 与烯烃的加成反应,高产率地得到加成产物^[6]。与锌粉不同,铁粉不仅可以引发 CF_2I_2 与富电子烯烃的反应,还可以引发其与贫电子烯烃的反应。与贫电子烯烃反应时得到的是进一步还原的产物^[16]。

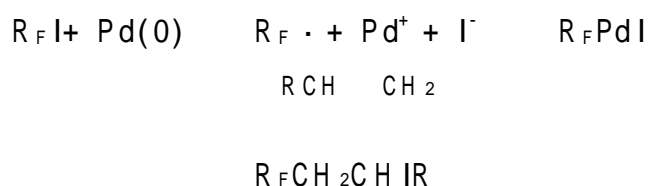


5. Pd

在催化量的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下,烯烃或炔烃无需溶剂即可与 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 高产率地生成加成产物。用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 代替 $\text{Pd}(0)$ 反应并不发生,除非在系统中加入 K_2CO_3 或 Et_3N ^[9]。人们已知通过 $\text{Pd}(0)$ 与烯卤或芳卤的氧化加成生成的配合物可与烯烃进行加成反应^[17],而全氟烷基卤与一系列过渡金属也能生成相应的配合物^[18],而此配合物可以与烯烃加成,随后通过还原消除得到加成产物或通过快速 β -消除得到 C—C 偶联的产物。



然而,在我们的反应中,即使在 Et_3N 存在下也没有偶联产物的生成。另外, $\text{R}_\text{F}\text{PdI}$ 对热很稳定,即使 300°C 也不分解^[18]。 $\text{C}_2\text{F}_5\text{PdI}(\text{PPh}_3)_2$ 与烯烃在室温混合并无反应发生。有趣的是,当反应在烯烃存在下进行时,例如在加入 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 之前将烯烃与 $\text{Pd}(0)$ 混合于苯中,生成的是加成产物而不是 $\text{R}_\text{F}\text{PdI}$ 。实际上,只有当烯烃加入均相的 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的苯溶液时才会生成 $\text{R}_\text{F}\text{PdI}$ 。



与 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 不同, CF_2I_2 可与烯烃在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 存在下反应,生成碘二氟甲基化的产物^[19]。

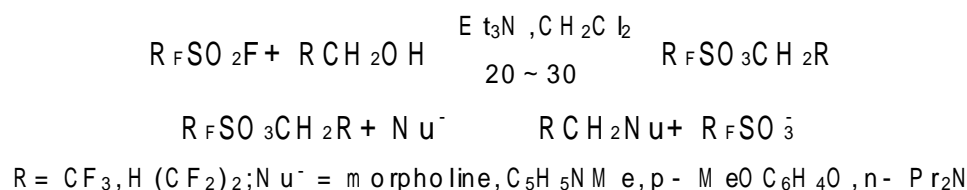
与 Cu 类似, $\text{Pd}(0)$ 也可催化四氟乙烯与 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 的调聚反应。

1.1.3 除金属引发外的一些反应

这一加成反应也可以在以下引发体系中进行: $\text{Et}_3\text{N} / \text{HCO}_2\text{H}$ ^[20], $\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3 / \text{NaOMe}$ ^[21],

L i A I H₄^[22] 或 α⁻ 阴离子^[23]。

已知 α⁻ 阴离子不稳定,在电子受体存在时,很容易给出一个电子形成稳定的自由基。我们通过下述步骤合成了 α⁻ 阴离子 RCHNu^[23]。



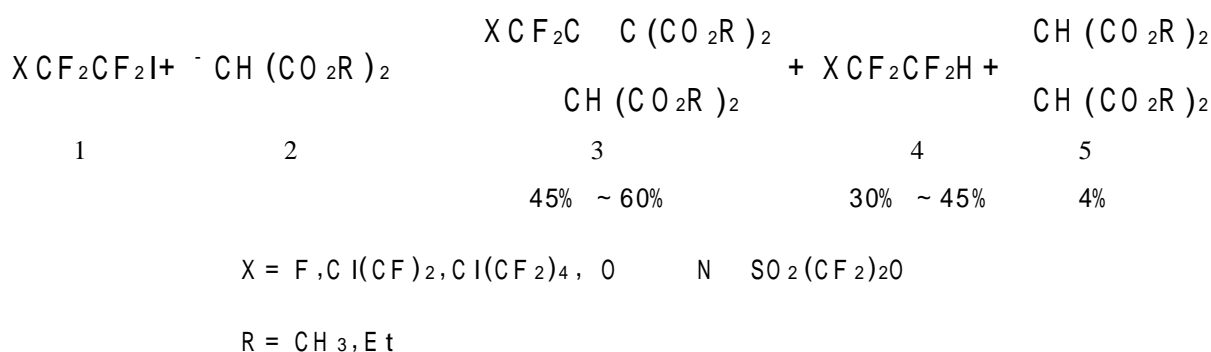
将 RCH₂Nu 在 DMF 中用 NaH 处理可得到 α⁻ 阴离子,在此溶液中加入 R_fI 和烯烃于 80 ~ 100 °C 加热 6 ~ 9 h 即得加成产物和加成-消除产物。



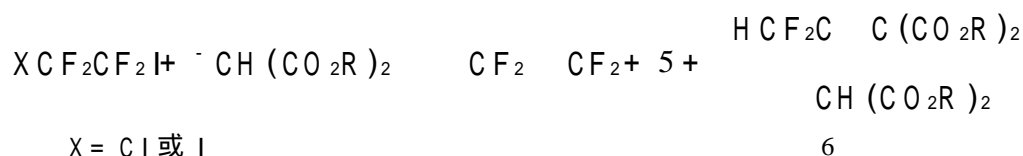
1.1.4 全氟烷基碘的 S_{RN}1 反应

1. 与丙二酸酯阴离子的反应

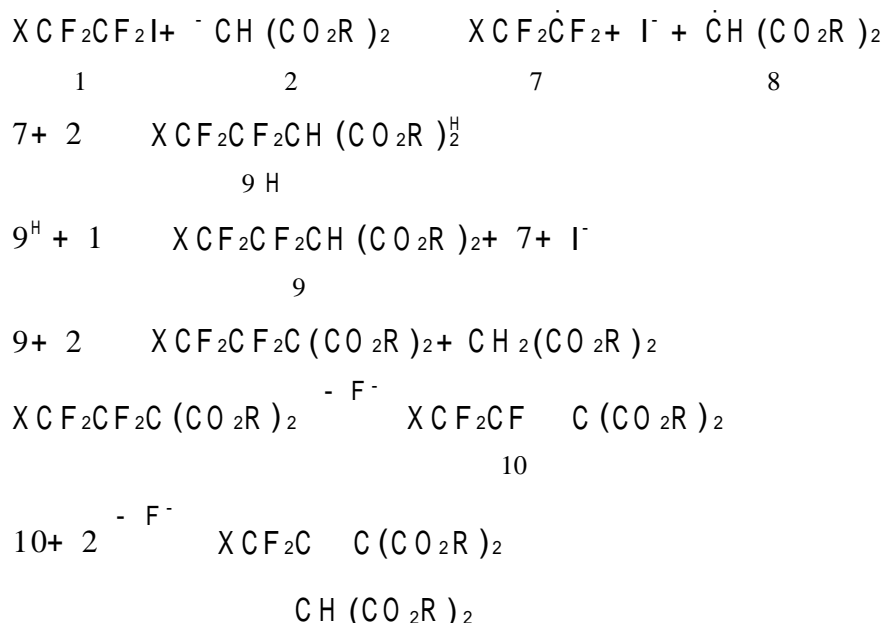
不同于 Feiring 的报道^[24],我们发现:全氟烷基碘(1)与丙二酸酯离子(2),在 60 °C 反应 5 ~ 10 h 后得到 S_{RN}1 的产物 3,4 和少量的阴离子二聚体 5^[25]。



当 X = Cl 和 I 时没有 3,4 的生成,只有四氟乙烯(~85%)和 5 及少量 6 生成。



紫外光能加速,而 p-DNB 能部分阻止这一反应。反应可能是按照 S_{RN}1 的机理进行的。



2. 与乙酰乙酸乙酯、乙酰丙酮和丙二腈阴离子的反应^[26]

3. 与咪唑的反应^[27]

$$R_F X + \begin{array}{c} N \\ | \\ R_F \end{array} + \begin{array}{c} N \\ | \\ R_F \end{array} + R_F H + \begin{array}{c} N \\ | \\ R_F \end{array}$$

$$R_F = CF_3(CF_2)_3, Cl(CF_2)_2, Cl(CF_2)_4, Cl(CF_2)_6; X = I$$

$$R_F = Cl(CF_2)_4, Cl(CF_2)_6; X = Br$$

4. 在锌、铜或镁存在下与吡咯的反应

$$\text{R}_\text{F} \text{I}^+ \xrightarrow[\text{DM SO, 15m in}]{\text{Zn, r. t.}} \text{R}_\text{F} \text{H} \quad \text{转化率 100\%}$$

$\text{N} \quad \text{H} \quad \text{N} \quad \text{H} \quad \text{R}_\text{F}$
 $\text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H}$

50% ~ 60% 40% ~ 50%

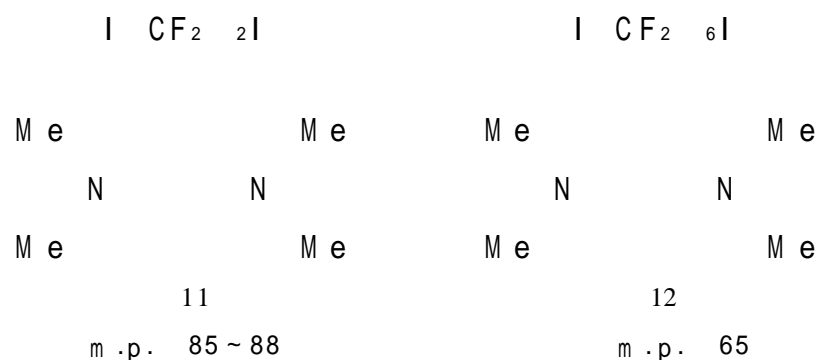
1.1.5 光诱导的电子转移反应(PET)

1. R_{FI} 与胺的电荷转移配合物

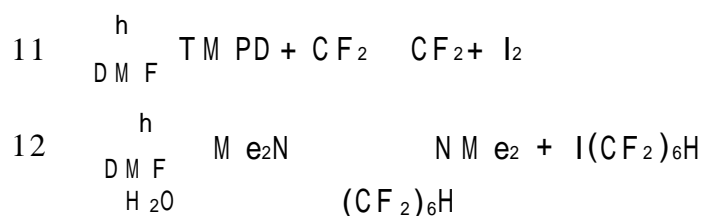
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{HN} \quad \text{I}(\text{CF}_2)_2\text{I} \quad \text{NH} \quad \text{O} \\ \text{m.p.} \quad 90 \sim 91 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{I}(\text{CF}_2)_2\text{I} \\ \text{M e}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N Me}_2 \\ \text{m.p.} \quad 106.5 \end{array}$
--	---



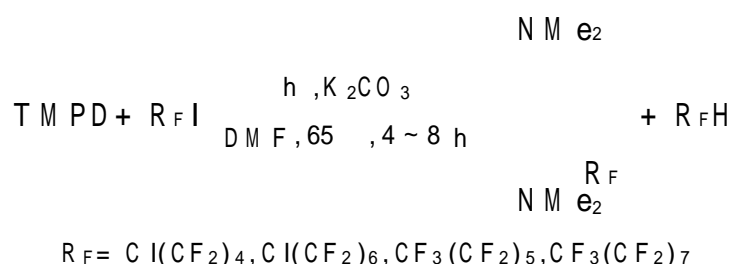
我们发现,TMPD 能和 1,2- 二碘四氟乙烷及十二氟- 1,6- 二碘己烷在氯仿中于室温反应生成对应的稳定复合物^[34]。



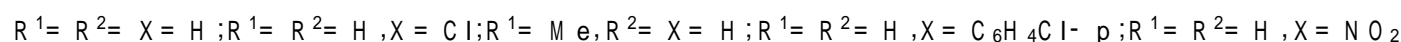
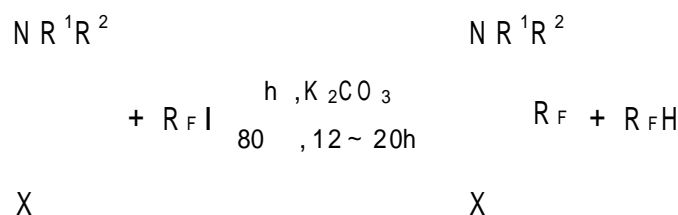
在紫外光的照射下 11 和 12 并不分解为原料,而是按以下方式转化^[34]:



当将TMPD 和R_FI 在DMF 中混合,尽管没有得到固体复合物,但当光照时以良好产率得到了全氟烷基化的产物,同时可以观察到TMPD⁺的信号。

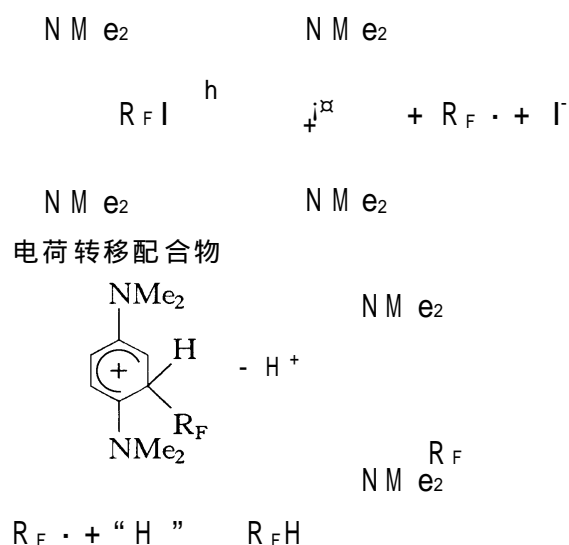


当在DMF 中将过量的芳胺与R_FI 进行反应时得到的是相应的全氟烷基化的产物。



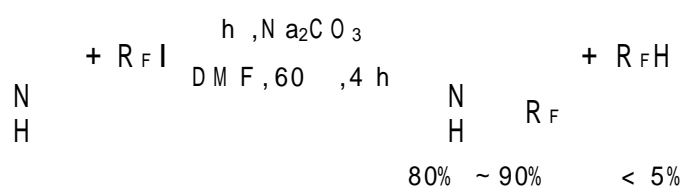
将p-DNB, t-Bu₂NO 或HQ 加入体系中可明显抑制反应。

通过以上结果,我们推断出以下机理^[35]:



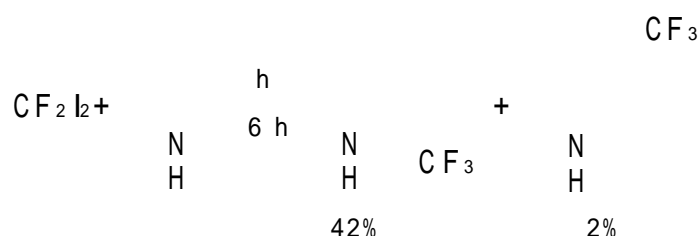
2. 与氮杂化合物的反应

R_FI 与吡咯、咪唑、吡啶^[13]、氨基吡啶^[36]在紫外光下照射后可得相应的氟烷基化产物。如

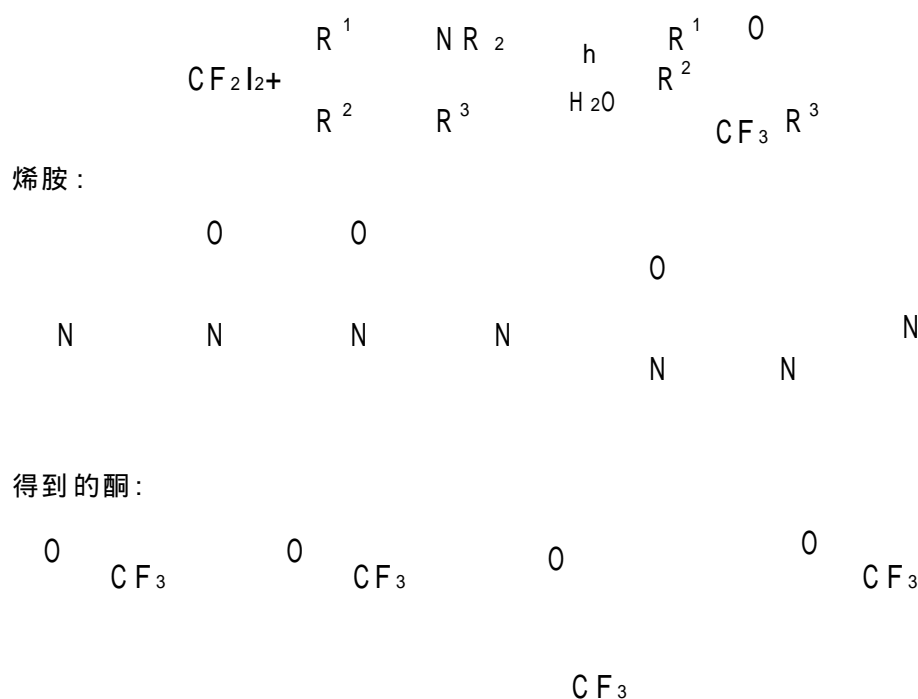


3. CF_2I_2 与氮杂芳香化合物和烯胺的反应^[37a]

将 CF_2I_2 和过量吡咯、1-甲基吡咯、吡啶、咪唑或 2-甲基咪唑在 DMF 中光照就可得到相应的三氟甲基化产物, 如



烯胺与 CF_2I_2 的类似反应可以得到相应的三氟甲基酮。

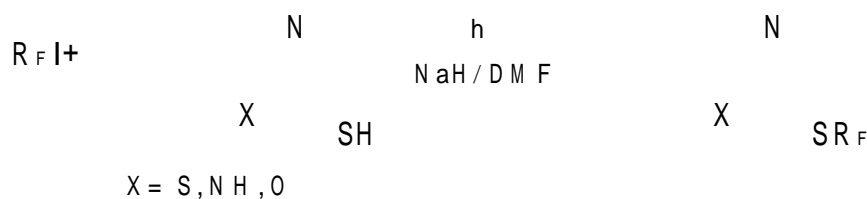


烯胺在室温毋需光照就可以与 CF_2X_2 ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) 发生反应, 生成 α - CF_2X 取代的酮^[37b]。我们将这一反应扩展至 CF_2I_2 , 发现它在 DMF 中 70 数小时并不与烯胺反应, 而一经光照则可得

三氟甲基化产物。 CF_2X_2 ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) 与 CF_2I_2 反应活性的差异可能是由于碘的电负性比较小, 从而使得 CF_2I_2 必须在光照下才可反应。

4. 与 2- 巯基苯并噻唑、咪唑、呋唑的反应

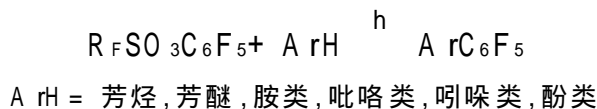
将 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 与 2- 巯基苯并噻唑及其同系物的钠盐在 DMF 中光照即可得到对应的硫- 全氟烷基化的产物^[38]。



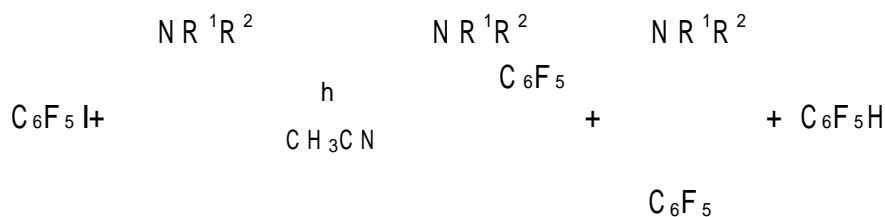
若在日光灯下于 70 °C 反应或在 $t\text{-Bu}_2\text{NO}$ 存在下经紫外光照射, 转化率会明显下降。反应只生成硫氟烷基化产物而不生成氮烷基化产物。这是因为硫阴离子比氮阴离子具有对碳更大的亲核性, 也就是说亲核性在此起着主导作用。

5. 五氟碘苯与芳香化合物的 PET 反应

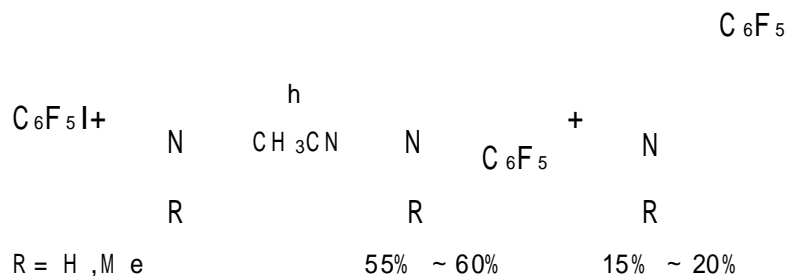
我们利用五氟苯基全氟和多氟烷基磺酸酯 ($\text{R}_\text{F}\text{SO}_3\text{C}_6\text{F}_5$) 作为五氟苯基化试剂对芳烃进行了光诱导的 ET 阳离子双自由基偶联的反应^[39]。



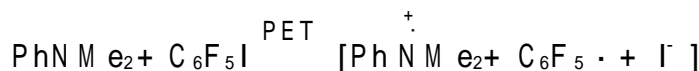
五氟碘苯也可以进行类似的反应^[40]。如将 $\text{C}_6\text{F}_5\text{I}$ 和芳胺在乙腈中照射 10 ~ 16 h 后, 以良好的产率得到邻、对五氟苯基苯胺和少量 $\text{C}_6\text{F}_5\text{H}$ 。

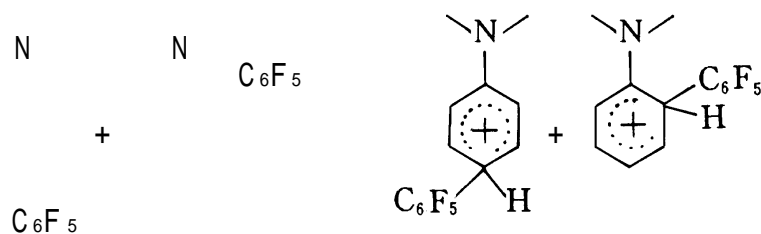


类似地, 吡咯、吡啶、咪唑、芳香醚及苯酚都可进行五氟苯基化。如下式:



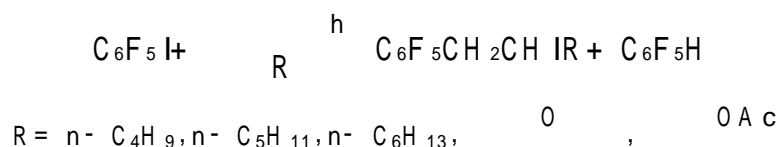
$p\text{-DNB}$, $t\text{-Bu}_2\text{NO}$ 或 HQ 均可明显抑制这一反应, 在反应混合物中加入 CCl_4 可以生成 $\text{C}_6\text{F}_5\text{Cl}$, 这是 $\text{C}_6\text{F}_5\cdot$ 存在的证据之一。类似于 $\text{R}_\text{F}\text{SO}_3\text{C}_6\text{F}_5$ 的反应, 所有结果似乎都说明反应是通过一个 PET 历程进行的, 见下式:



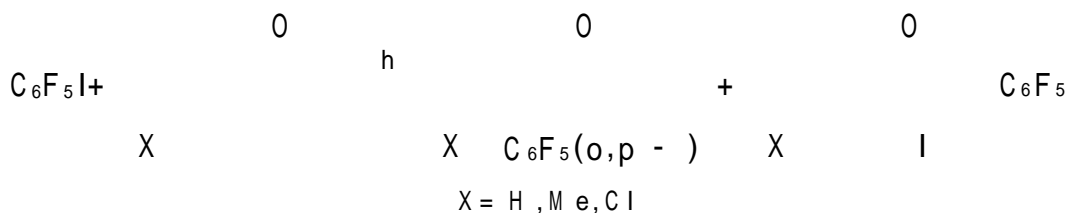


6. C₆F₅I 与烯烃的 PET 反应

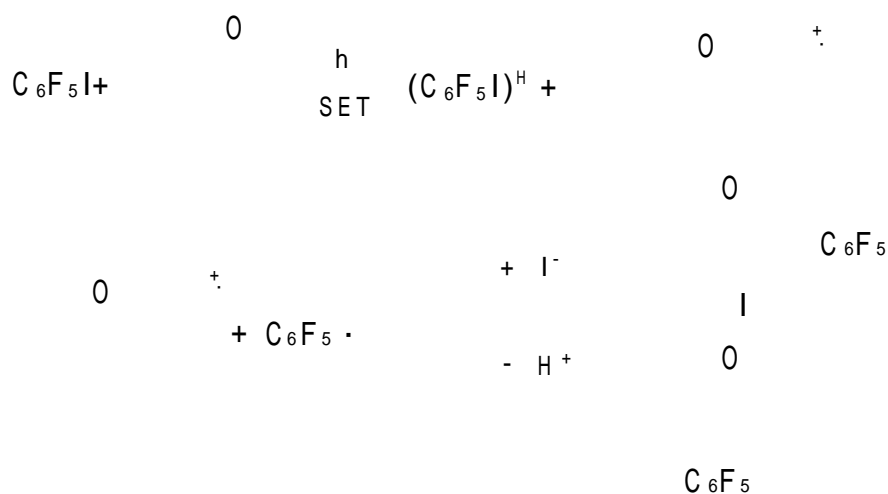
我们首次发现,将 C₆F₅I 与简单烯烃和烯丙基醚在没有溶剂的情况下光照反应,可以以中等到良好的产率得到 1:1 的加成产物^[41]。



在类似条件下,C₆F₅I 并不与贫电子烯烃发生反应,例如 CH₂=CHCN。当与芳基烯丙基醚反应时可得到五氟苯基化的联苯和 1:1 加成产物。



通常,DAE 可以捕获全氟烷基自由基而生成四氢呋喃型产物。然而在这里,通过 SET 历程还可生成少量 1:1 的加成产物^[42],p-DNB,t-Bu₂NO 及 HQ 可以明显阻止此反应。在光照条件下反应可能是通过烯烃阳离子自由基历程来进行的。

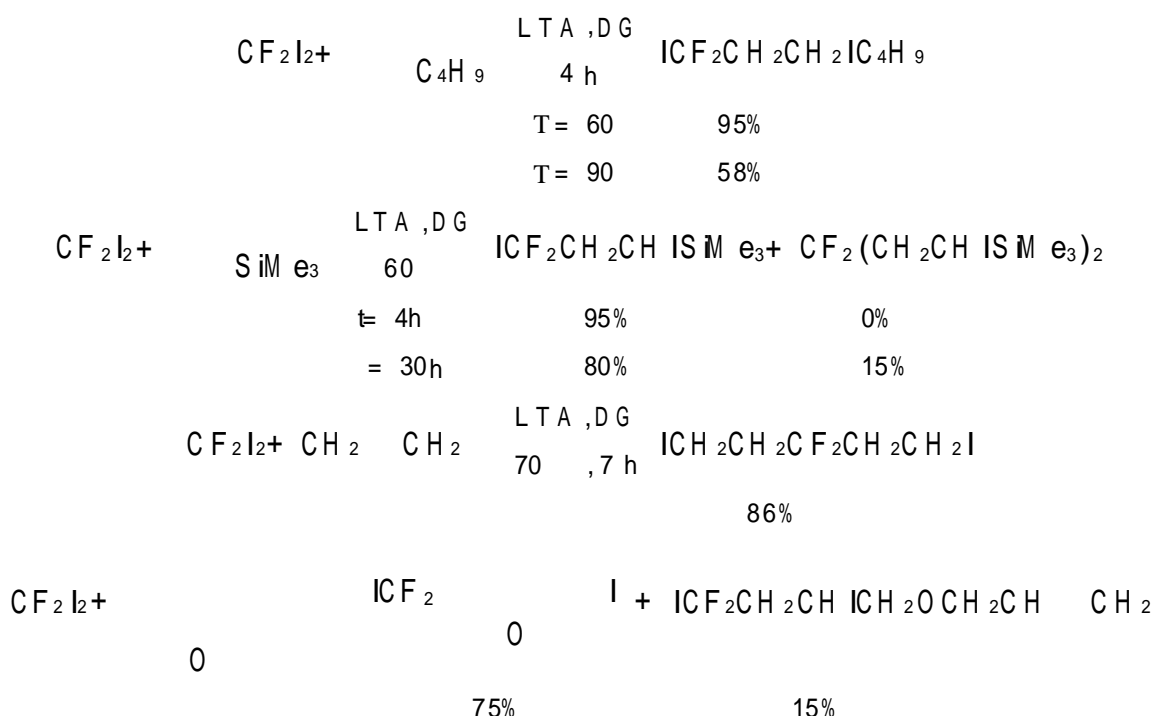


1.1.6 氧化剂引发的全氟烷基碘与烯烃和炔烃的加成反应

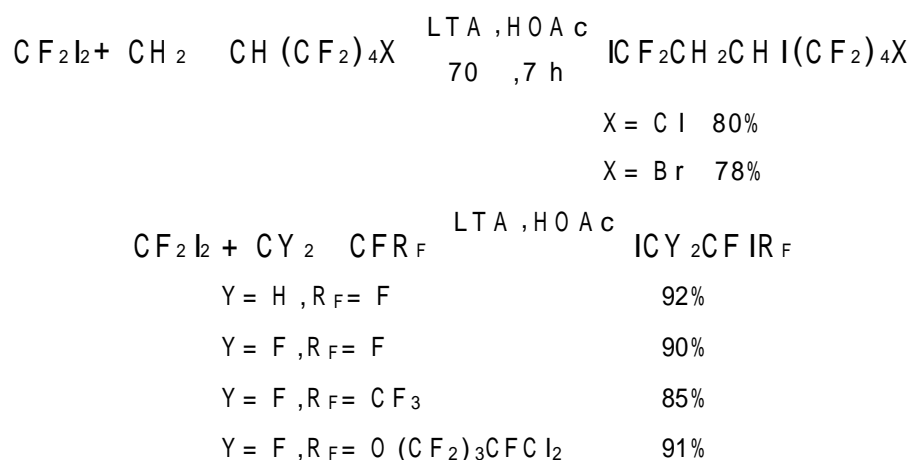
据我们所知,氧化剂还未用于全氟烷基碘与烯烃和炔烃的加成反应。1988 年我们首次发现四醋酸铅(LTA)和二氧化铅可以引发这一反应,得到很好的结果^[43]。



近来,我们将 LTA 应用于 CF₂I₂ 与普通烯烃和含氟烯烃的加成反应之中^[44]。在不同条件下与富电子烯烃可以生成单加成产物和双加成产物。例如:



对于多氟乙烯和多氟烯烃,只有在 HOAc 中才可得到单一的加成产物。



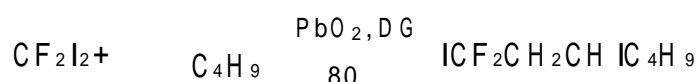
我们曾在过氧化物存在下尝试 CF_2I_2 与 $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ 的调聚反应,结果未获成功。在 70° 于高压釜中反应 15 h,发现 CF_2I_2 并不与 $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ 反应;当于 90° 反应 10 h 后仍未发生加成或调聚反应,只有 CF_2I_2 分解生成 $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ 和碘。 CF_2I_2 对热的这一性质与 1,2-二碘四氟乙烯很类似,只是后者的分解温度为 190° [45],这说明 CF_2I_2 中的 C—I 键大大弱于 $\text{ICF}_2\text{CF}_2\text{I}$ 。

当 CF_2I_2 与炔烃在醇中反应时结果非常令人惊讶,我们并未得到碘二氟甲基化的产物,而只得到了不含氟的 - 碘- , - 不饱和酯 [44]。

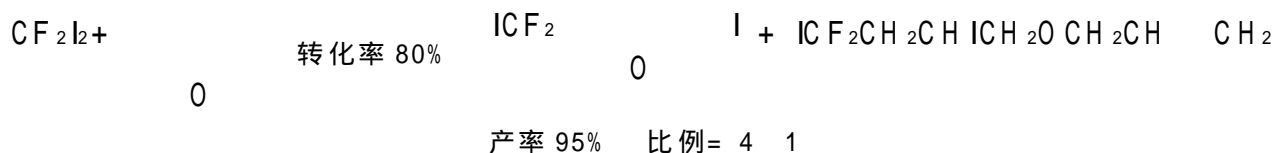


LTA 是一种典型的氧化剂 ($E_{\text{red}} = 1.6\text{ V}$ 于高氯酸中)。反应可能是经过一个 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 的醋酸盐热解而生成甲基自由基,从而引发了 CF_2I_2 与烯烃在醋酸中的反应 [46]。

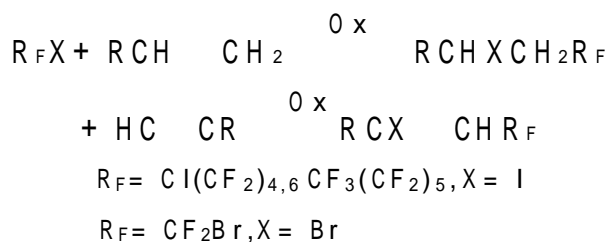
为了排除甲基自由基反应机理,我们选用 PbO_2/DG 代替 $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{HOAc}$ 重复上述反应 [44],发现 1-己烯的确可以与 CF_2I_2 反应生成预期的产物,只是由于 PbO_2 在 DG 中溶解度不好而使转化率有所下降。



10 h 转化率 30% 产率 —
16 h 45% 93%



进一步的研究发现, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 及 KMnO_4 均可顺利引发 R_fI 及 CF_2Br_2 与富电子烯烃和炔烃的反应, 产率良好^[47]。



Ox = $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, KMnO_4

我们还尝试了利用 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $\text{CrCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, YCl_3 , FeCl_3 , BiCl_3 , $\text{In}(\text{NO}_3)_3 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$, Cr_2O_3 , CrO_3 , MnO_2 , $\text{Zr}(\text{NO}_3)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, PDC (pyridium dichromate), PCC (pyridinium chlorochromate), chloranil, $[(2,4\text{-Br}_2\text{C}_6\text{H}_3)_3\text{N}]^+\text{SbCl}_6^-$ 和 $[(3\text{-BrC}_6\text{H}_4)_3\text{N}]^+\text{SbCl}_6^-$ 来引发 $\text{CI}(\text{CF}_2)_4\text{I}$ 和 1-己烯的反应, 遗憾的是反应均不能进行。为了对反应进行进一步的研究, 我们查阅了部分氧化剂的还原电位 (见表 1.1)^[48]。我们发现, 只有当氧化剂的还原电位大于 1.60 V vs SCE 时才可顺利引发 R_fI 与烯烃的加成反应。换句话说, 当 $E_{\text{red}}^0 > 1.6 \text{ V vs SCE}$ 时氧化剂为有效的引发剂。

表 1.1 某些氧化剂的还原电位

项 目	氧 化 剂	M (n)	$E_{\text{red}}^0/\text{V}$	参考文献
1	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	$\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$	2.01	48
2	KMnO_4	MnO_4^-	1.695	48
3	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$, PbO_2	Pb^{4+}	1.69	48
4	$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$	Ce^{4+}	1.61	48
5	$\text{Mn}_2(\text{OAc})_3$	Mn^{3+}	1.51	48
6	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	$\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$	1.33	48
7	FeCl_3	Fe^{3+}	0.771	48
8	$[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2-2,4)_3]^+\text{SbCl}_6^-$		1.50	49
9	$[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-3)_3]^+\text{SbCl}_6^-$		1.06	49

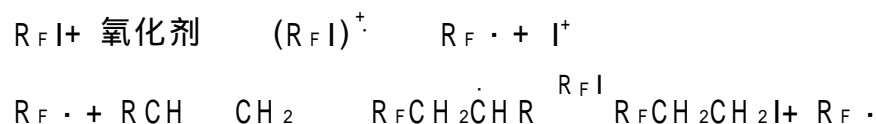
从上述分析来看, 反应似乎是通过一个强氧化剂产生烯烃阳离子自由基而引发反应^[49], 和 Norm an^[50] 等人研究苯乙烯和醋酸在 LTA 存在下的反应类似:



烯烃首先向氧化剂转移一个电子而生成烯烃阳离子自由基,随后这一阳离子自由基从一分子 $R_F I$ 攫碘生成烷基阳离子和 $R_F \cdot$ 自由基, $R_F \cdot$ 自由基加成于烯烃生成另一自由基,再次攫碘就得到了加成产物,同时再生一分子 $R_F \cdot$ 自由基。然而,烯烃的氧化电位过高,似乎难以被氧化成烯烃阳离子自由基(例如 1-己烯的 $E_{ox}^0 = 2.9 \text{ V vs SCE}$),尽管溶剂效应可以部分减少这一不利因素。

另一方面,反应还可能通过全氟烷基碘阳离子自由基中间体来进行的,即 $(R_F I)^{\cdot+}$,它可由 $R_F I$ 经氧化剂氧化而来。实际上,类似的阳离子自由基在由 $R_F I$ 在全氟磺酸存在下利用电化学的方法制备全氟磺酸酯时就有人提过^[3, 51]。

从反应的自由能变化来看,只有氧化剂的 $E_{red}^0 = 1.6 \text{ V vs SCE}$ 才可引发反应。这恰好与 $R_F I$ 的氧化电位($R_F I$ 的 $E_{ox}^0 = 1.68 \text{ V vs SCE}$)匹配,因而通过 $(R_F I)^{\cdot+}$ 中间体的反应机理似更合理:



全氟烷基碘首先被氧化为 $(R_F I)^{\cdot+}$,随后这一阳离子自由基快速裂分而生成 $R_F \cdot$ 和 I^+ 。生成的 $R_F \cdot$ 自由基被烯烃捕获得到一个新的自由基,之后再从 $R_F I$ 中攫碘生成产物,同时再生一个 $R_F \cdot$ 自由基继续链的传递。

1.1.7 机理讨论

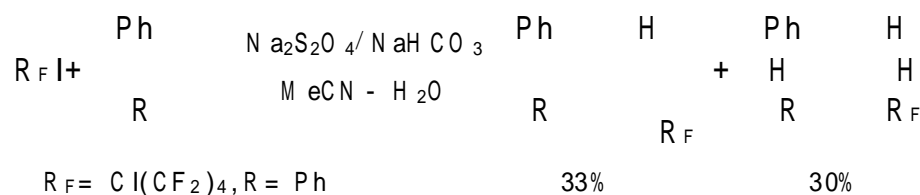
近年来 Saveant 等利用直接和间接电化学方法对卤代烷的均相和异相还原断裂作出了很大贡献,提出了对脂肪族卤代烷是离解电子转移机理,即是外域型同步电子转移碳卤还原断裂^[52]。因而我们知道,全氟烷基卤的第一个电子转移是按碳卤键断裂离解协同进行的。



但在气相或低温模板上的反应却是通过阴离子自由基中间体,而且不是同步的。因为大多数 ET 反应都是在极性溶剂中进行的,因而所有结果都可通过全氟烷基自由基的亲电性得以解释。我们的结果表明,相对于贫电子烯烃, $R_F \cdot$ 更容易加成于富电子烯烃。然而,仍有一些结果难以解释,例如,为什么只有 Cu 和 Pd(0) 可以引发四氟乙烯与 $R_F I$ 的调聚反应?为什么铁粉可以引发 CF_2I_2 与贫电子和富电子烯烃的加成反应,而锌粉只能引发 CF_2I_2 与富电子烯烃的反应?通常, CF_2I_2 与环己烯的反应在单金属存在下(例如 Cu, Zn, Fe, Pd(0))产率较低,而利用 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 就可取得很高的产率。更为奇怪的是,通过不同方式产生的 $R_F \cdot$ 自由基的反应性具有极为明显的差异,胡昌明等曾报道^[53]利用氧化还原体系,如 $BrCo(dmgh)_2Py/Zn, CrCl_3 \cdot 6H_2O/Fe$, 全氟烷基卤可以顺利地富电子及贫电子烯烃反应。氧化还原体系是由催化量的氧化剂和当量的还原剂组成的,他们认为,反应是通过 ET 过程得到活性的还原性引发剂,随后这一还原剂还原 $R_F X$ 生成 $(R_F X)^{\cdot-}$,进而裂解为 $R_F \cdot$ 。

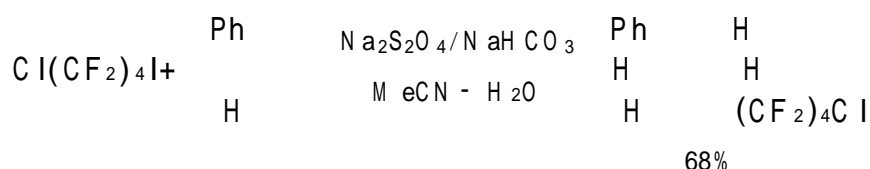
黄维垣小组发现的亚磺化脱卤体系是产生 $R_F \cdot$ 的另一种重要方法^[54]。在温和的条件下,全氟烷基卤($R_F X, X = Br, I, R_F CCl_3$)被含硫的还原剂(例如 $Na_2S_2O_4$)所还原,在含有烯烃或炔烃的 CH_3CN/H_2O 溶液中通常高产率地生成加成产物。值得注意的是,这一体系对富电子和贫电子烯烃都可得到较高的产率。如果 $R_F \cdot$ 是从 SO_2^H 与 $R_F X$ 的 ET 反应而来,在相同条件下它是怎样对不同烯烃由亲电性变成亲核性呢?

更令人惊讶的结果来自于全氟烷基碘与 β -取代苯乙烯的反应。我们的实验结果表明, 氧化剂[例如 $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(3\text{-BrC}_6\text{H}_4)_3\text{N}^+\text{SbCl}_6^-$]氧化还原体系(例如 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{HCO}_2\text{Na}$)和单金属(例如 Cu , Mg , Zn), 甚至经典的光照都无法引发 β -苯基苯乙烯($E_{\text{ox}}^0 = 1.22 \text{ V vs SCE}$)与 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 的加成反应。只有亚磺化脱卤体系可以实现这一加成反应。



当 $\text{R}_\text{F} = \text{Cl}(\text{CF}_2)_2, \text{Cl}(\text{CF}_2)_6, \text{CF}_3(\text{CF}_2)_5$ 和 $\text{R} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, t\text{-Bu}$ 时可得到类似结果。

$\text{R}_\text{F}\text{I}$ 与 β -取代苯乙烯的加成反应只有 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 才可引发, 可能是因为 β -取代造成了空间位阻。于是, 我们选用通常作为 $\text{R}_\text{F}\cdot$ 自由基捕获剂的苯乙烯($E_{\text{ox}}^0 = 2.05 \text{ V vs SCE}$)再次尝试了 $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{HCO}_2\text{Na}$ 和 Mg , Zn 作为引发剂与 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 的加成反应, 结果只有锌粉反应生成了少量 β -氟烷基化的乙苯和大量的含氟高沸物。值得注意的是, 仍然只有亚磺化脱卤体系能顺利引发这一反应, 生成单一的产物。



以上的结果使得我们很难解释为什么通过不同方法得到相同的 $\text{R}_\text{F}\cdot$, 性质会有如此大的差别。

产生 $\text{R}_\text{F}\cdot$ 的方法、环境和底物结构是反应能否顺利发生的重要因素。在使用单金属和氧化还原体系时可能是经过一个内域而不是外域的 ET 过程, 而且, 也不能排除在一个反应中同时存在内域和外域的 ET 过程的可能性。显然, 在这一方面还迫切需要大量的工作来解决这些问题, 因为全氟烷基碘与烯烃和炔烃的加成反应不仅在氟化学中, 而且在有机化学中都是一个极其重要的反应。

参 考 文 献

1. Ebersson L. Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry. Switzerland: Springer-Verlag, 1987
2. 黄维垣主编. 中国有机氟化学. 上海: 上海科技出版社, 1996
3. Allongues Chaines A, Germain A. Commeyras. Oxydation Anodique de Iodoperfluoroalcanes les Acides perfluoroalcanessulfoniques, Preparation de Nouveaux Esters Sulfonique Totalement Fluores $\text{R}_\text{F}\text{SO}_3\text{R}_\text{F}$. Tetrahedron, 1981, 37:487
4. Chen Q Y, Yang Z Y. Perfluoroalkylation of olefins with perfluoroalkyl iodides and copper in various solvents. J Fluorine Chem, 1985, 28:399
5. Chen Q Y, Yang Z Y, Qiu Z M. A new method of fluoroalkylation catalyzed by Zinc. Kexue Tongbao, 1988, 22:1866
6. Chen Q Y, Qiu Z M. Mg-induced single electron transfer reaction of fluoroalkyl iodide with alkenes and alkynes. J Fluorine Chem, 1987, 36:149

7. Chen Q Y ,He Y B ,Yang Z Y ,Iron - catalyzed addition reaction of fluoroalkyl iodides to alkenes. *J Fluorine Chem* ,1986,34: 255
8. Chen Q Y ,Yang Z Y . A new addition of fluoroalkyl iodides to alkenes catalyzed by Ranny- Ni. *J Chem Soc Chem Commun* ,1986,498
9. (a) Chen Q Y ,Yang Z Y . Palladium (0) - catalyzed addition of fluoroalkyl iodides to olefins. *Acta Chimica Sinica* ,1985, 44: 1118
 (b) Chen Q Y ,Yang Z Y ,Zhao C X . Pd(0) - induced addition of fluoroalkyl iodides to alkenes - - - An electron transfer process. *J Chem Soc, Perkin Trans I* ,1988, 563
10. Chen Q Y ,Yang Z Y . Pt(0) - catalysed addition reaction of fluoroalkyl iodides to olefins. *Youji Huaxue* , 1986, 41
11. Chen Q Y ,Yang Z Y . Iridium (I) - catalyzed addition reaction of fluoroalkyl iodides to carbon - carbon multiple bonds compounds. *Acta Chimica Sinica* ,1988, 46: 779
12. Chen Q Y ,Yang Z Y . Wilkinson's catalyst induced addition reaction of fluoroalkyl iodides to olefins. *J Fluorine Chem* 1988, 39: 217
13. Qiu Z M . Ph.D. Dissertation. SI0C ,1988
14. Chen Q Y ,Su D B ,Yang Z Y . Cu - induced telomerization of fluoroethylene with fluoroalkyl iodides. *J Fluorine Chem* ,1987,36:483
15. (a) Yang Z Y ,Burton D J. A New Approach to , - Difluoro - Functionalized Esters. *J Org Chem* ,1991, 96:5125
 (b) Yang Z Y ,Burton D J. A Novel and Practical Preparation of , - Difluoro - Functionalized Phosphonates from Iododifluoromethylphosphonate. *J Org Chem* ,1992,57: 4676
 (c) Yudin A K ,Prakash G K S ,Deffieux D ,Bradley M et al. Preparation of and Fluoroalkylation with (Chlorodifluoromethyl)trimethylsilane, Difluorobis(trimethylsilyl) - methane, and 1,1,2,2- Tetrafluoro - 1,2- bis(trimethylsilyl)ethane. *J Am Chem Soc* ,1997, 119:1572
16. Li A R ,Chen Q Y . Iron and Zinc electron - transfer of difluorodiodomethane with alkenes. *J Fluorine Chem* ,1997,81:99
17. Heck R F . Palladium - Catalyzed Synthesis of Conjugated Polyenes. *Pure Appl Chem* ,1981, 52:2323
18. (a) Rosevear D T ,Stone F G . Difluoroalkyl Complexes of Palladium and Platinum . *J Chem Soc A* ,1968, 164
 (b) Mukhedker A J ,Green M G ,Stone F G A . Reactions of Low - Valent Metal Complexes with Fluorocarbons, Part . Tetrakis (triphenylphosphine) - and tetrakis (methylphenylphosphine) - Palladium . *J Chem Soc A* ,1969, 3023
 (c) Empsall H D ,Green M ,Stone F G A . Reactions of Low - Valent Metal Complexes with Fluorocarbons, Part XXI. Five - membered Ring Complexes from Phosphine, Arsine, and Palladium (0) Compounds. *J Chem Soc, Dalton Trans* ,1972
19. Li A R ,Chen Q Y . Palladium - induced electron - transfer reaction of difluorodiodomethane with alkenes. *Chinese J Chem* ,1996, 14:549
20. Chen Q Y . Chen J G . Formic acid / triethylamine induced free radical addition of fluoroalkyl iodides to olefins. *Youji Huaxue* ,1988, 8: 331
21. Chen Q Y . Wu J P . Reaction of fluoroalkyl iodides with olefins in sodium trimethylsilyloxide. *Youji Huaxue* , 1990, 10:274
22. Chen Q Y ,Chen M F . Reduction of - chloroperfluoroalkyl iodides with lithium aluminum hydride, A

single electron transfer process. *J Fluorine Chem*, 1990, 49:107

23. Chen Q Y, Chen M F, Zhu R S. The reaction of perfluoroalkyl iodides with olefins induced by captodative anions. *Acta Chimica Sinica*, 1990, 48:162
24. (a) Feiring A E. 6th Winter Fluorine Conference Abstracts. Florida, 1983. 9
(b) Feiring A E. Reaction of Perfluoroalkyl Iodides with Electron Donor Nucleophiles, Addition of Perfluoroalkyl Iodides to Olefins Initiated by Electron Transfer. *J Org Chem*, 1985, 50:3269
25. Chen Q Y, Qiu Z M. Electron-transfer induced reaction of perfluoroalkyl iodides and dialkyl malonate anions and fragmentation of the halo tetrafluoroethyl radical. *J Fluorine Chem*, 1986, 31:301
26. Chen Q Y, Qiu Z M. Reactions of fluoroalkyl iodides with some nucleophiles by $S_{RN}1$ mechanism. *J Fluorine Chem*, 1987, 35:343
27. Chen Q Y, Qiu Z M. Studies on fluoroalkylation and fluoroalkoxylation, Regioselective synthesis of fluoroalkylated imidazoles. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1987:1240
28. Cantacuzene I, Wakselman C, Korme P. Fluoroalkylation of N-methyl Pyrrole with Fluoroalkyl Iodide. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1977:1565
29. Kobayashi Y, Kumadaki I, Ohsawa A. Studies on the Organic Fluorine Compounds, XXI. Photochemical Trifluoromethylation of Aromatic Compounds. *Chem Pharm Bull*, 1978, 26:1247
30. Chen Q Y, Qiu Z M. Zinc-induced single electron transfer reaction of fluoroalkyl iodide with pyrrole. *Acta Chim Sinica*, 1988, 46:258
31. Chen Q Y, Qiu Z M. Mg single electron induced synthesis of 2-fluoroalkylpyrroles. *J Fluorine Chem*, 1988, 39:289
32. Cheetham N F, Pullin A D E. Interaction between Tertiary and Perfluoro-organohalides. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1965:418
33. Chen Q Y, Qiu Z M. Donor-acceptor complexes formed by fluoroalkyl iodides with amines. *J Fluorine Chem*, 1987, 35:79
34. Chen Q Y, Li Z T, Zhou C M. Complexation and photoinduced electron-transfer reaction between perfluoroalkyl iodides and, N,N,N,N-tetramethylphenylene-1,4-diamine, anilines and piperazines. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1993:2457
35. Liu Y C, Liu Z L, Wu L M. A facile Generation of Radical Cations via the Action of Nitroxides. *Tetrahedron Lett*, 1985, 26:4201
36. Chen Q Y, Li Z T. Photoinduced electron-transfer perfluoroalkylation of aminopyridines with perfluoroalkyl iodides. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1992:1443
37. (a) Chen Q Y, Li Z T. Photoinduced electron transfer reaction of difluorodiodomethane with aza-aromatic compounds and enamines. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1993:645
(b) Riccio I, Cantacuzene D, Wakselman C. Condensation of CF_2Br_2 , CF_2BrCl and $BrCF_2CF_2Br$ with enamines and ynamines. *Tetrahedron Lett*, 1981, 22:3405
38. Chen Q Y, Chen M J. Perfluoroalkylation of 2-mercaptobenzothiazole and its analogues with perfluoroalkyl iodides by $S_{RN}1$ reaction. *J Fluorine Chem*, 1991, 51:21
39. Chen Q Y, Li Z T. Pentafluorophenylation of aromatics with pentafluorophenyl perfluoro- and polyfluoroalkanesulfonates, A photoinduced electron-transfer cation diradical coupling process. *J Org Chem*, 1993, 58:2599
40. Chen Q Y, Li Z T. Photoinduced electron transfer reaction of pentafluoriodobenzene with aromatic compounds. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1993:1705

41. Cao P, Long Z Y, Chen Q Y. Photoinduced electron-transfer reaction of pentafluoriodobenzene with alkenes. *Molecules*, 1997, 2:11
42. Tolbert L M, Sun X J, Ashby E C. A Photochemical Probe for Electron Transfer in Nucleophilic Aliphatic Substitution: Evidence for geminate radical coupling in the solvent cage. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 2681
43. Chen Q Y, Chen J G. Lead tetraacetate-catalyzed addition reaction of fluoroalkyl iodides to alkenes. *Acta Chim Sinica*, 1988, 46:301
44. Li A R, Chen Q Y. Lead tetraacetate induced addition reaction of difluorodiodomethane to alkenes and alkynes, Synthesis of fluorinated telecholic compounds. *Synthesis*, 1997: 1481
45. Maneri A, Amadori B, Bontevin B et al. Synthesis of fluorinated telomers, Part 4. Telomerization of vinylidene fluoride with commercially available α , ω -difluoroalkanes. *J Fluorine Chem*, 1995, 74:59
46. Kochi J K. Oxidations with lead(II). Mechanism of the decarboxylation of pentoic acids. *J Am Chem Soc*, 1965, 87:3609
47. Guo X C, Chen Q Y. Oxidant-induced addition reaction of perfluoroalkyl halides to alkenes and alkynes. *J Fluorine Chem*, 1998, 88: 63
48. Handbook of Analytic Chemistry(). Beijing: Chemical Engineering Press, 1983. 115
49. Yueh W, Bould N L. Mechanistic Criteria for Cation Radical Reactions: Aluminum Salt-catalyzed Cyclopropanation. *J Am Chem Soc*, 1995, 117:5671
50. Norman J A, Thomas C B, Burrow M J. Radical-cations as intermediates in the oxidation of alkenes by metal ions. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1985:1087
51. Fuchigami T. Topics in Current Chemistry. Switzerland: Springer, 1994, 170:1
52. (a) Andrieux C P, Gelis L, Medebielle M et al. Outer-Sphere Dissociative Electron Transfer to Organic Molecules: A Source of radicals or Carbanions? Direct and Indirect Electrochemistry of Perfluoroalkyl Bromides and Iodides. *J Am Chem Soc*, 1990, 112:3509
 (b) Andrieux C P, Gelis L, Medebielle M et al. Outer-Sphere and Inner-Sphere Processes in Organic Chemistry. Reaction of Trifluoromethyl Bromide with Electrochemistry Generated Aromatic Anion Radicals and Sulfur Dioxide Anion Radicals. *J Am Chem Soc*, 1990, 112:786
 (c) Saveant J M. Single electron transfer and nucleophilic substitution advances in Physical Organic Chemistry, 1990, 26:2
53. Huang W Y. Organofluorine Chemistry in China. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press. 1996, Chapter 7, 175
54. Huang W Y. Organofluorine Chemistry in China. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press. 1996, Chapter 8, 203

1.2 全(多)氟酰基过氧化物的单电子转移反应及阳离子基碎片化机理

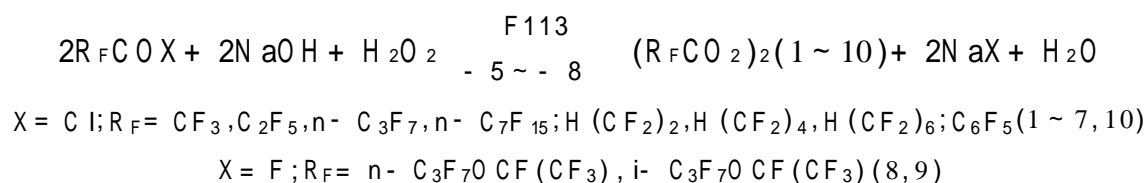
赵成学 曲延玲 贺海鹰 周志彬

1.2.1 引言

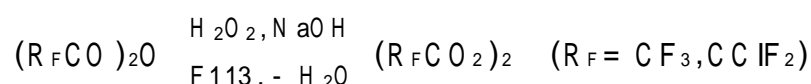
近十多年来,赵成学、蒋锡夔和 Walling 等^[1~5]发现并深入研究了多类电子给体与酰基过氧化物间的单电子转移(SET)新反应。其中,创造性地研究了全(多)氟酰基过氧化物(per(poly)fluorodiacyl peroxides, FAP)的合成及其与芳香族电子给体的 SET 反应机理,建立了芳环的全(多)氟烷基化新方法,从 1984 年起引起了国外的重视,并已广泛地应用于合成含氟中间体、药物、表面活性材料、非线性光学分子及高分子材料^[6];在 FAP 与多类含氮受物反应的研究中,发现了“自生自旋标记”反应,并奠定了它们在合成含氟氮氧自由基及通过其攫氢反应合成含氟功能材料中的应用基础。

1.2.2 FAP 的合成

1982 年,赵成学等合成了三个系列的 FAP,在此前,有关 FAP 的研究报道很少^[7]。文献中合成不含氟的酰基过氧化物的方法计有酰氯/H₂O₂/NaOH 法,酰氯/Na₂O₂法和酸酐/H₂O₂法。这些方法均不能照搬来合成 FAP。经过大量反复的条件实验,建立了简便易行,产率高的合成方法:F113(CF₂Cl—CFCl₂)作溶剂,全氟酰卤(氯或氟),NaOH 及 H₂O₂(摩尔比 2 : 2 : 1),在低温下(-5 ~ -8 °C)高速搅拌 1 ~ 2 min,即得到产率 50% ~ 80% 的 FAP F113 溶液。



若酰卤是气体如 CF₃COCl,可用相应的酸酐合成 FAP:



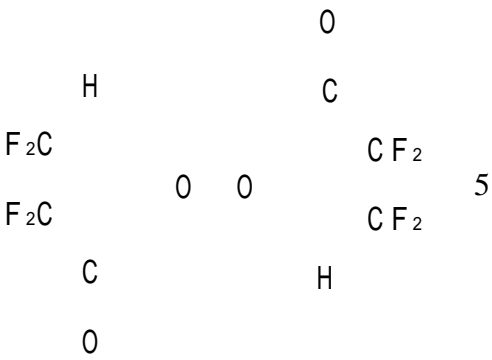
1.2.3 FAP 过氧键的 Raman 光谱表征

FAP 分子以过氧键为中心高度对称,红外光谱很不特征,无鉴定价值;一般只用碘量法测定氧化当量来确证其结构。我们发现几种代表性的酰基过氧化物(包括 FAP)具有特征的 Raman 光谱,过氧键均有较强的特征吸收(最大吸收波数用 $\bar{\nu}$ 表示)。随烷基吸电子能力增强(CF₃ < C₂F₅ < C₃F₇ < C₇F₁₅),过氧键逐渐削弱,对应的 $\bar{\nu}$ 也略有减小(CF₃ > C₂F₅ > C₃F₇ > C₇F₁₅),指示过氧键逐渐削弱(表 1.2)。

表 1.2 全(多)氟酰基过氧化物过氧键的特征 Raman 最大吸收波数 $\bar{\nu}$

R 或 R _F	n-C ₁₁ H ₂₃	cyc-C ₃ H ₅	CF ₃	C ₂ F ₅	C ₃ F ₇	n-C ₇ F ₁₅	H(CF ₂) ₂	H(CF ₂) ₄	H(CF ₂) ₆
$\bar{\nu}$ / cm ⁻¹	870	878	731	725	722	718	699	713	711

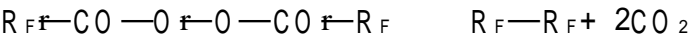
在 FAP 系列中,5[R_F= H (CF₂)₂]的 ν 值最小(699 cm⁻¹)。这是由于分子中酸性的 α -H 与过氧键氧原子间形成分子内氢键削弱了过氧键的结果。这与表 1.3 所示,5 的热解具有最小的焓 ΔH (86.52 kJ/mol),最快的速率(22.6× 10⁻⁵s⁻¹,25)和最不利的熵(- 25.62 J/K)互为佐证。



1.2.4 FAP 的热解动力学及产物

赵成学^[7]等深入研究了 FAP 热解动力学,测定了速率系数、活化焓 ΔH^0 、活化熵 ΔS^0 及热解产物(表 1.3),并与碳氢酰基过氧化物比较,发现了一些有意义的结果:

首先,FA P 的热解速率比碳氢酰基过氧化物快得多。前者的 ΔH^0 比后者低 12.6~ 33.6 kJ/mol。氟原子的强电负性使氟烷基自由基稳定化,热解主产物为自由基偶合产物(见表 1.3),FAP 倾向协同分解。



第二,从表 1.3 可知,9 的热解很特殊,生成三种偶合产物,这是由于均裂生成的氟烷基自由基的 β - 断裂所致:

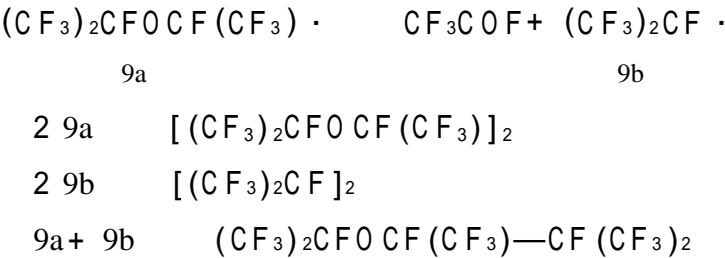


表 1.3 全(多)氟酰基过氧化物热解动力学参数和主要产物

序号	过氧化物	产物 / %	$\frac{\Delta H^0}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta S^0}{\text{J} \cdot \text{K}^{-1}}$	$k / 10^{-5} \text{s}^{-1}$ (25)
1	(CF ₃ CO ₂) ₂	CF ₃ —CF ₃ 100			
2	(C ₂ F ₅ CO ₂) ₂	C ₂ F ₅ —C ₂ F ₅ 100			
3	(n- C ₃ F ₇ CO ₂) ₂	(n- C ₃ F ₇) ₂ 89	100.38	7.18	4.49
4	(n- C ₇ F ₁₅ CO ₂) ₂	(n- C ₇ F ₁₅) ₂ 88	98.28	1.80	5.93
5	[H (CF ₂) ₂ CO ₂] ₂	(HCF ₂ CF ₂) ₂ 81	86.52	- 25.62	22.6
6	[H (CF ₂) ₄ CO ₂] ₂	[H (CF ₂) ₄] ₂ 62	100.80	10.92	6.85
7	[H (CF ₂) ₆ CO ₂] ₂	[H (CF ₂) ₆] ₂ 64	100.80	12.60	
8	[n- C ₃ F ₇ OCF(CF ₃)CO ₂] ₂	[n- C ₃ F ₇ OCF(CF ₃)] ₂ 65	100.38	13.86	10.0

续表

序号	过氧化物	产物 / %	$\frac{H^0}{\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}}$	$\frac{S^0}{\text{J} \cdot \text{K}^{-1}}$	$k / 10^{-5} \text{s}^{-1}$ (25 °C)
9	$[\text{i-C}_3\text{F}_7\text{O-CF}(\text{CF}_3)\text{CO}_2]_2$	$[\text{i-C}_3\text{F}_7\text{O-CF}(\text{CF}_3)]_2$ 21 $[\text{i-C}_3\text{F}_7\text{O-CF}(\text{CF}_3)\text{CF}(\text{CF}_3)]_2$ 34 $(\text{i-C}_3\text{F}_7)_2$ 11	102.70	27.30	17.3
10	$(\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2)_2$		123.90	41.16	0.003
11	$(\text{n-C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)_2$		122.22	42.42	0.004
12	$(\text{n-C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2)_2$		122.64	40.74	0.006

第三,特别有趣的是,5的热力学行为与其它FAP明显不同。它的 H^0 (86.52 kJ/mol) 最小, S^0 (-25.62 J/K) 是负值,热解速率极快(20 °C 的 $t^{1/2}$ 为 81 min)。这是弱酸性 $\text{C}-\text{H}$ 与过氧键氧原子形成的分子内氢键削弱过氧键的明证。

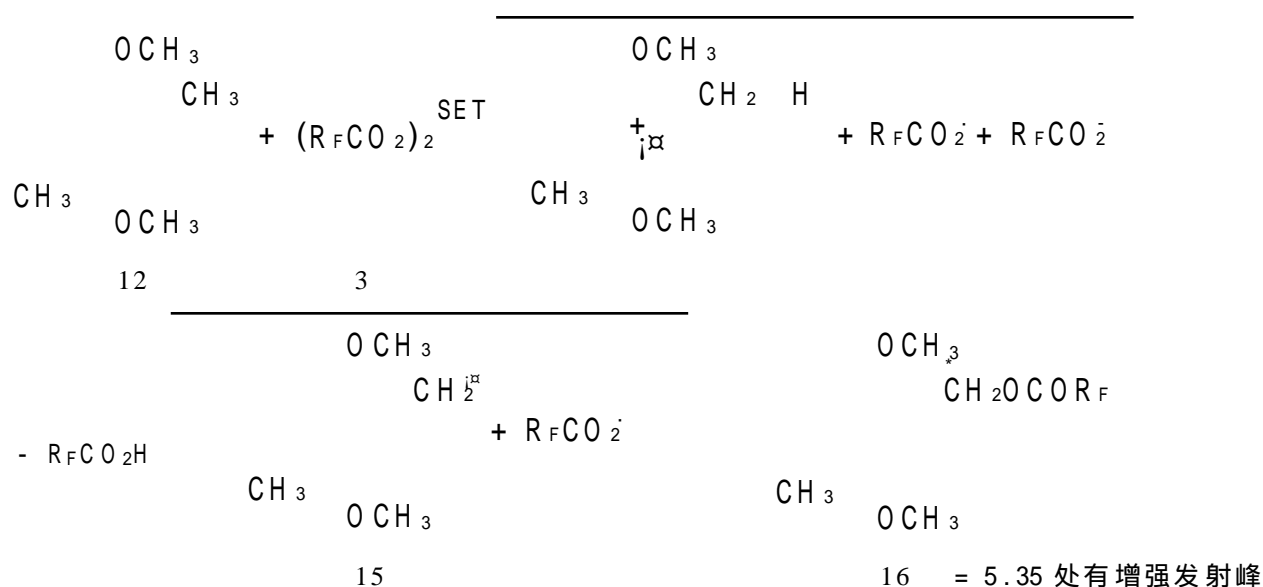
然而,五氟苯甲酰过氧化物 $[(\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2)_2]$ 10 的热分解极为复杂,原因之一是它与某些给电子能力较强的溶剂如 DM SO、HM PA、二氧六环等发生 SET 反应,即使在惰性溶剂 F 113 中也只有少量偶合产物 $\text{C}_6\text{F}_5-\text{C}_6\text{F}_5$ 生成^[8]。

1.2.5 FAP 与富电子芳香族受物的 SET 反应——全氟烷基化新方法的建立

1982 年,Walling 和赵成学^[9]等报道了对二甲氧基苯(11)、2,5-二甲基-1,4-二甲氧基苯(12)和 2,5-二叔丁基-1,4-二甲氧基苯(13)等富电子芳烃存在下,各种取代过氧化苯甲酰的加速热解动力学及特征产物,确定了这类反应是单电子转移的复杂自由基过程。

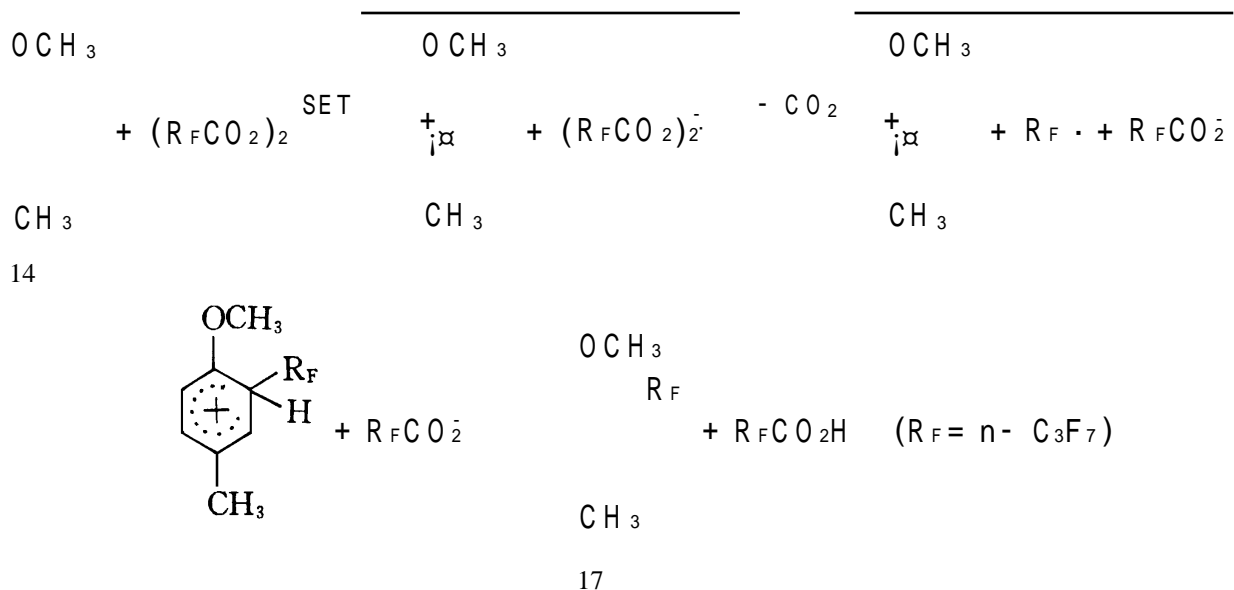
考虑到全氟烷基的强吸电子性,FAP 很可能是比所有取代过氧化苯甲酰更强的电子氧化剂。于是,赵成学和 Walling 又研究了 $(\text{n-C}_3\text{F}_7\text{CO}_2)_2$ (3) 和 $(\text{n-C}_7\text{F}_{15}\text{CO}_2)_2$ (4) 分别与芳醚 11, 12, 13 及甲氧基甲苯(14)的反应。动力学发现,即使在 0 °C, 分解急剧加速。

3 与芳醚 12 反应的 CIDNP 实验中,发现 5.35 处有一持续时间达 30 s 的增强发射峰,产物分析表明是 $\text{ArCH}_2\text{O-CO-R}_F$ (16) 芳环 β -质子的极化信号,是 SET 反应中生成苄基自由基中间体 15 的直接证据。



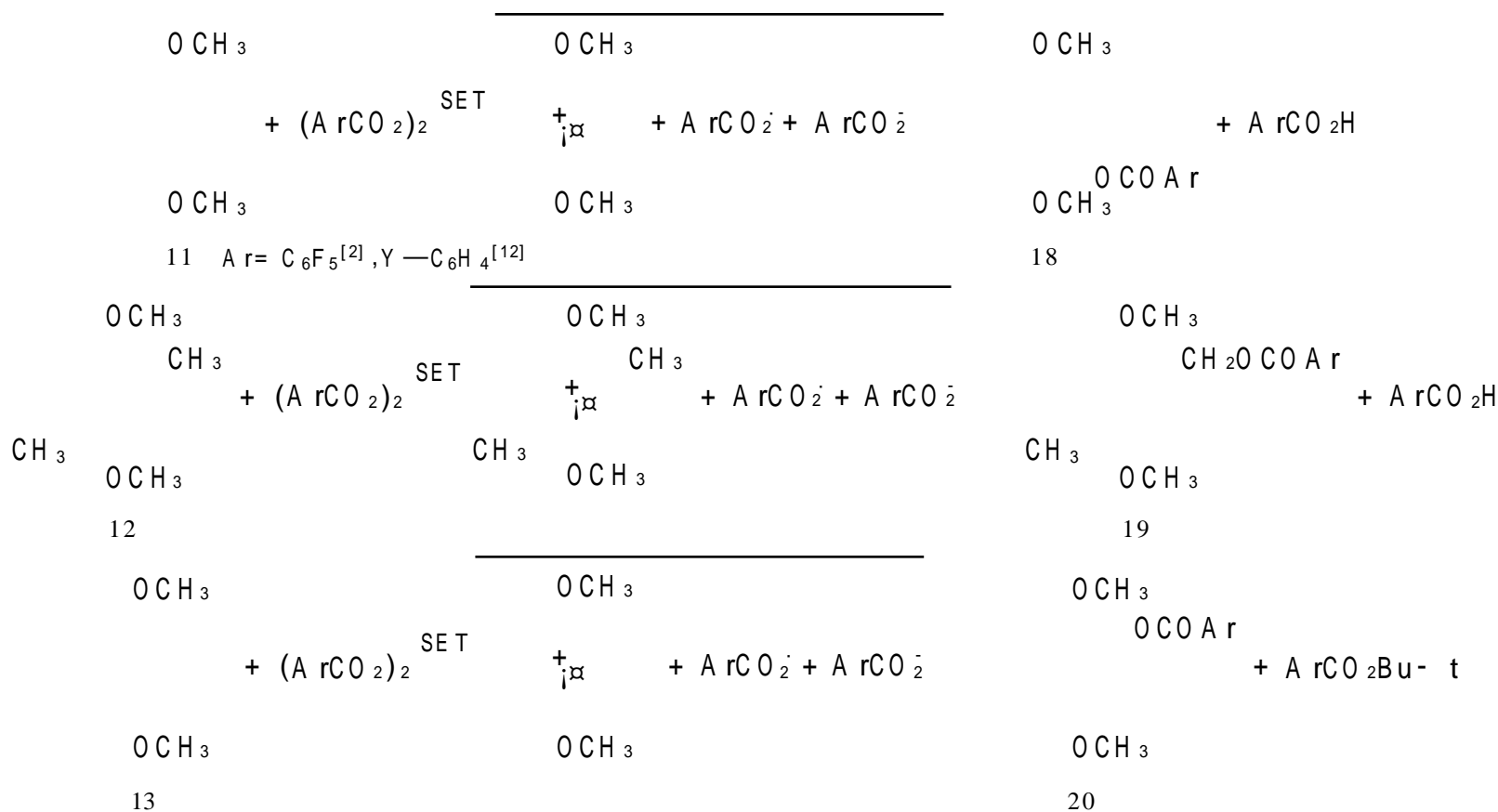
特别令人关注的是,芳醚 14 与 $(\text{n-C}_3\text{F}_7\text{CO}_2)_2$ 反应生成了全氟丙基化产物 17。我们认定这是 SET 反应中生成的笼内自由基 $\text{n-C}_3\text{F}_7\text{CO}_2^\bullet$ 很快脱羧生成的 $\text{n-C}_3\text{F}_7^\bullet$ 在笼内迅速进攻 14 造

成芳环全氟丙基化的结果。就这样,我们首次发现了用 FAP 实现了芳环氟烷基化的新方法。十多年来,这一方法受到国内外学者的高度关注,已广泛应用于含氟材料及功能分子的合成。



1.2.6 FAP 与烷基芳醚的 SET 反应研究与阳离子基化学

在发现上述 SET 反应后,赵成学^[2]等进一步深入研究了芳香族全氟酰基过氧化物如五氟苯甲酰 $(\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2)_2$ 与上述芳醚之间的反应,提出了与 Walling 和他本人前期工作^[8]基本一致的 SET 机理,并发现了两个值得研究的问题:



(1) 阳离子基 13^+ 如何去叔丁基,即叔丁基以正离子还是以自由基离去?

(2) 18,19 及 20 分别为笼内芳环取代,侧链去质子/自由基偶合,芳环同位取代产物,那么这三种竞争反应的相对重要性受哪些因素的影响?这是关于阳离子基反应性长期争论的理论问题。

a. 阳离子基 13^+ 与亲核试剂的长期共存

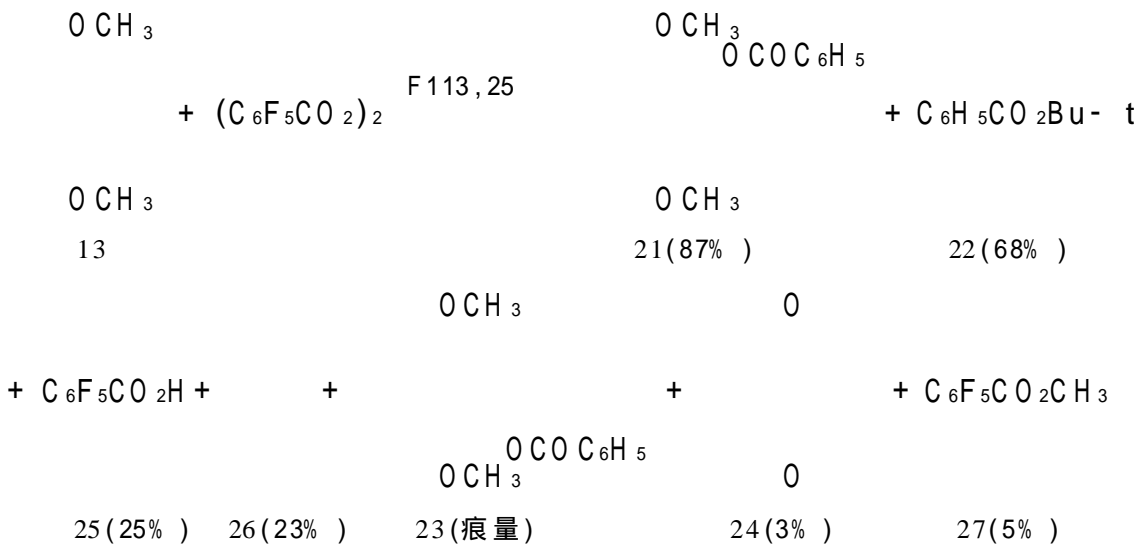
采用 13 作为电子给体,在 $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2/\text{H}_2\text{OAc}$, $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$, $(\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2)_2/\text{F113}$ 及 $(n\text{-C}_3\text{F}_7\text{CO}_2)_2/\text{F113}$ 等四种体系中^[10],都直接观察到了同一阳离子基 13^+ 的 EPR 信号: $g = 2.0005$, $a_\text{H}^{\text{OCH}_3} (6\text{H})$

$$= 3.24 \text{ G s, aH}^{\text{ring}}(2\text{H}) = 1.00 \text{ G s.}$$

在前两种氧化体系中, 13⁺ 处于亲核试剂 A cO⁻ 或 SO₄²⁻ 的包围之中, 但其 EPR 信号在数十小时内未见衰减, 经处理后, 几乎全部回收 13。说明 13⁺ 与溶液本体中的亲核试剂不易发生反应, 即在活性更高的物种进攻情况下, 不会自行碎片化。

b. 阳离子基 13⁺ 在笼内自由基进攻下的快速反应

在(C₆F₅CO₂)₂/F113 及 (n- C₃F₇CO₂)₂/F113 氧化体系中, 13⁺ 的 EPR 信号很快衰减并消失, 产物的结构和物料平衡是:



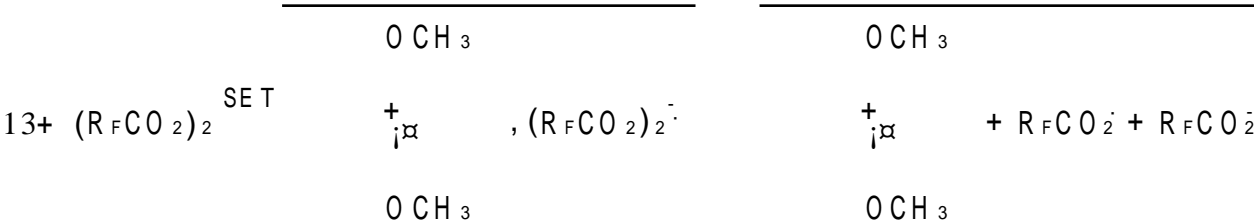
13⁺ 只可能在笼内自由基物种 (C₆F₅CO₂)[·] 或 C₆F₅CO₂[·] 的进攻下发生碎片化, 生成 21 或 24, 但对叔丁基的离去形式仍然认识不清。于是, 又进行了自由基和碳阳离子的截捕实验: 即在 F113 和一系列截捕剂 (自由基截捕剂 BrCCl₃; 碳阳离子截捕剂 CH₃OH, H₂O 及 CH₃CO₂H) 的二元溶剂 (1 : 1) 体系中, 分离和鉴定了上述反应的产物 (表 1.4)。

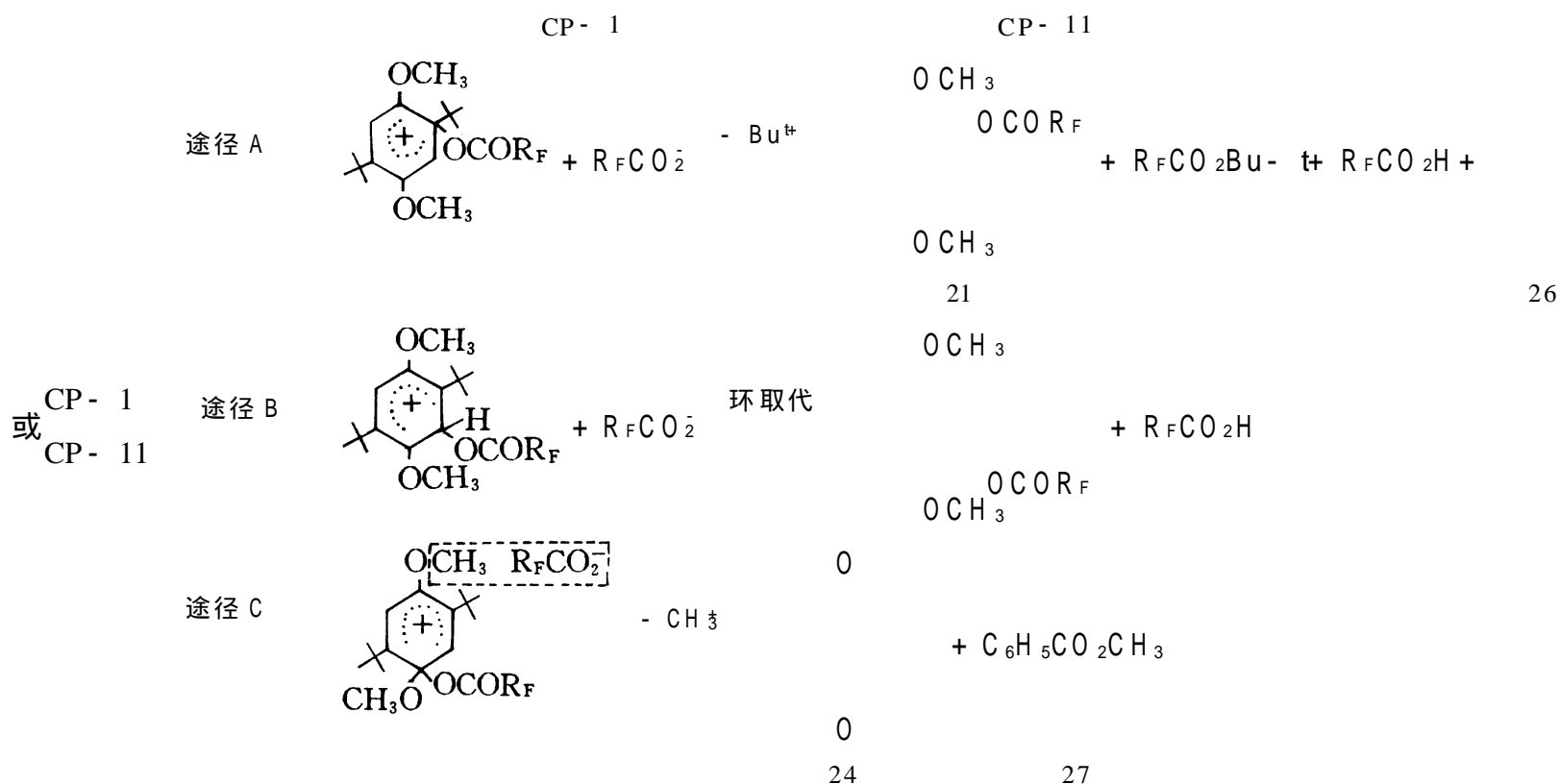
表 1.4 13 被 (C₆F₅CO₂)₂ 氧化的产物 (F 113/ 共溶剂中)*

产物 共溶剂	21	22	t- BuOH	t- BuOMe	CH ₃ CO ₂ Bu- t
BrCCl ₃	86	68	无	无	无
CH ₃ OH	82	38	5	46	无
CH ₃ CO ₂ H	80	25	无	无	49
H ₂ O	70	22	22	无	无

* 13/ (C₆F₅CO₂)₂ = 1 : 1, F113/ 共溶剂 = 1 : 1, T = 20^o。

从表 1.4 看出, 在混合溶剂的反应体系中, 都没有发现自由基 t- Bu[·] 的攫溴产物 t- BuBr 或夺氢产物异丁烷生成, 但分别有异丁烯, t- BuOH, t- BuOMe, CH₃CO₂Bu- t 生成。这强有力地支持了叔丁基仅以碳阳离子离去。综合这些事实, 提出了以下反应机理。





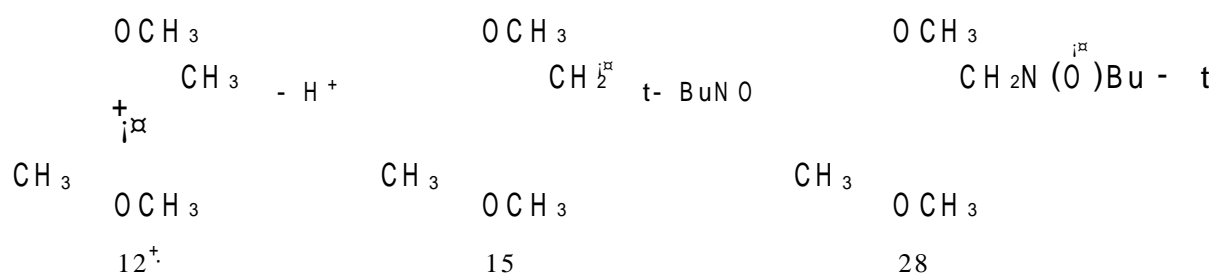
产物的比例是,同位取代(去 $t-Bu^+$, 途径 A) 占绝对优势,去甲基化(途径 C) 比例较小,环取代(途径 B) 较难进行。显然,这是不同途径的 $-$ 配合物反应速率不同所致。另外,溶剂极性增强有利于途径 A 而不利途径 C,这有力地说明,途径 A 为单分子过程而途径 C 为双分子反应。

c. $(n-C_3F_7CO_2)_2$ 与 13 的 SET 反应

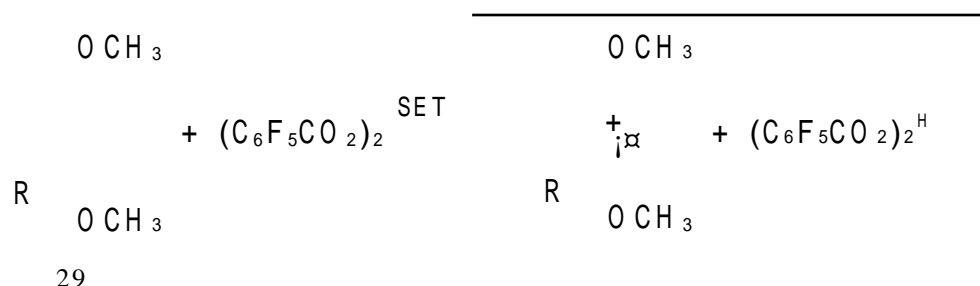
该机理与上述机理极为相似。由于阴离子基 $(n-C_3F_7CO_2)_2^H$ 崩解生成的 $n-C_3F_7CO_2^-$ 迅速脱羧,产生的 $n-C_3F_7$ 也进攻 13^+ , 就生成较高产率的全氟丙基同位取代产物,从而实现了多取代芳环上的氟烷基化。

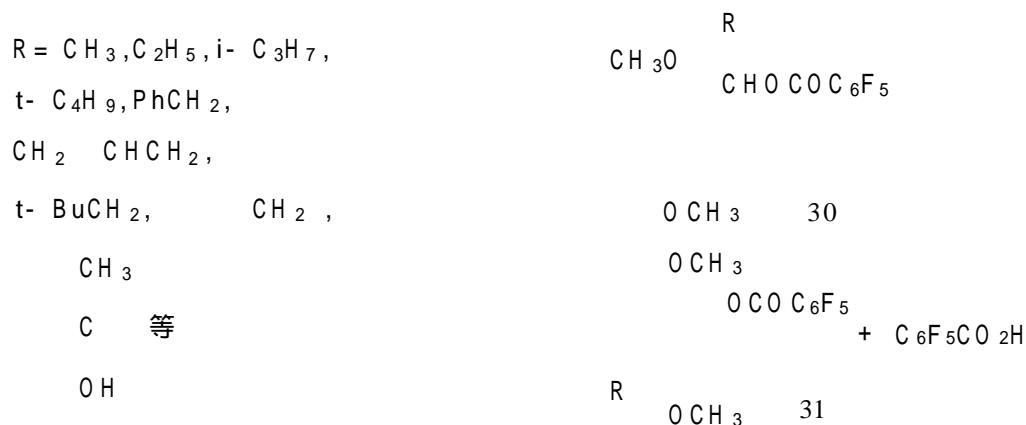
d. 影响芳香阳离子基几种碎片化途径的因素

电子给体 12 与 $(R_FCO_2)_2$ ($R_F = C_6F_5, n-C_3F_7$) 的 SET 反应^[1,2] 有大量苄酯生成, CIDNP 证明有苄基自由基 15 的存在,说明 12^+ 发生了侧甲基去质子化。加入自旋捕获剂 $t-BuNO$, 观察到自旋加合物——氮氧自由基 28 的 EPR 信号^[11]。



此后,我们又研究了芳醚 2- 烷基- 1,4- 二甲氧基苯 29 与 $(C_6F_5CO_2)_2$ 的 SET 反应,没有发现去质子化产物 30 的生成,仅得到环取代产物 31:





上述结果表明,阳离子基的反应途径与芳环取代状况密切相关。为了深入考察这些影响因素,又研究了包含去质子和去烷基两种结构要素的 2-叔丁基-5-烷基-1,4-二甲氧基苯(32)与(C₆F₅CO₂)₂之间的 SET 反应(主要产物如下式所示)。32与(C₆F₅CO₂)₂的反应结果如表 1.5 所示,主要生成去质子化产物 33 和去叔丁基化产物 35,而取代产物 34 及去甲基化产物 36 极少,说明后两种途径的反应较难进行。

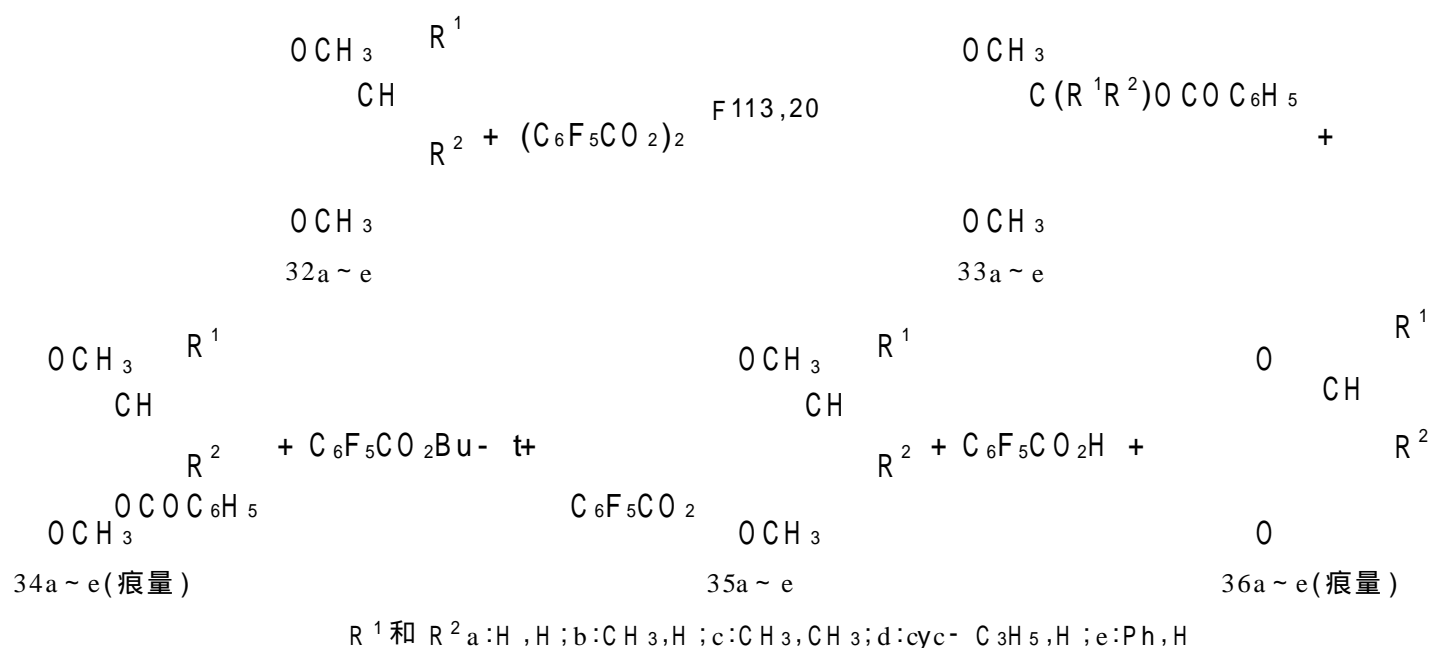
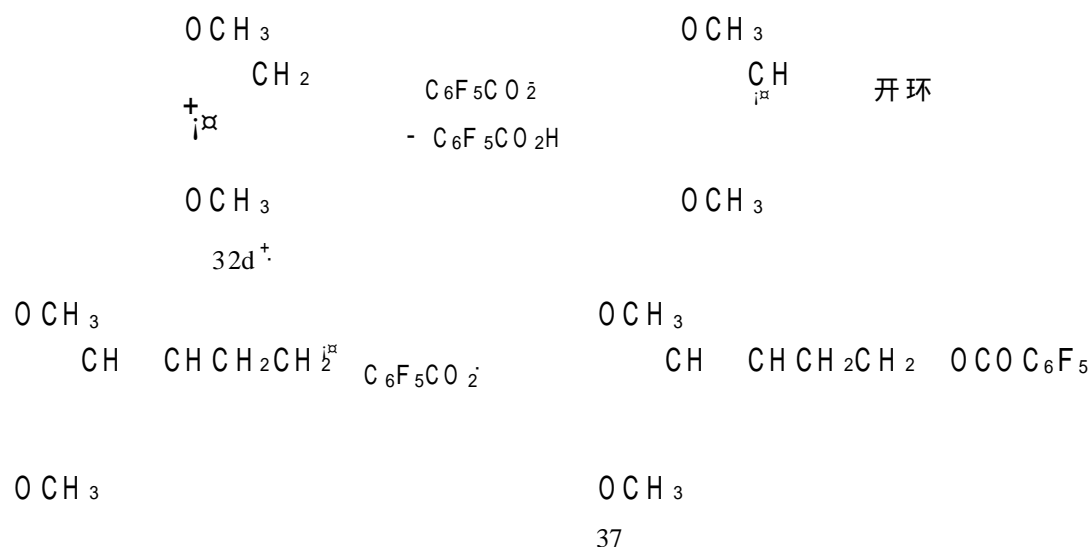


表 1.5 32 和(C₆F₅CO₂)₂ SET 反应的产物分布

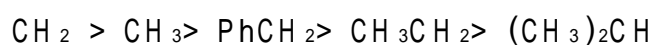
产物 32a ~ e	去质子化产物 33/ %	去叔丁基化产物 35/ %	$\frac{\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2\text{Bu-t}}{\%}$	$\frac{\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}_2\text{H}}{\%}$	33/35
a	75	24	19	85	3.1
b	66	33	30	70	2.0
c	无	94	74	30	0
d	17+ 61*	17	15	85	4.6
e	69	31	24	75	2.2

* 开环产物。条件:32/(C₆F₅CO₂)₂= 1/1,T= 20 。

另外,在 32 与(C₆F₅CO₂)₂的反应中,用 EPR 直接检测到了阳离子基 32⁺ a ~ e 去质子生成的苄基自由基。更有趣的是 32 d⁺ 反应生成大量的开环产物 37(61%)。这些都是阳离子基去质子的有力证据。



由表 1.5 可知,阳离子基 $32^+ \text{a} \sim \text{e}$ 去质子和去烷基等碎片化途径可同时发生,但各途径的相对重要性与芳烃结构密切相关。从产物 33 与 35 的比值指示,阳离子基 $32^+ \text{a} \sim \text{e}$ 去质子的速率随 - 位取代的烷基变化而递减的次序为:

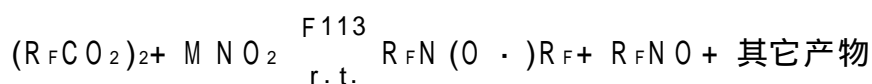


在本反应体系中,溶剂极性增强可抑制去质子化,说明去质子是双分子反应(阳离子基溶剂化阻隔了笼内亲核试剂对它的进攻)。

以上关于 FAP 与芳烃、芳醚 SET 反应的研究,深化了人们对芳香阳离子基的各种碎片化途径与随其结构、环境而变化的规律的认识。

1.2.7 FAP 与含氮化合物之间的 SET 反应——自生自旋标记反应

赵成学等还深入研究了 FAP 与含氮化合物之间的 SET 反应,系统地合成和鉴定了多种类型共计 200 多种新的含氟氮氧自由基(fluorinated nitroxides, FN),初步探索了这些 FN 的合成应用。其中 FAP 与亚硝酸盐之间的 SET 反应特别值得一提。两者在室温下反应,生成含有攫氢能力很强的双全氟烷基氮氧自由基 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{R}_\text{F}$ 和截捕剂 $\text{R}_\text{F}\text{NO}$ 的蓝色的 F113 溶液。FAP 与十多类含氟受物反应中均生成蓝色的亚硝基截捕剂,由该截捕剂与攫氢反应中的短寿命自由基中间体自旋加合物的 EPR 研究,能推断反应的机理。我们将这类反应称作自生自旋标记反应。



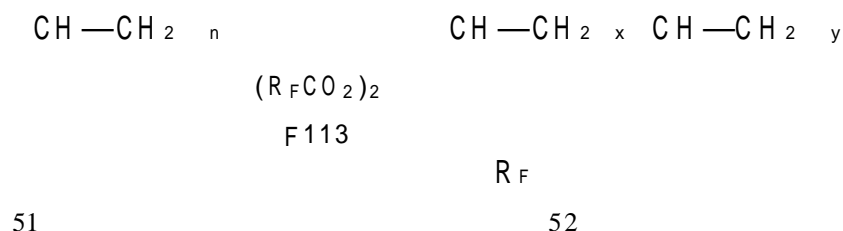
有关 FAP 和其它含氟单电子氧化剂与多类无机、有机含氮受物的 SET 反应机理及其中生成的大量含氟氮氧自由基 FN 的结构反应和合成应用,请参见综述^[12]。

1.2.8 全(多)氟酰基过氧化物的应用

我们知道,有机氟化合物以其独特的性质,如生物活性高,化学及光稳定性好,表面张力小,折光率低等,已在医药、农药、染料、表面活性剂、光纤材料及其它高科技领域获得了广泛的应用。特别是在某些化合物(以芳香族化合物为主)的特定位置引入全氟烷基,将使其显示出独特的物理和生物特性,这些宝贵的性质是无法用引进其它基团的方法获得的。因而,全氟烷基化的新试剂和新反应始终倍受有机氟化学家的重视。自 1983 年赵成学等首次建立了芳环全氟烷基化的新方法后,日本氟化学界已广泛用此法来合成多类含氟材料,例如,全(多)氟烷基芳(杂)环化合物^[13]、全(多)氟烷基生理活性化合物^[14]以及全氟烷基化芳香族聚合物^[15]等等。

Sawada^[15]等报道,在FAP/F113/PS(polystyrene 聚苯乙烯)51的非均相体系中,将R_F直接引入PS苯环,转化率很高,氟烷基化高分子52的链段没有降解。我们经过反复研究,在相同条件下,PS的氟烷基化转化率仅有1%。

我们还在均相反应体系中^[16],实现PS的深度全氟烷基化。进一步的研究表明,R_F化后的PS表面张力明显下降,耐酸碱性增强,疏水疏油性提高,折光率下降,具有重要的应用价值。



1.2.9 结论及展望

FAP是一类特殊的过氧化物,与碳氢过氧化物相比,具有热解速率快,活化焓低的显著特点。它与多取代的富电子芳醚发生SET反应,形成的芳香阳离子基自身不会发生碎片化反应,只在自由基R_FCO₂·或R_F·的进攻下发生去叔烷基阳离子、去质子及环取代反应,并进而生成最终稳定产物。从而,加深了对芳香阳离子基碎片化规律的认识。

FAP在合成多种含氟功能材料方面具有重要的应用价值。一方面,利用它与低位取代的芳环、芳杂环及芳香高聚物之间的SET反应,合成各种特性的含氟烷基化合物及高聚物。另一方面,利用它热解产生的全(多)氟烷基自由基引发乙烯基单体聚合或齐聚,合成各种新型含氟高分子或齐聚体。

参 考 文 献

1. Zhao C X, Gam il M, Walling C. Electron - Transfer Reaction Between Perfluoroacyl Peroxides and Methoxybenzenes. J Org Chem, 1983, 48: 4908
2. Zhao C X, Jiang X K, Zhang J Y. Electron - Transfer Reaction Between Pentafluorobenzoyl Peroxides and Dimethoxy Benzenes. J Fluorine Chem, 1985, 27: 401
3. 赵成学, 曲延玲, 蒋锡夔. 全氟酰基过氧化物与硝基烷烃阴离子间的电子转移反应. 化学学报, 1985, 43: 1184
4. 赵成学, 曲延玲, 蒋锡夔. 过氧化苯甲酰与硝基烷烃阴离子间的电子转移反应. 化学学报, 1987, 45: 83
5. 赵成学, 曲延玲, 蒋锡夔. 取代苯甲酰过氧化物与硝基仲烷烃的单电子氧化反应. 有机化学, 1988, 8: 514
6. Yoshida M, Kamigata N, Sawada H. Recent Progress in Perfluoroalkylation by Radical Species with Special Reference to the Use of Bis(perfluoroalkanoyl)peroxides. J Fluorine Chem, 1990, 49: 1
7. Zhao C X, Zhou R M, Pan, H. Q et al. Thermal Decomposition of Some Perfluoro- and Polyfluorodialkyl Peroxides. J Org Chem, 1982, 47: 2009
8. 赵成学, 金香珊, 蒋锡夔. 过氧化五氟苯甲酰在不同溶剂中的热分解. 化学学报, 1986, 44: 1100
9. Walling C, Zhao C X. The Decomposition of Substituted Benzoyl Peroxides in the Presence of Dimethoxybenzenes. Tetrahedron, 1982, 38: 1105
10. Jiang X K, Zhao C X, Gong Y F. Reactivity and Reaction Patterns of Alkylalkoxybenzene Radical Cations. J Phys Org Chem, 1991, 4: 1
11. Zhao C X, Gong Y F, He H Y et al. Effects of 2-Alkyl Substituents on the Relative Importance of Deprotonation over de-t-butylation of 2-alkyl-5-t-butyl-1,4-dimethoxybenzene radical cations. J

Phy Org Chem, 1998, submitted

12. Zhao C X, He H Y, Qu Y L. New Fluorinated Nitroxides: Generation, Structure, Reaction and Application. J Fluorine Chem, 1995, 72: 215
13. Yoshida M, Amemura M, Kobayashi M. Perfluoropropylation of Aromatic Compounds with Bis (heptafluorobutyl) peroxides. J Chem Soc, Chem Commun, 1985: 234
14. Nishida M, Fujii S, Kimoto H. Facile Perfluoroalkylation of Uracils and Uridines at the C - 5 position. J Fluorine Chem, 1993, 63: 43
15. Sawada H, Nakayama M. Synthesis of Aromatic Compounds Containing Perfluorooxa - alkyl groups. J Fluorine Chem, 1991, 51: 117
16. Zhou Z B, He H Y, Weng Z Y et al. Modification of Polystyrene via Aromatic Per (poly) fluoroalkylation by Per (poly) fluorodiacyl Peroxides. J Fluorine Chem, 1996, 79: 1

1.3 含氟活泼中间体的研究

朱士正 许 斌

1.3.1 双(全氟烷磺基)卡宾的研究

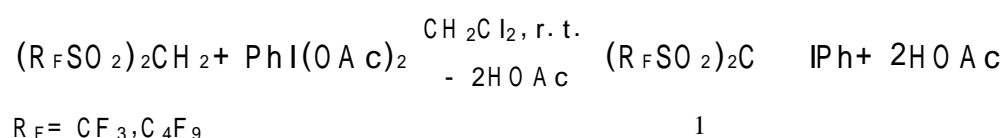
对于各类活泼中间体如碳阳离子、碳阴离子、自由基、卡宾、氮宾等的研究始终是有机化学研究的一个重要领域。美国的 Olah G A 教授, 在含氟超强酸介质中对各类碳阳离子进行了系统的研究。他因在这一领域所作出的杰出贡献, 于 1994 年被授于诺贝尔化学奖。

卡宾(H_2C 或 R_2C) 是一缺电子物种, 因其活泼的化学性质而受到广泛的关注。对它的研究可以追溯到 19 世纪。德国化学家 Geuther 在进行氯仿碱性水解时首次提出了所谓的“二氧化碳”的概念^[1]。对卡宾的系统研究始于 20 世纪 50 年代初。Doering 等发现卡宾可和苯反应生成甲苯和环庚三烯, 他称卡宾为迄今为止已知的“最不加选择的试剂”^[2]。

10 年前, 我们曾系统地研究了二氟卡宾(CF_2) 的生成及反应。在研究中我们发现了一系列二氟卡宾的前体化合物, 如 $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Z}$ ^[3] ($\text{Z} = \text{F}, \text{OH}, \text{OR}$) 和 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{R}$ ^[4] ($\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$), 它们可在温和的条件下产生二氟卡宾:



一些带有吸电子基团的卡宾如 $(\text{RCO})_2\text{C}$, $(\text{PhSO}_2)_2\text{C}$ 更引起了人们的兴趣, 因为对于本身已是缺电子的卡宾来说, 若再连上二个吸电子基团必定使它更不稳定, 因而具有更大的反应活性^[5, 6]。我们于 1990 年首次报道了双(全氟烷磺基)卡宾 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{C}$ 的前体化合物 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{CIPh}$ 的合成。以双(全氟烷磺基)甲烷为原料, 室温下与醋酸二碘苯在二氯甲烷中反应, 以中等产率得到了双(全氟烷磺基)次甲基碘苯^[7]:



化合物 1 在室温下稳定, 可在乙腈和二氯甲烷的混合溶液中重结晶, 其 X 射线晶体结构分析表

明,每一单晶中含有二个独立的分子(见图 1.1)。

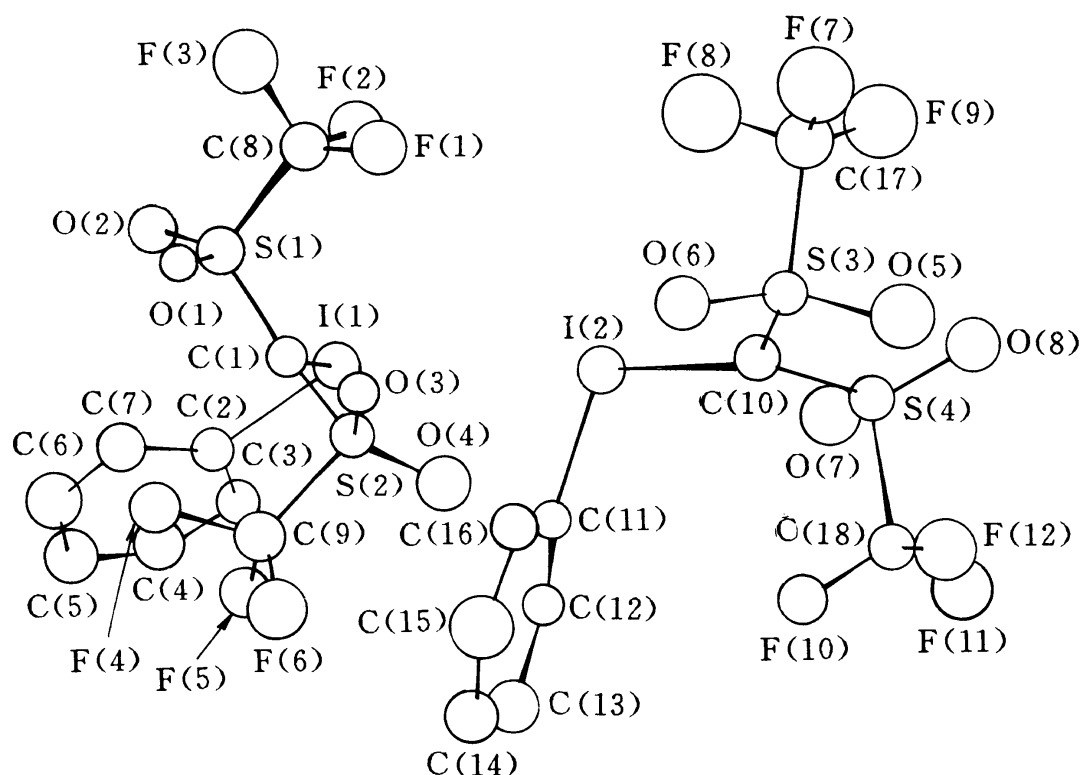
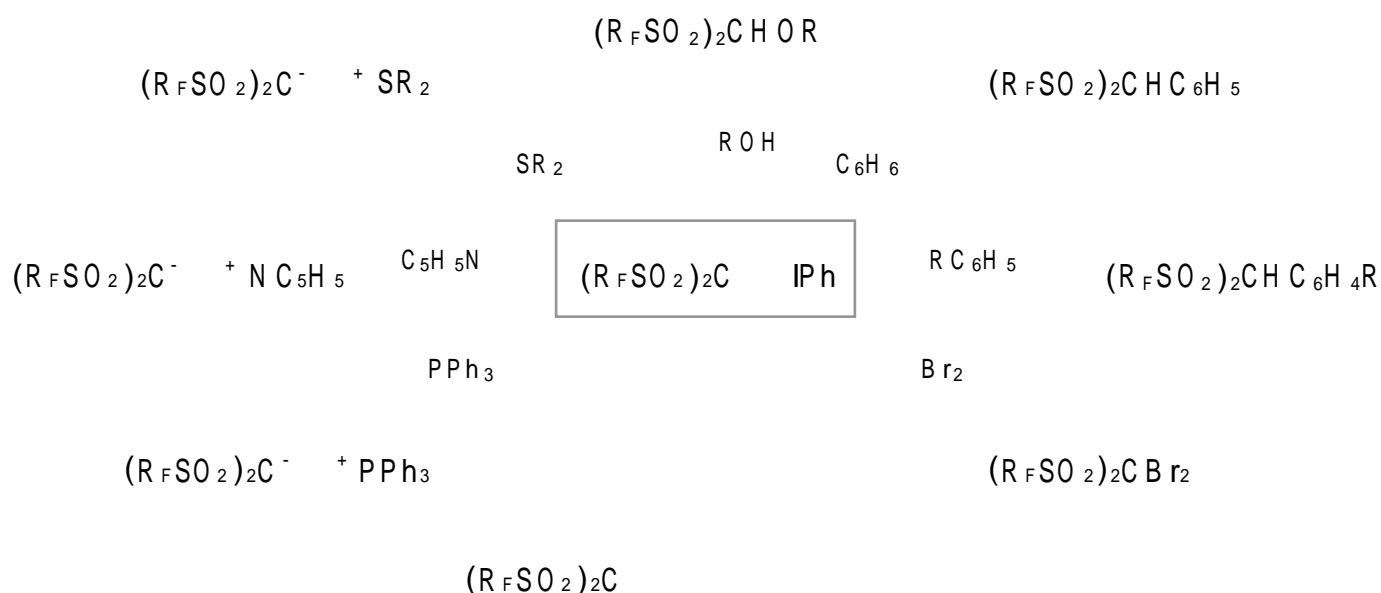


图 1.1 化合物 1 的分子结构

其中 I, C, S, S 四个原子是共平面的; C—I 键长为 1.89 , 比通常的 C—I 单键短 (sp^3C-I 2.14 ; sp^2C-I 2.03 ; $spC-I$ 1.99)。

(R_FSO₂)₂CIPh 在光照条件下脱去碘苯,产生双(全氟烷磺基)卡宾,后者可和烷烃、苯、烯烃、甲醇、卤素等发生相应的插入和加成反应。这类极活泼的卡宾也可和某些不带电荷但易极化的亲核试剂,如吡啶、三苯基膦、二甲基硫醚等发生加成反应,生成类似叶立德(ylide)型的化合物(R_FSO₂)₂C⁻—Y⁺ [8]。化合物 1 在 DM SO 中加热或在紫外光照射下并不脱去碘苯,而是生成了化合物 1 与 DM SO 的电荷转移络合物:DM SO [PhI⁺—C⁻(SO₂R_F)] [9]。该化合物的 X 射线晶体衍射分析显示,DM SO 中的氧原子和 1 中的缺电子碘发生了配位。它们之间的距离为 2.5Å。由于 DM SO 的配位作用使得 1 中苯环氢的化学位移向高场移动(δ = 0.1~0.7),而 DM SO 中二甲基的化学位移却向低场移动(δ 约 0.8) [10]。



如上所述 DM SO 与 1 反应并不脱去碘苯生成 $\text{MeS(O)C(SO}_2\text{R}_F)_2$ (2), 但化合物 $(\text{R}_F\text{SO}_2)_2\text{C-SMe}_2$ 在室温却被缓慢氧化成 2, 其结构经质谱、红外、元素分析及 X 射线晶体衍射分析所确证^[11]。众所周知, 二氟卡宾极易自身偶联成四氟乙烯。有文献曾报道, 由 $(\text{RCO})_2\text{CIPh}$ 分解所产生的 $(\text{RCO})_2\text{C}$ 可自身偶联生成四取代的乙烯^[12]。但无论是在何种反应条件下 $(\text{R}_F\text{SO}_2)_2\text{C}$ 却不发生自身偶联, 这充分说明了由于 R_FSO_2 强烈的吸电子作用, 二个很活泼的但异常缺电子的物种无法偶联。

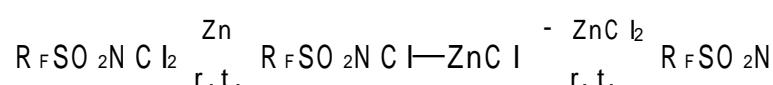
1.3.2 全氟烷砷基氮宾的研究

氮宾 (RN) 可看作是其中中心原子为氮原子的卡宾类似物。我们在进行国家自然科学基金委资助项目“含氟活泼中间体”研究时, 其中一个重要的内容是关于全氟烷砷基氮宾的研究。我们首先合成了这类氮宾的前体化合物 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}_3$ (3) 和 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{NCl}_2$ (4)。它们在温和的条件下即可失去 N_2 或 Cl_2 产生全氟烷砷基氮宾 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}$, 它可被众多有机试剂所攫捕生成一系列氟烷基磺酰胺的衍生物。从而达到了通过一步反应将一个较大的含氟基团引入有机分子中去的目。

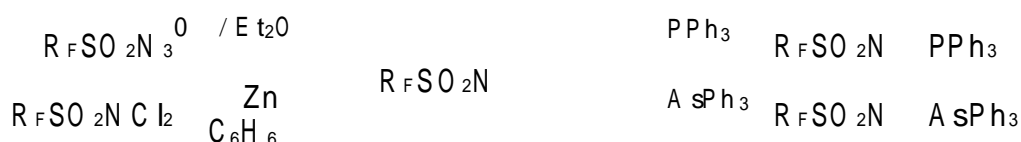
化合物 3 和 4 可从相应的全(多)氟烷基磺酰氟制得:



文献报道的第一例三氟甲磺酰叠氮是于 1965 年, 由德国化学家 Ruff 用三氟磺酸酐制得^[13], 但他并未对其反应性能进行研究。其后日本化学家首次研究了该叠氮化合物与芳香化合物的反应^[14]。我们在合成了 3 和 4 以后, 对它们的反应性能进行了详尽的研究, 发现化合物 3 在加热 ($> 110^\circ\text{C}$) 或紫外光照 (400 W 低压汞灯) 时均可产生相应的全氟烷砷基氮宾 ($\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}$)^[15]。化合物 4 在锌粉存在时, 在室温下即可脱去一分子的氯气而产生相应氮宾。其过程可能经过了一个金属锌插入及消除的过程:

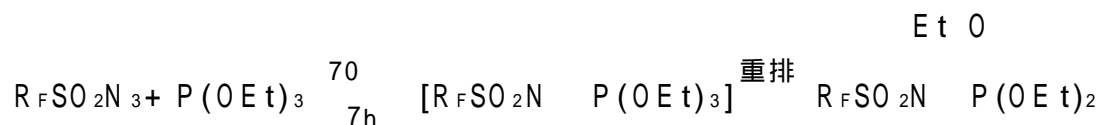


和双(全氟烷砷基)卡宾类似, 全氟烷砷基氮宾亦可与烷烃、芳烃、烯烃发生相应的插入或加成反应, 并可和二甲硫醚、二甲亚砷、吡啶以及三苯基膦等反应, 得到相应的类似叶立德产物 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}^--\text{Y}^+$ ($\text{Y} = \text{R}_2\text{S}, \text{Me}_2\text{S=O}, \text{C}_5\text{H}_5\text{N}, \text{Ph}_3\text{P}$)^[16,17]。我们发现 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}_3$ 在与上述试剂(除 Ph_3P)反应时均需加热。但在室温, 甚至 0°C 时它即可与 Ph_3P 发生反应, 得到相应的三苯基膦烯胺。类似地可制备三苯基膦烯胺:

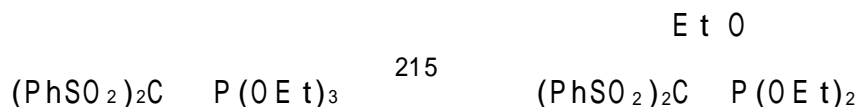


如前所述, 分解 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}_3$ 产生 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}$ 需加热。因此可推测它在和 Ph_3P 反应时, 可能先生成一个加成产物 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{N}-\text{N}-\text{PPh}_3$, 后者迅速分解, 放出 N_2 , 得到 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{PPh}_3$ 。文献曾报道 $\text{R}_F\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_3$ 与 Ph_3P 反应时可分离到 $\text{R}_F\text{C}_2\text{H}_4\text{N}=\text{N}-\text{N}-\text{PPh}_3$ ^[18]。然而 3 和 PPh_3 的反应在 0°C 进行也未能分离到 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{N}-\text{N}-\text{PPh}_3$ ^[19]。3 也可与 P(OEt)_3 反应, 但该反应需加热

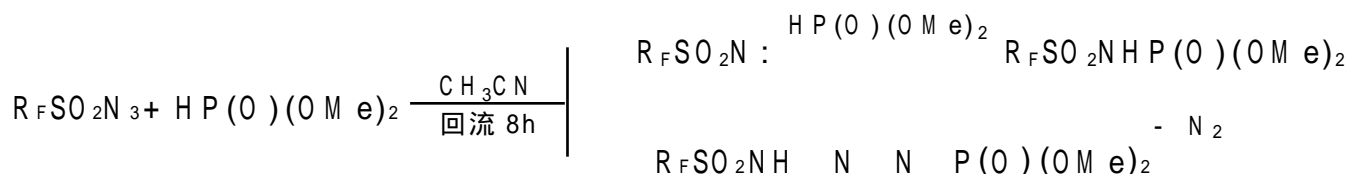
到 70 °C 并有 N₂ 放出,最终得到的产物却是 R_FSO₂N(Et)—P(O)(OR_F)₂。显然该反应经历了一个重排的过程:



文献曾报道一个类似的重排反应,但需在较高的反应温度时才发生^[15]:

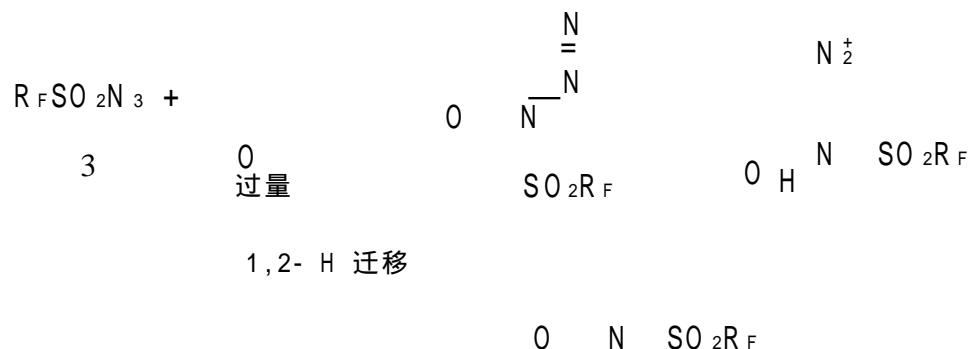


类似地,3 也可和二甲基亚磷酸酯发生反应得到相应的 R_FSO₂NHP(O)(OMe)₂。对于该反应有二种可能的反应途径:其一是先生成 R_FSO₂N⁺,而后对磷-氢键插入。其二是先类似于 Ph₃P 的反应,生成一个加成产物 R_FSO₂NH—N=N—P(O)(OMe)₂,后者可在加热条件下脱去 N₂ 得到产物:

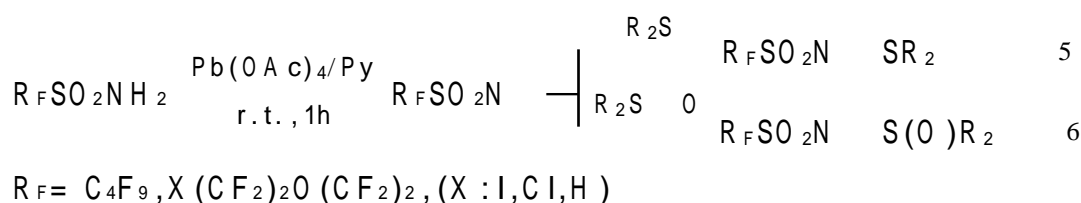


我们用化合物 4 在锌粉存在下与 H₂P(O)(OMe)₂ 反应得到同样的产物。这一实验事实表明 R_FSO₂N⁺ 对 P—H 键插入的可能性的确是存在的。

最近我们发现叠氮化合物 3 还易和 3,4-二氢吡喃反应。第一步生成的环加成产物,经过破环、消除氮气及负氢离子 1,2-迁移,最终得到相应的 N-全氟烷磺酰基烯胺^[20]。

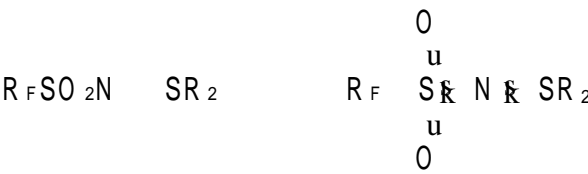


如上所述,全氟烷磺基氮宾可由相应的全氟烷磺酰叠氮或 N,N-二氯全氟烷基磺酰胺分解而得到。最近我们又发现该类氮宾还可通过全氟烷磺酰胺直接氧化产生。在吡啶存在下用等物质的量的四醋酸铅和全氟烷基磺酰胺作用,在室温下即可产生全氟烷磺基氮宾,后者被硫醚或亚砷捕捉生成相应的硫亚胺^[21]:



化合物 5 含有二个硫-氮键,通常我们将它的结构式写成 S()=N 为双键形式,而 S()—N 为单键。但该化合物的 X 射线晶体结构分析却显示 S()—N 的键长是 1.62 Å,而 S()—N

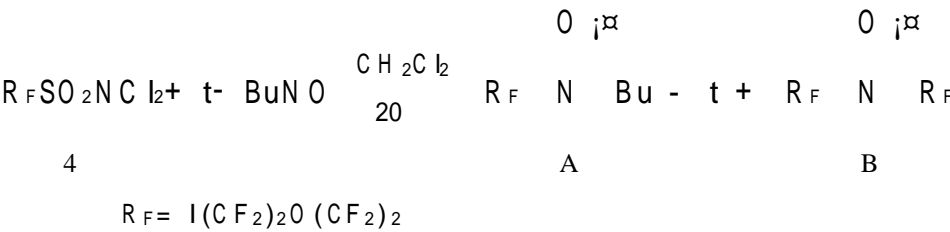
的键长是 1.58 (正常的 N—S 键长是 1.74 ,N S 键长是 1.52)。因此可见该化合物是
以其共振结构形式存在:



1.3.3 由全氟烷磺基叠氮和 N,N- 二氯全氟烷磺酰胺产生全氟烷基自由基

全氟烷基自由基(R_F·)通常可由相应的含氟化合物如 R_FX (X = I,Br), (R_FCO₂)₂, R_FSO₂Y (Y = Br,Cl,K,Na)在光照或电子转移引发下产生。

我们在研究化合物 R_FSO₂N₃(3)和 R_FSO₂NCI₂(4)时,意外地发现该二类化合物在某些氮氧化物如 t-BuNO 和 PhNO 及亚硝酸钠存在时,在室温下即可产生相应的全氟烷基自由基。通过顺磁共振(ESR)研究更进一步发现 N,N- 二氯全氟烷基磺酰胺(4)在 t-BuNO 存在时可产生二类全氟氮氧自由基^[22]。



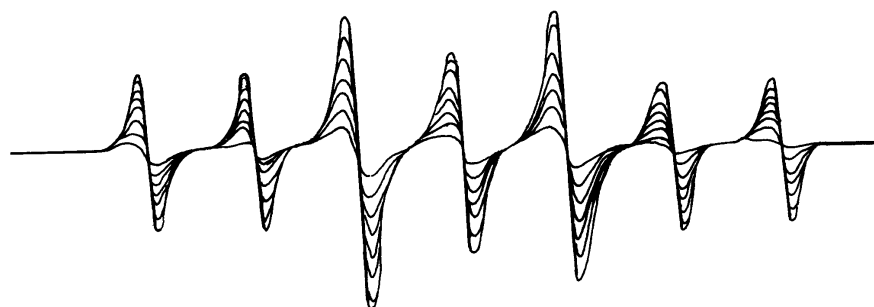
当所用的 R_FSO₂NCI₂ 浓度较大时,产生氮氧自由基 B。但是当 4 与 NaNO₂ 反应时,无论 R_FSO₂NCI₂ 的浓度大小都只产生 B。用 R_FSO₂N₃ 如 MeO₂CCF₂SO₂N₃(5)与 t-BuNO 反应却只能得到相应的 R_FN(O)—Bu-t(R_F= MeO₂CCF₂)。

表 1.6 一些含氟氮氧自由基的生成情况及其相关的自旋参数

反应条件	溶 剂	氮氧自由基	$\frac{a_N}{mT}$	$\frac{a_F}{mT}$	$\frac{a_F}{mT}$	g
t- BuN O + 1 (25m L)	F 113	A	1.175	2.100		2.0054
t- BuN O + 1 (150 m L)	F 113	B	0.884	0.996	0.100	2.0056
t- BuN O + 1 (150 m L)	C ₆ H ₆	B	0.896	1.170	0.125	2.0058
t- BuN O + 1 (25 m L)	C ₆ H ₆	A	1.161	2.001	0.099	2.0053
t- BuN O + 1 (150 m L)	CH ₂ Cl ₂	B	0.896	1.195	0.125	2.0058
t- BuN O + 1 (25 m L)	CH ₂ Cl ₂	A	1.196	2.099	0.074	2.0052
NaNO ₂ + 1 (150 m L)	F 113	B	0.872	1.170	0.125	2.0055
t- BuN O + 1 (100 m L)	CH ₂ Cl ₂	C	1.141	2.182		2.0056

1. 反应温度 20 , 2. t- BuN O 或 NaNO₂ 的用量为 1 m g.

图 1.2 和图 1.3 分别为氮氧自由基 A 和 B 的 ESR 谱。



,BP#]]

图 1.2 自由基 I(CF₂)₂O(CF₂)₂N(O)—Bu- t 的 ESR 谱

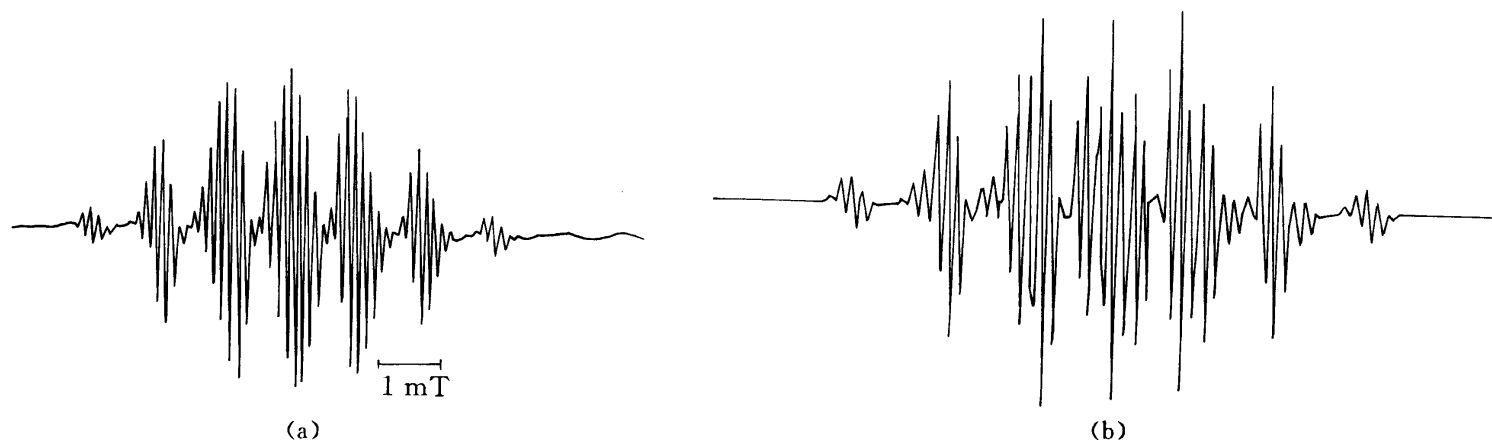
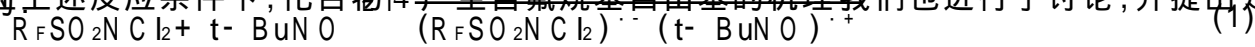
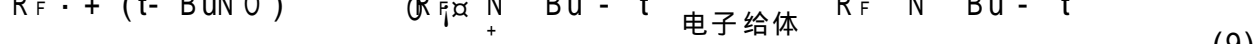
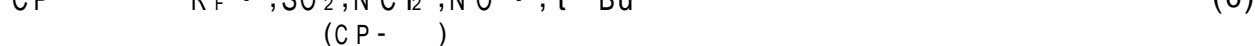
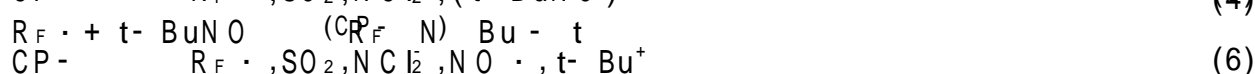
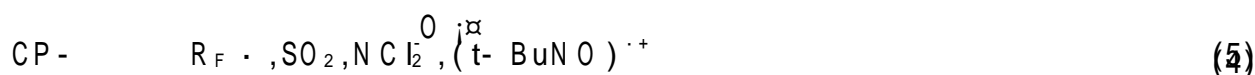


图 1.3 自由基 R_FN(O)R_F(R_F= I(CF₂)₂O(CF₂)₂)的 ESR 谱(a)和模拟谱(b)

发而 对生酶上述反应条件下,化合物 T₄ 产生含氟烷基自由基的机理我们也进行了讨论,并提出是由电子转移引

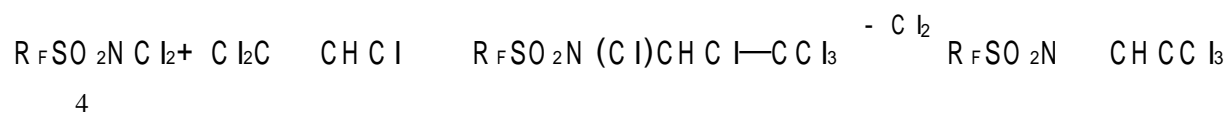


笼蔽物种(CP-)



如前所述, N, N - 二氯全氟烷磺酰氟在有锌粉存在下可产生相应全氟烷磺基氮宾, 它和烯烃化合物发生反应得到三元氮杂环化合物 $R_FSO_2NCH(R)CH_2$, 在没有锌粉存在下, 它也极易和烯烃发生加成反应。如室温下它与苯乙烯反应得到 $R_FSO_2N(Cl)CH_2CH(Ph)Cl$ 。ESR 研究表明该反应也是通过自由基机理进行的^[16]。

最近我们又发现 4 在和三氯乙烯反应时并不发生简单的加成反应,它先发生加成反应,然后消除一分子氯气,最终的产物是 $R_FSO_2N(CH_2CHCl_2)_3$ [23]。

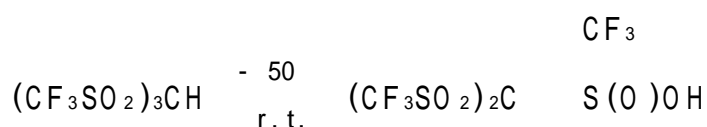


1.3.4 帶有全氟烷砷基碳陰離子或氮陰離子的芳基重氮鹽 $\text{ArN}_2^+ \text{E}(\text{SO}_2\text{R}_\text{F})_n$ ($n=3, \text{E}=\text{C}; n=2, \text{E}=\text{CH}; n=2, \text{E}=\text{N}$) 的研究

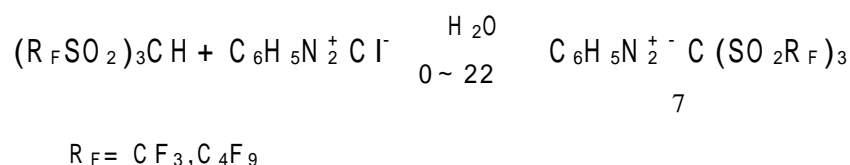
我们在研究三(全氟烷磺基)甲烷($(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_3\text{CH}$)时发现,该类化合物具有很强的酸性,其酸性与 HNO_3 相似^[24]。文献也曾报道 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{CH}_2$ 的酸性类似于 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ^[25]。Yagupolskii 等人在研究 $(\text{FSO}_2)_3\text{CH}$ 时曾认为该化合物应该存在着类似于烯醇式的异构体,即



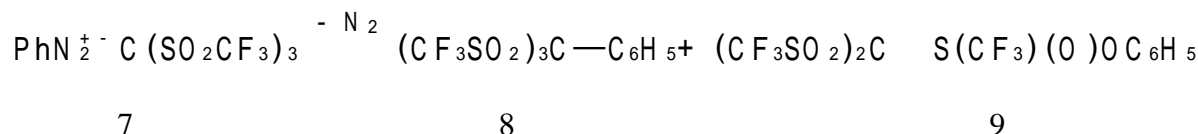
但是该化合物的 ^{19}F NMR 谱却只有一个峰,这表明三个 FSO_2 基团是相同的^[26]。我们在研究 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3\text{CH}$ 的 ^{19}F NMR 谱时发现,在22℃时,该样品在 δ 为-76.4处有一个尖锐的信号,当测试温度逐渐降低至-20℃时,该信号变宽;于-50℃时,出现了二个峰,分别在 δ 为-75.7和-77.5,其积分比为2:1。这表明在-50℃时,该化合物有二个化学环境不同的 CF_3 基团,即



这同时也表明类似于烯醇式的异构形式仅存在于低温状态。为了要获得一个具有类似结构且在室温下稳定的化合物,我们设法制备了三(全氟烷砷基)甲基苯基重氮盐:

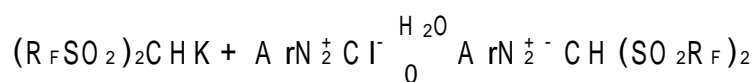


和通常的重氮盐不同,该化合物在 0℃ 时可保存几周而不分解。它的分解温度为 75℃。但在极性溶剂,如 CH_3CN 中,它于 50℃ 时即迅速分解。但无论在溶剂或无溶剂情况下,该重氮盐分解均可得到二个产物^[27]:



在 CH_3CN 中分解时该二产物的比是 8 : 9 = 2 : 1。文献曾报道 $\text{PhN}_2^+ \text{C}(\text{SO}_2\text{F})_3$ 加热分解时只得
到惟一产物^[26,28]: $(\text{FSO}_2)_2\text{C} = \text{S}(\text{F})(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ 。

如前所述 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{CH}_2$ 的酸性近似于 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 。它不和 $\text{PhN}_2^+\text{Cl}^-$ 发生反应,但它的钾盐 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{CHK}$,在 0 时即可顺利地 and $\text{PhN}_2^+\text{Cl}^-$ 反应,得到相应的重氮盐:



10

该类重氮盐都较稳定,低于 75 °C 时均不分解。通过重结晶可得到较好的晶体供 X 射线晶体结构分析。图 1.4 为化合物 4- $CH_3C_6H_4N_2^+ CH(SO_2CF_3)_2$ 的分子结构图。结构分析表明,带有正电荷的重氮基团是被四个氧原子所包围,氧原子和这二个氮原子之间的距离大致相等,约为 3Å。芳基重氮离子是平面的,且 C(6)-C(3)-N(2)-N(1)排列成直线(见图 1.4)。

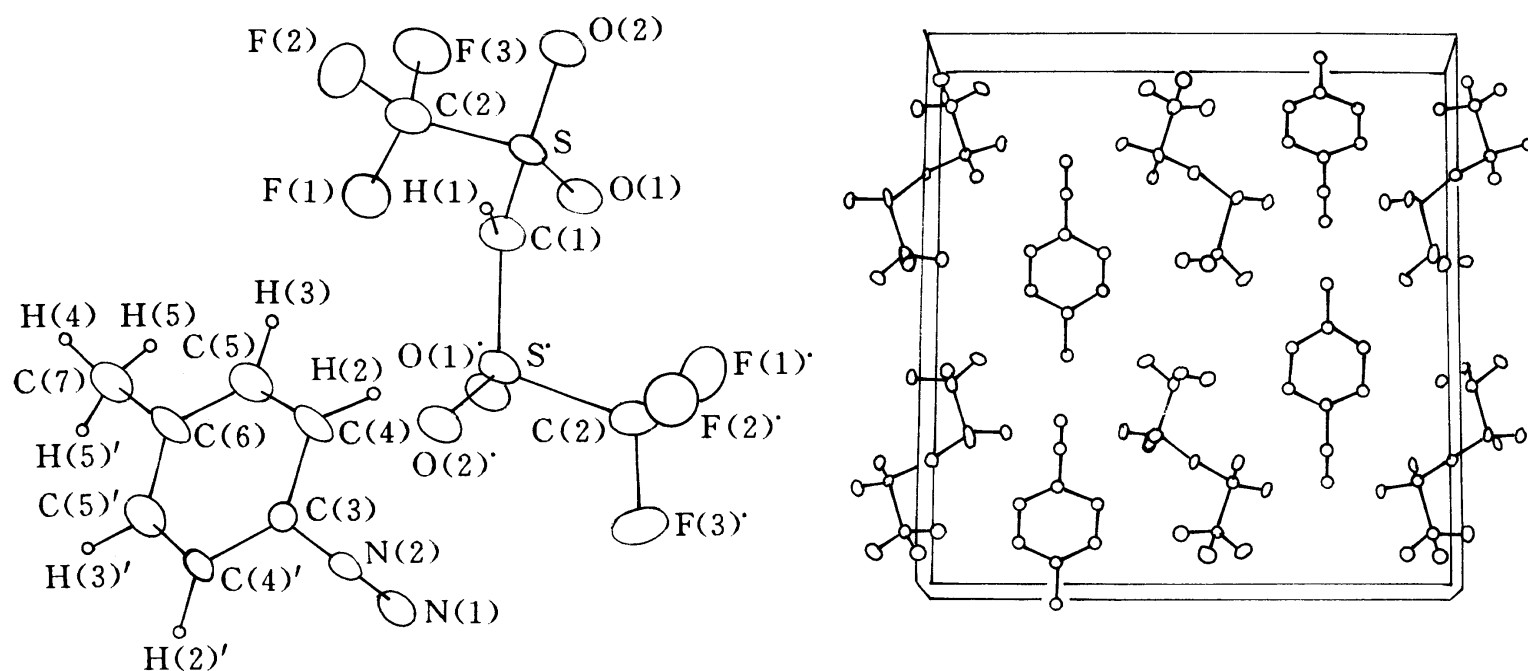
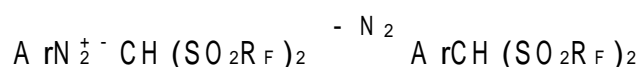


图 1.4 化合物 10 的分子结构

与重氮盐 $A rN_2^+ C(SO_2R_F)_3$ 不同,化合物 $A rN_2^+ CH(SO_2R_F)_2$ 分解时只得到一个产物:



11

我们在研究 $(R_FSO_2)_2CH_2$ 的化学转化时发现,由于 R_FSO_2 的吸电子作用及较大的位阻作用, $(R_FSO_2)_2CH^-$ 作为亲核试剂是很不活泼的。它不和羰基化合物反应。Hanack 试图用它和醛反应制备极性 C=C 双键化合物 $(R_FSO_2)C=CR^1R^2$ 亦未成功^[29]。事实上,它和活泼的酰氯也不反应,只能和很活泼的卤化物如 $PhCH_2Br$, $CH_2=CH-CH_2Br$ 等发生反应,生成相应烷基取代物。我们用上述重氮盐的方法。得到一系列高产率的芳基取代物的双(全氟烷磺基)甲烷(11)。

但有一个例外,即 4- $NO_2C_6H_4N_2^+ CH(SO_2CF_3)_2$, 该化合物即使加热至熔融也不分解,不放出 N_2 ,而是发生重排^[30]:



12

化合物12的结构经 IR 谱、NMR 谱及 X 射线结构分析所确证。图 1.5 为该产物的分子结构。

如前所述 $(CF_3SO_2)_3CH$ 在 - 50 °C 的 ^{19}F NMR 谱,显示二个不同的 CF_3 谱峰。但 $(CF_3SO_2)_2NH$ 的 ^{19}F NMR 谱在 - 80 °C 时,仍只有一个单峰。这表明有两种可能: 在此温度时两

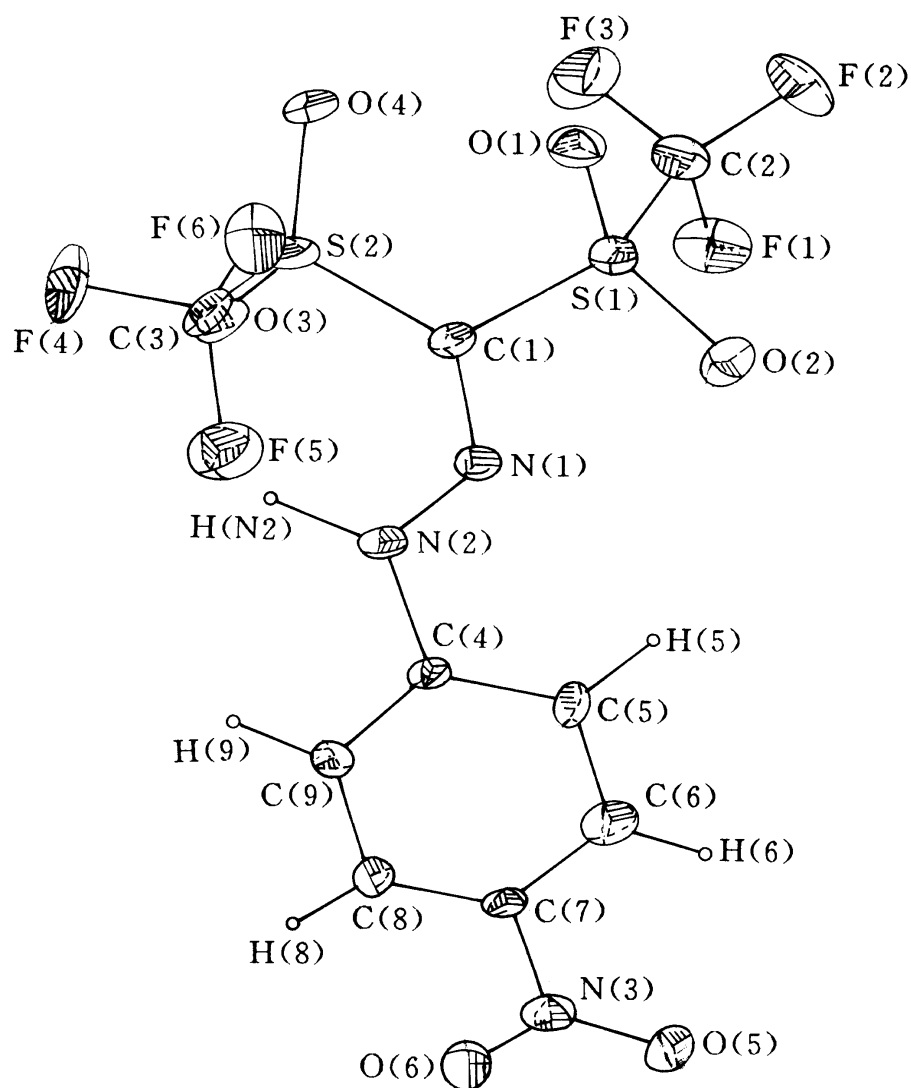
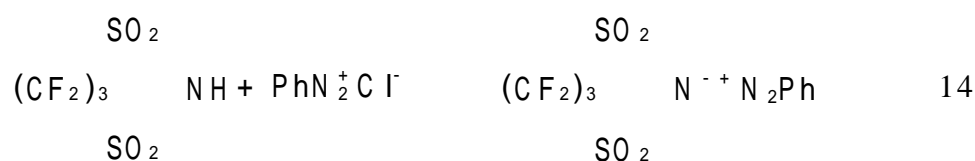
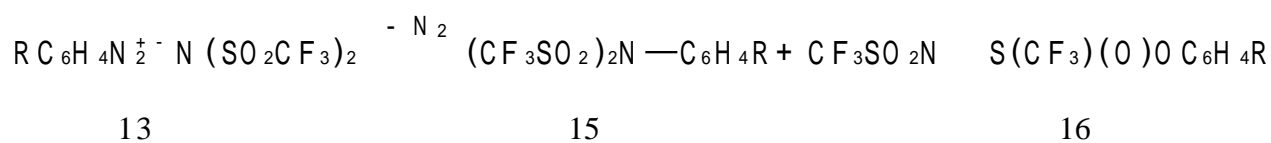


图 1.5 化合物 12 的分子结构

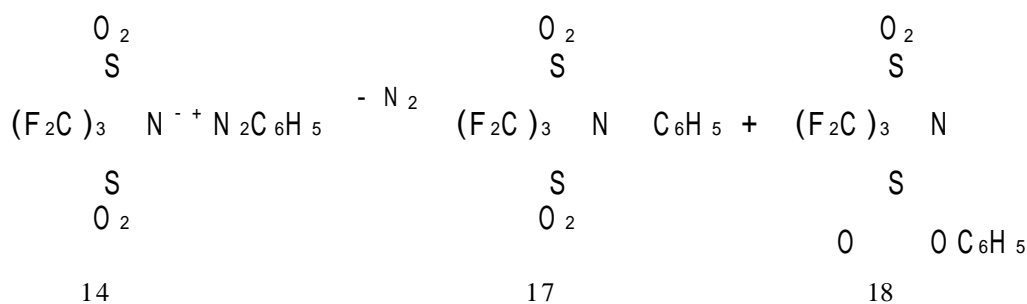
个 CF_3 仍是等性的，即使有 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}^+\text{S}(\text{CF}_3)(\text{O})\text{OH}$ 互变异构体存在，但在该温度下，质子在氮原子和氧原子之间的转移依然是很快速的。由于 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NH}$ 的酸性较强，它在 0 时与相应的 $\text{ArN}_2^+\text{Cl}^-$ 反应可高产率地得到 $\text{ArN}_2^+\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2(13)$ 。类似地，



无论是在溶剂中或无溶剂时，加热该重氮盐 13 也得到两个产物：



其环状类似物 14 加热分解也不例外，如



除了化合物 17 外，还得到了环内 S—N 双键产物 18。

前苏联化学家 K ozlov 等曾认为重氮盐化合物的分解主要取决于重氮盐阳离子的性质^[31], 但我们的工作表明, 其配位的阴离子显然也起着重要的作用: $\text{PhN}_2^+ \text{Cl}^-$ (25 °C), $\text{PhN}_2^+ \text{C}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_3^-$ (75 °C), $\text{PhN}_2^+ \text{CH}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2^-$ (74 °C), $\text{PhN}_2^+ \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2^-$, $\text{PhN}_2^+ \text{N}(\text{SO}_2(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)^-$ (80 °C) (括号内为分解温度)。

1.3.5 关于含氟活泼中间体的研究展望

目前国际上对带有各类官能团的活泼中间体的研究较为活跃。我们于 1990 年率先在 J Chem Soc, Chem Commun 上报道了关于双(全氟烷磺基)卡宾前体 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{C}=\text{IPh}$ 及其反应以后, 德国化学家 Hanack^[32] 等及前苏联化学家 Y agupolskii^[33] 等人也分别于 1991 年先后发表了类似的工作。1996 年, Stang P J 在 Chem Rev 上发表了一篇题为“Organic Polyvalent Iodine Compounds”的综述文章^[34], 其中多处引述了我们的工作, 并从有机合成的角度阐述了此类化合物的用途。事实上, 我们进行含氟活泼中间体的研究的一个重要目的就是要利用这些中间体的活泼化学性质, 实现在温和反应条件下, 通过它与众多有机试剂的作用, 一步将一个较大含氟官能团引入到有机分子中去。

本项研究工作通过对 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{C}=\text{IPh}$, $\text{R}_\text{F}\text{SO}_2\text{N}_3$, $\text{R}_\text{F}\text{SO}_2\text{NCl}_2$, $\text{ArN}_2^+ \text{C}(\text{SO}_2\text{R}_\text{F})_n^-$ 等的研究, 合成了一系列带有全氟烷磺基的有机化合物。今后将加强这方面的应用研究, 拓宽这类含氟活泼中间体在合成上的用途。

参 考 文 献

1. Geuther A. Ueber die zersetzung des chloroform s durch alkoholische kalibsung Lieb ig's Ann Chem , 1862, 123, 121
2. Harris J M , W amger C C. Funderm entals of O rganic Reactions M echanism s. John W iley & Sons Inc, 1976
3. Chen Q Y , Zhu S Z. The Form ation of D ifluorocarbene F rom the D ervatives of D ifluorom ethanesulfonyl Fluoride. Acta Chim ica Sinica, 1986, 44:92
4. Chen Q Y , Zhu S Z. Generation of D ifluorocarbene and fluorosulfonyl D ifluorom ethid Ion F rom M ethylfluorosulfonyl D ifluoroacetate. Scientic Sinica B , 1987, 30:561
5. Hadijiarapog lou L , V arvogl is A . Phenylodonium Bis (phenylsulfonyl) methy lide: A new Hypervalent Iodonium Y lide. J A m Chem Soc, 1985, 107:7178
6. Hadijiarapog lou L , V arvogl is A , Pike G . Reactivity of Phenylodonium Bis (arylsulfonyl) methy lides Tow ard A lkenes and A lkynes. J Chem Soc, Perkin T rans I, 1988:2819
7. Zhu S Z , Chen Q Y . Phenylodonium Bis (perfluoroalkanesulfonyl) meth ide: Synthesis and Reaction as a Precursor of Bis(perfluoroalkanesulfonyl)carbene. J Chem Soc, Chem Comm un, 1990, 20: 1459
8. Zhu S Z. Synthesis and Reaction of Phenylodonium Bis(perfluoroalkanesulfonyl) meth ides. H eteroatom Chem , 1994, 5:9
9. Zhu S Z, W u K . Phenylodonium Bis(perfluoroalkanesulphonyl) meth ides - dim ethylsulphoxide Adduct: Its Form ation and X - ray Structural A nalysis. J F luorine Chem , 1993, 60:39
10. Zhu S Z, Li A W . Phenylodonium Bis (perfluoroalkanesulphonyl) meth ide - DM SO Com plex. J Chinese Chem , 1992, 10: 458
11. Zhu S Z, Huang Q C , Liu Q S, Xu B . Bis(perfluoroalkanesulfonyl) methylene D im ethylsulfonium y lids:

Formation and X-ray Structure. J Fluorine Chem, 1994, 67:109

12. Hood J N C, Lloyd D, MacDonald W A, Shephord T M. The Effects of Different Copper Catalysts on the Conversion of Triphenyl and Tetraphenyldiazocyclopentadienes. Tetrahedron, 1982, 38: 3355
13. Ruff J K. Sulfur Oxide Derivatives. Inorg Chem, 1965, 4:567
14. Kamigata N, Yamamoto K, Kabayashi M. Reactions of Trifluoromethanesulfonyl Azide with Aromatic Compound. Bull Chem Soc Jap, 1984, 57:3601
15. Zhu S Z. Synthesis of Fluoroalkanesulfonyl Azides and Their Reaction as Fluoroalkanesulfonyl Nitrene Precursors. Tetrahedron Lett, 1992, 33:6503
16. Zhu S Z. Synthesis and Reactions of Fluoroalkanesulfonyl Azides and N, N - dichlorofluoroalkane Sulfonamides. J Chem Soc, Perkin Trans I, 1994:2077
17. Zhu S Z, Xu B. Synthesis, Structure and Reactions of Triphenylphosphine N - (perfluoroalkylsulfonyl) imine and Triphenylarsine N - (perfluoroalkylsulfonyl) imine. Inorg Chem, 1997, 36:4909
18. Szonyi F, Guenonni F, Ceambon A. New Methods of the Preparation of 2 - F - alkylethaneamide. J Fluorine Chem, 1991, 55: 85
19. Hadjirapoglou L, Varvoglis A. Transylation with Phenyliodonium Bis (arylsulfonyl) methylides. Synthesis, 1988: 913
20. Zhu S Z, The Fourth Bilateral Meeting of Chinese- Japanese Fluorine Chemists. 1996. 19- 1
21. Zhu S Z, Zhang J, Xu B. A Convenient Synthetic Method for N - perfluoroalkanesulfonyl Sulfilimines and Sulfoximides. J Fluorine Chem, 1995, 71:81
22. Zhou C M, Zhu S Z, Zhang Y H, Xu B, Zhang J, Jiang X K. Study of the Electron - transfer Initiated Reaction of N, N - dichloro - 5 - iodo - 3 - oxaoctafluoropentane Sulfonyl Amide and Carbomethoxydifluoromethane sulfonyl azide with 2 - methyl - 2 - nitrosopropane. J Fluorine Chem, 1995, 73:175
23. Xu B, Zhu S Z. Synthesis of 1 - (N - perfluoroalkanesulfonylamino) - 2,2,2 - (trichloroethyl) dialkylphosphonates and Phosphonic Acids. Heteroatom Chem, 1997, 8:309
24. Koppel I A, Taff R W, Zhu S Z, Hu L Q, DesMarteau D D et al. The Gas - phase Acidities of Very Strong Neutral Bronsted Acids. J Am Chem Soc, 1994, 116:3047
25. Koshar R J, Mitsch R A. Bis(perfluoroalkylsulfonyl) methanes and Related Disulfones. J Org Chem, 1973, 38:3358
26. Yagupolskii Yu L, Savina T I. Arylestere of the Acid form of Methanetrissulfonyl Fluoride and Their Reactions. J Org Chem, USSR (Eng Transl), 1985, 21: 1874
27. Zhu S Z, DesMarteau D D. Synthesis and Decomposition of Benzenediazonium Tri((trifluoromethyl)sulfonyl) methane $C_6H_5N_2^+(CF_3SO_2)_2N^-$ and the Cyclic Analogue $C_6H_5N_2^+SO_2(CF_2)_3SO_2N^-$. Inorg Chem, 1993, 33:223
28. Yagupolskii Yu L, Savina T I, Pavlenko N V. Fluoro - Containing Oxosulfonium Ylides Derivatives of Alkylsulfonylfluorides and Alkylperfluoroalkylsulfones Acid Form. J Fluorine Chem, 1992, 58:309
29. Hanack M, Bailer G, Subramanian L R. Synthesis and Reactions of Functionalized Perfluoroalkylsulfones. Synthesis, 1991:1205
30. Zhu S Z. A New Synthesis Route to Aryl Bis(perfluoroalkanesulfonyl) methanes. J Fluorine Chem, 1993, 64:47
31. Kozlov N V, Sagalovich V P, Smirnova V G, Belkov A F. Determination of the Thermal Stability of Diazocompounds. Zh Vshiv Khim Ova, 1969, 14:709

32. Hackenberg J, Hanack M. Synthesis and Thermal Reactions of Perfluoroalkanesulfonyl Substituted Ylides. J Chem Soc, Chem Commun, 1991:470
33. Orda V V, Maletina I I, Yagupolskii Yu L. Phenyliodonium Ylides Stabilized by FSO_2 - and CF_3SO_2 Groups. J Fluorine Chem, 1991, 54: 378
34. Stang P J, Zhdankin V V. Organic Polyvalent Iodine Compounds. Chem Rev, 1996, 96: 1123

2. 有机氟化合物的合成及合成方法学的研究

2.1 磷、砷叶立德与全氟烷基炔类化合物的反应及多官能团含氟有机化合物的合成

曹卫国 丁维钰

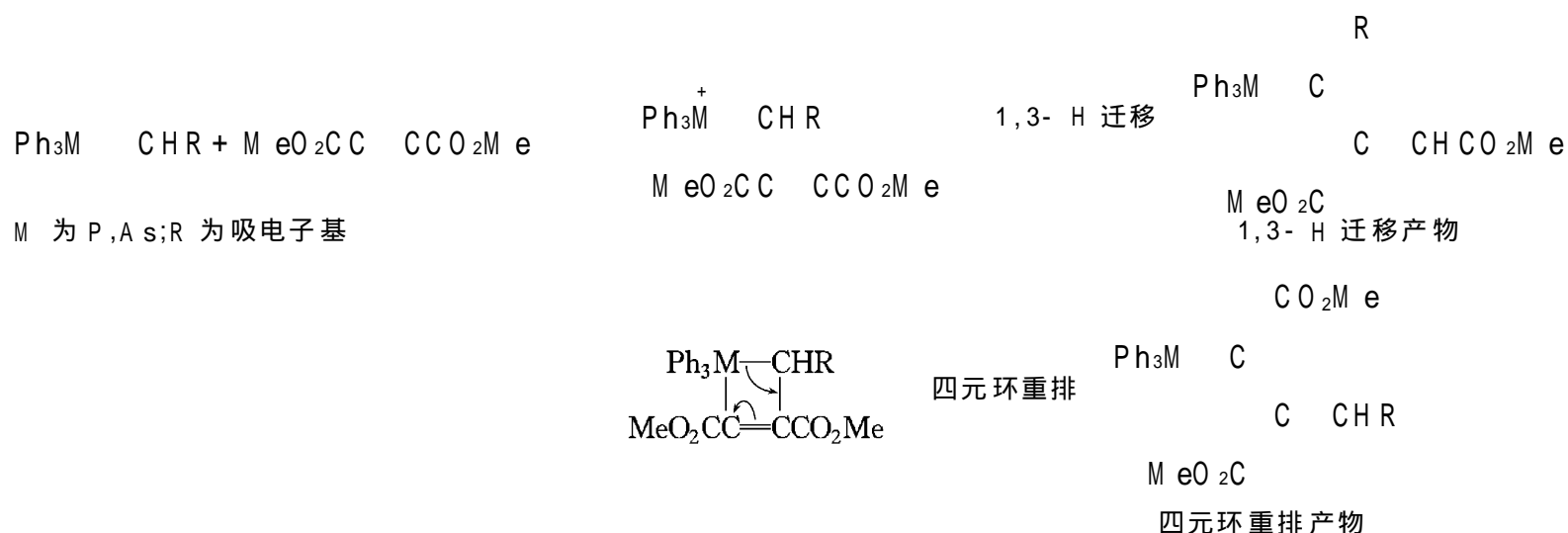
2.1.1 引言

磷、砷叶立德是一类亲核试剂,著名的 Wittig 反应是利用磷叶立德的亲核性,与羰基化合物反应,从而形成碳-碳双键,在有机合成中已广为应用。砷叶立德的反应活性较相应的磷叶立德强,如果在磷叶立德的亚烷基部分带有一个吸电子基团(稳定叶立德),则该磷叶立德与酮羰基反应缓慢,有的甚至不能反应,而相应的砷叶立德则能顺利反应^[1,2]。由于带全氟烷基的炔类化合物(本章主要是指 2-全氟烷基炔酸甲酯和 2-全氟烷基炔腈)的炔键的亲电性较普通羰基的亲电性强,这些炔类化合物与磷、砷叶立德极易反应,有的甚至在亚烷基部分带两个吸电子基团的极稳定的叶立德也能与 2-全氟炔酸甲酯反应。本章将较详细介绍一些磷、砷叶立德与带全氟烷基的炔类化合物反应以及它们在含氟有机化合物合成中的应用。

2.1.2 磷、砷叶立德与 2-全氟烷基炔酸甲酯和 2-全氟烷基炔腈的反应

1. 亚烷基部分带一个吸电子基团的磷、砷叶立德与 2-全氟烷基炔酸甲酯和 2-全氟烷基炔腈的反应

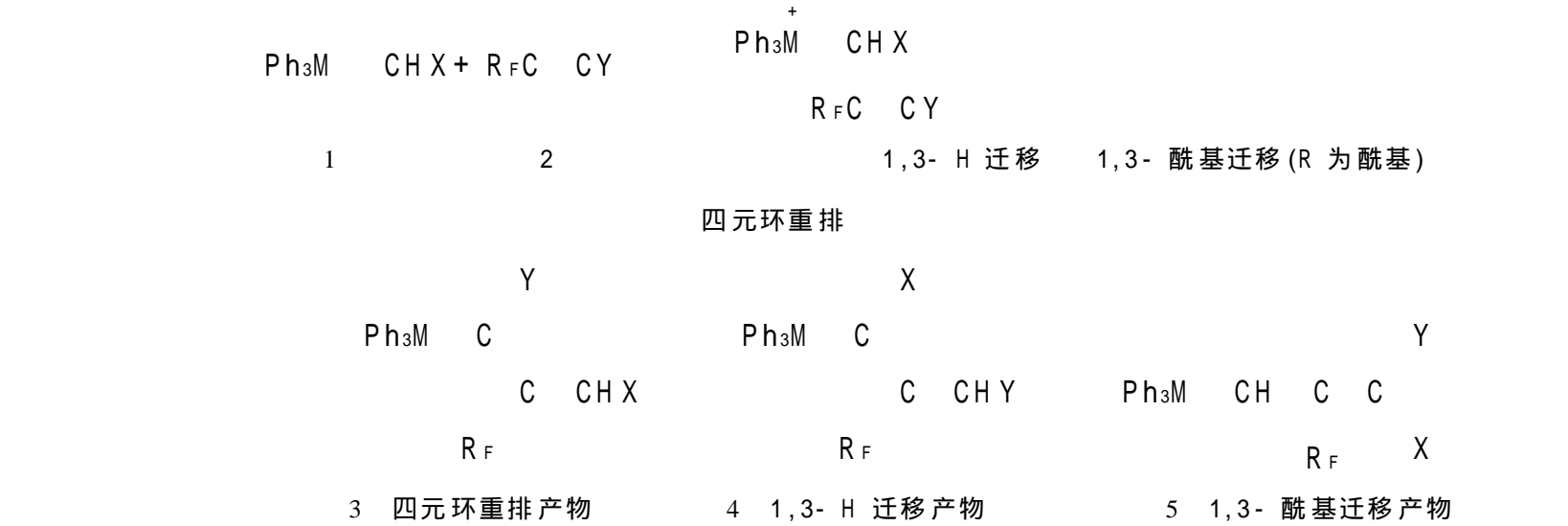
Hendrickson^[3]和 Trippett^[4]曾先后对磷、砷叶立德与丁炔二酸二甲酯的反应作了报导,并提出反应机理可能按两种形式进行:



当反应在非质子性溶剂中进行时,往往是以四元环重排机理进行,得到加合产物;当反应在质子性溶剂中进行时,往往是以 1,3-H 迁移机理进行,得到加合产物。无论是以哪种机理进行,其产

物都是一种新的叶立德:四元环重排产物相当于丁炔二酸二甲酯插入到起始的叶立德中,形成新的叶立德,而 1,3- H 迁移产物相当于起始叶立德的负碳及负碳上所带的氢对丁炔二酸二甲酯碳-碳叁键的加成,形成新的叶立德。

丁维钰等人在此基础上对磷、砷叶立德 1a ~ 1q 与 2- 全氟炔酸甲酯(2a ~ 2c)及 2- 全氟炔腈(2d ~ 2e)的反应进行了系统研究,发现反应途径除了通过含 M 的四元环重排生成加合产物 3 和 1,3- H 迁移生成加合产物 4 外,当叶立德的亚烷基上带有的基团为酰基(C₆H₅CO 或 R_FCO)时,有时还有经过 1,3- 酰基迁移的加合产物 5 生成。这些产物也都是一类新的叶立德,且带有全氟烷基。



	M	X		M	X		M	X
1a	P	CO ₂ Me	1j	P	CO ₂ Et	1p	As	COC ₂ F ₅
1b	As	CO ₂ Me				1q	As	COC ₃ F ₇ (n)
1c	P	COMe	1k	P	COC ₆ H ₅			
1d	As	COMe	1l	As	COC ₆ H ₅		R _F	Y
1e	P	CH ₂ CHCO ₂ Me	1m	P	O-CO	2a	CF ₃	CO ₂ Me
1f	P	CH ₂ CHCOCF ₃				2b	C ₂ F ₅	CO ₂ Me
1g	P	CN	1n	P	S-CO	2c	n-C ₃ F ₇	CO ₂ Me
1h	P	C ₆ H ₄ NO ₂ -p				2d	C ₂ F ₅	CN
1i	As	C ₆ H ₄ NO ₂ -p	1o	As	COCF ₃	2e	n-C ₃ F ₇	CN

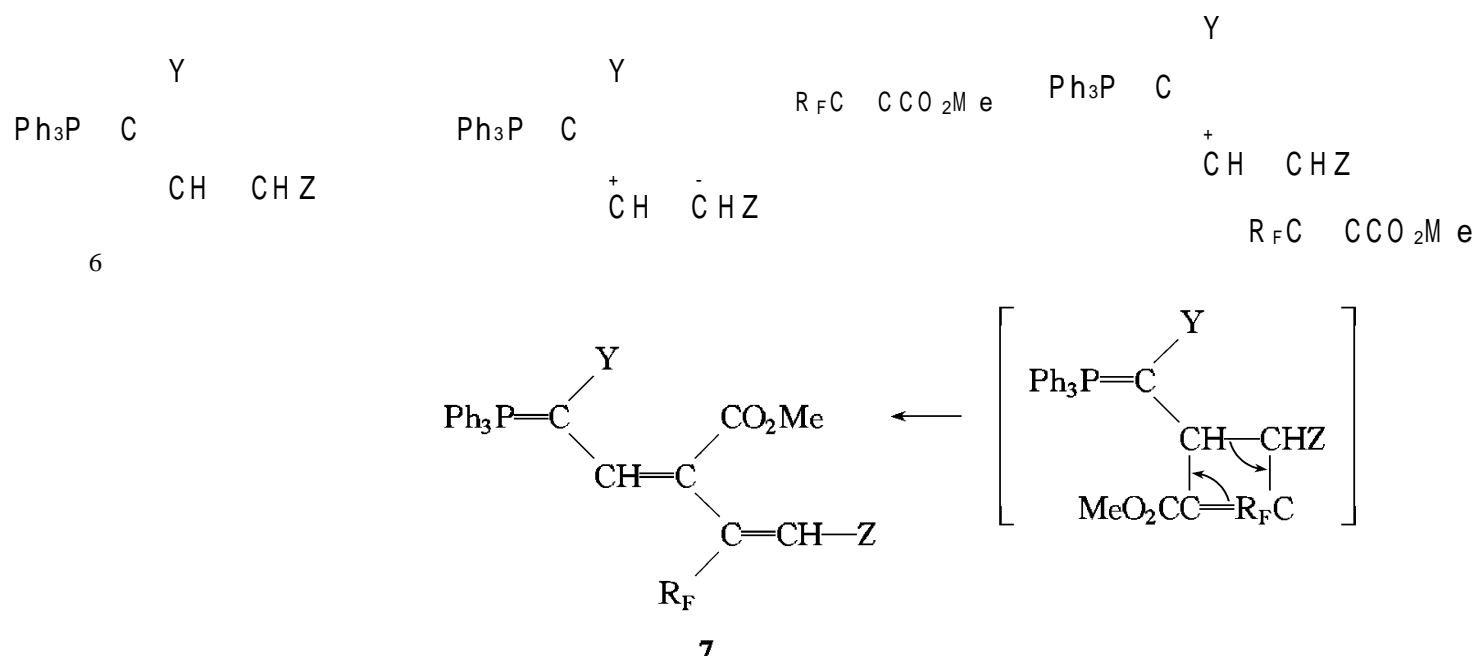
大多数反应在室温下进行,也有的在低温(-78℃)进行,得到高产率的加合产物,产物 3,4 或 5 的分布与 M (P 或 As)、X (吸电子基)及 Y (CO₂Me 或 CN)有关,也与反应温度及溶剂有关。

甲氧羰基亚甲基三苯基膦(1a)、腈(1b)^[5]、乙酰基亚甲基三苯基膦(1c)、腈(1b)^[6]、3- 甲氧羰基亚-2- 丙烯基三苯基膦(1e)^[7]及 3- 三氟乙酰基亚-2- 丙烯基三苯基膦(1f)^[8]室温下在非质子性溶剂中与 2- 全氟炔酸甲酯反应,都生成单一加合产物 3。氰基亚甲基三苯基膦(1g)在非质子性溶剂中低温(-78℃)或常温下都能与 2- 全氟炔酸甲酯反应,生成加合产物 3,3 存在 E 和 Z 两种异构体,两者的比例与反应温度和溶剂极性都有关系,例如 1g 与 2a 在 CH₂Cl₂ 中反

应, -78°C 时 E/Z 之比为 1.5 : 1, 常温时为 4.5 : 1, 而常温时在乙酸乙酯中反应, 其比例为 1 : 1^[9]; 砷叶立德 1d 室温下在质子性溶剂甲醇中与 2- 全氟炔酸甲酯反应, 产物是 3 和 4 的混合物, 产率中等, 4 稍多于 3。在相同条件下, 相应的磷叶立德 1c 与 2- 全氟炔酸甲酯不发生反应^[10]; 对硝基苯基亚甲基三苯基膦(1i) 常温下在非质子性溶剂中与 2- 全氟炔酸甲酯反应, 生成单一的加合产物 3, 而相应的磷叶立德 1h 与 2- 全氟炔酸甲酯反应, 常温下生成 3 和 4 的混合物, 4 稍多于 3; 90 $^{\circ}\text{C}$ 反应时产物为单一的 3; 在封管中将苯与 4 一起加热一定时间后可全部转变为 3。3 存在 E 和 Z 两种异构体, 当 R_F 为 CF_3 时, E/Z 之比为 2 : 1, R_F 为 C_2F_5 或 $n\text{-C}_3\text{F}_7$ 时为 3 : 1^[11]。苯基上带其它取代基(H, $p\text{-Cl}$, $m\text{-Br}$, $o\text{-Me}$ 或 $o\text{-CO}_2\text{Me}$)的磷叶立德与 2- 全氟炔酸甲酯的反应情况与上述的类似^[12]。3- 乙氧羰基呋喃基- 2- 亚甲基三苯基膦(1j) 常温下在非质子性溶剂中与 2c 反应, 产物为 3 和 4 的混合物, 两者之比为 1 : 3.8; 4 经加热后并不转变为 3^[13]; 苯甲酰基亚甲基三苯基膦(1k)^[14]、膦(1l) 及全氟烷酰基亚甲基三苯基膦(1o ~ q)^[15] 室温下在非质子性溶剂中与 2- 全氟炔酸甲酯发生反应, 产物为 3 和 5 的混合物, 5 在总产率中所占的比例随酰基的亲电能力增强而提高。例如砷叶立德 1l 与 2c 反应的产物中, 5 仅占 12%, 而砷叶立德 1p 与 2c 反应的产物中, 5 的比例高达 63%; 2- 呋喃甲酰基、2- 噻吩甲酰基亚甲基三苯基膦、膦(1m, 1p) 与 2- 全氟炔酸甲酯反应, 主要得到四元环重排产物 3^[16]; 在非质子性溶剂中, 磷叶立德 1a 与 2- 全氟炔腈反应^[17], 常温下产物为 3 和 4 的混合物, 低温(-78°C)时为单一的 4; 磷叶立德 1k 与 2- 全氟炔腈反应^[18], 常温时产物为单一的 3, 低温(-78°C)时为单一的 4; 砷叶立德 1l 与 2- 全氟炔腈反应, 常温下是 3 和 4 的混合物, 其中 3 是主产物, 低温(-78°C)时, 只生成产物 4。

2. 在亚烷基部分带两个吸电子基团的磷叶立德与 2- 全氟炔酸甲酯的反应

一些在亚烷基部分带两个吸电子基团的磷叶立德 6 可以从一些简单的、亚烷基上带一个吸电子基的磷叶立德与丙炔酸甲酯反应, 经与上述类似的含磷四元环重排或 1,3- H 迁移而制得^[19 ~ 21], 尽管它们是极稳定的磷叶立德, 但室温下在非质子性溶剂中也都与 2- 全氟炔酸甲酯发生反应, 高产率地生成加合物 7, 反应机理如下式:



6a 7a

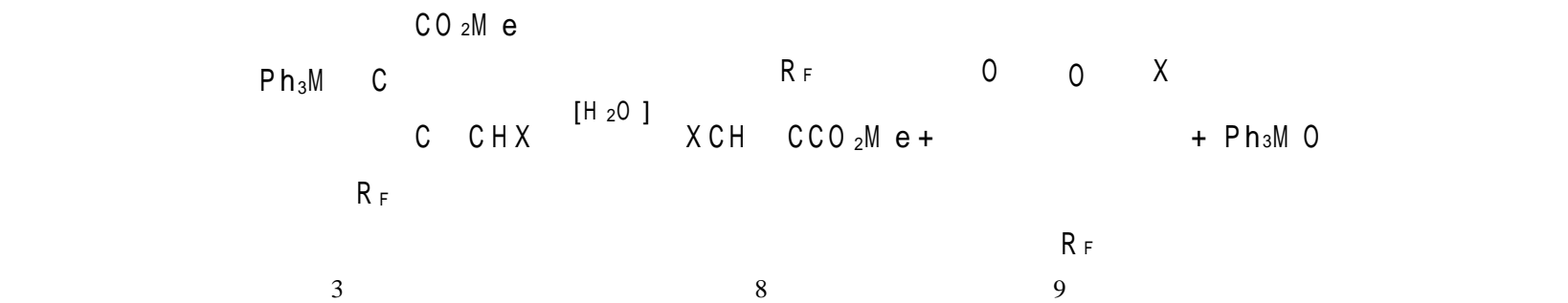
6b 7b

6c 7c

6d 7d

6e 7e

当砷叶立德 3 的 X 为苯甲酰基时,在含水甲醇中加热,其产物只有 4- 全氟烷基- 6- 苯基- 2- 吡喃酮(9),产率为 40% ~ 83%^[14];而 X 为 2- 噻吩甲酰基或 2- 呋喃甲酰基时,其产物除了 8 以外,也分别得到了 4- 全氟烷基- 6- (2- 噻吩基)- 2- 吡喃酮或 4- 全氟烷基- 6- (2- 呋喃基)- 2- 吡喃酮(9)^[16]。9 是在 H₂O 进攻 M—C 双键后,断裂 M—C 键的同时又失去一分子甲醇而得到的。丁烯酸甲酯和吡喃酮两者的比例与反应温度、全氟烷基的大小及 M 都有关系。



M	X	产 物	9 的产率/ %
As	C ₆ H ₅ CO	9	40 ~ 83
P	S-CO	8+ 9	56 ~ 60
P	O-CO	8+ 9	32 ~ 54
As	O-CO	8+ 9	37 ~ 45

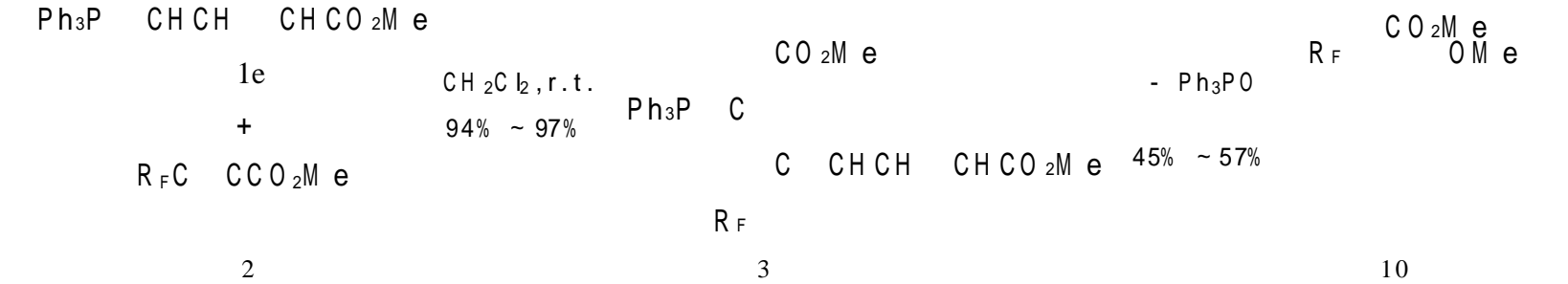
2. 从非环前体合成含氟烷基的多取代芳烃

多取代芳烃是重要的有机合成中间体,经典的合成方法是用芳烃的取代反应来引入取代基,其缺点是路线长,位置异构体多,分离困难,而且用芳烃的烷基化方法很难将氟烷基引入芳环。用链状共轭六碳末端为羰基的磷叶立德,通过分子内 Wittig 反应,消除氧化三苯基磷,形成芳环化合物,是一种合成含氟烷基的多取代芳烃的简便方法。

用这种方法已合成了多种类型的三取代或四取代的芳环化合物,此法的优点是路线短,方法简便,产物单一,取代基位置肯定,产率高等。以下介绍几种合成磷叶立德前体以及成环和途径。

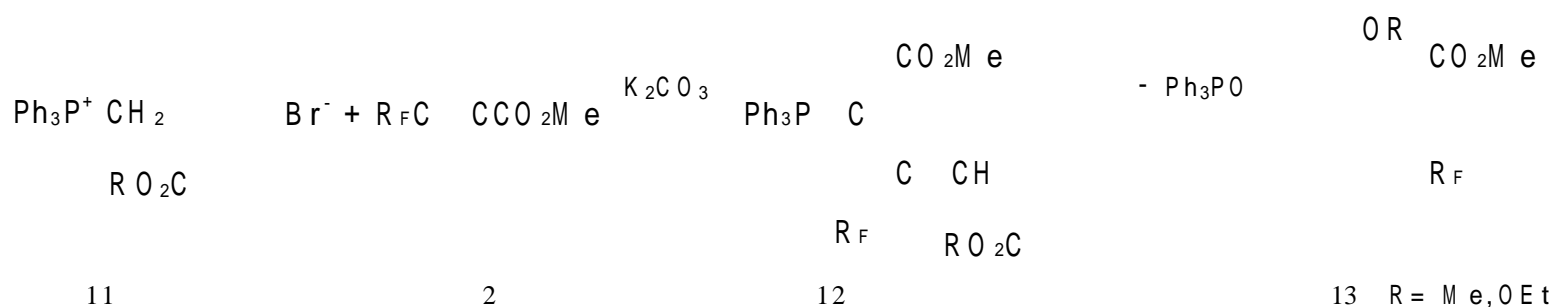
a. 2- 甲氧基- 6- 全氟烷基苯甲酸甲酯的合成

3- 甲氧羰基- 2- 亚丙烯基三苯基磷(1e)室温与 2- 全氟炔酸甲酯的反应非常快,生成加合产物 3,该加合产物是一个主链为共轭六碳、末端含酯羰基的含氟磷叶立德,在二甲苯中封管加热后发生分子内 Wittig 反应,消除氧化三苯基磷,形成 2- 甲氧基- 6- 全氟烷基苯甲酸甲酯(10)^[7],产率中等。R_F 为 CF₃、C₂F₅ 和 n- C₃F₇。



b. 1- 烷氧基- 3- 全氟烷基- 2- 萘甲酸甲酯的合成

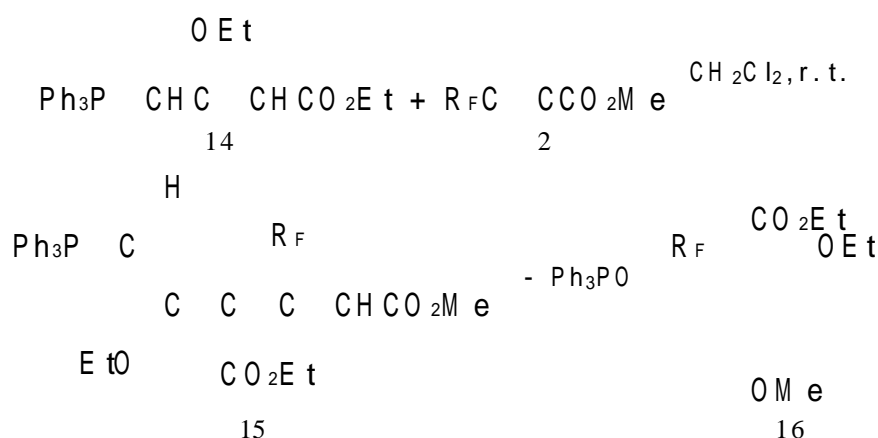
溴化邻烷氧羰基苄基三苯基 F (11) 在 K_2CO_3 存在下, 与 2- 全氟炔酸甲酯反应, 经含磷四元环重排生成加合产物 12, 产率为 96% ~ 98% ; 该加合产物经加热后发生分子内 Wittig 反应, 消除氧化三苯基膦, 生成 1- 烷氧基- 3- 全氟烷基- 2- 萘甲酸甲酯 (13)^[22], 产率为 77% ~ 98% 。



同样,这里 R_F 也为 CF_3 , C_2F_5 和 $n-C_3F_7$ 。

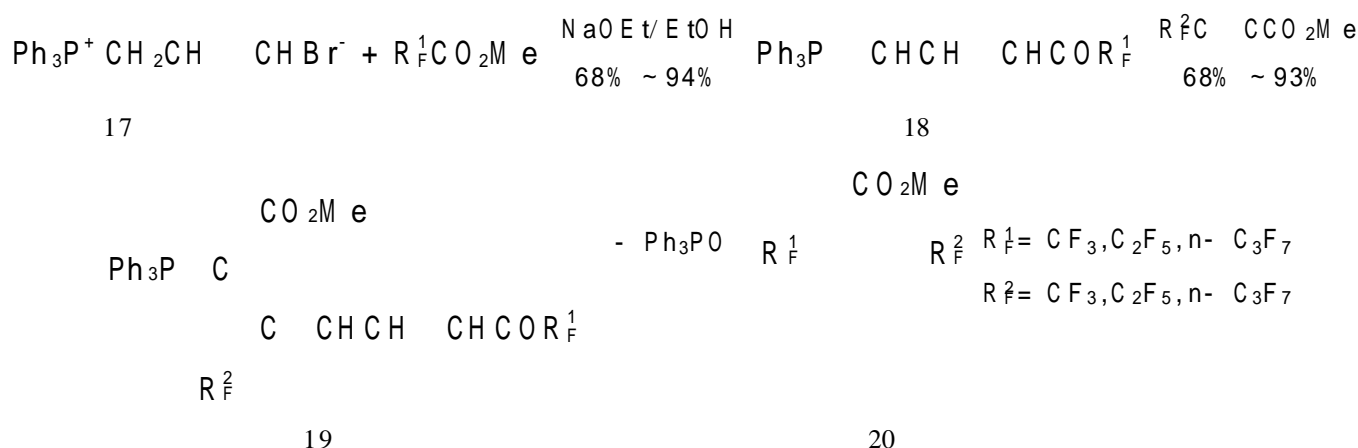
c. 4- 甲氧基- 2- 乙氧基- 6- 全氟烷基苯甲酸乙酯的合成

3- 乙氧基- 4- (三苯基膦基)- 2- 丁烯酸甲酯(14)室温下与等物质的量的 2- 全氟炔酸甲酯反应,经 1,3- H 迁移得到加合产物 3- 全氟烷基- 4- 乙氧羰基- 5- 乙氧基- 6- (三苯基膦基)- 2,4- 己二烯酸甲酯(15),反应进行得非常快。在此反应中,如用过量的 2- 全氟炔酸甲酯会形成其它副产物,从而降低 15 的产率。15 经加热后发生分子内 Wittig 反应,消除氧化三苯基膦,生成 4- 甲氧基- 2- 乙氧基- 6- 全氟烷基苯甲酸乙酯(16)^[23],产率为 84% ~ 89%。



d. 2,6- 双全氟烷基苯甲酸甲酯的合成

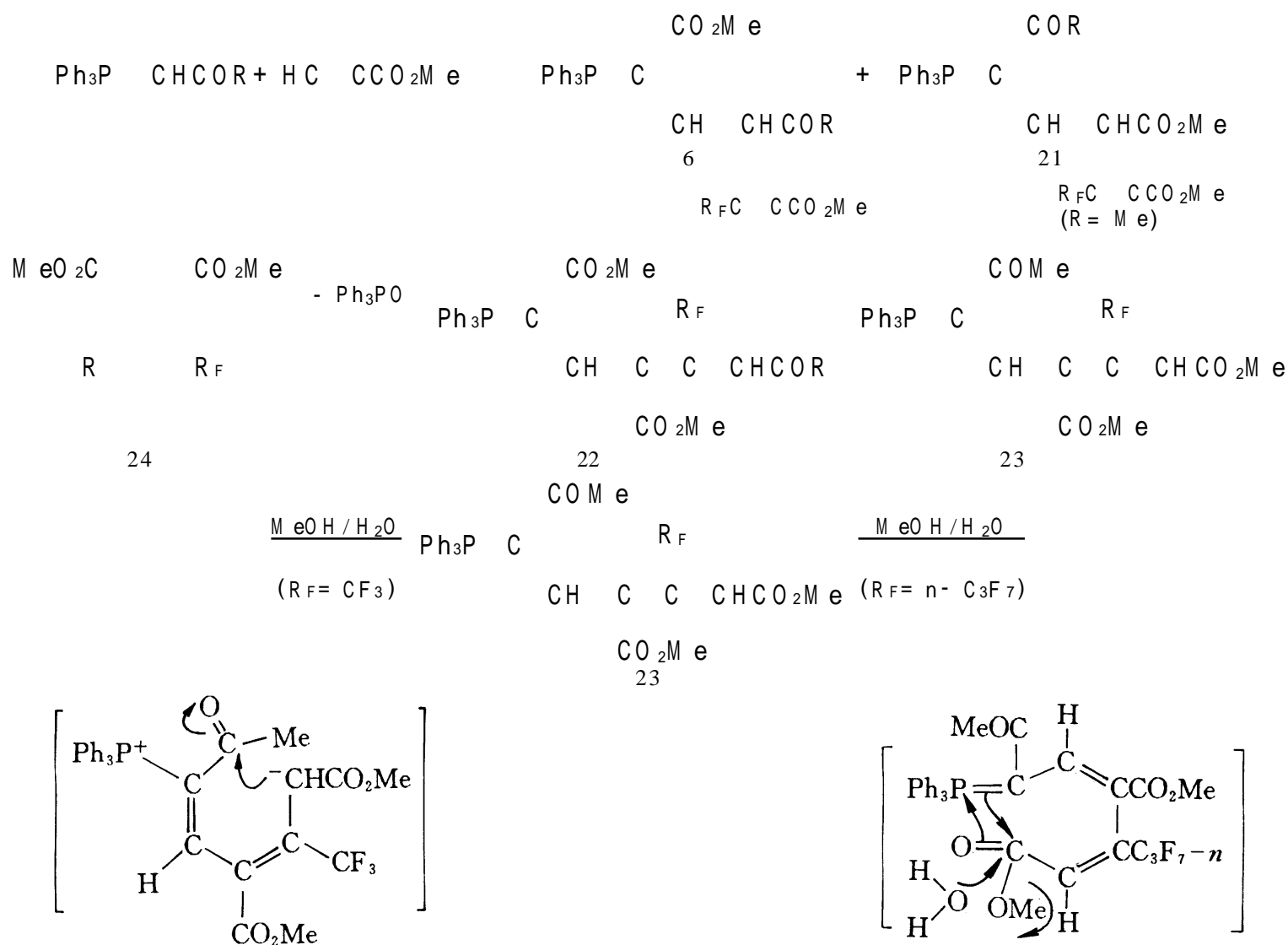
利用上述方法还可以合成带多个全氟烷基的芳环化合物。例如,溴化烯丙基三苯基 F (17) 在碱(乙醇钠的醇溶液)存在下,与全氟烷基羧酸酯反应,得到 3- 全氟烷酰基- 2- 亚丙烯基三苯基磷(18),再与 2- 全氟炔酸甲酯反应,经含磷的四元环重排,得到含两个全氟烷基的加合物 19,其中两个全氟烷基可以相同,也可以不相同,加合物 19 在苯溶液封管加热后发生分子内 Wittig 反应,消除氧化三苯基磷,生成 2,6- 双全氟烷基苯甲酸甲酯(20),产率为 84% ~ 89%^[8]。

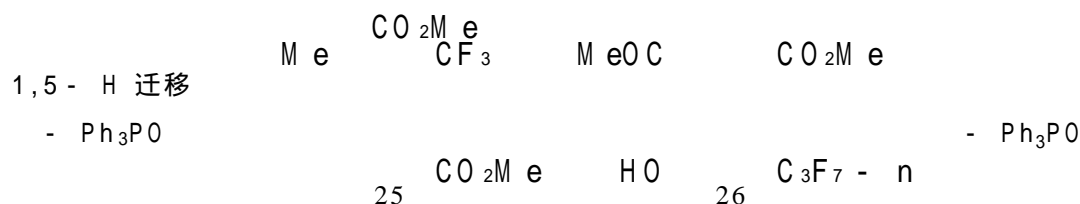
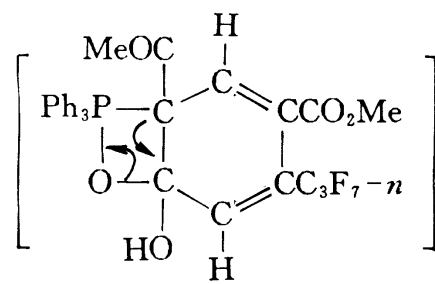


e. 带全氟烷基的间苯二甲酸二甲酯及带全氟烷基的联苯类化合物的合成

利用乙酰基亚甲基三苯基膦、苯甲酰基亚甲基三苯基膦、2- 噻吩甲酰基亚甲基三苯基膦及 2- 呋喃甲酰基亚甲基三苯基膦分别与丙炔酸甲酯反应,可分别获得四元环重排产物 6 和 1,3- H 迁移产物 21。6 能进一步和 2- 全氟炔酸甲酯反应,经不含磷的四元环重排生成加合产物 22, 22 经加热后,发生正常的分子内 Wittig 反应,得到带全氟烷基的芳环类化合物 24^[20,21];化合物 22 的成环反应在苯中封管加热下进行,当 R = CH₃ 时,加热温度在 140 ~ 160 , 24 的产率为 93% ~ 98% ,当 R = C₆H₅ 时,加热温度在 220 ,产率为 90% 。如果反应在含水甲醇中进行,则反应温度可降低为 120 (R = CH₃)和 160 (R = C₆H₅)。

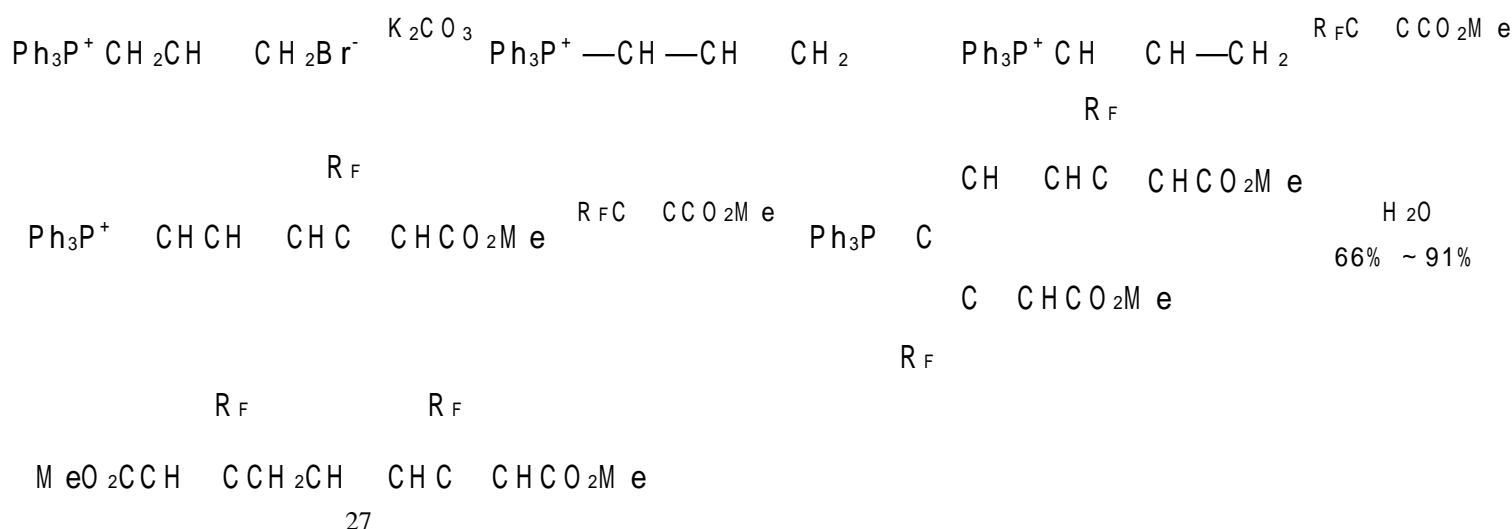
当 R 为苯基、2- 噻吩基和 2- 呋喃基时,21 不能再和 2- 全氟炔酸甲酯反应,只有当 R 为 CH₃ 时,21 才能和 2- 全氟炔酸甲酯反应,同样经不含磷的四元环重排生成加合产物 23,23 在苯中封管加热下不发生反应,而在甲醇- 水中 115 ~ 120 封管加热,发生环化反应,形成四取代芳烃。当 R_F 为 CF₃ 时,23 的环化产物为 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 1,3- 苯二甲酸二甲酯(25);当 R_F 为 n- C₃F₇ 时,23 的环化产物为 4- 羟基- 6- 七氟丙基- 1,3- 苯二甲酸二甲酯(26)。而 R_F 为 C₂F₅ 时的环化产物为兼有上述两种类型的混合物,但可以用层析进行分离纯化^[24]。



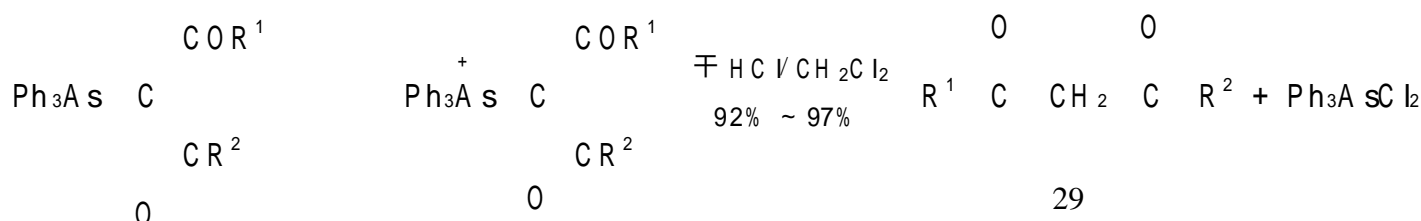


3. 其它

溴化烯丙基三苯基 F (17) 在 K_2CO_3 和微量水的存在下, 以乙腈作溶剂, DMF 作催化剂, 室温下与过量的 2- 全氟炔酸甲酯反应, 可以直接得到 3,7- 二全氟烷基- 2,4,7- 壬三烯二酸二甲酯 (27), 总产率可达 66% ~ 91%^[25]。在这个反应中, 未分离到叶立德和一分子 2- 全氟炔酸甲酯及两分子 2- 全氟炔酸甲酯反应的加合物, 一锅反应直接得到产物。在这个反应中, 一次就在长链上引入两个全氟烷基, 这是利用叶立德合成多功能基含氟有机化合物的又一比较突出的例子。



砷叶立德 28 在二氯甲烷中, 通干 HCl , 很容易地得到 α -二酮或 α -酮酸酯类化合物 29^[26]。



2.1.4 展望

以上介绍了一些磷、砷叶立德与全氟烷基炔类化合物的反应以及利用这些反应的加合物合成一些含氟有机化合物的方法,尤其是立体选择性或立体专一性合成带氟烷基的多取代烯烃以及含氟烷基多取代芳烃的合成方法,随着研究的不断深入,含氟有机化合物的合成方法将不断地被发掘和丰富,这也正是氟化学工作者孜孜不倦所追求的目标。预计今后有机氟化学的发展重点将会成为新的、有效的、高立体选择性及立体专一性的含氟有机化合物的合成方法及试剂的天地,并利用这些方法及试剂来合成和制备一些天然产物的氟代类似物和新的具有特殊功能的含氟材料。

参 考 文 献

1. 黄耀曾,丁维钰,郑焕盛.第五、六族元素的有机化合物在有机合成中应用的研究 I:甲氧羰基亚甲基三苯基膦与羰基化合物的反应.化学学报,1965,31(1):38
2. 丁维钰,郑焕盛,沈文耀,黄耀曾.第五、六族元素的有机化合物在有机合成中应用的研究 II:应用苯甲酰基亚甲基三苯基膦合成 α,β -不饱和酮.高等学校自然科学学报(化学化工版)(试刊),1965,6:540
3. Hendrickson J B, Hall C, Ress R, Templeton J F. Addition of a Phosphorane to Dimethyl Acetylenedicarboxylate. J Org Chem, 1965, 30:3312
4. Trippett S, Walker M A. Some Reaction of Arsenic Ylides. J Chem Soc Commun, 1971:1114
5. 丁维钰,浦家齐,孔宪起.第五、六族元素的有机化合物在有机合成中应用的研究 XXXIX:甲氧羰基亚甲基三苯基膦、膦与 2-全氟炔酸甲酯的反应以及 3-全氟烷基戊烯二酸二甲酯的合成.化学学报,1986,44(1):62
6. 丁维钰,浦家齐,张平生.磷、砷叶立德的化学与应用(IV):乙酰基亚甲基三苯基膦、膦与 2-全氟炔酸甲酯的反应及其加合产物水解的研究.有机化学,1987,6:435
7. Ding W Y, Zhang P S, Cao W G. A Facile Synthesis of Methyl 2-Perfluoroalkyl-6-methoxybenzoates via A cyclic Precursors. Tetrahedron Lett, 1987, 28(1):81
8. Ding W Y, Cao W G, Xu Z R, Shi Z J, Yao Y. Phosphonium and Arsonium Ylides(XV II):A Facile Synthesis of Methyl 2,6-Bis(perfluoroalkyl)benzoates via A cyclic Precursors. Chinese J Chem, 1993, 11(1):81
9. 丁维钰,浦家齐,张平生.第五、六族元素的有机化合物在有机合成中应用的研究 XXXIII:氰基亚甲基三苯基膦、膦与 2-全氟炔酸甲酯的反应以及 3-全氟烷基-4-氰基-3-丁烯酸甲酯的立体选择性合成.化学学报,1987,45(1):47
10. 丁维钰,浦家齐,王铁林.磷、砷叶立德的化学与应用(VI):溶剂对苯甲酰基及乙酰基亚甲基三苯基膦、膦与 2-全氟炔酸甲酯反应的影响.上海科技大学学报,1989,1:124
11. 丁维钰,张平生,浦家齐,张春明,毛世高,王绮文,沈伟.磷、砷叶立德的化学与应用(XII):对硝基苯基亚甲基三苯基膦、膦与 2-全氟炔酸甲酯的反应以及(Z)-3-全氟烷基-4-对硝基苯基-3-丁烯酸甲酯的立体专一合成.化学学报,1991,49:284
12. Ding W Y, Pu J Q, Zhang C M, Cao W G. Stereoselective Synthesis of (Z)-methyl-3-perfluoroalkyl-4-substitutedphenylbutenoates. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1991:1369
13. Ding W Y, Cao W G, Zhu D K, Tong W Q. Chemistry and Application of Phosphonium and Arsonium Ylides(XV III):Stereoselective Syntheses of (Z)-3-perfluoroalkyl-4-(3-carboethoxy-2-furanyl)

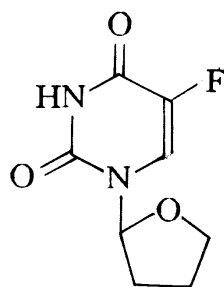
- 3- butenoates. Chem Res Chin Univ, 1992, 8: 224
14. 丁维钰, 浦家齐, 孔宪起. 第五、六族元素的有机化合物在有机合成中应用的研究 XXX: 苯甲酰基亚甲基三苯基膦、肟与 2- 全氟炔酸甲酯的反应以及 4- 全氟烷基- 6- 苯基- 2- 吡喃酮的合成. 化学学报, 1986, 44(3): 255
 15. 张平生, 丁维钰, 曹 萍, 毛世高. 磷、砷叶立德的化学与应用(XI): 全氟烷酰基亚甲基三苯基肟与 2- 全氟炔酸甲酯的反应. 上海科技大学学报, 1989, 4: 21
 16. Cao W G, Ding W Y, Huang T H, Huang H, Wei C H. Convenient Syntheses of 4- perfluoroalkyl- 6- (- thienyl)- 2- pyranones and Methyl 4- (- thienacyl)- 3- perfluoroalkyl- 3- butenoates. J Fluorine Chem, 1998, 99: 101
 17. 丁维钰, 魏 嘉, 浦家齐. 磷、砷叶立德的化学与应用(): 甲氧羰基亚甲基三苯基肟与 2- 全氟炔肟反应的研究. 有机化学, 1987, 1: 59
 18. 丁维钰, 魏 嘉, 浦家齐. 磷、砷叶立德的化学与应用(): 苯甲酰基亚甲基三苯基肟、肟与 2- 全氟炔肟的反应. 化学学报, 1987, 45(10): 1035
 19. 丁维钰, 曹卫国, 徐振荣. 磷、砷叶立德的化学与应用(): 磷、砷叶立德和丙炔酸甲酯的反应及部分加合物的水解. 高等学校化学学报, 1990, 11(11): 1212
 20. Ding W Y, Cao W G, Xu Z R, Han Z H. Simple Synthesis of Dimethyl 4- methyl- 6- perfluoroalkylisophthalates and Dimethyl 5- perfluoroalkylbiphenyl- 2, 4- dicarboxylates via A cyclic Precursors. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1993: 855
 21. Cao W G, Ding W Y, Ding W L, Huang H. A Facile Synthesis of Dimethyl 4- (- furyl)- and 4- (- thienyl)- 6- perfluoroalkylisophthalates via A cyclic Precursors. J Fluorine Chem, 1997, 83: 21
 22. Ding W Y, Pu J Q, Zhang C M. A Convenient Synthesis of Methyl 1- alkoxy- 3- perfluoroalkyl- 2- naphthoates. Synthesis, 1992: 635
 23. Cao W G, Ding W Y, Yi T, Zhu Z M. A Simple Approach to the Synthesis of Ethyl 2- ethoxy- 4- methoxy- 6- perfluoroalkylbenzoates via A cyclic Precursors. J Fluorine Chem, 1997, 81: 153
 24. Ding W Y, Cao W G, Yao Y, Zhu Z M. Synthesis of Dimethyl 3- Perfluoroalkyl- 4- (3- oxo- 2- triphenylphosphoranylidenebutanylidene)- pent- 2- enedioate and Its Cyclization Chin. J Chem, 1995, 13(5): 468
 25. Zhang P S, Ding W Y, Cao W G. Chemistry and Application of Phosphonium and Arsonium Ylides(): A Facile Synthesis of Dimethyl 3, 7- Dipperfluoroalkyl- 2, 4, 7- nonatriendioates. Chem. J Chinese Univ, 1990, 6: 160
 26. 丁维钰, 蔡 文, 彭 新. 第五、六族元素的有机化合物在有机合成中应用的研究 XXXI: 应用稳定砷叶立德合成 - 酮酸酯和 - 二酮的一种简便方法. 化学学报, 1986, 44(3): 261

2.2 含氟砌块法合成含氟杂环化合物的研究

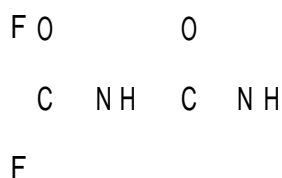
胡昌明 朱士正 王全伏

2.2.1 引言

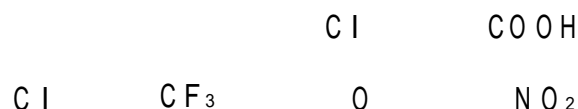
在有机化合物的特定位置引入氟原子或全(多)氟烷基常会赋予该化合物以特殊的物理或生理活性,因而近年来不断涌现出各种向化合物中引入氟原子或全(多)氟烷基的方法。这方面的工作已有很好的总结^[1,2],下列含氟杂环或芳环类化合物是非常有用的抗癌药和农药:



抗癌药



杀虫剂



除草剂

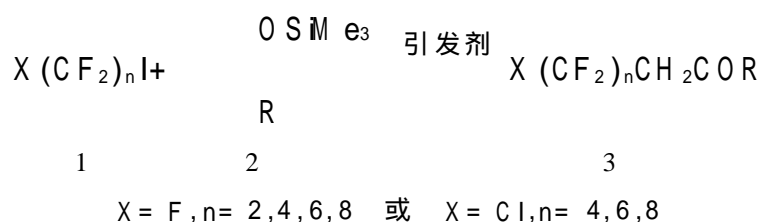
自然界极少存在有机含氟化合物,它们大都是经人工合成的。随着有机氟化学的不断发展,含氟化合物的各种合成方法层出不穷,近年来含氟片段转化法(砌块法)即将一个本身含氟的化合物通过化学反应转化成另一个化合物中的含氟片段的合成方法颇受人们关注。此类方法具有选择性好、反应条件温和、易于控制、产率较高等优点,因此发展迅速并得到了日益广泛的应用^[3],特别是在合成天然产物类似物这一领域。

近年来我们在如何将 R_FI 引入有机分子的方法学研究的基础上,陆续开发出一些新的含氟合成子;进一步的研究发现这些新型的含氟化合物及合成子可应用于合成全(多)氟烷基杂环化合物。此类含氟合成子大致可分为含氟羰基化合物及含氟双键化合物两类。

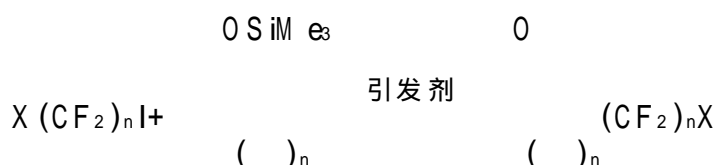
2.2.2 一些含氟羰基化合物的制备及其在合成相应含氟杂环类化合物方面的应用

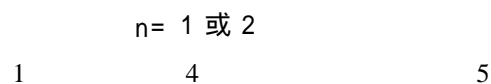
1. - 全氟(或多氟)烷基酮的合成及其作为相应的含氟合成砌块的应用

全氟(或多氟)烷基碘 R_FI 和乙烯基硅醚在引发剂(如 $Na_2S_2O_4$)或光照条件下反应可得到相应的 - 全氟(或多氟)烷基取代的酮^[4]:

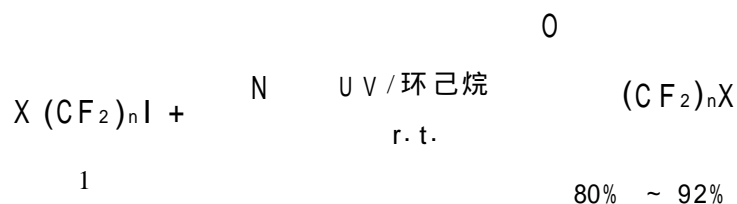


类似地, - 全氟(或多氟)烷基取代的环酮 5 也可方便地制得:

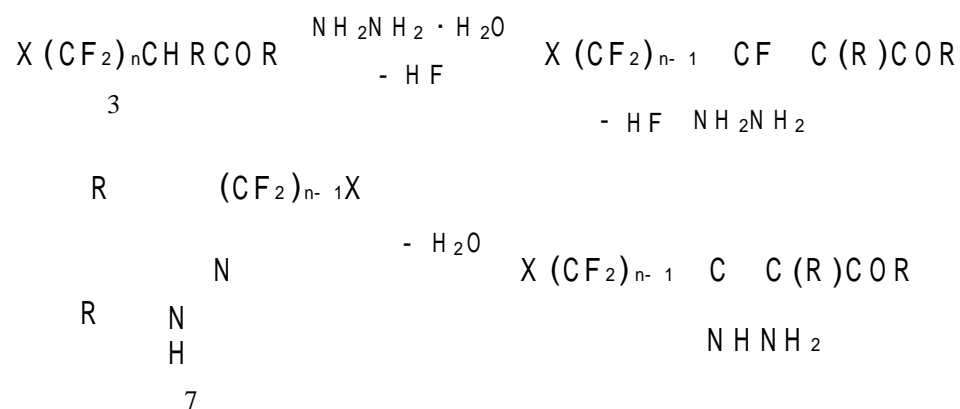




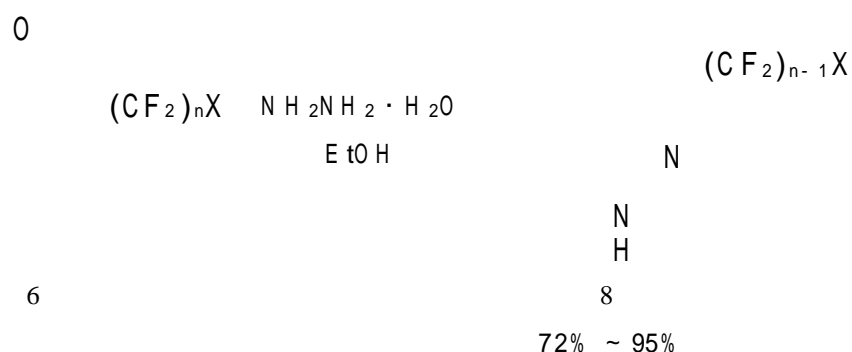
1与烯胺在紫外光照条件下也可以较高的产率得到 5^[5]：



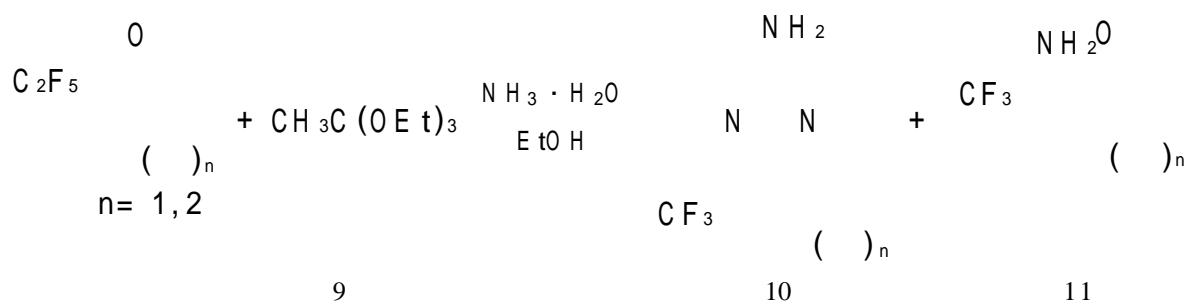
含氟酮 3 和水合肼在室温下反应脱去两分子 HF 得到 3- 位氟烷基取代的吡唑^[5]：



- 氟烷基取代环己酮和水合肼反应得到类似的产物,如

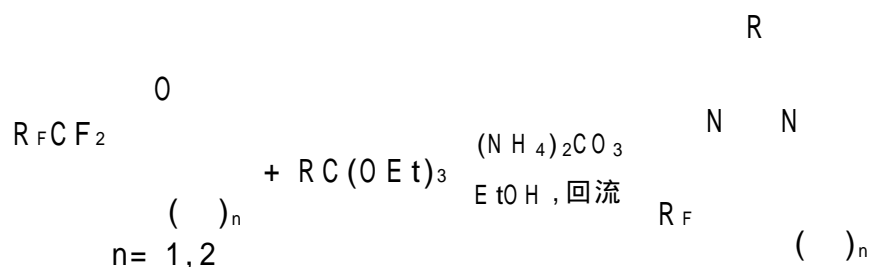


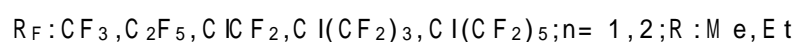
五氟乙基环酮和氨水及原酸酯一锅法反应可得到三氟甲基取代的嘧啶：



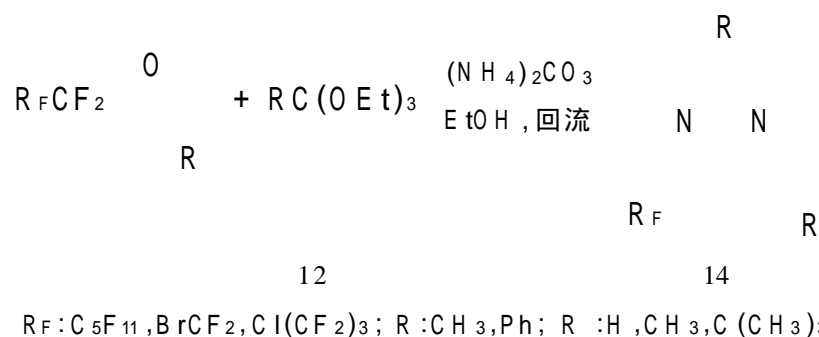
但在此反应中,含氟嘧啶的产率较低,其主要产物是 - 取代的环酮 11。

改用碳酸铵则可大大提高 10 的产率且只得到惟一产物 10^[6]：

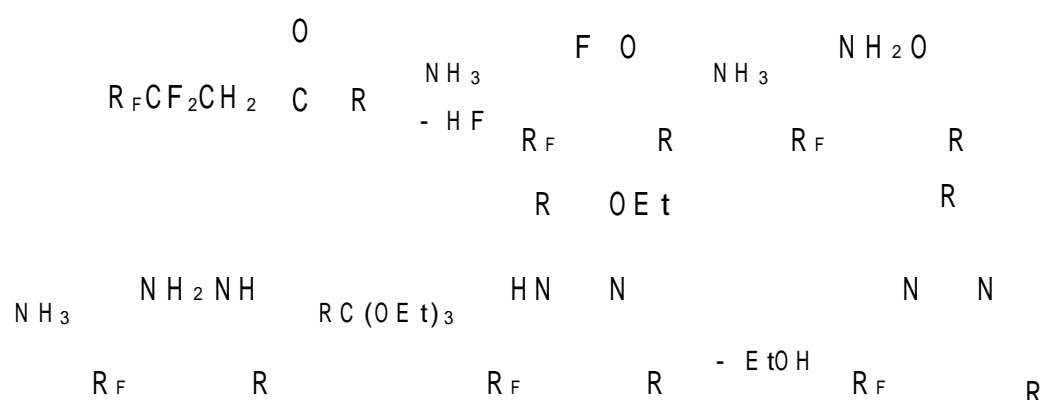




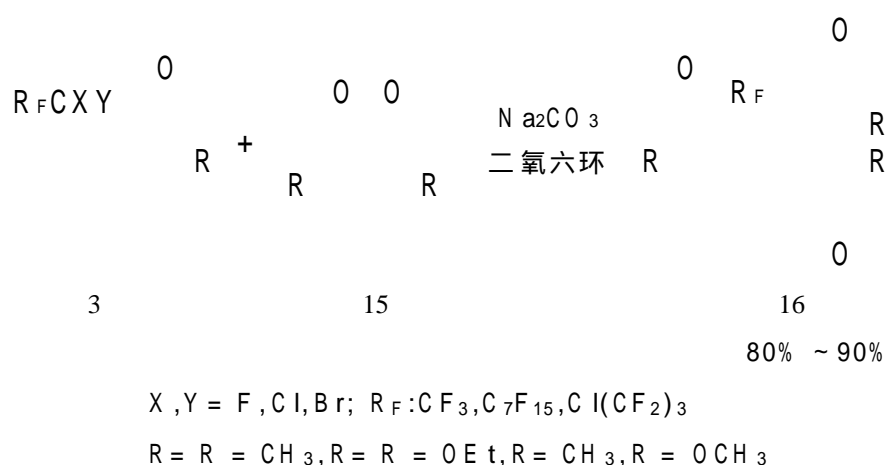
直链的 - 氟烷基酮和碳酸铵在乙醇中回流则得到相应的 2,4,6- 三取代嘧啶(14):



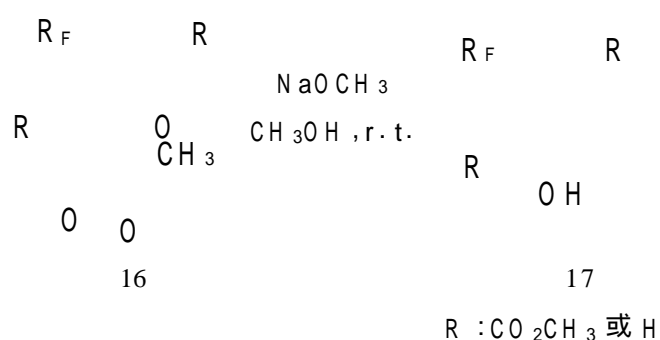
上述反应的机理可用下列反应过程来描述:



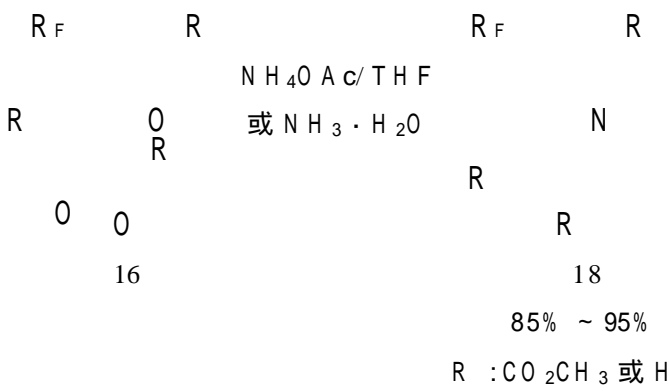
- 氟烷基酮或羧酸酯还可与 1,3- 二羰基类化合物 (如乙酰丙酮、丙二酸酯等) 发生 Michael 加成反应^[7]:



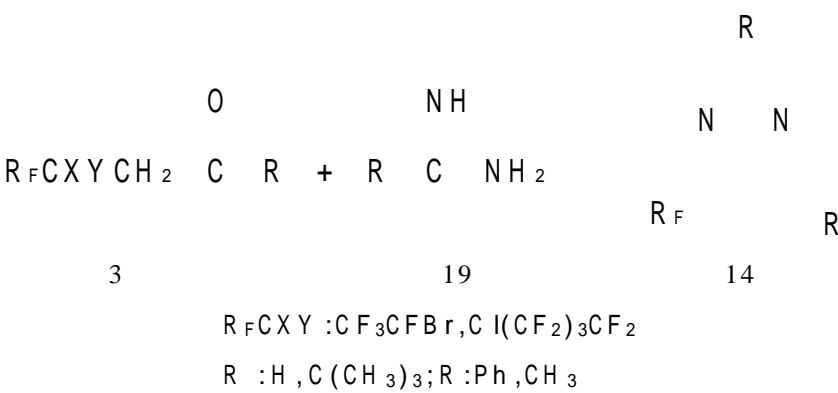
加成产物 16 在碱性条件下, 如在 3 倍过量的甲醇钠/ 甲醇溶液中于室温下发生芳构化反应, 得到相应的氟烷基取代的苯酚(17):



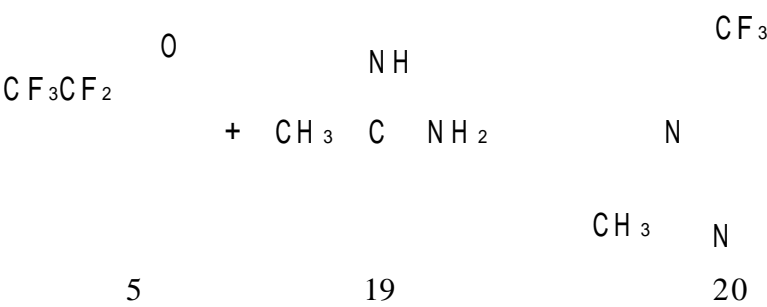
16 若和醋酸铵(或氨水)在四氢呋喃中反应则得 4- 氟烷基取代吡啶(18),产率为 85% ~ 95%^[8]。



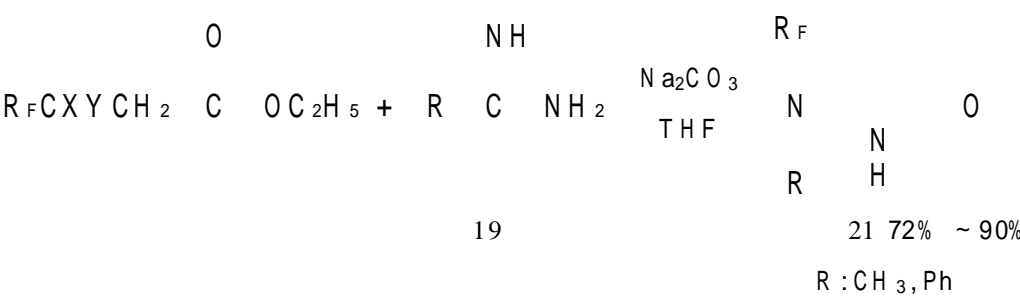
氟烷基取代的嘧啶类化合物 14 还可由 - 氟烷基酮与脒直接反应制得^[9]：



类似地,用 - 氟烷基环戊酮做原料则得到环戊烷并嘧啶：

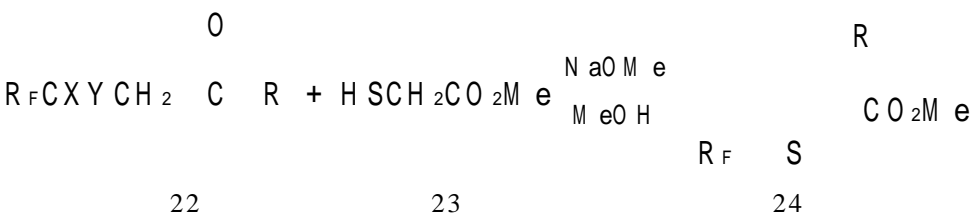


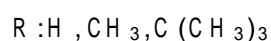
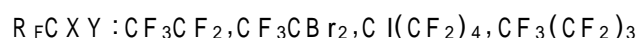
若用 - 氟烷基取代的羧酸酯在碱性条件下与脒反应,则得到另一类嘧啶：



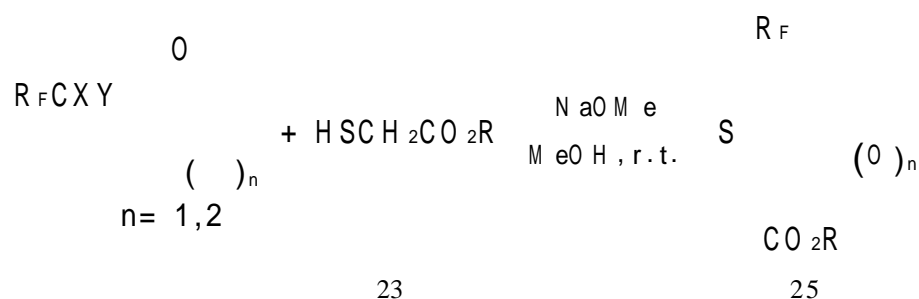
奇怪的是用脒或硫脒则不发生反应。

某些取代硫醇在醇钠存在下和 - 氟烷基酮反应,可得到相应的氟烷基取代的含硫杂环类化合物 24^[10]：

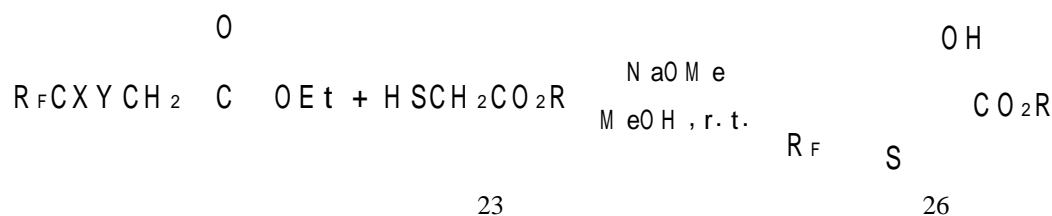




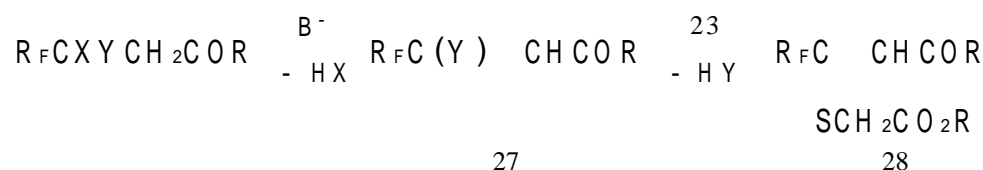
用相应的 α -氟烷基环酮做原料则得到并环的含氟硫杂环化合物 25:



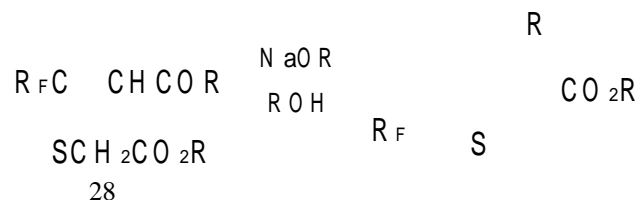
若以 α -氟烷基羧酸酯与 23 在同样条件下反应,也可得到类似结果:



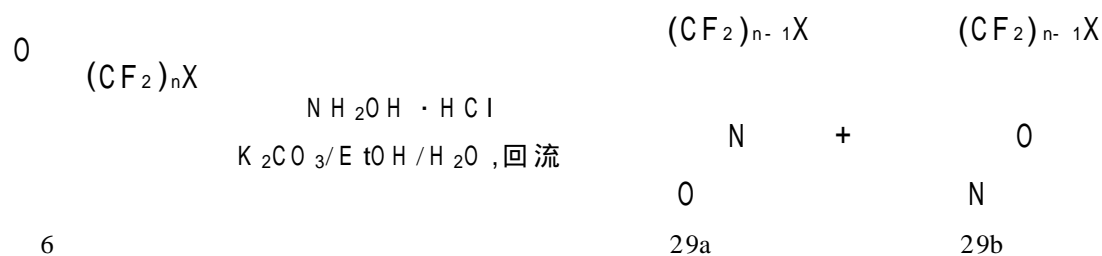
上述反应必须在强碱条件下进行,若用较弱的碱,如 Na_2CO_3 ,三乙胺等,反应产物则是 28:



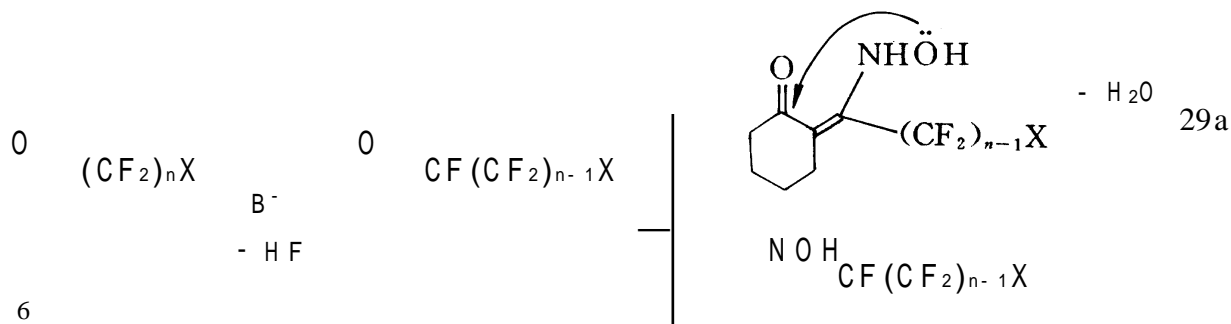
只有在强碱(如醇钠)存在下,28 发生分子内缩合才可生成 24,25 或 26:

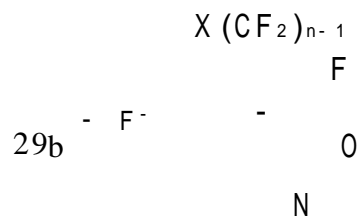


α -氟烷基取代的异 A 唑类化合物可由 α -氟烷基环己酮和盐酸羟氨在碱性乙醇溶液中反应制得,但产物是两个异构体,它们可用柱层析进行分离^[11]:

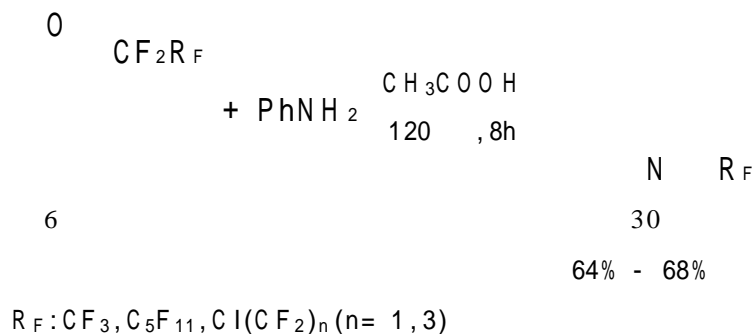


反应主要产物(75% ~ 90%)为 29a,它们产生的机理见下图:





最近我们用 6 与苯胺反应成功地制备了 2- 氟烷基取代的喹啉类化合物：



为了确证氟烷基取代的位置,我们对化合物 30a($\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$)进行了 X 射线结构分析,其单晶结构表明 CF_3 取代在 2- 位：

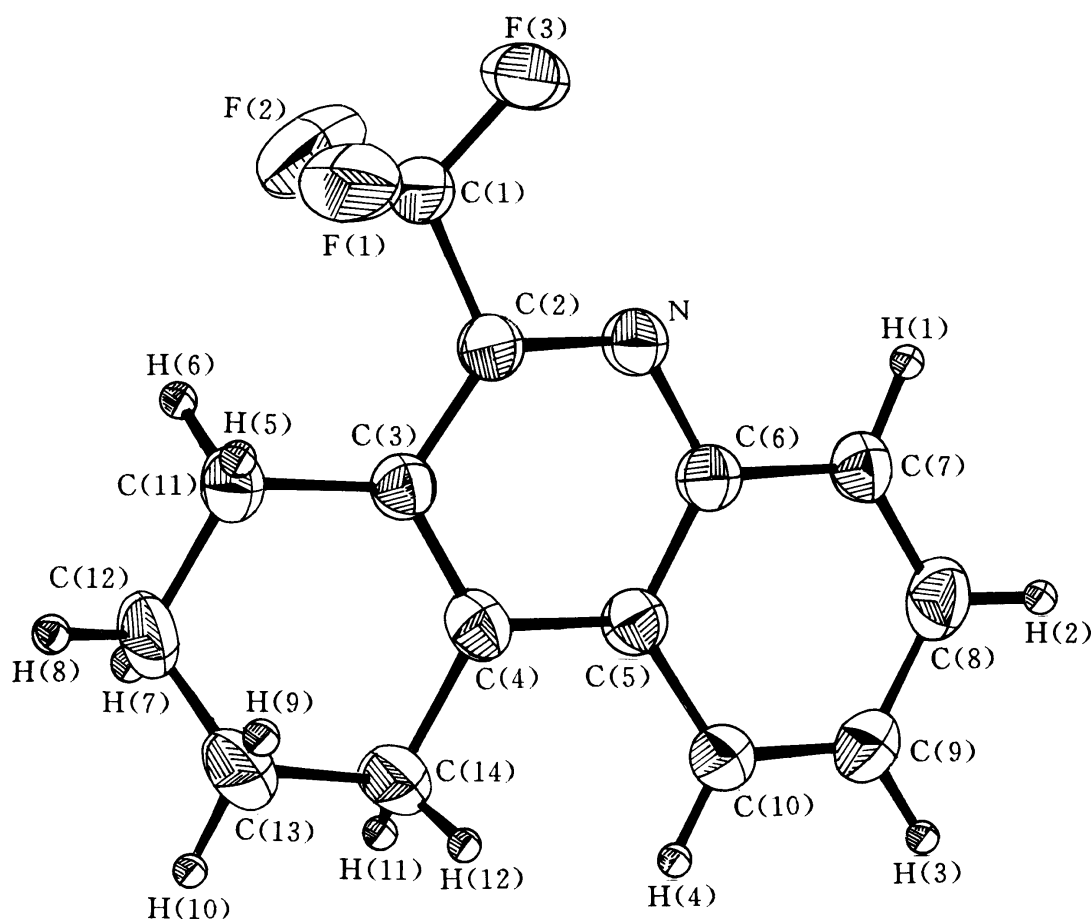
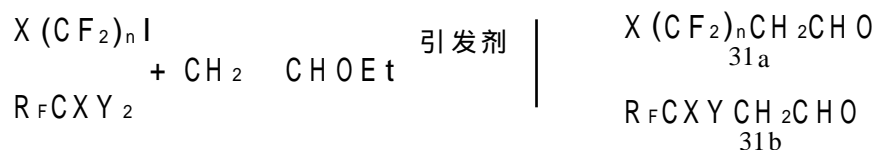


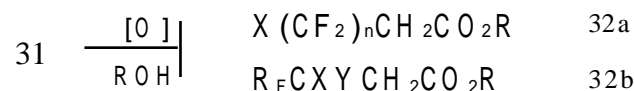
图 2.1 化合物 30a 的分子结构

2. - 氟烷基醛及 - 氟烷基羧酸酯的合成及其在含氟杂环类化合物合成中的应用

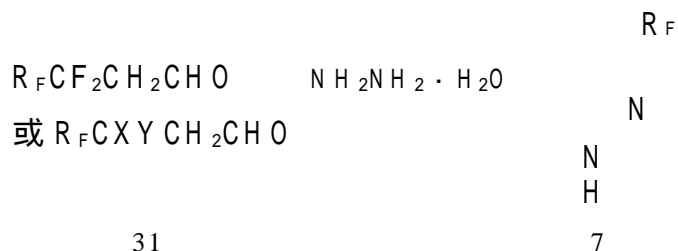
- 氟烷基醛可由相应的全氟(或多氟)烷基碘 $\text{X}(\text{CF}_2)_n\text{I}$ 或相应的氟卤烷烃 $\text{R}_\text{F}\text{CXY}_2$ 和乙烯基乙醚在自由基引发剂存在下反应制得：



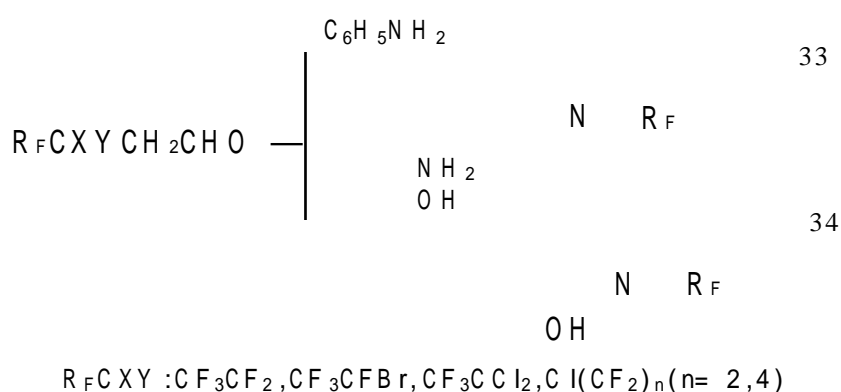
- 氟烷基醛很容易被氧化成相应的羧酸,然后经酯化得到相应的 - 氟烷基羧酸酯 32:



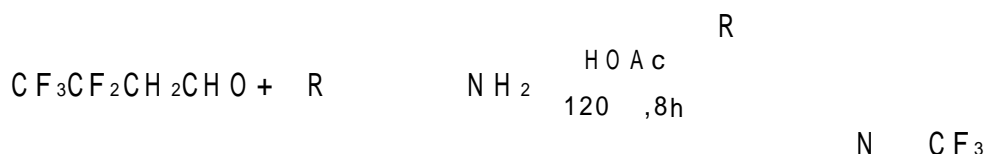
与 - 氟烷基酮 3 或 5 一样, - 氟烷基醛 31 在室温条件下即和水合肼反应得到3- 氟烷基取代的吡唑类化合物^[12]:



而其它一些含氮试剂如苯胺、邻羟基苯胺在醋酸溶剂中与 31 加热搅拌则得到相应的2- 氟烷基取代的喹啉衍生物:

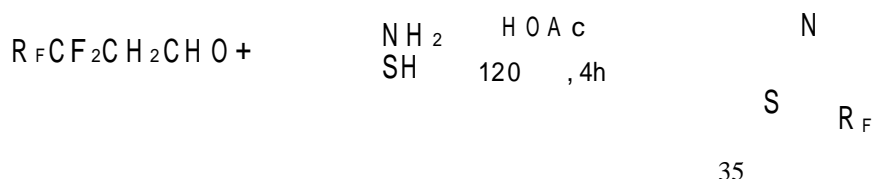


若苯环上带有供电子取代基时,反应顺利进行且得到 6- 位取代的喹啉衍生物:



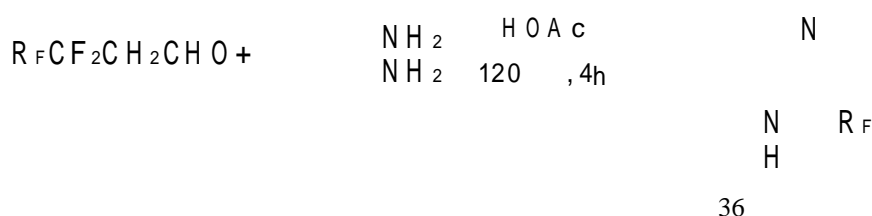
苯环上带有吸电子取代基(如羧基、硝基),反应不发生。

如前所述 31 和邻羟基苯胺得到2- 氟烷基 - 8- 羟基喹啉,当我们继续研究 31 和邻氨基苯硫酚反应时,意外地发现反应产物并不是相应的氟烷基取代的喹啉衍生物,而是氟烷基取代苯并噻唑:

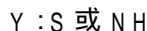


若改用其它溶剂,如乙醇、乙腈、二氧六环、DMF、DMAC 等,反应结果复杂,得不到目标分子。用 - 氟烷基酮 3 或环酮 5 与邻氨基苯硫酚反应也得不到目标产物 36。

与上述反应类似,当 31 和邻苯二胺反应,反应产物是 2- 氟烷基苯并咪唑 36:



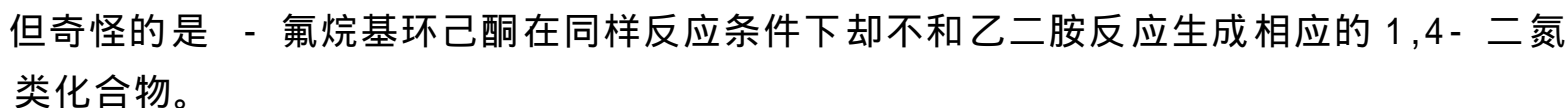
对于化合物35 和 36的生成,我们设想可能是通过下列途径:


$$\text{R}_\text{F}\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CHO} + \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \xrightarrow[80^\circ\text{C}, 2\text{ h}]{\text{EtOH}} \text{R}_\text{F}\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$$

37
85% ~ 94%

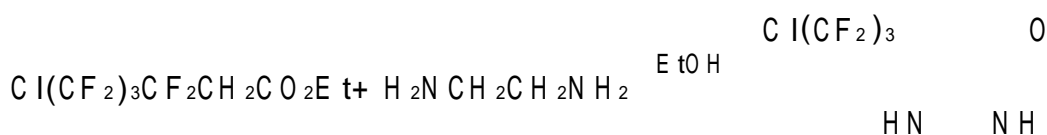
$$R_F: CF_3, C_5F_{11}, BrCF_2, Cl(CF_2)_n (n = 1, 3)$$

用 2-氟烷基环戊酮和乙二胺反应也能得到类似的结果,如



化合物 38 的晶体结构图见图 2.2, 三氟甲基取代在 5- 位。

而 - 氟烷基羧酸酯在乙醇中和乙二胺反应也顺利地得到了化合物 39:



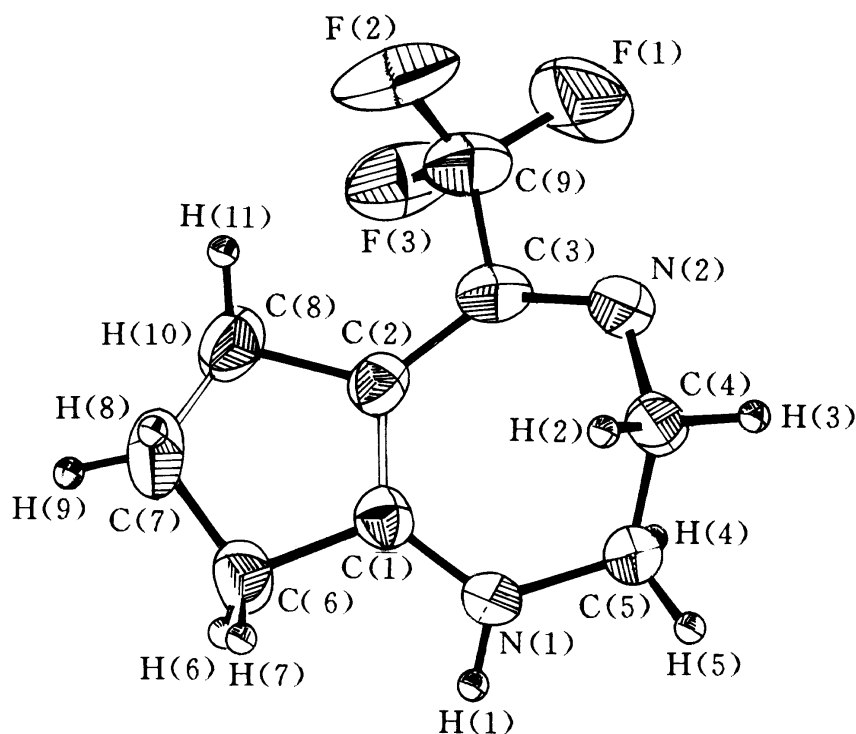
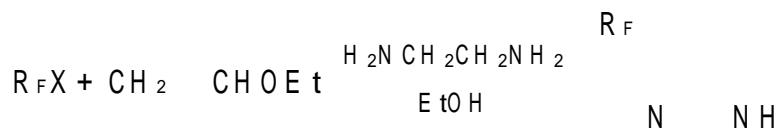


图 2.2 化合物 38 的分子结构图

39

如前所述, - 氟烷基醛是由相应氟烷基碘在引发剂存在下与乙烯基乙醚反应制得。我们知道有机胺具有孤电子对,而且文献也曾报导乙醇胺可以引发多卤代烷对烯烃的加成。我们考虑乙二胺是否能除了作亲核试剂外还可作为引发剂来引发氟烷基碘对烯烃的加成呢?若可以,则合成 5- 氟烷基取代二氮杂 C 的反应可直接用氟烷基碘代烷通过一锅法来合成。

实验证实了我们的设想,众多氟卤代烷烃在乙醇中与乙烯基乙醚及乙二胺反应可方便地制备一系列 5- 氟烷基取代二氮杂 C,产率 78% ~ 85% 。



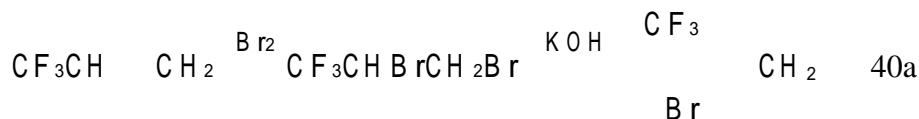
37

我们尝试的 $R_F X$ 有: C_2F_5I , $BrCF_2CF_2I$, $C_5F_{11}I$, $CI(CF_2)_nI$ ($n=2,4$), CF_3CFBrI , CF_3CFBr_2 , CF_3CBr_3 , CF_3CCl_3 , 但 C_4F_9Br , C_4F_9Cl 却不能反应。

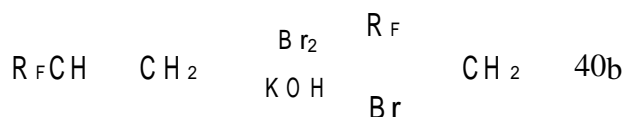
2.2.3 含氟烷基重键化合物的合成及其在含氟杂环合成中的应用

1. 含氟烷基烯烃的合成及其应用

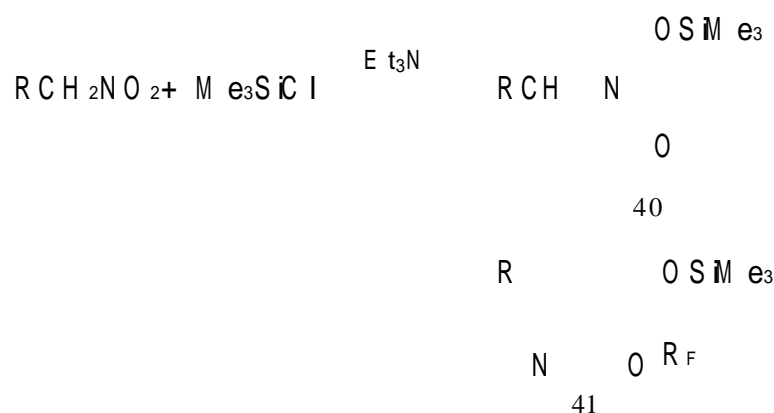
从易得的 3,3,3- 三氟丙烯出发可很容易地制备 1- 溴- 1- 三氟甲基乙烯:



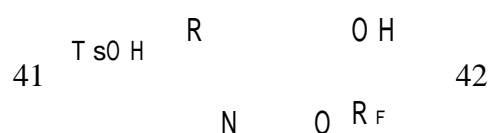
而 1- 溴- 1- 氟烷基乙烯也可类似地制得:



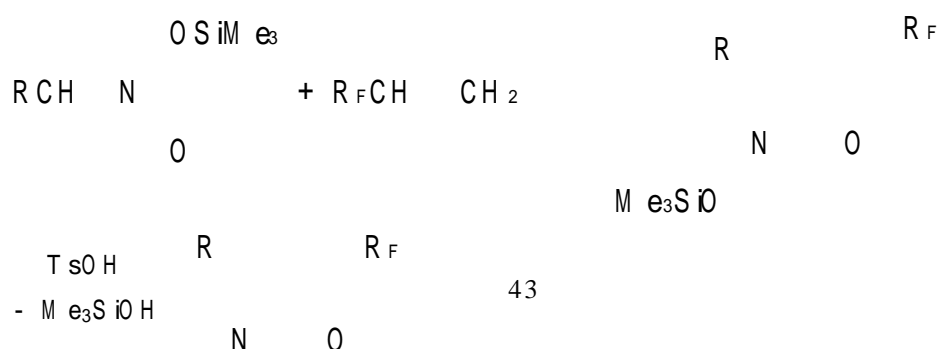
此类含氟烯烃可与氮酸酯发生 1,3- 偶极加成反应制得 5- 氟烷基取代的异 A 唑类化合物^[13,14]:



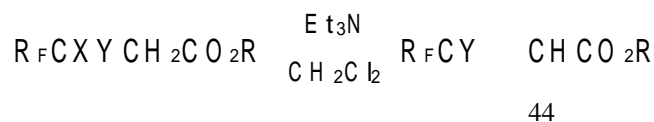
化合物41经对甲苯磺酸处理得到相应的醇:



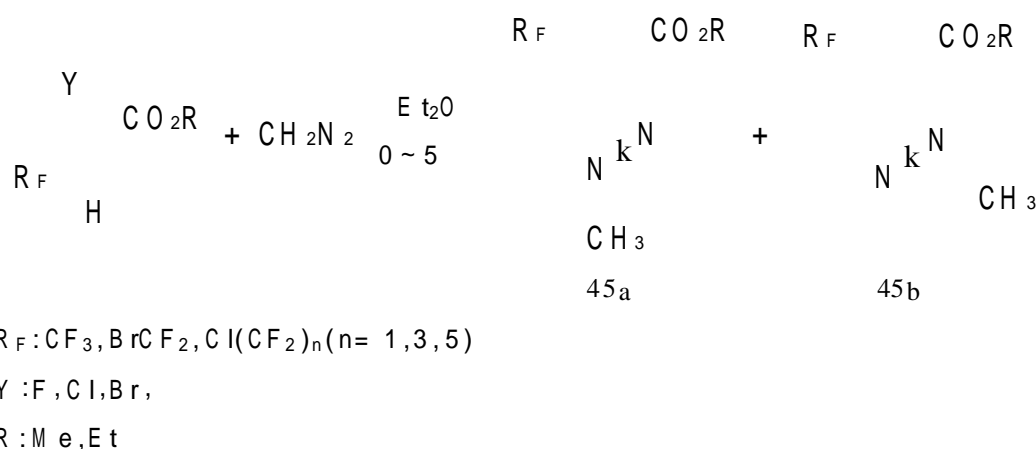
在相同反应条件下, 氟烷基乙烯 $\text{R}_F\text{CH}=\text{CH}_2$ 也和氮酸酯发生 1,3- 偶极加成反应:



- 氟烷基羧酸酯在碱性条件下脱去一分子卤化氢可方便地得到相应含氟烯烃:

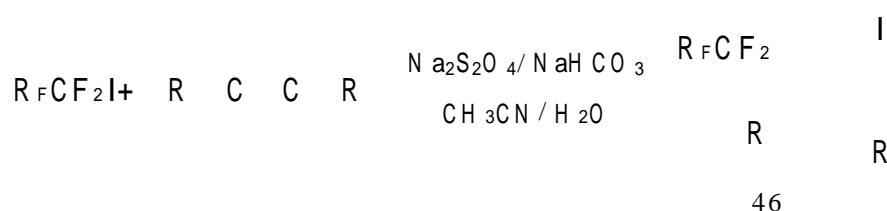


44 在乙醚中和重氮甲烷迅速反应得到4- 氟烷基取代的吡唑^[15]:



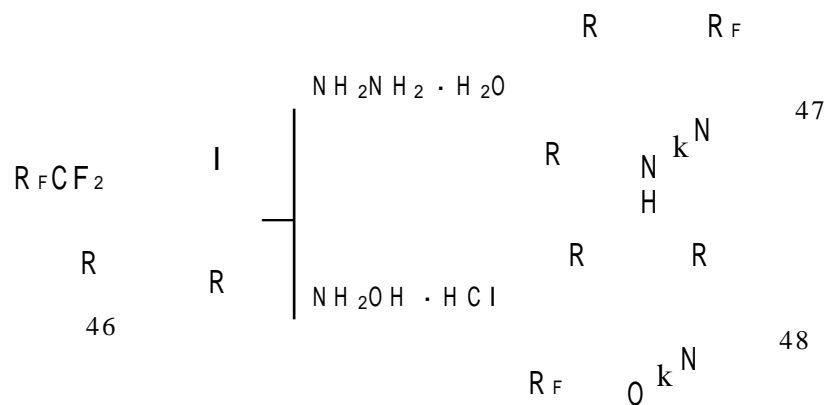
产物以 45a 为主 (> 90%), 该二异构体可通过柱层析进行分离。

1- 氟烷基- 2- 碘乙烯可方便地由相应的全氟(或多氟)烷基碘与炔烃加成制得^[16]:

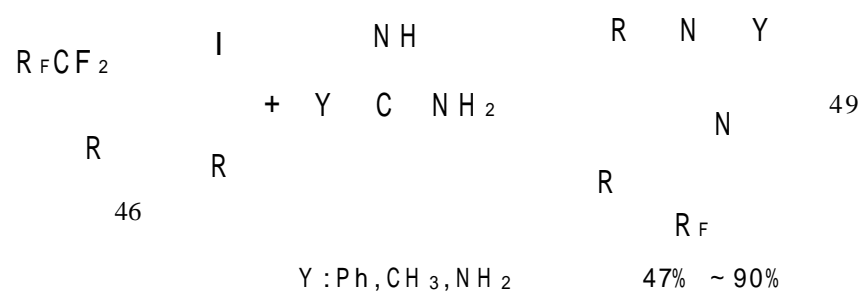


该类含氟烯烃和肼或羟肟于乙醇中反应时可得到 3- 氟烷基取代的吡唑或异 A 唑类化合

物^[17]。



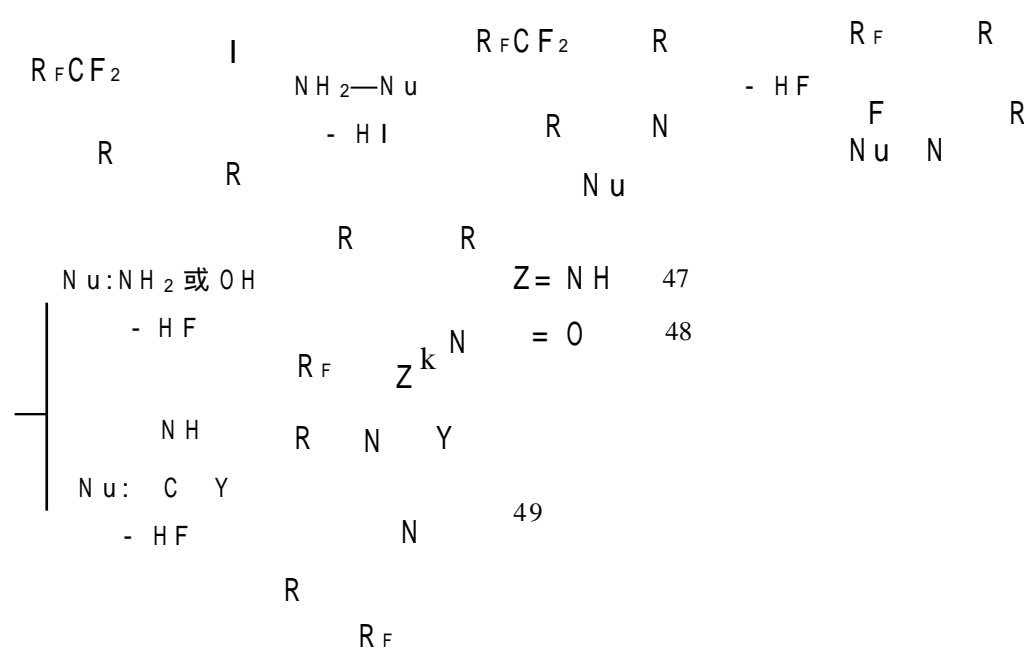
而当46与脒反应则得到4- 氟烷基嘧啶^[18]：



$Y: Ph, CH_3, NH_2$

$47\% \sim 90\%$

上述二反应机理可能为：



$Nu:NH_2$ 或 OH

$- HF$

NH

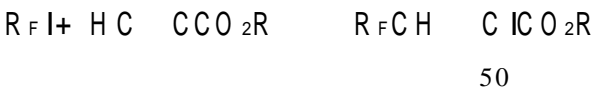
$Nu: C Y$

$- HF$

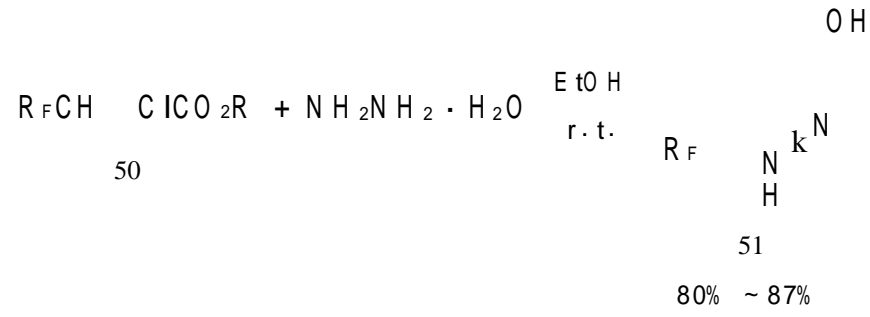
N

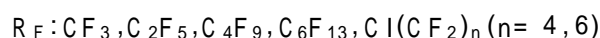
49

1- 氟烷基- 2- 碘- 丙烯酸酯可用氟烷基碘和丙炔酯在自由基反应条件下反应制得：

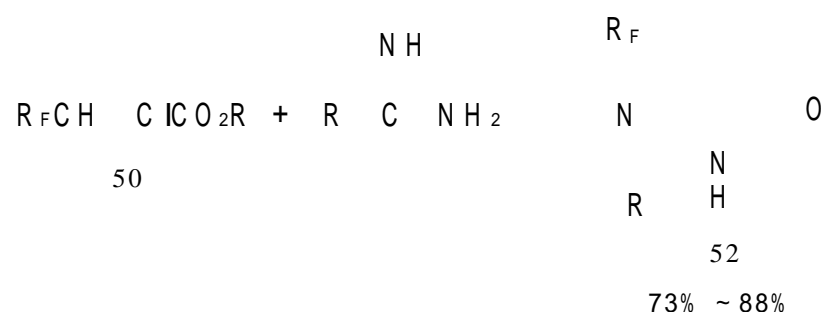


50和水合肼在乙醇中室温下即可反应,得到 3- 羟基- 5- 氟烷基吡唑^[19]：



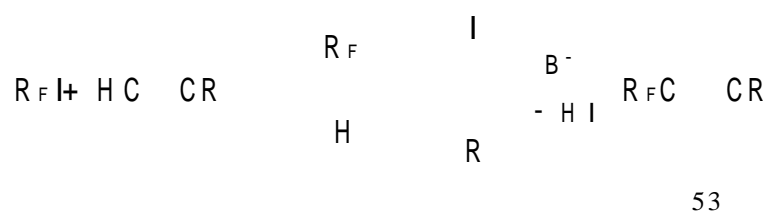


50 和脒在碱性条件下反应时得到嘧啶类化合物:

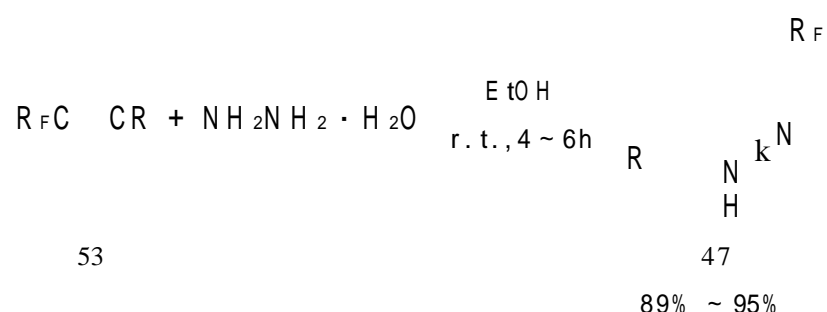


2. 1- 氟烷基炔烃的制备及其在含氟杂环合成中的应用

氟烷基碘和炔烃加成得到的烯炔 46 在强碱性条件下脱去 HI 产生了 1- 氟烷基炔:



53 在乙醇中于室温下即可和水合肼发生反应^[20]:



关于含氟炔烃和含氮或含碳亲核试剂的反应来制备一些含氟杂环化合物的研究正在进行中。

2.2.4 结论和展望

近几年来我们在国家自然科学基金的资助下,先后开展了低分子量氟卤代烷烃的化学转化及含氟杂环化合物的合成研究。含氟砌块法是以氟烷基碘、氟烷基溴这些易得的基本含氟化合物为起始原料,成功地在温和反应条件下,以比较高的产率合成了一系列氟烷基取代的杂环类化合物。对于此类含氟化合物的生理活性研究也已开始。

今后,我们将继续进行全氟或多氟卤代烃这类基本工业有机含氟原料的化学转化,研究这些含氟原料的化学性能,全面开发其作为含氟合成砌块的用途,并由此合成出众多的具有特定结构的有实用价值的含氟化合物。

参 考 文 献

1. Giba. Foundation, Carbon - Fluorine Compounds Chemistry, Biochemistry and Biological Activities. Elsevier, 1972
2. Filler R, Kobayashi Y. Biochemistry Aspects of Fluorine Chemistry, Kodansha/Elsevier, New York, 1982
3. Yamazaki T, Isinbeawa N, Lwatsubo H, Kitazume T. Highly Stereoselective Asymmetric Michael Addition

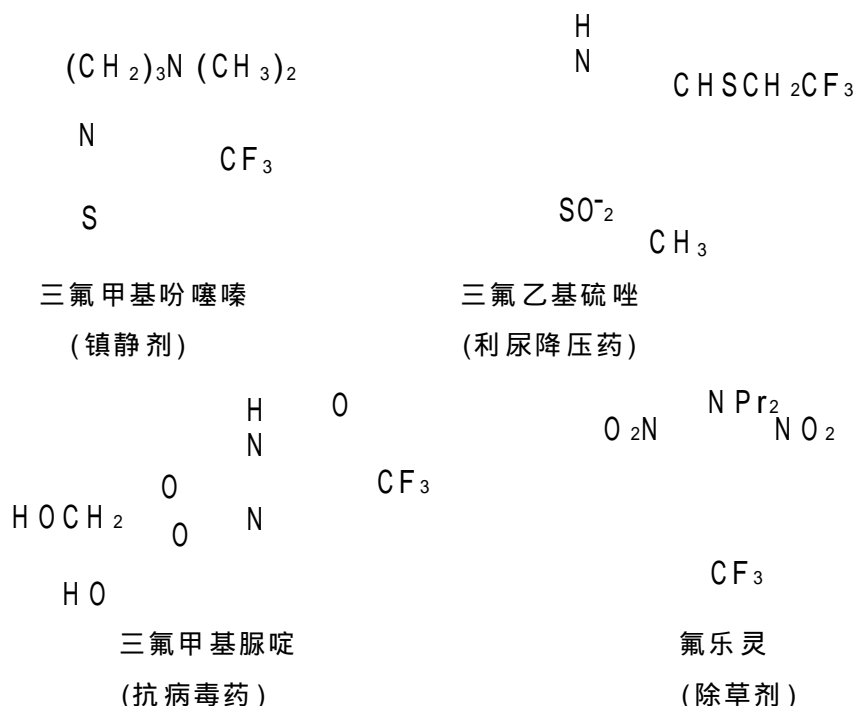
- Reactions Employing (R : E) - 3,3,3- Trifluoroprop- 1- Enyl - p- TolyI Sulphoxide, J Chem Soc, Chem Commun, 1987:1340
4. Hu C M , Tang, X Q , Qing F L . A Novel Synthesis of - (perfluoroalkyl)ketones. J Fluorine Chem , 1992, 59: 405
 5. Tang X Q , Hu C M . Convenient and Versatile Synthesis of 3- (polyfluoroalkyl)pyrazoles. J Chem Soc. Perkin Trans I, 1995:1039 ~ 1043
 6. Luo B H , Guan H P , Hu C M . One Pot Synthesis of Fluoroalkyl Pyrimidines from - Fluoroalkyl Carbonyl Compounds, Orthoesters and Ammonium Carbonate. Synlett, 1997, 11: 1261 ~ 1262
 7. Guan H P , Hu C M . An Efficient Synthesis of Meta- Fluoroalkyl Phenols. J Fluorine Chem , 1996(78) :101, 102
 8. Guan H P , Hu C M . A Versatile Two- Step Synthesis of para- Fluoroalkyl Pyridines. J Fluorine Chem , 1996, 78: 97 ~ 99
 9. Guan H P , Hu Q S , Hu , C M . Synthesis of 2- Substituted 6- Fluoroalkylpyrimidin- 4(3H) - ones and - Pyrimidines. Syntheses, 1996, 8:997 ~ 1001
 10. Guan H P , Luo B H , Hu C M . An Effective Synthesis of 2- Trifluoromethyl- or 2- (1,1- Difluoroalkyl) thiophenes. Syntheses, 1997, 4:461 ~ 464
 11. Tang X Q , Hu C M . Synthesis of per(poly)fluoroalkylisoxazoles. J Fluorine Chem , 1995, 74:9 ~ 13
 12. Tang X Q , Hu C M . Direct Synthesis of 3- (Fluoroalkyl)pyrazoles from Polyfluoroalkyl Aldehydes. J Chem Soc, Perkin Trans I. 1994:2161 ~ 2163
 13. Chen J, Hu C M . Novel Preparation of 3- Alkyl- 5- hydroxy- 5- per(poly)fluoroalkyl- 4, 5- dihydroisoxazoles. J Chem Soc, Perkin Trans I, 1995:267 ~ 269
 14. Chen J, Hu C M . Synthesis of 3- alkyl- 5- polyfluoroalkyl- 2- isoxazoles via 1,3- dipolar cycloaddition of trimethylsilylnitronates to polyfluoroalkyl ethenes. J Fluorine Chem , 1995, 71:43 ~ 46
 15. Hu Q S , Hu C M . Synthesis of Ethyl 3- Fluoroalkyl- 3- Halo Acrylate with CH_2N_2 . Chinese Chemical Letters, 1997, 8(8):673 ~ 676
 16. Tang X Q , Hu C M . A Novel and Practical Method for the Synthesis of 3- Trifluoromethylated Pyrazoles. J Chem Soc Chem Commun, 1994:631, 632
 17. Tang X Q , Hu C M . A New and Concise Method for the Synthesis of 5- Trifluoromethylisoxazoles. J Fluorine Chem , 1995, 73: 133 ~ 135
 18. Guan H P , Tang X Q , Luo B H , Hu C M . Convenient Synthesis of Fluoroalkyl- Substituted Heterocycles from I- Fluoroalkyl- 2- Iodoalkenes. Syntheses, 1997, 12:1489 ~ 1494
 19. Hu Q S , Guan H P , Hu C M . Synthesis of 3- Hydroxy- 5- Per(poly)fluoroalkyl Pyrazoles. J Fluorine Chem , 1995, 73:51 ~ 54
 20. Tang X Q , Hu C M . Synthesis of 3- Perfluoroalkyl- , Including 3- Trifluoromethyl- Substituted Pyrazoles from Perfluoroalkylacetylenes. J Fluorine Chem , 1995, 73: 7129 ~ 7131

2.3 氟烷基化反应研究的进展

陈庆云 龙正宇

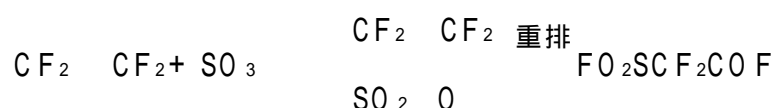
2.3.1 引言

氟烷基化是指将氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或全氟烷基引入有机分子。自20世纪以来,随着有机氟化学的发展,含氟化合物由于其独特的物理和化学性质越来越引起人们的重视,含氟烷基特别是含二氟甲基和三氟甲基的化合物已经在染料、医药、农药及高分子材料等方面得到了越来越广泛的应用。下面是几个例子:



由于三氟甲基及二氟甲基化合物引人注目的重要性,如何在分子中引入该官能团引起了化学家们浓厚的兴趣。二氟甲基化最简单的方法是通过二氟卡宾的反应,而三氟甲基化目前认为较好的途径是通过二氟卡宾与氟负离子结合,在一定条件下将所生成的“ CF_3 ”引入有机分子。近十年来,我们在国家自然科学基金会的资助下,在全氟和多氟磺酸的合成和反应的研究中,发现一系列新的二氟卡宾前体,利用这些前体可以将二氟甲基和三氟甲基引入有机分子。下面简要地介绍我们在这方面的研究。

首先我们讨论一些二氟卡宾新前体:二氟卡宾是合成有机氟化物的重要中间体,它具有很高的反应活性。我们所得二氟卡宾新前体的原料主要来自 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{COF}$, $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$),前者是一个含氟的重要工业原料,是生产离子交换树脂 Nafion-H 的成分之一,它可以由四氟乙烯与 SO_3 反应所生成的 - 四氟磺内酯经重排制得^[1]。



2.3.2 二氟甲基化的研究

1. CF_2 对 $\text{O}-\text{H}$ (包括羧酸,磺酸,酚类和醇类 $\text{O}-\text{H}$) 的插入

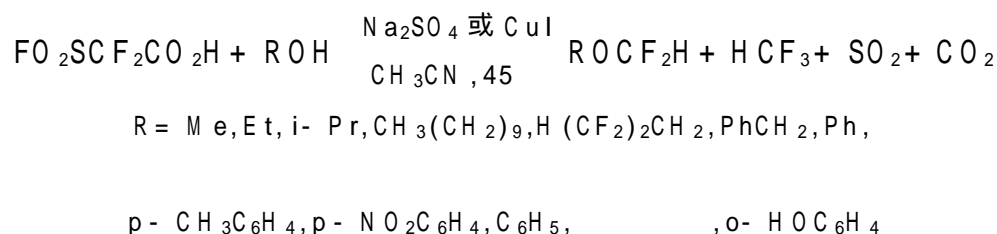
二氟卡宾具有很高的反应活性,它可以和双键进行环加成,可和多种负离子结合,可插入 $\text{O}-\text{H}$, $\text{S}-\text{H}$ 和 $\text{N}-\text{H}$, 得到相应的含 CF_2 基团的化合物,因此寻找合适的二氟卡宾前体,研究二氟卡宾的结构及其反应一直是氟化学的一个重要组成部分。

二氟甲基醚类化合物具有很高的生理活性,如化合物 enflurane ($\text{HCF}_2\text{OCF}_2\text{CHFCl}$) 和 isoflurane ($\text{HCF}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$) 均是极好的麻醉剂,芳香族的二氟甲基醚和二氟甲基硫醚由于其具

有生理活性,在农药方面也得到了应用。

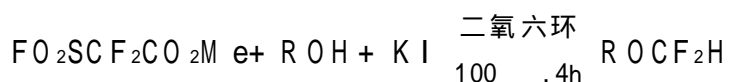
合成二氟甲基醚类的关键步骤是二氟卡宾对醇的插入。经典的方法是在强碱性条件下, HCF_2Cl 与醇作用形成 ROCF_2H 。

我们发现氟磺基二氟乙酸在催化量无机盐作用下,同样能实现二氟甲基化^[2],且操作简单,反应条件温和。

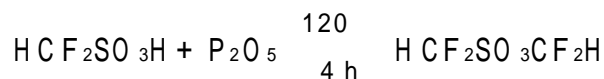


当用 Na_2SO_4 为催化剂时,烷基二氟甲基醚的产率为 40% ~ 60%,而芳基二氟甲基醚的产率仅为 10%,但用 CuI 代替 Na_2SO_4 ,则可以使芳基二氟甲基醚的产率提高到 30% ~ 40%。

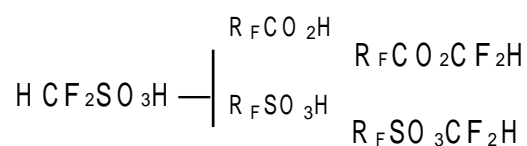
利用 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 在质子性或非质子性溶剂中,用无机盐($\text{LiCl}, \text{KBr}, \text{KI}$ 等)处理,则由脱羧酸甲基而产生的二氟卡宾与醇作用生成相应的二氟甲基醚^[3]。



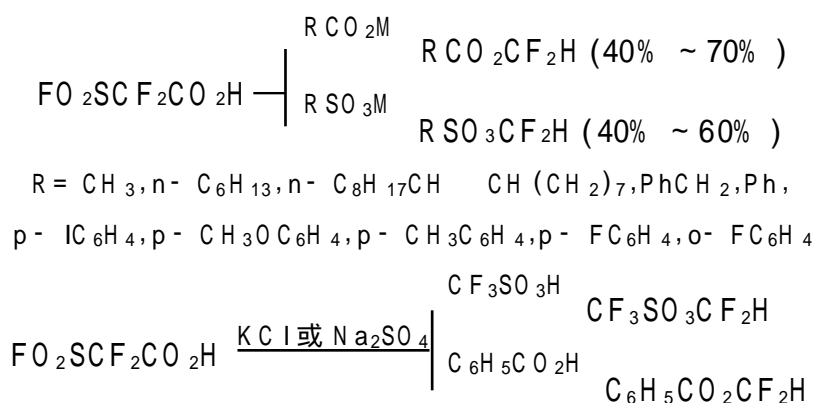
对醇和酚的 $\text{O}-\text{H}$ 插入合成其对应的二氟甲基醚的研究相对较多,但对各种酸的 $\text{O}-\text{H}$ 插入合成对应的二氟甲基酯的研究相对较少。我们首次发现 CF_2 也可以在强酸性条件下产生,如加热 $\text{HCF}_2\text{SO}_3\text{H}$ 和 P_2O_5 ,即可以得到二氟甲基磺酸酯^[4]。



如果我们用全氟磺酸或全氟羧酸捕捉此条件下产生的 CF_2 ,则可以制备相应的二氟甲基磺酸酯或二氟甲基全氟羧酸酯。

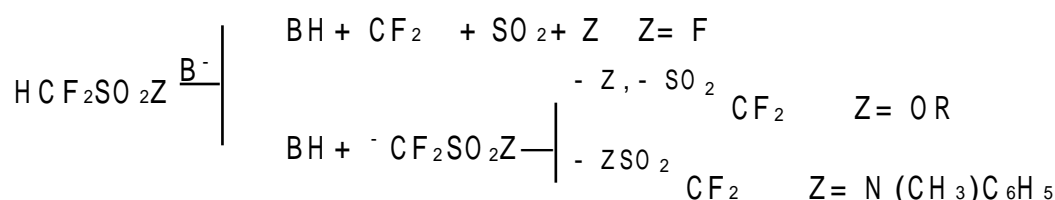


但此反应条件相对比较强烈,于是我们进行了进一步的探索,发现 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 这个二氟卡宾前体在温和的条件下,与羧酸盐、磺酸盐在 CH_3CN 中作用,即可得到相应的二氟甲基酯^[5]。有趣的是发现在催化量的无机盐 Na_2SO_4 或 KCl 存在时,直接用羧酸或磺酸与 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 反应即可得到相应的二氟甲基酯,这样就可以避免要制备干燥盐的麻烦手续,简化了反应条件。

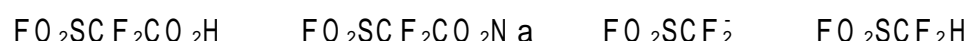


正如所料 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 与全氟羧酸反应时,得不到对应的全氟羧酸二氟甲酯 ($\text{R}_f\text{CO}_2\text{CF}_2\text{H}$),因为它不稳定,惟一的含氟产物是 CF_3H 。

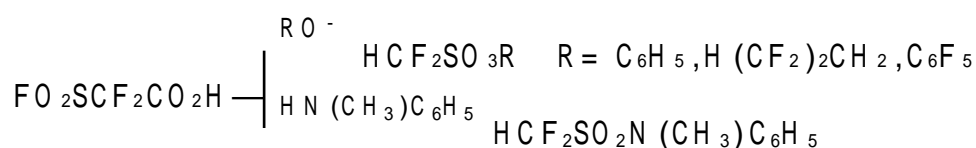
在碱性条件下,二氟甲基磺酸酯、磺酰胺和磺酰氟 ($\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Z}$, $\text{Z} = \text{OR}, \text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5, \text{F}$), 同样可作为二氟卡宾前体,其产生 CF_2 的机理如下^[6]:



而二氟甲基磺酸酯、磺酰胺和磺酰氟都可由 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 这一原料制备。以前关于二氟甲基磺酰氟 ($\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{F}$) 的制备是将 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 慢慢滴入沸水中来合成,但是反应剧烈放热,且 $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 的产率只有 19%^[7]。我们改进了这一反应,于室温下向 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 的 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (1 : 1) 溶液中加入催化量的无机盐 (Na_2SO_4 或 NaCl), 搅拌几小时,即可将 $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 的产率提高至 50%, 若不加无机盐,在室温下反应并不发生,当只用 H_2O 或只用 CH_3CN 为溶剂时,只有 CF_3H 产生,这说明反应中间体 $-\text{CF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 在水中有一定的寿命,并不立即分解成 CF_2 而是攫 H 得产物 $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{F}$ ^[8]。



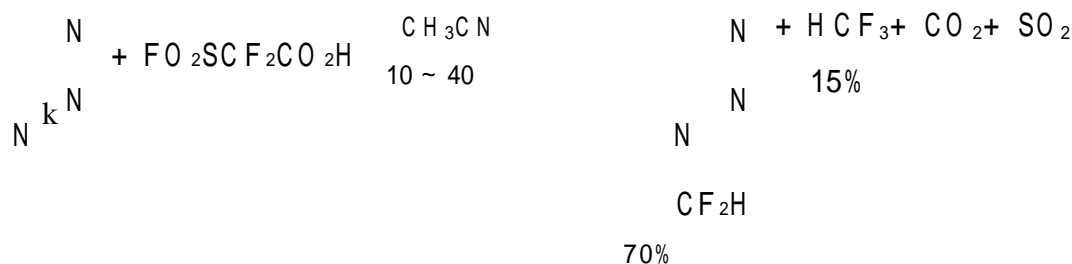
当用醇钠和 N-甲基苯胺分别与 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 作用,很容易产生相应的磺酸酯和磺酰胺。



2. 对 N—H 的二氟甲基化

对 N—H 的二氟甲基化,文献报道极少,在碱性条件下,由 HCF_2Cl 或 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$ 在中性条件下所产生的 CF_2 与咪唑、苯并咪唑或嘧啶作用,实现了 N—H 的插入反应^[9]。我们发现利用 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 对一些氮杂环化合物也可以实现二氟甲基化^[10]。

苯并三氮唑阴离子、苯并咪唑阴离子和咪唑阴离子均可以与 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 在 CH_3CN 中反应,得到 CF_2 对 N—H 插入的 N-二氟甲基化产物。以苯并三氮唑阴离子为例,反应式如下:

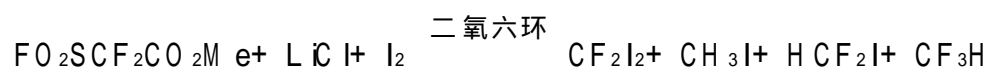


但是其它含氮化合物,如吡咯、二苯胺、苯胺、N-甲基苯胺、咪唑等在相同条件下与 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 均不反应。

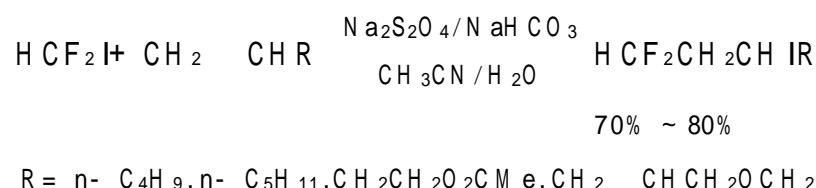
3. CF_2 对 H—X 和卤—卤的插入及其进一步的反应

利用 CF_2 对 H—X 和卤—卤的插入,我们可以得到一些十分重要的含氟化合物,如 HCF_2I , CF_2I_2 , CF_3I 。当 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 在无机盐(如 LiCl , KI 等)或 NEt_3 存在下与碘作用,即可

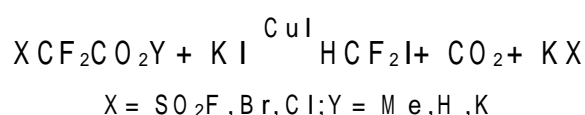
得二氟卡宾的衍生物^[3]。



但是 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 的脱羧甲基化反应在含水有机溶剂中 (如 $\text{KI} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$, $\text{KSCN} / (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2 / \text{H}_2\text{O}$, $\text{Et}_3\text{N} / \text{CH}_3\text{OH} / \text{H}_2\text{O}$) 进行,除了二氟卡宾对 $\text{H}-\text{X}$ 的插入产物外,总是得到 20% 左右的 $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 。这一结果说明 $\text{CF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 在此条件下具有一定的寿命。 HCF_2I 可以方便地与烯烃加成,因而是一个有效的二氟甲基化试剂^[11]。



过去 HCF_2I 是由 HgF_2 氟化 CHI_3 而得,也可由 $[\text{Ph}_3\text{PCF}_2\text{Br}]\text{Br}$ 与过量的 NaI 制得,但所用溶剂必须绝对干燥,不适合于大量制备。我们发现一系列二氟卡宾前体,如 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$, $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{K}$, $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{H}$, 当它们与 KI 在适当溶剂中作用均可得 HCF_2I , 产率为 70% ~ 80%^[11]。



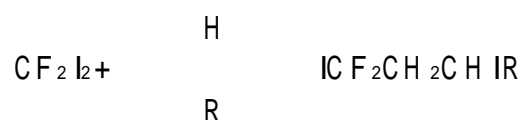
其机理均是首先生成相应的羧酸铜盐 (或钾盐), 然后分解成 CF_2 , 在 I^- 存在下, 生成 $^-\text{CF}_2\text{I}$, 然后质子化生成 HCF_2I 。

与此相关的 CF_2I_2 , 它可以通过 CF_2 与碘的反应制得, 但产率很低 (< 20%), 用 HgF_2 氟化 CHI_3 稍有提高 (27%)。我们发现通过 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) 与 KI, I_2 与 CuI 作用也可以制得, 产率可以提高到 70% ~ 80%^[12]。

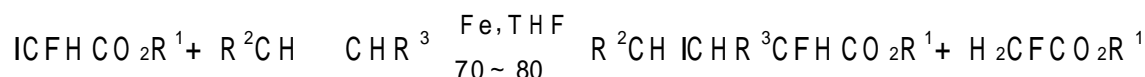


在这一反应中如果用 KF 代替 KI , 则可以高产率地得到 CF_3I 。

自从我们发现这种简便的 CF_2I_2 制备方法后, 又着手研究了其性质, 发现它可在不同引发剂 (如单金属, $\text{Pb}(\text{OAc})_4, \text{H}_2\text{O}_2$ 等)^[13] 引发下, 与不饱和键加成, 得到了一系列含二氟亚甲基类化合物。



此外利用 ICFHCO_2R 在 Fe 粉的引发下与不饱和键的加成, 制备了生物活性分子中具有重要意义的 - 氟代酯类砌块^[14], 这是一个氟甲基化的新方法。



以上是我们利用易得的二氟卡宾前体, 成功的把 CF_2 基团引入了有机化合物中。

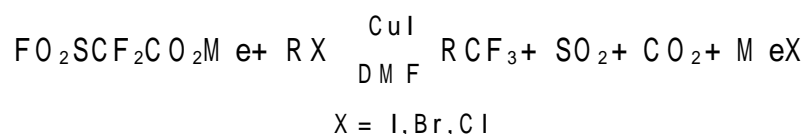
2.3.3 卤代烃的三氟甲基化

如前所述,由于近年来生物化学和药物化学日益增长的需要,在有机分子中引入三氟甲基已成为当今重要课题之一。大多数的直接三氟甲基化反应中,都必须经过一个关键中间体 CF_3Cu , 所以寻找有效的三氟甲基化试剂实际上归结到如何有效地在所设计的反应中产生 CF_3Cu (或其络合物), 而 CF_2 与 F^- 在 CuI 存在下, 就可结合形成 CF_3Cu 。最近, M cClinton 在这一方面作了一个全面的总结, 其中通过 CF_3Cu 这一中间体引入三氟甲基的方法共有 12 种, 其中我们就占有三个^[15], 现简介如下:

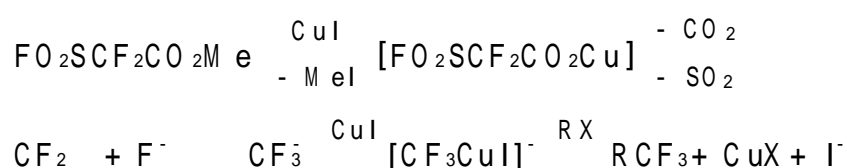
1. $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$

$\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 不仅是一个好的二氟卡宾前体, 同时也是一个很好的三氟甲基化试剂。自从 1989 年我们发表这一方法以来, 受到国内外同行的广泛关注, 这一方法已被国际权威刊物引用 30 余次。

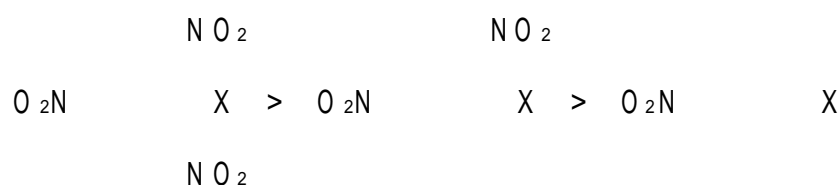
$\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 在催化量 CuI (摩尔分数 12%) 存在下于 $60 \sim 80^\circ\text{C}$, 与芳基、烯丙基、苄基、乙烯基卤作用 2~6 h, 即可得相应的三氟甲基衍生物, 产率 53% ~ 90%^[16]。



此反应中 RX 的反应活性是 $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCI}$, 芳基氯在此条件下表现为化学惰性。如与 $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{I}$ 的反应, 在过量的 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 存在下, 也只有碘转化为三氟甲基, 而 Cl 保持不变。碘化亚铜对此反应是必需的, 不加时反应并不进行; 如用 KI 代替 CuI , 则只得 CF_3H (93%), 当无卤代烷时, 用四甲基乙烯可以捕捉到 CF_2 , 生成二氟环丙烷衍生物。反应机理可能是 I^- 进攻甲基碳, 生成相应的羧酸铜盐和 CH_3I 。这种铜盐很不稳定, 易分解产生 CF_2 和 F^- , 在 CuI 存在下生成 $[\text{CF}_3\text{CuI}]^-$, 再与卤代烷发生亲核取代反应得到三氟甲基化产物。

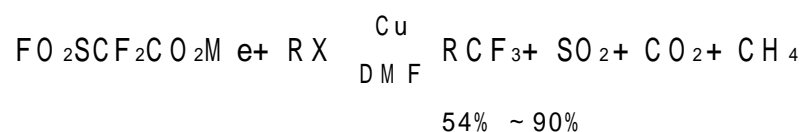


我们认为 $[\text{CF}_3\text{CuI}]^-$ 与 RX 的反应可能是一个亲核取代过程, 因为简单的芳基氯并不与 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 发生三氟甲基化反应, 但是当芳环上带有吸电子基团 (如 CF_3, NO_2) 时, 却能顺利地得到三氟甲基化产物^[17], 且反应活性顺序为:

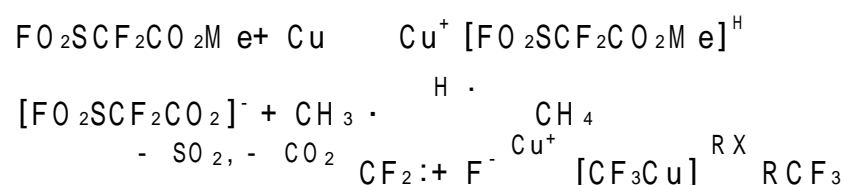


这一反应活性顺序正反映出亲核取代的特点。

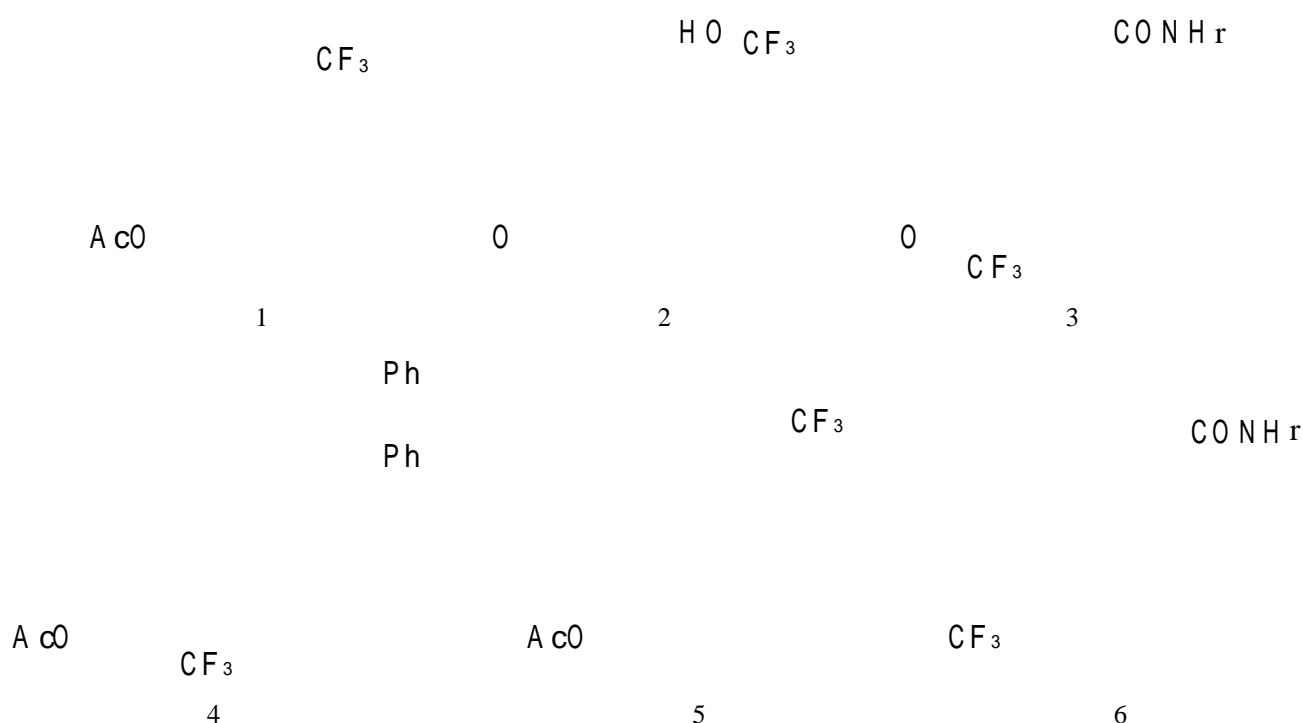
有趣的是这一反应用 Cu 粉代替 CuI 亦能进行, 且产率也相差不多, 但是如果在此反应中加入单电子捕捉剂, 对二硝基苯或通入 O_2 , 或反应在黑暗中进行, $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 的转化率和三氟甲基化产物的得率均明显降低^[18]。



所有这些结果表明这是一个 Cu 引发下的单电子转移反应,其机理如下:

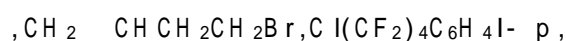
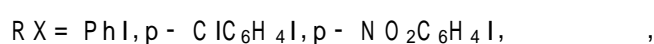
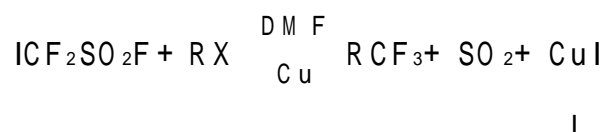


最近,我们又成功的利用这一方法,对结构比较复杂的甾体类化合物进行了三氟甲基化,为今后寻找三氟甲基甾体药物提供一种简便和有效的合成方法。我们知道由于三氟甲基有很高的电负性、稳定性和亲脂性,在药物分子中可能延长药物的作用时间,如化合物 1 是一种很好的芳构化酶抑制剂,化合物 2 是一种活性很好的抗早孕药物。利用这一方法,我们设计并合成了一类新型含 4- 三氟甲基的 5 - 还原酶抑制剂 3 ~ 6,其中化合物 3 有很好的抑制活性和较低的毒性^[19]。



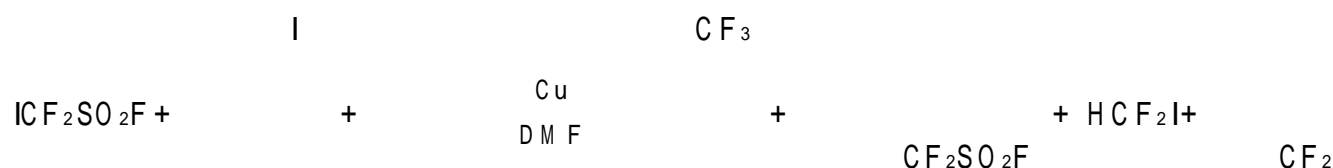
2. $\text{ICF}_2\text{SO}_2\text{F}$

$\text{ICF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 是由 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{COF}$ 制备而来的另一个二氟卡宾前体,同时也是一个较好的三氟甲基化试剂,当它与 Cu 粉、RX 作用便可得三氟甲基化产物,产率 72% ~ 90%^[20]。

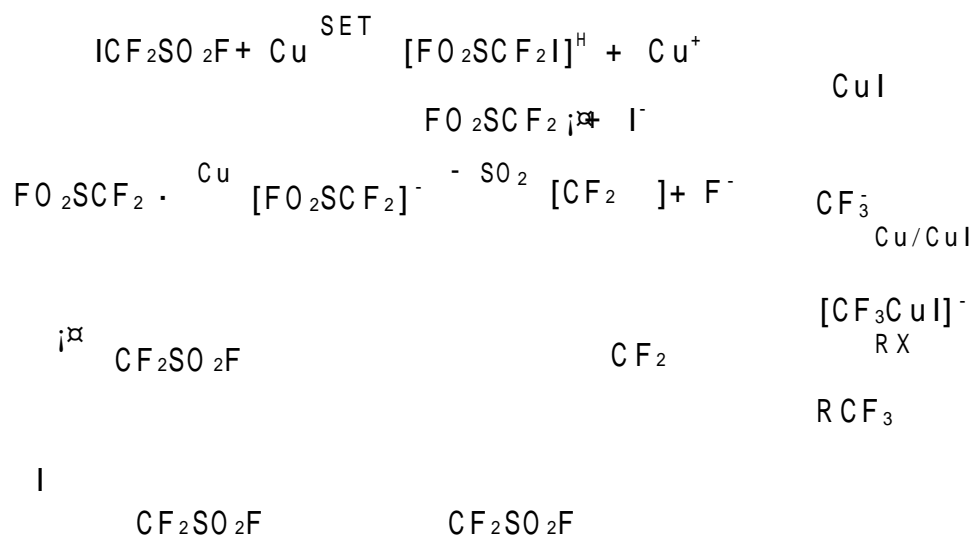


Cu 粉的用量对 $\text{ICF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 的转化率有较大的影响,最佳的摩尔比为 $\text{ICF}_2\text{SO}_2\text{F} : \text{Cu} = 1 : 2$ 。

2. 当在此反应中加入当量的二氟卡宾捕捉剂, 2,3- 二甲基- 2- 丁烯时, 可得到以下几个化合物。说明反应经历了 $\cdot\text{CF}_2\text{SO}_2\text{F}$ 和 CF_2 中间体的过程。



这一反应同样能被 p- DNB、HQ 所阻止, 说明此反应也可能经历了一个单电子转移反应的过程。其机理如下:



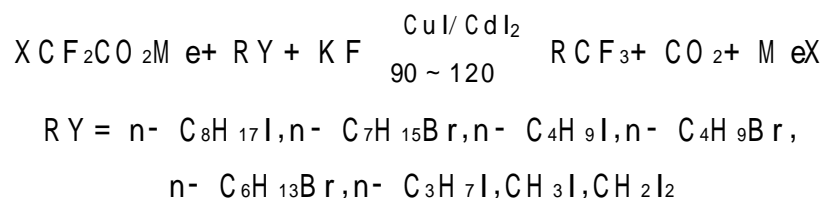
3. $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)^[21] 或 $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$ ^[22]

以上提及的三氟甲基化试剂均涉及到 $\text{CF}_2 + \text{F}^- = \text{CF}_3^-$ 这一平衡。其中 F^- 来源可以是原料本身分解提供或 CF_2 与溶剂 DMF 反应生成。当有 Cu 或亚铜盐存在时平衡有利于向右边移动, 如果我们设想 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (或 $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$) 在外加 F^- 后, 也可以达到同样的目的。我们发现 $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 与 RY, 加入当量 CuI 和 KF 在 DMF 中, 于 100 ~ 120 ° 加热 7 ~ 8 h, 可得到三氟甲基化产物 (56% ~ 89%)。

$\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{K}$, $\text{ICF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 也能发生同样的反应, 但是反应温度可以降低到 80 °。

卤代烷的反应活性为 $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl}$ 。CuI 的存在是反应的关键, 无它或用 CuCl 代替, 均不发生反应; 当量的 KF 也很重要, 否则产率很低。

上述三氟甲基化试剂和文献报道的三氟甲基化试剂对芳基、苄基、乙烯基及烯丙基卤是成功的。但是却不适应饱和脂肪族卤代烷的三氟甲基化。我们进一步研究发现 $\text{XCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) 在 CuI- CdI₂ 共催化剂作用下可以达到这一目的^[23]。



正如所料, 对 CH_2I_2 只得到 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$, 而无 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ ^[24], CuI 和 CdI₂ 对反应至关重要, 缺一均无反应。CuI/CdI₂ 在此反应中的目的是氧化 RY 为 R^+ , 此碳阳离子与 $[\text{CF}_3\text{CuI}]^-$ 作用最后生成产物。

4. $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$

这是一个普遍适用的三氟甲基化试剂^[25]。如上所述,目前所有方法对芳基氯的三氟甲基化均不成功,除非芳环上带有吸电子基团如 NO_2 , CN 等,因此寻找能对不活泼的芳基氯进行三氟甲基化就显得具有重要意义。

我们发现 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (3-氧杂-1,1-二氟砜基全氟戊酸甲酯)却能达到这一目的。 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 和卤代烷在DMF中与1 mol的CuI于100~120℃,反应6~8 h即可得相应的三氟甲基化产物。

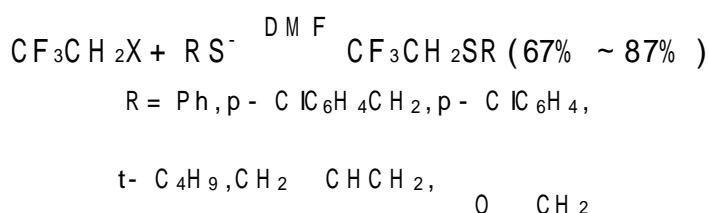


这个三氟甲基化试剂不仅能与苄基、烯基、烯丙基、芳基碘和芳基溴反应,而且能与不活泼的芳基氯反应,但芳环上带有给电子基时,三氟甲基化产率要比带有吸电子基时低。

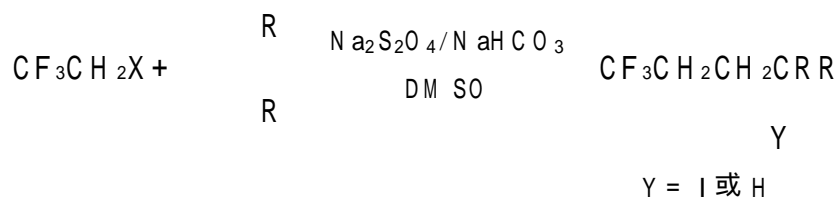
这个试剂的优点在于溶剂笼内产生了高活泼性和高浓度的 CF_2 和 F^- 。1 mol的 $\text{FO}_2\text{SCF}_2\text{CF}_2\text{OCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 可产生2 mol的 F^- 和 CF_2 ,这便有利于在CuI存在下生成三氟甲基铜或其络合物。因此,这是一个对所有卤代烷特别是不活泼的芳基氯均适用的三氟甲基化试剂。

5. $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ ——三氟乙基化试剂

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$)是一类本身就含有 CF_3CH_2 基团的试剂,但由于 CF_3 的吸电子效应对邻位碳的去活化作用,使得这个化合物很难发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 及 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。最近,我们发现它十分容易与硫醇和硫酚负离子发生 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 反应,生成三氟乙基巯基类化合物^[26]。其中 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ (F-133a)是一种方便易得的工业原料。



$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ 在保险粉($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)的引发下,经过亚磺化脱卤反应可以方便的与烯烃和炔烃进行加成,从而把三氟乙基直接引入有机分子中^[27]。



以上是我们最近几年发现的氟烷基化的方法,希望能为含氟化合物的合成提供一些思路和帮助。

参 考 文 献

1. Olah G A, Tyler P S, Surya P. Prefluorinated Resinsulfonic Acid (Nafion-H) Catalysis in Synthesis. Synthesis, 1986:513
2. Chen Q Y, Wu S W. A Simple Convenient Method for Preparation of Difluoromethyl Ethers Using Fluorosulfonyldifluoroacetic Acid as a Difluorocarbene Precursor. J Fluorine Chem, 1989, 44: 433
3. Chen Q Y, Zhu S Z. Generation of Difluorocarbene and Fluorosulfonyl-Difluoromethide Ion From Methyl

- Fluoro sulfonyldifluoroacetate. *Scientia Sinica B*, 1987, 30:561
- 4. Chen Q Y, Zhu S Z. The synthesis of difluoromethylperfluoroalkane sulfonates using difluoromethanesulfonic acid as difluorocarbene precursor. *Acta Chimica Sinica*, 1985, 43:546
- 5. Chen Q Y, Wu S W. Synthesis of difluoromethyl esters using fluorosulfonyldifluoroacetic acid as a difluorocarbene precursor. *J Org Chem*, 1989, 54:3023
- 6. (a) Chen Q Y, Zhu S Z. The reactions of difluoromethyl difluoromethane sulfonate with nucleophile. *Acta Chimica Sinica*, 1986, 44:812
 (b) Chen Q Y, Zhu S Z. The effect of reaction conditions on the formation of difluorocarbene from difluoromethanesulfonyl fluoride. *Acta Chimica Sinica*, 1986, 44:742
- 7. Sokolski G A, Knunyants I L. *Izv Akad Nauk SSSR Otd Khim Nauk*. 1961, 1606
- 8. Chen Q Y, Wu S W. An improved method for synthesizing difluoromethanesulfonic acid. *J Fluorine Chem*, 1990, 47:509
- 9. Poludnenko V G, Didinskaya O B, Pozhavskii A F, Gilburd M M. *Geterotsikl Soedin*, 1982, 1696 (Chem Abstr, 1983, 98:125976c)
- 10. Chen Q Y, Yang G Y, Wu S W. Some reactions of fluorosulfonyldifluoroacetic acid with N-heterocyclic compounds. *Chinese J Chem*, 1992, 10:350
- 11. Cao P, Duan J X, Chen Q Y. Difluoroiodomethane: Practical synthesis and reaction with alkenes. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1994:734
- 12. Su D B, Duan J X, Chen Q Y. A simple novel method for the preparation of trifluoromethyl iodide and diiododifluoromethane. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1992:807
- 13. (a) Li A R, Chen Q Y. Lead tetraacetate induced addition reaction of difluoroiodomethane to alkenes and alkynes: Synthesis of fluorinated telechelic compounds. *Synthesis*, 1997:1481
 (b) Li A R, Chen Q Y. The addition reaction of iododifluoromethylated compounds with alkenes and alkynes: A general method of synthesizing functionalized gem-difluoroalkanes. *Synthesis*, 1997:333
- 14. Zhi C X, Chen Q Y. Novel and practical preparation of fluoro-functionalized esters from fluoroiodoacetate. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1996:1471
- 15. McCClinton M A, McCClinton D A. Trifluoromethylations and Related Reactions in Organic Chemistry. *Tetrahedron*, 1992, 32:6555
- 16. Chen Q Y, Wu S W. Methyl fluorosulfonyldifluoroacetate...A new trifluoromethylating agent. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1989:705
- 17. Duan J X, Su D B, Chen Q Y. Synthesis of trifluoromethyl aryl derivatives via difluorocarbene precursors and nitrosubstituted aryl chlorides. *J Fluorine Chem*, 1994, 66:167
- 18. Chen Q Y, Yang G Y, Wu S W. Copper electron-transfer induced trifluoromethylation with methyl fluorosulfonyldifluoroacetate. *J Fluorine Chem*, 1991, 55:291
- 19. (a) Fei X S, Chen Q Y. Synthesis of 4-trifluoromethylsteroids: A novel class of steroid 5-reductase inhibitors. *Bioorg & Med Chem Lett*, 1997, 7:3113
 (b) Fei X S, Chen Q Y. New convenient route for trifluoromethylation of steroidal molecules. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1998:1139
- 20. Chen Q Y, Wu S W. Studies on fluoroalkylation & fluoroalkoxylation, Direct trifluoromethylation of alkyl halides with fluorosulfonyldifluoromethyl iodide in the presence of Cu. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1989:2385
- 21. (a) Su D B, Duan J X, Chen Q Y. Methyl Chlorodifluoroacetate ...A convenient trifluoromethylating agent.

Tetrahedron Lett, 1991, 32:7689

(b) Duan J X, Su D B, Chen Q Y. Trifluoromethylation of organic halides with methyl hexafluoroacetates ... A process via difluorocarbene and trifluoromethylidene intermediates. J Fluorine Chem, 1993, 61:279

22. Li H D, Duan J X, Chen Q Y. Study on potassium bromodifluoroacetate ... Convenient approaches to the synthesis of trifluoromethylated compounds. Chinese J Chem, 1993, 11:366

23. Chen Q Y, Duan J X. A novel trifluoromethylation method of saturated organic halides. Tetrahedron Lett, 1993, 34:4241

24. Fuchigami T, Yamamoto K, Nakagawa Y. Electrolytic Reactions of Fluoro Organic Compounds, 7. Anodic Methoxylation and Acetoxylation of 2,2,2-trifluoroethyl Sulfides, Preparation of Highly useful Trifluoromethylated Building Block. J Org Chem, 1991, 56:137

25. Chen Q Y, Duan J X. Methyl 3-oxo-3-fluorosulfonylperfluoropentanoate: A versatile trifluoromethylating agent for organic halides. J Chem Soc, Chem Comm, 1993:1389

26. Long Z Y, Chen Q Y. $S_{RN}1$ Reactions of 2,2,2-Trifluoroethyl Halides with Thiolate Ions. J Fluorine Chem, 1998, 91:95

27. Long Z Y, Chen Q Y. The First Example of Sulfinatodehalogenation of 2,2,2-Trifluoroethyl Halides: A Novel Method for Trifluoroethylation of Alkenes and Alkynes. Tetrahedron Lett, 1998, 39:8487

2.4 亚磺化脱卤反应在有机合成中的新应用

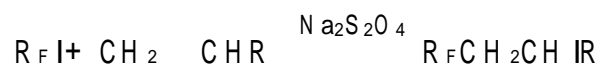
黄维垣 刘金涛

亚磺化脱卤反应于 1981 年在我国首次发现^[1], 是有机氟化学中一类应用范围很广的新反应, 可以在温和的反应条件下一步将全氟卤代烷转化为相应的亚磺酸盐, 具有实验室制备和工业生产价值。经过十几年的深入研究, 已经形成了一个完整的反应体系, 反应底物包括全氟碘代烷、全氟溴代烷和多卤代烷, 并发展出连二亚硫酸钠、羟甲基亚磺酸钠、二氧化硫脲、偏重亚硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠等一系列亚磺化脱卤试剂。

对反应机理的研究发现, 亚磺化脱卤反应是通过单电子转移的机制进行的, 在反应过程中生成了全氟烷基自由基。利用这一特征, 在亚磺化脱卤反应的基础上又发展出了一系列有效的全氟烷基化手段, 并将其成功地应用于各种含氟有机化合物的合成中, 取得了很好的结果, 这方面早期的工作已有比较系统的综述^[2]。本节对亚磺化脱卤反应的一些新进展及其在有机合成中的应用作一总结, 其中该反应在含氟天然产物及含氟单体和聚合物合成中的应用将在本书以后的章节中分别叙述, 此处不再重复。

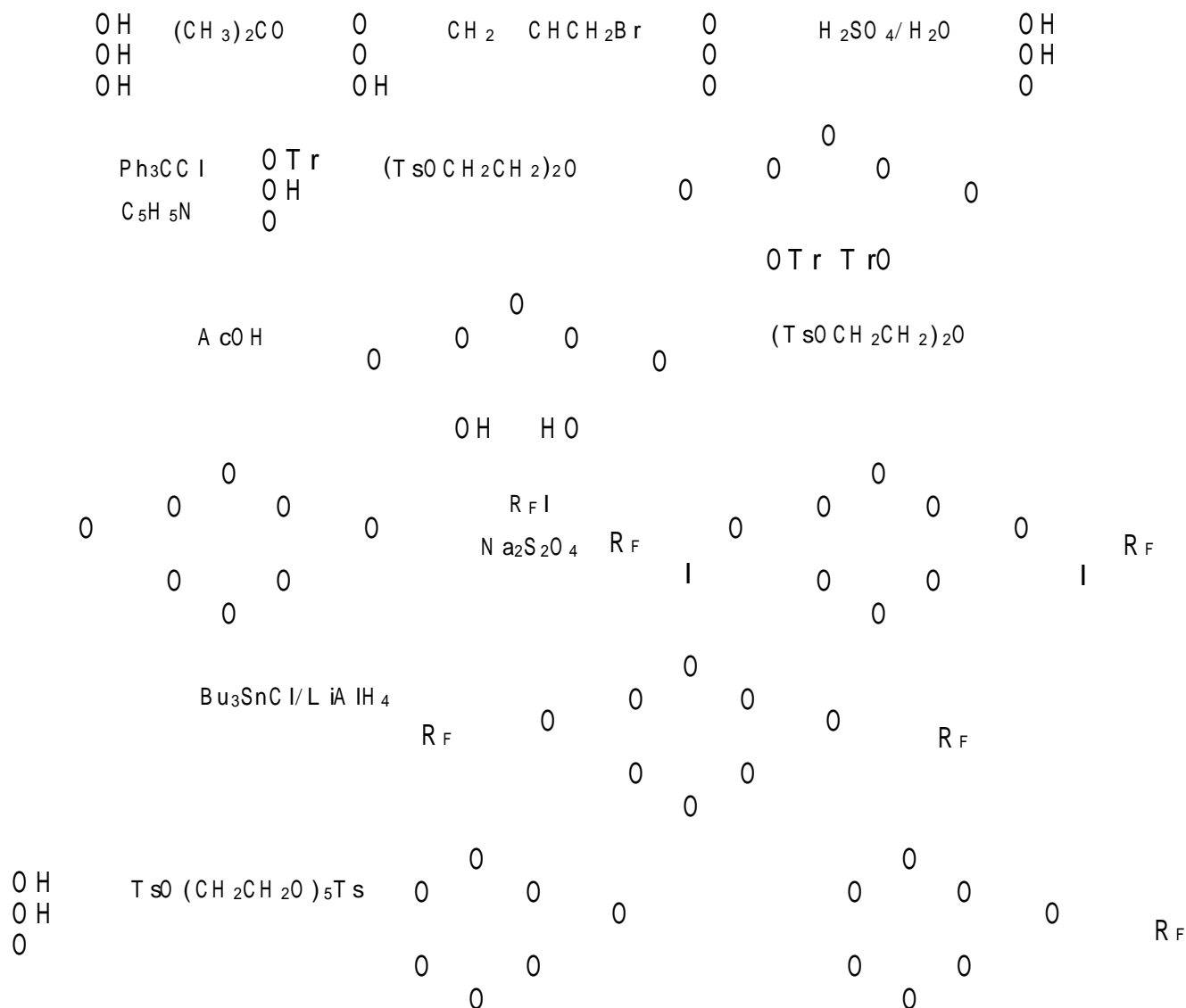
2.4.1 多氟烷氧基取代化合物的合成

在室温或稍高温度下, 连二亚硫酸钠等亚磺化脱卤试剂可以引发全氟碘代烷和烯烃进行加成反应, 得到 1:1 的加成产物。反应一般在水溶液中进行, 加入乙腈或 DMF 作为共溶剂, 条件温和, 产率高, 具有合成应用前景。



在此基础上发展出一种方便的方法, 可以将含有羟基的化合物转化为对应的多氟烷氧基取

1. 含氟冠醚的合成^[3]



OH
 OH
 OH

O
 O
 O

$\text{R}_\text{F} \text{I}$
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$

O
 O
 O

$\text{Bu}_3\text{SnC I/L iA IH}_4$

O
 O
 O

R_F

I

$\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$

OH
 OH
 O

R_F

O
 O
 OH

$\text{PhCH}_2\text{C I}$

O
 O
 OBz

$\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$

OH
 OH
 OBz

CH_2

CHCH_2Br

NaH

OCH_2CH
 OCH_2CH
 OBz

CH_2
 CH_2
 CH_2

$\text{R}_\text{F} \text{I}$
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$

Pd/H_2

O
 O
 OH

R_F
 R_F

CH_2

CHCH_2Br

NaH

$\text{H (OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$

$(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{O}$

$\text{R}_\text{F} \text{I}$
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$

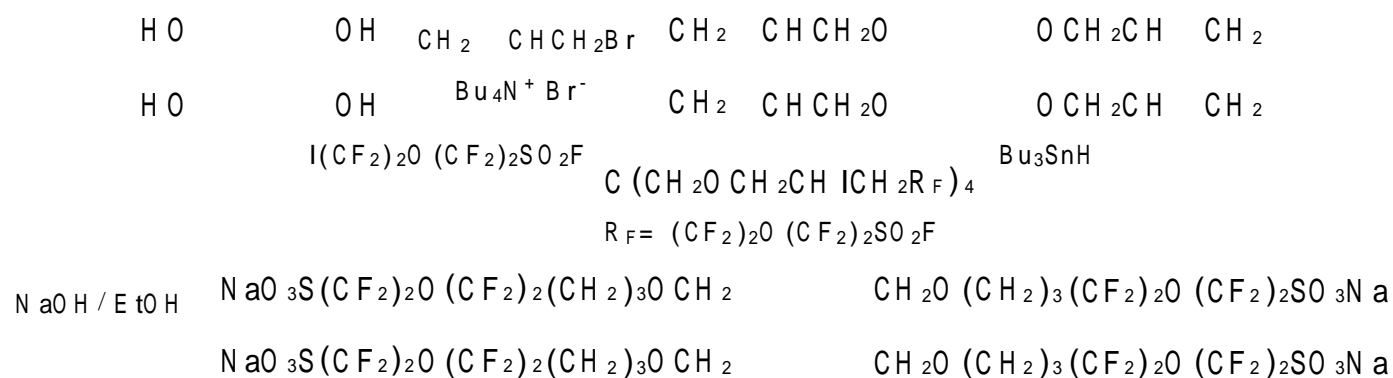
$\text{Bu}_3\text{SnC I/L iA IH}_4$

R_F

$(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{O}$

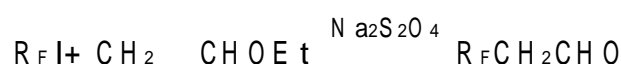
R_F

3. 含氟树型化合物的合成^[5]

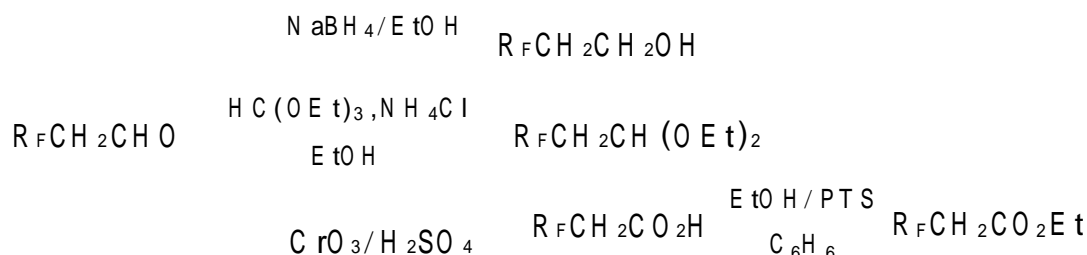


2.4.2 全氟碘代烷与乙烯基乙醚的反应及其产物的化学转化

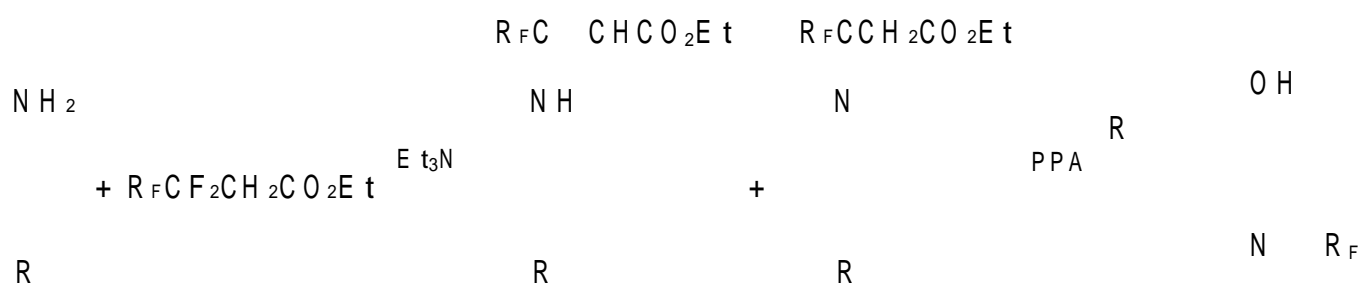
在连二亚硫酸钠的作用下,全氟碘代烷和乙烯基乙醚在乙腈水溶液中反应,生成全氟烷基取代的乙醛^[6]:

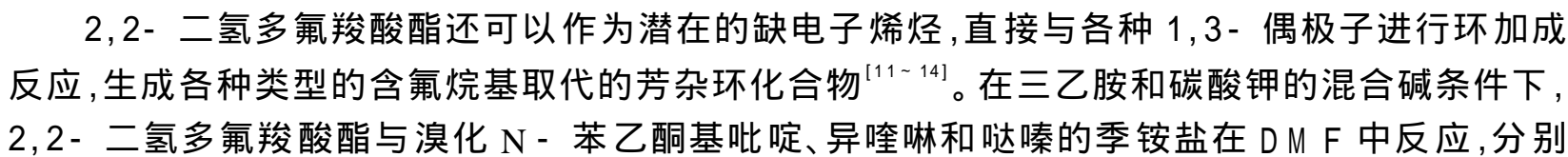


2- 氟烷基乙醛是一类重要的含氟中间体,经化学转化可以得到相应的醇、半缩醛及酯:

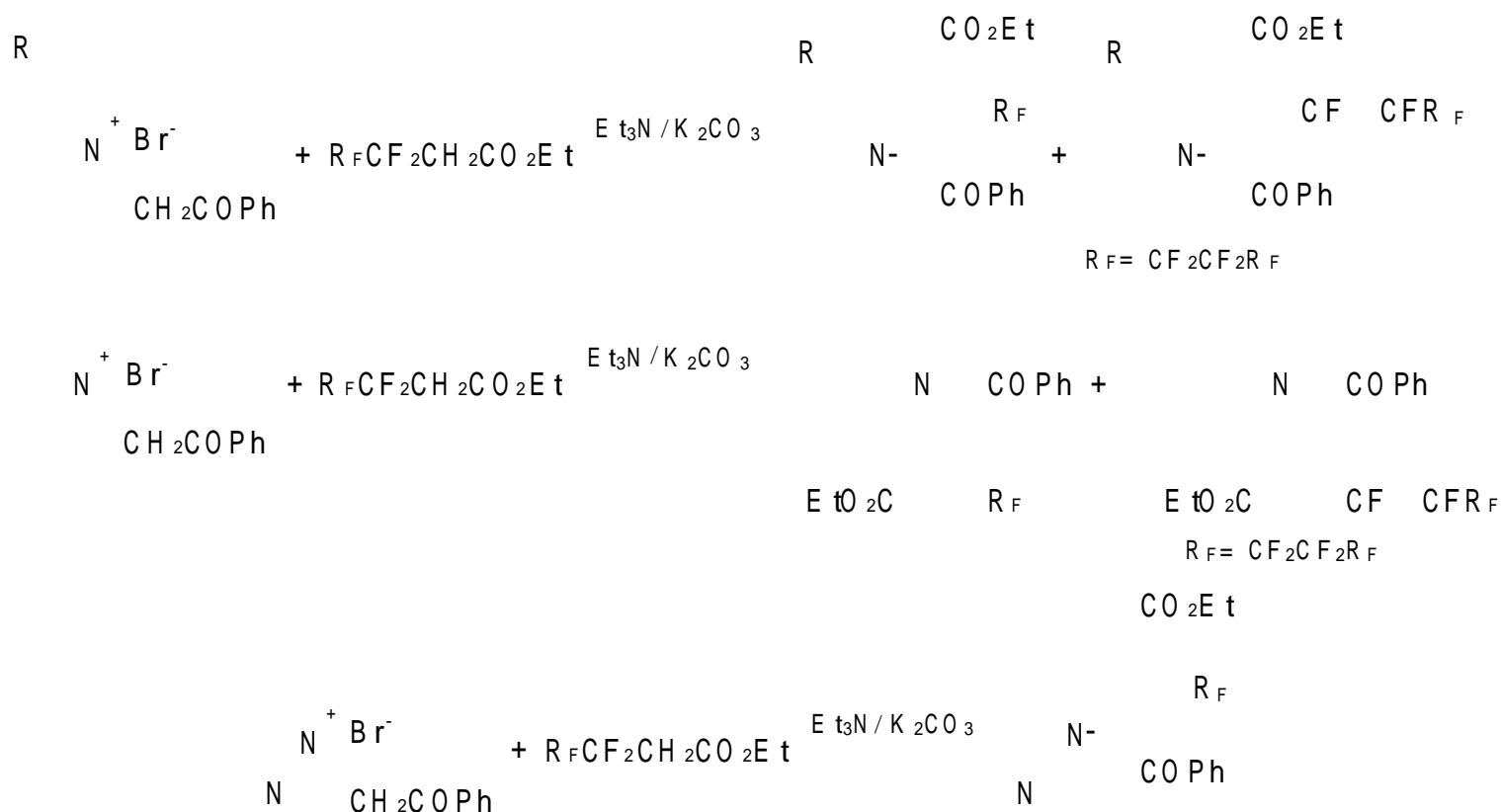


2,2- 二氢多氟羧酸酯是一种非常有用的含氟合成砌块,由该化合物出发,通过与氮、氧、硫等亲核试剂进行亲核加成和成环反应可以合成一系列含氟烷基取代的芳杂环化合物^[7~10],产率良好:

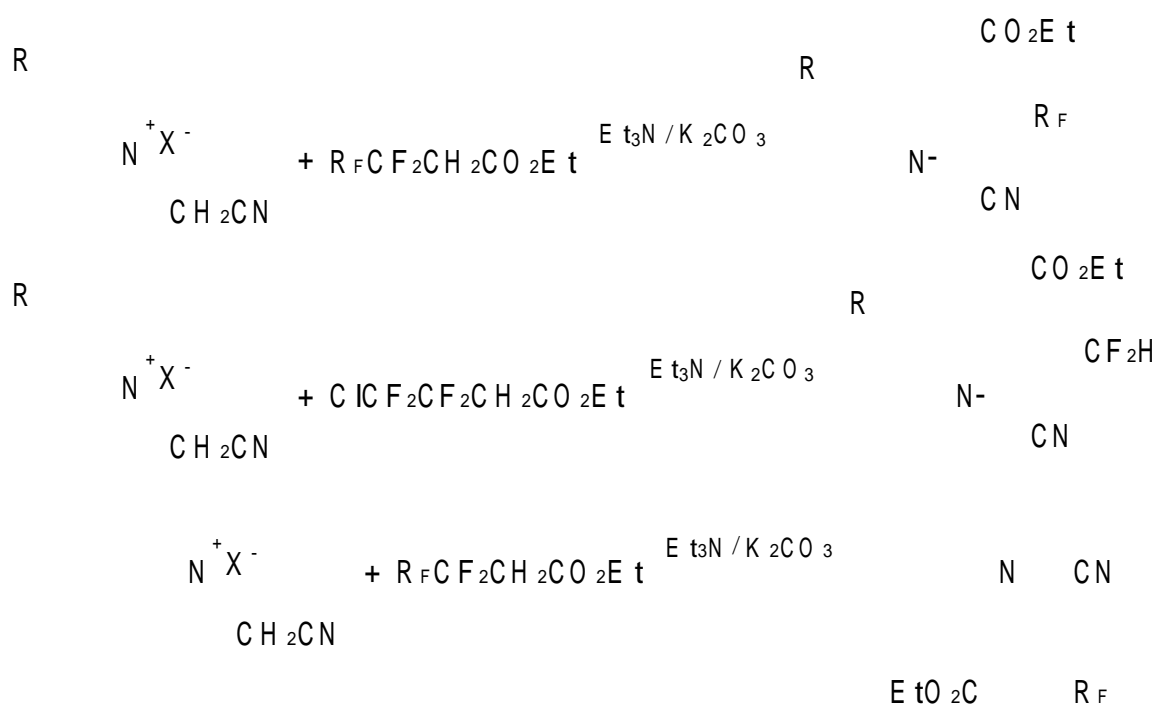




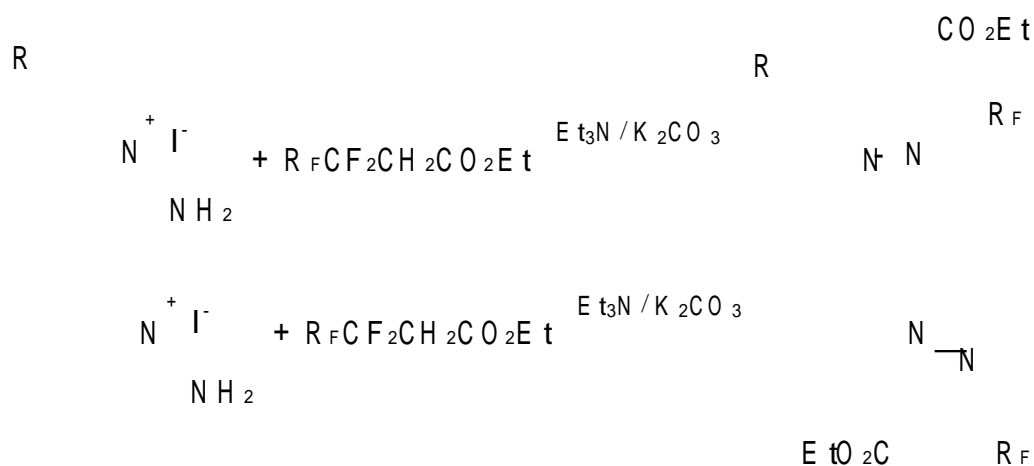
生成相应双环和三元环化合物。在与吡啶和异喹啉叶立德的反应中,当 R_F 为 F , HCF_2 或 CF_3 时,得到单一的正常环加成产物,当 R_F 为 $CI(CF_2)_3$ 、 $CI(CF_2)_5$ 、 $F(CF_2)_7$ 等长碳链的全(多)氟烷基时,除了正常的环化产物外,还分离到脱去两个氟原子的产物:



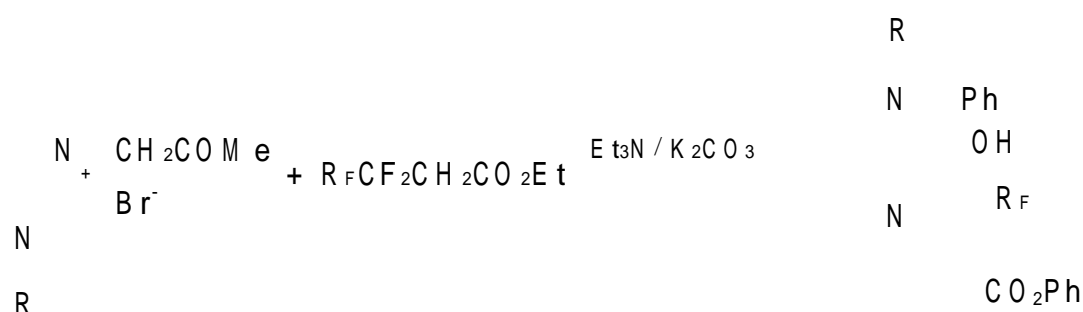
类似条件下,2,2-二氢多氟羧酸酯与氰基亚甲基吡啶和异喹啉叶立德反应,生成预期的1,3-偶极环加成产物2-氟烷基-3-氰基-1-乙氧羰基中氮茛和类似菲的2-氟烷基-3-氰基-1-乙氧羰基吡咯并[1,2-a]异喹啉衍生物,当3,3,4,4-四氟-4-氯丁酸乙酯与氰基亚甲基吡啶叶立德反应时,只得到氢化脱氯产物:



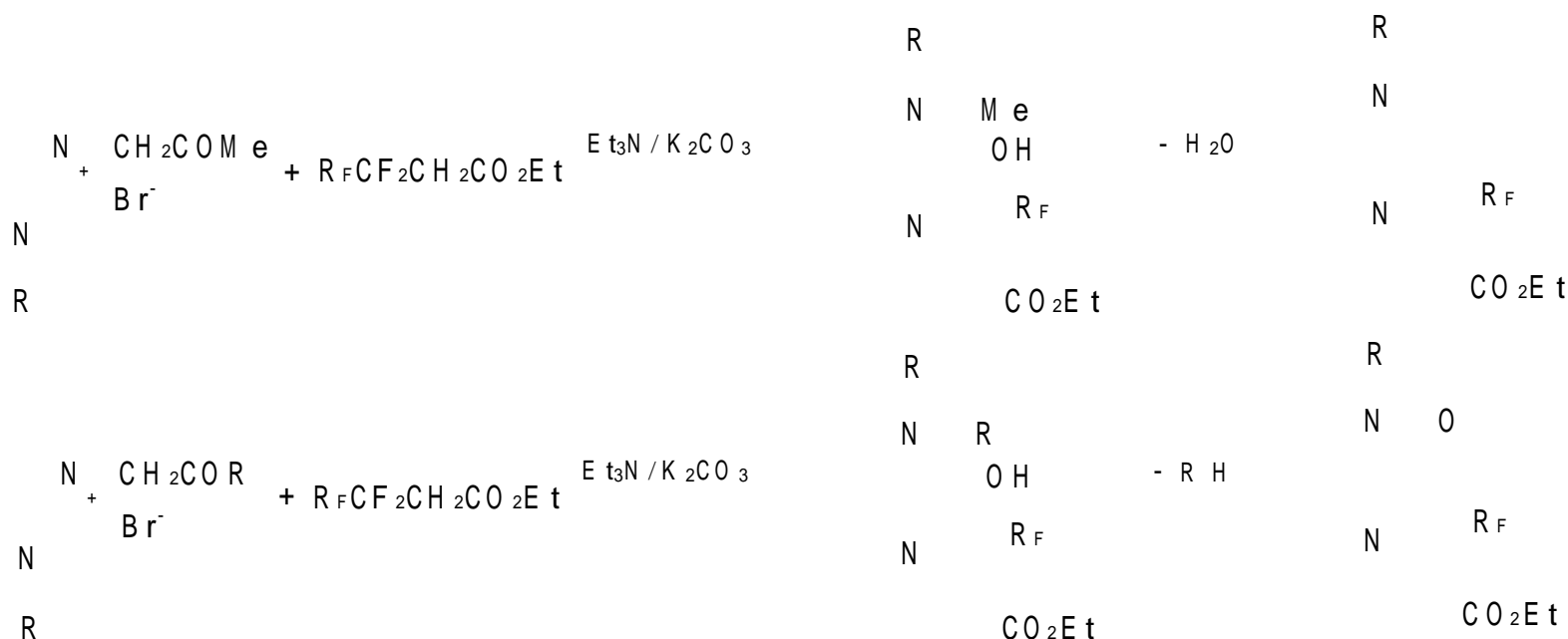
2,2-二氢多氟羧酸酯与N-氨基吡啶和N-氨基异喹啉的碘化物反应,得到环加成产物吡啶并[1,5-a]吡啶衍生物和类似菲的吡啶并[1,5-a]异喹啉衍生物:



在碱性条件下,2,2- 二氢多氟羧酸酯与 1- 烷基- 3- 苯乙酰基苯并咪唑叶立德进行 1,3- 偶极环加成反应,中间体经进一步重排得到含氟吡咯并[1,2- a]喹喔啉衍生物:



1- 烷基- 3- 丙酮基苯并咪唑叶立德、1- 烷基- 3- 乙氧羰基亚甲基苯并咪唑叶立德和 1- 烷基- 3- (N,N- 二乙氨基)羰基亚甲基苯并咪唑叶立德都可以进行类似的反应,随 3 位取代基的不同分别得到 4- 亚甲基取代的吡咯并[1,2- a]喹喔啉和 4- 羰基吡咯并[1,2- a]喹喔啉衍生物:



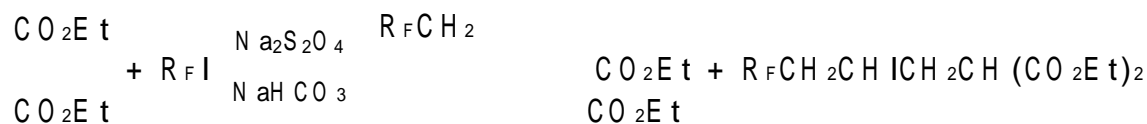
R = EtO, Et₂N

2.4.3 全氟烷基化成环反应

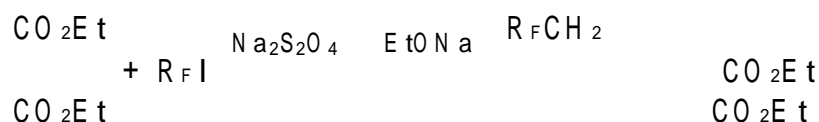
近年来,利用自由基反应形成碳碳键从而合成碳环、杂环化合物的方法越来越受到人们的重视。通过连二亚硫酸钠引发全氟碘代烷与 1,6- 二烯、烯炔分子、烯丙基丙二酸二乙酯、4- 戊烯酸类化合物等进行加成反应,可以合成得到一系列全氟烷基取代的环状化合物。

1. 1,6- 二烯及烯炔类化合物的氟烷基化成环反应

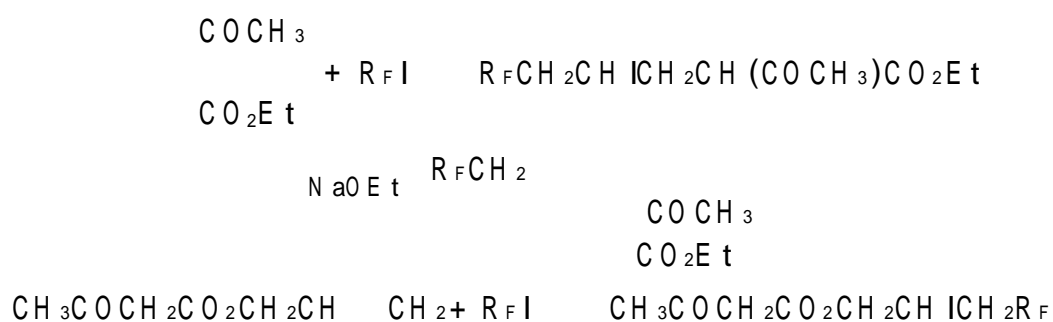
1,6- 二烯及烯炔类化合物与全氟碘代烷在连二亚硫酸钠的作用下可以进行氟烷基化环化



在没有碳酸氢钠存在下,只得到简单的加成产物,如用碳酸钠、碳酸钾等较强的碱时,则环化产物的收率增加。混合产物不经分离,直接用乙醇钠处理,全部生成环丙烷衍生物:

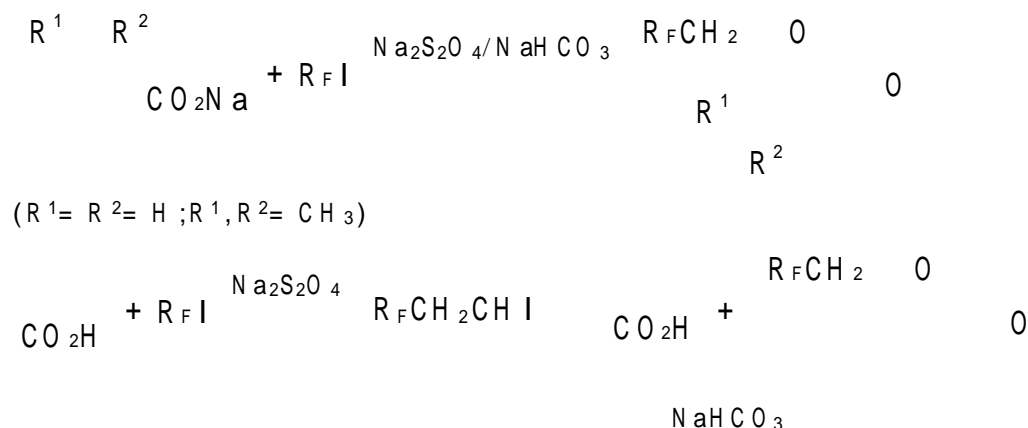


2-乙酰基-4-戊烯酸乙酯、乙酰乙酸烯丙酯和全氟碘代烷在类似条件下反应,只得到简单的加成产物:

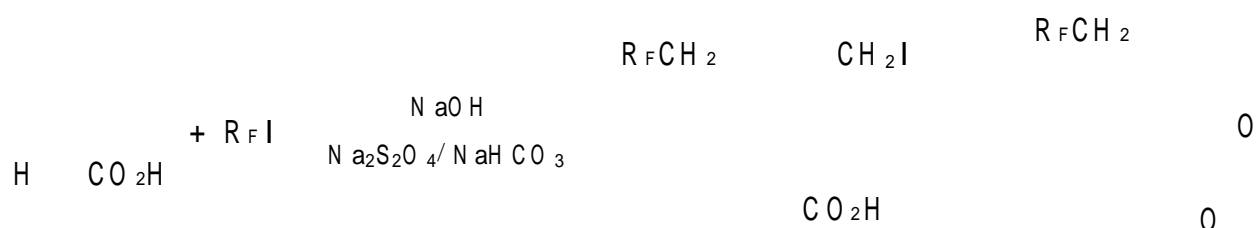


3. 4-戊烯酸类化合物的氟烷基化内酯化反应

在连二亚硫酸钠和碱存在下,全氟碘代烷和4-戊烯酸类化合物反应,生成氟烷基取代的内酯化合物,没有碱存在时,生成简单的加成产物和内酯的混合物。如加入碳酸氢钠继续反应,则全部生成内酯:



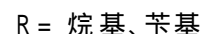
2-烯丙基-4-戊烯酸与全氟碘代烷反应,生成一个双环的内酯化合物:



上述形成内酯的反应是通过分子内羧酸离子对加成产物亲核进攻的过程。

2.4.4 全氟碘代烷和异脒的反应及产物的化学转化

异脒是一种稳定的卡宾化合物,烷基取代或苄基取代的异脒与全氟碘代烷、连二亚硫酸钠和碳酸氢钠在乙腈中回流反应,生成相应的加成产物,粗产物在快速柱层析过程中会水解成相应的酰胺。以二氯甲烷和水为混合溶剂回流反应,可直接得到酰胺。

物生成^[16]：

N - 芳基- - 全氟烷基- - 氨基烯酮:

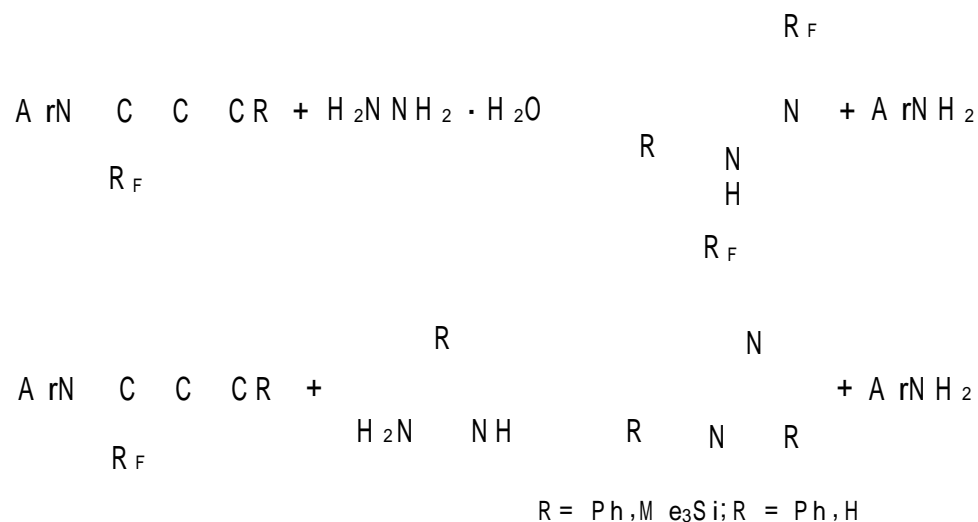


N-芳基全氟烷基亚胺酰碘与炔烃反应,生成 N-芳基-1-全氟烷基炔基亚胺:



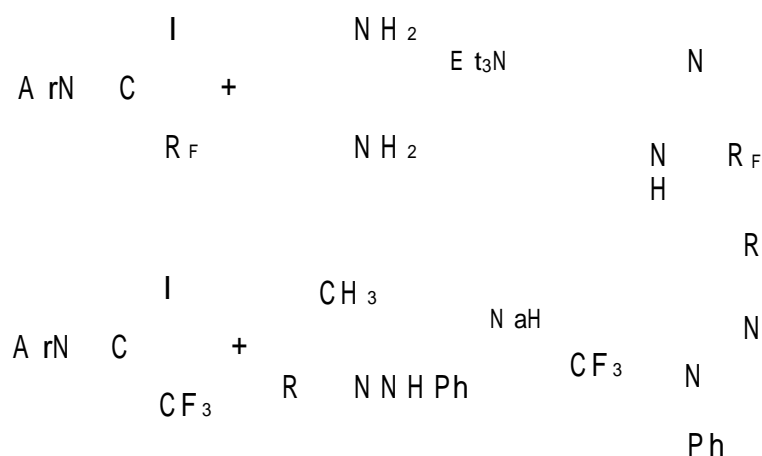
进一步化学转化可以得到一系列含氟芳杂环化合物^[17,18],例如:





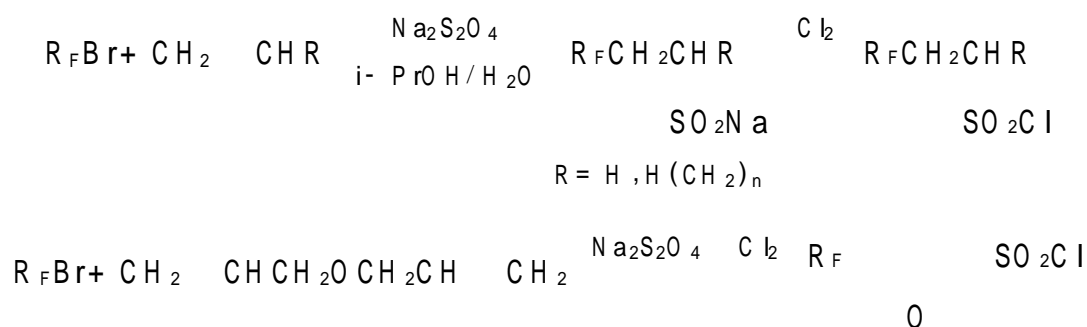
炔基取代基对 N - 芳基 - 1 - 全氟烷基炔基亚胺与水合肼和脒的反应有较大的影响, R 为苯基或 Me₃Si 时进行正常的环化反应, 但后者得到脱去 Me₃Si 的产物, 而当 R 为 Bu 或 CH₂OCOR 时则没有环化产物生成, 只回收原料或得到酯水解产物。

N - 芳基全氟烷基亚胺酰碘也可以直接与亲核试剂反应, 脱去芳基和碘, 一步得到含有全氟烷基的环化产物^[19,20], 例如:



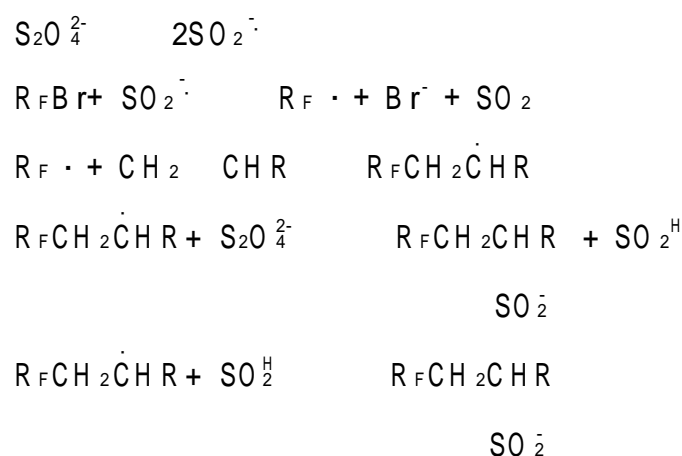
2.4.5 加成 - 亚磺化反应

从上面的结果可以看出, 在连二亚硫酸钠的作用下, 全氟碘代烷与各种烯烃都可以顺利地进行加成反应, 生成 1:1 的加成产物。类似条件下, 全氟溴代烷与烯烃的反应则比较困难, 产物也比较复杂。最近研究发现, 在连二亚硫酸钠作用下, 全氟溴代烷与烯烃在异丙醇的水溶液中发生加成 - 亚磺化反应, 一步得到含有全氟烷基的亚磺酸盐, 产物不经分离, 进一步与氯气反应, 生成相应的磺酰氯^[21]:

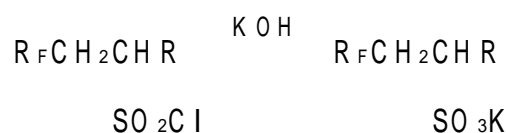


全氟溴代烷与连二亚硫酸钠可以通过自由基机理进行亚磺化脱溴反应。结合以上反应的结果, 可以推测以上加成 - 亚磺化反应也是一个自由基过程。反应过程中生成的全氟烷基自由基首先与碳碳双键反应, 由于碳溴键较碳碘键更稳定, 生成的自由基中间体难以从全氟溴代烷分子中

夺取溴原子,而优先与 $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ 或 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 负离子自由基反应,生成相应的亚磺酸盐。即



将以上磺酰氯在碱性条件下水解,可以高产率地得到相应的含氟磺酸盐——一类新的混合型阴离子表面活性剂:



参 考 文 献

1. 黄炳南,黄维垣,胡昌明.全氟烷基碘化物的脱碘亚磺化反应和合成全氟磺酸的新方法.化学学报,1981,39:481
2. 黄维垣,吕龙.亚磺化脱卤反应.见:黄维垣主编.中国有机氟化学研究.上海:科学技术出版社,1996.203
3. Huang W Y, Wu Y M, Liu J T. Synthesis of Polyfluoroalkylated Glycerol and Crown Ethers. Chin J Chem, 1995, 13:251
4. 黄维垣,谢银保,何先祺等.全(多)氟烷基非离子型表面活性剂的合成.应用化学,1993,10:1
5. Wang J S, Zhang H Z, Huang W Y et al. Synthesis and Properties of two Tetrapus Host Molecules with Fluorinated Chains. Tetrahedron, 1994, 35: 10459
6. Huang W Y, Lu L, Zhang Y F. Studies on Sulfinate dehalogenation. Sodium Dithionite- Initiated Addition of Per- and Polyfluoroalkyl Halides to Ethyl Vinyl Ether and Chemical Conversions of Products. Chin J Chem, 1990, 8:281
7. Huang W Y, Liu Y S, Lu L. A convenient synthesis of 2- (F- alkyl)- 4- hydroxyquinolines. J Fluorine Chem, 1994, 66:209
8. Huang W Y, Liu Y S, Lu L. A Facile Synthesis of Fluoroalkylated Chromones and their Analogues from 2,2- dihydropolyfluoroalkanoates. J Fluorine Chem, 1994, 66:263
9. Huang W Y, Liu Y S. A New Synthetic Route to Fluorine- Containing Thiochromones. Heteroatom Chem, 1995, 6:287
10. Liu Y S, Huang W Y. Synthesis of Polyfluoroalkylated Bicyclic and Tricyclic Heterocyclic Compounds. J Chem Soc, Perkin Trans I, 1997:981
11. Zhang X C, Huang W Y. A New Approach to Pyrrolo[1,2- a]quinoxaline derivatives. Tetrahedron Lett, 1997, 27:4827
12. Zhang X C, Huang W Y. A Convenient Synthesis of Polyfluoroalkyl Substituted Pyrrolo[1,5- a]pyridine, Pyrrolo[1,2- b]pyridazine and indolizine Derivatives. J Fluorine Chem, 1998, 87:57

13. Zhang X C ,Huang W Y .Reactions of 1- alkylbenzimidazolium 3- ylides with ethyl 2,2- dihydropoly(per) fluoroalkonates.Tetrahedron ,1998, 54:12465
14. Zhang X C ,Huang W Y .A one- step approach to 1- fluoroalkyl indolizine derivatives. Synthesis in press
15. Zhao G ,Yang J,Huang W Y . Na₂S₂O₄/NaHCO₃- System Promoted Addition- Cyclization of Per(poly) fluoroalkyl iodides or Perhaloalkanes with 1,6- heptadienes. J Fluorine Chem ,1997, 86:89
16. Yu H B,Huang W Y . A New Approach to Polyfluoroalkyl Imidoyl Iodide.Tetrahedron Lett,1996,44:7999
17. Yu H B,Huang W Y . A Convenient Synthesis of 3- polyfluoroalkyl pyrazoles and 6- polyfluoroalkyl pyrimidines from - polyfluoroalkyl enaminones. J Fluorine Chem ,1997, 84:65
18. Yu H B,Zhang Q S,Huang W Y . A two- step approach to 2- polyfluoroalkyl quinolines from N - polyfluoroalkyl imidoyl iodides. Chin J Chem ,1997, 15:278
19. Yu H B,Huang W Y .Regioselective synthesis of 5- trifluoromethyl pyrazoles by the [1+ 4]cyclization of phenylhydrazones with n- aryl trifluoroacetimidoyl iodides. Synlett,1997,6:679
20. Yu H B,Huang W Y . A novel precursor for per(poly) fluoroalkyl heterocycles from N - aryl per(poly) fluoroalkyl imidoyl iodides. J Fluorine Chem ,1998, 87:69
21. Liu JT ,Sui G D ,Chen G . Sodium dithionite initiated addition sulfination reaction of perfluoroalkyl bromides and olefins. J Fluorine Chem , in press

2.5 相对分子质量低的氟卤烷烃的化学转化

胡昌明 朱士正 储千里

2.5.1 引言

氟氯烷烃(CFCs)和氟溴烷烃(BFCs),因具有良好的化学稳定性、不燃性、无腐蚀、无毒及优良的热力学性能而被广泛用作制冷剂、发泡剂、电子元件的清洗剂及灭火剂。它的工业化生产始于20世纪30年代,至80年代这类化合物全世界的年产量已超过百万吨。1974年,美国加州大学的Rowland教授和Molina博士首次指出此类氟卤烷烃造成了对大气外层空间臭氧层的破坏^[1]。地球大气臭氧层的破坏将使太阳紫外线辐射剧烈增加,从而严重破坏人类赖以生存的地球的生态环境。我国政府对此十分重视,于1992年完成了“中国消耗臭氧层物质逐步淘汰”的国家方案,对此类氟卤烷烃的生产和使用作出严格的限制^[2]。对于我们化学工作者,特别是从事氟化学研究的人员来说,研究此类化合物的化学转化,开发它们在有机合成中的应用,无疑是一个既有重要的科学理论意义也有较高实际价值的课题。

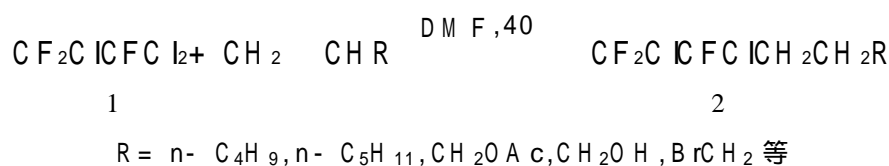
1994年我们受国家自然科学基金会资助负责举办了“94国际CFCs和BFCs研讨会”。来自世界十多个国家的氟化学家们分别就氟卤烷烃的化学转化问题作了专题报告。我们从1989年开始对各种氟卤烷烃的化学转化进行了研究。经过近十年的工作,发现这些化学性质相当稳定的氟卤烷烃在氧化还原体系的引发下可与不少有机试剂作用,同时也发现了一些有制备意义的合成反应,如可将氟卤烷烃转化成相应的氟烷基羧酸、氟烷基醛等。

下面我们就此类氟卤烷烃的化学转化作一介绍。

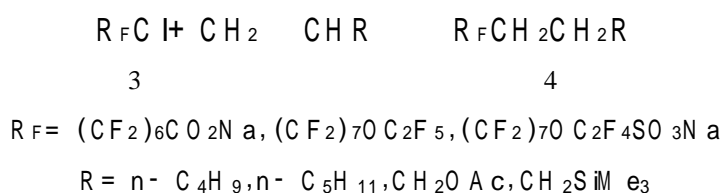
2.5.2 氟卤烷烃与碳-碳重键化合物的反应

众所周知,氟卤烷烃特别是氯氟烷烃(CFCs)的化学性质很稳定。一般情况下,它们很难参与

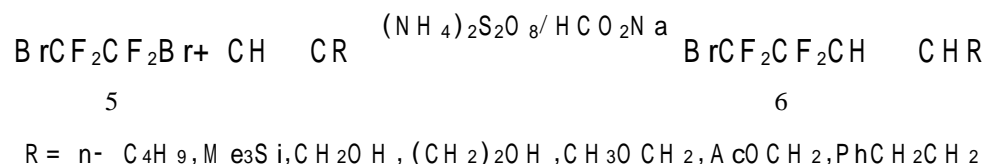
反应。但由于氟原子的高电负性,它的存在使得氟卤烃具有较高的还原电势,即容易接受电子。这一点是我们研究此类化合物的切入点,但单纯使用氧化剂或还原剂,它们不发生变化。胡昌明等发现在反应体系中同时存在一对氧化剂和还原剂时可引发氟卤烷烃发生反应。过硫酸铵 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 和甲酸钠是我们研究得较多也是应用较广的氧化还原体系。利用该氧化还原体系可在温和的反应条件下,引发许多氟卤烷烃如:1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷(即F113)与烯烃发生反应得到相应的加成产物^[3]:



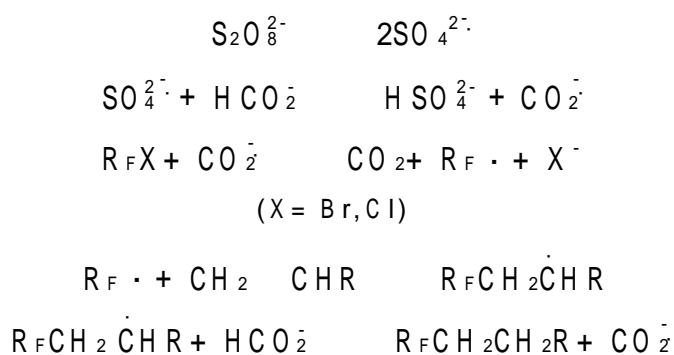
其它一些带有官能团的氟氯烷烃可同样发生加成反应^[4]。



在同样的体系引发下,1,2-二溴四氟乙烷与众多炔烃反应得到了相应的烯烃^[5]:



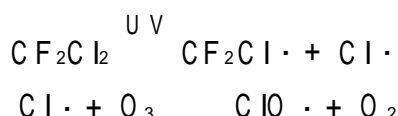
所得到的烯烃6是以反式结构为主。从上述三个反应中我们看到氧化还原体系 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 / \text{HCO}_2\text{Na}$ 引发了相应氟卤代烃对碳-碳重键进行加成反应的同时又将相应卤原子还原成氢。过硫酸铵是很强的氧化剂,能自发分解产生自由基阴离子 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 。 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 与甲酸钠反应生成 $\text{CO}_2^{\cdot-}$,后者是反应活性很强的单电子还原剂,与氟卤烷烃作用产生氟卤烷基自由基。而甲酸阴离子又是氢原子的供体,因此最终得到的是被还原的加成产物。上述反应的机理可用下式表示:

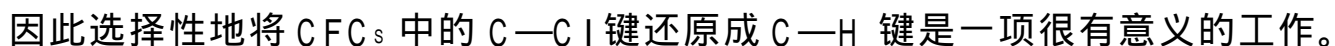


2.5.3 氟卤烃的还原反应研究

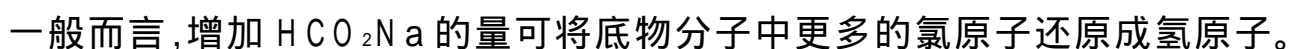
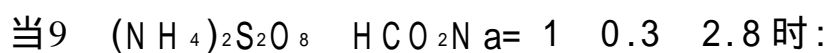
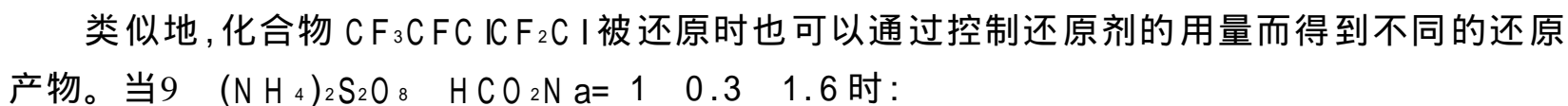
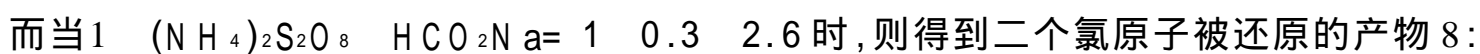
如前所述, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 / \text{HCO}_2\text{Na}$ 氧化还原体系中的甲酸根离子是一个很好的氢原子给予体,因此该体系可被用于氟氯烷烃或氟溴烷烃的还原反应。

我们知道,氟氯烃对大气外层空间臭氧层的破坏主要是由该化合物分子中的氯原子引起的,即

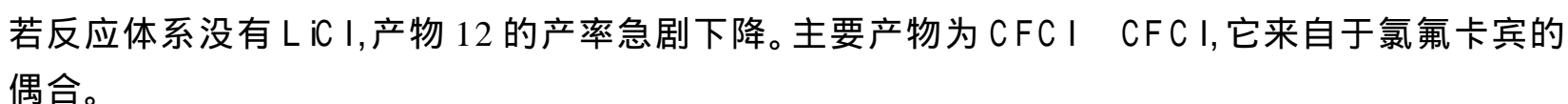




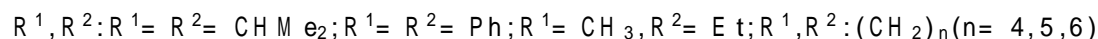
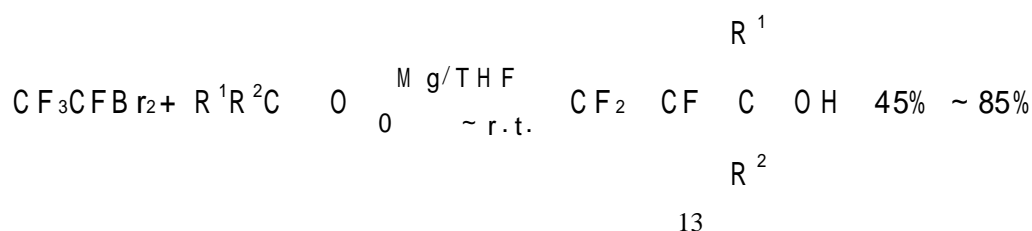
胡昌明等^[6]在研究 $\text{CF}_2\text{ClCFCl}_2$ (F 113) 的选择性还原反应时发现在此氧化还原体系中, 若改变还原剂 HCO_2Na 的量可得到不同的还原产物。例如: 当 $1 \quad (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 \quad \text{HCO}_2\text{Na} = 1 \quad 0.25$ 1.5 时:


$$CCl_3 > CFC l_2 > CF_2Cl > CHFC l$$

三氯氟甲烷是最主要也是应用最广泛的氟利昂产品,对它的化学转化研究却并不多,主要集中在还原加成至羰基化合物^[7,8]。最近前苏联化学家 Zeifm an 报道了 CFCI_3 在还原条件下与六氟丙酮的反应^[8]。胡昌明等^[9]研究了 CFCI_3 在镁和氯化锂存在下与酮反应。在 THF 中, -20°C 时, CFCI_3 可与各类酮反应得到相应的二氯氟甲基叔醇:

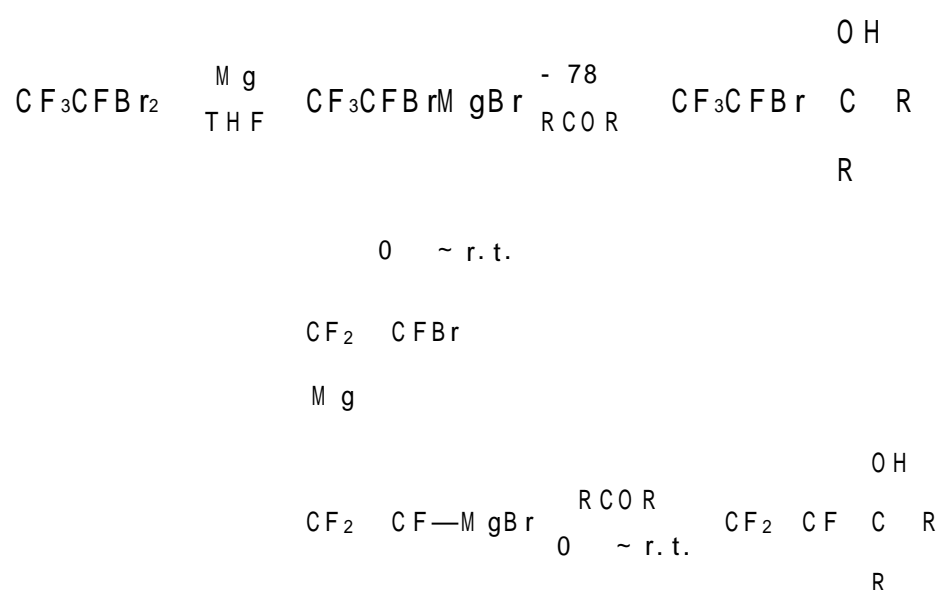


1,1-二溴四氟乙烷在过量镁存在下与丙酮反应,生成三氟乙烯基叔醇为主要产物^[10]:



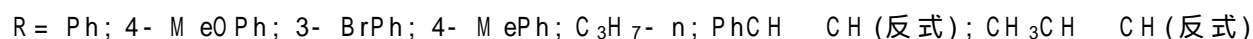
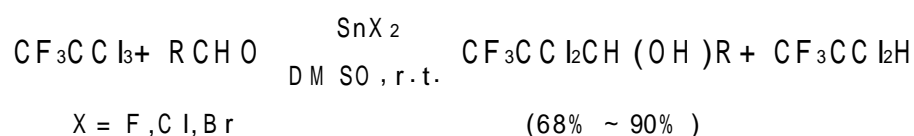
但若用等物质的量的镁则不能得叔醇 13, 产物为 $\text{CF}_2=\text{CFBr}$ 。若反应在 -78°C 时进行也得不到 13, 主要反应产物是 $\text{CF}_3\text{CFBrC}(\text{OH})(\text{R}^1)\text{R}^2$ 。

根据以上反应结果, 该反应的机理可能为:



我们还发现用 Al/SnX_2 ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$) 体系也可引发 CF_3CCl_3 与各类醛反应^[11]。

在二价锡盐的存在下 CF_3CCl_3 可与众多芳醛或脂肪醛进行反应, 得到较高产率的二氯三氟乙基取代的醇, 此外还有少量的还原产物二氯三氟乙烷生成:



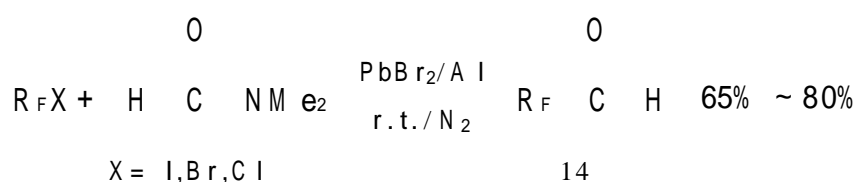
在典型反应中底物、醛和锡盐的用量为: $\text{CF}_3\text{CCl}_3 : \text{RCHO} : \text{SnX}_2 = 1.5 : 1 : 1.5$ 。所用的锡盐的活性顺序为:



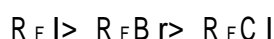
而若用 SnI_2 , 即使在较高的温度下也基本不进行反应。

2.5.5 由氟卤烷出发制备相应的含氟醛和含氟羧酸

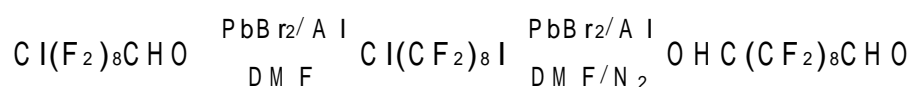
1990 年, 我们首次发现用催化量的二溴化铅和化学计量的铝粉组成的氧化还原体系可引发相应的氟卤烷烃与化学性质不甚活泼的 DMF 反应得到碳链增长一个碳原子的含氟烷基醛^[12,13]:



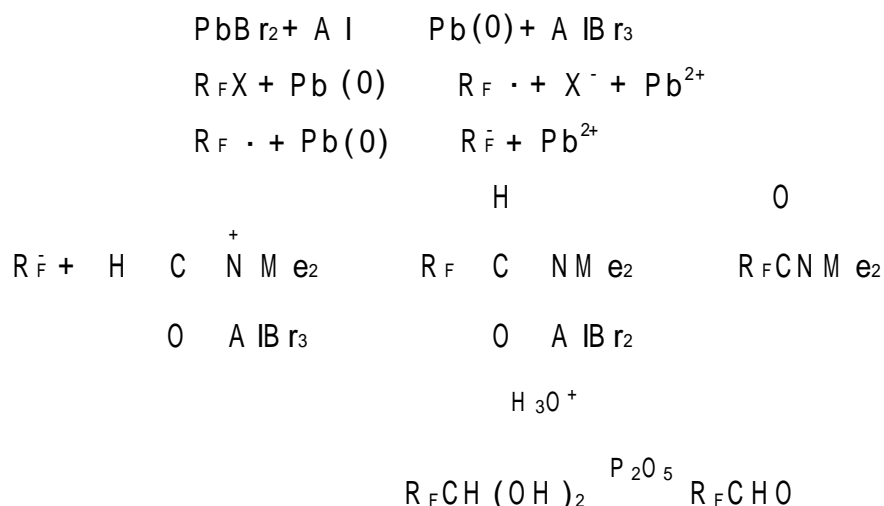
全氟碘代烷极易进行反应,而且产物 14 产率很高。而全氟氯代烷的反应必须在氮气氛中进行,且产率较低。显然不同氟卤烷在此反应中的活泼顺序为:



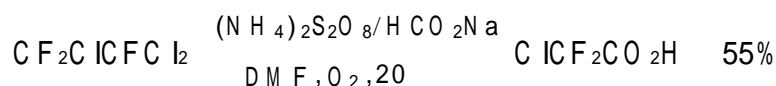
对于不同卤素的, - 双取代氟烷烃反应时通过控制反应条件使反应发生在较活泼的一端,也可以使两边都发生甲酰基化,如



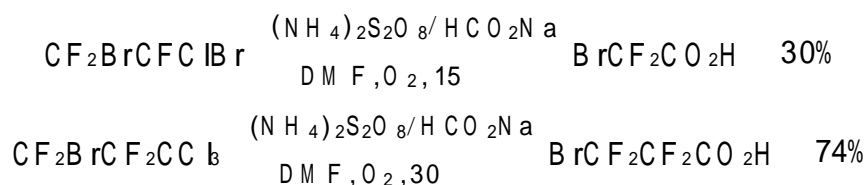
PbBr₂/AI 引发氟卤烷与 DMF 反应的机理如下:



如前所述(NH₄)₂S₂O₈/HCO₂Na 体系可引发氟卤烷烃与重键化合物的加成还原反应。进一步的研究还发现在此体系引发下,如果不加入相应的烯烃或炔烃而是通入氧气则可将氟卤烷烃转化成相应的含氟羧酸^[12]:



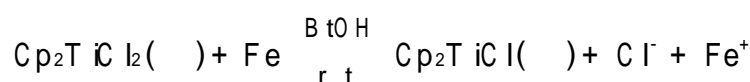
若底物分子中有多个反应中心,该反应还有较好的选择性,如^[14]



2.5.6 氟卤烷烃化学转化研究的展望

经过近十年的探索,我们发现在某些氧化还原体系引发下原来化学惰性的氯氟烷烃、溴氟烷烃可进行多种反应,从而制备了一系列含氟化合物。

由于可供选择作为体系的氧化剂和还原剂的种类繁多,因此可以根据需要造就出不同的活性引发剂。如 PbBr₂/AI 体系中的新生态 Pb⁰ 和在 (NH₄)₂S₂O₈/HCO₂Na 体系中的 CO₂^{·-}。最近我们尝试了其它一些引发体系,如 CrCl₃/Fe^[15] 及 Cp₂TiCl₂/Fe^[16], 它们也可引发某些氟卤烷烃尤其是邻二卤或偕二卤多氟代烷烃与不饱和碳-碳重键的加成。在 Cp₂TiCl₂/Fe 体系中的活性引发剂 Cp₂TiCl 是通过下述反应产生的:



氟卤烷烃进行反应的方式不仅取决于活性引发剂的还原性,也与活性引发剂的固有化学性质有关,尤其当活性引发剂是低价金属或其络合物时情况更是如此。而不同的氧化还原体系,可引发氟卤烷烃各种不同类型的反应,这就为氧化还原体系中氟卤烷烃的反应提供了广阔的天地。氟卤烷烃反应方式的不断推陈出新,如氟卤烷与缺电子烯、炔的加成;氟烷基自由基成环反应和氟烷基自由基加成-环化以及氟烷基碳负离子亲核加成等串联过程的出现更是令人耳目一新。

正当我们撰写此文时,《中国科学报》^[17]报导了两则关于氟利昂无害转化的消息:其一是德国人用二乙酸钠将氟利昂转化分解为氯化钠、氟化钠及碳酸盐,因此获得了德国环境基金颁发的特别奖。一则是关于日本东京产业技术研究所发现用核反应堆的放射性玻璃固化废弃物来分解氟利昂。这一技术可使核废料变成有用物质,减少了处理核废料和氟利昂的成本和麻烦。目前国际上对氟利昂的处理、转化及分解的研究十分活跃。我们经过近十年的工作,所发现的利用氧化还原体系在温和条件下实施对氟利昂的化学转化显然不仅具有一定的科学理论意义,也具有明显的实用价值。随着我们对氧化还原体系认识的不断加深,相信它会为丰富和发展有机氟化学基础理论作出一定的贡献,也同时为开发利用氟卤烷烃这类价格低廉的原料来合成众多的有机氟化物提供一条方便而实用的新途径。

参 考 文 献

1. Molina M J, Rowland F S. Stratospheric Sink for Chlorofluoromethanes Chlorine Atom - Catalysed Destruction of O zone. Nature, 1974, 249:810
2. 国家环境保护局. 人类共同的责任. 北京:中国环境科学出版社, 1995
3. Hu C M, Qing F L. Reaction of Perhalofluorocarbons: Addition of 1, 1, 2 - Trichloro - 1, 2, 2 - trifluoroethane(F113) to Alkenes and Alkynes Initiated by a Redox System. Tetrahedron Lett, 1990, 31:1307
4. Hu C M, Qiu Y L, Qing F L. Addition of 1, 2 - Dibrom tetrafluoroethane to Alkynes by Means of a Redox System. J Fluorine Chem, 1991, 56:295
5. Hu C M, Qing F L. Redox - initiated Per (poly) fluoroalkylation of Olefins by Per (poly) fluoroalkyl Chlorides. J Org Chem, 1991, 56:6348
6. Hu C M, Qing F L. Reduction of Polyhalofluoroalkane with Formate to Hydrogen - bearing Alternative Initiated by Carbon Dioxide Anionic Radical. J Fluorine Chem, 1991, 55:105
7. 胡昌明, 余章华, 涂明虎. 氟氯烃的选择性还原及应用. 有机化学, 1994, 14:44
8. Zeifman Yu, Postovoi S A. Selective Hydrogenolysis of the Carbon - Fluorine Bond, German C S. Izv Akad Nauk SSSR, Ser Kim, 1991:2159
9. Hu C M, Chen J, Tu M H. Reductive Addition of Trichlorofluoromethane of Ketones Initiated by the Mg/LiCl System. J Fluorine Chem, 1994, 67:9
10. Tang X Q, Hu C M. Conversion of Ketones into 1, 1 - Disubstituted - 2, 3, 3 - Trifluoro - 2 - propen - 1 - ones with 1, 1 - Dibromo - 1, 2, 2 - trifluoroethane/ Agnesium Reagent. Chinese Chem, 1994, 5:183
11. Hu C M, Chen J. SnX₂/Al - Promoted Formylation of Per (poly) fluoroalkyl Halides with N, N - Dimethylformamide. J Fluorine Chem, 1994, 67:189
12. Hu C M, Tang X Q. Synthesis of Per (poly) fluoroalkyl Aldehydes from Per (poly) fluoroalkyl Chlorides. J Fluorine Chem, 1992, 59:401
13. Hu C M, Tang X Q. A novel synthesis of per (poly) fluoroalkyl aldehydes. J Fluorine Chem, 1993, 61:217

14. Hu C M , Q ing F L , Zhang H G . Reaction of Perhalofluorocarbons : Conversion of Per (poly) fluoralkyl halides into the Corresponding Carboxylic Acids with a Redox System . J Fluorine Chem , 1990, 49:275
15. Hu C M , Chen J. Preparation of α -Bromodifluoromethyl- functionalized Ester, Nitrile and Ketones via Addition of Dibromodifluoromethane to Electron Deficient Alkenes Initiated by a $\text{CrCl}_3/\text{FeBr}_3$ Redox System . J Chem Soc, Chem Comm , 1993:327
16. Hu Q S , Hu C M . Synthesis of 2- Fluoroalkylated Tetrahydrofuran Derivatives from Ethyl α - Fluoroalkyl acetates. Chinese Chem Lett, 1997, 8:583
17. 中国科学报 . 德中学生发明处理氟利昂的催化剂, 日研究利用核废料分解氟利昂 . 第 3 版 . 北京: 中国科学出版社, 1998 年 7 月 1 日

2.6 含氟磷酸酯的合成研究

朱士正 许 勇

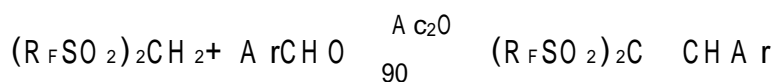
2.6.1 引言

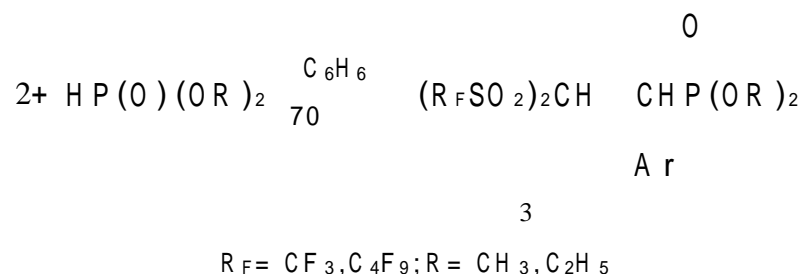
早在 17 世纪人们就发现了磷元素。而有机磷化学则起源于 19 世纪末。进入 20 世纪以来人们清楚地认识到含磷有机物在生命过程中所起的重要作用;腺苷三磷酸(ATP)几乎参与所有生化反应中的能量转移过程;酶和蛋白质的磷酸化是它们赖以发挥生理功能的基本条件^[1]。我们知道,从自然界中分离到的第一个含碳-磷键的化合物是 α -氨基乙基磷酸(AEP),随后又发现一些天然的 α -氨基乙基磷酸酯的衍生物。随着对这些天然 α -氨基乙基磷酸及其衍生物的代谢过程、生化过程和生理活性研究的深入,对该类化合物进行结构修饰,引入一些其它官能团以获得不同生理活性的研究工作一度成为有机磷化学的热门课题之一。由于氟原子的一些固有的特殊性质,将氟原子或含氟基团引入某些生物活性有机分子中常常会引起其活性的改变,因此近年来各种含氟磷酸酯的合成引起人们广泛的兴趣。已有不少相应的综述文章进行了介绍^[2]。国内袁承业等人在含氟氨基磷酸和磷肽合成研究方面作了很好的工作。我们在进行含氟活泼中间体和含氟合成砌块的研究中合成了一系列的带有含氟官能团的产物,并发现它们在相当温和条件下可和二烷基亚磷酸酯 $\text{HP}(\text{O})(\text{OR})_2$ 及三烷基亚磷酸酯 $(\text{RO})_3\text{P}$ 发生加成或取代反应,得到众多相应的含氟磷酸酯及其衍生物。下面简单介绍这些化合物的合成。

2.6.2 二烷基磷酸酯与含氟极性双键化合物加成制备相应的含氟磷酸酯和磷酸

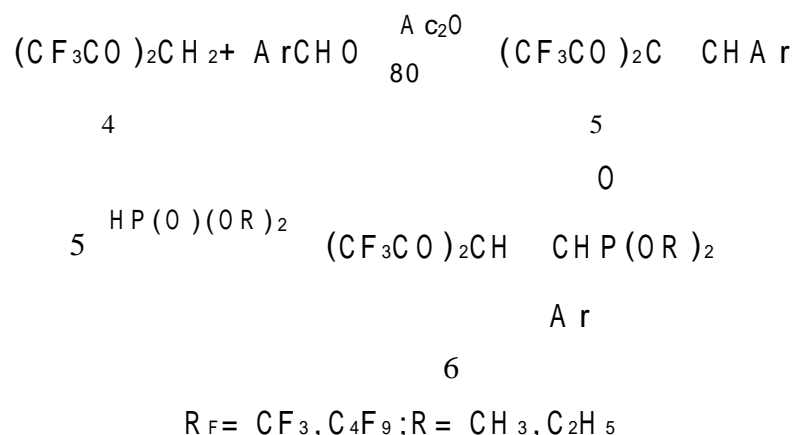
1. 极化的 C=C 双键化合物和二烷基亚磷酸酯的加成

双(全氟烷磺基)甲烷和芳醛在醋酸酐中加热脱水得到 1-芳基-2,2-双(全氟烷磺基)乙烯,由于受二个强电子基团的影响,该烯烃的化学性质相当活泼,其极化的双键可和二烷基磷酸酯发生加成反应得到相应的含氟磷酸酯^[3]:





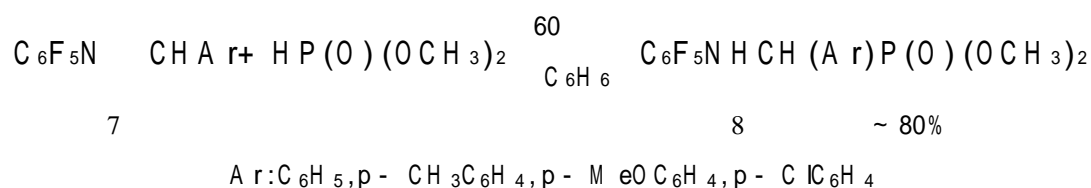
类似地,用 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{CH}_2$ 为原料可以制备 - 双(三氟乙酰基)甲基苄基膦酸酯^[4]。



化合物 3 为固体,但 6 是高沸点的液体。在化合物 6 中由于与磷原子相邻碳原子为不对称碳原子,所以两个烷氧基团不等价,故它们的¹H NMR 谱中显示出不同的化学位移。如化合物 $(\text{R}_\text{F}\text{SO}_2)_2\text{CH} \text{---} \text{CH(Ar)P(O)(OCH}_3)_2$ 这两个甲氧基的化学位移分别是 3.83 和 3.66。

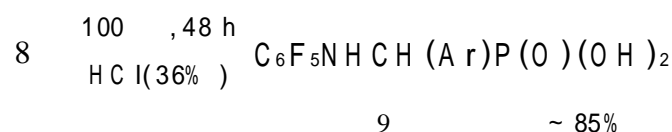
2. 含氟烯胺类化合物和亚磷酸酯加成

如前所述文献曾报道一些亚胺类化合物如 $\text{RN} \text{---} \text{CHAr}$, $\text{ArN} \text{---} \text{CHAr}$,在某些 Lewis 酸催化下如 AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 于较高反应温度下(一般在 140)可和亚磷酸酯发生加成反应^[5,6]。我们发现相应的含氟类化合物如 $\text{C}_6\text{F}_5\text{N} \text{---} \text{CHAr}$ 在无催化情况下于 60 即可和二甲基磷酸酯反应得到高产率的加成产物 - (全氟苯氨基)苄基膦酸酯^[7]。

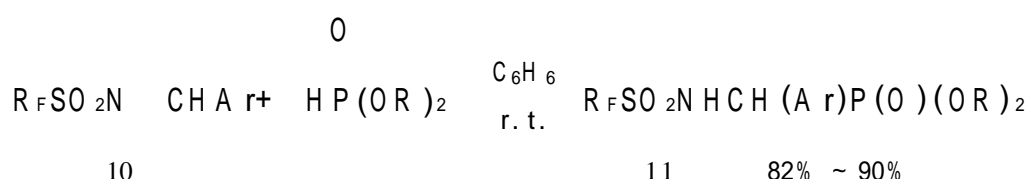


化合物 8 为无色固体,经 $\text{CH}_3\text{CN} \text{---} \text{MeOH}$ 重结晶可得很好的晶体。它的 X 射线晶体结构分析见图 2.3。

该膦酸酯在浓盐酸中回流 2 天可得到相应的 -氨基磷酸:



更为活泼的碳-氮双键化合物 $\text{R}_\text{F}\text{SO}_2\text{N} \text{---} \text{CHAr}$ (10)(它由相应的 $\text{R}_\text{F}\text{SO}_2\text{N} \text{---} \text{SO}$ 和芳醛缩合而成)在室温下,即可和二烷基磷酸酯发生反应得到相应的加成产物^[8]:



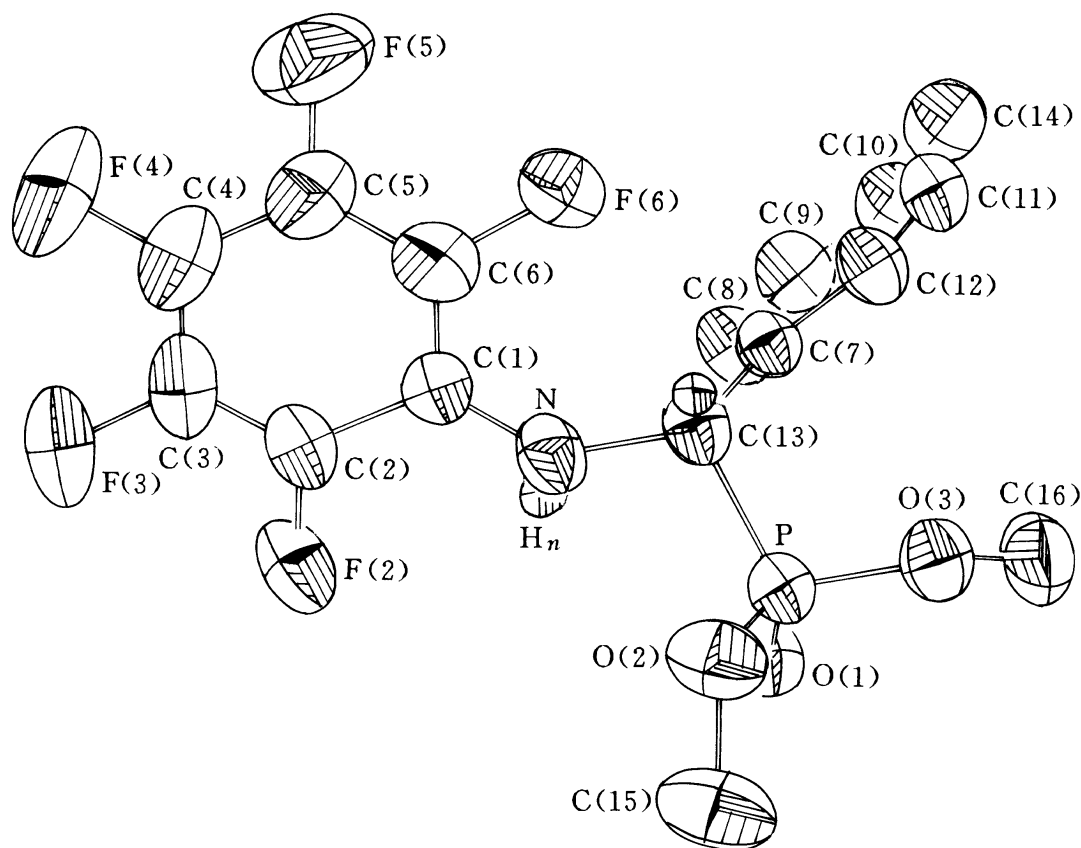
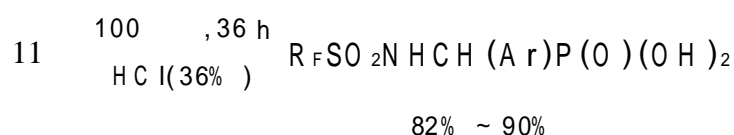
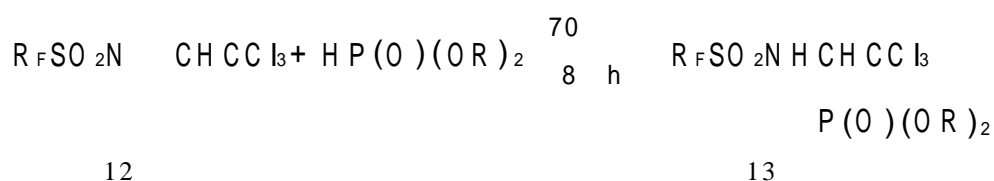


图 2.3

和化合物 8 相同,产物 11 经酸性水解可得到相应的 - (全氟磺酰氨基)苄基磷酸:



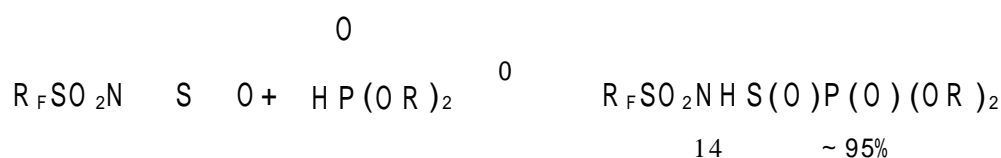
前已提及 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{S}=\text{O}$ 几乎不和 CCl_3CHO 发生缩合反应,但 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{NCl}_2$ 和三氯乙烯在室温下反应得到 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{CHCCl}_3$ (12)。该反应机理可能是先经过一个自由基加成,然后再消除一分子氯气。12 与过量亚磷酸酯反应得到 - (全氟磺酰氨基)三氯乙基磷酸酯 (13):



13 经水解可得到相应的 - (全氟磺酰氨基)三氯乙基磷酸^[9]。上述各类含氟磷酸酯和磷酸的生物活性试验测试均在进行之中。

3. 氮-硫极性双键化合物与亚磷酸酯的加成

N-亚硫酰基全氟或多氟烷基磺酰胺 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{S}=\text{O}$ 的化学性质极为活泼,它可与众多的有机试剂作用。如它可和许多具有活泼氢的弱亲核试剂 ROH , RNH_2 , RSH , ArOH , $\text{CH}_2(\text{COR})_2$ 发生相应的加成反应^[10]。在 0°C 时即可和二烷基亚磷酸酯发生加成反应得到几乎定量的加成产物 14:

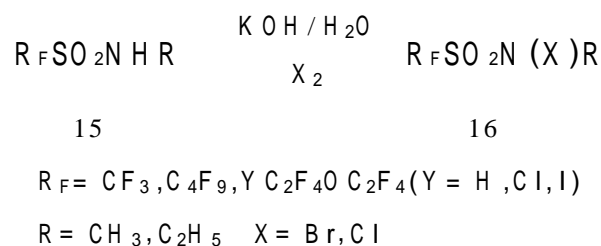


值得注意的是另一类氮-硫极性双键化合物 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{SR}_2$ 及 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{N}=\text{CHNR}_2$ 却不和

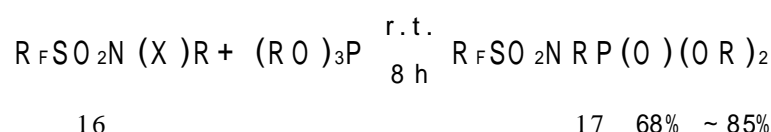
二烷基亚磷酸酯发生加成反应,即使在较高的反应温度下和过量的二烷基亚磷酸酯长时间搅拌也没有得到相应的加成产物。

2.6.3 由全氟烷基磺酰胺及其衍生物和三烷基亚磷酸酯反应制备全氟氨基磷酸酯

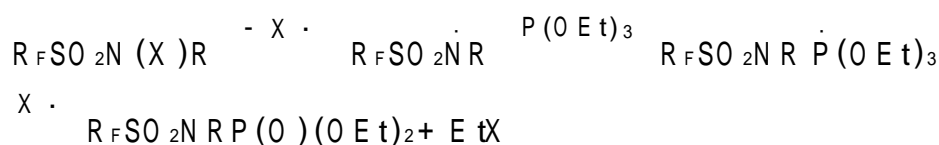
全氟或多氟烷基磺酰胺可方便地被卤化。



化合物 16 在室温与过量的三烷氧基磷反应得到 N-烷基-N-(全氟(或多氟)烷基磺酰氨基)磷酸酯。



文献曾报道氮-卤键容易发生均裂,而 $(\text{RO})_3\text{P}$ 又是一个很好的自由基攫捕剂^[11,12],因此为了解上述反应是否经历一个自由基历程,即



我们对该反应用电子自旋共振技术进行跟踪,但没有测得相应的自由基讯号。反应中加入自由基探针二烯丙基醚 $[(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)_2\text{O}]$ 也没有分离到任何四氢呋喃衍生物:



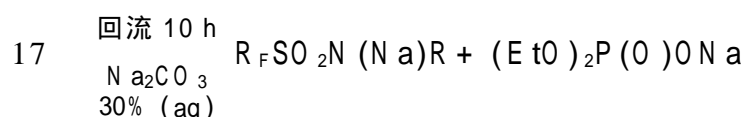
根据上述实验结果可以说明化合物 16 与 $(\text{RO})_3\text{P}$ 的反应是一个离子型的 Arbuzov 反应^[13]:



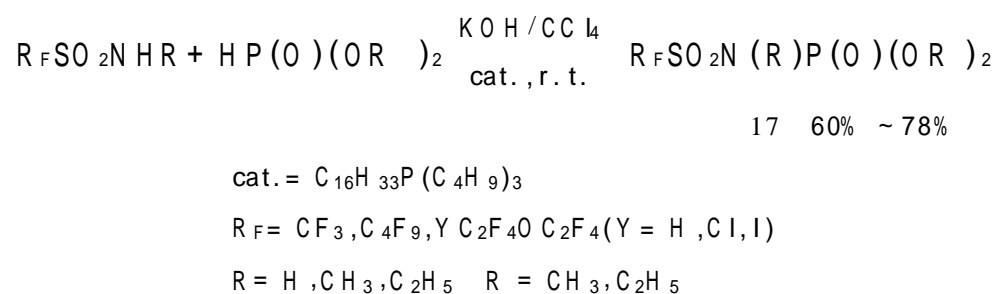
有趣的是企图将 17 进行水解制备相应的氨基磷酸却导致了 N—P 键的断裂:



而在碱性条件下水解也得类似结果:



我们在研究用上述方法制备含氟氨基磷酸酯时还进一步发现可以用一锅法反应直接从全氟(或多氟)烷基磺酰胺经一步反应制得磷酸酯。在碱性条件下和适当的催化剂存在时 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{NHR}$ 可和二烷基亚磷酸酯直接反应得到 17^[15]。

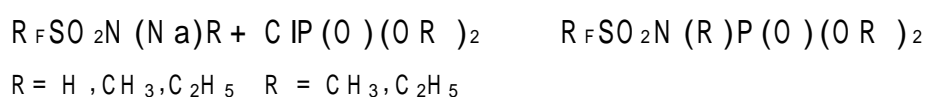


2.6.4 其它一些制备方法

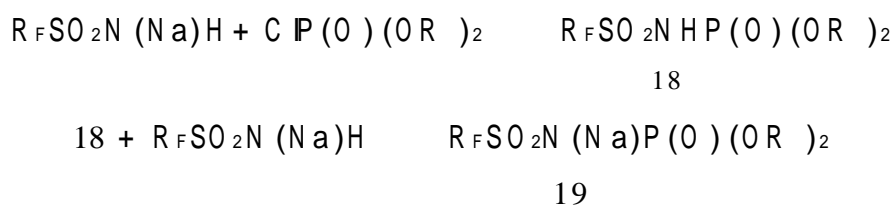
全氟(或多氟)烷基磺酰基叠氮与三烷氧基磷反应:



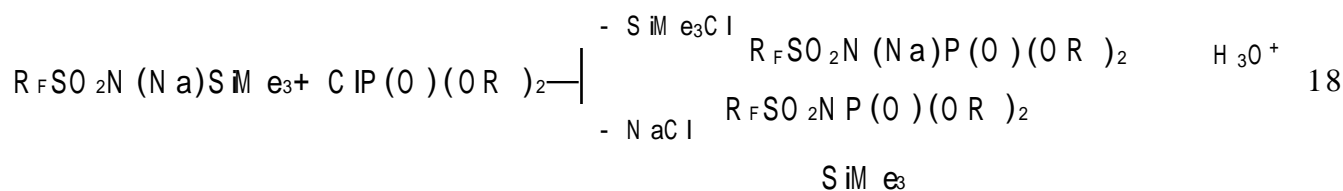
但由于反应产率太低(仅 40%)而不能用作为制备反应^[14]。用全氟(或多氟)烷基磺酰胺的钠盐与磷酰氯 $(RO)_2P(O)Cl$ 反应也可制备 17。



若 $R = H$ 时的产率不超过 50%。其原因是由 $R_FSO_2N(Na)H$ 生成的产物 18 具有比 $R_FSO_2NH_2$ 更强的酸性,它可和 $R_FSO_2N(Na)H$ 迅速反应生成 $R_FSO_2NH_2$ 和 19,从而导致 18 产率的下降。



若用 $R_FSO_2N(Na)SiMe_3$ 和 $ClP(O)(OR)_2$ 反应可以得到二个产物:



两种产物不必分离,在室温下加入稀盐酸搅拌均可定量转变成 18。

参 考 文 献

1. Carbridge D E C. Phosphorous: An Outline of Its Chemistry Biochemistry and Technology. 4th ed. Amsterdam Elsevier, 1990
2. Zolofukhina M M, Krut'kor V I, Lavreut'ev A N. Derivatives and Diphenolic Acids: Synthesis and Biological Activity. Russian Chemical Rev, 1993, 62: 647
3. Zhu S Z. Synthesis and Reaction of 1-Aryl-2,2-Bis(perfluoroalkanesulfonyl)ethylenes. Synthesis, 1994: 261
4. Zhu S Z, Xu B. Synthesis and Reaction of 1,1-Di(trifluoroacetyl)ethylene Derivatives. J Fluorine Chem, 1995, 74: 167
5. Fields E K. The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids. J Am Chem Soc, 1952, 74: 1528
6. Pudovik A N. Addition of Dialkyl Phosphites to Imines. New Methods of Synthesis of Esters of Amino Phosphoric Acids. Dokl Akad Nauk, U SSSR, 1995, 83: 865; Chem Abstr, 1953, 47: 4300g

7. Zhu S Z, Xu B, Zhang J. Synthesis of Novel (Perfluorophenylamino)benzyl Phosphonates and Phosphonic Acids. *Phosphorous Sulfur and Silicon*, 1996, 112:219
8. Zhu S Z, Jin X L. Synthesis of Perfluoroalkanesulfonyl Aminoalkylphosphonic Acids. *J Fluorine Chem*, 1995, 72:19
9. Xu B, Zhu S Z. Synthesis of 1 - (N - perfluoroalkanesulfonylamino) - 2, 2, 2 - (trichloroethyl) dialkylphosphonates and Phosphonic Acids. *Heteroatom Chem*, 1997, 8:309
10. Zhu S Z, Zhang J, Xu B. Synthesis of dialkyl N - alkyl - N - perfluoroalkanesulfonyl phosphoramidates. *Phosphorous Sulfur and Silicon*, 1994, 89:77
11. Bentrude W G. Phosphoranyl Radicals: Their Structure, Formation and Reactions. *Acc Chem Res*, 1982, 15:117
12. Bentrude W G, Fu J T L. Free - Radical Chemistry of Organophosphorus Compounds. Polar, Band Strength and Resonance Effect On Phosphoranyl Radical Formation. *J Am Chem Soc*, 1973, 95:3625
13. Zhu S Z, Zhang J, Xu B. N - Perfluoroalkanesulfonyl Phosphoramidates via An Improved Arterton - Todd Reaction. *Org Prep Procedure Int*, 1997, 29:352
14. Zhu S Z. Synthesis and Reactions of Fluoroalkanesulfonyl Azides and N, N - dichlorofluoroalkane Sulfonamides. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1994:2077
15. Zhu S Z, Xu G L, Qin C Y, Xu Y, Chu Q L. Synthesis of Diethyl N - (perfluoroalkanesulfonyl) phosphoramidates. *Phosphorous, Sulfur and Silicon*, 1998, 5:1

2.7 含三氟甲基、二氟亚甲基合成子和含氟光学活性化合物的制备及其在合成含氟生物活性分子中的应用

卿凤翎

2.7.1 引言

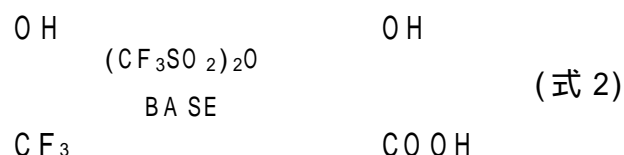
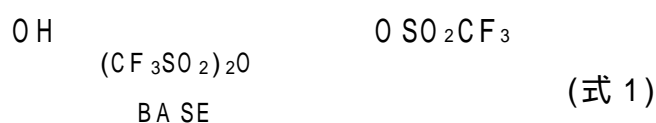
由于三氟甲基、二氟亚甲基具有强的亲脂及吸电子等特性,选择性将三氟甲基、二氟亚甲基引入有机分子现已成为有机化学及其相关学科(药物化学、材料科学等)的一个热点研究领域,药物化学家和生物学家把向有机分子中引入三氟甲基、二氟亚甲基作为改变其生物活性的重要手段。过渡金属催化的各种金属试剂(有机锡试剂 R_3SnR , 有机锌试剂 R_2Zn 及硼酸 $RB(OH)_2$ 等)与有机亲电试剂(卤代烃、三氟甲基磺酸酯等)的偶联反应(Still Reaction, Suzuki Reaction, Negishi Coupling)是构造碳碳键的最好方法之一,现在已广泛应用于合成复杂天然产物、药物分子及高分子中。基于上述认识我们研究了含三氟甲基、二氟亚甲基合成子的制备方法,并利用金属催化的偶联反应合成含氟生物活性分子。

由于纯光学活性异构体性质的重要性逐步为人们所认识,光学纯的化合物的合成也就日益受到人们的重视。近年来,不对称合成已成为现代有机合成中最热门的领域之一。基于上述认识我们开展了含氟光学活性化合物的合成的研究。这方面的工作国外也开展的不多。我们以天然的氨基酸为手性原,然后引入含氟基团得到含氟光学活性化合物。

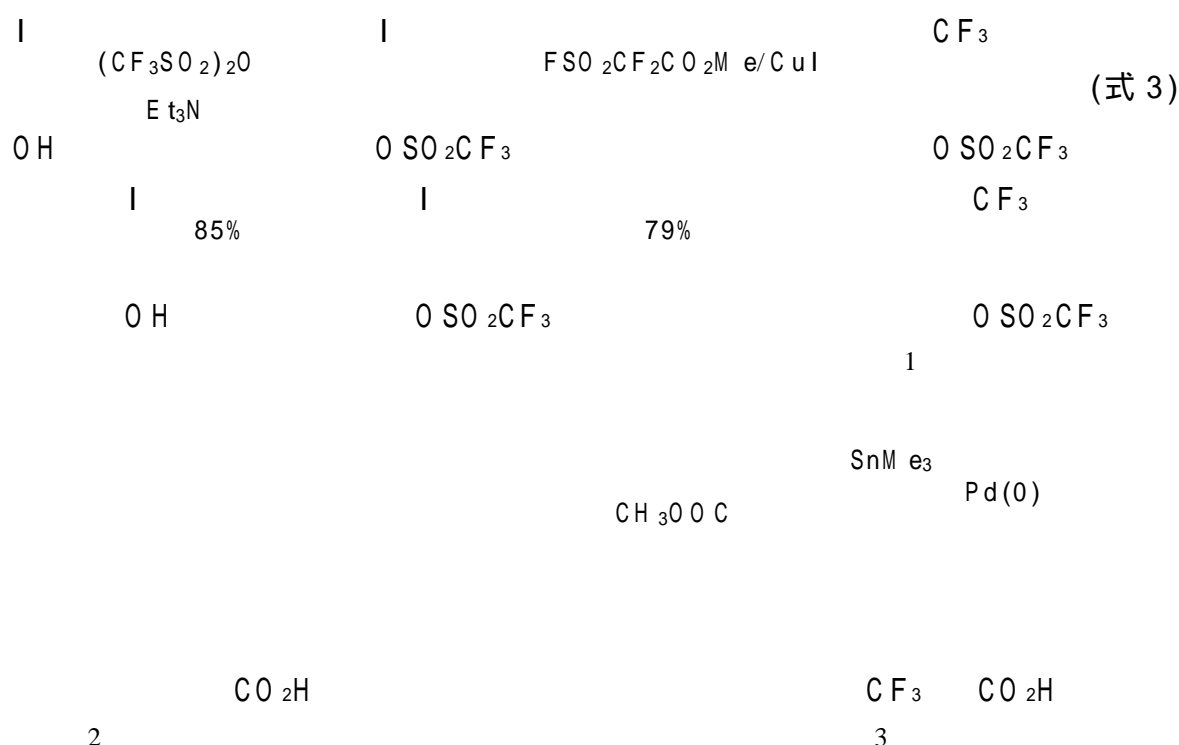
2.7.2 三氟甲基芳基磺酸酯的合成

通常,芳基磺酸酯是通过取代苯酚与三氟甲基磺酸酐在碱存在下反应生成的(式1)。但是该

方法不能用于合成三氟甲基芳基磺酸酯,因为在该条件下三氟甲基会被水解成羧酸(式 2)。

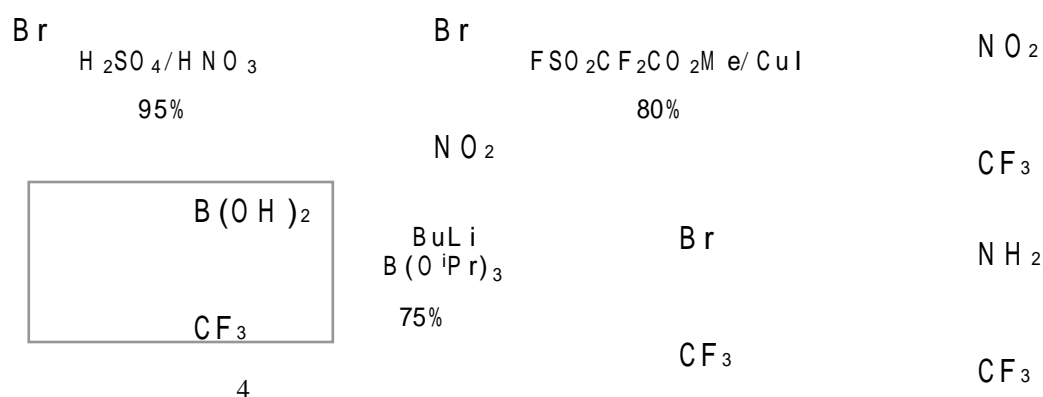


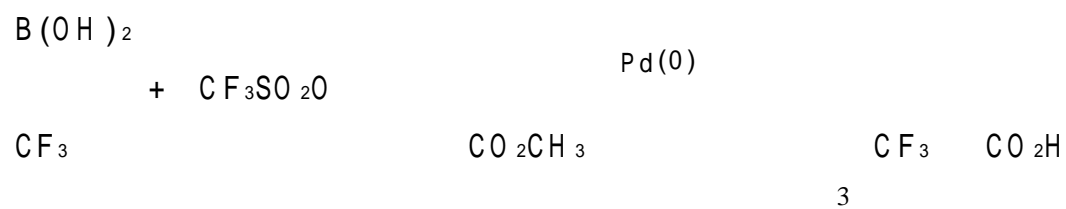
在我们的工作中采用了先引入三氟甲基磺酸酯再引入三氟甲基的方法来制备三氟甲基芳基磺酸酯。即:邻碘苯酚在 Et_3N 存在下与三氟甲基磺酸酐反应生成三氟甲基磺酸酯,然后经过反复探索找到了邻碘苯三氟甲基磺酸酯的三氟甲基化反应条件(式 3)。利用我们建立的方法合成了中间体 1,并研究了 1 与有机锡试剂的偶联反应。合成了对 RXR 具有选择性化合物 2(该化合物已成为治疗癌症的先导化合物)的三氟甲基类似物 3(如下式所示)^[1]。



2.7.3 三氟甲基芳基硼酸的制备

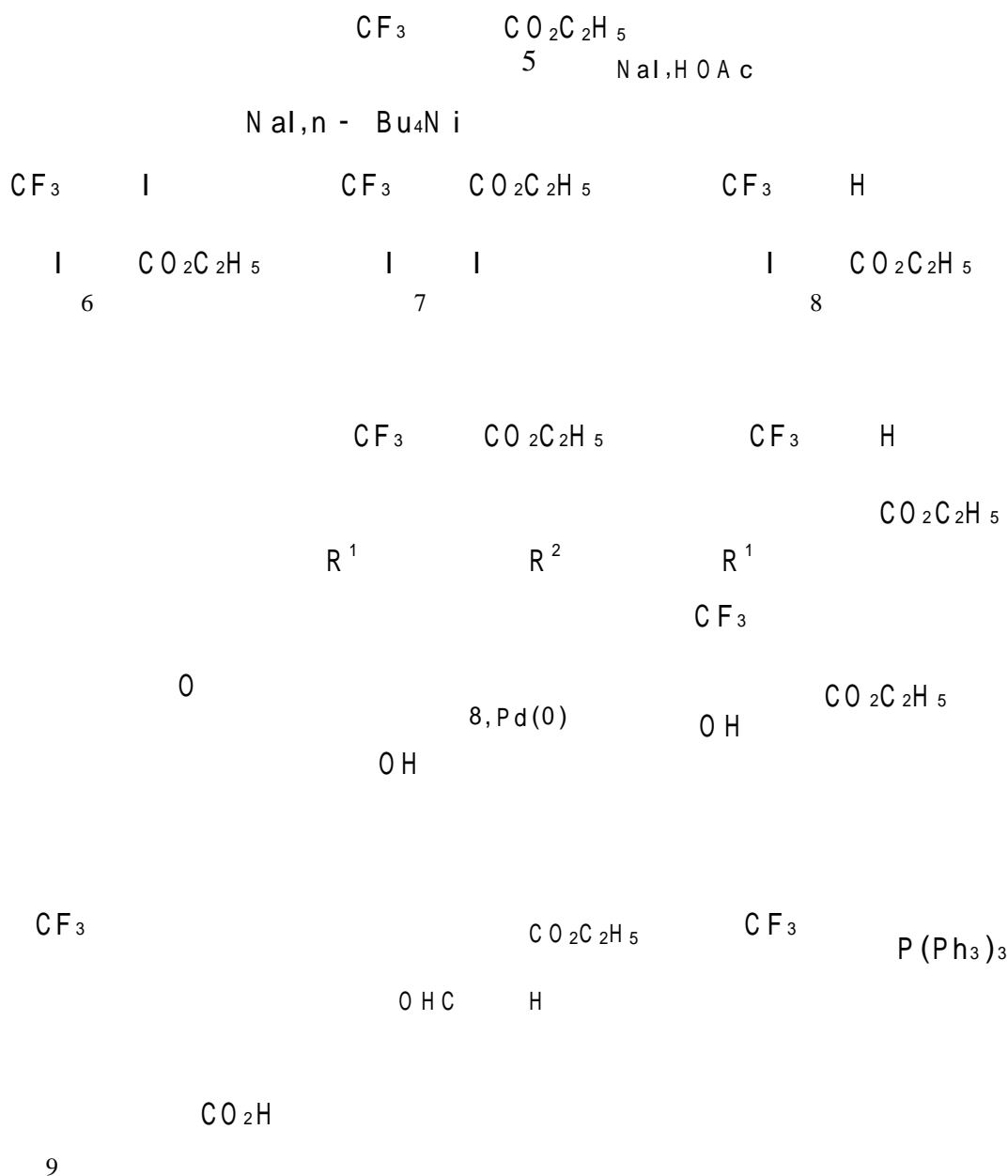
由于 Suzuki 偶联反应可在水中进行且对底物有广泛适应性,因而越来越受到有机化学家的青睐。但限制该反应在有机合成中应用的主要因素是关键中间体硼酸不易得到。我们在探索 3 的合成路线时,发现三氟甲基芳基硼酸的合成方法,制备了三氟甲基芳基硼酸 4 并将其作为 Suzuki 反应的前体合成化合物 3(如下式所示)^[2]。





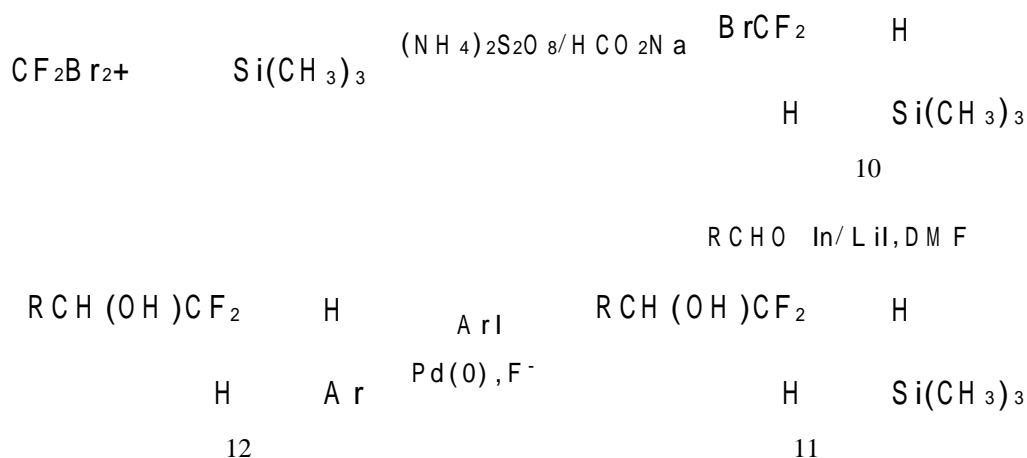
2.7.4 三氟甲基化卤代烯酸酯的制备

4,4,4-三氟丁炔酸酯(5)与碘化钠在不同的反应条件下位置立体选择性地生成化合物 6, 7, 8。这些化合物是含三氟甲基且具有多官能团的合成子,我们已应用它们合成一些有潜在生物活性的化合物。如维甲酸 A 的类似物 9(如下式所示)^[3]。



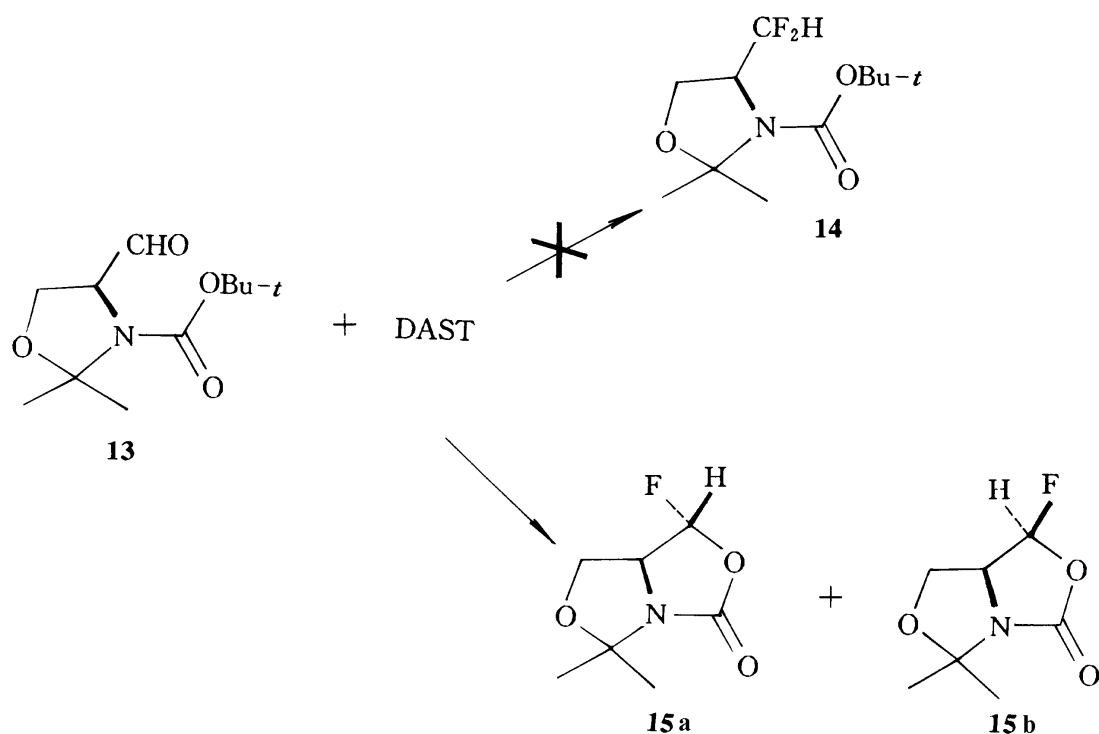
2.7.5 含二氟亚甲基烯基硅化合物的制备

在氧化还原体系 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8/\text{HCO}_2\text{Na}$ 的引发下, 我们首次实现二氟二溴甲烷与炔烃的反应, 得到的不是正常的 1,1 加成化合物, 而是加成还原产物。如二氟二溴甲烷与三甲基硅乙炔反应生成化合物 10。10 在金属 In 存在下与醛反应生成化合物 11, 化合物 11 三甲基硅在氟负离子和 Pd(0) 存在下与芳基碘化物进行偶联反应生成化合物 12 (如下式所示)^[4]。



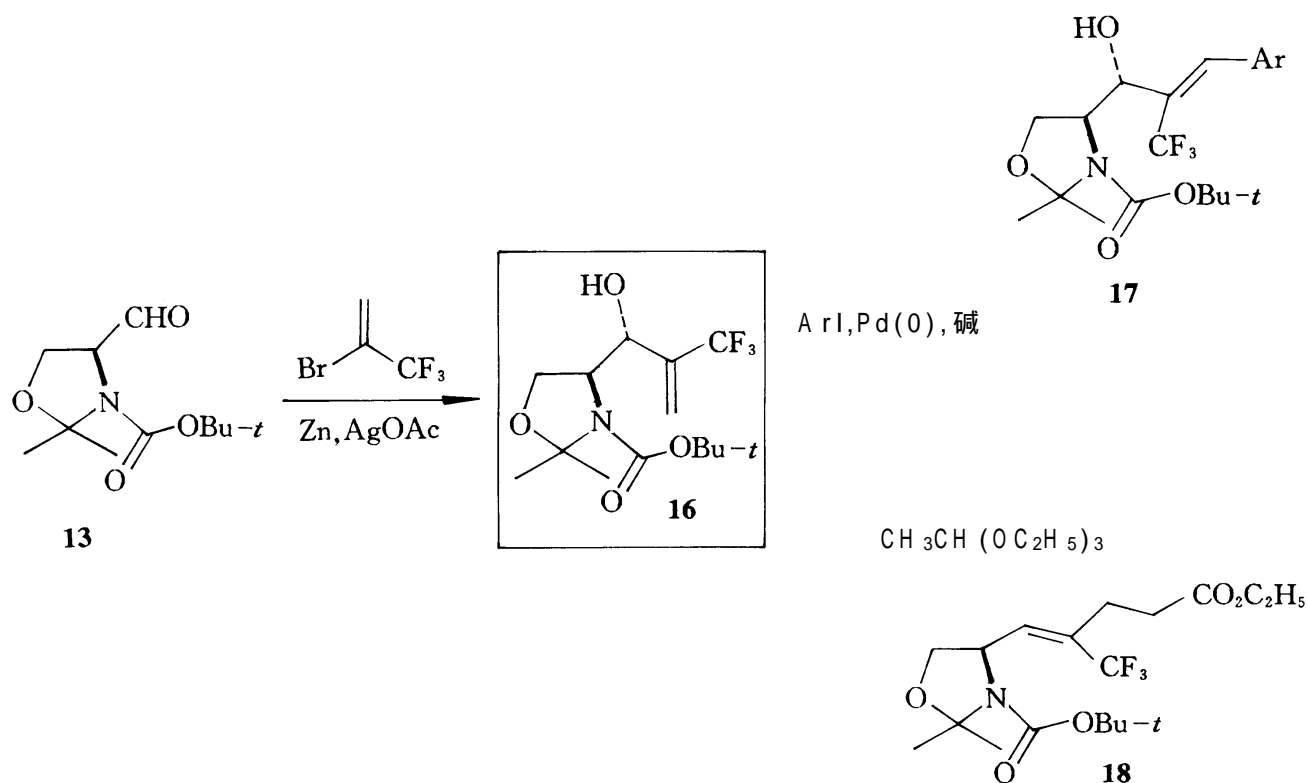
2.7.6 Garner's 醛 13 与氟化试剂二乙基氨基三氟化硫(DAST)的反应

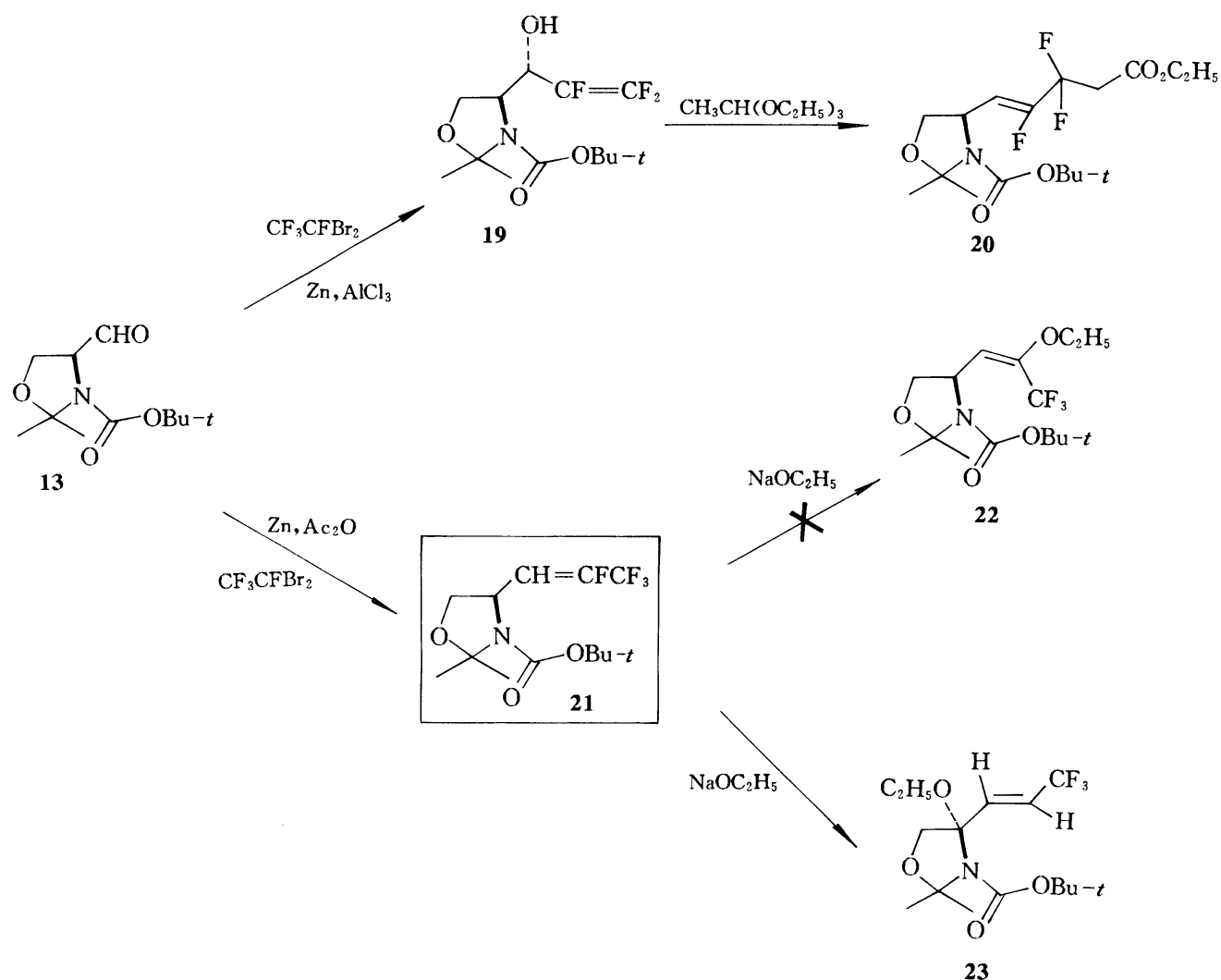
DAST 通常用于转化羰基成二氟亚甲基。我们原设计 13 与 DAST 反应生成手性化合物 14, 再对 14 作进一步的化学转化。然而 13 与 DAST 反应生成一对可分离的非对映异构体 15a 和 15b。对该反应的机理也进行了研究 (如下式所示)^[5]。



2.7.7 Garner's 醛 13 与氟卤烃在金属存在下的反应及其产物的化学转化——含二氟亚甲基、三氟甲基的多官能团光学活性化合物的合成

Garner's 醛 13 与 2-溴三氟丙烯在锌和 AgOAc 存在下, 立体选择性地生成化合物 16。在钯催化下, 16 与芳基碘反应位置选择性地得到化合物 17^[6]。16 与原乙酸三乙酯反应经 Claisen 重排得到含三氟甲基的多官能团化合物 18。13 与二溴四氟乙烷在锌和 AlCl_3 存在下, 立体选择性地生成化合物 19, 19 与原乙酸三乙酯反应经 Claisen 重排得到含二氟亚甲基的多官能团化合物 20。然而, 13 与二溴四氟乙烷在锌和醋酸酐存在下反应生成化合物 21, 21 与乙醇钠反应没有生成正常含三氟甲基的烯醚化合物 22, 我们得到的化合物是 23, 它的结构已经 X 射线确定。形成化合物 23 的反应机理也进行了研究(如下式所示)。





参考文献

1. Qing F L, Fan J, Sun H, Yue X. The first synthesis of trifluoromethylated aryl triflates. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1997, 20:3053
2. Qing F L, Fan J. A Suzuki coupling approach to trifluoromethyl derivative of Targretin (LGD 1069). *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7:2117
3. Qing F L, Zhang Y M. Ethyl 3-iodo-4,4,4-trifluoro-2(Z)-butenoate: regio- and stereo-specific preparation and palladium-catalyzed reaction with alkynes. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38(38):6729
4. Qing F L, Wan D. The addition of dibromodifluoroethane to (trimethylsilyl)acetylene and transformations of the products. *Tetrahedron*, 1998, 54(47):14189
5. Qing F L, Peng S. Unexpected formation of optically active monofluorine-containing bicyclic compounds. *Chin Chem Lett*, 1998, in press
6. Peng S, Qing F L. (4S)-4-[(1R)-1-hydroxy-2-trifluoromethylpropenyl]-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester: highly diastereoselective synthesis and palladium catalyzed arylations. *Synlett*, 1998:859

2.8 含氟天然产物的合成和性质的研究

黄维垣 刘金涛

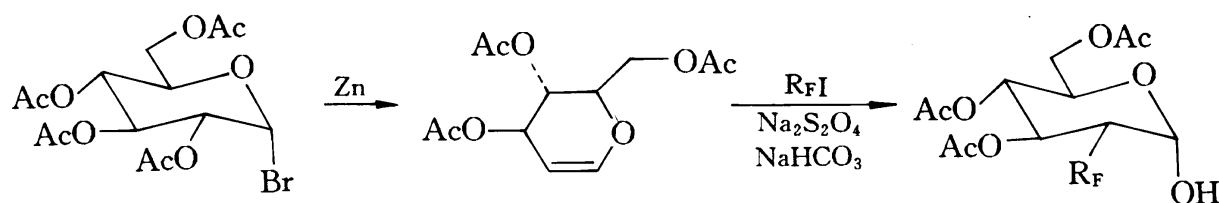
天然产物分子中引进氟取代基常常作为改变其生理活性的一种有效手段。20 世纪 40 年代未发现 - 氟代副肾皮醇具有优异的生理活性,这一事实促进了随后的含氟取代的天然产物以及含氟合成药物研究的蓬勃发展。我国氟有机化学基础研究从 70 年代后期逐步开展以来,天然产物的含氟衍生物或类似物的研究,自然就成为其中的一部分内容,本文将对近十多年来这方面的工作进行综述和回顾。

2.8.1 含氟烷基取代的糖类

糖类是一类多羟基的天然产物,可作为许多非离子型表面活性剂的亲水基。由于糖类化合物一般都没有毒性,由它们衍生出来的这些非离子表面活性剂毒性往往都很低,可以满足一些特殊的需求。近年来,糖类表面活性剂的发展十分迅速,全氟烷基取代的糖类衍生物作为其中的一种,其重要性正逐渐引起人们的重视。应用连二亚硫酸钠引发的全氟碘代烷对碳-碳双键的加成反应,可以方便地合成一系列全氟烷基取代的糖类衍生物。

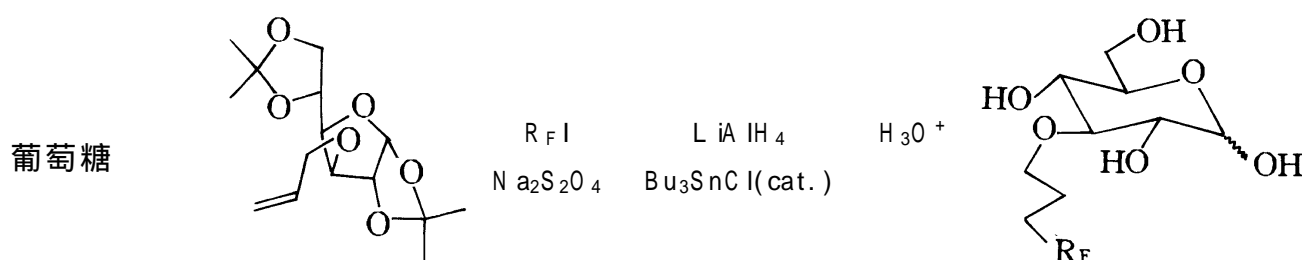
1. 2- 全氟烷基- 2- 脱氧葡萄糖

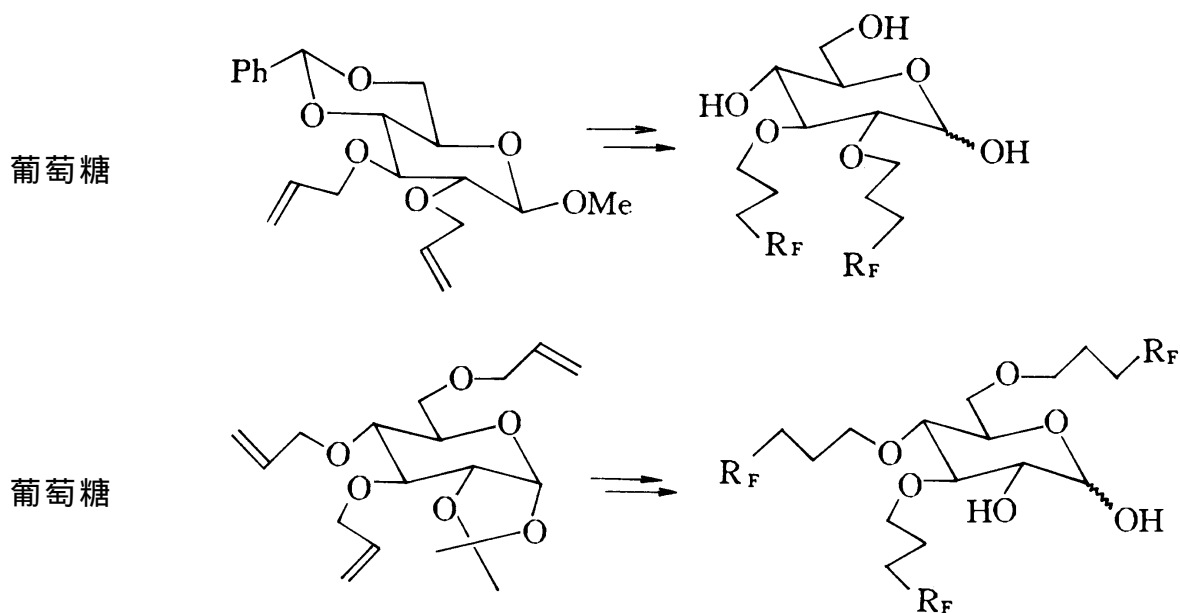
1- 溴葡萄糖吡喃糖四乙酸酯与锌粉反应生成消去 1- 位溴和 2- 位乙酰氧基的对应烯烃,后者与全氟碘代烷和连二亚硫酸钠- 碳酸氢钠试剂反应即可得到 2- 全氟烷基- 2- 脱氧葡萄糖三乙酸酯^[1]:



2. 带有 O- 含氟烷基的葡萄糖

醇类化合物经转化为烯丙醚后,即可应用全氟碘代烷- 连二亚硫酸钠的试剂体系进行全氟烷基化,中间产物经还原脱碘,即得醇类的氟烷基醚。应用这一反应方法,可以在葡萄糖分子中引进氟烷基链^[1],如下式所示:

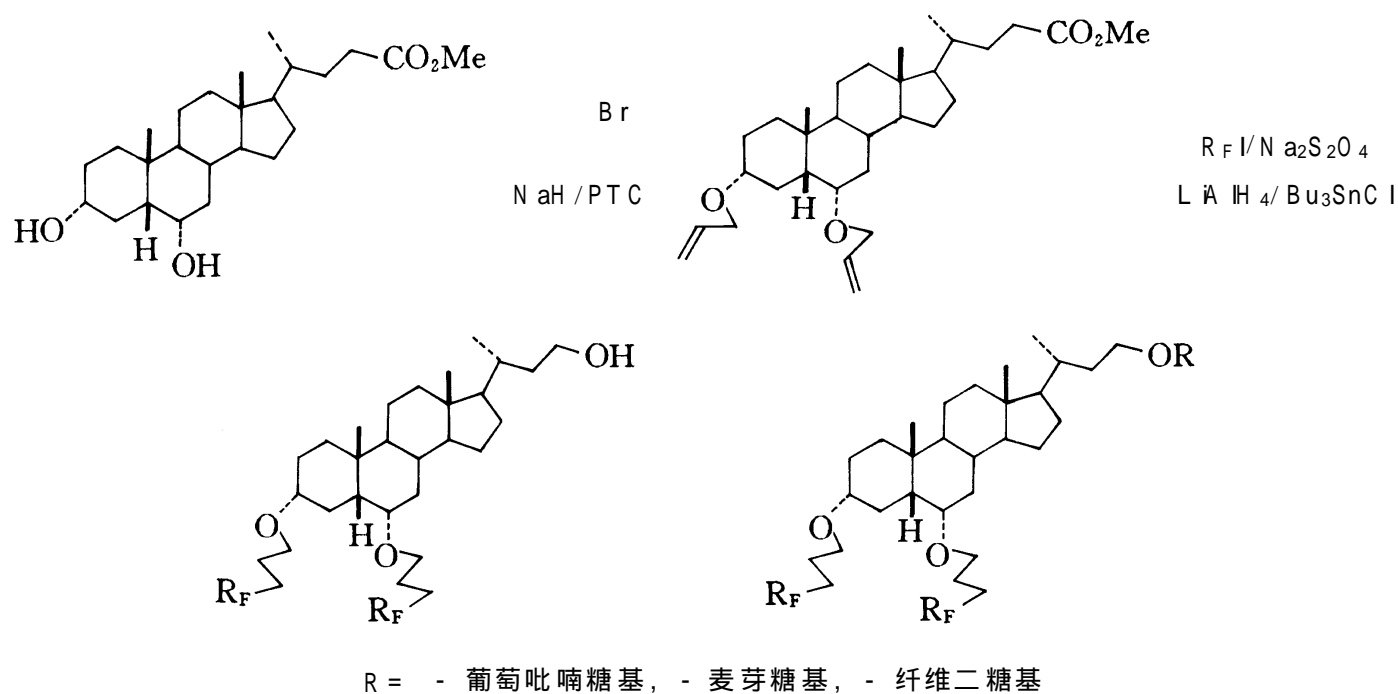




研究表明,含有长氟碳链的这些葡萄糖衍生物都具有优良的表面活性。

3. 带有含氟烷基的猪胆醇苷

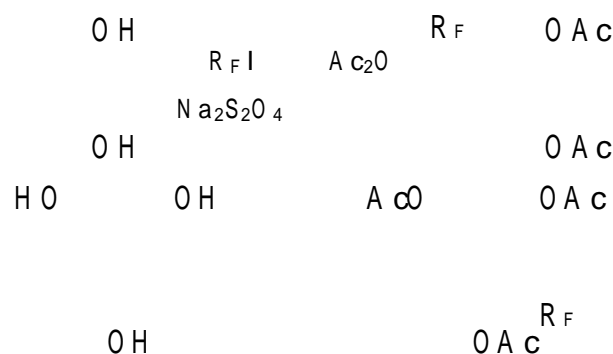
应用上述的氟烷基化方法也可以在猪胆酸的 3, 6 - 位引进含氟烷基链, 之后将该产物的羧酸基团还原为伯醇, 从而可制得单糖或双糖的苷^[2], 如下式所示:

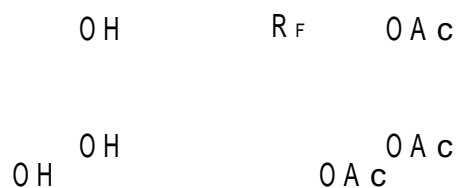


这些含氟甾糖类化合物可以在水中形成微泡体^[3]。

2.8.2 含氟烷基取代的酚类

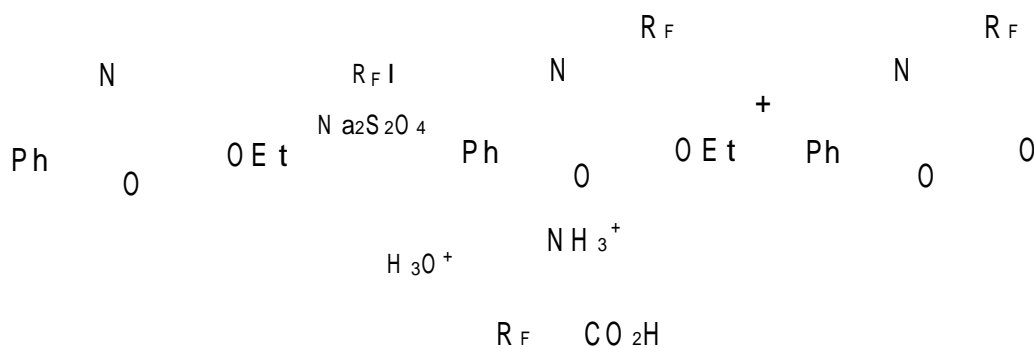
多元酚也是一类具有生理活性的天然产物, 烷基取代的多元酚是许多中草药和杀虫药的有效成分。应用全氟碘代烷- 连二亚硫酸钠的试剂体系可以直接对多元酚进行氟烷基化, 得到邻、对位取代的产物^[4], 例如:



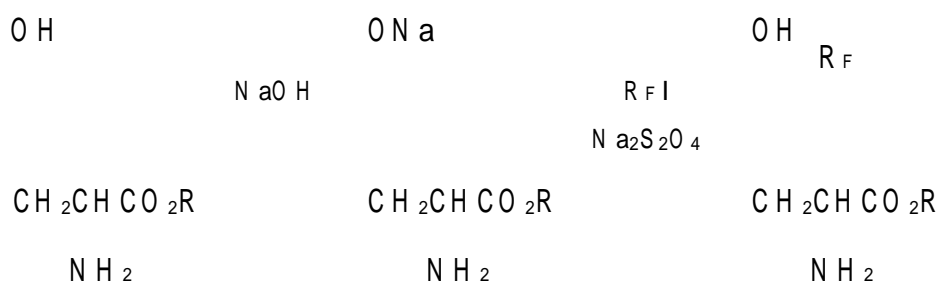


2.8.3 含氟烷基取代的氨基酸及含氟烷基寡肽

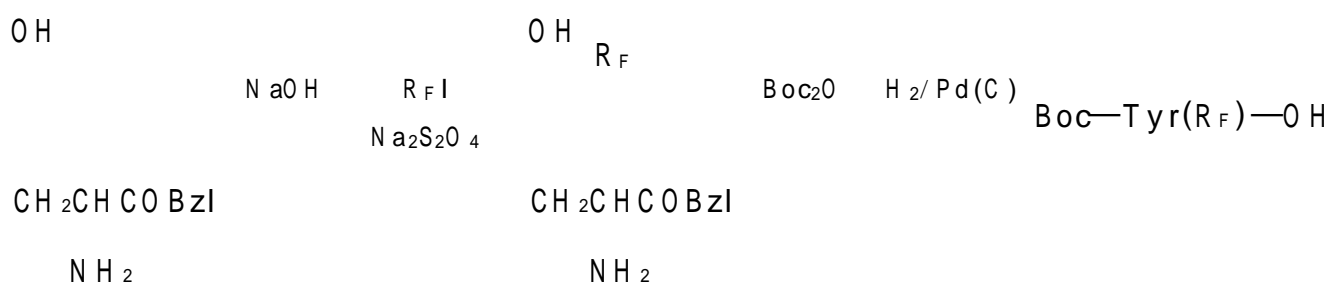
含氟氨基酸由于其独特的性质正得到越来越多的应用,如可作为酶失活或被抑制的自杀性底物、抗肿瘤活性物以及作为多肽研究的探针等。从甘氨酸制得的 A 唑衍生物与全氟碘代烷-连二亚硫酸钠试剂反应,所得中间产物经酸性水解,可制得一系列外消旋的全氟烷基取代的氨基酸^[5]:



酪氨酸是甲状腺素、神经介质激素、肾上腺素等的前体,也是许多蛋白质的构成成分,文献报道的一些含氟酪氨酸的合成路线一般都比较复杂。利用全氟碘代烷-连二亚硫酸钠与酪氨酸酯反应,在温和的条件下可以一步得到羟基邻位取代的全氟烷基酪氨酸酯^[6]:



利用以上含氟氨基酸的合成方法,合成了两类含氟活性小肽——含有氟烷基取代酪氨酸残基的亮脑啡肽及含有 C₆IF₂CO 取代酪氨酸残基的促黑[素细胞]激素释放激素^[7]。具体合成路线如下:



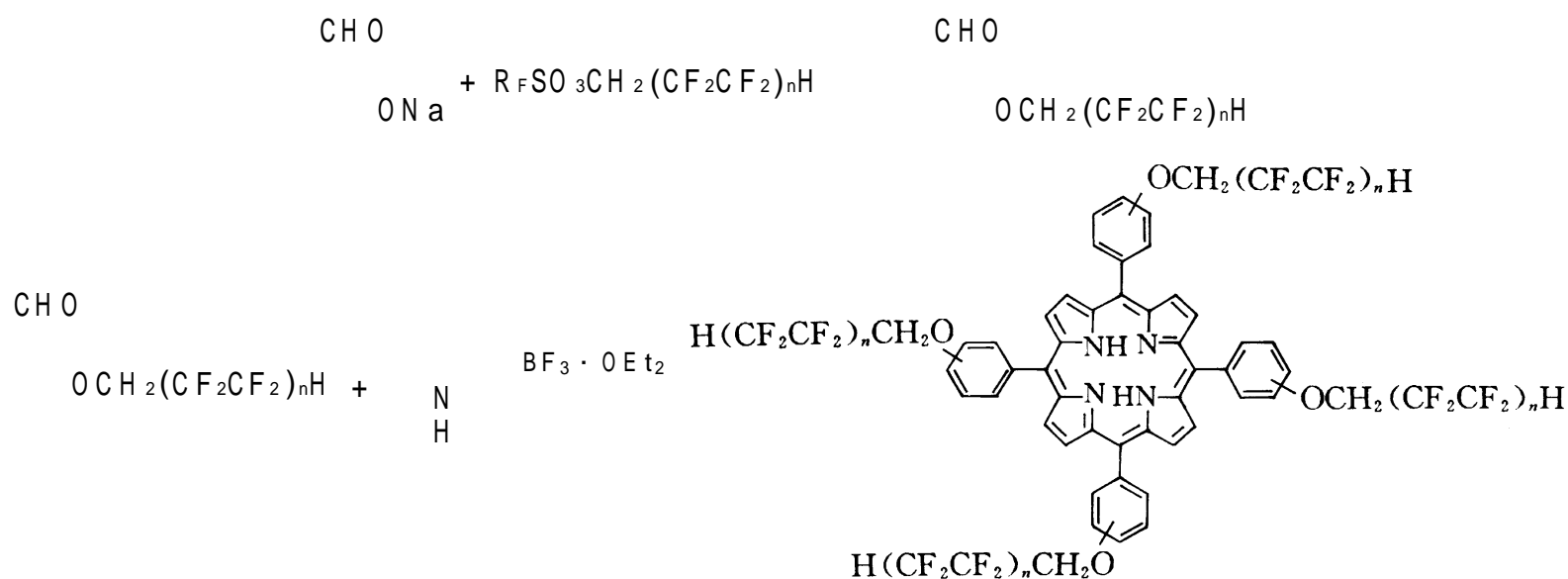


2.8.4 含氟烷基取代的卟啉化合物

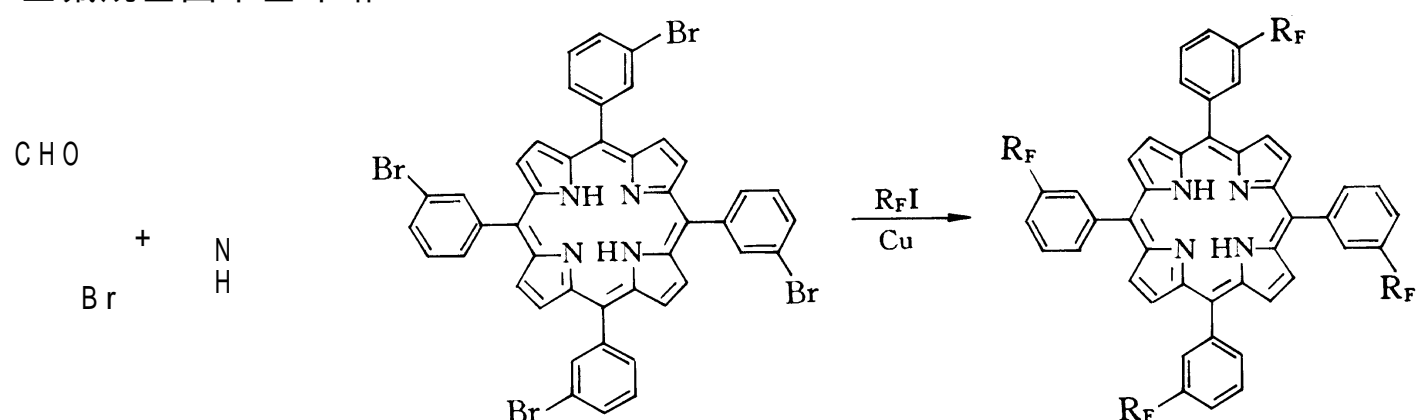
卟啉或金属卟啉是单加氧酶细胞色素(cytochrome)P-450、血红蛋白、肌红蛋白等的活性部位,具有重要的生理功能,是现代仿生模拟的一个主要研究课题。为了研究这些生命活性物质的作用机理,人们已经成功地合成出许多卟啉模型化合物,如栅栏式卟啉、载帽卟啉、王冠卟啉、袋状卟啉等,并从中发现,足够大的位阻的引入,是成功模型的重要因素。在这些成功的例子中,大部分模型结构都比较复杂,合成困难,并且脂溶性很差,限制了它们的应用。

全氟烷基具有很好的脂溶性,而且比碳氢同系物僵硬,在卟啉分子中引入全氟烷基将有助于增加卟啉环的位阻,提高其脂溶性及稳定性。为此设计合成了以下三种类型的含氟卟啉。

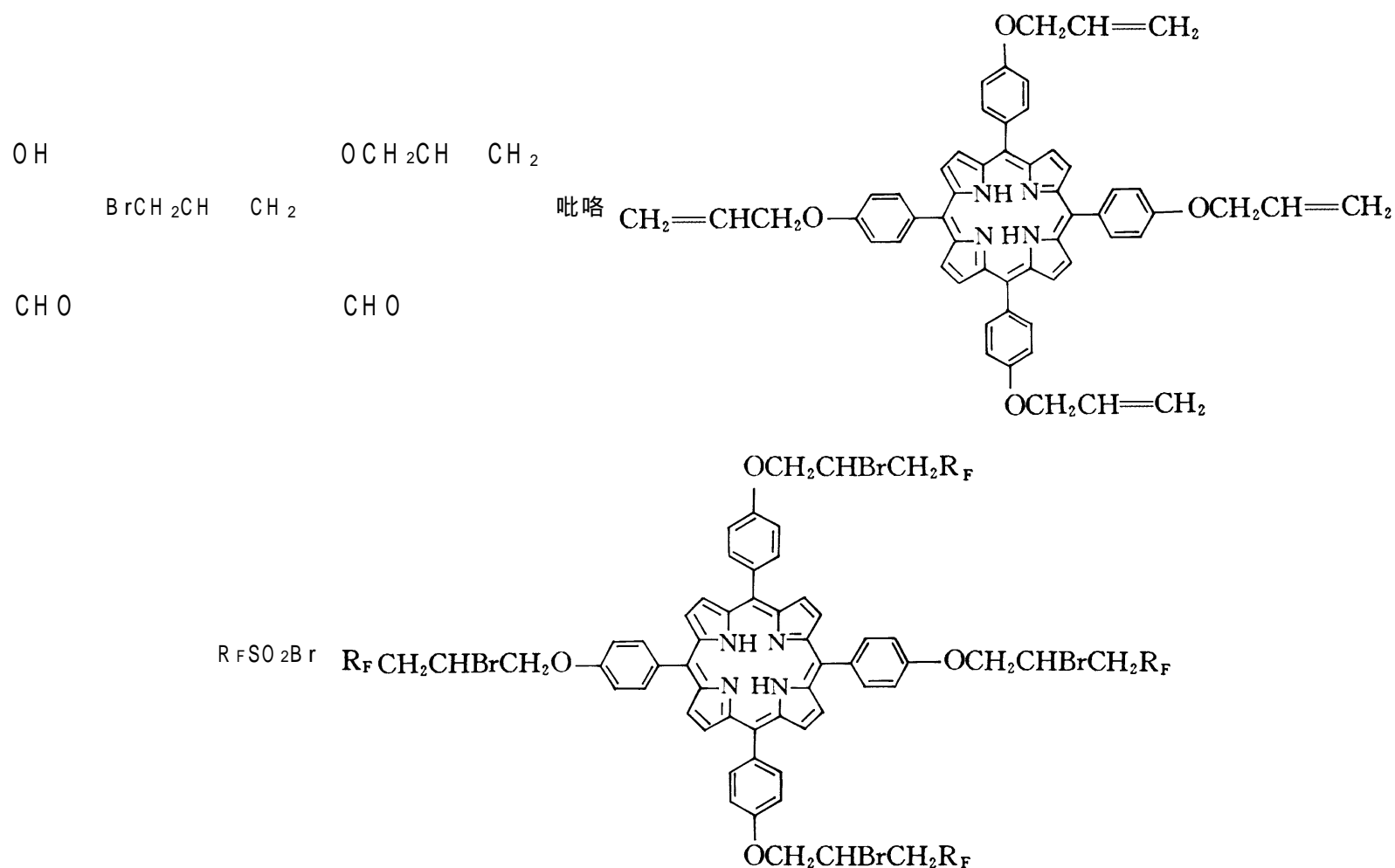
1. H(CF₂CF₂)_nCH₂O 取代的四苯基卟啉^[8]



2. 全氟烷基四苯基卟啉^[9]



3. $\text{R}_F\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{O}$ 取代的四苯基卟啉^[10]

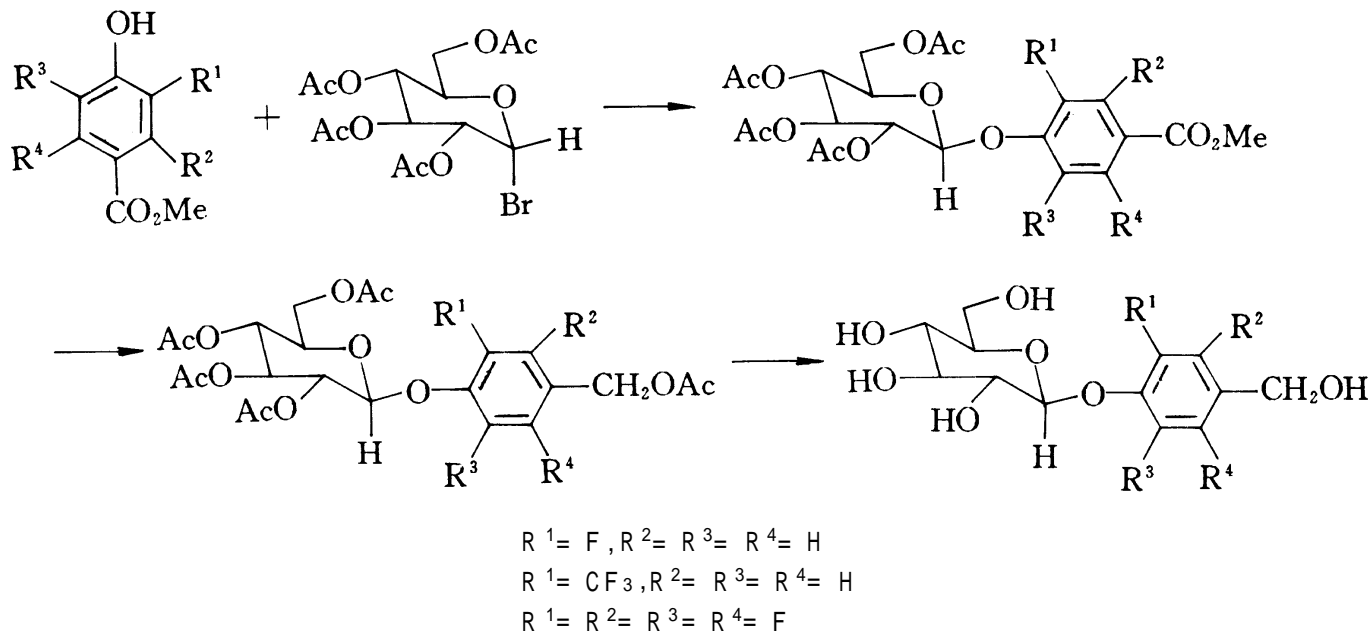


参照文献方法,应用 THF - Py 体系,顺利地得到以上含氟卟啉的锰络合物,并对其性能进

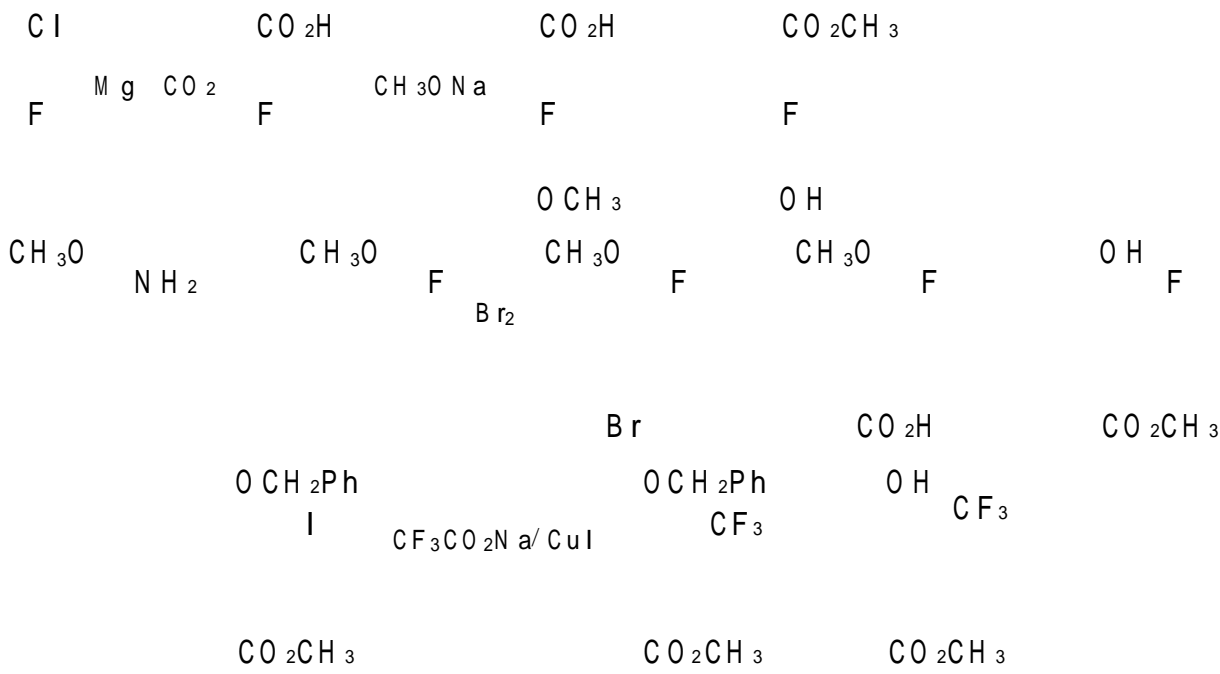
行了研究,发现含氟烷基的引入可以明显地提高卟啉的稳定性和脂溶性。

2.8.5 含氟天麻素的合成

天麻素是中药天麻中的主要有效成分,结构为 4- 羟甲基苯基- - D - 葡萄糖吡喃糖苷。为了研究含氟基团对天麻素药理活性的影响,合成了一系列含氟或三氟甲基的天麻素衍生物,合成路线如下^[11]：

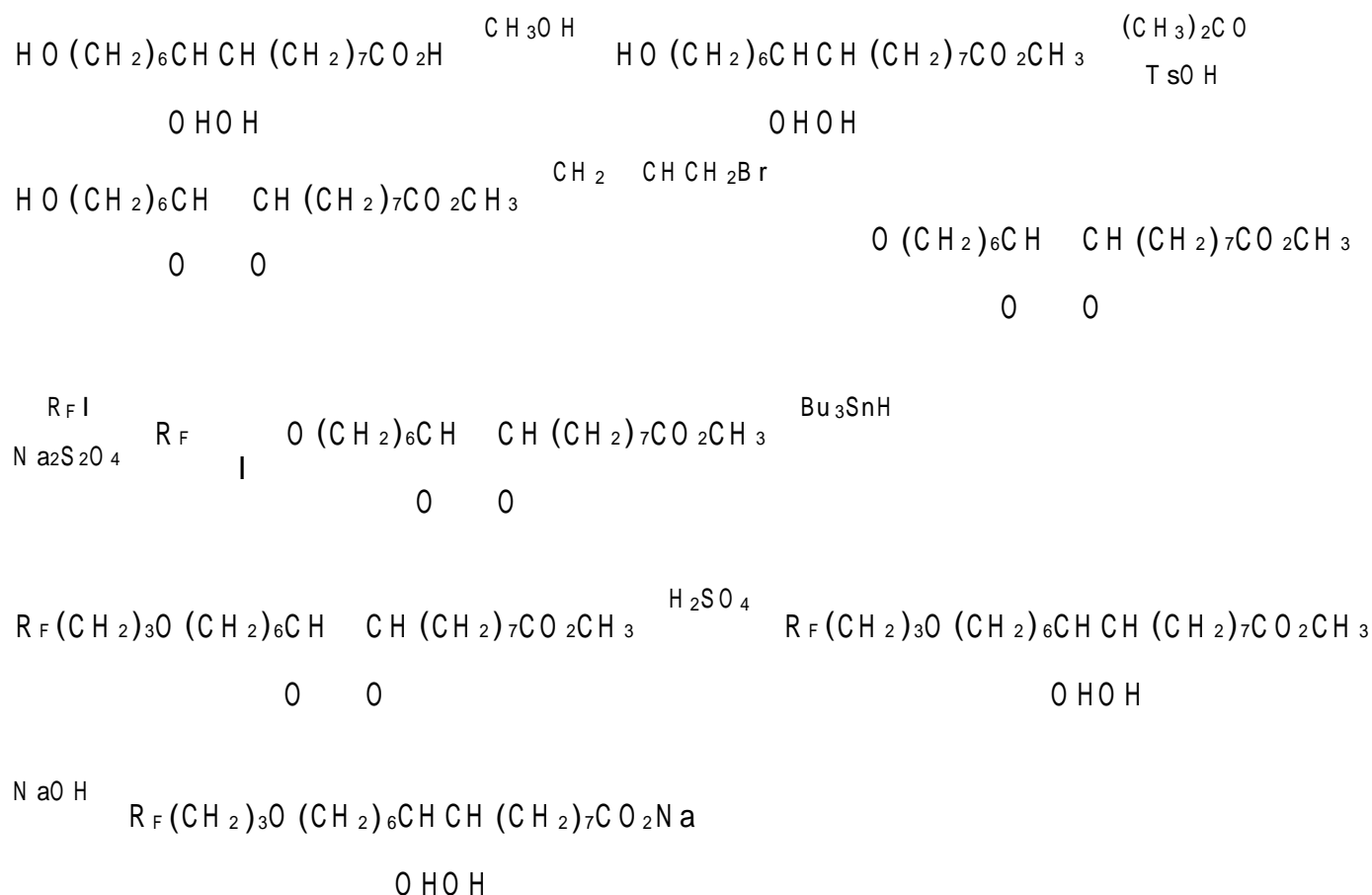


其中 4- 羟基四氟苯甲酸甲酯、4- 羟基- 3- 氟苯甲酸甲酯和 4- 羟基- 3- 三氟甲基苯甲酸甲酯分别通过以下反应制得：



2.8.6 从紫胶桐酸合成含氟表面活性剂

紫胶桐酸为虫胶的主要成分之一,其结构式为 9,10,16- 三羟基棕榈酸,结合国产紫胶的综合利用,应用从国产紫胶中分离得到的紫胶桐酸为原料,以连二亚硫酸钠引发的全氟烷基碘与碳- 碳双键的加成反应为关键步骤,合成得到一类新型含氟表面活性剂,具体合成路线如下^[12]：



参 考 文 献

1. Huang W Y, Xie Y. Synthesis of 2 - perfluoroalkyl- 2 - deoxy - D - glucose, mono - and poly - O - polyfluoroalkylated - D - glucose. Chin J Chem, 1991, 9:351
2. Huang W Y, Lu L. Synthesis of perfluoroalkyl- containing steroidal glycoside. Chin J Chem, 1992, 10:262
3. Tian Y C, Lian B, Li Z Q et al. Specific and non - specific interaction between double perfluoroalkyl- chain steroidal glycoside monolayers and cellulase at the air - water interface. J Chem Soc, Chem Commun, 1993: 31
4. Huang W Y, Ma W P. Further study on sodium dithionite - initiated perfluoro alkylation of electron - rich aromatics. Chin J Chem, 1992, 10: 180
5. Huang W Y, Li R Q. A novel synthesis of perfluoroalkylglycine. Chin J Chem, 1994, 12: 477
6. Huang W Y, Lee R Q. Perfluoroalkylation of tyrosine. Chin Chem Lett, 1994, 5:1021
7. Li R Q, Huang W Y. Syntheses of fluoroalkyl derivatives of two biologically active oligopeptides. Chin J Chem, 1995, 13: 558
8. Huang W Y, Ma W P. The synthesis of fluorine - containing porphyrins. Chin J Chem, 1990:474
9. Huang W Y, Ma W P. The synthesis of perfluoroalkyl- substituted tetrakisphenyl porphyrins. Chin J Chem, 1992, 10:175
10. Huang W Y, Ying W W, Ma W P. Further study on the synthesis of F - containing porphyrins and their catalytic activity on oxidation of cyclohexene. Chin J Chem, 1993, 11:464
11. 黄维垣, 钱昭辉. 含氟天麻素的合成. 化学学报, 1987, 45:1775
12. Yang J, Liu J T, Wang J Q et al. Synthesis of novel fluorine - containing surfactants using Aleuritic acid as a starting material. Chin Chem Lett, 1997, 8:497

9 以 N-亚硫酰基全氟(多氟)烷基磺酰胺为合成砌块的反应研究

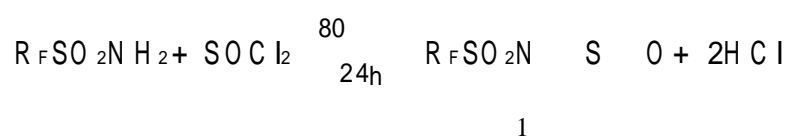
朱士正 许国林 钦朝岳

2.9.1 合成砌块 N-亚硫酰基全氟(多氟)烷基磺酰胺的制备

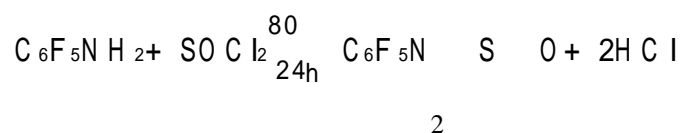
近年来,合成砌块法在有机合成中特别是在有机氯化物的合成中颇受人们的关注。先合成一个带有含氟或含氟官能团的化学性质较为活泼的化合物,利用它和各种有机试剂反应,从而制备各种含氟或含氟官能团的产物已成为一种重要的合成有机氟化合物的方法^[1]。

N-亚硫酰基全氟(多氟)烷基磺酰胺 $R_FSO_2N(SO)_2$ 的结构类似于丙二烯,它可被视为一个带有全氟磺酰取代基的杂原子累积双烯。它的制备方法较简单,处理方便,其化学性质又相当活泼,在温和的反应条件下即可和众多的有机试剂进行反应,是一个较为理想的含氟合成砌块。

全氟(多氟)烷基磺酰胺与过量的二氯亚砷反应即可得到 N-亚硫酰基全氟烷基磺酰胺,产率为 60% ~ 70%^[2]。

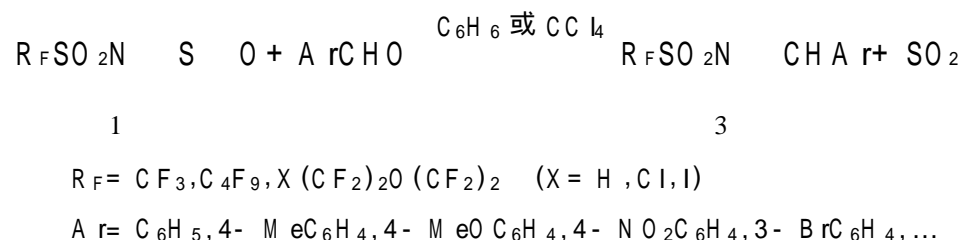


该反应的另一产物是氯化氢,它随着反应进行不断放出,反应产物 1 易被分离与纯化。1 为淡黄色透明液体,易吸潮分解。同样,用全氟苯胺与二氯亚砷反应可得 N-亚硫酰基全氟苯胺,产率约为 80%^[3]。



2.9.2 N-亚硫酰基全氟(多氟)烷基磺酰胺与羰基化合物的反应

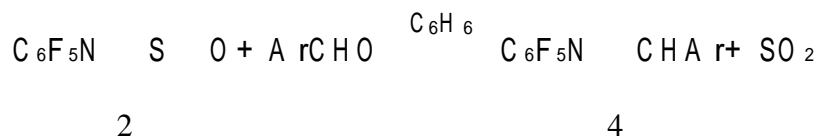
N-亚硫酰基全氟(多氟)烷基磺酰胺在惰性溶剂如四氯化碳或苯中与芳醛反应可得到相应的缩合产物:N-全氟(多氟)磺酰基芳基烯胺,并几乎定量地放出二氧化硫^[2,4]:



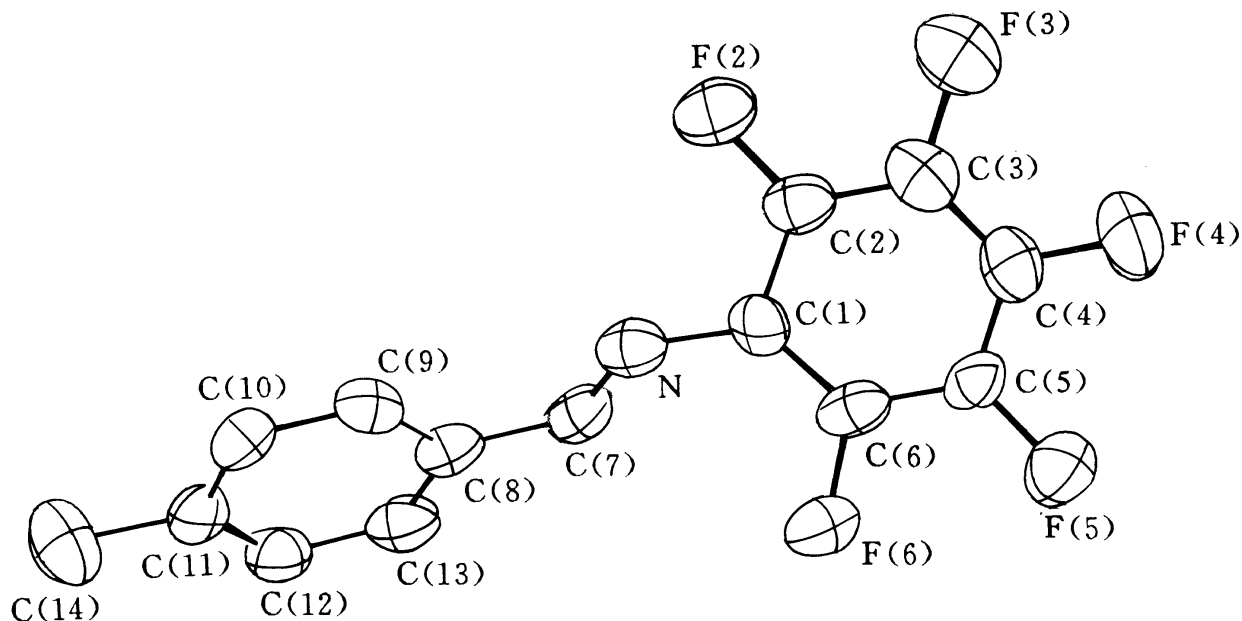
产物 3 易水解,若置于空气中很快发生水解:



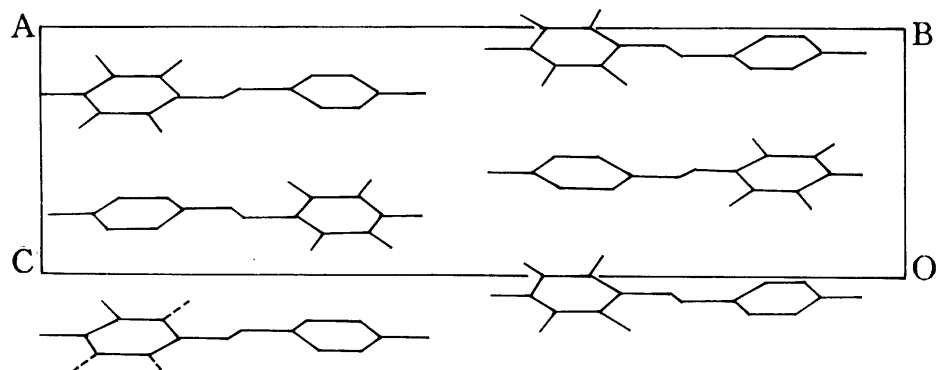
N-亚硫酰基全氟苯胺也同样易和芳醛反应^[3]:



产物4是一个有趣的化合物, 尽管在两个芳环之间有一个N—C双键, 但它的紫外光谱并没有明显的红移。它的X射线晶体结构分析表明, 它的苯环平面和全氟苯环平面不共平面, 它们之间的夹角是49°。C—N双键的键长1.27 Å, 是一个典型的双键, 这表明在该分子中并没有一个共轭的体系存在。该分子的排列分层有序[见图2.4(a), (b)]。



(a) 化合物 $\text{C}_6\text{F}_5\text{N}-\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 的分子结构

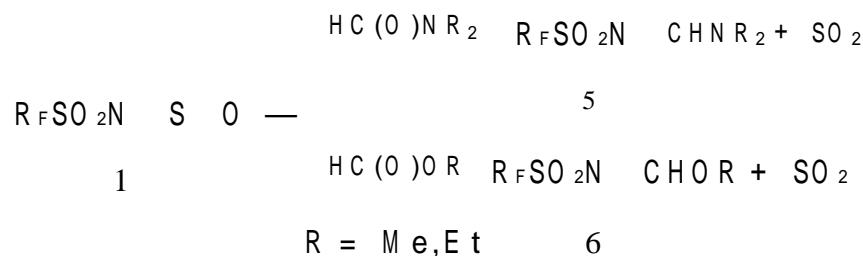


(b) 化合物 $\text{C}_6\text{F}_5\text{N}-\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 的分子堆积图

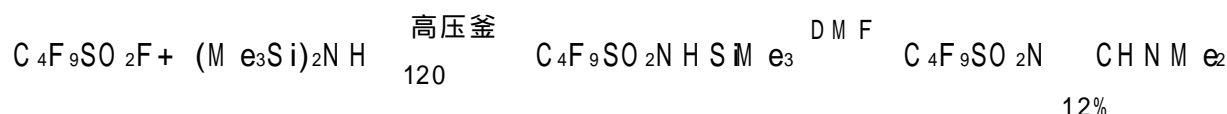
图 2.4

每个苯环平面夹在两个五氟苯环平面之间, 而每一个五氟苯环平面又置于两个苯环平面之间, 每一层的距离仅 3.37 Å, 表明该分子排列是很紧密的^[3]。

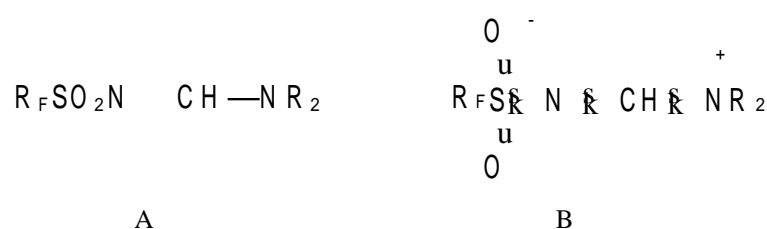
不活泼的羰基化合物如 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、甲酸酯等也易和 1 发生相应的缩合反应^[5]:



产物 5 ($\text{R}_f = \text{C}_4\text{F}_9$) 首次被德国化学家 Niederprum 通过下述二步反应合成^[6], 但产率很低, 亦未研究其相应化学性质。

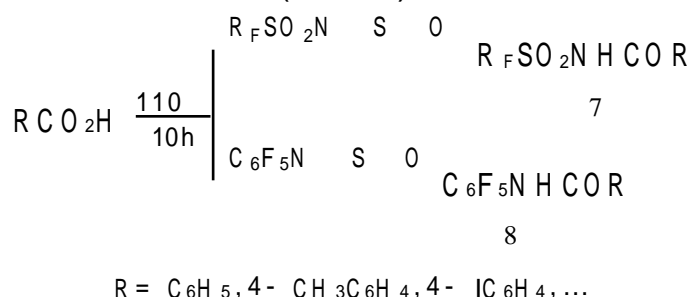


我们发现该缩合产物 5 与化合物 3 明显不同, 它很稳定, 无论是在酸性条件下还是在碱性条件下均不发生水解。在乙腈中重结晶可得到很好的晶体, 可供 X 射线晶体结构分析。该分子有二个 C—N 键, 通常我们将其结构写成 A 的形式。



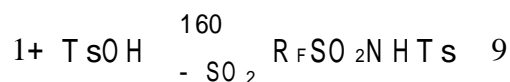
但它的分子结构分析表明 C—N 的键长为 1.287 , 稍短于 C—N 的键长 1.336 , 而这二键均短于通常的碳氮单键 (C—N, 1.470)。由此可见, 在该分子中其共振结构式 B 显然更符合于该分子的实际情况。也正是因为这一共振结构使得该分子变得较为稳定。

羧酸如苯甲酸、乙酸等在较高的温度下 (110) 也可和 1 或 2 发生反应^[7]。



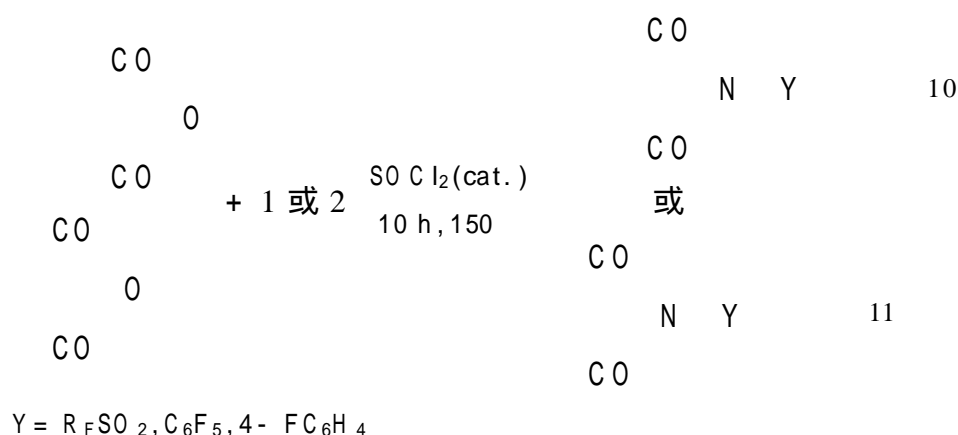
由于在羧酸中可能含有少量的水, 在上述反应中加入催化量的 SOCl_2 有助于提高反应产率。

对甲苯磺酸在更高的反应温度下 (160) 也可和 1 反应:

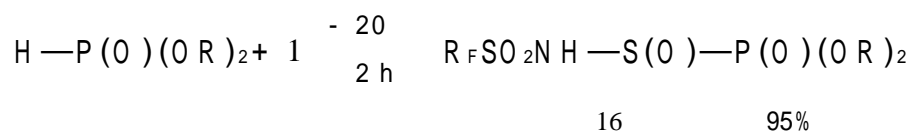


但是三氟磺酸却未能同样地和 1 反应得到相应的 $\text{R}_f\text{SO}_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ 。

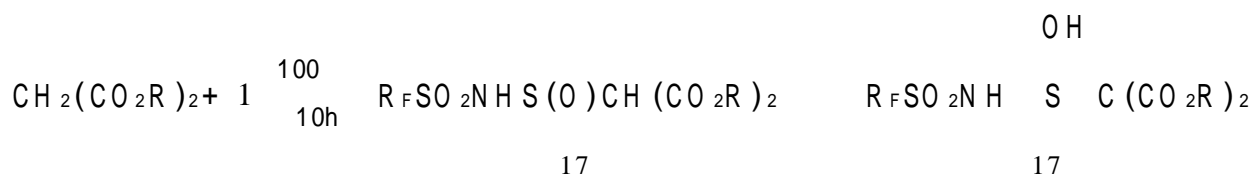
羧酸酐和 1 或 2 在 150 时反应生成 10 和 11:



二烷基亚磷酸酯 H-P(O)(OR)_2 与 1 在 -20 即发生反应,几乎得到定量的加成产物:



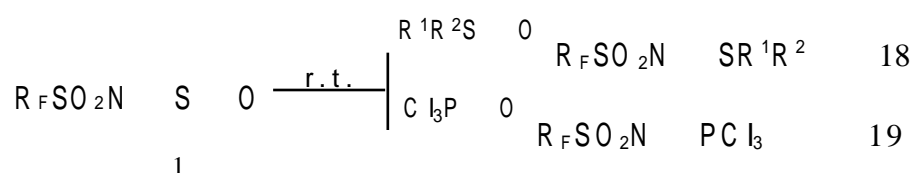
丙二酸酯与1的反应则需要较高的温度和较长的反应时间:



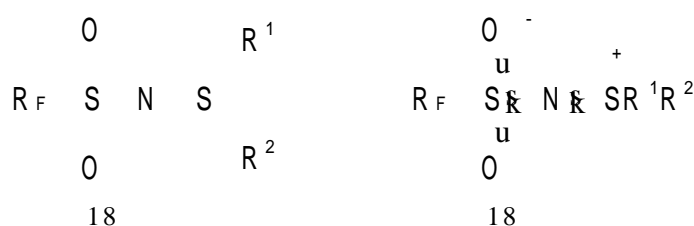
研究产物的 ^1H NMR 谱可知该化合物可能以其互变异构体 17 存在。

2.9.4 N-亚硫酰基全氟(多氟)烷基磺酰胺和亚砷、三氯氧磷、环氧化合物的反应

亚砷 $\text{R}^1\text{R}^2\text{S=O}$ 和三氯氧磷 $\text{Cl}_3\text{P=O}$ 在室温下即可与 1 或 2 发生缩合反应生成相应的 N-全氟烷砷基硫烯胺或磷烯胺:



在室温时将亚砷或三氯氧磷滴加至1,反应立即发生,并定量地释出 SO_2 ,分别得到 N-全氟(多氟)烷砷基二烷基硫烯胺 18 或三氯磷烯胺 19。产物 19 异常活泼,易吸水分解,相反产物 18 却十分稳定,它的结构和 $\text{R}_\text{F}\text{SO}_2\text{N-CHNR}_2$ 相似。化合物 18 的分子结构表明它的共振结构式 18 更为接近于该分子的本质:



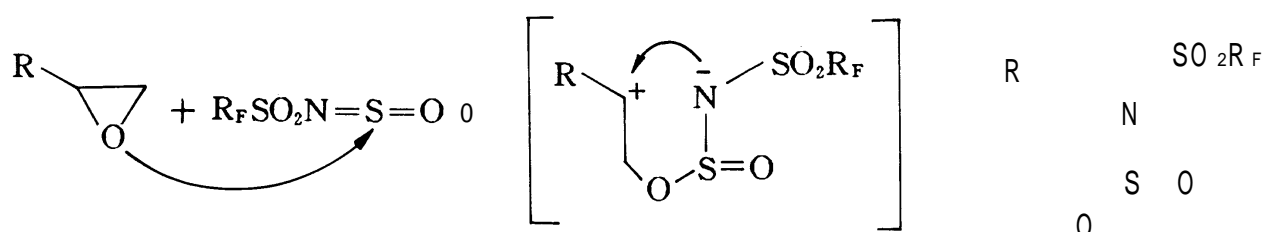
该化合物的 X 射线晶体结构分析表明其分子中(四价)硫氮键($\text{N-SR}^1\text{R}^2$)键长为 1.62 ,而(六价)硫氮键(N-SO_2)键长为 1.58 ^[9]。

文献曾报道三苯基氧磷可和 TsN-S=O 发生缩合反应得到三苯基磷烯胺^[10]:



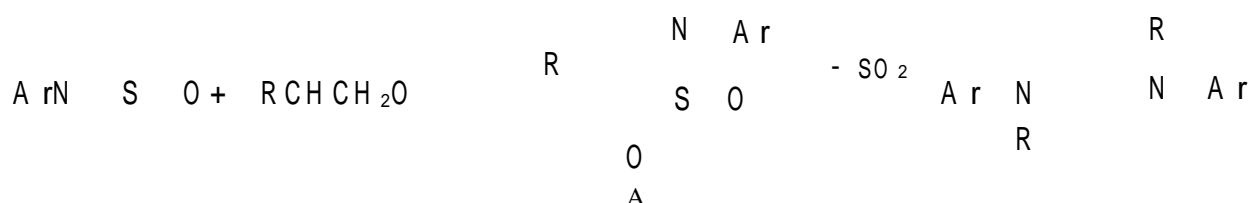
就化学活泼性而言,显然 1 要比 TsN-S=O 更活泼。但我们尝试了各种反应条件,1 均不能和 $\text{Ph}_3\text{P=O}$ 反应得到相应的 $\text{R}_\text{F}\text{SO}_2\text{N-PPh}_3$ 。该化合物我们最终是用全氟烷砷基氮宾的方法合成^[11]。

各类环氧化合物 RCHCH_2O ($\text{R:H,CH}_3,\text{C}_6\text{H}_5$) 在 0 时即可和 1 进行环加成反应^[12]:



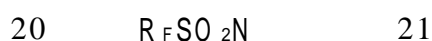
丙烯环氧和苯乙烯环氧与1反应时得到了区域选择性产物,即 R (CH₃ 或 Ph)取代在五元环的 5- C 位。

日本化学家曾报道过 ArN(SO₂)₂ 与环氧化物的反应,他们只得到对称的或不对称的 1,4-二噻六环化合物^[13]。



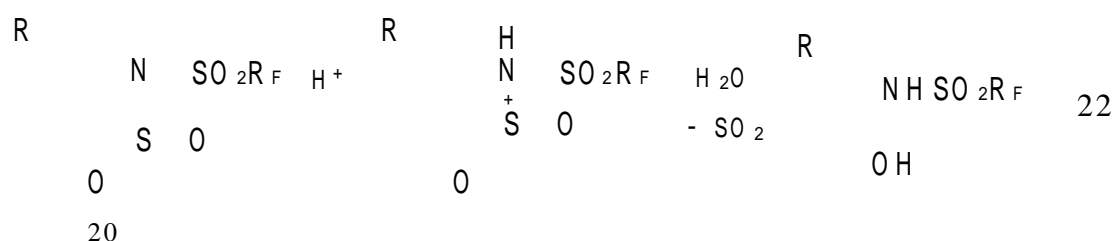
他们也认为反应产物是先经过一个五元环中间体 A,但未能分离到该中间产物。

化合物20不够稳定,受热时发生分解,有 SO₂ 放出,但得到的产物却是三元氮杂化合物 21。我们没有检测到任何偶合的六元环产物。



Ph

化合物20在微酸性环境下即可发生水解,并消除 SO₂,最终得到取代的全氟烷基磺酰胺衍生物 22:



化合物22的结构经 X 射线晶体结构分析所证实。从该分子结构图中我们可以看到苯环取代在氮原子的邻位,这也证实了化合物 20 的结构(见图 2.5)。

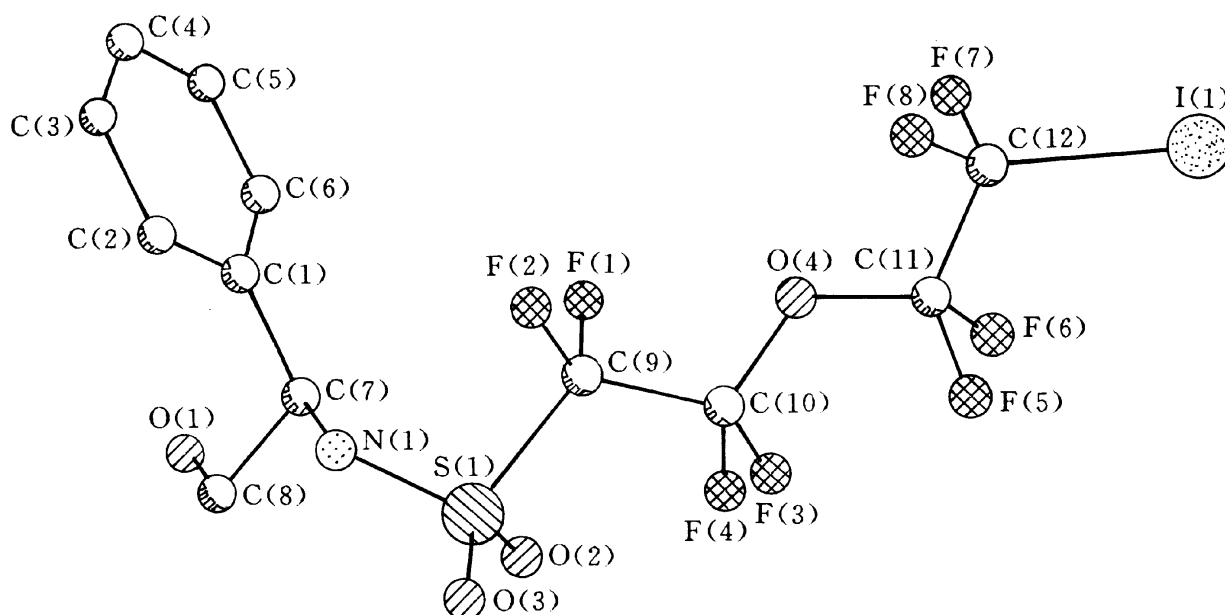


图 2.5 化合物 22 的分子结构

最近我们又进一步发现若较长时间加热化合物 R_fSO₂N(SO₂)₂, 它可以发生自身缩合,放出一分子 SO₂:



对于这对称的缩合产物23的化学性质的研究目前正在进行中。

参 考 文 献

1. (a) Takeuchi Y. Building Blocks for Preparation of Monofluoro Organic Compounds. *J Synth Org Chem Japan*, 1988, 46: 145
(b) Tanaka K, Mitsuhashi K. Synthesis of Trifluoromethyl Azoles Using Building Blocks. *J Synth Org Chem Japan*, 1987, 45: 269
(c) Uneyama K. Decent Advances in Trifluoromethylation. *J Synth Org Chem Japan*, 1991, 49: 612
2. Zhu S Z, Chen Q Y. Condensation reaction of N-sulfinylperfluorosulphonamides. *J Chem Soc Chem Commu*, 1991, 10: 723
3. Li A W, Xu B, Zhu S Z. Synthesis of N-pentafluorophenyl aromatic aldimines $C_6F_5N=CHAr$ and X-ray structure analysis of N-pentafluorophenyl-4-methylaldimine $C_6F_5N=CHC_6H_4CH_3$ -4. *J Fluorine Chem*, 1994, 68: 145
4. Zhu S Z. Synthesis of N-Perfluoroalkanesulfonyl Imines. *J Fluorine Chem*, 1993, 60: 283
5. Xu G L, Xu B, Qin C Y, Zhu S Z. Preparation of N,N-Dialkyl-N-Perfluoroalkanesulfonyl Formamides $R_FSO_2N=CHNR_2$ via Vilsmeier Reagents. *J Fluorine Chem*, 1997, 84: 25
6. Niederprum H. Enol Ether Epoxides Resulting from Their Reaction with Nucleophiles. *Liebigs Ann Chem*, 1993, 20
7. Zhu S Z, Xu B, Zhang J. Reactions of Fluorine-Containing N-Sulfinylamides with Carboxylic Acids and Acid Anhydrides. *J Fluorine Chem*, 1995, 74: 203
8. Li A W, Xu B, Wang C X, Zhu S Z. Reactions of N-Sulfinylfluoroalkane Sulfonyl Amines with Nucleophiles Containing Reactive Hydrogen. *J Fluorine Chem*, 1994, 69: 85
9. Zhu S Z. N-Perfluoroalkanesulfonyl Sulfines: Synthesis and X-ray Structure Analysis. *Chinese Chem Lett*, 1992, 3: 703
10. Senning A. Quasi-Wittig reactions mit N-sulfinylverbindungen. *Acta Chim Scand*, 1965, 19: 1755
11. Zhu S Z, Xu B, Qin C Y, Xu G L. Synthesis, Structure and Reactions of Triphenylphosphine N-((Perfluoroalkyl)-sulfonyl)imine and Triphenylarsine N-((Perfluoroalkyl)sulfonyl)imine. *Inorg Chem*, 1997, 36: 4909
12. Zhu S Z, Qin C Y, Xu B. Reactions of N-Sulfinylperfluoroalkanesulfonyl Amine with Alkene Oxides. *J Fluorine Chem*, 1996, 79: 49
13. Yamada F. Nuclear Magnetic Resonance for the pathway of the Reaction of N-Sulfinylanilines with Ethylene Oxide. *Bull Chem Soc Japan*, 1970, 43: 3611

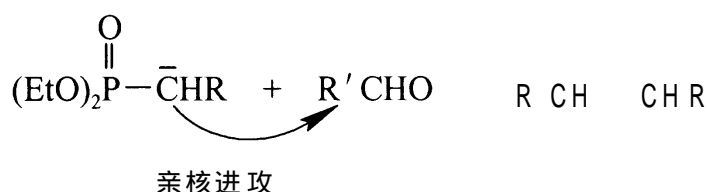
2.10 亲核试剂对全氟酰基膦酸酯进攻为基础的 新合成方法学研究

沈延昌

2.10.1 引言

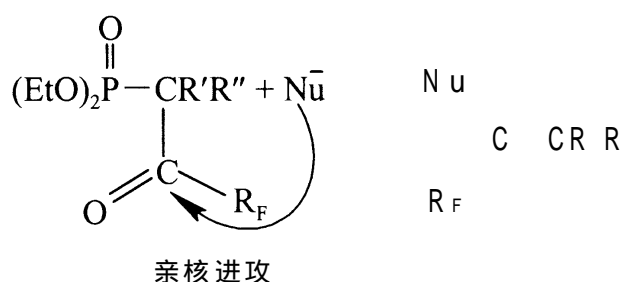
在有生物活性的有机化合物中,引入氟原子或全氟烷基后,其生物活性可以增强。近年来有机氟化合物已广泛地应用于医药、农药及其它领域^[1],以期获得高效的含氟医药和农药。例如抗癌药 5- 氟脲嘧啶,抗菌药诺氟沙星,选择性钙离子拮抗剂,盐酸氟桂嗪,含氟昆虫性激素等。因此研究含氟化合物的新的合成方法是很有意义的,可以为合成含氟中间体,提供好的有效的方法。

著名的膦酸酯碳阴离子反应,在天然产物的合成中,被广泛地应用,可以用来合成碳- 碳双键化合物。如下式所示:



碳阴离子亲核进攻羰基化合物,消去磷酸阴离子,得到碳- 碳双键化合物。

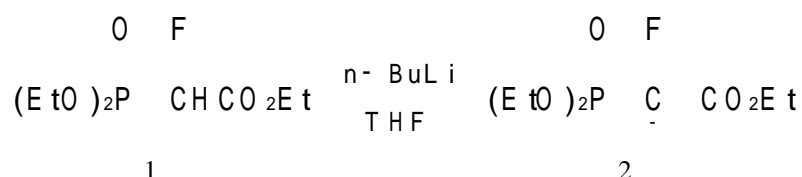
本反应是应用当场生成的含氟膦酸酯,受亲核试剂进攻,得到含氟碳- 碳双键化合物。

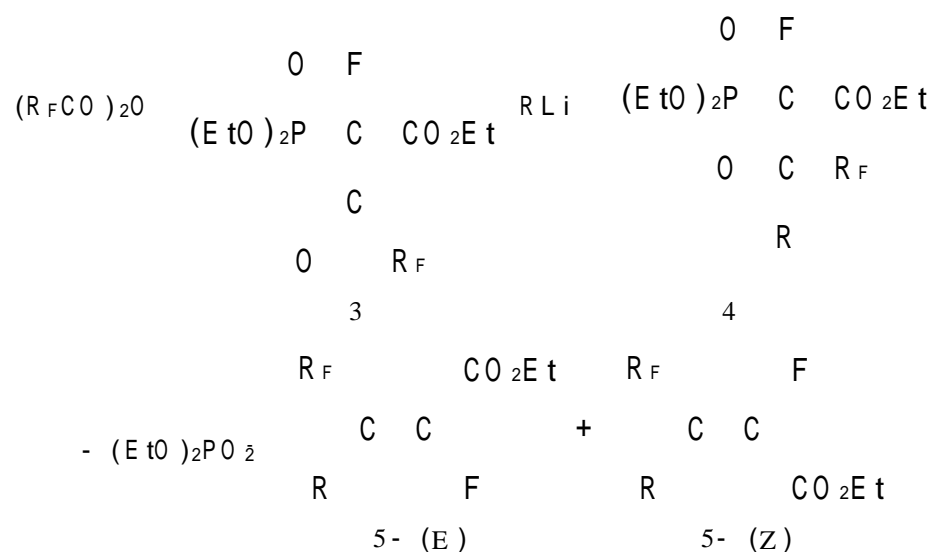


由于亲核试剂可以是多种多样的金属有机化合物,因此本反应的应用范围较为广泛。

2.10.2 高度立体选择性地合成全氟烷基 - 氟 - , - 不饱和酸酯^[2]

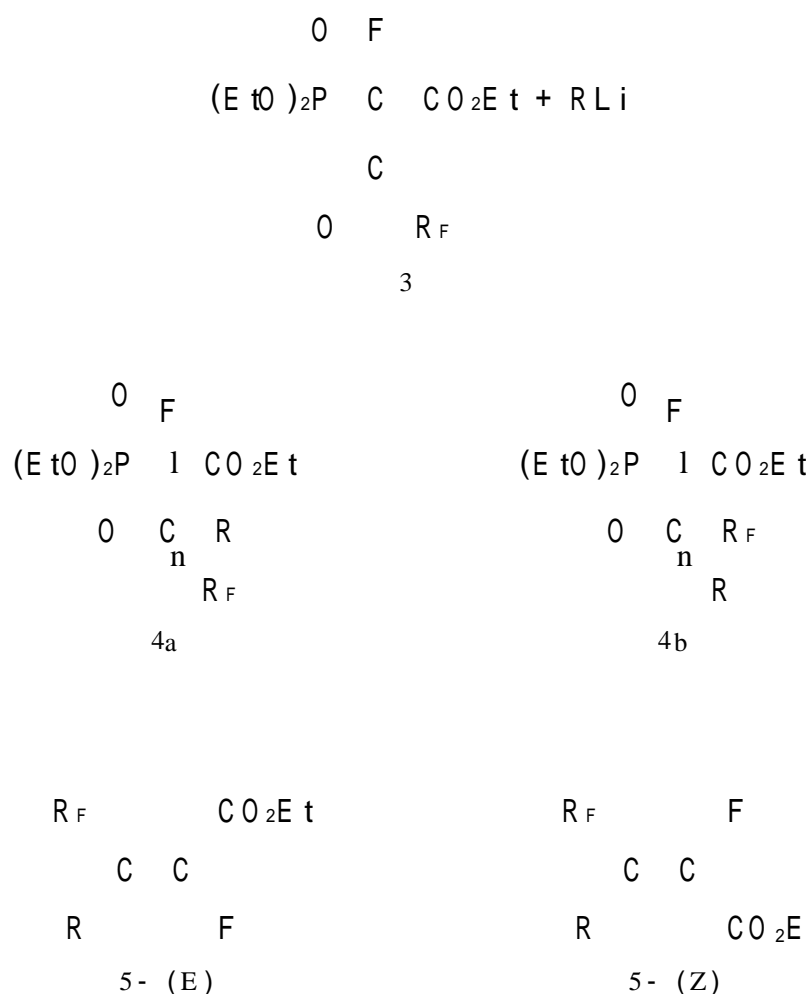
此类化合物有潜在的应用价值,可作为有用中间体用于合成有生理活性的含氟化合物,可方便地用下列“一锅”方法来制备。





膦酰基稳定的碳阴离子 2, 从相应的膦酸酯和正丁基锂在四氢呋喃溶液中来制备, 然后被全氟酸酐酰化, 得到全氟酰基膦酸酯 (3), 在反应介质中不经分离, 被锂试剂 (RLi) 进攻, 消去磷酸阴离子, 得到 5。产物中以 E- 异构体为主要产物, 产率 56% ~ 87%, 其比例为 E : Z = 100 : 0 ~ 80 : 20。

其立体化学结果, 可用下列图式来解释。



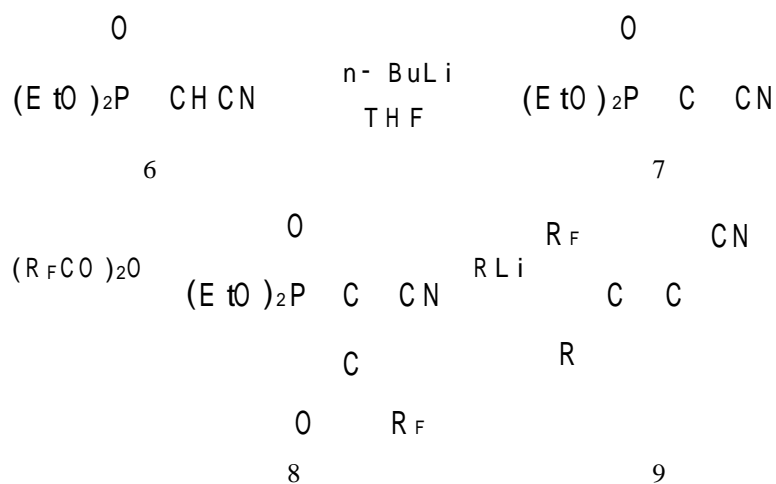
反应是由亲核试剂进攻邻接全氟烷基的羰基碳开始的, 进攻试剂优先从包含羰基平面的位阻较小的一边进攻, 因此 F 和 COOEt 基团的相对大小, 对立体选择性起主要作用。F 基团比 COOEt 相对较小, 因此进攻是从背面发生的 (包括较小基团的一边), 形成 4a, 然后顺式消去, 得到 5- (E), 所以在产物中以 E- 异构体为主。

本反应通过“一锅”法可以把三个片段偶合起来, R_F 从全氟酸酐来, R 从锂试剂来, F 和 COOEt 从膦酸酯来。

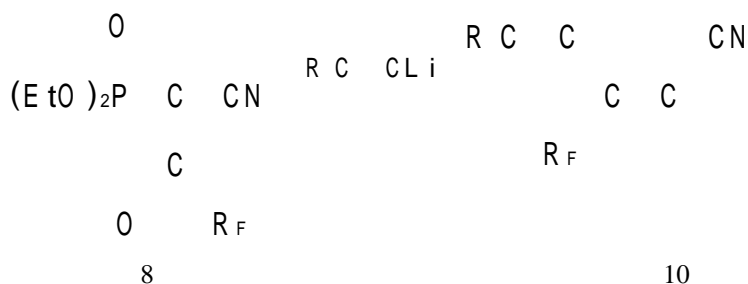
本方法的优点是：原料容易制备或可以从市场上买到,并且较便宜；产物的分离步骤简便。

2.10.3 全氟烷基 4- 氰基- 1,4- 二烯的合成^[3]

带有官能团的 1,4- 二烯是合成化学家感兴趣的化合物,由于这些化合物是许多天然产物的重要结构部分,并可作为有用中间体,用于天然产物的合成。这类化合物可以进行许多化学转变,例如环化成六元或七元环状化合物。其含氟衍生物可用下列方法制备,产率 43% ~ 70% 。



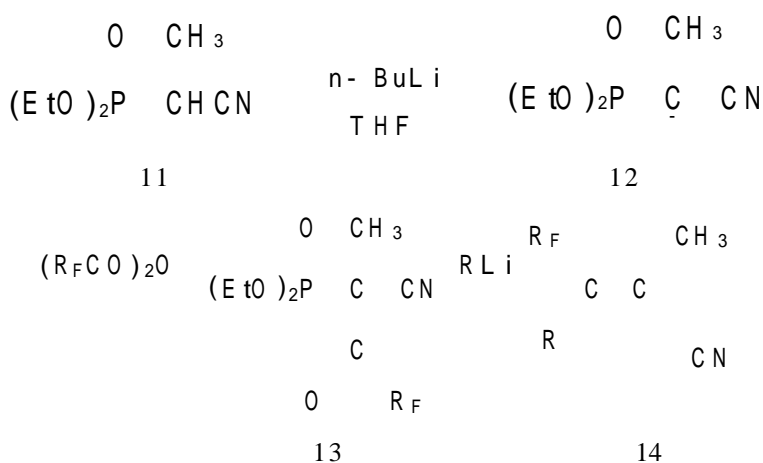
当用炔基锂作为亲核试剂时,可以得到4- 氰基- 1,4- 二烯- 6- 炔类化合物。



此类化合物也是很有用的中间体。

2.10.4 “一锅”法简便地合成全氟烷基, - 不饱和腈^[4]

, - 不饱和腈是构成有生理活性的天然产物的重要结构组成,因此引起化学家们的重视,可应用下列“一锅”法简便地来制备,产率 53% ~ 83% 。

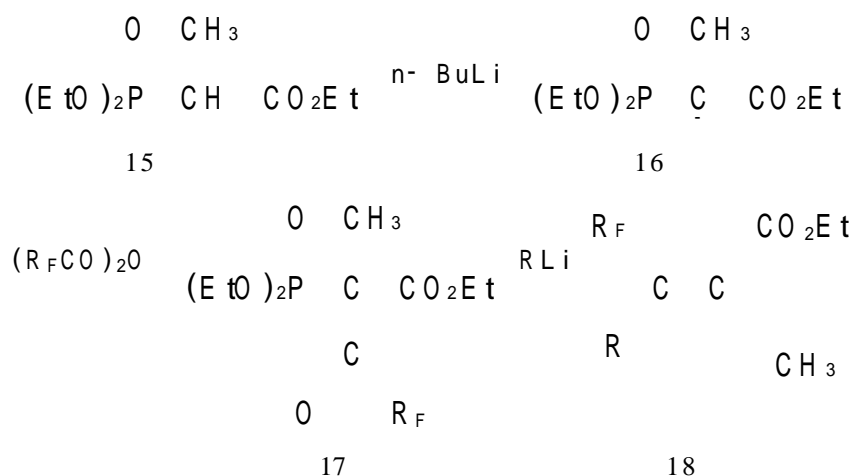


此“一锅”合成目标化合物是很方便的,应用范围较广,其 R 基团可以是烷基、芳基、烷炔基、芳炔基、杂环基。

2.10.5 高度立体选择性地合成四取代全氟烷基(Z)-, - 不饱和酸酯^[5]

, - 不饱和酸酯广泛存在于有生理活性的天然产物中,如昆虫幼稚激素、生物碱、糖苷酯

等。 , - 不饱和酸酯还可以进行一系列化学转变,用于生物碱、视网醛、维生素 A 等天然产物的合成。因此该类含氟化合物更引起合成化学家的兴趣,可由下列方法方便地来制备,产率 52% ~ 84% ,Z E= 99 1~88 12。



2.10.6 展望

综上所述,本合成方法学是磷酸酯的连串反应,其中关键步骤是有机锂试剂,作为亲核试剂,对全氟酰基磷酸酯进攻,然后消去磷酸阴离子,得到含氟碳-碳双键化合物。由于磷酸酯和锂试剂可以有不同的取代基,因而产物也是多种多样的含氟不饱和化合物。本合成方法应用范围较广,预期可应用于合成含氟中间体,用于合成有生理活性的化合物。

其它金属试剂,如格氏试剂、有机锌试剂,对含氟酰基磷酸酯的反应,正在继续研究中。

参 考 文 献

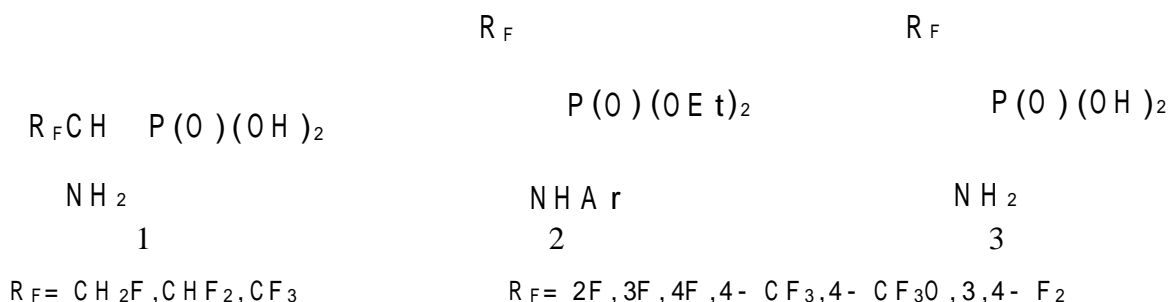
1. (a) Welch JH. Advances in the Preparation of Biologically Active Organofluorine Compounds. Tetrahedron, 1987, 43:3123~3197
(b) Eswarakrishnam S. Fluorine in Biorganic Chemistry. New York: Wiley, 1991
(c) Resnati G. Synthesis of Chiral and Bioactive Fluoroorganic Compounds. Tetrahedron, 1993, 49:9385~9445
2. Shen Y C, Ni J H. A Novel Sequential Transformations of Phosphonates. Highly Stereoselective Synthesis Perfluoroalkylated - Fluoro- , - Unsaturated Esters. J Org Chem, 1997, 62:7260~7262
3. Shen Y C, Ni J H. Synthesis of Perfluoroalkylated 4- Cyano- 1,4- Alkadienes. J Chem Res(s), 1997: 358~359
4. Shen Y C, Ni J H. A Convenient Synthesis of Perfluoroalkylated , - Unsaturated Nitriles. J Fluorine Chem, 1997, 86: 173~176
5. Shen Y C, Ni J H. Highly Stereoselective Synthesis of Perfluoroalkylated(Z)- , - Unsaturated Ester. J Fluorine Chem, 1998, 89:141~144

2.11 含氟氨基膦酸及磷肽的合成

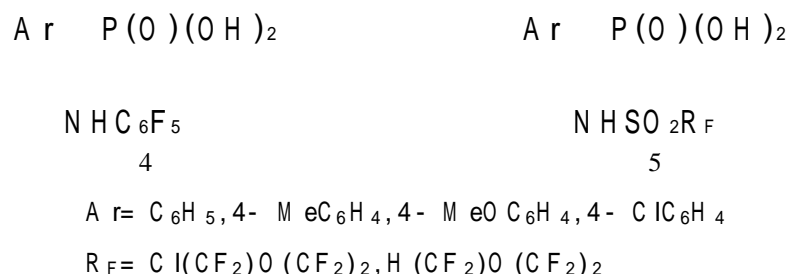
袁承业

2.11.1 前言

氨基膦酸及其衍生物由于具有显著的生物活性,近十余年来已获得广泛的研究和重视,某些化合物如氨甲基膦酸 $[H_2NCH_2P(O)(OH)_2]$, 草甘膦 (glyphosate) $[(HO)_2P(O)CH_2NHCH_2COOH]$, 草丁膦 (phosphinothricine) $[CH_3P(O)(OH)CH_2CH_2CH(NH_2)COOH]$ 作为植物生长调节剂、除草剂已获得相当规模的应用^[1], 某些磷肽, 如丙氨酰氨乙基膦酸 $[H_2NCHMeCONHCHMeP(O)(OH)_2]$ 具有很强的抗菌作用^[2], 而某些磷肽可作为血管紧张素的抑制剂, 用作抗高血压药物^[3]。我们实验室曾对氨基膦酸的合成方法^[4~14] 以及借诱导不对称反应合成具手性氨基膦酸的方法进行过研究^[15,16], 并通过分子力学计算对设计高 e.e. 值化合物的合成路线作过有意义的尝试^[17,18]。此外, 还对磷肽的合成作了多方面的研究^[19~23]。众所周知, 将氟原子引入生物活性分子已成为提高药物效力的重要途径^[24,25]。因此, 研究含氟的氨基膦酸及磷肽的合成方法, 并考察它们的性能是很有意义的^[26]。Flynn^[27] 曾用氟代乙酸合成了一系列的氟代氨基膦酸 1, 即单氟、双氟及三氟代氨基乙膦酸并研究了它们对丙氨酸外消旋酶的抑制作用。Hagele^[28] 及 Hudson^[29] 相继报道了在苯环上具有一个或多个氟原子的苯甲氨基膦酸及其衍生物 2, 3。



朱士正等合成了 N-五氟苯氨基苄基膦酸^[30] (4) 及全氟醚磺酰氨基苄基膦酸 (5)^[31]。



因此, 较系统地研究各种结构类型的含氟氨基膦酸及其衍生物是很有意义的。

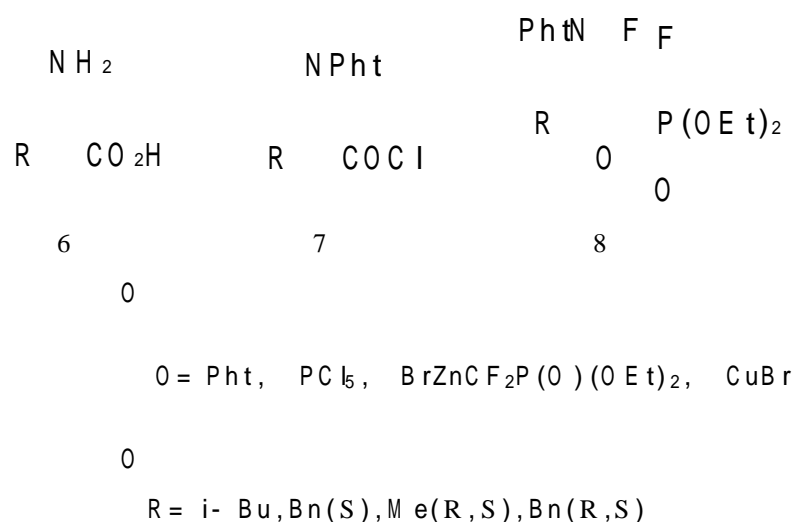
在生物有机磷化学中以 P—C 键结构为特征的膦酸酯 (phosphonate) 代替具 P—O 键的磷酸酯 (phosphate), 即以次甲基作为氧原子的电子等排体 (isostere), 起到生物体内的模拟作用, 从而抑制酶的活性, 这在氨基酸和肽及核酸中的实例不胜枚举, 从而促进了具生物活性的含 C—P 键化合物的发展^[32]。近年来的研究说明, 不论从电子效应或立体效应而言, CF_2 基团较之 CH_2 更接近氧原子^[33,34]。此外, CF_3 基团用来取代 CH_3 对提高化合物的生物活性更具吸引力。为此研究这几种含氟氨基膦酸及磷肽的合成不仅在合成有机化学中有重要地位, 而且对考察这类化合

物的结构与性能,从而设计高活性磷化合物也极有价值。

2.11.2 某些官能团化的 1,1- 二氟甲基磷酸酯

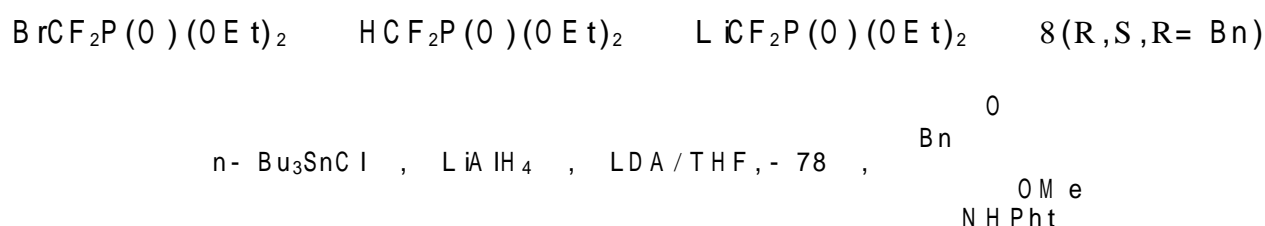
作为一种非天然的氨基酸,5- 甲基- (3S)- 氨基- (2S)- 羟基庚酸是天然存在的,是对蛋白水解酶如凝乳酶具抑制作用的天然五肽 pepstatin 的重要组成部分。某些由 difuorostatine 组成的肽,具有很强的凝乳酶抑制作用,从而为高血压的治疗提供了新的可能性^[35]。近年来二氟甲基磷酸酯结构引起广泛的重视,因为它可能较非含氟的对应物具有更强的酶抑制作用^[36~38]。文献有关 statone 的磷类似物,即 5- 甲基- 3- 氨基- 2- 氧代庚磷酸酯的合成与性能的记载^[39]促使我们对具氨基或/与羟基(或氧代)官能团的二氟甲基磷酸酯合成新方法进行研究,这些化合物可视为 statone 或 statine 的二氟甲基磷酸酯的衍生物。

我们的合成路线是基于在保护的氨基酸分子中经 Reformatsky 型反应,直接引入二氟甲基磷酸酯基。由 1,1- 二氟- 1- 溴甲基磷酸酯制得的活泼锌试剂^[40]在氯化亚铜催化下与 N- 邻苯二甲酰氨基酰氯的反应^[41]:



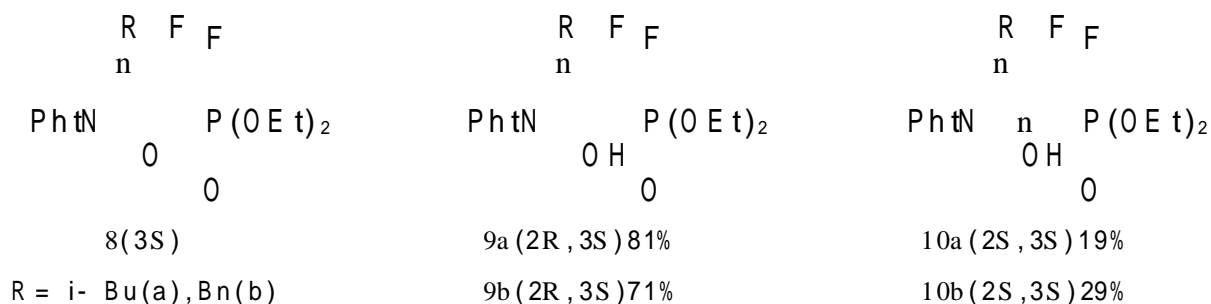
关键中间体,1,1- 二氟- 1- 溴甲基磷酸二乙酯由二溴二氟甲烷与亚磷酸三乙酯反应而得^[42],它与锌粉在 THF 中反应 6 h 即可获得活泼锌试剂 $\text{BrZnCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$,在此反应中 THF 为较乙二醇二甲醚更优越的溶剂^[43],由此得到的锌试剂与邻二苯甲酰氯作用即可得到 3- (N- 邻苯二甲酰氨基)- 2- 氧代- 1,1- 二氟烷基磷酸酯。值得指出的是由于 CuBr 在 THF 中的溶解度极差,加入乙腈作为助溶剂是必需的。此外反应应在无水及低温($< 0^\circ\text{C}$)条件下进行也是必要的,否则可能会形成还原产物 1,1- 二氟甲基磷酸酯。根据氨基酸的立体异构体,我们可以得到 2 位上 S 或 R 构型的反应产物。

此外,4- 苯基- 3- (N- 邻苯二甲酰氨基)- 2- 氧代- 1,1- 二氟丁基磷酸二乙酯(8,R,S,R= Bn)也可由 1- 锂代- 1,1- 二氟甲基磷酸二乙酯与 1- (N- 邻苯二甲酰氨基)- 2- 苯丙氨酸二酯经下述反应合成:



我们研究了由化合物 8 经还原反应转变为羟基的立体化学。在手性原子旁边的羰基经亲核

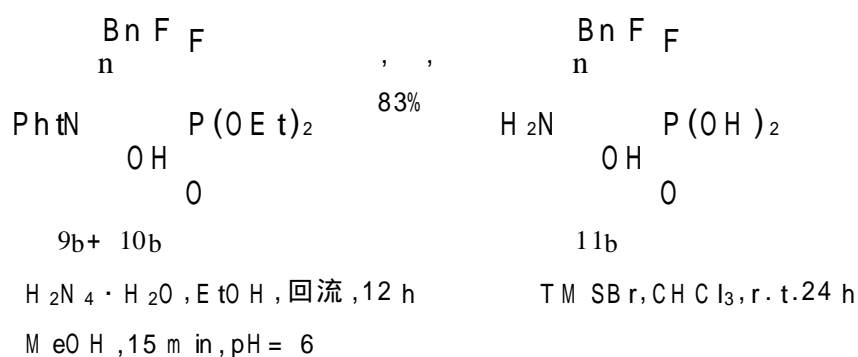
进攻,其产物应具有立体选择性。我们的实验结果说明,在酸性条件下, NaBH_3CN 与具 3S 构型的化合物 8 反应。其还原产物为由 9(2R, 3S) 及 10(2S, 3S) 组成的立体异构体。它们分别可视为含氟 statone 与 statine 的衍生物。



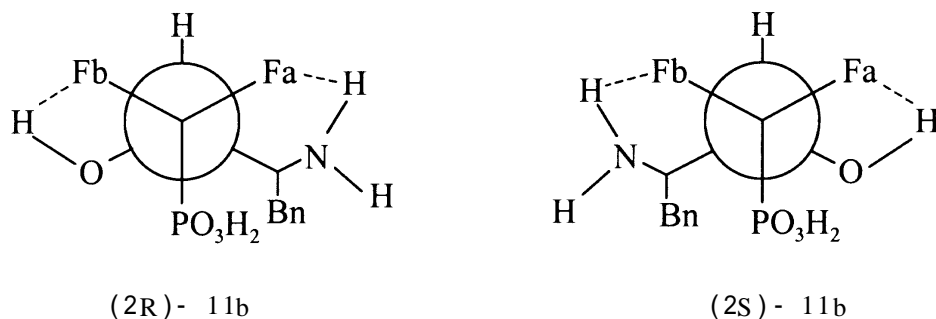
化学异构体的比例能很方便地用 HPLC 测定,具 2R, 3S 构型的异构体具有较长的滞留时间,为主要组分,而具 2S, 3S 构型的异构体具有较短的滞留时间,为少量组分。这些反应的 d.e. 值经 HPLC 分别测得为 62% 与 42%。上述实验事实可用 Felkin-Ahn 过渡态模型来解释:在还原过程中当 H 从位阻较小的方向进攻时得到主要组分,而当 H 从位阻较大的 R 方向进攻时,形成比例较小的组分。

这两个异构体的 ^{19}F NMR 虽无明显差别,但具典型的 AB 裂分,是由于二个氟原子的磁非共轭性所致。

所获得的异构体化合物 9b+ 10b 可顺利地转化为游离磷酸衍生物。



相似地 11b 的 ^{19}F NMR 也具有典型的 AB 裂分峰。这二个非等价的氟原子的偶合常数为 291.2 Hz, $^2J_{\text{P,T}} = 80.6 \text{ Hz}$, 但比 9b 与 10b 小。此外 11b 的两个非等价氟原子与质子的偶合常数为 12.4 Hz, 这样能合理地推测 11b 的稳定构型,即在 2 位碳的氢原子处于二个氟原子之间,如下图所示:

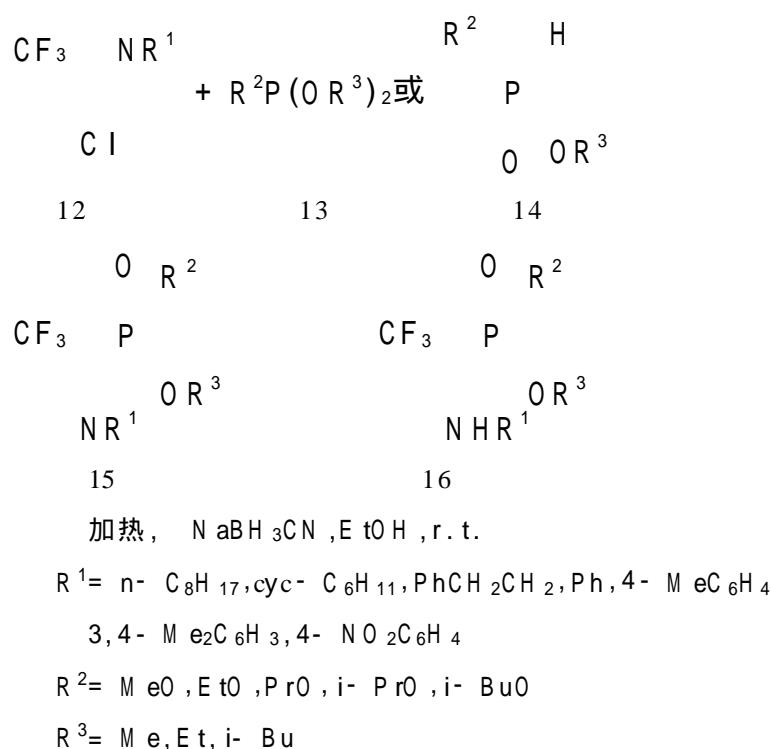


2.11.3 具三氟甲基的氨基膦酸酯

具有三氟甲基基团的有机化合物在医药、农药及材料科学中均有重要意义^[44]。在有机分子中引入三氟甲基在合成有机化学中也是一个具有挑战性的课题。

借助于 1- 氨基膦酸的一般合成法,即由亚磷酸酯或亚磷酸按 Abramov 或 Pudovik 型反应^[45]加成到现场生成的 Schiff 碱^[46]中,由于三氟乙醛不能直接制得亚胺化合物^[47],因此,由此来合成目标化合物受到限制。另外一条可能采用的路线是先由酰氯与亚磷酸酯经 Michaelis-Arbuzov 反应形成氧代烷基膦酸酯^[48],再将羟基转化成亚氨基及随后进行还原。这条路线也不宜采用。因为含氟脂肪酸酰氯与亚磷酸三酯反应,不能形成含氟酰基膦酸酯^[49]。

我们在系统研究三氟乙酰偕氯代亚胺与不同亲核试剂反应的基础上^[50],提出了三氟乙酰偕氯代亚胺与亚磷酸三烷基酯形成相应亚胺中间体,随后还原即形成三氟甲基化的 N - 保护丙氨酸的磷类似物,即 1- (N - 芳基/烷基氨基)- 2,2,2- 三氟乙基膦酸酯^[51]。



我们首先观察 N - 苯基三氟乙酰偕氯代亚胺与亚磷酸三乙酯无溶剂时于 80 °C 下的反应,并用 ¹⁹F NMR 跟踪反应过程。起始原料三氟乙酰偕氯代亚胺的 ¹⁹F NMR 化学位移为 4.8,而反应产物的化学位移则为 9.7。经 6 h 反应后,三氟乙酰偕氯代亚胺的化学位移完全消失,按常规处理后得亚氨基膦酸酯(15),得率95%,其 ³¹P NMR 在 7.37 处的信号(q, J = 9.2 Hz),确证已得到 Arbuzov 的重排产物。

我们还研究了亚氨基膦酸酯(15)的还原反应,室温时在 NaBH₄ 的乙醇溶液中反应 20 h 后,得到 17% 的产物,但当用 NaBH₃CN 时,16 的得率可达60%,还原产物在 ³¹P NMR 中居 15.2(q, J = 8.7 Hz)较 15 显著低场。这是由于产物 16 的膦酸酯结构与 sp³ 杂化碳相接,而在化合物 15 中则与 sp² 杂化碳相接。

我们还深入研究了其它结构的三氟乙酰偕氯代亚胺与三价磷试剂的反应。前者分子中的 N - 取代基性质对反应有明显影响。当 R¹ 为烷基时,重排反应需要较长时间;当 R¹ 为芳基时,反应速率与芳环取代基的性质有关,强的拉电子基团,导致反应速率加快,当用 N - 对硝基苯基三氟乙酰偕氯代亚胺时,由于其高的反应活性,反应在 0 °C 下即能进行。二乙基苯亚膦酸酯较二烷基亚膦酸酯易反应。实验结果显示上述 Arbuzov 型反应系由三价磷试剂对三氟乙酰偕氯代亚胺的亲

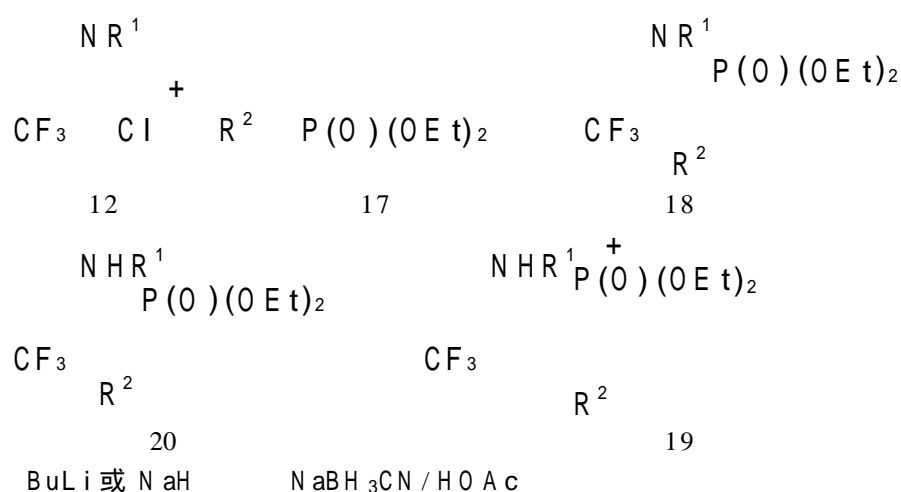
核进攻所引发,高亲电性的三氟乙酰偕氯代亚胺与高亲核性的磷试剂对反应有明显的促进作用。

二烷基亚磷酸酯也能与三氟乙酰偕氯代亚胺反应,但必须借三乙胺除去生成的盐酸,单乙基苯基亚磷酸酯的反应也相仿。

由此获得的亚氨基磷酸酯不需纯化可直接用 NaBH_3CN 还原,因为这类中间体的得率经常是定量的。(据 ^1H , ^{19}F 及 ^{31}P NMR 数据)我们还观察到当高度亲电性的亚氨基磷酸酯参与反应时,在室温时还原反应非常剧烈,故需在冰水冷却下进行,这种现象可能是由于负氢对 C—N 键的亲核进攻的缘故。

由于 2- 氨基磷酸(2- AEP)是从生物体中分离得到的第一个氨基磷酸^[12],它的各种衍生物的合成是研究生物活性化合物的重要途径,为此我们合成了具三氟甲基的 AEP 衍生物^[52]。

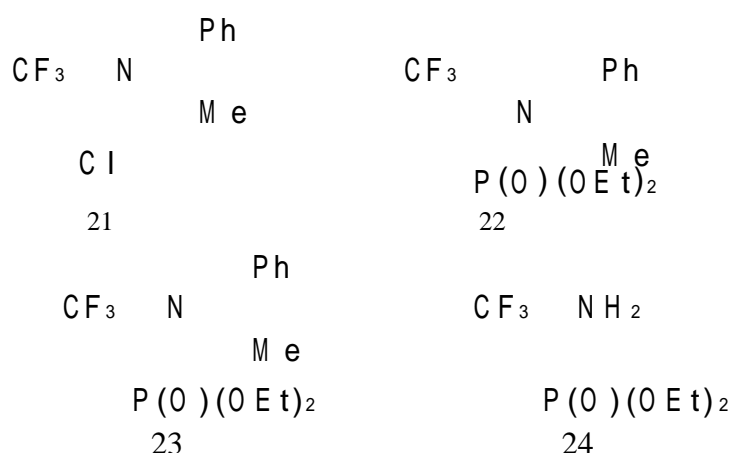
我们曾发展了一个新的方便的合成, - 不饱和三氟甲基酮的方法^[50],它可形成三氟甲基化的亚氨基磷酸酯及其烯胺异构体。所获得的混合物经随后的还原可获得三氟甲基化的 2-AEP(20)。

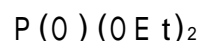


当化合物 17 中 R^2 为氢或烷基时, BuLi 用作除质子试剂,所得碳阴离子取代 12 中的氯,在 - 70 时形成亚氨基磷酸酯(18)及烯胺衍生物(19)的混合物,比例为 5 : 2,次甲基质子($\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}$)的双峰在 2.83($J_{\text{P-H}} = 24 \text{ Hz}$),单峰(br, NH)在 8.9。说明形成亚胺 18 及烯胺 19。

当化合物 17 中 R^2 为甲氧羰基时, NaH 可用作碱除去质子,所形成的碳阴离子在室温即可取代 12 中的氯,反应 30 min 后,按常规分离得到 18 与 19 的混合物,比例为 4 : 1。应该指出的是经 6 h 反应后,可分离到单一的 19,这是由于羰基与 C—C 双键的共轭形成热力学稳定的化合物。所得到的 18 与 19 中间体混合物用柱色层也很难分离,直接进入还原反应, NaBH_4 对此混合物在乙醇中几乎是惰性的,甚至用 NaBH_3CN , 还原反应进行得也极慢,但当用乙酸作为反应介质时,由于亚氨基质子化为氨基从而增强了受体的亲电性。还原得率较佳。

此外,我们还尝试了具三氟甲基的氨基磷酸的不对称合成。





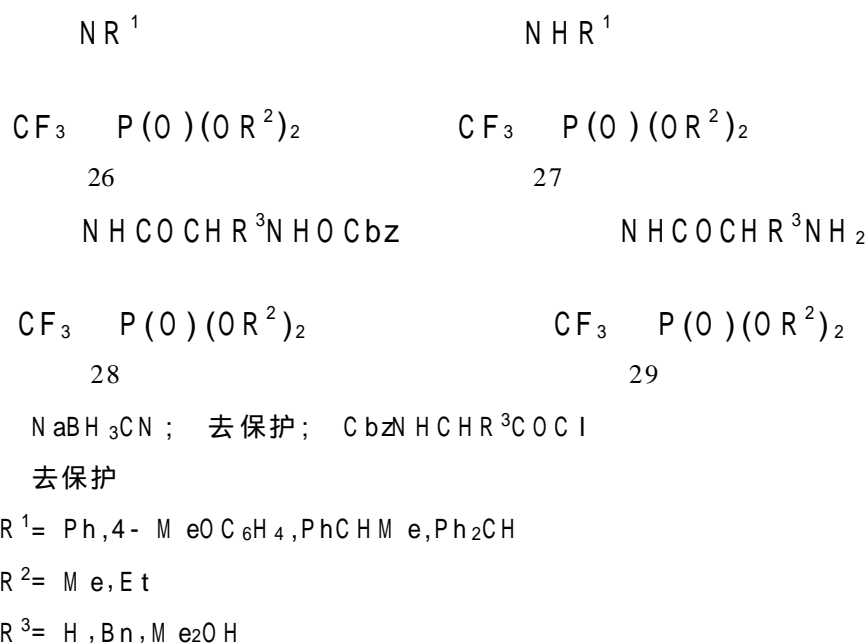
25

$\text{P}(\text{OEt})_3$, 90 °, 40h; Et_3N , MeCN ; H_2O , EtOH , THF , $\text{pH} = 2$
辛可宁或麻黄素, MeCN , 回流, 4h

辛可宁(cinchonine, $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$)与麻黄素(ephedrine, $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$)均为天然的手性辅助剂, 初步实验说明它们的诱导效应并不显著^[53]。

2.11.4 具三氟甲基磷肽的合成

含氟磷酸的合成虽有不少报导, 我们对含二氟甲基及含三氟甲基氨基磷酸的合成也作了不少研究, 但含氟及含三氟甲基磷肽的报导极少, 我们采用的合成路线为^[54]:



化合物 27 的氨基保护基团的除去, 可根据保护基的结构采用不同的方法。如 N - 苄基或 N - 二苄基可用铂黑(30% ~ 50%) 在甲酸 - 甲醇溶液中以 70% ~ 75% 的得率除去。如 N - 二甲基衍生物在无水甲酸 - 甲醇溶液中的催化氢解可获得 71% ~ 75% 的氨基化合物。但当 88% 甲酸水溶液代替无水甲酸时, 氢解产率骤降至 50%。同时, 钯黑或 50% 钯碳, 在相同条件下, 氢解不能进行, 由此得到的产物为 1 - (N - 甲酰氨基) - 2,2,2 - 三氟乙基磷酸酯, 后者可转化为游离的 1 - 氨基 - 2,2,2 - 三氟乙基磷酸, 经 5% $\text{HCl} - \text{MeOH}$ 酸性水解及用 NaOH 的水溶液小心中和。特别要指出的是硝酸铈铵(CAN)成功地用于具三氟甲基的氨基磷酸酯分子中氨基上的对甲氧基苯基的脱除^[55], $\text{Watanabe}^{[56]}$ 曾用于除去三氟甲基化的 1 - 氨基羧酸的 N - 对甲氧基苯基。我们的实验说明, 在 27 ($\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) 与 CAN 于 0 ° 在乙腈中反应时, N - 脱芳基产物中, 经

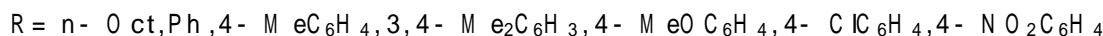
波谱证明, 常混杂氢醌亚氨基衍生物 $\text{NCHCF}_3\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, 这是因为在醚键断裂以前, 富电子芳环必须氧化除去。

反应产物经硅胶柱层析分离后与 Cbz - 甘氨酸用 $\text{DCC} - \text{HOBt}$ 缩合后即得磷肽, 随后用氢解法除去 N - Cbz 基即得具游离氨基的磷肽。出乎我们意料的是 Cbz - L - 缬氨酰或 Cbz - L - 苯丙氨酰氯在相同的条件下与 27 的反应, 产率较相应的 Cbz - 甘氨酰氯低得多, 而且反应混合物组成复杂, 即使用硅胶柱层析也难分离。

2.11.5 三氟甲基乙酰偕氯代亚胺作为合成砌块合成其它具生物活性的化合物

很多具生物活性的化合物包括药物均含杂环, 即使在天然氨基酸中含有杂环结构的也为数

不少。因此,设计与合成具生物活性的化合物经常与杂环分子相联系。我们以三氟甲基乙酰偕氯代亚胺为合成砌块分别与异氰甲基羧酸酯及异氰甲基膦酸酯的碱催化环加成分别合成了 1- 取代- 5- 三氟甲基咪唑- 4- 羧酸酯^[57] (30)及膦酸酯^[58] (31), 它们的波谱也经详细研究^[59, 65]。



在我们的实验中,由异氰甲基膦酸酯在 -70°C 时形成的碳负离子能顺利的取代化合物的氯离子,形成亚胺中间体,后者经重排与环化即得满意产率,其氢谱在 $\delta = 7.60 \sim 7.79$ 的化学位移属 $\text{N}-\text{CHN}$ 结构,说明咪唑环的形成,氮原子上具脂肪链化合物的得率低于相应 N -芳环衍生物,可能是前者在碱诱导下的异构化。一般说来,胺对乙腈碳的加成需用催化剂^[64]。在我们的情况下,芳环族环化是这个反应的驱动力,但我们直接分离亚胺或烯胺的尝试均未获成效。

用 NaH 代替 BuLi 的试验也未获成功。这个反应的区域选择性特征也值得强调。产物 31 的 ^{31}P NMR 及 ^{19}F NMR 均显示单峰, 说明为单一异构体。由 1,3- 环加成所形成的 1- 取代- 5- 三氟甲基咪唑- 2- 磷酸酯未被测得。 ^{13}C NMR 证实了其区域选择性化学。C- 2 与 C- 4 的双峰及 C- 5 的 d.p. 信号, 说明磷酰基是连在 C- 4 上的。综上所述, 我们所提供的方法是一个基于加成- 消除- 环化机理的、高区域选择性的合成具三氟甲基咪唑衍生物的反应^[66]。

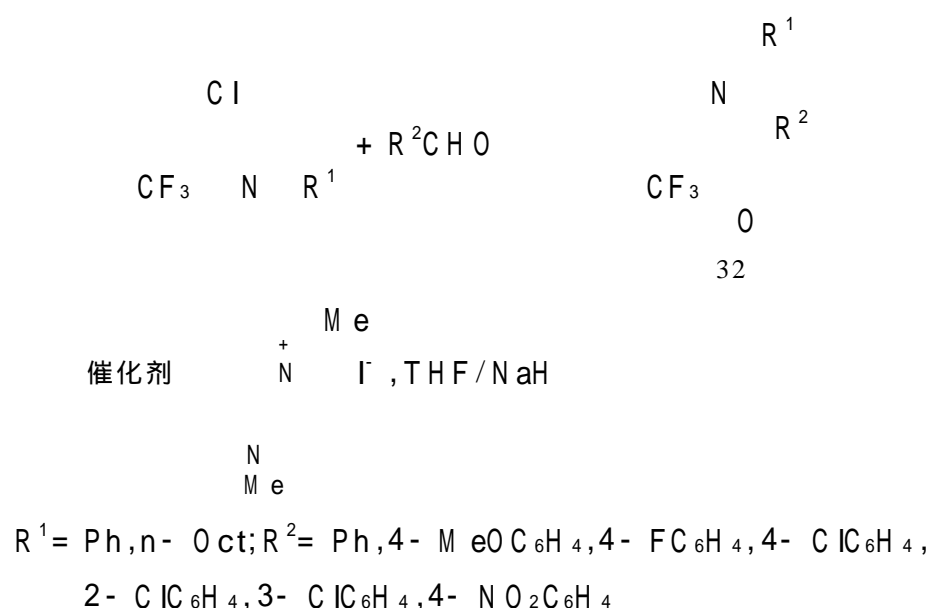
一般合成三氟甲基化合物的方法有：使用三氟甲基试剂多为三氟甲基的金属化合物，如 CF_3Cu (Cd 及 Zn 等)；使用三氟甲基自由基的反应；电化学方法；三氟甲基砌块的应用。后者由于优越的选择性近几年来倍受重视。Uneyama 的研究工作表明^[67~68]三氟乙酰偕卤代亚胺是一个良好的三氟甲基砌块，由于亚胺常被看作潜在的羰基官能团。因此，我们探索了三氟乙酰偕卤代亚胺在合成三氟甲基酮方面的应用。

三氟甲基酮的合成一直是一个热门的研究课题,主要是由于羰基多方面的化学反应能力,使得三氟甲基酮能够用来合成更加复杂的含三氟甲基的分子;另外一个重要的原因是三氟甲基酮

可以用作多种酯酶及多种蛋白酶的抑制剂。对于这个活性中间体的合成与性质已有专述^[69]。但三氟甲基 1,2- 二酮的合成尚未见文献报导。

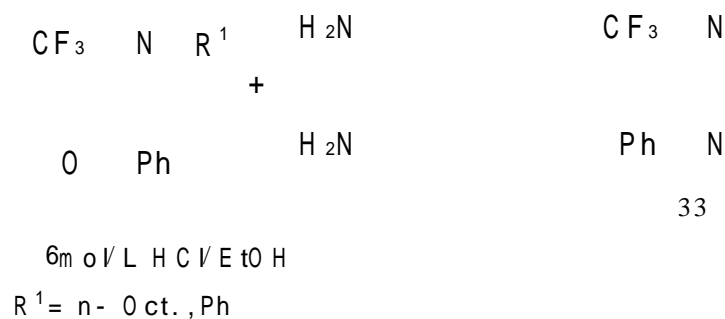
我们在前一节叙述咪唑环形成的第一步是亲核试剂对三氟乙酰偕卤代亚胺的加成- 消除反应。Uneyama 也报导过格氏试剂与三氟乙酰偕卤代亚胺的反应得到亚氨基保护的三氟甲基酮^[68]。我们设想能否将上述反应中的亲核试剂换成酰负离子,以获得亚胺保护的三氟甲基 1,2- 二酮呢?

自从“ 转极 ”(umpolung)的概念提出后,人们发展了不少酰负离子的等当体,这里我们通过 1,3- 二甲基咪唑碘化物与醛的作用来实现:

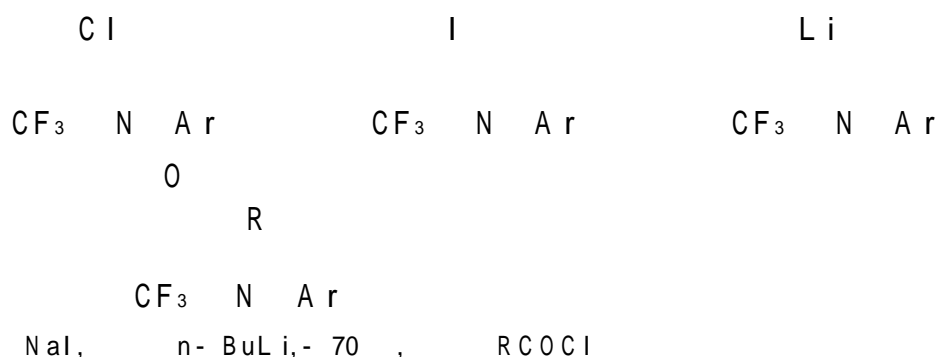


实验结果说明,各种取代基的苯甲醛,在催化量的 1,3- 二甲基咪唑碘化物和等物质的量的氢化钠存在下,可顺利地 与 N- 取代三氟乙酰偕卤代亚胺反应,得到相应的亚胺保护的芳香酰基三氟甲基酮。我们曾参照噻唑季铵盐催化的安息香缩合反应的机理,提出了 1,3- 二甲基咪唑碘化物参与反应的机理^[70]。

由于三氟甲基酮在水溶液中常以水合物形式存在,我们未能将产物水解成 1,2- 二酮,而直接将产物转化为杂环喹 A 啉,这一转化是 1,2- 二酮的典型反应之一^[71]。



在我们工作结束时,Uneyama 也发表了涉及三氟乙酰偕亚胺酮的合成方法^[72]:

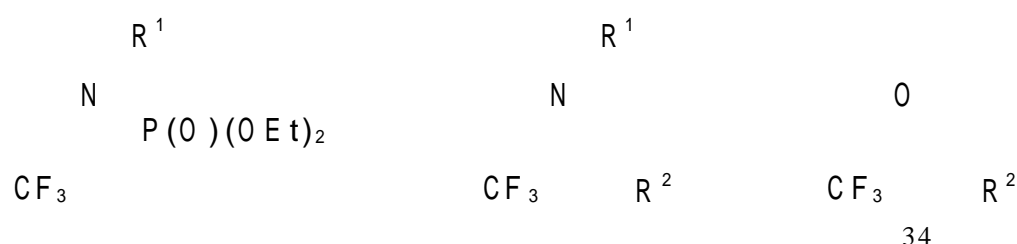


该路线由于三氟乙酰亚胺锂很不稳定,需要低温(-100~-70)下操作,而且只有在N-取代基为2,6-二甲苯基时方能获得稳定的锂化合物,因此不能获得N-取代基为脂肪族烷基的产物。另外,只有偕碘代亚胺才能与丁基锂进行交换反应。此外,该路线中亚胺碳是亲核性负离子,我们的方法则以三氟乙酰偕卤代亚胺是一亲电体,两者有本质上的差别,我们的路线优点是可以获得R为脂肪族烷基的产物,所以这两种方法可相互补充。

2. 不饱和三氟甲基酮

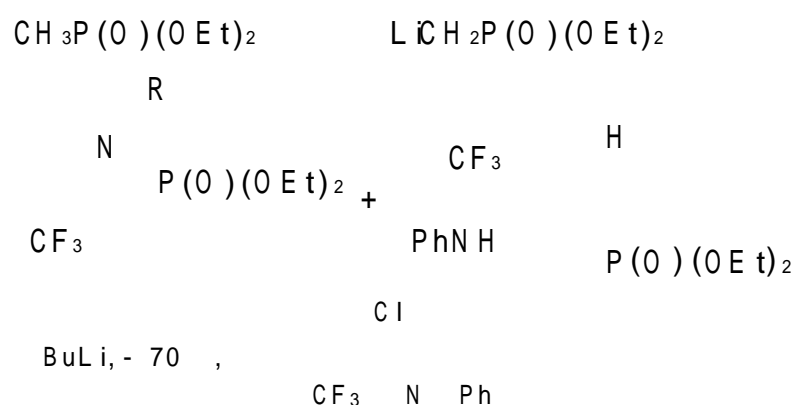
不饱和三氟甲基酮由于同时具碳-碳双键和羰基,是个活泼中间体,已广泛用于含三氟甲基有机化合物的合成,但文献上缺乏制备这类化合物的简捷而有效的方法。

有机磷试剂在有机合成中的应用已很广泛,如Wittig-Horner反应是形成碳-碳双键的常用方法,而亚胺又可视作潜在的羰基官能团,因此我们首先拟定下述合成路线:



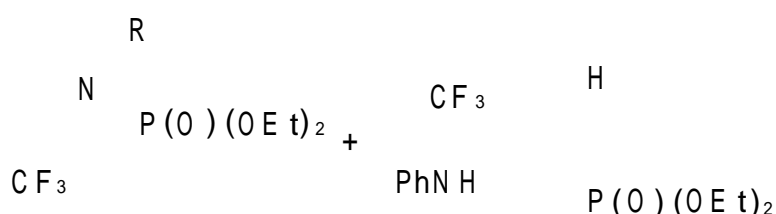
碱, R^2CHO , H_3O^+

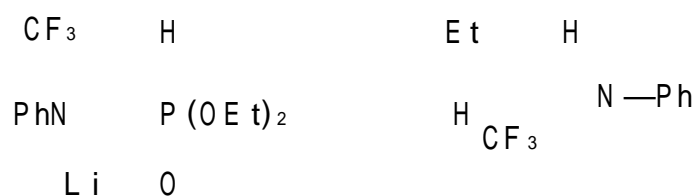
基于我们已研究过异氰甲基磷酸酯的负离子及酰负离子对三氟乙酰偕卤代亚胺的加成-消除反应,因此可以预期甲基磷酸二乙酯的负离子与三氟乙酰偕卤代亚胺的反应,形成我们期望的原料-亚胺磷酸酯。



获得的产物除了预期的-亚胺磷酸酯外,还有异构化产物烯胺。两者通过 $^1\text{H NMR}$ 可很好地区分。亚胺中的亚甲基在 $\delta = 2.83$ 处呈双峰, $J_{\text{P-H}} = 24 \text{ Hz}$,而烯胺则可从氨基氢判定,处在 $\delta = 8.9$ 为一宽峰,根据积分值可判断两者的比例为72:78。

所得的亚胺与烯胺的混合物未经分离在-70下用正丁基锂处理,得到同一负离子,后者可用作Horner-Emmons试剂,与丙醛反应得到含三氟甲基的1-氮杂-1,3-二烯,其 $^1\text{H NMR}$ 表明两个烯氢处在反式位置, $J_{\text{H-H}} = 17.4$,符合一般反式二取代烯烃的烯质子的偶合常数范围。



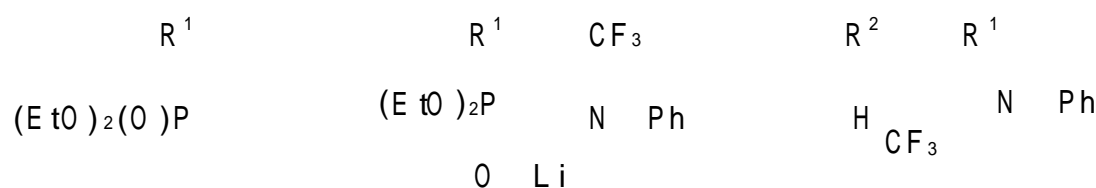


35

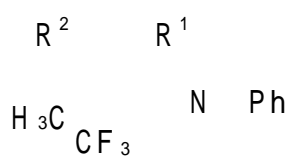
BuLi, - 70

EtCHO, - 70

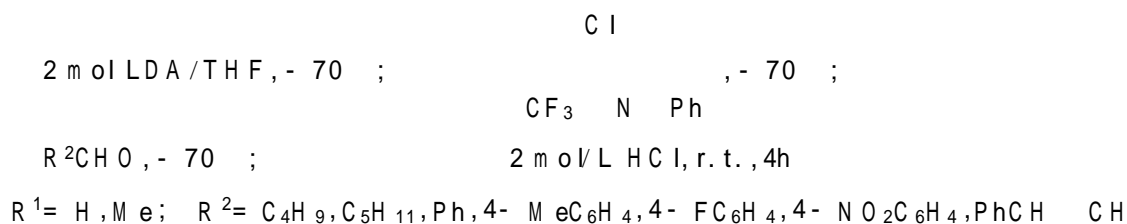
在上述结果基础上,我们成功地实现了, - 不饱和三氟甲基酮的合成^[30]。



36



37



2.11.7 展望

美国化学会在 1996 年将最近的氟化学会议及药物化学会议的有关内容编辑成名为“Biom edical Frontiers of Fluorine Chem istry”的 ACS Symposium Series 专集^[5],说明含氟化合物在具生物活性物质的设计与合成中的重要性。其中在氨基酸、多肽、糖分子中引入各种结构的含氟取代基无疑是一条重要途径。作为有机化学家研究这类化合物合成的方法学是有重要意义的。此外,不对称合成在具生物活性化合物的研究中特别重要。但迄今为止,在上述化合物制备中的不对称合成尚不多见,为此应引起我们的重视。另外,生物催化“Biocatalysis”在有机合成中的应用也日见广泛,因它具有反应条件温和,选择性高,操作污染少的特点。这类催化的立体化学也值得重视。但在杂原子化学(或元素化学)中的应用实例较少,值得进一步探索。这类基础性研究一般均具有潜在的应用价值并将是有机化学与生物学两学科很好的结合,将为设计与合成具特殊生物活性的药物提供新方法、新途径。

参 考 文 献

1. Engel R. Handbook of Organophosphorus Chemistry. New York: Marcel Dekkers, 1992
2. Baylis E K. in Phosphorus Chemistry. New York: ACS Symposium Series, 1991. 171
3. 陈何如, 徐杰诚. 肽类化合物对血管紧张素转化酶的体外抑制活性及构效关系. 药学学报, 1996, 31: 671 ~ 675
4. 袁承业, 漆又毛, 向才立. - 氨基膦酸的合成. 化学学报, 1985, 43: 243 ~ 249

5. 袁承业,漆又毛.一种合成 1-氨基-取代苯基膦酸的新简易法.化学学报,1986,44:280~287
6. Yuan C Y, Q i Y M .A facile synthesis of l- amino substituted benzyl phosphonic and phosphinic acid by use of thiophosphoram ide.Synthesis, 1986:821~825
7. Yuan C Y ,Q i Y M . An im proved synthetc route to l- amino- substituted benzy lphosphonic and phosphinic acids.Synthesis, 1988:472~474
8. Yuan C Y ,W ang G H .A convenient synthetic method for alkylhydrogen l- N - benzyloxycarbonylam ino substitu- ted benzy lphosphonates. Synthesis, 1990:256~258
9. 袁承业,袁群,谢贤科.由 N,N- 取代亚烷基双酰胺合成 1- 氨基膦酸.有机化学,1989,9:136~147
10. Yuan C Y ,W ang G H ,Chen S J.A facile and direct route to dialkyl l- (benzyloxycarbonylam ino) alkylphosphonate and dialkyl or diphenyl l- (benzyloxycarbonylam ino) benzyl phosphonate. Synthesis, 1990:522~524
11. Yuan C Y Chen Shoujun,W ang G H . A cetyl chloride- a versatile reagent for the synthesis of l- aminoalkyl and am inoaryl- methylphosphonic acid and derivative.Synthesis,1990:490~493
12. Yuan C Y ,W ang G H ,Chen S J.Synthesis of l- hydroxy- 1- alkyl(aryl)- 2- am ino ethylphosphonic acid and derivative.Phosphorus,Sulfur and Silicon,1991,63:111~118
13. Yuan C Y ,Chen D L .A new and facile synthetic route to l- hydroxy- 1- alkyl(aryl)- 2- alkyl- 2- am inoethylphosphonic acids.Synthesis,1992:531~532
14. 袁承业,赵成学,漆又毛,陈国飞.二苯(氧)氯膦对脞的自由基加成反应~合成 1- 氨基取代三烷基氧膦及烷基膦酸酯的新途径.中国高等学校化学学报,1992,13:1206~1211
15. Yuan C Y ,Cui S H .Structural effect on the induced asym metric addition of dialkyl phosphite to chiral aldim ine derivative. Phosphorus, Sulfur and Silicon, 1991,55:159~164
16. Yuan C Y ,Li S S,W ang G H ,M a Y L . A new aspects on the induced asym metric addition of dialkyl phosphite to aldim ine- an effective synthesis of chiral l- arylphosphonoglycine derivatives.Phosphorus, Sulfur and Silcon, 1993,81:27~35
17. 李树森,王国权,袁承业.二烷基亚磷酸酯对 C=N 双键加成的不对称诱导效应的分子力学研究.化学学报,1993,51:713~719
18. Yuan C Y ,Li S S, W ang G Q . A convenient asym metric synthesis of l- am ino- alkylphosphonic acides. Chinese Chem Lett,1993,4:753~756
19. Yuan C Y ,Chen S J. A new and facile route to protected phosphonopeptide- a backbone for the foem ation of aligophosphonopeptide. Synthesis, 1992:1124~1128
20. Yuan C Y ,W ang G H . A new synthetic approach to phosphonopeptide having a phosphonam ino moiety. Chin Chem Lett, 1992,3:605~606
21. Yuan C Y ,W ang G H . A facile synthetic route to phosphonopeptides.Phosphorus,Sulfur and Silcon, 1992, 71:207~219
22. Chen S J,Yuan C Y . Synthesis of phosphonopeptides by in situactive ester method. Synthesis,1993:1074~1076
23. Yuan C Y ,Chen S J,W ang G H . New synthetic method for phosphonopeptide. Phosphorus, Sulfur and Silcon,1993,77:307~308
24. Welch J T,Esw arakrishnan S. Fluorine in Bioorganic Chemistry.New York :W iley,1991
25. Ed O jima I,M cCarthy J R ,Welch J T. Biom edical Frontiers of Fluorine Chemistry. New York:ACS Symposium Series, 1996.639
26. Yuan C Y ,Huang W S, Chen S J,Zhang Y X . Fluorinated organophosphorus compounds as a new class of

agrochemicals. Proceedings International Conference on Phosphorus Chemistry, Cincinnati, Ohio U.S.A. 1998, Lecture LH 5 ~ 5

27. Flynn G. A., Beight D. W., Bohme E. H. W., Metcalf B. M. The synthesis of fluorinated aminophosphonic acid inhibitors of alanine racemase. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26: 285 ~ 288
28. Guss U., Hagele G. Synthesis von fluorierten N-arylaminoarylmethanephosphonsäurealkylestern. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1994, 97: 209 ~ 221
29. Green D. St. C., Guss U., Hagele G., Hudson H. R. The preparation and characterization of some fluorinated N-arylaminoarylmethanephosphonic acids. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1996, 113: 179 ~ 207
30. Zhu S. Z., Jin X. L. Synthesis of perfluoroalkanesulfonylaminoalkylphosphonic acid. *J. Fluorine Chem.*, 1995, 72: 19 ~ 22
31. Zhu S. Z., Xu B., Zhang J., Qin C. Y., Huang Q., Qu C. Synthesis of novel (N-pentafluorophenylamino)-benzyl phosphonate and phosphonic acids. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1996, 112: 219 ~ 224
32. Hori T., Maruzen A. *Biochemistry of Natural C-P Compounds*. Kyoto: Science Pub, 1984
33. Halazy S., Gross-berges V. Short and stereoselective synthesis of α -functionalized E-, β -difluoroalkylphosphonates. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992: 743 ~ 745
34. Phillion D. P., Cleary D. Disodium salt of 2[(dihydroxyphosphinyl)-difluoromethyl]-propenoic acid: an isopolar and isosteric analogue of phosphoenolpyruvate. *J. Org. Chem.*, 1992, 57: 2763, 2764
35. Thaisrivongs S., Pal D. T., Kati W. M., Turner S. R., Thomas C. L. M. Difluorostatine- and difluorostatone-containing peptides as potent and specific renin inhibitors. *J. Med. Chem.*, 1985, 28: 1553 ~ 1555
36. Blackburn G. M. *Chem. and Ind. (London)*, 1981: 134 ~ 138
37. Halazy S., Ehrhard A., Danzin C. 9-(Difluorophosphonoalkyl)-guanines as a new class of multisubstrate analogue inhibitors of purine nucleoside phosphorylase. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113: 315 ~ 317
38. Yang Z. Y., Burton D. J. A novel and practical preparation of α -, β -difluoro functionalized phosphonates from iododifluoromethylphosphonate. *J. Org. Chem.*, 1992, 57: 4676 ~ 4683
39. Chakravarty P. K., Greenlee W. J., Parsons W. H., Patchett A. A., Combs P., Roth A., Busch R. D., Mellin T. N. (3-Amino-2-oxoalkyl)-phosphonic acid and their analogues as novel inhibitors of D-alanine: D-alanine ligase. *J. Med. Chem.*, 1989, 32: 1886 ~ 1890
40. Burton D. J., Ishihara T., Maruta M. A useful zinc reagent for the preparation of 2-oxo-, α -, β -difluoroalkylphosphonates. *Chem. Lett.*, 1982: 755 ~ 758
41. Chen S., Yuan C. Y. Synthesis of some functionalized α -, β -difluoromethylphosphonates. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1993, 82: 73 ~ 78
42. Burton D. J., Flynn R. M. Michaelis-Arbuzov preparation of halo-F-methyl phosphonates. *J. Fluorine Chem.*, 1997, 10: 329 ~ 332
43. Burton D. J., Sprague L. G. Preparation of difluorophosphonoacetic acid and its derivatives. *J. Org. Chem.*, 1988, 53: 1523 ~ 1527
44. Ishikawa N. *Biologically Active Organofluorine Compounds*. Tokyo: CMC, 1990
45. Engel R. *Organic Reactions*. 1988, 36: 175
46. Yuan C. Y., Qi Y. M. Studies on Organophosphorus Compounds XV: A new method for the synthesis of α -amino-substituted benzylphosphonic acid. *Acta Chim. Sinica*, 1986: 93 ~ 100
47. Guanti G., Banfi L., Narisano E. Monobactams: stereoselective synthesis of tremas-3-amino- and 3-acylamino-4-trifluoromethyl-2-azetidinones. *Synthesis*, 1985: 609 ~ 611
48. Engel R. *Synthesis of Carbon-Phosphorus Bonds*. Boca Raton: CRC Press, 1988

49. Ishihara T, Maekawa T, Yamasaki Y, Ando T. Reaction of F-alkanoic acid chlorides with trialkyl phosphites leading to 1-(dialkoxyphosphinyl)oxy-F-1-alkenephosphonates or 1-(dialkoxyphosphinyl)-oxy-1H-F-alkanephosphonates. *J Fluorine Chem*, 1987, 34: 323 ~ 335
50. Huang W S, Yuan C Y. A new and convenient one-pot synthesis of α -unsaturated trifluoromethyl ketone. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1995: 741 ~ 742
51. Huang W S, Zhang Y X, Yuan C Y. Reaction of trivalent phosphorus reagents with N-substituted trifluoroacetyl-imidoyl chloride. A novel synthesis of 1-(N-substituted amino)-2,2,2-trifluoroethylphosphonates. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1995, 107: 21 ~ 26
52. Huang W S, Yuan C Y. A novel synthesis of 2-trifluoromethyl-2-(substituted amino)ethylphosphonates. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1995, 106: 163 ~ 166
53. Yuan C Y, Zhang Y X, Xiao J B. A symmetric synthesis of trifluoromethylated aminophosphonic acids (Unpublished)
54. Yuan C Y, Zhang Y X, Luo W C, Yao E P. A facile synthetic route to trifluoromethylated aminophosphonic acids and phosphonopeptides. *Heteroatom Chem*, 1998, 9: 139 ~ 146
55. Koronenthal D R, Han C Y, Taylor M K. Oxidative N-dearylation of 2-azetidinones. P-anisidine as a source of a zetidine nitrogen. *J Org Chem*, 1982, 47: 2765 ~ 2768
56. Watanabe H, Hashizume Y, Uneyama K. Homologation of trifluoroacetyl iodides by palladium-catalyzed carbonylation: An approach to α -amino perfluoroalkanoic acids. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33: 4333 ~ 4336
57. Huang W S, Yuan C Y, Wang Z Q. Facile synthesis of 1-substituted-5-trifluoromethylimidazole-4-carboxylates. *J Fluorine Chem*, 1995, 74: 279 ~ 282
58. Huang W S, Yuan C Y. A facile synthesis of 1-substituted-5-trifluoromethylimidazole-4-phosphonates. *Synthesis*, 1996: 511 ~ 513
59. Yuan C Y, Huang W S, Zhang Y X. Spectroscopic investigation of 1-substituted-5-trifluoromethylimidazole-4-phosphonates and carboxylates. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1996, 115: 105 ~ 103
60. Baldwin J J, Kasinger P A, Novello F C, Sprague J M. 4-trifluoromethylimidazoles and 5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazoles, new class of xanthine oxidase inhibitors. *J Med Chem*, 1975, 18: 895 ~ 900
61. Carini D J, Chiu A T, Wong P C, Johnson A L, Wexler R R, Timmermans P M B W. The preparation of (perfluoroalkyl)-imidazoles as nonpeptide angiotensin receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 1993, 3: 895 ~ 898
62. Tanaka K J. *Synth Org Chem Jpn*, 1990, 48: 21
63. Tanaka K, Daikaku H, Mifushashi K. Isomerization of trifluoroacetyl chlorides and their 1,3-dipolar cycloaddition with electron-deficient olefins. *Chem Lett*, 1983: 1463 ~ 1464
64. Ugi I. *Isonitrile Chemistry*. New York: Wiley, 1971. 67
65. Fu G X, Huang W S, Qi W N, Yuan C Y. Mass spectra of some 1-substituted-5-trifluoromethylimidazole-4-phosphonates and 4-carboxylates. *J Chin Mass Spectrometry Soc*, 1997, 18: 34 ~ 40
66. Yuan C Y, Huang W S. An efficient and regioselective synthesis of 1-aryl(alkyl)-4-diethoxyphosphoryl-5-trifluoromethylimidazoles. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1996, 109 ~ 110: 481, 482
67. Uneyama K, Morimoto O, Yamashita F. Trifluoroacetyl chlorides as a new trifluoromethyl building block for fluorinated nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30: 4821 ~ 4824
68. Watanabe H, Yan F, Sakai T, Uneyama K. (Trifluoroacetyl) lithium salts and their reaction with

- electrophiles. *J Org Chem*, 1994, 59: 758 ~ 761
69. Begue J P, Daniele B D. Preparation of trifluoromethyl ketones and related fluorinated ketones, *Tetrahedron*, 1991: 3207 ~ 3258
70. 黄卫生. 三氟乙酰偕氯代亚胺与异腈的化学反应研究. 中科院上海有机化学研究所理学博士学位论文, 1996
71. Huang W S, Yuan C Y, Wang Z Q. A new and simple approach to N-substituted trifluoroacetylidoyl aryl ketone. *J Fluorine Chem*, 1995, 74: 247 ~ 250
72. Watanabe H, Yamashita F, Uneyama K. Trifluoroacetylidoyl lithium; generation and reaction with electrophiles. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34: 1941 ~ 1944

3. 含氟功能材料研究

3.1 第二代氟碳代血液

黄维垣 刘金涛

自从 1966 年 Clark 发现氟碳化合物具有载氧能力以来^[1], 人类就开始了对于氟碳代血液的研究, 至今已有 30 余年的历史。由于氟碳代血液能够大规模制备, 具有可以接受的综合性能, 因此, 虽然其发现和研究较其它代血液晚, 但它很快就通过了毒理试验、动物试验和临床前试验, 成为最早进入临床应用的血液代用品, 其迅速程度是其它代血液无法比拟的, 目前有些型号的氟碳代血液制品已经在海外上市供应。

我国于 20 世纪 70 年代中期开始氟碳代血液的研制工作。1979 年中国科学院上海有机化学研究所研制成功了第一代氟碳代血液, 包括一号氟碳乳剂和二号氟碳代血液, 随后与上海劳动职业病防治研究所、第三军医大学野战外科研究所、上海中山医院、解放军 307 医院、第二军医大学长征医院等单位协作, 进行了大量的毒理、病理和临床前试验, 于 1984 年应用于临床, 1986 年通过鉴定。一号氟碳乳剂的主要成分为全氟三丁胺, 可在器官移植手术中用于离体器官的灌流保存。二号氟碳代血液的主要成分为全氟三丙胺和全氟萘烷, 是目前广泛应用的氟碳代血液的一种剂型, 可用于静脉注射, 并在世界上首次应用于野战伤员的实地抢救。在此基础上, 上海有机化学研究所与上海劳动职业病防治研究所又开始了第二代氟碳代血液的研制, 目的是进一步提高氟碳代血液的储存稳定性及在血液中实际工作的时间, 使之更加实用。

3.1.1 第二代氟碳代血液的组成

氟碳化合物虽然具有载氧功能, 但是它们由于相对密度高, 与血液不混溶, 不能直接输入血管, 否则会堵塞血管导致死亡。因此必须将其乳化, 制成相对密度与血液类似的乳剂。这样氟碳化合物自身形成非常细小的颗粒, 稳定地悬浮在乳剂中, 就可以与血液相混溶, 并且分散的氟碳化合物氧交换面积更大, 能更好地起携氧作用。氟碳乳剂中除了氟碳化合物和乳化剂以外, 还有电解质、pH 调节剂及营养物质, 以调节其综合性能。

第二代氟碳代血液的主要成分是全氟三丙胺, 它是一种无色液体, 稳定无毒, 沸点 $127 \sim 127.5$, 相对密度 1.83, 氧溶解度为 $42.0 \text{ mL} / 100 \text{ mL}$ (37 $^{\circ}\text{C}$), 约为水的 20 倍, 血液 ($22.5 \text{ mL} / 100 \text{ mL}$) 的两倍, 二氧化碳的溶解度也比血液高, 完全可以满足从肌体内移去二氧化碳的要求。其它成分与二号氟碳代血液基本相同, 均以 F68 作为乳化剂, 并加入电解质、羟乙基淀粉、葡萄糖、碳酸氢钠等调节剂。第二代氟碳代血液与血液组成的比较见表 3.1。

表 3.1 第二代氟碳代血液与血液成分的比较

体 系	血 液	第二代氟碳代血液
连续相	水	水
分散相	红血球	全氟三丙胺
乳化剂	蛋白质	F68
胶体	血浆	羟乙基淀粉
电解质	$\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Mg}^{2+}, \dots$	$\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Mg}^{2+}, \dots$

3.1.2 全氟三丙胺的合成

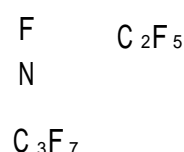
全氟三丙胺作为第二代氟碳代血液的主要成分,也是第一代二号氟碳代血液的有效成分之一。该化合物携氧能力强,稳定无毒,易乳化,在生物体脏器内滞留时间短且不参加体内代谢活动,是目前比较理想的氟碳代血液原料。

全氟三丙胺的合成方法早在 20 世纪 40 年代末就有报道^[2],由三丙胺经电化学氟化制得,这种方法一直沿用至今:



影响电化学氟化产率的因素很多,主要是操作电压、电解槽结构和电解槽中原料的浓度,仔细控制反应条件,可以得到 60% 以上的氟化产率。粗产物经碱-乙醇处理、水洗和精密分馏,即可得到高纯度的全氟三丙胺。

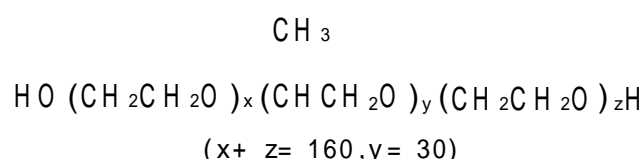
以上得到的全氟三丙胺中还有一个主要副产物,经色谱分离和谱学鉴定,确定为全氟-2-乙基-N-丙基四氢吡咯,结构如下:



该化合物的沸点为 128℃,很难用分馏的方法与全氟三丙胺完全分离。曾对该化合物的毒性进行研究,发现它与全氟三丙胺类似,没有毒性,因此全氟三丙胺中含有少量的全氟-2-乙基-N-丙基四氢吡咯不会影响氟碳代血液的生理毒性;但仍应严格控制其含量,一般规定其在全氟三丙胺中的含量不能超过 3%。

3.1.3 乳剂的制备

制备氟碳化合物水包油型乳剂,早期采用的乳化剂有血清蛋白,但由此制成的乳剂颗粒较大,稳定性差。应用离子型表面活性剂会将大量的电荷引入体内,影响体内电荷平衡。1967 年 Geyer 用 F68 乳化全氟三丁胺,得到稳定的乳剂。F68 是一种非离子型表面活性剂,毒性低,无溶血现象,由环氧丙烷-环氧乙烷共聚得到,其结构式如下:



由于 F68 已大量工业化生产,廉价易得,一直为人们所沿用。日本绿十字公司小批生产的氟碳代血液 Fluosol-DA 即采用 F68 作为乳化剂,我国在第一代氟碳代血液的研制过程中也使用了该乳化剂,取得很好的结果。因此继续采用 F68 作为第二代氟碳代血液的乳化剂。

乳剂是采用高压喷射泵乳化法制备的,其原理是将全氟三丙胺、乳化剂、水等混合物压缩至 5~6 MPa 的压力,然后骤然减压形成乳状液。该方法不会产生氟负离子,容易得到超细乳剂。原料经高压乳化后,依次通过离心分离和微孔滤膜过滤,即可得到所需颗粒大小的氟碳乳剂。

研究表明,氟碳乳剂平均粒子直径的大小与其毒性密切相关,粒子越小,毒性越小,直径 0.1 μm 左右的乳剂是无毒的,如果大于 0.4 μm 的粒子含量达 10%,乳剂毒性即显著增加,同时乳剂不稳定,储存时间缩短。

3.1.4 第二代氟碳代血液的性能

经过高压乳化得到的第二代氟碳代血液是一种乳白色液体,略带荧光,半透明,可直接用于静脉注射。电镜观察显示乳剂微粒呈圆形或近似圆形,直径为 0.01~0.24 μm,颗粒度小于二号氟碳代血液,大多数微粒反差良好,界膜分明。由表 3.2 的物性比较可以看出,第二代氟碳代血液除粘度比血液低,其它物性与血液基本相同,但其颗粒远小于血液,平均粒子直径仅为血液的 1/80,这一特点使得氟碳乳剂可以顺利地通过侧支循环到达血管栓塞部位,对由栓塞引起的脑血栓、心肌梗塞等老年性疾病有明显的治疗作用。

表 3.2 第二代氟碳代血液与血液的物性对比

物 性	血 液	第二代氟碳代血液
pH	7.4±0.2	7.4±0.2
渗透压/mOsm·(kgH ₂ O) ⁻¹	280~290	290~300
平均粒子直径/μm	7~8	0.1
相对密度	1.05~1.06	1.09~1.11
粘度/cP	4.5~5.0	1.9~2.5
冰点/	-0.52	-0.54

与二号氟碳代血液对比发现,第二代氟碳代血液在血液中滞留的时间明显增加,生物半衰期延长近一倍,进一步增加了其作为血液代用品的有效性。另外,由于全氟三丙胺较全氟蔡烷更容易乳化,所得乳剂比二号氟碳代血液更加稳定,将室温保存半个月、-5℃保存 40 天和-17~-20℃保存两年的第二代氟碳乳剂进行电子显微镜观察,也没有发现颗粒度有明显的变化。不同温度下第二代氟碳代血液和二号氟碳代血液表观变化情况比较见表 3.3。

表 3.3 不同温度下第二代氟碳代血液和二号氟碳代血液表观变化

储存 温度	室 温		- 5		- 17 ~ - 20	
	二号	第二代	二号	第二代	二号	第二代
15 天	浑浊 不分层	半透明 不分层	半透明 不分层	半透明 不分层	半透明 不分层	半透明 不分层
30 天	明显分层	透明度 降低	出现轻 微分层	半透明 不分层	半透明 不分层	半透明 不分层
40 天	/	出现轻 微分层	明显分层	半透明 不分层	半透明 不分层	半透明 不分层

续表

储存 温度	室 温		- 5		- 17 ~ - 20	
	二号	第二代	二号	第二代	二号	第二代
60 天	/	明显分层	/	出现轻 微分层	透明度 降低	半透明 不分层
100 天	/	/	/	明显分层	轻微分层	半透明 不分层

3.1.5 动物试验及应用前景

北京医科大学及山西医学院对第二代氟碳代血液的心肌缺血保护作用进行了动物试验,结果表明: 输入第二代氟碳代血液(15 mL/kg 体重)并同时吸纯氧,可以明显缩小小犬的心肌梗死范围; 输入第二代氟碳代血液(15 mL/kg 体重)并同时吸纯氧,可显著减轻结扎犬 LAD 后心肌缺血程度,而对其 HR·BP 无明显影响; 输入第二代氟碳代血液(1 mL/100g 体重)明显延缓大鼠体内血栓形成,抑制家兔(15 mL/kg 体重)离、在体血小板聚集性,增加膜的流动性。

南京大学医学院附属鼓楼医院^[3]应用第二代氟碳代血液进行急性脑缺血实验性治疗的动物试验,取得可喜的结果。对犬的试验表明:在急性脑梗塞形成之前,采用适当剂量的第二代氟碳代血液、甘露醇及地塞米松联合应用进行静脉注射,可减轻脑缺血缺氧状态,降低脑水肿的程度及延缓脑梗塞的形成,为 2~4 h 缺血性脑血管重建术创造有利条件。

湖北医学院附属第二医院应用第二代氟碳代血液对腹腔手术后粘连的预防作用的动物试验表明: 第二代氟碳代血液有防止或减轻腹部手术后腹腔内粘连形成倾向的作用; 第二代氟碳代血液因具有表面富集特性和载氧能力,而具备生物膜保护作用和对腹腔内渗出的抑制作用,并由此减轻粘连形成倾向; 第二代氟碳代血液在体内存留时间较长,作用优于二号氟碳代血液。

作为氟碳代血液的一员,第二代氟碳代血液可用于治疗其它氟碳代血液的适应症,如 大出血时的急救及预计有大出血的手术; 癌症病人手术后的输血; 一氧化碳中毒的急救; 缺血性疾病如心肌缺血、脑梗塞; 与抗癌剂合并使用,提高化学治疗效果。

与已临床应用的第一代二号氟碳代血液相比,第二代氟碳代血液具有更加优良的综合性能,而且保存期更长,更具实用性。

氟碳化合物能够高温消毒,因此使用氟碳代血液不会传染艾滋病、血清性肝炎等传染病,且不受血型的限制,这在血液污染日益严重的今天尤其重要。另外氟碳代血液可以大规模制备,而且能长时间保存,可以保证在突发性大面积灾难如地震、恶性交通事故和战争时的大量血液供应,预计在不久的将来氟碳代血液将会作为血液的一个重要来源,得到越来越多的应用。

3.1.6 新氟碳化合物的合成

目前世界上许多国家仍在不断地研制新的氟碳代血液,目的是得到更理想的血液代用品。第二代氟碳代血液与第一代二号氟碳代血液相比,虽然在性能和稳定性方面都有明显的改善,但同样有在肝、脾等脏器中滞留时间过长的缺点,解决这一问题的方法是寻找更合适的氟碳化合物作为携氧体。

一般来讲,大部分氟碳化合物都具有很好的载氧能力,只要有足够的纯度都可以用作氟碳代血液的原料,但从经济安全有效的观点出发,它们还必须符合以下条件:

(1) 合适的沸点范围。沸点高,则不容易从体内排出;沸点太低,则容易在血管中形成“气

栓”，一般要求在 125 ~ 160 之间。

(2) 无毒性。绝大多数氟碳化合物是无毒的，毒性主要来自所含的杂质，因此必须有可行的纯化方法得到高纯度的氟碳化合物。

(3) 容易乳化且所得乳剂必须稳定。

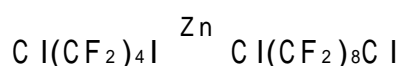
(4) 在血液中实际工作时间长。

(5) 在体内脏器滞留时间要短，离开血液后应尽快排出体外。

作为研制新一代氟碳代血液的起步，在以上工作的基础上，又进行了许多新氟碳化合物的合成工作，以便从中筛选性能更加优良的氟碳携氧体。

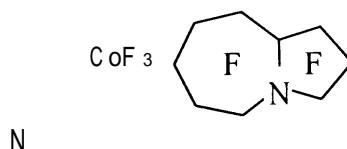
1. 1,8- 二氯十六氟辛烷

由 1- 氯- 4- 碘八氟丁烷经锌粉偶合制得，无色液体，沸点 152 ，对小鼠进行腹腔注射，剂量为 40 g/ (kg 体重)，小鼠仍能健康存活，初步证明其毒性很低。



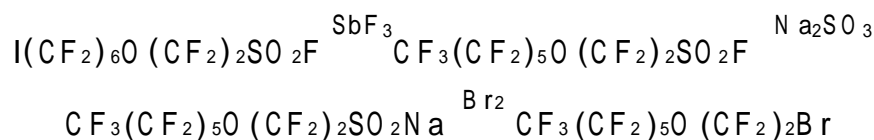
2. 十七氟- 1- 氮杂二环[5.3.0]癸烷

由喹啉经三氟化钴氟化得到，沸点 131.2 。



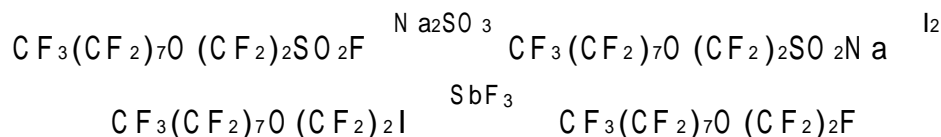
3. 1- 溴- 3- 氧杂十七氟壬烷

由 9- 碘- 3- 氧杂十六氟壬烷磺酰氟经氟化、还原得到 3- 氧杂十七氟壬烷亚磺酸钠，后者再与溴反应制得，沸点 146 。



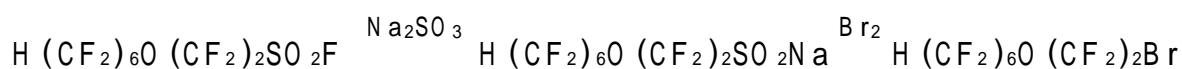
4. 3- 氧杂全氟十一烷

3- 氧杂全氟十一烷磺酰氟经 Na_2SO_3 还原生成 3- 氧杂全氟十一烷亚磺酸钠，后者与碘反应生成 1- 碘- 3- 氧杂全氟十一烷，然后用 SbF_3 氟化得到 3- 氧杂全氟十一烷，沸点 138 。



5. 9- 氢- 1- 溴- 3- 氧杂十六氟壬烷

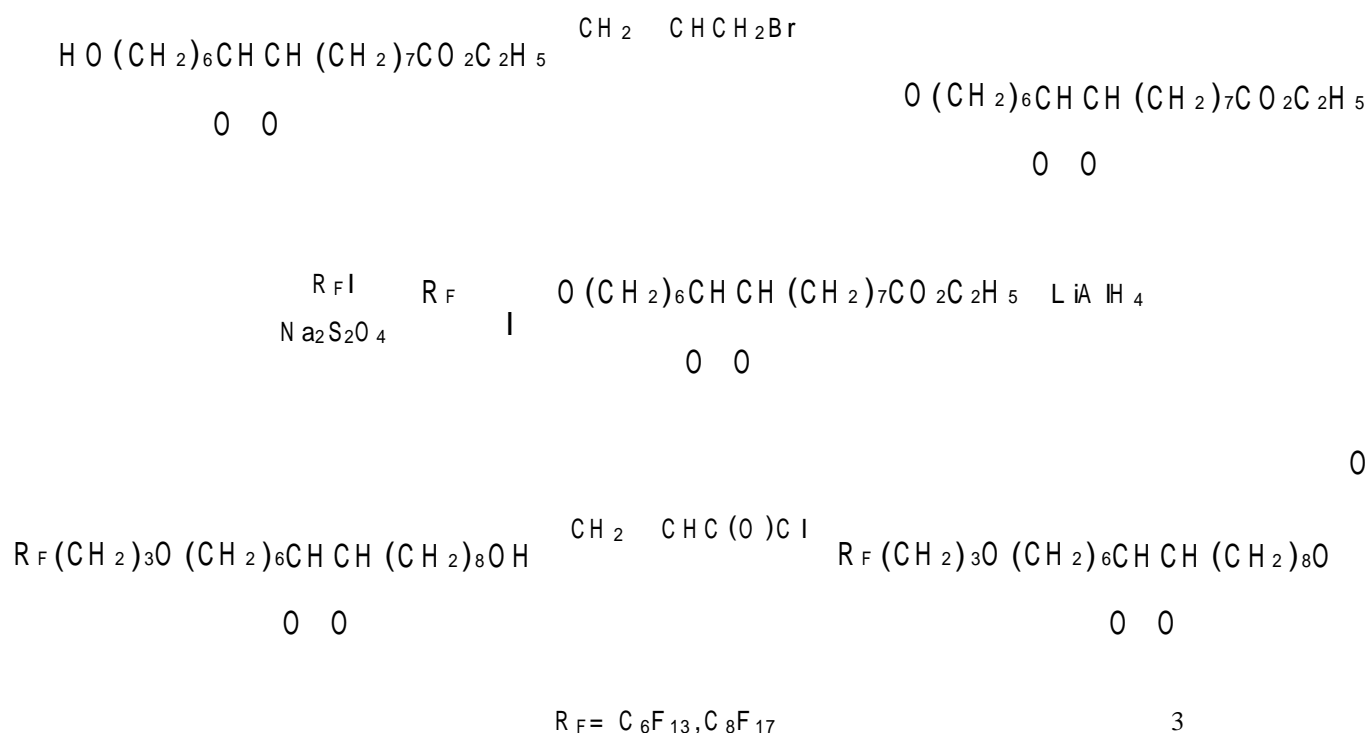
由 9- 氢- 3- 氧杂十六氟壬烷磺酰氟经 Na_2SO_3 还原成相应的亚磺酸钠，然后溴化得到，沸点 146 。



参 考 文 献

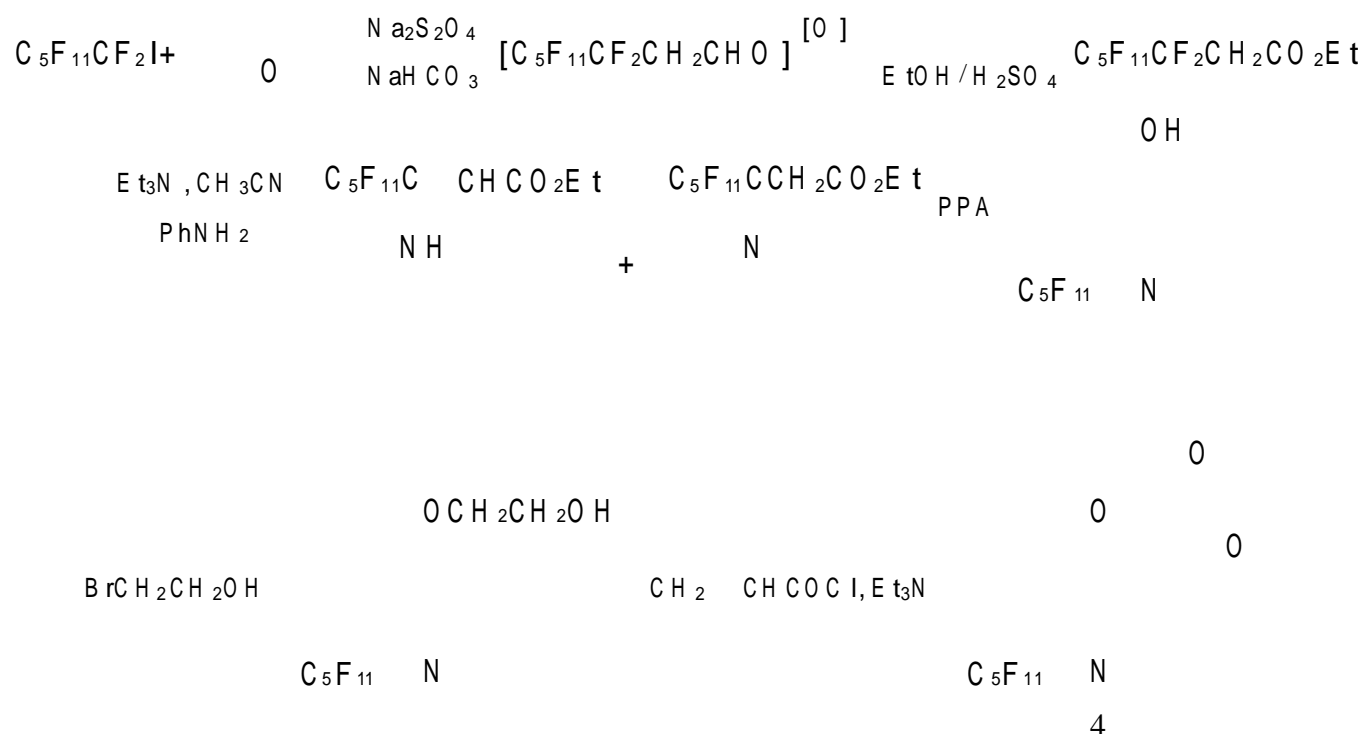
1. Clark L C, Golan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric

2. Simons JH. The electrochemical process for the production of fluorocarbons. J Electrochem Soc, 1949, 95:47
3. 藏人和,王天路,蒋智铭等.急性脑缺血的实验性治疗.中华神经外科杂志,1989,5:39



2. 含氟的荧光型丙烯酸酯类单体

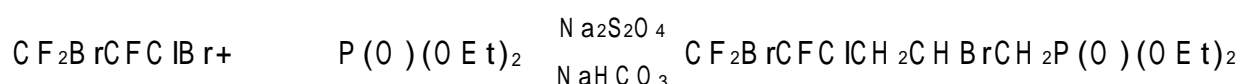
应用连二亚硫酸钠引发的全氟烷基碘与乙烯基乙醚的加成反应为关键步骤,合成了含氟烷基的喹啉衍生物,并进而合成丙烯酸酯类单体(4)^[2],具体合成路线如下式所示:

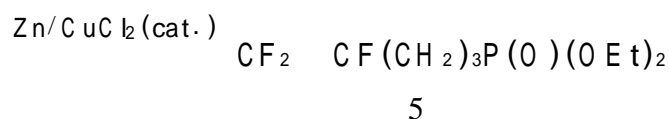


该单体与丙烯酰胺在含氟表面活性剂的存在下,以过硫酸铵引发共聚可得几种共聚物,含氟单体的含量为0.05~0.44(摩尔分数),重均相对分子质量为 $(2.3 \sim 4.2) \times 10^4$ 。研究了这些共聚物水溶液的流变性能,表明共聚物中的氟碳链之间存在疏水缔合现象。也初步研究了共聚物水溶液的荧光光谱。

3. 含氟磷酸酯类单体

以 $\text{CF}_2\text{BrCFCIBr}$ 为三氟乙烯基前体,设计合成了三氟乙烯基取代的磷酸酯(5),反应过程如下:

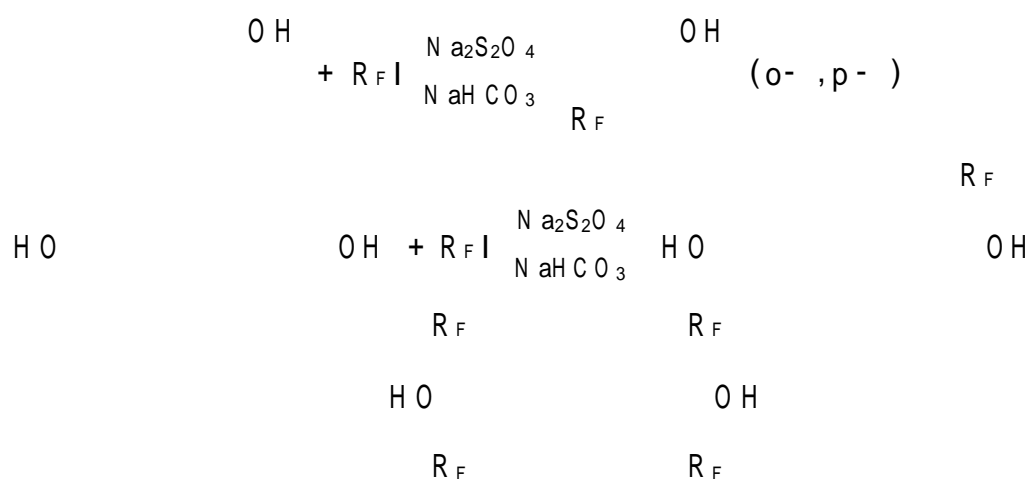




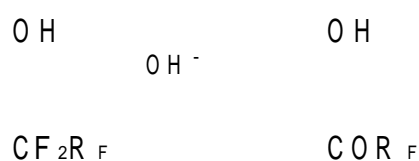
3.2.2 缩聚型含氟单体的合成及聚合

1. 氟烷基取代的对苯二酚

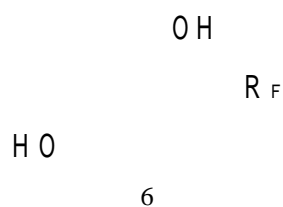
酚类化合物与全氟烷基碘-连二亚硫酸钠试剂体系反应可以在苯酚羟基的邻、对位引进全氟烷基^[3], 例如:



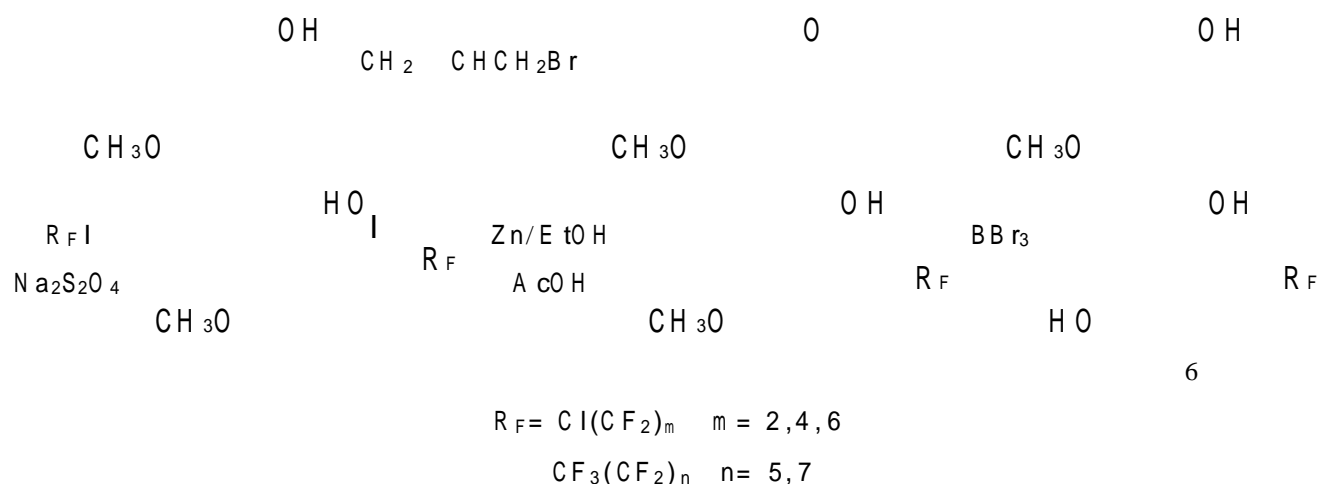
但是这些邻、对位全氟烷基取代的酚类在碱性条件下容易脱去 - 位的氟原子, 得到 - 氧代衍生物, 例如:



为了克服这种缺点, 曾设计下列的芳香聚酯类单体(6), 即

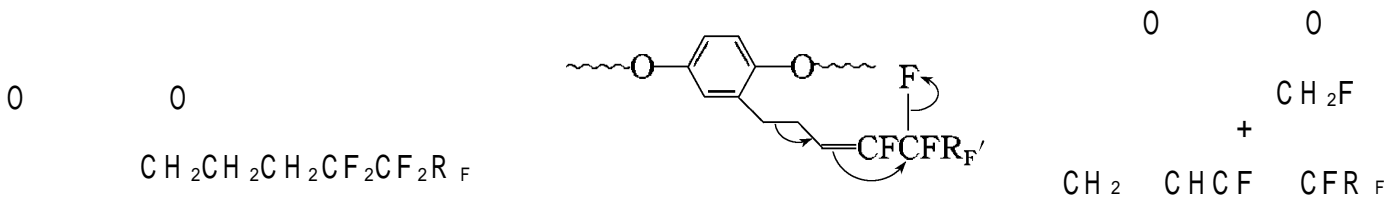


并以对苯二酚单甲醚为原料进行合成, 具体合成路线如下:



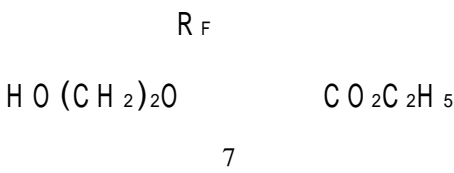
这些氟烷基取代的对苯二酚与对苯二甲酰氯在四氯乙烷-吡啶体系中缩聚, 得到含氟聚合

物,也制得对苯二酚和含氟对苯二酚与对苯二甲酰氯的共缩聚产物。这些聚合物在浓硫酸溶液中的特性粘度测定结果表明其重均相对分子质量相近。初步热分析及表面性能等的研究表明:含氟单体的引进,提高了聚合物的热稳定性,降低聚合物的热压成膜温度,提高塑料膜的表面憎水性能。但共缩聚物中含氟单体与对苯二酚的摩尔比降至 1/2 时,聚合物的性能改善就不明显了。热分析的初步结果还表明含氟聚合物的支链在热分解过程中,可能发生如下的分解断裂过程,即

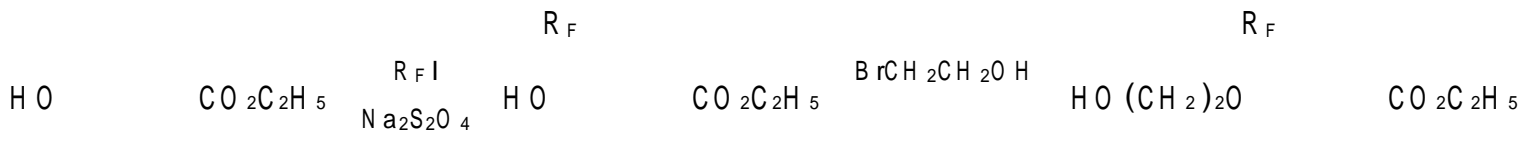


2. 氟烷基取代的对(- 羟乙氧基)苯甲酸乙酯

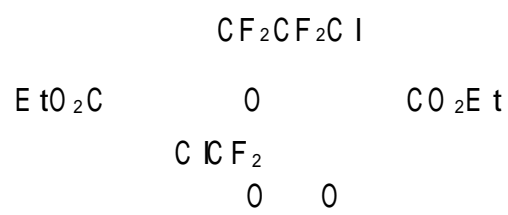
为了改进邻、对位氟烷基酚类对碱的不稳定性能,也曾设计如下的含氟芳香聚酯类单体并进行合成,



具体合成路线如下:

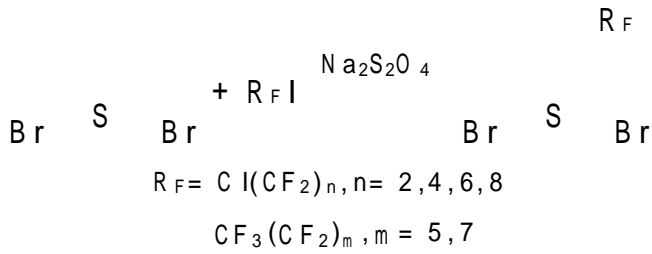


原料对羟基苯甲酸乙酯的氟烷基化反应可以在温和条件下进行,所得产品,3- 氟烷基 - 4- 羟基苯甲酸乙酯,与溴乙醇、氢化钠在 DMF 中反应,可以顺利地得到预期的产物。但是,如果这一醚化反应在四氢呋喃中进行时,则得到一个异常产物^[4],对该产物的核磁共振谱研究证明,这一产物是由两分子含氟苯甲酸乙酯与一分子溴乙醇反应生成的,再经该产物的 X 射线衍射研究确证其结构如下,以 R_F = CF₂CF₂CI 为例:



3.2.3 含氟聚噻吩类单体

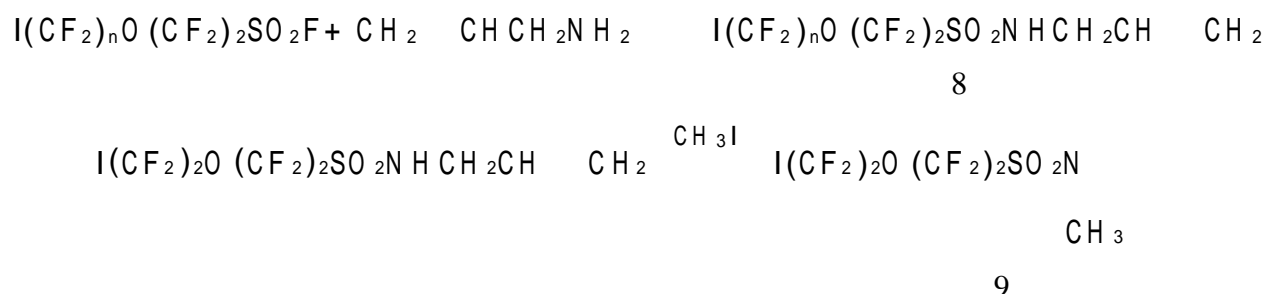
2,5- 二溴噻吩与全氟烷基碘经连二亚硫酸钠引发反应,可生成 3- 全氟烷基取代的衍生物,如下式所示:



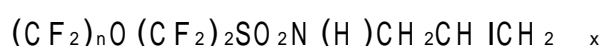
曾以金属镁、 $\text{Na}(\text{acac})_2$ 在 THF 中引发上述含氟单体的聚合,但只得到油状产物。

3.2.4 其它聚合反应的尝试

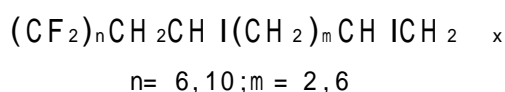
1. 应用连二亚硫酸钠引发的全氟烷基磺对烯烃的加成反应制备含氟聚合物
合成了下列含氟磺酰胺类化合物(8,9):



单体8在二氯甲烷、水两相体系中,相转移催化剂存在下由连二亚硫酸钠-碳酸氢钠引发聚合,可得到如下结构的聚合物:

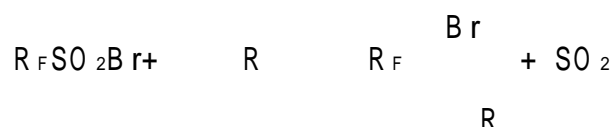


这一引发体系也能引发 $\text{I}(\text{CF}_2)_n\text{I}$ 与 $\text{CH}_2 = \text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{CH} = \text{CH}_2$ 的加聚反应,得到聚合物,经核磁共振谱的测定,其可能结构如下:

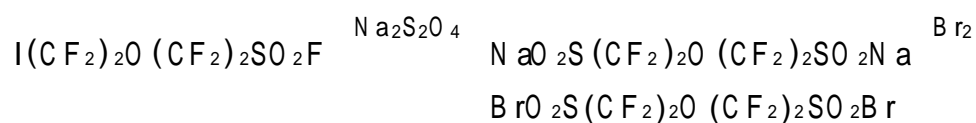


2. 应用全氟烷基磺酰溴与烯烃的加成反应制备聚合物

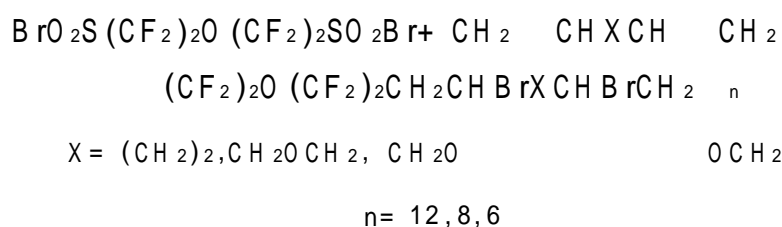
含氟磺酰溴与烯烃能自发反应生成加成产物和二氧化硫^[5],即



应用下列反应合成得到 α, ω -二磺酰溴 10,



该化合物与末端双烯 $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{X}-\text{CH} = \text{CH}_2$ 反应可得到下列聚合物,其结构经核磁共振谱的研究推定。



参 考 文 献

1. Yang J, Huang W Y. Synthesis of a novel polyfluoroalkyl substituted 2-hydroxyethylacrylate and its copolymers. Chin J Polym Sci, 1997, 15: 362
2. Yang J, Huang W Y. Synthesis and characterization of a novel fluorine-containing hydrophobically associating polymer. Chin J Polym Sci, in press

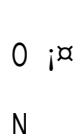
3. Huang W Y, Ma W P, Wang W. Sodium dithionite-initiated perfluoroalkylation of electron-rich aromatics. Chin J Chem, 1990: 175
4. Yu H B, Li R Q, Huang W Y. Expected and unexpected etherification of 2-per(poly)-fluoroalkyl 4-substituted phenol with -haloethanol. Chin J Chem, 1997, 5: 475
5. Huang W Y, Chen J L, Hu L Q. Reactions of perfluoroalkanesulfonyl bromide. Bull Soc Chim Fr, 1986: 881

3.3 含氟氮氧自由基——合成、结构、反应及应用

赵成学 贺海鹰 曲延玲

3.3.1 引言

人们利用氮氧自由基(nitroxide)独特的化学惰性创立了自旋截捕(spin trapping)技术和自旋标记(spin labeling)技术,在化学、生物、医药等领域得到日益广泛的应用。这些氮氧自由基绝大多数是 - 碳不含氢原子的高位阻化合物,如



二叔丁基氮氧自由基



2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧自由基

简单的二烷基氮氧自由基如 $\text{CH}_3\text{N}(\text{O} \cdot)\text{CH}_3$ 极易发生如下的歧化反应^[1,2]。仅在惰性全卤溶剂中用全氟酰基过氧化物对仲胺的均相氧化才能有效地防止歧化,得到 $\text{RN}(\text{O} \cdot)\text{R}$ ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7$) 的完美 EPR 谱图^[3]。



与此截然不同,双三氟甲基氮氧自由基 $\text{CF}_3\text{N}(\text{O} \cdot)\text{CF}_3$,是可分离的稳定化合物(惰性全卤溶剂中)^[4],却具有攫氢(H-abstraction)、加成和取代活性^[5],是迄今已知氮氧自由基之冠。对双全氟烷基氮氧自由基 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{R}_\text{F}$ 的稳定性和反应活性的深入研究已成为氮氧自由基化学的新课题。

令人费解的是直到 1986 年, $\text{CF}_3\text{N}(\text{O} \cdot)\text{CF}_3$ 是 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{R}_\text{F}$ 系列中被合成和研究过的唯一化合物。1986 年,赵成学等用全(多)氟酰基过氧化物[per(poly)fluorodacyl peroxide, FAP]与硝基烷烃阴离子的电子转移反应,首次合成了完整系列的 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{R}_\text{F}$ 和 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{CR}^1\text{R}^2\text{NO}_2$ ^[6],并阐明这是一类能生成亚硝基截捕剂($\text{R}_\text{F}\text{NO}$)并捕获反应中的自由基中间体,得到稳定自旋加合物的复杂自由基反应——“自生自旋截捕”反应(self spin trapping)。嗣后十多年中,我们大大扩充了这类奇异反应的范围,依靠 EPR 测定和必要的产物分析,基本阐明了相关反应的机理,合成了多种结构类型的含氟氮氧自由基(fluorinated nitroxide, FN),并用“魔蓝”试剂 [$\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{R}_\text{F} + \text{R}_\text{F}\text{NO}$ 的 F113($\text{CF}_2\text{ClCFCl}_2$)蓝色溶液],由多类受物的攫氢/自旋截捕技术合成了更多的新 FN;从而奠定了在合成含氟功能材料中加以应用的基础。

3.3.2 “自生自旋截捕”反应和“魔蓝”试剂

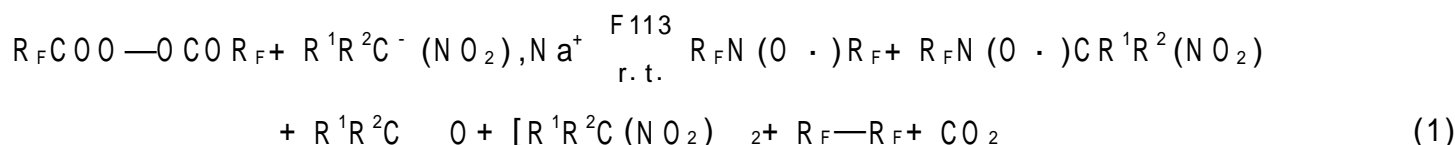
K labunde^[7], Terabe 和 Konaka^[8], Tabata^[9], Kochi^[10] 等各研究小组用亚硝基烷烃截捕在光解 $R_F I$ 中生成的 $R_F \cdot$ 的方法, 合成了共约 20 种氟烷基烷基(芳烃)氮氧自由基 $R_F N(O \cdot)R(Ar)$, 并研究了取代基结构与超精细裂分常数 a_N, a_F 的关系。加上 $CF_3 N(O \cdot)CF_3$, 这就是 1984 年以前有关的含氟氮氧自由基的全部积累。

我们通过全氟单电子氧化剂与含氮受物的新反应, 合成并鉴定了 200 多种结构类型多变的新 FN, 奠定了机理、结构、反应和应用研究的物质基础。

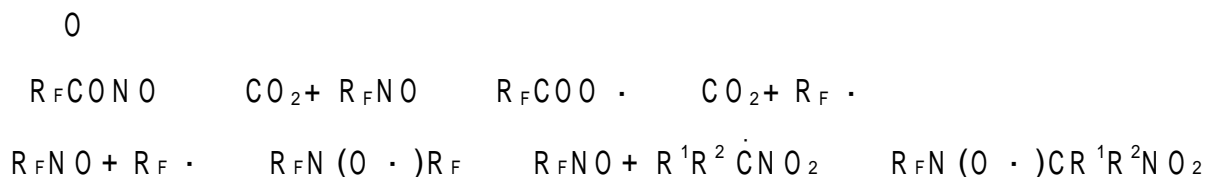
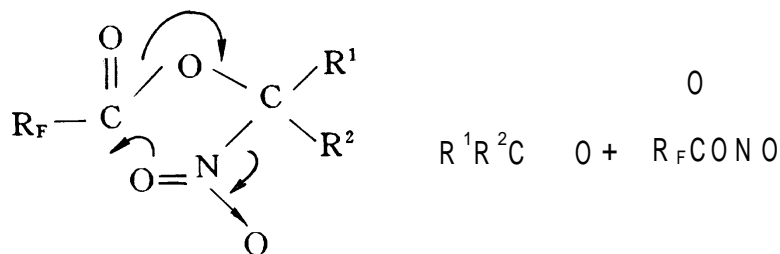
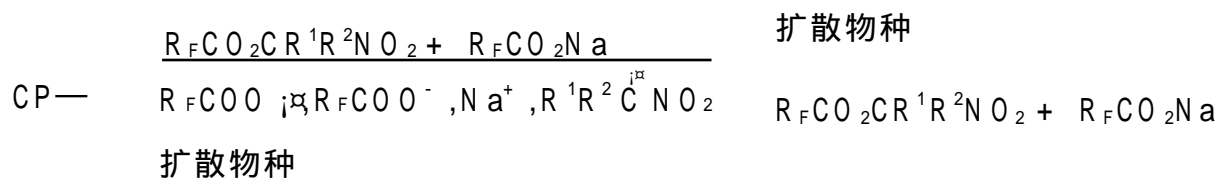
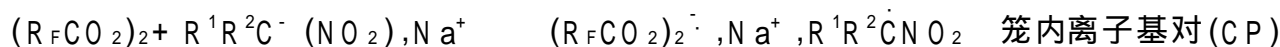
1. 全(多)氟酰基过氧化物与硝基烷烃阴离子的 ET 反应^[6, 11]

反应物混合后, 溶液迅速呈深蓝色。EPR 检测到两种 FN。产物分析得到氧化产物酮(或醛)和两种自由基偶合产物及 CO_2 。

该反应的净结果如式(1)所示:



式(1)所示的产物分析与 EPR 研究揭示了该 ET 反应的每一后续步骤如下所示:



由碳阴离子向 FAP 的电子转移生成了溶剂笼内的离子基对(CP), 笼内阴离子基的 FAP⁻ 迅速崩解生成的 $R_F COO \cdot$ 与 $R^1 R^2 \dot{C}NO_2$ 结合生成酯, 后者分子内重排, 得到主产物酮(或醛) $R^1 R^2 C=O$ 和易于脱羧的含氟亚硝酸酯 $R_F COONO$ 。脱羧生成的全氟亚硝基烷烃 $R_F NO$ 就使反应液呈特征的深蓝色。 $R_F NO$ 将 $R_F \cdot$ 和 $R^1 R^2 \dot{C}NO_2$ 截捕, 就分别生成自旋加合物, 被 EPR 检出。

EPR 检测结果见表 3.4。其中列出了由 6 种 FAP 与二种硝基烷烃阴离子(6 × 2 = 12 个反应)所生成的 6 种对称 $R_F N(O \cdot)R_F$ 超精细裂分常数。表 3.5 列出 24 种不对称 $R_F N(O \cdot)CR^1 R^2 NO_2$ 中的 6 种之 EPR 参数。

表 3.4 $(R_F CO_2)_2$ 与 $R^1 R^2 C^-(NO_2), Na^+$ 的 ET 反应中产生的 $R_F N(O \cdot)R_F$ 的 EPR 参数($CClF_2 - CCl_2F$, 20 ± 2)

	$R^1 = R^2 = CH_3$				$R^1 = CH_3, R^2 = C_2H_5$		
$(R_FCO_2)_2$ 中的 R_F	g	a_N	a_F	a_F	a_N	a_F	a_F
CF_3	2.0066	9.35 ^b	8.35 ^b			c	
C_2F_5	2.0069	8.86	12.13	1.02	8.83	12.13	1.02
n- C_3F_7	2.0070	8.77	9.96	1.22	8.80	9.99	1.20
n- C_7F_{15}	2.0070	8.75	9.74	1.17	8.75	9.72	1.17
H $(CF_2)_4$	2.0069	8.94	9.91	1.14	8.94	9.91	1.14
H $(CF_2)_6$	2.0069	8.61	9.75	1.16	8.71	9.83	1.19

- a. 超精细裂分常数,单位Gs(1Gs= 10⁻⁴T)。
b. $a_N = 9.4\text{Gs}, a_F = 8.3\text{Gs}$, 参见文献[12]。
c. 谱图分辨不好。

表 3.5 由两种反应中产生的 $R_FN(O\cdot)CR^1R^2NO_2^a$ 的 EPR 参数($CCl_2F_2-CCl_2F$, 20 ± 2)

$(R_FCO_2)_2$ 中的 R_F	$(R_FCO_2)_2 + Me_2C^-(NO_2), Na^+$				$(R_FCO_2)_2 + Me_2C(NO_2)NO + Cu^0$		
	g	a_N	a_F	a_F	a_N	a_F	a_F
CF_3	2.0065	10.85	9.32		10.83	10.83 ^d	
C_2F_5	2.0066	10.50 ^b	15.76 ^b	0.88	10.55	15.75	0.94
n- C_3F_7	2.0066	10.37 ^c	13.45 ^c		10.36	13.83	
n- C_7F_{15}	2.0066	10.55	13.87		10.50	13.96	
H $(CF_2)_4$	2.0065	10.64	13.47		10.68 ^c	13.53 ^c	
H $(CF_2)_6$	2.0066	10.44	14.01		10.41	14.08	

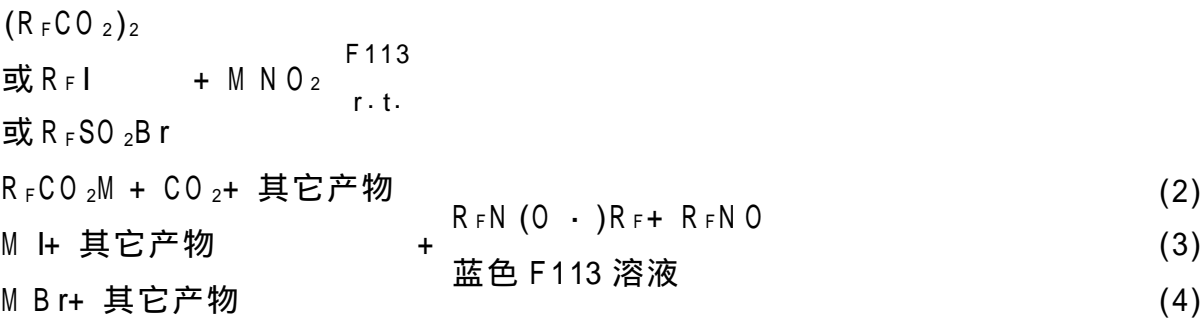
- a. 超精细裂分常数,单位Gs(1Gs= 10⁻⁴T)。
b. 溶剂,异丙烷。
c. 温度在 5 °。
d. 谱图分辨不好。

我们用 2- 亚硝基- 2- 硝基丙烷截捕由 FAP 被铜粉还原生成的 $R_F\cdot$ 的方法,合成了 $R_FN(O\cdot)C(CH_3)_2NO_2$,其 EPR 参数与 FAP 和 $(CH_3)_2C^-(NO_2),Na^+$ 反应中生成的完全一致。

如此,我们就发现了第一个自身生成亚硝基截捕剂,并将活泼自由基捕获,由自旋加合物的 EPR 参数可推测复杂自由基反应机理的“自生自旋截捕”反应。

上述反应中生成的 $R_FN(O\cdot)R_F$ 和 $R_FN(O\cdot)CR^1R^2NO_2$ 可用硅胶柱层析分离。

2. $(R_FCO_2)_2, R_FI$ 或 R_FSO_2Br 与亚硝酸盐的 ET 反应^[13]



在绝氧条件下,待反应物充分振荡混合后,依 $(R_FCO_2)_2, R_FSO_2Br$ 到 R_FI 的快慢顺序,反应混合物呈现 R_FNO 特征的蓝色,并同时检测到分辨良好的 $R_FN(O\cdot)R_F$ 的 EPR 谱图,其参数如表 3.6 列出。

表 3.6 $(R_FCO_2)_2, R_FI$ 或 R_FSO_2Br 与 $NaNO_2$ 反应生成的 $R_FN(O\cdot)R_F$ 之 EPR 参数($CCl_2F_2-CCl_2F$, 20 ± 2)^{a,b}

R _F	g	式(2)			式(3)		
		a _N	a _F	a _F	a _N	a _F	a _F
a. CF ₃	2.0066				9.35	8.35	
b. C ₂ F ₅	2.0069				8.86	12.13	1.02
c. n- C ₃ F ₇	2.0070	8.77	9.96	1.22	8.80	9.99	1.20
d. n- C ₇ F ₁₅	2.0070				8.75	9.74	1.18
e. HCF ₂ CF ₂	2.0067				9.76	14.40	
f. H(CF ₂) ₄	2.0069				8.94	9.91	1.14
g. H(CF ₂) ₆	2.0069				8.61	9.75	1.16
h. ClCF ₂ CF ₂	2.0069	8.65	10.87	0.89			
i. Cl(CF ₂) ₄	2.0072	8.77	9.77	1.22			
j. Cl(CF ₂) ₆	2.0070	8.75	9.67	1.18			
k. FO ₂ S(CF ₂) ₂ O(CF ₂) ₄	2.0069	8.54	10.22	1.10			

- a. 超精细裂分常数, ± 0.05 ~ 0.1 G s。
- b. 用 Varian E- 935 软件 NO .929970- 11 程序进行谱图模拟。
- c. 用 Cl(CF₂)₄SO₂Br 和 Cl(CF₂)₆SO₂Br 分别同 NaNO₂ 反应 [式(4)] 得到 i, j 近似的结果。

以上反应体系中不含氢,避免了攫氢、取代等各种反应的可能性。因而反应中产生的 R_FN (O ·)R_F 能保持很长的半衰期。实验证明,这种含有活泼氮氧自由基 R_FN (O ·)R_F 和截捕剂 R_FNO 的蓝色溶液是研究攫氢反应及随后的自由基基元步骤,并合成新的 FN 的绝妙试剂,故称做“魔蓝”。

在相同条件下,用同位素标记的受物 Na¹⁵N O₂ 反应,即得到含有 R_F¹⁵N (O ·)R_F 和 R_F¹⁵N O 的“魔蓝”试剂^[14]。由于 R_F¹⁵N (O ·)R_F 的 EPR 谱线较 R_F¹⁴N (O ·)R_F 简单(自旋量子数¹⁴N 为 1, ¹⁵N 为 1/2),裂距加宽[a(¹⁵N)= 1.4 a(¹⁴N)],故¹⁵N 标记的 FN 更宜于攫氢等复杂自由基过程的研究^[15](见图 3.1)。

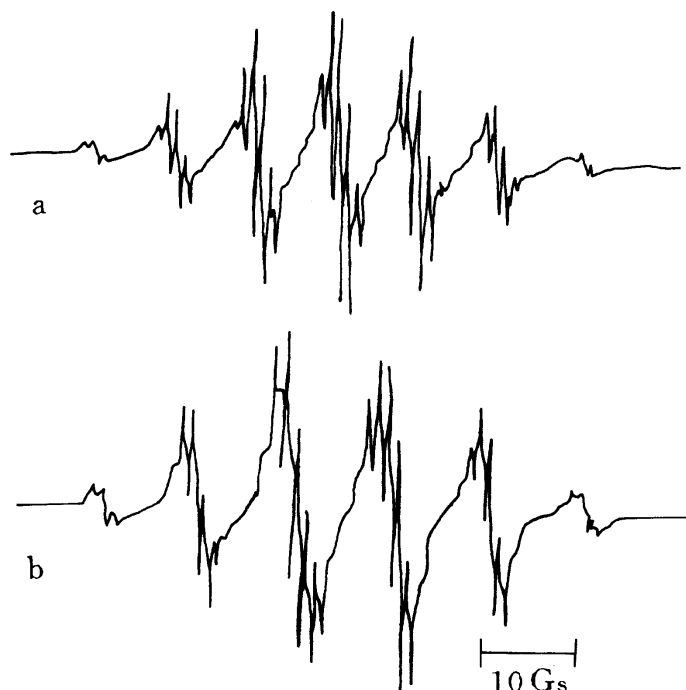
3. 其它“自生自旋截捕”反应——各种结构类型的 FN 的生成

除上述与硝基烷烃阴离子、亚硝酸盐的 ET 反应外,FAP 也能与下列含氮受物在室温快速反应,生成结构多变的 FN :硝基亚硝基烷烃,如(CH₃)₂C(NO₂)NO^[16,17];稳定的氮氧自由基,如 t- BuN (O ·)Bu- t^[18];伯胺和仲胺^[3];O- 苯甲酰基- N - 烷基羟胺^[19],等等。表 3.7 列出了这些反应中检测到的新 FN ,如氟烷基烷基氮氧自由基 R_FN (O ·)R^[17~19],氟酰基烷基氮氧自由基 R_FCON (O ·)R^[19],氟酰氧基烷基氮氧自由基 R_FCOON (O ·)R^[3]等等。在这些反应中,短寿命的自由基中间体均被捕获,并被 EPR 顺利检出。

,BP# 〕 〕 图 3.1 n- C₃F₇N (O ·)C₃F₇- n(a)和 n- C₃F₇¹⁵N (O ·)C₃F₇- n(b)的 EPR 谱图
[在(n- C₃F₇CO₂)₂ 与 NaNO₂ 或 Na¹⁵N O₂ 的反应中产生,溶剂 F113]

表 3.7 “自生自旋截捕”反应体系及其中产生的代表性 FN 的 a_N 值

氮氧自由基	a _N (¹⁴ N 或 ¹⁵ N)/G s			反应式 氧化剂+ 含氮受物 ^a
	CF ₃	C ₂ F ₅	n- C ₃ F ₇	



$RN(O\cdot)R_F$	9.35	8.86	8.77	$FAP^{b+}Me_2C(NO_2)NO$
$R_F^{15}N(O\cdot)R_F$	13.12	12.13	12.16	$FAP + Na^{15}NO_2$
$R_FN(O\cdot)CM_e2NO_2$	10.83	10.55	10.50	$FAP + Me_2C^{\cdot-}NO_2, Na^+$
	10.85	10.50	10.37	$FAP + Me_2C(NO_2)NO + Cu^0$
$R_FN(O\cdot)^iPr$			10.94	$FAP + ^iPrNHOCOPh$
$R_FN(O\cdot)^tBu$	12.4	11.30	11.40 ^c	$FAP + ^tBuN(O\cdot)^tBu$
				$FAP + ^tBuNHOCOPh$
				$FAP + ^tBuNH_2$
$R_FCO_2N((O\cdot)^nBu$			9.94	$FAP + ^nBuNH_2$
$R_FCO_2N(O\cdot)^tBu$			10.70	$FAP + ^tBuNH$
$R_FCON(O\cdot)^nBu$		7.37	7.33	$FAP + ^nBuNHOCOPh$
$R_FCON(O\cdot)CH_2CH_2^iPr$	7.26		7.21	$FAP + ^iPrCH_2CH_2NHOCOPh$
$R_FCON(O\cdot)^iPr$	7.30		7.27	$FAP + ^iPrNHOCOPh$
$R_FCON(O\cdot)CHMeEt$	7.35		7.34	$FAP + EtMeCHNHOCOPh$
$R_FCON(O\cdot)CH_2Ph$	7.29	7.25	7.22	$FAP + PhCH_2NHOCOPh$

a. 20~25 °C 于 F113 中, b. $FAP: fluoro diacyl peroxides, (R_FCO_2)_2$, c. 0 °C。

3.3.3 “魔蓝”试剂的区域选择攫氢/自旋截捕反应——研究攫氢反应的新技术

和合成多(聚)FN(筛选磁性材料)的新方法

稳定的双烷基或芳基烷基氮氧自由基氧原子上的自旋密度较低(约 0.50~0.55),加上很大的位阻,它们的攫氢活性就很低。而酰基氮氧自由基氧原子上的自旋密度较高(> 0.6),位阻也较小,常有较强的攫氢活性。

全氟氮氧自由基中含氟基团的强电负性明显削弱了氮原子与自旋的相互作用,结果是氧原子的自旋密度较高,攫氢能力自然增强。

我们合成和鉴定的 FN 有 200 多种,分属十多种结构类型,攫氢能力可在较大范围内调控。研究它们的特征攫氢反应,就为合成含氟多、聚氮氧自由基及它们与 EPR 活性的金属离子配位络合物,并从中筛选具有铁磁性的高自旋体系奠定了基础。

1. 与烷烃的反应^[20]

将几滴“魔蓝”试剂滴入烷烃的 F113 溶液,随着 $R_FN(O\cdot)R_F$ 的信号减弱, R_FNO 蓝色也随之减褪。最后只剩下选择攫氢生成的烷基自由基与 R_FNO 加合物的单一 EPR 谱。例如,与异戊

烷的反应如式(5)所示,EPR 参数见表 3.8。

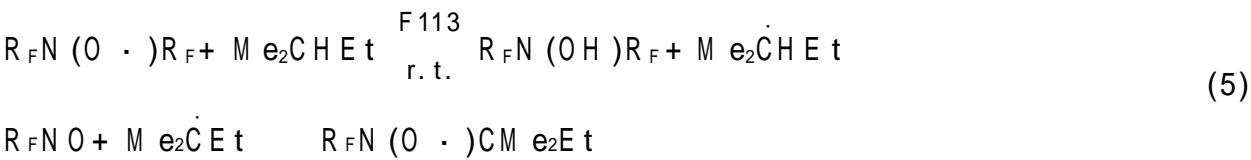


表 3.8 “魔蓝”与异戊烷攫氢/ 截捕中生成的 R_FN(O·)CMe₂Et 之 EPR 参数

R _F	0 μs			
	R _F N CMe ₂ Et			
	a _N (10 ⁻³)	a _N (20 ⁻³)	a _F (10 ⁻³)	a _F (20 ⁻³)
a. CF ₃	11.68	11.72	12.82	12.71
b. C ₂ F ₅	11.18	11.18	23.44	23.64
c. n- C ₃ F ₇	11.31	11.33	20.04	20.00
d. n- C ₇ F ₁₅	11.25	11.26	20.72	20.64
e. (HCF ₂) ₂	11.90	11.93	22.25	22.12
f. H (CF ₂) ₄	11.67	11.75	21.14	20.89
g. H (CF ₂) ₆	11.32	11.39	20.18	20.16

若在相同条件下,将¹⁵N 标记的“魔蓝”试剂与异戊烷反应,则得到纯净的 R_F¹⁵N (O·) CMe₂Et。图 3.2 展示出 n- C₃F₇N (O·)CMe₂Et 和 n- C₃F₇¹⁵N (O·)CMe₂Et 的 EPR 谱图。后者比前者简单得多,很适于做几种自由基共存或竞争的复杂体系研究。

2. 与烷基取代芳烃的反应^[20]

R_FN (O·)R_F 能攫取芳基 - 碳的氢原子,生成的苺基自由基与 R_FN O 加成,由加合速率、加合物结构,可以深入研究这类反应的动态机理(表 3.9)。

在 - 位攫氢的区域选择性是两个主要因素的加合结果。首先,A rCH₂—H 解离能仅为 357 kJ/mol 左右,远小于 t- Bu—H 的 386.4 kJ/mol。此外, - 碳自由基向芳环的自旋离域使攫氢生成的苺基自由基中间体稳定化。

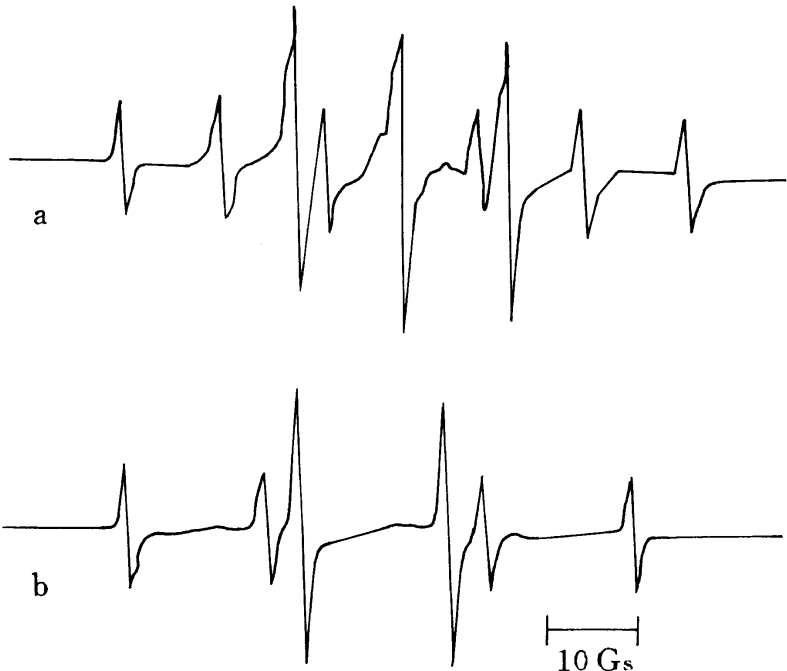


图 3.2
a. (n- C₃F₇COO)₂ 和 NaNO₂ 在 F113+ 异丙烷溶剂中反应生成的 n- C₃F₇N (O·)CMe₂Et 之 EPR 谱;

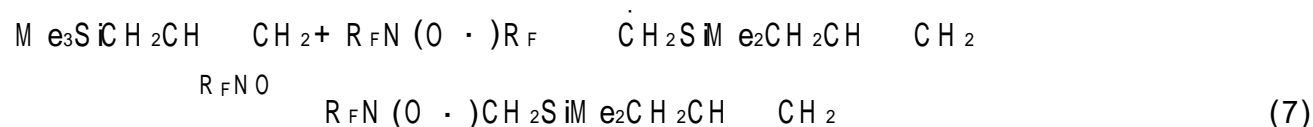
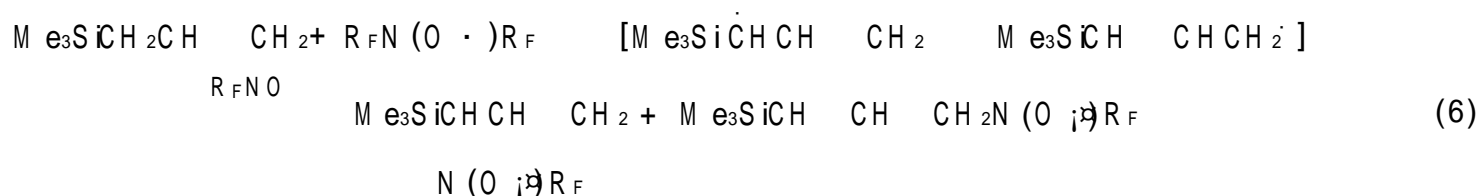
b. $(n-C_3F_7COO)_2$ 和 $Na^{15}NO_2$ 在 F113+ 异戊烷溶剂中反应生成的 $n-C_3F_7^{15}N(O\cdot)CM_{e2}Et$ 之 EPR 谱。

表 3.9 “魔蓝”由烷基芳烃攫氢/截捕生成的 $H(CF_2CF_2)_2N(O\cdot)R$ 之 EPR 参数 (20 ± 2)

R	$H(CF_2CF_2)_2N(O\cdot)R$				
	g	a_N	a_F	a_F	a_H
a. $PhCH_2$	2.0062	10.67	15.73	1.65	6.79
b. $PhCH(Me)$	2.0062	11.17	15.88	1.68	3.98
c. $PhCH(Et)$	2.0062	11.01	17.97	1.45	3.53
d. Ph_2CH	2.0062	10.92	16.28	1.34	2.96
e.	2.0063	10.60	17.99	1.04	2.02
f. $M_{e2}C(Ph)$	2.0061	11.74	14.75	0.89	

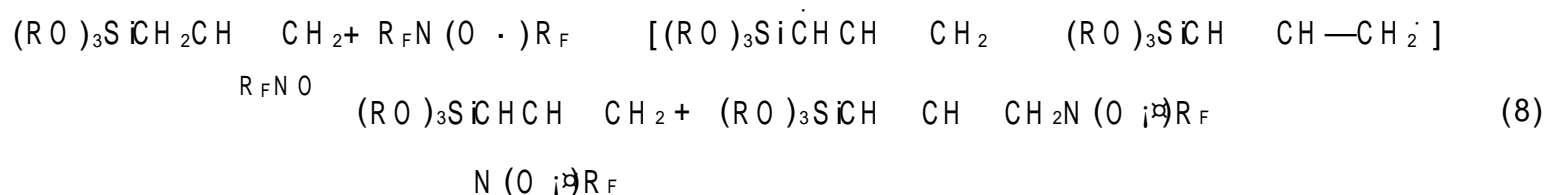
3. 与硅烷、硅醚的反应^[21]

“魔蓝”中的 $R_FN(O\cdot)R_F$ 由烷基乙烯基硅烷、烷氧基乙烯基硅烷攫氢的部位总是定向在硅的 β -碳原子上,既可由烯丙基的 β -碳,也可由烷基的 β -碳攫氢,如与三甲基烯丙基硅烷的反应:

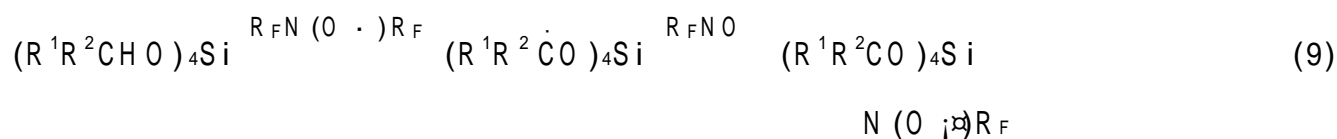


由于自由基中间体较稳定,反应(6)较(7)的贡献大。

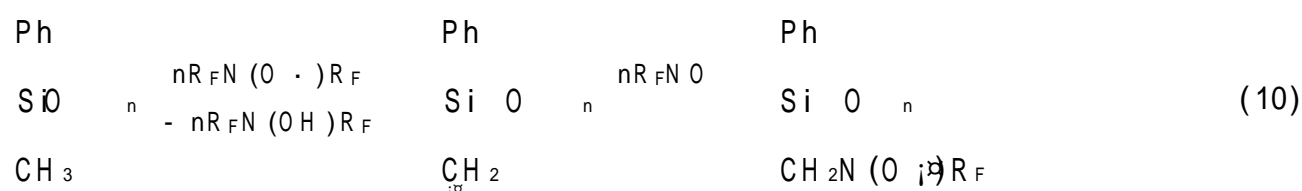
由硅醚如三烷氧基烯丙基硅烷的攫氢/截捕则集中在处于 Si 原子 β -位的烯丙基饱和碳原子上:



很有趣的是,用同样的方法合成了氟硅多氮氧自由基:

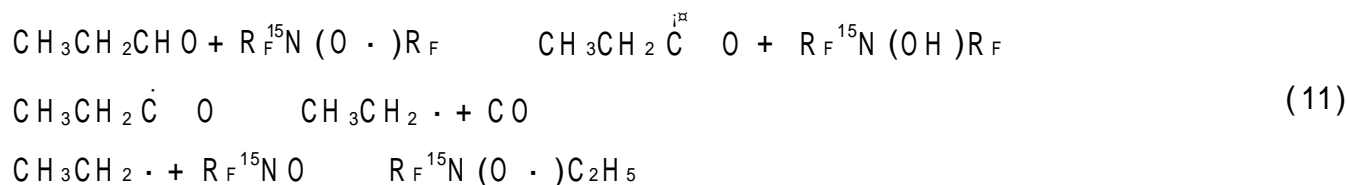


原则上,用“魔蓝”的攫氢/截捕技术可以合成氟硅高分子氮氧自由基,如



4. 与醛的反应^[11, 22, 23]

^{15}N 标记的“魔蓝”与脂肪醛 RCHO 迅速反应,并且检出自旋加合物 $\text{R}_\text{F}^{15}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{R}$ 。显然, $\text{R}_\text{F}^{15}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{R}_\text{F}$ 选择攫取醛基氢,生成的酰基自由基立即脱羰,接着 $\text{R} \cdot$ 被 $\text{R}_\text{F}^{15}\text{NO}$ 截捕:



与芳醛的反应则不同,攫氢生成的芳酰基不易脱羰,即与 $\text{R}_\text{F}^{15}\text{NO}$ 加成。我们将由代表性的对位取代苯甲醛衍生的自旋加合物按 a_N 值递降的次序排列(见表 3.10),进行了 a_N 值与取代基极性参数 σ 的单参数相关 $a_\text{N} = \sigma + C$ 以及与 σ 和自旋离域参数 ρ 的双参数相关 $a_\text{N} = \sigma + \rho + C$ 。良好的单参数相关说明取代基的极性是影响 a_N 值的主要因素,可信度更高的双参数相关说明自旋离域因素也影响 a_N 值(即自旋的分布),但不是决定的因素。

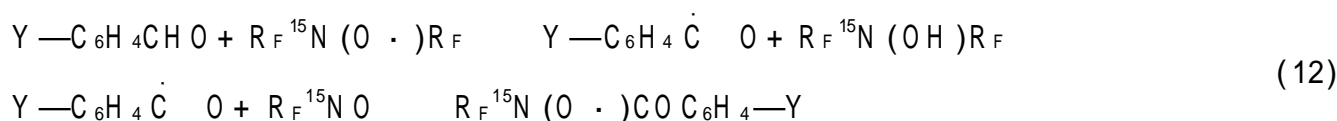
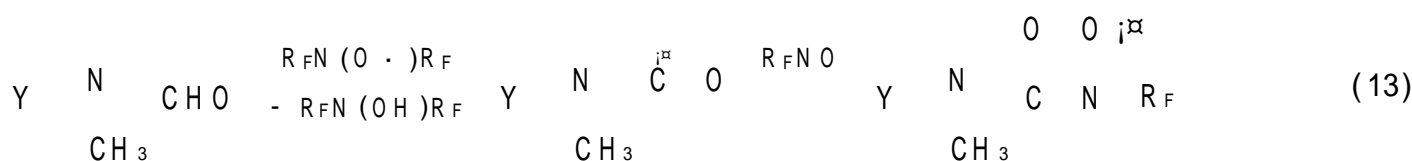


表 3.10 对位取代苯甲醛衍生的自旋加合物的 a_N 值

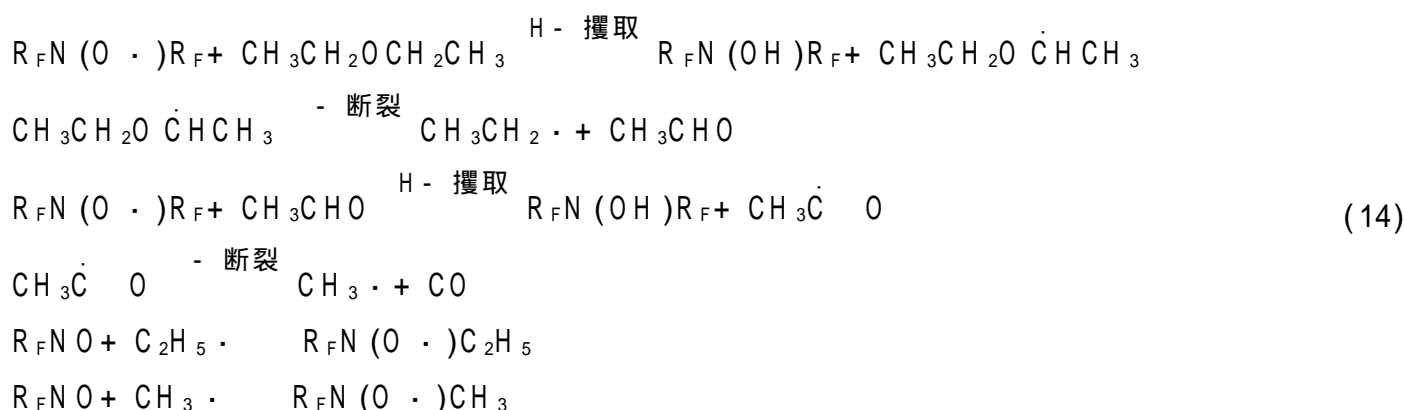
Y (p)	CH_3O	C_2H_5	CH_3	F	H	Cl	Br	CF_3	NO_2
a_N/Gs	7.72	7.46	7.46	7.38	7.33	7.27	7.22	7.12	7.02

最近,我们还对芳杂环醛的 N-甲基-5-取代的吡咯醛的攫氢/截捕反应进行了系统的 EPR 研究和相关分析^[23],得到了与取代苯甲醛体系相似的相关结果,预示着“魔蓝”试剂在研究芳杂环攫氢反应中的扩大应用。



5. 与醚的反应^[24]

此类反应饶有兴味,能提供攫氢后丰富的后续反应信息。例如乙醚的反应,始于由 α -碳的攫氢,接着是 $\text{C}-\text{O}$ 断裂生成 $\text{C}_2\text{H}_5\cdot$ 和 CH_3CHO , $\text{C}_2\text{H}_5\cdot$ 被截捕。而乙醛被攫氢紧随 $\text{C}-\text{O}$ 断裂(脱羰)生成的 $\text{CH}_3\cdot$ 也被截捕。EPR 最终检出的是 $\text{R}_\text{F}^{15}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{C}_2\text{H}_5$ 和 $\text{R}_\text{F}^{15}\text{N}(\text{O} \cdot)\text{CH}_3$ 。如此,攫氢引发的每一步自由基基元反应均被阐明:



6. 与醇的反应^[25]

“魔蓝”试剂是泛指在含氟单电子氧化剂与含氮受物的反应中生成的含有一种 FN 和剩余的衍生出这种 FN 的亚硝基截捕剂($\text{R}_\text{F}\text{NO}$ 或 t-BuNO)的惰性溶液。在以上研究中,“魔蓝”试剂是 FAP 和 NaNO_2 等反应生成的 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O}\cdot)\text{R}_\text{F} + \text{R}_\text{F}\text{NO}$, 其攫氢能力最强。另一种“魔蓝”试剂是 FAP 与 t-BuNHOCOPh ($\text{O-benzoyl-N-t-butylhydroxylamine}$)反应生成的 $[\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O}\cdot)\text{Bu-t} + \text{t-BuNO}]$ 。所含 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O}\cdot)\text{Bu-t}$ 的攫氢能力较 $\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O}\cdot)\text{R}_\text{F}$ 为弱。灵活掌握攫氢受物与试剂反应性的匹配,可以扩充“魔蓝”攫氢/截捕技术的应用范围,获取更多有价值的信息。利用“魔蓝” $\text{CF}_3\text{N}(\text{O}\cdot)\text{Bu-t} / \text{t-BuNO}$ 研究由苯甲醛[式(15)]、乙二醇[式(16)]和乙二醇/二氧六环[式(17)]的攫氢反应,就是很好的例证。表 3.11 列出反应生成的氮氧自由基的结构和 EPR 参数:

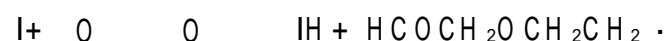
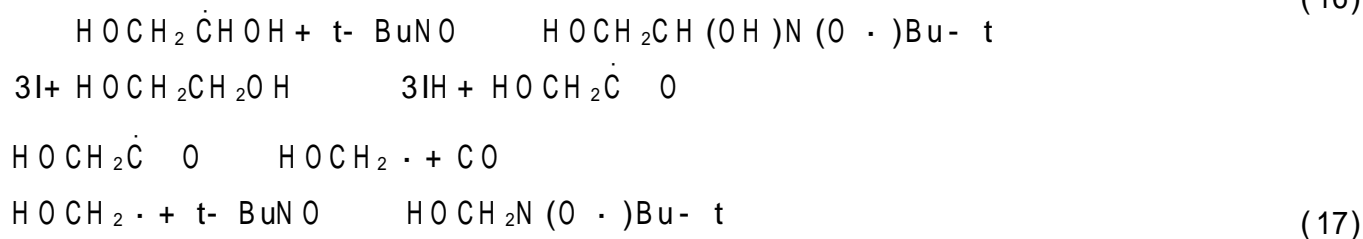
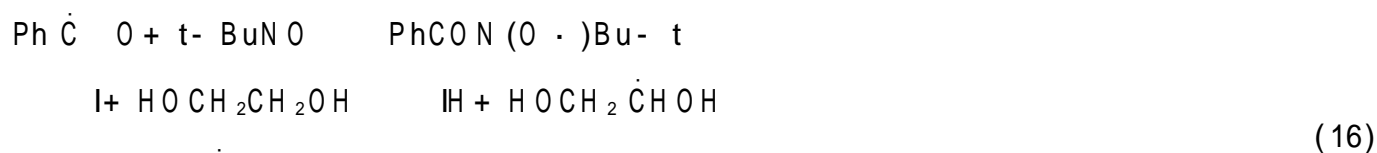
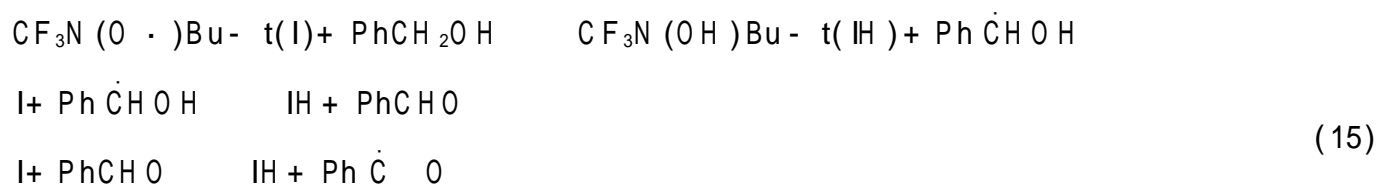
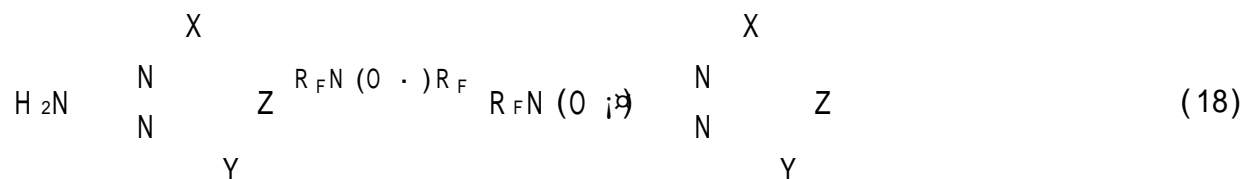


表 3.11 “魔蓝” $[\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O}\cdot)\text{Bu-t} + \text{t-BuNO}]$ 与苯甲醇、乙二醇反应中生成的氮氧自由基及其 EPR 参数(25℃)

反应式序号	$\text{R}_\text{F}\text{N}(\text{O}\cdot)\text{Bu-t}$ 中的 R_F 基	$\text{ROH} +$ 溶剂	生成的氮氧自由基($\pm 0.05 \text{Gs}$)			
			结构	a_N	a_H	g
(15)	CF_3	PhCH_2OH	$\text{O}=\text{O} \quad \text{i}^\pi$ $\text{PhCN} \quad \text{Bu-t}$	8.05		
(16)	CF_3	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{H}=\text{O} \quad \text{O} \quad \text{i}^\pi$ $\text{HOCH}_2\text{CHN} \quad \text{Bu-t}$	14.67	1.64	2.0054
(17)	CF_3	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ + $\text{O}=\text{O}$	$\text{O} \quad \text{i}^\pi$ $\text{HOCH}_2\text{N} \quad \text{Bu-t}$	13.39	1.72	
			$\text{O}=\text{O} \quad \text{O} \quad \text{i}^\pi$ $\text{HCOCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N} \quad \text{Bu-t}$	13.39	3.68	
	$n\text{-C}_3\text{F}_7$	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ + F113	$\text{O} \quad \text{i}^\pi$ $\text{HOCH}_2\text{N} \quad \text{Bu-t}$	13.37	1.74	2.0059

7. 与 2-氨基嘧啶的反应^[26]



共有 22 种高生物活性的多取代的 2- 氨基嘧啶, 作用于“魔蓝” $[\text{H}(\text{CF}_2\text{CF}_2)_n\text{N}(\text{O} \cdot)]$
 $(\text{CF}_2\text{CF}_2)_n\text{H} + \text{H}(\text{CF}_2\text{CF}_2)_n\text{NO}, n=1, 2]$, 经过复杂的自由基反应, 除中性产物外, 检测到如式
 (18) 所示的多氟烷基嘧啶氮氧自由基分辨良好的 EPR 谱。这类全新的含氟杂环氮氧自由基的化学
 和生物活性仍是有待研究的有趣课题。

8. 与高聚物的反应

研究证实, 高分子含氟氮氧自由基可通过某些高聚物与“魔蓝”试剂的反应制得。这些特殊化
 合物的物理性能表征、化学反应性研究是探索它们在磁性材料、高分子试剂等高科技应用上的基
 础(仍在继续进行中)。

3.3.4 结论与展望

含氟单电子氧化剂如 $(\text{R}_F\text{CO}_2)_2$, R_FI 和 $\text{R}_F\text{SO}_2\text{Br}$ 等与含氮受物的反应是电子转移引发的复
 杂自由基反应过程。这些反应中往往生成蓝色的亚硝基截捕剂 R_FNO 等, 它能捕获该反应中的
 自由基中间体, 生成自旋加合物, 由 EPR 研究和产物分析, 可以探明反应的机理。这就是“自生自
 旋截捕”反应。

含有含氟氮氧自由基和自旋截捕剂的惰性溶剂称做“魔蓝”试剂。利用“魔蓝”的攫氢/截捕反
 应可以获得攫氢部位、相对难易和后续自由基反应机理的丰富信息, 也是合成各种结构类型的含
 氟氮氧自由基的创新技术。

用“自生自旋截捕”反应和“魔蓝”试剂的攫氢/截捕技术合成了 200 多种含氟氮氧自由基, 以
 及其反应(主要是攫氢)的初步研究, 开辟了氮氧自由基化学的新领域, 奠定了合成多(聚)含氟
 氮氧自由基高自旋体系(铁磁)的基础。

参 考 文 献

1. Bowman D F, Gillan T, Ingold K U. Kinetic Application of Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. J Am Chem Soc, 1971, 93:6555
2. Martinie- Hom brouck J, Rassat A. Nitroxides- LX Isolation and Autodecomposition of N - Methyl N - Tri - t- Butyl- 2,4,6- Phenyl Nitroxyde. Tetrahedron, 1974, 30:433
3. 赵成学, 曲延玲, 彭以元. 烷基全氟酰氧基氮氧自由基. 高等学校化学学报, 1992, 13:209
4. Blackley W D, Reinhard R R. A New Stable Radical, Bis(trifluoromethyl) Nitroxide. J Am Chem Soc, 1965, 87:802
5. Banks R E, Haszeldine R N, Stevenson M J. Perfluoroalkyl Derivatives of Nitrogen: Part XXI Some Reactions of Bis(trifluoromethyl) Nitroxide. J Chem Soc, C, 1966:901
6. Booth B L, Edge D J, Haszeldine R N, Holmes R G G. Nitroxide Chemistry: Part XII Free Radical Formation in the Reactions between Trifluoronitrosomethane and Some 1,3- Diketones. J Chem Soc, Perkin Trans 2, 1977:7
7. Klabunde K J. A Study of the Photolytic Stabilities of Fluoroalkyl Iodides by Electron Spin Resonance Trapping Techniques and the Temperature Dependence of the Nitroxide Splitting Constants. J Am Chem Soc, 1977, 99:150

- Soc, 1970, 92:2427
8. Terabe S, Konaka R. Spin Trapping by Use of Nitroso-Compounds. - Fluorine Splitting Constants in Nitro-oxides. Bull Chem Soc Japan, 1973, 46:825
 9. Katsumura K J, Ishigure K, Tabata Y. J Phys Soc, 1974, 83:3152
 10. Chen K S, Kusic P J, Meakin P et al. Electron Spin Resonance Studies of Fluoroalkyl Radicals in Solution I. Structure, Conformation and Barriers to Hindered Internal Rotation. J Phys Chem, 1974, 78:2014
 11. 赵成学, 曲延玲, 蒋锡 7 等. 全氟酰基过氧化物与硝基烷烃阴离子间的电子转移反应. 化学学报, 1985, 43: 1184
 12. Chatgililoglu C, Walastesta V, Ingold K U. Bis(trifluoromethyl)aminyI and Bis(trifluoromethyl)Nitroxide. J Phys Chem, 1980, 84:3597
 13. Zhao C X, Chen G F, Wang X S et al. Three New Methods for Generation of $R_F(O \cdot)R_F$. J Chem Soc Chem Commun, 1986:1362
 14. Zhao C X, Chen G F, Jiang X K. Generation of ^{15}N Labeled Bis(perfluoroalkyl) Nitroxides and Their H-abstraction from Alkanes, Alkylbenzenes and Aldehydes. J Fluorine Chem, 1988, 38:391
 15. 陈国飞, 胡裕杰, 曲延玲, 赵成学等. 双多氟和全氟烷基氮氧自由基与烷烃攫氢的 EPR 研究. 化学学报, 1989, 47:979
 16. Zhao C X, Chen G F, Jiang X K et al. The Reactions between $(R_FCO_2)_2$ and 2-nitro-2-nitrosopropane. J Fluorine Chem, 1986, 35:597.
 17. Zhao C X, Chen G F, Qu Y L et al. ESR Study of Reduction of $(R_FCO_2)_2$ by Copper(0) in the presence of 2-nitro-2-nitrosopropane. J Fluorine Chem, 1987, 37:215
 18. Zhao C X, Chen G F, Wang X S et al. Di-*t*-butyl Nitroxide Induced Homolysis of $(R_FCO_2)_2$. J Fluorine Chem, 1986, 31:417
 19. Zhao C X, Peng Y Y, Qu Y L. EPR Studies on ET Reactions between *O*-benzoyl-*N*-alkylhydroxylamines and $(R_FCO_2)_2$. Res Chem Intermed, 1992, 18:1
 20. Zhao C X, Zhang W X, Qu Y L. EPR Studies on H-abstraction from Silicons by using "Magic Blue", 14-th Intern Conf Fluorine Chemistry. Yokohama, 1994
 21. 赵成学, 曲延玲, 张维新. 双全氟烷基氮氧自由基由取代苯甲醛的攫氢反应. 高等学校化学学报, 1994, 15: 63
 22. Zhao C X, Qu Y L. New Method for Generation of *t*-butyl Perfluoroalkyl Nitroxides. Chin Chem Lett, 1992, 3:611
 23. He H Y, Zhao C X, Jiang X K. EPR Studies and Correlation Analysis of *I*-Methyl-2-substituted-5-pyrrolylcarbonyl Per(poly)fluoroalkyl Nitroxides. Tetrahedron, 1998, submitted
 24. 赵成学, 杨祥良, 陈卫平. 双全氟烷基氮氧自由基由醚攫氢的 EPR 研究. 全国第五届物理有机化学讨论会论文集. 广州, 1991:378
 25. Zhao C X, Qu Y L. EPR Studies on H-abstraction by *t*-butyl Perfluoroalkyl Nitroxides from Alcohols. J Fluorine Chem, 1992, 59:413
 26. Zhao C X, Zhou Z B, He H Y et al. -Hydro-perfluoroalkyl Pyrimidinyl Nitroxide. Res Chem Intermed, 1995, 21:1

3.4 新型含氟液晶的合成及液晶性研究

闻建勋

液晶是被称为物质第四态的一种物质状态,兼具液体的流动性及晶体的光学各向异性。1888年,奥地利植物学家 Reinitzer 在测定胆甾醇苯甲酸酯的熔点时偶然发现,在固体转变为透明液体之前存在中间相态^[1a]。次年,德国物理学家 Lehmann 将其命名为液晶。法国人 Friedel 1922 年将液晶相分为向列相(nematic)、近晶相(smectic)和胆甾相(cholesteric)^[1b]。

液晶在被发现以后的 80 年间一直是纯粹基础研究的对象,没有找到应用,直到 1966 年,仍有人撰文置疑:“液晶研究是否完全无用?”实际上,此时已处于大突破的前夜。1968 年,Heilmair G H 等人发明了动态散射液晶显示,之后 Schadt M 等人的扭曲向列相液晶显示器(TN-LCD)进一步将液晶显示推向实用,而 Gray 等人在合成联苯氰类液晶方面的工作则对 TN-LCD 的工业化起了关键作用。

TN-LCD 在 20 世纪 70 年代成功实现了数字显示,并广泛使用于计算器及车载仪表。但 TN-LCD 也存在很多缺陷,在对比度、视角、分辨率和响应速度等方面不能达到电视显示的要求。例如简单矩阵式 TN-LCD 在使用时间分割(扫描)时,不希望施加电压的像素上也会在某种程度上加上电压,对图像分辨率有不利影响。因此,人们在 20 世纪 80 年代转向研究其它的显示模式,例如超扭曲向列相液晶显示(STN-LCD)、薄膜晶体管(TFT)型液晶显示和铁电液晶(FLC)显示,以期实现高对比度、宽视角和高响应速度,从而提高画面质量,增大液晶显示屏的画面尺寸。而在 20 世纪 90 年代,STN-LCD 与 TFT-LCD 已成为液晶显示的主流,特别是彩色 TFT-LCD 在笔记本电脑上已普及。

与其它显示方法相比,液晶显示在厚度、质量、功耗和与集成电路的匹配性等方面具有无可比拟的优势。例如,与阴极射线管(CRT)显示相比,台式 38.1 cm (15 英寸)CRT 显示器厚达 30.48 cm (1 英尺)、重 11.19 kg (30 磅)以上,而同样尺寸的液晶显示器厚仅 7.62 cm (3 英寸)、重仅 5.54 kg (12 磅),性能上,液晶显示屏显示画面稳定,没有 CRT 屏面上常见的颤动现象,功耗仅为 CRT 的三分之一,没有潜在的危险辐射,而且观看时眼睛不易疲劳。液晶显示将成为 21 世纪的主要显示方式。

近来发展的各种新型液晶显示器均对液晶材料的性能提出了很高要求,如介电各向异性大、粘度低。此外,彩色液晶显示因需要背面光源提供亮度,要求材料具有良好的耐热性和化学稳定性;TFT-LCD 还要求液晶材料的电荷保持率高以防显示图像闪烁,同时剩余电位低以免发生屏面图像保留现象。对此,20 世纪 70 年代常用的联苯氰类液晶和环己基类液晶已不适用。而含氟液晶具有一系列突出的优点,如

- (1) 氟原子电负性大,能在分子内产生较大的极化状态;
- (2) 含氟化合物分子间作用力小,粘度低;
- (3) C—F 键能大,比其它卤素取代物更耐光和热。

因此,它成为当前液晶研究的主流。

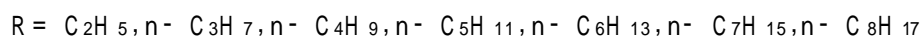
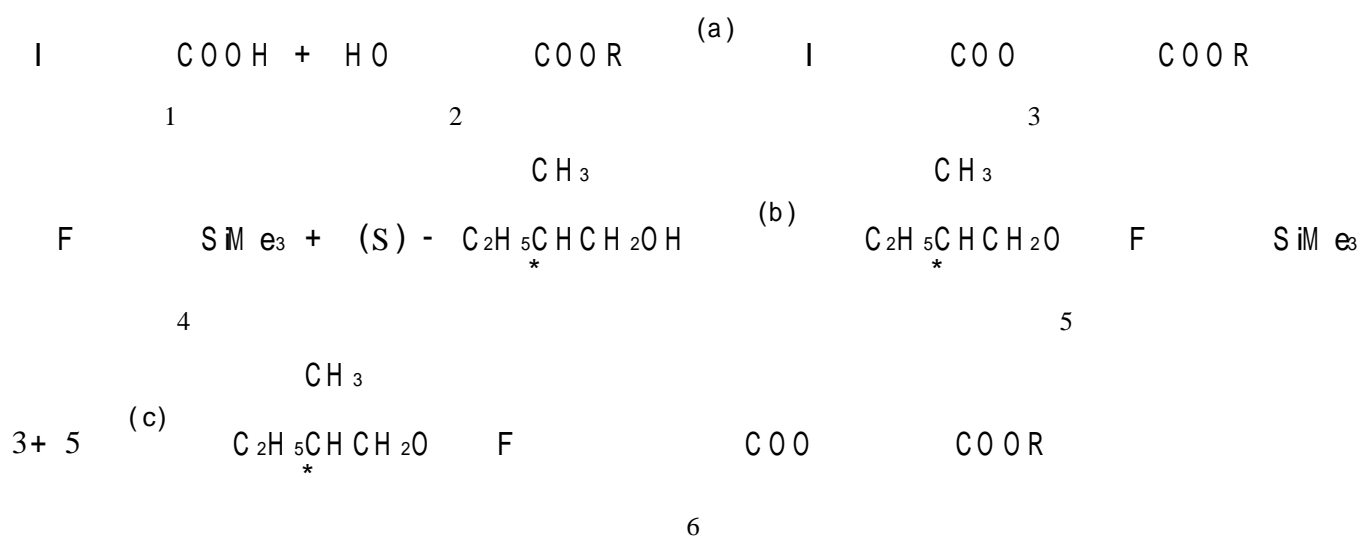
铁电液晶及反铁电液晶也是目前研究的热点,近 20 年间取得许多成就,并发展了表面稳定化的铁电液晶显示(SS-FLCD)。

近 10 年来我们在国家自然科学基金委及其它部门支持下开展了用于 TFT-LCD 及 SS-FLCD 的含氟液晶的研究,合成了近千个新型液晶化合物,研究了化学结构与液晶性质的相互关

系,主要结果归纳如下。

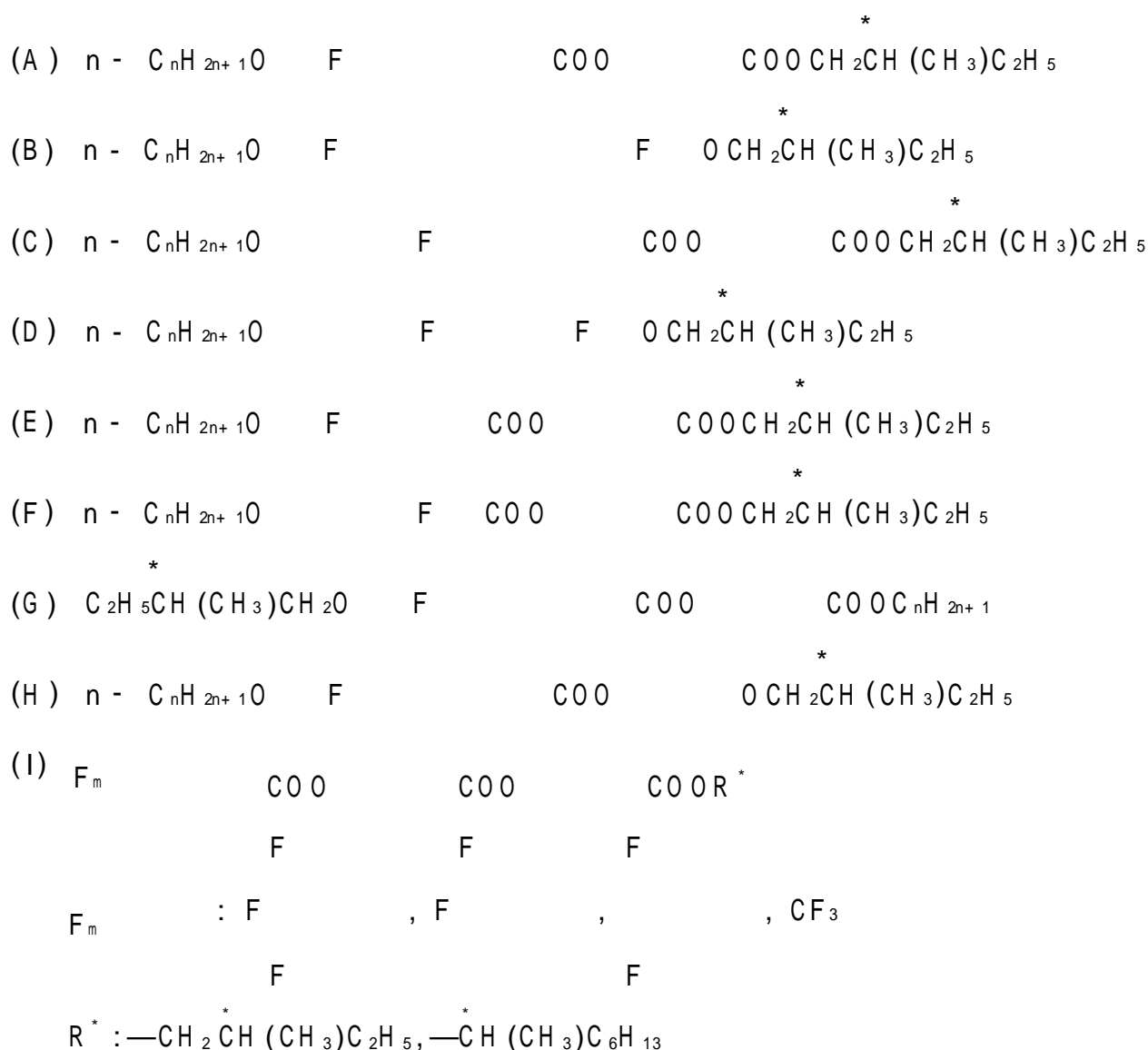
3.4.1 含氟铁电液晶

铁电液晶目前得到了广泛研究,其中手性近晶 C 相(Sc^*)液晶由于粘度低,更具工业应用价值。形成铁电液晶一般要满足以下几个条件: 要出现近晶相,且分子倾角不为零; 一般要求分子中含有手性碳原子,且不是外消旋体; 要求分子有偶极矩,特别是垂直于分子长轴的分量不为零。我们以手性醇作为光活性中间体合成一系列含氟铁电液晶,合成方法以下式为例^[2]:



(a) DCCl, PPY, Et₂O, r. t.; (b) K₂CO₃, DMF; (c) CuI, Et₃N, [(C₆H₅)₃]₂PdCl₂, 回流

合成的铁电液晶主要有以下几种:

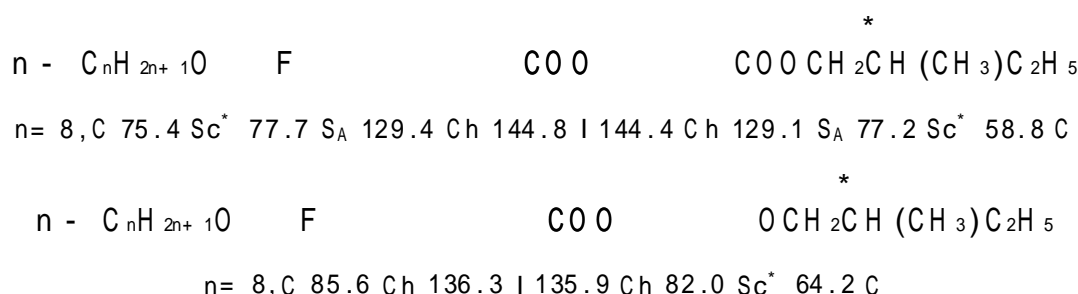


结构对相变影响很大,从所得到的研究结果可归纳出以下两条规律:

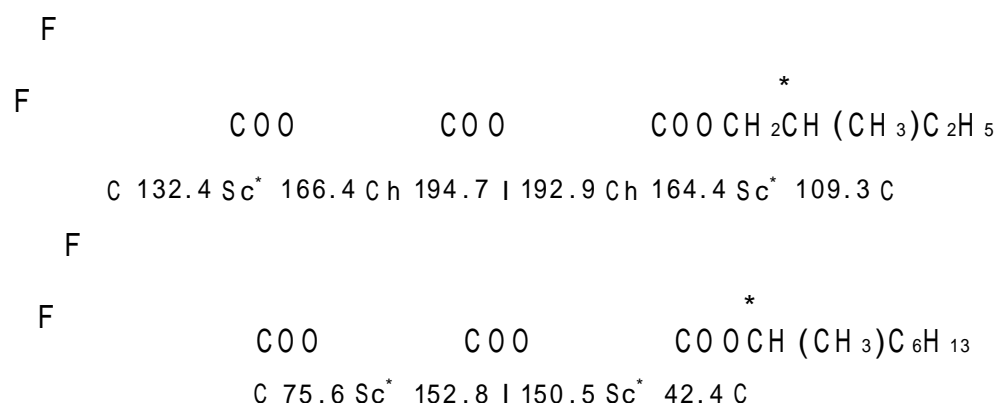
(1) 手性碳原子接近极性基团的有较强液晶性,较易出现 Sc^* 相,且有较好的液晶相序列。系列(A)与(H)的比较清楚地说明了这一点。

(2) 极性强的桥键有利于形成 Sc^* 相。

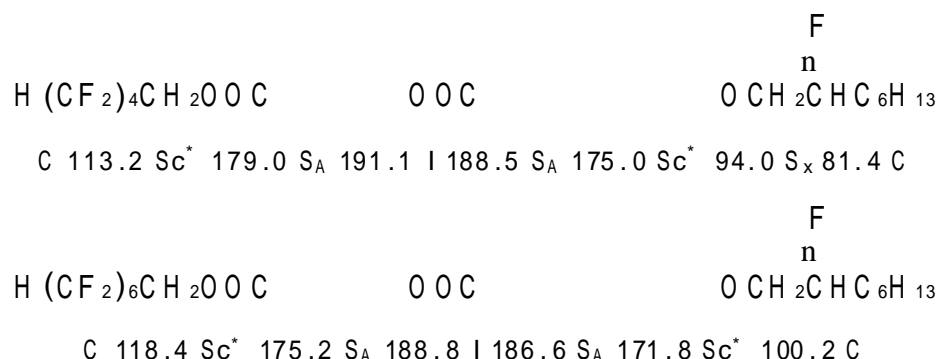
以下列出一些铁电液晶的相变温度(单位为 $^{\circ}C$)



手性片段的长度对铁电相的形成也有影响^[3b],如:



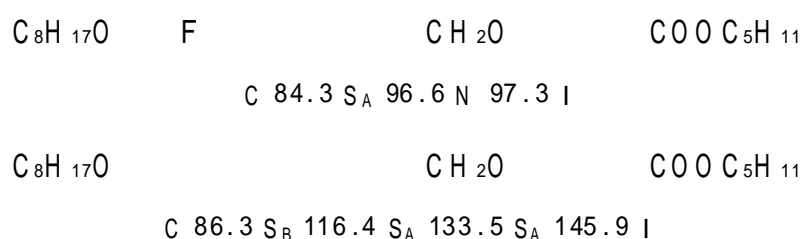
我们还在手性中心引入氟原子合成以下化合物^[3a]:



这两个液晶化合物有较宽的铁电相温度区域。由于存在氟碳端链,向列相消失(参见 3.4.6)。

3.4.2 含 2,3,5,6- 四氟亚苯基类液晶

2,3,5,6- 四氟亚苯基引入液晶核后,对液晶性的影响十分明显。由于侧向有四个氟原子取代,液晶分子长宽比减小,使分子间力减弱,熔点和清亮点一般有所下降^[4]。例如:



侧向氟原子取代不仅使液晶热稳定性下降,而且液晶相序列也发生了变化。

3.4.3 端链的影响

对于 2,3,5,6- 四氟亚苯基类液晶,当端链变长时,清亮点温度下降,液晶热稳定性逐渐下降^[5]。例如:

$$\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{O} \quad \text{F} \quad \text{F} \quad \text{O}(\text{CH}_2)_n\text{H}$$

n	C N /	N I/
3	192.6	194.1
4	159.1	189.5
5	125.4	167.8
6	115.4	160.3
7	118.4	150.1
8	120.0	146.1
9	114.3	137.1
12	108.4	122.5

不论端链是烷氧基还是酯基,该现象同样存在。例如^[6]:

$$\text{n} - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O} \quad \text{F} \quad \text{COO} \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$$

n	C N /	N I/
1	102.8	193.0
2	109.3	164.3
3	97.9	154.1
4	98.1	134.4
5	99.0	135.1
6	94.8	131.8
8	90.5	120.8

端链的不同位置对液晶的热稳定性有很大影响^[7]。例如:

$$\text{n} - \text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{O} \quad \text{F} \quad \text{COO} \quad \text{OCH}_2\overset{*}{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$$

n= 8, C 85.6 C h 136.3 I

$$\text{C}_2\text{H}_5\overset{*}{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O} \quad \text{F} \quad \text{COO} \quad \text{O} \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$$

n= 8, C 112.2 C h 157.4 I

3.4.4 四氟亚苯基位置的影响

2,3,5,6- 四氟亚苯基在以酯基和炔基为桥键的三环体系中所处位置对液晶性的影响呈现十分明显的规律性。例如一端为烷氧基、另一端为氰基的三环体系化合物^[8,9]:

$$\text{H}(\text{CH}_2)_m\text{O} \quad \text{COO} \quad \text{F} \quad \text{CN}$$

m	C N /	N I/	N 区宽度/
---	-------	------	--------

4	146.5	234.2	87.7
5	99.0	213.5	114.5
6	90.4	208.0	117.6
7	84.0	198.0	114.0
8	77.3	193.1	115.8

此类化合物与不含氟的母体化合物不同,由于四个侧向氟原子的存在,液晶性有所下降,而且不出现近晶相,只出现向列相。这是符合一般规律的。其母体液晶的相变温度数据列如下表。

	H (CH ₂) _m O	C O O	C N
m	C S _A /	S _A N /	N I /
5	107	(105)	276
6	113	(107)	268
7	102	108	256
8	86	96	248

将四氟亚苯基从三环体系的中间移至一端,则熔点与清亮点温度均有所提高,液晶热稳定性上升,而且除向列相外,还出现了其它中间相。例如:

	CN	C O O	F O (CH ₂) _m H
m	C S _C /	S _C N /	N I /
4	112.2 ^a	—	256.8
5	111.9 ^a	—	232.8
6	106.6 ^a	—	227.0
7	104.1	132.0	224.7
8	102.4	156.9	214.8

a: C N

液晶分子一般为反向平行排列。当四氟亚苯基在三环体系一端时,分子能紧密堆积;而处于液晶核中间时,分子间距离增加,分子间侧向力减小,故只有 N 相出现。

极性基团改为氯原子也得到类似结果^[10]。



A X = F, Y = H, m = 4, 5, 6, 7, 8

B X = H, Y = F, m = 4, 5, 6, 7, 8

C X = H, Y = H, m = 8

	m	C N /	N I /	N 区宽度 /
A 4	4	125.4	186.3	60.9
A 5	5	91.6	183.2	91.6
A 6	6	91.3	173.0	81.7
A 7	7	109.6	175.2	65.6

A 8	8	115.2	167.0	51.8
B 4	4	91.2	213.6	122.4
B 5	5	66.8	177.0	110.2
B 6	6	82.3	197.8	115.5
B 7	7	80.6	185.2	104.6
B 8	8	80.8	179.7	98.5
C 8	8	132.6	218.0	85.4

四氟亚苯基的位置在以酯基为桥键的三环体系中则有完全不同的影响^[11]。例如：

$n - C_nH_{2n+1}O$

$F \quad COO$

$COOCH_2\overset{*}{CH}(CH_3)C_2H_5$

1

n	C Ch/	Sc* Ch/	S _A Ch/	Ch I/
5	90.0	(90.0)	—	99.6
6	95.1	(89.2)	—	109.9
7	105.5	(101.2)	—	112.8
8	101.6	(100.4)	—	112.0
9	89.2	(80.9)	—	94.9
10	90.0	96.1	98.7	103.9

与化合物 1 相比,化合物 2 无液晶性。

$n - C_nH_{2n+1}O$

$F \quad COO$

$COOCH_2\overset{*}{CH}(CH_3)C_2H_5$

2

而化合物1和2的母体化合物则有良好的液晶性。

在联苯基羧酸类化合物中也发现类似的现象^[12]：

$C_nH_{2n+1}O$

CO_2H

3

$C_nH_{2n+1}O$

$F \quad CO_2H$

4

$C_nH_{2n+1}O$

$F \quad CO_2H$

5

上述化合物均可生成如下双分子氢键缔合物：

$O \quad H O$

$Ar \quad Ar$

$O H \quad O$

化合物 3 有明显的液晶性,化合物 4 与 3 相比,液晶相稳定性大大降低,而化合物 5 没有液晶性。化合物 4 的相变温度(单位)列如下表。

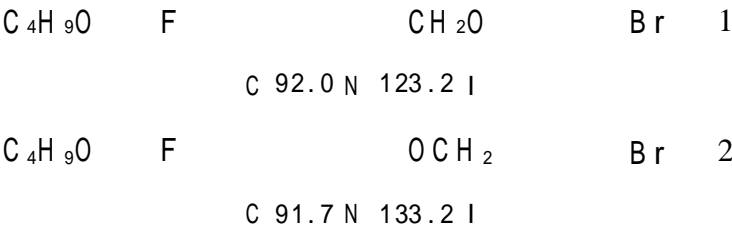
n	C N	N I	I N	N C
5	147.3 ^a	—	147.0	124.8
6	143.8 ^a	—	143.3	124.3

7	134.3	152.2	150.0	119.5
8	129.0 ^a	—	128.3	113.0
9	144.1	152.0	149.3	122.5
10	130.7	153.6	148.0	121.0

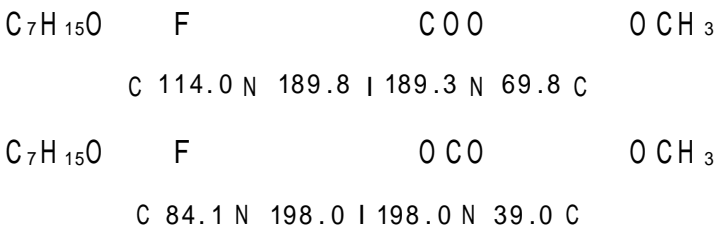
a:C I

3.4.5 桥键的影响

我们以—CH₂O—及—COO—桥键为例进行研究。亚甲氧基的方向对液晶性有一定的影响，化合物 2 中的氧原子与大 共轭体系相连，增长了刚性部分，使液晶热稳定性改善^[13]：



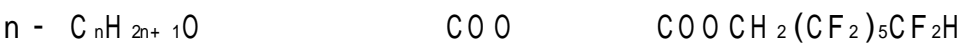
同样，酯基的方向也对液晶热稳定性有一定影响^[14]：



3.4.6 氟碳端链类液晶

引入氟碳端链不仅能提高熔点，而且也有助于液晶相的稳定。氟碳端链有强的憎油作用，因而含氟碳端链的液晶分子易形成层状排列，有利于近晶相的产生，而不出现向列相^[3a,15]。

我们由 ， ， - 三氢全氟醇合成以下化合物：



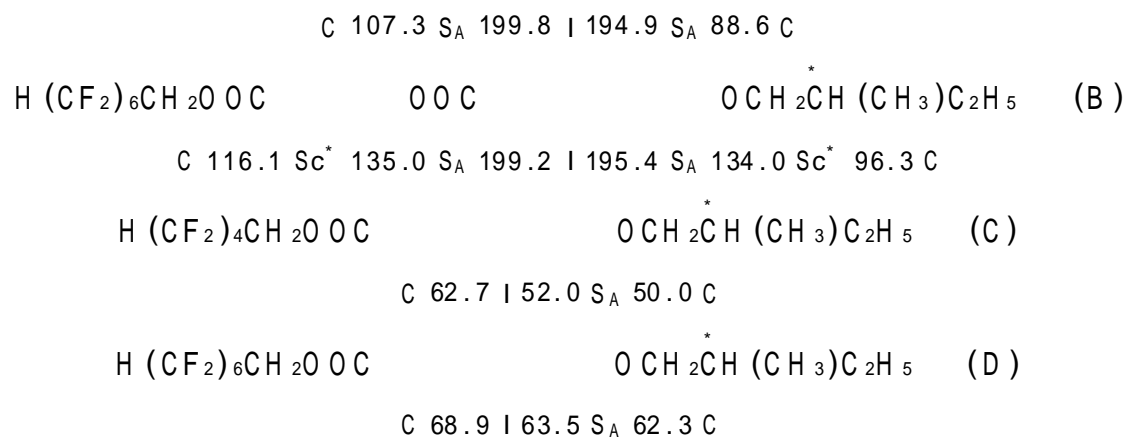
n	C Sc/	Sc SA/	SA I/
3	160 ^a	—	248
4	137 ^a	—	246.5
5	129.5 ^a	—	232.2
6	106.6	113.2	220.6
7	121.6	187.6	212.8
8	120.1	187.3	203.3

a:C SA

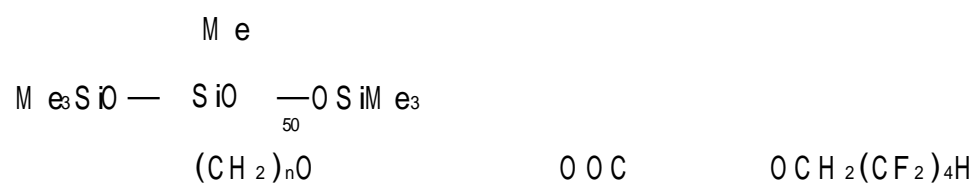
从表中可知，随着烷基链的增长，液晶的热稳定性下降。n= 6 时出现 Sc 相。在整个相变序列中没有向列相的出现。

对同样具有类似氟碳端链的化合物，Sc 相出现与否，不仅与氟碳链长度有关，而且与液晶核刚性有关^[3a]。例如以下几个化合物：





如将含氟碳链的液晶分子作为侧链引入梳状聚合物,由于聚合物效应有助于近晶相的出现^[3a],端链中仅含四个 CF_2 也能出现 Sc 相。



n	相变温度/
4	C 87.5 S _E 91.6 S _C 127.6 S _A 204.3 I
5	C 114.5 S _E 119.7 S _C 139.5 S _A 201.9 I
6	C 101.6 S _C 123.6 S _A 192.8 I
7	C 104.1 S _C 129.7 S _A 189.4 I
8	C 116.9 S _C 146.0 S _A 183.4 I
9	C 106.7 S _E 115.5 S _C 139.1 S _A 170.4 I
10	C 107.3 S _C 128.1 S _A 165.3 I

3.4.7 环己基类含氟液晶

兼有环己基及含氟芳环的液晶是目前 TFT - LCD 使用的液晶材料的主要成分。我们发现具有如下结构的化合物呈现良好的液晶性质^[16]。

$\text{C}_6\text{H}_{11} \quad \text{I} \quad \text{C} \text{O} \text{O} \quad \text{F} \quad \text{O} \quad (\text{CH}_2)_n\text{H}$	
n	相变温度/
5	C 34.7 S _A 79.2 N 192.1 I
6	C 30.8 S _A 62.5 N 186.7 I
7	C 31.8 S _A 67.6 N 181.1 I
8	C 40.4 N 177.6 I
9	C 38.3 N 169.9 I
12	C 43.5 N 156.1 I

液晶形成向列相还是近晶相取决于分子间末端力与侧向力的对比,当分子间末端力大于侧向力时,形成向列相。一般而言,当端链烷基增长时,侧向力随之增加,在向列相温度以下出现近晶相。而上述化合物的相变与此规律恰相反,当烷基长度 $n > 7$ 时,近晶相消失,仅呈现向列相。这个现象在已合成的含 2,3,5,6- 四氟亚苯基的其它液晶化合物中均未发现。这可能由于引入环己基改变了分子间作用力对比而致。此类液晶稳定性好, $n > 8$ 时相态简单且温区宽,可能具有实用价值。

3.4.8 末端多氟取代苯环类液晶

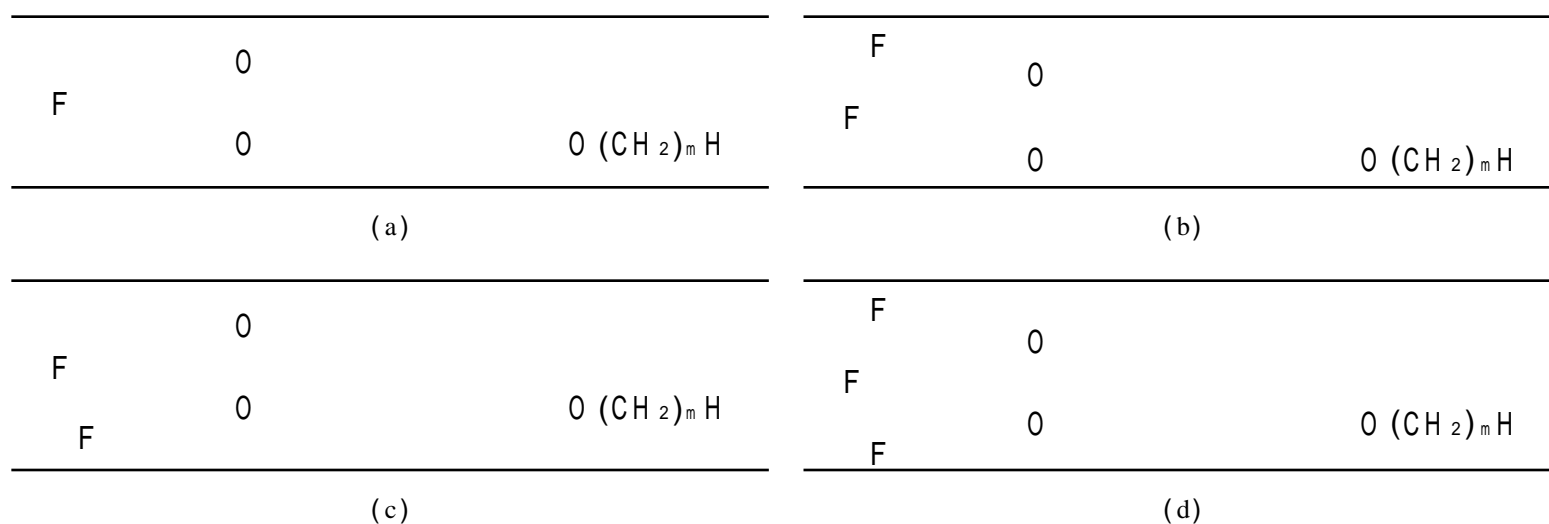
我们较为系统地研究了液晶核的末端苯环上不同数量氟原子在不同位置的取代对液晶性质的影响^[17],合成的化合物通式如下:



例如以下液晶化合物:

F_m	$C O O$	$O (CH_2)_n H$
F_m	n	相变温度/
1	7	C 117.5 N 201.7 I
	8	C 115.3 N 196.6 I
	9	C 119.3 N 188.7 I
4	7	C 93.4 S _A 149.5 N 183.6 I
	8	C 94.3 S _A 155.9 N 180.2 I
	9	C 101.2 S _A 159.1 N 174.0 I
7	7	C 87.9 S _A 161.6 N 166.6 I
	8	C 84.2 S _A 162.8 N 164.3 I
	9	C 87.3 S _A 159.6 I

由上可知,当端链长度相同时,三组化合物的清亮点依次降低。这是由于对位氟原子增加了长宽比,有利于提高液晶相的热稳定性,而间位氟减小了长宽比,对液晶相的形成不利。对此可图示如下:

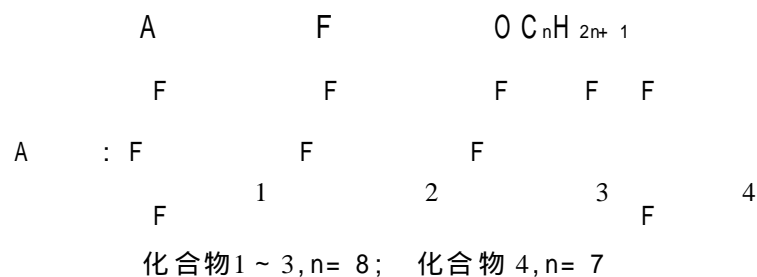


图中,两线间距表示对位单氟取代化合物分子平面构象(a)的宽度。(b)和(c)是对、间二氟取代的两个极端平面构象。在(b)中分子的宽度较大,由于C—O键可自由旋转,故可认为有部分分子的宽度比(a)大一些。而在(d)中对、间、间三氟取代化合物分子的所有构象都比(a)宽一些。

对酯基方向不同的几类化合物,也得到类似的结果。

F_m	$O O C$	$O (CH_2)_8 H$
F_m	相变温度/	
4	C 105.7 S _A 174.1 N 176.4 I	
5	C 92.5 S _A 139.0 I	
7	C 105.3 S _A 160.6 I	

又如以下四类化合物:

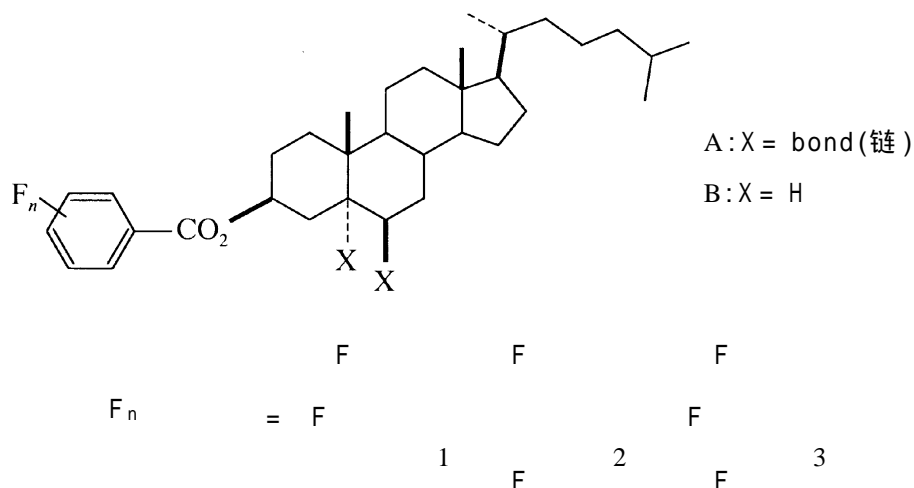


化 合 物	相 变 温 度 /
1	C 84.6 S _A 97.5 N 102.3 I
2	C 86.4 N 112.2 I
3	C 88.4 N 121.9 I
4	C 96.9 I

3.4.9 甾类含氟液晶^[18]

甾类液晶一般由甾醇片段和羧酸片段组成。虽然最早发现的液晶化合物就是属于此类的胆固醇羧酸酯,但到目前为止,关于甾类含氟液晶的报道并不多。

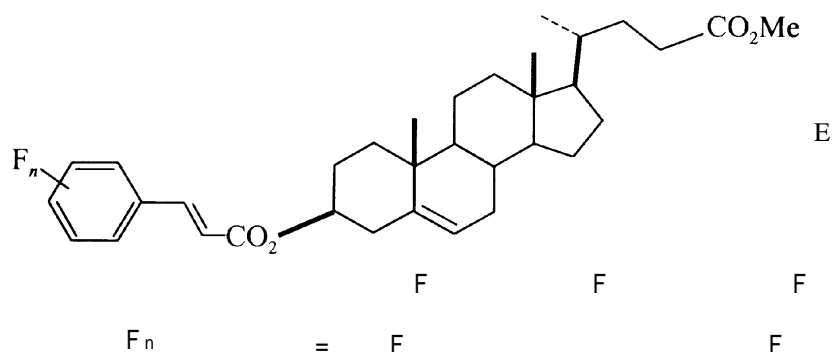
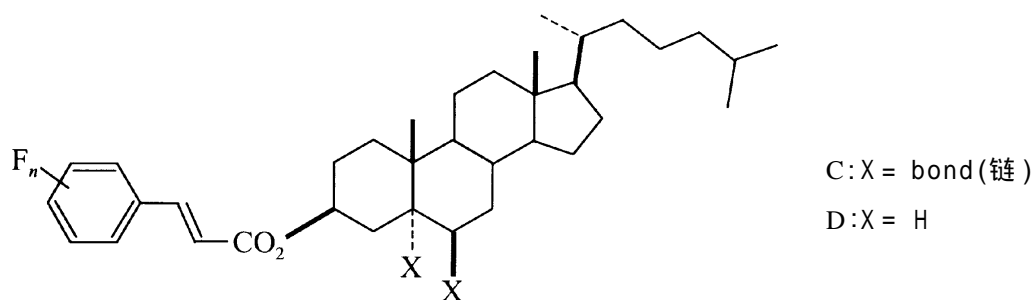
我们首先研究了在羧酸片段中引入多氟取代苯环对液晶性的影响。例如甾醇多氟苯甲酸酯(A,B):



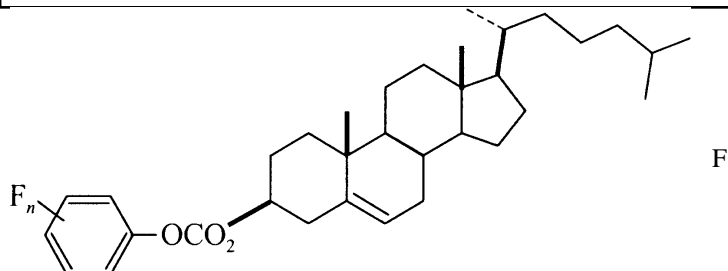
化 合 物	相 变 温 度 /
A1	C 154.1 Ch 211.8 I 211.0 Ch 121.4 C
A2	C 156.9 Ch 160.9 I 159.8 Ch 126.7 C
A3	C 171.2 Ch 192.4 I 190.1 Ch 129.5 C
B1	C 139.7 Ch 192.8 I 191.4 Ch 120.0 C
B2	C 150.3 I 135.9 Ch 119.5 C
B3	C 155.0 Ch 174.3 I 173.8 Ch 126.2 C

与母体化合物相比,对位取代氟原子的引入能增加液晶相的热稳定性,提高清亮点;而间位氟原子则不利于液晶相的形成。

在甾醇多氟肉桂酸酯(C,D,E)和胆甾烯基多氟苯基碳酸酯(F)中也能观察到相似的规律性:

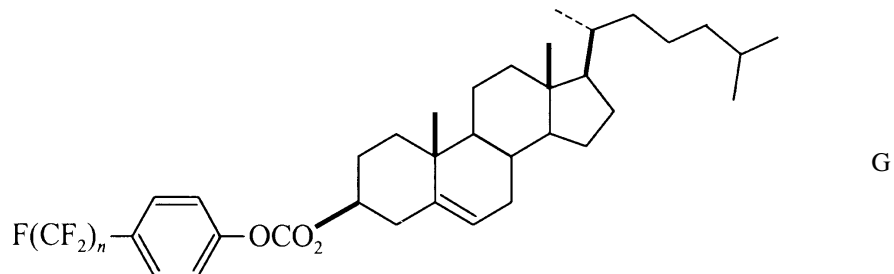


化合物	1 F	2 F	3 F	相变温度 /
C1	C 148.4	Ch 229.7	I 227.6	Ch 104.3 C
C2	C 143.4	Ch 188.1	I 186.3	Ch 103.0 C
C3	C 149.4	Ch 222.1	I 220.6	Ch 112.2 C
D1	C 153.1	Ch 222.8	I 220.9	Ch 102.3 C
D2	C 154.4	Ch 174.3	I 173.8	Ch 121.5 C
D3	C 164.6	Ch 209.8	I 209.5	Ch 144.3 C
E1	C 172.7	Ch 241.3	I 239.8	Ch 130.6 C
E3	C 196.7	Ch 222.3	I 220.3	Ch 145.8 C



化合物	相变温度 /
F2	C 111.8 I 71.8 Ch 51.4
F3	C 125.6 I 98.5 Ch 71.8 C

我们也研究了在羧酸片段中引入全氟烷基对液晶性的影响。例如胆甾烯基- (4- 全氟烷基) 苯基碳酸酯 (G):

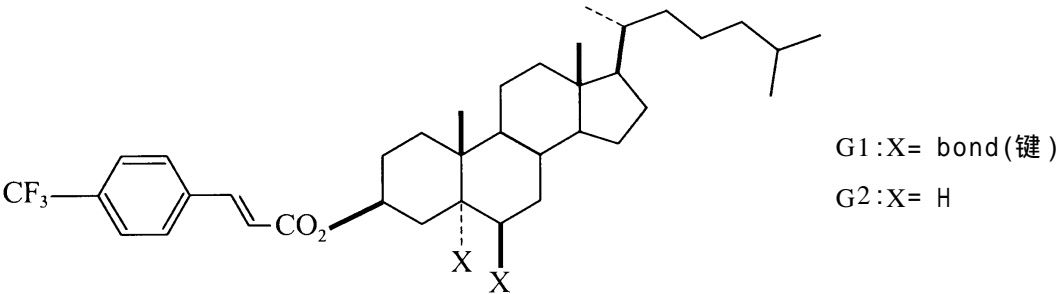


n	相变温度 /
1	C 126.3 I 112.8 Ch 78.7 C
4	C 105.4 Ch 117.3 I 114.6 Ch 29.7 **
6	C 100.3 S _A 148.3 I 146.5 S _A 45.4 S _c * - 39.2* *
8	C 125.3 S _A 175.0 I 171.6 S _A 83.4 S _c * 34.1* *

** 仍未完全结晶 据降温过程及 DSC 结果判断。

当全氟烷基较短时,化合物 G 仍为胆甾相;但当全氟烷基较长时,化合物 G 的液晶性明显改变,胆甾相消失,呈近晶 A 相,而且在降温过程中出现了铁电相(Sc^*)。此现象对于甾类液晶尤为特别。这可能由于全氟烷基链的亲氟憎油特性,分子间的侧向引力显著增强,使液晶分子能以更加有序的方式排列。

此外,我们还试图将全氟烷基引入甾醇肉桂酸酯中,现已合成了含三氟甲基的化合物 G:



化 合 物	相 变 温 度 /
G1	C 149.9 C h 239.2 I 233.4 C h 126.5 C
G2	C 166.8 C h 221.3 I 219.2 C h 139.7 C

参 考 文 献

- (a) Reinitzer F. Beitrage zur Kenntniss des Cholesterins. Monatsh Chem, 1888, 9:421
(b) Vogtle F. 超分子化学(日文版). 小宫山真等译. 东京:丸善- Wiley 共同出版, 1995. 237 ~ 287
- (a) 闻建勋, 陈齐, 郭志红, 徐岳连, 田民权, 胡月青, 余洪斌, 张亚东. 含全氟苯环的液晶化合物的制备方法. 中国发明专利, ZL 92 1 08444, 7
(b) Wen Jianxun, Xu Yuelian, Tian Mingquan, Chen Qi. The synthesis and mesomorphic properties of some novel fluorinated ferroelectric liquid crystals. Ferroelectrics, 1993, 148:129
- (a) 陈宝铨. 理学博士论文:反应性液晶与含氟液晶. 中国科学院上海有机化学研究所, 1997
(b) 陈锡敏, 沈悦海, 闻建勋. 1998 中国平板显示学术会议文集. 1998- 8
- Wen J, Yin H, Tian M, Chen Q. Synthesis and mesomorphic properties of 4- n- alkoxy 4- [4- ((4- n- alkoxy- 2,3,5,6- tetrafluorophenyl)ethynyl)benzyloxy]benzoates. Liq Cryst, 1995, 19:511
- Xu Yuelian, Hu Yueqing, Chen Qi, Wen Jianxun. Synthesis and characterization of octafluorinated 1,2- (4,4- dialkoxyaryl)acetylene monomer and 1,4- bis[(4,4- dialkoxyphenyl)ethynyl]benzene dimers. J Mater Chem, 1995, 5:219
- Wen Jianxun, Xu, Yuelian and Chen Qi. Novel fluorinated liquid crystals Part I: Synthesis of compounds possessing (p- substituents- tetrafluorophenyl)ethyne substituents as materials for liquid crystals. J Fluor Chem, 1994, 66: 15
- Xu Yuelian, Wang Weili, Chen Qi, Wen Jianxun. Synthesis and transition temperatures of novel fluorinated chiral liquid crystals containing 1,4- tetrafluorophenylene units. Liq Cryst, 1996, 21: 65
- 余洪斌. 理学硕士论文:含全氟苯环酯类液晶的合成与相变研究. 中国科学院上海有机化学研究所, 1994
- Wen Jianxun, Yu Hongbin, Chen Qi. Synthesis and mesomorphic properties of 4- [(4- cyanophenyl) acetylenyl]- 2,3,5,6- tetrafluorophenyl 4- n- alkoxybenzoates. J Mater Chem, 1994, 4:1715
- Wen Jianxun, Yu Hongbin, Chen Qi. Synthesis and mesomorphic properties of some homologues of

fluorinated 4- chlorobenzoate- tolans. *Liq Cryst*, 1995, 18:769

11. Wen J, Tian M, Guo Z, Chen Q, Synthesis and phase- transition of 4- alkoxy carbonyl phenyl 4 - n- alkoxy - 2,3,5,6- tetrafluorobiphenyl- 4- carboxylates. *Mol Cryst Liq Cryst*, 1996, 275:27
12. Wen Jianxun, Tian Minquan, Chen Qi. Synthesis and mesomorphic properties of 4 - n- alkoxy- 2,3,5,6- tetrafluorobiphenyl- 4- carboxylic acid. *J Fluor Chem*, 1994, 67:207
13. Yin Huiyong, Wen Jianxun. Synthesis and mesomorphic properties of some novel chiral fluorinated liquid crystals containing a flexible oxymethylene linkage in the core. *Liq Cryst*, 1996, 21:217
14. Wen Jianxun, Yin Huiyong, Tian Minquan, Chen Qi. Synthesis and mesomorphic properties of 4 - methoxyphenyl 4 - [(4- n- alkoxy- 2,3,5,6- tetrafluorophenyl)ethynyl]benzyl ethers. *Chin J Chem*, 1995, 13:73
15. Chen Baoquan, Yang Yonggang, Wen Jianxun. Synthesis and mesomorphic properties of 4- (1,1,7- trihydroperfluoroheptyloxy carbonyl)phenyl 4 - n- alkoxybiphenyl- 4- carboxylate. *Liq Cryst*, 1998, 24: 539
16. 闻建勋,陈锡敏. 一种含环己基和全氟苯环的液晶化合物制备方法. 中国发明专利, 申请号 97106778.3
17. 杨永刚,唐赓,闻建勋,龚驹. 1998 中国平板显示学术会议文集, 1998- 8
18. 沈悦海,陈锡敏,陈浩,闻建勋,张志刚. 1998 中国平板显示学术会议文集, 1998- 8

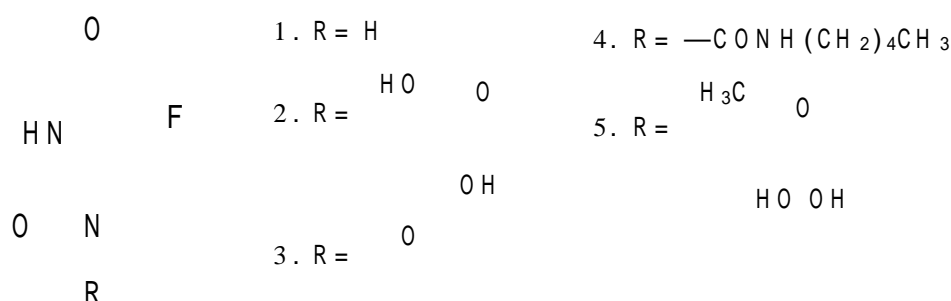
4. 含氟医药和农药基础研究

4.1 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成与抗肿瘤活性研究

王彦广

4.1.1 引言

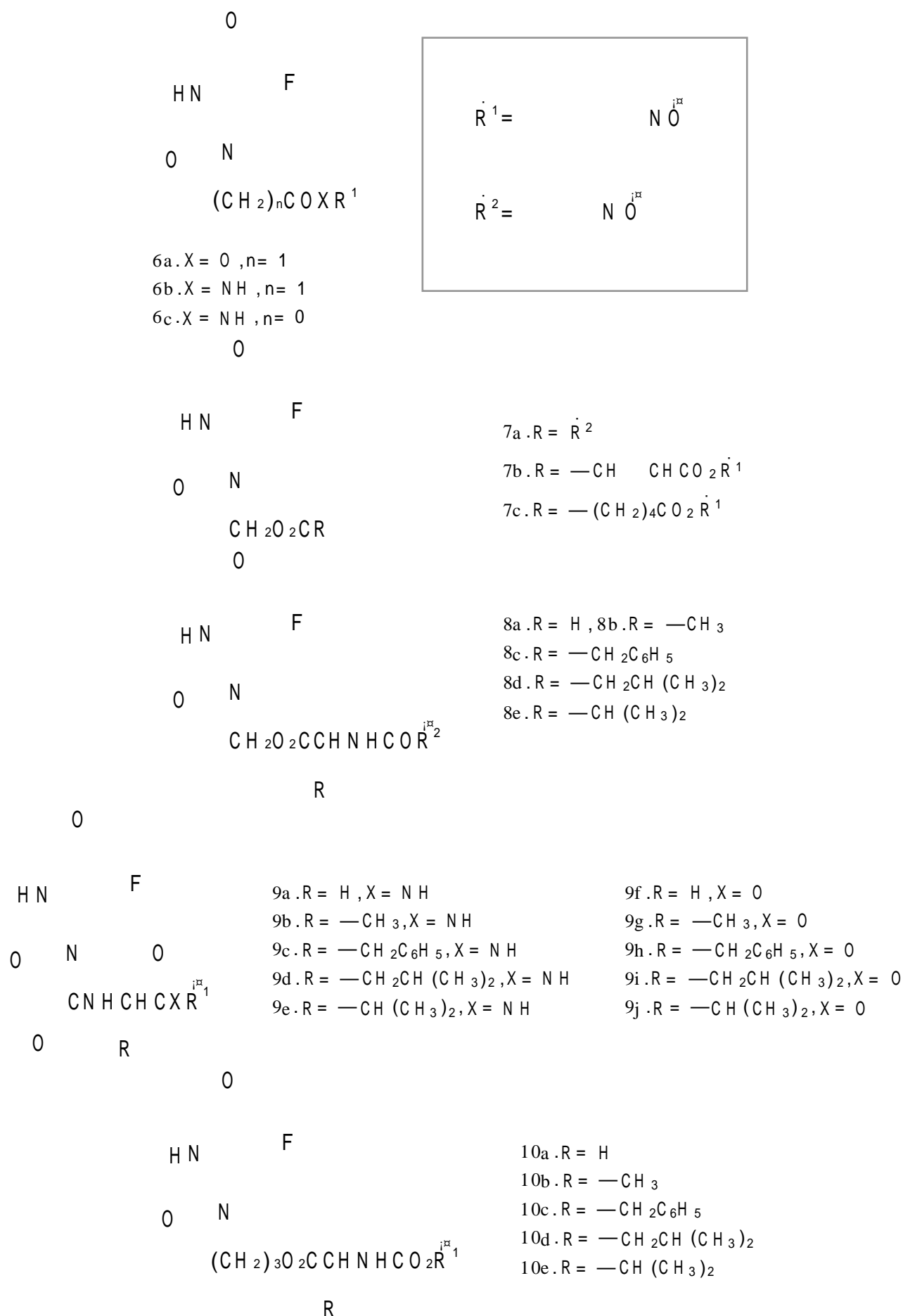
5- 氟尿嘧啶(5- fluorouracil, 5- FU , 1)是 20 世纪 50 年代国外根据生物电子等排原理设计的一种抗代谢抗肿瘤药物^[1, 2]。由于氟原子半径与氢原子半径相近, 5- FU 的结构和体积与正常代谢物尿嘧啶十分相似, 它能够在分子水平代替尿嘧啶, 从而阻断 DNA 合成所需的尿嘧啶和尿嘧啶核苷酸途径, 抑制肿瘤细胞的存活和复制必不可少的代谢途径。在临床上 5- FU 是治疗实体瘤的首选药物, 主要适用于消化道癌、乳腺癌和肺癌等。正常细胞与肿瘤细胞之间生长分数的不同, 使得 5- FU 能够在杀死肿瘤细胞时不至于杀死一般的正常细胞, 但对于增殖较快的正常细胞如骨髓和消化道粘膜等亦有杀伤作用, 在临床上表现为有较严重的骨髓抑制和胃肠道反应等毒副作用。为降低毒性, 提高疗效, 国外自 20 世纪 70 年代以来, 合成、筛选了大量的 5- FU 衍生物, 其中的一些现已广泛用于临床, 如氟尿嘧啶脱氧核苷(FUDR, 2)、呋氟尿嘧啶(FT-207, 3)、卡莫氟(HCFU, 4)和去氧氟尿苷(5-DFUR, 5)等^[3]。然而, 这类化合物仍然有较大的毒副作用, 从而限制了它们的临床应用。因此寻找新的 5- FU 类似物一直是抗肿瘤药物研究中的一个活跃领域^[4~6]。



1976 年 Emanuel 等^[7,8]发现将稳定氮氧自由基引入抗肿瘤药物噻替哌分子中, 所得自旋标记衍生物毒性比噻替哌低 10 倍, 而仍保持较高抗肿瘤活性。我们在对天然抗癌药物鬼臼毒素进行结构改造时, 也发现鬼臼毒素的氮氧自由基自旋标记衍生物不仅比鬼臼毒素和临床上使用的类似物鬼臼乙叉甙(亚乙基苷)(VP-16)的毒性(特别是对动物免疫系统的毒性)显著降低, 而对体内和体外多种瘤株的抗肿瘤活性相当于或优于 VP-16^[9~12], 同时还可以利用 ESR 技术研究这类药物在动物体内的代谢和药物与生物大分子靶之间的作用机理。因此, 设想用氮氧自由基对 5- FU 进行结构改造, 有可能获得高效低毒的新一代 5- FU 衍生物。

基于上述考虑, 近年来我们设计合成了一系列氟尿嘧啶氮氧自由基自旋标记衍生物 6~

10^[13~15]。在这些化合物结构中,我们设计了各种连接基团,将四甲基哌啶氮氧自由基或四甲基吡咯啉氮氧自由基与 5- FU 的 1- 位 N 原子相连,以观察这些具有不同“强度”的连接基团对化合物生物活性的影响。由于氨基酸是生物可适性分子,而用氨基酸或寡肽作 5- FU 类药物载体的研究已有报道^[16,17],我们在化合物 8~10 的分子中还设计了氨基酸残基。



4.1.2 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成

5- FU 用无水碳酸钾处理生成二钾盐,然后与氯代物 11a 或 11b 反应生成主要产物 6a 或

O
 $\text{CICH}_2\text{COX}\dot{\text{R}}^1$
 K_2CO_3
 DMF
 K N
 F
 COC l_2
 Py
 O
 N
 K
 HN
 F
 $\text{H}_2\text{N}\dot{\text{R}}^1$
 O
 N
 COCI
 12
 6a
 6b
 $(\text{a.X} = \text{O} ; \text{b.X} = \text{NH})$
 6c

5 - FU

CH₂O

O

OH

N

F

O

N

OH

13

H O O C R^{iH} (14)

DCC / DM A P / M e C N

H O O C C H C H C O₂ R^{iH} (15)

DCC / DM A P / M e C N

H O O C (C H₂)₄ C O₂ R^{iH} (16)

DCC / DM A P / M e C N

O R

R^{iH} C N H C H C O₂ H (17)

DCC / DM A P / M e C N

OH⁻

7a

OH⁻

7b

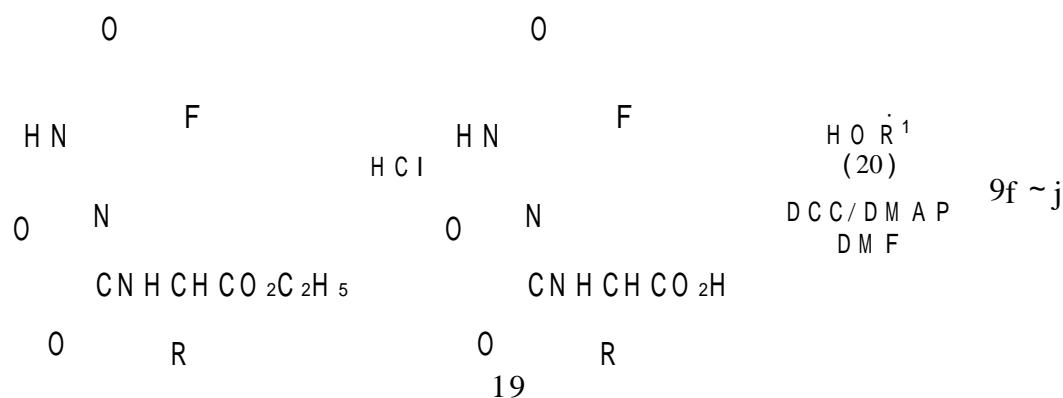
OH⁻

7c

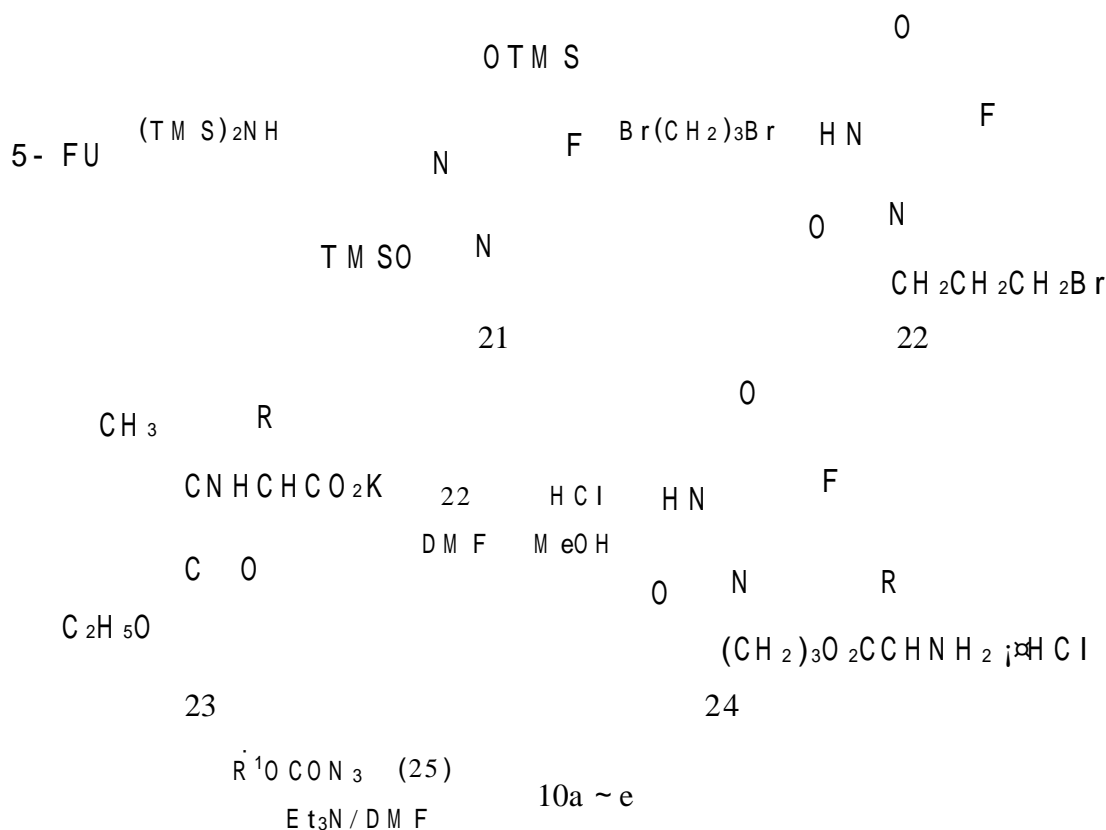
OH⁻

8a ~ e

$$12 \quad \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}_2\text{NCHCONH} \text{R}^{\text{H}_1} \end{array} \quad (18) \quad 9a \sim e$$



5- FU 的氨基酸酯盐酸盐 24^[16] 与酰氧基叠氮 25 反应生成化合物 10a ~ e^[14]。



4.1.3 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的生物活性

我们对化合物 6a ~ c, 7a ~ c, 8a ~ e, 9a ~ e 和 10a ~ e 进行了抗动物移植性肿瘤的体内筛选, 使用的瘤株包括小鼠艾氏腹水癌(EAC)、肉瘤 S180 和宫颈癌 U14。对实体瘤 S180 和 U14 的瘤重抑制率和对腹水癌 EAC 的生命延长率列于表 4.1 中。由于化合物 9f ~ j 在水溶液中不稳定, 因此未进行药理筛选。

药理学试验结果显示, 化合物 6c, 7b, 7c, 8a 和 9e 对三种瘤株均有显著抑制作用, 其强度与 5-FU 相当或优于 5-FU。其它所试化合物的活性均低于 5-FU 或无活性。5-FU 与氮氧自由基之间的连接基团对化合物抗肿瘤活性的影响有一定规律, 连接基团为“N¹—CONH—”和“N¹—CH₂O₂C—”的化合物一般要比连接基团为“N¹—CH₂CONH—”, “N¹—CH₂COO—”和“N¹—(CH₂)₃O₂C—”的化合物的活性强得多。对这一结果的比较合理的解释是, 连接基团为“N¹—CONH—”和“N¹—CH₂O₂C—”的化合物, 其连接键容易断裂, 因而在体内更容易代谢释放出活性药物 5-FU。

5-FU 和化合物 6c, 7c, 8a 和 9e 对小鼠急性毒性的 LD₅₀ 值依次为 117.2 mg/kg, 357.8 mg/kg, 520.0 mg/kg, 448.2 mg/kg 和 944.8 mg/kg。可见, 这 4 种带有稳定氮氧自由基的化合物不仅具有显著抗肿瘤活性, 而且比 5-FU 的毒性降低约 3 ~ 8 倍, 从而具有临床应用前景。对其进

一步的药理学评价目前仍在进行之中。

表 4.1 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的体内抗肿瘤活性*

化合物	瘤重抑制率/%		生命延长率/% E A C	化合物	瘤重抑制率/%		生命延长率/% E A C
	S180	U 14			S180	U 14	
1	48.2	75.8	75.9	8e	44.4	35.6	18.0
6a	20.2	2.2	31.2	9a	36.8	64.4	31.2
6b	14.0	21.0	10.4	9b	33.0	50.6	42.4
6c	42.4	74.8	80.2	9c	28.4	34.0	58.0
7a	31.2	50.2	44.4	9d	46.1	31.2	16.4
7b	44.8	74.2	50.4	9e	51.2	74.4	76.1
7c	62.1	82.4	76.6	10a	10.2	22.1	18.4
8a	54.6	61.5	86.0	10b	4.4	16.4	10.2
8b	42.1	52.4	59.2	10c	18.2	0	5.2
8c	31.2	41.4	64.5	10d	32.0	8.0	0
8d	18.4	62.7	21.4	10e	11.0	18.4	15.0

* 瘤重抑制率= (1- T/C)× 100% ,
生命延长率= (T/C- 1)× 100% 。

4.1.4 结论与展望

四甲基哌啶或四甲基吡咯啉氮氧自由基是疏水性基团,本身无毒或毒性极小^[18]。目前已发现氮氧自由基能够使多种类型抗肿瘤药物的毒性降低、选择性提高^[7~11,18]。有人认为氮氧自由基的这种作用可能与其在体内抑制有害自由基反应和清除自由基型药物代谢产物有关^[19]。尽管对其机理尚不完全清楚,然而我们相信以氮氧自由基为载体,对 5- FU 或其它抗肿瘤药物和先导化合物进行结构改造,很有希望获得高效低毒的新型抗肿瘤药物。

参 考 文 献

1. Duschinsky R ,P lever E ,H eidelberg C .T he Synthesis of 5- fluoropyrim idines. J A m Chem Soc,79,16:4559 ~ 4560

2. Heidelberg C ,Chudhuri N K ,Danneberg P et al.F luorinated pyrim idines,a new class of tum or- inhibitory com pounds.N ature,179,4561:663 ~ 666

3. 李正化主编 . 药物化学 . 第 3 版 . 北京:人民卫生出版社,1994.449 ~ 450

4. 孙昌俊,陈再成,张以宁等 .5- 氟尿嘧啶的 - D - 半乳吡喃糖苷的合成 . 有机化学,1992,3:273 ~ 277

5. 廖俊,卓仁禧 . 具有酰基或氨基酸甲酰基结构的 5- 氟尿嘧啶衍生物的合成及抗肿瘤活性 . 有机化学,1991,5:511 ~ 513

6. 罗毅,卓仁禧,范昌烈 . 短肽 5- 氟尿嘧啶前体药物的合成及其抗肿瘤活性研究 . 高等学校化学学报,1994,4:545 ~ 547

7. Em anuel N M ,K onovalova N P ,D jachkovskaya R F .T oxicity antitum or activity and pharm acokinetics of spin - labeled thio- T EPA analogues.C ancer T reatm ent Reports,1976,11:1605 ~ 1609

8. Em anuel N M .Physical biochem ical and biophysical bases for creation of new effective anticancer agents.P ure & A ppl Chem ,52(1):11 ~ 32

9. Chen Y Z,W ang Y G ,L i J X et al.A nticancer drugs :Synthesis and bioblogical evaluation of spin labeled derivatives of podophyllo toxin . L ife Sciences,45(26):2569 ~ 2575

10. Chen Y Z, Zhang C J, Tian X. Spin - labeled antitumor derivatives of podophyllotoxin. Scientia Sinica (Series B), 30(10):1070 ~ 1079
11. Wang J Z, Tian X, Tsumura H et al. Antitumor activity of a new low immunosuppressive derivative of podophyllotoxin (GP - II) and its mechanisms. Anti- Cancer Drug Design, 8:193 ~ 202
12. 贾正平, 张培炎, 梁重栋等. 4- [4- (2,2,6,6- 四甲基哌啶氮氧自由基)氨基]- 4 - 去甲表鬼臼毒素体外抗肿瘤作用. 中国药理学报, 1990, 6:549 ~ 553
13. 王彦广, 田暄, 李景新等. 具有抗癌活性氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成. 高等学校化学学报, 1992, 12:1561 ~ 1563
14. 王彦广, 田暄, 李景新等. 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成与抗肿瘤活性. 高等学校化学学报, 1993, 10:1399 ~ 1401
15. 王彦广, 陈耀祖, 肖新亮等. 氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成与抗肿瘤活性(). 高等学校化学学报, 1995, 6:896 ~ 899
16. 赵儒林, 范昌烈, 卓仁禧. 氨基酸 5- 氟尿嘧啶酯类衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究. 学校化学学报, 1990, 5:543 ~ 545
17. 卓仁禧, 刘高伟, 彭普平. 5- 氟尿嘧啶 N¹- 甲酰基氨基酸、短肽的合成及抗肿瘤活性. 学校化学学报, 1991, 4:555 ~ 559
18. Sosnovsky G, Li S W, Rao N U M. In the search for new anticancer drugs, XX I. Spin labeled nitrosoureas. Z Naturforsch, 42C :921 ~ 931
19. Zhdanov R I. Spin Labels. Berlin: Springer, 1992

4.2 氟代核苷类似物的合成及抗病毒抗肿瘤作用的研究

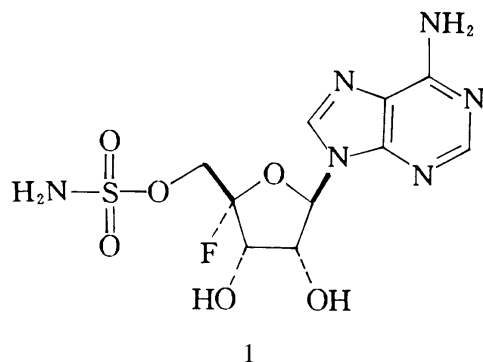
马灵台

近年来, 含氟药物的研究取得了令人瞩目的成功, 基于氟的特殊效应, 在药物设计中氟的引入已成为重要的考虑因素。氟代核苷类似物在抗肿瘤抗病毒中的作用已引起人们的极大兴趣。

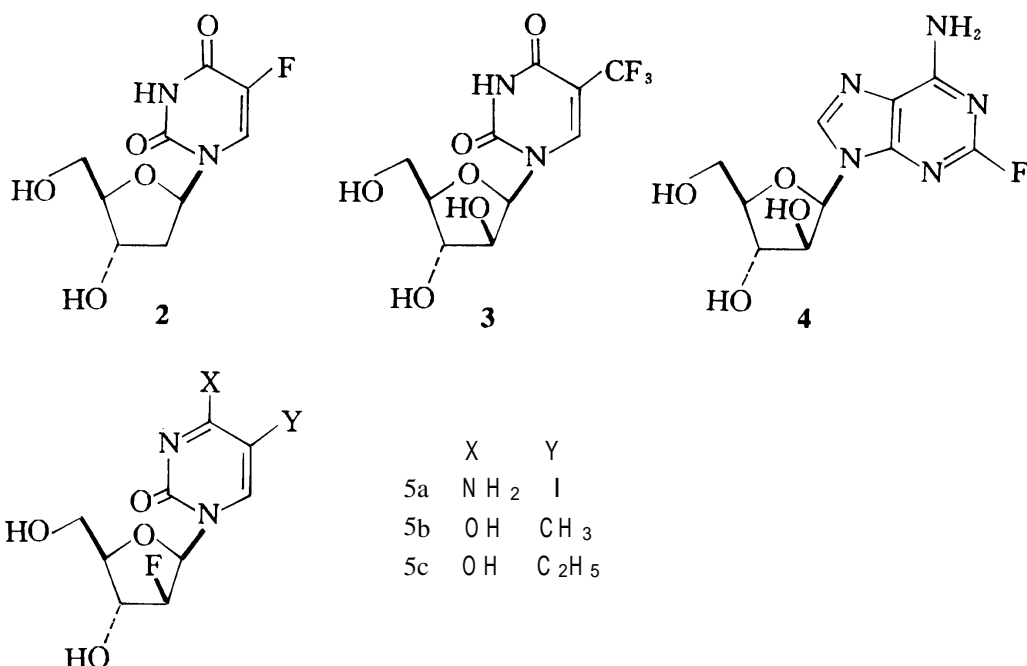
4.2.1 氟代核苷的化学^[1,2]

含氟化合物的结构特点是: 它们具有稳定的 C—F 键及氟的强电负性。后者, 可影响整个分子的电性。在氟代核苷中, 当氟取代了碱基上的氢, 虽然氟和氢的范德华半径相近, 但它们的电负性则差别甚大。当氟取代了糖上的羟基, 虽然 C—F 和 C—OH 在键长和极性上相差不多, 但却改变了氢键的性质, 表现在对酶的相互影响, 对抗体的结合能力不同。在溶液中, 含氟化合物的构象常常类似于母体羟基化合物而不同于其含氢化合物, 如 2 - 去氧 - 2 - 氟核苷和 2 - 去氧 - 2 - 氟阿拉伯糖苷就是这种情况。在这些例子中, 构象是与氟和邻位羟基上的孤电子对相互作用有很大关系。此结果与结晶学的数据经常不一致, 这可能是由于分子间氢键 (3 - OH --F) 改变了构象的稳定性。从另一方面来看, F 只是 H⁺ 的受体, 而 OH 在氢键中既可作为受体, 又可作为给与体。因此, 当 C—H 或 C—OH 被 F 置换后其分子生物学的行为就大大改变。氟代核苷的化学及生化特性已使它们成为抗肿瘤抗病毒方面的重要药物。

“核杀菌素”(nucleocidin) 是惟一的天然界产生的含氟化合物, 是从 streptomyces clavus 中分离出来的抗菌素。其结构为 5 - O- 4 - 氟氨磺酰基腺苷 1。



合成的氟代核苷则比天然的要重要得多, 2-去氧-5-氟尿苷(2), 和5-氟尿嘧啶一样, 具有广泛的抗肿瘤作用, 可以单独或联合治疗各种转移的癌症。三氟胸苷(3)是最老的抗病毒剂, 用于治疗眼部疱疹病毒感染。在9-β-D-呋喃型阿糖腺苷的2-位引入氟, 则增强了对抗脱氨酶的稳定性。9-β-D-阿糖呋喃基-2-氟腺苷(4)显示了抗实验动物癌的活性。2-去氧-2-氟-β-D-阿糖呋喃基嘧啶类化合物5a和5b具有抗单纯疱疹病毒和的作用, 而且毒性很低。最近, 5-乙基类似物(5c)作为有前途的新的抗疱疹病毒剂推出。



由于溶剂化作用, 在质子性溶剂中, F⁻ 有相对弱的亲核性。可是, 在极性非质子性溶剂中, 只有阳离子完全溶剂化则 F⁻ 的亲核性大大地增加。当用冠醚和离子交换树脂氟化物时, 可以得到高度亲核性的 F⁻。虽然如此, 合成氟代核苷仍是很繁重的任务。经常遇到的主要问题是 F⁻ 能催化消除反应, 产生副反应多, 所需要的反应条件剧烈而且产物的收率很低。在合成氟代核苷时, 糖上羟基的氟化方法主要有以下几种。这些反应的发生均伴随有构型的转换。

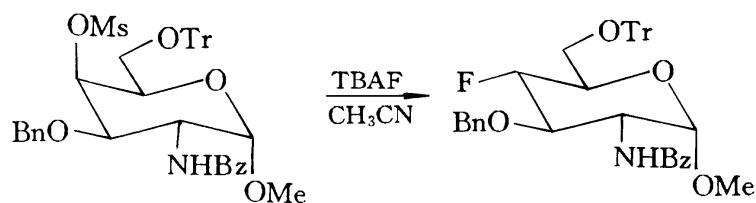
4.2.2 氟代核苷的合成^[1~5]

1. 氟离子置换磺酸酯法

通过氟离子对磺酸酯的亲核取代是制备氟代糖的最常用方法。通常一级磺酸酯可以很方便的被各种来源的无水氟离子置换。对甲苯磺酸酯(tosylates)和甲磺酸酯(mesylates)是最常用的离去基团。可是, 在具有位阻的一级碳或二级碳的磺酸酯上引入氟有一定的困难, 需要使用更强的离去基团。近年来, 三氟甲磺酸酯(triflate)得到广泛应用, 其活性比相应的甲磺酸酯大 5.6×10^4 倍。当其它磺酸酯不能反应时, 它仍能得到较高收率的氟代产物。此外, 咪唑磺酸酯(imidolysulfonate)亦是高活性的离去基团。

二级磺酸酯通过 S_N2 取代反应, 引入氟原子比一级磺酸酯的情况要复杂些。为了减少副反

应,必须在相当温和的条件下,而且是极性非质子溶剂。在这类反应中,TBAF $[(C_4H_9)_4N^+F^-]$ 和TASF $[(CH_3)_2N]_3S(CH_3)_3SiF_2$)是很好的氟化试剂。它们能溶于THF及CH₃CN中,与糖的磺酸酯作用能得到高收率的氟代糖。例如半乳糖甲磺酸酯衍生物用KF在乙二醇中回流得不到氟化产物。可是,用TBAF在乙腈中反应,则可得到67%收率的氟代糖。

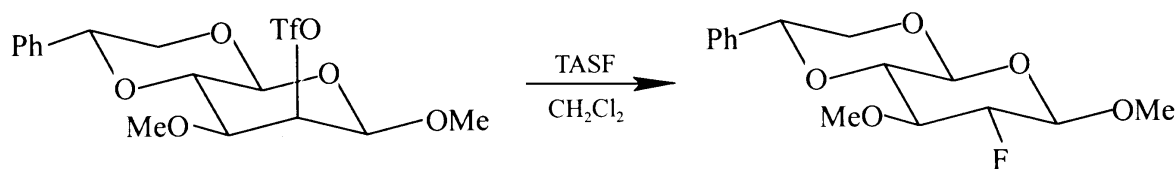


HOCH₂CH₂OH

KF

无氟化产物

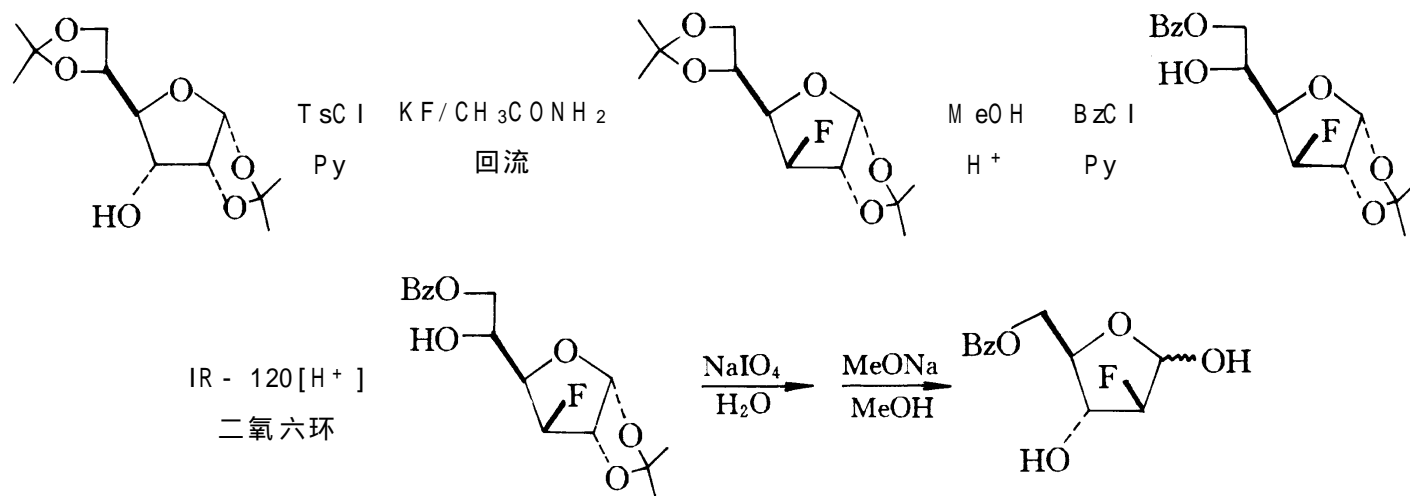
TASF可以在温和的条件下与三氟甲磺酸酯反应,得到相应的氟代糖。如



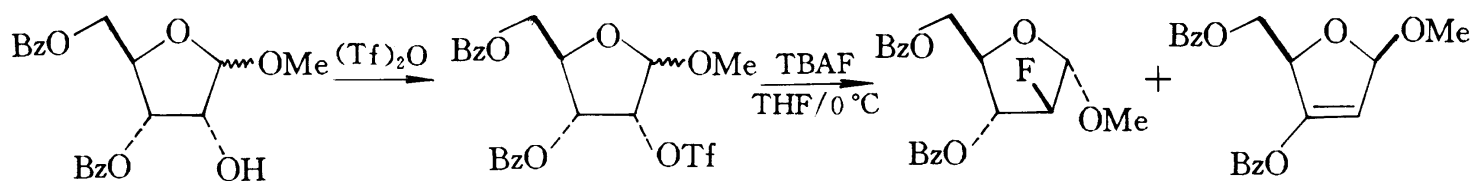
64%

但这两种试剂对热不稳定,并极易潮解。因此需要严格控制质量,保证绝对无水是极其重要的。

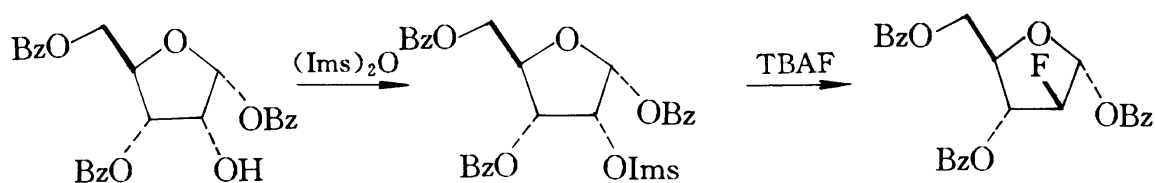
糖的立体及电性因素对取代反应的难易关系很大。4-甲磺酰基半乳糖比相应的葡萄糖更易形成消除副产物。因为在葡萄糖中,4-甲磺酸酯与H-5及H-3均不成反式双竖键关系,因此不易发生消除反应。即使用无水KF也能得到很好收率的取代产物。六碳或五碳糖C-2的OH一般是难以发生亲核取代反应,需要比其它位的羟基更强烈的反应条件。由于2-氟代阿糖苷具有显著的抗病毒及抗肿瘤作用,因此对关键性中间体2-氟代糖引起广泛研究。1975年Fox曾报道了从阿洛糖开始,经3-氟衍生物再降解得到2-氟阿拉伯糖,但原料昂贵,路线冗长^[6]。



1981年,又报道了一个改进的方法,即以D-核糖为原料,三氟甲磺酸酯为离去基团,TBAF为氟化剂,反应条件比较温和,可得到较高收率的2-氟-D-核糖甲苷衍生物,但仍产生相当量的-构型的消除副产物^[7]。

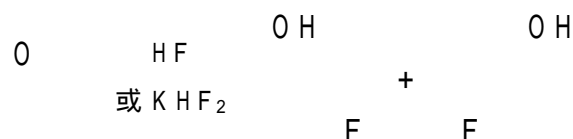


1985 年, Tann 等人以 1,3,5- 三苯甲酰化的核糖为原料, 以咪唑磺酸酯为离去基团, 合成了相应的氟代糖, 步骤短, 总收率较高^[8]。

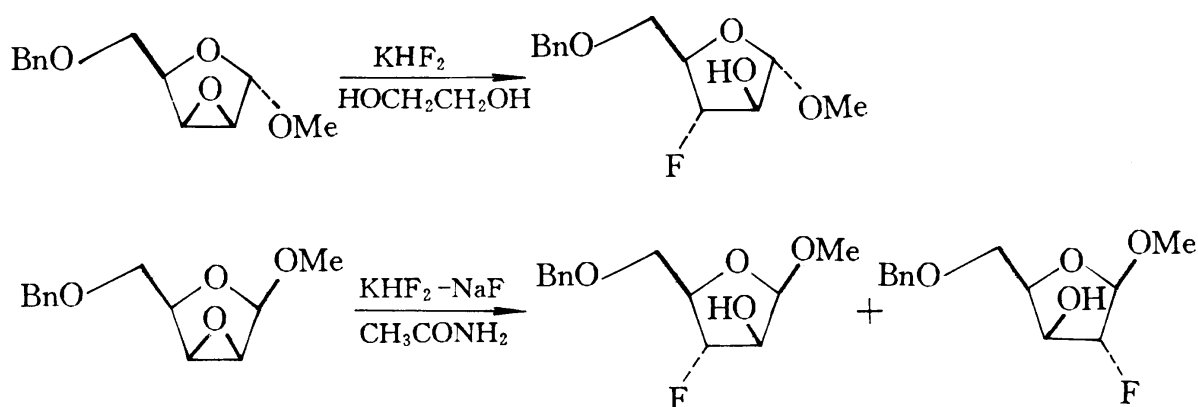


2. 环氧化物及环硫酸酯的开环

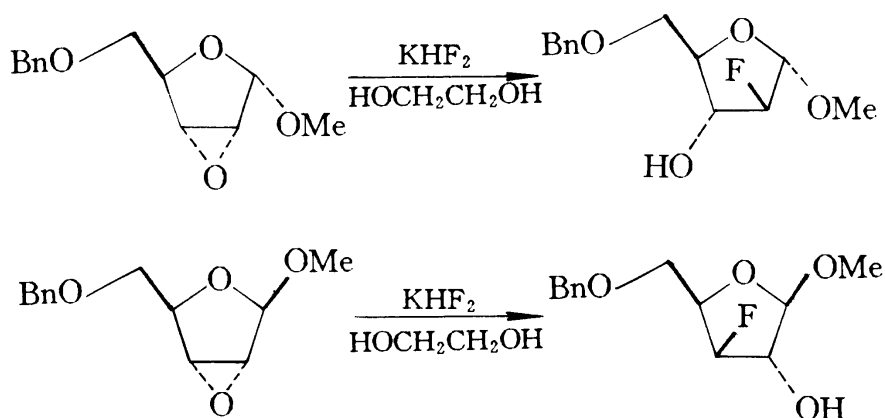
环氧化物与 KHF_2 或 HF 反应, 得到反式的氟代醇。



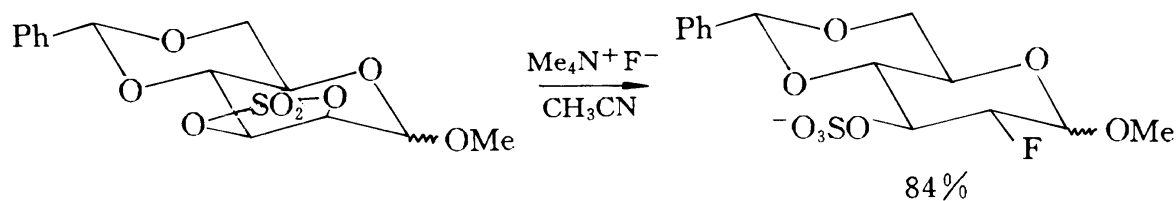
产物中氟的位置取决于糖的结构及端基异构体的构型。例如 2,3- 环氧- 5- 苄基- β -D- 来苏糖甲苷, 在乙二醇中与 KHF_2 反应, 得到 3- 去氧- 3- 氟- D- 阿拉伯糖甲苷, 而其 α - 异构体则得到 3- 氟及 2- 氟的混合物。



用 KHF_2 与 2,3- 环氧- 5- O- 苄基- α -及- β -D- 核糖甲苷反应, 分别得到 2- 去氧- 2- 氟阿拉伯糖甲苷和 3- 去氧- 3- 氟- D- 木糖甲苷。



与环氧化物开环极类似的方法是硫酸酯的开环。Tewson 曾报道了利用 4,6- O- 苯亚甲基- α -或- β -甘露糖甲苷的 2,3- 环硫酸酯, 与四甲基氟化铵反应得到 2- 去氧- 2- 氟- D- 葡萄糖甲苷的衍生物。

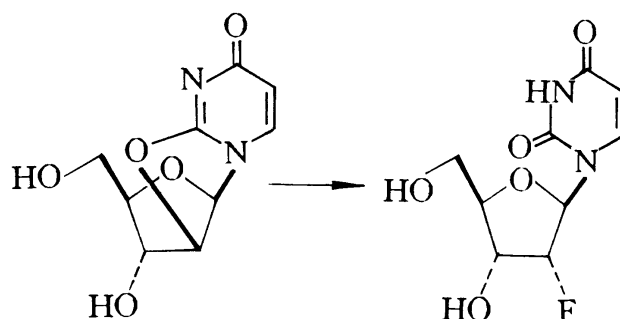


3. 脱水核苷的开环

此法主要应用于在嘧啶核苷的糖上引入 F^- 。

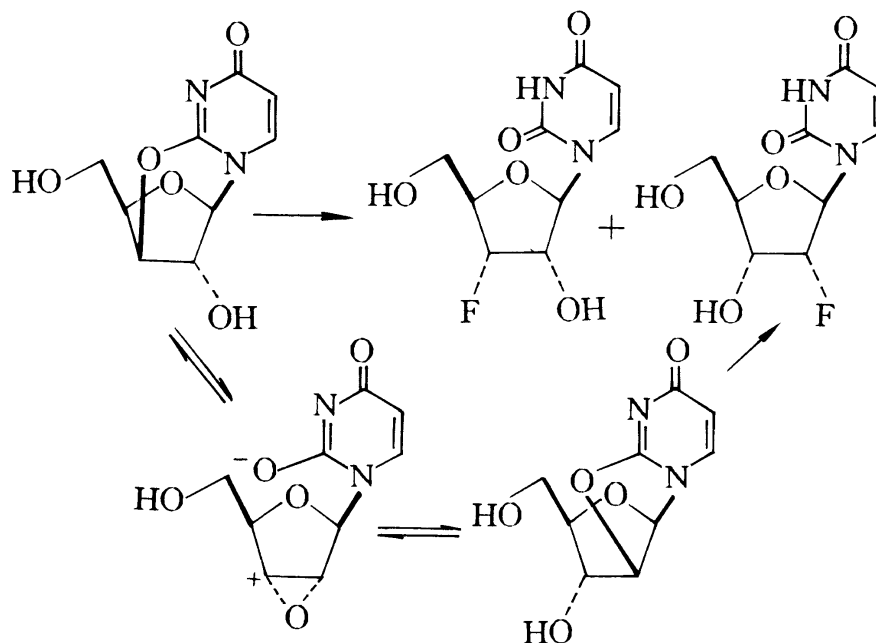
a. 利用 $O^2, 2$ - 环核苷的开环在 2 位引入 F^-

一般用 10% 的 HF 在二氧六环中, 则 F^- 可以进攻糖上的 C , 产生相应的氟代糖, 一般收率为 10% ~ 50%。在冠醚存在下, 用 KF 为试剂是合成胞苷及尿苷类似物的常用方法。在 DMF 溶剂中加热, $O^2, 2$ - 脱水 - I- - D - 呋喃型阿拉伯糖胞嘧啶氟氢酸盐即可得到相应的氟化物。

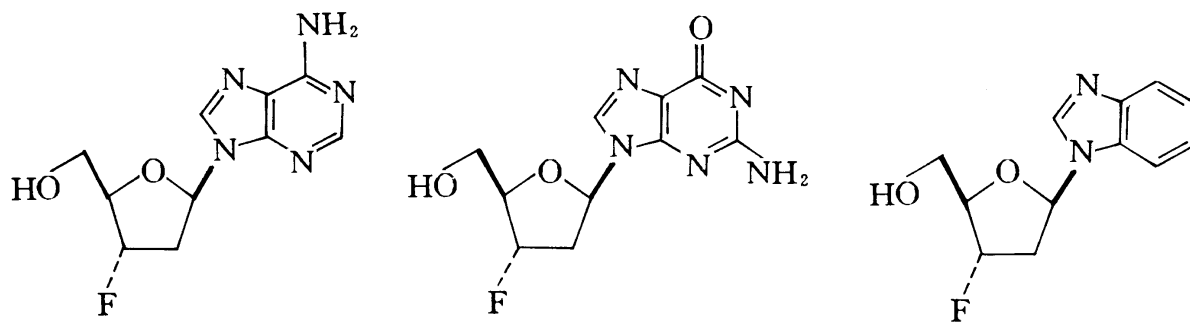


b. $O^3, 3$ - 环核苷的开环在 3 - 位引入 F^-

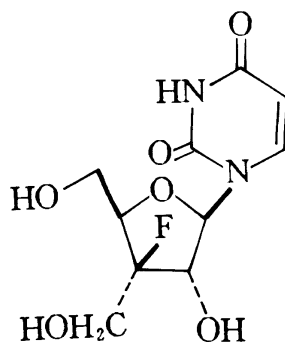
利用 $O^3, 3$ - 脱水 - I- - D - 呋喃型木糖基尿嘧啶与 10% HF 在二氧六环中, 以 AlF_3 为催化剂得到二个氟代核苷, 此二化合物的形成是通过以下重排而形成, $O^2, 2$ - 脱水核苷是热力学更稳定的化合物。如将 2 位三苯甲基化则可防止重排发生并得到 3 - 去氧 - 3 - 氟尿苷, 收率 66%。



由于天然产生的嘌呤核苷不可能形成脱水键及其开环产物, 所以 3 - 去氧 - 3 - 氟 - 2, 3 - 二去氧核苷与腺嘌呤、鸟嘌呤或苯并咪唑作为碱基部分只能通过氟代咪唑核苷与硅烷化的嘌呤碱基通过转移苷化的方法来完成^[9]。



带侧链的氟代核苷:1- (3- 去氧- 3- 氟- 3- C- 羟甲基- - D - 呋喃型木糖基)尿嘧啶是利用糖和碱基缩合而得^[10]。

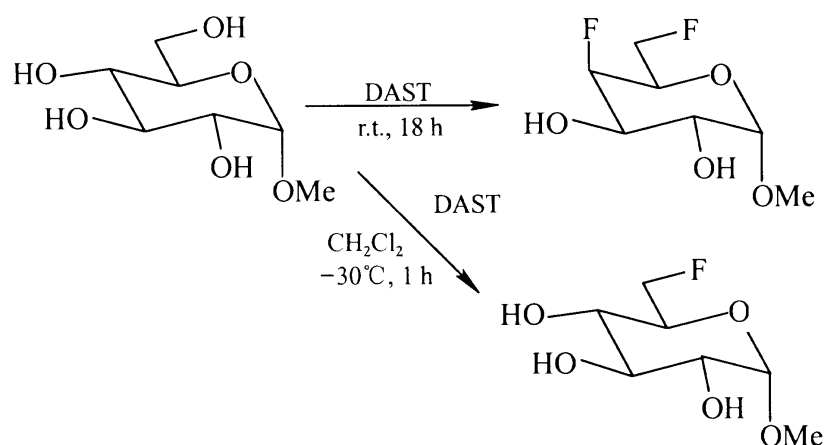


4. 羟基的直接氟化

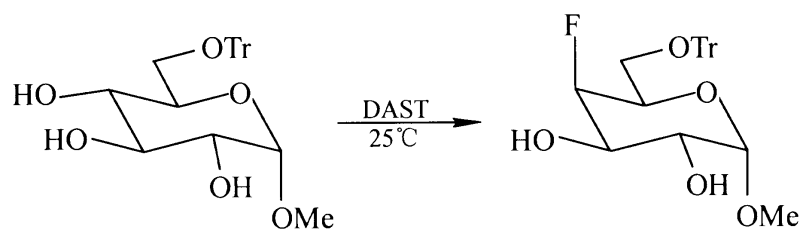
氟化氢可使醇转变为氟化物,但直接用不方便。值得一提的是 Olah 改进法,即 HF/吡啶混合体系。吡啶是 HF 的良好溶剂,70% 的溶液加热至 50 仍不失 HF,而且便于控制,可以用氟取代天然产物中的羟基。

四氟化硫可以直接取代醇羟基,当同时存在醇羟基和酚羟基时,它对酚羟基无作用。

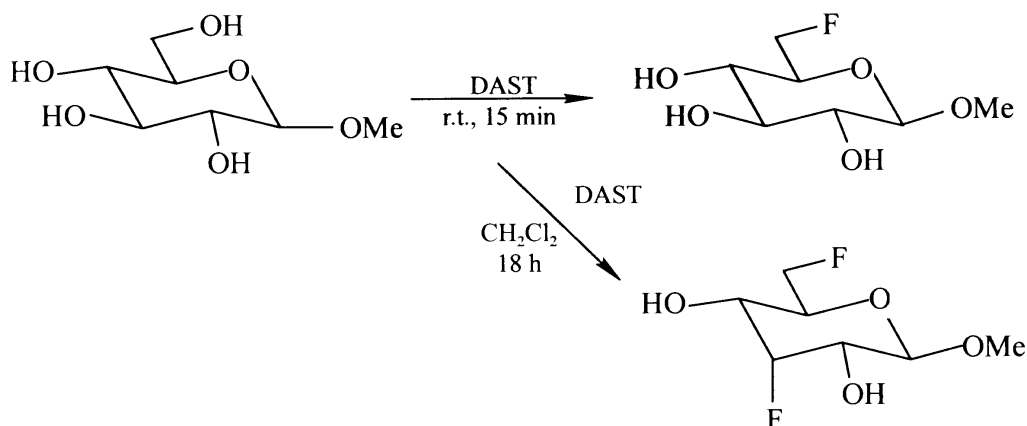
四氟化硫的氨基衍生物,特别是二乙氨基三氟化硫(DAST)是一种很有效的氟化剂。它的优点是: 可以在极温和的条件下,直接使羟基氟化; 不易发生消除、重排等副反应,收率高; 具有显著的区域及立体选择性,当 - D - 葡萄糖甲苷直接与纯的 DAST 反应,则得到 4,6- 二去氧- 4,6- 二氟- - D - 半乳糖甲苷,如用二氯甲烷作溶剂,则只得到单氟代糖。



当 C - 6 羟基保护后再进行氟化,则可得到相应的 4- 去氧- 4- 氟半乳糖。



对 - D - 葡萄糖甲苷来说,在二氯甲烷中与 DAST 反应,得到 6- 去氧 - 6- 氟葡萄糖。但延长反应时间则得到 3,6- 二去氧 - 3,6- 二氟阿洛糖。

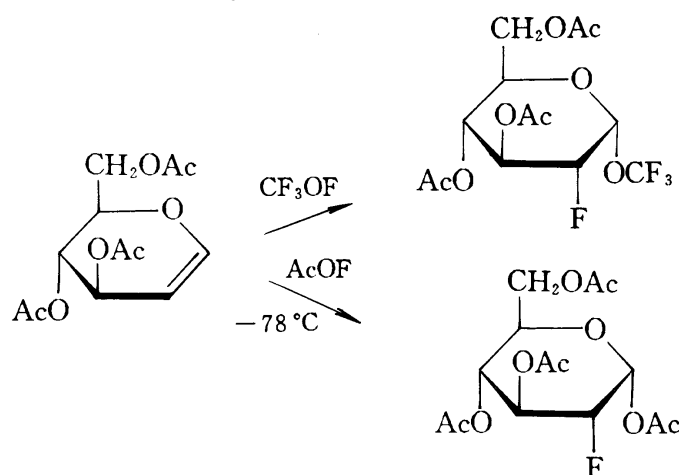


当 4,6- 苯亚甲基 - - D - 葡萄糖甲苷与 DAST 反应,则得到相应的 3- 去氧 - 3- 氟 - - D - 阿洛糖衍生物,而其 - 体则不反应。以上说明 - D - 葡萄糖甲苷的 3 位羟基容易与 DAST 反应,而 - 体的 3 位羟基则难反应,一般只能在 4 位羟基氟化。这说明端基异构体起了相当的影响。在 - 体中,由于 α 键 OCH_3 的位阻影响,阻碍了 C - 3 羟基上的氟化^[11]。

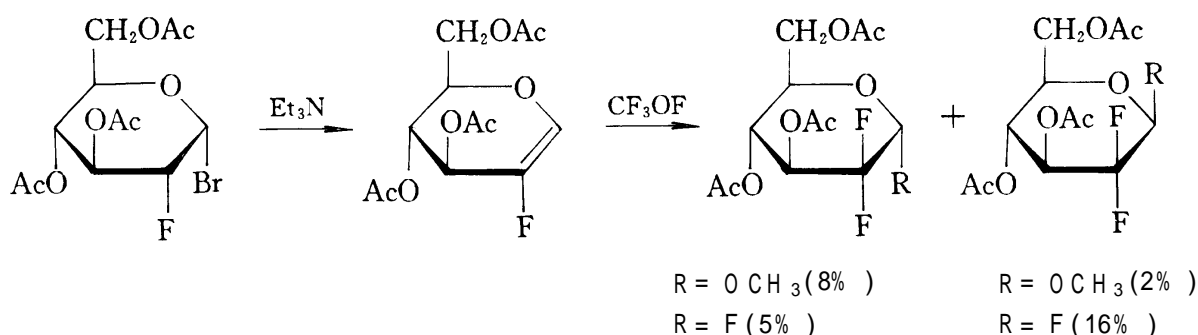
5. 其它方法

a. 含氟亲电试剂对烯糖的加成

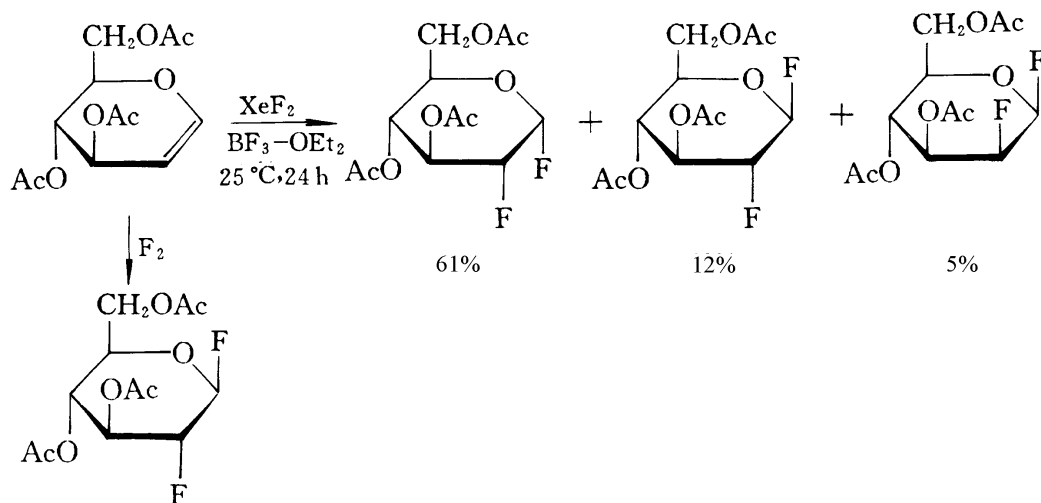
烯糖(glycals)可以和各种含 F 亲电试剂加成,得到相应的氟代糖。近年来发展起来的一些新试剂,如 CF_3OF (trifluoromethyl hypofluorite)、 AcOF (acetyl hypofluorite) 是很强的亲电氟化试剂,在低温下即可得到相应的顺式加成物。



以上产物可以进一步转变为 2- 氟 - 烯糖,再与 CF_3OF 反应,则得到相应的二氟代糖。

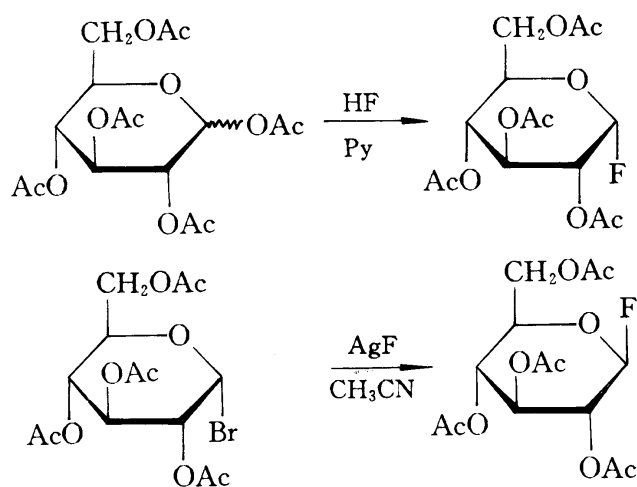


此外,二氟化氙也是一种温和的氟化剂,使用 XeF_2 稀释的 F_2 ,均可得到二氟代物。但产物的立体选择性不同。Korytnk 等报道了用 XeF_2 氟化 TAG,以 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 为催化剂,所得产物以顺式二氟代糖为主,但以 F_2 为氟化剂,则以反式二氟代糖为主。

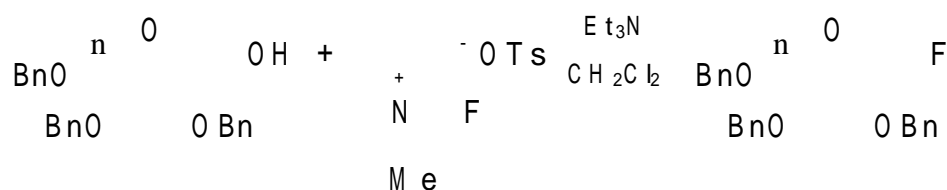


b. 1- 氟代糖的合成及反应

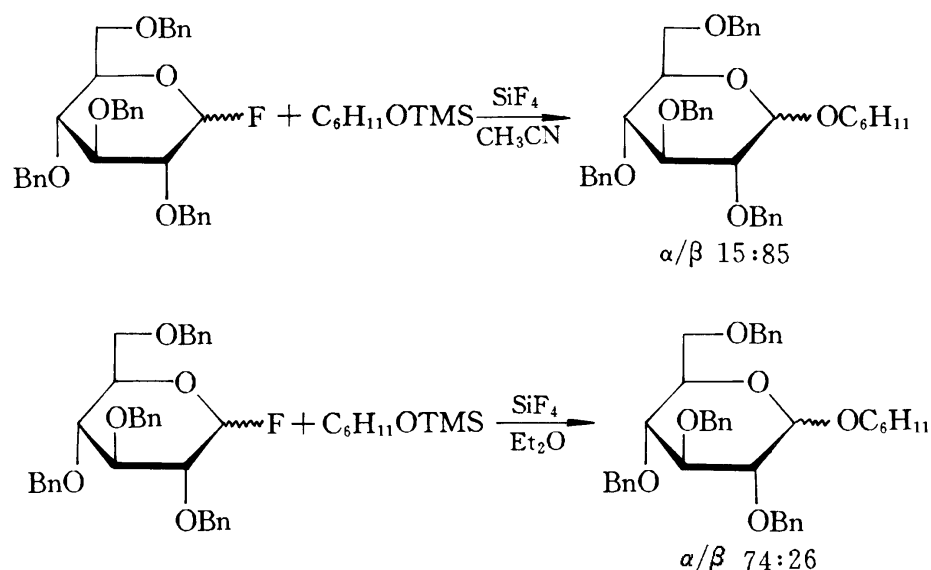
1- 氟代糖比相应的氯代糖和溴代糖稳定得多,而且容易处理。过去认为它太活泼,不能进行苷化反应。可是这几年的发展证实,这是合成苷的极有用的试剂。它可以用 AgF 或 $\text{HF} \cdot \text{吡啶}$ 处理 1- OAc 或 1- Cl (或 1- Br) 代糖而制得。



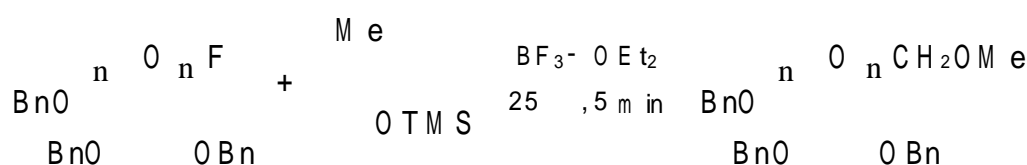
Mukaiyama 等用 1- 甲基- 2- 氟吡啶的对甲苯磺酸盐 (FMPT) 使 C- 1 上 OH 活化,可以使收率大大提高。



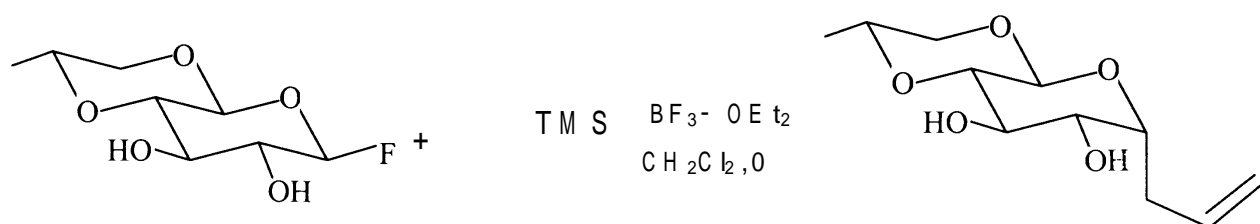
将 1- 氟代糖与醇或杂环作用,即可得相应的氧苷或氮苷。在 SnCl_2 , AgClO_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, SiF_4 , $\text{Me}_3\text{SiOCF}_3$ 等催化剂存在下,收率可以达到 95% 左右。一般以热力学稳定的 β - 体为主,但改变溶剂,则端基异构体的比例将会有很大的改变。如



利用 1- 氟代糖来合成 C - 苷, 亦有不少报道, 收率也较高。如



Card 等发现, 烯丙基三甲基硅烷与 2,3 位未保护的 1- 氟代葡萄糖反应, 得到相应的 C - 苷。利用带有未保护羟基的 1- 氟代糖来制备 C - 苷, 已引起了人们的重视。

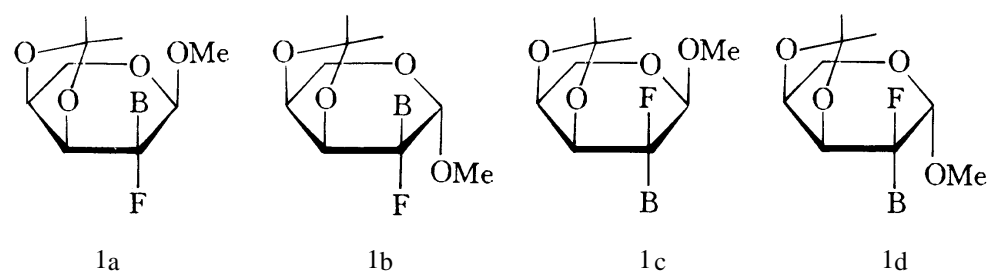


4.2.3 氟代异核苷及氟代异碳核苷研究进展

1. 氟代异核苷的合成

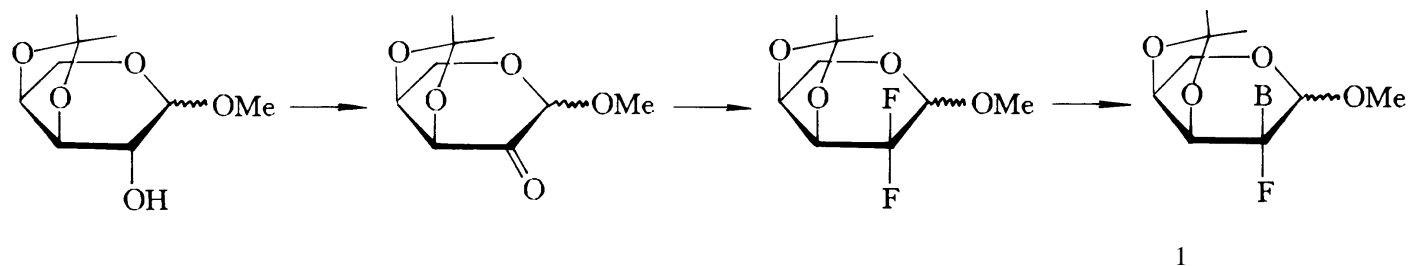
除了直接取代羟基以外, DAST 还能使 C=O 转变为 CF₂, 所得的偕二氟代糖可进一步合成 2 - 去氧 - 2 - 氟 - 2 - 嘧啶基异核苷, 这是一种新类型的具有抗肿瘤作用的核苷。1986 年, An 等首先合成了在 C - 2 位上带有嘧啶碱基的 2 - 去氧 - 2 - 氟异核苷, 证明此类化合物具有抗肿瘤作用^[12]。

由于异核苷类化合物的碱基不是在活泼的 C - 1 位上, 因此其合成方法比一般核苷要困难得多, 而且产品异构体多难以分离。如 2 - 去氧 - 2 - 氟尿嘧啶 - 3,4 - O - 异亚丙基 - L - 阿拉伯糖甲苷有以下四种异构体。

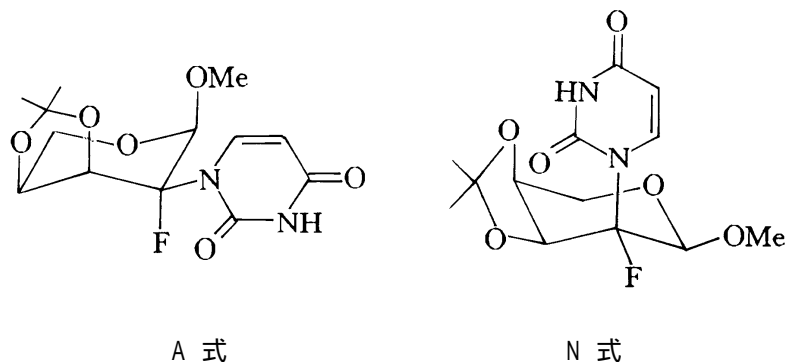


为了进一步考察此反应的特点及不同构型的糖对苷化反应及生物活性的影响, 我们以 L - 阿拉伯糖为原料, 将所得的偕二氟代糖, 在 BF₃ - Et₂O 催化下, 直接与硅烷化的尿嘧啶缩合, 得

到相应的 L - 构型的 2 - 去氧 - 2 - 氟尿嘧啶异核苷^[13]。

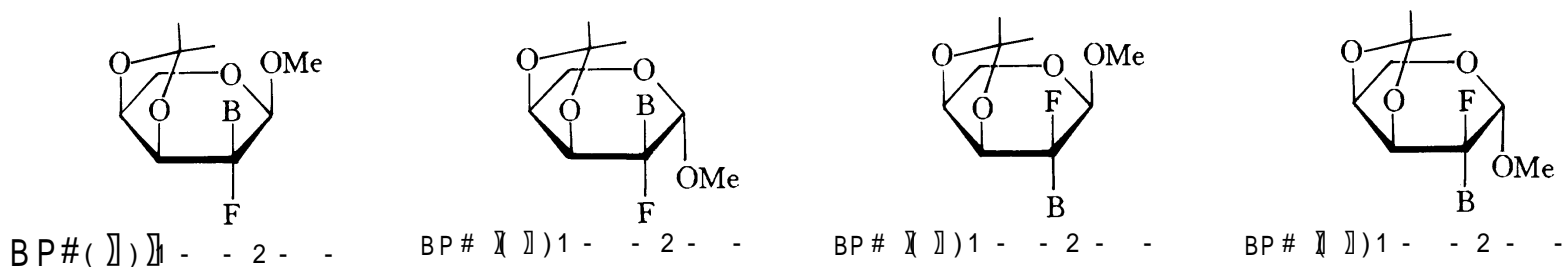


其主要产物为 1a, A 式为其优势构象。

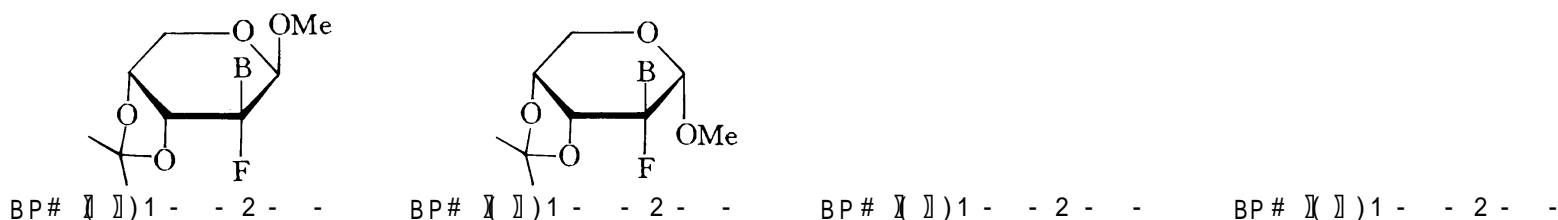


在此基础上,我们又用 D - 及 L - 阿拉伯糖为原料,用以上方法合成并分离出 8 种不同结构的产物。用一般方法确定它们的结构是很困难的,但 2D - NMR NOESY 方法很好地解决了这 8 种化合物的鉴定。

L - 型:



D - 型:



2. 氟代碳核苷的合成

在合成了一系列碳核苷类化合物后,进一步将 5- 烷基 - 1,2,4- 氧杂二唑基 - 3- - D - 吡喃型木糖类化合物用 DAST 为氟化剂进行选择性氟化,用光谱分析确证了它们的构型及其在溶液中的构象。化合物的¹⁹F NMR (CF₃CO₂H) 为 - 204.2,通过¹H - ¹H COSY 归属了各个位置 H 的化学位移,H₁的化学位移为 4.44,J₁₂ = 9.0 Hz,表明此化合物为 端基异构体。从 J_{4F} = 48.3 Hz,J₄₃ = 5.3 Hz,可知氟取代在 4 位,F 是处于直立键。说明此氟化过程是 S_N2 取代反应,在 C - 4 上发生了 W alden 转换而生成 4 - 去氧 - 4 - 氟 - 1,2,4- 氧杂二唑 - - L - 吡喃型阿拉伯糖苷^[14]。

3. 氟代异碳核苷的合成

在完成了异核苷及碳核苷的基础上,设计并合成了异碳核苷,此类化合物目前尚未见文献报道,期望它们有更高的稳定性及生物活性。我们首先合成了病毒唑的异碳核苷类似物——噻唑酰胺 L-木糖醇及其氟代衍生物^[15],并通过核磁共振谱和 X 射线衍射分析,确定了氟原子位于环下,即属于构型保持。此结果不同于一般的构型转换,这是由于 DAST 本身体积较大,底物的特性对此氟化反应的影响较为敏感所致。Morishim N^[16]则发现,当氟的进攻路线受阻时,DAST 氟化反应并非以简单 S_N2 机理进行,而是由离子对中间体中尚未离去的 DAST 酯中的氟来充当亲核体,从而生成构型保持产物。在本氟化反应中,反应位点上方存在着一个较大的基团——噻唑乙酯,邻位还有苯亚甲基保护基,这些都会妨碍另一 DAST 分子中的氟对反应位点的反式进攻;同时,在 DAST 酯离去时,较大的噻唑乙酯基团来不及翻转,在离子对中间体中,受到尚未离去的 DAST 酯中的氟的进攻,从而生成了构型保持产物。

参 考 文 献

1. Herdewijn P, Aerschot A Van, Kerremans L. Nucleosides & Nucleotides, 1989, 8(1): 65 ~ 96
2. 马灵台,董领娇. 氟代糖的合成. 有机化学, 1990, 10: 1 ~ 7
3. Penglis A A E. Fluorinated Carbohydrate. In: Tipson R S, Horton D. Adv Carbohydr Chem Biochem. New York: Academic Press, 1981, 38: 195 ~ 284
4. Card P J. Synthesis of Fluorinated Carbohydrates. J Carbohydr Chem, 1985, 4(4): 451 ~ 487
5. Smee D F, Chernow, Kraft M et al. Synthesis and Anti-herpetic Activity of A 2-Fluoroarabinosyl Analog of T rifluridine. Nucleosides & Nucleotides, 1988, 7(2): 155 ~ 165
6. Reichman U, Watanabe K A, Fox J J. A Practical Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranose Derivatives. Carbohydr Res, 1975, 42: 233 ~ 240
7. Su T L, Klein R S, Fox J J. Facile Synthesis of 2-Deoxy-2-substituted-D-arabinofuranose Derivatives. J Org Chem, 1981, 4: 1790 ~ 1792
8. Tann C H, Brodfuehrer P R, Brundidge S P. Fluorocarbohydrates in Synthesis. An Efficient Synthesis of 1-(2-Deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil(-FIA C) and 1-(2-Deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranosyl)-thymine(-FMAU). J Org Chem, 1985, 50: 3644 ~ 3647
9. Langen P, Kowolik G. Nucleoside of Fluoro Carbohydrate. Acta Biol Med Germ, 1969, 23: 759 ~ 766
10. Brink A J, Devilliers O G, Jordaan A. Nucleosides from fluorinated branched-chain sugars: some reactions of 3-deoxy-3-fluoro-3-C-hydroxymethyl-, 2,5,6-di-O-isopropylidene-D-

glucofuranose. Carbohydr Res, 1977, 54: 285 ~ 291

11. 马灵台, 孙兰波, 董领娇等. 3 - 脱氧 - 3 - 氟阿洛糖衍生物的合成. 北京医科大学学报, 1989, 21(1): 10
12. An S - H, Bodek M. Methyl 3,4 - di - O - Acetyl - 2 - deoxy - 2(R) - [1H, 3H - 2,4 - dioxo - 1 - pyrimidinyl] - 2 - fluoro - - D - arabinopyranoside: Novel nucleoside analogues via condensation of GEM - 2,2 - difluoro methyl glycosides with silylated heterocyclic bases. Tetrahedron Lett, 1986, 27: 3219 ~ 3222
13. 马灵台, 杨宪斌, 董领娇等. 2 - 脱氧 - 2 - 氟 - 2 - 尿嘧啶 - 3,4 - O - 异亚丙基 - L - 阿拉伯糖甲苷的合成. 有机化学, 1989, 10: 233 ~ 236
14. 程华, 马灵台, 张礼和. 氟代碳核苷类化合物的研究——N - 烷基 - 5 - 甲酰氨基 - 1,2,4 - 氧杂二唑基 - 3 - (4 - 脱氧 - 4 - 氟 - - L - 吡喃型阿拉伯糖)的合成. 高等学校化学学报, 1996, 17(7): 1078 ~ 1082
15. Zhang H Y, Yu H W, Ma L T et al. Synthesis of 2 - C - (4 - aminocarbonyl - 2 - thiazoyl) - 1,4 - anhydro - L - xylitols and their fluoro derivatives. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9: 141 ~ 149
16. Mori Y, Morihsima N. Fluorination Reactions at C - 5 of 3 - O - Benzyl - 6 - deoxy - 1,2 - O - isopropylidenehexofuranoses. Bull Chem Soc Japan, 1994, 67: 236 ~ 241

4.3 含氟吡啶酰基脲类新型杀虫剂的研究

宋宝安

4.3.1 引言

现有的一些农药如有机磷、氨基甲酸酯、拟除虫菊酯等易产生抗性,同时这些药剂亦对与害虫在同一生态系统中生长的天敌产生危害,破坏了环境,影响了生态平衡。为了克服这些弊端,人们对新杀虫剂创制研究集中在药效和杀虫谱方面有良好平衡,且有最佳环境相容性,设想通过干扰昆虫正常生长发育,达到防治害虫的目的。酰基脲类化合物是日趋重要的一类杀虫剂,20 世纪 70 年代初 Van Daalen 等在寻找新除草剂时,合成了敌草腈和敌草隆结构相结合的苯甲酰脲类化合物, Du - 19111, 生物试验表明,该化合物无除草活性,却意外地发现它对昆虫有特殊的生物活性^[1]。如图 4.1 所示。

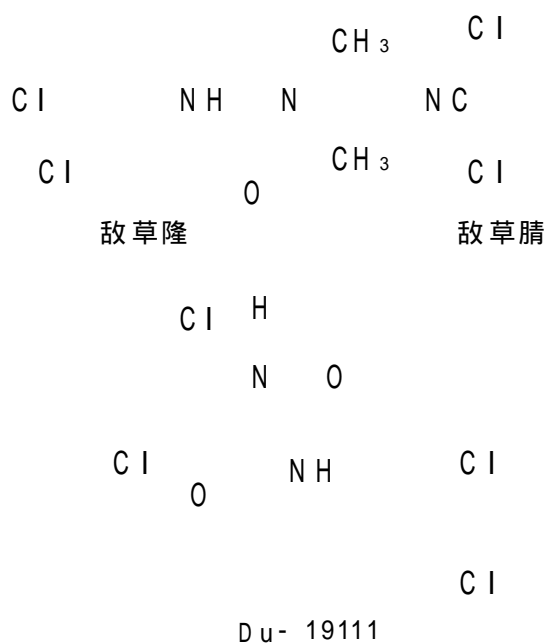


图 4.1 苯甲酰脲类的发现

当幼虫发生蠕动性收缩以蜕去旧表皮时,实际上虫体已经穿破薄薄的表皮,导致血淋巴流失

而死亡。生物化学和组织学研究表明 Du- 19111 的作用机理在于破坏昆虫表皮几丁质的生物合成,故称为昆虫几丁质合成抑制剂^[2]。

这一令人兴奋的意外发现,为寻找新杀虫剂开辟了一条新途径,由于其高效、低毒、不破坏生态环境的多项优越性已发展成为近 20 年来杀虫剂研究的热点,而其中含氟的昆虫生长调节剂因其活性极强而倍受青睐。

1. 苯甲酰基脲类杀虫剂研究进展评述^[2,3]
- 自发现 Du- 19111 之后,目前已在该领域中出现了一系列类似物,概述为以下几方面。
- a. 苯甲酰基的取代基改变

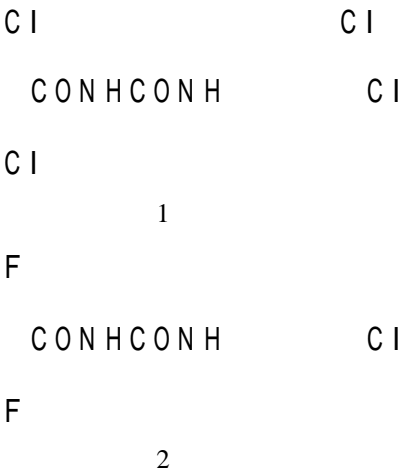


图 4.2 2,6- 二氯 - ,2,6- 二氟 - ,2- 氯和 2- 氯苯甲酰脲的苯甲酰部分的类似纽曼(N ew m an)投影图

在研究苯甲酰基部分引入不同取代基[例如,1- (3,4- 二氟苯基)- 3- 芳酰脲]对化合物杀虫性质影响时证明,2- 氯,2,6- 二氯 - ,尤其是 2,6- 二氟苯甲酰脲是最有效药剂,diflubenzuron 杀大菜蛾幼虫活性约为 2,6- 二氯苯甲酰类似物的 20 倍,—CONH 平面与芳环平面间角为 30 左右构象具有最佳杀虫活性,2,4- 二氟苯甲酰衍生物也具有杀虫活性,但其作用效力逊于 2,6- 类似物。

苯甲酰基用吡啶甲酰基代替,其合成物也具有杀虫活性,但合成较困难,尚未见商品化品种,其结构如图 4.3 所示。

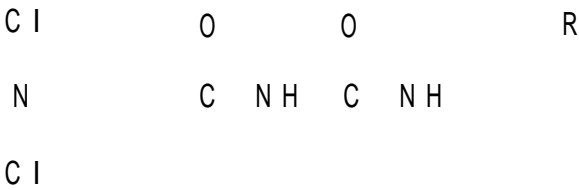


图 4.3 吡啶酰基脲类化合物

- b. 芳胺苯环上引入含氟取代基
- 苯甲酰脲杀虫作用的研究重点放在苯胺部分,芳胺的苯环上对位取代基对杀虫活性影响研

究得最多,其中开发成功为商品的化合物多数含有氟取代基。详见图 4.4。

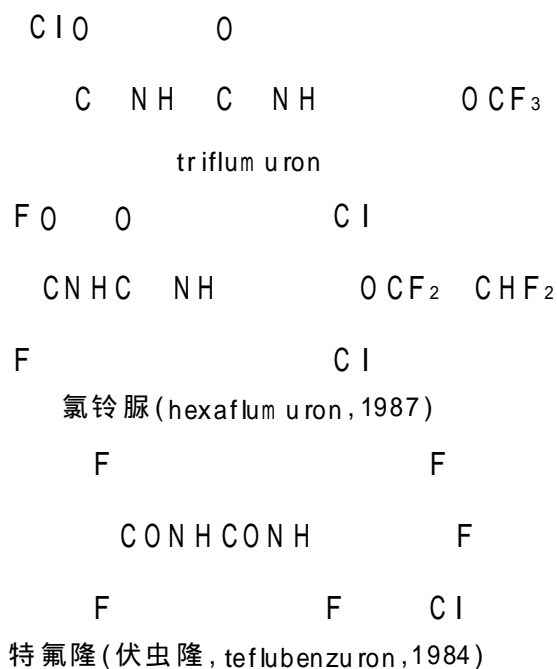


图 4.4 含氟芳胺取代基酰基脲商品化合物

c. 在苯胺环 4 位引入取代芳(杂)氧基

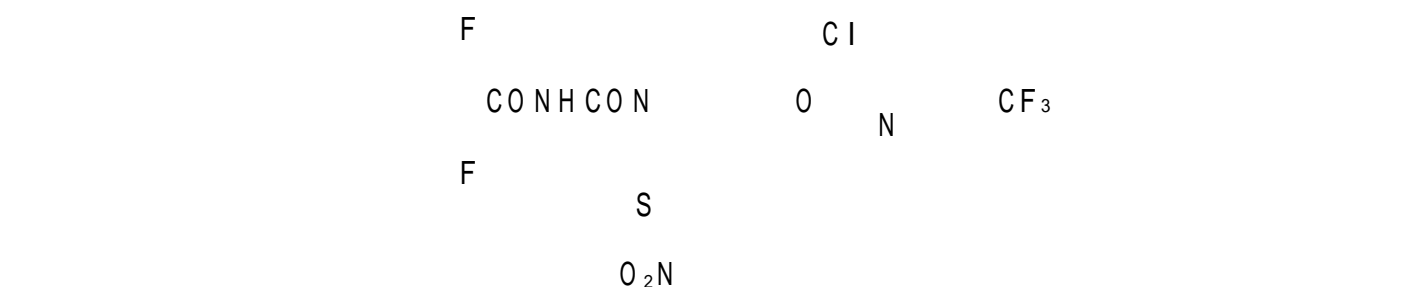
4 位引入取代芳基(杂)氧基开发为商品的化合物,如氟螨脲、氟虫脲、氯氟脲等化合物,它们结构中都具有氟代取代基,特别是氯氟脲含有氟代吡啶取代基(结构见图 4.5)。它们不仅有杀虫活性,并能杀螨。此外将芳氨基的苯环换成吡啶杂环,也具有商品杀虫活性。



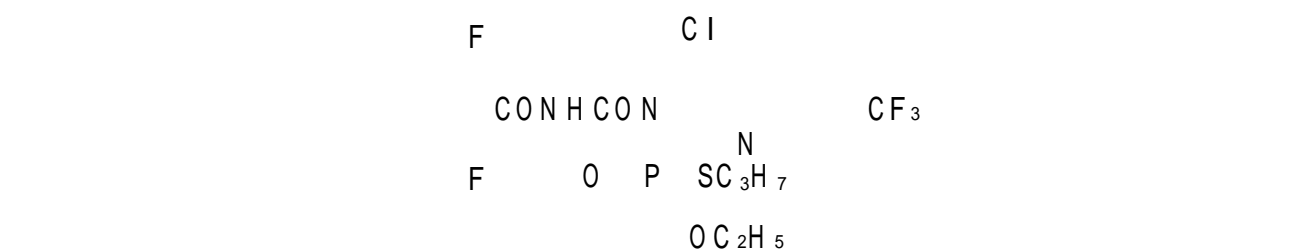
图 4.5 4 位取代(杂)氧基酰基脲类商品化合物

d. N 上引入取代基

氮原子上引入羟基、烷氧基、烷硫基、磷酰基或硫代磷酰基苯甲酰脲类显示出十分高的杀虫活性,其活性与 N- 未取代的类似物相近,详见图 4.6。



1- (2- 硝基苯硫基)- 1- [4- (3- 氯- 5- 三氟甲基- 2- 吡啶氧基)- 苯基]- 3- (2,6- 二氟苯甲酰基)脲



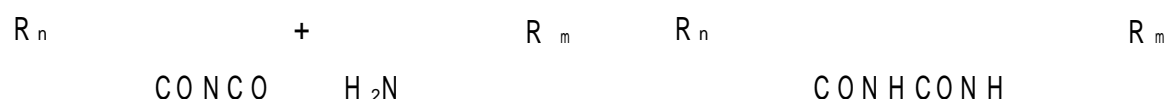
1- (丙硫基乙氧基磷酰基)- 1- (3- 氯- 5- 三氟甲基- 2- 吡啶基)- 3- (2,6- 二氟苯甲酰基)脲

图 4.6 N- 取代基类苯甲酰基脲化合物

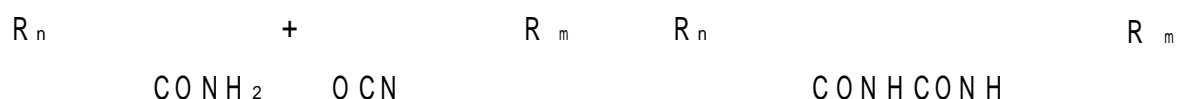
2. 苯甲酰基脲类化合物合成^[4]

苯甲酰基脲类化合物制备方法有如下三种。

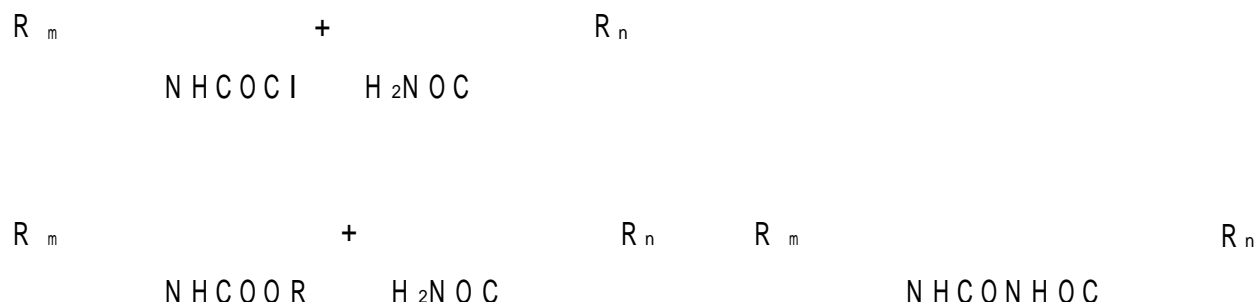
a. 苯甲酰异氰酸酯与相应的取代苯胺反应



b. 苯基异氰酸酯与相应取代苯甲酰胺反应

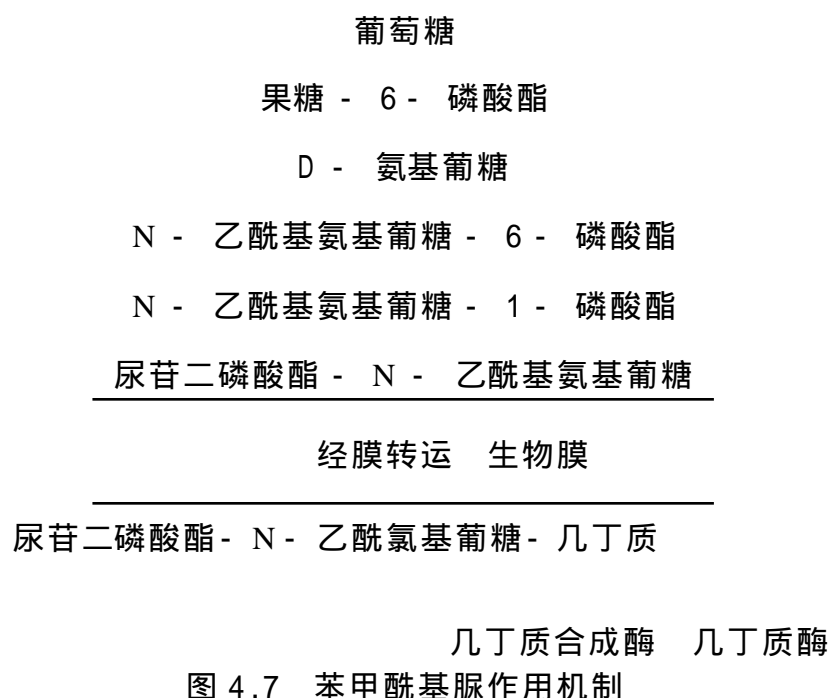


c. 苯基氨基甲酸酯或氨基甲酰氯与取代苯甲酰胺一起加热制备苯甲酰胺



3. 苯甲酰基脲类作用机制^[5]

用苯甲酰基脲类化合物处理的幼虫进行组织观察表明, 该类药剂破坏角质膜的形成。这种观察是该药剂作用机制生化研究的基础。苯甲酰基脲对昆虫体产生多方面的作用: 它破坏激素调节作用、几丁质生物合成、核质交换、细胞膜透性及各种酶的活性等。苯甲酰基脲类破坏几丁质生物合成的各个阶段见图 4.7(易作用的阶段用双箭头表示)。



4.3.2 含氟吡啶酰基脲类新杀虫剂分子设计

1. 设计目标

上述提及苯甲酰基脲类杀虫剂,从近年开发的品种结构上大多数有含氟基团,在杀虫谱方面有新进展,有高效杀螨活性,且杀虫谱广,生物活性水平有所提高。但由于作用缓慢,使其应用受到某些限制。

另一类最引人注目的化合物,即含氮杂环化合物被发现为超高效的农药,在新发展起来的农药中占有十分重要的地位。随着杂环农药的不断问世,吡啶类在农药中也有很大发展,其中有烟碱硝基烯类超高效新杀虫剂吡虫啉、N I - 25、T I A - 304 等,一致认为是继拟除虫菊酯之后杀虫剂的新突破,这类农药的缺点是对鳞翅目害虫防治不理想。

采用活性基团拼接法,同时结合烟碱硝基烯类的特点,将酰基脲类结构中苯胺环用烟碱硝基烯类结构关键活性基团取代,设计合成结构全新化合物,筛选出高效生物活性未知化合物,有望克服两类化合物不足之处,提高速效性,扩大杀虫谱和应用范围。

2. 设计方法

采取的分子设计方法如下程序:

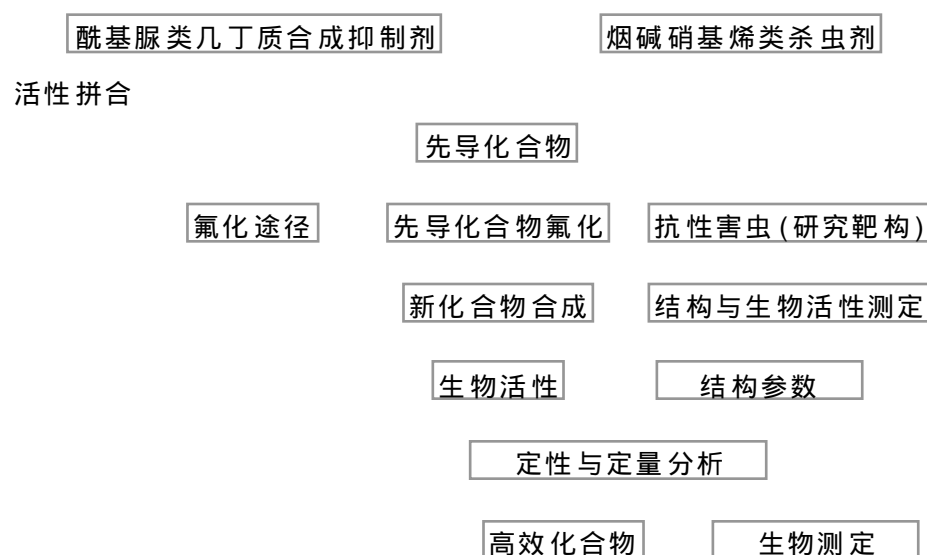
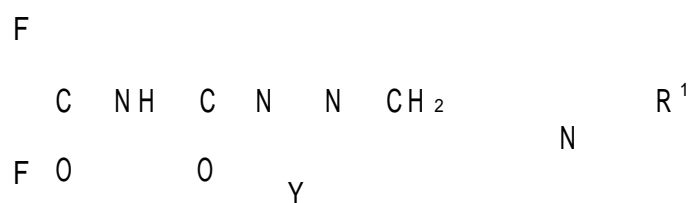
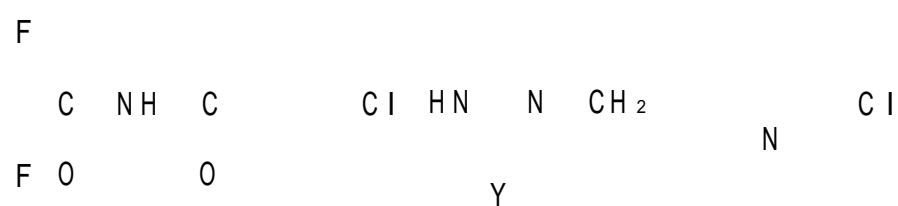


图 4.8 分子设计程序

3. 新化合物分子设计

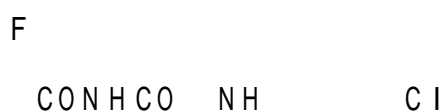
a. 烟碱硝基烯类新化合物设计



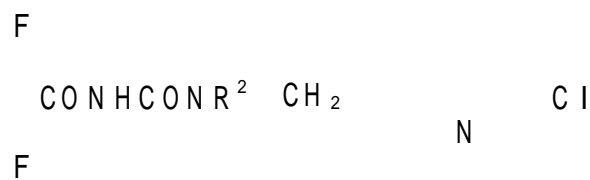
Y: CH—NO₂, N—NO₂, NH, CH₂CN

R¹: Cl, Me

b. 苯胺环用 2- 甲基吡啶基取代

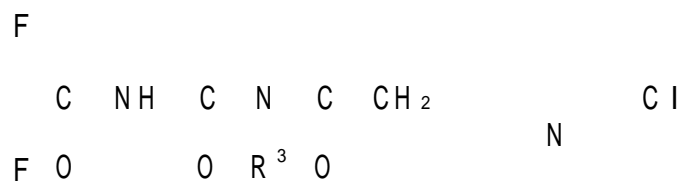
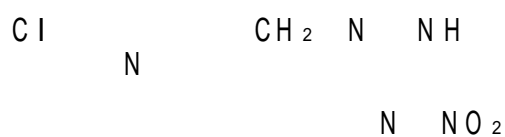


伏虫脒



R²: H, Me, Et, CH(CH₃)₂, n-Pr, n-Bu

c. 苯胺环用吡啶乙酰基取代



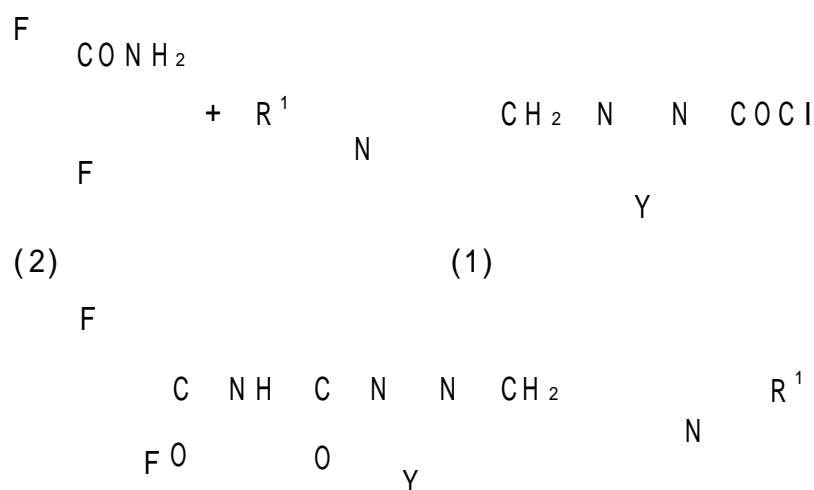
R³: H, Me, Et, Pr-i, Pr-n, Bu-n

4.3.3 含氟吡啶酰基脒新化合物合成

1. 烟碱硝基烯类新化合物()合成

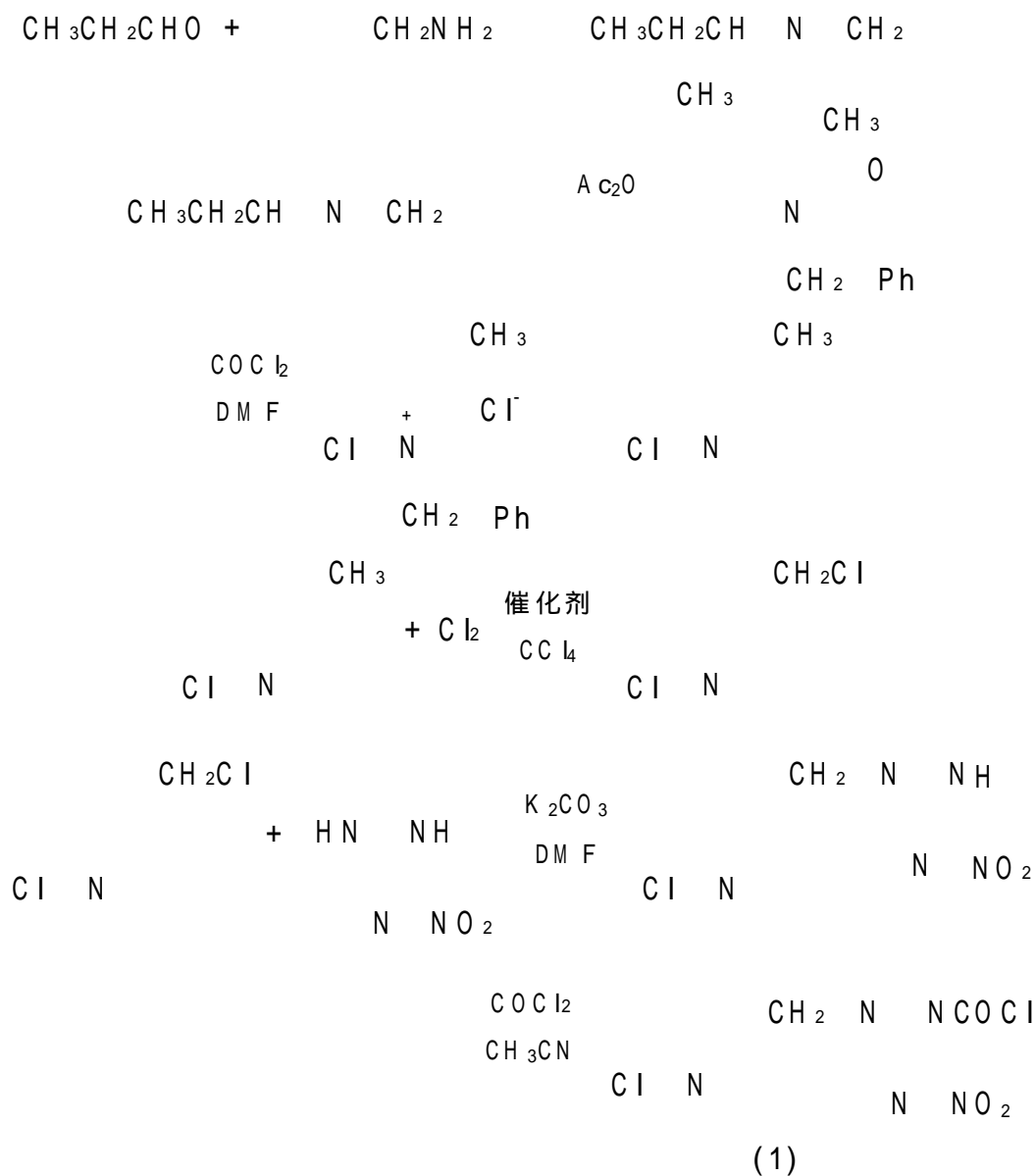
目标化合物 I 以 N - [(6- 氯 - 3- 吡啶)烷基(或卤取代)] - 4,5- 二氢 - N - 硝基 - 1- 甲

酰氯咪唑-2-胺(1)和2,6-二氟苯甲酰胺(2)合成而得。


$$\begin{aligned} \text{I}_1: \text{Y} &= \text{N}-\text{NO}_2, \quad \text{R}^1 = 2-\text{Cl}; & \text{I}_2: \text{Y} &= \text{CH}-\text{NO}_2, \quad \text{R}^1 = 2-\text{Cl}; \\ \text{I}_3: \text{Y} &= \text{N}-\text{CN}, \quad \text{R}^1 = 2-\text{Cl}; & \text{I}_4: \text{Y} &= \text{CHCN}, \quad \text{R}^1 = 2-\text{Cl}; \\ \text{I}_5: \text{Y} &= \text{NH}, \quad \text{R}^1 = 2-\text{Cl}; & \text{I}_6: \text{Y} &= \text{N}-\text{NO}_2, \quad \text{R}^1 = 2-\text{CH}_3; \\ \text{I}_7: \text{Y} &= \text{CH}-\text{NO}_2, \text{R}^1 = 2-\text{CH}_3; & \text{I}_8: \text{Y} &= \text{N}-\text{CN}, \text{R}^1 = 2-\text{CH}_3; \\ \text{I}_9: \text{Y} &= \text{CHCN}, \text{R}^1 = 2-\text{CH}_3; & \text{I}_{10}: \text{Y} &= \text{NH}, \text{R}^1 = 2-\text{CH}_3 \end{aligned}$$

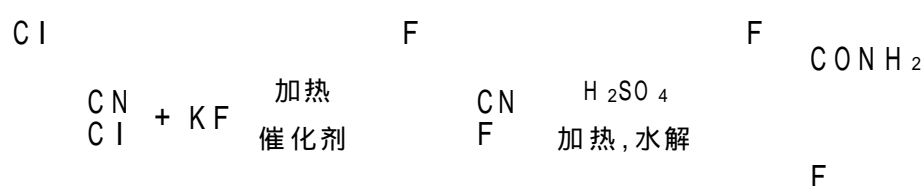
a. 中间体(1)合成

(1) 合成路线如下:

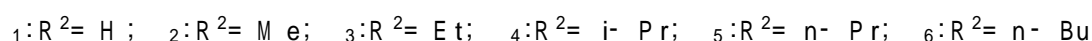
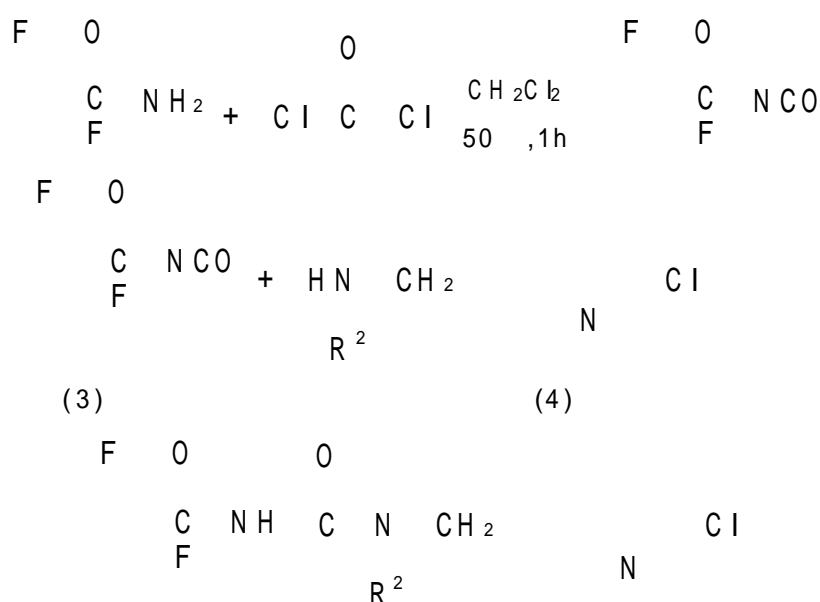


b. 中间体(2)合成

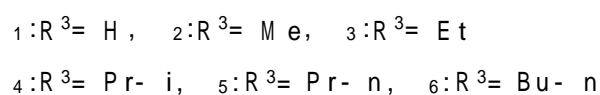
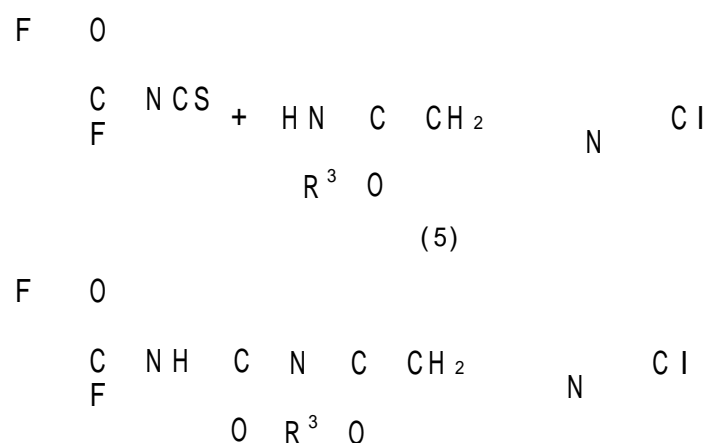
(2) 合成路线如下:



2. N - [N - (6- 氯- 3- 吡啶甲基) - N - 烷基氨基酰基] - 2,6- 二氟苯甲酰胺()的合成
 目标化合物 以 2,6- 二氟苯甲酰胺与光气在二氯甲烷中反应,生成 2,6- 二氟苯甲酰异氰酸酯,然后与 N - 烷基 - N - (6- 氯- 3- 吡啶甲基)胺,即制得 ,反应式如下:



3. 1- 烷基 - 1- (6- 氯- 3- 吡啶乙酰基) - 3- (2,6- 二氟苯甲酰基)脒()的合成
 目标化合物 可由 N - 烷基 - (6- 氯- 3- 吡啶)乙酰胺(5)和 2,6- 二氟苯甲酰异氰酸酯合成而得。



a. 中间体(5)的合成

(5)的合成路线如下:

表 4.3 目标物 对黑尾叶蝉和蚊虫的防治效果/ %

化合物	R ²	黑尾叶蝉		蚊子幼虫	
		50 μg/ g	5 μg/ g	50 μg/ g	5 μg/ g
1	H	100	100	100	80
2	M e	100	90	100	0
3	E t	100	75	100	0
4	i- Pr	100	60	100	0
5	n- Pr	100	50	100	100
6	n- Bu	100	0	100	100
定虫隆		0	0	100	100

表 4.4 目标物 对黑尾叶蝉和蚊虫的防治效果/ %

化合物	R ³	黑尾叶蝉		蚊子幼虫	
		50 μg/ g	5 μg/ g	50 μg/ g	5 μg/ g
1	H	80	0	80	0
2	M e	60	0	70	0
3	E t	40	0	66	0
4	i- Pr	0	0	62	0
5	n- Pr	0	0	60	0
6	n- Bu	0	0	40	0
定虫隆		0	0	100	100

4.3.5 结论和展望

上述设计与合成含氟吡啶酰基脲新化合物,经杀虫活性筛选结果表明,三类新化合物,均具有杀虫活性,其中, 1, 2, 5, 6 对黑尾叶蝉和蚊子幼虫均有 100% 防治效果(药剂浓度 5 μg/ g),与对照药剂吡虫啉、定虫隆相比,杀虫谱扩大,均优于两个商品化合物。这一活性结果为新型衍生物的生物活性研究提供了新的动力。

从我们近几年的研究结果认识到,通过昆虫几丁质抑制剂和烟碱硝基烯类杀虫剂活性拼接在一起寻找先导化合物,然后进行结构优化创制新的高活性化合物的方法具有耗资少,原料易得等优点,是切实可行的。

参 考 文 献

1. Shnzo.B iosci,B iotech,B iochem ,1992, 56(2):362~ 365
2. M aria l et al. Pestic Sci,1995, 45: 227
3. 浦康一 . ,1987,38(2):64~ 70
4. 沙家骏等著 . 国外新农药品种 . 北京:化学工业出版社,1992.112~ 130
5. p oB A .A rpox IIM II 1988,11:119~ 136

4.4 左旋氧氟沙星的合成及结构改造研究

许多药物分子中含有氟,因为氟的特殊性质引起药物设计者的兴趣^[1]。除了氢以外,氟的共价键半径最小,与氢相近,有机化合物的 C—H 键改变为 C—F 键,不致影响分子的大小,意味着不致干扰分子在酶反应中的立体效应。C—F 键的结合能比 C—H 键更高,因而含氟药物对氧化有更大稳定性。苯环上的氢在体内代谢转化时可能被氧化为羟基,进一步再与葡萄糖醛酸缩合,便易排泄体外,减低了药物的半衰期。可是,以氟取代氢后,便不易代谢氧化,从而提高了分子的脂溶性,使之易于渗透细胞膜,因而有利于药物的吸收与转运。氟有高的电负性,使分子极化,分子内的电荷分布更有利于与酶分子或药物受体结合,于是加强其生物活性。喹诺酮类化合物具有抗菌作用与其它药理活性,分子内引入氟取代而成为氟喹诺酮后,药理作用大幅度增强,成为一类重要的抗菌药物。经过 20 年蓬勃发展,氟喹诺酮已成为抗感染药物的主要品种之一,其发展速度之快,上市品种之多,在药物发展史上也是少有的。目前氟喹诺酮类化合物仍然是开发新型抗菌药物的主要领域。要全面介绍这一领域内的所有进展几乎是不可能的。我们课题组从 1994 年起主要从事左旋氧氟沙星的新合成方法研究,新结构衍生物的合成及构效关系研究。本文主要介绍国外及我们有关左旋氧氟沙星的研究工作。

4.4.1 左旋氧氟沙星

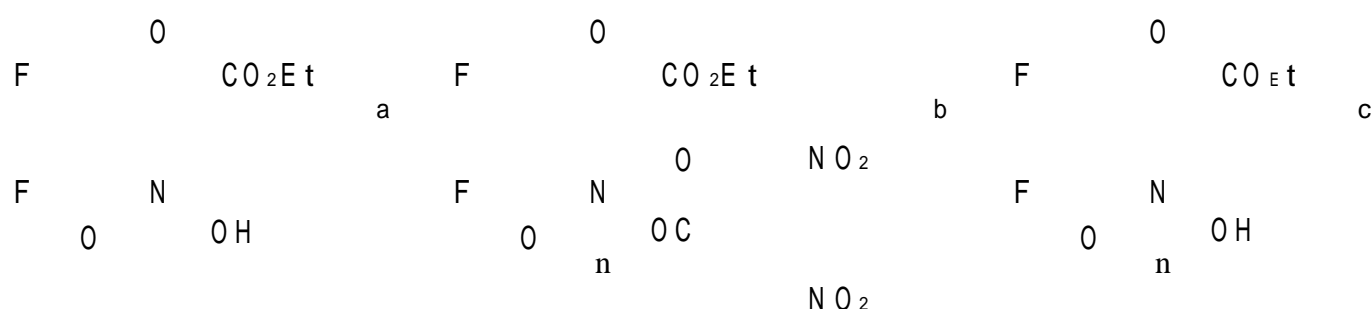
左旋氧氟沙星^[2,3] [levofloxacin, DR - 3355, (S) - (-) - OFLX, 商品名 Cravit] 是第三代氟喹诺酮最优秀的代表之一,它是著名药物氧氟沙星 (ofloxacin, 氟嗟酸, tarivid) 的左旋光学异构体。氧氟沙星的抗微生物活性都是由左旋异构体产生的,左旋体活性是右旋体的 8 ~ 128 倍,是消旋体氧氟沙星的 2 倍,其毒性也比消旋体氧氟沙星低。所以左旋氧氟沙星能以氧氟沙星 2 倍剂量给药而不增加副作用,这在临床上对难治病例增加剂量具有重要意义。本品作用广谱,可杀菌,其水溶性比氧氟沙星大 10 倍。和环丙沙星相比,对革兰氏阳性菌本品活性优于环丙沙星,对革兰氏阴性菌活性和环丙沙星相当,但在体内血药浓度高于环丙沙星。该药已于 1994 年 5 月获我国行政保护,除日本和中国外,日本第一制药公司计划在全球范围内推销左旋氧氟沙星,现已在欧洲和美国上市。

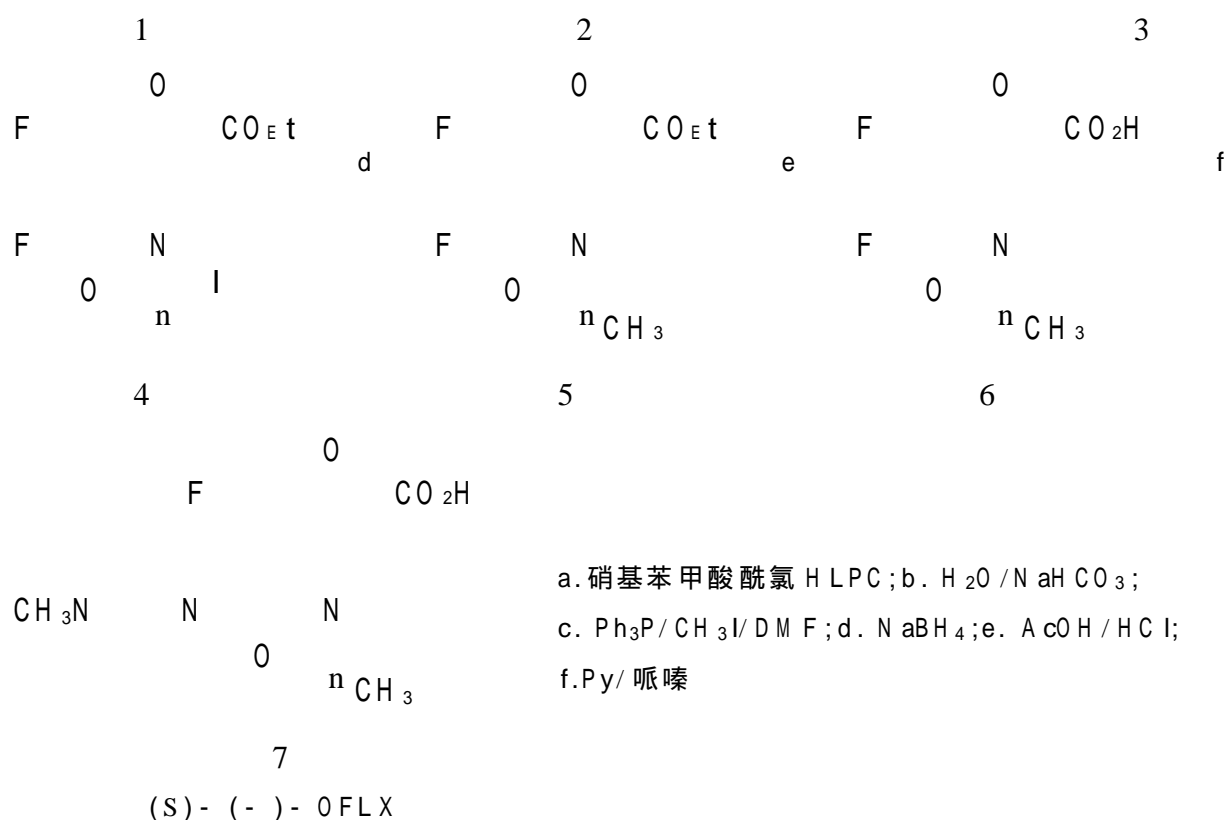
4.4.2 左旋氧氟沙星的合成

左旋氧氟沙星优越的生物活性,较为特殊的化学结构,一直吸引着药物化学家的研究兴趣,见诸于文献的各种合成方法不下十余种,有拆分法、不对称还原法及手性原料法。

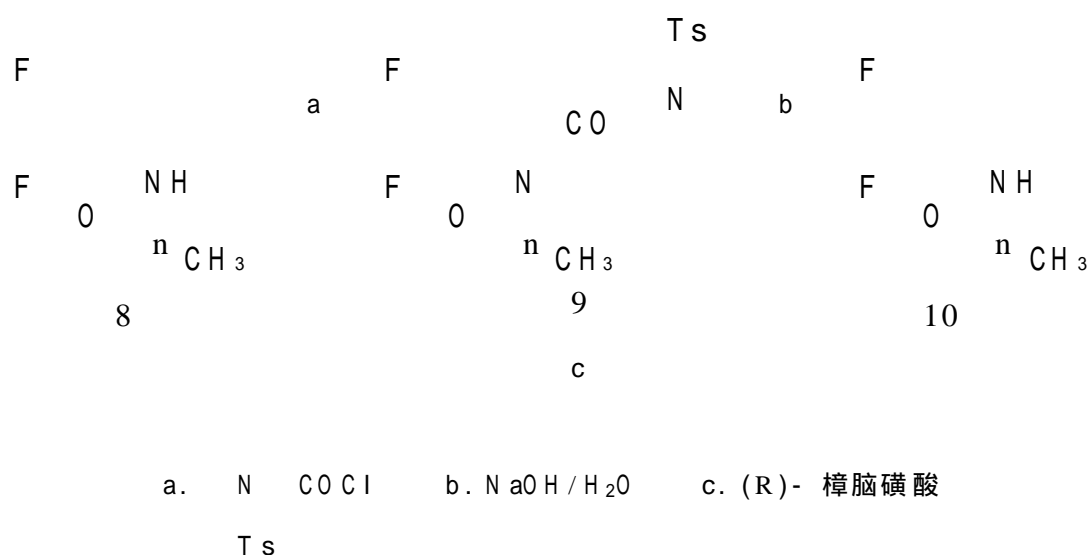
1. 拆分法

以消旋的 3- 羟甲基苯并 A 嗪 1 为原料,将其衍生成 3,5- 二硝基苯甲酸酯,再用高压液相色谱 (HPLC) 彻底拆分,得 100% 的光学纯异构体 2,2 经过水解、卤化、还原再水解得到羧酸物 6,6 和哌嗪反应可得到左旋氧氟沙星^[4]。反应如下所示。





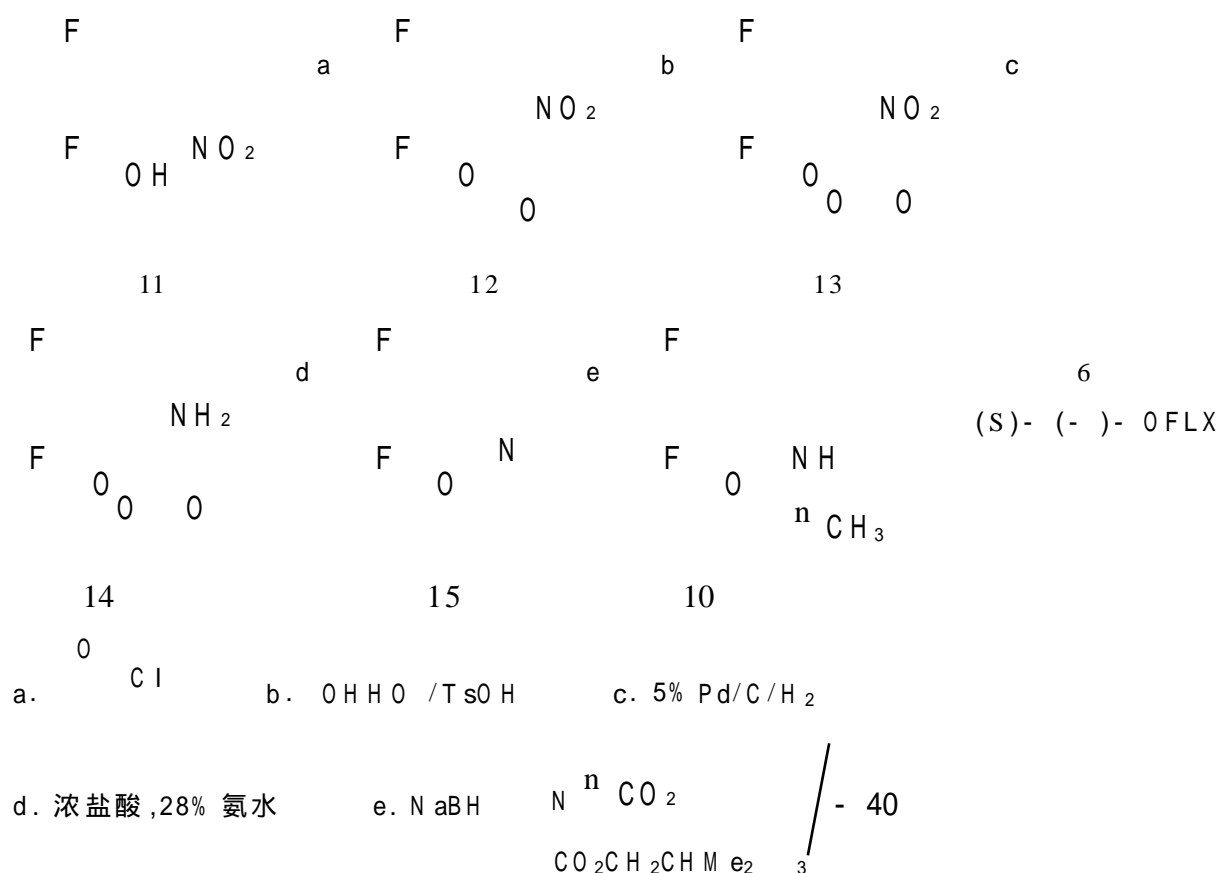
另一个较好的拆分方法是拆分消旋的 7,8- 二氟 - 3- 甲基 - 3,4- 二氢 - 1,4- 苯并 A 嗪^[4]。反应如下所示。



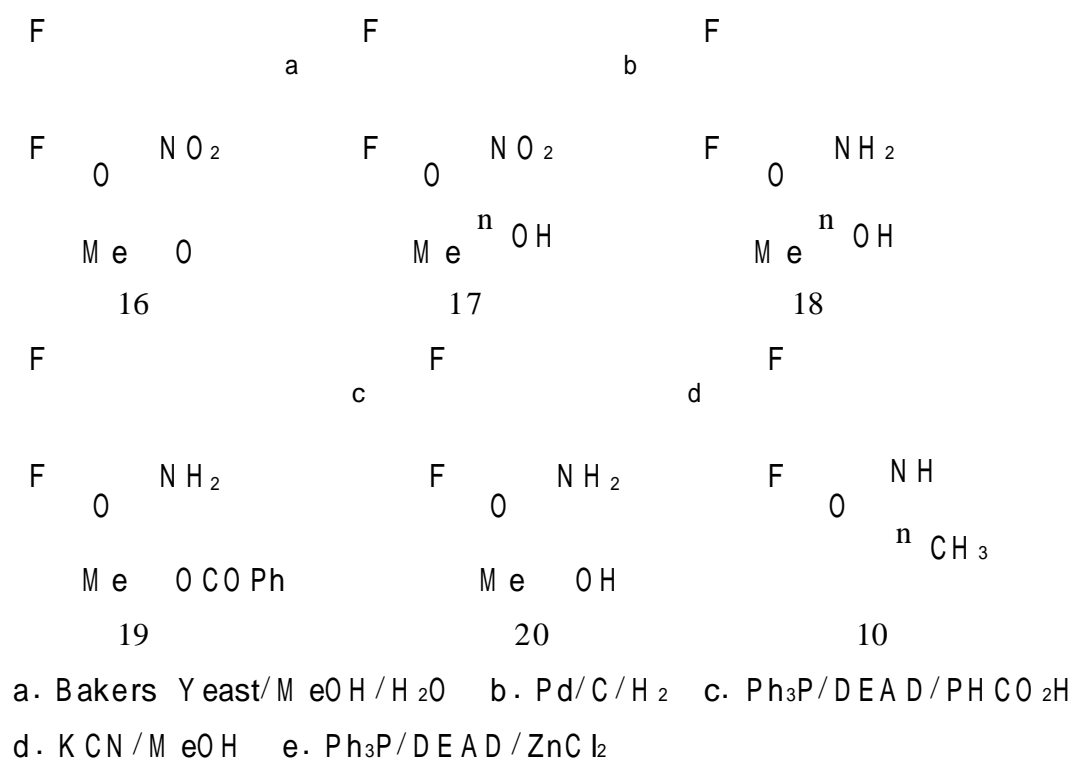
消旋的 8 转化成 N - 对甲苯磺酰基 - L - 脯氨酸的衍生物,用分步结晶法将绝大部分 R - 异构体除掉,所需的 9 很容易从滤液中通过柱层析而获得。9 用碱处理,得高收率的 10。8 也可用(R) - (-) - 10- 樟脑磺酸按常规方法直接拆分,经反复重结晶而得很高 e.e. 值的 10。10 是合成 (S) - (-) - OFLX 的关键中间体,获得 10 就可按成熟工艺得到 (S) - (-) - OFLX。也有文献报道^[5]用酯酶拆分 1 的羧酸酯衍生物,其过程和拆分 1 相似,但更麻烦。拆分法是早期的方法,从大量制备方面考虑,均不具备实际意义。

2. 不对称还原法

不对称还原方法文献报道^[6]最早的是用硼氢化钠改性的手性催化剂于 - 40 下还原烯胺 15,高收率、高光学纯度地获得 10。此方法成败关键在于手性催化剂制备。反应如下所示。

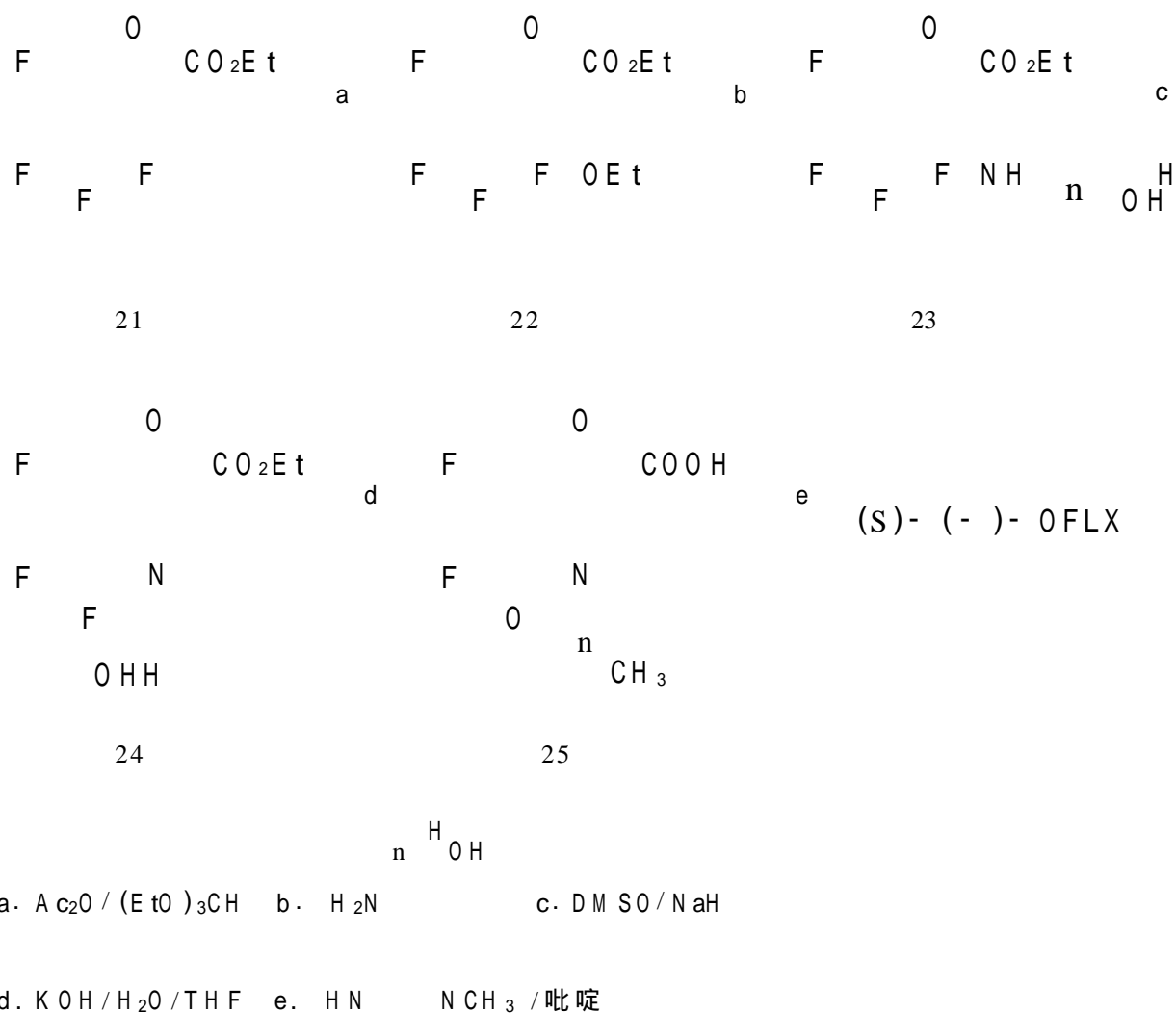


最新报道^[7]的方法是用啤酒酵母还原酮醚 16, 得到 e.e. 99% 的 (S)- 构型醇醚 17。17 的构型与所需的相反, 经用 Mitsunobu 试剂转换, 得到正确构型的氨基醇 20, 20 环化可得到 10。该方法较硼氢化钠还原法优越。



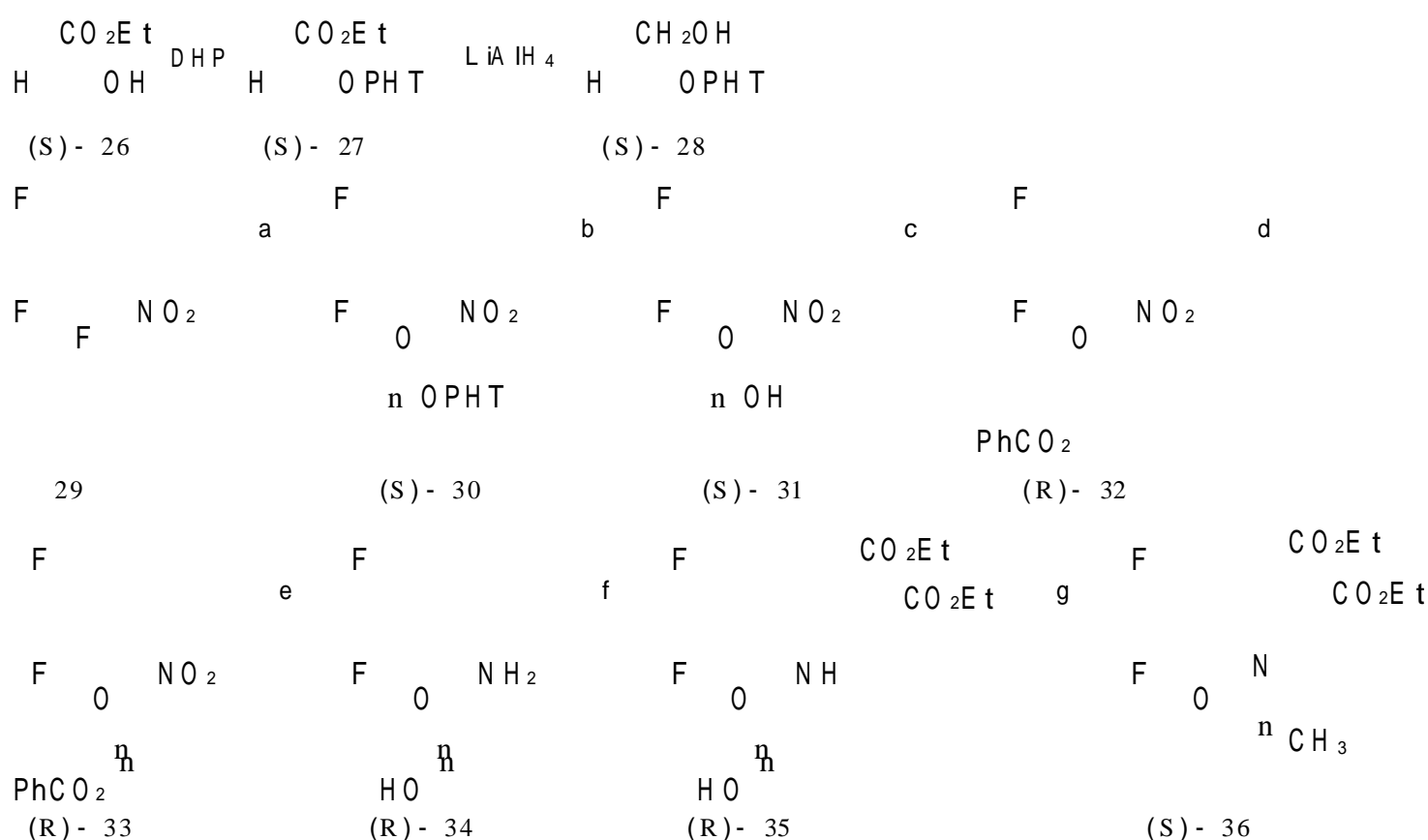
3. 从手性原料出发合成左旋氧氟沙星

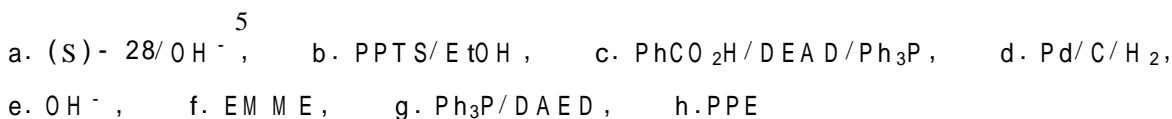
此方法是合成手性目标分子最常用方法之一。左旋氧氟沙星的合成也采用了这一方法。文献报道了以 (S)- 2- 氨基丙醇^[8] 及 (R)- 1,2- 丙二醇^[5] 或其衍生物为手性起始原料合成左旋氧氟沙星两种方法, 以 (S)- 2- 氨基丙醇为手性起始原料的合成路线如下。



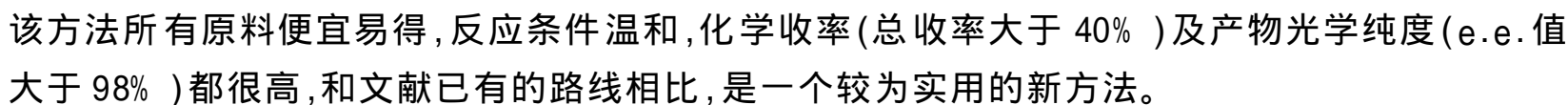
四氟苯甲酸经两步转化为酮酯 21, 酮酯转化为烯醚 22, 22 再与 (S)-2-氨基丙醇缩合引入所需的不对称碳原子, 在碱性条件下两次环化, 再水解得关键中间体 25, 25 哌嗪化就可得 (S)-(-)-OFLX。该方法的优点是各步反应条件温和, 收率尚可, 目标产物 e.e. 值也很高。

杨玉社, 嵇汝运等报道^[9]了以 (S)-乳酸乙酯为手性起始原料合成左旋氧氟沙星的新方法:





随后杨玉社,嵇汝运等^[10]又报道了以 D - 甘露醇为手性起始原料合成左旋氧氟沙星的方法。



1. 5,7- 位结构改造

左旋氧氟沙星类似物的合成,文献报道的比较有限。47 中 $R = C_{1-6}$ 烷基均有效,48 据称比左旋氧氟沙星及环丙沙星更有效,49 在吡咯环上引入 R^1 、 R^2 两个烷基,增加了亲脂性,提高了口服

吸收效率。50 是个结构比较特殊的类似物,其特点是抗菌活性强,毒性及药物相互作用很小。在喹诺酮母核 5- 位引入氨基,有时能大幅度提高其抗菌活性,如司帕沙星。杨玉社,嵇汝运等^[11]以左旋氧氟沙星为先导化合物在 5,7- 位进行结构改造以发现活性更好的类似物。他们合成的 5- 氨基左旋氧氟沙星 51 和 52 抗菌活性优于左旋氧氟沙星,见表 4.5。51 及 52 易溶于水,这在该类化合物中是很少见的。

表 4.5 51,52 和左旋氧氟沙星的抗菌活性(M IC $\mu\text{g}/\text{mL}$)^{*}

* 1 为左旋氧氟沙星,2 为环丙沙星,是参照样品。

喹诺酮类药物是细菌拓扑异构酶抑制剂,而哺乳动物的拓扑异构酶是许多临床应用的
结构不同或不相关的抗肿瘤药物细胞内的靶酶,如依托泊苷、m - A M S A 等。研究发现细菌拓扑
异构酶和哺乳动物的拓扑异构酶在活性部位酪氨酸周围的序列具有同源性,通过结构改造,
现已发现了许多具有抗肿瘤活性的氟喹诺酮类化合物,氟喹诺酮类化合物有可能成为一类以拓
扑异构酶为靶标的新型抗肿瘤药物^[12]。

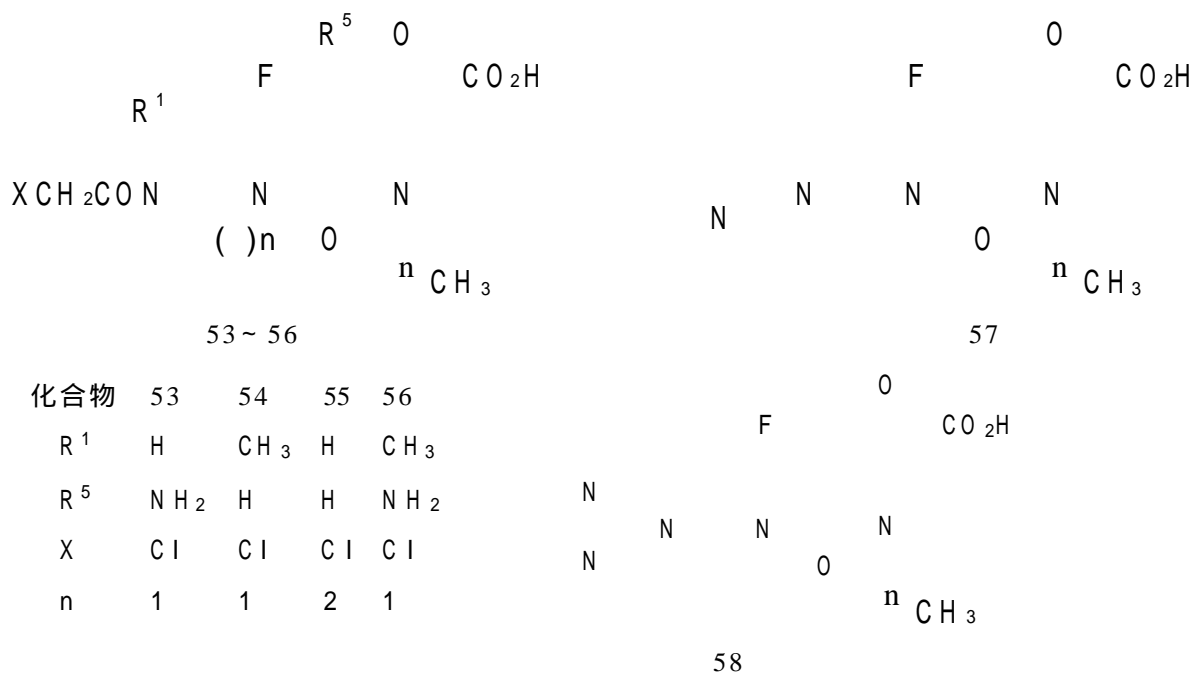


表 4.6 53 ~ 56 的体外抗肿瘤活性(肿瘤生长抑制率/ %)

化合物	P388			HL60			N45			A0		
	100 *	10	1	100	10	1	100	10	1	100	10	1
53	92.3	93.3	96.2	92.5	95.2	71.4	85.0	87.0	19.0	90.3	70.1	3.7
54	97.5	97.5	97.5	78.6	98.6	85.5	84.6	84.6	24.4	81.1	9.5	8.7
55	96.2	96.2	93.3	100	98.8	90.5	91.0	92.0	50.0	86.6	37.3	18.7
56	68.6	85.0	82.5	46.4	62.3	78.3	25.6	20.5	43.6	22.8	3.9	18.1

* = μg/mL

3. 具有抗支原体活性类似物的合成

支原体污染常给人体健康、动植物及细胞生物学研究造成巨大危害^[14]。进入 20 世纪 90 年代后,在支原体分离、培养、检测方面取得了飞速发展^[15],这使得人们对支原体危害的严重性有了更深的认识,加之近年来支原体污染有上升的趋势,所以国内外都十分重视支原体污染的防治研究。临床上控制支原体污染通常使用大环内酯类抗生素如红霉素、交沙霉素等,四环素和强力霉素也常用。其中红霉素是控制各种支原体污染的首选药物。然而像细菌感染一样,支原体对红霉素等抗生素已产生了严重的耐药性,这已成为支原体治疗面临的最棘手问题,所以开发新型抗支原体药物十分必要且有重要意义。杨玉社,嵇汝运等^[16, 17]以左旋氧氟沙星为先导化合物,合成了一系列新衍生物,并用 8 种支原体测试了它们的体外活性。结果表明,哌嗪环或高哌嗪环 4 位氮原子有吸电子基团时,可能有利于提高氟喹诺酮的抗支原体活性。化合物 57 和 58 在所有合成的化合物中活性最强,其活性明显优于抗支原体常用药物四环素,除 M_g 和 M_p 外,能和抗支原体首选药物大环内酯红霉素相比,见表 4.7。表中 U_{u4}:解脲脲原体, M_h:人型支原体, M_o:口腔支原体, M_s:唾液支原体, M_p:肺炎支原体, M_g:生殖支原体, CH-1:蜜蜂螺原体, CR-1:油菜花螺原体。CPLX:环丙沙星, NFLX:诺氟沙星, NA:萘啶酸, EM:红霉素, LM:柱晶白霉素, Tc:四环素。

表 4.7 目标化合物及参照化合物抗支原体活性(M IC: $\mu\text{g}/\text{mL}$)

化合物	支 原 体							CH - 1	CR - 1
	U u ₄	M h	M o	M s	M p	M g			
57	0.125	0.25	0.125	0.0625	1	2	0.125	0.125	
58	0.125	0.5	0.25	0.125	1	1	0.25	0.125	
CPLX	8	1~2	1	1	0.5	2	0.125	0.125	
N FLX	4	4	8	4	8	8	2	0.5	
NA	8	> 8	8	8	8	8	> 8	> 8	
EM	0.25	0.25	0.25	0.25	0.0039	0.0039	0.015	0.0625	
LM	0.25	0.25	0.25	0.25	0.0039	0.0039	0.125	0.0625	
Tc	0.5	0.5	0.5	0.125	0.25	1	0.5	0.25	

4.4.4 展望^[18~20]

氟喹诺酮类药物经过 20 年发展,已取得了巨大的成功,据不完全统计,至少有 15 个品种上市,但其开发新药的势头并未减弱。众所周知,日趋严重的细菌耐药性已成为医药领域令人十分担忧的问题。人们急需对耐药菌有效的新型抗菌药。正在开发的新一代氟喹诺酮类药物大多对耐药菌敏感,有可能成为人类对付细菌耐药性的有用药物。所以开发对耐药菌高度敏感的新氟喹诺酮化合物将成为该领域今后的中心问题。另外探索氟喹诺酮抗菌活性以外的生物活性如抗肿瘤活性,抗支原体活性也会成为重要有机方向。我国开发氟喹诺酮类化合物几乎和国外同步,在 20 多年的时间里,对国外各个时期的优秀品种均已仿制成功。但随着我国药品专利的实施,仿制终将结束,所以我们应加强创新力度,争取早日开发出有我国专利的优秀品种。

参 考 文 献

1. O hagan D , R zepa H S . Som e influence of fluorine in bioorganic chem istry. Chem Com m , 1997, 7: 645
2. 刘伍山 . 新型喹诺酮抗菌药物利氧沙星 . 国外医药:合成药,生化药,制剂分册, 1994, (15): 20~22
3. 刘鑫荣 . 左旋氧氟沙星的药理及临床应用 . 国外医药:抗生素分册, 1995, 16: 203, 204
4. Shohgo A , Shuichi Y , Ken- Ich i Y et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin and its fluorom ethyl derivative. Chem Pharm Bull 1987, 35(5): 1896~1902
5. 苗华, 郭惠元 . 左旋氧氟沙星合成路线图解 . 中国医药工业杂志, 1994, 25: 185
6. Shohgo A , H ideaki T , Tosh ihiro F et al. A sym m etric reduction of 7, 8- difluoro- 3- methyl- 2H - 1, 4- benzo- xazine. Synthesis of a key interm ediate of (S)- (-)- ofloxacin (DR - 3355). J Heterocyclic Chem , 1991, 28(2): 329~331
7. Kang S B , A hn E J , K im Y et al. A facile synthesis of (S)- (-)- 7, 8- difluoro- 3, 4- dihydro- 3- methyl - 2H - 1, 4- benzoxazine by zinc chloride assisted m itsunobu cyclization reaction. Tetrahedron Lett, 1996, 37 (52): 9317~9320
8. M etscher L A , Sharm a P N , Chu D T W et al. Chiral DNA inhibitors. 2. A sym m etric synthesis and biological activity of the enantiom ers of 9- fluoro- 3- methyl- 10- (4- methyl- 1- piperaziny l)- 7- oxo- 2, 3- dihydro- 7H - pyrido[1, 2, 3- de]- 1, 4- benzoxazine- 6- carboxylic acid. J M ed Chem , 1987, 30(12): 2283~2286
9. 杨玉社, 嵇如运, 陈凯先等 . 左旋氧氟沙星不对称合成新方法研究, 药学学报, 1998, 33(11): 828~831

10. 杨玉社,嵇如运,陈凯先等. 中国专利,申请号:97106728.7
11. 杨玉社,嵇如运,陈凯先等. 左旋氧氟沙星类似物的合成及其构效关系研究. 药学学报,1999,34(3):197 ~ 202
12. 杨玉社,嵇汝运,胡增建等. 喹诺酮类化合物研究最新进展:抗肿瘤喹诺酮. 药学学报,1998,33(2):157 ~ 160
13. 杨玉社,嵇如运,陈凯先等. 左旋氧氟沙星类似物的合成及其抗菌抗肿瘤活性研究. 药学学报,1999,34(2): 119 ~ 124
14. 唐树人. 抗支原体抗生素的研究进展. 国外医药:抗生素分册,1985,6(5):351 ~ 360
15. 刘江. 支原体污染研究的新进展. 细胞生物学杂志,1995,17(3):117 ~ 120
16. 杨玉社,叶辉,武济民等. 抗支原体喹诺酮的合成及构效关系研究. 第三届中国新医药博士论坛论文集,31
17. 杨玉社,嵇如运,陈凯先等. 抗支原体喹诺酮的合成及其构效关系研究. 药学学报,1999
18. Frosco M B, Lawrence L E, Barret J F. 37th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAAAC). Exp Opin Invest Drugs,1997,6,12:1951 ~ 1968
19. Bryskier A. New fluoroquinolones issued in 1994. Exp Opin Invest Drugs,1995,4(7):649 ~ 655
20. Bryskier A. Novelty in the field of fluoroquinolones. Exp Opin Invest Drugs,1997,9(6):1227 ~ 1245

5. 回顾与展望

黄维垣 朱士正

1896 年氟代乙酸乙酯的合成^[1]标志着有机氟化学的开始,迄今已过去了整整一个世纪。在此期间,几次历史性的突破成为有机氟化学发展史上的里程碑。20 世纪 30 年代,一系列氟碳化合物的合成并被迅速广泛地应用到致冷工业^[2]。第二次世界大战期间的曼哈顿工程^[3]的实施极大地促进了有机氟化学和有机氟工业的发展。此后各类含氟化合物及聚合物不断被合成。1943 年发现单氟乙酯的剧毒性,从而开始了关于含氟有机化合物生理活性的研究^[4]。50 年代,高生理活性的 5- 氟尿嘧啶的合成^[5]增强了人们对氟原子的引入可以改变有机化合物生理活性的认识。作为有机化学的一门分支学科,近十年来有机氟化学的研究十分活跃,发展相当迅速。目前由美国化学会登录的新化合物中含氟化合物占 6.5% 以上。

我国有机氟化学研究始于 20 世纪 50 年代末,当时为了满足国防建设和国民经济发展的需要,提出了任务带学科的口号。经过 40 年的努力,我国已能生产许多含氟产品,如氟塑料,氟橡胶,氟里昂,含氟表面活性剂,含氟润滑油,氟碳代血液等等。我国氟化学的基础理论研究实际上是始于 70 年代后期。1986 年国家自然科学基金会的成立,标志着我国基础理论研究的一个新时期的开始。

和其它基础学科一样,近十年来有机氟化学的基础理论研究在国家自然科学基金会的大力支持下,取得了一些高层次的研究成果,也培养了一批中青年专业研究人才,在国际氟化学界有了一定的影响。

据国际氟化学杂志(J F luorine Chem) 1997 年统计数据表明,中国在国际杂志上发表的论文中关于氟化学的论文所占比例为 1.86% ,居世界各国之首。在 1995—1996 年期间该杂志上发表论文超过十篇的作者共 30 位,其中中国就有三位^[6]。

我们编辑出版的这本书就是汇集了这十年来在国家自然科学基金会资助下,我国有机氟化学基础理论研究所取得的突出成果;同时也为了激励同行奋发进取,使我国的氟化学理论研究始终在世界上占有一席之地。

展望即将到来的 21 世纪,我们清醒地认识到创新是基础研究的生命。时代的发展也在给我们不断提出新的课题。

化学家们在改造客观世界的过程中,在为人类的衣、食、住、行各方面创造了多姿多彩的生活的同时,也不断地给我们赖以生存的地球环境带来不少负面影响。目前所进行的化学工业生产过程中有不少是难以符合可持续发展的要求的。因此探索在温和条件下发展新的对环境友好的经济的工艺路线,创造和研制各类无污染的化学材料是所有化学工业者面临的首要任务。

在今后氟化学研究领域,我们可以预计到氟化学与生命科学、材料科学的联系将不断加强并互相渗透。随着合成手段的不断推陈出新,各种含氟功能材料、精细氟有机产品、高效的含氟药

物、无污染的含氟农药将不断问世。各类氟化手段将更趋完善;含氟生理活性物质的研究将更为深入。通过含氟砌块来合成各类含氟化合物的方法将得到更大的发展。

总之,我们相信随着对有机氟化学理论研究的不断深入,必将会进一步丰富和促进有机化学乃至整个化学学科的发展。

参 考 文 献

1. Swarts F. Synthesis ethyl fluoroacetate. Bull Soc Chem Belg, 1896, 15
2. Banks R E, Homood E. Chichester 1134 "Organofluorine Chemicals and Their Industry Applications", 1979
3. "Atomic Energy Project". Int Eng Chem. 1947, 39:235
4. MaM arais J C S. J Vet Sci Anim Ind. 1943, 18:203
5. Heidelberger C, et al. Fluorinated Pyrimidines, a New class of Tumour-Inhibitory Compounds. Nature, 1957, 179:663
6. Fluorine Chemistry Bibliography Fluorine Chemistry, 1995—1996 Facts and Figures. J Fluorine Chem, 1997, 85: 109

附 录 国家自然科学基金资助的有机氟化学项目

有机氟化学 1986—1997 年资助项目一览表

批准号	项 目 名 称	学科代码 ¹	申请者姓名	单 位 名 称
28672241	有机氟化学中单电子转移反应的研究	B 0204	苏德宝	中国科学院上海有机化学研究所
28672243	自由基化学和单电子转移反应	B 0204	赵成学	中国科学院上海有机化学研究所
28672244	氟烯烃的亲核取代及相关反应的研究	B 0204	陈立佛	中国科学院上海有机化学研究所
28672244	氟烯烃的亲核取代及相关反应的研究	B 0204	陈立佛	中国科学院上海有机化学研究所
28672247	亲核试剂的亲卤反应	B 0204	李兴亚	中国科学院上海有机化学研究所
28672259	第二代氟碳代血液研究	B 0206	黄维垣	中国科学院上海有机化学研究所
28772109	新型自由基反应和结构—性能关系的研究	B 0204	蒋锡夔	中国科学院上海有机化学研究所
28870075	膦叶立德的化学及其在有机合成中的应用	B 0202	丁维钰	上海科学技术大学
28870096	具有五个碳原子边链的含氟或甲基的甾体 C D 环的合成	B 0203	蔡祖恂	中国科学院上海有机化学研究所
28870103	氟化学反应中金属和金属有机物作用的研究	B 0202	陈庆云	中国科学院上海有机化学研究所
28900008	抗癌新药氟尿嘧啶自旋标记衍生物研究	B 020501	王彦广	浙江大学
28970069	氟阴离子催化在有机合成中新应用的微环境效应	B 0201	王 文	山东大学
28970092	含氟天然产物的合成及性质的研究	B 020204	黄维垣	中国科学院上海有机化学研究所
29070066	含氟卡宾化学的研究	B 020204	陈庆云	中国科学院上海有机化学研究所
29070105	含氟氮氧自由基的合成、结构、反应及应用	B 020204	赵成学	华中理工大学
29170043	氟代核苷类似化合物的合成及抗病毒抗肿瘤作用的研究	B 020602	马灵台	北京医科大学
29170071	磷叶立德在含氟烷基的多取代环化合物合成中的应用的研究	B 020201	丁维钰	上海科学技术大学
29170092	氟卤烃(低分子量)化学反应研究	B 020204	胡昌明	中国科学院上海有机化学研究所
29272043	用攫氢-自旋捕获新技术合成含氟高分子磁性材料	B 020405	赵成学	华中理工大学
29302016	金属介入的高选择反应用于合成低氟取代的有机化合物	B 020204	施国强	中国科学院上海有机化学研究所
29372076	选择性氟甲基、二氟甲基和三氟甲基化反应的研究	B 020204	陈庆云	中国科学院上海有机化学研究所
29472071	含氟活泼中间体的研究	B 020204	朱士正	中国科学院上海有机化学研究所
29472074	新型含氟单体及其聚合物的合成和性能研究	B 020204	黄维垣	中国科学院上海有机化学研究所
29572076	阳离子基在氟化学中的作用和应用的研究	B 020204	陈庆云	中国科学院上海有机化学研究所
29572082	含氟氨基膦酸及磷肽的合成与性能	B 020201	袁承业	中国科学院上海有机化学研究所
29632003	有机氟化学及其应用	B 0202	黄维垣	中国科学院上海有机化学研究所
29662002	含氟吡啶酰基脲类新型杀虫剂创制研究	B 020804	宋宝安	贵州大学
29672037	氧氟沙星的结构改造及构效关系的研究	B 020501	嵇汝运	中国科学院上海药物研究所
29672041	N - 全氟烷砷基三苯基磷烯胺的研究	B 0202	朱士正	中国科学院上海有机化学研究所
29672044	- 氟代 - 酮酸和氟代氨基酸类合成方法及其生理活性	B 020204	施国强	中国科学院上海有机化学研究所
29772022	阳离子基碎片化的机理	B 0204	赵成学	上海交通大学
29772041	亚磺化脱卤反应在合成含氟有机化合物中的应用	B 0202	刘金涛	中国科学院上海有机化学研究所
29772043	用含氟砌块法合成含氟芳杂环化合物	B 020204	胡昌明	中国科学院上海有机化学研究所
29772044	新型含氟反铁电液晶合成	B 020406	闻建勋	中国科学院上海有机化学研究所
29772048	含硫有机氟化物的合成和应用的研究	B 020204	陈庆云	中国科学院上海有机化学研究所
29772049	亲核试剂对全氟酰基膦酸酯进攻为基础的新合成方法研究	B 020101	沈延昌	中国科学院上海有机化学研究所