

研究专题 ·

## 用环加成反应合成含氟杂环化合物的研究

彭卫民 朱仕正<sup>\*</sup>

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

**摘要** 综述了近年来利用一些新型的含氟砌块,通过它们的环加成反应来高效地合成含氟杂环化合物的研究,其中包括以下两个部分:(1)用 1,3-偶极环加成反应合成五元含氟杂环化合物;(2)用杂原子 Diels-Alder 反应合成六元含氟杂环化合物。

**关键词** 砌块法,含氟砌块,1,3-偶极环加成反应,杂原子 Diels-Alder 反应,含氟杂环化合物

## Studies on Synthesis of Fluorine-containing Heterocycles via Cycloaddition Reaction Strategy

PENG, Wei-Min ZHU, Shi-Zheng<sup>\*</sup>

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**Abstract** This account deals with recent progress in the study on the synthesis of fluorine containing heterocycles via the cycloaddition reaction of some fluorine-containing building blocks. It includes two main parts: (1) the 1,3-dipolar cycloaddition reactions to five-membered fluorinated heterocycles; (2) the hetero Diels-Alder reactions to six membered fluorinated heterocycles.

**Key words** fluorine-containing, building block, 1,3-dipolar cycloaddition reaction, hetero Diels-Alder reaction, heterocycle

自从 1886 年氟元素发现以来,含氟有机化合物在美国化学文摘登录的化合物总数中占到了 6% 以上<sup>[1]</sup>,这主要是因为把有机分子中的 C—H 键换为 C—F 键会对原来分子的物理、化学和生物学性质产生很大的变化<sup>[2]</sup>,因此人们不断合成新的含氟化合物,以期获得新的用途。众所周知,杂环化合物在现实生活中有着非常广泛的用途<sup>[3]</sup>,因此把氟元素引入杂环化合物的研究倍受重视,而且有了一些重大的成果,一些含氟杂环化合物已经在工业、农业、医药上得到广泛的应用<sup>[4]</sup>。

随着含氟杂环化合物应用的进一步扩展,合成含氟杂环化合物的方法学的研究也有了长足的进步。至今有两类互为补充的方法,一类是直接氟化法,另一类是含氟砌块法。由于直接用于氟化的氟化试剂比如 F<sub>2</sub>, HF, SF<sub>4</sub>, Py·HF, Et<sub>2</sub>NSF<sub>3</sub> (DAST), MF 等都比较活泼,所以反应较剧烈,反应的选择性比较差。而运用含氟砌块法时,不涉及到碳氟键的生成和断裂,因此反应比较温和,选择性和产率相对来说都比较好。

近年来,用含氟砌块法合成含氟杂环的研究非常活跃,得到了迅猛的发展,大量的新型含氟砌块不断地涌现,并成功地应用于含氟杂环的合成<sup>[5]</sup>。我们在国家自然科学基金会的支持下,开展了用含氟砌块合成含氟杂环的研究,研究了一些方便易得的含氟砌块的环加成反应,成功地合成了很多新型的含氟杂环化合物。我们的工作集中在以下的三个方面:(1)制备一些新的含氟砌块,(2)研究这些砌块的 1,3-偶极环加成反应以合成五元杂环化合物,(3)研究它们的杂原子 Diels-Alder 反应以合成六元杂环化合物。

### 1 用 1,3-偶极环加成反应合成五元含氟杂环化合物

经过一个世纪的发展,1,3-偶极的种类繁多,而且作为亲偶极体的碳碳重键和碳杂原子重键化合物广泛存在,并且 1,3-偶极环加成反应本身的区域和立体选择性非常优良,因

\* E-mail: zhuzs@pub. sioc. ac. cn

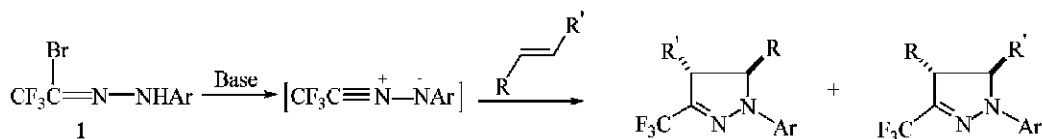
Received January 22, 2003; revised February 13, 2003; accepted February 18, 2003.

国家自然科学基金(Nos. 20032010, 20072049)资助项目。

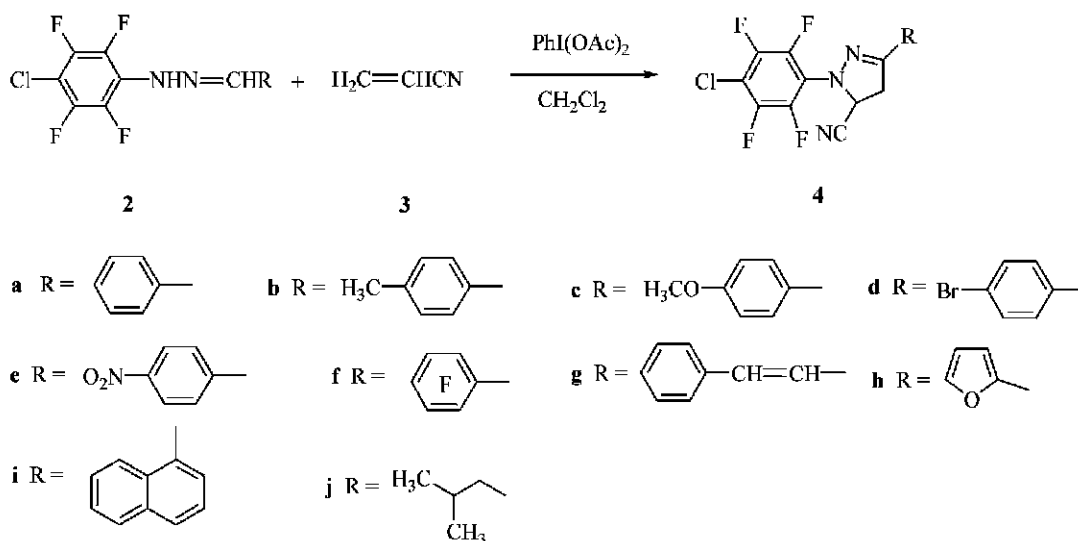
此它是合成五元杂环化合物最重要的方法<sup>[3]</sup>. 在用 1,3-偶极环加成反应合成含氟杂环时, 有两种方法可以选择. 第一种方法是可以选用含氟偶极和不含氟的重键化合物反应得到; 另外一种方法是用不含氟的偶极与含氟的重键化合物反应得到. 由于含氟偶极或其前体难以制备和它们的不稳定性, 含氟偶极的报道并不多. 因此我们的研究主要还是集中在第二种方法的运用上.

### 1.1 含氟吡唑和吡唑啉的合成

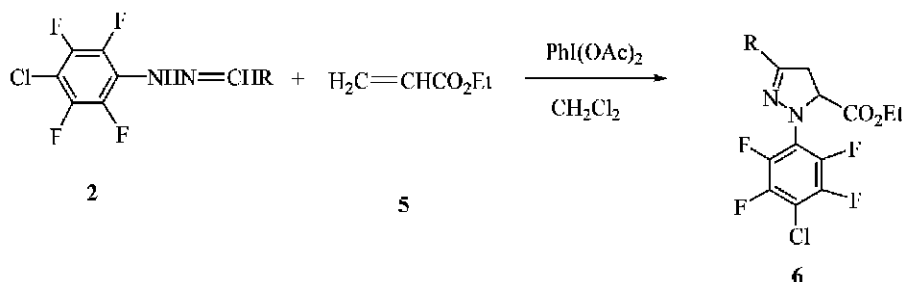
日本的 Tanaka 小组<sup>[6]</sup>合成了一个三氟甲基取代的胍亚胺前体 **1**, 而且详细研究了 this 偶极前体在碱性条件下产生的胍亚胺和一系列的亲偶体的反应, 比如一些烯烃、炔烃和活泼的亚甲基化合物, 而得到了很多三氟甲基取代的吡唑和吡唑啉化合物, 但在大多数的情况下都得到两个区域选择性的异构体 (Scheme 1). 然而令人满意的是, 双键的构型在生成的杂环化合物中得到了保持.



Scheme 1



Scheme 2



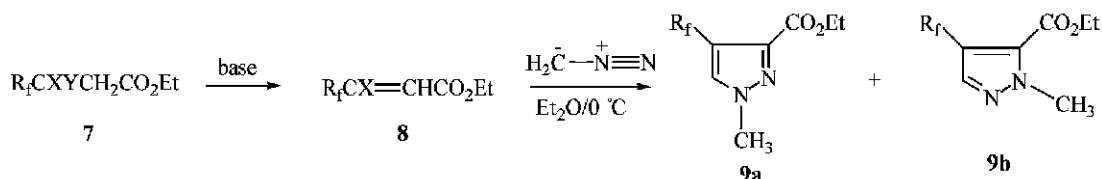
Scheme 3

在温和的条件下, 我们小组利用对氯四氟苯肼和醛反应得到的胍通过二醋酸碘苯氧化得到的胍亚胺偶极和丙烯酸腈反应, 以较高的产率, 区域选择性地得到了 1 位对氯四氟苯基和 5 位腈基取代吡唑啉化合物 **4** (Scheme 2)<sup>[7]</sup>.

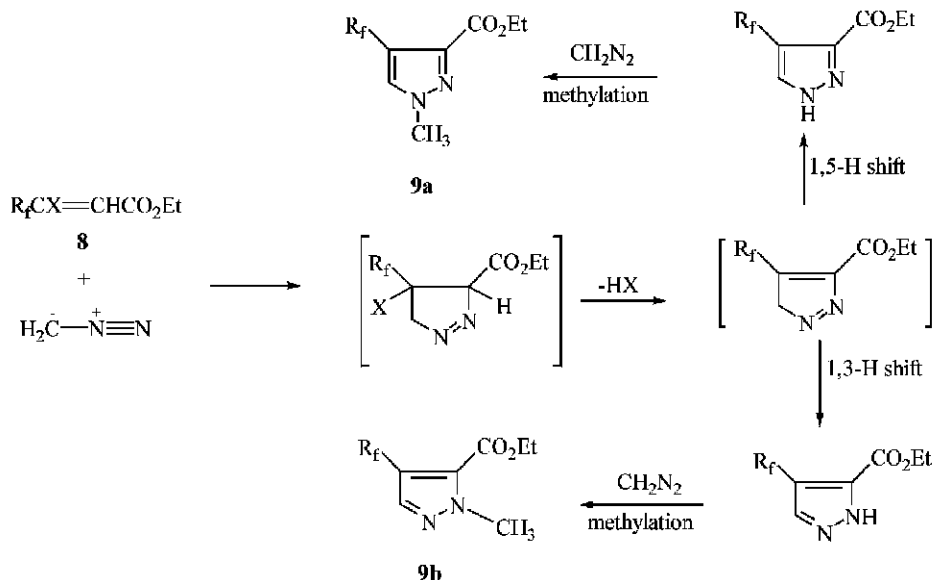
在同样的条件下, 我们用这样现场产生的胍亚胺偶极和丙烯酸乙酯反应, 也以很高的产率得到 1 位对氯四氟苯基和 5 位乙酯基取代的含氟吡唑啉化合物 **6** (Scheme 3)<sup>[8]</sup>.

-氟烷基乙酸乙酯(7)脱去一分子卤化氢以后得到的 3-氟烷基-3-卤-丙烯酸乙酯(8)可以作为一个优良的亲偶极体和一些偶极化合物反应而得到一些新型的含氟杂环化合物. 胡昌明教授<sup>[9]</sup>他们用过量的重氮甲烷和它反应, 而得到了两个 4-氟烷基取代的吡唑啉化合物 **9a** 和 **9b** (Scheme 4). 这两个异构体是由于在不同氮上甲基化造成的.

他们认为这两个异构体是由 Scheme 5 所示的过程生成的.

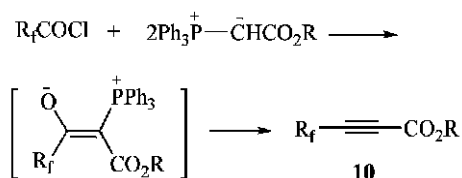


Scheme 4



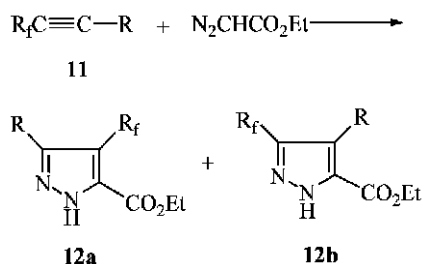
Scheme 5

沈延昌教授等<sup>[10]</sup>用如下 (Scheme 6) 的分子内 Wittig 反应方便地合成了一系列的 3-氟烷基丙炔酸酯类化合物 10。



Scheme 6

他们发现这类化合物同样可以作为优良的亲偶极体和重氮乙酸乙酯反应较高产率得到 4-氟烷基取代的吡唑化合物 12a (Scheme 7), 同时他们也分离到了少量的 3 位异构体 12b<sup>[11]</sup>。



Scheme 7

## 1.2 含氟异噻唑和异噻唑啉的合成

日本的 Tanaka 小组<sup>[12]</sup>还合成了一个三氟甲基化的肟酰溴  $CF_3C(Br)=NOH$  (13), 而且详细研究了它作为一个氧肟前体和一些亲偶体的反应, 他们发现这个偶极前体在碱性条件下产生的氧肟同样可以和一系列的亲偶体反应, 比如一些烯烃、炔和活泼亚甲基化合物反应, 从而合成了很多三氟甲基取代的异噻唑和异噻唑啉化合物。除了在和双取代烯烃和双取代的炔反应时, 得到差不多 1:1 的两个异构体外, 其它反应情况下都只得到一个异构体。同样, 双键的构型在生成的杂环化合物中得到了保持。

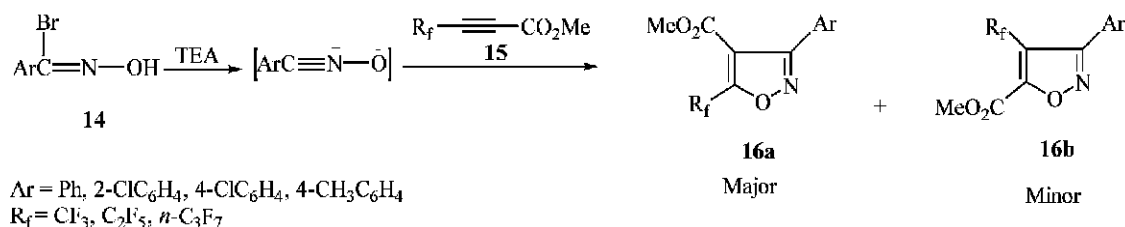
沈延昌教授等<sup>[13]</sup>把通过分子内 Wittig 反应制得的 3-氟烷基丙炔酸酯 (15) 作为一个优良的亲偶极体与用芳基肟酰溴 (14) 现场产生的肟氧偶极反应, 以很高的产率得到了 5-氟烷基取代的异噻唑化合物 16a, 仅伴随着少量的 4 位异构体 16b 的生成, 两者的比例大约在 9:1 左右 (Scheme 8)。

从上我们可以看出在用 1,3-偶极反应合成含氟杂环的时候, 区域和立体选择性的问题非常重要, 因此如何能区域和立体专一性地合成我们想要的杂环化合物成为我们研究的重点。我们对 3-氟烷基乙酸乙酯 (7) 进一步衍生化而合成了 3-氟烷基-3-四氢吡咯基-丙烯酸乙酯 (17), 在进一步把它作为砌块来合成含氟杂环化合物的研究中, 我们发现它能和通过一级硝基化合物在三氟氧磷和三乙胺作用下现场产生的氧肟偶极发生区域专一性的反应而制得 5-氟烷基取代的异噻唑化合物 19 (Scheme 9)<sup>[14]</sup>。

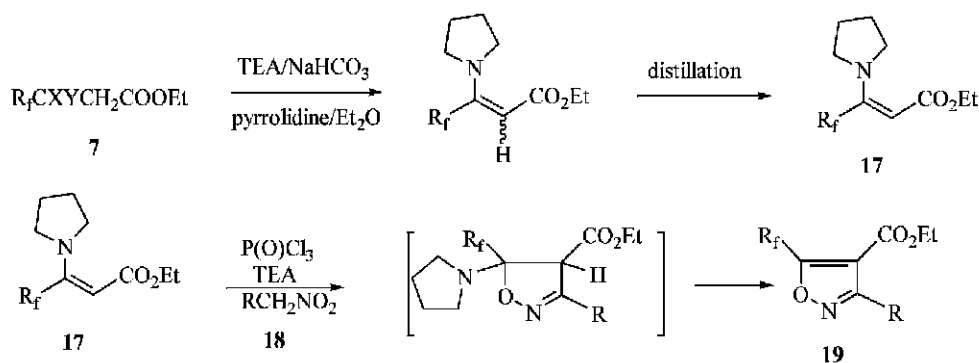
文献报道 2-三氟甲基苯乙烯在和 *N*-甲基芳基硝酮反应时,虽然反应是区域专一性的,但是得到两个立体异构的加成产物 **22a** 和 **22b** (Scheme 9)<sup>[15]</sup>. 当 3-三氟甲基-丙烯酸乙酯和 *N*-甲基芳基硝酮反应时却得到两个区域选择性的异构体 **24a** 和 **24b** (Scheme 10)<sup>[16]</sup>.

金涛教授等<sup>[17]</sup>发现 3-氟烷基-3-卤-丙烯酸乙酯(**8**)可

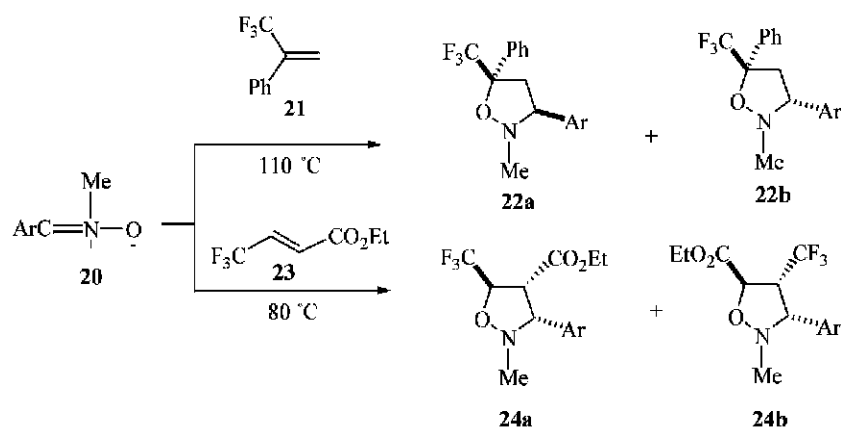
以很顺利地和各种硝酮反应,而得到很多氟烷基取代的异噁唑啉化合物. 虽然 3-氟烷基-3-卤-丙烯酸乙酯的构型得到了保持,但是由于异噁唑啉另外一个碳上的取代基构型不同,而得到差不多比例为 1:1 的两个异构体,我们以 *N*-甲基芳基硝酮的反应为例 (Scheme 11).



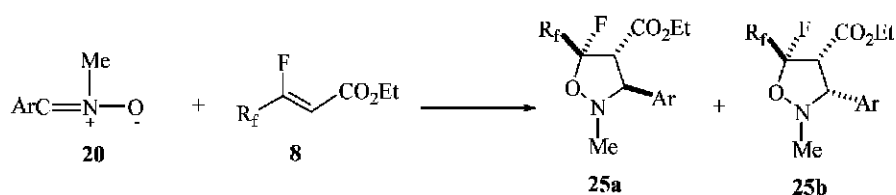
Scheme 8



Scheme 9

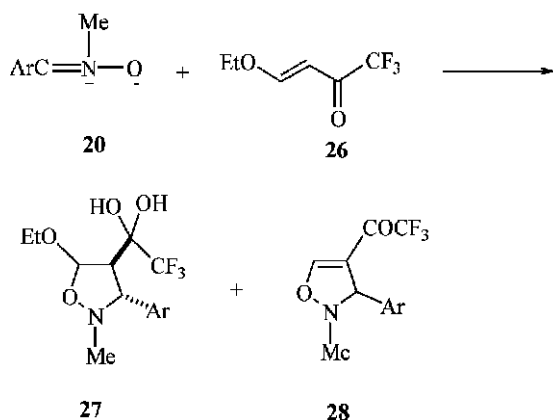


Scheme 10



Scheme 11

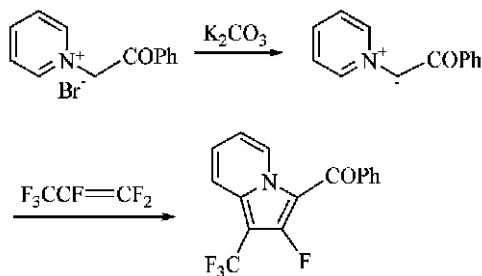
-乙氧基三氟甲基乙烯酮(26)是一个优良的三氟甲基砌块,使用日本的 Hojo 小组<sup>[18]</sup>发展的方法,它可以在吡啶的存在下,由三氟醋酸酐和乙烯基醚大量制备. 这样的分子结构,由于乙氧基的推电子作用和三氟乙酰基的强的拉电子作用,使得双键极其极化,这使得它在作为亲偶极体参与反应时,经常能得到良好的区域选择性. 我们小组研究了它和 *N*-甲基芳基硝酮的反应,发现可以顺利地得到对应的加成产物 27,此产物的三氟乙酰基都已发生了水合, -乙氧基三氟甲基乙烯酮的构型得到了保持,芳基与三氟乙酰基呈反式 (Scheme 12). 而且我们还分离得到进一步消去一分子乙醇的产物 28<sup>[19]</sup>.



Scheme 12

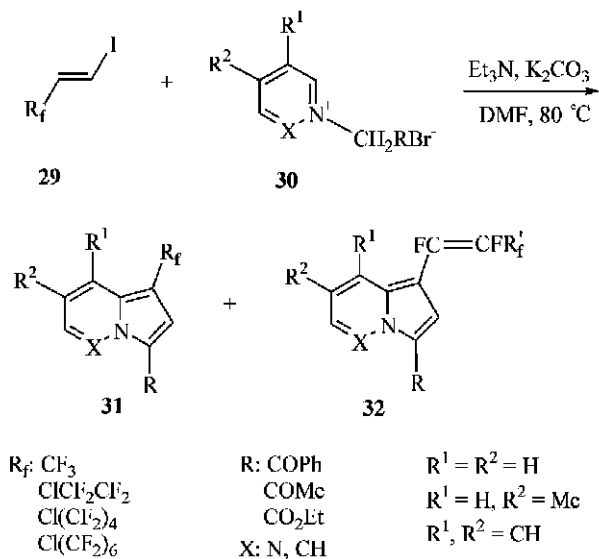
### 1.3 含氟中氮茛的合成

由于和吲哚的强烈相似性,中氮茛化合物是一类重要的杂环化合物,他们在医药、染料、光敏剂的研究中有非常重要的作用<sup>[20]</sup>. 国际上对它的含氟类似物的研究也有很多的报道. Banks 等曾报道了吡啶苯甲酰基亚甲基叶立德和全氟烯烃或炔烃的反应而合成了很多含氟的中氮茛化合物 (Scheme 13),我们以下的反应为例<sup>[21]</sup>.



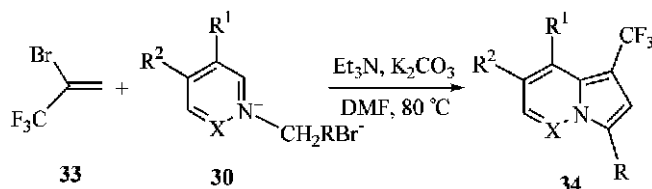
Scheme 13

在上个世纪末,黄维垣教授<sup>[22]</sup>和他的同事们对含氟中氮茛化合物的合成进行了深入的研究. 比如,在有机和无机混合碱的存在下,1-氟烷基-1-碘-乙烯和吡啶亚甲基叶立德反应得到了 1 位氟烷基化的中氮茛衍生物 31,当  $R_f$  为比较长链的氟烷基,比如:  $\text{Cl}(\text{CF}_2)_4$ —或  $\text{Cl}(\text{CF}_2)_6$ —,他们还分离得到了一个深度脱氟的产物 32 (Scheme 14).



Scheme 14

同时他们还发现 1-溴-三氟甲基乙烯同样可以和吡啶亚甲基叶立德反应而得到 1 位三氟甲基取代的中氮茛衍生物 34 (Scheme 15).



Scheme 15

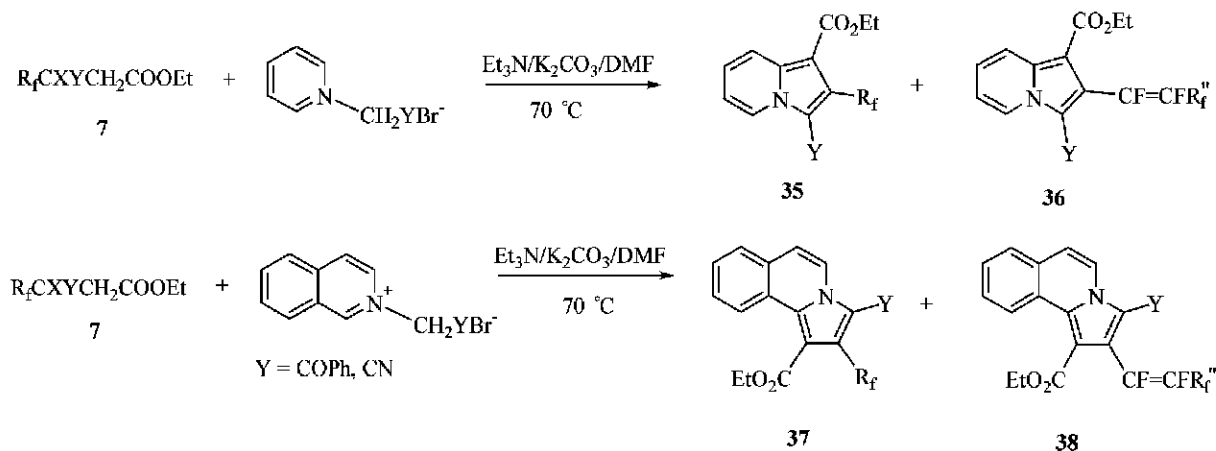
他们发现 -氟烷基乙酸乙酯(7)在碱性条件下同样可以和吡啶亚甲基叶立德或异喹啉亚甲基叶立德反应得到对应的中氮茛衍生物 35 和 37<sup>[23]</sup>,当  $R_f$  为比较长链的氟烷基,比如:  $\text{Cl}(\text{CF}_2)_4$ —或  $\text{Cl}(\text{CF}_2)_6$ —,他们还分离得到了一个深度脱氟的产物 36 和 38 (Scheme 16).

沈延昌教授等<sup>[24]</sup>发现氟烷基炔基膦酸酯同样可以和吡啶亚甲基叶立德或异喹啉亚甲基叶立德反应得到对应的中氮茛基取代的膦酸酯衍生物 (Scheme 17).

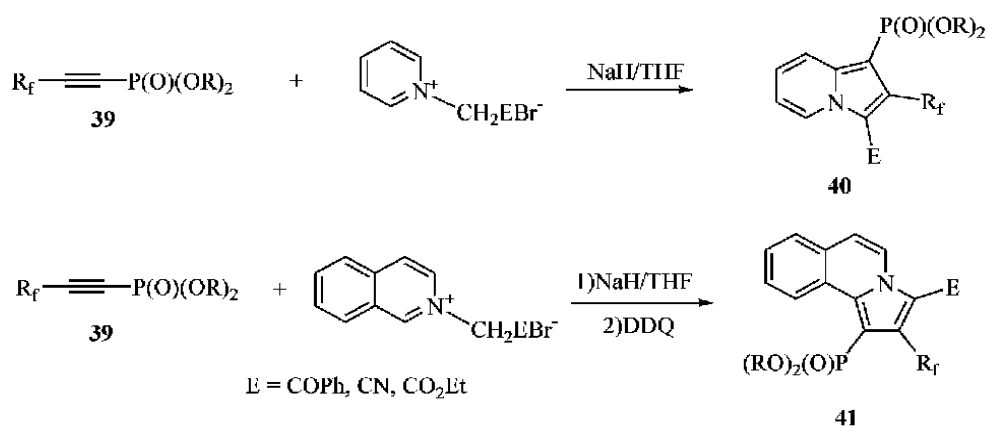
我们小组<sup>[25]</sup>研究发现 -乙氧基三氟甲基乙烯酮 26 作为一个优良的亲偶极体同样可以和吡啶、异喹啉、喹啉亚甲基叶立德反应,而得到 1 位三氟乙酰基取代的中氮茛衍生物 42, 43 和 44 (Scheme 18).

从上述的叶立德,我们可以看出,亚甲基叶立德上的取代基都是吸电子取代基,我们的研究发现这些取代基是苯基或取代苯基等非吸电子取代基的时候,这样的叶立德同样可以和 3-卤-3-氟烷基丙烯酸乙酯反应,而制备一些新的含氟的中氮茛衍生物<sup>[26]</sup>. 当 3-卤-3-氟烷基丙烯酸乙酯和吡啶苯基亚甲基叶立德反应时,我们除了主要得到氧化脱氢芳构化的产物 46 外,在用长氟链的 3-卤-3-氟烷基丙烯酸乙酯进行

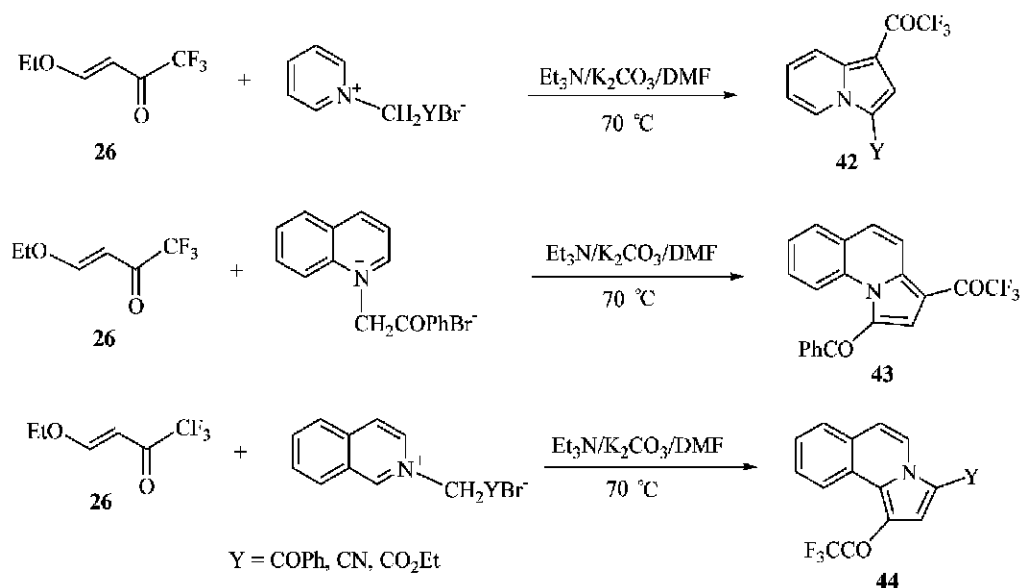
反应时,我们还分离得到了通过 1,3-H Shift 芳构化的产物 47 (Scheme 19).



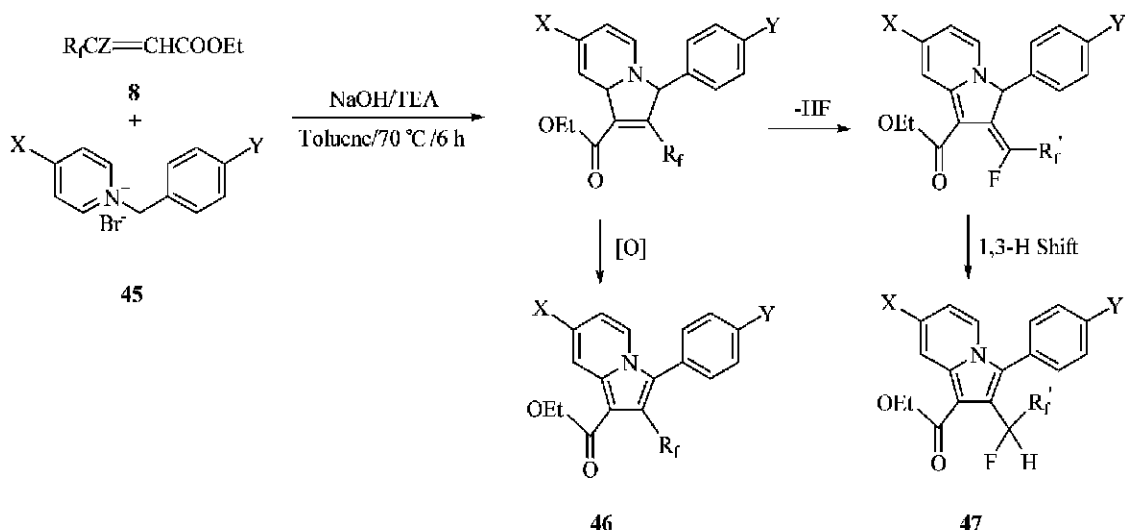
Scheme 16



Scheme 17

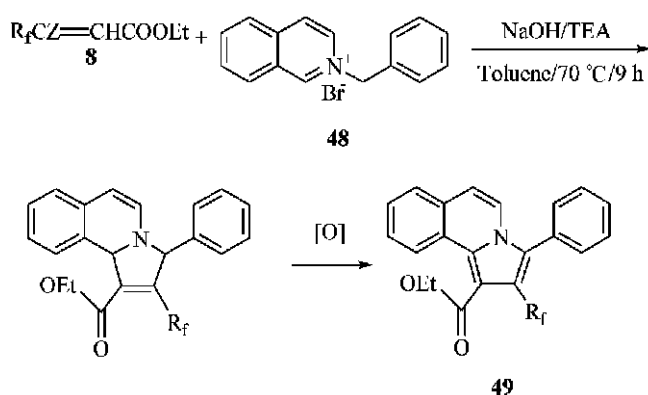


Scheme 18



Scheme 19

当 3-卤-3-氟烷基丙烯酸乙酯和异喹啉苯基亚甲基叶立德反应时,我们仅得到了通过氧化脱氢芳构化的产物 49,而没有分离得到 1,3-H Shift 芳构化的产物 (Scheme 20)。



Scheme 20

特别是,当用 3-氟-3-溴二氟甲基丙烯酸乙酯和异喹啉苯基亚甲基叶立德反应时,我们意外地分离得到了一个氟酰基取代的化合物 50 (Figure 1)。

从图 1 我们分析发现,虽然氟酰基平面和吡咯[1,2-a]异喹啉平面差不多共平面,但是苯环平面和吡咯[1,2-a]异喹啉平面并不共平面,两者的夹角大约为 70°,这可能是受氟酰基的影响。

我们这个化合物是经过如下的过程生成的 (Scheme 21)。

#### 1.4 含氟 1H-1,2,3-三氮唑的合成

虽然 1H-1,2,3-三氮唑在自然界中不存在,但是 1H-1,2,3-三氮唑在工业、医药、农业上有着广泛的应用<sup>[27]</sup>。运用含氟烯烃或炔烃与叠氮化合物的 1,3-偶极反应来合成 1H-1,

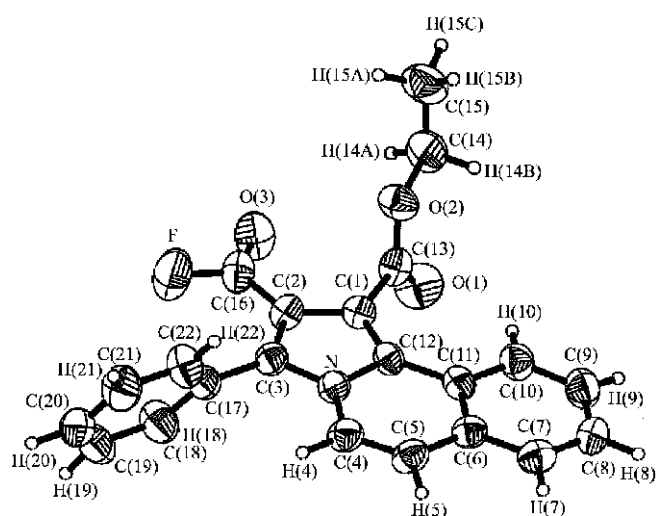


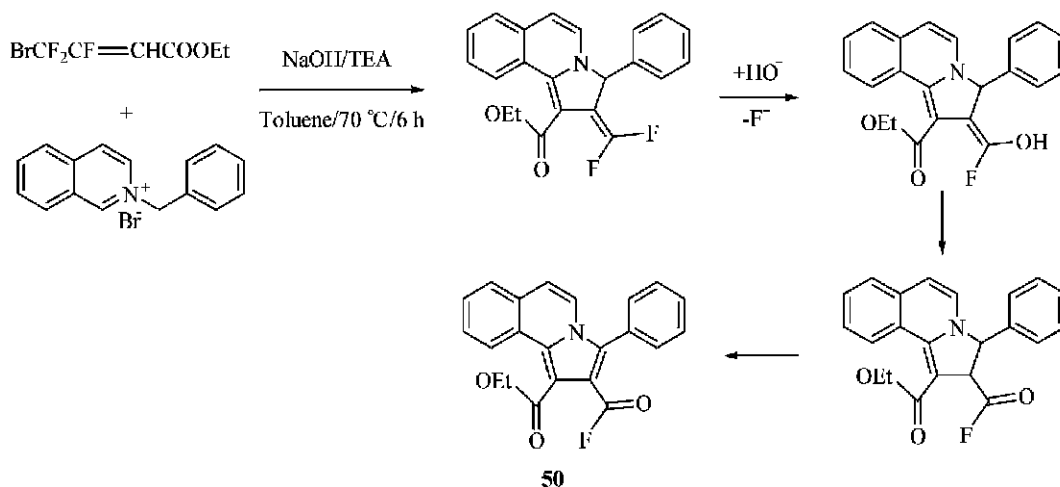
图 1 化合物 50 的分子结构图

Figure 1 Molecular structure of compound 50

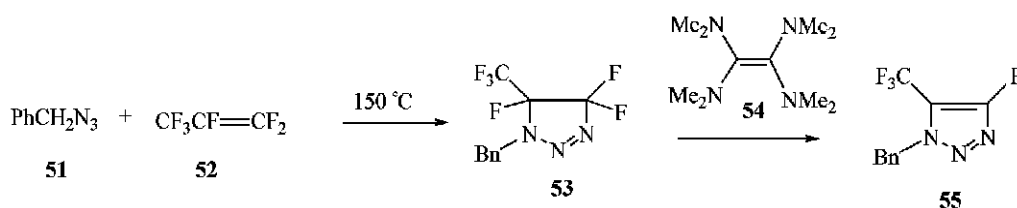
2,3-三氮唑报道很少,在上个世纪九十年代 Donald 等<sup>[28]</sup>发现苯基叠氮可以缓慢地在较高的温度下与全氟丙烯反应,结果以较低的产率得到对应的 1H-1,2,3-三氮唑 (Scheme 22),然后在四(二甲胺基)乙烯 54 的作用下脱氟得到对应的三氮唑 55。

Petrov 等<sup>[29]</sup>也曾报道了芳基叠氮与含氟炔烃 57 的反应 (Scheme 23),发现反应缺乏区域选择性,除了主要得到 4-氟烷基的三氮唑 58a 外,还分离得到了少量的 5 位氟烷基化的异构体 58b。

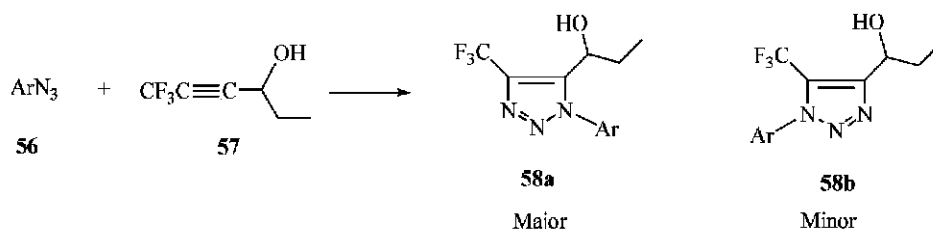
沈延昌教授等<sup>[30]</sup>用 -叠氮基乙酸异丁酯 (60) 和三氟甲基基磷酸酯 (59) 反应 (Scheme 24) 以 3:1 的比例得到 4-氟烷基取代的三氮唑 61a 和 5-氟烷基取代的三氮唑 61b。



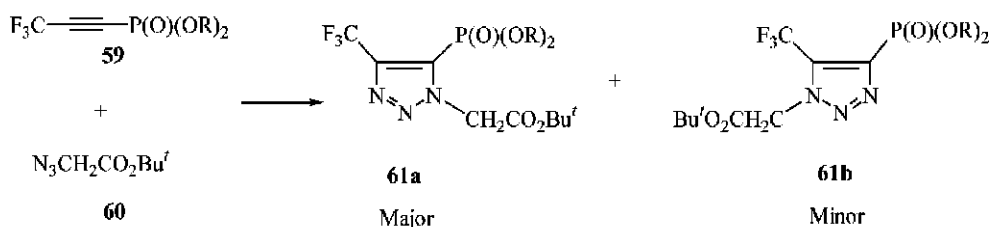
Scheme 21



Scheme 22

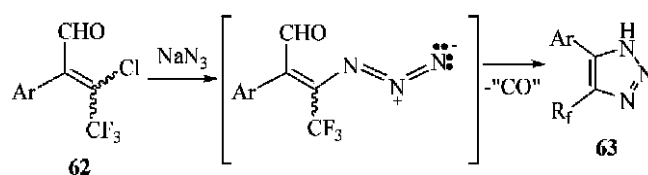


Scheme 23



Scheme 24

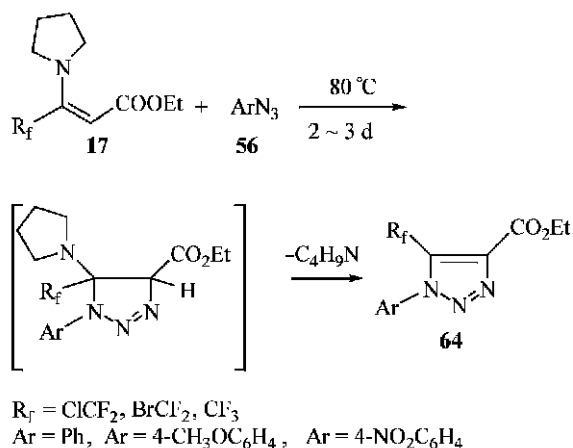
最近 Grief 等<sup>[31]</sup>合成一个如下图所示的含氟砌块 **62**, 并用它合成了很多含氟杂环化合物. 他们研究了含氟砌块与叠氮化钠的反应, 发现能够得到 1 位没有取代的 1*H*-1,2,3-三氮唑 **63** (Scheme 25). 他们认为反应是经历如下图所示的过程生成三氮唑 **63** 的, 相当于进行了一个分子内 1,3-偶极反应得到产物.



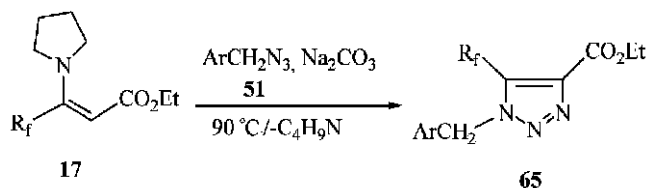
Scheme 25



我们小组详细研究我们自己合成的 3-氟烷基-3-四氢吡咯基丙烯酸乙酯(17)和芳基或苄基叠氮的反应,以期合成一些新的多官能团取代的含氟 1*H*-1,2,3-三氮唑。我们发现反应在低沸点溶剂回流反应时,无反应发生,而在高沸点溶剂中回流反应时,反应慢而且副反应很多。而在无溶剂条件下,加热到 70~80 °C,结果反应效率很高,反应速度快,基本上没有什么副反应,以很高的产率得到对应的 5-氟烷基三氮唑 64 (Scheme 26)。而且我们发现苄基叠氮参与的反应中,加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>对防止 3-氟烷基-3-四氢吡咯基丙烯酸乙酯水解和抑止副反应是必需的(Scheme 27)<sup>[32]</sup>。在这个反应中四氢吡咯基起到了两个重要的作用:首先作为一个强的供电子基团,它控制了反应的区域选择性,使反应只生成 5-氟烷基取代的三氮唑,而没有 4 位异构体的生成。然后当对应的不稳定的三氮唑啉生成后,迅速消去一分子四氢吡咯而生成稳定的三氮唑。



Scheme 26

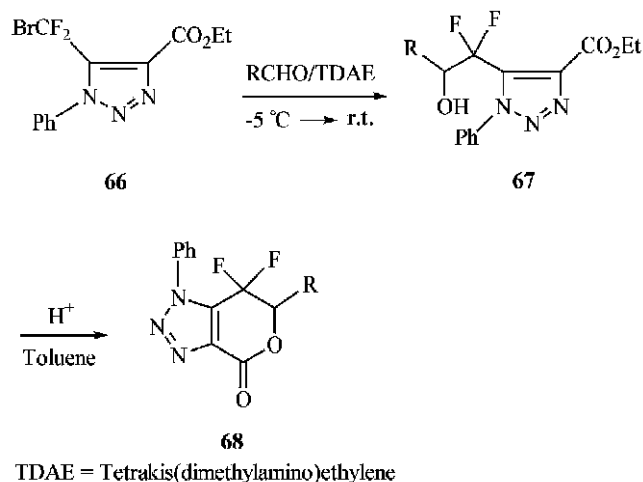


Scheme 27

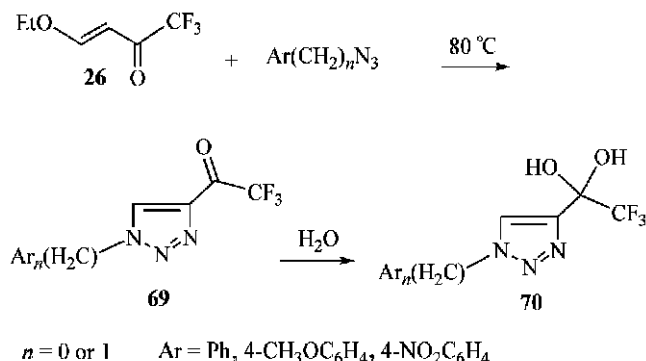
我们还进一步研究了溴二氟甲基取代的这类三氮唑 66 在四(二甲胺基)乙烯的作用下与醛的加成,从而制备了一系列对应的醇 67,然后把这些醇在对甲苯磺酸的催化下内酯化而得到了一类新型含二氟亚甲基的三氮唑并吡喃酮化合物 68 (Scheme 28)<sup>[33]</sup>。

我们发现  $\alpha$ -乙氧基三氟甲基乙烯酮也可以和苯基或苄基叠氮在同样的条件下反应,反应同样是区域专一性的,我

们只得到 4 位三氟乙酰基取代的 1*H*-1,2,3-三氮唑 69 (Scheme 29),在苄基叠氮参与的反应中我们无需加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,反应同样可以顺利进行<sup>[34]</sup>。我们发现这样的三氮唑的三氟乙酰基特别容易水合,水合的速度和 1 位上的取代基有很大的关系。



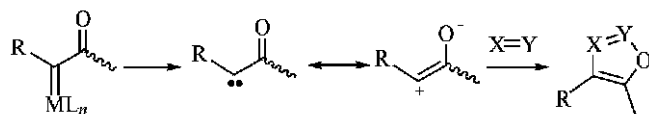
Scheme 28



Scheme 29

### 1.5 氟烷基取代的 $\alpha$ -重氮羰基化合物作为潜在的 1,3-偶极体用于合成杂环化合物的合成

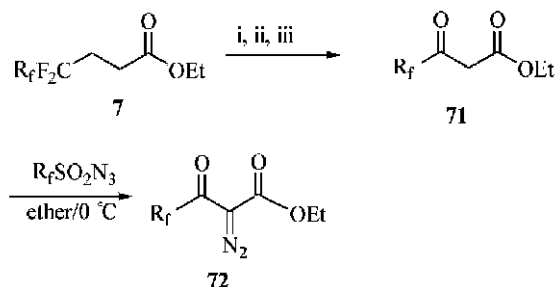
由酰基重氮化合物而得到的类卡宾体可以进行 1,3-偶极加成反应,生成含氧五元杂环化合物 (Scheme 30)。



Scheme 30

我们小组在研究全(多)氟烷基磺酰叠氮时曾发现,它能在温和的条件下与 1,3-二羰基化合物反应,以较高的产率得到重氮转移产物 2-重氮-1,3-二羰基化合物<sup>[35]</sup>。于是我们尝

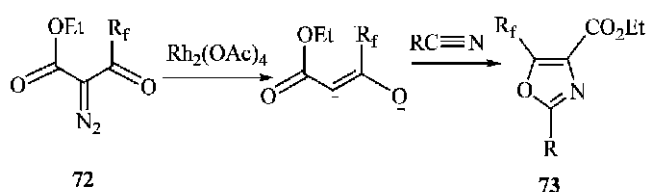
试用全(多)氟烷基磺酰叠氮作为重氮转移试剂,结果发现它与含氟烷基取代的 1,3-二羰基化合物  $R_f\text{COCH}_2\text{COOEt}$  反应可以 40%~70% 的产率得到多氟烷基取代的  $\alpha$ -重氮-1,3-二羰基化合物 **72** (Scheme 31) [36].



Reagents and conditions: i, TEA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; ii, Pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux; iii,  $\text{H}_3\text{O}^+$

Scheme 31

我们利用氟烷基取代的  $\alpha$ -重氮羰基化合物 **72** 作为潜在的 1,3-偶极体,在催化剂  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  作用下生成类卡宾与一系列芳基或烷基取代的腈反应,高度区域选择性地合成一系列 4-乙氧羰基-5-氟烷基取代的吡唑化合物 **73** (Scheme 32) [36]. 从反应结果来看,当腈基与苯基或烯基相连时,反应产率较高,而与烷基相连时,产率较低.



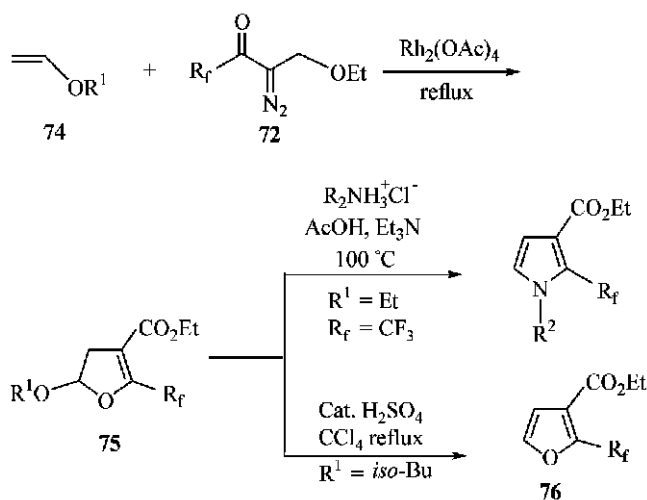
$R = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $E$  and  $Z\text{-CH=CHCH}_3$  and  $\text{ClCH}_2$ ,  
 $R_f = \text{CF}_3$ ,  $\text{ClC}_3\text{F}_6$ ,  $\text{C}_5\text{F}_{11}$

Scheme 32

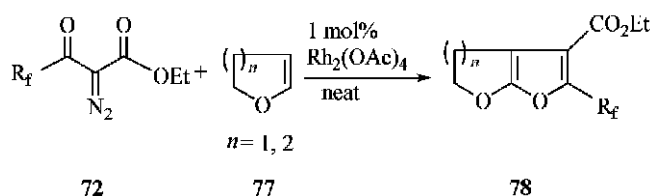
在  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  催化下  $\alpha$ -重氮羰基化合物所形成的金属卡宾作为缺电子的 1,3-偶极体也可以与富电子的链状或环状烯基醚 [3+2] 环加成反应,生成氟烷基取代二氢呋喃衍生物 [37],并可进一步转化为氟烷基取代的呋喃和吡咯衍生物 (Scheme 33 和 Scheme 34) [37,38].

Davies 等 [39] 报道金属催化的  $\alpha$ -位带有稳定基团的烯基重氮化合物而形成的烯基卡宾可以与双烯、取代呋喃、吡咯等反应而高度立体选择性地生成七元环,这相当于一个烯基卡宾的 4+3 反应. 4,4,4-三氟-3-氧-2-重氮-丁酸乙酯和 Wittig 试剂反应,以中等产率得到 3-三氟甲基取代的烯基重氮化合物 [40],且三氟甲基的强吸电子性可以稳定烯基重氮,阻止分子自发环化形成 3-吡咯的反应. 我们研究了  $\text{Rh}(\text{II})$

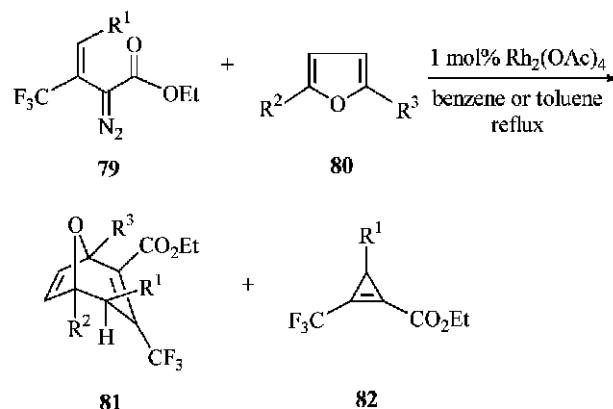
催化下烯基重氮和单取代和 2,5-二取代呋喃的反应,合成了一系列三氟甲基取代的 8-氧二环[3.2.1]辛二烯 **81** (Scheme 35),并发现 4-位取代基对反应产物具有决定性的影响. 当  $R = \text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{COMe}$  时,可分离到两种产物,分子间环化产物及烯基卡宾分子内重排形成的环丙烷化合物,而当  $R = \text{CN}$  时,只得到分子间环加成产物. 我们提出反应是通过一个串联的环丙烷化/Cope 重排机理 [41].



Scheme 33



Scheme 34



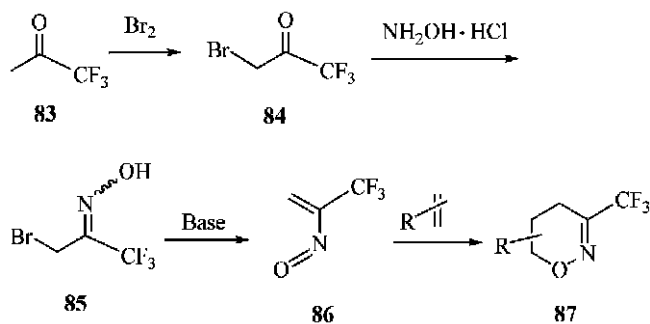
$R^2 = R^3 = \text{Me}$ ;  $R^2 = \text{Bu}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ;  
 $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$  (a),  $\text{CO}_2\text{Me}$  (b),  $\text{COMe}$  (c),  $\text{CN}$  (d)

Scheme 35

## 2 用杂原子 Diels-Alder 反应合成六元杂环化合物

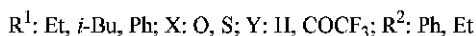
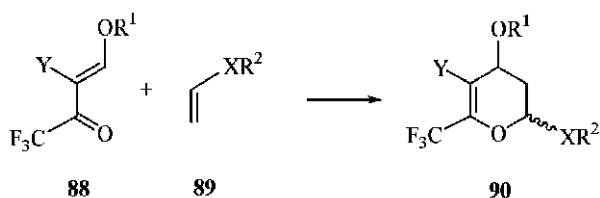
杂原子 Diels-Alder 反应是另外一个合成杂环化合物的重要方法,它被广泛地运用于合成六元杂环<sup>[42]</sup>.经过有机化学家的研究,现在存在着各种各样的杂原子双烯体和杂原子亲双烯体.但是把杂原子 Diels-Alder 反应应用于含氟杂环的研究并不是很深入,文献报道的成功例子并不是很多<sup>[43]</sup>,这可能是因为含氟的杂原子二烯体和含氟的杂原子亲二烯体的合成有一定的难度.在用杂原子 Diels-Alder 反应合成含氟杂环时候,选择比较多,我们可以用杂原子二烯与普通亲双烯体反应,然后我们可以让两者中的任何一个含氟;我们也可以用普通的双烯体和杂原子亲双烯体反应,然后我们可以让两者中的任何一个含氟.

Zimmer 和 Reissig<sup>[44]</sup>在上世纪报道了一种简单的通过三氟丙酮经过三步反应合成 2-亚硝基-三氟丙烯(86)的方法,并把它作为一个含氟的杂原子双烯与各种碳碳双键化合物反应而合成了一些新的三氟甲基取代的 1,2-噁(87)(Scheme 36).



Scheme 36

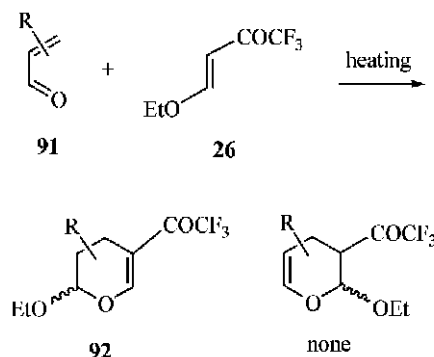
最近 Hojo 等<sup>[45]</sup>报道了  $\alpha$ -乙氧基三氟甲基乙烯酮等类似的推拉烯烃 88 可以作为杂原子双烯和一些富电子双键化合物 89 反应而得到三氟甲基取代的吡喃化合物 90 (Scheme 37).



Scheme 37

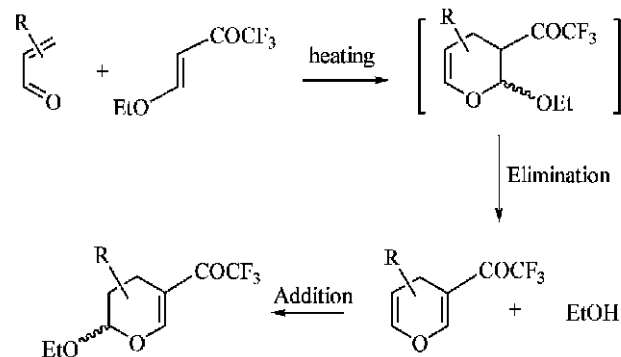
我们小组的研究发现  $\alpha$ -乙氧基三氟甲基乙烯酮 26 也可

以作为亲双烯体和  $\alpha$ -不饱和醛 91 反应,在无溶剂条件下,隔绝空气高温加热反应,以中等到良好的产率得到了一个乙氧基异常迁移了的吡喃化合物 92 (Scheme 38),而没有分离到正常的乙氧基没有迁移的 D-A 反应加成产物<sup>[19]</sup>.



Scheme 38

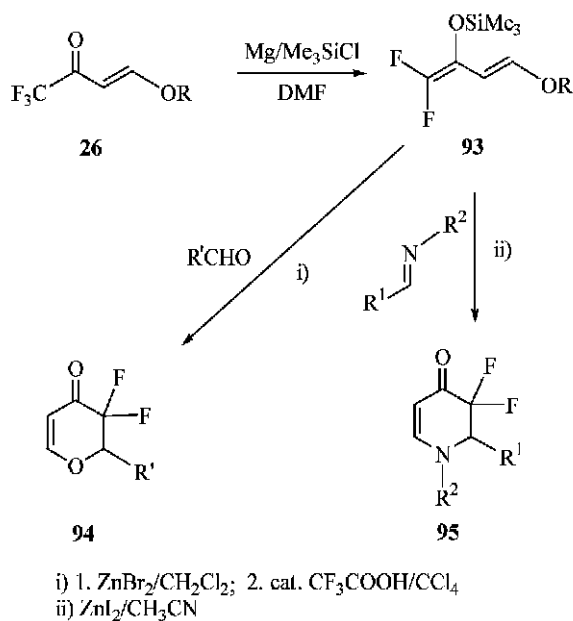
关于乙氧基的异常迁移,我们研究认为是按如下的机理发生的,最初的加成产物经历了一个消去和加成的过程而得到乙氧基迁移的产物 (Scheme 39).



Scheme 39

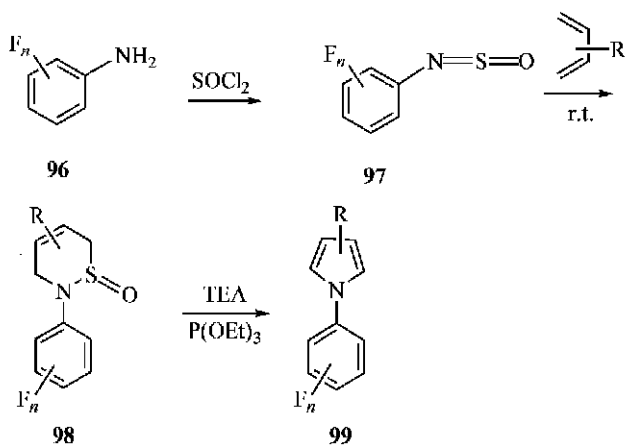
在现代有机氟化学的研究中,我们发现全氟或多氟化合物在材料中应用比较多,近年来少氟化合物的研究成为一个重要的热点,因为这类化合物在寻找一些有强烈生理活性的化合物的研究中有重要的作用.化学家们发现一些具有生理活性的化合物的少氟类似物比原来的化合物有更强的生理活性.因此很多氟化学家都转而研究对分子进行少氟化,和合成少氟砌块,并开发它们的运用.

日本的 Uneyama 教授<sup>[46]</sup>发展了一个很好的通过  $\alpha$ -烷氧基三氟甲基乙烯酮合成二氟化的 Danishefsky 二烯的方法,并用这样的二烯 93 在 Lewis 酸的催化下,与醛和亚胺发生杂原子 Diels-Alder 反应,从而合成了一系列含二氟亚基的二氢吡喃酮化合物 94 和二氢吡啶酮 95 化合物.并且他们还进一步把这个反应发展到不对称杂原子 Diels-Alder 反应 (Scheme 40).



Scheme 40

我们组利用全(多)氟苯胺和二氯亚砷反应制备了一系列的亚砷酰基多氟苯胺 97, 并把它们作为含氟亲二烯体和一些普通的二烯化合物在温和的条件下反应, 以很高的产率得到了对应的加成产物 98, 这样的加成产物在三乙胺和三乙氧基磷的作用下, 得到了一系列的全(多)氟苯基取代的吡咯化合物 99 (Scheme 41)<sup>[47]</sup>.

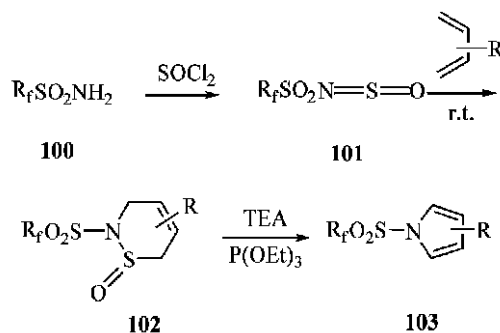


Scheme 41

同样, 全(多)氟烷基磺酰胺也可实现类似的转化 (Scheme 42)<sup>[47]</sup>.

## 4 结束语

由于杂环化合物在工业、农业、医药上的重要作用, 而且由于杂环化合物的种类如此繁多, 因此在合成含氟杂环的研究中, 发展新的方法就显得至关重要. 我们在这里只是综述了我们近五年来利用环加成反应合成含氟杂环的研究, 其中



Scheme 42

包括 1,3-偶极反应和杂原子 Diels-Alder 反应, 合成了异噻唑、吡唑、中氮茚、1,2,3-三氮唑、吡喃酮和吡咯等杂环, 其中一些还取得了比较好的结果. 我们组在国家自然科学基金的资助下还开展其它方面的方法学研究<sup>[48,49]</sup>, 比如合成一些新砌块, 利用它们用新的方法合成含氟杂环化合物. 近来的研究表明, 应该加强合成的目的性, 特定地合成一些具有生理活性的杂环化合物的含氟类似物. 另外少氟杂环化合物的研究正处于热点之中, 我们也加强了这方面研究, 合成了一些新的少氟砌块, 将来把它们运用于少氟杂环的合成中.

## References

- Olah, G. A.; Chambers, R. D.; Prakash, G. K. *Synthetic Fluorine Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**.
- (a) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.  
(b) Resnati, G.; Soloshonok, V. A. *Fluoroorganic Chemistry: Synthetic Challenge and Biomedical Rewards*, Tetrahedron, symposium in Print, Pergamon, Oxford, UK, **1996**, 52, pp. 1 ~ 330.
- Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, 3rd edn., Addison Wesley Longman, Beijing, **1997**, pp. 304 ~ 319.
- (a) Filler, R.; Kobayashi, Y. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha & Elsevier Biomedical, Tokyo, **1982**.  
(b) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier, Amsterdam, **1993**.
- (a) Hamper, B. C.; Kurtzuehl, M. L.; Beek, J. P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5680.  
(b) Lee, L. F.; Schleppniv, F. M.; Schneuder, R. W.; Campkell, D. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 243.
- (a) Tanaka, K.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *Chem. Lett.* **1982**, 543.  
(b) Tanaka, K.; Kishida, M.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2631.
- Song, L. P.; Zhu, S. Z.; Huang, J. L. *Chin. J. Chem.* **2002**, 20, 1274.
- Song, L. P.; Zhu, S. Z.; Huang, J. L., paper to be published.
- Hu, Q. S.; Hu, C. M. *Chin. Chem. Lett.* **1997**, 8, 673.

- 10 Huang, Y. Z.; Shen, Y. C.; Chen, G. D.; Wang, Z. Q. *Acta Chim. Sinica* **1979**, 37, 47 (in Chinese). (黄耀曾, 沈延昌, 陈国敦, 王肇卿, 化学学报, **1979**, 37, 47.)
- 11 Zheng, J. H.; Wang, Z. B.; Shen, Y. C. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 61, 17.
- 12 Tanaka, K.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2187, and ref. 6b.
- 13 Shen, Y. C.; Zheng, J. H.; Huang, Y. Z. *Synthesis* **1985**, 970.
- 14 Peng, W. M.; Zhu, S. Z.; Jin, G. F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5781.
- 15 Eguchi, T.; Aoyama, T.; Kakinuma, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5545.
- 16 Bonnet-Depons, D.; Begue, J. P.; Legueux, T.; Ourevitch, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 59.
- 17 Liu, J. T.; Jin, Q. H.; Lu, H. J.; Huang, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5937.
- 18 Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- 19 Zhu, S. Z.; Jin, G. F.; Peng, W. M. *Tetrahedron* **2003**, in press.
- 20 (a) Maring, C. J.; Degoe, D. A.; Flosi, W. J.; Granda, V. L.; Kempf, D. J.; Kennedy, A.; Klein, L. L.; Krueger, A. C.; McDaniel, K. F.; Stoll, V. S.; Sun, M.; Zhao, C. *WO 2001 029 050*, **2001** [ *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 311215r ].  
(b) Guny, G. D. *EP 780 443*, **1997** [ *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 110293w ].
- 21 Banks, R. E.; Thomson, J. J. *Chem. Res. Synop.* **1985**, 2, 33.
- 22 Zhang, X. C.; Huang, W. Y. *Synthesis* **1999**, 1, 51.
- 23 (a) Zhang, X. C.; Huang, W. Y. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 13.  
(b) Zhang, X. C.; Huang, W. Y. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 57.
- 24 (a) Shen, Y. C.; Zhang, Y. M.; Sun, J. J. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 116, 157.  
(b) Shen, Y. C.; Zhang, Y. M.; Jiang, G. F. *Synthesis* **2002**, 714.
- 25 Zhu, S. Z.; Qin, C. Y.; Wang, Y. L.; Chu, Q. L. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 183.
- 26 Peng, W. M.; Zhu, S. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3204.
- 27 Fan, W. Q.; Katritzky, A. R. In *Comprehensive of Heterocyclic Chemistry II: a Review of the Literature 1982 ~ 1995; the Structure, Reactions, Synthesis, and Use of the Heterocyclic Compounds*, Vol. 4, Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Elsevier, New York, **1996**, pp. 1 ~ 126.
- 28 Wayne, C.; Ann, H.; Donald, W. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 31, 789.
- 29 Stepanova, N. P.; Orlova, N. A.; Galishev, V. A.; Turbanova, E. S.; Petrov, A. A. *Zh. Org. Khim.* **1985**, 21, 979.
- 30 Shen, Y. C.; Zheng, J. F.; Xin, Y. K.; Lin, Y. G.; Qi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 997.
- 31 Grief, D.; Eilitz, U.; Pulst, M.; Riedel, D.; Weeks, M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 91.
- 32 Peng, W. M.; Zhu, S. Z. *Synlett* **2003**, 187.
- 33 Peng, W. M.; Zhu, S. Z. *Tetrahedron* **2003**, in press.
- 34 Peng, W. M.; Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 116, 81.
- 35 Xu, Y.; Wang, Y. L.; Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 105, 25.
- 36 Wang, Y. L.; Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 103, 139.
- 37 Wang, Y. L.; Zhu, S. Z. *Tetrahedron* **2000**, 57, 3383.
- 38 Hoffmann, M. G.; Wenkert, E. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1057.
- 39 For reviews of vinylcarbenoids, see:  
(a) Davies, Huw M. L. *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 463.  
(b) Davies, Huw M. L. *Aldrichimica Acta* **1997**, 30, 107.
- 40 Guillaume, M.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Synthesis* **1995**, 920.
- 41 Wang, Y. L.; Zhu, S. Z. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7337.
- 42 Kametani, T.; Hibino, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1987**, 42, 245.
- 43 Erian, A. W. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 793.
- 44 Zimmer, R.; Reissig, H. U. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 339.
- 45 (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1989**, 215.  
(b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1990**, 347.
- 46 Amii, H.; Kobayashi, T.; Terasawa, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3103.
- 47 Liu, X. Y.; Zhu, S. Z.; Wang, S. W., paper to be published.
- 48 Zhu, S. Z.; Wang, Y. L.; Peng, W. M.; Song, L. P.; Jin, G. F. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1.
- 49 Zhu, S. Z.; Wang, Y. L.; Jin, G. F. *Acta Chim. Sinica* **2002**, 60, 555 (in Chinese). (朱仕正, 王彦利, 金桂芳, 化学学报, **2002**, 60, 555.)



彭卫民 1974 年生于四川,中国科学院上海有机化学所博士研究生. 1998 年毕业于华北工学院,同时考取中国科学院上海有机化学所硕博连读生,导师朱士正研究员. 目前在朱士正研究员的指导下从事有机氟化学的研究,兴趣集中在含氟杂环化合物,含氟醇和胺的研究上. 已发表论文近十篇.

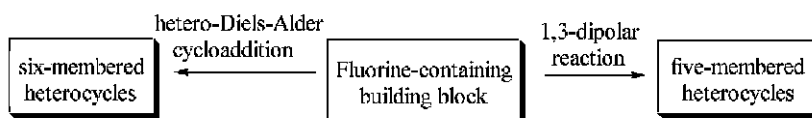


朱仕正 1947 年生于上海,中国科学院上海有机化学所研究员. 1985 年 2 月获中国科学院上海有机化学所理学博士学位(导师陈庆云院士). 1985 年 7 月赴美做博士后研究. 在美期间,先后在美国纽约理工大学 Vogl 教授实验室从事功能高分子的研究和美国克莱孟森大学 Desmariseau 教授实验室从事含氟超强酸功能高分子的研究. 1989 年回国以来从事含氟活泼中间体,活泼亚甲基类化合物和含氟杂环化合物的研究,已发表论文 100 多篇,共完成国家自然科学基金项目五项.

### Studies on Synthesis of Fluorine-containing Heterocycles via Cycloaddition Reaction Strategy

PENG, Wei-Min; ZHU, Shi-Zheng

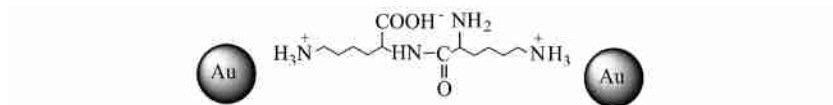
*Acta Chimica Sinica* **2003**, 61 (4), 455



### Assembly of Au Nanoparticles by Lysine Dipeptide

XU, Li; GUO, Yi; XIE, Ren-Guo; JI, Xiao-Hui; HUANG, Jia-Qi; YANG, Wen-Sheng; LI, Tie-Jin

*Acta Chimica Sinica* **2003**, 61 (4), 469

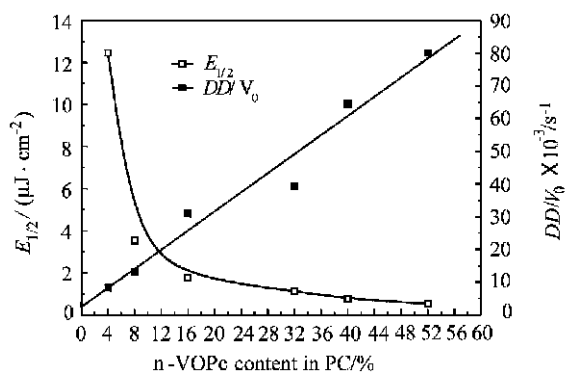


After being coated by lysine Au nanoparticles can be assembled into three-dimensional structures by condensation of the lysine into dipeptide as linker molecules.

### Preparation of a Novel Single-layer Positive-charged Photoreceptor

YUE, Shuang-Lin; WANG, Yuan; ZHANG, Xin-Ran; HUANG, Yu; WANG, Ping; GUI, Lin-Lin; TANG, You-Qi

*Acta Chimica Sinica* **2003**, 61 (4), 473

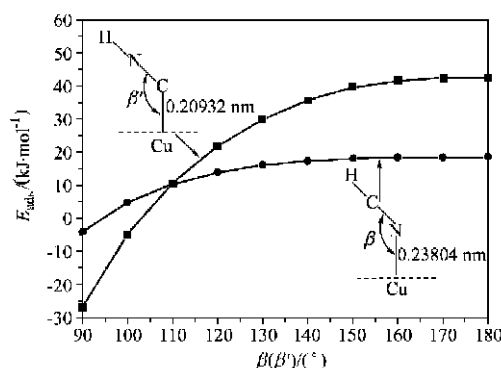


Photoconductivities of a new type of single layer organic photoreceptors from VOPc nanoparticles.

### Study of HCN and HNC Adsorption on Cu(100) by Density Functional Theory

HU, Jia-Ming; LI, Yi; LI, Jun-Qian; ZHANG, Yong-Fan; ZHOU, Li-Xin

*Acta Chimica Sinica* **2003**, 61 (4), 476



HCN and HNC bind to the surface in an end-on geometry with the molecular axis perpendicular to the surface. Tilting either the C—N bond or the N—C bond away from the surface destabilizes the system. After adsorption, the calculated C—N stretching frequencies are blue shifted for HCN and HNC on top of Cu(100).

### A Novel Definition of Molecular Connectivity Topological Index

YANG, Feng; WANG, Zhen-Dong; ZHOU, Pei-Jiang; LUO, Ming-Dao; QU, Song-Sheng

*Acta Chimica Sinica* **2003**, 61 (4), 481

Atomic structure radius  $\bar{n}_i$  and bond parameter  $X_{ij}$  based on atomic valence shell were defined. A novel connective value of vertex  $i$  and a series of new connectivity indices  $(m-1)Y$  or  $(m-1)Y$  that have explicit physical meanings and need no experimental data were put forward. The new molecular connectivity indices were applied to halobenzene systems, methyl halide systems and transitional element compounds. The results obtained show that the new indices not only keep all information of the molecular connectivity but also can be applied in hetero-atom organic system and in transitional element inorganic compounds.