

氟烷基化和氟烷氧基化的研究

23. 锌单电子转移引发全氟烷基碘与吡咯的反应

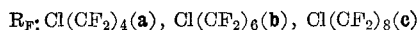
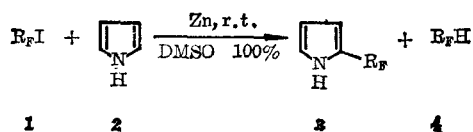
陈庆云* 裘再明

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

在二甲亚砜或二甲基甲酰胺中, 锌能迅速引发全氟烷基碘(**1**)与吡咯的反应, 生成 2-氟烷基吡咯(**3**); 在二氧六环中, 主要生成全氟烷基碘的偶合产物 **5**; 在乙腈、二乙二醇二甲醚或苯等溶剂中, 则同时生成 **3** 和 **5**。反应能被对二硝基苯阻止, 加入二烯丙基醚能得到氟烷基取代的四氢呋喃衍生物。反应可能经锌单电子转移引发的自由基机理, 对溶剂效应作了讨论。

前已报道, 锌能有效地引发全氟烷基碘(**1**)对烯烃的加成^[1]。引发 **1** 与亚硝基阴离子的 S_{RN}1 反应^[2]。本文进一步报道锌引发全氟烷基碘和吡咯的反应。

Wakselman 等曾报道 *N*-甲基吡咯在较高温度下(165°C)与全氟烷基碘的氟烷基化反应, 但在同样条件下吡咯不能进行^[3]。然而, Kobayashi 等发现, 用光照引发能实现这一反应, 但所需时间较长(3 天), 且产率较低(~30%)^[4]。我们发现, 在 50—100 mol% 锌粉的存在下, 于二甲亚砜(DMSO)中, **1** 和吡咯(**2**)室温搅拌 15 min, 便能生成 50—60% 的 2-氟烷基吡咯(**3**)。反应具高度的区域选择性, 没有二取代的产物, 唯一的副产物是 1-氢全氟烷烃(**4**):



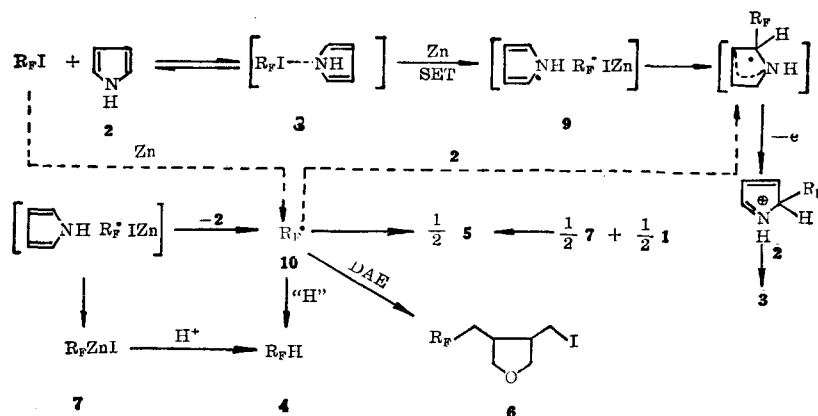
锌的用量对反应有一定的影响。若少于 50 mol% 则使转化率明显下降。但吡咯的用量及温度(r. t.—70°C)对反应影响不甚明显。加入对二硝基苯(*p*-DNB)能有效地阻止反应, 但对苯二酚的存在(20 mol%)对反应影响甚少(表 1)。

溶剂对反应有较大影响^[5]。用吡咯本身或苯作溶剂, 使转化率分别下降到 59% 和 28%。在 DMSO 或二甲基甲酰胺(DMF)中, 得到近 1:1 的 **3** 和 **4**; 然而, 在二氧六环等溶剂中则主要生成全氟烷基碘的偶合产物(**5**, R_f—R_f, ~80%), 反应并能被对二硝基苯所完全阻止。吡咯的存在似乎有利于 **5** 的生成。同时使 **4** 的量减少。以乙腈、二乙二醇二甲醚等为溶剂, 则反应同时生成 **3**、**4** 和 **5**(表 2, 3)。

根据上述实验事实, 反应似乎可用经锌单电子转移引发的自由基机理解释:

表 1 1 和 2 在锌粉存在下的反应(溶剂: DMSO)

1(1:2:Zn)	T(°C)	t(min)	转化率(%) ^{a)}	产 物 (%) ^{a)}	
				3	4
1a(1:2:1)	20	15	100	46.3 ^{b)}	43 ^{b)}
1b(1:2:1)	20	15	100	40 ^{b)}	43 ^{b)}
1c(1:2:1)	20	15	100	44 ^{b)}	38 ^{b)}
1a(1:1:1)	40	15	100	59.7	40.3
1a(1:3:1)	20	10	100	43.8	56.2
1a(1:2:3)	70	30	100	40	60
1a(1:2:50%)	70	30	88.7	53.1	46.9
1a(1:2:14%)	70	60	26.1	50	50
1a(1:2:1) p-DNB(20mol%)	70	600	13.8	51	48
1a(1:2:1) 对苯二酚(20mol%)	70	480	100	33	67

a) 由 ^{19}F NMR 测定; b) 分离产率.

(虚线表示可能性相对较少的反应途径)

胺和全氟烷基碘能形成分子配合物已有报道^[6]. 锌经单电子转移引发全氟烷基碘的自由基反应也已经得到证实^[1,2]. 但 4、5 的生成也可以从全氟烷基锌(7, $\text{R}_\text{F}\text{ZnI}$)中间体的离子型机理解释. 为此, 我们进一步研究了烯烃存在下的反应. 体系中加入较强截捕氟烷基自由基能力的二烯丙基醚(DAE), 在 DMSO 或二氧六环中反应均有氟烷基四氢呋喃衍生物(6)生成*. 从而肯定了自由基机理的存在^[5a](表 2). 吡咯环上较大的电荷密度使亲核取代反应难以进行及 3 的取代位置与经典自由基机理(光照引发)反应一致^[4]. 似乎可以排除经离子型机理生成 3 的可能性. 然而, 进一步用 ^{19}F NMR 手段跟踪反应, 加锌前后及经 $\text{HCl}-\text{H}_2\text{O}$ 处理后体系氟谱的变化表明: 在二氧六环中的反应未加吡咯时, 除生成 4、5 外(分别为 37 和 48%), 的确有少量 7b [$\text{Cl}(\text{CF}_2)_5\text{CF}_2\text{ZnI}$] 生成(产率 ~15%, δ_F^{**} : 34.3 ppm). 但在吡咯存在时未能观察到这一峰; 而在 DMSO 中, 则无论吡咯加否, 均未观察到 7 的生成(表 2, 3). 这一事实表明在二氧六环中的反应, 可能有离子型机理同时存在. 这和文献报道二氧六环能有效

* 没有吡咯时, 锌能引发氟烷基碘与 DAE 加成, 定量生成 6^[1]; 但前已报道^[6], 1 与胺作用时主要以配合物 8 的状态存在. 而配位平衡中游离 1 的浓度较低, 所以似可认为锌单电子转移的主要受体是 8, 进而生成 9.

** 文献 [9b], $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{ZnI}$, $\delta_\text{F} = -123.2$ ppm(内标 CFCl_3 , 高场为正, 溶剂 CD_3CN).

表2 铈引发 **1a** 与 **2** 在不同溶剂中的反应^{a)}

1a:2:Zn	溶 剂	转化率(%) ^{b)}	产 物 (%) ^{b)}			
			3	4	5	6
1:2.5:1	DMSO	100	56.1	43.9		
1:2.7:1	DMF	100	50.1	49.8		
1:2.5:1	苯	27.8	50	27.3	22.7	
1:2.7:1	CH ₃ CN	100	40	40	20	
1:20:1	吡咯	59.2	46.2	23.1	30.7	
1:3:1	DG	100	35.1	42.1	57.9	
1:2:1	二氧六环	100	11.1	10	77.8	
1:2.2:1	二氧六环	76 ^{c)}	27	10.5	60.5	
1:1:1	二氧六环	0 ^{d)}				
<i>p</i> -DNB(20 mol%)						
1:1:1	DMSO	100	26.1	30.8		43.1
DAE(1.2)						
1:1:1	二氧六环	100	12.9	6.9	37.6	39.6
DAE(1.0)						
1:1:1	DMSO	100	55.2	44.8		
环己烯(1.2)						
1:1.3:1	二氧六环	100	11.0	10.9	76.2	
环己烯(1.5)						

a) 除注明,反应均在 70°C/30min 条件下进行; b) 由 ¹⁹F NMR 确定; c) 20°C/30 min; d) 70°C/600 min.

地稳定铈试剂的结论是一致的^[7-9].

溶剂对反应的影响似乎可用自由基的笼蔽效应解释. 即极化率、粘度等较大的溶剂(如 DMSO, DMF 等), 利于笼内的电子转移和自由基取代过程得到 **3**^[10], 反之笼蔽效应较弱的溶剂, 如二氧六环等, 则有利于全氟烷基自由基逸出溶剂笼子而生成偶合产物 **5**. 在二氧六环中的反应能被 *p*-DNB 完全阻止, DAE 的截捕使 **6/3** 大于在 DMSO 中的结果, 不仅是自由基机理的有力证据. 也表明了二氧六环较 DMSO, DMF 等溶剂弱的笼蔽效应^[10]. 降低反应温度能使 **3** 增加(~20%), 环己烯的加入不能捕捉到氟烷基自由基也体现了自由基笼蔽效应的特征^[10a]. 而加入 DAE 能部分捕捉到氟烷基自由基, 则表明其在溶剂笼子中存在部分扩散^[10], 同时也表明 DAE 比环己烯具更有效的捕捉氟烷基自由基的能力^[5]. 另一可能的原因则是 **1** 与 DAE 也能以氧-碘配键形成分子配合物^[6a]. 从而利于 **6** 的生成.

综上所述, 铈存在下全氟烷基碘与吡咯的反应可能是先经单电子转移或原子转移引发的. 生成的自由基除发生取代、加成、偶合或攫氢等反应外, 还可能进而形成铈试剂参与反应. 其结果与所用的溶剂有关. 实验结果同时表明, 吡咯可能是一种较二烯丙基醚弱, 但却远强于环

表3 二氧六环中铈存在下 **1b** 与 **2** 的反应(70°C)

2:1b:Zn	<i>t</i> (min)	转化率(%) ^{a)}	产 物 (%) ^{b)}			
			3	4	5	7
1:1:1	15	100	11.7	11.6	76.5	
0.1:1:1	15	100		13.3	86.7	
0:1:1	120	100		37.0	48.0	14.8
0:1:1	120	80		80 ^{c)}		

a) ¹⁹F NMR 测定; b) 经 ¹⁹F NMR 分析确定, **7**: Cl(O₂)₂ZnI; c) 溶剂为 DMSO.

烯的氟烷基自由基的捕捉剂。显然, 锌引发的吡咯氟烷基化也是一种条件温和、操作简便、行之有效的合成方法。

在同样条件下, 噻吩, 吡啶和呋喃等都不能发生类似的氟烷基化反应。只能定量使 **1** 转变成相应的 1-氢全氟烷烃(**4**)。这可能与杂环上的电荷密度等因素有关。吡咯的反应不能得到进一步二取代的产物也似乎支持了这种解释。

实 验

温度计未经校正, GC 用上海分析仪器厂 103 型气相层析仪分析。以全氟醚三嗪为固定相。红外在 IR-440 型仪器上测定。核磁用 Varian-360 (60 MHz) 分析, ^1H NMR 以 TMS 为外标; ^{19}F NMR 以 TFA 为外标, 高场为正, 质谱在 Finnigan-4021 型仪器上测定。溶剂经纯化处理。锌和吡咯均为市售商品, 未经处理。

锌引发全氟烷基碘和吡咯的反应 在装有氮气进口、连有干冰冷阱的回流冷凝管的 25 mL 三颈瓶中, 称入 0.65 g (0.01 mol) 锌粉、1.4 g (0.02 mol) 吡咯和 10 mL 溶剂, 通氮气 5 min 后, 从注射器加入 0.01 mol 全氟烷基碘。于一定温度下搅拌反应。5 min 内, 反应液迅速变成红棕色。用 ^{19}F NMR 跟踪反应。反应毕, 直接蒸馏, 在冷阱中收集到 **4**, 反应余液转入微量蒸馏仪, 减压分馏得 **3***, 或经 GC 与标准样品对照鉴定反应。

3a b.p. $62^\circ\text{C}/10\text{ mmHg}$; $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_8\text{ClN}$ (计算值: C, 31.83; H, 1.33; F, 50.40; Cl, 11.77; N, 4.64; 实测值: C, 32.23; H, 1.42; F, 50.68; Cl, 11.19; N, 4.83). ν_{\max} : 3500, 3420, 1564, 1460, 1420, 1320, 1185, 1130, 1080, 1035, 980, 740 cm^{-1} ; δ_{H} : 8.46 (1H, s, NH), 6.83 (1H, s), 6.55 (1H, m), 6.23 (1H, m) ppm; δ_{F} : -9.8 (2F, t), 28.8 (2F, t), 41.3 (2F, m), 43.0 (2F, t) ppm; m/z : 301 (M^+ , 1.30%), 302 ($[\text{M}+1]^+$, 2.05), 303 (0.53), 304 (0.60); 279 (17.56), 281 (5.91), 244 (10.31), 245 (3.98), 116 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NHCF}_2^+$, 10.93), 117 (5.75), 94 (40.55), 85 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{FNH}^+$, 100), 87 (3.70), 66 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{NH}^+$, 10.93).

3b b.p. $67^\circ\text{C}/5\text{ mmHg}$; $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_{12}\text{ClN}$ (计算值: C, 29.88; H, 0.996; F, 56.77; N, 3.49; 实测值: C, 29.54; H, 0.80; F, 57.11; N, 3.59). ν_{\max} : 3500, 1580, 1500, 1320, 1200—1100, 1000, 940, 780 cm^{-1} ; δ_{H} : 8.35 (1H, s, NH), 6.80 (1H, m), 6.49 (1H, m), 6.27 (1H, m) ppm; δ_{F} : -10.3 (2F, t), 28.3 (2F, t), 41.2 (2F, s), 42.3 (4F, m), 43.2 (2F, m) ppm; m/z : 401 (M^+ , 0.15%), 379 (16.42), 381 (3.15), 344 (10.50), 345 (7.00), 204 (35.52), 116 (0.10), 100 (2.00), 94 (100), 85 (30.44), 87 (1.87), 66 (15.86), 51 (6.65).

3c b.p. $93^\circ\text{C}/4\text{ mmHg}$. $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{F}_{16}\text{ClN}$ (计算值: C, 28.71; H, 0.80; N, 2.79. 实测值: C, 28.11; H, 0.80; N, 2.62). ν_{\max} : 3500, 3420, 1570, 1460, 1420, 1315, 1205, 1150, 1110, 1080, 1040, 740, 670 cm^{-1} . δ_{H} : 8.50 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.24 (1H, m) ppm. δ_{F} : -10.0 (2F, t), 28.0 (2F, t), 41.6 (2F, m), 42.8 (10F, m) ppm. m/z : 501 (M^+ , 11.79%), 503 (4.06), 502 ($[\text{M}+1]^+$, 3.08), 504 (1.08), 482 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 8.26), 4.84 (2.74), 466 (7.40), 467 (3.85), 147 (11.40), 116 (100), 100 (2.57), 85 (8.05), 87 (2.57), 69 (7.11), 66 (0.64), 51 (4.28).

阻止剂存在下锌引发 **1 和 **2** 的反应** 将 0.65 g (10 mmol) 锌粉、0.336 g (2 mmol) 对二硝

* 无色液体, 在日光中放置变蓝色, 久置成蓝黑色固体, 不溶于苯。未测定其分子量; 取代位置由 ^1H NMR 确定 (见文献[4])。

基苯, 1.34g (20 mmol) 吡咯及 10 mL 溶剂置于 25 mL 三颈瓶中, 通氮气 5 min 后, 加入 10 mmol 全氟烷基碘。升温至 70°C 反应。反应毕, 经 ^{19}F NMR 或 GC 分析定量。实验结果见表 1, 2。

烯烃存在下锌引发 **1** 和 **2** 的反应 装置同上。氮气保护下混合一定量的锌粉、烯烃、吡咯和全氟烷基碘。于所选取的溶剂中加热至 70°C。搅拌反应 30 min。然后用 ^{19}F NMR 或 GC 与标样对照计量。实验结果及反应物比例见表 2。

全氟烷基锌中间体的 ^{19}F NMR 证实 将 2.13g (4.6 mmol) **1b** 在氮气保护下加入到 5 mL 二氧六环中, 摇匀取样 A; 然后称入 0.327g (5.0 mmol) 锌粉。于 60°C 搅拌反应 2 h 后, 取样 B; 在冰浴冷却下用 10% 的 HCl 水溶液处理后, 取样 C。用 ^{19}F NMR 分析表明, 样品 B 在 +34.8 ppm 较 A 多出现一新峰, 据积分比约为 14.8%; 在 C 中此峰消失, 而 **4** 的量较 B 增多。其他产物 **4**, **5** 进一步经 GC 分析鉴定, 参照文献[8, 9], 推断此峰为 $-\text{CF}_2\text{ZnI}$ 的共振信号。用同样方法观察加入吡咯时及在溶剂 DMSO 中的反应。均未能观察到此峰出现。

黄维垣教授对本工作作了有益的讨论, 谨此致谢。

本文系国家自然科学基金资助的课题。

参 考 文 献

- [1] 陈庆云, 杨震宇, 裘再明, 科学通报, **1987**, 183, 593.
- [2] 陈庆云, 裘再明, 化学学报, **1988**, 46, 39.
- [3] Cantacuzene, I.; Wakselman, C.; Korme, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, **1977**, 1365.
- [4] Kobayashi, Y.; Kumadaki, I.; Ohsawa, A.; Murakami, S.; Nakano, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 1247
- [5] a) Chen, Q.-Y.; Yang, Z.-Y., *J. Fluorine Chem.*, **1985**, 28, 399;
b) 陈庆云, 杨震宇, 化学学报, **1985**, 43, 1073;
c) Russell, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 2977; **1958**, 80, 4987.
- [6] a) Chen, Q.-Y.; Qiu, Z.-M., *J. Fluorine Chem.*, **1987**, 36, 79.
b) 陈庆云, 裘再明, 有机化学, **1987**, 364.
c) Mishar, A.; Pullin, A. D., *Aust. J. Chem.*, **1971**, 24, 2493; Menanght, I. J.; Pullin, A. D. E., *Aust. J. Chem.*, **1974**, 27, 1009; Cheetham, N. F.; Nanght, I. J.; Pullin, A. D. E. *Aust. J. Chem.*; **1974**, 27, 987.
- [7] a) Miller, W. T.; Bergman, E. Jr.; Fainberg, A. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4159;
b) Haszeldine, R. N., *Nature (London)*, **1951**, 168, 1028;
c) Haszeldine, R. N.; Walashewshi, E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 73, 3607.
- [8] Klabunde, K. J.; Scott, M.; Low, J. Y. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 999.
- [9] a) Burton, D. J.; Wiemers, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 5014;
b) Lange, H.; Naumann, D., *J. Fluorine Chem.*, **1984**, 26, 435;
c) Banks, R. E., "Fluorocarbons and their Derivatives", Oldbourne Press, London, **1964**, Chapter 4, p.66.
- [10] a) Huang, R. L.; Goh, S. H.; Ong, S. H., "The Chemistry of Free Radical", Edward Arnold, London, **1974**;
b) Ashby, E. C.; Park, W. S.; Geol, A. B.; Su, W. Y., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5184;
c) Reichardt, C., "Solvent Effect on Organic Chemistry", Verlag Chemie, Weinheim, N. Y. **1979**, Chapter 5, p. 179.

Studies on Fluoroalkylation and Fluoroalkoxylation

23. The Single Electron Transfer Induced Reaction of Perfluoroalkyl Iodides with Pyrrole by Zinc

Chen Qing-Yun* Qiu Zai-Ming

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

Abstract

Zinc can induce the reaction of perfluoroalkyl iodides (**1**) with pyrrole readily to give the regioselective products, 2-perfluoroalkyl pyrrole (**3**) in DMSO or DMF. However, in dioxane the homo-couple product **5**(R_F-R_F) is the main product. This reaction can be suppressed by *p*-DNB, and afford the five-membered ring compounds in the presence of DAE. All these results indicate that the radical mechanism induced by the single electron transfer from zinc may be involved. The solvent effects are also discussed.