

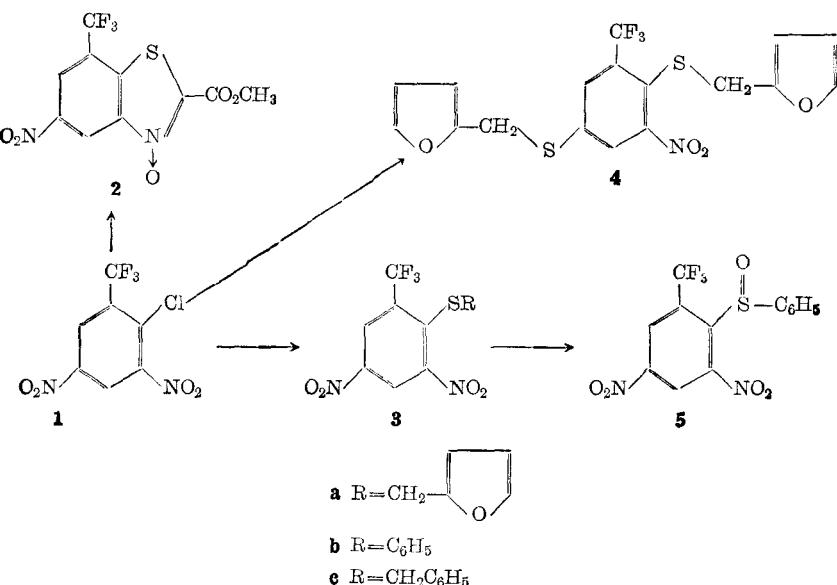
3,5-二硝基-2-氯三氟甲苯和2,4-二硝基-5-氯三氟甲苯与含硫亲核试剂的反应

吉景顺* 林永达 梁世琴 梁与达

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

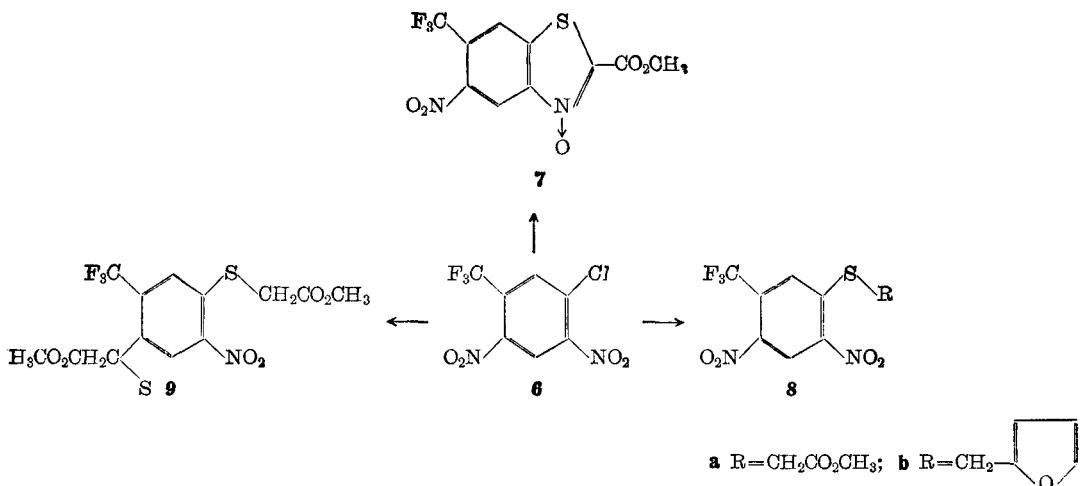
由于碳氟键有很高的稳定性, 氟原子有很强的电负性等几何体(isogeometric)效应和优良的脂溶增强效应, 因此含氟生物活性物质的合成研究日益引起人们的兴趣和重视^[1~4]. 本文报道含强吸电子基的低氟芳烃与可能产生分子内环化的数种亲核试剂的反应, 合成低氟芳杂环化合物.

3,5-二硝基-2-氯三氟甲苯(**1**)中的氯原子受到相邻两个强吸电子基 CF_3 和 NO_2 的影响, 非常活泼, 与巯基乙酸甲酯在三乙胺或吡啶氟化氢溶液催化下, 生成 2-甲氧羰基-5-硝基-7-三氟甲基苯并噻唑 *N*-氧化物(**2**), 但与呋喃甲硫醇在同样条件下反应, 仅得到 2,4-二硝基-5-三氟甲基苯基呋喃甲硫醚(**3a**), 说明 **3** 中— SCH_2 —上的氢原子缺乏足够的酸性, 不能发生分子内的脱水环化, 有趣的是若提高呋喃甲硫醇的摩尔比, 则不仅**1**中2位的氯被取代, 而且5位的硝基也被取代, 生成化合物**4**; 若将**1**与苯硫酚和苯硫醇反应, 则分别得到**3b**和**3c**, **3b**进一步氧化, 生成亚砜**5**.



若从 2,4-二硝基-5-氯三氟甲苯(**6**)出发, 用类似的方法, 合成了**7**, **8a**, **8b** 和 **9**.

1984年12月5日收到。



实验

熔点未经校正，红外光谱用 Zeiss-Jena Spectrord 75-IR 型仪测定，制样用液膜或压片法；核磁共振谱分别在 EM360L 型及 Varian XL-200 型核磁共振仪上测定，以四甲基硅油为内标，氘代氯仿或氘代 DMSO 作溶剂；质谱用 Finnigan-402 型质谱仪测定。

2-甲氧羰基-5-硝基-7-三氟甲基苯并噁唑 N-氧化物(2) 将 2.70g(0.01 mol)3, 5-二硝基-2-氯三氟甲苯、1.06g(0.01 mol)巯基乙酸甲酯和 15mL 无水乙醇加入附有搅拌的三口瓶中, 搅拌均匀, 室温下将 1.1g(0.011 mol)三乙胺滴入, 滴加速度使反应温度不超过 22°C 为宜, 滴加完毕后, 逐渐析出粒状固体, 室温下继续搅拌 2 h, 过滤。固体用乙醇洗涤一次, 干燥。再用乙醇结晶, 得 2.0 g 淡黄色结晶, 产率 62%, m. p. 175~176°C, $C_{10}H_5F_3N_2O_5S$ (计算值: C, 37.27; H, 1.55; N, 8.69; F, 17.70; S, 9.94。实测值: C, 37.31; H, 1.84; N, 8.51; F, 17.46; S, 10.52)。 ν_{max} : 1695(s, C=O), 3010(m, Ar-H) cm^{-1} 。 δ_{H} (CDCl_3): 3.96(3H, s, OCH_3), 8.76(1H, s, Ar-H), 9.16(1H, s, Ar-H) ppm。 δ_{F} ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): -18.0(s) ppm。 m/z : 322(M^+), 275($M^+ - \text{O}-\text{OCH}_3$)。

2, 4-二硝基-6-三氟甲基呋喃甲基硫醚(3a) 将 2.70g(0.01 mol)3, 5-二硝基-2-氯三氟甲苯和 1.14g(0.01 mol)呋喃甲硫醇溶于 10 mL 无水乙醇中, 在室温搅拌下滴加 1.10g(0.011 mol)三乙胺, 按上述实验步骤处理, 得 1.75g 针状结晶, 产率 50%, m. p. 40~41°C, $C_{12}H_7F_3N_2O_5S$ (计算值: C, 41.38; H, 2.01; N, 8.05; S, 9.20; F, 16.38。实测值: C, 41.73, H, 2.39; N, 8.21; S, 8.92, F, 16.51)。 ν_{max} : 1540(s, Ar-NO₂), 1300(s, C-F)cm⁻¹, δ_H (CDCl₃): 4.21(2H, s, CH₂), 6.16(2H, m, 呋喃环 β -H), 7.23(1H, s, 呋喃环 α -H), 8.66(2H, m, Ar-H)ppm, δ_F (CF₃CO₂H): -18.2(s)ppm, m/z: 349($M^+ + 1$), 81(C₄H₃OCH₂⁺, 基峰)。

2, 4-二硝基-6-三氟甲苯基苯基硫醚(3b) 将 2.70g(0.01 mol)3, 5-二硝基-2-氯三氟甲苯, 1.10g(0.01 mol)苯硫酚和 1.10g(0.011 mol)三乙胺按制备 **2** 的实验步骤处理, 得 2.80 g 淡黄色针状结晶, 产率 81%, m. p. 100~101°C, $C_{13}H_7F_3N_2O_4S$ (计算值: C, 45.35; H, 2.03; N, 8.14; S, 9.30; F, 16.57. 实测值: C, 45.56; H, 2.27; N, 8.12; S, 8.97; F, 16.76). ν_{max} : 1550(s, Ar-NO₂), 1180(s, O-F)cm⁻¹. δ_H (CDCl₃): 7.30(5H, m, Ar-H), 8.3~8.5(2H,

m, Ar-H) ppm; δ_F (CF₃CO₂H): -18.0(s) ppm. *m/z*: 344(*M*⁺, 基峰).

2, 4-二硝基-6-三氟甲苯基苯硫醚(3c) 按制备**3b**的原料用量和操作步骤, 得3.0g淡黄色结晶, 产率84%, *m. p.* 101~102°C, C₁₄H₉F₃N₂O₄S(计算值: C, 46.92; H, 2.51; S, 8.96; F, 15.92. 实测值: C, 46.65; H, 2.49; S, 9.20; F, 15.88). ν_{max} : 1580(s, Ar-NO₂), 1150(s, C-F)cm⁻¹. δ_H (CDCl₃): 4.16(2H, s, CH₂), 7.26(5H, m, Ar-H), 8.66(2H, m, Ar-H) ppm. δ_F (CF₃CO₂H): -17.9(s) ppm. *m/z*: 358(*M*⁺).

2, 5-二呋喃甲硫基-3-硝基三氟甲苯(4) 将2.70g(0.01 mol)**3**, 5-二硝基-2-氯三氟甲苯、2.28g(0.02 mol)呋喃甲硫醇和15 mL无水乙醇加入附有搅拌的三口瓶中, 将2.20g(0.02 mol)三乙胺在室温下缓缓滴入, 逐渐有固体沉淀析出, 内容物呈棕红色, 升温至50°C, 固体溶解, 在此温度下继续反应7 h, 过夜。有晶状固体析出, 过滤。用水洗去三乙胺盐酸盐, 干燥, 用乙醇结晶, 得3.6g黄色结晶, 产率87%, *m. p.* 56~58°C. C₁₇H₁₂F₃NO₄S₂(计算值: C, 49.15; H, 2.89; N, 3.37; S, 15.42; F, 13.73. 实测值: C, 49.52; H, 2.84; N, 3.11; S, 15.93; F, 14.01). ν_{max} : 1518(s, Ar-NO₂), 1118(s, C-F)cm⁻¹. δ_H (CDCl₃): 4.07(2H, s, -CH₂-), 4.18(2H, s, -CH₂-), 6.03(2H, m, 呋喃环β-H), 6.23(2H, m, 呋喃环β-H), 7.35(1H, s, 呋喃环α-H), 7.72(1H, s, 呋喃环α-H), 7.98(1H, s, Ar-H), 8.76(1H, s, Ar-H). δ_F (CF₃CO₂H): -18.3(s) ppm. *m/z*: 415(*M*⁺), 414(*M*-1), 81(C₄H₃OCH₂, 基峰).

2, 4-二硝基-6-三氟甲苯苯基亚砜(5) 将1.0g(0.0029 mol)**2**, 4-二硝基-6-三氟甲苯基苯基硫醚溶于8 mL冰醋酸中, 室温下滴加5mL30%双氧水, 在80~90°C搅拌2 h, 析出淡黄色固体, 用乙醇结晶, 得0.6g针状结晶, 产率57%, *m. p.* 157~159°C, C₁₈H₇F₃N₂O₅S(计算值: C, 43.33; H, 1.94; S, 8.89; F, 15.83. 实测值: C, 43.21; H, 2.19; S, 9.09; F, 15.93). ν_{max} : 1520(s, Ar-NO₂), 1150(s, S=O), 1300(s, C-F). δ_H (CDCl₃): 7.70~8.30(5H, m, Ar-H), 8.80~8.95(2H, m, Ar-H) ppm. δ_F (CF₃CO₂H): -17.9(s) ppm. *m/z*: 361(*M*⁺+1), 235(*M*⁺-SOC₆H₅, 基峰).

2-甲氧羰基-5-硝基-6-三氟甲基苯并噻唑N-氧化物(7) 在冰浴冷却下, 将2.70g(0.01 mol)**2**, 4-二硝基-5-氯三氟甲苯、1.06g(0.01 mol)巯基乙酸甲酯和15 mL无水乙醇在室温下反应2 h, 加热回流4 h, 过夜, 得棕黑色沉淀, 用乙醇结晶, 得2.0g淡灰色晶体, 产率62%, *m. p.* 175°C, C₁₀H₅F₃N₂O₅S(计算值: C, 37.26; H, 1.55; N, 8.69; S, 9.94; F, 17.70. 实测值: C, 37.40; H, 1.56; N, 8.29; S, 10.20; F, 17.57). ν_{max} : 1695(s, C=O), 3010(m, Ar-H), 1280(s, C-F)cm⁻¹. δ_H (CDCl₃): 4.07(3H, s, OCH₃), 8.85(1H, s, Ar-H), 9.30(1H, s, Ar-H) ppm. δ_F (CF₃CO₂H): -18.2(s) ppm. *m/z*: 322(*M*⁺), 275(*M*⁺-O-OCH₃, 基峰).

2, 4-二硝基-5-硫代乙酸甲酯三氟甲苯(8a) 将0.9g(0.0033 mol)**2**, 4-二硝基-5-氯三氟甲苯、0.35g(0.0033 mol)巯基乙酸甲酯和20 mL无水乙醇加入附有搅拌的三口瓶中, 滴加1.0g10%的氟化氢吡啶溶液, 反应吸热, 室温下搅拌10 h, 得0.5g淡黄色晶体, 产率44%, *m. p.* 77~78°C, C₁₀H₇F₃N₂O₆S(计算值: C, 35.29; H, 2.06; S, 9.41; F, 16.76. 实测值: C, 35.49; H, 2.08; S, 9.59; F, 16.52). ν_{max} : 1538(s, Ar-NO₂), 1313(s, C-F)cm⁻¹. δ_H (CDCl₃): 3.79(2H, s, CH₂), 3.88(3H, s, CH₃), 8.08(1H, s, Ar-H), 8.88(1H, s, Ar-H) ppm. δ_F (CF₃CO₂H): -18.4(s) ppm. *m/z*: 340(*M*⁺).

2, 4-二硝基-5-呋喃甲硫三氟甲苯(8b) 将1.30g(0.0048 mol)**2**, 4-二硝基-5-氯三氟甲苯、0.55g(0.0048 mol)呋喃硫醇和0.54g(0.0053 mol)三乙胺按制备**2**的方法得淡黄色

晶体 1.2 g, 产率 71%, m. p. 62~64°C. $C_{12}H_7F_3N_2O_5S$ (计算值: C, 41.37; H, 2.01; N, 8.04; S, 9.20; F, 16.37. 实测值: C, 41.49; H, 2.21; N, 8.09; S, 9.62; F, 16.51). ν_{max} : 1540(s, Ar-NO₂), 1170(s, C-F)cm⁻¹. δ_H (CDCl₃): 4.30(2H, s, CH₂), 6.31(2H, s, 吡喃环 β -H), 7.20(1H, s, 吡喃环 α -H), 7.98(1H, s, Ar-H), 8.76(1H, s, Ar-H)ppm. δ_F (CF₃CO₂H): -18.3(s)ppm. m/z : 348(M^+), 81(C₄H₃OCH₂⁺, 基峰).

2, 5-二硫代乙酸甲酯-4-硝基三氟甲苯(9) 将 4.05 g (0.015 mol) 2, 4-二硝基-5-氯三氟甲苯、3.18 g (0.03 mol) 硫基乙酸甲酯、3.33 g (0.033 mol) 三乙胺和 30 mL 无水乙醇按制备 **2** 的方法得 4.5 g 淡黄色晶体, 产率 75%, m. p. 90~91°C, $C_{12}H_{12}F_3NO_6S_2$ (计算值: C, 39.09; H, 3.01; N, 3.50; S, 16.04; F, 14.28. 实测值: C, 39.32; H, 2.95; N, 3.53; S, 16.08; F, 14.42). ν_{max} : 1745(s, CO₂OH₂), 1535(s, Ar-NO₂), 1135(s, C-F)cm⁻¹. δ_H (CDCl₃): 2.90(6H, s, OCH₂), 2.93(4H, s, CH₂), 8.03(1H, s, Ar-H), 8.43(1H, s, Ar-H)ppm. m/z : 399(M^+).

参 考 文 献

- [1] Filler, R; Kobayashi, Y., "Biomedicinal Aspects of Fluorine Chemistry" Kodansha Ltd. Tokyo, 1982.
- [2] 游上高正, 有机合成化学(日) 1984, 42, 778.
- [3] Rasheed, K., J. Heteroc. Chem., 1981, 18, 1593.
- [4] Amico, D., J. Org. Chem., 1976, 41, 3564.

Reaction of 3, 5-Dinitro-2-chlorobenzotrifluoride and 2, 4-Dinitro-5-chlorobenzotrifluoride with Sulfur-containing Nucleophiles

Ji Jing-Shun* Lin Yong-Da Liang Shi-Qin Liang Yu-Da
(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

Abstract

Reaction of 3, 5-dinitro-2-chlorobenzotrifluoride and 2, 4-dinitro-5-chlorobenzotrifluoride with sulfur-containing nucleophiles has been used to synthesize a series of fluorine-containing aromatic and heterocyclic compounds.