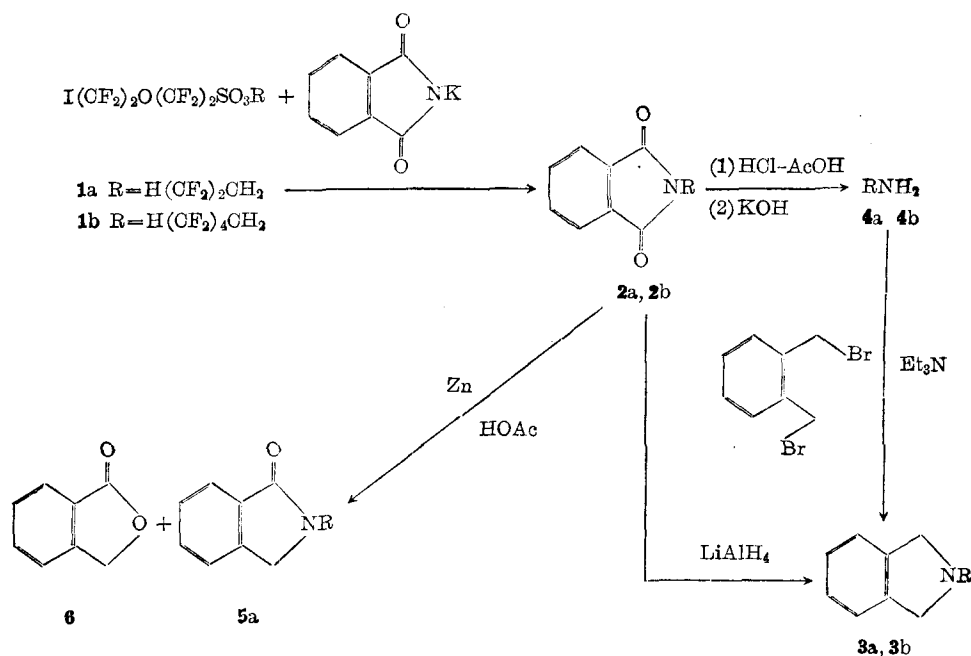


## N-氟烷基二氢异吲哚的合成

黄维垣\* 杜学梅 葛文正 杨冰华

(中国科学院上海有机化学研究所)

我们<sup>[1]</sup>曾报道仲胺与全氟磺酸酯反应,以制取含氟叔胺。本文报道以邻苯二甲酰亚胺钾为亲核试剂与全氟磺酸酯(**1**)的反应,并将亲核反应产物应用于环状叔胺。



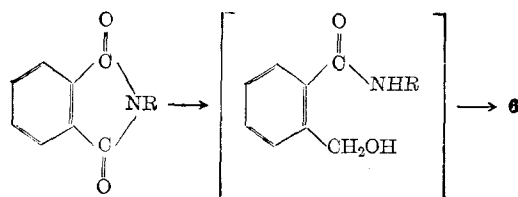
**1**与邻苯二甲酰亚胺钾在DMF中反应,可得N-氟烷基邻苯二甲酰亚胺(**2**),**2**经锂铝氢还原得N-氟烷基二氢异吲哚(**3**);若**2**不含氟( $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ),则得相应的N-烷基二氢异吲哚。

由**2**经酸水解<sup>[2,3]</sup>所得含氟伯胺**4**与邻-二(溴甲基)苯反应<sup>[4]</sup>也可得**3**。含氟伯胺的反应产率(约60%)比相应不含氟伯胺的高。

Corman等<sup>[5]</sup>用锌粉-醋酸还原**2**( $\text{R}=\text{CH}_3$ ),仅得**5**,他们认为在该还原条件下,**2**的环是稳定的。我们用锌粉-醋酸<sup>[5,6]</sup>还原**2**( $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2$ )时,除得**5**外,还伴有少量副产物邻羟甲基苯甲酸内酯(**6**)。当R为含氟基团时,内酯产量高于还原产物,表明在反应过程中出现水解、还原和开环再缩合<sup>[7]</sup>。

1983年7月25日收到。

\* 通讯联系人。



本文所报道的新化合物,均由元素分析和光谱数据加以鉴识。

## 实 验

IR 用 Zeiss-75 型仪测定, KCl 压片。NMR 由 EM-360L (60 MHz) 和 Varian-200 (200 MHz) 型仪测定,  $^1\text{H}$  NMR 以 TMS 为外标,  $^{19}\text{F}$  NMR 以 TFA 为外标,  $\delta$  单位为 ppm,  $J$  单位为 Hz。硅胶采用青岛海洋化工厂 GF<sub>254</sub>; 硅胶柱层析洗脱剂为 92:8 石油醚-乙酸乙酯。

**N-1, 1, 3-三氢全氟丙基邻苯二甲酰亚胺 (2a)** 92.5 g 邻苯二甲酰亚胺钾盐和 50 mL DMF 置于三颈瓶内, 加热到 140°C, 滴加 26.9 g **1a**<sup>[8]</sup>, 回流 2h。倒入 100 mL 冰水中, 滤渣水洗, 得 9.8 g **2a**, 产率 75.3%。用乙醇-乙醚结晶, m. p. 129~131°C。C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> 计算值: C, 50.54; H, 2.70; F, 29.10; N, 5.36。实测值: C, 50.50; H, 2.79; F, 29.02; N, 5.08。  $\nu_{\max}$ : 1730 (CO—N—CO) cm<sup>-1</sup>。  $\delta_{\text{H}}$ : 4.25 (2H, t,  $J=14$ , CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 5.88 (1H, t-t,  $J=34$ , 4, HCF<sub>2</sub>), 7.79, 7.89 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)。  $\delta_{\text{F}}$ : 43.6 (2F, s, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 56.4 (2F, d,  $J=53$ , HCF<sub>2</sub>)。

**N-1, 1, 5-三氢全氟戊基邻苯二甲酰亚胺 (2b)** 同法制备。7.4 g 邻苯二甲酰亚胺钾与 25.5 g **1b**<sup>[1]</sup> 在 50 mL DMF 中反应, 得 10.6 g **2b**, 产率 73.6%, m. p. 85~87°C。C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>8</sub>NO<sub>3</sub> 计算值: C, 43.23; H, 1.95; F, 42.08; N, 3.88。实测值: C, 43.14; H, 2.18; F, 41.52; N, 3.99。  $\nu_{\max}$ : 1730 (CO—N—CO) cm<sup>-1</sup>。  $\delta_{\text{H}}$ : 4.36 (2H, t,  $J=16$ , CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 6.05 (1H, t,  $J=52$ , HCF<sub>2</sub>), 7.8, 7.9 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)。  $\delta_{\text{F}}$ : 43 (2F, s, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 52.2 (2F, s, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 56.6 (2F, s, HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 64 (2F, d,  $J=52$ , HCF<sub>2</sub>)。

**1, 1, 3-三氢全氟丙胺 (4a)** 91.3 g **2a** 加 200 mL 1:1 盐酸-醋酸液, 加热回流 40 h (在回流 8 h 及 24 h 后分别补加 100 mL 上述酸液), 冷至室温有固体析出, 过滤。滤液抽干, 所得固体用乙醇-乙醚结晶, 得 44 g **1, 1, 3-三氢全氟丙胺盐酸盐**, 产率 75.2%。加入 100 mL 20% KOH 溶液, 析出油状物, 乙醚提取, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后除去乙醚, 蒸馏得 **4a**, b. p. 80~81°C。C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>Cl 计算值: C, 21.51; H, 3.61; F, 45.36; N, 8.36。实测值: C, 21.44; H, 3.70; F, 45.64; N, 7.92。  $\delta_{\text{H}}$ : 1.55 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 2.99 (2H, t,  $J=16.2$ , CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 5.96 (1H, t-t,  $J=55.2$ , 6, HCF<sub>2</sub>)。  $\delta_{\text{F}}$ : 49.5 (2F, t,  $J=16.9$ , CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 63.2 (2F, d,  $J=56.4$ , HCF<sub>2</sub>)。

**1, 1, 5-三氢全氟戊胺 (4b)** 同法。90 g **2b** 和 200 mL 1:1 盐酸-醋酸液回流 31 h, 得 42 g **4b** 盐酸盐, 产率 63%。加碱处理得 **4b**, b. p. 120~122°C。  $\delta_{\text{H}}$ : 6.00 (1H, t-t,  $J=52.6$ , 6, HCF<sub>2</sub>), 3.06 (2H, t,  $J=16.2$ , CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 1.36 (2H, s, NH<sub>2</sub>)。  $\delta_{\text{F}}$ : 42.4 (2F, s, CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 46.4 (2F, s, CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50.9 (2F, s, HCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 58.8 (2F, d,  $J=56.4$ , HCF<sub>2</sub>)。  $m/z$ : 232 (基峰, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NCl<sup>+</sup>-Cl)。

**N-1, 1, 3-三氢全氟丙基二氢异吡啶 (3a) 及其盐酸盐**

方法 1 将 11.4 g LiAlH<sub>4</sub> 和 100 mL 无水四氢呋喃置于 500 mL 三颈瓶中, 室温下逐渐

滴入 26.1 g **2a** 的四氢呋喃溶液, 回流搅拌 22 h. 蒸去 100 mL 四氢呋喃后冷到室温, 滴加 500 mL 乙酸乙酯和 200 mL 6 N HCl, 滴加完毕即进行水蒸汽蒸馏, 蒸至 95°C, 稍冷, 加入 100 mL 40% NaOH 溶液, 继续水蒸汽蒸馏直至无油珠状物. 油状物减压蒸馏, 得 10 g **3a**, 产率 42%, b. p. 91~92°C/6 mm. 将 **3a** 加入 20 mL 6 M HCl 溶液中, 成酸性后除水即得 **3a** 盐酸盐, m. p. 202~204°C.  $C_{11}H_{12}F_4NCl$  计算值: C, 48.99; H, 4.99; F, 28.18; N, 5.20. 实测值: C, 49.13; H, 4.66; F, 28.00; N, 5.13.  $\delta_H$ : 2.65 (2H, t,  $J=14.4$ ,  $NCH_2CF_2$ ), 3.41 (4H, s,  $CH_2NCH_2$ ), 5.37 (1H, t-t,  $J=52.2$ , 6,  $HCF_2$ ), 6.61 (4H, s,  $C_6H_4$ ).  $\delta_F$ : 43.8 (2F, s,  $CH_2CF_2$ ), 61.1 (2F, d,  $J=50.8$ ,  $HCF_2$ ).

方法 2 5 g **4a**、10 g 邻-(溴甲基)苯<sup>[9]</sup>和 60 mL  $CH_2Cl_2$  置于三颈瓶内, 室温滴加 50 mL 含 8.5 g 三乙胺的  $CH_2Cl_2$  混合液, 维持浴温 80~90°C, 搅拌 14 h, 过滤. 除去  $CH_2Cl_2$  后减压蒸馏, 得 5 g **3a**, 产率 60.2%, b. p. 90°C/6 mm. 其盐酸盐的元素分析、 $^1H$  NMR 和  $^{19}F$  NMR 数据与上述方法 1 结果相符.

#### **N-1, 1, 5-三氟全氟戊基二氢异吡啶(3b)及其盐酸盐**

方法 1 同方法 1. 11.4 g  $LiAlH_4$  和 36.1 g **2b** 反应, 得 20 g **3b**, 产率 60.8%, b. p. 109~112°C/5 mm. 其盐酸盐 m. p. 197°C.  $\delta_H$ : 2.67 (2H, t,  $J=16.2$ ,  $NCH_2CF_2$ ), 3.4 (4H, s,  $CH_2NCH_2$ ), 5.4 (1H, t-t,  $J=52.2$ , 6,  $HCF_2$ ), 6.56 (4H, s,  $C_6H_4$ ).  $\delta_F$ : 39.4 (2F, s,  $CH_2CF_2$ ), 48.7 (2F, s,  $CH_2CF_2CF_2$ ), 53.7 (2F, s,  $HCF_2CF_2$ ), 60.7 (2F, d,  $J=50.8$ ,  $HCF_2$ ).  $m/z$ : 334 (基峰,  $C_{13}H_{12}F_8NCl^+-Cl$ ).

方法 2 同方法 2. 6.9 g **4b**、8 g 邻-(溴甲基)苯和 6.06 g 三乙胺在 50 mL 二乙二醇二甲醚中反应, 得 6.2 g **3b**, 产率 62%, b. p. 109~111°C/5 mm. 其盐酸盐 m. p. 与法 1 相同.

**N-甲基二氢异吡啶** 同方法 1. 11.4 g  $LiAlH_4$  和 16.1 g *N*-甲基邻苯二甲酰亚胺<sup>[3]</sup> 反应, 得 5.5 g 产物, 产率 42%, b. p. 76°C/9 mm (文献值<sup>[4a]</sup>: b. p. 81~82°C/13 mm).  $\delta_H$ : 1.88 (3H, s,  $NCH_3$ ), 3.18 (4H, s,  $CH_2NCH_2$ ), 6.45 (4H, s,  $C_6H_4$ ). 产物盐酸盐 m. p. 202~204°C.

**N-乙基二氢异吡啶** 同方法 1. 11.4 g  $LiAlH_4$  和 17.5 g *N*-乙基邻苯二甲酰亚胺<sup>[3]</sup> 反应, 得 8 g 产物, 产率 54.4%, b. p. 80°C/7 mm (文献值<sup>[4b]</sup>: b. p. 219~220°C).  $\delta_H$ : 0.73 (3H, t,  $J=7.8$ ,  $NCH_2CH_3$ ), 2.25 (2H, q,  $J=7.8$ ,  $NCH_2CH_3$ ), 3.40 (4H, s,  $CH_2NCH_2$ ), 6.74 (4H, s,  $C_6H_4$ ).

**N-正丙基二氢异吡啶** 同方法 2. 26.4 g 邻-(溴甲基)苯、5.9 g 正丙胺和 11 g KOH 在 40 mL 乙醇中反应, 产率 54.4%, b. p. 80°C/7 mm (文献值<sup>[4c]</sup>: b. p. 230~240°C).  $\delta_H$ : 0.62 (3H, t,  $J=7.2$ ,  $NCH_2CH_2CH_3$ ), 1.1 (2H, h,  $J=7.2$ ,  $NCH_2CH_2CH_3$ ), 2.18 (2H, t,  $J=7.2$ ,  $NCH_2CH_2CH_3$ ), 3.43 (4H, s,  $CH_2NCH_2$ ), 6.8 (4H, s,  $C_6H_4$ ). 产物盐酸盐 m. p. 168~170°C.

**2a 与锌粉-醋酸反应** 26.1 g **2a** 和 400 mL 醋酸加热到 60°C 后加入 32.5 g 锌粉, 搅拌加热反应 4 h, 乘热过滤, 滤渣用 50 mL 醋酸洗三次. 浓缩滤液到小体积, 有固体析出, 加入 300 mL 饱和  $NaHCO_3$  溶液, 固体溶解, 有油状物析出, 用 100 mL 氯仿提取三次. 提取液用  $NaHCO_3$  水液洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥后除去氯仿, 减压蒸馏, 得 7.5 g 粘稠状液体, b. p. 107~120°C/5 mm, 和 4.2 g 无色液体, b. p. 122~136°C/5 mm, 冷却后成白色固体, 此固体经旋转薄层分离, 得邻羟甲基苯甲酸内酯(**6**), m. p. 和元素分析与文献相符<sup>[10]</sup>; IR 与

Sadtler-IR13929(P)相同。同时得 *N*-1, 1, 3-三氢全氟丙基苯骈丁内酰胺(5a), m. p. 66~68°C.  $\delta_{\text{H}}$ : 4.03 (2H, t,  $J=15.2$ ,  $\text{NCH}_2\text{CF}_2$ ), 4.40 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 5.78 (1H, t,  $J=54$ ,  $\text{HCF}_2$ ), 7.33 (3H, s, 3, 4, 5- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$ ), 7.67 (1H, m, 2-ArH).  $\delta_{\text{F}}$ : 41.5 (2F, t,  $J=54.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_2$ ), 59.1 (2F, q,  $J=54.2$ ,  $\text{HCF}_2$ ).  $m/z$ : 247, (基峰,  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}^+$ ).

*N*-甲基-邻苯二甲酰亚胺与锌粉-醋酸反应 48.3g *N*-甲基-邻苯二甲酰亚胺与97.5g 锌粉在400mL醋酸内反应,方法同上,得34.5g液体, b. p. 126~140°C/2.5mm, 冷却后成固体。该固体经硅胶柱层析分离,得6和*N*-甲基-苯骈丁内酰胺,后者 m. p. 108~110°C.  $\delta_{\text{H}}$ : 3.0 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 4.2 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ), 7.4 (3H, s, 3, 4, 5- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$ ), 7.7 (1H, s, 2-ArH).

### 参 考 文 献

- [1] 黄维垣, 杜学梅, 何钰清, 黄辉裳, 曹玖娟, 骆昌平, 化学学报, **1982**, *40*, 811.
- [2] Wubbels, G.; Halverson, A. M.; Oxman, J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *102*, 4848.
- [3] Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, *80*, 919.
- [4] (a) Brann, J. V.; Kohler, Z., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1968**, *51*, 103; (b) Scholtz, M., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, *31*, 1707; (c) Scholtz, M.; Wolfrum, R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1910**, *43*, 2318.
- [5] Brewster, J. H.; Fusco, A. M.; Carsino, L. E.; Oorman, B. G., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 493.
- [6] Kuroda, T.; Tachibana, K.; Goto, H., JP Kokai 7665755 [Chem. Abstr., **1976**, 85].
- [7] Belke, O. J.; Su, S. C. K.; Shafer, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4552.
- [8] 陈庆云, 朱蓉仙, 李宗珍, 王珊娣, 黄维垣, 化学学报, **1982**, *40*, 337.
- [9] John, N. R., "Organic Syntheses", John Wiley, London, **1963**, Coll. Vol. 4, p. 984.
- [10] Blatt, A. H., "Organic Syntheses", John Wiley, London, **1947**, Coll. Vol. 2, p. 526.

## SYNTHESIS OF *N*-FLUOROALKYL ISOINDOLINE

HUANG WEI-YUAN\* DU XUE-MEI GE WEN-ZHENG YANG BING-HUA

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica,)

### ABSTRACT

*N*-Alkyl isoindolines **3** [ $\text{R}=\text{H}(\text{CF}_2)_n\text{CH}_2$ ,  $n=2, 4$ ] were synthesized from two routes, namely,  $\text{LiAlH}_4$  reduction of *N*-alkyl phthalimide [ $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{H}(\text{CF}_2)_n\text{CH}_2$ ,  $n=2, 4$ ] and the reaction of *o*-di(bromomethyl) benzene with primary amine, [ $\text{R}=\text{H}(\text{CF}_2)_n\text{CH}_2$ ,  $n=2, 4$ ]. Reduction of **2** ( $\text{R}=\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ) with zinc dust in acetic acid gave *N*-alkyl phthalimidine as well as a small amount of phthalide **6**.

All the new compounds are identified by spectral and elemental analyses.