

现代化学基础丛书 11

有机氟化学

卿凤翎 邱小龙 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

近年来,有机氟化合物(含氟功能材料)在高新技术产业和生命科学中发挥越来越重要的作用,随之而来对于有机氟化学的研究也逐渐成为人们关注的热点。本书是我国学者编著的第一本系统介绍有机氟化学的著作,其框架结构和内容源于作者近20年来在有机氟化学领域学习和研究的亲身体会和经验积累。本书首先介绍了有机氟化合物的性能,特别是详细地讨论了有机氟化合物与相应的碳氢化合物的化学反应性差异;然后全面和系统地论述了有机氟化合物的合成方法,通过列举大量已报道的最新成果,对不同合成方法的优点和局限进行了分析;最后对含氟药物和含氟功能材料进行了介绍。

本书可供从事有机化学、药物化学和高分子化学的研究人员和研究生阅读,对于工业界开展有机氟化合物研制的技术人员也具有重要的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

有机氟化学/卿凤翎,邱小龙编著. —北京:科学出版社,2007

(现代化学基础丛书 11/朱清时主编)

ISBN 978-7-03-018687-4

I. 有… II. ①卿… ②邱… III. 有机化学:氟化学 IV. O622.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 030867 号

责任编辑:周巧龙 / 责任校对:张 琪

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈 敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 3 月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2007 年 3 月第一次印刷 印张:24 1/4

印数:1—2 500

字数:471 000

定价:58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《现代化学基础丛书》编委会

主 编 朱清时

副主编 (以姓氏拼音为序)

江元生 林国强 佟振合 汪尔康

编 委 (以姓氏拼音为序)

包信和 陈凯先 冯守华 郭庆祥

韩布兴 黄乃正 黎乐民 吴新涛

习 复 杨芄原 赵新生 郑兰荪

卓仁禧

《现代化学基础丛书》序

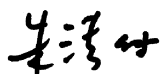
如果把 1687 年牛顿发表“自然哲学的数学原理”的那一天作为近代科学的生日,仅 300 多年中,知识以正反馈效应快速增长:知识产生更多的知识,力量导致更大的力量。特别是 20 世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲,发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域,化学与人类的日常生活关系最为密切,对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成 DDT 开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料,把农业生产推到了前所未有的高度,以至人们把 20 世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活,使材料科学成为了 20 世纪的一个主流科技领域。化学家们对分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到,化学虽然创造了大量人类需要的新物质,但是在许多场合中却未有效地利用资源,而且产生了大量排放物造成严重的环境污染,以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在 21 世纪开始之时,化学正在两个方向上迅速发展:一是在 20 世纪迅速发展的惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展;二是全方位的“绿色化”,即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变,既满足人们的需求,又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状,科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主,介绍这些学科领域目前发展的重点和热点,并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物,希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。



2005 年 2 月

序

2006年是法国科学家莫里桑(H. Moissan)因发现元素氟而获得诺贝尔奖100周年。在这百余年中,氟化学取得了巨大的进展,几乎全是人工合成的含氟有机化合物(氟材料)已在国防工业、高新技术产业和生命科学中发挥越来越重要的作用,并改变了我们的某些生活方式。诚然,人们也逐渐认识到某些含氟化合物在造福人类的同时,会对环境带来负面影响(如氟里昂破坏臭氧层)。因此,目前各国正致力于研发具有特殊性能和环境友好的含氟产品。就有机氟化学学科而言,它已经成为有机化学的重要分支,无数事实证实它既服从有机化学共同的规律,又以碳氟键的特点丰富和发展了有机化学。

我国的有机氟化学研究始于20世纪50年代末,是“任务带学科”的产物。经过几十年的奋斗,我国已经能够生产许多含氟产品;同时,我国有机氟化学基础研究已在国际上占有一席之地,并于2005年7月在上海成功地举办了第17届世界氟化学大会。作为萤石储量大国,理应对人类做出更大的贡献,但令人遗憾的是,至今还没有我国学者自己编著的有机氟化学方面的图书问世,以满足广大氟化学工作者学习和研究的需求。

现在我感到高兴的是卿凤翎教授历经两年终于完成了《有机氟化学》一书的初稿。年轻的卿凤翎教授于1990年获博士学位,从事有机氟化学的基础研究和应用研究多年并取得显著成绩,由他来编著《有机氟化学》是十分合适的。该书较系统地论述了有机氟化学的基本理论;阐明了有机氟化合物与相应的碳氢化合物的反应性差异;着重介绍了有机氟化合物的合成方法学。该书也收集了我国学者在有机氟化学领域的一些研究成果。因此,该书无论对于从事有机氟化学基础研究还是进行氟产品开发的科研工作者都是一本好的参考书。我相信该书的出版将对我国有机氟化学的发展和人才培养起到积极的作用。是为序。

中国科学院院士

陈庆云

前 言

我自进入中国科学院上海有机化学研究所开始有机氟化学的学习和研究以来,已近20年。在此期间,国内出版了一些总结我国有机氟化学研究成果的著作以及介绍有机氟材料、含氟生物活性物质和氟化学前沿的译作;然而迄今为止我国还没有一本系统论述有机氟化学基础理论和合成方法的书。两年前,在林国强院士和陈庆云院士的推荐下,科学出版社邀我写作《有机氟化学》一书以满足我国有机氟化学教学、研究和有机氟产品开发的需求。说实话,我当时没有考虑自己的知识结构和写作的艰辛,欣然接受了邀请。但在实际的写作过程中,我深感自己知识和精力有限,然而身受两位先生和出版社的重托,不敢有丝毫的懈怠,尽己所能,历时两年,终于完成了书稿的写作。

在写作之初,我与邱小龙博士阅读了国外出版的一些有关有机氟化学的书籍,希望从中找到对我们写作有指导性的信息,然而却没有发现能完全适合我们写作目的的书籍。因为国外的书籍绝大部分是以有机氟化学的研究进展和应用背景为主线来撰写的,缺乏系统性,不便于刚接触有机氟化学的读者阅读、理解和从中获得帮助。因此,我想根据自己近20年来在有机氟化学领域的学习和研究过程中的亲身体会来撰写本书。即较系统地论述有机氟化学的基础知识,同时有选择性地介绍有机氟化学的最新研究成果和发展方向。考虑到我国有许多企业科研人员在进行有机氟化合物的研制和生产,我希望本书的部分内容对他们的研发工作能起到参考和指导作用。以上两方面的思考是构造本书框架结构的基础。

本书的第一章介绍了有机氟化学的历史和氟原子的特性,着重阐述了有机氟化合物与相应的碳氢化合物在物理性质上的差别。第二章论述了氟原子和含氟基团对反应中心的影响以及全氟化合物与相应的碳氢化合物的反应性能的差异;这些问题是有机氟化学研究者在进行含氟有机化合物化学转化中经常遇到,但有时又不能完全理解的难点。第三章涉及全氟化合物的合成方法和应用领域,主要论述了三类在工业上广泛应用的合成全(多)氟化合物的方法,它们也是进行有机氟化学研究大部分化学试剂的来源。第四章至第十章阐述了向有机分子中引入氟原子或含氟基团的方法,包含了亲电氟化、亲核氟化和含氟合成砌块等;这些内容是有机氟化学研究永恒的课题。第十一章和第十二章分别论述了含氟生物活性物质和含氟功能材料,这两章内容是有机氟化学研究和含氟产品研发的生命力之所在。

由于作者学识和时间所限,有机氟化学中的某些重要内容本书没有涉及,如含氟芳香族化合物的合成、含氟农药和部分含氟材料等。如果本书有再版的机会,希

望能将这些内容补上。对于本书存在的差错,敬请读者谅解和赐教。

在此我要衷心感谢将我引入有机氟化学研究领域的胡昌明教授、黄维垣院士和陈庆云院士;特别是陈庆云院士对本书的写作提出了许多宝贵的建议,并审阅了本书的部分章节。

值本书完成之际,我要深深感谢我年迈母亲的养育之恩和妻子对我的鼓励和支持。最后,谨以此书献给我一生坎坷并已逝去的父亲。

卿凤翎

目 录

《现代化学基础丛书》序

序

前言

第一章 有机氟化学概况	(1)
一、有机氟化学简史	(1)
二、氟的存在及常规物理性质	(3)
三、具有独特性能的含氟有机化合物	(3)
四、氟碳化合物	(11)
五、有机氟化合物的命名	(15)
六、 ^{19}F 核磁共振(^{19}F NMR)	(16)
参考文献	(17)
第二章 氟原子和含氟基团对反应中心的影响及全氟化合物的反应特性	(21)
一、立体效应	(21)
二、电子效应	(21)
三、氟碳正离子	(22)
四、氟碳负离子	(23)
五、氟碳自由基	(25)
六、氟碳卡宾	(25)
七、有机氟化合物的反应	(26)
参考文献	(37)
第三章 全氟化合物的合成及应用	(39)
一、高价金属氟化物的氟化	(39)
二、电化学氟化	(41)
三、氟气氟化	(43)
四、全氟化合物的应用	(45)
五、氟氯碳化合物(氟里昂)	(46)
六、氟溴碳化合物	(48)
参考文献	(49)
第四章 亲电氟化	(51)

一、NF 亲电氟化试剂	(51)
二、NF 亲电氟化试剂的分类及合成	(51)
三、NF 亲电氟化试剂的反应	(57)
四、亲电三氟甲基化试剂	(90)
参考文献	(91)
第五章 亲核氟化	(96)
一、胺基氟化硫试剂	(96)
二、二烷胺基氟化硫的制备及常规性质	(96)
三、胺基氟化硫试剂的反应	(100)
四、三(二烷胺基)硫二氟三甲基硅盐的反应	(129)
参考文献	(131)
第六章 含氟合成子:单氟合成砌块	(135)
一、2-氟-2-膦酰基乙酸三乙酯	(135)
二、单氟甲基苯基砷	(147)
参考文献	(156)
第七章 含氟合成子:二氟亚甲基合成砌块	(159)
一、一溴二氟乙酸乙酯	(159)
二、3-溴-3,3-二氟丙烯	(186)
三、二氟甲基苯基砷	(190)
四、二氟卡宾试剂	(193)
参考文献	(195)
第八章 含氟合成子:三氟甲基合成砌块	(199)
一、(Z)-3-碘-4,4,4-三氟-2-丁烯酸乙酯	(199)
二、2-溴-3,3,3-三氟丙烯	(202)
三、三氟乙酰乙酸乙酯	(213)
四、三氟甲基铜试剂	(220)
五、三氟乙醛亚胺化合物	(226)
参考文献	(234)
第九章 含氟合成子:亲核性的含氟有机硅化合物	(240)
一、含氟有机硅化合物 R_3SiR_F	(240)
二、含氟有机硅化合物 R_3SiR_F 的合成	(240)
三、有机硅氟化试剂的反应	(246)
参考文献	(277)
第十章 全氟烷基化反应:基于全氟烷基卤化物和氟烷基磺酰叠氮	(283)
一、全氟烷基卤化物	(283)

二、氟烷基磺酰叠氮·····	(303)
参考文献·····	(307)
第十一章 含氟生物活性物质 ·····	(317)
一、氟原子对化合物生物活性的影响·····	(317)
二、含氟药物·····	(318)
参考文献·····	(340)
第十二章 含氟聚合物(功能材料) ·····	(350)
一、含氟单体的合成·····	(350)
二、氟树脂·····	(355)
三、氟橡胶·····	(359)
四、含氟聚合物的进展·····	(364)
参考文献·····	(372)

第一章 有机氟化学概况

一、有机氟化学简史

对氟化合物的化学研究最早始于 1764 年,德国化学家马格拉夫(Marggraf)将萤石与硫酸的混合物在玻璃曲颈瓶中蒸馏以研究其反应,并将馏出物中析出的白色固体认为是硫酸从萤石中分离出的一种“挥发性土壤”。1771 年瑞典化学家谢勒(Scheele)重复了马格拉夫的实验后,他指出这是由于与萤石中的石灰相结合的一种酸被硫酸所游离并蒸馏了出来,他因此称这种酸为氟酸(Flussäure);同时,谢勒还从实验中意识到,用盐酸、硝酸或磷酸代替硫酸和萤石作用同样能得到这种酸。由于那时对此酸的性质还不明确,它能与玻璃容器发生反应而使化学家们对它的研究显得特别复杂,直到 18 世纪后期,Gay-Lussac 和 Thénard 将此反应改在铅或银的仪器中进行,然后研究馏出物与玻璃的反应,才发现谢勒所谓的“氟酸”实际上是两种酸的混合物,即氢氟酸和硅氟酸。19 世纪初期,戴维(Davy)发表了关于确定氯气是一个元素的报告,在这一时间,他收到了两封法国科学家安培(Ampère)的来信。一封写于 1810 年 11 月 1 日,表示氢氟酸和盐酸的组成相似;另一封写于 1812 年 8 月 25 日,明确提出氢氟酸中存在一种新元素,正如盐酸中含有氯一样,并提议把这一新元素命名为 fluorine。安培的建议很快被当时欧洲各国化学家们接受,没有人怀疑它的存在,即使它的单质状态还没有被分离出来。安培给戴维的信件标志着氟化学的历史转折点。

随后几十年,科学家们进行了许多实验尝试分离这个元素。戴维、爱尔兰科学院的洛克斯兄弟、法国化学家弗雷米、英国化学家高尔等进行了大量的实验,都未能取得成功。直到 1886 年 6 月 26 日,法国化学家弗雷米的学生莫里桑(H. Moissan)把熔融的氟化钾(KHF_2)蒸馏所得到的无水氟化氢进行电解,他在阴极得到氢,在阳极(铂极)得到了一种活性很大的新物质,他相信这种物质为氟气,此发现随即被报道出来^[1]。莫里桑因此获得 1906 年诺贝尔化学奖。到目前为止,制备氟气的方法与莫里桑的方法并无基本区别,均系将氟化钾和氟化氢的混合物进行电解。当然仍有许多改进,最大的改进是在第一次世界大战时,Argo、Mathers、Humiston 及 Anderson 将氟化钾熔融,在 250℃ 以石墨为阳极进行电解得到氟气^[2];另外一个主要的改变是 Lebeau 及 Damiens 用氟化钾(含 2%~3% 的氟化氢)作为电解质,以镍为电极,在约 100℃ 电解得到氟气^[3]。

伴随着氟的发现和制备,氟化学取得了长足的发展,大量含氟化合物被发现、

制备和应用。表 1-1 列出了有机氟化学发展史上的大事。1896 年, Swarts 等合成了一氟乙酸乙酯, 由此揭开了有机氟化学的序幕^[4]。20 世纪 30 年代, 含氟制冷剂得以合成。1938 年, 美国杜邦公司的 Plunkett 等首次发现含氟聚合物——聚四氟乙烯 (PTFE), 标志着含氟聚合物的开端。始于 1941 年的曼哈顿计划 (核武器的研制) 推动了有机氟化学的发展和有机氟化合物在国防军工领域的应用。1954 年, J. Fried 成功合成了 α -氟化酯酸可的松, 并证实了该化合物比相应的酯酸可的松作为糖皮质激素消炎活性高 10~12 倍以上, 第一次向人们展示了向分子的特定位置引入氟原子可提高其生物活性^[5]。1957 年, 5-氟尿嘧啶的合成实现了癌症治疗的历史性突破, 再次证实了引进氟原子的优越性^[6]。从那时起, 化学家们开始认识到将氟原子引入到有机分子中的特定位置可使其生理活性发生意想不到的变化, 这为生物活性含氟有机化合物的研究奠定了基础。至今, 有机氟化学已走过了百余年的历史, 人们合成了大量的含氟有机化合物, 仅在 1989~1998 年的十年间, 被美国化学文摘收录的新的含氟有机化合物就达 610 873 个^[7]。有机氟化学已广泛应用于农药、医药、材料、原子能、航天航空等各个领域, 许多含氟产品如氟塑料、氟橡胶、氟里昂、含氟表面活性剂、含氟油脂、氟碳代血液等得到制备和应用。总之, 有机氟化学在发展过程中不断地与生物化学、药物化学、材料化学等各个学科相互渗透、相互促进, 成为有机化学的一个重要分支。

表 1-1 有机氟化学发展史上的大事

时 间	事 件
1764 年	Marggraf 首次从萤石和硫酸中合成氢氟酸, 此实验在 1771 年被 Scheele 重复
1886 年	Moissan 首次通过电解 HF-KF 体系合成单质氟
1890s	Moissan 和 Swarts 小组分别通过直接氧化和路尿酸催化的卤离子交换开展氟卤烃化学研究
1920s	通过 Balz-Schiemann 反应合成含氟芳烃
1930s	氟里昂 (制冷剂), 哈龙 (灭火剂)
1940s	聚四氟乙烯 (PTFE, 特富龙), Simons 的电化学氟化
1941~1954 年	曼哈顿工程: 全氟化合物用于同位素分离器超强材料, 气体离心机润滑剂和冷却剂等
1950s	含氟药物, 含氟农用化学品, 氟碳代血液等的制备和应用
1980s	有机氟化物用作等离子蚀刻和半导体工业的清洗液
1987 年	由于氯氟烃 (氟里昂) 对臭氧层的破坏, 开始禁止使用和生产氯氟烃 (Montreal 协议)
1990s	含氟液晶材料用于液晶显示器
2000s	全氟辛基磺酸盐和全氟辛酸铵对健康的影响
2002 年	O' Hagan 发现首个氟酶

二、氟的存在及常规物理性质^[8]

氟在自然界中以纯¹⁹F同位素形式存在,化合状态的氟占地壳组成的0.078%,较氯和溴含量丰富。在少数的矿物中可以发现有游离氟的存在,例如在 Wolsenberg (Oberpfalz) 出产的一种紫蓝色的萤石,将它粉碎时可以察觉到游离氟的特殊气味。氟在自然界中最主要的存在形式是萤石(CaF₂, 又名氟石)和冰晶石(Na₃AlF₆);另外一大类含有少量氟的矿石有碳氟酸盐、硫氟酸盐、磷氟酸盐及铈氟酸盐,许多方解石和霏石也含有少量化合状态的氟。大部分天然水中均含有微量的氟,并在某些情况下其含量比较高。例如每升海水中可含约0.3mg的氟,而在河水中含量变化较大。在动植物体中也含有微量化合状态的氟。氟在植物体中多集中在含磷最多的地方,如每克植物叶中可含有3~14mg的氟,而在植物体中含磷较少的部分,如芽、果实、木质部等,其含氟量要低得多。氟一般通过食物和水进入动物体内,在骨骼、牙齿、指甲、毛鬃及羽毛中氟的含量一般较高。骨化石较正常骨骼的氟含量高,因为它从土壤中吸收了氟。

氟气是一种高毒性的淡黄色气体,熔点为-219.6℃,沸点为-188.1℃,在液态时具有特殊的气味。由于氟的气味和氟化氧相类似,并且由于氟与水反应生成氟化氧,故其气味可能是由于OF₂而并非氟气所引起的。氟原子原子数为19.0042,核自旋量子数为1/2。根据Pauling定律,L层可多取得一个电子而形成氟离子。氟及氟离子的电子云分布分别为:F(1s)²(2s)²(2p)⁵; F⁻(1s)²(2s)²(2p)⁶。氟分子有非常对称的电子结构:F₂ KK(σ_g2s)²(σ_u2s)²(π_u2p)⁴(σ_g2p)²(π_g2p)⁴。

氟气与氯气的物理性质相差较大,在许多方面,其物理性质和氩相似。液体状态的氟具有低的表面张力,Kanda在1937年报道了利用毛细管升高法其表面张力在84.9K和57.10K下分别为9.85×10⁻³ N/m和1.46×10⁻² N/m^[9]。

三、具有独特性能的含氟有机化合物

1. 伪拟效应和阻断效应

氟原子范德华半径为1.35Å(见表1-2)^[10],与氢原子和氧原子的最为接近,这样就使得分子中的氢原子被氟原子所取代后,体积比不会有大的变化。因此含氟有机化合物往往不会被生物体中的酶受体所识别,有机氟化合物能毫无困难地代替非氟母体进入生物体内参与到代谢过程中,即所谓的伪拟效应(mimic effect)。通常情况下,分子中引入一个氟原子最容易产生伪拟效应。但要引起注意的是,三氟甲基是一个相当大的基团,其体积与异丙基相当^[11]。因此,含二氟亚

甲基和三氟甲基的化合物产生伪拟效应的情况相对较少。另外,由于氟原子很难以 F^+ 的形式离去,并且由于 C—F 键的键能远大于 C—H 键键能(见表 1-3),使得氟原子很难以氟自由基的形式离去,这样 C—F 键不易断裂,从而导致有机氟化合物氧化还原稳定性增强,使其在生物体内不易被代谢,阻碍其正常的代谢循环,这就是所谓的阻断效应(block effect)。伪拟效应和阻断效应是含氟化合物产生生物活性的一个重要原因。其中一个著名的例子是一氟乙酸在乙酸代谢系统中的影响(见图 1-1)。1943 年 Marais 等首先在南非一种叫 *Dichapetalum cymosum* 的植物中发现一氟乙酸,其具有非常强的毒性^[12]。在生物体内,由于一氟乙酸体积和乙酸相近,因为伪拟效应而被酶误识别为乙酸参与代谢循环。一氟乙酸 **1b** 首先被柠檬酸合成酶(citrate synthase)经由氟代乙酰辅酶 **2b** 转化为相应的单一构型的(2*R*,3*R*)-氟代柠檬酸 **4**,然而在进一步的代谢循环中,由于 C—F 键大的裂解能,(2*R*,3*R*)-**4** 能被顺乌头酸酶(aconitase)所识别,不像其非氟类似物柠檬酸 **3** 一样经乌头酸酶催化发生脱水反应得到顺乌头酸 **5**。这样,一氟乙酸由于伪拟效应进入乙酸的代谢循环,产生氟代柠檬酸,但由于 C—F 键的存在,使后面的代谢无法进行^[13],从而产生毒性。

表 1-2 不同原子的 C—X 键的键长和范德华半径

元素或基团	键长 C—X/Å	范德华半径/Å
H	1.09	1.20
F	1.39	1.35
O(OH)	1.43	1.40
Cl	1.78	1.80
S(SH)	1.82	1.85
Br	1.93	1.95
I	2.14	2.15

表 1-3 氟与其他元素性质比较

元素 符号	键离解能 CH ₃ —X /(kcal ¹³ /mol)	键长 C—X /Å	偶极矩 CH ₃ X /deb ²)	水合能 X ⁻ /(kcal/mol)	电负性 (鲍林标度)
F	110	1.39	1.82	117	4.0
Cl	85	1.78	1.94	84	3.0
Br	71	1.93	78	78	2.8
I	57	2.14	68	68	2.5
H	99	1.09	0	—	2.2
C	83	1.54	—	—	2.5

1) “cal”为非法定单位。1cal=4.184J。为了遵从学科和读者阅读习惯,本书仍沿用该单位。

2) deb 为非法定单位。1deb=10⁻¹⁸Fr·cm=3.335×10⁻³⁰c·m。

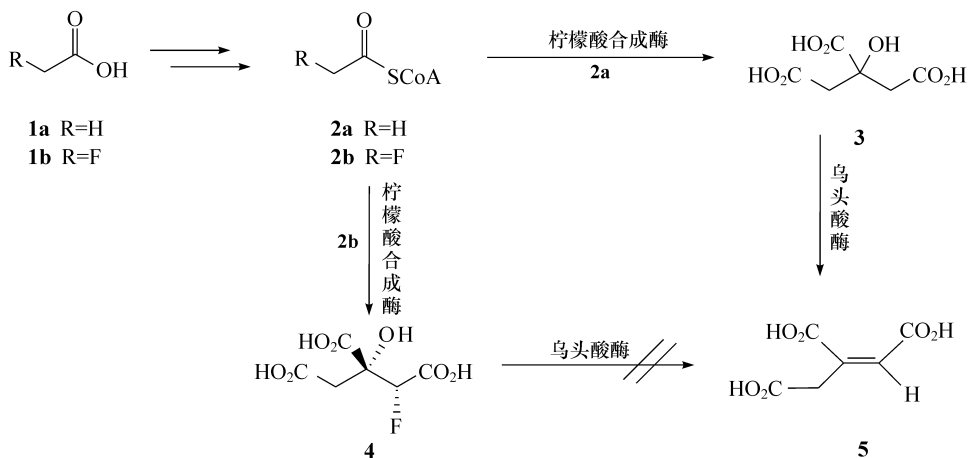
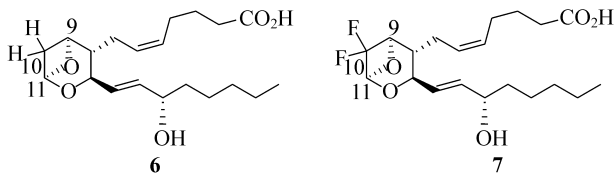


图 1-1 一氟乙酸参与柠檬酸的代谢循环

2. 氟的高电负性

氟原子是周期表中Ⅶ族里最小的原子,它在所有元素中具有最高的电负性(见表 1-3)。由于氟的电负性很强,因此它和碳原子形成共价键时电子云集中在氟原子一边,所以这个共价键带有很强的极性,是极性共价键。有机分子中引入氟原子或含氟基团后,整个分子的电子云分布将发生偏移,分子的偶极矩、酸碱性等都将受到影响,相邻基团的性质、分子构型也将发生变化,进而会影响有机分子的物理性质、化学性质。例如血栓素 A_2 **6**,这个化合物具有很强的血管收缩和血小板凝聚能力,但在 $\text{pH} = 7.4$ 弱碱性条件下它极易水解,半衰期仅为 30s。Fried 等设想将 10 位的两个氢原子用氟原子取代,利用氟原子强的吸电子能力降低相邻氧原子的电子云密度,这样避免在 11 位碳形成阳离子从而抑制其水解,提高其稳定性。事实正如所预计那样,类似物氟代血栓素 A_2 **7** 的化学稳定性相比血栓素 A_2 大大提高,半衰期更是达到了 270 年,甚至表现出了更好的生物活性^[14]。血栓素 A_2 **6** 和氟代血栓素 A_2 **7** 的结构式如图 1-2 所示。

图 1-2 血栓素 A_2 和氟代血栓素 A_2 的结构式

同样,在核苷的 C-2' 位引入氟原子时氟原子的吸电子能力能稳定糖苷键。2'-

脱氧-5-碘代-尿嘧啶脱氧苷 **8** 是由 Prusoff 小组报道的第一个抗病毒核苷,然而它的糖苷键在酸性条件下是不稳定的^[15]。经过研究,Watanabe 小组不仅发现在核苷 **8** 的 C-2' 位引入氟原子得到的化合物 **9** 能稳定糖苷键,而且还发现这一含氟核苷 **9** 对 HSV、HBV、VZV、CMN 和 EBV 亦显示出广谱的抗病毒活性^[16](见图 1-3)。同样,将氟引入双脱氧胞苷 **10** 的 C-2' 位得到化合物 **11**,它不仅具有稳定的糖苷键,而且对 HIV 还显示出显著的生物活性^[17]。通常认为,如果将氟原子引入糖苷键的邻位,氟原子除了能稳定糖苷键抑制其水解外,它还会使这种核苷中的胞嘧啶和腺嘌呤抵抗酶的脱氨基作用^[18]。

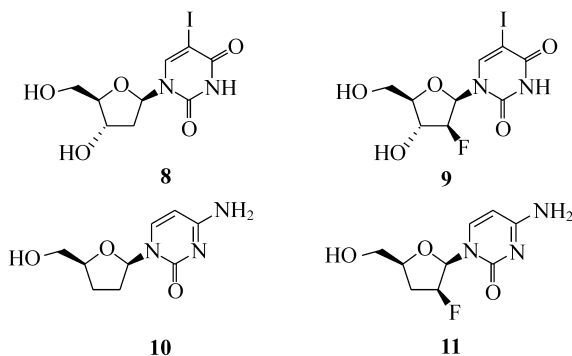


图 1-3 在核苷中引入氟原子使其糖苷键稳定和活性增强的实例

由于氟原子强的电负性,含氟有机化合物的酸性通常比非氟化合物的酸性强(见表 1-4)^[19]。三氟乙酸($pK_a=0.52$)的酸性比乙酸($pK_a=4.76$)高 4 个数量级;弱酸叔丁醇($pK_a=19.0$)经氟化后成为中等强度的酸 $(CF_3)_3COH$ ($pK_a=5.4$)。另一方面,氟的吸电子诱导效应使有机碱的碱性强度有相同程度的减弱(见表 1-5)^[19]。其中最显著的一个例子是,在脯氨酸 4 位碳上引入一个氟原子,使脯氨酸氨基基团的 pK_a 值下降 1.6 个单位,尽管氟原子和氮原子相隔三个化学键^[20]。

表 1-4 有机酸与相应的氯化物的酸性(pK_a)比较

酸	pK_a
CH_3COOH	4.76
CF_3COOH	0.52
C_6H_5COOH	4.21
C_6F_5COOH	1.75
CH_3CH_2OH	15.9
CF_3CH_2OH	12.4
$(CH_3)_2CHOH$	16.1

续表

酸	pK_a
$(CF_3)_2CHOH$	9.3
$(CH_3)_3COH$	19.0
$(CF_3)_3COH$	5.4
C_6H_5OH	10.0
C_6F_5OH	5.5

表 1-5 有机碱与相应氟化物的碱性(pK_b)比较

碱	pK_b
$CH_3CH_2NH_2$	3.3
$CF_3CH_2NH_2$	8.1
$C_6H_5NH_2$	9.4
$C_6F_5NH_2$	14.4

3. 脂溶性

含氟基团是疏水性的。含氟化合物与碳氢化合物类似,在室温下水溶剂化时具有负的熵值,这是由于水分子倾向于在溶质分子中憎水性部位周围排列的缘故,同时 C—F 键使得碳骨架的硬度增加,从而降低整个分子的可极化度,通常可增强分子的亲脂性。一般认为,氟取代有机分子中的氢原子会使其亲脂性增加,Böhm 等经分析大量含氟化合物和不含氟化合物的脂溶性也得出这样的结论^[21]。当然也有例外,当氢原子被氟原子取代时,如果在这个氢相邻的位置有含氧的官能团存在,则含氟化合物的亲脂性相对于母体会有的降低^[21],这可能是由于这类含氟化合物在水中能更好地被溶剂化。最近 Anna Seeliv 等考察了一系列药物,他们的工作是用一个氯原子或一个三氟甲基取代有机药物中的氢原子,然后系统和定量分析所得化合物的表面活性,结果表明,三氟甲基的引入能改变底物的两亲性和渗透性^[22]。三氟甲基是已知脂溶性最强的基团,它的 π 系数高于甲基和乙基 ($\pi_{\text{甲基}}=0.50$, $\pi_{\text{乙基}}=1.00$, $\pi_{\text{CF}_3}=1.07$)。脂溶性在药物设计中是一个很重要的因素,有机分子中引入氟原子后,脂溶性通常增强,从而导致含氟化合物对膜和组织具有很强的穿透能力,进一步提高了含氟化合物在生物体中的吸收和传递速度^[23]。例如在某些含有氯原子的合成医药分子或在某些植物保护剂中,把氯原子用三氟甲基取代,不仅能减少副作用,还可提高药效^[24]。一方面这是因为 C—CF₃ 较 C—Cl 生物化学稳定性好,在到达受体前发生分解反应的概率小;另一方面则是因为三氟甲基类似物脂溶性比氯类似物高。最近也有研究表明,由于含氟基团独特的性质,当在生物大分子如蛋白质中引入含氟基团后会影响蛋白质的折叠或

蛋白质之间的相互作用,从而改变蛋白质的生理活性^[25]。

4. 氟氢键

氢键作为一种强度适中的作用力,目前已成为构建和稳定超分子结构的理想作用力,也一直是分子识别和主客体化学研究的最重要的弱相互作用力之一。相对于供体-受体相互作用、 π - π 堆积作用、疏水作用或其他疏溶剂作用,氢键具有高度选择性、作用强度适中和方向性强等特点,而且氢键单体种类多、易于修饰。这些特点使得氢键成为分子识别、超分子化学、分子组装研究中最广泛的弱相互作用力之一^[26]。目前,氢键在生物化学、络合物化学和有机合成中均有重要作用,已成为物理化学研究中的重要课题。近年来又出版了新的氢键专著^[27],但对于氟氢键的研究还较少。

著名化学家 Pauling 在 *Nature of the Chemical Bond* 一书中谈到^[28]:“唯有电负性强的原子能形成氢键,并且氢键强度随着原子电负性的增加而增强,根据不同原子的电负性,我们可以预测氟、氧、氮、氯都能形成氢键,并且形成氢键的能力按这个顺序下降。根据这方面的经验,氟原子能形成最强的氢键,氧原子和氮原子形成的氢键强度较弱一些。”多年来,化学家们都赞同 Pauling 的论述,并想当然地认为有机氟原子在形成氢键时是一个强有力的氢键受体。现在看来,Pauling 当时关于氟氢键的论述也许仅限于双氟负离子 HF_2^- 、氯化氢及无机氟盐,并不包括以共价键形式存在的氟化学键,因为他在 1960 年第三版的 *Nature of the Chemical Bond* 中说到^[29]:“有趣的是通常联接在碳原子上的氟在形成氢键时并不是一个好的质子受体。”在 $\text{X-H}\cdots\text{A}$ 氢键供给体关系中(X-H 为氢键供体, A 为氢键受体), X 吸引质子 H 的能力越强, X-H 键就更加极化, H 的酸性就越强,更能成为氢键供体形成氢键,因此 HF 是强酸,是比 H_2O 更强的氢键供体。然而电负性是一个质子吸引电子的能力,而不是吸引质子的能力,因此共价键的氟(C-F)是弱碱,是很弱的质子受体^[30]。近年来,化学家们考察了收集在剑桥晶体结构数据库(Cambridge crystallographic structure database, CSD)中大量含氟化合物的晶体结构以及通过从头计算表明,有机氟原子很难形成氢键,即便在三氟乙酸铵这样的晶体中,也不存在 $\text{N-H}\cdots\text{F}$ 氢键,四个 N-H 键全指向三氟乙酸阴离子中的氧原子,然而在单氟乙酸铵晶体中,却发现存在一个分叉氢键(bifurcated hydrogen bond),即 $\text{N-H}\cdots\text{F}$ 氢键和 $\text{N-H}\cdots\text{O}$ 同位存在,并共用一个氢原子, $\text{N-H}\cdots\text{F}$ 氢键比 $\text{N-H}\cdots\text{O}$ 氢键短 0.26\AA (见图 1-4)^[31]。

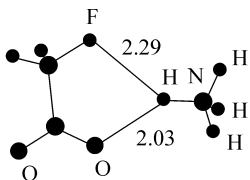


图 1-4 单氟乙酸铵晶体图

相对于 C-F 氢键, B-F 氢键较易形成强的氢键。然而在四氟硼酸铵($\text{NH}_4^+\text{BF}_4^-$)中,理想的 $\text{N-H}\cdots\text{F}$ 氢键距离并未被观察到^[32]。通常认为这是由于氢键对这种晶体晶格能作用不大的原因。CSD 数据

库表明两个化合物存在分子间 $X-H \cdots F-B$ 氢键,一个是化合物 4,4,8,8-tetrafluoropyrazobole^[33],另一个是化合物 2,2-difluoro-4,6-dimethyl-3-phenyl-1,3,2-difluoro diazaborine(见图 1-5)^[34]。

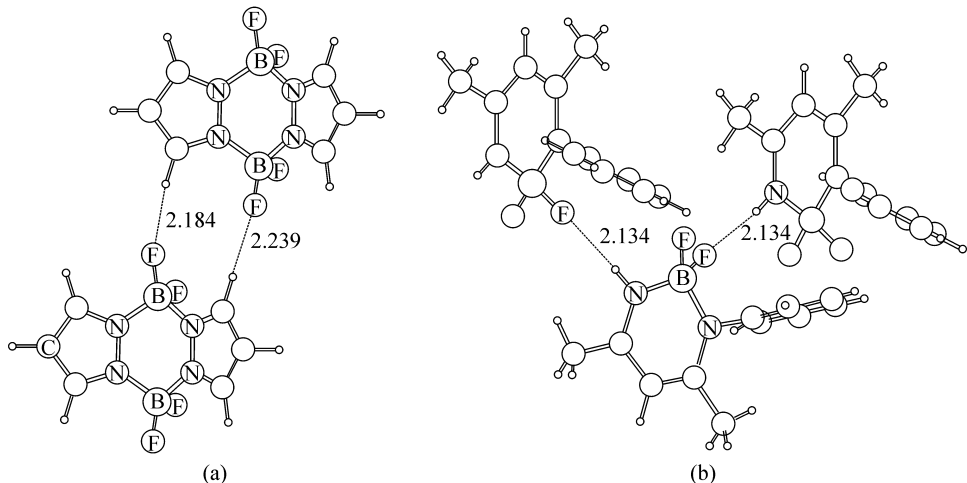


图 1-5 B—F \cdots H 氢键

(a) 4,4,8,8-tetrafluoropyrazobole; (b) 2,2-difluoro-4,6-dimethyl-3-phenyl-1,3,2-difluoro diazaborine

虽然化学家们认为分子间 $O-H \cdots F-C$ 和 $N-H \cdots F-C$ 氢键的存在能在有机氟化物和酶活性位点的联结上发挥重要的作用^[35],然而,有关分子间形成 $X-H \cdots F-C$ 氢键的报道并不多。Shimoni 和 Glusker 研究发现在 CSD 数据库中相关化合物 $X-H \cdots F-C$ ($X=N, O$) 氢键平均距离为 2.5 \AA ^[36]。1996 年,Howard 等^[37]研究发现在 CSD 数据库中仅有 12 个化合物的晶体结构中存在 $O-H \cdots F-C$ 氢键(氢键长度为 2.35 \AA 左右,分子中含有 CF_2 和 CF_3 官能团的化合物除外)。1992 年,DesMarteau^[38]报道了化合物 2-氟-1,1,2-三苯乙醇 **12** 能形成 $O-H \cdots F-C$ 氢键,这是有机化合物形成分子间 $O-H \cdots F-C$ 氢键的第一个例子,晶体结构表明 $O-H \cdots F-C$ 氢键长度为 2.04 \AA ,氢键夹角为 153° (见图 1-6)。1999 年 Strauss 报道了另一例氟醇化合物 **13** 能形成分子间氢键(见图 1-6),并对此氢键进行了系统、详细的研究^[39]。晶体结构表明所形成的 $O-H \cdots F-C$ 氢键长度为 2.01 \AA ,夹角为 171° ,这是迄今为止观察到的最短的分子间 $O-H \cdots F-C$ 氢键。更为有趣的是,研究发现在正己烷溶剂中,**13** 能形成分子内 $O-H \cdots F-C$ 氢键(见图 1-7),而不再是分子间氢键,这一点从固态时羟基的红外光谱吸收从 3582 cm^{-1} 迁移到 3616 cm^{-1} 可得到直接的证据。

有关有机化合物形成分子间 $N-H \cdots F-C$ 氢键的现象也有一些实例,如在 α -邻苯二甲酰亚氨基丙基-2-氯氟甲基-N-甲基羰基甘氨酸中,存在 $N-H \cdots F-C$ 氢键,长度和夹角分别为 2.26 \AA 和 156° ^[40]。中国科学院上海有机化学研究所黎占亭

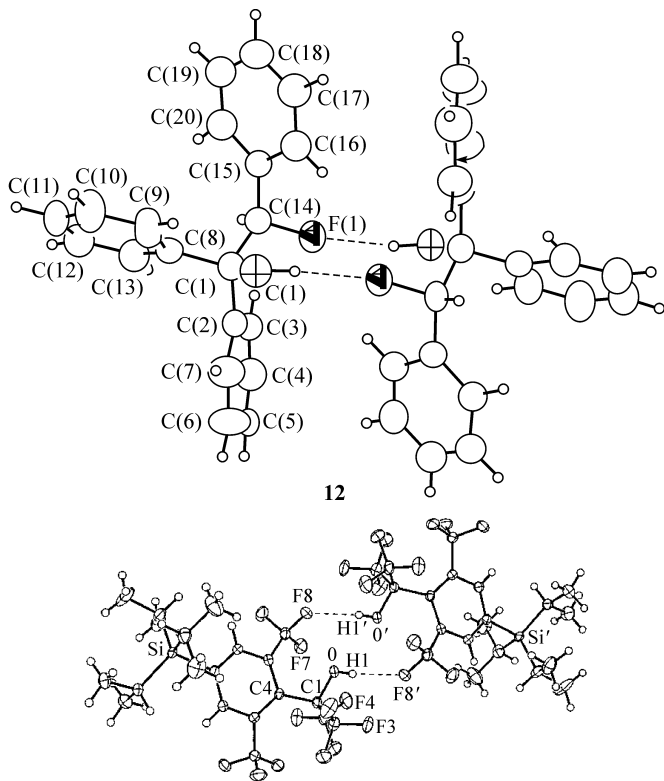


图 1-6 形成分子间 O—H...F—C 氢键的两个实例

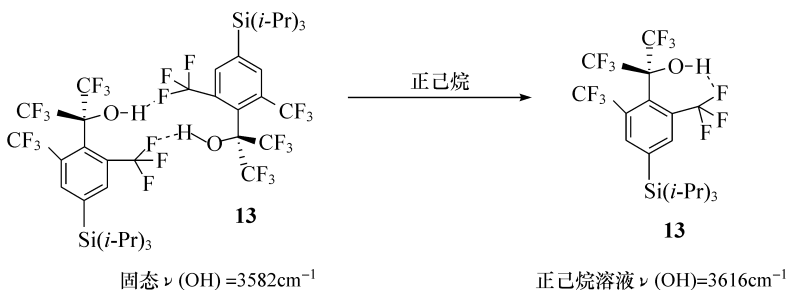


图 1-7 在正己烷溶剂中化合物 **13** 分子间氢键转为分子内氢键

小组发现含氟酰胺化合物能形成分子内分叉 N—H...F—C 氢键(见图 1-8)^[41]。

由于低的可极化性和紧束的未共享电子对,氟原子在形成氢键时无法和氧原子、氮原子竞争^[42]。一种看法认为只有少数几个化合物能形成 O—H...F 或 N—H...F 氢键。这可能是由于分子中氧原子和氮原子所处的化学环境位阻较大,致使它们不易被氢键供体靠近而形成氢键。

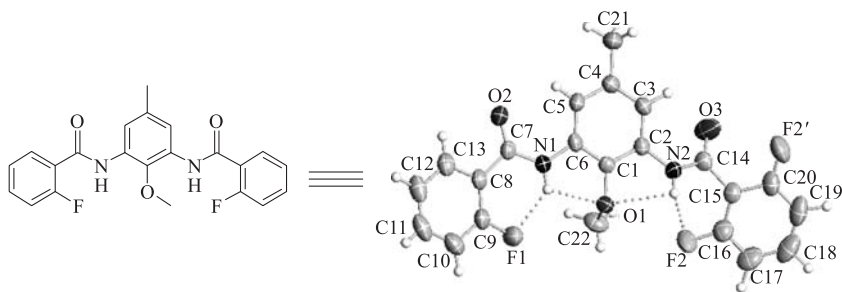


图 1-8 酰胺类化合物形成分子内分叉 N—H···F—C 氢键

四、氟碳化合物

氟碳化合物是指氟与碳的化合物,比较狭义的定义是与碳氢化合物类似的化合物,即碳氢化合物中的氢原子被氟原子所取代的化合物。由于 C—F 键的结合能高达 115.7 kcal/mol,而氟原子的极化度是最低的,这样氟碳化合物较其碳氢化合物相比具有极低的折射率;另外一个不寻常的现象是全氟碳化合物是极性最低的溶剂,如全氟正己烷($n\text{-C}_6\text{F}_{14}$)的介电常数为 1.69,而正己烷的则为 1.89(见表 1-6)^[43]。事实上这可以解释为各个 C—F 键的偶极矩在同一分子中得到相互抵消,最终形成一个非极性化合物。然而在部分氟化的化合物中,如 1,1,1,2,2,3,3-七氟正己烷($n\text{-C}_6\text{F}_7\text{H}_7$),分子中 C—F 键的偶极矩不能完全抵消,分子的总体偶极矩最终体现在化合物的物理化学性质上,尤其是汽化热(ΔH_v)和介电常数(ϵ)。如表 1-6 所示,三个化合物的密度相差很大,而它们的沸点相近(虽然 $n\text{-C}_6\text{F}_{17}$ 的相对分子质量比 $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ 大得多)。

表 1-6 正己烷($n\text{-C}_6\text{H}_{14}$),1,1,1,2,2,3,3-七氟正己烷($n\text{-C}_6\text{F}_7\text{H}_7$)
和全氟正己烷($n\text{-C}_6\text{F}_{14}$)的物理化学性质比较

性质	$n\text{-C}_6\text{H}_{14}$	$n\text{-C}_6\text{F}_7\text{H}_7$	$n\text{-C}_6\text{F}_{14}$
沸点 b. p./°C	68	64	60
汽化热 ΔH_v /(kcal/mol)	6.9	7.9	6.7
临界温度 T_c /°C	235	200	174
密度 d^{25} /(g/cm ³)	0.655	1.265	1.700
黏度 η^{25} /cp	0.29	0.48	0.66
表面张力 γ^{25} /(N/m)	0.0179	0.0143	0.0114
折射率 n_D^{25}	1.372	1.190	1.251
介电常数 ϵ	1.89	5.99	1.69

与氢原子相比,氟原子具有低的极化度和稍大的范德华半径,因此会对全氟碳化合物的结构和分子动力学产生影响。近年来,直链烷烃的晶体结构已确定,研究发现六个碳原子以上中心对称的偶数碳链烷烃的晶体结构中所有的碳链都是平行的,而相应的 C_2 -对称的奇数碳链的烷烃,其碳链由倒转的中心相连,从而导致末端甲基的不同堆积,这被用来诠释偶数-链和奇数-链化合物具有交替的熔点现象^[44]。迄今为止,只有一个全氟烷烃的晶体结构是已知的,即全氟正己烷^[43]。与直链碳氢烷烃的平面锯齿形的构象形成对照,全氟烷烃的碳链是沿着每个 C—C 键以 13° 的扭转角度形成螺旋状结构;与此十分相似的聚四氟乙烯(Teflon)螺旋状的碳链结构(相转角度约 14°)在多年前已被确定^[45]。正如 Bunn 和 Howells^[45a] 所述,如果氟原子连接到平面锯齿状碳链的 1,3-位将产生立体拥挤,而螺旋状的扭转会增加这些氟原子间的距离至更易承受的程度(从键角为 110° 的平面锯齿状碳链的 2.52\AA 至键角扩至 116° 的螺旋状链的 2.75\AA)。正是由于 1,3-二氟亚甲基间的立体排斥性使得全氟碳化合物为刚性杆状分子,而不像碳氢化合物的骨架那样具有一些构象上的弹性(见图 1-9)。

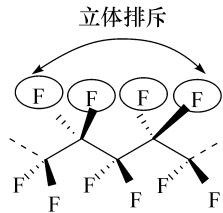


图 1-9 1,3-二氟亚甲基间的排斥作用

全氟碳化合物的低极化度使得分子间的相互分散作用很弱,由此导致了与具有相同相对分子质量的碳氢化合物相比,全氟碳化合物的沸点非常低。例如,正己烷与 CF_4 具有相似的相对分子质量(分别为 86g/mol 和 88g/mol),但 CF_4 的沸点 (-128°C)几乎比正己烷(68°C)低了 200K 。全氟碳化合物与相应的碳氢化合物相比较(见表 1-7)^[42],虽然全氟碳脂肪族化合物的相对分子质量是其相应碳氢化合物的近 4 倍,但二者沸点却相近,有时前者会更低些。

通常,支链碳氢脂肪族化合物与直链碳氢脂肪族化合物相比其沸点会有所降低,而全氟碳化合物的支链对其沸点的影响可以忽略,如,全氟正戊烷的沸点为 29°C ,2-三氟甲基全氟丁烷为 30°C ,2,2-二(三氟甲基)全氟丙烷为 29.5°C 。全氟胺、醚和酮等通常都具有比它们相应的碳氢化合物低得多的沸点。另外一个有趣的现象是全氟碳化合物的沸点比与其相对分子质量相近的惰性气体的沸点高 $20\sim 30\text{K}$ (CF_4 , M_w 88, b. p. -128°C ; Kr, M_w 83.8, b. p. -153.4°C ; CF_3CF_3 , M_w 138, b. p. -78.1°C ; Xe, M_w 131.3, b. p. -108.1°C ; $CF_3CF_2CF_3$, M_w 188, b. p.

—34.1℃; Rn, M_w 222, b.p. —62.1℃)。另外,全氟碳化合物与惰性气体相似,都具有有限的化学活性。

表 1-7 脂肪族,芳香族碳氢化合物和氟碳化合物的摩尔质量(M)、液体密度(ρ)、折射率(n_D)、沸点(b.p.)、熔点(m.p.)的比较

化合物	分子式	M /(g/mol)	ρ /(g/cm ³)	n_D	b.p./℃	m.p./℃
全氟正戊烷	C ₅ F ₁₂	288	1.664	1.241	29	
全氟正己烷	C ₆ F ₁₄	338	1.700	1.251	60	
全氟正庚烷	C ₇ F ₁₆	388	1.720	1.265	81	
全氟正辛烷	C ₈ F ₁₈	438	1.730	1.282	100	
全氟正壬烷	C ₉ F ₂₀	488	1.799	1.276	126	
正戊烷	C ₅ H ₁₂	72	0.626	1.358	36	
正己烷	C ₆ H ₁₄	86	0.659	1.375	68	
正庚烷	C ₇ H ₁₆	100	0.684	1.388	98	
正辛烷	C ₈ H ₁₈	114	0.703	1.398	125	
正壬烷	C ₉ H ₂₀	128	0.718	1.405	151	
苯	C ₆ H ₆	78	0.879	1.501	81	5.5
氟苯	C ₆ H ₅ F	96	1.025	1.465	85	-42
1,2-二氟苯	C ₆ H ₄ F ₂	114	1.171	1.443	94	-34
1,3-二氟苯	C ₆ H ₄ F ₂	114	1.160	1.439	83	
1,4-二氟苯	C ₆ H ₄ F ₂	114	1.166	1.441	89	
1,2,4-三氟苯	C ₆ H ₃ F ₃	132	1.264	1.423	88	
1,2,3-三氟苯	C ₆ H ₃ F ₃	132	1.280	1.423	95	
1,3,5-三氟苯	C ₆ H ₃ F ₃	132	1.277	1.415	76	-5.5
1,2,3,4-四氟苯	C ₆ H ₂ F ₄	150	1.400	1.408	95	-42
1,2,3,5-四氟苯	C ₆ H ₂ F ₄	150	1.393	1.404	83	
1,2,4,5-四氟苯	C ₆ H ₂ F ₄	150	1.430	1.407	90	4
五氟苯	C ₆ HF ₅	168	1.518	1.390	85	-48
六氟苯	C ₆ F ₆	186	1.616	1.378	82	3.9

全氟碳化合物的低极化度导致的另一个结果是全氟碳化合物和碳氢化合物的溶剂体系存在着较大的可混合性断层,即碳氢液体与氟碳液体在室温下不相溶。因此,在“有机相”和“水相”二相之外出现了第三相,即“氟碳相”。这种不相溶的性

质目前已得到广泛的运用(氟碳相化学)。气态相测定表明,全氟碳—碳氢间的相互作用能预计比全氟碳—全氟碳、碳氢—碳氢间的相互作用能低 10% 左右。从相对憎水性来看,全氟碳化合物在水中的溶解性能(以摩尔计)比碳氢化合物还弱。

由于弱的分子间相互作用,全氟碳化合物另一个显著的特点是具有极低的表面张力,它们具有有机液体中最低的表面张力(如表 1-6 中所示,全氟正己烷具有最低的表面张力)。因此,它们几乎可以润湿任何表面。而固态的全氟碳化合物表面也具有极低的表面能(γ)。聚四氟乙烯(PTFE, Teflon)的表面能 γ 为 1.85×10^{-2} N/m,赋予其不粘和低摩擦等性能,从而广泛用于不粘锅和其他用途。这些特性与分子中的含氟量有直接的关系,聚二氟乙烯的表面能为 2.5×10^{-2} N/m,聚氟乙烯为 2.8×10^{-2} N/m,而聚乙烯为 3.1×10^{-2} N/m。当 PTFE 中有一个氟原子被可极化度更大的氯原子所取代时,形成的聚三氟氯乙烯的表面能大大增加,达到 3.1×10^{-2} N/m^[46]。有报道认为全氟碳化合物的低表面能是由于化合物的表面有浓密的氟原子覆盖所致,因此,氟化石墨(C_2F)_n 和 (CF)_n 具有最低的表面能(近 6×10^{-3} N/m)^[47]。单层的全氟烷基羧酸 $CF_3(CF_2)_nCOOH$ ($n \geq 6$) 同样也具有 $6 \sim 9 \times 10^{-3}$ N/m 的低表面能^[46b]。

全氟碳链连有一个亲水性基团所形成的含氟表面活性剂(如 $n-C_nF_{2n+1}COOLi$, $n \geq 6$) 能把水的表面张力从 0.072 N/m 降至 0.015 ~ 0.02 N/m,而相应的碳氢表面活性剂只能降至 0.025 ~ 0.035 N/m^[48]。

最不寻常的表面活性剂是所谓的双正两性分子 $F(CF_2)_m(CH_2)_nH$, 它同时具有碳氢和氟碳部分。在有机相和“氟碳”相(全氟碳液体)的界面上,它们显示出典型的表面活性剂特性,如胶体的形成等^[49]。

尽管全氟碳化合物分子间的相互作用很弱,然而一些部分氟化的碳氢化合物具有较强的静电作用,这是由局部无“补偿”的 C—F 键偶极矩所导致的。当同一个碳原子与氟和氢都成键时静电作用尤为明显。在这种环境下,极化的 C—H 键可作为氢键的供体而氟原子可作为受体。这一作用最简单的例子是二氟甲烷。将甲烷与不同的氟代甲烷作比较,非极性的 CH_4 和 CF_4 具有最低的沸点,而极性较大的 CH_3F 和 CHF_3 的沸点稍高,沸点最高的是 CH_2F_2 , 这是由于它具有最强的分子偶极矩,能以 C—H 键作为氢键的供体, C—F 键为受体形成如水一样的三维氢键网络^[50]。

自 Patrick 和 Prosser^[51] 于 1960 年发现六氟苯与苯能形成 1 : 1 的共生晶体以来,几十种六氟苯和芳香族碳氢化合物形成的固体化合物已被分离纯化且晶体结构已被确定,这些晶体结构的信息在 Dahl 的综述中有详细论述^[52]。苯和六氟苯具有相似的物理性质:熔点和沸点(苯, m. p. 5.5°C, b. p. 81°C; 六氟苯, m. p. 3.9°C, b. p. 82°C)、气化焓和升华焓等。虽然它们的晶体结构都被归纳为相似的人字形堆积形式,但两者的晶体结构是不同的。在苯的结构中,分子处于反转中心

并在空间三个方向上滑动反射相连,而在六氟苯结构中包含了两组晶体学不同的分子,一种处于反转中心,另一种处于通常的位置。而在它们形成的 1:1 共生晶体结构中,苯和六氟苯分子处于交替平行的平面上,间隔大约为 3.5\AA ,相邻的叠层由于侧面 $\text{H}\cdots\text{F}$ 间的联系而额外地稍显稳定。这种共生晶体比两者自身的晶体要稳定,其熔点为 23.7°C ,且这两种液体的混合能为负(即放热)。

值得注意的是,所有的氟代苯具有与苯相近的沸点(见表 1-7)。部分氟化苯的晶体结构已经确定,文献[53]详细地讨论了 $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ 间的相互作用。其中最为有趣的是 1,3,5-三氟苯的晶体结构,其包含着紧密堆积的叠层,交替的分子间存在着反转中心,使得一个分子中的 F 原子几乎与叠层中相邻的两个分子的 H 原子相重叠。因此该分子具有与苯-六氟苯共生晶体(1:1)相似的叠层结构。相同的情形也发生在 1,2,3-三氟苯的晶体结构中,只有相邻分子间具有更大的滑动位移时才出现这种情况,相似的叠层同样出现在 1,2,3,4-和 1,2,4,5-四氟苯的晶体结构中。或许类似于苯-六氟苯(1:1)体系的共生晶体可由交替“匹配”的氟代苯叠层制得,氟苯-五氟苯体系同样是这种情况,即在两者二元混合物的固-液相图上显示出在 1:1 组成时有一个升高的熔点^[42]。

那么,如何来描述导致这些晶体结构形成的分子间的相互作用呢?从结构光谱数据和量子化学计算中得到的证据显示分子间的相互作用主要是电子四极-四极相互作用。苯和六氟苯具有相同数量级且符号相反的电子四极矩,两者间形成相互作用为 r^{-5} 相关的互补对,而通常分子间的分散作用是 r^{-6} 相关的相互作用。另一方面,光谱数据排除了在富电子苯和缺电子六氟苯间形成电荷转移联合体。因此,定向性的相互作用被认为是互补的芳香族化合物在固态时形成三明治式叠层结构的主要作用力。从头计算(*ab-initio*)和密度函数法(DFT)计算表明平行平面间的相互作用能约为 $-3.7\sim-5.6\text{kcal/mol}$ (假定平面间的距离为 3.6\AA),但在异二聚体的晶体结构中这一能量发生了变化。异二聚体中的相互作用约为相应的苯或六氟苯二聚体中的 $1.5\sim3$ 倍。由计算结果得到的另一有趣结果是在异二聚体整体的结合能中“分取作用”比静电作用贡献更大。

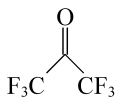
由 $\text{C}-\text{F}$ 键极性引起的静电作用在具有生物活性的氟化合物与它们的受体结合及含氟液晶的中间相表面中起到重要的作用。正是由于全氟化合物的低极化度,使其在氯氟烃(CFCs)制冷剂、灭火剂、润滑剂、具抗粘贴和低摩擦的高聚物和含氟表面活性剂中得到广泛的应用。

五、有机氟化合物的命名

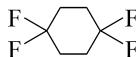
有机氟化合物一般把它看成是相应碳氢化合物的衍生物来进行命名,有系统命名和习惯命名二种方法。

1. 系统命名

系统命名主要是根据有机分子中氟原子所处的位置与个数来进行命名,如



六氟丙酮

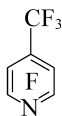


1,1,4,4-四氟环己烷

如果有机分子中的 C—H 键均被 C—F 键所代替,通常在相应的碳氢化合物前加“全氟”二字来命名,如



全氟环己烷



全氟 4-甲基吡啶

2. 习惯命名

在氟化学和氟工业界对一些饱和的氟卤烃和氟氢烃常用数字来命名,命名的基本规则为:

碳原子数减 1(C-1)

氢原子数加 1(H+1)

氟原子数不变(F)

在命名中,氯原子数不显示出来;如果分子中含有溴原子,通常是加“B”后,再加上溴原子数;如果是环状化合物,在前面加“C”。例如

$C_2Cl_4F_2$ (四氯二氟乙烷): 112

CCl_3F (三氯一氟甲烷): 11

C_4F_8 (全氟环丁烷): C318

CBr_2F_2 (二氟二溴甲烷): 12B2

对一些位置的异构体来说,通常用一个小写字母来区别,如

CF_2HCF_2H 134; CF_3CFH_2 134a

六、 ^{19}F 核磁共振(^{19}F NMR)

由于 ^{19}F 核的天然丰度为 100%,相对灵敏度为 1H 的 83%,自旋量子数为 1/2,因此, ^{19}F NMR 是有机氟化合物结构分析中最重要的手段。特别是在含氟有机化合物的化学转化中,可以利用氟的化学位移的变化,甚至利用反应混合物(不需要

后处理及纯化)的 ^{19}F NMR 来检测反应的进程。在 ^{19}F NMR 谱图中,一般需选择内标或外标,在所发表的文献中通常采用 CFCl_3 作标准,并且定为高场为负。同时也有采用 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ 和 C_6F_6 作标准的,它们之间化学位移值(ppm)的换算关系如下:

$$\delta(\text{CFCl}_3) = \delta(\text{C}_6\text{F}_5\text{CF}_3) - 63 = \delta(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}) - 77 = \delta(\text{C}_6\text{F}_6) - 163$$

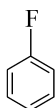
需要注意的是溶剂对 ^{19}F NMR 化学位移的影响较大,在 ^{19}F NMR 中由溶剂引起化学位移的飘移可达 5ppm 或更多。

有关各类有机氟化合物氟的化学位移可参阅有关综述^[54]。下面列出一些典型的有机氟化物中氟原子的化学位移(以 CFCl_3 作为标准)。

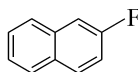
CH_3F	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{CFCl}_2$	$\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$
-276	-215	-85 -114 -71	-84 -129
<i>cis</i> - $\text{CHF}=\text{CHF}$	<i>trans</i> - $\text{CHF}=\text{CHF}$	—COF	— SO_2F
-165	-186	20~30	40~50



-151



-107



-108

正如化学位移值 ^{19}F 比 ^1H 要大得多, ^{19}F 与 ^{19}F 间及 ^1H 与 ^{19}F 间的偶合常数也远大于 ^1H 与 ^1H 之间的偶合常数(Hz)。下面列出一些典型的偶合常数。

— CF_2H				
J_{HF} 52~57	$^3 J_{\text{FF}} -18.7$ $^3 J_{\text{HF}} 20.4$	$^3 J_{\text{FF}} -124.8$ $^3 J_{\text{HF}} 4.4$	$J_{\text{FF}} 20$	$J_{\text{HF}} 6\sim 10$

参 考 文 献

1. Moissan, H. *Compt. Rend.* **1886**, 102, 1543.
2. Argo, W. L.; Mathers, F. C.; Humiston, B.; Anderson, C. O. *Trans. Electrochem. Soc.* **1919**, 35, 335.
3. (a) Lebeau, F. C.; Damiens, A. *Compt. Rend.* **1925**, 181, 917; (b) Lebeau, P. *Bull. Soc. encour. Ind. Nat.* **1927**, 139, 15.
4. Swarts, F. *Bull. Soc. Chem. Belg.* **1896**, 15, 1134.
5. Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455.

6. (a) Duschinsky, R.; Plevin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4559; (b) Heidelberger, C.; Chaudhur, N. K. *Nature* **1957**, *179*, 663.
7. Schofield, H. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 7.
8. 席孟斯, J. H.; 氟化学(卷一). 路之康等译. 北京: 科学出版社, 1961.
9. Kanda, E. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1937**, *12*, 469.
10. (a) Smart, B. E. In: Liebman, J. L.; Greenberg, A., ed. *Molecular Structure and Energetics*. Vol 3. Florida; VCH Publishers Inc., **1986**, 141; (b) Walsh, C. *Adv. in Enzymology*, **1982**, *55*, 197. (c) Neidleman, S. L.; Geigert, J.; *Biohalogenation; Principles Basic Roles and Application*. Chichester; Ellis Horwood Ltd.; **1986**.
11. de Riggi, I.; Virgili, A.; de Moragas, M.; Jaime, C. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 27.
12. (a) Marais, J. S. C. *Ondersteort J. Vet. Sci. Anim. Int.* **1943**, *18*, 203; (b) Marais, J. C. S. *Ondersteort J. Vet. Sci. Anim. Int.* **1944**, *20*, 67.
13. (a) Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 123. (b) Peters, R. A.; Wakelin, R. W.; Buffa, P.; Thomas, L. C. *Proc. Roy. Soc., B.* **1953**, *140*, 497; (c) Sanada, M.; Miyano, T.; Iwadare, S.; Williamson, J. M.; Arison, B. H.; Smith, J. L.; Douglas, A. W.; Liesch, J. M.; Inamine, E. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 259; (d) Tamura, T.; Wada, M.; Esaki, N.; Soda, K. *J. Bacteriol.* **1995**, *177*, 2265.
14. Premchandran, R. H.; Ogletree, M. L.; Fried, J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5724 and references cited therein.
15. Prusoff, W. H. *Biochem. Biophys. Acta.* **1959**, *32*, 296.
16. Watanabe, K. A.; Reichman, U.; Hirota, K.; Lopez, C.; Fox, J. J. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 21.
17. Okabe, M.; Sun, R.-C.; Zenchoff, G. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4392.
18. Pankiewicz, K. W. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 87.
19. (a) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496; (b) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.
20. Eberhardt, E. S.; Panasik, K.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12261.
21. Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637.
22. Gerebtzoff, G.; Li-Blatter, X.; Fischer, H.; Frenzels, A.; Seelig, A. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676.
23. Filler, R. and Kobayashi, *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha, **1982**.
24. 闻建勋, 闻宇清译. 含氟生理活性物质的开发和利用. 上海: 华东理工大学出版社, **2000**.
25. (a) Tang, Y.; Ghirlanda, G.; Petka, W. A.; Nakajima, T.; DeGrado, W.; Tirrell, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1494; (b) Bilgiçer, B.; Fichera, A.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4393.
26. Qi, Z.-Q.; Shao, X.-B.; Zhao, X.; Li, X.-Q.; Wang, X.-Z.; Zhang, W.-X.; Jang, X.-K.; Li, Z.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 403.

27. Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, **2001**.
28. Pauling, L. *Nature of the Chemical Bond*, 2nd ed. Ithaca NY: Cornell University Press, **1939**, 286-287.
29. Pauling, L. *Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed. Ithaca NY: Cornell University Press, **1960**, 464.
30. Dunitz, J. D.; Taylor, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89.
31. Wei, K.-T.; Ward, D. L. *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 2768.
32. Caron, A. P.; Bagle, J. L.. *Acta Crystallogr.* **1971**, *B27*, 1102.
33. Clarke, C. M.; Das, M. K.; Henecker, E.; Mariategui, J. F.; Niedenzu, K.; Niedenzu, P. M.; Noth, H.; Warner, K. R. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2310.
34. Yap, G. P. A.; Rheingold, A. L. Private communication to CCDC, **1996**,
35. Leading Reference: (a) Takahashi, L. H.; Radhakrishnan, R.; Rosenfield, R. E., Jr.; Meyer, E. F., Jr.; Trainor, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3368; (b) Abeles, R. H.; Alston, T. A. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16705; (c) Kovács, T.; Pabuccuoglu, A.; Lesiak, K.; Torrence, P. F. *Bioorganic Chem.* **1993**, *21*, 192; (d) Mattos, C.; Rasmussen, B.; Ding, X.; Petsko, G. A.; Ringe, D. *Struct. Biol.* **1994**, *1*, 55; (e) Chapeau, M.-C.; Frey, P. A. *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 6994; (f) O'Hagan, D.; Rzepa, H. *S. Chem. Commun.* **1997**, 645.
36. Shimoni, L.; Glusker, J. P. *Struct. Chem.* **1994**, *5*, 383.
37. Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613.
38. DesMarteau, D. D.; Xu, Z.-Q.; Witz, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 629.
39. Barbarich, T. J.; Rithner, C. D.; Miller, S. M.; Anderson, O. P.; Strauss, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4280.
40. Schirlin, D.; Ducep, J. B.; Baltzer, S.; Bey, P.; Piriou, F.; Wagner, J.; Hornsperger, J. M.; Heydt, J. G.; Jung, M. J.; Danzin, C.; Weiss, R.; Fischer, J.; Mitschler, A.; De Cian, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1053.
41. Li, C.; Ren, S. F.; Hou, J. L.; Yi, H. P.; Zhu, S. Z.; Jiang, X. K.; Li, Z. T. *Angew Chem. Int. Ed. Eng.* **2005**, *44*, 5725.
42. Dunitz, J. D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 614.
43. Smart, B. E. *Characteristics of C-F Systems*. In: Banks, R. E., Smart, B. E., Tatlow, J. C. ed. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*. New York; Plenum. Press, **1994**, 57-88.
44. Boese, R.; Weiss, H. C.; Bläser, D. *Angew Chem. Int. Ed. Eng.* **1999**, *38*, 989.
45. (a) Bunn, C.W.; Howells, E. R. *Nature* **1954**, *174*, 549; (b) Clark, E. S.; Muus, L. T. *Acta Crystallogr.* **1960**, *13*, 1104.
46. (a) Wu, S. *Polymer Interface and adhesion*. New York; Marcel Dekker, **1982**; (b) Pitt-

- man, A. G. *Fluoropolymers*. In: Wall, L. A. ed. *High Polymers*, Vol. 25. New York: Wiley; **1972**, Chapter 13.
47. Watanabe, N.; Nakajima, T.; Touhara, H. *Graphite Fluoride*, in: *Studies in Inorganic Chemistry*, Vol. 8. Oxford; Elsevier, **1988**.
48. (a) shinoda, K.; Hato, M.; Hayasaki, T. *J. Phys. Chem.* **1972**, 76, 909; (b) Kuneida, H.; Shinoda, K. *J. Phys. Chem.* **1976**, 80, 2468; (c) Guo, W.; Brown, T. A.; Fung, B. M. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 1829.
49. (a) Russell, T. P.; Rabolt, J. F.; Twieg, R. J.; Siemens, R. L.; Farmer, B. L. *Macromolecules* **1986**, 19, 1135; (b) Twieg, R. J.; Brady, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7797.
50. Caminati, W.; Melandri, S.; Moreschini, D.; Favero, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2924.
51. Patrick, C. R.; Prosser, G. S. *Nature* **1960**, 187, 1021.
52. Dahl, T. *Acta Crystallogr.* **1990**, B46, 283.
53. Thalladi, V. R.; Weiss, H. C.; Bläser, D.; Boase, R.; Nangia, A.; Desiraju, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8702.
54. (a) Everett, T. S. In: Hudlicky, M.; Pavlath, A. E., eds.; *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*; ACS Monograph 187; Washington, DC; American Chemical Society, **1995**, 1037. (b) Berger, S.; Braun, S.; Kalinouski, H. O. *NMR Spectroscopy of the Non-Metallic Elements*. Chichester; Wiley, **1997**.