

2-三氟甲基吡啶的合成与光谱表征

阿布都热西提·阿布力克木 关明 茹克叶·买买提明

(新疆师范大学生命与环境科学学院化学系 乌鲁木齐市 830054)

摘 要 以 2-氨基吡啶为原料, 合成 2-溴吡啶(收率 68%) 和 2-碘吡啶(收率 56%); 2-溴吡啶和 2-碘吡啶与三氟乙酸钾反应, 得 2-三氟甲基吡啶(收率 56%—72%)。通过 NMR 和元素分析对产物的结构进行了表征。该合成路线的优点是原料易得, 反应条件温和, 收率较高, 总收率为 38%—42%。

关键词 2-氨基吡啶, 2-三氟甲基吡啶, 光谱表征。

中图分类号: O 657. 2 文献标识码: A 文章编号: 1004-8138(2006)03-0443-03

1 前言

作为生物活性强有力的调节剂, 氟在生命科学研究中起着举足轻重的作用^[1]。三氟甲基在有机化学中是一种非常重要的取代基, 它吸电子能力强, 所占空间小, 与无氟的类似基团相比, 它可以使被取代的化合物的化学性质明显改变, 文献已报道的影响主要包括小环的稳定作用以及区位选择性和活动性方面的变化, 许多化学物质由于—CF₃ 的引入性能得到改善^[2], 其强亲脂性可以提高活性药物和农用化学品的运送速率从而减少其使用质量, 还具有很高稳定性和对化学物质的抵抗性以及耐火性, 可以提高聚合物的稳定性^[3], 并能合成液晶^[4], 此外, 染色剂染色浅和褪色快的缺陷由于—CF₃ 的引入能被改善^[5]。

三氟甲基化的芳香族化合物的传统合成方法于 20 世纪初开始被采用, 事实上, Swarts 首先发现三氟化铈能用来将三氯苯转化成三氟苯, 后来, 氟化氢也被发现能氟化氯苯产生氟化物, 这些方法现在仍然被采用, 但这些反应所需要的苛刻条件有许多弊端且反应物本身有毒性, 这促使更温和的替代试剂的开发, 特别是三氟甲基化金属化合物的合成^[6]。

三氟甲基是继氟原子之后最受青睐的取代基团。它通常通过两种方法引入到目标有机化合物中, 并且这两种方法均具有广泛的应用范围。其中一种方法就是在五氯化铈存在或不存在的条件下, 三氟甲基在氟化氢或三氟化铈的作用下可以进行卤素的交换, 另外一种方法就是用一种合适的含氧酸与四氯化硫在一个压力容器中反应^[6]。但是如果缺乏特殊的设备和技巧, 这两种方法都不便在实验室进行操作。因此, 当 Kobayashi 报道了芳基碘化物和三氟甲基碘化物的活性铜促还原耦合, 修改了 Ullmann 反应时, 受到了大家的一致称道^[7, 8]。为了研究 2-三氟甲基吡啶在氟两相体系的应用, 本文利用 Ullmann 法以 2-溴吡啶和 2-碘吡啶合成了 2-三氟甲基吡啶, 通过 NMR 和元素分析鉴定分子结构。

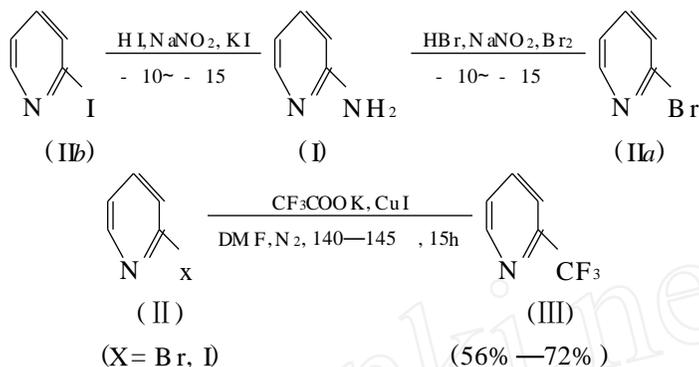
新疆师范大学基金项目

联系人, 电话: (0991) 4332683; 手机: (0) 13999190193; E-mail: aarexit@yahoo.com

作者简介: 阿布都热西提·阿布力克木(1973—), 男, 新疆阿克苏乌什县人, 硕士, 讲师, 主要从事含氟有机化合物的合成及研究。

收稿日期: 2005-11-17; 接受日期: 2005-12-16

合成路线如下:



2 实验部分

2.1 试剂与仪器

标准有机制备玻璃仪; ZF 紫外透射反射分析仪(上海康华生化仪器制造厂); CL-200 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂); HP-6890 plus 气相色谱仪(美国 HP 公司); NOVA 400 核磁共振仪(美国 Varian 公司); PE2400 元素分析仪(美国 PE 公司)。

所用试剂均为分析纯。

2.2 合成方法

2.2.1 2-溴吡啶(IIa)的合成

在 500mL 三颈瓶中, 加入 80.0mL HBr(40% 以上), 搅拌下加入 14.1g(0.15mol) 2-氨基吡啶(I), 使温度降至 0 时滴入 21.0mL Br₂, 慢慢滴入 NaNO₂ 溶液(13.8g NaNO₂ 溶解于 30mL H₂O 中), 搅拌 0.5h, TLC 检测原料基本反应完全, 停止反应, 用 NaOH 溶液碱化, 产物用乙醚提取 4 次, 用 KOH 干燥 2h, 用活性炭过滤, 减压浓缩, 得 16.1g 无色液体, 纯度 99.0% (GC), b.p. = 194 ; n²⁰_D = 1.5721(文献[9]中 b.p. 192—195 ; n²⁰_D = 1.5715), 产率 68%。

2.2.2 2-碘吡啶(IIb)的合成

在 250mL 三颈烧瓶中, 加入 60mL 浓盐酸, 搅拌下加入 9.4g(0.10mol) 2-氨基吡啶(I), 使温度降至 -15 时慢慢滴入 NaNO₂ 溶液(10.35g NaNO₂ 溶解于 30mL H₂O 中, 此过程温度决不能超过 -10), 加入 19.1g CuI, 搅拌 0.5h, 然后再滴入 24.9g KI 的饱和溶液, 在室温搅拌 1h, 把反应液用 50% 的 KOH 碱化, 产物用乙醚提取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 11.5g 淡黄色液体, 纯度 96.0% (GC), b.p. = 96—97 /2 666kPa, n²⁰_D = 1.6365(文献[9]中 b.p. = 87—89 /1.333kPa, n²⁰_D = 1.6361), 产率: 56%。

2.2.3 2-三氟甲基吡啶(III)的合成

在 50mL 三颈瓶中, 加入 3.16g(20mmol) 2-溴吡啶(IIa), 3.80g(25mmol) 三氟乙酸钾和 20mL DMF, 加入 5.7g(30mmol) CuI, 充氮气及 140—145 条件下回流 15h, TLC 检测原料基本反应完全, 停止反应, 产物用乙醚提取 3 次, 用 15mL KI 饱和溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 1.65g 无色液体, 纯度 99.0% (GC), b.p. 137 , n²⁰_D = 1.4174(文献[10]中 b.p. 139—140 , n²⁰_D = 1.418), 产率 56%。

在 50mL 三颈瓶中, 加入 2.05g(10mmol) 2-碘吡啶(IIb), 2.28g(15mmol) 三氟乙酸钾和 15mL DMF, 加入 2.85g(15mmol) CuI, 充氮气及 140—145 条件下回流 15h, TLC 检测原料基本反应完

全, 停止反应, 产物用乙醚提取 3 次, 用 10mL KI 饱和溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 1.06g 无色液体, 纯度 98.0% (GC), b. p. 137, $n_D^{20} = 1.4174$ (文献 [10] 中 b. p. 139—140, $n_D^{20} = 1.418$), 产率 72%。

2.2.4 2-三氟甲基吡啶(III)的光谱表征

$^1\text{H NMR}$: $\delta = 8.74$ (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, ^1H), 7.89 (tm, $J = 7.8\text{ Hz}$, ^1H), 7.71 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, ^1H), 7.50 (ddm, $J = 7.4\text{ Hz}$, ^1H); $^{13}\text{C NMR}$: $\delta = 150.1, 148.4, 137.5, 126.5, 121.6, 120.2$ 。

元素分析数据: $\text{C}_6\text{H}_4\text{NF}_3$ 实测值 (计算值), %: C 48.86 (48.98); H 2.58 (2.72); N 9.31 (9.52)。

3 结论

以 2-氨基吡啶为原料, 经过重氮化、溴化或碘化反应, 制备 2-溴吡啶和 2-碘吡啶后, 用 Ullmann 反应进行三氟甲基化, 得 2-三氟甲基吡啶。通过元素分析和核磁共振谱对产品结构进行表征。

该合成路线的最佳条件为: 重氮化反应中反应温度控制在 0 和 -10, 碱化过程中温度不能超过 25, 如超过影响产率。三氟甲基化反应中温度不能超过 150, 如超过, 产物中 2-氟吡啶的含量增大。

参考文献

- [1] Welch J. T., Eswarakrishnan S. Fluorine in Bioorganic Chem [M]. New York: John Wiley & Sons, 1991.
- [2] Banks R. E., Tatlow J. C. Fluorine the First Hundred Years, 1886—1986 [M]. Lausanne and New York: Elsevier Sequoia, 1986.
- [3] Maier G. Heteroaromatic Polymers with Trifluoromethylsubstituents [J]. *J. Fluorine Chem.*, 1991, **54**(1): 90.
- [4] Yagupolskii L. M. Aromatic and Heteroaromatic Compound with Fluorine Containing Substituents [M]. Kiev: Naukova Dumka, 1988.
- [5] Wolfrum G. Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications [M]. London: John Wiley & Sons, 1979.
- [6] Abudurexiti A., Thesis M. Sc. D. Synthesis of Fluoro Pyridines Ramification [D]. Budapest: Eotvos Lorand University, 2000.
- [7] Kobayashi Y., Kumadaki I. Trifluoromethylation of Aromatic Compounds [J]. *Tetrahedron Lett.* 1969, **47**: 4095—4096.
- [8] Kobayashi Y., Yamamoto K., Asai T., Nakano M., Kumadaki I. Trifluoromethylation of Pyrimidine and Purine Nucleosides with Trifluoromethyl-Copper Complex [J]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1980, **1**: 2755—2761.
- [9] Schbsser M., Cottet F. Silylmediated Halogen/Halogen Displacement in Pyridines and Other Heterocycles [J]. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, (24): 4181—4184.
- [10] Raasch M. S. The Chemistry of Sulfur Tetrafluoride IX. Reaction with Amino Acids in Hydrogen Fluoride [J]. *J. Org. Chem.* 1962, **27**: 1406—1409.

Synthesis and Spectrum Characterization of 2-(Trifluoromethyl) Pyridines

ABUDUREXITI A bulikemu GUAN Ming RUKHAYEM entimin

(Department of Chemistry, College of Life & Environment Sciences, Xinjiang Normal University, Urumqi 830054, P. R. China)

Abstract 2-bromopyridines (yield: 68%) and 2-iodopyridines (yield: 56%) were synthesized firstly with 2-aminopyridines as starting material, and further used to synthesize 2-(trifluoromethyl) pyridines (yield: 56%—72%). The structure of the target products was characterized by element analysis and NMR spectra. The synthetic route has some advantages including cheap raw materials, moderate reaction conditions and higher yield.

Key words 2-Aminopyridines, 2-(Trifluoromethyl) Pyridines, Spectrum Characterization.