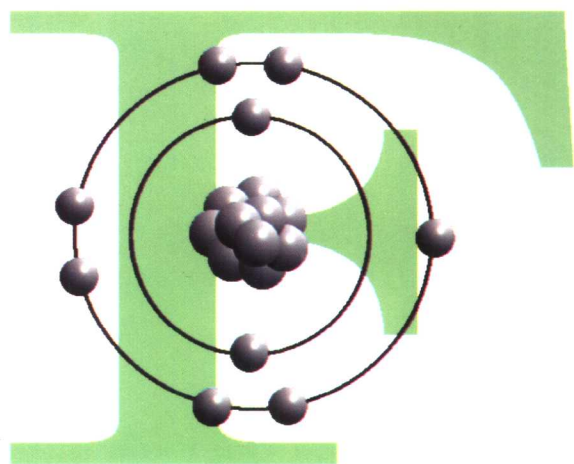


现代化学基础丛书 11

有机氟化学

卿凤翎 邱小龙 编著



 科学出版社
www.sciencep.com

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>

新蕾印刷厂印刷

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。化学家们对在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。

朱清时

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、单氟甲基苯基砜	(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、二氟甲基苯基砜	(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 1866 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°C 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°C 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 -氟化醋酸可的松, 并证实了该化合物比相应的醋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易斯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9.85×10⁻³N/m和1.46×10⁻²N/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,由于氟原子难以以 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(2R,3R)-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,(2R,3R)-**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 ¹⁾ /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。

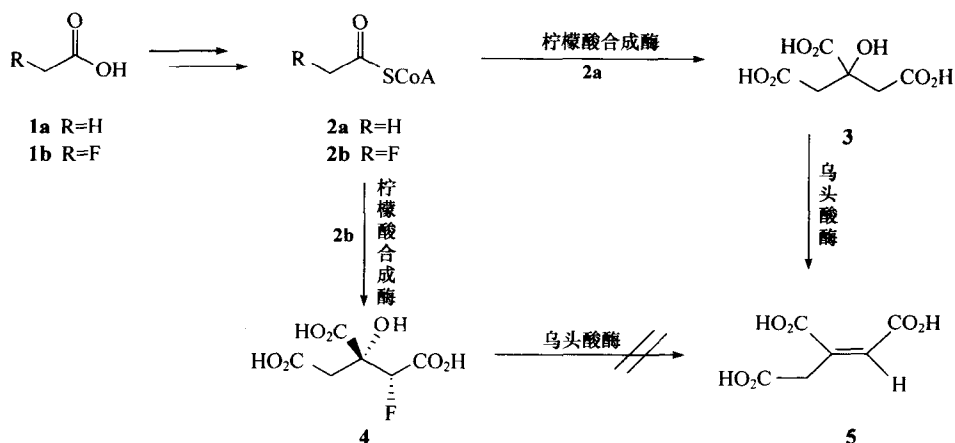
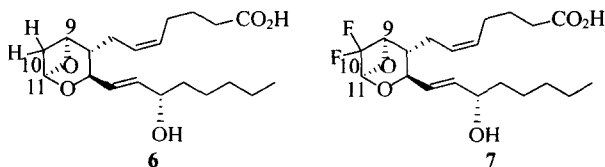


图 1-1 一氟乙酸参与柠檬酸的代谢循环

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 A₂ **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 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 A₂ **7** 的化学稳定性相比血栓素 A₂ 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 A₂ **6** 和氟代血栓素 A₂ **7** 的结构式如图 1-2 所示。

图 1-2 血栓素 A₂ 和氟代血栓素 A₂ 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]。

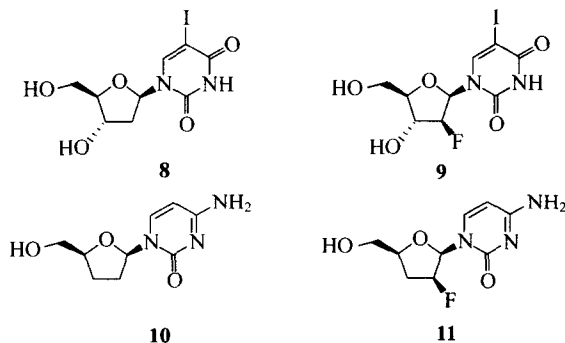


图 1-3 在核苷中引入氟原子使其糖苷键稳定和活性增强的实例

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 有机酸与相应的氟化物的酸性(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) ₂ CHOH	9.3
(CH ₃) ₃ COH	19.0
(CF ₃) ₃ COH	5.4
C ₆ H ₅ OH	10.0
C ₆ F ₅ OH	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 ₃ CH ₂ NH ₂	3.3
CF ₃ CH ₂ NH ₂	8.1
C ₆ H ₅ NH ₂	9.4
C ₆ F ₅ NH 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到蛋白质的折叠或