

# $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯类单体合成技术研究进展

杨 义<sup>1,2</sup>, 蔡俊杰<sup>1,2</sup>, 蒋 燕<sup>1,2</sup>, 刘应乐<sup>1,2</sup>, 刘晓强<sup>1,2</sup>

(1. 四川理工学院化学与环境工程学院, 四川 自贡 643000; 2. 绿色催化四川省高校重点实验室, 四川 自贡 643000)

**摘 要:**在有机功能材料开发过程中,单体制备技术作为前端技术一直是研究的热点。 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯作为一类重要的含氟单体,广泛应用于高级滤芯、离子交换膜、光电有机半导体等功能材料的合成开发。简要回顾了经典有机化学反应合成 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯单体的历史,并从过渡金属催化偶联反应构建碳-碳键的角度,重点论述了近年来国内外学者在 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯类单体合成技术领域的研究成果:三氟乙烯基亲核试剂与芳基卤代烃偶联反应、三氟乙烯基卤代烃或四氟乙烯与芳基金属试剂偶联反应。讨论了 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯单体合成方法在工业生产应用中所面临的一些技术挑战和解决思路。

**关键词:**氟;单体;偶联; $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯

**中图分类号:**064

**文献标志码:**A

## 引 言

氟原子体积小、电负性大、可极化度低、碳-氟键高键能、低变形性等性质<sup>[1]</sup>,赋予了有机氟材料许多优异的物理、化学特性(热稳定性、耐化学腐蚀性、低摩擦性、优异光学性能等)<sup>[2]</sup>。从聚四氟乙烯(特氟龙, Teflon)发现开启的有机氟高分子材料开发历史,单体合成技术作为基础性的前端技术一直是有机化学和材料化学等学科研究的重点。众多含氟单体之中, $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯( $\alpha, \beta, \beta$ -trifluorostyrene, 缩写为 TFS)近年来备受科学界和工业界关注,此类单体已逐渐发展成为高级滤芯、离子交换膜、光电有机半导体等含氟功能材料设计开发中具有重要应用价值的“明星”单体<sup>[3]</sup>。因此,发展经济、高效、绿色的 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯合成技术成为了一项合成化学工作者研究的重要课题。

相较于大化工的碳氢单体—苯乙烯(图 1), $\alpha, \beta, \beta$

-氟代苯乙烯在结构上由于氟原子的引入,使得反应位点的立体电子性质和反应性变得复杂,进而导致合成难度增加。早期的研究报告多采用多步迂回的合成策略避免反应性难以预判的问题,但这些路线往往以牺牲反应步骤的简洁性和经济性为代价,使得实用价值和工业化价值并不突出。近年来,随着金属有机化学理论的不断发展和过渡金属催化技术的应用<sup>[4]</sup>,一些简洁、安全、高效的合成方法不断建立,推动了 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯类单体合成技术的进步。本文将依据反应类型和技术特点,分别归纳国内外学者在该领域的代表性工作。

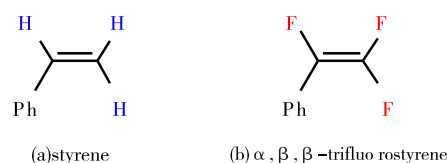


图 1 苯乙烯与 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯结构比较

收稿日期:2016-04-23

基金项目:国家自然科学基金青年基金(21502131);自贡市科技计划项目(2013X02);四川省教育厅项目(14ZB0207);绿色催化四川省高校重点实验室项目(LZJ1401);四川理工学院人才引进项目(2012RC17)

作者简介:杨 义(1985-),男,四川乐山人,副教授,博士,主要从事含氟药物和含氟功能材料分子合成方面的研究,(E-mail) yangyiyoung@

163.com

## 1 传统有机反应制备 $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯

在  $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯合成技术发展的前中期, 化学家们往往采用已经熟知的经典有机反应, 设计间接迂回的路线制备 TFS, 以规避氟原子引入后对合成反应的不利影响, 进而实现实验室制备  $\alpha, \beta, \beta$ -氟代苯乙烯的目的。

### 1.1 还原脱卤法

1949年, Cohen 等人就报道了由锌粉还原脱卤制备  $\alpha, \beta, \beta$ -三氟苯乙烯的方法(图2)<sup>[5]</sup>。该工艺需要采用傅克酰基化、羰基氯化、氟卤交换和还原脱卤4步操作, 路线较长, 耗费大量原料和人力, 经济价值不高, 并且使用到五氯化磷和液溴等有毒试剂, 因此该法难以适用于工业化生产。

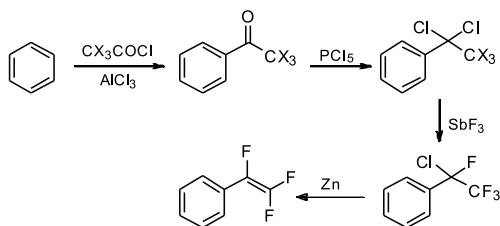


图2 还原脱卤法制备 TFS

### 1.2 消除卤化氢法

2003年, Burton 小组报道了三步法制备  $\alpha, \beta, \beta$ -三氟苯乙烯的方法<sup>[6]</sup>, 该方法的关键在于苄位羟基的亲核氟化反应及消除反应(图3)。但由于在氟化反应这一步使用到 DAST(二乙基氨基三氟化硫)这一昂贵且易发生爆炸的亲核氟化试剂, 使得这类反应仅适合实验室小规模制备, 其工业化应用则在安全、经济性等方面受到较大限制。

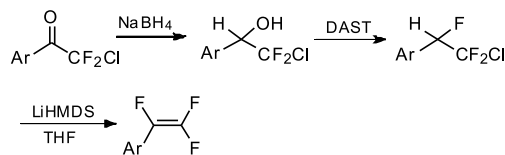


图3 消除卤化氢法制备 TFS

### 1.3 苯基金属试剂直接进攻四氟乙烯法

#### 1.3.1 苯基锂试剂直接进攻四氟乙烯法

1956年, Dixon 等人报道了直接由苯基锂和四氟乙烯一步制备  $\alpha, \beta, \beta$ -三氟苯乙烯的方法(图4)<sup>[7]</sup>。该方法具有路线简洁、潜在经济价值高等特点, 但该方法存在一些不可回避的缺陷:(1)使用活性很强的苯基锂

试剂, 需要保证反应体系干燥无水, 同时苯基锂的高活性也限制了芳环上取代基兼容性;(2)由于苯基锂活性极高, 造成二次进攻的副产物 1,2-二苯二氟乙烯 A 生成较多;(3)反应溶剂为易燃溶剂乙醚, 容易引起火灾等安全事故。

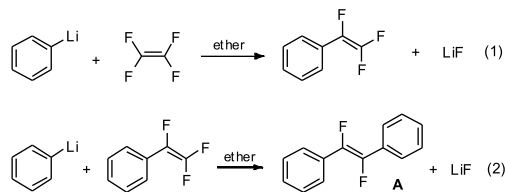


图4 苯基锂直接进攻四氟乙烯法制备 TFS

#### 1.3.2 苯基格氏试剂直接进攻四氟乙烯法

考虑到苯基格氏试剂的活性低于苯基锂, 可以避免高活性带来的许多副反应, 化学家们逐渐发展出苯基格氏试剂直接进攻四氟乙烯的替代路线(图5)。1992年, Aoki 等人进行了苯基溴化镁直接进攻四氟乙烯的反应, 实验结果显示该反应产率较低(14.5%), 原因分析在于副产物 1,2-二苯二氟乙烯 A 的大量形成<sup>[8]</sup>。2012年, 三爱富公司在专利中报道了一种利用苯基氯化镁与过量四氟乙烯在控制低温下制备 TFS 的方法<sup>[9]</sup>。该方法的优点在于通过控制温度和使四氟乙烯相对于格氏试剂过量的方案来抑制副产物 1,2-二苯二氟乙烯 A 的生成。2013年, Ogoshi 等人在改进上述反应中加入了添加剂 LiCl, 目的在于促进四氟乙烯反应位点上氟原子的离去, 实验结果表明反应过程中仍有少量副产物 1,2-二苯二氟乙烯 A 的产生<sup>[10]</sup>。以上研究结果表明: 格氏试剂直接进攻含氟烯烃的反应活性仍然较强, 容易导致二次进攻副产物的生成。因此, 寻求反应活性更加适中的苯基金属试剂是实现优化反应效果的关键。

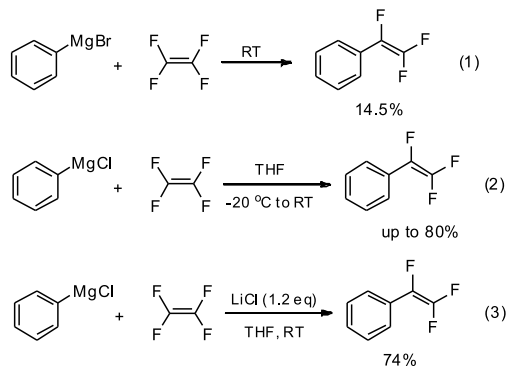


图5 苯基格氏试剂直接进攻四氟乙烯法制备 TFS

## 2 过渡金属催化的偶联反应制备 $\alpha,\beta,\beta$ -氟代苯乙烯的技术进展

近年来,随着过渡金属催化反应理论和技术的不断发展,过渡金属催化的氟烷基化反应逐渐受到化学家的关注,反应位点附近的氟原子对金属催化偶联反应的影响也不断被认知和揭示<sup>[1]</sup>,极大地推动  $\alpha,\beta,\beta$ -氟代苯乙烯(TFS)合成技术的进步。

### 2.1 三氟乙烯基亲核试剂与芳基卤代烃偶联反应

#### 2.1.1 Negishi 偶联—三氟乙烯基锌试剂法

Burton 小组发展了两种制备三氟乙烯基锌试剂的方法(图 6):(1)HFC-134a 在 LDA 和  $ZnCl_2$  作用下发生消除、金属化、转金属化制备三氟乙烯基锌试剂(path 1)<sup>[11]</sup>;(2)三氟溴(碘)乙烯在锌粉作用下生成三氟乙烯基锌试剂(path 2)<sup>[12]</sup>。将现场制备的三氟乙烯基锌试剂与芳基碘化物在  $Pd(PPh_3)_4$  作用下进行 Negishi 偶联则可以 60%~86% 产率获得  $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯及衍生物。该方法具有起始原料简单、反应产率高、副产物少的特点,但其缺陷在于使用了昂贵的钯催化剂,导致整体经济价值不高。

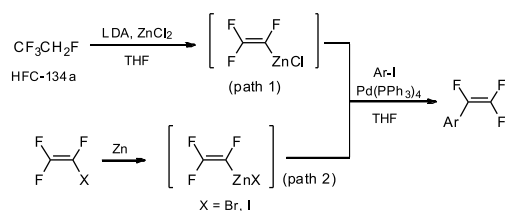


图 6 Negishi 偶联反应制备 TFS

#### 2.1.2 Stille 偶联—三氟乙烯基锡试剂法

Sorokina 等人利用 Stille 偶联原理发展了钯催化的三氟乙烯基锡试剂与碘苯偶联反应,可以较高的产率(87%)合成  $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯及苯环取代基各异的衍生物(图 7)<sup>[13]</sup>。三氟乙烯基锡试剂相比于三氟乙基锌试剂,具有对空气中水、氧稳定性好的特点,但其高毒性限制了其工业应用,并且钯催化剂昂贵的成本和溶剂六甲基磷酰三胺(HMPA)的强致癌性也不利于大规模生产实施。

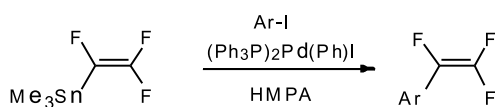


图 7 Stille 偶联反应制备 TFS

#### 2.1.3 Suzuki 偶联—三氟乙烯基硼试剂法

2012 年,Tzschucke 小组基于 Suzuki 偶联原理,报道了以三氟乙烯基硼试剂与溴代苯进行交叉偶联制备  $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯的方法(图 8)<sup>[14]</sup>。该反应使用的亲电体原料为较便宜的芳基溴代物(以往一般使用芳基碘化物),但昂贵的钯催化剂和复杂的磷配体的使用导致生产成本太高,难以适用于大规模制备  $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯单体。

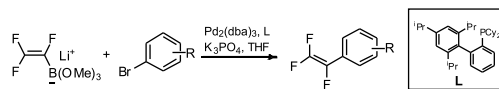


图 8 Suzuki 偶联反应制备 TFS

### 2.2 三氟乙烯基卤代烃或四氟乙烯与芳基金属试剂偶联反应

在设计交叉偶联反应时,一般通过亲电体和亲核试剂的匹配来构筑新的碳—碳键。相较于 2.1 中提到的三氟乙烯基亲核试剂与芳基卤代烃(亲电体)偶联反应,最近化学家们又发展出了三氟乙烯基卤代烃或四氟乙烯(亲电体)与芳基金属试剂(亲核试剂)偶联的模式,丰富拓展了  $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯的制备方法。

#### 2.2.1 四氟乙烯与苯基锌试剂偶联反应

2011 年,Ogoshi 小组以四氟乙烯和芳基锌试剂为原料,在碘化锂作用下,发展了钯催化的 C-F 键活化/偶联反应制备  $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯(图 9)<sup>[15]</sup>。研究发现,碘化锂在室温下则能够显著促进零价钯对四氟乙烯 C-F 键的氧化加成,进而激活惰性的 C-F 键发生后续偶联反应(图 10)。分析认为  $Li^+$  和  $F^-$  离去基团形成键能很高的  $Li-F$  是促使四氟乙烯 C-F 键解离的重要原因。该方法的科学意义在于揭示了四氟乙烯在过渡金属 Pd 催化下 C-F 键活化及转化历程,为四氟乙烯及其他含氟烯烃的化学反应开发提供了重要参考。

需要指出,该方法虽然使用廉价的四氟乙烯为原料,但由于反应中采用到昂贵的钯催化剂,使其整体经济价值有所下降。寻求其他替代经济型的催化剂成为实现工业化应用的迫切需要。

#### 2.2.2 三氟氯(溴)乙烯与苯硼酸偶联

由于四氟乙烯结构中含四个键能高的 C-F 键,在进行 C-F 键活化/偶联反应时可能存在重复反应的问题。2012 年,中科院上海有机所的吕龙和沈其龙小组则用三氟氯(溴)乙烯中 C-Cl(Br)代替四氟乙烯 C-F 反

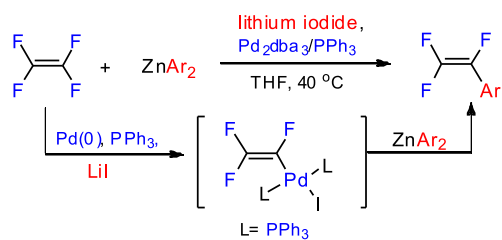


图9 Pd催化的四氟乙烯与苯基锌试剂偶联反应

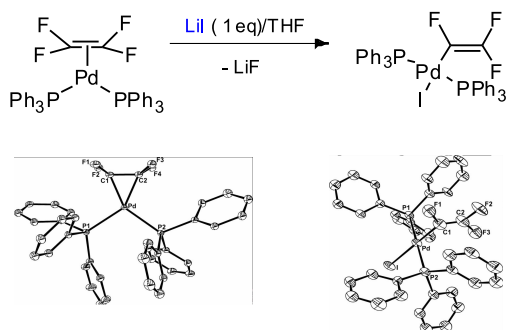


图10 Lil对Pd(0)插入四氟乙烯C-F键的促进作用

位点,以更加温和的苯硼酸为亲核试剂,在零价钯催化剂的作用下发生交叉偶联反应,一步即以良好收率制备 $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯及衍生物(图11),并且还分离得到了零价钯插入三氟氯乙烯C-Cl键的络合物,并验证了该络合物与苯硼酸偶联的反应性(图12)<sup>[16-18]</sup>。几乎同时,Yamakawa小组报道了类似的合成路线,仅选用的钯催化剂有微小差别(图11)<sup>[19]</sup>。以上方法的优势体现在:所使用的亲电体三氟氯乙烯,廉价易得;三氟氯乙烯中的C-Cl键相较于C-F键更易选择性活化,通过控制条件,可避免产物 $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯中的C-F键被激活发生副反应;亲核试剂芳基硼酸对水、氧稳定,易于保存,并且参与偶联反应时官能团兼容性好。需要指出,钯催化体系的使用对于工业化应用中成本控制仍是不利因素。

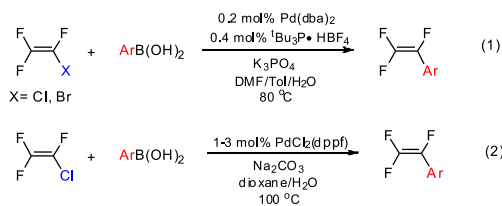


图11 Pd催化的三氟氯(溴)乙烯与苯硼酸偶联反应

### 2.2.3 四氟乙烯与苯硼酸酯偶联

2013年,Ogoshi等人在四氟乙烯C-F活化/偶联工作基础上,发展了钯催化四氟乙烯与亲核试剂苯硼酸酯的偶联反应(图13)<sup>[20]</sup>。在对该反应机理进行研究

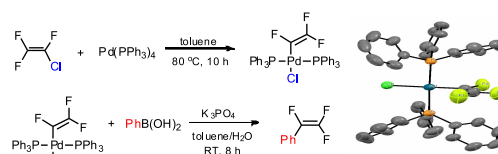


图12 Pd(0)插入三氟氯乙烯C-Cl键及钯络合物的反应活性

时,发现了一种零价钯(或零价镍)直接插入四氟乙烯C-F键后形成的氟钯(或氟镍)络合物,并且在加热条件下,氟钯(或氟镍)络合物与苯硼酸酯可以直接反应形成 $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯。此外,这一反应的亮点还体现在:四氟乙烯中的离去基团 $F^-$ 可以起到激活苯硼酸酯的作用,因而反应并不需要另外添加碱性试剂去活化苯硼酸酯。令人遗憾的是,较为廉价的Ni催化剂在该偶联反应中催化效果并不好,仅贵重的零价钯催化剂可获得良好收率。

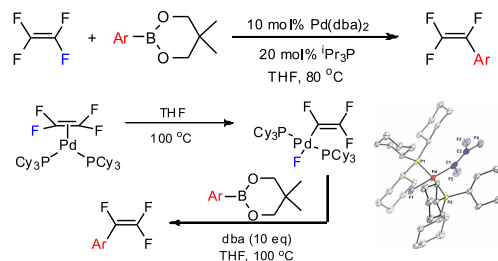


图13 Pd催化的四氟乙烯与苯硼酸酯偶联反应

### 2.2.4 四氟乙烯与苯基硅试剂偶联

最近,Ogoshi小组基于Hiyama偶联反应原理,还发展了一种钯催化四氟乙烯与苯基硅试剂的偶联反应(图14)<sup>[21]</sup>。该反应设计的巧妙之处在于:利用了四氟乙烯离去基团 $F^-$ 对苯基硅试剂的活化能力,避免了另外添加碱性活化试剂去激活苯基硅试剂。但是需要指出,昂贵的钯催化剂的使用极大地限制了大工业生产应用。

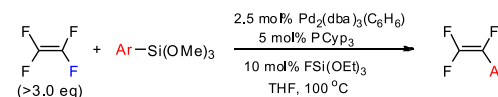


图14 Pd催化的四氟乙烯与苯基硅试剂偶联反应

## 3 总结与展望

在过去的十年里, $\alpha,\beta,\beta$ -氟代苯乙烯类单体合成技术取得了重要进步。尤其是自Ogoshi小组发展出四氟乙烯C-F键活化/偶联反应模型后,化学家们逐渐将注意力投向了四氟乙烯、三氟氯(溴)乙烯等廉价的三氟

乙烯基亲电体和芳基硼(硅)试剂等温和的亲核体之间的交叉偶联成键模式,并且还通过金属络合物分离和反应活性实验验证了这类交叉偶联反应中氧化加成和还原消除等关键基元步骤。但需要指出,目前这些方法主要是基于贵金属钯催化剂发展的,对于大工业生产的成本控制将会产生诸多限制。因此,发展廉价金属催化(Base Metal Catalysis)的偶联反应必将是今后 $\alpha,\beta,\beta$ -氟代苯乙烯类单体合成技术的研究热点。在发展廉价金属催化技术工艺中,如何有效避免二次进攻副产物,如何高效地实现四氟乙烯或三氟氯(溴)乙烯亲电体、亲核试剂、催化剂(配体)三者反应活性匹配仍将是需要重点关注的问题。相信随着金属有机理论和技术在有机氟化学领域的不断应用和深入, $\alpha,\beta,\beta$ -氟代苯乙烯类单体合成技术必将取得更大突破,进而推动此类单体在功能有机氟高分子材料制备领域取得更广阔的应用。

#### 参考文献:

- [1] O'Hagan D. Understanding organofluorine chemistry: an introduction to the C-F bond[J]. Chem Soc Rev, 2008, 37(2): 308-319.
- [2] 张永明. 含氟功能材料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [3] 董尚惠.  $\alpha,\beta,\beta$ -三氟苯乙烯及其聚合物(二)[J]. 有机氟工业, 1994(4): 45-52.
- [4] 宋礼成. 金属有机化学原理及应用[M]. 北京: 高等教育出版社, 2012.
- [5] COHEN S G, WOLOSINSKI H T, SCHEUER P J.  $\alpha,\beta,\beta$ -Trifluorostyrene and  $\alpha$ -Chloro- $\beta,\beta$ -difluorostyrene[J]. J Am Chem Soc, 2002, 71(10): 3439-3440.
- [6] ANILKUMAR R, BURTON D J. A highly efficient room temperature non-organometallic route for the synthesis of  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluorostyrenes by dehydrohalogenation[J]. Tetrahedron Lett, 2003, 44(35): 6661-6664.
- [7] DIXON S. Elimination Reaction of Fluorolefins with Organolithium Compounds[J]. J Org Chem, 1956, 21(4): 400-403.
- [8] AOKI T, WATANABE J, ISHIMOTO Y, et al. Synthesis and polymerization of p-pentamethyldisiloxanyl- $\alpha,\beta,\beta$ -trifluorostyrene and the oxygen permeability of the polymer[J]. J Fluorine Chem, 1992, 59(2): 285-288.
- [9] 袁利兵, 张东, 郭立富. 一种三氟苯乙烯类化合物的合成方法[P]. 中国专利, 103708988, 2014-04-09.
- [10] OHASHI M, KAMURA R, DOI R, et al. Preparation of Trifluorovinyl Compounds by Lithium Salt-promoted Monoalkylation of Tetrafluoroethene[J]. Chem Lett, 2013, 42(8): 933-935.
- [11] ANILKUMAR R, BURTON D J. A remarkable room temperature preparation of the trifluorovinylzinc reagent from HFC-134a. A cost-effective, high yield synthesis of  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluorostyrenes[J]. Tetrahedron Lett, 2002, 43(15): 2731-2733.
- [12] LIU Q, BURTON D J. The stereoselective synthesis of (Z)-HFCCFZnI and stereospecific preparation of (E)-1,2-difluorostyrenes from (Z)-HFCCFZnI via an unusual Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-Cu(I)Br co-catalysis approach or (Z)-HFCCFSnBu<sub>3</sub>[J]. J Fluorine Chem, 2011, 132(2): 78-87.
- [13] SOROKINA R S, RYBAKOVA L F, KALINOVSKII I O, et al. Trifluorovinyl derivatives of zinc and tin in the synthesis of trifluorostyrenes[J]. Bull Acad Sci USSR, Div Chem Sci, 1985, 34(7): 1506-1509.
- [14] DURIC S, SCHMIDT B M, NINNEMANN N M, et al. Synthesis of Trifluorostyrene Derivatives by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Lithium Trimethoxy(trifluorovinyl)borate with Aryl Bromides[J]. Chem Eur J, 2012, 18(2): 437-441.
- [15] OHASHI M, KAMBARA T, HATANAKA T, et al. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Tetrafluoroethylene with Arylzinc Compounds[J]. J Am Chem Soc, 2011, 133(10): 3256-3259.
- [16] XU C, CHEN S, LU L, et al. Preparation of Trifluorostyrenes via Palladium-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Chloro- and Bromotrifluoroethylene[J]. J Org Chem, 2012, 77(22): 10314-10320.
- [17] 陈盛, 沈其龙, 吕龙. 一种合成三氟苯乙烯类含氟单体的方法[P]. 中国专利, 102241554, 2011-11-16.
- [18] 陈盛, 徐春发, 沈其龙. 一种含三氟乙烯基钯络合物、合成方法及其在三氟乙烯基化中的应用[P]. 中国专利, 102532202, 2012-07-04.

- [19] YAMAMOTO T, YAMAKAWA T. Pd-Catalyzed Arylation of Chlorotrifluoroethylene Using Arylboronic Acids[J]. *Org Lett*, 2012, 14(13):3454-3457.
- [20] OHASHI M, SAIJO H, SHIBATA M, et al. Palladium-Catalyzed Base-Free Suzuki-Miyaura Coupling Reactions of Fluorinated Alkenes and Arenes via a Palladium Fluoride Key Intermediate[J]. *Eur J Org Chem*, 2013, 2013(3):443-447.
- [21] SAIJO H, SAKAGUCHI H, OHASHI M, et al. Base-Free Hiyama Coupling Reaction via a Group 10 Metal Fluoride Intermediate Generated by C-F Bond Activation[J]. *Organometallics*, 2014, 33(14):3669-3672.

## Recent Advances of the Synthetic Methods of $\alpha, \beta, \beta$ -Trifluorostyrenes

YANG Yi<sup>1,2</sup>, CAI Junjie<sup>1,2</sup>, JIANG Yan<sup>1,2</sup>, LIU Yingle<sup>1,2</sup>, LIU Xiaoqiang<sup>1,2</sup>

(1. School of Chemistry and Environmental Engineering, Sichuan University of Science & Engineering, Zigong 643000, China; 2. Key Laboratory of Green Catalysis of Higher Education Institutes of Sichuan, Zigong 643000, China)

**Abstract:** Currently, the practical technology for efficient synthesis of valuable monomers has been regarded as the backbone for the development of organic functional materials. Among various organic monomers,  $\alpha, \beta, \beta$ -trifluorostyrene and derivative monomers are emerged as promising candidates for the production of a wide array of organic functional materials in market, such as filter cartridge, ion exchange membrane and photovoltaic semiconductor. Herein, the recent progress on the synthesis of  $\alpha, \beta, \beta$ -trifluorostyrene monomers was reviewed from the angles of bond-formation pathways that included classical organic synthesis and transitional-metal catalysis, particularly the cross-coupling reaction modes between the diverse trifluoroethylenyl and aryl moieties. Furthermore, the challenges on the development of industrial technologies of  $\alpha, \beta, \beta$ -trifluorostyrenes were discussed and the corresponding proposals were presented.

**Key words:** Fluorine; monomer; coupling;  $\alpha, \beta, \beta$ -trifluorostyrene