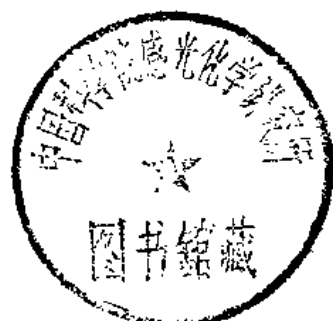


高等学校教学参考书

有机杂环化合物

陈 敏 为 编
甘 礼 雅

100
100/100



高等教育出版社

本书是为配合大学基础有机化学课程编写的教学参考书，书中比较系统而扼要地介绍了有机杂环化合物的知识。

全书共分十章。第一章为概论，第二、三、四、五章则分别讨论含有一个杂原子的五元、六元单杂环及其苯并稠杂环，第六、七、八章讨论含有两个杂原子的五元、六元单杂环及其苯并稠杂环，第九章为含有多个杂原子的杂环化合物，第十章为三元、四元和六元以上的杂环化合物。内容包括杂环化合物的分类、命名、结构、合成、物理和化学性质以及它们的重要应用等等。在深度和广度上，既有带普及性的基础知识，又有对某些重要问题加以扩展，具有一定深度的知识，以期读者自学以后收到巩固所学基本知识又有所提高的效果。

本书可供大专院校化工、化学等专业的学生和中青年教师参考，也可供从事有机化学方面的科技人员阅读参考。

高等学校教学参考书

有机杂环化合物

陈敏为 甘礼骥编

高等教育出版社出版

新华书店北京发行所发行

北京第二新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15.75 字数 354 000

1990年6月第1版 1990年6月第1次印刷

印数 0001—1 720

ISBN 7-04-001122-0/O·699 定价：3.60 元

前 言

开链化合物、碳环化合物、杂环化合物是有机化合物的三大类型。有机杂环化合物种类繁多，数量很大，据统计约占全部已知有机化合物的三分之一以上，是近年来有机化学领域中发展较快的一个重要分支，无论是在理论研究，还是在实际应用方面都具有很大的意义，已愈来愈引起人们的极大重视。

当前高等院校工科基础有机化学的教学中，杂环化合物的教学参考时数(指讲课时数)仅为二学时，只占讲课总学时数的三十二分之一，这种相差如此悬殊的比例是与杂环化合物领域中丰富的内容不大相称的。况且杂环化合物一章一般均列在教科书接近最后的部分，讲到该章时已近期末，加上学时数紧，往往一略而过，学生学后印象不深，常感不足。因此有适当加以弥补和充实的必要。

编者在承担染料与中间体、化学制药、感光材料、生物化学、生化工程、高分子及复合材料等专业的基础有机化学教学中，得知教师普遍感到学生对杂环化合物的知识不足，希望在有机化学课中适当增加杂环化合物的教学时数或增发一些补充材料以便学生学习参考。几年来，通过日积月累，不断整理、修改、补充，为配合工科有机化学课程教学需要，编写出本书。本书主要供化工类专业学生作为课外阅读材料，以补充和巩固课内的知识，也可供高年级学生及研究生作为自学辅助材料或供青年教师备课时参考。

本书主要讨论那些环系比较稳定，且都具有一定程度的芳香性的有机杂环化合物的分类、命名、结构、性质、反应、合成及其重要应用等，希望通过综合讨论，帮助读者在原有基础上对有机杂环化合物有进一步的较全面的认识。为便于读者阅读和自学，本书取材力求精简，避免篇幅过长，在阐明基本知识的同时，尽量结合有关应用方面的实例，以使读者开扩思路，便于举一反三，从中获得有益的启示。

本书原稿承天津大学恽魁宏教授在百忙中抽出时间进行全面认真地审阅，提出了不少宝贵的意见。编者根据这些意见作了修改后，又承华东化工学院徐寿昌教授复审，编者谨在此致以衷心的感谢。

由于编者水平和教学经验的限制，书中会有不少缺点和错误，敬希读者随时提出批评指正。

陈 敏 为

甘 礼 雄

一九八五年十二月于上海

目 录

第一章 绪论	1
1.1 杂环化合物的分类和命名	2
1.1.1 杂环化合物的分类	2
1.1.2 杂环化合物的命名	2
1.2 杂环化合物的结构与芳香性	9
1.2.1 多 π 电子芳杂环化合物的结构与芳香性	9
1.2.2 缺 π 电子芳杂环化合物的结构与芳香性	11
1.3 杂环化合物的合成	12
1.3.1 以天然杂环化合物为原料的半合成	12
1.3.2 以脂肪族或芳香族化合物为原料的全合成	13
1.3.2.1 形成 C-Z 键的环合反应	13
1.3.2.2 形成 C-Z 键和 C-C 键的环合反应	14
1.3.2.3 1:3-偶极加成反应	16
1.3.2.4 环上取代基的引入	17
第二章 含有一个杂原子的五元杂单环体系	19
2.1 咪喃	19
2.1.1 咪喃环的合成	19
2.1.1.1 由糠醛脱羧或糠酸脱羧制备	19
2.1.1.2 由 1, 4-二羰基化合物脱水环化制备	19
2.1.1.3 由 α -氯代羰基化合物与 1, 3-二羰基化合物制备	20
2.1.1.4 由 3-溴丙炔和二甲硫醚制备	20
2.1.2 咪喃的性质	20
2.1.2.1 取代反应	20
2.1.2.2 加成反应	22
2.1.3 重要的咪喃衍生物	23
2.1.3.1 四氢咪喃	23
2.1.3.2 糠醛	24
2.1.3.3 咪喃类药物	25
2.2 噻吩	26
2.2.1 噻吩环的合成	27
2.2.1.1 由丁烷和硫共热制备	27
2.2.1.2 由丁二酸钠盐或 1, 4-二羰基化合物与三硫化二磷作用制备	27
2.2.1.3 由 1, 2-二羰基化合物与硫代乙酰酯或 1, 3-二羰基化合物与	
硫基乙酸酐反应制备	27
2.2.2 噻吩的性质	28
2.2.3 重要的噻吩衍生物	30
2.3 吡咯	31
2.3.1 吡咯环的合成	31
2.3.1.1 α -氨基酮类与带有活性亚甲基的羰基化合物作用	31
2.3.1.2 1, 4-二羰基化合物与氮或伯胺作用	32
2.3.1.3 顺-2-丁烯-1, 4-二醇与伯胺脱氢制备	32
2.3.2 吡咯的性质	32
2.3.2.1 弱酸性	33
2.3.2.2 取代反应	33
2.3.2.3 加成反应	35
2.3.2.4 与氧化剂的反应	35
2.3.3 重要的吡咯衍生物	37
第三章 含有一个杂原子的苯并五元杂环体系	39
3.1 苯并咪喃	39
3.1.1 苯并咪喃环的合成	40
3.1.2 苯并咪喃的性质	41
3.2 苯并噻吩	42
3.2.1 苯并噻吩环的合成	42
3.2.2 苯并噻吩的性质	42
3.3 吲哚及异吲哚	44
3.3.1 吲哚	44
3.3.1.1 吲哚环的合成	44
3.3.1.2 吲哚的性质	46
3.3.1.3 重要的吲哚衍生物	49
3.3.2 异吲哚	53
3.3.2.1 异吲哚环的合成	53
3.3.2.2 异吲哚与酞菁染料	54
3.4 咪唑	55
3.4.1 咪唑环的合成	56
3.4.2 咪唑的性质	56
第四章 含有一个杂原子的六元杂环体系	58
4.1 吡喃及其衍生物	58
4.1.1 α -吡喃酮	58
4.1.2 γ -吡喃酮	59

4.2 吡啶	64
4.2.1 吡啶环的合成	64
4.2.1.1 以两分子 β -羰基化合物、醛和 氨为原料	64
4.2.1.2 以 1, 5-二羰基化合物为原料	65
4.2.1.3 以某些杂环化合物为原料	66
4.2.2 吡啶的性质	66
4.2.2.1 碱性	66
4.2.2.2 杂原子氮上的烃化和酰化反应	67
4.2.2.3 环碳上的亲电取代反应	69
4.2.2.4 环碳上的亲核取代反应	71
4.2.2.5 环碳上的自由基反应	73
4.2.2.6 氧化与还原反应	75
4.2.3 重要的吡啶衍生物	76
4.2.3.1 烷基吡啶	76
4.2.3.2 羟基和氨基吡啶	78
4.2.3.3 吡啶 N-氧化物	83
4.2.3.4 维生素 B ₆	86
4.2.3.5 吡啶族生物碱	87
第五章 含有一个杂原子的苯并六 元杂环体系	90
5.1 香豆素类	91
5.1.1 香豆素类化合物的合成	92
5.1.2 香豆素的性质	92
5.2 色酮类及咕吨酮类	94
5.2.1 黄酮及其衍生物	94
5.2.1.1 黄酮类化合物的合成	94
5.2.1.2 黄酮类化合物的性质	95
5.2.2 咕吨、咕吨酮	97
5.3 花色素类	98
5.4 喹啉和异喹啉	102
5.4.1 喹啉和异喹啉环的合成	102
5.4.1.1 Skraup 法	102
5.4.1.2 Combes 法	103
5.4.1.3 Friedländer 法	103
5.4.1.4 Gagan 法	104
5.4.1.5 Bischler-Napieralski 法	104
5.4.1.6 Pomeranz-Fritch 法	105
5.4.1.7 Pictet-Spengler 法	105
5.4.2 喹啉和异喹啉的性质	105
5.4.2.1 碱性	105
5.4.2.2 环上的亲电取代反应	106
5.4.2.3 环上的亲核取代反应	108
5.4.2.4 自由基反应	111
5.4.2.5 氧化与还原反应	112
5.4.3 重要的喹啉和异喹啉化合物	114
5.4.3.1 烷基喹啉和烷基异喹啉	114
5.4.3.2 羟基(异)喹啉和氨基(异)喹啉	114
5.4.3.3 喹啉和异喹啉族生物碱	117
5.4.3.4 喹啉和异喹啉类合成药	118

5.4.3.5 花青染料	119
5.5 吡啶和菲啶	119
5.5.1 吡啶和菲啶环的合成	119
5.5.2 吡啶和菲啶的性质	120
5.5.3 重要的吡啶衍生物	122

第六章 含有两个杂原子的五元杂 环体系

6.1 含两个杂原子的呋唑的结构特点 和通性	125
6.2 噁唑及其衍生物	127
6.2.1 噁唑环的合成	127
6.2.2 噁唑的性质	128
6.2.3 重要的噁唑衍生物	129
6.2.3.1 二氢噁唑	129
6.2.3.2 噁唑酮	131
6.2.3.3 噁唑烷	131
6.2.3.4 苯并噁唑	131
6.3 异噁唑及其衍生物	133
6.3.1 异噁唑环的合成	133
6.3.2 异噁唑的性质	134
6.3.3 重要的异噁唑衍生物	135
6.4 噻唑及其衍生物	136
6.4.1 噻唑环的合成	136
6.4.2 噻唑的性质	137
6.4.3 重要的噻唑衍生物	139
6.5 异噻唑及其衍生物	143
6.6 咪唑及其衍生物	144
6.6.1 咪唑环的合成	144
6.6.2 咪唑的性质	146
6.6.3 重要的咪唑衍生物	148
6.7 吡唑及其衍生物	150
6.7.1 吡唑环的合成	150
6.7.2 吡唑的性质	151
6.7.3 重要的吡唑衍生物	153

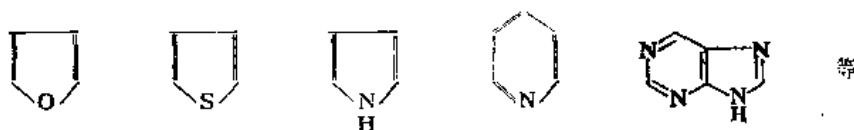
第七章 含有两个杂原子的六元杂 环单环体系

7.1 二嗪类总论	157
7.1.1 引言	157
7.1.2 二嗪类的化学性质	157
7.1.2.1 与亲电试剂反应	157
7.1.2.2 与亲核试剂反应	158
7.1.2.3 与氧化剂的作用	160
7.1.2.4 与还原剂的作用	160
7.1.2.5 二嗪类衍生物的同变异构	161
7.1.2.6 烷基二嗪类的缩合反应	161
7.2 哒嗪及其衍生物	162
7.2.1 哒嗪环的合成	162

7.2.2 吡嗪的性质	163	9.1.3 重要的天然嘌呤衍生物	197
7.3 吡嗪及其衍生物	164	9.1.3.1 腺嘌呤和鸟嘌呤	197
7.3.1 吡嗪环的合成	164	9.1.3.2 尿酸	200
7.3.2 吡嗪的性质	165	9.1.3.3 黄嘌呤和次黄嘌呤	200
7.3.3 重要的吡嗪衍生物	166	9.1.3.4 咖啡碱、茶碱和可可碱	201
7.4 嘧啶及其衍生物	167	9.1.3.5 重要的嘌呤类合成药	202
7.4.1 嘧啶环的合成	167	9.2 蝶啶	203
7.4.2 嘧啶的性质	170	9.2.1 蝶啶环的合成	203
7.4.3 重要的嘧啶衍生物	171	9.2.2 蝶啶的性质	204
7.4.3.1 嘧啶碱	171	9.2.3 重要的蝶啶衍生物	204
7.4.3.2 磺胺嘧啶	173	9.3 咯嗪及维生素 B ₂	206
7.4.3.3 维生素 B ₁	174	9.4 三氮唑	207
7.5 嘧啶及其衍生物	175	9.4.1 1, 2, 3-三氮唑	207
7.5.1 四氢-1, 4-嘧啶	176	9.4.1.1 1, 2, 3-三氮唑环的合成	207
7.5.2 4H-1, 3-嘧啶	177	9.4.1.2 1, 2, 3-三氮唑的性质	208
7.6 噻嗪及其衍生物	178	9.4.2 苯并三氮唑	209
7.7 二氧六环及其衍生物	179	9.4.3 1, 2, 4-三氮唑	210
7.8 恶唑烷及二噻烷	180	9.5 四氮唑	211
第八章 含有两个杂原子的苯并六元杂环体系		9.5.1 四氮唑环的合成	211
8.1 稠合的吡嗪	182	9.5.2 四氮唑的性质	212
8.2 稠合的吡嗪	183	9.6 三嗪类	214
8.2.1 喹啉	183	9.7 四嗪类	222
8.2.2 吩嗪	185	9.8 噻二嗪类	223
8.3 稠合的嘧啶	187	第十章 三元、四元和六元以上的杂环体系	
8.4 吩噻嗪	189	10.1 三元和四元杂环化合物	225
8.5 吩噻嗪	190	10.1.1 含有一个杂原子的三元杂环	225
8.6 苯并二氧六环	193	10.1.1.1 饱和三元杂环的合成	225
第九章 含有多个杂原子的杂环体系		10.1.1.2 饱和三元杂环的性质	227
9.1 嘌呤	195	10.1.2 含有一个杂原子的四元杂环	231
9.1.1 嘌呤环的合成	195	10.2 多于六元的杂环化合物	232
9.1.2 嘌呤的性质	196	10.2.1 含氮七元杂环化合物	232
		10.2.2 含氧七元杂环化合物	236
		10.2.3 含氮八元杂环化合物	238
		10.2.4 大环多醚	239

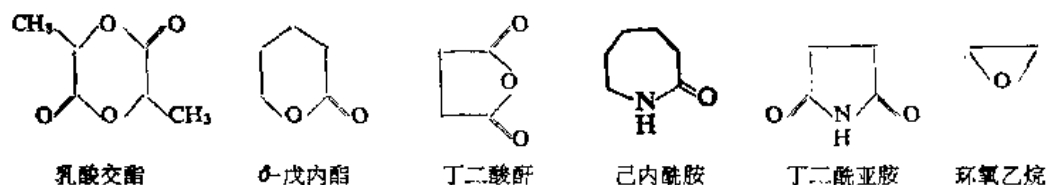
第一章 绪 论

按照有机化合物的分类,除了开链族化合物(又称脂肪族化合物)和碳环族化合物(包括脂环族化合物和芳香族化合物)两大类以外,第三大类就是杂环化合物。这类化合物中构成环系的原子除碳原子外,还有其他元素的原子,如氧、硫、氮等。一般把除碳原子以外的这些成环原子叫做杂原子,由杂原子和碳原子组成的环状化合物就叫做杂环化合物。例如:



环系中可以含有一个、两个或更多个相同的或不同的杂原子。组成环的原子可以是三个、四个、五个、六个或更多,可以是单杂环,也可以是各种稠合的杂环。正是由于组成杂环的杂原子的种类和数量不同,环的大小及稠合的方式不同,因此杂环化合物的种类繁多,数目十分庞大,是有机化合物中数目最大的一类。因此近年来的有机化学领域内,有关杂环化合物的研究工作占了相当大的比重。

根据杂环化合物的上述定义,以下一些化合物如内酯、交酯、内酐、内酰胺、酰亚胺以及环氧乙烷等等,严格地说也属于杂环化合物:



但从这些化合物的性质来看,它们与相应的脂肪族化合物比较接近,既容易由开链化合物环合得到,也容易开环转变成链状化合物。因此,为了便于学习和讨论,在普通有机化学教科书中,通常习惯上将这些化合物分别归在脂肪族化合物的有关章节中加以叙述。(但这也并非完全如此,象很有用的吡唑啉酮,实际上是个环状酰胺,但目前一般还是把它作为杂环化合物来讨论。)

本书所要讨论的重点主要是那些环系比较稳定,且都具有不同程度的芳香性的杂环化合物,其中以五元和六元杂环及其稠杂环化合物最为普遍(通称为芳杂环化合物)。至于无芳香性的杂环化合物,其化学性质往往与脂肪族或脂环族化合物差别不大,故仅在适当场合略加阐述,不再一一详细讨论。

杂环化合物广泛存在于自然界中,石油、页岩油、煤焦油中有含硫、含氧及含氮的杂环化合物。在动植物体内起着重要生理作用的血红蛋白、叶绿素、核酸的碱基都是含氮杂环化合物,中草药中的有效成分生物碱,如抗疟疾的奎宁、镇痛的吗啡、抗癌的喜树碱、野百合碱、治高血压

的利血平、抗菌消炎的黄连素、镇痛催眠的东莨菪碱以及兴奋中枢神经的咖啡碱等等，也都是含氮的杂环化合物。为数不少的维生素、抗菌素以及一些植物色素和植物染料的结构中也都有杂环。不但天然的杂环化合物具有分布广、功用多的特点；目前合成的杂环化合物也是为数众多、琳琅满目，它们的功用也是各有千秋，多才多艺；如抗菌消炎的磺胺类药物、呋喃类药物、新青霉素等半合成抗菌素，抗疟药阿的平、磷酸氯喹、乙氨嘧啶，抗肿瘤药噻替派、氮甲喋呤、氟尿嘧啶，解热镇痛药安乃近、颅通定，镇静安定药利眠宁、安定、冬眠灵，以及中枢兴奋药尼可刹米等等，它们的药效大有青出于蓝、后来居上的趋势。合成染料中的活性染料、阳离子染料、增感染料以及彩色照相中的成色剂等都是天然染料所望尘莫及的。近年来出现的耐高温聚合物如聚苯并噁唑、聚苯基噻唑啉、聚咪唑吡嗪等新型高分子材料也含有杂环的结构。因此，杂环化合物无论在理论研究或实际应用方面都有非常重要的意义。

1.1 杂环化合物的分类和命名

1.1.1 杂环化合物的分类

杂环化合物可按环的大小来分类，杂环的成环规律和碳环一样，最稳定和最常见的杂环是五元杂环和六元杂环两大类；又可按杂环中杂原子数目的多少，分为含有一个杂原子的杂环以及含有两个或两个以上杂原子的杂环；还可按环的形式分为单杂环或稠杂环等。这种分类方法是以杂环的骨架为基础的。

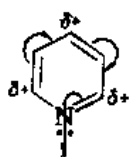
另一种分类方法是根据杂环上碳原子的电子密度不同，因而反映出性质上的不同，依此作为分类的基础。一般分为以下两类：

(1) 多 π 电子芳杂环化合物 通常为五元芳杂环化合物。这类化合物中杂原子上的未共用电子对参与芳香 6π 电子体系的形成，使杂环上碳原子的电子密度增加。

例如吡咯分子中氮原子上的未共用电子对与环上碳原子形成一个闭合的共轭体系，电子离域的结果使环上碳原子的电子密度增加。



(2) 缺 π 电子芳杂环化合物 通常为六元含氮芳杂环化合物。这类化合物中氮原子（杂原子）上的未共用电子对不参与芳香 6π 电子体系的形成，相反，因氮原子的电负性，还吸引环内电子，因而使环上碳原子的电子密度降低。

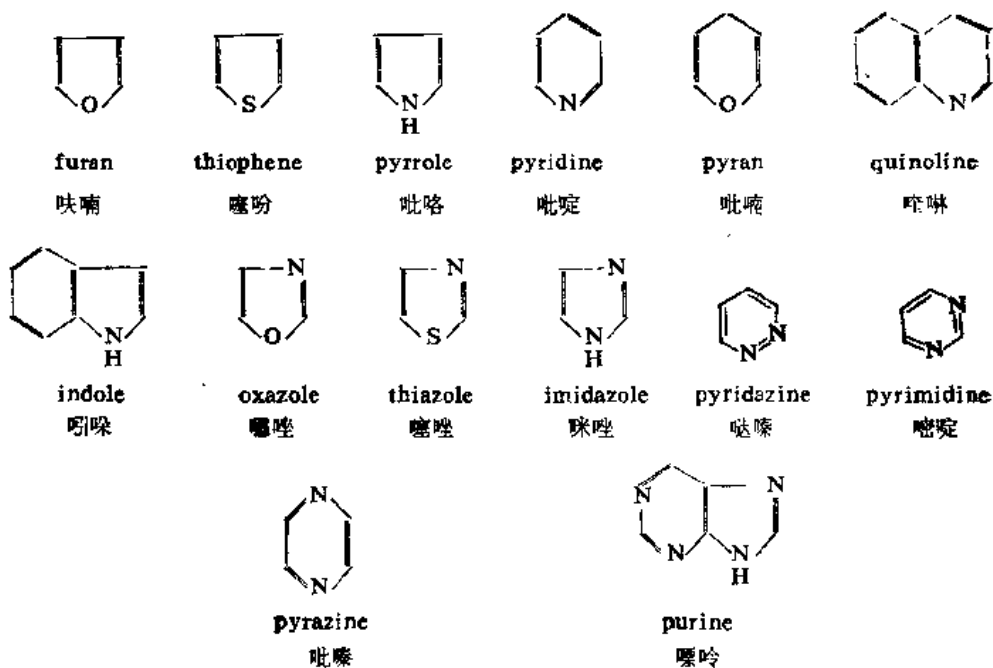


例如吡啶分子中氮原子上的未共用电子对处在 sp^2 杂化轨道上，未参与成键。而由于氮的吸电子性使得环上碳原子的电子密度降低。氮上这对电子可与质子结合成盐。

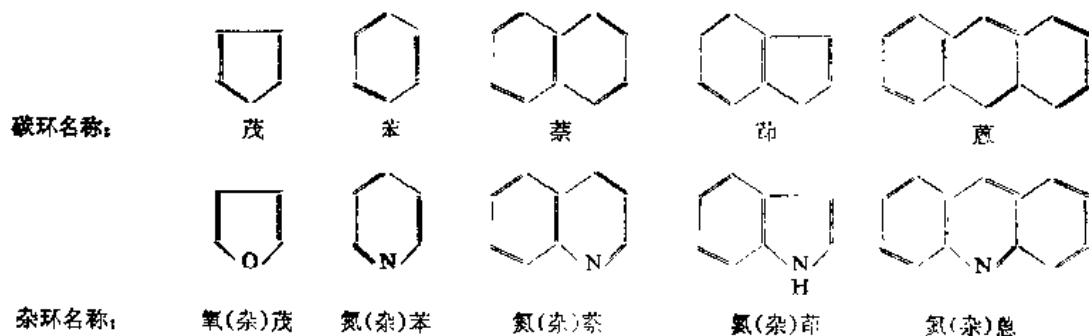
这种分类方法，不仅对该类化合物的结构本质作了大体上的描述，而且对其性质也作了简明的概括，把化合物的性质与结构能尽量有机地联系起来，可与上述杂环按骨架分类法互为补充。

1.1.2 杂环化合物的命名

杂环化合物的命名比较复杂，外国往往采用习惯名称，我国目前有两种命名方法。一种是采用译音法：是按英文名称译音，选用同音汉字，并以“口”字旁表示为杂环化合物。例如：



另一种是根据相应的碳环来命名。把杂环看作相应碳环中的碳原子被杂原子取代而形成的化合物。命名时在相应的碳环名称前加上杂原子的名字。例如五元杂环称为某杂茂，其中“某”为杂原子，茂中戊表示为五元环，草字头表示具有芳香性。例如：



名称中的“杂”字在没有误会时可以略去。

两种命名法各有优缺点：前一种命名法优点是比较简便，但译出的名称与结构没有联系，且遇到字音相近的字比较难译；后一种命名法缺点往往是名称太长，使用不便，优点是名称与结构有一定的联系。




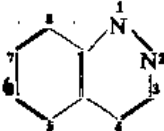
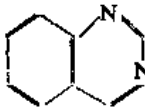
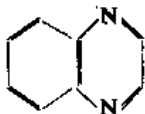
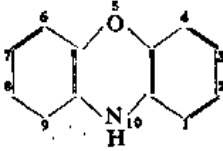
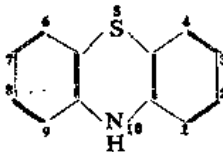
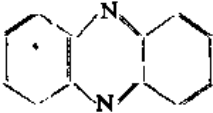
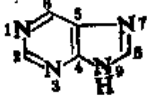
一九八〇年，中国化学会对有机化学命名原则作了增补和修订，对杂环化合物的命名，今后提倡采用音译法。但还宜照顾长期使用的习惯，故目前后一种命名方法仍可适当沿用。一些杂环母体化合物的分类、名称及原子编号见表 1-1。

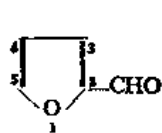
环上有取代基的化合物，命名时以杂环为母体，将杂环上的原子编号。一般从杂原子开始，顺着环编号，使带有取代基的碳原子的位次保持最小。当环上含有两个及两个以上相同的杂原子时，应使杂原子所在位次的数字最小。环上有不同的杂原子时，按氧、硫、氮的次序编号。（原则是按周期表族高者先于族低者，在同一族中，原子序数较小的先于原子序数较大者。）例如：

表 1-1 主要杂环母体化合物的分类和名称

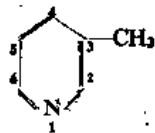
分	类	结 构 式	英 文 名 称	译 音 名 称	系 统 名 称	
五元杂环化合物	单环		furan	呋喃	氧(杂)茂	
			thiophene	噻吩	硫(杂)茂	
			pyrrole	吡咯	氮(杂)茂	
	二环		benzofuran	苯并呋喃	氧 茛	
			benzothiophene	苯并噻吩	硫 茛	
			indole	吲哚	氮 茛	
	三环		dibenzofuran	二苯并呋喃	氧 茛	
			dibenzothiophene	二苯并噻吩	硫 茛	
			carbazole	咔唑	氮 茛	
	含二个杂原子	单环		oxazole	噁唑	1, 3-氧氮茂
				thiazole	噻唑	1, 3-硫氮茂
				pyrazole	吡唑	1, 2-二氮茂
			imidazole	咪唑	1, 3-二氮茂	

分	类	结 构 式	英 文 名 称	译 音 名 称	系 统 名 称
五元杂环化合物	含二个杂原子		benzoxazole	苯并噁唑	1,3-氧氮茛
			benzothiazole	苯并噻唑	1,3-硫氮茛
			benzopyrazole	苯并吡唑	1,2-二氮茛
			benzimidazole	苯并咪唑	1,3-二氮茛
六元杂环化合物	单环		γ -pyran	γ -吡喃	
			γ -thiapyran	γ -噻喃	
			pyridine	吡 啶	氮 茛
	二环		quinoline	喹 啉	氮 茛
			isoquinoline	异喹啉	异氮茛
	三环		xanthene	咕 吨	(夹)氧萘
			acridine	吖 啶	(夹)氮萘
			thioxanthene	硫咕吨	(夹)硫萘

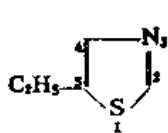
分 类		结 构 式	英 文 名 称	译 音 名 称	系 统 名 称
六 元 杂 环 化 合 物	单 环		pyridazine	哒 嗪	1, 2-二氮苯
			pyrimidine	嘧 啶	1, 3-二氮苯
			pyrazine	吡 嗪	1, 4-二氮苯
	二 环		cinnoline	喹 啉	1, 2-二氮萘
			quinazoline	喹 唑 啉	1, 3-二氮萘
			quinoxaline	喹 喔 啉	1, 4-二氮萘
	三 环		phenoxazine	吩 噻 嗪	(夹)氧氮蒽
			phenothiazine	吩 噻 嗪	(夹)硫氮蒽
			phenazine	吩 嗪	(夹)二氮蒽
	含 三 个 以 上 杂 原 子	二 环		purine	嘌 呤



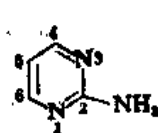
2-呋喃甲醛



3-甲基吡啶



5-乙基噻唑

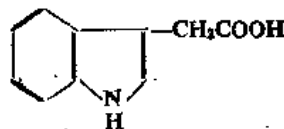


2-氨基嘧啶

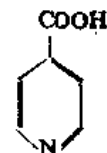
环上只有一个杂原子时,有时也把靠近杂原子的位置叫做 α 位,其次是 β 位,再其次是 γ 位;在五元杂环中只有 α 和 β 位,六元杂环则有 α 、 β 和 γ 位。例如:



α, α' -二甲基呋喃
(2, 5-二甲基呋喃)

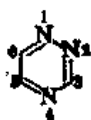


β -吲哚乙酸
(3-吲哚乙酸)

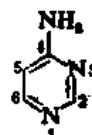


γ -吡啶甲酸
(4-吡啶甲酸)

如果杂原子上都没有取代基(或氢原子),首先,尽可能把杂原子的位次标得最小,其次,应使带有取代基的碳原子的位次保持最小。例如:



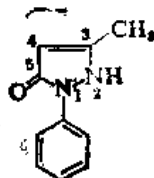
1, 2, 4-三嗪
(不称作 1, 2, 5-三嗪)



4-氨基嘧啶

(不称作 6-氨基嘧啶)

含有两个或两个以上相同杂原子的单杂环衍生物,编号从连有取代基(或氢原子)的那个杂原子开始,顺序定位,使另一杂原子的位次保持最小。例如:

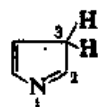


1-苯基-3-甲基-5-吡啶酮
(不称作 2-苯基-5-甲基-3-吡啶酮)

杂环母体中每个碳原子上只有一个氢原子($>CH$),氮原子则有的有氢原子(例如吡咯),有的没有氢原子(例如吡啶),它们往往处于最高不饱和状态(非累积双键数已达最高程度)。如果有些杂环化合物中某个碳原子上具有两个氢原子($>CH_2$),其中增加的一个氢原子称为“额外”氢原子,命名时必须在名称前用阿拉伯数字注明其所在的位置。例如:



2H-吡咯



3H-吡咯

一般H用大写斜体字表示。

如果某个化合物有互变异构体存在时，应同时标出可能发生异构的位置。如—N—和—NH—同时存在，通常将—NH—编得较小。例如：



4(5)-甲基咪唑

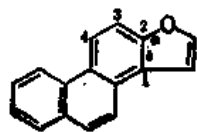
稠杂环化合物的命名比较复杂，命名时通常把稠杂环看作是由两部分稠合而成的：一部分作为母体，它的名称作为“词尾”；另一部分作为附加部分，其名称作为“词首”，中间加一“并”字。

母体选择的原则是，芳环和杂环组成的稠环，选杂环为母体；杂环和杂环组成的稠环按氮→氧→硫顺序选择母体。母体的环应最大，杂原子数目应最多，杂原子种类应最多，如果环大小相同，杂原子种类和数目也相等，则选择稠合前杂原子编号较低者为母体。

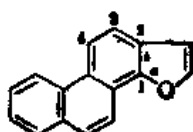
母体和附加部分确定以后，各环的稠合位置(即公用边)需表示清楚，方法是：

- (1) 母体各边按原规定顺序将各边以 *a*, *b*, *c*, *d*, ... 表示。
- (2) 附加部分根据规定顺序将各原子标以 1, 2, 3, 4, ..., 应使稠合边编号最小。

命名时在方括号中将附加部分的数字列前，母体部分的字母列后，数字和字母之间用一短横线“-”连接，然后把方括号置于附加名称和母体名称之间。稠合处的数字顺序，按母体 *a*, *b*, *c*, ... 字母顺序为准，相同时数字从小到大，相反时数字从大到小。例如：



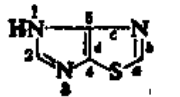
菲并[2,1-*b*]呋喃



菲并[1,2-*b*]呋喃



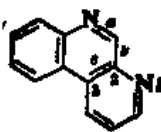
吡咯并[2,3-*b*]吡啶



咪唑并[5,4-*d*]噻唑



咪唑并[2,1-*b*]噻唑

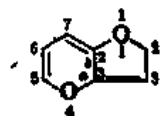


吡啶并[2,3-*c*]吲哚

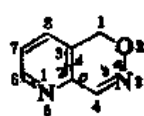


噻吩并[2,3-*b*]吲哚

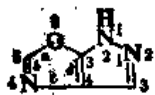
稠杂环的命名中，往往有两种编号，一种是表示取代基位置的编号，另一种是标明稠合位置(公用边)的编号。例如：



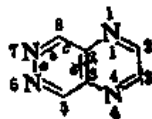
2Y-呋喃并[3,2-*b*]吡啶



1Y-吲哚并[2,3-*d*]-1,2-噻唑

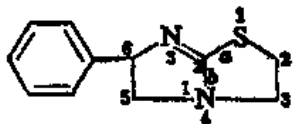


1H-吡唑并[4,3-d]咪唑

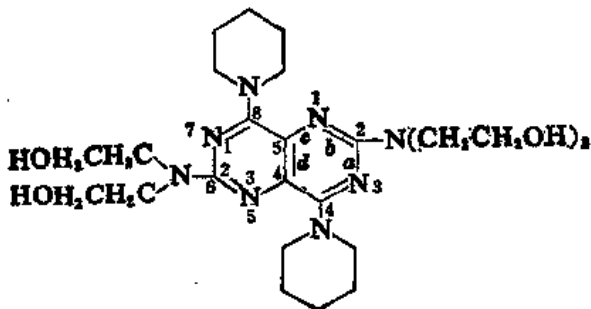


吡唑并[2,3-d]咪唑

现以冠状动脉扩张药潘生丁及抗寄生虫药驱虫净为例,其结构及命名如下:



6-苯基-2,3,5,6-四氢咪唑并[2,1-b]咪唑



2,6-双(二羟乙基)氨基-4,8-双哌啶基嘧啶并[5,4-d]吡啶

又:为了简便起见,单环杂环母核可根据环的元数(节数)、含氮与否及饱和程度用下述词尾制订简名,可分别用“噻”、“噻”、“吡”词头表示氧杂、硫杂和氮杂。见表1-2。

表 1-2 十元以下单杂环母核的词尾

环元数	含氮环		无氮环	
	(a)	(b)	(a)	(b)
3	丙因-irine	丙啶-iridine	丙烯-irene	丙环-irane
4	丁-ete	丁啶-etidine	丁-ete	丁环-etane
5	茂-ole	茂烷-olidine	茂-ole	茂烷-olane
6	因-ine	加词头“全氢” “perhydro”	英-in	己环或烷-ane
7	庚因-epine	同上	庚英-epin	庚环-epane
8	辛因-ocine	同上	辛英-ocin	辛环-ocane
9	壬因-onine	同上	壬英-onin	壬环-onane
10	癸因-ecine	同上	癸英-ecin	癸环-ecane

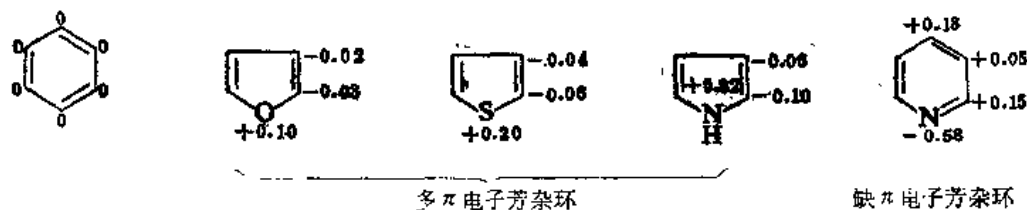
(a) 含有最多的非累积双键。(b) 完全饱和。

总之,杂环化合物的命名比脂肪族或芳香族化合物的命名复杂得多,既有规定,又从习惯,常有不统一的情况,必要时可查阅 A. M. Patterson 等著,“The Ring Index”一书及 CAS 出版的“Parent Compound Handbook”。

1.2 杂环化合物的结构与芳香性

1.2.1 多π电子芳香杂环化合物的结构与芳香性

多π电子和缺π电子的概念,是从本世纪四十年代对芳香族化合物的电子分布进行描述时提出的。以苯环碳原子的电子密度为标准,凡芳香杂环上碳原子的电子密度大于苯的称多π电子芳香杂环;小于苯的称缺π电子芳香杂环。不难想象,这两类化合物对试剂的化学性能往往恰好相反,因为分子的反应性往往可从电性效应方面表现出来。以下列出一些化合物静态时的有效电荷分布:



图中“+”表示电子密度(有效电荷)比苯小;“-”表示电子密度比苯大。

五元杂环化合物如呋喃、噻吩、吡咯在结构上的共同点是:五元杂环的五个原子都位于同一平面上,碳原子与杂原子均以 sp^2 杂化轨道彼此以 σ 键相连接,每个碳原子及杂原子上都还有一个 p 轨道互相平行;其中碳原子的 p 轨道中有一个 p 电子,杂原子的 p 轨道中有两个 p 电子,这五个 p 轨道垂直于环所在的平面相互重叠形成一个环状封闭的 6π 电子的共轭体系——大 π 键。杂原子的未共用电子对参加了芳香性的 6π 电子体系的形成,这样五元杂环的六个 π 电子就分布在包括环上五个原子在内的分子轨道中。因此五元杂环化合物如呋喃、噻吩及吡咯的环上都有 6 个 π 电子,符合 Hückel $4n+2$ 规则的要求,所以都具有芳香性。呋喃、噻吩、吡咯的结构如图 1-1。

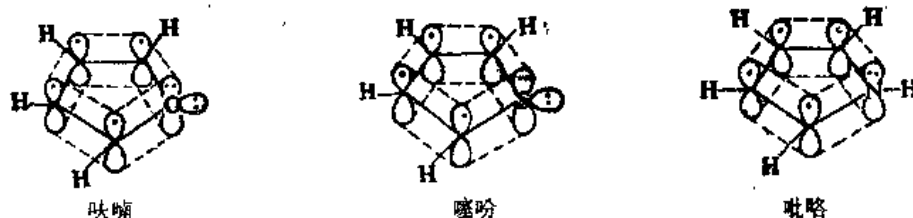
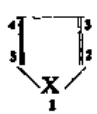


图 1-1 呋喃、噻吩、吡咯的轨道结构示意图

呋喃、噻吩、吡咯分子中,由于杂原子不同,因此它们的芳香性在程度上也不完全一致,键长的平均化程度也不一样。这三个化合物的键长数据如下:

 X=O, S, NH	键 长 /nm		
	X—C2	C2—C3	C3—C4
呋 喃	0.137	0.135	0.144
噻 吩	0.172	0.135	0.146
吡 咯	0.138	0.137	0.143

从上述键长的数据可以看出,碳原子和杂原子(O,S,N)之间的键长都比饱和化合物中相应键长(C—O, 0.143 nm; C—S, 0.182 nm; C—N, 0.147 nm)为短,而 C2—C3 (或 C4—C5) 的键长较乙烯的 C=C 键(0.134 nm)为长, C3—C4 的键长则较乙烷 C—C 键(0.154 nm)为短。说明这些杂环化合物的键长在一定程度上发生了平均化。另一方面,从键长数据也说明它们在一定程度上仍具有不饱和化合物的性质。从呋喃、噻吩、吡咯的离域能分别为 67、88 和 117 kJ/mol 可以看出三者的芳香性是:

噻吩 > 吡咯 > 呋喃

与苯环类似,呋喃、噻吩、吡咯环上的氢受离域 π 电子环流的影响,在核磁共振谱上,它们的环上氢吸收峰移向低场,化学位移(δ)一般在 7 左右。这也是它们具有芳香性的一种标志。

由于杂原子的诱导效应, α -H 的 δ 值最大。例如:

呋喃: α -H $\delta = 7.42$ ppm β -H $\delta = 6.37$ ppm

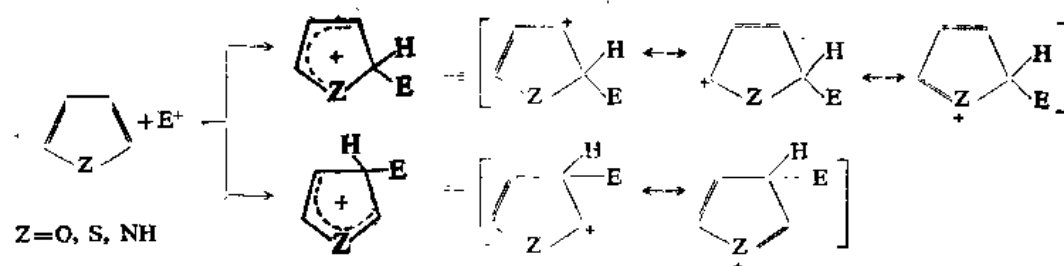
噻吩: α -H $\delta = 7.30$ ppm β -H $\delta = 7.10$ ppm

吡咯: α -H $\delta = 6.68$ ppm β -H $\delta = 6.22$ ppm

苯的 δ 值为 7.27 ppm, 一般芳环上质子的 δ 值是 7.0~8.0 ppm, 双键上质子的 δ 值是 4.7~5.7 ppm,

由于呋喃、噻吩、吡咯环中的杂原子上的未共用电子对参与了环的共轭体系, 致使环上电子密度增大, 对亲电取代反应来说, 它们都分别使环活化, 都比苯容易进行亲电取代反应, 如硝化、磺化、卤化及 Friedel-Crafts 反应等, 且通常发生在 α 位上。

α 位比较活泼的原因是, 因为在反应中形成的中间体正离子有三个共振式参与共振。如果在 β 位发生反应, 形成的中间体正离子只有两个共振式参与共振。参与共振的共振式愈多, 杂化体愈稳定, 其过渡态能量较低, 反应速度较快, 因此反应容易在 α 位发生。



1.2.2 缺 π 电子芳杂环化合物的结构与芳香性

缺 π 电子芳杂环化合物都含有氮原子, 几乎全是六元环。这类杂环化合物的结构可以用吡啶为例来说明。

吡啶环与苯环相类似, 氮原子与环上五个碳原子处在同一平面上, 原子间均以 sp^2 杂化轨道相互重叠形成六个 σ 键, 键角为 120° 。每个原子上还有一个 p 轨道, p 轨道中有一个 p 电子, 共有 $4n+2$ ($n=1$) 个 p 电子, p 轨道与环的平面垂直, 互相重叠形成包括六个原子在内的分子轨道, 成为一个环状封闭的共轭体系, 故具有一定的芳香性。每个碳原子的第三个 sp^2 杂化轨道与氢原子的 s 轨道形成 σ 键。氮原子上的第三个 sp^2 杂化轨道有一对电子占据, 未参与成键, 可以与质子结合, 具有碱性。如图 1-2。

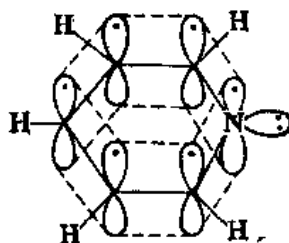
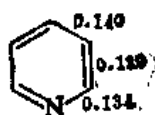


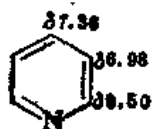
图 1-2 吡啶的轨道结构示意图

由于氮原子的电负性较强, 吡啶环上的电子密度不象苯那样分布均匀(参考 1.2.1 一些化合物静态时的有效电荷分布数据)。

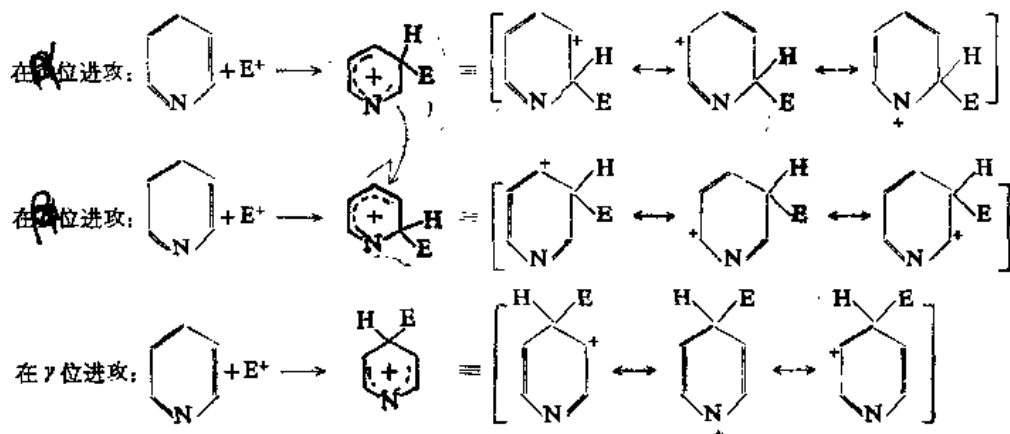
吡啶的键长数据为(以 nm 为单位):



吡啶的 C—O 键长与苯(0.140 nm)近似, C—N 键长较一般 C—N 单键(0.147 nm)短, 比一般的 C=N 双键(0.128 nm)为长, 说明吡啶环上电子密度并非完全平均化。吡啶的核磁共振表明, 环上氢的 δ 值移向低场, 且由于氮原子的诱导效应, α -H 的 δ 值最大。如图:



吡啶分子中由于氮原子的电负性, 故氮原子附近电子密度较高, 环上碳原子的电子密度有所降低, 因此吡啶的亲电取代反应比苯困难, 且主要发生在 β 位上。(相对说来, 吡啶较易发生亲核取代反应, 取代基往往进入 α 位。) 这也可用中间体正离子的稳定性来加以说明。



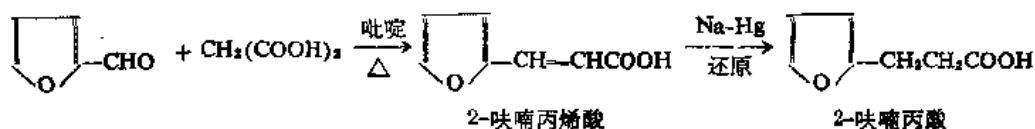
如亲电试剂在 α 、 γ 位进攻, 有特别不稳定的共振式(正电荷位于氮原子上); 如在 β 位进攻, 没有特别不稳定的共振式, 比较稳定, 因此反应容易在 β 位上发生。

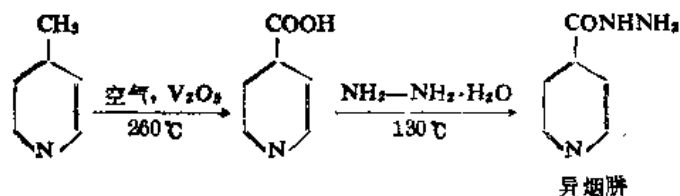
其他如噻啶、吡嗪、哒嗪等的电子结构都与吡啶类似, 同样具有闭合的六个电子组成的共轭体系。

1.3 杂环化合物的合成

1.3.1 以天然杂环化合物为原料的半合成

在考虑杂环化合物的合成时, 首先应尽量利用自然界存在的天然杂环化合物为原料, 经结构改造或导入新的官能团的半合成方式。这方面的例子很多, 如由糠醛制取 2-呋喃丙烯酸以及由 γ -甲基吡啶合成抗结核药物异烟肼(雷米封)等:







1.3.2 以脂肪族或芳香族化合物为原料的全合成

采用适当的脂肪族或芳香族化合物为原料,通过环合反应形成杂环,再通过官能团的引入和转换,最后获得需要的产物。这种通过环合反应生成杂环化合物的全合成方式,是杂环化合物制备的主要方式。

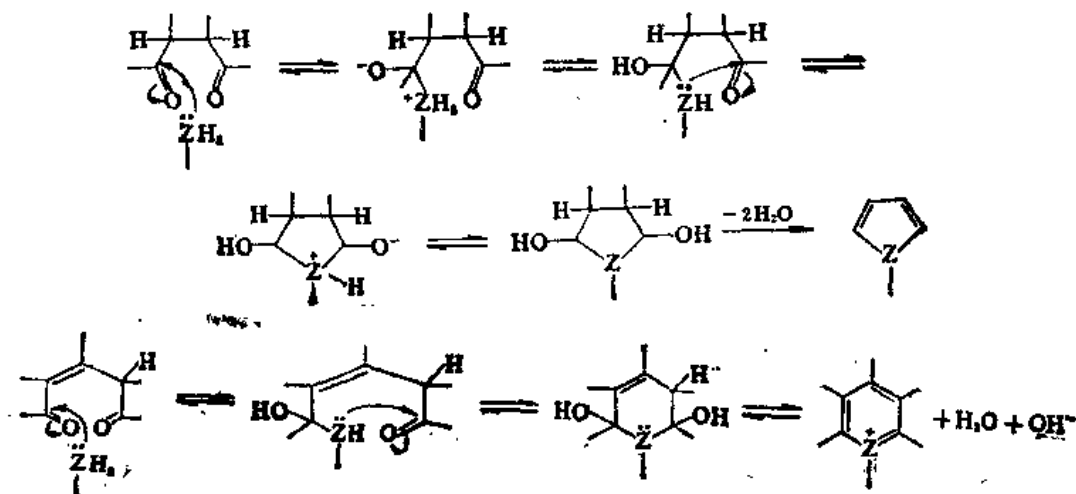
环合反应是通过形成 C—N、C—O、C—S、C—C 键来实现的,也即常常通过各种缩合反应来完成的。根据环合时释出的简单分子如水、醇、氨、卤化氢等,可分为脱水环合、脱醇环合、脱氨环合、脱卤化氢环合等等。此外环合反应还可分为单分子环合(分子内环合)和双(或多)分子环合两种类型。

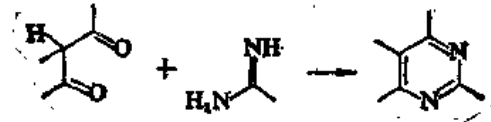
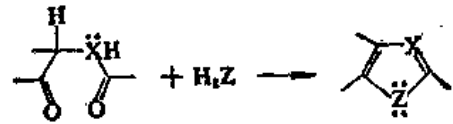
从缩合反应的反应历程来看,往往是先亲核加成,然后进行消除两个阶段。因此环合时的原料也即环合试剂大体上也可分为两类:一类是羰基化合物或某些具有类似羰基性能的非羰基化合物(如酯、酰胺、腈等);另一类是亲核试剂(如烯醇或烯醇负离子、烯胺、氨及其衍生物等),常用的有苯酚、苯胺、胺类、肼或苯肼等。环合反应和缩合反应一样,有时还需加入一定的缩合剂(如浓硫酸、无水氯化锌、金属钠、醇钠、多聚磷酸等)。从键能方面考虑,碳原子和杂原子结合成键(C—N、C—O、C—S)要比碳碳之间成键来得容易些,因此杂环的环合反应常常是通过碳杂键(C—Z)的形成来实现的。最常见的环合方式大致有两种类型:一类是单独形成碳杂键;另一类是既形成碳碳键又形成碳杂键。

1.3.2.1 形成 C—Z 键的环合反应

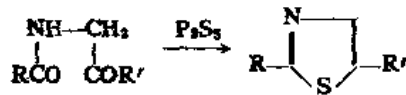
例如五元或六元芳杂环的合成常采用  或  形成两个 C—Z 键的闭合形式

来实现,反应式为:

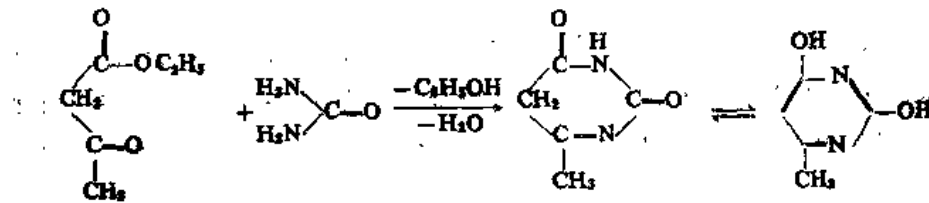




例 1 噻唑环的合成



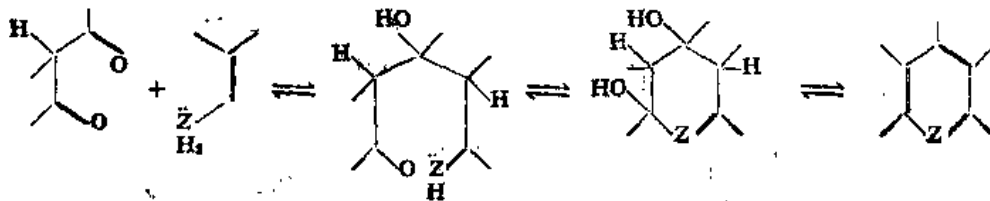
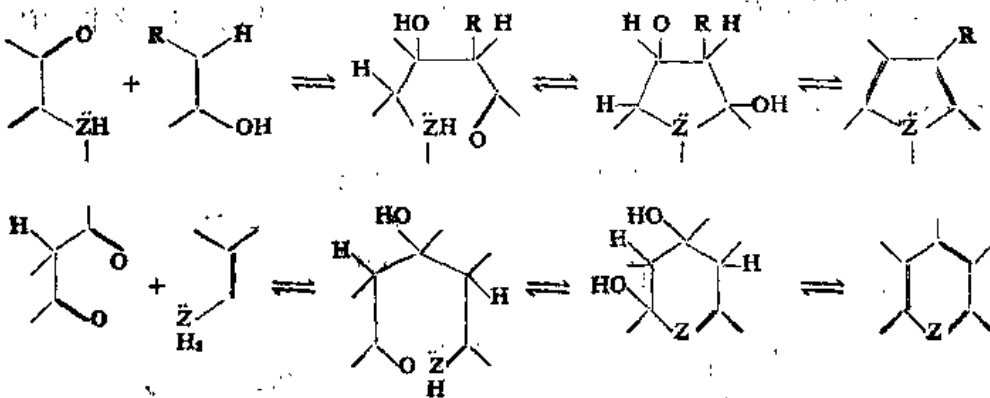
例 2 嘧啶环的合成



由此可见,根据杂环中杂原子之间的相互位置,选择骨架一致的化合物为起始原料进行环合,是值得考虑和比较切实可行的。苯并杂环一般是从苯衍生物为起始原料制备的,这是由于苯衍生物来源比较方便的缘故。

1.3.2.2 形成 C—Z 键和 C—O 键的环合反应

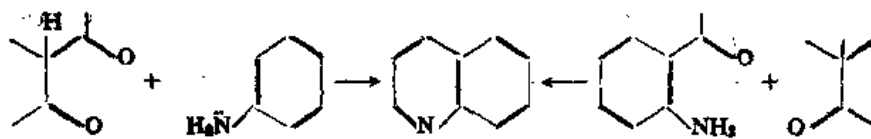
这种合成类型由于涉及 C—O 键的形成,反应物之一必须包含一个亲核的碳(烯醇、烯醇负离子或烯胺)与另一相应的羰基化合物相结合。例如,



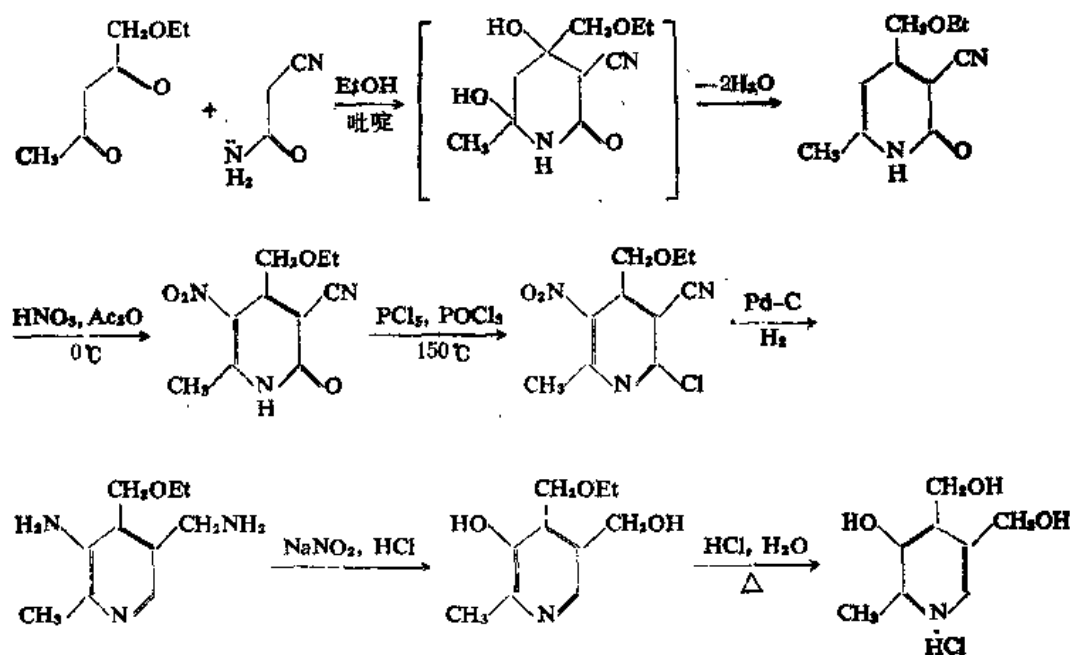
R 为活化基团

例 1 喹啉类化合物的合成

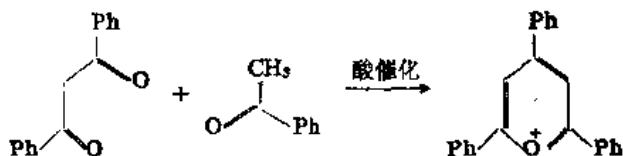
苯胺类可代替烯胺类作为原料制备相应的喹啉类化合物。



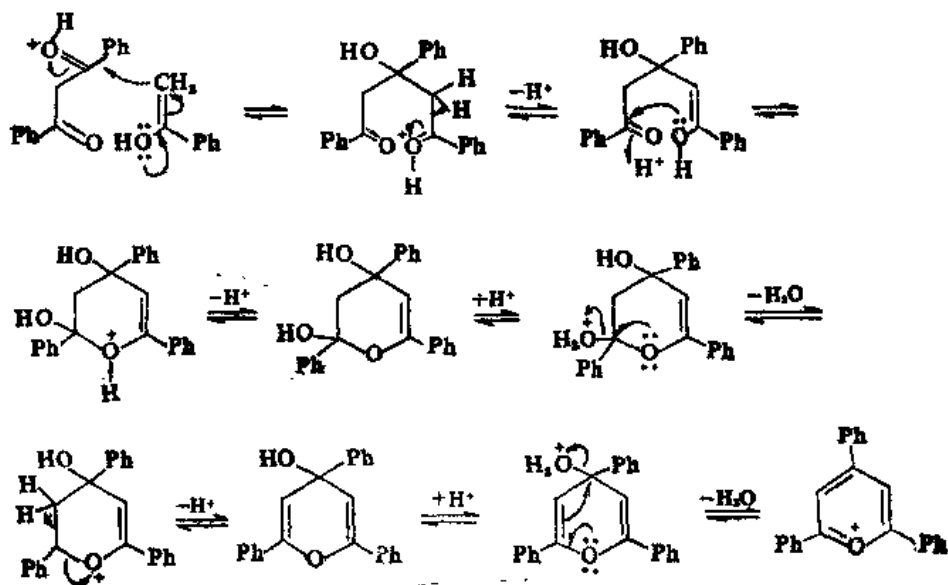
例 2 维生素 B₆ 的合成



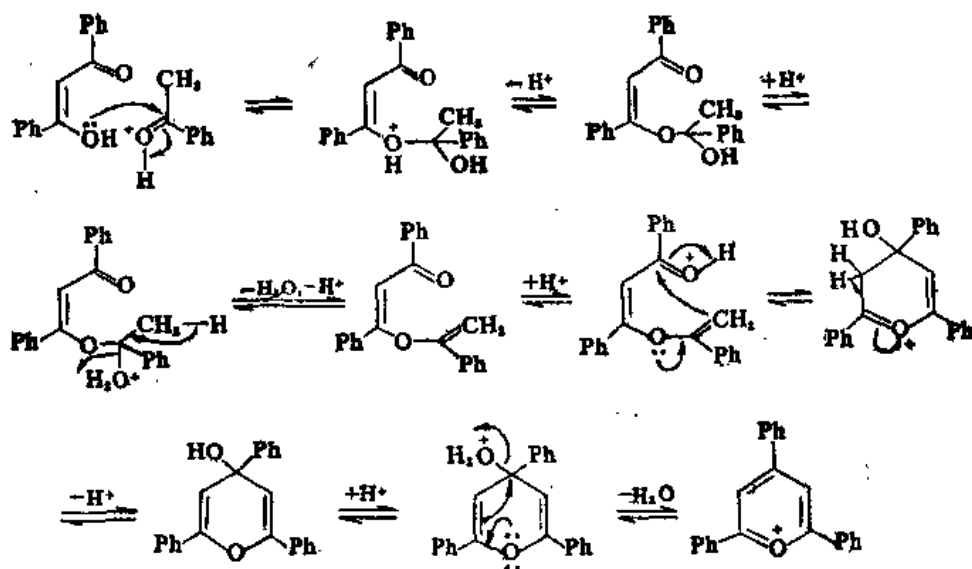
例 3 三苯基吡喃盐的合成



上述环合的详细历程还未完全明白，一种可能是先进行 C—C 键的形成，然后环合。原料是苯乙酮的烯醇式和质子化的二酮衍生物。



另一种可能是先形成 C—O 键，然后环合形成 C—O 键。



关于第一步究竟是 C—O 键的形成还是 C—O 键的形成,目前尚难证实。

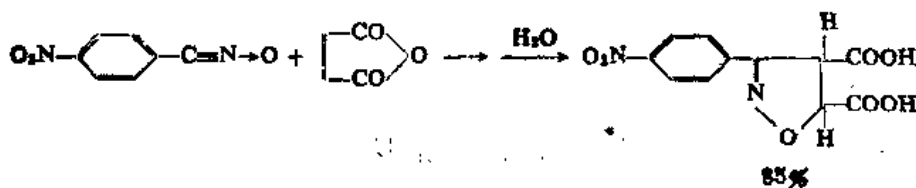
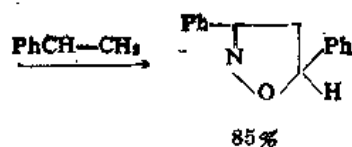
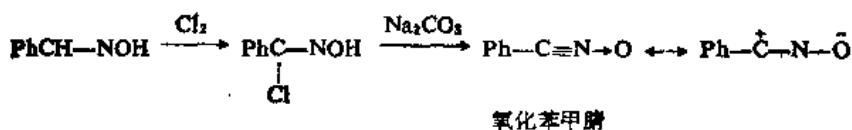
1.3.2.3 1:3-偶极加成(1:3-dipolar addition)反应

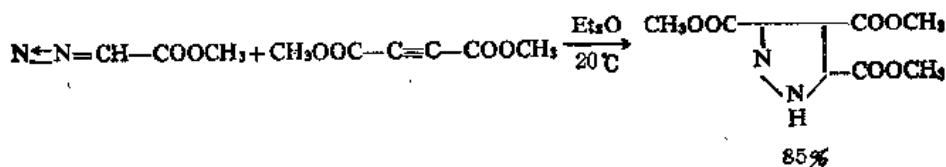
这是一类非常有趣和与众不同的环合反应,是周环反应中的一类。某些化合物,它们的基态或激发态具有 1:3-偶极结构。这些化合物可以用重键化合物进行加成,形成五元杂环:



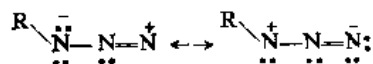
这种反应称做 1:3-偶极加成。a—b—c 称为 1:3-偶极体,d—e 称为亲偶极体。偶极体均含有 N、O 或其他杂原子(如重氮甲烷、叠氮化合物、氧化腈等),亲偶极体一般都是烯、炔或含有 N、O 等杂原子的重键化合物如酮、腈等。由于偶极体及亲偶极体种类很多,它们相互配合,进行 1:3-偶极加成反应的可能性也极多,因此这类反应在有机合成上将有很大的发展前途。

绝大多数的 1:3-偶极体都是非常活泼的化合物,很不稳定,不易分离和纯化,往往直接用它进行与亲偶极体的加成反应。更多的是在亲偶极体存在下制备 1:3-偶极体,以便边形成边就与亲偶极体加成。也就是利用亲偶极体为俘获剂,俘获刚生成的偶极体。例如:

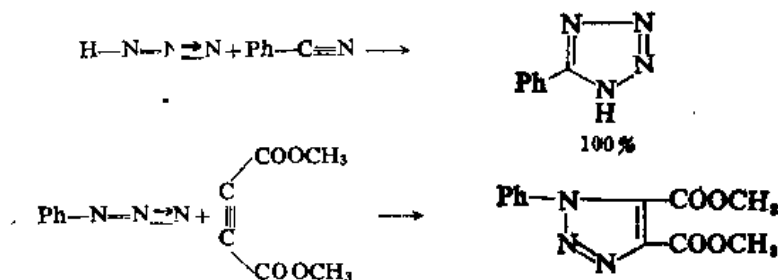




叠氮化合物的激发态,有两种1:3-偶极结构:



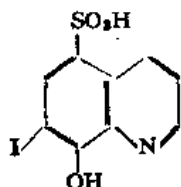
它同炔类或苯甲腈加成,可形成三氮唑或四氮唑。例如:



1.3.2.4 环上取代基的引入

在杂环化合物的合成中,除了需合成一些杂环母核以外,更多的是需要合成环上带有若干取代基的、为数众多的杂环化合物。这些环上取代基如何引入?是个比较复杂的问题,它牵涉到环合方式和起始原料的选择,因此必须在剖析结构和设计合成路线时具体加以落实。一般大致可有以下三种类型:

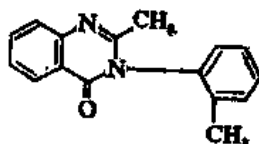
(1) 环合后引入 以抗阿米巴病药物啶碘方为例:



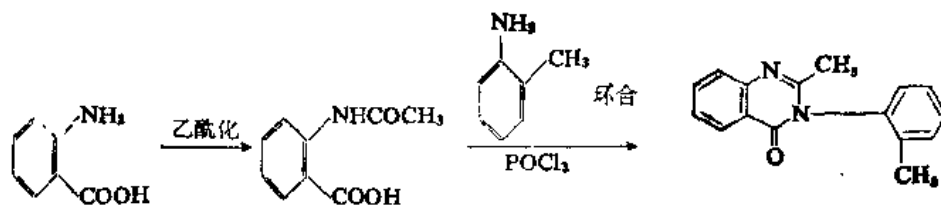
学名: 7-碘-8-羟基喹啉-5-磺酸

考虑到8位羟基如在环合后引入苯环比较困难,因此用邻氨基酚为起始原料制备8-羟基喹啉,环合后进行碘化,磺酸基进入苯环上羟基的对位,然后进行碘化时,碘原子必然进入羟基的邻位。此处的磺酸基和碘都是在环合后引入的。

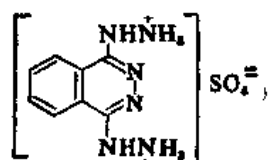
(2) 环合的同时引入 例如2-甲基-3-邻甲苯基-4-喹唑酮的合成:



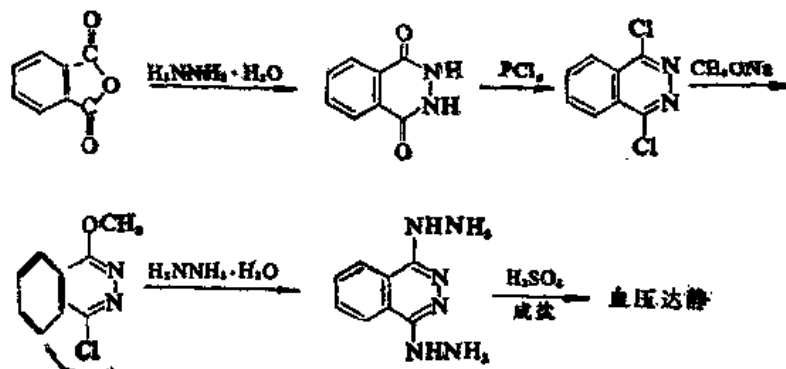
这个化合物中有一个氧、一个甲基和一个甲苯基。氧原子是在环合的同时引入,甲基和甲苯基也宜选择适当原料于环合的同时引入。如果在环合后进行甲基化,甲基将引入喹唑酮母核的苯环上,得不到预期的2位取代物。其合成路线为:



(3) 环合的同时引入适当基团,再经官能团转换而得所需产物。以降压药血压达静(双胍嗪)的合成为例:



目前采取的方法是环合的同时在咪嗪环的1,4位上引入适当的基团(如氧原子),再经官能团转换而得(间接引入胍基)。如果在环合后进行取代(如氯化),则反应优先发生在苯环上,就得不到该产品。合成过程大体如下:



最后,必须说明:由于杂环化合物的种类繁多,结构各异,因此,不可能有一套完整而全面通用的环合原则,应根据具体结构作具体分析和通盘考虑。选择起始合成原料是一个不可忽视的重要问题,它对于环合方式的选择和取代基引入的方法及其先后顺序,往往起着相当重要的作用。一般以来源方便,结构上比较接近,经济上价格低廉为选择起始原料的基本原则。如果市场上已有供应,比较方便并含有所需要的杂环结构的某些原料,那就采用这些原料进行结构改造,并不需要进行杂环的环合,例如合成不少咪唑衍生物可以糠醛为原料,合成色氨酸以吲哚为原料等等。当没有适当原料可供利用,或虽有所需杂环结构的原料但结构改造很困难,不符合经济原则时,才进行环合反应。

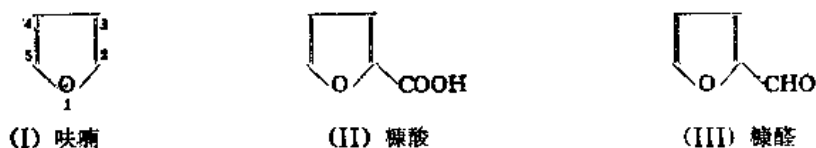
第二章 含有一个杂原子的五元杂环单环体系

本章主要讨论由一个氧、硫或氮杂原子和碳原子组成的五元杂环化合物,包括呋喃、噻吩、吡咯和它们的某些重要衍生物。

2.1 呋喃

呋喃及其衍生物存在于自然界中,在低沸点的松木焦油中含有一定量的呋喃(I)及2-甲基呋喃。1780年著名的瑞典化学家 Scheele 在干馏粘液酸(mucic acid)时得到一种叫焦粘酸(pyromucic acid)的化合物,即目前的呋喃-2-甲酸(俗名糠酸)(II),这是最早获得的呋喃类化合物。至于呋喃本身则在1870年时人们才用碱石灰与糠酸的钡盐作用而获得。1920年起人们从米糠、燕麦壳、玉米芯等的酸性水解制得了呋喃的另一重要衍生物——糠醛(furfural)(III),它的名称是由拉丁文 furfur(糠)一词衍化而来。目前糠醛是一种非常有用的化学原料,它是许许多多呋喃化合物的基本来源。

呋喃、糠酸、糠醛的结构式如下:

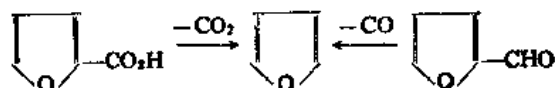


呋喃是无色挥发性的液体,沸点 31.36°C , d_4^{20} 0.9336, 仅极少量溶于水,但能与多种有机溶剂混溶,具有类似氯仿的气味。呋喃的蒸气遇到浸过盐酸的松木片时呈绿色,这个反应叫松木反应,可用以鉴定呋喃。

2.1.1 呋喃环的合成

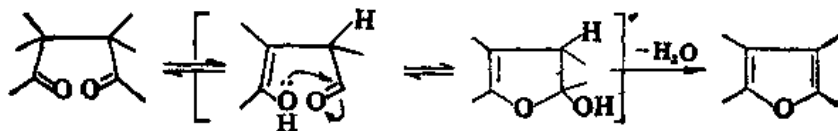
2.1.1.1 由糠醛脱羰或糠酸脱羧制备

工业上采用糠醛和水蒸气在气相下通过 $\text{ZnO}-\text{Cr}_2\text{O}_3-\text{MnO}_2$ 催化剂加热到 $400\sim 415^{\circ}\text{C}$, 糠醛即脱去羰基而生成呋喃,收率可达 90%。实验室中则采用糠酸在铜催化剂和喹啉介质中加热脱羧而得呋喃。反应式为:

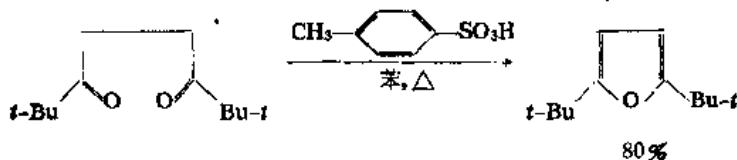


2.1.1.2 由1,4-二羰基化合物脱水环化制备

1,4-二羰基化合物在氯化锌、浓硫酸、醋酐、五氧化二磷的作用下,可失水环化而得呋喃(Paal-Knorr 合成法)。

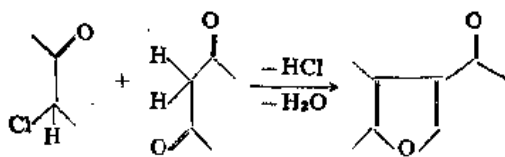


例如:

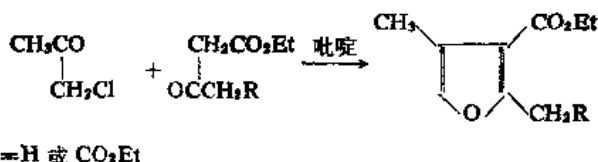


2.1.1.3 由 α -氯代羰基化合物与 1,3-二羰基化合物制备

α -氯代羰基化合物与 1,3-二羰基化合物在吡啶中反应可制备呋喃衍生物 (Feist-Benary 合成法)。

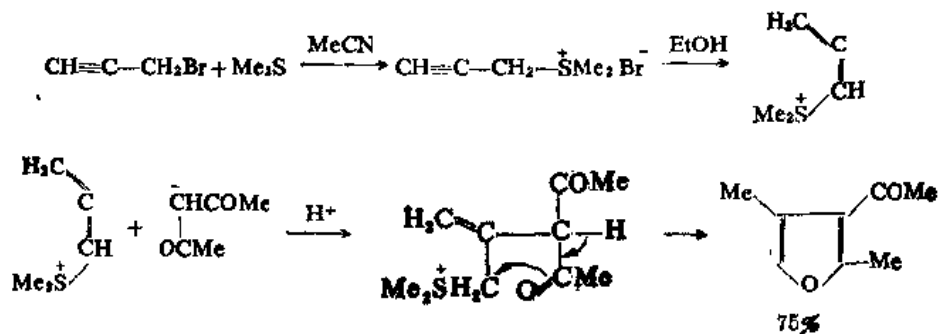


例如:



2.1.1.4 由 3-溴丙炔和二甲硫醚制备

这一新的合成法由 Betty 等于 1973 年提出, 故称 Betty 法, 其过程如下:



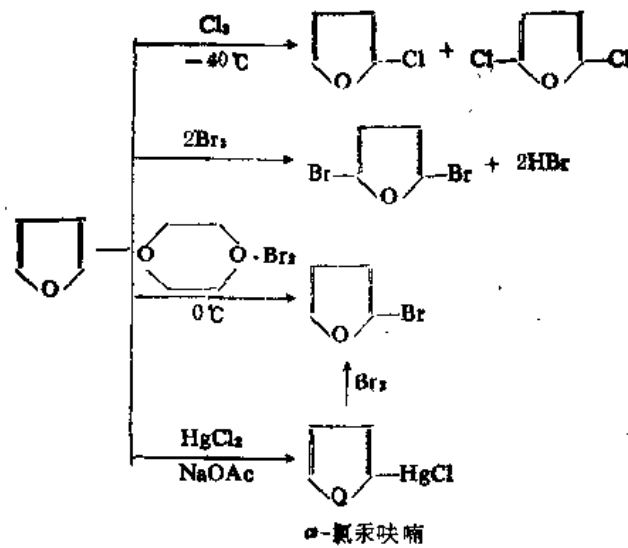
2.1.2 呋喃的性质

呋喃具有一定的芳香性, 比苯容易发生取代反应。此外, 它在一定程度上还具有共轭二烯及不饱和化合物的性质, 可以发生双烯合成和加成反应。

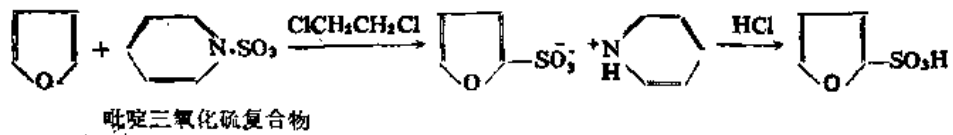
2.1.2.1 取代反应

呋喃遇酸容易发生环的破裂和树脂化, 因此在进行取代反应时, 不能使用一般的硝化、磺化试剂, 而必须选择比较缓和的试剂才行。呋喃在低温下氯化可得一氯及二氯的取代产物, 与溴作用生成 2,5-二溴呋喃。如果要获得一溴呋喃, 宜采用缓和的溴化剂或用间接方法制得

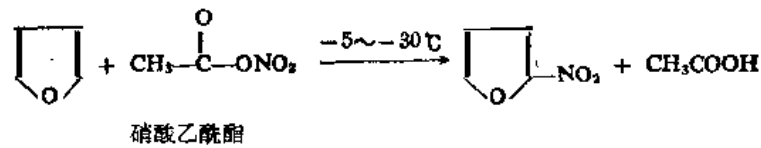
卤化:



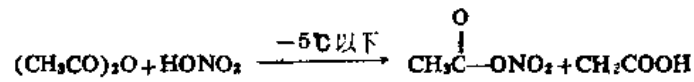
磺化:



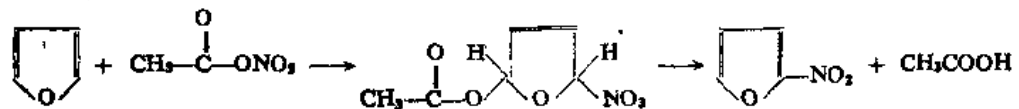
硝化:



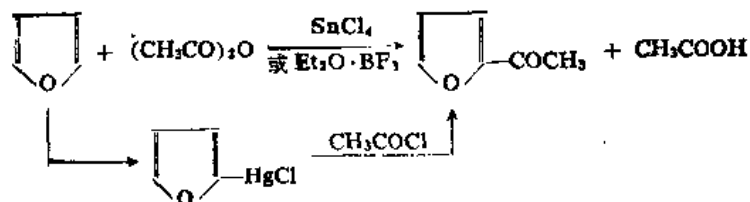
硝化剂硝酸乙酰酯可由硝酸和醋酐反应制得:



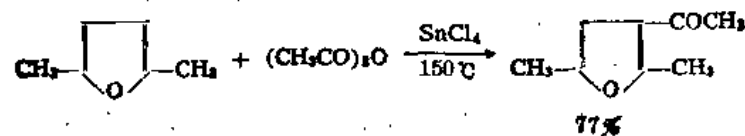
上述硝化反应表面上看象是直接硝化(取代),但实际上是一个先加成后消除过程:



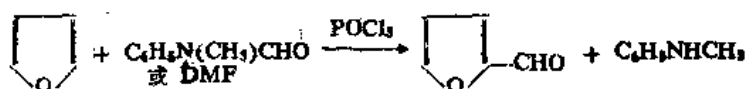
酰化:



如果两个α位已有取代基,则酰化发生在β位上,例如:

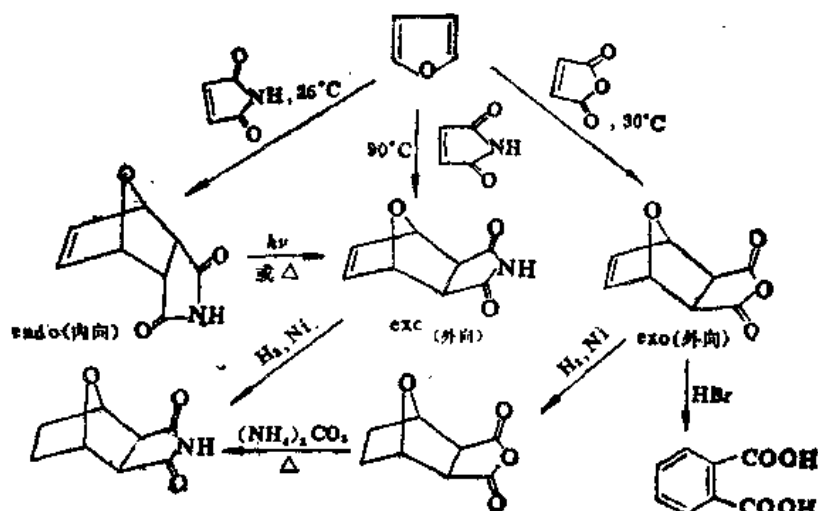


呋喃也可起 Vilsmeier 反应(甲酰化)得糠醛。例如:



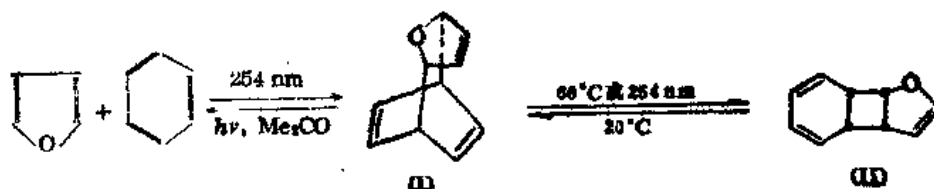
2.1.2.2 加成反应

呋喃能和马来酸酐或马来酰亚胺等发生 Diels-Alder 反应,产物得率很高。例如:

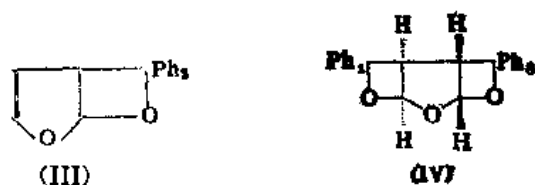


呋喃和马来酸酐反应得到稳定的 exo (外向)型加成产物;和马来酰亚胺加成的立体化学受温度的控制,在不同温度下,可得到 endo (内向)和 exo (外向)两种形式的产物。呋喃和马来酸酐的加成物与沸腾的氢溴酸作用即得邻苯二甲酸。

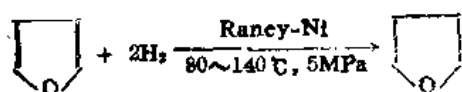
呋喃在苯中进行光解,可得到 2,5-加成产物 (I),再经 Cope 重排生成异构的二氢呋喃 (II),



与此类似,呋喃在二苯甲酮存在下进行光解可得(III)和(IV)的混合物:



在催化剂作用下,呋喃加氢可得高产率的四氢呋喃:

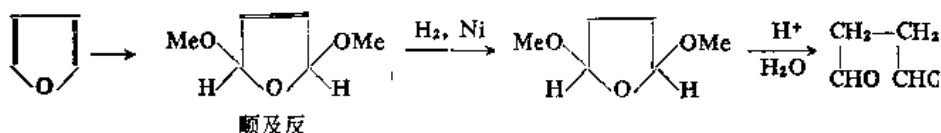


呋喃受空气氧化,起初产生一种 2,5-加成的过氧化物,可以分离出来,如继续氧化则发生

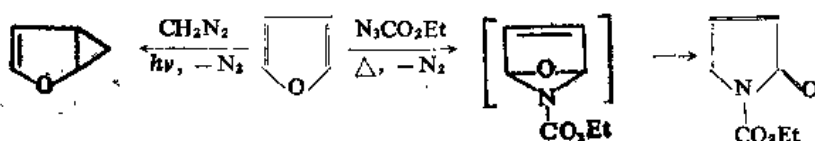
自由基型聚合而树脂化,将此过氧化物氢化则得丁二醛。反应式如下:



呋喃在溴化铵的甲醇溶液中进行电解氧化可得到一种顺式及反式的2,5-二氢-2,5-二甲氧基呋喃的混合物,再经氢化和水解可得到高产率的丁二醛:



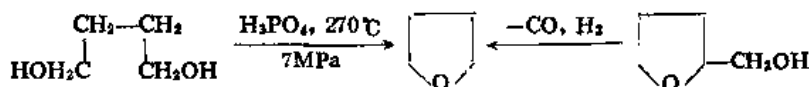
呋喃还可与碳烯(卡宾)及氮烯(乃春)进行加成反应,例如:



2.1.3 重要的呋喃衍生物

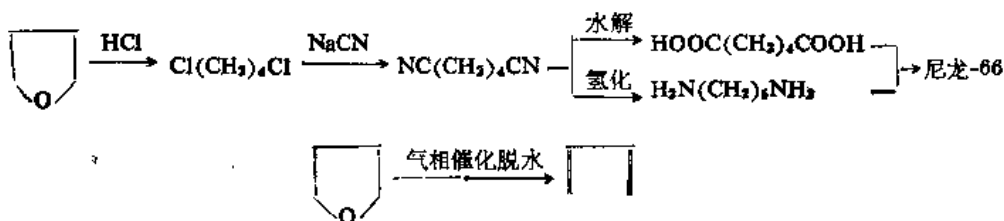
2.1.3.1 四氢呋喃

四氢呋喃除了可由呋喃氢化制得外,工业上还可由四氢糠醇催化分解或1,4-丁二醇环化制备:

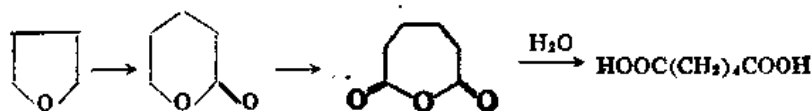


四氢呋喃为无色液体,沸点65°C,比重0.888,是一种用途广泛的优良溶剂,能和水或许多有机溶剂相互混溶。四氢呋喃可代替乙醚用于Grignard反应及用氢化锂铝的还原反应中(其优点是沸点较高,给电子能力较强)。从结构上看,四氢呋喃是一种环醚,具有醚的典型特性,与空气容易形成爆炸性的过氧化物,在使用和存放过程中必须注意。

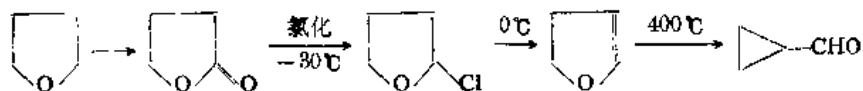
四氢呋喃又是重要的有机合成原料,工业上曾用以制造己二胺、己二酸、尼龙-66和丁二烯等产品。反应式如下:



四氢呋喃通过与羰基镍和一氧化碳作用,是制取己二酸的又一途径:

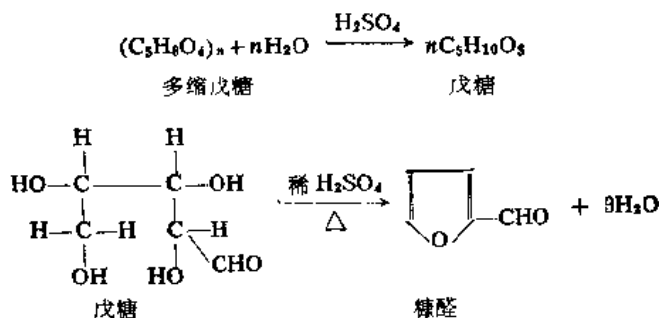


四氢呋喃经催化氧化可得γ-丁内酯,再经氯化、脱氯化氢得到2,3-二氢呋喃,后者通过强热会发生一种有趣的重排生成环丙烷甲醛(cyclopropanecarbaldehyde),



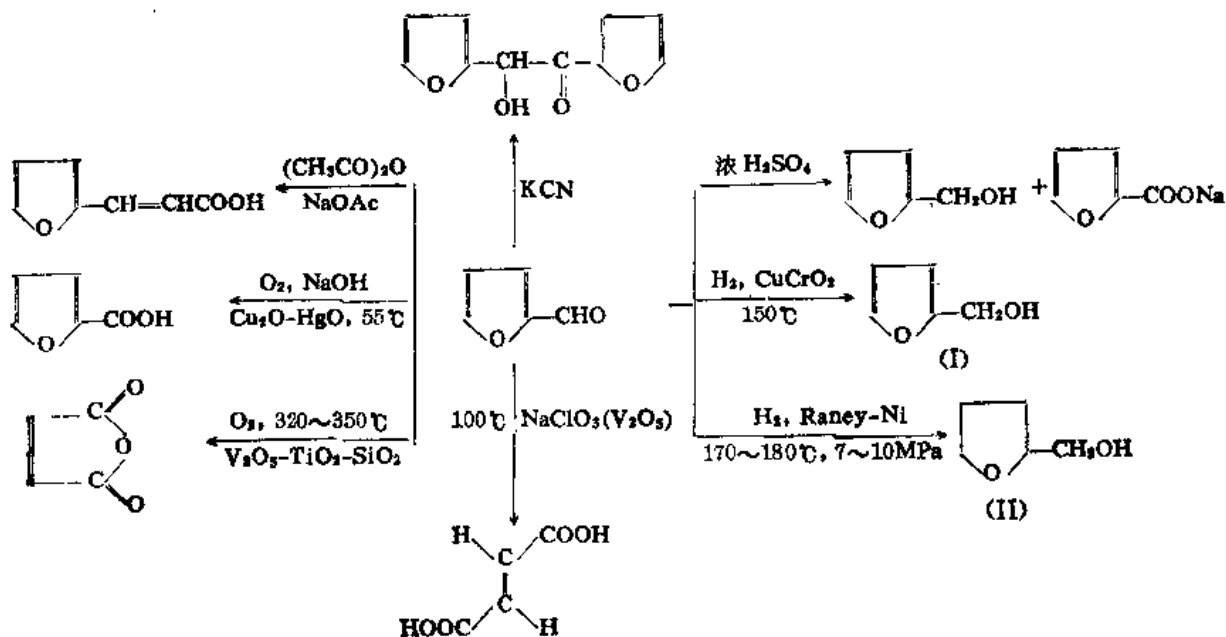
2.1.3.2 糠醛

糠醛是呋喃衍生物中重要的一员,呋喃本身没有多大商业用途,而糠醛却是一种重要的商业产品。糠醛学名为 α -呋喃甲醛,它最初从米糠与稀酸共热制得,因此叫做糠醛。目前除米糠外,凡是含有多缩戊糖的其他农副产品如花生壳、棉子壳、甘蔗渣、高粱杆等均可在稀酸作用下制得糠醛。其过程可用方程式表示为:

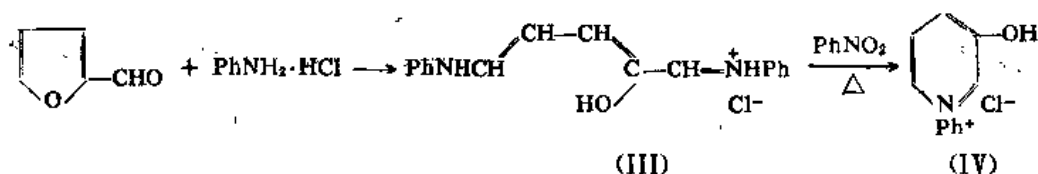


纯糠醛为无色液体,沸点 162°C ,熔点 -36.5°C ,比重1.1598, n_D^{20} 1.5269,可溶于水,并能与醇、醚混溶。在酸性或铁离子催化下糠醛易被空气氧化而使颜色逐渐变深,由黄色 \rightarrow 棕色 \rightarrow 黑褐色树脂状。为了防止氧化可加入少量氢醌作为抗氧剂,再用碳酸钠中和游离酸。商品糠醛常为深黄以至淡棕色,如果含量合格,这种色泽对一般的合成影响不大,毋需蒸馏精制。

糠醛具有一般醛基的性质,氧化可得糠酸和丁烯二酸,还原可得糠醇(I)和四氢糠醇(II)。糠醛不含 α 氢,化学性质与苯甲醛相似,也可发生Cannizarro反应、安息香缩合、Perkin反应等等。例如:



糠醛与苯胺盐酸盐作用,即开环形成红紫色的戊二烯醛衍生物(III),这种红色物质可用于棉、毛、丝类的染色。利用这个颜色反应可以检验出很小量的糠醛。

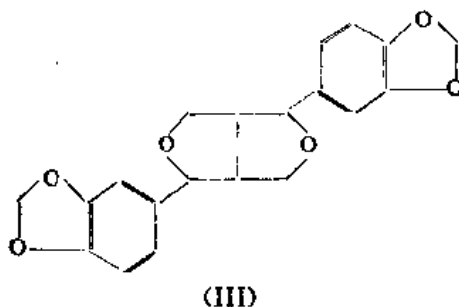
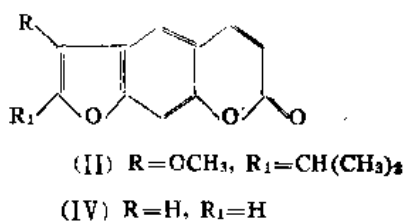
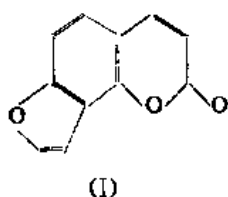


(III)可转变为吡啉衍生物(IV)。

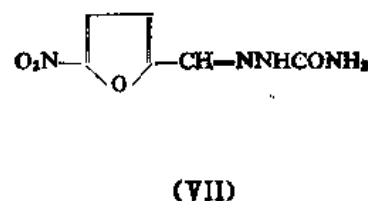
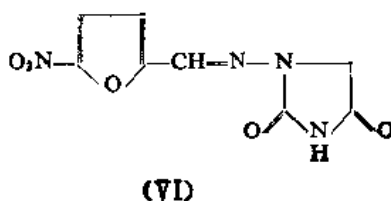
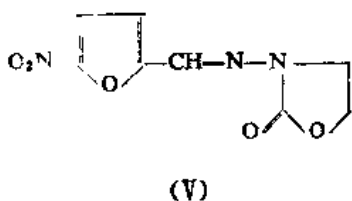
糠醛是许多有机化合物的良好溶剂,常用于精制润滑油,提煉油脂,溶解硝酸纤维素酯,分离丁二烯等。它也是有机合成的重要原料,与苯酚缩聚可生成类似电木的酚糠醛树脂,可用作绝缘性塑料。由糠醛制得的糠酸、糠醇、四氢糠醇也都是有用的化工产品,例如糠酸为白色结晶,熔点133°C,易升华,加热到275°C即脱羧而成呋喃。糠酸用途和苯甲酸类似,可作防腐剂及制造各种酯类和增塑剂等。糠醇为无色液体,沸点170~171°C,也是良好的溶剂,是制造糠醇树脂的原料。糠醇树脂能耐酸(含氧酸除外)、碱和有机溶剂,耐水及耐热性也好,常用作防腐的涂料和粘结剂以及制造玻璃钢等。四氢糠醇是无色液体,沸点177°C,也是一种优良的溶剂和合成原料。

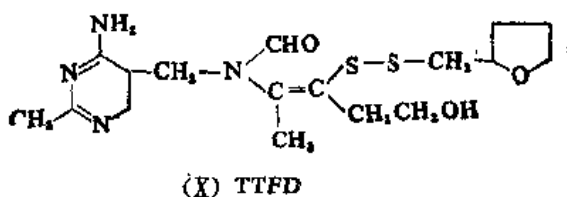
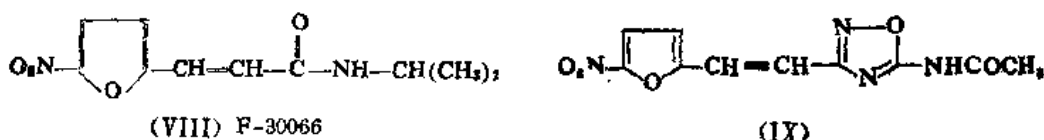
2.1.3.3 呋喃类药物

在自然界存在不少可供药用的呋喃衍生物,例如白芷素(I)、前胡素(II)、芝麻素(III)、补骨脂素(IV)等分子中,常常含有并合的呋喃或四氢呋喃环。

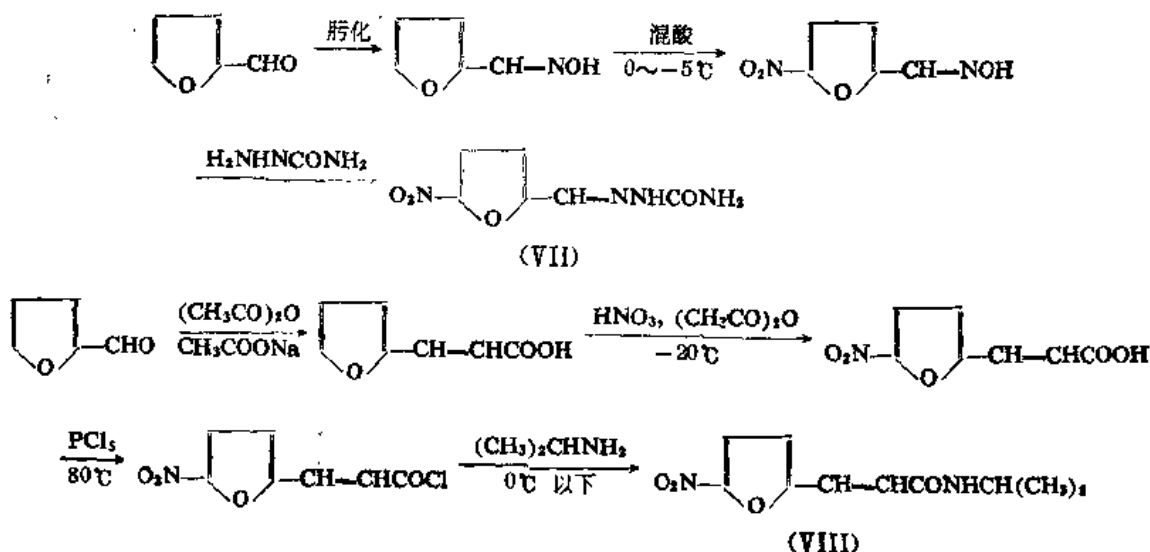


在合成药物中,呋喃类化合物也相当多。例如抗菌药物呋喃唑酮(痢特灵, furozone)(V)、吡喃坦啶(furadantin)(VI)、呋喃西林(furacillin)(VII)等,抗寄生虫病药物呋喃丙胺(furapromidin)(VIII)、呋喃烯唑(IX)等,维生素类药物呋喃硫胺(长效B₁, alinamin F)(X)等。





现举(VII)、(VIII)的合成例以见一般。

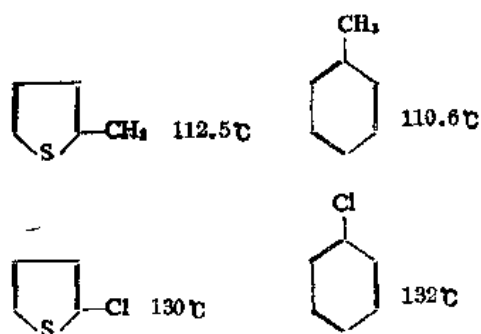


2.2 噻吩

噻吩存在于煤焦油的粗苯馏分中，石油和页岩油中也含有噻吩及四氢噻吩。噻吩沸点与苯的沸点非常接近(两者相差只有3~4°C)，因此难以用一般的分馏方法将它们完全分开。所以早期由煤焦油里取得的苯都含有少量噻吩。噻吩和靛红(又称松蓝)在浓硫酸存在下加热可生成蓝色，这是一个很灵敏的检验噻吩的颜色反应，但在噻吩发现之前，上述反应却是作为苯的特征反应来利用的。1882年著名化学家 Victor Meyer 利用苯甲酸钠和碱石灰共热可得到苯，但出人意料的是所得到的苯和靛红不发生颜色反应。后来研究证明，颜色反应是由于煤焦油的苯中含有少量杂质——噻吩所引起的。如果将煤焦油中取得的粗苯在室温下反复用浓硫酸抽提，噻吩即被磺化生成噻吩磺酸而溶于浓硫酸中，将噻吩磺酸水解，即脱去磺酸基而得到噻吩。

噻吩是无色液体，沸点84°C， d_4^{20} 1.0648， n_D^{20} 1.5287，具有类似苯的气味，不溶于水，可溶于多种有机溶剂。噻吩的物理性质与苯类似，噻吩的同系物几乎和相应的苯的同系物具有相同的沸点。例如：

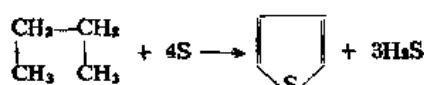




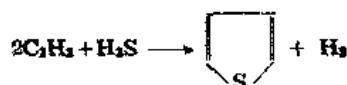
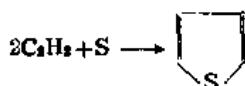
2.2.1 噻吩环的合成

2.2.1.1 由丁烷和硫共热制备

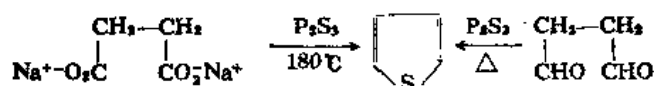
工业上噻吩可由丁烷和硫的气相混合物迅速通过 600~650℃ 的反应器(接触时间 0.07~1 s), 然后快速冷却而制得:



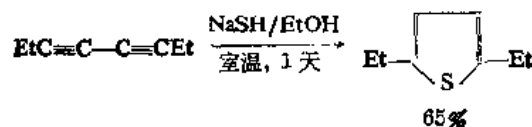
另外用乙炔通过加热至 300℃ 的黄铁矿, 或与硫化氢在氧化铝存在下加热至 400℃ 均可得到噻吩。



2.2.1.2 由丁二酸钠盐或 1,4-二羰基化合物与三硫化二磷作用制

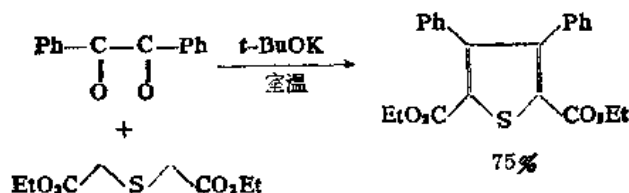


上法是实验室中主要采用的合成方法。近年来的改良法采用二炔类为原料, 例如:



本法反应条件很温和, 是一大优点。

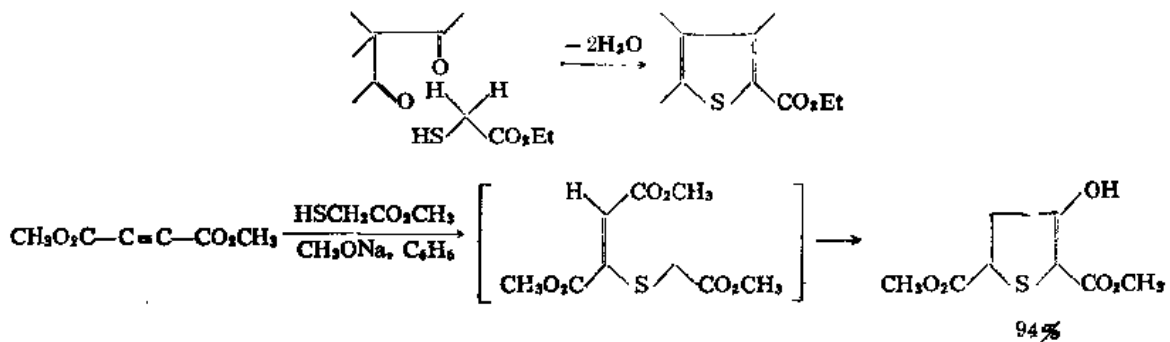
2.2.1.3 由 1,2-二羰基化合物与硫代二乙酸酯或 1,3-二羰基化合物与硫基乙酸酯反应制备:



这个反应称为 Hinsberg 合成法, 是由 1,2-二羰基化合物和三乙基硫代二乙酸酯通过醇醛缩

合来实现的。

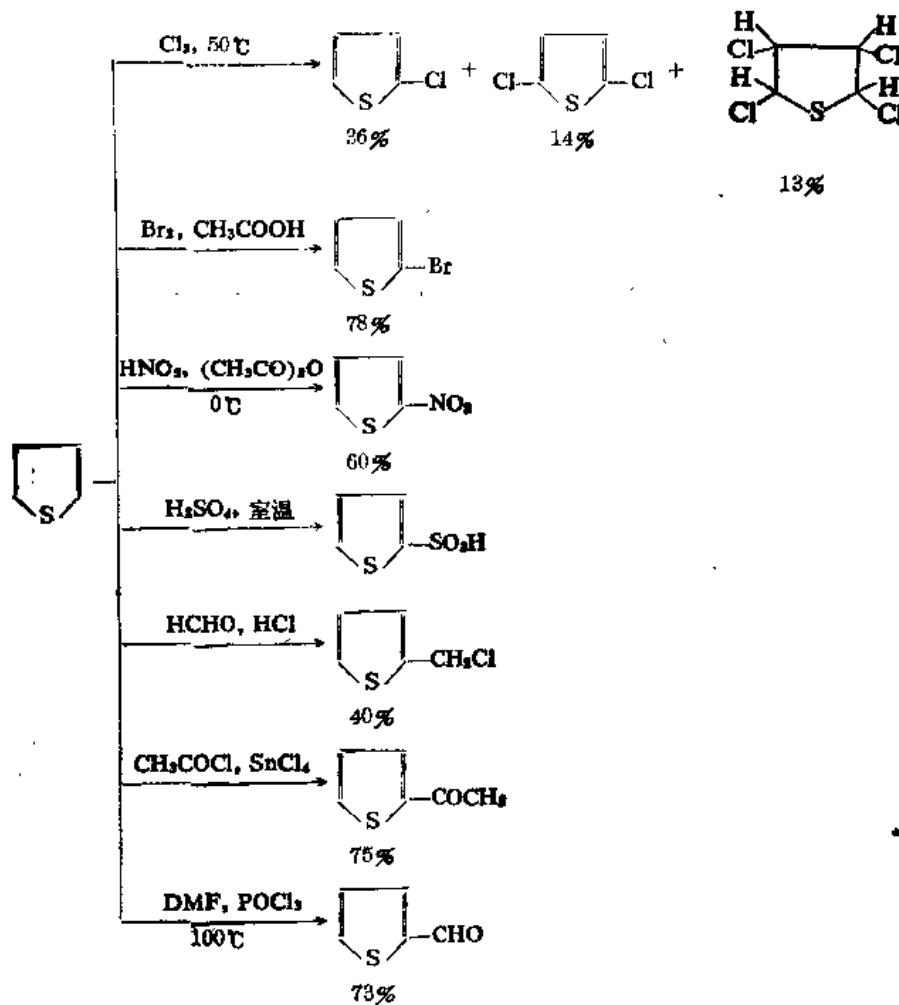
巯基乙酸酯与双功能团化合物象 1, 3-二羰基化合物及其衍生物或共轭的炔酯或酮类作用, 经亲核加成然后再通过环状 Claisen 缩合而生成噻吩环。例如:



2.2.2 噻吩的性质

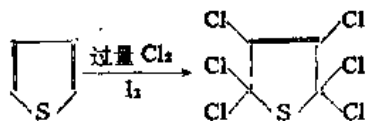
噻吩是含有一个杂原子的五元杂环化合物中最稳定的一个, 有芳香性, 比苯容易发生亲电取代反应。它不具备二烯的性质, 一般不发生 Diels-Alder 反应, 不能氧化成亚砷和砷。

和吡喃类似, 噻吩的亲电取代反应也发生在 α 位。例如:



噻吩的氯化 and 溴化反应在室温下于醋酸中进行时其速度分别为苯的 10^7 及 10^9 倍。如用

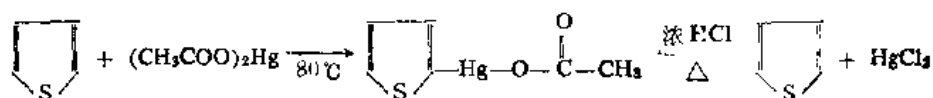
1 摩尔的氯在 50°C 与噻吩反应主要产物是 2-氯噻吩，同时还有一部分加成产物生成。如果用过量的氯和催化量的碘存在下反应则得到定量的六氯噻吩(hexachlorothiolenes)。



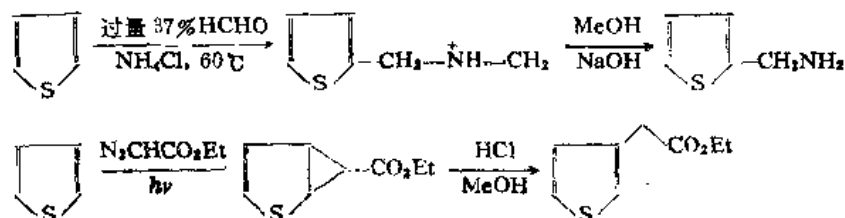
噻吩用通常的硝化剂硝化时反应剧烈，有时会发生爆炸，故宜采用温和的硝酸乙酰酯为好。如果要进行二硝化，由于 α -硝基的钝化作用，此时的硝化剂就要改用发烟硝酸。

噻吩磺化除用普通浓硫酸外，采用吡啶和三氧化硫的复合物为磺化剂则收率更高。

噻吩可以发生汞化反应， α 氢即被取代，而苯不发生反应。汞化产物经分离后与浓盐酸共热即分解为噻吩和氯化汞，因此这个反应也可用于苯和噻吩的分离：

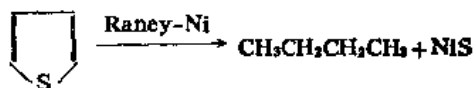


噻吩还可以进行 Mannich 反应和与碳烯(卡宾)加成：

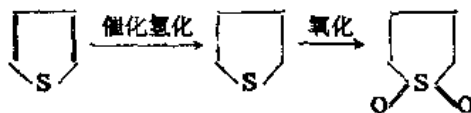


此处先由 CHCO_2Et 加成到噻吩的 C2—C3 双键得到一种环丙烷类化合物，再经开环得到噻吩- β -乙酸酯。

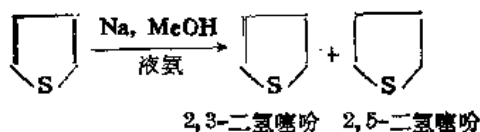
噻吩与苯相似，也可发生加氯、加氢等反应。噻吩的催化加氢比较困难，镍催化剂很易被噻吩毒化而失效，用 Raney-Ni 为催化剂时，又常导致脱硫反应，结果丁烷成为主要产物，



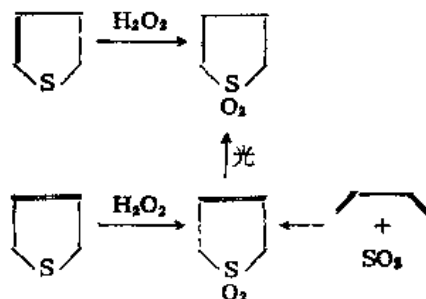
除非在二硫化铝或大大过量的钨炭存在下，噻吩才能氢化为四氢噻吩。噻吩环被氢化后，共轭体系不再保留而失去了芳香性，因此四氢噻吩即显示出一般硫醚的性质，易于氧化成亚砜和砜——环丁砜，环丁砜是一种很重要的溶剂。



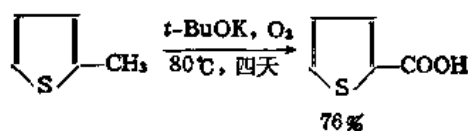
噻吩可被金属钠和甲醇及液氨组成的混合物在 -40°C 下进行还原得到二氢噻吩的混合物，



2,5-二氢噻吩相当稳定,沸点 122°C,与过氧化氢作用可得 1,1-二氧化物,此化合物也可由丁二烯与二氧化硫加成制得。2,3-二氢噻吩沸点为 112°C,性质非常活泼,在放置时即引起聚合,与过氧化氢作用也得 1,1-二氧化物,后者还可从 2,5-二氢噻吩-1,1-二氧化物经紫外光辐照而得。



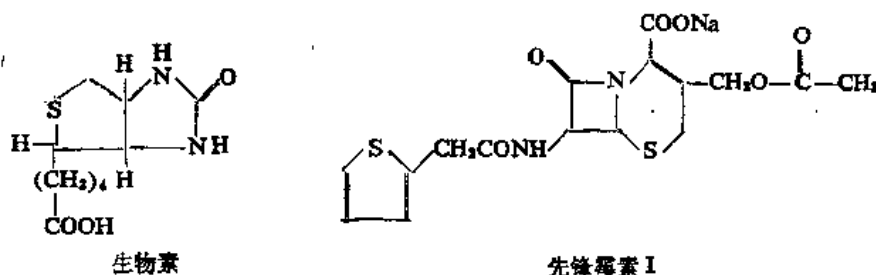
烷基噻吩在碱催化下自动氧化可得噻吩羧酸:



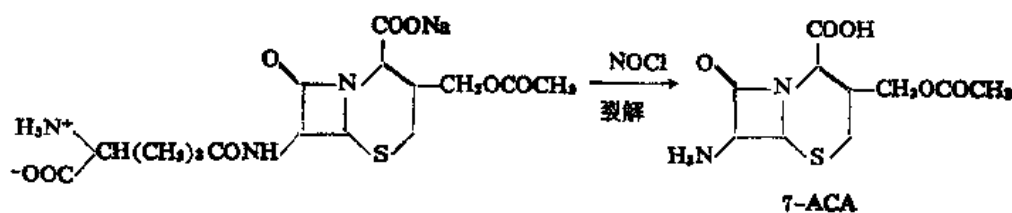
2.2.3 重要的噻吩衍生物

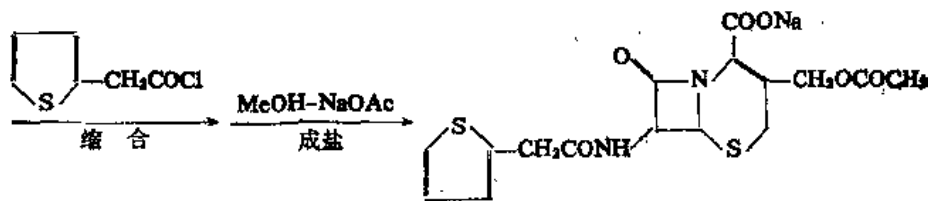
噻吩的衍生物如甲基噻吩类都可从煤焦油及页岩油中获得;从印度的万寿菊花中可分离得到 α, α' -三联噻吩。

比较重要的噻吩衍生物有维生素 H(又称生物素)及半合成抗菌素——先锋霉素 I 等。



生物素(biotin)含有四氢噻吩环,是天然发现的最重要的噻吩衍生物,1936年由 K5gl 从 250 kg 干鸭蛋蛋黄中分离得 1.1 mg 的生物素甲酯,以后又发现存在于人体肝脏内并可分离得结晶品,是人体中酶的生长因子。先锋霉素 I 学名为 7-(噻吩基-2-乙酰胺)头孢霉烷酸钠,是半合成头孢菌素之一,可用于对青霉素耐药的金葡萄菌、肺炎球菌、伤寒杆菌、大肠杆菌等引起的各种感染,疗效较好。先锋霉素 I 可由头孢菌素 O(发酵制得)经裂解、缩合、成盐制得(参见 7.6 节):



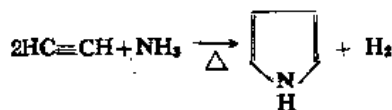
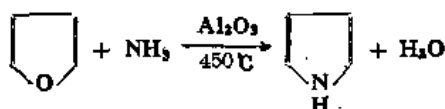


2.3 吡咯

吡咯及其同系物存在于骨焦油、页岩油及煤焦油中,前两者中含量较多,后者中含量较少。1834年 Runge 从蒸馏骨焦油、煤焦油及蛋白质的衍生物中含氮的馏分中获得一种未知物质,它能使浸过盐酸的松木片呈火红色,这个未知物质被称为吡咯(pyrrole),吡咯一词的希腊语即“红色”的意思。1857年由 Anderson 获得纯品。目前吡咯仍可由骨焦油分馏取得,或用稀碱处理后再用酸酸化,用分馏方法提纯。

2.3.1 吡咯环的合成

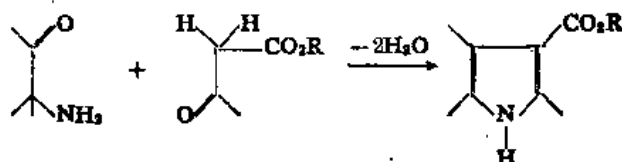
工业上可用氧化铝为催化剂,将呋喃和氨在气相中反应制得吡咯,也可用乙炔与氨通过红热的管子来合成:



实验室中合成吡咯环的方法很多,主要有以下几种:

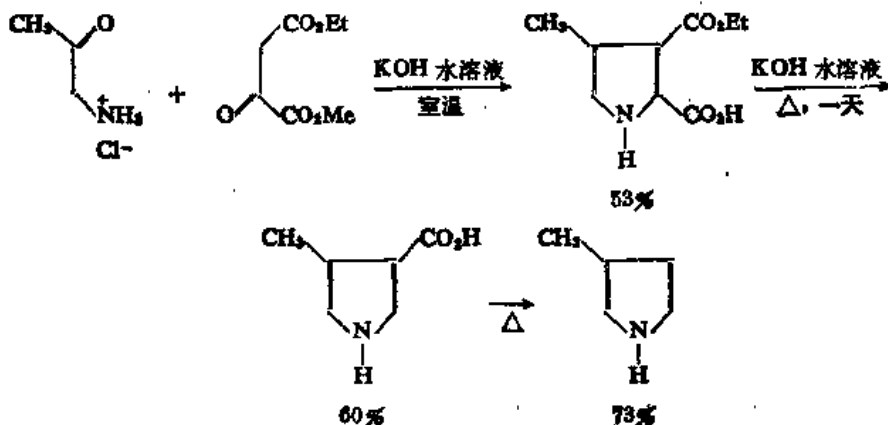
2.3.1.1 α -氨基酮类与带有活性亚甲基的羧基化合物作用

反应通式可表示为:



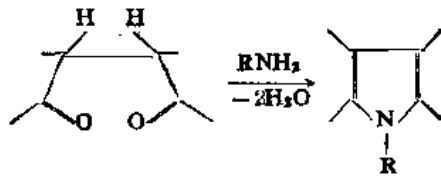
这是最常用的吡咯环合成法,称 Knorr 合成法。

例如:

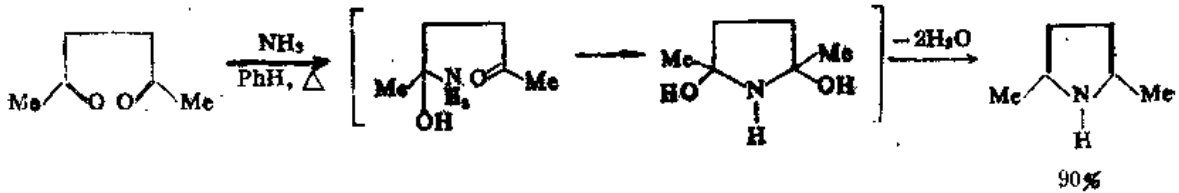


2.3.1.2 1,4-二羰基化合物与氨或伯胺作用(Paal-Knorr 合成法)

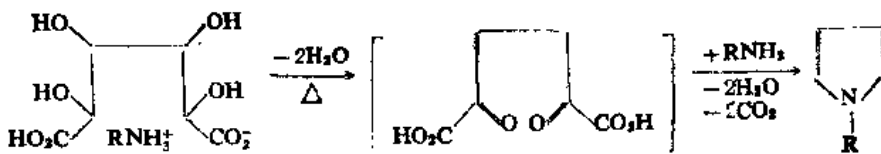
反应通式为:



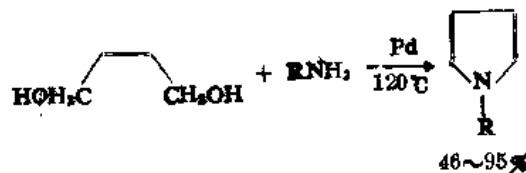
例如:



此外,吡咯还可通过半乳糖二酸的铵盐干燥制得,反应过程可能通过1,4-二羰基中间体途径。例如:



2.3.1.3 顺-2-丁烯-1,4-二醇与伯胺脱氢制备

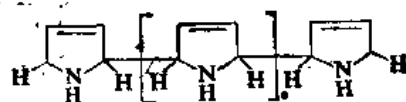


这是一个较新的合成法,收率甚佳。

2.3.2 吡咯的性质

吡咯为无色油状液体,沸点 129°C , d_4^{20} 0.968, 有微弱的类似苯胺的气味。吡咯在空气中放置会自动氧化,颜色逐渐变深。它在水中溶解度较小(25°C 时为 3%), 但可与醇、醚等多种有机溶剂混溶。吡咯的蒸气或醇溶液,能使浸过盐酸的松木片显红色,可用来检验吡咯及其低级同系物的存在。

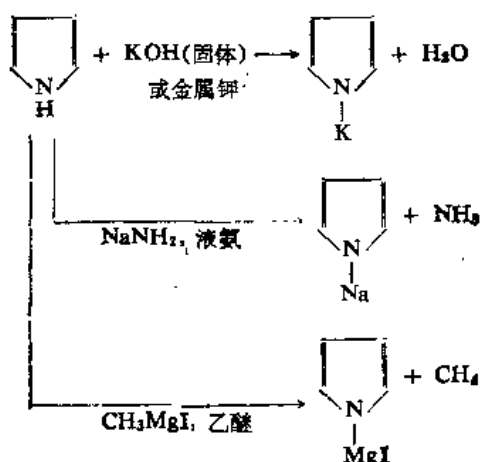
吡咯可看作是个环状的亚胺,分子中存在 $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{—}$ 原子团,但由于氮上的未共用电子对参与杂环的共轭体系,因此不容易与质子结合,所以碱性比一般的仲胺要弱得多 ($\text{p}K_{\text{a}} = -3.8$)。吡咯遇浓酸不能形成稳定的盐,而聚合成红色的树脂状物质,称为吡咯红,其结构式为:



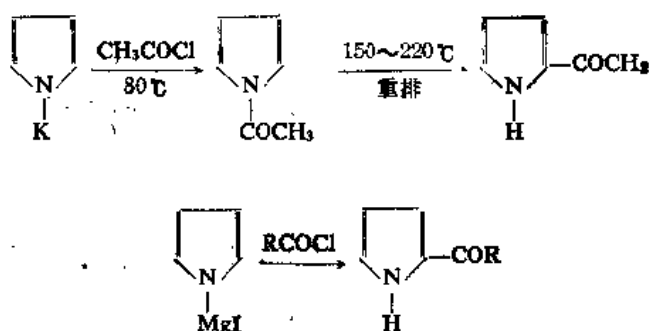
有关吡咯的化学性质,将分别列举如下。

2.3.2.1 弱酸性

吡咯分子中由于氮上未共用电子对参与了杂环的共轭体系，因此吡咯具弱酸性 ($pK_a = 17.5$)，与氮相连的氢原子能被活泼金属取代形成盐。例如：



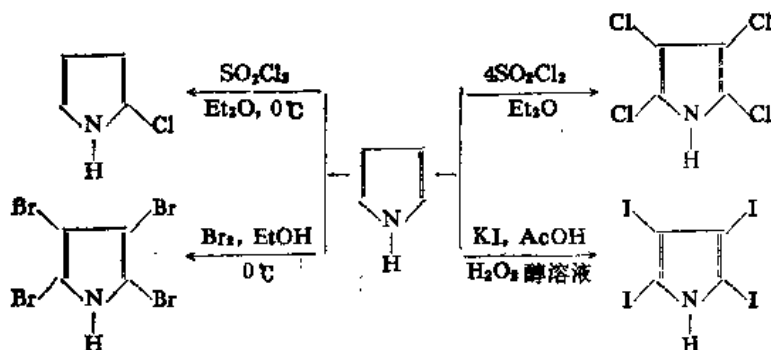
这些盐比吡咯更容易发生亲电取代反应。例如：



2.3.2.2 取代反应

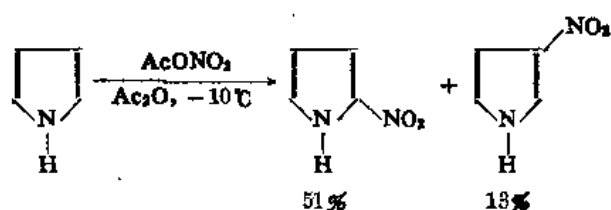
吡咯具有芳香性，比苯容易发生亲电取代反应。吡咯遇酸易发生聚合，因此一般不用酸性试剂进行卤化、磺化等反应。吡咯的取代反应列举如下：

卤化：

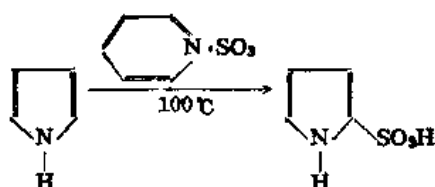


吡咯在碱性介质中与碘作用 ($\text{I}_2 + \text{NaOH}$) 也可生成四碘吡咯，后者常用来代替碘仿作伤口消毒剂。

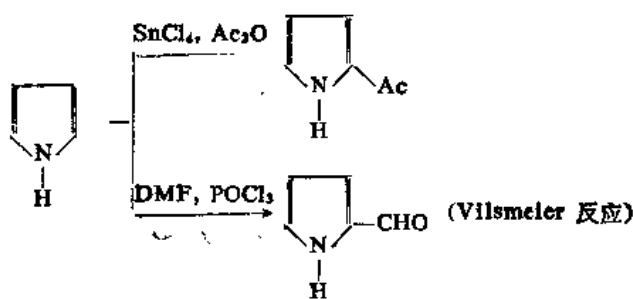
硝化:



磺化:



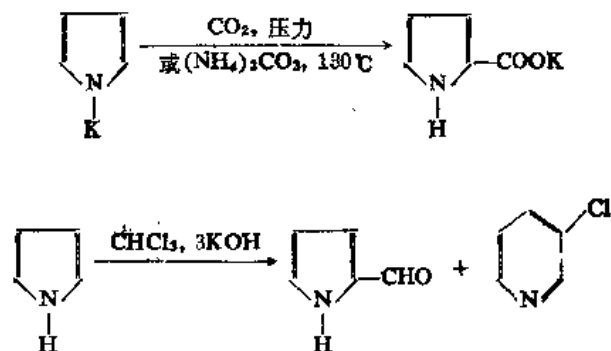
酰化:



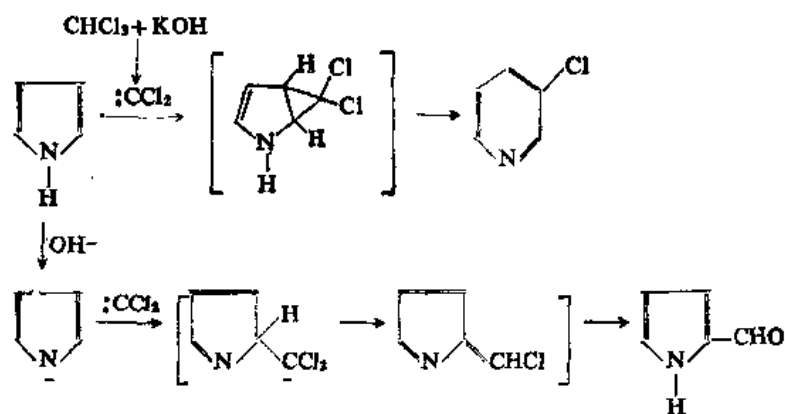
偶合: 与苯酚相似, 吡咯很容易和苯的重氮盐进行偶合形成有色的偶氮化合物:



此外, 吡咯与苯酚的相似之处还在于吡咯也可发生 Kolbe-Schmitt 反应及 Reimer-Tiemann 反应。例如:

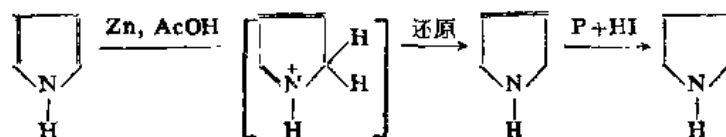


吡咯的 Reimer-Tiemann 反应得到 2-吡咯甲醛及 3-氯吡啶的混合物。反应是通过二氯卡宾进行的:



2.3.2.3 加成反应

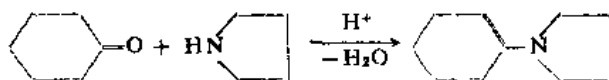
吡咯不能被亲核性的还原剂如 LiAlH_4 、 Na-EtOH 、 Na-液氨 等还原，但可在酸性介质中还原生成二氢吡咯：

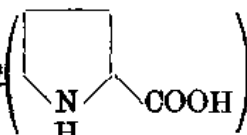


吡咯的催化加氢要比呋喃困难得多，在温和条件下不易氢化，在较高反应条件下用铂催化剂时可氢化生成四氢吡咯。

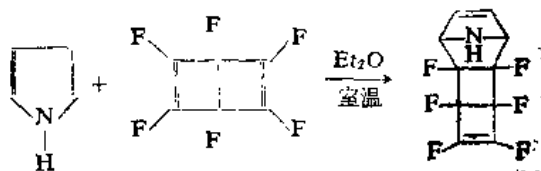
吡咯氢化后失去了芳香性，因此二氢吡咯和四氢吡咯都具有脂肪族仲胺的性质，碱性都相应有所增强。

四氢吡咯和酮类作用生成烯胺，在有机合成上很有用。例如：



四氢吡咯为无色液体，沸点 88°C ，其衍生物广泛存在于许多天然产物中，如蛋白质水解所得的脯氨酸  即为其中之一。

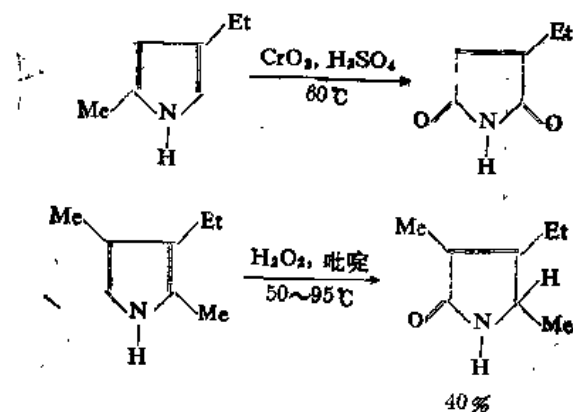
吡咯一般不容易发生 Diels-Alder 环加成反应，以下是见到的仅有的一例：



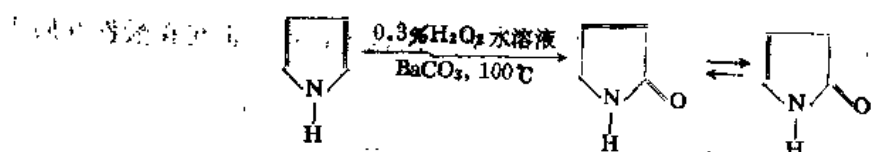
N-烷基、*N*-芳基及 *N*-甲氧羰基吡咯则比较容易发生 1,4-环加成反应。

2.3.2.4 与氧化剂的反应

单纯的吡咯通常容易受氧化剂的攻击而导致环的破坏，取代的吡咯可用三氧化铬和硫酸水溶液等进行氧化。例如：

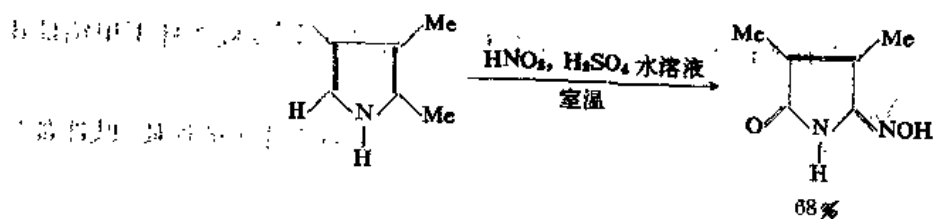


过氧化氢是一种选择性的氧化剂,可将吡咯转化为吡咯啉酮,得率甚佳。



产物是一个 3-吡咯啉-2-酮和 4-吡咯啉-2-酮的互变异构混合物,其比例约为 9:1。

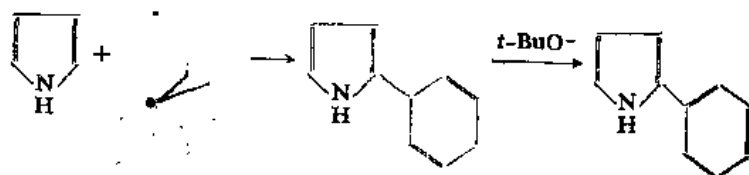
亚硝酸可以氧化断裂 α -烷基吡咯形成脞的衍生物。例如:



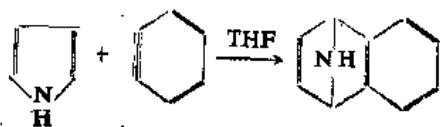
臭氧化往往使吡咯环破裂。例如 2,5-二甲基吡咯在 -60°C 的氯仿中臭氧化得到二羰基化合物的混合物:



此外,吡咯在过量苯中光解可得到一种加合物,后者与碱作用即异构化为共轭的二烯,反应可能通过三线态双自由基进行的。



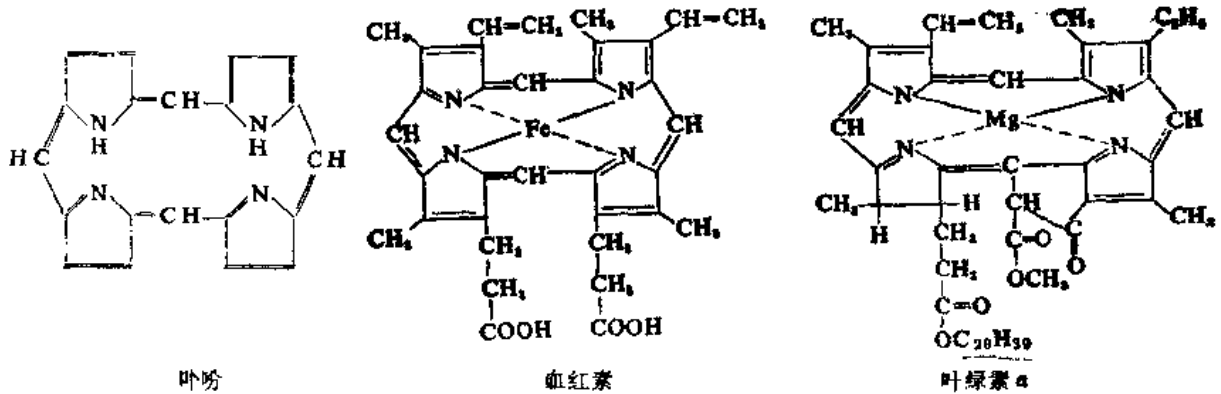
吡咯还可和苯炔作用,产物如下:



2.3.3 重要的吡咯衍生物

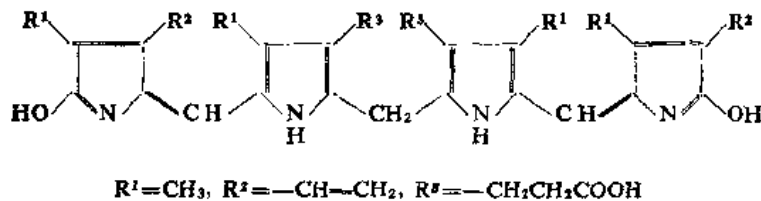
吡咯的衍生物在自然界分布很广，植物中的叶绿素和动物体中的血红素都是吡咯的衍生物，又如治疗恶性贫血的维生素 B₁₂ 是氢化吡咯的衍生物，它们在动、植物的生理上起着重要的作用。

叶绿素和血红素的基本结构是由四个吡咯环的 α 碳原子通过四个次甲基 ($-\text{CH}-$) 相连而成的共轭体系，称为卟吩 (porphin) 环 (旧称卟核)，其取代物则称为卟啉 (porphyrin)。卟吩本身在自然界并不存在，但卟啉环系却广泛存在，一般是和金属形成络合物。例如在叶绿素中络合的金属原子是镁，血红素中是铁，维生素 B₁₂ 中则为钴。

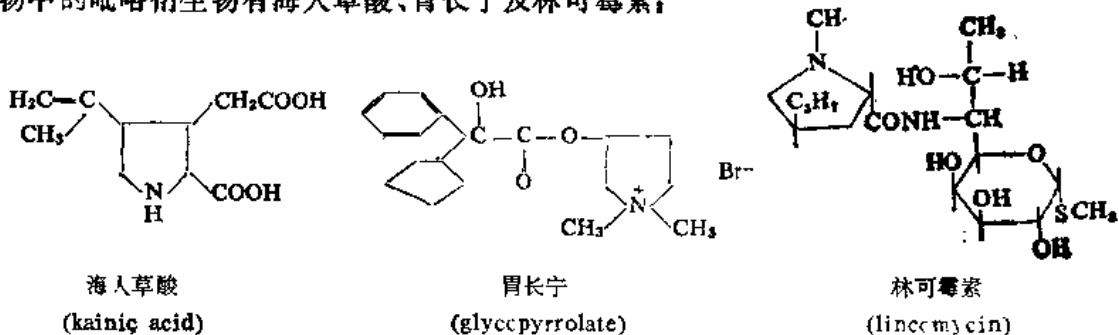


维生素 B₁₂ 是第一个发现的含钴的天然有机物，除此以外还有一个氰基，因此也称为氰基钴胺。1948 年首次获得结晶品。它的结构为包含四个氢化的吡咯环的类似卟吩体系，于 1954 年用 X-线衍射法最后确定。

胆汁中存在的一些色素，如胆红素 (bilirubin) 是由四个吡咯环连成的链状化合物。它是血红蛋白的代谢产物，它的生成和排泄有助于诊断某些疾病。



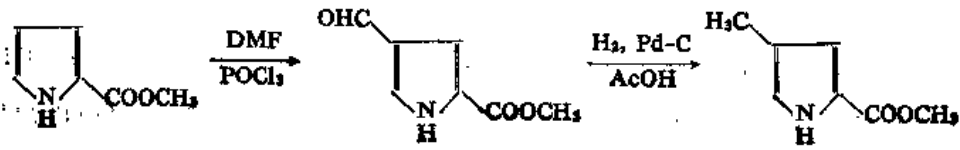
药物中的吡咯衍生物有海人草酸、胃长宁及林可霉素，



海人草酸得于天然产物鹧鸪菜 (*digenea simplex walf*)，是一种驱蛔虫药，已人工合成。林可霉素是一种较新的抗菌素，对革兰氏阳性和阴性球菌均有较强的抑菌作用，目前已可用合

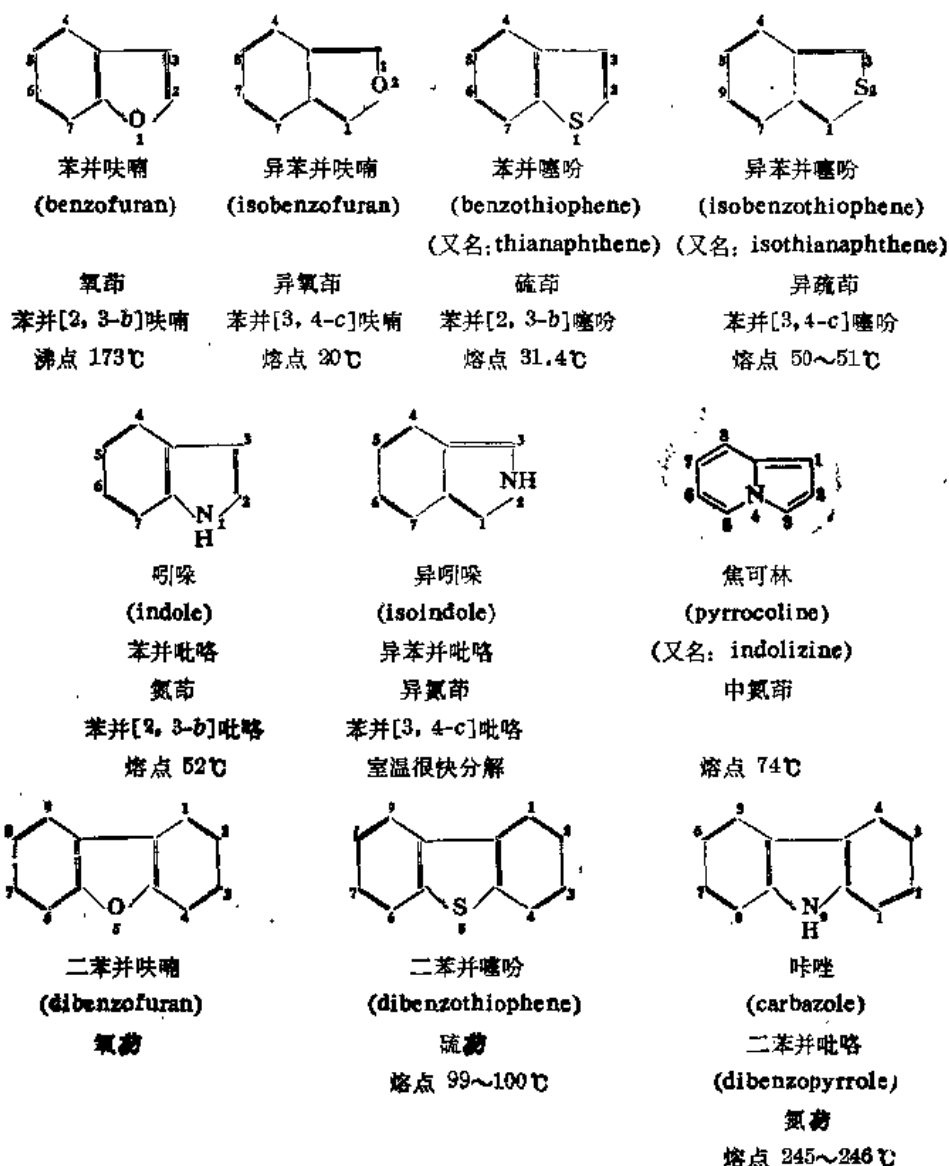
成法生产。

近年来发现某些吡咯衍生物是昆虫的信息素，例如4-甲基吡咯-2-羧酸甲酯是食叶蚁的跟踪信息素，可由吡咯-2-羧酸甲酯合成：



第三章 含有一个杂原子的苯并五元杂环体系

上一章介绍的是含有一个杂原子的五元杂环——呋喃、噻吩、吡咯。本章将介绍苯与呋喃、噻吩、吡咯公用两个碳原子而成的苯并体系。由于稠合方式的不同，可有苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、吲哚、异吲哚等化合物，此外还有与两个苯环稠合的二苯并呋喃、二苯并噻吩、咔唑等。这些化合物虽然都已经得到过，但其重要性并不相同，因此本章对它们不作全面的论述而是择要地作些介绍。



3.1 苯并呋喃

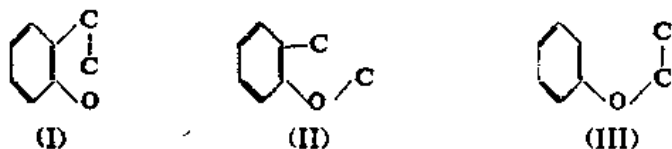
苯并呋喃是由苯环和呋喃环所构成的稠杂环，稠合处在 2, 3 位，故称为苯并[2, 3]呋喃；

若用字母表示稠合的位置,稠合边在 *b*, *c* 位,用一个较低的字母,故称为苯并[*b*]呋喃。

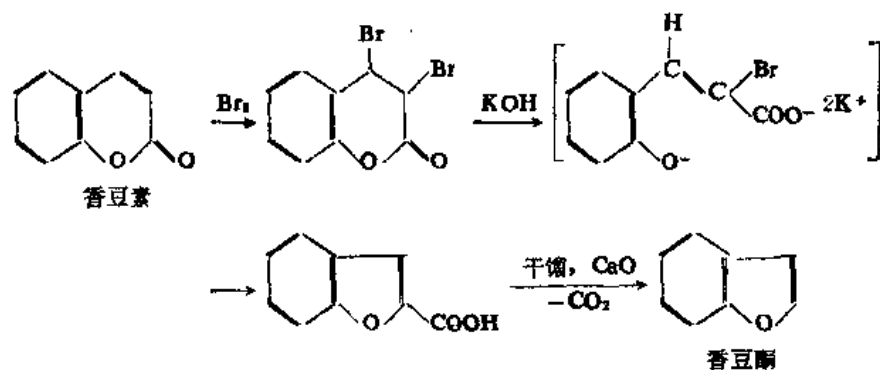
苯并呋喃及其同系物存在于煤焦油中。早期发现它可从香豆素(coumarin)得到,故又名香豆酮(coumarone),实际上这个名称是不正确的(并不是酮),但至今仍沿用。

3.1.1 苯并呋喃环的合成

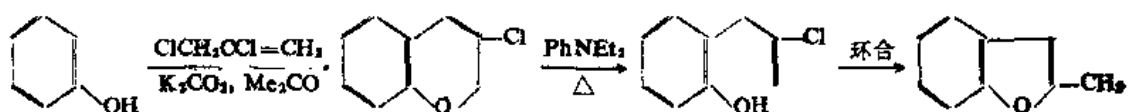
苯并呋喃及其衍生物的合成法可以有下列三种环合类型:



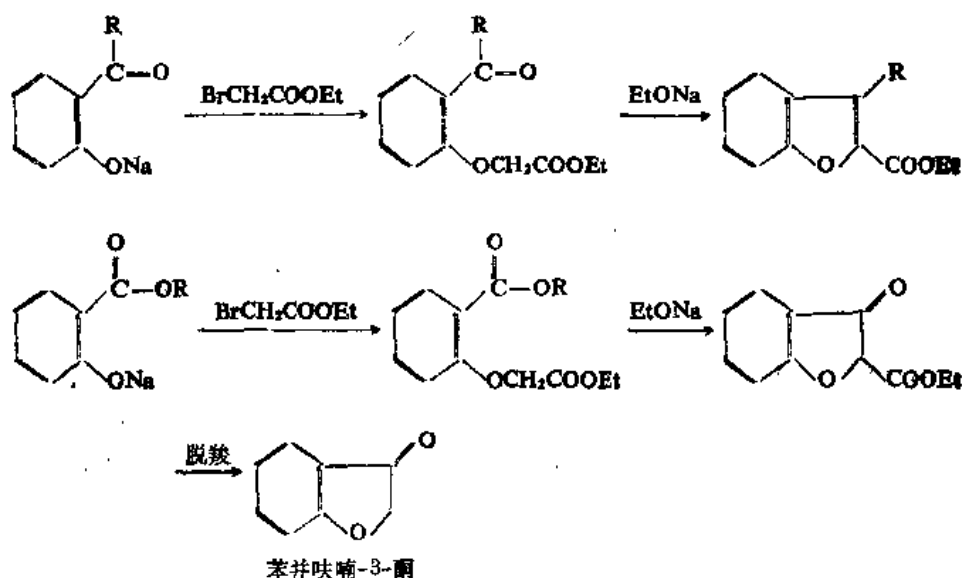
在类型(I)的方法中,一种有用的实验室合成法是以香豆素为原料来制备的:



另外还有一种新的方法是通过 Claisen 重排再闭环。

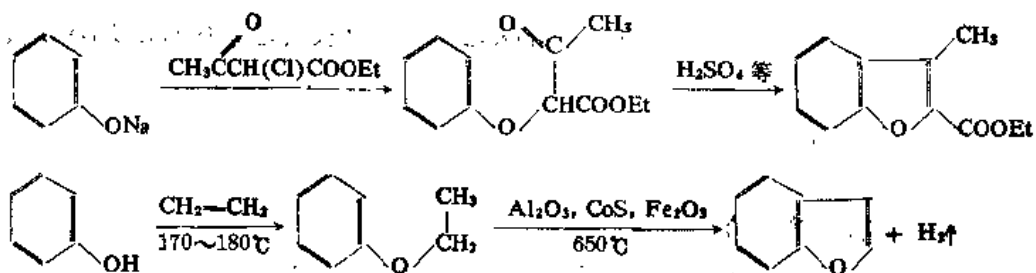


在类型(II)的方法中,可通过分子内部 Claisen 缩合而闭环:



此法是合成苯并呋喃-3-酮(coumaran-3-one)的一种好方法。

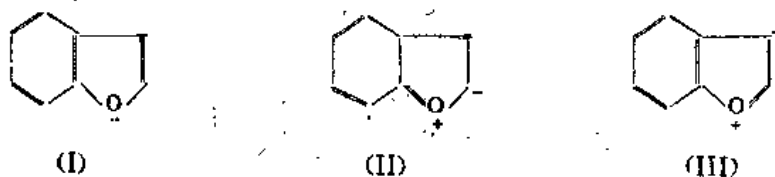
在类型(III)的方法中,可用苯酚为原料来制备:



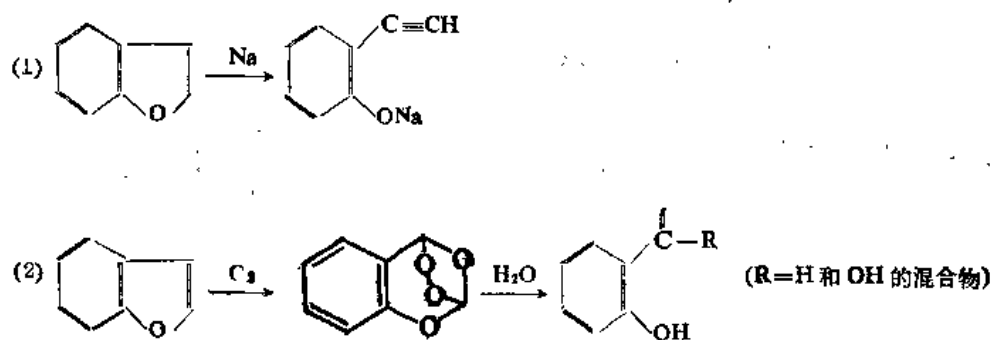
后一反应是气相反应，作为制备苯并呋喃的方法有较高的转化率。


3.1.2 苯并呋喃的性质

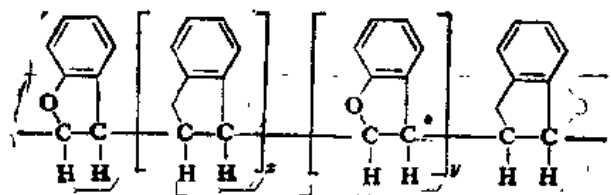
苯并呋喃为无色液体，和茚(indene)存在于煤焦油的同馏分中。它具有芳香性，有以下三个共振结构式：



(I)的贡献最大。苯并呋喃的化学性质比呋喃稳定。苯并呋喃的呋喃环与呋喃相比，不易开环；但亦有两种方法可以使它发生开环：



苯并呋喃发生亲电取代反应主要是2位被取代，其次是3位、6位，虽然苯并呋喃比起呋喃来，对酸稳定，但遇浓硫酸则树脂化，故碘化时，与作用得2-磺酸，与硝酸-醋酸可直接硝化得2-硝基衍生物。由于具有不饱和化合物的性质，与溴或氯作用，在冷的条件下可得到2,3-二卤加成物；在钯催化下加氢或在醇钠作用下很容易还原为2,3-二氢衍生物，称为香豆冉(coumaran)，是一种典型的芳基烷基醚。苯基自由基也主要进攻2位(75.9%)，4位(17.5%)和7位(6.6%)取代较少。若将苯并呋喃和茚二者共聚，可得交替结构的长链高分子化合物，称为香豆酮-茚树脂。



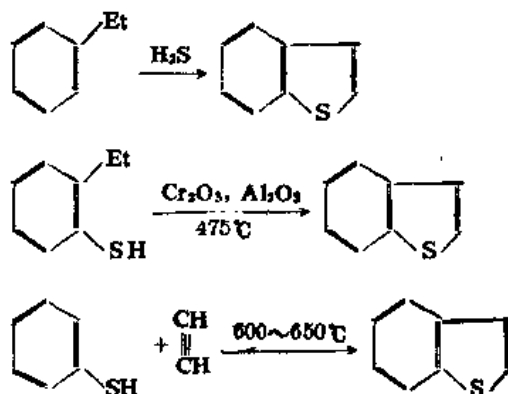
这类树脂多用于制造油漆和涂料。药用的苯并咪唑衍生物有灰黄霉素(*griseofulvin*), 具有强力杀灭霉菌的作用。

3.2 苯并噻吩

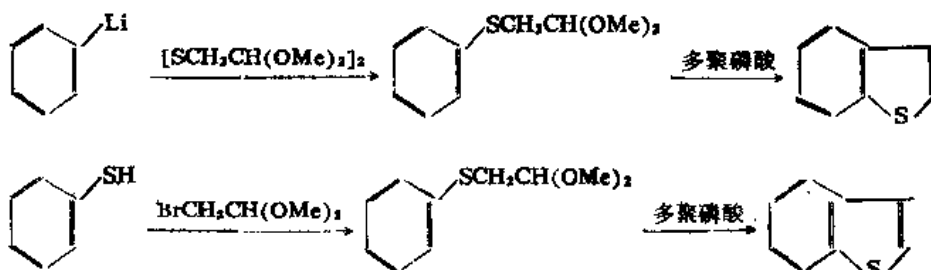
3.2.1 苯并噻吩环的合成

苯并噻吩于 1893 年首次获得, 1902 年从煤焦油中分离得到。

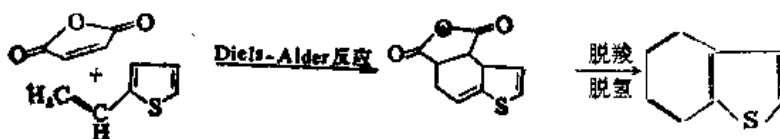
在工业上苯并噻吩可用乙苯为原料, 经过气相反应制得; 也可从苯硫酚和乙炔在 600~650°C 时制得, 产率达 71%。



比较好的方法是用苯基锂或苯硫酚为原料获得:



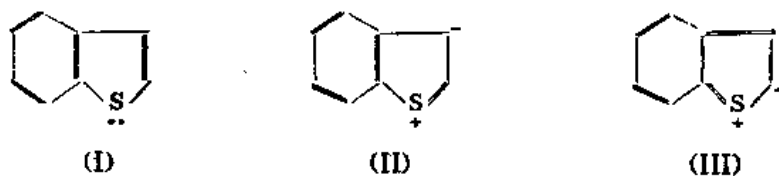
亦可通过 Diels-Alder 反应制得:



其他方法有用类似于苯并咪唑的合成并参照噻吩环的形成来制得。

3.2.2 苯并噻吩的性质

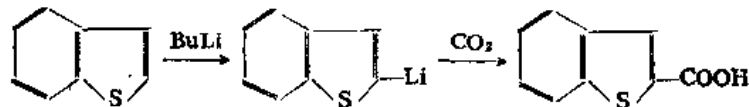
苯并噻吩为无色固体, 熔点 31.4°C, 沸点 221°C, 偶极矩 0.62D^①。它也有三个共振结构式:



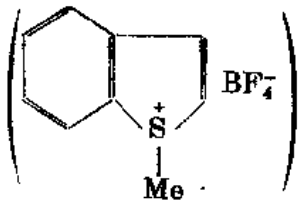
① 偶极矩的 SI 单位为 C·m, 1 D=10⁻¹⁸esu·cm=3.33564×10⁻³⁰C·m.

(I)的贡献最大。苯并噻吩的性质比噻吩稳定。有几种方法使苯并噻吩中的噻吩环开环,常用的是,用Raney-Ni脱硫得乙苯;在醇钠作用下可还原为2,3-二氢衍生物,并伴随有开环的邻硫基乙苯。

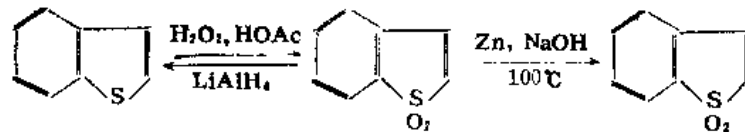
用亲电试剂苯并噻吩可发生亲电取代反应,如碘化、溴化(用NBS)、氯甲基化、酰基化(Friedel-Crafts反应)、烷基化(用烯烃在多聚磷酸存在下)、硝化。主要取代反应发生在苯并噻吩的3位(解释见3.3.1.2节);如果3位有邻对位定位基时,则取代在2位;如果3位有间位定位基时,则取代发生在4位上。用金属钠或丁基锂与苯并噻吩作用则取代反应主要发生在2位,如再与CO₂作用,则得相应的羧酸:



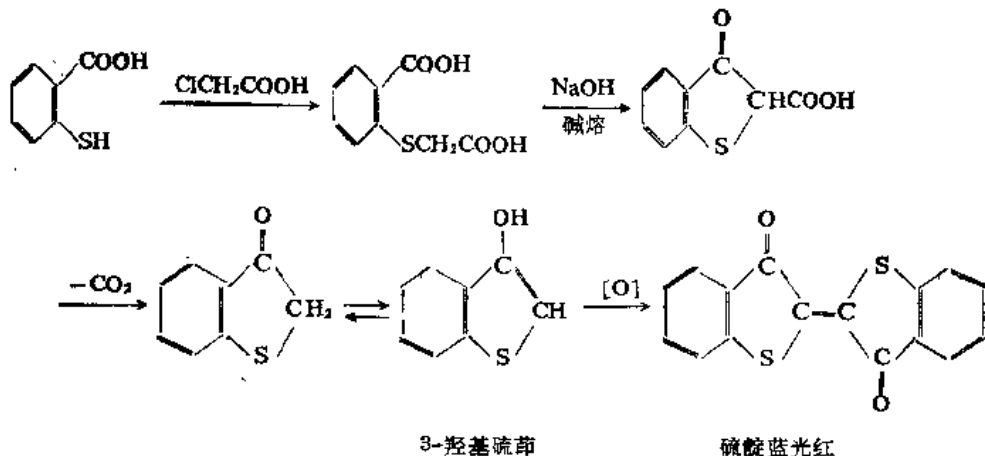
苯并噻吩不能单独与碘甲烷作用,如有四氟硼酸银存在时,则可得到*S*-甲基化合物



砜,它们比噻吩氧化得到的相应产物稳定。

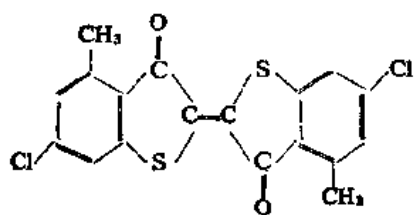


苯并噻吩的羟基衍生物可生成一类美丽的红色染料,称为硫靛染料。用硫代水杨酸为原料可得硫靛蓝光红。

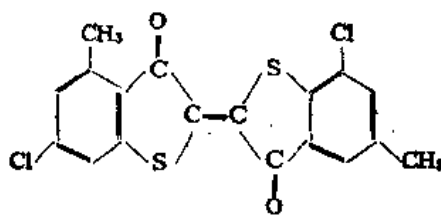


硫靛蓝的苯环上可由不同的取代基而得各种色泽。同靛蓝一样(参见3.3.1.3节),硫靛蓝也是一种还原染料。相当于靛蓝的吲哚-3-酚,在硫靛蓝中则为硫茛-3-酚(或称3-羟基硫茛),为黄色结晶,比较稳定,可以分离得到。硫靛蓝光红为棕色结晶,可对棉、麻等纤维进行染色和印花,但色泽不够鲜艳,牢度较差。目前用得较多的色泽鲜艳、牢度较好的有还原艳桃红

R 及聚酯士林妃红 B 等, 它们都可作为涤纶混纺染料使用。



还原艳桃红 R



聚酯士林妃红 B

3.3 吲哚及异吲哚

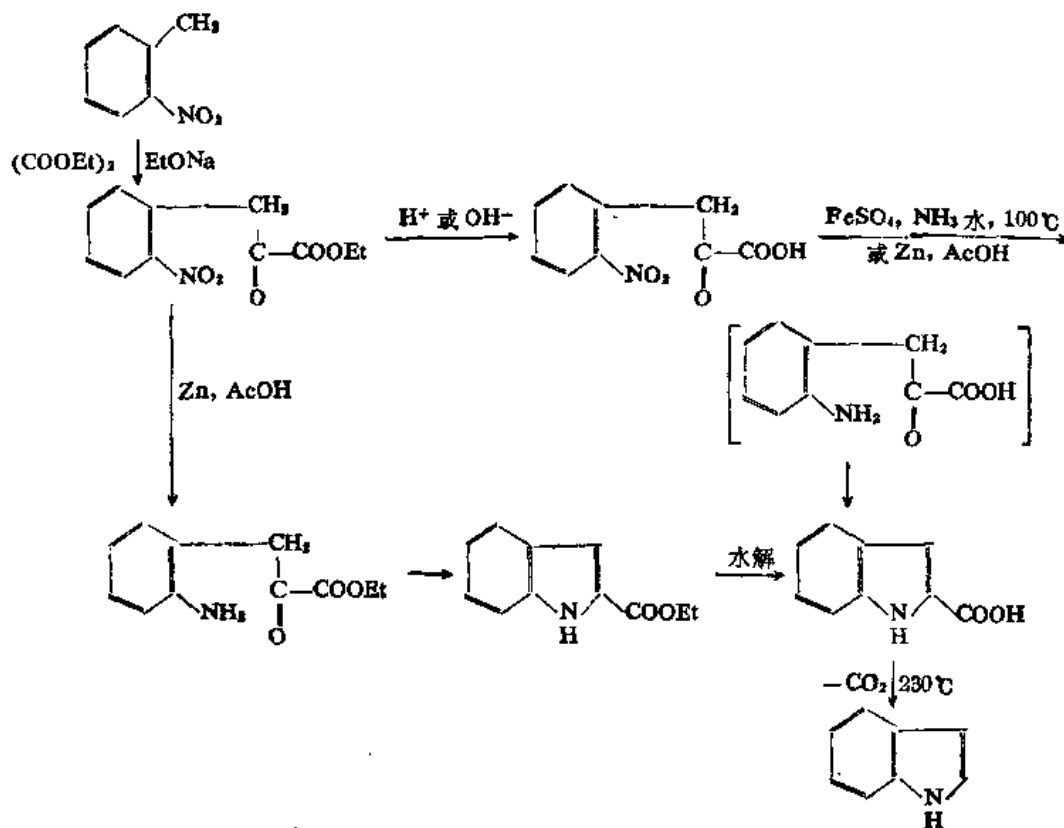
3.3.1 吲哚

吲哚及其衍生物在自然界分布很广, 煤焦油中含有少量吲哚, 动植物中如素馨花香精油、骨焦油及蛋白质的腐败产物中都有一定含量, 在动物粪便中也含有吲哚及其同系物 β -甲基吲哚。蛋白质水解所得的色氨酸, 天然植物激素 β -吲哚乙酸, 一些生物碱, 如草绿碱、蟾蜍毒素、5-羟色胺、利血平、毒扁豆碱、麦角碱等都是吲哚的衍生物, 它们在动、植物体中起着重要的生理作用。

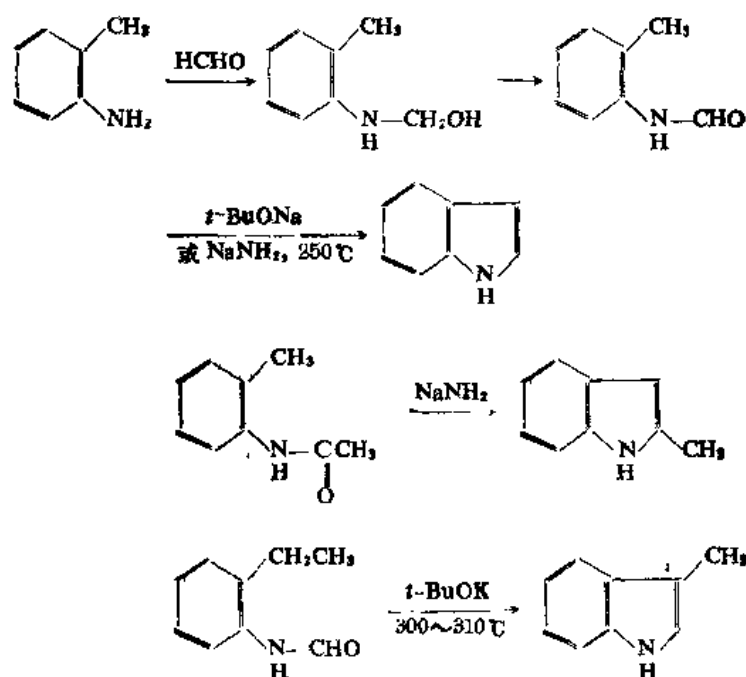
3.3.1.1 吲哚环的合成

吲哚的合成方法很多, 与苯并咪唑环合成一样亦有三种环合类型。

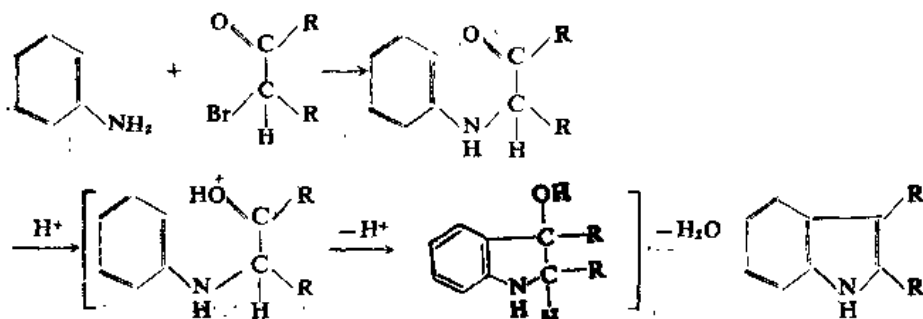
用邻硝基甲苯或苯环上有取代基的衍生物和草酸二乙酯作用, 水解后还原环合可得吲哚-2-羧酸 (亦可先还原环合再水解), 后者加热容易脱羧得到吲哚或其衍生物。此法称为 Reissert 合成法。



在实验室内,最简便的方法是由邻甲苯胺制备。如用 *N*-乙酰基邻甲苯胺可制得 2-甲基吲哚;如用 *N*-甲酰基邻乙苯胺,则可得 3-甲基吲哚。此法以碱性缩合剂(如乙醇钠、钠氨、叔丁醇钾)进行环合,收率可达 80% 左右。这种方法称为 Madelung 合成法。

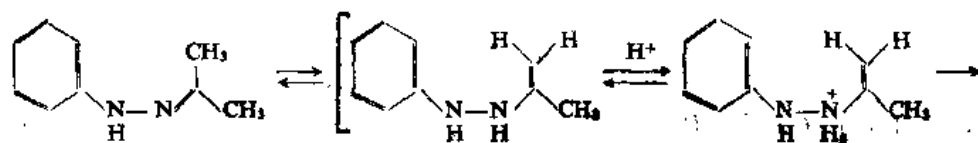


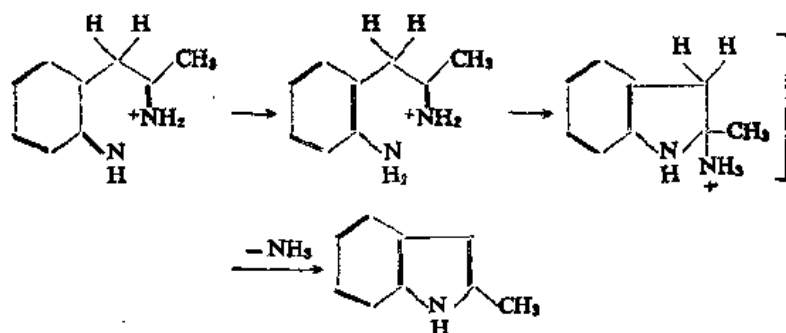
由芳胺和 α -卤代羰基化合物作用得到 α -芳胺基酮,再经酸催化或氯化锌催化脱水环合可得吲哚衍生物,称为 Bischler 法。



本法适宜制备吲哚环上 2, 3 位上取代基相同的吲哚衍生物。如用 *N*-乙基苯胺基丙酮以氯化锌催化环合时,可得收率 80% 的 *N*-乙基-3-甲基吲哚。

应用最广泛的合成法是 Fischer 法,将醛或酮与等分子苯胍在酸中回流生成苯腙,然后在酸(氯化氢醇液、乙酸、氯化锌、三氯化硼等)催化下重排,继续进行脱氨,即可得吲哚衍生物。由于可用各种羰基化合物和各种取代苯胍制备相应的吲哚衍生物,故应用广泛。如用丙酮苯腙可得 2-甲基吲哚,用丙醛苯腙得 3-甲基吲哚。大多数人认为反应历程是先互变异构,然后进行邻联苯胺重排,(这种重排与 Claisen 的电环重排相似),再行分子内缩合成环脱氨而成。



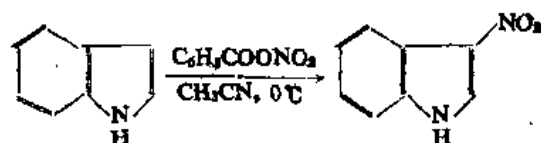


但 Fischer 法亦有它的局限性，如用乙醛苯胺为原料制备吲哚至今尚未见有报导，而如用 β -丁酮酸酯的苯胺为原料，则主要可得到吡啶酮衍生物。

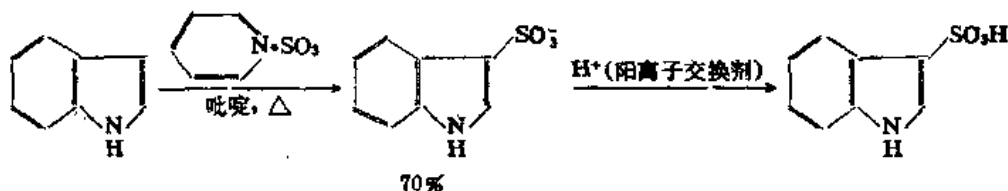
3.3.1.2 吲哚的性质

吲哚为片状结晶，熔点 52°C ，沸点 253°C ，具有粪臭，但纯吲哚的极稀溶液则有花香气味，可用于制造茉莉型香精。吲哚与吡咯相似，几乎无碱性，但苦味酸可以和它生成安定的盐。吲哚能使浸有盐酸的松木片显红色，用 4-二甲氨基苯甲醛和盐酸处理吲哚类时可显示出红到紫色，但 2 或 4 位有取代基时则不显色。

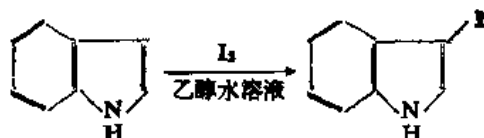
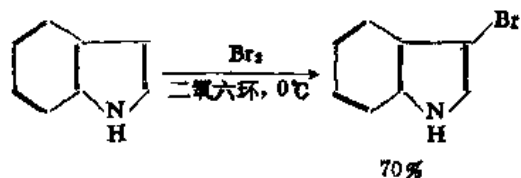
和苯并咪唑、苯并噻吩一样，吲哚也具有芳香性，能发生亲电取代反应。由于强酸能使吲哚发生聚合，故硝化时用苯甲酸硝酸酯低温作用：



吲哚用吡啶三氧化硫为磺化剂，反应亦发生在 3 位上。

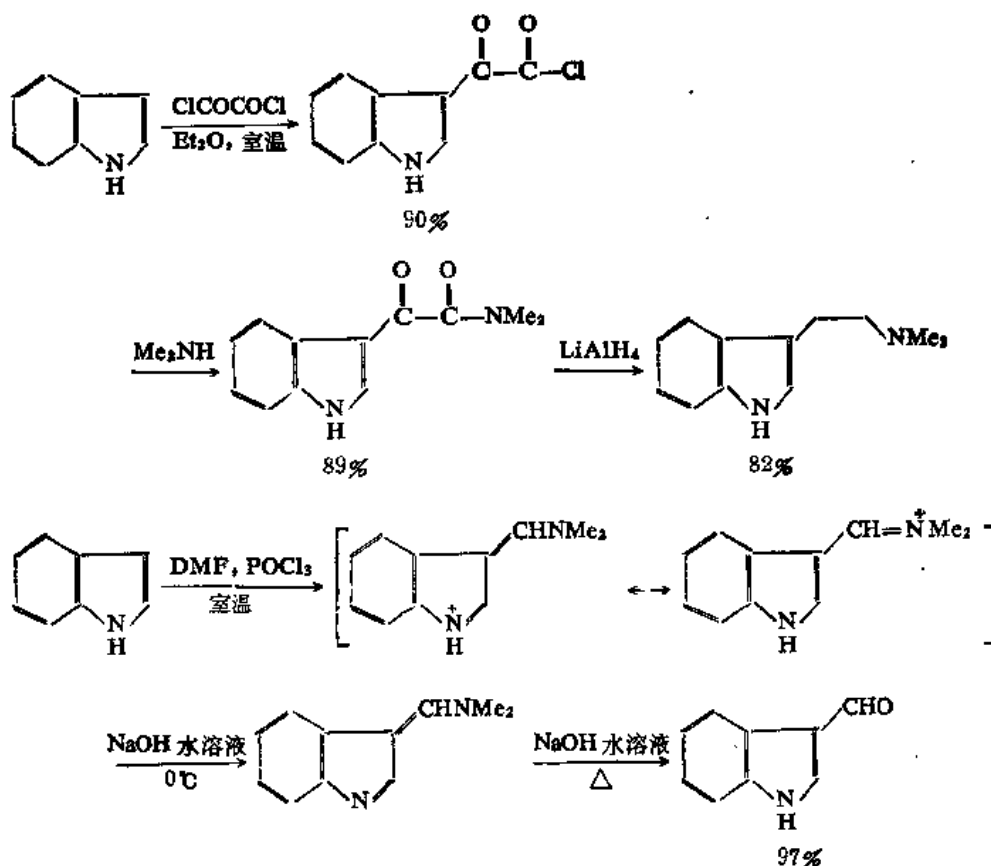


卤化时用 1, 4-二氧六环在 0°C 溴化，主要得到的是 3 位被取代产物，如用碘在乙醇水溶液中反应亦可得高产率的 3 位被取代产物。



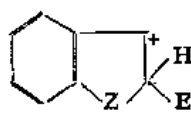
烷基衍生物发生上述三种亲电取代反应时，情况复杂。

吲哚的 3 位上还可被其他一些基团所取代，例如：

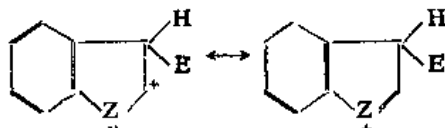


苯并咪唑、苯并噻吩、吲哚都是苯并五元杂环，为什么苯并咪唑发生亲电取代反应时，亲电试剂主要进攻 C-2 位，而苯并噻吩和吲哚发生亲电取代反应时，亲电试剂主要进攻 C-3 位呢？原因可用反应活性中间体正离子的稳定性来解释。

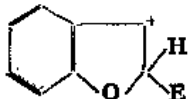
当亲电试剂 E^+ 进攻 C-2 位时，带有完整苯环的稳定正离子共振结构式只有一个：



当亲电试剂 E^+ 进攻 C-3 位时，带有完整苯环的稳定正离子的共振结构式却有两个：

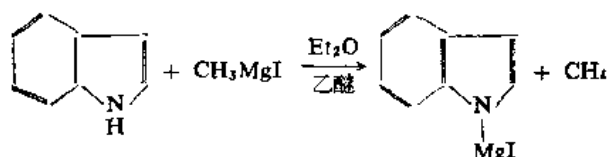


单从参与共振结构式愈多，中间体正离子愈稳定这一点来说，不论 Z 是 O、S、NH 都主要在 3 位发生反应。但中间体正离子的稳定性还与正电荷所在原子的电负性有关，氧、氮、硫三个杂原子的电负性次序为：氧(3.5) > 氮(3.0) > 硫(2.5)。由于氧原子电负性较大，故带正电荷的氧很不稳定；而与氧相邻的碳原子上带正电荷时，其外层只有六个电子，也不太稳定，故苯并咪唑

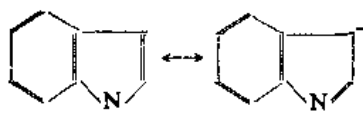
倾向于在 2 位上发生取代，是因为  的正电荷可与苯环发生共振而稳定的

缘故。相对说来,氮原子电负性比氧小,故其反应中间体正离子的稳定性主要由参与共振结构式的多少来决定,因此吲哚的3位易发生亲电取代反应。硫原子电负性更小,按理取代也应在3位上进行,但硫为第三周期元素,它与碳原子(在第二周期)p轨道重叠形成双键的趋势就小,故带正电荷硫原子的稳定性介于氧、氮之间,因此苯并噻吩在2及3位上均可发生取代反应,而主要在3位上。

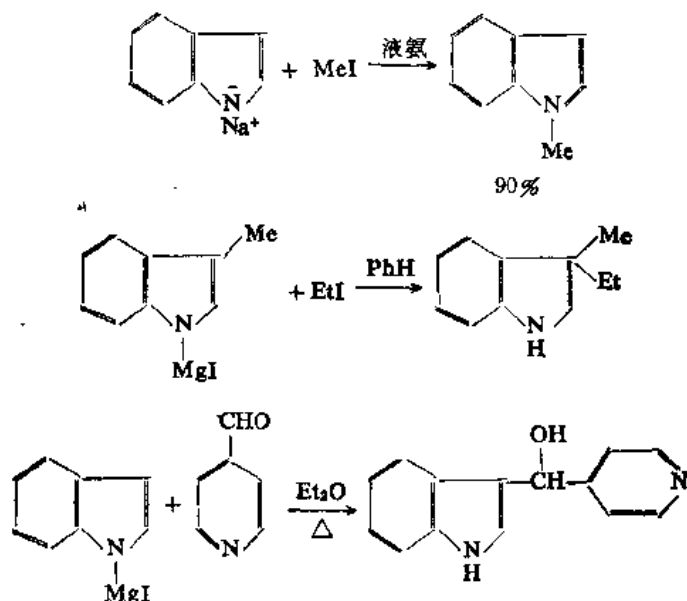
吲哚具有弱酸性,和氨基钠-液氨作用可得N-钠代吲哚,在醚液中与正丁基锂作用可得N-锂代吲哚,与甲基 Grignard 试剂作用可得高产率的N-卤代镁吲哚。



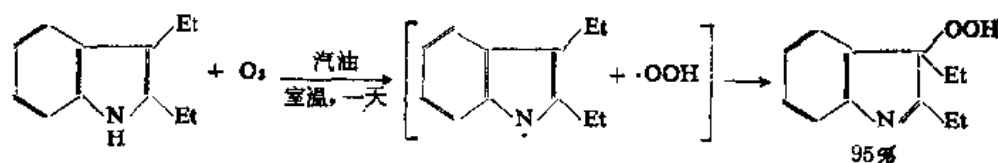
这些N-取代物在有机合成上都很有用,因为吲哚负离子的主要共振结构式有两个:



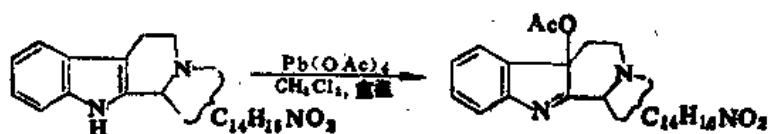
一般来说,吲哚钠发生亲电反应优先在氮上,而N-卤代镁吲哚发生反应主要在β位上。



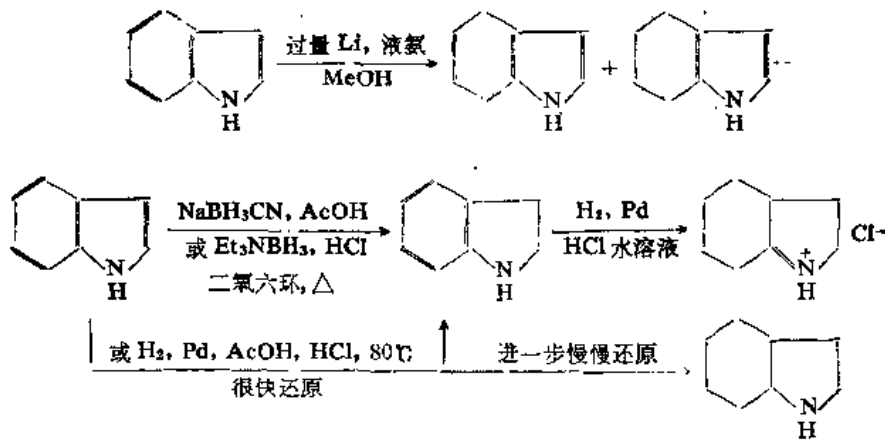
烷基吲哚很易自动氧化,例如:



用四乙酸铅氧化发生在β位上,已应用于吲哚生物碱领域中。

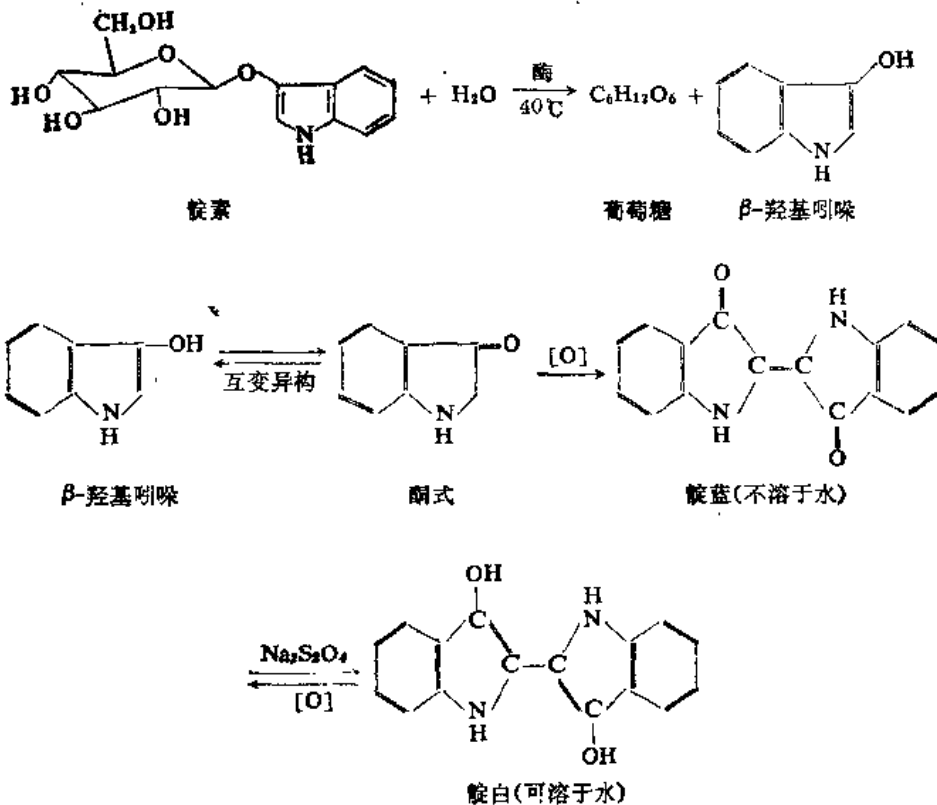


吲哚还原时,条件不同,得到产物亦不同:



3.3.1.3 重要的吲哚衍生物

(1) 靛蓝 靛蓝是一种色泽鲜艳而又耐久的蓝色染料,是最早发现的天然染料之一,也是我国古代最重要的蓝色染料。靛蓝为深蓝色固体,熔点 $390\sim 392^{\circ}\text{C}$,能升华,蒸气为绛红色,不溶于水、醇及醚,可溶于氯仿及硝基苯中。靛蓝是从木蓝属和菘蓝植物中取得的,并以糖苷(靛素)形式存在于植物内,在水溶液中受酶作用水解生成 β -羟基吲哚(吲哚酚)后,再被空气氧化就得到靛蓝。靛蓝是一种还原染料,最早染色在瓮内还原成无色的可溶性靛白,然后放置空气中,又被氧化为原来不溶性的靛蓝;现在还原时常用连二亚硫酸钠(俗称保险粉)为还原剂进行还原。

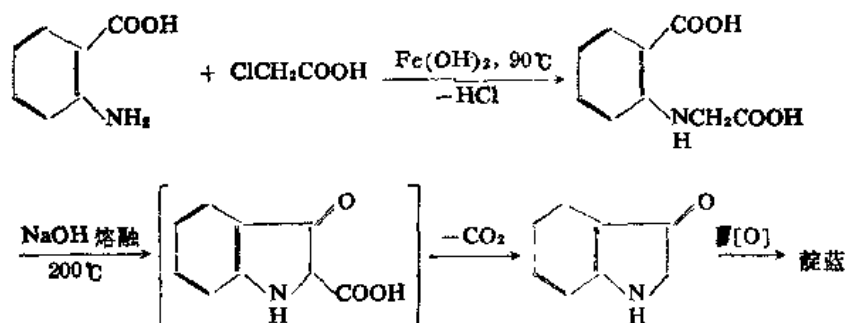


根据结构研究,靛蓝分子中含有中心对称因素,因此它是反式的。靛蓝可被硝酸氧化,生

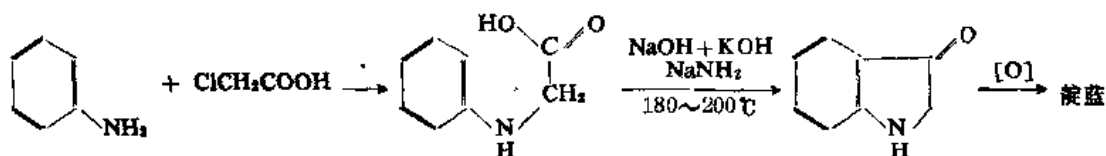
成靛红(松蓝) ,为橙红色结晶,熔点 200°C。靛蓝分子中两个 NH 基被 S 取代

后即得硫靛蓝(见 3.2.2 节),后者也是一类很好的还原染料。

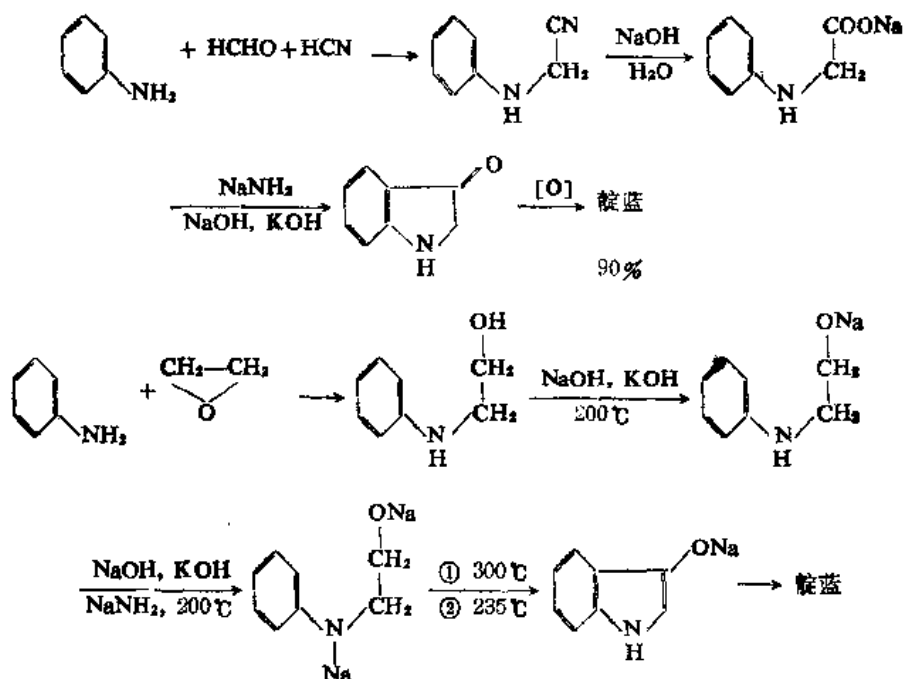
近代工业上,靛蓝由合成方法制得。第一个工业上应用的方法是:



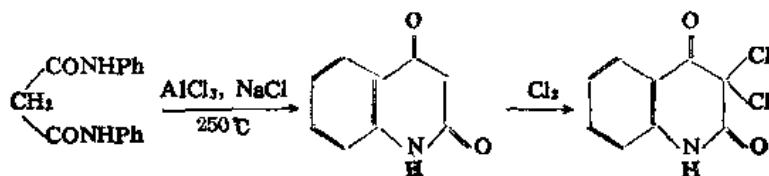
亦有用苯胺为原料来制备的。例如:

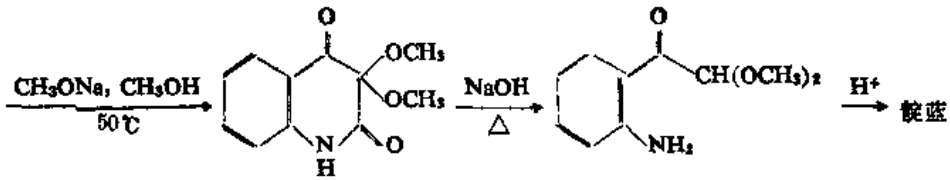


此法是目前工业生产方法之一。此外还有:



近年来发现,以丙二酰苯胺为原料,经下列反应,可得到产率高、质量好的靛蓝。



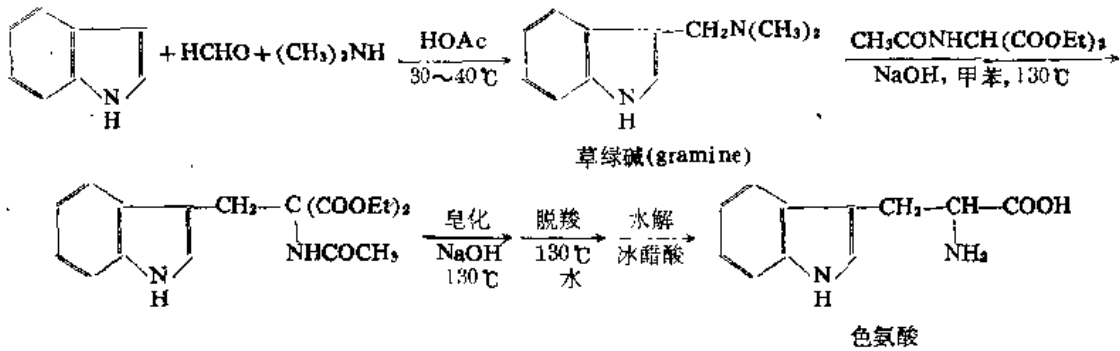


由于靛蓝这类染料不溶于水, 染色时需要在强碱中制备它的隐色体(靛白), 故使用不便。目前工业上有将靛蓝这类染料制备成隐色体的硫酸酯盐, 称为溶靛素, 为可溶性还原染料, 染色时就不需要进行还原, 只要将溶靛素固着在纤维上后, 在酸性介质中用氧化剂处理使分解成隐色体, 然后暴露于空气中氧化, 其相应还原染料就上色于纤维上。这类可溶性还原染料染色易染匀, 因不需在碱性介质中进行染色, 应用范围可扩大到染其他纤维。例如溶靛素 04B 的合成及染色反应过程是:

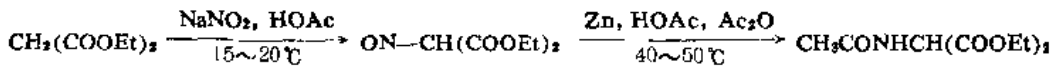


四溴靛蓝具鲜艳的蓝色,各项牢度都比靛蓝高,多用于染制“毛蓝布”。

(2) 色氨酸 色氨酸学名 β -(3-吲哚基)- α -丙氨酸,为人体八种必需氨基酸之一,也是动物生长不可缺少的营养剂。目前工业上色氨酸可由吲哚合成制得:

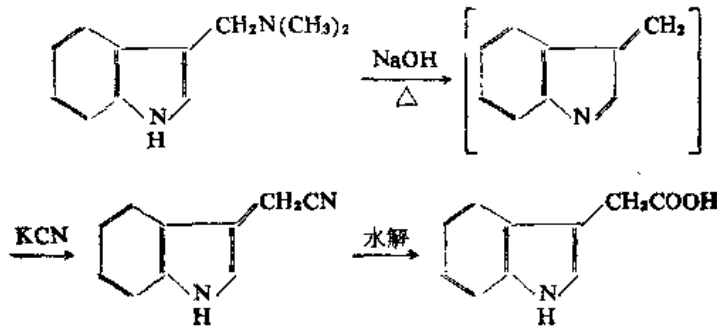


其中一原料乙酰胺基丙二酸二乙酯可由丙二酸二乙酯经亚硝化、还原、乙酰化制得:

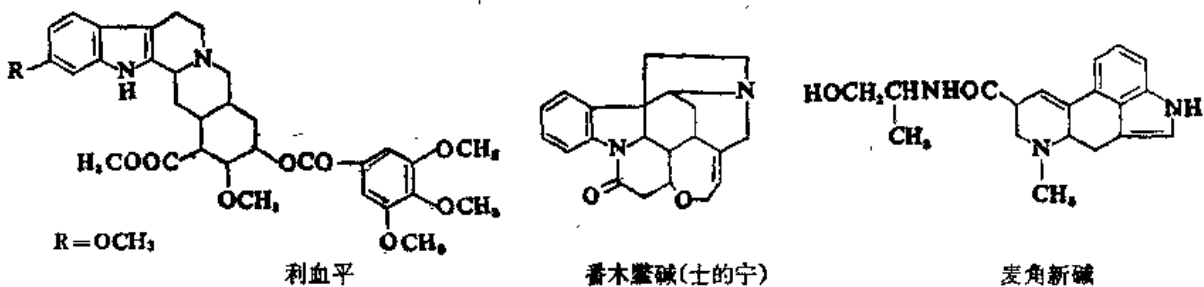


色氨酸为白色结晶形粉末,无臭,有甜味,微溶于水及乙醇中,能溶于稀硝酸或碱溶液中。色氨酸在体内经大肠杆菌分解为 β -甲基吲哚即粪臭素,色氨酸的代谢产物与 β -吲哚乙酸有关。色氨酸在医药上还可治疗癞皮病。

(3) β -吲哚乙酸 β -吲哚乙酸首次从尿内取得,是一种植物生长调节剂,对作物生长有刺激作用,可加速根的形成和提高植株生根的百分率。少量用于处理甜菜种子,可使块茎产量显著增加,且可提高含糖率,也可促进胡萝卜的生长等等。其合成方法如下:



(4) 吲哚类生物碱 生物碱是一类存在于生物体中的含氮碱性物质,能与酸结合生成盐。生物碱都有明显的生理活性,是中药的重要化学成分。根据生物碱的化学分类,属于吲哚类的生物碱数量很多,比较重要的有利血平(reserpine)、番木鳖碱(strychnine)、麦角新碱(ergometrine)等,它们的结构式如下:



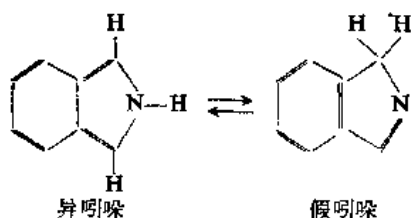
利血平是从植物萝芙木的根中提取得到的生物碱之一，具有降低血压的作用。我国的制剂“降压灵”是从国产萝芙木中提取的弱碱性的混合生物碱，降血压效力温和持久，对初期高血压患者适用。

番木鳖是主要产于印度的一种马钱科植物，又称马钱子。从它的种子中可提取得番木鳖碱，结构相当复杂，1957年才通过X-线衍射得到确证。味苦，有剧毒，其盐酸盐极小剂量可作健胃剂，中剂量用作中枢神经兴奋剂，大剂量可作苏醒药，但宜慎用以防中毒。

麦角是寄生在大麦上的一种菌类的干燥的菌丝体，现可采用麦角菌生物合成制取。麦角新碱马来酸盐医药上可用于分娩后使子宫收缩，治疗偏头痛及与月经无关的子宫出血等症。

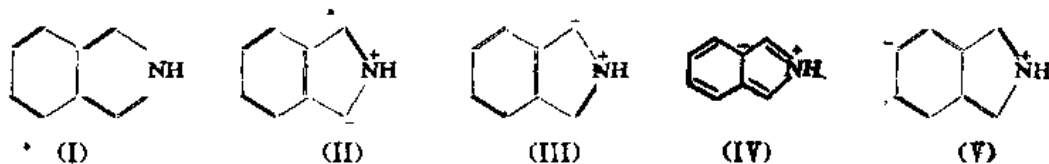
3.3.2 异吲哚

异吲哚又名2H-异吲哚，它的互变异构体称为假吲哚(pseudo-indole)，又名1H-异吲哚。



异吲哚很不稳定，在室温时于空气中容易分解，但其衍生物如二氢异吲哚和N-取代异吲哚是相当稳定的，且可被分离得到。邻苯二甲酰亚胺和邻氨基苯甲酸的内酰胺实际上是二氢异吲哚的氧代衍生物。

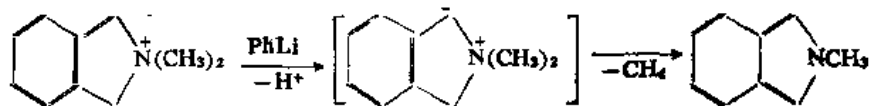
异吲哚可有以下几种共振结构式：



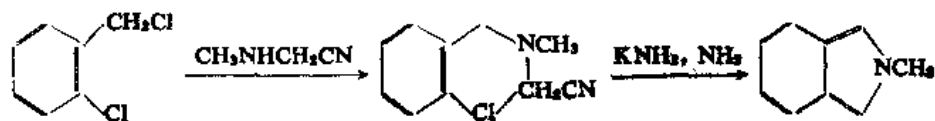
(I)的贡献最大，(IV)、(V)的贡献可忽略不计。

3.3.2.1 异吲哚环的合成

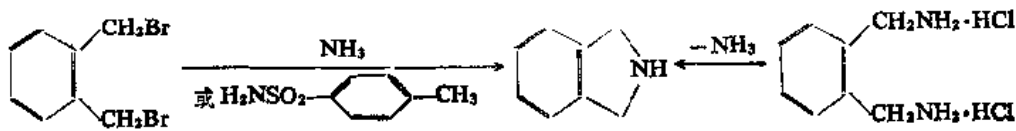
异吲哚本身在1972年首次分离获得。1951年Wittig首先合成了第一个异吲哚衍生物：



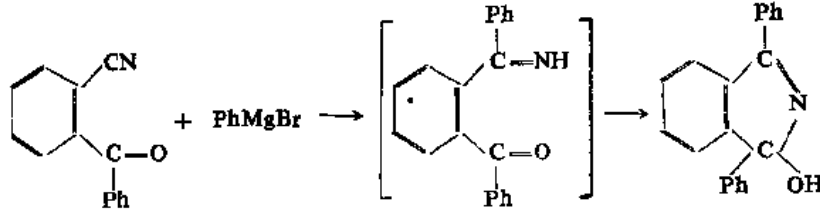
1971年通过邻氯苯氯，亦获得其衍生物：



1, 3-二氢异吲哚可从下法制取：

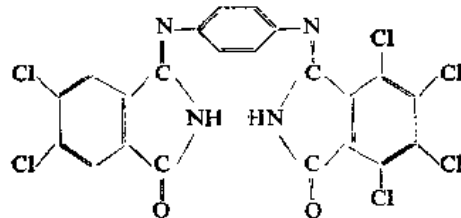


假吡啶衍生物可用下法制得：

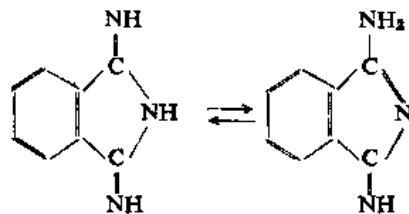


3.3.2.2 异吡啶与酞菁染料

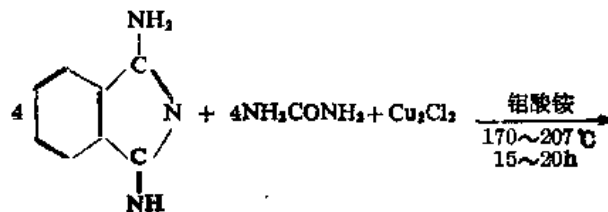
异吡啶暴露在空气中即使在室温亦很快分解，而 2-烷基异吡啶及某些取代异吡啶却比较稳定，2-甲基异吡啶是一无色结晶固体，熔点 90~91°C。异吡啶类化合物遇 Ehrlich 试剂 (4-二甲氨基苯甲醛和盐酸) 呈蓝色，遇酸亦树脂化。不少染料分子中具有异吡啶的结构，例如黄色颜料——伊佳净黄 2RLT (irgazinyellow 2RLT)：

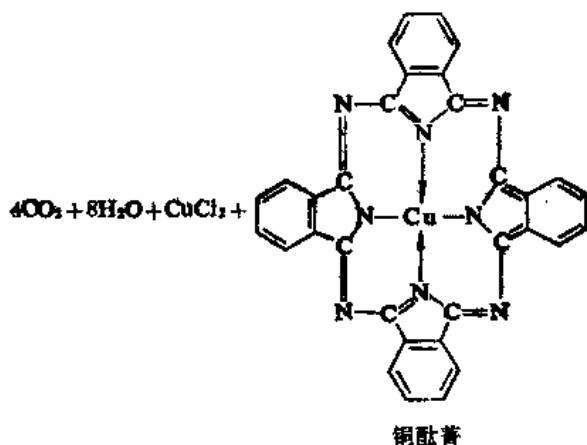


有些染料厂在生产邻苯二甲酰亚胺时，经常发现铁锅中出现一些深蓝色的物质，经研究得知是一类叫做酞菁的染料或颜料。酞菁可以看作是异吡啶的衍生物。酞菁及其金属络合物都是鲜艳的蓝色和蓝绿色物质，由于它们具有非常高的热稳定性和化学稳定性 (能抵抗浓 H₂SO₄, NaOH)，色泽鲜艳，坚牢度好，制造方便，因此作为染料及颜料很受使用者的欢迎。如鲜艳带绿色的蓝色颜料——酞菁蓝，是有机颜料中产量最大、应用最广的优秀品种，它可用苯酐、尿素、氯化亚铜在钼酸铵存在下以三氯苯为溶剂制得。(目前认为反应过程中先生成 1, 3-二亚氨基异吡啶，它与 1-氨基-3-亚氨基异吡啶成平衡：

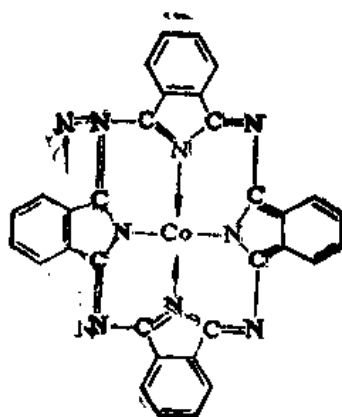


然后四分子 1-氨基-3-亚氨基异吡啶脱氨。) 其反应式如下：

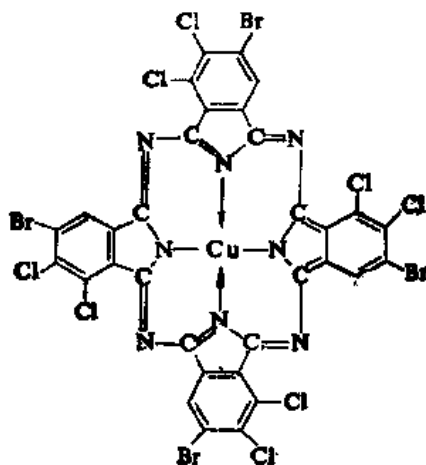




又如还原艳蓝 4G, 是钴酞菁, 本身也可作还原染料, 对棉纤维有很好的亲和力, 其结构式为,



又如颜料酞菁绿 36, 其结构式为:



由此可见, 酞菁是含有四个异吡咯环, 且具有类似卟啉结构的化合物, 可称为四苯并四氮卟吩。经 X-光衍射研究, 酞菁略成正方形, 为一平面型分子, 金属原子位于正方形的对称中心。从分子结构来看, 共轭体系共有 18 个 π 电子, 符合于 Hückel 规则, 因而比较稳定。

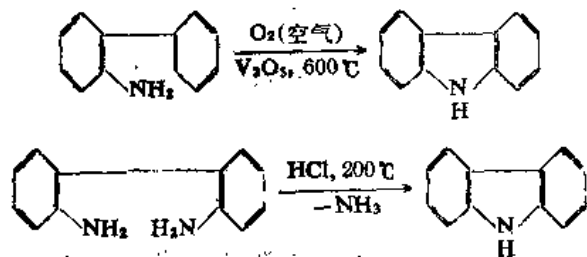
3.4 咪唑

咪唑可以看作是吡咯环和两个苯环稠合而成的化合物, 故又可称为二苯并咪唑。它存在

于煤焦油的萘油馏分中。将粗萘与 KOH 共同蒸馏时，喹唑即成为不挥发的钾盐而残留于蒸馏釜中，借此即可与萘分离。

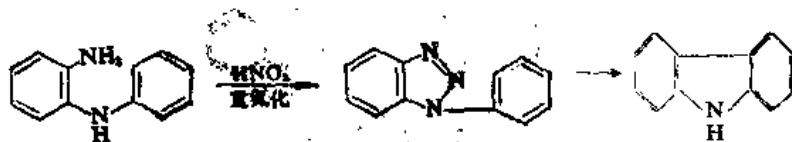
3.4.1 喹唑环的合成

(1) 工业上常常采用 2-氨基联苯氧化脱氢或 2, 2'-二氨基联苯脱氨制得。其反应式为：

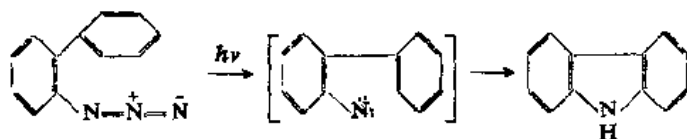


2-氨基联苯可由 2-硝基联苯还原制得。而直接用沸腾的 2-硝基联苯为原料，在三乙基膦存在下也可制得喹唑。

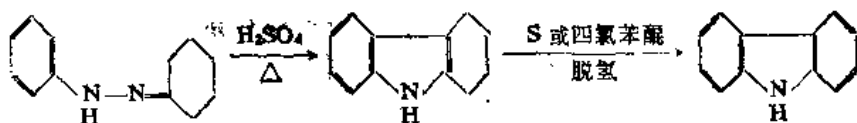
(2) Graebe-Ullmann 合成法 将邻氨基二苯胺经重氮化生成苯基-1, 2, 3-苯并三唑，再经加热脱氮即得喹唑。



(3) 叠氮化合物在稀溶液中，在 250~380 nm 区光解导致氮的消除，形成缺电子的氮烯，最后形成喹唑。



(4) Borsche 合成法 此法是 Fischer 吲哚合成法的引伸。将环己酮苯腙和浓 H₂SO₄ 共热，即得四氢喹唑，再脱氢而得喹唑。

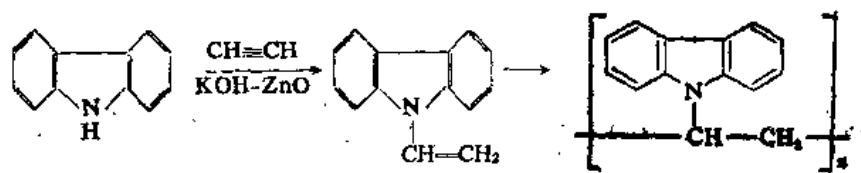


3.4.2 喹唑的性质

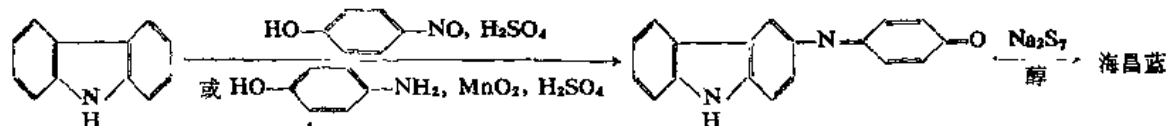
喹唑为无色片状结晶，熔点 245°C，沸点 355°C。与吡咯相似，喹唑是一种弱碱，但能与苦味酸及过氯酸形成稳定的盐，能发生红色的松木反应。喹唑比较稳定，和浓盐酸不发生聚合反应，和高锰酸钾也不发生氧化作用。喹唑能与金属钾或氢氧化钾溶液作用生成喹唑钾，在氨基钠存在下与卤代烷作用生成 *N*-烷基喹唑，在氢氧化钠存在下与乙炔作用，得 *N*-乙炔基喹唑，*N*-乙炔基喹唑能发生均聚或共聚反应。喹唑也能在 3, 6 位及 1, 8 位上发生取代反应。

喹唑在工业上的用途日益广泛。例如用来制造聚乙烯喹唑塑料，这种塑料无色透明，类似于聚苯乙烯，具有优良的介电性能，可代替云母，还能耐热，耐酸、碱和氟化物，性质非常稳定，

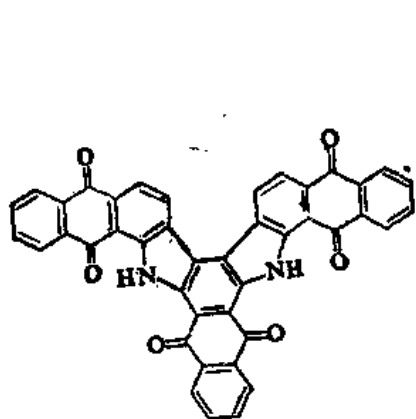
在电子及电器工业上很有用。



咪唑在染料工业上应用较多,可用来制造蓝色硫化染料——海昌蓝。

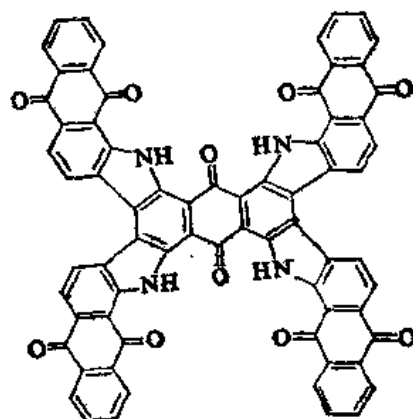


许多还原染料也是咪唑的衍生物,例如还原咪唑 2G(广用于军服染色)、还原棕 BR 等。这类还原染料耐晒、耐洗、各项牢度都十分优越,是一类重要的染料。



还原棕 BR

(为我国生产的主要棕色还原染料之一)

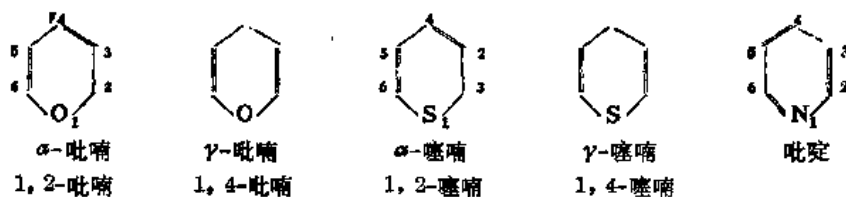


还原咪唑 2G

咪唑的氯代衍生物和硝基衍生物可用作杀虫剂,例如 1, 3, 6, 8-四硝基咪唑(又名硝基散)可用作果树杀虫剂。

第四章 含有一个杂原子的六元杂环体系

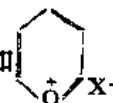
含有一个杂原子的六元单杂环,根据所含氧、硫、氮杂原子的不同,它们可分别命名为吡喃、噻喃和吡啶。它们的结构式及各原子的位次编号如下:



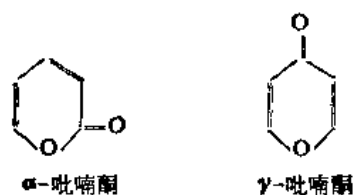
比较上述三类化合物,目前噻喃的重要性不大,因此本章主要讨论吡喃和吡啶以及它们的衍生物。

4.1 吡喃及其衍生物

吡喃是含有一个氧原子的六元杂环化合物。它的环上有两个双键,根据双键位置的不同,有 α -和 γ -两种异构体。其中 α -吡喃又称2H-吡喃, γ -吡喃又称4H-吡喃。它们的结构与吡

啶不同,并不能组成一个闭合的共轭体系。但却有吡啶季铵盐的类似物(氧四价),如  称噁英鎓盐(噁表示含氧,英表示非氮六元杂环),具有闭合的共轭体系,表现出一定的芳香性,其高氯酸盐稳定在 275°C 以下不会分解。

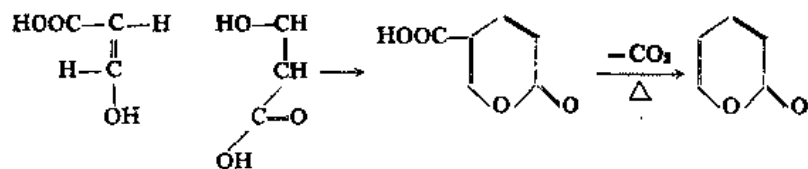
未取代的吡喃在自然界至今尚未发现,但目前已可由合成方法制得。它的衍生物,如相当于这个环系的酮,则广泛地存在于许多天然物质之中,其中以吡喃酮类为最重要。吡喃酮亦有 α -和 γ -两种异构体:



4.1.1 α -吡喃酮

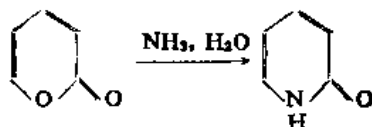
α -吡喃酮可由苹果酸与浓硫酸作用制备,先失去一分子水及一氧化碳而成丙醛酸,然后两分子丙醛酸经烯醇式脱水环合变成吡喃酮羧酸,后者的汞盐受热脱羧而成 α -吡喃酮(亦可用铜粉于 650°C 脱羧)。



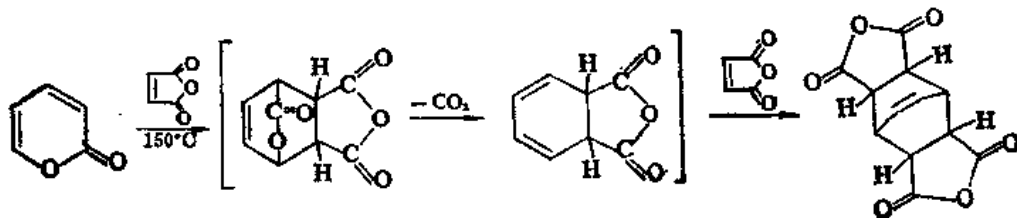


α -吡喃酮为无色液体，熔点 5°C ，沸点 $206\sim 209^\circ\text{C}$ 。它具有微弱的碱性，遇强酸虽能在羰基氧原子上加上 H^+ ，但不能分离得到它的盐。

α -吡喃酮可看作是一个具有共轭烯醇的 δ -内酯，对酸较稳定，遇碱则内酯环破坏，和氨作用可生成 α -吡啶酮。



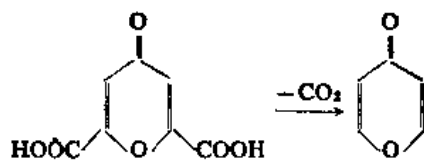
α -吡喃酮还能和顺丁烯二酐发生 Diels-Alder 反应，其一分子的加成产物如脱去二氧化碳以后又可与另一分子顺丁烯二酐结合。



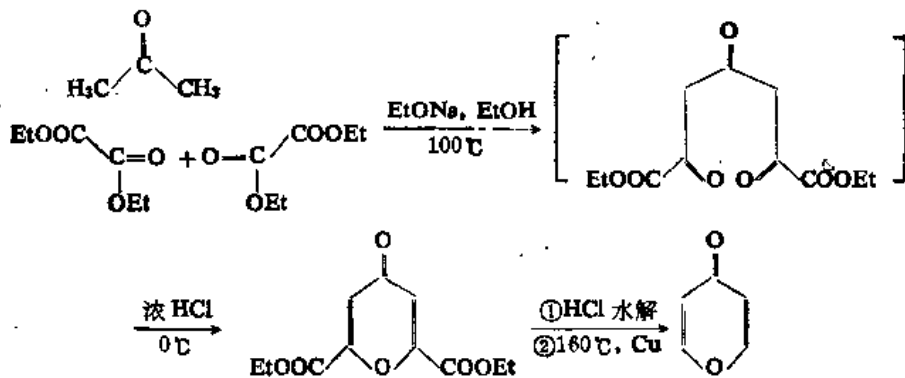
包含 α -吡喃酮环的化合物中，以香豆素(见第五章)为最重要。

4.1.2 γ -吡喃酮

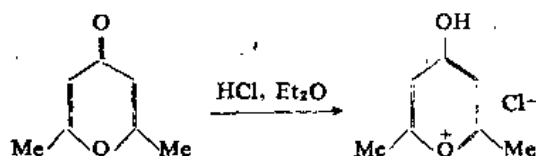
γ -吡喃酮可从某些植物中含有的白屈菜酸(chelidonic acid)—— γ -吡喃酮-2,6-二羧酸脱羧而得：



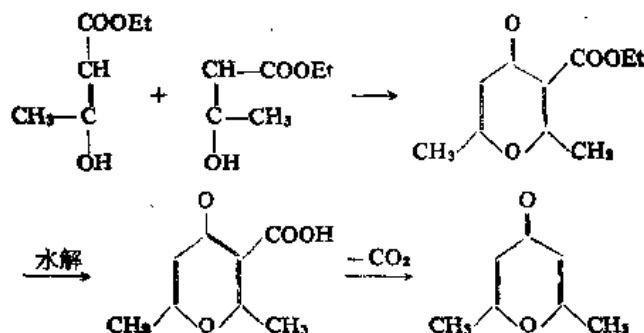
也可由丙酮与草酸二乙酯进行二酰化，然后再环化脱羧获得：



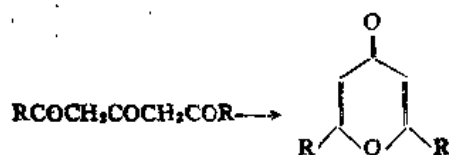
γ -吡喃酮为白色固体，熔点 32.5°C ，沸点 215°C 。它是一个很弱的碱，遇强酸能生成结晶的铈盐(噁英铈盐)，例如：



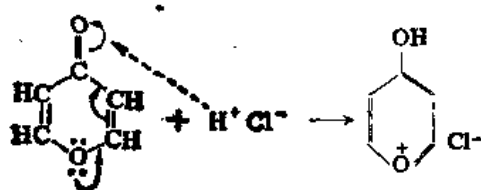
γ -吡喃酮的主要衍生物有白屈菜酸及 2,6-二甲基- γ -吡喃酮。2,6-二甲基- γ -吡喃酮是无色固体,熔点 131°C,可从两分子 β -丁酮酸乙酯制备:



另一种通用的合成法是用 1,3,5-三羰基化合物为原料,反应通式如下:



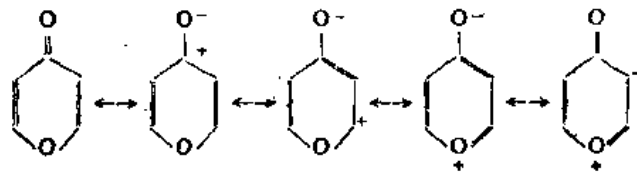
γ -吡喃酮虽然是一个 α, β -不饱和酮,却不具备羰基的性质,它不能生成脎和苯腙等衍生物,也不发生一般的双键加成反应,不受锌与醋酸还原剂的作用,但却能够起取代反应,由此表明 γ -吡喃酮具有较明显的芳香族性质。研究表明,由于环中氧原子上未共用电子对受羰基氧的影响,电子发生如下的移动,结果羰基及双键均失去了其固有的性质,和无机酸生成盐时, H^+ 离子不和环中的氧原子结合,而是和羰基上的氧结合



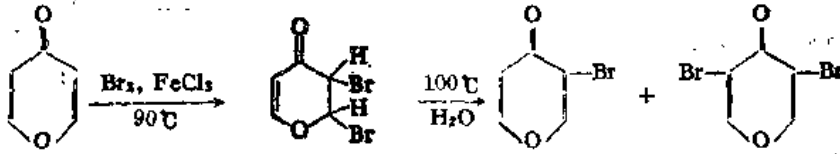
硫代 γ -吡喃酮也显示出同样的性质,但当硫原子一旦氧化变成砷后,由于硫上的电子对已经成键不能再移动,就重新显示出羰基和双键的性质。



从共振论的角度来看, γ -吡喃酮可写成下列五种共振结构式共振而成的共振杂化体,

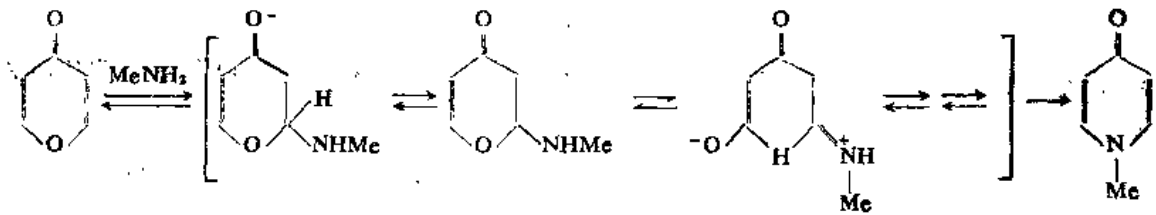


所以发生亲电取代反应时,常发生在羰基的 α 位。

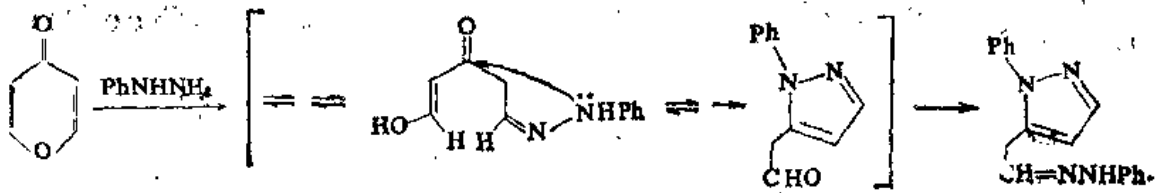


从与卤素的反应中可看出是经过加成-消除过程的。

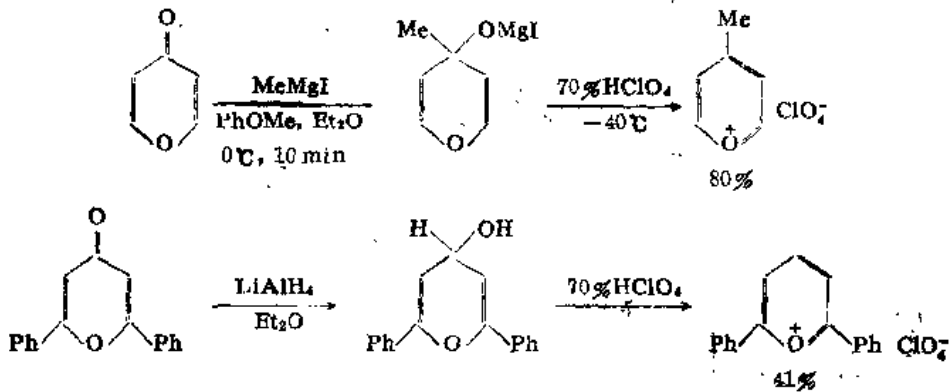
γ -吡喃酮和 α -吡喃酮一样,也可与亲核试剂发生反应,例如:



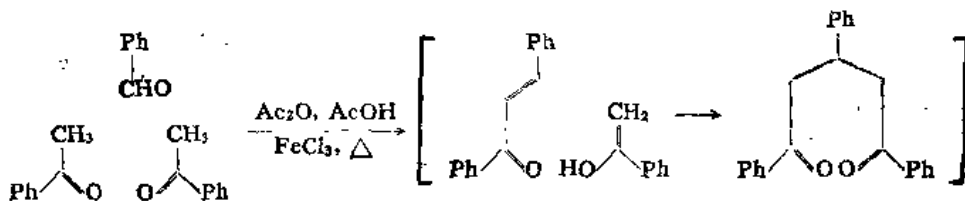
γ -吡喃酮和苯肼作用可形成吡啶环:

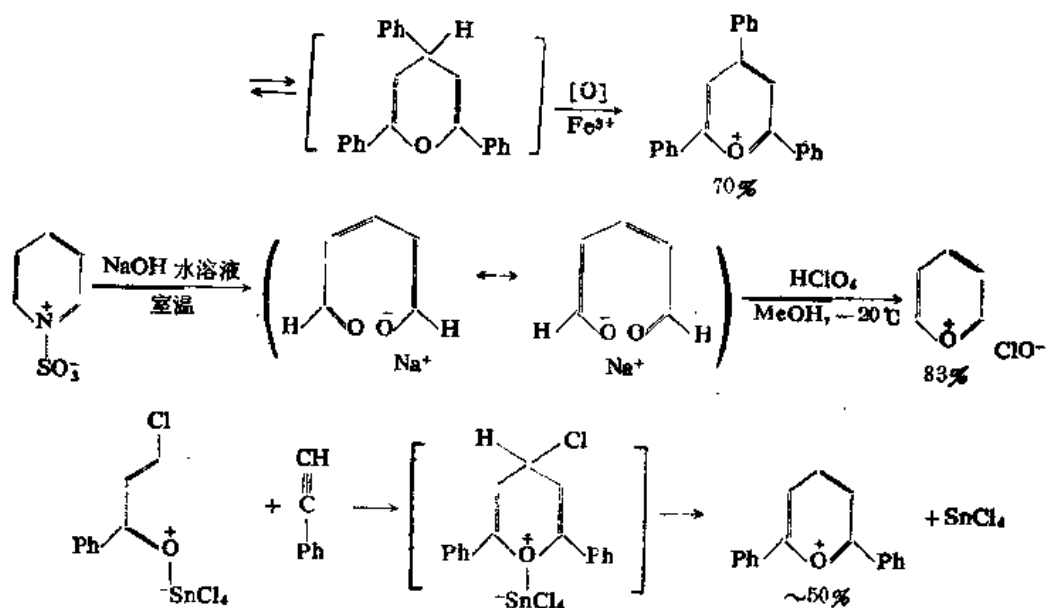


噁英鎓盐可以从 γ -吡喃酮来合成:

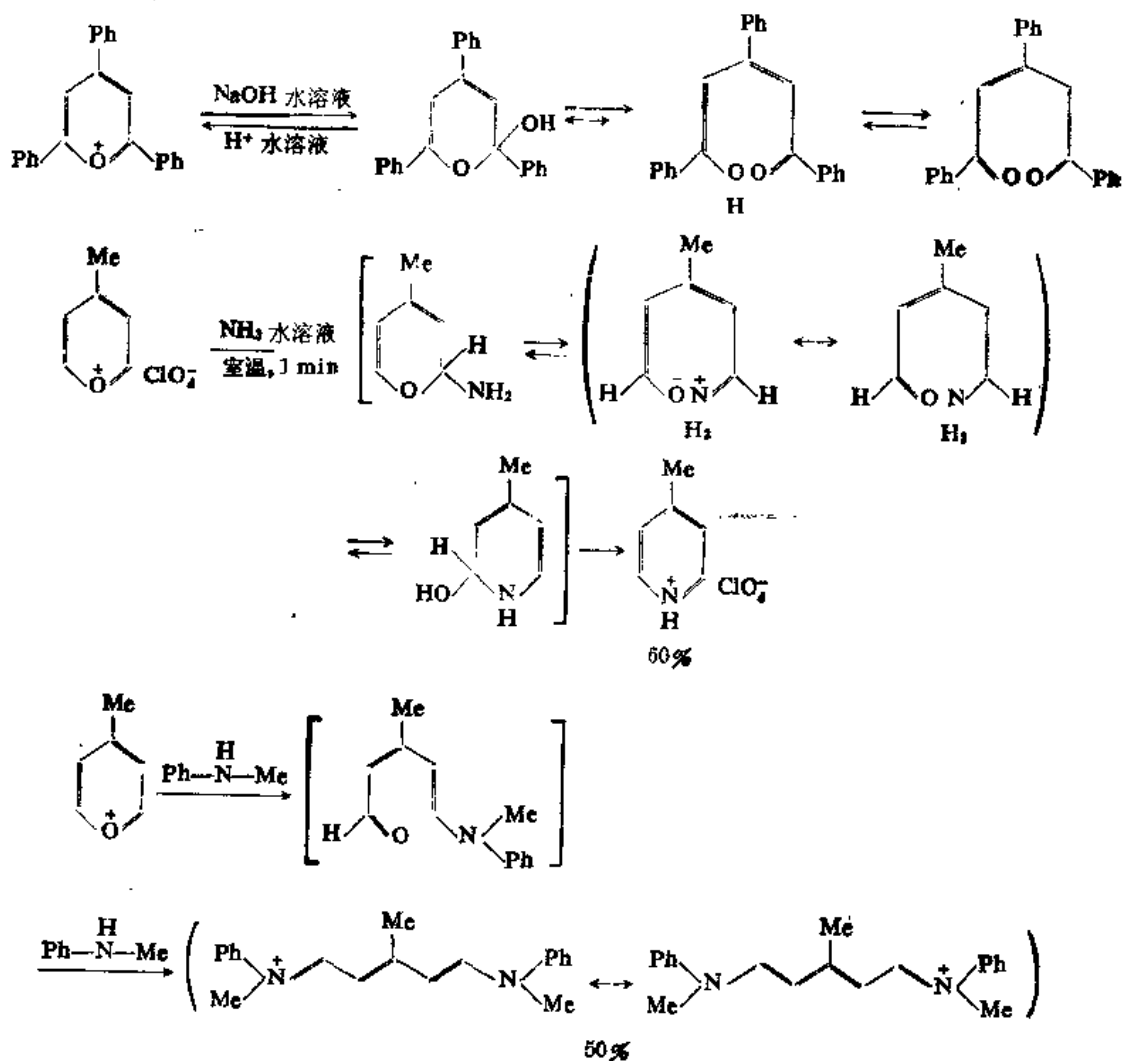


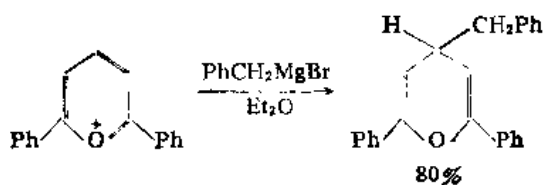
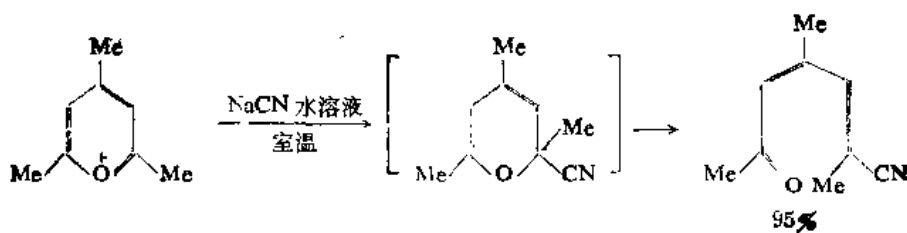
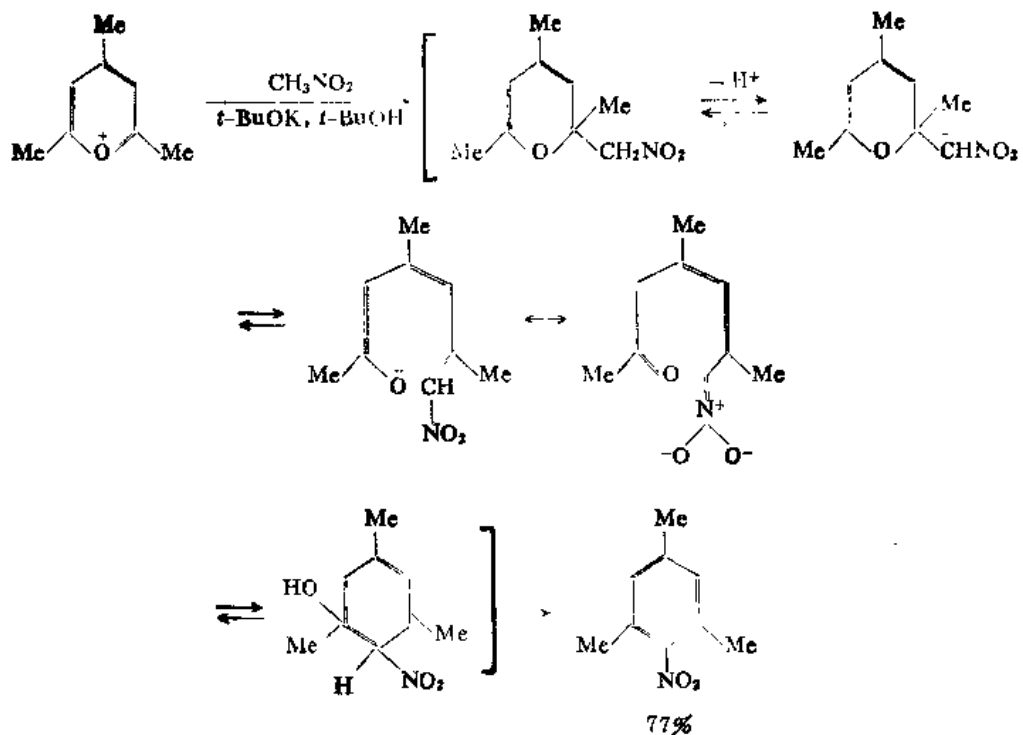
噁英鎓盐的直接合成法可见下例:



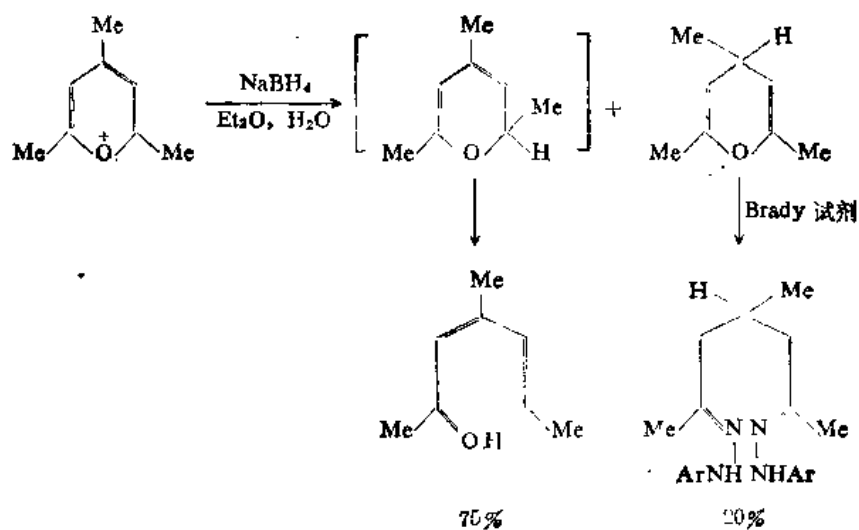


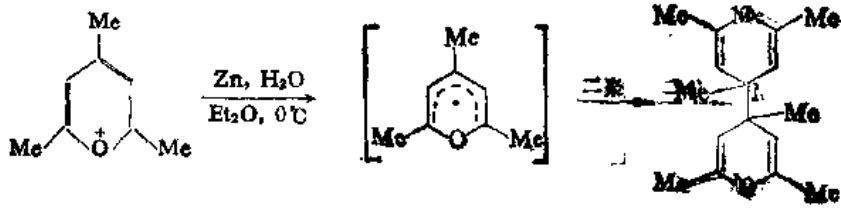
噁英鎂盐和亲核试剂作用，一般先加到 C-2 上，亦有时加到 C-4 上。噁英鎂盐的加成物常会发生开环：

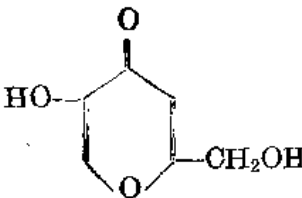




噁英鎂盐可和还原剂作用:



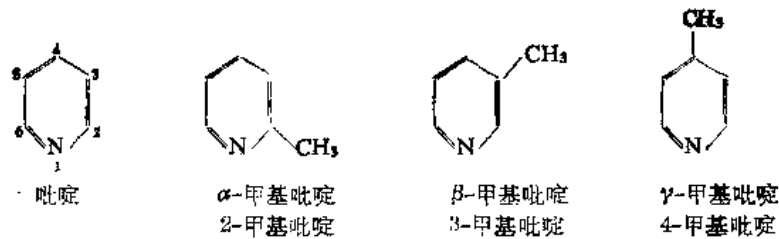


自然界中存在的吡喃衍生物有酒曲中的曲酸 , 含 γ -吡喃酮环; 又

如抗菌素中的红霉素、双氢链霉素、新霉素以及春雷霉素等均含有四氢吡喃环。

4.2 吡啶

吡啶存在于煤焦油及页岩油中。和它一起存在的还有各种简单的烷基吡啶，其中较为重要的是 α 、 β 、 γ 三种甲基吡啶。



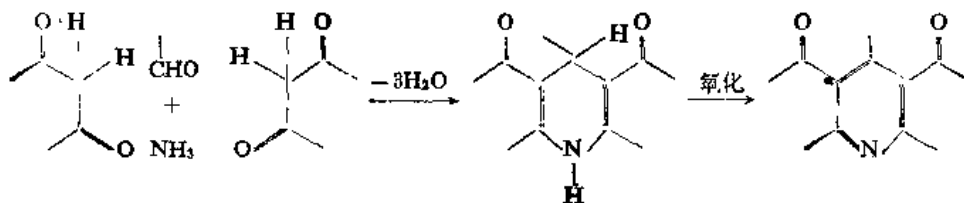
1849 年由 Anderson 在蒸馏骨所得到的粘性混合物——骨焦油中取得吡啶，又从相同来源中获得较纯的甲基吡啶及二甲基吡啶。工业上吡啶大多是从煤焦油中提取，将煤焦油分馏出的轻油部分用硫酸处理，则吡啶成硫酸盐而溶解，再用碱中和，吡啶即游离出来，然后再蒸馏精制。

4.2.1 吡啶环的合成

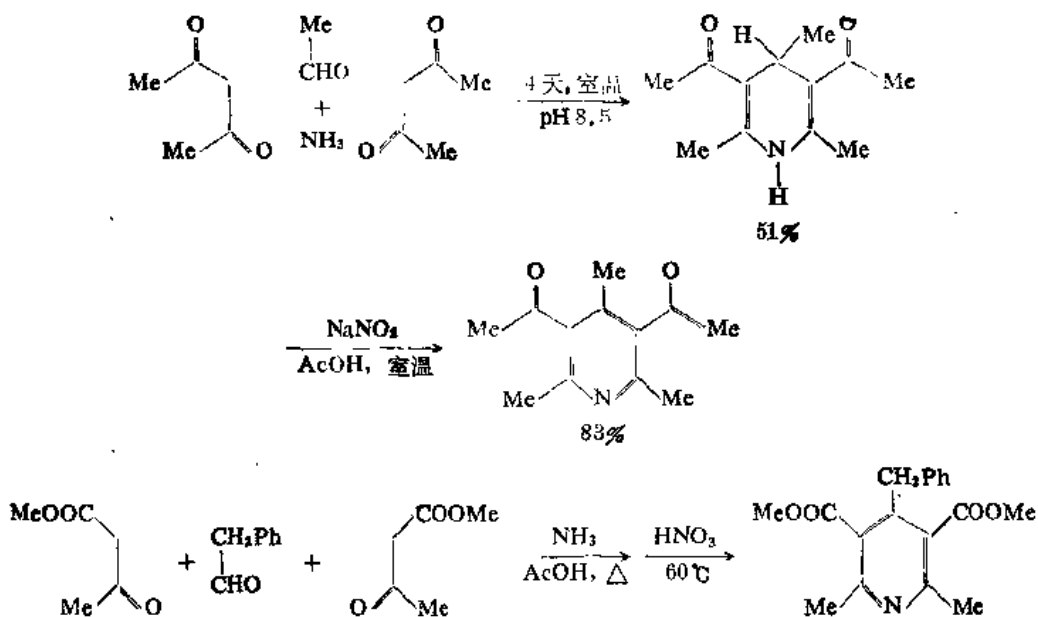
吡啶环的合成方法很多，下面选择几种主要的常用方法作些简介。

4.2.1.1 以两分子 β -羰基化合物、醛和氨为原料

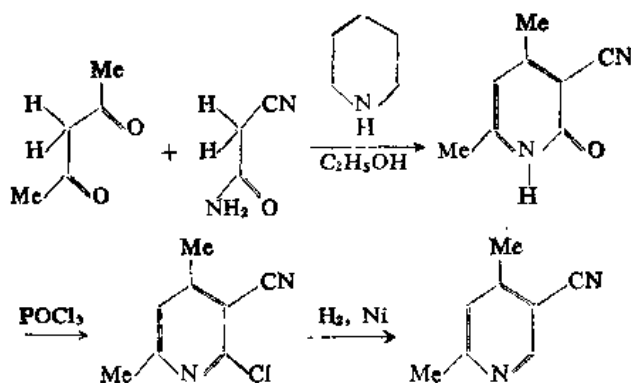
本法是最重要的吡啶环合成方法之一，应用很广，常称为 Hantzsch 法。反应通式为：



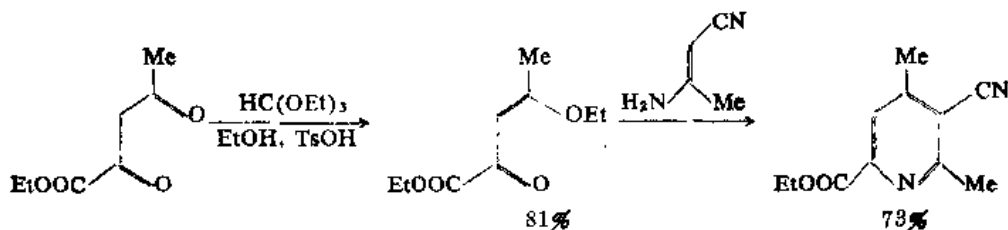
由于采用两分子 β -羰基化合物，使杂环上的取代基位置呈对称性，故往往得到结构对称的产物。例如：



类似的方法是用 β -二羰基化合物和氰乙酰胺, 在碱作用下合成 3-氰基-2-吡啶酮, 然后转化为吡啶。本法可制备取代基位置不对称的吡啶类化合物, 故被广泛应用, 称 Guareschi 法。例如:

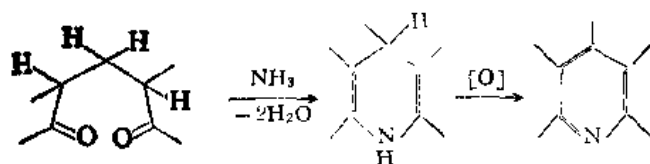


也可用 β -二羰基化合物和 β -烯胺基羰基化合物(或 β -烯胺基腈类化合物)合成。例如:

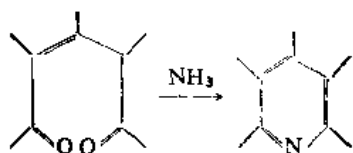


4.2.1.2 以 1, 5-二羰基化合物为原料

1, 5-二羰基化合物与氨作用, 得到不稳定的二氢吡啶, 后者脱氢即得吡啶类化合物。

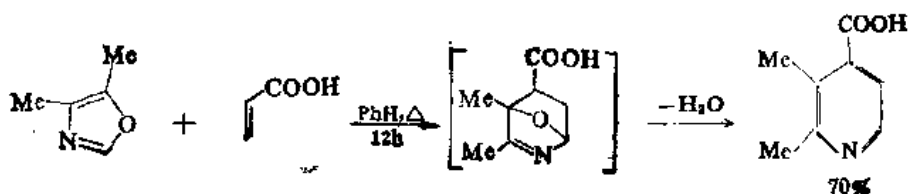


如果氨和不饱和的 1, 5-二羰基化合物作用, 则可直接获得吡啶衍生物。

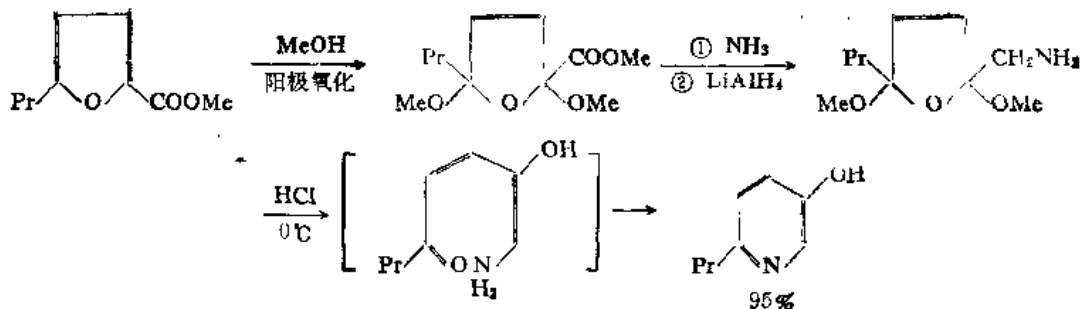


4.2.1.3 以某些杂环化合物为原料

某些杂环化合物(如噁唑)与适当的亲二烯试剂进行环加成反应,可制备吡啶类化合物,这是最近发展起来的重要合成方法。例如:



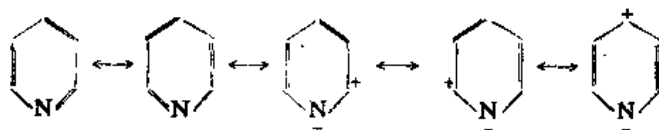
此外,吡啶衍生物还可从呋喃、吡咯、吡喃等杂环化合物通过结构改造而获得。其中以呋喃类应用较多。例如:



4.2.2 吡啶的性质

吡啶是一种无色而具有特殊臭味的液体,沸点 115°C ,凝固点 -42°C ,比重 0.982。由于吡啶氮原子能吸引电子,使电子密度增高,有利于和水中氢形成氢键 $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}:\cdots\text{H}\ddot{\text{O}}\text{H}$,故可与水混溶,吡啶和水形成共沸混合物时沸点为 92.6°C (含水 43%)。吡啶是一种有机溶剂,不仅对乙醇、乙醚能混溶,还能溶解大部分有机化合物,甚至许多无机盐类,因此是一种很好的溶剂。吡啶能与无水氯化钙络合,所以吡啶一般是用固体氢氧化钾或氢氧化钠进行干燥。

由于氮原子的电负性比碳大,吡啶环上碳原子的电子密度有所降低,结果使吡啶成为较强的永久偶极分子,其化学性质与硝基苯相类似,是一个缺 π 电子的芳杂环。其化学性质亦可通过以下几个共振结构式的共振来说明:

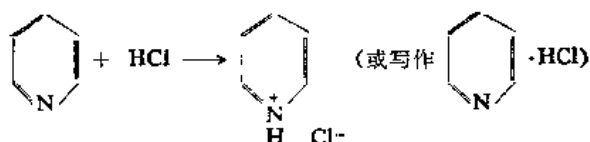


4.2.2.1 碱性

吡啶的碱性是由于吡啶环上的氮原子有一对未共用电子处于 sp^2 杂化轨道上,它并不参

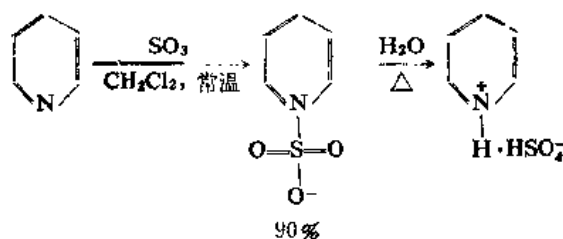
与环上的共轭体系,因此可以和质子结合而呈现弱碱性。吡啶的碱性($pK_a = 5.2$)比苯胺($pK_a = 4.70$)强,与 *N,N*-二甲基苯胺($pK_a = 5.1$)相仿,比氨($pK_a = 9.24$)、脂肪胺(pK_a 一般在9~11间)、哌啶($pK_a = 11.2$)的碱性弱得多。其原因是苯胺氮上的未共用电子对参与了苯环的共轭体系,降低了氮与质子的结合能力;此外,氨及脂肪胺中氮原子的未共用电子对处于 sp^3 杂化轨道上,与 sp^2 杂化轨道上氮原子相比较, s 成分较少,离核较远,被核束缚得较松,因此和质子结合能力增强,碱性增大。

吡啶可与许多质子酸生成结晶的盐。例如:

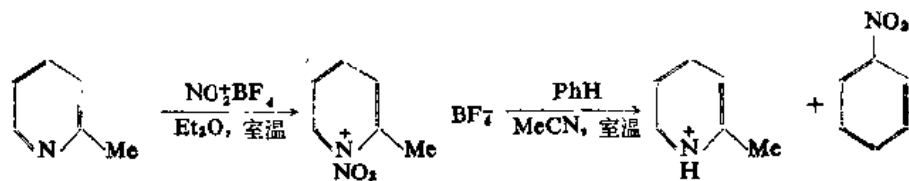


因此吡啶可用来吸收反应中所生成的酸,工业上常称吡啶为缚酸剂。

吡啶容易和三氧化硫结合成为无水 *N*-磺酸吡啶,该化合物很活泼(在热水中水解得吡啶硫酸盐),故可用作缓和的磺化剂。

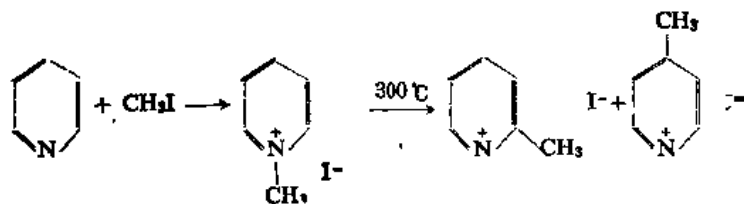


吡啶与硝鎓盐(如 $\text{NO}_2^+ \text{BF}_4^-$) 很容易发生作用生成盐。如用 2-甲基吡啶成盐时,得到的 1-硝基-2-甲基吡啶氟硼酸盐可用作非酸硝化剂。后者由于 2 位甲基存在的立体效应,妨碍了硝基和环的共轭,因此它成为一个很活泼的 NO_2^+ 给予体。

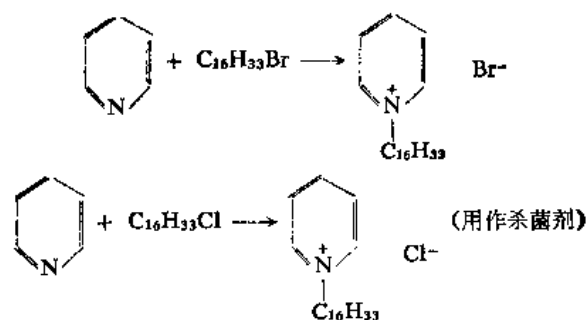


4.2.2.2 杂原子氮上的烃化和酰化反应

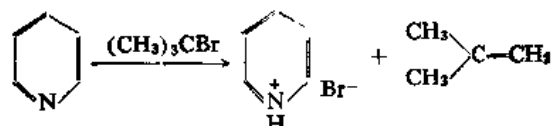
吡啶与叔胺相似,也能和卤代烷作用,很快生成相应的吡啶季铵盐。后者在受热时则发生分子重排生成吡啶的间系物。



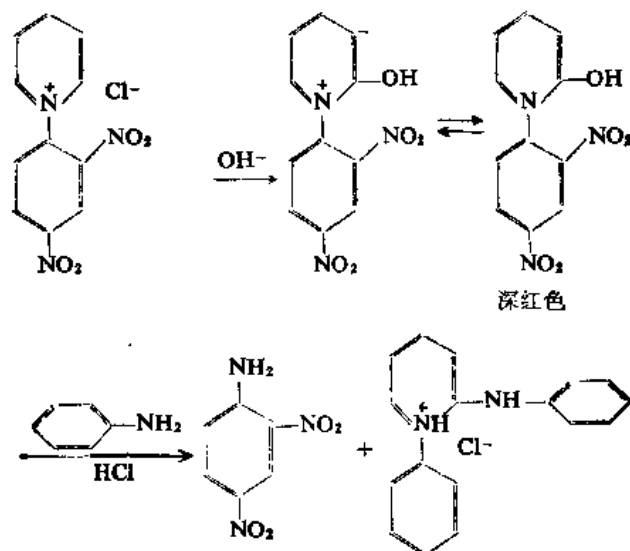
吡啶与高级卤代烃作用形成的产品可作为阳离子表面活性剂。例如:



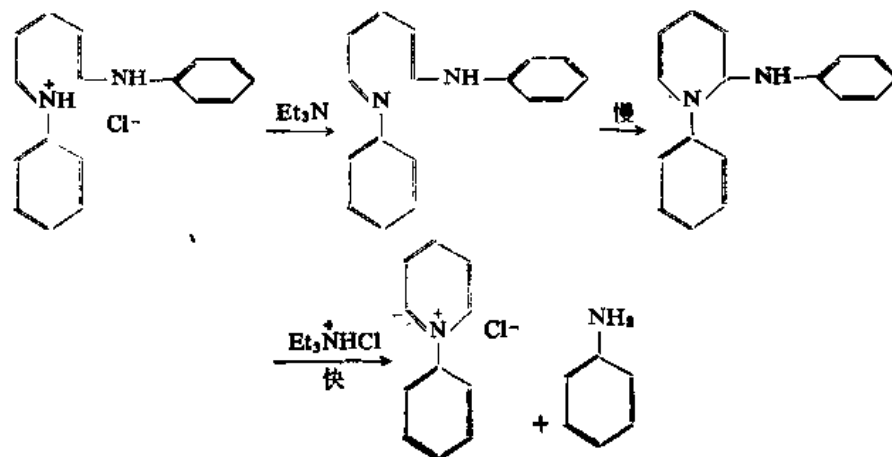
吡啶与叔卤代烷作用,除得到盐外,还有烯烃生成。例如:



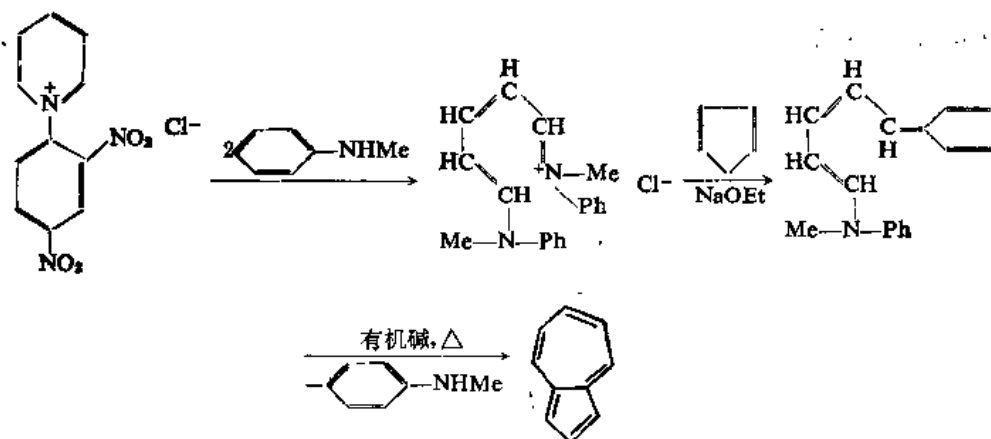
吡啶与2,4-二硝基氯苯作用(100°C)得到的盐为无色结晶固体,因为吡啶氮上连有强吸电子基(2,4-二硝基苯基),遇亲核试剂就比较容易开环。如与冷的碱液作用就会开环,随后在稀酸存在下与苯胺作用可得到2,4-二硝基苯胺和开链的铵盐。



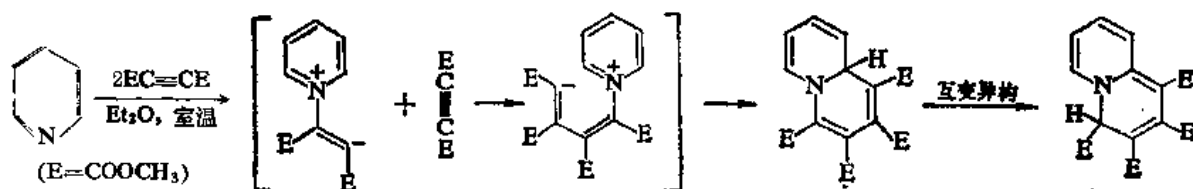
开链的铵盐用三乙胺处理,最后可得闭环的吡啶盐,有人认为中间是经过电环化反应。



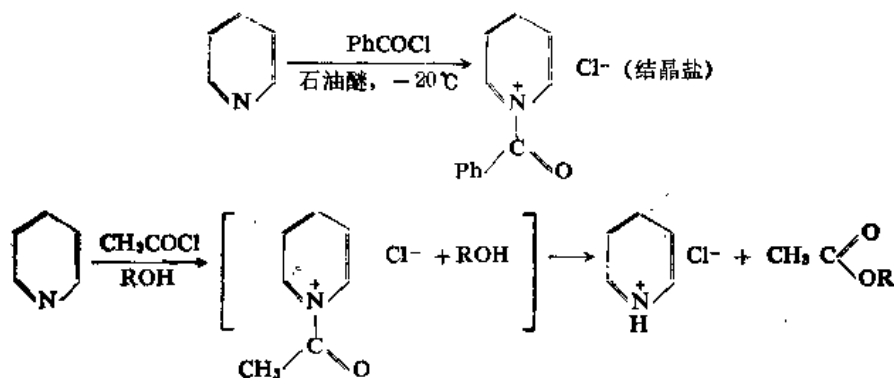
利用开环反应，应用 *N*-甲基苯胺与氮上连有强吸电子基的吡啶为原料可得到产率超过 60% 的萘。



吡啶与带有吸电子基的乙炔衍生物作用，随着反应条件(溶剂、温度)不同，可得到不同的产物，但总的来说，都是亲电试剂先加到吡啶的氮上而再作用的。例如：



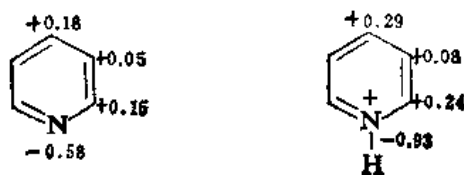
吡啶与酰氯能很快反应生成盐，产物非常活泼，广泛用作酰基化剂。例如：



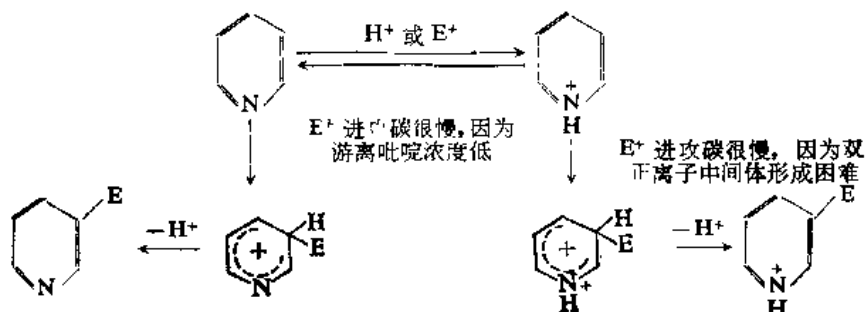
苯磺酰氯和醇作用非常慢，如果用吡啶作溶剂，可加速磺酸酯形成的速度。

4.2.2.3 环碳上的亲电取代反应

吡啶环上的亲电取代反应较苯困难得多，类似于硝基苯。这是因为环电荷密度比苯降低；另一方面，由于亲电试剂为正离子(如 X^+ 、 NO_2^+ 或介质中的 H^+)，常先进攻吡啶的氮原子形成吡啶盐，成盐后使环上电荷密度进一步降低，致使亲电试剂进攻更为不利。吡啶和吡啶盐的环上电荷密度为：

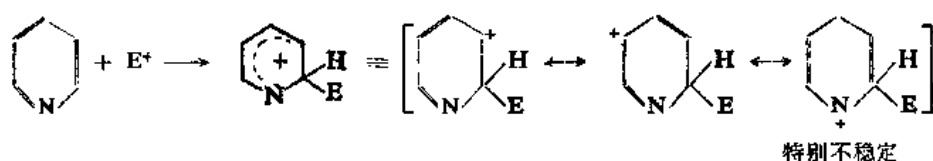


因此,一些温和的亲电试剂,如 Mannich 试剂、重氮盐、亚硝酸等都不能与吡啶发生亲电取代,也不能发生烷基化、酰基化以及 Hoesch 反应。只有在较高的条件下,吡啶才能发生硝化、磺化和卤化反应,通常发生在 β 位(C-3、C-5 位)上,且反应一般甚慢。有人认为与存在下列平衡有关:

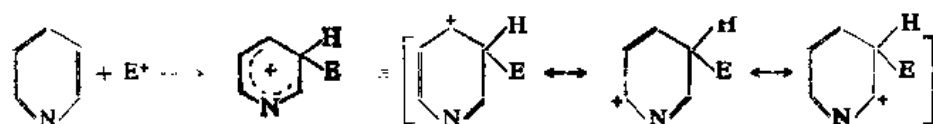


在平衡时,亲电试剂与低浓度的游离吡啶进行反应或者另外得到双正离子中间体,这两者的反应都是非常慢的。而一旦发生反应,取代则在 β 位上,这一点亦可用中间体正离子的稳定性来解释。

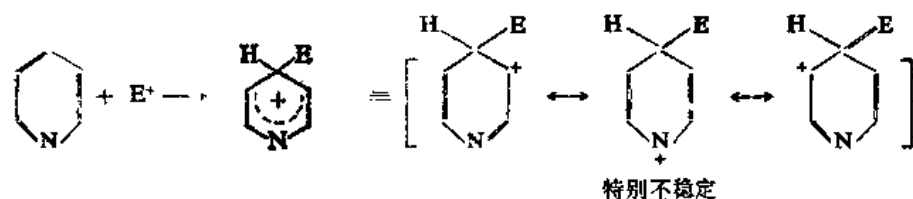
E^+ 在 C-2 位进攻:



E^+ 在 C-3 位进攻:

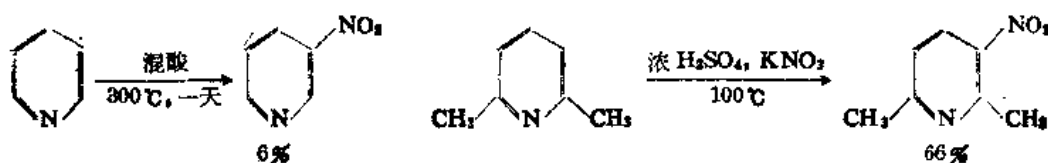


E^+ 在 C-4 位进攻:

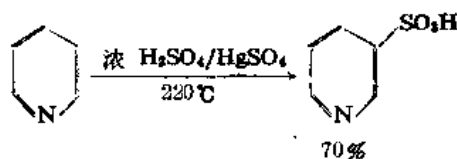


E^+ 进攻 C-2、C-4 位难于反应是由于会形成一个特别不稳定的共振结构(正电荷位于氮原子上),所以反应有利于在 C-3(或 C-5)位上发生。

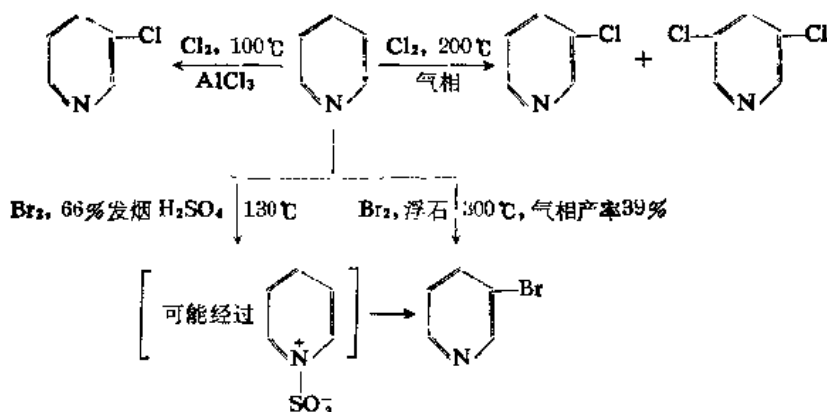
(1) 硝化: 吡啶的硝化反应相当困难,当环上有供电子基时可促进反应进行。例如:



(2) 磺化：吡啶如用浓硫酸或发烟硫酸磺化，在 320°C 长时间反应，产率也很低，必须用硫酸汞作催化剂来进行反应，产率较高。

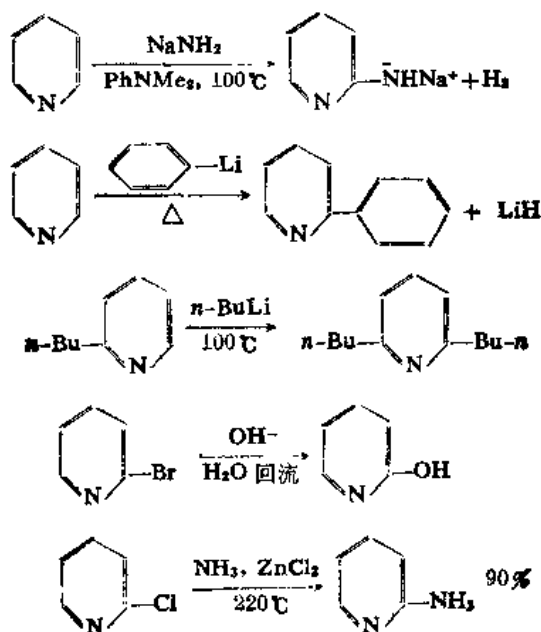


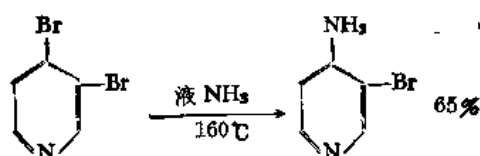
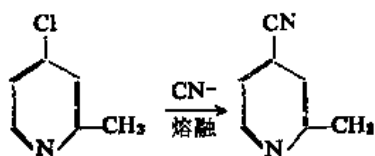
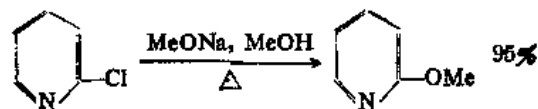
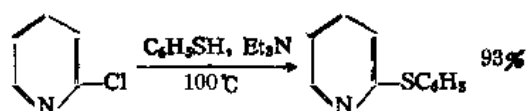
(3) 卤化：吡啶与溴或氯作用，溴化可用浮石催化反应，如在 66% 发烟硫酸存在下溴化，产率可提高到 86%。



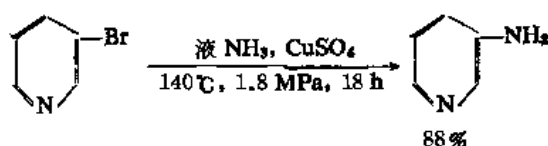
4.2.2.4 环碳上的亲核取代反应

与硝基苯相似，由于环碳原子上电子密度降低，吡啶难发生亲电取代反应，却较易发生亲核取代反应。吡啶发生亲核取代反应时，因为 H^- 是一个比较差的离去基团，故常需用强的亲核试剂 (NH_2^- , CH_3^- , C_6H_5^-)。一般情况下，进攻几乎都发生在 2 位上，这种 2 位超过 4 位的选择性，可能是由于环氮的吸电子诱导效应的缘故。如果 2, 4-取代的卤代或硝基吡啶发生亲核取代反应时，由于这些取代基是较好的离去基团，即使用比较弱的亲核试剂 (NH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$, CN^-) 也比较容易发生反应。例如：



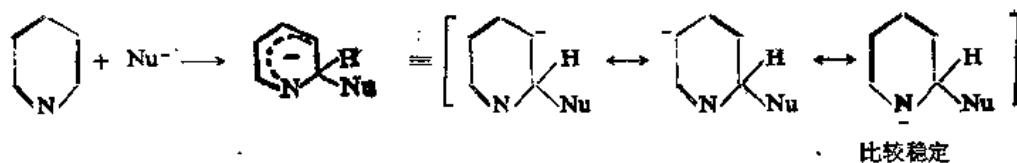


3-氯吡啶和亲核试剂(如 OH^- 、 NH_3^- 、 CN^-)一般不发生反应,而 3-溴吡啶必须用铜盐为催化剂,才能发生氨解。

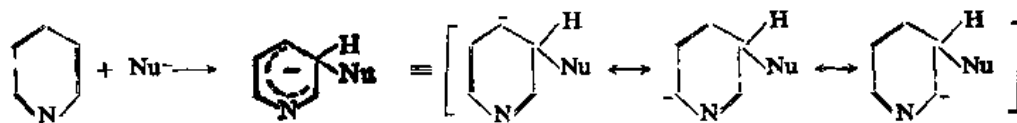


吡啶环的亲核取代反应在 C-2 和 C-4(即 α , γ)位上进行,这可用形成中间体负离子的稳定性来解释。

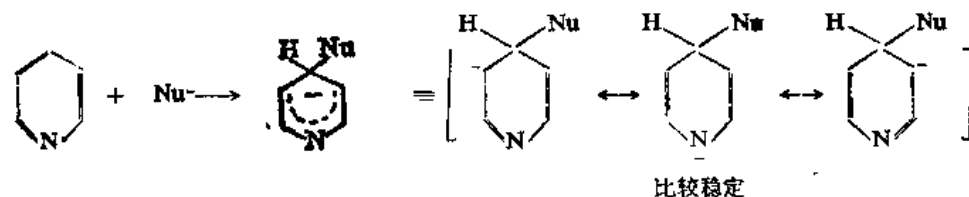
Nu^- 在 C-2 位进攻:



Nu^- 在 C-3 位进攻:



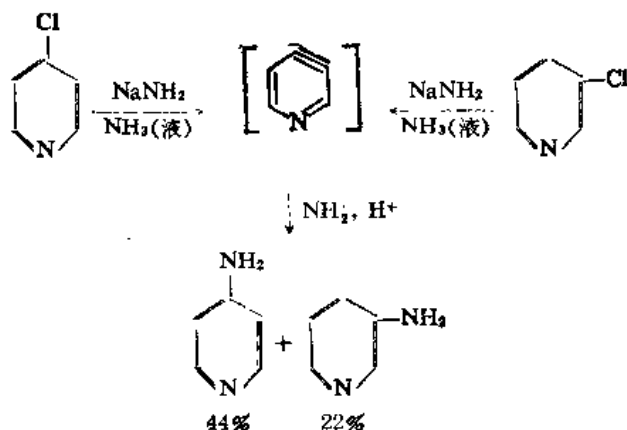
Nu^- 在 C-4 位进攻:

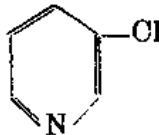


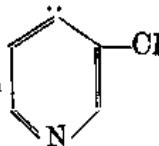
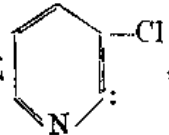
由于氮的电负性较强,如亲核试剂在 C-2 或 C-4 位上进攻,有负电荷在氮上的共振结构式参与共振,比较稳定;而如果亲核试剂在 C-3 位上进攻,参与共振的共振结构式负电荷都在

碳上, 比较不稳定, 所以亲核取代反应发生在 C-2 和 C-4 位上, 而 C-2 和 C-4 位相比较, 反应主要在 C-2 位上, 这可能与氮在 2 位诱导效应较强有关。

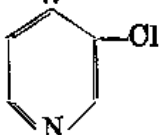

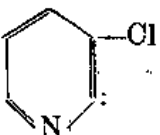
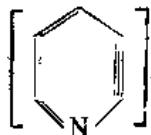
但发现 3-氯或 4-氯吡啶与强的亲核试剂 (如 NaNH_2) 作用时, 却能得到 3-和 4-氨基吡啶的混合物。一般改变离去基团 (将氯改为溴) 时, 在产率或 3-, 4-两种异构体产物的分配 (1:2) 上是没有影响的。目前认为这个反应是通过中间体芳炔进行的, 活性中间体 3-吡啶炔曾在反应中被捕获。



消除反应是先通过强碱夺走一个质子而得到一个碳负离子。如  失去的一个

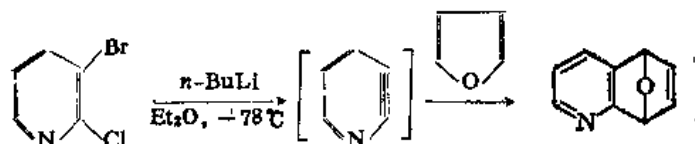
质子, 常是 4-氢优先于 2-氢, 因为形成  是稳定的碳负离子, 而如形成 ,

这个碳负离子由于邻近氮而不稳定。故再由质子夺走离去基团 Cl^- 时, 主要得到的中间体是

由  形成的 , 而不是由  形成的 。然后再由

NH_2 发生加成到芳炔的两个碳位置上, 加成的方向由诱导效应及空间因素决定, 一般以诱导效应为主, 故得到的 4-氨基吡啶比 3-氨基吡啶要多些。

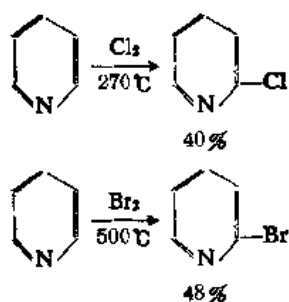
中间体 2-吡啶炔可以用 2-氯-3-溴吡啶为原料形成, 通过与呋喃能发生 [4+2] 的 Diels-Alder 反应产物也进一步证明中间体是 2-吡啶炔。



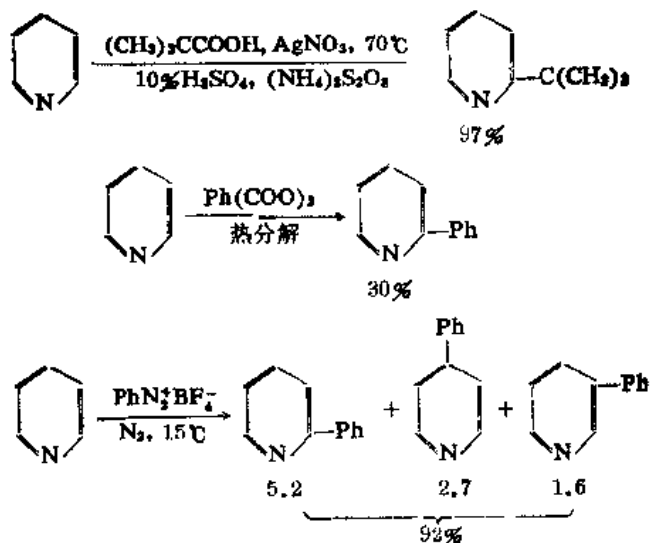
4.2.2.5 环碳上的自由基反应

吡啶还能发生自由基反应, 如卤化、烃化、二聚等。

卤化:

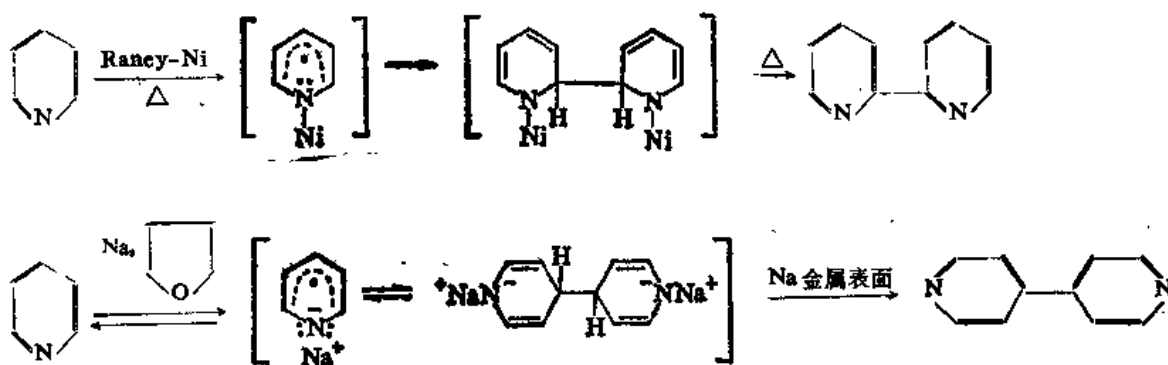


烃化:



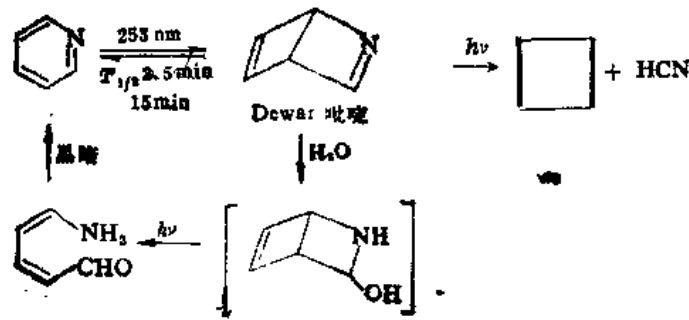
活泼的 $\text{Ph}\cdot$ 对杂环上氢原子取代的选择性不大, 而活泼性较差的 $\text{R}\cdot$, 选择性较好。故叔丁基自由基 97% 进入 2 位, 苯基自由基大部分进入 2 及 4 位, 也是氮原子的未共用电子对与 2 及 4 位 π 电子发生共轭而稳定了中间体的缘故。

二聚:



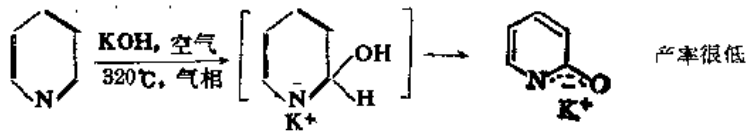
近年来, 这些联吡啶常作为生产一类重要除草剂的中间体。

吡啶在光照下, 很慢地转变成黄色, 长期来一直认为是由于开环生成戊烯二酸衍生物的缘故。近年来发展的光化学认为, 用 253 nm 光照吡啶, 可形成“Dewar 吡啶”, 后者在室温能完全转化成吡啶。用光照射吡啶水溶液可得到 δ -氨基戊二烯醛, 在黑暗中又会转变成吡啶。吡啶在氩气氛中, 于 8K 受光照可转变成环丁二烯, 有可能中间亦经过“Dewar 吡啶”。

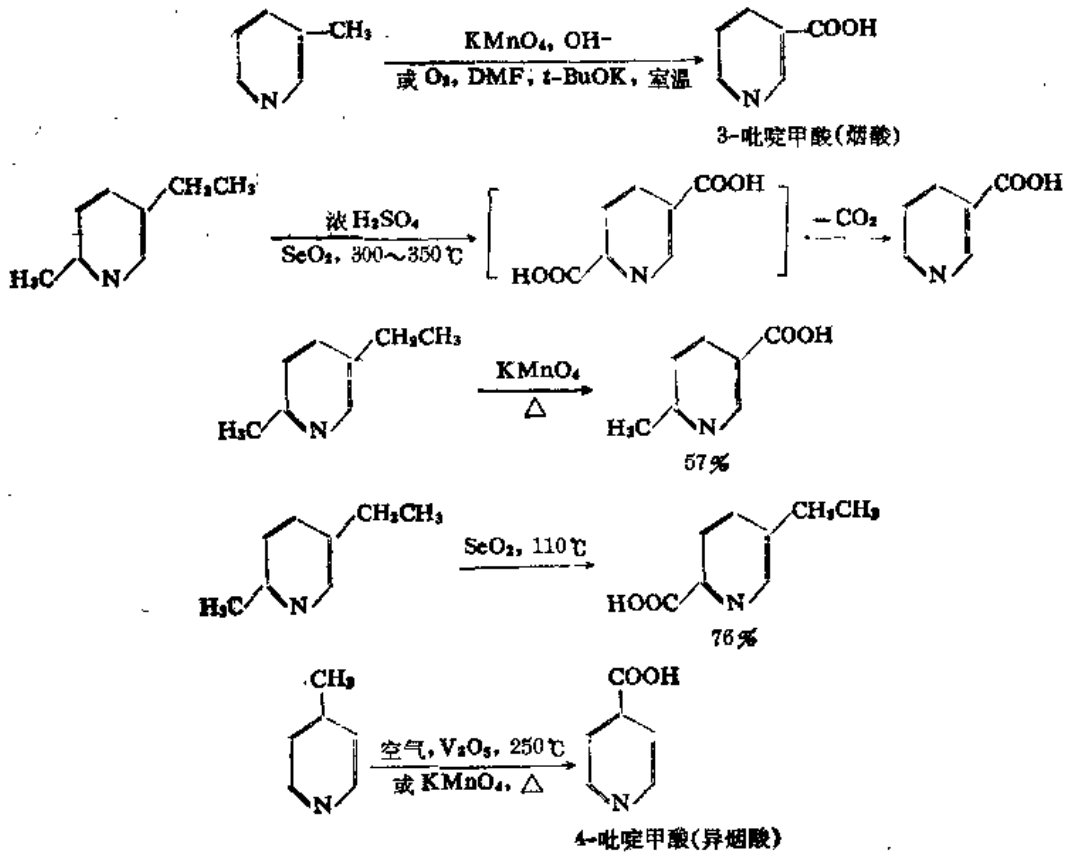


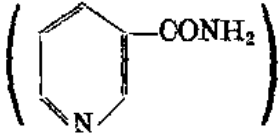
4.2.2.6 氧化与还原反应

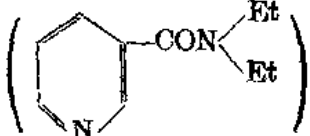
由于吡啶在光照下有作用，故贮存吡啶时宜放在棕色瓶中。但吡啶环对氧化剂来说一般是稳定的，因为一般化合物被氧化是要失去电子的，而这对缺 π 电子的吡啶来说，就不易被氧化，即使铬酸和硝酸也不能使它氧化。如在中性高锰酸钾水溶液中，必须在封管中加热到 100°C 才发生环破裂，有二氧化碳生成，反应速度和苯相仿。在酸性高锰酸钾溶液中，吡啶比苯稳定；而在碱性高锰酸钾溶液中，吡啶被氧化的速度比苯快，这可能是由于碱性氧化时， OH^- 作为亲核试剂发生反应的(吡啶易发生亲核取代反应)。



吡啶的同系物氧化时，总是侧链先氧化而吡啶环不破坏，结果生成相应的吡啶甲酸。

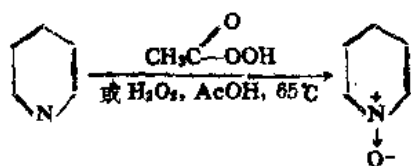


烟酸和它的酰胺  在医药上有一定的用途,可用于防治糙皮病、口腔

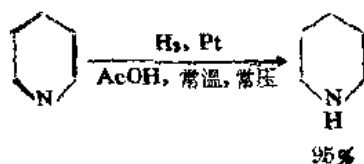
炎及血管硬化等症。*N,N*-二乙基烟酰胺  又称尼可刹米(或可拉明),

为中枢神经兴奋药,用于中枢性呼吸及循环衰竭等治疗和急救中。异烟酸是制造抗结核药物异烟肼(雷米封, rimifon)的中间体。

吡啶用过氧羧酸(或 30% H_2O_2 和醋酸)作用时,可得到吡啶 *N*-氧化物。

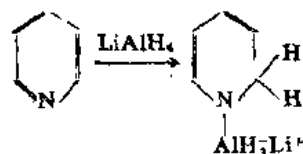



吡啶比苯容易还原,如催化加氢可得高产率的六氢吡啶(又称哌啶)。



哌啶为无色具有特殊臭味的液体,沸点 $106^\circ C$, 熔点 $-7^\circ C$, 碱性比吡啶大,易溶于水,化学性质与脂肪仲胺相似。它常用作溶剂及有机合成原料。

醇钠不能还原苯,而能还原吡啶,但常得到混合物,其中以 1, 2, 5, 6-四氢吡啶为主要产物。吡啶在金属钠、液氨-醇溶液中还原(Birch 还原)得到比较活泼的 1, 4-二氢吡啶。硼氢化钠不能还原吡啶(只能还原 *N*-烷基吡啶——季铵盐),较强的氢化铝锂还原吡啶可得 1, 2-加成物。



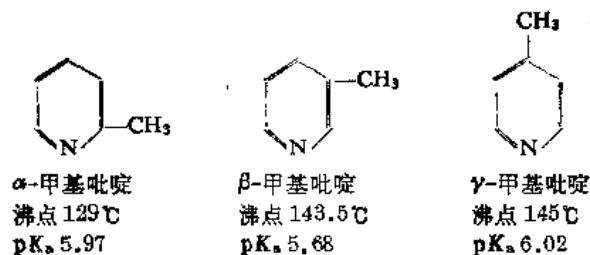
还原是一个加成过程。例加,吡啶与一分子氢加成后得到的产物是一个五原子六 π 电子的体系,它比苯加成后得到的一个四原子四 π 电子  体系共轭链来得长,而共轭链

愈长平均化程度愈大,稳定性亦愈大,所以吡啶比苯容易进行加氢。

4.2.3 重要的吡啶衍生物

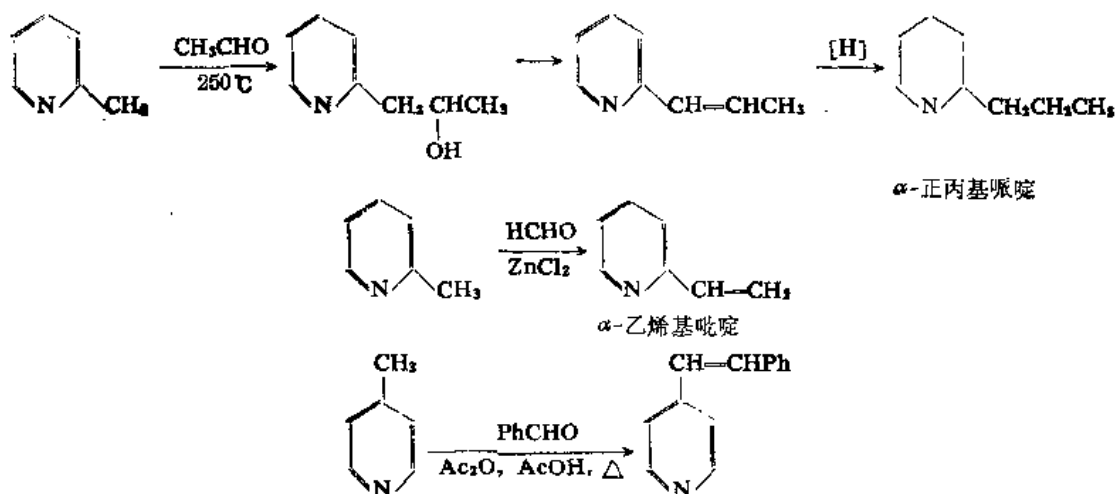
4.2.3.1 烷基吡啶

吡啶的同系物——单甲基吡啶,有三种同分异构体:



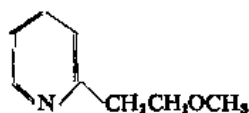
当吡啶环上有斥电子基——甲基存在时，碱性比吡啶($pK_a = 5.17$)强(甲基吡啶的 pK_a 数据见上)。

α -甲基吡啶(或 γ -甲基吡啶)象邻硝基甲苯(或对硝基甲苯)一样，甲基上的氢很活泼，可以与醛缩合(β -甲基吡啶在相同情况下不发生反应)，这在吡啶化学中是有用的性质之一。例如：



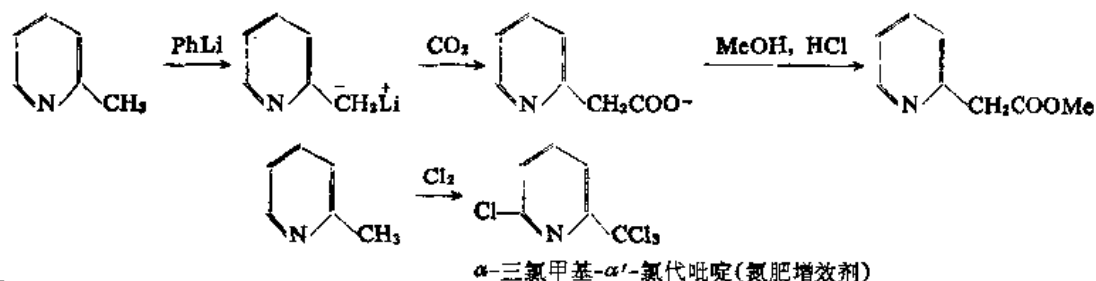
α -正丙基吡啶(又名毒芹碱)是第一个用人工合成的生物碱。

α -乙基吡啶在金属存在下，与甲醇发生亲核加成可得驱虫吡啶，



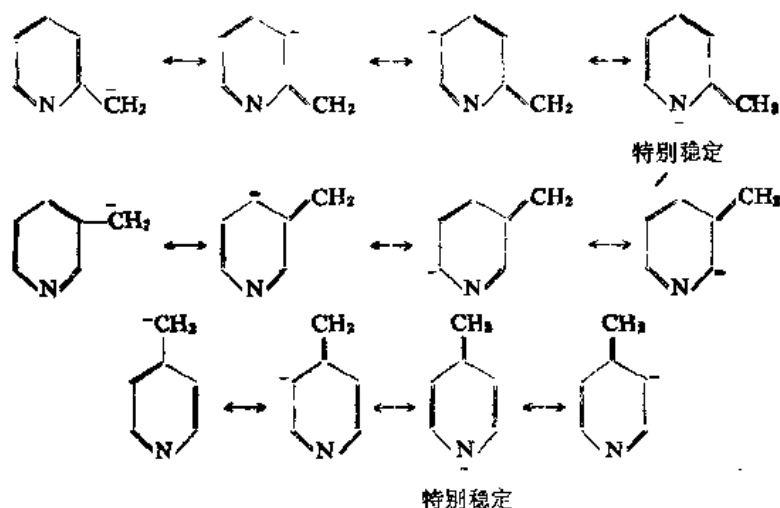
α -乙基吡啶与苯乙烯聚合可得包衣塑料(适用多种片剂的包衣)。 α -乙基吡啶还可与丙烯腈聚合，制成易染色的纤维。

此外，侧链 α -H 的活泼性还表现如下：



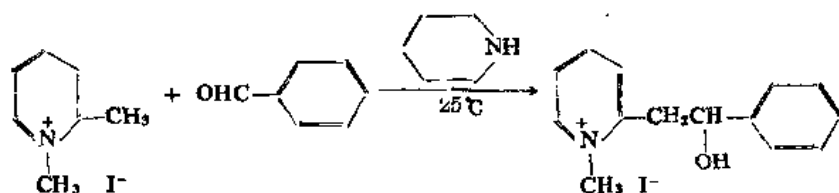
吡啶 2, 4, 6 位侧链上的 α -H 活泼，从这种意义上来说，即吡啶 2, 4, 6 位侧链的 α -H 酸性较强，其原因与吡啶环上氮的诱导效应及共轭效应能稳定 α 位与 γ 位的负电荷有关，亦可用下

列共振结构式的共振来表示:

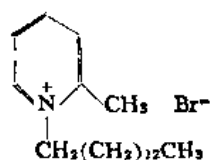


人们已知,负电荷分布符合该原子电负性的共振结构式,其能量低而稳定,也即这种共振结构式在共振杂化体中贡献(或参与)为最大。

N -烷基吡啶盐的侧链 α -H 更活泼。例如只要在弱碱作用下,室温时就能发生缩合反应,其中 α 位反应活性大于 γ 位。

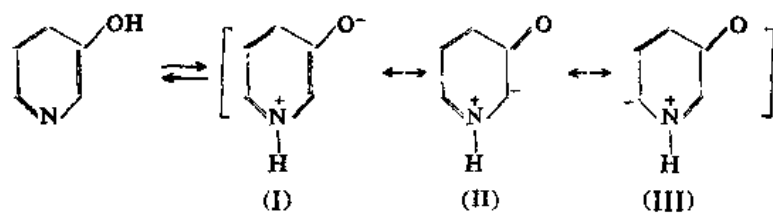


α -甲基吡啶与卤代烷作用生成 N -烷基吡啶盐(季铵盐),后者可用作消毒剂。如“消毒净”就是溴代十四烷与 α -甲基吡啶作用后所得的季铵盐产品。

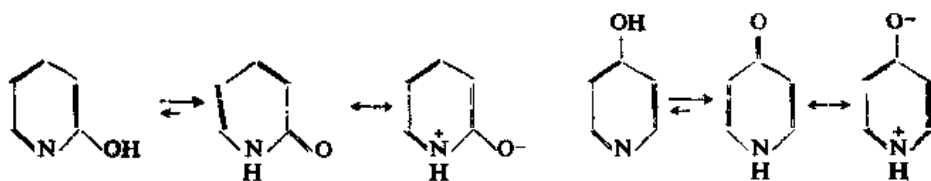


4.2.3.2 羟基和氨基吡啶

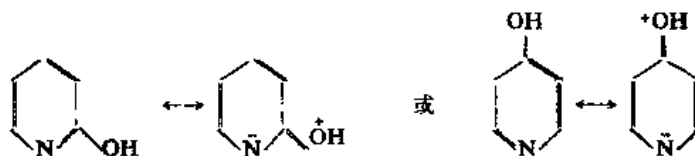
α 、 β 、 γ 三种羟基吡啶,光谱证明它们的氧和氮之间都存在有质子移变的互变异构现象。但 β -异构体与 α 、 γ -异构体不同, β -羟基吡啶是一类相当于与正负两性离子发生的互变异构,在各种不同的溶剂中其比例不同。在共振结构式中(I)式贡献较大。



α -或 γ -羟基吡啶是以类酰胺结构(即酮式结构)为主的互变异构体,故两者又称为 α -或 γ -吡啶酮。

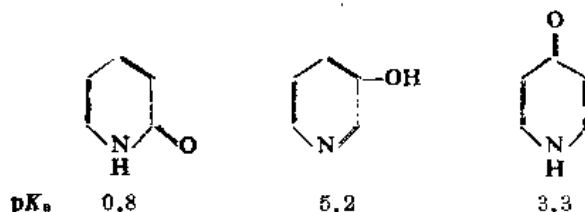


有人认为虽然酮式和烯醇式可发生互变异构,但烯醇式结构中如



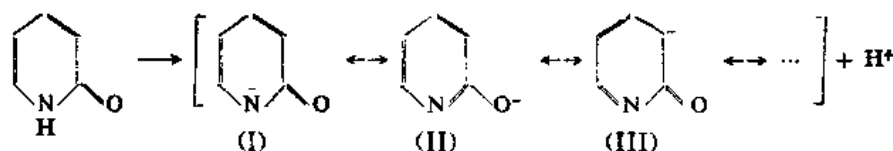
的参与结构,其电荷分布与元素电负性($O > N$)不符,因而能量较高,很不稳定。因此, α -或 γ -羟基吡啶在溶液中存在时是以酮式结构为主要的参与结构(也即类酰胺结构)。

因此, β -羟基吡啶具有一定的碱性,而 α -、 γ -吡啶酮象酰胺结构,碱性较弱(γ -吡啶酮是一种弱碱, α -吡啶酮的碱性更弱)。



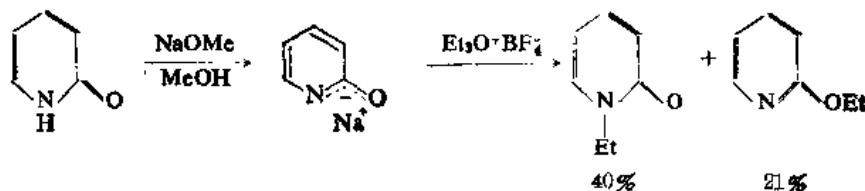
吡啶环上羟基的存在,使分子中增加了酸性基团,故羟基吡啶具有酸性,酸性强度与硝基酚相似, α -和 γ -吡啶酮象酰胺结构,故酸性亦有削弱。

由于吡啶酮具有酸性,可以脱去质子而得到稳定的负离子,例如:



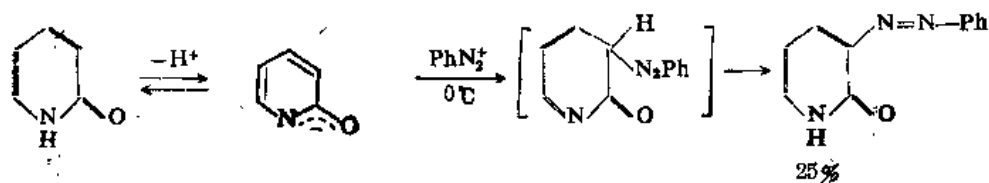
(I)的共振结构式中负电荷氮上,而(II)的共振结构式中负电荷在氧上,故(II)是贡献最大的主要参与结构,能稳定负离子。

这些负离子是很好的亲核试剂,很容易进行烷基化和酰基化反应。例如:



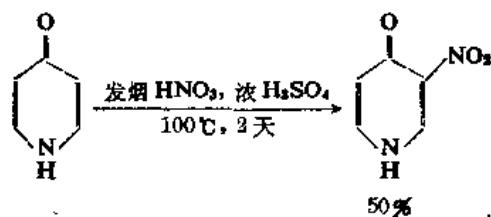
由于溶剂、试剂、平衡离子不同,取代反应发生在氮上及氧上的比率亦不同。

吡啶酮的某些反应,例如与重氮盐作用,作为低浓度负离子的吡啶酮其取代的位置与上面所述的不同:

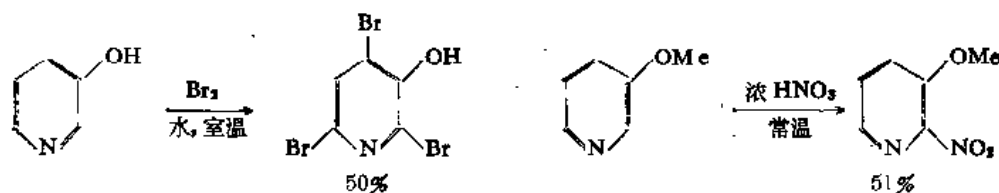


三种羟基吡啶对亲电试剂反应都比吡啶容易，反应发生在官能团氧的邻对位上。

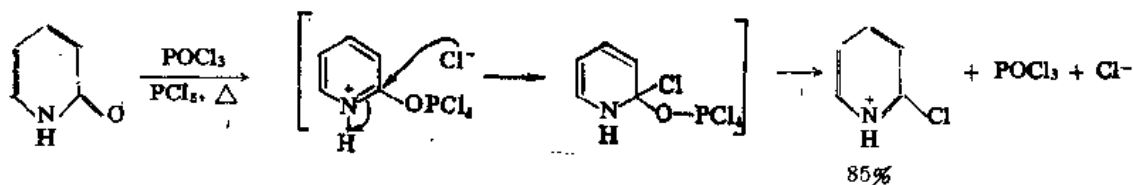
α -或 γ -吡啶酮能发生卤化、硝化、磺化反应。如 γ -吡啶酮的硝化速率与 γ -甲氧基吡啶相似。



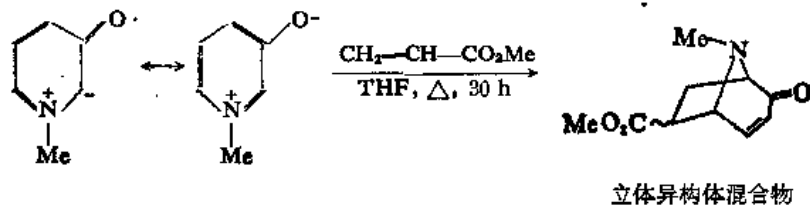
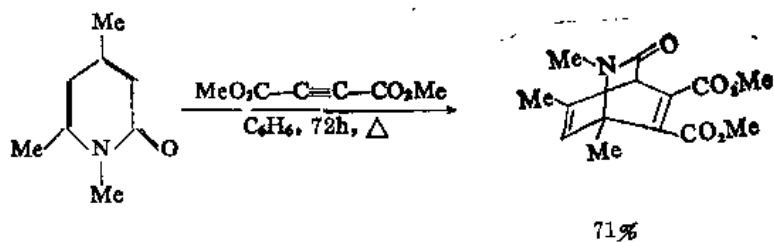
α -吡啶酮硝化时依赖所选择的溶剂，溶剂不同，硝基可进入3或5位。 β -羟基吡啶与2,3-和3-烷氧基吡啶一样，容易发生亲电取代反应。例如：



α -和 γ -吡啶酮和三氯氧磷作用而得到相应的氯代吡啶，这反应在有机合成上很重要。



吡啶酮可发生[4+2]环加成反应：



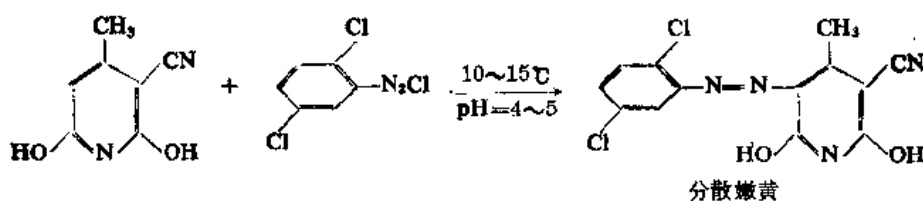
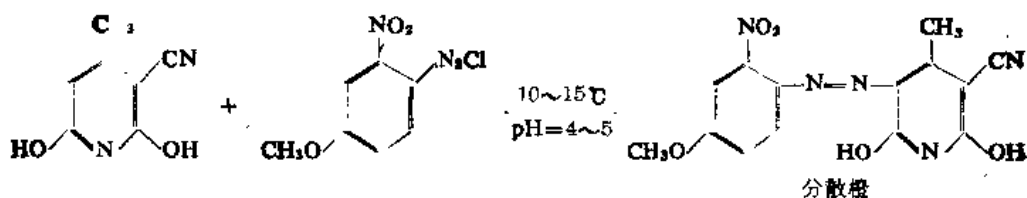
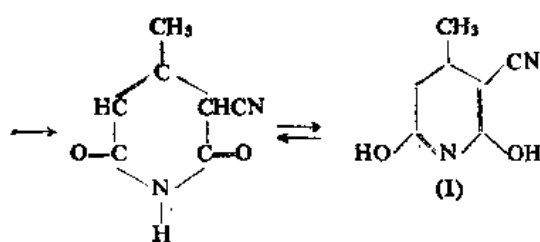
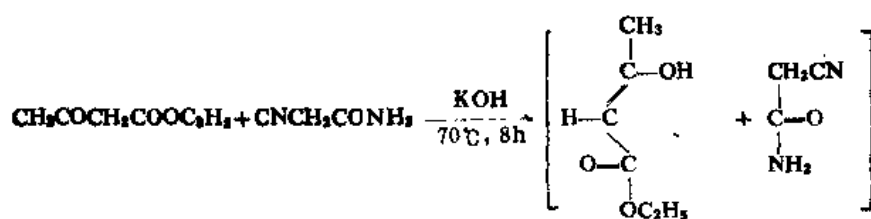
如果在光照下，[2+2]及[4+4]过程亦是允许的，



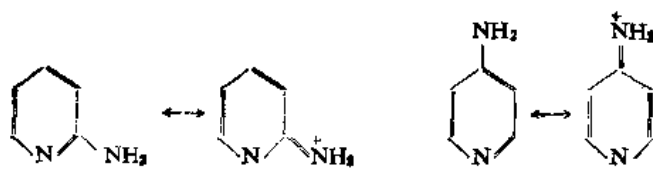
在一定波长光照下,可发生异构化形成 Dewar 吡啶酮。

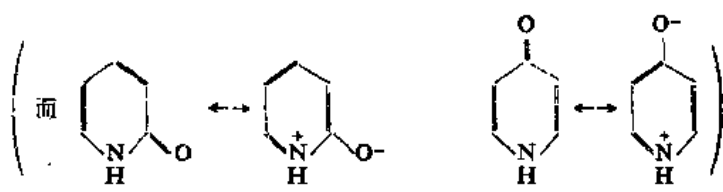


吡啶酮型的分散染料是一种新型能染聚酯纤维(涤纶)的专用染料,在染料中最常用的吡啶酮衍生物是4-甲基-2,6-二羟基-3-氰基吡啶(I)。用(I)还可合成各种染羊毛的酸性染料及染纤维素的活性染料。

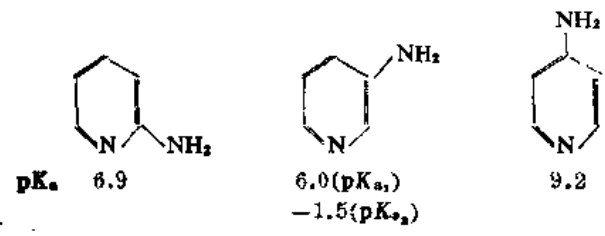


氨基吡啶亦有 α 、 β 、 γ 三种异构体,其中每一种亦都有互变异构体存在。要注意的是:象 α -或 γ -氨基吡啶其共振结构式中的极性正好与羟基吡啶相反。

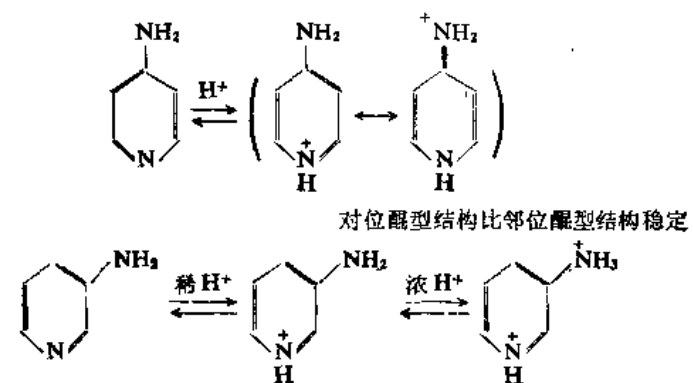




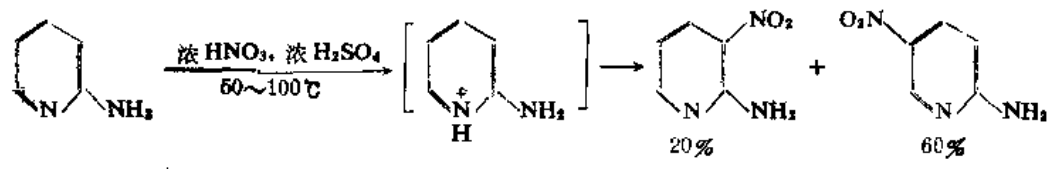
氨基吡啶由于存在氨基(虽然环氮原子仍是主要碱性中心),其碱性比吡啶强,其中4-氨基吡啶碱性最强,2-氨基吡啶存在邻位效应,因而碱性降低,它们的 pK_a 分别为:



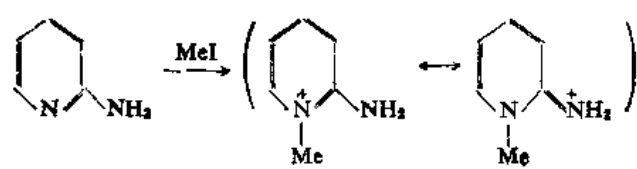
从上面 α -或 γ -氨基吡啶的共振结构式中看出,两个氮发生离域,故实际上只是个一元碱,环氮上可质子化,形成稳定的结晶盐。而 β -氨基吡啶不能在两个氮上发生离域,因此是一个二元碱,在过量浓酸存在下,能加上两个 H^+ 形成双正离子。



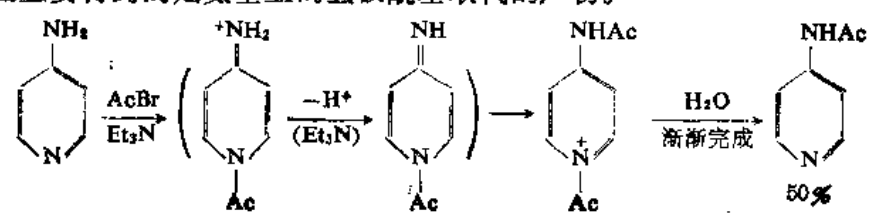
氨基吡啶可发生亲电取代反应。如硝化反应,很可能先生成盐,然后在环碳上发生取代反应,其条件要比吡啶硝化温和。例如:



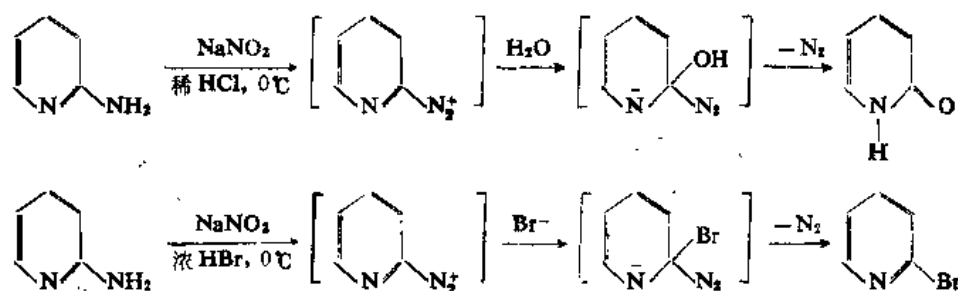
单烷基化反应一般主要发生在环氮上,这是因为在室温烷基化是不可逆的,反应得到动力学控制的产物:



而酰基化反应主要得到的是氨基上的氢被酰基取代的产物。

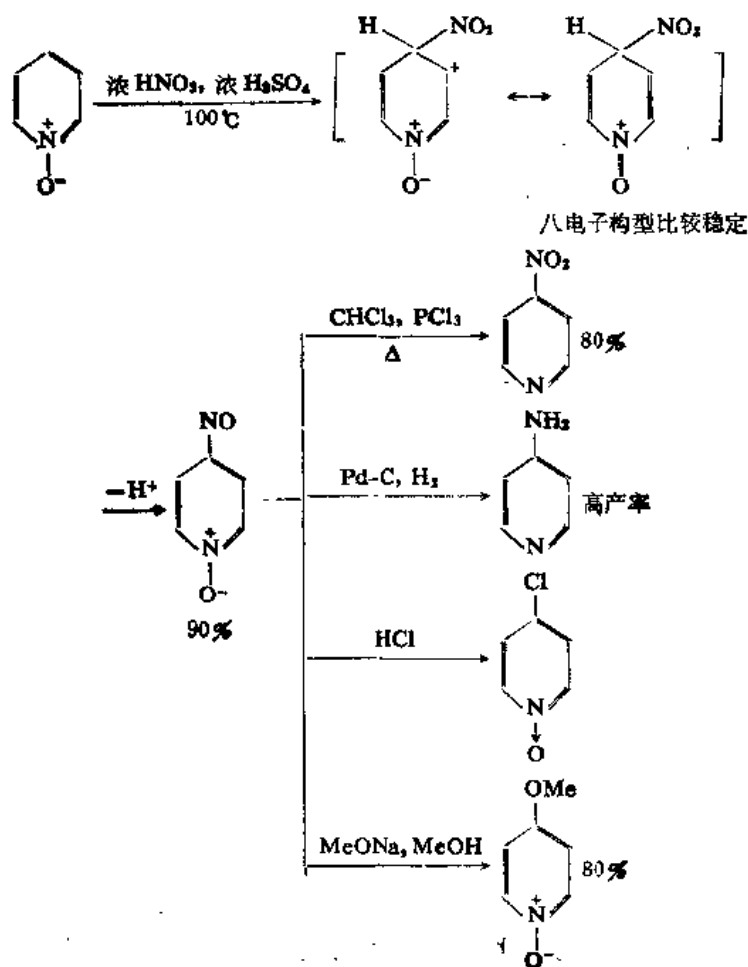


三种氨基的吡啶中,只有β-氨基吡啶用亚硝酸发生重氮化反应时,得到正常的重氮盐。α-或γ-氨基吡啶,如在稀酸中进行反应得到吡啶酮;在浓的氮溴酸存在下进行反应得到溴代吡啶。这是由于它们的重氮盐又立即与Br⁻或OH⁻发生亲核加成再脱氮的结果。



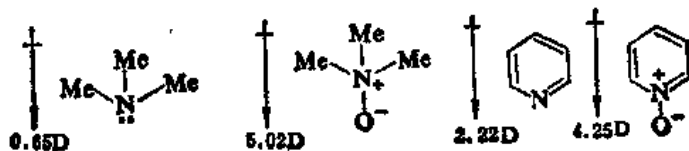
4.2.3.3 吡啶 *N*-氧化物


吡啶分子中氮原子上含有一对未共用电子,通过它可以和其他分子或原子发生配价结合,吡啶 *N*-氧化物(或称氧化吡啶)就是这类化合物之一。吡啶一般不易发生亲电取代反应,而吡啶 *N*-氧化物发生亲电取代反应却比吡啶容易得多。如发生硝化反应可使吡啶 *N*-氧化物分子中引入硝基,后者又可转变成其他基团,甚至最后氮上的氧原子还可脱去,相当于吡啶环的间接取代反应。因此吡啶 *N*-氧化物在有机合成上是一种有用的中间体,现在已发展到其他杂环的 *N*-氧化物,如喹啉 *N*-氧化物等。



硝化反应可以发生在 α 和 γ 位, 主要在 γ 位, 而 β 位进攻则缺乏这种稳定的共振结构式。

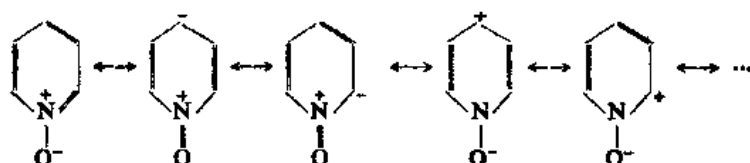
吡啶是一种含叔氮原子的化合物, 曾测定吡啶和吡啶 N -氧化物与其相应的三甲胺和三甲胺 N -氧化物的偶极矩, 发现吡啶和吡啶 N -氧化物的偶极矩相差 2.03 D, 比三甲胺和三甲胺 N -氧化物偶极矩相差 4.37 D 要小得多。



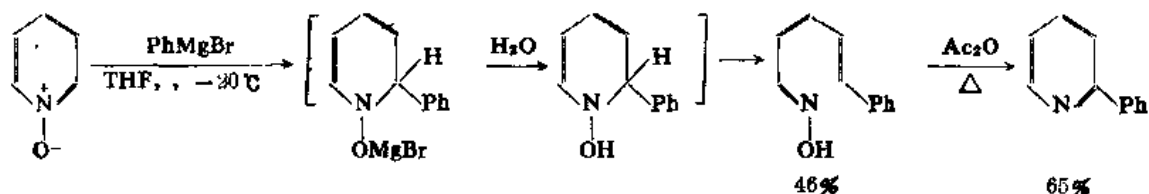
有人认为吡啶 N -氧化物的氮氧键上的电子, 不但可以从氮向氧流动,  , 使 2, 4

位上带正电, 亦有与此对流的倾向,  , 其结果使 2, 4 位上带负电。这可以用下列中

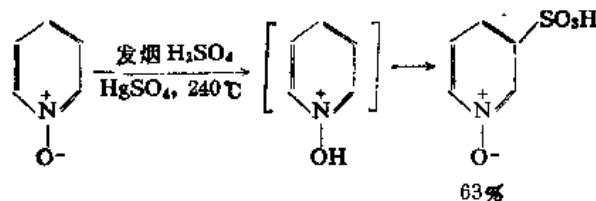
间体正离子的共振式来表示:



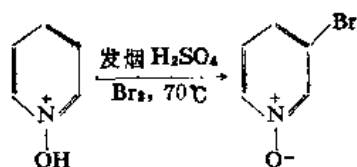
因此吡啶 N -氧化物的 2, 4 位上既可与亲电试剂发生反应, 在一定条件下, 也可与亲核试剂发生反应。例如与 Grignard 试剂作用, 先在 C-2 上发生亲核加成, 随后电环化开环得到脒, 将脒与酸酐加热就闭环脱水得 α -苯基吡啶。



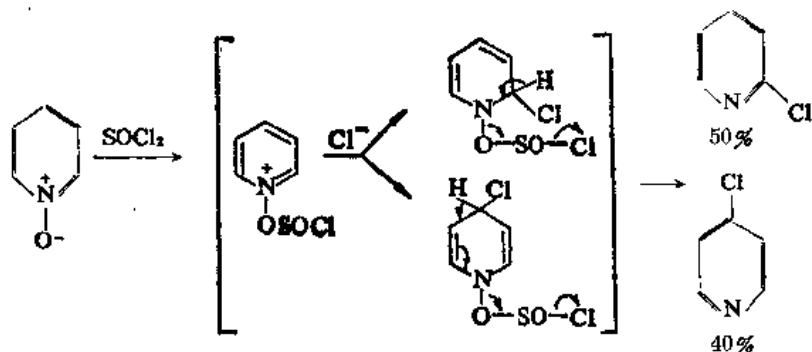
吡啶 N -氧化物是一种非常弱的碱, pK_b 为 1 左右, 故质子化或与氮化亚砷作用都发生在氧上。如吡啶 N -氧化物发生 β 位取代反应比较困难, 以磺化反应来说, 吡啶 N -氧化物所需的反应条件比吡啶苛刻, 这可能因为亲电试剂攻击到质子化的氧上而形成的 $\overset{+}{N}OH$ 基团, 失去了供电体的效应。



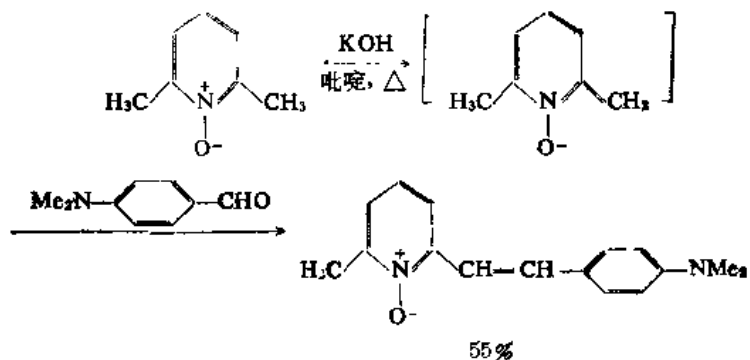
在发烟硫酸存在下, 质子化的吡啶 N -氧化物溴化时, 亦得到 β -溴代产物:



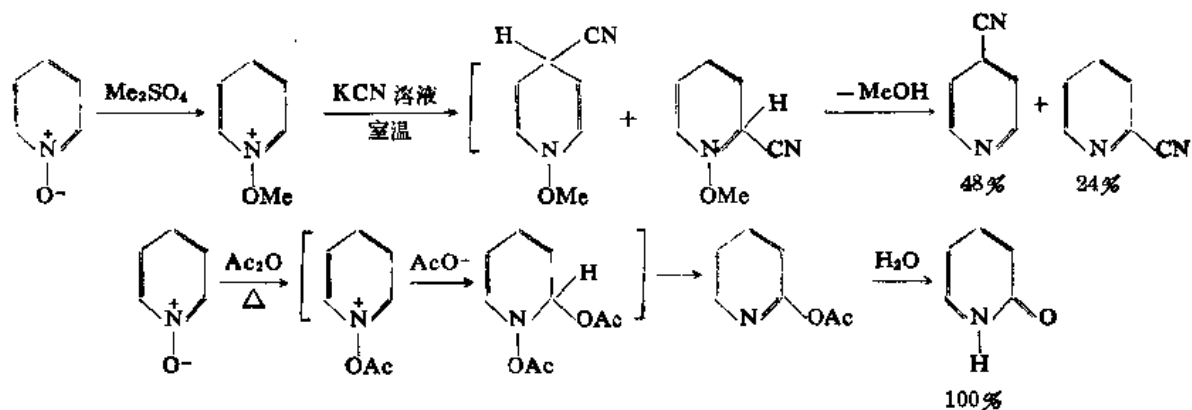
如果吡啶 *N*-氧化物和氯化亚砷作用，反应亦首先发生在氧上，而最后得到的卤代产物是氯进入 α 和 γ 位。



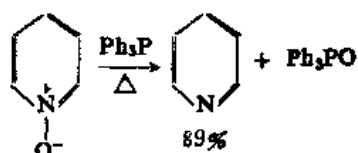
α -和 γ -烷基吡啶 *N*-氧化物很容易在氢氧化钾存在下脱去质子，然后即使活性比较差的 对二甲氨基苯甲醛亦可与它发生缩合反应。



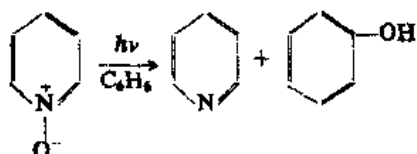
吡啶 *N*-氧化物烷基化反应发生在氧上，烷基化的产物则容易发生亲核取代(先加成, 后消除)反应; 吡啶 *N*-氧化物与酸酐反应, 可得 2-乙酰氧基吡啶, 后者很易水解得 1*H*-2-吡啶酮, 得率极高, 例如:



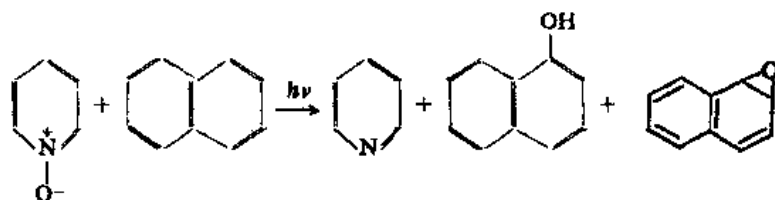
由三苯基磷或亚磷酸三乙酯加热处理吡啶 *N*-氧化物, 则可使氮上的氧转移到三价的磷化合物上, 重新获得吡啶, 且收率甚佳, 在合成上有一定的应用。



吡啶 N-氧化物在光激发下有溶剂苯存在时, 氧原子由吡啶 N-氧化物转移到苯, 形成吡啶和苯酚。



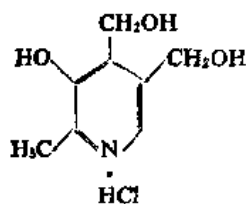
这个反应可以被苯乙酮光敏化, 并且对氧的存在也很敏感, 好象是通过三线态进行的。当吡啶 N-氧化物在二氯甲烷中, 在萘的存在下进行光解时, 也发生相似的氧转移, 形成 1-萘酚和吡啶及少量环氧化物。



4.2.3.4 维生素 B₆

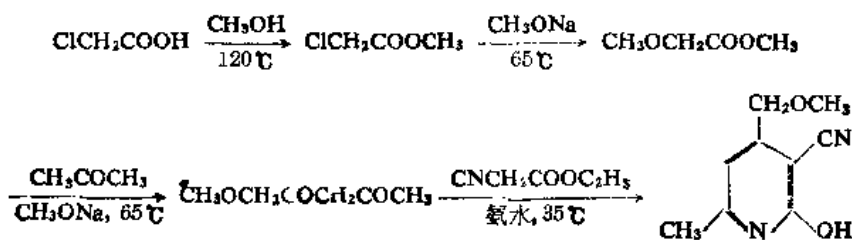
维生素 B₆ (又名盐酸吡多辛、抗炎素、吡多醇, pyridoxine hydrochloride) 可用于妊娠期的噁心与呕吐, 及抗肿瘤药物引起的胃肠道反应的防治, 有时亦可用作癫痫及营养不良的辅助治疗, 与异烟肼合用可预防多发性神经炎的发生。

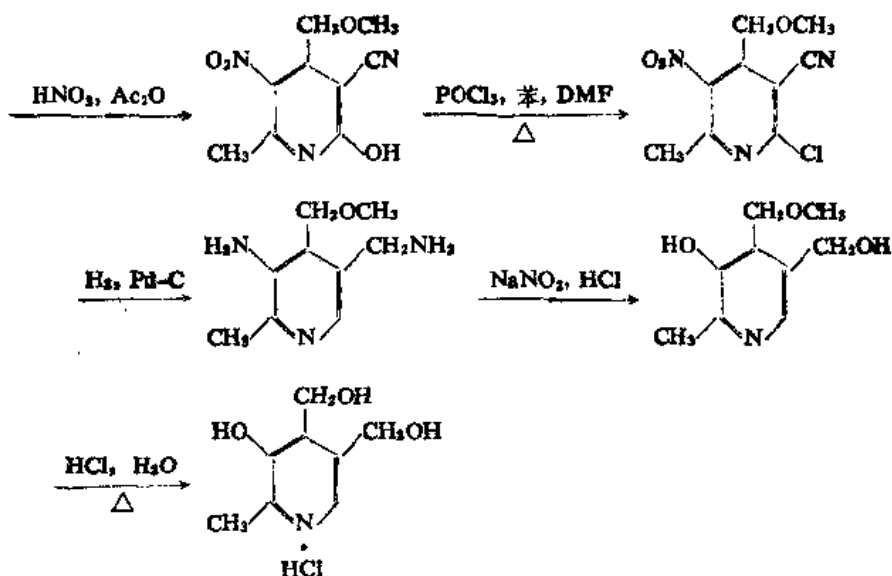
它在自然界分布很广, 可由酵母内取得, 其结构式为:



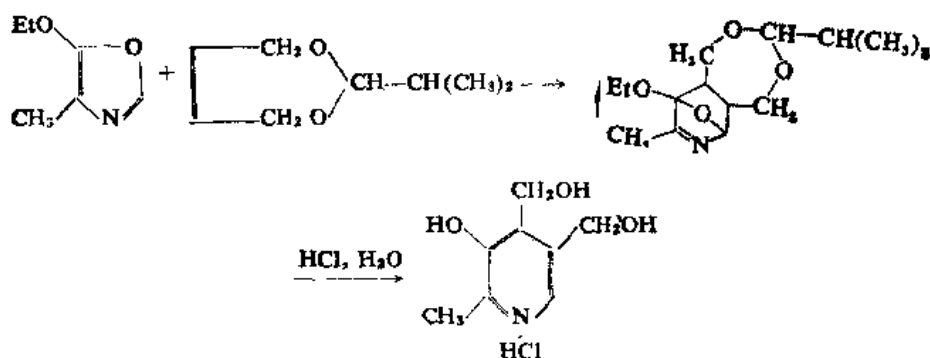
它是维持蛋白质正常代谢必要的维生素, 其合成方法如下:

目前我国常用氯乙酸为起始原料, 经酯化、烷氧化、缩合、环化、硝化、氯化、氢化、重氮化、水解共九步反应制得。



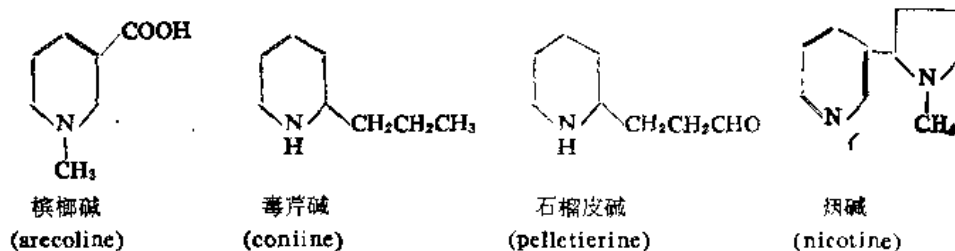


最近发展起来的一个合成吡啶环的新方法,用于生产维生素 B₆ 具有相当的优越性。其合成路线由 4-甲基-5-乙氧基噁唑与 1,4-丁烯二醇的缩醛进行环加成得到一种加成物,随后用酸处理经开环可直接制得维生素 B₆。

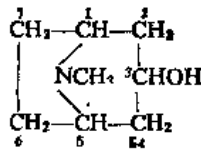


4.2.3.5 吡啶族生物碱

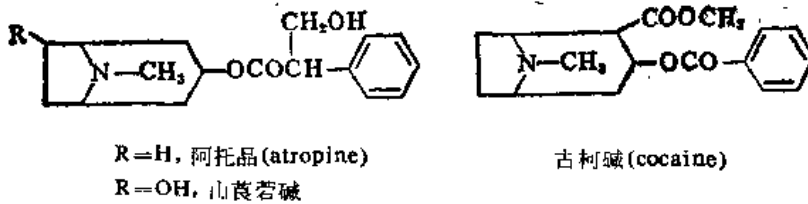
含有吡啶环的生物碱为数不少,其中结构比较简单的有存在于槟榔中的槟榔碱,存在于毒芹中的毒芹碱,存在于石榴皮中的石榴皮碱以及存在于烟叶中的烟碱等等。它们的结构式分别为:



另外,许多茄科植物如曼陀罗、洋金花、山莨菪等药材中含有不少结构类似的生物碱,它们都含有一个庚烷环系,在 C1~C5 中间连接一个 N-甲基桥:



这类生物碱中常见的有阿托品、古柯碱、东莨菪碱、山莨菪碱等，它们的结构中都具有六氢吡啶环，

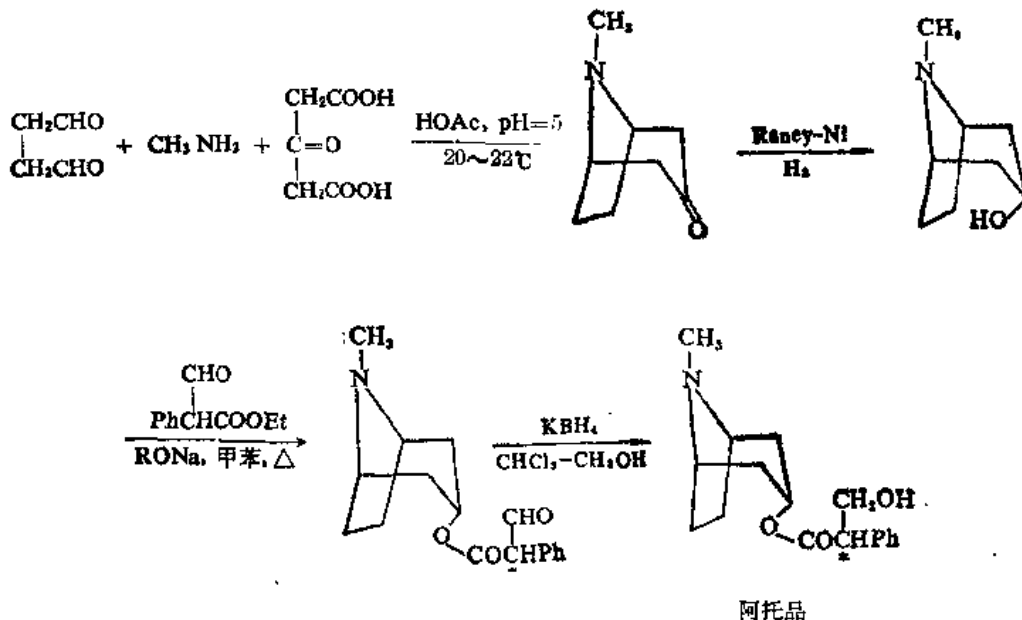


下面仅对一部分生物碱作些简单讨论，不作全面介绍。

天然存在于毒芹草中的毒芹碱是右旋的液体生物碱，含量约0.5~1.5%，极毒。其盐酸盐小剂量使用有抗痉挛作用，由于它的结构简单，因此是第一个用人工合成法制得的生物碱。

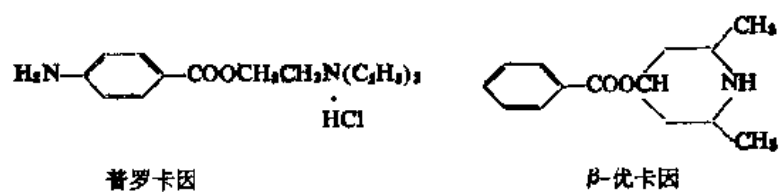
烟碱是烟草中的重要生物碱，为微黄色液体，常用卷烟的下脚料中提取，又名尼古丁。烟碱少量有兴奋中枢神经、增高血压的作用；大量则抑制中枢神经系统、能使心脏麻痹致死，因此不能作药用。烟草生物碱用于农业上是一种有效的杀虫剂。

阿托品是莨菪碱的外消旋体，有镇痛及解除痉挛等生理作用，常用于胃、肠绞痛，麻醉前用药及眼科中作为扩大瞳孔的药物。目前工业上可用合成方法制得：

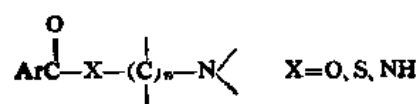


东莨菪碱的作用与阿托品相似，但具有显著的中枢抑制作用，常用作镇痛催眠药，为中药麻醉的主要成分。山莨菪碱也称羟基莨菪碱(商品名654)，对脑炎及中毒性痢疾引起的休克等

症有特殊疗效。古柯碱具有局部麻醉功能，但毒性大，易成瘾，因此后来合成了多种结构简单而更有效的麻醉药，如普罗卡因和优卡因：



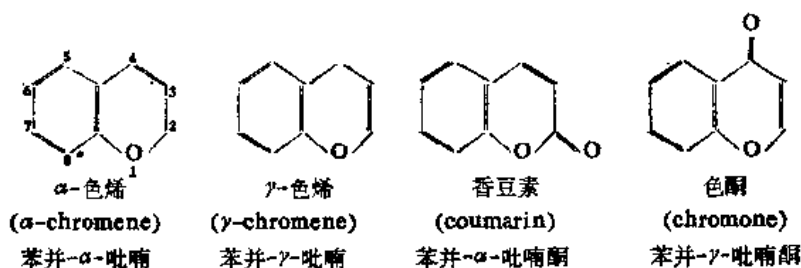
由此归纳出局麻药的基本结构为：



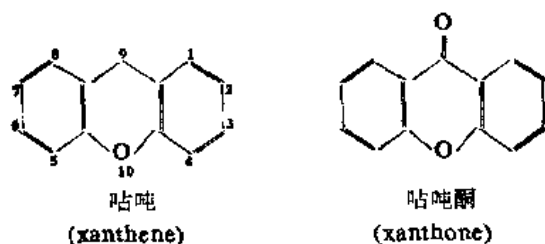
第五章 含有一个杂原子的苯并六元杂环体系

在上一章主要讨论吡喃和吡啶两类化合物的基础上，本章将讨论它们的苯并杂环——苯并吡喃和苯并吡啶类化合物以及某些相应的二苯并杂环化合物。

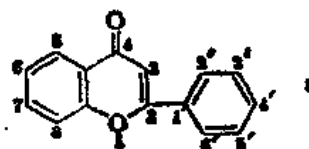
(1) 苯并吡喃及其衍生物 α -及 γ -吡喃，或 α -及 γ -吡喃酮，它们都可以在 5, 6 位上与苯环耦合形成下列化合物：



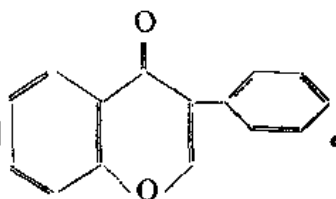
γ -吡喃或 γ -吡喃酮还可有 2, 3, 5, 6-二苯基稠合物。例如：



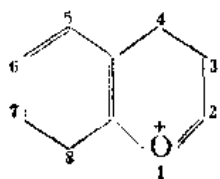
当色酮的 2 位有苯基取代时，产物称为黄酮(flavone)，其结构为



如苯基取代在 3 位，则产物称为异黄酮

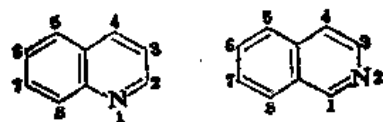


色烯的去氢盐(chromylium salt)又称为苯并噻因鎓盐(benzopyrylium salt)，其结构为



，它的 2 位氢被苯基取代后的生成物是花色素的基本结构。

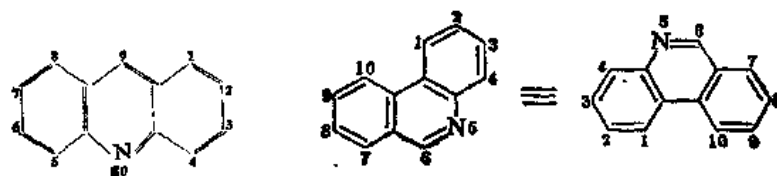
(2) 苯并吡啶及其衍生物 吡啶与一个苯环耦合时，根据耦合方式不同，有喹啉和异喹啉两种异构体：



喹啉

异喹啉

吡啶与两个苯环耦合主要有吡啶和非啶：



吡啶

非啶

(acridine)

(phenanthridine)

2, 3, 5, 6-二苯并吡啶

2, 3, 4, 5-二苯并吡啶

2, 3-苯并喹啉

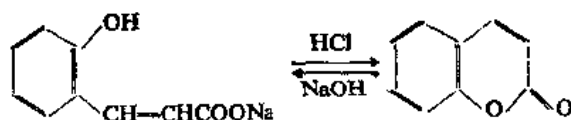
3, 4-苯并异喹啉

10-氮杂蒽

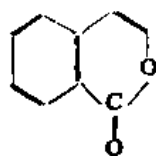
5-氮杂菲

5.1 香豆素类

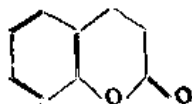
香豆素可看作是邻羟基肉桂酸的内酯，前者在酸性溶液中环合，香豆素遇碱则开环生成相应的羧酸盐。



现已发现的香豆素有一百多种，可分为香豆素类(包括羟基香豆素及烃基香豆素类)、呋喃香豆素、吡喃香豆素和异香豆素类等。香豆素类与糖结合成的苷称香豆素苷。香豆素类及其苷在植物界分布较广，特别是在伞形科、豆科、茄科、菊科、芸香科等植物中分布最多，其中如秦皮、白芷、独活、前胡、茵陈、补骨脂、续随子、蛇床子等中药中均含有这类成分。通常在植物的幼嫩叶芽中含量较高。它们大都是在 C-7 位上含有一个羟基(或甲氧基)的香豆素，有些还是异香豆素



及二氢香豆素



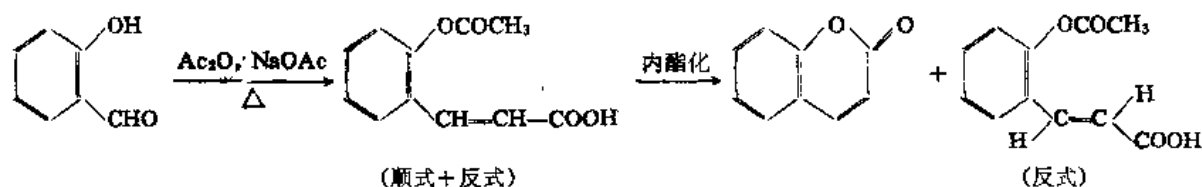
的衍生物。许多香豆素及其苷具有多方面的生物活性，如秦皮中的七叶内酯和七叶苷，是治疗细菌性痢疾的有效成分，后者还具有利尿和保护血管通透性的作用。其他香豆素也有能治疗急性肝炎、慢性气管炎、脚癣、湿疹、阴道滴虫、白癜风等病，如羟基香豆素还有吸收紫外线和抗

辐射作用。目前在寻找治疗肿瘤、冠心病、放射病、慢性气管炎药物方面都比较重视香豆素类化合物。

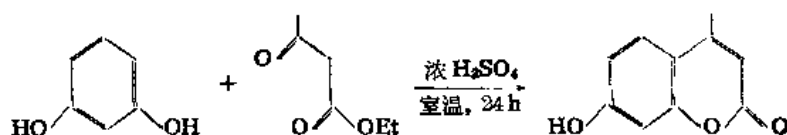
5.1.1 香豆素类化合物的合成

香豆素类化合物的合成方法大致有以下几种：

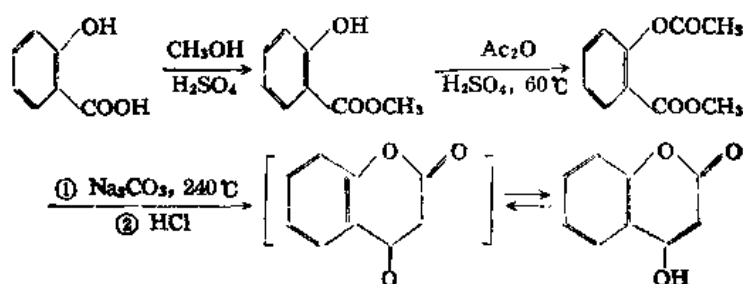
(1) 以邻羟基苯甲醛为原料，利用适当的反应设法在醛基上加上两个碳，使生成邻羟基肉桂酸的衍生物(Perkin 反应)，再内酯化即得香豆素。



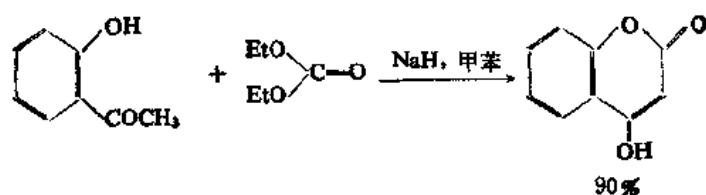
(2) 苯酚类与 β -酮酸类化合物在浓硫酸存在下缩合,可得香豆素衍生物(Von Pechmann 合成法)。例如：



(3) 从水杨酸衍生物——乙酰水杨酸甲酯环化可得 4-羟基香豆素。



(4) 用邻羟基苯乙酮与碳酸二乙酯在氢化钠存在下缩合：



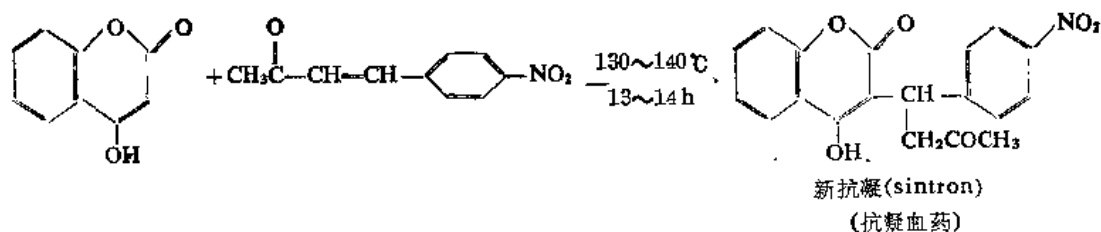
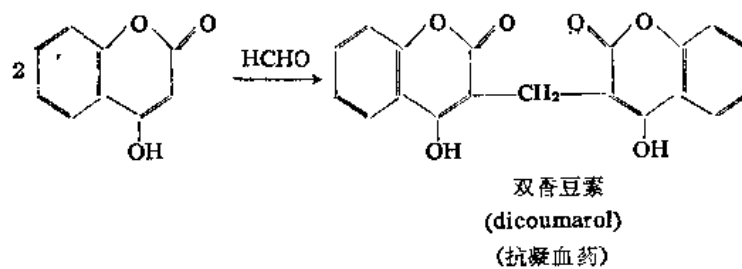
5.1.2 香豆素的性质

香豆素为白色晶体,熔点 $69\sim 70^{\circ}\text{C}$, 沸点 291°C , 具有苦草的香味,是重要香料之一,常用作烟草、白脱、糖果、食品等的赋香剂。香豆素能溶于沸水,难溶于冷水,易溶于甲醇、乙醇、乙醚、氯仿。香豆素有挥发性,能随水蒸气蒸馏并能升华。

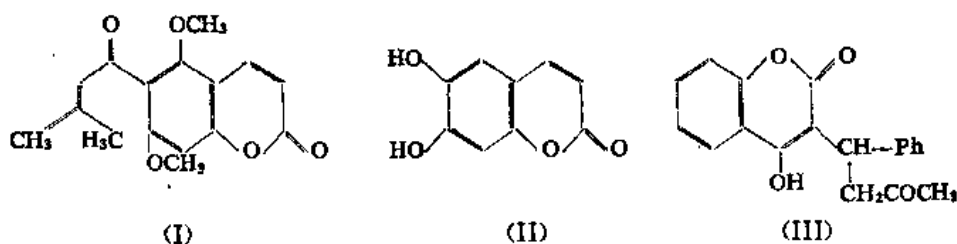
香豆素硝化或磺化时进入 C-6 位, Friedel-Crafts 反应也发生在 C-6 位上, 氯甲基化则发生于 C-3 位上。在室温下香豆素与溴的四氯化碳溶液作用,则可在 C-3 与 C-4 双键上进行加成;在钨碳催化下,此双键亦可加氢。Michael 加成则发生在 C-4 位上。

4-羟基香豆素是一个重要中间体,其 C-3 位很活泼,可发生硝化、磺化、卤化、偶合、与醛

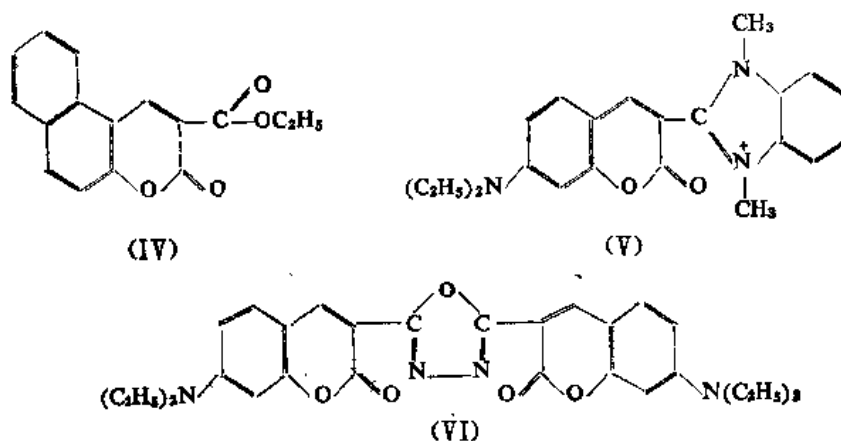
类缩合,以及和 α, β -不饱和化合物发生 Michael 加成等反应。例如:



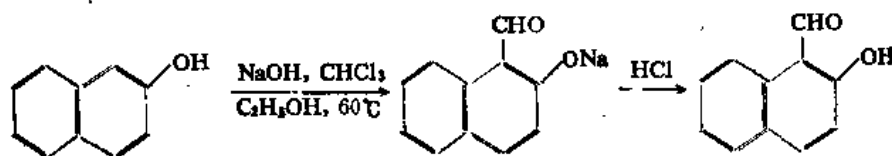
药用的香豆素衍生物有当归素(I)、秦皮乙素(II)、强力杀鼠药华法令(III)等,其结构式如下:

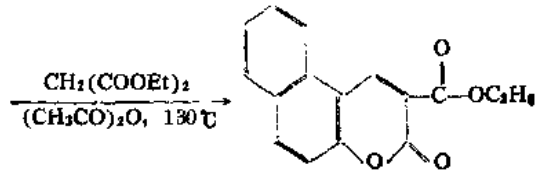


用于赛璐璐及聚氯乙烯等的荧光增白剂 PEB(IV); 以及具有强荧光绿黄色的阳离子染料如(V), 它是聚丙烯腈(腈纶)染色时的专用染料; 带有荧光的黄色分散染料如(VI), 它是聚酯纤维(涤纶)染色时的专用染料。



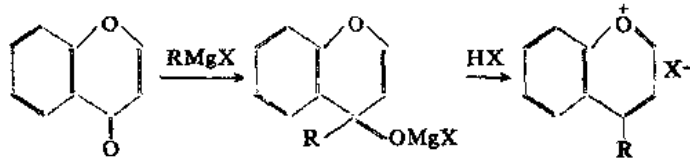
目前荧光增白剂 PEB 的合成:





5.2 色酮类及咕吨酮类

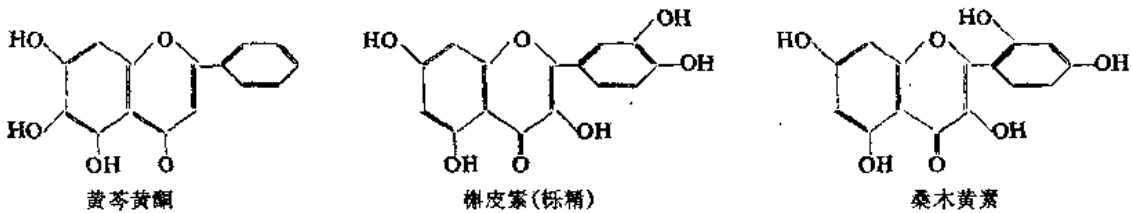
色酮本身至今尚未从天然来源中分离得到，它的一些羟基衍生物在某些植物中被发现过。色酮与 Grignard 试剂作用可得苯并呋因鎓盐：



色酮的重要衍生物是黄酮及异黄酮。

5.2.1 黄酮及其衍生物

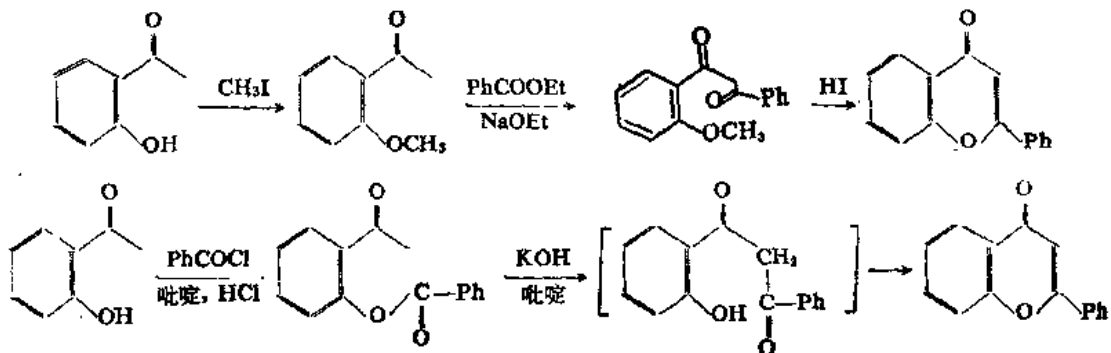
黄酮类化合物早期是指一类存在于自然界的，具有 2-苯基色酮结构的化合物。它们的分子中都含有一个羰基，第一位的氧原子具有碱性，能与强酸形成铯盐。它们的羟基衍生物多具黄色，故又称黄酮类色素，如黄芩黄酮、槲皮素、桑木黄素、芦丁等。

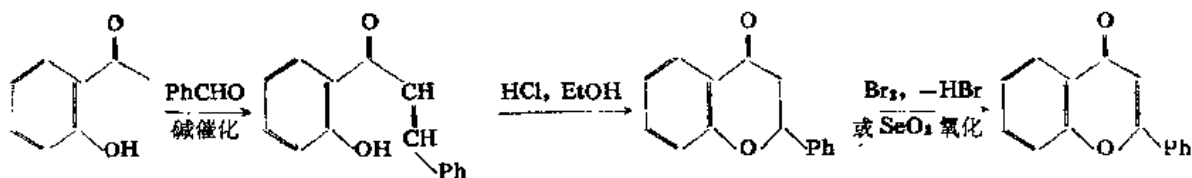


目前黄酮类化合物已远远超出这个范围，颜色有红、紫、蓝等多种，分子结构亦有较大的差异。它们广泛存在于植物界，尤其在双子叶植物的花、果、叶中存在较多，在植物体中往往与糖结合成苷，但也有游离存在的。

5.2.1.1 黄酮类化合物的合成

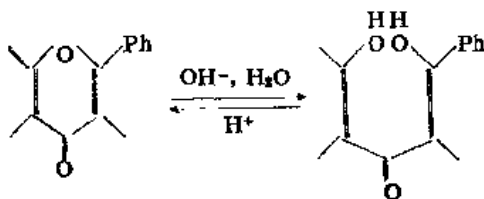
黄酮可由邻羟基苯乙酮制备。例如：





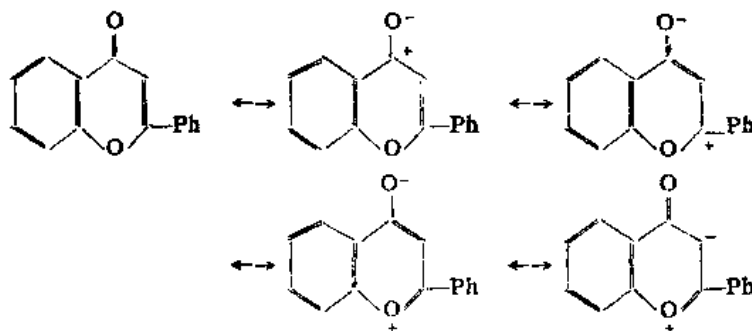
5.2.1.2 黄酮类化合物的性质

黄酮类化合物大多呈黄色,分子中含羟基多的颜色加深,尤其是3',4'位上有羟基时更是如此。当2,3位氢化为二氢黄酮时为无色。异黄酮类可能为无色或浅黄色。黄酮苷一般能溶于水、稀乙醇、乙酸乙酯等极性溶剂中,难溶于乙醚、氯仿和苯中。黄酮类分子中甲氧基、甲基、不饱和羟基增多时,则降低其在极性溶剂中的溶解度。黄酮类分子中含有多个酚性羟基,故显弱酸性,能溶于强碱中而使溶液颜色变深,加酸后又析出沉淀。



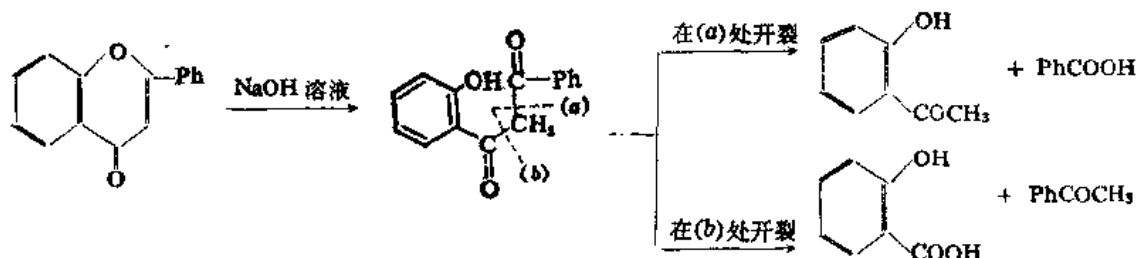
分子中酚性羟基愈多,酸性愈强。7,4'位上有羟基的黄酮,酸性较强,能溶于碳酸钠或饱和石灰水中,有的甚至能溶于碳酸氢钠。所以可用pH梯度萃取法分离黄酮类化合物。

典型的羰基试剂与黄酮类不发生反应,可能是由于羰基上的电子充分离域的结果,可用共振结构式表示如下:

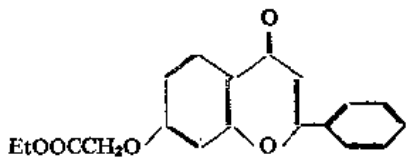


二氢黄酮类则可发生反应。3位有羟基的黄酮类化合物在紫外光照射下,可产生强烈的黄绿色荧光,借此可资鉴别。

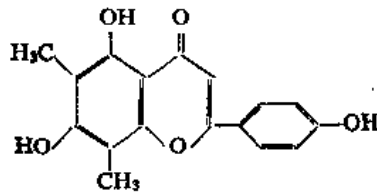
黄酮用碱降解,首先得到β-二酮,后者通过两种途径开裂得到四种产物,从而推断母体黄酮的结构:



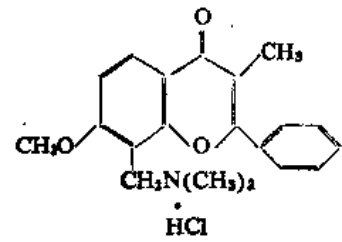
属于黄酮衍生物的合成药有立可定(冠状动脉扩张剂)、杜鹃素(老年慢性支气管炎治疗药,止咳祛痰)、回苏灵(中枢神经兴奋剂)等。



立可定

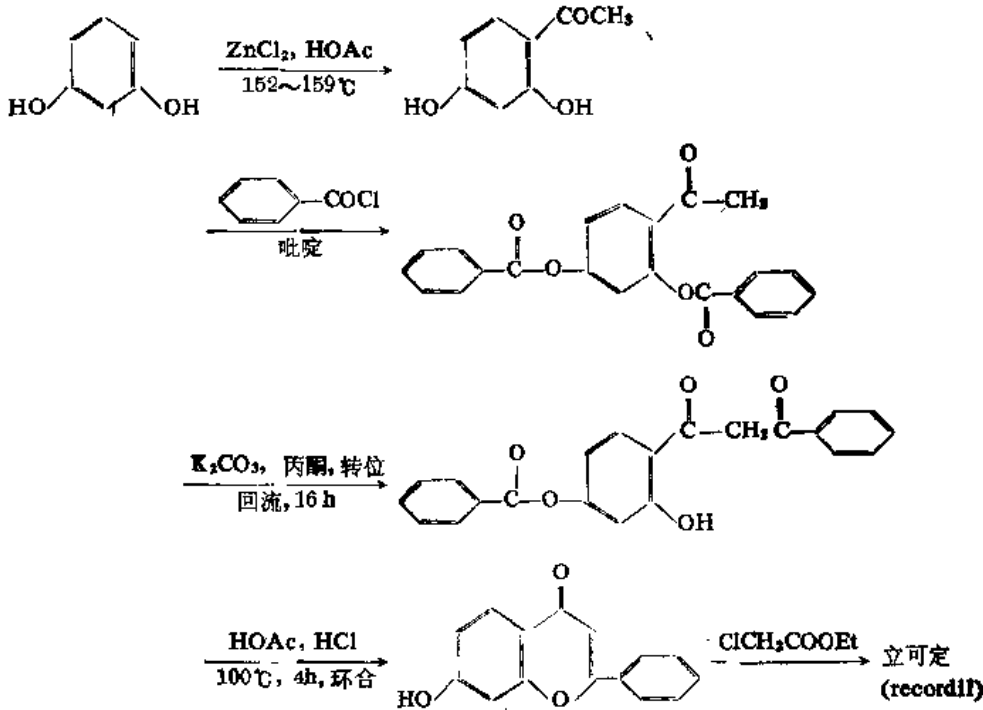


杜鹃素

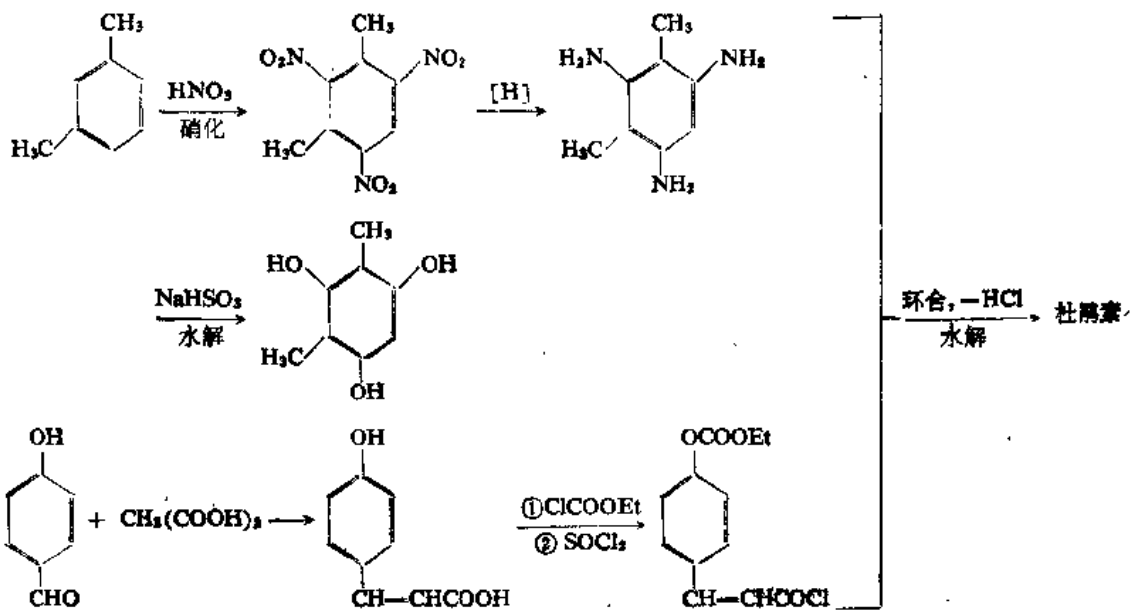


回苏灵

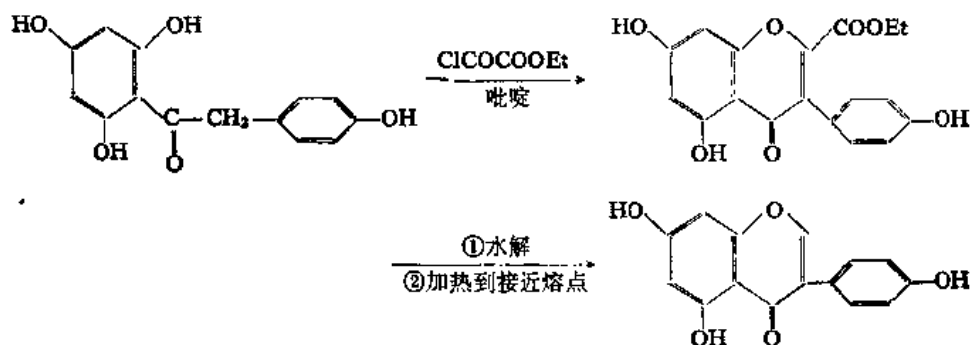
立可定的合成:



杜鹃素的合成:



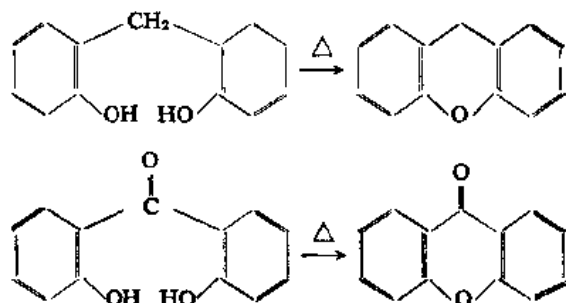
异黄酮的衍生物中,5,7,4'-三羟基异黄酮又名染料木因(genistein),是一种雌情激素,其活性为雌酮的 10^{-5} 倍。一个非常好的合成方法是:



5.2.2 咕吨、咕吨酮

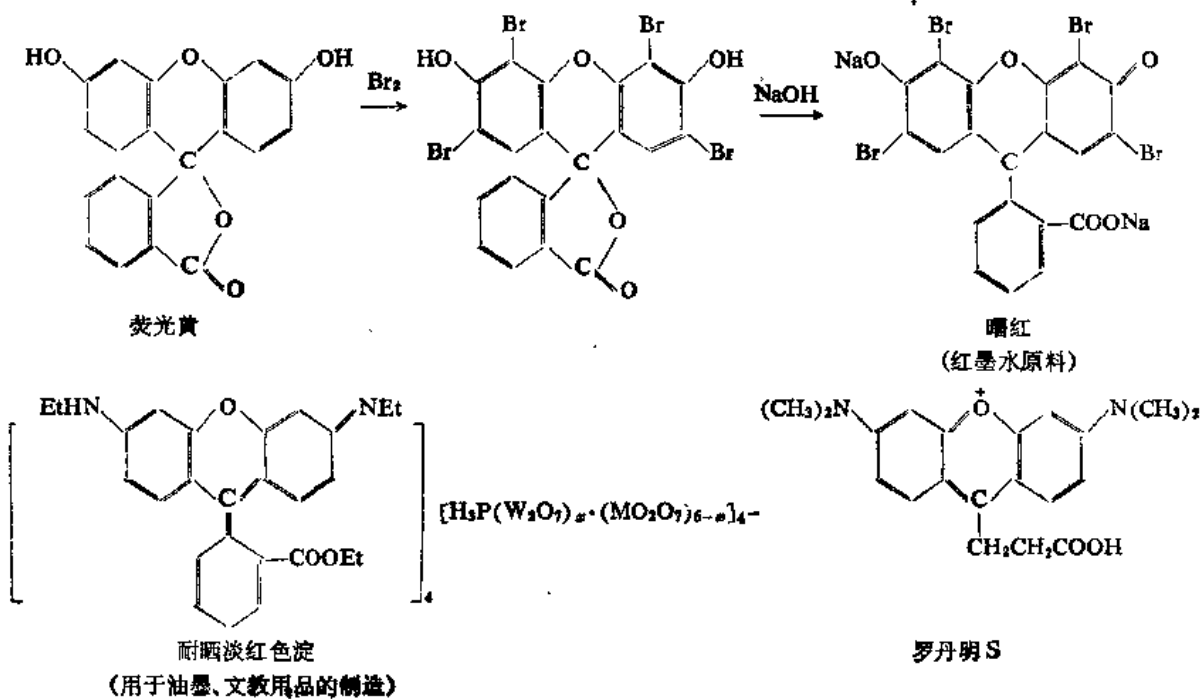
咕吨与咕吨酮可通过氧化还原相互转变。

咕吨与咕吨酮可依下法合成:



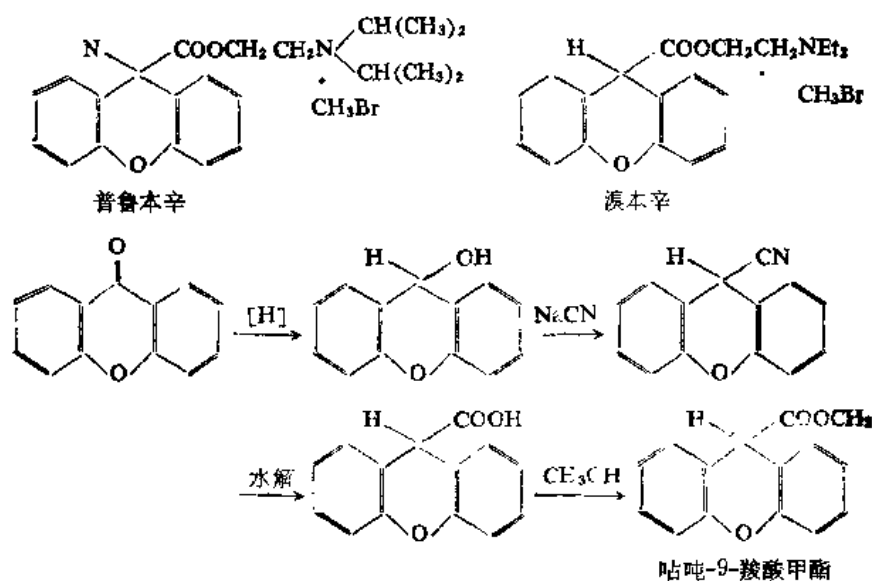
较好的制备咕吨酮的方法是由水杨酸苯酯的热解而得。

由多元酚和邻苯二甲酸酐缩合而得的荧光黄、曙红、耐晒淡红色淀以及罗丹明S等均为咕吨类染料及颜料。



这类化合物通常均在多环芳烃中详细介绍。

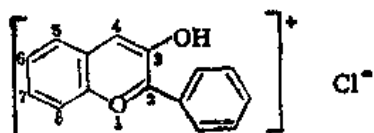
从咕吨酮出发可以制得两种结构极为相似的抗胆碱药：普鲁本辛 (probanthine) 和溴苯辛 (banthine bromide)。



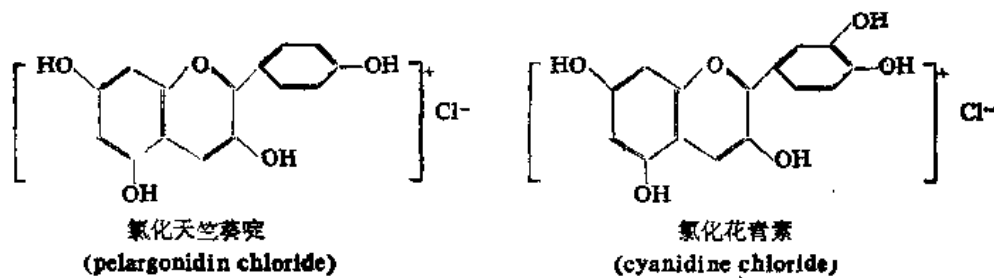
将咕吨-9-羧酸甲酯分别用 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 进行酯交换，然后用溴甲烷进行季铵盐化即得普鲁本辛或溴本辛。

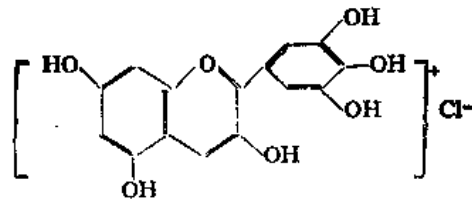
5.3 花色素类

花色素中都含有 2-苯基-3-羟基苯并吡喃鎓盐的结构：



各种花卉和果实的颜色，大都由于花色素的存在而引起的。在植物体内花色素以苷的形式存在，称为花色苷，用稀酸(常用盐酸)或酶水解即可分解成糖类和花色素(非糖体)。花色素常为稳定的鎓盐。最普通的花色素有下列几种：

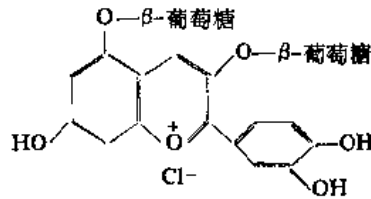




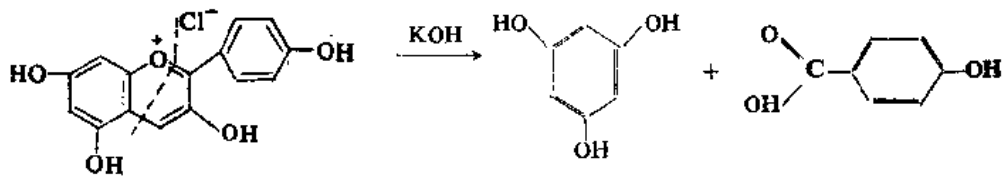
氯化翠雀啉
(delphinidine chloride)

它们都具有 3, 5, 7-三羟基色烯去氢吡喃盐的结构, 差别仅在于 2 位上取代的苯基的羟基化程度不同而已。

一般花色素的 3 位上的羟基都和一个糖相连形成花色苷, 而氯化花青素是 3 位和 5 位上的羟基各和一个糖相连而形成花色苷(是一个二苷):

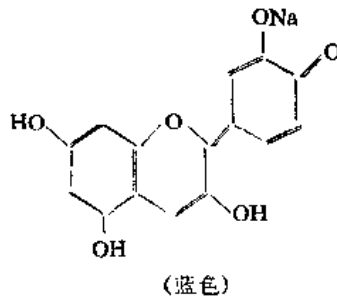


花色素的结构可从与氢氧化钾加热得到的分解产物来确定。例如:

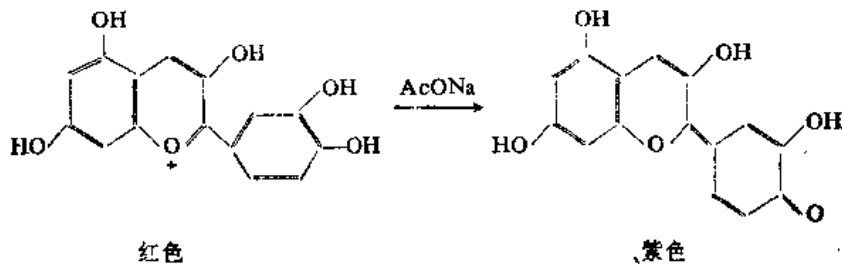


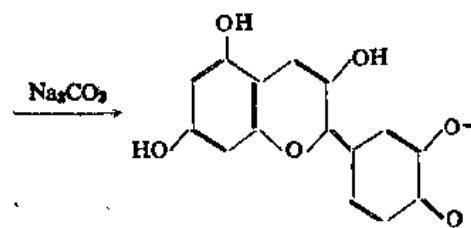
从得到的产物为一分子对称苯三酚和一分子对羟基苯甲酸可推想其结构。

花色素的盐类都有红色或近似红的颜色。但遇碱后, 盐就被分解, 得到游离的花色素, 大都呈紫色或蓝色, 此时 2 位苯环上的羟基成为一个苯醌的衍生物。例如:



花色素在不同的 pH 条件下显示不同的颜色, 因此许多不同颜色的花可能有相同的花色素。譬如玉蜀黍穗和玫瑰花的花色素相同, 而前者呈蓝色, 后者呈红色:

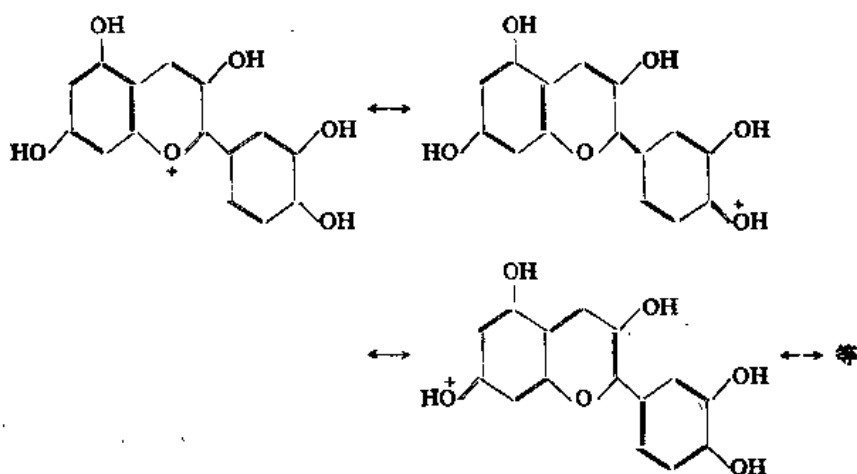




蓝色

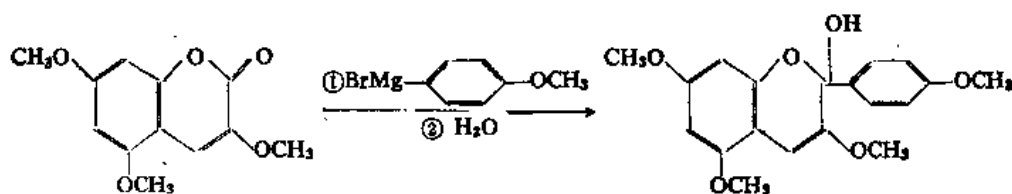
以上每个结构式都是若干共振结构式中的一个,其中深色者是电荷广泛共振离域的结果,

即

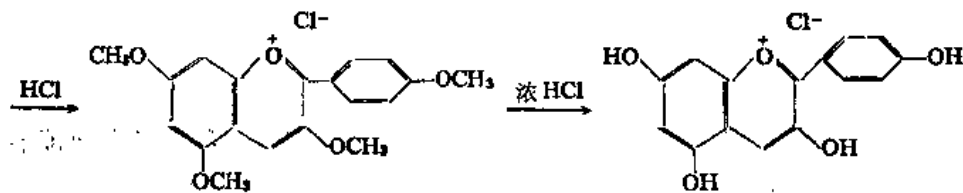


花色素有不少种合成方法,比较重要和著名的有下列两种方法:

(1) Willstätter 法:

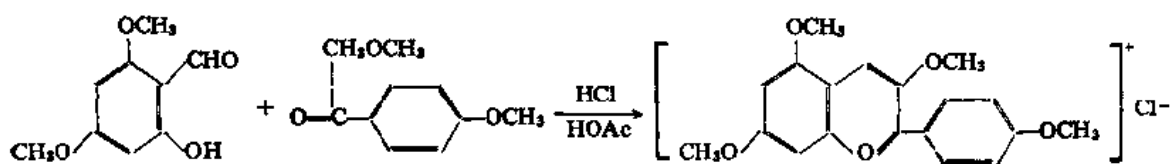


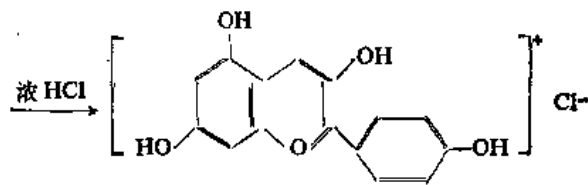
3, 5, 7-三甲氧基香豆素



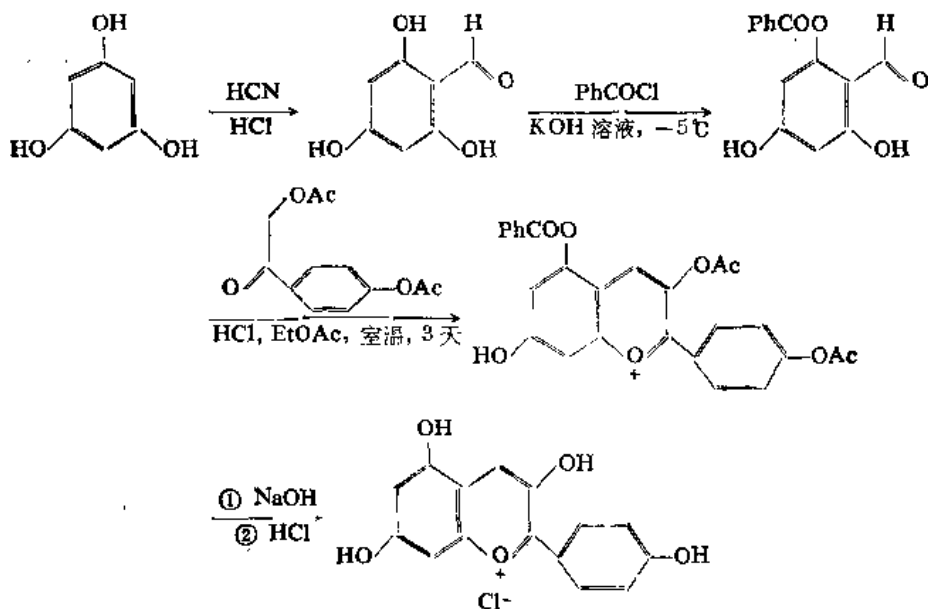
氯化天竺葵甙

(2) Robinson 法:

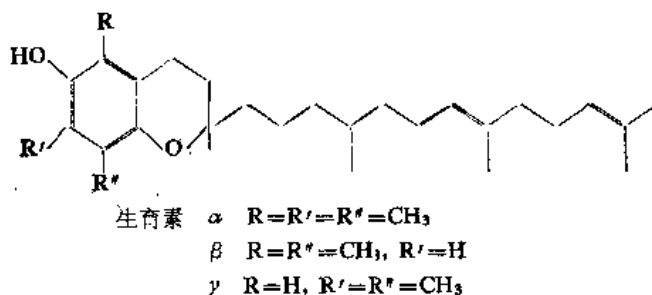




近年来又采用以下合成路线：



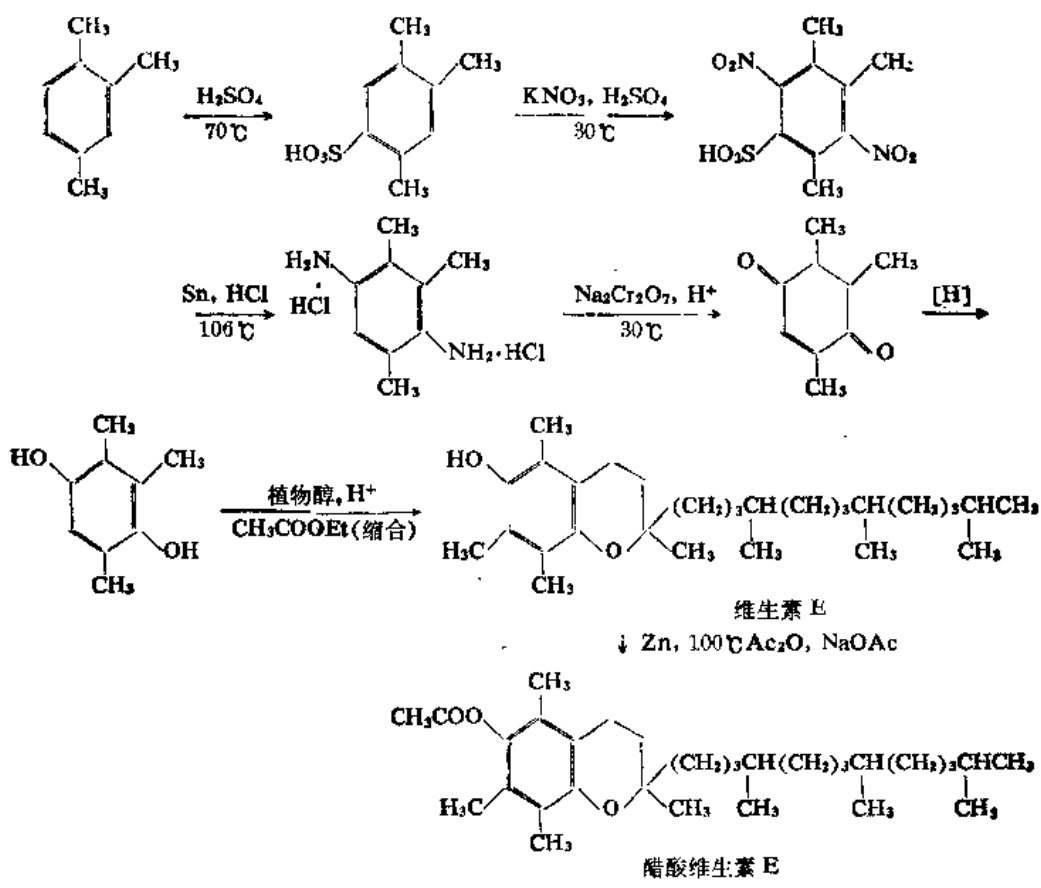
此外，在苯并吡喃的衍生物中，比较重要和值得一提的是维生素 E，它是一个氢化苯并吡喃的衍生物，通常存在于肉类、蛋黄、谷粒及麦精油中，是动物生长及生育所不可缺少的物质，故又称生育素或生育酚 (tocopherol)。从麦精油中已分离出三种结构相似的物质，分别称为 α -、 β -、 γ -生育素。其结构式如下：



维生素 E 对促进人体新陈代谢，增强肌体活力，维持血液正常循环，推迟细胞衰老等方面具有良好的生理功能。可用于预防习惯性流产、先兆流产、不育症及进行性肌营养不良等症。近年来维生素 E 的临床应用有较大的进展，可用于延缓老年早衰和记忆力减退，亦可试用于预防动脉硬化、神经和皮肤的病变等。

动物实验发现，各种组织衰老时细胞内可出现棕色的色素颗粒“脂褐质”，随着年龄的增大，“脂褐质”也逐渐加多。如给予维生素 E 后，不但可减少脑组织等细胞中的“脂褐质”，且可改善皮肤弹性，减轻性腺萎缩等现象，故在预防衰老方面具有重要的意义。

维生素 E 的合成方法如下(目前临床使用的是 α -生育素的醋酸酯)：



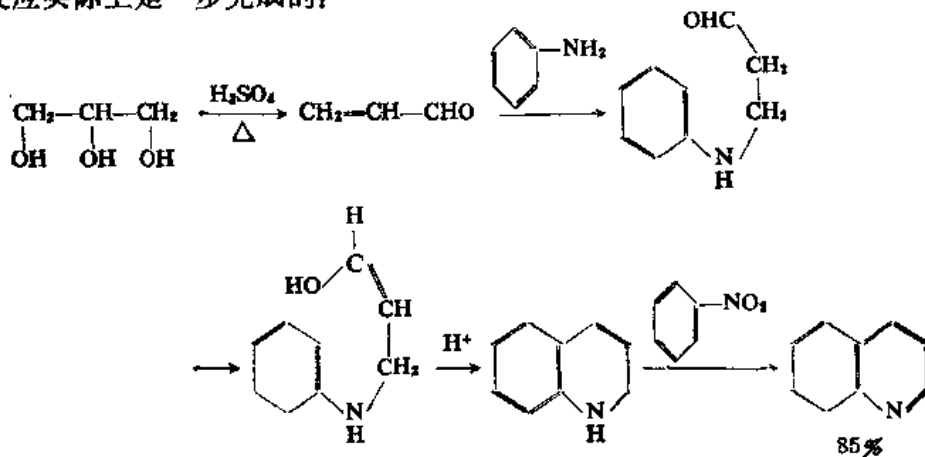
5.4 喹啉和异喹啉

喹啉和异喹啉是同分异构体，都存在于煤焦油和骨焦油中，可用稀硫酸提取（1834年 Runge 从煤焦油中分离得粗喹啉，1885 年有人从煤焦油喹啉馏分中用分级结晶法获得了异喹啉），亦可用合成法制得。

5.4.1 喹啉和异喹啉环的合成

5.4.1.1 Skraup 法

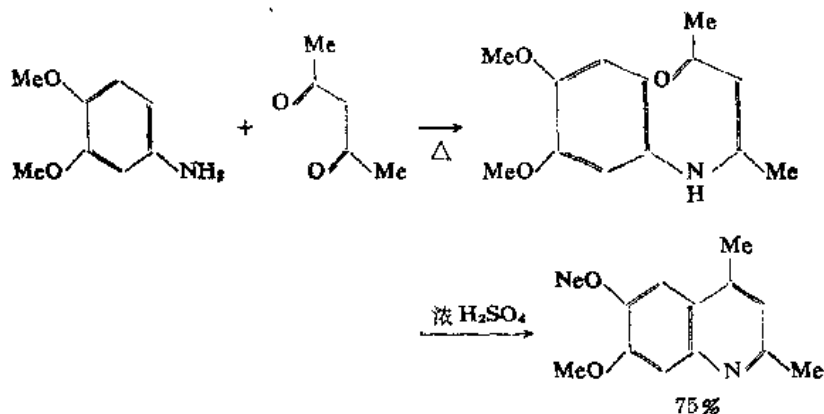
本法是喹啉环的最重要合成方法。用苯胺（或其他芳胺）、甘油、硫酸和硝基苯（或 As₂O₅ 等缓和氧化剂）一起作用，通过脱水、Michael 加成、环化、氧化（脱氢）等过程，即得喹啉，产率甚高，且反应实际上是一步完成的：



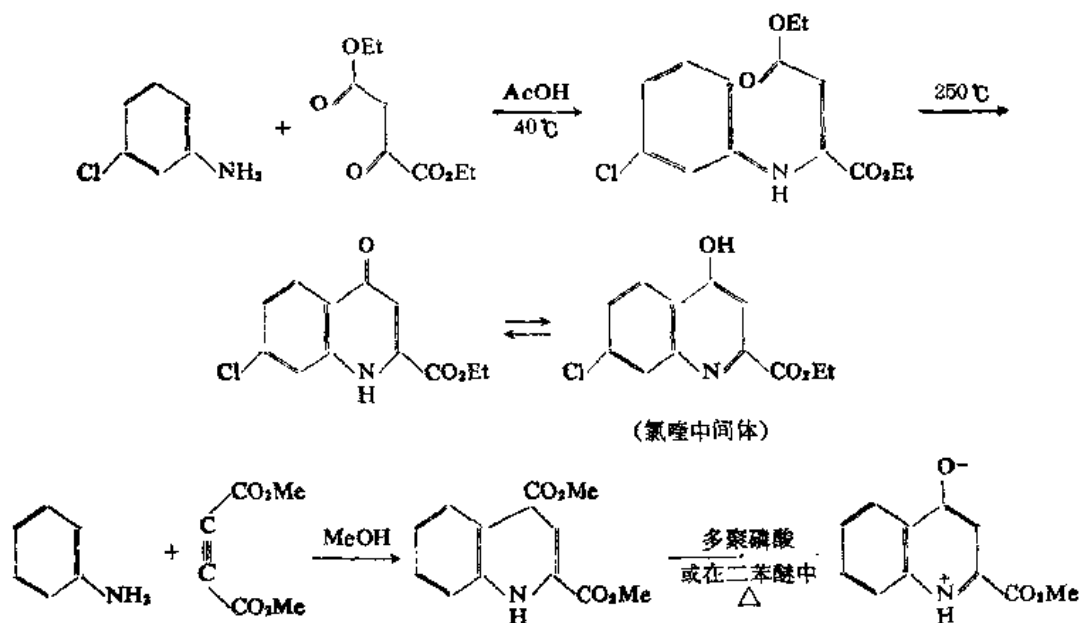
本反应一般很剧烈,必须小心操作,或加入适量 FeSO_4 、 HOAc 、 H_3BO_3 等物质,可使反应缓和进行。苯胺环上间位有供电基时,主要得 7-取代喹啉;有吸电基时则得 5-取代喹啉。用不饱和醛亦可代替丙烯醛(或甘油)。不少喹啉类化合物均可用本法合成。

5.4.1.2 Combes 法

本法以 1, 3-二羰基化合物与芳胺缩合,首先得到 β -氨基烯酮,然后在浓硫酸存在下进行环合,是合成喹啉的另一方法。例如:

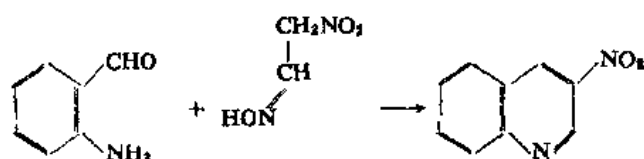


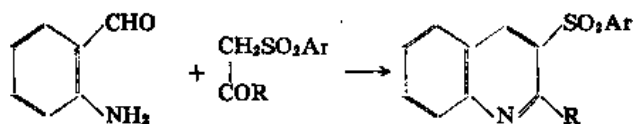
与此法类似的还有 Conradt-Limpach-Knorr 合成法,是以 β -酮酸酯(或丁炔二酸酯)与芳胺缩合,再经环化而得喹啉衍生物。例如:



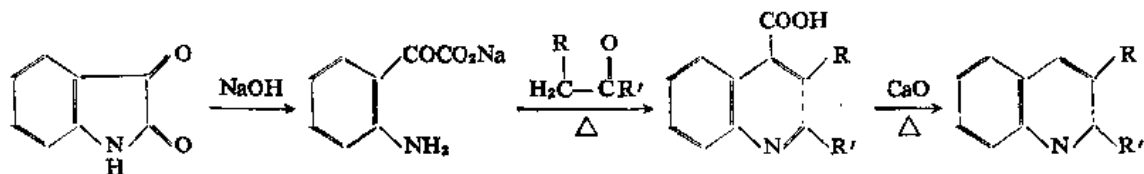
5.4.1.3 Friedländer 法

本法以邻氨基苯甲醛类化合物为原料,与带有活泼亚甲基的醛酮(或其衍生物)在酸或碱催化下作用,可得杂环上有取代基的喹啉衍生物。例如:



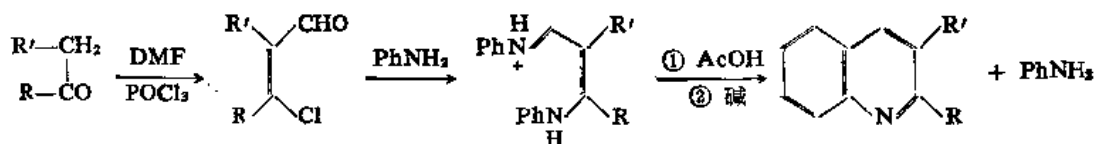


此法由于邻氨基苯甲醛类化合物制备比较困难,且不稳定,故应用上受到一定的限制。Pfitzinger 针对上述缺点,提出了较好的改良法,此法采用靛红为原料,与碱作用,经开环后与相应的酮作用,即得喹啉-4-羧酸衍生物,后者与生石灰共热即可脱羧。



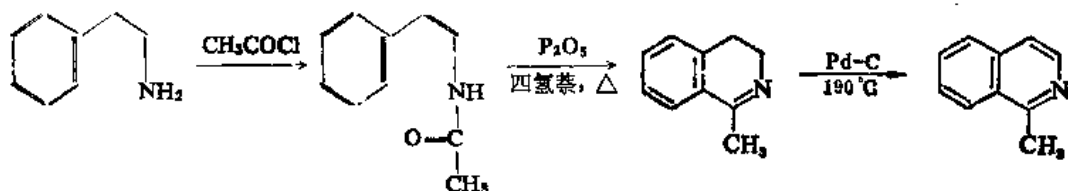
5.4.1.4 Gagan 法

这个较新的合成法是将一种酮转变为其相应的 β -氯丙烯醛,然后与芳胺缩合可得高产率的喹啉类化合物。例如:



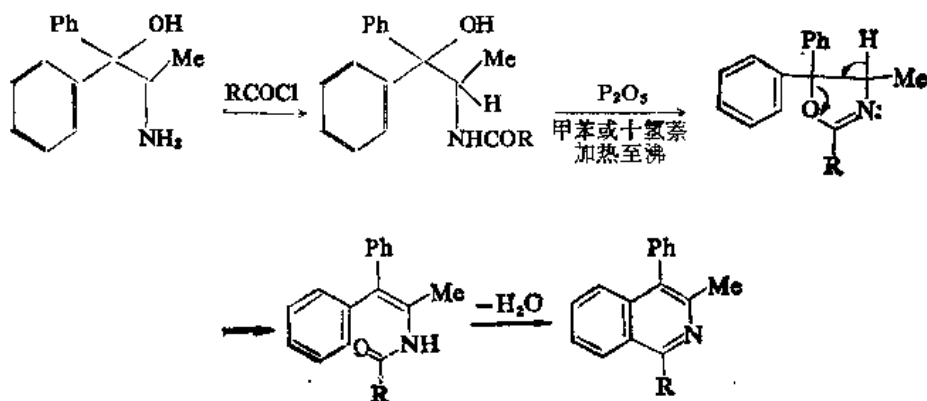
5.4.1.5 Bischler-Napieralski 法

本法是合成 1-取代异喹啉最常用的方法。先用苯乙胺经 N-酰化后脱水环化,再脱氢即得 1-取代异喹啉。例如:



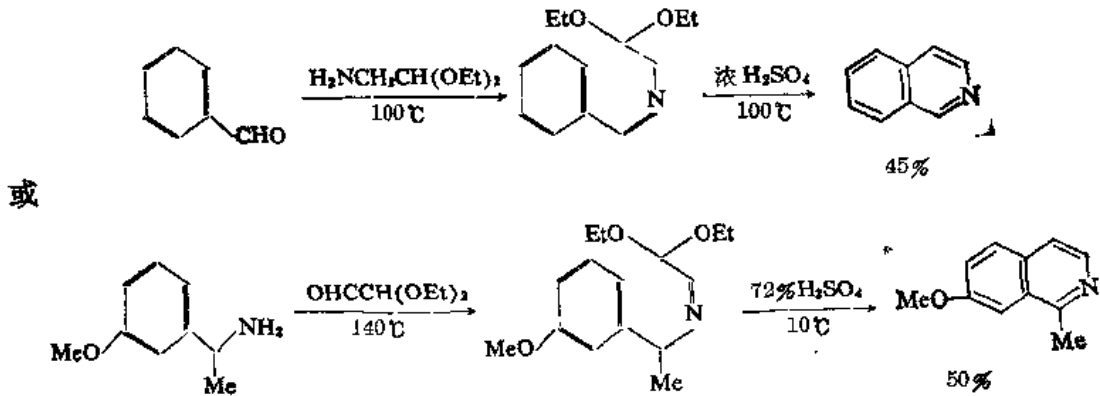
1-甲基异喹啉

Pictet-Gams 对本法作了改进,用 β -甲氧基或 β -羟基苯乙胺进行反应,可不经氧化或脱氢,直接制得异喹啉类化合物。反应过程中有噁唑啉(oxazoline)中间体生成:



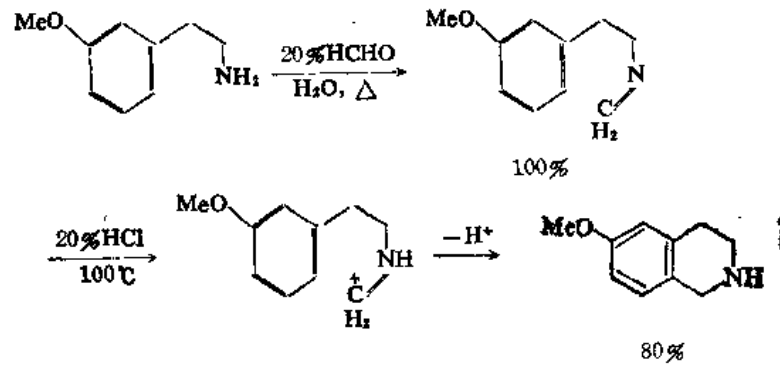
5.4.1.6 Pomeranz-Fritsch 法

反应第一步由苯甲醛与氨基缩醛缩合得 Schiff 碱(醛亚胺);第二步将 Schiff 碱用强酸处理环化而得异喹啉。



5.4.1.7 Pictet-Spengler 法

本法采用苯乙胺与醛在酸催化下反应得亚胺,然后环化得到四氢异喹啉。这是合成四氢异喹啉的常用方法。四氢异喹啉很易脱氢得异喹啉。



环合反应是一个亲电取代过程,环上有活化基团时对反应有利,但如活化基团在邻位,则不发生环合反应。

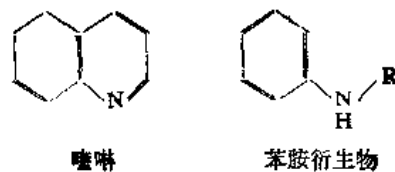
5.4.2 喹啉和异喹啉的性质

喹啉是无色油状液体,有类似吡啶的特殊臭味,沸点 237°C ,凝固点 -15.6°C , $d_4^{25} 1.097$,放置一段时间后颜色会变黄。喹啉难溶于水(室温为 0.7%)而易溶于有机溶剂,是一种有用的高沸点溶剂。

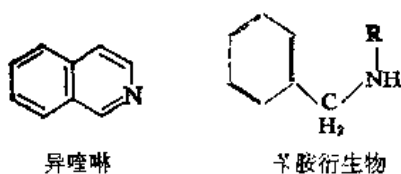
异喹啉是无色具有类似苯甲醛香味的低熔点固体,沸点 243°C ,凝固点 26.5°C ,微溶于水,易溶于有机溶剂,通常存放后颜色会变黄,能随水蒸气挥发。

5.4.2.1 碱性

喹啉和异喹啉都存在有吡啶环,可看作是一种叔胺,故都具有碱性。从结构上看,喹啉相当于苯胺衍生物:



异喹啉相当于苯胺衍生物，



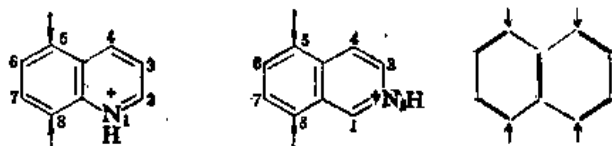
喹啉的 $pK_a = 4.9$ ，是一种弱碱，与酸可生成盐。异喹啉的 $pK_a = 5.4$ ，碱性比喹啉强，比吡啶略强。工业上利用喹啉的酸性硫酸盐溶于乙醇，异喹啉的酸性硫酸盐则不溶的性质来达到分离二者的目的。

亲电试剂(如 $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ 、 SO_3 、 X_2 、 R^+ 、 PhCOX 等)在喹啉和异喹啉氮上的加成与吡啶相似(见 4.2.2.1 节)。

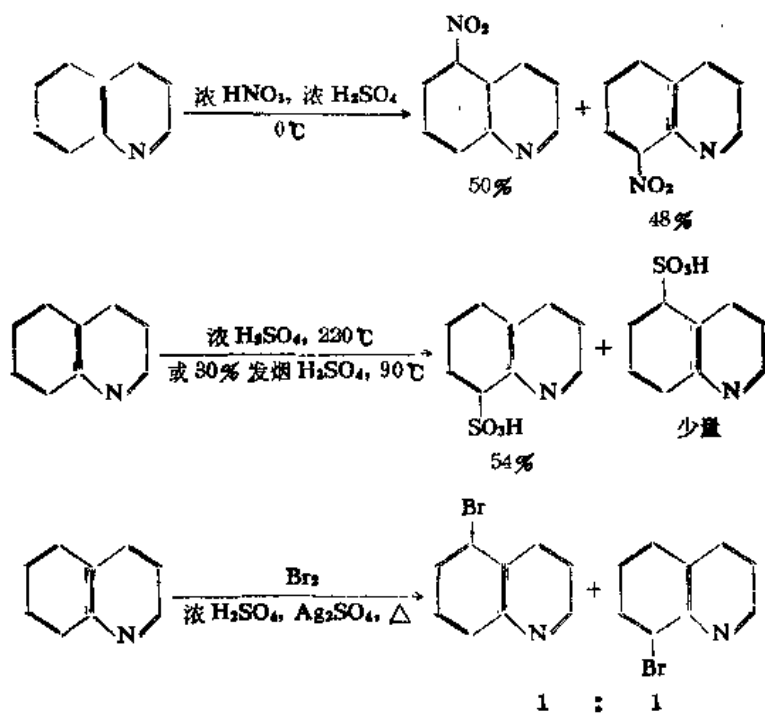
5.4.2.2 环上的亲电取代反应

喹啉和异喹啉都是苯并吡啶，由于吡啶环上氮原子的电负性，使吡啶环上的电子密度相对比苯环上的少。可以想象喹啉及异喹啉发生亲电取代反应较吡啶容易，而比苯或萘反应困难。

在强酸条件下，进行取代反应时，杂环氮上接受质子而带正电荷，故在杂环上较难发生亲电取代反应，而倾向于发生在苯环上(C-5、C-8位)，相当于萘的 α 位。

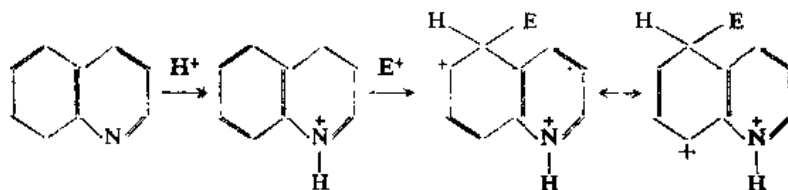


现以喹啉的亲电取代反应——硝化、磺化、卤化为例，

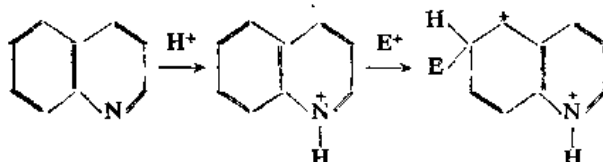


喹啉的亲电取代反应发生在 C-5 及 C-8 位, 亦可用中间体正离子的稳定性来解释:

E^+ 在 C-5 位上进攻:



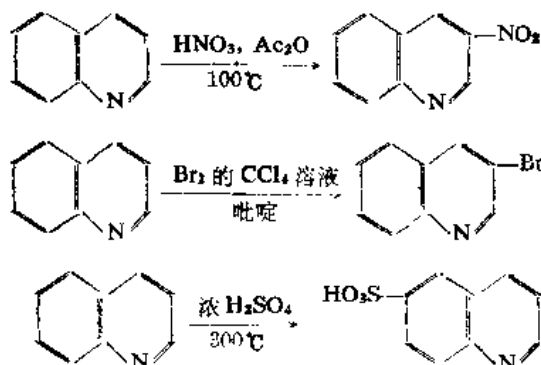
E^+ 在 C-6 位上进攻:



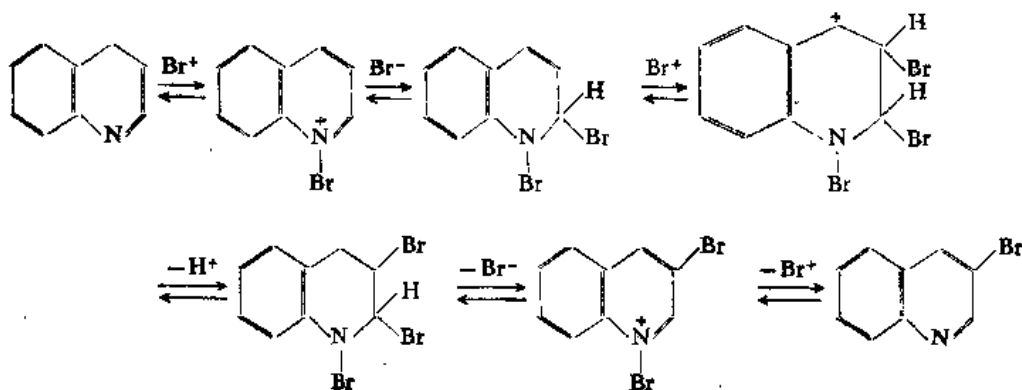
从上式中看出, 亲电试剂进攻 C-5 位 (C-8 位亦一样) 有两个具有保留吡啶环的稳定共振结构式, 而如果亲电试剂进攻 C-6 位, 只有一个具有保留吡啶环的稳定共振结构式。当然前者中间体正离子较稳定, 故喹啉的亲电取代反应发生在 C-5 及 C-8 位上。

喹啉的 Friedel-Crafts 反应——烷基化和酰基化反应均未见报导。

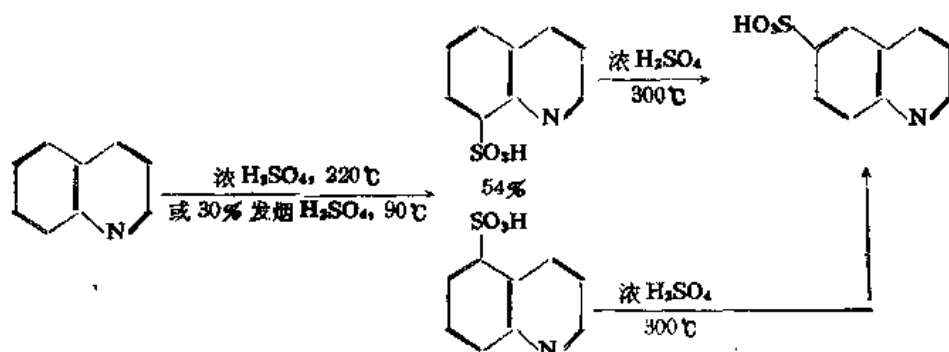
曾发现改变反应条件, 取代基进入位置会相应改变, 结果得到与上述不同的产物。



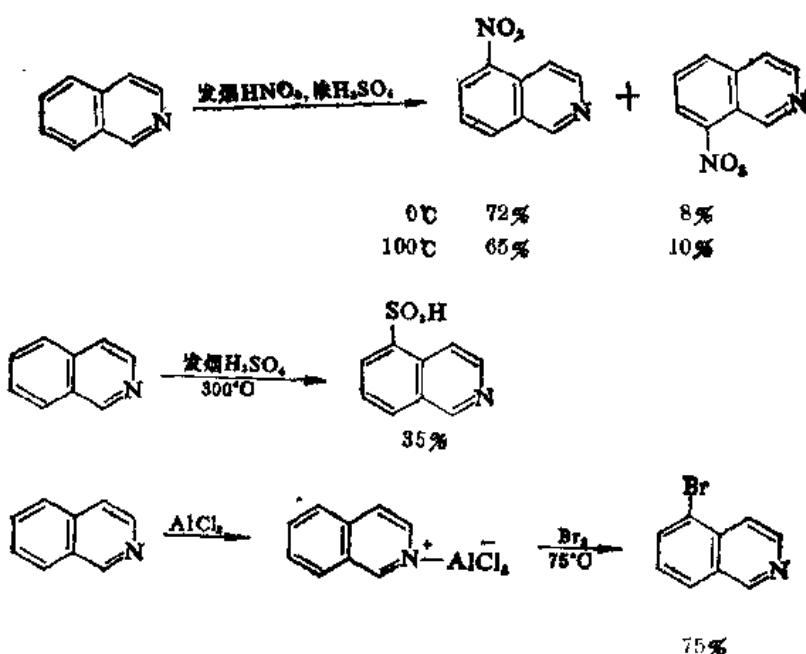
有人认为: 这可能是由于反应机理不同所引起的。例如喹啉在溴的四氯化碳溶液中溴化时, 发现先发生加成反应形成 1, 2-加成物, 它类似于邻氨基苯乙烯, 其余反应步骤比较明显, 如下式所示:



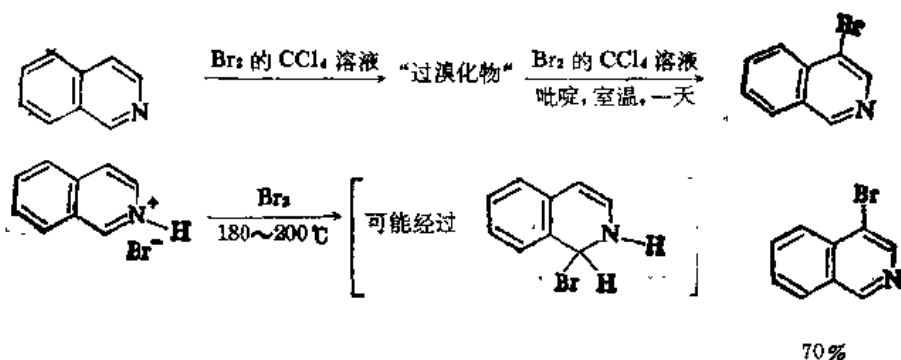
喹啉高温磺化, 看来是磺酸基先进入 C-5、C-8 位, 然后在高温下发生重排的缘故。产物以 6-磺酸为主。



同样, 异喹啉亦能发生亲电取代反应, 产物以 5 位为主。

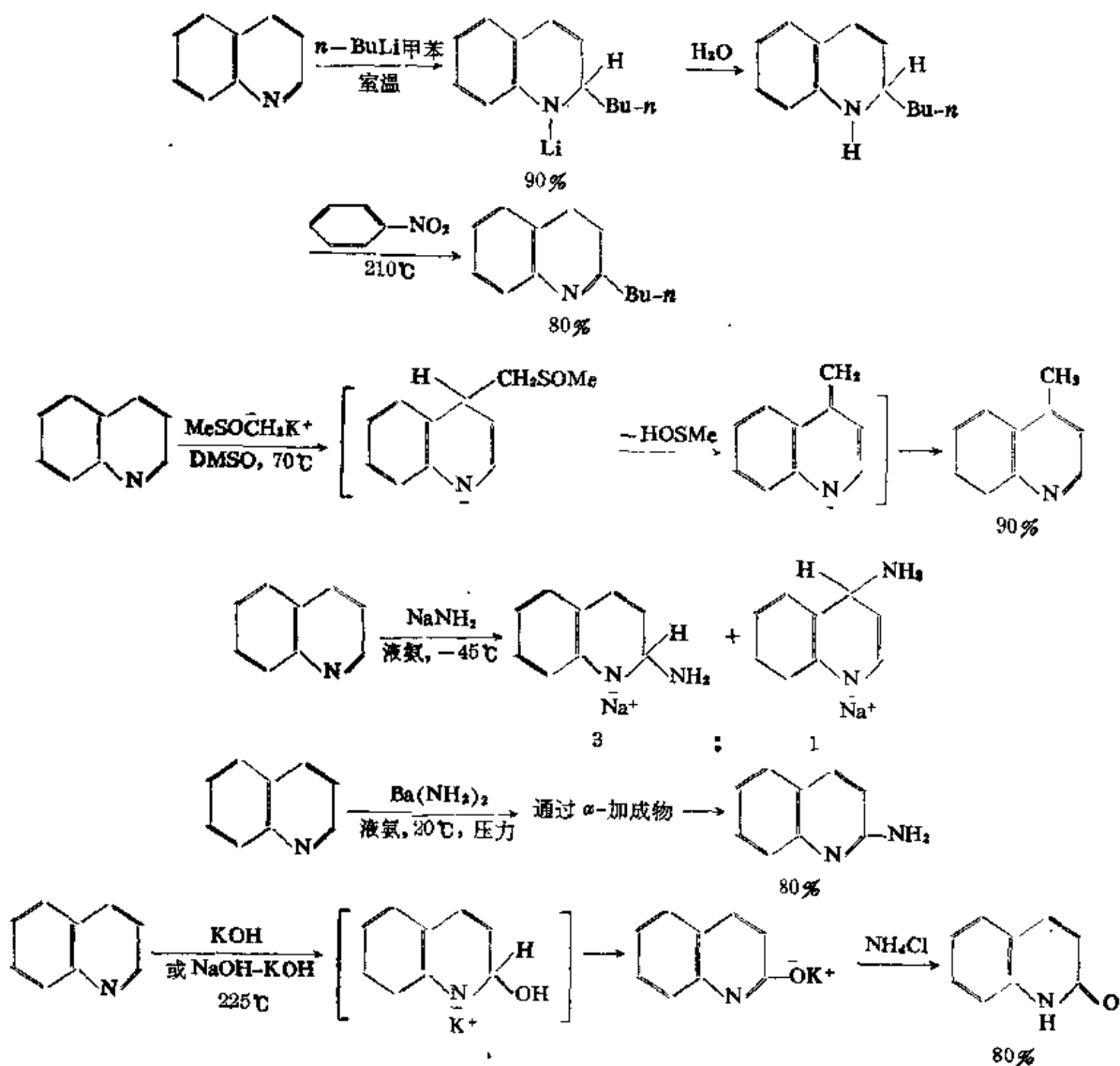


如果反应条件不同, 取代基进入的位置亦相应改变, 现以溴化为例:

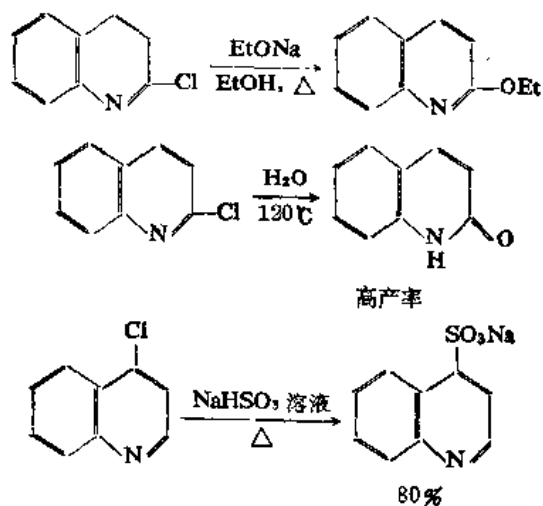


5.4.2.3 环上的亲核取代反应

喹啉的亲核取代反应比吡啶容易进行, 主要发生在吡啶环上, 喹啉取代在 C-2、C-4 位上 (C-4 位较少), 异喹啉取代主要在 C-1 位上。如喹啉的亲核取代反应:

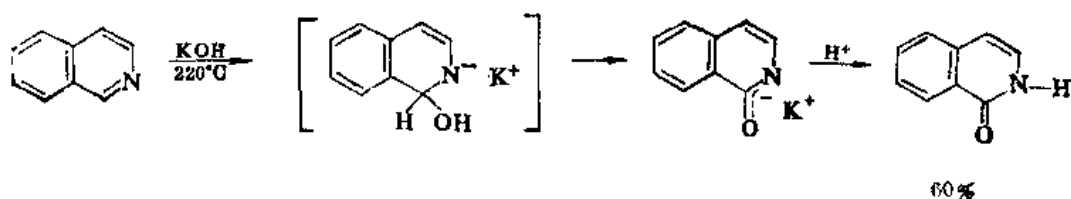
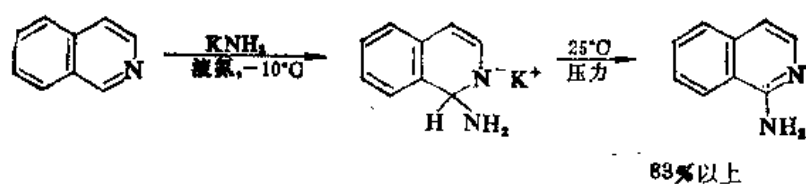
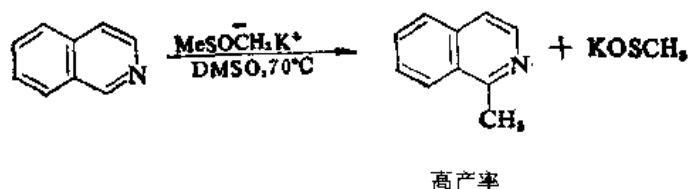
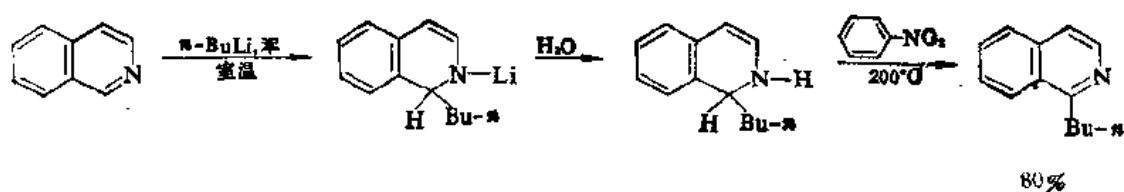


如果是 2-和 4-卤代喹啉, 亲核取代就比喹啉容易进行。

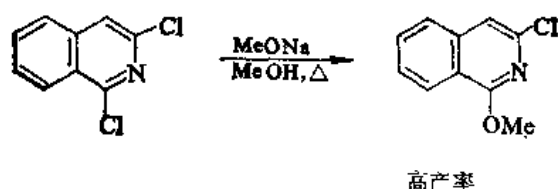


上述的一些喹啉亲核取代反应, 在同样条件下, 吡啶不能发生反应。对卤代喹啉的亲核取代反应而言, 如与醇钠反应, 同样反应条件, 2-氯代喹啉比 2-氯代吡啶快 300 倍。

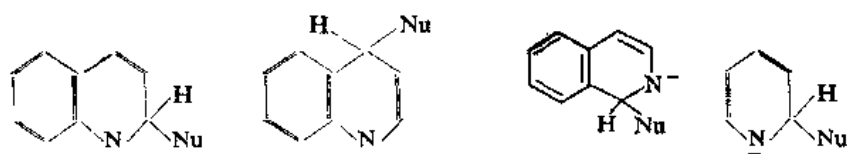
异喹啉的亲核取代反应如下：



如果用 1, 3-二氯异喹啉与醇钠反应, 取代主要在 C-1 位上, 并且亲核取代比异喹啉容易发生。



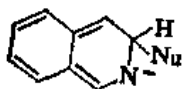
喹啉的亲核取代反应在 C-2 位上发生 (C-4 位上较少); 异喹啉的亲核取代反应主要在 C-1 位上发生, 并且喹啉、异喹啉发生亲核取代反应都比吡啶容易, 这可用中间体负离子的稳定性来解释:



亲核试剂在喹啉的 C-2 及 C-4 位上进攻, 以及亲核试剂在异喹啉的 C-1 位上进攻, 从其共振结构式看, 虽破坏了吡啶环的芳香体系, 但还保留苯环的芳香体系, 这与亲核试剂在吡啶的 C-2 位进攻, 要破坏吡啶环的芳香体系相比, 前三者的共振结构式较稳定, 即喹啉在 C-2 及

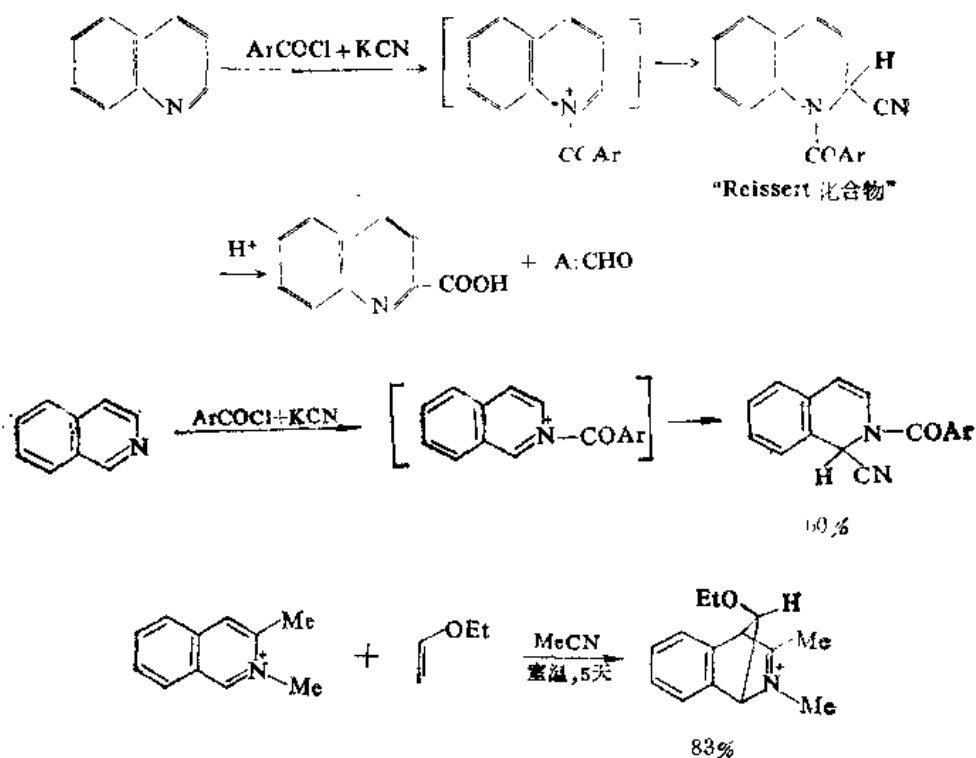
C-4 位发生亲核取代反应以及异喹啉在 C-1 位发生亲核取代反应所需活化能比吡啶发生反应时要小,故喹啉在 C-2 及 C-4 位以及异喹啉在 C-1 位比吡啶容易发生亲核取代反应。

为什么亲核试剂在喹啉及异喹啉的 C-3 位上不易发生反应呢? 参看吡啶的亲核取代反应不易在 C-3 位发生, 就可以理解喹啉的 C-3 位上亦不易发生反应。而亲核试剂在异喹啉的 C-3 位上进攻, 对氮原子而言, 亲核试剂虽是进攻其邻位, 但因其共振结构式没有吡啶和苯的芳香体系:



反应所需活化能高, 故亦不易在 C-3 位上发生亲核取代反应。

喹啉和异喹啉的亲核取代反应机理是由亲核试剂先对甲亚胺键的加成而后再消除的。在喹啉和异喹啉正离子中, 既能与亲核试剂发生 Reissert 反应, 亦能发生周环反应, 有人认为这也是涉及到对甲亚胺键的加成反应。

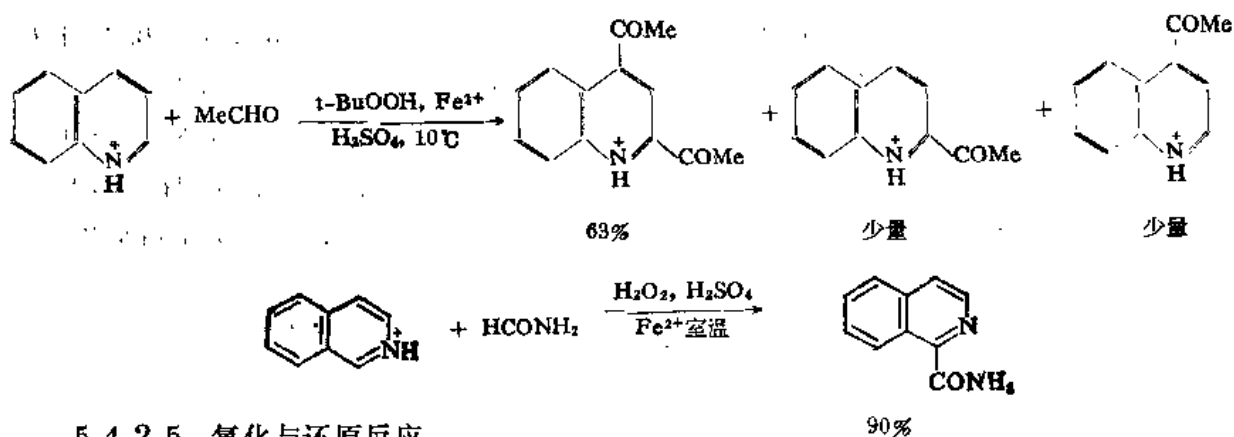


通过 Reissert 化合物加 H^+ 可合成杂环羧酸衍生物, 或从酰氯制取醛; 而吡啶不能发生此反应。

5.4.2.4 自由基反应

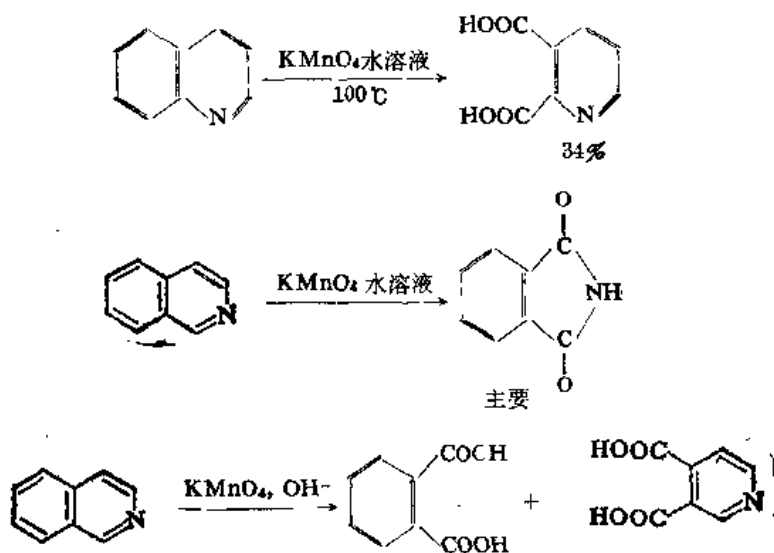
喹啉和异喹啉都可与过氧化苯甲酰作用, 苯基自由基进入喹啉的 2~8 位上, 可得七种不同单苯基取代喹啉 (其中得到最少的 2-苯基喹啉仅含 6%, 4-苯基喹啉含 20%, 8-苯基喹啉最多, 占 30%); 同样可得到许多单苯基取代异喹啉异构体的混合物。

如用喹啉或异喹啉正离子为作用物, 都可引入酰基和酰胺基, 但引入的位置不同; 如喹啉能引入 2, 4 位, 而异喹啉则引入 1 位。

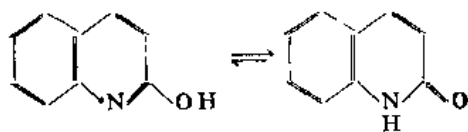


5.4.2.5 氧化与还原反应

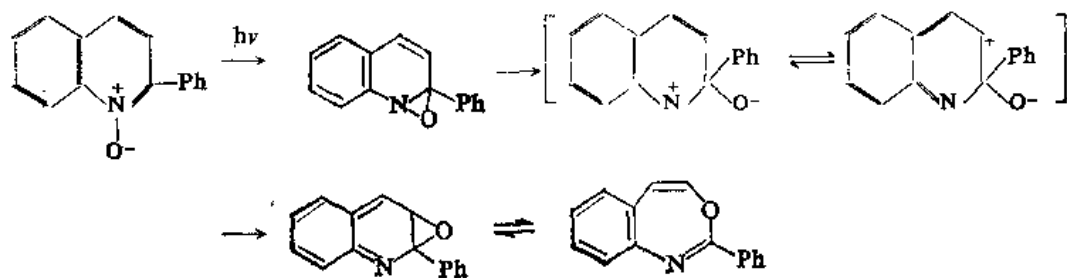
喹啉和异喹啉与吡啶相似之处还表现在不易氧化。如喹啉对一般氧化剂(即使铬酸等)亦作用很慢,在高锰酸钾存在下,喹啉氧化时苯环破裂,主要得到吡啶-2,3-二甲酸。而异喹啉氧化时如在碱性条件下,既开裂苯环亦使吡啶环开裂。



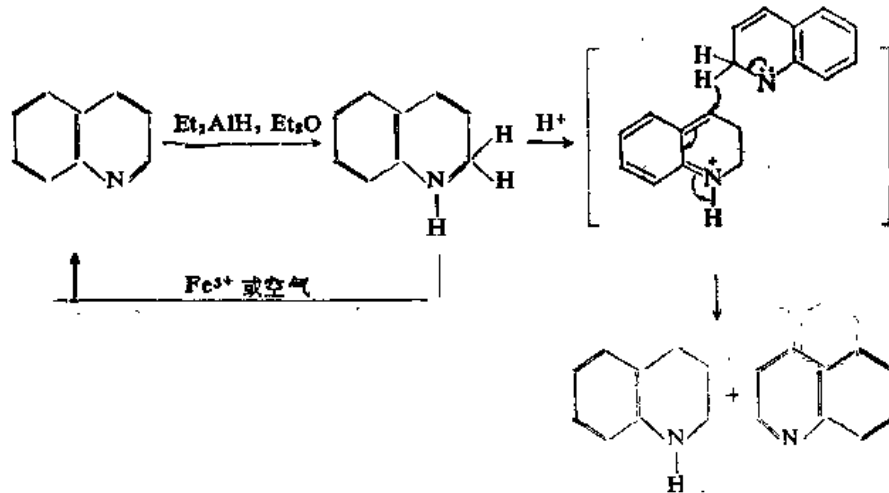
次氯酸钙氧化喹啉得 2-羟基喹啉,后者易转变为酮式结构,如:



过氧酸氧化喹啉和异喹啉,都得到 N -氧化物。在 N -氧化物中,近代光化学研究最重要产品是环扩大,形成 1,3-氧氮环庚三烯(oxazepin)。例如:



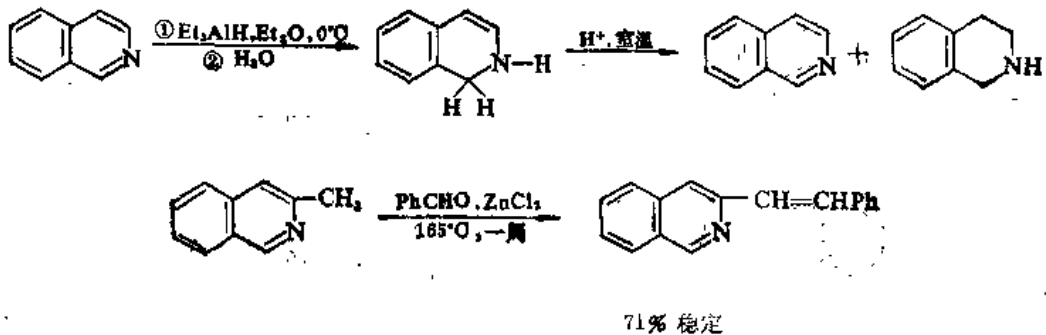
与吡啶类似,各种还原剂能使喹啉或异喹啉还原得到不同的产物。例如:



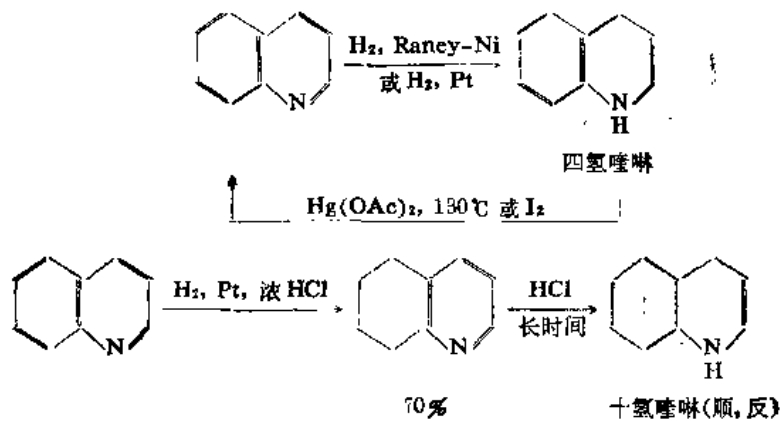
1,2-二氢喹啉即使在空气中亦易氧化回复成喹啉。在隔绝空气、酸性条件下可得到四氢喹啉和喹啉的混合物。

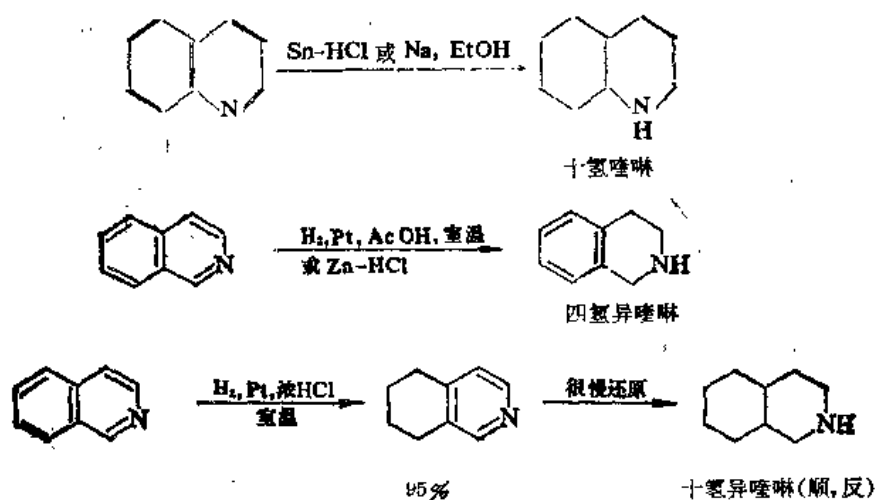
如2,2,4-三甲基-1,3-二氢喹啉在盐酸介质中于95~98°C可进行聚合,由于聚合体分子量不同,可得到防老剂RD(低分子量)和防老剂124(高分子量)。防老剂加入高分子材料中,能起抑制和延缓老化过程的作用。

同喹啉一样,异喹啉在二乙基铝氢存在下,亦可还原得到很活泼的1,2-二氢异喹啉,后者在酸酐存在下,可得到很稳定的N-酰基物。



喹啉和异喹啉还可在催化剂存在下加氢,或用化学还原剂还原:

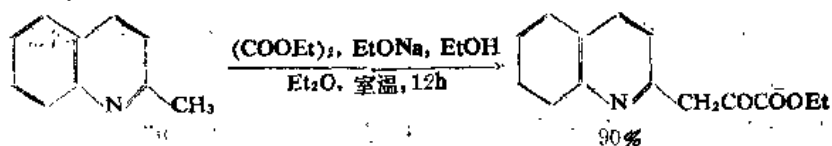




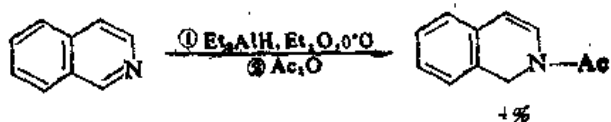
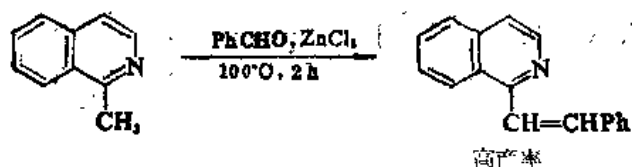
5.4.3 重要的喹啉和异喹啉化合物

5.4.3.1 烷基喹啉和烷基异喹啉

象烷基吡啶一样,只有处在喹啉的 α 或 γ 位上的烷基,因受氮原子的影响,使 α -H比较活泼,易于发生缩合反应。

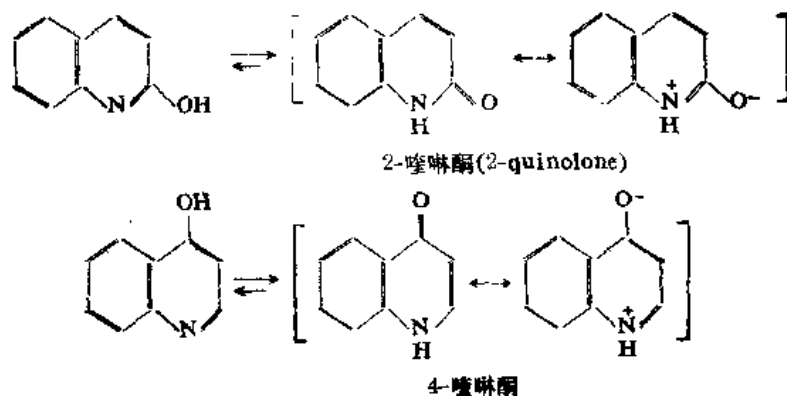


在烷基异喹啉中,只有1-烷基异喹啉容易发生缩合,烷基在其他位时产率就显著下降。

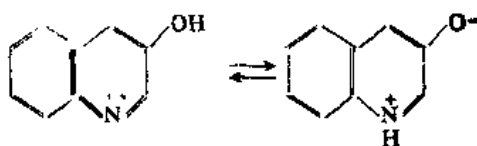


5.4.3.2 羟基(异)喹啉和氨基(异)喹啉

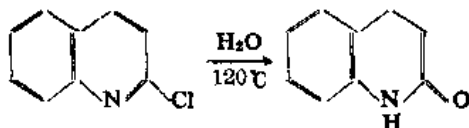
2-和4-羟基喹啉主要是以类酰胺的酮式结构为主:



3-羟基喹啉与其相应的两性离子成互变异构平衡：



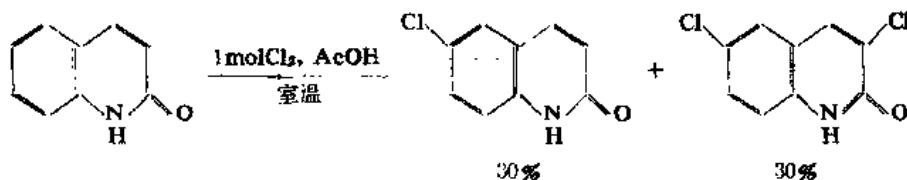
喹啉环的2或4位上卤素较为活泼，能被亲核试剂取代，例如与水作用可得2-或4-喹啉酮：



与羟基吡啶一样， α -及 γ -羟基喹啉的酸性和碱性强度与喹啉及3-羟基喹啉相比，均有削弱。

2-或4-吡啶酮遇卤化磷则发生卤化反应，但喹啉酮却不能。

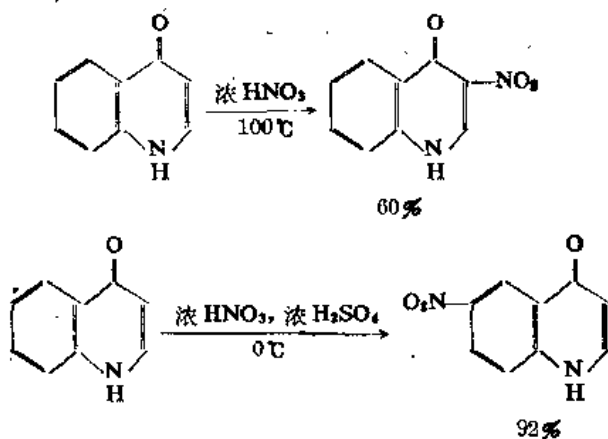
2-喹啉酮作为中性未质子化的分子与氯反应时，优先发生在C-6位上。



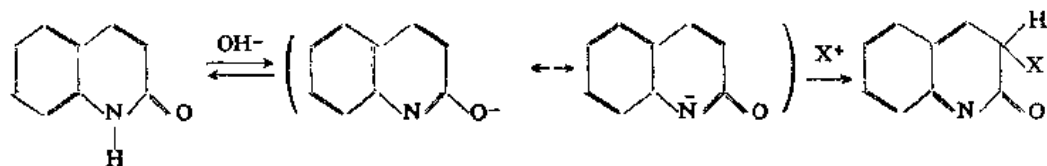
然而在强的硫酸溶液中，H-D 交换反应的次序却是：

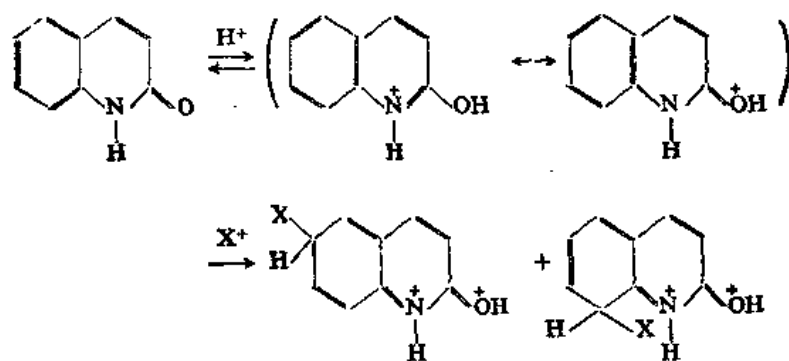


同样，中性未质子化的4-喹啉酮亲电取代反应的有利位置发生在C-3上；反过来，若和质子化的分子反应则取代发生在C-6和C-8位上。



又如2-及4-喹啉酮，在NaOH水溶液中反应则氮去质子化，而在浓强酸作用下，则发生氧上质子化。现以2-喹啉酮为例说明：





4-羟基喹啉能起 Reimer-Tiemann 反应, 得到 4-羟基喹啉-3-醛。如果喹啉的 C-5、C-6、C-7、C-8 位上有羟基取代, 能发生 Bucherer 反应, 得到相应的氨基喹啉。

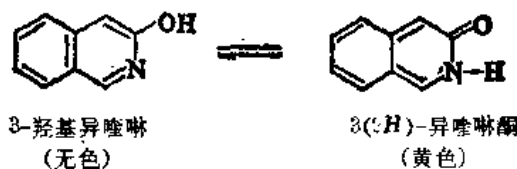
8-羟基喹啉是分析化学中著名的螯合剂, 特别与 Zn^{II} 、 Mg^{II} 、 Al^{III} 螯合, 8-羟基喹啉的铜螯合物是有用的杀菌剂。

4-、5-、6-、7-和 8-羟基异喹啉, 类似酚类化合物, 而 1-羟基异喹啉在所有条件下, 都以羰基形式存在:



1(2H)-异喹啉酮

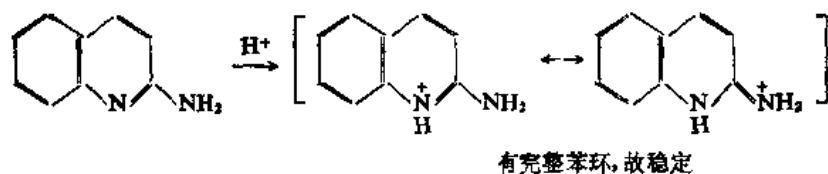
比较有趣的是羟基异喹啉的 3 位异构体, 在醚溶液中是 8-羟基异喹啉占优势, 在水溶液中则 3(2H)-异喹啉酮占优势。如在醚溶液中加入少量甲醇时, 溶液由无色转变成黄色, 这是由于存在酮式和烯醇式互变异构体的缘故。



氨基喹啉与氨基吡啶一样, 氨基在环上的位置不同常常影响其碱性的大小。

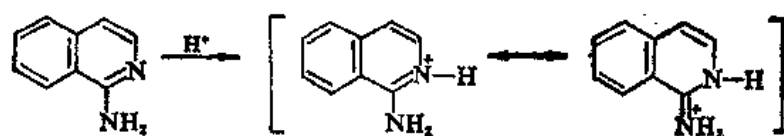
氨基的位置	2	4	3	5	6	7	8
pK _a	7.3	9.2	4.9	5.5	5.6	6.6	4.0

亦就是说 3-氨基喹啉与喹啉的碱性相仿, α -或 γ -氨基喹啉的碱性却强得多, 这可用氮上的未共用电子对容易吸引氢质子, 形成中间体正离子的稳定性来解释。以 α -氨基喹啉为例:

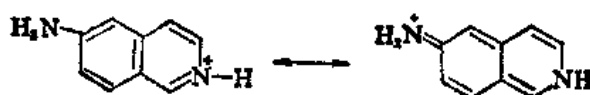


氨基喹啉用碘甲烷作用, 烷基化发生在环氮上, 而乙酰化反应却发生在氨基上。5-、6-、7-、8-氨基喹啉进行溴化及硝化时, 则反应发生在苯环上。

氨基异喹啉的碱性,以1-氨基异喹啉 ($pK_a=7.6$) 为最大, 接近于2-氨基喹啉 ($pK_a=7.3$), 这是因为1-氨基异喹啉质子化后正离子稳定:



其次是6-氨基异喹啉, pK_a 为7.2。



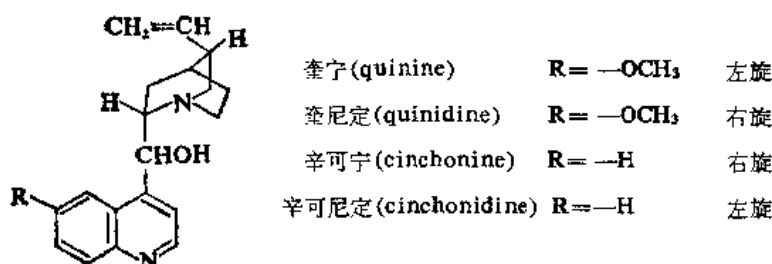
有对位羰型结构, 较稳定

七个氨基异喹啉中碱性最弱的是3-氨基异喹啉, 它的 pK_a 为5.0。

5.4.3.3 喹啉和异喹啉族生物碱

含有喹啉或异喹啉环的生物碱数目很多, 以下仅举几个最有代表性的品种加以讨论。

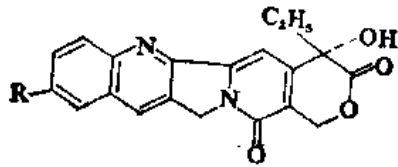
(1) 辛可宁碱及金鸡纳碱 从茜草科金鸡纳属植物中, 现已分离出30种以上的生物碱, 其中最重要的是辛可宁及金鸡纳碱(又名奎宁), 其次是奎尼定和辛可尼定。临床上用奎宁治疗疟疾, 用奎尼定治疗阵发性心动过速等症。其结构为:



奎宁和辛可宁在1820年首次获得, 1842年人们把辛可宁与碱共热得到喹啉, 1908年Rabe完成结构测定, 1944年Woodward等实现了奎宁的全合成。由于奎宁只有抑制而无迅速杀灭人体疟原虫的功效, 因此引起了合成抗疟药的蓬勃发展, 其中最有效的多数是喹啉的衍生物:



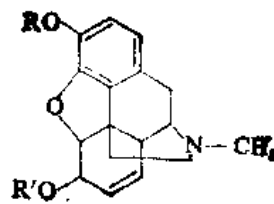
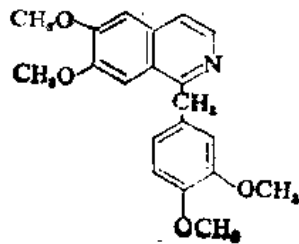
(2) 喜树碱 喜树碱是从珙桐科乔木喜树的种子和根皮中分离得到的一种弱碱性物质, 已供临床应用, 对胃、肠癌症及白血病有较好的抗癌活性, 其中主要成分为喜树碱 (camptothecine):



R=H 喜树碱
 R=OH 10-羟基喜树碱
 R=OCH₃ 10-甲氧基喜树碱

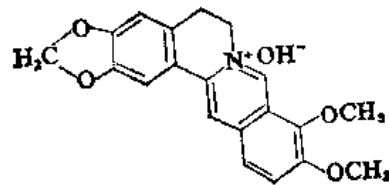
喜树碱为淡黄色针状结晶，熔点 264~267°C (分解)，不溶于水，可溶于氯仿，易溶于氯仿乙醇的混合液中。喜树碱已可人工合成。

(3) 鸦片生物碱 罂粟科植物罂粟的未成熟的果实中，有一种白色乳汁，晾干后得固体即鸦片。鸦片中含有大约 20 余种生物碱，其中含量最多的是吗啡，另外还有可待因、罂粟碱、蒂巴因等，它们都属于异喹啉族的生物碱。罂粟碱是鸦片生物碱中研究得最透彻的一个，可看作是 1-苯甲基异喹啉的衍生物。罂粟碱具有良好的解痉作用，是优良的镇痛药，并有兴奋提神和降低血压的作用。吗啡在上世纪初已经取得，是被提纯的第一个生物碱，但它的结构到 1952 年才确定。吗啡为中枢抑制药，具有镇痛、镇静、抑制呼吸及肠蠕动等作用，临床用于剧烈疼痛、心脏性哮喘及麻醉前给药。吗啡容易成瘾，因此必须严格控制使用。可待因是吗啡的甲醚，与吗啡有同样的生理作用，但效力较弱，成瘾性亦较吗啡为轻，临床用于刺激性干咳及中度疼痛。它们的结构式为：



R=R'-H 吗啡
 R=CH₃, R'=H 可待因

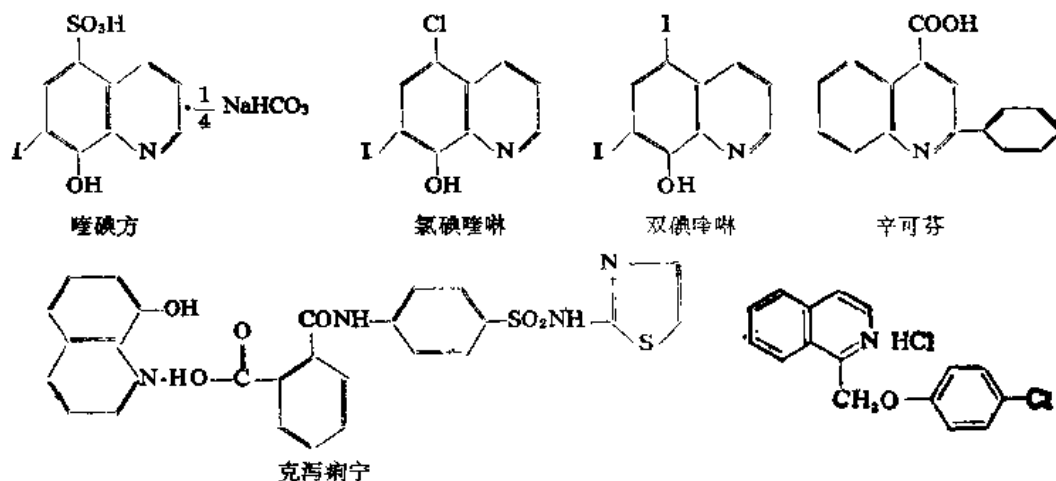
另外，存在于黄柏、黄连中的小檗碱(又名黄连素)，其结构中也具有异喹啉环。药用的是黄连素的盐酸盐，为黄色结晶，味极苦，是一种抗菌药物，对痢疾杆菌、葡萄球菌及链球菌有很强的抑菌作用。其结构式为：



黄连素

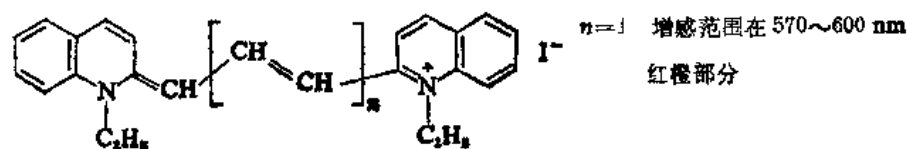
5.4.3.4 喹啉和异喹啉类合成药

属于这一类的药物为数很多，不少抗疟药物都具有喹啉环，如氯喹、扑疟喹啉等(见前)。此外，还有抗阿米巴药喹碘方(chiniofon)、氯碘喹啉(vioform)、双碘喹啉(diodoquin)，解热镇痛药辛可芬(cinchophen)，抗菌痢药克泻痢宁(ileutazol, OQPST)，以及预防流感药抑感灵(famotin)等，它们都具有喹啉或异喹啉环。



5.4.3.5 花青染料

花青染料(cyanine dyes)又名菁类染料,是两个喹啉核以 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 相连接的一类化合物,分子中可以连接多个次甲基,故又称多次甲基染料。次甲基($-\text{CH}-$)两端的两个氮原子,一个作为供电基,一个作为吸电基。这种体系吸收光能的作用很强,故这类染料常用作照相相片的增感剂,其结构式可表示为:



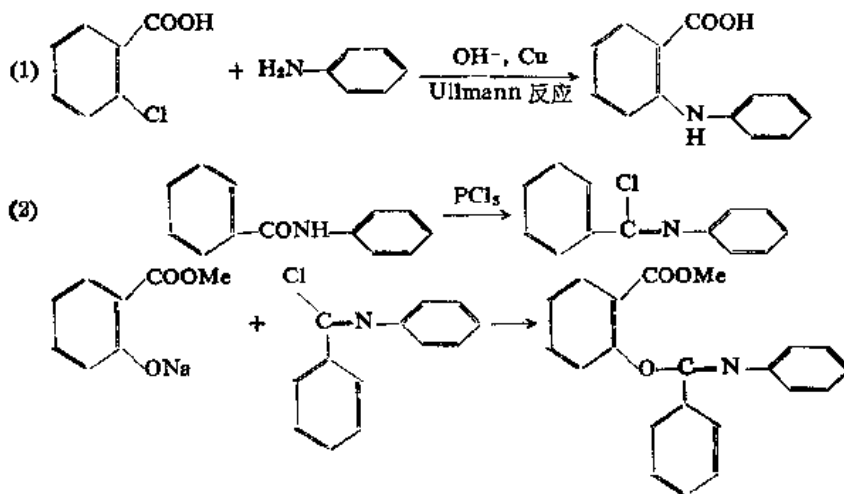
据测知, n 增加 1, 波长向长波方向移动 90~100 nm。

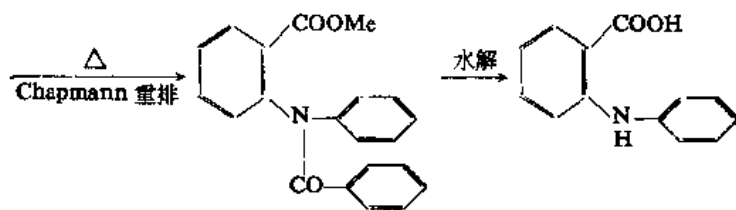
5.5 吡啶和菲啶

吡啶和菲啶都是由两个苯环与吡啶环稠合而成的三环体系,二者都存在于煤焦油的高沸点馏分中,亦很容易从合成中制得。

5.5.1 吡啶和菲啶环的合成

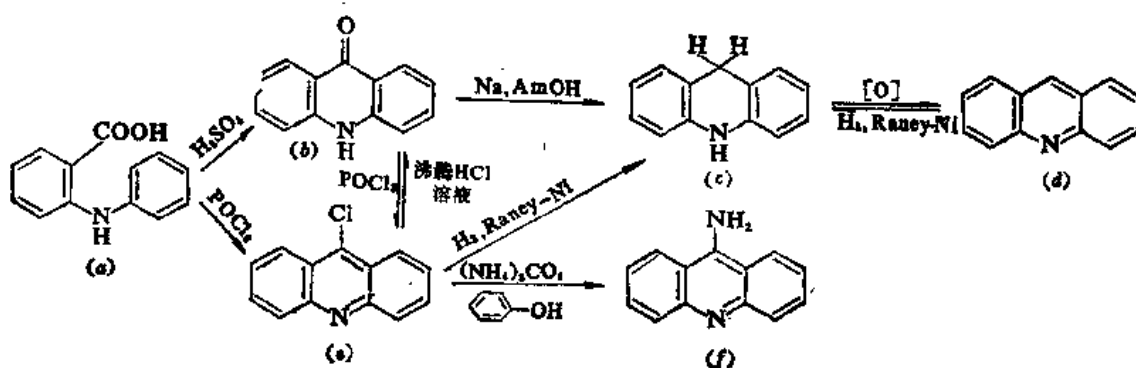
吡啶最常用的合成方法是以二苯胺-2-羧酸为起始原料,后者一般可由两种方法制得:



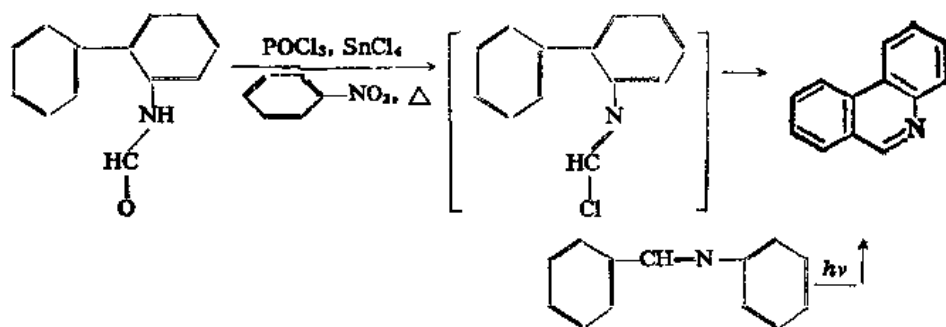


在上述(1)的反应中,邻氯苯甲酸中由于羧基为吸电子基,使氯原子活化,反应收率高;相应地如果改用邻氨基苯甲酸和溴苯作用,由于溴原子未曾活化,而氨基却受到钝化,因此虽然也可得到一些二苯胺-2-羧酸,但收率很低。

二苯胺-2-羧酸(a)经环化得9-吡啶酮(b),后者可还原为9,10-二氢吡啶(c),(c)经空气或三氯化铁等其他氧化剂氧化均可得到吡啶(d)。(a)也可定量转变为(e),(e)在酸性催化剂存在下与碳酸铵反应可得9-氨基吡啶(f),(f)是一种较强的碱,其盐酸盐常用作烧(烫)伤的创口消毒剂和杀菌剂。



吡啶的最好制备方法是2-甲酰氨基联苯环化。此外,苯甲醛缩苯胺的光解也可制得吡啶。



许多其他的2-酰氨基联苯类也可同样进行环化得吡啶衍生物。

5.5.2 吡啶和菲啶的性质

吡啶为淡黄色挥发性结晶固体,熔点 110°C ,沸点 345°C ,其蒸气对鼻子及咽喉有强烈的刺激作用。

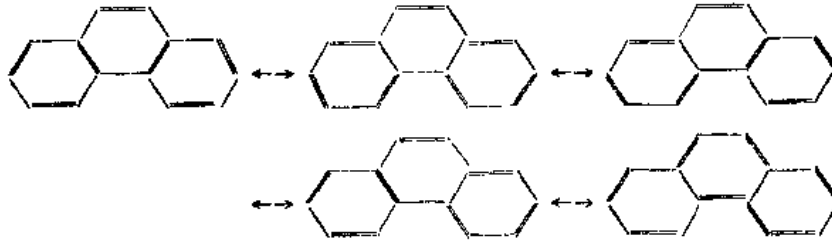
菲啶为无色结晶固体,熔点 108°C ,在稀乙醇溶液中呈弱的蓝色荧光。

吡啶和菲啶与葱、菲类似,它们都是具有荧光的物质,但以吡啶的荧光较强,通常呈蓝或绿色。

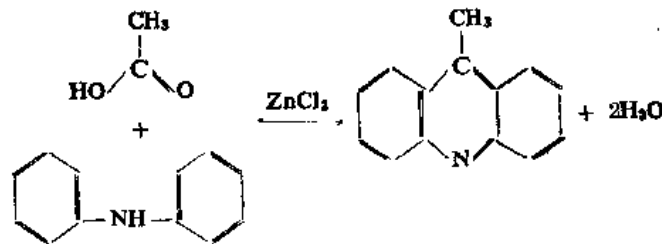
吡啶类似于葱,它们都是平面的,吸收光谱亦几乎相同,而其共振能 443.5 kJ/mol 和葱 439.3 kJ/mol 亦相仿。在化学性质上,吡啶的9,10位也类似于葱,容易发生加成反应,如加

氢可得 9, 10-二氢吡啶, 加卤素可得 9, 10-二卤吡啶, 加氢氰酸可得 9-氰基-9, 10-二氢吡啶 (易在空气中氧化成 9-氰基吡啶)。这可用吡啶 9, 10 位加成后得到的产物比其他 1, 2, 3, 4 位加成所得产物稳定, 反应所需能量较小来解释。

菲啶类似于菲, 它的 5, 6 位上亦同样具有较大的不饱和性, 能发生加成反应, 用 Raney-Ni 加氢或锡加盐酸还原均可得 5, 6-二氢菲啶。其原因一般可用菲的五个共振结构式中 5, 6 位的双键比例最大, 故不饱和性最显著来解释。

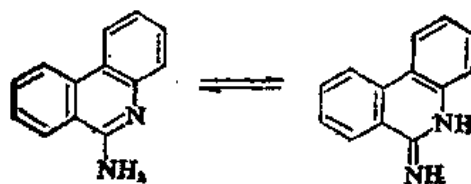


同喹啉与异喹啉相类似, 在吡啶中, 由于氮原子的电负性, 使环碳上的电子密度比苯低, 所以吡啶的亲电取代活性甚差, 因此多数的取代吡啶, 并不是由吡啶进行亲电取代反应所得, 而是用已有取代基的原料直接合成制取的, 如 9-甲基吡啶可用二苯胺为原料来合成 (称为 Bernthsen 法):

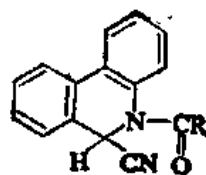


但另一方面, 吡啶的亲核取代反应往往能很顺利地进行, 如与氨基钠发生 Chichibabin 反应得到 9-氨基吡啶, 它在吡啶的单氨基衍生物中, 是碱性最大、杀菌力最强的化合物。

菲啶亦是如此, 不易发生亲电取代反应, 而亲核反应也比较容易进行, 如发生 Chichibabin 反应可得 6-氨基菲啶。有人认为由于存在下列互变异构平衡:

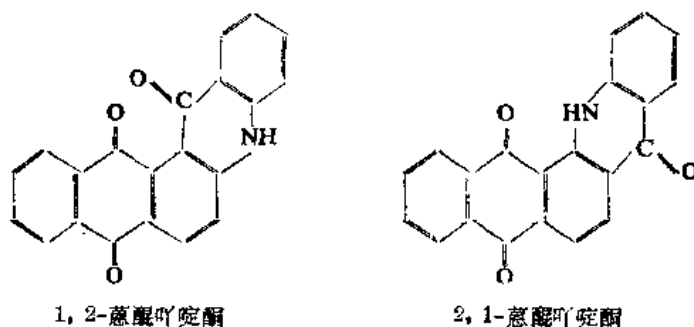


故 6-氨基菲啶不能发生重氮化反应。菲啶用酰氯和 CN^- 可进行 Reissert 反应得到:

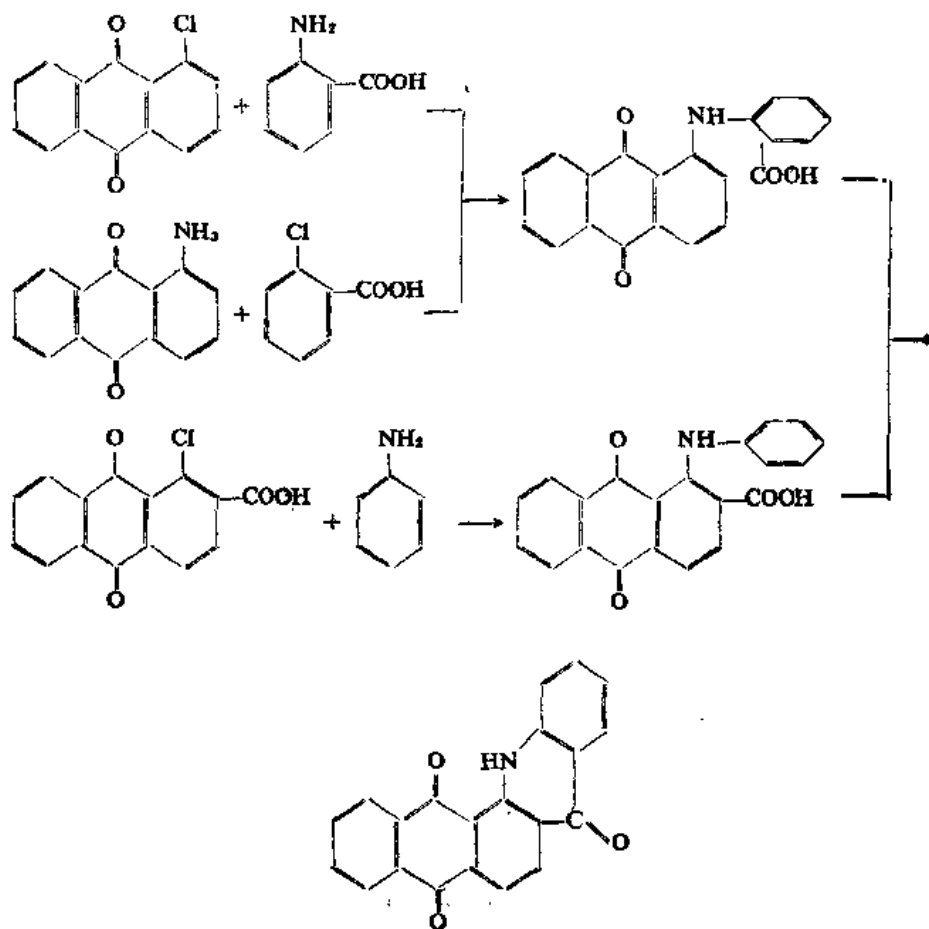


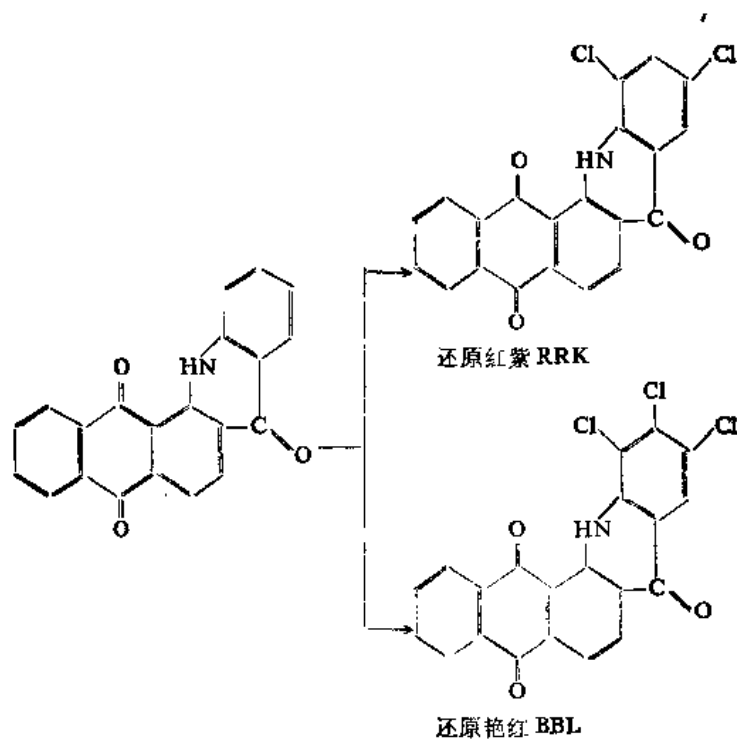
5.5.3 重要的吡啶衍生物

蒽醌吡啶染料是一种具有色泽鲜艳, 坚牢度好, 可对棉、麻、维纶等进行染色和印花的还原染料。这类染料不仅有红、紫、蓝等色泽外, 也有橙、棕、吡叽、绿色等广泛的品种。蒽醌吡啶可以看作是一分子蒽醌和一分子吡啶酮的并合体, 这样的结构也可叫酞酰吡啶酮。由于分子中羰基和亚胺基相对位置不同, 可分为 1, 2-蒽醌吡啶酮和 2, 1-蒽醌吡啶酮,

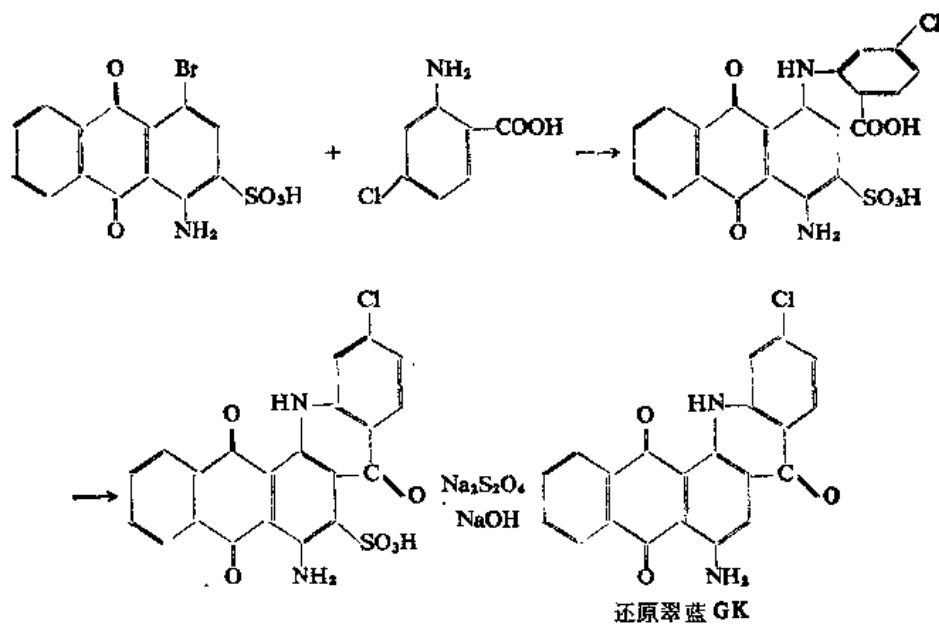


2, 1-蒽醌吡啶酮是紫红色化合物, 由于对棉纤维亲和力不大, 不耐碱煮, 但具有较好的耐光牢度, 故工业上实际使用的是 2, 1-蒽醌吡啶酮的衍生物来制备有较好的全面坚牢度的还原染料。例如制备还原红紫及还原艳红染料时, 先制得 2, 1-蒽醌吡啶酮, 然后在硝基苯中, 在氯化碘存在下, 用硫酰氯进行氯化, 可根据含氯量不同, 可得到不同颜色的两种染料,



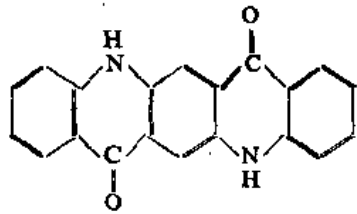


如在萘醌吡啶酮分子的 6 位引入氨基, 则可得蓝色染料。

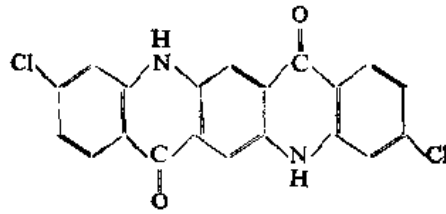


还原翠蓝 GK 也可用作分散染料染人造羊毛(聚丙烯腈纤维)等。

吡啶衍生物中另一种俗称酞菁红的喹吡啶酮, 是一种有色颜料, 广泛用于高级油墨、油漆、喷漆以及合成纤维的原(料)浆着色, 亦可用于聚氯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯等塑料工业的着色上。喹吡啶酮存在着不同结晶形态: α 及 γ 型为蓝光红色颜料, β 型为紫色颜料。从不同方法所得粗喹吡啶酮大部分为 α 型, 用不同方法处理后可得 β 型或 γ 型。可能由于不同分子中亚氨基和羰基间形成氢键的缘故, 喹吡啶酮稳定性高, 不溶性大。例如:

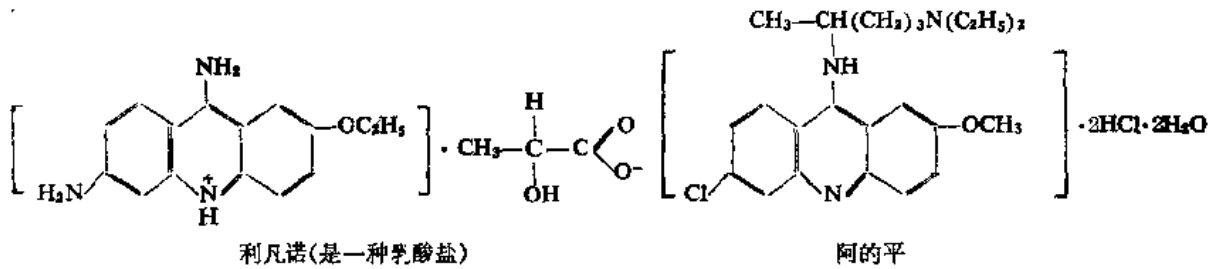


γ 型, 工业上称酞菁红
 β 型, 工业上称酞菁紫

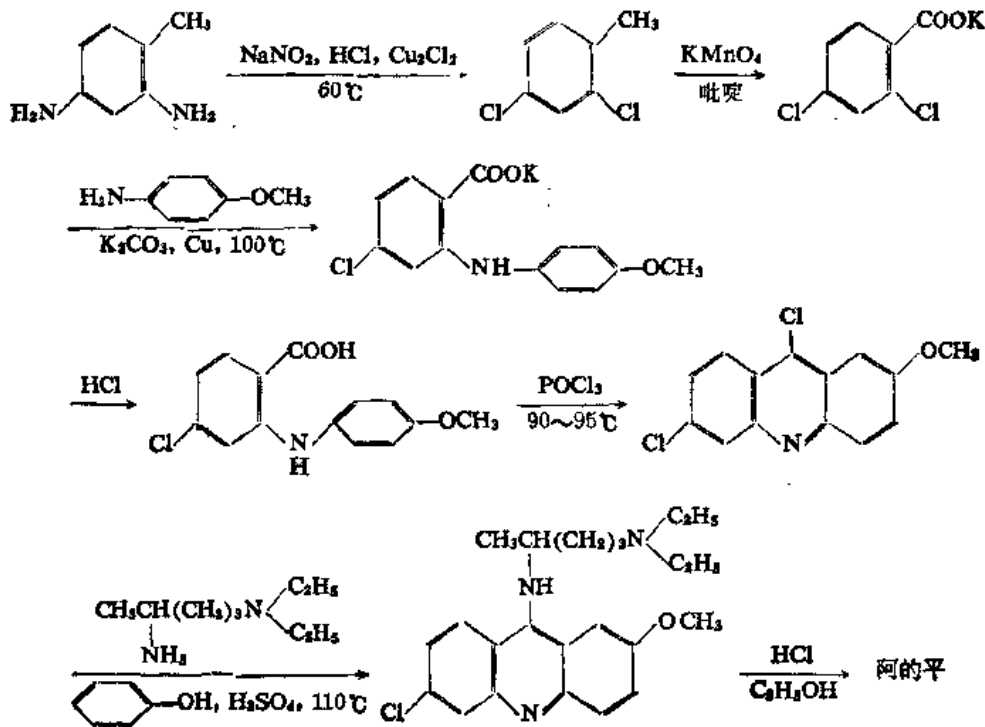


黄光红

目前吡啶衍生物中用作药物的有利凡诺(rivanol)和阿的平(atebrin), 前者为消毒防腐剂, 后者为抗疟药。它们的结构如下:

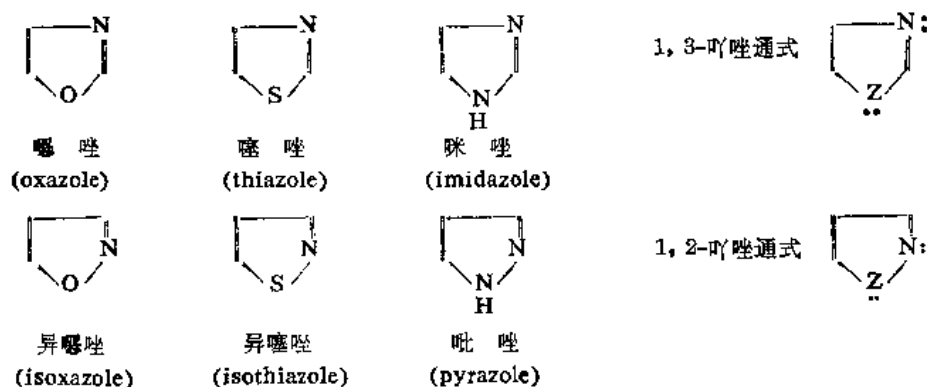


二者制法相类似, 现举阿的平的合成为例:



第六章 含有两个杂原子的五元杂环体系

具有两个或两个以上杂原子的五元杂环,比较重要的均至少含有一个氮原子,这些化合物的音译名称中都有一个“唑”字(咪唑例外),通称吡唑(azoles),其中以1,3位上含两个杂原子的吡唑最为重要。当两个杂原子相邻(在1,2位)时,名称前再加一“异”字(吡唑系俗名)。例如:

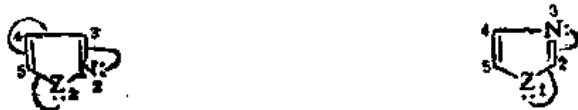


本章除主要讨论以上单杂环外,也适当讨论一些它们的苯并稠杂环化合物。

6.1 含两个杂原子的吡唑的结构特点和通性

上面六种吡唑都有咪唑、噻吩、吡咯的基本结构,都形成闭合的共轭体系,因此都具有不同程度的芳香性。此外还插入了一个 $-\ddot{N}-$ 基,此氮原子上的未共用电子对在 sp^2 杂化轨道上,并不与环平面垂直,因此它不参与芳香大 π 共轭体系,但与质子能发生结合作用,显示了不同程度的碱性(不象咪唑、吡咯那样,酸对它们会起破坏作用)。由于环上增加了一个电负性较大的氮原子,降低了环上的电荷密度,因而增强了这类化合物的稳定性和芳香性(在缓和的氧化条件下,侧链可被氧化,而环系不受影响)。

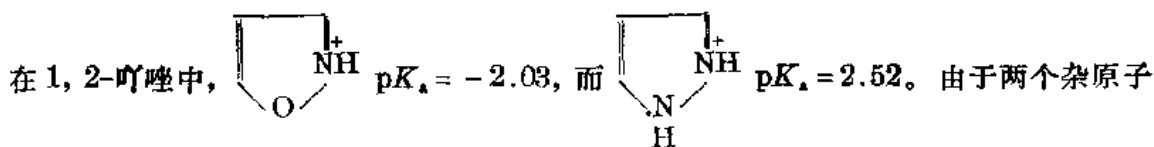
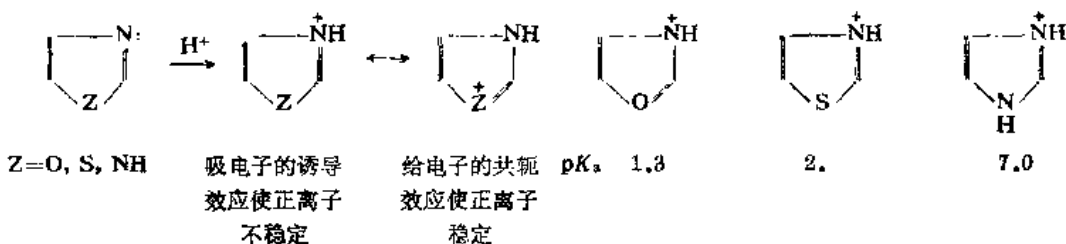
吡唑的下列两个通式:



其中 $\ddot{Z} = -\ddot{N}-, -\ddot{O}-$ 或 $-\ddot{S}-$, 箭头表示Z上的一对未共用电子所发生的共轭效应对氮

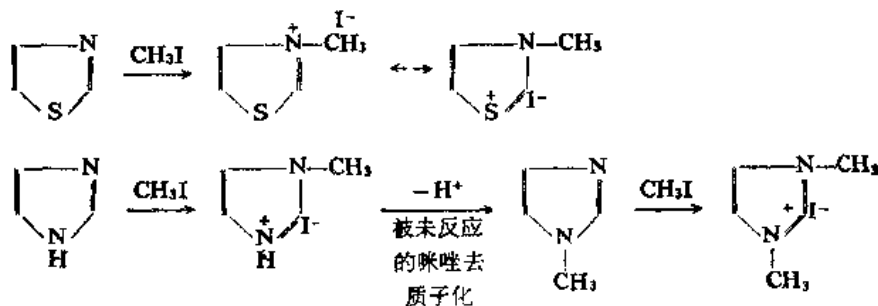
原子的影响,由此增强了氮原子的碱性;但Z也有吸电子诱导效应,它可削弱氮原子的碱性,两种效应结果相反。事实上是当两个杂原子都是氮且在1,3位时,则共轭效应起主导地位;若处在1,2位,则诱导效应较明显。若 $Z = O$ 或 S 时,则都是诱导效应为主(不论处于1,2或1,3位)。

在 1, 3-吡啶中, 咪唑碱性最强, 噁唑碱性最弱。



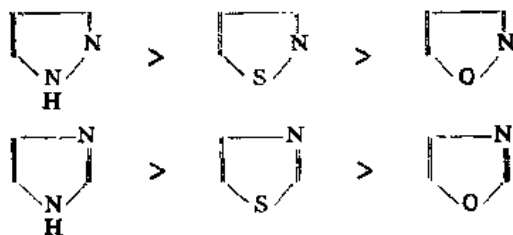
相连, 使碱性降低, 1, 2-吡啶比 1, 3-吡啶的碱性更弱。

由于吡啶中氮原子有一个 sp^2 杂化轨道被一对未共用电子所占据, 吡啶的氮上可以烷基化。例如:



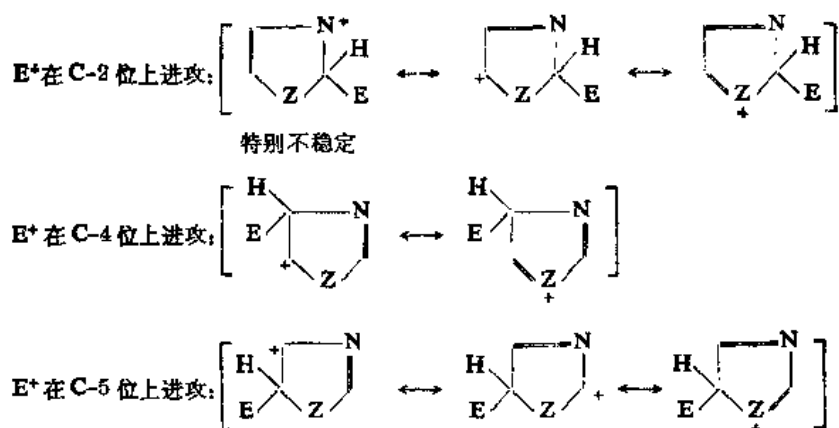
经常得到一烷基及二烷基化混合物。

由于吡啶中的氮原子 p 轨道中一个电子参加了共轭, 以及氮原子的吸电子作用, 其环上电子密度与呋喃、噁吩、吡咯相比, 都较低, 1, 2-及 1, 3-吡啶的碳上亲电取代与呋喃、噁吩、吡咯相比, 就较为困难。它们的亲电取代反应活性如下:



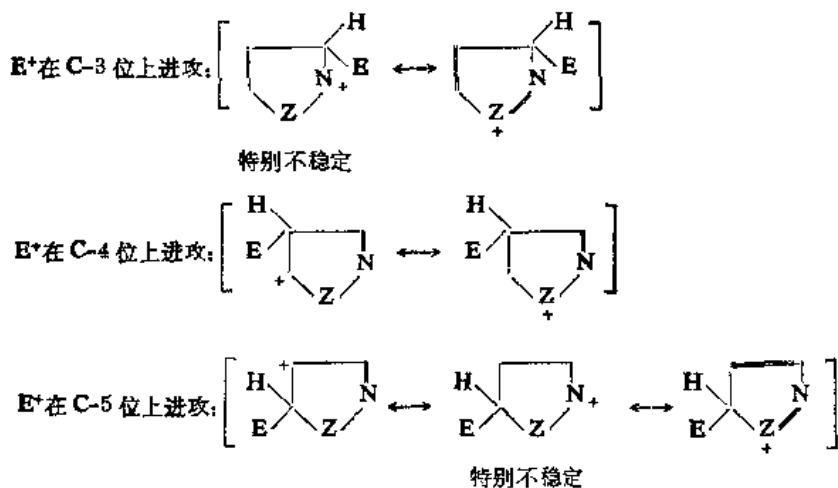
吡啶被亲电试剂取代的方位, 也可从两个杂原子的相互影响来解释: 1, 3-吡啶中, 间位定位的 $-N=$ 和邻位定位的 O, S, NH, 其影响是一致的, 故取代的最有利位置发生于 5 位。1, 2-吡啶中, 两个杂原子的影响是相反的, 而其中以 $-N=$ 的影响居主要地位, 故取代发生于 4 位。

从亲电取代时的中间体正离子稳定性也可推测不同位置上反应速度的大小。亲电试剂对 1, 3-吡啶 C-2, C-4, C-5 位进攻时的中间体共振结构式如下:



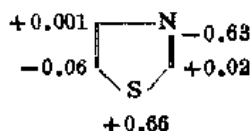
亲电试剂在C-2位进攻,有特别不稳定的共振结构式(六电子带正电荷的氮),在C-4与C-5位进攻,没有特别不稳定的共振结构式,尤其在C-5位进攻,比在C-4位进攻的参与共振式多(C-5位上有三个,C-4位上只有二个),故在C-5位进攻的中间体正离子比较稳定,故5位进行亲电取代的反应速度是最快的。

亲电试剂对1,2-吡唑C-3、C-4、C-5位进攻时的中间体共振结构式如下:



亲电试剂在C-3、C-5位上进攻,都有特别不稳定的共振结构式(六电子带正电荷的氮),只有在C-4位上进攻,没有特别不稳定的共振结构式,所以从中间体正离子的稳定性来看,4位取代反应速度是快的。

再以吡唑环上的电荷分布也可说明亲电取代主要发生在5位上,例如噻唑环上的电荷分布如图:

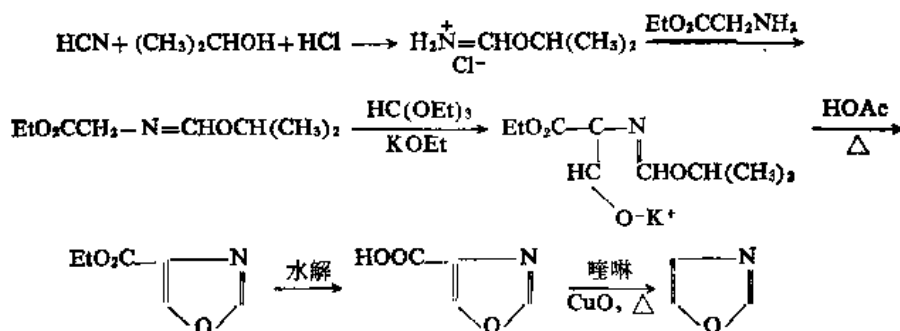


6.2 噻唑及其衍生物

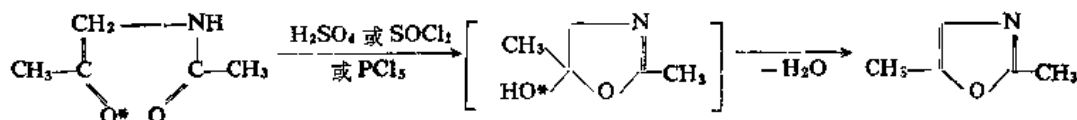
6.2.1 噻唑环的合成

噁唑本身在天然产物中尚未得到, 1947 年由 Cornforth 合成, 比较常见的是它的烷基衍生物。

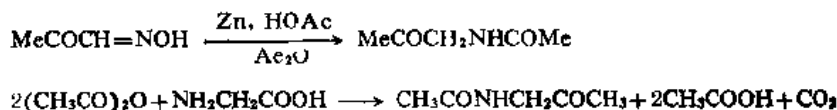
(1) Cornforth 法制备噁唑环



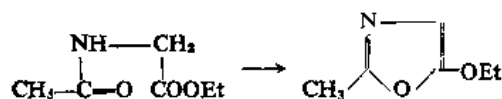
(2) 将酰胺基取代的酮用脱水剂处理, 环合而成噁唑环(酰胺基取代的酮常用肟还原、酰化来制备), 通过示踪原子 ^{18}O 表明噁唑中的氧来自酰胺基。此法称为 Robinson-Gabriel 法。



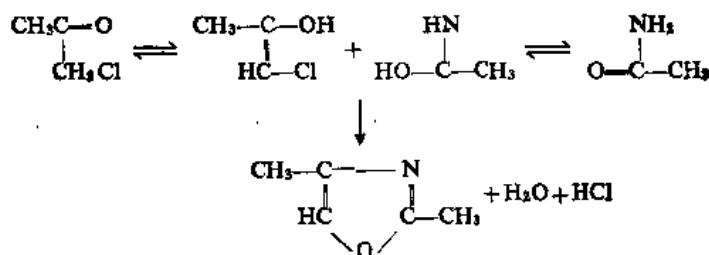
采用此法收率较高。作为原料的酰胺基酮除用肟制备外, 亦很易从 α -氨基酸和酸酐作用取得:



如果原料改用酰基取代的氨基酸酯, 则环合生成烷氧基噁唑。



(3) α -卤代酮和酰胺进行缩合, 例如氯丙酮与乙酰胺作用可得 2, 4-二甲基噁唑。反应过程为:

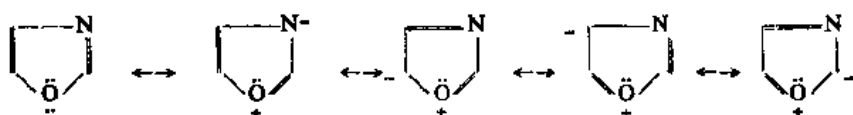


此法产率较低, 用于制备噁唑更好(见后)。

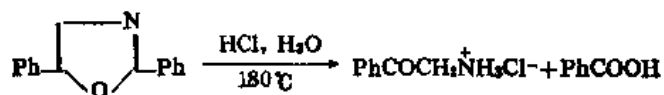
6.2.2 噁唑的性质

噁唑沸点为 69°C , 碱性较弱 ($\text{p}K_{\text{a}} = 0.8$) 是由于氧的吸电子诱导效应强于它的供电子共轭效应, 所以不能使红色石蕊变蓝。

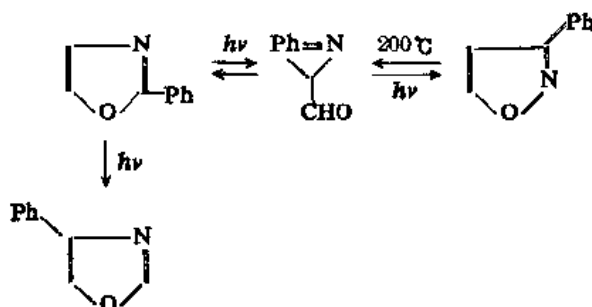
噁唑对热、碱、稀酸及温和的氧化剂都比较稳定,因有以下几个共振结构式:



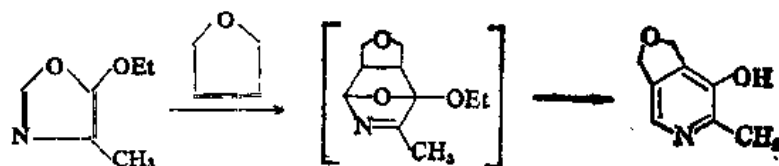
但当5位有烷氧基取代时,则稳定性大大降低。又如高温时,2,5-二苯基噁唑遇酸亦发生开环。



2-苯基噁唑光解可导致异构化:



噁唑能发生 Diels-Alder 反应,当它和亲二烯作用后可得到吡啶类化合物:

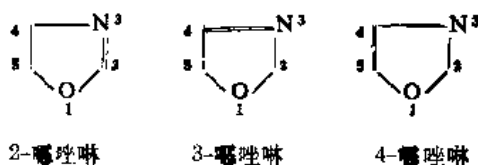


此反应可应用于合成维生素 B₆ 及其同系物(参见 4.2.3.4)。

6.2.3 重要的噁唑衍生物

6.2.3.1 二氢噁唑(dihydro oxazole)

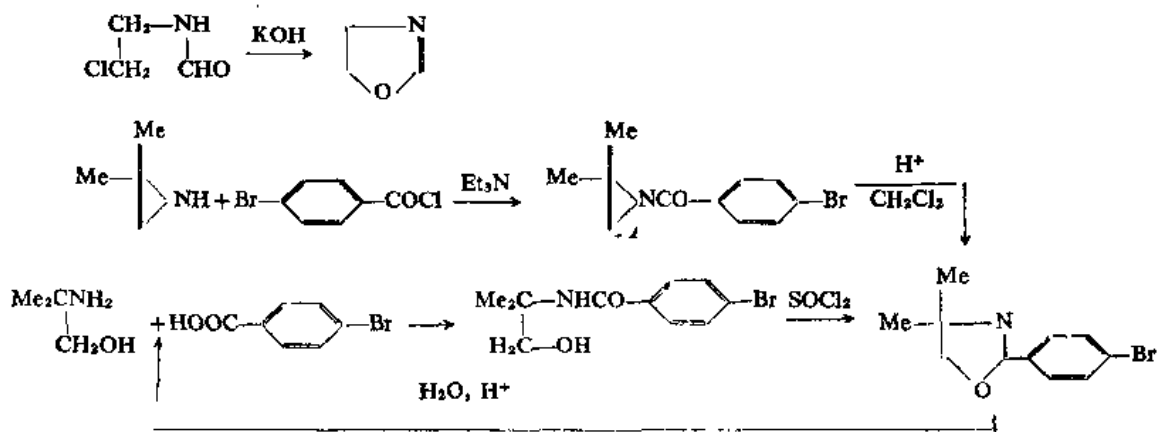
二氢噁唑又名噁唑啉(oxazoline),有三种异构体:



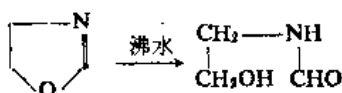
噁唑啉的命名是根据双键所在位置不同,而在噁唑啉前用阿拉伯数字冠以双键所在的位置。目前仅对2-噁唑啉类有一定的认识。

2-噁唑啉沸点为 98°C。近年来对噁唑啉类开发利用作为有机合成的中间体。2-噁唑啉类不仅可由 *N*-(β-氯乙基)甲酰胺制备,还容易由吡丙啶制得。另外用 β-氨基乙醇类与对溴苯甲酸作用后环化得到 2-噁唑啉的反应,由于对溴苯甲酸的羧基容易通过形成噁唑啉被保护起

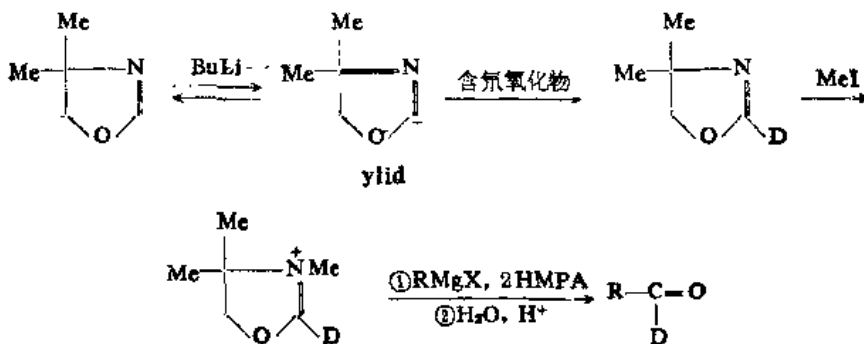
来,此溴化物可转变为 Grignard 试剂来应用,而最后羧基可借助于酸的水解得到再生,所以此反应在有机合成上有一定的应用价值。



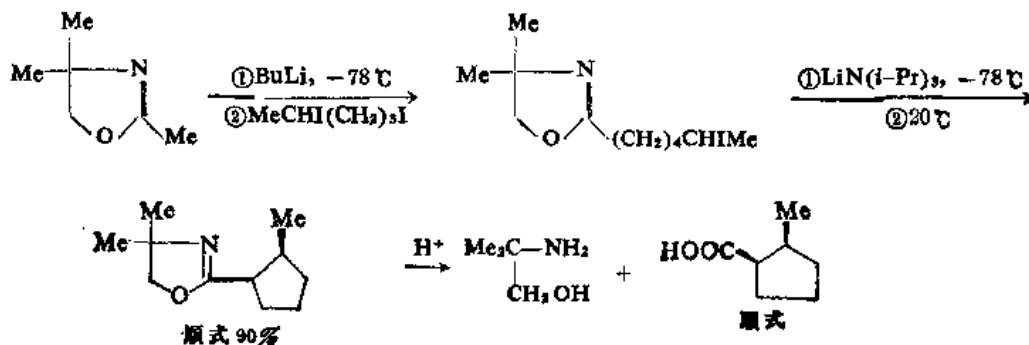
2-噁唑啉的许多化学反应类似于亚胺醚类 $\left(R-C \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right)$, 如在沸水中水解得 *N*-(β -羟乙基)甲酰胺:



2-噁唑啉易转化为 ylid(叶立德), 随后用含氘氧化物淬灭得 2-氘代噁唑啉, 甲基化后再与 Grignard 试剂反应、水解, 是一个获得氘代醛类的有价值的合成方法:

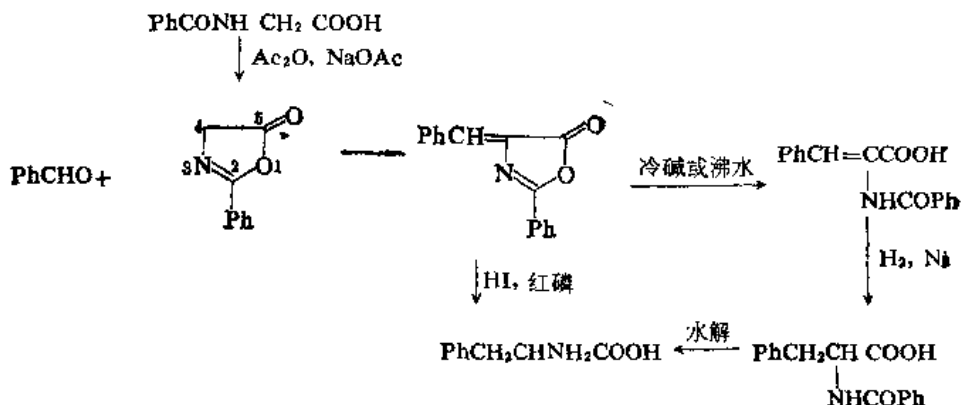


2-噁唑啉的 2 位甲基是活泼的, 得到的锂衍生物可被伯卤代烷在 -78°C 下烷基化(仲卤代烷在 -50°C), 这是一个有用的羧酸合成法。

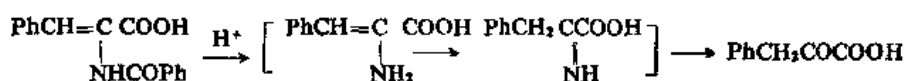


6.2.3.2 噁唑酮(oxazolone)

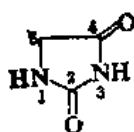
噁唑酮又名氮杂内酯(azlactone), 是 Erlenmeyer 法合成芳香族氨基酸及酮酸类的主要中间体。例如马尿酸(苯甲酰氨基醋酸)在乙酰酐及醋酸钠存在下缩合形成 2-苯基-5-噁唑酮。此化合物非常活泼, 在 4 位上容易和芳醛(如苯甲醛)缩合得到苯叉噁唑酮。后者经还原、水解, 可转变为 α -氨基酸; 苯叉噁唑酮用冷碱或沸水开环可得苯甲酰氨基肉桂酸, 然后氢化、水解, 亦可得 α -氨基酸。



苯甲酰胺基肉桂酸水解最好用酸(也可用碱), 可制得苯基丙酮酸。

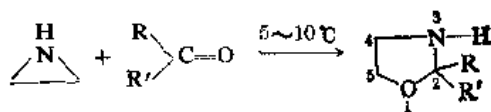


马尿酸也可用乙内酰脲代替, 反应在 5 位上进行。

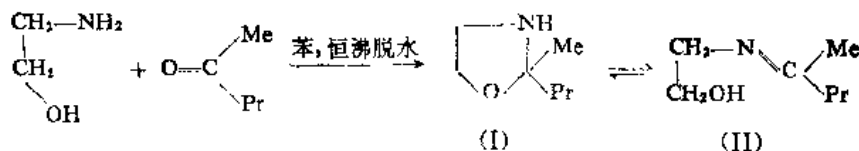


6.2.3.3 噁唑烷(oxazolidine)

吖丙啶与乙醛、苯甲醛、丙酮等若干醛、酮类都可发生反应得到噁唑烷。



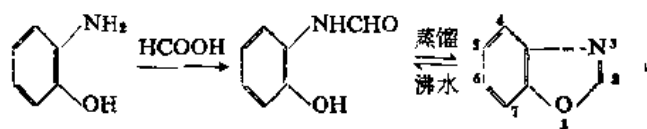
噁唑烷也常从 2-氨基醇和羰基化合物失水作用而得。



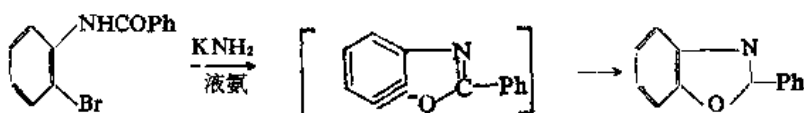
当噁唑烷氮原子上没有取代基时, 会发生互变异构, 从红外光谱图中证明得到的是一混合物, 其中相当于 Schiff 碱的(II)占 20%。

6.2.3.4 苯并噁唑(benzoxazole)

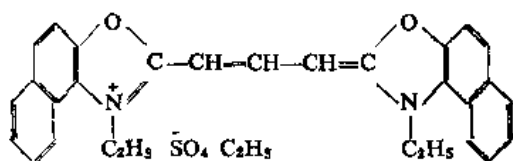
苯并噁唑常可用 2-氨基苯酚类化合物与酸酐(或羧酸及其衍生物)加热制得。



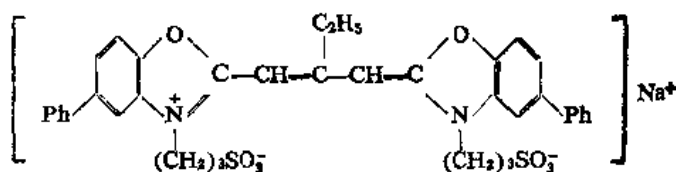
2-苯基苯并噁唑用下法合成时,可能是经过苯炔中间体:



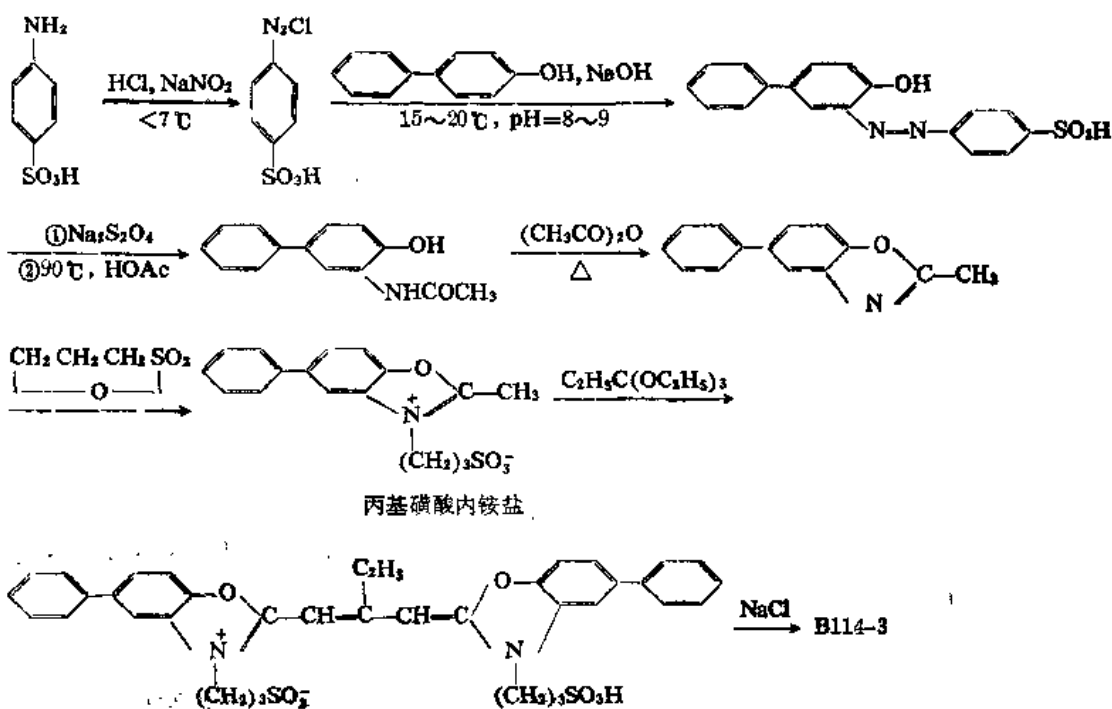
不少增感染料分子中含有稠合的噁唑环,例如彩色多层负片的感绿增感剂 1523,其结构式为:



又如彩色正片感绿增感剂 B 114-3,其结构式为:

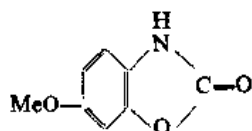
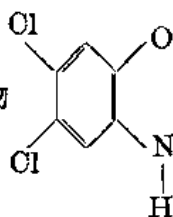


后者的合成路线如下:

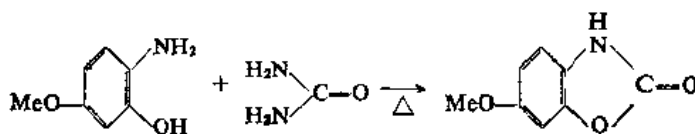


高分子材料受霉菌侵蚀常常引起表面变色,产生斑点,甚至产生细微的穿孔。例如由丁苯橡胶或聚氯乙烯被覆的电线电缆,如果因霉菌侵蚀而产生细微的穿孔,就会使绝缘性能下降。由于微孔不易被人察觉,因此危害甚大,所以防霉剂的研究和应用得到国内外的重视。其中防

霉剂O是一种苯并噁唑酮衍生物。又如存在于谷类中的



也是苯并噁唑酮衍生物,可用于抵制谷类蛀虫的侵蚀,目前也可进行合成:

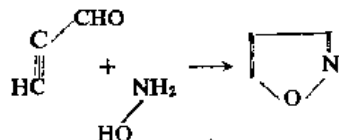


6.3 异噁唑及其衍生物

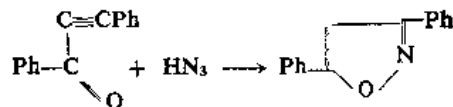
异噁唑早在1903年已经制得,但直到最近十多年才引起人们的兴趣。

6.3.1 异噁唑环的合成

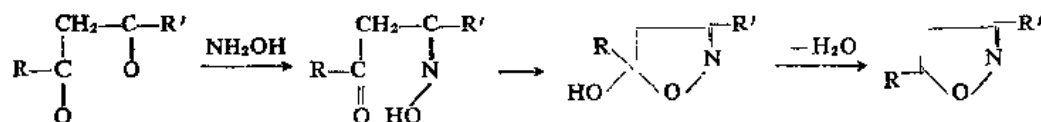
(1) 丙炔醛和羟胺作用可得异噁唑:



(2) 由 α -炔酮类和叠氮酸作用可制得异噁唑类化合物。例如:



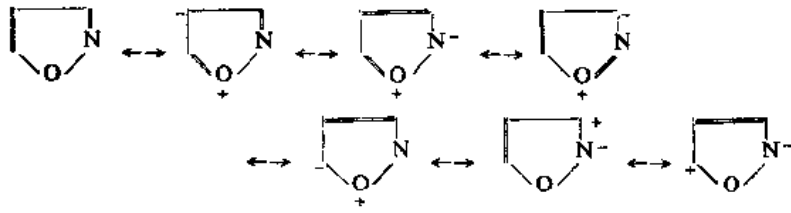
(3) 由1,3-二酮与羟胺作用生成一肟,再经脱水环合是制备异噁唑衍生物的最广泛应用的合成方法。例如:



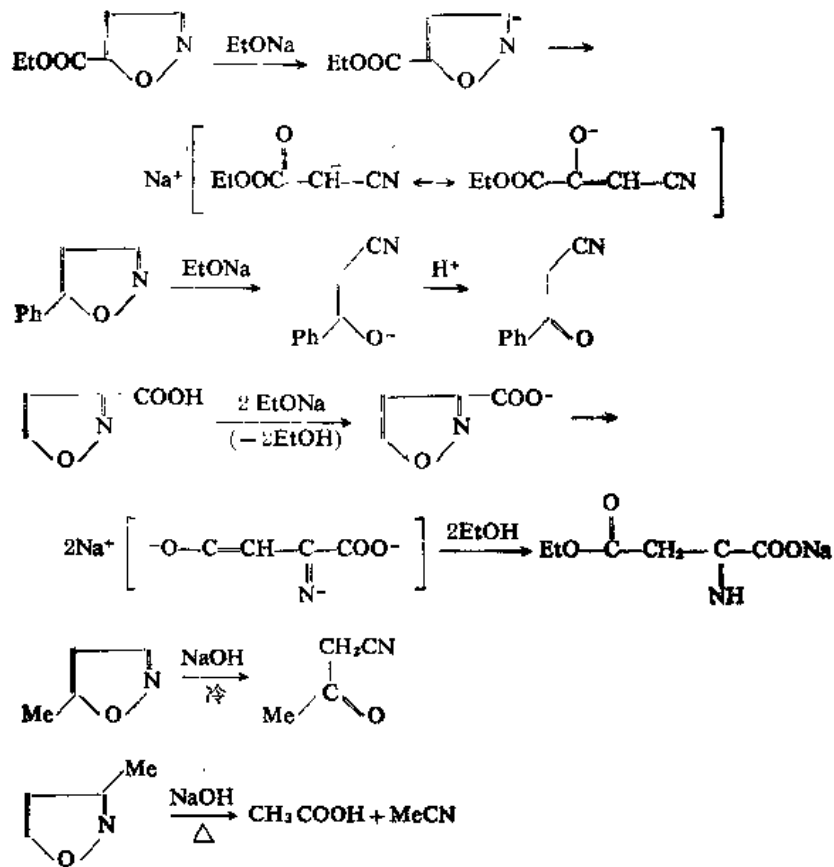
此法适用于合成3,5位上有取代的异噁唑。其中正电性大的羰基碳原子容易成肟。因此可调节R和R'的吸电子性能,使产品得量增多。

6.3.2 异噁唑的性质

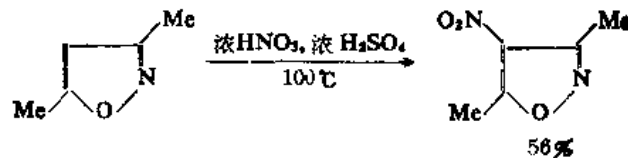
异噁唑沸点为 95°C, 有类似吡啶的气味, 它有以下几个共振结构式:



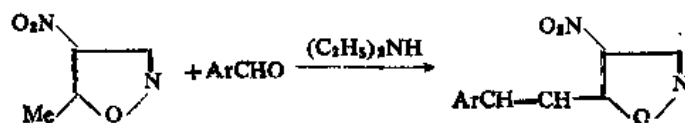
异噁唑碱性极弱, $pK_b = -2.03$, 不与强酸成盐, 但在碱性条件下易开环, 3 或 5 位未被取代的异噁唑在不同条件下开环后可得到不同的产物。例如:



异噁唑的亲电取代反应——卤化、硝化、磺化发生于 4 位,

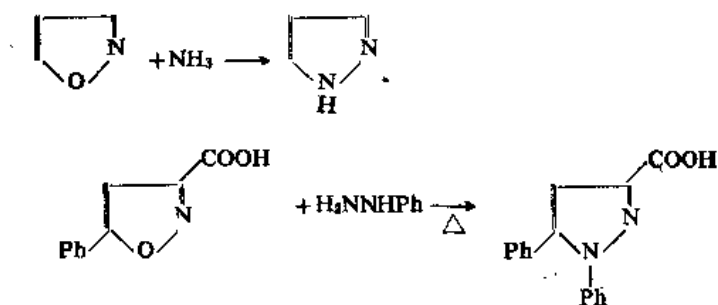


异噁唑 4 位的硝基使 5 位上的甲基活化, 例如能与芳醛相缩合:



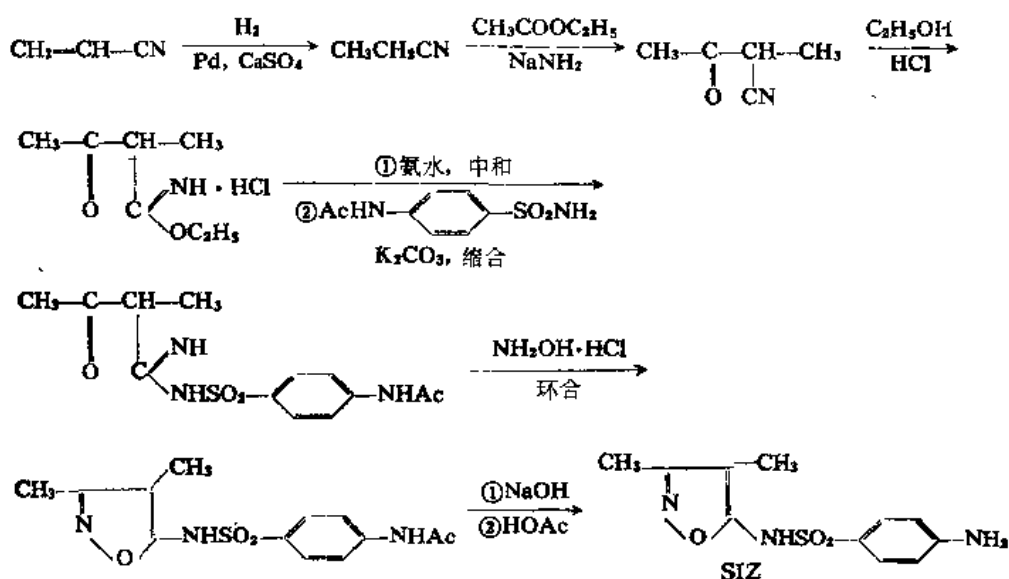
但 3-甲基-4-硝基异噁唑却不能发生上述反应,说明硝基存在不会活化 3 位上的甲基。

异噁唑环在一定条件下能发生环的转变形成吡唑环,例如:

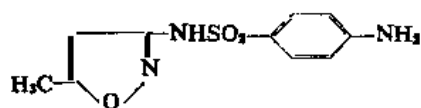


6.3.3 重要的异噁唑衍生物

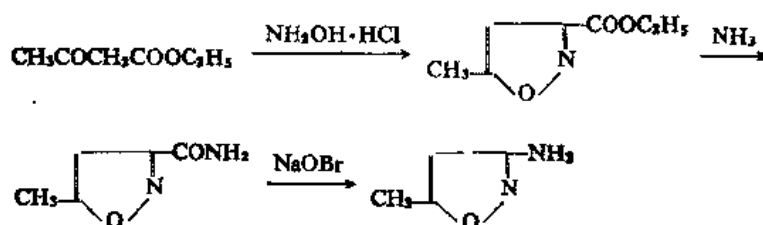
主要用于治疗尿路感染的磺胺异噁唑(sulfisoxazole),简称SIZ,其合成路线如下:



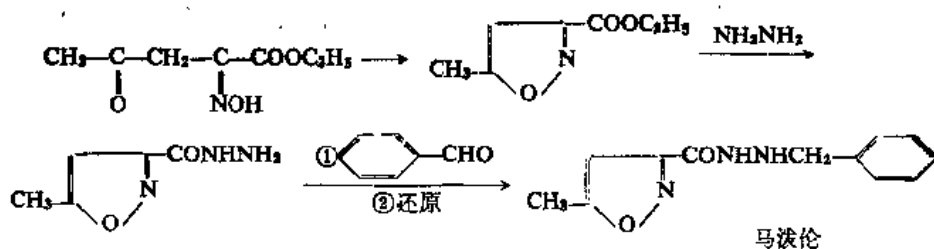
一种高效磺胺药——磺胺甲基异噁唑(sulfamethoxazole),简称SMZ,其结构式为:



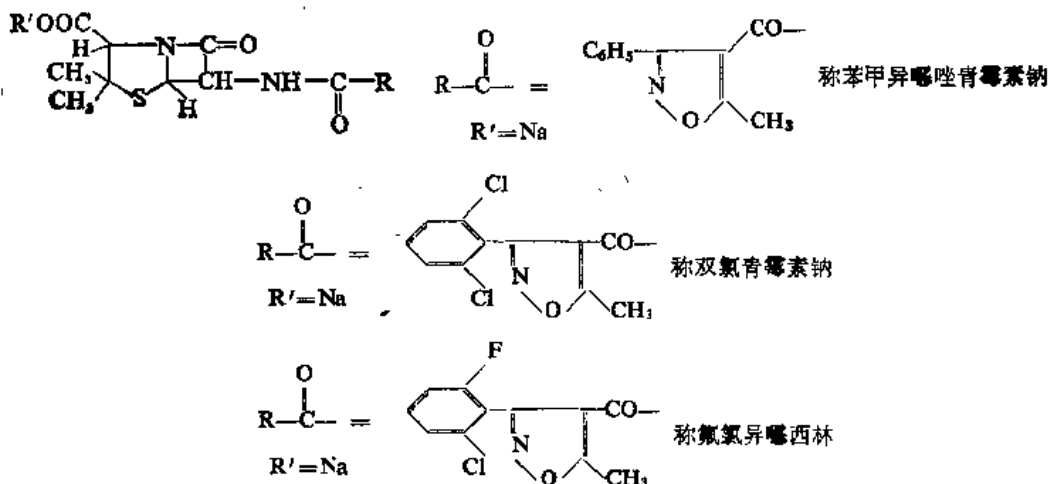
其合成关键在于获得 5-甲基-3-氨基异噁唑,它可由下法制得:



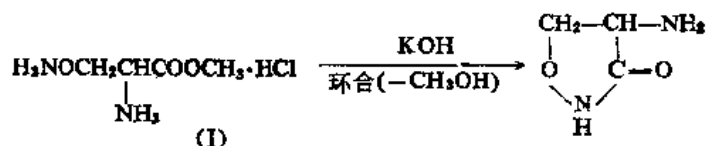
马泼伦(marplan)是一种中枢神经兴奋药,它的合成路线是:



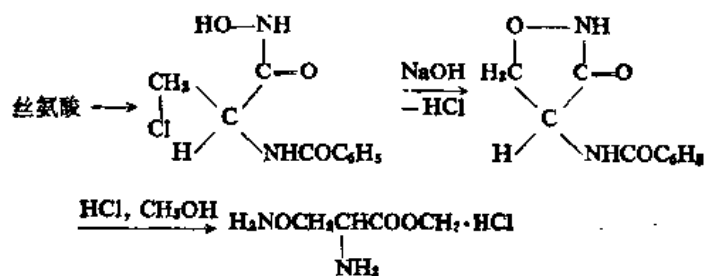
某些半合成青霉素亦都具有异噁唑环,例如:



又如抗菌素氧霉素(oxamycin),或称环丝氨酸(cycloserine或seromycin),是D-4-氨基-3-异噁唑烷酮(D-4-amino-3-isoxazolidone),它可通过下式进行环合得到DL-产品,再用酒石酸拆分得D-环丝氨酸。



上面所进行的环合原料(I)可由丝氨酸制得:

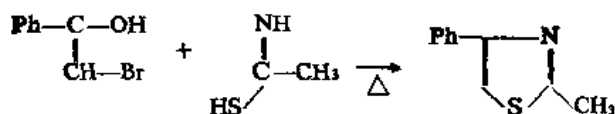
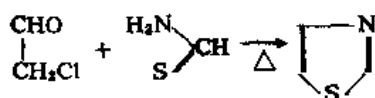


6.4 噻唑及其衍生物

噻唑及其衍生物都存在于自然界中,也可用合成方法制备,如青霉素、维生素B₁(见第七章)、磺胺噻唑以及某些染料、橡胶促进剂等都含有噻唑或氢化噻唑的结构。

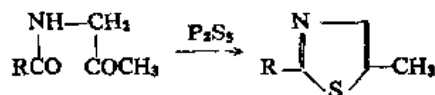
6.4.1 噻唑环的合成

(1) Hantzsch 法,最普通的合成方法是用 α-卤代羰基化合物和硫代酰胺作用制取。



从 α -溴代苯乙酮和乙硫酰胺作用可得 2-甲基-4-苯基噻唑，产量很高。其他含有 $-\text{C} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{NH}_2 \end{array}$ 基的衍生物，亦可起类似反应。例如从硫脲可得 2-氨基衍生物；从 $\text{H}_2\text{NCSSNH}_2$ 可得 2-巯基衍生物；从 H_2NCSOR 可得 2-烷氧基衍生物等。

(2) Gabriel 法：象噻唑一样，另一种合成方法可以酰胺基取代的酮作原料，用 P_2S_5 处理即得。例如：



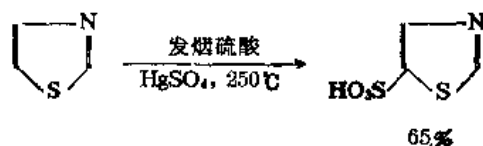
此法收率较低，仅少数几种噻唑衍生物可用此法制备。

6.4.2 噻唑的性质

噻唑为无色液体，沸点 117°C ，比重 1.2， n_D^{20} 1.5969。它的碱性很弱 ($\text{p}K_a = 2.5$)，水溶液呈中性，但能与酸生成稳定的盐，如和卤代烷作用也可形成噻唑鎓盐 $\left(\begin{array}{c} \text{N}^+\text{Me} \\ | \\ \text{S} \end{array} \text{Cl}^- \right)$ 。

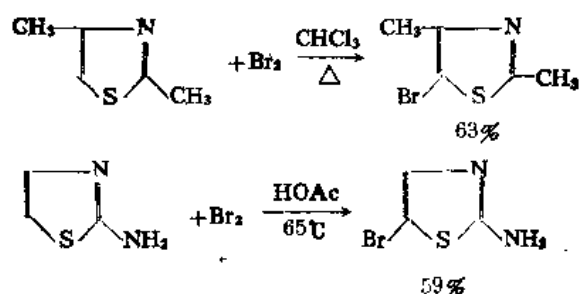
代表噻唑的共振杂化体中最大贡献的是不带电荷的共振结构式 $\begin{array}{c} \text{N}^3 \\ | \\ \text{S} \\ | \\ 1 \end{array}$ ，而在化学性质

方面有影响的是共振结构式 $\begin{array}{c} \text{N}^+ \\ | \\ \text{S} \\ | \\ 4 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{N}^- \\ | \\ \text{S} \\ | \\ 5 \end{array}$ ，这表现在噻唑的磺化反应必需在催化剂存在下，磺酸基进入 5 位。



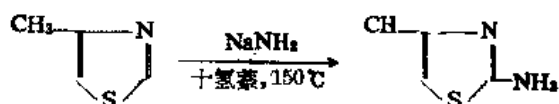
噻唑在一般情况下，不起卤化反应，不与硝酸作用，也不受还原剂的影响。当环上有给电子取代基时，则比较容易发生取代反应。如 2 位存在 $-\text{NH}_2$ 基或 $-\text{OH}$ 基，可使环上的亲电取代反应活性增大，具体地说，2-氨基或 2-羟基噻唑都可以比较容易地发生磺化、硝化或溴化反应。与此对比，4-甲基噻唑磺化时，虽可不用催化剂（噻唑必需要有催化剂 HgSO_4 ，与发烟硫酸于 250°C 才能反应），但如用 20% 发烟 H_2SO_4 ，在 100°C 需长时间加热才能反应；2, 4-二甲基

噻唑，由于环上 2, 4 位上共有两个给电子基，在氯仿存在下加热溴化，在 5 位上可引入溴原子：

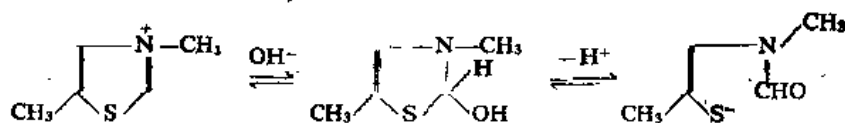


2-, 4-及 5-苯基噻唑发生硝化反应时，硝基仅进入苯环的 4 位，由此证明噻唑环与苯环相比是较难发生亲电取代反应的。

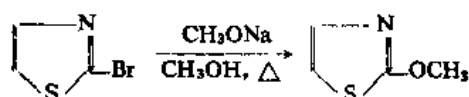
广义地说，1, 3-吡唑较难发生亲核取代反应，而仅噻唑与吡啶有些相似，在 2 位上能发生亲核取代反应。



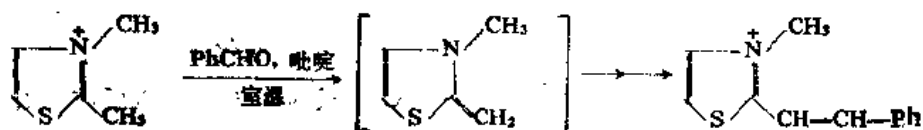
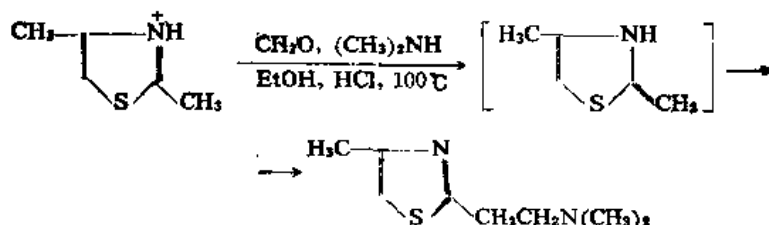
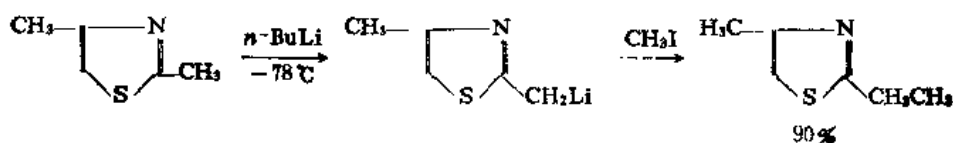
噻唑的鎓盐易受亲核试剂进攻，如在温和的条件下遇碱就发生开环：



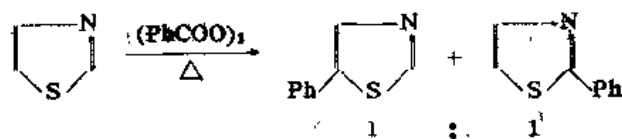
2-, 4-和 5-卤代噻唑都易与甲醇钠作用，卤原子可被亲核试剂——甲氧基所取代：



在 2 位上具有甲基的噻唑，在不同条件下脱质子，可得不同产物。

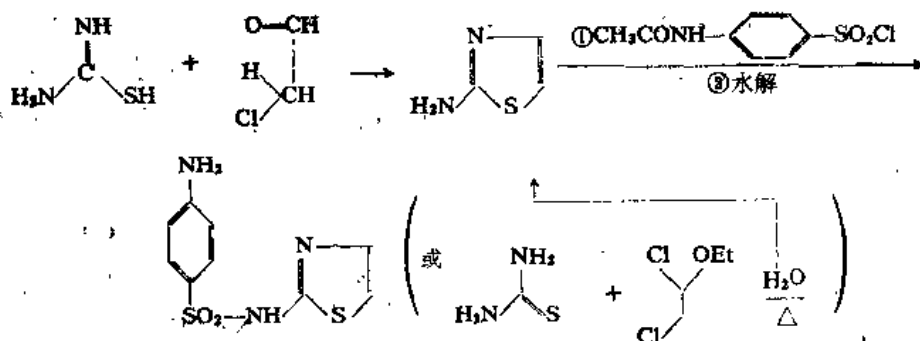


噻唑与苯基自由基作用,在溶液中可得 2-和 5-苯基噻唑混合物。

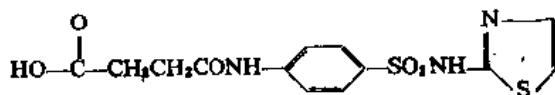


6.4.3 重要的噻唑衍生物

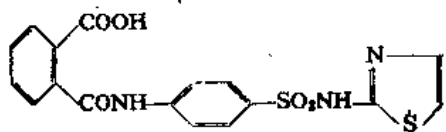
著名的磺胺药——磺胺噻唑 (sulfathiazole, 简称 ST, 又名消治龙) 是 2-氨基噻唑衍生物, 对于链球菌感染的疾病, 有良好的疗效, 在化学治疗史上起过很大的作用。它的制备方法如下:



磺胺噻唑的毒性和副作用是磺胺类药物中较多见的, 因此近年来它的单独制剂在国内外临床上已基本不用, 但用作药物的噻唑衍生物很多, 如磺胺类药物还有琥珀酰磺胺噻唑 (succinyl sulfathiazole, 简称 SST 或 SX)、酞磺胺噻唑 (又名羧苯甲酰磺胺噻唑, pthalysulfathiazole, 简称 PST 或 SL)、克泻痢宁 (8-羟基喹啉磺胺噻唑) 等。

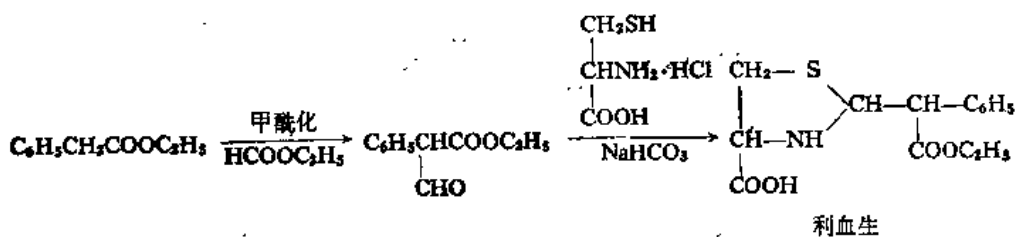


琥珀酰磺胺噻唑

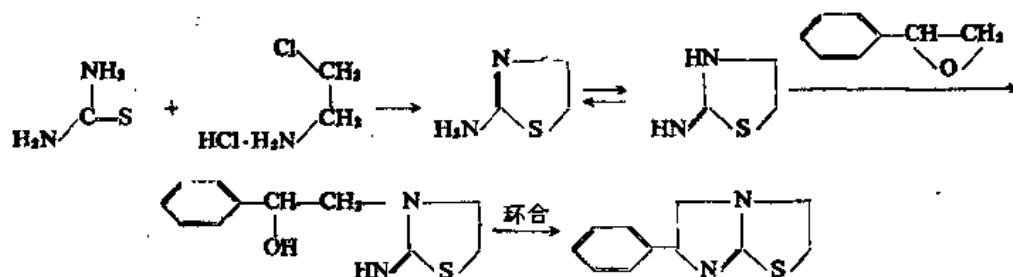


酞磺胺噻唑

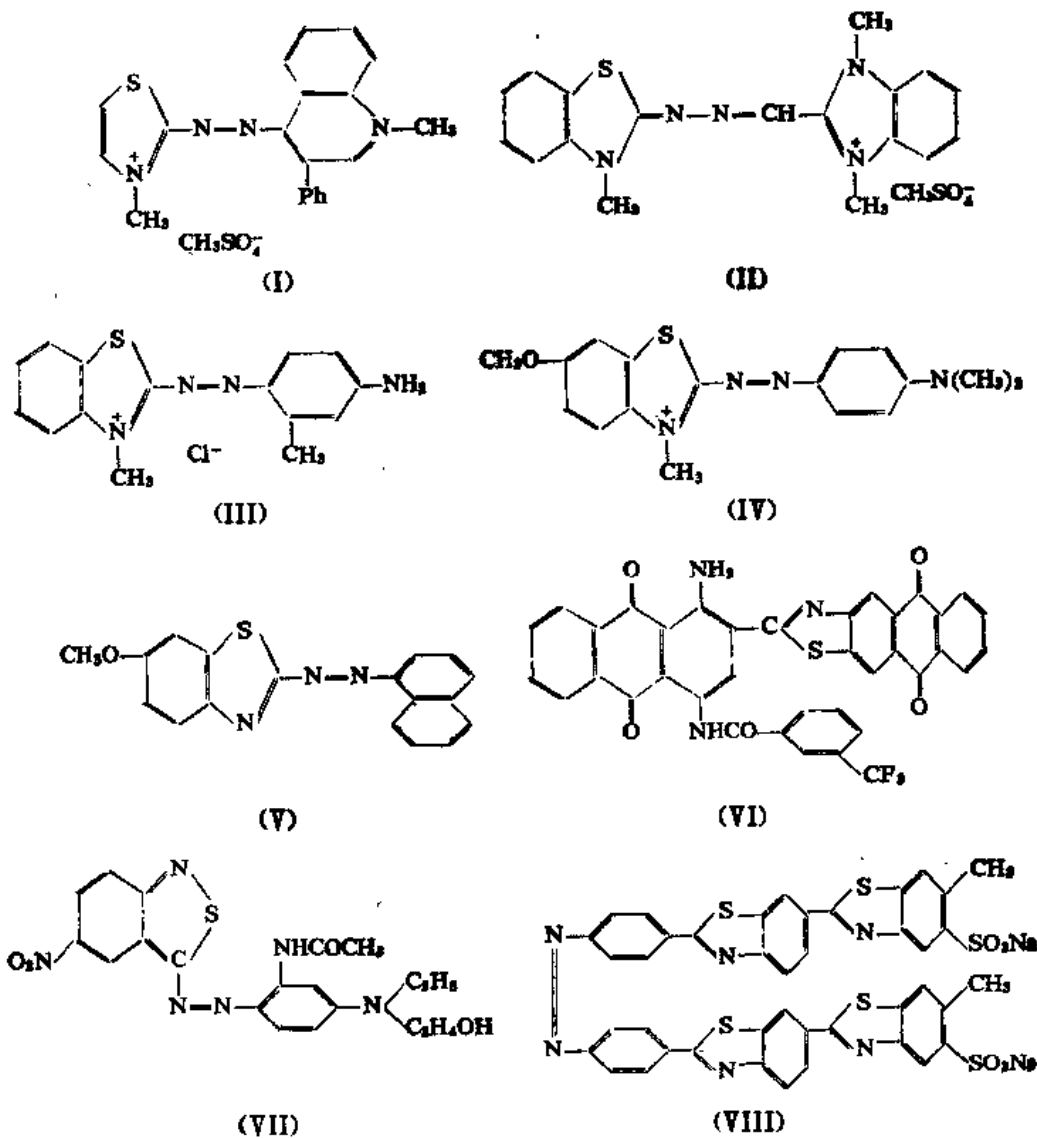
具有明显刺激白细胞增生作用, 并能促进血小板增生的利血生 (leucoson) 是四氢噻唑 (噻唑烷, thiazolidine) 的衍生物, 其合成过程如下:



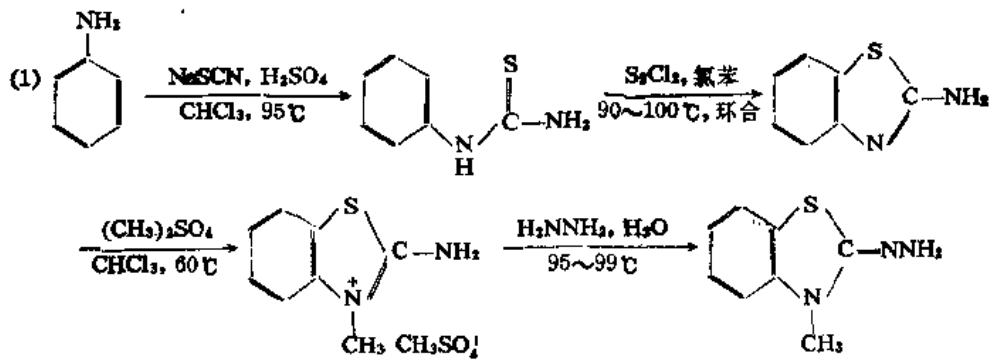
四咪唑(tetramizole)又名驱虫净,是一种广谱驱肠道线虫新药,对驱蛔虫、钩虫效果很好。它的合成是先制得2-氨基-2-噻唑啉,再进一步反应制得。



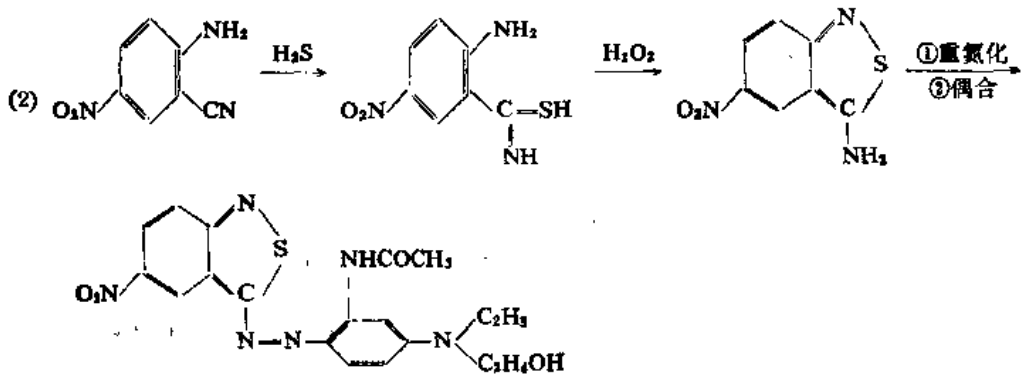
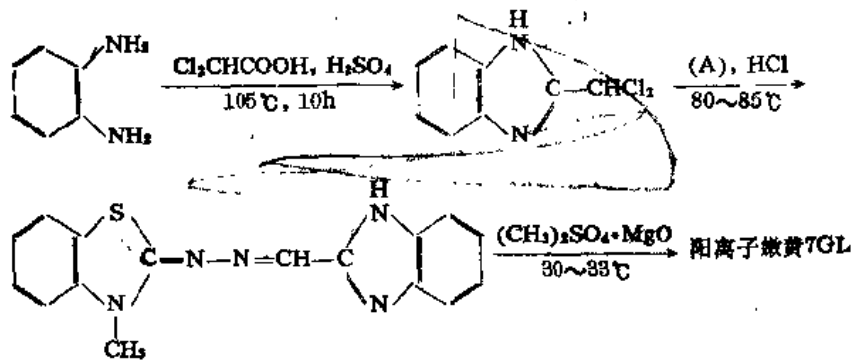
许多染料分子中都含有噻唑环,如专染腈纶纤维的阳离子红 2GL(I)、阳离子嫩黄 7GL(II)、阳离子紫 2RL(III)、阳离子艳蓝 RL(IV),染丙纶纤维的丙纶蓝(V),染布纤维的还原蓝 CLB(VI),专染涤纶纤维的绿光蓝色分散染料(VII)以及直接可染色的直接染料——直接耐晒黄 RT(VIII)等。



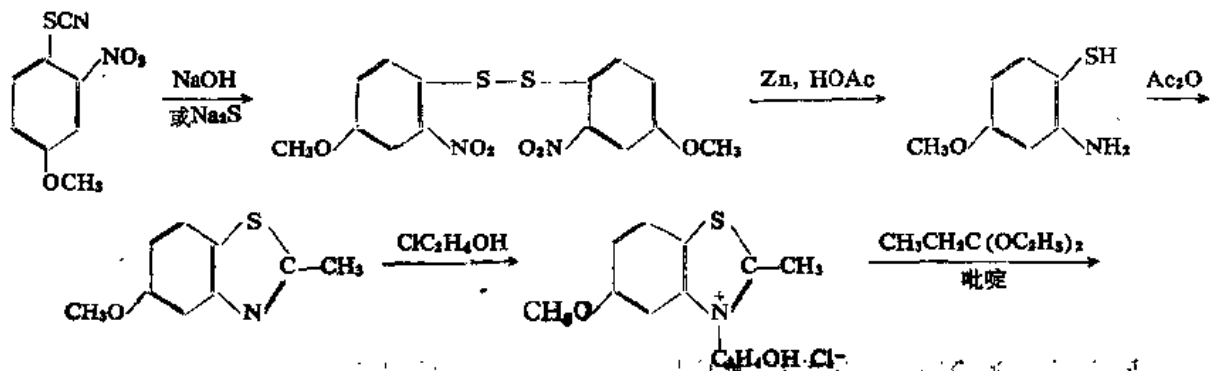
现举二例说明均需合成噻唑环:

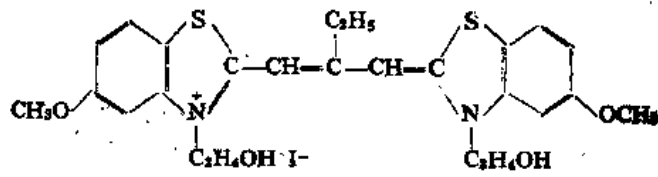


(A)



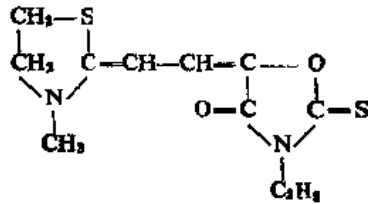
在感光材料中, 利用增感剂来扩大卤化银的感色范围 (卤化银乳剂本身只能对蓝紫色感光, 而不能感受红、绿及其他色光), 使感光乳剂制成的胶片得到正确的影像。黑白胶卷负片所用全色性增感剂 798 分子中有苯并噻唑环。例如:



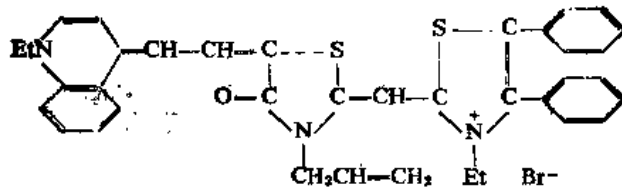


798

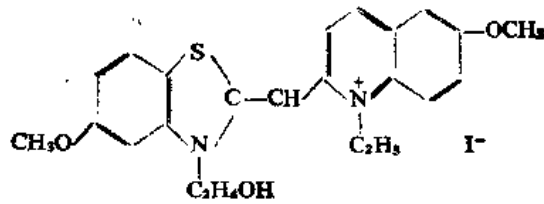
还有许多增感染料亦具有噻唑环, 例如:



D₂₈

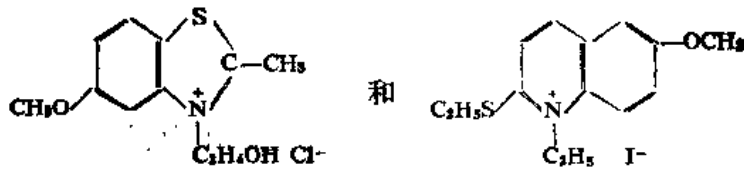


增感染料 1883(用于彩色胶片感红层)



分色性增感剂 1556

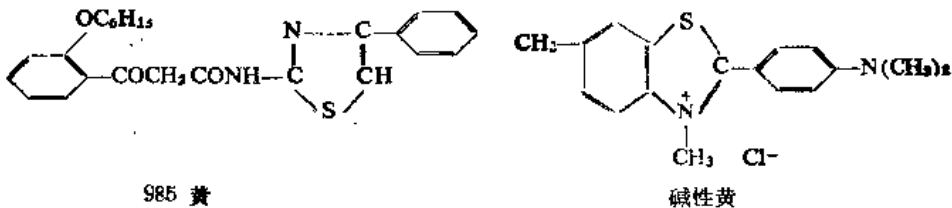
最后一种可由



和

缩合而得。

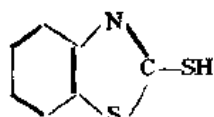
制造彩色多层胶片中所需用成色剂, 是使彩色胶片获得颜色的染料。985 黄是成黄成色剂的一种, 其结构有噻唑环。有机荧光染料中具有黄色的碱性黄有苯并噻唑环。



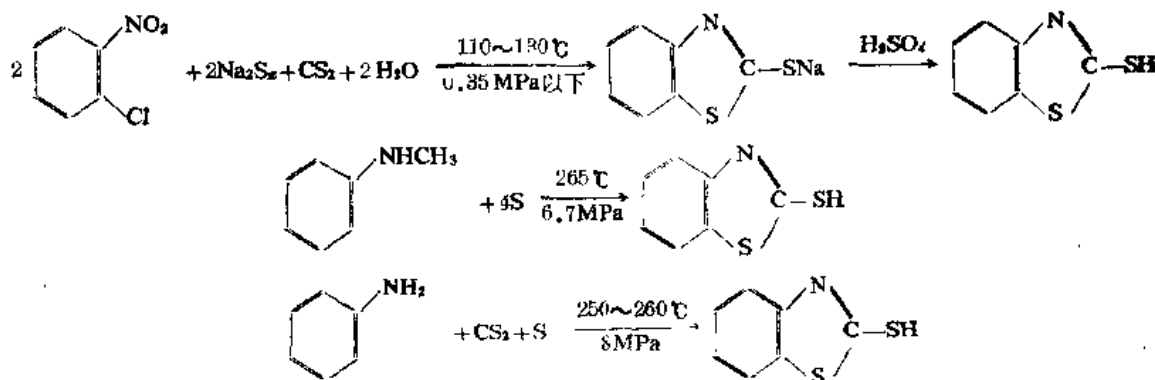
985 黄

碱性黄

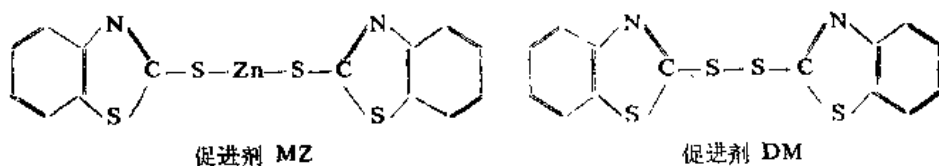
另外, 有一类橡胶硫化促进剂, 都是苯并噻唑衍生物, 如促进剂 M₁



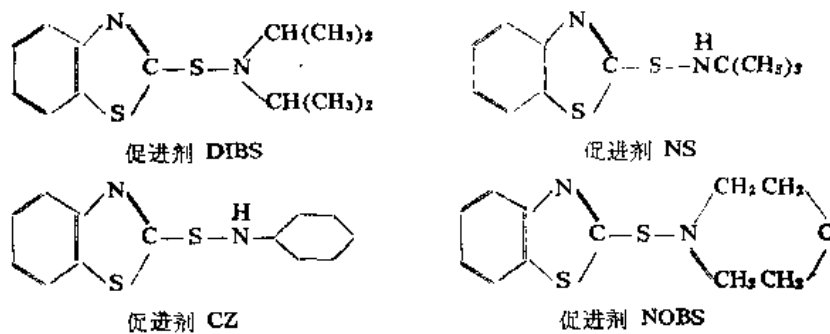
目前在照相乳剂制造中亦可用作防灰雾剂（因能减少和延缓照相材料在显影时和长期保存中灰雾的形成）。它的合成法如下：



其他如促进剂 MZ，是将促进剂 M 的钠盐与氯化锌或硫酸锌作用制得；促进剂 DM 亦是由促进剂 M 和氯酸钠、亚硝酸钠在酸性溶剂进行氧化后得到。

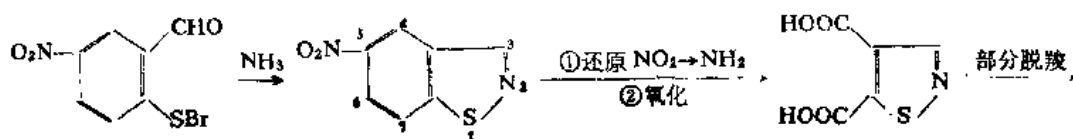


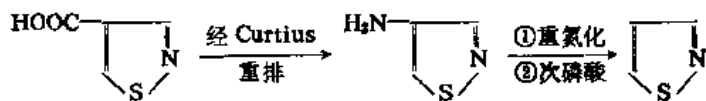
还有促进剂 DIBS、促进剂 NS、促进剂 CZ 及促进剂 NOBS，用它们来制造硫化橡胶，硫化程度比较高，物理及机械性能良好，防老性能亦好。



6.5 异噻唑及其衍生物

异噻唑自 1956 年起才引起人们的兴趣，它是沸点为 112°C 的无色液体，最先由以下方法制得：

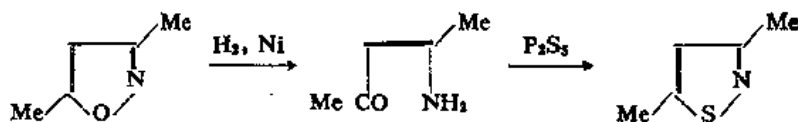




目前还可按下法合成:

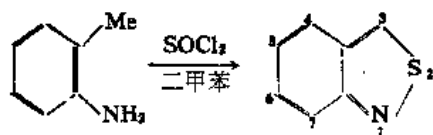


也可由异噻唑转化得来:

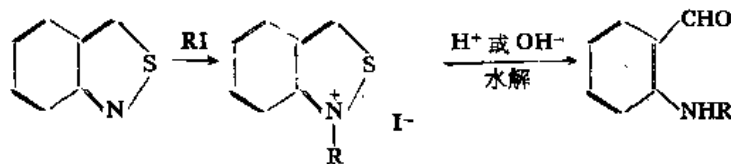


异噻唑和丁基锂在 -70°C 作用得 5 位锂衍生物, 硝化、磺化、卤化反应均发生在 4 位。苯基自由基进攻在 3, 4, 5 位上。3-甲基异噻唑不象 2-甲基吡啶, 性质不活泼, 用铬酸氧化得异噻唑-3-羧酸。

苯并[c]异噻唑容易制得:



苯并[c]异噻唑硝化、溴化主要发生在 5 位, 氮原子能够烷基化, 其 *N*-烷基化盐易水解为 2-氨基苯甲醛:



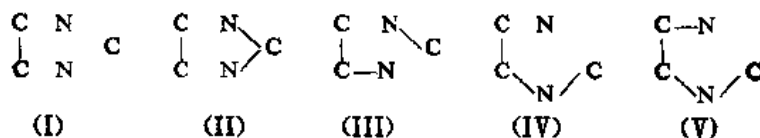
异噻唑的重要衍生物为糖精 $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO-NH-SO}_2$, 它可从 2-甲基苯磺酰胺用高锰酸钾氧化来制备。

6.6 咪唑及其衍生物

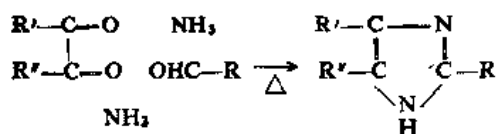
咪唑和吡唑互为同分异构体。咪唑中两个氮原子之间被一个 $=\text{CH}-$ 隔开。多种天然产物中都含有咪唑环, 如氨基酸中的组氨酸, 生物碱中的毛果芸香碱, 维生素 B_{12} 分子中含有苯并咪唑环。

6.6.1 咪唑环的合成

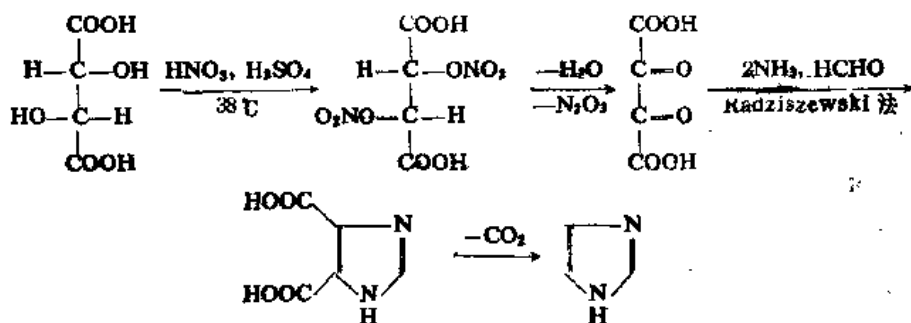
咪唑和苯并咪唑衍生物的合成, 主要有以下五种环合型式:



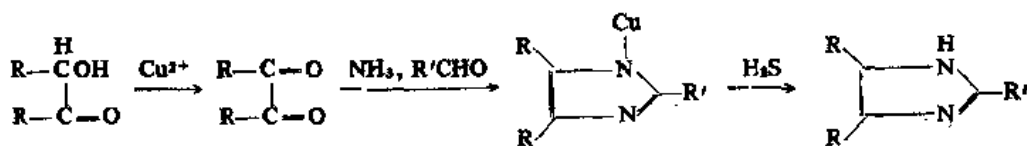
普通采用的合成法是类型(I), 将 α -二醛或 α -二酮、醛和氨共热取得, 称为 Radziszewski 合成。



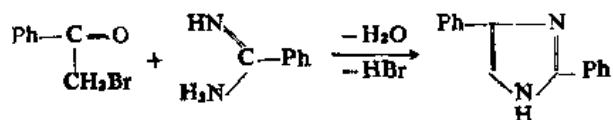
如用乙二醇、甲醛和氨为原料, 则生成咪唑本身, 此法产率不高。它可通过一个特别的方法来制备: 即将粉末状的酒石酸与发烟硝酸、浓硝酸搅拌后, 加入浓硫酸, 得酒石酸二硝酸酯, 然后与氨水、甲醛反应, 经过未能分离出的二羧基丁二酸转为咪唑-4,5-二羧酸, 最后脱羧得咪唑。



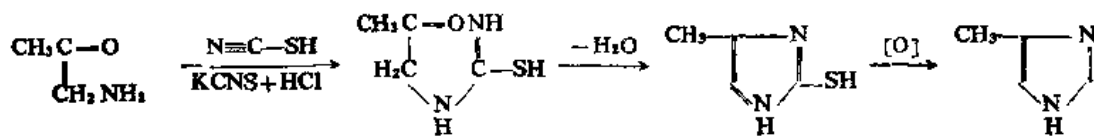
Weidenhagen 法是 Radziszewski 法的引伸, 采用某些偶姻类(acylolins)在醋酸铜存在下反应:



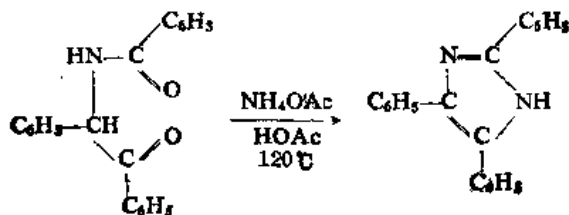
类型(II)常用腈类(amidines)作为原料与羰基化合物反应。例如:



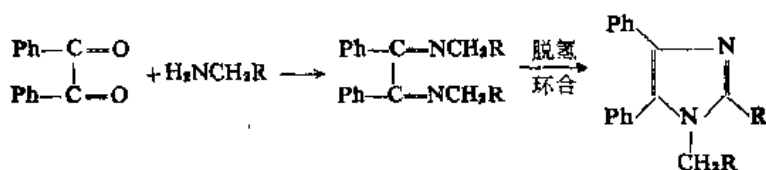
Marckwald 合成法属于类型(III), 是以 α -氨基酮与硫代氰酸盐(或酯)反应得到一种取代的硫脲, 经环合、氧化脱硫而成咪唑。



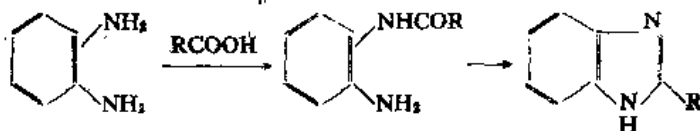
类型(IV)可用于链中带有N原子的1,4-二羰基化合物与羧酸铵盐作用而得。例如:



类型(V)可以 α -二酮与胺类缩合为例,即



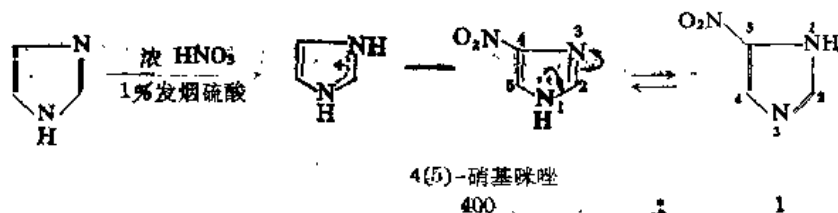
邻苯二胺是制取苯并咪唑的常用原料,例如 Ladenburg 合成法:



6.6.2 咪唑的性质

咪唑是无色结晶,熔点 90°C , 沸点 256°C 。咪唑沸点特别高的原因有二: ①两个氮间存在永久偶极; ②分子间形成氢键缔合,可能由多个分子缔合而成。

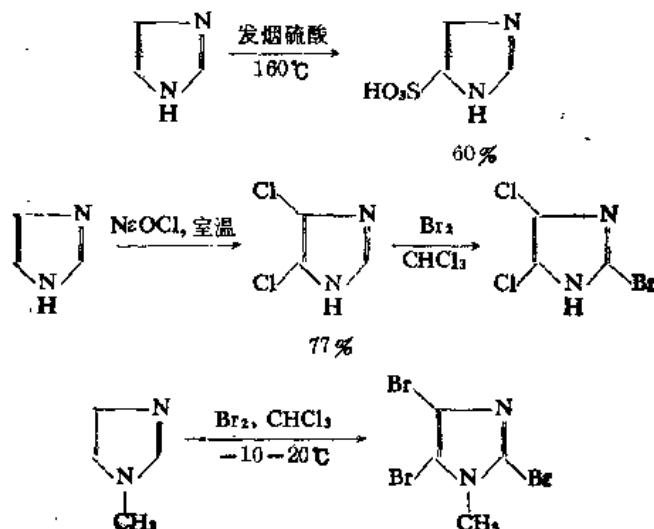
咪唑具有碱性 ($\text{p}K_{\text{a}} = 7.2$), 和无机酸生成稳定的盐, 易溶于水。咪唑比其他 1,3-吡唑易发生亲电取代反应, 如进行硝化反应时用浓硝酸和发烟硫酸在室温下就可能得到高产率的 4(5)-硝基咪唑。动力学研究认为,是首先在酸性条件下形成咪唑鎓盐后再硝化的。



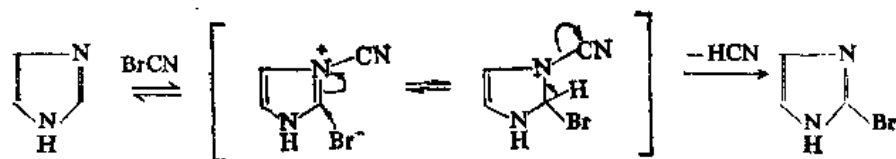
(1 位氮上有氢的咪唑存在互变异构,由于互变速度极快,所以实际上无法分开,统写成 4(5)-硝基咪唑。)

要注意的是咪唑环的 C-2 上是不能发生硝化的,故 4,5-二甲基咪唑即使在剧烈的硝化条件下,亦不能发生反应。

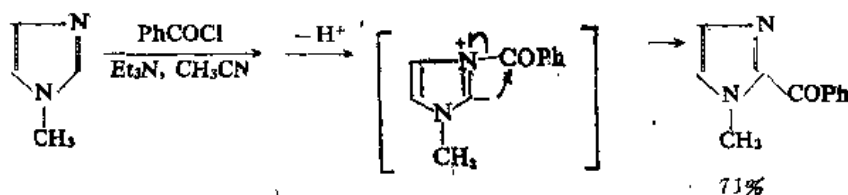
磺化、卤化反应同样都是咪唑比其他 1,3-吡唑容易发生:



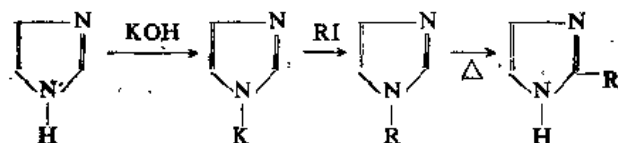
从上式中看出：硝化、磺化反应不能发生在 C-2 上，而卤化反应则 C-2 位氢是可以被溴取代的。对于这个问题有各种不同的看法和解释。通过咪唑可与溴化氰作用得到高产率的 2-溴咪唑，有人作如下的假说：



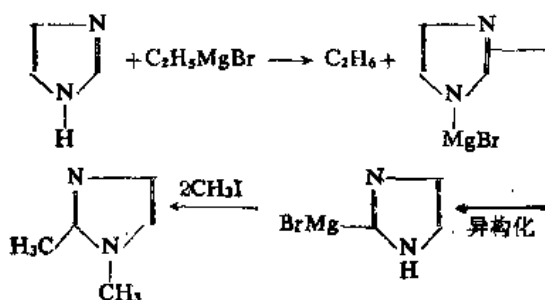
N-甲基咪唑可发生 Friedel-Crafts 酰基化反应：



由于分子中的 >NH 基连有两个双键，因此显示一定的“酸性” ($\text{p}K_{\text{a}} = 14.5$)，氮上氢可被金属取代。如用硝酸银氨溶液处理即生成不溶性的咪唑银盐；咪唑与氢氧化钾作用可生成咪唑钾，再与卤代烷作用可得 *N*-烷基衍生物，后者经加热可异构化为 2-烷基咪唑。

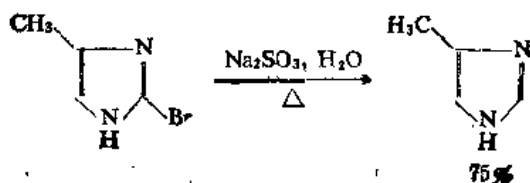


咪唑能分解 Grignard 试剂，生成咪唑的镁化合物，经异构化并用碘甲烷处理后可得 1,2-二甲基咪唑。

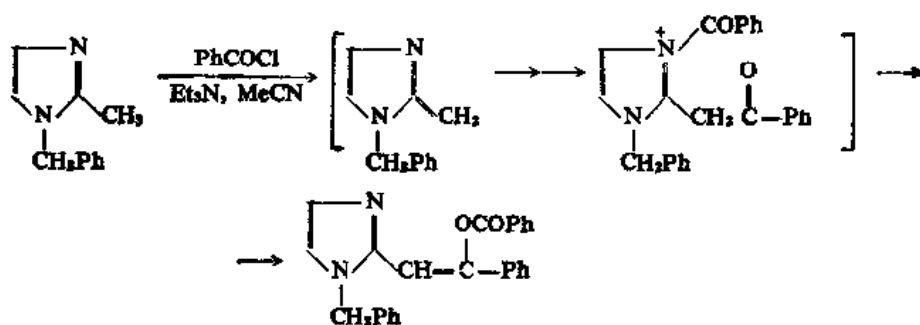


咪唑能与酰氯或酸酐作用，生成 *N*-酰基咪唑。

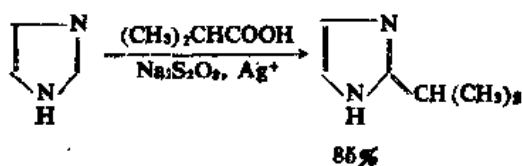
咪唑和其他 1,3-吡唑一样，在剧烈条件下对碱还是比较稳定的。咪唑鎓盐和咪唑钾盐一样，容易受到亲核试剂进攻而发生开环。2-溴或 2-碘咪唑在热的亚硫酸溶液中发生明显的氢解。



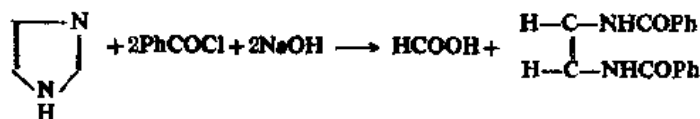
在咪唑的 C-2 位上有甲基存在时,在一定条件下可以脱质子:



咪唑和 1-甲基咪唑在溶液中和苯基自由基发生反应得到 2-和 5-苯基衍生物的混合物,然而咪唑与异丙基自由基作用,主要得到 2-异丙基咪唑。

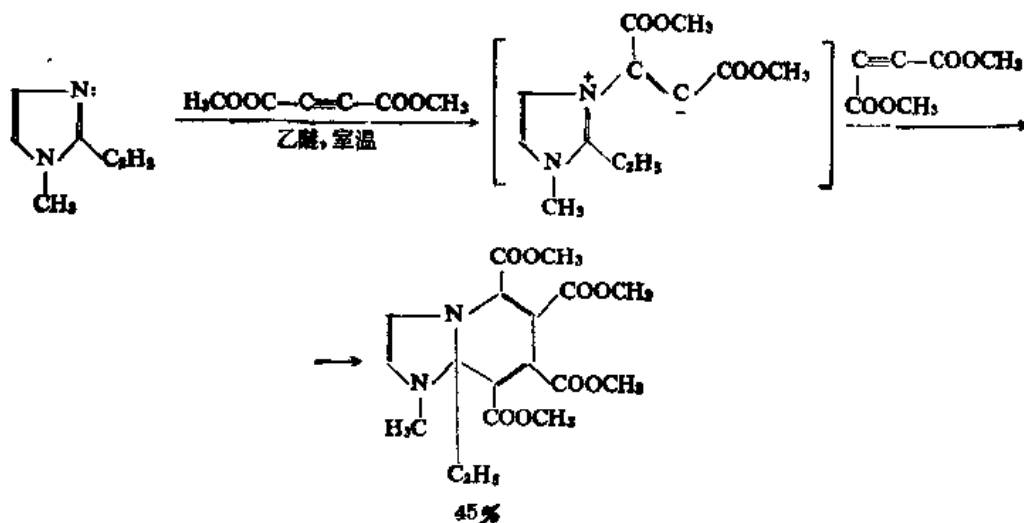


咪唑对氧化剂较稳定,咪唑不能被还原,在苯甲酰氯和氢氧化钠作用下,开环分解为甲酸和 1,2-二苯甲酰氨基乙烯。



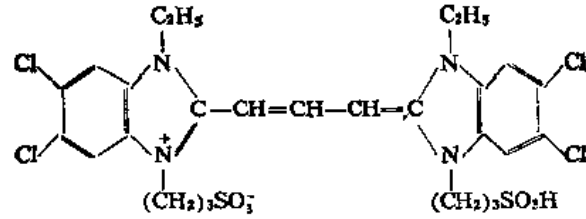
如果无碱存在,两摩尔咪唑和一摩尔苯甲酰氯在乙醚中振摇可得 N-苯甲酰咪唑。

咪唑可与亲二烯试剂发生加成,先得到 3-鎓盐,再发生亲核加成,在 C-2 位环化得到以下产物:



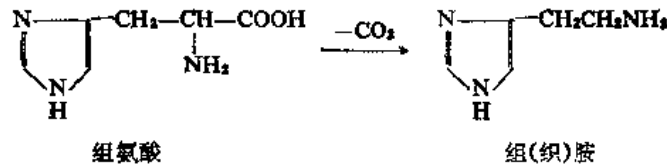
6.6.3 重要的咪唑衍生物

不少增感染料含有咪唑环,如适用于彩色负片感绿层的 460, 其结构为:

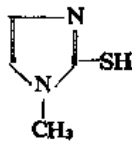


1, 1'-二乙基-3, 3'-二丙基磺酸-5, 5', 6, 6'-四氯咪唑啉内盐

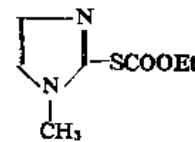
咪唑在生化和药化中都很重要, 组氨酸是人体必要氨基酸之一, 它的脱羧产物——组织胺(histamine)具有降低血压、收缩子宫等作用, 应用于医药上。



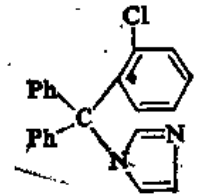
此外, 还有治疗甲状腺机能亢进的他巴唑(tapazole)(I)、新麦卡唑(neomercazole)(II), 广谱抗真菌药克霉唑(clotrimazole)(III), 治疗阴道滴虫病的灭滴灵(matronidazole)(IV), 作用与肾上腺素相似, 对粘膜血管有强大持久收缩作用的鼻眼净(privine hydrochloride)(V), 抗癫痫药苯妥英钠(phenytoin)(VI), 泌尿道抗菌剂呋喃坦啶(furadantin)(VII), 平滑肌抑制药, 且有降压、解痉作用的地巴唑(dibazole)(VIII)以及麻疯宁(2-mercapto-benzimidazole)(IX)等不同用途的药物, 都是咪唑的衍生物。



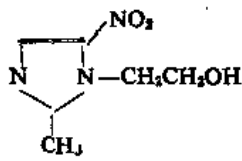
(I)



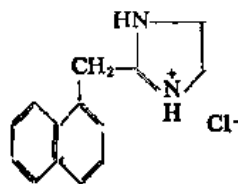
(II)



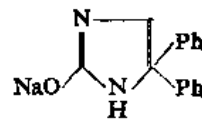
(III)



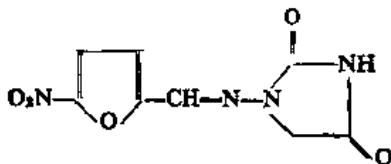
(IV)



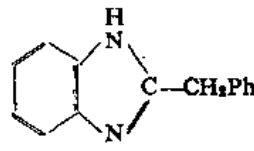
(V)



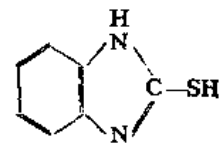
(VI)



(VII)



(VIII)

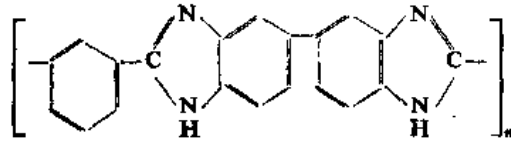


(IX)

苯并咪唑氨基甲酸甲酯 是一种内吸杀菌剂, 可用于果树、

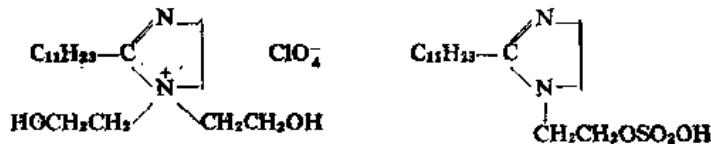
大田作物中防治植物病害,也可用于水果贮存期间的防腐。

六十年代以来,对杂环高分子化合物的研究和生产,为耐高温,耐辐射的高分子材料开辟了一个新的领域,聚苯并咪唑就是其中之一。

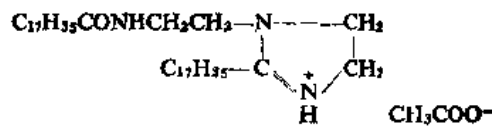


它耐热、耐辐射、电绝缘性好,250°C下可较长时间使用,500°C下可短期使用,可溶于DMF等溶剂,加工使用方便,其聚合物溶液可作粘合剂、浇铸薄膜及纺丝等。

一般高分子材料都有绝缘性,当它们得到静电后就不易消失,这样对产品的质量常有很大影响。例如塑料制品由于静电吸力吸收灰尘而影响产品的透明度,电影胶片和唱片由于吸尘而影响电影放映效果和唱片音质。目前常用抗静电剂来消除这些危害,咪唑啉(二氢咪唑)盐就是一类很好的阳离子型抗静电剂。例如:



另外,有些具有咪唑啉环的化合物可作为腈纶纤维的柔软剂。例如:



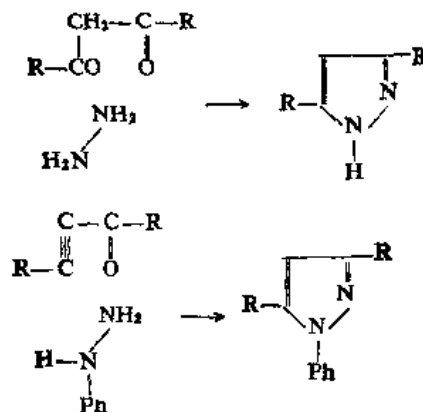
6.7 吡唑及其衍生物

吡唑在自然界中尚未发现,因此吡唑完全从合成取得。

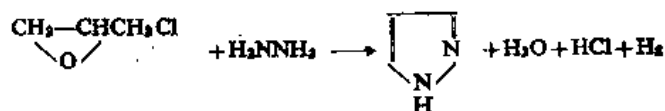
6.7.1 吡唑环的合成

合成的方法有两种类型:

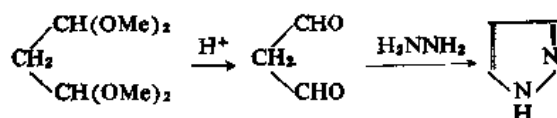
(1) 肼或其衍生物和1,3-二羰基化合物或含有 α, β -叁键的羰基化合物作用,就生成吡唑的衍生物。例如:



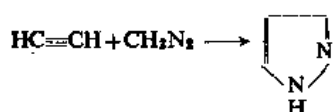
至于吡唑本身可从1, 2-环氧-3-氯丙烷和肼作用制得:



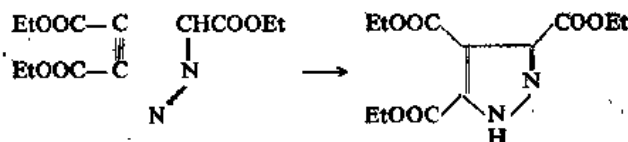
或从丙二醛缩醛与肼反应合成:



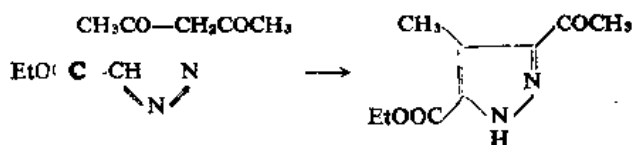
(2) 脂肪族重氮化合物和1, 3-二酮或炔族化合物作用, 很易生成吡唑环。例如在室温下将乙炔通入重氮甲烷的醚溶液中即得吡唑:



如用重氮乙酸酯和丁炔二酸酯加热, 则生成吡唑的三羧酸酯:



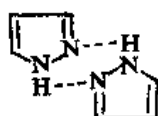
又如重氮乙酸酯和1, 3-二酮作用生成酰基取代的吡唑:



6.7.2 吡唑的性质

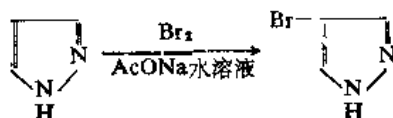
吡唑为无色、易溶的固体, 熔点 70°C , 沸点 188°C , 能溶于水、醇、醚中, 但几乎不溶于石油

醚中。吡唑常呈两分子缔合状态

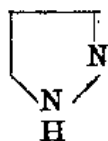


, 因此其沸点较咪唑为低。吡唑具弱碱性

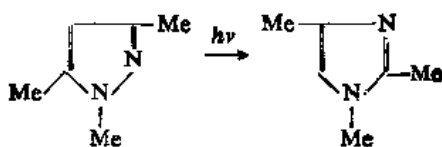
($\text{p}K_{\text{a}} = 2.5$)。吡唑环的芳香性比较明显, 能发生硝化、磺化、卤化等取代反应得到4位取代产物。例如:



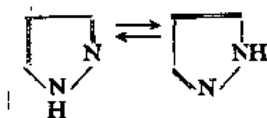
4-硝基吡唑可还原为4-氨基吡唑, 后者能起重氮化和偶合反应, 表现为典型的芳香性质。吡唑环非常稳定, 不被高锰酸钾所氧化, 不被一般还原剂所还原, 也不发生聚合作用; 但可被钠醇还原为二氢吡唑 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{H} \end{array}$, 又称吡唑啉(pyrazoline)。



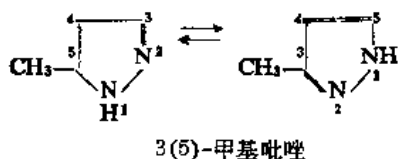
吡唑经光照可部分转化为咪唑：



吡唑环存在着下列形式的互变异构：

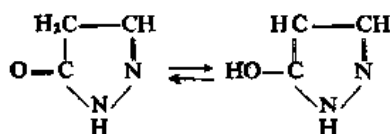


吡唑的3-取代与5-取代异构体由于快速互变而难以分离，故写成3(5)-取代吡唑。例如：

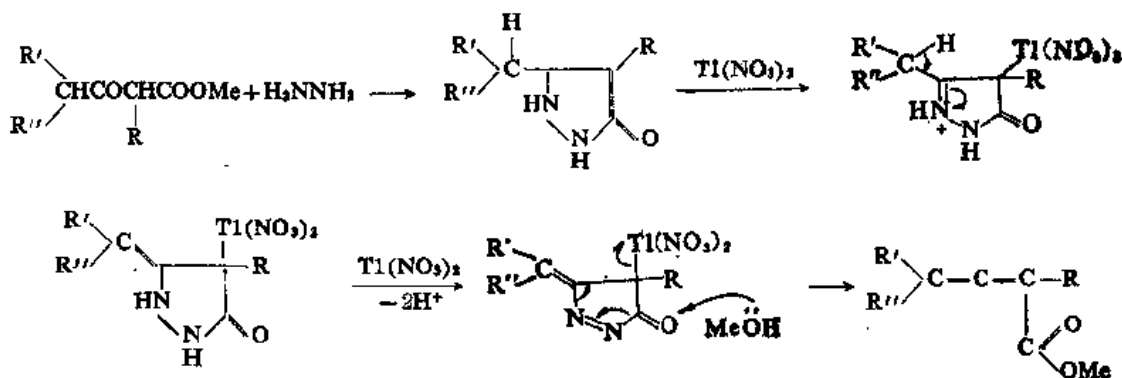


吡唑衍生物中最重要的是吡唑啉酮的衍生物。

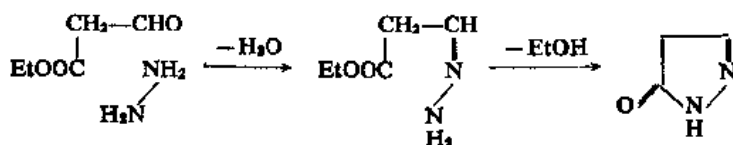
吡唑啉酮 (pyrazolone) 常简称为吡唑酮，它可看作是二氢吡唑的氧取代物 (称 5-氧化-4(5)-二氢吡唑)，或看作是吡唑的羟基取代物，两者互为异构体。



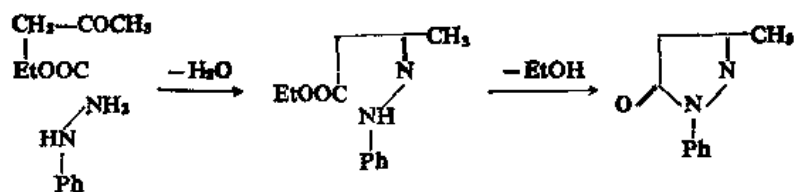
吡唑酮的羰基可能有 3, 4, 5 位的三种异构体，其中以 5-吡唑酮最为重要。吡唑酮近年来可用于合成丙二烯类化合物，全部反应可在一个反应器中完成。



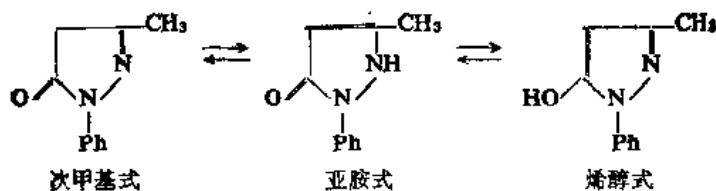
吡唑酮一般可用丙醛酸酯和胍作用而成：



如用 β -丁酮酸酯和苯胍作用则生成 3-甲基-1-苯基吡唑酮，它是一类染料和药物的重要中间体。



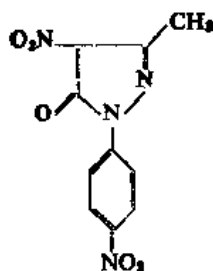
它具有三种互变异构的形式，



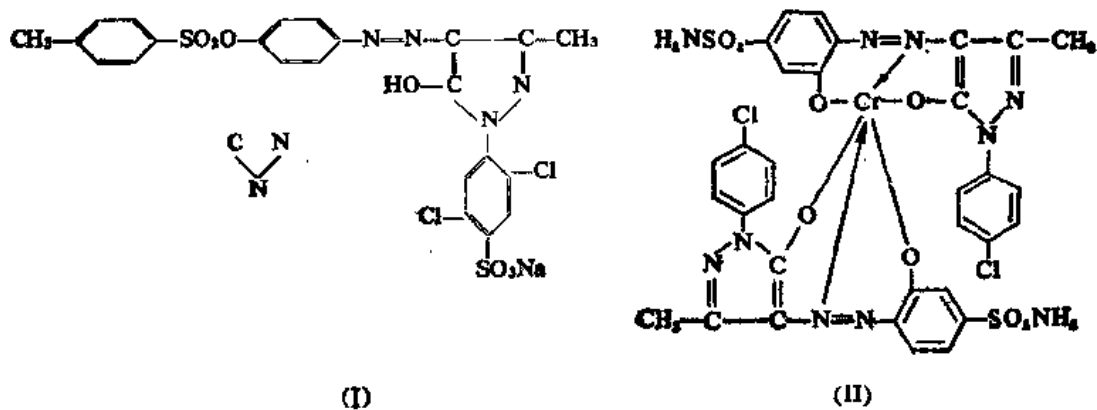
因此可按三种异构体形式发生反应。这里，一种化合物存在两种互变异构现象，常称为双重互变(double tautomerism)。

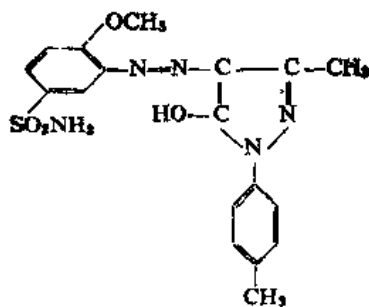
6.7.3 重要的吡唑衍生物

3-甲基-1-苯基吡唑酮硝化后在4位和苯的对位各引进一个硝基，产物在分析化学中用作检定钙的试剂。



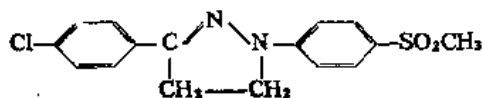
从烯醇式结构可以发生偶合反应得到吡唑酮偶氮染料。例如：染尼龙(聚酰胺)纤维及羊毛的弱酸嫩黄 6G(I)，用于羊毛、皮革、维纶、聚酰胺纤维染色的中性猩红 GL(II)，用于染涤棉混纺的黄色交链染料(III)等。



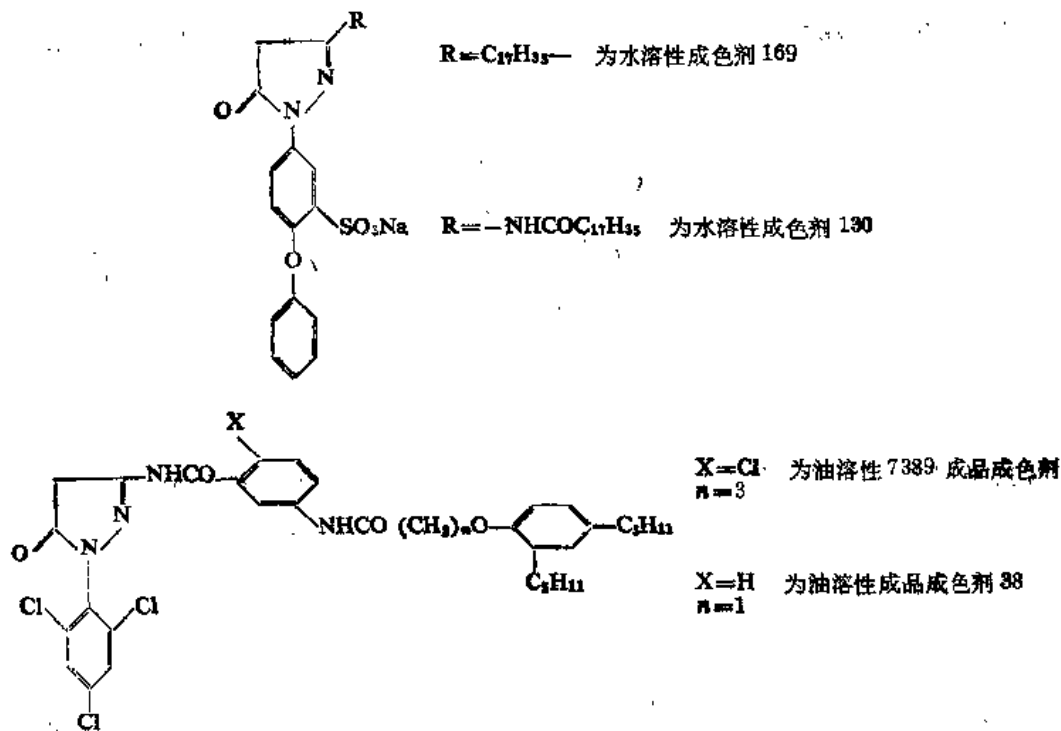


(III)

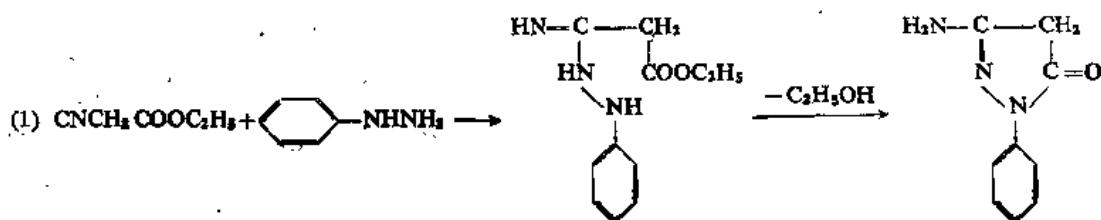
提高各种天然、合成纤维织物洁白度与光泽的增白剂 AD 常被归类于吡唑啉酮型增白剂，而实际结构是



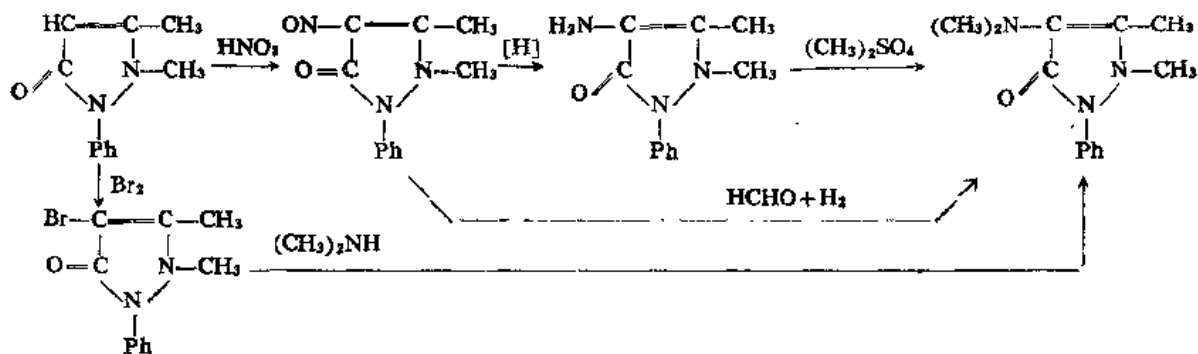
又如吡唑啉酮的 3 位被烷基或酰胺基取代的产物可作为减色法多层彩色胶片中使用的成品红成色剂，广泛应用于彩色照相中。例如：



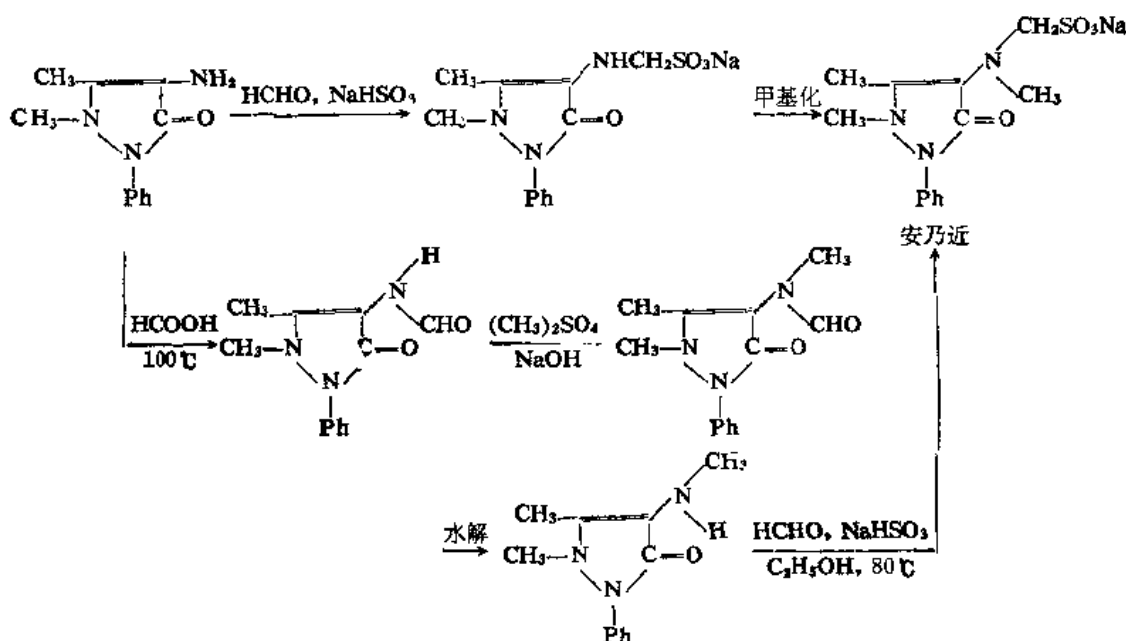
要合成这些成色剂都涉及到合成吡唑啉酮类。根据成色剂结构不同，目前除用氰基乙酸乙酯和苯肼缩合成盐外，还有以下两种方法：



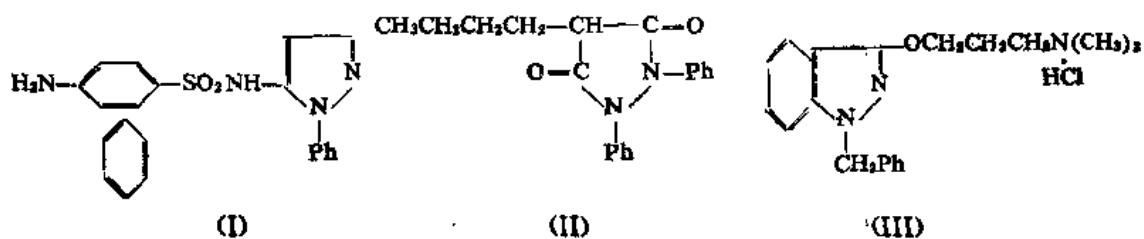
安替比林和亚硝酸反应生成 4-亚硝基衍生物, 再还原为 4-氨基安替比林, 再经甲基化即得 4-二甲氨基安替比林(又名氨基比林或匹拉米董, pyramidon), 俗称解痛, 为另一解热镇痛药。



如果以 4-氨基安替比林为原料还可制得安乃近(analgine), 安乃近与安替比林、氨基比林多年来都是重要和常用的解热镇痛药。近年来由于毒性和副作用更小的新药的出现, 上述药物在临床上单独使用已不多见, 但仍用于复方制剂中。安乃近的合成如下:

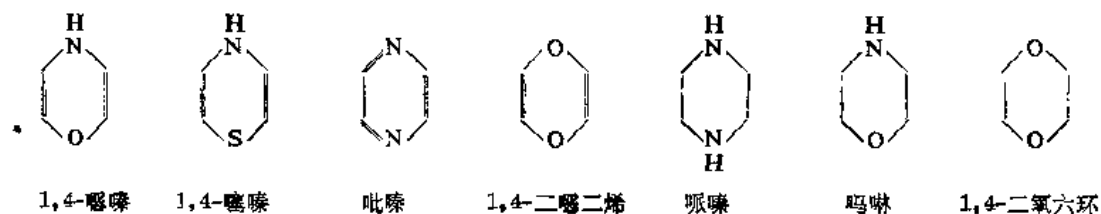


具有吡唑环结构的有效药物还有磺胺苯吡唑(sulfaphenazole)(I)、保泰松(phenylbutazone)(II)及炎痛静(benzydamine)(III)等等。



第七章 含有两个杂原子的六元杂环单环体系

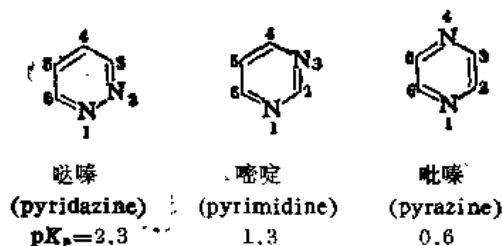
与吡啶类相类似,含有两个杂原子的六元杂环,其中两个杂原子可能是相同的,也可能是不同的,因此种类很多。例如:



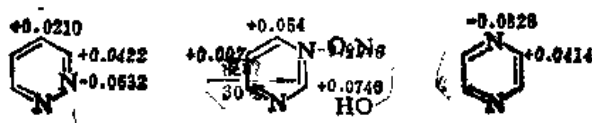
7.1 二嗪类总论

7.1.1 引言

含两个杂原子的六元杂环中最重要的是含有两个氮原子的六环,这类杂环称作二嗪类,因两个氮原子在环中的相对位置不同,它们可以成为三种异构体,其结构及名称如下:



二嗪类都可看作是苯中的两个—CH—基团被两个氮原子取代的产物,它们都属于芳杂环化合物,其键长都介于单键和双键之间。二嗪类的这些结构特点,使得亲电取代更难发生,相应地亲核取代就比较容易。二嗪类的电荷分布如下所示:



哒嗪、嘧啶、吡嗪的母核仅见于实验室中,在天然产物中尚未发现含有哒嗪环的,含吡嗪环的虽然有一些,但为数亦不多,而嘧啶衍生物却广泛地存在于自然界中,构成了多种对基本新陈代谢很重要的化合物,如核酸等。在合成药物中含嘧啶环的化合物占的比重也很可观,因此无论从理论或实际上来说,嘧啶在二嗪类中都占有突出重要的地位。

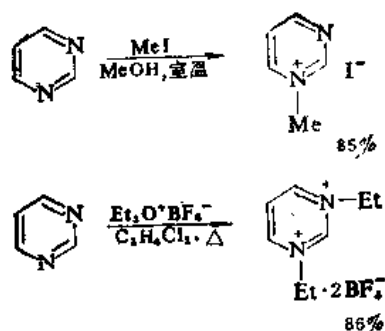
7.1.2 二嗪类的化学性质

7.1.2.1 与亲电试剂反应

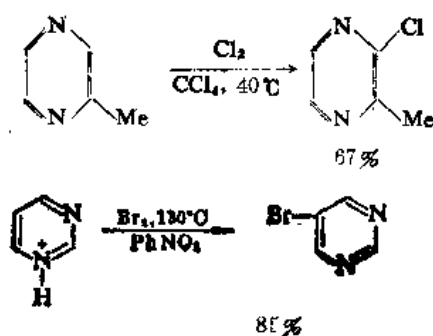
(1) 氮原子上的加成

(a) 质子化 三种二噻都是比吡啶弱的弱碱，这是由于在吡啶环中引入了一个吸电子的叔氮—N—，致使另一个氮原子上的电子对供给能力减弱，降低了与质子结合的能力，因而碱性相应减弱。故二噻类基本上以一元碱为主，除非在极强的酸性溶液中，吡噻 ($pK_{a_2} = -6.12$) 和噻啶 ($pK_{a_2} = -6.9$) 的两个氮原子均能加上质子。而在哒噻分子中，第二个氮原子上不能加上质子，这可能由于相邻两个氮原子上都具有正电荷时需要很高的能量的缘故。

(b) 烷基化 二噻类化合物与卤代烷作用能生成单季铵盐，但与卤代烷不能得到双季铵盐，应用更活泼的三烷基氟硼酸铯盐为试剂可将二噻转化为双季铵盐。例如：

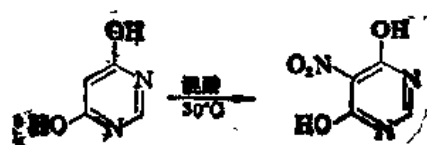


(2) 碳上的取代 二噻或其单烷基衍生物不能发生硝化或磺化反应，但在甚少的例子中可以发生卤化。例如：



噻啶溴化时，5位是唯一能发生反应的位置，其理由是噻啶环的5位对两个氮原子来说既非 α 位又非 γ 位，所以是唯一可以发生亲电取代的位置。而在另两种二噻分子中却没有这样一个对两个氮原子都不是 α 位或 γ 位的位置。

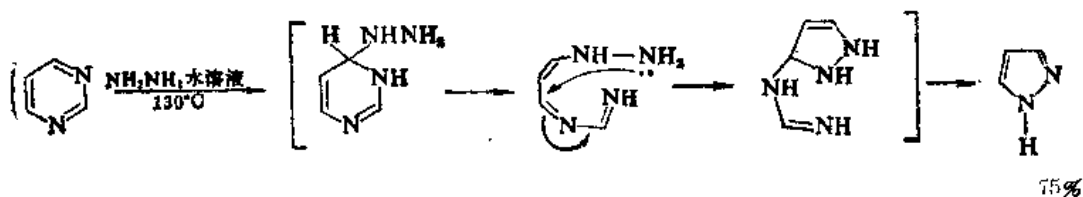
有供电基取代的二噻类衍生物，其亲电取代比较容易进行，供电基愈多，对反应愈有利。例如在制取合成药物维生素 B_4 （腺嘌呤——参见9.1.3.1）过程中，4,6-二羟基噻啶在 30°C 左右即能用混酸进行硝化：



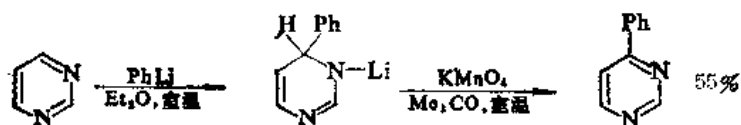
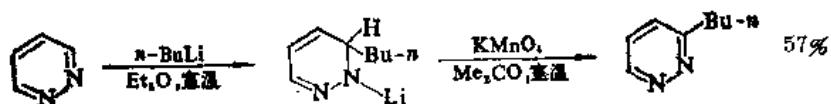
7.1.2.2 与亲核试剂反应

二噻类与 $\text{NaOMe}-\text{MeOD}$ 在 164°C 时作用，环上所有位置均可进行H-D交换，在此过程中，是脱 H^+ 而形成碳负离子中间体。

(1) 加成 嘧啶与肼的亲核加成可转化为吡唑, 收率甚高。

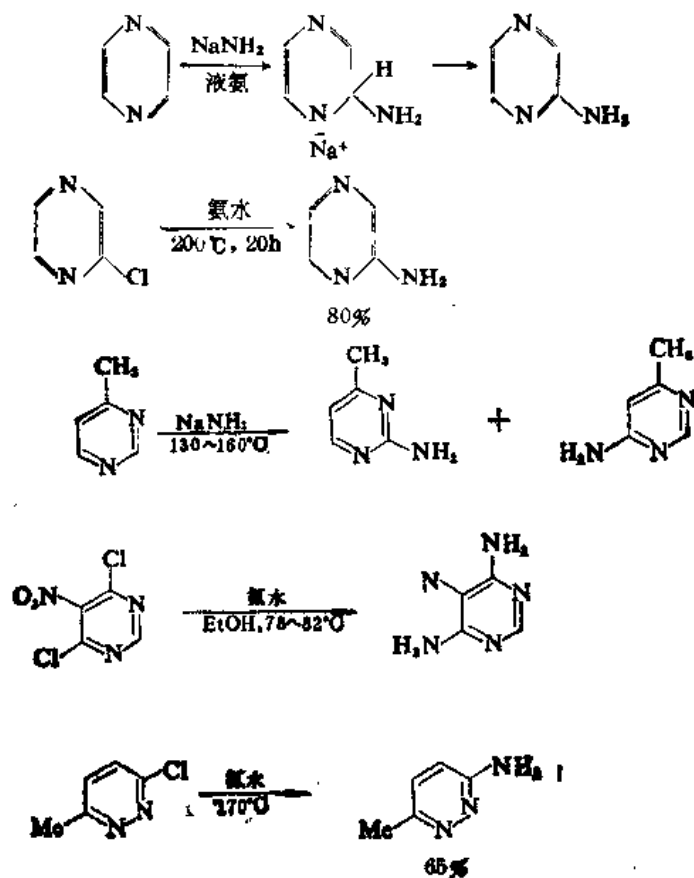


二噁类容易和 Grignard 试剂以及烷基或芳基锂进行加成得到非芳香族的产物, 再在强烈氧化条件下, 借助于夺氢达到芳构化, 有人认为这可能与二噁类的较低共振能有关。

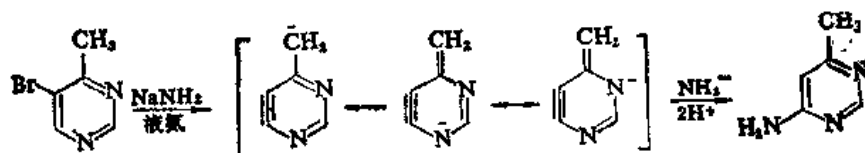


要注意的是吡啶与烷基锂或芳基锂作用, 烷基或芳基进入 C-3 位, 而与 Grignard 试剂反应, 则进入 C-4 位。嘧啶与烷基锂或芳基锂作用, 烷基或芳基进入到 C-4 位, C-2 位上几乎没有。

(2) 取代 与亲电取代相比, 二噁环上的亲核取代反应较为容易。例如, 吡啶或嘧啶与氨基钠作用可以引入氨基, 如用氨基取代环上的卤素, 反应更为方便。



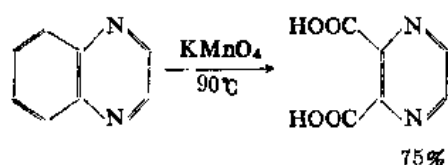
5-卤代嘧啶是卤代二嗪中独特的一个，卤原子对氮原子既非 α 位也非 γ 位，当4-取代的5-溴嘧啶与氨基钠反应时却可获得4-取代的6-氨基嘧啶，其原因是形成了5-嘧啶炔(pyrimidynes)作为中间体，其中发生了甲基的去质子化和 NH_2^- 在C-6上的加成，如下式所示。



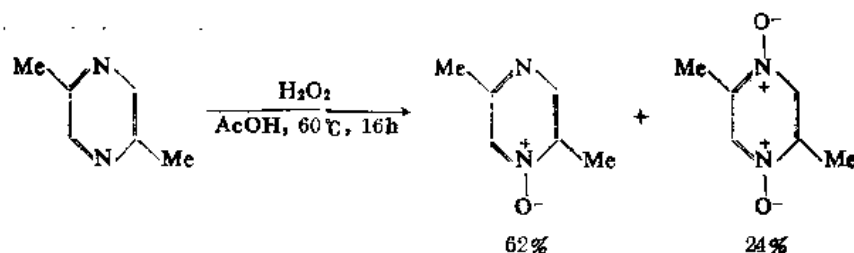
7.1.2.3 与氧化剂的作用

16%

二嗪类较苯难于被氧化，虽然吡嗪在室温下比吡啶易于受碱性高锰酸钾氧化。苯并二嗪及其衍生物氧化时往往苯环被氧化而得到高产率的二嗪二羧酸，例如：

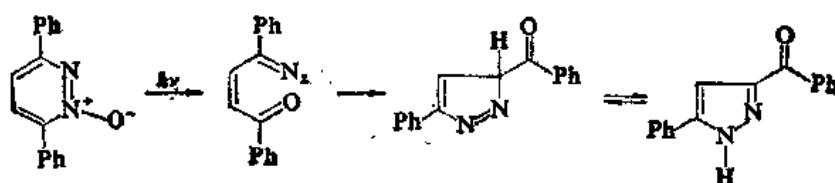


二嗪类与过氧化氢的醋酸溶液作用时，主要生成二嗪的单-N-氧化物。例如：



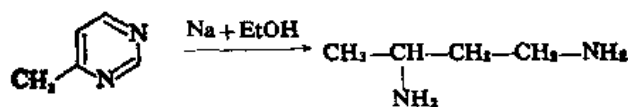
(吡嗪的双-N-氧化物仅1%左右。)

此N-氧化物与吡啶N-氧化物类似，使亲电、亲核反应容易进行。如吡嗪类还可以发生光化学反应，在此过程中，先形成重氮酮，然后在使用的解条件下环化。



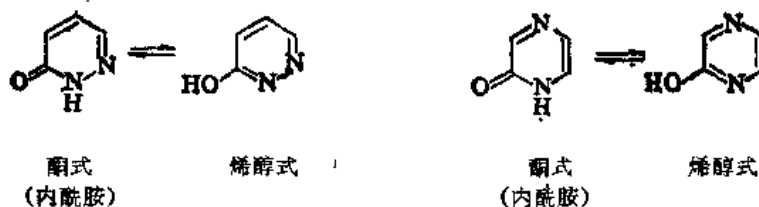
7.1.2.4 与还原剂的作用

二嗪可在不同条件下进行还原。吡嗪和吡啶可与金属钠在沸腾的乙醇中还原成为六氢衍生物，其中吡嗪类可部分地进一步还原，使N—N键还原成二氨基丁烷衍生物。作为游离碱的四甲基吡嗪不能被氢在催化剂铂存在下进行还原，但其盐酸盐还原时可在温和的条件下完成。目前尚未见到嘧啶还原为六氢衍生物，这可能是由于在 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 体系中C—N键易于发生氢解或水解的缘故。如6-甲基嘧啶用钠-醇还原，得到的是1,3-丁二胺。



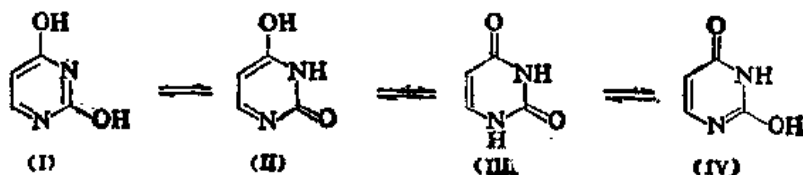
7.1.2.5 二嗪类衍生物的互变异构

哒嗪、吡嗪、嘧啶的羟基衍生物存在烯醇式和酮式的互变异构现象。一羟基哒嗪及一羟基吡嗪的两种异构体经测定都是以酮式为主。

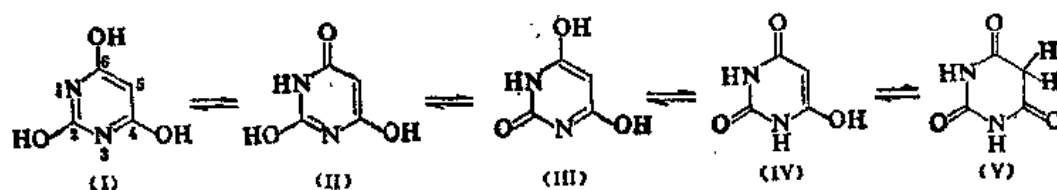


一羟基嘧啶除了5-羟基嘧啶以烯醇式异构体为主外,其他也均以酮式为主。

二羟基或多羟基的二嗪类化合物的互变异构现象则更为复杂,例如2,4-二羟基嘧啶(尿嘧啶)有四种(或更多的)互变异构体,经紫外吸收光谱证明,以酮式(III)为主。

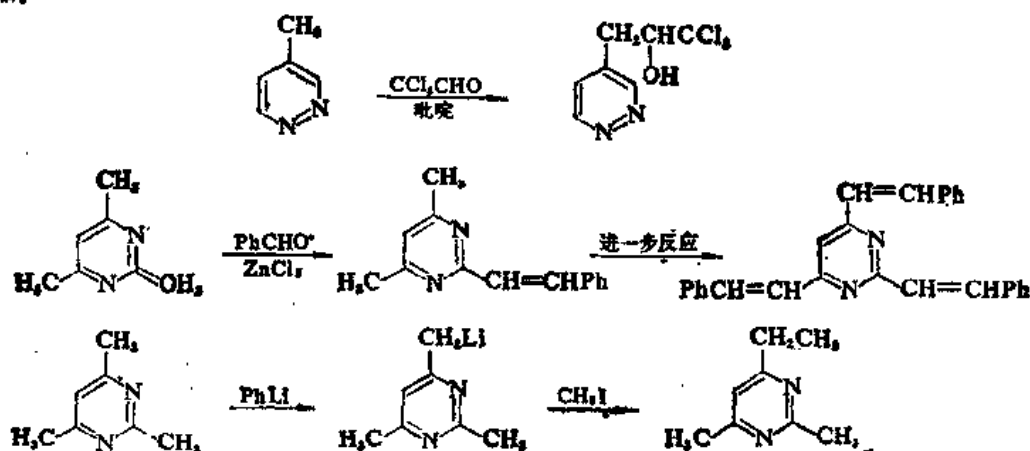


又如三氧代嘧啶(巴比妥酸)的互变异构体中以下列酮式结构(V)为主。



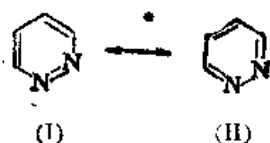
7.1.2.6 烷基二嗪类的缩合反应

除5-烷基嘧啶外,其他烷基二嗪类侧链上的 α -H均很活泼,都能进行类似醇醛缩合的反应。例如:



7.2 吡嗪及其衍生物

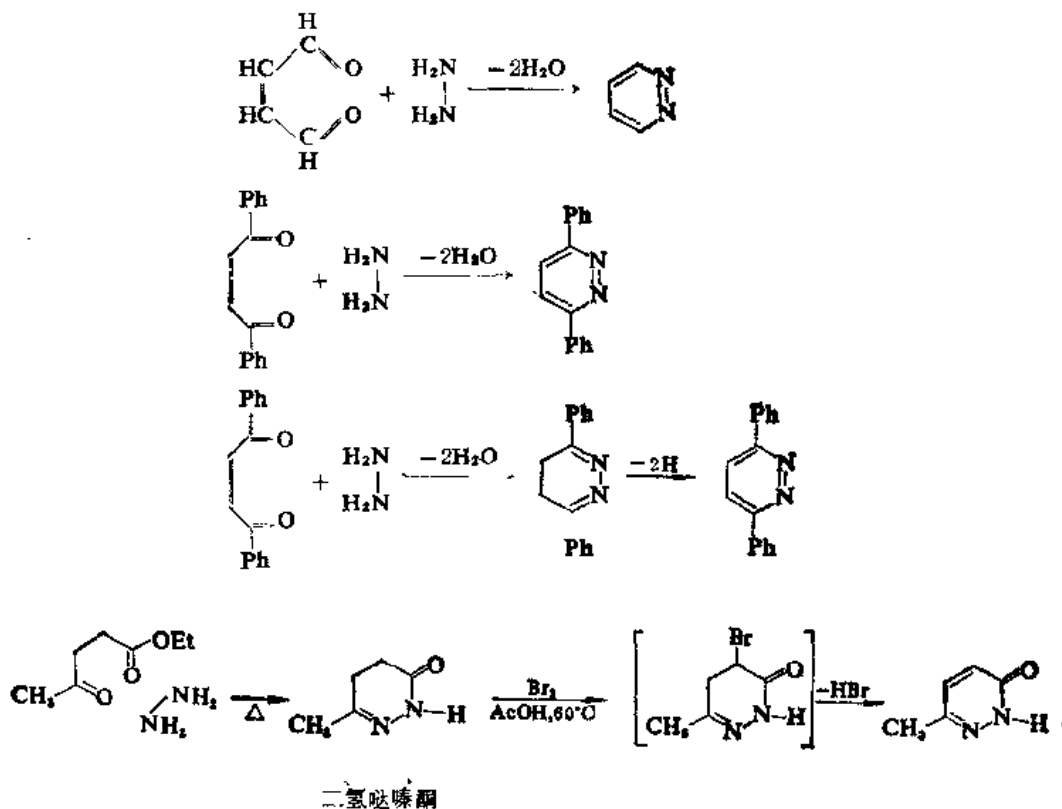
吡嗪又称邻二嗪,它的非极性的主要共振结构式和苯相似,有下列两种:



吡嗪的这两种 Kekulé 型共振结构式实际上和苯不同,其中一个氮原子之间有双键,另一个则为单键。根据燃烧热计算它们的共振能认为(II)比(I)稳定。

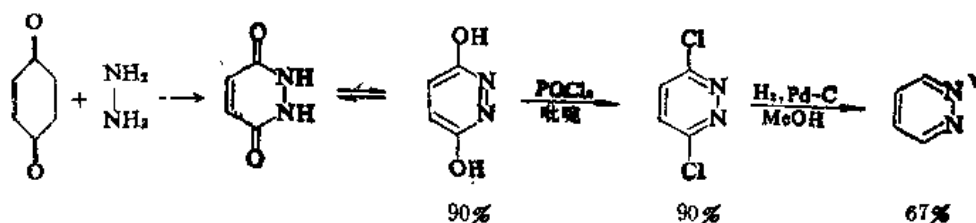
7.2.1 吡嗪环的合成

(1) 吡嗪衍生物一般的合成方法通常是由胍(或取代胍)供给两个氮原子,和1,4-二酮或其变种(指 γ -酮酸或其酯类等)通过缩合反应来达到。

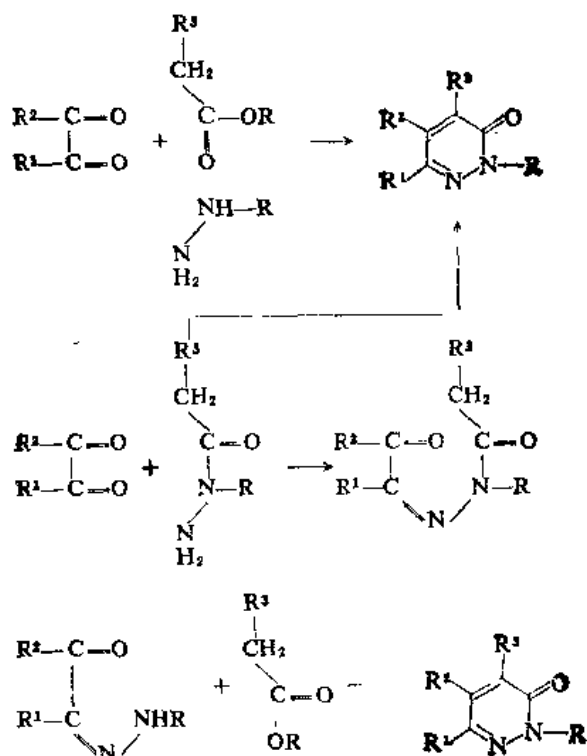


上式二氢吡嗪酮易氧化为完全的芳杂环,常用溴化及脱氢溴酸来完成这一氧化过程。

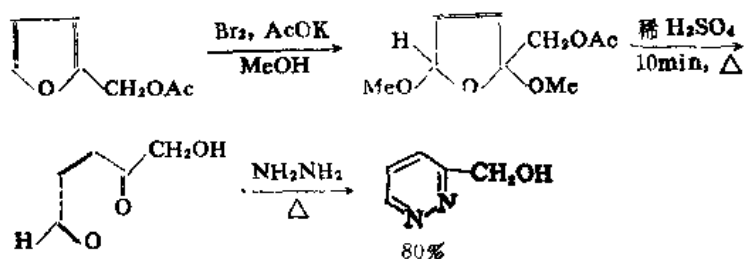
如用顺丁烯二酸酐与胍环合,再经氯化可制得3,6-二氯吡嗪,后者氢解即得吡嗪,这是实验室合成中常用的方法。



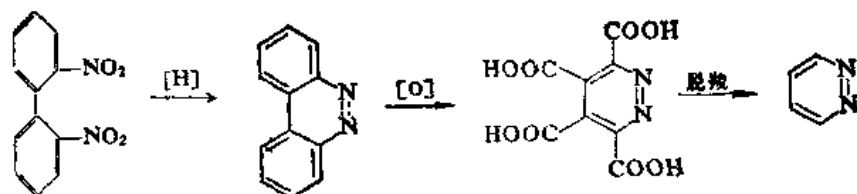
(2) Schmidt 和 Druey 提出碳链部分也可由 1,2-二羰基化合物和一种含有活泼亚甲基的酯来供给,其方法如下:



(3) 呋喃衍生物经适当的氧化后,再与肼反应可直接获得吡嗪衍生物。例如:



(4) 2,2'-二硝基联苯经下列反应亦可得到吡嗪。

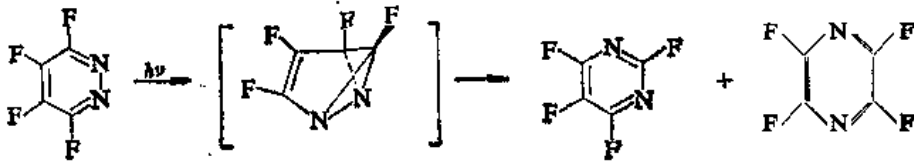


7.2.2 吡嗪的性质

吡嗪是一种高沸点的无色液体,沸点 208°C,比嘧啶(沸点 124°C)和吡啶(沸点 118°C)高出很多,目前认为是由于吡嗪具有较大偶极矩(4.0D)的缘故。(吡啶为 2.2D,嘧啶为 2.0D,吡嗪为 0D。)吡嗪易溶于水和苯中,呈碱性。比较有趣的是吡嗪环经光化学重排可转变为吡啶环,其过程为:



此外,当四氟吡嗪经光照后可转变为嘧啶衍生物,这种转变据想象是通过四氟二氮杂盆烯为中间过程的,反应式为:

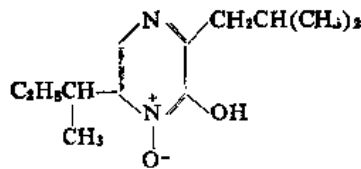


7.3 吡嗪及其衍生物

吡嗪又称对二嗪,其结构式和各原子的位次编号如下:



自然界中存在的吡嗪衍生物为数不多,具有抗菌作用的曲霉酸(*aspergillie acid*)为其中之一,其结构如下:



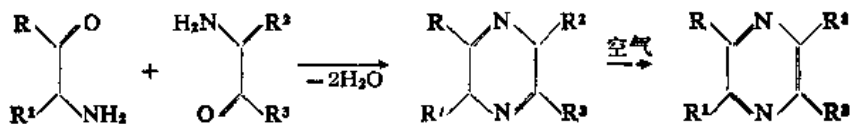
3-异丁基-6-仲丁基-2-羟基吡嗪-N-氧化物

另外,它与嘧啶环稠合构成蝶啶类化合物存在于蝶类或其他昆虫体中。

7.3.1 吡嗪环的合成

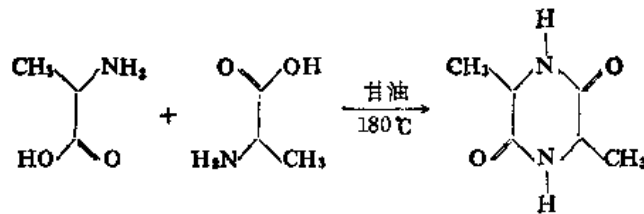
在实验室中制备吡嗪较困难,吡嗪环的合成通常可采用下面两种方法。

(1) 吡嗪及其衍生物可由 α -氨基酮(或醛)自行缩合先生成二氢吡嗪,然后在空气中自行氧化脱氢为吡嗪。

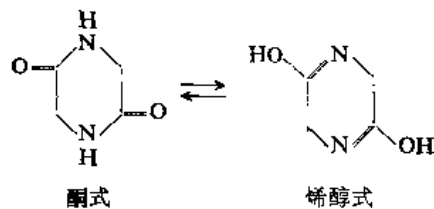


本法也能用 α -氯代或溴代酮和氨代替氨基酮进行。

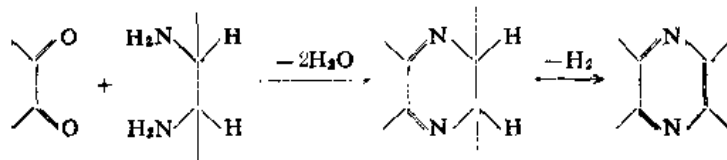
α -氨基酸或其酯容易失水缩合而成 2,5-二酮吡嗪(交酰胺),也与上述反应属于同一种类型。



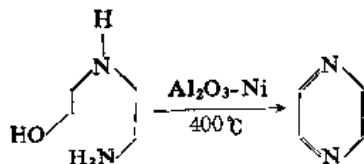
产物 2,5-二酮吡嗪又可看作是一个环二缩氨基酸酐。在蛋白质水解时可以得到这类产物，一般认为它是由水解后的氨基酸再失水而形成的。2,5-二酮吡嗪有下列互变异构存在：



(2) 由 1,2-二羰基化合物与 1,2-二氨基化合物也可合成吡嗪及其衍生物。例如：



(3) 吡嗪在工业上可利用羟乙基乙二胺经高温脱水脱氢来制得：

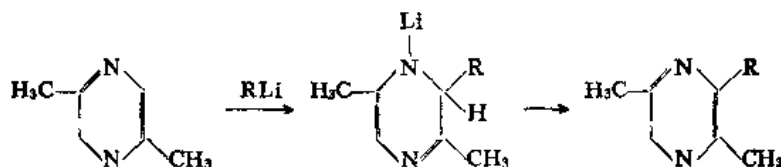


7.3.2 吡嗪的性质

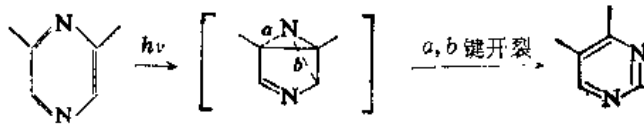
吡嗪是无色结晶固体，熔点 54°C ，沸点 121°C ，易溶于水。吡嗪是一种弱碱 ($\text{p}K_{a1} = 0.6$, $\text{p}K_{a2} = -6.2$)。与吡啶比较，吡嗪更具有缺 π 电子的本质，故其羧酸较吡啶的羧酸为强，吡嗪单羧酸的离解常数与邻硝基苯甲酸相当。

一般的还原剂，如 $\text{Na} + \text{EtOH}$ 、 Na-Hg 、 Al-Hg 、 $\text{Sn} + \text{HCl}$ 或催化氢化等都能还原吡嗪为六氢吡嗪，后者又称哌嗪(俗称胡椒碱)，可用作猪寄生虫病的治疗剂。

当 2,5-二甲基吡嗪和烷基锂反应时，可得到吡嗪环上烷基化的产物。



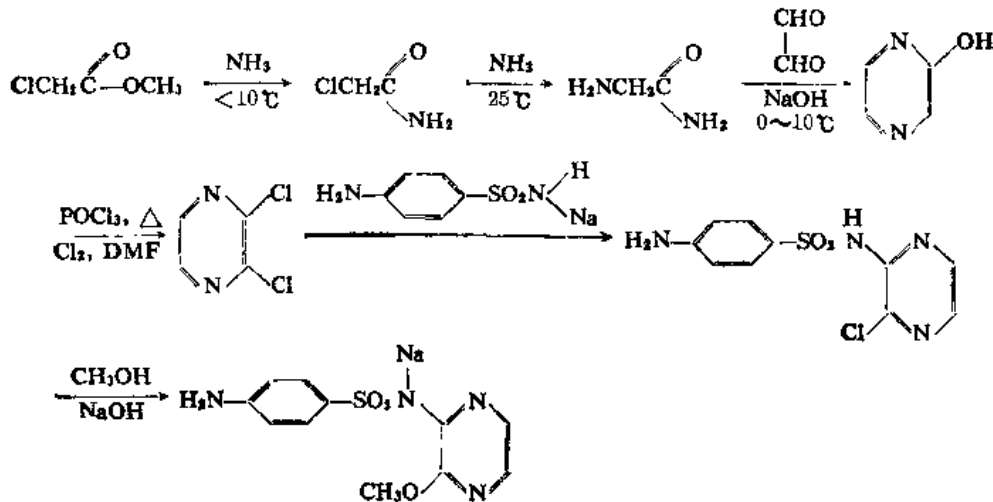
吡嗪与氯气在 400°C 下作用得 2-氯吡嗪；吡嗪与氨基钠反应可生成 2-氨基吡嗪；由吡嗪还可制得单-及二-N-氧化物；吡嗪经光化学重排，认为主要途径是通过氮杂盆烯 (aza-benzvalene) 来实现异构化的，最后可得到咪啉环。



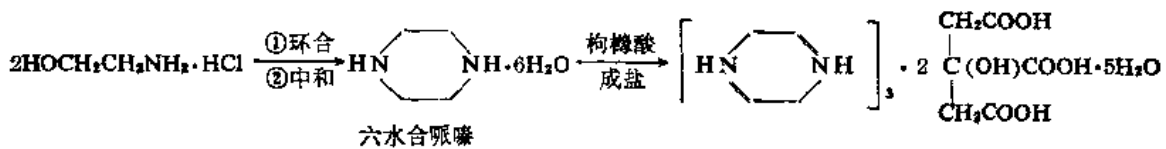
7.3.3 重要的吡嗪衍生物

含有吡嗪环的合成产品中，以药物数量较多，例如具有单独的吡嗪或氢化吡嗪环的药物有：抗菌消炎的磺胺甲氧吡嗪，抗结核的吡嗪酰胺，驱蛔、蛲虫药枸橼酸吡嗪，中枢神经抑制剂安泰乐，抗丝虫病药海群生，疟疾预防药磷酸喹啉，治慢性粒细胞性白血病的胍血生等。它们的合成方法以下仅举数例以见一般。

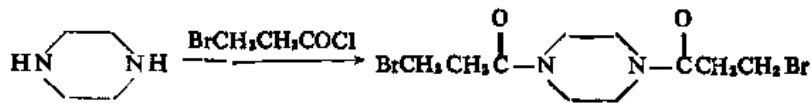
(1) 磺胺甲氧吡嗪(SMPZ)的合成：



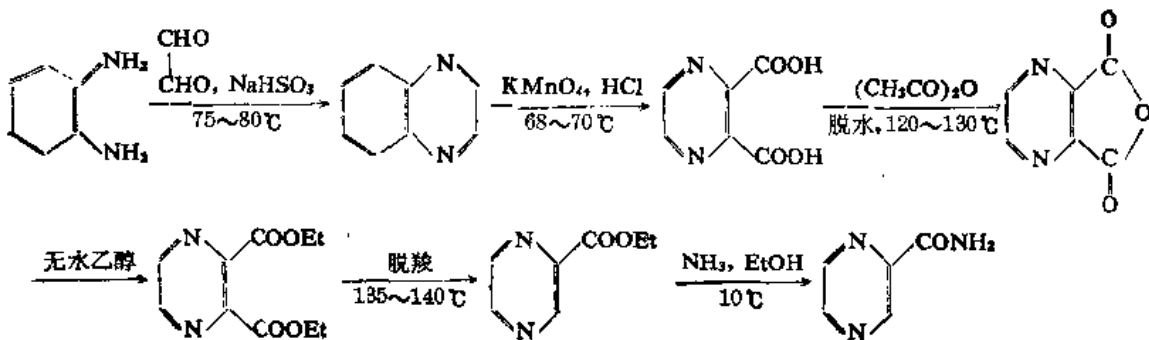
(2) 枸橼酸吡嗪的合成：



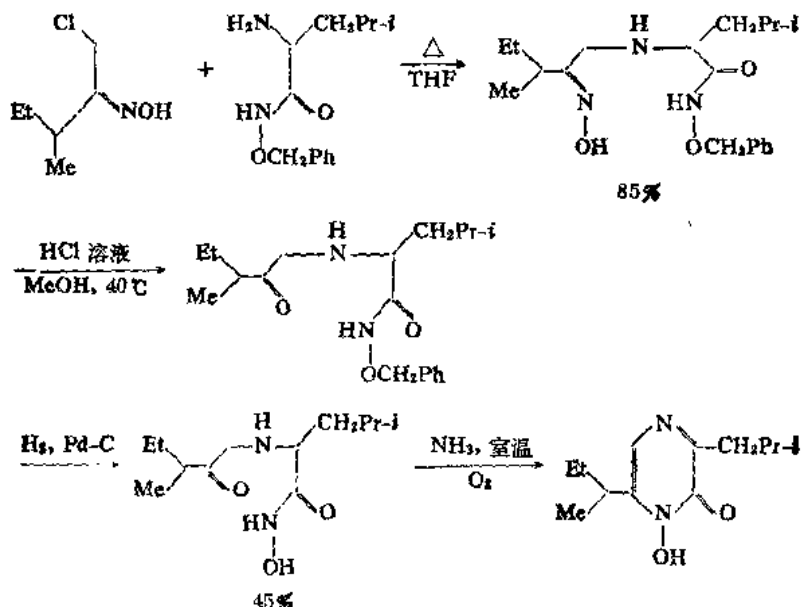
(3) 胍血生的合成：



(4) 吡嗪酰胺的合成：

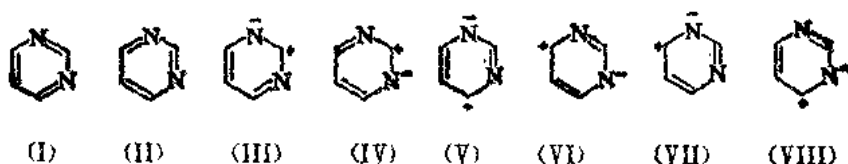


又如天然抗菌物质曲霉酸,目前已可由人工合成:



7.4 嘧啶及其衍生物

嘧啶又称间二嗪,其共振结构式有下列八种:

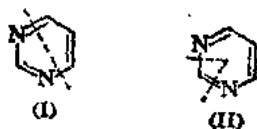


其中以不带电荷的(I)、(II)为主要共振结构式。

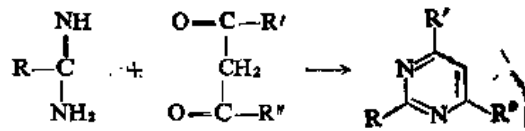
嘧啶本身并不存在于自然界中,但其衍生物却广泛分布于生物体内,如尿酸、嘌呤(见第九章)以及组成核酸的碱基都是嘧啶和嘌呤的衍生物。另外一些有用的抗菌消炎、抗疟疾、抗癌、安眠等药物以及维生素 B₁、B₂ 等分子结构中都含有嘧啶环。由此可见嘧啶的衍生物在生理和药理上都具有重要的作用,它是二嗪类中最重要的一种。

7.4.1 嘧啶环的合成

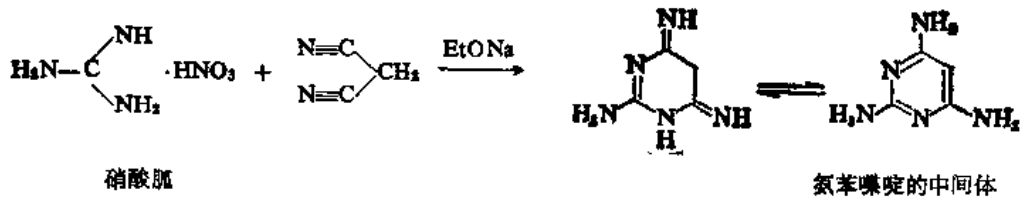
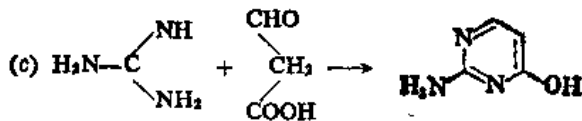
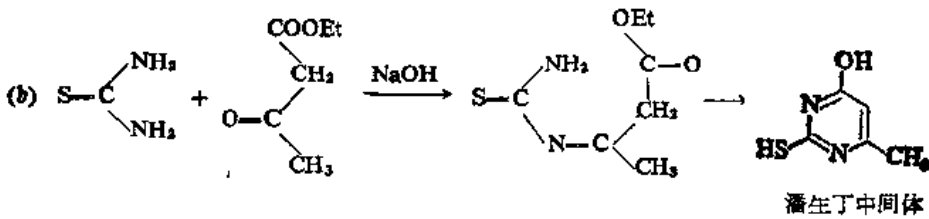
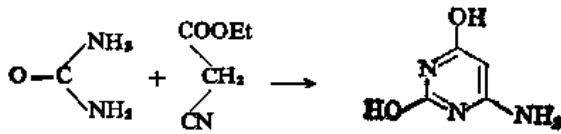
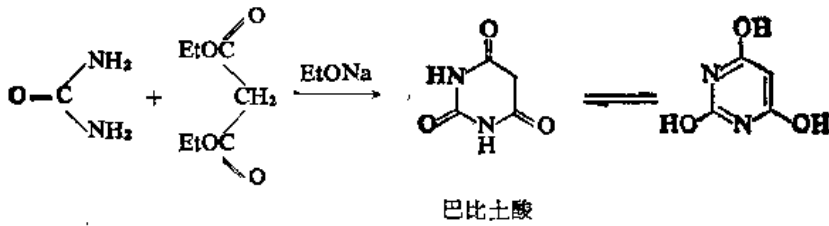
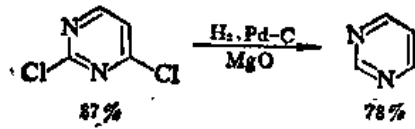
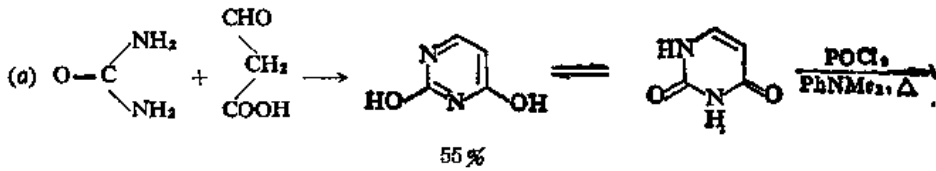
嘧啶的合成方法很多,现择要讨论以下两种常见的双分子环合方式:

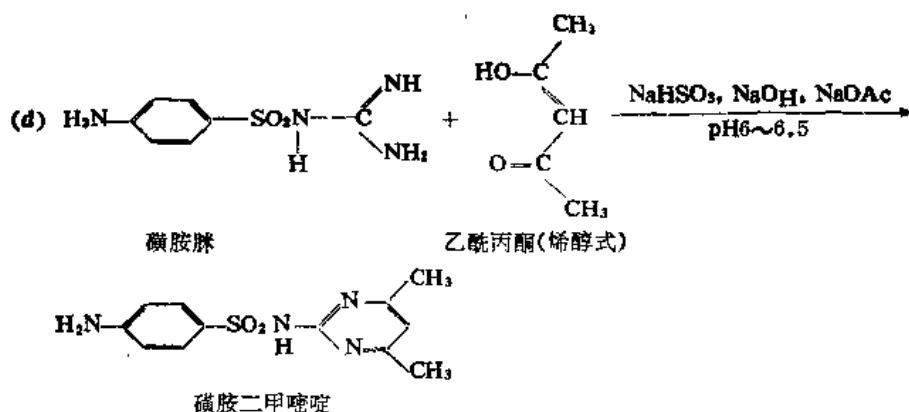


(1) 环合方式(I)是以具有—N—C—N—基本结构的化合物(如尿素、硫脲、胍、脲)和具有—C₁—C₂—C₃—基本结构,其中第1及第3位的碳原子上各具有活性基团的化合物(例如β-二酮、β-二醛、β-酮酸酯、丙二酸酯、氰乙酸酯、丙二腈等)相互作用而成,其一般通式可写成:



这些缩合反应通常在室温或稍微加热的条件下就能发生,大多采用碱性试剂如乙醇钠、氢氧化钠等作缩合催化剂。举例如下:

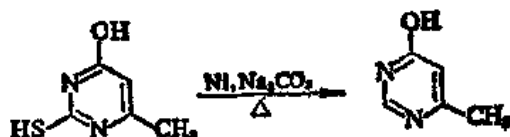




磺胺二甲嘧啶是属于抗微生物感染的磺胺类药物,用于治疗溶血性链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌等感染。

(a)(c)中所用的丙醛酸,在反应时可用苹果酸和浓硫酸来代替。

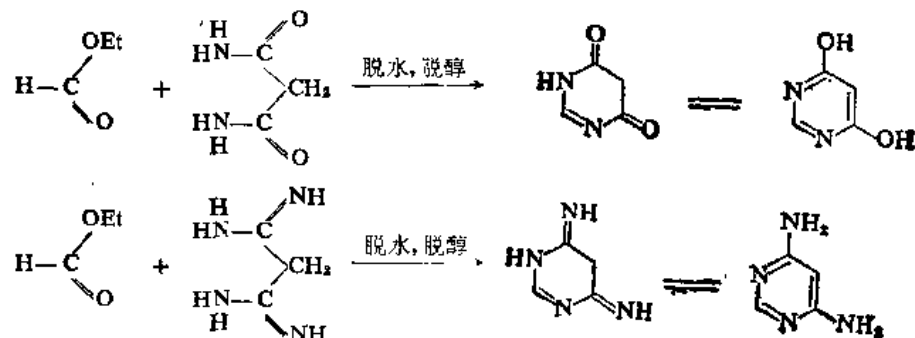
通常第(I)种环合方式适用于制备2位上有取代基的嘧啶衍生物,在药物合成中应用很广。此外,由于各种原因,上述环合方式也可通过官能团转换制备2位上没有取代基的嘧啶衍生物。例如(a)中第1例,以及6-甲基-4-羟基-2-巯基嘧啶经催化脱硫,可去除硫原子而得6-甲基-4-羟基嘧啶。



在进行环合反应时,嘧啶环上往往除2位有取代基外,4位及6位也常预先引入某些“合适的”基团,主要是由于单独的(未取代的)嘧啶环的2,4,6位上很难进行亲电取代,通过预先引入的“合适的”取代基往往可转变为所需要的取代基。

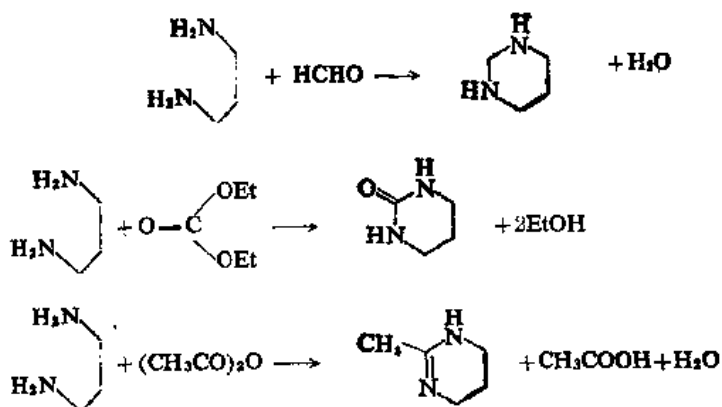
环合反应时,反应物中氮原子的碱性是影响反应的重要因素之一。实践证明,硫脲比尿素容易发生环合反应,而硫脲的*S*-烷基衍生物环合更容易,胍和脲的碱性强,因此采用它们作原料进行环合反应是相当顺利的。

(2) 环合方式(II)是以具有一N—O—O—N—基本骨架的化合物(如丙二酰胺、丙二脲)和具有H—O—O基本结构的化合物(如甲酸酯、甲酰胺)相互缩合而成。例如:

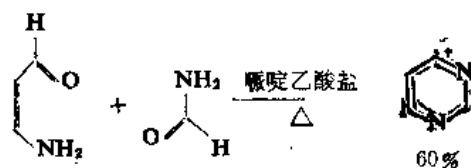


这种环合方式适宜于制备2位上没有取代基的嘧啶衍生物。

如用丙二胺为原料,还可制备氢化嘧啶衍生物,例如:



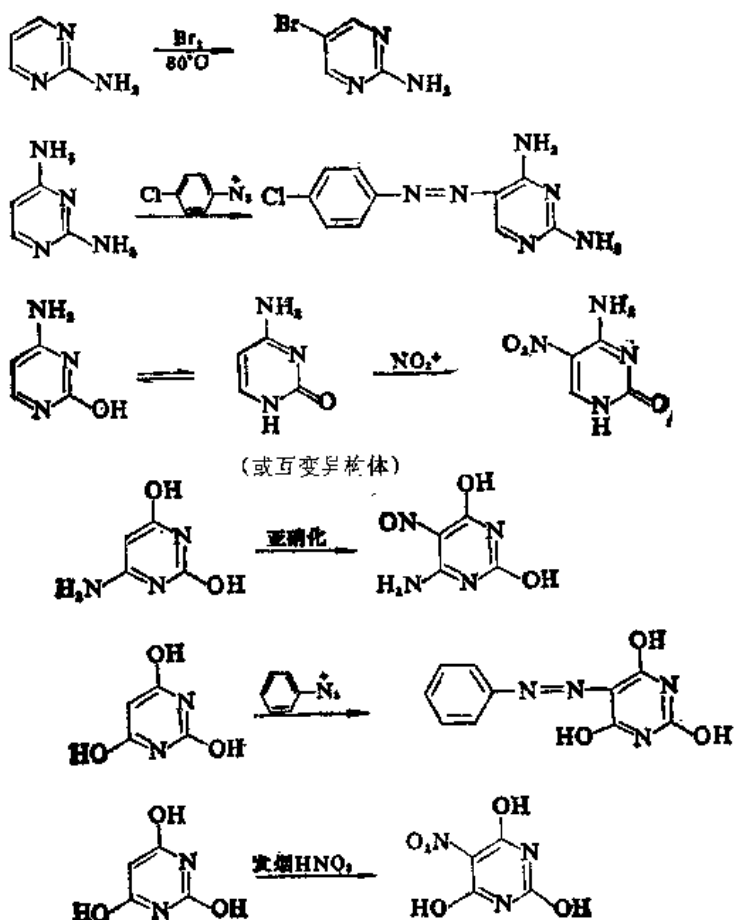
近年来出现了与上述环合形式不同的合成嘧啶的新路线,其反应式可表示为:



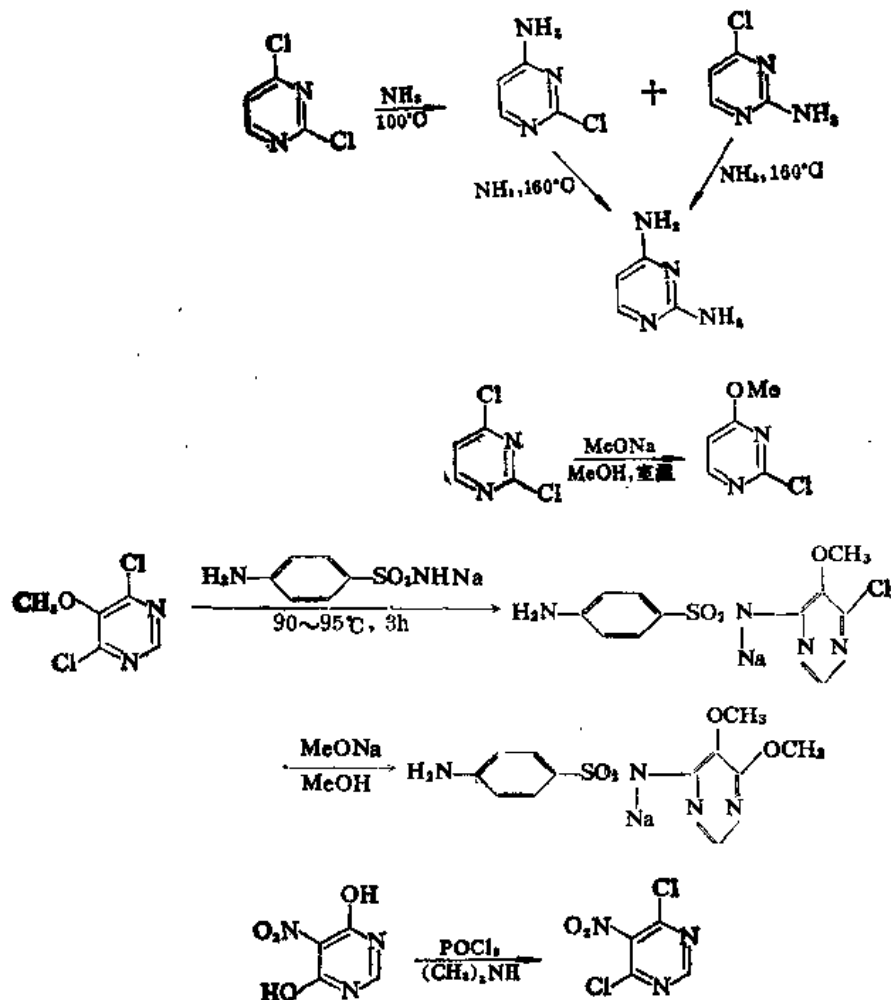
7.4.2 嘧啶的性质

嘧啶为无色结晶,熔点 22°C , 沸点 124°C , 易溶于水,在水溶液中几乎呈中性,但能和酸生成盐。它的碱性 ($\text{p}K_{\text{a}}=1.3$) 比吡啶 ($\text{p}K_{\text{a}}=5.2$) 弱得多。

嘧啶对亲电试剂不起作用,但当环上有羟基或氨基等供电基存在时,则能在 5 位上发生取代反应(嘧啶 5 位相当于吡啶 3 位)。

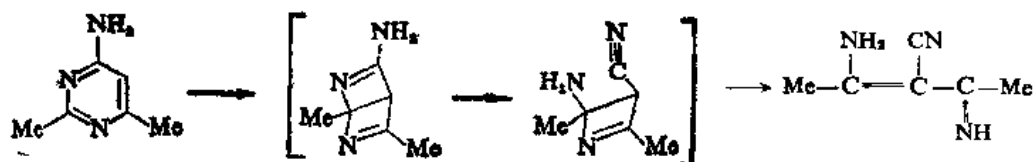


嘧啶环5位上硝基的引入，使其他的位置更缺电子，因而更易发生亲核取代反应（见7.1.2.2）。又如5-硝基-2,4-二氯嘧啶，在0°C即能使一个氯原子为氨基所取代，得到4-氨基-5-硝基-2-氯嘧啶。即使在5位没有强吸电子基，嘧啶的2,4,6位上也是容易发生亲核取代反应的。



嘧啶与亲核试剂反应在2,4,6位上容易进行，这些位置相当于吡啶的2,6位。

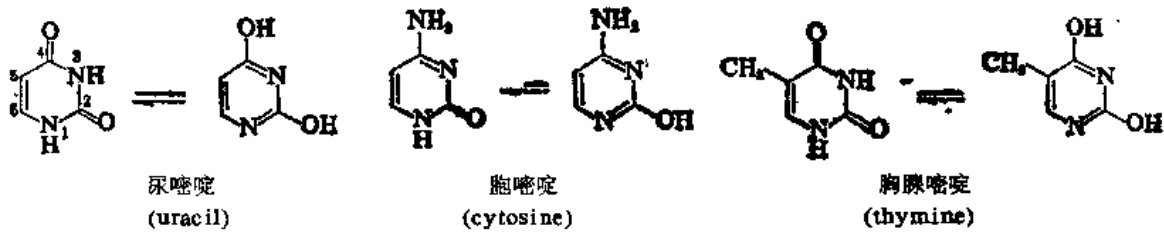
2,6-二甲基-4-氨基嘧啶在水溶液或在无水介质中光解，都可得到2-氨基-3-氰基戊-2-烯-4-亚胺。有人认为反应过程是这样的：



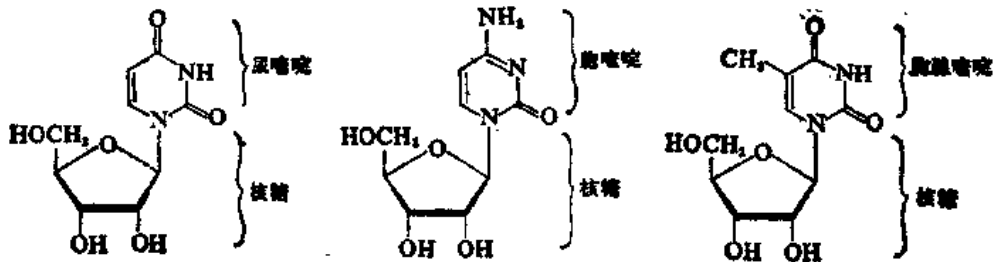
7.4.3 重要的嘧啶衍生物

7.4.3.1 嘧啶碱

作为核酸组成部分的有机碱(又称碱基)是嘌呤及嘧啶的衍生物，其中嘧啶衍生物有以下三种：

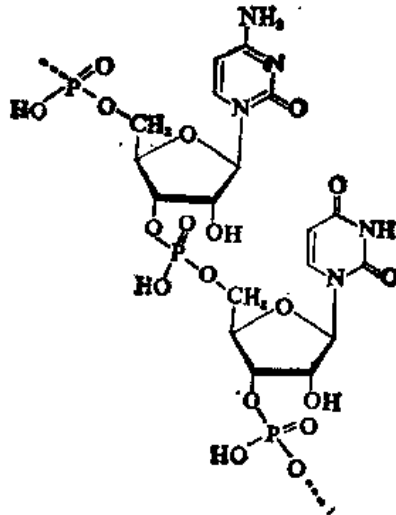


尿嘧啶、胞嘧啶和胸腺嘧啶都有互变异构体，其中哪一种异构体占优势依赖于溶液的pH，在生理系统中pH约为 7 ± 2 ，此时往往以左方异构体的形式为主。它们的N-1位分别与核糖(或脱氧核糖)中的C-1位结合形成核苷。



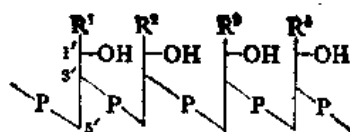
尿嘧啶核苷(uridine, 简写U) 胞嘧啶核苷(cytidine, 简写C) 胸腺嘧啶核苷(thymidine, 简写T)

核酸就是由多个核苷通过磷酸连接糖中C-3及C-5形成的高分子化合物，如下图所示。



核酸根据所含糖的不同可分为核糖核酸(ribonucleic acid, 简写RNA)及脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, 简写DNA)两大类。每一类中不同核酸的区别仅在于有机碱的排列次序不同。

核酸的链很长，可简化为：

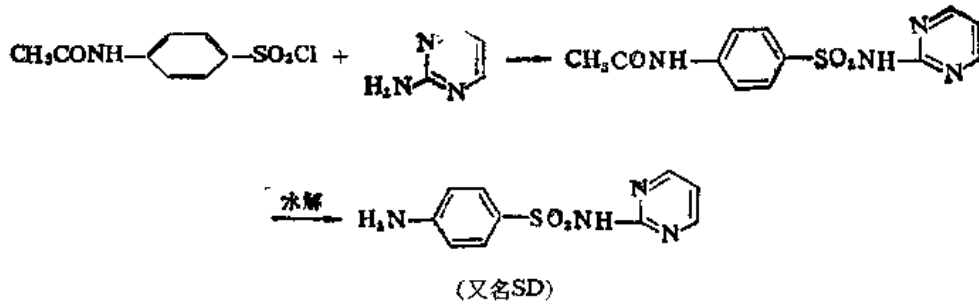


R^1, R^2, R^3, R^4 代表碱基; P 代表磷酸基; 从 R^1, R^2, R^3, R^4 连一竖代表糖分子; 1', 3', 5' 表示糖中碳原子的编号, 也即两个糖分子在 3' 和 5' 位以磷酸二酯键相连。

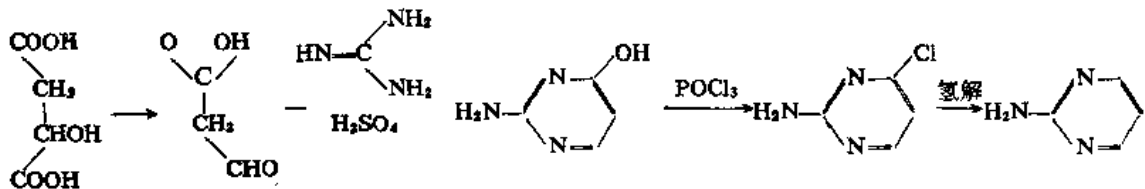
7.4.3.2 磺胺嘧啶

关于它的合成, 略举数例如下:

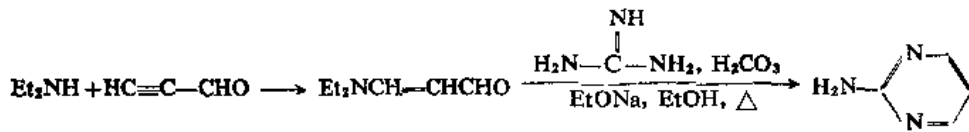
(1) 以往是用 2-氨基嘧啶和对乙酰氨基苯磺酰氯缩合, 再经水解而得。



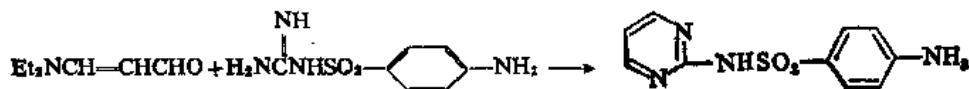
2-氨基嘧啶可用多种方法制得, 如用甲酰乙酸和胍缩合:



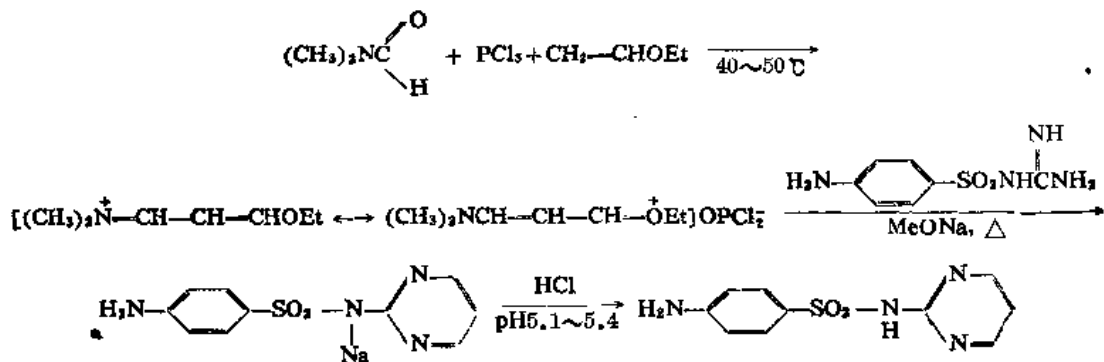
或将等分子的丙炔醛与二乙胺加成生成 β -二乙氨基丙烯醛, 然后与胍缩合, 收率很高。



(2) β -二乙氨基丙烯醛也可与磺胺胍直接环合而得磺胺嘧啶。



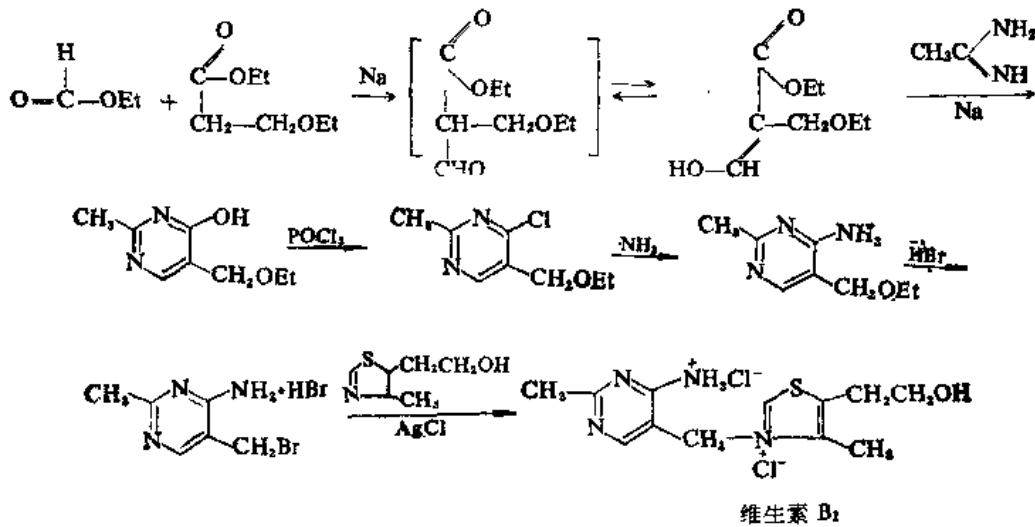
(3) 近年来采用较新的方法是用二甲基甲酰胺和三氯化磷(或三氯氧磷)与乙烯基乙醚反应, 生成一种活性很强的加成物, 后者再与磺胺胍进行环合反应即得磺胺嘧啶。



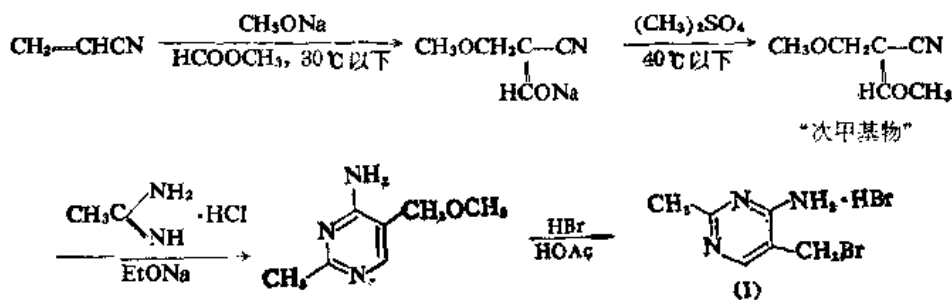
磺胺嘧啶可用于治疗溶血性链球菌、肺炎球菌及脑膜炎双球菌等的感染。

7.4.3.3 维生素 B₁

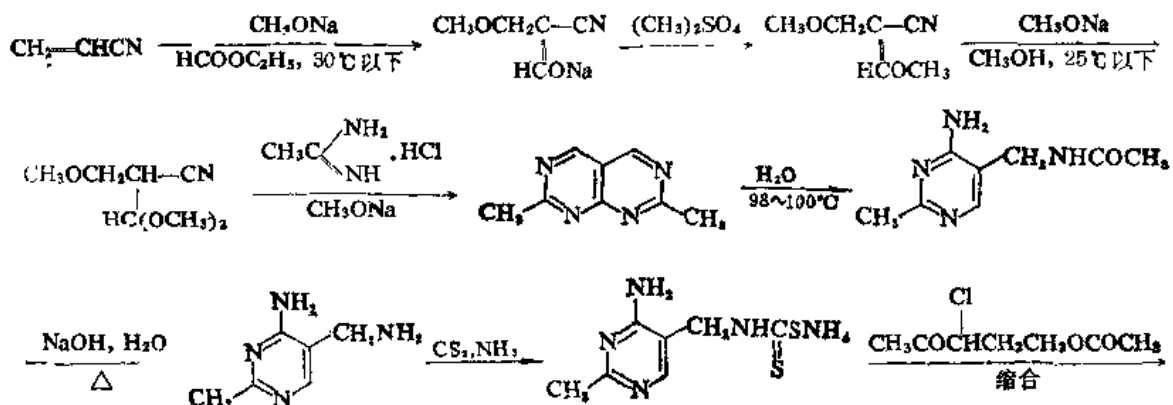
Williams 于 1936 年就完成了维生素 B₁(盐酸硫胺)的合成,所得产物与天然维生素 B₁完全相同。

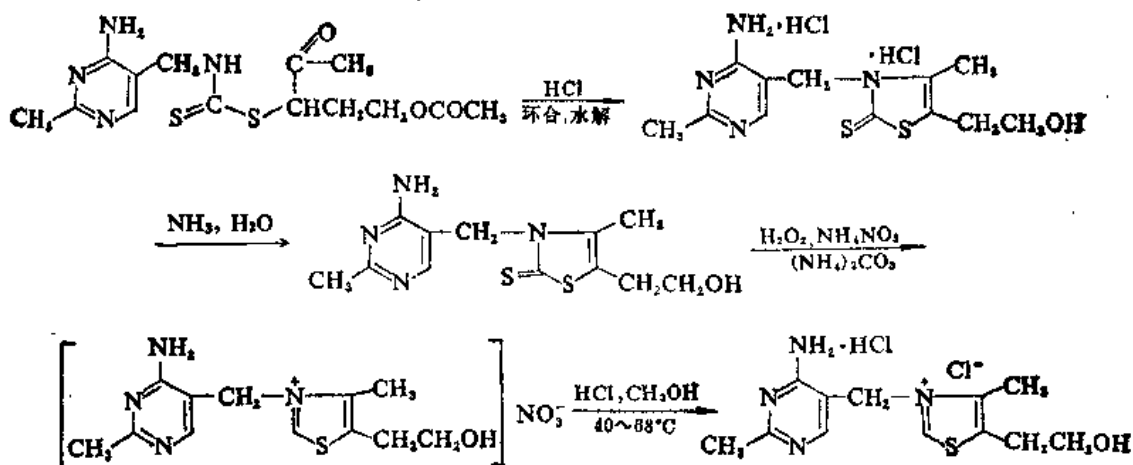


这种方法是分别合成嘧啶环和噻唑环,然后二者缩合,因此本法又称双环路线。五十年代以来此法有了不少改进,例如以丙烯腈为原料,经与甲醇钠加成,同时与甲酸甲酯甲酰化,再经甲基化等反应而得“次甲基物”,然后再经环合和氢溴酸处理即得(I)。苏联、罗马尼亚、瑞士等国都采用此法生产。



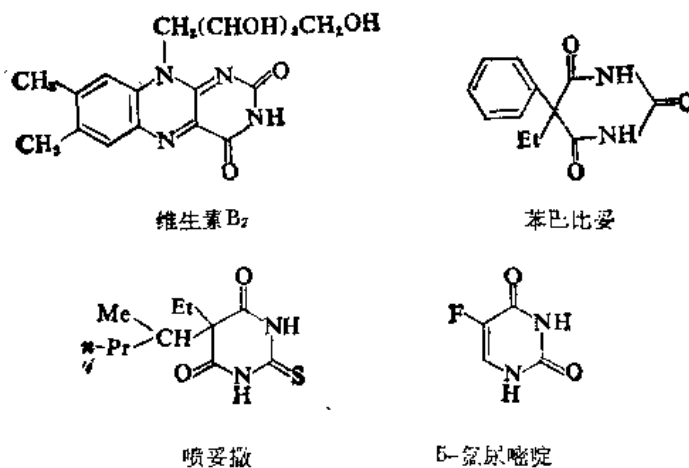
另一种合成法是先合成嘧啶环,然后在其环上侧链部分改造成为噻唑环,本法也以丙烯腈为原料制得,工艺路线如下:





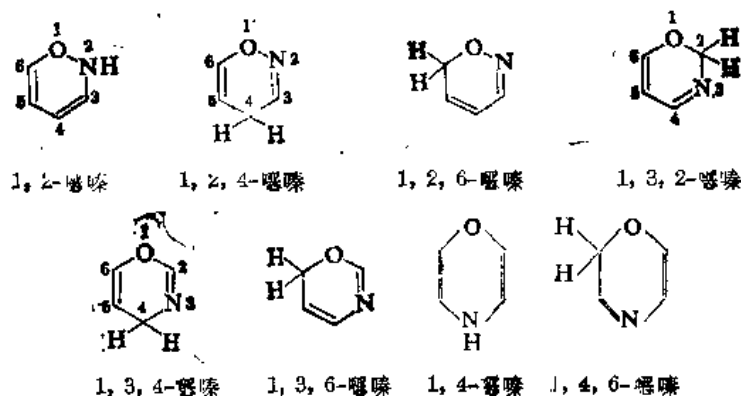
我国及日本等国采用本法。维生素 B₁ 具有维持正常糖代谢及神经传导的功能，人类缺乏这种维生素易患脚气病、多发性神经炎等症。

此外，属于嘧啶类的重要药物还有维生素 B₂ (核黄素, riboflavin)、催眠药苯巴比妥 (鲁米那, luminal)、快速麻醉药喷妥撒 (pentothal) 及抗癌药氟尿嘧啶 (5-Fu) 等。



7.5 嘧啶及其衍生物

含有一个氧和一个氮的六元杂环总称为嘧啶类 (oxazines)。由于氧和氮在环上位置的不同和“额外氢”原子的存在，嘧啶的可能异构体有以下八种。



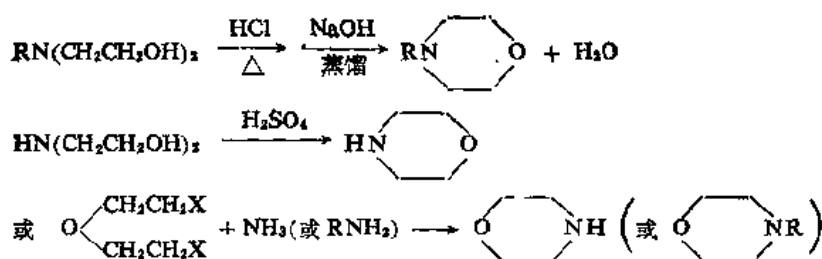
上述名称中第三个阿拉伯数字表示亚甲基的位次(即杂环上额外氢的位次)。目前也可采用把*H*(用大写斜体)及其位置编号放在词首来命名。例如: 1,2,4-噁嗪也可称为4*H*-1,2-噁嗪。余类推。

天然产品中还未见到噁嗪的衍生物。这类化合物还知道得很少,尚在进一步研究中,其中比较重要的是1,4-噁嗪的四氢化物和4*H*-1,3-噁嗪。以下作简单介绍。

7.5.1 四氢-1,4-噁嗪

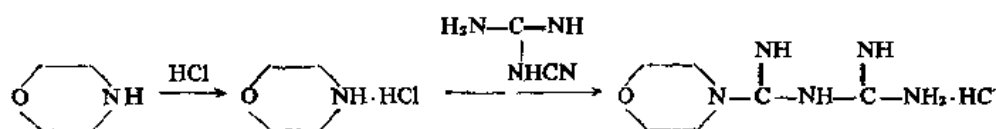
四氢-1,4-噁嗪又称吗啉(morpholine),它是一个饱和的六元杂环,为无色液体,熔点-4.9°C,沸点128°C,比重1.008,是一种很好的溶剂,可按任何比例与水、乙醇、丙酮等普通溶剂混溶。它是一种中等强度的一元碱($pK_b=8.7$),可作为合成试剂用于Mannich反应中。

吗啉的制法比较简单,例如:

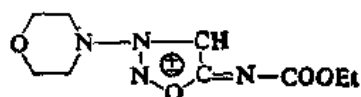


上述两种方法均可采用,主要取决于原料的选择。

近年来吗啉衍生物在合成药物中逐渐增多,例如广谱抗病毒药物吗啉胍(moroxydine,又名ABOB)是吗啉双胍的盐酸盐。其合成路线是将吗啉与双氰胺加成即得:

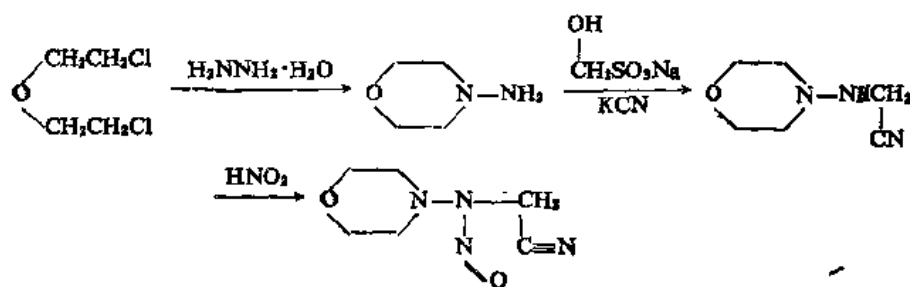


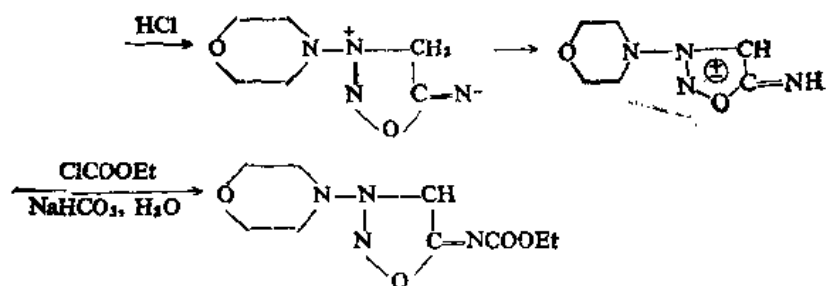
又如预防和治疗心绞痛的长效药物脉心导敏(modsidomine)中也有吗啉环,其结构式为:



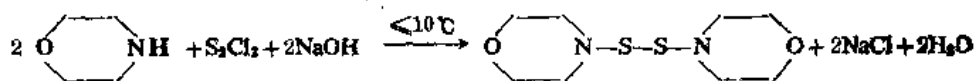
N-乙氧羰基-3-吗啉代斯德酮亚胺

因此,它的合成方法是在吗啉的基础上建立起一个斯德酮(sydnone)的亚胺结构,方法大致如下:





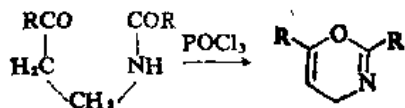
此外,吗啉与氯化硫和氢氧化钠在一起作用可生成二硫化吗啉。



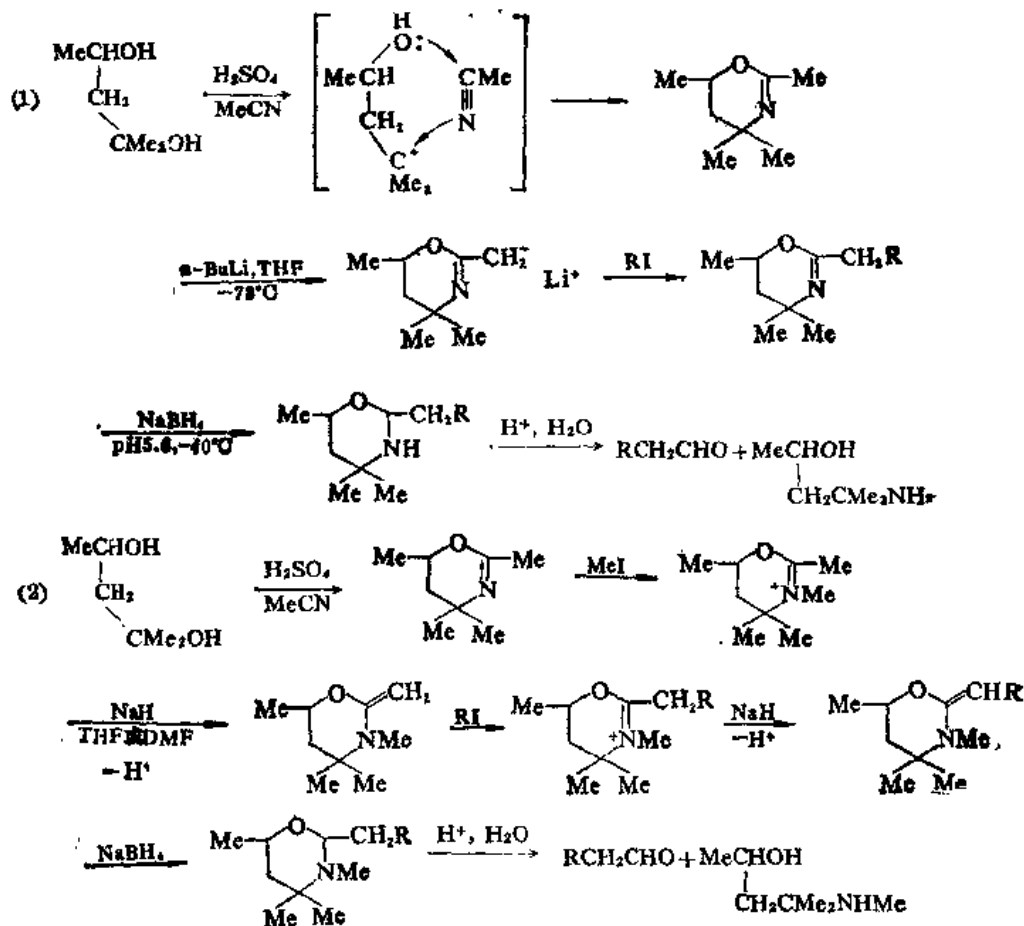
产品为白色针状结晶,熔点 124~125°C,可用作橡胶硫化剂。

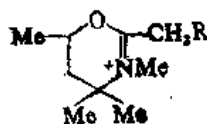
7.5.2 4H-1,3-噁嗪

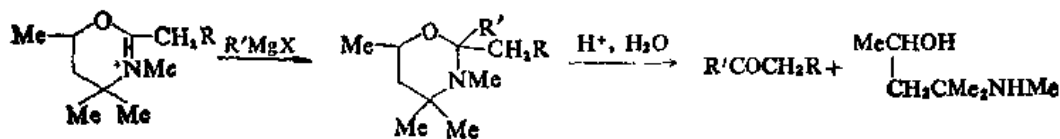
4H-1,3-噁嗪类可由酰化的氨基酮与三氯氧磷作用而得:



5,6-二氢-2,4,4,6-四甲基-4H-1,3-噁嗪很容易由二醇及乙腈作用获得。它是一个重要的合成中间体,用于合成醛类或酮类,产率很高。其反应式如下:

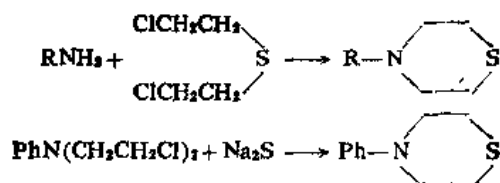


如用(2)中的  与 Grignard 试剂作用再水解后可得到酮。

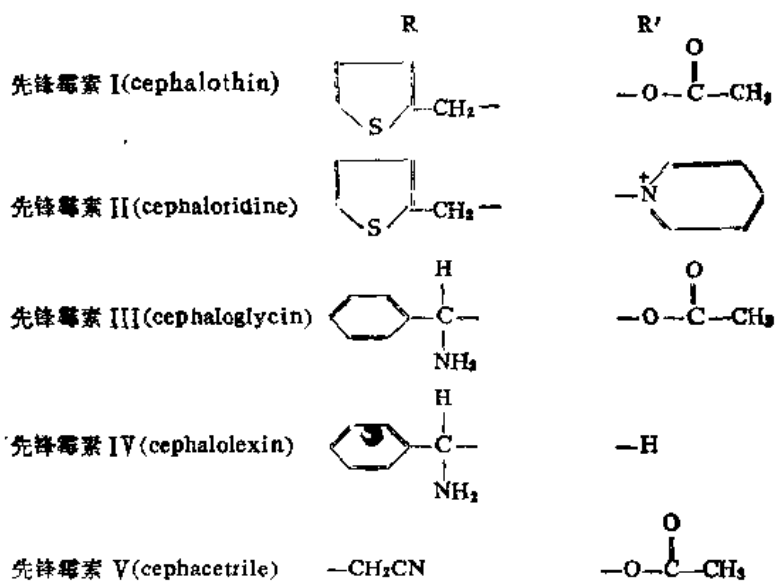
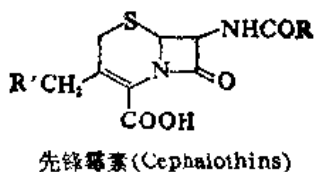


7.6 噻嗪及其衍生物

从结构上看,噻嗪与噁嗪很相似,噻嗪(thiazine)可看作是噁嗪环中的氧杂原子被硫杂原子取代的产物,因此,噻嗪的异构体及其各原子的位次编号与噁嗪相同,此处不再重复。噻嗪与噁嗪不同的一点是,噻嗪环中的硫能被氧化为亚砷或砷。与噁嗪类相似,对噻嗪类化合物研究得还很少,自然界尚未见到单独的1,2-噻嗪,无取代的1,4-噻嗪已经获得。四氢-1,4-噻嗪类似于吗啉,也是一种重要的溶剂,叫做硫吗啉(thiamorpholine),其制法与吗啉相似例如:

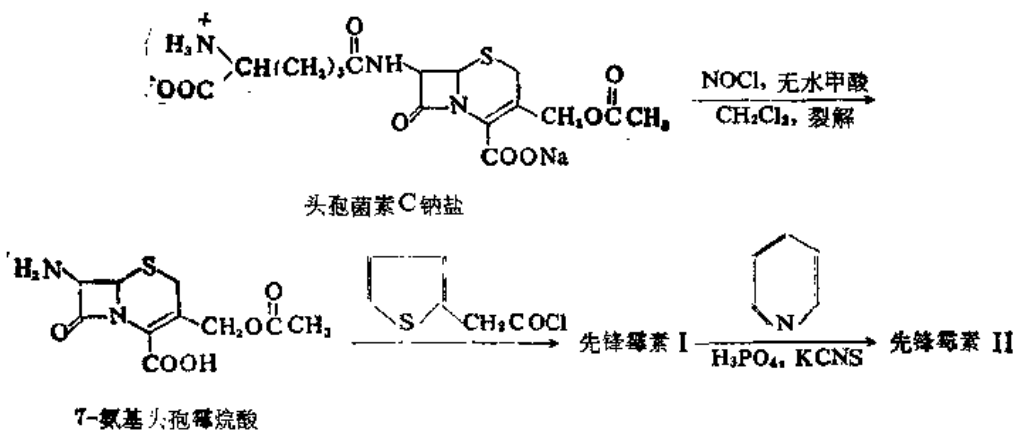


半合成头孢菌素——先锋霉素类的分子中含有四氢-1,3-噻嗪环。

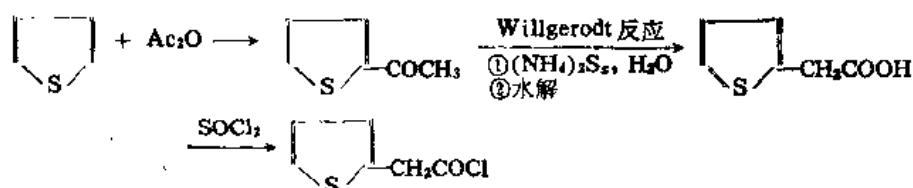


先锋霉素是继半合成青霉素以后较快发展起来的新半合成抗菌素，目前临床上主要用于耐青肺素的金葡萄菌及一些G(-)菌(如大肠杆菌、肺炎杆菌、流感杆菌等)所引起的严重感染，如霉部感染、尿路感染、心内膜炎、脑膜炎等，用途很广。

其合成方法通常先将发酵得到的头孢菌素C以亚硝酸氯进行裂解，头孢菌素C分子中的侧链断裂生成半合成头孢菌素(即先锋霉素)的重要中间体7-氨基头孢霉烷酸(简称7-ACA)，再经7位和3位侧链的结构改造，即得一系列先锋霉素。以下举先锋霉素I的合成为例：



2-噻吩乙酰氯可通过以下反应获得：

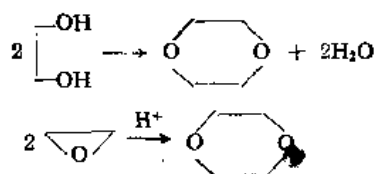


7.7 二氧六环及其衍生物

二氧六环是含两个氧原子的饱和六元杂环化合物，此类中最重要的是1,4-二氧六环，又称1,4-二噁烷(1,4-dioxane)。

1,4-二氧六环(简称二氧六环)为无色液体，沸点102°C，熔点12°C，比重1.033，能和水及大部分溶剂混溶，又能溶解很多种有机物，包括脂肪、染料、树脂、纤维素衍生物等，因此是一种应用广泛的很好的溶剂和试剂。

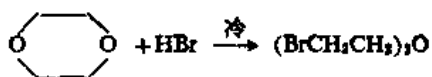
二氧六环可由两分子乙二醇脱水制取，也可从环氧乙烷经酸催化而合成：



二氧六环工业产品常带有水、乙醚、乙二醇等杂质。一般将它与稀盐酸共沸，再用氢氧化钠处理，然后用钠处理即可得纯品。

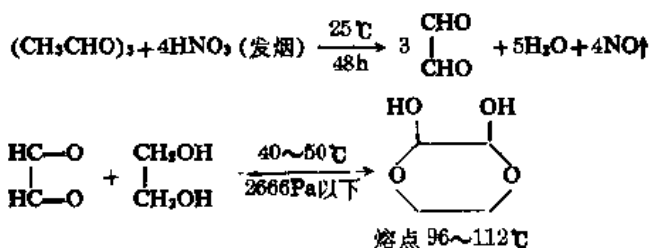
从结构上看，二氧六环是一个环状的醚，因此它也能生成过氧化物，能被氢溴酸或酰卤、酸

酞开裂一个或二个醚键。例如：

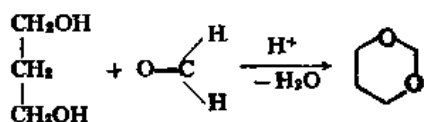


二氧六环能生成一系列稳定的加成产物。例如和三氧化硫的加成物可用作咪喃、吡咯的缓和磺化剂；和溴的加成产物熔点为 65°C ，是一种较新的温和溴化剂，如用作咪喃的溴化，可得高产率的 2-溴咪喃。

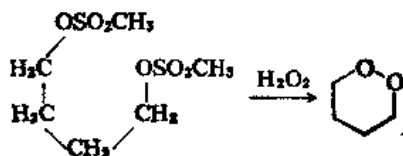
二氧六环的羟基衍生物——2,3-二羟基-1,4-二氧六环是感光胶片中的坚膜剂，应用于明胶涂层或乳剂层中起坚膜作用，从而提高胶片质量。其合成方法是先由三聚乙醛制得乙二醛，然后再与乙二醇反应即得：



1,3-二氧环可以用甲醛和 1,3-丙二醇在酸催化剂存在下反应制得。

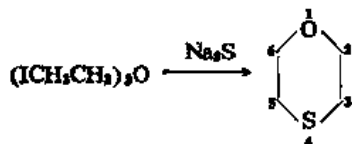


1,2-二氧六环可看作是一个环状二烷基过氧化物，可由下法制得：

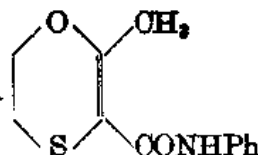


7.8 噻噁烷及二噻噁

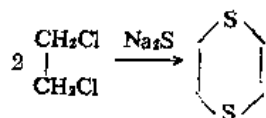
2,2'-二碘乙醚与硫化钠反应即得 1,4-噻噁烷(1,4-oxathiane)。



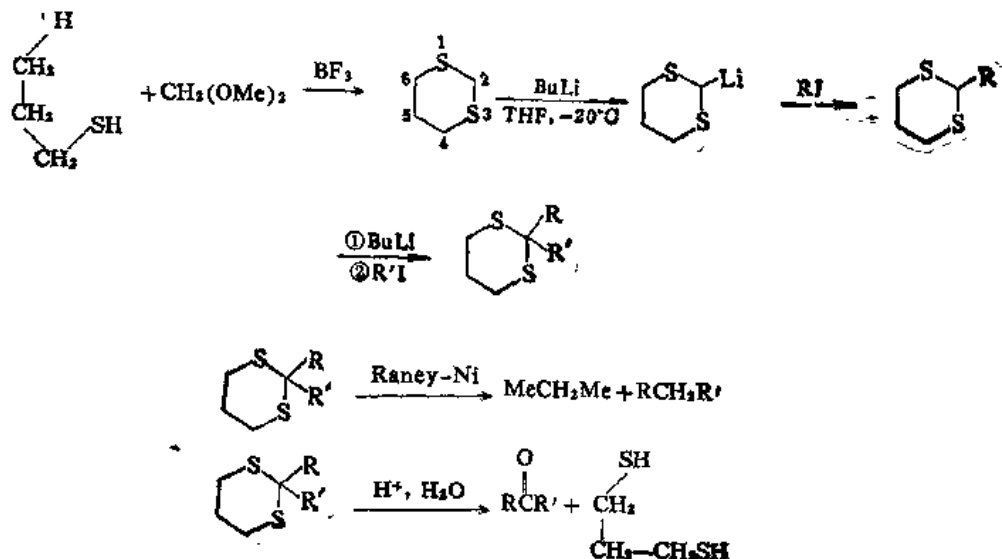
某些农药中具有 1,4-噻噁环，例如抗麦类黑穗病的农药萎锈灵



1,4-二噻噁也可用类似于上法来合成，两分子 1,2-二氯乙烷和硫化钠反应即得 1,4-二噻噁(1,4-dithiane)。



1,3-二噻烷近年来在合成上的用途(合成烃类或酮类)得到了重视,例如用 1,3-丙二硫醇为原料,通过一系列的反应可得 2,2-二烷基 1,3-二噻烷,后者用 Raney-Ni 脱硫可得烷烃,如在硫醇清除剂存在下水解则可得酮,并且又能重新生成 1,3-丙二硫醇。

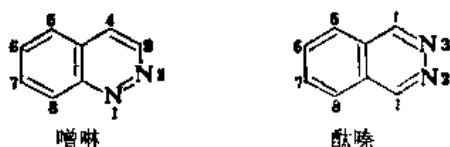


第八章 含有两个杂原子的苯并六元杂环体系

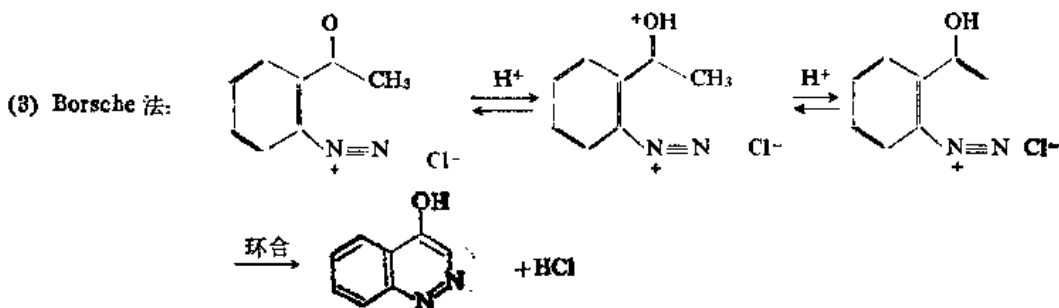
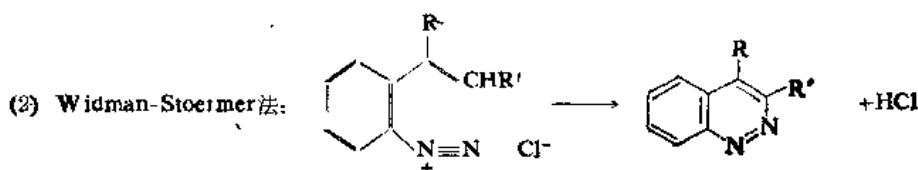
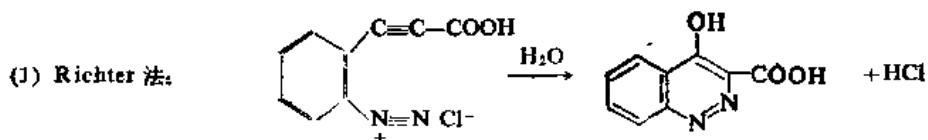
本章主要讨论哒嗪、吡嗪、嘧啶、咪唑、噻唑、二氧六环的苯并或二苯并衍生物。

8.1 稠合的哒嗪

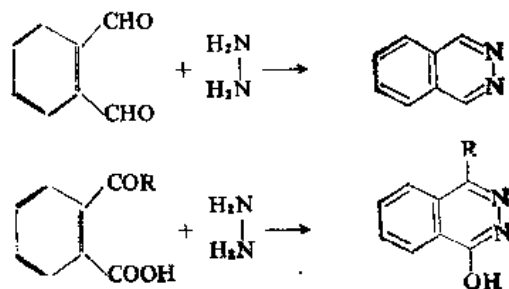
苯并哒嗪有两种,即苯并[c]哒嗪及苯并[d]哒嗪,前者又称喹啉(cinnoline),后者又称酞嗪(phthalazine)。



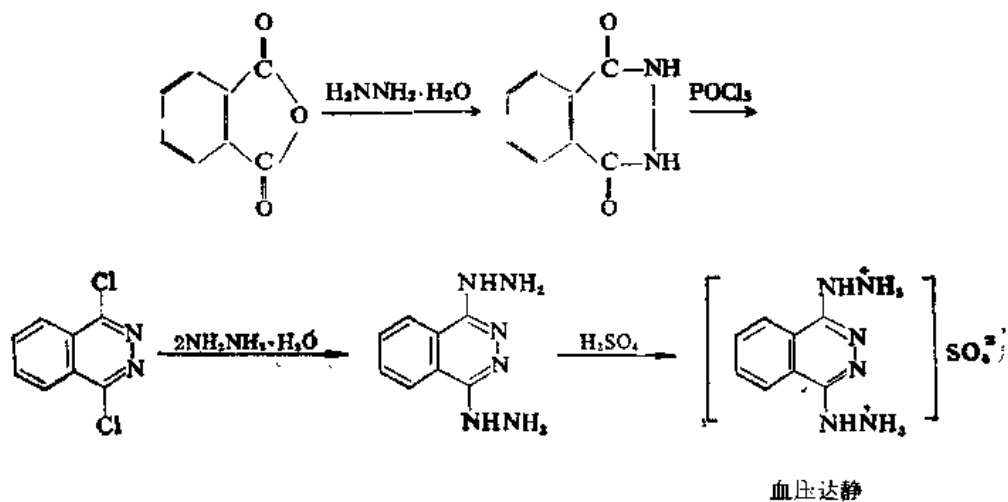
喹啉衍生物的合成常选用一种邻位带有不饱和基团的重氮盐经缩合成环而得。例如



酞嗪衍生物的合成与合成哒嗪相象,只是 1,4-二酮或其变种(酸或酯)改用苯的衍生物——邻苯二甲醛(酮)或邻甲酰基(或酰基)苯甲酸(或酯)为原料。例如:



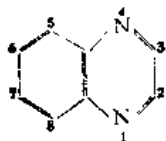
降血压药物——血压达静(dihydralazine sulfate)是酞嗪的1,4-双肼基衍生物,它的合成方法与吡嗪的合成很类似。其反应如下:



8.2 稠合的吡嗪

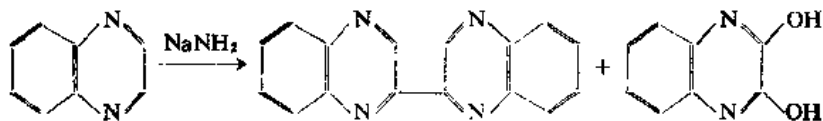
8.2.1 喹啉啉

吡嗪与一个苯环稠合的苯并吡嗪又称喹啉啉(quinoxaline),其结构式及各原子的位次编号如下:

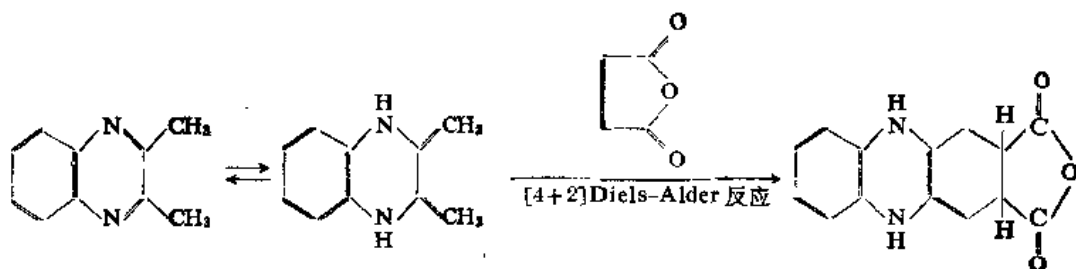


喹啉啉环系在自然界并未发现。它象一个叔胺,但通常只能生成单季铵盐;不被硝酸或重铬酸钾所氧化,但可被碱性高锰酸钾氧化为吡嗪-2,3-二羧酸;用醇钠还原可得1,2,3,4-四氢喹啉啉。

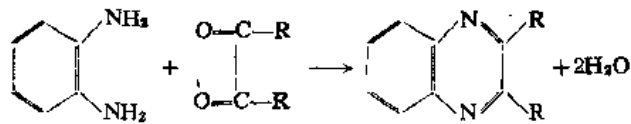
喹啉啉和氨基钠作用时不能获得氨基取代物(Chichibabin反应),而得到如下产物:



2,3-二甲基喹啉啉能和顺丁烯二酐发生如下反应:

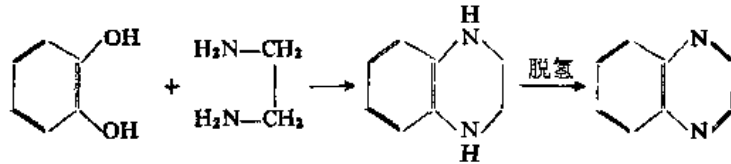


喹啉啉衍生物的主要合成方法是由邻苯二胺与1,2-二酮的缩合,

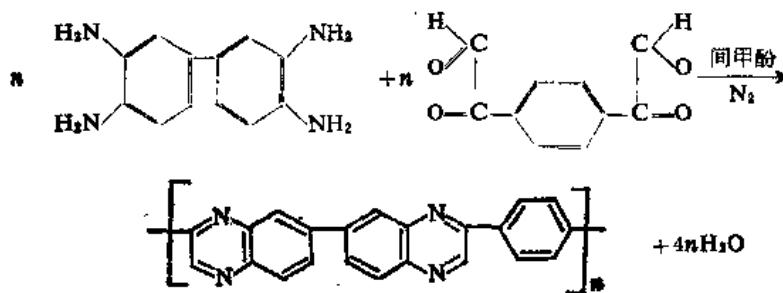


本反应速度快,产物结晶良好,因此本法也是鉴定邻苯二胺或1,2-二酮的较好方法。

如果用邻二酚和乙二胺为原料,也可缩合,再经脱氢得喹啉。

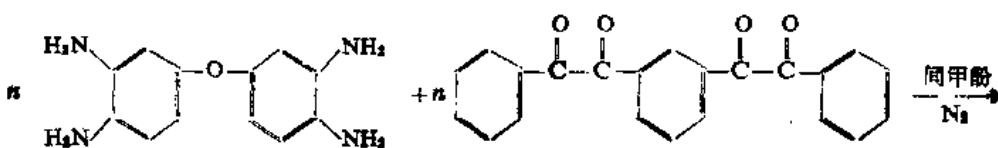
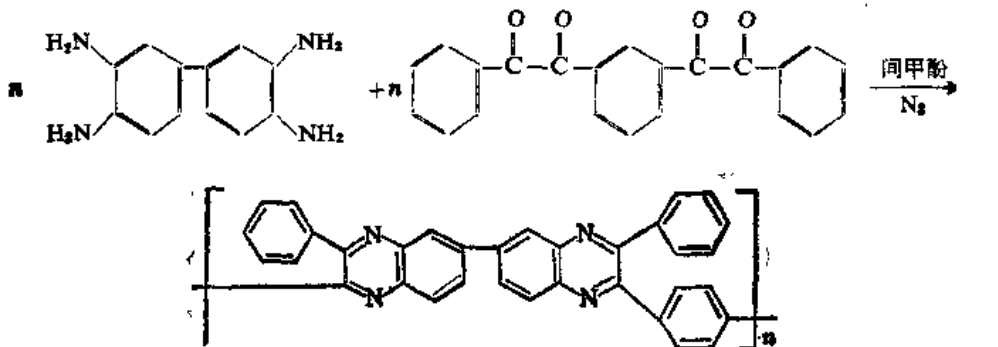


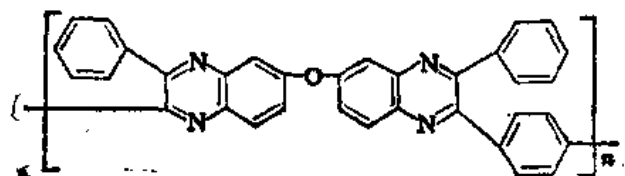
近年来随着尖端科学技术和近代工业的发展,对耐高温、耐辐射等性能的合成高分子材料要求非常迫切,耐高温杂环高分子聚合物的研究引起了世界各国的重视,其中聚喹啉除了具有较高的耐热、耐辐射性能外,还具有良好的电绝缘性及抗水解性能,产品可在浓碱(KOH)溶液中长期煮沸,或在高温(250°C)高压(几个兆帕斯卡)蒸汽中较长期使用。其合成反应式如下:



聚喹啉

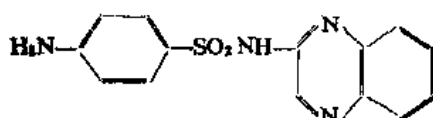
如改用 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4$ 与四氨基联苯或四氨基二苯醚缩聚,则得到聚苯基喹啉,其抗老化性能及加工性能有更大的提高,近年来很受到重视。



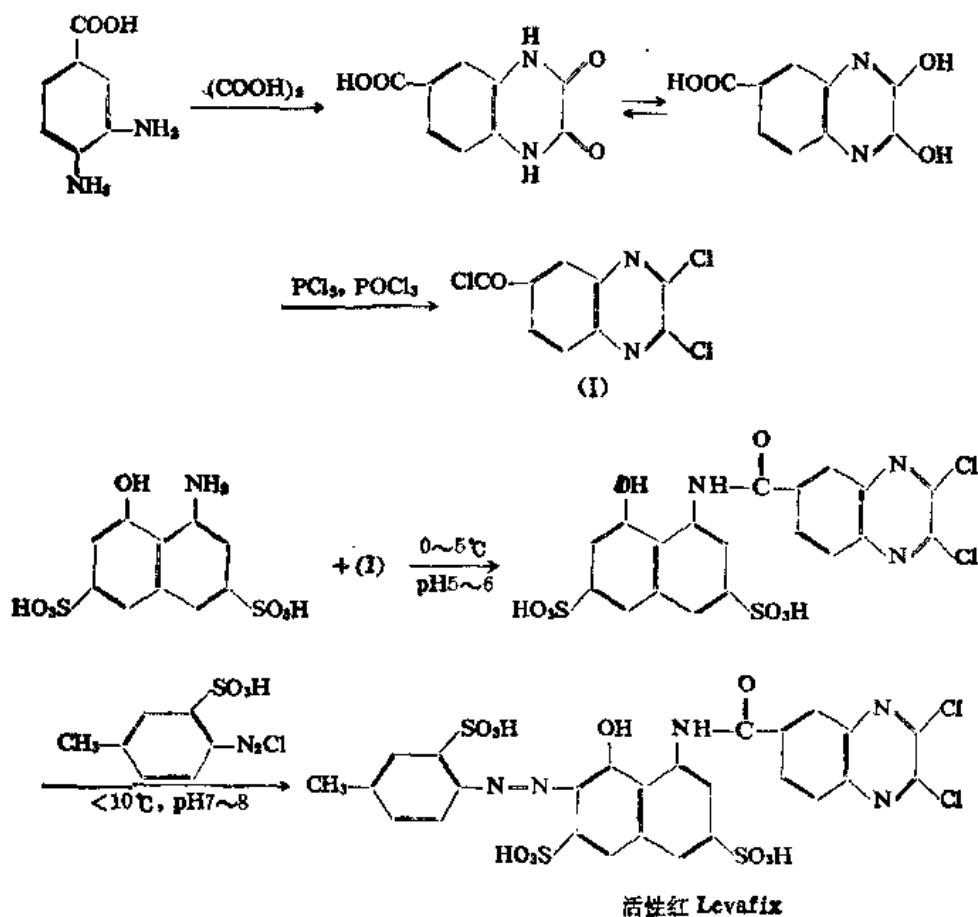


聚苯基喹啉做成的涂料,耐高温、耐辐射、绝缘性好,还具有突出的防水性能,可用于原子能发电设备、煤矿电机、深水泵及农用电机等领域。

含喹啉的合成药有磺胺喹啉脒(sulquin),它是一种供家禽用的磺胺药,其结构式为:



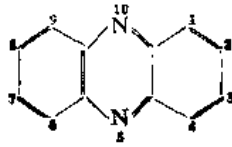
近年发展起来的新型活性染料——喹啉型活性染料,通常是将2,3-二氯喹啉-6-甲酰氯(I)引入染料母体而得。例如活性红 Levafix 的合成如下:



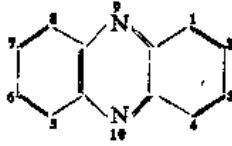
这类染料反应速度较快,主要用于纤维素纤维的染色。

8.2.2 吩嗪

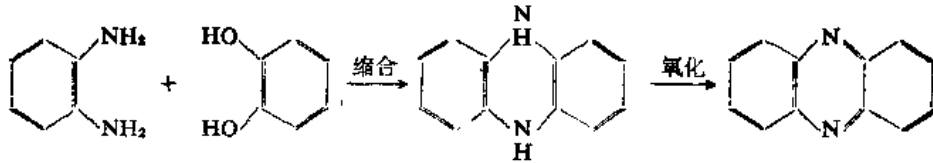
吩嗪(phenazine)是由两个苯环与吡嗪稠合而成的,其结构式及通用的标码法如下:



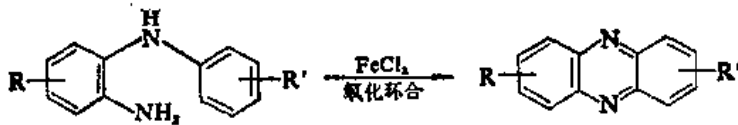
另一种标码为：



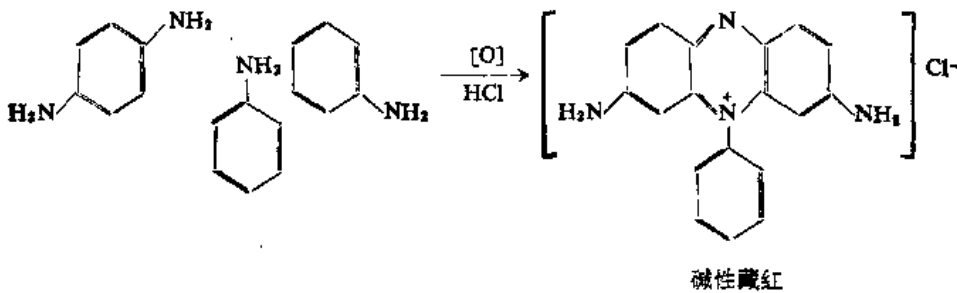
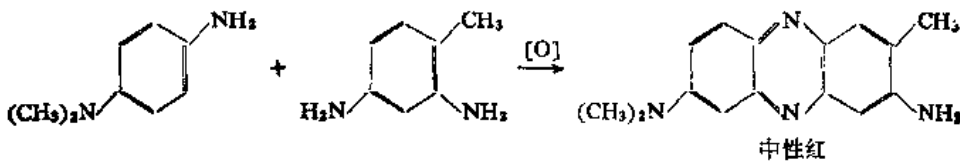
吩嗪可由邻苯二胺和邻苯醌或邻苯二酚缩合，再经缓和的氧化而制得。



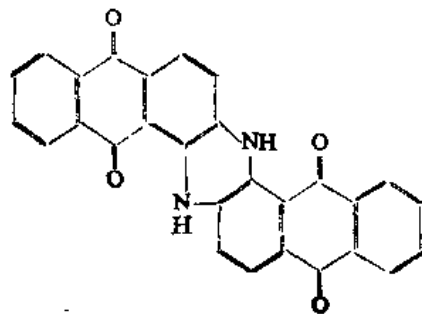
邻氨基二苯胺类的氧化环合是制取吩嗪衍生物的常用方法：



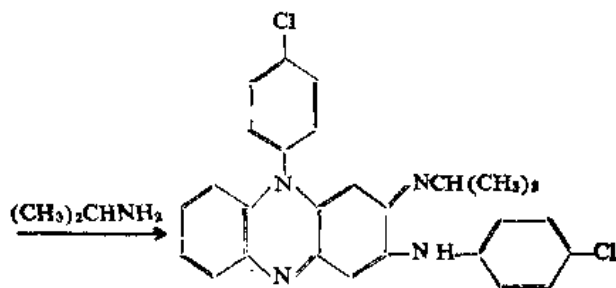
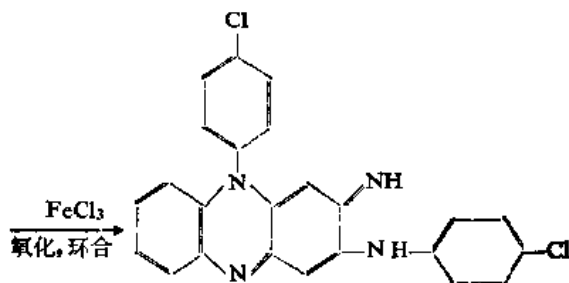
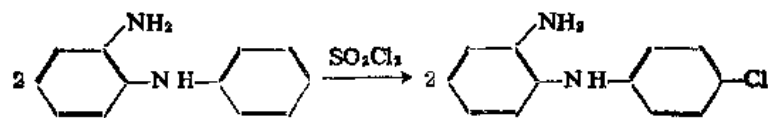
吩嗪的 3,7 位上有助色基时，就成为一系列的染料，这些染料可以从对位或邻位的芳香族二胺的混合物氧化取得。例如中性红和碱性藏红的合成：



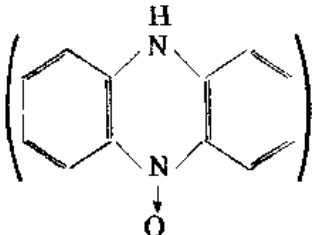
又如早期发现的蒽醌类还原染料，至今仍为主要产品的还原蓝 RSN，也具有吩嗪环结构：



合成药中的吩嗪衍生物有抗麻风病药物克风敏 (clofazimine), 又名氯苯吩嗪, 其合成方法如下:

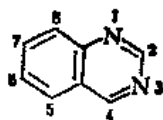


克风敏

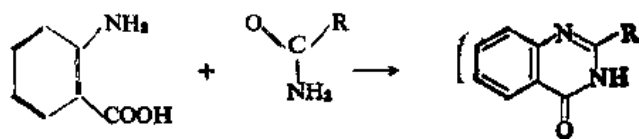
又如 5-氧吩嗪  , 是近年来用作预防水稻白叶枯病的农药。

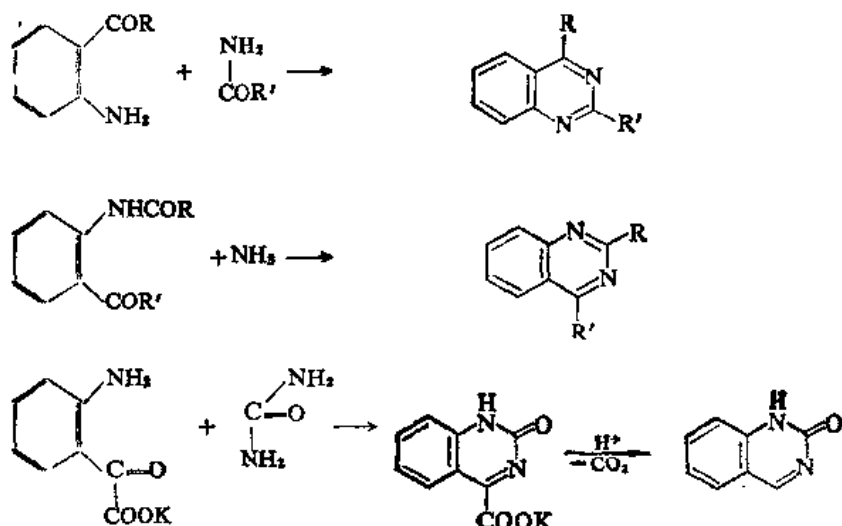
8.3 稠合的嘧啶

一个苯环与嘧啶稠合的只有一种, 即 5,6-苯并嘧啶, 又称喹啉(quinazoline), 其结构式和各原子的位次编号如下:

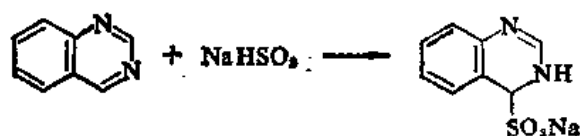


喹啉类的合成, 多数采用以邻氨基的芳醛、芳酮或芳酸类为主要原料来进行环合的。例如:

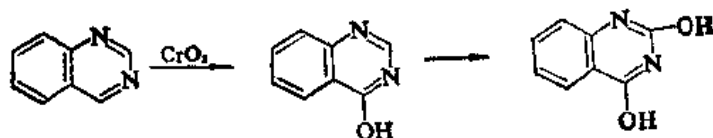




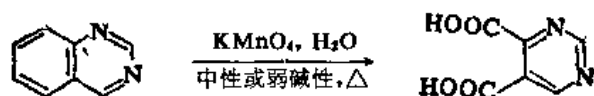
嘧啶是一个缺 π 电子的杂环体系，因此喹唑啉中与嘧啶稠合的苯环部分因受嘧啶环的影响，一般不易发生亲电取代反应，只有在发烟硝酸和浓硫酸存在下才能硝化生成 6-硝基喹唑啉。亲核试剂如 HCN、 NaHSO_3 、 RMgX 、 PhLi 等都能与喹唑啉的 3,4 位发生加成反应。例如：



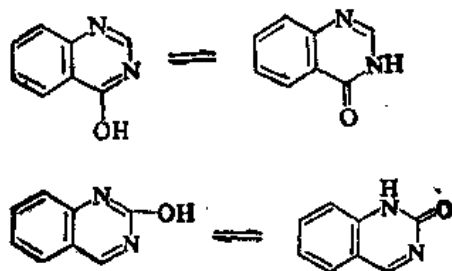
喹唑啉容易被还原为 3,4-二氢喹唑啉，进一步还原 (Na , EtOH) 可得 1,2,3,4-四氢喹唑啉。喹唑啉在酸性介质中氧化比较温和，例如：

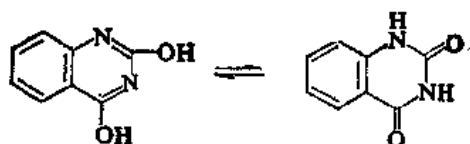


如用中性或弱碱性高锰酸盐剧烈氧化则苯环破裂：

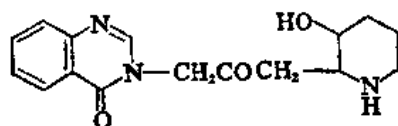


2 位或 4 位有羟基取代的喹唑啉能发生互变异构，因此这些化合物又称为喹唑啉酮类 (quinazolones)。

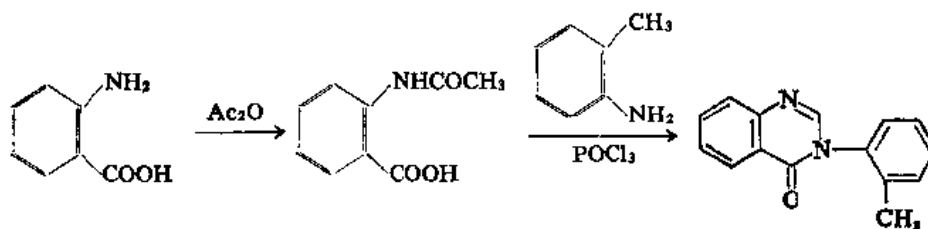




自然界存在的重要噻唑啉衍生物有生物碱类中的常山碱(febrifugine), 其结构式为:



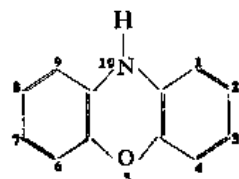
合成药中的噻唑啉衍生物有安眠酮(methaqualone), 它是一种非巴比妥类的催眠药, 其合成方法为:



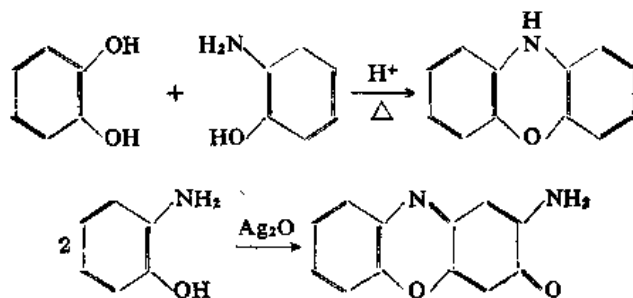
安眠酮

8.4 吩噻嗪

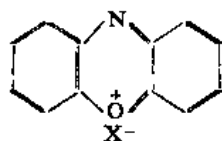
二个苯环稠合的 1,4-噻嗪称为吩噻嗪(phenoxazine), 其结构式和各原子的位次编号为:



吩噻嗪类的合成, 可将邻苯二酚和邻氨基酚相互缩合, 也可采用两分子邻氨基酚自相缩合:



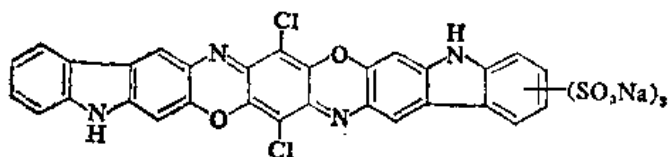
吩噻嗪为无色固体, 熔点 156°C, 不很稳定, 易于氧化, 例如可被溴、三氯化铁、过氧化氢等氧化为鎓盐, 其结构式为:



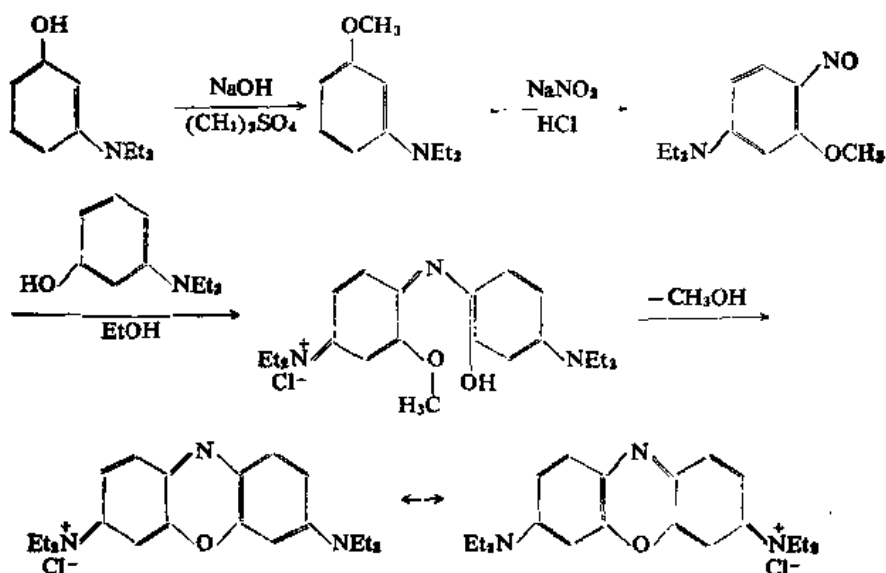
亲电取代反应常发生于吩噻嗪的两个边环上, 例如进行 Friedel-Crafts 酰基化反应时, 除氮原子被酰化外, 在氧原子的对位(2 或 8 位)亦可被酰化。如先使 N-烷基化, 则氮原子使边

环的活化加强,因此酰化将发生在氮原子的对位(3或7位)。

在某些合成染料中,具有吩噻嗪环,例如直接染料——直接耐晒蓝 8R, 它的结构式为:



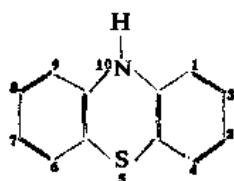
又如阳离子染料——阳离子翠蓝 GB(Deorlene Blue 5G), 其合成方法为:



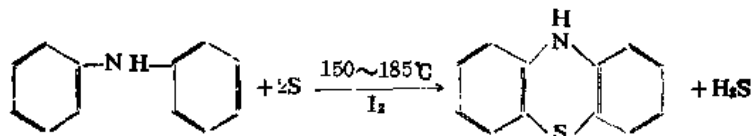
它是聚丙烯腈纤维染色时的专用染料。

8.5 吩噻嗪

两个苯环稠合的 1,4-噻嗪称为吩噻嗪 (phenothiazine), 其结构式及各原子的位次编号为:



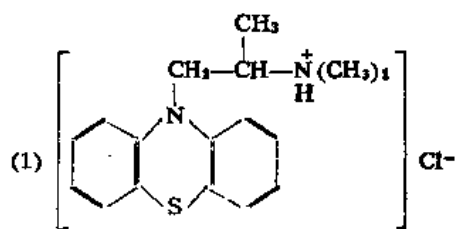
吩噻嗪可用二苯胺和硫在痕量碘存在下进行脱氢环合而得。



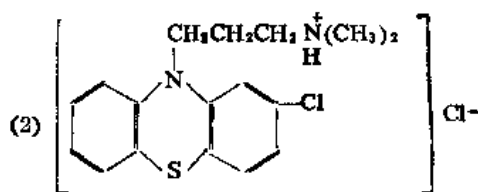
吩噻嗪遇过氧化氢氧化为亚砷; 在酸性溶液中吩噻嗪能被三氯化铁或溴等氧化为吩噻嗪鎓盐; 在液氨中与氨基钠及碘代烷作用, 生成N-烷基化产物。碳上的亲电取代首先发生在 3 位和 7 位(氮的对位), 其次是 1 位和 9 位(氮的邻位)。例如硝化时, 得到 3-硝基衍生物。但由于吩噻嗪环上的氮原子具有较高的电子密度, 因此在酰化及烷基化等亲电取代时, 试剂常首先进

攻 10 位, 形成 *N*-取代衍生物。

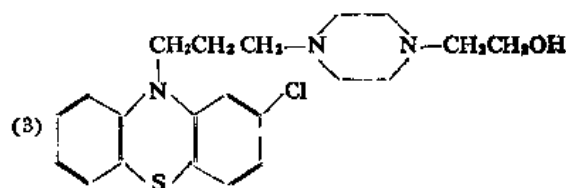
吩噻嗪本身是一种兽用驱虫药, 其衍生物中很多是重要的合成药物和染料, 它们中的代表物择要列举如下:



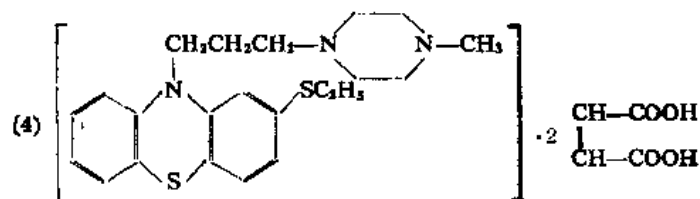
盐酸异丙嗪(非那根)
promethazine hydrochloride (phenegan)



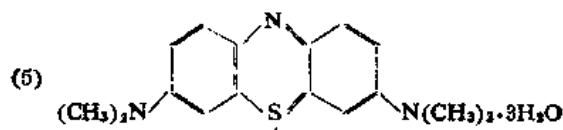
盐酸氯丙嗪(冬眠灵)
chlorpromazine hydrochloride



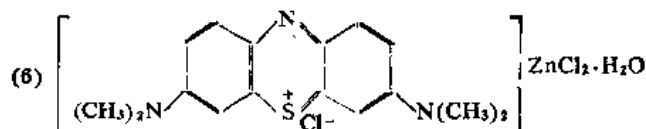
奋乃静(羟哌氯丙嗪)
perphenazine (fentazin, trilafon)



吐立抗(吐来抗或硫乙哌丙嗪)
torecon (thiethylperazine)



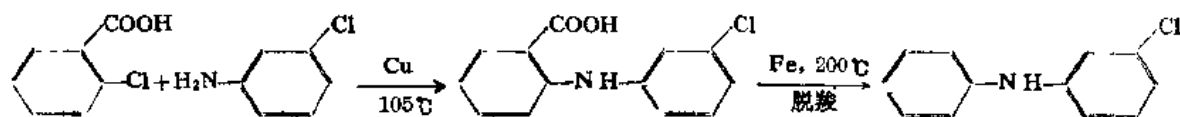
亚甲(基)蓝
methylene blue

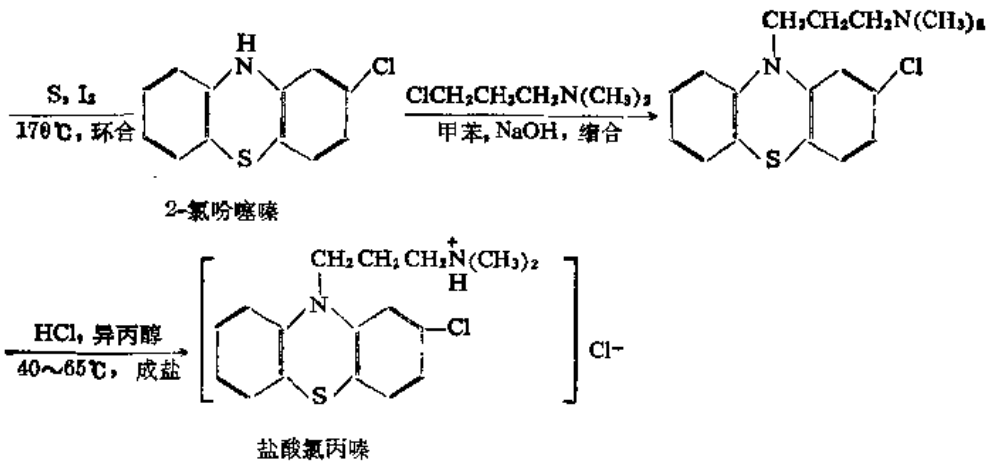


碱性湖蓝 BB

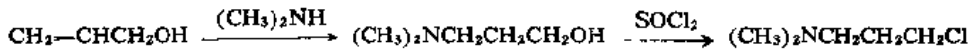
盐酸异丙嗪有中枢神经安定及抗组织胺作用, 并有加强麻醉药、催眠药及镇痛药的作用。

盐酸氯丙嗪为中枢神经抑制药, 用于镇静、止吐、顽固性呃逆、精神病、高血压等的治疗, 也可用于加强催眠药、麻醉药、镇痛药和抗惊厥药的作用效果。其合成路线为:

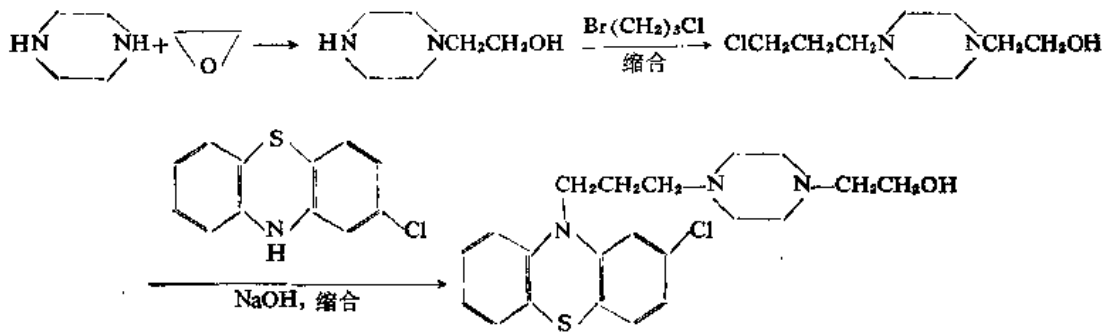




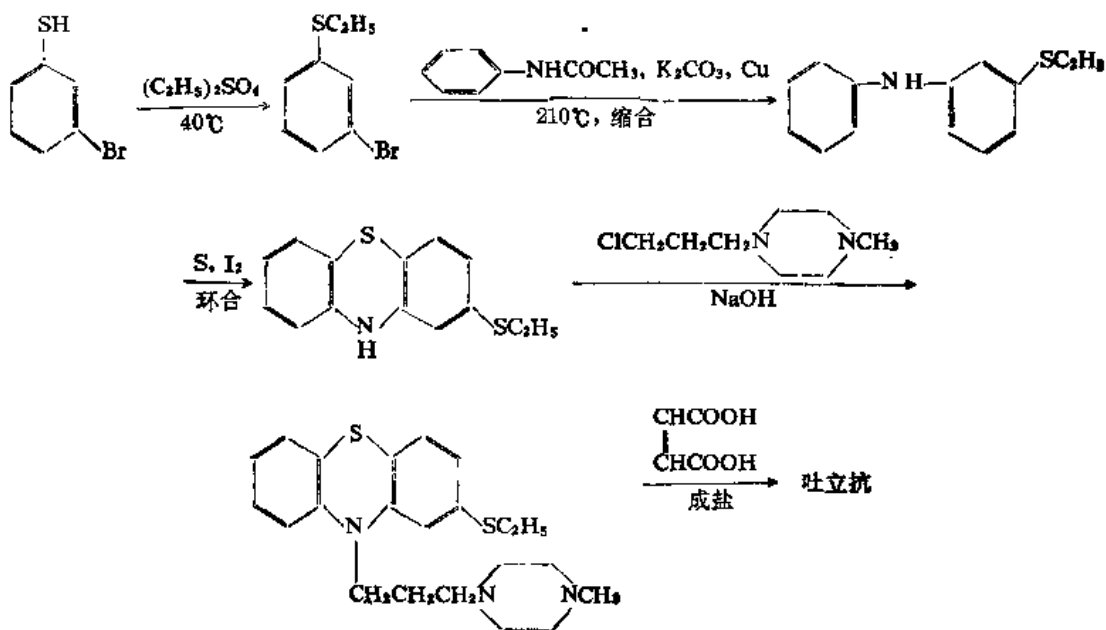
本法第一步的缩合反应是一个亲核取代, 因此原料选用邻氯苯甲酸而不用氯苯, 主要由于邻或对位羧基的存在能增强氯的反应活性。而 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 的制法如下:



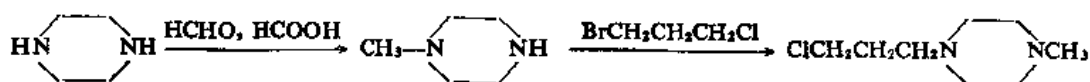
奋乃静的作用与氯丙嗪相似, 但止吐及治疗精神病效果更好。母体 2-氯吩噻嗪制法同上, 10 位上的长链可通过以下反应获得:



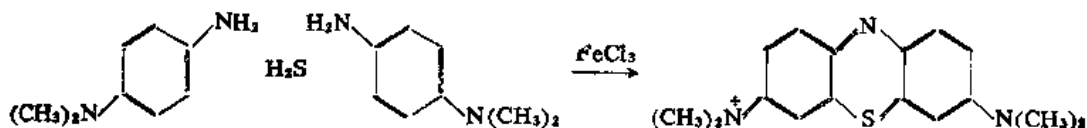
吐立抗用于手术后呕吐、妊娠呕吐及美尼尔氏综合症等。其合成路线为:



本法中 *N*-甲基-*N'*-氯丙基哌嗪可用哌嗪为原料通过烃化、缩合而得。

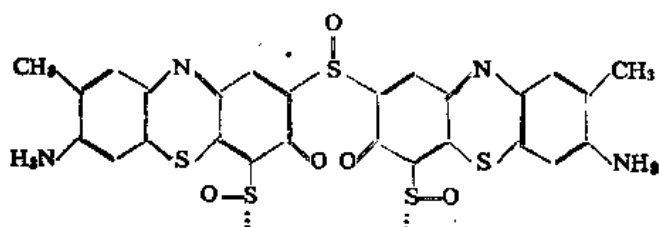


亚甲蓝是一种解毒药及诊断用药,又可用作生物切片的染色剂,它可用 *N,N*-二甲基对苯二胺和硫化氢在三氯化铁作用下制得:

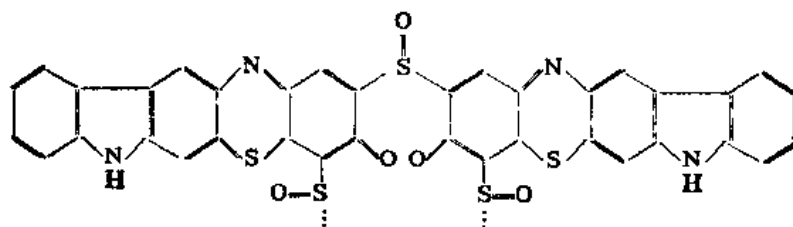


可用于染丝绸、纸张及棉纤维的碱性染料——碱性湖蓝 BB, 结构基本与亚甲蓝相似。

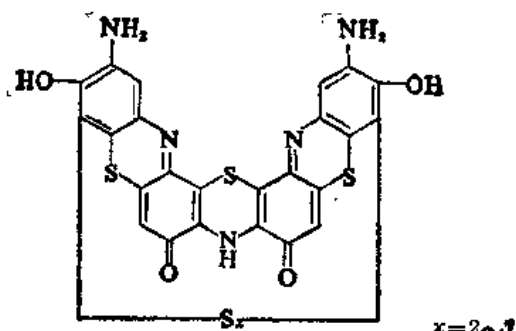
我国染料工业中,硫化染料还占有一定的地位,它们大都从芳香族含氮化合物和硫磺或多硫化钠共热制得,结构至今还不完全清楚,不少人认为是二苯并噻嗪的衍生物,例如:



硫化蓝 RN



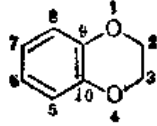
海昌蓝 RNX



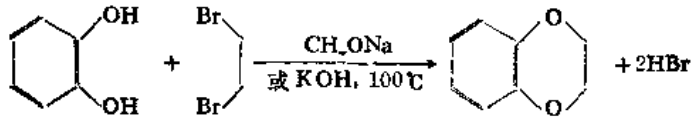
硫化黑(硫化元)

8.6 苯并二氧六环

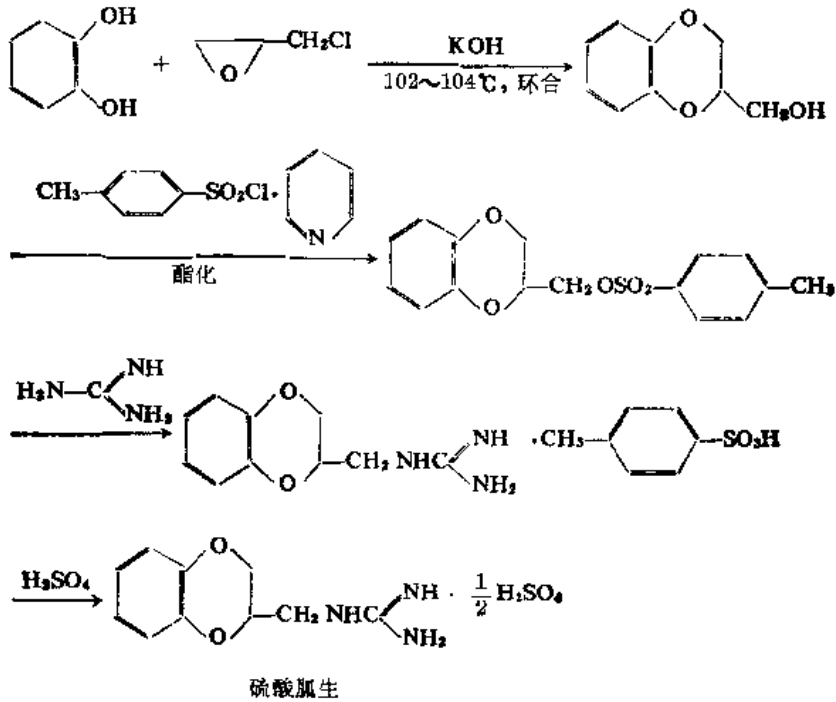
苯并二氧六环(benzodioxane)的结构式及各原子的位次编号如下:



苯并二氧六环可从邻苯二酚和1,2-二溴乙烷来合成:



降血压药硫酸胍生 (guanoxan sulfate) 用于治疗中期和后期高血压及顽固不降的高血压。它是苯并二氧六环的衍生物,其合成方法如下:



常用的降血压药“复方罗布麻片”,其中含有硫酸胍生。

第九章 含有多个杂原子的杂环体系

本章的范围很广，在这里作全面系统地叙述是有困难的，且有些化合物尚在深入研究之中。以下仅对含有三个或三个以上杂原子的五元或六元杂环化合物择要作些讨论，主要是嘌呤和蝶啶，其次是咯嗪、三氮唑、四氮唑、三嗪、四嗪以及它们的苯并衍生物等。

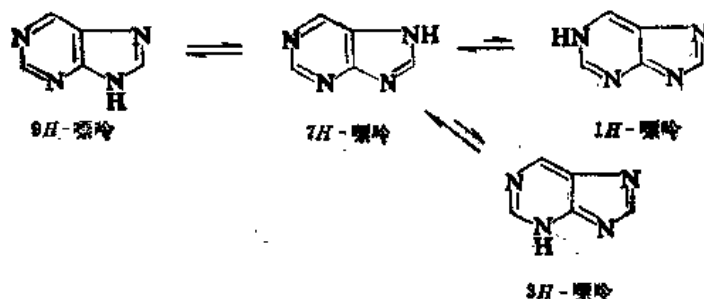
9.1 嘌呤

嘌呤可看作是由嘧啶和咪唑稠合而成的稠杂环，它的结构式和各原子的位次编号如下式。为便于记忆，可将各原子的排列顺序用一横S字母表示，即由字母的左上端起依次计数：



嘌呤(purine)或咪唑并[4, 5-d]嘧啶

嘌呤原则上四种互变异构体， $1H$ -、 $3H$ -、 $7H$ -和 $9H$ -嘌呤，但前两者至今尚未检出过，后两者中以结晶态形式存在的是 $7H$ -嘌呤，而在溶液中往往 $7H$ -和 $9H$ -嘌呤几乎等量存在。

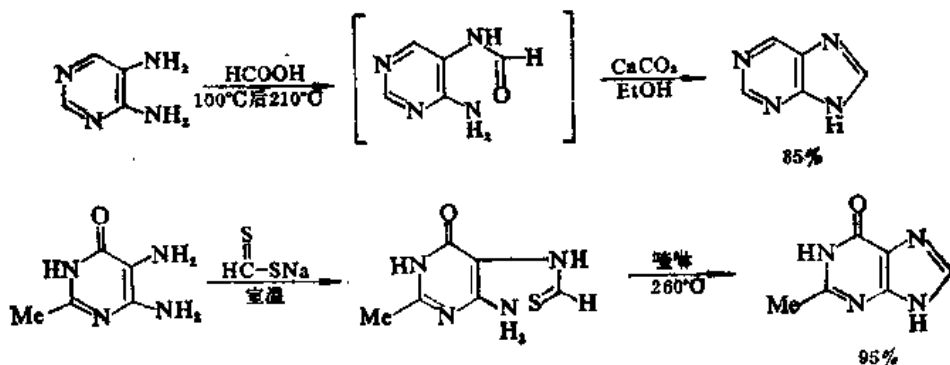


以上四种异构体的 N -甲基衍生物都曾经制得过。

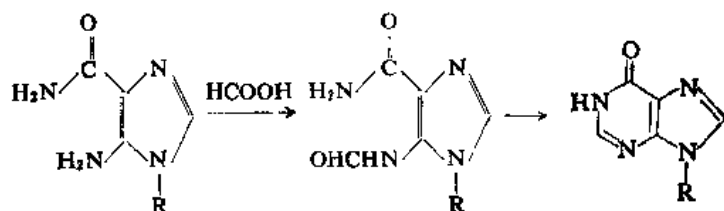
嘌呤本身不存在于自然界中，但它的衍生物在自然界分布极为广泛，在动植物细胞中它与嘧啶一起同为核酸的组成部分，对生物的生长、发育、繁殖以及遗传、变异等均有密切关系，它又是生物体内合成蛋白质中起重要作用的物质。此外，天然存在的重要嘌呤衍生物还有尿酸、腺嘌呤、鸟嘌呤、可可碱、咖啡碱等。

9.1.1 嘌呤环的合成

合成方法大致有两种类型，一种从嘧啶衍生物出发，建立起一个稠合的咪唑环；另一种从咪唑衍生物出发，建立起一个稠合的嘧啶环。由于嘧啶衍生物比较容易得到，因此以第一种方法较为普遍，其中较常用的是 Traube 合成法，此法从 4, 5-二氨基嘧啶或其衍生物出发，在两个氮原子之间设法插入一个碳原子。例如：



第二种方法从咪唑出发合成嘌呤，目前仍广泛应用的是 Sarasin-Wegman 法，是以 4(5)-氨基-5(4)-酰氨基咪唑为原料，也是设法插入一个碳原子。例如可用蚁酸作为环合剂：

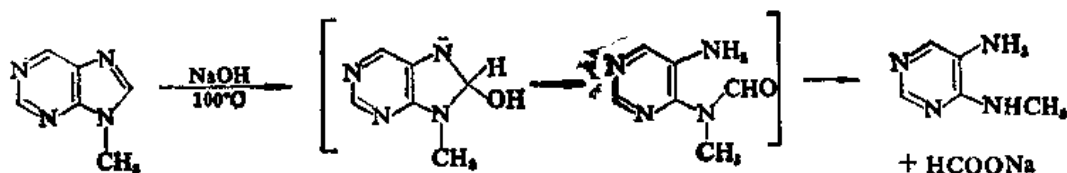


9.1.2 嘌呤的性质

嘌呤为无色晶体，熔点 $216\sim 217^{\circ}\text{C}$ ，易溶于水，水溶液呈中性。从嘌呤是由嘧啶和咪唑稠合的环系来考虑，前者为一个缺 π -芳杂环，后者为一个多 π -芳杂环。根据稠合杂环往往在一定程度上保持其原有化学性质的特点，因此嘌呤的性质上常常表现出二者的相互影响。从碱性上可看出，嘌呤的碱性 ($\text{p}K_{\text{a}} = 2.4$) 大于嘧啶 ($\text{p}K_{\text{a}} = 1.3$) 但小于咪唑 ($\text{p}K_{\text{a}} = 7.2$)，因此它是一种弱碱。不仅如此，与咪唑相似，嘌呤不但具有碱性，它也是一种弱酸 (酸性 $\text{p}K_{\text{a}} = 8.9$)，但酸性大于咪唑 (酸性 $\text{p}K_{\text{a}} = 14.2$)，略强于苯酚 (酸性 $\text{p}K_{\text{a}} = 9.98$)，它所以具有酸性是因为去质子后的嘌呤负离子的电荷可分散在四个氮原子上，具有较高的共轭稳定性：

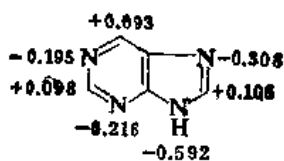


由于亲核试剂 OH^- 难于对嘌呤负离子进攻，嘌呤本身不被热的 NaOH 所分解，但 9-甲基嘌呤在热的 NaOH 溶液中会迅速分解：

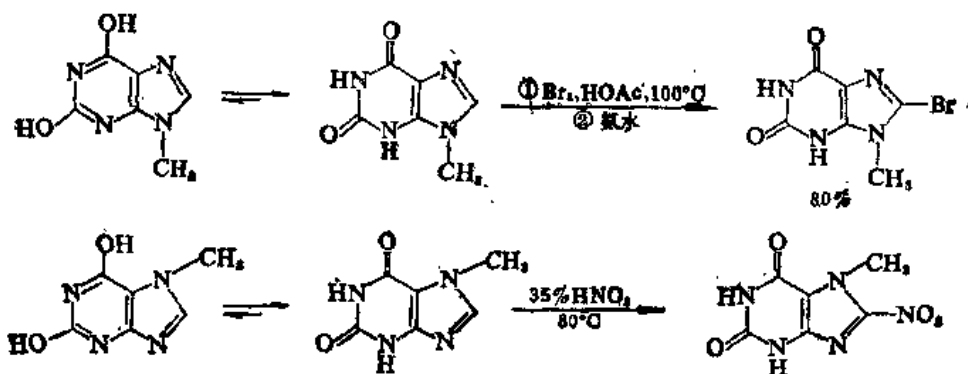


嘌呤在稀酸中会慢慢分解。嘌呤及其衍生物能与 CH_3I 或 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 作用生成 *N*-甲基衍生物，能与过氧羧酸等生成 *N*-氧化物。

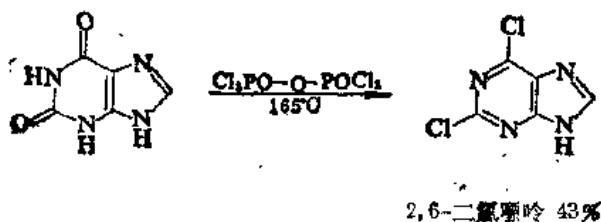
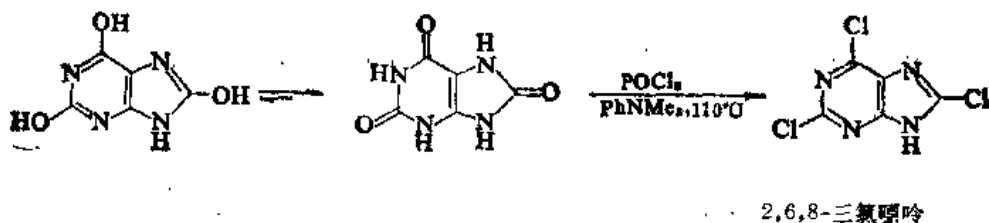
嘌呤环上的 π 电子分布如图所示：



虽然嘌呤的8位上电子密度最低,但还不易发生亲电取代反应,不能象咪唑2位那样发生偶合;如果嘌呤分子中存在有较强的供电子基,如2,6-二羟基嘌呤同系物,则其8位上可进行亲电取代反应。



2,6-二羟基嘌呤在8位上亦可与芳香族重氮盐发生偶合反应,嘌呤的羧基衍生物与磷的氧氯化物作用,则酰胺氧原子被氯取代生成氯化嘌呤:

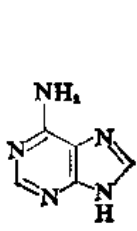


氯化嘌呤可被还原和进行亲核取代(如被 OH^- 、 OR^- 、 NH_2 等有选择性地取代,氯原子的活性一般是6位>2位>8位),通过它可制取一系列的嘌呤衍生物。

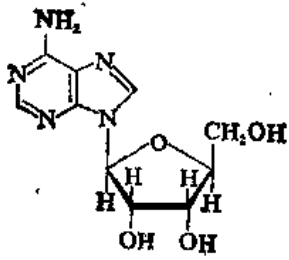
9.1.3 重要的天然嘌呤衍生物

9.1.3.1 腺嘌呤和鸟嘌呤

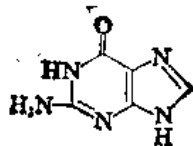
腺嘌呤和鸟嘌呤存在于核酸中,它们在9位与核糖结合成核苷。



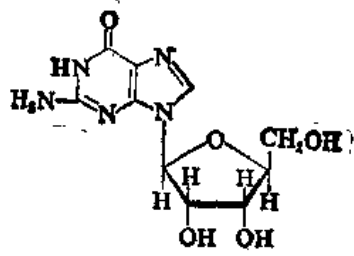
腺嘌呤(adenine)



腺苷(adenosine)

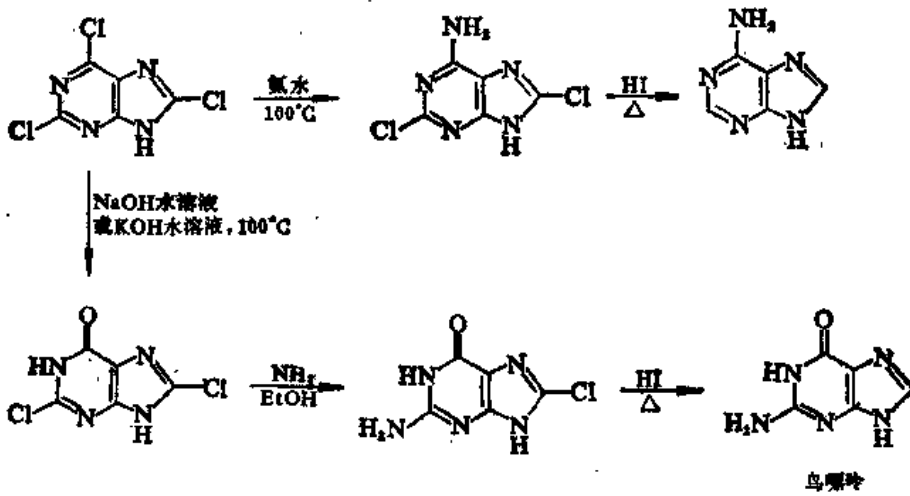


鸟嘌呤(guanine)

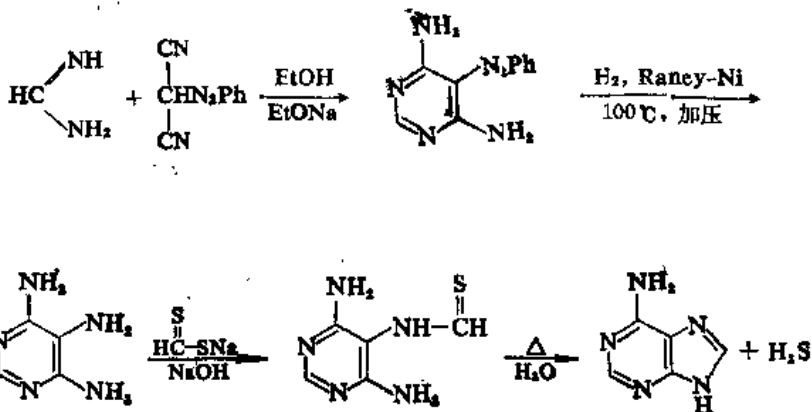


鸟苷(guanosine)

腺嘌呤和鸟嘌呤除可用 Traube 法合成外,亦可用 2, 6, 8- 三氯嘌呤为原料来合成,

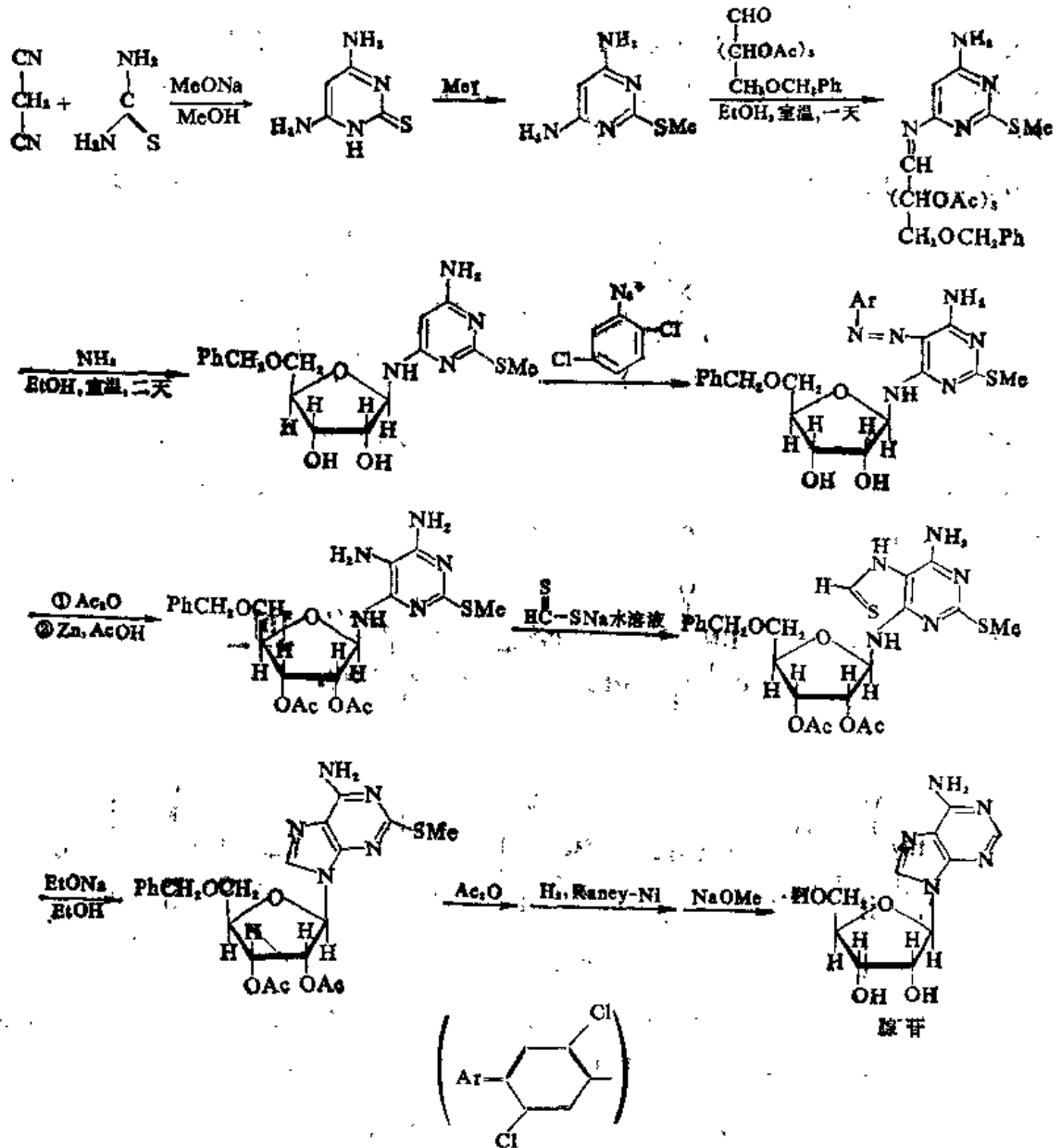


Todd(1946)用甲脒和丙二腈的偶氮苯缩合,再经下列步骤,得到高产率的腺嘌呤,

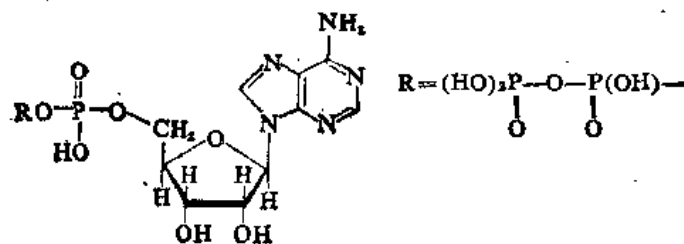


腺嘌呤又称维生素 B₁₂, 可用作抗癌辅助药。另外, 作为感光胶片中的重要保护性胶体——明胶中存在有微量的腺嘌呤和鸟嘌呤(1~40 ppm), 这些微量物质是有效的抑制剂, 能抑制照相乳剂的灰雾, 降低乳剂的感光度和提高乳剂的稳定性, 其中以腺嘌呤的作用更为显著。

腺嘌呤核苷(简称腺苷)可通过下列方法直接合成,



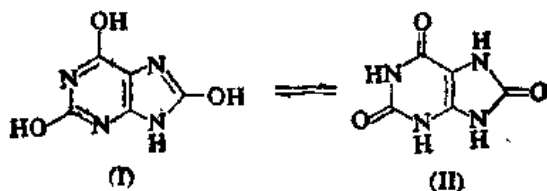
核苷与磷酸结合(核苷的 C-5 上的氧与磷酸形成酯)即生成核苷酸,生物体内具有游离的核苷酸存在,重要的如三磷酸腺苷(ATP)是一种高能化合物,它分解释放的能量是人体各种生理活动所需能量的直接来源。因此临床上常用 ATP 来提高细胞的活动能力,用于防治心肌炎、冠状动脉硬化、心肌梗塞等疾患。ATP 的结构式为:



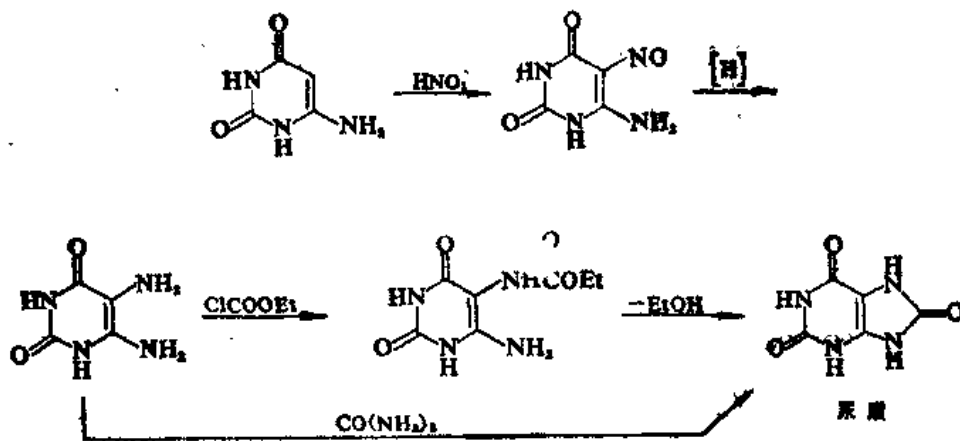
9.1.3.2 尿酸

尿酸(uricacid)是重要的嘌呤衍生物之一。人和动物体内都含有少量尿酸,它是核蛋白的一种代谢产物。在人类和高等动物体内蛋白质的代谢产物主要是尿素,而在鸟类和爬虫类则主要是尿酸。

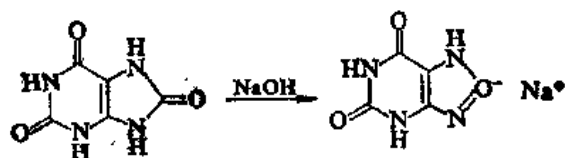
尿酸的结构是2,6,8-三羟基嘌呤,存在下列两种互变异构体,以(II)式较多。



尿酸的合成主要可按照前面所述的Traube法,先用尿素和氰乙酸酯缩合得4-氨基-2,6-二羟基嘧啶,再经亚硝化并还原,在5位上引入氨基得到4,5-二氨基-2,6-二羟基嘧啶,后者再和一分子尿素(或氯甲酸乙酯)缩合即得尿酸。



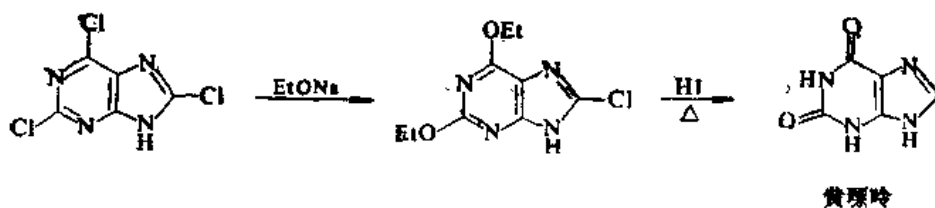
尿酸为白色结晶,几乎不溶于水。由于存在互变异构,其烯醇式羟基可以生成金属的盐类,故它的溶解度较大。身体内的尿酸可能以尿酸盐的形式而存在。



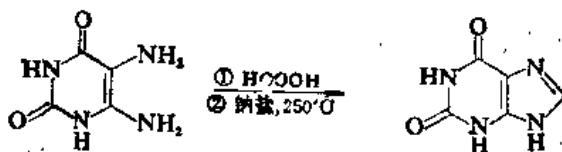
当尿酸与三氯氧磷作用时,羟基被氯取代,生成2,6,8-三氯嘌呤。

9.1.3.3 黄嘌呤和次黄嘌呤

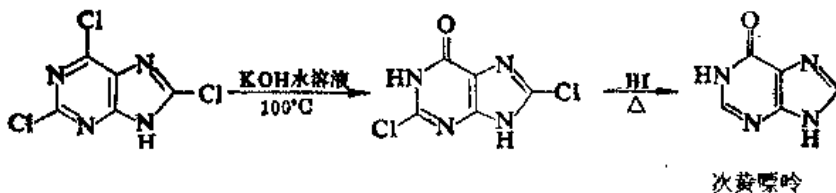
黄嘌呤(xanthine)即2,6-二羟基嘌呤,存在于动物的血液、肝脏和尿中,茶叶里也含有少量黄嘌呤,它可以由2,6,8-三氯嘌呤为原料来制备:



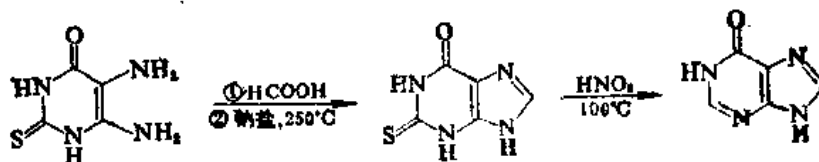
更直接的合成方法可从2,6-二氨基-4,5-二氨基嘧啶和甲酸一起缩合而得(Traube法):



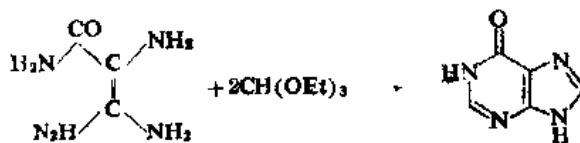
6-羟基嘌呤又名次黄嘌呤(hypoxanthine), 它亦可以2,6,8-三氯嘌呤为原料来制备:



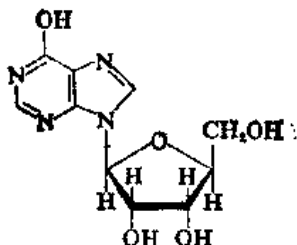
亦可通过Traube法制得:



目前较好的方法是利用1,2,2-三氨基丙烯酰胺和原酸酯来合成(Richter, 1960)



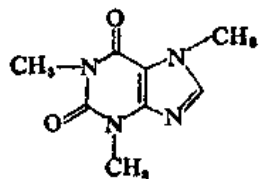
次黄嘌呤和核糖结合生成肌苷, 其结构式为:



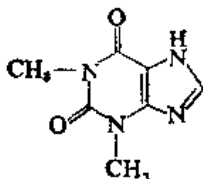
肌苷在临床上可用于治疗心脏及肝脏疾患, 白细胞及血小板减少等症。

9.1.3.4 咖啡碱、茶碱和可可碱

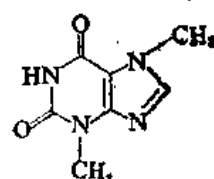
它们分别存在于咖啡、茶叶及可可豆(cocoa beans)里, 都是黄嘌呤的甲基衍生物, 前者为1,3,7-三甲基黄嘌呤, 后两者分别为1,3-及3,7-二甲基黄嘌呤



咖啡碱(caffeine)
(中枢兴奋药)



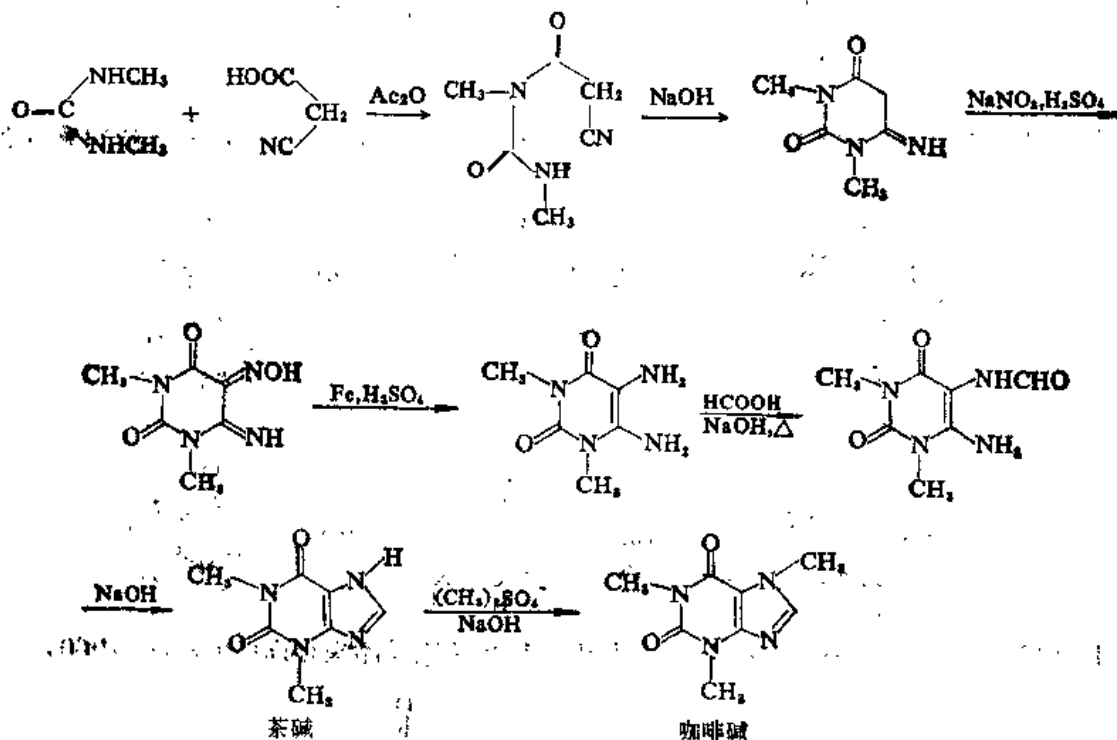
茶碱(theophylline)
(利尿药, 冠状动脉扩张剂)



可可碱(theobromine)
(利尿剂)

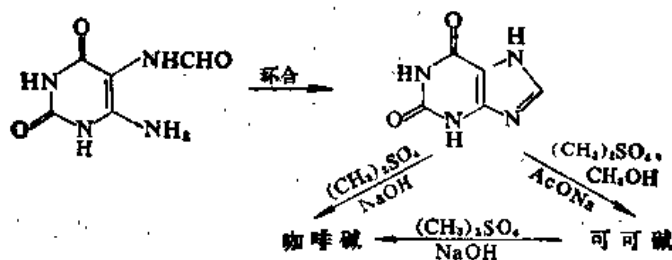
咖啡碱(又名咖啡因)、茶碱和可可碱可由茶叶中获得(干茶叶中咖啡因的含量有时可高达5%),也可由人工方法合成。

如咖啡碱的工业合成是基于 Traube 法:



目前工业上亦有用尿素和氰乙酸为原料,经过缩合、环合、亚硝化、还原、甲酰化得到4-氨基-5-甲酰氨基嘧啶,再甲基化、环合得到茶碱,如再进一步甲基化可得咖啡碱。

可可碱可用 *N*-甲基尿素和氰乙酸酯为原料来合成,亦可从4-氨基-5-甲酰氨基嘧啶环合得到黄嘌呤后甲基化而得。

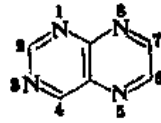


9.1.3.5 重要的嘌呤类合成药

合成的嘌呤衍生物中,不少都是有效的药物。例如6-巯基嘌呤(商品名称乐疾宁)可用于治疗绒毛膜上皮癌;它的巯基磺酸的9-钠盐,商品称作溶癌灵(AT-1438)。此外,由茶碱衍生的合成药有晕海宁(dimenhydrinate或dramamine),它是由8-氯茶碱和盐酸苯海拉明在碱性条件下成盐而得,可用于治疗过敏及晕动症。氨茶碱(aminophyllinum)是茶碱和乙二胺生成的盐,主要用于治疗支气管哮喘,也可用于治疗急性心力衰竭及利尿。由咖啡碱衍生的合成药有喘定(diphylline),它是咖啡碱的7位甲基被2,3-二羟基丙基取代的产物,可用作支气管及血管扩张药。目前医药上把可可碱的一钠盐与水杨酸钠合用的制剂称作利尿素(diuretin)。

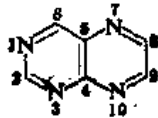
9.2 蝶啶

蝶啶是由一个嘧啶环与一个吡嗪环耦合而成的环系，其结构式及各原子的位次编号如下：



蝶啶(pteridine)或嘧啶并[4, 5-b]吡嗪

早期曾采用过与嘌呤相仿，用横S字母的标码法：



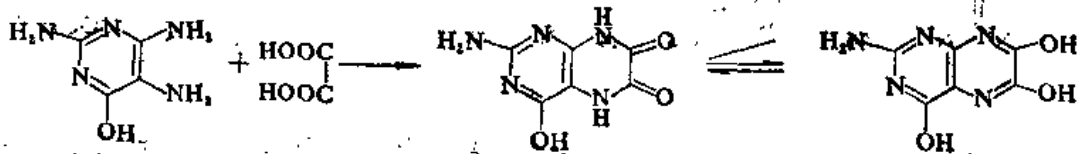
蝶啶是许多天然产品的母核。最初发现于蝴蝶翼翅的色素中，这些色素称蝶翅素。天然的蝶啶衍生物又称作蝶呤类(pterins)。蝶翅素中较重要的有下列三种：

黄蝶呤(xanthopterin) 为蝶啶的2-氨基-4, 6-二羟基衍生物

异黄蝶呤(isoxanthopterin) 为蝶啶的4, 7-二羟基衍生物

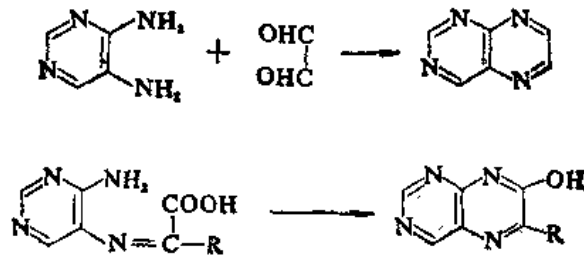
白蝶呤(leucopterin) 为蝶啶的2-氨基-4, 6, 7-三羟基衍生物

白蝶呤可用2, 4, 5-三氨基嘧啶酮和草酸缩合而成，因而也证明了它的结构。

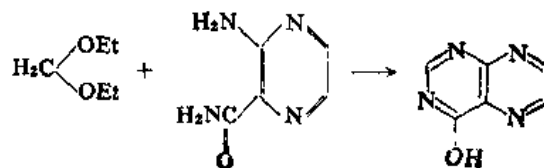


9.2.1 蝶啶环的合成

蝶啶环的合成不外乎两种方法：一种是以嘧啶衍生物为基础建立一个与之耦合的吡嗪环；另一种是以吡嗪衍生物为基础建立一个与之耦合的嘧啶环。鉴于吡嗪环的合成比较容易，因而前一种方法更为常用。例如：

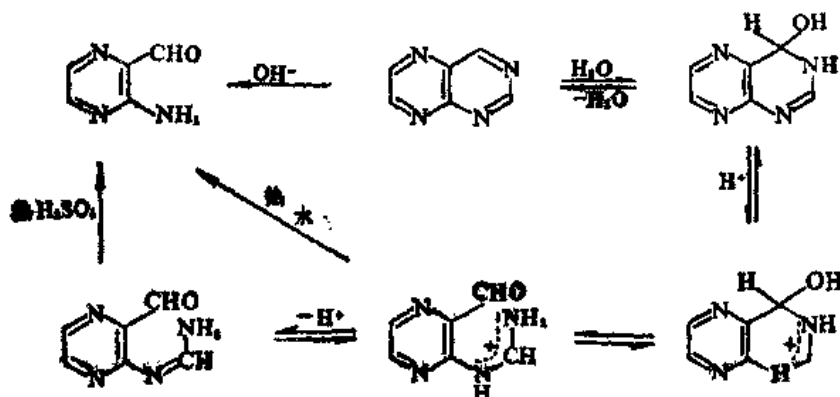


后一种合成方法的例子为：

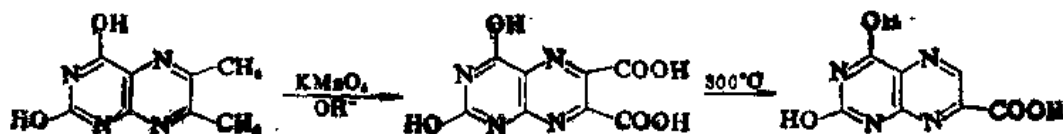


9.2.2 蝶啶的性质

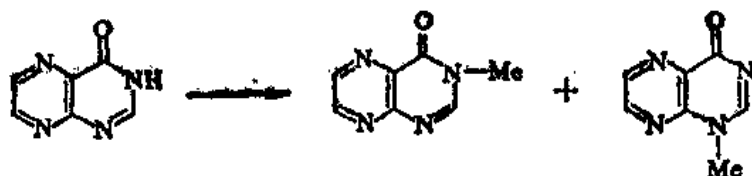
蝶啶为黄色固体，熔点 139°C，溶于水和有机溶剂。它为一弱碱 ($pK_b = 4.1$)。蝶啶的 3, 4-氮碳双键之间可以发生加水反应，在强酸或碱溶液中蝶啶环很快水解而断裂生成 2-氨基-3-甲酰基吡嗪，这是存在下列互变异构的结果：



如果分子中的 2, 4 位上有两个供电子基存在时，则环的稳定性显著增加。例如 2, 4-二羟基-6, 7-二甲基蝶啶，可被热的碱性高锰酸钾溶液氧化，而环不破裂，后者高温脱羧，环也不受影响。

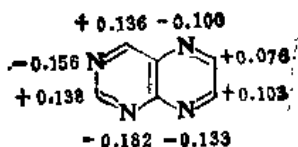


蝶啶的碳原子上一般不发生亲电取代反应，用硫酸二甲酯在稀碱溶液中可使蝶啶-4-酮发生烷基化反应而得到 *N*-甲基取代物。



蝶啶酮在三氯氧磷和五氯化磷存在下，可转变为氯代蝶啶，它具有高度活性，通过它可制取氨基、烷氧基或烷硫基等一系列蝶啶衍生物，而蝶啶的 2 位及 4 位上氨基不易发生重氮化反应。

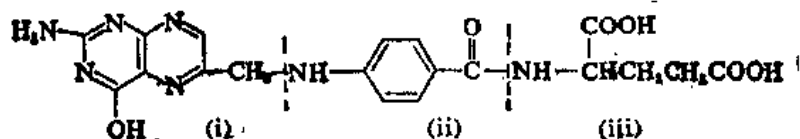
蝶啶环的 π 电子分布如图所示：



9.2.3 重要的蝶啶衍生物

蝶啶的衍生物并不局限存在于昆虫界，在动植物体内有重要生理作用的叶酸是一种蝶啶

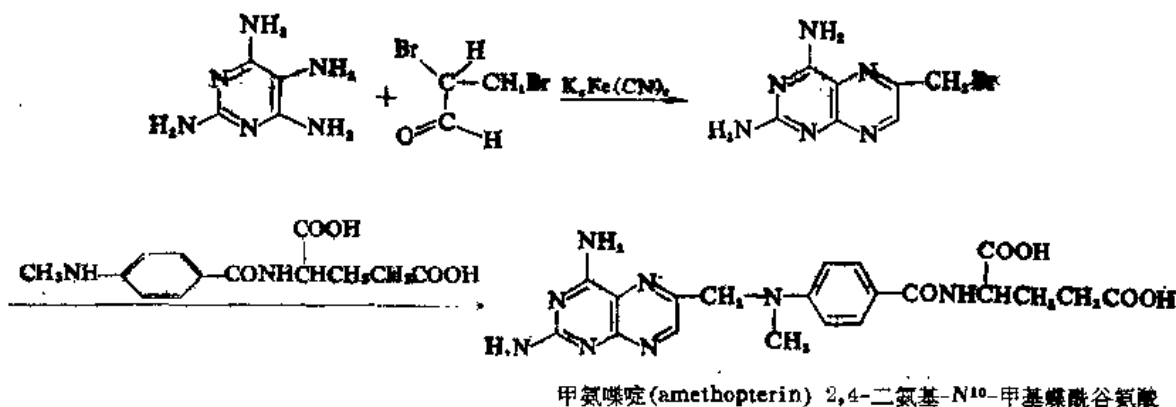
的衍生物，它可看作是由蝶啶环(i)、对氨基苯甲酸(ii)及谷氨酸(iii)三部分在体内缩合而成的，其结构式为：



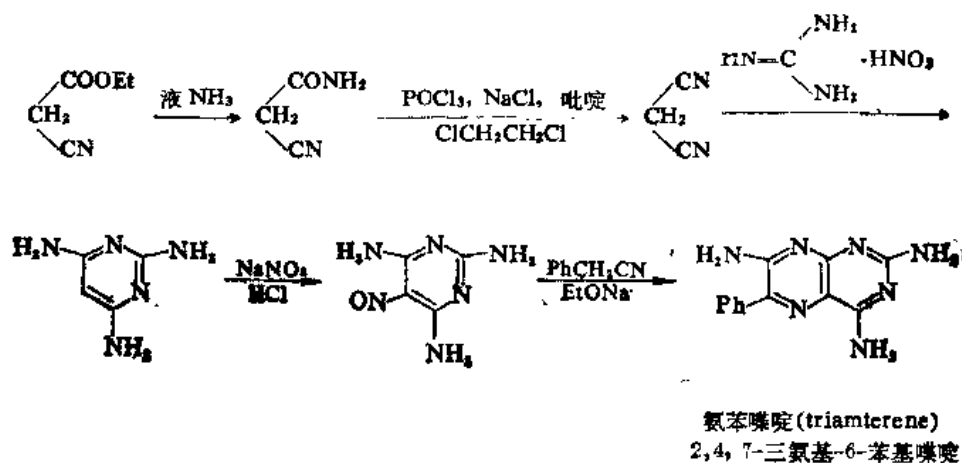
叶酸(folic acid)又称维生素 B₉、维生素 B₁₃、维生素 B₁₀ 或维生素 M，为黄色针状结晶，难溶于水及有机溶剂，对酸不稳定，和碱形成稳定的盐。它存在于肝脏、肾、酵母及菠菜叶中。叶酸参与体内嘌呤及嘧啶环的生物合成，体内缺乏叶酸易患贫血症，故医药上常同维生素 B₁₂ 同时使用治疗恶性贫血。

有些蝶啶衍生物是重要的合成药，例如抗癌药甲氨蝶呤及新型的利尿剂氨苯蝶啶，它们的合成路线举例如下：

(1) 甲氨蝶呤的合成



(2) 氨苯蝶啶的合成

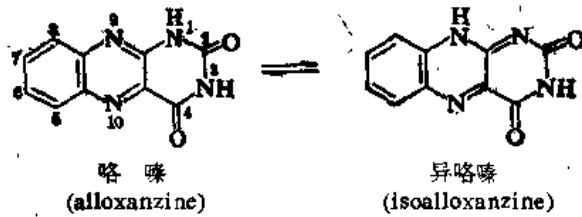


甲氨蝶呤是叶酸的同型物，其结构十分相似，能对抗叶酸的作用，因而能影响细胞核酸的代谢，可用于治疗各种急性白血病等症。

氨苯蝶啶是一种新型的利尿剂，可用于心脏病及肝硬化引起的水肿或腹水症状的治疗。

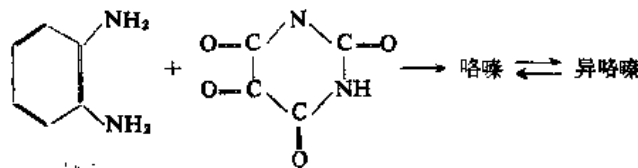
9.3 咯嗪及维生素 B₂

咯嗪是苯并蝶啶的 2, 4-二羟基衍生物, 与异咯嗪成为互变异构体:



二者主要以咯嗪形式存在。咯嗪为黄色针状结晶, 加热时不熔融, 在 300°C 以上则发生分解, 对光不安定, 会发生光解作用。

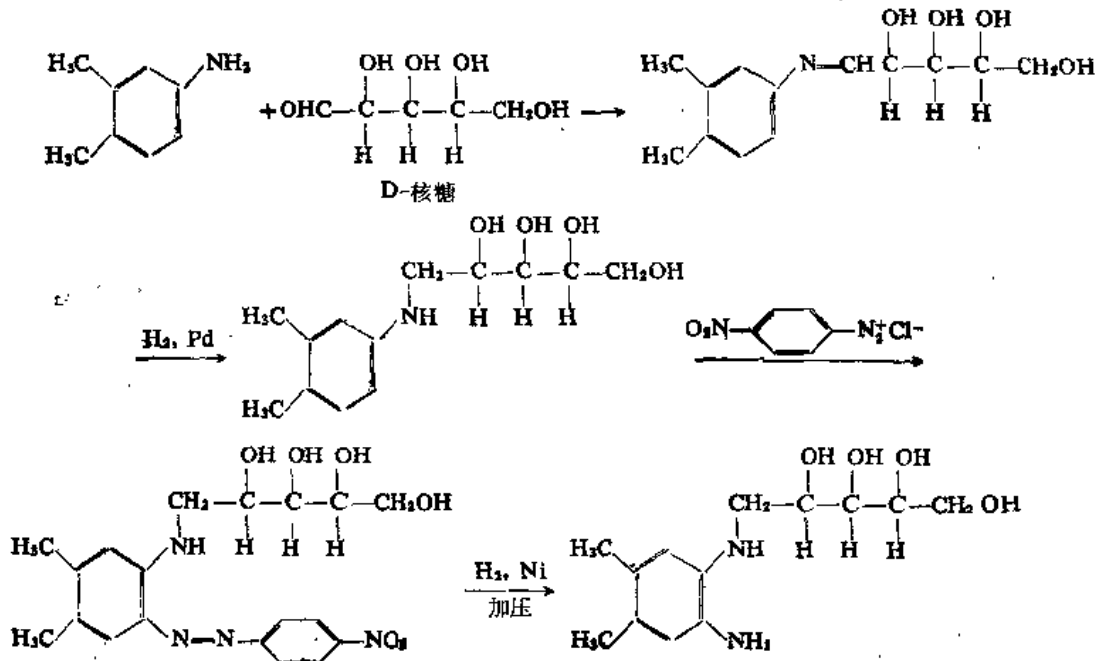
由邻苯二胺和阿脲(又称四氧嘧啶)缩合可得咯嗪和异咯嗪的平衡(不等量)混合物:

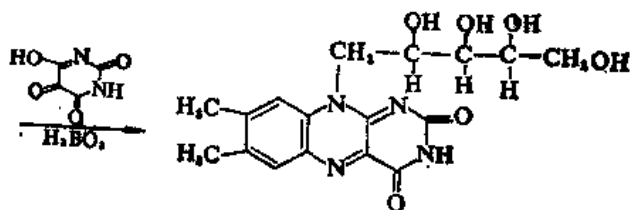


如用 *N*-甲基邻苯二胺与阿脲缩合, 在 9 位上引入甲基, 使其不能再异构化为咯嗪而得 9-甲基异咯嗪。

异咯嗪的最重要衍生物是维生素 B₂, 又称核黄素 (riboflavine 或 beflavin)。它是一种辅酶的组成部分, 参与体内许多氧化及还原反应中氢的传递, 以及糖、蛋白质及脂肪的代谢, 维持眼的正常视觉机能。可用于治疗缺乏该维生素所引起的各种病症, 如口角炎、舌炎、角膜炎、结膜炎以及脂溢性皮炎等。核黄素对光不稳定, 在中性或碱性溶液中能光解为光色素(lumichrome)及光黄素(lumiflavine), 故宜避光保存。

工业上可用合成法制得核黄素, 其路线为:

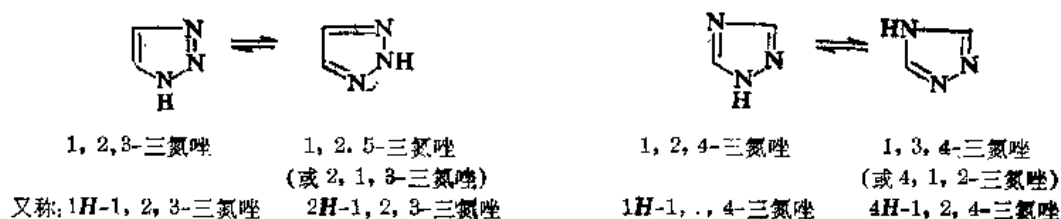




维生素 B₂
6,7-二甲基-9-(D-1'-核糖醇基)异咯嗪

9.4 三氮唑

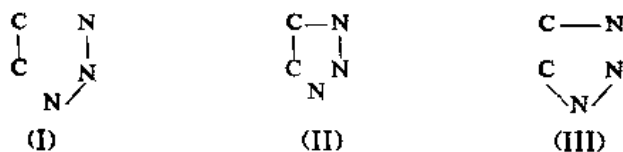
三氮唑(triazole)有四种可能的异构体, 由于它们之间存在互变异构现象, 可归纳为以下两种形式:



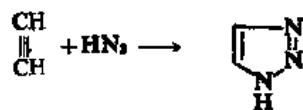
9.4.1 1, 2, 3-三氮唑

9.4.1.1 1, 2, 3-三氮唑环的合成

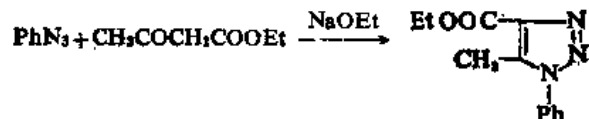
1, 2, 3-三氮唑有下列三种类型的合成方法:



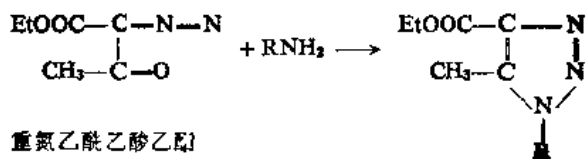
属于类型(I)的一种方法是将叠氮酸和乙炔在封管中加热至 100°C, 则生成 1, 2, 3-三氮唑。



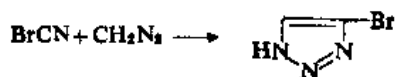
另一种方法是用叠氮苯和乙酰乙酸乙酯作用, 则得到它的衍生物:



作为类型(II)的代表, 可举下列的例子:

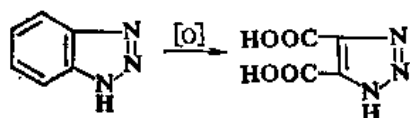


类型(III)的一例是用重氮甲烷和腈类的加成,这亦是制取1,2,3-三氮唑另一重要方法。

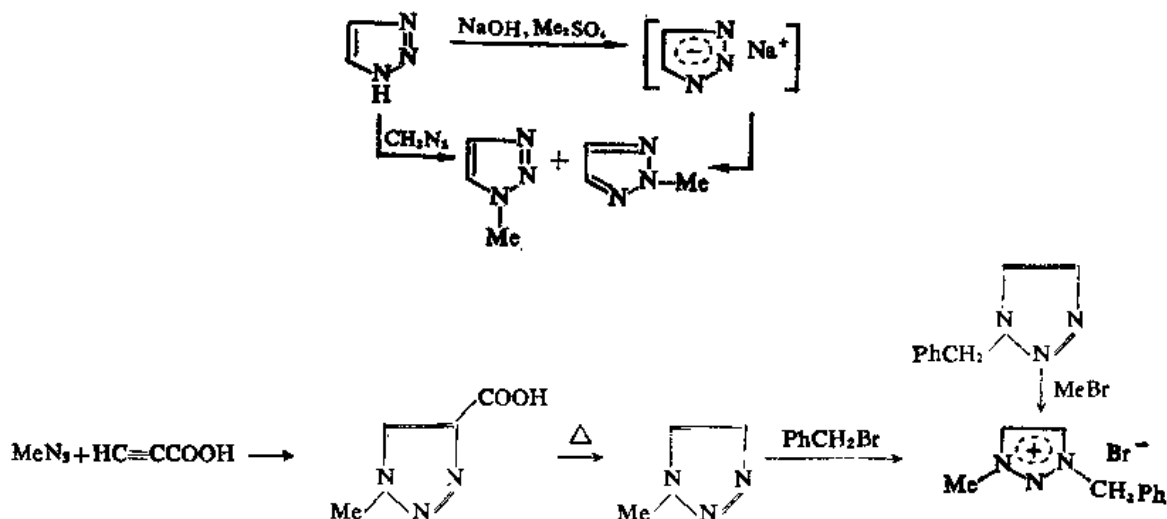


9.4.1.2 1,2,3-三氮唑的性质

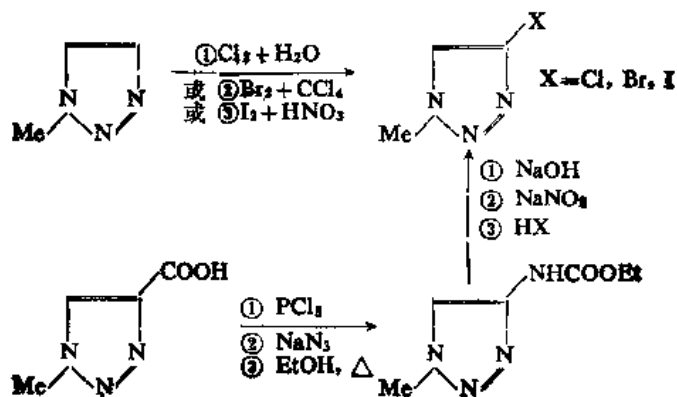
1,2,3-三氮唑呈极弱碱性,氮上的氢有酸性,蒸馏时不分解,对氧化剂非常稳定,如苯并三氮唑剧烈氧化时破坏的不是三氮唑环而是苯环:



1,2,3-三氮唑用重氮甲烷或硫酸二甲酯在碱溶液中反应得1-及2-甲基-1,2,3-三氮唑的混合物(沸点分别为223~225°C及102~103°C)。将1-甲基-1,2,3-三氮唑烷基化则得1,3-二取代化合物。



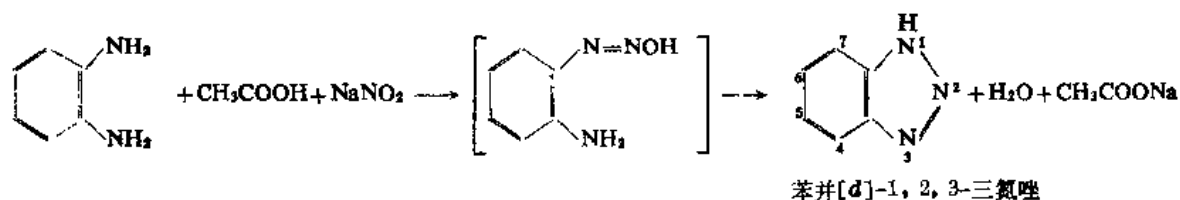
但1,2,3-三氮唑易被还原,1,2,3-三氮唑容易发生卤化反应,碘化后得到*N*-和4-碘衍生物的混合物,而通氯得到的是铵盐。在碱液中,用次溴酸盐可得到*N*,4,5-三溴-1,2,3-三氮唑。1-甲基-1,2,3-三氮唑亦可发生卤化反应:



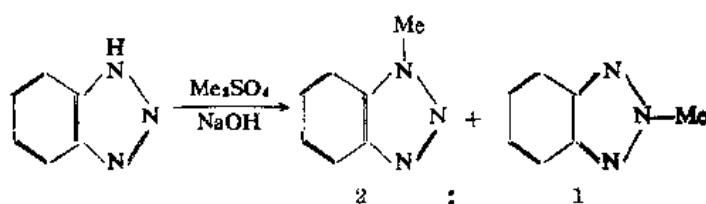
2-甲基-1, 2, 3-三氮唑卤化时, 很容易得到 4, 5-二溴和 4, 5-二碘衍生物。当 2-苯基-1, 2, 3-三氮唑溴化或硝化时, 取代首先发生在苯基的对位, 然后再进入三氮唑的 4 位。当 1, 2, 3-三氮唑的碳原子上有氨基存在时, 该氨基能被重氮化。

9.4.2 苯并三氮唑

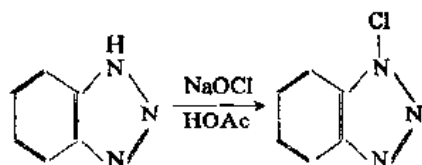
将邻苯二胺在醋酸中经重氮化环合可得苯并三氮唑:



苯并三氮唑用硫酸二甲酯在碱液中甲基化, 得到如下的混合物:

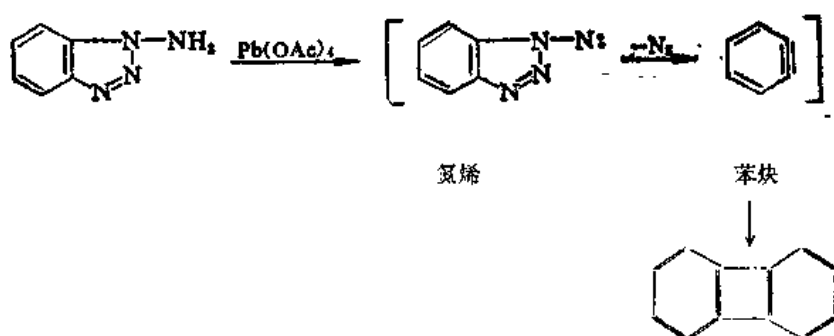


苯并三氮唑与次氯酸钠和醋酸一起作用可得到 1-氯苯并三氮唑:

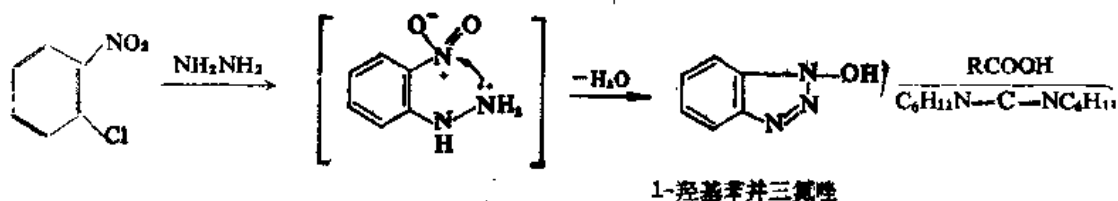


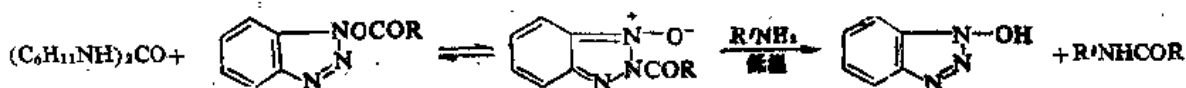
1-氯苯并三氮唑为一有价值的氧化剂, 可将伯、仲醇转化为醛、酮。

1-氨基苯并三氮唑用四乙酸铅氧化可得氮烯, 后者迅速转变为苯炔, 再经二聚得联二亚苯 (diphenylene), 产率为 60%。



1-羟基苯并三氮唑是合成多肽时活化羧基的一种非常有价值的物质:





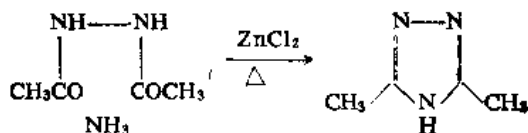
上式 R'NH₂ 包括合适的保护氨基酸或多肽, 在低温很快反应, 并得到非常高的产率, 产物很少消旋, 故在合成多肽时是一种非常有用的方法。

苯并三氮唑和 5-氯苯并三氮唑、6-硝基苯并三氮唑都是感光材料中有效的防灰雾剂及稳定剂, 广泛应用于照相纸乳剂和显影液中。

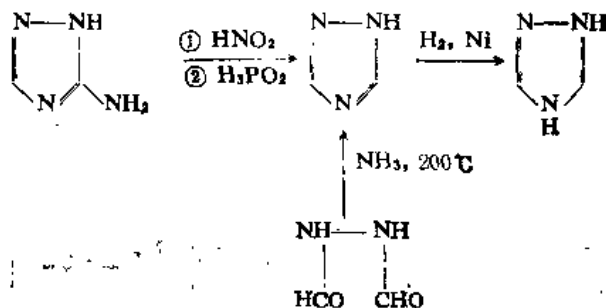
为了防止高分子材料光老化, 通常使用光稳定剂。苯并三氮唑类属于紫外线吸收剂, 是光稳定剂中最主要的一类, 常见的有 2-(2'-羟基-5'-甲基苯基)苯并三氮唑(UV-P)、2-(2'-羟基-3'-叔丁基-5'-甲基苯基)-5-氯苯并三氮唑(UV-326)、2-(2'-羟基-3', 5'-二叔丁基苯基)-5-氯苯并三氮唑(UV-327)等, 目前用于聚烯烃、聚氯乙烯、聚苯乙烯、丙烯酸树脂、聚酯、聚酰胺、纤维素酯等塑料中。UV-P 还可用于聚酰胺纤维。

9.4.3 1, 2, 4-三氮唑

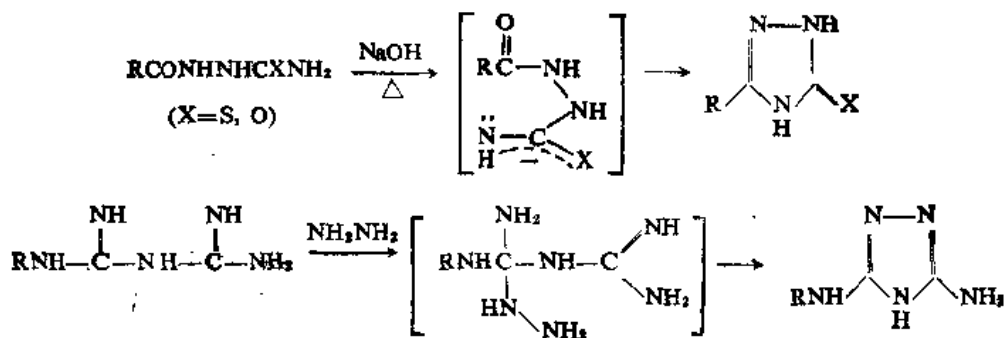
1, 2, 4-三氮唑可以从肼的衍生物来制备, 例如二乙酰基肼和氨作用即得 3, 5-二甲基-1, 2, 4-三氮唑。



亦可通过下面两个反应制备 1, 2, 4-三氮唑本身。

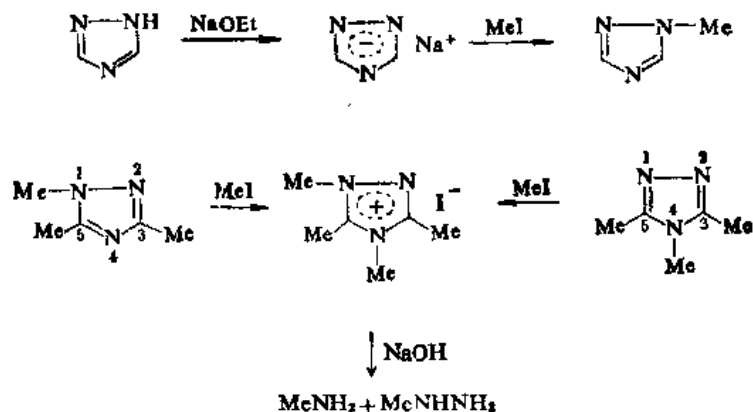


某些 1, 2, 4-三氮唑类化合物也可通过开链化合物环化制得:



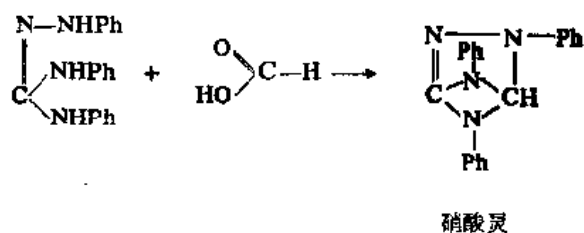
1, 2, 4-三氮唑对氧化剂非常稳定, 碳上的亲电取代至今没有报导。1, 2, 4-三氮唑可以

烷基化和酰基化,但在潮湿情况下很易水解。对于烷基化进入的位置一直有所争论,在碱性条件下,可能会形成1-甲基衍生物,是通过三氮唑的负离子;1,3,5-三甲基-和3,4,5-三甲基-1,2,4-三氮唑不能形成负离子,两者都可得到相同的季铵盐,在碱存在下开环得甲胺和甲胂。



1,2,4-三氮唑乙酰化则得1-乙酰基衍生物。

如用三苯基取代的氨基胍和甲酸作原料,则可制得分析化学中检定硝基的试剂——硝酸灵(nitron)。

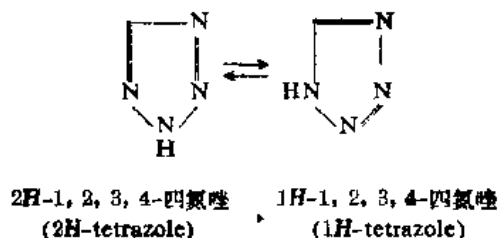


2-巯基-1,2,4-三氮唑在感光材料中可用作稳定剂,其目的是为了稳定乳剂在涂布干燥过程中的照相性能,避免因乳剂中卤化银本身的不稳定而产生的灰雾,加入稳定剂后,具有降低灰雾,但不降低乳剂感光度的性能。

3-氨基-1,2,4-三氮唑是一种除草剂。

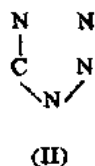
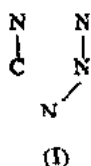
9.5 四氮唑

四氮唑具有如下互变异构:

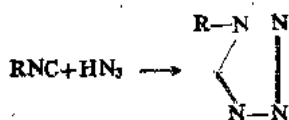
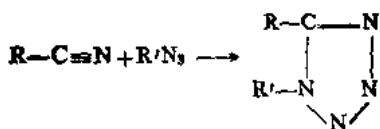


9.5.1 四氮唑环的合成

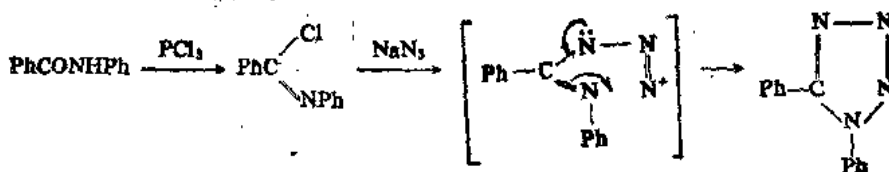
有很多方法可用来合成四氮唑或其衍生物,主要有两种类型,



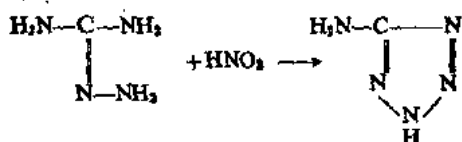
类型(I)的方法是将叠氮酸和氰化物作用,例如:



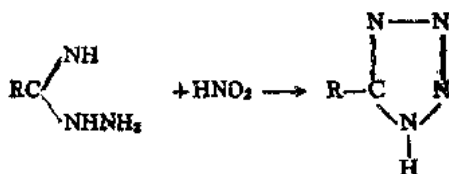
也可采用以下路线:



类型(II)的方法是将氨基胍用亚硝酸处理,生成5-氨基四氮唑:



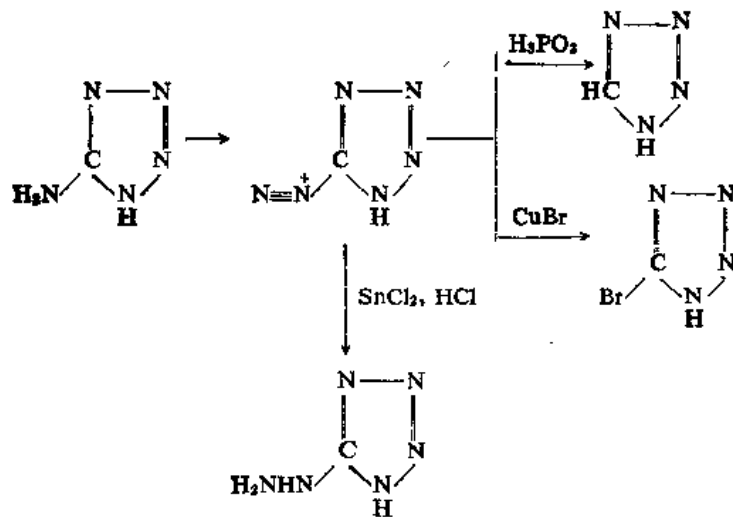
或



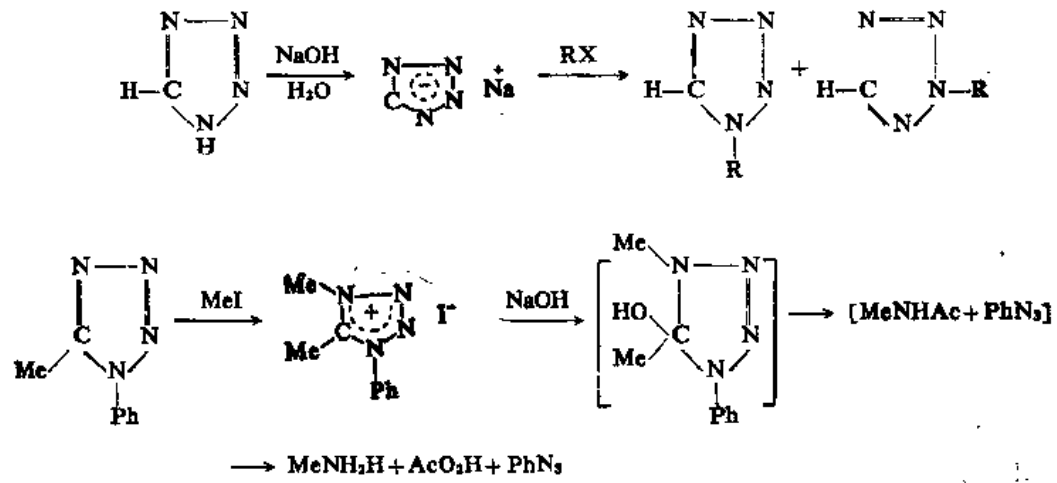
9.5.2 四氮唑的性质

四氮唑是无色固体,熔点 156°C, 具有高度的芳香性。它的水溶液呈酸性 ($\text{p}K_a = 5$, 环上亚氨基上的氢有酸性), 对氧化剂很稳定, 但与浓盐酸共热时可分解放出二氧化碳、氮和氢, 受热或打击时易发生爆炸, 其铅盐常用作起爆剂。

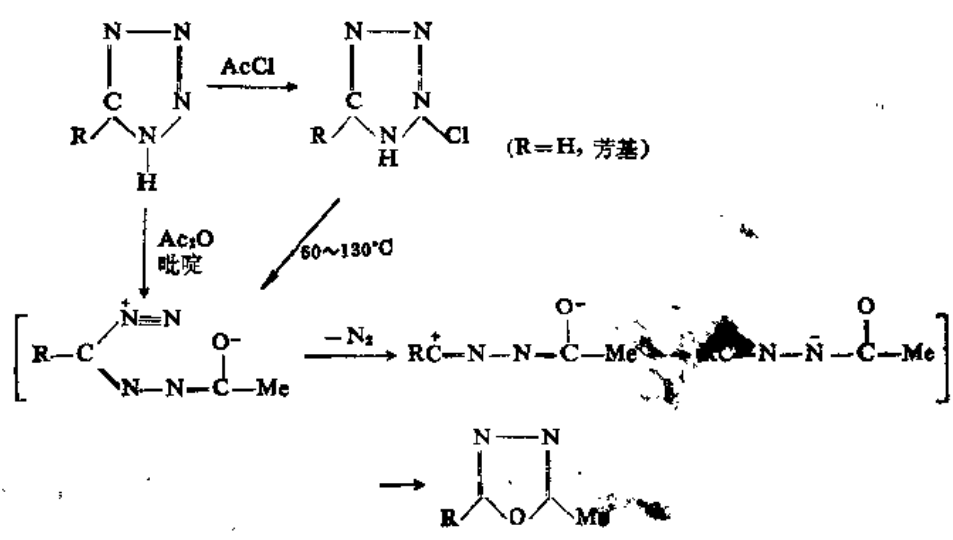
5-氨基四氮唑能够重氮化, 具有芳香重氮盐的一切性质。例如:



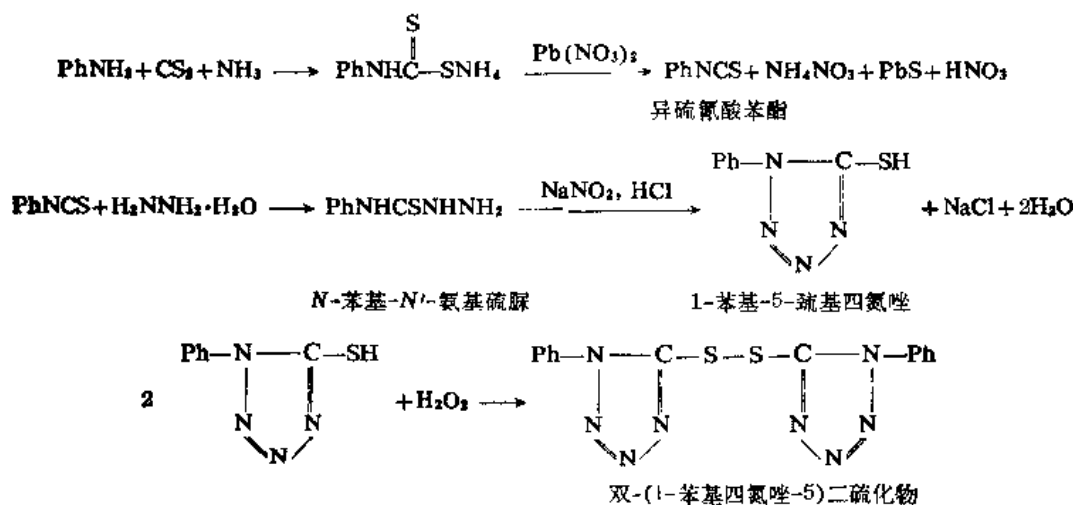
四氮唑在碱性条件下，烷基化得 1-和 2-烷基衍生物，最后可通过蒸馏来进行分离。当 5-甲基-1-苯基四氮唑用碘甲烷处理时，得到的是季铵盐，碱性水解得到甲胺、苯基叠氮化物。



四氮唑与银盐能形成盐 $[\text{CHN}_4]^- \text{Ag}^+$ ，四氮唑乙酰化后形成 2-乙酰基衍生物，当加热时发生重排生成 1, 3, 4-噁二唑：

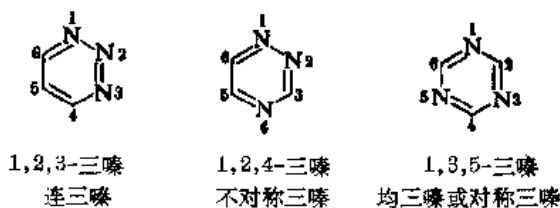


四氮唑的衍生物，其中 1-苯基-5-巯基四氮唑对于照相纸具有良好的调色和防灰雾作用，使用后可调成温和的色调。双-(1-苯基四氮唑-5) 二硫化物对照相纸有良好的消除黄色灰雾及荧光灰雾的作用，常用于感光材料工业中，其合成路线如下：

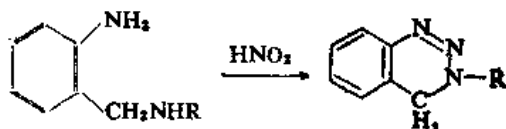


9.6 三嗪类

含有三个氮原子的六元杂环称为三嗪(triazine)，它们有三种不同的异构体。即

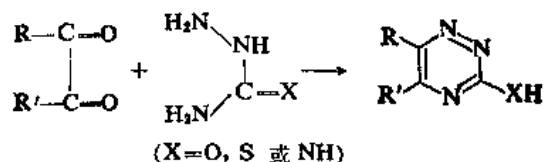


1, 2, 3-及 1, 2, 4-三嗪均未见其单独存在，1, 2, 3-苯并三嗪的 3, 4-二氢化合物可由邻氨基苯胺重氮化环合得到：

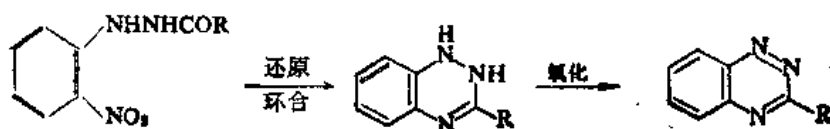


此化合物在 2, 3 位之间容易开裂，性质类似于重氮氨基化合物。

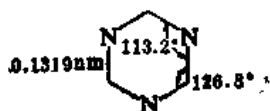
1, 2, 4-三嗪类可由 α -二酮和氨基脲(或氨基胍)缩合得到：



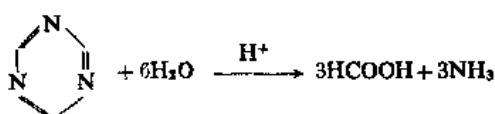
其苯并稠合物只有一种，即 1, 2, 4-苯并三嗪，性质类似于喹啉，可按下列法合成：



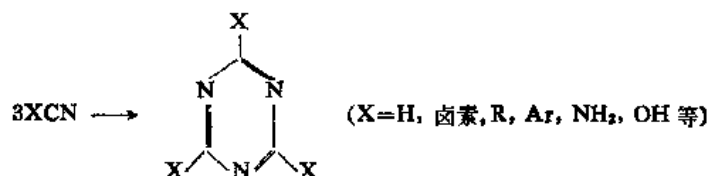
1, 3, 5-三嗪可由三分子氢氰酸聚合而成, 这个化合物虽然早在上世纪末 (1895 年) 已经制得, 但它的结构一直到 1954 年才确定。均三嗪的结构类似于苯, 表现在各种光谱上很相象, X-线研究表明, C—N 键长均为 0.1319 nm, 环呈平面型, 但非正规六边形, 键角为 113.2° 及 126.8°。



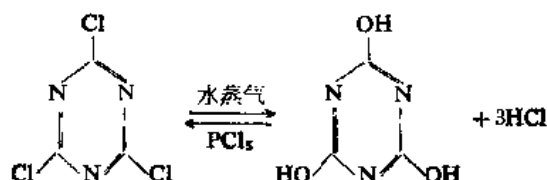
由于分子中三个—CH—被三个氮原子所取代, 而氮原子的较强电负性, 使这个化合物几乎没有芳香族化合物的性质。均三嗪对热稳定, 可以蒸馏而不分解, 但极易水解, 水解时生成甲酸和氨。



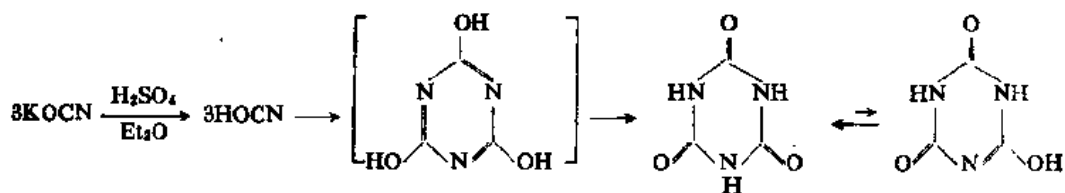
因此通常要制取其衍生物时, 往往不采取环上引入基团的办法, 而一般是用直接制备的手段。下面的方法可用于合成多种均三嗪衍生物或其母核。



上述均三嗪衍生物中, 其中 2, 4, 6-三氯均三嗪又称氰尿酸氯 (cyanuric chloride) 或三聚氰氯 (三聚氰氯), 它用水蒸气水解即得氰尿酸 (cyanuric acid),



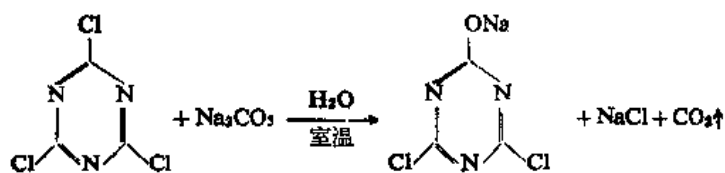
氰尿酸又称三聚氰酸或 2, 4, 6-三羟基均三嗪, 它一般可由氰酸在干燥情况下室温聚合而得。



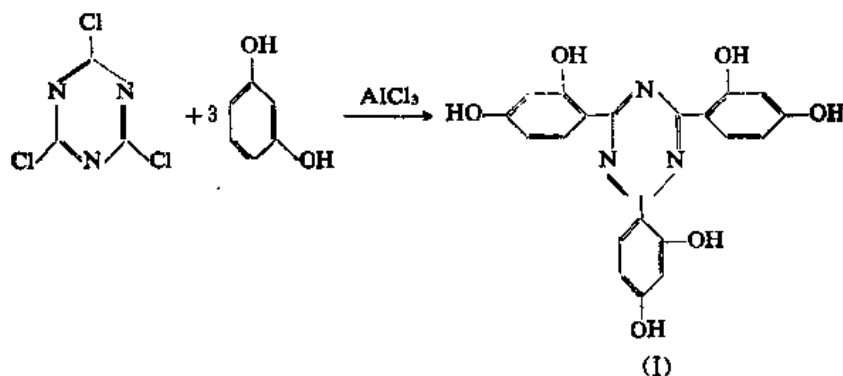
用 X-射线分析固体氰尿酸, 以及通过紫外、红外光谱剖析表明, 氰尿酸分子主要是以三酮形式存在, 在溶液中单羟基形式亦可以少量存在。

三聚氰氯的氯原子很容易发生亲核取代反应, 在一般情况下, 第一个氯原子在室温就能发生取代反应, 而第二个氯原子常要在 40~70°C 左右才能发生取代反应, 如果环上保留有第三个氯原子, 则要在 100°C 左右时才能被取代。利用氯原子的活性不同, 在有机工业上根据不同要求就可得到不同产物。

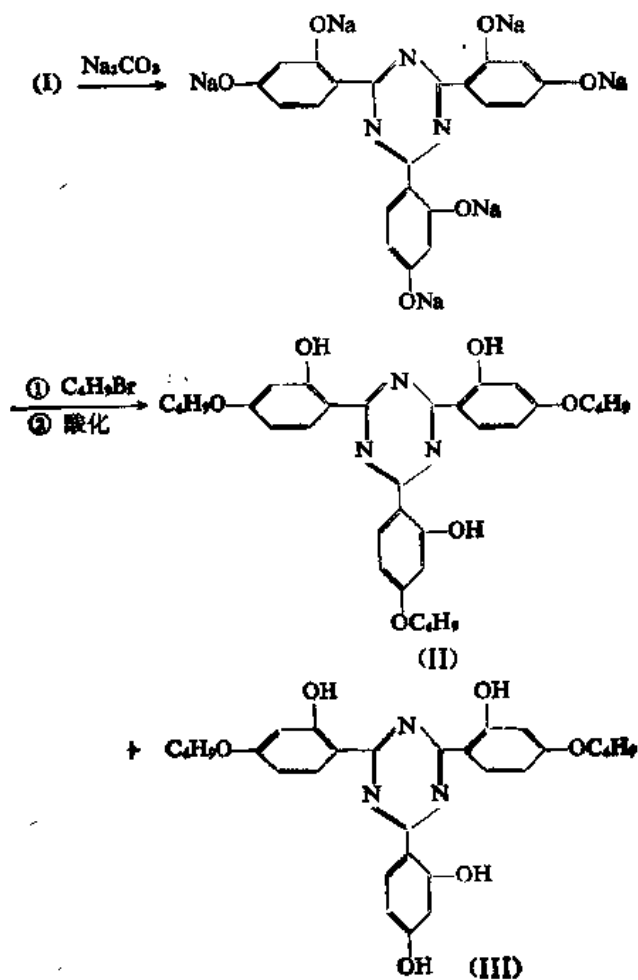
如果将三聚氰氯分子中的一个氯原子在碱性介质中于室温下进行水解，即可制得 6-羟基-2, 4-二氯均三嗪钠盐。这是一种较好的坚膜剂，它具有快速、高效、无毒等优良性能，常应用于感光材料工业中。



三聚氰氯与酚类亦能发生反应：

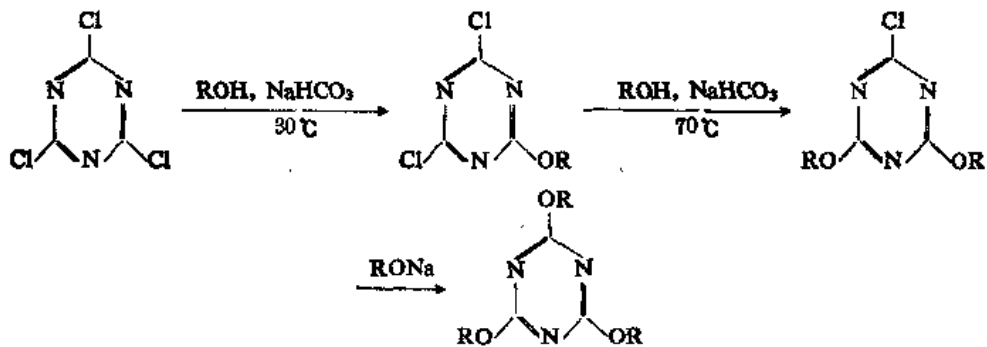


如果将产物(I)与溴丁烷进行丁氧基化反应，则可得到下列两种产物的混合物：

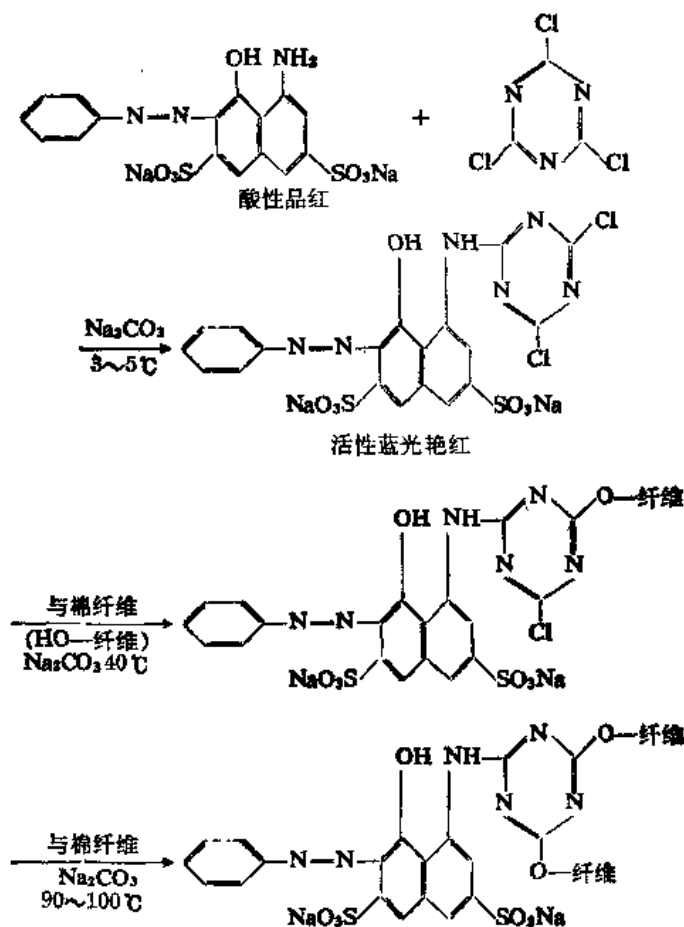


(I)、(II)、(III)三者混合物是紫外光吸收剂,其吸收能力较苯并三氮唑类强。

三聚氰氯如与醇在碳酸氢钠存在下作用,随着温度不同,得到产物亦不同,如要第三个氯原子被烷氧基取代,则必需要在醇钠作用下才能进行。

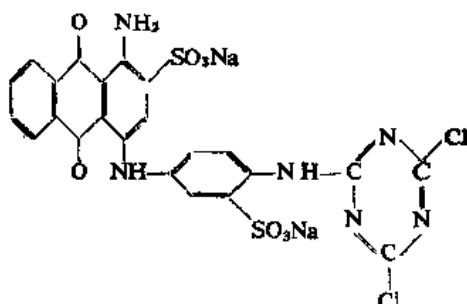


三聚氰氯常常可以有一个氯原子(或可有两个氯原子)与母体染料在低温下缩合脱去氯化氢生成活性染料。由于活性染料分子中还保留有活泼的氯原子,这个氯原子很容易与棉纤维的羟基作用而生成牢固的化学键——纤维素醚,亦可与蛋白质纤维分子中的氨基作用而生成亚氮化合物,这样就使染料和纤维间形成了永久性的共价键结合,从而使水洗牢度大大加强。例如:



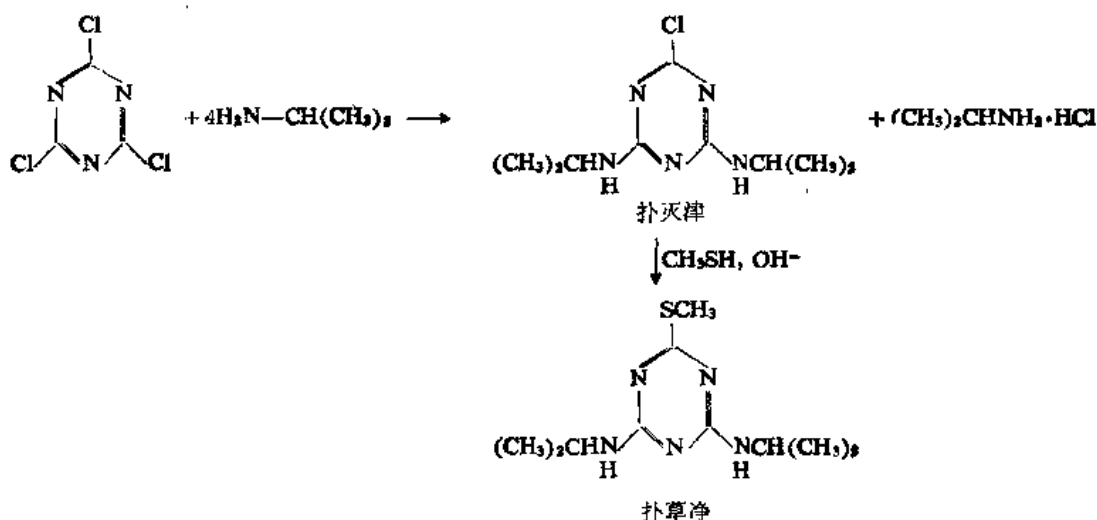
上面例子再一次说明,第一个氯原子的活性最大,缩合反应可在 3~5°C 完成,而第二步缩

台(或染色)反应温度需在 40~45°C 左右;环上保留的第三个氯原子活性更小,常需加热到 90~100°C 才与纤维反应。如果母体染料不是偶氮染料,也可通过与三聚氰氯作用制备活性染料。例如以酸性蒽醌蓝为母体的染料亦可制得活性黄光蓝,其结构式为:

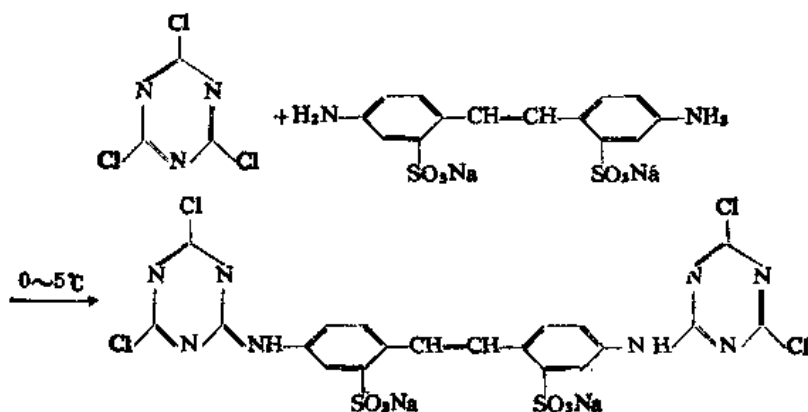


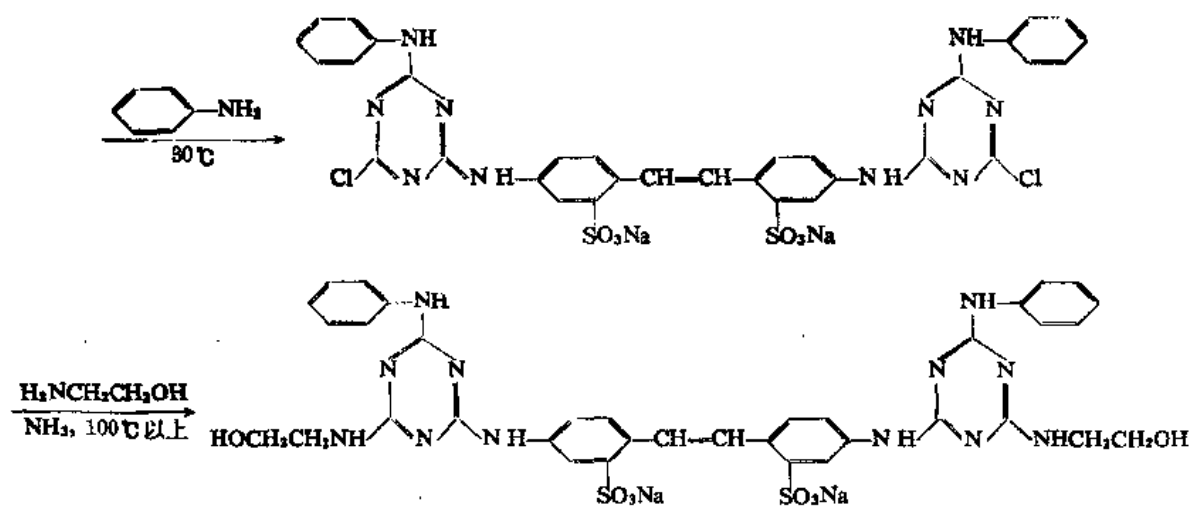
活性染料具有色泽鲜艳,制造简单,使用方便,耐洗牢度高,能染棉、毛、丝、麻等多种纤维的优点。

三聚氰氯与异丙胺反应可得扑灭津,后者再以甲硫醇在碱存在下反应,即生成扑草净。扑灭津及扑草净都是均三嗪类除草剂,可用于水稻、棉花、花生、大豆、蔬菜等地,芽前或芽后去除一年生杂草及若干禾本科杂草。

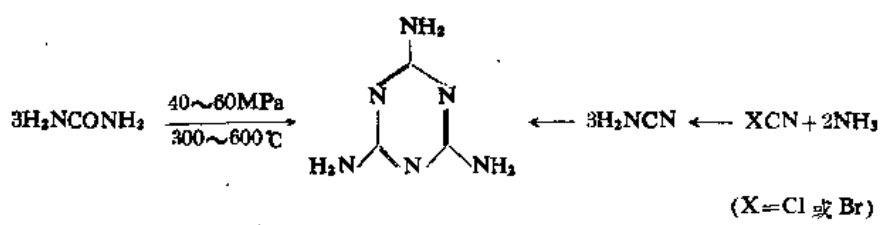


三聚氰氯和 4,4'-二氨基二苯乙烯-2,2'-二磺酸盐缩合,生成物中每个三嗪核上还有两个活泼氯原子再被不同取代基取代可得有良好增白性能的荧光增白剂。例如:荧光增白剂 VBL 的合成如下:

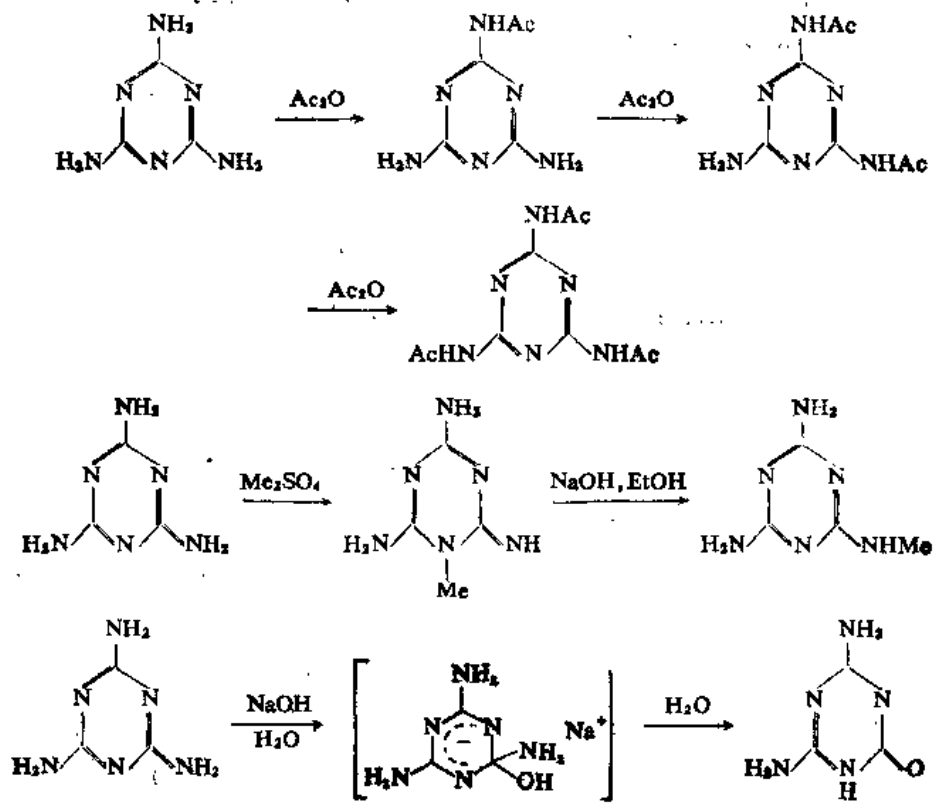


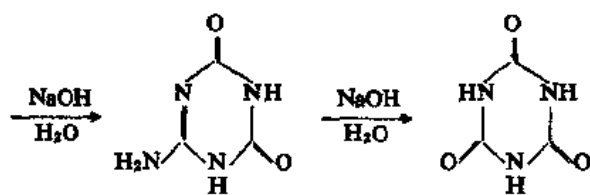


三聚氰氯在 100°C 与氨作用可得到 2, 4, 6-三氨基-1, 3, 5-三嗪, 又称为 2, 4, 6-三氨基均三嗪(或三聚氰胺), 后者也可由下列两种方法制得:

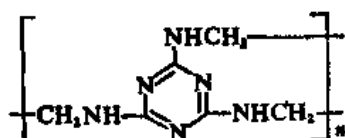


三聚氰胺又称密胺(melamine), 在氨基上可发生酰基化反应; 在环氮上可发生烷基化反应. 得到的亚胺在乙醇钠的存在下可发生异构化; 在碱性水液中可转化成氰尿酸(三聚氰酸).



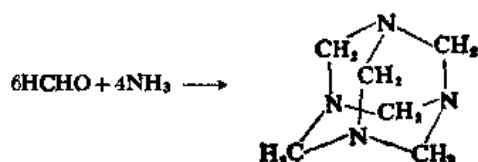


三聚氰胺是制造氨基塑料的主要原料之一。用三聚氰胺与甲醛进行缩合，先生成水溶性氨基树脂，然后与填料、润滑剂、颜料等捏和经处理后得到热固性塑料——三聚氰胺甲醛塑料；

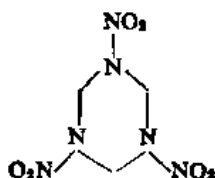


氨基塑料压塑粉大量用于压制各种日常生活用品，还可用来作电话机、收音机、钟表外壳等，性能很好，近年来发展很快。

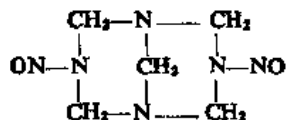
此外，一种含有氢化均三嗪环的消毒防腐药“乌洛托品”(urotropine)，是由四分子氨和六分子甲醛聚合而得，产物又称六亚甲基四胺或胺仿。



将乌洛托品用发烟硝酸硝化，可得到一种猛烈的炸药，叫做旋风炸药 RDX (Cyclonite)，又名黑索金(hexogen)，其结构式为：



将乌洛托品用亚硝酸进行亚硝化，可得发泡剂 H，其结构式为：



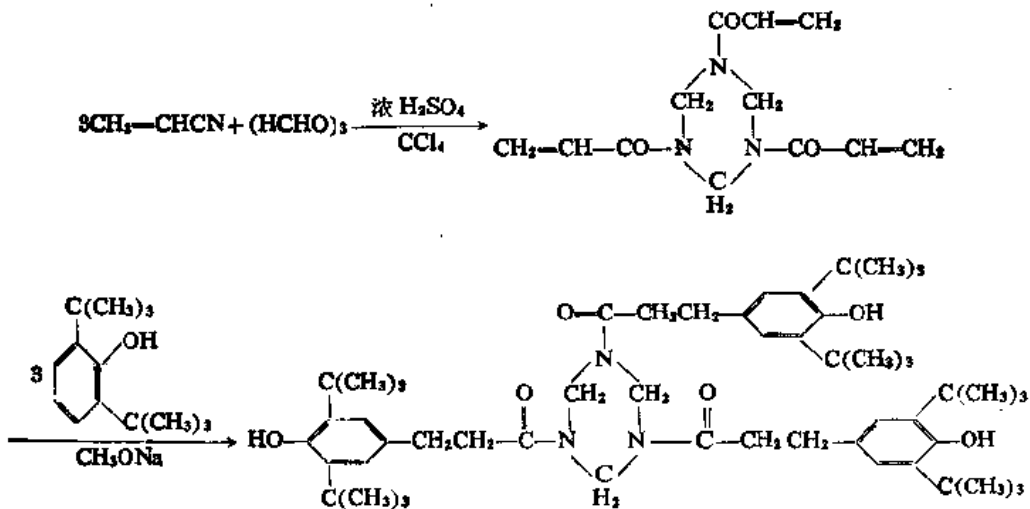
N, N'-二亚硝基五亚甲基四胺

这种化合物受热分解放出氮，发气量大，发泡效率高，主要用来制造海绵橡胶，也可用于泡沫塑料。

乌洛托品为白色结晶固体，熔点 263°C，易溶于水。乌洛托品装入防毒面具可解光气之毒，并可治疗风湿痛，此外还可用作合成树脂的固化剂、橡胶硫化促进剂及有机合成原料等。

高分子化合物的抗氧剂中有一类属于均三嗪的化合物，例如抗氧剂 STA-1，它的合成方法是用丙烯腈和三聚甲醛在浓硫酸存在下，先制成 *N, N', N''*-三丙烯酰基六氢化均三嗪，然

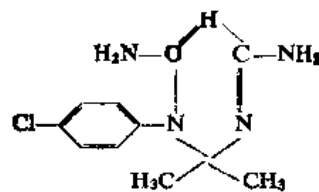
后将此化合物与 2, 6-二叔丁基苯酚在甲醇钠存在下作用得到六氢-1, 3, 5-三 [β-(3, 5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酰基]均三嗪, 即抗氧剂 STA-1。



这类化合物是聚烯烃中常用的抗氧剂, 分子量较大, 挥发性较低, 无毒, 不污染, 耐热, 抗氧化性好, 故应用很广。

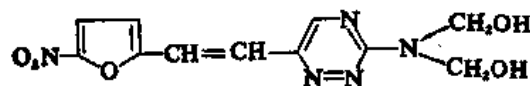
而 *N, N', N''*-三丙烯酰基六氢化均三嗪为含有三个端乙烯基化合物, 这三个官能团能与明胶的氨基发生反应, 故在感光材料中用作坚膜剂, 可降低乳剂层的吸水膨胀作用, 提高乳剂层的熔点到 80°C 左右, 从而增加丁胶片乳剂膜的机械强度。

具有均三嗪结构的合成药有抗癌药六甲三聚氰胺(hexamethylmel-amine)和抗疟药环氧胍(neo-paludrine), 前者可由三聚氰氯和二甲胺缩合而得, 后者是一个 1, 2, 2-三取代-4, 6-二氨基双氢均三嗪, 其结构式为:

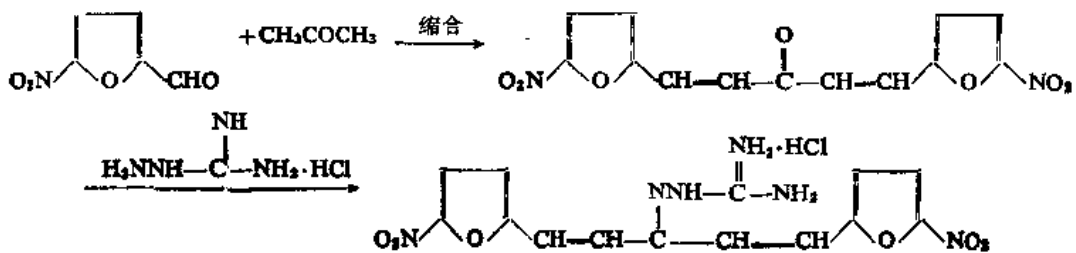


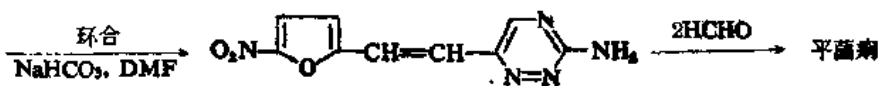
它可从对氯苯胺、氨基胍和丙酮在酸性介质中缩合制得。

具有 1, 2, 4-三嗪环的合成药有平菌痢(panfuran-S), 其结构式为:



它的合成路线大致是:





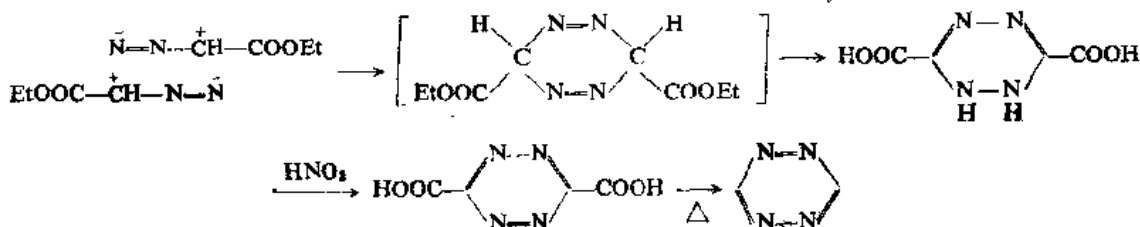
9.7 四嗪类

已知的四嗪(tetrazine)有两种:

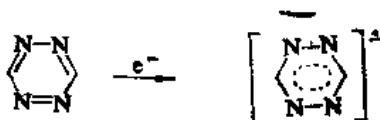


1, 2, 3, 4-四嗪 1, 2, 4, 5-四嗪

重氮乙酸乙酯在强碱存在下反应生成 1, 2, 4, 5-四嗪-3, 6-二羧酸, 再经脱羧即得 1, 2, 4, 5-四嗪。

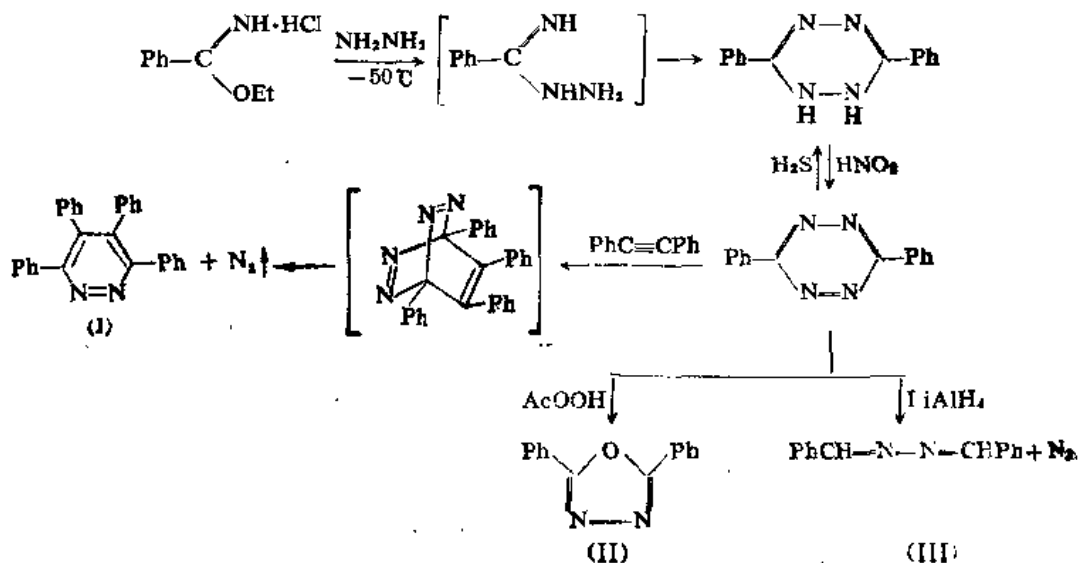


1, 2, 4, 5-四嗪的反应还研究得很少。当它在汞阴极电解还原时可得到一种阴离子自由基:



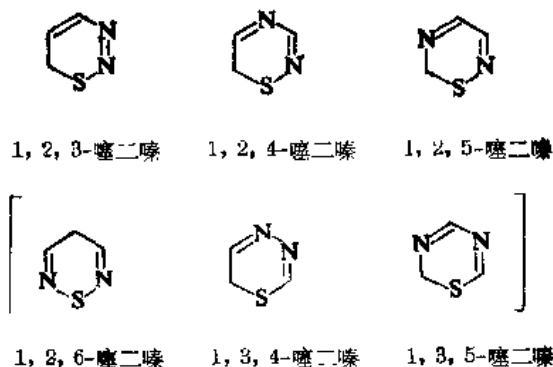
它的负电荷几乎全部离域在氮原子上。

亚肼的盐和肼在低温下作用是一种制备 3, 6-二取代四嗪的通用方法, 3, 6-二苯基四嗪是许多四嗪类的制备和反应的典型代表, 从它出发可形成 3, 4, 5, 6-四苯基哒嗪(I)、1, 3, 4-噻二唑(II)及二苯叉肼(III)等。例如:



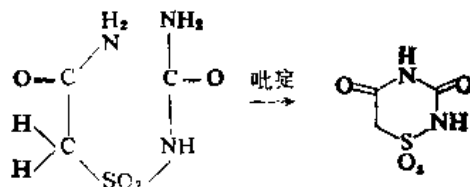
9.8 噻二嗪类

噻二嗪(thiadiazine)有下列六种可能的异构体:

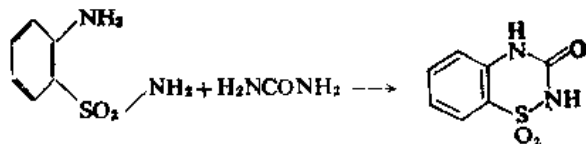


其中以 1, 2, 4-噻二嗪及其苯并稠杂环较为重要。

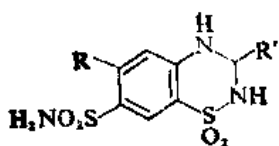
以下方法可用于制取 1, 2, 4-噻二嗪-3, 5-二酮-1, 1-二氧化物:



类似地也可用来制取 1, 2, 4-苯并噻二嗪。例如:

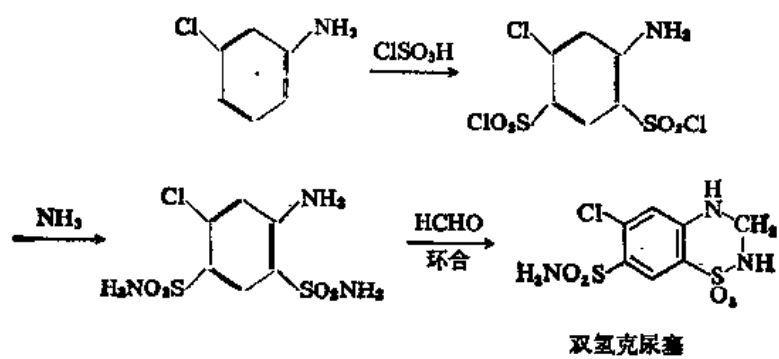


下列几种合成利尿药都具有 1, 2, 4-苯并噻二嗪的骨架。例如:



- (1) $R = Cl$, $R' = -CH_2-$, 商品名环戊甲噻嗪 (cyclopenthiazide 或 **naavidrex**)
- (2) $R = Cl$, $R' = H$, 商品名双氢氯噻嗪, 又名双氢克尿塞 (dihydrochlorothiazide, **DCT**)
- (3) $R = CF_3$, $R' = H$, 商品名三氟噻嗪 (hydroflumethiazide)
- (4) $R = CF_3$, $R' = -CH_2-$, 商品名苄氟噻嗪 (bendroflumethiazide)

上列四种药物结构相似, 因此制法也很类似, 根据苯环上取代基, 用适当的邻氨基苯磺酰胺衍生物为原料, 然后再根据噻二嗪环上取代基, 选用适当的醛类为缩合剂使其环合即可。例如双氢克尿塞的合成如下:



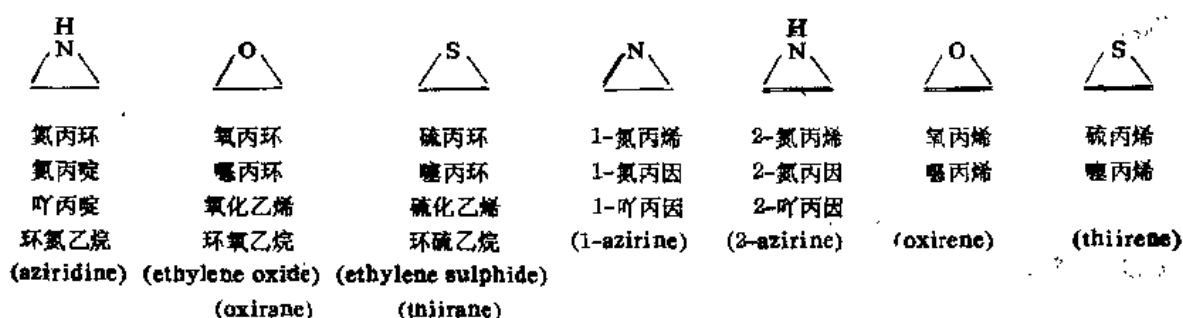
第十章 三元、四元和六元以上的杂环体系

10.1 三元和四元杂环化合物

三元和四元的碳环化合物,因张力等关系,一般都是不够稳定的;当环内含有重键时,尤其不稳定。含有氮、氧、硫杂原子的三元和四元杂环化合物,由于杂原子容易受到正、负离子试剂的攻击,因而比相应的碳环化合物稳定性更差。至今为止,含有叁键的三元杂环尚未发现。

10.1.1 含有一个杂原子的三元杂环

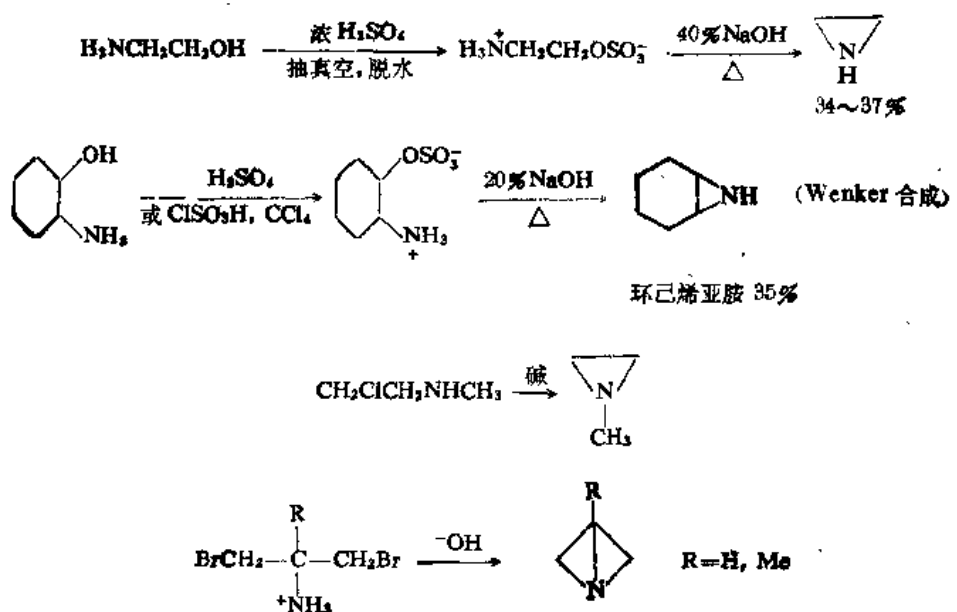
这类杂环的母体可能有如下的七种,其名称如下:

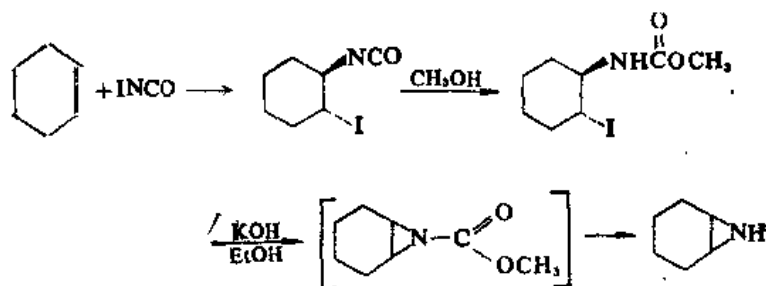


其中噻丙烯及其衍生物尚未见报导。而噁丙烯则曾从乙炔与有机过氧酸作用时作为中间体捕获过。吡丙因的母体也未曾被发现,而1-吡丙因的衍生物曾有过报导。吡丙啶和噁丙环则在上个世纪已经得知,噻丙环则在本世纪20年代合成成功。

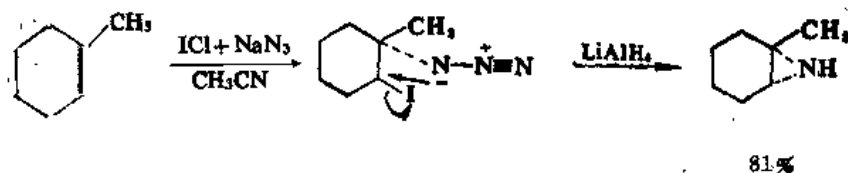
10.1.1.1 饱和三元杂环的合成

(1) 吡丙啶类的合成 吡丙啶可用β-氨基醇或α-卤代胺类为原料制取:

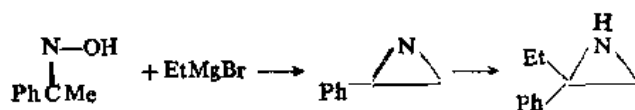




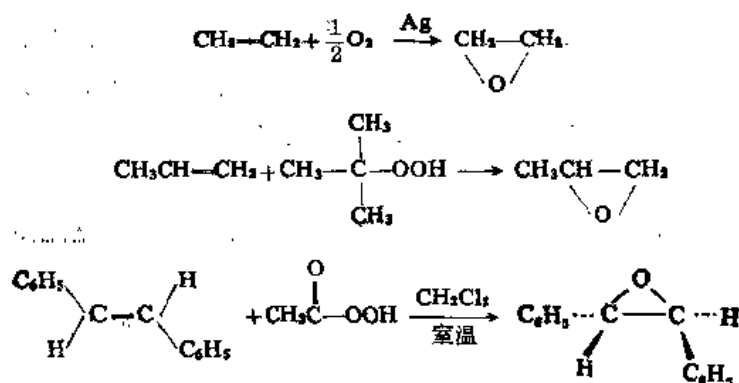
也可用叠氮化碘(IN_3)与烯烃反应:



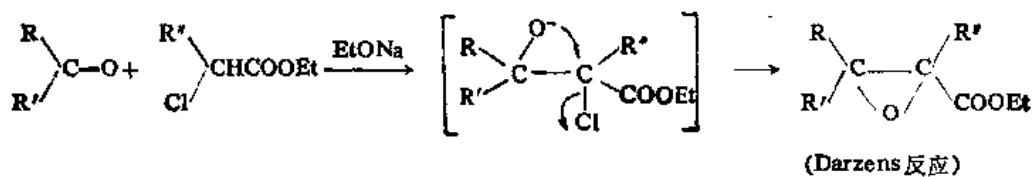
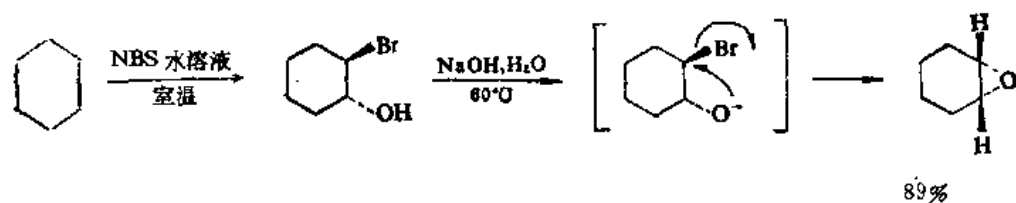
还可通过 Grignard 试剂和脞来制备。

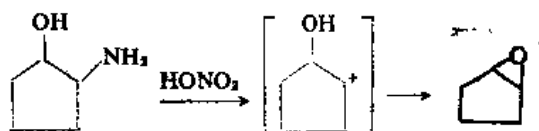
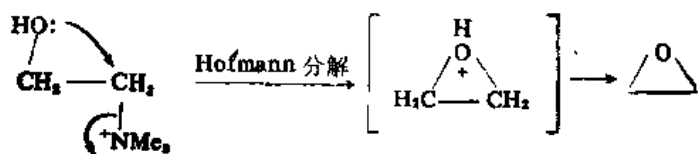


(2) 噁丙环类的合成 最广泛应用的方法是烯烃的氧化, 工业上可用银催化剂与氧在较高温度下制得环氧乙烷, 用氢过氧化叔丁烷氧化得环氧丙烷, 也可用较强氧化能力的过氧酸氧化:

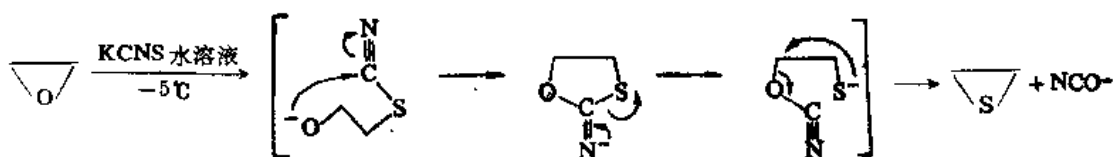


也可用 1, 2-卤醇、 α -卤代酸酯或 β -氨基醇类为原料来制得:

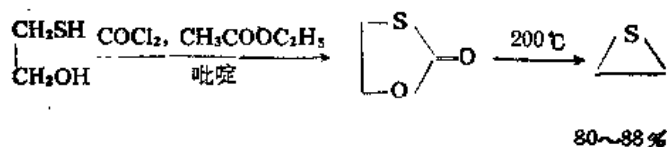




(3) 噻丙环类的合成 噻丙环没有噁丙环稳定，其制备方法最好是从噁丙环通过硫代氰酸酯，以硫代氧而得。先由 S^-CN 在氧背面进攻，将氧环打开成反式，然后重排， S^- 从 NCO^- 所在碳的背面进攻，失去 NCO^- 得噻丙环。

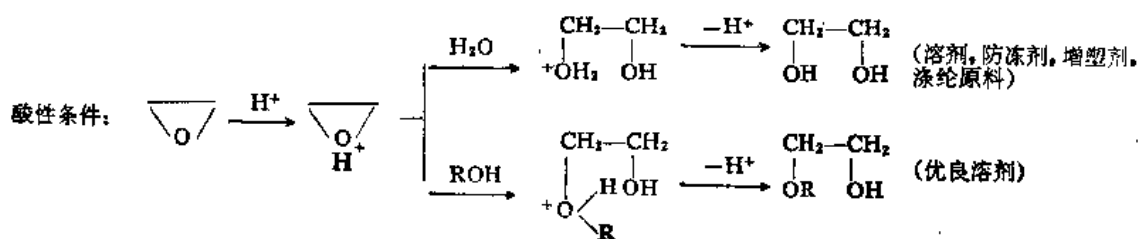


也可由 β -巯基醇来制备。

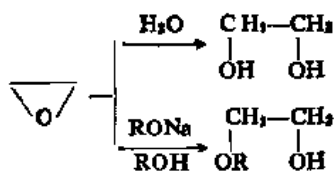


10.1.1.2 饱和三元杂环的性质

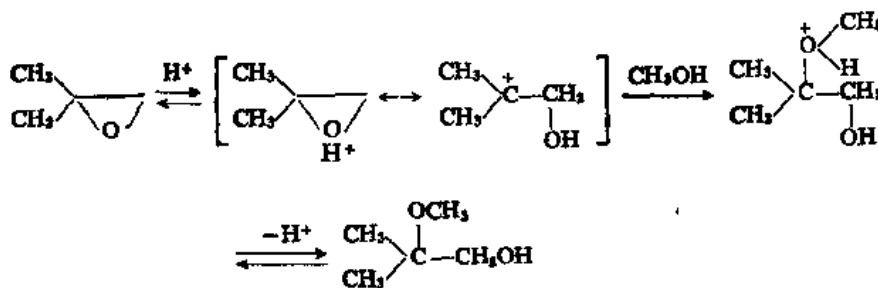
三元杂环由于环内张力关系，主要的特性是很易开环。一般来说，三元杂环的形成，不少都是通过亲核试剂的进攻来完成环合反应的。另一方面，它们往往也能用亲核试剂来开环。开环在酸性及碱性条件下均能进行，但质子酸往往能催化开环，这是因为杂原子如果结合一个质子，一方面更有利于亲核试剂进攻；另一方面，质子化的杂原子易接受电子成为良好的离去基团而离去。碱催化开环是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应，以噁丙环为例，不论酸性或碱性条件下，与亲核试剂作用；两个碳氧键中断裂任何一个都得到同样产物，但在已有取代基的噁丙环衍生物中，不同条件，不同碳氧键断裂将得到不同的产物。



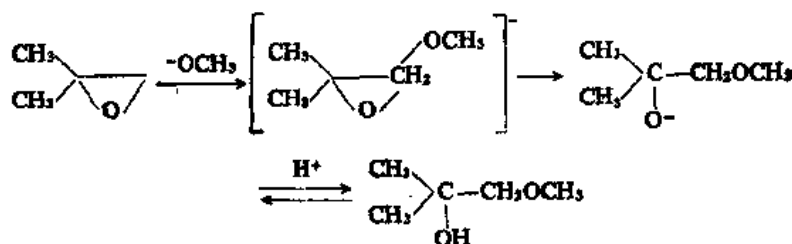
中性或碱性条件:



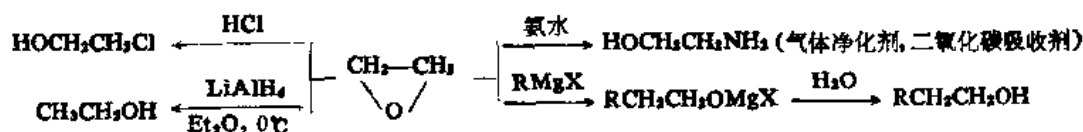
酸性条件:



碱性条件:

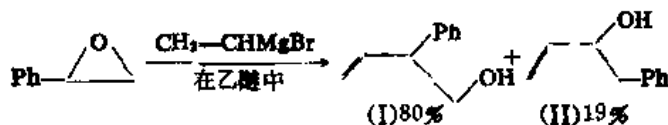


环氧环及其衍生物还可以和许多亲核试剂作用, 得到不同产物。例如:



有时由于反应条件和加料顺序不同, 亦会使产物或得率改变。例如: 将  加到 PhMgBr

乙醚中可得  (84%), 若相反加料则得  (73%), 又如:



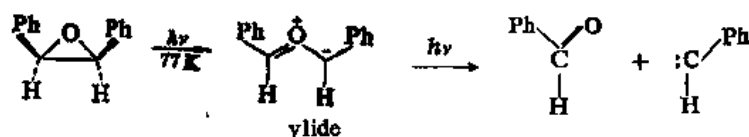
如果在 THF 中, 则 (I) 18% (II) 80%。

在适当条件下, 环氧环开环后接下去可进行聚合反应, 最终产物称做聚醚醇类 (polyether alcohols):



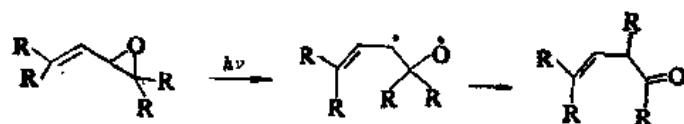
1, 2-二芳基环氧乙烷的光化学反应, 可提供一个形成芳基卡宾的途径, 首先是环氧乙烷体系被激发开环形成羰基ylide, 羰基ylide是有颜色的中间体, 当温度升高到 140K 时, 则颜

色消失形成卡宾和羰基化合物。环氧乙烷的开环以对旋进行,是一个协同反应,顺式取代环氧乙烷形成顺式 ylide, 而反式取代环氧乙烷形成反式 ylide。

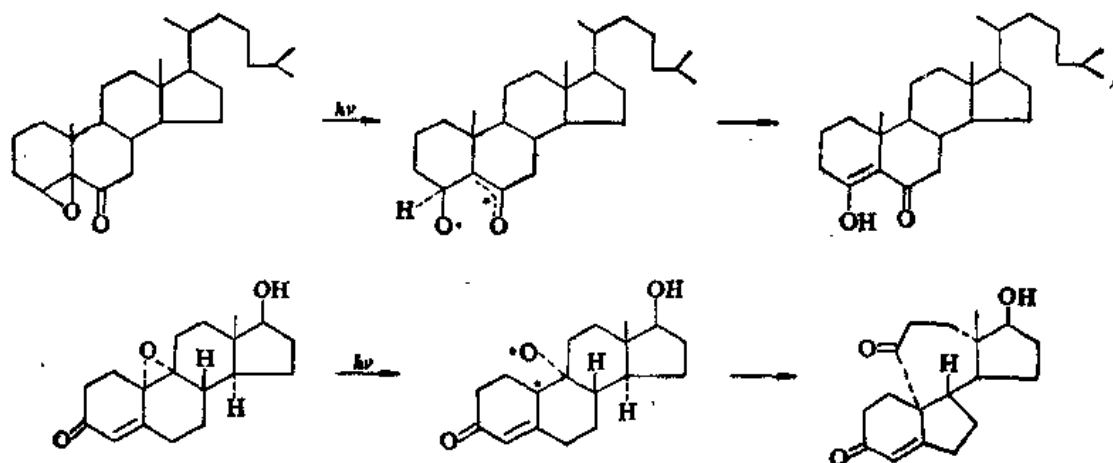


因芳基卡宾能与碳碳双键发生加成、二聚、插入及重排等反应, 故上述光化学反应是一个有合成用途的反应。

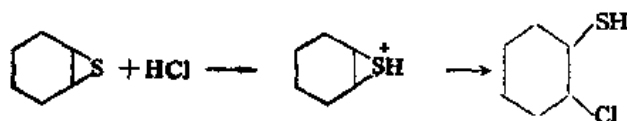
环氧乙烷在一定的条件下, 亦有其他断裂方式, 例如:



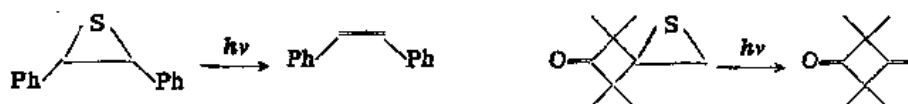
其他酮基环氧乙烷也发生异构化, 例如:



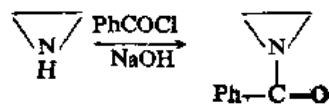
噻丙环亦容易发生开环, 例如:

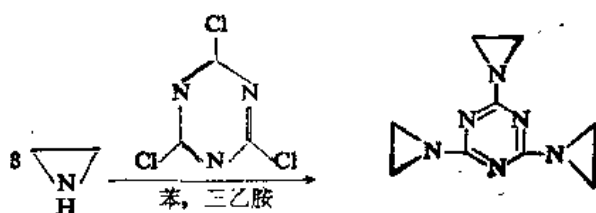
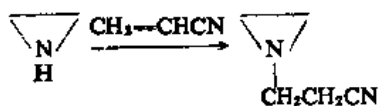


噻丙环在酸或碱催化下亦能发生聚合反应, 但噻丙环的光化学反应与噻丙环不同, 照射的结果只是脱掉元素硫, 形成烯烃。



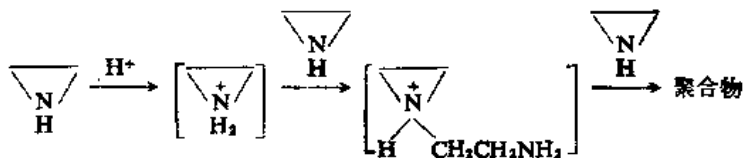
吡丙啶又名乙烯亚胺, 可用作柔软剂。由于吡丙啶及其衍生物的环上氮具有仲胺的性质, 故在避免开环的条件下, 氮上的氢亦可被一些基团所取代:



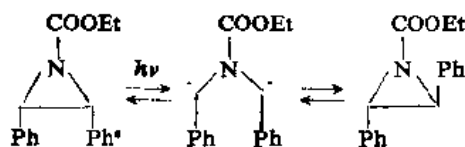


上面第三个反应是用三聚氰氯和吡丙啶在苯与三乙胺较强的碱性介质中反应的，得到的产品可在感光材料中用作坚膜剂，其最大优点是可以压低灰雾，对负性乳剂不引起感光度的减低，亦可用于彩色胶片的乳剂中。

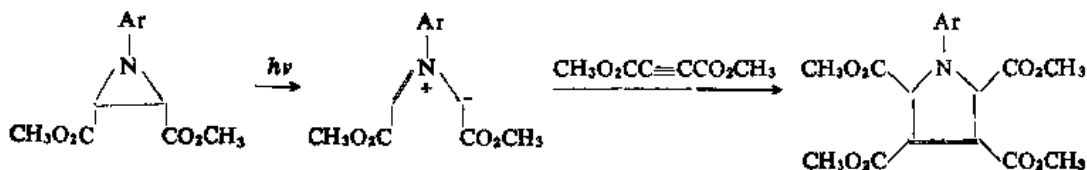
吡丙啶对碱很稳定，一般在酸性条件下可发生聚合反应：



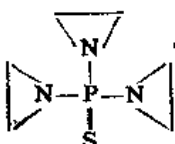
一些取代的吡丙啶在溶液中用大于 250 nm 波长的紫外光照射时常常发生顺反异构化，这个反应可用双自由基中间体的形成来解释。例如：



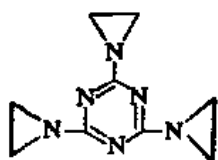
取代的吡丙啶光解时，形成的 ylide 被乙炔二羧酸酯捕集后，其立体化学特征得到保持。



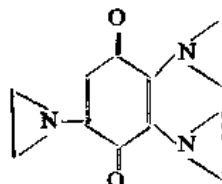
吡丙啶的衍生物，不少是有用的药物，用于治疗白血病及某些癌症，也可用作杀死昆虫生殖细胞的“昆虫不育剂”，近年来这方面研究得比较多。例如：



噻替派
(thiotepa)

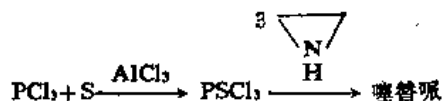


三乙烯三聚氰胺，特里塔明
(tretamine)



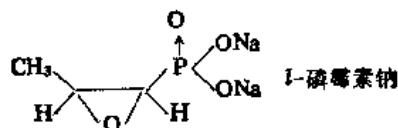
三乙烯亚胺苯醌
(triaziquone)

噻替派是一种抗癌药，可由硫氯化磷和吡丙啶制得：



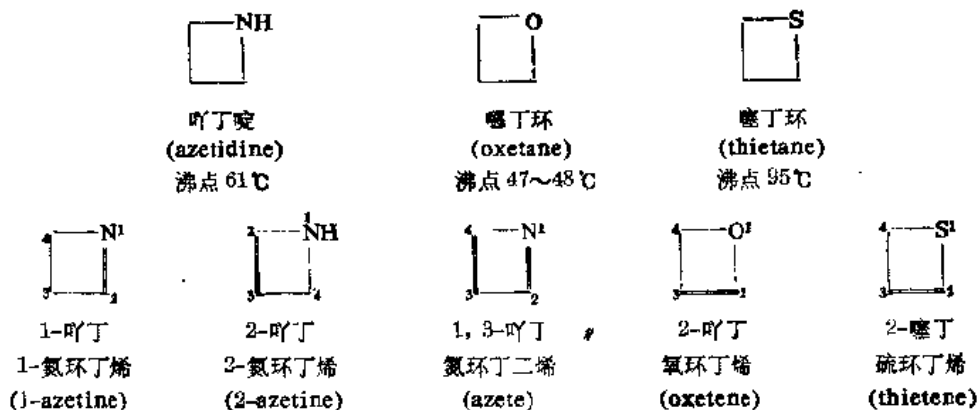
三乙烯三聚氰胺和三乙烯亚胺苯醌也是抗癌药，它们分别可由三聚氰氯或 2, 3, 5-三氯苯醌与吡啶反应制得。

此外，磷霉素 (phosphoxomycin) 是一个噁丙环的衍生物，它是一种广谱抗菌素，目前已可由合成法制得，其结构式为：



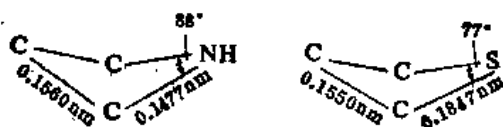
10.1.2 含有一个杂原子的四元杂环

理论上可有下列八种杂环母体，其名称为：

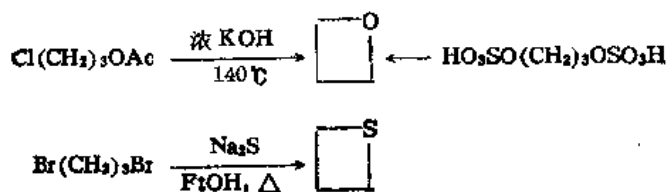


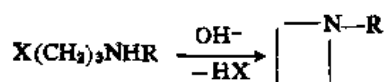
上述化合物中，只有饱和的四元杂环知道得较多，不饱和的四元杂环中较可靠的报导是曾合成得到过 2-噻丁的 1, 1-二氧化物。本节主要讨论饱和四元杂环。

噁丁环具有平面结构，而吡丁啉和噻丁环的结构为：



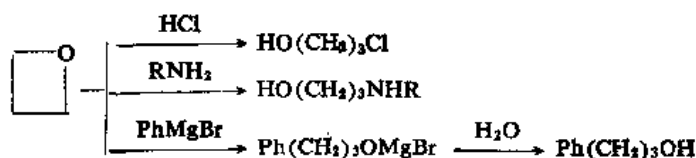
与三元杂环相似，含有一个杂原子的四元杂环也常常通过亲核取代的方式成环或开环。例如将碱作用于 γ -卤代醇、 γ -卤代胺或卤代硫醇即得含氧、氮、硫的四元杂环化合物，它们也可按下法制得：



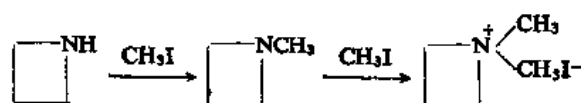


直链化合物成环时,发现三元杂环的合成比四元杂环容易些,如果仅从成环后的角张力考虑,三元环张力大,不稳定,不利于成环。另一方面,在分子内环合时,随着碳链的增长,两头相遇的机会就越来越少,从这点看,三元环的合成要比四元环较为容易。这两个因素是彼此相矛盾的。从热力学的观点来看,前者依据的是最低能量原则(ΔH 为负值),而后者依据的是最大混乱度的原则(ΔS 为正值),变化进行的方向是这两种倾向共同作用的结果, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 。当直链化合物成环达到过渡态时,分子的排列总比未反应时更有次序,导致混乱度大大减少,这将降低系统的熵值。随着碳链的增长,形成四元环时所降低的熵值比三元环要多,这样总的反应自由能 ΔG 值是三元环小于四元环,因而三元环合成较易,收率较高。

四元杂环的主要反应也是开环反应,其开环方式也与三元杂环相类似,由于四元环张力小于三元环,所以四元杂环开环比三元杂环难些。例如:



吡啶除能开环外,环上氮具有仲胺性质,在碱性条件下比较稳定。



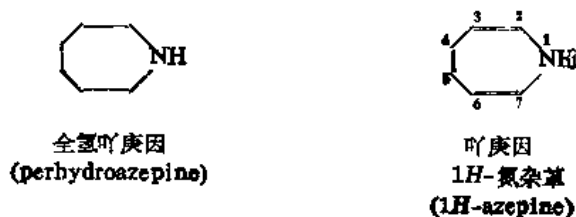
四元杂环能聚合,形成高聚物。

10.2 多于六元的杂环化合物

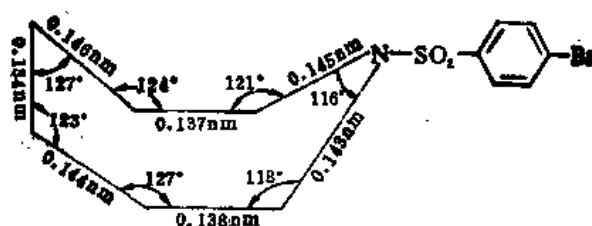
多于六元的杂环化合物,其环元数并无止境,在天然产物中,有从妊娠尿中提取得到的药物催产素(D-oxytocin),它是一个二十元环(其中包含五个N原子,两子S原子),抗结核的广谱半合成抗菌素利福平(rifampicin)是一个二十五元环(含N和O原子各一个)。由于环元数的增多,杂原子种类和数目的不同以及所处的位置,因此相当复杂。以下所述仅限于七元和八元杂环,杂原子种类以氮为主,其次为氧、硫,杂原子数目以1~2个为主的化合物。过去对这些化合物研究得很少,近年来由于对芳香性及重排反应的研究,报导资料也逐渐增多。

10.2.1 含氮七元杂环化合物

它们的饱和化合物称做全氢吡啶,其完全未饱和的称为吡啶(又名1H-氮杂草)。



吡庚因分子中有三个共轭双链,但 π 电子数不符合 $4n+2$ 规则,故不具芳香性,而具有不饱和性。据 X-线衍射分析,环上原子不处于同一平面上,而具有船式结构。例如 1-(4-溴苯磺酰基)氮杂革,

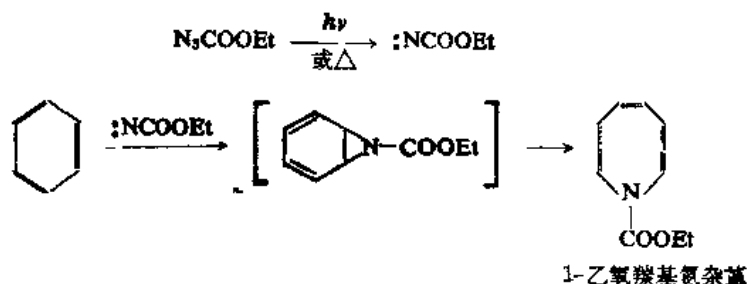


含有两个氮原子的环庚烷可称做全氢二吡庚因,根据氮原子的相对位置,有 1, 2-, 1, 3-, 1, 4-三种异构体。

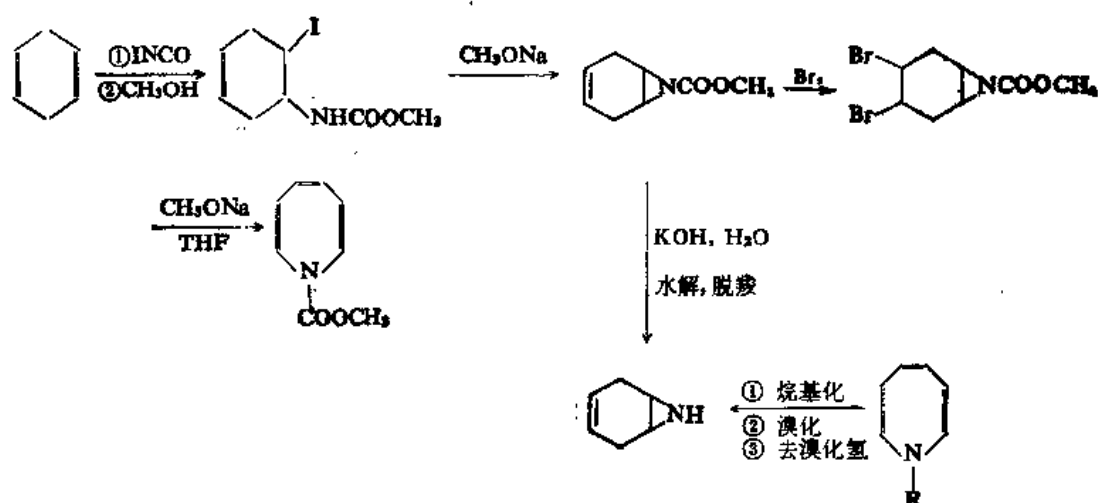
全氢吡庚因可从 ω -溴代胺类的环合直接制得,也可由相应的酰胺还原而得。例如环己酮的脲经 Beckmann 重排可得 ϵ -己内酰胺,可使六元环扩大一元,再经还原即得全氢吡庚因。

吡庚因(1*H*-氮杂革)类化合物可用下列方法合成:

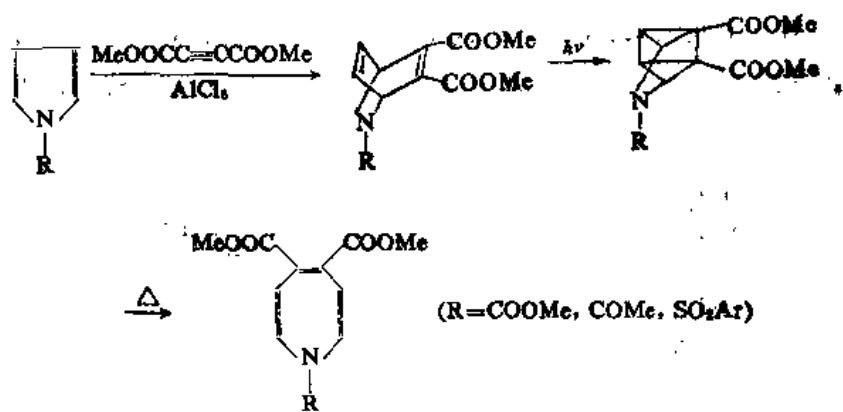
(1) 苯或其衍生物与叠氮甲酸乙酯作用。例如:



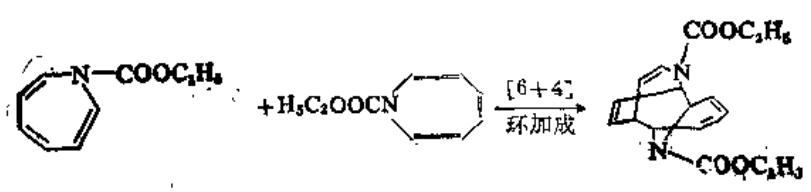
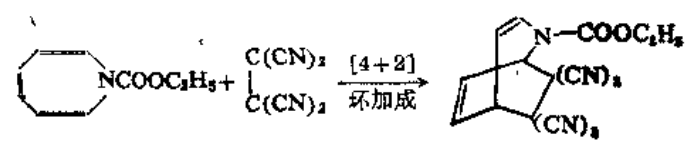
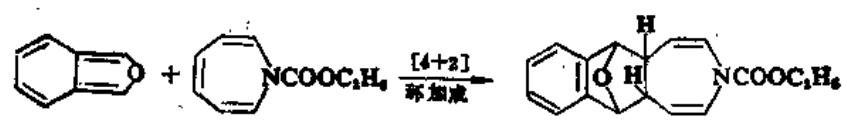
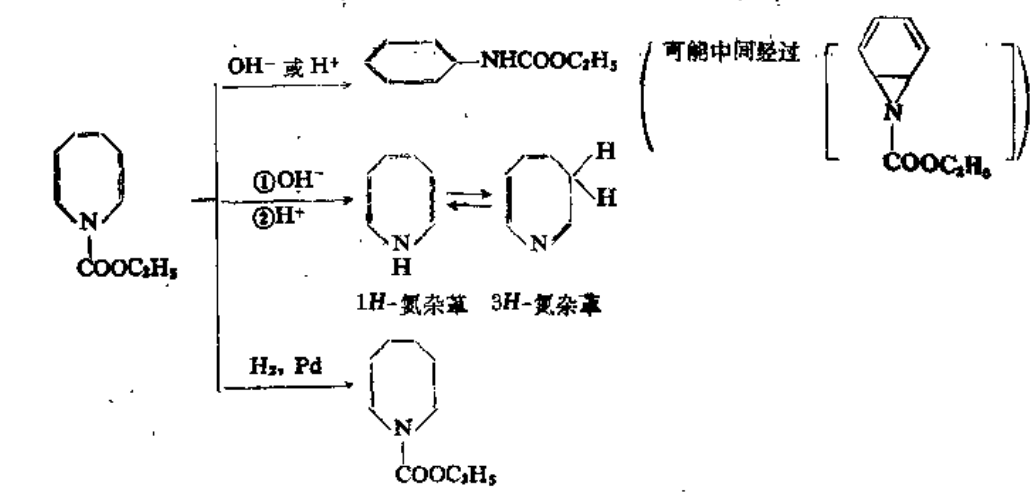
(2) 1, 4-环己二烯通过下列一些反应,亦可制得 *N*-取代氮杂革:

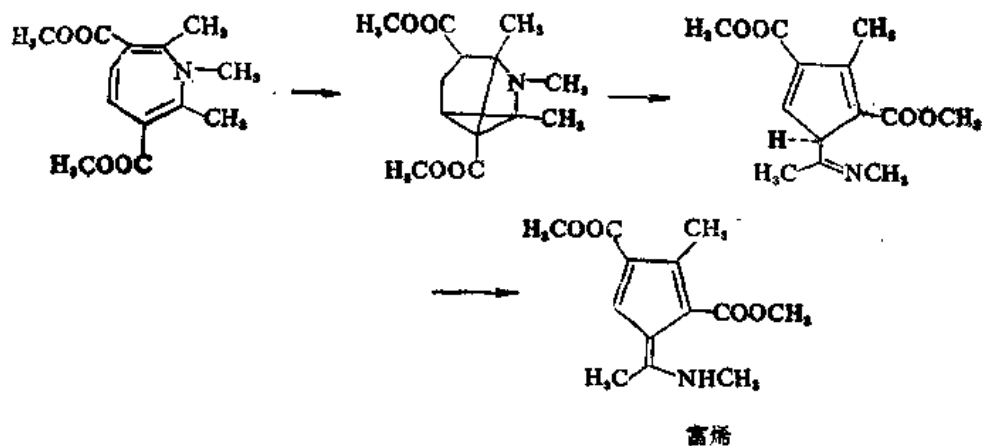


(3) 氮上具有吸电子基的 *N*-取代吡咯,与丁炔二酸二酯发生 Diels-Alder [4+2] 环加成反应后,经光照得 [2+2] 环加成产物,再加热亦可制得 *N*-取代氮杂革。例如:

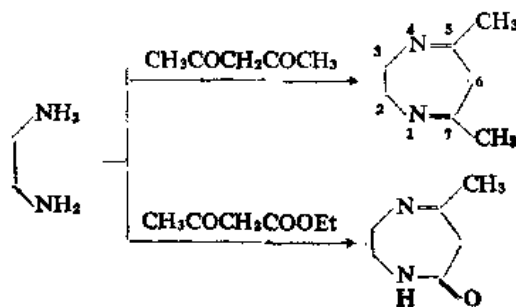


1-乙氧羰基氮杂萘在一般酸性或碱性条件下水解,可以得到苯的衍生物,如小心用碱水解1-乙氧羰基氮杂萘,酸化后可以得到1*H*-氮杂萘,由于发生互变异构,事实上得到的是1*H*-和3*H*-氮杂萘的混合物。由于氮杂萘类化合物环上具有共轭双键,能催化氢化得全氮吡啶庚因类化合物;能发生Diels-Alder反应,既可作为亲双烯试剂,又可作为双烯,发生[4+2]环加成;也可发生[6+4]环加成,从氮杂萘转变为富烯,认为也是[4+2]反应。

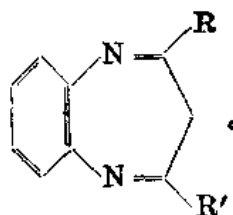




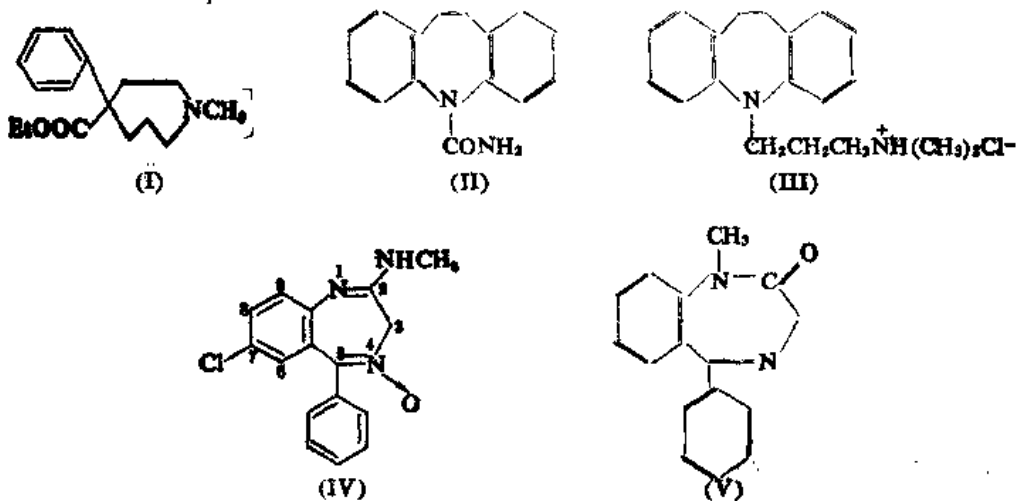
含有两个氮原子的七元不饱和杂环可从乙二胺和 β -二酮缩合而得。例如：



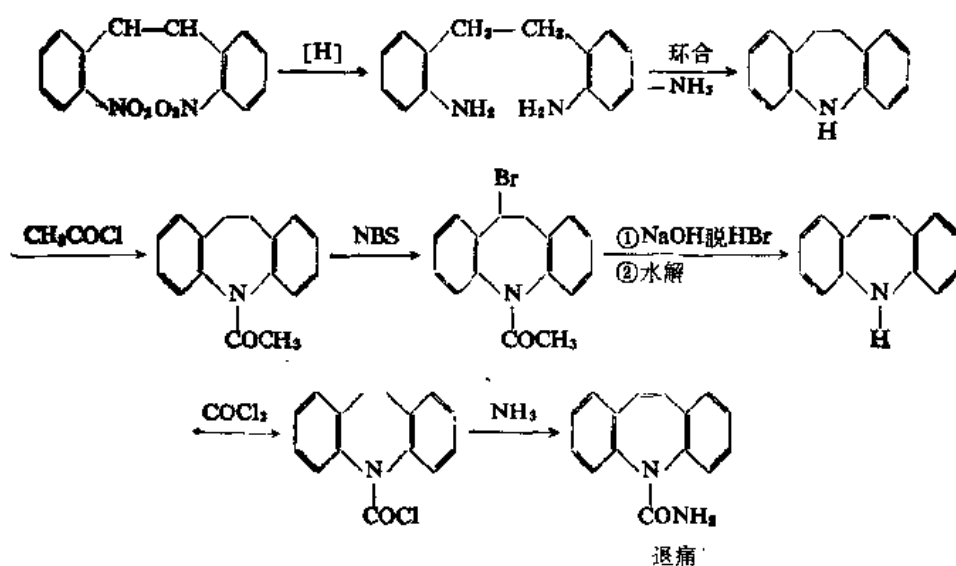
如果用邻苯二胺与适当的 β -二羰基化合物反应可得

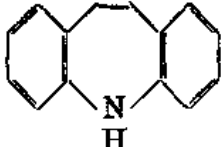


不少合成药物，例如止痛药乙痛新(ethoheptazine) (I)、退痛也称酰胺咪嗪(carbamazepine) (II)、镇静安定剂盐酸丙咪嗪(imipramine hydrochloride) (III)、利眠宁(librium) (IV)、安定(diazepam) (V)等，都是具有含氮七元杂环的结构。它们的结构式为：

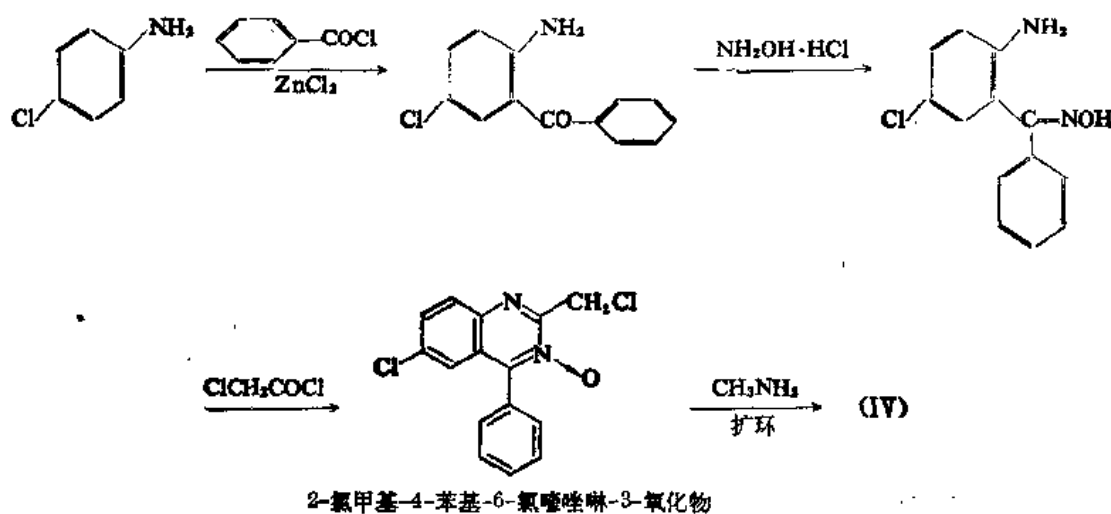


其合成方法大都步骤较多,此处不一一列举,仅以退痛及利眠宁的合成为例,以见一般。



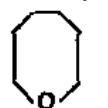
如果将  与 $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 缩合并成盐即得盐酸丙咪嗪(III)。

利眠宁的合成可由对氯苯胺经苯甲酰化,成脞,环合得到2-氯甲基-4-苯基-6-氯嘧啶-3-氧化物,再经嘧啶的嘧啶环部分在甲胺存在下扩环而得。其反应方程式为:



10.2.2. 含氧七元杂环化合物

完全饱和的含一个氧原子的七元杂环称为噁庚环,其完全未饱和的则称为噁庚英。

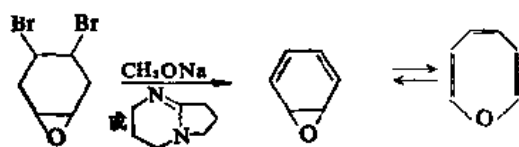


噁庚环
(oxepan)



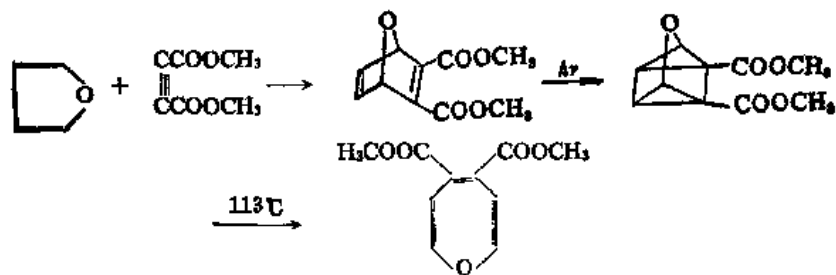
噁庚英
氧杂莨
(oxepine)


噁庚英及其衍生物于1960年才合成得到,其反应式为:

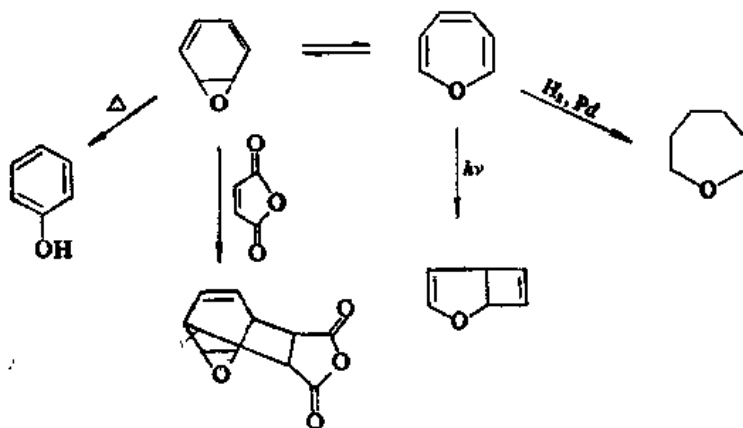


此处所用的 1, 5-二氮双环[4.3.0]-5-壬烯是一种较新发现的温和的脱 HX 剂。

10.2.1(3)所述的氮杂萘合成方法也可应用于合成氧杂萘, 例如:



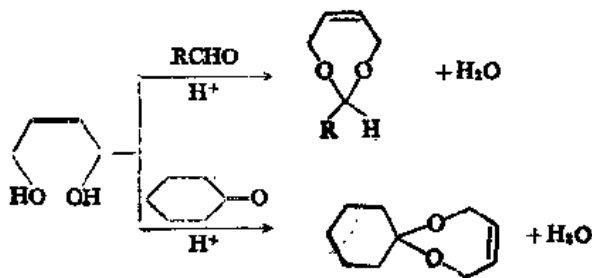
氧杂萘与二烯环氧化物  形成一种平衡混合物, 它们相互存在的量与温度有关, 用不同试剂反应得到不同产物, 可以证实存在下述的平衡混合物:



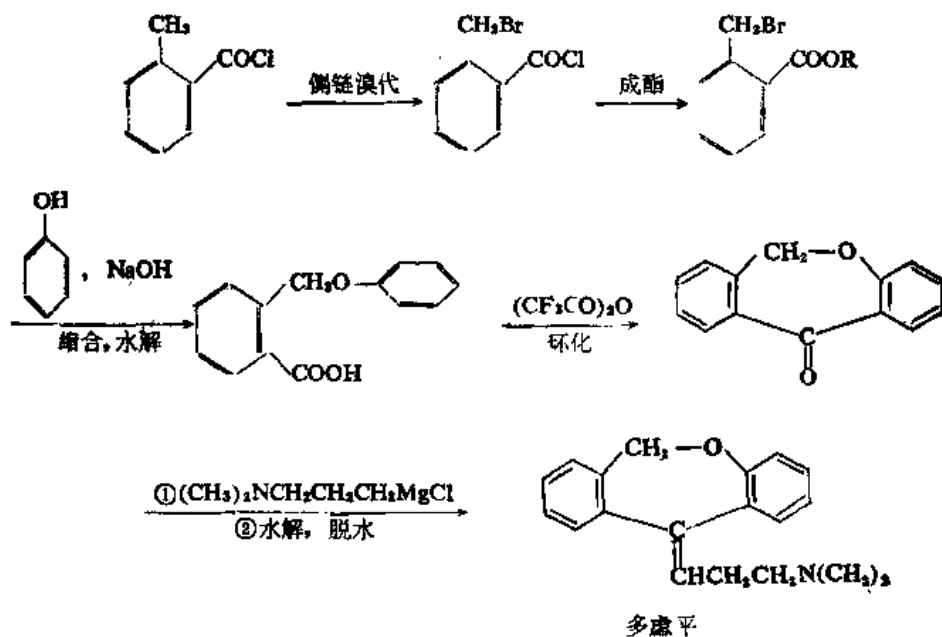
唞庚英可看作是一种环辛四烯的类似物, 都具有八个 π 电子, 虽然它不符合 Hückel 的 $4n + 2$ 规则, 但根据分子轨道的计算, 预测可能有些芳香性, 在理论研究上有一定的意义。

唞庚环可由 1, 6-己二醇脱水制得。

含有一个双键的二氧杂环庚烯, 以 1, 3-二氧杂环庚烯的衍生物为常见, 它们可以从顺-2-丁烯-1, 4-二醇与醛(或酮)缩合环化制得。例如:



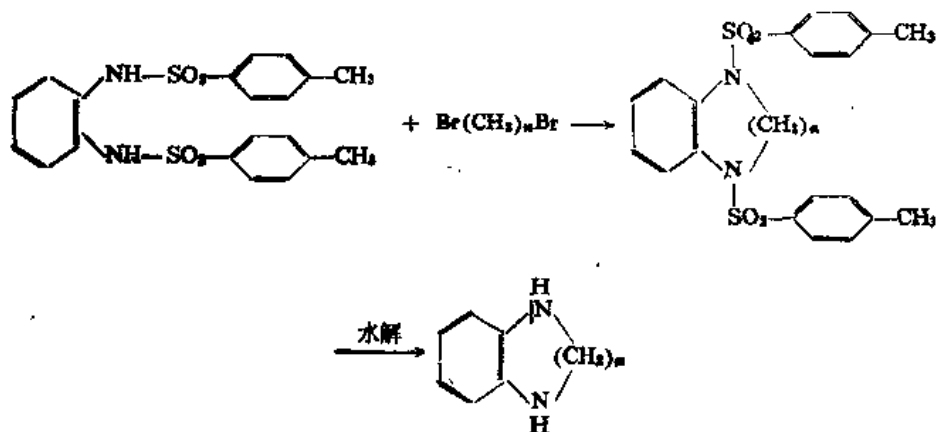
用于治疗抑郁症的精神病药物多虑平(doxepin), 是含一个氧原子的七元杂环化合物, 其合成路线大致为:



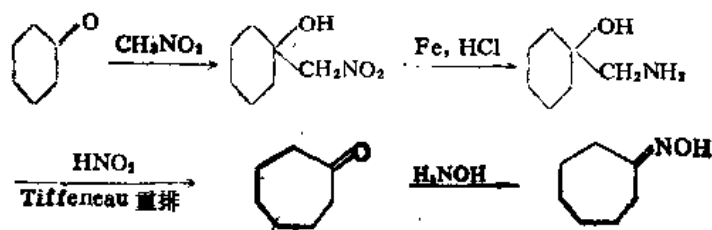
10.2.3 含氮八元杂环化合物

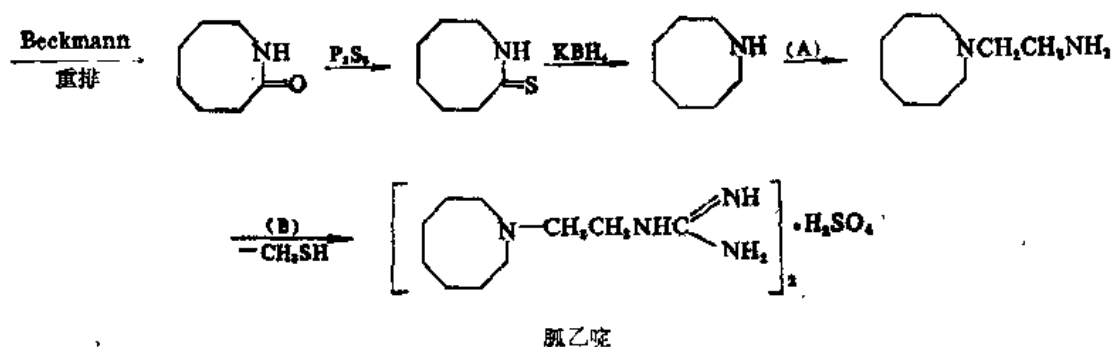
用 Beckmann 重排扩环的方法, 可从 2,3-苯并环庚酮的扩环重排为 2,3-苯并氮杂环辛烷-8-酮, 再经还原可得 2,3-苯并氮杂环辛烷。

下面的步骤是制取 1,4-二氮多元环烷的通用方法:

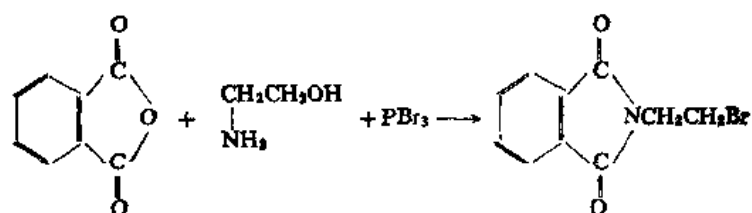


高血压病治疗药胍乙啶(guanethidine sulfate) 是含有一个氮杂原子的八元杂环化合物, 合成的方法是从环己酮出发, 经过两次扩环来完成的, 其全部过程如下:

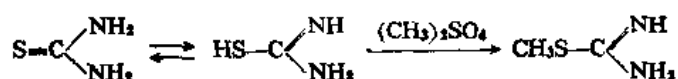




(A) 为乙氨化试剂——邻苯二甲酰溴乙亚胺, 可用下法合成:

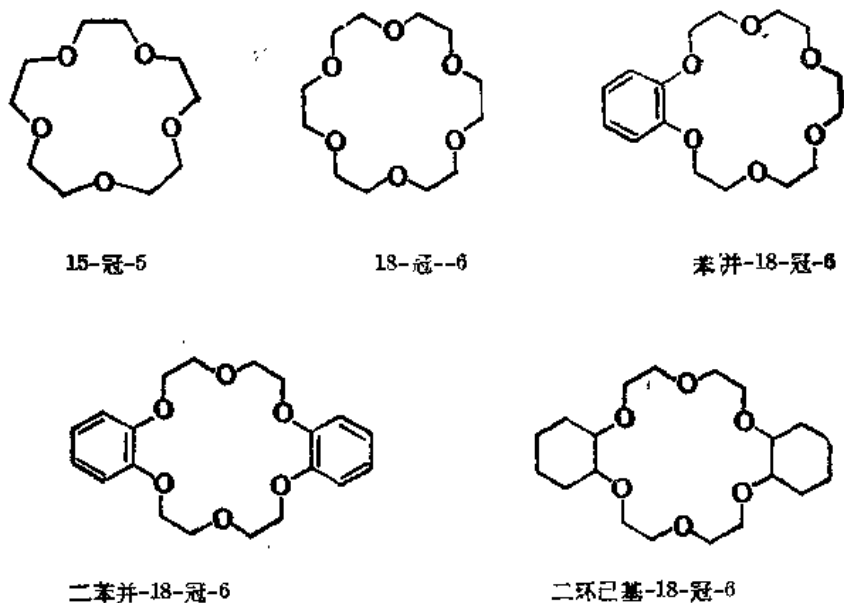


(B) 为胍化试剂——S-甲基异硫脲, 可从硫脲甲基化制得:



10.2.4 大环多醚

1967 年以后出现了一大类含氧及含氮的大环多醚, 它们的结构特征是分子中具有 $[-YCH_2CH_2-]_m$ 的重复单位, 其中 Y 为氧或其他杂原子。例如:

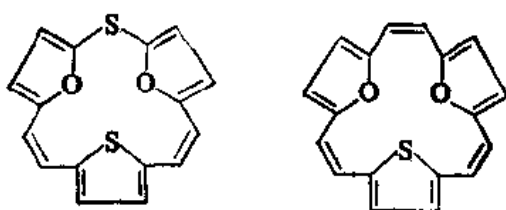


由于这类化合物的结构形状类似于西方国家的王(皇)冠, 故又称冠醚(crown ether)。如图所示:



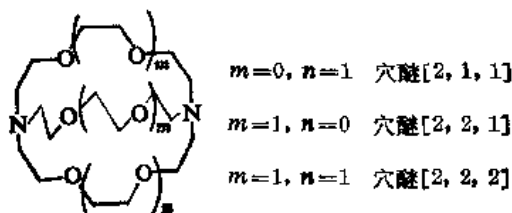
这些含杂原子的大环化合物，按照 IUPAC 命名原则得出的名称是极其繁杂的，使用不便。Pedersen 提出了一个形象而简化的命名法，为目前所采用。其中第一个数字是指环的总原子数，后一数字指氧原子数，中间用冠字连接。取代基的个数和名称作为词头写在前面。有关的命名已列举在上面所列的结构式之下。

冠醚环上的氧原子可被硫、氮、磷、硅等杂原子所替代，也可引入呋喃、噻吩、吡啶、苯并咪唑等杂环。例如：

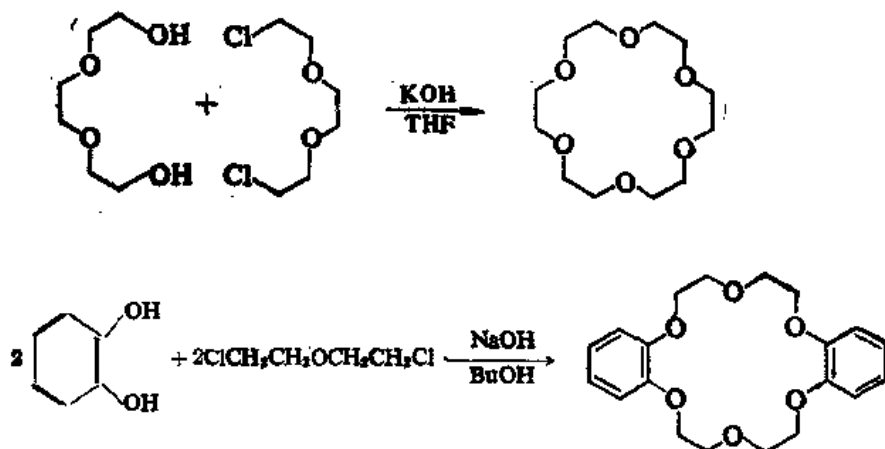


另一类含桥头氮原子的双环多醚具有三度空间的结构，故又称穴醚(cryptates)或隐烷。

例如：



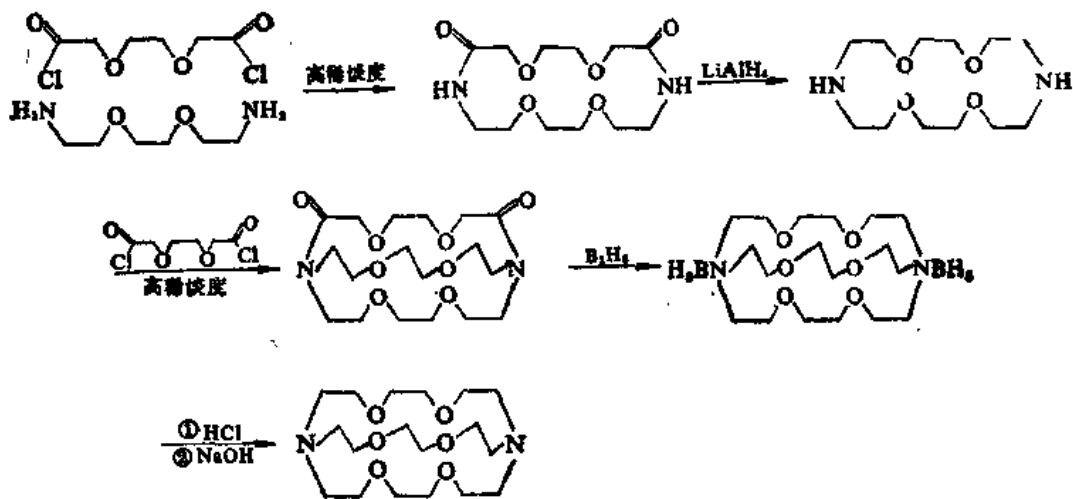
冠醚可通过 Williamson 反应合成，这是 Pedersen 最早采用的方法，但至今仍然被广泛采用。例如：



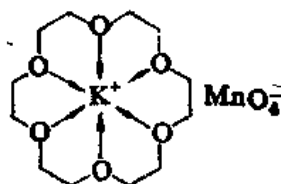
从结构上看，冠醚可看作是乙二醇的环状缩聚体，因此它还可由环氧乙烷在碱金属的氟硼

酸盐存在下,以 BF_3 为催化剂在二氧六环中反应,可生成四聚、五聚及六聚体(即 12-冠-4、15-冠-5、18-冠-6)。

穴醚的合成通常经过两次二元酰氯与二元胺酰化再还原而得。其典型步骤为:



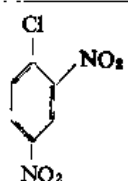
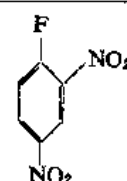
冠醚及穴醚的结构中都有空穴,不同的冠醚其空穴尺寸也不一样,因而决定它们对金属离子具有较高的络合选择性。只有和空穴大小相当的金离子才能进入空穴,如 12-冠-4 与 Li^+ 络合而不与 K^+ 络合;而 18-冠-6 与 K^+ 络合特别有效。例如:



(蓝色溶液)

冠醚的这些络合物能溶于有机相中,这样它不仅能使反应在均相进行,与此同时,阴离子脱去水壳成为活性很高的裸阴离子(naked anion),从而提高了反应活性。利用这个特性可以加速或使一些难以进行的反应迅速进行。例如用 KMnO_4 氧化环己烯,由于前者不溶于环己烯(有机相)中,反应难进行因而产率不高;但如加入 18-冠-6,后者即与 K^+MnO_4^- 形成络合物而溶于有机相中,使氧化剂和反应物得到充分接触,反应即顺利地进行,产物收率可高达 100%。冠醚作为一种能使水相中的反应物转入有机相的试剂,被称作相转移催化剂(phase transfer catalyst,简称 PTC)。近年来 PTC 已发展成为一项新颖的技术手段,在有机合成及反应机理的研究方面得到了极其广泛的应用。

相转移催化反应往往具有反应时间短,操作温度低,产率高等优点。例如以下列击一些用 PTC 法与传统方法进行亲核取代反应的对比:

底物	试剂	催化剂/溶剂	产物	反应温度/℃	反应时间/h	产率/%
PhCH ₂ Cl	KCN	18-冠-6/CH ₃ CN	PhCH ₂ CN	25	0.4	100
PhCH ₂ Cl	KCN	无/CH ₃ CN	PhCH ₂ CN	25	72	20
	KF	18-冠-6/CH ₃ CN		25	5	10
同上	同上	无/CH ₃ CN	同上	25	5	<5
同上	同上	无	同上	190~200	7	92

冠醚毒性较大,口服和皮肤吸收均可中毒,在使用时要注意安全。

