

国外优秀化学著作译丛

# 杂 环 化 学

——结构、反应、合成与应用

(原著第二版)

The Chemistry of Heterocycles  
Structures, Reactions, Synthesis and Applications

[德] T. 艾歇尔      S. 豪普特曼    著

Theophil Eicher    Siegfried Hauptmann

李润涛    葛泽梅    王 欣    译



化学工业出版社

化学与应用化学出版中心

· 北 京 ·

## 图书在版编目 (CIP) 数据

杂环化学 —— 结构、反应、合成与应用: 第2版/[德]艾歇尔 (Eicher, T.), [德]豪普特曼 (Hauptmann, S.) 著; 李润涛, 葛泽梅, 王欣译. 北京: 化学工业出版社, 2005. 11

(国外优秀化学著作译丛)

书名原文: The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications

ISBN 7-5025-7960-5

I. 杂… II. ①艾…②豪…③李…④葛…⑤王… III. 杂环化合物 IV. 0626

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 142302 号

The Chemistry of Heterocycles/by Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann  
ISBN 3-527-30720-6

Copyright © 2003 by WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by  
WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA

本书中文简体字版由 WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA 授权化学工业出版社独家出版发行。未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2005-0869

---

国外优秀化学著作译丛  
**杂 环 化 学**  
——结构、反应、合成与应用  
(原著第二版)  
[德] T. 艾歇尔 S. 豪普特曼 著  
李润涛 葛泽梅 王欣 译  
责任编辑: 李晓红  
责任校对: 顾淑云 于志岩  
封面设计: 郑小红  
\*  
化学工业出版社出版发行  
化学与应用化学出版中心  
(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)  
购书咨询: (010)64982530  
(010)64918013  
购书传真: (010)64982630  
http: //www. cip. com. cn  
\*

新华书店北京发行所经销  
北京云浩印刷有限责任公司印刷  
三河万龙印装有限公司装订  
开本 720mm×1000mm 1/16 印张 32 字数 595 千字  
2006 年 3 月第 1 版 2006 年 3 月北京第 1 次印刷  
ISBN 7-5025-7960-5  
定 价: 68.00 元

---

版权所有 违者必究  
该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

## 译 者 的 话

杂环化合物是最大的一类有机化合物，由于其独特的结构和性质，使得它们在许多领域中有着非常广泛和重要的用途。同时，有关它们的性质和应用的研究越来越受到重视。然而，有关杂环化学方面的书籍并不多，国内更少，且基本上是 10 年前或更早期出版的。作为一直从事杂环化学研究和教学的我们，深刻体会到国内非常需要出版一些新的杂环化学专著或译著。

恰好今年上半年，承蒙化学工业出版社的委托，我们审阅了由德国 Theophil Eicher 和 Siegfried Hauptmann 教授著的“杂环化学——结构、反应、合成与应用”一书的第 2 版，发现该书有下列几个优点：①结构新颖、思路清晰——全书由小环到大环依次进行讨论，将每一类化合物的内容分为 A-E 几个部分，非常便于阅读和查看；②内容广泛、讨论深入——在有限的篇幅内，合理地选择和安排了所涉及的内容，不但对最常见的五员、六员杂环，而且对三员、四员、七员和更大的杂环都进行了深入的介绍，有相当多的内容在其他杂环书籍中是很少出现的；③内容新颖、举例恰当——将 20 世纪 90 年代以来杂环化学方面的新进展融入各章中，所有例子都经过了精心选择，很有代表性。因此，觉得此书非常值得译出，奉献给广大从事有机化学、药物化学的工作者和学生们。于是，我们组织本研究组的教师和研究生们翻译了此书。

本书中前言，第 1~4 章，第 7 章和第 8 章由李润涛组织翻译；第 5 章由王欣组织翻译；第 6 章由葛泽梅组织翻译。全书由李润涛教授审校；最后由程铁明教授审阅定稿。本研究组的史兰香、侯雪玲、孙崎、朱永强、雷萌和王仲清同学参加了翻译，在此一并表示感谢。

由于译者水平和经验所限，文中难免有不足和错误之处，恳请广大读者不吝指正。

译 者

2005.10 于北京

# 序 言

杂环化合物是最大的一类有机化合物，在所有的纯粹和应用化学领域中都占有非常重要的地位。该专著“杂环化学——结构、反应、合成与应用”是这一庞大领域的综合与概括。各章内容通过大量的清晰图表进行了深入地讨论，大量的反应机理都有相关及最新的文献支持。芳香性和非芳香性杂环是按照环增大的次序分别安排在6个章节中。这样，内容便于处理和比较。在合成方面，还介绍了许多杂环化合物在化学和药物化学中的最新应用实例。

毫无疑问，该书还提供了大量的参考文献。这不仅对于化学专业以及相关专业的（如生物化学和药物化学）的高年级本科生和研究生都显得非常重要；而且对化学专业的工作者也将很有用。同时，化学教师在备课中也会发现该书的重要价值。因此，我们确信，该书是大学图书馆书架上、任何与杂环化学有关的科学家的实验室中必不可少的书籍之一。

Hans Suschitzky  
University of Salford

# 前 言

到目前为止，已注册的化合物有 2000 多万个，其中大约有一半都含有杂环结构。因而，杂环化合物非常重要，这不仅是由于它们广泛存在，而且还由于它们在化学、生物学和工业方面的广泛应用。杂环不但存在于许多天然产物中，如维生素、激素、抗生素、生物碱。而且，也存在于医药、农药和其他重要的化工产品中（如缓蚀剂，抗衰老药物，敏化剂，稳定剂等）。

杂环化合物的种类和数量如此之多，在这样一本并非百科全书的杂环化学书中如何合理安排内容确实比较困难。因此，我们不得不采取一些适当的处理方式。对于这些杂环化合物，既要讨论它们的结构、物理性质和光谱特征，也要讨论它们的重要化学性质、反应及合成。对于每一类杂环的合成都按照逆合成原理进行分析；然后，有选择地介绍与该结构类型相关的衍生物、天然产物、药物和其他具有生物活性的化合物；最后，列举适当的合成实例或选择性的合成转化。同时，给出最新的原始参考文献、综述和实验参考书。在“问题”和“解答”一章，内容选择广泛，且主要来自于常见的文献，其目的是为了加深和拓宽本书讨论的内容。

本书的阅读对象主要是高年级大学生、研究者以及希望了解杂环化学的重要基础内容和最新进展的化学工作者。该书也可以作为杂环化学教材。然而，最重要的是，通过杂环化学中的一些例子详尽地阐明了杂环化合物的结构、反应性能和合成的基本原理。

所有的文字和图表都是利用 Windows 语言和化学绘图软件在出版程序的桌面上完成的。

感谢 Prof. Dr. H. Becker, Prof. Dr. R. W. Hartmann, Prof. Dr. U. Kazmaier 和 Prof. Dr. L. F. Tietze 对本书给予了有价值的建议和支持。尤其要感谢 Mrs. Ch. Altmeyer 在此书的摄像等方面给予的大力协助和良好合作。我们还要感谢 Dr. E. Westermann 和 Wiley VCH 编辑部的工作人员给予的合作和理解。

Saarbrücken and Leipzig

Theophil Eicher      Siegfried Hauptmann

2003. 4

## 缩写和符号

|                  |                    |                     |                                  |
|------------------|--------------------|---------------------|----------------------------------|
| mp               | 熔点                 | $^{13}\text{C}$ NMR | 核磁共振碳谱                           |
| bp               | 沸点                 | $\delta$            | 化学位移 ( $\delta_{\text{TMS}}=0$ ) |
| ca.              | 大约                 | ee                  | 对映体过量                            |
| cf.              | 参照                 | dc                  | 非对映体过量                           |
| MO               | 分子轨道               | $\triangle$         | 加热                               |
| INN              | 国际非专业名字            | $h\nu$              | 光照                               |
| IR               | 红外光谱               | dil                 | 稀释                               |
| $\text{cm}^{-1}$ | 波数                 | concd               | 浓缩                               |
| UV               | 紫外光谱               | ref.                | 参考                               |
| $\lambda$        | 波长                 | rfl.                | 回流                               |
| $\epsilon$       | 摩尔消光系数             | r. t.               | 室温                               |
| $^1\text{H}$ NMR | 核磁共振氢谱             | <i>et al.</i>       | 等                                |
| Ac               | 乙酰基                | DMSO                | 二甲亚砜                             |
| Ar               | 芳基                 | DDQ                 | 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌            |
| Boc              | 叔丁氧羰基              | DBU                 | 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯-7           |
| Bn               | 苄基                 | HMPT                | 六甲基磷酰三胺                          |
| Bz               | 苯甲酰基               | LDA                 | 二异丙氨基锂                           |
| <i>n</i> -Bu     | 正丁基                | LiTMP               | 2,2,6,6-四甲基吡啶锂                   |
| <i>sec</i> -Bu   | 仲丁基                | MOM                 | 甲氧基甲基                            |
| <i>tert</i> -Bu  | 叔丁基                | NBS                 | <i>N</i> -溴代丁二酰亚胺                |
| Et               | 乙基                 | NCS                 | <i>N</i> -氯代丁二酰亚胺                |
| Me               | 甲基                 | PPA                 | 聚磷酸                              |
| Mes              | 甲磺酰基               | TBAF                | 四正丁基氟化铵                          |
| Ph               | 苯基                 | THF                 | 四氢呋喃                             |
| <i>i</i> -Pr     | 异丙基                | TMED                | <i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺         |
| <i>n</i> -Pr     | 正丙基                | TMS                 | 三甲硅基                             |
| Tos              | 对甲苯磺酰基             | TosMIC              | 对甲苯磺酰基甲基异氰化物                     |
| DABCO            | 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 |                     |                                  |
| DMF              | 二甲基甲酰胺             |                     |                                  |

## 内 容 提 要

本书是德国著名化学家 Theophil Eicher 和 Siegfried Hauptmann 共同编著的, 由 WILEY-VCH 在 2003 年修订出版(第 2 版), 是有关杂环化学方面的经典之作。本书系统全面地介绍了杂环化合物的系统命名、化合物的结构、合成、反应及应用。具有以下几大优点:

一、结构新颖、思路清晰。全书由小环到大环依次进行讨论, 将每一类化合物的内容分为 A-E 几个部分, 非常便于阅读和查看;

二、内容广泛、讨论深入。在有限的篇幅内, 合理地选择和安排了所涉及的内容, 不但对最常见的五员、六员杂环, 而且对三员、四员、七员及更大的杂环都进行了深入的介绍, 有相当多的内容在其他杂环书籍中是很少出现的;

三、内容新颖、举例恰当。将 20 世纪 90 年代以来杂环化学方面的新进展溶入各章中, 所有例子都经过了精心选择, 很有代表性。

本书非常适合广大从事有机化学、药物化学及相关领域的科研工作者和高年级学生们参考学习。

## 内 容 提 要

本书是德国著名化学家 Theophil Eicher 和 Siegfried Hauptmann 共同编著的, 由 WILEY-VCH 在 2003 年修订出版(第 2 版), 是有关杂环化学方面的经典之作。本书系统全面地介绍了杂环化合物的系统命名、化合物的结构、合成、反应及应用。具有以下几大优点:

一、结构新颖、思路清晰。全书由小环到大环依次进行讨论, 将每一类化合物的内容分为 A-E 几个部分, 非常便于阅读和查看;

二、内容广泛、讨论深入。在有限的篇幅内, 合理地选择和安排了所涉及的内容, 不但对最常见的五员、六员杂环, 而且对三员、四员、七员及更大的杂环都进行了深入的介绍, 有相当多的内容在其他杂环书籍中是很少出现的;

三、内容新颖、举例恰当。将 20 世纪 90 年代以来杂环化学方面的新进展溶入各章中, 所有例子都经过了精心选择, 很有代表性。

本书非常适合广大从事有机化学、药物化学及相关领域的科研工作者和高年级学生们参考学习。

# 目 录

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1 杂环化合物的结构 .....                                     | 1  |
| 参考文献 .....                                           | 3  |
| 2 杂环化合物的系统命名 .....                                   | 4  |
| 2.1 Hantzsch-Widman 命名法 .....                        | 4  |
| 2.2 置换命名法 .....                                      | 9  |
| 2.3 系统命名法举例 .....                                    | 9  |
| 2.4 重要的杂环体系 .....                                    | 13 |
| 3 三员杂环 .....                                         | 15 |
| 3.1 氧杂环丙烷 .....                                      | 15 |
| 3.2 硫杂环丙烷 .....                                      | 20 |
| 3.3 2 <i>H</i> -氮杂丙烯腈 .....                          | 22 |
| 3.4 氮杂环丙烷 .....                                      | 24 |
| 3.5 二氧杂环丙烷 .....                                     | 27 |
| 3.6 氧氮杂环丙烷 .....                                     | 27 |
| 3.7 3 <i>H</i> -二氮杂环丙烯 .....                         | 29 |
| 3.8 二氮杂环丙烷 .....                                     | 30 |
| 参考文献 .....                                           | 31 |
| 4 四员杂环 .....                                         | 33 |
| 4.1 氧杂环丁烷 .....                                      | 33 |
| 4.2 硫杂环丁烷(Thietane) .....                            | 35 |
| 4.3 氮杂环丁二烯(Azete) .....                              | 36 |
| 4.4 氮杂环丁烷(Azetidine) .....                           | 37 |
| 4.5 1,2-二氧环丁烷(1,2-Dioxetane) .....                   | 39 |
| 4.6 1,2-二硫环丁烯(1,2-Dithiete) .....                    | 41 |
| 4.7 1,2-二氢-1,2-二氮杂环丁烯(1,2-Dihydro-1,2-diazete) ..... | 42 |
| 4.8 1,2-二氮杂环丁烷(1,2-Diazetidene) .....                | 42 |
| 参考文献 .....                                           | 44 |
| 5 五员杂环 .....                                         | 45 |
| 5.1 呋喃 .....                                         | 45 |

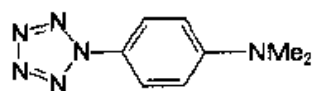
|      |                        |     |
|------|------------------------|-----|
| 5.2  | 苯并[ <i>b</i> ]呋喃 ..... | 54  |
| 5.3  | 异苯并呋喃 .....            | 56  |
| 5.4  | 二苯并呋喃 .....            | 57  |
| 5.5  | 四氢呋喃 .....             | 58  |
| 5.6  | 噻吩 .....               | 61  |
| 5.7  | 苯并[ <i>b</i> ]噻吩 ..... | 67  |
| 5.8  | 苯并[ <i>c</i> ]噻吩 ..... | 69  |
| 5.9  | 2,5-二氢噻吩 .....         | 70  |
| 5.10 | 四氢噻吩 .....             | 71  |
| 5.11 | 硒杂环戊二烯 .....           | 72  |
| 5.12 | 吡咯 .....               | 73  |
| 5.13 | 吡咯 .....               | 82  |
| 5.14 | 异吡咯 .....              | 92  |
| 5.15 | 咔唑(Carbazole) .....    | 93  |
| 5.16 | 四氢吡咯 .....             | 95  |
| 5.17 | 磷杂环戊二烯 .....           | 97  |
| 5.18 | 1,3-二氧杂环戊烷 .....       | 99  |
| 5.19 | 1,2-二硫杂环戊烯 .....       | 100 |
| 5.20 | 1,2-二硫杂环戊烷 .....       | 100 |
| 5.21 | 1,3-二硫杂环戊烯 .....       | 101 |
| 5.22 | 1,3-二硫杂环戊烷 .....       | 102 |
| 5.23 | 噁唑 .....               | 103 |
| 5.24 | 苯并噁唑 .....             | 109 |
| 5.25 | 4,5-二氢噁唑 .....         | 111 |
| 5.26 | 异噁唑 .....              | 115 |
| 5.27 | 4,5-二氢异噁唑 .....        | 120 |
| 5.28 | 2,3-二氢异噁唑 .....        | 122 |
| 5.29 | 噻唑 .....               | 123 |
| 5.30 | 苯并噻唑 .....             | 128 |
| 5.31 | Penam .....            | 130 |
| 5.32 | 异噻唑 .....              | 132 |
| 5.33 | 咪唑 .....               | 135 |
| 5.34 | 苯并咪唑 .....             | 143 |
| 5.35 | 咪唑烷 .....              | 145 |
| 5.36 | 吡唑 .....               | 147 |

|          |                                       |     |
|----------|---------------------------------------|-----|
| 5.37     | 呋唑                                    | 151 |
| 5.38     | 4,5-二氢吡唑                              | 152 |
| 5.39     | 吡唑烷                                   | 155 |
| 5.40     | 1,2,3-噁二唑                             | 157 |
| 5.41     | 1,2,5-噁二唑                             | 158 |
| 5.42     | 1,2,3-噻二唑                             | 161 |
| 5.43     | 1,2,4-噻二唑                             | 163 |
| 5.44     | 1,2,3-三唑                              | 165 |
| 5.45     | 苯并三唑                                  | 169 |
| 5.46     | 1,2,4-三唑                              | 171 |
| 5.47     | 四唑                                    | 174 |
|          | 参考文献                                  | 179 |
| <b>6</b> | <b>六员杂环</b>                           | 185 |
| 6.1      | 吡喃鎓离子                                 | 185 |
| 6.2      | 2 <i>H</i> -吡喃                        | 193 |
| 6.3      | 2 <i>H</i> -吡喃-2-酮                    | 194 |
| 6.4      | 3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡喃                 | 200 |
| 6.5      | 四氢吡喃                                  | 203 |
| 6.6      | 2 <i>H</i> -色原烯                       | 205 |
| 6.7      | 2 <i>H</i> -色原烯-2-酮                   | 207 |
| 6.8      | 1-苯并吡喃鎓离子                             | 211 |
| 6.9      | 4 <i>H</i> -吡喃                        | 214 |
| 6.10     | 4 <i>H</i> -吡喃-4-酮                    | 215 |
| 6.11     | 4 <i>H</i> -色烯                        | 218 |
| 6.12     | 4 <i>H</i> -色烯-4-酮                    | 219 |
| 6.13     | 色满                                    | 223 |
| 6.14     | 吡啶                                    | 226 |
| 6.15     | 吡啶酮                                   | 264 |
| 6.16     | 喹啉                                    | 270 |
| 6.17     | 异喹啉                                   | 287 |
| 6.18     | 喹啉鎓离子                                 | 298 |
| 6.19     | 二苯并吡啶                                 | 302 |
| 6.20     | 哌啶                                    | 308 |
| 6.21     | 磷杂苯(Phosphabenzene)                   | 312 |
| 6.22     | 1,4-二氧杂环己二烯, 1,4-二硫杂环己二烯, 1,4-氧硫杂环己二烯 | 316 |

# 1 杂环化合物的结构

大多数化合物是由分子组成的,根据它们的分子结构可将这些化合物分类,分子结构又决定于构成它们的原子个数、类型以及原子之间的共价键。化合物的结构类型主要有两类:即链状的(非环状)和环状的。

只有一类元素的原子组成的环状化合物称为等元素环状化合物,如果这种元素的原子为碳原子,我们又称它们为碳环化合物。例如:

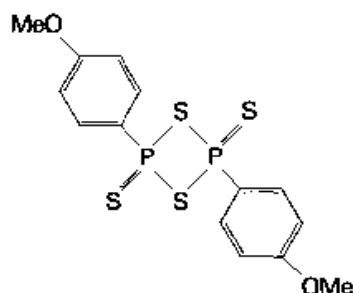


(4-二甲氨基苯基)五氮唑  
等元素环状化合物

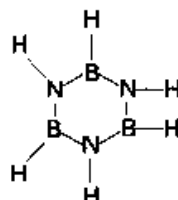


1,3-环戊二烯  
等元素环状化合物或碳环化合物

至少由两种不同元素的原子组成的环状化合物称为杂环化合物,该环本身被称为杂环。如果环中不含碳原子,我们称该环为无机杂环。例如:



2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二硫代环丁磷  
(Lawesson Reagent)

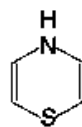


2,4,6-三氮杂环己硼烷  
(Borazine)

然而,只要环中含有至少一个碳原子,我们即称它为有机杂环化合物。在这种情况下,环中的其他原子统称为杂原子。例如:



咪唑  
杂原子为: O 和 N



4-H-1,4-噻嗪  
杂原子为: S 和 N

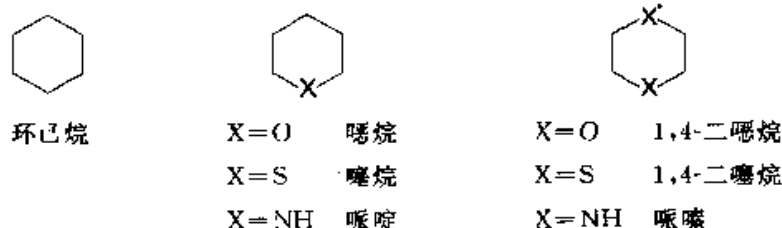
原则上讲,除碱金属外,所有的元素都可以作为环原子。

与环原子的类型同样重要的是环原子的个数,因为它决定环的大小。最小的是三元环,最重要的是五元环和六元环。环的大小没有上限,可以是七元、八元、九元及更大的杂环。

尽管无机杂环已被合成，但该书仅讨论有机杂环。在这些杂环中，氮原子是最常见的杂原子，其次是氧和硫原子。含有 Se-, Te-, P-, As-, Sb-, Bi-, Si-, Ge-, Sn-, Pb- 或 B- 原子的杂环较少。

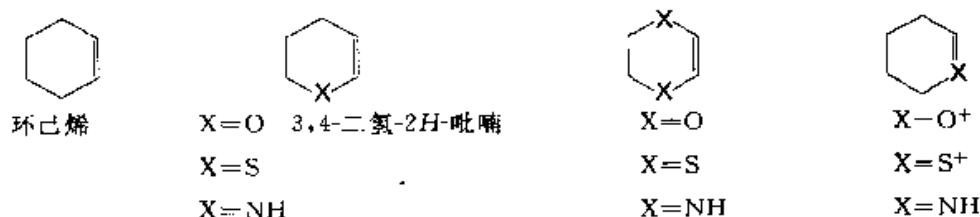
为了确定杂环化合物的稳定性和反应活性，可以与它们相同的碳环相比较。通常，可以用杂原子取代相应碳环化合物中的  $\text{CH}_2$  或  $\text{CH}$ 。如果我们限制为一个单杂环，那么就会有如下 4 种类型的杂环：

### (1) 饱和杂环(杂环烷烃)



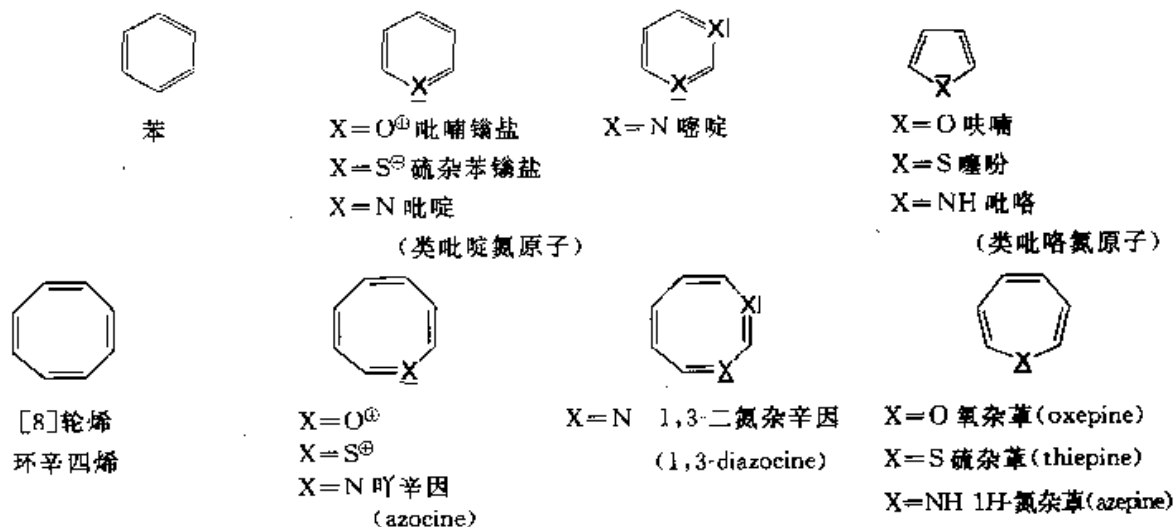
在这类化合物中，环原子之间没有重键。其反应性能与对应的开链类似物很接近。如噁烷(四氢吡喃)和二噁烷与二烷基醚的性质相似，噻烷和二噻烷与二烷基硫醚的性质相似，哌啶和哌嗪与脂肪族仲胺的性质相似。

### (2) 部分不饱和体系(杂环烯烃)



如果双键在两个环碳原子之间，如化合物 3,4-二氢-2H-吡喃，则该化合物的性质与烯烃或炔烃相似。双键也可以在杂原子与环碳原子之间，若  $\text{X} = \text{O}^+$ ，则化合物的性质类似于铕盐，若  $\text{X} = \text{S}^+$ ，则化合物的性质类似于铈盐，若  $\text{X} = \text{N}$ ，则类似于亚胺。

### (3) 含非累积双键最多的体系(杂轮烯)



从轮烯的角度来理解杂轮烯，一种轮烯可衍生出两类杂环体系：

一类是与轮烯大小相同的杂轮烯，即轮烯中的一个 CH 被杂原子 X 取代；

另一类是比轮烯少一个环原子的杂轮烯，即轮烯中的一个  $\text{CH}=\text{CH}$  被杂原子 X 取代。

这两类杂轮烯与相应的轮烯属于等  $\pi$  电子体，即环中的  $\pi$  电子数相等。这是由于在吡啶鎓盐(pyrylium)和硫鎓盐(thiinium salts)，以及吡啶，嘧啶，吡辛因和 1,3-二氮杂辛因中，每个杂原子给共轭体系提供一个电子，它的非键电子对不参加共轭。而对于呋喃、噻吩、吡咯、氧杂萜、硫杂萜和 1H-氮杂萜，杂原子的一对电子参与共轭体系(电子是非定域的)。在氮原子为杂原子的环中，用类吡啶氮原子或类吡咯氮原子来表示其不同。

#### (4) 芳香性杂环体系

芳香性杂环体系符合休克尔规则(Hückel Rule)，即具有  $(4n + 2)$  个离域  $\pi$  电子的杂轮烯。这些化合物中由苯衍生出来的一组化合物最重要，它们被称为芳香性杂环化合物，例如，呋喃、噻吩、吡咯、吡啶以及吡啶鎓盐和硫鎓盐离子。它们的稳定性和反应性，与对应的苯类化合物相似<sup>[1~3]</sup>。

相反，反芳香性体系，即体系中含有  $4n$  个离域  $\pi$  电子，如氧杂萜、硫杂萜、1H-氮杂萜、吡辛因和 1,3-二氮杂辛因以及对应的轮烯。这类化合物具有较低的稳定性和很强的反应性。

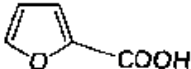
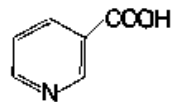
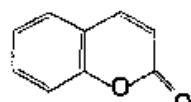
将杂环按杂环烷烃、杂环烯烃、杂环轮烯和芳香性杂环分类，有利于我们判断它们的稳定性及反应性。在某些情况下，该分类方法也适用于无机杂环化合物。例如，2,4,6-三氮杂环己硼烷(见 1 页)，无色液体，bp 55℃，就可以认为是芳香性杂环体系。

#### 参考文献

- 1 P. v. Rague Schleyer, H. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209; *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1115.
- 2 C.W.Bird. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10179.
- 3 T. M. Krygowski, M. K. Cyranski, Z. Czarnocki, G. Häfeli, A. R. Katritzky, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1783.

## 2 杂环化合物的系统命名

许多有机化合物，包括杂环化合物，都有俗名。通常这些俗名与该化合物的首次制备或特殊的性质有关。

| 结构                                                                                 | 俗名   | 系统命名        |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------|
|   | 环氧乙烷 | 氧丙环         |
|   | 糠酸   | 2-呋喃甲酸      |
|   | 烟酸   | 3-吡啶甲酸      |
|  | 香豆素  | 2H-苯并吡喃-2-酮 |

杂环化合物的系统命名是基于化合物的结构。其命名规则是由 IUPAC 委员会制订的。在写毕业论文、学术演讲、发表文章及申请专利时都应该遵从该命名规则。这些规则在最新的 IUPAC ‘蓝皮书’ 的 R-2 部分中列出，并有具体命名的例子 (H. R. Panico, W. H. Powell, J. -C. Richer. *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Recommendations 1993*; Blackwell Scientific; Oxford, 1993; the previous IUPAC Blue Book; J. Rigandy, S. P. Kleyny. *Nomenclature of Organic Chemistry*; Pergamon; Oxford, 1979)。这里并不详细介绍 IUPAC 规则，只是适当地参考蓝皮书对常见的系统命名给予介绍。

对每一个杂环化合物都可以回推出它的母环。所谓母环是指环中的环原子只连有氢原子。IUPAC 规则允许有两种命名方式。对于三员到十员杂环化合物最好用 Hantzsch-Widman 命名法，对更大的杂环可用置换命名法。

### 2.1 Hantzsch-Widman 命名法

(1) 杂原子的种类 杂原子的种类用表 2.1 中列出的词头来表示。在命名时，应按照表中列出的杂原子顺序前者的词头优先，即顺次递减的原则。

表 2.1 表示杂原子的词头

| 杂原子 | 词头 (prefix)  | 杂原子 | 词头 (prefix)  |
|-----|--------------|-----|--------------|
| O   | 噁, 氧杂 (oxa)  | Bi  | 铋杂 (bisma)   |
| S   | 噻, 硫杂 (thia) | Si  | 硅 (sila)     |
| Se  | 硒杂 (selena)  | Ge  | 锗杂 (germa)   |
| Te  | 碲杂 (tellura) | Sn  | 锡杂 (stanna)  |
| N   | 吡, 氮杂 (aza)  | Pb  | 铅杂 (plumba)  |
| P   | 磷杂 (phospha) | B   | 硼杂 (bora)    |
| As  | 砷杂 (arsa)    | Hg  | 汞杂 (mercure) |
| Sb  | 锑杂 (stiba)   |     |              |

(2) 环的大小 环的大小可用表 2.2 中的词尾来表示。有一些音节是由拉丁数字衍生来的, 如 ir 由 tri 而来, et 由 tetra 而来, ep 由 hepta 而来, oc 由 octa 而来, on 由 nona 而来, ec 由 deca 而来。

表 2.2 表示杂环大小的方式

| 环的大小            | 不饱和环                     | 饱和环                      | 环的大小            | 不饱和环      | 饱和环        |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|-----------|------------|
| 3               | 丙烯 (irine <sup>①</sup> ) | 丙烷 (irane <sup>②</sup> ) | 6C <sup>③</sup> | 己 (inine) | 己环 (inane) |
| 4               | 丁 (ete)                  | 丁环 (etane <sup>②</sup> ) | 7               | 庚 (epine) | 庚烷 (epane) |
| 5               | 戊 (ole)                  | 戊环 (olane <sup>②</sup> ) | 8               | 辛 (ocine) | 辛烷 (ocane) |
| 6A <sup>③</sup> | 己 (ine)                  | 己环 (ane)                 | 9               | 壬 (onine) | 壬烷 (onane) |
| 6B <sup>③</sup> | 己 (ine)                  | 己环 (inane)               | 10              | 癸 (ecine) | 癸烷 (ecane) |

① 词尾 “irine” 只用于含氮的三员环。

② 词尾 “irine”、“etidine” 和 “olidine” 更多地用于含氮的饱和三员、四员和五员单环。

③ 六员环的词尾决定于环中最不优先的杂原子, 为了正确地确定词尾, 下面列出了它们的选择次序。

6A: O, S, Se, Te, Bi, Hg; 6B: N, Si, Ge, Sn<sup>●</sup>, Pb; 6C: B, P, As, Sb。

(3) 单环体系 对于环大小相同的单环杂环化合物, 应将含有最多非累积双键的杂环化合物作为母体化合物。其名称由表 2.1 中的一个或多个词头与表 2.2 中的词尾相结合组成。应注意的是, 对有些体系可以用俗名来表示, 如吡咯, 吡啶。这些被允许使用的俗名列在最新的 IUPAC 蓝皮书的 166~172 页中。只要是允许使用的俗名, 就应该尽可能使用它们。



1H-氮杂丙烯  
azirine



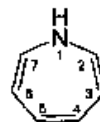
氮杂环丁二烯  
azete



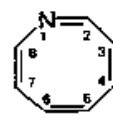
吡咯  
pyrrole



吡啶  
pyridine



1H-氮杂萘  
azepine

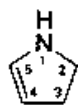


氮杂环辛四烯  
azocine

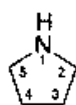
部分或完全饱和的杂环通过表 2.2 中的词尾来表示。如果不用上述词尾表

● 原文误为 N——译者注。

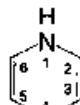
示, 则应使用词头二氢, 三氢, 四氢等来表示。



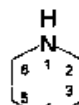
2,3-二氢吡咯



吡咯烷



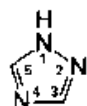
1,4-二氢吡啶



嘧啶(六氢吡啶)

(4) 含一个杂原子的单环体系 含一个杂原子的单环体系从杂原子开始编号。

(5) 含两个或多个相同杂原子的单环体系 含两个或多个相同的杂原子的单环体系, 用二、三、四等作为词头来表示含相同杂原子的个数。当需要标出杂原子的相对位置时, 应按照杂原子编号尽可能最小的原则进行编号, 即尽可能使杂原子的编号最小。



1,2,4-三氮唑(不是 1,3,5-三氮唑)

1,2,4-triazole



嘧啶(1,3-二氮, 而不是 1,5-二氮)

pyrimidine(1,3-diazine)

如果所有杂原子编号的总和相等, 则次一个杂原子编号小的优先。如: 1,2,5 就应优先于 1,3,4。

(6) 含两个或多个不同杂原子的单环体系 对于含两个或多个不同杂原子的单环体系, 其词头按表 2.1 中的顺序列出。例如, thiazole, 而不是 azathiole; dithiazine, 而不是 azadithiine。在表 2.1 中处于最上面的环杂原子应编为 1 号, 且应尽可能保持所有杂原子的编号最小。



噻唑(1,3-噻唑)



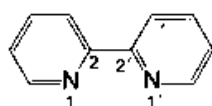
异噻唑(1,2-噻唑)



1,4,2-二硫噻

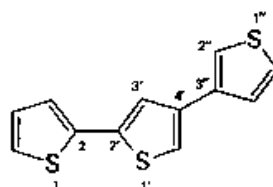
尽管在第一个例子中系统命名应为 1,3-噻唑, 但是位次通常可不必标出, 因为除了异噻唑外, 没有其他结构异构体存在。相似的规则同样适用于噻唑和异噻唑。

(7) 由单键连接的相同环系 由单键连接的相同环系, 根据环的个数可用词头二, 三, 四等来表示。连接方式表示如下:



2,2'-联吡啶

2,2'-bipyridine

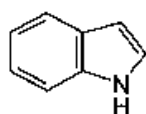


2,2':4',3''-联三噻吩

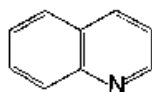
2,2':4',3''-terthiophene

(8) 含一个苯环的双环体系 至少有两个相邻的原子被两个或更多个环所共

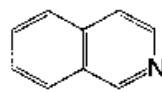
用的体系称为稠环体系。有一些苯并稠杂环可用俗名表示，例如：



吲哚  
indole

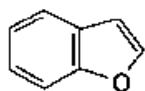


喹啉  
quinoline



异喹啉  
isoquinoline

如果只有杂环有俗名，则用系统命名法中的词头“苯并”和杂环的俗名相结合来命名。即先将其拆分成相应的组分，将杂环组分作为基本环，环原子之间的键按环原子的编号顺序依次用字母 *a*, *b*, *c* 等来标记。苯并和基本环名字之间的方括号中的字母 *b* 表示两个环共用的键在基本环中的编号，该编号必须尽可能小，如下例中若命名为苯并[*d*]呋喃就是错误的。



苯并[*b*]呋喃  
benzo[*b*]furan

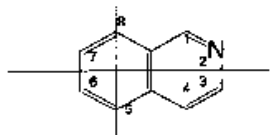
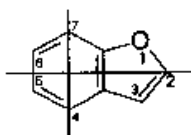


呋喃  
furan

若双环和多环体系需要看作整体来编号时，不需考虑各组分独立的编号，其编号方法是：

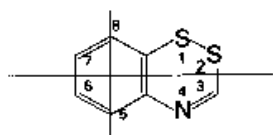
将环系按下列规则放在直角坐标系上：①使尽可能多的环放在横坐标上；②使环中最大的编号在纵坐标的最上边。

体系按顺时针方向，从离纵坐标尽可能远的、非参加稠合的原子开始编号；即：右边最上方的原子，或最右边环中最上边的原子。

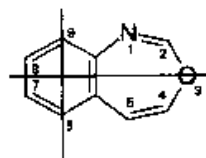


编号时，被一个以上的环共用的碳原子不编号，然而，若共用的是杂原子则应编号。如果有多种可能的编号选择，则应选择杂原子编号最小的方式。

如果基本环没有俗名，则应按上述原则对整体环进行编号，将杂原子的位置放在词头“苯并”的前边。如：



1,2,4-苯并二硫嗪  
1,2,4-benzodithiazine



3,1-苯并氧氮杂茚  
3,1-benzoxazepine

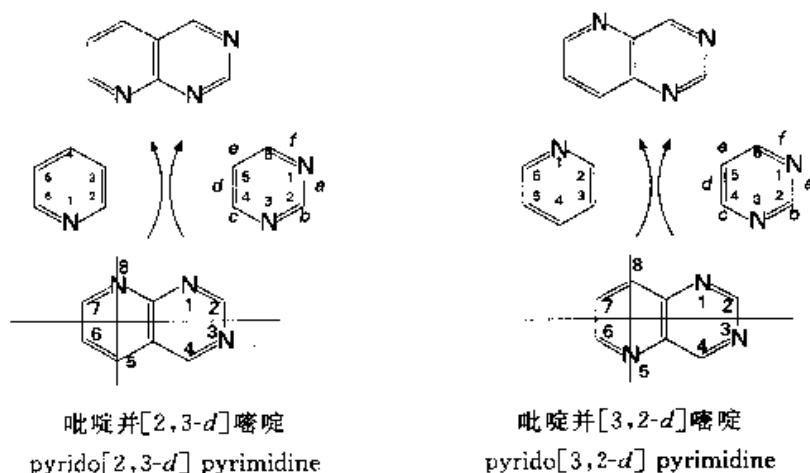
(9) 含两个或多个杂原子的双环和多环体系 首先应确定基本环。其方法是按照下列规则依次推定：

- ① 只有一个含氮组分时，含氮的组分作为基本环；
- ② 当含有其他杂原子(不含氮)的组分时，选择含有在表 2.1 中先列出的杂

原子的环系作为基本环；

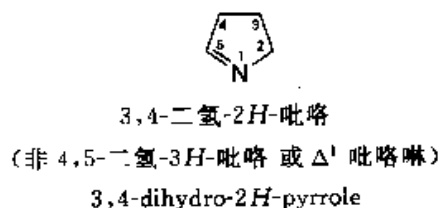
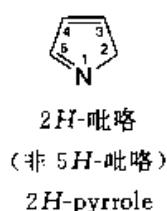
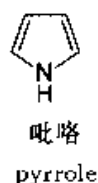
- ③ 选择含环尽可能多、并有俗名的组分作为基本环；
- ④ 选择最大的环作为基本环；
- ⑤ 选择含杂原子最多的环作为基本环；
- ⑥ 选择含杂原子类型最多的环作为基本环；
- ⑦ 选择含杂原子数最多、且杂原子在表 2.1 中先行列出的组分作为基本环；
- ⑧ 选择环中所有杂原子标号最小的组分为基本环。

两个同分异构体的命名例子如下：



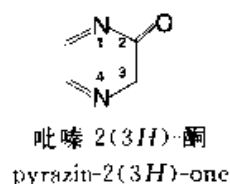
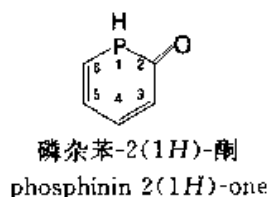
首先，将整体分子拆分成各个组分；然后推至第⑤条规则，可以确定基本环为嘧啶环；将基本环的键根据基本环的编号用字母标出；与(8)中的例子相对应，稠合组分按照杂原子编号最小的原则进行编号；稠合组分的名字放在基本环的名字之前(英文名字中，稠合组分末尾的“e”用“o”代替)；被两个环共用的原子用稠合环的编号和基本环中稠合键的次序放在方括号中表示，稠合环的编号在前，基本环中稠合键的次序在后，中间用一短线分开。但应注意方括号内标明稠合边的位置的号码顺序，必须要和基本环的边序号的走向顺序一致。最后，对整个环系进行编号。

(10) 氢原子的表示 在某些情况下，杂环体系中仅由于所连氢原子的位置不同则会存在一种或多种结构异构体。这些异构体通过在名字的前边标出对应的氢原子的位置，再接一个斜体大写 *H* 原子来表示。该氢原子被称为标记氢，必须使其编号尽可能最低。



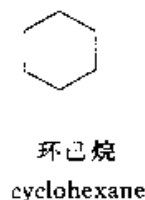
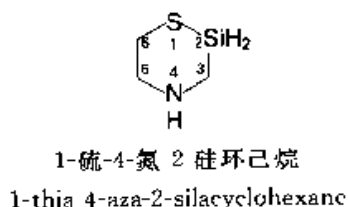
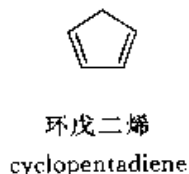
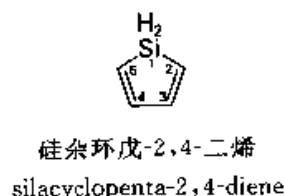
名称“吡咯”已暗指其氢原子在 1-位。

环中碳原子部分为羰基的杂环化合物也借助于标记氢的方法来命名。如：



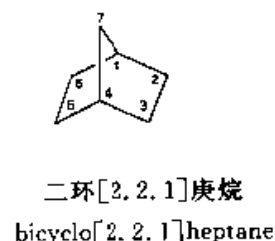
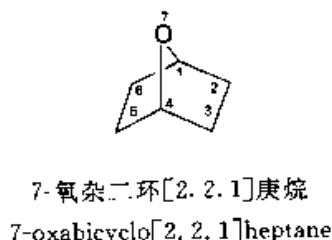
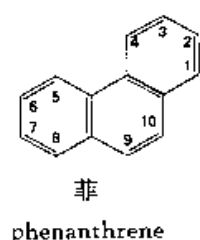
## 2.2 置换命名法

(1) 单环体系 杂原子的类型通过表 2.1 所示的词头来表示。由于所有的词头都用字母“a”结尾，所以置换命名法也被称为“a”命名法。每一个杂原子的位置和词头放在对应的碳环的名字前边。这种命名方法是通过用  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  或  $\text{C}$  替代杂环中的每一个杂原子由来的。

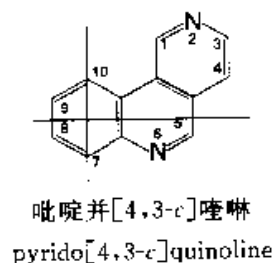


杂原子的次序和编号符合 2.1 节中给出的规则。上述两个杂环化合物也可用 Hantzsch-Widman 命名法分别命名为：silole 和 1,4,2-thiazasilane。

(2) 双环和多环体系 与上相同，杂原子的位置和词头放在对应的碳环的名字前边，而且应保留氢原子的编号：

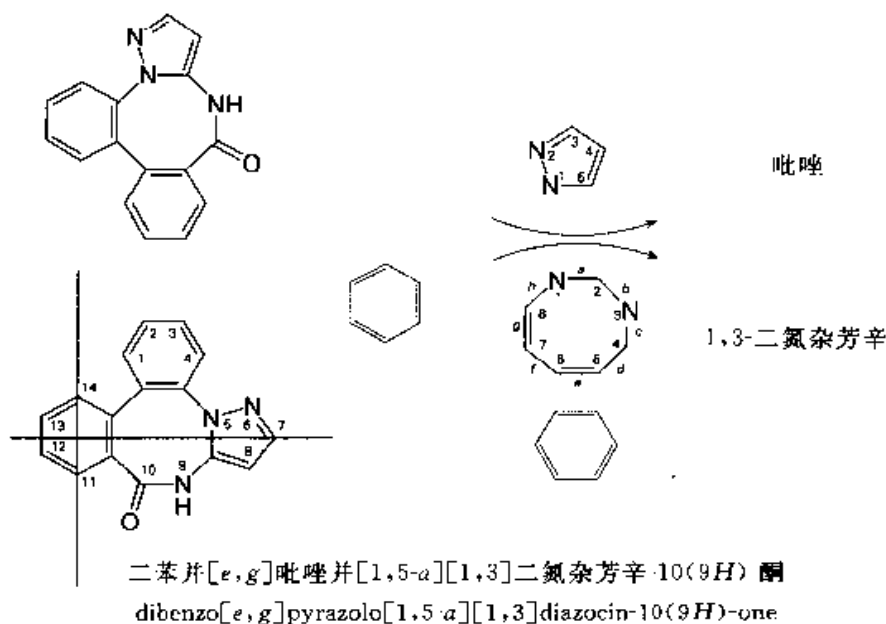


\* Hantzsch-Widman 命名法只能用于第一个例子，且与置换命名法的编号不同。

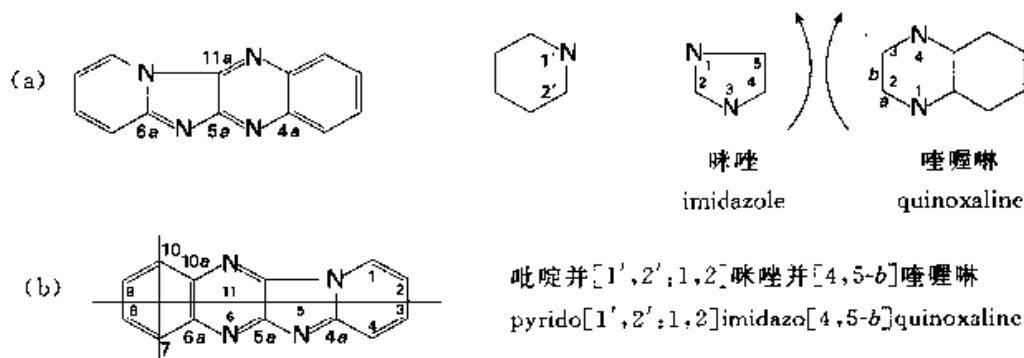


## 2.3 系统命名法举例

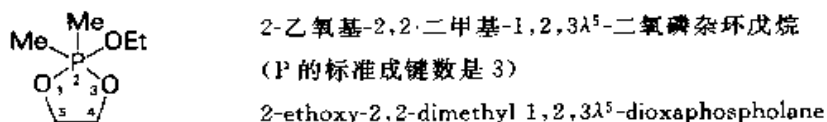
这里通过几个较复杂的例子来说明系统命名法的使用。



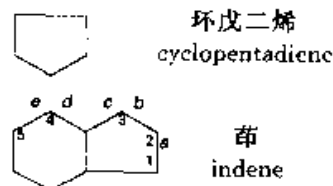
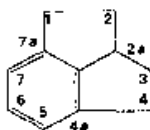
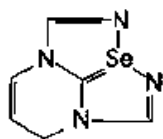
分析可知, 该杂环由两个苯环, 一个吡唑环和一个 1,3-二氮杂芳辛环组成。根据第四项规则, 1,3-二氮杂芳辛环为基本环。方括号[1,3]表明两个杂原子的编号并不是按整个体系进行编号的。



根据第③项规则, 喹喔啉是基本环。与基本环相耦合的咪唑环按正常的方式编号; 而吡啶环用 1', 2' 等编号, 且不必表明双键。吡啶并[1',2':1,2]咪唑并表示一个环耦合, 咪唑并[4,5-*b*]喹喔啉表示另一个环耦合。对整个多环体系编号时, 五员环必须按上述方式, 而不是通常的方式表示。对这类杂环体系的编号方向应遵从另一项规则, 即对于被两个或多个环共用的碳原子应尽可能编号最小。因此, 式(b)中的编号是正确的, 而式(a)中的编号是错误的, 因为  $10a < 11a$ 。

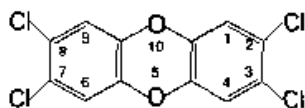


当杂环原子为磷时, 磷可以是三价或五价, 对于非标准的成键数(5), 可通过在位次后面加上希腊字母  $\lambda$ , 磷原子的价数放在  $\lambda$  的右上角来表示。在该例中, 表示为  $\lambda^5$  (1993 Blue Book, p 21)。



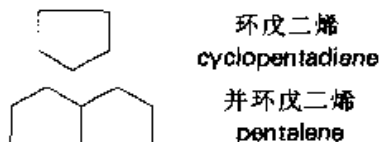
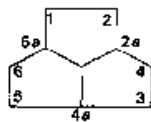
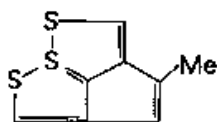
5H-2aλ<sup>4</sup>-硒-2,3,4a,7a-四氮杂环戊烯并[c,d]茚 环戊烯并[c,d]茚  
5H-2aλ<sup>4</sup>-selena-2,3,4a,7a- cyclopenta [c,d]indene  
tetraazacyclopenta[c,d]indene

该化合物是按照置换方法命名的。具有最多非离域双键的对应环烷烃为环戊烯并[c,d]茚。应注意的是编号的一致性。



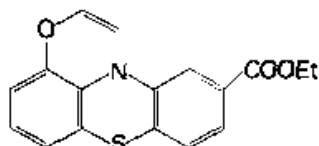
2,3,7,8-四氯二苯并[1,4]二噁烷  
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo[1,4]dioxin

在这种情况下,二苯并后面的[b,e]不需标出,因为只有这一种稠合方式。该化合物也称作 TCDD 或 Seveso dioxin。

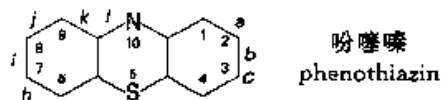
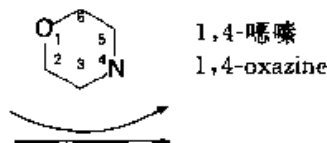


3-甲基-1,6,6aλ<sup>4</sup>-三硫杂环  
戊烯并[c,d]并环戊二烯  
3-methyl-1,6,6aλ<sup>4</sup>-trithia-  
cyclopenta [c,d]pentalene

环戊烯并[c,d]并环戊二烯  
cyclopenta[c,d]pentalene

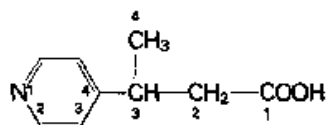


[1,4]噁嗪并[2,3,4-kl]吩噻嗪-6-羧酸乙酯  
ethyl [1,4]oxazino[2,3,4-kl]phenothiazine-6-carboxylate



(2S,3S)-3-乙酰氧基-5-(2-二甲氨基乙基)-2-(4-甲氧基)-2,3,4,5-四氢-  
1,5-苯并硫氮杂革-4-酮  
(2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2,  
3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-4-one

到目前为止,所有例子中的基本环都是杂环。然而,在某些情况下,可将杂环作为一个取代基,例如:



3-(4-吡啶基)丁酸  
3-(4-pyridyl)butyric acid

一些一价杂环取代基的俗名在 1993 年的蓝皮书第 172 页中可以找到。

关于杂环和异杂环体系的最重要信息资源是美国化学会出版的化学文摘服务(ACS)环系手册(Ring Systems Handbook)。下列是1988年出版的手册:

Band 1: Ring Systems File I : RF 1~RF 27595;

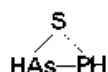
Band 2: Ring Systems File II ; RF 27596~RF 52845;

Band 3: Ring Systems File III; RF 52846~RF 72861;

Band 4: Ring Formula Index, Ring Name Index.

从 1999 年开始，累积补充内容按年度出版。

环系文件(The Ring Systems File)是结构式和数据索引。它是以环分析结果为基础用连续的编号来表示体系的,如 RF 1~RF 72861。环系文件从下列体系开始:



环分析结果表明:

1 RING: 3

AsPS

1 RING 表示单环, 3 表示环的大小。环原子按字母顺序列出。

RF 1 88212-44-6

[环系文件(RF)编号] (CAS 登录号)

硫磷砷

AsH<sub>2</sub>PS

系统命名, 分子式以及 Wiswesser Notation, *Chem. Abstr.* 参考文献 (*Chem. Abstr.* 卷, 文摘号), 结构式。

下面是从环系文件 1, 第 758 页 (the Ring Systems File 1, p 758) 选出的一个例子:

3 RINGS: 3, 5, 5

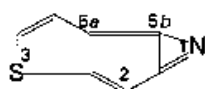
$$C_2N-C_4S-C_5$$

RF 15037                      113688-14-5

Thieno[3',2':3,4] cyclopent [1,2-*b*]azirin
$$\text{C}_7\text{H}_3\text{NS}$$

T B355 CN GSJ

CA108: 112275y



环系分子式索引是列出所有环系的分子式，分子式是按字母顺序将环原子列出，氢原子忽略不列。如： $C_6N_4$ ；2 RINGS,  $CN_4-C_6N$ , 1H-Tetrazolo[1,5-a]azepine [RF 9225]。

根据环系文件号 RF 9225，就可以在环系文件中找到结构式。

环系名字索引是将所有环系化合物的系统命名按字母顺序列出。例如，Benzo[4,5]indeno[1,2-c]pyrrole [RF 40064]。通过环系文件编号即可找到环系文件。

环系文件，环系分子式索引和环系名字索引的编排及使用方法，在相应的书的开头都有详细的介绍。

## 2.4 重要的杂环体系

对于第3~8章内容的编排可有多种方式。例如，可以强调化合物的性质，首先安排芳香杂环，然后是杂环烯烃，最后安排饱和杂环。然而，在本书中，我们将杂环化合物的反应、合成及在合成中的应用作为重点。在许多情况下，只讨论了单环体系的特性。因此，我们对其内容的安排与杂环化学杂志 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*) 在每期封面上的安排相类似。指导原则是环的大小 (见表2)。对某些杂环，根据杂原子的种类又进一步细分，细分是按照表1中给出的次序，从一个杂原子、两个杂原子等依次进行。首先是讲述母体化合物的有关内容和重要性，然后是苯并杂环体系，最后编排部分或完全氢化的体系。此外，与盖墨林的无机化学手册 (*Gmelin's Handbuch der Anorganischen Chemie*) 和伯恩斯坦有机化学手册 (*Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*) 相同，使用的是最新的分类原则 (the principle of the latest possible classification)，即将两个或多个杂环耦合的体系放在对应的母体化合物的最后部分进行讨论。最后要说明的是，由于已知的杂环化合物有70000多个，因此，不得不有选择性地进行讨论。我们将所讨论的化合物限制在以下范围内：

① 其电子或空间结构可作为很好的例子阐明分子结构理论；

② 其反应可作为很好的例子说明重要反应的机理，其合成能代表一般的合成原理；

③ 存在于天然产物、药物或具有生物活性或重要工业应用价值的化合物中；

④ 是有机合成中的重要建筑块或辅助试剂。

每一类杂环化合物都按下列内容进行讨论：

- [A] 结构，物理和光谱性质；
- [B] 化学性质和反应；
- [C] 合成；
- [D] 重要的衍生物、天然产物、药物、具有生物活性的化合物及工业中间体；
- [E] 作为试剂，构筑单元或辅助剂在有机合成中的应用。

### 3 三员杂环

三员杂环的性质主要来自于大的键角张力(拜尔张力), 环的张力导致了化合物的高反应活性。典型的性质是开环形成开链产物。这里, 我们按照其重要性依次进行讨论, 首先从含有一个杂原子的三员杂环开始。含有一个氧原子的三员杂环母体称为氧杂环丙烯, 该类化合物的热稳定性很差, 在某些反应中作为中间体存在。然而, 含有一个氧原子的饱和三员杂环, 即氧杂环丙烷类化合物的确非常重要。

#### 3.1 氧杂环丙烷



**A** 氧杂环丙烷又称作环氧乙烷。波谱学和电子衍射研究表明, 环氧乙烷的结构接近于等边三角形[见图 3.1(a)]。

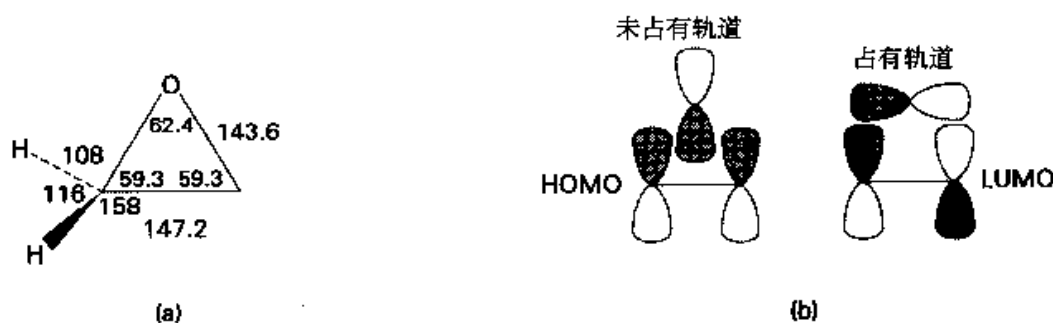


图 3.1 环氧乙烷的结构

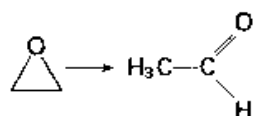
(a) 键参数 (键长: pm, 键角: 度); (b) 键的分子轨道模型

环氧乙烷的张力焓是  $114 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 离子电位是  $10.5 \text{ eV}$ ; 电子从氧原子的非共用电子对上消除。偶极矩是  $1.88 \text{ D}$ , 氧原子一端为负极。气态环氧乙烷的紫外光谱具有  $\lambda_{\text{max}} = 171 \text{ nm}$  ( $\lg \epsilon = 3.34$ ) 处的吸收。核磁共振氢谱的化学位移为:  $\delta_{\text{H}} = 2.54$ ,  $\delta_{\text{C}} = 39.7$ 。随着 C—H 键中 s-轨道组分提高,  $^{13}\text{C}$ —H 的耦合常数增大。环氧乙烷的耦合常数为  $176 \text{ Hz}$ , 远大于脂肪族的亚甲基。这可解释为 C—O 键的成键分子轨道(MO)是通过乙烯分子的最高占有分子轨道(HOMO)与氧原子的未占有原子轨道(AO), 或乙烯分子的最低未占有分子轨道(LUMO)与氧原子的占有

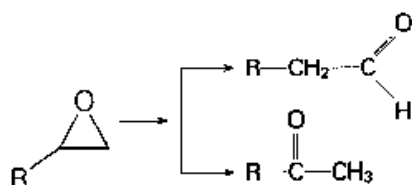
原子轨道(AO)之间的相互作用而形成。因此, C—H 键中 s-轨道的组分要大于正常的  $sp^3$  杂化的碳原子。

**B** 环氧乙烷类化合物除具有强的环张力外, 另一个明显的性质是它的 Brönsted 和 Lewis 碱性, 这是由于氧原子的非成键电子对所致。所以, 它们可以与酸反应。当我们处理这类化合物时, 一定要牢记, 它们具有致癌性。下面介绍这类化合物的一些重要反应。

(1) 异构化成羰基化合物 在催化量的 Lewis 酸存在下, 如  $BF_3$ ,  $MgI_2$  或 Ni 络合物, 环氧乙烷类化合物可异构化成羰基化合物。环氧乙烷本身生成乙醛:

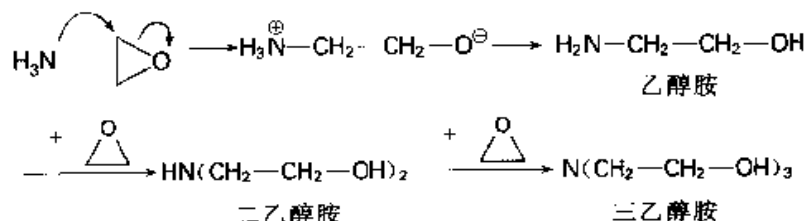


取代的环氧乙烷生成混合产物, 如:

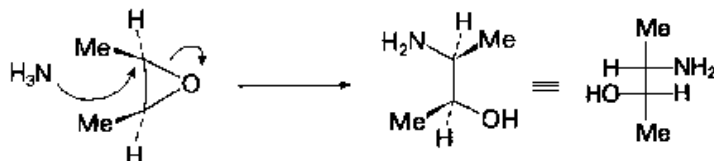


在 Ni(II) 络合物, 如  $NiBr_2(PPh_3)_2$  存在下, 可区域选择性地生成醛<sup>[1]</sup>。

(2) 亲核开环反应 亲核试剂, 如氨或胺, 可使环氧化物开环生成氨基醇:

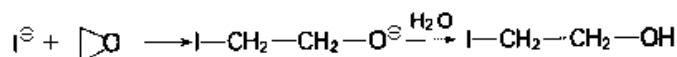
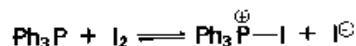


通过  $S_N2$  机理可在饱和碳原子上发生立体选择性的亲核取代反应。例如, 由 *cis*-2,3-二甲基环氧乙烷可得到(±)-*threo*-3-氨基-2-丁醇。



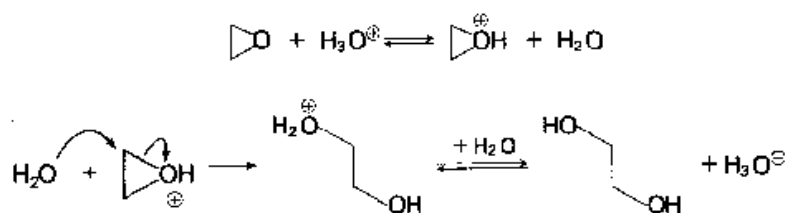
由 *trans*-2,3-二甲基环氧乙烷可以用类似的方法得到(±)-*erythro*-非对映异构体。

环氧乙烷类化合物, 在三苯基磷存在下与卤素反应, 或在乙酸存在下与卤化锂反应, 都可以生成 β-卤乙醇类化合物<sup>[2]</sup>, 例如:



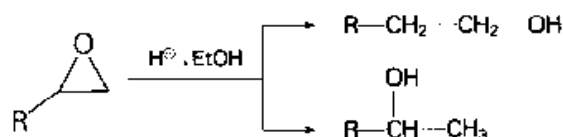
(3) 酸催化水解生成 1,2-二醇 在该反应中, 首先发生的是酸碱平衡, 然

后进行亲核开环反应。

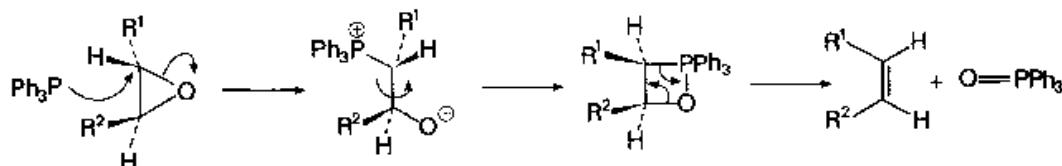


由于这是一个 A<sub>2</sub> 机理 (A 代表酸, 2 表示双分子速率决定步骤) 的反应, 所以是立体选择性的。例如, 由 *cis*-2,3-二甲基环氧乙烷可得到 (±)-2,3-丁二醇, 由 *trans*-2,3-二甲基环氧乙烷可得到 *meso*-2,3-丁二醇。由环己烯的环氧化得到的对应环氧化物水解生成 *trans*-1,2-环己二醇。

(4) 还原成醇 环氧化物用硼氢化钠还原得到醇<sup>[3]</sup>, 该反应可以看作是氢化物负离子作为亲核试剂的开环反应。

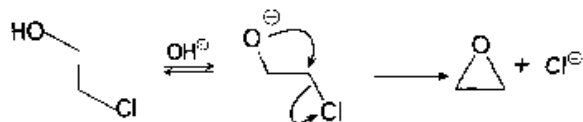


(5) 脱氧成烯 许多试剂都可以使环氧化物脱氧生成烯烃<sup>[4]</sup>。例如, *trans*-环氧化物在 200°C 下用三苯基膦处理, 生成对应的 (Z)-烯烃。因此, (E)-烯烃经过 *trans*-环氧化物可转化成对应的 (Z)-烯烃。



**C** 环氧化物的合成有 4 种有用的方法, 下列 (1)、(3) 和 (4) 所示的方法都是基于相同的原理, 即氧负离子分子内取代 β 碳上的离去基。

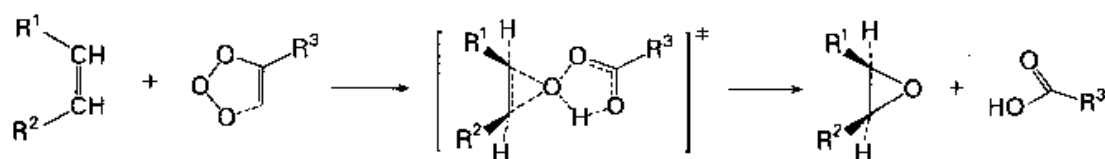
(1) β-卤代醇环化脱卤化氢 在碱性条件下, β-卤代醇脱质子生成对应的共轭碱, 进而发生分子内取代卤原子的反应, 后者为速率决定步骤。



尽管产物中有环张力存在和相当的活化熵, 但由于有利的熵值, 使得反应在室温下仍能顺利进行。因为该反应是单分子速率决定步骤, 只有 2-氯乙醇内旋自由度降低才会影响活化熵。

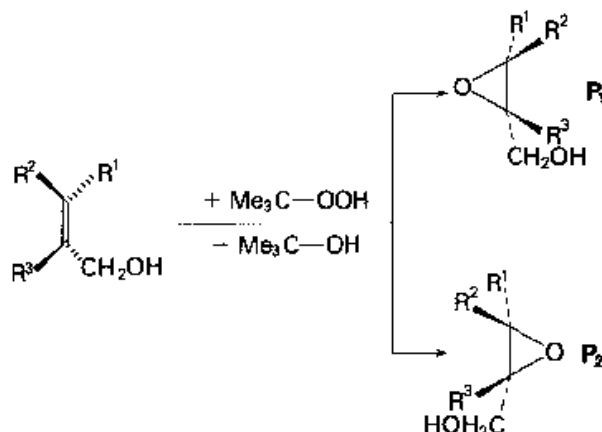
1859 年, Wurtz 通过氢氧化钠作用于 2-氯乙醇首次制得环氧乙烷。

(2) 烯烃的环氧化 烯烃与过氧酸反应生成环氧化物。在 Prileschajew 反应中, 常用的是过氧苯甲酸, 间氯过氧苯甲酸或单过氧邻苯二甲酸。在弱极性溶液里, 反应是按协同方式进行的<sup>[5]</sup>。



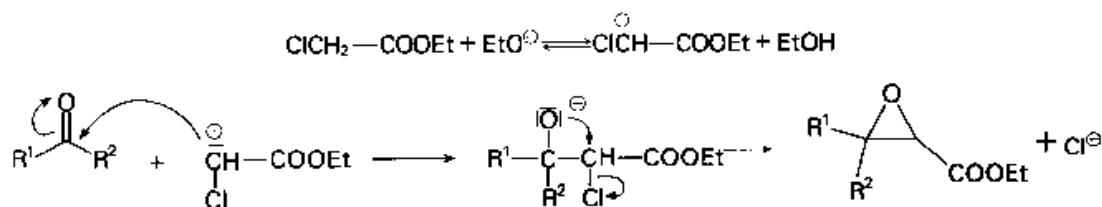
过氧酸具有很强的分子内氢键，协同反应是立体选择性的，(Z)-烯烃生成 *cis*-环氧化物，(E)-烯烃生成 *trans*-环氧化物。

Sharpless 环氧化反应是用过氧叔丁醇，在四异丙氧基钛和 (R,R)-(+)-或 (S,S)-(-)-酒石酸二乙酯 (DET) 存在下，烯丙醇和取代烯丙醇与该试剂反应，对映选择性地生成对应的环氧化物 (Katsuki and Sharpless 1980)<sup>[6]</sup>。

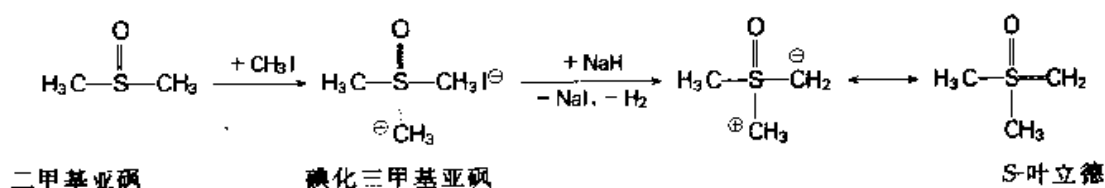


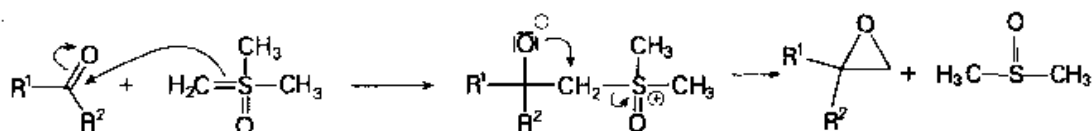
在 (R,R)-(+)-DET 存在下，生成对映异构体  $P_1$  ( $ee > 90\%$ )；而在 (S,S)-(-)-DET 存在下，则生成另一种对映异构体  $P_2$  ( $ee > 90\%$ )。因此，Sharpless 环氧化反应是该类化合物的重要不对称合成法。

(3) Darzens 反应 (缩水甘油酸酯合成法) 在乙醇钠存在下， $\alpha$ -卤代酸酯与羰基化合物反应生成 2-乙氧羰基环氧化合物 (Darzens 1904)，该类产物也称作缩水甘油酸酯。反应的第一步是  $\alpha$ -卤代酸酯在碱的作用下脱质子化生成对应的碳负离子；然后是该碳负离子对羰基化合物进行亲核加成，该步反应是速率决定步骤；最后一步是分子内取代卤原子。例如：



(4) Corey 合成法 该合成方法是由卤化三烷基砷盐或卤化三烷基亚砷盐衍生的 S-叶立德与羰基化合物反应 (Corey 1962)<sup>[7]</sup>。例如：

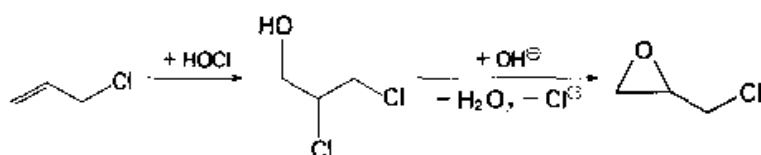




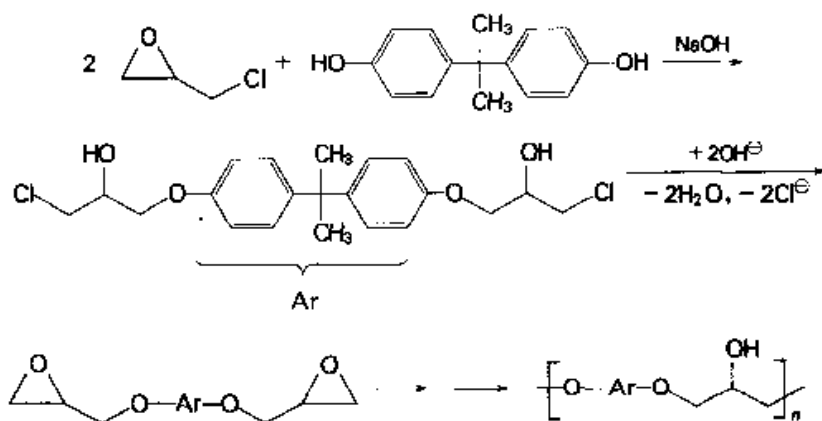
**D** 氧杂环丙烷(环氧乙烷), 无色, 溶于水, 剧毒性气体, bp 10.5℃。工业上由乙烯在银催化下用空气直接氧化制备。环氧乙烷是石油化工的重要中间体, 世界年产量大约为 700 万吨。

甲基氧杂环丙烷(环氧丙烷)是一种无色、与水互溶的液体, bp 35℃。工业上由丙烯在乙酰丙酮钼存在下与过氧叔丁醇反应制得<sup>[8]</sup>。

氯甲基氧杂环丙烷(环氧氯丙烷)由烯丙基氯按下列反应制得:



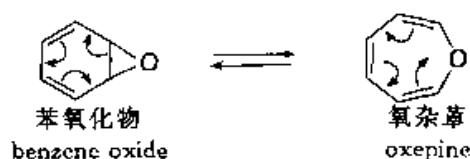
环氧氯丙烷是制备环氧树脂的起始原料。例如, 在氢氧化钠存在下, 过量的环氧氯丙烷与 2,2-二(4-羟基苯基)丙烷(即双酚 A)反应, 生成末端带有环氧基的线性聚合物。



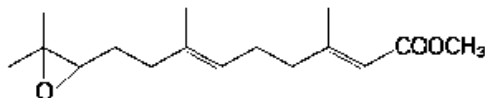
链的延长是通过两步反应的重复进行完成的, 即环氧环与酚作用被打开, 然后再脱水闭环形成环氧环。当与酸酐、二胺或二醇混合时, 它们将与大分子的端基环氧环发生交叉链接反应(硬化)。环氧树脂可用作表面涂层材料、薄板材料及胶黏剂等。

羟甲基氧杂环丙烷(缩水甘油), 它的工业制法是, 在钨酸氢钠存在下, 烯丙醇与过氧化氢发生氧化反应。它是许多有机合成的起始原料<sup>[9]</sup>。

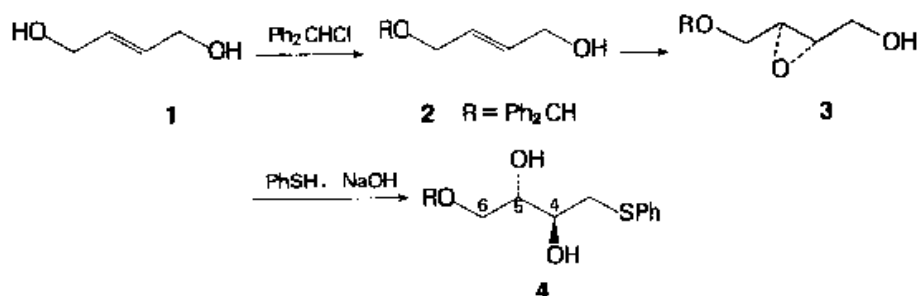
苯氧化物 (7-氧杂二环[4.1.0]-2,4-庚二烯), 它是从与其等价异构体氧杂萘的平衡混合体系中得到的(见 395 页)(Vogel 1967):



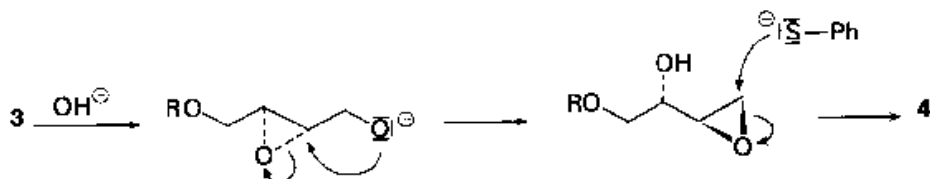
苯二氧化物和苯三氧化物也是已知的<sup>[10]</sup>。芳烃氧化物是苯并[ $\alpha$ ]芘和其他一些多聚芳烃产生致癌作用的关键中间体<sup>[11]</sup>。环氧化物在自然界很少存在,然而,天蛾蠹(sphinx moth)的虫卵发育素(juvenile hormone)是自然界中发现的一种环氧化合物。



此外,我们还应该注意的是,角鲨烯的环氧化物在真核生物中作为甾类化合物生物合成的引发剂所起的作用。已分离得到的含有环氧环的抗生素有多种,例如,竹桃霉素(oleandomycin)。环氧乙烷类化合物是多步立体选择性合成复杂分子的重要中间体,这是因为环氧环的开环和闭环反应没有副反应发生,而且是立体选择性的。16个手性己糖全合成的第一步就是一个很好的例子。它们的合成都是以(*E*)-2-丁烯-1,4-二醇 **1** 为起始物,该化合物是通过乙炔与甲醛反应生成丁炔-1,4-二醇,进而部分还原三键而制得的<sup>[12]</sup>。

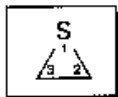


首先, **1** 的羟基用苄氯保护得到 **2**, 然后, 在 (*R,R*)-(+)-酒石酸存在下发生 Sharpless 环氧化反应, 生成中间体 **3**, **3** 与硫酚和氢氧化钠反应得到中间体 **4**, 在该中间体中已含有 L-己糖应具有 3 个手性碳(4-碳, 5-碳和 6-碳)。若在 (*S,S*)-(−)-酒石酸存在下完成 Sharpless 环氧化反应, 则得到 D-己糖中间体。在由中间体 **3** 制备 **4** 的过程中, 涉及到两次环氧键的断开和一次闭合。



中间体 **4** 中的  $\text{CH}_2\text{SPh}$  是通过 Pummerer 重排和 Wittig 反应引入另外两个碳原子所必需的。

### 3.2 硫杂环丙烷



**A** 硫杂环丙烷也叫环硫乙烷。由于硫原子的原子半径较大，3个原子形成一个锐角三角形(见图 3.2)。

化学热力学测定表明，环硫乙烷的张力焓( $83\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )比环氧乙烷低；其离子电位( $9.05\text{eV}$ )和偶极矩( $1.66\text{D}$ )也低于环氧乙烷。核磁共振谱的化学位移为： $\delta_{\text{H}}=2.27$ ， $\delta_{\text{C}}=18.1$ 。

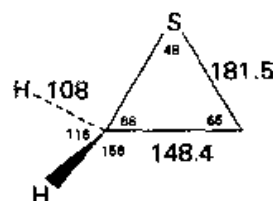
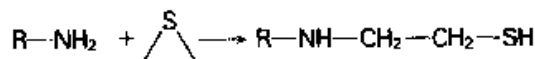


图 3.2 硫杂环丙烷的结构  
(键长: pm, 键角: 度)

**B** 环硫乙烷类化合物的性质主要是由于其张力所致。

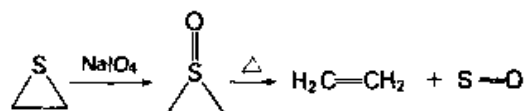
尽管张力焓比环氧乙烷低，但热稳定性却不如环氧乙烷。即是在室温下，也很容易开环聚合形成线性大分子。取代的环硫乙烷热稳定性较高。下面是一些典型的环硫乙烷类化合物的反应<sup>[13]</sup>。

(1) 亲核开环反应 氨、伯胺或仲胺与环硫乙烷反应开环生成 $\beta$ -氨基硫醇：

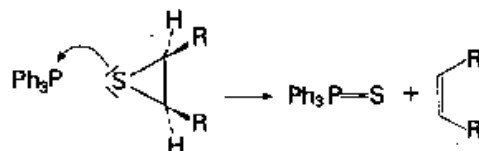


反应机理与环氧乙烷相同(见第 16 页)。然而，由于有聚合反应相竞争，收率较低。浓盐酸与环硫乙烷反应生成 $\beta$ -氯代硫醇(S原子上的质子化和氯负离子的亲核开环)。

(2) 氧化反应 环硫乙烷类化合物被高碘酸钠或过氧酸氧化生成对应的环硫乙烷氧化物。该类化合物在高温下分解成烯烃和一氧化硫：



(3) 脱硫成烯烃 三苯基膦，脂肪族亚磷酸三酯是环硫乙烷类化合物脱硫成烯烃的有效试剂，反应是立体选择性的。*cis*-环硫乙烷生成(*Z*)-烯烃，*trans*-环硫乙烷生成(*E*)-烯烃。三价的磷原子对杂原子的亲电进攻不同于前述的环氧乙烷脱氧成烯反应。

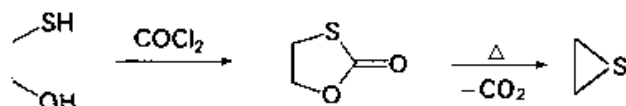


金属试剂，如正丁基锂，也可以使环硫乙烷类化合物发生立体选择性地脱硫反应。

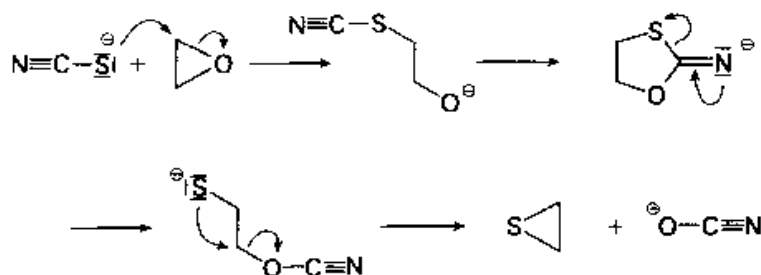
**C** 环硫乙烷类化合物可以 $\beta$ -取代硫醇或环氧乙烷类化合物为起始原料，按如下方法制备：

(1)  $\beta$ -取代硫醇的环化 与前述的环氧乙烷类化合物的制备方法相似， $\beta$ -卤代硫醇在碱作用下得到环硫乙烷类化合物。 $\beta$ -乙酰氧基硫醇在相似的条件也可以生成环硫乙烷类化合物。2-巯基乙醇在吡啶存在下与光气反应生成 1,3-氧硫杂

环戊烷-2-酮, 该中间体当加热到  $200^{\circ}\text{C}$  时则脱去二氧化碳生成环硫乙烷。

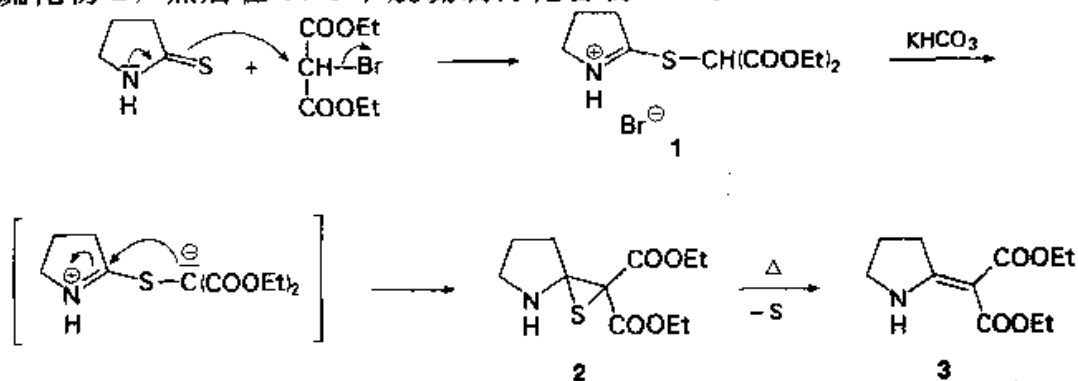


(2) 环氧乙烷类化合物的环转化 由一类杂环转化为另一类杂环称为环转化。环氧乙烷类化合物与硫氰酸钾的乙醇水溶液反应生成对应的环硫乙烷类化合物。可能的机理如下:

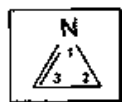


**D** 硫代环丙烷(环硫乙烷)为无色液体, 微溶于水, 沸点为  $55^{\circ}\text{C}$ 。

**E** 通过闭环生成硫代环丙烷和脱硫化开环反应可使 C—C 偶合, 该方法被 Eschenmoser 命名为硫化物收缩反应(sulfide contraction)。例如: 吡咯烷-2-硫酮与溴代丙二酸二乙酯发生 S-烷基化反应生成亚铵盐 **1**, 亚铵盐 **1** 用  $\text{KHCO}_3$  处理得到环硫化物 **2**, 然后在  $60^{\circ}\text{C}$  下脱硫制得化合物 **3**<sup>[14]</sup>。



### 3.3 2H-氮杂丙烯腈

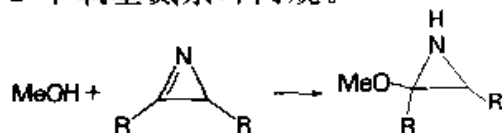


**A** 与 1H-氮杂丙烯腈不同, 尽管 2H-氮杂丙烯腈类化合物的环张力比饱和的三元杂环大, 但是它们仍可用于有机制备中。环张力焓约为  $170\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

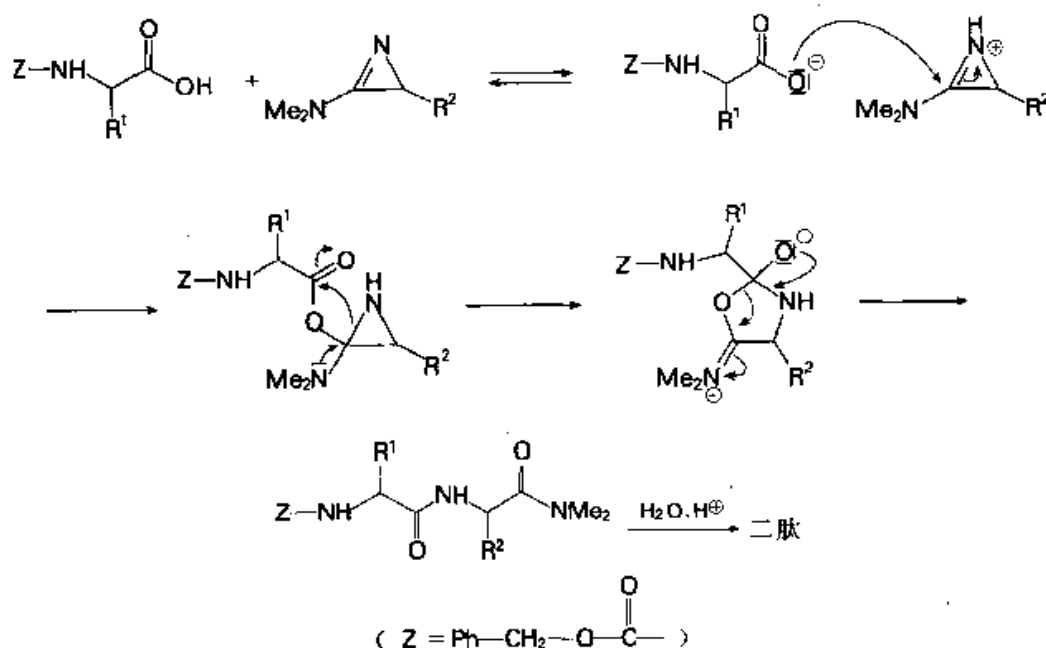
**B** 2H-氮杂丙烯腈是热不稳定的, 必须保存在非常低的温度下。取代的 2H-氮杂丙烯腈相对较稳定, 其碱性比相应的开链化合物小。例如, 2-甲基-3-苯基-

2H-氮杂丙烯腈不溶于盐酸中。

2H-氮杂丙烯腈类化合物的环张力使得  $C=N$  键具有非常高的反应活性。亲电试剂进攻 N 原子，亲核试剂进攻 C 原子。例如，在催化量的甲醇钠存在下，与甲醇反应生成对应的 2-甲氧基氮杂环丙烷。



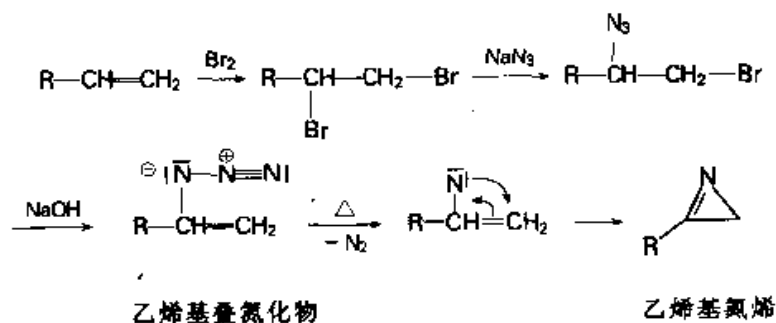
羧酸也能对  $C=N$  键加成，生成的产物重排成更稳定的氮杂环丙烷开链产物。肽的合成方法之一就是基于该类反应<sup>[15]</sup>：



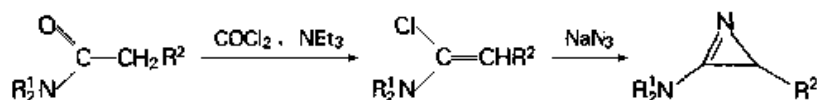
例如，在室温条件下，N-(苄氧羰基)氨基酸与 2-取代或 2,2-二取代的 3-(二甲氨基)-2H-氮杂丙烯腈在乙醚中反应，定量地生成二肽的 N,N-二甲基酰胺。然后用  $3\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸水解得到 N-(苄氧羰基)二肽。

2H-氮杂丙烯腈类化合物还可以发生环加成反应。例如，它们在  $[4+2]$  环加成反应中作为亲二烯体。

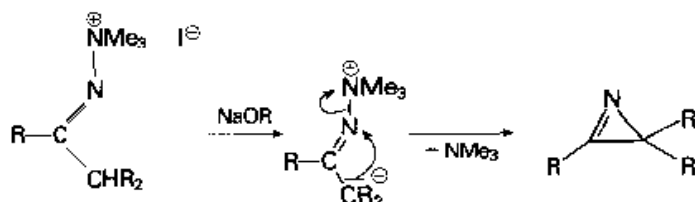
**C** 2H-氮杂丙烯腈类化合物是通过乙烯基叠氮化物的热解或光解制备的。乙烯基叠氮化物可由烯烃得到：



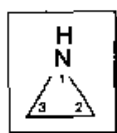
乙烯基叠氮化物脱氮经过中间体乙烯基氮烯再环化。若以 *N,N*-二取代酰胺为起始物则可制得 3-(二烷基氨基)-2*H*-氮杂丙烯腈类化合物<sup>[15]</sup>：



二甲基胂的甲基碘化物用碱(如丙醇钠)处理,也可得到 2*H*-氮杂丙烯腈类化合物：



### 3.4 氮杂环丙烷



**A** 氮杂环丙烷也称作环氮乙烷,键长和键角与环氧乙烷基本相同。N 原子, N 原子上的非键电子对和 N—H 键所处的平面垂直与氮杂环丙烷环的平面(见图 3.3)。

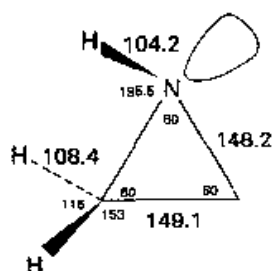
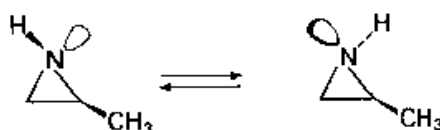


图 3.3 氮杂环丙烷的结构  
(键长: pm, 键角: 度)

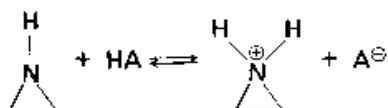
因此, 2-甲基氮杂环丙烷应该显示非对映立体异构现象。这是由于三价的 N 原子易发生锥体翻转。尽管这种翻转的活化焓 ( $\Delta G^\ddagger = 70\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) 大于对应的脂肪族仲胺, 但在室温下仍可快速翻转, 结果导致非对映立体异构体不能分离。



然而, 如果是 1-氯-2-甲基氮杂环丙烷 ( $\Delta G^\ddagger = 112\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), 则混合的立体异构体可以分开。化学热力学测定表明氮杂环丙烷的张力焓为  $113\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 几乎与环氧乙烷相同。离子电位为 9.8eV, 激发态的电子由 N 原子上的非键电子对产生。偶极矩 (1.89D) 也几乎与环氧乙烷相同。核磁共振谱的化学位移为:  $\delta_{\text{H}} = 1.5(\text{CH})$ ,  $1.0(\text{NH})$ ;  $\delta_{\text{C}} = 18.2$ 。

**B** 许多氮杂环丙烷类化合物的毒性都较大, 因此使用时必须小心。重要的反应如下。

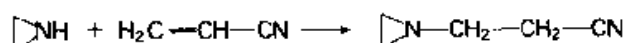
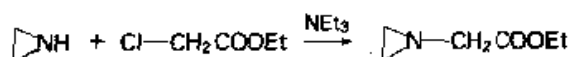
(1) 酸碱反应 N原子上没有取代的氮杂环丙烷类化合物,性质与仲胺相似。N上有取代的氮杂环丙烷类化合物的性质与叔胺相似。它们与酸反应生成对应的铵盐:



氮杂环丙烷对应的铵盐的  $pK_a=7.98$ ，因此，氮杂环丙烷的碱性弱于二甲胺 ( $pK_a=10.87$ )，强于苯胺 ( $pK_a=4.62$ )。

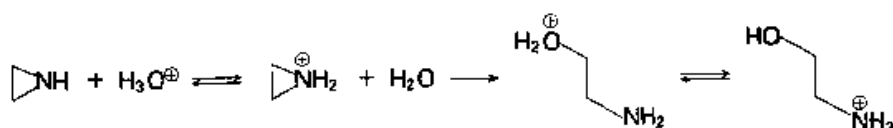
氮杂环丙烷成盐后环的稳定性降低, 有利于与亲核试剂发生开环反应。氮杂环丙烷本身与酸发生剧烈反应生成聚合产物。

(2) 与亲电试剂的反应 氮杂环丙烷类化合物像胺一样是亲核试剂，可与亲电试剂反应。饱和碳原子上的亲核取代反应以及与连有吸电子基的烯烃发生亲核加成反应的例子如下：

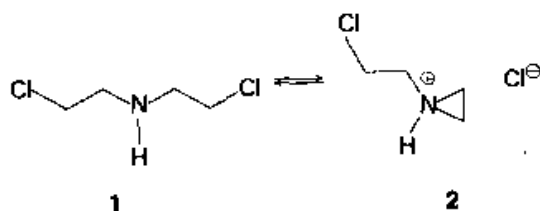


(3) 亲核开环反应 氨和伯胺与氮杂环丙烷类化合物反应生成 1,2-二胺。反应机理和立体化学与对应的环氧乙烷类化合物的反应相似。

开环反应用酸催化非常有效(A2 机理, 见 17 页)。如酸催化水解生成氨基醇:

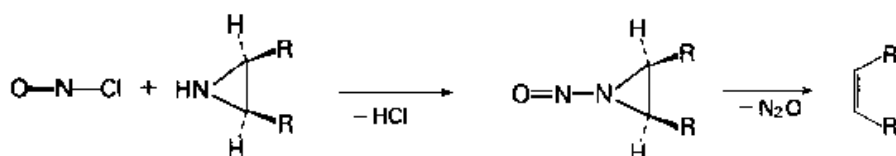


这类反应也可以看作是亲核试剂的烷基化反应。这样就可以解释氮杂环丙烷类化合物及二(2-氯乙基)胺 1 的细胞增殖抑制和抗肿瘤作用。在 1 和 1-(2-氯乙基)氮杂环丙烷氯化物 2 之间存在一个平衡。亲核性细胞组分, 如 DNA 中鸟嘌呤碱基的氨基被氮杂环丙烷离子烷基化发生亲核开环。如果是二(2-氯乙基)胺, 反应可以在其他双螺旋的 DNA 链的鸟嘌呤碱基上重复发生, 结果使两条 DNA 链发生交叉链接而阻止复制(见 27 页)。



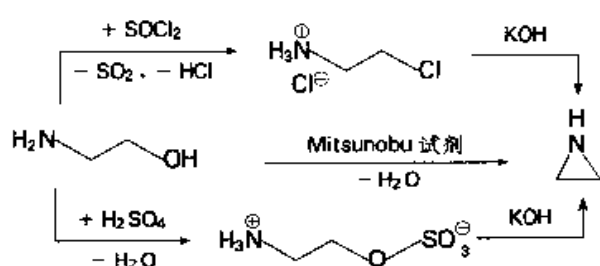
(4) 脱胺成烯烃 N 原子上没有取代基的氮杂环丙烷类化合物与亚硝酸氯作

用, 经中间体 *N*-亚硝基化合物, 立体选择性地脱氮得到烯烃。

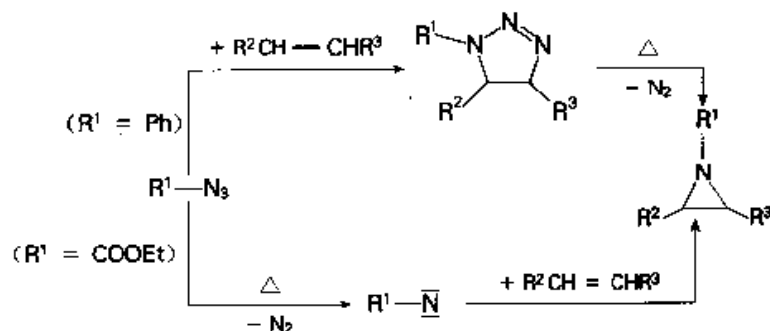


**C** 氮杂环丙烷类化合物可以由取代的胺或烯烃制备。

(1)  $\beta$ -取代胺的环化  $\beta$ -氨基乙醇可以由环氧乙烷与氨或胺反应得到, 它与亚硫酸氯反应生成  $\beta$ -氯乙胺, 进而, 在碱金属氢氧化物作用下关环得到氮杂环丙烷 (Gabriel 1888)。由氨基醇与硫酸反应得到的相应硫酸酯用碱处理也可以生成氮杂环丙烷 (Wenker 1935)。在这两种情况下, 胺在碱的作用下从铵盐中释放出来, 离去基  $\text{Cl}$  和  $\text{OSO}_3^-$  被  $\beta$ -碳上的氨基通过分子内反应所取代。利用 Mitsunobu 试剂 (三苯膦-偶氮二羧酸二乙酯) 可以使  $\beta$ -氨基乙醇直接环化脱水<sup>[16]</sup>。



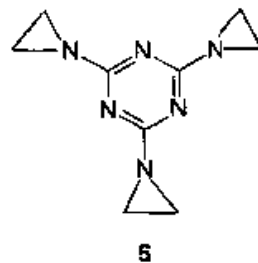
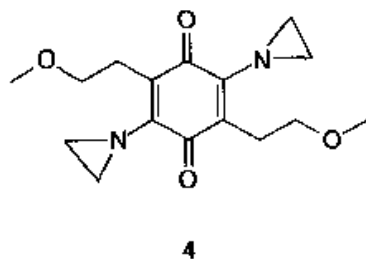
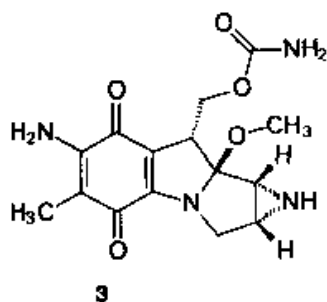
(2) 叠氮化物与烯烃的热化学或光化学反应 芳基叠氮与烯烃反应生成 4,5-二氢-1,2,3-三氮唑 (1,3-偶极环加成反应, 见 168 页), 该中间体经热解或光照失去一分子氮生成相应的氮杂环丙烷类化合物; 然而, 叠氮甲酸乙酯热解生成乙氧羰基氮烯, 该中间体与烯烃发生 [2+1] 环加成反应得到氮杂环丙烷类化合物。因此, 反应机理受取代基  $\text{R}^1$  的影响。



**D** 氮杂环丙烷, 是一种无色、溶于水、有氨气味的毒性液体 (bp  $57^\circ\text{C}$ ), 热稳定性较好, 但是最好在其中加入氢氧化钠并保存在冰箱中。

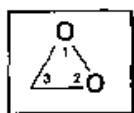
一些天然产物中含有氮杂环丙烷结构, 例如, 丝裂霉素类 (3, mitomycin

C)。该结构正是这些抗生素具有抑制细胞增殖和抗肿瘤作用的关键药效团。有许多合成的氮杂环丙烷类化合物具有抗肿瘤活性，一些化合物已用于临床，尤其是作为抗白血病药物，如 4 和 5。

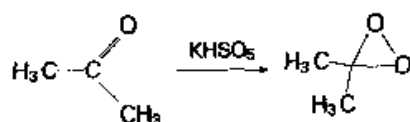


**E** 具有  $C_2$  对称性的氮杂环丙烷类化合物已被成功地作为手性配体用于烷基化反应和 Aldol 缩合反应中<sup>[17]</sup>。

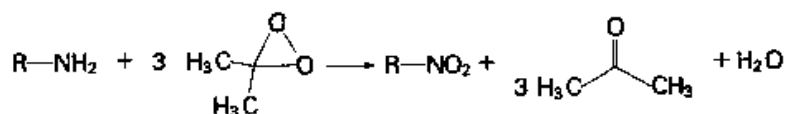
### 3.5 二氧杂环丙烷



**A-C** 从 20 世纪 80 年代中期开始才发现二氧杂环丙烷类化合物的用途<sup>[18]</sup>。它们由酮用过氧硫酸氢钾(oxone<sup>®</sup>)氧化制得。例如：



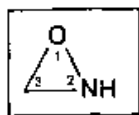
二甲基二氧杂环丙烷通过蒸馏可以与丙酮一起从反应容器中蒸出。这种  $0.1 \sim 0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的黄色溶液可用作氧化剂。例如，烯烃的环氧化<sup>[19]</sup>，氧化烯醇酸酯成  $\alpha$ -羟基羰基化合物，氧化伯胺成硝基化合物：



三氟化硼可催化二甲基二氧环丙烷异构化为乙酸甲酯。

二氟二氧杂环丙烷是一种浅黄色的稳定性气体，它是由等摩尔的氟代甲酸氟( $\text{FCO}_2\text{F}$ )和氟化氟( $\text{ClF}$ )混合物通过催化剂——氟化铯( $\text{CsF}$ )而形成的<sup>[20]</sup>。

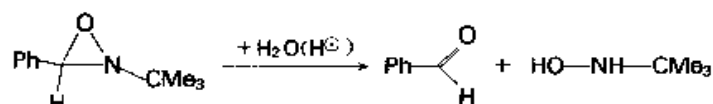
### 3.6 氧氮杂环丙烷



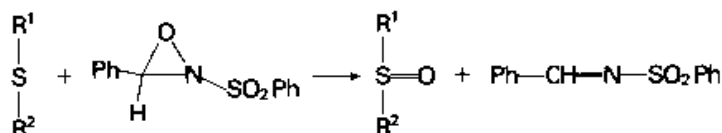
**A,B** 氧氮杂环丙烷是肟和硝酮的异构体。三烷基氧氮杂环丙烷是无色液体，稍溶于水。氧氮杂环丙烷的典型反应如下。

(1) 异构化成硝酮 作为硝酮光学异构化的一个逆反应(见本页)，氧氮杂环丙烷热解可转化成硝酮。需要的反应温度决定于氧氮杂环丙烷环上取代基的类型。

(2) 亲核开环反应 2-烷基-3-芳基氧氮杂环丙烷通过酸催化水解可生成苯甲醛和 *N*-烷基羟胺。例如：

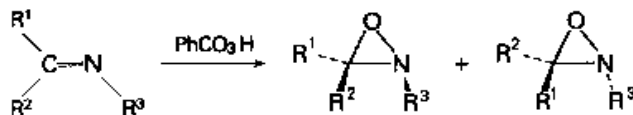


(3) 还原成亚胺 氧氮杂环丙烷类化合物，尤其是 2-苯磺酰基氧氮杂环丙烷类化合物，作为氧化剂可用于许多氧化反应中。例如，将硫醚氧化成亚砷：



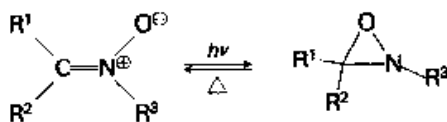
**C** 氧氮杂环丙烷类化合物可以由亚胺、硝酮或羰基化合物合成。

(1) 亚胺用过氧化氧化

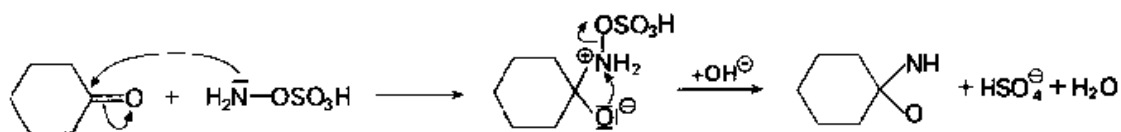


如烯烃的环氧化所示(见 18 页)，该反应是立体选择性顺式加成。对于 2-取代的氧氮杂环丙烷类化合物( $\Delta G^\ddagger = 100 \sim 130 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )，N 原子的锥体翻转活化焓太高，使得 N 原子的构型在室温下是固定不变的。因此，起始物的构型是保持的，只形成一种非对映的氮杂环丙烷异构体。对于手性亚胺或手性过氧酸，反应是对映选择性的。

(2) 硝酮的光学异构化

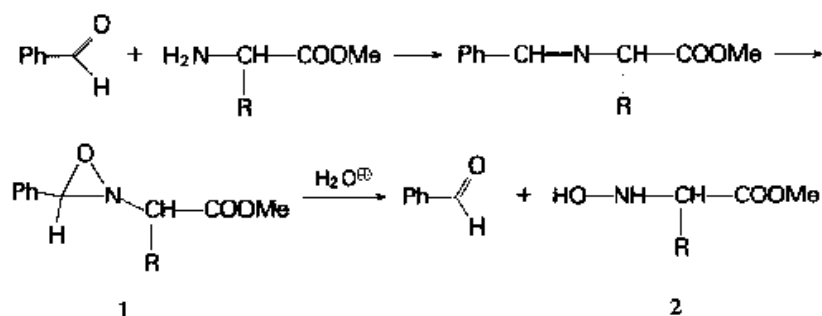


(3) 羰基化合物的胺化 在碱性条件下，羟胺-O-磺酸或氯胺可与羰基化合物发生亲核性胺化反应(Schmitz 1961)。例如：

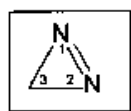


在该反应中, 发生的是 N 原子上的分子内亲核取代反应。

**E** 氧氮杂环丙烷类化合物既是氧化剂, 又是重要的合成中间体<sup>[21]</sup>。例如, *N*-羟基氨基酸酯 **2** 就是由  $\alpha$ -氨基酸酯为原料, 经过中间体氧氮杂环丙烷 **1** 制得的。

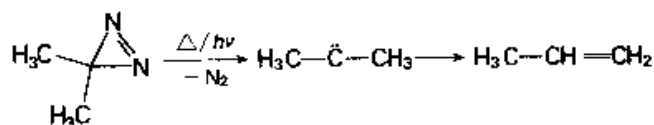


### 3.7 3H-二氮杂环丙烯

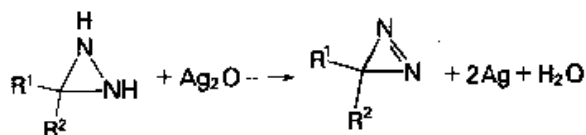


**A-D** 3H-二氮杂环丙烯是重氮烷烃的结构异构体, 它们是气体或无色液体。例如, 3,3-二甲基二氮杂环丙烯, bp 21℃。液态的 3H-二氮杂环丙烯类化合物可分解爆炸。它们的碱性非常低, 并不像重氮甲烷, 它们与酸只能随着氮气的释放慢慢反应。

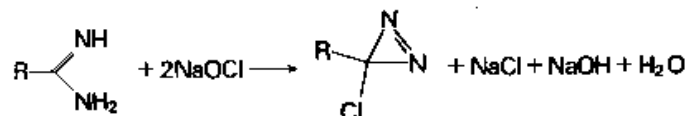
3H-二氮杂环丙烯类化合物在加热或光照条件下容易脱氮<sup>[22]</sup>。在没有碳烯受体存在的情况下, 生成的碳烯异构化为烯烃。例如:



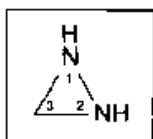
3H-二氮杂环丙烯类化合物是由 *N*-未取代的二氮杂环丙烷被氧化银或氧化汞氧化制得的 (Paulsen 1960, Schmitz 1961)。



3-氯-3H-二氮杂环丙烯类化合物是通过次氯酸钠氧化脒制得的:

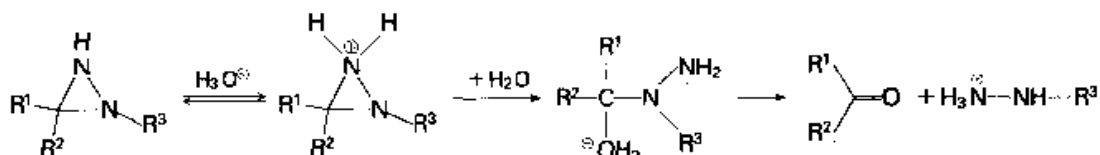


## 3.8 二氮杂环丙烷



**A-C** 二氮杂环丙烷类化合物是一种结晶，呈弱碱性。与氧氮杂环丙烷类化合物类似，由于该类化合物中的 N 原子构型是稳定的，所以可能具有立体异构现象(见 28 页)。

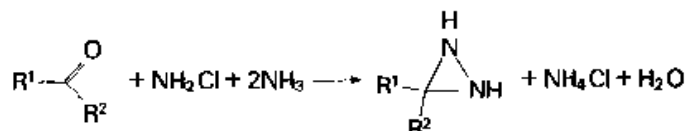
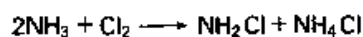
二氮杂环丙烷类化合物被酸催化水解生成酮和肼：



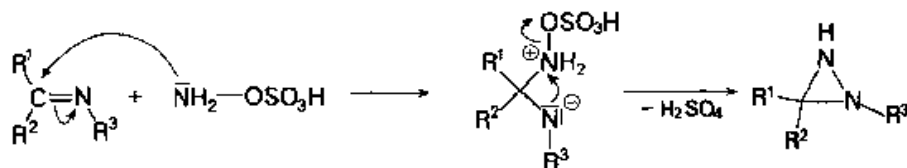
因此，肼的合成可以由亚胺与羟胺-O-磺酸，或 N-取代羟胺-O-磺酸为原料制得。

N-原子上无取代基的二氮杂环丙烷类化合物可以被氧化成对应的 3H-二氮杂环丙烯类化合物。

二氮杂环丙烷类化合物可以由氨和氯气与酮作用制得 (Paulsen, Schmitz 1959)。首先是氨和氯气形成氯胺：



氨或伯胺和羟胺-O-磺酸与酮作用也可生成二氮杂环丙烷类化合物。同样，亚胺(甲亚胺)与羟胺-O-磺酸发生氨化反应仍然可以生成二氮杂环丙烷类化合物：



## 三员杂环类化合物的一般化学性质总结

- (1) 化合物的反应活性主要决定于环的张力，但是也与杂原子的性质有关。
- (2) 三员杂环类化合物的典型反应是亲核性开环生成 1,2-二取代的脂肪族化合物。
- (3) 由于三员杂环类化合物具有非成键电子对，所以它们具有 Brønsted 碱和

Lewis 碱双重性质, 因此, 它们既可以与 Brönsted 酸反应, 也可以与亲电试剂反应。

(4) 一些体系可以发生异构化生成脂肪族化合物, 即:

——氧杂环丙烷类化合物异构化成羰基化合物;

——二氧杂环丙烷类化合物异构化成羧酸;

——氧氮杂环丙烷类化合物异构化成硝酮类化合物。

(5) 适当的试剂可以消除杂原子形成烯烃 (如: 脱氧, 脱硫, 脱氮, 脱二氮化)。

(6) 最重要的合成原理是  $\beta$  位的离去基被分子内亲核取代。

——被 O 原子取代 (氧杂环丙烷)

——被 S 原子取代 (硫杂环丙烷)

——被 N 原子取代 (氮杂环丙烷)

——被负 C 原子取代 (2H-氮杂环丙烯)

(7) 含氧杂环可以通过过氧化物氧化烯烃、酮或亚胺制得。

(8) 羰基化合物或亚胺发生胺化反应生成氧氮杂环丙烷和二氮杂环丙烷。

(9) 叠氮化物和烯烃反应生成 N-杂环化合物 (氮杂环丙烷和 2H-氮杂环丙烯)。

(10) 只有环氧乙烷类化合物在制备化学中是重要的。然而, 有些情况下, 其他三员杂环化合物也可作为有用的合成中间体或试剂 (如: 2H-氮杂环丙烯, 二氧环丙烷, 氧氮杂环丙烷, 二氮杂环丙烷)。

## 参考文献

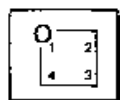
- 1 A. Miyashita, T. Shimada, A. Sugawara, H. Nohira, *Chem. Lett.* **1986**, 1323.
- 2 G. Palumbo, C. Fereri, R. Caputo, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1307;  
J. S. Baywa, R. C. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3021;  
C. Bonini, G. Righi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1531.
- 3 A. Ookawa, M. Kitade, K. Soai, *Heterocycles* **1988**, 27, 213.
- 4 H. N. C. Wong, M. Y. Honn, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Heterocycles* **1987**, 26, 1345.
- 5 V. G. Dryuk, *Tetrahedron* **1976**, 32, 2855.
- 6 A. Pfenniger, *Synthesis* **1986**, 89;  
E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1693;  
P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8885.
- 7 Yu. G. Gololobov, A. N. Nesmeyanov, V. P. Lysenko, I. E. Boldeskal, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2609.
- 8 H. Mimoun, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 734.
- 9 A. Kleemann, R. S. Nygren, R. M. Wagner, *Chem.-Ztg.* **1980**, 104, 283.
- 10 W. Adam, M. Balci, *Tetrahedron* **1980**, 36, 833;  
H.-J. Altenbach, B. Voss, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 410.
- 11 R. G. Harvey, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 218;  
J. M. Sayer, A. Chadha, S. K. Argawal, H. J. C. Yeh, H. Yagi, D. M. Jerina, *J. Org.*

- Chem.* **1991**, 56, 20.
- 12 S. Y. Ko et al., *Science* **1983**, 220, 949;  
Y. Mori, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 849.
  - 13 A. V. Fokin, M. A. Allakhverdiev, A. F. Kolomiets, *Usp. Chim.* **1990**, 59, 705.
  - 14 L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratory*, University Science Books: Mill Valley, CA **1989**.
  - 15 P. Wipf, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 140;  
H. Heimgartner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 238;  
C. B. Bucher, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1903;  
F. Palacios, A. M. Ochoa de Rentana, E. Martinez de Marigorta, J. M. de los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2391.
  - 16 J. R. Pfister, *Synthesis* **1984**, 969.
  - 17 D. Tanner, C. Birgersson, A. Gogoll, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9797;  
H. M. I. Osborn, J. Sweny, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1693.
  - 18 M. Gilbert, M. Ferrer, F. Sanchez-Bacza, A. Messeguer, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8643;  
S. E. Denmark, Z. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8964.
  - 19 R. W. Murray, D. L. Shiang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 349.
  - 20 O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 69;  
W. Adam, A. K. Smerz, C.-G. Zhao, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 298.
  - 21 F. A. Davis, A. Kumar, B.-C. Chen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1143;  
S. Andreae, E. Schmitz, *Synthesis* **1991**, 327;  
J. Aube, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 269.
  - 22 M. T. H. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 11, 127;  
I. R. Likhovotvorik, E. L. Tae, C. Ventre, M. S. Platz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 795.

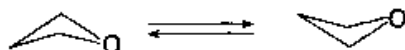
## 4 四员杂环

四员杂环的张力小于相应的三员杂环，大约相当于环丁烷。然而，开环形成非环状产物仍是主要反应。同时，它们与对应的脂肪族化合物(醚，硫醚，仲和叔胺，亚胺)的反应也很类似。

### 4.1 氧杂环丁烷



**A** 氧杂环丁烷是一个稍微扭曲的正方形，氧原子的夹角为  $92^\circ$ 。尽管比环氧乙烷的键角大  $30^\circ$ ，但热力学测定的张力焓为  $106.3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，仅比环氧乙烷小  $7.7\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。其原因是氧杂环丁烷的环由于 C—H 键的相互重叠作用而产生了相当的 Pitzer 张力。这种张力由于两个非平面结构之间的皱褶而减小，同时导致键角接近正常。

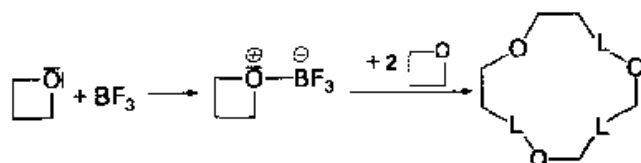


这就使得键角张力和 Pitzer 张力之间相互抵消，结果使总张力能降到最小。环翻转的活化能 ( $0.181\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) 低于分子振动能。因此，环的翻转非常快，使得我们可以认为分子是一个平面结构。

**B** 氧杂环丁烷类化合物可以像环氧乙烷类化合物一样发生开环反应，只是要求反应条件较剧烈，反应速度较慢。两个重要的反应如下。

(1) 酸催化的亲核开环反应 氧杂环丁烷类化合物与卤化氢反应生成 3-卤代醇，酸催化水解生成 1,3-二醇。

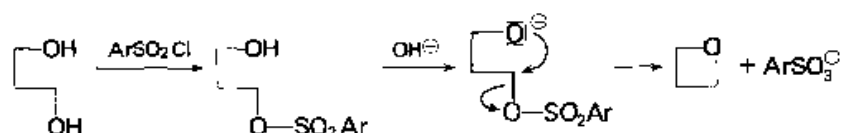
(2) 环化低聚和多聚反应 Lewis 酸，如三氟化硼，能与氧原子的非键电子对加合。因此，在二氯甲烷中，可引发环化低聚，主要产物是环化三聚物，1,5,9-三氧杂环十二烷<sup>[1]</sup>。



在不同的条件下, 尤其是有水存在下, 常形成线性聚合产物。

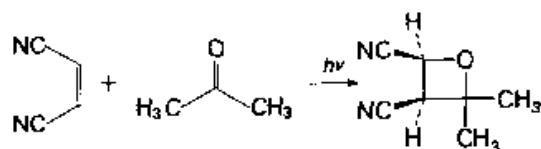
**[C]** 氧杂环丁烷类化合物的合成方法主要有两种, 即  $\gamma$ -取代醇的环化和 Paterno-Büchi 反应。

(1)  $\gamma$ -取代醇的环化  $\gamma$ -位带有离去基的醇可以环化成氧杂环丁烷类化合物。例如,  $\gamma$ -卤代醇的环化脱卤反应, 该反应类似于由  $\beta$ -卤代醇合成环氧丙烷 (见 17 页)。氧杂环丁烷类化合物还可以由 1,3-二醇经过单芳基磺酸酯合环制得:

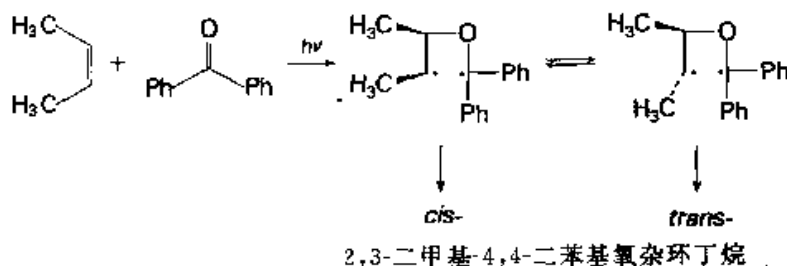


作为上述方法的补充, 也可用正丁基锂处理 1,3-二醇的四氢呋喃溶液, 使之先转化成烷氧基锂, 然后加入苯磺酰氯。用正丁基锂更有利于最后的环化反应<sup>[2]</sup>。

(2) Paterno-Büchi 反应 羰基化合物与烯烃的光化  $[2+2]$  环加成反应称作 Paterno-Büchi 反应<sup>[3]</sup>。羰基化合物在光照下变成电子激发态 ( $n \rightarrow \pi^*$  过渡)。在电子激发态首先是处于单线态, 即  $n$ -MO 中电子的旋转和  $\pi^*$ -MO 中电子的旋转是反平行的, 然后, 转化成能量较低的三线态 (在这种状态下两个电子的旋转是平行的)。根据 Woodward-Hoffmann 规则, 为了保证与烯烃协同加成, 反应一定是立体选择性的。实际上, 在与带有吸电子取代基的烯烃反应时, 即可观察到这种选择性。例如:



相反, 在与连有给电子取代基的烯烃反应时经过的是自由基中间体, 例如:

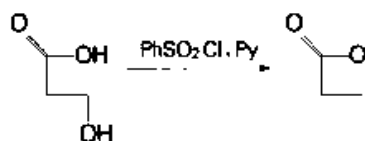


即使酮和羧酸酯的  $C=O$  双键也可以发生 Paterno-Büchi 反应。

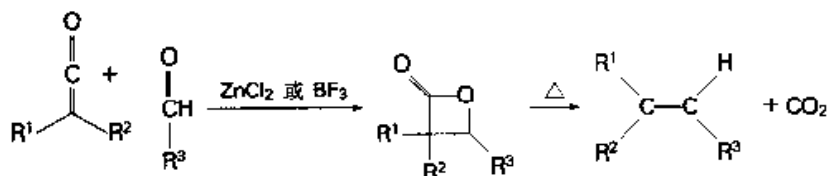
**[D]** 氧杂环丁烷, 无色, 易与水互溶, bp  $48^\circ\text{C}$ , 由乙酸-3-氯丙酯在浓氢氧化钾作用下合环制得, 收率 40%<sup>[1]</sup>。

氧杂环丁烷-2-酮类化合物, 也称作  $\beta$ 内酯类化合物<sup>[4]</sup>。它们是由  $\beta$ 羟基酸

与苯磺酰氯在吡啶存在下发生环化反应制得的：



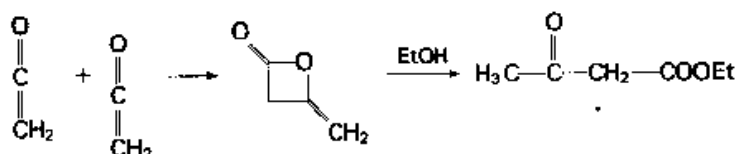
另一种方法是由醛与烯酮在 Lewis 酸催化下发生[2+2]环加成反应：



$\beta$ -内酯类化合物加热脱羧生成烯烃。因此，可以由  $\beta$ -羟基酸或烯酮和醛制备烯烃，这是对 Wittig 反应的补充。

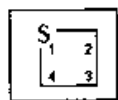
$\beta$ -内酯比  $\gamma$ -和  $\delta$ -内酯的反应性更强，这是环的张力所致。当用氢氧化钠处理时，由于羟基负离子进攻羰基碳原子，形成的是  $\beta$ -羟基羧酸盐。

双烯酮(4-亚甲基氧杂环丁烷-2-酮)由烯酮二聚形成，烯酮可由丙酮或醋酸热解得到。双烯酮是一种重要的工业中间体。它在乙醇作用下开环生成乙酰乙酸乙酯，亲核试剂进攻羰基的碳原子。

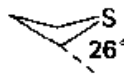


氧杂环丁烷在自然界中很少存在。双萜醇类化合物紫杉醇(紫杉醇, paclitaxel<sup>®</sup>)是 1971 年从太平洋天然红豆杉(紫杉属)的树皮中分离得到并确证其结构的。该化合物现在已市场化，其结构中含有氧杂环丁烷，并且有很强的抗肿瘤活性和抗白血病活性。它的全合成已经完成<sup>[5]</sup>。

## 4.2 硫杂环丁烷(Thietane)

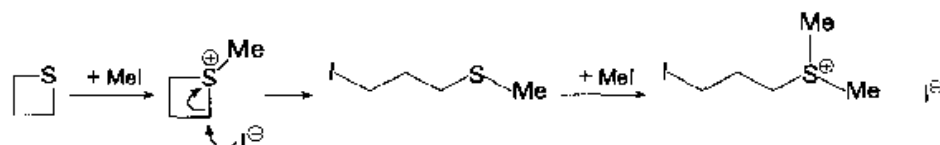


**A** 化学热力学测定硫杂环丁烷的张力焓为  $80\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。光谱学研究表明环翻转的活化能为  $3.28\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，处于 4 个最低的振动能级上。然而，环不是处于一个平面上：

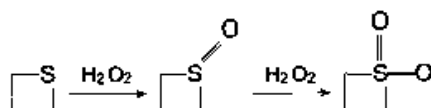


**B** 硫杂环丁烷类化合物与亲核试剂的反应活性远低于硫杂环丁烯。例如，硫

杂环丁烷在室温下不能与氨或胺反应。亲电试剂进攻 S 原子可导致开环。例如，酸的加入能引起聚合。另一个例子是它们可与卤代烃发生开环反应。

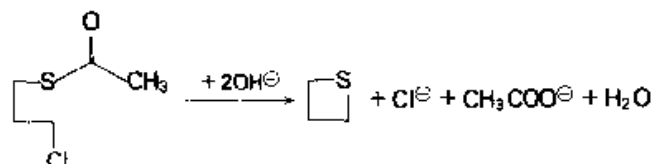


此例再次证明环中杂原子带正电荷使环的稳定性降低。过氧化氢和过氧酸可将硫杂环丁烷类化合物氧化成对应的 1,1-二氧化物(环磺)，反应经过中间体 1-氧化物。

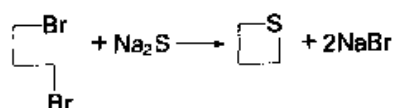


**C** 硫杂环丁烷类化合物可以由  $\gamma$ -卤代硫醇或 1,3-二卤代烷烃按下列方法制得。

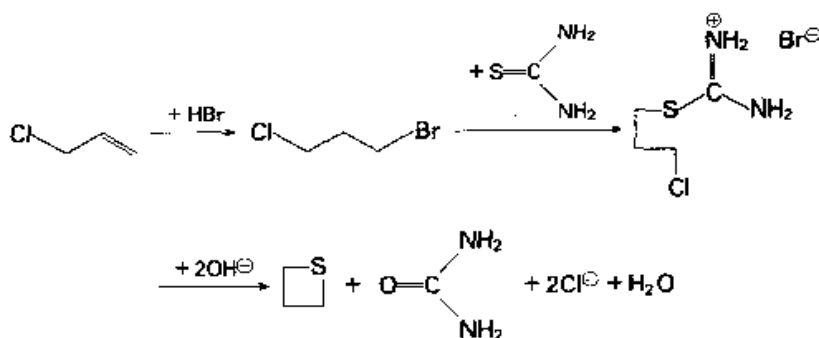
(1)  $\gamma$ -卤代硫醇或它们的乙酰化衍生物在碱作用下环化



(2) 1,3-二卤代烷与硫化钠或硫化钾作用

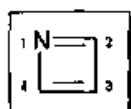


若由 1-溴-3-氯丙烷先转化成 3-氯丙基异硫脲的溴化物，然后再环化产率会更高。1-溴-3-氯丙烷可由氢溴酸与烯丙基氯加成得到：

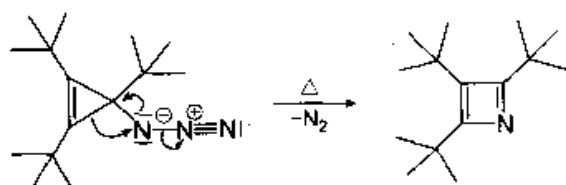


**D** 硫杂环丁烷，无色，不溶于水，bp  $94^{\circ}\text{C}$ ，在室温下可缓慢聚合，在光照下聚合加速。

### 4.3 氮杂环丁二烯(Azete)



**A-D** 氮杂环丁二烯与环丁二烯是等  $\pi$  电子体，是最简单的反芳香性杂轮烯。可以预测它是一种热力学不稳定、且反应活性很强的化合物。迄今为止，该母体化合物还没有被合成。1973 年，报道了三(二甲氨基)氮杂环丁二烯的合成。1986 年，Regitz 通过 3-叠氮-1,2,3-三叔丁基环丙烯的热解成功地合成了三叔丁基氮杂环丁二烯<sup>[6]</sup>：

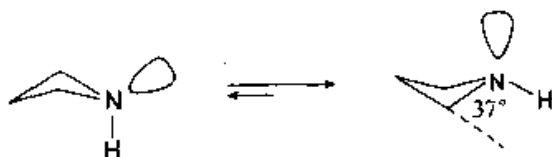


三叔丁基氮杂环丁二烯是一种浅红色针状结晶，mp 37°C。三个大的叔丁基使环的稳定性大大增强，使得聚合反应的速度非常慢，即使在较高的温度下仍有高的  $\Delta G^\ddagger$  值。同样，根据 Woodward-Hoffmann 规则，作为协同的 [2+2] 环加成反应的逆反应，该化合物分解成炔烃和腈的  $\Delta G^\ddagger$  值也非常高。所以，三叔丁基氮杂环丁二烯对上述两种反应都是动力学稳定的。

#### 4.4 氮杂环丁烷(Azetidine)



**A** 从前，氮杂环丁烷被称作三亚甲基亚胺(trimethyleneimine)。环翻转的活化能是  $5.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，稍低于环丁烷( $6.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )。具有平伏 N—H 键的构象异构体能量较低。



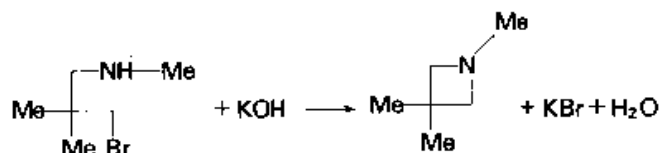
**B** 氮杂环丁烷类化合物是热力学稳定的，比氮杂环丙烷类化合物的反应活性低。它们的反应性能与脂肪族仲胺很相似。氮杂环丁烷的  $\text{p}K_a$  值为 11.29，碱性强于氮杂环丙烷( $\text{p}K_a = 7.98$ )，甚至强于二甲胺( $\text{p}K_a = 10.73$ )。N 原子上无取代的氮杂环丁烷类化合物与卤代烃反应生成 1-烷基氮杂环丁烷，该产物可进一步与卤代烃反应得到氮杂环丁烷的季铵盐类化合物。氮杂环丁烷类化合物与酰卤反应得到对应的酰化产物，与亚硝酸反应得到对应的 1-亚硝基化产物。

与氮杂环丙烷相同，N 原子上的正电荷使环的稳定性降低。在酸催化下发生亲核开环反应。与氯化氢反应生成  $\gamma$ -氯代胺。1,1-二烷基氮杂环丁烷氯化物加热

异构化成  $\gamma$ -氯代叔胺。相反, 碱和还原剂都不能使氮杂环丁烷类化合物开环。

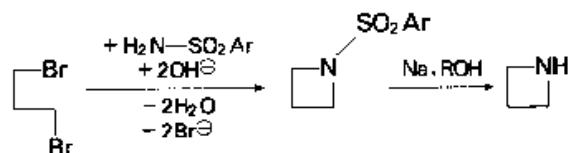
**C** 氮杂环丁烷类化合物可由  $\gamma$ -取代胺或 1,3-二卤代烃为起始原料制得:

(1)  $\gamma$ -取代胺的环化  $\gamma$ -卤代胺在碱作用下脱卤化氢, 产率低于对应的氮杂环丙烷的合成。



Mitsunobu 试剂(见 26 页)<sup>[7]</sup>适合于由  $\gamma$ -氨基醇类化合物经环化脱水制备氮杂环丁烷类化合物。

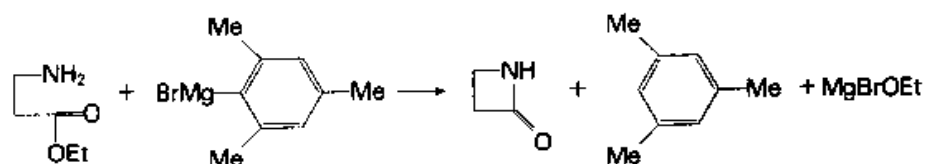
(2) 对甲苯磺酰胺在碱作用下与 1,3-二卤代烃反应:



对甲苯磺酰基可以通过还原反应从 1-对甲苯磺酰基氮杂环丁烷中除去。

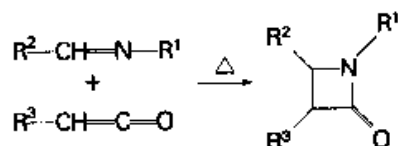
**D** 氮杂环丁烷, 易与水互溶, 无色液体, bp 61.5°C, 有氨的气味, 在空气中像烟雾。

氮杂环丁烷-2-酮, 也叫  $\beta$ -内酰胺<sup>[7a]</sup>, 可以由  $\beta$ -氨基酸环化脱水制得, 反应最好是以乙腈为溶剂, 在  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  和  $\text{NaHCO}_3$  作用下实现<sup>[8]</sup>。若以  $\beta$ -氨基酸乙酯为原料, 则要在 2,4,6-三硝基苯基溴化镁作用下完成:



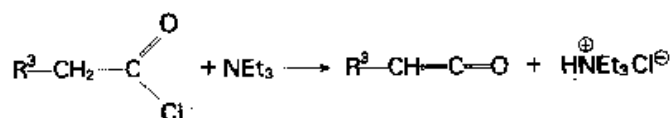
[2+2]环加成反应也是制备  $\beta$ -内酰胺类化合物的重要方法。三种成功的途径如下:

(1) 亚胺+烯酮



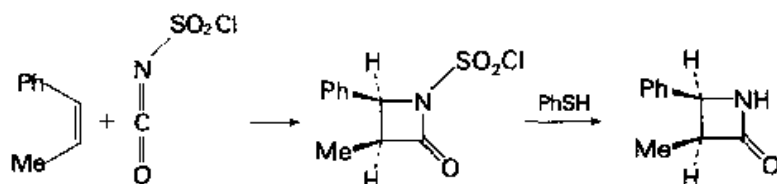
该[2+2]环加成反应是由 Staudinger 于 1907 年发现的。

(2) 亚胺+活化的羧酸 亚胺与酰氯在三乙胺存在下反应生成  $\beta$ -内酰胺类化合物。中间体烯酮由酰氯与胺反应形成:

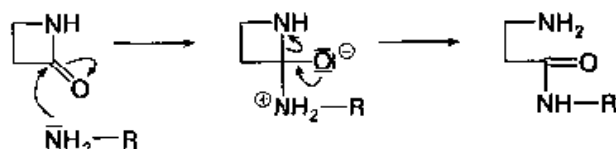


羧酸的活化也可以用 Mukaiyama 试剂(2-氯-1-甲基吡啶碘化物, 见 260 页)。羧酸与该试剂, 三正丙胺和亚胺在二氯甲烷中反应即生成  $\beta$  内酰胺类化合物<sup>[9]</sup>。

(3) 氯磺酰基乙氰酸酯+烯烃 氯磺酰基乙氰酸酯由氯化腈与三氧化硫反应制得。它与烯烃反应生成 1-氯磺酰基  $\beta$  内酰胺类化合物, 1-位上的氯磺酰基可在苯硫酚的作用下脱去。环化反应是立体选择性的, *Z*-烯烃形成的是 *cis*- $\beta$  内酰胺类化合物:

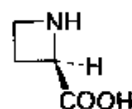


由于环的张力影响,  $\beta$  内酰胺类化合物比  $\gamma$ -和  $\delta$ -内酰胺类化合物的反应活性强。例如, 它们在碱的作用下裂解成对应的  $\beta$  氨基酸盐; 在酸催化下水解生成  $\beta$  羧基铵盐。以烯烃和氯磺酰基乙氰酸酯为原料, 可以实现  $\beta$  氨基酸的立体选择性合成。氨或胺与  $\beta$  内酰胺反应, 也发生开环反应生成  $\beta$  氨基酰胺。可以认为是它们被  $\beta$  内酰胺酰化。

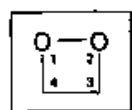


$\beta$  内酰胺在 THF 中被二异丁基氢化铝或氯化铝和二氯化铝的氢化物还原, 生成对应的氮杂环丁烷类化合物<sup>[10]</sup>。

$\beta$  内酰胺骨架存在于青霉素(见 131 页)和头孢菌素类药物的结构中(见 333 页), 这类天然产物被称为  $\beta$  内酰胺类抗生素。它们能阻止形成细菌细胞壁的化合物的生物合成。 $\beta$  内酰胺类抗生素目前在临床上应用最为广泛。(S)-氮杂环丁胺-2-羧酸是一种环状氨基酸, 它不存在于蛋白质中, 而是在龙舌兰属和百合科类植物中被发现的, 并从铃兰中第一次分离得到。



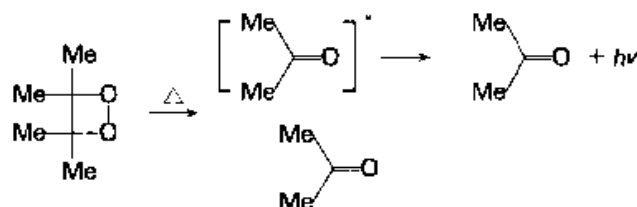
## 4.5 1,2-二氧环丁烷 (1,2-Dioxetane)



**A,B** 1,2-二氧环丁烷类化合物是一类高吸热性化合物。这部分是由于其环张

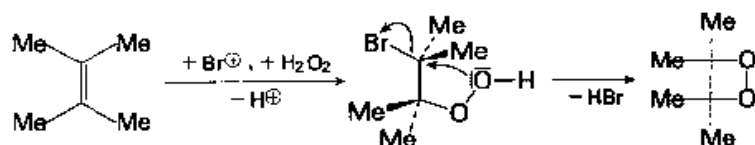
力,最重要的是由于过氧键的低键能所致。

1,2-二氧环丁烷类化合物的典型反应是热分解。这类化合物在苯或其他溶剂中被加热发射出蓝光。这种现象被称为化学发光<sup>[11]</sup>。根据轨道对称守恒原理,已经证明有一分子处于电子激发态的丙酮生成。在这种情况下,电子激发态的分子(用 \* 标记)通过热解产生,随着光的发射,分子恢复基态。

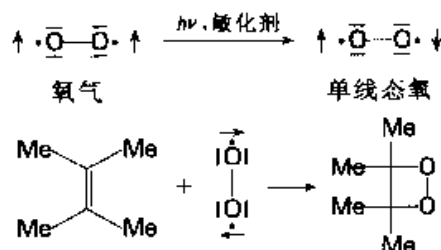


**C** 1,2-二氧环丁烷类化合物的制备方法主要有两种,即分别由  $\beta$ -卤代过氧醇或烯烃为起始原料制得。

(1)  $\beta$ -卤代过氧醇脱卤化氢 烯烃的亲电溴化反应,例如,以 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲为亲电试剂,在浓过氧化氢存在下反应,可生成  $\beta$ -溴代过氧醇类化合物。 $\beta$ -溴代过氧醇类化合物在碱或醋酸银的作用下发生环化反应得到 1,2-二氧环丁烷类化合物(Kopecki 1973)。例如:

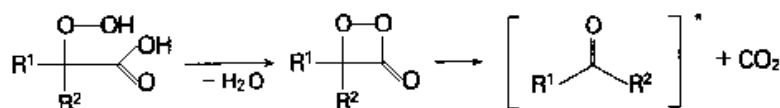


(2) 烯烃光致生氧反应 供电子取代的烯烃与单线态氧特别容易发生 [2+2] 环加成反应生成 1,2-二氧环丁烷类化合物。在敏化染料存在下,如用光照射甲基蓝,将氧气通入烯烃的溶液中即生成单线态氧,并直接与烯烃发生反应:



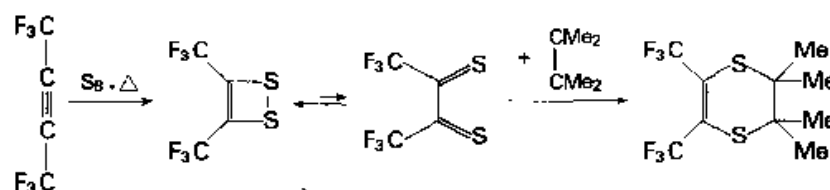
**D** 四甲基-1,2-二氧环丁烷,黄色结晶, mp 76~77℃,当温度稍高于熔点时会发光。

1,2-二氧环丁烷-3-酮类化合物,也称作  $\alpha$ -过氧内酯。在低温下,通过  $\alpha$ -过氧羧基酸与二环己基碳二亚胺发生缩合反应可以制得它们的溶液。这种溶液在室温下可分解并伴随化学发光:

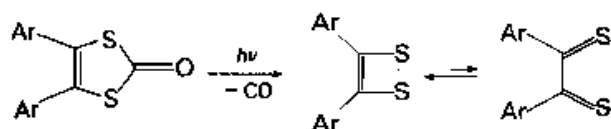




异构化成 1,2-二硫酮。吸电子取代基的存在(如  $\text{F}_3\text{C}$ )有利于形成 1,2-二硫环丁烯类化合物。1,2-二硫酮与 2,3-二甲基-2-丁烯发生  $[4+2]$  环加成生成六取代的 2,3-二氢-1,4-硫因(hexasubstituted 2,3-dihydro-1,4-dithiine)。

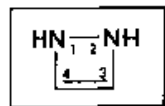


**3,4-二甲氨基-1,2-二硫环丁烯** 在溶液中能与对应的 1,2-二硫酮形成平衡<sup>[15]</sup>。

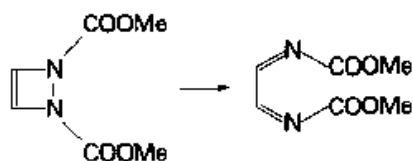


**3,4-二叔丁基-1,2-二硫环丁烯** 由 2,2,5,5-四甲基己-3-炔(二叔丁基乙炔)与硫在 190℃ 的高压釜中反应制得<sup>[16]</sup>。它是热稳定的,且主要是以 1,2-二硫环丁烯的形式存在。等价异构化成 1,2-二硫酮的形式会增加分子的立体张力。

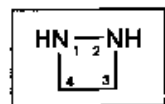
#### 4.7 1,2-二氢-1,2-二氮杂环丁烯(1,2-Dihydro-1,2-diazete)



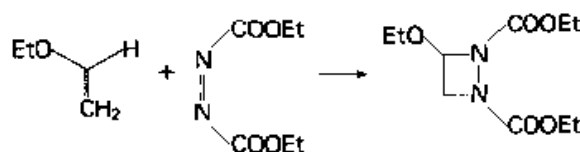
尽管该类化合物是苯的等  $\pi$  电子体,但是到目前为止,只制备得到一种类似物,即 1,2-二甲氧羰基-1,2-二氢-1,2-二氮杂环丁烯。即使在室温下,该化合物也只能缓慢地等价异构化成对应的 1,2-二亚胺<sup>[17]</sup>:



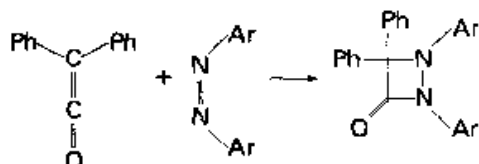
#### 4.8 1,2-二氮杂环丁烷(1,2-Diazetidene)



**A-C** 该母体化合物至今也没有制得,然而,已知的衍生物却很多。标准的合成方法是富电子的烯烃(如烯醇醚)或烯胺与偶氮化合物发生  $[2+2]$  环加成反应。例如:

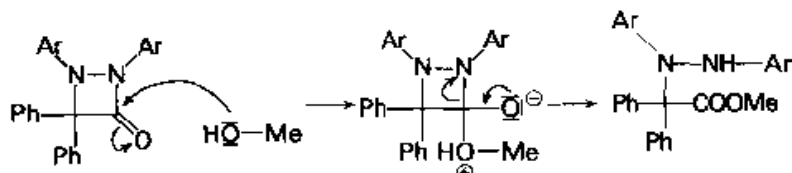


烯酮与偶氮化合物发生[2+2]环加成反应生成1,2-二氮杂环丁烷-3-酮,例如:



1,2-二氮杂环丁烷类化合物和1,2-二氮杂环丁烷-3-酮类化合物对热都很稳定。它们在强热下会分解成偶氮化合物和烯烃或烯酮,或两分子的亚胺,或亚胺和异氰酸酯。

与 $\beta$ 内酰胺类化合物相似,1,2-二氮杂环丁烷-3-酮类化合物与亲核试剂反应发生开环,例如:



少数1,2-二氮杂环丁烷-3-酮类化合物非常活泼,在湿润的空气中即可开环。

#### 四员杂环化合物的一般化学性质总结

(1) 化合物的稳定性和反应活性主要取决于环的张力和一个或多个杂原子的性质。不但氮杂环丁二烯——反芳香性化合物,反应活性很高,而且芳香性的1,2-二硫杂环丁烷和1,2-二氢-1,2-二氮杂环丁烷也很不稳定,有非常强的反应活性。

(2) 亲核开环反应比三员杂环要慢,但可被酸催化。

(3) 特殊的开环反应是[2+2]环加成反应的逆反应(氧杂环丁烷-2-酮,1,2-二氧杂环丁烷,1,2-二氧杂环丁烷-3-酮,1,2-二氮杂环丁烷,1,2-二氮杂环丁烷-3-酮)和等价异构化(1,2-二硫杂环丁烯,1,2-二氢1,2-二氮杂环丁烯)。

(4) 氧杂环丁烷-2-酮,氮杂环丁烷-2-酮和1,2-二氮杂环丁烷-3-酮都比五员和六员杂环的同系物反应活性高。亲核试剂进攻它们的羰基碳原子,开环生成 $\gamma$ -取代的羧酸或羧酸衍生物。

(5) 重要的合成原理是分子内亲核取代 $\gamma$ -位的离去基:

- 被O原子取代(氧杂环丁烷,氧杂环丁烷-2-酮,1,2-二氧杂环丁烷,1,2-二氧杂环丁烷-3-酮);
- 被S原子取代(硫杂环丁烷);
- 被N原子取代(氮杂环丁烷)。

合成这些化合物的反应速率大于相应的合成三员杂环的速率, 因为, 所得产物的环张力较小。而同时, 熵的增加也较小, 这是由于在活化的复合物中失去了内部旋转的两维自由度。

(6) [2+2] 环加成反应对于四员杂环化合物的合成非常重要:

——羰基化合物+烯烃→氧杂环丁烷类化合物

——醛+烯酮→氧杂环丁烷-2-酮类化合物

——亚胺+烯酮→氮杂环丁烷-2-酮类化合物

——异氰酸酯+烯烃→氮杂环丁烷-2-酮类化合物

——单线态氧+烯烃→1,2-二氧杂环丁烷类化合物

——烯烃+偶氮化合物→1,2-二氮杂环丁烷类化合物

——烯酮+偶氮化合物→1,2-二氮杂环丁烷-3-酮类化合物

(7) 四员杂环在有机合成中有一定的应用。例如: 利用氧杂环丁烷-2-酮类化合物可以合成烯烃, 利用氮杂环丁烷-2-酮类化合物可合成 $\beta$ -氨基酸。

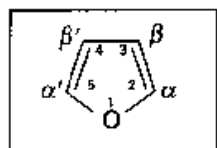
## 参考文献

- 1 J. Dale, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8707.
- 2 P. Picard, D. Leclercq, J.-P. Bats, J. Moulines, *Synthesis* **1981**, 550.
- 3 M. Braun, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1985**, 33, 213.
- 4 A. Pomier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1993**, 441; **1995**, 729.
- 5 K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15; R. A. Holton et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597, 1599.
- 6 U.-J. Vogelbacher, M. Regitz, R. Mynott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 842; M. Regitz, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1991**, 39, 9.
- 7 P. G. Sammes, S. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 682.
- 7a M. J. Miller, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5553.
- 8 M. F. Loewe, R. J. Cvetovich, G. G. Hazen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2299.
- 9 G. I. Georg, P. M. Mashava, X. Guan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 581.
- 10 I. Ojima, M. Zhao, T. Yamato, K. Nakahashi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5263.
- 11 W. Adam, G. Cilento, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 529; W. Adam, W. J. Baader, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 166.
- 12 W. Adam, *J. Chem. Educ.* **1975**, 52, 138.
- 13 A. G. Mohan, N. J. Turro, *J. Chem. Educ.* **1974**, 51, 528; B. Z. Shakhshiri, L. G. Williams, G. E. Dircen, A. Francis, *J. Chem. Educ.* **1981**, 58, 70.
- 14 S. Albrecht, H. Brandl, W. Adam, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, 40, 547; A. Mayer, St. Neuenhofer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1044.
- 15 W. Kusters, P. De Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2383; S. B. Nielsen, A. Senning, *Sulfur Reports* **1995**, 16, 371; J. Nakayama, A. Mizumura, Y. Yokomori, A. Krebs, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8583.
- 16 J. Nakayama, K. S. Choi, I. Akiyama, M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 115; K. S. Choi, I. Akiyama, M. Hoshino, J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 623.
- 17 E. E. Nunn, R. N. Warrenner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 818.

## 5 五员杂环

五员杂环是一大类杂环化合物，它们几乎没有环张力，因此，与三员杂环和四员杂环相比，很少发生开环反应。对于五员杂环化合物，重点应考虑的是它们属于芳香性杂环，还是属于杂环烷烃或杂环烯烃(见2页)。芳香性杂环的判断标准有多种，不同的判据所得的结论有一定差异<sup>[1]</sup>。本部分将以不同结构的五员杂环为例，阐明杂原子的性质和数量是影响杂环化合物性质的最关键因素。对于含有一个氧原子的五员杂环，呋喃被定义为该类化合物的母体。

### 5.1 呋喃



**A** 通常，将呋喃环中氧原子的邻位标记为  $\alpha$  和  $\alpha'$ 。呋喃失去一个氢后叫呋喃基。呋喃的所有原子都在一个平面上，形成一个略微变形的正五边形(见图 5.1)。

在呋喃中，C-3 和 C-4 之间的键比 C-2 和 C-3 以及 C-4 和 C-5 之间的键要长。呋喃的电离能为 8.89eV，电子是从第三个  $\pi$ -分子轨道离去的[见图 5.2(b)]。呋喃的偶极矩是 0.71D，负电荷位于氧原子上。与之相比，四氢呋喃的偶极矩却是 1.75D。呋喃分子的偶极矩小说明氧上的一对孤对电子通过共轭而离域化了。呋喃的紫外(UV)及核磁共振数据如下：

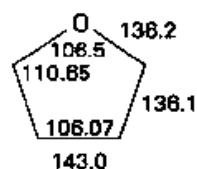


图 5.1 呋喃的结构  
(键长：pm，键角：度)

| UV(乙醇)                      | <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) |
|-----------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\lambda$ /nm( $\epsilon$ ) | $\delta$ (ppm)                           | $\delta$ (ppm)                            |
| 208(3.99)                   | H-2/5; 7.46                              | C-2/5; 143.6                              |
|                             | H-3/4; 6.36                              | C-3/4; 110.4                              |

呋喃的核磁共振信号出现在典型的苯类化合物区域内，这表明呋喃分子中存在反磁环流，具有环状共轭体系的芳香性特征。

呋喃电子结构如图 5.2(a) 所示。环上的所有原子都是  $sp^2$ -杂化，5 个  $2p_z$  原子轨道的交叠产生离域化的  $\pi$  分子轨道，其中三个为成键轨道，两个为反键轨道。

呋喃分子轨道中的成键轨道  $\pi_2$  和  $\pi_3$ ，以及反键轨道  $\pi_4^*$  和  $\pi_5^*$  的能量是不

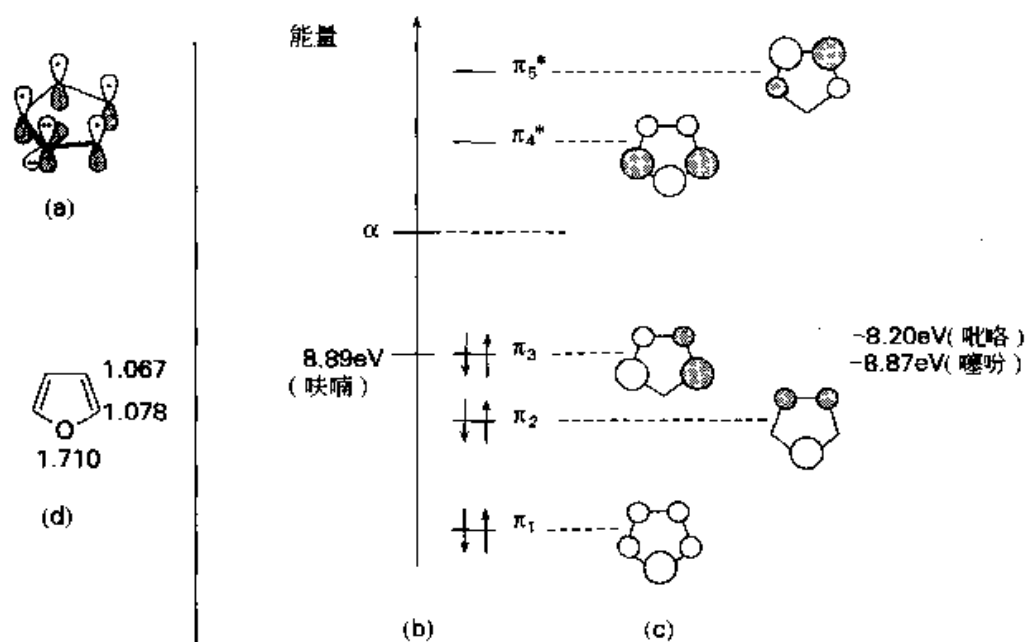


图 5.2 呋喃的电子结构

(a) 环上原子的  $sp^2$ -杂化；(b)  $\pi$  分子轨道的能级图(定性)和电子分布图；(c)  $\pi$  分子轨道(氧原子位于五边形最底角)；(d)  $\pi$  分子轨道密度(根据本书卷首之分子轨道介绍计算而得)<sup>[2]</sup>

同的，这与等  $\pi$  电子体系的苯及环戊二烯负离子不一样。由于呋喃中  $\pi_3$  轨道的节点平面通过杂原子，而  $\pi_2$  轨道节点平面不经过杂原子，因此  $\pi_2$  轨道和  $\pi_3$  轨道失去简并性。每一个碳原子贡献一个电子而氧原子贡献两个电子。6 个电子占据了 3 个成键  $\pi$  分子轨道。由于 6 个电子分布在 5 个原子上， $\pi$  电子分布在每个原子上的密度大于 1(见图 5.2)，因此呋喃是富  $\pi$  电子杂环体系。

共振能<sup>[1]</sup>作为环状共轭体系芳香性的定量标准已经使用了很多年。共振能为环状共轭体系与其非共轭结构或脂肪族结构相比的能量损失，能量差越大越稳定。可以用理论计算，也可以通过实验测定。后者称为经验共振能(empirical resonance energy)。呋喃的经验共振能介于  $62.3 \sim 96.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  之间。由于不同实验室采用不同的方法，测定的数值也有所不同。呋喃  $\pi$  电子体系的能量比计算定域的  $\pi$  电子的能量总和要低，这一能量差可视为呋喃分子中  $\pi$  电子离域化而释放的能量。苯的经验共振能是  $150.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，而呋喃的经验共振能为  $80 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，因此呋喃的芳香性小于苯。所谓的 Dewar(德瓦)共振能是基于脂肪族多烯如 1,3,5-己三烯和苯，以及二乙烯醚和呋喃的比较而得<sup>[3]</sup>。苯的德瓦共振能为  $94.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，呋喃的德瓦共振能为  $18.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，这也说明呋喃的芳香性小于苯。

关于杂芳烃的键长及芳香性的相关测定参数已有文献报道<sup>[4]</sup>。

**B** 以苯类推，呋喃应该容易发生亲电取代反应。然而，根据反应试剂和条件

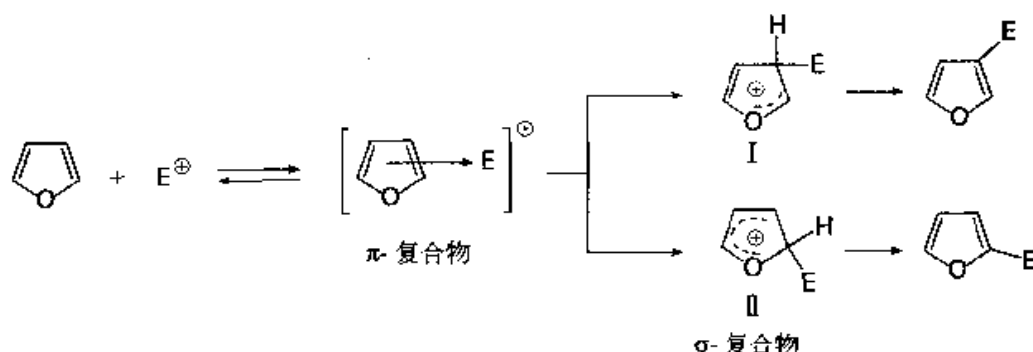
的不同, 呋喃也可以发生加成和/或开环反应。

(1) 亲电取代反应 在相似条件下, 呋喃发生亲电取代反应的速度要比苯快约  $10^{11}$  倍。原因如下:

① 呋喃的共振能比苯低;

② 呋喃环上每个原子的  $\pi$  电子密度大于 1, 而苯环上每个原子的  $\pi$  电子密度等于 1。

呋喃的亲电取代反应和苯一样, 属于加成消除机制。

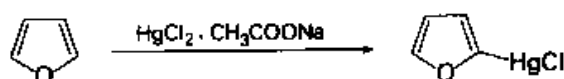


反应选择性地发生在  $\alpha$ -位; 若  $\alpha$ -位有取代基, 则发生在  $\beta$ -位。这是由于:

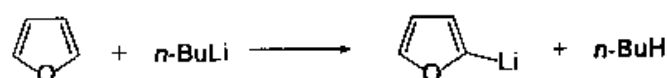
- ① 正电荷在  $\sigma$ -复合物 II 的离域化更有效, 因为其离域化没有被杂原子阻断;
- ②  $\alpha$ -碳原子比  $\beta$ -碳原子的 HOMO 系数大[见图 5.2(c)]。

共振能对于取代反应活性的重要性从反应机制中明显可见。呋喃比苯的  $\pi$  电子体系能量高, 因此, 呋喃需要较少的能量就可以破坏其环状共轭体系, 形成  $\pi$ -复合物  $\rightarrow$  过渡态  $\rightarrow$   $\sigma$ -复合物。

在  $-40^{\circ}\text{C}$  时, 呋喃氯代生成 2-氯呋喃和 2,5-二氯呋喃。在  $-5^{\circ}\text{C}$  时, 用二氧六环-溴的复合物进行溴化反应生成 2-溴呋喃。硝化反应最好是在乙酸酐中用发烟硝酸在  $-10 \sim -20^{\circ}\text{C}$  下反应, 生成 2-硝基呋喃。吡啶- $\text{SO}_3$  或二氧六环- $\text{SO}_3$  复合物将呋喃转化成呋喃-2-磺酸, 进一步反应得呋喃-2,5-二磺酸。呋喃也可发生烷基化和酰化反应。氯化汞(II)和醋酸钠在乙醇水溶液中与呋喃反应生成相应的汞盐。

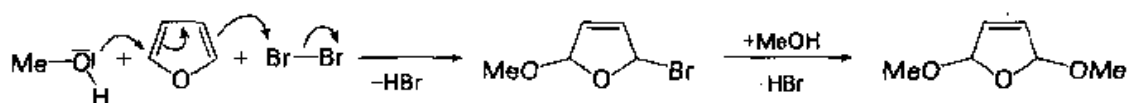


(2) 金属化反应 正丁基锂的己烷溶液可使呋喃 2-位金属化。在较高温度下, 过量的试剂可生成 2,5-呋喃二锂化物。这主要是一个酸碱反应, 呋喃被强碱——丁基夺去质子所致:

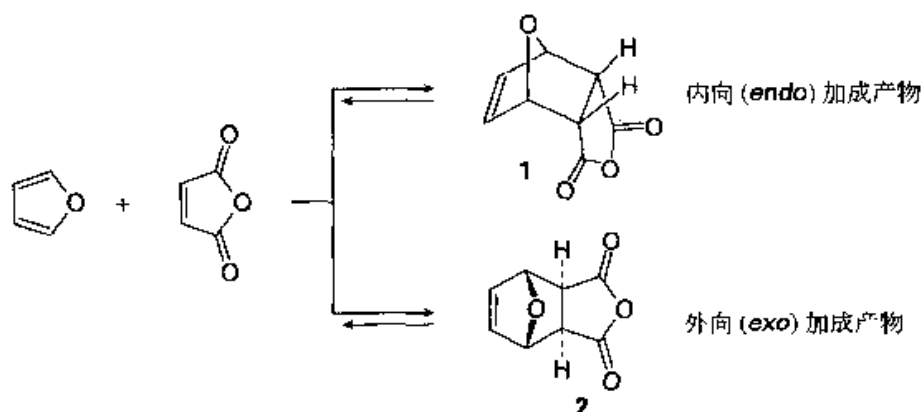


(3) 加成反应 呋喃类化合物可被催化氢化生成相应的四氢呋喃类化合物。在某些加成反应中, 呋喃的性质类似于 1,3-二烯烃。如呋喃的甲醇溶液在乙酸

钾存在下和溴发生 1,4-加成反应,生成 2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃:

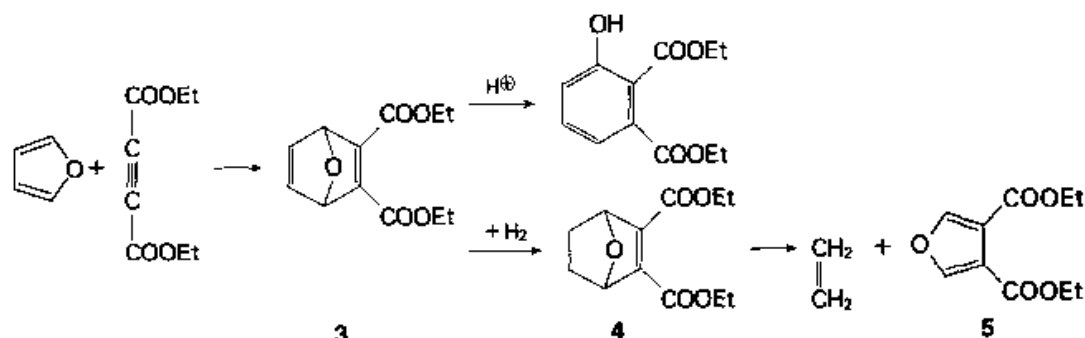


呋喃和马来酸酐能发生 Diels-Alder 反应,进一步表明呋喃和 1,3-丁二烯的性质类似。

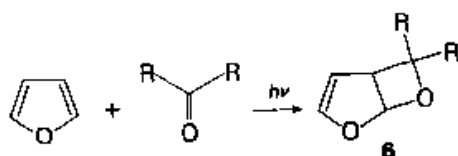


和丁二烯类似,这是一个“正常的”Diels-Alder 反应。也就是说,呋喃的 HOMO 轨道[见图 5.2(c)]和马来酸酐的 LUMO 轨道相互作用。反应是非对映异构选择性的,符合阿尔德的“内向”加成规则。在 40℃ 下的乙腈溶液中反应,以动力学控制为主,生成内向加成产物 1 比生成外向加成产物 2 的速度快 500 倍。然而,如果反应时间足够长,产物的形成将由热力学控制,最初形成的内向产物可完全转化成更为稳定的外向产物(比内向产物的能量低  $8\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )。

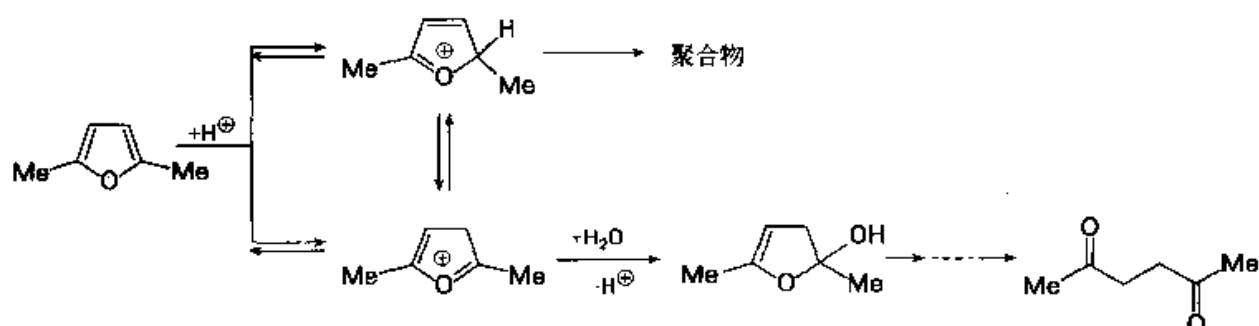
呋喃的 Diels-Alder 反应已被仔细研究<sup>[4a]</sup>。呋喃和乙炔类亲双烯体丁炔二羧酸酯反应,形成的加成产物 3 经酸催化异构化生成酚。化合物 3 选择性加氢生成 4,再经过逆 Diels-Alder 裂环反应可生成 3,4-二取代呋喃 5:



呋喃的一个双键也能单独发生反应。如:在 Paterno-Büchi 反应(见 34 页)条件下,呋喃与酮反应生成 2a,5a-二氢-2H-氧杂环丁烷并[2,3-b]呋喃(6):



(4) 开环反应 呋喃在质子酸(Brönsted Acid) 的作用下, 在 2-位而不是在氧原子上发生质子化:



高浓度的硫酸或高氯酸会引发阳离子聚合, 而在稀酸如高氯酸的 DMSO 水溶液中, 呋喃则水解生成 1,4-二羰基化合物。水可对质子化呋喃的 2-位发生亲核进攻, 最后生成的 2-羟基-2,3-二氢呋喃发生逆 Paal-Knorr 反应(见 50 页), 得到如上所示的 1,4-二羰基衍生物——2,5-己二酮。

**C** 呋喃有多种制备方法。本书中, 我们将以逆合成分析法(Corey 和 Warren<sup>[5]</sup>) 为指导, 对最重要的杂环体系进行逆合成分析。由此可推导出“合理的”起始物和合成对应杂环体系的方法, 并且可与已有的重要制备方法进行比较。

按照逆合成分析, 呋喃可看成是一个双烯醇生成的醚, 因此可有如下所示两种合成路线(I, II)(见图 5.3):

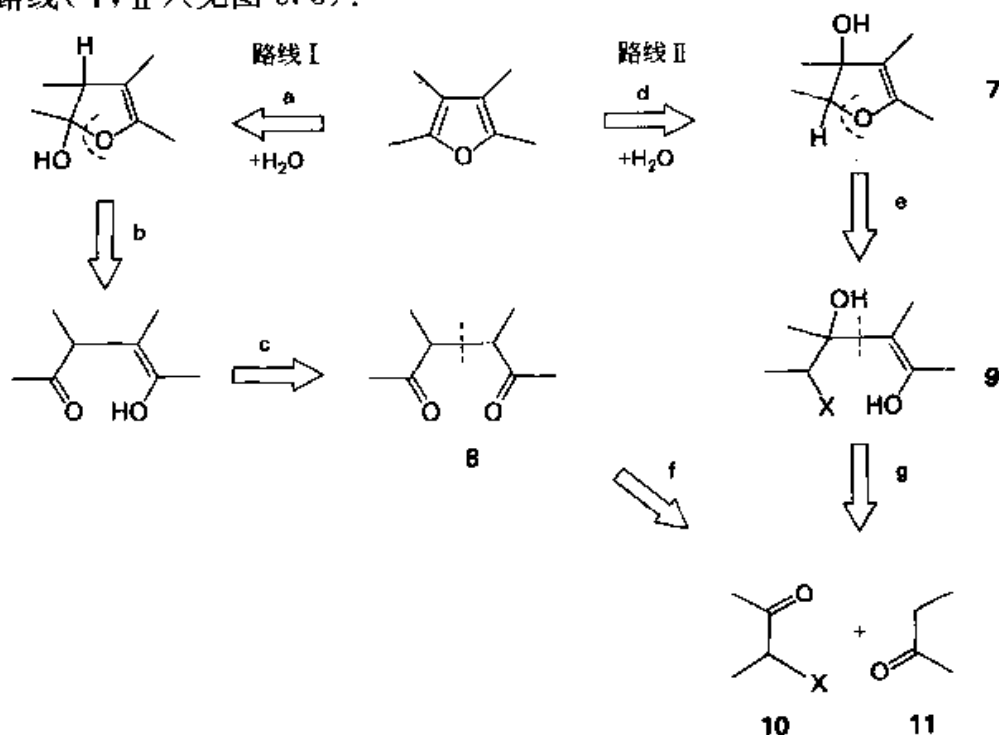


图 5.3 呋喃的逆合成分析

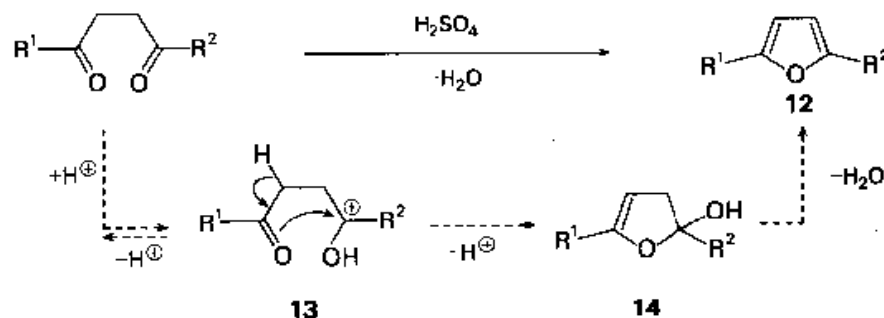
按照逆合成路线 I, 水加成到呋喃的 C-2/C-3 键上, 羟基在 C-2 位, 之后氧和 C-2 之间的键断裂, 也就是按照步骤 a-c 发生烯醇的水解, 最终推出设想的

1,4-二羰基衍生物 **8**, 即由 **8** 脱水环合生成呋喃环。若进一步对 **8** 进行逆合成分析, 通过步骤 f 可得到  $\alpha$ -卤代羰基化合物 **10** 和 **11** 的烯醇化物, 即后者和 **10** 发生烷基化生成 1,4-二羰基产物 **8**。

按照逆合成路线 II, 水同样加成到呋喃的 C-2/C-3 键上, 但羟基在 C-3 上 (步骤 d), 这样就回推出了中间体 **7**。而中间体 **7** 的 O/C-2 之间的键断裂 (步骤 e) 可得到  $\gamma$ -卤代- $\beta$ -羟基羰基化合物 **9**。由逆羟醛缩合反应 (步骤 g) 可回推出和逆合成路线 I 相同的起始原料 **10** 和 **11**。然而, 按照逆合成路线 II, 第一步是 **10** 和 **11** 发生醇醛缩合反应生成中间体 **9**, 然后, 烯醇化的 **9** 通过分子内的亲核环化反应生成二氢呋喃 **7**, **7** 经脱水生成呋喃。

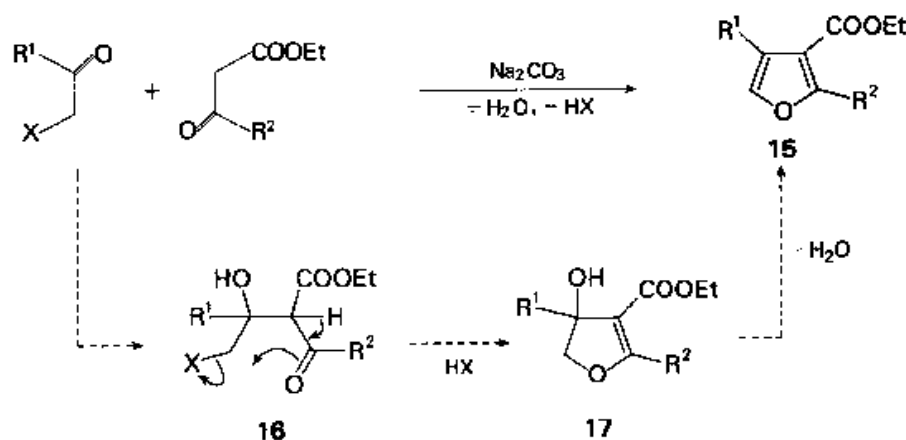
这些逆合成分析结果的实际应用如下列各例所示:

(1) 1,4-二羰基化合物, 特别是 1,4-二酮, 用浓硫酸、多聚磷酸、 $\text{SnCl}_2$  或 DMSO 处理时, 脱水环合生成 2,5-二取代呋喃 **12** (Paal-Knorr 合成):



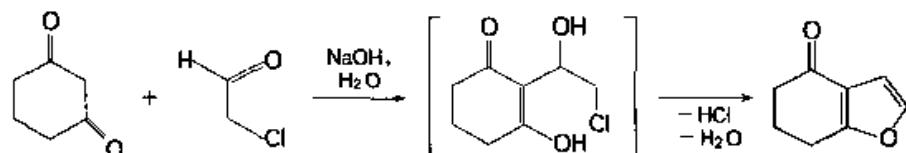
在酸碱平衡中, Brönsted 或 Lewis 酸加到 1,4-二羰基体系 **13** 中的一个羰基上, 使第 2 个羰基能与其发生分子内亲核反应形成 **14**; 最后, 在酸催化下, 发生  $\beta$ -消除 ( $14 \rightarrow 12$ )<sup>[6]</sup>。

(2)  $\alpha$ -卤代羰基化合物和  $\beta$ -酮羧酸酯发生环缩合反应<sup>①</sup>生成 3-呋喃酸 **15** (Feist-Benary 合成):

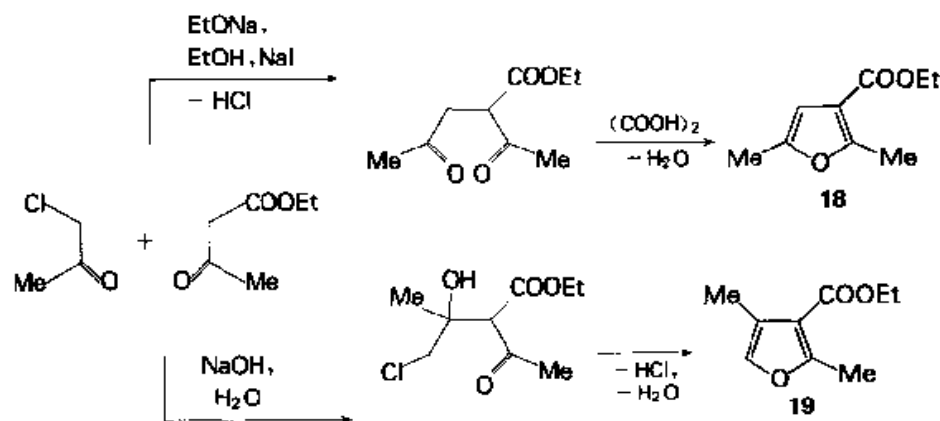


① 开链化合物通过消除水、卤化氢或其他小分子量的化合物形成环状化合物的反应叫环缩合反应, 它是合成五员、六员及大环杂环化合物的重要方法。

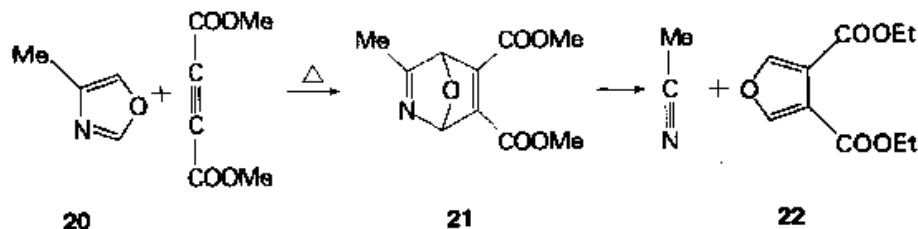
Feist-Benary 反应需要碱的存在, 如  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液。它经过多步反应, 涉及至少两个中间体 16 和 17, 中间体 3-羟基-2,3-二氢呋喃 17 在某些情况下可分离出来。化合物 16 由羟醛缩合得到, 化合物 17 由分子内亲核取代得到。按照 Feist-Benary 反应, 环状的 1,3-二酮也可以与  $\alpha$ -卤代羰基化合物反应生成呋喃衍生物。如:



在  $\beta$ -酮酯和  $\alpha$ -卤代酮的反应中, 存在 C-烷基化 (Paal-Knorr 反应) 和羟醛缩合 (Feist-Benary 反应) 之间的竞争, 因此可能生成呋喃衍生物的混合物。然而, 在某些情况下, 通过控制反应条件可以提高其区域选择性。如氯丙酮和乙酰乙酸乙酯之间的反应, 在不同的反应条件下, 可分别得到呋喃-3-羧酸酯衍生物 18 和 19:



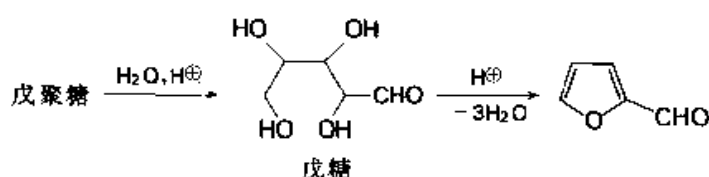
(3) 通过噁唑环与活泼的炔烃进行 Diels-Alder 反应, 也能形成呋喃环, 只是这种方法不容易通过逆合成分析法得到。如 4-甲基-1,3-噁唑(20)和丁炔二酸二甲酯反应, 经过不易分离的中间体 21, 生成呋喃-3,4-二羧酸酯(22)<sup>[6]</sup>:



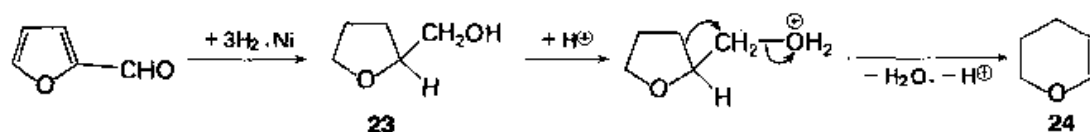
第一步是  $[4+2]$  环合反应, 第二步是  $[4+2]$  开环反应。开环反应不是第一步的逆反应, 因为生成的是热力学非常稳定的乙腈和呋喃衍生物<sup>[7]</sup>。

**[D]** 呋喃可由糠醛催化脱羧或呋喃-2-甲酸在铜粉催化下于喹啉中脱羧制备。呋喃是无色、不溶于水的液体, 有芳香气味,  $\text{bp} 32^\circ\text{C}$ 。氢醌或其他酚可抑制呋喃在室温下的缓慢聚合。

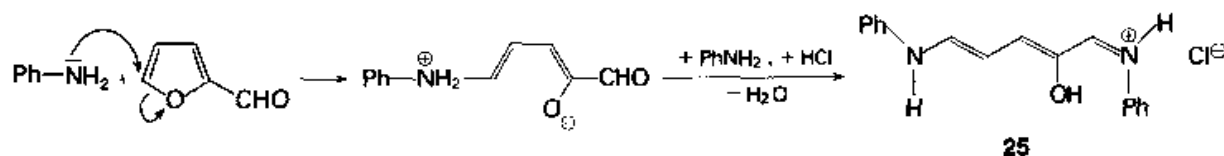
工业上,糠醛是由富含戊糖的植物残渣,即糠,用稀硫酸处理,然后用水蒸气蒸馏制得。



糠醛是无色、有毒、水溶性的液体, bp 162°C, 在空气中慢慢变黄。像苯甲醛一样, 糠醛能发生 Cannizzaro 反应、Perkin 反应、Knoevenagel 缩合以及偶姻缩合 (Acyloin condensation)。糠醛经催化加氢生成 2-羟甲基四氢呋喃 **23**。**23** 在酸催化下, 经过亲核性 1,2-重排生成 3,4-二氢-2H-吡喃 **24**:



在盐酸存在下, 糠醛与苯胺反应并开环生成彩色的盐 **25**:

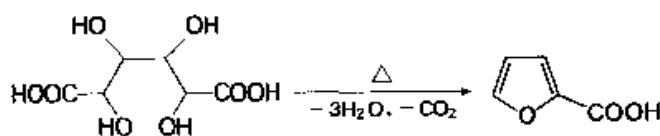


糠醛常被用于聚合物制备过程中的溶剂或合成中的起始原料。随着对再生原材料的重视, 糠醛作为化工原料将更为重要。

5-硝基糠醛 熔点 36°C, 由糠醛硝化制得。它的一些衍生物可以抑菌和杀菌, 其呋吧啉 (Nitrofural, 呋喃西林) 被用于抗传染病。

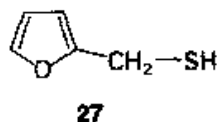
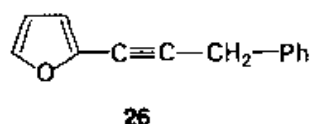
5-羟甲基糠醛 由蔗糖的 DMSO 溶液和碘反应脱水制备。

呋喃甲酸 由 D-半乳糖二酸 (黏酸) 干馏而得:

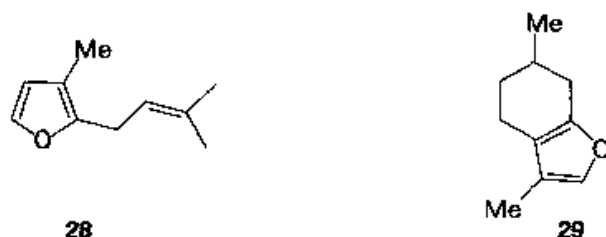


呋喃甲酸为无色晶体, 熔点 134°C。pK<sub>a</sub> 值为 3.2, 是比苯甲酸 (pK<sub>a</sub> 4.2) 更强的酸。

有些植物和微生物中含有呋喃类化合物, 如: 通过水蒸气蒸馏, 从 carline 蓟 (*Carlina acaulis*) 的根中可得到朝鲜蓟炔 **26**。

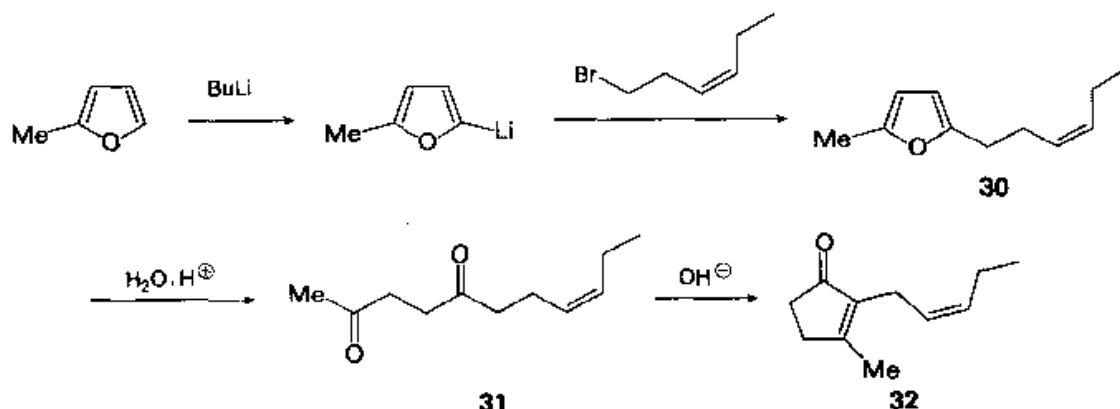


某些含有呋喃环的天然产物有浓烈的气味, 如: 2-呋喃甲硫醇 **27**, 是咖啡香味的成分; 玫瑰呋喃 **28**, 是玫瑰油的成分之一; 薄荷醇呋喃 **29**, 则存在于薄荷油中。化合物 **28** 和 **29** 与萜的结构类似:

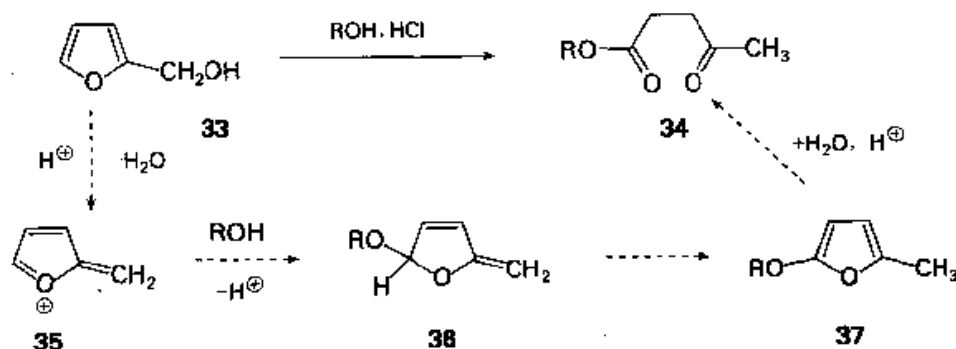


属于呋喃并香豆素类的天然产物将在 210 页中讲述。

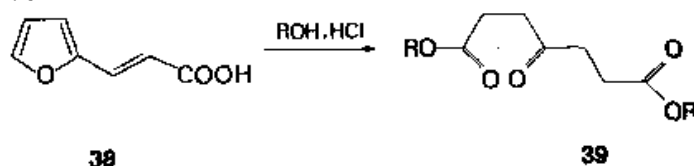
**[E]** 呋喃类化合物是很重要的有机合成中间体<sup>[8]</sup>。它们的酸催化水解及环加成反应都很有用。例如，由甲基呋喃和(*Z*)-1-溴己基-3-烯通过金属化和烷基化得到的化合物 **30**，**30** 在酸性水溶液中开环生成 1,4-二酮(**31**)，然后在碱催化下发生分子内醇醛缩合生成(*Z*)-茉莉酮(**32**)，这是一种自然界存在的芳香性物质：



另一种开环方法是呋喃甲醇(**33**)在乙醇的 HCl 溶液中开环，生成 4-羧基戊酸酯(**34**)。



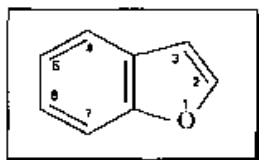
在类似的条件下，呋喃乙烯基羰基体系(酮、酯、酸等)也能发生开环反应生成对应的酮酯。如：3-呋喃基丙烯酸(**38**，此化合物可由糠醛和丙二酸通过 Knoevenagel 缩合反应制备)，可生成 3-羧基庚二羧酸酯(**39**)(Marckwald 断裂)<sup>[9]</sup>：



此反应表面上是一个分子间的氧化还原过程，实际上涉及到 ROH 加成、异

构化及水解开环的离子机制(35 → 36 → 37 → 34)。

## 5.2 苯并[*b*]呋喃



**A** 苯并[*b*]呋喃，常称为苯并呋喃，紫外吸收带及核磁数据如下：

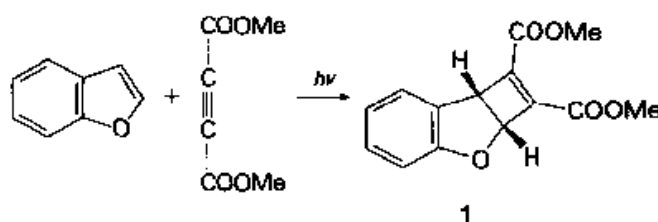
| UV(乙醇)                        | $^1\text{H-NMR}$ (丙酮- $d_6$ ) | $^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CS}_2$ ) |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                      | $\delta$                              |
| 244(4.03)                     | H-2; 7.79; H-6; 7.30          | C-2; 141.5; C-6; 124.6                |
| 274(3.39)                     | H-3; 6.77; H-7; 7.52          | C-3; 106.9; C-7; 111.8                |
| 281(3.42)                     | H-4; 7.64                     | C-4; 121.6; C-3a; 127.9               |
|                               | H-5; 7.23                     | C-5; 123.2; C-7a; 155.5               |

呋喃质子的信号仍在苯环的质子区域内，然而，C-2/C-3 键的性质更像定域的烯键，即可以发生加成反应。

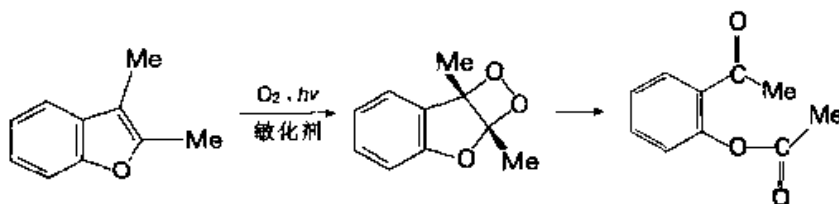
**B** 苯并[*b*]呋喃用硝酸-乙酸处理时，生成 2-硝基苯并[*b*]呋喃；在 Vilsmeier 甲酰化条件下，生成苯并糠醛；用丁基锂处理，则生成苯并[*b*]呋喃-2-锂。

苯并[*b*]呋喃和溴发生加成反应，生成反式-2,3-二溴-2,3-二氢苯并[*b*]呋喃，再脱溴化氢得到 2-溴-和 3-溴苯并[*b*]呋喃的混合物。

和呋喃不同的是，由于苯并[*b*]呋喃中的苯环有很高的共振能，因而不会发生[4+2]环加成反应。另一方面，在 C-2/C-3 双键很容易发生光化学的[2+2]环加成反应，如与丁炔二酸二甲酯反应生成环丁烯衍生物 1；

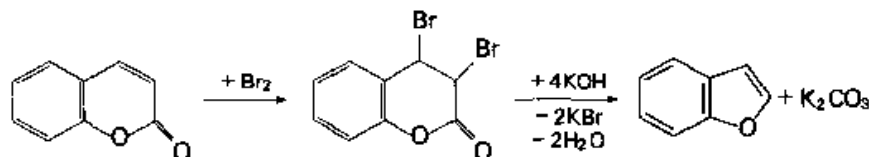


在  $-78^\circ\text{C}$  时，2,3-二甲基苯并[*b*]呋喃经光氧化生成二氧杂环丁烷衍生物，该衍生物在室温下可异构化成 2-乙酰氧基苯乙酮<sup>[10]</sup>：



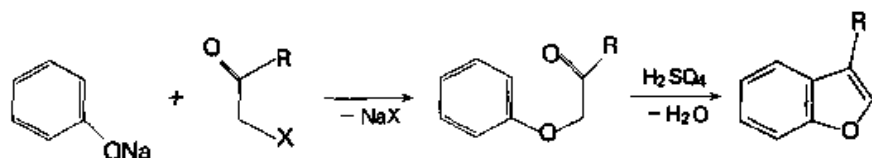
苯并[b]呋喃中 C-2/C-3 双键的反应活性和乙烯基醚中的 C-2/C-3 双键的活性相近。

**C** 苯并[b]呋喃最早是由从香豆素制得的：

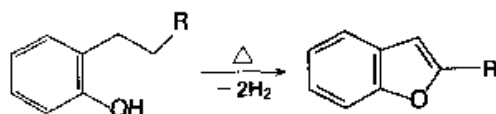


苯并[b]呋喃曾经叫香豆酮，就是这个原因。反应中间体 3,4-二溴-3,4-二氢香豆素在 KOH 的作用下生成苯并[b]呋喃的反应叫 Perkin 重排反应。

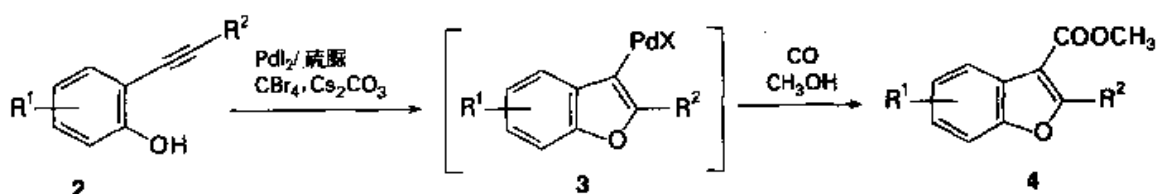
苯并[b]呋喃也可由苯酚盐和卤代酮反应，然后在  $H_2SO_4$ 、多聚磷酸或分子筛作用下发生环化脱水而生成<sup>[11]</sup>：



与此不同，2-烷基酚经热环化脱水生成 2-烷基苯并[b]呋喃：

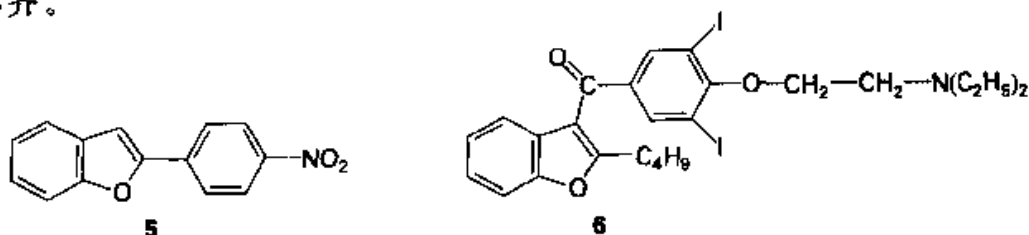


在  $PdI_2$ /硫脲/ $CBr_4$  共催化体系作用下，(邻-羟基芳基)乙炔(2)可环化生成过渡金属中间体 3,3 在甲醇中羧基化生成苯并[b]呋喃-3-羧酸酯(4)<sup>[11a]</sup>：

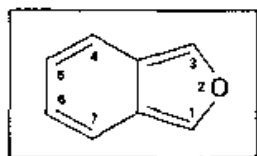


**D** 苯并[b]呋喃，无色，油状，非水溶性液体，沸点  $173^\circ C$ ，存在于煤焦油中。在煤炭化过程中，可由 2-乙基酚环化脱水生成。在 Brönsted 或 Lewis 酸存在下，茚的共聚合生成所谓的苯并呋喃树脂，可用于工业黏合剂、油漆等。

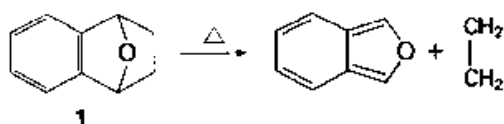
一些天然产物和药品是苯并[b]呋喃的衍生物，如杀菌剂 2-(4-硝基苯基)苯并[b]呋喃(5)；胺碘酮 6，即取代的 3-苯甲酰-2-丁基苯并[b]呋喃，可用于治疗心律不齐。



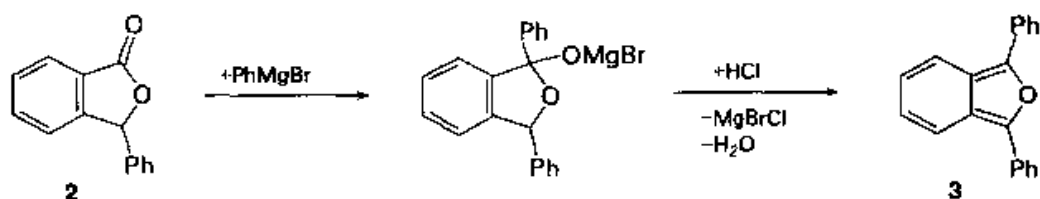
## 5.3 异苯并呋喃



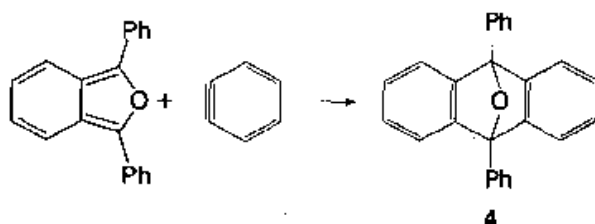
**A-D** 异苯并呋喃即苯并[*c*]呋喃。从结构上可以很明显地看到其六员环没有  $\pi$  电子六隅体, 是一种邻醌结构, 因而其共振能量远低于苯并[*b*]呋喃。所以到目前为止异苯并呋喃纯品尚未得到<sup>[12]</sup>。它可以由苯并[*b*]-7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-烯(1)经过快速真空热分解生成, 但即使在低温下也迅速聚合。



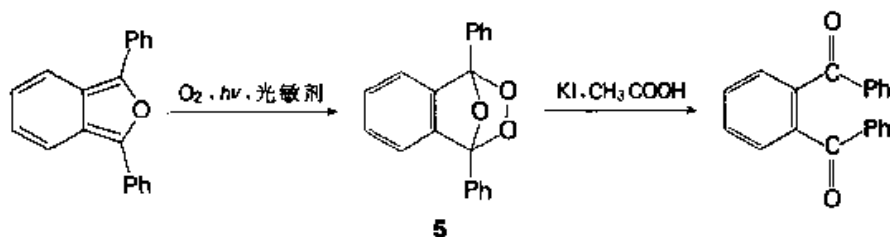
而 1,3-二苯基异苯并呋喃(3)可以由 3-苯基-1,3-二氢异苯并呋喃-1-酮(2)制备, 如下所示:



3 为亮黄色化合物, 熔点为  $127^{\circ}\text{C}$ , 其溶液显示蓝绿色荧光, 极易发生[4+2]环加成反应<sup>[12]</sup>, 可以用于捕捉不稳定的烯烃或炔烃, 如与苯炔加成得到产物 4:

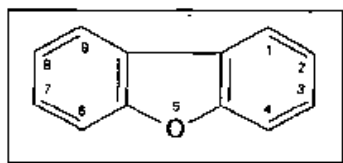


在  $-50^{\circ}\text{C}$  下, 化合物 3 的光氧化反应与[4+2]环加成反应类似。产物 5 在醋酸-碘化钾作用下被还原成 1,2-二苯甲酰基苯:



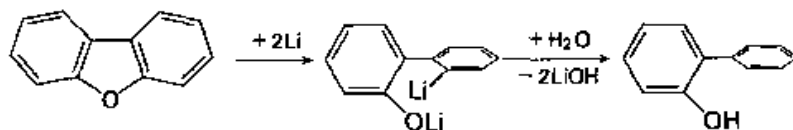
1,3-二苯基异苯并呋喃的反应特点是, 邻醌结构转化为拥有  $\pi$  电子六隅体的苯衍生物, 从而释放共振能。

## 5.4 二苯并呋喃

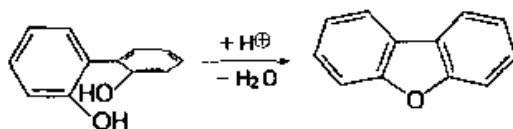


**A-D** 由于二苯并呋喃只能写出一种结构, 其命名时 $[b,d]$ 可以省略。二苯并呋喃的性质与二苯基醚相似, 可以发生苯环上的取代反应。卤代、磺化、酰化反应首先发生在 2-位, 进而形成 2,8-二取代化合物。硝化反应首先发生在 3-位, 进而形成 3,8-二硝基化合物。锂化和汞化反应均发生在 4-位, 最终得到的是 4,6-二取代产物<sup>[13]</sup>。

锂在沸腾的二氧六环中可使二苯并呋喃中的醚键断裂, 水解后生成 2-羟基联苯:

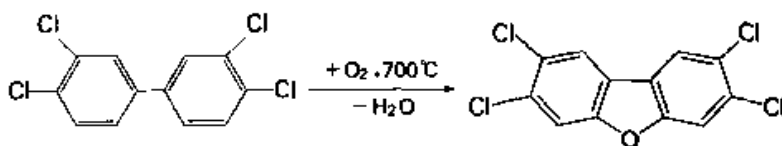


二苯并呋喃可以很方便地由 2,2'-二羟基联苯通过酸催化脱水制得:

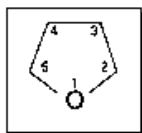


**二苯并呋喃** 无色带荧光的晶体, 熔点  $86^{\circ}\text{C}$ , 沸点  $287^{\circ}\text{C}$ , 存在于煤焦油中。

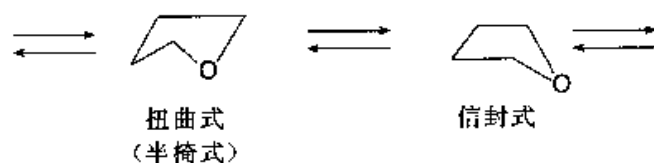
2,3,7,8-四氯二苯并呋喃及其他的多氯二苯并呋喃(简称为 PCDFs)毒性极强, 像 2,3,7,8-四氯二苯[1,4]二噁英(见 318 页)一样, 属于一类有超级毒性的化合物<sup>[14]</sup>, 对猴子的致死剂量为  $0.07\text{mg/kg}$ 。在多聚氯苯、多聚氯苯酚和多聚氯联苯的工业生产中会产生痕量的 PCDFs, 在燃烧或热分解含有这类化合物的产品时也会产生痕量的 PCDFs。如杀虫剂、木材防腐剂、多聚氯苯酚以及变压器油等。



## 5.5 四氢呋喃



**A** 四氢呋喃中 C—O 及 C—C 间的键长为分别 142.8 pm 和 153.5 pm，这些数值与二烷基醚中相应的键长接近。四氢呋喃环实际上是没有张力的，但不是平面结构。有 10 个扭曲式和 10 个信封式的构象能够通过假旋转快速转化（活化能  $0.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ）。这样低的活化能导致分子的各种构象能自由转换。在扭曲式构象中，有 3 个环原子共平面；在信封式构象中，有 4 个原子共平面。

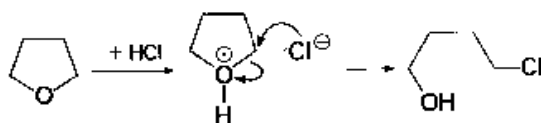


四氢呋喃的氢原子和碳原子的核磁共振化学位移如下所示：

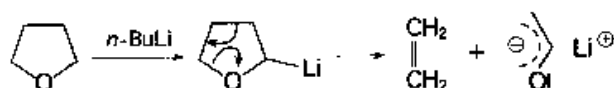
| $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ |
|--------------------------------|-----------------------------------------|
| $\delta(\text{ppm})$           | $\delta(\text{ppm})$                    |
| H-2/H-5: 3.61                  | C-2/C-5: 68.60                          |
| H-3/H-4: 1.79                  | C-3/C-4: 26.20                          |

上述数值符合典型的二烷基醚结构，而与呋喃的数值明显不同（见 45 页）。

**B** 与氧杂环丁烷相似，四氢呋喃可以发生亲核开环反应。如：四氢呋喃与盐酸一块加热得到 4-氯丁基-1-醇：

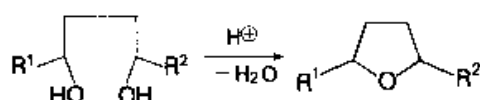


烷基锂，如正丁基锂，也会导致开环。首先，形成四氢呋喃-2-锂，它在室温下会通过逆  $[3+2]$  环合过程缓慢分解，生成乙烯和乙醛的烯醇锂：



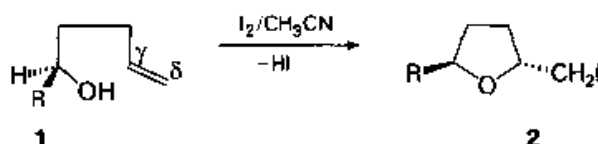
因此，四氢呋喃从本质上看更像二烷基醚。

**C** 合成四氢呋喃衍生物的最简单方法是 1,4-二醇脱水：



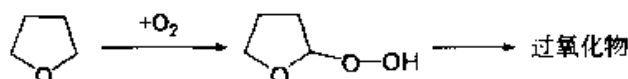
工业上四氢呋喃就是由 1,4-丁二醇在催化剂作用下脱水制得。

另一种合成四氢呋喃衍生物的方法是  $\gamma,\delta$ -不饱和醇 **1** 的关环<sup>[15]</sup>：



此反应不是简单的关环反应，因为在环形成过程中引入了碘甲基。该反应非对映体选择性地生成了反-2,5-二取代四氢呋喃(**2**)。

**[D]** 四氢呋喃，常简写为 THF，为无色、可溶于水的液体，有香味，沸点 64.5℃。吸入蒸汽会导致严重中毒。暴露于空气中，四氢呋喃可自氧化成氢过氧化物：

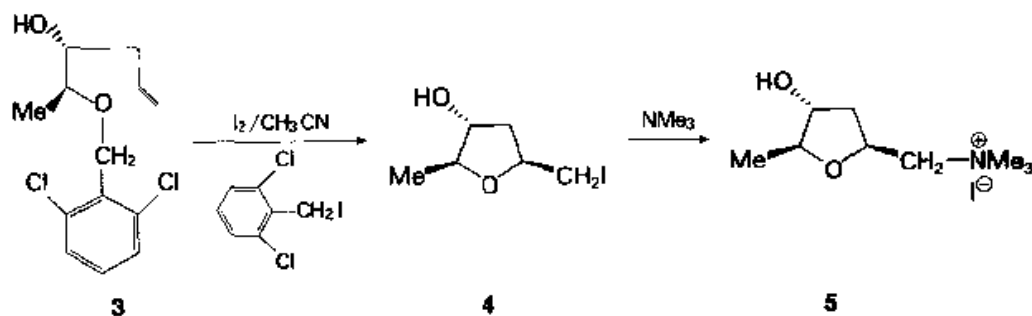


该性质很容易通过加入碘化钾而释放出碘所证实。氢过氧化物会转化成易爆炸的过氧化物。

四氢呋喃常被用作溶剂，特别是在格氏反应中，低温时也用于有机锂化合物的制备。

很多天然产物是四氢呋喃的衍生物。某些有重要生物作用的碳水化合物，如戊糖以及个别由戊糖衍生的己糖和糖苷，因含有四氢呋喃环而被称为“呋喃糖”。

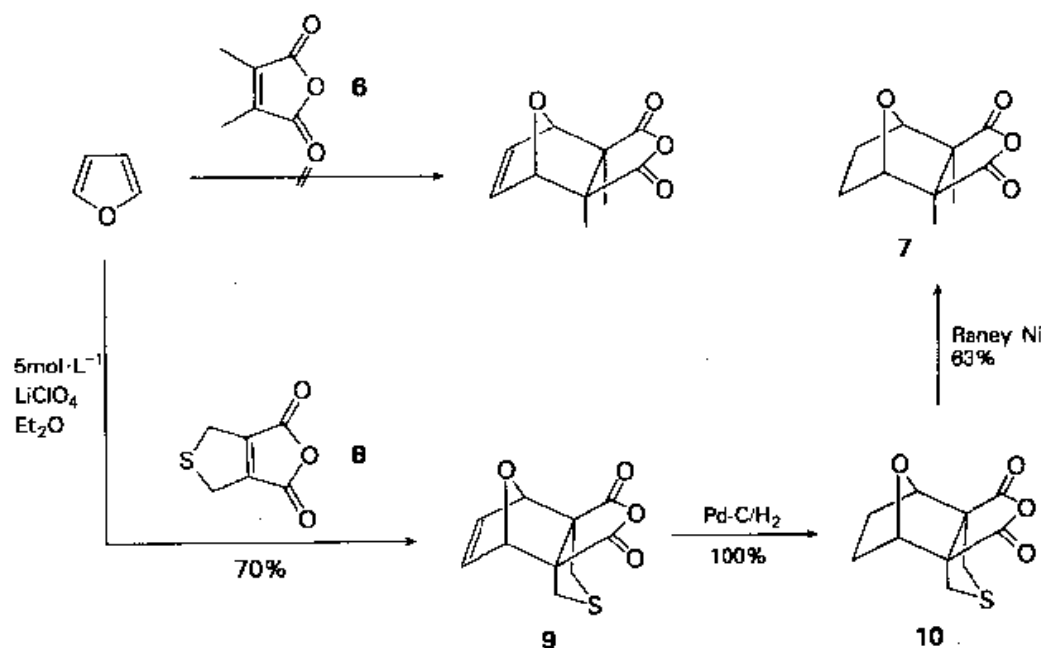
草毒碱 **5** 是伞菌(*Amanita muscaria*)中的一种有毒成分，含有 2,3,5-三取代四氢呋喃结构。有关立体选择性地合成草毒碱的工作有很多。其中之一是以甲基乙烯基酮为起始原料<sup>[16]</sup>，关键一步是在碘的作用下， $\gamma,\delta$ -不饱和 2,6-二氯苄基醚衍生物 **3** 立体选择性地环合成三取代的四氢呋喃 **4**。



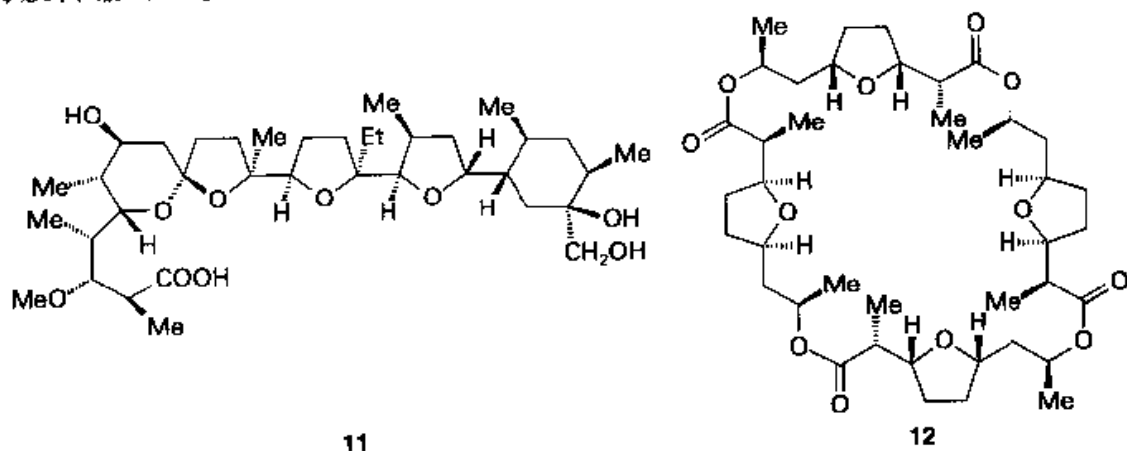
和醇 **1** 不同(见 59 页)，生成的非对映异构体 **4** 为顺式 2,5-二取代构型，再与三乙胺反应，**4** 转化成(+)-草毒碱 **5**。

斑蝥粉 7 是甲虫斑蝥中的毒性成分，其中西班牙芫菁原产于欧洲南部。斑蝥粉是皮肤的刺激剂和发泡剂。

斑蝥素 7 不能直接由呋喃和二甲基马来酸酐(6)通过 Diels-Alder 反应合成。然而，用 2,5-二氢噻吩-3,4-二羧酸酐(8)作为亲双烯体则可以进行环加成。环加成产物 9(外向型/内向型混合物比例为 85 : 15)经催化氢化得到 10，10 经过雷尼镍(Raney Ni)还原脱硫生成斑蝥素<sup>[17]</sup>：

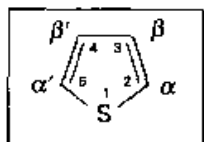


多聚醚类抗生素中包含四氢呋喃环。如莫能星(monensin)11中，有 3 个呋喃环线性连接，分子中包含 17 个不对称中心，已能够非常好地进行立体选择性合成<sup>[18]</sup>。在无活菌素 12 中，环通过酯基的  $\alpha, \alpha'$ -定位进行内部连接，无活菌素因此被归类为大环内酯类抗生素。11/12 这种类型的聚合醚能够促进离子在生物体内跨膜传输，因此被认为是离子载体。



有机化合物结构包含了其反应性的信息。呋喃、苯并呋喃、异苯并呋喃和四氢呋喃就是很好的例子。

## 5.6 噻吩



**A** 噻吩的一价自由基称噻吩基。噻吩环像呋喃环一样是共平面的(见图 5.4), 硫原子较大的原子半径导致硫与  $\alpha$ -碳原子之间的键比对应的呋喃中的键长 35.2 pm。

噻吩的电离能为 8.87 eV, 按照 Koopman's 法则, 和见图 5.2c 中  $\pi_3$  的轨道能量相等(46 页)。由于和氧相比, 硫的电负性较低, 因此其偶极矩比呋喃要小, 为 0.52 D。NMR 光谱的化学位移和呋喃一样, 在典型的芳香环区域:



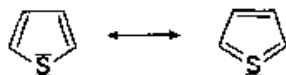
图 5.4 噻吩的结构  
(键长: pm, 键角: 度)

| UV(95%乙醇)                     | $^1\text{H-NMR}(\text{CS}_2)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{丙酮-d}_6)$ |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                      | $\delta$                           |
| 215(3.80)                     | H-2/H-5; 7.18                 | C-2/C-5; 125.6                     |
| 231(3.87)                     | H-3/H-4; 6.99                 | C-3/C-4; 127.3                     |

噻吩是芳香性的, 其电子结构遵从图 5.2(见 46 页)。噻吩是  $\pi$  电子过剩的杂环, 也就是说, 环上每个原子的电子密度大于 1。噻吩的经验共振能大约为  $120\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; Dewar 共振能为  $27.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 因而噻吩的芳香性小于苯大于呋喃。噻吩和呋喃性质上的差别可有两种解释:

① 因为硫和氧相比有较低的电负性, 硫上的电子对能更有效地共轭, 也就是说其离域能更高。此假设和偶极矩一致。

② 硫, 作为第二短周期的元素, 能够扩展其八隅体, 其 3d 轨道能参与共轭体系中, 其共振结构如下:



然而, 光谱的测量和分子轨道的计算显示, 在噻吩的电子基态时, 3d-轨道在芳香体系中的作用是可以忽略不计的。

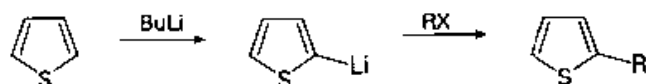
**B** 噻吩易与亲电试剂反应。与呋喃相比, 亲电取代反应比加成和开环反应更重要。其他一些反应, 如氧化和脱硫反应, 是针对硫原子的, 因此只限于噻吩。

(1) 亲电取代反应 噻吩的亲电取代反应比呋喃慢得多, 但比苯快。噻吩的亲电取代反应活性和苯甲醚相近。反应机制与呋喃相同(见 47 页), 取代反应发

生在 2-位或 2,5-位。

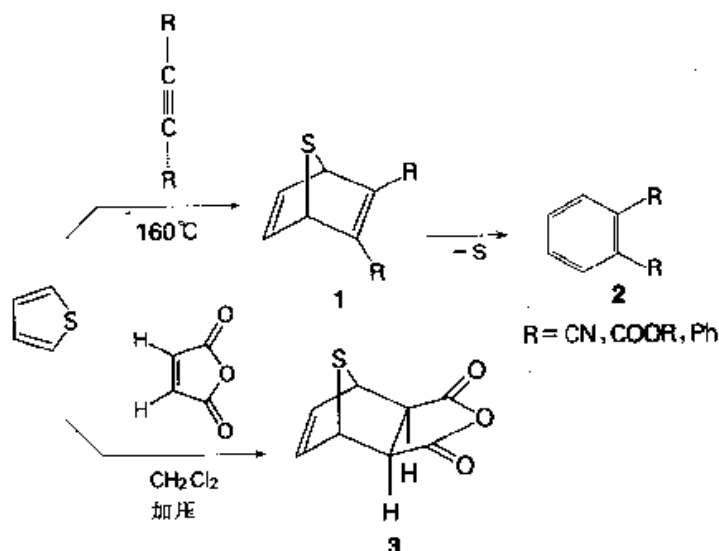
噻吩能被  $\text{Cl}_2$  或  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  氯化。溴化反应以溴的乙酸溶液或 NBS 为试剂。硝化反应以浓硝酸的乙酸溶液为试剂在  $10^\circ\text{C}$  下进行, 进一步硝化主要生成 2,4-二硝基噻吩。磺化反应用 96% 的  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $30^\circ\text{C}$  时几分钟即可完成, 苯在此条件下反应极慢, 从煤焦油中提取苯时就是根据此性质消除噻吩的(见 65 页)。噻吩的烷基化产率常常很低。然而, 噻吩可有效地发生 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应生成噻吩-2-甲醛, 以及在四氯化锡催化下与酰氯反应生成 2-酰基噻吩。和呋喃一样, 噻吩可与二氯化汞发生汞化反应。

(2) 金属化反应 丁基锂可使噻吩 2-位金属化。2-噻吩基锂与卤代烃反应生成 2-烷基噻吩:

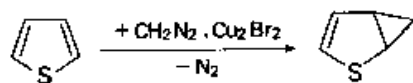


(3) 加成反应 噻吩经钨催化氢化生成硫杂环戊烷(四氢噻吩)。

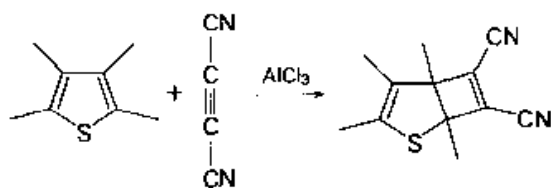
噻吩能发生 Diels-Alder 反应, 但作为二烯体反应活性比呋喃低。因此, 只有很活泼的亲二烯体(芳炔和带有吸电子基团的炔烃)或高压条件下(如 **3** 的形成)才发生  $[4+2]$  环加成反应。噻吩和炔烃发生 Diels-Alder 反应生成 **1**, 再消除硫得到 1,2-二取代苯衍生物 **2**:



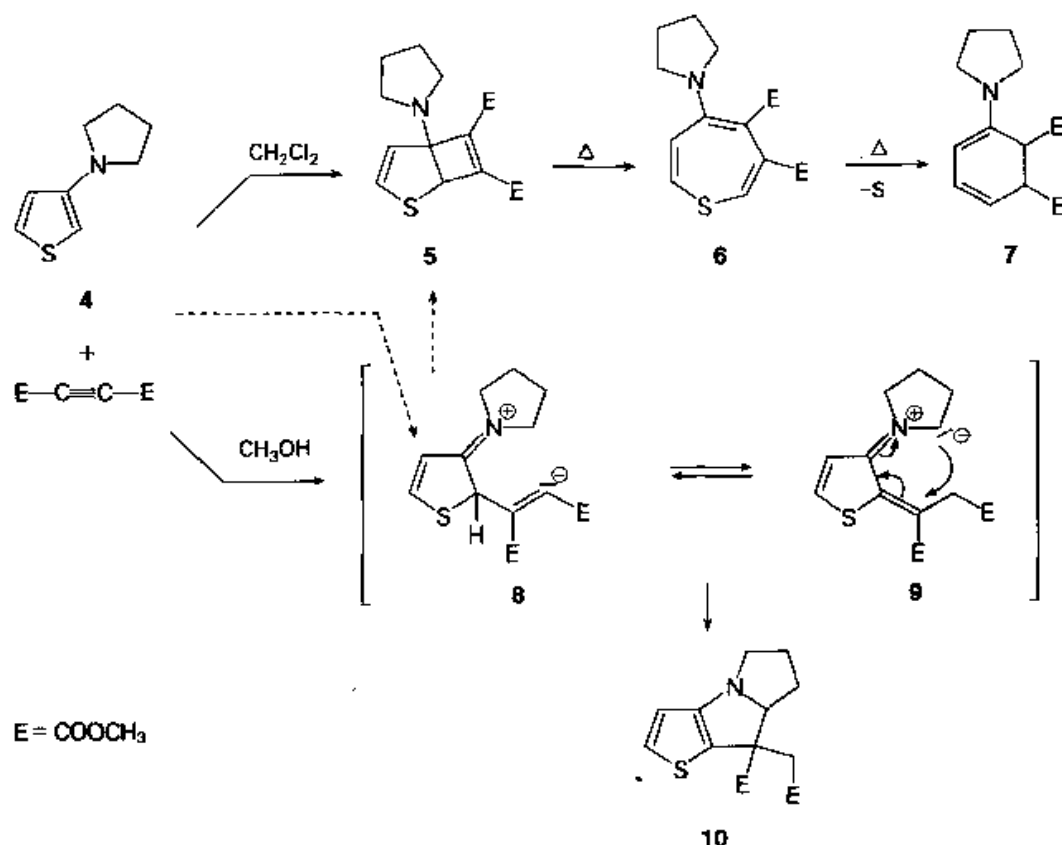
噻吩和卡宾可通过 C-2/C-3 键发生  $[2+1]$  环加成反应:



噻吩还可和活泼炔烃发生  $[2+2]$  环加成反应。如: 四甲基噻吩和二氰基乙炔在三氯化铝催化下反应:

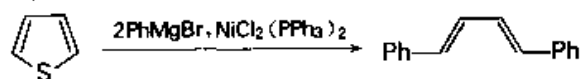


对于 3-氨基噻吩 4(一种隐含的烯胺), 很容易发生[2+2]环加成反应, 甚至在 0℃ 以下也可以发生反应。环加成产物 5 受热转化为产物 7, 这是环丁烯环经由 6 的电环化开环及脱硫反应的结果。

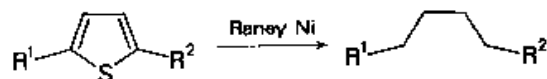


环加成反应的溶剂选择是很重要的。在非质子溶剂中生成的是 5, 在质子溶剂中(如甲醇)生成的是 10。因为产物在两种介质中的形成速率是一样的, 所以先生成偶极[2+2]环加成产物 8; 之后, 如果是在非质子溶剂中则生成 5, 在质子溶剂中则生成 10<sup>[19]</sup>。

(4) 开环反应 噻吩在中等浓度的质子酸存在下既不聚合, 也不水解。开环需要特殊的试剂, 如  $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{PhMgBr}$ :



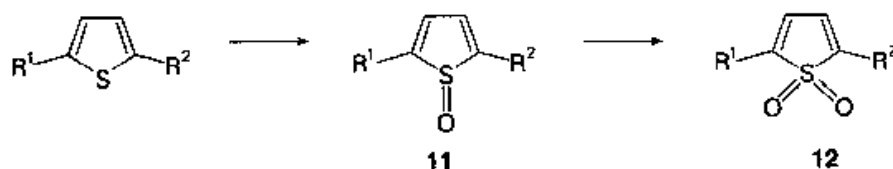
噻吩的另一个开环反应是在乙醇中用雷尼镍(Raney Ni)还原脱硫生成烷烃:



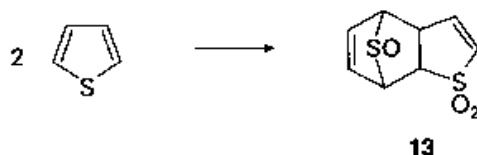
雷尼镍在制备过程中吸收氢, 会影响还原反应的进行。若以钼或钨作为催化

剂, 则可用氢气还原噻吩。这一氢化脱硫反应是工业上用来除去石油中的噻吩或其他含硫化合物的非常重要的方法<sup>[20]</sup>。

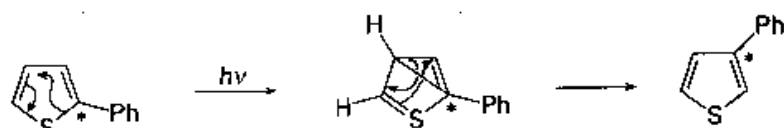
(5) 氧化反应 噻吩用过氧酸氧化生成 1-氧噻吩 **11**, 进一步氧化生成 1,1-二氧噻吩 **12**<sup>[21]</sup>:



这些化合物比噻吩更易发生加成反应, 因此, 用过量的 3-氯过氧苯甲酸氧化噻吩时产物是 **13**, 即 1-氧噻吩和 1,1-二氧噻吩发生 [4+2] 环加成反应的结果。



(6) 光异构化反应(Photoisomerization) 在光照下, 2-苯基噻吩异构化生成 3-苯基噻吩:

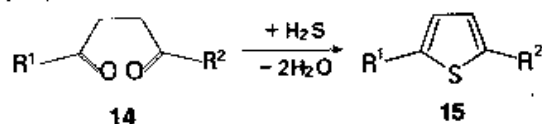


使用  $^{14}\text{C}$ -标记的化合物可以看出, 在光异构化过程中, 苯基和噻吩环上的 C-原子间的键并未断裂。对此结果有几种机理给予解释<sup>[22]</sup>。其中之一如上所示, 中间体为 3-环丙烯基硫代乙醛。

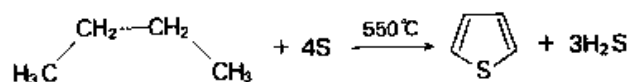
和呋喃、吡咯一样, 有许多取代噻吩可发生光异构化反应。

**C** 噻吩的逆合成分析可参照呋喃(见 49 页), 由此可推断出多种噻吩的合成方法。

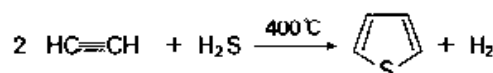
(1) 最简单的方法是 1,4-二羰基化合物硫化后再环化脱水, 这和呋喃的 Paal-Knorr 合成类似。环缩合用  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  或  $\text{H}_2\text{S}$ , 生成 2,5-二取代噻吩(**15**, Paal 合成):



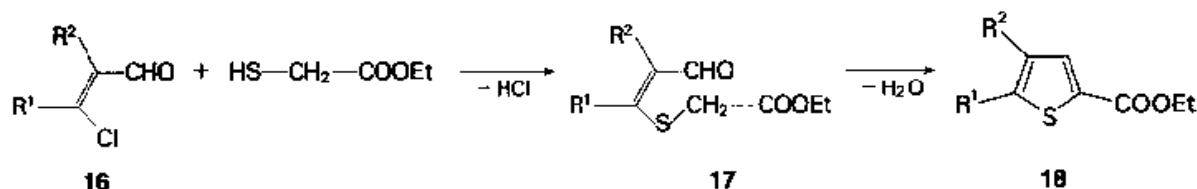
(2) 丁烷或更大的烷烃及其相应的烯烃及 1,3-二烯烃, 在气相条件下发生脱氢加硫反应形成噻吩:



在相似条件下, 乙炔以及 1,3-二炔和  $\text{H}_2\text{S}$  反应也能生成噻吩:

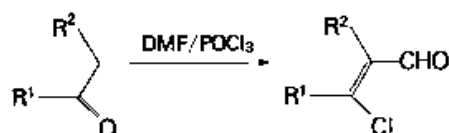


(3) 1,3-二羰基化合物或  $\beta$ -氯丙烯醛，在吡啶中和巯基乙酸酯或其他有活泼亚甲基的硫醇反应生成噻吩-2-羧酸酯(18, Fiesselmann 合成):

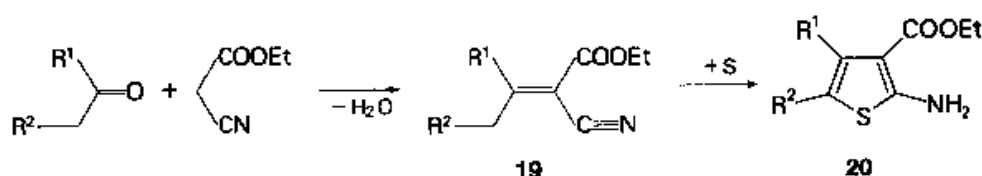


第一步是 Michael 加成，接着脱除 HCl 生成中间体 17。中间体 17 经分子内羟醛缩合环化成产物 18。

$\beta$ -氯丙烯醛(16)可由  $\alpha$ -亚甲基酮在 DMF/ $\text{POCl}_3$  作用下合成(Vilsmeier-Haack-Arnold 反应):

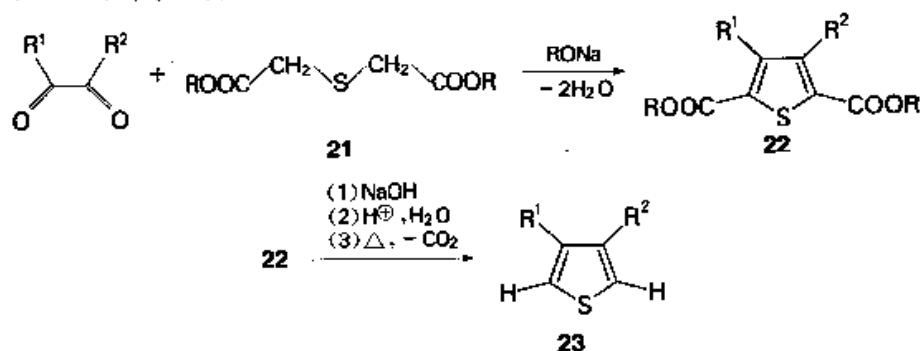


(4) 在吗啉存在下， $\alpha$ -亚甲基羰基化合物与氰基乙酸酯或丙二腈及硫的乙醇溶液发生环缩合反应生成 2-氨基噻吩(20, Gewald 合成)<sup>[22a]</sup>:



首先，是羰基化合物和活泼亚甲基化合物之间发生 Knoevenagel 缩合，生成的  $\alpha, \beta$ -不饱和腈 19 再和硫发生环化反应生成 20。

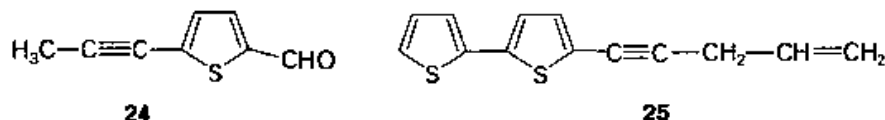
(5) 在碱催化下，1,2-二羰基化合物能和 3-硫杂戊二酸酯 21 发生环化反应(Hinsberg 合成)。此反应应用广泛而且收率很高。反应是通过 1,2-二羰基化合物与 21 的两个  $\text{CH}_2$  发生双羟醛缩合生成取代的噻吩二羧酸酯 22，再经水解、脱羧得到 3,4-二取代噻吩 23<sup>[23]</sup>:



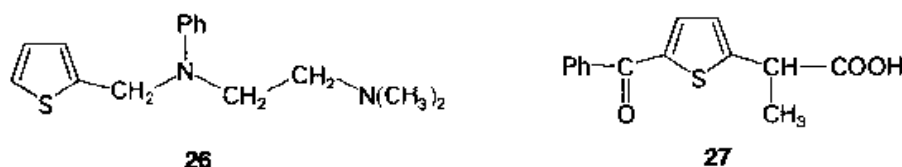
**D** 噻吩是无色、不溶于水的液体，有苯的气味，熔点  $-38^\circ\text{C}$ ，沸点  $84^\circ\text{C}$ ，存

在于煤焦油中。在煤焦油蒸馏过程中,噻吩残留在苯的馏分里(苯沸点  $80^{\circ}\text{C}$ ),再通过冷浓硫酸提取除去(见 61 页)。噻吩会使靛红(吲哚-2,3-二酮)的浓硫酸溶液变蓝,此性质用以检测苯中的噻吩杂质。该反应最初被认为是苯的反应,后来发现由苯甲酸脱羧制备的苯无此现象,这才发现了噻吩(V. Meyer, 1882)<sup>[24]</sup>。

噻吩存在于真菌和较高级的植物中,如化合物 **24**(Junipal)存在于真菌(*Daedelia juniperina*)中。从菊科植物中提取出了大量噻吩类化合物,如从 *Echinops spaecephalus* 的根部提取的 2,2'-联二噻吩衍生物 **25**,这类化合物可以杀线虫。

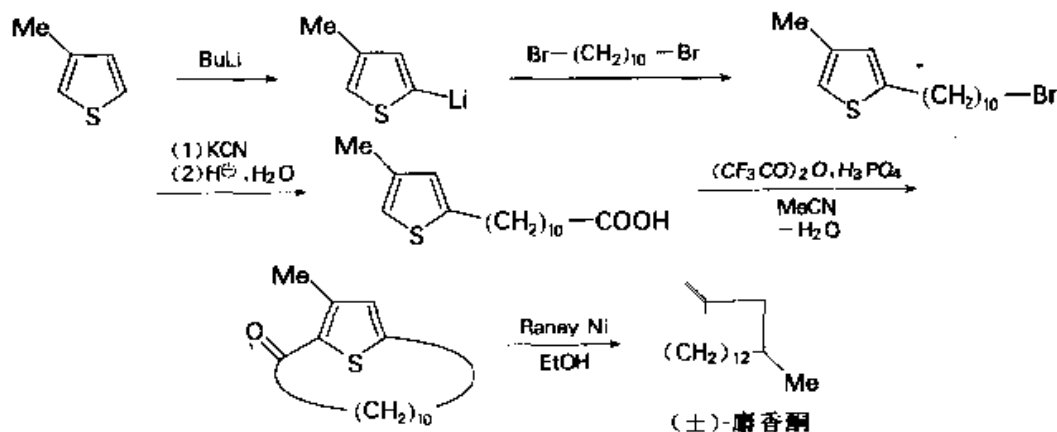


很多药物是噻吩的衍生物<sup>[25]</sup>。如抗组胺剂 **26**(美沙芬林, methaphenilene)和抗炎药 **27**(噻洛芬酸, tiaprofenic acid):

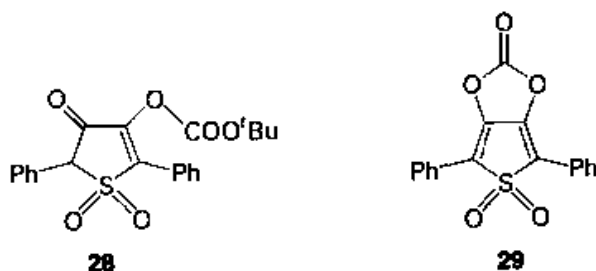


常常可以发现噻吩或噻吩甲基的取代产物与苯基或苄基的取代产物具有相同或相似的药理活性。这类现象叫生物等排性<sup>[26]</sup>。聚合噻吩还能被用作导电聚合物<sup>[27]</sup>。

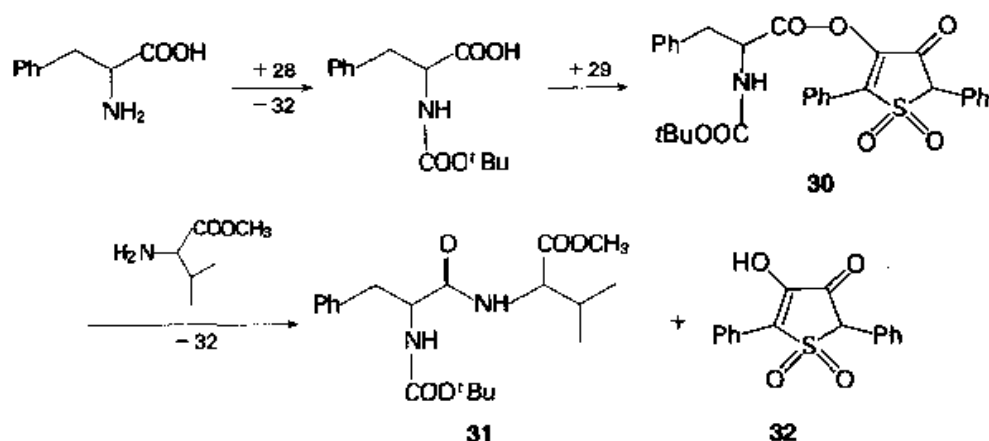
**E** 作为制备中间体,噻吩不是非常重要。它们主要通过还原脱硫合成饱和的  $\text{C}_4$  系列。如从 3-甲基噻吩合成(±)-麝香酮<sup>[28]</sup>。



3-甲氧基噻吩可以部分还原脱硫。此反应被用于信息素的合成<sup>[29]</sup>。

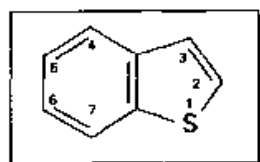


化合物 **28** 和 **29** 为噻吩 1,1-二氧化物的衍生物, 它们在多肽合成中分别被用作 *N*-保护基的转运试剂和羧基的活化剂<sup>[30]</sup>。例如, 在无消旋化的 *N* 端保护二肽, Boc-L-Phe-L-Val-OCH<sub>3</sub> (**31**) 的合成中, 二肽 **31** 由 Boc-保护的 L-苯丙氨酸和 L-缬氨酸甲酯制备:



其中, Boc-保护的 L-苯丙氨酸就是通过形成烯醇酯 **30** 使羧基活化后, 再与 L-缬氨酸甲酯反应制备二肽, 同时杂环 **32** 也随之生成(化合物 **28/29** 由 **32** 制备<sup>[31]</sup>)。

## 5.7 苯并[*b*]噻吩



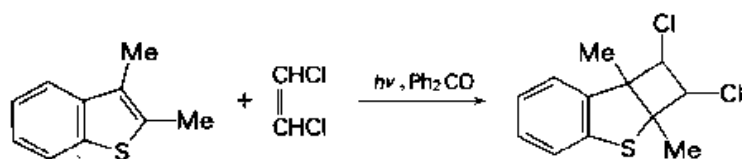
**A** 苯并[*b*]噻吩原称硫萘。光谱数据如下:

| UV(乙醇)             | <sup>1</sup> H-NMR(CCl <sub>4</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| λ/nm(ε)            | δ                                     | δ                                       |
| 227(4.40)289(3.22) | H-2;7.33 H-6;(7.23)                   | C-2;126.2 C-6;124.2                     |
| 249(3.83)296(3.50) | H-3;7.23 H-7;(7.29)                   | C-3;123.8 C-7;12                        |
| 258(3.83)          | H-4;7.72                              | C-4;123.6 C-3a;139.6                    |
| 265(3.63)          | H-5;7.25                              | C-5;124.1 C-7a;139.7                    |

其 NMR 化学位移值很难同苯并呋喃区分开。

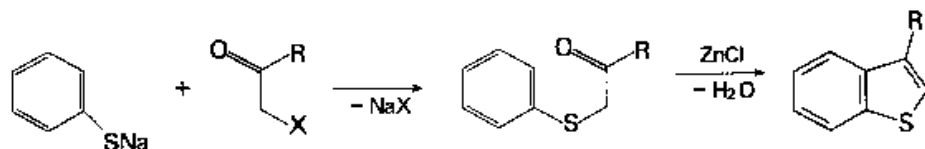
**B** 苯并[*b*]噻吩比噻吩的亲电取代反应活性稍低, 比苯并呋喃的活性也低, 而且, 反应区域选择性差, 得到的是混合物。通常, 在卤代、硝化和酰化反应中, 3-位比 2-位更优先反应。只有和正丁基锂的反应是区域选择性的, 得到 2-锂代苯并[*b*]噻吩。

苯并[*b*]噻吩可发生[2+2]光化学环加成反应。如在光敏剂二苯甲酮存在下,与1,2-二氯乙烯的反应:



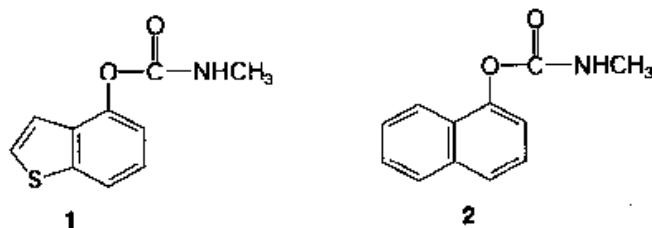
苯并[*b*]噻吩用过氧酸氧化生成1,1-二氧化物。

**C** 由苯并呋喃类推,苯并[*b*]噻吩也可以从苯硫酚盐和 $\alpha$ -卤代酮制备:

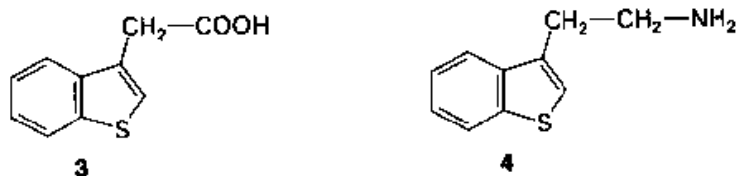


**D** 苯并[*b*]噻吩,无色晶体,熔点  $32^{\circ}\text{C}$ , 沸点  $221^{\circ}\text{C}$ , 和萘的气味相似。它存在于煤焦油中分馏出的萘馏分中,能由苯硫酚钠和二乙缩溴乙醛制备。在炒咖啡豆中含有苯并[*b*]噻吩。

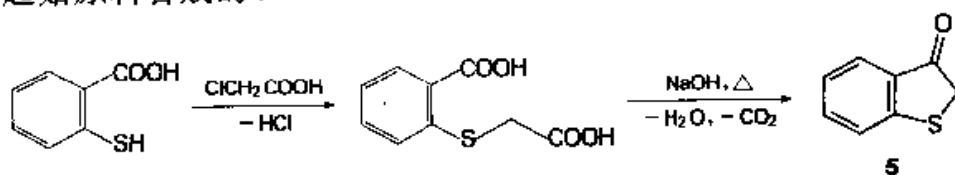
苯并[*b*]噻吩衍生物具有多种医药和生物杀虫作用,而且和萘及吲哚有生物等效性。茂巴(1, Mobam)就是一个和卡巴立(2, Carbaryl)同样有效的杀虫剂,它们对乙酰胆碱酯酶都有抑制作用。

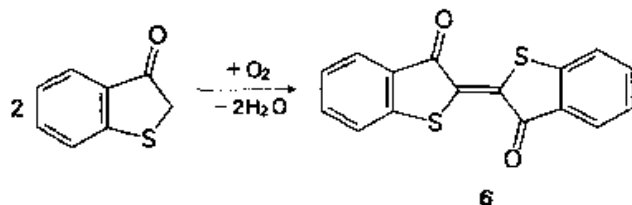


苯并[*b*]-3-噻吩乙酸(3)和相应的吲哚类化合物一样能促进植物生长。3-(2-氨基乙基)苯并[*b*]噻吩(4)对中枢神经系统的影响比色胺更强。



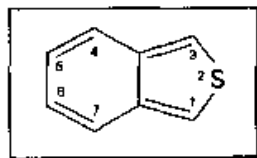
有几种硫代靛蓝染料也是苯并[*b*]噻吩的衍生物。硫代靛蓝(6)就是由2-巯基苯甲酸为起始原料合成的(Friedlander 1905):



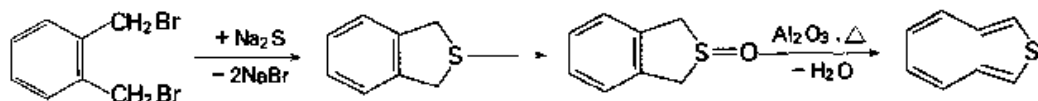


硫代靛蓝，一种还原染料，红色针状晶体。它的还原物为明黄色，是一种蓝红色(blue-red)的染料。硫代靛蓝在 20 世纪 50 年代之前是大量生产的，此后，显得不太重要。

## 5.8 苯并[c]噻吩



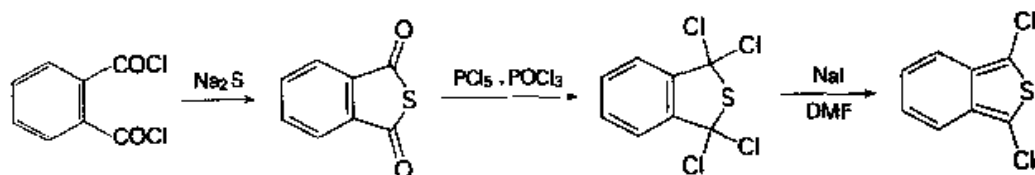
**A-D** 此体系缺乏苯环，有一个邻-醌型结构。和苯并[c]呋喃不同，苯并[c]噻吩已被分离出来。其合成路线如下，由 1,2-二(溴甲基)苯为起始原料：



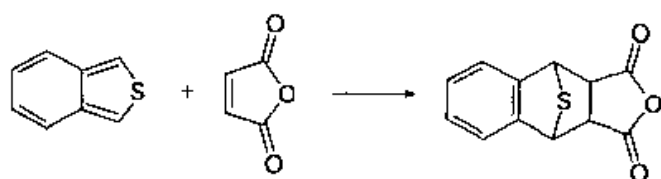
在真空升华器中，1,3-二氢苯并[b]噻吩-2-氧化物和氧化铝一起加热，可得到升华的苯并[c]噻吩。苯并[c]噻吩为无色晶体，熔点  $53\sim 55^{\circ}\text{C}$ ，对热不稳定，即使在氮气保护下，在  $-30^{\circ}\text{C}$ ，几天内就会分解。像苯并[c]呋喃一样，苯并[c]噻吩的 1,3-位被取代后稳定性增加。

**1,3-二苯基苯并[c]噻吩** 黄色针状晶体，熔点  $118^{\circ}\text{C}$ ，对热稳定。其溶液显绿色荧光。可由 1,3-二苯基异苯并呋喃与  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  的  $\text{CS}_2$  溶液反应发生环转化来制备。

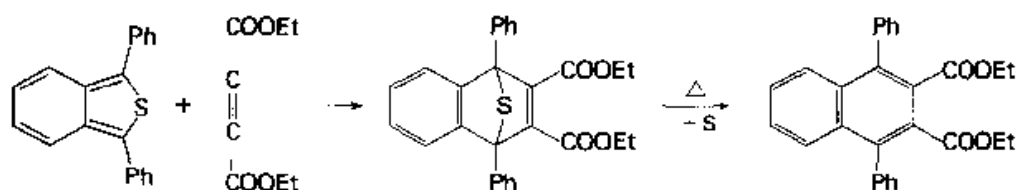
**1,3-二氯苯并[c]噻吩** 明黄色晶体，熔点  $54^{\circ}\text{C}$ ，从邻苯二甲酰氯制备<sup>[32]</sup>：



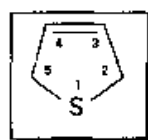
苯并[c]噻吩典型的反应是[4+2]环加成：



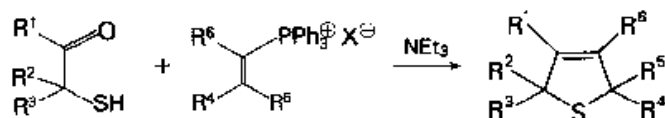
产物是内向型和外向型加成的混合物。1,3-二苯基苯并[*c*]噻吩在[4+2]环加成中的反应活性明显较低。乙炔作为亲二烯体生成的产物加热时脱去硫转化为相应取代的萘:



## 5.9 2,5-二氢噻吩



**A-D** 带有不同取代基的 2,5-二氢噻吩, 一般是通过  $\alpha$ -硫代羰基化合物和乙烯基膦盐发生 Michael 加成, 然后进行分子内 Wittig 反应制得:

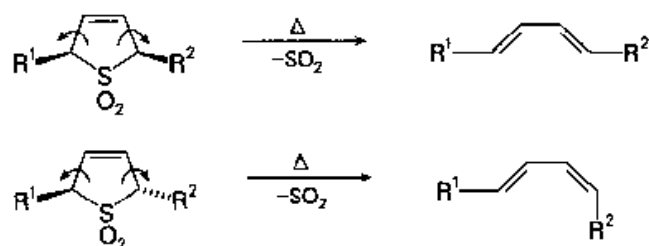


2,5-二氢噻吩可被间-氯过氧苯甲酸氧化为 1,1-二氧化物。这类化合物也可通过 1,3-二烯和二氧化硫的[4+1]环加成得到。如: 丁二烯和液体二氧化硫即使在室温时也可反应生成 2,5-二氢噻吩-1,1-二氧化物:



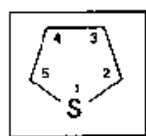
根据 Woodward 的观点, 这类反应叫做螯合反应 (cheletropic reactions), 因为 1,3-二烯的 LUMO 轨道像蟹爪一样环绕着硫的孤对电子。

2,5-二氢噻吩-1,1-二氧化物是潜在的 1,3-二烯结构<sup>[33]</sup>, 在大约 150°C 时, 发生逆[4+1]反应生成 1,3-二烯和二氧化硫。因为这是一个热致协同反应, 按照 Woodward-Hoffmann 规则, 反应过程中发生对旋, 所以顺式 2,5-二取代-2,5-二氢噻吩-1,1-二氧化物立体选择性地生成 (*E,E*)-1,3-二烯, 而反式非对映异构体生成 (*E,Z*)-1,3-二烯:



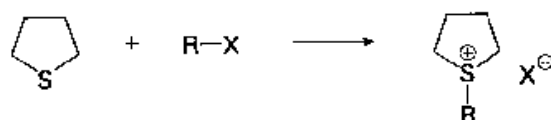
对于涉及 Diels-Alder 反应的多步合成来说, 要求有对应的 1,3-二烯体, 它们可由如上所述的方法合成。在很多 Diels-Alder 反应中, 只需要将 2,5-二氢噻吩-1,1-二氧化物和亲二烯体在沸腾的甲苯中反应即可, 而不需要将生成的 1,3-二烯分离出来。

## 5.10 四氢噻吩

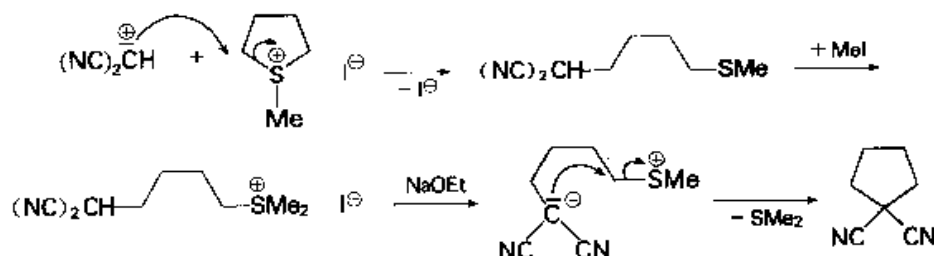


**A** 四氢噻吩(硫杂环戊烷)的键长和相应的二烷基硫化物的键长相同。和四氢呋喃一样(见 58 页), 环是非平面的, 构象很容易翻转, 但构象翻转的活化能比四氢呋喃大。当然, 由于杂原子较大, 扭曲式更占优势。NMR 光谱中的化学位移与相应的环烷烃及二烷基硫化物相似。

**B** 四氢噻吩的性质与二烷基硫化物相似。在质子酸存在下, 能和卤代烃或醇反应生成三价的硫鎓盐:



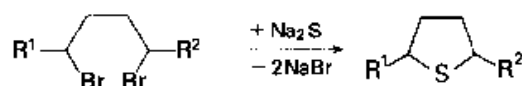
这类化合物是很好的烷基化试剂。具有酸性活泼氢的化合物可使环断开, 如:



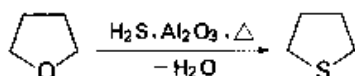
进一步甲基化, 再与乙醇溶液中的乙醇钠反应, 则生成取代的环戊烷。

四氢噻吩能被氧化成亚砜和砜。

**C** 四氢噻吩由 1,4-二溴-或 1,4-二碘烷烃和  $\text{Na}_2\text{S}$  或  $\text{K}_2\text{S}$  反应制得, 收率很高:



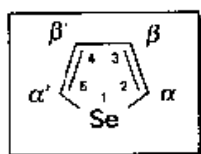
在 400℃ 下, 四氢呋喃在  $\text{Al}_2\text{O}_3$  作用下和  $\text{H}_2\text{S}$  反应也可转化为四氢噻吩:



**D** 四氢噻吩 无色、不溶于水的液体, 沸点 121℃, 有与煤气相似的气味。食用芦笋后尿中的典型气味就是四氢噻吩和其他化合物联合作用的结果。

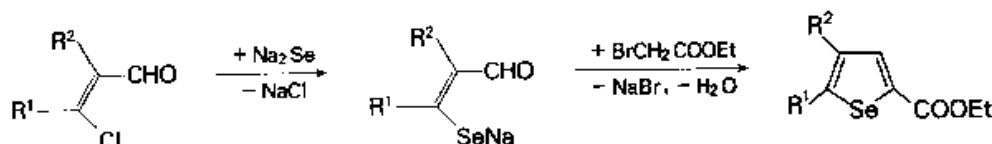
**1,1-二氧化四氢噻吩** 俗称噻吩砒, 工业上由 1,1-二氧化-2,5-二氢噻吩催化氢化制备。二氧化四氢噻吩为无色晶体, 熔点 27.5℃, 沸点 285℃, 可溶于水。二氧化四氢噻吩是极性非质子性溶剂, 常用于从工业煤气中萃取含硫化合物及热分解馏分中萃取芳香化合物。它也可以作为醋酸纤维素、聚氯乙烯、聚苯乙烯和聚丙烯腈的溶剂。

## 5.11 硒杂环戊二烯



**A-C** 硒杂环戊二烯是平面分子。其 NMR 光谱的化学位移在典型的芳香化合物区域。

硒杂环戊二烯的合成采用改进的合成噻吩的 Fiesselmann 方法, 如下所示:



此外, 在 350~370℃ 下, 乙炔和硒反应可生成硒杂环戊二烯。在 400℃ 下, 以铝为催化剂, 呋喃与硒化氢作用发生环转化也可生成硒杂环戊二烯。

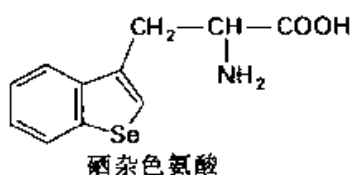
**硒杂环戊二烯** 无色液体, 和噻吩相反, 有令人不愉快的气味, 熔点 -38℃, 沸点 110℃, 不溶于水。硒杂环戊二烯可发生呋喃和噻吩的典型反应——亲电取代反应, 反应速度比噻吩快, 但比呋喃慢得多, 取代反应发生在 2-位或 2,5-位。

对碲杂环戊二烯研究得不多。其合成和硒杂环戊二烯的合成类似, 只是用  $\text{Na}_2\text{Te}$  取代  $\text{Na}_2\text{Se}$ 。与硒杂环戊二烯和噻吩相比, 碲杂环戊二烯对酸更敏感。

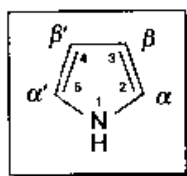
苯并[b]硒杂环戊二烯、苯并[b]碲杂环戊二烯和相应的二苯并物是已知的。

与呋喃和噻吩不同, 到目前为止, 在自然界中还没有发现硒杂环戊二烯或硒杂环戊二烯衍生物。

硒杂环戊二烯与苯、噻吩、吡咯具有生物等效性。如硒杂色氨酸和色氨酸:

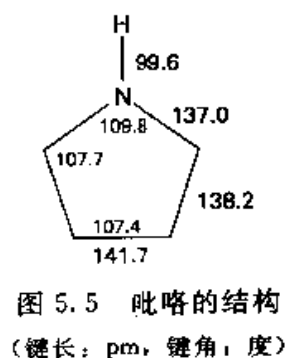


## 5.12 吡咯



**A** 吡咯的一价自由基称吡咯基。吡咯分子上的所有原子共平面, 形成近乎规则的五角形(见图 5.5)。

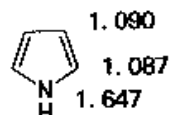
吡咯的电离能为 8.23eV。电子来自于 HOMO( $\pi_3$ ) 轨道, 偶极矩为 1.58D。与呋喃和噻吩相反, 氮原子是偶极的正端。这可能是因为吡咯中的氮原子只有一对孤对电子, 而呋喃和噻吩有两对。与呋喃和噻吩一样, 其 NMR 光谱的化学位移值在典型的芳香性化合物的范围内:



| U V(乙醇)                       | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                        | $\delta$                                    |
| 210(4.20)                     | H-2/H-5; 6.68                   | C-2/C-5; 118.2                              |
| H-3/H-4; 6.22                 | H-3/H-4; 6.22                   | C-3/C-4; 109.2                              |

NH 质子的化学位移取决于所使用的溶剂。

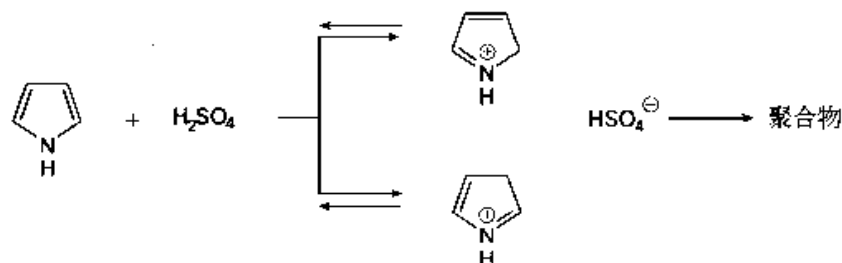
吡咯是芳香性的(见图 5.2, 46 页)。像呋喃和噻吩一样, 吡咯属于  $\pi$  电子过剩的杂环, 因为分配到每个环上原子的电子密度大于 1:



吡咯的经验共振能约为  $100\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 因此吡咯的芳香性比呋喃大, 比噻吩小。Dewar 共振能为  $22.2\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  也说明了这一点。如果以孤对电子的离域化程度来决定芳香性的大小, 则芳香性的大小趋势为: 呋喃 < 吡咯 < 噻吩 < 苯。这与氧(3.5)、氮(3.0)和硫(2.5)的 Pauling 电负值相一致。

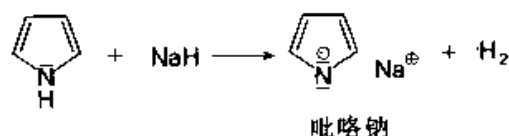
**B** 吡咯能发生很多反应, 最重要的反应如下:

(1) 酸碱反应<sup>[34]</sup> 吡咯分子具有典型的二级胺结构 NH 基团。吡咯对其共轭酸的碱性 ( $pK_a = -3.8$ ) 远小于二甲胺 ( $pK_a = 10.87$ )，如此大的区别主要是由于 N-孤对电子共轭离域化的原因。至于吡咯的质子化，并不发生在 N 原子上，而是 80% 发生在 C-2 上，20% 发生在 C-3 上。

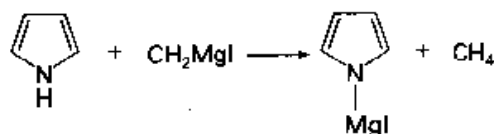


由于质子化破坏了环状  $6\pi$ -电子体系，结果则迅速发生阳离子聚合。

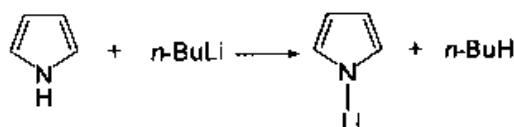
因为吡咯是二级胺，其 NH 应显酸性，其  $pK_a = 17.51$ 。因此，吡咯可以和钠、氢化钠或钾在惰性溶剂中反应，并可与液氨中的氨基钠反应生成类盐化合物：



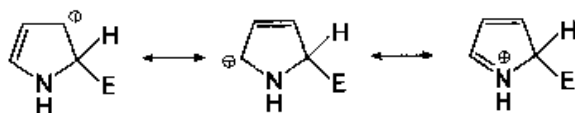
吡咯中“活性氢”的存在也可以用碘化甲基镁来检测 (Zerewitinoff 反应)：



正丁基锂以类似的方式反应：



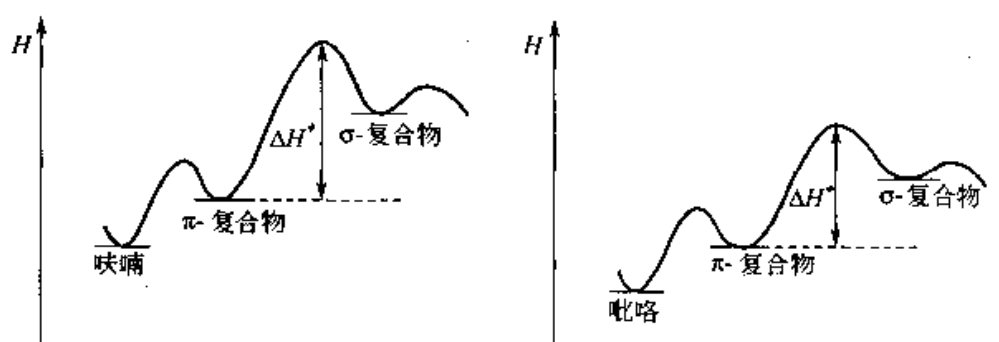
(2) 碳原子上的亲电取代反应 在同样条件下，吡咯的亲电取代反应比呋喃快大约  $10^5$  倍，尽管理论上其共振能比呋喃大得多，反应似乎应该更慢。这种差异可以用 47 页所述的反应机理来解释。可能是由于吡咯形成了碳正离子-亚胺的互变异构体使其  $\sigma$ -复合物特别稳定所致：



其结果就是，控速步骤的  $\Delta H^\ddagger$  比呋喃低得多 (见图 5.6)。另一方面， $\pi$ -复合物稳定性的差异也影响了  $\Delta H^\ddagger$ 。

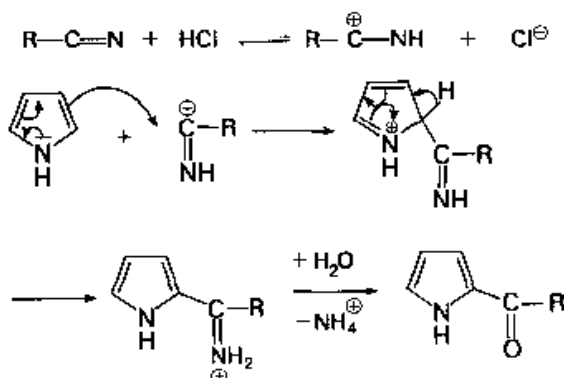
在多数亲电取代反应中，吡咯的  $\alpha$ -位优先反应。然而，这种区域选择性取决于反应是在溶液中还是在气相中进行的<sup>[35]</sup>。

吡咯和 N-氯琥珀酰亚胺 (NCS) 反应生成 2-氯吡咯，而在  $SO_2Cl_2$  或  $NaOCl$

图 5.6 呋喃和吡咯亲电取代反应中形成  $\pi$ -和  $\sigma$ -复合物的能量图

水溶液中则生成 2,3,4,5-四氯吡咯；与 NBS 反应生成 2-溴吡咯；与溴反应生成 2,3,4,5-四溴吡咯。在  $-10^{\circ}\text{C}$  下，吡咯与乙酸酐-硝酸反应生成 2-硝基吡咯。浓硫酸可使吡咯聚合，但在  $100^{\circ}\text{C}$  下，与吡啶- $\text{SO}_3$  反应则生成相应的吡咯-2-磺酸<sup>[35a]</sup>。

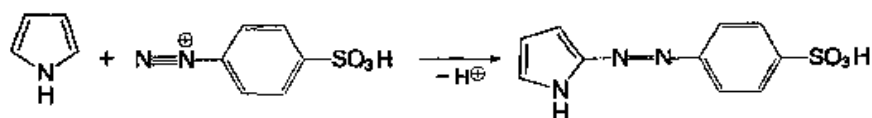
吡咯的烷基化很困难，因为通常的 Lewis 催化剂会引发聚合反应。然而，可有效地发生 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应，高产率地产生吡咯-2-甲醛。Houben-Hoesch 酰化(在氯化氢存在下与腈反应)生成 2-酰基吡咯：



反应机制如上所示，说明经过了一个低能量的亚胺结构的  $\sigma$ -复合物。中间体亚胺盐水解后只形成 2-酰基吡咯产物。

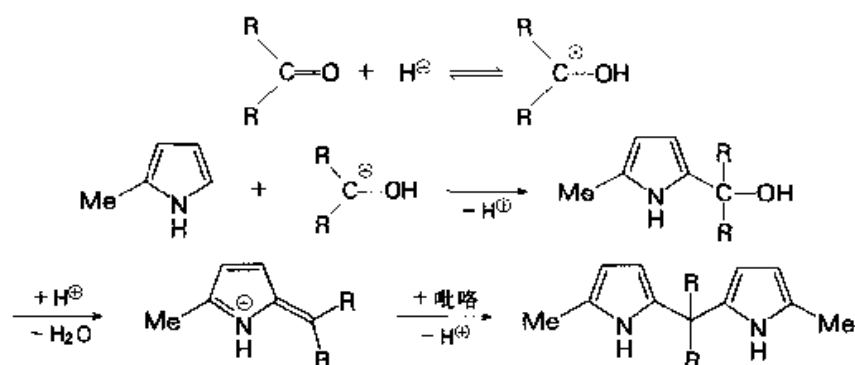
吡咯对亲电试剂的高反应活性，还可以通过下列两个亲电取代反应进一步证明。呋喃和噻吩均不会发生这两个反应。

① 吡咯和芳烃的重氮盐反应生成偶氮化合物，如：

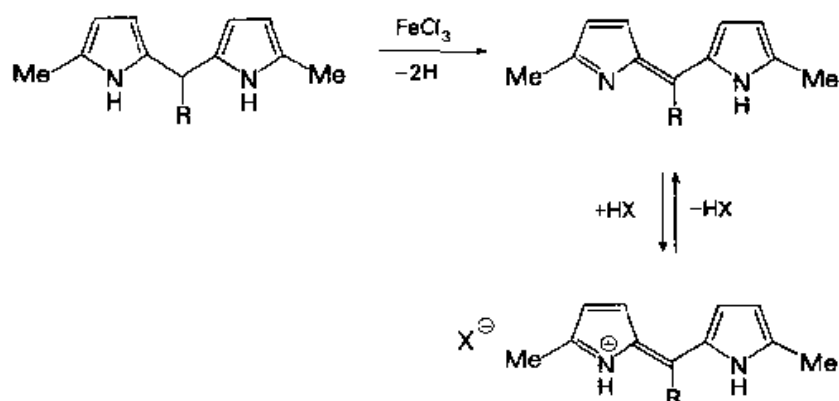


吡咯偶联的速度甚至比  $N,N$ -二甲基苯胺还快。如果和 2,5-二取代的吡咯反应，反应发生在 3-位。

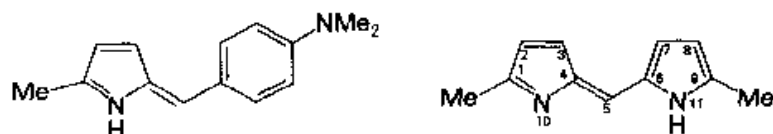
② 在酸性条件下，吡咯和羰基化合物在 2-位发生羟甲基化反应。进一步反应生成二吡咯甲烷(见 424 页)：



如果使用的是醛，则  $\text{FeCl}_3$  能将相应的二吡咯甲烷衍生物氧化成有色的吡咯基(吡咯-2-亚甲基)甲烷，在酸性条件下转化为对称的离域化的质子盐：



在盐酸存在下，吡咯和 4-(二甲氨基)苯甲醛反应生成紫色的化合物：

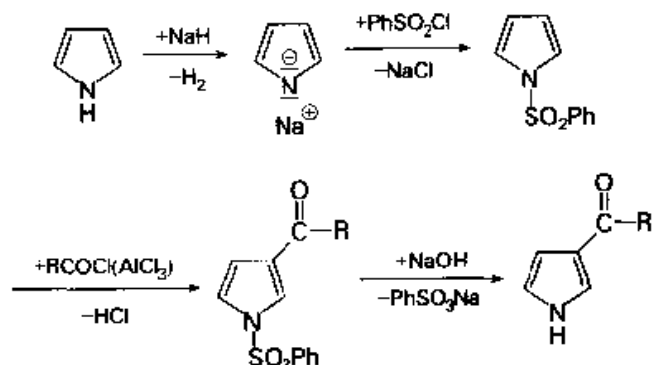


2-甲基吡咯和甲醛反应，生成橙色的吡咯基(吡咯-2-亚甲基)甲烷。和酚相似，在酸催化下，吡咯和羰基化合物反应，经过羟甲基化合物中间体，最终生成二吡咯基甲烷。

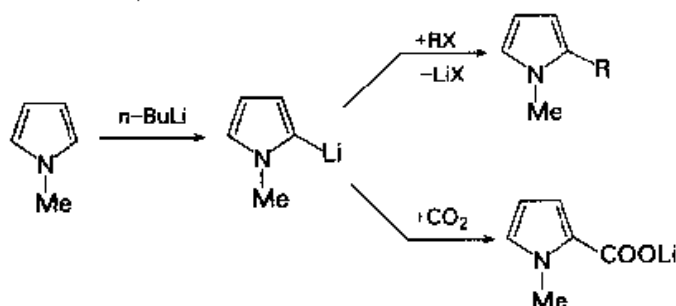
(3) 氮的亲电取代反应 吡咯的钠盐或钾盐和卤代烃、酰卤、磺酰卤、三甲基氯硅烷反应生成 1-位取代的吡咯。吡咯-1-基碘化镁和碘甲烷反应生成 2-甲基吡咯。

1-酰基吡咯和有机锂试剂在羰基上发生反应<sup>[36]</sup>。

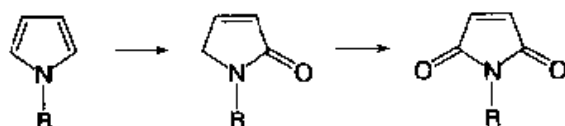
1-苯磺酰基吡咯在 3-位发生 Friedel-Crafts 酰化反应，生成 3-酰基吡咯：



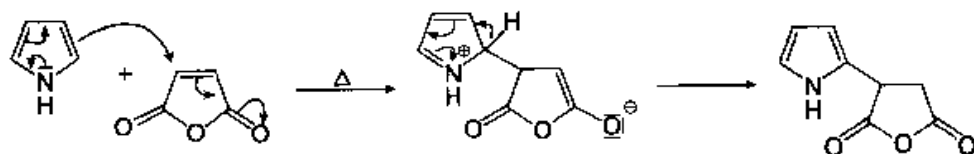
如上所述, 正丁基锂使吡咯生成 1-位锂盐。如果 1-位被取代基占据, 则生成 2-位锂盐。它们可用于取代吡咯的合成:



(4) 加成反应 吡咯只有在高温高压下才能被雷尼镍还原生成四氢吡咯。吡咯的自氧化以及过氧化氢氧化都是加成反应。 $O_2$  或  $H_2O_2$  的进攻首先发生在 2-位, 接着是 5-位, 最终生成马来酰亚胺或 N-取代的马来酰亚胺:

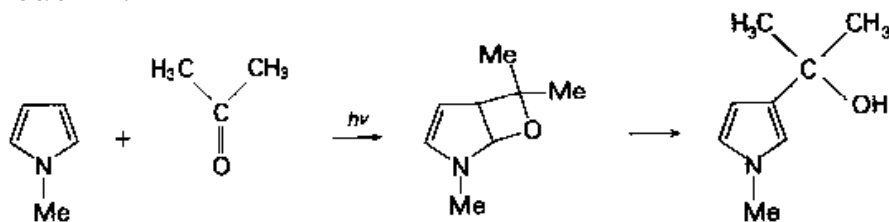


吡咯对亲电试剂的高反应活性导致吡咯和马来酸酐不发生 Diels-Alder 加成反应, 而发生亲电取代反应。该反应也可看作是吡咯对马来酸酐的 Michael 加成反应。

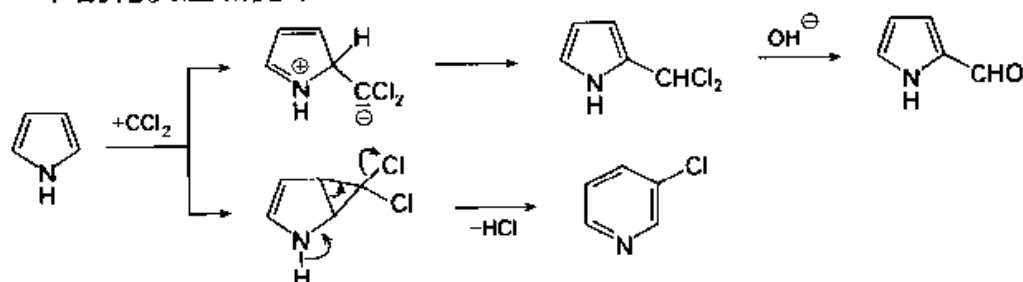


然而, 某些取代的吡咯可与乙炔类亲二烯体发生 [4+2] 环加成反应, 如 1-(乙氧羰基)吡咯和乙炔二羧酸酯的反应<sup>[37]</sup>。

在 [2+2] 环加成反应中, 吡咯进行的 Paterno Büchi 反应 (见 34 页) 已被研究过。中间体氧杂环烷烃在反应条件下异构化生成 3-(羟烷基)吡咯:

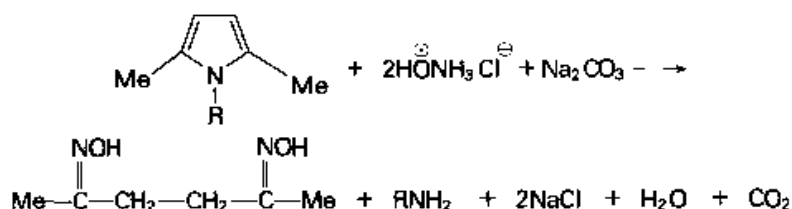


吡咯和二氯卡宾的 [2+2] 环加成反应是一个成熟的反应, 此反应和 Reimer-Tiemann 甲酰化反应相竞争:



在强碱条件下(二氯卡宾由氯仿和 KOH 生成), 主要发生二氯卡宾对吡咯的亲电取代反应, 最终生成吡咯-2-甲醛; 在弱碱性介质中(二氯卡宾由三氯醋酸钠加热生成), 主要发生[2+1]环加成反应, 加成产物消除氯化氢生成 3-氯吡啶。

(5) 开环反应 由于 Brönsted 酸和 Lewis 酸都能引起吡咯聚合, 吡咯和强碱反应只生成吡咯盐, 所以只有很少的几个开环反应结果令人满意。在乙醇中吡咯衍生物和羟胺盐酸盐、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  反应生成 1,4-二羰基化合物的二肟<sup>[38]</sup>:



吡咯和上述试剂反应则生成丁二醛肟和氨。

**C** 与呋喃类似, 吡咯的逆合成分析显示它含有双烯胺的结构(图 5.7), 因此逆合成分析有两条路线(I/II)。路线 I, 经过逆合成分析烯胺水解步骤 a-c, 回推出 1,4-二羰基化合物为起始原料, 它可与  $\text{NH}_3$  环缩合生成吡咯。当中间体 1, 即  $\gamma$ -酮烯胺按照步骤 d 回推时, 键断裂的位置与步骤 c 不同, 这种烯胺烷基化的逆向分析回推出的是  $\alpha$ -卤代酮 3 和烯胺 4, 这是合成吡咯的新起始原料:

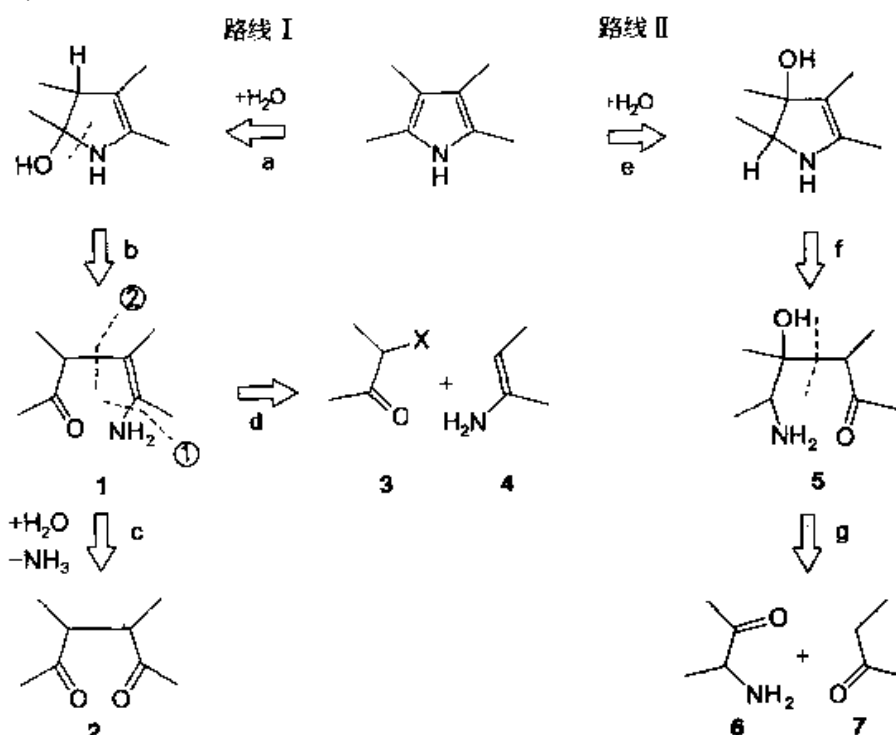
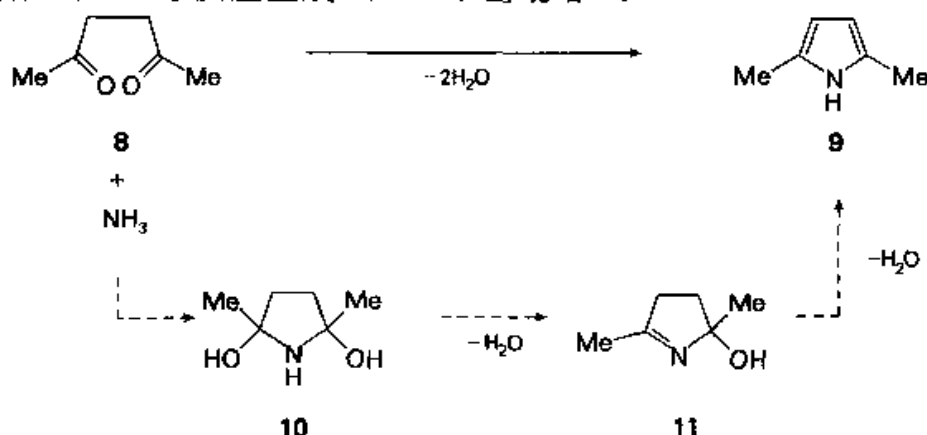


图 5.7 吡咯的逆合成分析

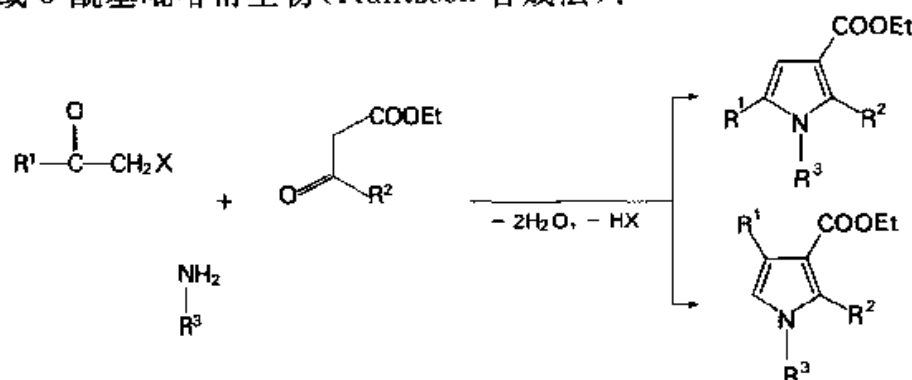
路线 II 中, 经加水和烯胺水解(e/f)回推后, 得到了  $\gamma$ -氨基的羟醛中间体 5。羟醛中间体 5 进一步回推(逆合成分析步骤 g), 推出合成吡咯的另外两个起始原料  $\alpha$ -氨基羰基化合物 6 和亚甲基酮 7。

(1) 在 Paal-Knorr 合成中, 1,4-二羰基化合物在乙醇或乙酸中与  $\text{NH}_3$  或伯胺(或与铵或烷基铵盐)反应生成 2,5-二取代吡咯, 这是一个常用的方法。如己烷-2,5-二酮 **8** 和  $\text{NH}_3$  反应生成 2,5-二甲基吡咯 **9**:

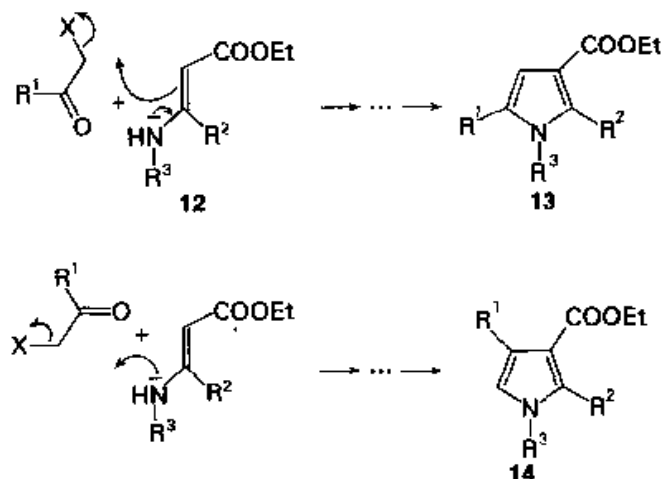


第一步生成了双半缩醛 **10**, 然后分步消除水分子, 经亚胺 **11** 到吡咯 **9**<sup>[39]</sup>。

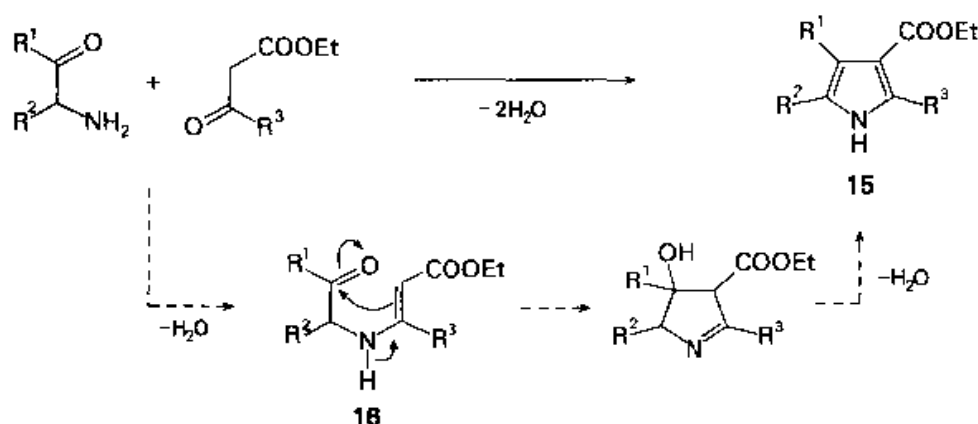
(2)  $\alpha$ -卤代羰基化合物与  $\beta$ -酮酸酯或  $\beta$ -二酮及氨水或伯胺反应, 分别生成 3-烷氧羰基-或 3-酰基吡咯衍生物(Hantzsch 合成法):



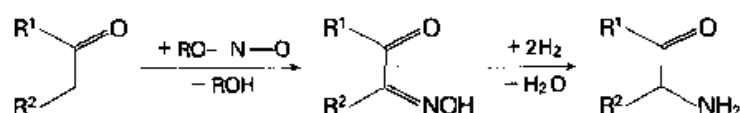
反应的区域选择性取决于起始原料的取代基, 但主要生成的是 1,2,3,5-四取代吡咯。广泛的研究表明, 反应的第一步是  $\beta$ -酮酸酯和氨水或胺反应生成  $\beta$ -氨基丙烯酸酯 **12**, 然后是 **12** 与卤代羰基化合物发生 C-烷基化生成 1,2,3,5-四取代吡咯 **13**, 若为 N-烷基化则生成 1,2,3,4-四取代吡咯 **14**:



(3)  $\alpha$ -氨基酮和  $\beta$  酮酸酯或  $\beta$  二酮发生环缩合反应, 生成 3-烷氧羰基-或 3-酰基取代吡咯 **15** (Knorr 合成法)。

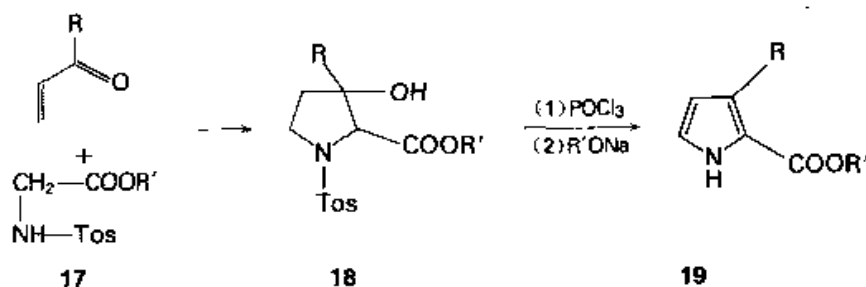


Knorr 合成也可通过  $\beta$ -烯胺酮中间体 **16** 进行<sup>[40]</sup>。通常,  $\alpha$ -氨基酮不能如此制备, 而是通过还原  $\alpha$ -肟酮直接得到。后者由酮和脂肪族亚硝酸酯在甲醇钠存在下进行硝化反应得到:

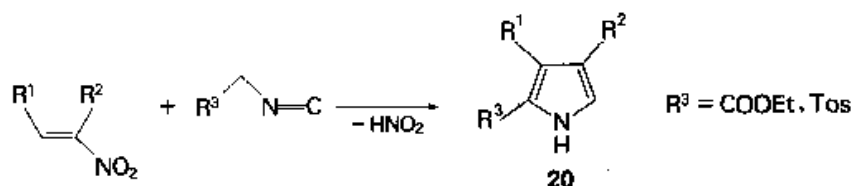


目前, 吡咯的 Hantzsch 和 Knorr 合成法已有一些改进<sup>[41]</sup>。

(4) 3-取代吡咯-2-羧酸酯 **19** 由 *N*-对甲苯磺酰甘氨酸酯(**17**)和烯基甲基酮反应得到(Kenner 合成法)<sup>[42]</sup>。通过 Michael 加成和分子内醇醛缩合, 首先生成四氢吡咯-2-羧酸酯(**18**), 再通过消除水和磺酸基生成吡咯。

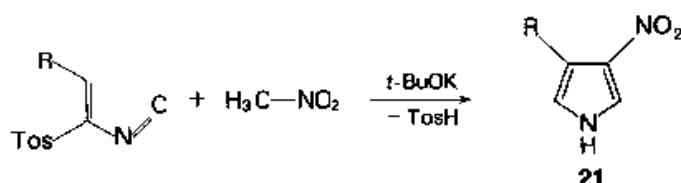


(5) 在碱作用下, 硝基烯烃和 CH-酸性的异脒发生环缩合生成三取代吡咯 **20** (Barton-Zard 合成法)<sup>[43]</sup>:



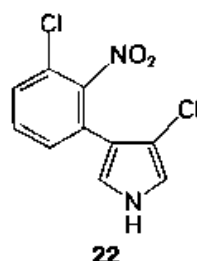
反应的第一步是异脒与硝基烯烃发生 Michael 加成, 进而环化, 脱去 HNO<sub>2</sub>。

另外,  $\alpha, \beta$  不饱和异腈和硝基甲烷反应生成 3-硝基吡咯(21):



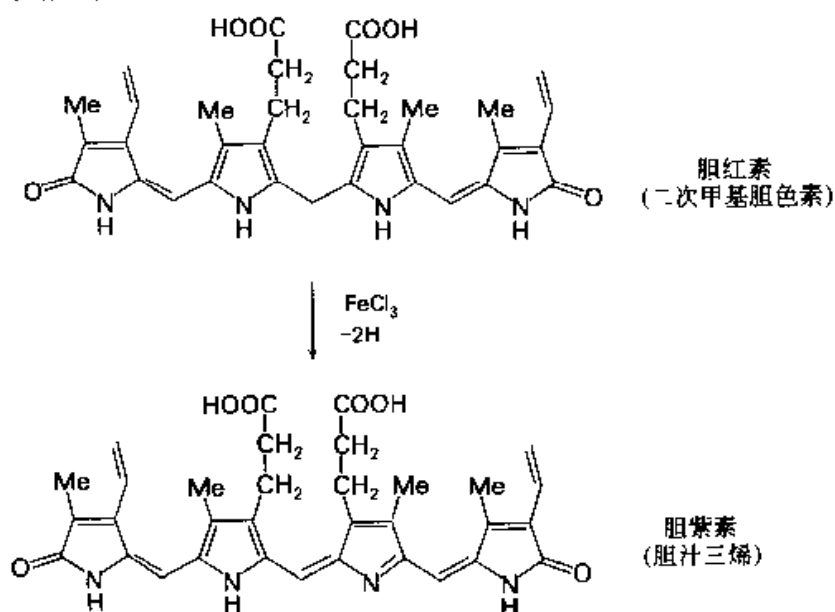
**D** 吡咯 最初从骨油中分离得到, 也存在于煤焦油中。它可由 D-半乳糖酸(黏酸, 见 52 页)的铵盐干馏制备。吡咯是无色液体, 有和氯仿类似的特殊气味, 熔点  $-24^\circ\text{C}$ , 沸点  $131^\circ\text{C}$ , 微溶于水, 在空气中迅速变黄。

吡咯环虽然在自然界中不很常见, 但存在于某些很重要的天然产物中。一些抗生素中就含有吡咯环, 最简单的一个例子是硝吡咯菌素(22):

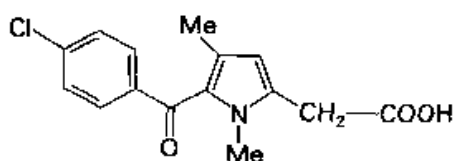


生物学中很重要的四吡咯中有 4 个吡咯环, 它们由  $\text{CH}_2$  或  $\text{CH}$  桥连接, 有线性四吡咯(类胆红素)和环状四吡咯(卟啉和咕啉)之分。

类胆红素(Bilirubinoids)是有色化合物, 存在于脊椎动物、某些无脊椎动物、甚至藻类中, 由卟啉生物氧化得到。最重要的是橘黄色的胆红素, 它存在于胆汁和结石中, 可被排泄到粪便和尿中。胆红素首次由 Staedeler(1864)分离, 可通过其铵盐结晶提纯。胆红素经  $\text{FeCl}_3$  氧化生成蓝绿色的胆紫素。相应的未取代化合物是二次甲基胆色素和胆汁三烯<sup>[44]</sup>。卟啉和咕啉将在第 8 章第 3 节中讨论。



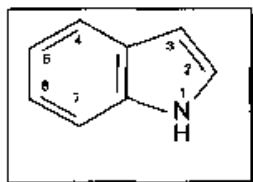
有许多药物是吡咯衍生物, 如镇痛和抗炎药佐美酸[23, 5-(4-氯苯甲酰基)-1,4-二甲基吡咯-2-乙酸]:



23

吡咯的聚合物和共聚物可用于特殊目的的有机导体, 如光电细胞<sup>[45]</sup>。

### 5.13 吡啶



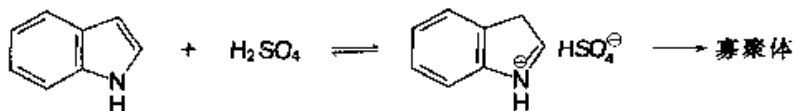
**A** 苯并[*b*]吡咯俗名为吡啶。其一价自由基叫吡啶基。

吡啶的 UV 及 NMR 数据列表如下:

| UV(乙醇)              | <sup>1</sup> H-NMR(丙酮-d <sub>6</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) |
|---------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| λ/nm(ε)             | δ                                      | δ                                       |
| 216(4.54) 276(3.76) | H-1;10.12 H-5;7.00                     | C-2;123.7 C-6;119.0                     |
| 266(3.76) 278(3.76) | H-2;7.27 H-6;7.08                      | C-3;101.8 C-7;110.4                     |
| 270(3.77) 287(3.68) | H-3;6.45 H-7;7.40                      | C-4;119.9 C-3a;127.0                    |
|                     | H-4;7.55                               | C-5;121.1 C-7a;134.8                    |

**B** 吡啶的反应活性比吡咯低, 其典型反应如下所述。

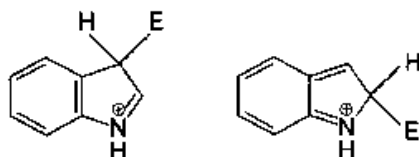
(1) 酸碱反应<sup>[46]</sup> 吡啶的碱性(pK<sub>a</sub> = -3.50)和吡咯相近。质子化主要发生在 C-3 上, 形成的 3H 吡啶离子可以进一步反应生成寡聚体:



吡啶的酸性(pK<sub>a</sub> = 16.97), 即 NH-酸性也和吡咯相似。因此, 吡啶可以在 NaNH<sub>2</sub>/液氨、NaH/有机溶剂、格氏试剂或正丁基锂的作用下使 1-位金属化。

(2) 碳原子上的亲电取代反应 在多数亲电取代反应中, 吡啶比吡咯慢得多, 但比苯并[*b*]呋喃快。与吡咯相比, 吡啶的 H-原子取代反应优先发生在 3-位。原因有两个:

① 亲电试剂进攻 3-位生成的亚胺铵盐结构中间体能量低；而进攻 2-位生成的邻-苯醌类亚胺铵盐中间体能量高：

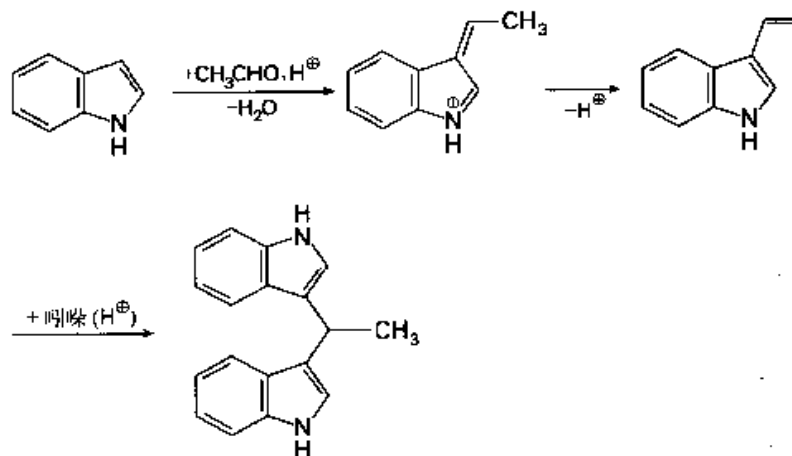


② 吡咯的 HOMO 系数在 2-位和 5-位最高；而吲哚的 HOMO 系数是 3-位最高，如果 3-位已经有取代基，反应发生在 2-位，然后是 6-位。

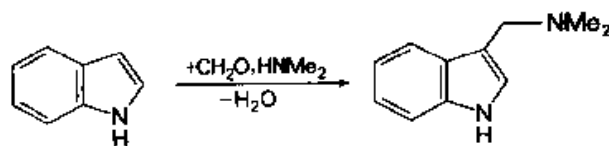
吲哚与  $\text{SOCl}_2$  或  $\text{NaOCl}$  水溶液反应生成 3-氯吲哚，和 NBS 反应生成 3-溴吲哚。与  $\text{HNO}_3$  反应则使吡咯环氧化，然后聚合。2-位取代的吲哚与  $\text{HNO}_3$  在醋酸中反应生成 3,6-二硝基化合物。吲哚与吡啶- $\text{SO}_3$  复合物的磺化反应生成吲哚-3-磺酸。

和吡咯一样，吲哚的 C-烷基化反应生成的是混合产物，而甲酰化和乙酰化则更容易一些。Vilsmeier-Haack 反应生成吲哚-3-甲醛；与乙酸酐加热反应生成 3-乙酰吲哚。在 Houben-Hoesch 酰化中，反应发生在 3-位。

虽然吲哚的反应活性低于吡咯，但仍然可以与芳烃重氮盐 (arene diazonium salts) 反应生成 3-芳基偶氮吲哚。在酸存在下，还可与羰基化合物发生相似的反应。正因为如此，3-位未取代的吲哚和 Ehrlich's 试剂作用呈阳性颜色试验结果。吲哚和乙醛反应生成 3-乙烯基吲哚，进一步和吲哚反应生成 1,1-二(吲哚-3-基)乙烷：



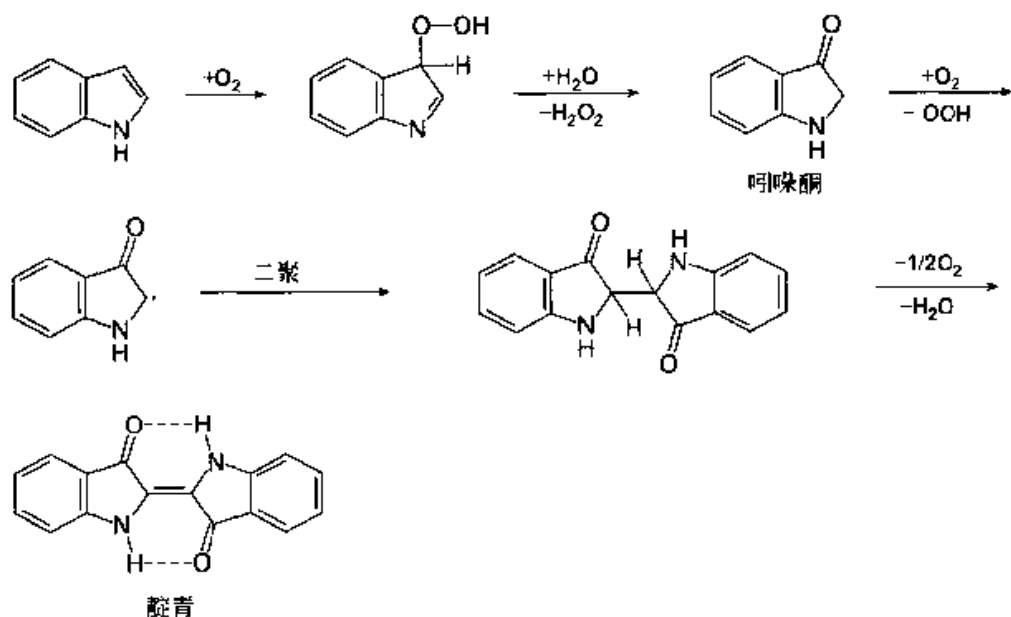
吲哚易发生的另一种亲电取代反应是氨基烷基化 (Mannich 反应)。吲哚、甲醛和二甲胺在乙酸中反应形成天然产物禾胺 (3-二甲氨基甲基吲哚)，禾胺最初是从草中分离出来的 (早期的禾本科，现在为 poaceae)：



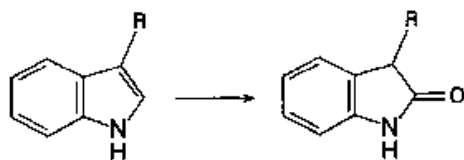
(3) 氮上的亲电取代反应 吡啶的碱金属化合物像盐一样可与亲电试剂如卤代烷、酰氯、磺酰卤和三甲基氯硅烷反应生成相应的 1-取代吡啶。1-苄基吡啶在多聚磷酸中受热异构化生成 2-苄基吡啶<sup>[47]</sup>。1-苄磺酰基吡啶和正丁基锂反应, 生成 2-吡啶基锂, 该锂化物与卤代烷反应, 然后在 NaOH 作用下脱去苄磺酰基生成 2-烷基吡啶。1-吡啶基氯化镁和亲电试剂反应主要生成 3-取代的吡啶。

(4) 加成反应 吡啶在高温高压下催化氢化生成 2,3-二氢吡啶, 也可用还原性试剂(锌和磷酸或锡和盐酸)还原制备。

和吡咯一样, 吡啶易被氧化。在自氧化中, 其 3-位被氧进攻生成过氧化物, 继而生成吡啶-3(2H)-酮(吡啶酮):



吡啶酮可进一步经自由基偶联反应、氧化反应生成醌青。其他的氧化试剂与空气一样, 可发生类似的反应。然而, 对于 3-位取代的吡啶氧化时, 生成的是吡啶-2(3H)-酮(氧代吡啶):



吡啶不容易发生环加成反应。与二氯卡宾的[2+1]环加成反应生成吡啶-3-醛和 3-氯喹啉的混合物(见 284 页)。

**C** 逆合成分析显示(见图 5.8), 和吡咯(见 78 页)一样, 吡啶有两条合成路线(I/II)。路线 I 基于步骤 a-c, 用邻-氨基苄基酮 **1** 或邻-烷基-N-酰基苯胺 **2** 做起始原料。而 **1** 或 **2** 的逆合成分析(d, e)显示可用 2-烷基苯胺(**5**)和羧酸衍生物 **6** 合成。因此, 通过 **5** 的 N-酰化或 C-酰化, 再经 1/2 的环化脱水即可形成吡啶结

构。合成路线Ⅱ基于逆合成分析步骤 g-i, 由  $\alpha$ -苯氨基酮(3)推出苯胺和  $\alpha$ -卤代酮 7 为合成吲哚结构的前体。

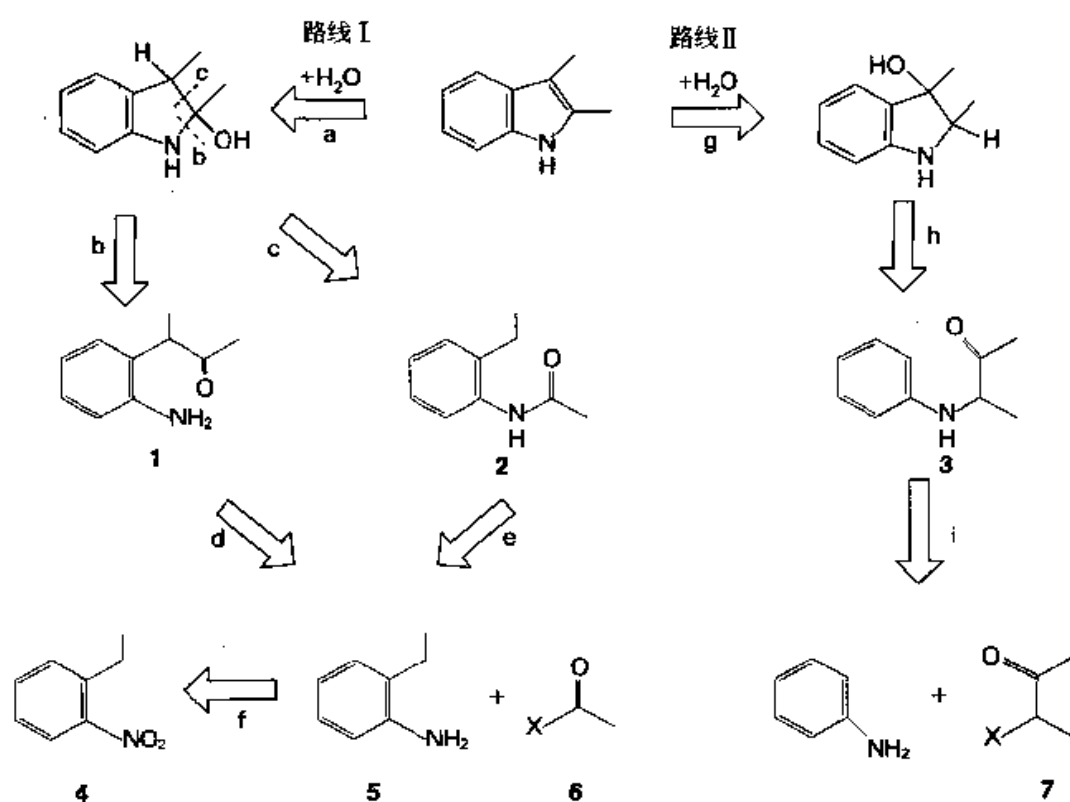
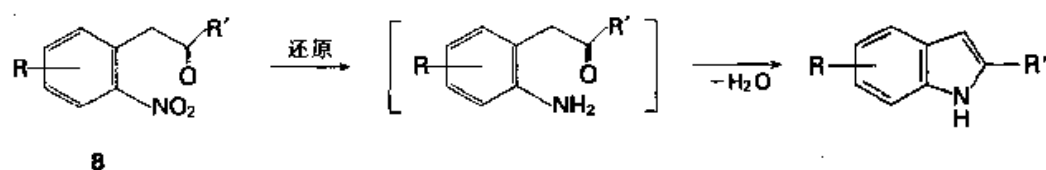


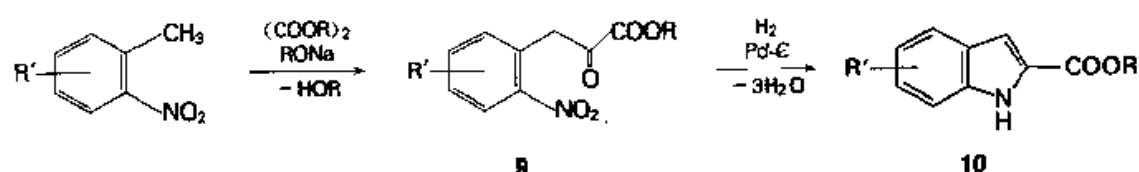
图 5.8 吲哚的逆合成分析

如逆合成分析所示, 多数吲哚衍生物的合成是由苯胺或 2-烷基苯胺开始, 然而, 构成杂环部分的方法却有多种<sup>[48]</sup>。

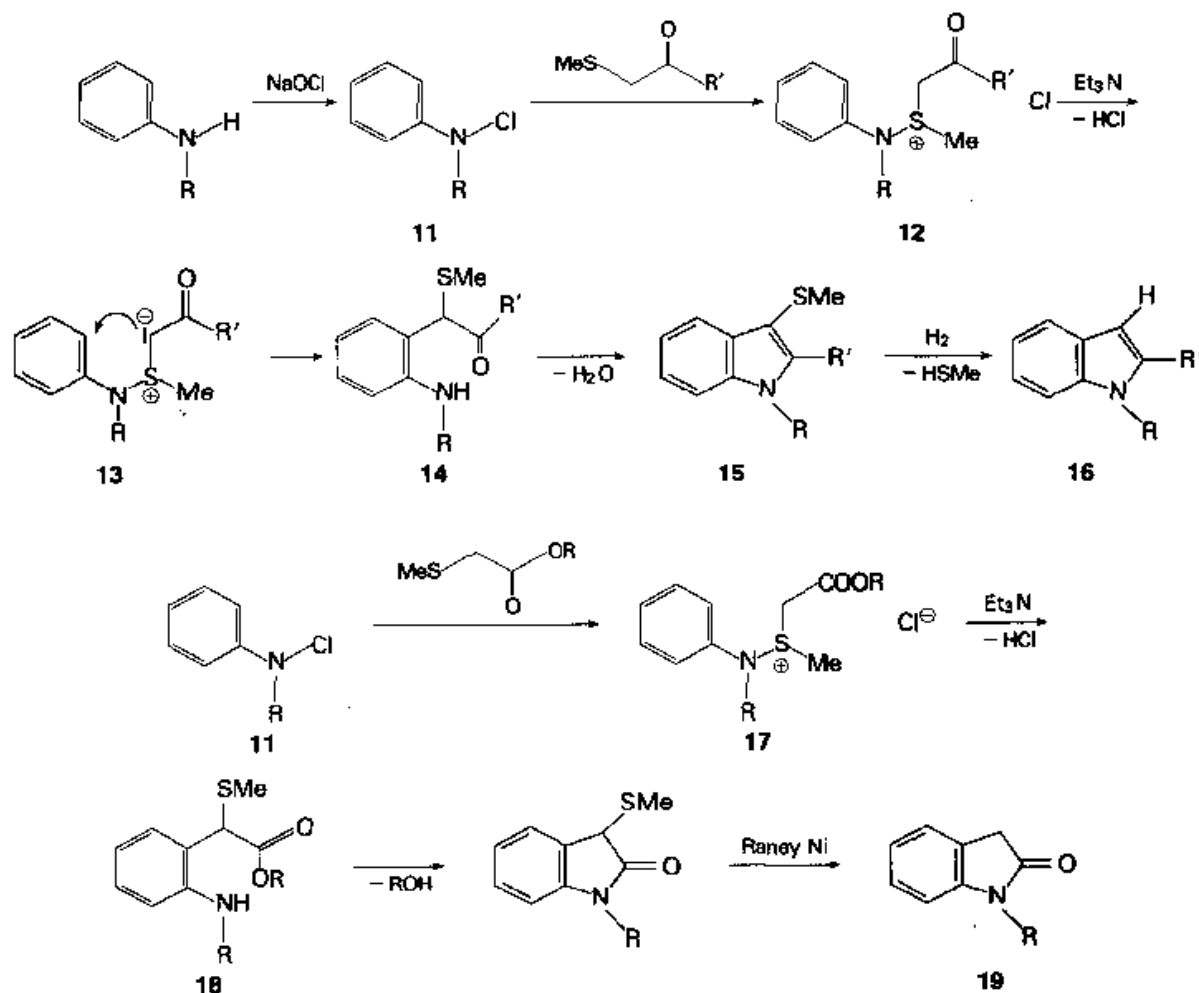
(1) Reissert 合成法 邻-硝基苄基羧基化合物 8 的还原环化是合成 2-取代吲哚的首选方法。



此方法最初是由邻-硝基甲苯和草酸酯经 Claisen 缩合得到邻-硝基苄基丙酮酸(9), 化合物 9 经催化氢化其硝基还原成氨基, 再经环化脱水生成吲哚-2-羧酸酯(10):



作为 Reissert 合成法中必需的中间体——邻-氨基苄基羰基化合物，也可通过下面方法得到。苯胺与次氯酸钠反应生成 *N*-氯代物 **11**，**11** 和  $\alpha$ -甲基硫基酮反应生成硫鎓盐 **12**，硫鎓盐 **12** 在碱作用下生成 3-甲硫基吲哚(**15**)，**15** 再经氢解生成吲哚(**16**) (Gassmann 合成法)：



最初形成的硫鎓盐 **13** 发生 Sommelet-Hauser 重排是关键的反应步骤。该重排反应经邻位连接生成了邻-氨基苄基羰基化合物 **14**。

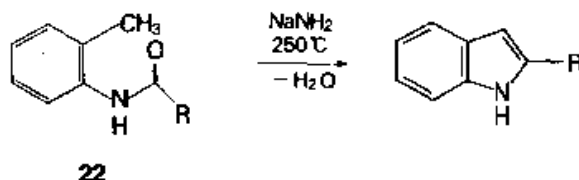
相类似，通过硫鎓盐 **17** 重排可合成吲哚-2(3*H*)-酮(**19**)。由 *N*-氯代苯胺和甲硫基乙酸酯为起始原料，经硫鎓盐重排得邻-氨基苄基乙酸酯(**18**)，进而环化、还原脱硫生成吲哚-2(3*H*)-酮(**19**)。

(2) Batcho-Leimgruber 合成法 邻-硝基甲苯和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应生成中间体 **20**，**20** 经还原环化得到吲哚 **21**：



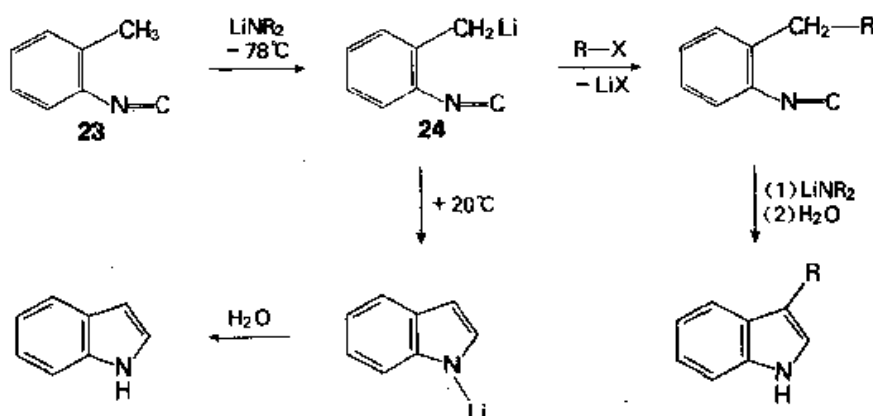
此方法特别适合于苯环上有取代基而吡咯环上没有取代基的吲哚衍生物的合成<sup>[49]</sup>。

(3) Madelung 合成法 *N*-酰基邻甲苯胺(22)在  $\text{NaNH}_2$  或正丁基锂的作用下可脱水环化成吲哚环。然而, 因为需要剧烈的反应条件, 此方法只能用于合成 2-烷基吲哚:

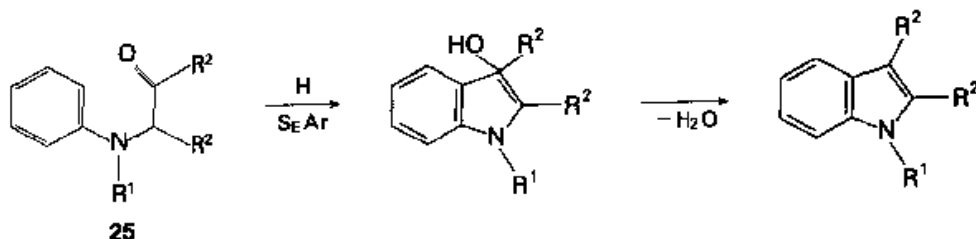


此环化反应需要脱掉甲基上的质子并且与酰基碳偶联, 但反应机制尚未阐明。

邻异氰基甲苯(23)与二烷基氨基锂反应生成吲哚也属于 Madelung 合成法。锂化合物 24 既可以直接环化(通过 *N*-锂化吲哚)生成吲哚, 也可以烷基化后再环化生成 2-取代吲哚:

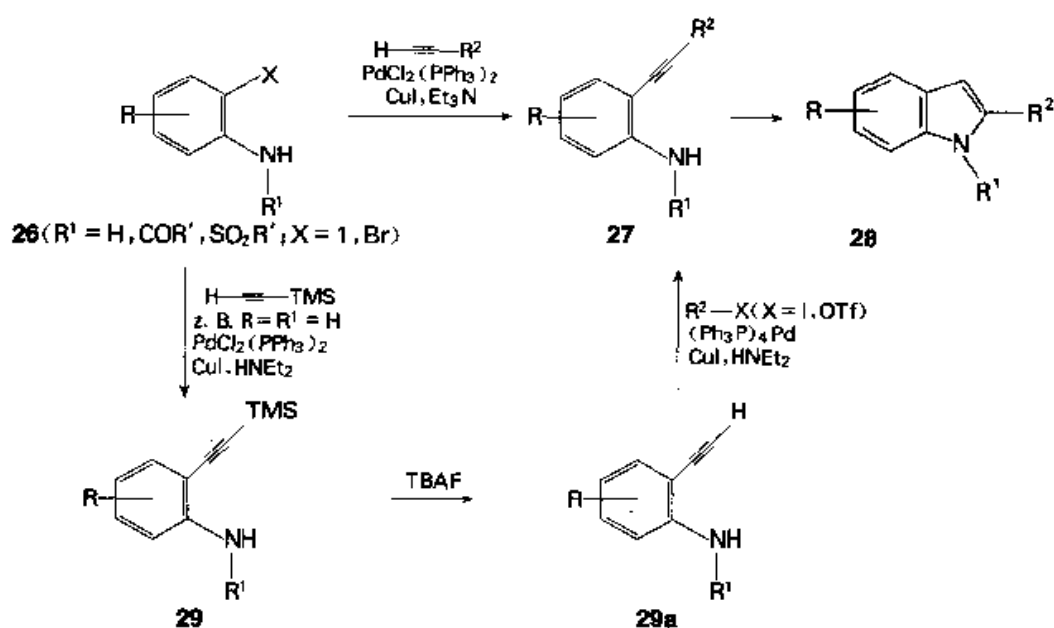


(4) Bischler 合成法  $\alpha$ -芳氨基酮 25 很容易由芳胺和  $\alpha$ -卤代酮制得, 在酸性条件下, 它先发生分子内芳环上的亲电取代反应( $\text{S}_\text{E} \text{Ar}$  反应), 然后再脱水生成吲哚:



这一方法只限于 C-2/C-3 位取代基相同的吲哚衍生物的合成。

(5) 邻-炔基芳胺和其 *N*-酰基或 *N*-磺酰基衍生物 27 经(a)TBAF, (b) $\text{Pd/Cu}$  络合物处理可环化生成相应的吲哚 28<sup>[50]</sup>:

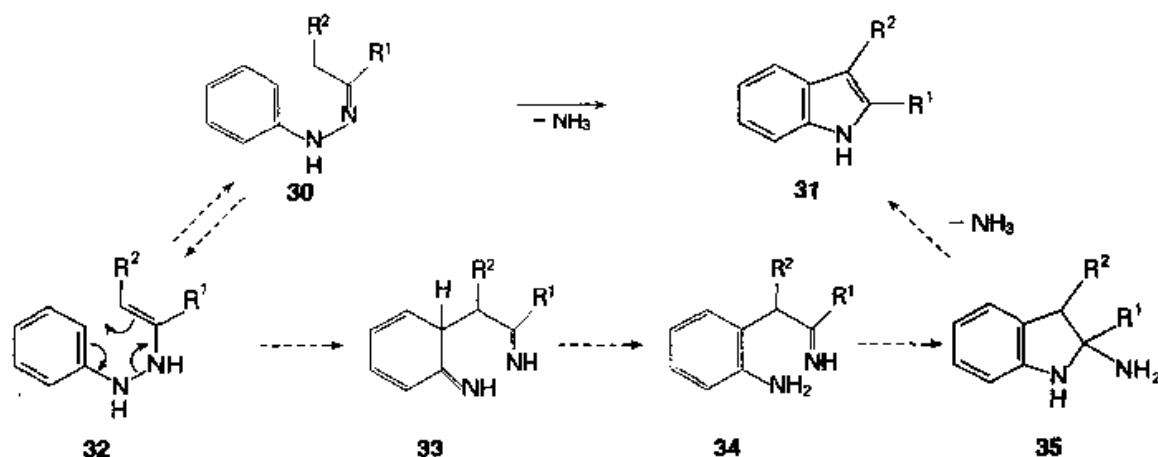


在(b)步反应中,可以捕获到有机钯中间体(比较55页)。一种方法是质子化生成2-取代吲哚 28,另一种方法是烷基化,使吲哚 28 的3-位引入烷基。

(邻-氨基芳基)乙炔 27 由邻-卤代苯胺衍生物 26 ( $X$  最好是  $I$ ) 和末端炔烃在钯催化下通过 Sonogashira 交叉偶联反应很容易制得。此外,由 26 和三甲硅基乙炔经 Sonogashira 偶联先得 29,进而脱去三甲基硅基得 29a,29a 的末端炔基在碱作用下发生卤代反应也可生成 27。

这种吲哚合成法在固相合成中应用较广<sup>[50a]</sup>。先将邻-卤代苯胺连接到高分子上,然后按照  $26 \rightarrow 27 \rightarrow 28$  的顺序合成。

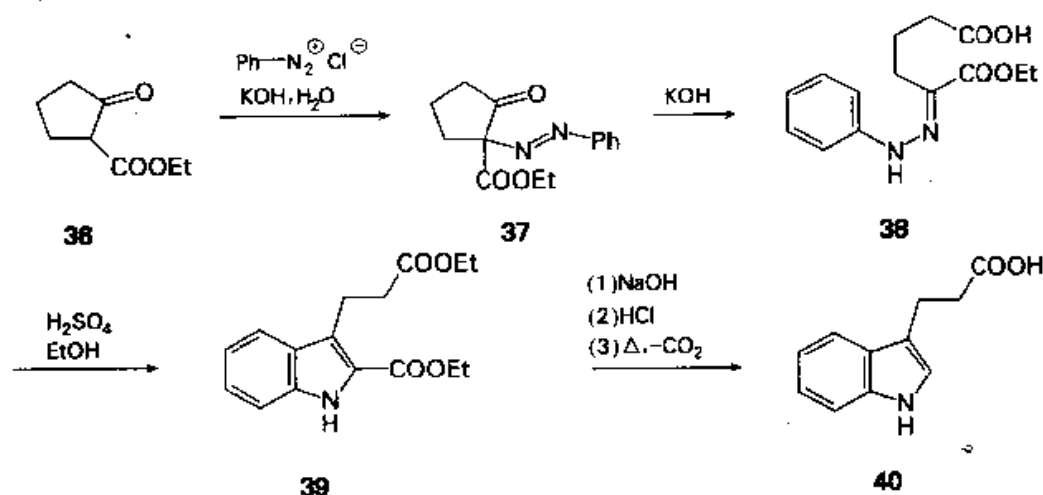
(6) Fischer 合成法 (E. Fischer, 1883) 在 Lewis ( $ZnCl_2, BF_3$ ) 或 Brönsted 酸 ( $H_2SO_4$ , 多磷酸,  $CH_3COOH$ ,  $HCl$ /乙醇) 催化下,芳基脒 30 失去一分子氨生成吲哚 31:



这一反应有着广泛而重要的应用,其反应机理已被深入研究<sup>[51]</sup>。即脒 30 首先异构化生成烯脒 32,32 再通过 [3,3]- $\sigma$ -重排在芳烃的邻位生成 C—C 键(二氮杂-

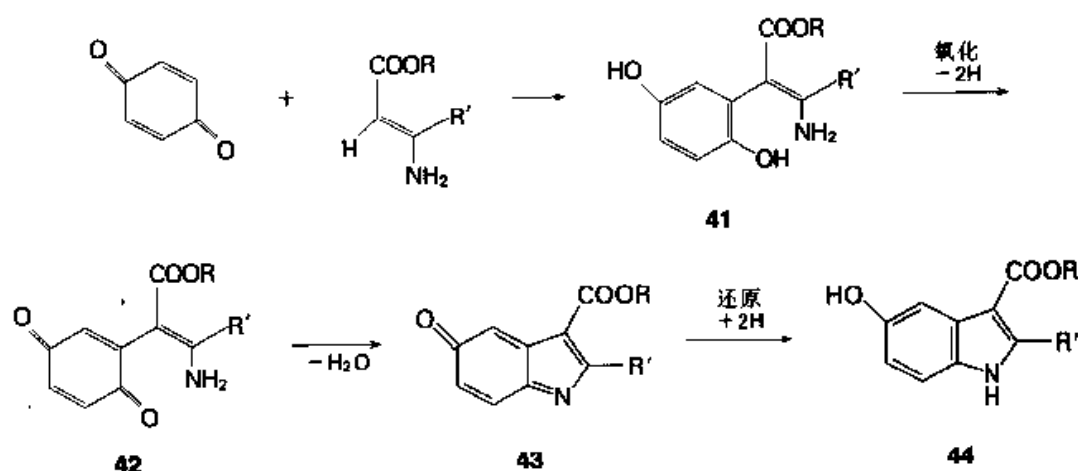
Cope 重排), 二亚胺 **33** 通过中间体 **34** 转化为 2-氨基-2,3-二氢吡啶 **35**, 最终消除  $\text{NH}_3$  得到吡啶 **31**。同位素  $^{15}\text{N}$  标记实验证明 **30** 中直接和芳烃相连的氮仍保留在吡啶分子中。

Fischer 合成法中需要的苯肼由羰基化合物和苯肼制备, 也可以由  $\text{CH}$ -酸性化合物( $\beta$ -二酮,  $\beta$ -酮酯等)或烯胺与芳基重氮盐经 Japp-Klingemann 反应得到。很多复杂的吡啶衍生物就是通过这种方法合成的。如下所示, 制备 Woodward's 麦角酸的起始原料 3-(吡啶-3-基)丙酸 **40** 的制备就是一个很好的例子<sup>[52]</sup>。



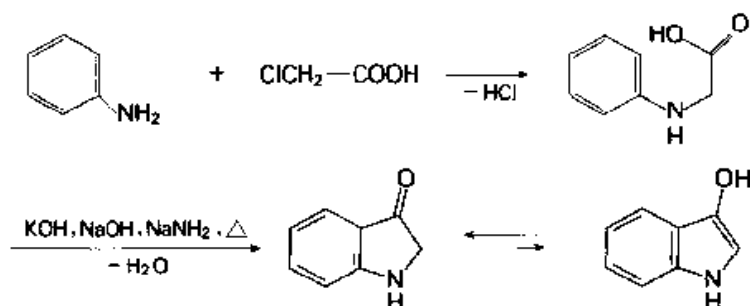
2-羰基环戊烷-1-羧酸酯 **36** 与氯化重氮苯在碱性条件下偶联生成 **37**, **37** 经水解脱羧得到的中间体 **38** 用硫酸的乙醇溶液处理, 合环得到吡啶衍生物 **39**, 再经皂化、水解, 最终得到 3-(吡啶-3-基)丙酸 **40**。

(7) 有少数吡啶的合成使用  $\text{N}$ -原子没有直接与芳烃连接的原料, Nenitzescu 合成法就是其中的一种。在此反应中, 1,4-苯醌和 3-氨基丙烯酸酯反应生成 5-羟基吡啶-3-羧酸酯 **44**。该反应的机制尚不完全清楚, 它包括 Michael 加成 ( $\rightarrow$  **41**)、环化脱水 (**42**  $\rightarrow$  **43**) 及氧化还原反应 (**41**  $\rightarrow$  **42** 和 **43**  $\rightarrow$  **44**)<sup>[53]</sup>:



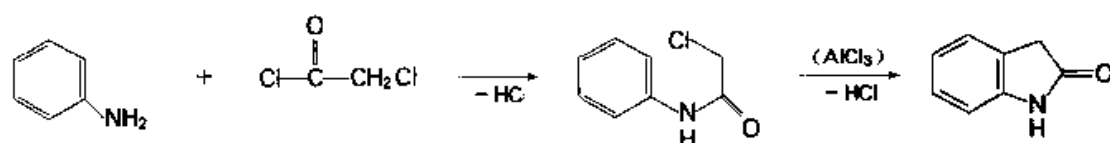
**D** 吡啶 无色叶状晶体，在水中溶解度中等，熔点  $52^{\circ}\text{C}$ ，沸点  $253^{\circ}\text{C}$ ，存在于煤焦油和茉莉油中。吡啶有令人不愉快的类似于排泄物的气味，但高度稀释时有令人愉快的花香。近期研究发现吡啶是油菜花香的有效成分之一。

吡啶-3(2H)-酮(吡啶酚) 明黄色晶体，熔点  $85^{\circ}\text{C}$ 。它由 Heumann 和 Pflieger(1890, 1898)首次合成，即由苯胺和氯乙酸反应生成苯氨基乙酸，苯氨基乙酸与  $\text{KOH}/\text{NaOH}/\text{NaNH}_2$  融化，其钾盐环化形成吡啶酚：

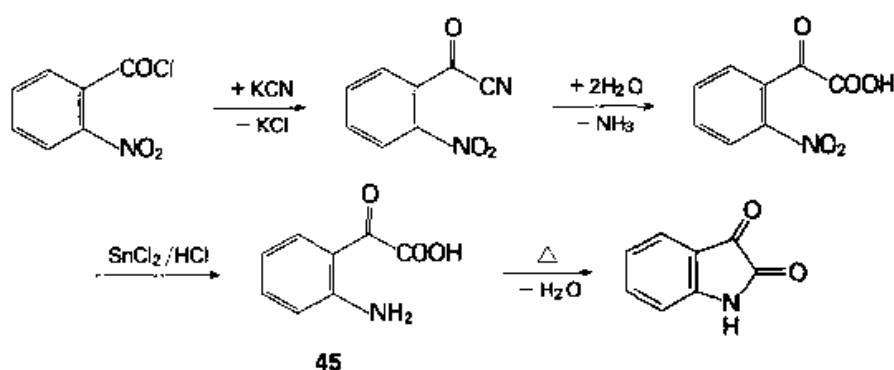


此反应是制造靛蓝染料的基础，靛蓝是由吡啶经空气氧化制备(见 92 页)。吡啶酚主要以酮式存在。

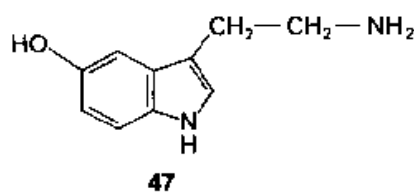
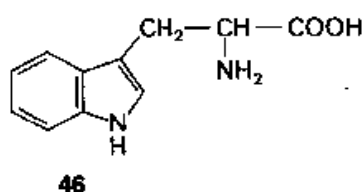
吡啶-2(3H)-酮(羟吡啶) 无色针状结晶，熔点  $127^{\circ}\text{C}$ ，由苯胺和氯乙酰氯按下列方法制备<sup>[54]</sup>：



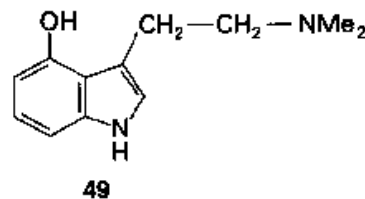
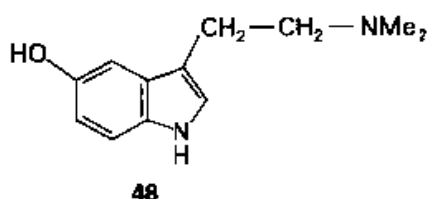
吡啶-2,3-二酮(靛红) 红色晶体，熔点  $204^{\circ}\text{C}$ ，由靛蓝经硝酸氧化形成。也可由邻-硝基苯甲酰氯经中间体靛红酸 45 合成：



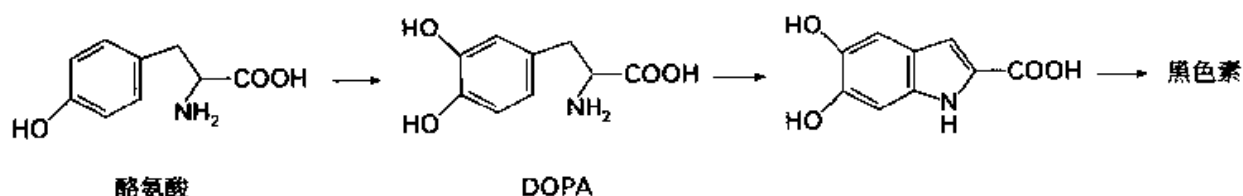
有相当数量的天然产物是吡啶的衍生物。人体必需的氨基酸——色氨酸 46 就是其中最重要的衍生物之一，它是许多蛋白质的组分。在有机体内色氨酸在酶的催化可生成其他天然产物，如羟基化和脱羧生成血清素(5-羟色胺)47。47 作为血管收缩剂存在于温血动物的血清中，它是维持血管健康的因子之一。而且，它是神经细胞传导脉冲所必需神经递质。



蟾蜍碱(Bufotenin, 48)是蟾蜍皮肤产生的毒素,能导致血压升高,麻痹脊髓和大脑运动中枢。*N,N*-二甲基-4-羟色胺(Psilocin, 49)是存在于墨西哥蘑菇(Teonanacatl)中的精神活性物质,可提高兴奋性并致幻。



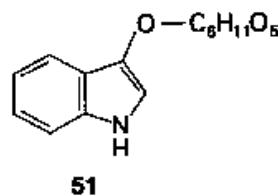
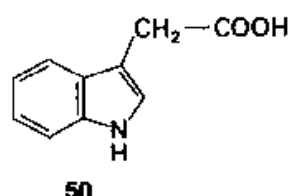
人和动物的黑色和棕色毛发及皮肤色素内含有的黑色素也有吲哚结构,特别是5,6-二羟基吲哚,它由酪氨酸经由3,4-二羟基苯基丙氨酸DOPA合成:



黑色素由特殊的细胞——黑素细胞产生,这些细胞的聚集产生痣。如果细胞是恶性的,则发展成黑色素瘤,是一种皮肤癌,需要立即手术治疗。

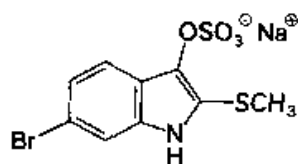
吲哚生物碱的种类庞大,这里只论述少量具有生理活性和药理学上很重要的天然产物,如:马钱子、马钱子碱(见401页)、白坚木碱、利血平、长春胺、麦角胺和麦角酸等。一些抗生素也是吲哚衍生物。

3-吲哚乙酸(50),也叫吲哚乙酸,是一种植物激素。它主要形成于植物芽、种子和幼花中,是一种植物生长调节剂。靛青苷51,为吲哚酚烯醇式的 $\beta$ -糖苷,存在于靛蓝(槐蓝属, *tinctorid*)和菰蓝(*Isatis tinctorid*)属植物中。在用水提取碾碎的植物时,存在于植物中的吲哚酚酶可使靛青苷水解生成吲哚酚和葡萄糖。从古代直到1890年,从植物中提取靛蓝都是基于此反应和随后的空气氧化反应。此后,合成的靛蓝开始在市场上占主导地位。

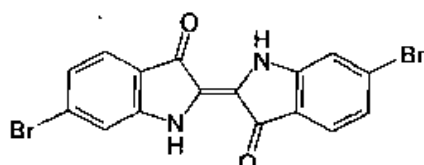


存在于海洋有机体中的吲哚化合物也很多,这里52(tyrindolsulfate)非常值得一提<sup>[55]</sup>。它主要存在于骨螺(murex)、紫贻(purpura)和dicathais等地中海的软体动物中。古罗马时代的蒂尔紫(6,6'-二溴靛蓝, 53)就是从这些动物中提取

出的:

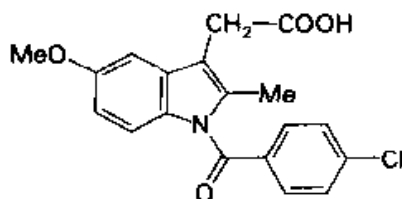


52

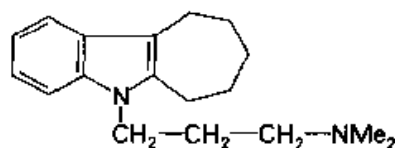


53

吡啶环体系是某些药物的要素, 如: 抗炎药吡啶美辛(54)和抗抑郁药伊普吡啶(55):

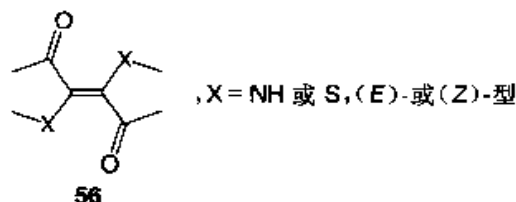


54



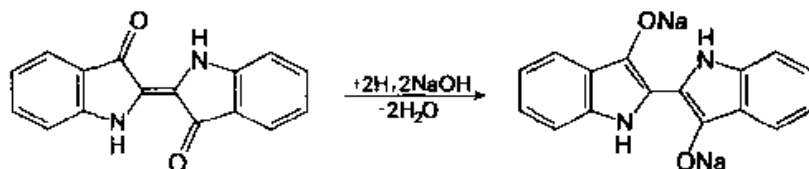
55

靛蓝和其他含 56 结构的染料(见 68 页)统称靛蓝染料。



56

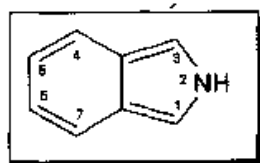
这些不溶于水的化合物可以被联二亚硫酸钠和氢氧化钠还原, 因此可作为还原性染料使用, 并成为易溶的二钠二氢化合物, 如:



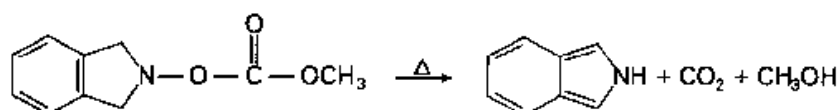
在发现联二亚硫酸钠(1871)之前, 吡啶的还原是用有还原性的细菌(发酵桶)。靛蓝染缸是棕黄色的, 布料浸入染缸中, 然后暴露于空气中让靛蓝发生氧化还原, 最终沉积分布在纤维上。此过程的结果是低摩擦时染料不褪色。并由此产生了靛蓝染料牛仔的褪色效果, 使“褪色牛仔”制造业成为可能。

从 17 世纪开始, 吡啶类化合物失去了其作为纺织品染料的重要地位, 然而, 它们在其他领域得以应用, 如快速显像摄影。

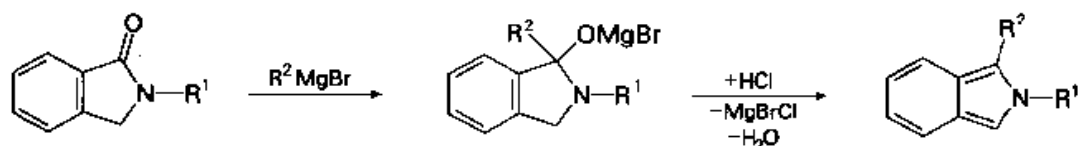
## 5.14 异吡啶



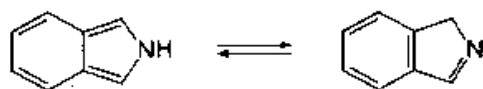
**A-C** 异吲哚是苯并[*c*]吡咯的俗名。虽然异吲哚含有邻双醌结构,但它可以被分离得到,并通过光谱和化学方法鉴定<sup>[56]</sup>。



2-甲氧羰基氧基-1,3-二氢异吲哚是由 2-羟基-1,3-二氢异吲哚和甲基(4-硝基苯基)碳酸酯合成的。它在 500℃ 真空状态下热分解,生成物异吲哚被冷凝在充满液氮的冷凝管上。异吲哚为无色针状晶体,在室温下变黑聚合,其二氯甲烷溶液在氮气保护下很稳定。异吲哚与 Ehrlich 试剂反应变红,与 *N*-苯基马来酰胺反应生成 Diels-Alder 环加成产物(内向:外向=2:3,见 48 页)。吡咯环上有取代基的异吲哚对热很稳定,可由 2-取代-1,3-二氢异吲哚-1-酮合成:

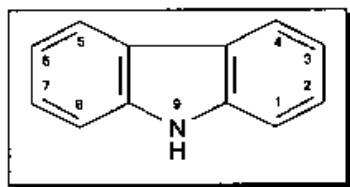


2-位没有取代基的异吲哚存在下列互变异构:



在杂环系统中,通过氢位置的变化而导致的异构化叫做环异构化(annular isomerism),这是质子迁移的一种特殊情况<sup>[57]</sup>。异吲哚衍生物的互变异构平衡点很大程度取决于 1-位和 3-位取代基的性质<sup>[58]</sup>。1-苯基异吲哚以 2*H* 形式存在,与苯基重氮盐氯化物反应在 3-位偶联。

## 5.15 咔唑(Carbazole)



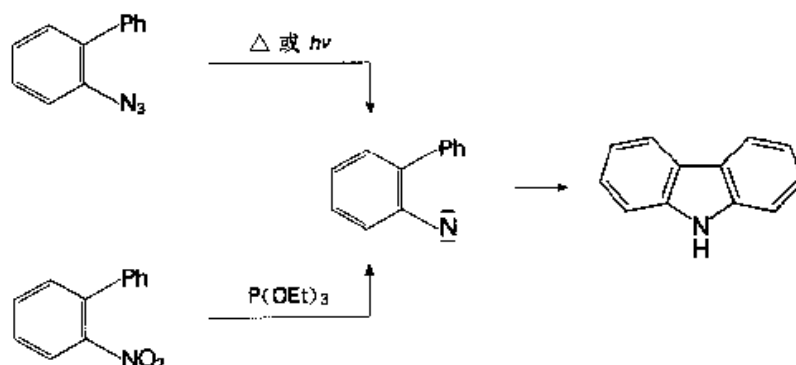
**A,B** 咔唑(苯并[*b*]吲哚)的编号在系统命名法建立之前就已经有了,由于历史原因被一直沿用。

咔唑的性质像 *o,o'*-二取代的二苯基胺,然而其碱性( $pK_a = -4.94$ )却远远低于二苯胺( $pK_a = 0.78$ ),也比吲哚和吡咯的碱性低。这导致咔唑不溶于稀酸而仅能通过 N 质子化溶于浓硫酸。如果把该酸溶液导入水中,咔唑沉淀析出,则不发生聚合。

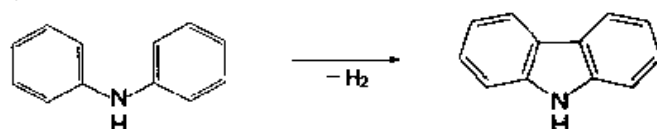
咪唑中 NH 的酸性 ( $pK_a = 17.06$ ) 基本上与吡啶和吡咯的 NH 酸性一样。因此, 咪唑的 NH 可以发生金属化反应, 并相继发生亲电取代反应。

咪唑的亲电反应比苯快, 取代反应选择性地在 3-位进行, 比如 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应。咪唑的加成和开环反应极少。

**C** 邻位取代联苯衍生物是合成咪唑的起始物, 例如:



2-叠氮联苯经热解或光解产生氮烯, 2-硝基联苯和亚磷酸三乙酯反应也能生成氮烯, 生成的氮烯立即关环生成咪唑。咪唑也可由二苯胺通过脱氢关环合成。

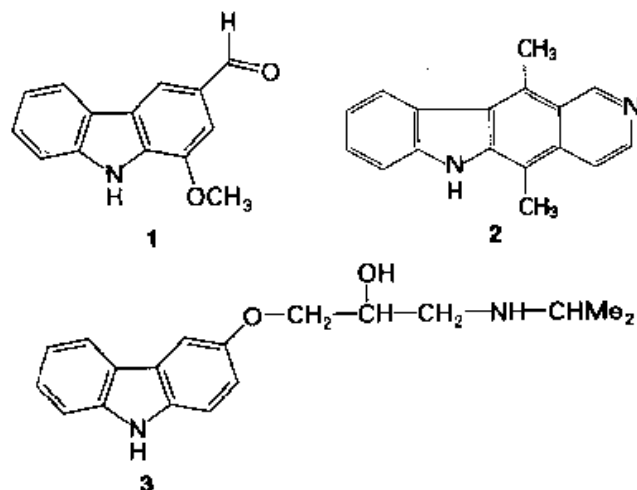


这一反应可以通过光催化或乙酸钼(II)催化在乙酸中进行。

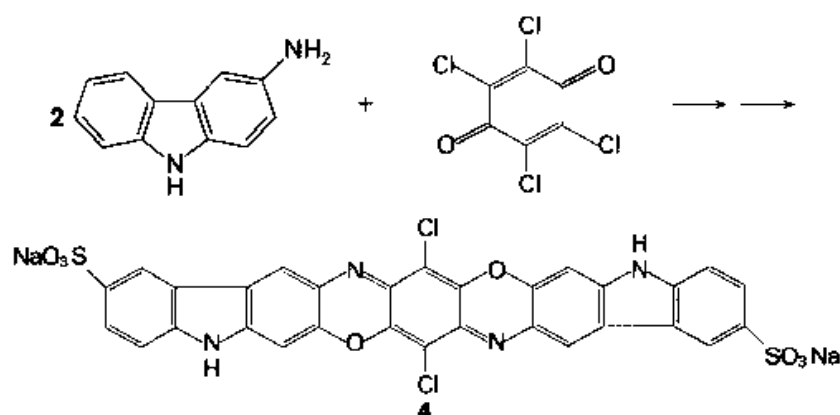
**D** 咪唑为不溶于水的晶体, 熔点  $245^{\circ}\text{C}$ , 沸点  $355^{\circ}\text{C}$ , 存在于无烟煤焦油中。

有一些生物碱是咪唑衍生物, 如九里香碱 1 (1-甲氧基咪唑-3-醛) 和玫瑰树碱 2 (吡啶并咪唑衍生物)。玫瑰树碱是一种能够嵌入人体 DNA 中的物质。该分子插入到两对碱基之间。一些玫瑰树碱衍生物在某些国家被用作细胞增长抑制剂<sup>[59]</sup>。

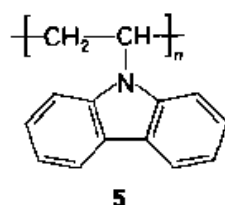
含咪唑的药物是很少的, 其中之一是  $\beta$ -阻断剂咪醇 3 [1-(咪唑-3-氧基)-3-异丙氨基-2-丙醇]。



染料天狼星光蓝 4(Sirius Light Blue)是由两分子 3-氨基咔唑和氯醌缩合后再磺化得到的。

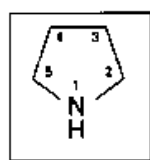


咔唑与乙炔反应,在其 9 位发生烯基化,得到的聚合物 5(聚 *N*-亚乙基咔唑)是光导体。



光导体在光照时导电性升高<sup>[60]</sup>,广泛应用于电子摄影和复印。

## 5.16 四氢吡咯



**A** 四氢吡咯是一个构象不断变化,没有张力的非平面分子。和四氢呋喃一样(见 58 页),其优势构象是扭船式和信封式。假旋转活化能为  $1.3\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。核磁共振化学位移出现在典型的环烷烃和二烷基胺的化学位移范围内。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$

H-2/H-5 2.75

H-3/H-4 1.53

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$

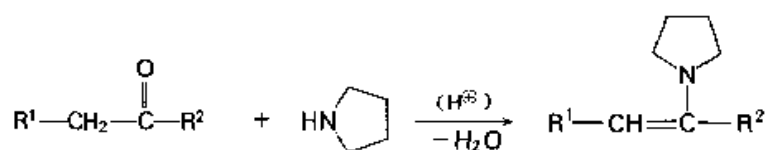
$\delta$

C-2/C-5 47.1

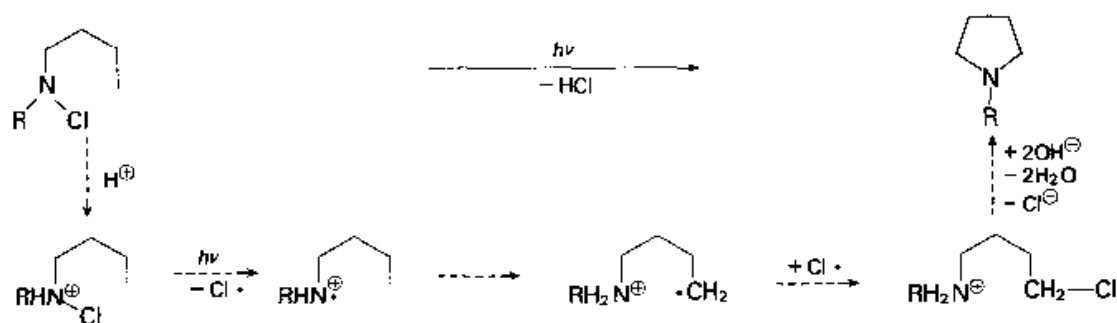
C-3/C-4 25.7

**B** 四氢吡咯和 *N*-取代四氢吡咯可以发生仲胺和叔胺的典型反应,即烷基化、季铵化、酰化和亚硝化等。四氢吡咯的碱性和亲核性大于二乙胺(四氢吡咯  $\text{pK}_a = 11.27$ , 二乙胺  $\text{pK}_a = 10.49$ )。鉴于这些性质,四氢吡咯很易于将羰基转化成

烯胺:



**C** 四氢吡咯和 *N*-取代四氢吡咯的工业合成是通过四氢呋喃和氨或伯胺在 300℃ 下用氧化铝催化进行环转换得到的。*N*-取代四氢吡咯也可用 *N*-氯代仲胺经光照脱卤化氢制备 (Hofmann-Löffler 反应)。



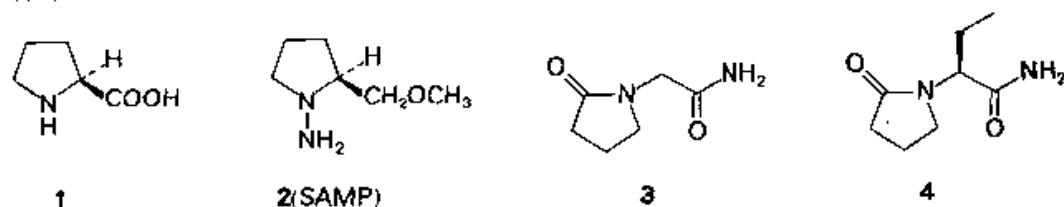
该反应首先在酸溶液中进行, *N*-氯代铵离子经光解生成胺的正离子自由基, 然后从甲基上夺取一个质子生成烷基自由基, 该自由基再从另一个 *N*-氯代铵离子夺取一个氯自由基, 从而引发链式反应。加入碱后,  $\delta$ -氯代烷基胺经过分子内亲核取代反应脱除氯化氢关环。

**D** 四氢吡咯是一种无色液体, 溶于水, 具有氨类的刺鼻气味, 沸点 89℃。由于和二氧化碳反应生成盐, 所以在空气中会发烟。

四氢吡咯-2-酮常叫作吡咯烷酮, 是 4-氨基丁酸的内酰胺。吡咯烷酮是由 4-丁内酯和氨在 250℃ 下反应制备的, 为无色液体, 可溶于水, 熔点 25℃, 沸点 250℃ (分解)。吡咯烷酮可与乙炔进行 *N*-乙烯化反应。聚 *N*-乙烯基吡咯烷酮可作为输血时血浆的替代物。

*N*-甲基吡咯烷酮为无色、可溶于水的液体, 沸点 206℃, 由 4-丁内酯和甲胺反应制备。常做溶剂使用, 如用于萃取天然气混合物中的乙炔。

脯氨酸(四氢吡咯-2-羧酸)是 20 种人体必需的氨基酸之一。

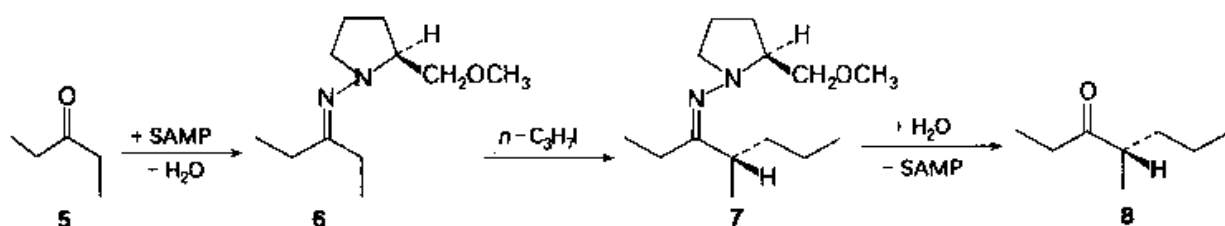


(S)-(-)-脯氨酸 1 为无色晶体, 熔点 220℃,  $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$  (水), 富含于胶原蛋白中, 是由胶质通过酸催化水解得到的。

吡拉西坦 3 (Piracetam)<sup>[60a]</sup> 临床用作抗惊厥和抗癫痫药物。Levetiracetam 4

为 **3** 的第二代手性类似物，是一种重要的抗惊厥辅助药品，如用作抗惊厥药苯并二氮杂草的辅助药。

“手性源”是指那些可得到的具有光学纯度的天然产物，包括(S)-氨基酸、(S)-乳酸、(S)-苹果酸、(R,R)-酒石酸和 $\beta$ -D-葡萄糖。它们在不对称合成中有重要的应用，如(S)-氨基-2-甲氧基甲基四氢吡咯(SAMP)和(R)-1-氨基-2-甲氧基甲基四氢吡咯(RAMP)就是重要的手性助剂<sup>[61]</sup>。SAMP 和 RAMP 是由相应的脯氨酸经多步合成制得<sup>[62]</sup>。在信息素(S)-4-甲基庚-3-酮(**8**)的不对称合成中得到应用。

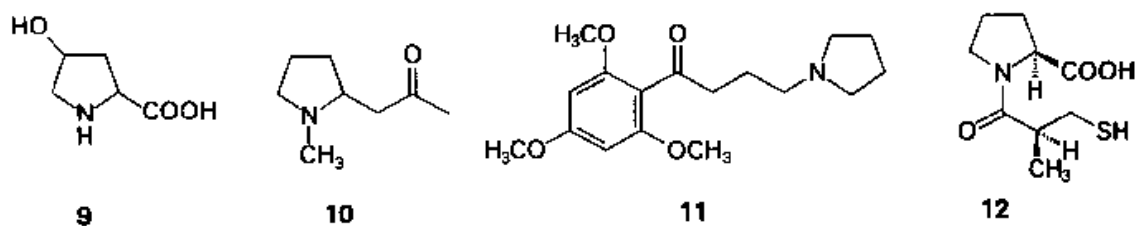


酮 **5** 和 SAMP 反应生成脎 **6**，**6** 中已经存在手性诱导因素，所以随后的烷基化就具有了非对映体选择性。在最后一步中，SAMP 经水解从 **7** 中脱除，得到化合物 **8** 的光学纯度 ee 值=99.5%。使用 RAMP 可以得到 R-构型的 **8**。

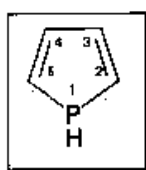
虽然表面上看是一个对映体选择性反应，实际上是一个多步的反应，其中 **6**→**7** 是一个非对映体选择性反应。目前，手性助剂正在被用于解决各式各样的合成难题。

4-羟基脯氨酸(**9**)是一个蛋白原氨基酸，主要存在于胶原蛋白中，可从胶质水解物中分离得到。

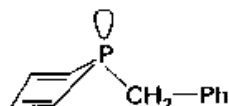
一些天然生物碱是脯氨酸的衍生物，如古豆碱 **10** (一种存在于可可树中的小分子生物碱)和烟碱(见 259 页)。血管扩张药丁咯地尔 **11** (buflo-medil) 和抗高血压药卡托普利 **12** (captopril) 都含有四氢吡咯环。



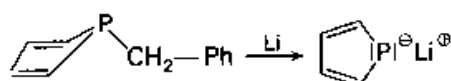
## 5.17 磷杂环戊二烯



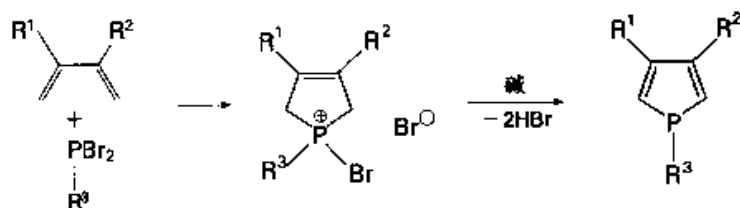
**A-C** 未取代的磷杂环戊二烯容易聚合, 1-取代磷杂环戊二烯衍生物稳定性升高。1-苄基磷杂环戊二烯的 X-光晶体衍射显示, 分子不是平面结构, 磷保持其三角锥结构<sup>[63]</sup>。



与上述结果相一致, 核磁共振分析表明磷杂环戊二烯的芳香性低于呋喃。磷杂环戊二烯呈弱碱性, 与强碱作用生成磷盐。在沸腾的呋喃中, 1-苄基或 1-苄基磷杂环戊二烯与金属锂作用可发生有趣的环外 P-C 键断裂, 生成的负离子呈平面结构, 与呋喃和噻吩具有相同的  $\pi$  电子结构并具有芳香性。



磷杂环戊二烯可以由 1,3-丁二烯与二溴烷基磷或二溴芳基磷通过[4+1]环加成反应, 然后脱除溴化氢制得。



### 含一个杂原子的五员杂环化合物的一般化学性质总结

(1) 含一个杂原子的单五员杂环化合物的母体具有芳香性。其中三种最重要的杂环的芳香性次序为: 呋喃 < 吡咯 < 噻吩 (< 苯)。这种序列也适用于相应的苯并[b]体系。

(2) 由于具有芳香性, 这些化合物可以发生亲电取代反应, 反应活性依次为: 吡咯 > 呋喃 > 噻吩 (>> 苯)。取代反应选择性地在 2-位进行。相应的苯并[b]衍生物的反应活性明显降低。取代反应仍发生在五员杂环上, 但位置选择性有所降低。

(3) 呋喃作为 1,3-双烯体发生[4+2]环加成反应的活性最强, 也最容易发生开环反应。

(4) 苯并[b]缩合体系不发生[4+2]环合反应, 但可发生[2+2]环加成反应。

(5) 苯并[c]缩合体系具有邻苯醌结构, 因此其共振能低于相应的苯并[b]缩合体系。这些化合物是反应性较高的 1,3-双烯体。

(6) 一些杂环化合物可以通过如下脱水环合方法制备:

——呋喃衍生物由 1,4-二羰基衍生物制备。

——苯并[b]呋喃衍生物由  $\alpha$ -苯氧羰基化合物制备。

——苯并[*b*]噻吩由  $\alpha$ -苯硫基羰基化合物制备。

——吡啶衍生物由 *N*-酰基-邻甲苯胺衍生物或  $\alpha$ -芳胺基酮制备。

——二苯并呋喃由 2,2'-二羟基联苯制备。

——四氢呋喃由 1,4-丁二醇制备。

(7) 环缩合是一种重要的合成方法, 下列原料可作为起始物:

——1,4-二羰基化合物(噻吩、吡咯衍生物)。

—— $\alpha$ -卤代羰基化合物和  $\beta$ -酮酸酯(呋喃、吡咯衍生物)。

—— $\alpha$ -氨基酮和  $\beta$ -酮酸酯(吡咯衍生物)。

——1,3-二羰基化合物或  $\beta$ -氯代乙烯基羰基化合物(噻吩、硒杂环戊二烯和碲杂环戊二烯衍生物)。

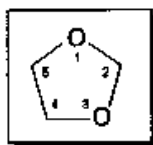
——羰基化合物和腈(氨基噻吩衍生物)。

(8) 吡啶衍生物是通过特殊的环合反应制备的, 如: Fischer 合成法、Reisert 合成法、Batcho-Leimgruber 合成法、Nenitzescu 合成法; 吡啶由联苯或二苯胺合成; 四氢吡咯由 Hofmann-Löffler 法合成。

(9) 环转换反应适用于制备呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、2-四氢吡咯酮。

(10) 在天然产物、医药、手性合成辅助剂方面, 含一个杂原子的五员杂环, 苯并、二苯并五员杂环体系, 部分饱和和完全饱和的五员杂环体系的重要性远大于三员杂环及四员杂环, 环氧丙烷除外。

## 5.18 1,3-二氧杂环戊烷



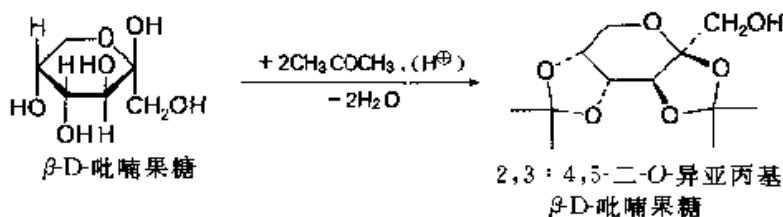
**A-D** 1,3-二氧杂环戊烷可看作是环状的缩醛或缩酮, 其分子不是平面结构, 且构象易变。

1,3-二氧杂环戊烷是由 1,2-二醇和醛或酮在对甲苯磺酸催化下在苯中反应合成的:

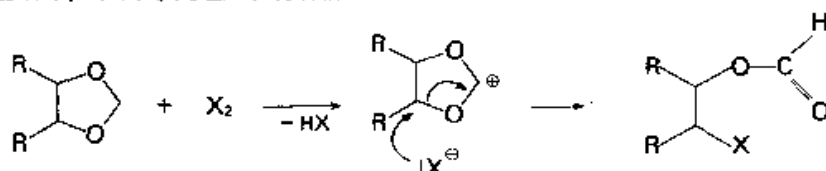


通过共沸带水, 反应可定量进行。

1,3-二氧杂环戊烷对碱稳定, 但对酸不稳定, 即使在室温也可被稀酸分解为相应的 1,2-二醇和醛或酮。将醛或酮转化成 1,3-二氧杂环戊烷是多步合成中保护羰基的重要方法之一, 也是糖化学中保护顺式邻二羟基的标准方法, 常用的是丙酮:

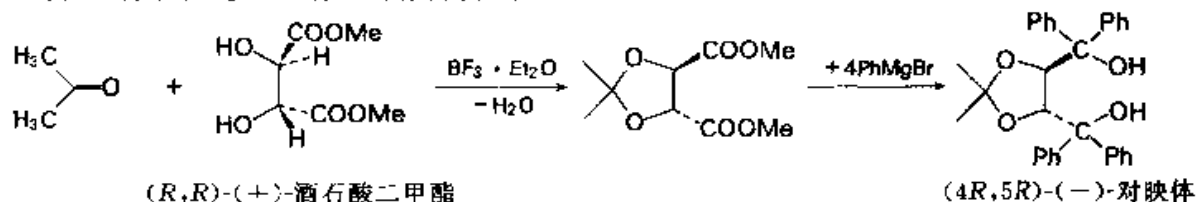


1,3-二氧杂环戊烷与卤素反应, 经过 1,3-二氧杂环戊烷 2-鎓盐(1,3-dioxolan-2-ylum salts)生成  $\beta$ -卤代烷基甲酸酯:



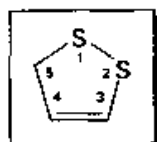
1,3-二氧杂环戊烷 无色液体, 沸点  $78^\circ\text{C}$ , 溶于水。

(4*R*,5*R*)-和(4*S*,5*S*)-2,2-二甲基- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -四苯基-1,3-二氧杂环戊烷-4,5-二甲醇是由光学纯酒石酸甲酯制备的:

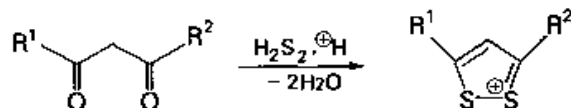


该化合物可作为手性配体形成笼状金属络合物, 在不对称合成中可用作手性助剂<sup>[64]</sup>。

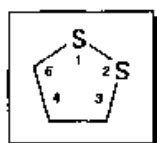
## 5.19 1,2-二硫杂环戊烯



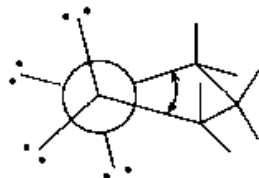
1,2-二硫杂环戊烯不是环状共轭体系。然而由其衍生的离子却是芳香性的。例如, 1,3-二羰基化合物和过硫化氢在酸性溶液中反应生成的盐就是芳香性的:



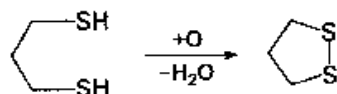
## 5.20 1,2-二硫杂环戊烷



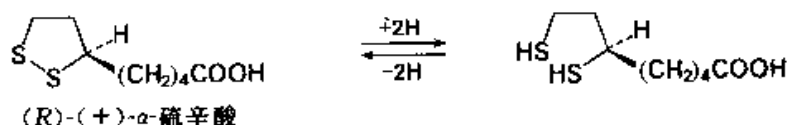
**A-D** 1,2-二硫杂环戊烷可以看作是环状过硫醚。C-S-S-C 的二面角为  $26.6^\circ$ ，是硫原子之间电子相互作用的结果。键角的增大使化合物有明显的环张力，从扭曼投影式也可以看出。其张力焓为  $67\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。



1,2-二硫杂环戊烷可由 1,3-丙二硫醇氧化制备：

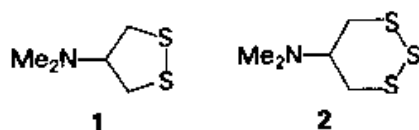


由于张力的原因，1,2-二硫杂环戊烷具有很高的反应活性，在室温下就可发生聚合。然而在自然界仅发现近 20 个 1,2-二硫杂环戊烷衍生物。其中  $\alpha$ -硫辛酸 (6,8-二巯基辛酸) 具有重要的生物学意义，其结晶于 1951 年在牛肝脏中首次分离获得。

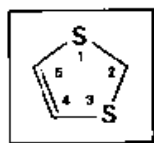


$\alpha$ -硫辛酸与蛋白质结合后，可作为丙酮酸和 2-氧代戊二酸氧化脱羧过程中的辅酶。通过获得两个氢转化成 1,3-二硫醇，被核黄素苷和腺苷氧化又回到 1,2-二硫杂环戊烷结构。

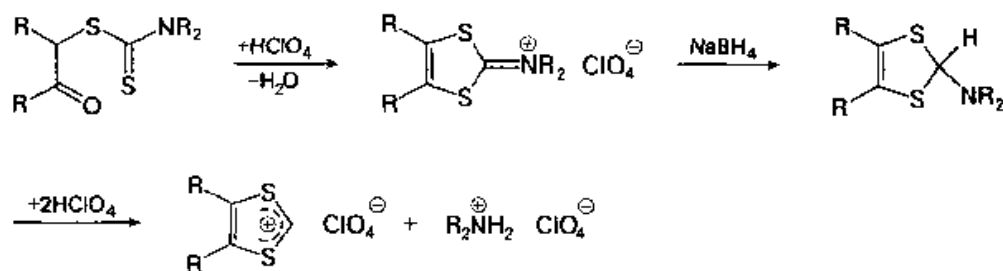
苍蝇与海蠕虫沙蚕 (*Lumbriconereis*) 接触就会死亡。沙蚕毒素 1 是沙蚕的活性物质，其结构为 4-二甲氨基-1,2-二硫杂环戊烷。随后，其结构类似物也被合成并用作杀虫剂，如化合物 2。



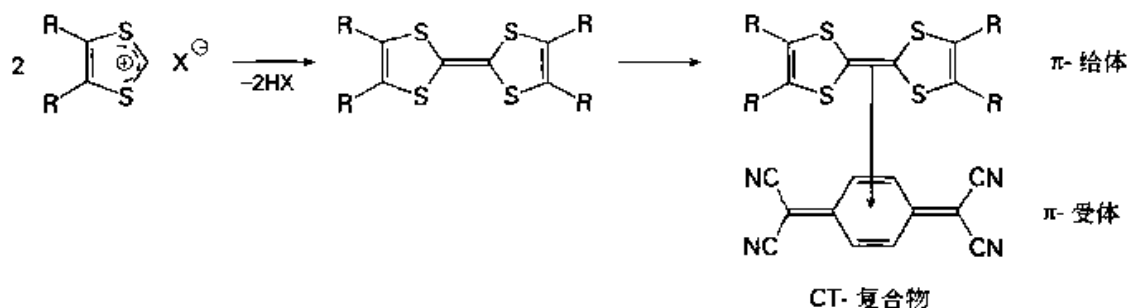
## 5.21 1,3-二硫杂环戊烯



**A-C** 与其 1,2-异构体类似，1,3-二硫杂环戊烯也不是环状共轭体系。但同样可以衍生出芳香性的离子。其阳离子盐可由如下方法制备：

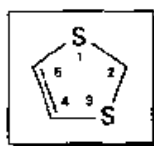


1,3-二硫杂环戊烯离子盐与叔胺反应生成四硫富瓦烯：

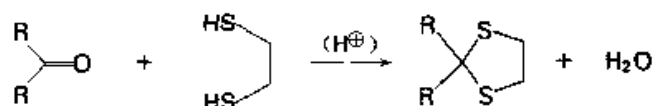


四硫富瓦烯与 7,7,8,8-四氰基对二亚甲基苯醌作用生成 CT 复合物 (Charge-Transfer Complex,  $\pi$ -Complex)，具有很高的导电性 (有机金属)<sup>[65]</sup>。

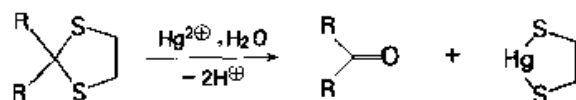
## 5.22 1,3-二硫杂环戊烷



**A-C** 1,3-二硫杂环戊烷类化合物同样可看成环状二硫代缩醛或缩酮。因此，在乙酸溶液中，以对甲苯磺酸作催化剂，由醛或酮与 1,2-二硫醇缩合可以制得。

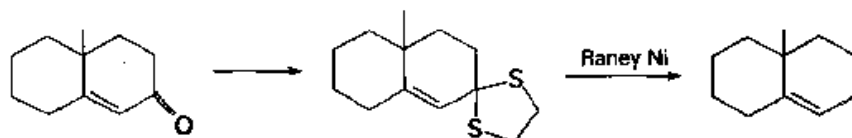


1,3-二硫杂环戊烷对碱稳定，在稀酸中缓慢水解，汞(II)盐可加速水解：

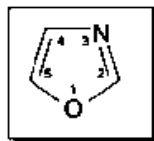


由 1,3-二硫杂环戊烷脱硫重新得到羰基化合物的较好方法是将其在乙酸中与二氧化硒反应<sup>[66]</sup>。

在甲醇中用雷尼镍也可使 1,3-二硫杂环戊烷还原脱硫。一种选择性还原  $\alpha, \beta$ -不饱和酮的方法就是基于这个反应：



## 5.23 噁唑



**A** 噁唑，既与呋喃一样含有一个氧原子，又与吡啶一样含有一个氮原子（见 2 页），其一价自由基称为噁唑基。噁唑分子为平面结构，如变形的五角形（见图 5.9）：

键长的差别，尤其是 N/C-2 和 N/C-4 之间的差别显示  $\pi$ -电子离域受杂原子的影响。和呋喃一样，两个  $\pi$  键很好地表示了分子的电子结构。噁唑的电离能为 9.83eV，偶极矩为 1.5D。

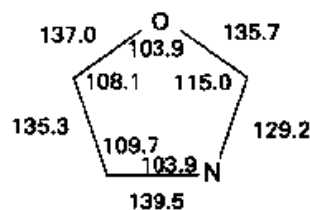
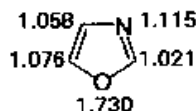


图 5.9 噁唑的结构  
(键长: pm, 键角: 度)

噁唑的紫外吸收和核磁共振谱中的化学位移如下：

| UV(甲醇)                        | $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                       | $\delta$                           |
| 205(3.59)                     | H-2; 7.95                      | C-2; 150.6                         |
|                               | H-4; 7.09                      | C-4; 125.4                         |
|                               | H-5; 7.69                      | C-5; 138.1                         |

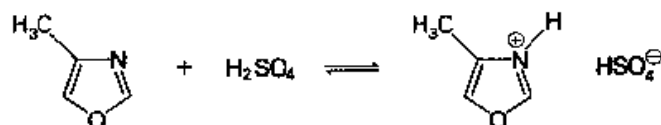
噁唑是纬向的并具有芳香性。环上所有原子均为  $\text{sp}^2$  杂化。有两对孤电子对，分别在氧原子和氮原子上。 $\pi$  电子密度用 SXF/MO 法测定，数据如下：



噁唑是富  $\pi$  电子的杂环体系。然而，环中类吡啶氮原子的电负性降低了整个体系的电子云密度，尤其是 C-2 上的  $\pi$  电子密度。因此，亲电取代反应发生在 5 位或 4 位，而亲核取代反应发生在 2 位。

**B** 含两个或多个杂原子的五员杂环化合物，其反应不像含一个杂原子的杂环体系那样很容易分类，只能按照体系及反应的重要性来阐述。噁唑可发生下列反应<sup>[67]</sup>。

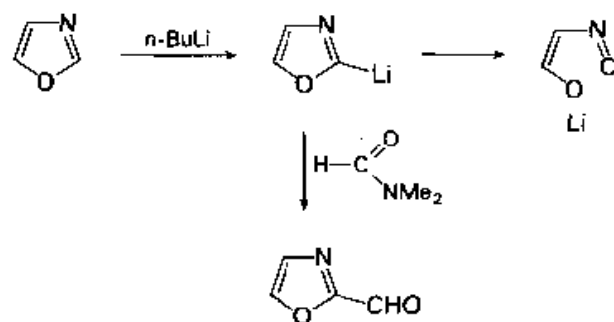
(1) 成盐 噁唑类化合物是弱碱，其  $\text{pK}_a = 0.8$ ，氮原子可被强酸质子化，例如：



噁唑盐与亲核试剂的反应比噁唑快。

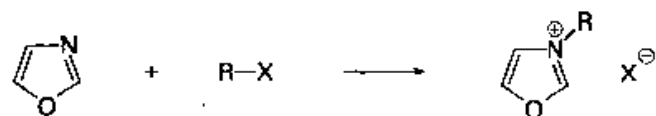
(2) 金属化 在  $-75^\circ\text{C}$  下，噁唑和正丁基锂在四氢呋喃中反应生成 2-噁唑

基锂<sup>[68]</sup>：

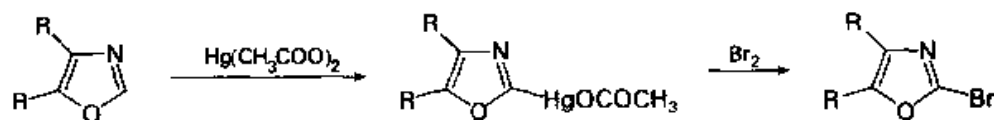


在室温下，2-噁唑基锂可缓慢开环形成 2-异氰基乙醇锂，与 DMF 作用形成 2-噁唑甲醛。

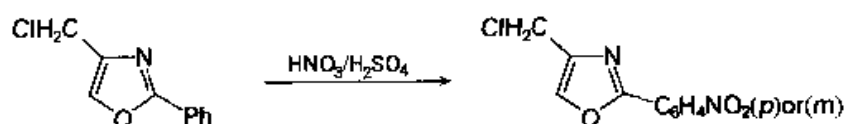
(3) 与亲电试剂的反应 噁唑可以和卤代烷烃反应生成季铵盐：



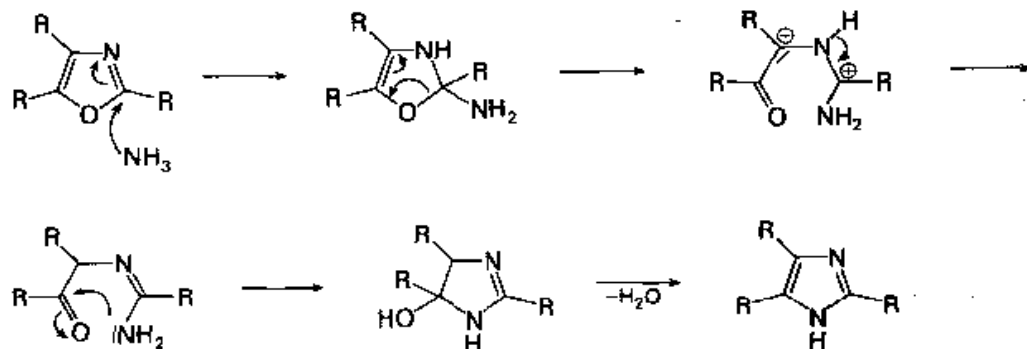
和呋喃一样，噁唑的亲电取代反应常常伴随加成反应的发生。4-甲基-2-苯基噁唑的溴化反应( $\text{Br}_2$  或 NBS)生成 5-溴-4-甲基-2-苯基噁唑，用 2-甲基-5-苯基噁唑反应得到 4-溴-2-甲基-5-苯基噁唑。在乙酸中，取代噁唑与乙酸汞(II)发生乙酰氧汞化反应，4-取代噁唑发生在 5-位，5-取代噁唑发生在 4 位，而 4,5-二取代噁唑反应则发生在 2 位。乙酸汞基团可被亲电试剂取代，如：



总之，噁唑上的氮原子阻碍了亲电取代反应的发生。如苯基噁唑的硝化反应发生在苯环上。

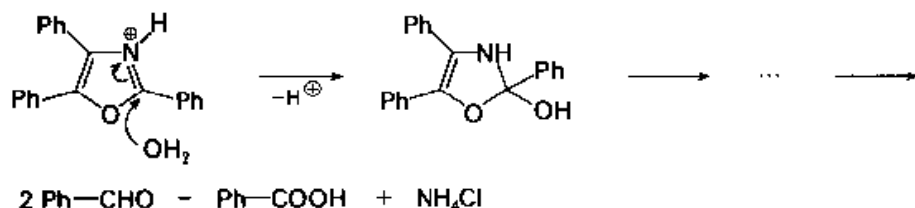


(4) 和亲核试剂的反应 噁唑与亲核试剂的反应发生在 2 位，即使 2 位有取代基时也如此。在亲核试剂作用下，噁唑先开环再关环。例如与氨的反应：

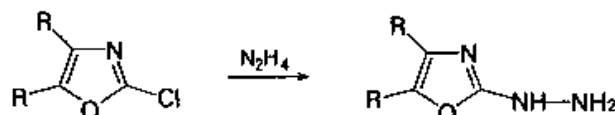


噁唑与氨，甲酰胺或伯胺一块加热，噁唑环可转化成咪唑环。

噁唑盐和亲核试剂的反应比噁唑更快。如，2,4,5-三苯基噁唑在酸催化下水解生成苯甲醛、苯甲酸和氯化铵，反应机理和上述类似：

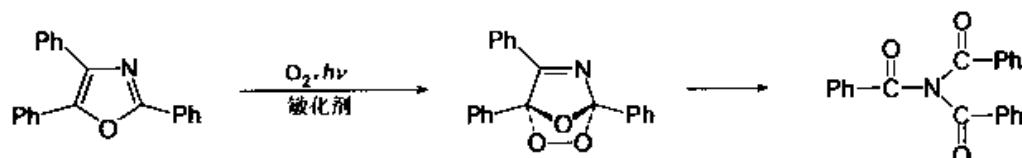


由于 2-氯噁唑 C-2 上  $\pi$  电子密度较低，其亲核取代反应速度更快。例如：

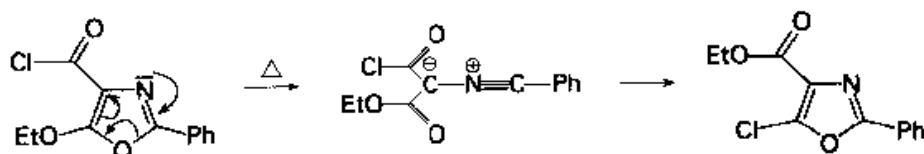


(5) 环加成反应 噁唑可以作为 1,3-二烯体与亲二烯体，如马来酸类衍生物进行 Diels-Alder 反应(见 109 页)。如和炔反应可合成呋喃(见 51 页)。

噁唑的光氧化反应也是 [4+2] 环加成。初产物因溶剂的不同而以多种方式分解。2,4,5-三苯基噁唑在甲醇中生成 N,N-二苯甲酰基苯甲酰胺：



(6) Cornforth 重排 4-位上连有羰基的噁唑加热时可发生异构化，两个取代基在此过程中位置发生变化，如：



同位素标记显示，反应中间体是起始原料的开环，形成腈内盐，并通过关环反应得到最终产物。

总之，噁唑的反应活性与呋喃近似，都易发生开环反应和 [4+2] 环加成反应。氮原子阻碍了亲电取代反应的发生，但同时又使 2 位的亲核取代反应更容易发生。尽管噁唑是杂环芳烃，由于其环上 6 个电子离域，与呋喃相比，芳香性较差。

**C** 噁唑的逆合成分析，需要考虑噁唑分子中的两个功能团，即亚胺酸酯(C-2)和烯二醇醚(C-4 和 C-5)。从呋喃、噻吩和吡咯类推，对噁唑的逆合成分析(图 5.10)可得到两条路线(I/II)。

在路线 I 中，加水然后进行逆合成步骤 a/b 可推出  $\alpha$ -乙酰氨基羰基体系 1，而 1 可由 4 中的两个原料按照步骤 c 合成。

在路线 II 中，通过步骤 d 加水，N/C-4 键通过步骤 e 断裂推出中间体 2，2

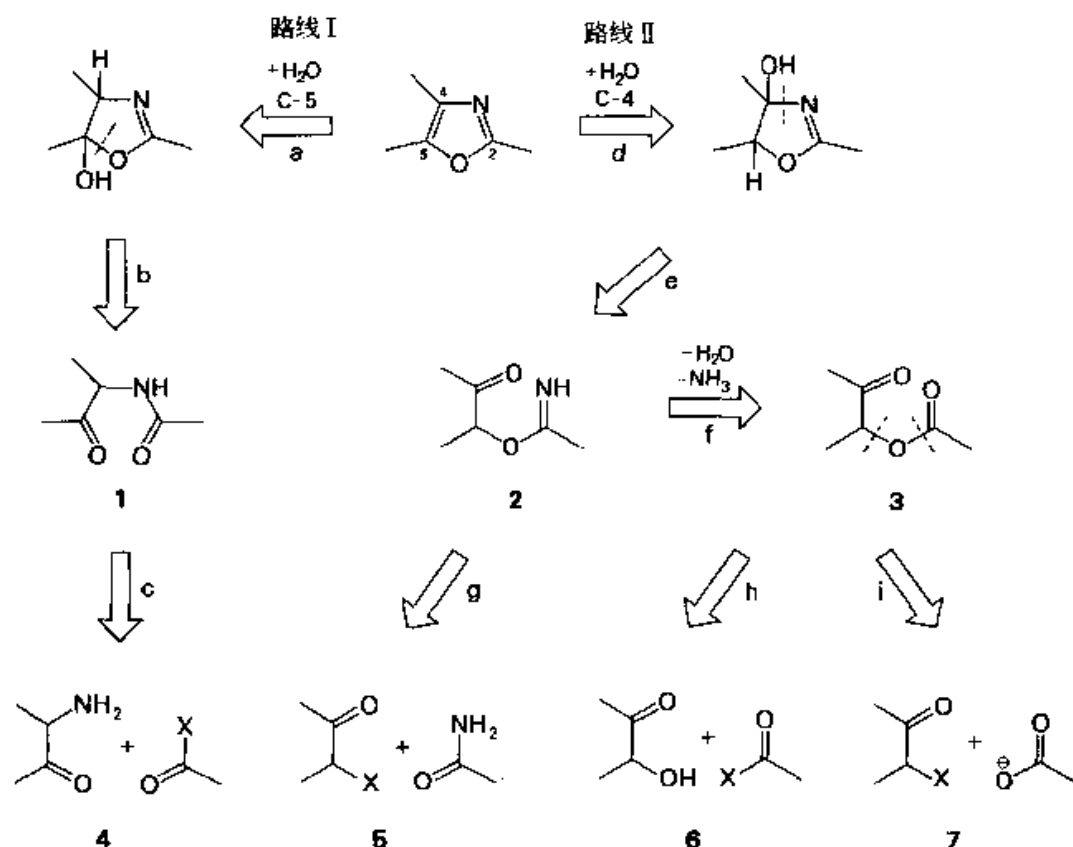
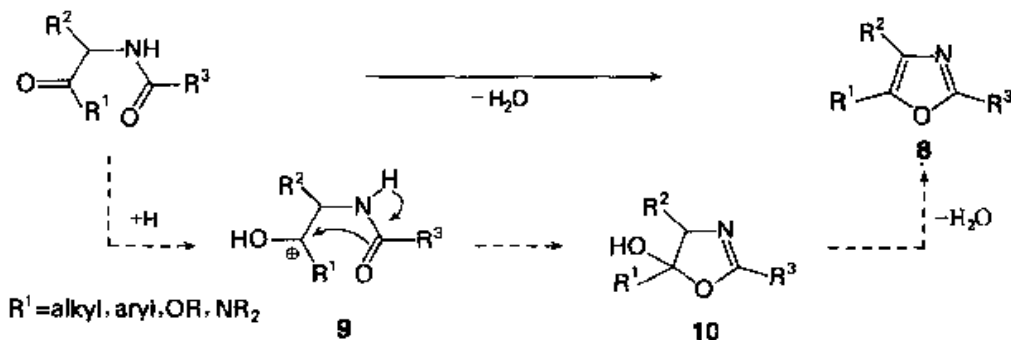


图 5.10 噻唑的逆合成

可以有多种方式断裂：按照步骤 *g*，可得到  $\alpha$ -卤代酮和酰胺(碎片 5)；按照步骤 *f*，可得到氨和  $\alpha$ -羟基或  $\alpha$ -卤代的羰基化合物，即用碎片 6 和 7 分别通过步骤 *h* 和 *i* 可得到。

合成噻唑的重要方法如下：<sup>[69]</sup>

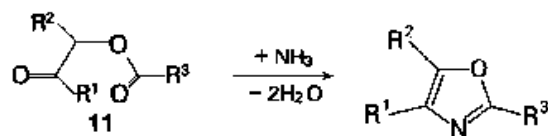
(1) Robinson-Gabriel 合成法 在硫酸或多聚磷酸作用下， $\alpha$ -酰氨基酮、酯或酰胺环化脱水生成噻唑 8：



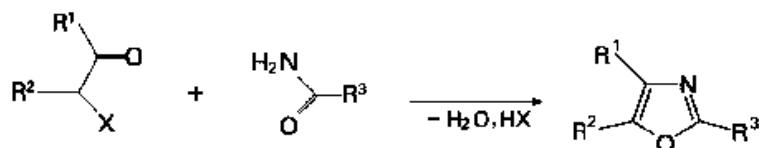
$\alpha$ -酰氨基酮可由 Dakin-West 反应获得，即将乙酸酐和  $\alpha$ -氨基酸在吡啶存在下加热即可。用  $^{18}\text{O}$  标记  $\alpha$ -酰胺的酮羰基，反应结束后产物噻唑中没有  $^{18}\text{O}$ 。然而，如果用  $^{18}\text{O}$  标记乙酰羰基，则产物噻唑中为  $^{18}\text{O}$ 。这些实验证实了反应经过中间体 9 和 10。

(2) 由  $\alpha$ -卤代酮和羧酸盐反应得到的  $\alpha$ -酰氧基酮 11 用氨处理可得到噻唑。

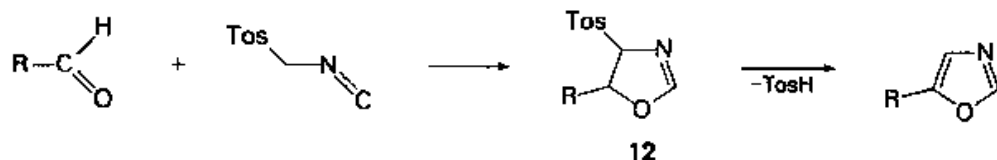
11 先形成烯胺后再脱水得到产品。



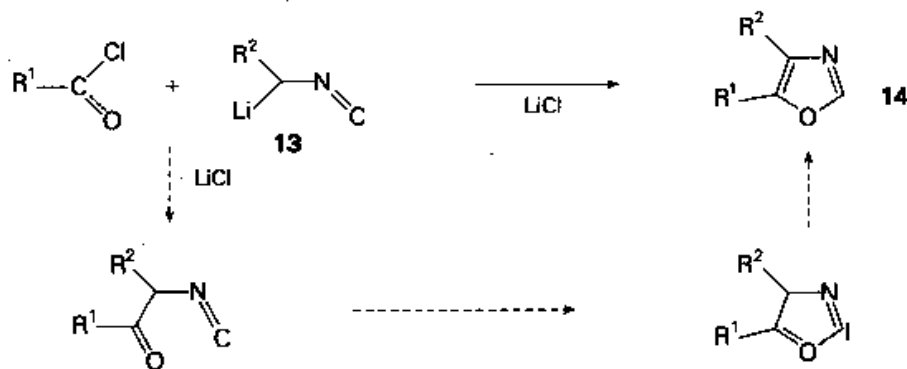
(3) Blümlein-Lewy 合成法  $\alpha$ -卤代和  $\alpha$ -羟基酮和酰胺通过 O-烷基化反应缩合生成噁唑。用甲酰胺可生成 2-位无取代的噁唑，而尿素则生成 2-氨基噁唑：



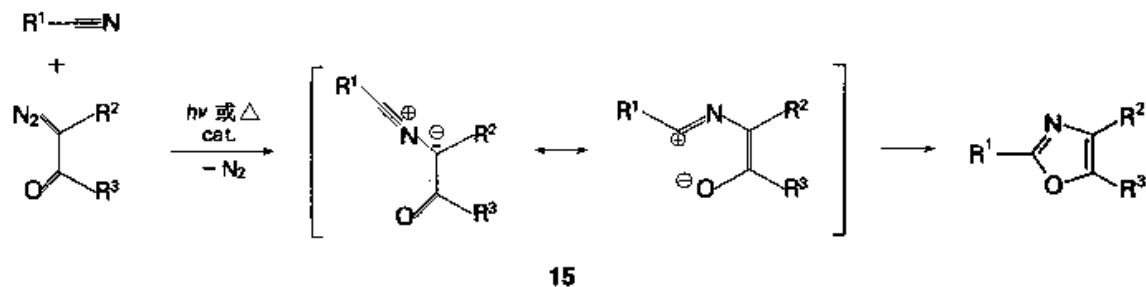
(4) 用异腈作为合成噁唑的起始物，很有制备价值。在 van Leusen 合成中，对甲苯磺酰甲基异腈(TosMIC)和醛在碱性条件下(如用碳酸钾)反应，其主要产物是 4,5-二氢-1,3-噁唑 12，消除对甲苯磺酸得到噁唑(见 140 页)。



在 Schöllkopf 合成中， $\alpha$ -异腈化锂(13，由异腈和正丁基锂反应得到)和酰氯反应得到 4,5-二取代噁唑 14。



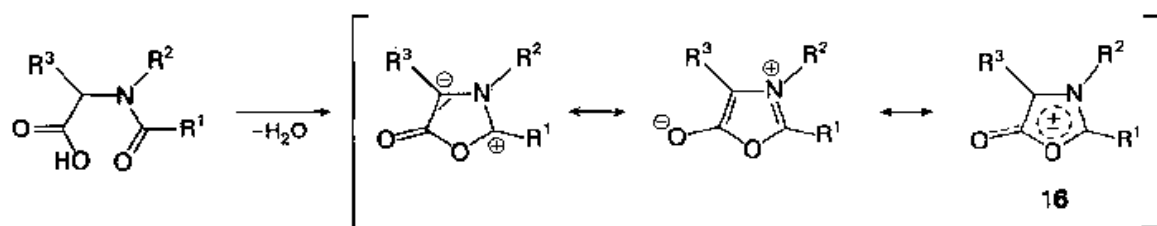
(5) 在路易斯酸或过渡金属化合物，如铜(II)、钨(II)、尤其是铑(II)的催化下， $\alpha$ -叠氮羰基化合物和腈化物反应可得到噁唑。



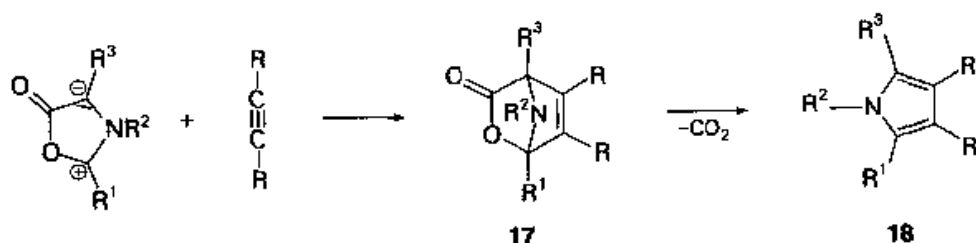
这个反应可能经历了中间体腈叶立德(15)，之后电环化关环得到噁唑衍生物<sup>[69a]</sup>。

**D** 噁唑为无色液体，气味同吡啶类似，沸点是 69~70℃，可溶于水。化合物

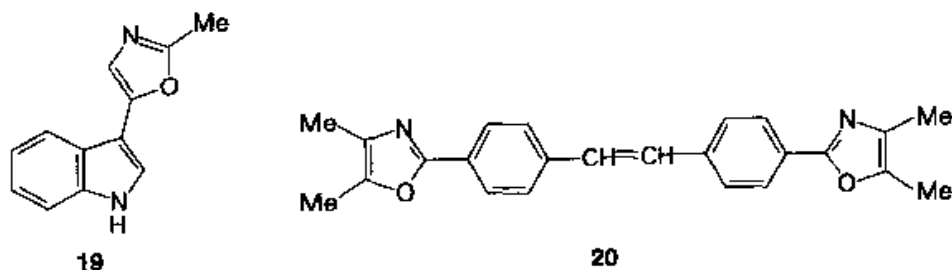
16(1,3-oxazolium-5-olates)俗称 Münchnones, 慕尼黑的 Huisgen 对该类化合物的反应进行了广泛研究, 该类化合物可由 *N*-取代的 *N*-酰基  $\alpha$ -氨基酸在乙酸酐作用下环化脱水制备:



中间的两性离子(Mesomeric zwitterions)和 Münchnones 一样, 都属于内盐类化合物, 其他的杂环体系中也存在<sup>[70]</sup>。Münchnones 是晶状化合物, 是活泼的 1,3-偶极体。例如, 它可以和炔类化合物发生环加成反应, 经过中间体 17 最终得到吡咯 18。



噁唑环很少存在于天然产物中。从链霉菌 *pimprina* 中分离出来的 Pimprinin 19 是其中之一。



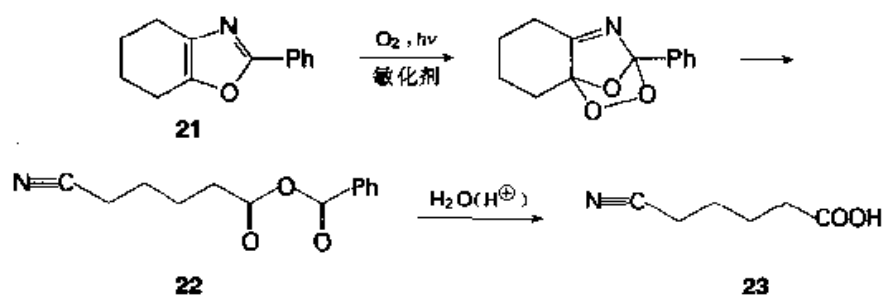
噁唑环在一些大环抗菌素和生物碱中存在。现有药物中噁唑衍生物很少, 抗炎镇痛药 2-乙氨基-4,5-二苯基噁唑是其中的一种。

芳基取代的噁唑有很强的荧光。因此, 其溶液很适合作为闪烁记速器的发光材料, 并可作为光学增亮剂(增亮试剂)。如, 4,4'-二噁唑-2-基-二苯乙烯(20)加入洗涤剂中, 它们可以在洗涤过程中被纤维吸收, 由于其蓝色荧光作用, 而使衣物看起来更白。

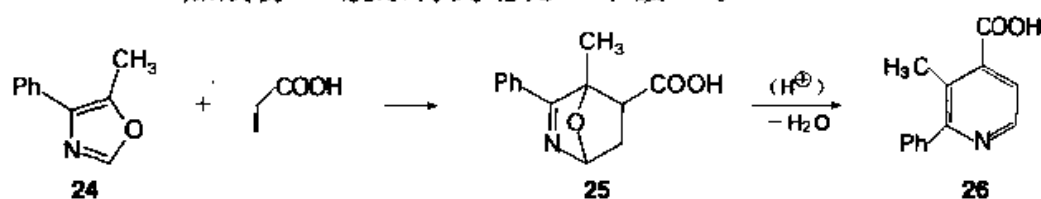
末端为草酰基的聚甲炔染料可作为卤化银感光乳剂的光敏材料。2,5-二苯基噁唑加入水力流体中作为抗氧化剂和高温润滑油。

**[E]** 噁唑常可用作多种有机合成的转化助剂。

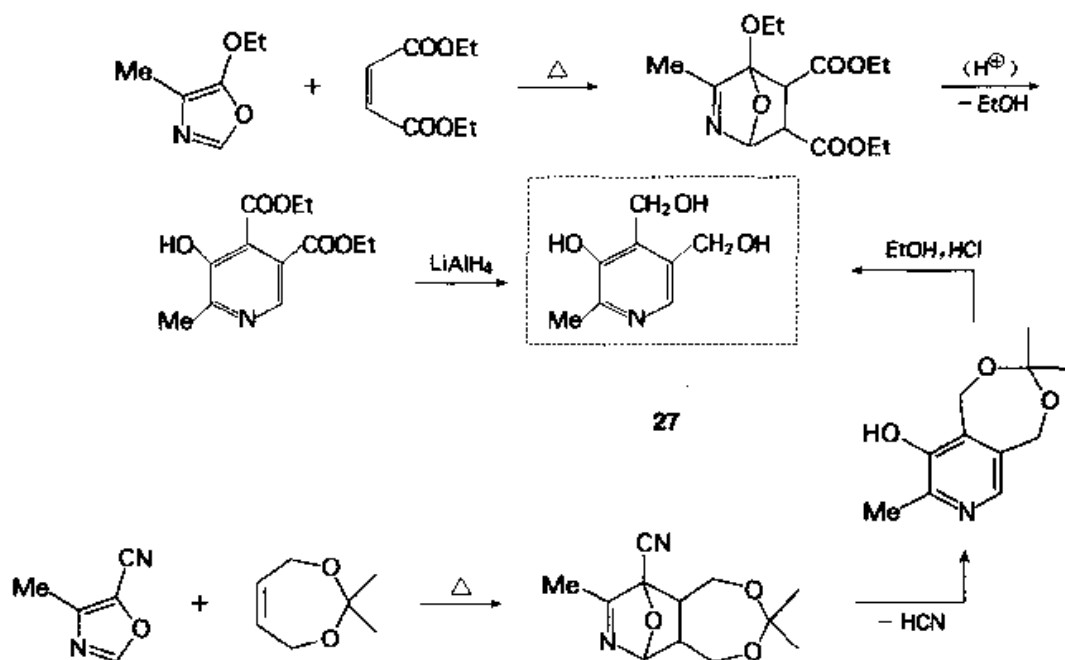
(1) 4,5-环烯并-1,3-噁唑 21 用单线态氧光氧化时, 经 22 得到二羧酸的单腈化物 23:



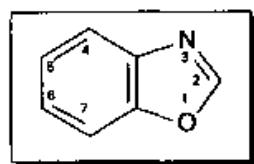
(2) 噁唑与含活泼多重键的体系之间的 Diels-Alder 加成反应在合成转化中非常重要。例如和炔烃反应生成呋喃衍生物(见 51 页)；和烯烃反应(如为不对称烯烃，则有立体选择性)后在酸性条件下脱水可生成吡啶衍生物；丙烯酸和噁唑 24 的 Diels-Alder 加成物 25 脱水得到吡啶-4-甲酸 26。



如果噁唑的 5 位有氰基或烷氧基，或亲二烯体有适当的离去基，则消除后可生成 3-羟基吡啶。工业合成吡哆素 27(维生素 B<sub>6</sub>，见 295 页)就是基于此反应。



## 5.24 苯并噁唑

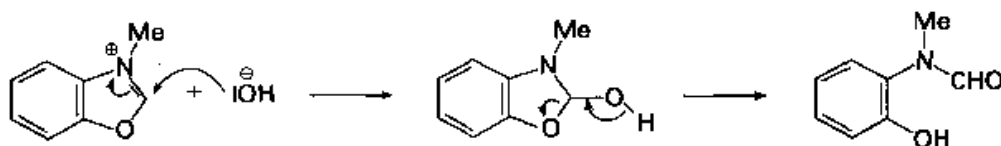


**A** 苯并噁唑中 1,3-位的编号可忽略, 因为没有其他环缩合的形式。

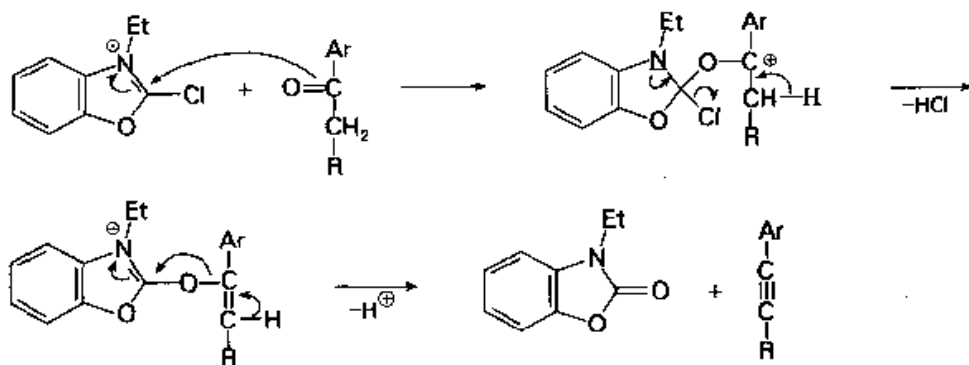
同苯并[*b*]呋喃一样, 苯并噁唑的 2-位质子在核磁共振氢谱中的化学位移位于苯质子的区域内, 并略偏低场一些。

| UV(乙醇)                        | $^1\text{H-NMR}$ (甲醇- $d_4$ ) | $^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                      | $\delta$                                |
| 231(3.90)                     | H-2; 7.46                     | C-2; 152.6 C-3a; 140.1                  |
| 263(3.38)                     | H-4; 7.67                     | C-4; 120.5 C-7a; 150.5                  |
| 270(3.53)                     | H-5; 7.80                     | C-5; 125.4                              |
| 276(3.51)                     | H-6; 7.79                     | C-6; 124.4                              |
|                               | H-7; 7.73                     | C-7; 110.8                              |

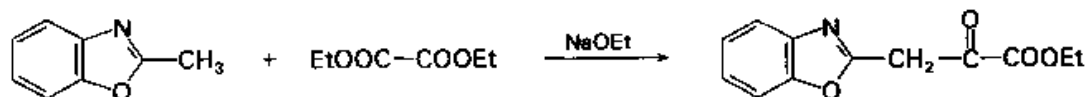
**B** 苯并噁唑成盐和季铵化反应与噁唑类似。噁唑中亲电的 4,5-位碳原子在苯并噁唑分子中被苯环阻断。硝酸使苯环 5,6-位取代, 而亲核试剂与苯并噁唑、苯并噁唑盐和 *N*-烷基苯并噁唑盐反应则进攻的是 2-位。如:



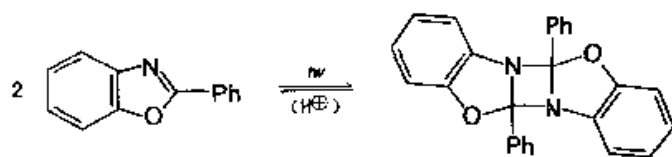
2-卤代苯并噁唑的亲核取代反应速度很快, 而 *N*-烷基-2-氯代苯并噁唑盐反应更快。它们都是很好的脱水试剂<sup>[71]</sup>。例如, 从芳基酮合成炔烃:



由于氮原子的吸电子作用, 使 2-位碳原子的电子密度降低, 导致 2-烷基苯并噁唑的 CH 具有酸性。因此, 2-甲基苯并噁唑可发生 Claisen 缩合反应, 例如:

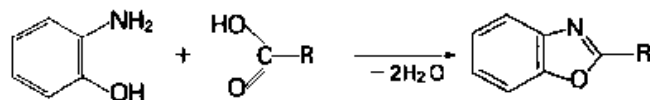


苯并噁唑不能作为 1,3-二烯体发生反应, 但可发生[2+2]环加成反应。如光二聚反应:



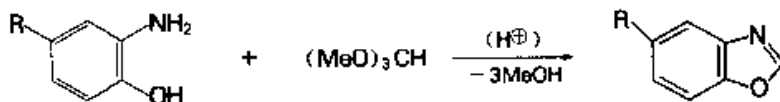
光二聚物的溶液在暗处可发生放热的酸催化裂变反应,  $\Delta H^\circ = -116 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。此能量仅仅是释放的共振能的一小部分, 主要贡献是二聚时的应变焓。

**C** 苯并噁唑的标准合成方法是用邻氨基苯酚和羧酸或其衍生物发生环缩合反应<sup>[72]</sup>:



该反应经过了可被分离的中间体——邻酰氨基苯酚, 并进一步环化脱水得到苯并噁唑。

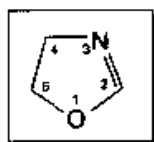
2-位无取代的苯并噁唑可用邻氨基苯酚和原甲酸三甲酯在浓盐酸的作用下环化缩合得到<sup>[73]</sup>:



**D** 苯并噁唑为无色晶体, 熔点  $31^\circ\text{C}$ 。

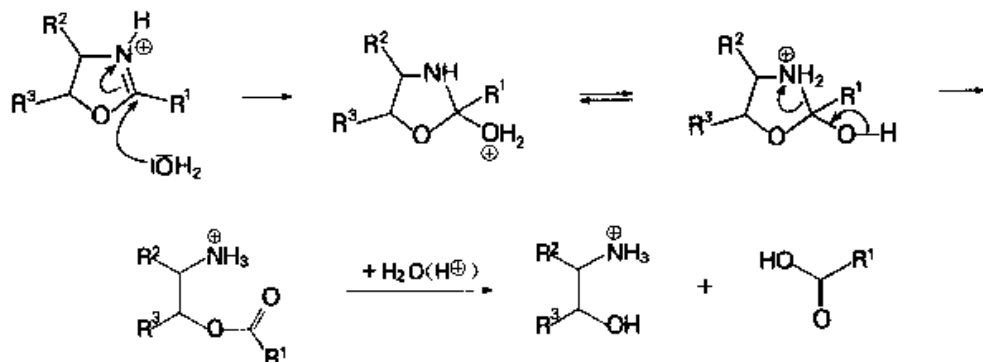
有一些苯并噁唑衍生物的药物, 例如: 2-氨基-5-氯苯并噁唑是镇静剂。

## 5.25 4,5-二氢噁唑



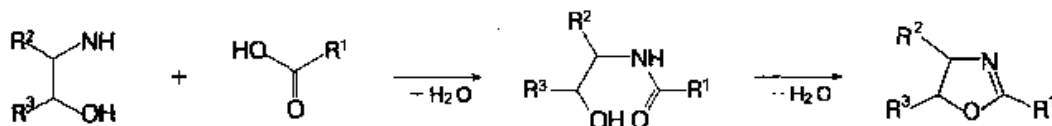
**A** 4,5-二氢噁唑也叫  $\Delta^2$ -噁唑啉或 2-噁唑啉。从微波波谱可以看出环为平面结构。

**B** 4,5-二氢噁唑呈弱碱性, 可与强酸成盐。在水溶液中可水解得到  $\beta$ -氨基醇的盐和羧酸。与噁唑盐相同, 亲核进攻发生在 2-位:



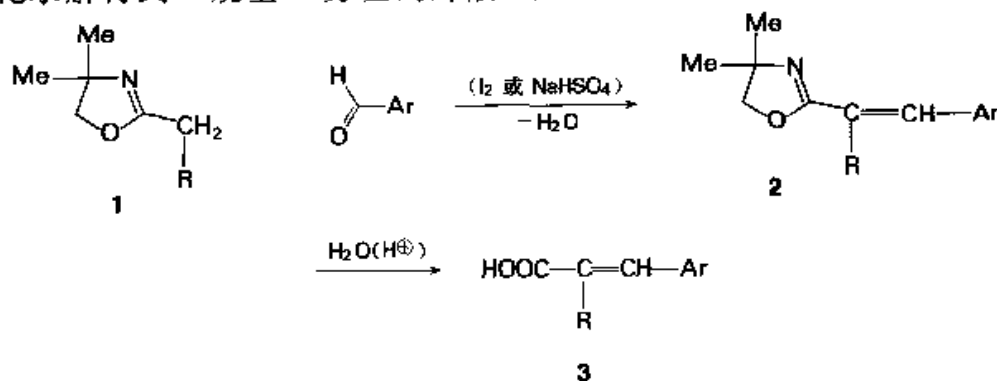
根据上述反应, 可将 4,5-二氢噁唑看作是羧酸衍生物, 即环状亚胺酯<sup>[74]</sup>。

**[C]** 4,5-二氢噁唑可以由  $\beta$ -氨基醇和羧酸或羧酸酯反应制备<sup>[75]</sup>,  $\beta$ -氨基醇是由环氧乙烷和氨反应得到的(见 16 页)。中间体  $N$ -(2-羟烷基)酰胺可以被分离出来, 该中间体环化脱水可用加热法, 也可用硫酸、氯化亚砷或其他的脱水试剂:

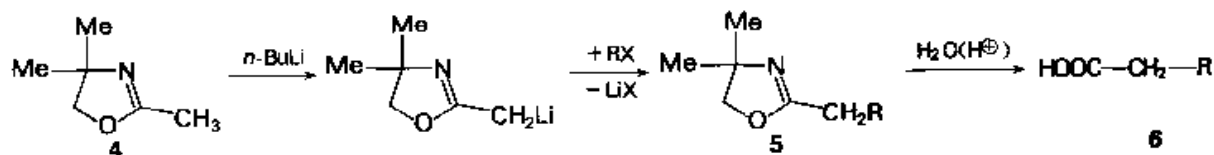


**[E]** 因 4,5-二氢噁唑类化合物易得, 且开环水解条件温和, 因此作为构建块和助剂在有机合成中得到了广泛的应用。2-烷基-4,5-二氢噁唑 CH 的酸性、 $N$ -烷基-4,5-二氢噁唑盐的 2 位碳上的亲电反应活性、以及 2-芳基取代的 4,5-二氢噁唑体系的金属化反应, 均用于有机合成中, 如下例所示。

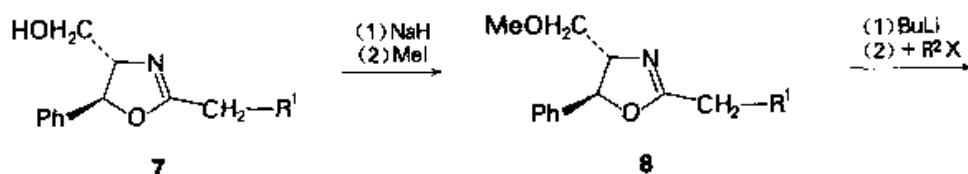
(1) 2-烷基-4,5-二氢噁唑 **1** 和芳醛进行 Knoevenagel 反应, 生成的缩合产物 **2** 经酸化水解得到 2-烷基-3-芳基丙烯酸 **3**:

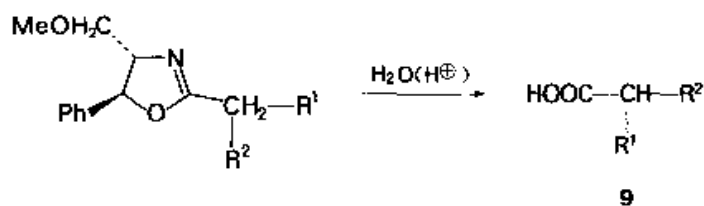


(2) 2-甲基-4,5-二氢噁唑 **4** 用正丁基锂金属化, 随后和卤代烷发生烷基化反应, 所得产物 **5** 水解后生成了比原来的卤代烃增加了 2 个碳原子的羧酸 **6**:



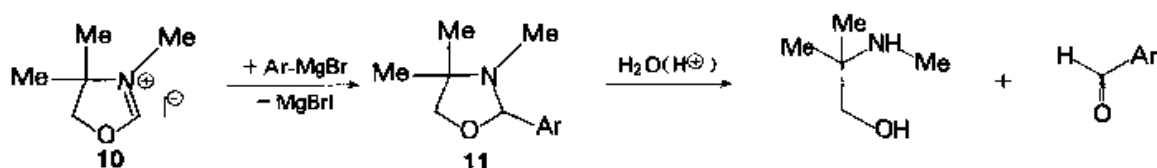
2-烷基-4,5-二氢噁唑 **7** 可由 (+)-(1*S*, 2*S*)-1-苯基-2-氨基-1,3-二醇制备, **7** 在氢化钠和碘甲烷作用下得到甲基醚 **8**; **8** 金属化后再烷基化, 由于分子内的不对称诱导作用使得反应是非立体选择性的。当  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$  时, 水解主产物是 (+)-(S)-2-甲基丁酸 **9**, ee 值 = 67%:



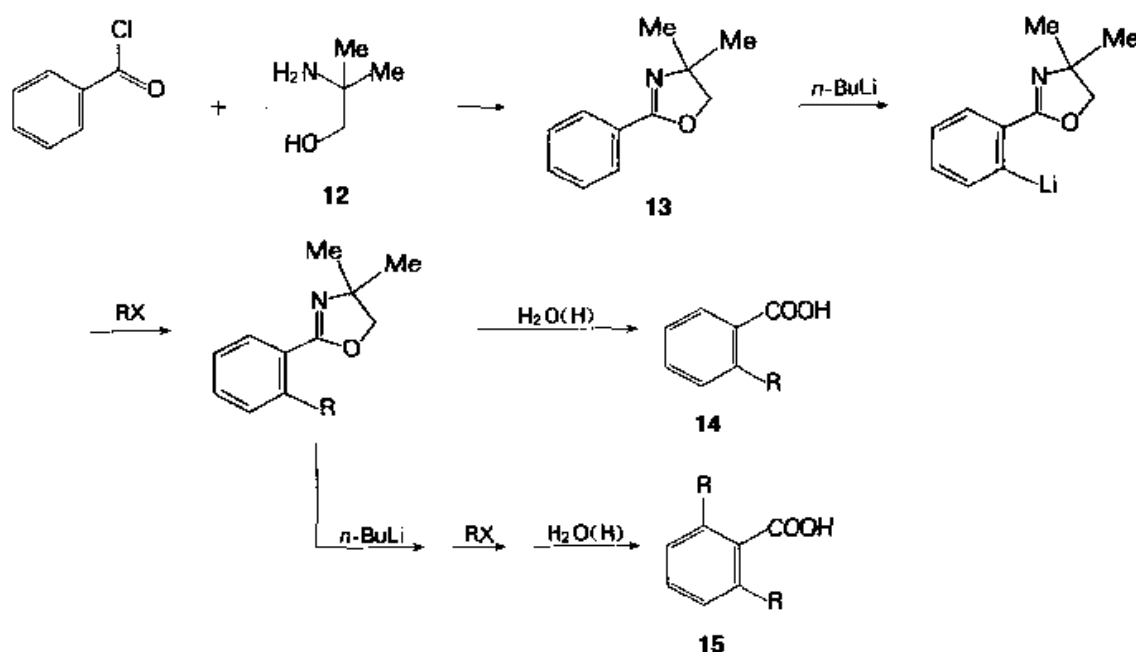


4,5-二氢噁唑类化合物在合成上的这种应用被称为 Meyers 噁唑啉法<sup>[76]</sup>。

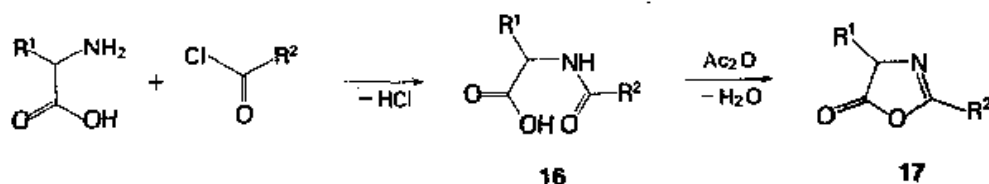
(3) 噁唑季铵盐 **10** 可由 4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑与碘甲烷反应制备。**10** 和卤代芳基镁反应得到噁唑烷 **11**，水解后生成芳醛。因此，4,5-二氢噁唑可使卤代芳烃转化为芳醛<sup>[77]</sup>：



(4) 由苯甲酰氯和氨基醇 **12** 反应得到化合物 4,4-二甲基-2-苯基-4,5-二氢噁唑 **13**，**13** 中苯环的邻位活性很高，可以被锂化。锂化物与亲电试剂如卤代烷反应，再水解得到 2-取代苯甲酸 **14**，或 2,6-二取代苯甲酸 **15**<sup>[78]</sup>：

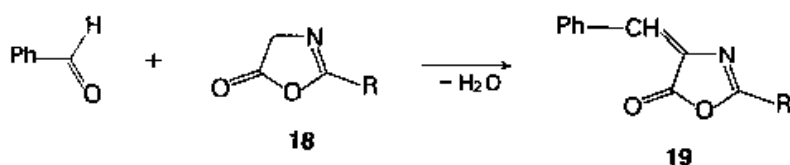


噁唑-5(4*H*)-酮 **17** 是重要的有机合成试剂<sup>[79]</sup>，俗名是二氢唑酮，可以由 *N*-酰基氨基酸 **16** 用乙酸酐环化脱水制备：

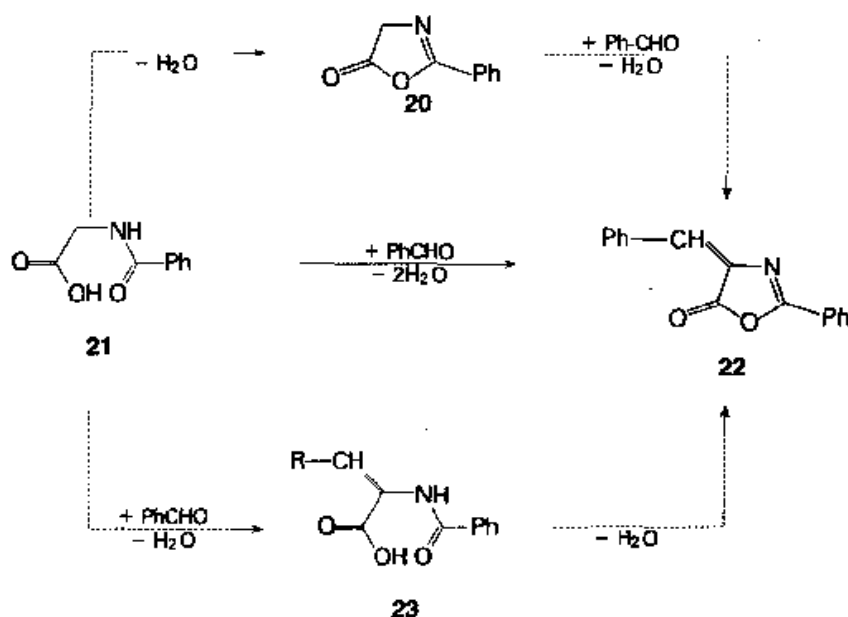


二氢唑酮的 CH 是酸性的，因此，由甘氨酸得到的二氢唑酮 **18** 可与苯甲醛

发生缩合反应, 生成 4-苯亚甲基噁唑-5(4*H*)-酮 **19**:

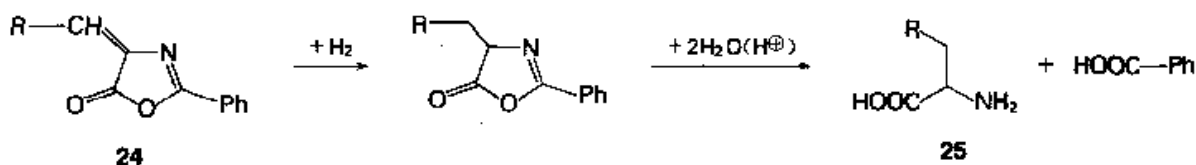


二氢唑酮 **22** 是 Erlenmeyer  $\alpha$ -氨基酸合成法(1893)的中间体, 它由 *N*-苯甲酰甘氨酸(马尿酸)**21** 和苯甲醛的混合物在乙酸酐/乙酸钠作用下经过中间体 **20** 得到:

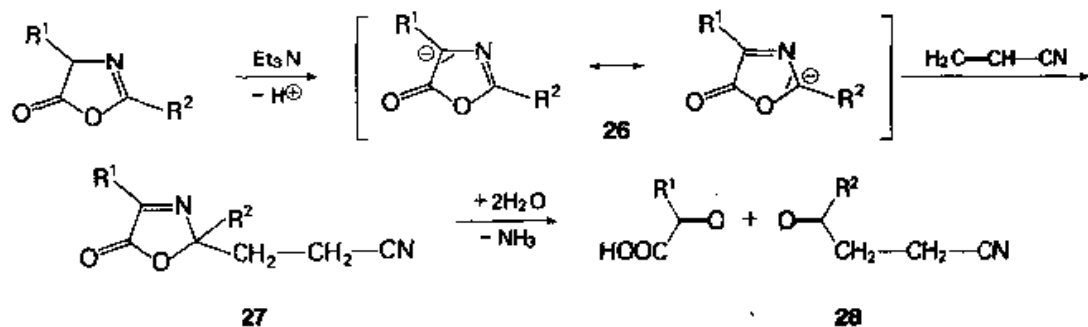


当用多聚磷酸作脱水试剂时, 和 Perkin 反应类似, 中间体为苯亚甲基马尿酸 **23**。在此条件下, 酮也可以应用于 Erlenmeyer 合成法中。

$\alpha$ -氨基酸 **25** 由 4-亚烷基噁唑-5(4*H*)-酮 **24** 经催化氢化再水解得到:

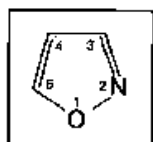


在碱的作用下, 二氢唑酮形成碳负离子 **26**, 可与有吸电子取代基的烯烃, 如丙烯腈, 发生 Michael 加成反应。加成物 **27** 水解后生成  $\gamma$ -氨基腈化物 **28**<sup>[80]</sup>:



如果  $R^2$  是位阻大的取代基, 如 2,4,6-三甲苯基, 则 Michael 加成发生在 26 的 4 位<sup>[81]</sup>。

## 5.26 异噁唑



**A** 异噁唑(1,2-噁唑)有与吡啶相似的氮原子, 与噁唑不同的是有 N—O 键, 键能为  $200\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 远远低于 N—C 键或 O—C 键。其一价离子称为异噁唑基。

异噁唑分子是平面结构(见图 5.11)。很明显, 杂原子对其  $\pi$ -电子离域化的影响比对噁唑更大, 这通过比较环上 3,4-位原子间的键长可以证实。

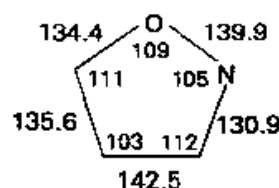


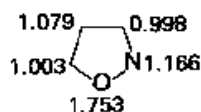
图 5.11 异噁唑的结构

(键长: pm, 键角: 度)

异噁唑电离能为  $10.17\text{eV}$ , 偶极矩  $2.75\text{D}$ , 大于噁唑。同噁唑一样, 异噁唑的紫外吸收波长较短。在核磁共振谱中的化学位移位于苯环区域。

| UV( $\text{H}_2\text{O}$ )    | $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CHCl}_3)$ |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                       | $\delta$                           |
| 211(3.60)                     | H-3; 8.19                      | C-3; 149.1                         |
|                               | H-4; 6.32                      | C-4; 103.7                         |
|                               | H-5; 8.44                      | C-5; 157.9                         |

**B** 异噁唑和噁唑一样都是芳香性的, 为富  $\pi$  电子的杂环化合物, 其  $\pi$  电子密度计算如下:



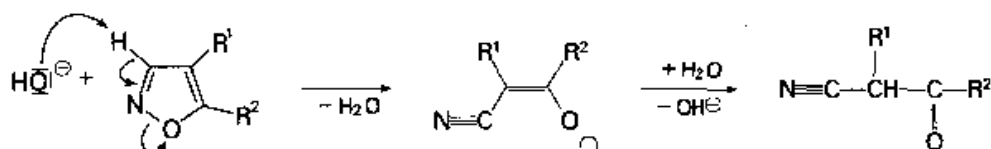
因此, 亲电取代反应发生在 4 位, 亲核取代发生在 3 位。其特征反应如下:

(1) 成盐反应 异噁唑呈弱碱性,  $\text{p}K_{\text{a}} = -2.97$ , N 原子上可发生质子化。

(2) 与亲电试剂的反应 异噁唑可以和碘代烷或二烷基硫酸酯发生季铵化反应。如果 4-位无取代, 则亲电取代反应, 如卤化、硝化、磺化、Vilsmeier-Haack 甲酰化以及乙酸汞化反应, 均发生在 4-位。同噁唑一样, N 原子阻碍了亲电取代反应的发生。因此, 异噁唑的亲电取代反应活性比呋喃低, 比苯高。

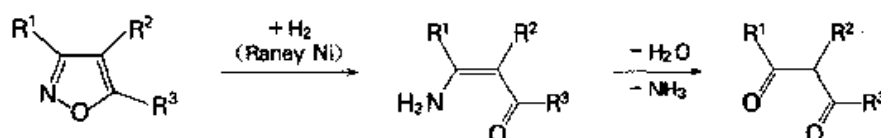
(3) 与亲核试剂的反应 亲核试剂同异噁唑的反应有时比和异噁唑盐的反应还快, 但常伴有开环现象。3-位无取代的异噁唑在碱作用下的开环反应是很具特

征而且非常有用的反应：

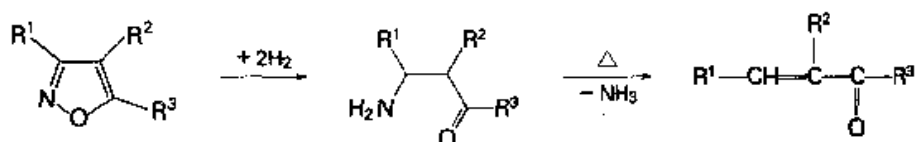


碱不进攻 3-位碳原子，而是进攻氢原子。在弱的 N—O 键的促进下，经 E2 机理生成 (Z)-氰基烯醇化物，进而生成 α-氰基酮。

(4) 还原开环反应 异噁唑类化合物经催化氢化得到烯胺酮，水解后生成 1,3-二酮：



在叔丁醇中，异噁唑被钠/液氨还原生成 β-氨基酮，再经加热或用酸处理可转化为 α,β-不饱和酮：



尽管异噁唑和噁唑都是芳香性的，二者的反应却有所不同。这是由于异噁唑分子中的 N—O 键相对较弱，在所有的开环反应中都要断裂。此外，异噁唑不能与二烯体发生 Diels-Alder 反应<sup>[82]</sup>。

**C** 对于异噁唑类化合物的逆合成分析(见图 5.12)。分子中有官能团肟和烯醇醚，3-位和 5-位碳上可被氧化断裂为羰基官能团。因此，可推出由单肟 2 到 1,3-二酮和羟胺的合理逆合成路线(a—c)。如果按照 d 进行逆合成分析，则推至 4,5-二氢异噁唑 1。分析 1 的逆合成，得到有离去基的烯烃和腈氧化物 3，即 1,3-偶极环加成反应的两个组分。

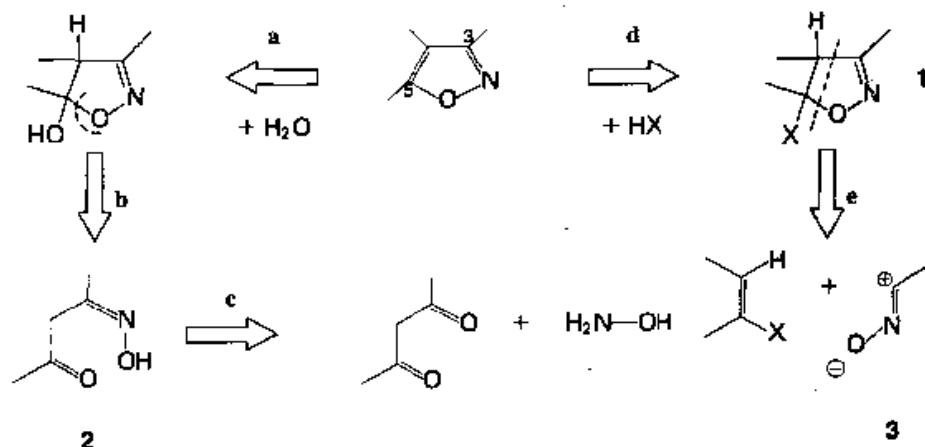
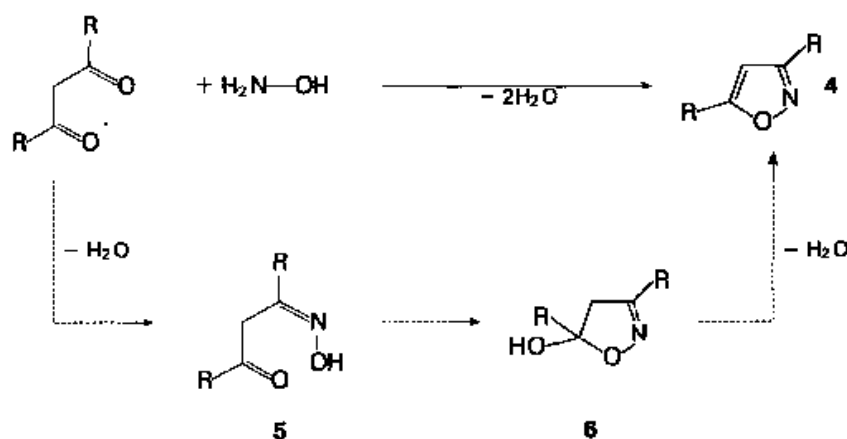


图 5.12 异噁唑的逆合成

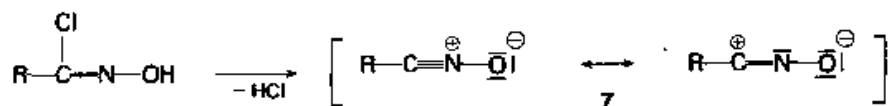
由上述逆合成分析可得到下列异噁唑的合成方法：

(1) Claisen 合成法  $\beta$ -二酮和羟胺反应得到 3,5-二取代噁唑 4：

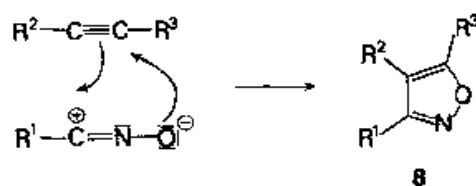


逆合成分析表明，环缩合过程的中间体为单肟 5 和 5-羟基-4,5-二氢异噁唑 6。如果使用不对称的二酮，通过利用羰基的亲电性不同和严格控制反应条件，可以使反应区域选择性地地进行。 $\alpha$ -羟基亚甲基酮、对应的烯醇醚和乙炔基酮与羟胺反应也可生成异噁唑。

(2) Quilico 合成法 腈氧化物 7 和炔发生 [3+2] 环加成反应生成异噁唑。腈氧化物可就地生成。例如，它们可以由氯代异羟肟酸 ( $\alpha$ -氯代肟) 在三乙胺作用下脱卤化氢得到：



腈氧化物的共振结构之一是 1,3-偶极式的，与亲偶极体炔烃发生 [3+2] 环加成反应可得到异噁唑 8：



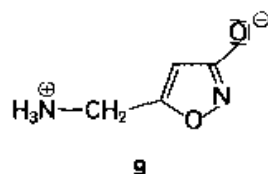
反应的区域选择性取决于取代基的性质，末端炔烃生成 3,5-二取代异噁唑 (8,  $\text{R}^2 = \text{H}$ )。

腈氧化物和烯烃发生 1,3-偶极环加成反应，生成 2,3-二氢异噁唑 (见 144 页)，经氧化剂氧化转化成异噁唑。

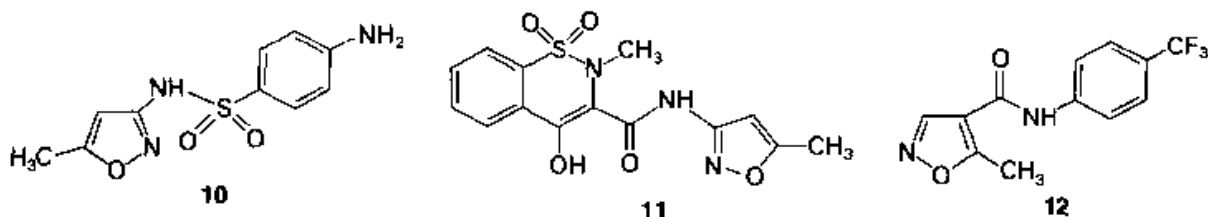
**D** 异噁唑有和吡啶相似的气味，无色液体， $\text{mp} 94.5^\circ\text{C}$ ，室温下，可溶于 6 倍量的水中。

自然界中存在少量的异噁唑类化合物，例如，蝇蕈醇 (muscimol) 9 是存在于蝇蕈 (*Amanita muscarid*) 中的 CNS 抑制剂<sup>[83]</sup>。此化合物可作为神经递质 4-氨

基丁酸的拮抗剂。

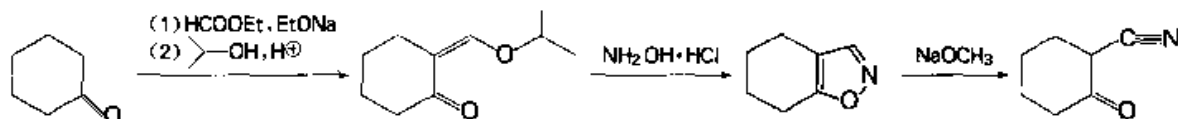


异噁唑体系中有许多具有生物活性的化合物,有些是很重要的药物或杀虫剂。例如,长效磺胺甲基异噁唑 **10**, 抗炎药物伊索昔康 **11** (isoxicam), 抗风湿和治风湿药物 eflunomide **12** 以及杀真菌剂 3-羟基-5-甲基异噁唑。

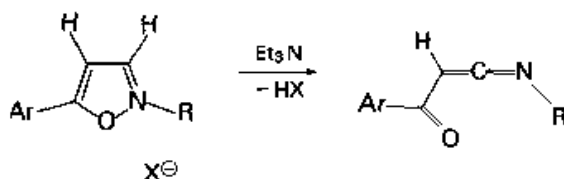


**E** 异噁唑在合成上有着相当重要的应用,这是由于它经过开环反应可生成 1,3-二羰基化合物<sup>[84]</sup>。

(1) 异噁唑的开环反应,伴随着 C-3 位的脱质子化和 O—N 键的断裂,可用于  $\alpha$ -氰基酮,特别是环状烷基酮以及甾族化合物的合成。异噁唑环的作用和亲电的氰基相同。

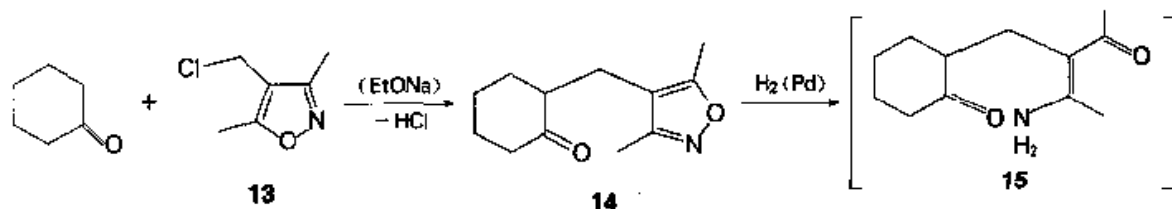


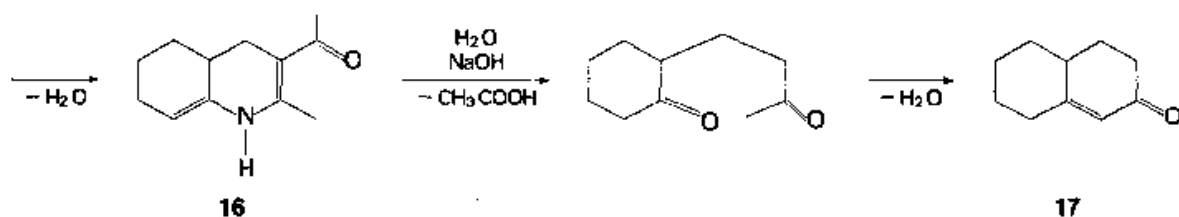
(2) 相反,异噁唑的季铵盐经 3 位脱质子化使得 O—N 键断裂形成酰基烯基亚胺:



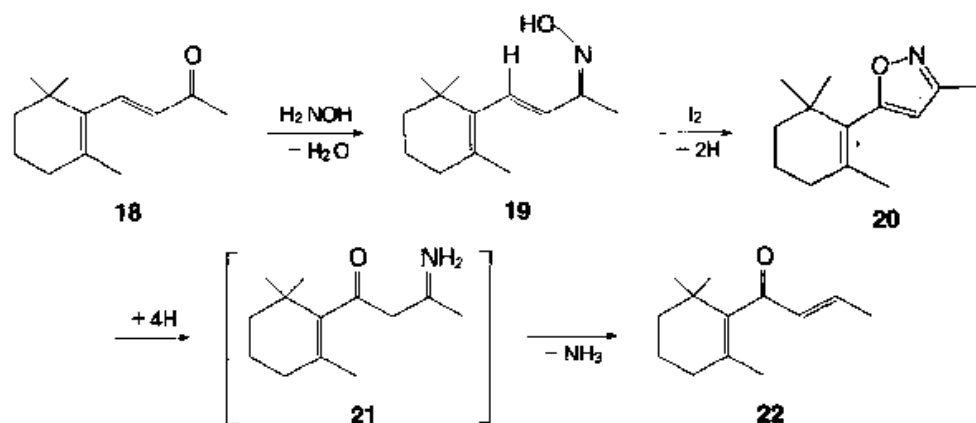
在肽合成中,异噁唑盐作为羰基的活化试剂就是基于这个反应<sup>[85]</sup>。

(3) 由 3,5-二甲基异噁唑制备的 4-氯甲基异噁唑 **13**, 可作为 4 个碳原子的构建块用于环烷酮的增环反应 (Stork 反应)。首先烷基化生成掩蔽的三酮结构 **14**, 进而 3,5-二甲基异噁唑氢化还原开环, 经烯胺酮 **15** 再次脱水环合生成烯胺 **16**; 再经 NaOH 等处理生成二环酮 **17** (类似于 Robinson 增环反应):



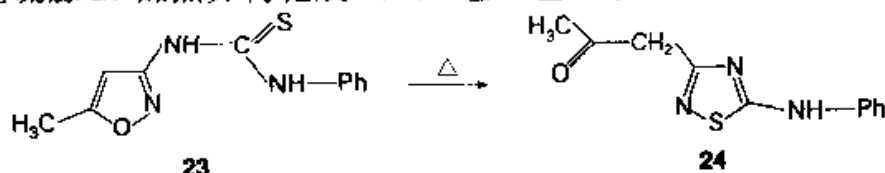


(4)  $\beta$ 紫罗酮 18 经过异噁唑中间体可转变为其结构异构体  $\beta$ 大马烯酮 22<sup>[86]</sup>, 该转化用其他方法很难实现:

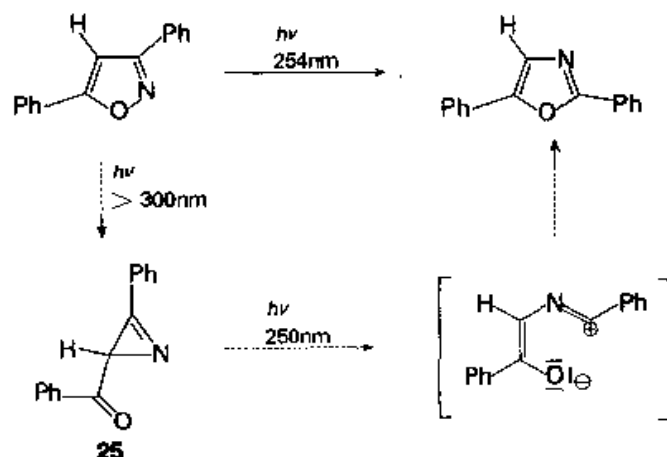


在该反应中,  $\beta$ 紫罗酮先转化肟 19, 后者经特殊的方法(与碘, 碘化钾和碳酸氢钠在四氢呋喃/水中反应)氧化为异噁唑 20。在叔丁醇中, 20 用钠/液氨处理生成  $\beta$ 大马烯酮, 中间体  $\beta$ 氨基酮 21 不需分离, 收率 72%(按  $\beta$ 紫罗酮计算)。反应中杂环化合物有利于  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基体系中 1,3-羰基的转移。

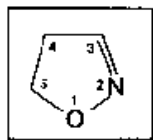
(5) 有许多合成都与异噁唑的环转化反应(ring transformation)有关。如, *N*-异噁唑基硫脲 23 加热异构化成 1,2,4-噻二唑 24:



异噁唑也可经光异构化重排生成噁唑, 这是 1,5-电环化过程(参见 107 页), 中间体 3-酰基-2-苯基氮杂环丙烯 25(3-acylazirine)可分离出。

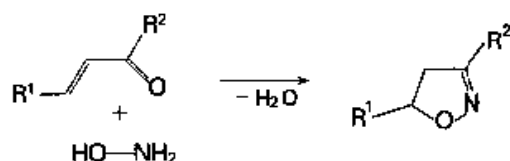


## 5.27 4,5-二氢异噁唑

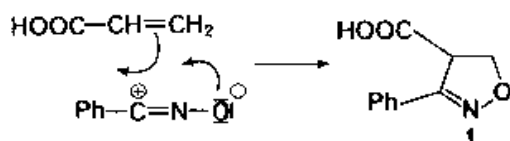


**A, C** 4,5-二氢异噁唑又称  $\Delta^2$ -异噁唑啉或 2-异噁唑啉。4,5-二氢异噁唑主要由以下两种途径合成。

(1)  $\alpha, \beta$ -不饱和酮与羟胺环化缩合。此反应由酮肟制备异噁唑类似：



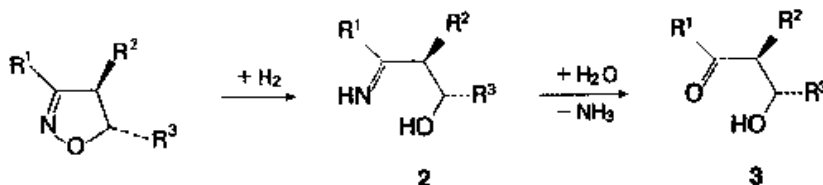
(2) 腈氧化物与烯烃的 1,3-偶极环加成反应。这是合成 4,5-二氢异噁唑的经典方法<sup>[87]</sup>。例如，苯乙腈氧化物和丙烯酸反应生成 3-苯基-4,5-二氢异噁唑-4-羧酸 **1**：



上述反应是立体选择性的：由 (*E*)-肉桂酸甲酯得到的是反-4-(3,5-二苯基-4,5-二氢异噁唑)羧酸甲酯。

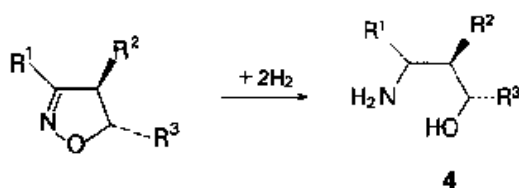
**B** 4,5-二氢异噁唑有许多特性，在合成中具有重要用途：

(1) 还原开环 4,5-二氢异噁唑可用多种方法还原开环。在硼酸的甲醇/水中，室温下用 Raney Ni 或 Pd/C 催化氢化生成  $\beta$ -羟基酮 **3**：



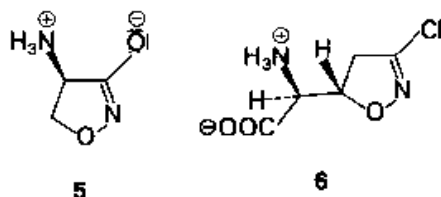
氢解时，N—O 键断裂形成易水解的  $\beta$ -羟基亚胺 **2**。在该反应中，4,5-位碳原子的构型保持不变。对于 4,5-二氢异噁唑环裂解生成  $\beta$ -羟基酮的一种特殊试剂是六羰基钼的丙酮/水溶液<sup>[88]</sup>。

4,5-二氢异噁唑在乙醇中用钠还原或在  $-30^\circ\text{C}$  的甲醇溶液中用  $\text{NaBH}_4$  和  $\text{NiCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$  还原生成  $\beta$ -氨基醇 **4**。此反应中，4,5-位碳原子仍保持原有构型。



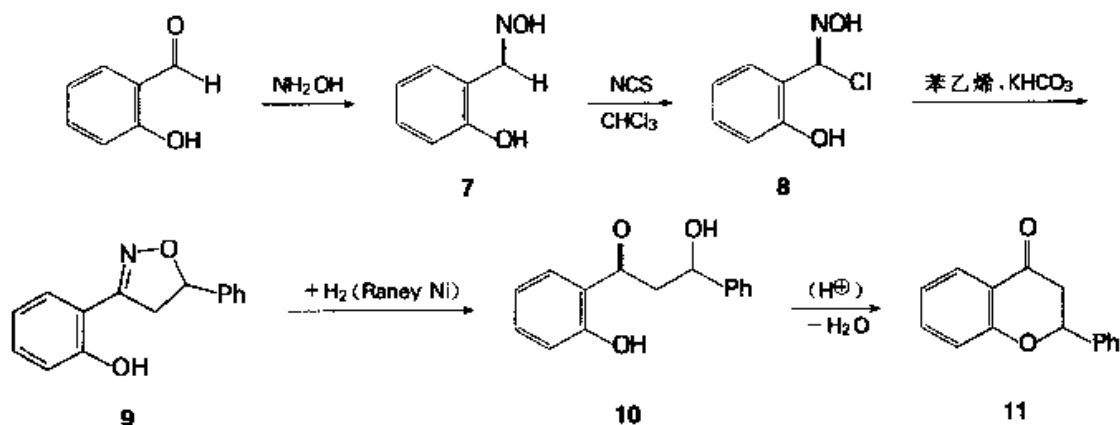
(2) 氧化反应 在丙酮中, 4,5-二氢异噁唑与 *N*-溴代丁二酰亚胺或高锰酸钾反应生成噁唑。

**D** 4,5-二氢异噁唑存在于一些有药用价值的天然产物中, 如治疗结核病的抗菌剂环丝氨酸 **5** (cycloserine), 有抗癌活性的抗菌剂  $\alpha$ -氨基酸阿西维辛 **6** (acivicine)。

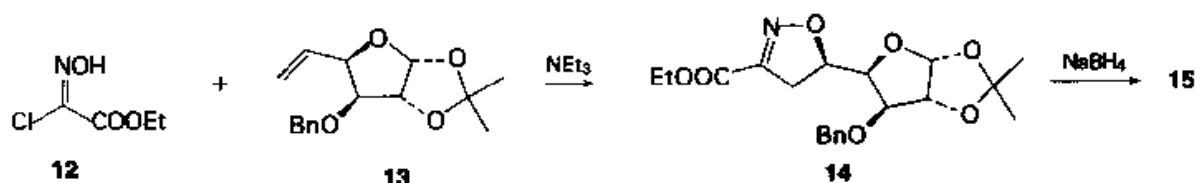


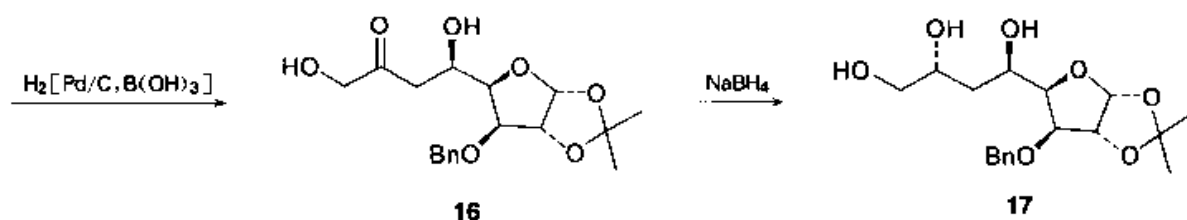
**E** 异噁唑啉在合成中有广泛的应用<sup>[89]</sup>, 如下列 3 个例子:

(1) 黄酮类化合物的合成<sup>[90]</sup> 由水杨醛制备的肟 **7** 可以与 NCS 反应生成羟肟酰氯 **8**, **8** 在碳酸氢钾的作用下生成腈氧化物, 并立即与苯乙烯反应区域选择性地生成 3,5-二芳基-4,5-二氢异噁唑 **9**。**9** 经催化氢化开环生成  $\beta$ -羟基酮 **10**, 再经酸催化环化脱水得到黄烷酮 **11**。

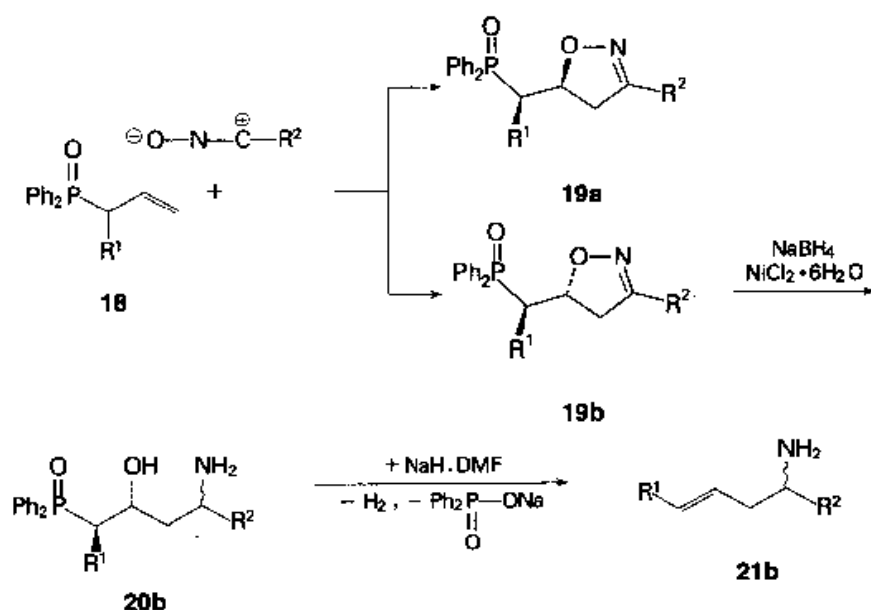


(2) 高单糖的合成<sup>[91]</sup> 由 D-葡萄糖得到的烯烃 **13**, 在三乙胺中与 **12** 反应生成 4,5-二氢异噁唑的非对映体混合物, 其中 (5*R*)-异构体 **14** 是过量的。经柱色谱分离, 还原乙氧酰基得到羟甲基衍生物 **15**, 中间体 **15** 经催化氢化得  $\beta$ -羟基酮 **16**。**16** 再经硼氢化钠还原得到 (7*S*)-差向异构体过量的 6-脱氧辛糖衍生物 **17**。

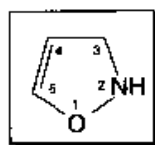




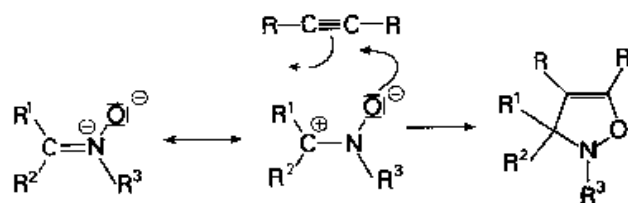
(3) 立体控制合成高烯丙胺<sup>[92]</sup> 由烯丙醇和氯代二苯磷烷制得的烯丙基二苯基磷烷氧化物 **18**, 与腈氧化物发生区域选择性反应, 生成非对映异构体 3,5-二取代的 4,5-二氢异噁唑 **19a** 和 **19b**, 二者可通过柱色谱分离。还原 **19b** 得到  $\beta$  氨基醇 **20b**, **20b** 在 DMF 中用氢化钠处理得到 (*E*)-高烯丙胺 **21b**。由 **19a** 则得到 (*Z*)-型非对映体。



## 5.28 2,3-二氢异噁唑

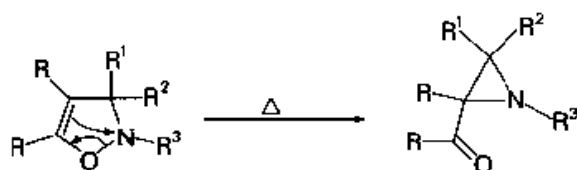


**A,C** 2,3-二氢异噁唑又称为  $\Delta^4$ -异噁唑啉或 4-异噁唑啉。其标准合成方法是硝酮与炔烃发生 1,3-偶极环加成反应 (Huisgen 合成法):

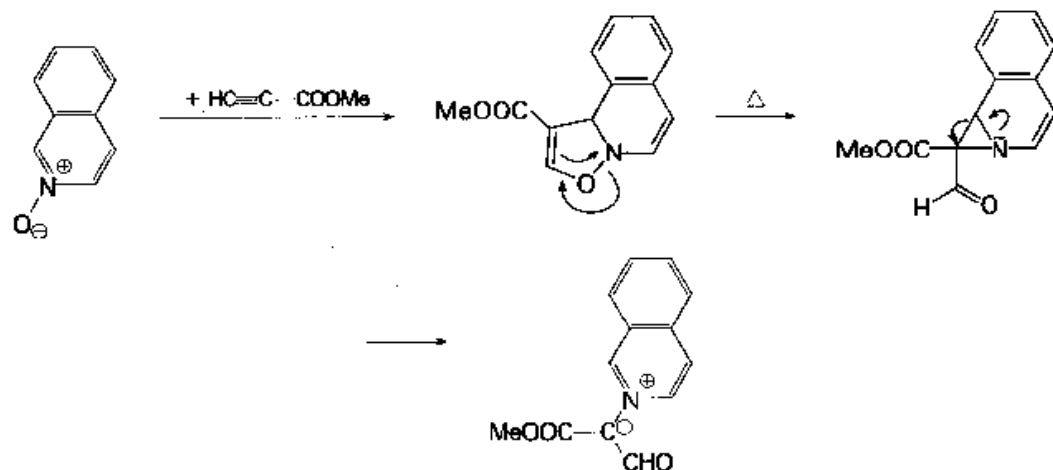


2,3-二氢异噁唑不稳定, 反应活性很高<sup>[93]</sup>。其典型反应是热解异构化生成

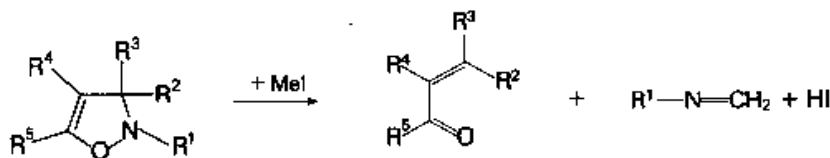
2-酰基氮杂环丙烷:



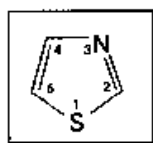
如果合成 2,3-二氢异噻唑时用的是环状烯胺的氮氧化物, 则生成的 2-酰基氮杂环丙烷会异构化成甜菜碱类化合物, 例如:



**B** 在四氢呋喃中, 2,3-二氢异噻唑和碘甲烷反应开环形成  $\alpha, \beta$ -不饱和酮<sup>[94]</sup>:



## 5.29 噻唑



**A** 噻唑(1,3-噻唑)含有一个氮原子和一个硫原子。其一价自由基称为噻唑基。噻唑分子为平面结构, C—S 键键长为 171.3pm, 与噻吩相似(见图 5.13):

噻唑的  $\pi$  电子分布比噻吩(见图 5.9, 103 页)更为均匀, 因此, 噻唑的芳香性大于噻吩, 其电离能为 9.50eV, 偶极矩是 1.61D。紫外光谱和核磁共振谱数据如下:

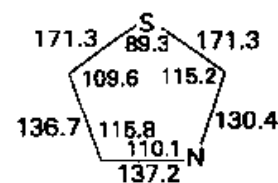
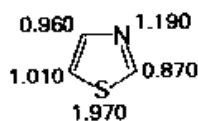


图 5.13 噻唑的结构图  
(键长: pm, 键角: 度)

| UV(乙醇)                        | $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CCl}_4)$ |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                       | $\delta$                          |
| 207.5(3.41)                   | H-2:8.77                       | C-2:153.6                         |
| 233.0(3.57)                   | H-4:7.86                       | C-4:143.3                         |
|                               | H-5:7.27                       | C-5:119.6                         |

在 NMR 实验中, 噻唑分子会产生反磁环流。

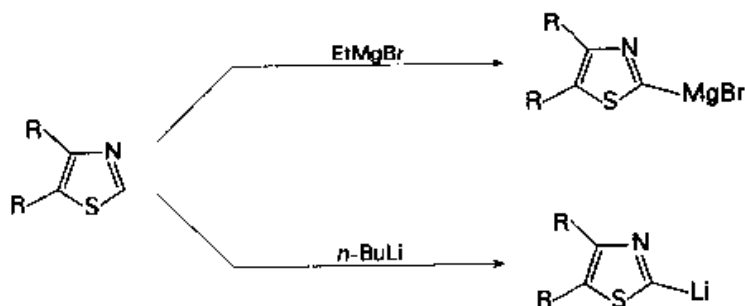
噻唑分子是芳香性的。4 个  $2p_z$ -轨道和一个  $3p_z$  轨道形成了离域的  $\pi$ -MOs, 其中 3 个碳原子和 1 个氮原子各贡献一个电子, 硫原子贡献两个电子。硫原子可能是  $\text{spd}$  杂化。 $\pi$  电子密度计算如下:



**B** 噻唑是富  $\pi$  电子的杂环化合物, 但  $\pi$  电子主要集中在杂原子上。和吡啶一样, 噻唑中的氮原子的吸电子性质降低了 2-位碳原子的  $\pi$  电子密度。因此, 亲电取代反应发生在 5-位, 5-位被取代时则发生在 4 位。亲核进攻发生在 2-位。噻唑的特征反应如下:

(1) 成盐反应 噻唑的碱性比咪唑强, 比吡啶弱, 其  $\text{p}K_a=2.52$ 。质子化发生在氮原子上。与咪唑不同, 噻唑可形成晶状的、结构稳定的盐, 如苦味酸盐。

(2) 金属化反应 2-位无取代的噻唑可和格氏试剂及有机锂试剂反应<sup>[95]</sup>:



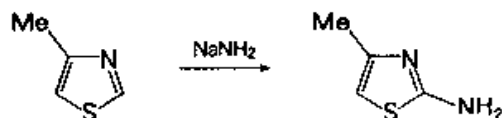
形成的金属化合物可与亲电试剂, 如卤代烷、二氧化碳、羰基化合物, 反应生成相应的 2-噻唑类化合物。

(3) 与亲电试剂的反应 亲电试剂可进攻噻唑分子上的 S、N 或 5-位碳原子。与卤代烷的烷基化反应只发生在 N 原子上。生成的 3-烷基噻唑盐可与亲核试剂快速反应。

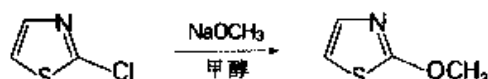
同咪唑一样, 噻唑上的 N 原子降低了亲电取代反应的活性, 因此, 噻唑不和卤素发生反应。给电子基可增加反应活性, 如: 2-甲基噻唑可与溴反应生成 5-溴 2-甲基噻唑。噻唑不发生硝化反应, 5-甲基噻唑的硝化反应速度很慢, 生成 4-硝基衍生物; 4-甲基噻唑的硝化反应稍快, 生成 5-硝基衍生物; 而 2,4-二甲基噻唑则可以很快地发生硝化反应生成 2,4-二甲基-5-硝基噻唑。噻唑的磺化需要

在乙酸汞存在下,用发烟硫酸作磺化剂,在  $250^{\circ}\text{C}$  下反应,生成的是 5-位磺化产物。在乙酸/水中,噻唑和乙酸汞反应,逐步生成 5-乙酸汞噻唑、4,5-二乙酸汞噻唑和 2,4,5-三乙酸汞噻唑。

(4) 与亲核试剂的反应 亲核取代反应只发生在噻唑的 2-位,而且需要强亲核试剂,如氨基钠:

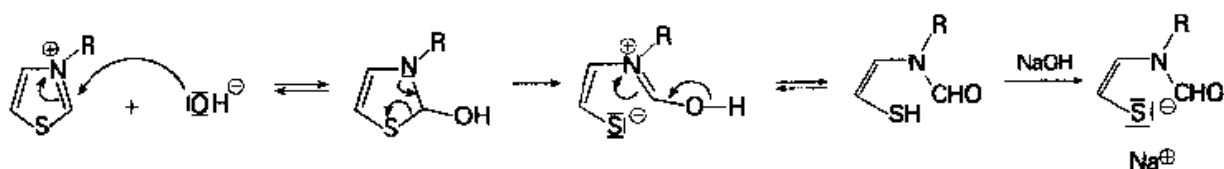


如果 2-位有易离去基团,则亲核取代速度加快:



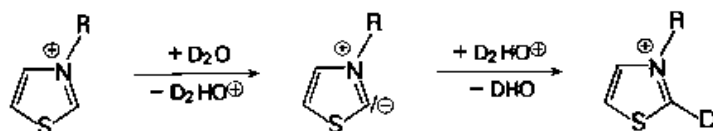
季铵化也可以增强噻唑与亲核试剂的反应活性。如:

① 亲核试剂在 2-位发生加成反应,生成的中间体在碱性溶液中可发生开环反应:



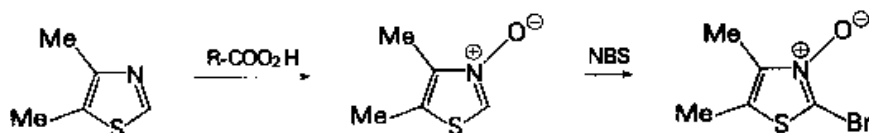
2-烷基取代的噻唑盐可发生类似的反应。

② 噻唑的 2-位去质子化得到 *N*-叶立德。如 3-烷基噻唑盐的重水氘代去质子反应就是经过一个 *N*-叶立德中间体:

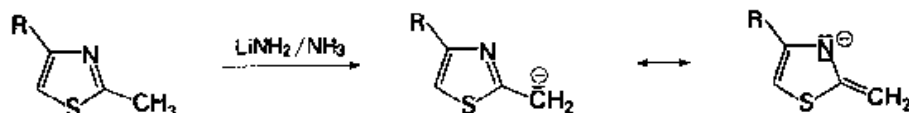


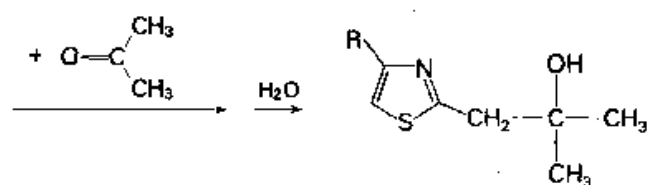
反应用碱催化,如三乙胺。

(5) 氧化反应 噻唑与过氧酸反应可形成 *N*-氧化物,该 *N*-氧化物可与 NBS 或 NCS 反应在 2-位卤化<sup>[96]</sup>,例如:



(6) 2-烷基噻唑的反应 2-烷基噻唑的 CH 是酸性的,在碱的作用下,可脱除烷基  $\alpha$ -碳上的质子<sup>[97]</sup>,得到的碳负离子由于共轭作用非常稳定。该碳负离子可以和羰基化合物反应生成醇:

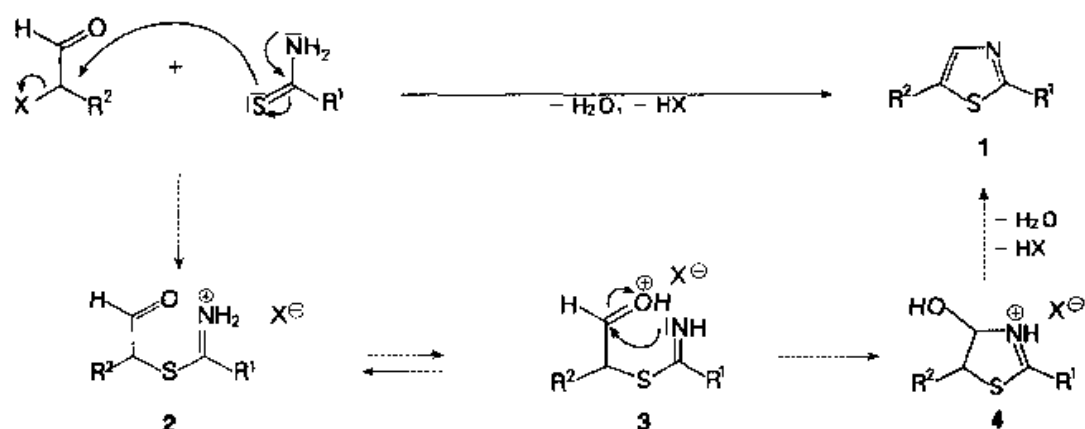




与噻唑不同的是，噻唑不能作为 1,3-二烯体发生 Diels-Alder 反应。由此也进一步证明了噻唑的芳香性大于噻唑。

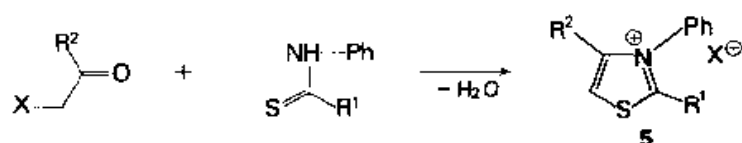
**C** 噻唑类化合物的合成与噻唑类化合物相似(见 106 页)。

(1) Hantzsch 合成法  $\alpha$ -卤代羰基化合物和硫代酰胺的环化缩合，该方法广泛用于噻唑类化合物的合成中：

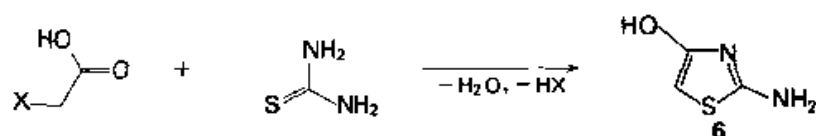


Hantzsch 合成法分 3 步完成。首先， $\alpha$ -卤代醛或  $\alpha$ -卤代酮的卤原子被亲核取代，形成的烷基硫亚胺盐 2 发生质子转移(2 $\rightarrow$ 3)后环化生成 4-羟基-4,5-二氢噻唑盐 4；再在极性溶剂中酸催化脱水得到 2,5-二取代噻唑 1。

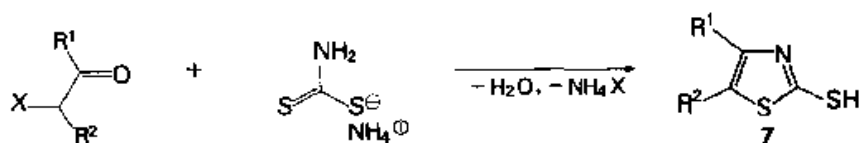
Hantzsch 合成法有很多扩展应用<sup>[98]</sup>。如，用 *N*-取代硫代酰胺生成 3-取代噻唑盐 5：



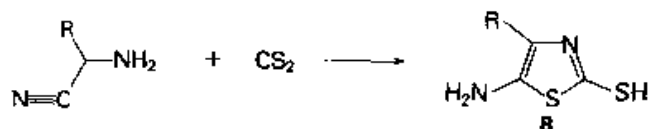
硫脲与  $\alpha$ -卤代羰基化合物反应生成 2-氨基噻唑，与  $\alpha$ -卤代羧酸反应则生成 2-氨基-4-羟基噻唑 6：



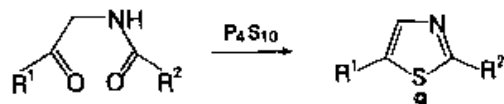
与氨基二硫代甲酸盐或酯反应可得到 2-巯基噻唑 7：



(2) Cook-Heilbron 合成法 在温和的条件下,  $\alpha$ -氨基氰化物同  $\text{CS}_2$ ,  $\text{COS}$ , 二硫代羧酸盐或酯, 异硫氰酸酯等反应生成 2,4-二取代的 5-氨基噻唑 **8**:

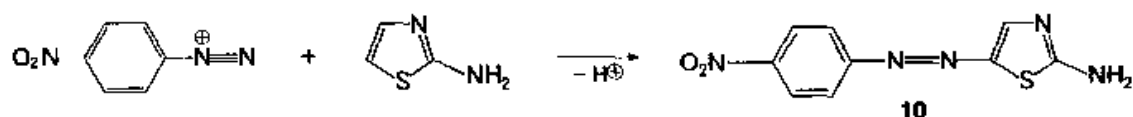


(3) Gabriel 合成法  $\alpha$ -酰氨基酮与  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  反应生成噻唑 **9**:



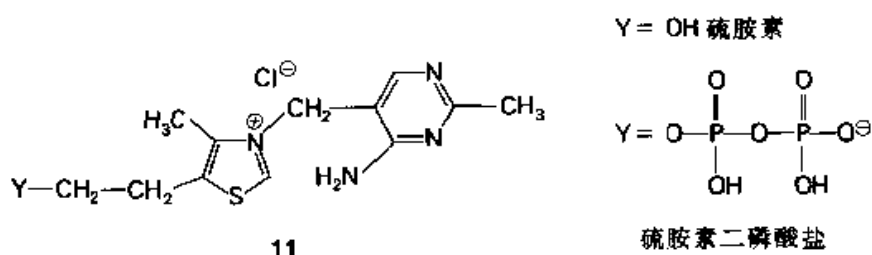
**D** 噻唑 无色液体, 可溶于水, 具有腐臭气味, 熔点  $-33^\circ\text{C}$ , 沸点  $118^\circ\text{C}$ 。

2-氨基噻唑 无色晶体, bp  $90^\circ\text{C}$ , 与重氮盐偶合生成重氮化合物:



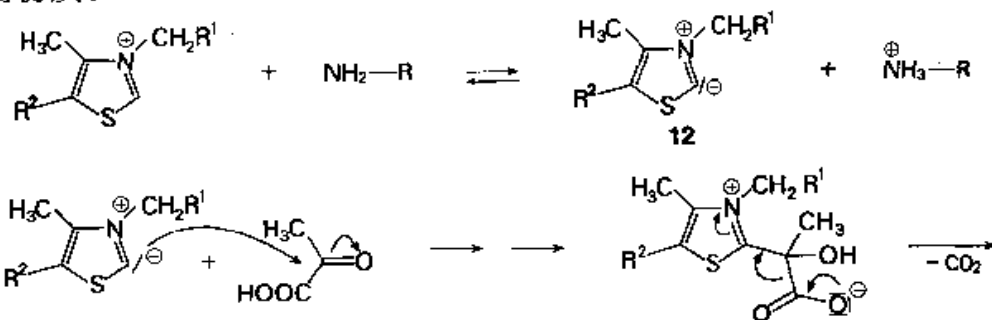
2-氨基噻唑可以被重氮化, 重氮盐可被次磷酸还原成噻唑。通过 Sandmeyer 反应, 可得到 2-卤代噻唑和 2-氰基噻唑。

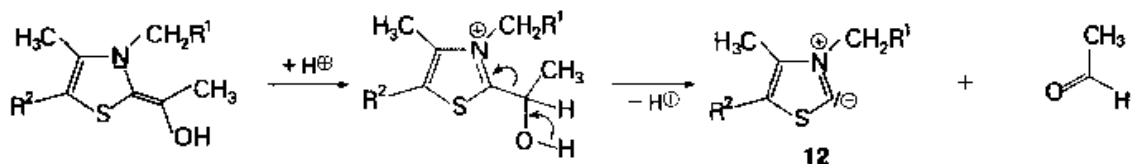
在含有噻唑环的天然产物中, 硫胺素 **11** (抗神经炎素, 维生素  $\text{B}_1$ ) 是很重要的:



硫胺素存在于酵母、稻壳和其他谷类中。缺乏维生素  $\text{B}_1$  会导致脚气病并损坏神经系统(多神经炎)。成人每天维生素  $\text{B}_1$  的摄取量为 1mg。

尽管硫胺素是含有噻唑环的噻唑盐, 但活性基团是噻唑环。硫胺素的二磷酸盐衍生物可以作为脱羧酶的辅酶, 催化脱羧机理(即由丙酮酸到乙醛)是 1958 年由 Breslow 阐明的。由硫胺素二磷酸盐衍生物得到的 N-叶立德 **12** 和碱性细胞成分是活性物质:



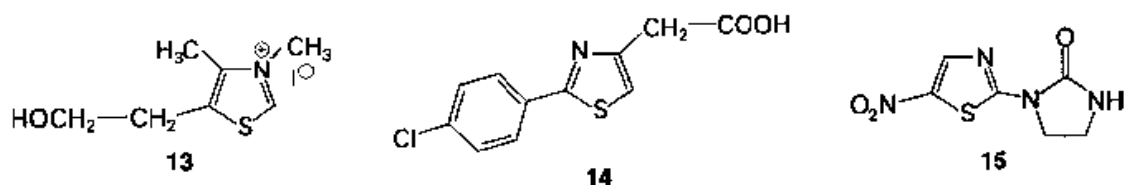


这是一个亲核催化实例。叶立德和丙酮酸的加成物消除二氧化碳得到外环碳原子上有一个质子的烯胺。烯胺脱除质子并分解生成亲核催化剂和乙醛<sup>[99]</sup>。

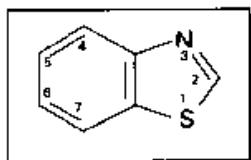
在三乙胺的存在下，硫胺素的结构类似物 5-(2-羟乙基)-3,4-二甲基噻唑碘盐 13，可催化醛缩合得到酮醇<sup>[100]</sup>。与氰基离子相似，叶立德是亲核催化剂。

自然界中存在的噻唑类化合物有芳香味，例如：可可豆以及西番莲中的香味成分是 4-甲基-5-乙烯基噻唑；西红柿香味成分是 2-异丁基噻唑；而烤肉的香味成分则是 2-乙酰基噻唑。

许多噻唑衍生物具有生物活性。例如，2-(4-氯苯基)-噻唑-4-乙酸 (14) 是抗炎药物，硝咪唑 (15) 可用于治疗血吸虫病。



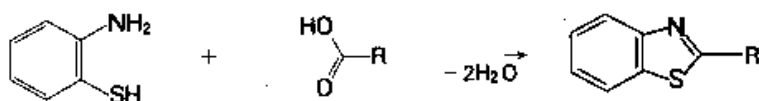
### 5.30 苯并噻唑



**A,C** 苯并噻唑(1,3-苯并噻唑)的紫外光谱和核磁共振光谱数据如下：

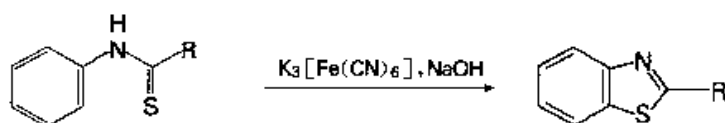
| UV(乙醇)    | <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) |             |
|-----------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|
| λ/nm(ε)   | δ                                      | δ                                         |             |
| 217(4.27) | H-2; 9.23                              | C-2; 155.2                                | C-3a; 153.2 |
| 251(3.74) | H-4; 8.23                              | C-4; 123.1                                | C-7a; 133.7 |
| 285(3.23) | H-5; 7.55                              | C-5; 125.9                                |             |
| 295(3.13) | H-6; 7.55                              | C-6; 125.2                                |             |
|           | H-7; 8.12                              | C-7; 122.1                                |             |

与苯并噻唑类化合物的合成类似，苯并噻唑类化合物通过邻氨基苯硫酚或对应的盐与羧酸及其衍生物或醛环化缩合制备<sup>[101]</sup>：



该反应经过了中间体邻酰氨基苯硫酚。

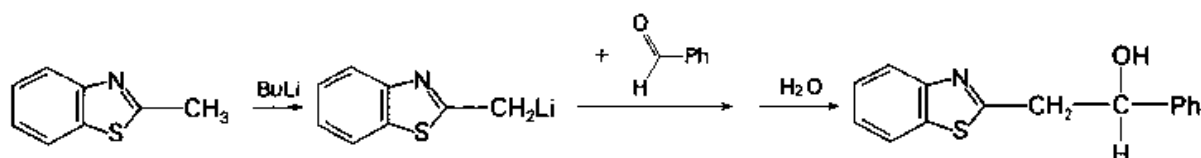
*N*-芳基硫代酰胺也可环化氧化得到苯并噻唑类化合物：



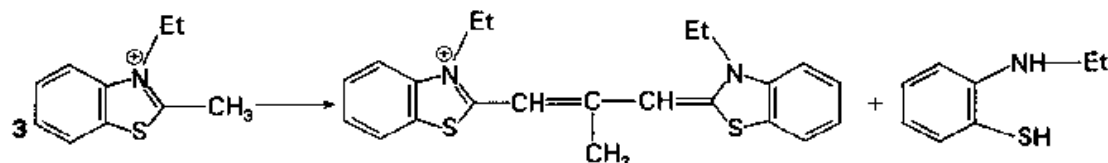
**B** 苯并噻唑的碱性( $pK_a = 1.2$ )比噻唑低( $pK_a = 2.52$ )，与丁基锂反应在 2-位金属化，与卤代烷反应生成 3-烷基苯并噻唑盐。亲电取代反应只发生在苯环上。例如在室温下，苯并噻唑和硝酸发生硝化反应生成 4-位，5-位，6-位，7-位硝化苯并噻唑的混合物。

在 125 页提及的可与噻唑反应的所有亲核试剂都可用于与苯并噻唑反应，两者只有很小的差别。如，2-氯苯并噻唑与甲醇钠或苯硫酚钠反应生成 2-甲氧基或 2-苯硫基苯并噻唑的反应速度要比 2-氯噻唑的同类反应快 400 倍。

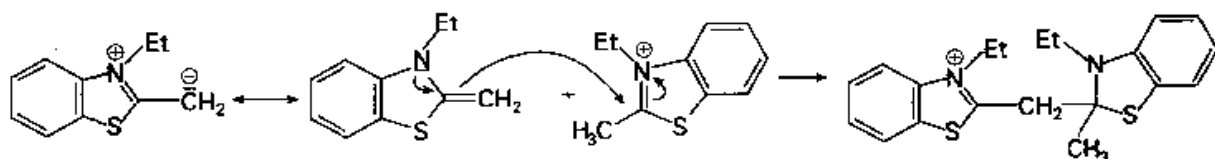
2-烷基苯并噻唑和 2-烷基噻唑一样，CH 显酸性。可在  $-78^\circ\text{C}$  下，用正丁基锂处理它们的四氢呋喃溶液可发生脱质子化反应，生成的锂化物与醛或酮反应可得到醇<sup>[102]</sup>，例如：



对应的 3-烷基苯并噻唑盐的 CH 酸性更强。例如，在吡啶中，3-乙基-2-甲基苯并噻唑碘化物与三乙胺一块加热可以反应，生成三次甲基菁(trimethincyanine)：



该反应机理复杂，先形成稳定的碳正离子，再作为强的亲核试剂，与另一分子的苯并噻唑盐发生分子间的反应：

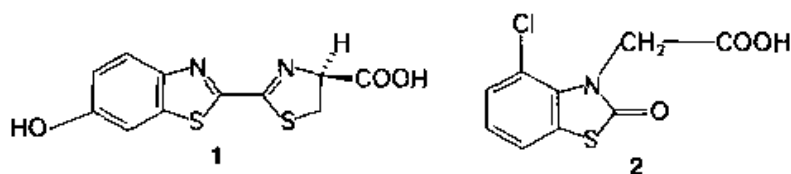


第三分子的苯并噻唑盐离子进一步与刚才的加成物结合，其中的一个噻唑环断裂，随着 2-乙氨基苯硫酚的形成，得到最终产物三次甲基菁。

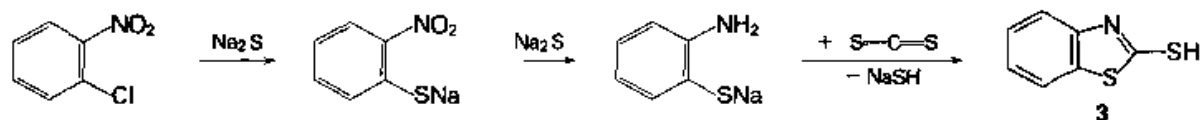
**D** 苯并噻唑为无色液体，沸点  $227^\circ\text{C}$ ，微溶于水。它是可可豆、椰子、核桃和啤酒中香气的成分之一。

荧光素 1，存在于萤火虫中，在其体内经酶氧化导致生物发光<sup>[103]</sup>。

除草剂 Benazoline 2 是人工合成的具有生物活性的苯并噻唑衍生物。由苯并噻唑衍生的多次甲基染料可作为感光乳剂的光敏剂。

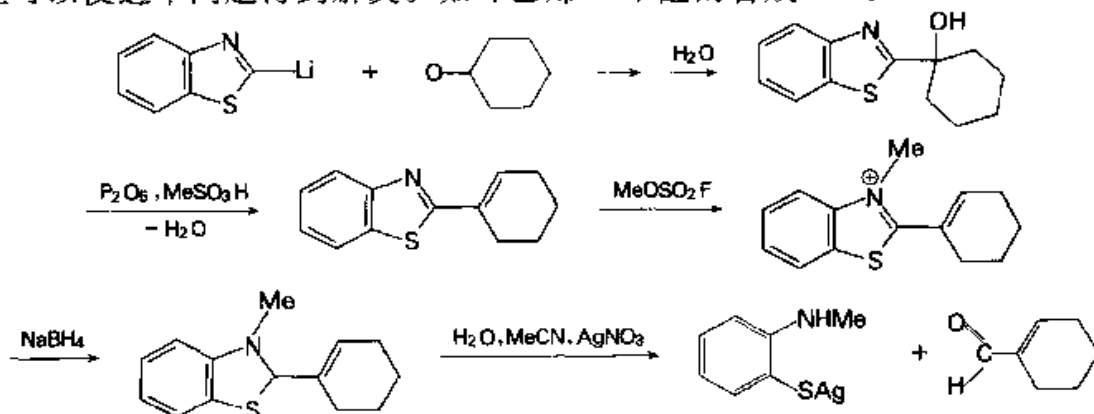


2-巯基苯并噻唑 **3** 可以用 1-氯-2-硝基苯、硫化钠和二硫化碳为原料进行工业合成。反应时，氯原子先被亲核取代，然后还原硝基，最后环化缩合得到产物：



2-巯基苯并噻唑作为自由基转移试剂，在聚丁二烯和聚异戊二烯的硫化反应起催化作用。

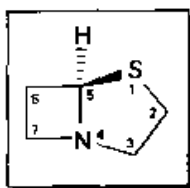
**E** 过去，由于苯并噻唑中的噻唑环不能水解断裂而限制了在合成上的应用。后来发现，通过先使其季铵化，然后用硼氢化钠还原制得 3-甲基-2,3-二氢苯并噻唑可以使这个问题得到解决。如环己烯-1-甲醛的合成<sup>[104]</sup>：



苯并噻唑可作为羰基的等当体；同样，2-锂甲基苯并噻唑(129 页)可以看作是合成烯醇的等当体，因为通过季铵化、还原和水解断裂噻唑环得到的产物同样可以由羟醛缩合反应得到<sup>[102]</sup>。

由醛糖与甲醛发生链扩展反应制备高一级的高酮糖时，3-乙基苯并噻唑溴盐是很好的催化剂<sup>[105]</sup>。

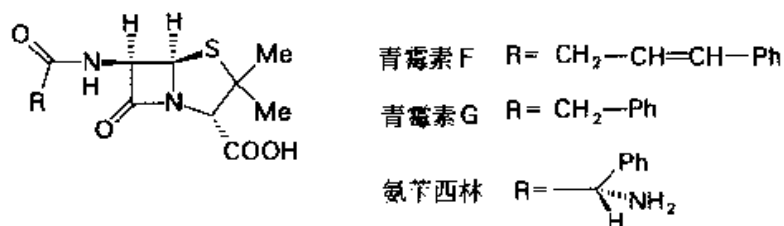
### 5.31 Penam



**A-C** 在这个二环体系中，一个 1,3-噻唑环和一个氮杂环丁烷拼合。在大多数

发表的论文中，都是用 IUPAC 规则对其进行如上所述的编号。该化合物为手性化合物。

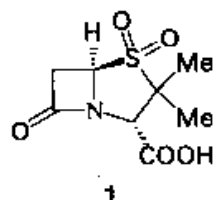
1929 年，弗来明发现霉菌青霉素可以抑制细菌的生长。1941 年，Florey 和 Chain 成功地从中分离得到了活性物质——青霉素钠盐。青霉素结构由化学降解方法确定，并在 1945 年用 X 光衍射分析证实了青霉素 G(苄基青霉素)的结构。该化合物的结构为(3S, 5R, 6R)-6-(酰氨基)-2,2-二甲基-7-oxopenam-3-羧酸：



不同的青霉素(如 F 和 G)的主要区别是酰氨基中的 R 不同。由于 7 位为羰基，所以青霉素又叫  $\beta$ -内酰胺类化合物(见 39 页)。 $\beta$ -内酰胺环对于生物活性非常重要，它可使青霉素不可逆地酰化那些在细胞壁里合成肽葡聚糖时所需酶的氨基。当然，有些细菌对青霉素已有了抗药性，它们可以合成  $\beta$ -内酰胺的水解酶使得  $\beta$ -内酰胺水解开环。要克服其抗药性有两种可能的途径：

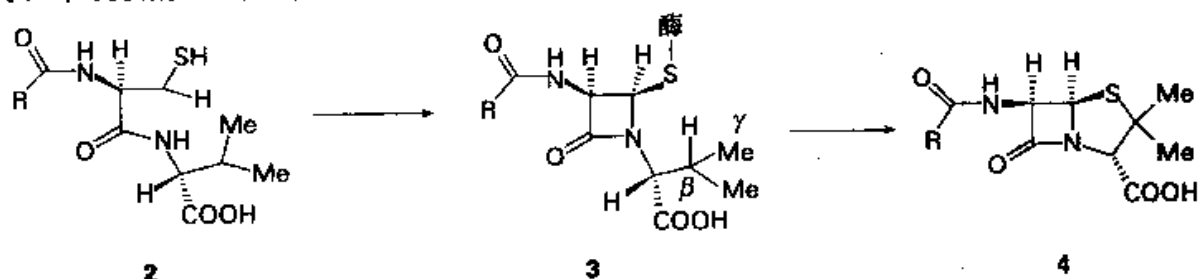
① 使用结构类似的可以杀菌但不被  $\beta$ -内酰胺水解酶水解的内酰胺<sup>[106]</sup>。一些半合成的青霉素可满足这些要求，如由天然青霉素制得的 6-氨基青霉素酸(6-amino-2,2-dimethyl-7-oxopenam-3-carboxylic acid)，它可以和其他的 R 残基酰化制得青霉素。这类化合物中最有效的是氨苄西林(ampicillin)。

② 应用可以抑制  $\beta$ -内酰胺水解酶的化合物，如合成药物舒巴坦 1(sulbactam)<sup>[107]</sup>。



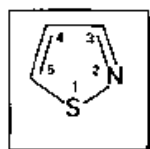
最成功的方法则是将半合成青霉素和  $\beta$ -内酰胺水解酶抑制剂结合起来。化学家们在不断地合成新化合物，而细菌则不断地产生新的抗药性。

尽管青霉素的全合成方法已经很成熟，但与从霉菌中提取或半合成相比，其造价昂贵。现在也用仿生合成，即基于生物合成的全合成<sup>[108]</sup>。青霉素的生物合成以半胱氨酸和缬氨酸制得的肽 2 作为起始原料：



首先, 半胱氨酸残基在酶催化下, C—H 键断裂, 形成 C—N 键, 得到与酶相连的中间体 3。然后, 通过 3 中缬氨酸残基上的 C—H 键断裂及 C—S 键的形成(3→4)制得青霉素。

## 5.32 异噻唑



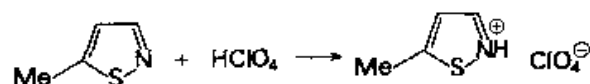
**A** 异噻唑(1,2-噻唑)中, 与吡啶类似的 N 原子直接与 S 相连, 形成的  $\sigma$ -键是分子中最弱的键, 易断裂开环。

异噻唑是平面结构, 其离子化能是 9.42eV, 偶极矩是 2.4D。因其  $\pi \rightarrow \pi^*$  的电子跃迁, 与异噁唑和噻唑相比, 异噻唑在较长的波段产生光谱吸收:

| UV(乙醇)                        | $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                       | $\delta$                           |
| 244(3.72)                     | H-3: 8.54                      | C-3: 157.0                         |
|                               | H-4: 7.26                      | C-4: 123.4                         |
|                               | H-5: 8.72                      | C-5: 147.8                         |

**B** 异噻唑是芳香性的。核磁共振谱表明有较大的  $\pi$  电子离域效应, 其芳香性大于噁唑, 这类似于噻吩的芳香性大于呋喃。从其  $\pi$  电子密度的计算结果来看, 它与异噁唑(见 115 页)类似, 亲电取代发生在 4 位, 亲核取代发生在 3 位。异噻唑的主要反应如下:

(1) 成盐反应 异噻唑是弱碱, 其  $\text{p}K_{\text{a}} = -0.51$ 。质子化发生在 N 原子上。液态的异噻唑质子化后变成固体:



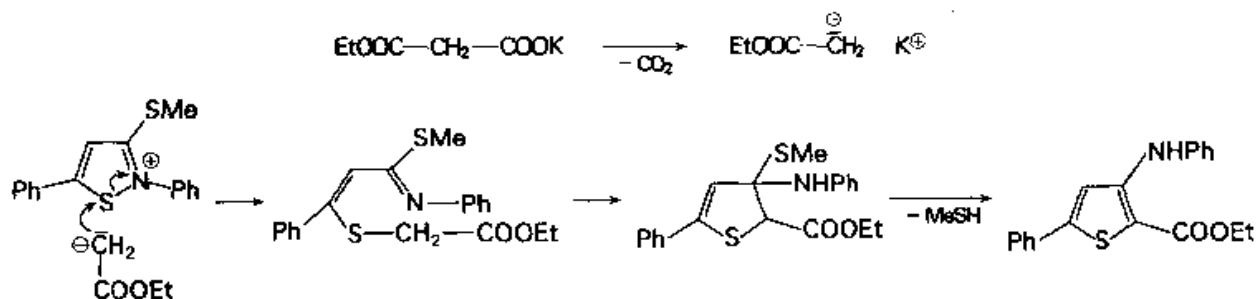
(2) 金属化反应 5-位无取代的异噻唑可与正丁基锂发生金属化反应<sup>[95]</sup>。5-异噻唑锂化物与亲核试剂, 如卤代烷, 反应生成 5-烷基异噻唑。

(3) 与亲电试剂的反应 异噻唑可被以下试剂季铵化: 碘代烷, 二烷基硫酸酯, 三烷基氧鎓, 四氟硼酸盐和重氮甲烷。

亲电取代反应, 如卤化、硝化和磺化可区域选择性地发生在 4-位。环上氮原子削弱了亲电取代的能力, 因而, 异噻唑的亲电取代反应要比噻吩慢, 但比苯快。

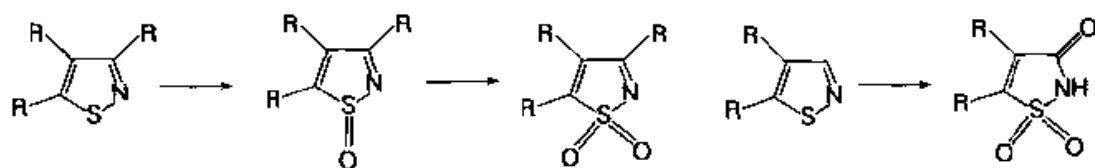
(4) 与亲核试剂的反应 异噻唑与亲核试剂的反应比异噁唑慢得多, 且反应

不受碱金属氢氧化物或醇盐的影响。2-烷基异噻唑盐的反应活性更高，在碱金属氢氧化物的水溶液中即可开环形成聚合产物。碳负离子亲核进攻硫原子导致开环反应<sup>[109]</sup>，例如：



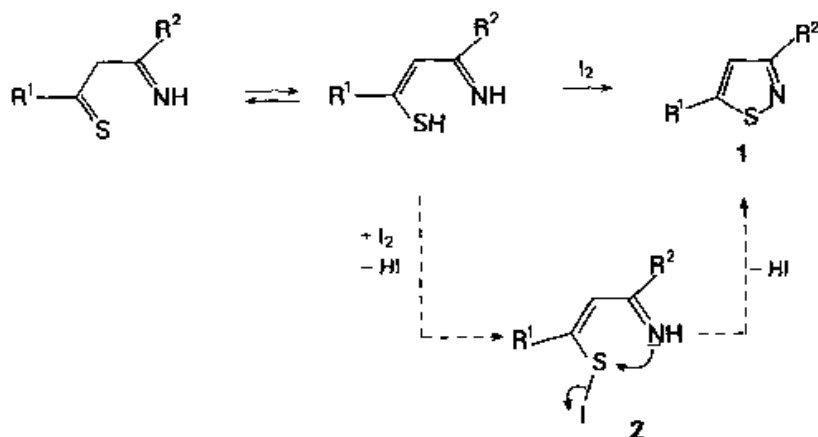
丙二酸单乙酯的钾盐脱羧生成乙氧羰基甲烷的离子。该碳负离子进攻异噻唑的硫原子，发生 N—S 键断裂开环，之后再关环、 $\beta$ -消除生成取代噻吩。

(5) 氧化反应 三取代的异噻唑可被过氧酸氧化成 1-氧化产物，进一步反应生成 1,1-二氧化物。3 位无取代的异噻唑在 80℃ 下，以乙酸为溶剂，用过氧化氢氧化生成异噻唑-3(2H)-酮-1,1-二氧化物<sup>[110]</sup>。



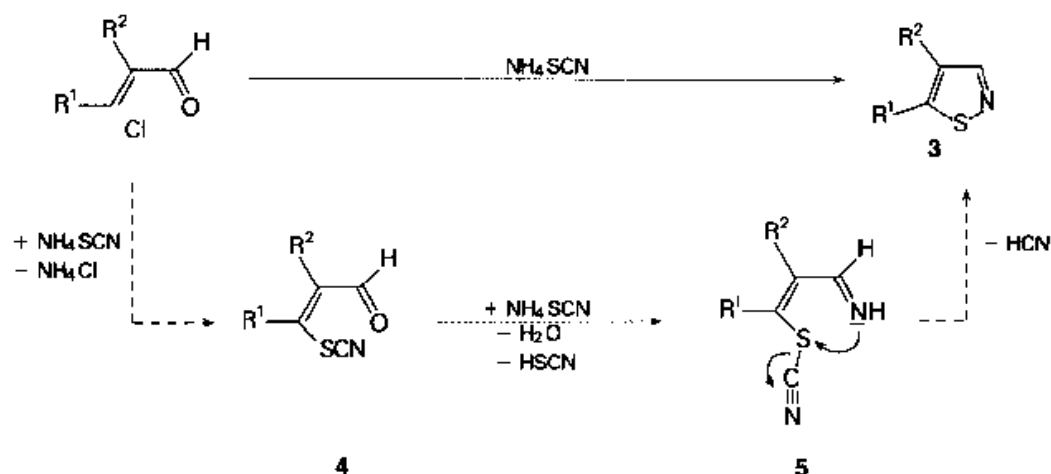
**C** 异噻唑类化合物可采用下列两种合成方法中的任一种方法制备。

(1) 用碘或过氧化氢氧化  $\beta$ -亚氨基硫酮可得到 3,5-二取代的异噻唑 **1**：



$\beta$ -亚氨基硫酮和硫醇式是互为异构体。通过中间体 **2** 在硫原子上发生亲核取代导致关环。R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 可以是各种取代基。例如由  $\beta$ -亚氨基硫代酰胺 (R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>) 可生成 5-氨基异噻唑。

(2)  $\beta$ -氯丙烯醛 (见 65 页) 和 2mol 硫氰酸胺环化缩合得到 4,5-二取代异噻唑 **3**<sup>[110]</sup>：

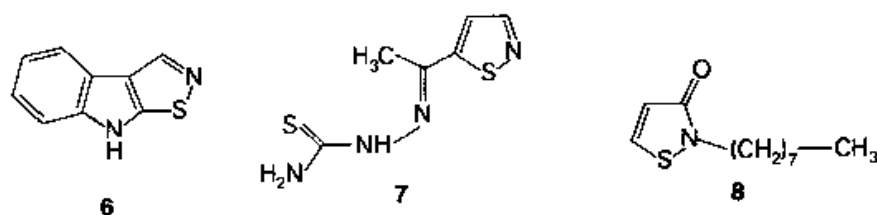


首先是形成中间体 3-氰硫基丙烯醛 **4**，**4** 与硫氰酸铵反应生成亚胺 **5**，随后在硫原子上发生分子内亲核取代生成异噻唑 **3**。

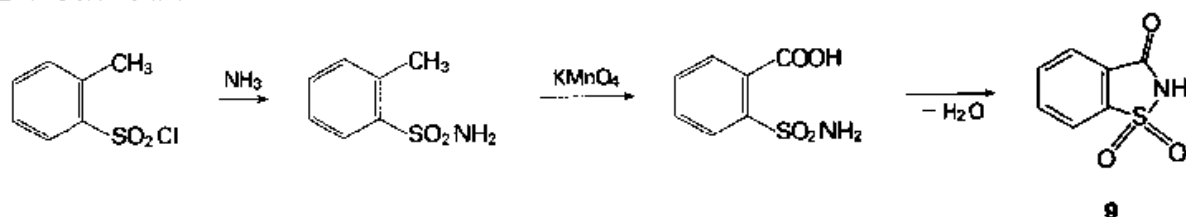
**D** 异噻唑为无色液体，有类似于吡啶的气味， $\text{mp} 113^\circ\text{C}$ ，微溶于水。

含异噻唑结构的天然产物很少。从十字花科植物芥蓝的叶子中分离提取的杀菌剂 Brassilexin **6** 是一个异噻唑并吡啶衍生物<sup>[111]</sup>。

许多合成的异噻唑类化合物具有生物活性。例如，化合物 **7** 可抑制病毒生长，化合物 **8** 是杀菌剂和杀藻剂。



最早合成的甜味剂——糖精 **9** (1879 年) 是 1,2-苯并噻唑衍生物。它是由 2-甲基苯磺酰氯为起始原料按下列路线合成的：



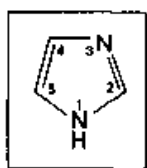
中间体 2-甲基苯磺酰胺被氧化后生成相应的羧酸，然后环化脱水得到糖精。

糖精是晶体，几乎不溶于水， $\text{mp} 244^\circ\text{C}$ 。糖精成盐后可溶于水，也可作为甜味剂<sup>[112]</sup>。其甜度是蔗糖的 300~500 倍，但尝后有苦味。

**E** 类似于 NBS，N-溴代糖精也可以作为溴化剂和氧化剂。

N-酰基化糖精可作为叔醇的酰基化试剂，可选择性地将氨基醇转化为 N-酰基衍生物。

## 5.33 咪唑



**A** 咪唑含有一个类吡咯氮原子和一个类吡啶氮原子，分别位于 1,3-位上。系统命名为 1,3-二唑，其一价自由基叫咪唑基。咪唑是平面分子，呈近乎规则的五边形(见图 5.14)。

咪唑的电离能计算值为 8.78eV，离去电子来自于  $\pi_3$  的 HOMO 轨道。与吡咯的 8.23eV 对比可知，其类吡啶氮原子降低了 HOMO 轨道的能量，从而稳定了  $\pi$  体系。这同样也适用于噁唑和噻唑体系。

在气相中，咪唑的偶极矩是 3.70D。而在溶液中，由于有较强的分子间氢键作用(见 141 页)，该值与浓度有关。核磁共振光谱表明，咪唑在室温下很快达到互变异构平衡。

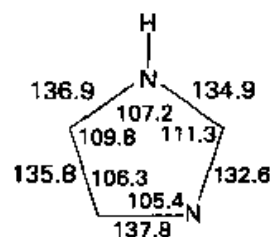
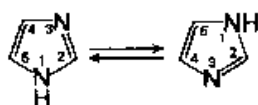


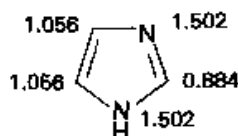
图 5.14 咪唑的结构  
(键长: pm, 键角: 度)



在环状互变异构体中，H-4 和 H-5 给出的是平均位移核磁信号，C-4 和 C-5 的核磁信号也是如此。

| UV(乙醇)                        | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                        | $\delta$                           |
| 207-208(3.70)                 | H-2: 7.73                       | C-2: 135.4                         |
|                               | H-4: 7.14                       | C-4: 121.9                         |
|                               | H-5: 7.14                       | C-5: 121.9                         |

咪唑是芳香性的。类吡咯的氮原子为六  $\pi$  电子体系贡献了两个电子，类吡啶氮原子和碳原子各提供了一个电子。从核磁共振谱可看出， $\pi$  电子离域化程度很大，而非键电子对却被固定在类吡啶的氮原子上。下图所示为通过 SCF/MO 方法计算得到的各原子上的电子云密度：

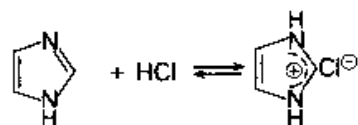


因此，咪唑是一个富  $\pi$  电子的杂环，6 个电子分布在 5 个原子上，但主要集中在氮原子上。亲电取代应该发生在 4-位或 5-位，而在两个氮原子中间的 2-位

碳,  $\pi$  电子密度小于 1, 因而亲核进攻应该发生在这个位置。

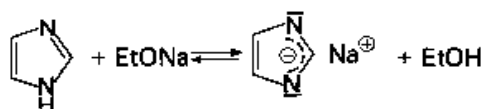
**B** 咪唑类化合物的主要反应如下。

(1) 酸-碱反应 咪唑的碱性中等, 其共轭酸的  $pK_a = 7.00$ 。咪唑可以和很多酸形成盐, 如形成氯化物、硝酸盐、草酸盐和苦味酸盐等。



从这些盐的核磁共振氢谱上可以看出咪唑阳离子具有如上图所示的对称结构。它与亲电试剂的反应比咪唑慢, 但与亲核试剂的反应却比咪唑快。

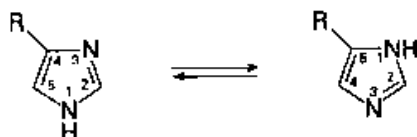
1-位未取代的咪唑是弱酸性的,  $pK_a = 14.52$ , 因此, 它的酸性大于相应的吡咯和乙醇。咪唑可以与乙醇钠在乙醇中作用形成钠盐, 与硝酸银水溶液作用得到微溶于水的银盐。



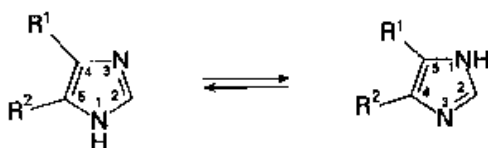
咪唑阴离子具有对称结构, 是一个亲核试剂, 能与多种亲电试剂反应。

因而, 咪唑表现出两性, 就像嘧啶和吡咯化化合物的结合体。取代反应能在一定范围内改变咪唑的酸碱性。

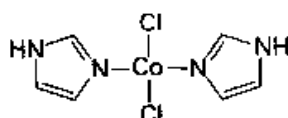
(2) 环的互变异构现象 1,3-未取代咪唑的两性特征通过 4-取代咪唑和 5-取代咪唑之间的相互转化可充分显示出来。这是由于质子在 1 位和 3 位之间的快速迁移造成的。



这种特殊的质子迁移叫环的互变异构现象(见 93 页), 在溶液中能够很快建立平衡, 因此无法分离得到单一体, 但可通过光谱法证实。因此当  $R = CH_3$  时, 化合物称为 4(或 5)-甲基咪唑。若带有特定的取代基 R, 平衡会向一侧倾斜。如为硝基取代主要为 4-硝基咪唑, 甲氧基取代主要为 5-甲氧基咪唑。4,5-二取代咪唑也有互变异构现象。

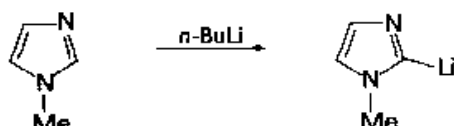


(3) 形成金属络合物 咪唑可以和许多金属离子形成络合物, 如二氯二咪唑钴(II), 在这些反应中类吡啶氮原子提供电子:



血红蛋白是血红素与蛋白质球蛋白中组氨酸的咪唑环络合形成的二价铁离子络合物。

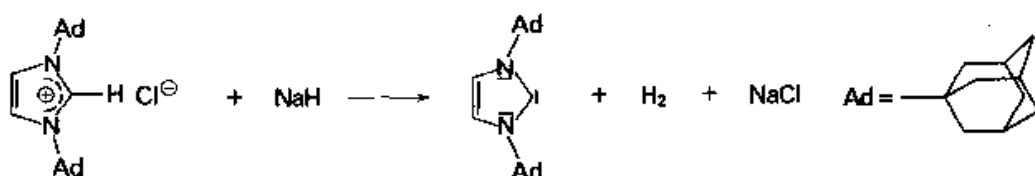
(4) 金属化反应 1-位取代咪唑，如：1-甲基咪唑，在乙醚中与正丁基锂反应生成相应的 2-咪唑基锂<sup>[113]</sup>：



通过与锂化物的亲电取代反应可以得到许多 1,2-二取代咪唑。如：与碘甲烷反应生成 1,2-二甲基咪唑；与三甲基氯硅烷反应生成 1-甲基-2-三甲基硅基咪唑。当 1-位上有可水解的保护基，如乙氧甲基时，也可生成 2-取代咪唑。

1,2-二取代咪唑的锂化反应发生在 5-位。金属化咪唑可以通过与卤代咪唑进行金属-卤素交换反应制得，而卤代咪唑由咪唑与亲电试剂反应制备<sup>[114]</sup>。

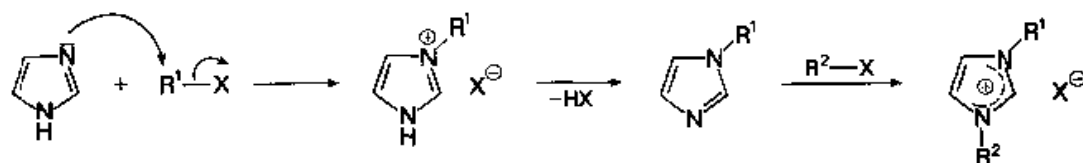
在 DMSO 中，1,3-二金刚烷-2-咪唑氯化镱盐和氢化钠/THF 溶液反应脱质子生成熔点为 240~241℃ 的晶体。该反应分离得到了第一个室温下稳定存在的卡宾<sup>[115]</sup>：



该卡宾不仅通过二价碳原子和富电子的  $\pi$ -共轭体系使其热力学稳定，而且金刚烷取代基对二价碳原子的空间屏蔽作用使其在动力学上也很稳定。

(5) 与亲电试剂的反应 咪唑类化合物的烷基化、酰基化、磺化和硅烷化反应都发生在其氮原子上<sup>[116]</sup>。其他试剂则发生在 C-4 和 C-5 上，由于环的互变现象，其结果是相同的。

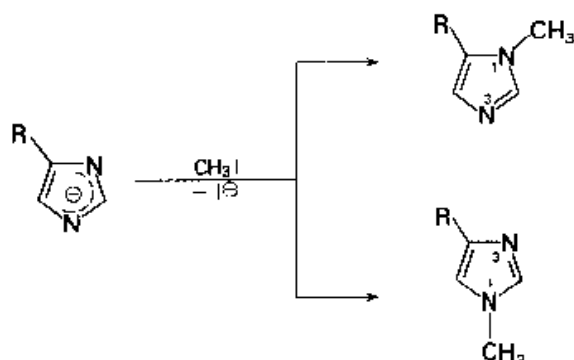
由于类吡啶氮原子影响了卤素的亲核取代，因此，咪唑类化合物在没有强碱时也可和卤代烷反应，形成的季铵盐很快脱去质子得到 1-烷基咪唑；进而，又能和第二分子的卤代烷反应生成 1,3-二烷基咪唑盐。



在强碱存在的情况下，咪唑阴离子和卤代烷反应如下：

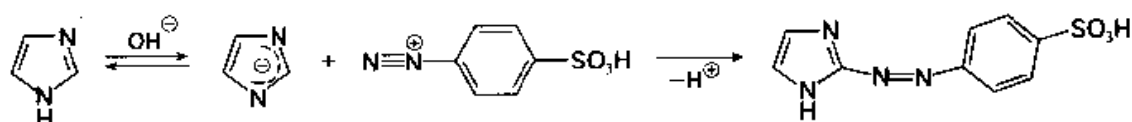


咪唑和氢氧化钠反应可高产率得到咪唑钠盐，该钠盐可与卤代烷或二烷基硫酸酯在二氯甲烷、乙腈或甲醇溶液中反应<sup>[116]</sup>。由于咪唑阴离子的两性特征，4-位或5-位取代的咪唑得到1,4-二取代和1,5-二取代咪唑的混合物。如：



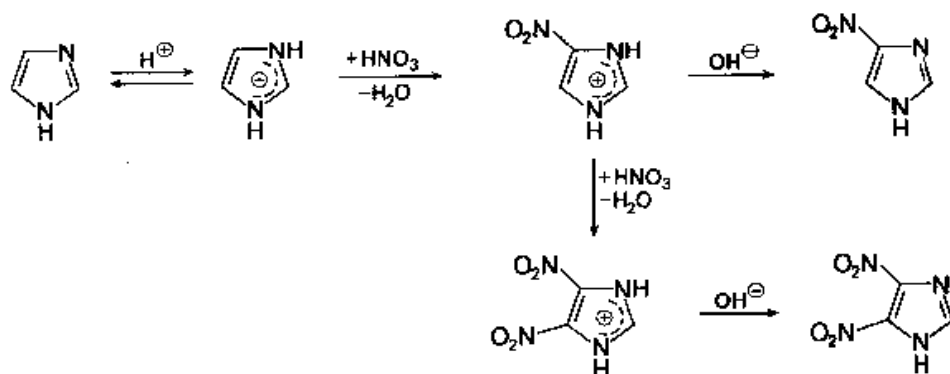
咪唑的钠盐与酰氯、磺酰氯或三甲基氯硅烷在二氯甲烷中反应生成相应的1-取代咪唑。4-位或5-位取代咪唑的酰化反应则生成混合产物。

当咪唑环的碳原子上发生卤化和重氮偶合反应时，具有与吡咯环类似的高反应活性。因此，用磺酰氯氯化得到4,5-二氯咪唑；用溴的水溶液溴化生成2,4,5-三溴咪唑；用碘的碱性水溶液碘化生成2,4,5-三碘咪唑。重氮偶合反应是咪唑阴离子与亲电试剂在碱性水溶液中反应，由于负电荷从1-位离域到3-位，使得反应发生在2-位。



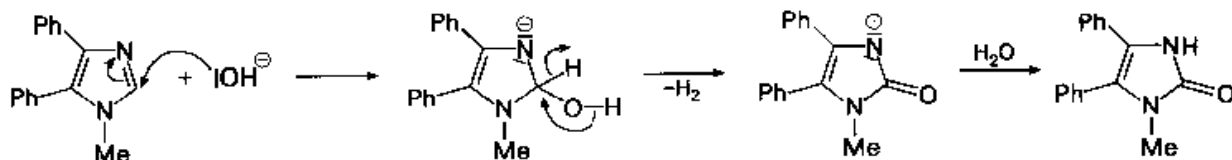
在用 Pauly's 试剂进行蛋白质颜色试验时，重氮偶合反应发生在组氨酸的咪唑环上。

相反，与卤化和重氮偶合反应相比，咪唑的硝化和磺化反应非常缓慢。这是因为在酸性介质中，咪唑生成了咪唑阳离子。如用硝酸硝化：

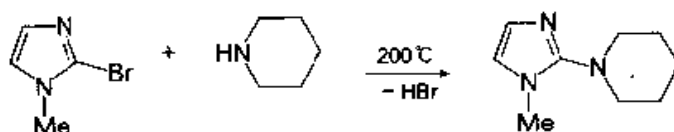


该反应可生成 4-硝基咪唑。在更剧烈条件下, 则生成 4,5-二硝基咪唑。咪唑在 160℃ 时用发烟硫酸磺化生成 4-咪唑磺酸。

(6) 与亲核试剂反应 咪唑类化合物和噻唑类化合物一样, 与亲核试剂反应的速度较慢, 且需要剧烈的反应条件, 反应通常发生在 2-位。例如, 1-甲基-4,5-二苯基咪唑与氢氧化钾反应生成咪唑-2(3H)-酮要在 300℃ 下进行:



只有在剧烈条件下, 2-卤代咪唑的亲核取代反应才能发生, 如:



咪唑的 4-位或 5-位上有硝基存在时能提高亲核反应活性。1,3-二烷基-或 1,3-二酰基咪唑盐和亲核试剂反应比较快, 通常还伴随有开环反应发生。

简言之, 咪唑分子中氮原子的双重性质使其能发生多种反应, 这也是组氨酸具有重要生物活性的主要原因。

**C** 对于咪唑体系的逆合成分析(如图 5.15), 基于该杂环的 C-2 位具有脒的性质, C-4 和 C-5 位上具有 1,2-烯二胺的性质。因此, 逆合成分析应该考虑下列两种路线:

路线 I, 经逆合成步骤 a 和 b 推出  $\alpha$ -酰氨基羰基化合物 2。该路线以氨或一级胺作为起始原料。路线 II, 通过水的加成 c 推出中间产物 1, 1 可被进一步回推。经步骤 d 得到起始物  $\alpha$ -卤代或  $\alpha$ -羟基羰基化合物和脒, 经步骤 e 得到  $\alpha$ -氨基酮和酰胺或脒为起始原料。

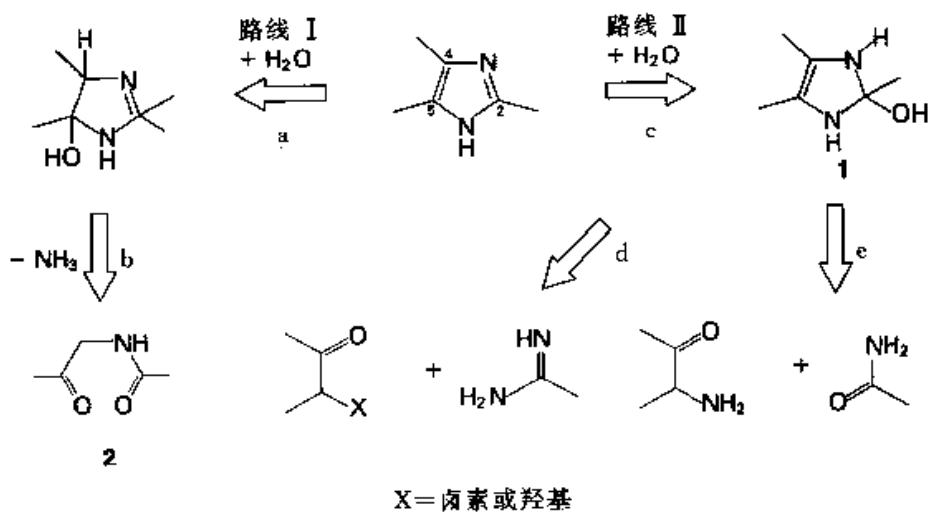
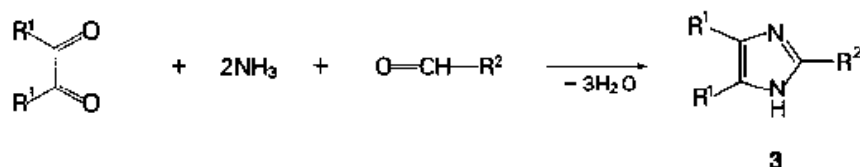


图 5.15 咪唑的逆合成分析

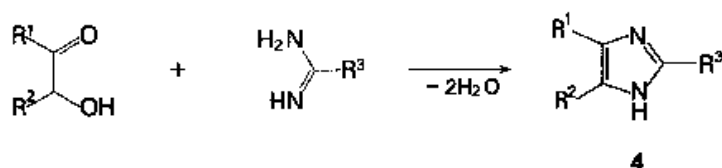
咪唑类化合物的主要合成方法如下：

(1) 1,2-二羰基化合物、氨和醛发生环缩合反应形成咪唑衍生物<sup>[117]</sup>;

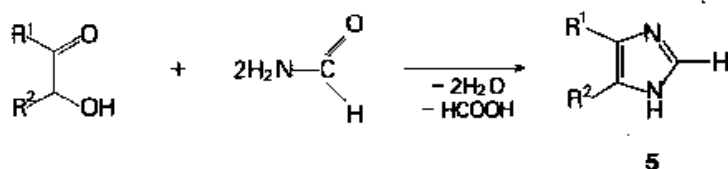


咪唑最早就是按照这条路线由乙二醛、氨和甲醛反应制得。

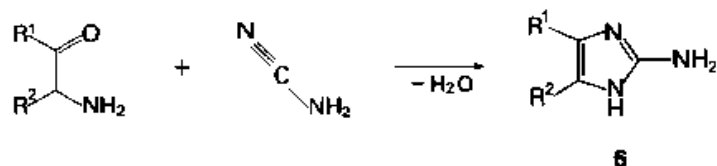
(2) 由  $\alpha$ -卤素或  $\alpha$ -羟基酮与脒反应得到化合物 4:



2-氨基咪唑是由脒制得，用脲或硫脲分别得到咪唑-2(3H)-酮或硫代酮。2-位未取代的咪唑 **5** 由  $\alpha$ -羟基酮与甲酰胺反应制得(Bredereck 合成法)：

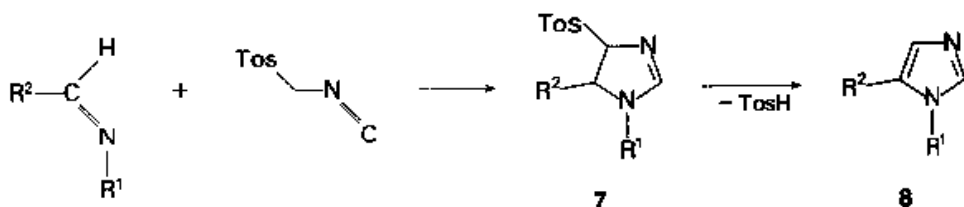


(3) Marckwald 合成法  $\alpha$ -氨基酮和氨基腈缩合形成 2-氨基咪唑 6:



该合成原理可用于多种反应类型。例如：氰酸酯生成咪唑-2(3H)-酮，硫氰酸酯生成咪唑-2(3H)-硫代酮，烷基异硫氰酸酯生成 1-烷基咪唑-2(3H)-硫代酮。

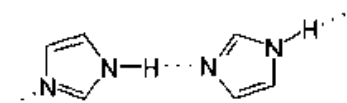
(4) 醛亚胺与对甲苯磺酰基甲基异氰酸酯(TosMIC)在碳酸钾存在下反应生成 1,5-二取代咪唑 8<sup>[118]</sup>;



与 Van leusen 咪唑合成法类似(见 107 页), 碳负离子是由对甲苯磺酰基甲基异氰酸酯对醛亚胺加成形成的。该加成产物环化生成 4,5-二氢咪唑 7, 再消除对甲苯磺酸得到咪唑 8。

**D** 咪唑，无色晶体，熔点 90℃，沸点 256℃，可溶于水和其他质子性溶剂，微溶于非质子性溶剂。相对于吡咯、噁唑和噻唑化合物，咪唑具有较高的熔点和沸

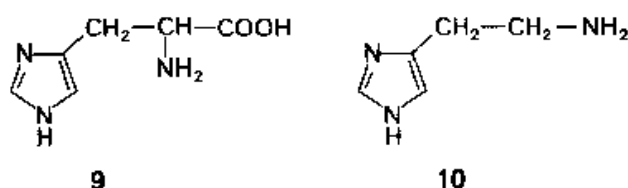
点,这是由于咪唑分子既是氢键供体,又是氢键受体,并且只能形成分子间氢键。



在固态中,咪唑分子以一定的角度形成类似于链状的、具有坚韧结构的晶体。当溶解在水中时,  $N-H\cdots N$  键被  $N-H\cdots O$  和  $N\cdots H-O$  键取代。与之对比, 1-甲基咪唑是液体, 熔点  $-6^{\circ}\text{C}$ , 沸点  $198^{\circ}\text{C}$ , 微溶于水。

咪唑类化合物是热力学稳定的化合物, 咪唑本身在  $500^{\circ}\text{C}$  以上可分解。

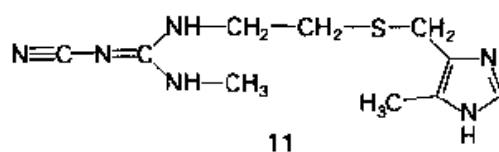
咪唑衍生的最重要的天然产物是蛋白原氨基酸组氨酸 **9**:



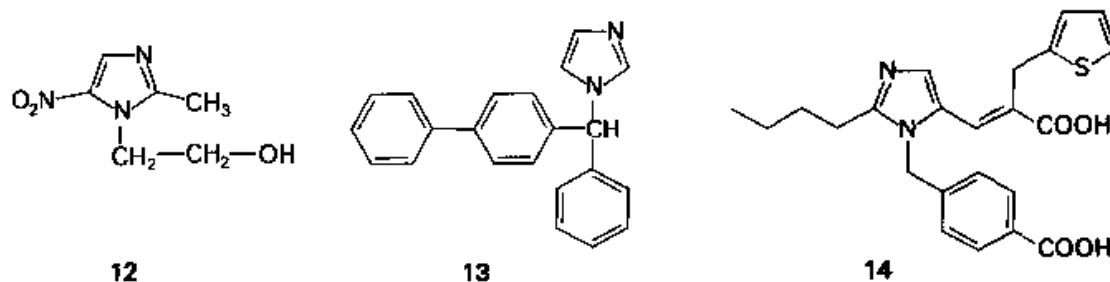
咪唑环的生理 pH 值为 7.4, 因为它可以调节酸碱平衡, 所以可同时作为游离碱和共轭酸 ( $pK_a = 7.0$ , 见 136 页) 存在于蛋白质的组氨酸中。尤其是在酶中, 咪唑环可以根据需要起到 Brönsted 碱或 Brönsted 酸的作用, 即作为缓冲试剂; 它还可和金属离子形成络合物。这些性质是其他蛋白原氨基酸所不具有的<sup>[119]</sup>。

组胺 **10** 是组氨酸在酶的作用下脱羧形成的。它是血管扩张剂, 有降压作用。它还可以收缩平滑肌和调节胃酸分泌。血液中的组胺水平太高会引起过敏症, 如枯草热。这些症状可用抗组胺剂抑制, 它主要通过阻断引起过敏的组胺受体 ( $H_1$  受体) 来作用。

甲氰咪胍 **11** (Cimetidine) 被用于治疗十二指肠溃疡和胃溃疡。它通过阻断刺激胃酸分泌的组胺受体 ( $H_2$  受体) 来降低胃酸分泌, 但是不影响  $H_1$  受体。



合成的咪唑衍生物还有药物 **12** 和 **13**:

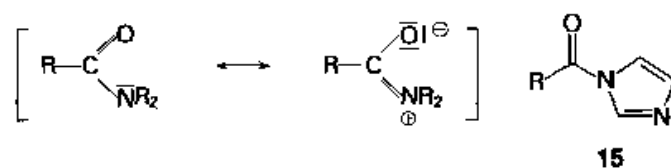


灭滴灵 **12** (Metronidazole) 用于治疗滴虫病和变形虫感染, 它不能存在于乙

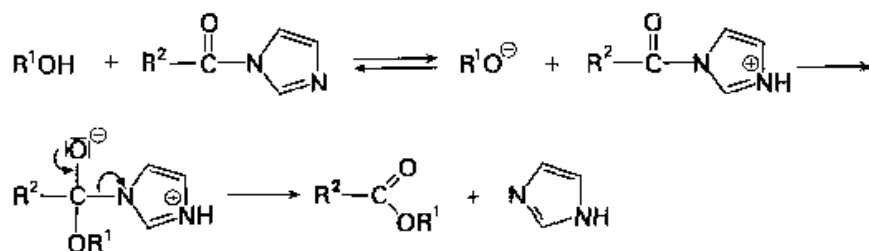
醇中。联苯苄唑 13(Bifonazole)有抗真菌活性。普沙坦 14(Eprosartan)是血管紧张素 II 抑制剂,用于治疗高血压。

有重要生物活性的嘌呤环,由咪唑环与嘧啶环耦合而成,将在第 6 章 6.31 节讨论。

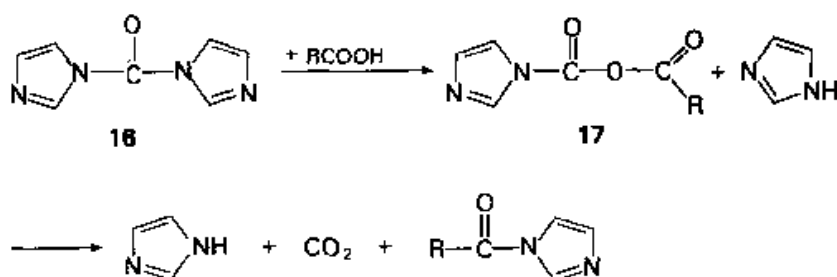
**E** 在咪唑的合成应用中,1-酰基咪唑作为酰化试剂非常重要。由酰胺类推,1-酰基咪唑 15 常称为酰咪唑。然而,与酰胺不同,它的酰化氮上没有可以用于互变异构的孤对电子<sup>[120]</sup>:



正因为如此,酰咪唑比 *N,N*-二烷基酰胺的反应活性高。它就像酸酐、酰氯一样,可以向水、乙醇、苯酚和胺上转移酰基:

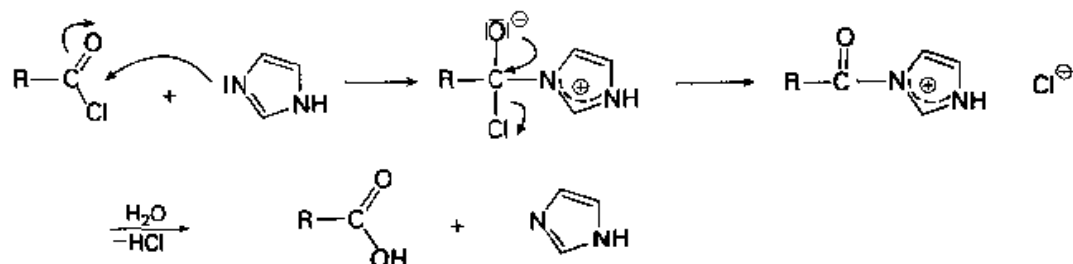


由光气和咪唑制备的晶体 1,1'-羰基二咪唑 16 反应活性很高,即使在室温下,它也可以和水剧烈反应生成咪唑和二氧化碳。在非质子性溶剂中与羧酸反应生成 1-酰氧羰基咪唑 17, 17 又能发生分子间的酰基转移反应:

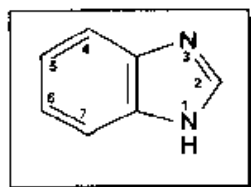


因此,1-酰基咪唑可作为酰基化试剂。

咪唑本身还可以作为羧酸衍生物水解的亲核性催化剂,例如:



## 5.34 苯并咪唑



**A** 苯并咪唑的紫外和 $^{13}\text{C}$ -NMR 光谱数据具有下列特征:

| UV(乙醇)                           | $^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ ) |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$    | $\delta$                                           |
| 244(3.74), 248(3.73), 266(3.69), | C-2; 141.5, C-4; 115.4, C-5; 122.9, 0-6; 122.9     |
| 272(3.71), 279(3.73)             | C-7; 115.4, C-3a; 137.9, C-7a; 137.9               |

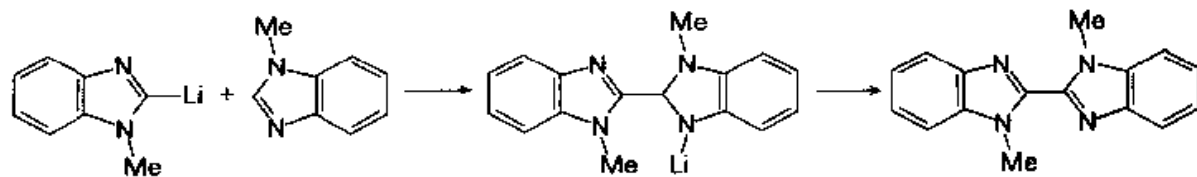
244nm 和 248nm 处的吸收波长是由于咪唑环上的电子激发引起的, 其他的吸收波长是苯环上电子转移的结果。

在 $^1\text{H}$ -NMR 光谱中, 苯环上属  $A_2B_2$  系统的两类质子峰没有详细归属。根据苯环上的取代基不同, H-2 的化学位移在  $\delta=7.59\pm0.58(\text{CDCl}_3)$  范围内。

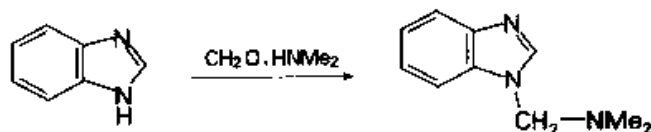
**B** 苯并咪唑的碱性( $\text{p}K_a=5.68$ )比咪唑稍弱, 但 NH-酸性( $\text{p}K_a=12.75$ )较咪唑强。和咪唑一样, 苯并咪唑在溶液中也具有环互变异构现象:



1-位取代的苯并咪唑, 如 1-甲基苯并咪唑, 在低温下和正丁基锂反应生成 2-位锂取代的化合物。室温下, 进一步的反应如下:



与咪唑相类似, 在中性和碱性介质中, 卤代烷使苯并咪唑在氮原子上发生烷基化反应。1-烷基苯并咪唑就是由苯并咪唑、氢氧化钠和烷基溴制得的。1-位未取代的苯并咪唑可发生 Mannich 反应:

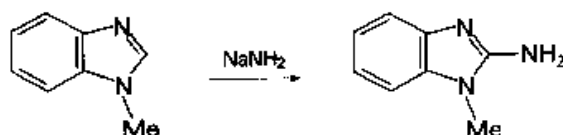


1-(2-羟乙基)苯并咪唑可由环氧乙烷制得。

碳上的亲电取代反应首先发生在 5-位, 然后发生在 7-位或 6-位。

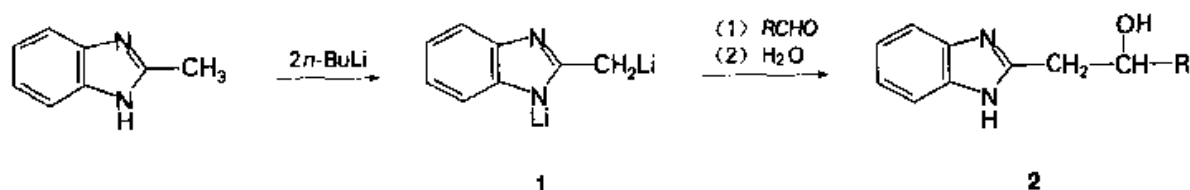
1-甲基苯并咪唑与溴反应生成 5-溴-2-取代的和 5,7-二溴-2-取代的 1-甲基苯并咪唑的混合物。与硝酸反应则生成 5-硝基-2-取代的、5,6-二硝基-2-取代的和 5,7-二硝基-2-取代的苯并咪唑的混合物。

苯并咪唑和亲核试剂的反应比咪唑快, 反应发生在 2-位。例如, 在二甲苯溶液中, 1-烷基苯并咪唑和氨基钠反应可生成相应的 2-氨基化合物(Chichibabin 反应, 见 234 页)。

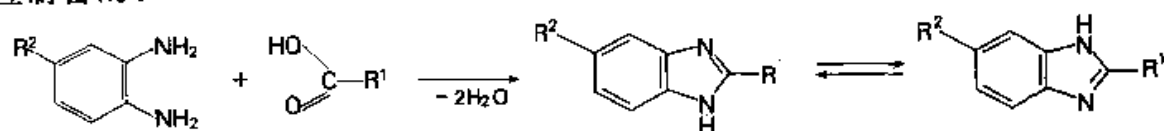


2-卤代苯并咪唑上的卤原子可被醇盐、硫醇盐或胺等亲核试剂取代, 但反应速度比 2-卤代苯并噁唑或 2-卤代苯并噻唑慢得多。

2-烷基苯并咪唑有一个酸性的 CH 基团。因此, 在 0℃ 下的四氢呋喃/正己烷中, 2-甲基苯并咪唑和 2mol 的正丁基锂反应生成二锂代化合物 **1**, **1** 再和醛反应生成二级醇 **2**:

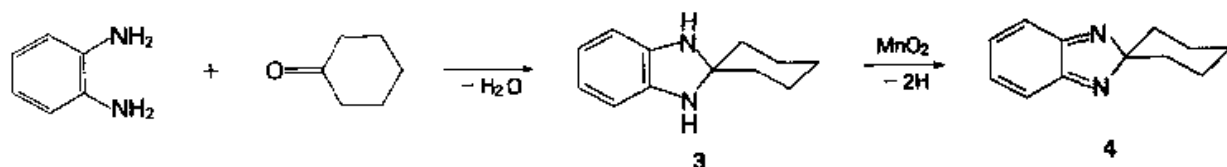


**[C]** 苯并咪唑通常由邻苯二胺或取代的邻苯二胺与羧酸或其衍生物发生环缩合反应制备的:



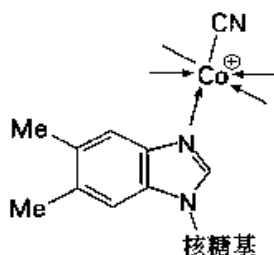
邻苯二胺在 100℃ 下和甲酸反应生成苯并咪唑(产率 > 80%)。N-单取代邻苯二胺和其他的羧酸反应速度很慢, 只能与盐酸或磷酸发生加成反应。三氟甲磺酸酐和三苯氧磷混合物的二氯甲烷溶液可作为有效的脱水试剂<sup>[122]</sup>。

相反, 邻苯二胺和环己酮可在温和的条件下(在热水中)反应生成 1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-螺环己烷 **3**, **3** 被活泼二氧化锰氧化得到 2H-苯并咪唑-2-螺环己烷 **4**<sup>[123]</sup>。

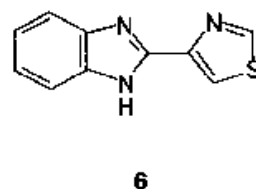
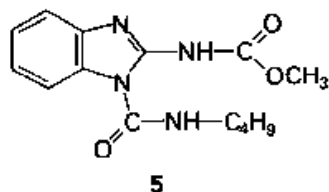


**[D]** 苯并咪唑, 无色晶体, mp171℃, bp360℃, 在水中有适当的溶解度, 易溶于乙醇。天然产物中含有苯并咪唑结构的最重要化合物是维生素 B<sub>12</sub>(氰钴胺)。维生素 B<sub>12</sub> 可从肝脏提取物和链霉菌中提取, 为抗恶性贫血因子。该化合物的

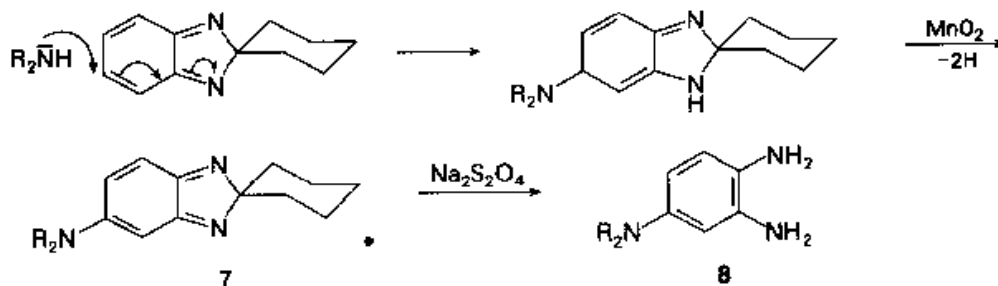
复杂结构最终通过 X 射线阐明 (Crawfoot-Hodgkin 1957)。5,6-二甲基苯并咪唑的 1-位氮与 D-核糖结合成氮苷键；3-位的氮与位于咕啉中心的钴离子连接 (见 429 页)。



通过合成制得的具有生物活性的苯并咪唑类化合物有杀真菌药物：1-丁氨基甲酰基-2-苯并咪唑氨基甲酸甲酯 5 (苯菌灵, benomyl) 和 2-(4'-噻唑基)苯并咪唑 6 (噻苯达唑, thiabendazole)。后者还被广泛用作水果的防腐剂 (E 233) 和兽药中的驱虫剂：

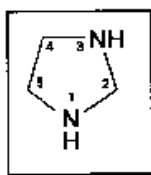


2H-苯并咪唑-2-螺环己烷 4 可作为保护的邻苯二胺，用于合成通过其他方法不易得到的化合物，如：



在活性二氧化锰存在下，亲核试剂，如二级胺与 4 反应生成 7，7 被连二亚硫酸钠还原得到 5-取代邻苯二胺 8。将邻苯二胺转变成 4 可看作是极性翻转，因为前者只能和亲电试剂反应<sup>[123]</sup>。

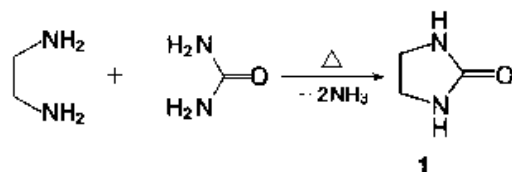
## 5.35 咪唑烷



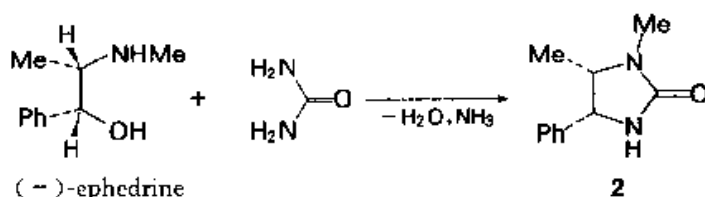
**A-D** 咪唑烷也可被看作是环状缩醛胺。一些有趣的含氧化合物就是由它衍

生的。

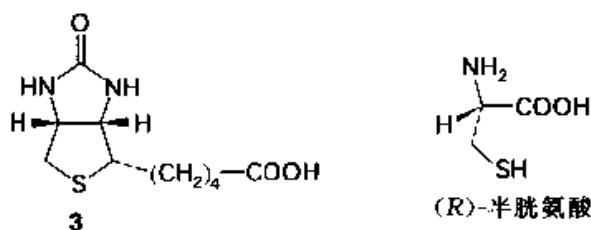
2-咪唑烷-酮 **1** 可由乙二胺和脲加热生成(产率 75%):



与此类似, 生物碱(-)-麻黄素与脲发生环缩合反应得到化合物 **2**。**2** 可用作不对称合成中的手性助剂<sup>[124]</sup>:

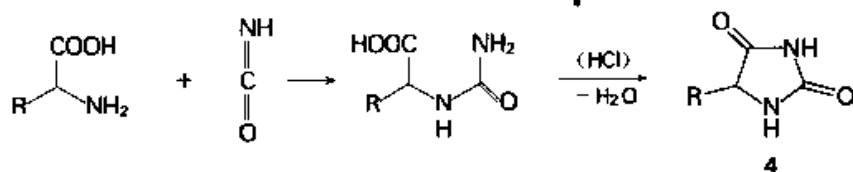


(+)-生物素(**3**, 维生素 H)存在于蛋黄和酵母中, 可促进微生物生长。它是由一个环硫醚与咪唑烷缩合而得。其合成方法已有详细描述<sup>[125]</sup>。其中一些方法以蛋白原氨基酸(R)-半胱氨酸为起始原料:



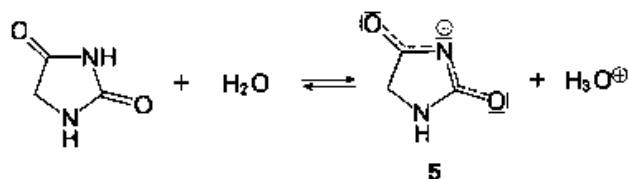
维生素 H 的作用实际上就是(+)-生物素对羧化酶的辅酶作用。

咪唑烷-2,4-二酮类化合物 **4** 俗名为乙内酰脲。它们由  $\alpha$ -氨基酸和氰酸钾经两步反应制得:



如 Wöhler 脲合成法, 加成反应发生在异氰酸的 C—N 双键上, 它与异氰酸钾存在水解平衡, 用盐酸反应加热处理, 环合脱水得化合物 **4**。

3-氮上未取代的乙内酰脲为 NH-酸。乙内酰脲(R=H)的  $pK_a$  值为 9.12。这是由于其共轭碱 **5** 上的电子离域化所致:



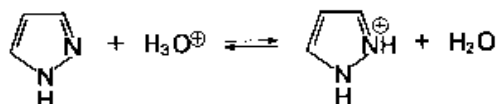
乙内酰脲上有一个酸性 C—H, 可发生羟醛缩合反应, 如:



吡唑是富  $\pi$  电子的杂环。亲电取代优先发生在 4-位，而亲核取代则发生在 3-位和 5-位。 $\pi$  电子的离域化和  $\pi$  键的键级一致。同时，N—N 键是吡唑环中最弱的键。

**B** 吡唑的大多数反应和咪唑类似。

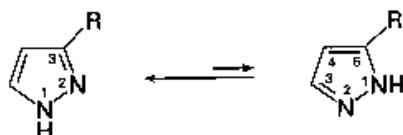
(1) 酸-碱反应 吡唑的碱性比咪唑弱得多，但可与酸成盐。吡唑共轭酸的  $pK_a = 2.52$ ，这是由于吡唑正离子比咪唑鎓正离子的离域化程度低(见 136 页)。



吡唑和咪唑在气相中的碱性(内在的碱性)、热力学和动力学碱性以及质子亲和力均已测得<sup>[127]</sup>。

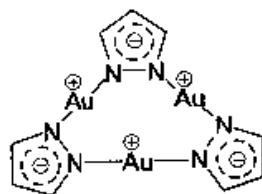
1-位未取代的吡唑有 NH-酸性， $pK_a = 14.21$ 。和咪唑一样与钠反应生成钠盐，与硝酸银水溶液反应形成微溶于水的银盐。

(2) 环的互变异构现象 1,2-位未取代的吡唑类化合物能发生互变异构<sup>[128]</sup>：

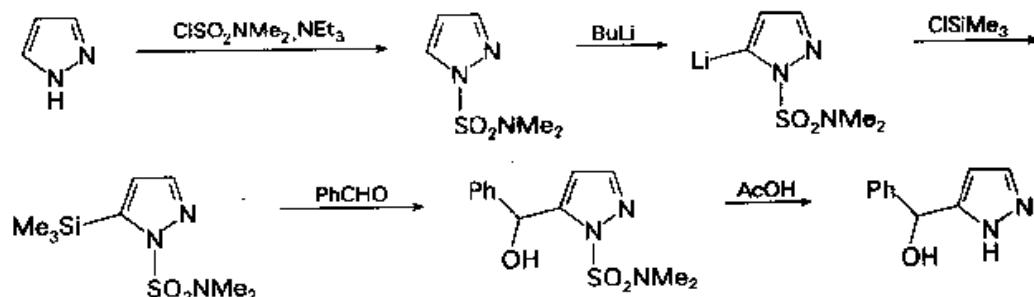


在溶液中，互变异构体迅速建立平衡，这种平衡只有通过  $^{13}\text{C}$  NMR 和氮  $^{15}\text{N}$  NMR 谱才能证实。当 R 为  $\text{CH}_3$  时，平衡向左移动，3-位取代的异构体占优势。

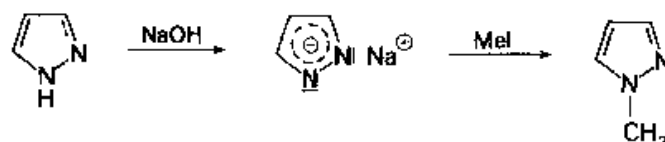
(3) 形成金属络合物 许多以吡唑为配体的金属络合物已制得，其中类嘧啶氮原子作为供体，如二氯四吡唑镍(II)中所示。而在另外一些金属络合物中，是吡唑阴离子为配体，例如下面的金(I)络合物：



(4) 金属化反应 1-位取代的吡唑和正丁基锂反应可使 5-位金属化。如果 1-位的取代基是可离去的保护基，如二甲氨基磺酰基，则可合成 5-位取代的吡唑<sup>[129]</sup>：

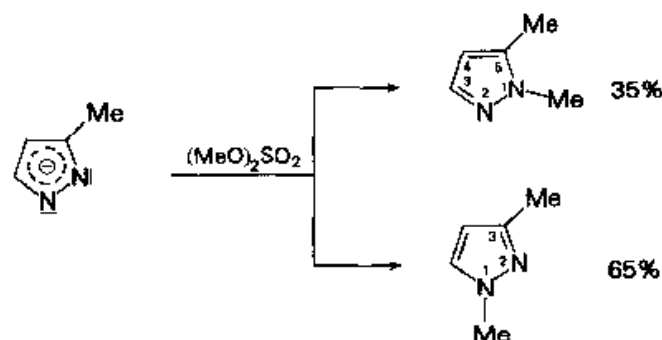


(5) 与亲电试剂的反应 吡唑甲基化的最好方法是由其钠盐与碘甲烷或硫酸二甲酯反应：



吡唑的苯基化、乙酰化、苯甲酰化、甲磺酰化、甲氧羰基化和三甲基硅烷化均可用类似的方法制备<sup>[116]</sup>。

因为吡唑阴离子具有两性特性，3-位和5-位取代的吡唑可以生成1,3-二取代和1,5-二取代吡唑的混合物。例如：

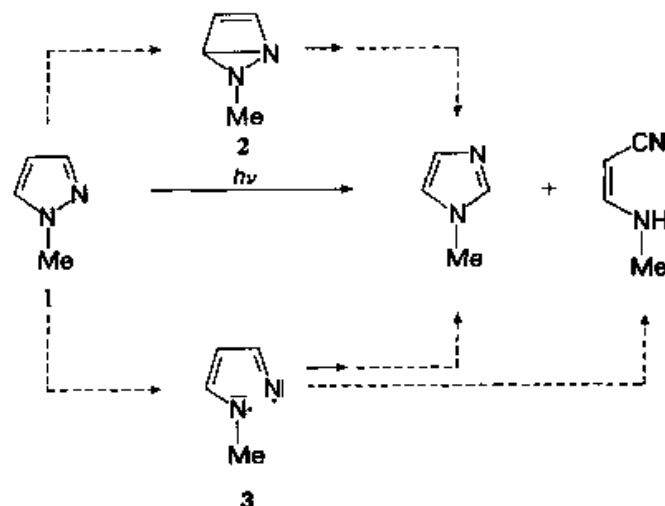


吡唑碳原子上的亲电取代反应速度比吡咯慢，和苯相似。吡唑阴离子反应较快，而吡唑鎓离子则更慢。

相应的4-卤代吡唑由吡唑与氯或溴在乙酸中反应制得。吡唑与硝酸反应可生成4-硝基吡唑，根据吡唑环上的取代基不同，硝酸可能是与吡唑作用，也可能是与其鎓离子作用。磺化反应也涉及到鎓离子，因此，需要在发烟硝酸中加热进行，反应生成吡唑-4-磺酸。1-位取代吡唑在发生 Vilsmeier-Haack 甲酰化时生成吡唑-4-甲醛，和 Friedel-Crafts 酰基化一致。4-位和5-位氨基吡唑可以发生重氮化反应。

(6) 与亲核试剂反应 吡唑一般不与亲核试剂反应，即使反应也非常缓慢。例如，3-位未取代的吡唑在碱性氢氧化物中加热可开环。卤代吡唑中，卤素的亲核取代也相当困难。

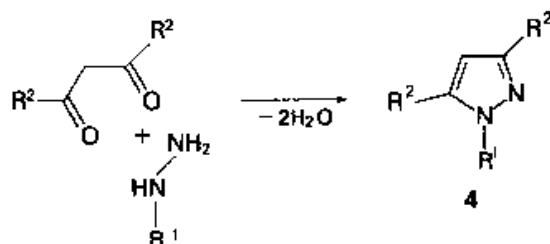
(7) 光敏异构化 光照时，吡唑重排成咪唑并可开环形成3-氨基丙烯腈：



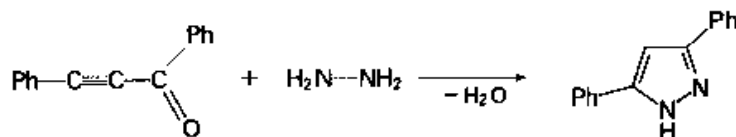
反应可按照不同的机理进行<sup>[130]</sup>。第一步可以电环化生成 1,5-二氮杂双环 [2.1.0]戊烯(2)，或者是 N—N 键均裂得到双自由基化合物 3。

**C** 吡唑的合成方法很多<sup>[131]</sup>。其中应用最广泛两种方法是：

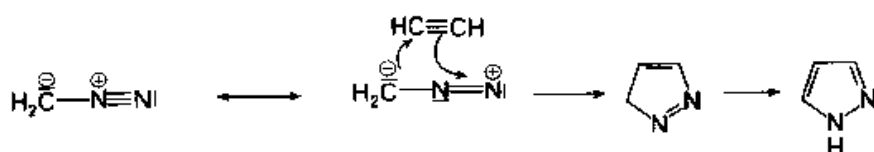
(1) 肼、烷基肼或芳基肼与 1,3-二羰基化合物发生环缩合反应生成吡唑类化合物 4。



不对称 1,3-二酮可生成不同异构体的混合物。反应的机理取决于取代基 R 的性质和介质的 pH 值。该合成法还可用于乙炔酮作为双功能基反应物<sup>[132]</sup>，如：

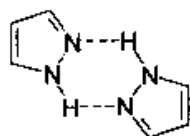


(2) 通过重氮烷烃与炔的 1,3-偶极环加成制备吡唑，如：



重氮甲烷与乙炔经协同的 [3+2] 环加成反应生成 3H-吡唑，它可以快速异构化成吡唑。重氮烷烃与烯烃的 1,3-偶极环加成反应生成二氢吡唑。

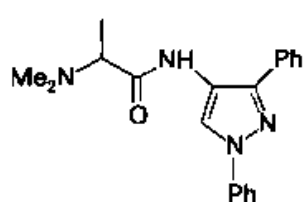
**D** 吡唑 无色针状晶体，mp 70℃，bp 188℃，可溶于水，在固态和浓溶液中，通过两个分子间氢键以二聚态形式存在：



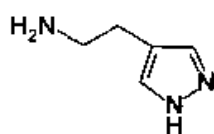
正因为如此，吡唑的熔点和沸点均高于吡咯和噁唑，但低于咪唑(见第 172 页)。

含有吡唑环的天然产物很少，然而，许多合成的吡唑类化合物具有生物活性，其中一些已成为药物。如双苯咪唑 5 具有止痛、抗炎和退热作用；氮乙吡唑 6 是组胺的生物等排体，可以选择性地阻断 H<sub>2</sub> 受体；塞来考昔 7 (Celecoxib) 是作用很强的 COX-2 抑制剂，具有止痛和治疗风湿的作用。吡唑并噁唑化合物 8 (zaleplon) 为不同于苯二氮杂草类的新一代催眠药。

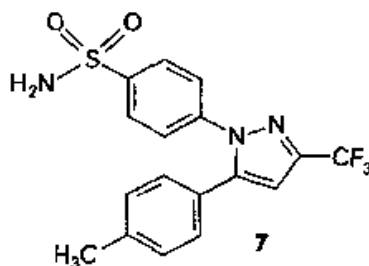
其他具有生物活性的吡唑类化合物还有除草剂野燕枯 9 (difenzoquat) 和杀虫剂敌蝇威 10 (dimetilan)。



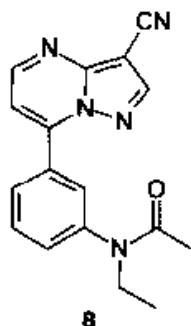
5



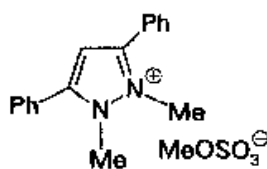
6



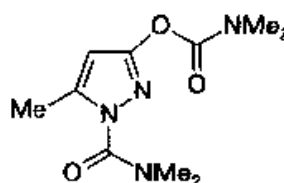
7



8

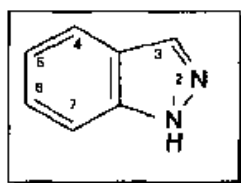


9



10

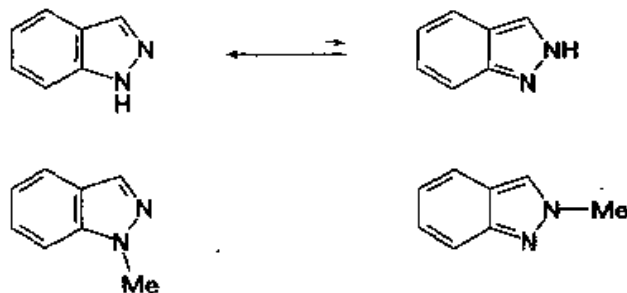
## 5.37 吡唑



**A** 吡唑(苯并吡唑)的紫外和核磁共振数据如下:

| UV[水(pH=4)]                   | $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-二甲亚砜})$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{d}_6\text{-二甲亚砜})$ |
|-------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                                 | $\delta$                                    |
| 250(3.65)                     | H-3; 8.08 H-6; 7.35                      | C-3; 133.4 C-6; 125.8                       |
| 284(3.63)                     | H-4; 7.77 H-7; 7.55                      | C-4; 120.4 C-7; 110.0                       |
| 296(3.52)                     | H-5; 7.11                                | C-5; 120.1                                  |

**B** 吡唑的碱性( $\text{pK}_a = 1.25$ )比吡唑弱,但是氮上氢的酸性( $\text{pK}_a = 13.86$ )较强<sup>[121]</sup>。吡唑的互变异构现象比较特殊,因为 2H-吡唑有一个邻醌式结构:



正因为如此,互变平衡向左偏移。然而,两个互变异构体的能量差别很小。例如,在气相中,2H-吡唑的能量仅高出  $15\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ <sup>[133]</sup>。因此 1-甲基吡唑和 2-甲基吡唑

在核磁谱上的化学位移差别不大,而且,在紫外光谱中的长波区域也相似。

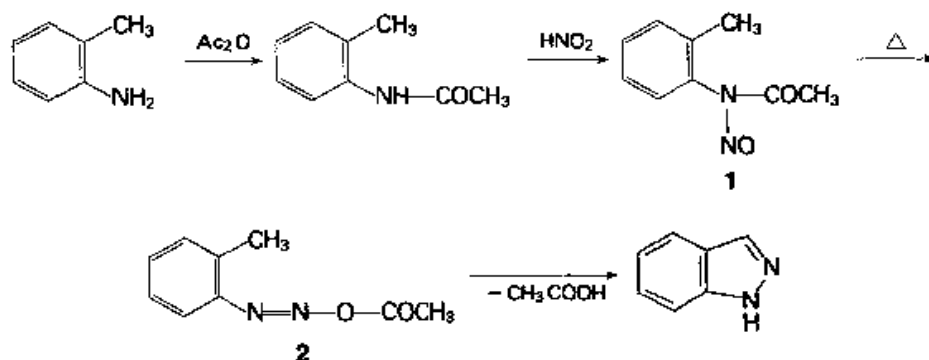
正丁基锂与 1-甲基吡唑反应生成 1-锂代甲基吡唑,而与 2-甲基吡唑反应则得到 3-锂-2-甲基吡唑。

在碱性条件下,吡唑的烷基化反应经过了一个两性吡唑基阴离子中间体,得到的是 1-烷基吡唑和 2-烷基吡唑的混合物。

和吡唑、咪唑和苯并咪唑一样,在醋酸铜存在下,吡唑能与芳基三醋酸铅发生 *N*-酰基化反应<sup>[134]</sup>。

吡唑的卤化反应优先发生在 5-位,用发烟硝酸的硝化得到 5-硝基吡唑。然而,用发烟硫酸磺化则生成吡唑-7-磺酸。吡唑与重氮盐的偶合反应发生在 3-位。

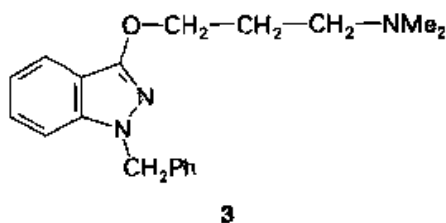
**C** 吡唑的合成一般以邻取代苯胺为起始原料,例如:



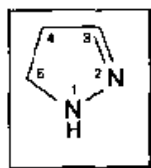
邻甲苯胺乙酰化,之后,亚硝酸化生成 *N*-亚硝基化合物 1, 1 在 45~50℃ 下,在苯中重排生成乙酰氧基化合物 2, 2 经环合制得吡唑<sup>[135]</sup>。

**D** 吡唑 无色晶体,熔点 145~149℃,可溶于热水。

吡唑和吡唑一样,具有止痛、抗炎和退热作用,如:苯达明 3(benzydamine):

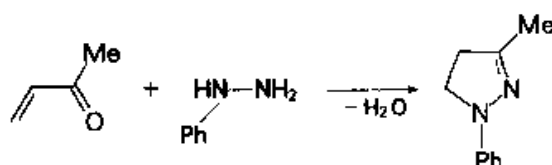


### 5.38 4,5-二氢吡唑

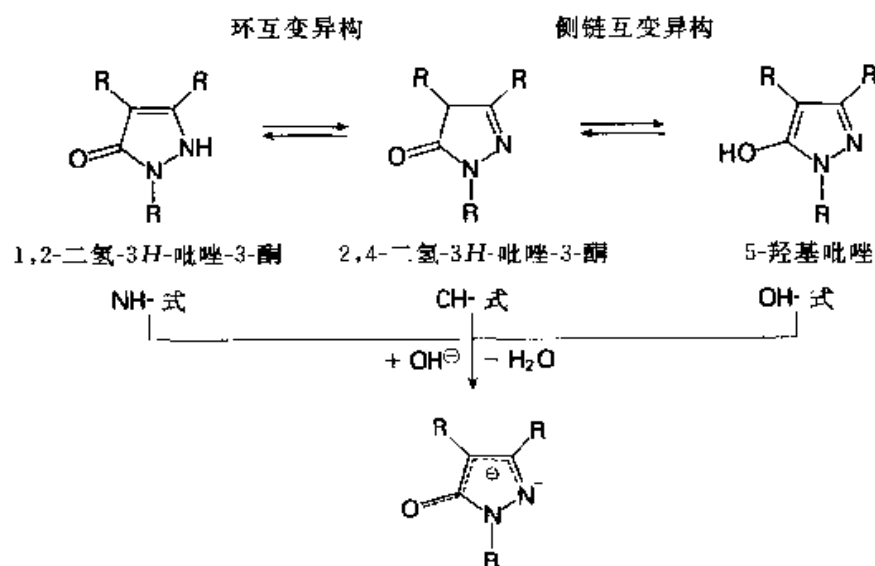


**A-D** 4,5-二氢吡唑常称为  $\Delta^2$ -吡唑啉或 2-吡唑啉。4,5-二氢吡唑一般通过肼或

烷基(芳基)肼与  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物发生环缩合反应制备, 如:

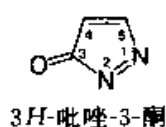


4,5-二氢吡唑的氧代衍生物比较重要, 它们通常叫做吡唑酮。吡唑酮可发生环互变异构和侧链互变异构<sup>[136]</sup>:



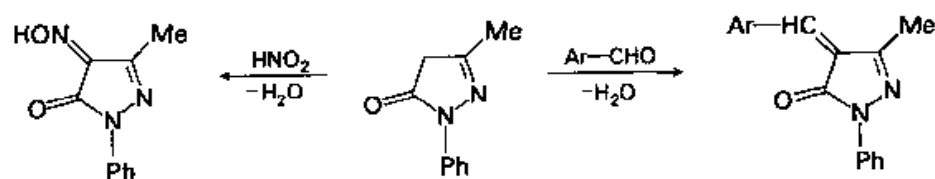
平衡的位置取决于取代基的类型和所使用的溶剂。在气相和非极性溶剂中, 以 2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮为主。杂环化合物的取代基互变异构现象在含氧、含硫及亚胺的化合物中均可以观察到。

CH-式和 NH-式的系统命名可根据下图所示来推测:

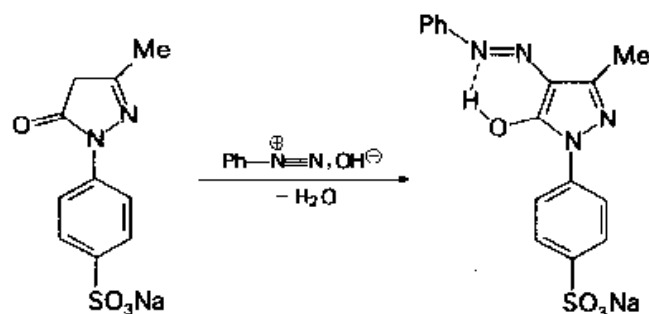


3H-吡唑-3-酮

2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮的 C—H 也有酸性。未取代的 2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮的  $pK_a$  值为 7.94, 它可以和碱作用生成两性阴离子, 并由于共轭而稳定。亲电试剂可进攻 4-碳、1-氮或氧原子。因而, 2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮可发生羟醛缩合或与亚硝酸反应得到异亚硝酸化合物, 如:

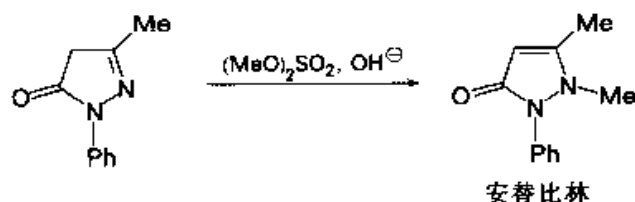


2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮与芳基重氮盐在碱性溶剂中偶联生成 OH-式的二氢吡唑偶氮物, 如:

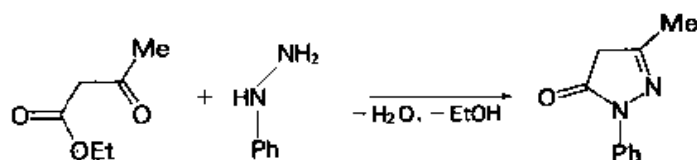


该化合物可用作纺织染料，叫黄素 L 或酸性黄。

2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮依据取代基、试剂和反应条件的不同可在碳-、氮-或氧-原子上烷基化。5-甲基-2-苯基-2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮和碘甲烷或硫酸二甲酯反应生成 1,5-二甲基衍生物，该衍生物是最早合成的药物之一(1884，二甲基苯基吡唑酮或安替比林)，有退热和治疗风湿的作用：

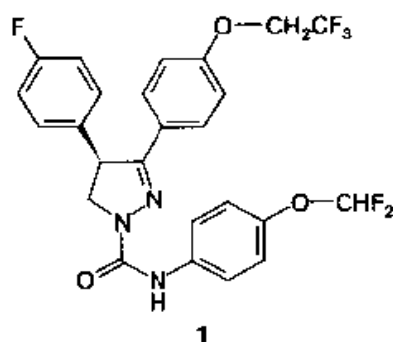


2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮由肼、烷基肼或芳基肼与  $\beta$ -酮羧酸酯通过环缩合 (Knorr 合成法，1883) 制备：



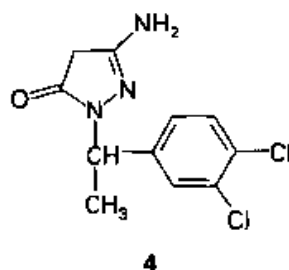
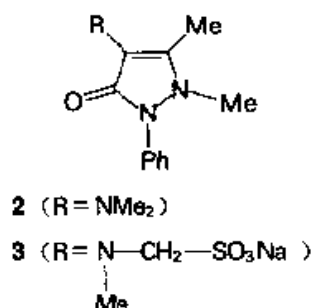
在该反应中，中间体乙酰乙酸乙酯的苯腙可分离出来并经缩合得到产物，其他中间体由  $^{13}\text{C}$  NMR 测定<sup>[137]</sup>。乙炔羧酸酯也可以和肼反应生成吡唑酮。

许多 4,5-二氢吡唑类化合物具有生物活性。如：(4S)-4,5-二氢吡唑类化合物 **1** 是杀虫剂<sup>[138]</sup>：

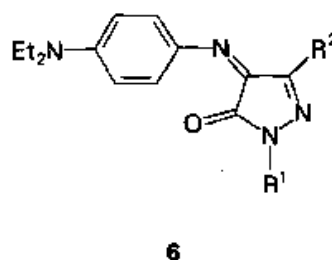
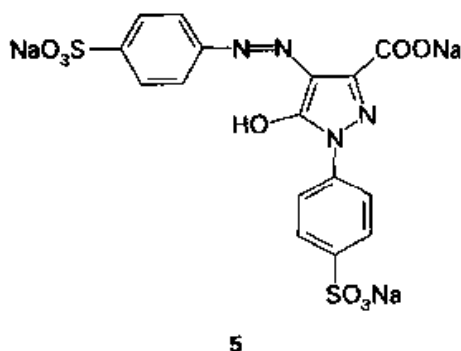


除前面已经提到的安替比林可作为药物外，吡唑啉酮经亚硝基化、亚硝基还原得到氨基，然后进行甲基化，制得氨基比林 **2** (Stolz 1986)。直到 20 世纪

80 年代, 氨基比林还作为止痛和退热药被广泛应用, 但如今在一些国家已不再使用。另外, 还有止痛剂——安乃近 **3**<sup>[139]</sup> 和同时作为利尿剂和抗高血压药的莫唑胺 **4**。



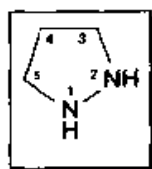
由吡唑啉酮衍生的黄素 L 为纺织染料。酒石黄 **5** 可作为食品和化妆品色素, 它由 2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮与重氮化磺胺酸偶联制得, 而所用的吡唑酮可由 2-氧代丁二酸二乙酯与 4-胍苯-1-磺酸反应合成。



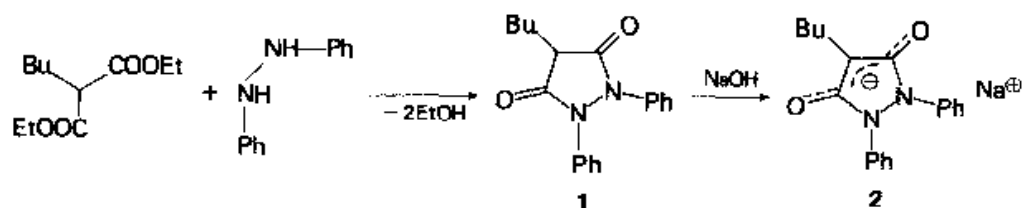
2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮还可用作彩色摄影的配剂。在彩色胶片的发色剂不断发展的时候, 它们和显影剂(如: *N,N*-二乙基-对苯二胺)作用, 产生紫色色素 **6**。

1,3-二芳基-4,5-二氢吡唑可用作光学增白剂<sup>[140]</sup>。

## 5.39 吡唑烷



吡唑烷是环状的 *N,N*-二取代胍, 吡唑烷-3-酮和吡唑烷-4-酮已有报道<sup>[141]</sup>。抗炎药保泰松 1 (phenylbutazone) 是取代的吡唑烷-3,5-二酮, 由 1,2-二苯基吡唑烷-3,5-二酮的碳烷基化反应制备。工业上选择的是由 1,2-二苯基胍与 2-丁基丙二酸二乙酯的环缩合方法:



保泰松的  $pK_a = 4.5$ , 可溶于氢氧化钠形成钠盐 2。

### 含两个杂原子的五员杂环化合物的化学性质总结

(1) 母体化合物具有芳香性。芳香性遵从下列顺序：呋喃 < 吡咯 < 噻吩 (见图 5.17)。

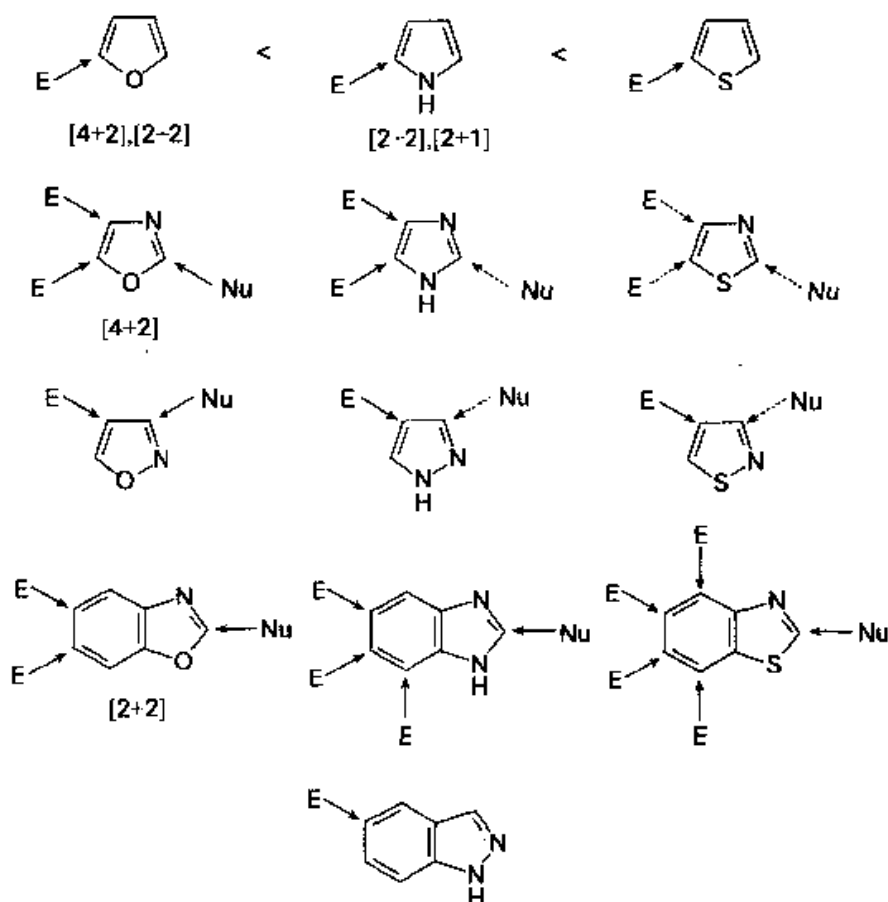


图 5.17 五员杂环芳烃和亲电试剂 E 及亲核试剂 Nu (本书中未包括 1,2-苯并噁唑和 1,2-苯并噻唑) 反应的反应活性和选择性

(2) 和呋喃、吡咯和噻吩比较可看出, 类吡啶氮原子可稳定共轭体系。因此化合物是热力学稳定的, 例如: 1-烷基和 1-芳基咪唑是有机物中热力学最稳定的化合物之一, 没有空气时, 其分解温度高于  $600^{\circ}\text{C}$ 。

(3) 类吡啶氮原子使化合物有下列特性:  
——碱性, 咪唑的碱性最强, 苯并咪唑次之;

- 与吡咯或吡啶相比，咪唑、吡唑和苯并咪唑具有更强的 N-H 酸性；
- 咪唑、吡唑、苯并咪唑和吡唑存在环互变异构现象；
- 季铵化；
- 降低亲电取代反应的活性，取代位置如图 5.17 所示(咪唑的氮偶联反应除外)；
- 亲核取代总是发生在类吡啶氮原子的  $\alpha$ -位。

有关吡咯与亲电试剂或亲核试剂反应的活性和选择性，可以根据供体-受体概念进一步说明<sup>[142]</sup>。

(4) 对于苯并体系，亲电取代发生在苯环上(吡唑的重氮偶联除外)。

(5) 噁唑、咪唑和噻唑锂化反应发生在 2-位；吡唑和异噻唑发生在 5-位；而异噻唑与正丁基锂反应可引起开环。

(6) 在一般反应条件下，只有噁唑和苯并噁唑可发生环加成反应。

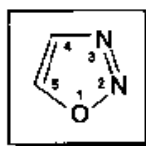
(7) 1,3-二杂环的 2-位甲基是酸性的，尤其是苯并体系更为明显。

(8) 最重要的合成原则是环缩合。噁唑、苯并噁唑、异噁唑、4,5-二氢异噁唑、噻唑、苯并噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑和 4,5-二氢吡唑均是通过环缩合方法合成的。

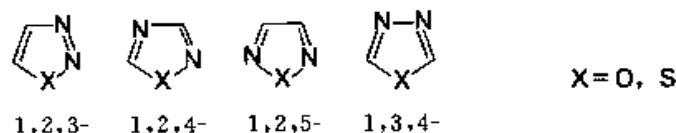
(9) 异噁唑、2-异噁唑、4-异噁唑和吡唑可由 1,3-偶极环加成制备。

(10) 在这些母体化合物中，噁唑、异噁唑、咪唑和苯并噻唑是重要的合成中间体。部分或全部氢化的产物，尤其是 1,3-二氧戊环、1,3-二硫戊环、4,5-二氢噁唑、噁唑-5(4H)-酮、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷-2,4-二酮和 2,4-二氢-3H-吡唑-3-酮都具有广泛的应用。

## 5.40 1,2,3-噁二唑

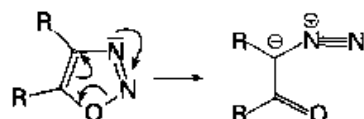


噁二唑和噻二唑共有 8 个结构异构体：

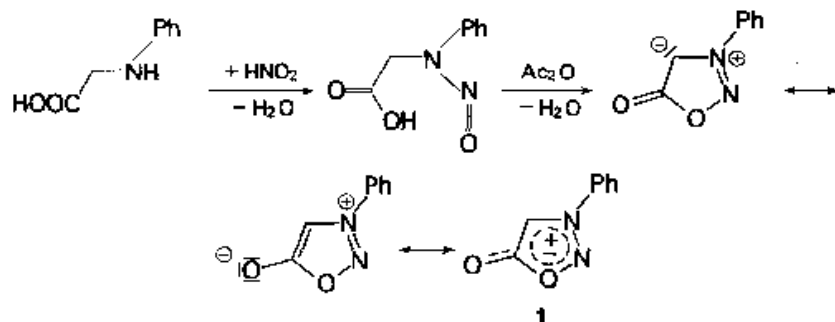


这里仅讨论其中的几类衍生物。

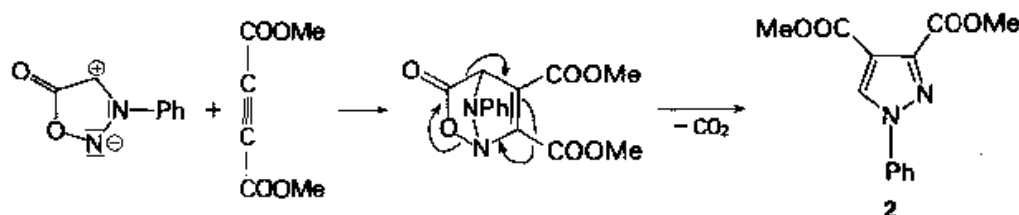
1,2,3-噁二唑至今尚未得到，尽管它可以在一些反应中生成，但很快异构化成  $\alpha$ -偶氮酮。



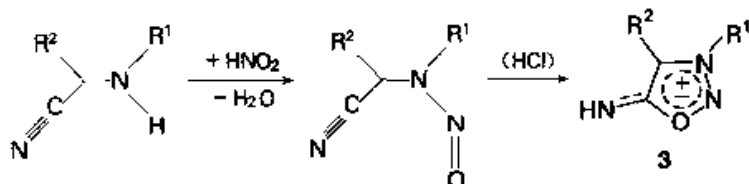
和 münchnone 一样, 悉尼酮类化合物 (Sydnones) 是内盐类化合物。3-苯基悉尼酮(1)是由 Earl 和 Mackney 在悉尼大学合成的, 由 *N*-亚硝基-*N*-苯基甘氨酸用乙酸酐环合脱水制备:



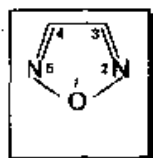
悉尼酮类化合物是晶体化合物, 在酸性溶液中稳定, 而在碱性溶液中可开环。它们在环加成反应中作为 1,3-偶极体, 如与丁炔二酸酯反应生成吡唑衍生物 2:



悉尼酮亚胺 3 是由  $\alpha$ -氨基腈先亚硝化, 然后在氯化氢的作用下环化制备的:

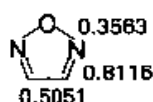


## 5.41 1,2,5-噁二唑



**A** 1,2,5-噁二唑俗名为呋咱(furazan), 为平面分子, 并且为规则五边形。电离能 11.79eV, 偶极矩为 3.38D, 这两个数值均比异噁唑高。在核磁共振氢谱( $^1\text{H-NMR}$ )中的化学位移( $\delta$ )为 8.19, 碳谱( $^{13}\text{C-NMR}$ )数据为 139.4(均在氘代氯仿中测定)。

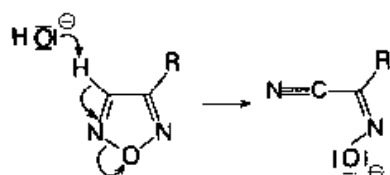
1,2,5-噁二唑具有芳香性。下图所示的  $\pi$  键键级由 HMO 方法测得：



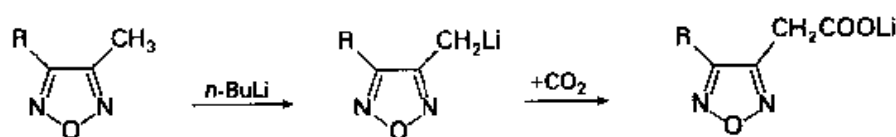
从上图可知， $\pi$  电子离域化程度很高，且两个杂原子间的键级最小。严格讲，1,2,5-噁二唑可以看作是 6 个电子分配在 5 个原子上的富  $\pi$  电子杂环。然而，杂原子上  $\pi$  电子密度太高，使得碳原子上的  $\pi$  电子密度  $< 1$ ， $\pi$  电子的缺乏影响了其反应活性<sup>[143]</sup>。

**B** 1,2,5-噁二唑的碱性 ( $pK_a \approx -5$ ) 比异噁唑弱 ( $pK_a = -2.97$ )，不与亲电试剂反应，或者反应很慢。因而，它与硫酸二甲酯在环丁砜中发生季铵化反应比异噁唑与碘甲烷的反应慢得多。3-苯基-1,2,5-噁二唑和 1,2,3-苯并噁二唑的卤化和硝化反应只发生在苯环上。1,2,5-噁二唑环不易被氧化，这也可从其高的电离能预测到。例如，3,4-二甲基-1,2,5-噁二唑被强氧化剂高锰酸钾氧化生成 1,2,5-噁二唑-3,4-二羧酸。

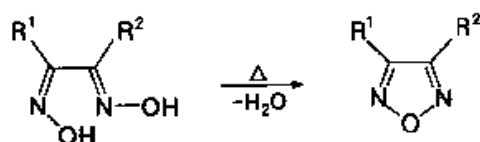
尽管 1,2,5-噁二唑的碳原子上  $\pi$  电子云密度很低，但却不与亲核试剂反应，或反应很慢。当亲核试剂为强碱(如氢氧化钠的甲醇溶液)时，可发生开环反应，生成  $\alpha$ -肟基腈的钠盐。反应机理与异噁唑的此类反应相同(见 116 页)。



3-甲基-1,2,5-噁二唑与丁基锂反应，锂化发生在甲基上，生成的锂化物与二氧化碳反应生成多一个碳原子的羧酸锂：



**C** 实践证明，1,2-二羰基化合物的二肟脱水环合是合成 1,2,5-噁二唑的好方法<sup>[143]</sup>：



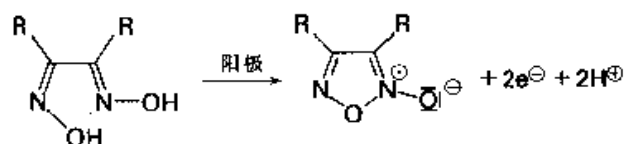
1,2,5-噁二唑可由乙二醛二肟与丁二酸酐在  $150 \sim 170^\circ\text{C}$  下加热制备。对于一些取代的化合物仅仅加热即可。然而，在某些情况下，以 1,2-二氯乙烷为溶剂用二氯亚砷脱水效果会更好。

1,2,5-噁二唑类化合物还可以通过对应的 1,2,5-噁二唑-2-氧化物经三苯基

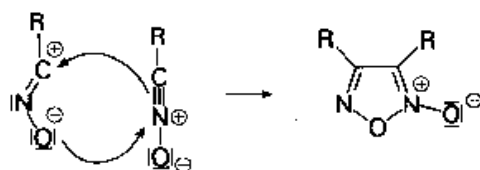
麟脱氧制得。

**D** 1,2,5-噁二唑是无色、可溶于水的液体, mp $-28^{\circ}\text{C}$ , bp $98^{\circ}\text{C}$ , 室温时稳定性未知。

1,2,5-噁二唑-2-氧化物(氧化呋咱)由1,2-二羰基化合物的二肟氧化制备。次氯酸钠、醋酸铅(IV)或四氧化二氮都是很好的氧化剂, 也可用电化学氧化方法<sup>[144]</sup>。

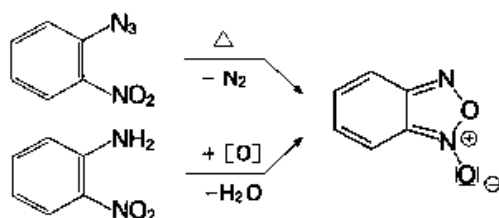


1,2,5-噁二唑-2-氧化物还可以由腈氧化物二聚得到:



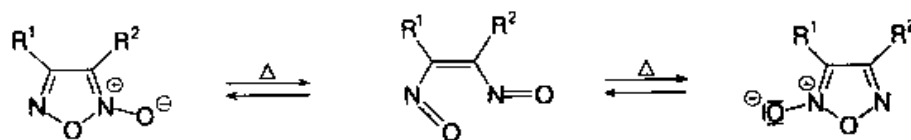
在该[3+2]环加成中, 腈氧化物既是1,3-偶极体又是亲偶极体(见120页), 这可能是因为腈氧化物同时拥有一个高能量的 HOMO 轨道和一个低能量的 LUMO 轨道。

1,2,3-苯并噁二唑-1-氧化物可以通过在醋酸中加热邻硝基叠氮苯或用次氯酸钠氧化邻硝基苯胺制备:



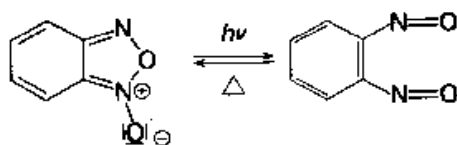
第二种方法成本低, 可大量生产。

不同取代的1,2,5-噁二唑-2-氧化物加热时会发生异构化, 可能经过了1,2-二亚硝基烯中间体<sup>[144]</sup>。



温度高于 $150^{\circ}\text{C}$ 时, 发生逆[3+2]环裂解反应生成对应的腈氧化物。

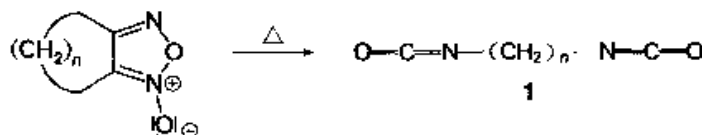
1,2-二亚硝基苯可由1,2,3-苯并噁二唑-1-氧化物光致异构化得到, 并已通过光谱确证<sup>[145]</sup>:



1,2,5-噁二唑类化合物, 它们的 *N*-氧化物和苯并体系均具有生物活性。某些衍生物有强的驱虫、抗真菌、杀菌和除草作用, 还有一些化合物具有抗肿瘤活性。

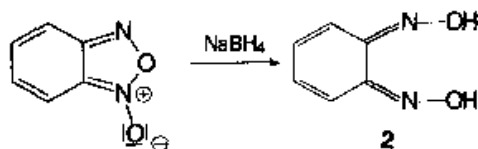
**E** 1,2,5-噁二唑-2-氧化物常用作有机合成中间体。如下列 3 个例子:

(1) 二异氰酸酯 **1** 的合成

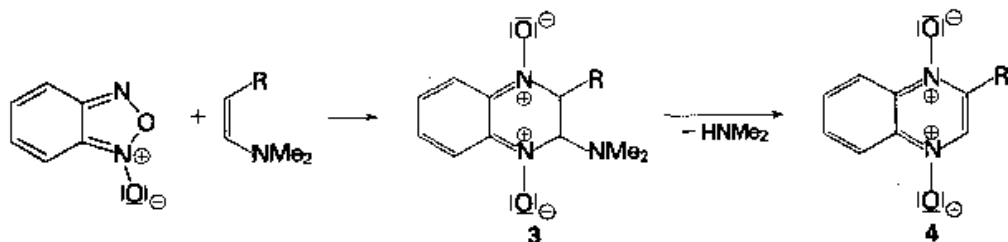


1,2,5-噁二唑-2-氧化物热解产生双腈氧化物, 在没有亲偶极体存在时, 异构化成二异氰酸酯。

(2) 邻苯醌二肟 **2** 的合成

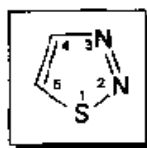


(3) 喹喔啉-1,4-二氧化物 **4** 的合成 (Beirut 反应, 见 375 页)

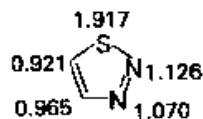


在该反应中, 二氢化合物 **3** 是由 1,2,3-苯并噁二唑-1-氧化物与烯胺反应得到的。**3** 经  $\beta$  消除得到化合物 **4**。用烯醇代替烯胺可发生类似的反应<sup>[146]</sup>。

## 5.42 1,2,3-噻二唑

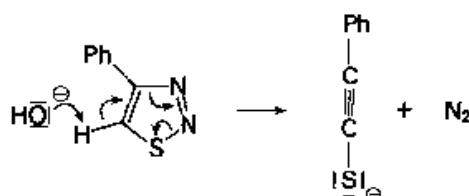


**A** 1,2,3-噻二唑与 1,2,3-噁二唑相反, 能被分离且热力学相对稳定。核磁共振表明该分子是扁的。1,2,3-噻二唑具有芳香性。HMO 法计算的  $\pi$  电子云密度如下所示:

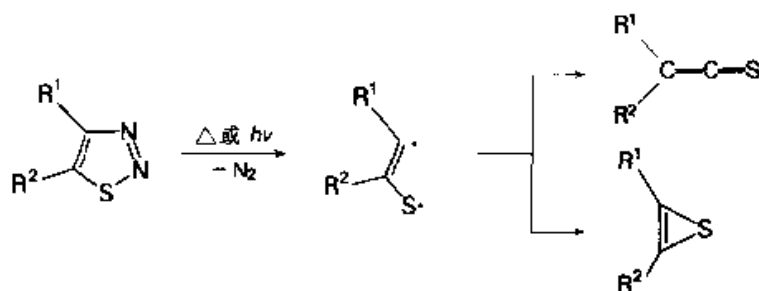


**B** 这类化合物也是碳原子上缺  $\pi$  电子的富  $\pi$  电子杂环体系。因此, 亲电试剂进攻的是杂原子, 碳原子上的亲电取代比较困难, 而亲核取代则优先发生在 5-位。

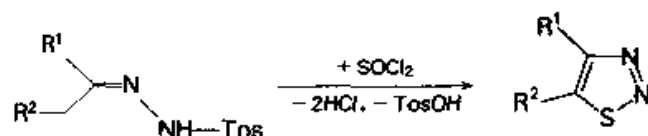
1,2,3-噻二唑是弱碱,与硫酸二甲酯的季铵化反应生成的是 2-和 3-甲基-1,2,3-噻二唑的混合物。在碳原子上不能发生亲电取代。与 1,2,3-苯并噻二唑的亲电取代反应发生在苯环上。例如,与硝酸反应生成 4-硝基和 7-硝基取代的 1,2,3-苯并噻二唑。亲核进攻发生开环反应,如:



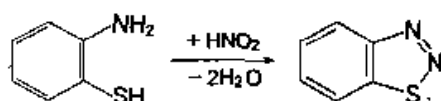
1,2,3-噻二唑和 1,2,3-苯并噻二唑的热解和光解导致氮原子的消除。根据 4-位和 5-位取代基的不同及形成碎片的稳定性不同,主要生成烯硫酮和/或硫杂环丙烯类化合物<sup>[147]</sup>:



**C** 1,2,3-噻二唑是由酮的对甲苯磺酰肼在氯化亚砷作用下经环缩合制备的(Hurd-Mori 合成)<sup>[148]</sup>:

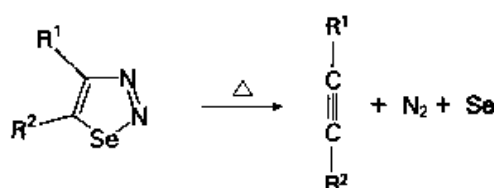


1,2,3-苯并噻二唑由 2-氨基苯硫酚与亚硝酸钠在乙酸中反应制备:

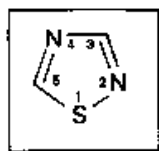


**D** 1,2,3-噻二唑 黄色液体, bp 157°C, 可溶于水。

**E** 到目前为止, 1,2,3-噻二唑在有机合成中的应用还很少。高温快速分解生成烯硫酮, 且可能开环生成炔类化合物。后者更容易通过 1,2,3-硒二唑的热解反应得到:

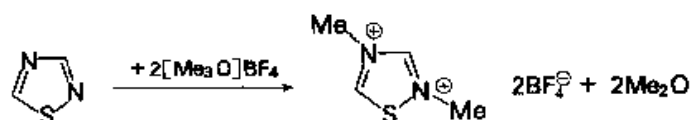


## 5.43 1,2,4-噻二唑



**A** 1,2,4-噻二唑及其异构体 1,2,3-噻二唑一样具有芳香性，也是碳原子上  $\pi$  电子相对缺乏的富  $\pi$  电子杂环。经 HMO 法测得 C-5 上的  $\pi$  电子云密度最低 (0.7888)。所以，亲核试剂最易进攻此位置。

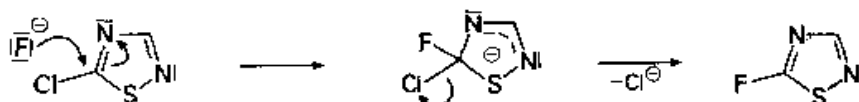
**B** 1,2,4-噻二唑是弱碱。与碘甲烷的甲基化反应发生在 N-4 上，与三甲基氧磷四氟化硼反应则同时发生在两个氮原子上：



碳原子上亲电取代反应不能发生。

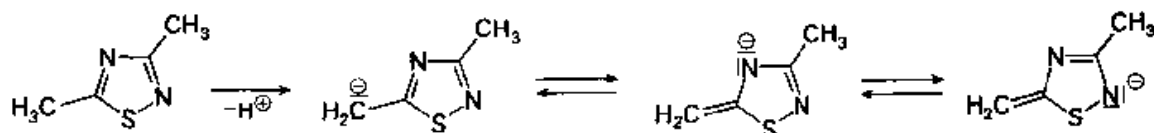
1,2,4-噻二唑能与氢氧化物迅速反应生成开环产物。与盐酸发生水解反应，经 1,2,4-噻二唑鎓离子中间体开环。亲核试剂进攻该鎓盐的 5-位和/或 3-位。3,5-二苯基-1,2,4-噻二唑对碱性氢氧化物和无机酸的敏感性要低得多。

5-氟-1,2,4-噻二唑反应活性较高，可以发生许多亲核取代反应，如可与氟化银反应：



而对于 3-氟-1,2,4-噻二唑，因中间体负电荷的离域化不可能同时包含两个氮原子，所以不能与亲核试剂反应，或反应很慢。

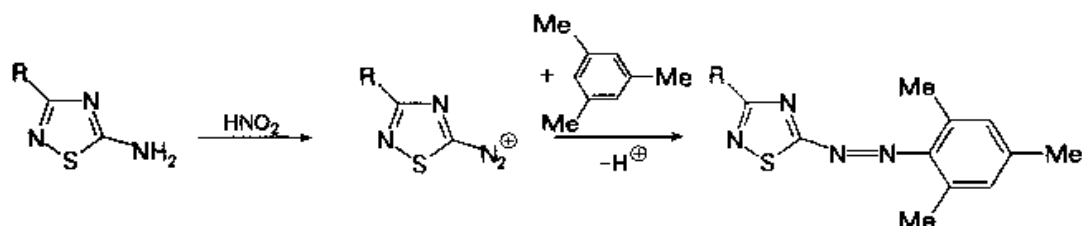
3,5-二甲基-1,2,4-噻二唑在正丁基锂作用下，选择性的在 5-位金属化，这表明 5-位甲基的酸性大于 3-甲基的酸性。对两个甲基而言，两个类吡啶氮原子能使 5-位负碳离子更稳定：



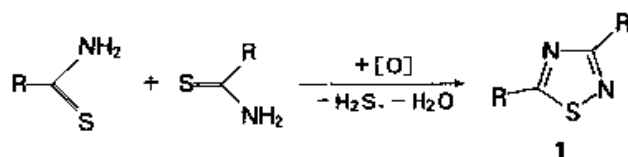
而 3-甲基脱质子后，负电荷离域化程度较低。

因为 1,2,4-噻二唑的 5-位有强吸电子作用，所以 5-氨基-1,2,4-噻二唑能与亚硝酸钠的乙酸溶液发生重氮化反应，生成的重氮盐离子有很强的亲电性，甚至

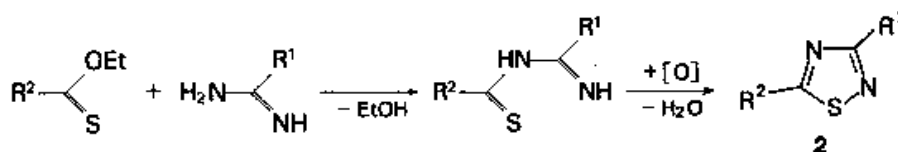
可以和 1,3,5-三甲基苯偶联：



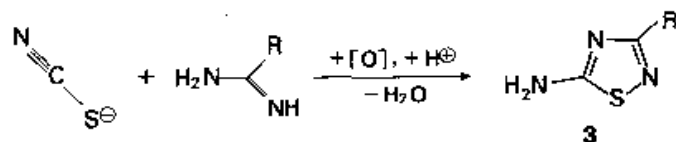
**[C]** 3-位和 5-位具有相同取代基的 1,2,4-噻二唑类化合物 1 可由硫代酰胺用  $\text{H}_2\text{O}_2$  氧化得到，也可用  $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  或  $\text{PCl}_5$  处理得到。反应机理不明：



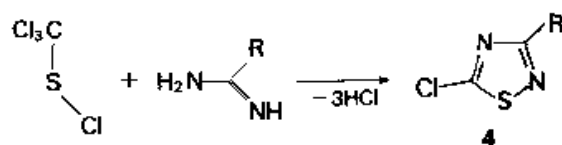
第二种合成方法是用脒作为起始原料，先用硫代羧酸酯硫酰化，再经氧化环合得到噻二唑类化合物 2：



5-氨基-1,2,4-噻二唑(3)由脒和硫氰酸钾在次氯酸钠中氧化制得：



脒与三氯甲基氯化硫发生环缩合反应生成 5-氯-1,2,4-噻二唑类化合物(4)：

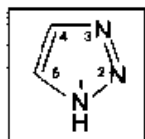


**[D]** 1,2,4-噻二唑 无色液体，mp  $-34^\circ\text{C}$ ，bp  $121^\circ\text{C}$ ，可溶于水。

尽管天然产物不含 1,2,4-噻二唑结构，但许多合成的衍生物都具有生物活性，可作为杀虫剂、杀真菌剂、除草剂和抗菌药。例如，5-乙氧基-3-三氯甲基-1,2,4-噻二唑(etridiazole)被用于治疗 and 预防植物、水果、棉花、种子和土壤的真菌感染<sup>[149]</sup>。

由 5-氨基-1,2,4-噻二唑重氮化得到的氮杂染料可以用作聚酯和聚丙烯腈纤维制品的染料。

## 5.44 1,2,3-三唑



**A** 该类五员杂环化合物包含一个类吡咯和两个类吡啶氮原子，分别位于 1,2,3-位。又叫邻三唑。由于所有环上的原子都是  $sp^2$  杂化，它的 6 个电子在  $\pi$  轨道上离域化。因此，1,2,3-三唑是芳香性的，电离能为 10.06eV，比咪唑(8.78eV)和吡唑(9.15eV)高，即 1,2,3-三唑的 HOMO 能量较低<sup>[150]</sup>。在苯中的偶极矩为 1.82D，和吡唑类似。

1,2,3-三唑 **1** 和 1-甲基-1,2,3-三唑 **2** 的紫外和核磁数据如下：

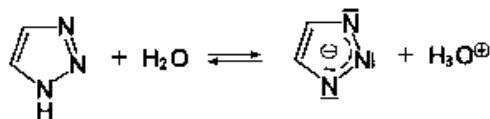
| UV(乙醇)                               | $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-二甲亚砜})$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{d}_6\text{-二甲亚砜})$ |
|--------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$        | $\delta$                                 | $\delta$                                    |
| 1: 210(3.64) $\pi \rightarrow \pi^*$ | H-2: 13.50                               |                                             |
|                                      | H-4: 7.91                                | C-4: 130.3                                  |
|                                      | H-5: 7.91                                | C-5: 130.3                                  |
| 2: 213(3.64)                         | H-4: 7.72                                | C-4: 134.3                                  |
|                                      | H-5: 8.08                                | C-5: 125.5                                  |

紫外光谱与吡唑和吡咯相似。化合物 **1** 中 4-和 5-位的质子和碳的化学位移均相同，这是因为化合物在溶液中存在 2H-互变异构(见 166 页)，且在室温下非常迅速的建立平衡，因此在核磁谱上只出现一个单峰信号。然而，对化合物 **2**，由于 1-位取代基使得互变异构受阻，所以核磁谱上 4-位和 5-位的质子和碳均显示不同的化学位移。但对 2-甲基-1,2,3-三唑，则与化合物 **1** 相同，4-位和 5-位的质子和碳的化学位移又均相同( $^1\text{H}$ :  $\delta=7.77$ ,  $^{13}\text{C}$ :  $\delta=133.2$ ; 在氘代二甲亚砜中测定)。

采用不同的分子轨道法测定  $\pi$  电子云密度都显示杂原子的值最高。然而，碳原子上的缺  $\pi$  电子性却不如噁二唑明显，这与吡唑一致。

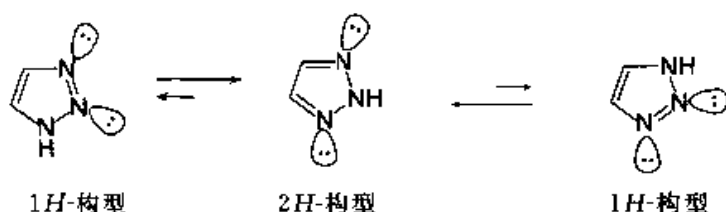
**B** 下面列出的是 1,2,3-三唑的典型反应。

(1) 酸-碱反应 1,2,3-三唑是弱碱， $pK_a=1.17$ ，碱性比吡唑弱。氮原子上未取代的三唑中 NH 显酸性。1,2,3-三唑( $pK_a=9.3$ )的酸性比相应的吡唑强，与 HCN 相当，这主要是因为共轭碱的负电荷离域化程度大：



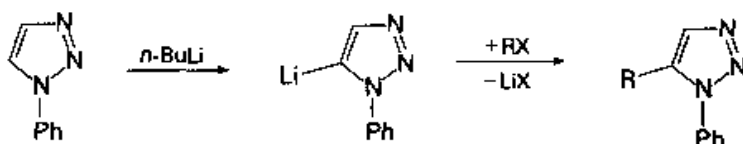
1,2,3-三唑的银盐不溶于水。

(2) 环互变异构现象 未取代的 1,2,3-三唑有三个互变异构体, 其中两个是相同的。这与咪唑和吡唑不同。

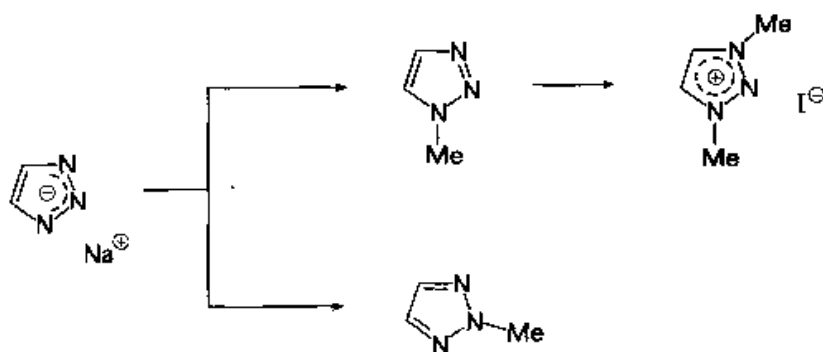


在许多溶剂中 2H-构型占优势。水中的平衡常数是  $K_T = [2H\text{-构型}]/[1H\text{-构型}] \approx 2$ <sup>[151]</sup>。由于 2-位和 3-位非键电子对的排斥作用, 1H-构型不稳定, 所以, 对于碳上单取代的 1,2,3-三唑有三种结构异构体, 即 4-甲基-1,2,3-三唑、4-甲基-2H-1,2,3-三唑和 5-甲基-1,2,3-三唑。

(3) 金属化 氮取代的 1,2,3-三唑在低温下可与正丁基锂发生金属化反应<sup>[152]</sup>, 即:



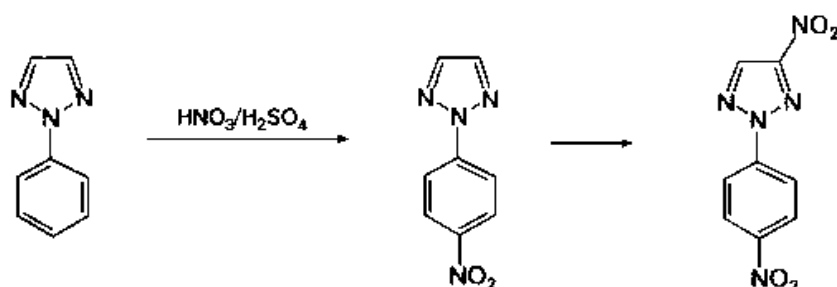
(4) 与亲电试剂的反应 1,2,3-三唑的钠盐和硫酸二甲酯在二氯甲烷中反应得到 1-甲基-和 2-甲基-1,2,3-三唑的混合物, 产率 88%, 二者的比例为 1.9 : 1<sup>[116]</sup>。其中只有 1-甲基化合物能用碘甲烷季铵化:



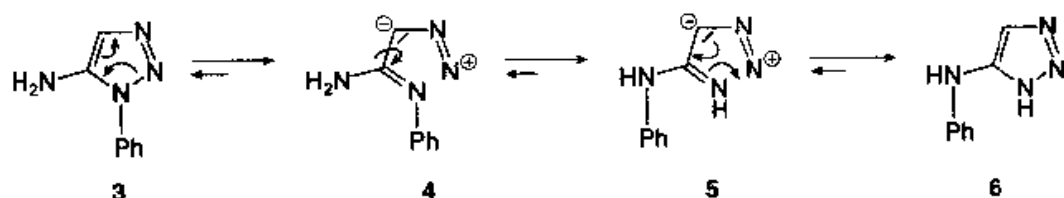
1,2,3-三唑和重氮甲烷反应得到 2-甲基-1,2,3-三唑, 与三甲基氯硅烷反应生成 2-三甲硅烷基-1,2,3-三唑。

1,2,3-三唑和酰氯或对甲苯磺酰氯反应通常生成 1-位和 2-位酰化或对甲苯磺酰化的混合物。

与吡咯和咪唑一样, 1,2,3-三唑在碳上的亲电取代反应中, 卤代反应最快。溴与 1,2,3-三唑反应生成 4,5-二溴-1,2,3-三唑后, NH 基的  $pK_a = 5.37$ , 比相应的 1,2,3-三唑的酸性强。1,2,3-三唑的卤代反应活性高是由于类吡咯氮原子的存在, 因为 2-位 N 被取代后卤代反应慢得多。如 2-苯基-1,2,3-三唑的硝化反应首先发生在苯环上, 然后才在 1,2,3-三唑环上发生:

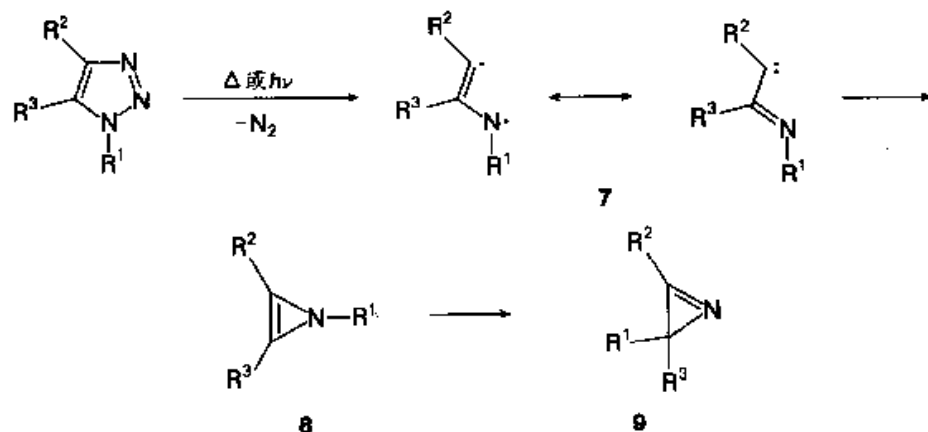


(5) Dimroth 重排 1,2,3-三唑和吡唑一样,不与亲核试剂反应,或是与之反应缓慢且伴随着开环。1,2,3-三唑在适当的溶剂中加热时,常开环生成一个中间体,该中间体可以再环化得到起始物的结构异构体。这种异构化在其他含有多个氮原子的杂环化合物中也可见到,称作 Dimroth 重排。如 5-氨基-1-苯基-1,2,3-三唑 **3** 在沸腾的吡啶中重排可得到 5-苯氨基-1,2,3-三唑 **6**:

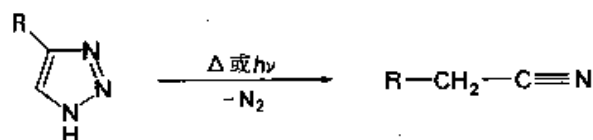


化合物 **3** 中的 N—N 键断裂开环生成重氮亚胺 **4**。**4** 再经重排环化得到 **6**。多数 Dimroth 重排是可逆的。在上例中,重排反应的方向从 **3**→**6**,这是因为产物中 NH 的酸性比起始物强且在碱性溶剂中形成了盐。

(6) 脱重氮化反应 1,2,3-三唑在高温或光照下失去氮发生开环反应。1-取代-1,2,3-三唑开环得到一个双自由基或亚氨基卡宾 **7**,再环化生成 1H-氮杂环丙烯类化合物 **8**,**8** 在气相中或惰性溶剂中异构化主要生成 2H-氮杂环丙烯 **9**:



1-位未取代的 1,2,3-三唑经高温分解或光解裂环生成腈:

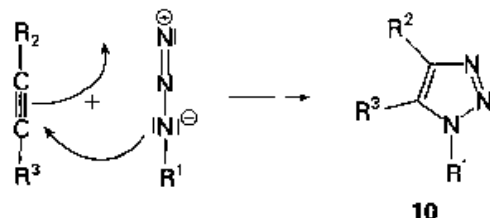


4,5-二氢-1,2,3-三唑加热脱重氮化的速度较快,可用于氮丙啶类化合物的合

成(见 26 页)。

**C** 1,2,3-三唑的合成方法如下。

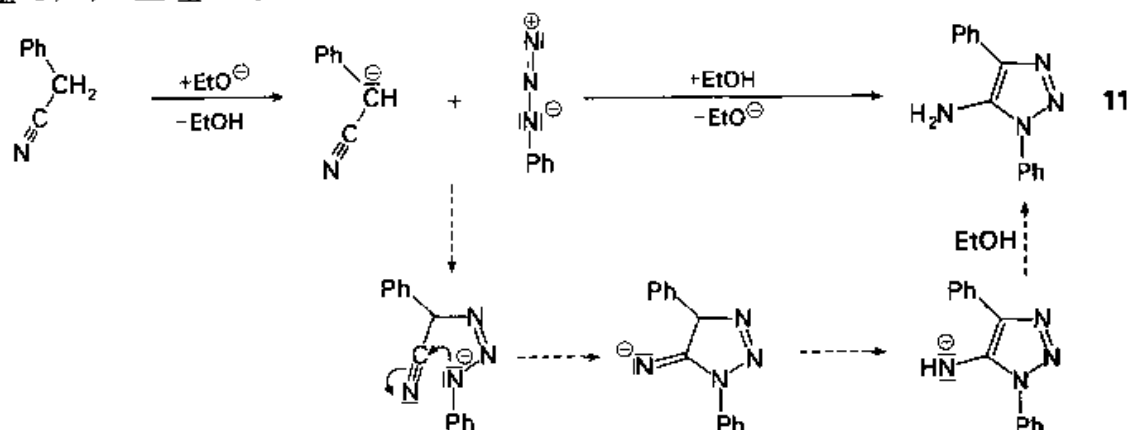
(1) 叠氮酸或叠氮化物与炔发生 1,3-偶极环加成反应：



如果用末端炔烃，则选择性地生成 1,4-取代的 1,2,3-三唑 **10** ( $R^3 = H$ )。如三甲基硅乙炔与芳基叠氮化物反应可定量生成 1-芳基-4-三甲基硅基-1,2,3-三唑<sup>[153]</sup>。

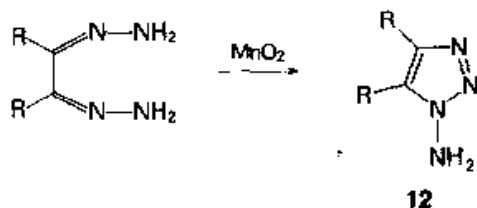
叠氮化物和烯烃的 1,3-偶极环加成反应非常缓慢，生成 4,5-二氢-1,2,3-三唑(见 26 页)。

(2) 在甲醇钠存在下，叠氮化物与 CH 酸性化合物发生环加成反应，生成 5-氨基-1,2,3-三唑 **11**：

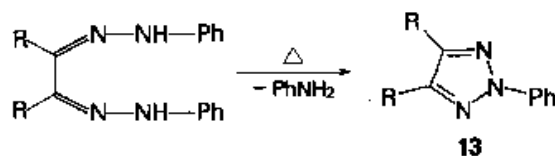


与 1,3-偶极环加成不同，这是一个多步反应，确保了 100% 的区域选择性。

(3) 1,2-二肼基化合物的二肼经氧化生成 1-氨基-1,2,3-三唑 **12**：



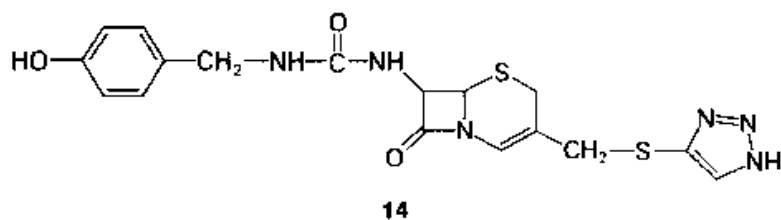
但是，1,2-二苯基二肼(脞)加热或氧化时生成 2-苯基-1,2,3-三唑 **13**：



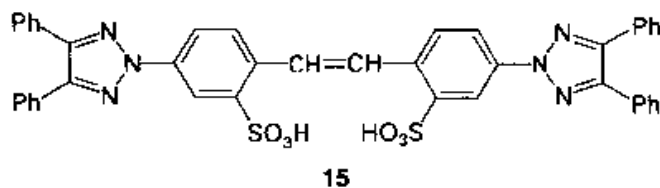
**D** 1,2,3-三唑 无色、有甜味、易吸潮的晶体，mp  $24^\circ C$ ，bp  $209^\circ C$ ，可溶于水。

天然产物中还没发现有 1,2,3-三唑衍生物。但许多药物中含有 1,2,3-三唑

结构。如  $\beta$ -内酰胺抗生素头孢曲秦 14(cefatrizin)：

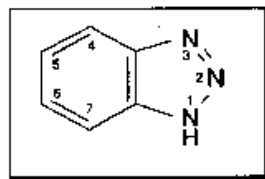


2-芳基-1,2,3-三唑 15 可用作光学增白剂<sup>[140]</sup>：



1,2,3-三唑和 4,5-二氢-1,2,3-三唑类化合物在合成中的应用，最重要的是脱重氮化形成 2H-氮杂环丙烷类化合物或氮丙啶类化合物。

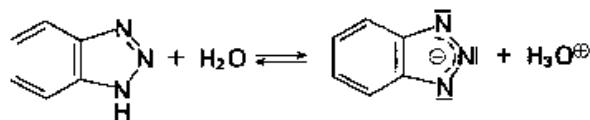
## 5.45 苯并三唑



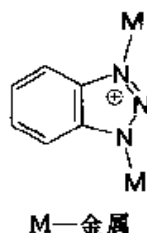
**A** 简单苯并三唑类化合物的紫外数据如下(nm, lg $\epsilon$ ):

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| 苯并三唑     | 259(3.75), 275(3.71)            |
| 1-甲基苯并三唑 | 255(3.81), 283(3.68)            |
| 2-甲基苯并三唑 | 274(3.96), 280(3.98), 285(3.97) |

苯并三唑是一个极弱的碱( $pK_a=8.2$ )，但其 NH 的酸性比吡唑、苯并咪唑或 1,2,3-三唑强。耦合的苯环使共轭碱更加稳定：

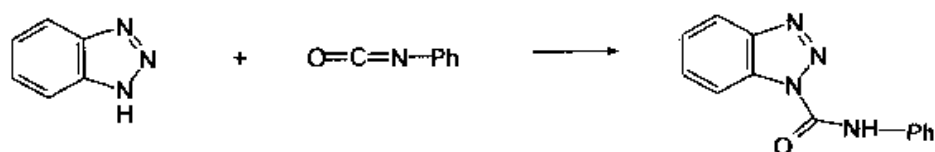


苯并三唑可与许多金属形成复合物，通常作为桥连配体。



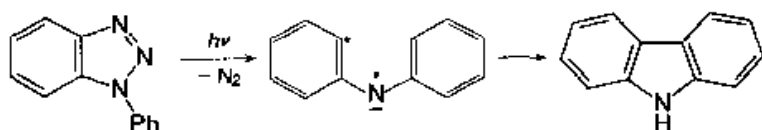
**B** 和1,2,3-三唑相似, 苯并三唑也有三个互变异构体, 即两个1*H*-构型和一个2*H*-构型(见166页)。在溶液中, 平衡几乎完全移向1*H*-构型一侧<sup>[154]</sup>。尽管2*H*-异构体有一个邻位醌式结构, 但其2位被取代后 $\pi$ 电子离域化程度仍然很大, 这和2-甲基-呋唑相同(见151页)。

苯并三唑类化合物的烷基化反应生成1-烷基和2-烷基苯并三唑的混合物, 产物比例取决于烷基化试剂; 而酰化和磺化反应发生在1-位氮上。如1-苯氨基甲酰基苯并三唑的合成:

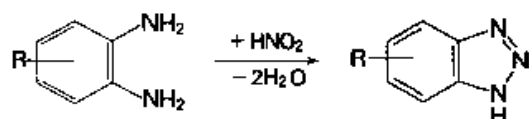


苯并三唑类化合物的亲电取代反应只发生在苯环上。例如, 苯并三唑用浓盐酸和硝酸的混合物氯化生成4,5,6,7-四氯苯并三唑; 而硝化反应主要生成4-硝基苯并三唑; 用高锰酸钾氧化苯环开环生成1,2,3-三唑-4,5-二羧酸。

1-苯基苯并三唑的去重氮化反应可形成吡唑, 反应经双自由基中间体, 产率几乎定量(Graebe-Ullmann反应):

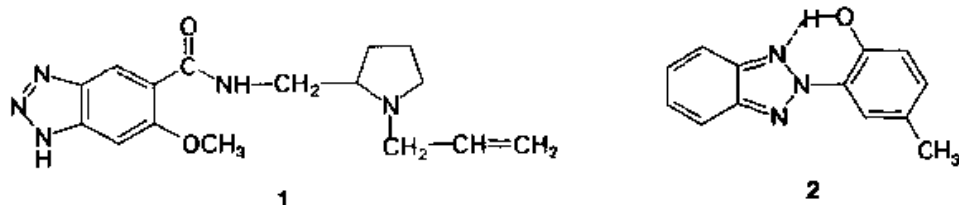


**C** 苯并三唑的标准合成方法是邻苯二胺与亚硝酸钠在醋酸中的环缩合反应:



**D** 苯并三唑 无色晶体, 熔点 99℃, 不能常压蒸馏。

苯并三唑类衍生物在自然界中并不存在, 然而, 却已被发现有多种用途。例如, 多巴胺拮抗剂阿立必利 1(alizaprid)是一个止吐药。



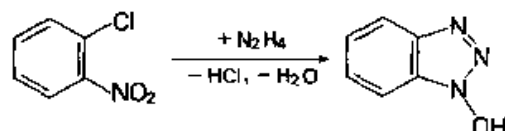
苯并三唑是一种有用的防蚀剂, 尤其是作为铜的防蚀剂, 它可与铜形成一层不溶性的苯并三唑铜(I)。苯并三唑还可使照相的感光乳剂稳定化, 保持照片清晰。

例如, 像2-(2-羟基-5-甲基苯基)苯并三唑 2(tinuvin P)这类化合物, 在300~400nm范围有紫外吸收, 可用作防晒剂, 塑料、橡胶及化学纤维的防老化

剂<sup>[155]</sup>。聚硝基-1-苯基苯并三唑可用作炸药<sup>[156]</sup>。

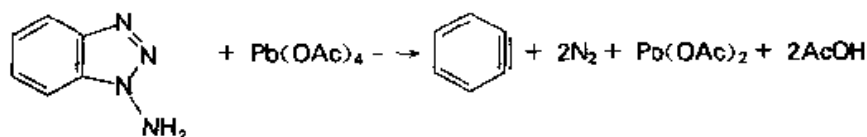
**[E]** 苯并三唑在合成上的应用主要基于苯并三唑基阴离子的稳定性。如 1-氯苯并三唑可用作氯化试剂，它能向底物转移一个  $\text{Cl}^+$ 。咪唑在二氯甲烷中氯化生成 3-氯咪唑就是利用该性质。

1-羟基苯并三唑由 1-氯-2-硝基苯与肼缩合而得：

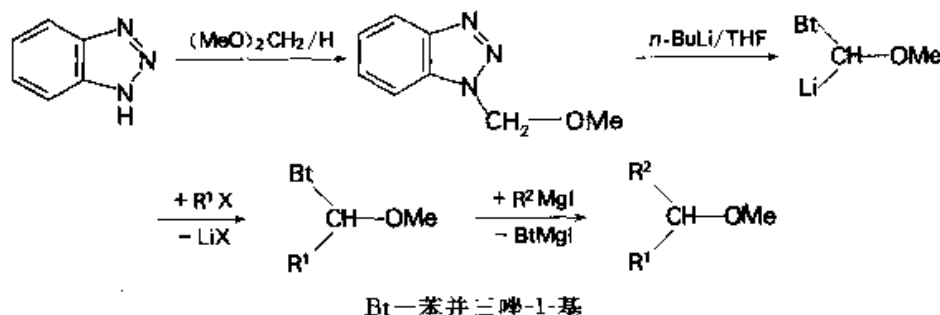


在 DCC 法合成肽时，用它作为辅助试剂，可减少消旋化并防止 *N*-酰脲的形成<sup>[157]</sup>。

用乙酸铅(IV)氧化 1-氨基苯并三唑生成苯炔，苯炔可被萘捕获生成三蝶烯(triprycene)：

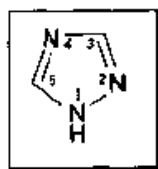


用苯并三唑作为起始原料可制备多种有机化合物<sup>[158]</sup>。例如，下列甲基醚类化合物的合成：



利用类似的方法可合成二芳基甲烷、二烯胺、*N,N*-二取代硫脲和 4-取代吡喃鎓盐(见 187 页)(benzotriazole-mediated methodology, Katritzky 1990)。

## 5.46 1,2,4-三唑



**[A]** 该化合物为对称三唑，它和 1,2,3-三唑一样具有芳香性。电离能为 10.00eV，HOMO 轨道和 1,2,3-三唑一样低。气相中的偶极矩是 2.72D，在二氧六环中为 3.27D。最大紫外吸收波长(在二氧六环中测定)为 205nm(lgε = 0.2)。1,2,4-三唑的核磁共振氢谱(HMPT 为溶剂)表明  $\delta_{\text{CH}} = 8.17$ ， $\delta_{\text{NH}} =$

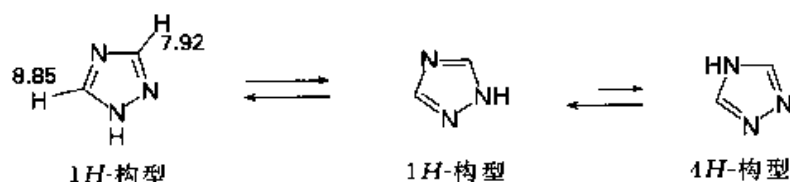
15.1. 核磁共振碳谱( $d_4$ -甲醇为溶剂)只有一个信号,  $\delta=147.4$ , 这是由于互变异构导致的均时作用(time-averaging)。 $-34^\circ\text{C}$ 时, CH-氢信号分裂成两个, 即  $\delta=7.92$ (3-位氢)和  $\delta=8.85$ (5-位氢)。

1,2,4-三唑中的每个碳原子都和两个氮原子相连, 因此碳原子上缺乏  $\pi$  电子。MO 法测得 3-位和 5-位的  $\pi$  电子密度为 0.744, 而氮原子的电子密度相对较高。

**B** 1,2,4-三唑类化合物反应如下。

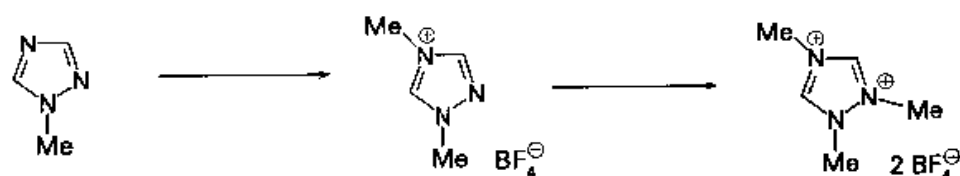
(1) 酸-碱反应 1,2,4-三唑是弱碱( $pK_a=2.19$ ), 质子化发生在 N-4 上。氮原子上未取代的 1,2,4-三唑的 NH-是酸性的, 其铜盐和银盐微溶于水, 母体化合物的  $pK_a$  为 10.26。因此, 1,2,4-三唑和 1,2,3-三唑的酸性和碱性差别很小。

(2) 环互变异构现象 未取代的 1,2,4-三唑有三个异构体, 即两个 1H-构型和一个 4H-构型:



微波光谱显示气相中只有 1H-构型存在, 它们在溶液中也占优势。因此在 NMR 谱中(低温或室温), 4-甲基-1,2,4-三唑除了甲基氢的信号( $\delta=3.64$ )外, 只有一个 CH 信号( $\delta=8.34$ )。

(3) 与亲电试剂的反应 亲电试剂优先进攻 1,2,4-三唑和 1,2,4-三唑阴离子上的氮原子。1,2,4-三唑钠与硫酸二甲酯在乙腈中反应, 生成 1-甲基-和 4-甲基-1,2,4-三唑(8.8:1)的混合物(收率 100%)。同样的, 它的苯基化、甲氧羰基化和三甲基硅烷基化的主要产物均为 1-取代产物<sup>[159]</sup>。1-甲基-1,2,4-三唑与三甲基氧磷四氟化硼的季铵化反应如下:



酰化反应优先发生在 1-位。

碳上的亲电取代(如硝化和磺化作用)非常缓慢。和氯或溴反应经 1-卤代中间体生成(3)5-氯-或 3(5)-溴-1,2,4-三唑:



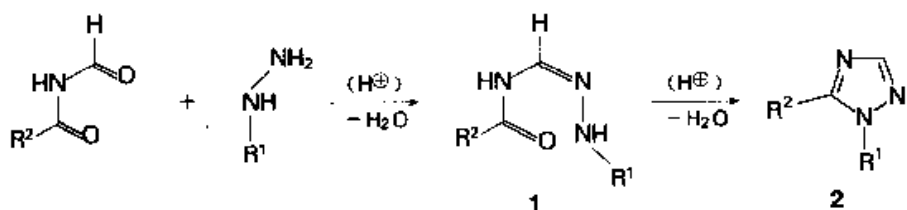
3(5)-卤代-1,2,4-三唑能被亲核试剂取代, 其反应活性随着和酸形成盐或季铵盐

化作用而增强。

去重氮化反应只有在剧烈的条件下才可发生，因为  $N=N$  基的热力学消除较为困难。

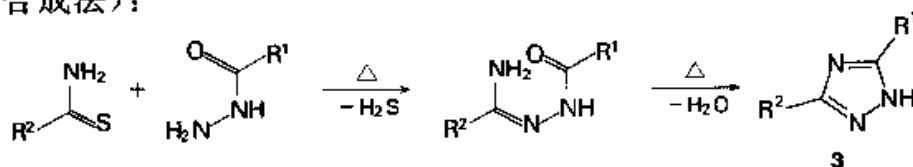
**C** 1,2,4-三唑类化合物多以肼或取代肼为原料合成<sup>[160]</sup>。

(1) 肼和二酰胺缩合生成 1,2,4-三唑类化合物 2 (Einhorn-Brunner 合成法)：



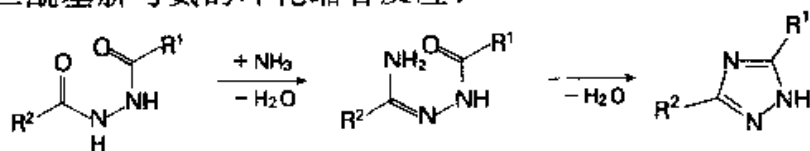
例如，肼与 *N*-甲酰基酰胺反应，经过酰氨基肼中间体 1 区域选择性地生成 1,5-二取代 1,2,4-三唑。

(2) 酰肼与酰胺或硫代酰胺发生环化反应得到 1,2,4-三唑类化合物 3 (Pellizzari 合成法)：



反应需要高温并经过酰肼中间体。

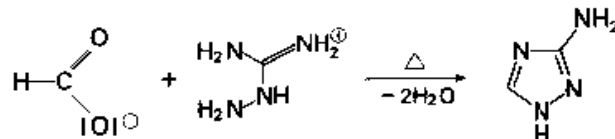
(3) 1,2-二酰基肼与氨的环化缩合反应：



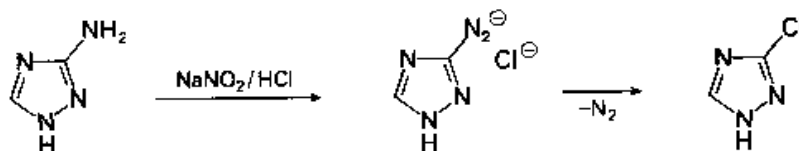
上述 3 个反应的中间体均为酰肼，因此，1,2,4-三唑类化合物也可由氨基肼和酰化试剂如酯或酰氯制备。

**D** 1,2,4-三唑 无色晶体，mp 121℃，bp 260℃，可溶于水。

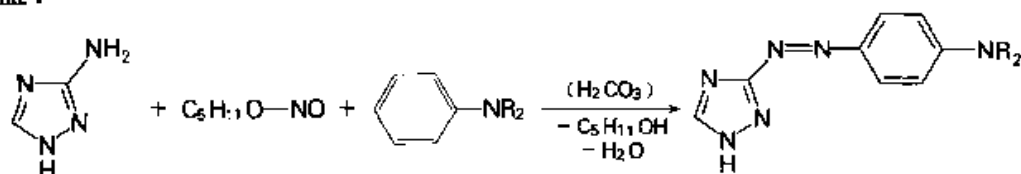
3-氨基-1,2,4-三唑 无色晶体，mp 152℃，氨基胍的甲酸盐加热到 120℃ 即可得到。



3-氨基-1,2,4-三唑能被重氮化，但当用亚硝酸钠和盐酸处理时，由于去重氮化的发生得到的是 3-氯-1,2,4-三唑：

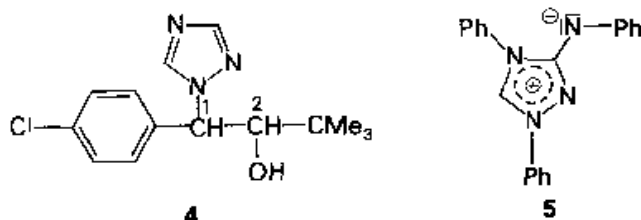


以甲醇/水为溶剂, 3-氨基-1,2,4-三唑可与亚硝酸异戊酯和 *N,N*-二烷基苯胺在 53.5 Pa 的二氧化碳压力下反应定量生成一种氮杂染料<sup>[116]</sup>。反应可能经过碳酸氢重氮盐:



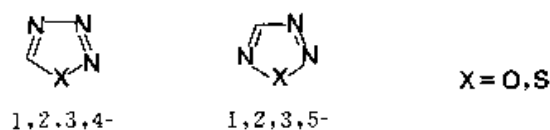
在自然界中尚未发现 1,2,4-三唑类化合物。

半合成的含有 1,2,4-三唑基的  $\beta$ -内酰胺类抗生素已用于临床。然而, 1,2,4-三唑类化合物最重要的应用是作为生物杀灭剂。3-氨基-1,2,4-三唑(氨基三唑、杀草强)是一个无选择性的除草剂。化合物 4 是最有效的杀真菌剂之一, 它的 (1*S*, 2*R*) 构型对杀菌作用非常重要<sup>[162]</sup>。该类杀菌剂是通过抑制真菌中麦角固醇的生物合成而起作用的。



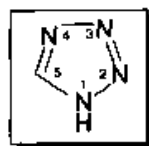
**E** 1,2,4-三唑类化合物是很重要的试剂。1,2,4-三唑可作为酰基转移反应的催化剂。用于 *N*-保护的氨基酸-4-硝基苯酯与氨基酸反应合成多肽的催化剂时, 产物无消旋化。硝酸灵 5(Nitron)是一个 1,2,4-三唑内盐, 几乎不溶于水, 可用于硝酸离子检测和定量分析。硝酸灵与聚(4-氯甲基苯乙烯)反应生成的共价化合物可除去饮用水中的硝酸盐。

含有 4 个杂原子的五员杂环除了四唑类化合物外, 还有噁三唑和噻三唑类化合物:



这里只讨论四唑<sup>[163]</sup>。

## 5.47 四唑

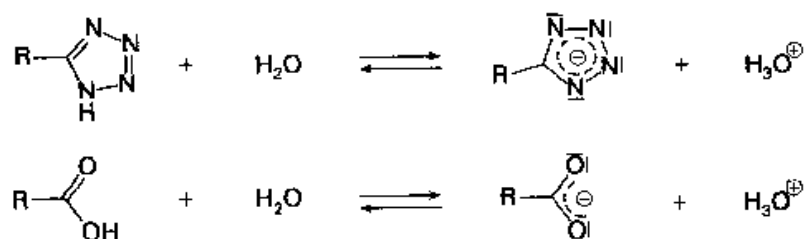


**A** 四唑包括三个类吡啶氮原子和一个类吡咯氮原子。因为有六个离域的  $\pi$  电

子, 所以有芳香性。在所有唑类化合物中, 四唑的电离能最高, 为 11.3eV。四唑由于其很低的 HOMO 能量, 很难被氧化。它在气相中的偶极矩为 2.19D, 在二噁烷中为 5.15D。由此可推出它在气相中以 2*H*-构型为主, 在溶液中以 1*H*-构型为主, 在溶液中分子间的作用也使偶极矩增大。四唑环的紫外光谱只在 200~220nm 范围内有弱吸收。核磁共振氢谱(在氘代水中测定)中,  $\delta_{\text{H}} = 9.5$ ; 核磁共振碳谱(在 *N,N*-二甲基甲酰胺中测定)中,  $\delta = 143.9$ 。和其他的五员杂环相比, 四唑环中碳原子的  $\pi$  电子密度最低。

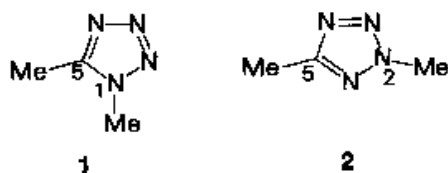
### B 四唑类化合物的典型反应如下。

(1) 酸-碱反应 四唑为极弱的碱( $\text{p}K_{\text{a}} = -3.0$ ), 质子化发生在 4-位。在所有的唑中, 四唑的 NH 具有最强的酸性( $\text{p}K_{\text{a}} = 4.89$ ), 与醋酸的酸性相近( $\text{p}K_{\text{a}} = 4.76$ )。5-取代四唑可看作是羧酸的氮类似物:



由于  $-\text{CN}_4\text{H}$  和  $-\text{CO}_2\text{H}$  有相似的空间要求, 所以它们具有生物等排性。四唑类化合物可以形成难溶的、易爆炸的铜盐和银盐。

(2) 环互变异构 核磁共振氢谱和偶极矩证实, 在溶液中四唑的 1*H*-构型比 2*H*-构型占优势。与 1,2,3-三唑不同, 它只有两个异构体二甲基四唑 1 和 2:



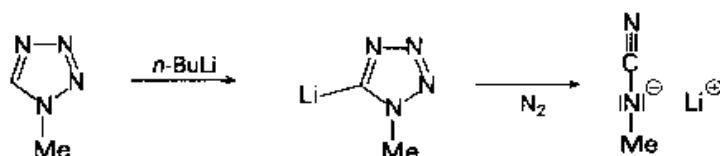
(3) 环-链互变异构 1,5-二取代四唑能异构化成叠氮亚胺<sup>[164]</sup>:



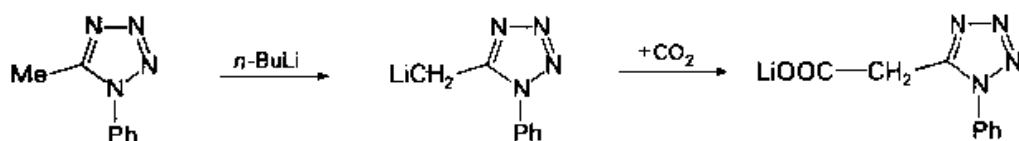
反应平衡取决于取代基  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  的性质。环-链互变异构现象在双环和多环体系中经常可以看到, 如咪唑并[2,3-*e*]四唑 3, 3 在碱的作用下可与 2-叠氮咪唑(4)达到平衡。

(4) 金属化反应 尽管在  $-60^\circ\text{C}$  下, 1-甲基四唑与正丁基锂在四氢呋喃中反应, 可在 5-位发生金属化, 但是, 当反应温度高于  $-50^\circ\text{C}$  时, 锂化产物会发生

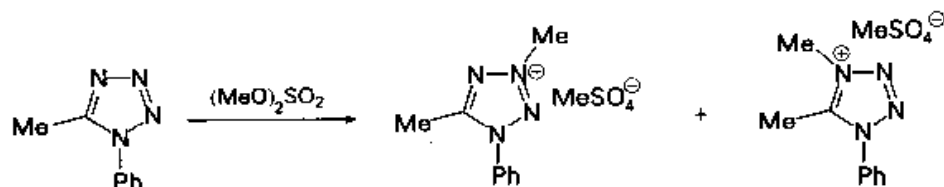
去重氮化反应生成甲氨基脒的锂盐：



对于1-位取代的5-烷基四唑类化合物，由于四唑部分的吸电子作用，5-位烷基部分可发生金属化反应。产物在室温下稳定，并能与亲电试剂进一步发生反应，如：



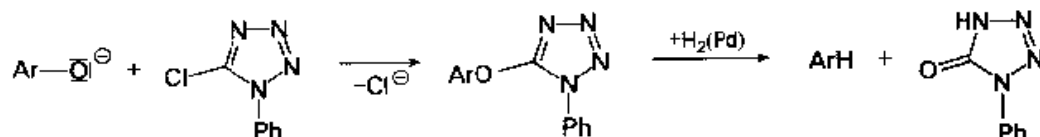
(5) 与亲电试剂的反应 四唑与硫酸二甲酯反应可生成3-和4-甲基季铵化的四唑混合物，比例为1.9:1(原著有误)。如：



与酰卤的酰化反应通常发生在2-位，但产物不稳定。

在四唑碳原子上的亲电取代反应中，只有1-苯基四唑和2-苯基四唑的溴化和乙酸汞化反应是已知的。硝酸的取代反应发生在苯环上。

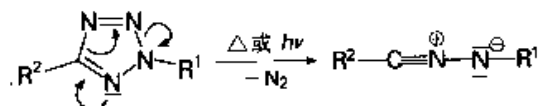
(6) 与亲核试剂的反应 5-卤代四唑能与亲核试剂发生取代反应，如在丙酮中与苯酚、碳酸钾反应生成酚醚类化合物：



酚醚类化合物经催化氢化，生成芳烃。苯酚脱氧正是基于该反应。

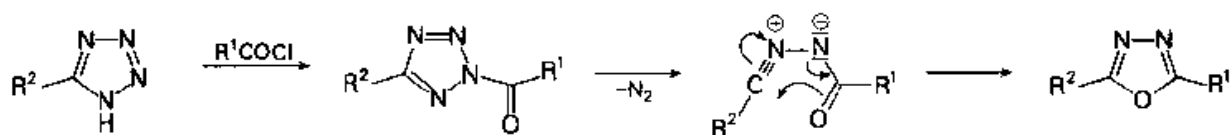
5-卤代四唑还可以与氮亲核试剂发生反应。

(7) 去重氮化反应 和1,2,3-三唑类似，2,5-二取代四唑能在加热或光照条件下去重氮化生成脒亚胺类化合物<sup>[165]</sup>：



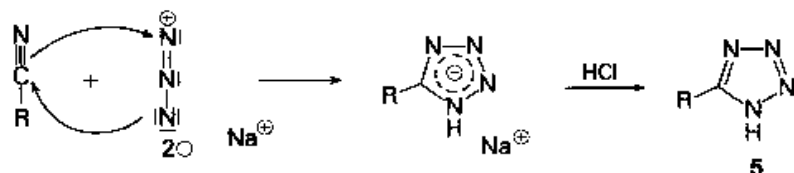
室温下，四唑晶体易发生爆炸性分解，并伴随着去重氮化反应的发生。

室温下，2-酰基四唑的溶液易发生去重氮化反应，产物酰基脒亚胺又可迅速环化生成1,3,4-噁二唑(Huisgen反应)：



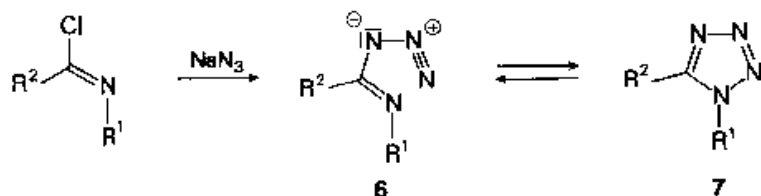
**C** 四唑类化合物的重要合成法的如下:

(1) 叠氮离子(如叠氮钠的 DMF 溶液)与腈发生[3+2]环加成反应生成 5-取代四唑 **5**<sup>[166]</sup>:



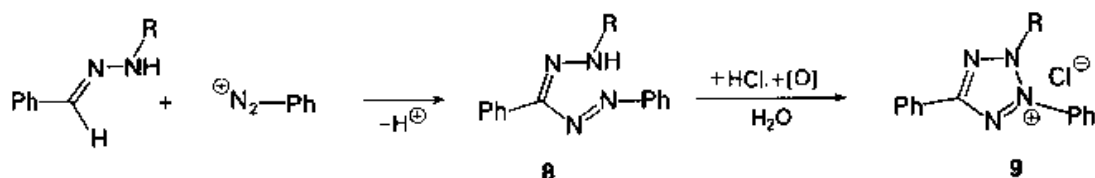
烷基、芳基或三甲基硅基叠氮化物与腈或异腈化物发生环加成反应生成 1,5-和/或 2,5-二取代四唑。

(2) 亚胺氯化物与叠氮化钠反应生成 1,5-二取代四唑 **7**:



该反应首先形成亚胺基叠氮化物 **6**, 然后, 在环-链互变异构的同时环化生成 1,5-二取代四唑。

(3) 四唑盐 **9** 可由甲腈 **8** (formazans) 经氧化环化反应制得:

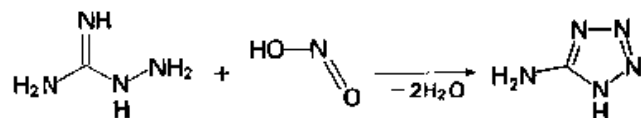


甲腈由脘和芳基重氮盐反应制备。当  $R = \text{Ph}$  时, 生成无色的 2,3,5-三苯基四唑氯化物。它在还原剂的作用下(如还原性酶)可再转化为红色的甲腈。通过这种方法, 可使易发生生物还原的细胞染色。

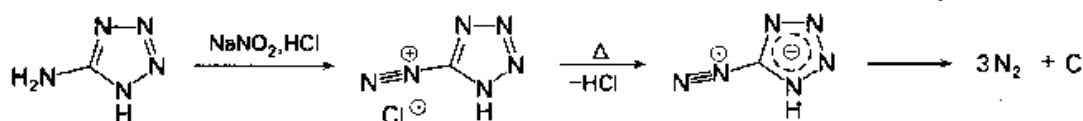
如果  $R$  是一个很好的离去基团(如甲苯磺酰基), 则甲腈环化生成 2,5-二苯基四唑。

**D** 四唑 无色晶体, mp  $156^\circ\text{C}$ , 可溶于水, 存在分子间氢键。

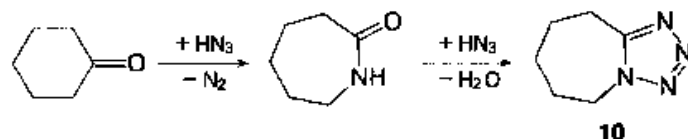
**5-氨基四唑** 无色晶体, 熔点  $203^\circ\text{C}$ 。它既可以由氨基胍与亚硝酸环缩合制得, 也可以由叠氮酸与氨脒环加成制备:



5-氨基四唑在亚硝酸钠和盐酸作用下可重氮化。反应时,高度易爆的重氮盐只能在溶液中处理。它可被次磷酸还原成四唑。在溶液中加热去重氮化生成单原子碳:

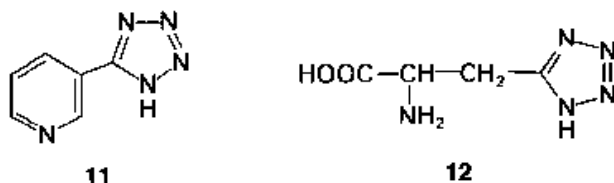


许多四唑类化合物具有生物活性。最著名的是1,5-环戊基四唑 **10** (pentetrazol, Cardiazol, 卡地阿唑)。它是中枢神经系统的活性强心剂、呼吸激动剂和镇静药拮抗剂(当巴比妥酸盐中毒的情况下注射用)。它由叠氮钠和硫酸混合物与环己酮加成制得,反应过程中经过中间体己内酰胺(Schmidt反应):



一些人工合成的 $\beta$ -内酰胺抗生素也含有1-甲基四唑-5-基取代基。

具有生物活性的羧酸,都有一个生物电子等排体,即可将羧基用四唑-5-基代替。四唑化合物的生物降解比羧酸更慢。例如,烟酸的四唑类似物 **11** 可降低血液中的脂肪酸和胆固醇的水平。



此外,一些合成肽含有天冬氨酸的四唑类似物 **12**。

5-磺胺基四唑可用作照相用感光乳剂的稳定剂,使照片清晰。四唑还被用作专用炸药和火箭燃料的添加剂。

**E** 四唑类化合物在合成中的主要应用是苯酚的脱氧化、氨腈的制备和通过Huisgen反应制备1,3,4-噁二唑。这些应用在前面均已讨论。

### 含有三个和四个杂原子的五员杂环类化合物的化学性质总结

- (1) 母体化合物均有芳香性。类吡啶氮原子使 $\pi$ 体系稳定,四唑尤为显著。
- (2) 类吡啶氮原子的碱性很低。碱性最低的为1,2,5-噁二唑、苯并三唑和四唑。
- (3) NH的酸性随着类吡啶氮原子数目的增多而增强,这是因为它们的阴离子(共轭碱)更加稳定。因而,四唑的 $pK_a$ 值和相应羧酸的 $pK_a$ 值相当。
- (4) 含有类吡啶和类吡咯氮原子的化合物具有互变异构现象。如1,2,3-三唑、苯并三唑、1,2,4-三唑和四唑。
- (5) 1,2,3-三唑和四唑的环上碳原子可发生金属化反应。烷基取代的1,2,5-

噻二唑、1,2,4-噻重氮、苯并三唑和四唑,其环的 $\alpha$ -位也可发生金属化反应。

(6) 含有类吡咯氮原子的化合物可被烷基化、酰化、磺化和硅烷化,之后还可被季铵化。

(7) 环上碳原子的亲电取代反应很慢或不能进行。

(8) 与亲核试剂的反应活性不太高。1,2,5-噻二唑、1,2,3-噻二唑和1,2,4-噻二唑类化合物易发生裂环反应。卤代化合物[如5-氯-1,2,4-噻二唑、3(5)-氯-1,2,4-三唑和5-氯代四唑]可发生亲核取代反应。

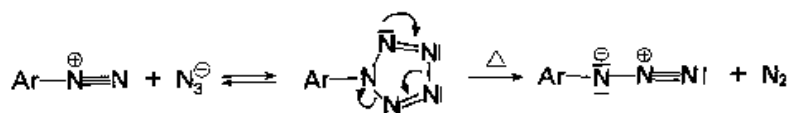
(9) 结构中含有一 $\text{N}=\text{N}$ —片段的化合物容易在加热和光照条件下去重氮化。

(10) 5-氨基-1,2,4-噻二唑、3-氨基-1,2,4-三唑和5-氨基四唑能发生重氮化反应。

(11) 这些化合物的合成方法如下:环缩合(1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并三唑、1,2,4-三唑)、环加成(1,2,3-三唑、四唑)、脱水成环(1,2,5-噻二唑)和环化反应(1,2,5-噻二唑-2-氧化物、1,2,4-噻二唑、1,2,3-三唑、四唑)。

(12) 1,2,5-噻二唑-2-氧化物、1,2,3-三唑、苯并三唑、1,2,4-三唑和四唑在有机合成中有特殊的应用。

在此,我们必须提出一个问题,四唑中的碳原子是否能用类嘧啶氮原子代替呢?即五唑能存在吗?到目前为止,只有芳基五唑在低于 $-30^{\circ}\text{C}$ 时从芳基重氮盐和叠氮钠溶液中分离得到。



4-二甲氨基苯基五唑已被证实是最稳定的衍生物。但该衍生物在温度高于 $50^{\circ}\text{C}$ 时易发生去重氮化作用,分解时会发生爆炸<sup>[167]</sup>。

## 参考文献

- 1 P. v. Rague Schleyer: Aromaticity. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1115.
- 2 I. G. John, L. Random, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3981.
- 3 R. S. Hosmane, J. F. Liebman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2303.
- 4 C. W. Bird, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13111, 17195;  
B. S. Jursic, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1387.
- 4a C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179.
- 5 E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York **1989**;  
S. Warren, *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 5th ed., Wiley, New York **1991**.
- 6 V. Amarnath, K. Amarnath, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301.
- 7 Xue Long Hou et al, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1955;  
G. Hajos, Z. Riedl, G. Kollenz, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3495.
- 8 M. E. Maier, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, *41*, 696;

- G. Piancatelli, M. D'Auria, F. D'Onofrio, *Synthesis* **1994**, 867.
- 9 L.F. Tietze, Th. Eicher, *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratory*, p 382, University Science Books, Mill Valley, CA **1989**.
- 10 M. Sauter, W. Adam, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 289.
- 11 Z. Chen, X. Wang, W. Lu, J. Yu, *Synlett* **1991**, 121.
- 11a Y. Nan, H. Miao, Z. Yang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 297.
- 12 R. Rodrigo, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2093.
- 13 T. Keumi, N. Tomioka, K. Hamanaka, H. Kakihara, M. Fukushima, T. Morita, H. Kitayama, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4671.
- 14 O. Hutzinger, M. Fink, H. Thoma, *Chemie in unserer Zeit* **1986**, 20, 165.
- 15 J.-C. Harmange, B. Figadere, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1711.
- 16 R. Amouroux, B. Gerin, M. Chastrette, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 4341.
- 17 W. G. Dauben, C. R. Kessel, K. H. Takemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6893; P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4595.
- 18 U. Koert, *Synthesis* **1995**, 115.
- 19 D. N. Reinhoudt, J. Greevers, W. P. Trompenaars, S. Harkema, G. J. van Hummel, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 424.
- 20 J. R. Angelici, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 387; A. Müller, E. Diemann, F.-W. Baumann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 18; C. Bianchini, A. Meli, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 109.
- 21 J. Nakayama, *Sulfur Reports* **2000**, 22, 123.
- 22 K. Jug, H.-P. Schluff, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 129.
- 22a R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 333.
- 23 Y. Miyahara, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 1147.
- 24 G. V. Tormas, K. A. Belmonte, M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11512.
- 25 J. Engel, *Chem.-Ztg.* **1979**, 103, 160; R. Böhm, G. Zeiger, *Pharmazie* **1980**, 35, 1.
- 26 G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147.
- 27 J. Roncali, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 711.
- 28 G. Catoni, C. Galli, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1906.
- 29 C. R. Noe, M. Knollmüller, K. Dangler, P. Gärtner, *Monatsh. Chem.* **1991**, 122, 185.
- 30 G. Schorrenberg, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 307.
- 31 see ref 7, p 532.
- 32 Y. Okuda, M. V. Lakshmikantham, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6024.
- 33 T.-S. Chou, H.-H. Tso, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1989**, 21, 257; T.-S. Chou, S.-Y. Chang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 1459.
- 34 M. Balon, M. C. Carmona, M. A. Munoz, J. Hidaigo, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7501.
- 35 M. Speranza, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 243.
- 35a Contrary to previous results sulfonation of pyrrole and 1-methyl pyrrole with SO<sub>3</sub>-pyridine complex was recently shown to afford mainly the 3-sulfonic acids: A. Mizuno et al., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6605.
- 36 S. Brandange, E. Holmgren, H. Leijonmarck, B. Rodriguez, *Acta Chem. Scand.* **1995**, 49, 922.
- 37 R. W. M. Aben et al., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1299.
- 38 S. P. Findley, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 644.
- 39 V. F. Ferreira et al., *Organic Preparations and Procedures Int.* **2001**, 33, 411.
- 40 E. Fabiano, B. T. Golding, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 3371.
- 41 See ref 7, p 325.

- 42 T. D. Lash, M. C. Hochner, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1671;  
also see ref 7, p 327.
- 43 R. ten Have, F. R. Leusink, A. M. van Leusen, *Synthesis* **1996**, 871;  
N. P. Pavri, M. L. Trudell, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649;  
A. R. Katritzky, D. Cheng, R. P. Musgrave, *Heterocycles* **1997**, *44*, 67.
- 44 G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 807.
- 45 D. Curran, J. Grimshaw, S. D. Perera, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391.
- 46 M. Munoz, P. Guardado, J. Hidalgo, M. Balcon, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5901.
- 47 P. Wiedenau, S. Blechert, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2033.
- 48 J. R. Sundberg: *Indoles, Best Synthetic Methods*, Academic Press, San Diego **1996**;  
G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045.
- 49 R. Cournoyer, D. H. Evans, S. Stroud, R. Boggs, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4576.
- 50 A. Yasuhara, Y. Kanamori, M. Kaneko, A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1999**, 529;  
A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915.
- 50a M. D. Collini, J. W. Ellingboe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7963;  
H.-Ch. Zhang, H. Ye, A. F. Moretto, K. K. Brunfield, B. E. Maryanoff, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 89.
- 51 D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, *25*, 607;  
K. Bast, T. Durst, R. Huisgen, K. Lindner, R. Temme, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3745;  
Y. Murakami et al, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 45;  
S. Wagaw, B. H. Yang, St. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251.
- 52 E. C. Kornfeld, E. J. Fomefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087; see ref 7, p 332.
- 53 D. M. Ketscha, L. J. Wilson, D. E. Portlock, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6254.
- 54 G. M. Karp, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, *25*, 481.
- 55 M. Alvarez, M. Salas, *Heterocycles* **1991**, *32*, 1391.
- 56 R. Bonnett, R. F. C. Brown, R. G. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 1432.
- 57 A. R. Katritzky, M. Karelson, P. A. Harris, *Heterocycles* **1991**, *32*, 329;  
Y. Kurasawa, A. Takada, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1805, 2057.
- 58 R. P. Kreher, H. Hennige, M. Konrad, J. Uhrig, A. Clemens, *Z. Naturforsch.* **1991**, *46*, 809.
- 59 U. Pindur, M. Haber, K. Sattler, *Pharmazie in unserer Zeit* **1992**, *21*, 21.
- 60 J. M. Pearson, *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 463.
- 60a Th. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, p 134, Thieme, Stuttgart 1986.
- 61 D. Enders, A. S. Demir, B. E. M. Rendenbach, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1731;  
D. Enders, W. Gatzweiler, U. Jegelka, *Synthesis* **1991**, 1137.
- 62 D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Organic Synthesis* **1987**, *65*, 173;  
see ref 7, p 443.
- 63 F. Mathey, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1994**, *87*, 139;  
G. Keglevich, Z. Böcskei, G. M. Keserü, K. Ujszaszy, L. D. Quin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5095.
- 64 B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 84;  
Y. N. Ito et al, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2071.
- 65 M. Hanack, G. Pawlowski, *Naturwissenschaften* **1982**, *69*, 266;  
J. M. Williams, M. A. Beno, H. H. Wang, P. C. W. Leung, T. D. Emge, U. Geiser, K. D. Carlson *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 261.

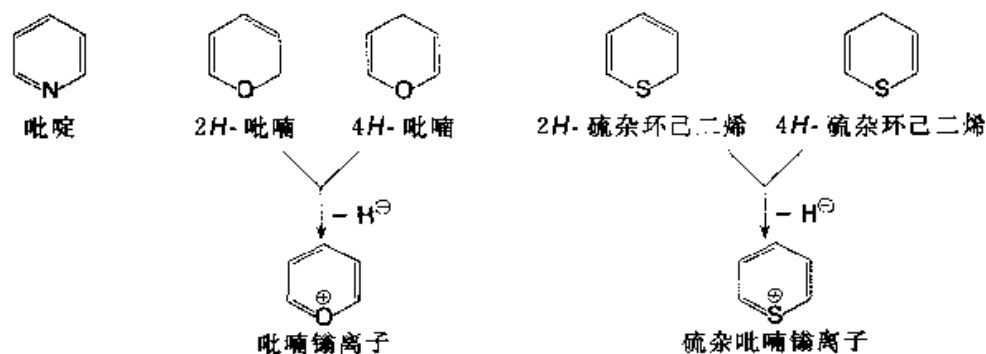
- 66 S. A. Haroutounian, *Synthesis* **1995**, 39.  
67 A. Hassner, B. Fischer, *Heterocycles* **1993**, 35, 1441.  
68 B. Iddon, *Heterocycles* **1994**, 37, 1321;  
C. M. Shafer, T. F. Molinsky, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2903.  
69 S. Marcaccini, T. Torroba, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, 25, 141;  
W. Huang, J. Pei, B. Chen, W. Pai, X. Ye, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10131;  
C. M. Shafer, T. F. Molinsky, *Heterocycles* **2000**, 53, 1167.  
69a C. J. Moody, K. J. Doyle, *Prog. Heterocycl. Chem.* **1997**, 9, 1.  
70 M. H. Osterhout, W. R. Nadler, A. Padwa, *Synthesis* **1994**, 123.  
71 T. Mukaiyama, K. Kawata, A. Sasaki, M. Asami, *Chem. Lett.* **1979**, 1117.  
72 F. Wang, J. R. Hauske, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6529.  
73 K. R. Kunz, E. W. Taylor, H. M. Mutton, B. J. Blackburn, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1990**, 22, 613.  
74 T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297.  
75 P. Zhou, J. E. Bluebaum, C. D. Burns, N. R. Natale, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7019.  
76 A. I. Meyers, W. Schmidt, M. J. McKennon, *Synthesis* **1993**, 250.  
77 see ref 7, p 384.  
78 M. Reuman, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1985**, 41, 837.  
79 A. K. Mukerjee, *Heterocycles* **1987**, 26, 1077.  
80 see ref 7, p 381.  
81 H. Wegmann, W. Steglich, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2580.  
82 J. Gonzalez, E. C. Taylor, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3753.  
83 P. Pevarello, M. Varasi, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1939.  
84 N. R. Natale, Y. R. Mirzaei, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, 25, 515.  
85 R. B. Woodward, R. A. Olofson, *Tetrahedron* **1966**, Suppl. 7, 415.  
86 G. Büchi, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9128.  
87 S. Kanemasa, O. Tsuge, *Heterocycles* **1990**, 30 (Special Issue), 719;  
C. J. Easton et al, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3589;  
R. H. Wallace, J. Liu, K. K. Zong, A. Eddings, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6791, 6795.  
88 P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, P. Simoni, *Synthesis* **1987**, 276.  
89 V. Jäger et al, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, 103, 491.  
90 K. Gothelf, I. Thomsen, K. B. G. Torssell, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 494.  
91 R. Müller, Th. Leibold, M. Pätz, V. Jäger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1295.  
92 S. K. Armstrong, S. Warren, E. W. Collington, A. Naylor, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4171.  
93 J. P. Freeman, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 241.  
94 U. Chiacchio, A. Lignori, A. Rescifina, G. Romeo, F. Rossano, G. Sindona, N. Uccella, *Tetrahedron* **1992**, 48, 123.  
95 B. Iddon, *Heterocycles* **1995**, 41, 533.  
96 M. Begtrup, L. B. L. Hansen, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 372.  
97 P. Kornwall, C. P. Dell, D. W. Knight, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 2417;  
A. Dondoni, *Synthesis* **1998**, 1681.  
98 E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2473.  
99 M. Lobell, D. H. G. Crout, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1867.  
100 H. Stetter, G. Dämbkes, *Synthesis* **1977**, 403.  
101 S. P. G. Costa et al, *J. Chem. Res.* **1997**, 314.  
102 H. Chikashita, S. Ikegami, T. Okumura, K. Itoh, *Synthesis* **1986**, 375;  
M. V. Costa, A. Brembilla, D. Roizard, P. Lochon, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1933.  
103 Y. Toya, M. Takagi, T. Kondo, H. Nakata, M. Isobe, T. Goto, *Bull. Soc. Chem. Jpn.*

- 1992, 65, 2604.
- 104 E. J. Corey, D. L. Boger, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 5, 9, 13.
- 105 T. Matsumoto, T. Enomoto, T. Kurosaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 610.
- 106 R. Kirrstetter, W. Dürckheimer, *Pharmazie* **1989**, 44, 177.
- 107 M. I. Page, A. P. Laws, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1609.
- 108 J. E. Baldwin, R. M. Adlington, R. Bohlmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 357.
- 109 D. McKinnon, K. A. Duncan, L. M. Millar, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1580.
- 110 B. Schulze, G. Kirsten, S. Kirrbach, A. Rahm, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1059.
- 111 M. Devys, M. Barbier, *Synthesis* **1990**, 214.
- 112 L. Hough, *Chem. Soc. Rev.* **1985**, 14, 357;  
B. Schulze, K. Ilgen, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 1;  
D. J. Ager, D. P. Pantaleone, S. A. Henderson, A. R. Katritzky, I. Prakash, D. E. Walters, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1802.
- 113 B. Iddon, R. I. Ngochindo, *Heterocycles* **1994**, 38, 2487.
- 114 M. P. Groziak, L. Wei, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4296;  
G. Shapiro, M. Marzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3401.
- 115 A. J. Arduengo, III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361;  
A. J. Arduengo, III, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 913;  
V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4036.
- 116 M. Begtrup, P. Larsen, *Acta Chem. Scand.* **1990**, 44, 1050.
- 117 A. A. Gridnev, I. M. Mihaltseva, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1547.
- 118 C. Lamberth, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 483;  
B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5637;  
J. Sisko, A. J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen, M. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1516.
- 119 R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 317.
- 120 T. H. Fife, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 325.
- 121 J. Catalan, R. M. Claramunt, J. Elguero, J. Laynez, M. Menendez, F. Anvia, J. H. Quian, M. Taajepera, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4105.
- 122 J. B. Hendrickson, M. S. Hussoin, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4137.
- 123 S. Schwoch, W. Kramer, R. Neidlein, H. Suschitzky, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2175.
- 124 S. E. Drewes, D. G. S. Malissar, G. H. P. Roos, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2913.
- 125 E. Poetsch, M. Casutt, *Chimia* **1987**, 41, 148;  
E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 57.
- 126 T. M. Krygowski, R. Anulewicz, M. K. Cyranski, A. Buchala, D. Rasala, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12295.
- 127 L.-Z. Chen, R. Flamang, A. Maquestiau, R. W. Taft, J. Catalan, P. Cabildo, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 179.
- 128 M. Ramos, I. Alkorta, J. Elguero, *Tetrahedron* **1997**, 53, 1403.
- 129 F. Effenberger, M. Roos, R. Ahmad, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1639.
- 130 J. W. Pavlik, E. M. Kurzweil, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6313;  
R. E. Connors, J. W. Pavlik, D. S. Burns, E. M. Kurzweil, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6321.
- 131 K. Makino, H. S. Kim, Y. Kurasawa, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 489; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36,
- 132 H. Garia, S. Iborra, M. A. Miranda, I. M. Morera, J. Primo, *Heterocycles* **1991**, 32, 1745.

- 133 J. Catalán, J. L. G. de Paz, J. Elguero, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 57.  
134 P. López-Alvarado, C. Avendano, J. C. Menéndez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 659.  
135 C. Dell'Erba, M. Novi, G. Pettillo, C. Tavani, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3529;  
S. Caron, E. Vazques, *Synthesis* **1999**, 588.  
136 A. R. Katritzky, M. Karelson, P. A. Harris, *Heterocycles* **1991**, *32*, 329;  
J. Kurasawa, A. Takada, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1805.  
137 A. J. Katritzky, P. Barczynski, D. L. Ostercamp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1987**, 969.  
138 A. Bosum-Dybus, H. Neh, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 823.  
139 Th. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, p 137, Thieme, Stuttgart **1986**.  
140 A. Dorlars, C.-W. Schellhammer, J. Schroeder, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 693.  
141 R. M. Claramunt, J. Elguero, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1991**, *23*, 273.  
142 M. Begtrup, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1129.  
143 W. Sliva, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1571.  
144 W. Sliva, A. Thomas, *Heterocycles* **1985**, *23*, 399;  
J. Stevens, M. Schweizer, G. Rauhut, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7326.  
145 N. P. Hacker, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5216.  
146 M. J. Haddadin, C. H. Issidorides, *Heterocycles* **1993**, *35*, 1503.  
147 B. D. Larsen, H. Eggert, N. Harrit, A. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 482.  
148 M. Fujita, T. Kobori, T. Hiyama, K. Kondo, *Heterocycles* **1993**, *36*, 33.  
149 L. Zirngibl: *Antifungal Azoles* Wiley-VCH, **1998**.  
150 K. Nielsen, I. Sötofte, J. Johansen, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 943.  
151 A. Albert, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1989**, 1903.  
152 M. R. Grimmet, B. Iddon, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1525.  
153 P. Zanirato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 2789.  
154 J. Catalan, P. Perez, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5276.  
155 R. J. Greenwood, M. F. Mackay, J. F. K. Wilshire, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 965.  
156 J. L. Flippen-Anderson, R. D. Gilardi, A. M. Pitt, W. S. Wilson, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 513.  
157 M. Begtrup, P. Vedsö, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 549.  
158 A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409;  
A. R. Katritzky, S. A. Henderson, B. Yang, *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1123;  
A. R. Katritzky, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1501.  
159 M. Balasubramanian, J. G. Keay, E. F. V. Scriven, N. Shobana, *Heterocycles* **1994**, *37*, 1951.  
160 K. Paulvannan, T. Chen, R. Hale, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8071.  
161 R. Raue, A. Brack, K. H. Lange, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1689.  
162 G. M. Ramos Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1219.  
163 S. J. Wittenberger, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1994**, *26*, 499; D. Moderhack, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 687.  
164 E. Cubero, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4723.  
165 G. Maier, J. Eckwerth, A. Bothur, H. P. Reisenauer, C. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1041.  
166 K. Koguro, T. Oga, S. Mitsui, R. Orita, *Synthesis* **1998**, 910;  
Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945.  
167 R. N. Butler, S. Collier, A. F. M. Fleming, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 801;  
R. N. Butler, A. Fox, S. Collier, L. A. Burke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, 2243.

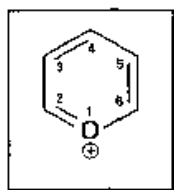
## 6 六 员 杂 环

和五员杂环一样，六员杂环的环张力也微不足道。吡喃和硫杂环己二烯(硫杂吡喃)分别有一个氧原子和硫原子，而吡啶有一个氮原子。它们都是中性的、含有一个杂原子和最多非连续双键的六员杂环母体化合物。和吡喃和硫杂环己二烯不同的是，吡啶是一个环状共轭体系。但是，吡喃和硫杂环己二烯脱去一个负氢离子就可转化成相应的环状共轭阳离子，即吡喃鎓离子和硫杂吡喃鎓离子(硫杂吡喃鎓离子)。



因此，含一个氧原子的杂环中最简单的苯类似物是吡喃鎓离子。

### 6.1 吡喃鎓离子



**A** 吡喃鎓离子有一个平面结构，是一个由差不多等长的 C-C 键和 C-O 键构成的轻微变形的六边形。有取代基的吡喃鎓盐，例如 3-乙酰基-2,4,6-三甲基体系(见图 6.1)，其 X-射线分析证实了这一点。

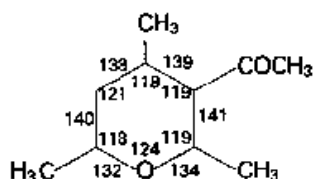
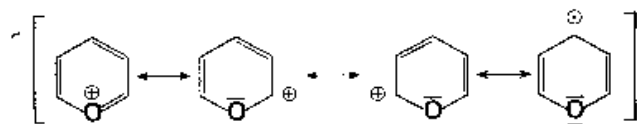


图 6.1 3-乙酰基-2,4,6-三甲基吡喃鎓鎓离子中的吡喃鎓键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

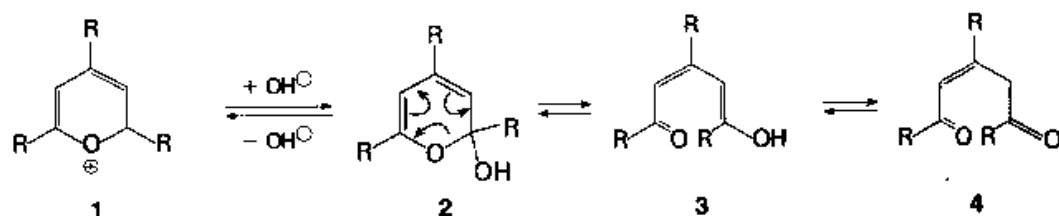
光谱数据,特别是 NMR 图谱显示,吡喃鎓离子是一个芳香体系,体系中正电荷杂原子强烈干扰  $\pi$  电子的离域作用:

| UV(乙醇)                | $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOH})$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CD}_3\text{CN})$ |
|-----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}$   | $\delta$                                 | $\delta$                                  |
| 270                   | H-2/H-6; 9.22                            | C-2/C-6; 169.2                            |
|                       | H-3/H-5; 8.08                            | C-3/C-5; 127.7                            |
|                       | H-4; 8.91                                | C-4; 161.2                                |
| 和吡喃鎓离子                | H-2/H-6; 9.23                            | C-2/C-6; 142.5                            |
| 对比( $\text{CDCl}_3$ ) | H-3/H-5; 8.50                            | C-3/C-5; 129.0                            |
|                       | H-4; 9.04                                | C-4; 148.4                                |

在环的 C-2, C-4 和 C-6 位置上,氧鎓杂原子的影响尤其明显;与异  $\pi$  电子的吡啶鎓离子(见 227 页)相比,它们在  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  NMR 谱中的化学位移向更低场移动。正是这个原因,吡喃鎓离子的  $\pi$  电子密度分布可以由简单的共振结构表示。

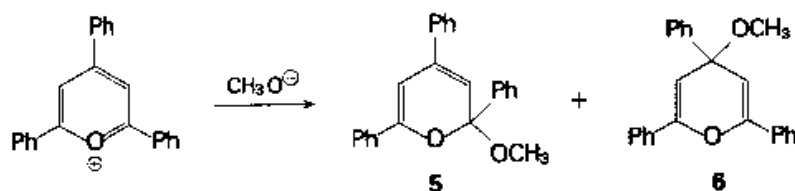


**B** 在吡喃鎓盐类化合物的反应中,主要是亲核离子加成到环 2/6-位和 4-位及其随后的反应<sup>[1]</sup>。进攻位点和产物取决于亲核试剂以及环上取代基的立体和电子性质。例如,吡喃鎓离子 1 和水溶性的碱反应生成烯-1,5-二酮 4 或者它们的烯醇互变异构体 3:



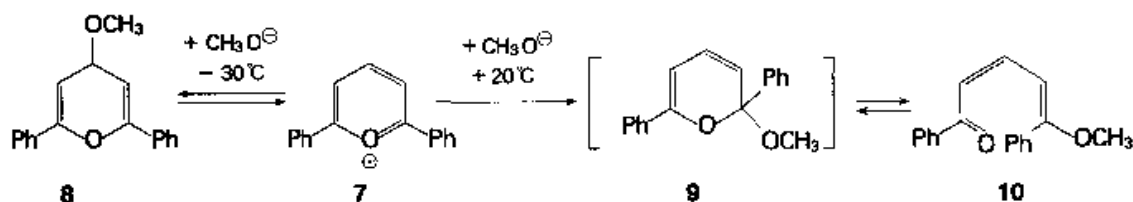
亲核试剂进攻 C-2, 首先形成 2-羟基-2H-吡喃 2, 接着发生电环化开环反应, 生成产物 3 和 4。这个开环反应是可逆的, 且未取代的吡喃鎓离子与水便可发生此反应。因此, 在酸性条件下, 3 和 4 可以重新形成吡喃鎓体系。

2,4,6-三苯基吡喃鎓离子可在 C-2 位和 C-4 位上发生加成反应, 例如, 与甲氧基负离子反应可生成甲氧基取代的 2H-和 4H-吡喃化合物 5 和 6:



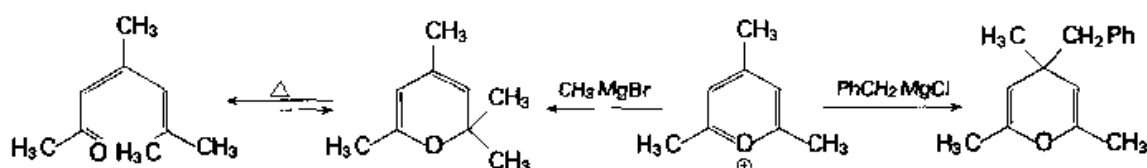
2,6-二苯基吡喃鎓离子 7 主要发生 C-4 上的加成反应。这里有一些例子可以证明加成的位置受动力学或热力学控制。在低温时, 甲氧基负离子与 7 加成生成

4*H*-吡喃 **8**，而在高温时，在 C-2 位上发生加成反应生成 2*H*-吡喃 **9**，进而形成开环化合物 **10**：

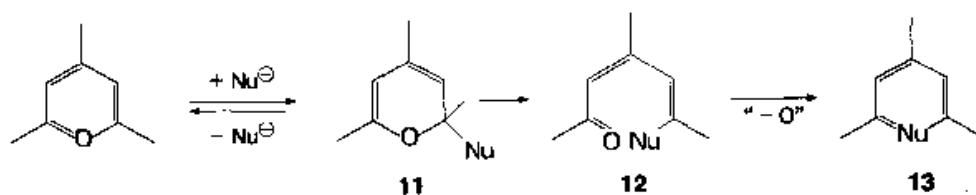


相应地，吡喃鎓离子 **7** 与  $\text{CH}$ -酸性化合物以及活化的芳烃等亲核试剂反应，然后发生脱氢反应生成新的吡喃鎓体系。

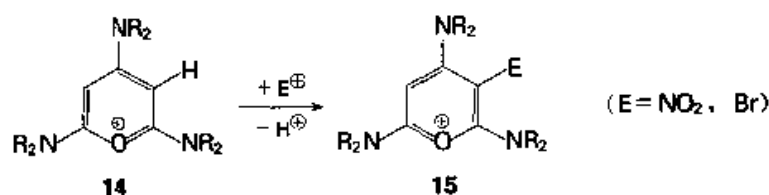
金属有机化合物对吡喃鎓离子加成主要生成 2*H*-吡喃，后经互变异构化生成二烯酮。苄基氯化镁是个例外，它生成了 4*H*-吡喃，原因不明。



亲核试剂与吡喃鎓离子反应在制备化学中非常重要，首先生成 2*H*-吡喃 **11**，随后发生开环反应生成二烯酮 **12**。在关环过程中，亲核试剂被引入环中，形成新的碳环或杂环体系 **13**。这个反应原理已用于许多有机合成中(见 228 页)。

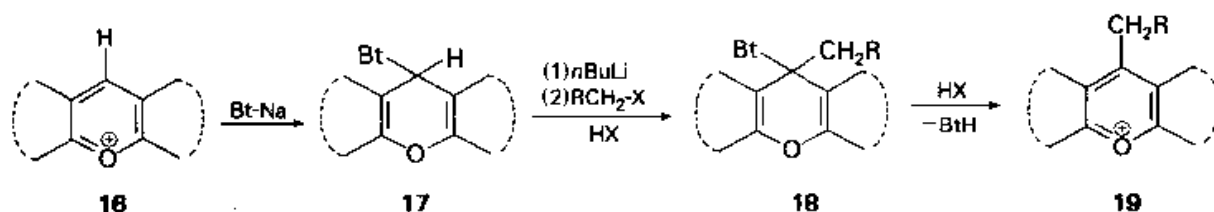


当吡喃鎓离子的 2-、4-和 6-位上连有供电取代基时，其基本反应性质发生改变。例如，2,4,6-三(二烷基氨基)吡喃鎓离子 **14** 不与亲核试剂反应，但很容易与亲电试剂(如， $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  或  $\text{BrCN}/\text{AlCl}_3$ ) 反应生成化合物 **15** (Schroth 1989)：

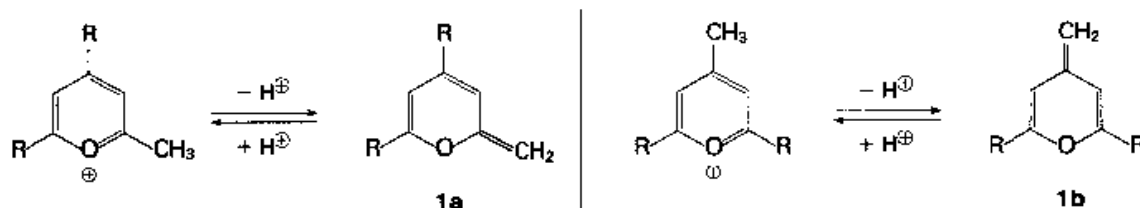


发生这样的反应归因于有取代基的吡喃鎓离子 **14** 没有环状离域  $6\pi$  体系的结构，而是定域的三亚甲基菁的结构<sup>[2]</sup>。

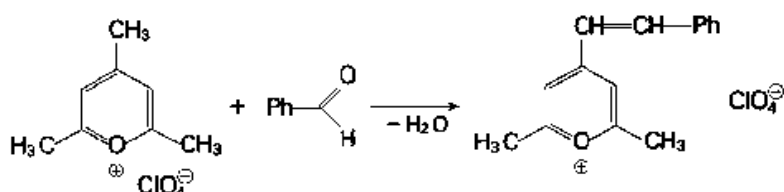
利用苯并三唑(Bt)参与的方法，可以使类似于 **16** 的取代吡喃鎓离子在 4-位上发生亲电取代反应(Katritzky<sup>[3]</sup>)。通过 Bt-Na 的加成反应，吡喃鎓盐 **16** 很容易被转化成 4-苯并三唑取代的 4*H*-吡喃 **17**。随后脱氢，通过烷基化反应捕获苯并三唑稳定的阴离子 **18**，酸水解去掉 **18** 中的苯并三唑部分得到 4-位取代的吡喃鎓离子 **19**<sup>[4]</sup>：



吡喃鎓体系中的 2-位, 4-位或 6-位上的取代烷基有明显的 CH-酸性。在碱的作用下, 与环相连的 CH 基团脱去质子生成 2-位或 4-位亚甲基吡喃 **1a** 或 **1b**:



烯醇 **1a** 和 **1b** 的末端 C 原子可被亲电试剂进攻, 这有利于发生形成 C—C 键的反应 (Aldol 缩合, Claisen 缩合等), 同时也是杂环体系的侧链具有反应活性的一个例子 (见 238 页)。4-亚甲基吡喃体系 **1b** 的对称共轭稳定性有利于亲电试剂进攻 4-位的烷基取代基, 例如, 2,4,6-三甲基吡喃鎓离子和苯甲醛发生区域选择性的 Aldol 缩合反应只生成 4-肉桂基衍生物:



**[C]** 吡喃鎓离子的逆合成分析 (图 6.2), 是基于氢氧根离子催化的开环反应 (见 224 页) 回推出 1,5-二羰基化合物 **20**~**22**。从这些原料开始, 通过环缩合, 脱去水或适当离去基可生成吡喃鎓离子。

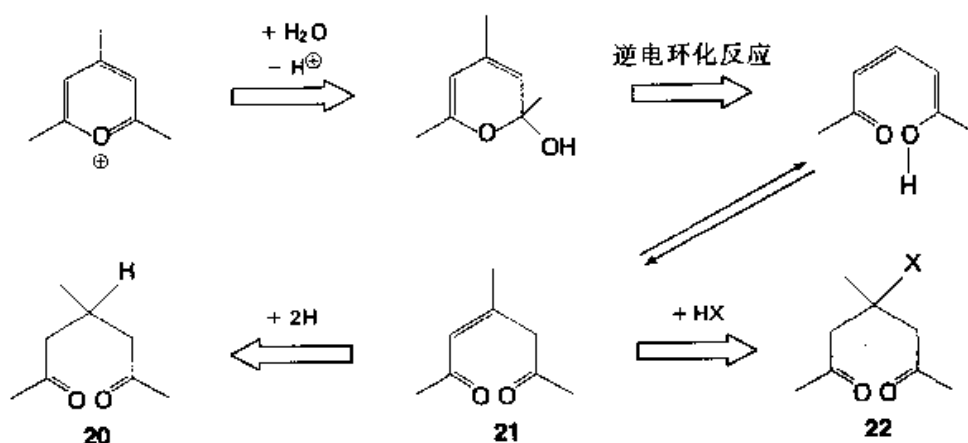
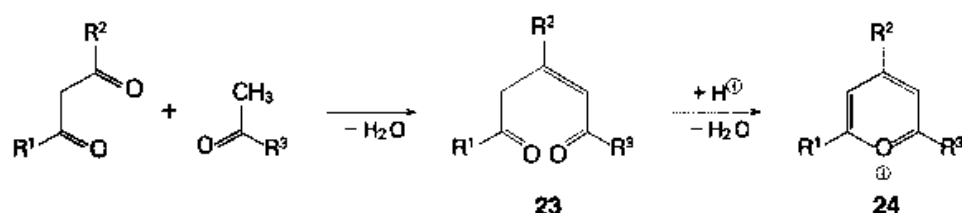


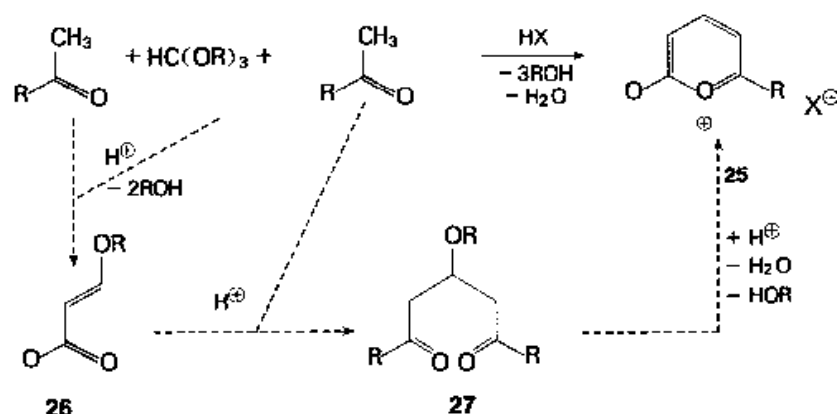
图 6.2 吡喃鎓离子的逆合成

(1) 在强酸存在下, 1,3-二羰基化合物与芳基甲基酮类化合物在乙酸酐中缩

合生成 2,4,6-三取代吡喃鎓离子 **24**：



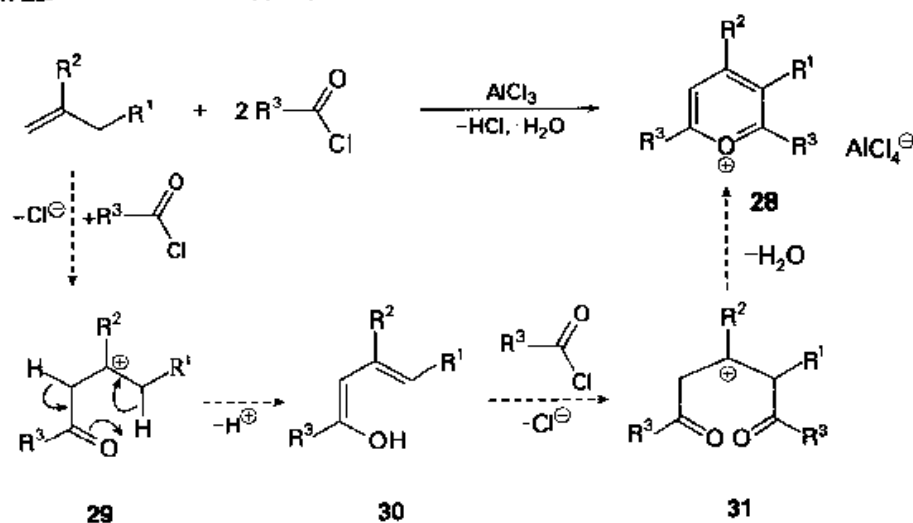
在该反应中，中间体是戊-2-烯-1,5-二酮 **23**。通过双亲电试剂的变化可以得到不同的取代化合物。例如，在强酸( $\text{HClO}_4$ ,  $\text{HBF}_4$ )存在下，两分子的芳甲酮和原甲酸酯反应生成 2,6-二取代的吡喃鎓盐 **25**：



第一步反应，原甲酸酯经由一个氧碳正离子  $\text{HC}^+(\text{OR})_2$  将甲基酮转化为烷氧烯基酮 **26**。然后又与另一分子的甲基酮反应生成 3-烷氧基-1,5-二酮 **27**，**27** 脱去一分子  $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{ROH}$  后成环。

氯乙烯基酮或氯乙烯基亚胺盐也可与芳基甲基酮缩合生成吡喃鎓盐<sup>[5]</sup>。

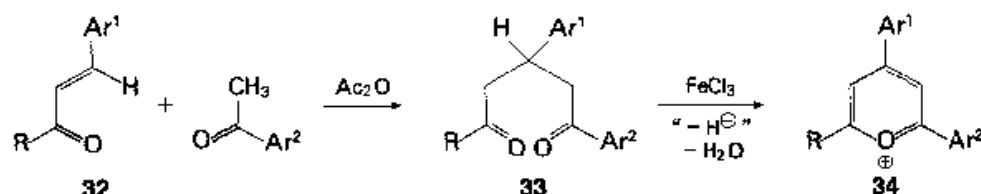
(2) 在 Lewis 酸如  $\text{AlCl}_3$  存在下，丙烯衍生物与酰氯或酸酐发生双酰化反应生成吡喃鎓盐 **28**(Balaban 合成法)：



该反应机理复杂。首先，烯烃酰化生成碳正离子中间体 **29**，随后 **29** 脱氢生成烯醇 **30**；**30** 继续酰化得到的正离子 1,5-二羰基化合物 **31** 脱水生成目标产物

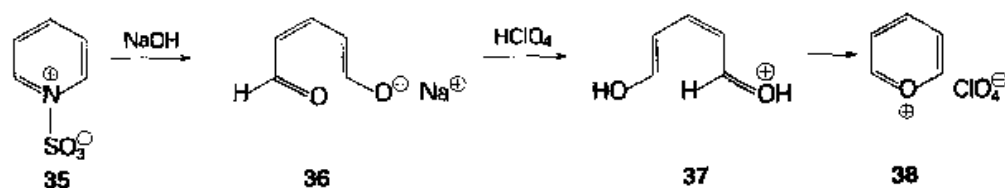
28. 使用 Lewis 酸可以控制产物的生成。使用醇或卤化物在原处生成烯烃, 使 Balaban 合成法在制备方面更具有价值<sup>[6]</sup>。

(3) 在氢负离子受体如  $\text{FeCl}_3$  存在下, 查儿酮 **32** 与芳甲基酮在乙酸酐中反应, 生成三取代的吡喃鎓盐 **34** (Dilthey 合成法):



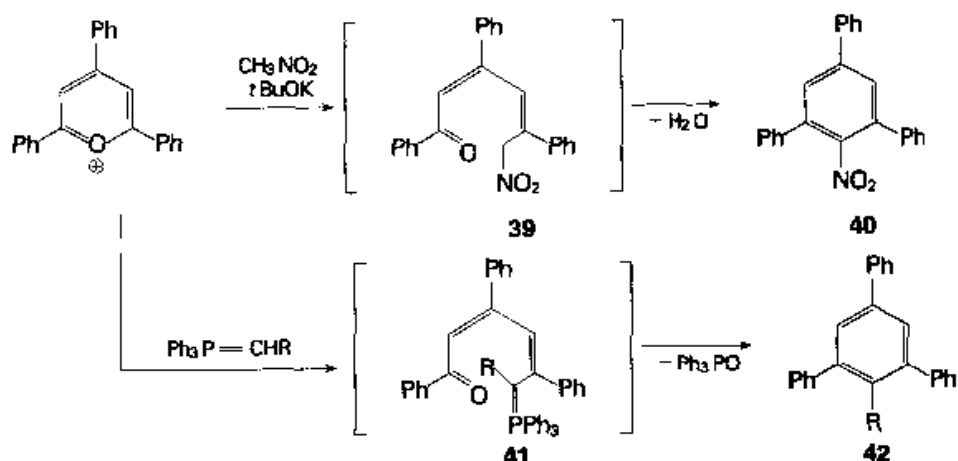
1,5-戊二酮类化合物 **33** 可通过 Michael 加成反应生成。一个更简单的制备法是, 在强酸和脱水剂存在下, 两分子的甲基酮与一分子没有  $\alpha\text{-H}$  的醛直接缩合, 生成在 2-位和 6-位有相同取代基的对称吡喃鎓盐。

**D** 吡喃鎓高氯酸盐 **38** 是无色的晶体, 该晶体易水解, 在  $275^\circ\text{C}$  时会发生爆炸性分解。通过用  $\text{NaOH}$  处理  $\text{N}$ -受体取代的吡喃鎓离子, 如  $\text{SO}_3$  复合物 **35** (见 229 页), 然后加入  $\text{HClO}_4$  即可制得。反应先生成橘黄色的 5-羟基-2,4-戊二烯醛 (戊烯二醛的烯醇式) **36** 的钠盐, 然后经过红色的质子化中间体 **37** 环化<sup>[7]</sup>:

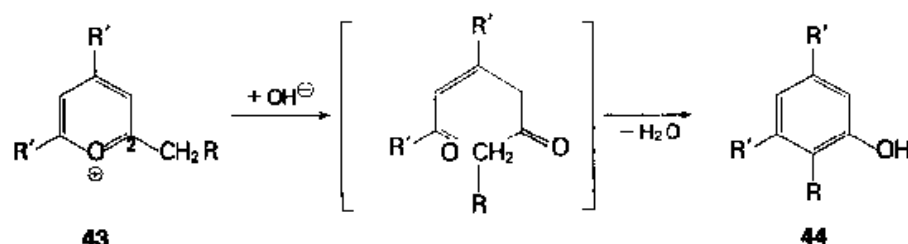


**E** 吡喃鎓盐是制备许多碳环和杂环化合物的有用中间体。在这些化合物的制备中, 主要涉及到吡喃鎓盐的 C-2 亲核性开环/重新合环 (见 187 页) 和侧链反应。

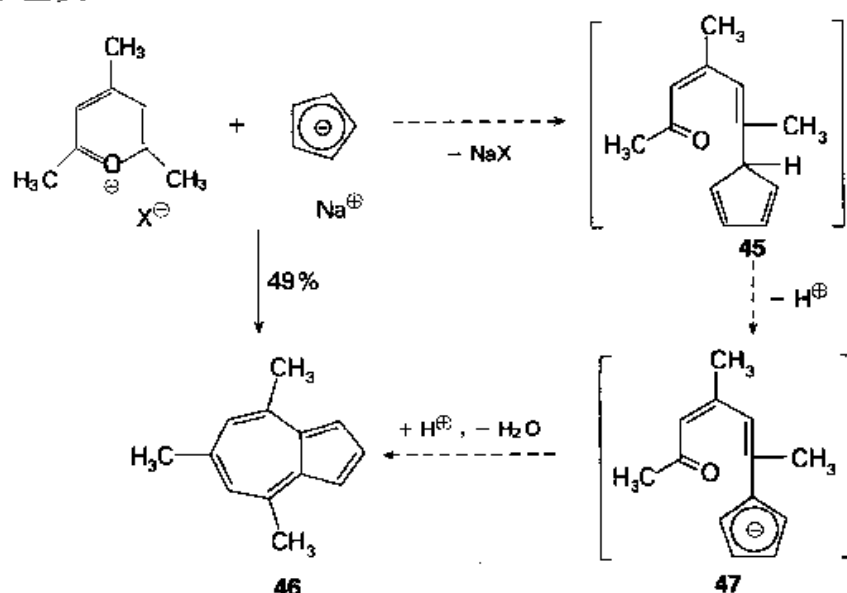
(1) 2,4,6-三苯基吡喃鎓离子与硝基甲烷反应生成二烯酮 **39**。随后发生分子内硝基-羟醛缩合反应 (nitro-aldol condensation) 生成 2,4,6-三苯基硝基苯 **40**。2,4,6-三苯基吡喃鎓离子与磷叶立德反应, 通过中间体开环磷烷 **41**, 生成 2-位取代的 1,3,5-三苯基苯 **42**:



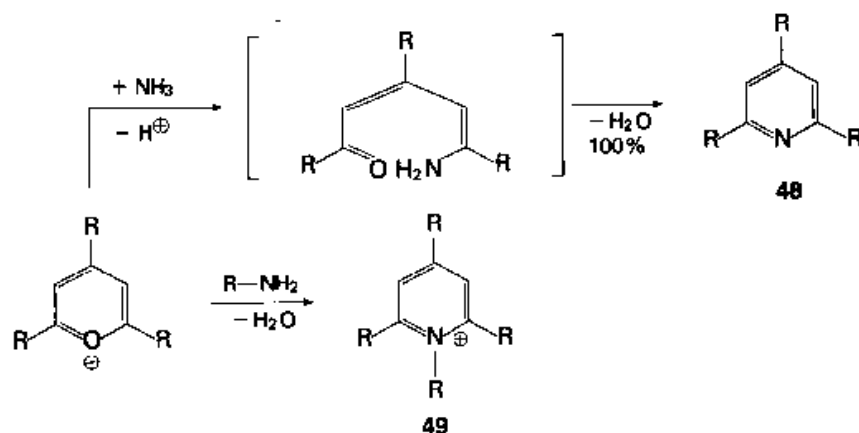
由 2-位或 6-位上被  $R-CH_2$  取代的吡喃鎓盐 **43** 可制备苯的衍生物。在碱性条件下氢氧根负离子对 C-2 位进行加成, 形成的中间体易发生分子内羟醛缩合反应, 结果是  $R-CH_2$  中的碳参与苯环的形成, 生成多取代的苯酚类化合物 **44**。



(2) 由环戊二烯负离子与吡喃鎓盐缩合制备萘化合物是吡喃鎓盐用于合成的一个极好例子(Hafner 1973<sup>[8]</sup>, 参照 261 页)。2,4,6-三甲基吡喃鎓盐与环戊二烯负离子反应生成 C-2 位开环的化合物 **45**, 随后可能是经过中间体 **47**, 闭环得到 4,6,8-三甲基萘 **46**。

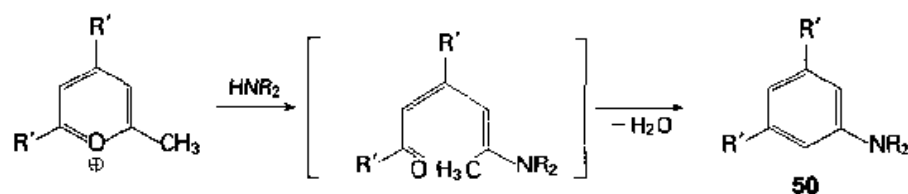


(3) 吡喃鎓盐与氨气反应可以生成吡啶 **48**, 而与伯胺反应则生成了吡啶鎓盐 **49**。

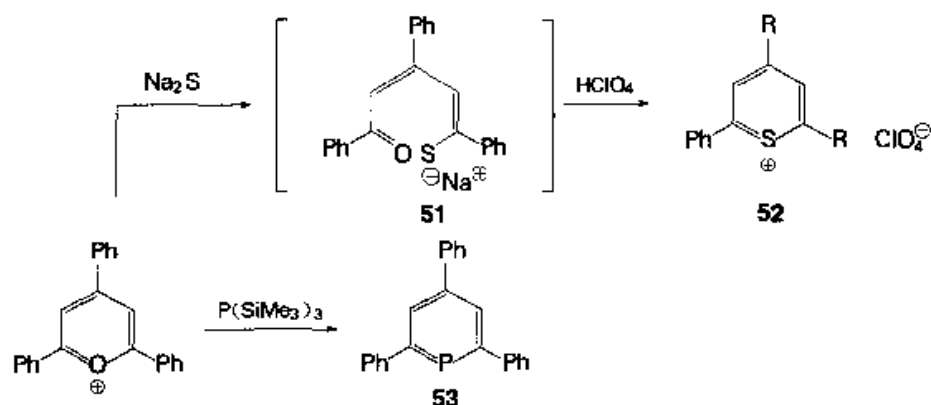


该类转化在温和的条件下可顺利进行<sup>[9]</sup>。与羟胺、酰肼和脲反应也能生成对应的吡啶衍生物, 但是仲胺和吡喃鎓离子反应则生成苯胺衍生物 **50**, 这类似

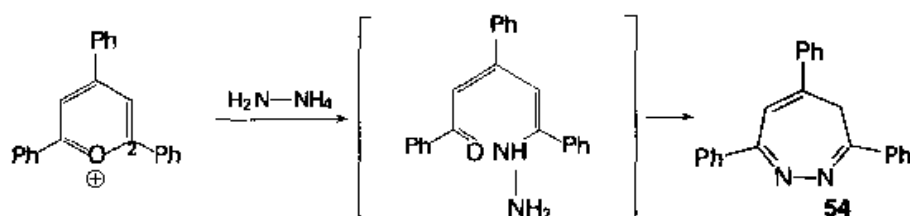
于由 43 形成 44 的反应:



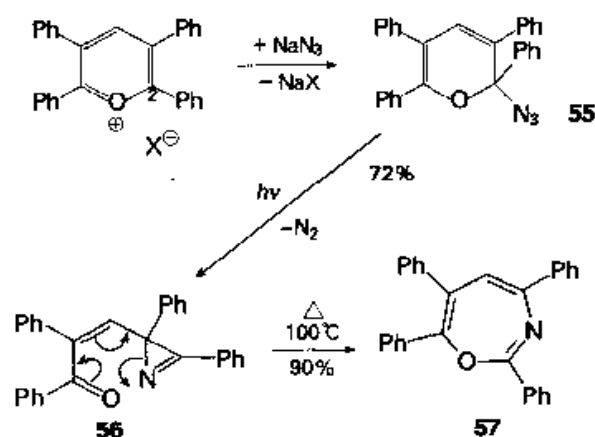
(4) 通过吡喃鎓离子也能形成其他杂环。例如, 用硫化钠使 C-2 位开环, 生成蓝色的二烯酮硫醇盐 **51**, **51** 经酸处理再环合生成硫代吡喃鎓盐 **52** (thiinum salt)。膦烷, 如  $\text{P}(\text{SiMe}_3)_3$ , 可以亲核取代吡喃鎓的氧原子, 该反应可以用来合成磷杂苯类化合物, 如 **53** (见 314 页):



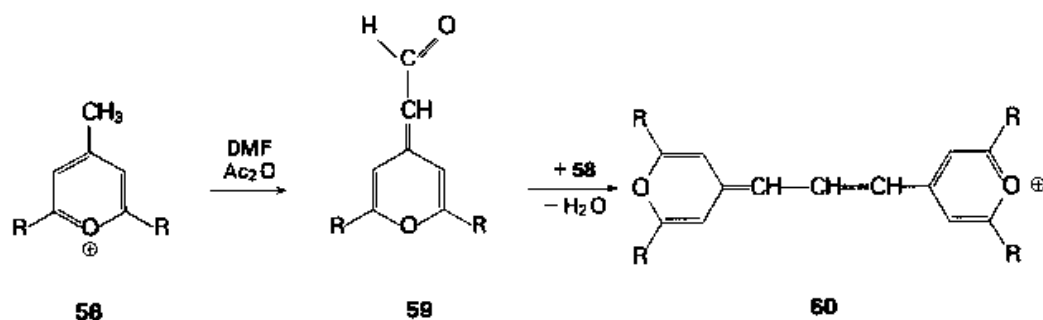
(5) 通过在吡喃鎓离子的 C-2 位上发生亲核取代反应, 也可扩环生成七员杂环。例如, 2,4,6-三苯基吡喃鎓离子与肼反应生成 4H-1,2-二氮杂萘 **54** (见 471 页):



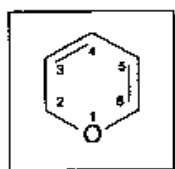
2,3,5,6-四苯基吡喃鎓盐与叠氮化物反应生成 2-叠氮基-2H-吡喃 **55**, **55** 经光学重排脱去一分子  $\text{N}_2$  生成中间体 **56** (azirine), **56** 再发生热力学合环反应生成 1,3-氧氮杂萘衍生物 **57** (oxazepine):



(6) 吡喃鎓离子侧链的反应活性有利于合成端基连有吡喃鎓或 4H-吡喃的酞菁染料(见 275 页)。例如, 由 4-甲基吡喃鎓离子 **58** 发生 Vilsmeier 甲酰基化反应, 生成甲酰亚甲基-4H-吡喃 **59**, **59** 再与第二分子的 **58** 发生羟醛缩合反应生成染料 **60**<sup>[10]</sup>:



## 6.2 2H-吡喃

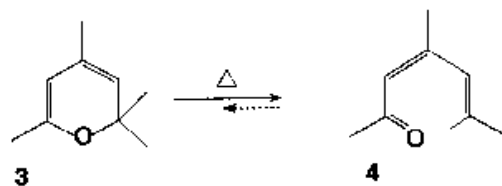


**A-C** 2H-吡喃类化合物的母体化合物至今没有分离到。但是, 2,2-二取代的衍生物已被合成, 如 **1** 和 **2**:

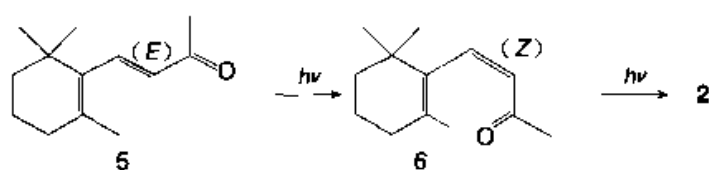


在 IR 光谱中, 2H-吡喃作为二烯醇醚类化合物在  $1600 \sim 1650\text{cm}^{-1}$  处显示 C=C 特征伸缩带。在  $^1\text{H}$  NMR 光谱中, 可以观察到烯烃质子峰, 如化合物 **2** 中, 烯烃质子的化学位移  $\delta = 4.89/5.60$  (3-H/4-H;  $\text{CCl}_4$ )。

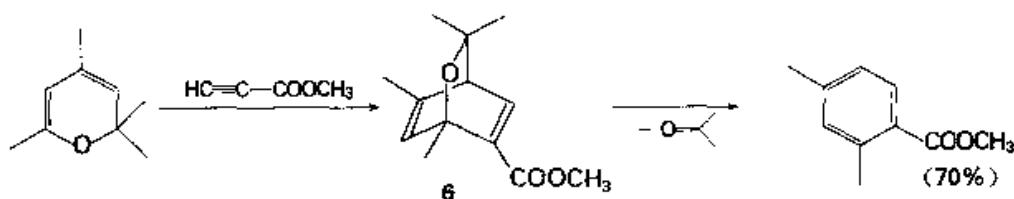
2H-吡喃类化合物的反应类似于氧杂环己二烯类化合物。O/C-2 键易发生热开环反应生成二烯酮类化合物, 例如由 **3** 得到 **4**:



由于这种电环化反应是可逆的, 所以二烯酮可用来制备 2H-吡喃。例如, 二烯化合物 **2** 就是通过 (E)- $\beta$ -紫罗兰酮在光照射下转化成 Z-异构体 (**5**→**6**), 然后环化制得。



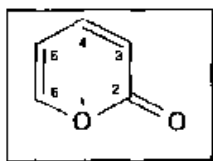
另外, 2*H*-吡喃可与活化多重键化合物发生[4+2]环加成反应。例如, 化合物 3 与丙炔酸酯发生区域选择性 Diels-Alder 反应生成了 6, 6 发生逆环化反应脱掉丙酮生成 2,4-二甲基苯甲酸酯:



2*H*-吡喃也可以通过 C-亲核试剂对吡喃鎓离子的加成而制备 (见 187 页)。

最重要的 2*H*-吡喃衍生物是相应的羰基化合物, 如将在 6.3 节中介绍的 2*H*-吡喃-2-酮。

### 6.3 2*H*-吡喃-2-酮



**A** 微波光谱学研究结果表明, 2*H*-吡喃-2-酮(1)为含有定域的 C-C 双键和单键的烯醇内酯类化合物, 其键参数如图 6.3 所示。

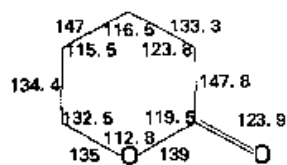
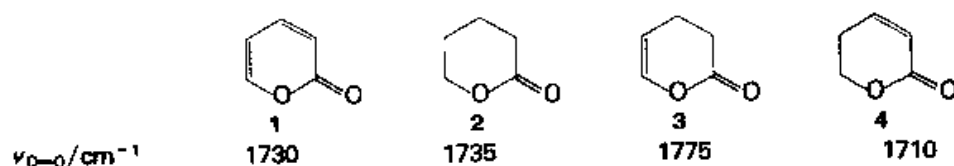


图 6.3 2*H*-吡喃-2-酮的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

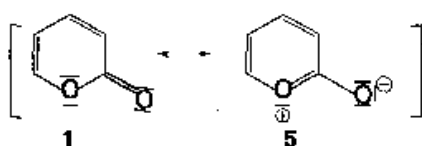
虽然分子中有吸电子组分(O 和 CO)存在, 2*H*-吡喃-2-酮的<sup>1</sup>H NMR 和<sup>13</sup>C NMR 光谱中没有显示明显的抗磁环流效应, 仅有少量的电荷去离域化效应引起化学位移向低场移动, 其数值与许多芳香类化合物相符<sup>[11]</sup>:

| <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(丙酮-d <sub>6</sub> ) |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| δ                                      | δ                                       |
| H-3: 6.38, H-5: 6.43                   | C-2: 162.0, C-4: 144.3, C-6: 153.3      |
| H-4: 7.58, H-6: 7.77                   | C-3: 116.7, C-5: 106.8                  |

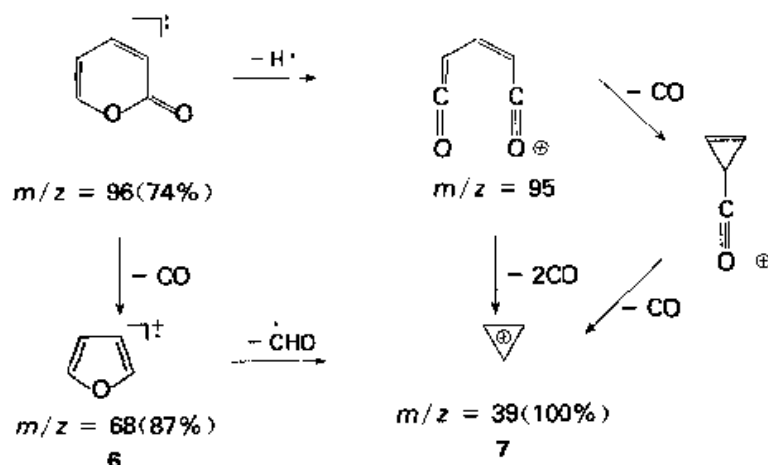
2*H*-吡喃-2-酮在 1730cm<sup>-1</sup> 附近有特征红外吸收峰。与其他六员内酯相比(2~4), 可以发现邻近的 C=C 对 C=O 的特征红外吸收峰的影响。



结果表明, 2H-吡喃-2-酮(1)中甜菜碱类结构 5 的特征并不重要:

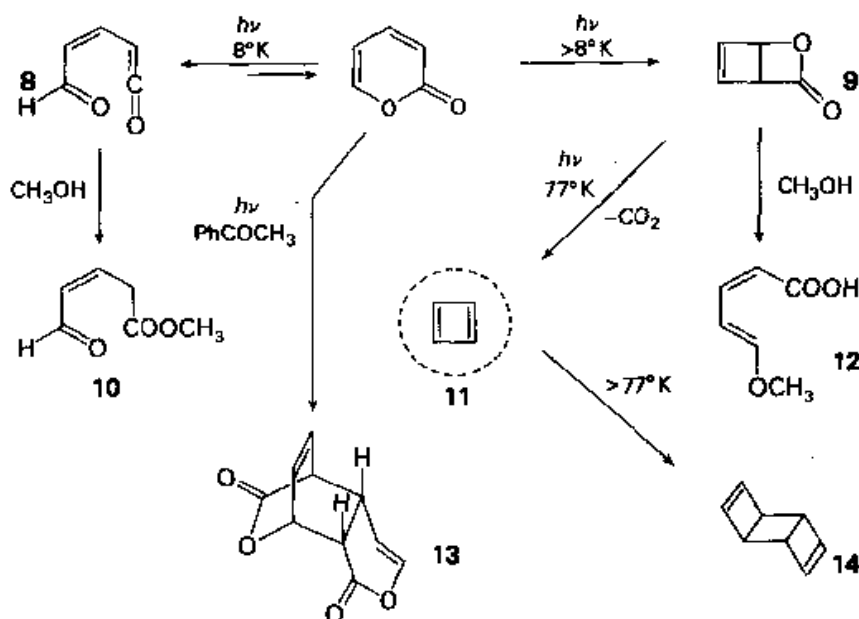


2H-吡喃-2-酮类化合物的质谱数据表明, 它们具有特征的质谱断裂方式, 主要的裂解碎片是呋喃和环丙烯碳正离子(6 和 7):



**B** 在 2H-吡喃-2-酮类化合物的反应中, 既表现出 1,3-二烯的性质, 也表现出内酯的性质。这通过上述的一系列分子间和分子内周环转变反应已得到证实。

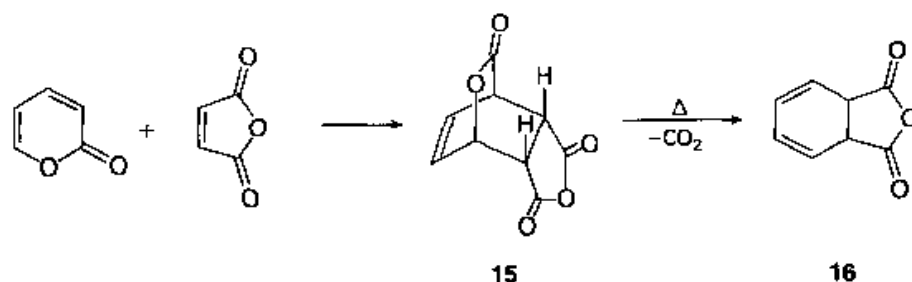
在 8°K<sup>●</sup>下, 2H-吡喃-2-酮发生光解导致 O/C-2 键电环化开环, 生成醛烯酮 8, 甲醇对 8 加成生成酯 10。2-吡喃-2-酮在较高温度或醚中光解导致 1,3-二烯发生电环化反应生成  $\beta$ 内酯 9, 甲醇对 9 加成生成烯醇醚 12。 $\beta$ 内酯 9 进一步光解发生脱羧反应, 生成环丁二烯 11 和它的衍生物, 如二聚体 14(Chapman)<sup>[12]</sup>:



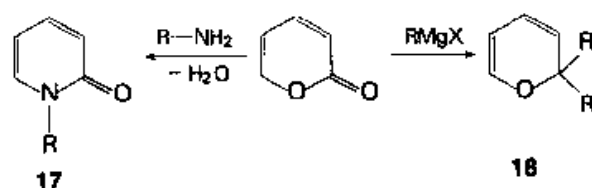
● 原著单位为“K”, 疑为“K”之误——编者注。

这些反应是通过 2H-吡喃-2-酮的激发单线态发生的。在三线态敏化剂存在下, 照射 2H-吡喃-2-酮会使它们二聚生成三环化合物 **13** 或其区域选择性异构体。

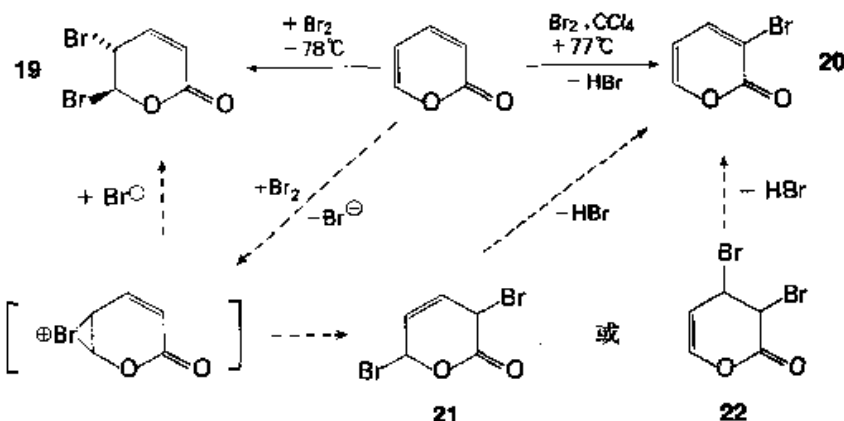
2H-吡喃-2-酮类化合物可以与活化的烯烃或炔烃发生 Diels-Alder 反应。例如, 2H-吡喃-2-酮与马来酸酐反应生成内型产物 **15**, 进一步发生热解脱羧反应生成 1,2-二氢邻苯二甲酸酐 **16**。该反应是 2H-吡喃-2-酮在合成中的一个重要应用(见 199 页)。



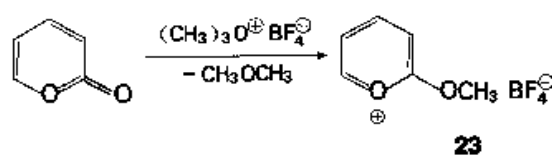
亲核试剂经常会进攻 2H-吡喃-2-酮的羰基碳原子。例如, 2H-吡喃-2-酮与伯胺反应生成 N-取代的 2-吡啶酮 **17**, 而与格氏试剂反应则生成 2,2-二取代的 2H-吡喃 **18**:



亲电试剂在 2H-吡喃-2-酮的 3 位发生取代反应。在高温时, 2H-吡喃-2-酮和溴反应生成 3-溴-2H-吡喃-2-酮 **20**。但是在低温时, 定量地生成反式加成产物 **19**。高温时, 先生成的是二溴加成产物 **21** 或 **22**, 然后脱去 HBr 生成取代产物 **20**:



如用三甲基氧吡喃的四氟硼酸铯盐, 在 2H-吡喃-2-酮的羰基氧原子上, 可发生烷基化反应生成 2-烷氧基吡喃鎓离子 **23**:



**C** 2H-吡喃-2-酮的逆合成分析如图 6.4 所示。路线 a 和 b 均依据 O/C-2 键断开，回推出 5-位有羰基的戊烯酸 **24** 和 **25** 为起始原料。

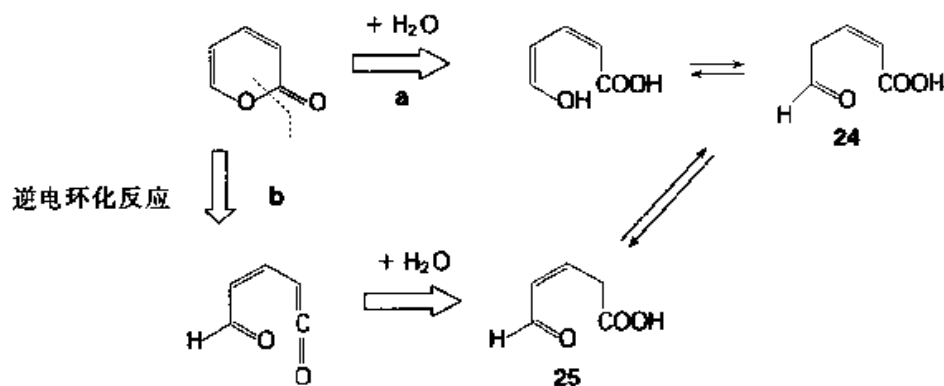
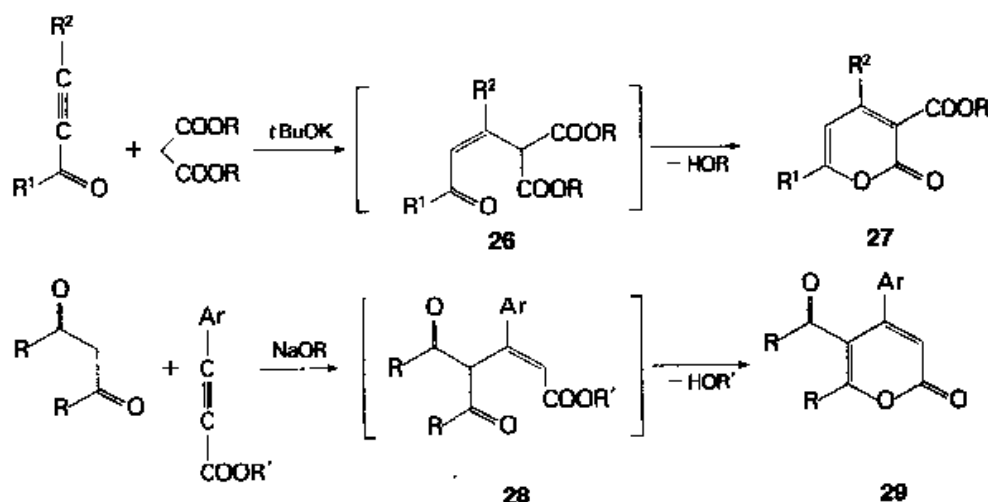


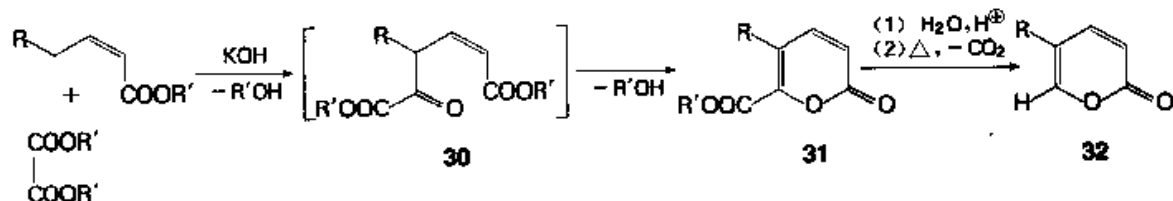
图 6.4 2H-吡喃-2-酮逆合成分析

(1) 炔酮与马来酸酯或丙炔酸与 1,3-二酮发生碱催化的环缩合反应，分别生成 2H-吡喃-2-酮-3-羧酸酯 **27** 或 5-酰基-2H-吡喃-2-酮 **29**：

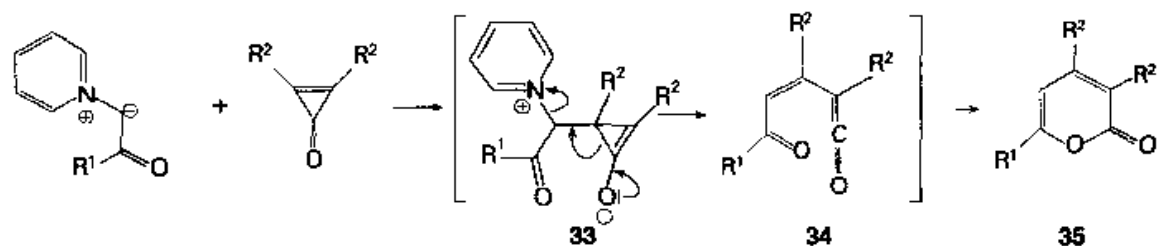


第一步是 Michael 加成反应，生成的中间体  $\delta$ -羰基戊烯酸酯 **26** 和 **28** 进一步发生烯醇化和内酯化反应形成 2H-吡喃-2-酮。

(2) 巴豆酸酯(未取代或  $\gamma$ -取代)和草酸酯在碱催化下发生缩合反应生成  $\delta$ -羰基戊烯酸酯 **30**。在酸存在下，**30** 环合生成 2H-吡喃-2-酮-6-羧酸酯 **31**，**31** 经水解、脱羧得到 2H-吡喃-2-酮(**32**)：

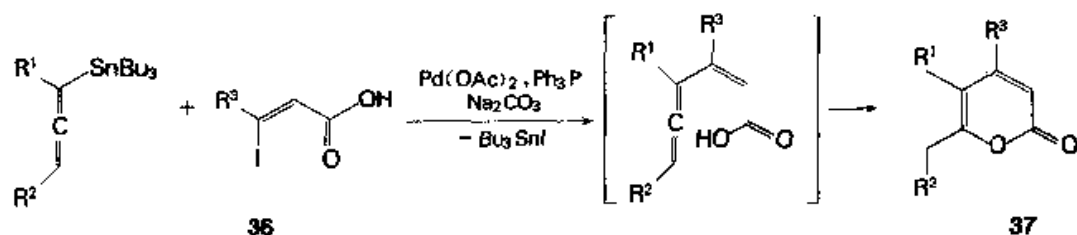


(3) 吡啶鎓烯醇甜菜碱(见 239 页)与具有  $C_3$ -构筑单元的环丙烯酮类化合物<sup>[13]</sup>反应，生成 3,4,6-三取代的 2H-吡喃-2-酮 **35**：

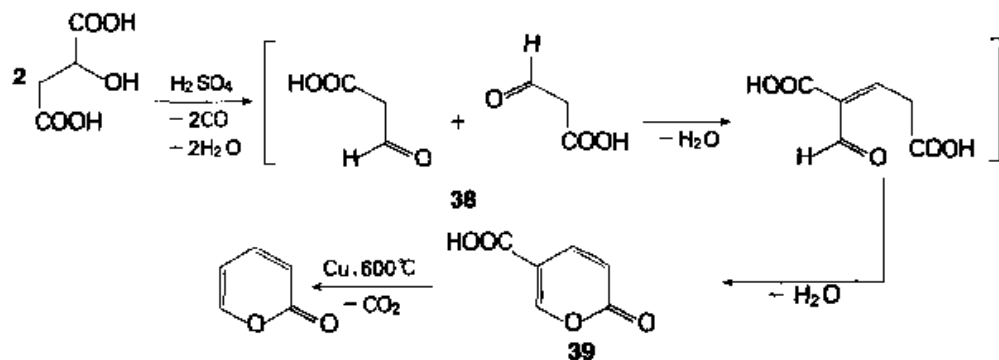


首先,吡啶鎓叶立德与环丙烯酮发生 Michael 加成反应,生成的中间体 33 重排消除吡啶环得到酮基烯酮 34, 34 环化得到 2*H*-吡喃-2-酮类化合物 35。硫鎓和磷鎓叶立德可以代替吡啶鎓烯醇甜菜碱发生反应。

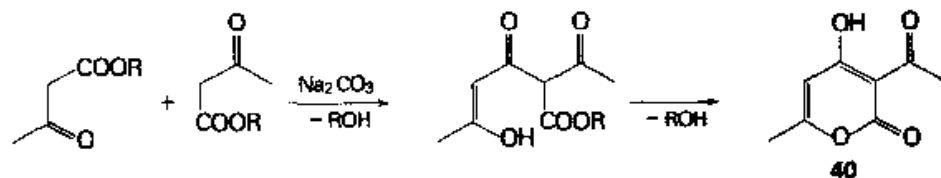
(4) 在 Pd-催化下,丙二烯基锡类化合物与  $\beta$  碘代丙烯酸 36 反应可生成 2*H*-吡喃-2-酮 37, 反应可能经过 Stille 偶合过程<sup>[14]</sup>:



**D** 2*H*-吡喃-2-酮是无色液体, bp 208°C, 由 2*H*-吡喃-2-酮-5-羧酸 39(香豆酸)脱羧制得。39 是由苹果酸在  $H_2SO_4$  作用下得到的, 反应先形成甲酰基乙酸 38, 然后 38 发生自身缩合生成中间体 39。

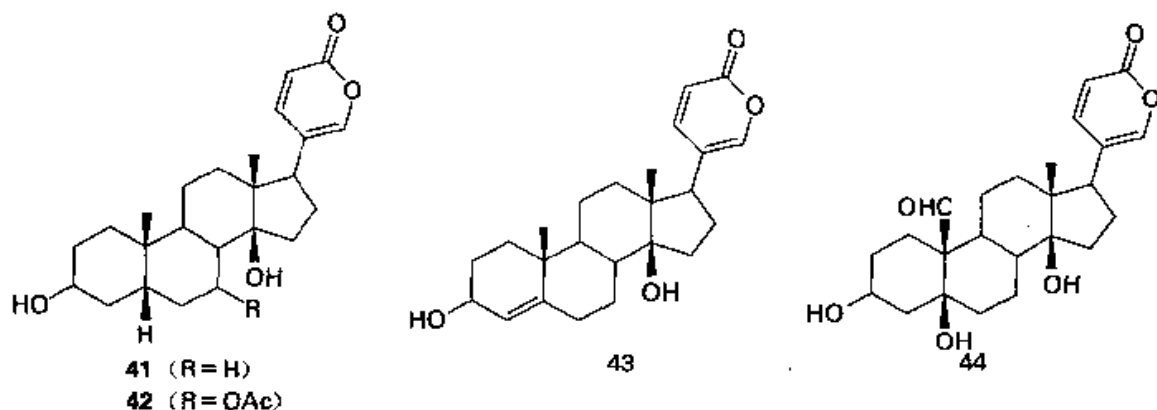


脱氢醋酸 40(3-乙酰基-4-羟基-6-甲基-2*H*-吡喃-2-酮)由乙酰乙酸乙酯在  $Na_2CO_3$  存在下自身缩合制得<sup>[15]</sup>:



蟾蜍二烯内酯(bufadienolides)类化合物是一类具有 A/B-*cis* 或  $\Delta^4$ , B/C-*trans*-和 C/D-*cis*-结构的甾体化合物。它们的结构特征是在 D-环的 C-17 位上连有一个 2*H*-吡喃-2-酮取代基。蟾蜍灵 41(bufoalin)和蟾蜍它灵 42(bufotalin)是毒蟾蜍(如海蟾蜍, 蟾蜍)毒液分泌物中的一种辛二酰精氨酸酯。海葱苷元 43(scillari-

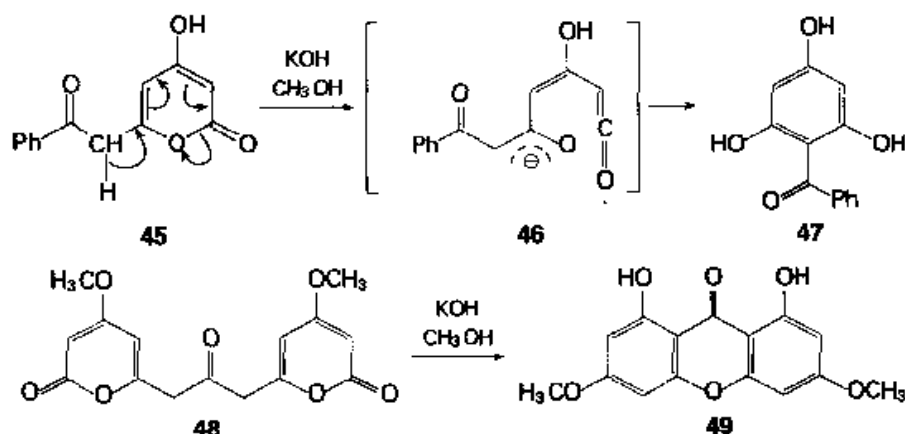
genin)和嚏根苷元 44(hellebrigenin)分别以 3-O-糖苷的形式存在于新鲜的螳螂虾(海葱属)和圣诞玫瑰(尼日尔嚏根草属)中。



蟾蜍二烯内酯是一种具有阳性强力作用的强心药(增强心肌收缩力)。

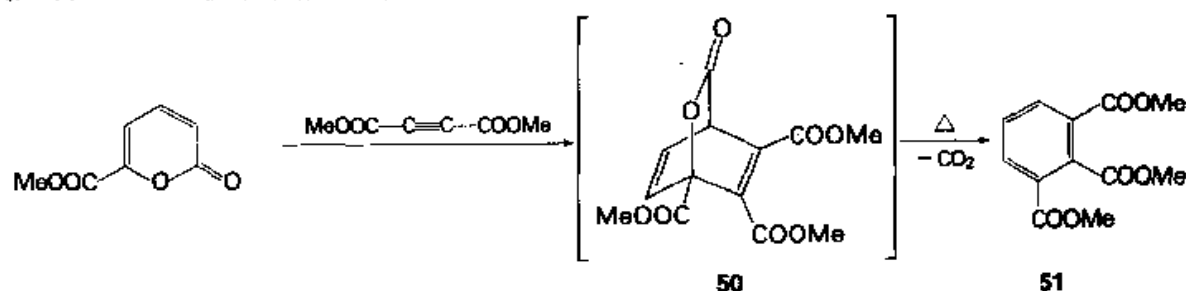
**[E]** 2H-吡喃-2-酮类化合物容易发生：①碱催化的成环反应；②生成多取代苯类衍生物的 Diels-Alder 反应。

(1) 6-苯甲酰甲基-4-羟基-2H-吡喃-2-酮 45 用 KOH 的甲醇溶液处理生成苯甲酰基间苯三酚 47：

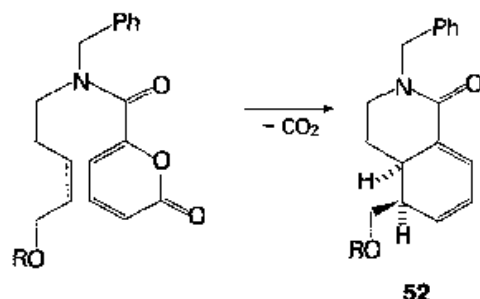


负离子 46 的异构化，与 Dimroth 重排反应类似(见 167 页)，被认为是该反应的关键步骤。该反应原理在化合物 49(xanthone)的合成中得到应用，它通过双-2H-吡喃-2-酮 48 的碱催化异构化很容易制得。

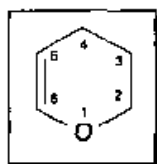
(2) 2H-吡喃-2-酮-6-羧酸甲酯与乙炔二羧酸酯发生 Diels-Alder 反应形成环加成产物 50，50 发生热分解脱羧反应，生成 1,2,3-苯三甲酸酯(51，半苯酸三酯)：



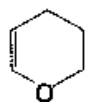
在该反应的分子内反应中, 利用立体限制的烯烃可立体选择性地构建成具有多个立体中心的六员杂环。在育亨宾(yohimbine)的合成中, 主要构建块 **52** 的制备就是一个很好的例子<sup>[16]</sup>;



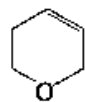
## 6.4 3,4-二氢-2H-吡喃



**A** 3,4-二氢-2H-吡喃和 5,6-二氢-2H-吡喃是由 2H-吡喃衍生的环己烯氧杂类似物。



3,4-二氢-2H-吡喃

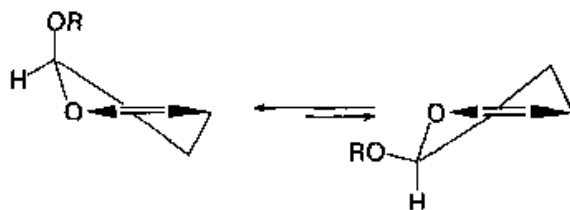


5,6-二氢-2H-吡喃

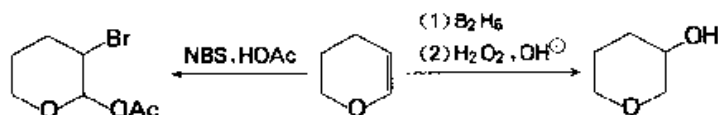
NMR 和 IR 光谱数据显示, 3,4-二氢-2H-吡喃有环状烯醇醚的光谱和结构特征:

| IR(膜)                    | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{cm}^{-1}$ | $\delta$                        | $\delta$                           |
| 1630                     | H-2; 3.97                       | H-5; 4.65                          |
|                          |                                 | C-2; 65.8                          |
|                          |                                 | C-4; 19.6                          |
|                          |                                 | C-6; 144.2                         |
| C=C 伸缩带                  | H-3/H-4; 1.90                   | H-6; 6.37                          |
|                          |                                 | C-3; 22.9                          |
|                          |                                 | C-5; 100.7                         |

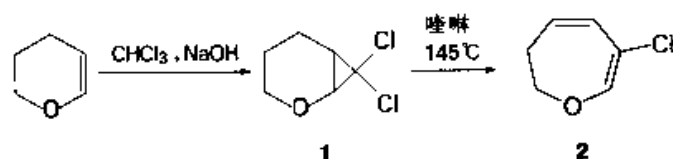
拉曼光谱显示, 在室温下, 3,4-二氢-2H-吡喃主要是以扭曲角为  $23^\circ$  的半椅式构象存在。根据  $^1\text{H-NMR}$  数据, 2-烷氧基和 2-芳氧基取代的 3,4-二氢-2H-吡喃都存在一个构象平衡。由于端基异构效应(见 204 页), 其优势构象中 2-OR 处于直立位置:



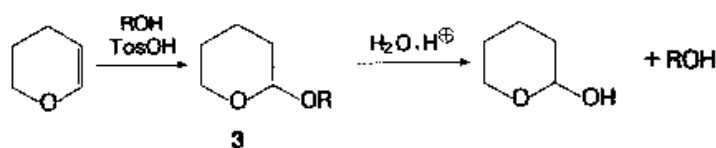
**B** 3,4-二氢-2H-吡喃类化合物与预料中一样,能发生富电子双键化合物的反应。例如,它们能与HX和HOX(X=卤素)发生亲电加成反应,与硼烷发生硼氢化反应,且具有区域选择性:



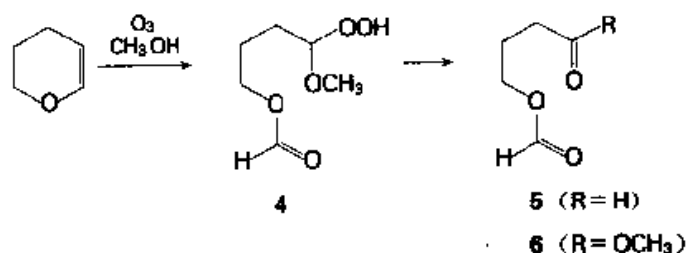
3,4-二氢-2H-吡喃也可以发生[2+1], [2+2]和[4+2]环加成反应。它与二氯卡宾反应生成加成产物1,1脱氯化氢开环生成2,3-二氢氧杂萜系化合物2。该合成方法在制备上有一定的意义:



在酸催化下,醇和酚类化合物与3,4-二氢-2H-吡喃发生加成反应生成2-烷氧基(芳氧基)-四氢吡喃3<sup>[16a]</sup>。这些环状缩醛产物在碱中稳定,但即使稀酸也能使其水解。因此,羟基的功能可以被可逆性阻断(在有机合成中用作羟基保护基)。

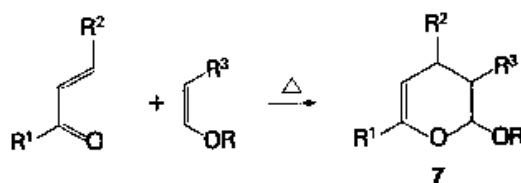


3,4-二氢-2H-吡喃可被硝酸氧化成戊二酸;而用OsO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>氧化则生成相应的1,2-乙二醇;用臭氧氧化生成过氧化物4,4与(*n*-BuO)<sub>3</sub>P反应生成醛5,与TosCl/吡啶反应生成酯6:



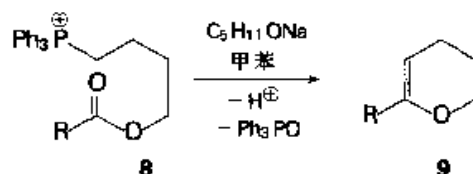
**C** 3,4-二氢-2H-吡喃类化合物的制备方法如下。

(1)  $\alpha,\beta$ -不饱和羧基化合物与乙烯基醚发生[4+2]环加成反应,生成2-烷氧基-3,4-二氢-2H-吡喃7:



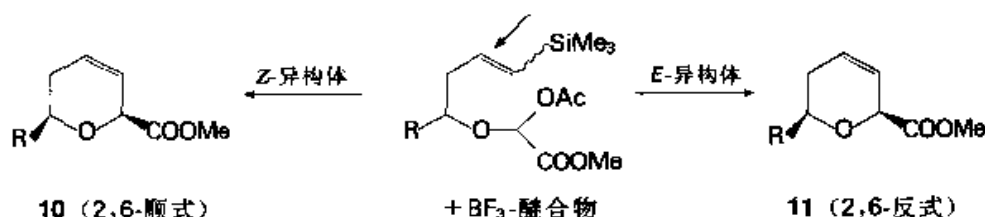
这是一个具有逆向电子要求的杂 Diels-Alder 反应<sup>[17]</sup>。2-烷氧基-3,4-二氢-2H-吡喃 7 可作为掩蔽的 1,5-二羰基化合物用于合成中(见 253 页)。

(2) 4-乙酰氧丁基磷盐 8 可发生分子内 Wittig 反应生成 6-取代二氢吡喃 9:

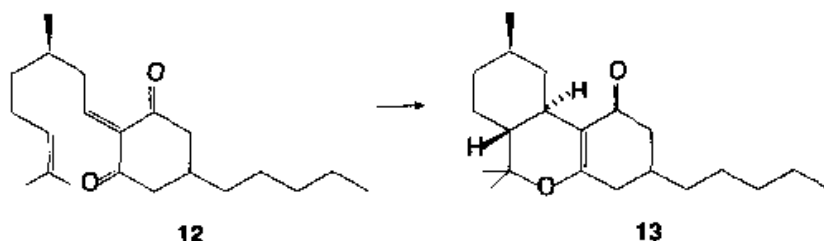


起始物 8 由 1,4-二溴丁烷与三苯基膦、羧酸盐依次发生  $S_N$  反应制得。这个环合反应是通过磷叶立德将酯羰基转变成烯结构的几个不多见的反应例子之一。

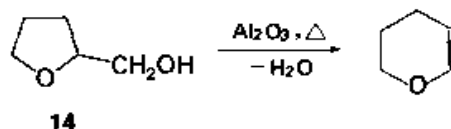
(3) 2,6-二取代-5,6-二氢-2H-吡喃类化合物可由  $\beta$ -位带有乙酰化二羟乙酸酯的乙烯硅类化合物在 Lewis 酸催化下发生立体选择性的环合反应制得<sup>[18]</sup>。有趣的是,双键的几何构型能控制生成产物 10 或 11 的立体构型:



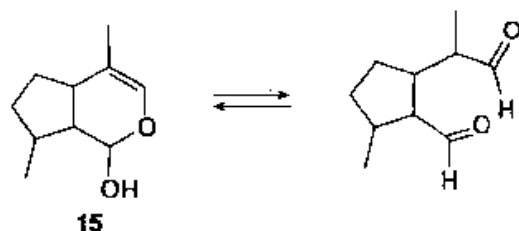
(4)  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物如香茅醛衍生物 12<sup>[19]</sup> 可发生分子内类 Diels-Alder 反应,生成结构复杂的 3,4-二氢-2H 吡喃类化合物,如四氢大麻酚衍生物 13(见 226 页):



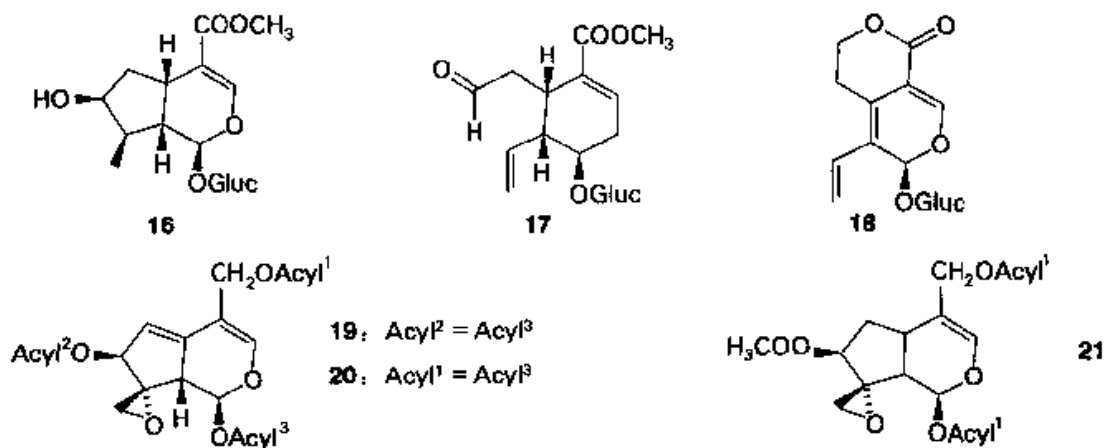
**D** 3,4-二氢-2H-吡喃无色液体, bp 86°C, 由四氢糠醇 14 脱水制得, 四氢糠醇 14 由糠醛氢化得到(见 52 页)。



环烯醚萜(Iridoids)是一类广泛存在的杂二环单萜类化合物,属于 2-羟基-3,4-二氢-2H-吡喃与甲基环戊烷通过 3,4-稠合的化合物。虹彩二醛 15(iridodial)是母体化合物,作为邻位羟基醚类化合物,可与对应的二醛形成平衡:

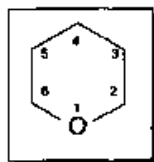


在天然产物中, 2-位羟基可以糖苷或酯的形式而受到保护。从睡菜(三叶睡菜)中分离到的番木鳖苷(16, loganin)和从龙胆根(龙胆种)中分离到的龙胆苦苷(16, gentiopicrosid)是两种苦味素, 它们都是虹彩二醛 15 的衍生物。从缬草属植物(药用缬草)中分离到的镇静剂(valepotriates), 例如缬草三酯(19, valtrat), 异缬草三酯(20, isovaltrat)和地戊曲酯(21, didrovaltrat), 都是含有活泼环氧丙烷的不饱和环烯醚萜醇三酯类化合物。



化合物 17(secologanin)是生物碱类化合物的重要生物源, 它能转化成超过 1000 种的生物碱(如吲哚类、金鸡纳类、吐根类、吡咯苯醌类生物碱)。它的立体选择性全合成现已完成(Tietze 1983)<sup>[20]</sup>。

## 6.5 四氢吡喃



**A** 气态下四氢吡喃的结构已通过电子衍射和微波光谱确定。它是饱和的氧杂六员环, 具有  $C_2$  对称的椅式构象(见图 6.5), 和环己烷相比略微扁平。

经计算, 环翻转所需的活化自由焓为  $42.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  (在 212K 时), 与环己烷( $43.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )类似, 但低于哌啶( $46.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )。含有 16 个原子的

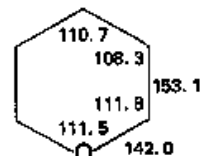


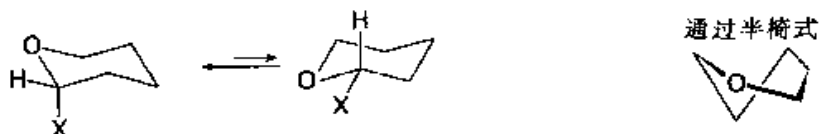
图 6.5 四氢吡喃的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

饱和六员杂环, 其翻转能垒随着杂原子的增大而降低; 硫原子为  $39.3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 硒原子为  $34.3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 碲原子为  $30.5\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

四氢吡喃的 NMR 谱图显示化学位移值和环状醚相同:

| $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|---------------------------------|------------------------------------|
| $\delta$                        | $\delta$                           |
| H-2/H-6: 3.65                   | C-2/C-6: 68.6    C-4: 24.3         |
| H-3/H-4/H-5: 1.65               | C-3/C-5: 27.4                      |

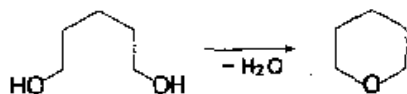
在构象异构体平衡中, 四氢吡喃的 2(6)-位的负电性取代基(烷氧基, 卤素)主要在直立位上。



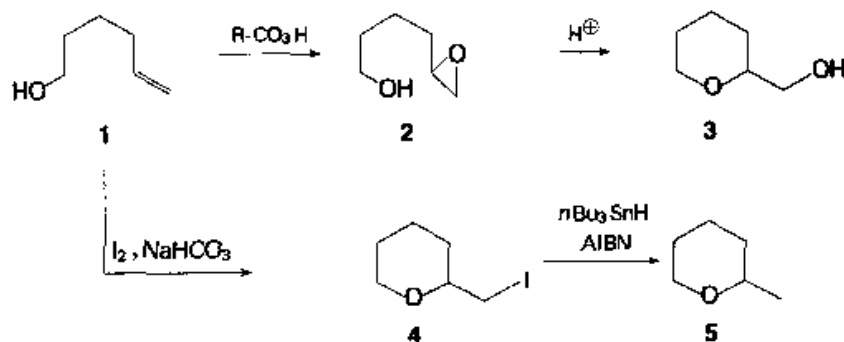
这种称为端基异构效应(anomeric effect)的结构特征在糖化学中有着重要作用, 因为如上所示, 吡喃糖在结构上与 2-取代四氢吡喃相对应。

**C** 四氢吡喃类化合物可由以下方法合成。

(1) 1,5-二醇环化脱水反应:



(2) 在酸催化下, 羟基丁基环氧乙烷(如 2)环合生成 2-羟甲基四氢吡喃(如 3):

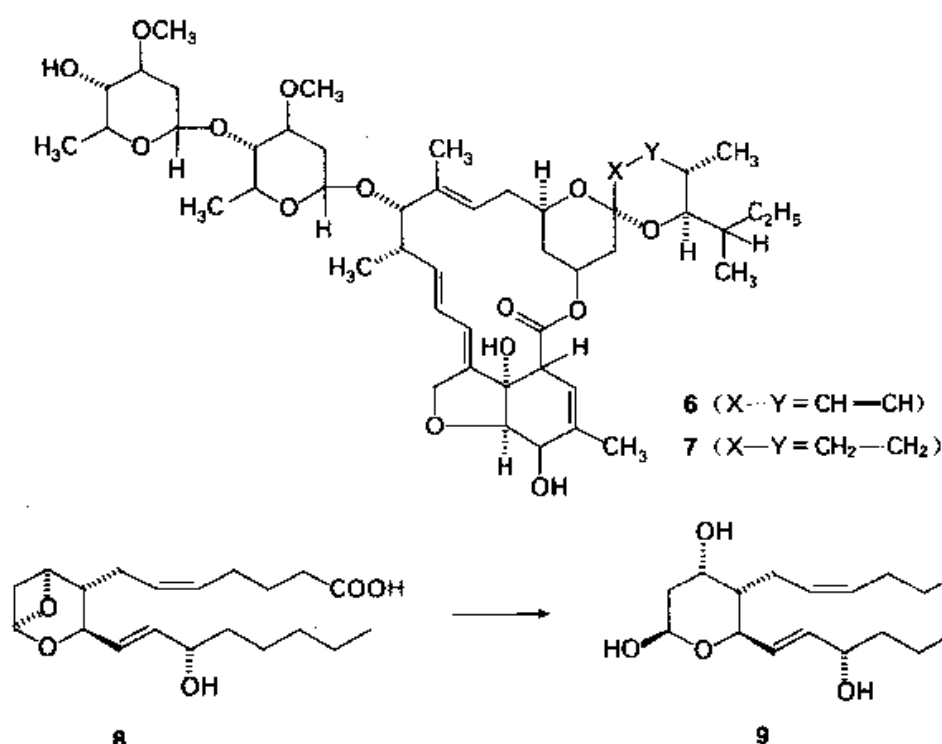


(3) 5-己-烯-1-醇(1, 环氧乙烷 2 的原料)与亲电卤素试剂发生环合反应, 生成 2-取代四氢吡喃(如 4/5)。

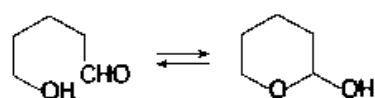
如果化合物 1 和 2 中的 3-位上有苯基取代, 环合反应具有立体选择性, 生成反式-2,4-二取代四氢吡喃 3/5<sup>[21]</sup>。2-羟甲基四氢吡喃类化合物的合成对于立体选择性地构建聚醚抗生素中的取代四氢吡喃单元非常重要<sup>[22]</sup>。

除虫菌素 6(ivermectin)是含有四氢吡喃结构的天然产物, 作为杀螨剂被用于植物防护中。它的氢化产物依维菌素 7(ivermectin)在兽医中被用作抗寄生虫

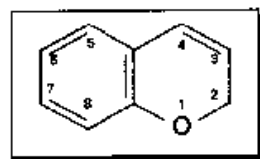
药。类花生酸血栓烷  $A_2$  **8** 能刺激血小板聚集, 同时被转化为无活性的血栓烷  $B_2$  **9**。



醇对 3,4-二氢-2H-吡喃类化合物加成生成 2-烷氧基四氢吡喃(见 199 页)。  
5-羟基羰基化合物与 2-羟基四氢吡喃常常处于平衡状态, 例如:



## 6.6 2H-色原烯

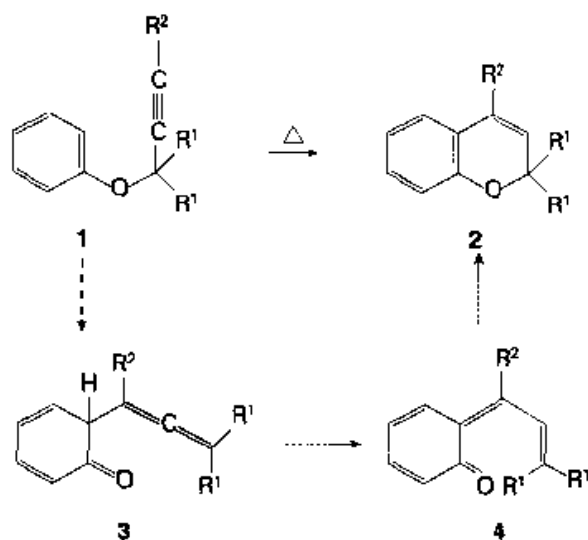


**A-C** 2H-色原烯的系统命名是 2H-1-苯并吡喃。2H-色原烯的 $^1\text{H-NMR}$  数据如下: 在  $\text{CDCl}_3$  中,  $\delta=4.53(2\text{-H})$ ,  $5.38(3\text{-H})$  和  $6.20(4\text{-H})$ 。

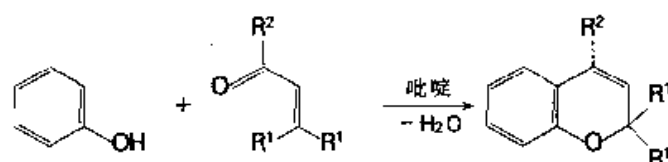
2H-色原烯的合成多以苯酚为起始原料。

(1) 2-丙炔基苯基醚的环化反应

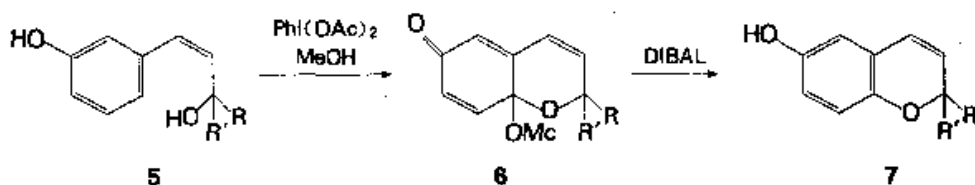
化合物 **1** 的热异构化首先发生的是苯环的  $[3,3]\sigma$ -迁移反应, 生成的丙二烯 **3** 再经  $[1,3]\sigma$ -迁移生成中间体 **4** (*o*-quinomethane), 最后 **4** 发生电环化反应生成 2H-色原烯 **2**:

(2) 酚类化合物和  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物环缩合反应

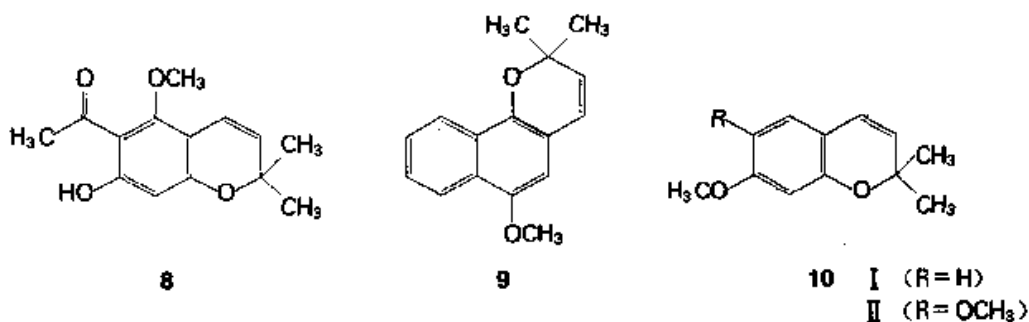
在碱催化下, 酚类化合物更易与  $\alpha, \beta$ -不饱和醛类化合物发生环缩合反应生成色原烯。

(3)  $\beta$ -芳基丙烯醇的氧化环合反应

在  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  作用下, (Z)-1-羟基-3-(3'-羟基苯基)-2-丙烯 5 发生氧化环合反应生成 6, 6 被还原生成 6-羟基色原烯 7<sup>[23]</sup>。

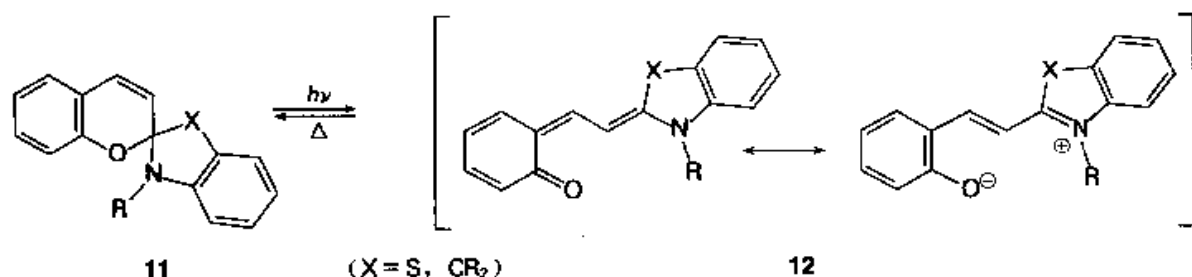


**D** 2H-色原烯类化合物, 特别是 2,2-二甲基取代的衍生物是许多天然产物的组分, 如植物中的吴茱萸醇 8 (evodionol)、劳葑脑 9 (lapachenol) 和保幼激素拮抗剂 10 (precocene I / II)。

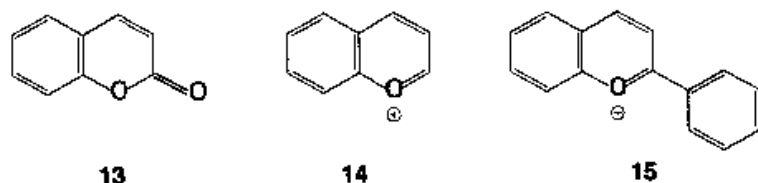


螺-2H-色原烯 11 具有光反应变色性: 在光照射下, 2H-吡喃环经过环链等

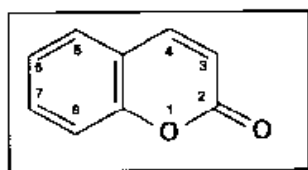
价异构化, 可逆性开环形成有颜色的两性离子部花青 12, 12 还可自发环合:



由黄烷(2-苯基-2H-色原烯)衍生得到的香豆素 13(2H-1-苯并吡喃-2-酮), 1-苯并吡喃鎓离子 14 和花铯盐 15(2-苯基苯并吡喃铯盐)是重要的 2H-色原烯衍生物, 将在 6.7 节和 6.8 节中讨论。



## 6.7 2H-色原烯-2-酮



**A** 2H-色原烯-2-酮的俗名是香豆素, X-射线分析发现香豆素几乎是平面结构(见图 6.6):

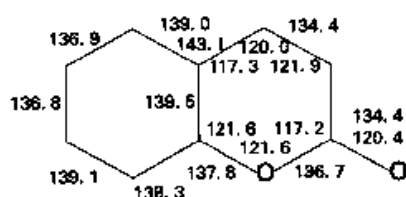


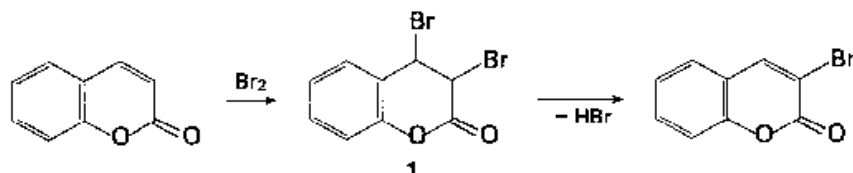
图 6.6 香豆素的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

它的光谱学性质和母体化合物 2H-吡喃-2-酮一致。IR 和 NMR 图谱显示, 香豆素更具有烯醇内酯而非芳杂环的特性:

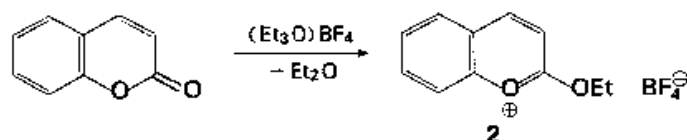
| IR(KBr)            | <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) |
|--------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| λ/cm <sup>-1</sup> | δ                                      | δ                                       |
| 1710               | H-3; 6.43                              | C-2; 159.6                              |
| (C=O 键)            | H-4; 7.80                              | C-3; 115.7                              |
|                    | H-5; 7.36                              | C-4; 142.7                              |
|                    | H-6; 7.22                              | C-4a; 118.1                             |
|                    | H-7; 7.45                              | C-8a; 153.1                             |
|                    | H-8; 7.20                              |                                         |

**B** 香豆素的特征反应包括 C-3/C-4 双键的加成反应和内酯的亲核开环反应<sup>[24]</sup>。

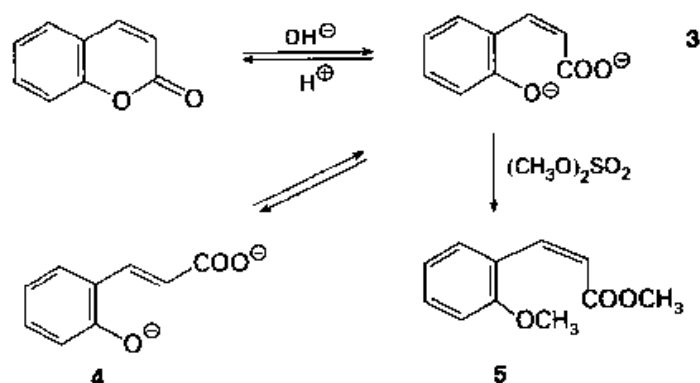
因而，香豆素与溴反应生成二溴化物 1，1 在碱的作用下脱去 HBr 生成 3-溴香豆素：



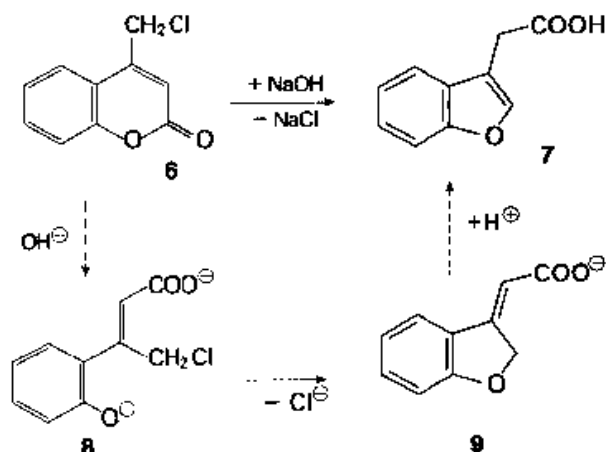
活性很强的亲电试剂可以与香豆素的羰基氧原子反应。例如，用 Meerwein 盐  $[\text{Et}_3\text{O}]\text{BF}_4$  作为亲电试剂，生成 O-烷基化产物苯并吡喃𨾏盐 2：



在碱作用下，香豆素可开环生成 (Z)-邻-羟基肉桂酸 (香豆酸) 双负离子 3，在酸性条件下，3 又可重新环合成香豆素。双负离子 3 与硫酸二甲酯反应生成稳定的 (Z)-构型的甲酯 5，但延长反应时间，则会形成 E-构型的化合物 4：

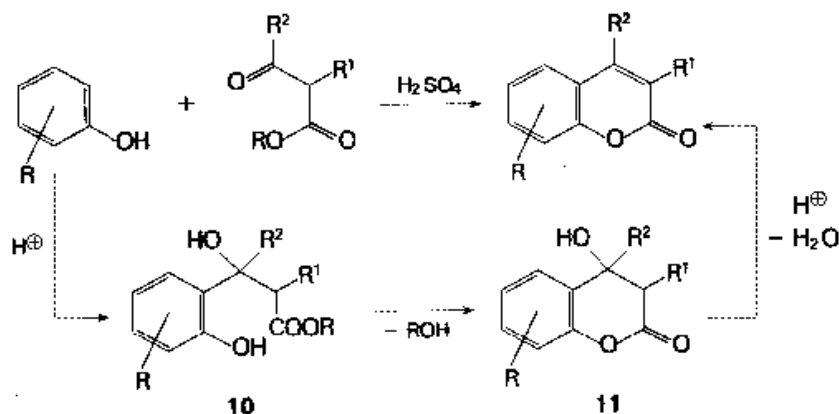


香豆素类化合物能发生一系列重排反应。例如，3,4-二溴-3,4-二氢香豆素 1 在碱作用下缩环，生成苯并[b]呋喃 (香豆酮，见 55 页)。相类似的反应机理，在水溶性碱的作用下，4-氯甲基香豆素 6 重排生成香豆酮-3-乙酸 7。此反应在碱作用下，经酚盐 8 发生  $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$  环合反应生成羧酸盐 9，9 异构化得到产物：



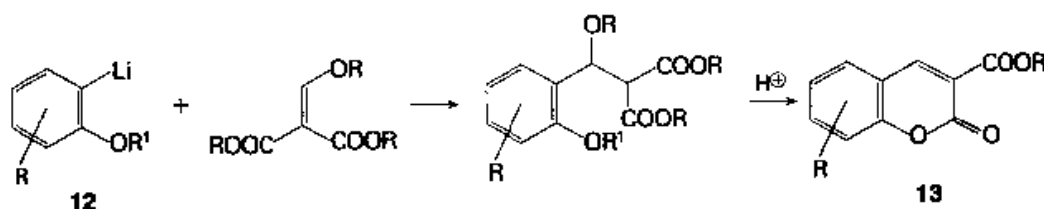
### C 香豆素的几种方法合成。

(1) 在强酸作用下, 苯酚和  $\beta$  酮酯发生环缩合反应 (v. Pechmann 合成法)<sup>[24a]</sup>:



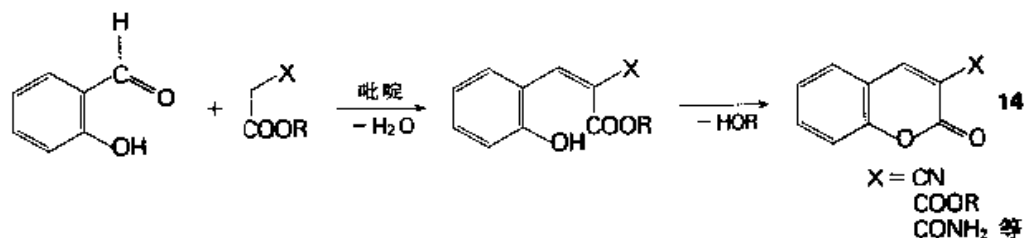
该反应首先是由羰基质子化的  $\beta$  酮酯 10 与苯酚发生芳环上的亲电取代反应 ( $S_E Ar$ ), 然后内酯化生成 11, 11 脱水得到香豆素类化合物。

另一个方法<sup>[25]</sup>是先由邻位金属化的酚醚 12 对烷氧亚甲基丙二酸酯进行加成, 然后在酸的作用下, 生成的加成产物脱去酚醚保护基, 内酯化消除 ROH 生成酯 13:



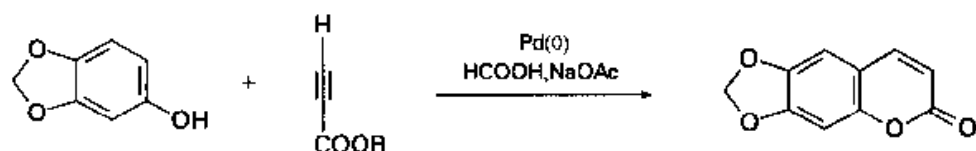
这一改进方法使得取代的酚类化合物可与 1,3-双亲电试剂发生区域选择性反应, 这在 v. Pechmann 合成法中常常无法实现。

(2) 在哌啶和其他碱的作用下, 邻-羟基苯甲醛与活泼亚甲基类化合物(如马来酸酯、氰基乙酸酯、丙二腈)发生环缩合反应(Knoevenagel 合成法):



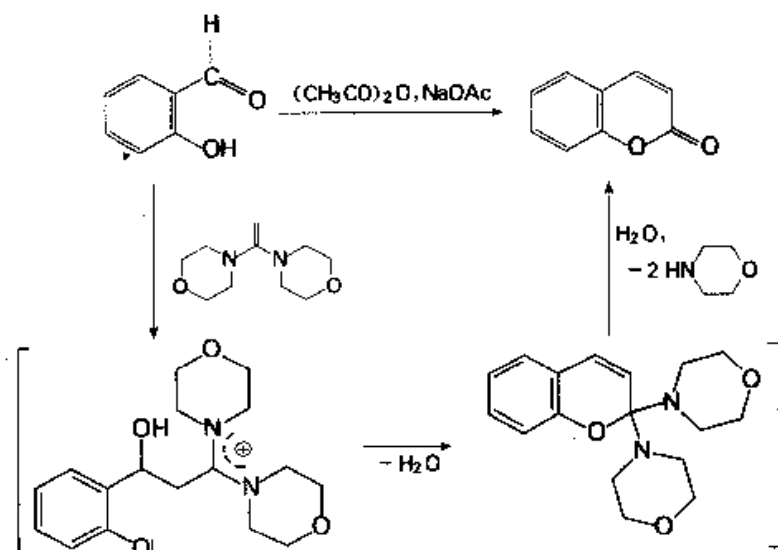
该反应生成的是香豆素-3-羧酸衍生物, 其反应条件比水杨醛和乙酸酐/乙酸盐发生 Perkin 反应的条件要温和得多。

(3) 在  $Pd(0)$  引发下, 炔酸酯可与给电子取代的苯酚发生环缩合反应生成香豆素。例如:



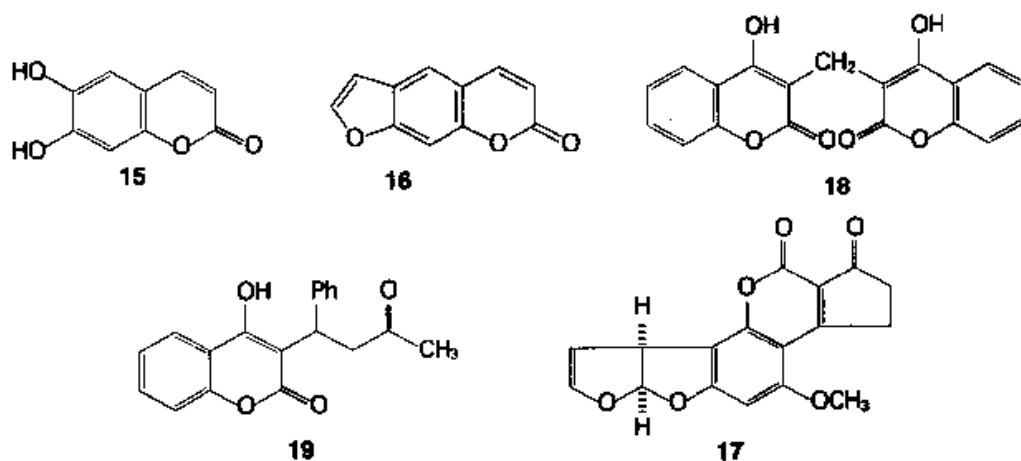
用 v. Pechmann 合成法收率不满意的反应，用此方法也能达到好的收率<sup>[26]</sup>。

**D** 香豆素无色晶体，mp 68℃，是车叶草中的主要芳香化合物成分，其他植物如熏衣草和草木樨中也存在。香豆素可通过水杨醛与乙酸酐发生 Perkin 反应或与 1,1-二吗啡啉乙烯发生环缩合反应制备<sup>[27]</sup>。



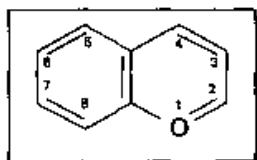
许多天然产物含有香豆素的结构<sup>[28]</sup>。从马栗中可以分离出七叶内酯 15，从印度植物 *Psoralea corylifolia* 中可以分离出补骨酯素 16。呋喃并香豆素，如 16，具有光化学活性。在紫外线照射下，呋喃并香豆素诱发皮肤色素的增加并抑制的细胞分裂，这个效果是由于它与核酸中的嘧啶碱基作用生成了环丁烷的缘故。补骨酯素可用于治疗银屑病。

黄曲霉素具有很强的毒性，是结构复杂的致癌性香豆素类化合物，例如黄曲霉素 B<sub>1</sub> (17) 是发霉食物中黄曲霉菌的二级代谢物。



双香豆素 18 和苄丙酮香豆素 19 是抗凝剂，用于治疗血栓。苄丙酮香豆素可由苯亚甲基丙酮与 4-羟基香豆素发生 Michael 加成制得<sup>[29]</sup>。

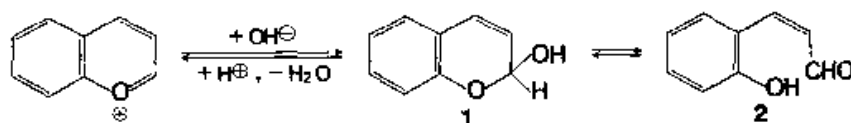
## 6.8 1-苯并吡喃鎓离子



**A** 1-苯并吡喃鎓盐(chromylium salts)是有色化合物，有 UV/VIS 长波吸收，最大吸收波长在 385nm 附近。2-苯基取代物，如 2-苯基-1-苯并吡喃鎓盐(flavylium ions)，它的波长发生红移。<sup>1</sup>H-NMR 数据显示(见吡喃鎓离子，186 页)，带正电荷的氧离子使 C-2 和 C-4 上的电子云密度降低： $\delta=9.75(2\text{-H})$ ， $8.40(3\text{-H})$  和  $8.75(4\text{-H})(\text{CF}_3\text{COOD})$ 。

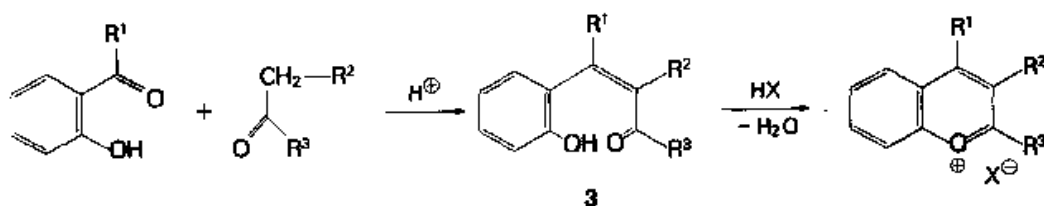
若为双苯并吡喃鎓盐时，这种影响更加明显。例如，二苯并[*b,e*]吡喃鎓离子(咕吨鎓离子)的化学位移值为： $\delta(\text{CF}_3\text{COOD})=10.18(9\text{-H})$ ， $165.1(\text{C-9})$ 。

**B** 在 1-苯并吡喃鎓盐的反应类型中<sup>[30]</sup>，亲核加成及由此衍生的反应比较重要。格氏试剂在 C-2 和 C-4 上发生加成反应生成 2*H*-和 4*H*-苯并吡喃类化合物。氢氧根离子进攻 C-2 位生成 2*H*-1-苯并吡喃-2-醇(1)，1 与 (*Z*)-邻羟基肉桂醛处于平衡状态。苯并吡喃醇 1 是一个“假碱”，用酸处理重新生成 1-苯并吡喃鎓离子：



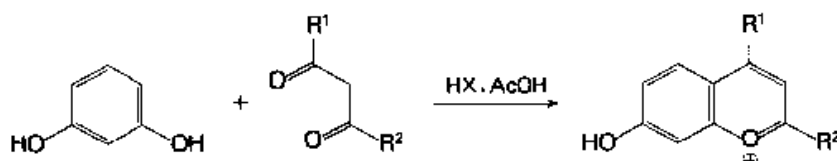
**C** 1-苯并吡喃鎓盐的合成方法有下列几种。

(1) 在酸性介质(如乙酸酐/ $\text{HClO}_4$ )中，邻羟基苯甲醛或苯乙酮与亚甲基酮发生环缩合反应生成 1-苯并吡喃鎓离子。该反应经过的中间体是 Knoevenagel 缩合产物 3。

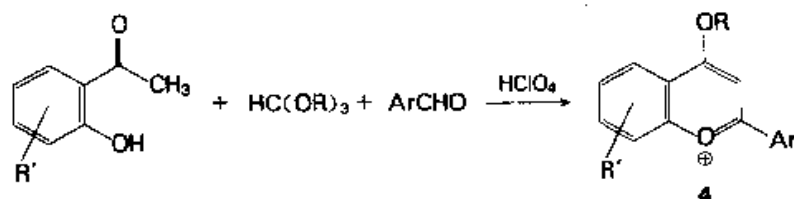


(2) 在酸性介质中，由活泼的酚与  $\beta$ -二酮类化合物发生环缩合反应生成 1-苯

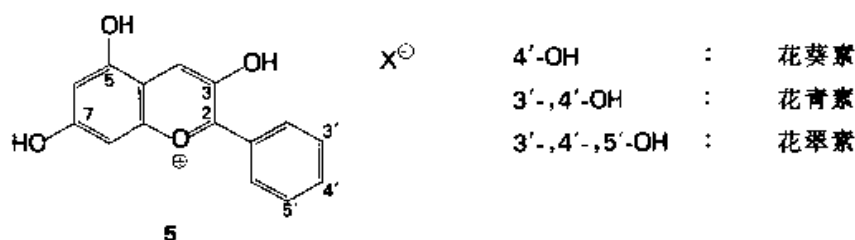
并吡喃鎓离子, 与  $\beta$ -酮酯的反应见 249 页:



(3) 在强酸存在下, 通常是 HClO<sub>4</sub>, 邻羟基苯乙酮类化合物与原酸酯和芳醛发生环缩合反应生成 4-烷氧基-2-芳基-1-苯并吡喃鎓盐 4<sup>[31]</sup>:

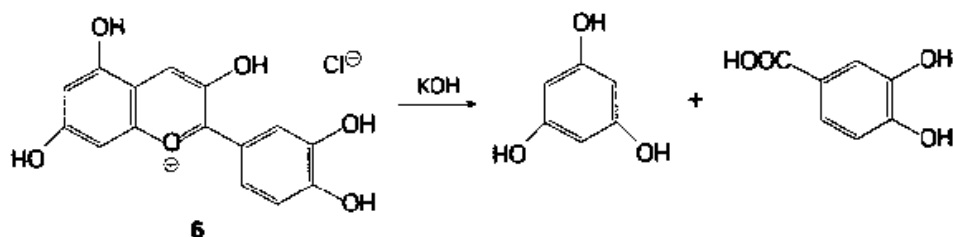


**D** 2-苯基-1-苯并吡喃鎓盐 (flavylium salts) 是重要的天然产物 (Willstätter 1913)。许多花和叶的红、蓝、紫色素都来自于 3,5,7-三羟基-2-苯基-1-苯并吡喃鎓盐 5, 5 的 2-位苯环上还可连有更多的羟基:

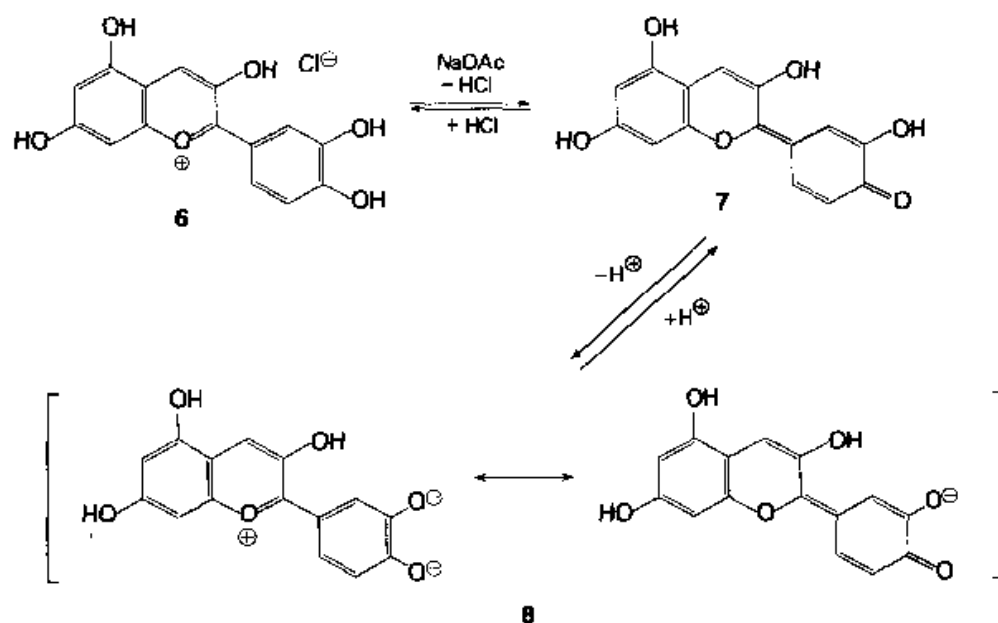


这些色素常以糖苷(花色苷)的形式存在。稀酸能使其水解成糖和相应的苷元 2-苯基-1-苯并吡喃鎓盐(花青素)<sup>[32]</sup>。

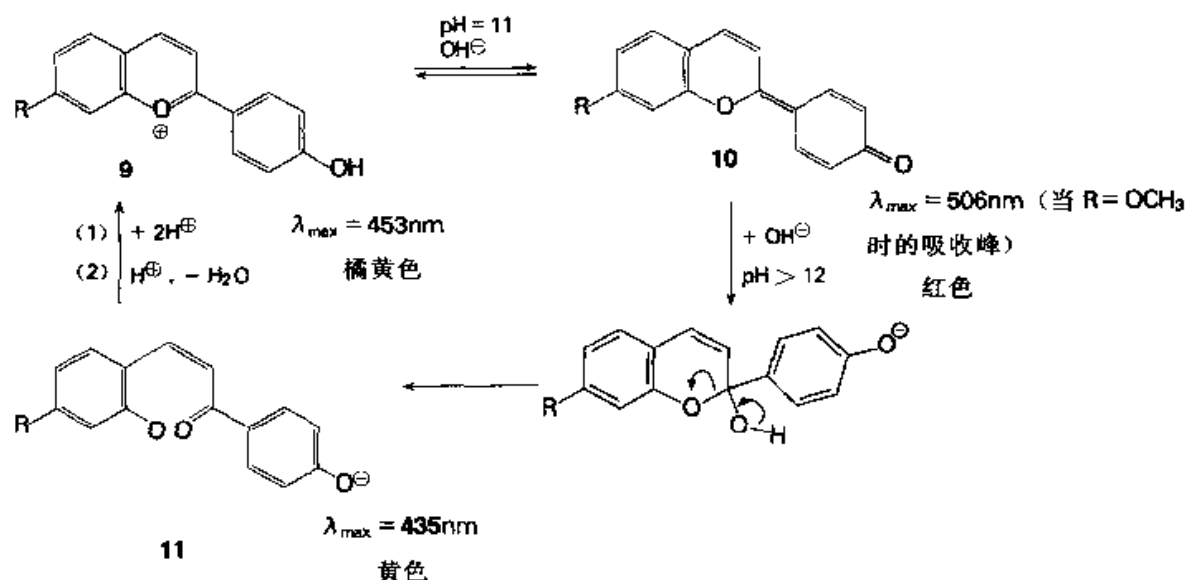
花青素氯化物(6) 存在与矢车菊(矢车菊属)的花瓣中, 为深红色针状晶体, 溶于水但不溶于乙醚和烷烃中。在熔融的氢氧化钾作用下裂解成间苯三酚和 3,4-二羟基苯甲酸。该反应曾用来确定其结构。



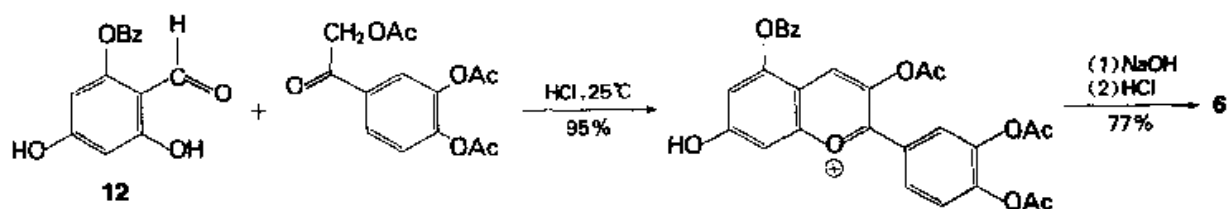
花青素的颜色取决于 pH 值。在 pH=3 时, 是红色的 2-苯基-1-苯并吡喃鎓离子 6; 在 pH=8 时, 脱质子生成醌类紫色化合物 7; 在强碱性介质中 (pH=11), 生成蓝色的阴离子 8, 8 可以和铝离子或铁离子生成络合物 (E. Bayer 1966)。某些蓝色花, 如矢车菊, 就是因为生成了这些络合物<sup>[33]</sup>, 而不是最早提出的因碱性细胞环境所致。其他芳香类化合物可增强颜色的强度(共染色作用)。



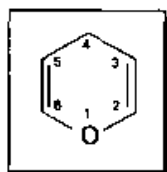
一般来说, 4'-羟基-2-苯基-1-苯并吡喃鎓离子能可逆性地发生吡喃鎓环开环反应。例如, 化合物 9 在碱性条件下, 脱去质子生成化合物 10 (*p*-quinomethane), 10 在更高浓度的碱中开环生成查尔酮 11。11 在酸性条件下重新环合又生成化合物 9:



花青素类化合物的一般合成方法前边已叙述过(见 211 页)。例如, 在 HCl 作用下, 2-苯甲酰氧基-4,6-二羟基苯甲醛 12 与 2-乙酰氧基-1-(3,4-二乙酰氧基苯基)乙酮发生环缩合反应生成花青素氯化物 6 (Robinson 1934)。



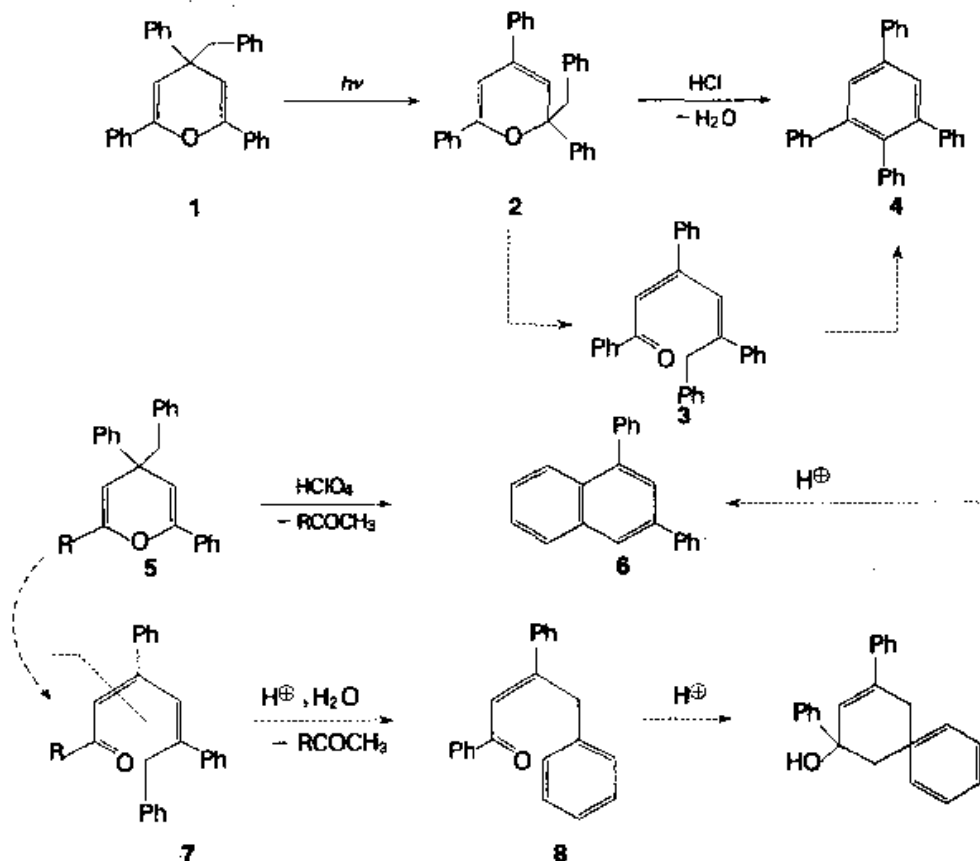
## 6.9 4H-吡喃



**A** 与 2H-吡喃不同, 4H-吡喃母体化合物已通过光谱学方法测得结构, 4,4-二取代衍生物的结构也被确定。4H-吡喃的  $C=C$  键在大约  $1700\text{cm}^{-1}$  和  $1660\text{cm}^{-1}$  处有不同于 2H-吡喃的红外吸收峰(见 193 页)。NMR 数据表明 4H-吡喃含有两个烯醇醚结构:

| $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CCl}_4)$ |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| $\delta$                       | $\delta$                          |
| H-2; 6.16                      | C-2; 141.1                        |
| H-3; 4.63                      | C-3; 101.1                        |
| H-4; 2.65                      |                                   |

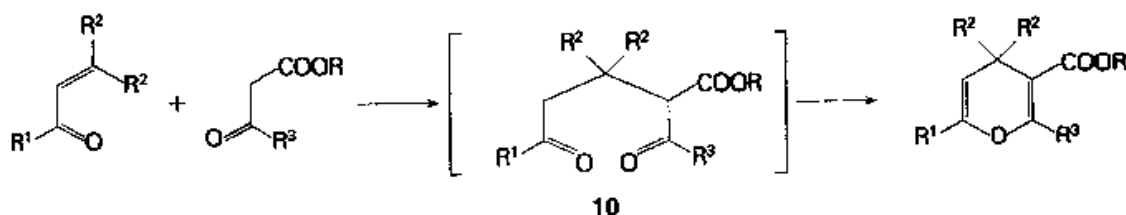
**B** 在 4H-吡喃的反应中, 几个环转化反应具有合成意义。例如, 在三苯基-4-苄基-4H-吡喃 **1** 可异构化成 2-苄基-2H-吡喃 **2**, **2** 在盐酸作用下定量地生成 1,2,3,5-四苯基苯 **4**。可能途径是, 化合物 **2** 在 O/C-2 位发生电子环化开环反应生成二烯酮 **3**, 然后 **3** 发生分子内羟醛缩合反应:



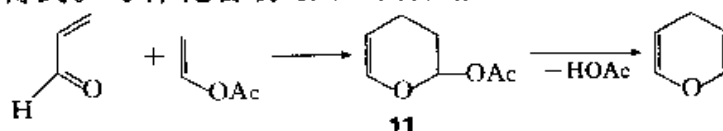
4-苄基-2-烷基-4H-吡喃 5 用  $\text{HClO}_4$  处理, 可转化成 1,3-二苯基萘 6。如上图所示(1→2), 4H-吡喃 5 先发生重排反应生成 2H-吡喃, 接着在 O/C-2 位开环形成二烯酮 7。7 发生逆 Aldol 反应失去一分子  $\text{R-CO-CH}_3$  得到烯酮 8, 8 经分子内  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  反应及中间体 9 脱水形成化合物 6。

### C 4H-吡喃类化合物的合成方法。

(1)  $\beta$ -二取代烯酮与  $\beta$ -酮酯反应生成 1,5-二羰基化合物 10, 10 经环化缩合制备 4H-吡喃类化合物:

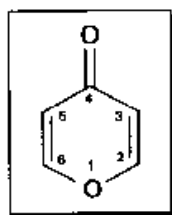


(2) 由 2-乙酰氧基二氢吡喃类化合物, 如 11, 发生消除反应制备 4H-吡喃类化合物。2-乙酰氧基二氢吡喃可通过烯酮与乙烯酯之间发生逆向电子要求的 Diels-Alder 反应得到。母体化合物最早的合成方法之一便是基于这一反应:



最重要的 4H-吡喃衍生物是相应的羰基化合物, 即 4H-吡喃-4-酮, 这将在 6.10 节中叙述。

## 6.10 4H-吡喃-4-酮



A 4H-吡喃-4-酮的结构已通过微波光谱法证实, 具有交替共轭、定域的环境酮结构 (参照 2H-吡喃-2-酮的数据, 见 194 页), 其键参数见图 6.7。

$^1\text{H-NMR}$  和  $^{13}\text{C-NMR}$  波谱数据显示 4H-吡喃-4-酮更像  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物, 而不是离域的杂芳香环:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$

H-2; 7.88

H-3; 6.38

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$

C-2; 155.6 C-4; 179.9

C-3; 118.3

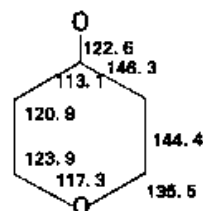
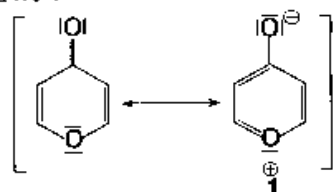
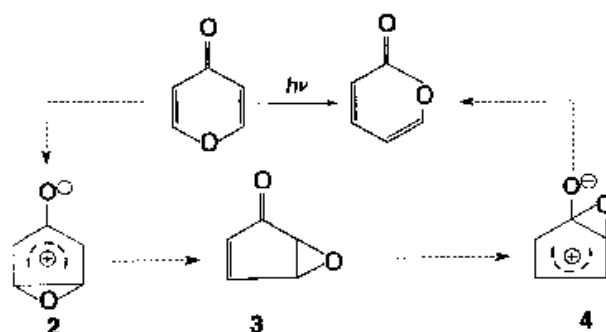


图 6.7 4H-吡喃-4-酮的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

4*H*-吡喃-4-酮的偶极矩(约 4D)和强于烯酮的碱性( $pK_a = 0.1$ )表明,其共振结构中甜菜碱的结构 **1** 是少量的:

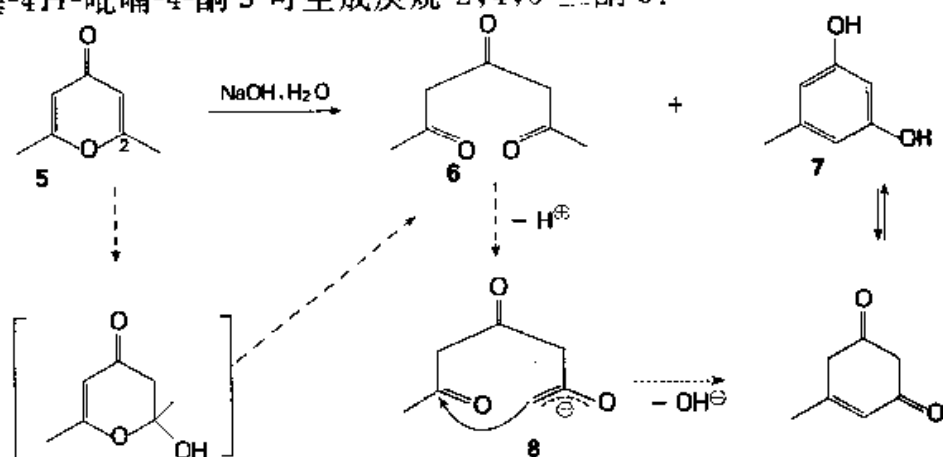


**B** 4*H*-吡喃-4-酮类化合物的反应类似于 2-异构体。在光照下,4*H*-吡喃-4-酮异构化成 2*H*-吡喃-2-酮。可能的机理是先电环化生成两性离子中间体 **2**,随后 **2** 重排生成环氧化戊二烯酮 **3**,最后 **3** 发生氧原子迁移反应,经过中间体 **4** 生成 2*H*-吡喃-2-酮。



4*H*-吡喃-4-酮类化合物可与强酸形成盐,进而发生 *O*-烷基化反应(见 197 页)。在环的不同位置都可以发生亲电取代反应,尤其是环上连有活性基团的情况下更是如此。

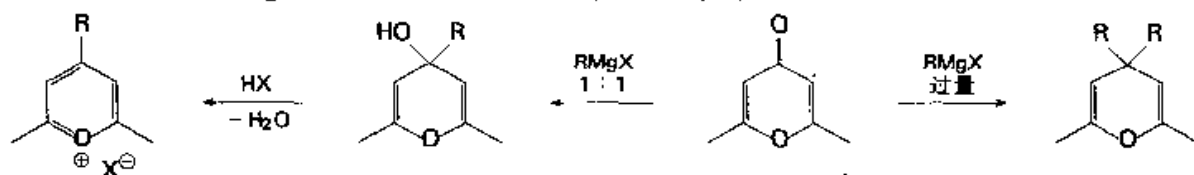
4*H*-吡喃-4-酮类化合物的 C-2 位或 C-4 位还可以发生亲核反应。在碱性水溶液中,氢氧根离子进攻 C-2 位发生开环反应生成 1,3,5-三酮类化合物。例如,2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 **5** 可生成庚烷-2,4,6-三酮 **6**:



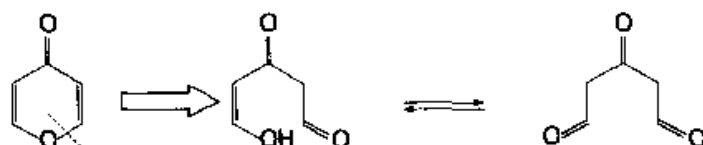
除 **6** 外,还生成了 5-甲基间苯二酚 **7**,**7** 是由化合物 **6** 先脱质子生成烯醇盐 **8**,**8** 发生分子内 Aldol 缩合反应,然后异构化而得。此反应导致了聚酮化合物(polyketides)可经生物转化生成芳香类化合物假说的出现(Collie 1907)<sup>[34]</sup>。

等摩尔的格氏试剂与 4*H*-吡喃-4-酮反应,再经强酸处理可生成 4-取代吡喃

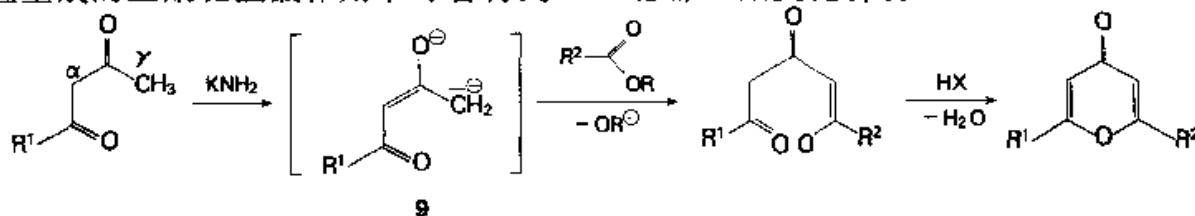
鎓盐。过量的  $\text{RMgX}$  则生成 4,4-二取代-4H-吡喃：



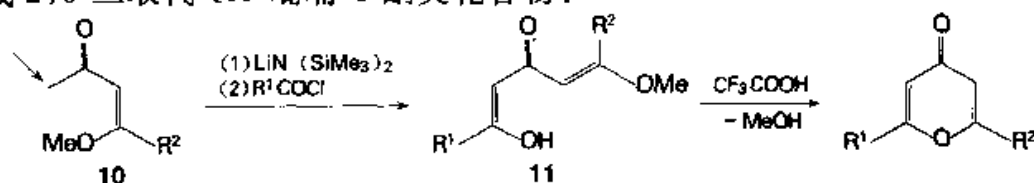
**C** 逆合成分析显示，利用 1,3,5-三酮的环缩合反应合成 4H-吡喃-4-酮是一个便利方法。



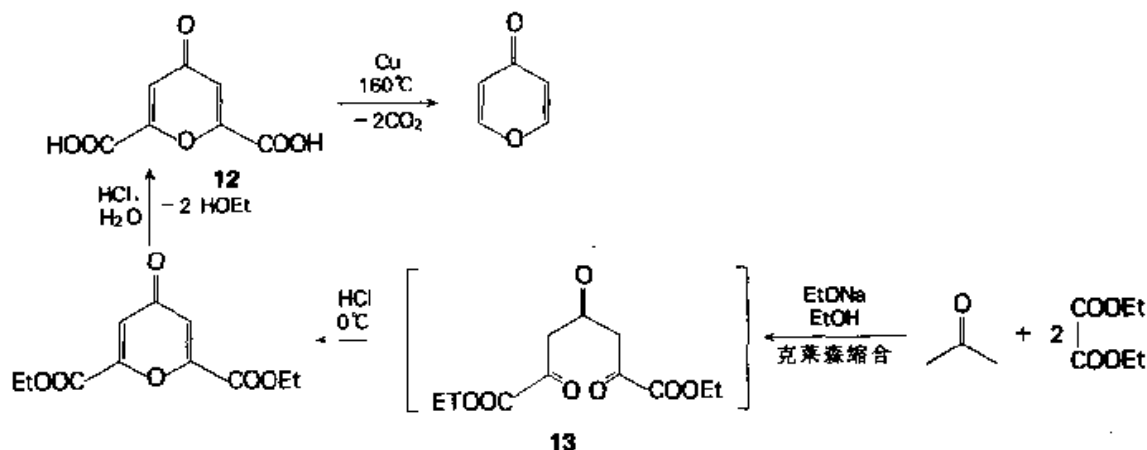
1,3-二酮类化合物在  $\text{KNH}_2$  作用下生成过渡态双负离子 **9**，**9** 发生  $\gamma$ -酰化反应生成的三酮在强酸作用下环合得到 4H-吡喃-4-酮类化合物：



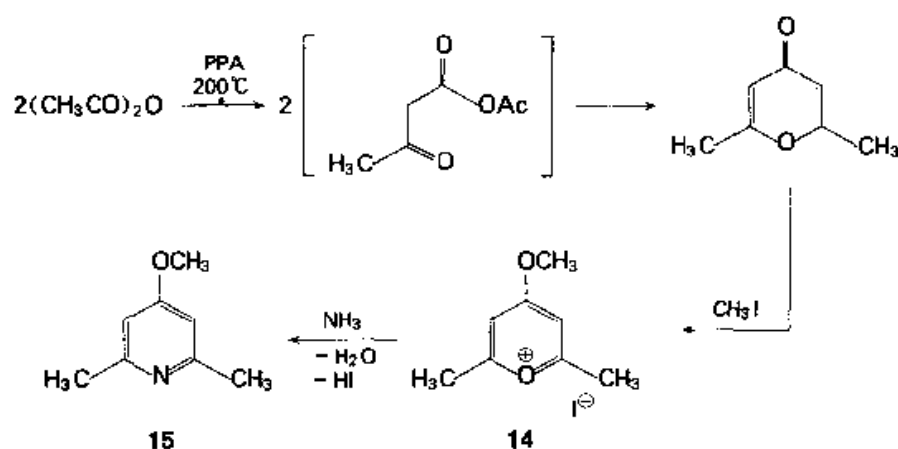
4-甲氧基丁-3-烯-2-酮(**10**)的烯醇锂盐与酰氯反应，得到 C-位上酰化的交替共轭烯醇化合物 **11**。在催化量的  $\text{CF}_3\text{COOH}$  作用下，隐蔽的三酮 **11** 发生环合反应生成 2,6-二取代 4H-吡喃-4-酮类化合物：



**D** 4H-吡喃-4-酮无色晶体，mp  $32^\circ\text{C}$ ，可与  $\text{HCl}$  形成盐酸盐，熔点  $139^\circ\text{C}$ 。4H-吡喃-4-酮可由白屈菜酸 **12** 脱羧制得。白屈菜酸 **12** 是由丙酮和草酸酯反应生成双酰化丙酮 **13**，**13** 在酸催化下环合得到：

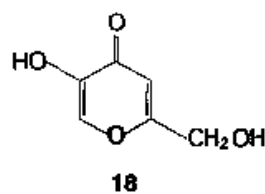
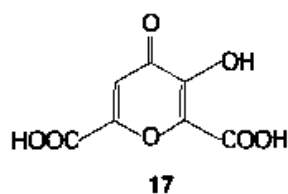
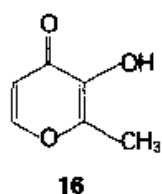


2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮是水溶性化合物, 熔点 132°C。它可以通过多种方法制备, 最简单的方法是由醋酸酐和多磷酸在高温下反应制备:

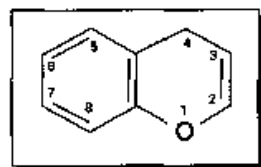


2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮与碘甲烷发生 *O*-位烷基化反应, 生成的吡喃鎓盐 14 和  $\text{NH}_3$  作用生成 4-甲氧基-2,6-二甲基吡啶 15 (Baeyer 1910)。

除了存在于 celendine (白屈菜属) 根部的白屈菜酸 12 外, 其他几个 4*H*-吡喃-4-酮衍生物也很重要。如化合物 16 (maltol), 存在于落叶松的树皮中, 并可以通过淀粉和纤维素干馏制备; 袂糠酸 17, 存在于鸦片中。许多微生物可以产生曲酸 18, 最早是从日本生产米酒使用的微生物米曲霉中分出的。

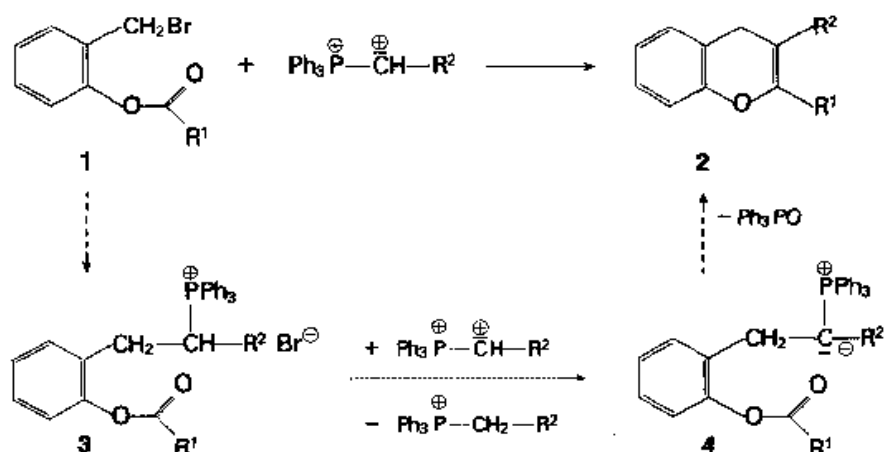


## 6.11 4*H*-色烯



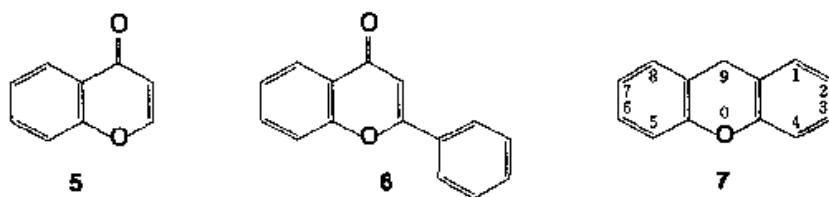
**A-D** 4*H*-色烯的  $^1\text{H-NMR}$  数据:  $\delta = 6.44$  (2-H),  $4.63$  (3-H) 和  $3.36$  (4-H) ( $\text{CDCl}_3$ ); UV 光谱显示, 4*H*-色烯在 280nm 附近有吸收, 这与 2*H*-色烯明显不同, 2*H*-色烯因为有芳环共轭双键, 在更长的波长 (约 320nm) 处有吸收。

4*H*-色烯可通过邻乙酰氧基苄溴 1 与两分子磷叶立德反应制备:

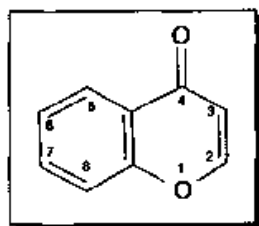


第一步是 1 与叶立德发生烷基化生成磷盐 3, 3 脱质子生成另一个叶立德 4, 4 经分子内 Wittig 反应生成 2,3-二取代-4H-色烯 2。

4H-色烯的重要衍生物包括色酮 5 (4H-1-苯并吡喃-4-酮), 黄酮 6 (2-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮) 和咕吨 7 (注意: 没有按照系统法编号), 它们将在 6.12 节中叙述。



## 6.12 4H-色烯-4-酮



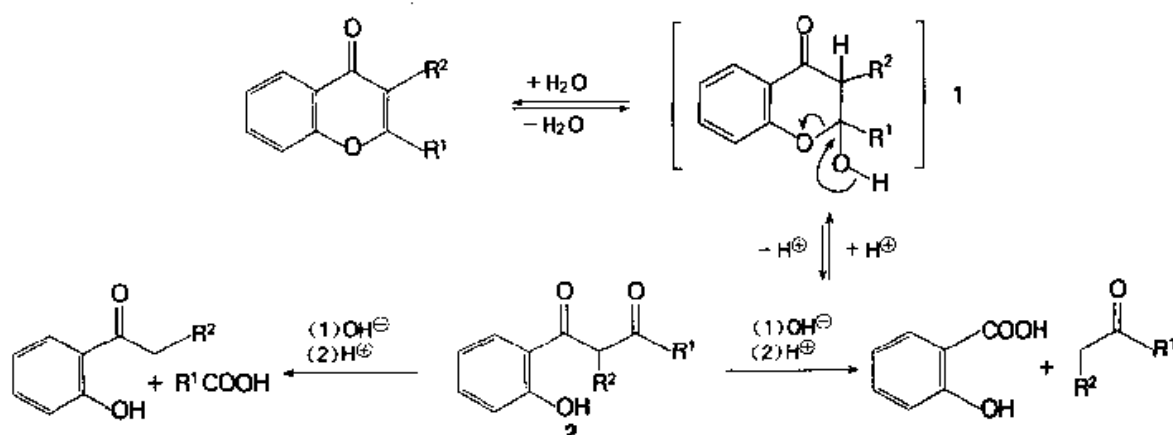
**A** 4H-色烯-4-酮的俗名是色酮, 它的 NMR 数据如下 (参照 4H-吡喃-4-酮, 214 页):

| $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |           | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |             |
|---------------------------------|-----------|------------------------------------|-------------|
| $\delta$                        |           | $\delta$                           |             |
| H-2; 7.88                       | H-6; 7.42 | C-2; 154.9                         | C-5a; 124.0 |
| H-3; 6.34                       | H-7; 7.68 | C-3; 112.4                         | C-8a; 156.0 |
| H-5; 8.21                       | H-8; 7.47 | C-4; 176.9                         |             |

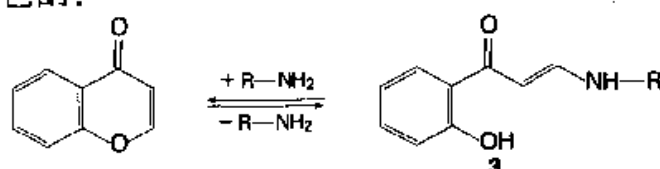
IR 中, 色酮 ( $\nu_{\text{C=O}}$  约  $1660\text{cm}^{-1}$ ) 和香豆素 ( $\nu_{\text{C=O}}$  约  $1710\text{cm}^{-1}$ ) 的  $\text{C}=\text{O}$  吸收峰位置不同。在 UV 光谱中, 色酮, 特别是黄酮在  $240\sim 285$  和  $300\sim 400\text{nm}$  处有两个吸收带。

**B** 色酮和黄酮的反应类型与 4H-吡喃-4-酮类似，如它们都是隐蔽的 1,3-二羰基化合物。在它们的氧原子上可以发生质子化反应和烷基化反应；在钝化的吡喃-4-酮环的 3-位上可以发生亲电反应，例如通过 Mannich 反应生成氮甲基化产物。

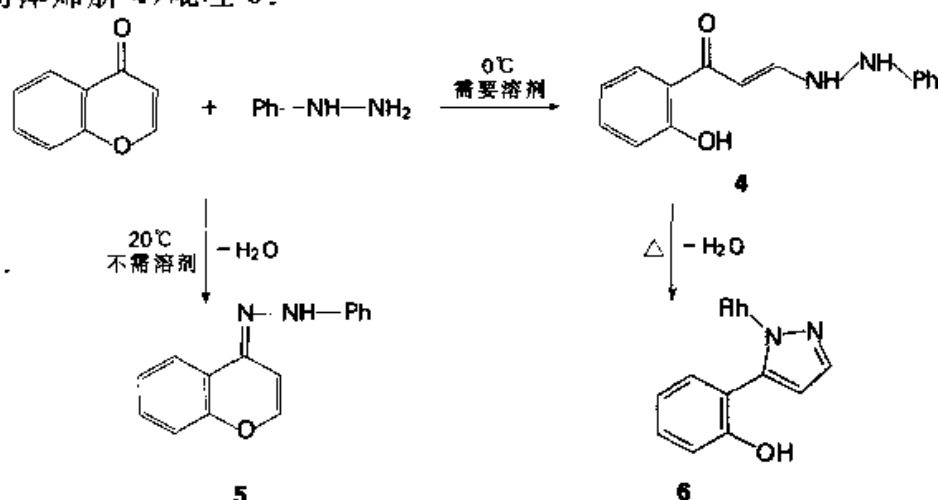
色酮可作为 Michael 加成反应的受体与亲核试剂发生反应，反应通常发生在 C-2 位，C-4 则不易发生。该类反应通常得到的是环转化产物。例如，4H-吡喃-4-酮类化合物与水反应，生成的加成产物 1 在氢氧根离子催化下生成开环产物邻羟基苯基-1,3-二酮类化合物 2，2 在酸作用下可发生裂解反应，生成邻羟基苯基酮类化合物和羧酸或生成水杨酸和酮类化合物：



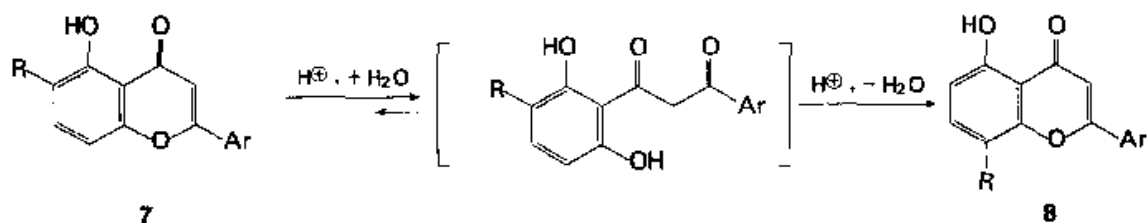
色酮与伯胺和仲胺发生反应，也可以生成开环产物烯胺酮 3，然而，3 用酸处理又可重新生成色酮：



色酮与羟胺和肼可发生类似的反应，在 C-2 位发生开环反应后再合环生成吡唑类化合物，该反应具有制备意义。例如，由色原酮与苯肼反应可生成苯胂 5 或（经过中间体烯肼 4）吡唑 6：

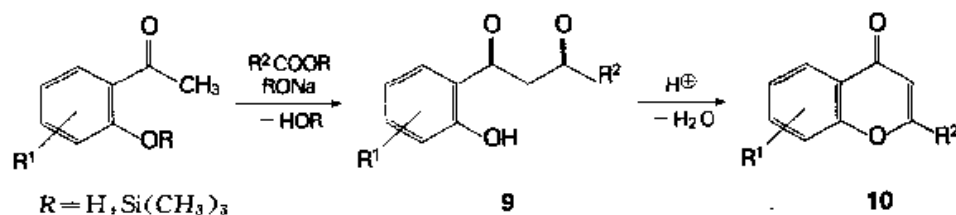


色酮可以发生酸催化的可逆开环反应,生成邻羟基苯基-1,3-二酮 **2** (见上页)。如果 5-位有羟基取代,还可以再环化。在强酸作用下,色酮,特别是苯环上连有不对称取代基的黄酮类化合物容易发生该反应得到异构化产物(Wesley-Moser 重排)。例如, **7**→**8**:

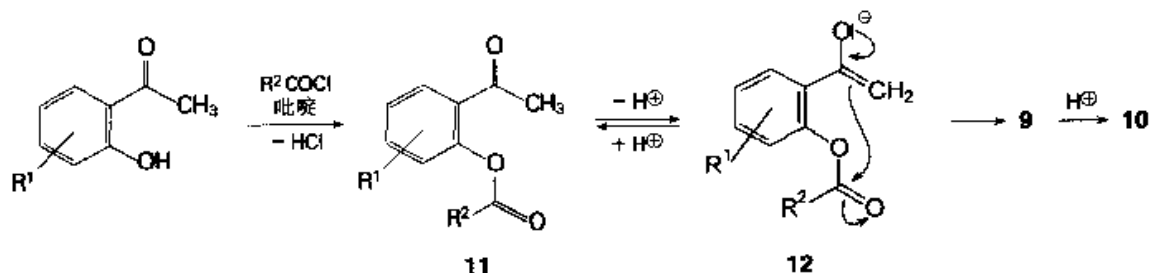


**C** 色酮和黄酮的合成通常以邻羟基苯乙酮为起始原料。

(1) 最常用的方法,由邻羟基芳基-1,3-二酮 **9** 在酸的催化下发生环合反应制备。**9** 可由邻羟基苯乙酮,特别是 *O*-硅基保护的邻羟基苯乙酮,经 Claisen 缩合反应得到:

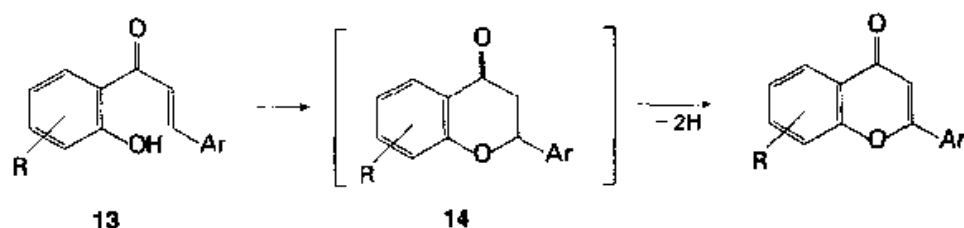


$\beta$ -二酮 **9** 也可通过邻乙酰氧基苯乙酮 **11** 的碱催化异构化得到(Baker-Venkataraman 重排)。**11** 由邻羟基苯乙酮的 *O*-乙酰化反应很容易制得:



烯醇盐 **12** 的 1,5-酰基迁移反应(Baker-Venkataraman 重排)是合成黄酮的重要方法<sup>[36]</sup>。

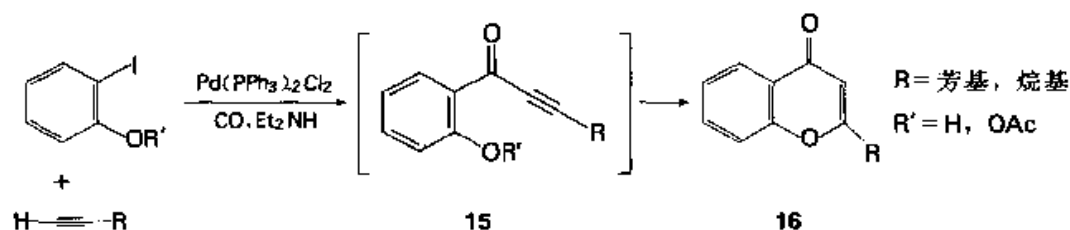
(2) 一个很有用的合成黄酮的方法,是查儿酮 **13** 在高级醇的溶液中被二氧化硒氧化环合:



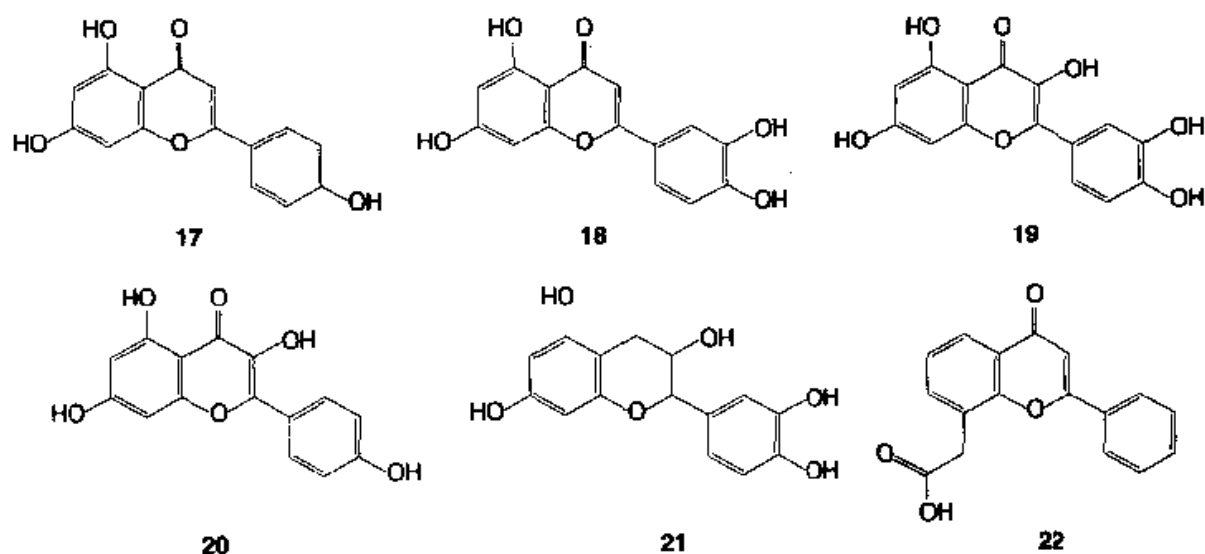
在酸催化下,酚羟基发生分子内迈克尔加成反应生成环合产物 **14**, **14** 脱氢

生成黃酮。

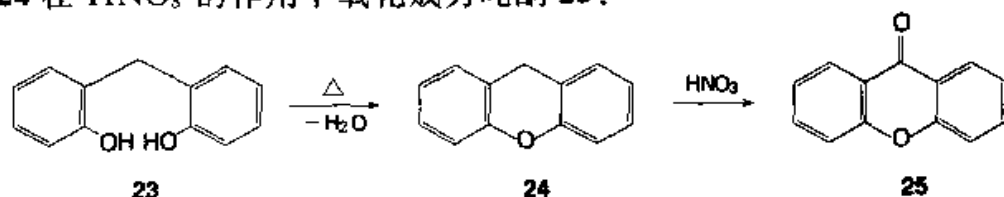
(3) 在  $\text{Et}_2\text{NH}$  存在下, 以  $\text{Pd}(0)$  為催化劑, 鄰羟基或鄰乙酰氧基碘苯與末端炔烴可發生羰基化環化反應生成色酮和黃酮。中間體為鄰取代苯基炔基酮 **15**。可以將 **15** 分離出來, 在  $\text{Et}_2\text{NH}$  存在下環化<sup>[37]</sup>:



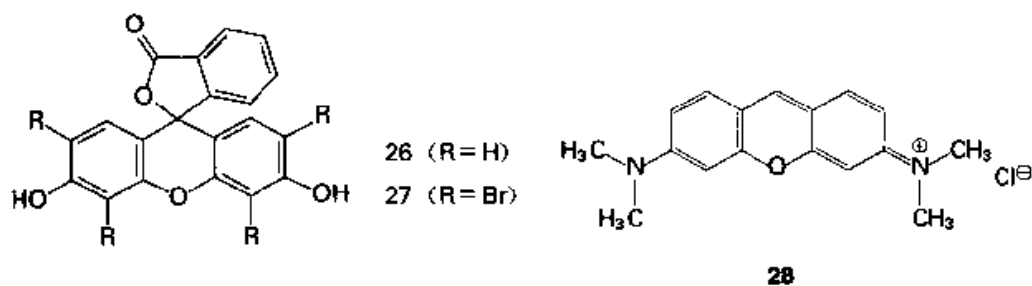
**D** 色酮和黃酮, 無色針狀晶体, 熔點分別是  $59^\circ\text{C}$  和  $97^\circ\text{C}$ 。色酮鹽酸鹽的  $\text{p}K_a$  (2.0) 值高於 4-吡喃-4-酮。羟基取代的黃酮是一種黃色色素, 常以 *O*-苷和 *C*-苷的形式存在於植物中<sup>[38]</sup>。例如 5,7,4'-三羟基黃酮 **17** (apigenin) 和 3',4',5,7-四羟基黃酮 **18** (luteolin)。3-羟基黃酮類化合物, 例如, 五羟基黃酮 **19** 和三羟基黃酮 **20** 也被稱為黃酮醇, 黃酮醇被氫化後稱為黃烷醇。兒茶酚是最重要的黃酮醇代表, 是生成丹寧酸的单体物。以前化合物 **18** 和 **19** 被用作布料的染料。黃酮有很多藥理活性, 如多羟基黃酮有抗炎作用, 黃酮-8-羧酸 **22** 有抗肿瘤活性<sup>[39]</sup>。



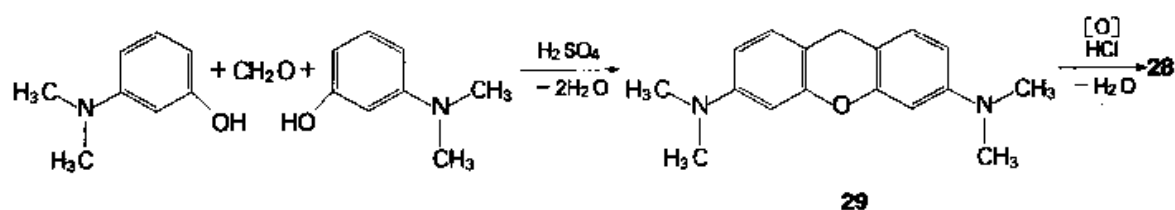
咕吨 **24**, 無色晶体, 熔點  $100^\circ\text{C}$ , 可由 2,2'-二羟基二苯基甲烷 **23** 加熱脫水制得。**24** 在  $\text{HNO}_3$  的作用下氧化成為咕吨酮 **25**:



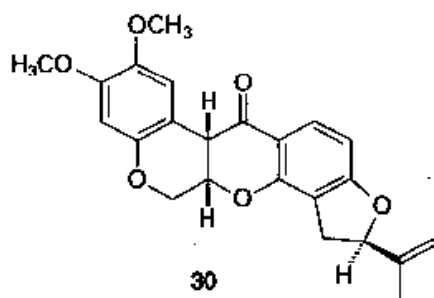
很多染料中都有咕吨的结构(咕吨染料), 例如荧光素 **26**, 曙红 **27** 和焦宁 G **28**:



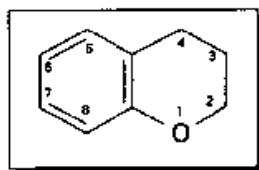
在酸催化下, 3-二甲氨基苯酚与甲醛发生环缩合反应生成无色化合物 **29**, 在酸存在下 **29** 发生氧化反应生成焦宁 G **28**:



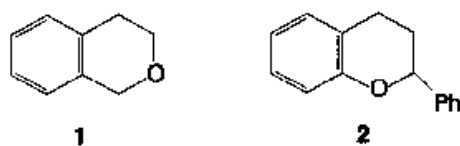
鱼藤酮 **30** (rotenone) 是一种天然杀虫剂, 从鱼藤田植物 (derris elliptica) 的树根中分离得到。它结构独特, 分子中含有苯并吡喃、二氢-4-吡喃酮和二氢呋喃并合的结构。



## 6.13 色满



**A** 色满 (3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃) 是 3,4 二氢-2H-吡喃和苯环的稠合物, 异构体是异苯并二氢吡喃 **1**。2-苯基苯并二氢吡喃 **2** 被称为黄烷。

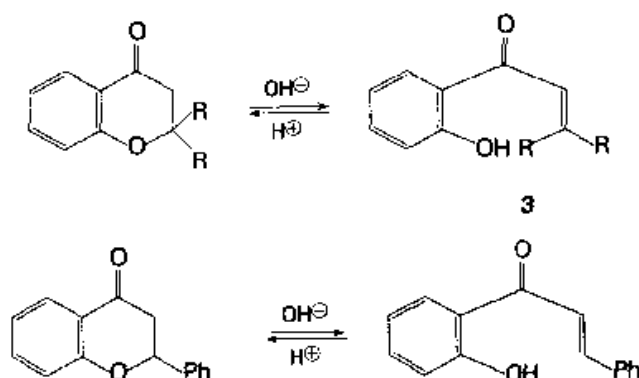


色满的 NMR 光谱数据如下:

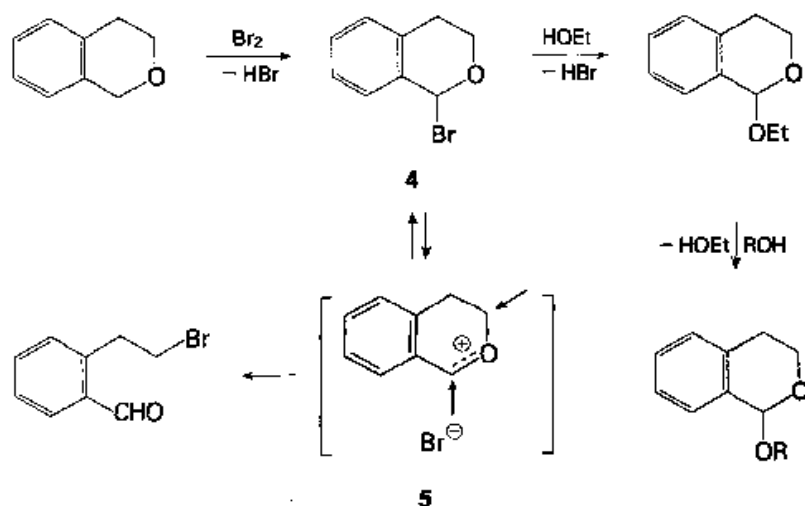
| $^1\text{H-NMR (CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR (CDCl}_3)$ |
|---------------------------|------------------------------|
| $\delta$                  | $\delta$                     |
| H-2: 3.82                 | C-2: 74.0      C-5a: 121.7   |
| H-3: 1.70                 | C-3: 32.8      C-8a: 147.5   |
| H-4: 2.28                 | C-4: 22.6                    |

NMR 光谱数据显示, 色满为半椅式构象。

**B** 色满与亲电试剂的反应, 如  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  反应, 在苯环的 C-6 位上发生。2,2-二取代苯并二氢吡喃-4-酮在氢氧根离子作用下, 在 C-2 位发生开环反应生成  $\alpha, \beta$ -不饱和和邻羟基苯基酮 **3**。酸可使其重新环合。黄烷酮类化合物在痕量碱存在下即可发生开环反应。

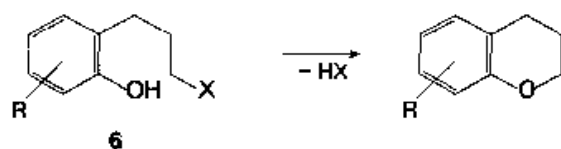


异色满也可发生取代和开环反应, 但要求在活性的 C-1 苄基位上要有合适的离去基团。例如, 1-溴化合物 **4** 经中间体碳正离子 **5** 的反应便是个好的例子<sup>[40]</sup>:

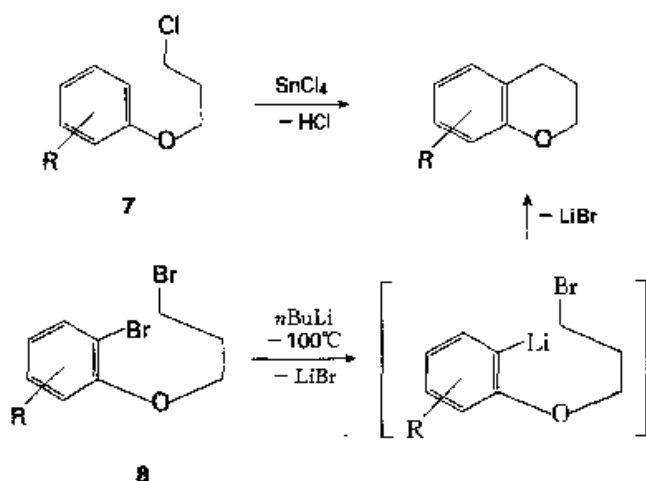


**C** 根据不同的合成路线, 色满类化合物的合成如下:

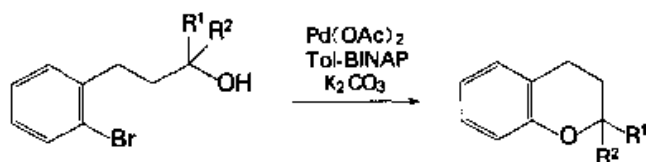
(1) 1-卤代(或 1-羟基)-3-(邻羟基苯基)丙烷 **6** 环化可得到色满类化合物。1-羟基取代时, 要求强酸性(如  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HOAc}$ , 聚磷酸)条件, 1-卤代时要求碱性条件。该反应为  $\text{S}_{\text{N}}$  反应, 环合产物的构型既可保留也可翻转<sup>[41]</sup>:



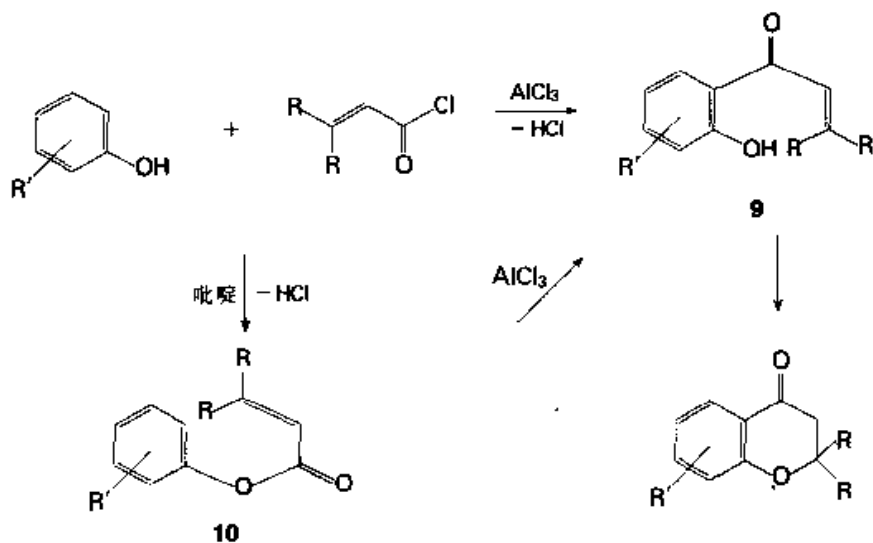
(2) 1-氯-3-苯氧基丙烷 **7** 在 Lewis 酸的作用下环合生成苯并二氢吡喃。通过 Parham 环烷化反应可以提高此反应的区域选择性。即由 1-溴-3-(2-溴苯氧基)丙烷 **8** 与正丁基锂作用发生卤素-金属交换反应, 然后发生分子内烷基化反应<sup>[42]</sup>。



(3) 在 Pd 试剂催化下, 含有邻-( $\gamma$ -羟基)烷基侧链的卤代苯类化合物通过分子内交叉偶联反应环化成 2,2-二取代苯并二氢吡喃<sup>[43]</sup>。



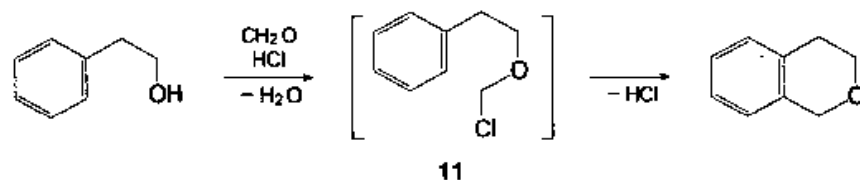
苯并二氢吡喃-4-酮类化合物由邻羟基苯基- $\alpha,\beta$ -不饱和酮 **9** 在酸催化下环化得到:



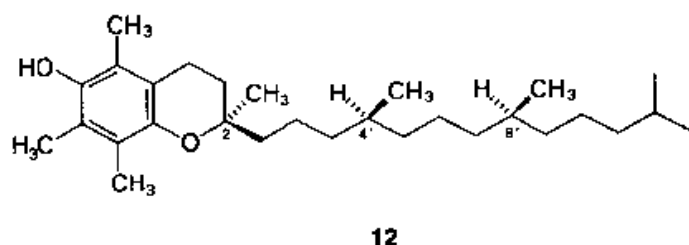
通过苯酚类化合物与  $\alpha,\beta$ -不饱和酰氯发生 Friedel-Crafts 反应, 或经苯酚酯

类化合物 10 发生 Fries 重排反应, 均可生成烯酮 9。

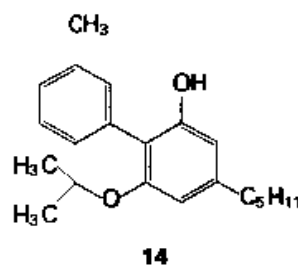
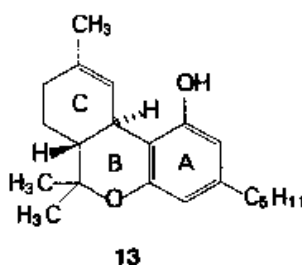
异苯并二氢吡喃类化合物由 2-苯基乙醇与甲醛在盐酸存在下反应制得, 中间体为苯乙基氯甲基醚 11。



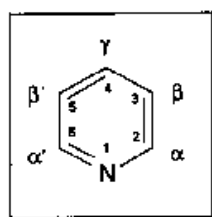
**D** 苯并二氢吡喃为无色挥发性油状物, bp 214°C, 有薄荷气味。一些重要的天然产物, 如生育酚和 cannabinoids, 都含有该结构。 $\alpha$ -生育酚 12 (维生素 E) 存在于麦芽油中, 它含有三个不对称中心 (C-2, C-4' 和 C-8'), 每一个都是 (R)-构型, 且已被立体选择性地合成<sup>[44]</sup>。



在大麻 (*Cannabis sativa*) 组分中, 三环  $\Delta^9$ -反-四氢大麻酚 13 有强烈的幻觉作用 (印度大麻药, 大麻), 而有一个芳香 C-环的大麻醇 14 却没有精神模拟活性 (psychomimetically inactivity)。



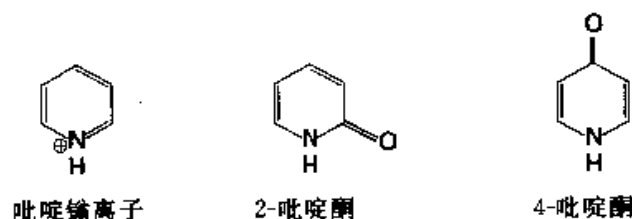
## 6.14 吡啶



**A** 吡啶是最简单的含氮杂环, 即苯环中的一个 CH 被替换成 N 原子。吡啶鎓

离子是苯的等电子体。吡啶环上的位置分别为  $\alpha, \beta, \gamma$ -位或 2-, 3-, 4-位, 一价自由基被称为吡啶基。

甲基吡啶被称为皮考啉(picolines), 二甲基吡啶被称为卢剔啶(lutidines), 2,4,6-三甲基吡啶则被称为可力丁(collidine)。吡啶酮类化合物, 即 2-吡啶酮和 4-吡啶酮, 将在 6.15 节中叙述。



吡啶在分子对称性和光谱性质方面和苯类似。根据微波光谱显示, 吡啶环是轻微变形的六边形, 它的 C—C、C—N(147pm)和 C=N(128pm)键的长度趋于平均化(见图 6.8)。

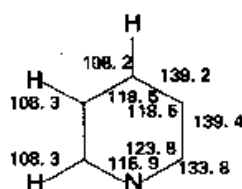


图 6.8 吡啶的键参数

(键长: pm, 键角: 度)

cf. 苯环: C—C 139.7pm C—H 108.4pm C—C—C 120°

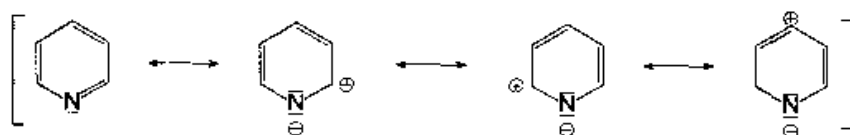
吡啶的 UV 和 NMR 数据如下(参考吡啶鎓离子, 见 186 页):

| UV(乙醇)                            | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm} (\epsilon)$    | $\delta$                        | $\delta$                           |
| 251(3.30) $\pi \rightarrow \pi^*$ | H-2/H-6: 8.59                   | C-2/C-6: 149.8                     |
| 270(sh) $n \rightarrow \pi^*$     | H-3/H-5: 7.38                   | C-3/C-5: 123.6                     |
|                                   | H-4: 7.75                       | C-4: 135.7                         |

苯的已知数据:

|                                   |      |       |
|-----------------------------------|------|-------|
| 208(3.90)                         | 7.26 | 128.5 |
| 262(2.41) $\pi \rightarrow \pi^*$ |      |       |
| (己烷)                              |      |       |

这些数据表明, 吡啶是一个离域的具有反磁环流的  $6\pi$ -杂芳环。由于氮原子的各向异性效应, 环上各个位置有不同的  $\pi$  电子密度。吡啶的氢和碳的化学位移值表明去屏蔽效应最强的是  $\alpha$ -位, 其次是  $\beta$ -位, 最后是  $\gamma$ -位,  $\beta$ -位的电子密度和苯最为接近(见上)。吡啶可以用共振结构式来描述, 2-, 4-和 6-位上  $\pi$ -电子密度最低, 而在 N-原子上最高:



吡啶环的经验共振能为  $\Delta E_{\pi} = 134 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，而通过 SCF/MO 方法计算的杜瓦共振能为  $87.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  (参考苯环结构,  $\Delta E_{\pi} = 150 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 杜瓦共振能  $= 94.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )。

吡啶环的电子结构也可以用 MO 理论描述<sup>[45]</sup>，所有原子为  $sp^2$ -杂化，6 个  $2p_z$  原子轨道线性组合形成六个离域的  $\pi$ -MO 轨道，其中有 3 个成键轨道，3 个仅键轨道 (见图 6.9)。

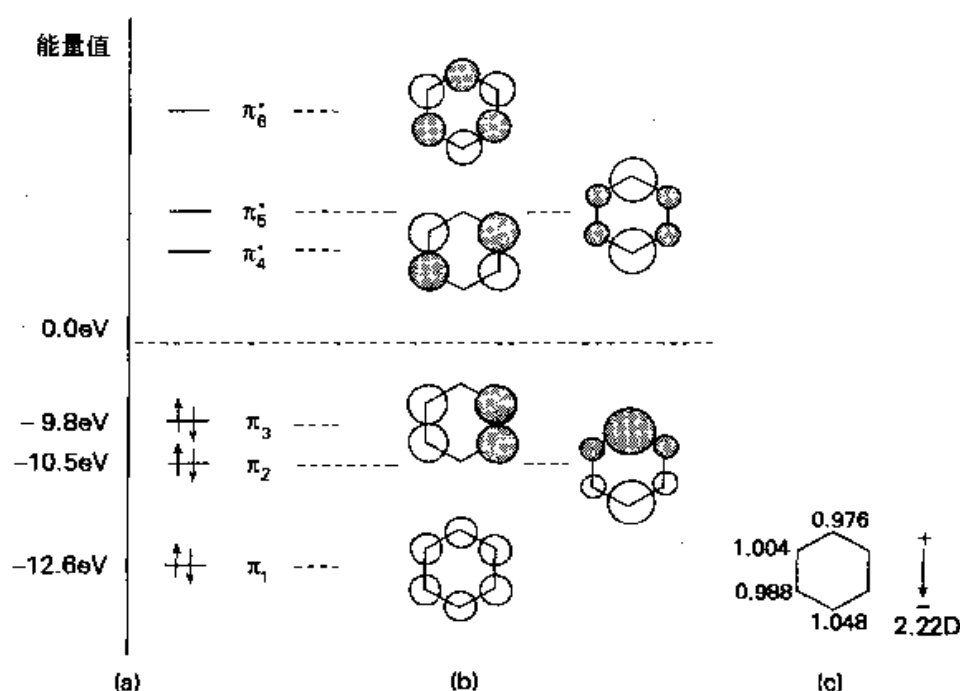


图 6.9 吡啶的电子结构

- (a)  $\pi$ -MO 轨道的能级图及电子分布；  
 (b)  $\pi$ -MO 轨道 (N-原子占有六边形的最低位置)；  
 (c) 通过前文提到的 MO 轨道方法<sup>[46]</sup>计算的  $\pi$ -电子密度和偶极矩

和苯环不同的是， $\pi_2$  和  $\pi_3$  及  $\pi_4^*$  和  $\pi_5^*$  不是兼并的，因为节面经过 N-原子和 C-4 原子，平分 C-2,3 原子和 C-5,6 原子。环上每一个原子向环状共轭结构提供一个电子，六个电子成对占据三个成键  $\pi$ -MO 轨道。由光电子能谱可以确定  $\pi_1$ ， $\pi_2$  和  $\pi_3$  的电子离子能和轨道能 (见图 6.9)。与苯的电子能 ( $\pi_1 = -12.25 \text{ eV}$ ， $\pi_2 = \pi_3 = -9.24 \text{ eV}$ ) 相比，吡啶中的 N-原子降低了离域  $\pi$ -MO 轨道的能量，使得  $\pi$ -电子体系比较稳定。

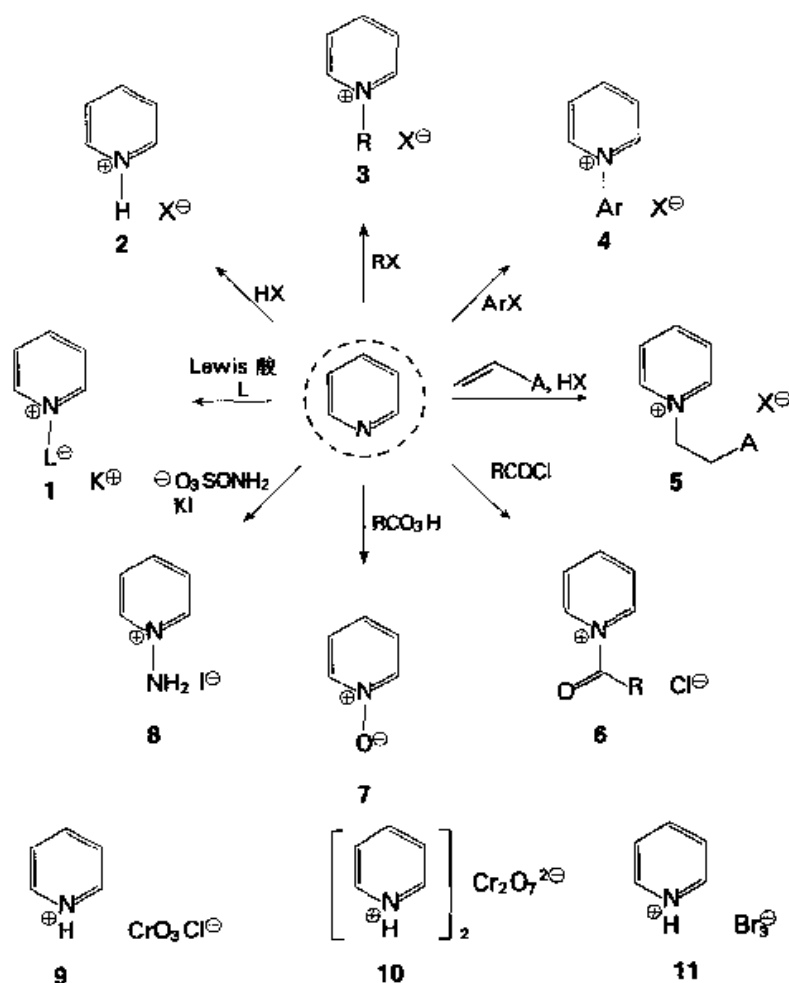
根据 MO 方法计算表明，不同的环原子具有不同的  $\pi$ -电子密度  $q$ ，但数量级

相同。N-原子的  $q$  值最大, 其次是 C-3 和 C-5, 而 C-2, C-4 和 C-6 的  $q$  值小于 1 (见图 6.9)。由于这些数值和苯(每个 C 原子上  $q=1.000$ )不同, 吡啶有偶极矩 (2.22D), 负端指向 N-原子的。这是由于 N-原子的电负性比 C-原子高。与吡咯 (见 73 页)相比, 吡啶是一个  $\pi$ -电子缺乏的氮杂环体系。

**B** 根据吡啶的电子结构可预测吡啶能发生下列反应:

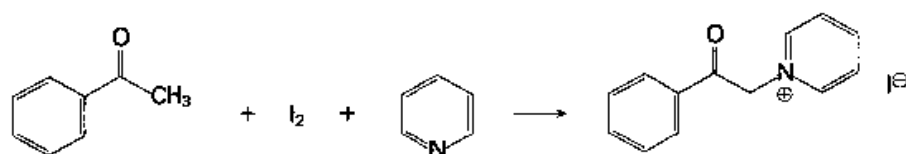
- 亲电试剂进攻吡啶的 N 原子和  $\beta$  位, 亲核试剂进攻  $\alpha$ -,  $\gamma$ -位;
- 同苯相比, 吡啶不易发生亲电 ( $S_E Ar$ ) 取代反应, 但亲核 ( $S_N Ar$ ) 取代反应比较容易;
- 和苯类似, 吡啶可发生热和光化学价电异构化反应。

(1) 氮原子上的亲电反应 吡啶与 Lewis 酸, 如  $AlCl_3$ ,  $SbCl_5$ ,  $SO_3$  等反应, 能形成稳定的 N-加合物 1。与  $SO_3$  的加合物可以作为温和的磺化试剂(见 47 页)。吡啶与 Brønsted 酸反应形成盐 2, 一些吡啶鎓盐, 如氯铬酸吡啶鎓盐 9 和吡啶鎓二铬酸盐 10, 可作为氧化试剂(伯醇 $\rightarrow$ 醛, 仲醇 $\rightarrow$ 酮); 吡啶鎓过溴化物 11 可作为溴化试剂。

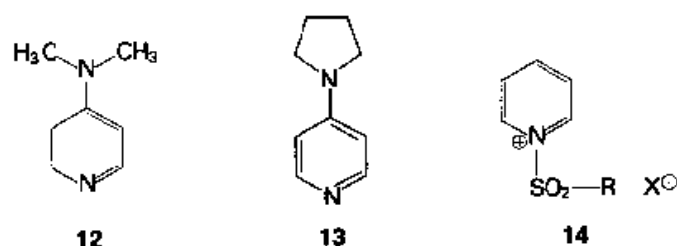


卤代烷, 烷基对甲苯磺酸酯或二烷基磺酸酯可以与吡啶发生 N-烷基化反应

生成吡啶鎓盐 3；活化的卤代苯化合物，如 2,4-二硝基氯苯，与吡啶反应生成 *N*-苯基吡啶鎓盐 4。在 HX 存在下，吡啶可与烯丙酸衍生物发生 Michael 加成反应生成 *N*-烷基吡啶鎓盐(生成 5, A=CN, CO<sub>2</sub>R)。在碘存在下，吡啶与亚甲基化合物也可以发生有用的 King-Ortoleva 反应(见 262 页)，例如：



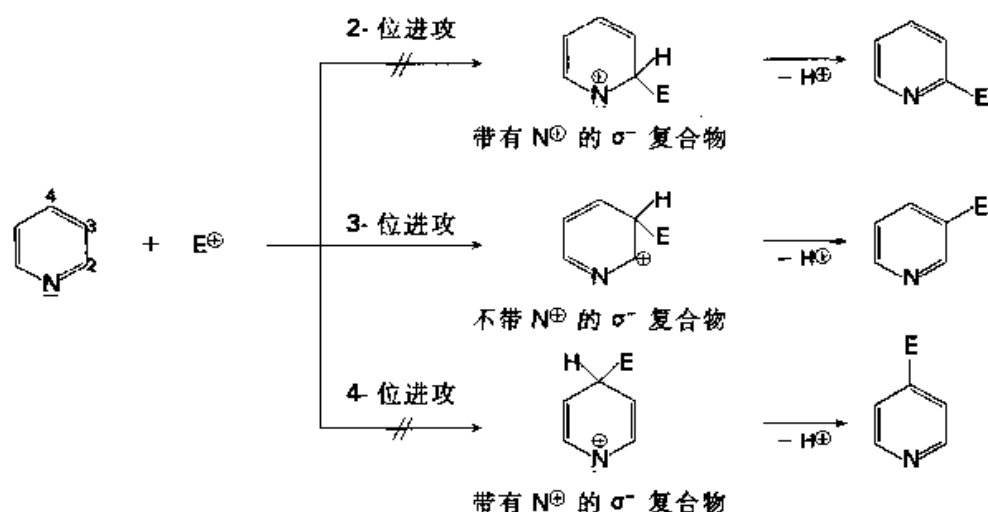
吡啶与酰氯、酸酐反应生成 *N*-酰化吡啶鎓盐 6。和季铵盐 2~5 不同，*N*-酰化吡啶鎓盐 6 活性很强，但易水解。在吡啶溶剂中，6 可与醇和胺发生酰化反应(Schotten-Baumann 反应的 Einhorn 改进法)。而 4-二甲氨基吡啶 12(Steglich 试剂)和 4-(吡咯烷-1-基)吡啶 13 是更好的酰化催化剂，其酰化指数为  $10^4$ [46a]。磺酰氯在吡啶中可形成 *N*-磺酰吡啶鎓盐 14。



吡啶与过氧酸发生亲电氧转移反应生成吡啶 *N*-氧化物 7(反应见 240 页)。其他基团也可以通过亲电反应转移至吡啶的 N 原子上。例如，吡啶与氰基溴反应生成 *N*-氰基化合物，与氨基羟基硫酸酯钾/KI 反应生成 *N*-氨基化合物 8。

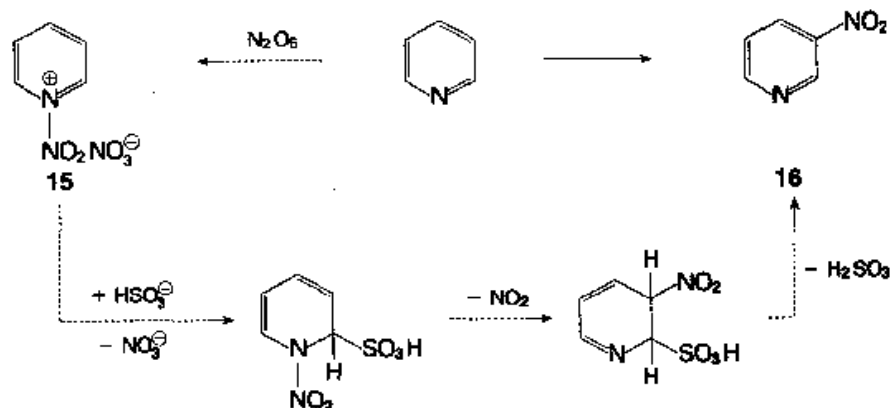
(2) 亲电取代反应 吡啶发生 S<sub>E</sub>Ar 反应的速度比苯慢得多，经常需要剧烈的反应条件，生成只有 3-位取代的反应产物<sup>[47]</sup>。吡啶和硝基苯的反应活性相近(约为苯的  $10^{-7}$ )，在强酸(硝酸，硫酸)介质中，S<sub>E</sub>Ar 反应的活性和 1,3-二硝基苯相似(小于  $10^{-15}$ )。吡啶氮原子的碱性对发生 S<sub>E</sub>Ar 反应非常重要，碱性强弱决定了在酸性介质中吡啶是游离状态还是生成了活性更低的吡啶鎓离子。例如，当吡啶的 pK<sub>a</sub>>1 时，发生经过质子化的硝化反应，而当 pK<sub>a</sub>>2.5 时，反应则经过自由碱状态。正如预期的那样，给电子取代基可以提高 S<sub>E</sub>Ar 反应的活性。

实验观察到的定位现象可通过复合物(Wheland 中间体)的稳定性来解释。例如，比较吡啶发生 2-位、3-位和 4-位的亲电加成反应生成的 σ-复合物发现，只有发生 3-位的亲电取代反应才能避免生成富电子氮烯鎓。这是由于在所有生成的吡啶鎓离子中间体中，进攻 3-位生成的中间体电子稳定性最强。



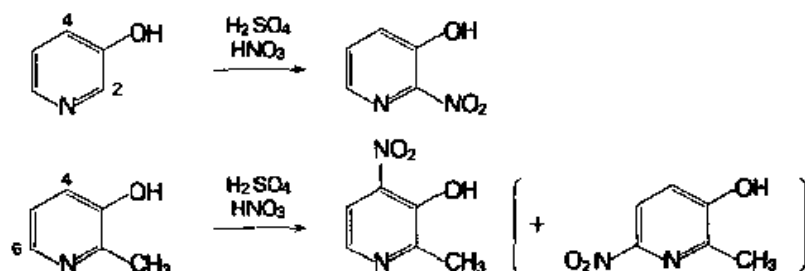
在吡啶的  $S_EAr$  反应中，有一些有关的产物、活性和定位非常有趣。

① 硝化反应 在剧烈条件下(约  $300^\circ\text{C}$ )，吡啶和  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  发生硝化反应生成了 3-硝基吡啶 **16**，收率只有约 15%，而在  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  或  $\text{SO}_2$  中吡啶与  $\text{N}_2\text{O}_5$  反应，也生成 **16**，收率却提高到约 70%。可能的机理是：首先发生  $N$ -取代反应(经中间体 **15**)，然后依次进行加成/消除  $\text{SO}_2$  或  $\text{HSO}_3^-$  的反应<sup>[48]</sup>。

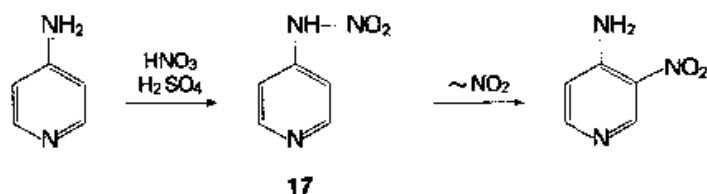


提高吡啶的反应活性需要 2 个或 2 个以上取代烷基。因此，皮考琳的硝化反应会使侧链严重氧化，而 2,6-卢剔啶和 2,4,6-可力丁硝化则能顺利地得到 3-硝化产物。

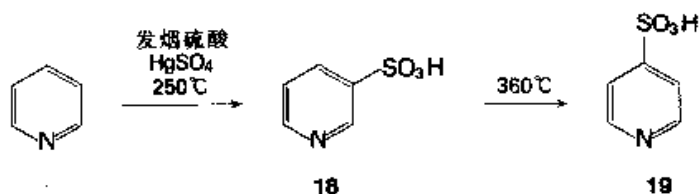
羟基和氨基吡啶性质特殊，3-羟基吡啶只在 2-位发生硝化反应，如果 2-位有取代基，则只在 4-位发生反应：



氨基和羟基的活性及取代的定位类似,但要在环上取代,则需先在氮原子上发生取代反应,生成的中间体发生(酸催化的)Bamberger-Hughesingold 重排反应才得到硝化产物。例如,4-氨基吡啶要经过 17 才能生成 4-氨基-3-硝基吡啶:

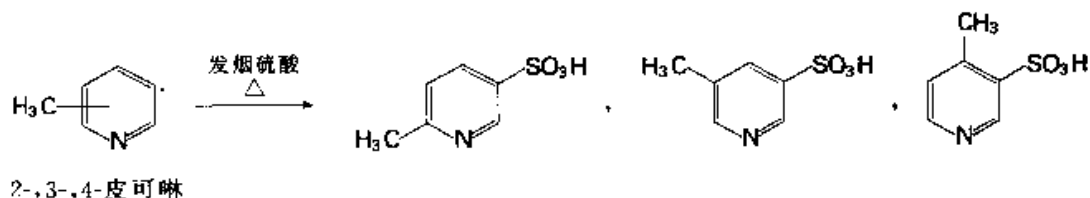


② 磺化反应 在 250℃ 和 Hg(II) 催化下,吡啶与发烟硫酸发生磺化反应生成吡啶-3-磺酸 18, 收率为 70%:

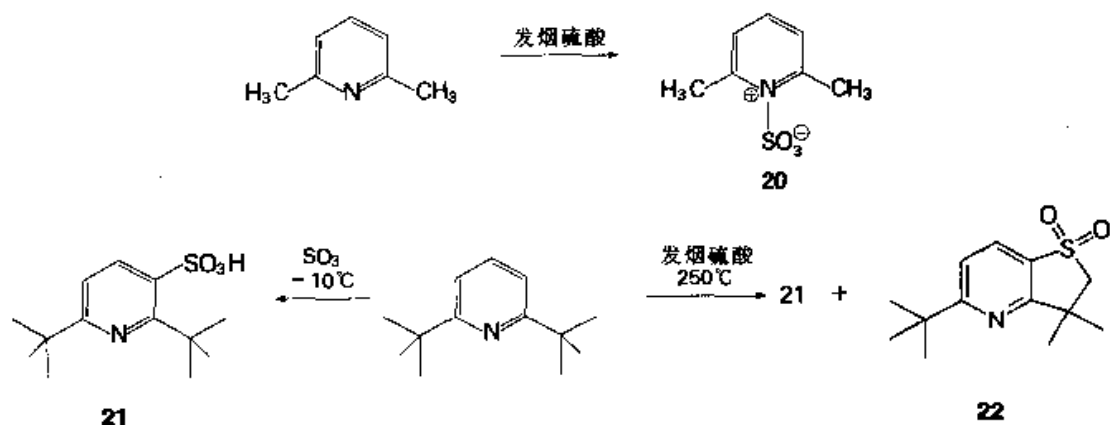


反应中 Hg(II) 的作用是和氮原子配位并抑制 N-质子化失活。在 360℃ 吡啶发生磺化反应或在此温度下加热 18, 可生成热力学控制的 4-位取代产物吡啶-4-磺酸 19。

烷基取代的吡啶有些特殊的性质。如 2-位,3-位和 4-位皮可啉磺化时总是生成 5-位磺酸:

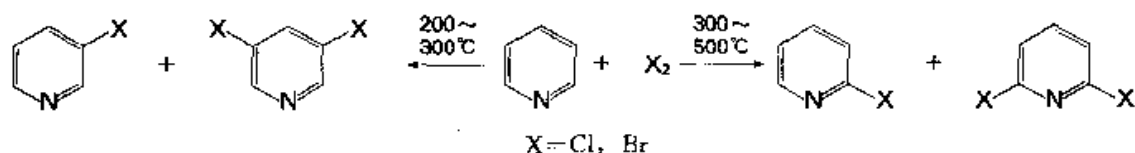


2,6-卢剔啶与 SO<sub>3</sub> 不发生环上取代反应,而是生成 N-加成物 20。然而,2,6-二叔丁基吡啶在温和条件下(SO<sub>3</sub>, 液态 SO<sub>2</sub>, -10℃), 即可生成 3-磺酸化合物 21; 在高温下, 和发烟硫酸则生成 21 和 22:



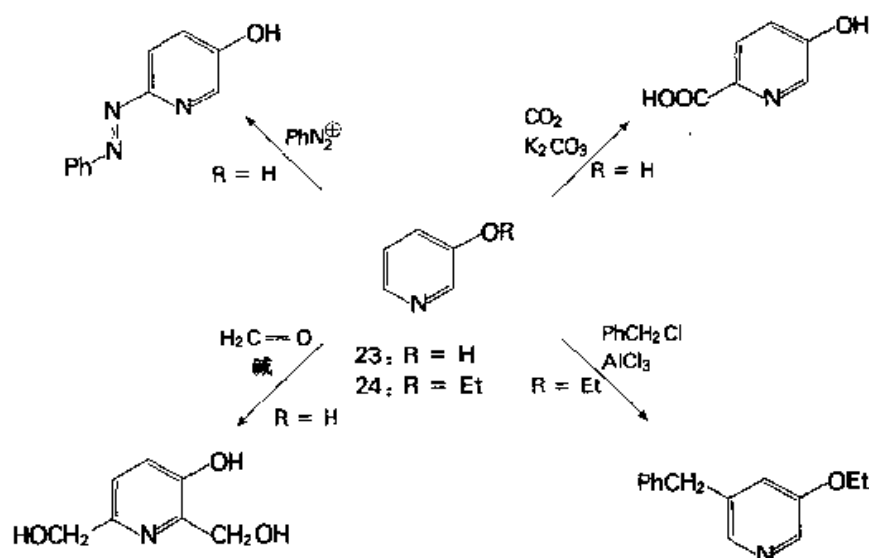
21 的形成表明,叔丁基的位阻效应妨碍了 N-原子上的反应。因此,只有烷基活化的吡啶才会发生环上取代反应。

③ 卤代反应 在高温时,吡啶和氯或溴可发生卤代反应。在约 300℃ 时,3-卤代和 3,5-二卤代吡啶经离子型  $S_EAr$  反应而生成:

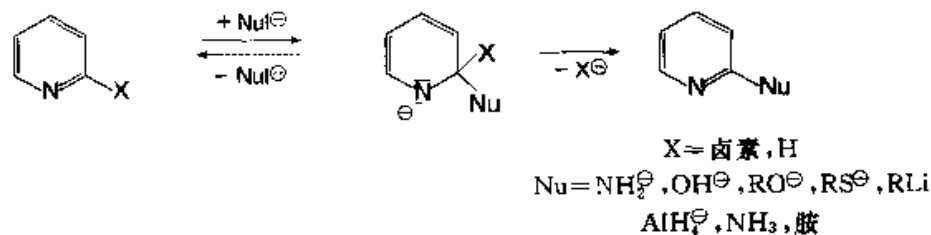


但在超过 300℃ 时,反应生成 2-卤代和 2,6-二卤代吡啶,可能是经过自由基反应机理。

吡啶的其他亲电取代反应所知相对很少,活化的吡啶是例外,如 3-羟基吡啶 23 可发生氮偶联反应,羧化反应和羟甲基化反应,它的 O-乙基醚 24 可发生 Friedel-Crafts 反应生成环上烷基化产物<sup>[49]</sup>:

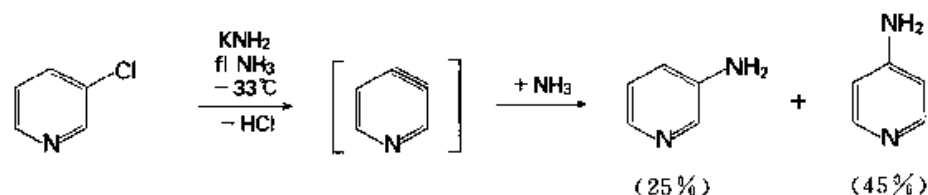


(3) 亲核取代反应和金属化反应 正如预期的那样, N-, O-, S-和 C-亲核试剂都可以进攻吡啶环上的 C-原子。反应分两步进行:第一步是亲核试剂的加成反应,第二步是吡啶取代基作为离去基的消除反应,即发生  $S_NAr$  反应后又重新形成芳香杂环。吡啶容易在 2-位和 4-位,而非 3-位上发生  $S_NAr$  反应,这已在卤代吡啶的相对活性中讨论过(例如,在 20℃,氯代吡啶和乙醇钠在乙醇中的反应速率:2-Cl 约为 0.2,4-Cl 等于 1,3-Cl 约为  $10^{-5}$ )。

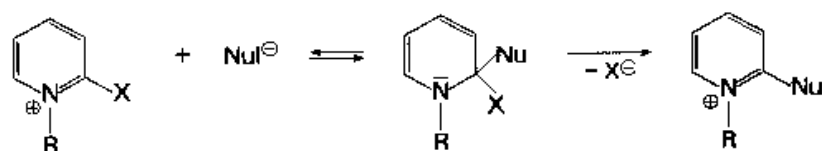


根据  $S_NAr$  反应的规则, 强亲核试剂如氨基负离子、有机锂和氢氧根负离子在高温下可与吡啶发生反应, 即使氢负离子是个离去能力差的基团。

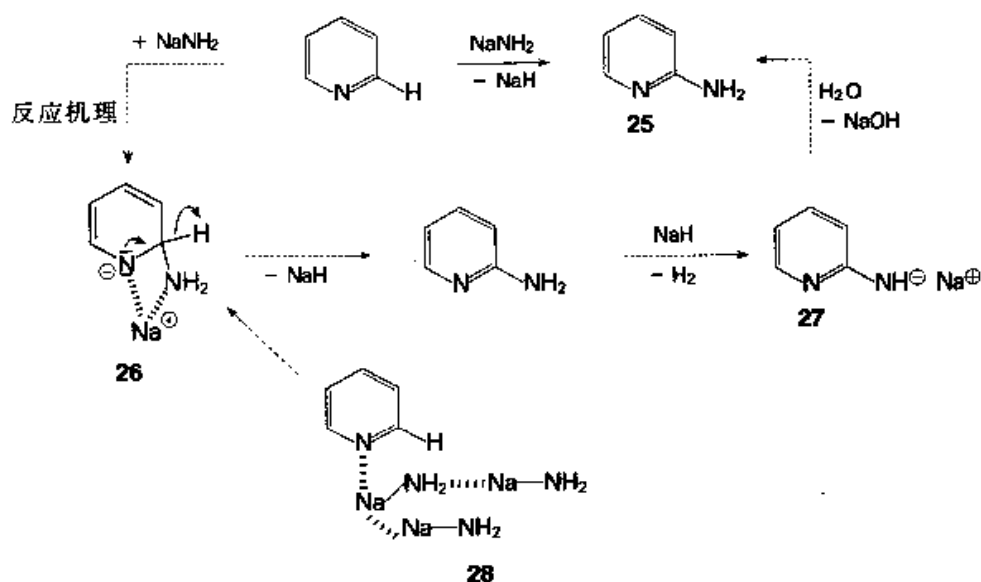
3-卤代吡啶的亲核反应机理是形成苯炔中间体。例如, 3-氯吡啶在液氨中与氨基钾反应, 经过中间体 3,4-脱氢吡啶(杂芳炔)生成 3-氨基和 4-氨基吡啶混合物(对照参考 235 页)。



C 原子上含有离去基团的 *N*-烷基吡啶鎓离子发生  $S_NAr$  反应的速度比吡啶快得多, 特别是 2-位有离去基的化合物(例如, 在  $20^\circ\text{C}$  下, *N*-甲基氯代吡啶鎓盐和乙醇钠在乙醇中的相对反应速率为:  $2\text{-Cl} \approx 10^{11}$ ;  $4\text{-Cl} \approx 10^6$ ;  $3\text{-Cl} \approx 10^5$ ; 4-氯吡啶=1)。



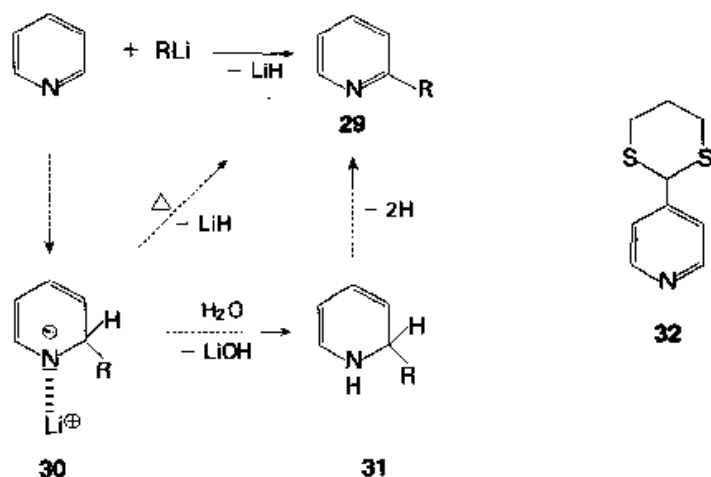
Chichibabin 反应是有机史上吡啶的第一个  $S_NAr$  反应, 吡啶和氨基钠在甲苯或二甲苯胺中反应, 区域选择性地生成 2-氨基吡啶 25:



Chichibabin 反应的机理如下: 通过与钠络合形成加合物 26 实现区域选择控制, 然后脱去氢负离子生成中间体氨基负离子 27。反应过程可能更复杂, 最初可能是吡啶在氨基钠的表面形成络合物(结构 28), 由 28 转化成 26 后, 再通过单电子转移(SET)反应生成杂环产物。该机理的提出是基于有自由基二聚产物生

成, 例如, 吡啶的 Chichibabin 反应(见 302 页)<sup>[50]</sup>。

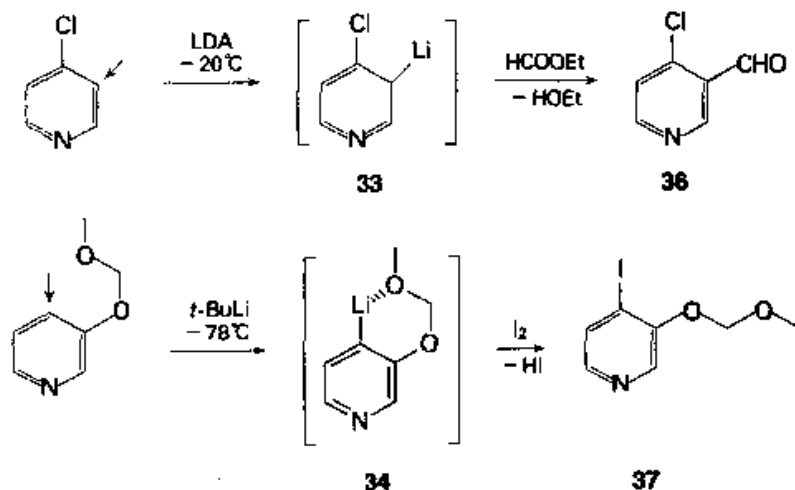
吡啶和烷基或芳基锂的反应, 例如 Ziegler 反应, 也可以发生 2-位取代生成产物 29:

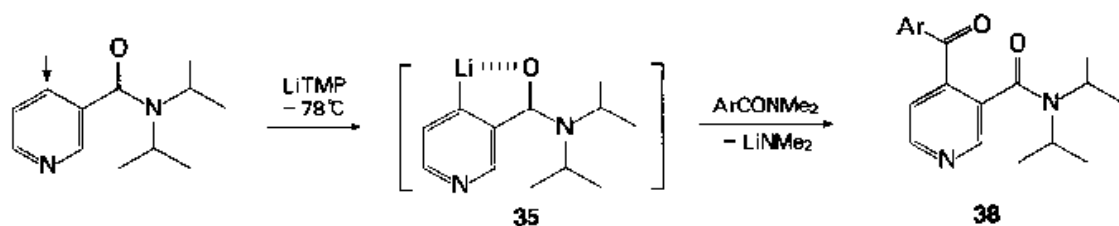


吡啶和苯基锂反应, 可以分离到主要加成产物 30 和它的质子化产物——1,2-二氢吡啶 31。加热复合物 30 (R=Ph) 到 100℃ 可生成 2-苯基吡啶 (29, R=Ph), 而 1,2-二氢吡啶 31 (R=Ph) 需要用 O<sub>2</sub> 脱氢才能生成相同产物 (29, R=Ph)。

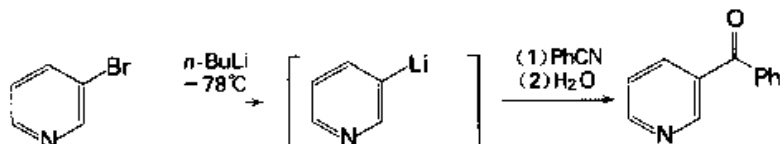
相反, 2-锂代-1,3-二硫杂烷和吡啶反应生成 4-取代产物 32。

有机锂化合物可以和吡啶发生金属化反应, 即 H-金属交换反应。吡啶环上有下列两类取代基时可发生直接锂化反应: (a) 可诱导脱去质子的取代基, 如卤素; (b) 可形成配合物使吡啶基锂化物稳定的取代基, 如烷氧基或氨基, 这类金属化反应通常在取代基的邻位发生。在吡啶的所有位置都可发生 H-D 交换反应 (MeOD/MeONa, 160℃), 但相对速率  $\alpha : \beta : \gamma \approx 1 : 9 : 12$ , 这与观察到的区域选择性反应结果一致。如下面几个例子是关于取代吡啶的金属化反应以及生成的吡啶基锂类化合物所发生的亲电取代反应 (33~35  $\rightarrow$  36~38)<sup>[50a]</sup>:

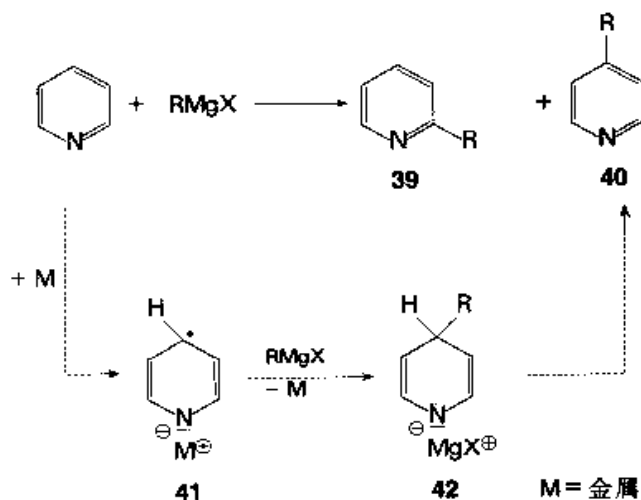




需要注意的是, 卤代吡啶和有机锂可发生卤素-金属交换反应, 这是制备吡啶基锂的另一种途径, 例如:

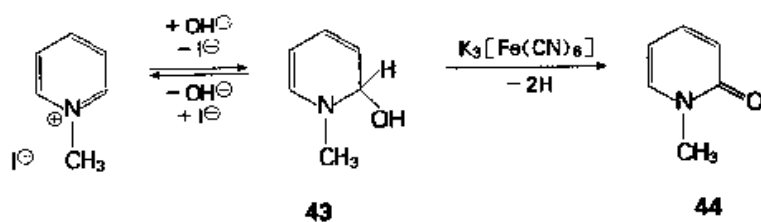


吡啶和格氏试剂反应复杂。类似于 Ziegler 反应, 吡啶与不用醚为溶剂的格式试剂反应主要生成 2-取代产物。例如, 与  $\text{BuMgI}$  反应生成 2-和 4-正丁基吡啶 **39** 和 **40** 的混合物 (**39** : **40** > 100 : 1); 在  $\text{Mg}$  过量的情况下, **40** 的比例回升到 3 : 1。但是, 如果丁基氯和  $\text{Mg}$  在吡啶中回流, 则几乎全部生成 4-取代产物 (**39** : **40** > 1 : 100), 其他金属 (如  $\text{Li}$ ,  $\text{Na}$ ) 也可催化此反应。

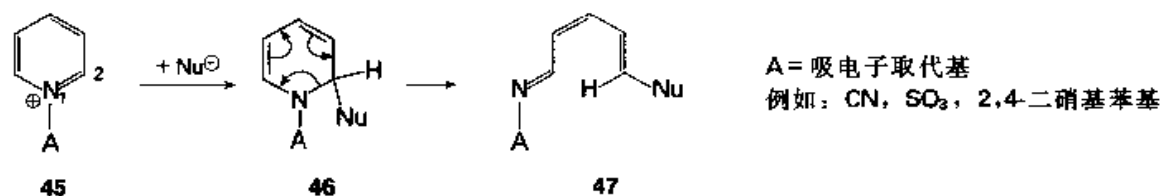


该反应可能是自由基机理, 因烷基化反应的区域选择性可以逆转。吡啶从金属中获得一个电子生成自由基负离子 **41**, **41** 和  $\text{RMgX}$  反应生成了 1,4-二氢吡啶 **42**, 最后得到产物 **40**<sup>[51]</sup>。

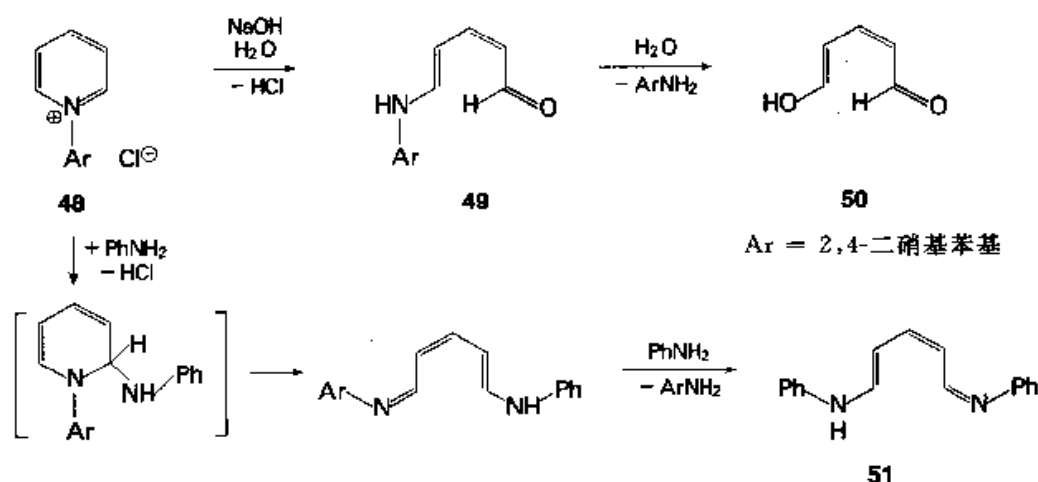
(4) 与吡啶鎓离子的亲核加成反应  $N$ -烷基吡啶鎓离子和氢氧根能发生可逆性反应, 生成唯一的 2-羟基-1,2-二氢- $N$ -烷基吡啶类化合物 (‘假碱’ **43**), **43** 用温和的氧化剂氧化生成  $N$ -烷基-2-吡啶酮, 例如 **44**:



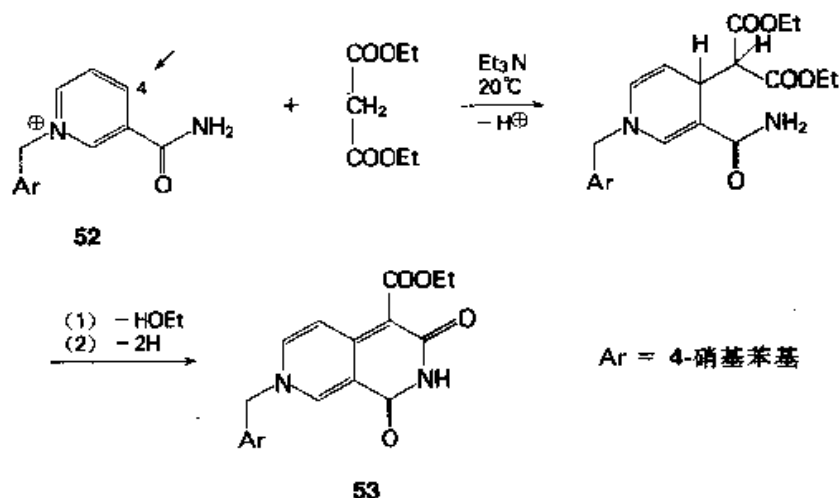
N-吸电子取代的吡啶鎓离子 **45** 也可与 O-和 N-类亲核试剂在 2-位碳上发生加成反应生成 **46**, **46** 在 N/C-2 位发生开环反应生成 1-氮杂三烯 **47** (Zincke 反应, 参考吡喃鎓离子相应的反应, 见 188 页), 这一反应可能是电环化反应:



N-2,4-二硝基苯基吡啶鎓盐 **48** 用碱水溶液处理生成醛 **49**, **49** 经水解得到 5-羟基-2,4-戊二烯醛 (戊烯二醛) **50**; 而 **48** 和苯胺发生开环反应, 再经氨基交换反应生成化合物 **51** (bisani):



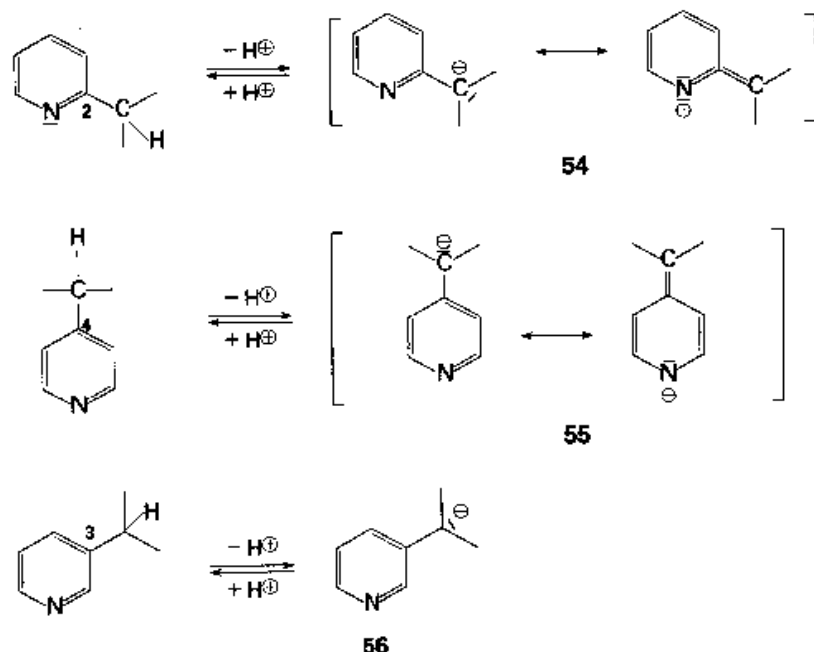
带有 CH-酸性的化合物, 其负离子与吡啶鎓离子反应主要发生在 C-4 位上。吡啶环上的一些取代基可以导致进一步反应, 得到一些有趣的结果。例如尼古丁酰胺的季铵盐 **52** 与马来酸酯反应生成 2,7-萘啉衍生物 **53**:



(5) 吡啶侧链上的反应 和苯类似, 烷基吡啶的侧链可以发生卤代反应和氧

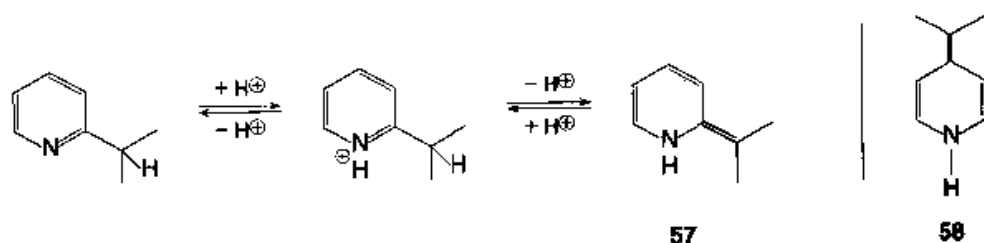
化反应(见 245 页)。另外, 与吡啶杂环直接相连的 C—H 键的酸性比相应的苯衍生物高  $10^5$  倍以上, 且 2-位和 4-位的这种酸性效应比 3-位更加明显。H/D 交换试验表明: 2-位, 3-位和 4-位交换的相对速率为 130 : 1 : 1810 (MeOD/MeONa,  $20^\circ\text{C}$ , 参照: 甲苯约为  $10^{-5}$ )。

2-吡啶基和 4-吡啶基 C—H 键的质子离去能力强于 3-吡啶基 C—H 键, 这是由于共振作用稳定了生成的碳负离子 **54** 和 **55**, 而 3-吡啶基负离子 **56** 没有这种作用。



吡啶基碳负离子 **54** 和 **55** 可由 2-和 4-烷基吡啶在非质子溶剂中与强碱(如烷基金属的氨基化物, 有机锂试剂)作用在原位生成, 或者在质子性溶剂中与弱碱(如氢氧根离子, 醇化物, 胺)作用生成, 且均处于平衡状态。

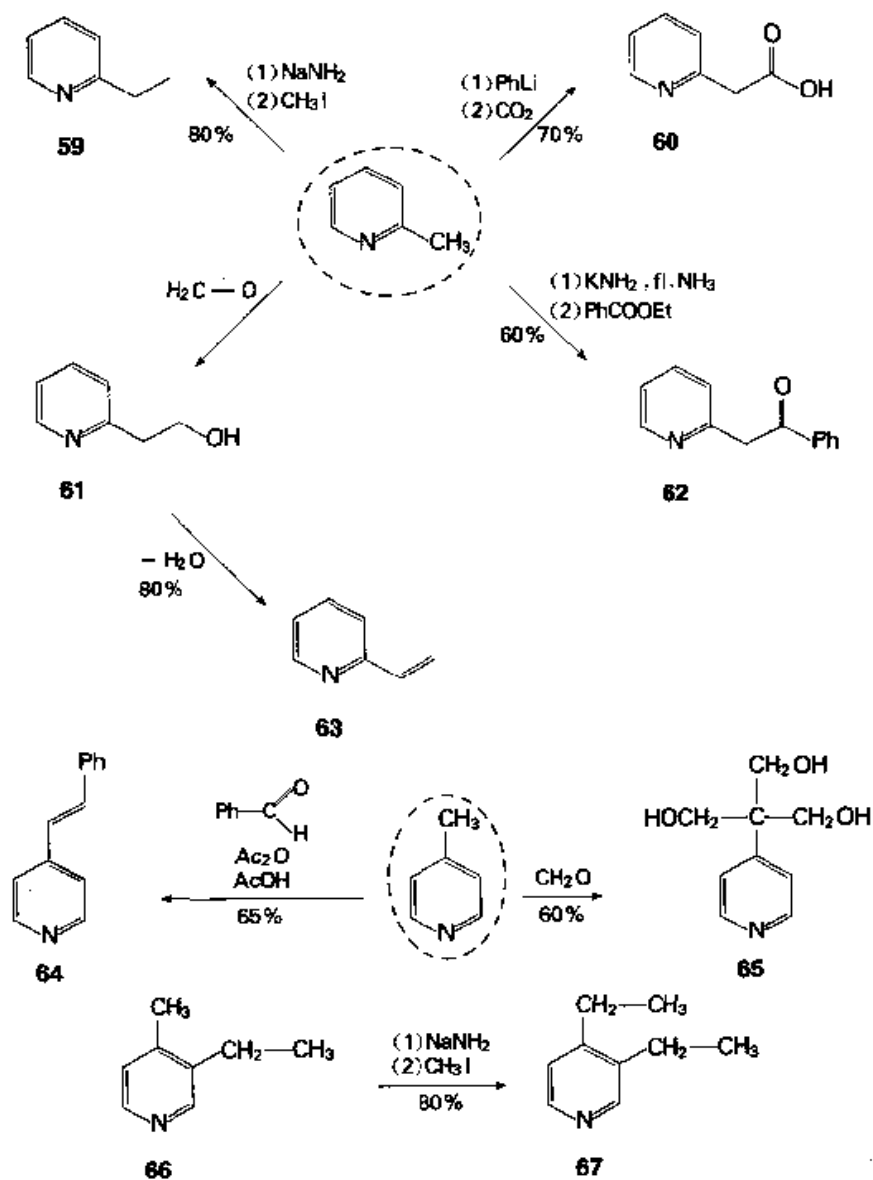
在质子酸或 Lewis 酸催化下, 上述 2-和 4-烷基吡啶与它们的互变异构体 **57** 和 **58**(烯胺类化合物)处于平衡:



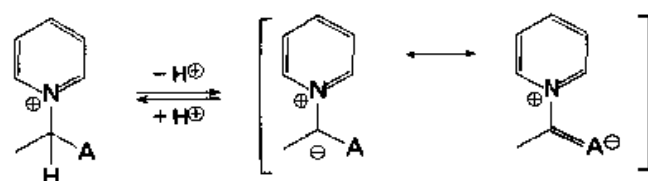
因此, 在碱或酸催化下, 烷基吡啶和 *N*-烷基吡啶鎓离子可以与亲电试剂在 2-和 4-“杂苯基”位上发生反应。

例如, 皮考啉 2-或 4-位的甲基可以发生烷基取代反应(**59**), 羧化反应(**60**)和类 Claisen 缩合的酰化反应(**62**); 也可发生羟醛加成反应(**61**), 多聚羟醛加

成反应(65)和羟醛缩合反应(63, 64)。当有多烷基取代时, 脱质子反应在酸性最强的吡啶基 C—H 键上发生。例如, 3-乙基-4-甲基吡啶(66)是在 4-甲基上发生选择性脱质子反应, 然后经烷基化反应生成 3,4-二乙基吡啶(67)。

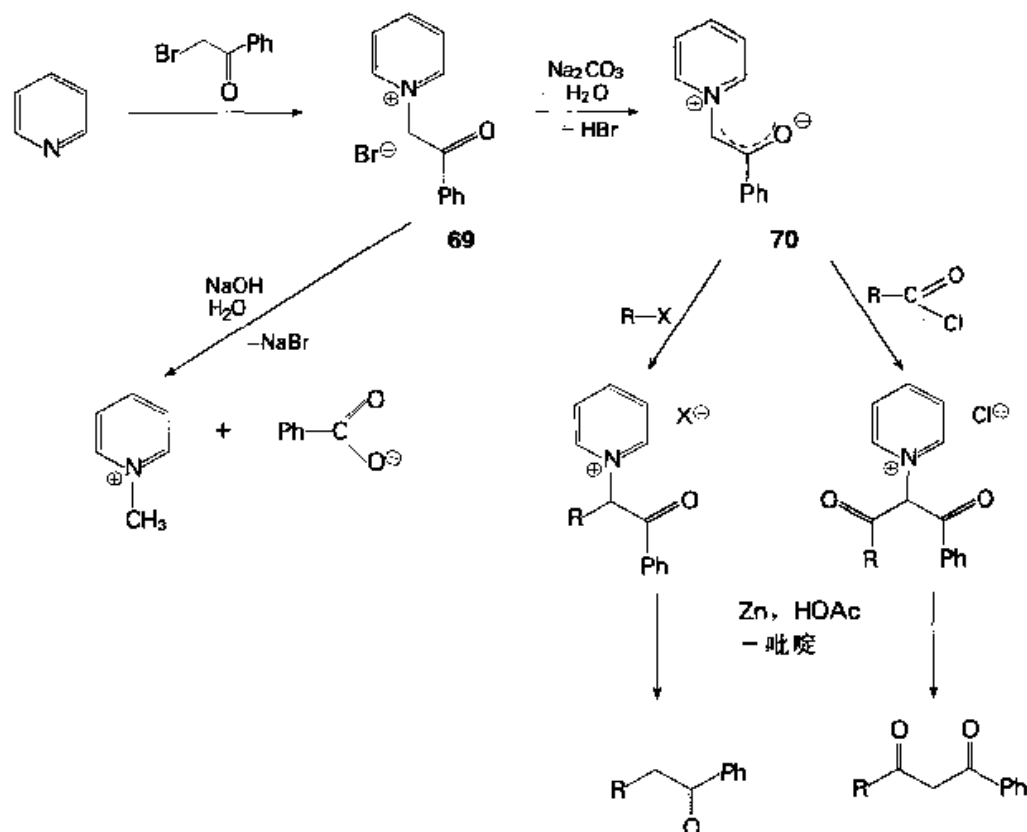


吡啶鎓离子的氮上烷基的  $\alpha$ -C—H 键的酸性增强, 因此, 在碱催化下, 特别是有可以稳定碳负离子的吸电子取代基存在时, 吡啶鎓离子可通过中间体甜菜碱吡啶鎓盐 68 与亲电试剂发生反应:

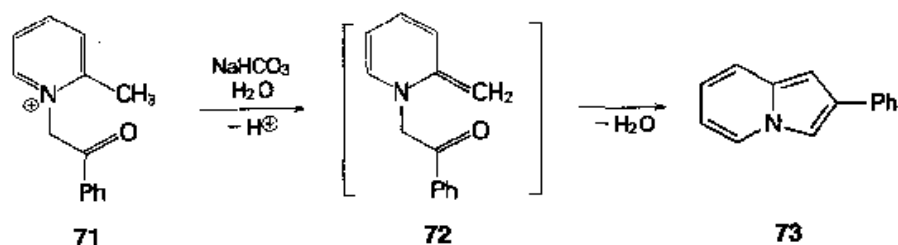


68

例如, 1-苯甲酰甲基吡啶鎓离子 **69** 在弱碱如  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$  作用下, 脱去质子生成了稳定的吡啶鎓苯甲酰甲基内盐 **70**, **70** 很容易发生烷基化和酰化反应生成吡啶鎓化合物, 再经还原反应消除吡啶生成酮或  $\beta$ -二酮(Kröhnke 1941)。**70** 的化学性质和乙酰乙酸酯类似<sup>[52]</sup>, 这是由于 **69** 在强碱性介质中( $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ )可水解生成 1-甲基吡啶鎓离子和安息香酸盐:

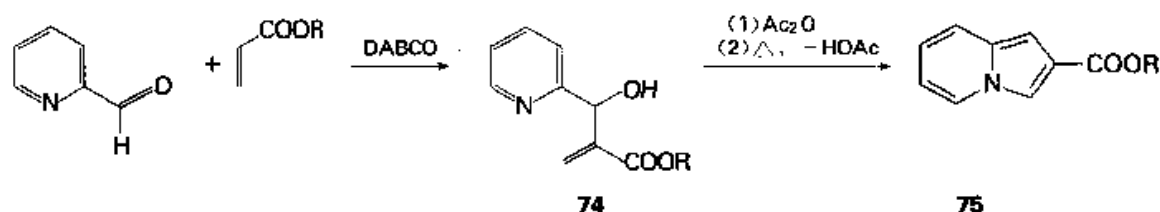


2-皮考啉衍生物, N-苯甲酰甲基吡啶鎓离子 **71**, 在碱的作用下, 可环合生成产物 **73**<sup>[53]</sup>。很明显, 先是 2-甲基脱去质子( $\rightarrow$ **72**), 然后中间体 **72** 发生分子内的羟醛缩合反应。



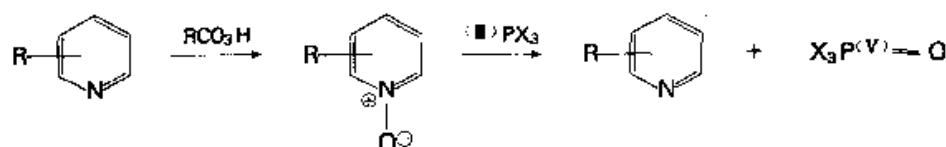
上述反应是利用分子内侧链的反应活性有效地将五员环并入吡啶的 N/C-2 位, 然而, 通过吡啶-2-甲醛与连有吸电子取代基的烯烃发生 Baylis-Hillman 反应也可得到上述产物。例如, 在 DABCO 催化下, 吡啶-2-甲醛与烯丙酸酯反应生成产物 **74**, **74** 环合得到 2-取代的中氮茚 **75** (indolizine-2-carboxyl-

ates)<sup>[54]</sup>。

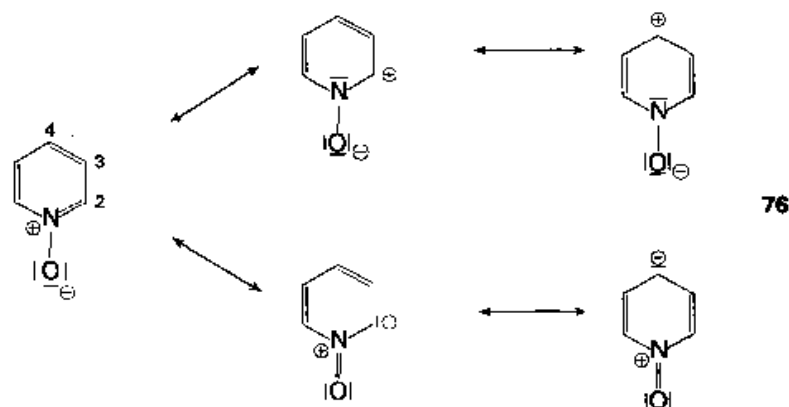


(6) 吡啶 *N*-氧化物的反应 有关吡啶的一系列有制备价值的反应可通过吡啶 *N*-氧化物来实现(Ochiai 1943, Den Hertog 1950), 如将某些取代基引入到吡啶的侧链和环上, 而这些产物却无法直接由吡啶反应得到<sup>[55]</sup>。

在过氧酸作用下, 吡啶氧化生成吡啶 *N*-氧化物(参照 228 页)。而 *N*-氧化物通过和磷(Ⅲ)化物, 如  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ,  $\text{O}=\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ , 发生氧化还原反应, 脱去氧原子又可重新生成吡啶:

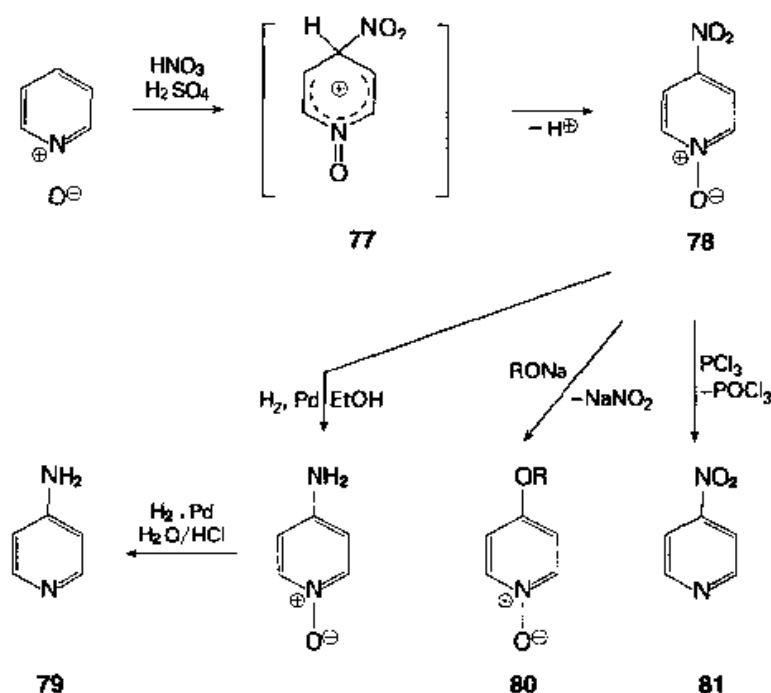


由吡啶 *N*-氧化物的共振结构 76 可预示, 在 2-位和 4-位可发生亲电和亲核取代反应:

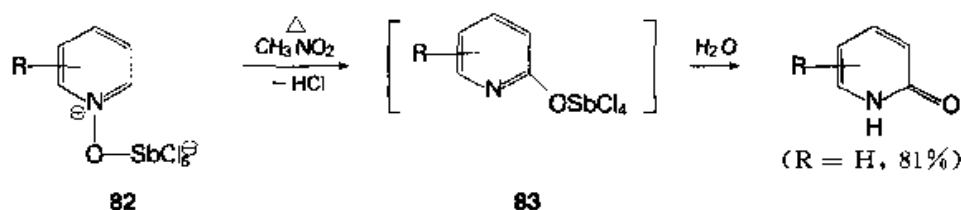


值得一提的是, 吡啶 *N*-氧化物比吡啶更容易发生硝化反应。在硝化酸中, 吡啶 *N*-氧化物的硝化反应可顺利进行, 经过游离碱和  $\sigma$ -复合物 77, 生成了 4-硝基吡啶-1-氧化物(见 231 页)。其他的  $\text{S}_\text{E}$  反应(磺化反应, 卤代反应)则需要剧烈的反应条件。

尽管  $\text{NO}_2$  的离去倾向不强, 但亲核试剂仍可以与 78 发生反应, 例如醇钠与 78 反应生成 4-烷氧基吡啶-1-氧化物 80。78 与  $\text{PCl}_3$  发生脱氧反应生成 4-硝基吡啶 81; 78 被  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$  催化还原, 先生成 4-氨基吡啶-1-氧化物, 然后生成 4-氨基吡啶 79。然而, 通过吡啶直接进行取代反应则得不到吡啶衍生物 79 和 81。

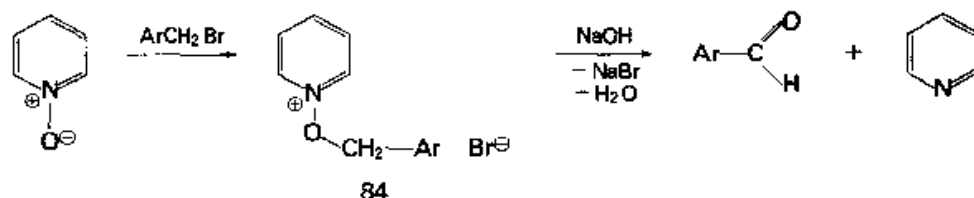


吡啶-N-氧化物和 Lewis 酸反应生成稳定的 1:1 复合物。与  $\text{SbCl}_5$  的复合物 **82** 发生热分解反应, 可区域选择性地将氧原子转移至 2 位, 经中间体 **83** 水解生成 2-吡啶酮衍生物。

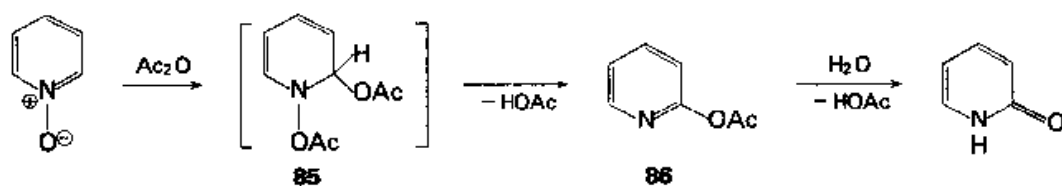


喹啉和异喹啉的 N-氧化物也可以发生这类反应<sup>[56]</sup>。

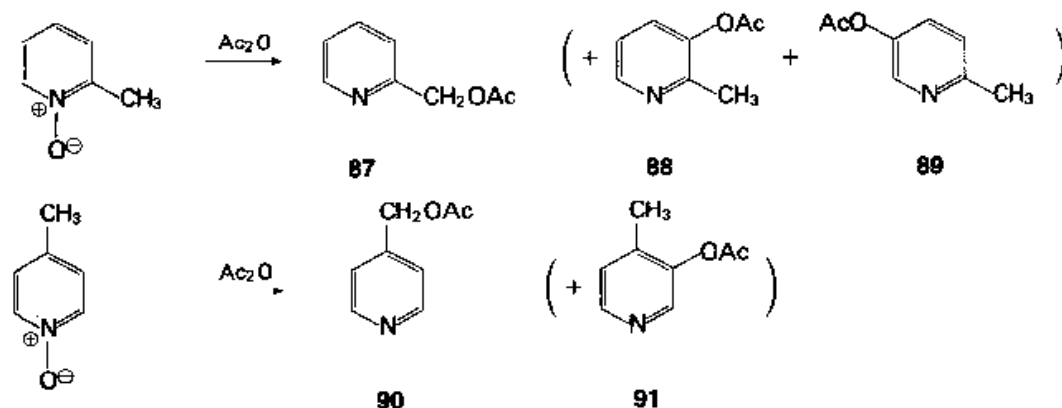
吡啶-N-氧化物的氧原子上也可以发生烷基化和酰化反应。最常见的 O-烷基化反应是和苄卤化物在温和条件下生成 1-苄氧基吡啶鎓离子, 例如 **84**。在碱性介质如水溶性碱中, **84** 发生歧化反应生成芳醛和吡啶 (Boekelheide 1957)。这类似于 Kornblum 氧化反应, 吡啶-N-氧化物可以使伯卤代烃转化为醛 ( $\text{RCH}_2\text{X} \rightarrow \text{RCH}=\text{O}$ )<sup>[57]</sup>。



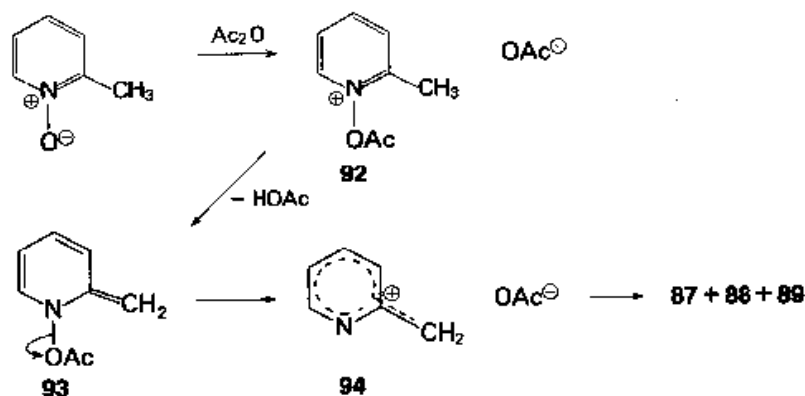
在无机氯化物 ( $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$ ) 作用下, 吡啶-N-氧化物可以和酸酐发生 O-酰化反应, 若酰化试剂过量, 则可以继续在 2-位发生亲核加成反应。由于 **85** 中 N 原子上的乙酰氧基很容易离去, 所以吡啶-1-氧化物与乙酸酐作用生成的是 2-乙酰氧基吡啶 **86**, **86** 进一步水解形成 2-吡啶酮:



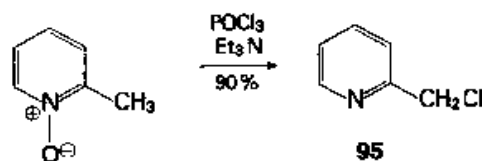
2-和4-烷基吡啶-N-氧化物的侧链也可以和酰化试剂(酸酐, 磺酰氯,  $\text{POCl}_3$ )发生反应, 例如, 2-或4-皮考啉-1-氧化物和乙酸酐反应生成乙酰氧基混合物, 其中甲基取代的产物, 即2-和4-乙酰氧甲基吡啶(87和90)是主要产物。另外还生成了一些芳环取代物(88, 89, 91):



2-甲基吡啶-1-氧化物的例子显示, 这些转化经过了主要中间体 94, 是以离子对机理进行的。94 是由 N-氧化物经 O-乙酰化反应后, 脱去一分子乙酸(经过 92 和 93)得到的。但在某些情况下, 也有人提出该反应可能是经过自由基机理, 生成的是类似于 94 的自由基对。



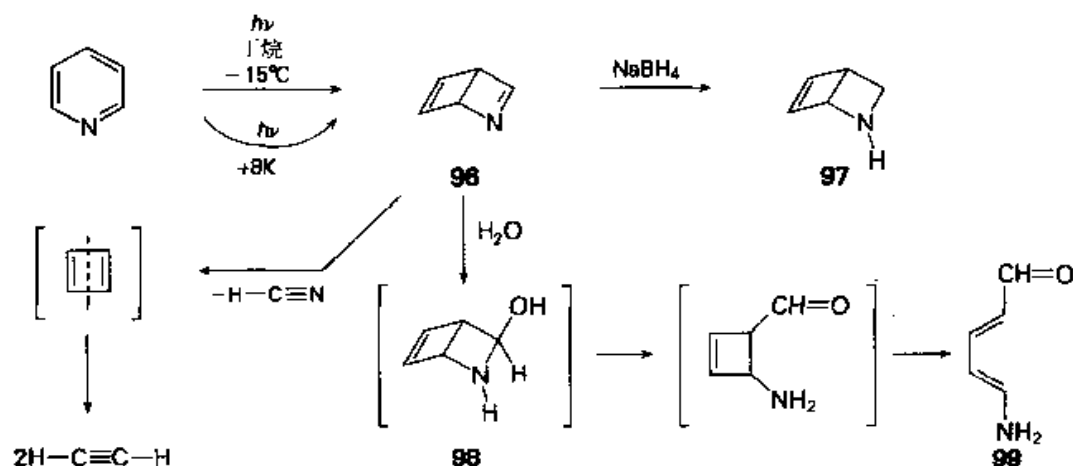
2-甲基吡啶-1-氧化物与  $\text{POCl}_3$  或对甲苯磺酰氯的反应也发生在侧链上, 生成高选择性的反应产物, 例如, 2-甲基吡啶-1-氧化物生成了 2-氯甲基吡啶 95<sup>[58]</sup>:



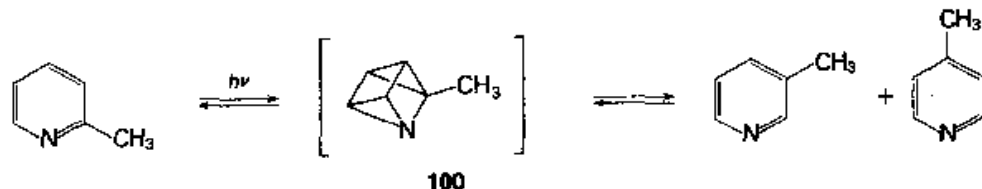
(7) 吡啶的热化学和光化学反应 吡啶类化合物可以发生一系列热化学和光化学反应, 类似于苯的价键异构现象, 可转化为 Dewar 苯、棱形(azaprismane)

和盆形(benzvalene)结构。

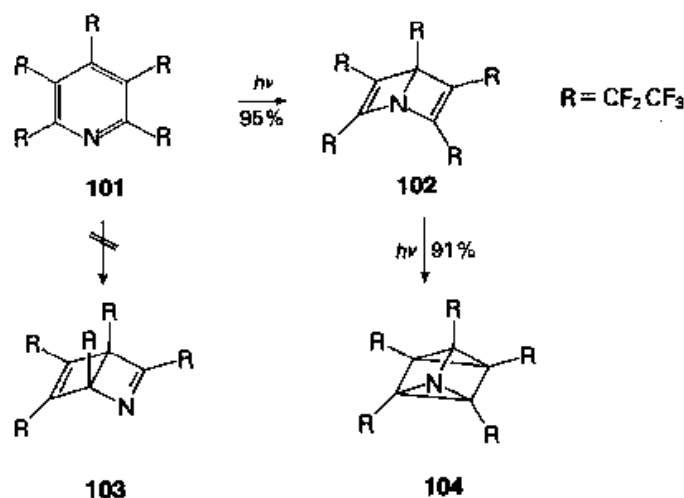
在 $-15^{\circ}\text{C}$ 下,吡啶的丁烷溶液经照射可转化成“Dewar 吡啶”**96**( $25^{\circ}\text{C}$ 时半衰期为 2.5min),它的结构已经过光谱鉴定,其特征化学反应包括:与  $\text{NaBH}_4$  发生还原反应生成二环氮杂环丁烷 **97**;水解生成 5-氨基-2,4-戊二烯醛 **99**(经过半缩醛 **98**);吡啶在 8K 下,发生光解作用生成乙炔和  $\text{HCN}$ ,反应经过了 Dewar 吡啶 **96** 的逆 $[2+2]$ 环加成反应,生成的是中间体环丁二烯。



烷基吡啶在气相状态下经光照可发生异构化。例如,2-皮考啉可转化成 3-皮考啉和 4-皮考啉,并处于光平衡状态,这表明该反应经过了菱形中间体 **100**:



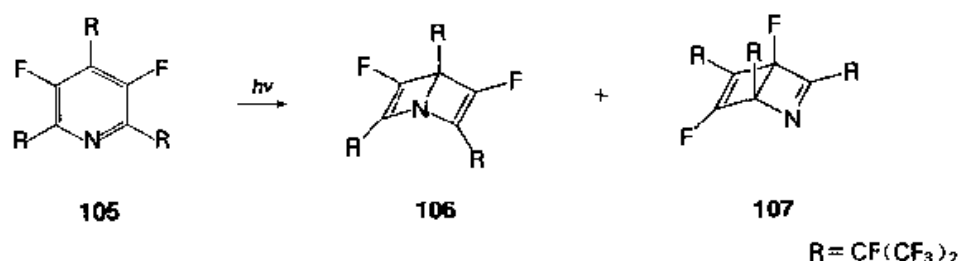
多取代吡啶类化合物经光解可生成稳定的、可分离的效价异构体。例如,五氟乙基吡啶 **101** 可定量地生成对称的 1-氮杂-Dewar 吡啶 **102**,进一步光解可发生重排反应生成相应的菱形衍生物 **104**<sup>[59]</sup>:



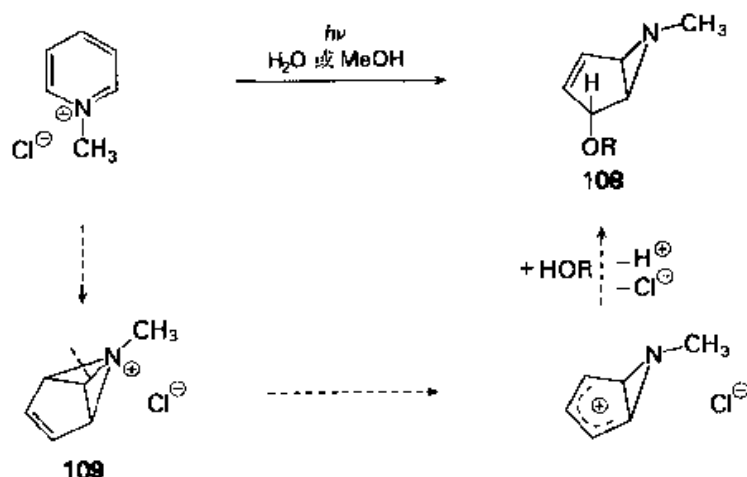
反应首先生成的是化合物 **102**,而不是异构体 Dewar 吡啶 **103**,这可能是由

于[2.2.0]二环上环丁烯的取代基相互作用的结果,使得2-氮杂化合物 **103**(4个体积大的取代基)比1-氮杂化合物 **102**(3个体积大的取代基)更不稳定。**102/104**具有极强的稳定性(经过长时间加热才重新生成吡啶 **101**),这是由于和平面结构相比,大取代基之间的空间位阻减少的结果。

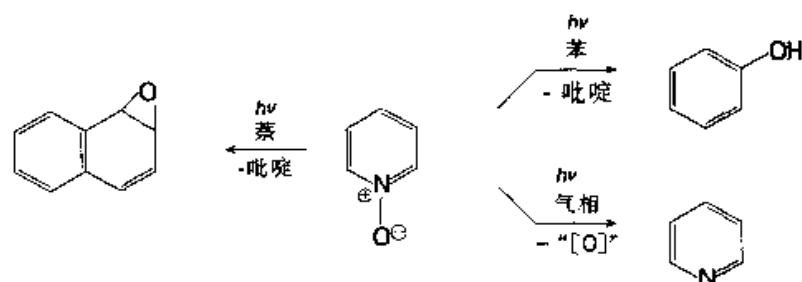
和 **101** 不同,多取代吡啶 **105** 经过光解作用生成了两种可能的 Dewar 吡啶 **106** 和 **107**, 而且2-氮杂异构体 **107** 的量更多:



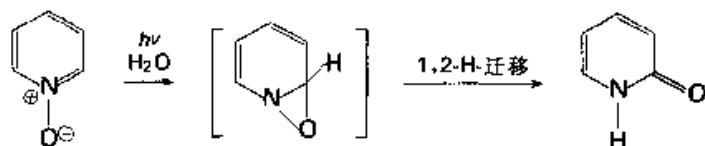
在水或甲醇中,吡啶鎓盐发生光解作用生成6-氮杂二环[3.1.0]己烯衍生物,例如,1-甲基吡啶鎓氯盐生成 **108**,该过程可能经过盆形氮鎓类中间体(azoniabenzvalenes),如 **109**:



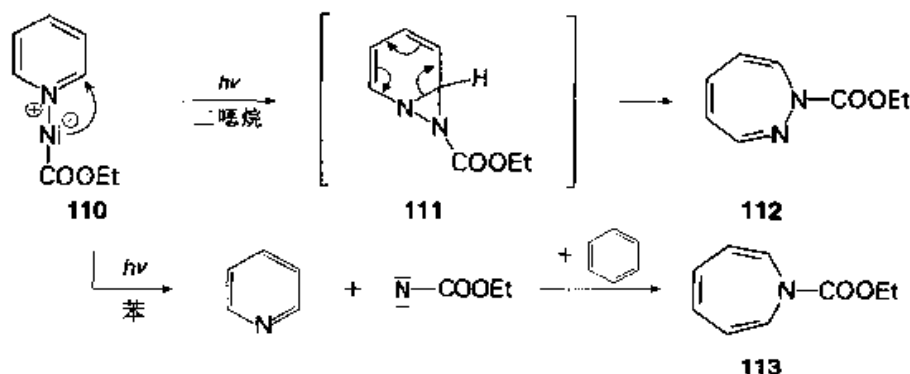
吡啶-N-氧化物有不同的光化学性质。与所有杂环-N-氧化物一样,气态下光解经过三线态脱氧生成杂芳环。在溶液中光解,经过C—H插入或和烯烃加成等方式将氧原子转移到溶剂分子上,例如:



在极性溶剂中,吡啶-N-氧化物经过单线激发态发生光解反应,高收率地异构化成2-吡啶酮,可能的中间体是 oxaziridines, 例如:

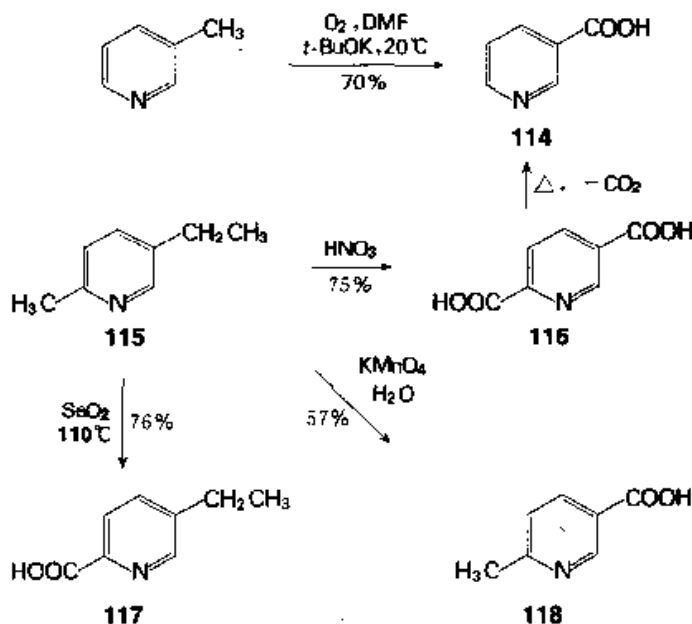


等电子体的吡啶鎓 *N*-叶立德(如 110) 的反应与 *N*-氧化物类似。在惰性溶剂中, 光解生成唯一的产物二氮杂草 112。反应可能首先生成了中间体 111(diaziridine), 随后在 *N*/C-1 处发生电环化裂解反应。在苯中, 光解除生成 112 外, 还生成了氮杂草 113, 这是由于受 *N*-*N* 键断裂反应的竞争以及生成的氮烯和溶剂苯作用的结果(通过[2+1]环加成反应和电环化开环反应):



(8) 氧化反应 吡啶环非常不易被氧化。因此, 吡啶可以作为氧化反应的溶剂, 如  $\text{CrO}_3$  催化的 Collins 氧化反应。在碱性介质中, 水溶性  $\text{KMnO}_4$  可将其氧化为  $\text{CO}_2$ ; 过氧酸可将其氧化成吡啶-1-氧化物(见 241 页)。

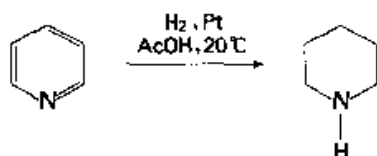
有许多方法可将烷基吡啶氧化成吡啶羧酸。例如, 5-乙基-2-甲基吡啶 115 用  $\text{HNO}_3$  氧化生成二羧酸 116, 116 经加热可发生选择性脱羧反应, 这是工业制备尼古丁酸 114 的方法<sup>[60]</sup>。选择性的侧链氧化反应也可以实现, 如化合物 117 和 118 的制备:



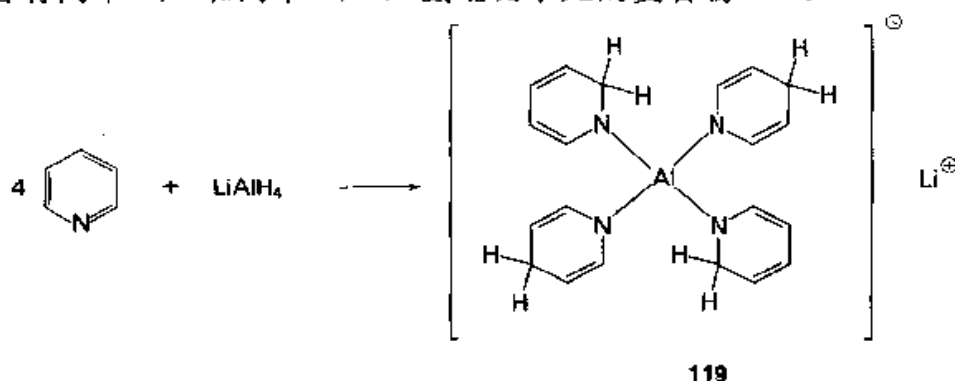
吡啶的苄基位上也可以发生氧化反应生成羰基化合物。例如, 在气相状态

下，皮考啉脱氢生成相应的醛；2-苄基吡啶氧化生成2-苯甲酰基吡啶。

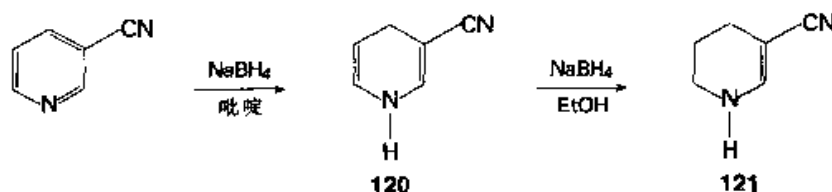
(9) 还原反应 吡啶类化合物比苯类化合物更容易被还原。苯的催化氢化需要高温高压，而吡啶在常温常压下即可定量地生成哌啶：



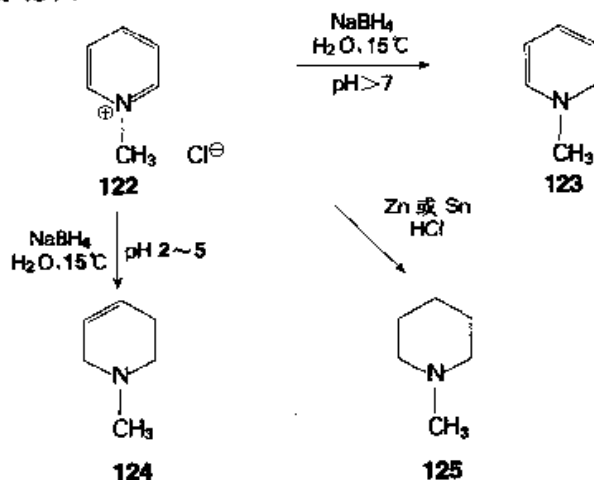
吡啶与复杂金属氢化物的反应并不按一样的方式进行。与  $LiAlH_4$  反应只生成一个含有两个 1,2-和两个 1,4-二氢吡啶单元的复合物 119：



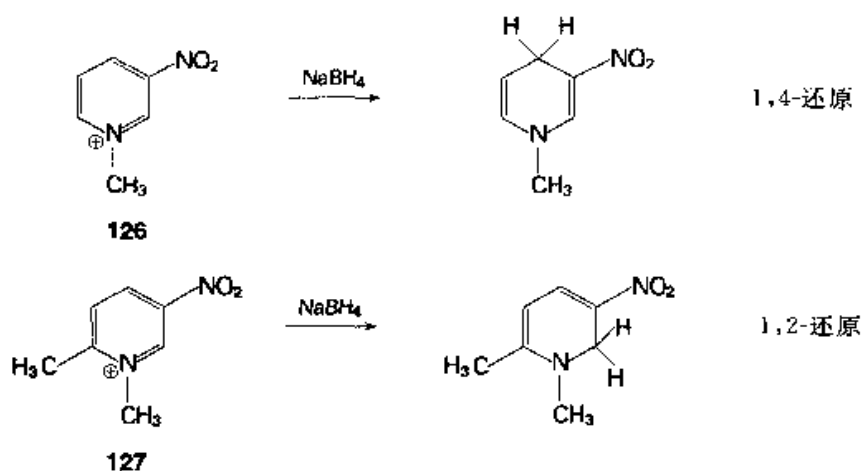
与  $NaBH_4$  不发生反应。然而，如果吡啶环上连有吸电子取代基，则可以与  $NaBH_4$  发生还原反应生成二氢或四氢吡啶类化合物。例如，3-氰基吡啶可被还原成 120 和 121：



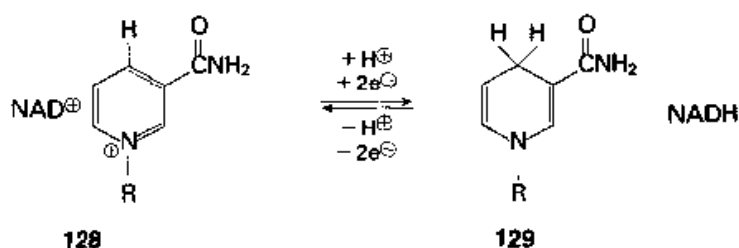
N-烷基吡啶鎓离子很容易被  $NaBH_4$  还原。产物的形成取决于反应介质的 pH 值和取代基的性质。因此，在  $H_2O$  中 1-甲基吡啶鎓氯化物 122 与  $NaBH_4$  反应，当  $pH > 7$  时，生成 1-甲基-1,2-二氢吡啶 123；当  $pH = 2 \sim 5$  时，则生成 1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶 124：



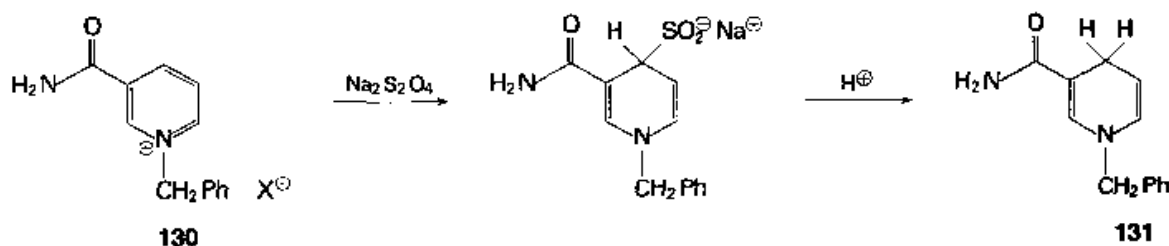
有吸电子取代基时易生成二氢吡啶，如 3-硝基吡啶鎓离子 **126** 和 **127** 的还原反应所示：



许多重要的生物氧化还原反应是通过辅酶 NAD<sup>+</sup> 中 N-季铵盐化合物 **128** 和 **129** 的 4-位进行可逆性氢转移来实现的(通常是： $+ \text{H}^+$ ， $+ 2\text{e}^-$ )(见 259 页)：

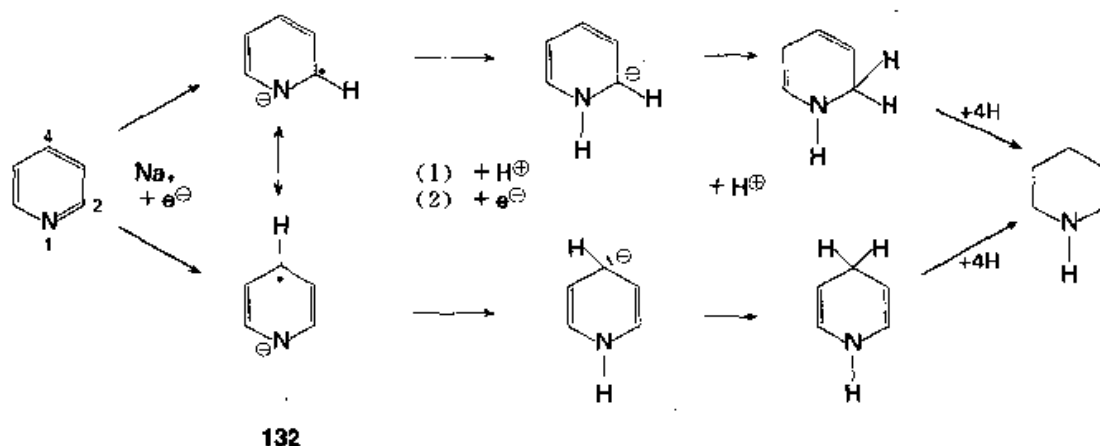


作为 NAD 模型的 N-烷基尼古丁酰胺可被  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  选择性地 1,4-位还原，例如由 **130** 转化成 **131**。与连二亚硫酸反应首先是生成碱稳定的亚磺酸盐：

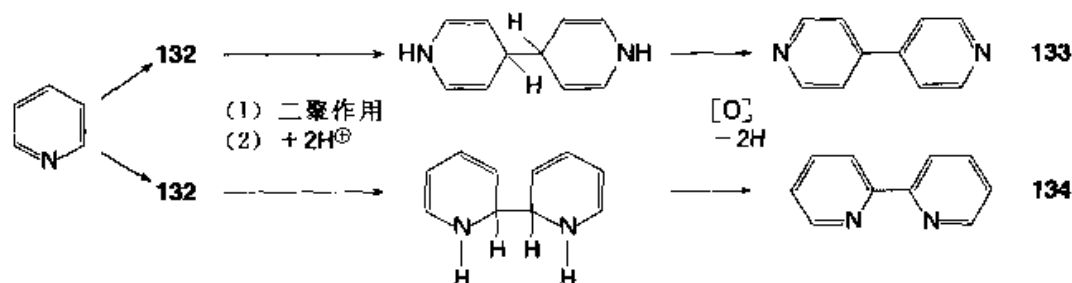


最后，吡啶衍生物可被金属还原。在乙醇中，金属钠可将吡啶还原成哌啶(Ladenburg 反应)；将 4-烷基吡啶还原成哌啶或四氢吡啶衍生物。在酸性介质中，N-烷基吡啶鎓离子能被金属如 Zn 或 Sn，或电化学还原生成 N-烷基哌啶(**122**→**125**，见 247 页)。

在非质子性介质中吡啶与钠的还原反应被认为与芳烃的 Birch 还原类似，即经过两步反应：首先是发生单电子转移反应生成自由基负离子 **132**，随后是 **132** 发生 1,2-或 1,4-加氢反应。

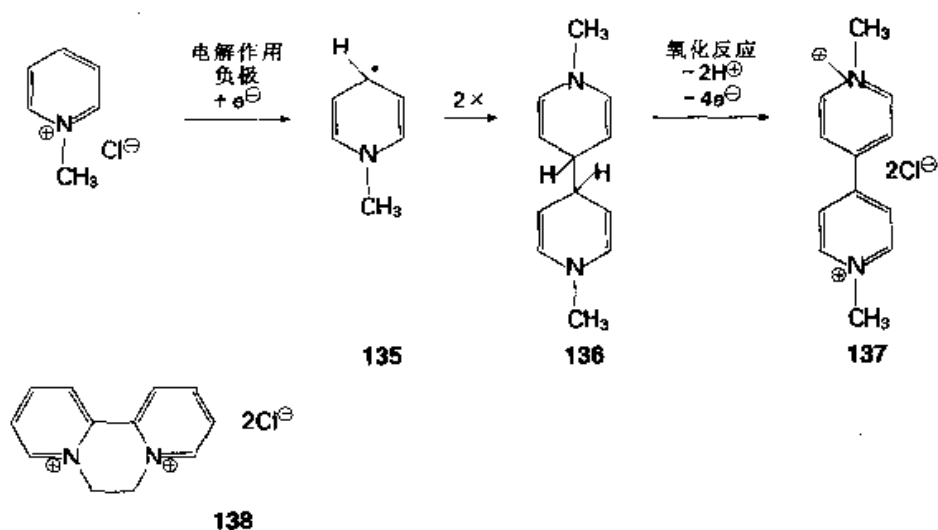


在上述反应中, 常会有副产物 4,4'-联吡啶(133)生成, 这是由于吡啶自由基负离子 132 在 4-位脱氢发生二聚反应所致:



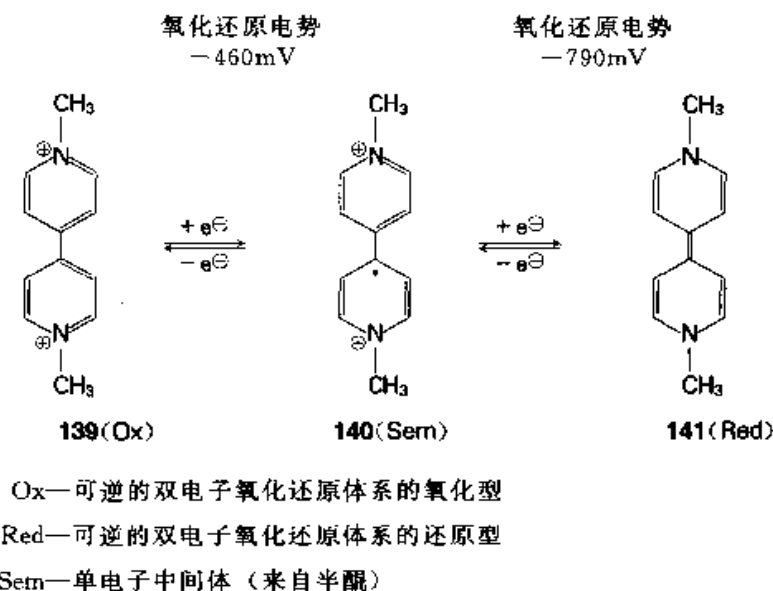
有趣的是, 在非质子介质中, 吡啶用雷尼镍还原生成 2,2'-联吡啶 134<sup>[61]</sup>, 发生这种二聚反应可能是二聚化合物中的 N 与镍表面络合的缘故。

吡啶鎓离子也可以被还原生成二聚产物。例如, 1-甲基吡啶鎓氯化物用  $\text{Na}/\text{Hg}$  还原或阴极还原, 生成的自由基 135 可二聚成化合物 136。136 能被氧化成二吡啶鎓盐 137, 一种被称为百草枯的除草剂<sup>[62]</sup>。



其他二吡啶鎓盐, 如双季铵盐 138, 也有除草活性。这种双吡啶鎓盐发生可逆的、不受 pH 影响的单电子转移反应, 生成共振稳定的自由基正离子(如

140)。这些自由基正离子和负电位更高的试剂发生另一受 pH 影响的单电子转移反应,生成醌类化合物(如 141)。141 可被重新氧化成二吡啶鎓盐(如 139):



许多杂环化合物都具有这种可逆的氧化还原性质,并已被广泛地研究 (Hünig 1978)<sup>[63]</sup>。

**C** 吡啶的逆合成分析有多种途径(见图 6.10)。

- 基于吡啶中含有亚胺结构,可以打开 C=N 双键,回推出中间体 5-氨基戊二烯醛 145 (H<sub>2</sub>O 加成 O→C-2, 路线 a)。由于烯胺可由醛与胺反应得到,所以由 145 可进一步回推到中间体戊-2-烯二醛或相应的二酮 146 (步骤 g, 脱去氨)。依据“逆-环加成”反应分析(路线 c),吡啶还可由炔烃和乙腈发生环低聚反应合成。

- 基于二氢或四氢吡啶可脱氢生成吡啶,逆合成分析可得到中间体 142~144,即路线 b, d~f。依据[4+2]环加成反应,142~144 可分别由氮杂二烯与活泼的烯烃或炔烃反应,或 1,3-二烯和亚胺反应得到。

- 1,4-二氢吡啶 148 (或逆合成分析等当体 3,4-二氢吡啶 147) 的制备可以和逆合成分析路线 a 相联系。作为双亚胺,148 可由烯胺酮 149 环缩合制备(路线 h),而 149 可以由 1,5-二羰基化合物 150 和 NH<sub>3</sub> 反应生成(路线 i)。在逆合成分析中,149 和 150 相互关联,不仅可由它们脱氢分别得到 145 和 146,而且根据 Michael 加成反应原理,还可以由它们推出合成 1,4-二氢吡啶的起始原料,α,β-不饱和羰基化合物和烯胺或烯醇盐。

因此,吡啶的合成可以通过环缩合反应、环加成反应或由其他杂环化合物发生环转化反应来实现。

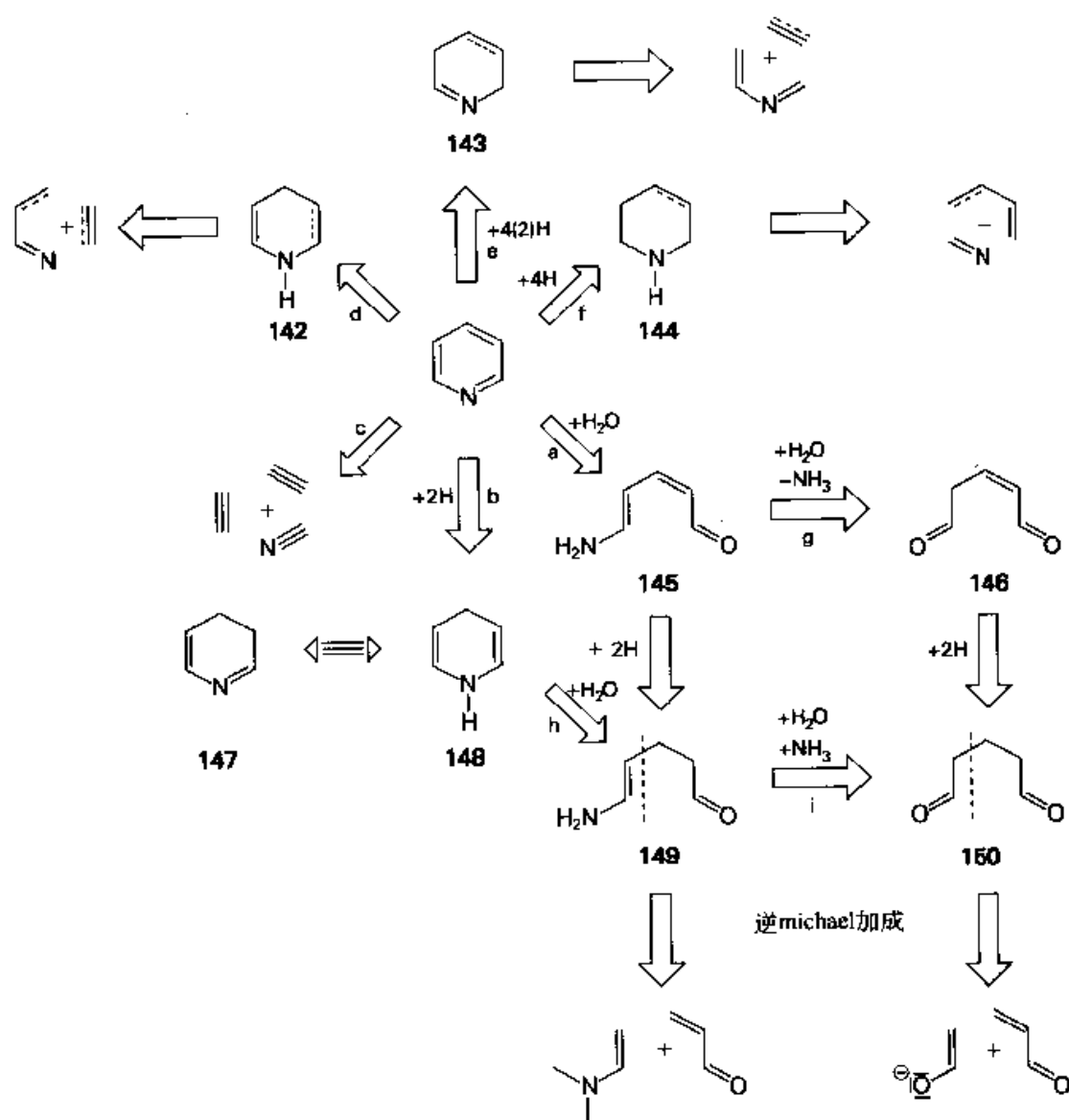
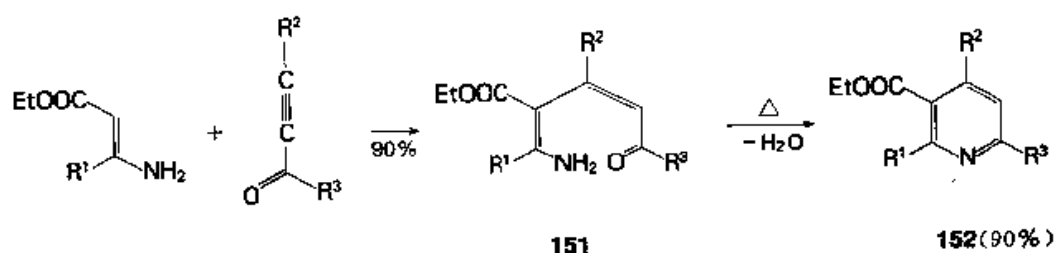
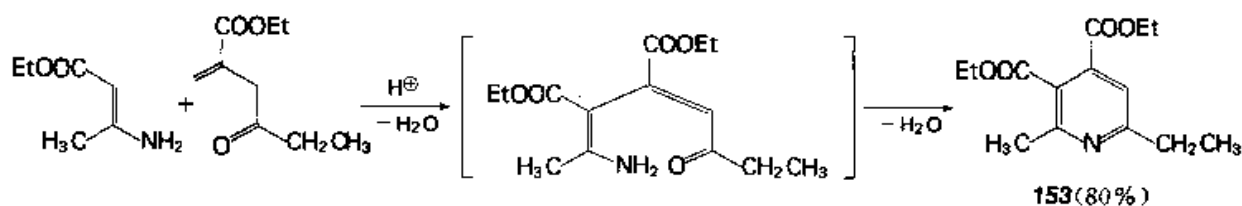


图 6.10 吡啶的逆合成分析

## (一) 通过环缩合反应合成吡啶

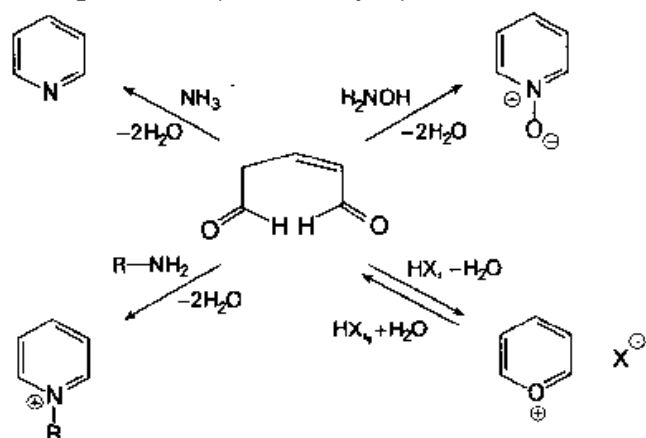
(1) 3-氨基丙烯酸酯或腈化合物与乙炔醛或酮发生加成反应生成 5-氨基戊二烯酮 151, 151 经热环合脱水生成尼古丁酸衍生物 152:



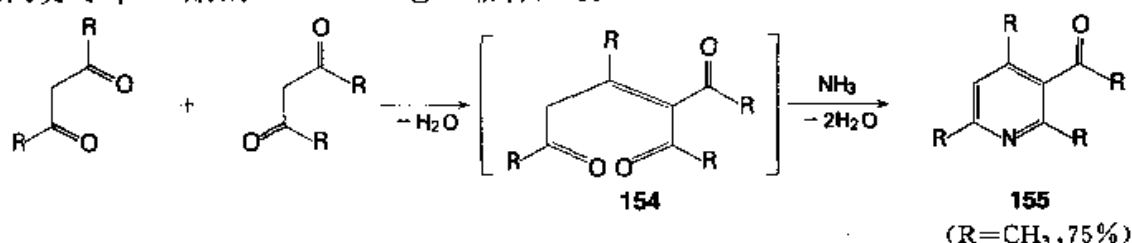


3-氨基巴豆酸酯与 $\beta$ -二羰基化合物发生环缩合反应, 经过中间体 5-氨基戊二烯酮, 也可以生成吡啶类化合物 **153**。

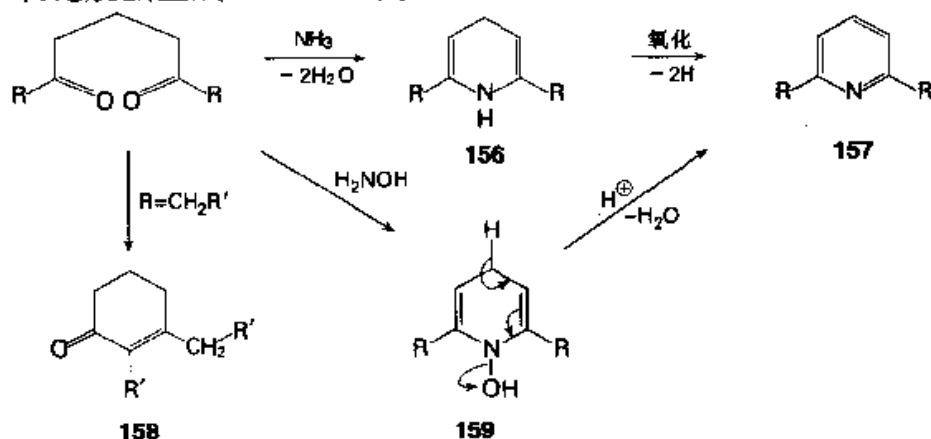
(2) 戊-2-烯二醛(戊烯二醛)与氨气缩合生成吡啶; 与羟氨反应生成吡啶-1-氧化物; 与伯胺反应生成了 *N*-烷基吡啶鎓离子; 与酸反应可以可逆性地生成吡喃鎓离子。所以, 也可以通过吡喃鎓离子与氨气和伯胺反应生成吡啶衍生物(见 191 页);



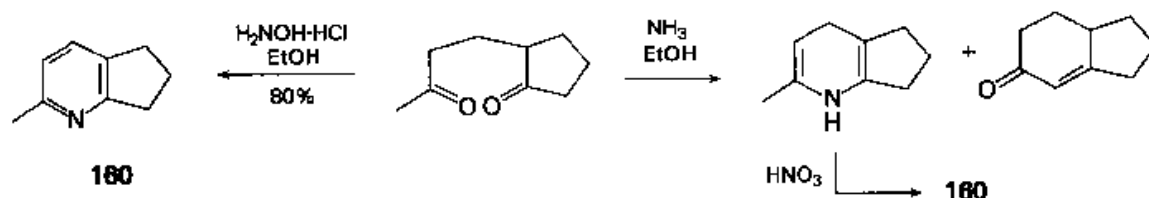
戊-2-烯-1,5-二酮 **154** 是 1,3-二酮与氨气反应生成 3-酰基吡啶 **155** 的中间体, 它是两分子 $\beta$ -二酮的 Knoevenagel 缩合产物:



(3) 1,5-二羰基化合物和氨气发生环缩合反应生成了 1,4-二氢吡啶化合物 **156**, **156** 氧化脱氢生成 2,6-二取代吡啶 **157**:

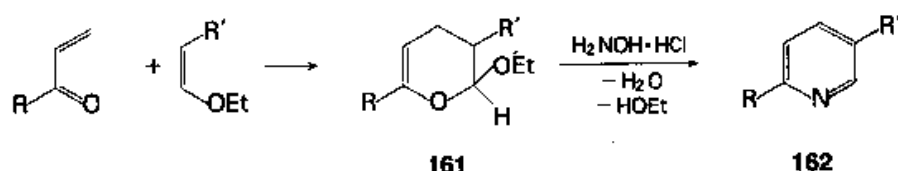


当 R 取代基中含有  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 基团时, 1,4-二氢吡啶的生成与分子内羟醛缩合生成环己酮衍生物 **158** 相互竞争, 而与羟胺反应则可避免环己酮衍生物的生成, 而且还可以免去脱氢的步骤, 因为 N-羟基中间体 **159** 能脱去水, 直接生成吡啶衍生物 **157**。如二氢环戊烯并[*b*]吡啶 **160** 的合成:

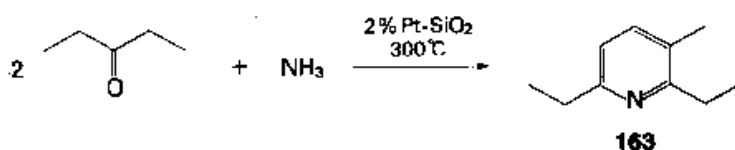


烯醇盐或烯胺(见上)与  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物发生 Michael 加成反应可生成 1,5-二酮化合物。

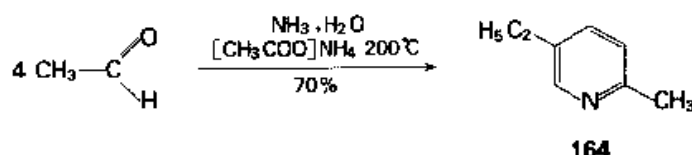
烯酮和乙烯基醚发生杂-Diels-Alder 反应生成的 2-烷氧基-3,4-二氢-2*H*-吡喃, 也相当于 1,5-二酮化合物(**161**, 可作为隐蔽的 5-羰基醛)。它们与羟胺作用可生成吡啶类化合物(如 **162**):



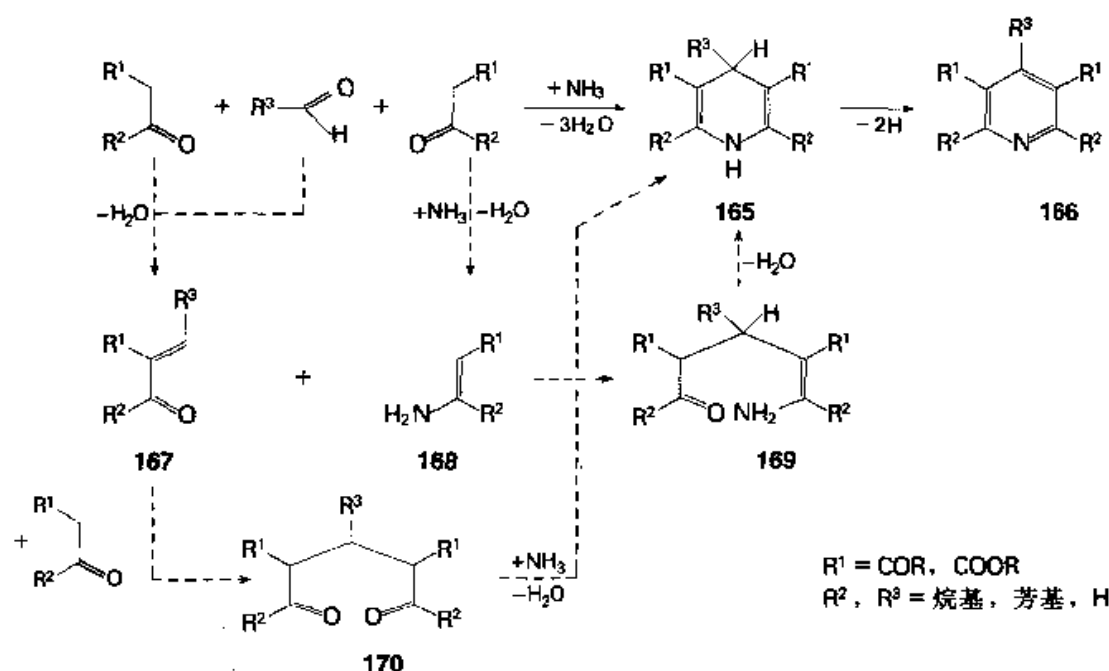
(4) 在气态下, 1,5-二羰基化合物与氨气反应能生成许多烷基取代的吡啶衍生物。其反应机理常常比较复杂, 还不完全清楚。然而, 一些反应因有高的选择性和收率而具制备意义, 例如二乙基酮与氨气反应生成 2,6-二乙基-3-甲基吡啶 **163**, 收率为 90%<sup>[64]</sup>。



乙醛或丁-2-烯醛(巴豆醛)和液氨发生类似的反应生成 5-乙基-2-甲基吡啶 **164**(合成尼古丁酸的原料, 见 246 页)。

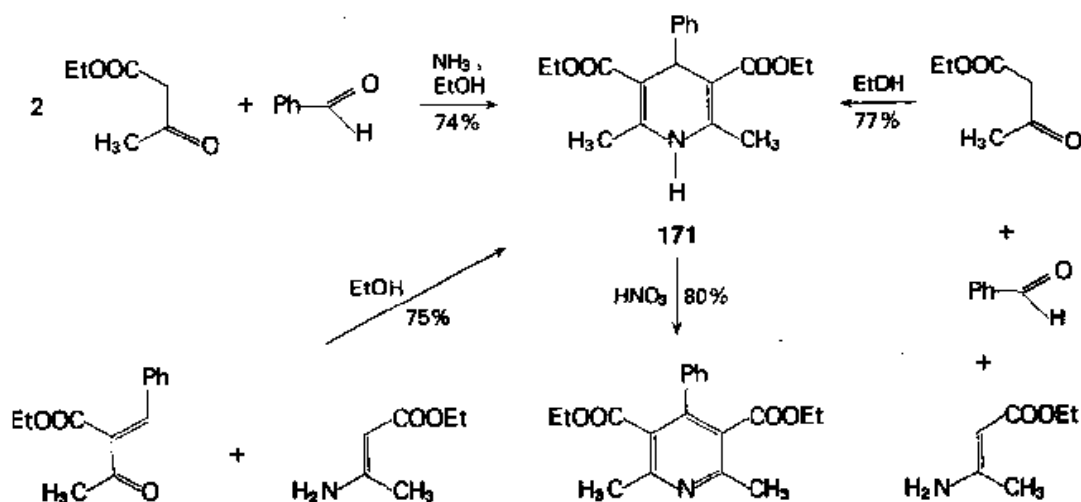


(5) 吡啶的 Hantzsch 合成法具有应用范围广和使用灵活的特点。在该反应中, 有四个组分参与缩合, 即两分子  $\beta$ -二酮与醛和氨气反应生成 1,4-二氢吡啶 **165**, **165** 脱氢生成吡啶 **166**:

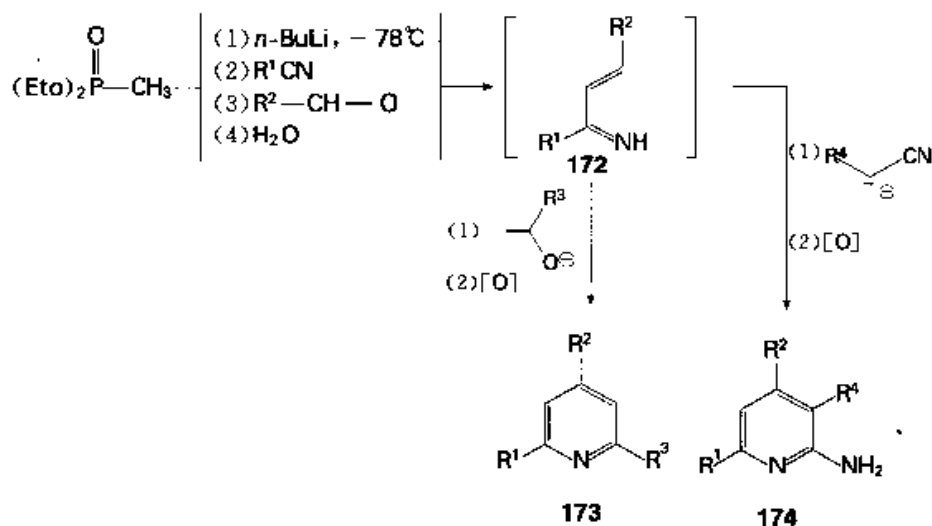


1,4-二氢吡啶 **165** 可以通过两种途径生成。在第一条途径中,  $NH_3$  与  $\beta$ -二羰基化合物反应生成  $\beta$ -烯胺酮 **168**, 醛和二羰基化合物发生 Knoevenagel 缩合生成  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物 **167**; 化合物 **167** 与 **168** 发生 Michael 加成反应生成 5-氨基-4-戊烯酮 **169**, **169** 经环缩合反应生成 1,4-二氢吡啶。另一条途径是由两分子  $\beta$ -二羰基化合物和一分子醛首先发生 Knoevenagel 缩合反应, 然后发生 Michael 加成反应生成 1,5-二羰基化合物 **170**, **170** 和氨气环缩合生成 1,4-二氢吡啶。

在改进的 Hantzsch 合成法中<sup>[65]</sup>, 用  $\beta$ -烯胺酮代替一分子  $\beta$ -二羰基化合物, 烯酮与  $\beta$ -烯胺酮(或者 1,5-二羰基化合物)与氨气发生环缩合生成 1,4-二氢吡啶。例如, 对于经典合成法(2mol 乙酰乙酸乙酯, 1mol 苯甲醛和 1mol 氨气)的改进, 由乙酰乙酸乙酯、苯甲醛和  $\beta$ -烯胺酮(1:1:1)或者苯亚甲基乙酰乙酸乙酯与氨基巴豆酸酯(1:1)反应都可以生成 1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸酯 **171**。

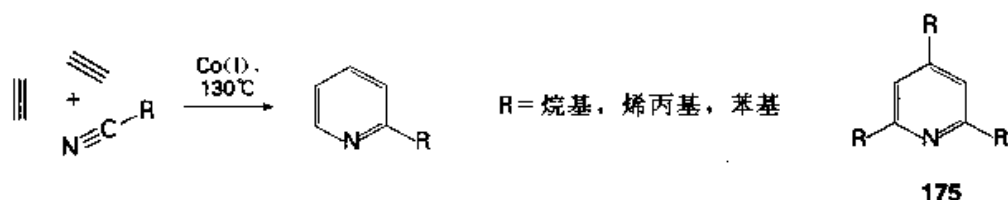


在最新的方法中<sup>[66]</sup>, 甲基膦酸酯负离子、腈化物、醛和甲基酮的烯醇盐或(经脱氢反应生成的)腈化物的  $\alpha$ -碳负离子发生“一锅煮”环缩合反应, 生成 2,4,6-三取代或 2-氨基吡啶类化合物 173/174。反应经过了中间体  $\alpha, \beta$ -不饱和亚胺 172。



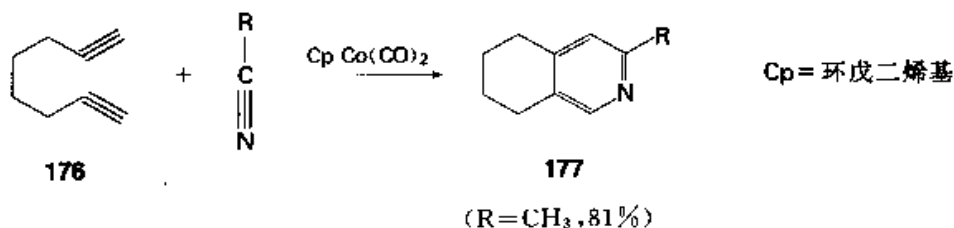
## (二) 通过环加成反应合成吡啶

(1) 在  $\text{Co(I)}$ -催化下, 腈化物和乙炔的共聚反应(Bönnemann 1978<sup>[67]</sup>)是制备化学中的一个重要反应。二分子乙炔和一分子腈化物反应可几乎定量地生成 2-取代吡啶。乙炔聚合生成苯的副反应可通过加入过量腈化物被抑制:

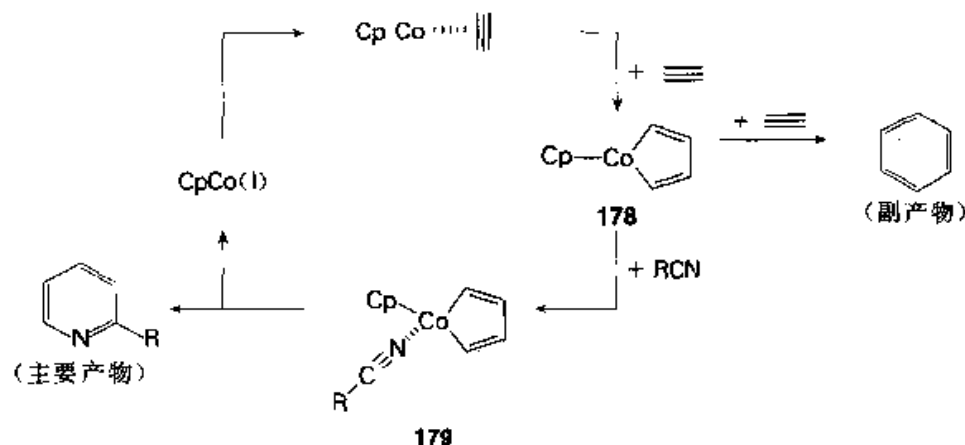


与末端炔烃反应, 生成 2,3,6-和 2,4,6-三取代吡啶的混合物, 主要产物是对称取代的产物 175。

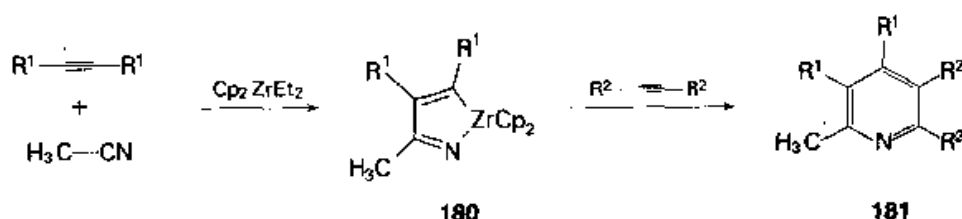
同样,  $\alpha, \omega$ -二炔基化合物也可发生这种环加成反应, 例如, 辛-1,7-二炔(176)与腈化物反应生成 5,6,7,8-四氢异喹啉 177:



腈化物-炔烃的共聚反应机理可能是经过金属杂环戊二烯类化合物 178 和 179 的一个催化循环过程:

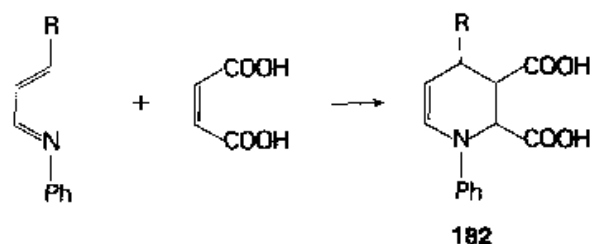


据此反应机理，在镍催化下，稳定的氮杂钴杂环戊二烯(180，由腈化物、炔类化合物和  $\text{Cp}_2\text{ZrEt}_2$  制得)也能与炔类化合物生成吡啶类化合物 181<sup>[68]</sup>。而通常是由腈化物与两分子不同的乙炔类化合物经环三聚得到。

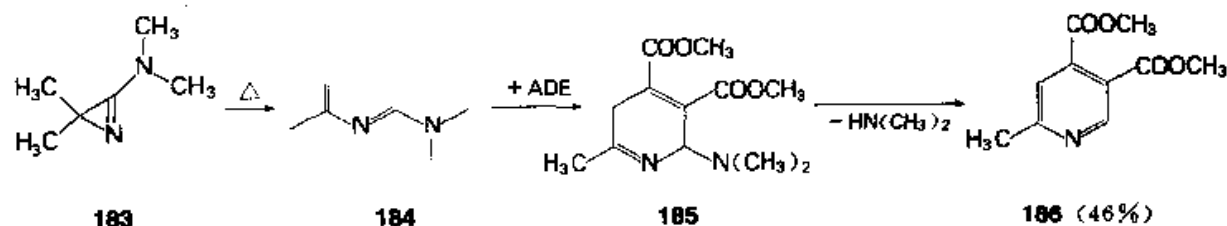


(2) 合成吡啶越来越多的用到[4+2]环加成反应<sup>[69]</sup>。吡啶中氮原子可以通过氮杂二烯体[1-或 2-氮杂二烯，噁唑类化合物(参照 109 页)]或氮杂亲二烯体(活化亚胺或腈化物)引入。

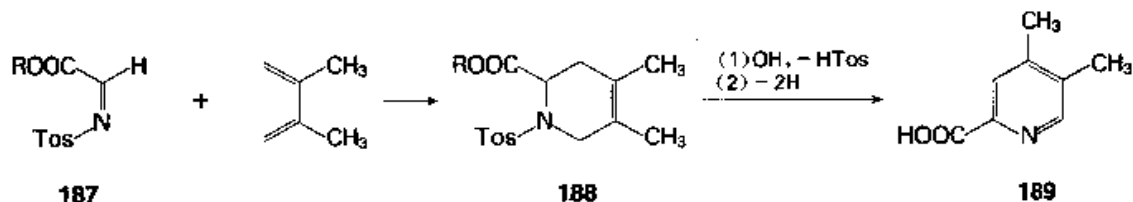
例如，*N*-苯基亚胺- $\alpha,\beta$ -不饱和烯作为 1-氮杂二烯与马来酸反应生成四氢吡啶 182。



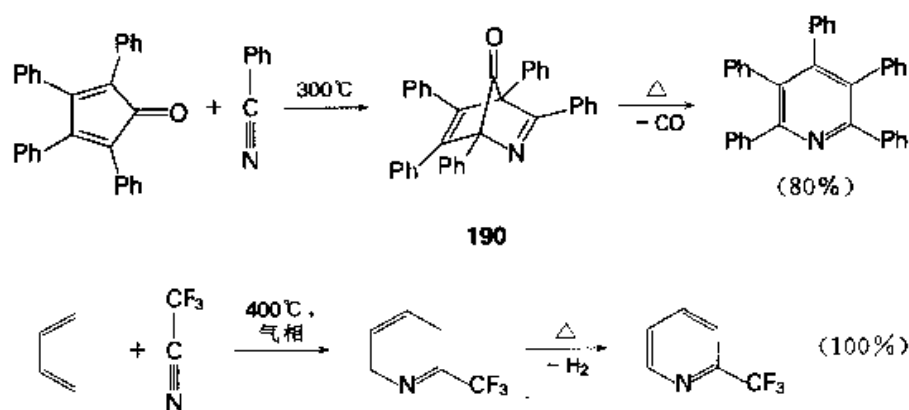
氨基取代 2*H*-氮杂环丙烯经热异构化(如，183→184)生成 2-氮杂二烯类化合物，它们与活泼的炔烃，如乙炔二醋酸酯(ADE)，发生杂 Diels-Alder 反应生成二氢吡啶(如 185)。二氢吡啶芳构化脱去胺生成吡啶-3,4-二羧酸酯(如 186)。



带有吸电子基的亚胺，如 *N*-对甲苯磺酰亚胺的乙醛酸酯 **187**，与 1,3-二烯（如 2,3-二甲基-1,3-丁二烯）发生环加成反应生成四氢吡啶（如 **188**），脱去亚磺酸后，再皂化和脱氢则生成吡啶-2-羧酸（如 **189**）。

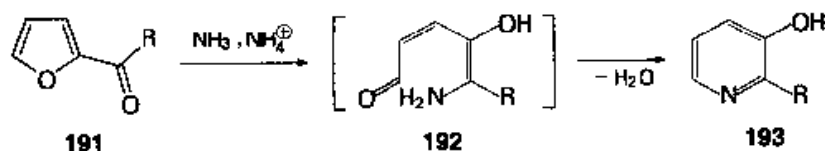


腈化物的亲双烯活性较弱，但在剧烈条件下和 C≡N 键被强吸电子基活化时，可以与普通的 1,3-二烯发生 [4+2] 环加成反应。例如，在 300℃ 下，氰基苯可与四苯基环戊二烯酮反应生成双环中间体 **190**，再经脱羧反应生成五苯基吡啶。三氟乙腈与丁二烯反应生成二氢吡啶，脱氢后生成 2-三氟甲基吡啶：

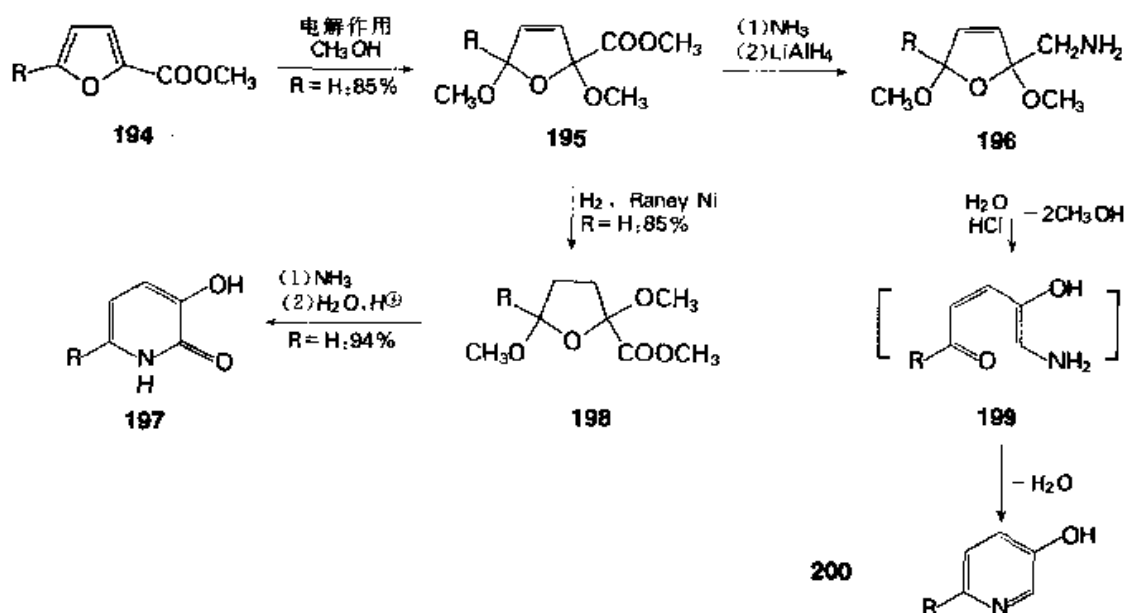


### (三) 通过变环反应合成吡啶

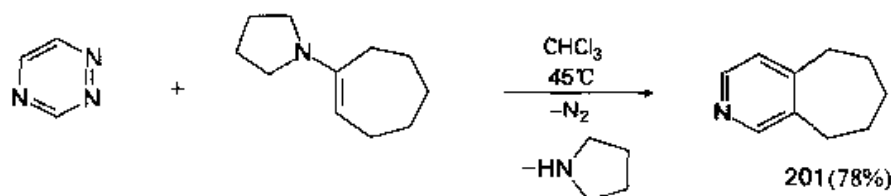
在铵盐存在下，2-位有酰基或羧基取代的呋喃 **191** 与氨气反应，经过假定的中间体 5-氨基二烯酮 **192**，生成 2-取代-3-羟基吡啶 **193**：



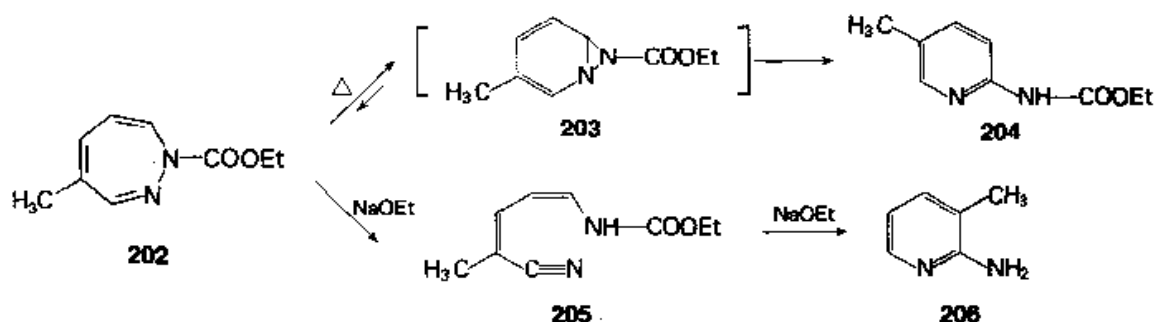
5-烷基呋喃-2-羧酸酯 **194** 经过一系列巧妙的反应，最后生成了 6-取代-3-羟基吡啶 **200**。其反应过程包括：呋喃环发生电解 1,4-甲氧基化反应生成 **195**，**195** 经酰胺化、LiAlH<sub>4</sub> 还原生成对应的胺 **196**，**196** 在酸催化下扩环得目标化合物 **200**，扩环反应可能是经过中间体 5-氨基二烯酮 **199**。中间体 **195** 发生氢化反应生成四氢呋喃 **198**，**198** 在酸性水溶液中扩环生成 3-羟基-2-吡啶酮 **197**<sup>[70]</sup>：



前面的章节中已叙述过，吡咯类化合物经过扩环反应可生成 3-氯吡啶类化合物(见 77 页)；噻唑类化合物，作为潜在的 2-氮杂二烯，可与烯烃反应生成各种吡啶衍生物(见 109 页)。然而，二噻和三噻可与烯胺和炔胺发生符合逆电子要求的 Diels-Alder 反应生成吡啶类化合物(见 380 页)。如下所示，烯胺和 1,2,4-三噻发生环加成反应生成化合物 **201**：



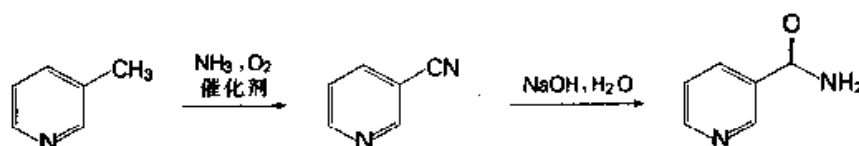
二氮杂萘类化合物可发生缩环反应生成吡啶类化合物。例如，1-乙氧羰基-4-甲基-1*H*-1,2-二氮杂萘 **202** 在加热条件下，发生等价异构化生成中间体 **203** (diazanorcaradiene)，**203** 随后发生 N—N 键开裂反应生成芳环化合物 4-甲基吡啶-2-氨基甲酸酯 **204**。与此相反，**202** 在乙醇钠作用下，发生开环反应生成 (Z, Z)-氰基二烯 **205**，**205** 中的氨基甲酸酯基裂解、合环生成 2-氨基-3-甲基吡啶 **206**：



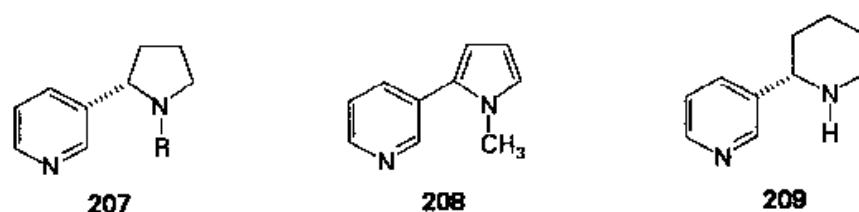
**D** 吡啶 无色、具有胺类气味、能和水任意互溶, mp  $-42^{\circ}\text{C}$ , bp  $115^{\circ}\text{C}$ 。吡啶有毒, 吸入它的蒸气会损伤神经系统。它是弱碱( $\text{p}K_{\text{a}}=5.20$ , cf. 脂肪胺  $\text{p}K_{\text{a}}\approx 10$ , 苯胺  $\text{p}K_{\text{a}}=4.58$ )。吡啶、皮考啉和卢剔啶都是煤焦油和骨油的成分。

尼古丁酸(吡啶-3-羧酸) 熔点  $236^{\circ}\text{C}$ , 首次是通过  $\text{KMnO}_4$  氧化尼古丁制得。其工业制备是以 5-乙基-2-甲基吡啶为原料(见 245 页)。尼古丁酸和尼古丁酰胺属于维生素 B 类(维生素  $\text{B}_3$ ), 成人日需要量约为  $20\text{mg}$ , 缺少尼古丁酸可引起一种叫糙皮病的皮肤病。

尼古丁-3-酰胺(尼古丁酰胺, 尼亚辛) 熔点  $130^{\circ}\text{C}$ , 工业上通过氧化 3-皮考啉生成中间体 3-氰基吡啶, 随后部分水解制得:

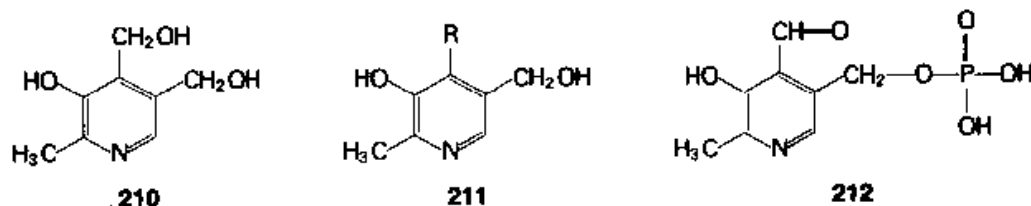


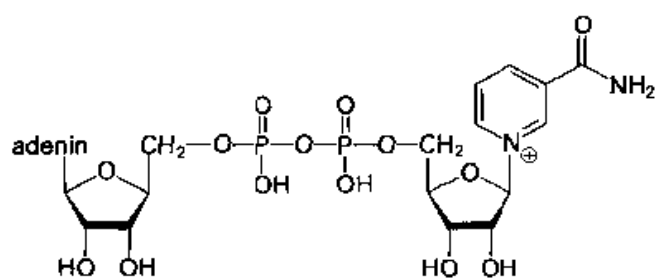
吡啶类生物碱, 碱尼古丁(207,  $\text{R}=\text{CH}_3$ ), 降烟碱(207,  $\text{R}=\text{H}$ ), 烟碱烯 208(nicotyrine)和毒藜碱 209(anabasine)是吡啶的几个天然衍生物<sup>[71]</sup>:



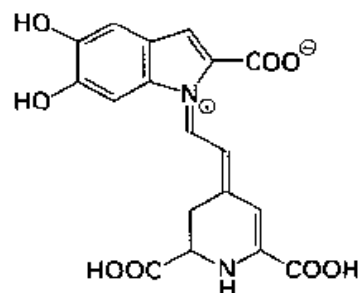
吡哆醇 210[pyridoxine, 3-羟基-4,5-二(羟甲基)-2-甲基吡啶, 维生素  $\text{B}_6$ ] 曾被称为抗皮炎素(Kühn 1938), 这是由于动物缺乏维生素  $\text{B}_6$  会导致一种皮肤疾病。吡哆醛(211,  $\text{R}=\text{CHO}$ )和吡哆胺(211,  $\text{R}=\text{CH}_2\text{NH}_2$ )也属于维生素 B 类化合物。吡哆醛磷酸酯 212 是氨基酸代谢过程中许多酶的辅酶。尼古丁腺嘌呤二核苷 213( $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADH}$  的还原态)是氧化还原酶(作用机理见 248 页, 合成方法见 109 页)的组分。

甜菜红碱(Betalaines)是与酞菁相关的染料, 末端含有四氢吡啶基团。作为糖苷存在于高等植物(石竹属)中, 且含量很少。例如, 甜菜根中含有染料甜菜(糖苷)配基 214。





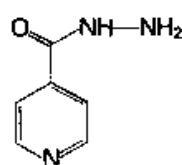
213



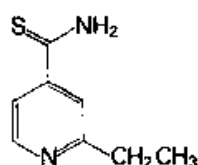
214

一些吡啶衍生物是重要的药物。尼古丁酸衍生物有舒张血管, 抗凝血和减少脂肪作用; 异尼古丁酸(吡啶-4-羧酸)衍生物, 如异烟肼 **215**(isoniazide)和乙硫异酰胺 **216**(ethionamide), 有抑制结核菌生长的作用; 2-苄基吡啶衍生物抗感冒 **217**(pheniramine)有抗组胺的作用。

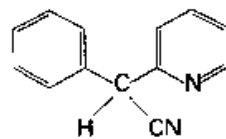
硝苯地平 **218**(Nifedipine)和其他 1,4-二氢吡啶类化合物是重要的抗高血压药(钙拮抗剂), 通过经典的 Hantzsch 合成法, 由乙酰乙酸酯、芳醛和氨气反应制得<sup>[72]</sup>。磺胺吡啶 **219**(Sulfapyridine)是最早使用的磺胺类抗菌药之一。**220**(Cerivastatin, Lipobay)是有效的 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 用于治疗 II a 和 b 型高胆固醇。



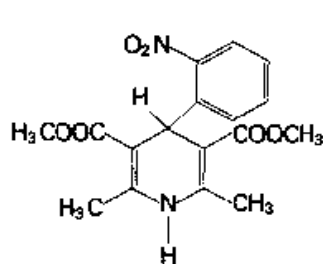
215



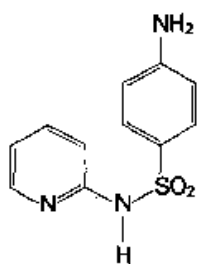
216



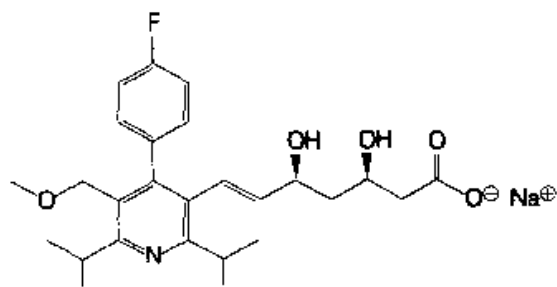
217



218



219

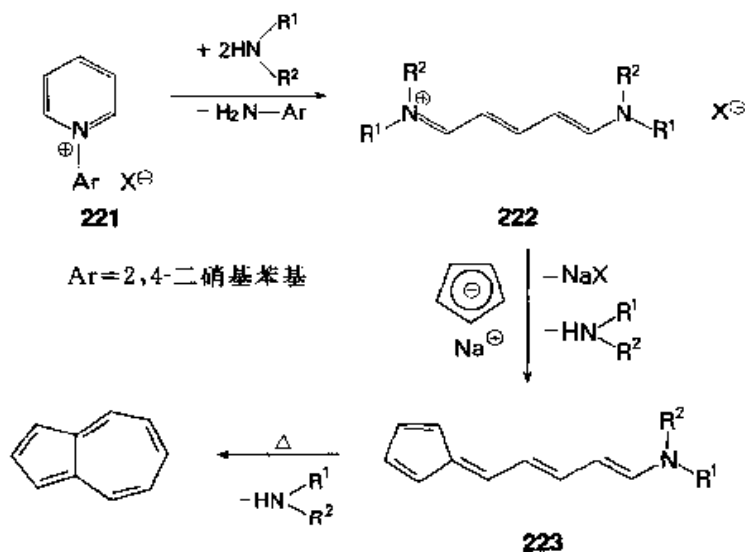


220

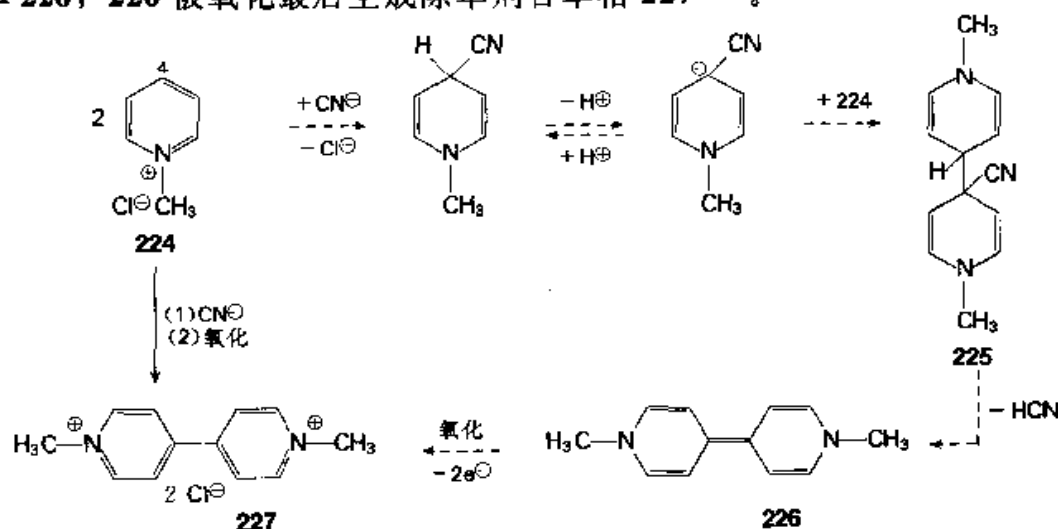
其他具有生物活性的吡啶衍生物还有除草剂百草枯和杀草快(见 249 页)。

**E** 吡啶类化合物作为构建块和中间体在有机合成中广泛应用。

(1) 有吸电子基取代的吡啶鎓离子, 如 *N*-2,4-二硝基苯基吡啶鎓 **221**(见 235 页), 与仲胺反应, 生成开环产物五甲炔花青 **222**(König 盐), **222** 与环戊二烯负离子的钠盐发生缩合反应生成化合物 **223**, 最后经环合反应生成萹(Ziegler 和 Hafner 的萹合成法, 见 191 页<sup>[73]</sup>);

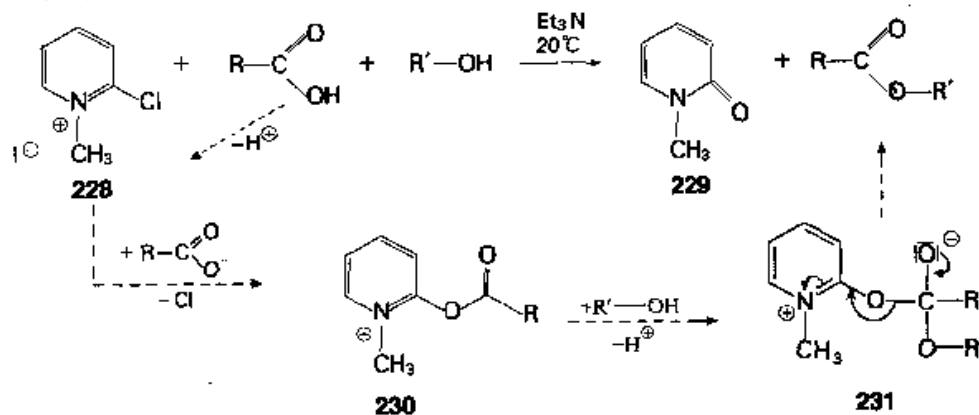


(2) 两分子 *N*-甲基吡啶鎓离子 **224** 发生腈化物催化缩合反应，首先是在 C-4 位上加成(见 237 页)，生成中间体 **225**，**225** 发生消除反应，脱去 HCN 生成中间体 **226**，**226** 被氧化最后生成除草剂百草枯 **227**<sup>[74]</sup>。



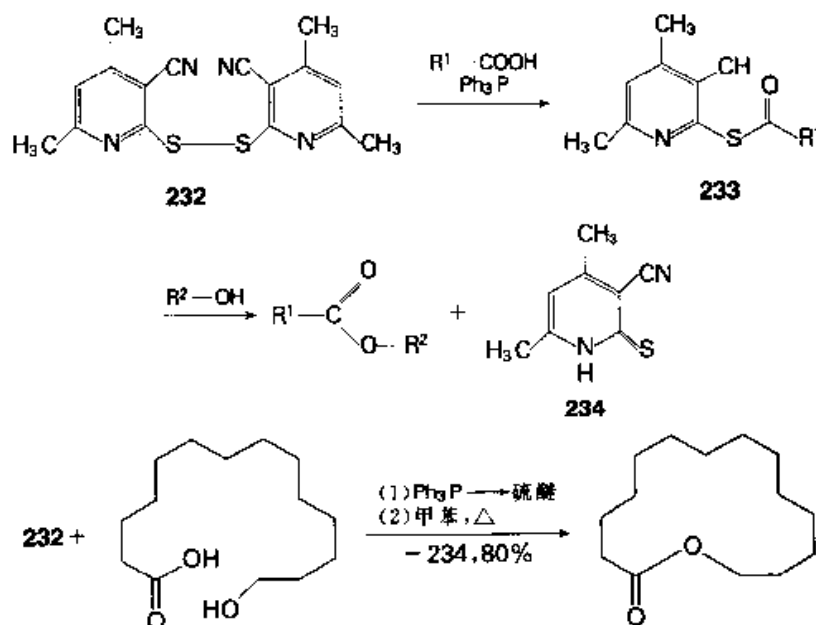
由 **224** 生成 **227** 的反应可认为是类似于安息香缩合反应的杂环反应。

(3) 在碱性介质中，2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物 **228** 能促进羧酸与醇的酯化反应，以及羟基酸的内酯化反应(Mukaiyama 1977<sup>[75]</sup>)：



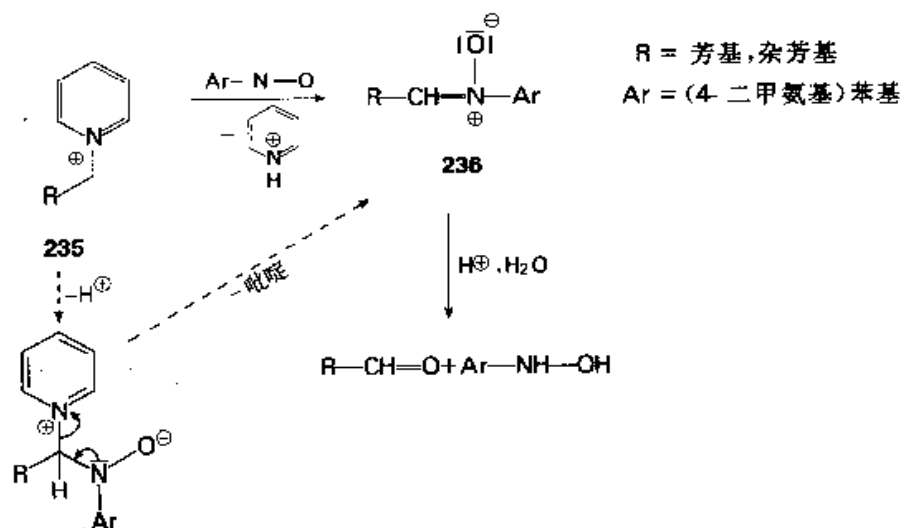
228 与羧酸盐发生  $S_NAr$  反应生成中间体 2-酰氧基吡啶鎓离子 230。在 230 中, 酰基被活化, 并能转移至适当的亲核试剂(如上述例子中, 与醇反应生成酯, 或与伯胺和仲胺反应生成酰胺)。由于 1-甲基-2-吡啶酮 229 是个好的离去基团, 所以加成物 231 很容易转化成酯。

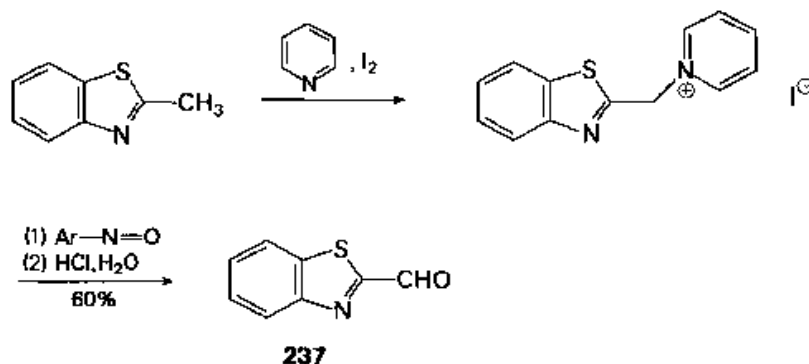
(4) 在碱性介质中, 2-硫代吡啶酮 234 用  $I_2$  氧化, 生成相应的二-2-吡啶基二硫化物 232。232 与三苯基膦合用, 可活化羧酸生成酰胺和酯。在这个反应中, 羧酸生成了中间体吡啶-2-硫醇酯 233:



利用这个试剂, 发展了一种合成肽的方法<sup>[76]</sup>。该方法的反应条件比较温和, 且基本不发生消旋化。联合使用这些试剂, 可以由长链羟基羧酸制备大环内酯类化合物, 例如 15-羟基十五羧酸环合生成十五碳大环内酯<sup>[77]</sup>。

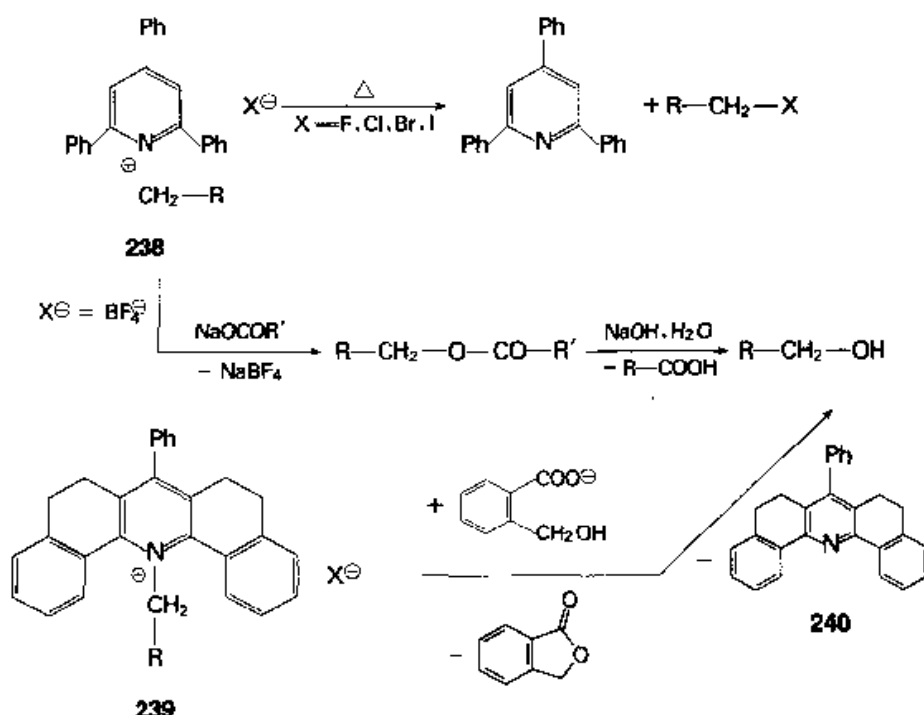
(5) *N*-苄基吡啶鎓离子 235 与 4-亚硝基-*N,N*-二甲基苯胺发生缩合反应, 生成硝酮 236, 236 在酸性条件下水解生成醛(Kröhnke 反应):





反应所需的吡啶鎓盐可通过 King-Ortoleva 反应合成(见 230 页), 如苯并噻唑-2-醛 **237** 的合成。在 Kröhnke 反应中, 杂环吡啶是保证芳烃或杂环芳烃的甲基转化为  $\text{CH}=\text{O}$  的关键<sup>[78]</sup>。

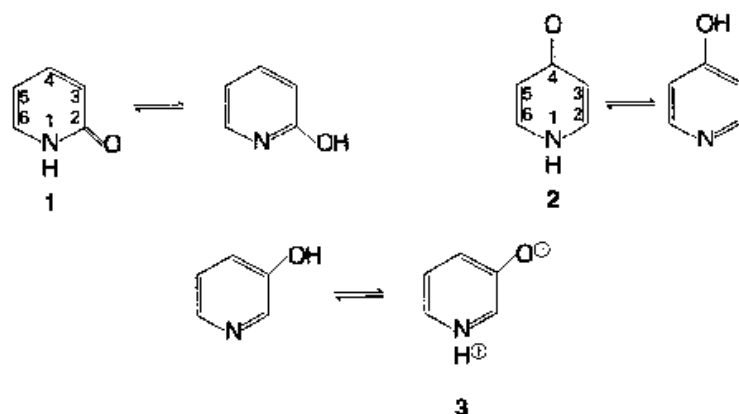
(6) 在加热条件下, 1-烷基-2,4,6-三苯基吡啶鎓盐 **238** 可将 *N*-取代的  $\text{R}-\text{CH}_2$  基团转移至卤素, O-、S-、N-和 C-亲核试剂<sup>[79]</sup>。如在  $200\sim 300^\circ\text{C}$  条件下, 可与碘化物或溴化物反应; 在  $80\sim 120^\circ\text{C}$  条件下, 可与氯化物或氟化物反应, 脱去烷基生成相应的卤代烷烃  $\text{RCH}_2\text{X}$ ; 而羧酸盐与 **238** 反应生成酯  $\text{RCH}_2\text{OCOR}'$ 。



吡啶鎓盐 **239** 与邻-羟甲基苯甲酸盐反应生成醇  $\text{RCH}_2\text{OH}$  和吡啶 **240**。在这个反应中, 首先生成的邻-羟甲基苯甲酸盐发生转酯化反应, 然后脱去苯酐得到产物<sup>[80]</sup>。由于吡啶鎓盐 **238** 和 **239** 是由吡喃鎓盐与伯胺反应生成的(见 191 页), 所以利用该反应能使伯胺转化为相应的一级卤代烷烃和醇( $\text{RCH}_2\text{NH}_2 \rightarrow \text{RCH}_2\text{X}$  或  $\text{RCH}_2\text{OH}$ )。

## 6.15 吡啶酮

**A** 2-吡啶酮 **1** [吡啶-2(1H)-酮]和 4-吡啶酮 **2** [吡啶-4(1H)-酮]分别是 2-和 4-羟基吡啶的互变异构体。



吡啶酮的结构分析发现，在固相中酮是主要结构，而在气相中主要是羟基结构。在大多数溶剂中，因为溶剂化的作用，酮也是主要结构，但在高度稀释的石油醚中例外。

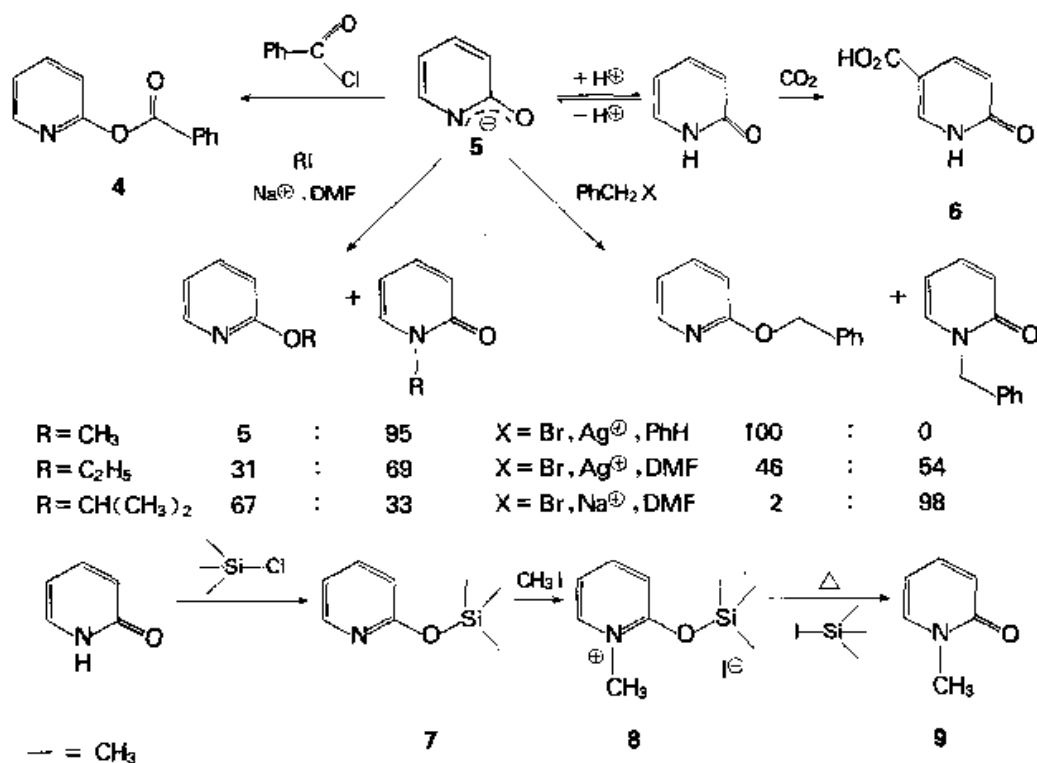
3-羟基吡啶和 3-羟基负离子吡啶甜菜碱结构 **3** 之间的平衡主要取决于溶剂（关于吡啶酮和羟基吡啶的平衡，见文献[81]）。

2-吡啶酮和 4-吡啶酮的 <sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 数据如下，这些数据显示 2-吡啶酮和 4-吡啶酮有  $\pi$ -电子离域的芳香环特征。

| <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )  |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| $\delta$                               | $\delta$                                   |
| 2-吡啶酮: H-3; 6.60      H-5; 6.60        | C-2; 162.3      C-3; 119.8      C-5; 104.8 |
| H-4; 7.30      H-6; 7.23               | C-4; 140.8      C-6; 135.2                 |
| 4-吡啶酮: H-2/H-6; 7.98                   | C-2/C-6; 139.8      C-4; 175.7             |
| H-3/H-5; 6.63                          | C-3/C-5; 115.9                             |

**B** 2-吡啶酮和 4-吡啶酮是弱碱(pK<sub>a</sub>≈11)。在碱性介质中，可以脱去质子形成温和的负离子，与亲电试剂发生 O、N 和 C 原子上的亲电取代反应。例如，2-吡啶酮形成的负离子 **5** 与酰氯反应生成氧原子上的酰化产物酯 **4**，而与 CO<sub>2</sub> 在 C-5 位发生羧化反应生成羧酸 **6**。

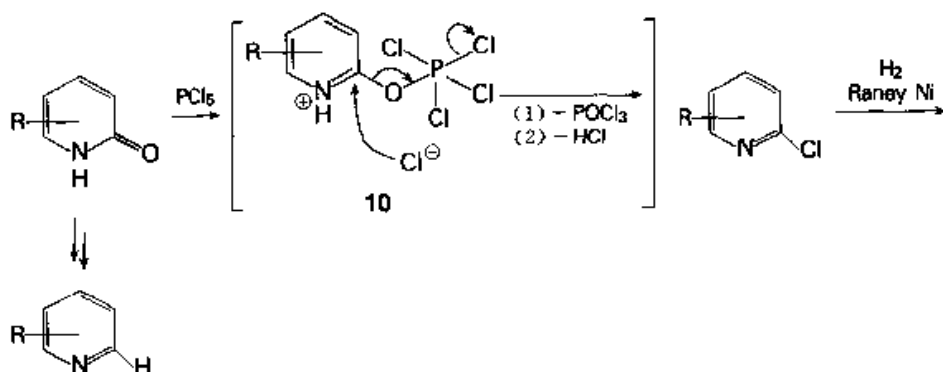
负离子 **5** 发生烷基化的位置取决于溶剂、与之成盐的阳离子和烷基化剂的空间位阻：非极性介质，Ag<sup>+</sup> 离子和位阻大的试剂有利于 O-烷基化反应，而 Na 或 K 离子和空间位阻小的试剂则有利于 N-烷基化反应，如下所示<sup>[82]</sup>：



2-吡啶酮可通过间接的方法进行选择性的 *N*-甲基化，即经过完全直接的 *O*-硅化反应：硅基醚 7 发生 *N*-甲基化，生成的产物 8 脱去硅保护基生成 1-甲基-2-吡啶酮 9。用二烷基磷酸酯也可生成专一的 *N*-甲基化产物<sup>[83]</sup>。

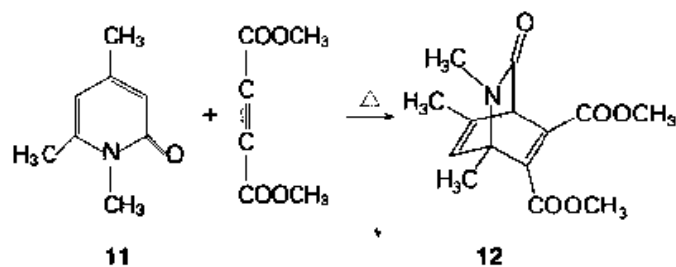
2-和 4-吡啶酮比吡啶更容易在 3-位和/或 5-位发生 S<sub>E</sub>Ar (卤化反应，硝化反应，磺化反应)。

酰氯和酸酐以及 POCl<sub>3</sub> 或 PCl<sub>5</sub>，亲电进攻 2-吡啶酮的氧原子生成 2-位有易离去基团的吡啶鎓盐 10，氯离子亲核进攻 10 的 2-位，生成 2-氯吡啶：

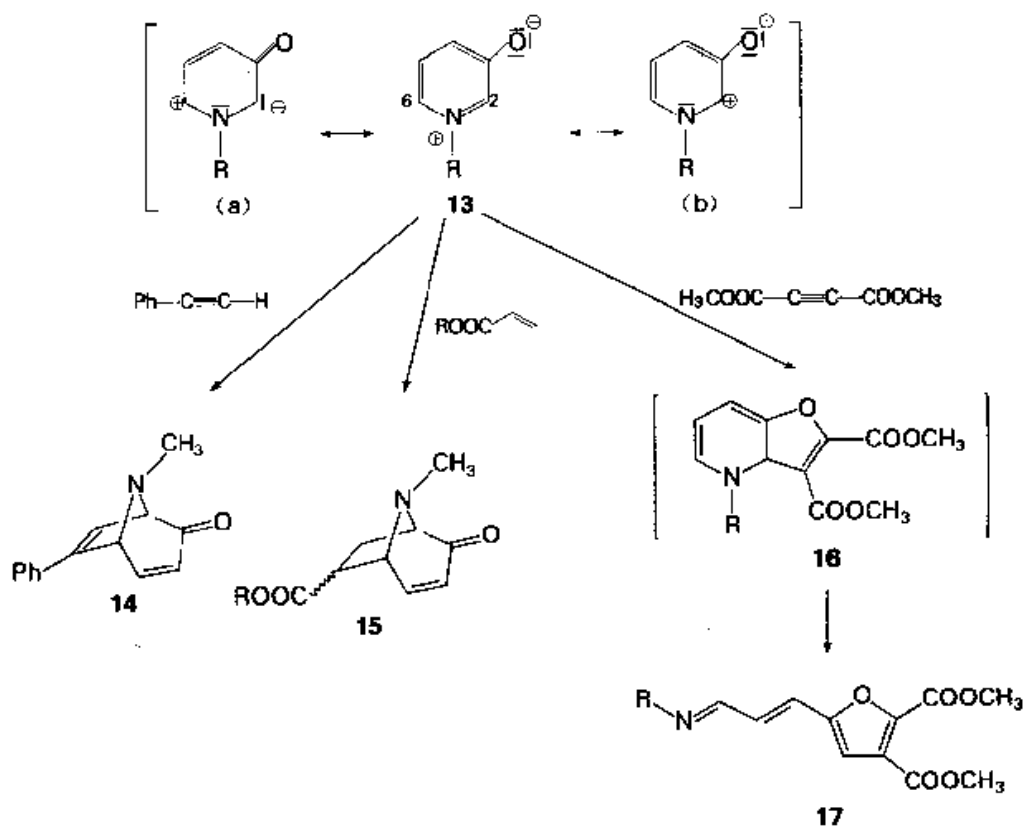


由于 2-氯吡啶很容易脱去卤素发生还原反应，例如和 H<sub>2</sub>/Raney Ni 的反应，上述反应成为由吡啶酮合成吡啶有用的制备方法。

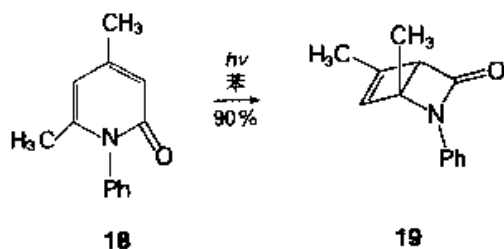
2-吡啶酮可作为二烯体发生 [4+2] 环加成反应。与活泼的烯烃或炔烃发生 Diels-Alder 反应生成 2-氮杂二环[2.2.2]辛-5,7-二烯-3-酮 12 的衍生物。乙炔二羧酸酯与 1,4,6-三甲基-2-吡啶酮 11 的反应如下所示<sup>[84]</sup>：



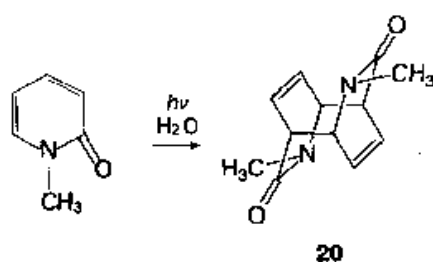
内盐 3-氧负离子-N-烷基吡啶鎓甜菜碱 **13** 可经过偶极离子 a 和 b 发生 1,3-偶极环加成反应。因此, 乙炔二羧酸酯与 b 发生环加成生成中间体 **16**, **16** 中吡啶环的 N/C-2 键发生电环化开裂反应生成呋喃衍生物 **17**。相反, 苯乙炔和丙烯酸酯与 a 发生 1,3-偶极环加成反应, 生成 8-氮杂二环[3.2.1]辛烷衍生物 **14** 和 **15**<sup>[85]</sup>:



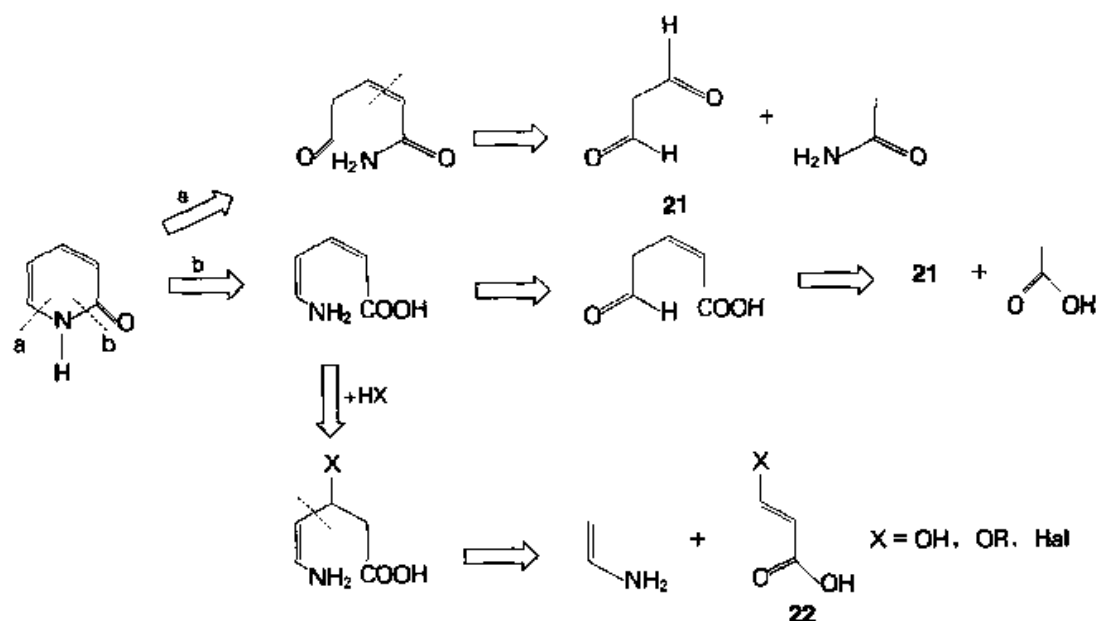
在稀溶液中, N-烷基和 N-芳基-2-吡啶酮通过光照可转化为 Dewar 吡啶酮 (2-氮杂二环[2.2.0]己-5-烯-3-酮), 例如, 4,6-二甲基-1-苯基-2-吡啶酮 **18** 生成产物 **19**:



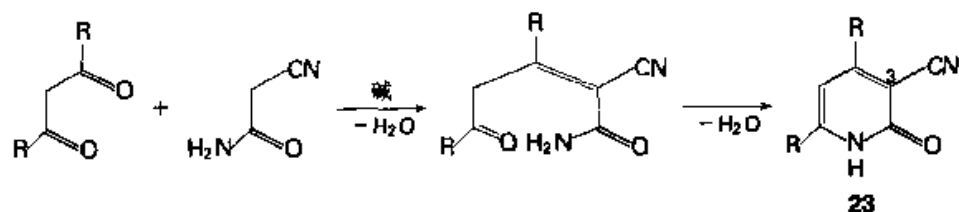
除分子内光电环化反应之外, 2-吡啶酮也可以发生分子间的光二聚化反应, 例如 1-甲基-2-吡啶酮生成化合物 **20**:



**C** 2-吡啶酮类化合物的逆合成路线 根据逆合成分析, 2-吡啶酮类化合物有两条逆合成路线 a 和 b。β-二羰基化合物 **21** 或 β-取代的丙烯酸 **22** 分别为它们的起始原料, 这些 1,3-双亲电试剂与活化的甲基、亚甲基或烯胺发生环合反应。

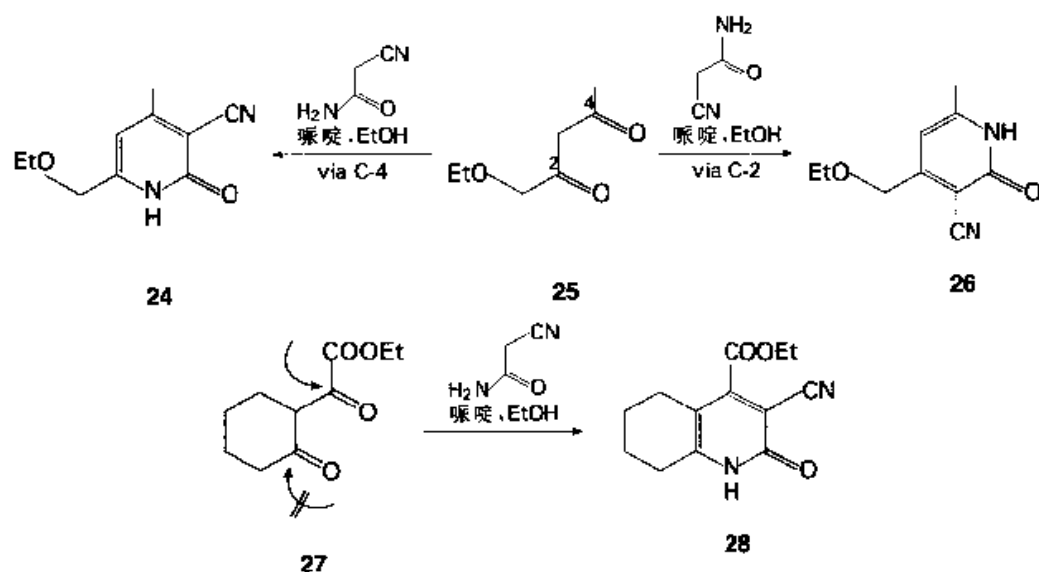


在碱的催化下, 1,3-二羰基化合物与氰基乙酰胺发生环缩合生成 3-氰基吡啶酮 **23** (Guareschi 合成法), 这个反应用途广泛:



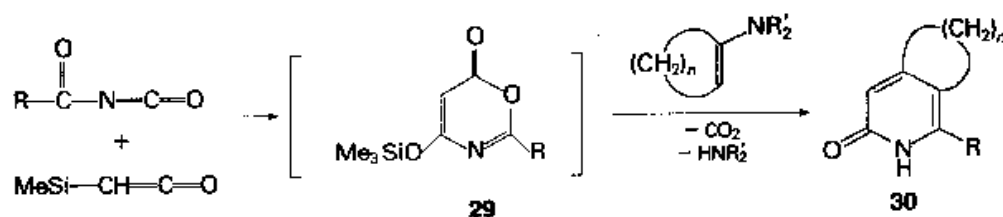
氰基乙酰胺与不对称性的 1,3-二羰基化合物反应, 首先是发生 Knoevenagel 缩合反应, 然后脱水得到产物。羰基的活性决定反应的产物的比例, 例如, 1-乙氧基戊烷-2,4-二酮 **25** 生成两种氰基吡啶产物 **24** 和 **26**, 比例为 15 : 75, 这是由于两种不同的亲电羰基竞争的结果; 而二酮酯类化合物 **27** 只生成氰基吡啶 **28**,

这是由于和酯基相邻的羰基活性很高的缘故：

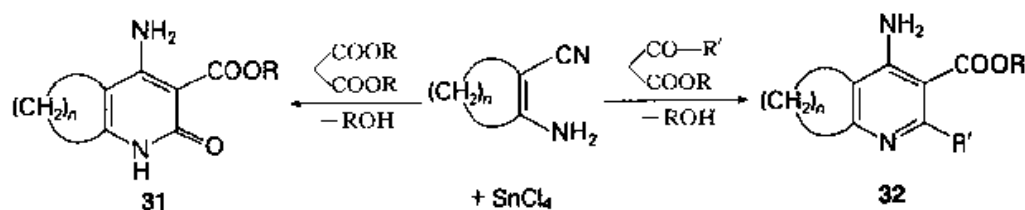


与此类似， $\beta$ -酮醛，丙二醛，乙炔基酮和  $\alpha$ -酰基酮-S,S-缩醛均可以发生 Guareschi 反应<sup>[86]</sup>。

芳酰基异腈酸酯与三甲硅基烯酮可发生环加成反应原处生成 4-三甲基硅氧基-1,3-噁嗪-6-酮 29，29 可与环烷酮烯胺顺利地反应生成 3,4-环烯并吡啶-2-酮 30<sup>[87]</sup>：

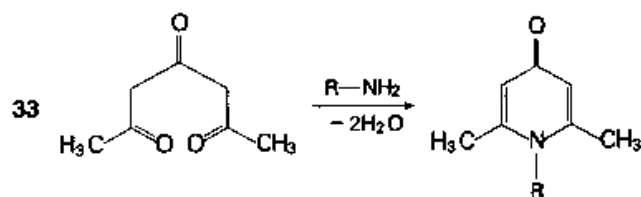


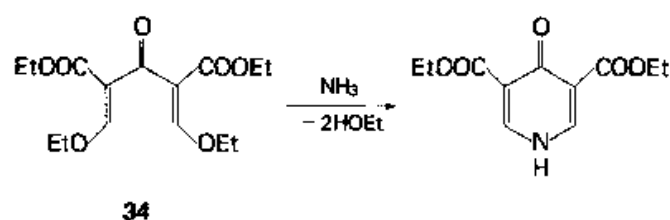
在  $\text{SnCl}_4$  催化下，由  $\beta$ -氨基烯腈化物与丙二酸酯发生环缩合反应，生成另一类双环 2-吡啶酮 31<sup>[88]</sup>：



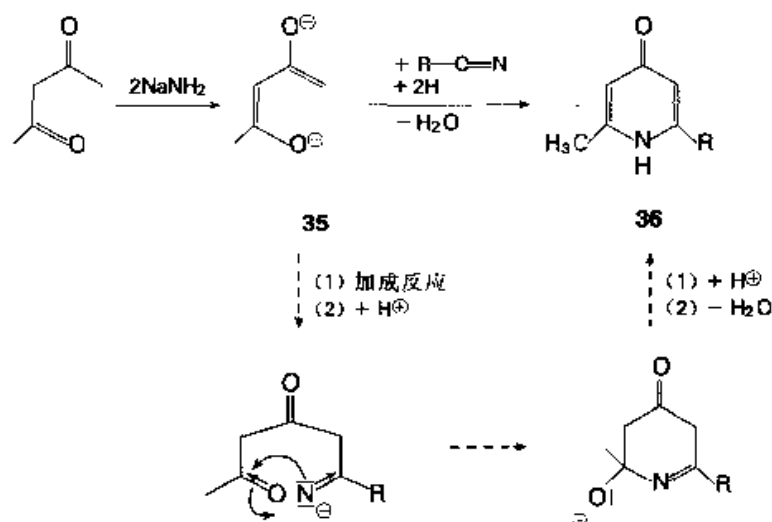
氨基烯腈化物和  $\beta$ -酮酯反应生成 5,6-环烯并-4-氨基吡啶-3-羧酸酯 32。

根据逆合成分析，4-吡啶酮类化合物可由 1,3,5-三羰基化合物 33 或相应的 1,5-二烯醇醚 34 与氨气或伯胺发生环缩合反应制得：

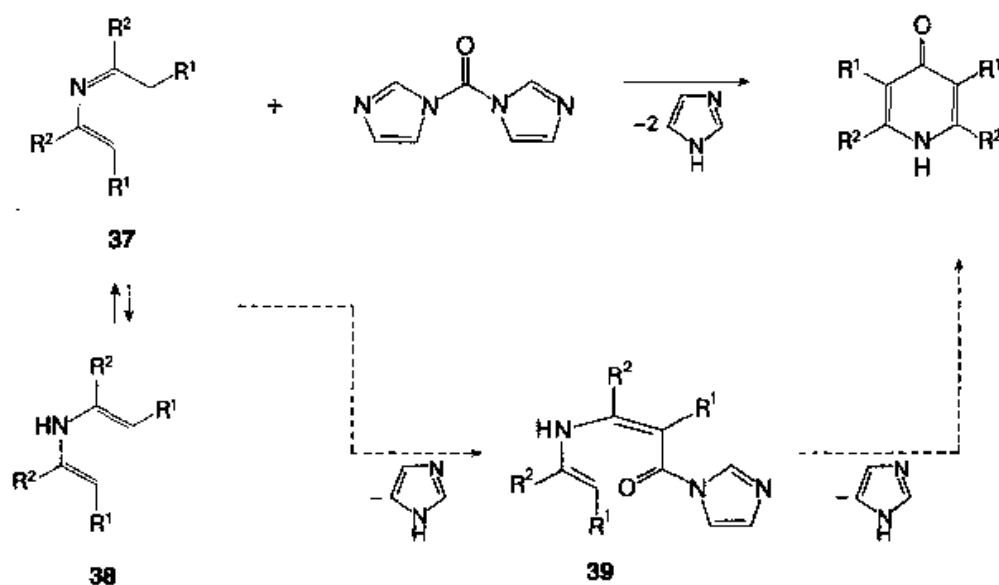




$\beta$ -二羰基化合物的双负离子 **35** 与腈化物发生环缩合反应，得到的是不对称取代的 2,6-双取代-4-吡啶酮 **36**，例如：

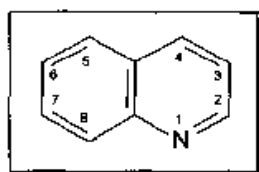


在  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  存在下，由 2-氮杂二烯类化合物 **37** 与 1,1-羰基二咪唑发生 [5+1] 杂环化反应也可以合成 4-吡啶酮类化合物<sup>[89]</sup>：

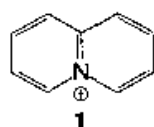


反应过程涉及到氮杂二烯 **37** 的互变异构体 **38** 的两次酰化反应，经中间体 **39** 环化生成产物<sup>[90]</sup>。氮杂二烯 **37** 很容易得到。

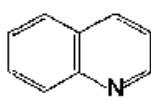
## 6.16 喹啉



吡啶与苯环有三种稠合产物，即喹啉鎓离子 1(苯并[*a*]吡啶鎓离子)，喹啉 2(苯并[*b*]吡啶)和异喹啉 3(苯并[*c*]吡啶)：

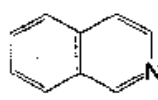


1



2

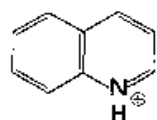
喹啉



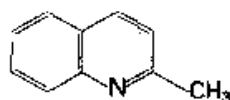
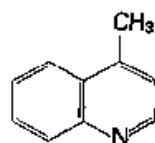
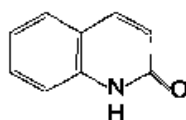
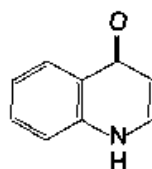
3

首先讨论中性体系 2 和 3。

**A** 喹啉是由萘中的一个  $\alpha$ -CH 基团被氮取代衍生而来。2-和 4-甲基喹啉，2-喹诺酮(2-羟基喹啉)，4-喹诺酮和喹啉鎓离子都是重要的喹啉衍生物。



喹啉鎓离子

2-甲基喹啉  
(quinaldine)4-甲基喹啉  
(lepidine)2-喹啉酮  
(carbostryl)

4-喹啉酮

喹啉与萘和吡啶在分子结构、键参数、光谱及能量数据上有许多类似之处。以下引用的键参数来自喹啉的络合物  $\text{Ni}[\text{S}_2\text{P}(\text{C}_2\text{H}_5)_2](\text{C}_9\text{H}_7\text{N})$ 。它的键长变化与萘相似(C-1/C-2 136.1 pm, C-2/C-3 142.1 pm)(见图 6.11)。

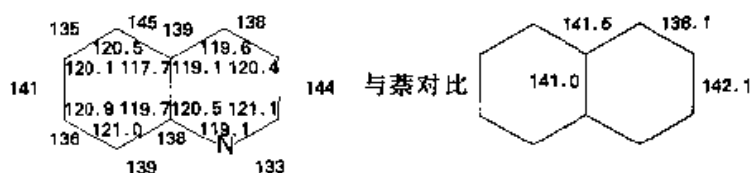


图 6.11 喹啉的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

喹啉的 UV 和 NMR 光谱如下所示，与萘的光谱比较接近：

| UV(H <sub>2</sub> O) | <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) |
|----------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| λ/nm(ε)              | δ                                      | δ                                       |
| 226(4.36)            | H-2; 8.81                              | H6; 7.43                                |
| 275(3.51)            | H-3; 7.26                              | C-2; 150.3                              |
| 299(3.46)            | H-4; 8.00                              | C-3; 120.8                              |
| 312(3.52)            | H-5; 7.68                              | C-4; 135.7                              |
|                      |                                        | C-5; 127.6                              |
|                      |                                        | C-6; 126.3                              |
|                      |                                        | C-7; 129.2                              |
|                      |                                        | C-8; 129.3                              |
|                      |                                        | C-4a; 128.0                             |
|                      |                                        | C-8a; 148.1                             |

与萘对比:

|           |           |                       |                        |                  |
|-----------|-----------|-----------------------|------------------------|------------------|
| 220(5.01) | 302(3.50) | H <sub>α</sub> ; 7.66 | C <sub>α</sub> ; 128.0 | C-4a/C-8a; 133.7 |
| 275(3.93) | 310(2.71) | H <sub>β</sub> ; 7.30 | C <sub>β</sub> ; 126.0 |                  |

(庚烷)

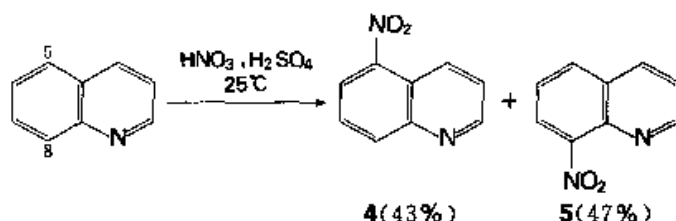
喹啉的经验共振能  $\Delta E_{\pi}$  为  $222\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 而通过 SCF/MO 方法计算的 DEWAR 共振能为  $137.7\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。萘相对应的稳定化能  $\Delta E_{\pi}$  和 DEWAR 共振能分别为  $292\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  和  $127.9\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

**B** 因喹啉与萘和吡啶具有相似性, 可以预见喹啉也能发生加成和取代反应。值得注意的是稠合的苯环对反应的位置和相对的反应活性的影响。

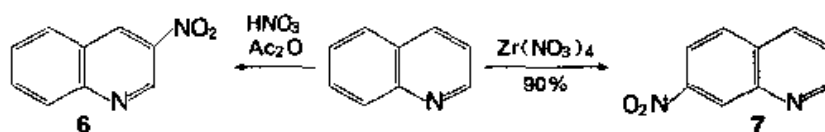
#### (一) 亲电取代反应

与吡啶类似, 喹啉环中的氮原子可被质子化, 烷基化和酰化, 以及被过氧酸氧化成 *N*-氧化物。S<sub>E</sub>Ar 反应发生在环的 C 原子上, 并优先发生在活性更强的苯环上。通过与 D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 发生酸催化的 H-D 交换反应可以确定环上每个位置的相对反应性。这表明 S<sub>E</sub>Ar 反应是经过共轭酸, 即喹啉鎓离子而发生, 位置选择性顺序是: C-8 > C-5/C-6 > C-7 > C-3。

(1) 硝化反应 与硝酸的硝化反应可在温和的条件下进行(与吡啶不同, 见 231 页)。因为强酸性介质导致了 N 原子的完全质子化, 所以硝化反应只发生在 C-5 和 C-8 位, 形成产物 4 和 5:



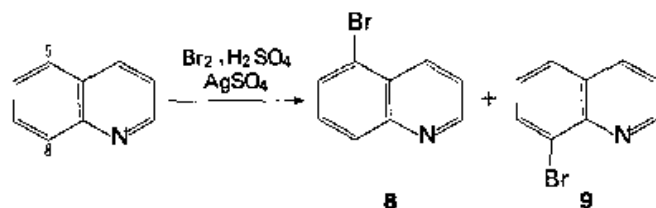
喹啉与 HNO<sub>3</sub> 在醋酸酐中发生硝化反应只得到少量可鉴别的产物如 4, 5(<1%) 和 3-硝基喹啉 6(6%)。反应可能首先经过 1,2-加成反应(见溴化反应, 272 页)。过渡金属具有特殊的定向效应, 例如, 用 Zr(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 硝化, 生成的是 7-硝基衍生物 7:



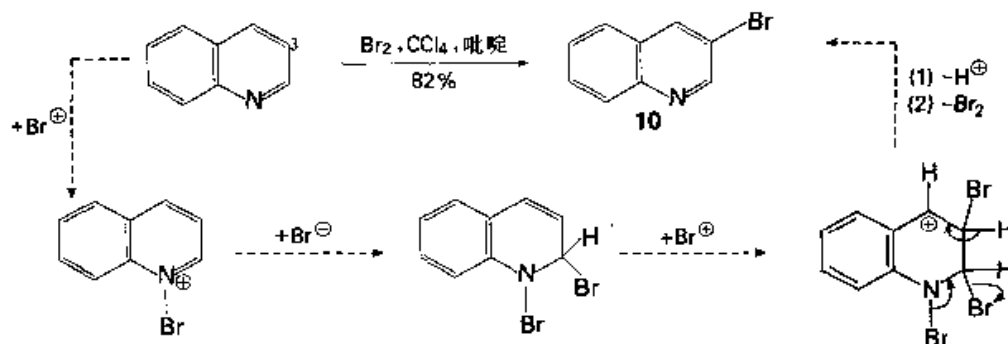
与萘和吡啶相比, 硝化反应的相对反应活性为: 苯=1, 萘 $\approx 10^5$ , 吡啶鎓离

子 $\approx 10^{-12}$ ，喹啉鎓离子 $\approx 10^{-6}$ 。作为对比， $N,N,N$ -三甲铵离子 $\approx 10^{-8}$ 。因此，喹啉的  $S_EAr$  反应活性比吡啶高。

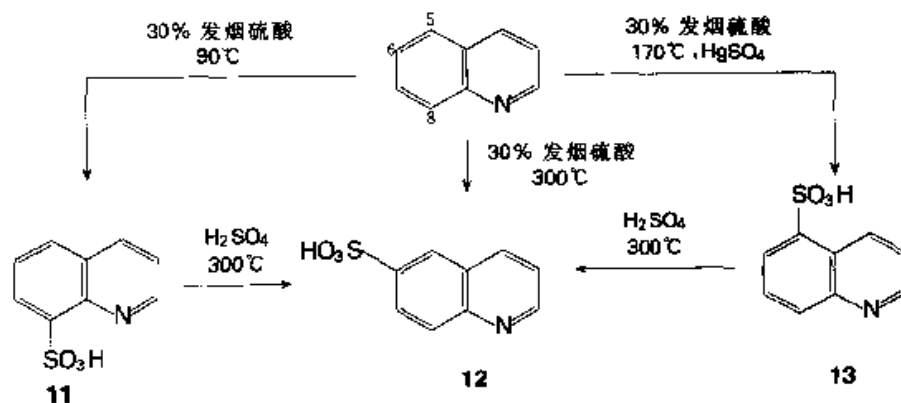
(2) 卤化反应 喹啉的卤化反应可通过不同的方法和机理进行。例如, 在  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  存在下, 在  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中用溴溴化生成 5-位和 8-位取代的单溴化产物 **8** 和 **9**, 比例为 1:1:



溴与喹啉的  $\text{AlCl}_3$  配合物反应主要生成 5-位取代的产物 **8**，这是由于 8-位的立体位阻效应。该反应可能是经过了喹啉阳离子的  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  反应历程。然而，在吡啶存在下，喹啉与溴反应则生成唯一的产物 3-溴喹啉 **10**。这一异常产物的生成，可以用加成/消除反应机理给予解释，首先是溴依次在 N，C-2 和 C-3 位加成，然后脱溴和溴化氢得到产物 **10**；



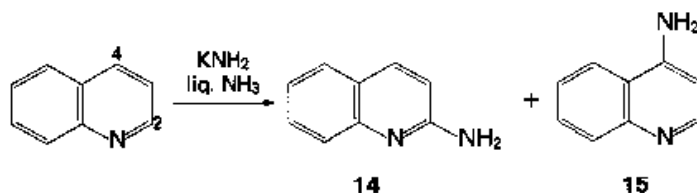
(3) 磺化反应 喹啉的磺化反应产物取决于反应温度。在 90℃ 下, 主要生成了 8-磺酸喹啉 11; 提高温度则使 5-磺酸喹啉 13 的比例增大。在 170℃ 和  $\text{HgSO}_4$  的存在下, 13 成为唯一的产物, 这是由于  $\text{N}/\text{Hg}^{2+}$  配位使得 8-位产生了大的立体位阻。在 300℃, 6-磺酸喹啉 12 是唯一的产物, 因为在加热到 300℃ 时, 11 和 13 转化成了热力学稳定的磺化产物 12。因此, 在磺化反应过程中, 喹啉在动力学和热力学产物控制方面与萘相似。



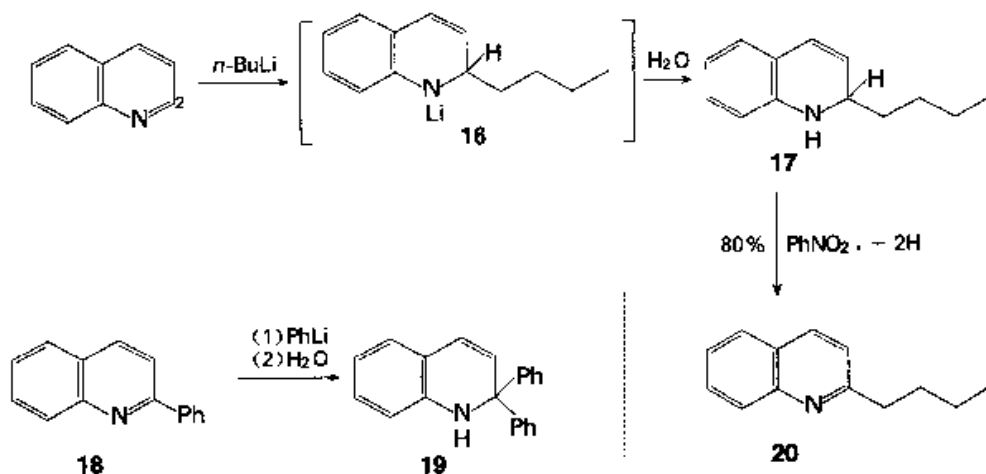
## (二) 亲核取代反应

如所预料的一样, 喹啉的亲核取代反应发生在吡啶环上, 反应的位置通常是 2-位和 4-位。喹啉的  $S_NAr$  反应比吡啶快, 因为耦合的苯环通过共轭稳定了加成产物。

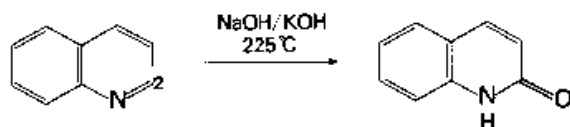
Chichibabin 胺化反应在氨基钾和液氨中进行。在该反应中, 喹啉生成的是 2-和 4-氨基化合物 **14** 和 **15** 的混合物, 而 2-苯基喹啉则生成了 4-氨基化合物:



喹啉与有机锂化合物发生 Ziegler 反应, 只生成 2-烷基(或 2-芳基)喹啉。例如, 与 *n*-丁基锂反应生成化合物 **20**。反应中, 先生成的加成产物(如 **16**)经水解得到稳定的 1,2-二氢喹啉化合物(如 **17**), 最后是在硝基化合物作用下二氢喹啉化合物发生脱氢反应。很明显, RLi 的加成受到配位作用的控制, 因为即使是 2-取代的喹啉(如 **18**)也主要产生 2-位加成产物(如 **19**)。

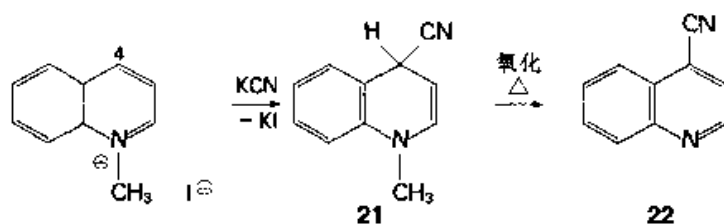


在高温时, 喹啉在碱金属氢氧化物的作用下生成喹诺酮, 此反应通常被公认是以氢负离子作为离去基团的  $S_NAr$  反应:

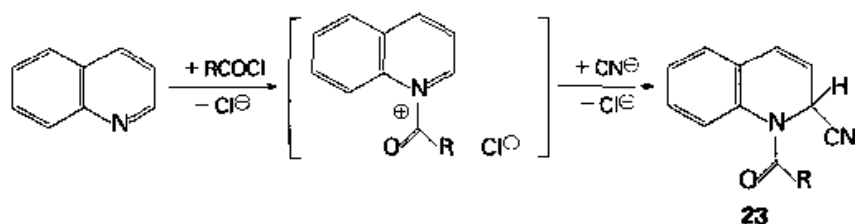


与吡啶相同(见 233 页), 当喹啉环的 C 原子上有离去基团(如卤素)时, 在 N 的  $\alpha$ -或  $\gamma$ -位(即 2-或 4-位)很容易发生  $S_NAr$  反应。

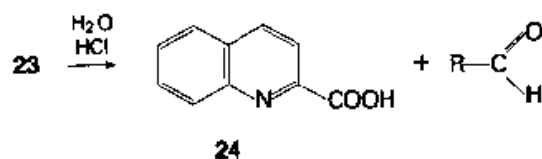
当喹啉的 N 原子形成季铵盐后, 易发生亲核加成反应, 由此可衍生出一些有制备价值的反应。例如, 氰化物加成到 1-甲基喹啉碘化物的 4-位生成加成产物 **21**, **21** 被氧化脱甲基化得到 4-氰基喹啉 **22**:



在酰化试剂通常是  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$  或  $\text{ClCOOR}$  存在下, 喹啉与氰化物[如  $\text{KCN}$  或  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ ]在 2-位发生加成反应, 生成了 *N*-酰化-2-氰基-1,2-二氢喹啉 **23** (Reissert 反应):

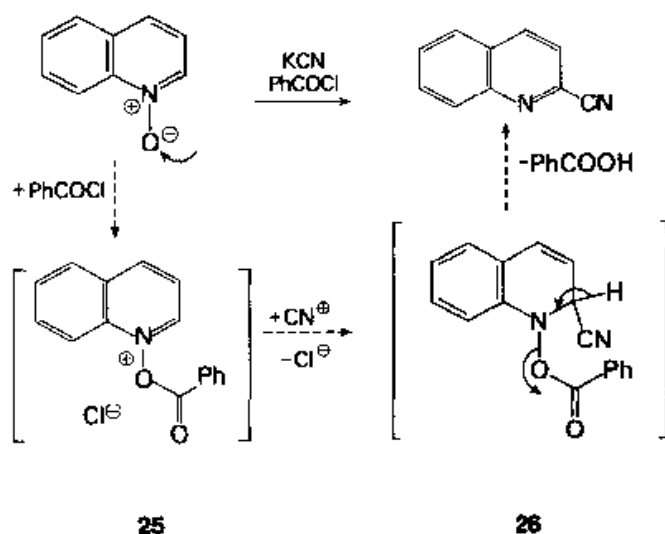


在手性 BINAP 催化剂存在下, 喹啉与  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}/\text{RCOCl}$  可发生立体选择性的 Reissert 反应, 生成对映体腈化物 **23**<sup>[91]</sup>。Reissert 反应的产物 **23** 在酸性介质中水解生成醛和喹啉-2-羧酸 **24**:



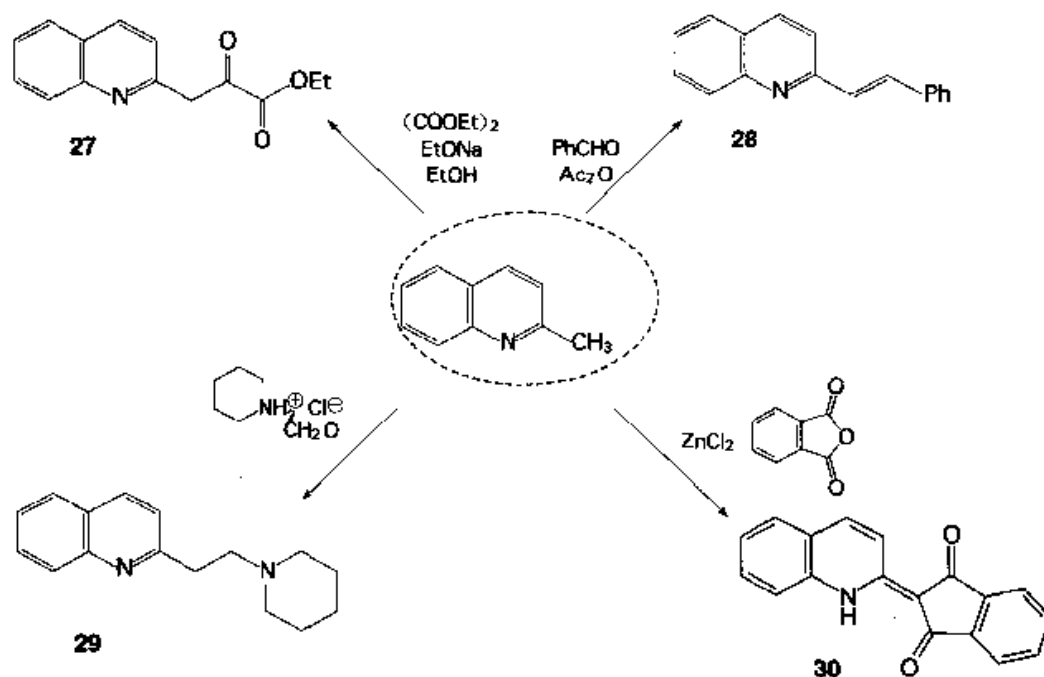
Reissert 反应在合成中的潜在价值将和相应的异喹啉衍生物一起详细讨论 (见 289 页)。

2-氰基喹啉由喹啉的 *N*-氧化物经氰化物/苯甲酰氯处理, 然后脱氧, 再进行  $\alpha$ -取代得到。反应的第一步是 *N*-氧化物的 *O*-酰化反应, 接着氰化物对 1-(苯甲酰氧基)喹啉鎓离子 **25** 加成生成 1,2-二氢喹啉 **26**, 最后 **26** 消去苯甲酸得到产物 (见 243 页):

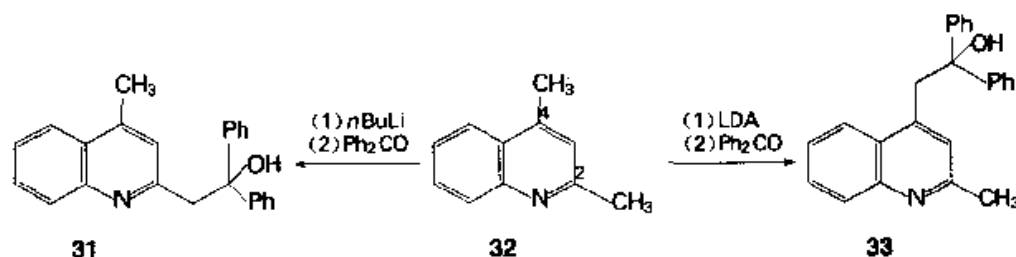


## (三) 侧链的反应活性

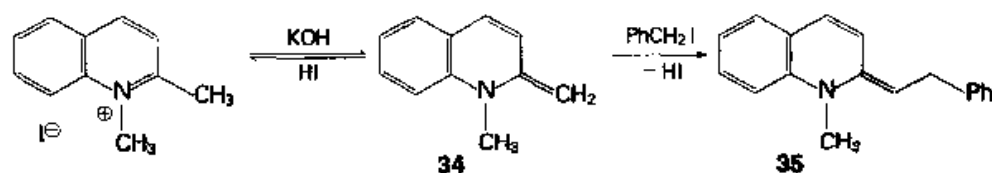
喹啉杂环上各个位置的甲基具有如下 CH-酸性顺序： $4\text{-CH}_3 > 2\text{-CH}_3 \gg 3\text{-CH}_3$ 。因此，与吡啶类似(见 237 页)，2-甲基喹啉和 4-甲基喹啉可发生碱或酸催化下形成 C—C 键的缩合反应，如 Aldol 缩合(如 28)，Claisen 缩合(如 27 和 30)或者 Mannich 反应(如 29)：



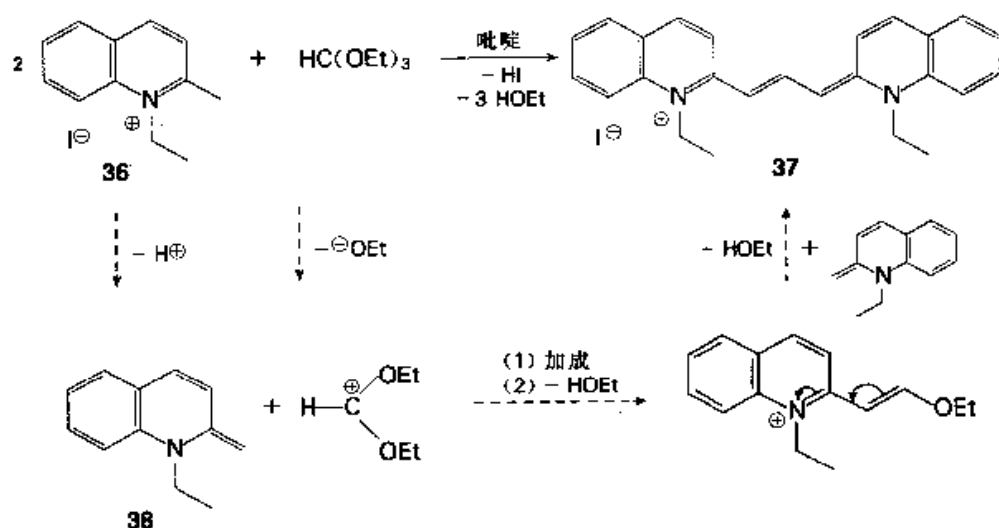
根据碱的性质不同，2,4-二甲基喹啉 32 可发生区域选择性的缩合反应。烷基锂与喹啉的氮配位，优先脱去 2-位甲基的质子；而用二烷基氨基锂为碱，则是 4-甲基发生脱质子化反应<sup>[92]</sup>。与二苯甲酮的加成产物 31/33 已证明了这些结论。



氮的季铵化可增强喹啉中 2-甲基和 4-甲基的 CH 酸性，季铵化的喹啉脱去质子后形成的烯胺 34 通常是稳定的，2-位的  $\text{CH}_2$  基团可被亲电试剂进攻，例如烷基化反应( $34 \rightarrow 35$ )：

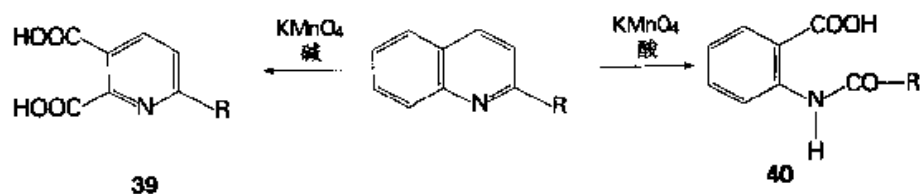


同样的反应原理，可用于带有杂环端基的酞菁染料的合成中，这些化合物在彩色照相中作为光敏剂起到重要作用。由原甲酸三乙酯与二分子的 1-乙基-2-甲基喹啉碘化物 **36** 发生缩合反应，经过中间体 **38** 得到的松柏酞醇 **37**，就是喹啉作为末端杂环的一个例子：

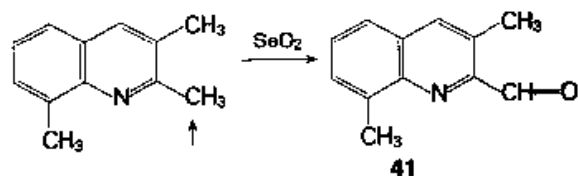


#### (四) 氧化反应

喹啉体系的两个环都可以被氧化。在碱性条件下，高锰酸钾可以使苯环发生氧化断裂，使 2-取代的喹啉生成吡啶 2,3-二甲酸 **39** ( $R=H$ ：喹啉酸)。而在酸性条件下，高锰酸钾使喹啉中的吡啶环氧化，生成了 *N*-酰化的氨基苯甲酸 **40**：



烷基喹啉可以被重铬酸盐/ $\text{H}_2\text{SO}_4$  氧化成相应的喹啉羧酸。 $\text{SeO}_2$  可以将喹啉环上 2-位和 4-位的甲基氧化成甲酰基，这种侧链转化也可区域选择性地进行的。例如，2,3,8-三甲基喹啉可被氧化成醛 **41**<sup>[93]</sup>：



#### (五) 还原反应

在高温高压下，喹啉被雷尼镍还原生成十氢喹啉 **44** (顺/反混合物)。在一个大气压下，只有吡啶部分被还原，生成 1,2,3,4-四氢喹啉 **43**。以  $\text{PtO}_2$  为催化剂，在  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  中氢化，苯环被选择性地还原，生成 5,6,7,8-四氢喹啉 **42**。



含有亲电中心( $C-X$ ,  $C=O$ )的苯胺衍生物 **53** 和 **54** 可作为起始原料。

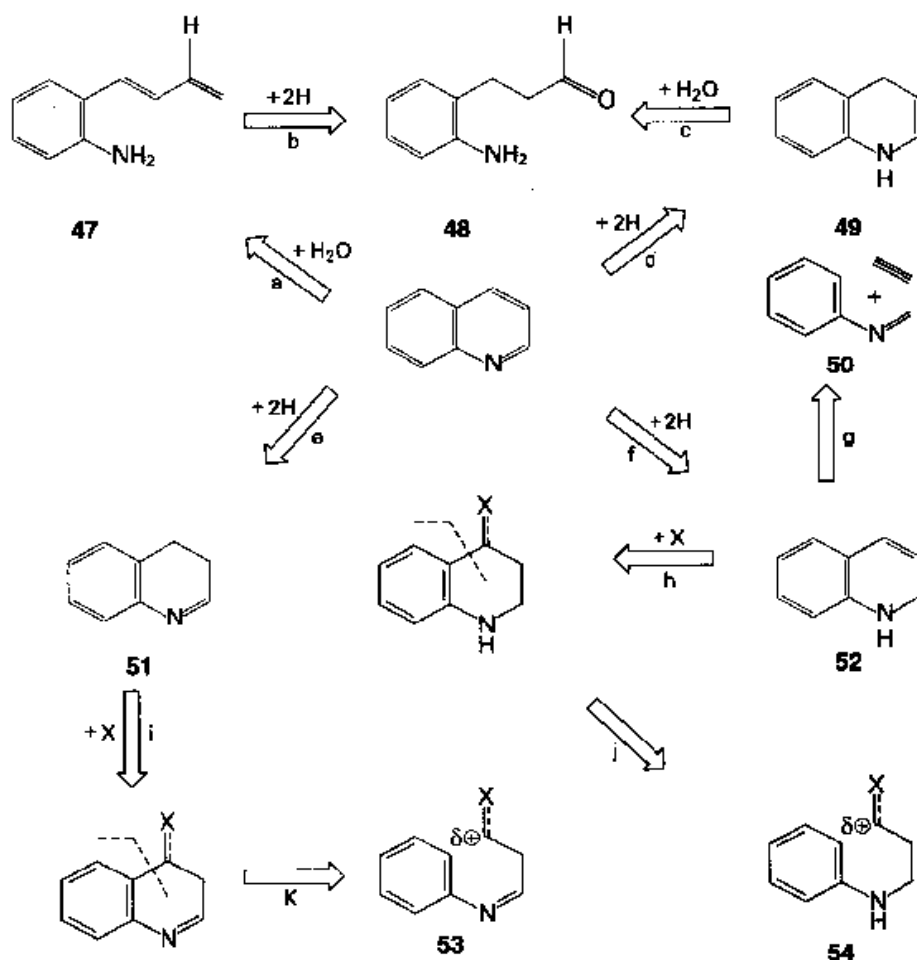
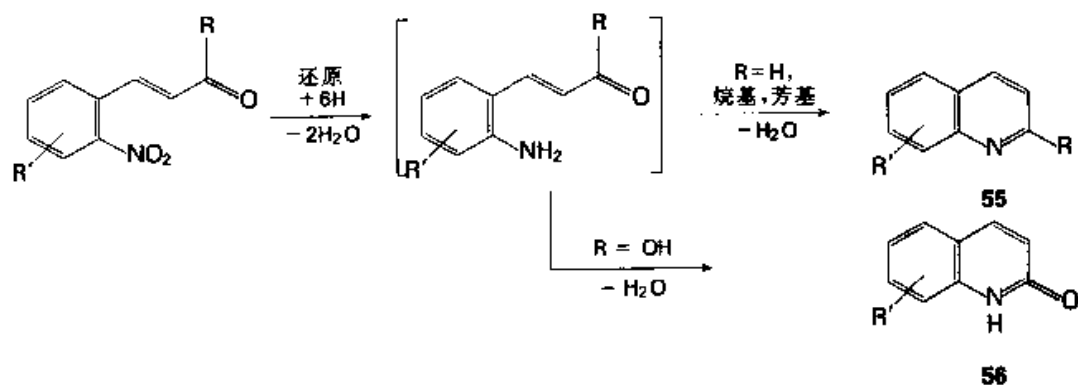
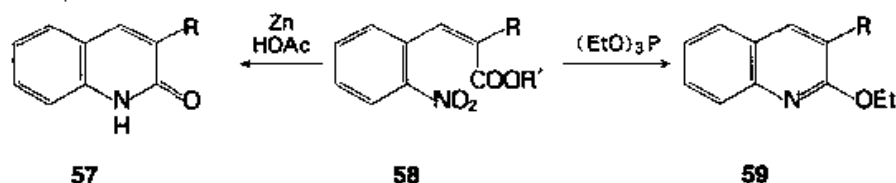


图 6.12 喹啉的逆向合成

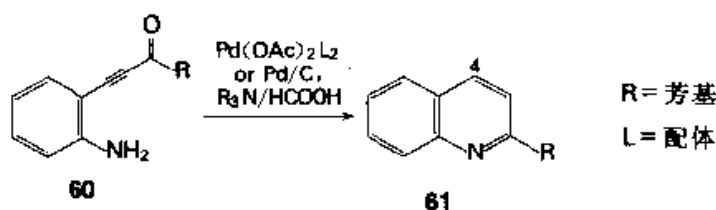
基于上述逆向合成分析, 喹啉的合成路线如下。

(1) 邻氨基肉桂酰类化合物由相应的邻-硝基化合物还原得到，然后原处环合生成喹啉衍生物。例如，邻硝基肉桂醛或酮生成喹啉衍生物 **55**，邻硝基肉桂酸则生成 2-喹诺酮 **56**。有时还原试剂可影响产物的生成，例如，邻硝基肉桂酯 **58** 在 Zn/乙酸作用下生成喹诺酮 **57**，而三乙基亚磷酸盐作用下则生成烷氧基喹啉 **59**：



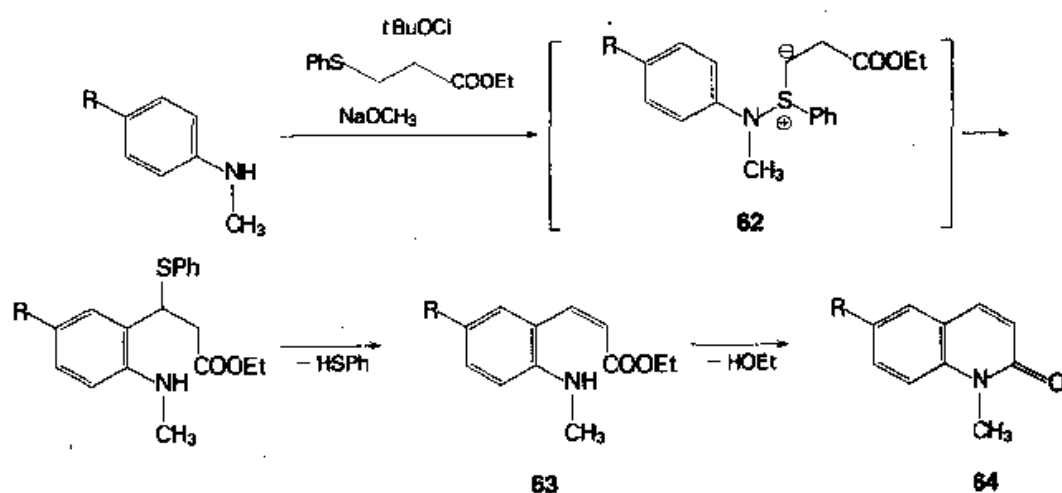


最近发现, 在叔胺/甲酸存在下, (邻-氨基苯基)炔酮 **60** 经 Pd 催化转移氢化和杂环化反应可形成 2-取代喹啉衍生物 **61**<sup>[96]</sup>, 这在合成原理上是很有趣的:

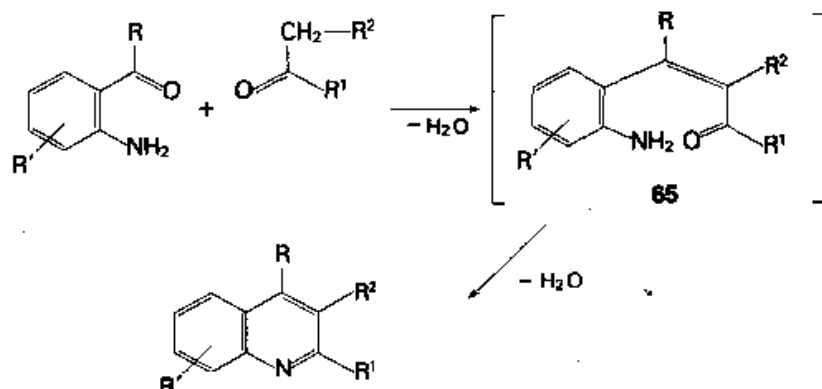


炔酮 **60** 也可以与亲核试剂  $\text{HNu}$  (如 HOR, HSR 等) 发生加成及环合反应, 生成类似 **61** 的 4-位含取代基的喹啉化合物<sup>[97]</sup>。

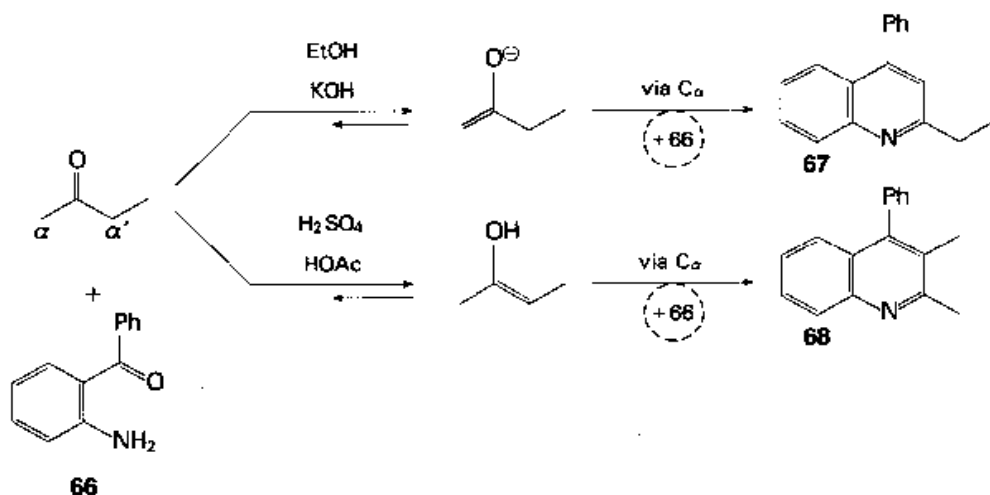
邻-氨基肉桂酸衍生物 **63** 可由不同的方法得到, 即通过 *N*-甲基苯胺很容易生成硫叶立德 **62**, 再经过 [2,3]- $\sigma$  重排和苯硫基的消除反应得到。**63** 环合生成甲基-2-喹诺酮 **64**<sup>[98]</sup>:



(2) 由邻-氨基芳酮或醛与带有  $\alpha\text{-CH}_2$  基团的酮发生环缩合反应, 生成的邻-氨基肉桂酰衍生物 **65** 再环化得到喹啉衍生物 (Friedländer 合成法)<sup>[99]</sup>:

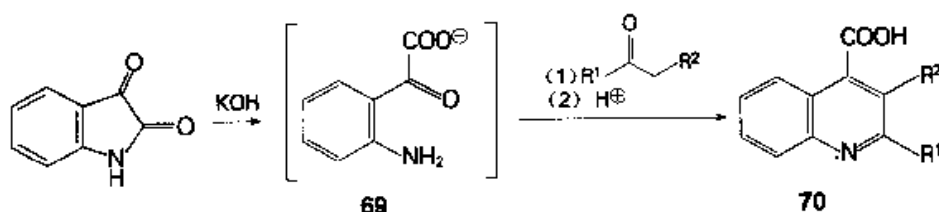


无论是在碱或酸催化下, 当用不对称酮为原料时, 反应中必需的 Aldol 反应是有区域选择性的。例如, 在碱催化下, 甲基乙基酮与 2-苯甲酰苯胺 **66** 经烯醇离子反应生成 2-甲基-4-苯基喹啉 **67**; 而在酸催化下, 则经烯醇中间体生成 2,3-二甲基-4-苯基喹啉 **68**:



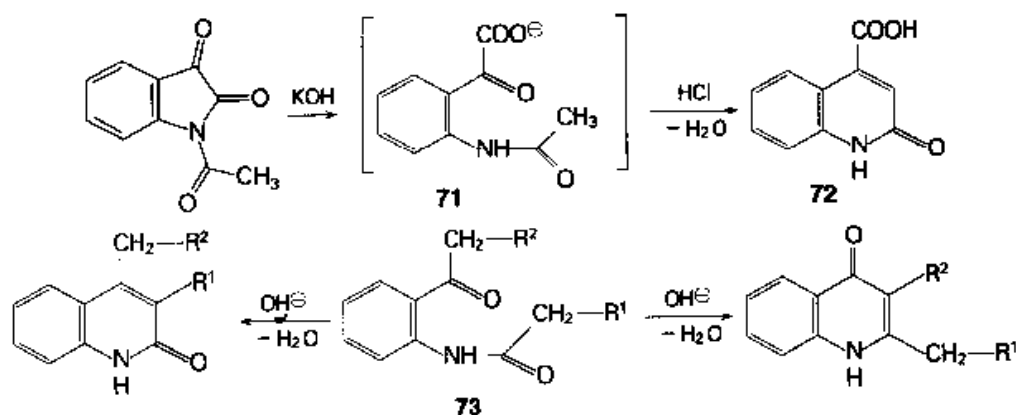
N-苯基亚胺常可用来替代不稳定的 O-氨基芳醛或芳酮。

由亚甲基酮与 2,3-二氢吲哚-2,3-二酮(靛红)在碱液中反应制备喹啉类化合物(Pfitzinger 合成法)是对 Friedländer 合成法的最重要改进:

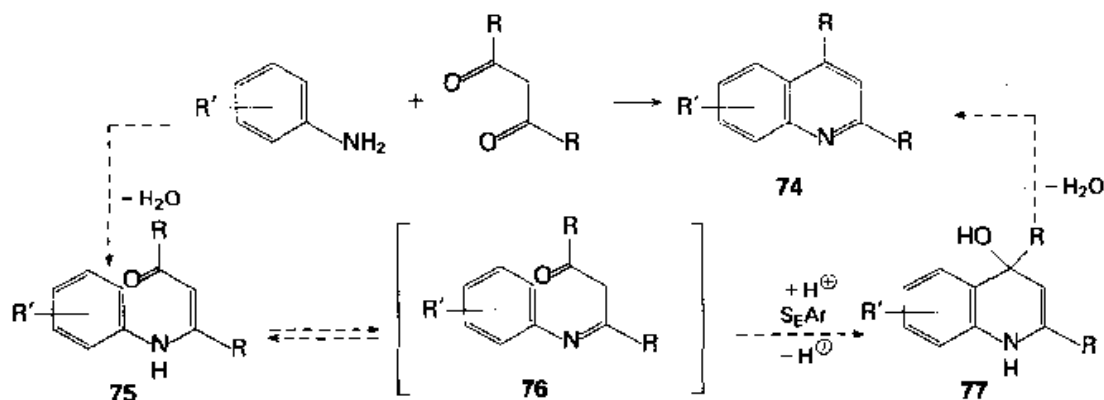


碱首先将靛红转变成靛红酸盐 **69**, 作为羰基化合物, **69** 与亚甲基酮经过  $\alpha$ -酮的作用发生环缩合, 生成喹啉 4-羧酸的衍生物<sup>[100]</sup>。

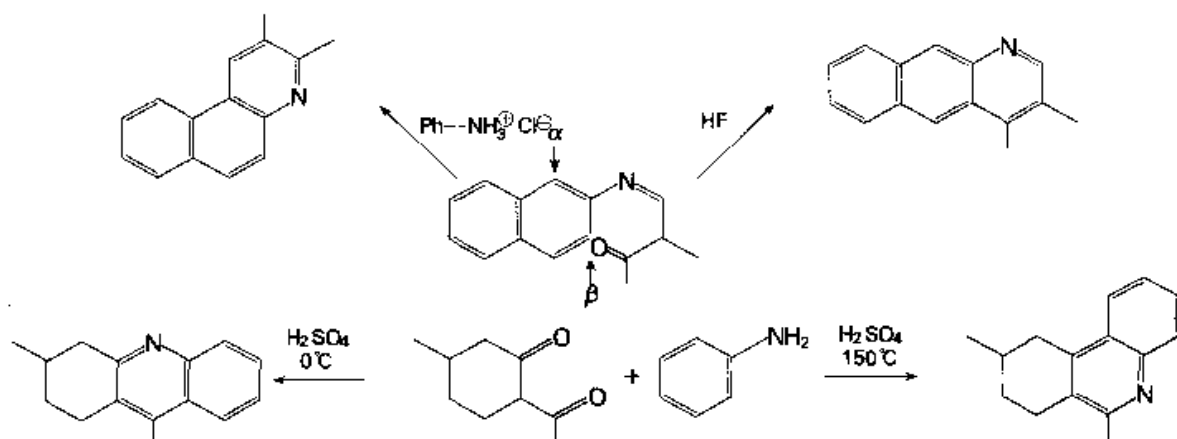
N-乙酰靛红在碱的作用下开环, 生成  $\alpha$ -酮基羧酸盐 **71**, 然后经过分子内 Aldol 缩合生成 2-喹诺酮-4-羧酸 **72**。同样的方法, 使邻-N-乙酰氨基芳基酮 **73** 环合, 可生成 2-或 4-喹诺酮(Camps 合成法):



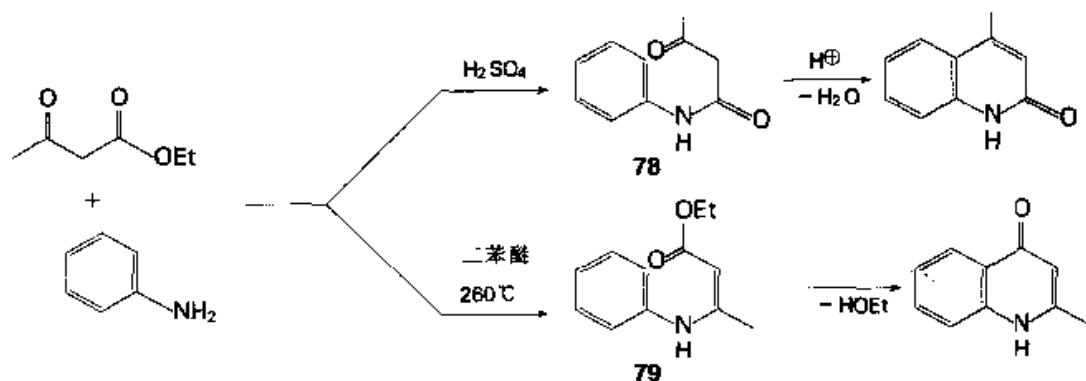
(3) 基于分子内  $S_EAr$  反应制备喹啉的一些方法是经典的杂环合成方法。例如, 邻位无取代基的一级芳胺在强酸介质中可以与  $\beta$  二酮或  $\beta$  酮醛发生环缩合反应(Combes 合成法<sup>[101]</sup>):

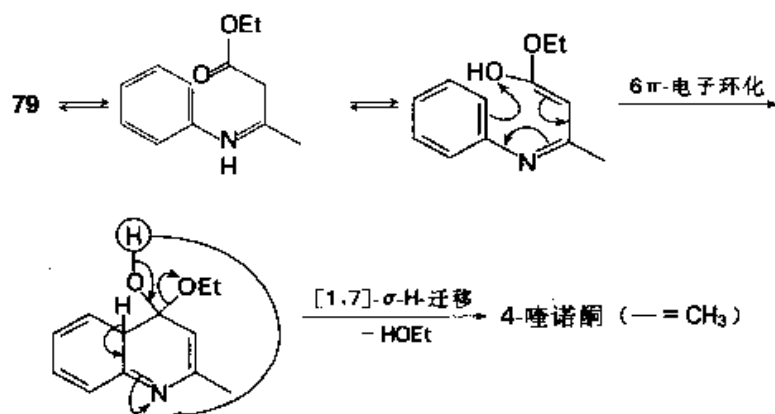


第一步, 反应生成  $\beta$  烯胺酮 **75** 或  $N$ -芳亚胺 **76**, 经羰基  $C=O$  质子化(可能是经过  $O-N$  双质子化产物), 然后进行分子内羟基烷基化和脱水(经过 **77**)生成喹啉化合物 **74**。对于不对称  $\beta$  二羰基化合物, 反应的区域选择性和产物的生成受反应介质的酸性和反应温度的影响, 例如:



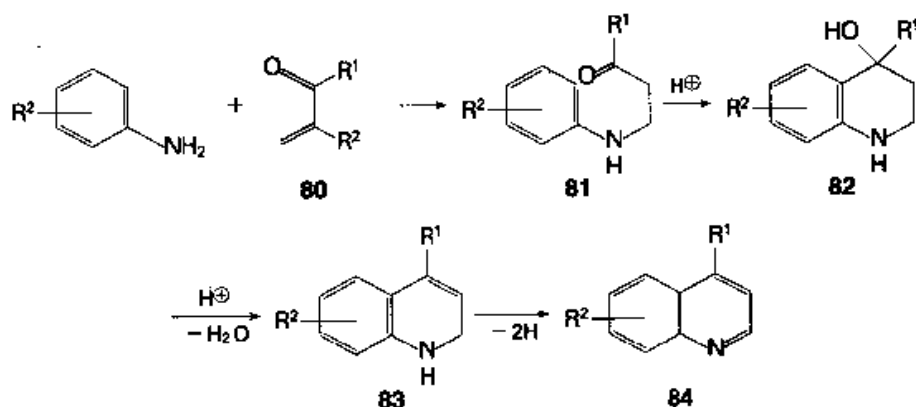
一级芳胺与  $\beta$  酮酯在强酸存在下发生缩合反应, 经过  $\beta$  酮酰基苯胺 **78** 生成 2-喹诺酮(Knorr 合成法)。在加热条件下, 则经中间体  $\beta$  苯氨基丙烯酸酯 **79** 生成 4-喹诺酮(Konrad-Limpach 合成法):





2-喹诺酮的形成由类似于 Combes 合成法的  $S_EAr$  反应而得，而 4-喹诺酮的生成则被认为是电环化反应的结果。在 Konrad-Limpach 合成法中，芳胺和  $\beta$  酮酯的取代基可灵活改变，如用丙二酸二烷氧亚甲酯和丙二酰基苯胺(dianilides of malonic acid)均可。

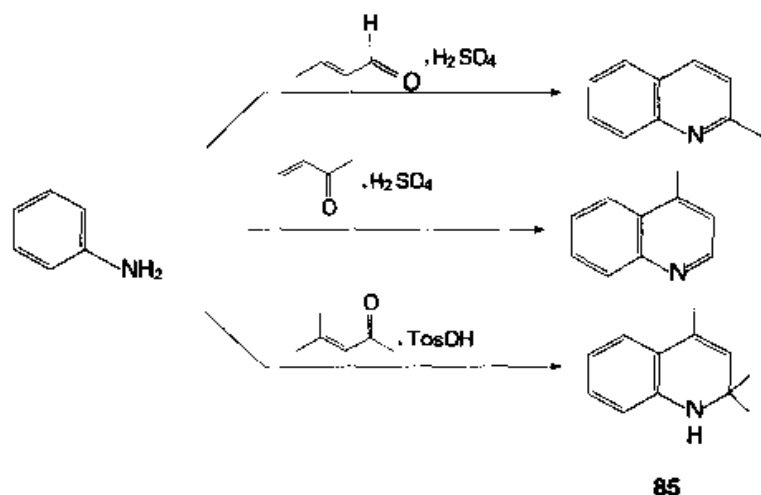
(4) Skraup 和 Doebner Miller 喹啉合成法 在氧化剂(硝化氧苯肼,  $As_2O_5$ )存在下，邻位无取代基的一级芳胺在酸性介质中，与  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物反应<sup>①</sup>：



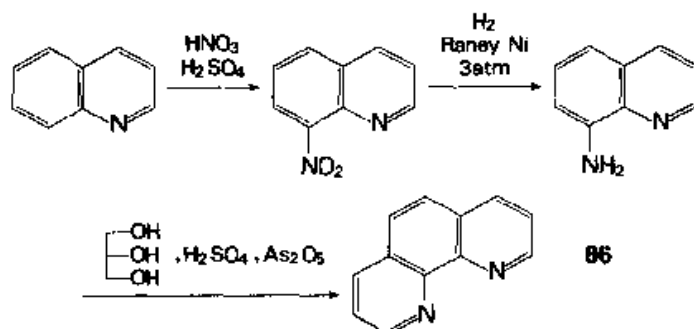
该反应的机理已通过分离到的中间体、产物中取代基的分布和  $^{13}C$  标记得到证实。第一步是胺与烯酮体系 80 发生 Michael 加成反应，生成的  $\beta$ -氨基酮 81 在酸性条件下发生分子内羟基烷基化反应，得到环合产物 82，82 脱水后生成的 1,2-二氢喹啉 83，再脱氢生成喹啉 84。

苯胺与丁-2-烯醛(巴豆醛)反应得到 2-甲基喹啉；与甲基乙烯酮反应得到 4-甲基喹啉；与末端二取代的烯酮 4-甲基-3-戊烯-2-酮时，最终产物是 1,2-二氢喹啉 85。

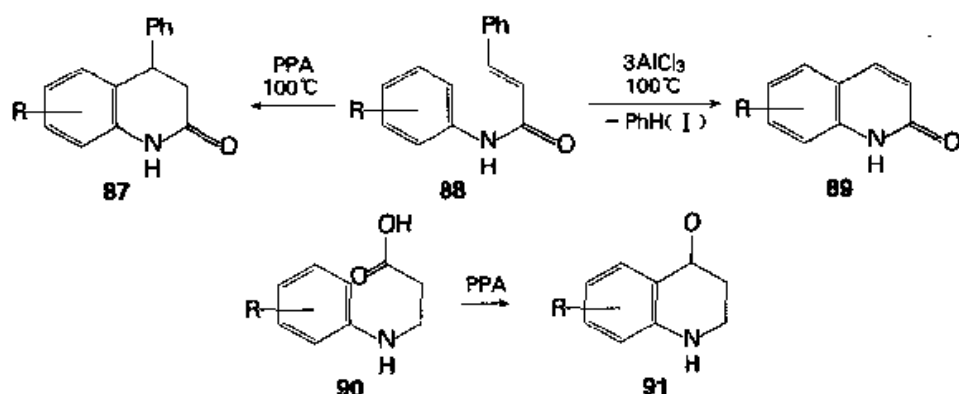
① Skraup 合成法是由丙三醇和  $H_2SO_4$  一同加热，就地生成的丙烯醛与苯胺反应制得喹啉。Doebner-Miller 合成法最初只限于苯胺与巴豆醛反应生成 2-甲基喹啉，但是后来应用范围逐渐被扩大。



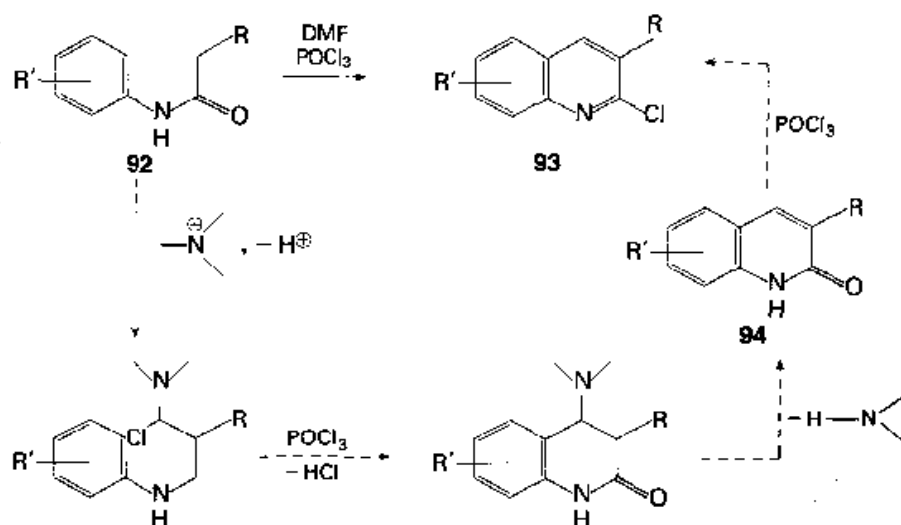
因为氨基组分可以有多种变换方式，所以 Skraup 合成法被广泛地应用于制备杂环部分没有取代的喹啉，特别是多聚杂环。例如，由 8-氨基喹啉合成常用的配体 1,10-喹菲罗林 **86**：



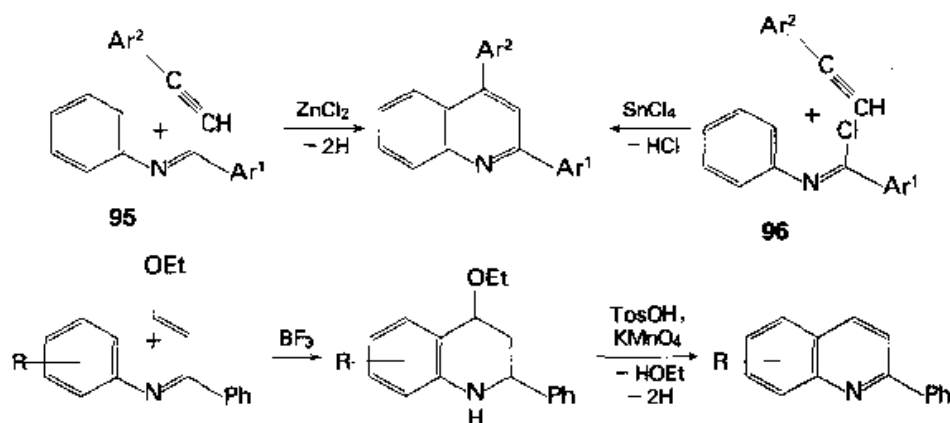
(5) 一些不常见的喹啉化合物也可以通过一些苯胺衍生物的环化反应制备，这些苯胺衍生物的 *N*-侧链在质子酸或 Lewis 的作用下应具有亲电性。例如，无论是 3,4-二氢-2-喹诺酮 **87** 还是 2-喹诺酮 **89** 都可以由肉桂酰基苯胺 **88** 制备，而 3-芳氨基丙酸 **90** 则会生成 2,3-二氢-4-喹诺酮 **91**：



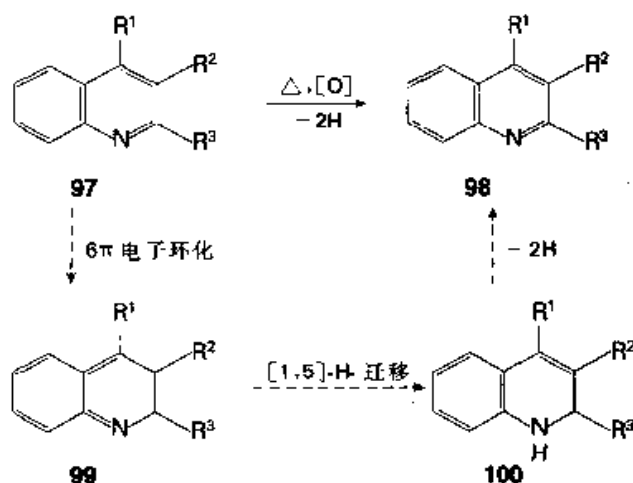
乙酰苯胺 **92** 在 DMF/ $\text{POCl}_3$  的作用下转化成 3-取代的 2-氯喹啉 **93** (Meth-Cohn 合成法<sup>[102]</sup>)。酰基苯胺 **92** 中的  $\alpha$ -亚甲基首先发生 Vilsmeier 反应，然后经  $\text{SEAr}$  环合反应和胺消除反应生成 2-喹诺酮 **94**，**94** 在此反应条件下转变成 **93**<sup>[103]</sup> (参考 264 页)：



(6) 通过周环反应构成喹啉环不如前述的合成方法重要。*N*-芳基亚胺 95 和 96 与炔烃、烯醇醚、或烯胺发生环化/消除反应具有合成意义。虽然这些反应符合[4+2]环加成，但可能是经过 S<sub>E</sub>Ar 机理，且常需 Lewis 酸催化。在烯醇醚与亚胺 95 的环加成反应中，三氯化锗(III)是非常有效的催化剂<sup>[104]</sup>。

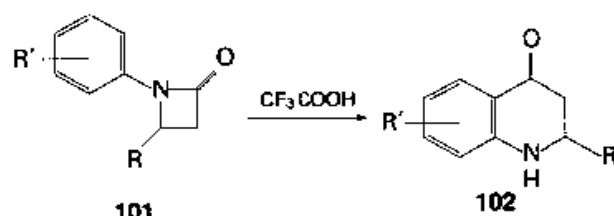


*N*-(2-乙烯苯基)亚胺 97 通过热环化和脱氢反应生成喹啉 98<sup>[105]</sup> 的反应原理值得注意。



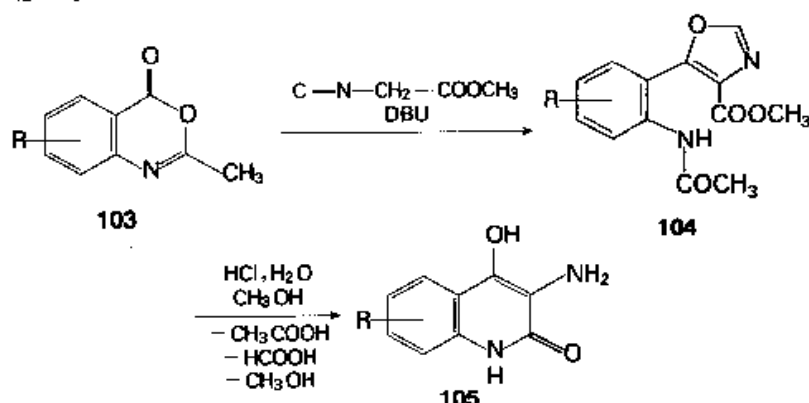
该反应的假设机理是, **97** 中的 2-氮杂己三烯体系发生  $6\pi$  电环化反应, 然后 2,3-二氢喹啉 **99** 发生 [1,5] 氢迁移生成 1,2-二氢喹啉 **100**; 最后, 化合物 **100** 发生脱氢芳香化反应<sup>[106]</sup>。

(7) 喹啉类化合物还可以由其他杂环体系通过环变换而得到。例如, *N*-芳基丁内酰胺 **101** 在酸催化下发生异构化, 生成 1,2,3,4-四氢喹啉-4-酮 **102**:

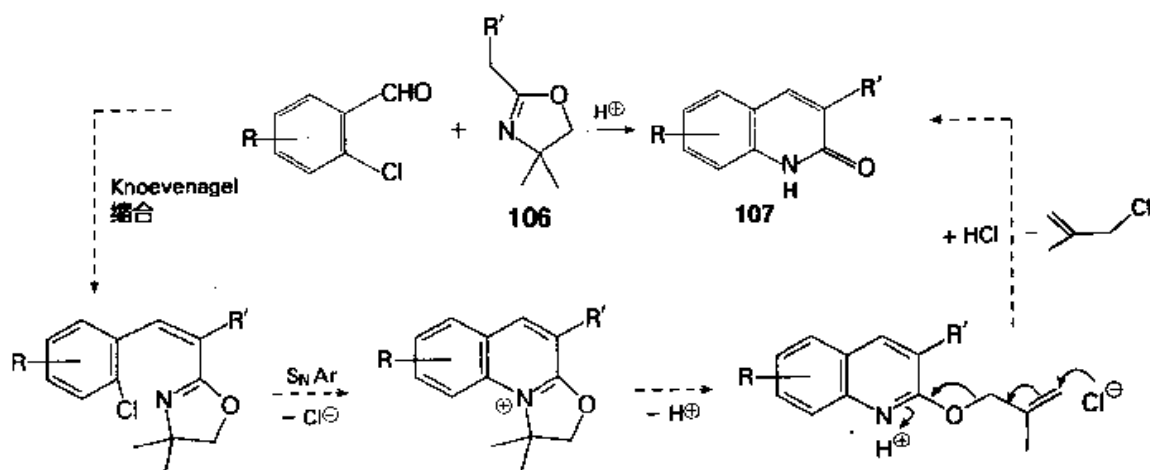


吲哚类化合物通过与二氯卡宾加成及消除 HCl 的反应可得到 3-氯喹啉类化合物(见 84 页)。靛红类化合物可通过一系列扩环反应生成喹啉类化合物(例如 Pfizinger 合成, 见 280 页<sup>[107,108]</sup>)。

噁唑和 4,5-二氢噁唑类化合物也可被转变成喹啉类化合物。例如, 由苯甲酸亚胺酯 **103** 和异氰乙酸酯制备的 5-(邻乙酰氨基芳基)噁唑-4-甲酸甲酯 **104** 在酸性介质中可进一步转化成 3-氨基-4-羟基-2-喹诺酮 **105**<sup>[109]</sup>。



4,5-二氢噁唑(如 **106**) 在酸催化下, 通过下列机理与邻-氯苯甲醛缩合生成 3-取代的 2-喹诺酮(如 **107**)<sup>[110]</sup>:

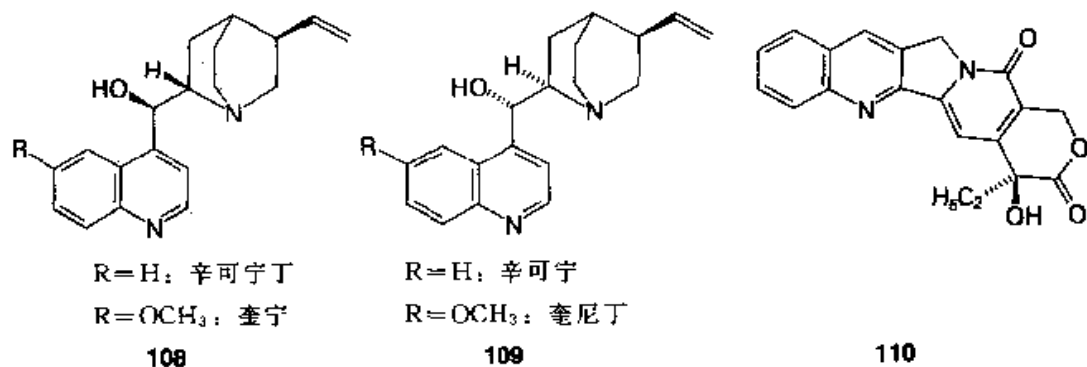


**D** 喹啉, bp 273°C, 无色、蒸气易挥发、有特殊气味的液体。喹啉最早由生物碱金鸡宁碱性降解得到(见下, Gerhard, 1842)。它的偶极矩( $\mu=2.16\text{D}$ )比吡啶( $\mu=2.22\text{D}$ )和异喹啉( $\mu=2.60\text{D}$ )要低。由于 N 原子与稠合的苯环相连, 喹啉( $\text{p}K_{\text{a}}=4.87$ )比异喹啉( $\text{p}K_{\text{a}}=5.14$ )的酸性弱。

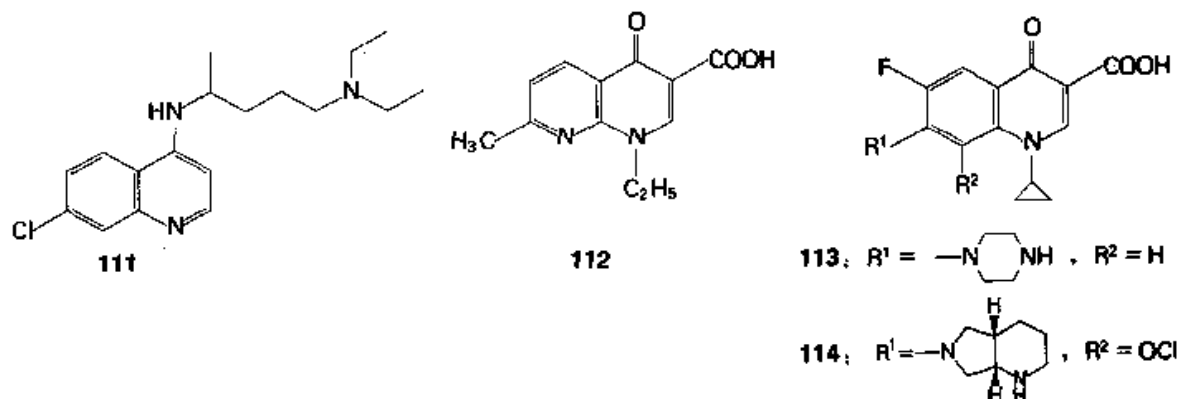
8-羟基喹啉 mp 75°C, 含有一个分子内氢键, 在分析化学中用作络合剂和许多金属离子的沉淀剂。它可由邻-氨基苯酚为原料, 通过 Skraup 合成法得到。

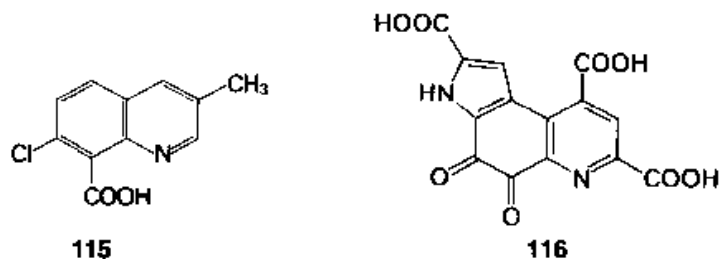
4-羟基喹啉-2-羧酸(犬尿酸) 从狗的尿液中分离得到的(Liebig, 1853)。它是色氨酸的代谢产物。

金鸡纳皮类生物碱是含有喹啉结构的天然产物<sup>[111]</sup>。例如, 非对映(立体)异构体奎宁/奎尼丁和辛可尼丁/辛可宁 **108** 和 **109**, 其中 4-甲基喹啉单元键合到乙烯取代的奎宁环体系上(1-氮杂二环[2.2.2]辛烷)。喜树碱 **110** 是高毒性的多环喹啉生物碱, 从中国的一种叫做喜树(*Camptotheca acuminata*, Nyssaceae)的树杆上分离得到。

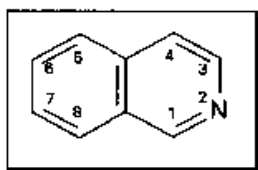


许多喹啉衍生物都具有重要的生物活性。8-羟基喹啉及其一些卤化衍生物被用作抗菌剂。氯喹 **111** 是一种老的抗疟药, 但至今仍然用于临床。*N*-烷基-4-喹诺酮-3-甲酸及由此衍生的化合物是一类抗菌药(消旋酶抑制剂<sup>[112]</sup>), 例如萘啶酸 **112** (nalidixic acid), 环丙沙星 **113** (ciprofloxacin) 和 **114** (moxifloxacin)。喹啉-8-羧酸衍生物 **115** (quinmerac) 被用作 *Galium aparine* 和其他宽叶杂草的除草剂。辅酶 PQQ **116** (Methoxatin), 是哺乳类赖氨酰氧化酶和多巴胺  $\beta$ -羟基化酶的杂三环辅因子<sup>[113]</sup>。

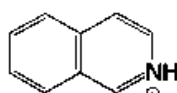




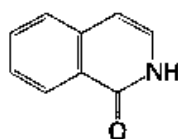
## 6.17 异喹啉



**A** 异喹啉由萘中的一个  $\beta$ -CH 基团被氮替换衍生而来。异喹啉鎓离子和 1-异喹诺酮[异喹啉-1(2*H*)-酮, isocarbostyryl]是重要的异喹啉衍生物。



异喹啉鎓离子



1-异喹诺酮

异喹啉具有与萘和吡啶相似的结构(见图 6.13)和光谱性质。

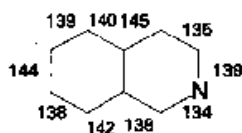


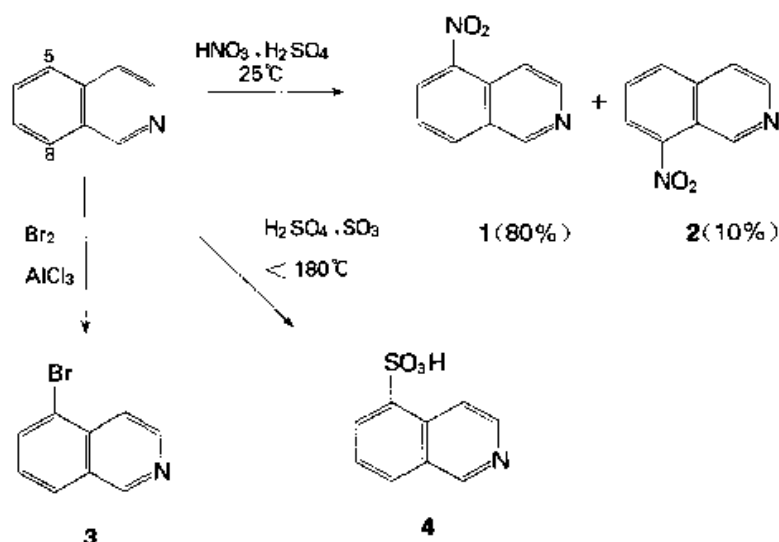
图 6.13 异喹啉离子的键参数(键长: pm)

异喹啉的 UV 及 NMR 数据如下:

| UV(己烷)                        | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |           | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |            |             |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------|------------------------------------|------------|-------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                        |           | $\delta$                           |            |             |
| 216(4.91)                     | H-1; 9.15                       | H-6; 7.57 | C-1; 152.5                         | C-6; 130.6 | C-4a; 135.7 |
| 266(3.61)                     | H-3; 8.45                       | H-7; 7.50 | C-3; 143.1                         | C-7; 127.2 | C-8a; 128.8 |
| 306(3.35)                     | H-4; 7.50                       | H-8; 7.87 | C-4; 120.4                         | C-8; 127.5 |             |
| 318(3.56)                     | H-5; 7.71                       |           | C-5; 126.5                         |            |             |

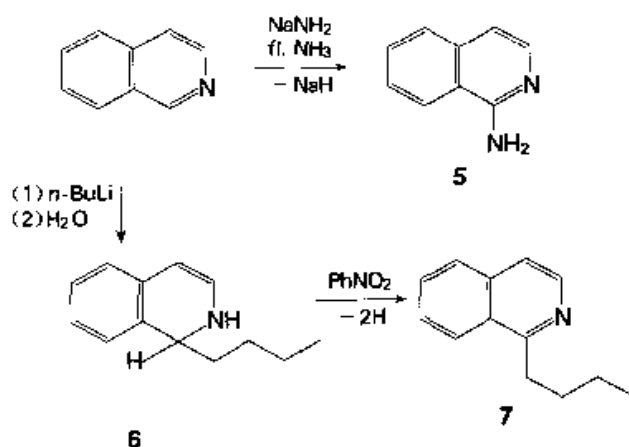
**B** 异喹啉的反应与喹啉和吡啶非常相似。质子化、烷基化、酰化和被过氧酸氧化都在 N 原子上发生,  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  和  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反应在环上的 C 原子上进行。与喹啉一样, 耦合的苯环对异喹啉的反应位点和反应活性都有影响。

(1) 亲电取代反应  $S_EAr$  反应优先发生在异喹啉的 5-位和 8-位。在  $25^\circ\text{C}$ ，与  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  发生硝化反应生成 5-位和 8-位硝基化合物 **1** 和 **2**；在强质子酸或  $\text{AlCl}_3$  存在下溴化生成 5-溴化合物 **3**；在低于  $180^\circ\text{C}$ ，用发烟硫酸磺化生成 5-磺酸 **4**：



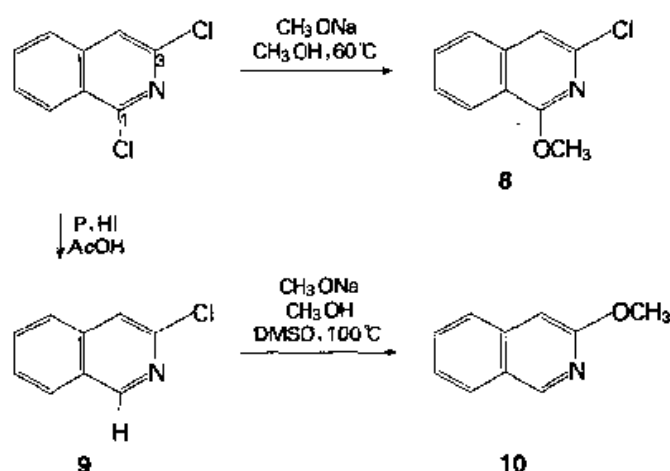
异喹啉与吡啶和喹啉相比的相对反应活性可由硝化实验测得：苯 = 1，吡啶鎓离子  $\approx 10^{-12}$ ，喹啉鎓离子  $\approx 10^{-6}$ ，异喹啉鎓离子  $\approx 10^{-5}$ 。因此，异喹啉的  $S_EAr$  活性高于吡啶。

(2) 亲核取代反应 亲核反应发生在异喹啉的杂环上，且优先在 1-位进行。例如，与  $\text{NaNH}_2$ -液氨进行 Chichibabin 胺化反应，生成 1-氨基异喹啉 **5**。与正丁基锂发生 Ziegler 反应生成 1-取代的产物 **7**；与喹啉一样，耦合的苯环稳定了一级加成产物 **6** (1,2-二氢异喹啉)，**6** 可被分离出来，并在硝基化合物作用下脱氢生成 **7**：

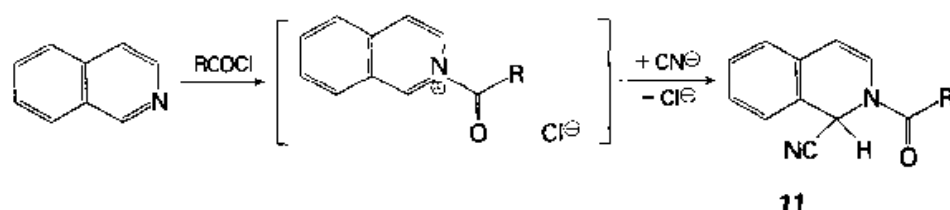


1-位卤代的异喹啉非常容易发生  $S_NAr$  取代反应。例如，1,3-二氯异喹啉可选择性地被甲氧基取代生成 1-甲氧基 3-氯异喹啉 **8**。通过还原脱卤反应也可以除

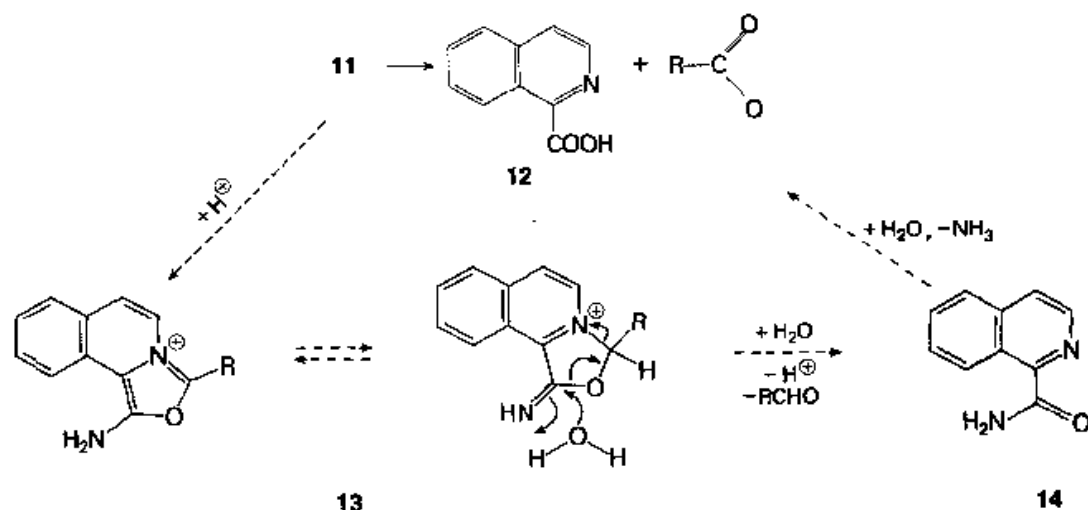
去1-位的氯生成3-氯异喹啉 **9**, **9** 再与甲氧基发生  $S_NAr$  反应生成3-甲氧基异喹啉 **10**:



异喹啉也可以像喹啉一样, 在酰化试剂  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$  或  $\text{ClCO}_2\text{R}$  的存在下, 与  $\text{KCN}$  或  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$  发生 Reissert 反应, 生成 2-酰基-1-氰基-1,2-二氢异喹啉 (**11**):

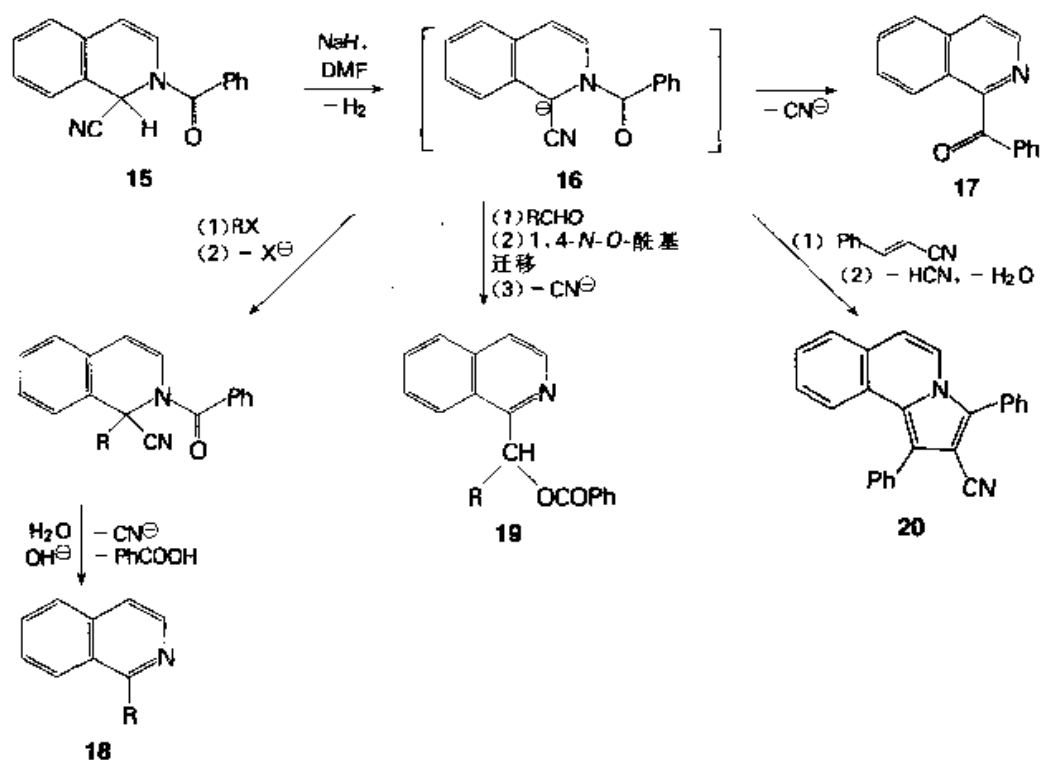


1,2-二氢异喹啉在酸性介质中水解生成醛和异喹啉-1-羧酸。这是一个歧化反应, 可用于醛的合成, 其反应机理可能经过了氨基噁唑鎓离子 **13** 及中间体 **14**:

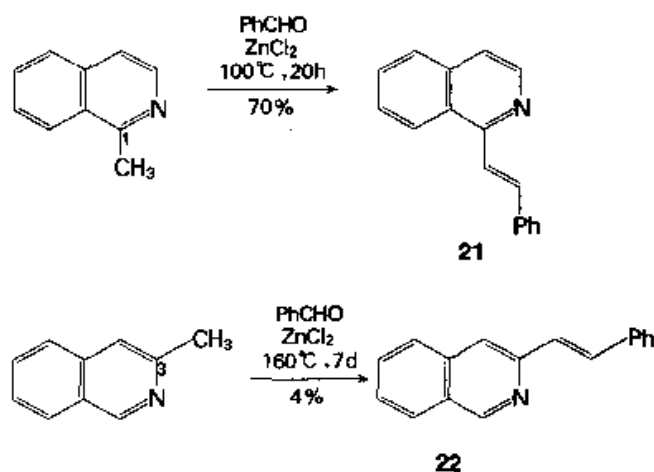


Reissert 化合物 **15** 可以发生一系列在合成上有用的转换 (Popp 1967<sup>[114]</sup>)。强酸可以使 **15** 脱去质子生成负离子 **16**, **16** 脱去氰基并发生 1,2-酰基迁移生成 1-苯甲酰基异喹啉 **17**。亲电试剂, 如卤代烷、羰基化合物或 Michael 受体, 与负离

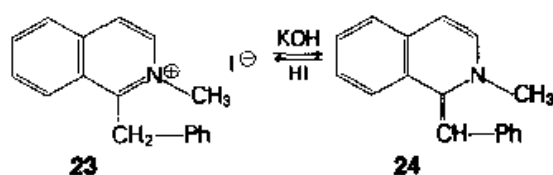
子 16 反应, 脱去氰基转变成 1-取代的异喹啉(例如 18~20):



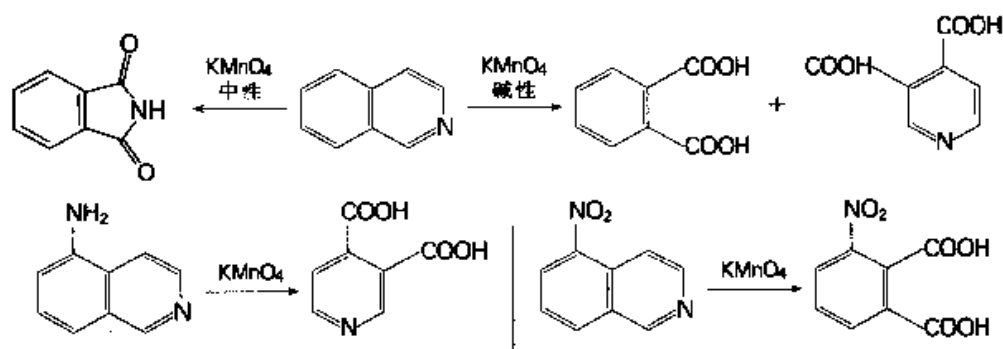
(3) 侧链的反应性 与喹啉一样, 异喹啉杂环上的甲基具有 CH 酸性(注意:  $1\text{-CH}_3 \gg 3\text{-CH}_3$ ), 因此, 能够发生碱或酸催化的 C—C 键生成反应(21, 22):



N-季铵化可增强异喹啉中 1-甲基的 CH 酸性。由 N-烷基异喹啉鎓离子(如 23)脱质子可得到稳定的无水碱(如 24), 后者作为烯胺可在  $\beta\text{-C}$  原子上发生亲电反应(见 275 页):

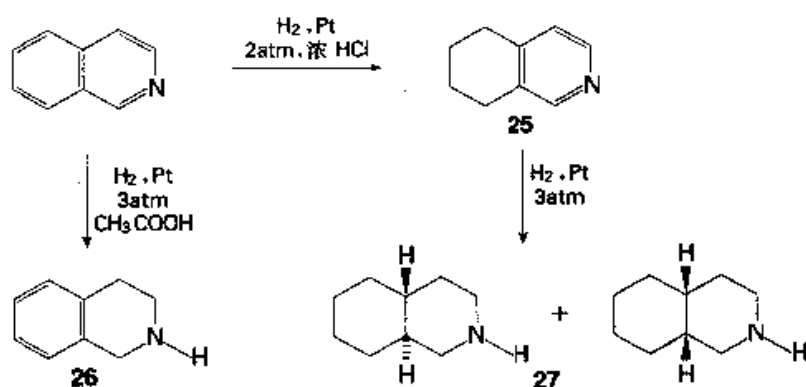


(4) 氧化反应 异喹啉被高锰酸钾氧化生成邻苯二甲酸和吡啶-3,4-二甲酸的混合物, 而在中性介质中高锰酸钾不氧化苯环, 只生成邻苯二甲酰亚胺。

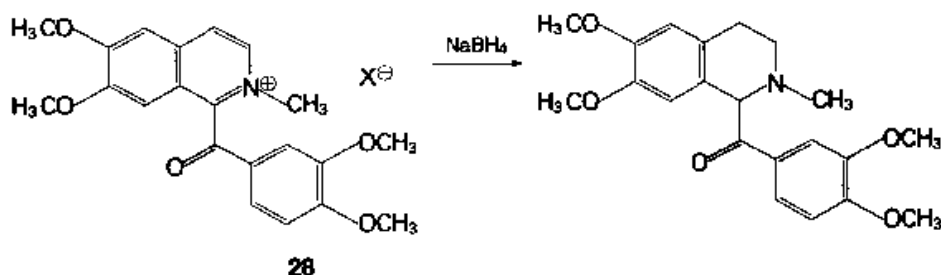


苯环上的取代基会影响氧化的结果。例如, 高锰酸钾氧化 5-氨基异喹啉时只氧化苯环, 而氧化 5-硝基异喹啉时只氧化吡啶环。

(5) 还原反应 异喹啉可以被催化氢化、氢化试剂或金属还原。催化氢化受反应介质的酸性影响很大: 在醋酸中, 吡啶环选择性地被还原生成 1,2,3,4-四氢化合物 **26**; 而在浓盐酸中, 苯环选择性地被还原生成 5,6,7,8-四氢化合物 **25**, 进一步氢化生成十氢异喹啉 **27**(顺/反混合物):



异喹啉用二乙基铝还原生成 1,2-二氢衍生物。用金属还原, 例如, 在液氨中与金属 Na 或用 Sn/HCl 还原, 可以生成四氢异喹啉 **26**。异喹啉鎓离子被  $\text{NaBH}_4$  还原生成了 1,2,3,4-四氢异喹啉, 此反应是确定生物碱结构的一个重要反应。由于  $\text{NaBH}_4$  能迅速还原杂环部分, 其他可被还原的取代基如羰基不受影响, 如 **28** 所示。



关于异喹啉鎓离子的还原反应在合成上的进一步应用见参考文献 [115]。

**C** 异喹啉的逆向合成分析(见图 6.14)与喹啉类似(见 278 页)。

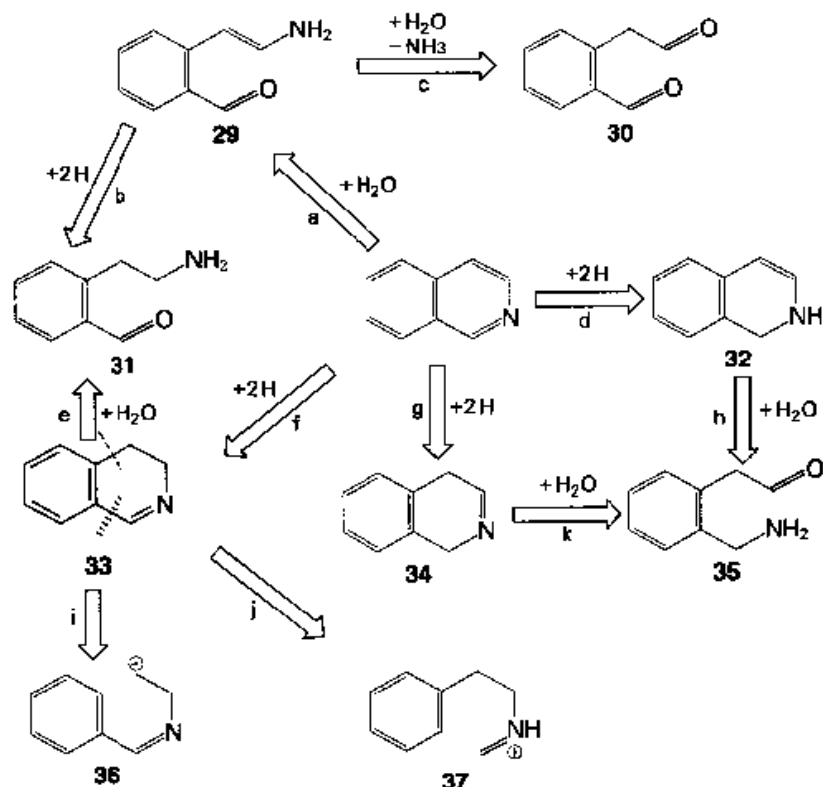


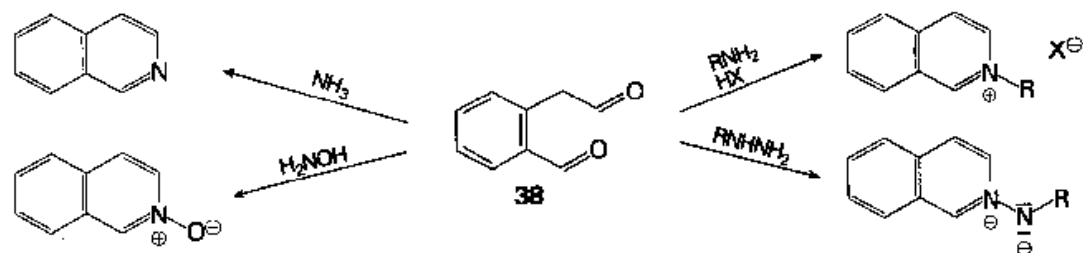
图 6.14 异喹啉的逆向合成

• 由亚胺键的断裂回推(逆合成分析步骤 a 和 c)可用化合物 29 和 30 作为环缩合的原料。如果将还原反应(b, d, f, g)考虑进去, 可用氨基羰基化合物 31 和 35 作为合成二氢异喹啉 32 和 34 的起始物。

• 3,4-二氢异喹啉 33 在 C-4 或 C-1(i/j)位置键断裂产生合成子 36 或 37。它们适合作为起始化合物, 作为  $\beta$  亲电性烯胺或  $\alpha$  亲电性烯胺发生  $S_E A_T$  环化反应。

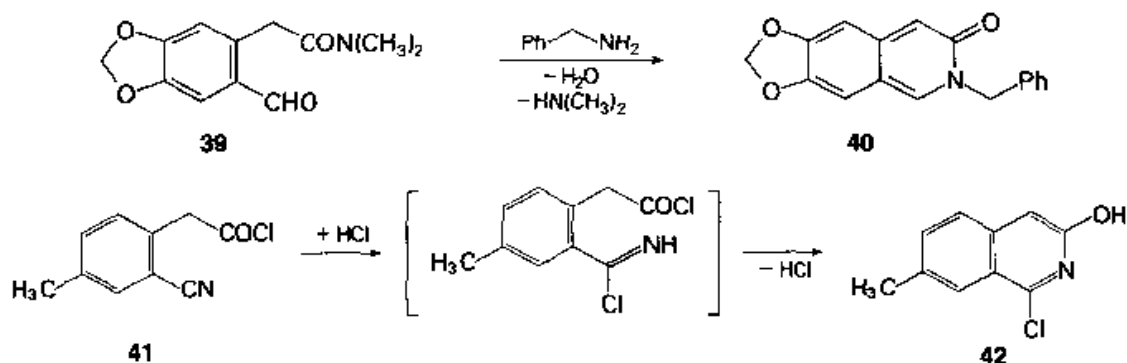
根据逆合成分析, 异喹啉类化合物的合成路线如下:

(1) (2-甲酰苯基)乙醛 38 及类似的二羰基化合物与氨发生环化反应生成异喹啉; 与伯胺反应生成 N-取代的异喹啉鎓离子; 与羟胺反应生成异喹啉 N-氧化物; 与胍反应生成异喹啉 N-内铵盐:

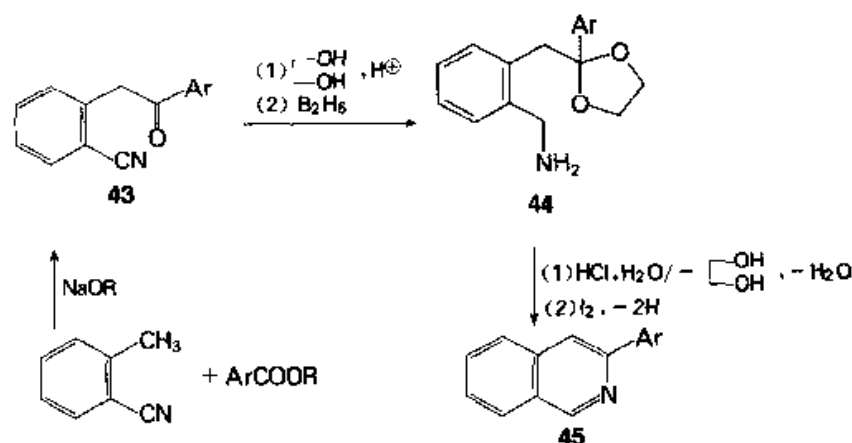


正如化合物 40 和 42 的合成所示, 按照该合成原理, 类似于 38 那样的带有双亲电功能基且具有高氧化态的体系, 如乙酸的邻苯甲酰或邻氰基苯基衍生物

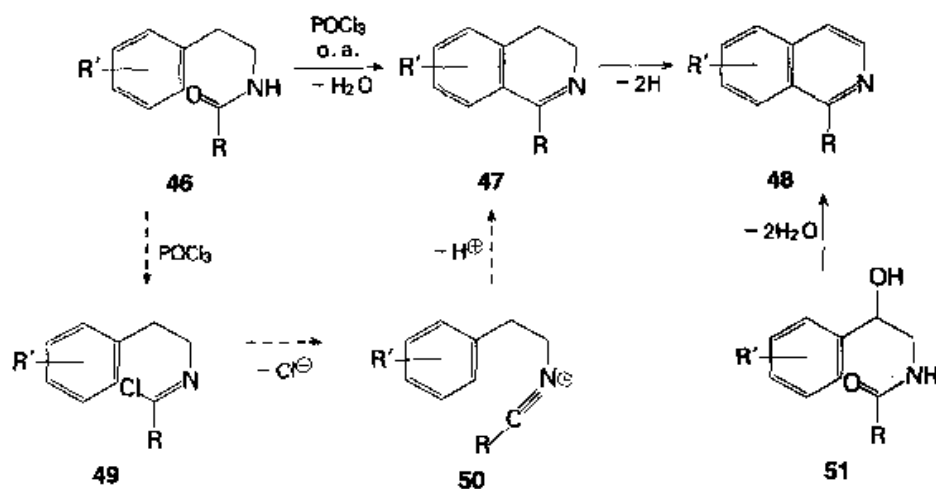
39 和 41, 也同样适用。



二氧戊环保护的酮 44 可由邻-氰基苄酮 43 制备, 也可通过邻-氰基甲苯与芳基羧酸酯进行 Claisen 缩合得到。44 经酸处理, 生成的中间体 1,4-二氢异喹啉脱氢得到 3-芳基异喹啉 45。



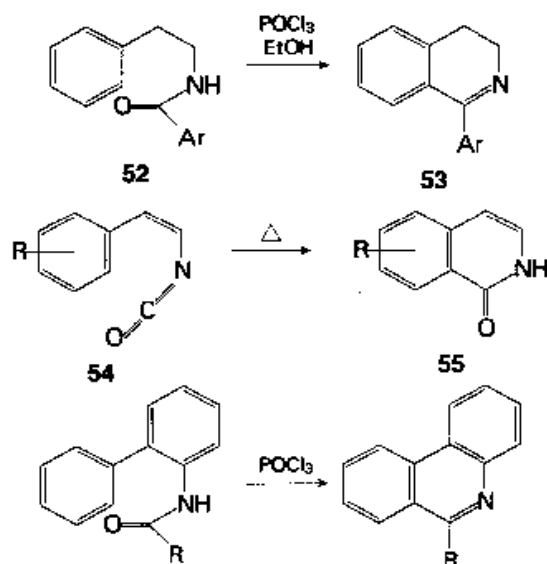
(2) 对于异喹啉类化合物的合成, 利用分子内  $S_EAr$  反应来建构杂环更具有制备价值<sup>[116]</sup>。例如, 用强质子酸(硫酸, 多磷酸), Lewis 酸或  $POCl_3$  处理,  $N$ -(2-芳基乙基)酰胺 46 环合生成 1-取代的 3,4-二氢异喹啉 47 (Bischler-Napieralski 合成法):



在  $POCl_3$  作用下的第一步环脱水反应与 Vilsmeier 反应相同。反应经过了氯

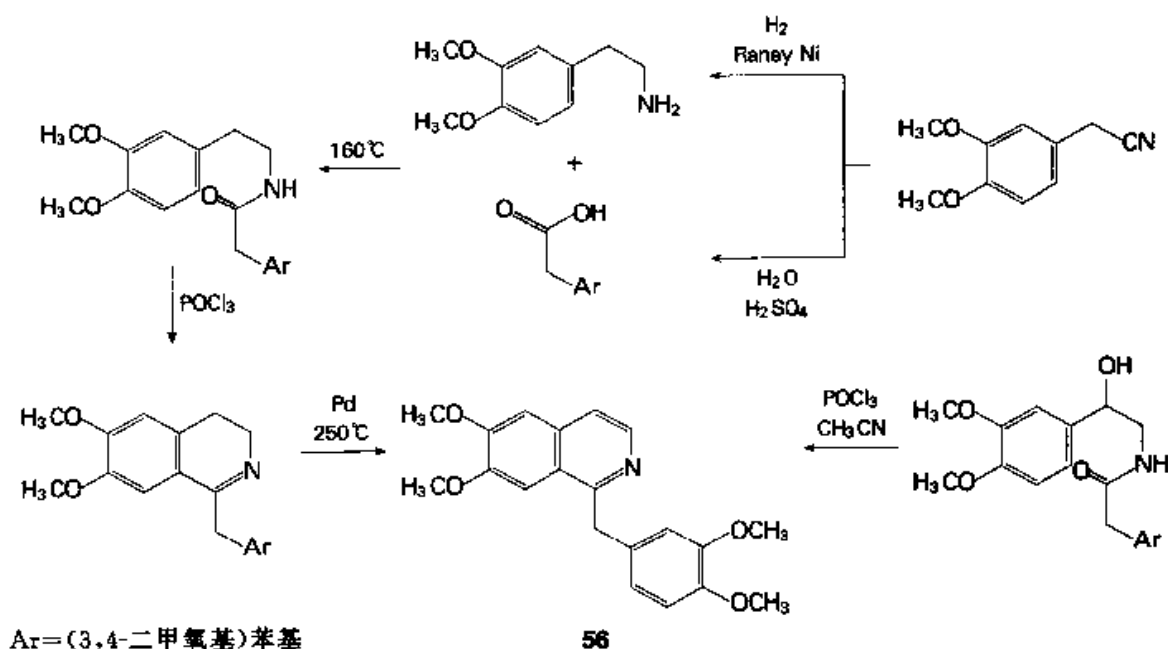
代亚胺 **49** (或 **49** 的共轭酸) 和亲电的腈离子 **50**, **50** 的六氯铋酸盐可以分离。利用传统的方法, 如催化脱氢, 可将 3,4-二氢异喹啉转变成异喹啉 **48**。

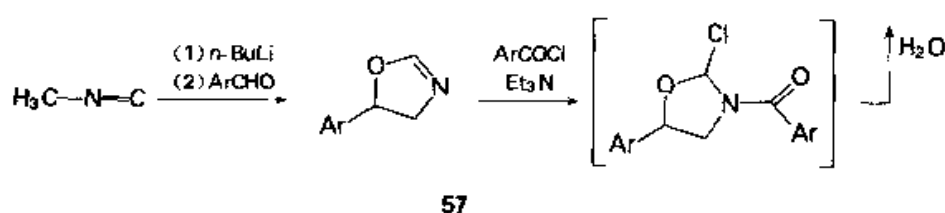
*N*-(2-芳基乙基)酰胺的间位连有给电子取代基时有利于关环反应发生, 生成 6-取代异喹啉; 而对位上连有给电子取代基时会阻止环化反应发生。Bischler-Napieralski 合成法的应用范围可由下列例子说明: 酰胺 **52** 环化生成异喹啉 **53**; 异氰酸苯乙烯酯 **54** 环化生成 1-异喹诺酮 **55**; 2-酰氨基联苯环化生成非啉 (见 306 页):



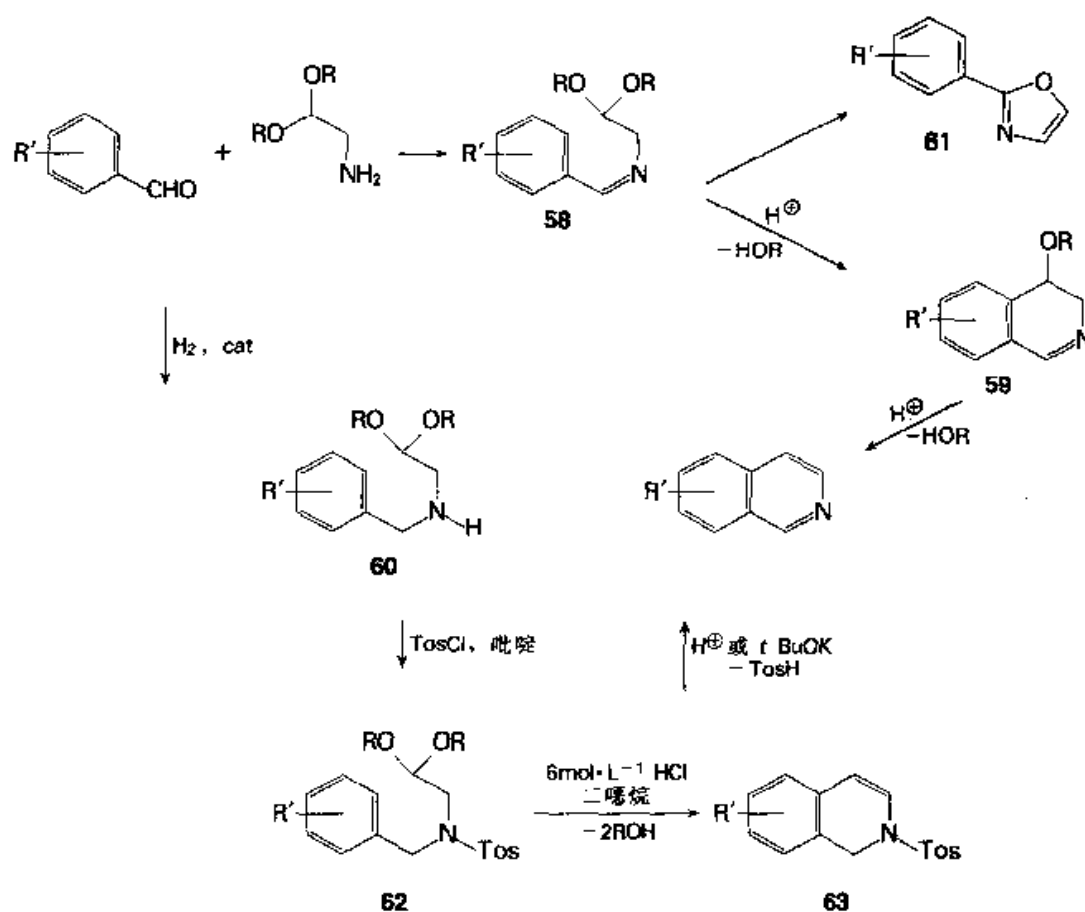
在 Bischler-Napieralski 条件下, 2-羟基取代的 *N*-(2-芳基乙基)酰胺 **51** 可以生成异喹啉衍生物 **48**。此反应不需要脱氢 (Pictet-Gams 合成法), 因为在生成二氢异喹啉时发生了水的消除反应。原料 **51** 可以由芳基-4,5-二氢噁唑 (如 **57**) 很方便地制得。

生物碱罂粟 **56** 的合成是上述两种合成方法在合成中应用的实例:



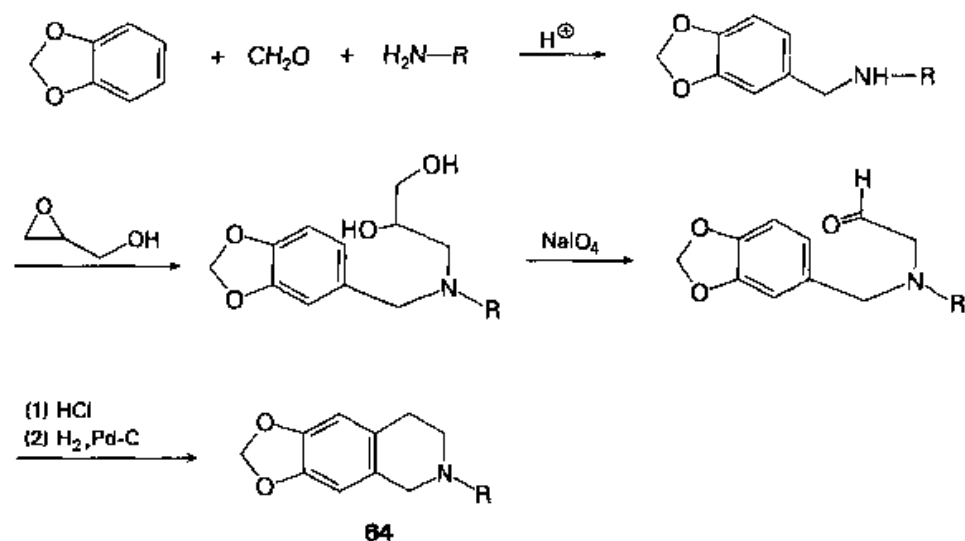


(3) 芳香醛与氨基乙醛缩醛反应生成异喹啉类化合物(Pomeranz-Fritsch 合成法):

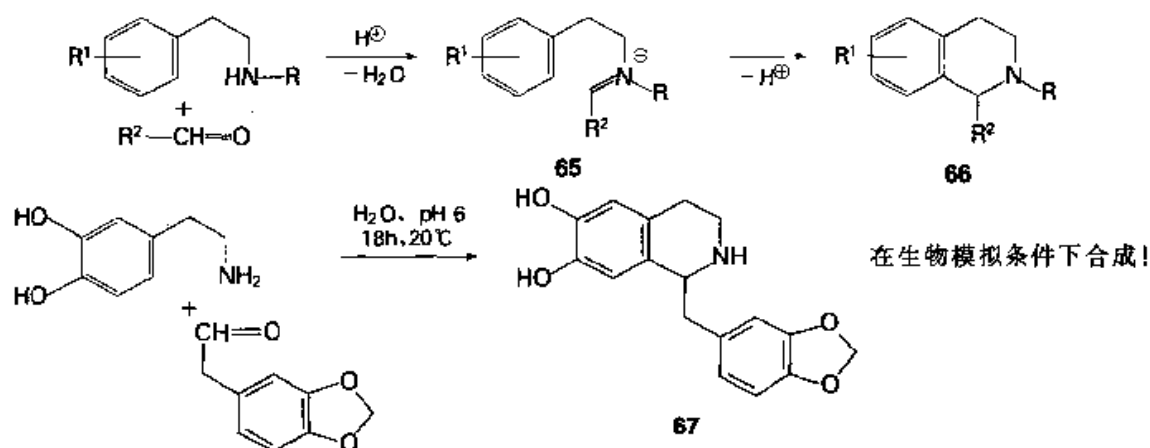


反应首先形成(苄亚氨基)乙醛缩醛 58, 58 环合形成 4-烷氧基-3,4-二氢异喹啉 59, 59 失去一分子醇 ROH 转变成异喹啉化合物。当芳香醛的间位和对位连有给电子取代基时, 有利于亲电环化反应进行; 当连有吸电子取代基(特别是  $\text{NO}_2$ ) 时, 则发生另一种关环和脱氢反应生成噁唑类化合物 61。

一种改进的合成方法是, 由芳香醛和氨基乙醛缩醛发生还原胺化反应生成仲胺 60, 60 的对甲苯磺酸盐 62 在酸性介质中脱去 ROH, 环化生成 1-对甲苯磺酰基-1,2-二氢异喹啉(63), 63 脱去对甲苯磺酸得到异喹啉类化合物。化合物 64 的合成表明, 1,2,3,4-四氢异喹啉类化合物也可由 Pomeranz-Fritsch 合成法制备:

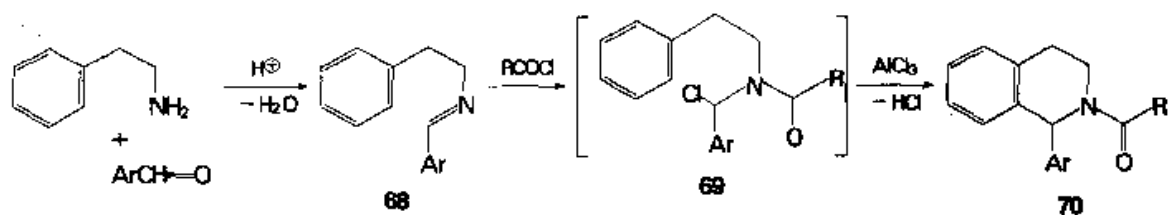


(4) 2-芳基乙胺与醛的酸催化环缩合反应是制备 1,2,3,4-四氢异喹啉类化合物 **66** 的最重要的方法(Pictet-Spengler 合成法):

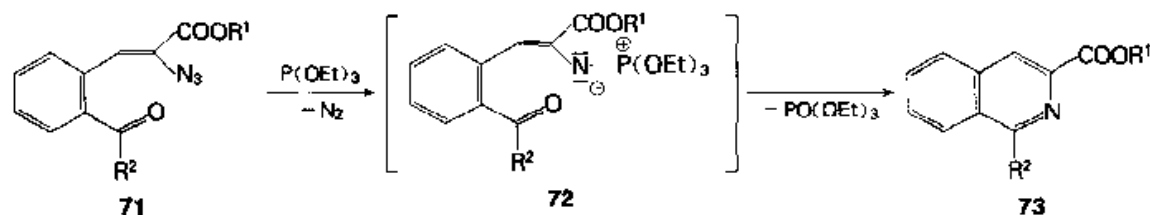


该反应类似于 Mannich 反应, 反应的第一步是形成亚胺离子 **65**, 然后发生亲电环合反应。如果胺的苯环上有给电子基团存在(如 **67**), 则反应可在温和的条件下进行, 这对异喹啉类生物碱的生物合成极其重要(见 296 页)。

在改进的 Pictet-Spengler 合成法中, 亚胺 **68** 在  $\text{AlCl}_3$  存在下被酰氯酰化形成氯胺 **69**, 然后环合生成 *N*-酰基四氢异喹啉 **70**:

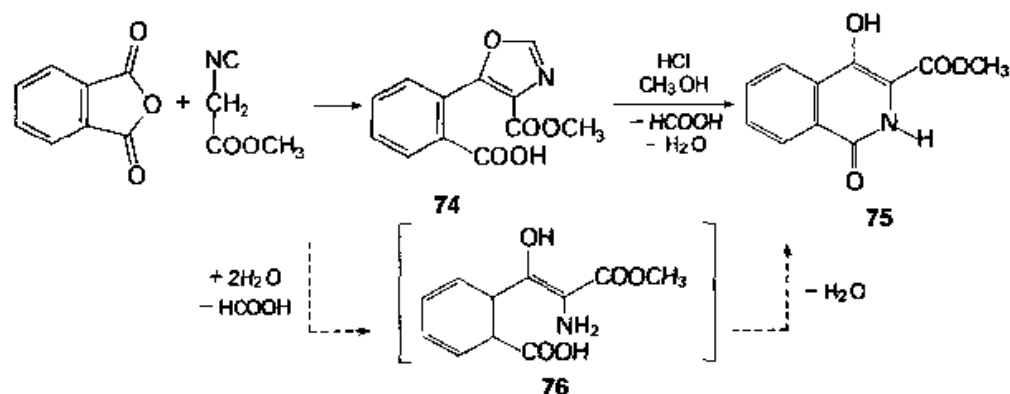


(5) 一个有趣的合成异喹啉的方法是, 利用分子内的氮杂-Wittig 反应使邻-酰基苯乙烯叶立德 **72** 形成  $\text{C}=\text{N}$  双键, 生成 1-取代异喹啉-3-甲酸酯 **73**<sup>[117]</sup>:



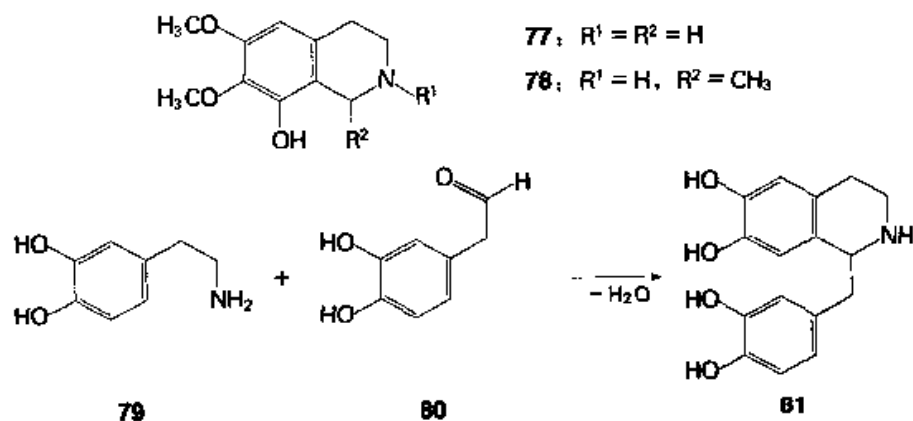
氮杂叶立德 72 是叠氮基肉桂酯 71 与  $P(OEt)_3$  反应的中间体。叶立德的形成和氮-Wittig 反应可以在温和的中性条件下进行 ( $25\sim 35^\circ\text{C}$ )。

(6) 与喹啉一样, 异喹啉衍生物也可以由其他杂环通过环转化来制备。例如, 由邻苯二甲酸酐与异氰酸乙酯生成的咪唑-4-甲酸酯 74, 在酸性介质中可以转化成 1-异喹啉酮-3-甲酸甲酯 75。该反应可能是先水解生成烯胺羧酸 76, 然后再环合。

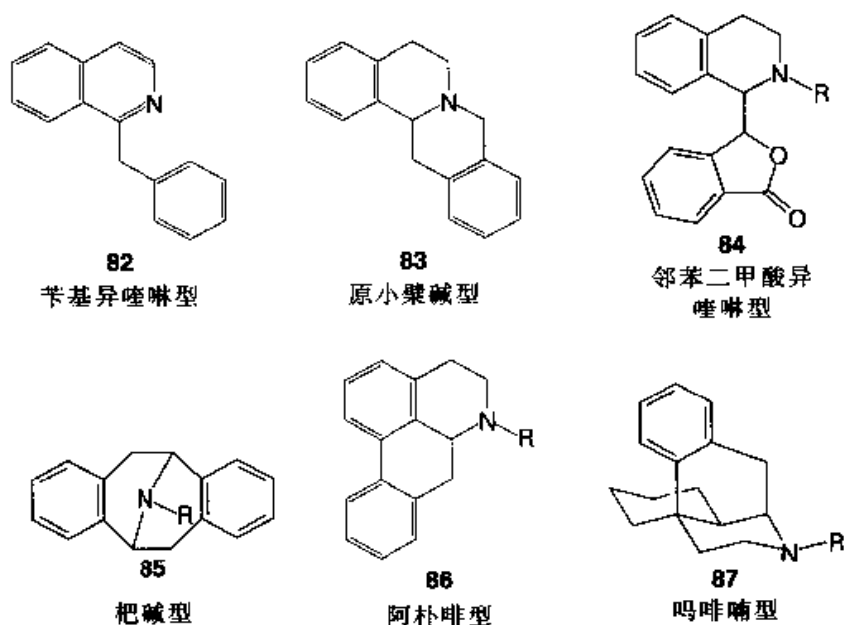


**D** 异喹啉 mp  $26^\circ\text{C}$ , bp  $243^\circ\text{C}$ , 无色物质, 具有令人愉快的气味。异喹啉存在于煤焦油和骨油里, 碱性见 286 页。

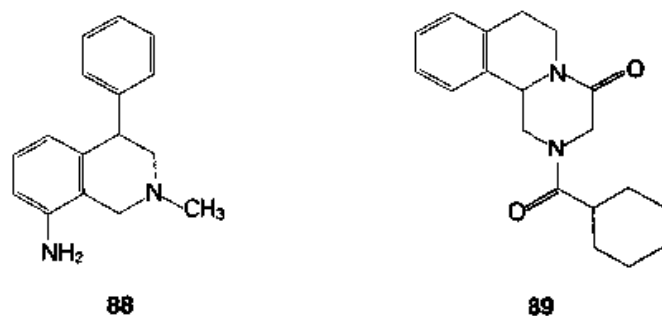
异喹啉衍生物广泛存在于自然界中<sup>[118]</sup>, 已知的异喹啉生物碱有 600 多种, 是已知的生物碱中最大的一类。除了一些简单的仙人掌类生物碱外, 如佩奥特仙人掌 (peyote cactus) 的组分老头掌胺 77 和甲基老头掌胺 78, 异喹啉类生物碱都来自于 1-苄基异喹啉。在用 Pictet-Spengler 合成法制备 1-苄基异喹啉时, Mannich 环合反应是关键的一步。此反应将两个构建块, 2-(3,4-二羟基苯基)乙胺 79 和来自于氨基酸酪氨酸的 (3,4-二羟基苯基)乙醛 80, 连接起来, 生成苄基四氢异喹啉衍生物 81:



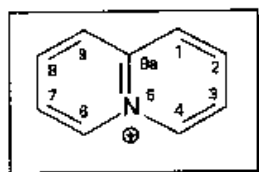
另一些异喹啉类生物碱是由 81 进一步转化而得，主要是通过异喹啉环与苄基之间的氧化苯酚偶合(oxidative phenol coupling)来实现。目前异喹啉类生物碱有一系列结构类型，例如 82~87(单独的例子和进一步详细的了解，参考天然产物教程)。



有许多药物是异喹啉衍生物。如久已出名的异喹啉生物碱——罂粟碱，目前仍然是重要的解痉药。抗抑郁药诺米芬辛 88(nomifensin)和抗血吸虫药吡喹酮 89(praziquantel)是从 1,2,3,4-四氢异喹啉衍生而来。

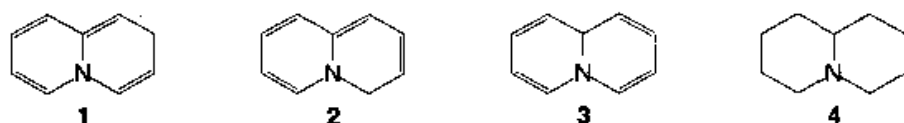


## 6.18 喹啉鎓离子



**A** 喹啉鎓离子的结构衍生于喹，即由氮鎓离子取代喹环稠合位置(4a)的一个 C

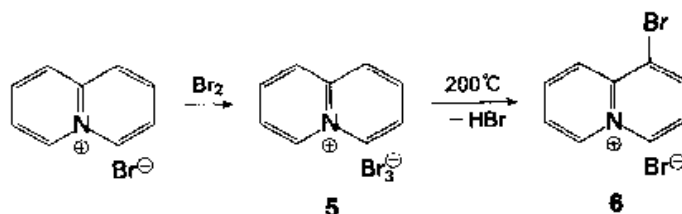
原子而来。与已确立的命名法(见第7页)不同,还原的体系1,2和3被命名为喹啉,完全氢化的体系4(4a-氮杂十氢萘)被命名为喹啉双烷。



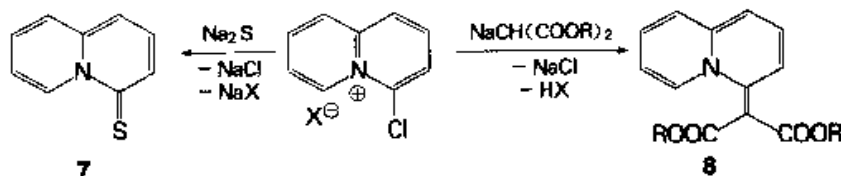
根据光谱数据分析,可以认为喹啉鎓离子具有芳香性(参见喹啉/异喹啉,270/287页)。在喹啉鎓离子的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱中,与氮鎓离子相邻的4-位和6-位质子表现出很强的屏蔽效应:

| UV( $\text{H}_2\text{O}$ )    | $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                             | $\delta$                                |
| 226(4.25)                     | H-1/H-9;8.69                         | C-1/C-9;127.9                           |
| 272(3.42)                     | H-2/H-8;8.43                         | C-2/C-8;138.0                           |
| 310(4.03)                     | H-3/H-7;8.14                         | C-3/C-7;125.0                           |
| 323(4.23)                     | H-4/H-6;9.58                         | C-4/C-6;137.0                           |
| 高氯酸盐                          | 溴化物                                  | 溴化物                                     |

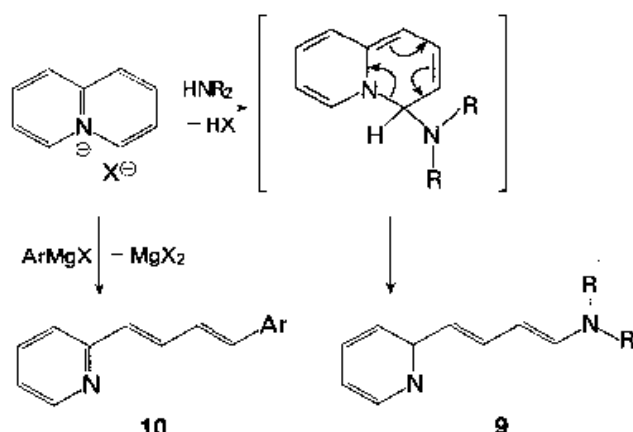
**B** 喹啉鎓离子的反应与吡啶鎓离子相似(见233/236页)。喹啉鎓离子作为钝化的杂芳烃,不发生亲电反应。但溴化反应是少数几个特殊的例子之一,反应首先生成多溴化物5,然后只有在剧烈的 $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ 反应条件下才生成取代产物6:



如果卤原子位于喹啉鎓离子的4-位,则可与一些亲核试剂发生亲核取代反应。例如,4-氯喹啉鎓离子与硫化钠反应生成硫酮化合物7;与丙二酸酯的钠盐反应生成亚甲基化合物8:

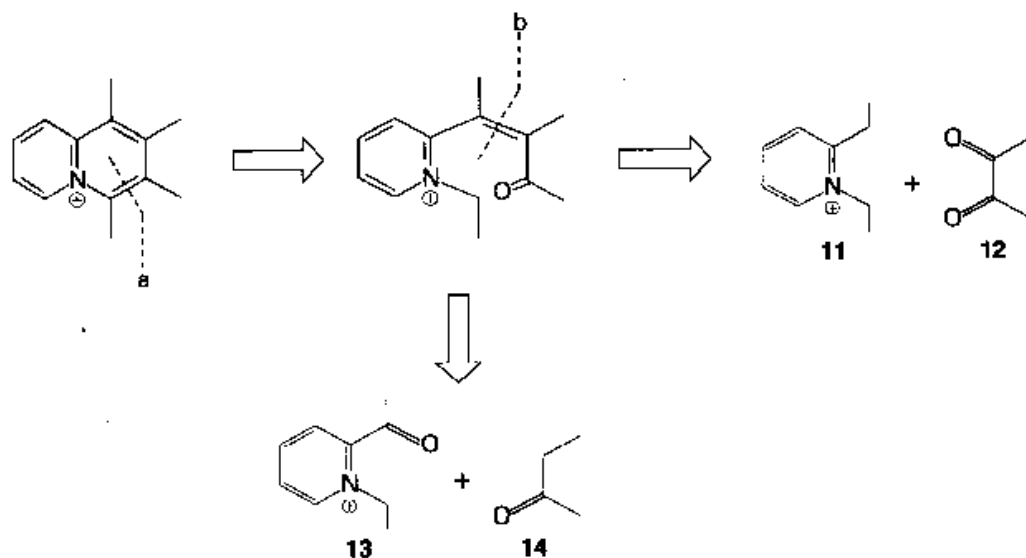


喹啉鎓离子也可发生亲核开环反应。例如,与仲胺发生反应生成氨基二烯化合物9,与芳基格氏试剂反应生成芳基1,3-二烯10:

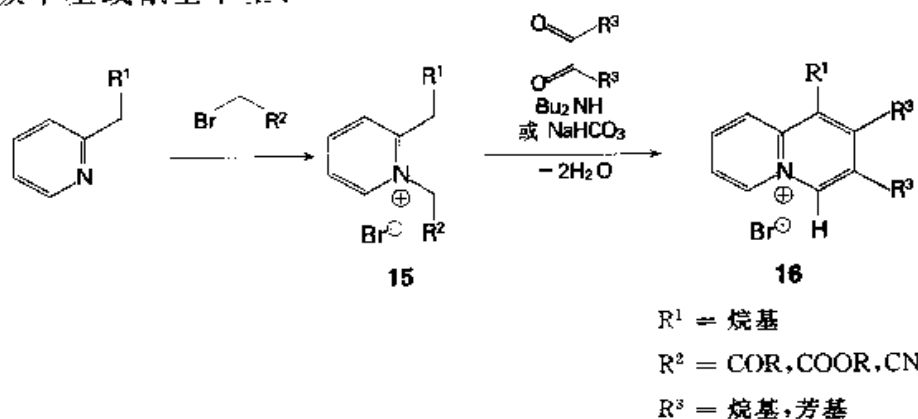


最后, 仍然与吡啶鎓离子类似, 喹啉鎓离子的 2-位或 4-位的甲基也具有侧链反应活性, 有助于形成 C—C 键。

**C** 喹啉鎓离子的逆合成分析, 通过 a/b 两步切断, 依据 Aldol 反应的原理, 可回推出 11/12 或 13/14 为合成的起始物:

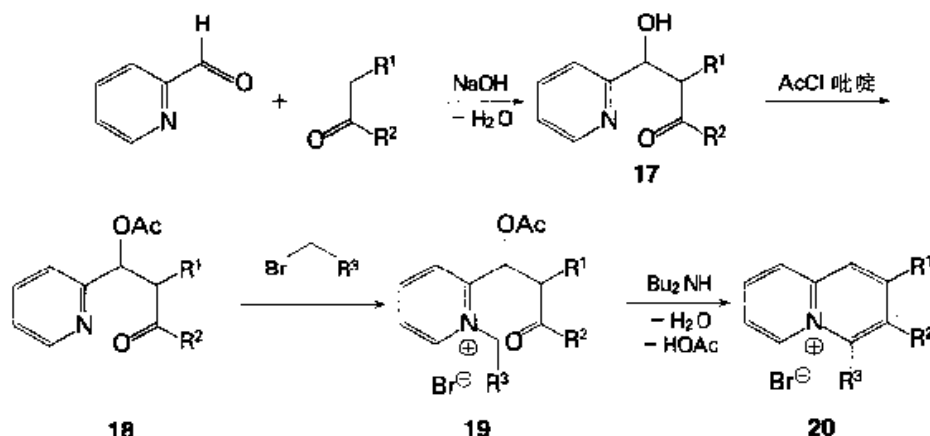


(1) Westphal 合成法 在碱催化下, 吡啶鎓盐 15 与 1,2-二羰基化合物发生环缩合反应生成喹啉鎓离子 16。对吡啶鎓盐 15, 要求 2-位为烷基, 1-位为酰甲基、烷氧羰甲基或氰基甲基:

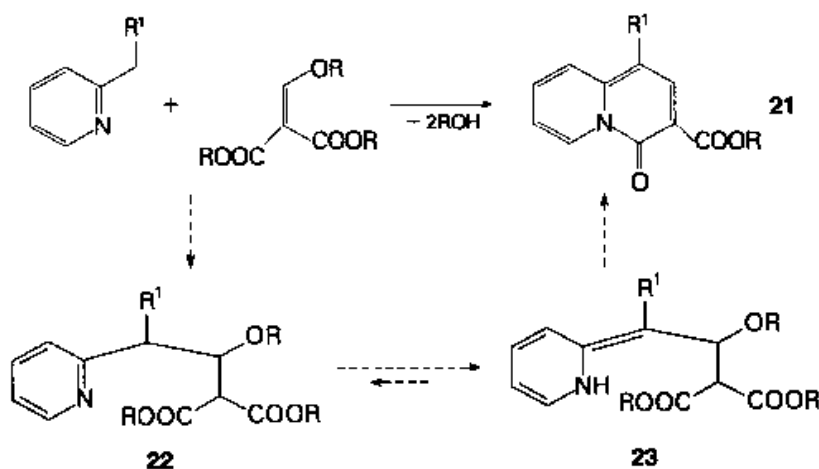


在这个反应过程中, 涉及到了双 Aldol 缩合反应和  $R^2$  基的酸断裂反应。

(2) Westphal 改进合成法 由 2-取代吡啶 **18** 与溴乙酸酯或溴乙腈发生季铵化反应得吡啶鎓盐 **19**, 然后在碱催化下环合生成 2,3,4-三取代的喹啉鎓离子 **20**。关键中间体 **18** 由吡啶 2-甲醛和亚甲基酮发生 Aldol 缩合反应, 所得产物 **17** 再发生氧酰化反应制得。

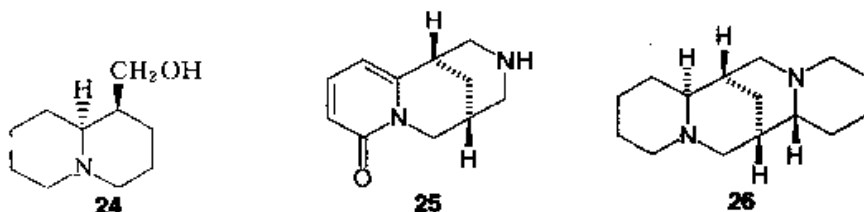


(3) 2-(酰甲基)吡啶与烷氧亚甲基丙二酸酯或相应的硝基化合物发生环缩合反应生成 1-喹啉酮衍生物 **21**。

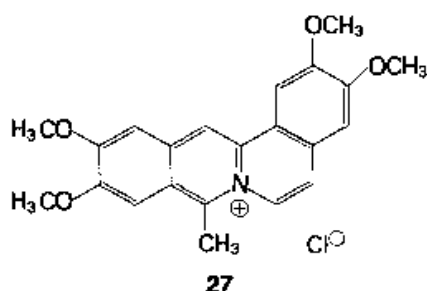


该反应过程是, 首先发生 Michael 加成生成 **22**, 然后异构化生成 **23**, 最后形成内酰胺。

**D** 喹啉烷类生物碱多存在于蝶形花科中的羽扇豆属、金雀花属和染料木中。如普通染料木(金雀花科)中的主要生物碱是: 黄羽扇豆碱 **24**(lupinine), 毒豆碱 **25**(cytisine)和鹰爪豆碱 **26**(sparteine)。鹰爪豆碱用于治疗心律失常。

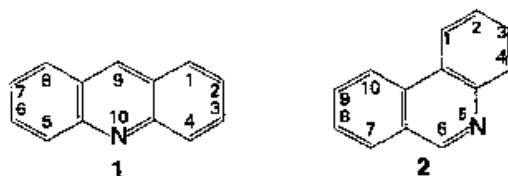


二苯并[*a,g*]喹嗪鎓离子衍生物 27(coralyn)(Schnerider 1920)在其母体化合物(Bökelheide 1954)被合成之前就已经知道。化合物 27 具有抗白血病的作用<sup>[119]</sup>。



## 6.19 二苯并吡啶

**A** 二苯并吡啶是由两个苯环与吡啶稠合的产物：即线形的环状稠合产物吡啶 1 (二苯并[*b,e*]吡啶, 编号不符合系统命名法) 和角形环状稠合产物菲啶 2 (二苯并[*b,d*]吡啶)：



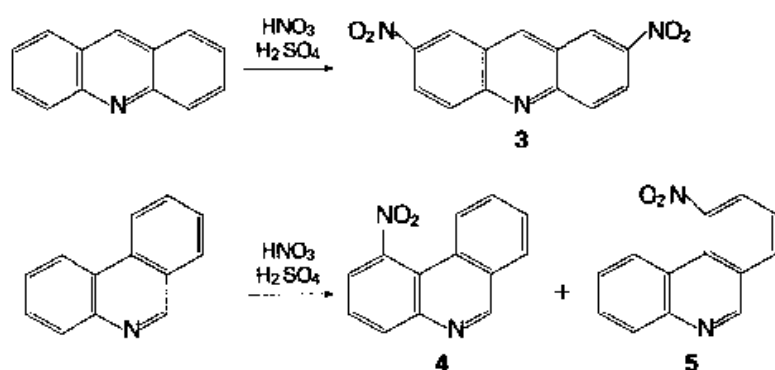
吡啶和菲啶的 UV 和  $^{13}\text{C}$ -NMR 光谱数据如下：

|    | UV(乙醇)                        | $^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ) |                         |
|----|-------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
|    | $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                                |                         |
| 吡啶 | 249(5.22)                     | C-1; 129.5                              | C-9; 135.9              |
|    | 339(3.81)                     | C-2; 128.3                              | C-1a; 126.6             |
|    | 351(4.0)                      | C-3; 125.5                              | C-4a; 149.1             |
|    | 379(3.44)                     | C-4; 130.3                              |                         |
| 菲啶 | 245(4.65)                     | C-6; 153.1                              | C-1/C-10; 121.0/121.3   |
|    | 289(4.01)                     | C-4a; 144.1                             | C-2/C-9; 127.0/126.6    |
|    | 330(3.27)                     | C-7a; 142.0                             | C-3/C-8; 128.3/128.2    |
|    | 346(3.27)                     |                                         | C-4/C-7; 130.4/129.8    |
|    |                               |                                         | C-1a/C-10a; 126.6/123.7 |

它们的 UV 光谱数据与蒽[(己烷, nm, lg $\epsilon$ ): 252(5.34), 339(3.74), 356(3.93), 374(3.93)]和菲[(己烷, nm, lg $\epsilon$ ): 251(4.83), 292(4.17), 330(2.40), 346(2.34)]相一致。

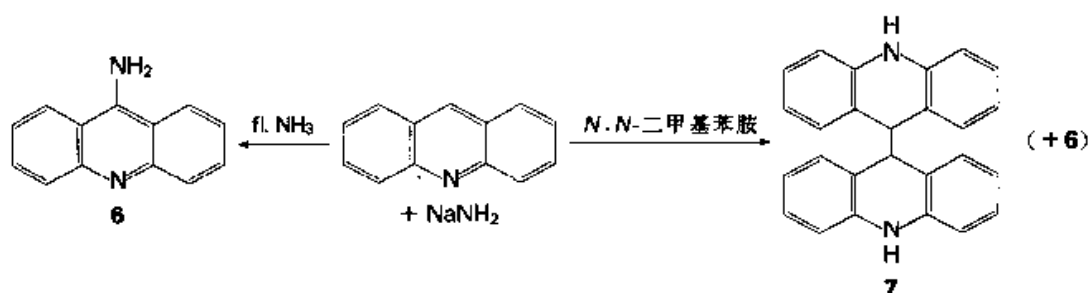
**B** 二苯并吡啶的反应与吡啶、喹啉和异喹啉类似。吡啶和菲啶中的 N 可被强酸质子化, 被卤代烃烷基化, 被过氧酸氧化。吡啶的亲电取代反应常生成 2-位和 7-位双取代产物(如硝化反应生成 3), 而菲啶的亲电取代反应发生在不同的位

置(如硝化反应主要发生在 1-位和 10-位,生成 4 和 5):

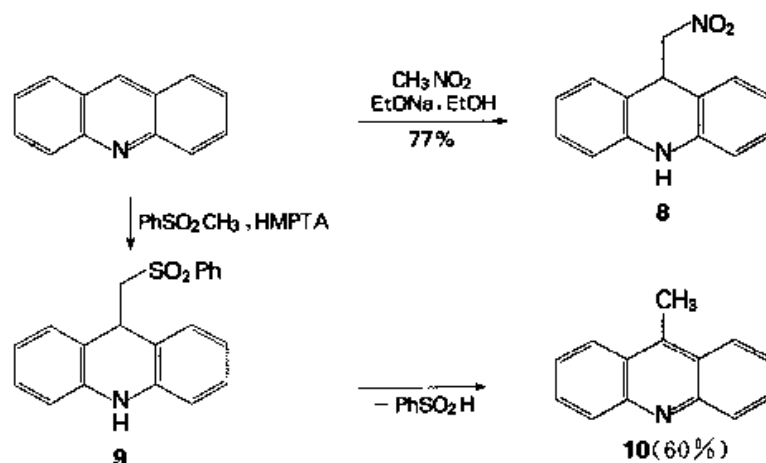


菲啉与有机锂化合物总是在 6-位发生亲核取代反应,如 Chichibabin 胺化反应和 Ziegler 反应。

然而,吡啶与亲核试剂的反应有不同的区域化学性。如与  $\text{NaNH}_2$  在液氨中进行 Chichibabin 胺化反应只生成产物 9-氨基吡啶 6,而在 *N,N*-二甲基苯胺中反应,主要产物是 9,9' 联(9,10-二氢吡啶基)7。7 的形成 SET 机理(见 234 页)[50]。



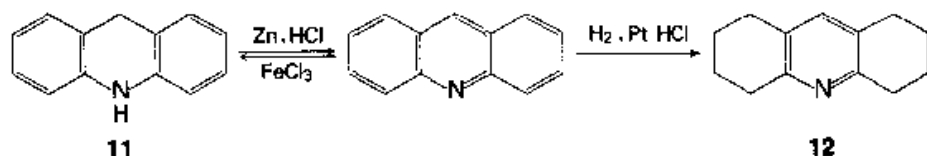
有机锂化合物和 CH 酸性化合物对吡啶的加成反应发生在 9-位,形成 9,10-二氢吡啶类化合物。例如,在碱性介质中与硝基甲烷反应生成加成物 8;而与苯磺酸甲酯反应,则经加成物 9 消去苯磺酸生成 9-甲基吡啶 10:



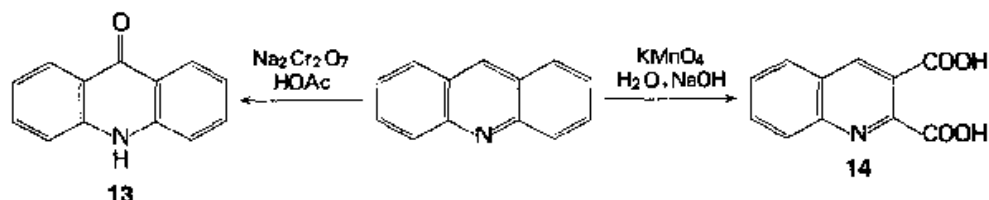
9-卤吡啶和 6-卤菲啉易发生  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反应(与相应的吡啶,喹啉和异喹啉化合物

类似, 见 289 页)。

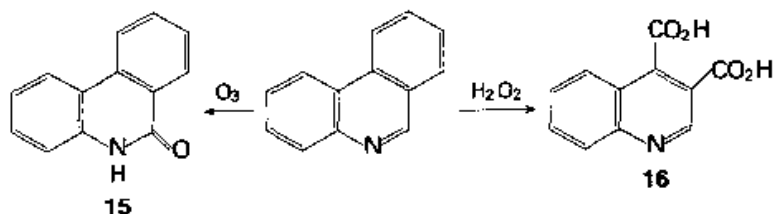
菲啉与  $\text{KCN}/\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$  反应, 在 C-6/N 键形成 Reissert 化合物 (见 274/289 页); 被  $\text{Sn}/\text{HCl}$  还原或雷尼镍催化氢化生成 5,6-二氢菲啉。吡啉的还原可发生在吡啉环上 (被  $\text{Zn}/\text{HCl}$ ), 生成 9,10-二氢吡啉 11; 也可发生在苯环上 (被  $\text{Pt}/\text{HCl}$  催化氢化), 生成吡啉 12:



吡啉被重铬酸盐在醋酸中氧化生成 9-吡啉酮 13, 在碱性介质中被高锰酸钾降解生成喹啉-2,3-二甲酸 14:

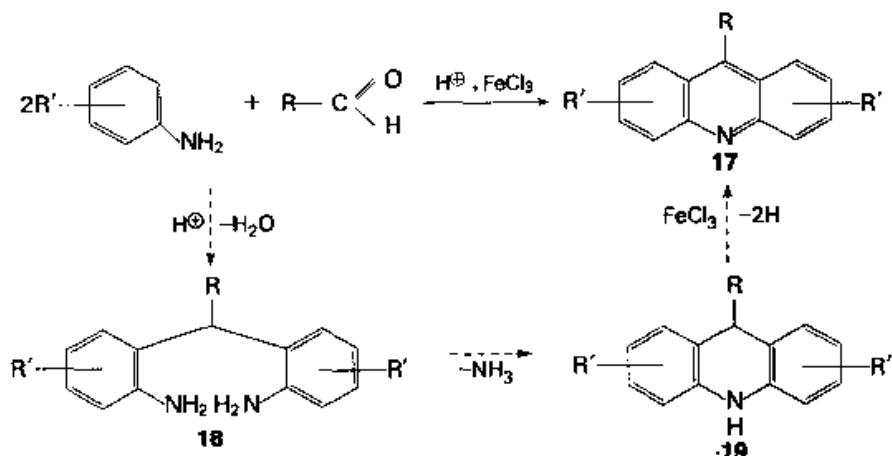


菲啉被臭氧氧化和碱性  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液氧化, 分别生成 6-菲啉酮 15 和喹啉-3,4-二甲酸 16:



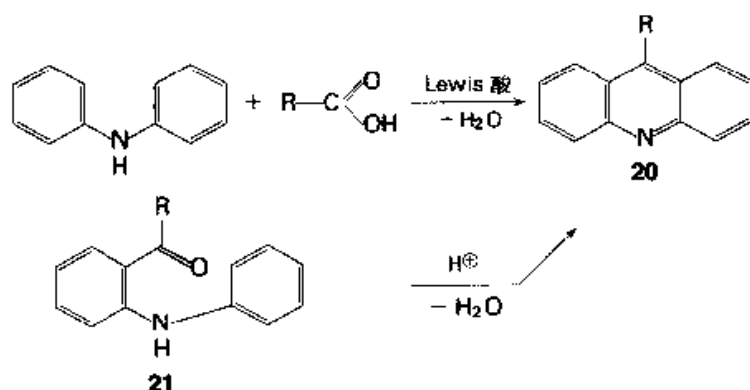
**C** 具有制备价值的吡啉和菲啉类化合物的合成方法如下:

(1) Ullmann 合成法 在强无机酸 (如  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ) 存在下, 伯芳胺与醛发生缩合反应, 然后脱氢生成吡啉 17:



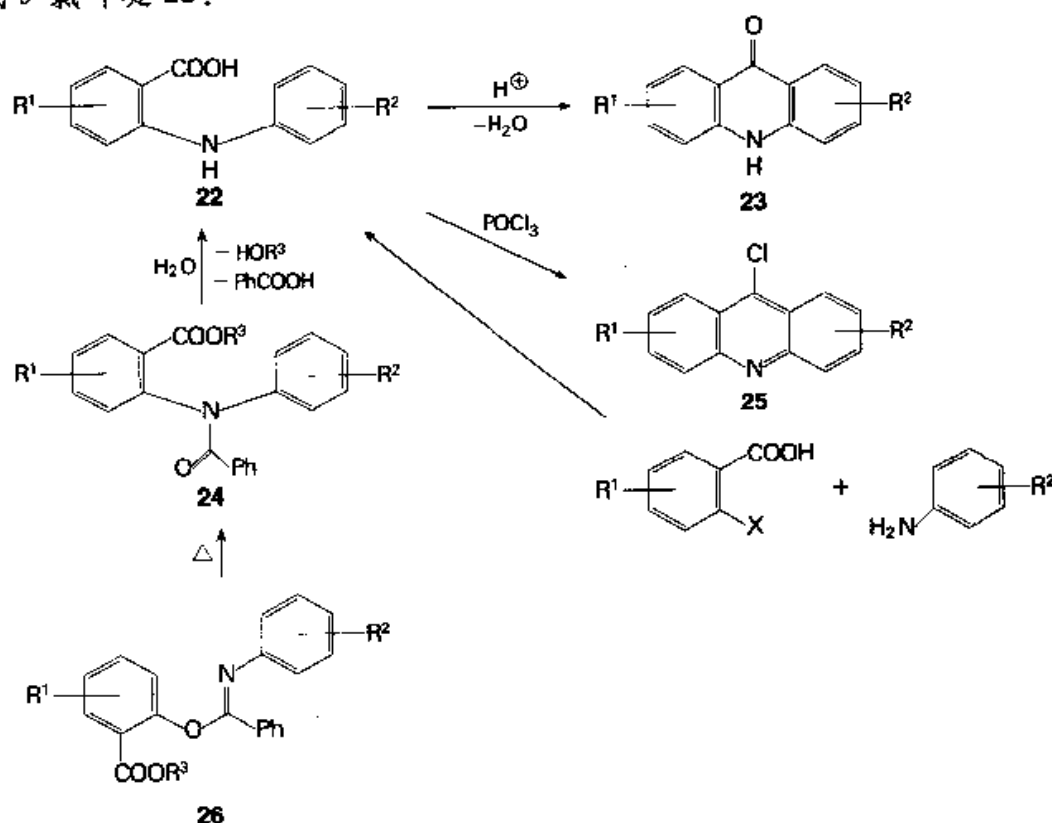
反应过程中, 首先形成中间体二(邻氨基苯基)甲烷 **18**, 然后通过未知机理的环化反应生成 9,10-二氢吡啶 **19**, 最后脱氢(如在  $\text{FeCl}_3$  作用下)生成吡啶 **17**。

(2) Bernthsen 合成法 在 Lewis 酸(如  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ )存在下, 二苯胺与羧酸反应生成 9-取代吡啶 **20**。



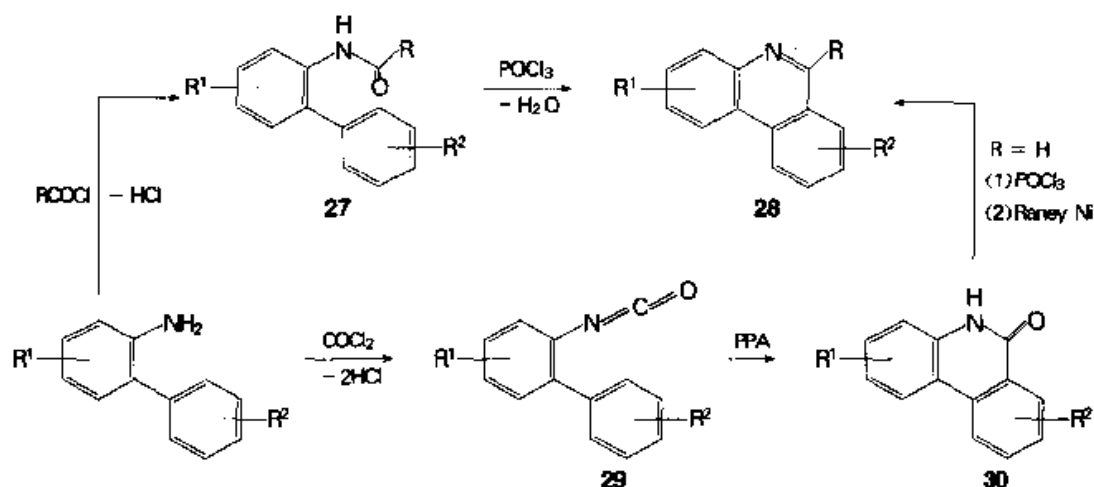
另外, 由邻-芳氨基苯基酮 **21** 在强酸( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 多聚磷酸)作用下环化脱氢也可以制得吡啶 **20**。两种环化反应都是分子内  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  反应。

(3) 邻芳氨基苯甲酸 **22** 在强酸的影响下环化生成吡啶酮 **23**; 用  $\text{POCl}_3$  处理则生成 9-氯吡啶 **25**;



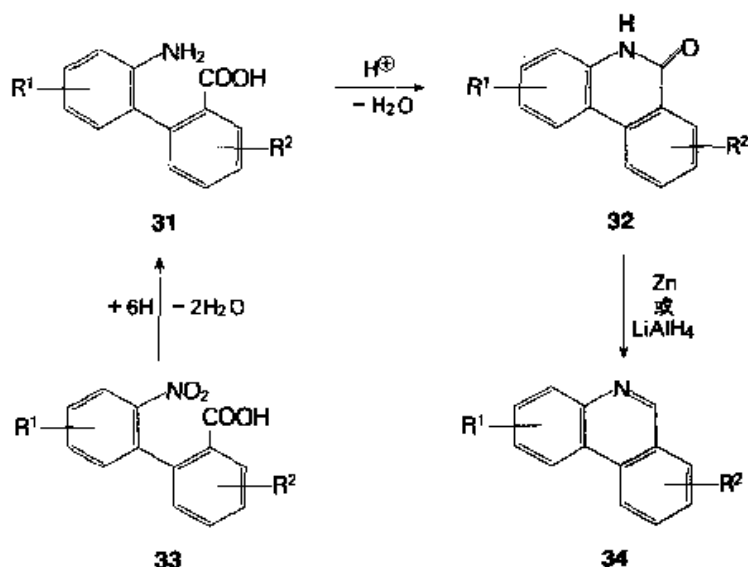
酸 **22** 可由邻卤苯甲酸与伯胺发生 Ullmann 反应制备, 反应在碱性介质中进行, 以铜粉为催化剂。也可以由 *N*-芳基-*N*-苯甲酰基-邻氨基苯甲酸酯 **24** 制备, **24** 由亚胺酸酯 **26** 发生 Chapman 重排得到。

(4) 菲啶类化合物 **28** 可由 2-(酰氨基)联苯 **27** 在  $\text{POCl}_3$  作用下环化脱水合成。



该反应相似于异喹啉的 Bischler-Napieralski 合成法(见 293 页), 经过了以腈鎓离子(nitrilium ions)为中间体的分子内  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  过程。通过类似的反应, 由 2-氨基联苯产生的联苯-2-异氰酸酯 **29** 在多聚磷酸作用下环合生成菲啶酮 **30**。

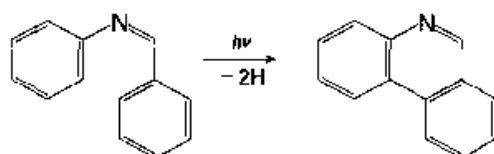
(5) 在酸催化下, 2-氨基联苯 2'-甲酸 **31** 发生环合反应生成菲啶酮 **32**, 然后用锌或  $\text{LiAlH}_4$  还原生成菲啶 **34**。氨基联苯甲酸 **31** 可由相应的硝基化合物 **33** 还原得到。



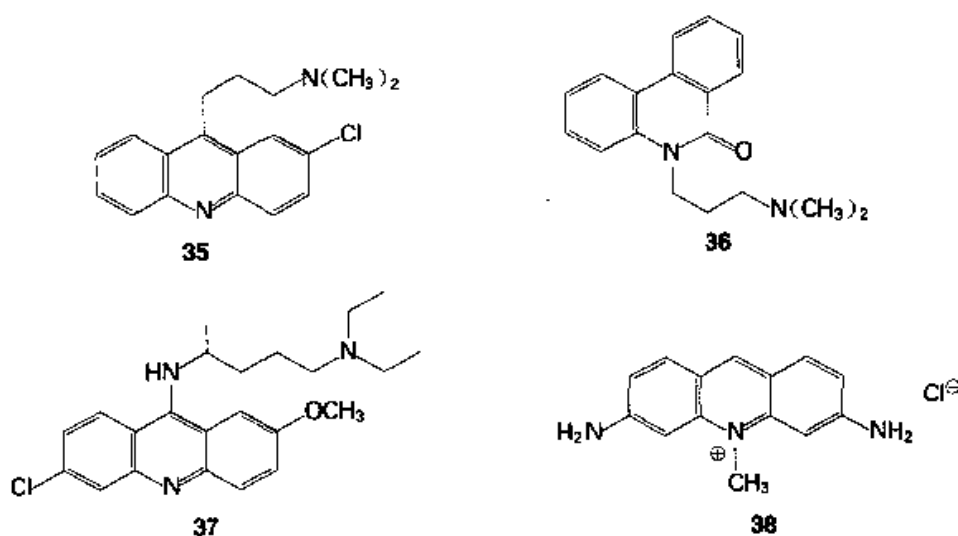
**D** 吡啶 mp  $110^\circ\text{C}$  (升华), bp  $346^\circ\text{C}$ , 像菲啶一样, 从煤焦油的蒽馏分里分离得到。吡啶是无色针状结晶, 在溶液中发出强烈的蓝色荧光。吡啶显示弱碱性 ( $\text{pK}_{\text{a}} = 5.60$ )。

菲啶 mp  $108^\circ\text{C}$ , 是无色的碱性化合物 ( $\text{pK}_{\text{a}} = 4.52$ ), 可由 2-(甲酰氨基)

联苯在硝基苯中用  $\text{POCl}_3/\text{SnCl}_4$  处理环合而得，或由苯亚甲基苯胺光解制备。

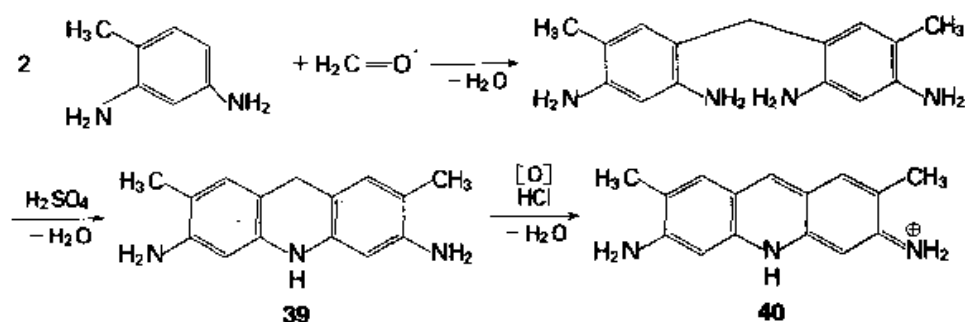


一些药物就是吡啶和菲啶衍生物，如抗抑郁药和镇静药氯马克仑 **35** (clomacran) 和泛曲酮 **36** (fantridon)：

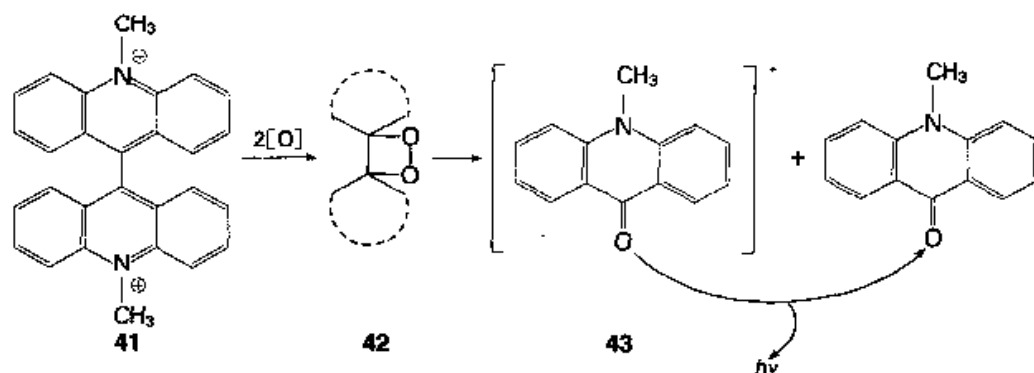


阿的平 **37** (Atebrin) 曾在二战期间被用来治疗疟疾，但由于其副作用而不再使用。吡啶黄素盐酸盐 **A 38** (Acriflavine hydrochloride A) 是一种杀菌剂。

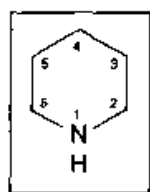
吡啶类染料是吡啶的氨基衍生物。吡啶黄 **G 40** 的制备类似于派罗宁 **G** (pyronine G) 的合成，用 Bernthsen 合成法，由 2,4-二氨基甲苯为起始物，经无色中间体 **39** 得到：



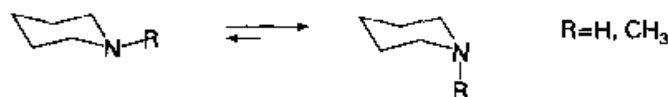
联二吡啶鎓盐 **41** (光泽精) 经碱性  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液氧化后发出强烈的绿色冷光。这是由于最初形成的二氧烷 **42** 发生电环化开环反应生成了激发态的  $N$ -甲基吡啶酮 **43** 所致。



## 6.20 哌啶



**A** 对一些哌啶衍生物的晶体结构研究表明, 哌啶分子主要以椅式构象存在, 二面角为  $53^\circ \sim 56^\circ$ 。因此, 它比环己烷要略微折叠一些。哌啶中的 N—H 键处于平伏位。和 N—H 键处于直立位的构象相比较, 焓相差约  $2\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; 平伏形式与直立形式之间环转换的活化焓大约为  $25\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。



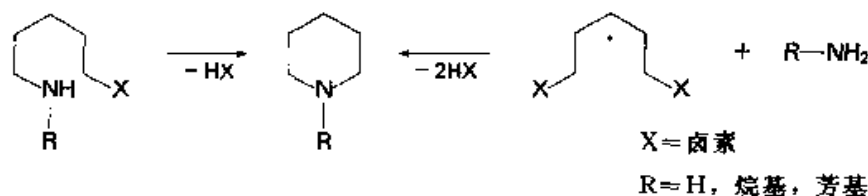
对于 1-甲基哌啶, N-CH<sub>3</sub> 基团处于平伏键的椅式构象要比处于直立键的椅式构象稳定  $11.3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

哌啶的  $^1\text{H-NMR}$  和  $^{13}\text{C-NMR}$  光谱数据如下:

| $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|---------------------------------|------------------------------------|
| $\delta$                        | $\delta$                           |
| H-2/H-6; 2.77                   | H-3/H-4/H-5; 1.52                  |
|                                 | C-2/C-6; 47.5                      |
|                                 | C-3/C-5; 27.2                      |
|                                 | C-4; 25.5                          |

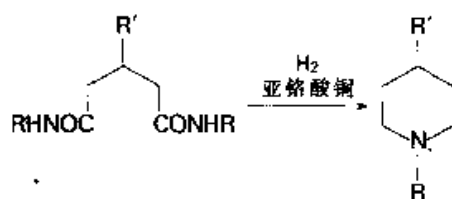
**C** 哌啶类化合物可由下列方法合成<sup>[120]</sup>:

(1) 1-氨基-5-卤代烃的环化

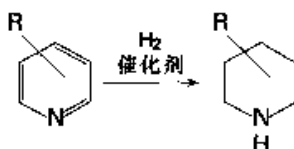


该反应为分子内  $\text{S}_\text{N}$  反应。因此, 哌啶类化合物也可由 1,5-二卤代烷与伯胺的环化反应制得。

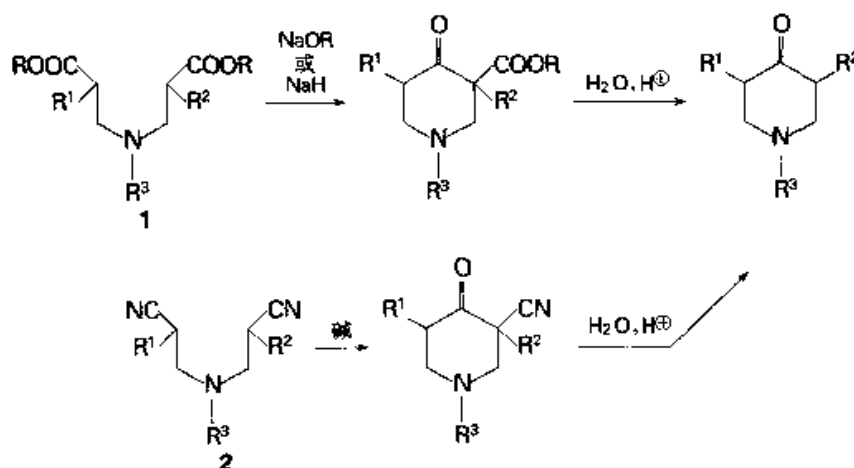
(2) 戊二酰胺或戊二腈在  $\text{H}_2$ /亚铬酸铜作用下还原环化



## (3) 吡啶衍生物的催化氢化



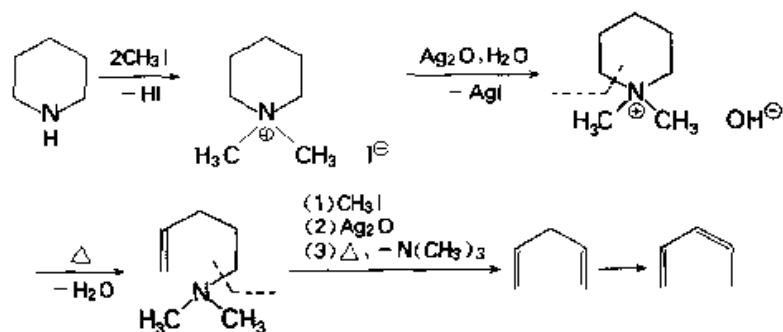
4-哌啶酮类化合物是一类重要的哌啶衍生物，有多种有用的合成方法。例如，二酯 **1** 的 Dieckmann 环化，二腈 **2** 的 Thorpe Ziegler 环化和二烷基酮或丙酮二甲酸酯与醛和伯胺通过 Mannich 反应环化。



**D** 哌啶，无色液体，易溶于水，有一种不愉快的气味，bp 106℃，具有典型的仲胺特点，碱性 ( $pK_a = 11.2$ ) 比吡啶 ( $pK_a = 5.2$ ) 强。工业上由吡啶催化氢化制备。

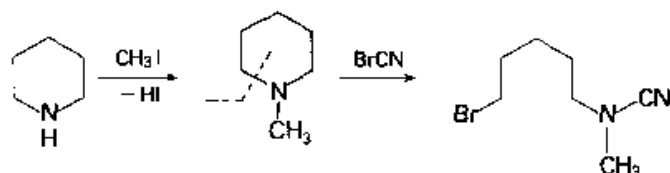
哌啶环断裂的化学降解方法曾被用来确立哌啶衍生物的组分(见下)，如下列三种方法。

(1) 哌啶上的 N 原子完全甲基化，生成的季铵盐氢氧化物再进行 Hofmann 降解。

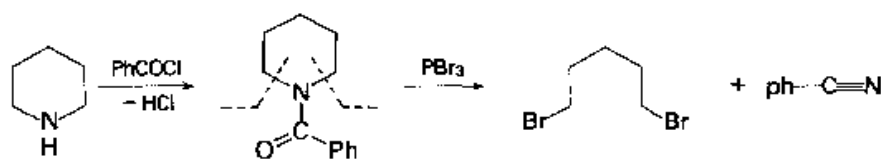


如果哌啶按照这个反应顺序进行, 那么将生成 1,4-戊二烯, 在反应条件下再重排生成 1,3-戊二烯。

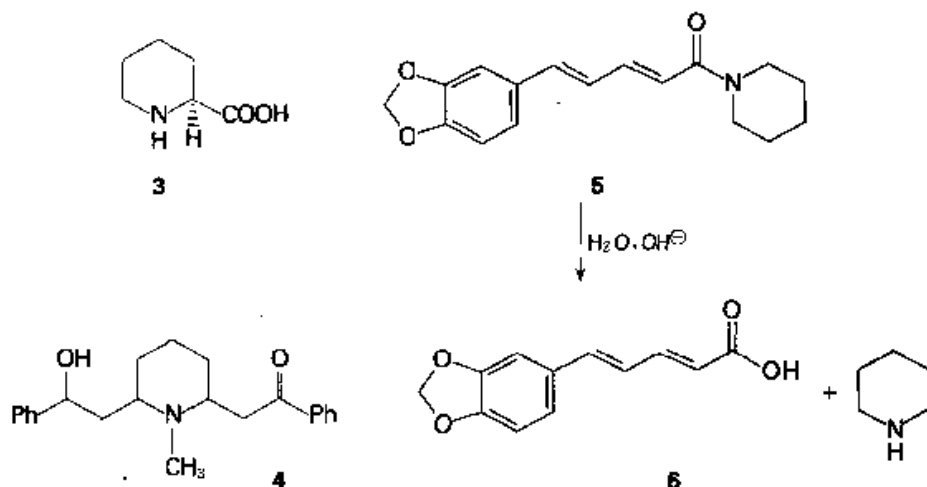
(2) 用溴化氰断裂 1-甲基哌啶(v. Braun 1900):



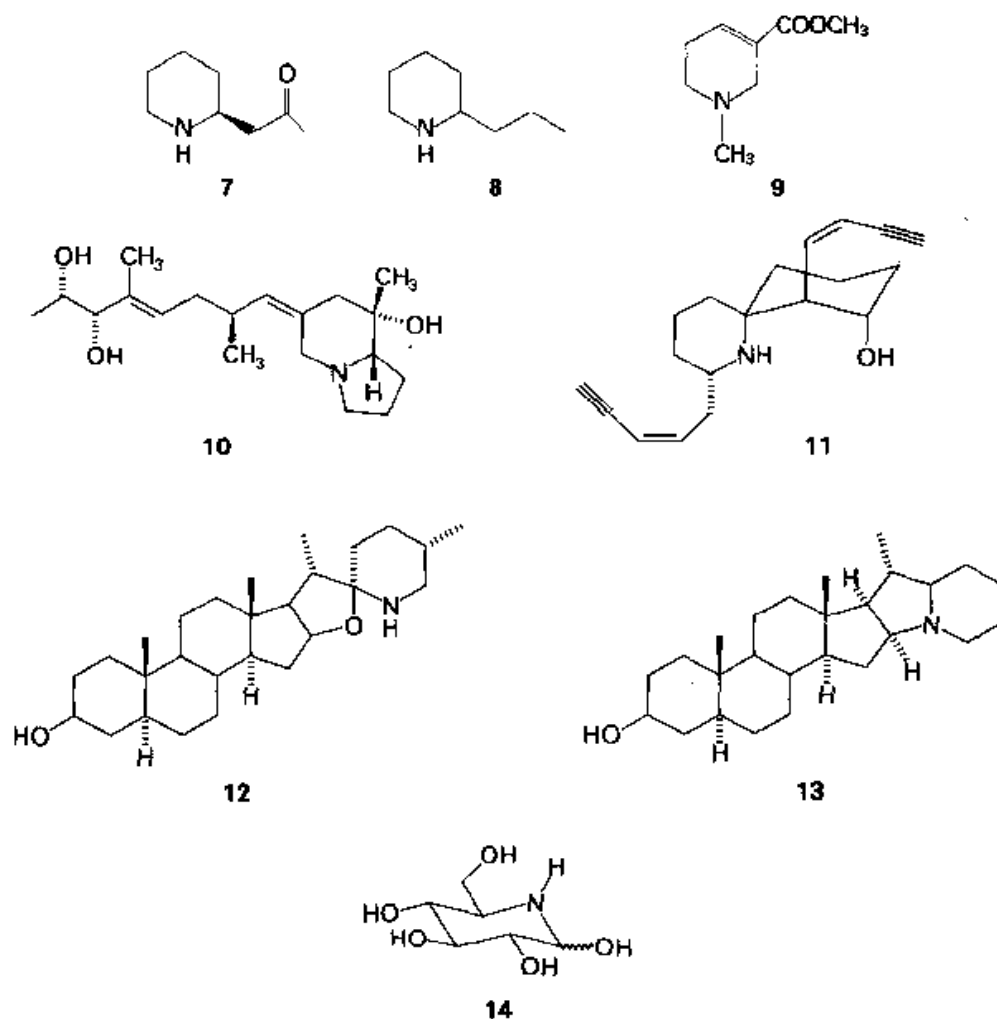
(3) 用三溴化磷断裂 1-苯甲酰基哌啶(v. Braun 1910):



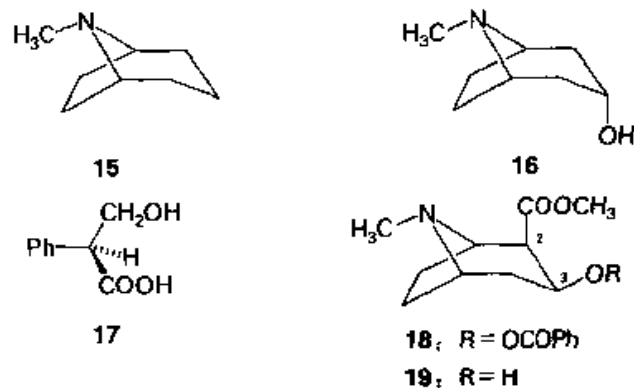
哌啶类生物碱只存在于少数高等植物里。然而, (S)-哌啶-2-甲酸 **3**<sup>[121]</sup> 却广泛分布于高等植物、微生物和动物中。山梗碱 **4** (Lobeline) 是半边莲属生物碱(山梗菜, 风铃草属植物)的主要成分, 是哺乳动物的呼吸兴奋剂。哌啶 **5** 是黑胡椒(胡椒科)里的活性成分, 水解后生成胡椒酸 **6** 和哌啶(名字由此而来)<sup>[122]</sup>:



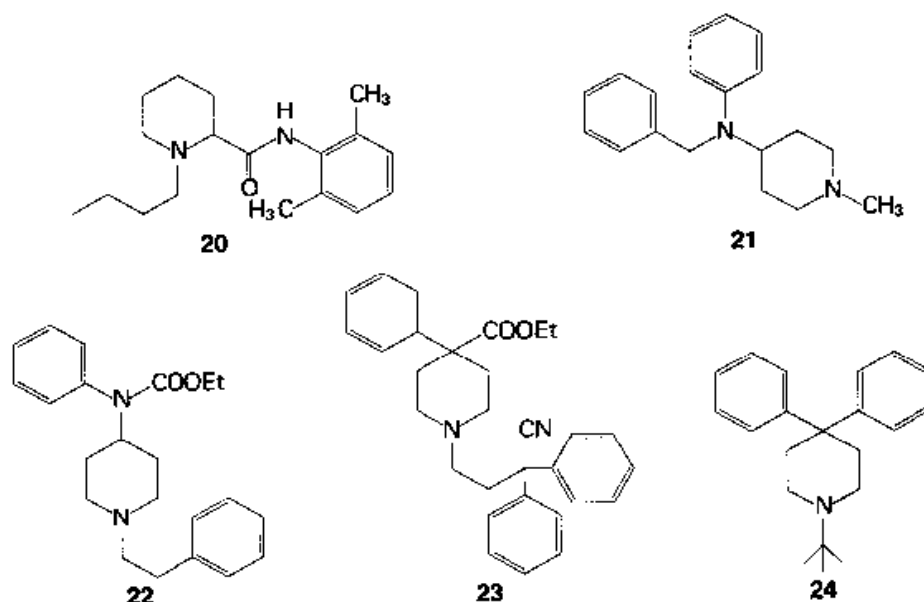
其他的哌啶类生物碱还有异石榴碱 **7** (存在于石榴树中, 石榴科), 毒芹碱 **8** (斑点毒芹的毒性成分, 毒参属植物), 槟榔碱 **9** (存在于橡树的种子槟榔中, 槟榔属儿茶) 和新烟碱 (见 259 页)。存在于动物中的哌啶生物碱有两栖动物毒素 **B 10** 和戏剧毒素 **11** (histrionicotoxin)。毒素 **10** 影响阳离子透过细胞膜, 有助于钙的吸收。**11** 类型的毒素因为和乙酰胆碱受体的作用而引起了人们的兴趣。茄科植物中的一些甾类生物碱也含有哌啶环, 如具有四氢呋喃螺环结构的化合物 **12** (螺旋甾碱烷类), 具有多氢中氮茛结构的化合物 **13** (茄次碱烷类)。野尻霉素 **14** 是一种氮杂糖, 其中氮原子占据了吡喃糖中氧的位置。**14** 及其还原产物脱氧野尻霉素都是很强的  $\beta$ -葡萄糖苷酶抑制剂。



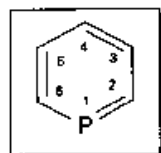
托叶鞘类生物碱，大量存在于自然界中，含有托品烷 **15** (*N*-甲基-8-氮杂二环 [3.2.1]辛烷) 中的饱和  $C_5/C_6$  骨架。重要的例子有阿托品和莨菪碱 (莨菪醇 **16** 与外消旋的莨菪酸和 *L*-莨菪酸 **17** 形成的酯)，它们存在于颠茄、莨菪和曼陀罗花中。它们是副交感神经阻滞药 (抗胆碱能药)，能阻止神经节后的胆碱能神经末梢中的乙酰胆碱起作用。可卡因 **18**，即芽子碱甲酯 **19** (构型为  $2R, 3S$ ) 的苯甲酸酯，是南美可卡树的主要生物碱成分。它是局麻药和镇静剂，可阻止细胞膜上去甲肾上腺素的吸收。



哌啶环也是药物中最常见的一类杂环。哌啶在合成药物中常被用作仲胺。局麻药布比卡因 **20** (bupivacaine) [可以外消旋或(S)-左旋体的形式使用] 是哌啶-2-甲酸衍生物。抗组胺药巴米品 **21** (bamipine) 和止痛药芬太尼 **22** (fentanyl) 是由 4-氨基哌啶衍生而来。止泻药苯乙哌啶 **23** 和治疗帕金森药布地品 **24** (budipine) 是 4-芳基哌啶的衍生物。



## 6.21 磷杂苯(Phosphabenzene)



以三价磷替换苯中的一个 CH-基团就形成了磷杂苯 **1** ( $\lambda^3$  phosphinine), 也叫做 Phosphabenzene。五价的磷取代则形成了磷杂苯 **2** ( $\lambda^5$  phosphinine), 带有三价磷的饱和六员环 **3** 则叫做磷杂环己烷(phosphinane)。

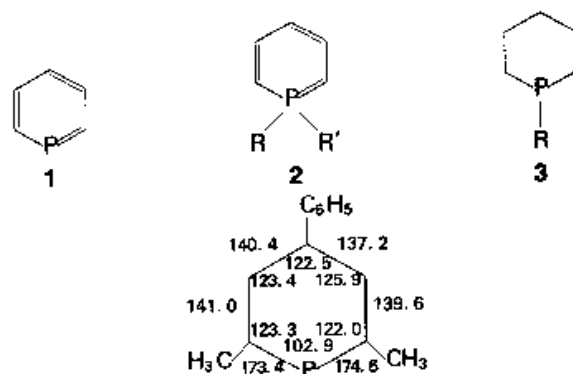


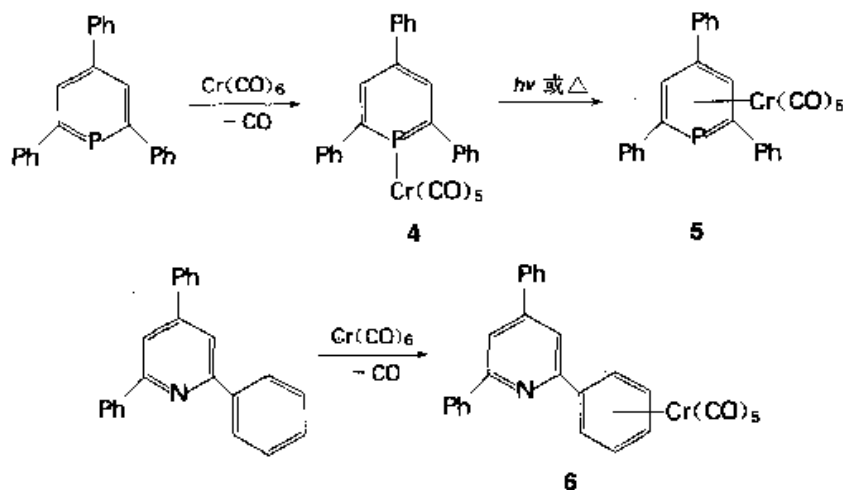
图 6.15 在 2,6-二甲基-4-苯基- $\lambda^3$  phosphinine 中磷苯的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

**A** 2,6-二甲基-4-苯基磷杂苯的 X-射线显示, 磷杂苯具有扩大的平面六边形几何形状(见图 6.15)。从 NMR 数据来看, 磷杂苯满足了反磁环流的离域  $6\pi$  杂芳烯的条件。然而, 在  $\beta$  位和  $\gamma$  位之间的电子分布与吡啶相反(见 227 页):

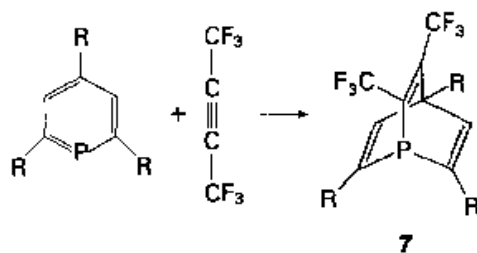
| $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |           | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |            |
|---------------------------------|-----------|------------------------------------|------------|
| $\delta$                        |           | $\delta$                           |            |
| H-2/H-6; 8.61                   | H-4; 7.38 | C-2/C-6; 151.1                     | C-4; 128.8 |
| H-3/H-5; 2.72                   |           | C-3/C-5; 133.6                     |            |

比较磷杂苯和吡啶的 2,4,6-三叔丁基衍生物的电子光谱, 可以发现它们之间的进一步差异。两种体系的最长紫外吸收几乎相同(262nm), 但是磷杂苯(8.0eV 和 8.6eV)比吡啶(8.6eV 和 9.3eV)更易电离。分子轨道计算表明, 磷杂苯的 HOMO 是一个  $\pi$  轨道, 而吡啶则是 N 上的  $n$  轨道<sup>[123]</sup>。磷杂苯可认为是  $\pi$  电子供体, 而吡啶是(缺乏  $\pi$  电子) $\sigma$  电子供体。

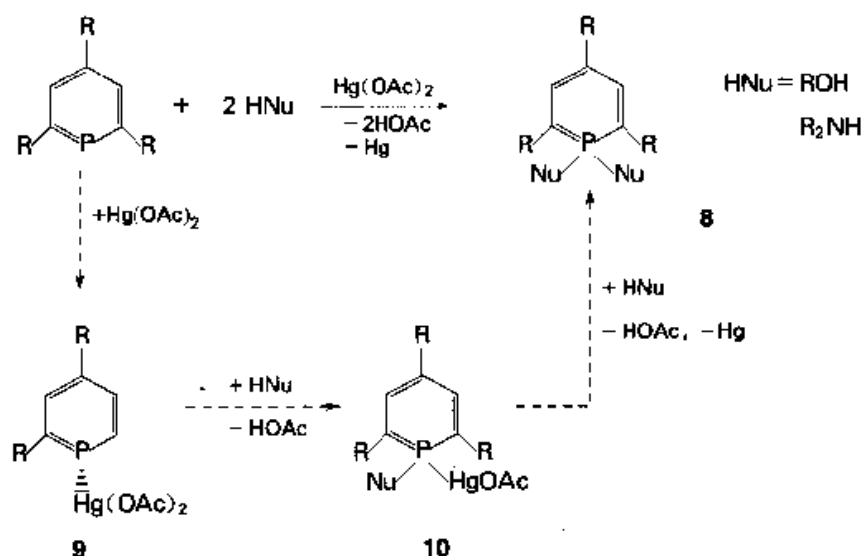
**B** 磷杂苯体系的反应<sup>[124]</sup>证实了上述结论。对“硬酸”来说, 磷杂苯类化合物具有弱碱性, 不被  $\text{CF}_3\text{COOH}$  质子化, 也不被三烷基氧盐烷基化。但是, “软酸”可以进攻磷。例如, 2,4,6-三苯基磷苯可与 Cr, W 和 Mo 的六羰基衍生物反应生成化合物 4, 其中磷与金属配位, 可为金属-磷反馈供体。配合物 4 发生光重排或热重排生成  $6\pi$  杂芳烯配合物 5。虽然 2,4,6-三苯基吡啶的 N 原子可质子化, 但是它和  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  形成配合物时, 只在苯环部分形成  $\eta^6$  芳烃络合物 6<sup>[125]</sup>。



磷杂苯的其他一些反应也几乎都有磷的参与。例如, 与六氟-2-丁炔发生 [4+2] 环加成反应生成 1-磷二环[2.2.2]-2,5,7-三烯己烷 7:

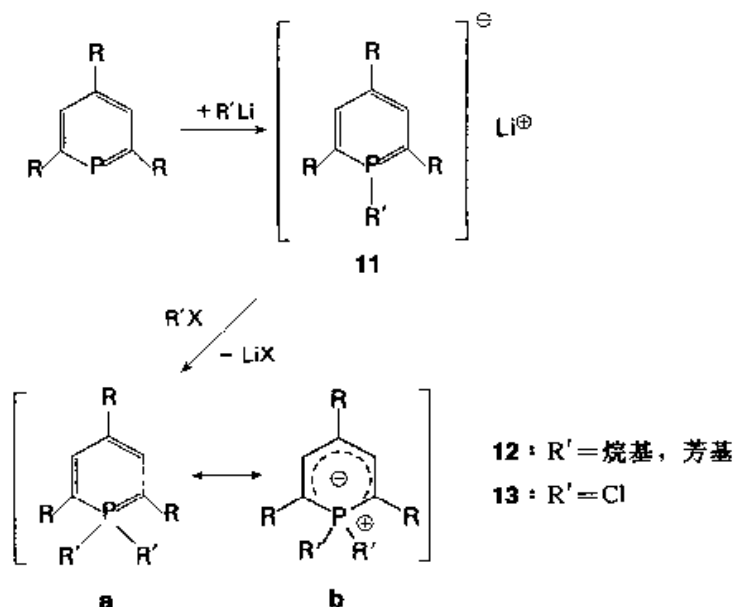


通过亲核反应和自由基反应可将 $\lambda^3$ -磷杂苯转变成 $\lambda^5$ -磷杂苯。例如，在醋酸汞存在下，与醇或胺反应可生成1,1-二烷氧基或1,1-二氨基- $\lambda^5$ -磷杂苯 **8**：



可能的中间体是加成物 **9**，其中醋酸汞可作为杂环的 Lewis 酸；**9** 与亲核试剂进行两步反应，即将  $\text{Hg}(\text{II})$  还原成  $\text{Hg}(0)$ ，并且 **10** 转变成产物 **8**。

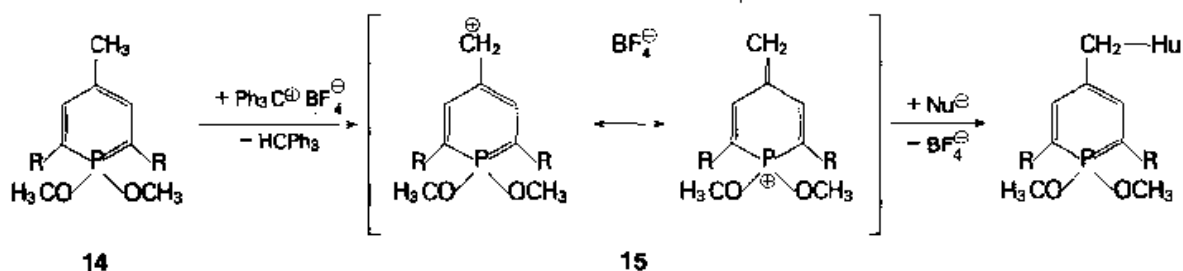
磷杂苯与有机锂发生加成反应，生成深蓝色的磷苯负离子 **11**，P 上进一步烷基化生成  $\lambda^5$ -磷杂苯 **12**：



磷杂苯的光卤化反应使一个卤自由基加成到磷上，形成1,1-二氯- $\lambda^5$ -磷杂苯 **13**，**13** 可进一步发生取代反应。

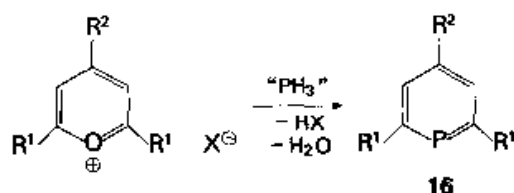
$\lambda^5$ -磷杂苯可作为环状叶立德发生反应，例如  $12\text{a} \leftrightarrow 12\text{b}$ 。与4-甲基吡啶或4-甲基吡啶盐不同的是，体系 **14** 不脱质子。但是，在适当条件下，**14** 可形成碳

正离子-磷盐 15。然后与亲核试剂在侧链上发生反应：

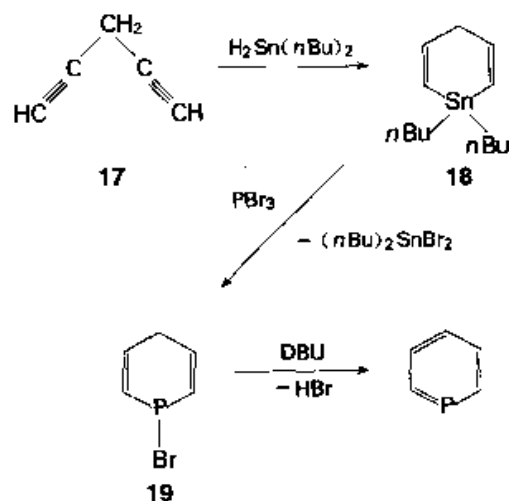


**C** 磷杂苯可由两种方便的方法合成。

(1) 2,4,6-三取代的吡喃鎓盐用膦烷，如三(羟甲基)膦烷，三(三甲基硅基)膦烷或碘化膦(根据 187 页反应原理)处理，生成 2,4,6-三取代的磷杂苯 16 (Märkl 1966)：

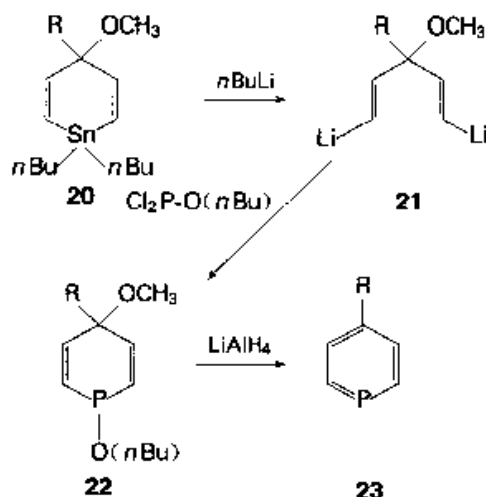


(2) 母体化合物则不能用方法(1)合成。它可通过 1,4-戊二炔和二丁基锡的氢化物发生环化/加成反应得到 1,4-锡杂环己二烯 18，然后用三溴化磷处理发生 Sn-P 交换生成二氢 λ<sup>5</sup>-磷杂苯 19，DBU 脱氢后生成磷杂苯：

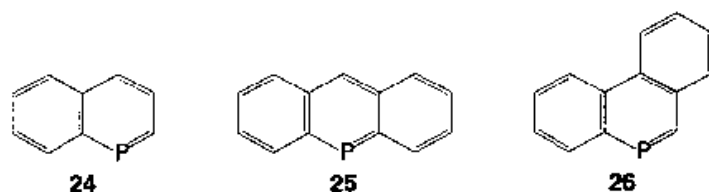


相应的含 As, Sb 和 Bi 的六员杂环(砷杂苯, 锑杂苯和铋杂苯)都是通过此方法制备的。

作为该方法的扩展，由 4-甲氧基-1,1-二丁基锡杂-2,5-环己二烯 20 可制备 4-取代的磷杂苯 23：C-Sn 键被正丁基锂断裂生成 1,5-二锂基-1,4-戊二烯 21，21 与丁氧基二氯膦烷发生杂环化反应，得到的二氢磷杂苯 22 用 LiAlH<sub>4</sub> 还原生成 23：



带有稠合苯环的  $\lambda^3$ -磷杂苯，如磷杂萘 **24**，磷杂蒽 **25** 和磷杂菲 **26** 也已被制备。



## 6.22 1,4-二氧杂环己二烯，1,4-二硫杂环己二烯，1,4-氧硫杂环己二烯

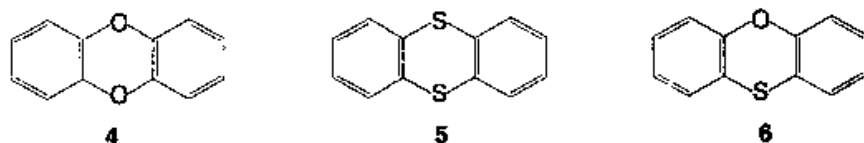
已知的母体化合物有 1,4-二氧杂环己二烯 **1** 和 1,4-二硫杂环己二烯 **2**，1,4-氧硫杂环己二烯 **3** 尚是未知的。



- 1: X=Y=O  
2: X=Y=S  
3: X=O, Y=S

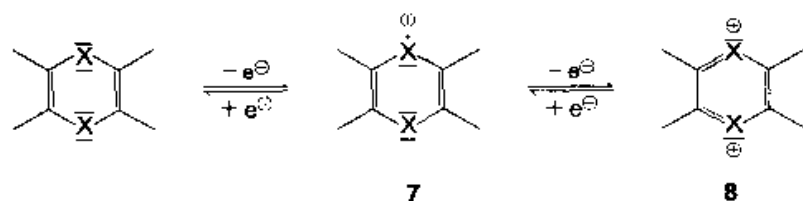
**A** X-射线分析结果(例如 **2**: 键长 C=C 129pm, C—S 178pm; 键角 C—S—C 100.2°, S—C—C 122.6° 和 124.4°)表明, 体系 **1** 和 **2** 具有略微变形的平面六边形几何结构。NMR 数据(例如  $^1\text{H}$ -NMR, **1**:  $\delta=5.50$ , **2**:  $\delta=6.13$ )表明 **1** 和 **2** 分别是环状的乙烯醚和乙烯硫醚结构, 无环电流效应。

二苯并衍生物, 二苯并[1,4]二氧杂环己二烯 **4**, 噻蒽 **5**, 和吩噻噻 **6** 的 X-射线晶体分析表明, **4** 是平面结构, 但 **5** 和 **6** 是折叠结构。



**B** 在 1,4-二氧杂环己二烯和 1,4-二硫杂环己二烯类化合物的反应中, 重要的

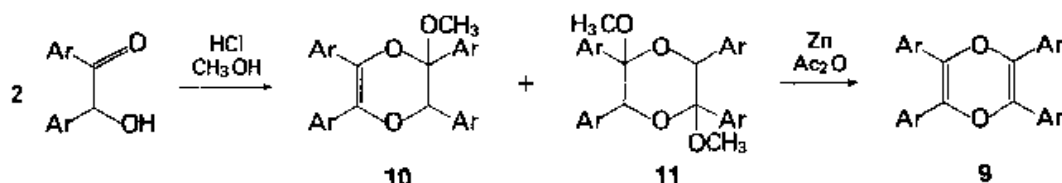
是四苯基和二苯并衍生物的氧化反应。此反应可通过单电子转移形成自由基阳离子 **7** 和双阳离子 **8**, 并已通过极谱法证明:



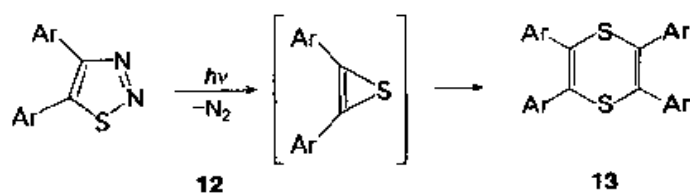
四苯基-1,4-二氧杂环己二烯在  $\text{SbCl}_5$  的作用下, 可以形成蓝紫色的自由基阳离子, 进一步氧化得到绿色的双阳离子。然而, 四苯基-1,4-二硫杂环己二烯在  $\text{SbCl}_5$  的作用下, 却生成了紫色双阳离子化合物六氯锑酸盐。与反芳香性的母体化合物 **1~3** 相反, 双阳离子 **8** 可认为是符合 Hückel  $6\pi$  电子的芳香体系。

**[C]** 四芳基和二苯并体系的合成很有趣。

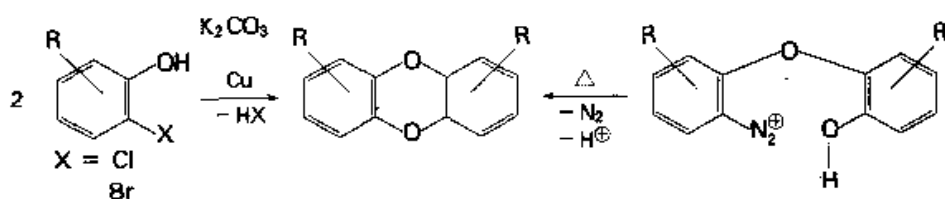
(1) 四芳基-1,4-二氧杂环己二烯 **9** 可通过  $\alpha$ -羟基酮在  $\text{HCl}$  和甲醇的作用下发生环缩合反应, 然后用  $\text{Zn}/\text{乙酸酐}$  还原消除中间体缩醛 **10** 和 **11** 而得到:



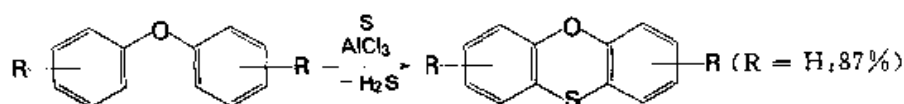
四芳基-1,4-二硫杂环己二烯 **13** 可通过 4,5-二芳基-1,2,3-噻二唑的光解得到。此反应包括  $\text{N}_2$  的消除和缩环反应生成硫杂环丙烯类化合物 **12** (见 161 页), **12** 二聚构成二硫杂环己二烯。



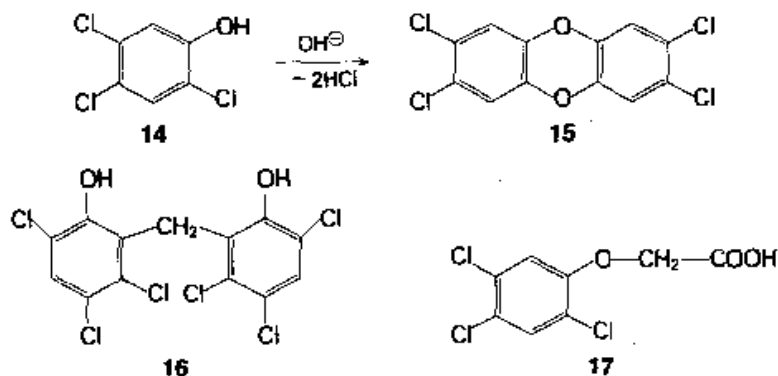
(2) 二苯并-1,4-二氧杂环己二烯由邻卤苯酚在铜粉/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下制备, 或者由 2-(2-羟基苯氧基)重氮盐制得<sup>[126]</sup>:



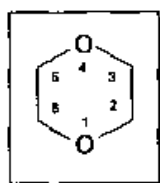
苯并氧硫杂环己二烯由二苯醚和硫在  $\text{AlCl}_3$  存在下反应得到:



**D** 多氯代的二苯并-1,4-二氧杂环己二烯是剧毒化合物<sup>[127]</sup>；且很难生物降解。可以致畸的2,3,7,8-四氯二苯并-1,4-二氧杂环己二烯 **15** (Seveso dioxin, TCDD) 尤其如此。TCDD ( $LD_{50} = 45 \mu g \cdot kg^{-1}$ ) 是工业合成 2,4,5-三氯苯酚 **14** 的副产物，也是生产杀菌剂六氯酚 **16** 和杀草剂 2,4,5-三氯苯氧基乙酸 **17** 的中间体：



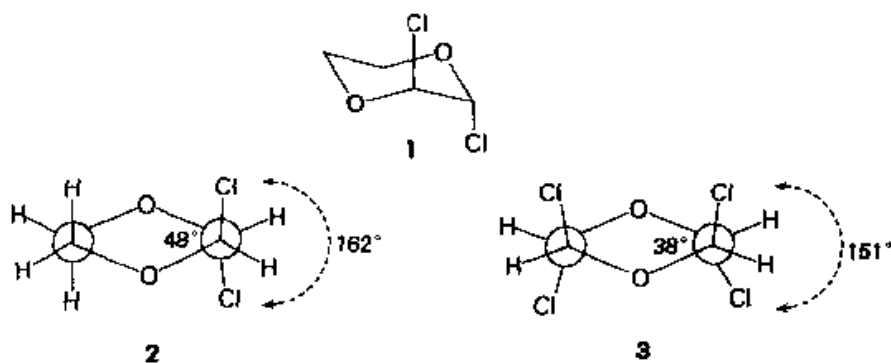
## 6.23 1,4-二氧杂环己烷



**A** 根据电子衍射研究，1,4-二氧杂环己烷以椅式构象存在，二面角为  $57.9^\circ$ ，因此它比环己烷更加折叠。C—C 键长为 152 pm，C—O 为 142 pm；C—C—C 键角为  $105^\circ$ ，C—O—C 为  $112^\circ$ 。

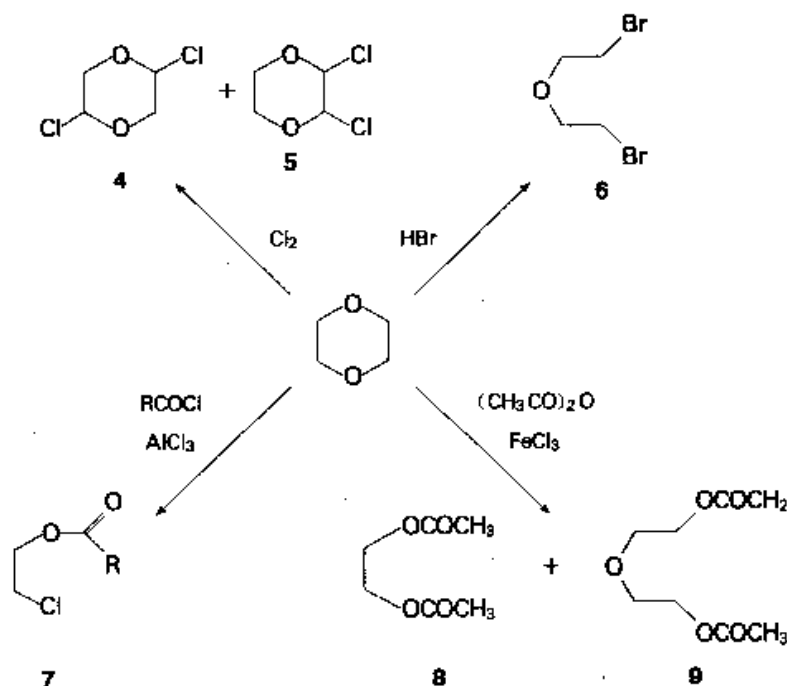
1,4-二氧杂环己烷环翻转的活化焓为  $40.6 kJ \cdot mol^{-1}$ 。 $^1H$ -NMR 谱 ( $CDCl_3$ ) 中氢原子的化学位移  $\delta = 3.70$ ， $^{13}C$ -NMR 谱 ( $CDCl_3$ ) 中碳原子的化学位移  $\delta = 67.8$ 。平伏氢和直立氢在化学位移上相差 1.74 Hz。

在 1,4-二氧杂环己烷中的卤原子由于受异头效应的影响，倾向于直立位置。因此，反式-2,3-二氯-1,4-二氧杂环己烷的有利构象是两个氯原子处于直立键 **1**：



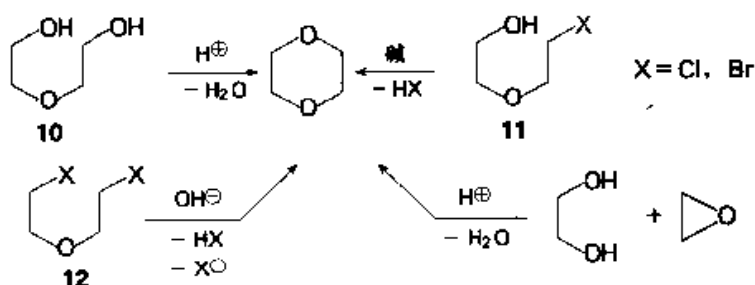
而且, 两个 C—Cl 键形成的二面角变得小于  $180^\circ$ , 且氯原子和氧原子之间的排斥作用使得二氧杂环己烷的环偏平, 例如 **2**。这个效应在反, 顺, 反-四氯-1, 4-二氧杂环己烷 **3** 中更加突出(二面角为  $151^\circ$ , 而 **2** 的二面角为  $162^\circ$ )。

**B** 1,4-二氧杂环己烷类化合物的性质像环醚。例如, 1,4-二氧杂环己烷可形成过氧化物; 可发生氯化反应生成 2,5-二氯化物 **4** 和 2,3-二氯化物 **5**; HBr 可以使醚键断裂生成二(2-溴乙醚)**6**; 在  $\text{AlCl}_3$  存在下, 与酰氯反应可生成开环产物 1-酰氧基-2-氯乙烷 **7**; 在  $\text{FeCl}_3$  存在下, 与醋酸酐反应可生成乙二醇二乙酸酯 **8** 和二(2-乙酰氧基乙醚)**9**。

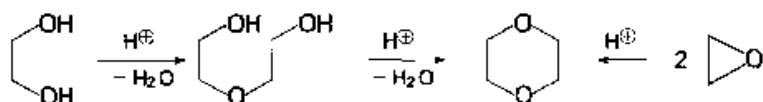


**C** 1,4-二氧杂环己烷类化合物可由二烷基乙醚的经典制备方法来合成。例如母体化合物的合成有下述几种方法:

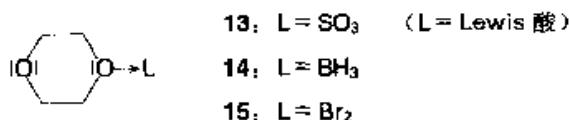
- (1) 3-氧杂-1,5-戊二醇 **10** 在酸催化下环合脱水;
- (2) 5-卤-3-氧杂-1-戊醇 **11** 在碱的作用下合环(即 Williamson 合成中的  $\text{S}_\text{N}$  反应);
- (3) 3-氧杂-1,5-二卤戊烷 **12** 在碱金属氢氧化物作用下合环;
- (4) 乙二醇与环氧乙烷在酸催化下发生环缩合反应。



**D** 1,4-二氧杂环己烷, mp  $-12^{\circ}\text{C}$ , bp  $101^{\circ}\text{C}$ , 无色液体, 有令人愉悦的气味, 易吸潮, 溶于水和绝大多数有机溶剂, 被广泛用作溶剂。它可在酸催化下, 通过乙二醇或二甘醇环化脱水, 或环氧乙烷二聚合成:

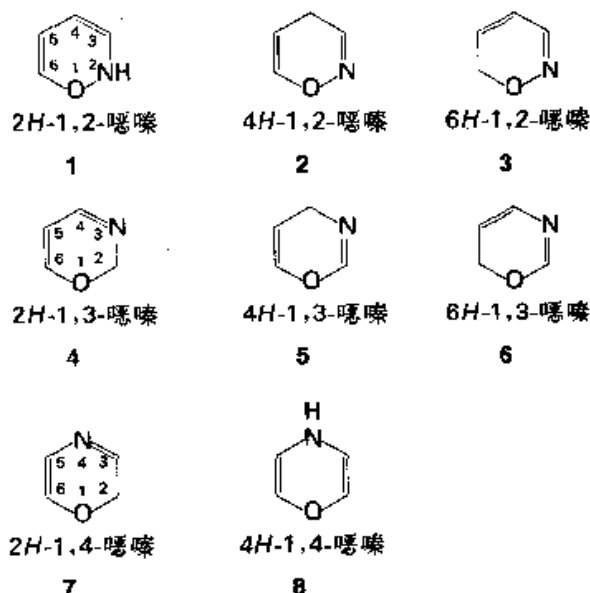


**E** 作为  $n$ -电子对的供体, 二氧杂环己烷可与 Lewis 酸和其他的受体分子形成稳定的加合物。这些加合物是有机合成中的重要试剂。例如, 二氧杂环己烷与  $\text{SO}_3$  的加合物 **13** 被用于醇和链烯的磺化; 二氧杂环己烷与  $\text{BH}_3$  的加合物 **14** 是一个硼氢化试剂; 二氧杂环己烷与  $\text{Br}_2$  的加合物 **15** 用于控制溴化反应, 例如呋喃的溴化(见 48 页)。

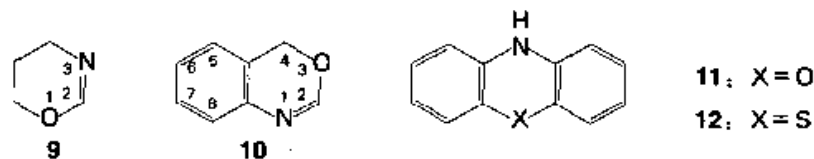


## 6.24 噁嗪

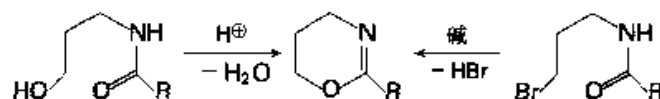
**A-C** 噁嗪类化合物是由 2*H*-吡喃和 4*H*-吡喃中的  $\text{CH}_2$ -或  $\text{CH}$ -单元分别被  $\text{NH}$ -或  $\text{N}$  取代衍生而来。因此就有 8 种噁嗪类化合物(1~8)和 9 种苯并噁嗪类化合物。相应的硫化合物为噻嗪。



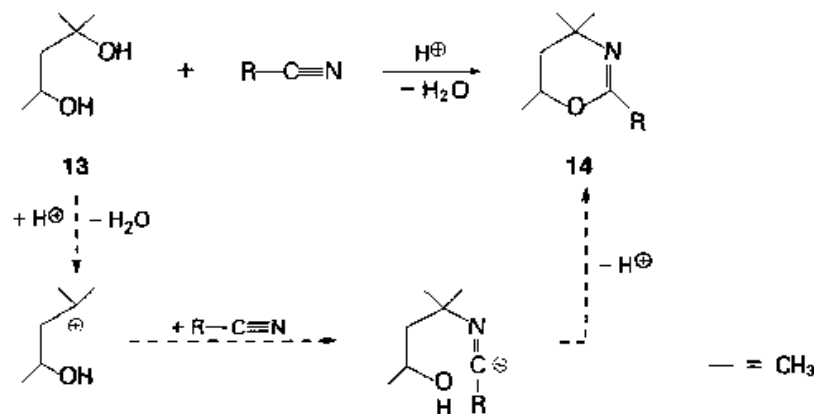
比较重要的化合物是: 5,6-二氢-4*H*-1,3-噁嗪(**9**), 一些由 4*H*-和 6*H*-噁嗪 **5** 和 **6** 衍生的化合物, 以及由 4*H*-3,1-苯并噁嗪(**10**), 二苯并[1,4]噁嗪(**11**, 吩噻嗪)和相应的硫化合物 **12**(吩噻嗪)衍生的化合物:



5,6-二氢-4*H*-1,3-噁嗪类化合物 该类化合物可由 *N*-酰基-(3-羟基丙基)胺在酸性条件下或 *N*-酰基-(3-溴丙基)胺在碱性条件下环合而得:

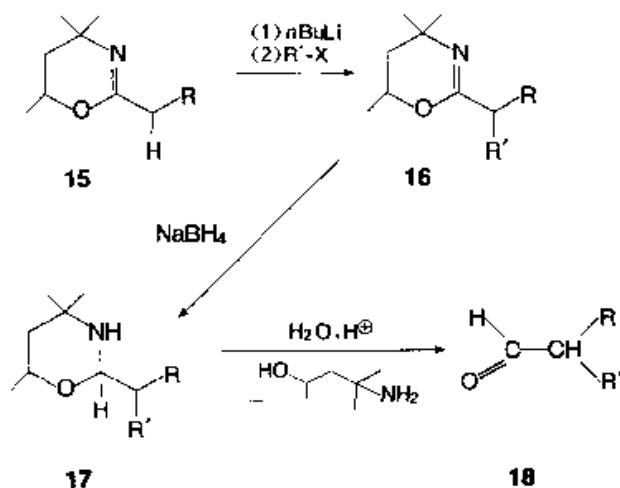


最重要的合成方法是, 在酸催化下腈与丙二醇(如 13)的环化缩合反应:



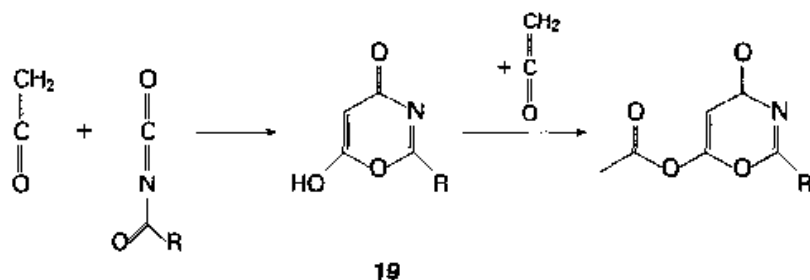
该反应过程与由腈与烯烃通过 Ritter 反应制备胺类似。第一步, 由二醇 13 区域选择性地形成碳正离子, 然后与腈发生加成, 形成的腈正离子进攻分子内的羟基, 环合生成二羟基-1,3 噁嗪 14。

1,3-二氢噁嗪类化合物 14 作为酰亚胺酯, 其反应性类似于 2-噁唑啉类化合物(见 112 页)。2-烷基的  $\alpha$ -CH 具有酸性, 在丁基锂的作用下可与卤代烃、环氧乙烷或羰基化合物等亲电试剂发生反应形成 C—C 键。由 15 经  $\alpha$ -金属化和烷基化得到 1,3-二氢噁嗪化合物 16, 16 可被 NaBH<sub>4</sub> 还原成化合物 17。在酸性条件下, 17 水解开环生成醛 18:

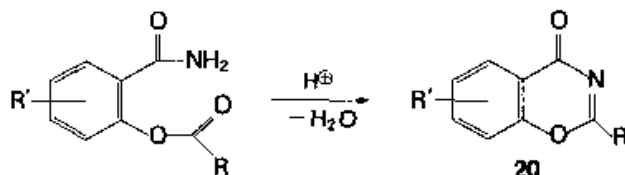


因此, 通过将腈引入到 1,3-二氢噁嗪中, 使其  $\alpha$ -位功能化, 然后水解, 可使腈转变成醛( $\text{RCH}_2\text{C}\equiv\text{N}\rightarrow\text{RR}'\text{CHCH}=\text{O}$ )<sup>[128]</sup>。

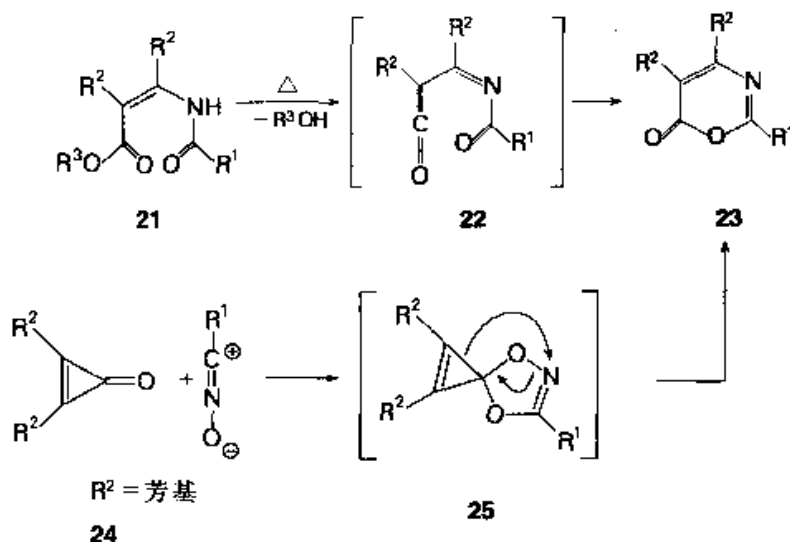
**1,3-噁嗪酮** 该类化合物有多种制备方法。例如, 由乙烯酮与异氰酸酯发生环加成反应得到 2-取代的 1,3-噁嗪-4-酮(**19**), **19** 中的羟基与另一分子的乙烯酮发生乙酰化反应生成相应的 *O*-乙酰基衍生物:



和 **19** 相关的化合物 1,3-苯并噁嗪-4-酮(**20**)可由 *O*-酰基水杨酰胺在酸性条件下环化脱水制备:

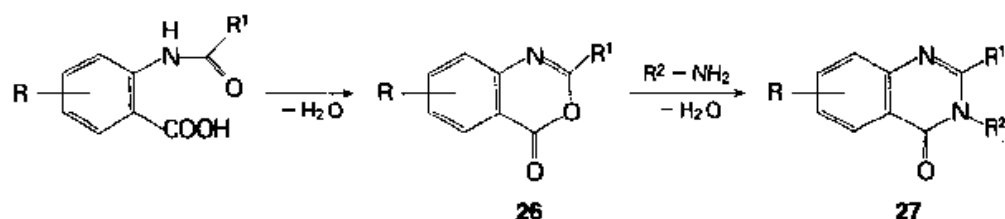


1,3-噁嗪-6-酮类化合物 **23** 可由 3-酰氨基丙烯酸酯类化合物热环化制得, 也可通过二芳基环丙烯酮类化合物 **24** 与腈氧化物反应制得:



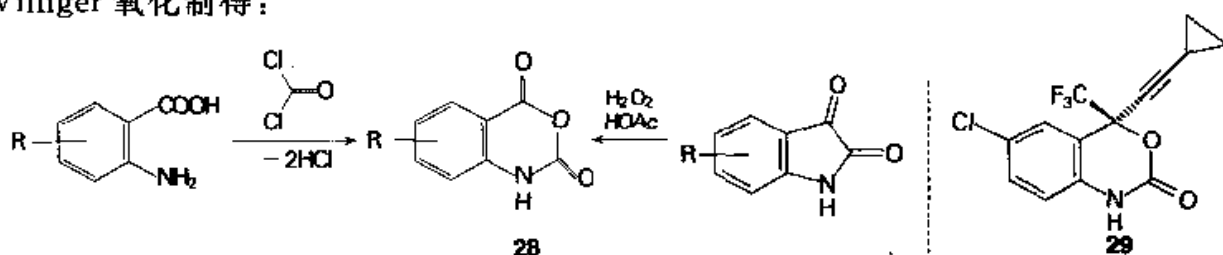
前一种方法可能是由 **21** 脱醇, 形成的中间体酰亚氨基乙烯酮 **22** 发生电环化反应生成 **23**。后一种方法中, **24** 与腈氧化物发生的是 1,3-偶极环加成反应, **25** 为反应中间体。

3,1-苯并噁嗪-4-酮类化合物 **26** 可由 *N*-酰基邻氨基苯甲酸在乙酸酐,  $\text{POCl}_3$  或  $\text{SOCl}_2$  作用下环化脱水制备<sup>[128a]</sup>;



苯并噁嗪酮 **26** 与伯胺反应，可将环中的氧原子交换为氮原子而形成喹唑啉酮 **27**。

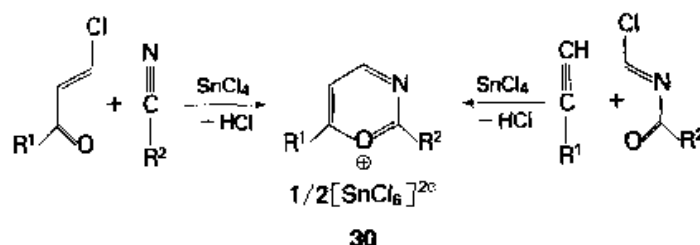
3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮类化合物 **28** (*N*-羧氨基苯甲酸酐) 该类化合物由邻氨基苯甲酸与光气环缩合或吲哚-2,3-二酮(靛红)在过氧乙酸作用下发生 Baeyer-Villiger 氧化制得：



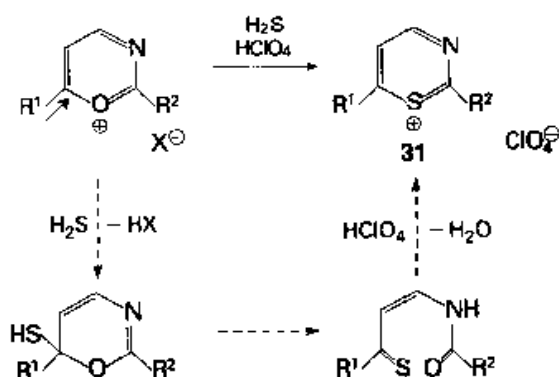
母体化合物(**28**, R=H)可作为合成的构建块，例如用于合成聚杂环体系(见 414 页)。工业上，它是由邻苯二甲酰亚胺通过改进的 Hofmann 法制备的。

施多宁(**29**, Efavirenz)，作为非核杀菌的逆转录酶抑制剂(参见 357 页)，属于 3,1-苯并噁嗪-2-酮类抗 HIV 病毒药物。

1,3-噁嗪盐(**30**)吡喃鎓盐的 3-氮杂类似物，可由  $\beta$ -氯丙烯酮与腈发生环缩合反应，或由炔烃与 *N*-酰基氯代甲亚胺氯亚甲基酰胺(*N*-acylmethanimidoyl chlorides)在  $\text{SnCl}_4$  催化下发生环缩合反应得到。

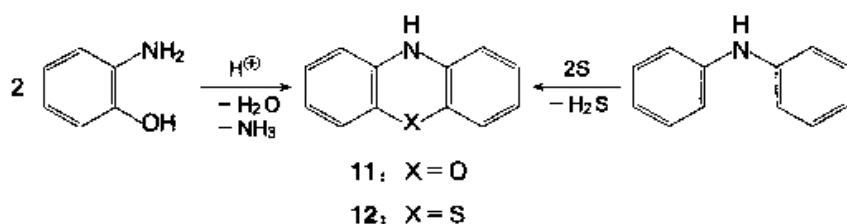


1,3-噁嗪盐类化合物的反应活性与吡喃鎓盐相近。亲核试剂加成到 6-位碳上，经环断裂和重新环化后，亲核试剂并入 187 页图所示的环中。例如，与  $\text{H}_2\text{S}$  反应后，再经  $\text{HClO}_4$  处理可生成 1,3-噁嗪鎓盐 **31**。

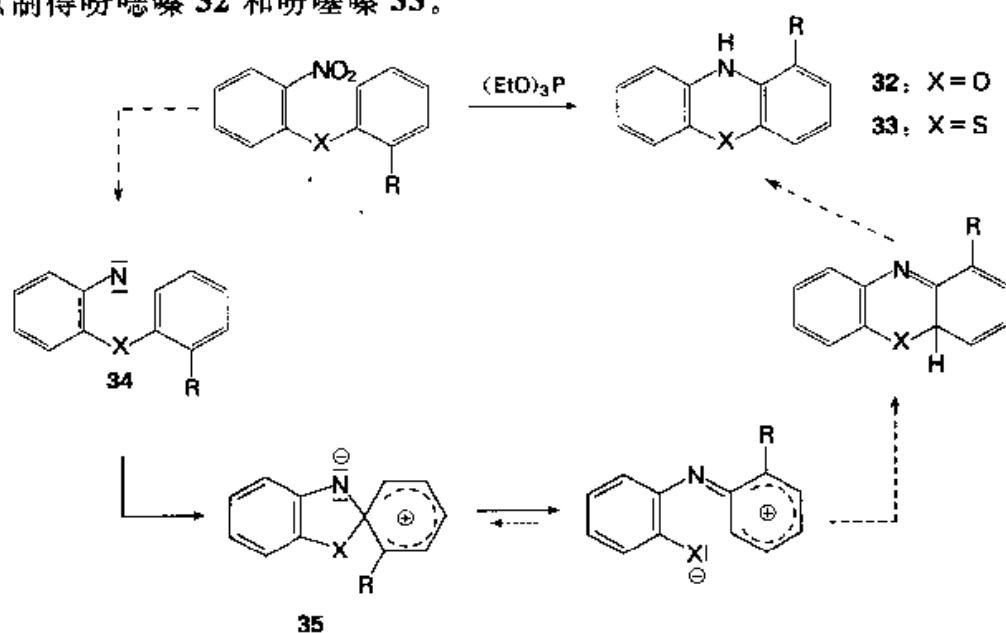


**吩噻嗪 11** 由邻氨基苯酚在酸性介质中热分解制备。如可由邻氨基苯酚和它的盐酸盐的混合物来制备。

**吩噻嗪 12** 由二苯胺和硫在高沸点的溶剂中加热制得(Bernthsen 合成法)：

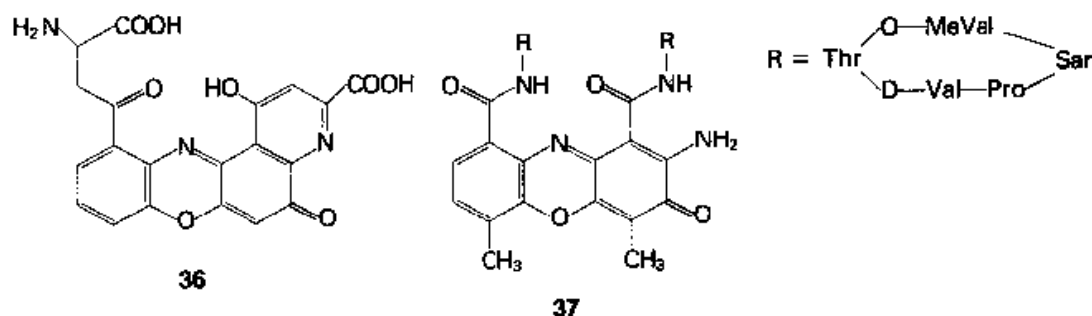


用亚磷酸三乙酯分别还原环化邻硝基二苯醚或邻硝基二苯硫醚类化合物也可以制得吩噻嗪 32 和吩噻嗪 33。



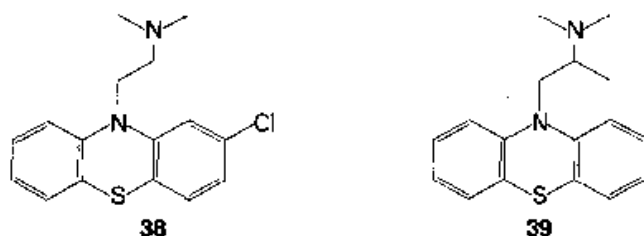
反应过程是，硝基脱氧生成 34(nitrene)，34 自身进攻另一个苯环形成中间体螺环内盐 35。然后五员螺环 35 扩环成六员环，进一步转变成产物 32 和 33。这个反应被认为和 Smiles 重排类似。

**D** 吩噻嗪存在于真菌、苔藓和蝴蝶的色素里，也存在于一些与昆虫的颜色色素相对应的眼色素中。从狐-蛾分泌物里分离出来的虫眼黄素 36 就是一个例子，它含有醌型的吩噻嗪发色团：

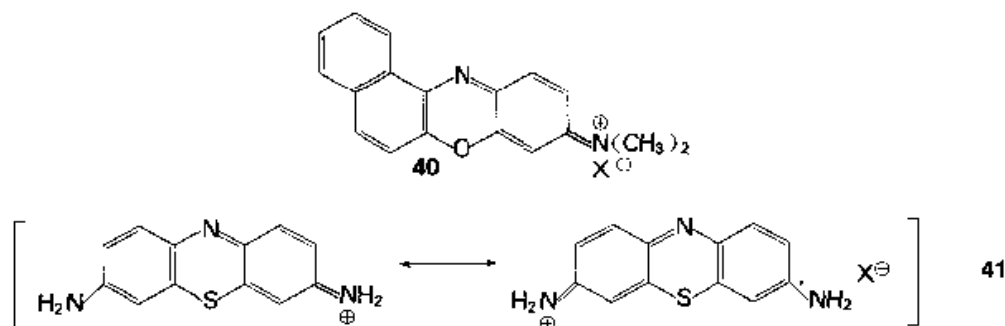


在不同种类的链霉菌中发现的橙红色的放射菌素 **37** (Waksman 1940), 其结构是 2-氨基吩嗪酮-1,9-二羧酸以酰胺的方式连接到环五肽单元上。它们能够插入 DNA, 所以在肿瘤治疗中被用作细胞增殖抑制剂。

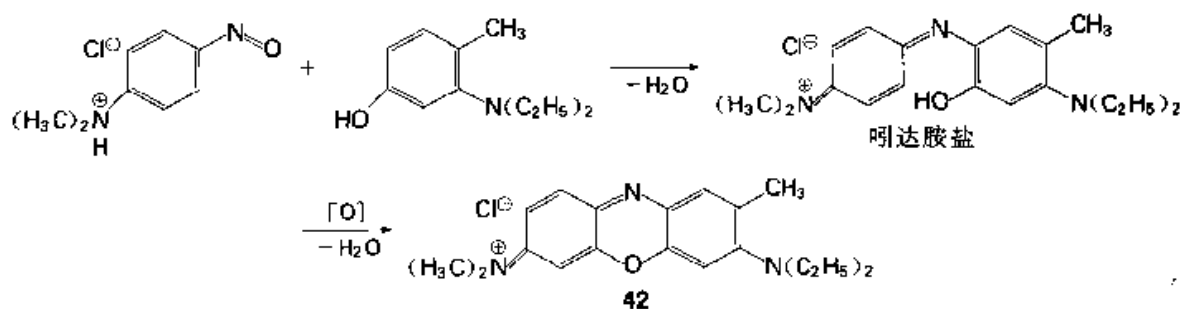
吩噻嗪结构存在于一些抗组胺药、抗精神病药、镇静剂和止吐药中。如精神安定剂氯丙嗪 **38** 和镇定剂异丙嗪 **39**;



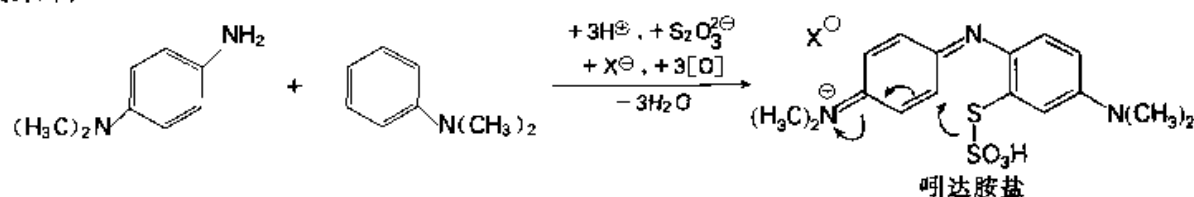
吩噻嗪和吩噻嗪是碱性染料, 都有类似于吩嗪酮的离域的苯醌亚胺盐发色团。它们是从典型的染料 **40** (Meldola Blue) 和 **41** (Lauth's Violet) 衍生而来:

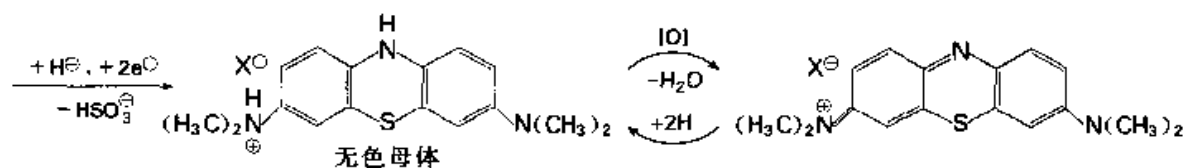


Capri 蓝(**42**)通过 *N,N*-二甲基-4-亚硝基苯胺的盐酸盐与 3-二乙氨基-4-甲基苯酚缩合而成。中间体是一个取代的苯醌二亚胺(吡达胺)盐, 可被过量的亚硝基化合物氧化:



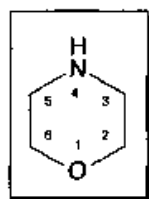
亚甲基蓝(**43**)是在  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  存在下, 4-氨基-*N,N*-二甲基苯胺和 *N,N*-二甲基苯胺用  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  处理, 得到的氧化偶联产物, 中间体仍是吡达胺的盐, 该中间体经环化生成 3,7-二(二甲氨基)吩噻嗪盐(亚甲基蓝无色母体), 然后脱水生成染料 **43** (Caro 1876, Bernthsen 1885):



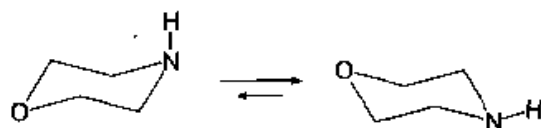


还原试剂将亚甲基蓝 43 转变成无色母体，而在空气中又被氧化成亚甲基蓝。因此，它可被用作氧化-还原的指示剂。

## 6.25 吗啉



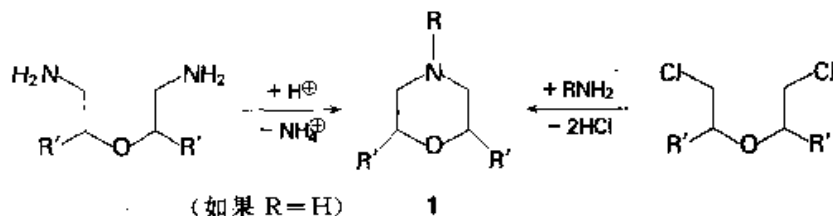
**A** 吗啉(四氢-1,4-噁嗪)为椅式构象。NH 基团处于平伏和直立位置的焓差 ( $2.63\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) 类似于哌啶(见 307 页)，趋向于采取平伏构象。



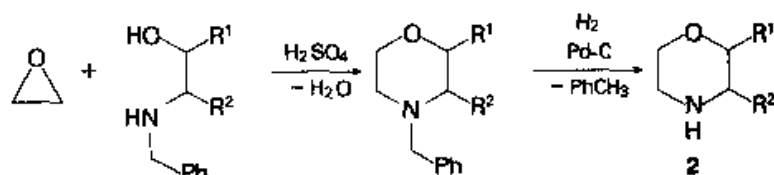
4-甲基吗啉环翻转的能垒 ( $48.1\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) 和 1-甲基哌啶 ( $49.8\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) 大致相等。

吗啉的  $^1\text{H-NMR}$  数据 ( $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta=3.65$  (H-2) 和  $\delta=2.80$  (H-3);  $^{13}\text{C-NMR}$  数据 ( $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta=68.1$  (C-2) 和  $\delta=46.7$  (C-3)。

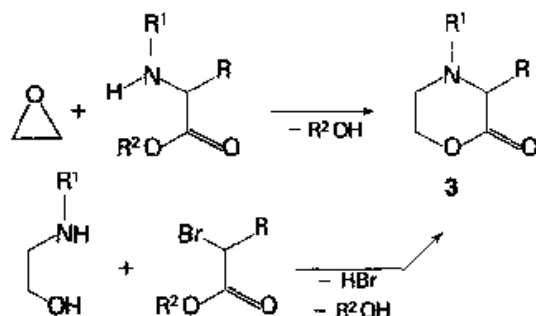
**C** 吗啉和 *N*-取代的吗啉类化合物 1 可由二(2-氨基乙基)醚发生环化反应或由二(2-二氯乙基)醚与氨或伯胺发生环化缩合反应制得：



2,3-二取代吗啉 2 由 *N*-苄基保护的 2-氨基乙醇与环氧乙烷在 70% 的  $\text{H}_2\text{SO}_4$  存在下反应，然后催化脱保护基制得：

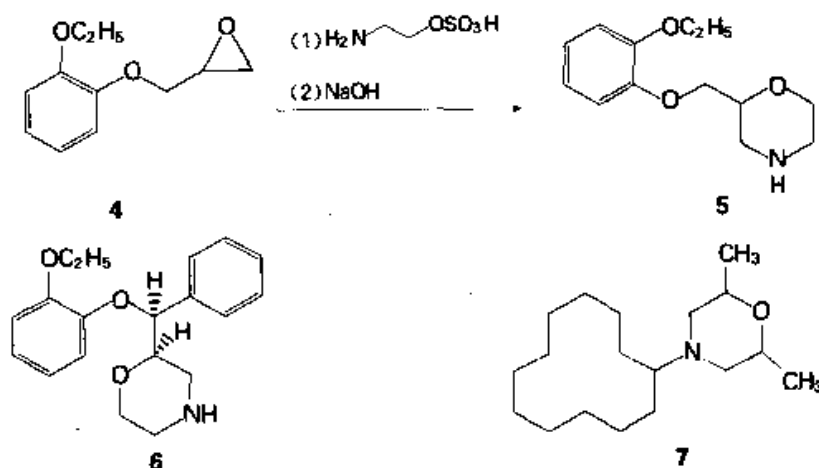


2-氧代吗啉衍生物 **3** 由  $\alpha$ -氨基酸酯与环氧乙烷或由  $N$ -取代的 2-氨基乙醇与  $\alpha$ -溴代酸酯发生环缩合反应制得：



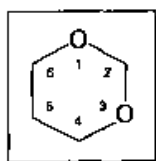
**D** 吗啉，无色液体，bp 128℃，易吸潮，可与水互溶，由于氧原子的诱导效应，它的碱性( $pK_a = 8.4$ )低于哌啶( $pK_a = 11.2$ )和哌嗪( $pK_a = 9.8$ )。吗啉既可由二(2-羟基乙基)胺在酸催化下环化脱水制备，也可通过二(2-氯乙基)醚与氨气环化缩合来制备。像哌啶一样，吗啉可被用作碱性缩合剂和溶剂。在工业上，它被用作蒸汽罐中防止水腐蚀的添加剂。

像哌啶一样，吗啉在药物中也被用作二级胺组分。由吗啉作为杂环衍生而来的药物之一是维洛沙秦(**5**, viloxazine)，可通过 **4** 与氨基乙醇硫酸氢酯反应制得。结构与 **5** 相关的是瑞波西汀(**6**, reboxetine) [(*S,S*)-(+) - 立体异构体形式]。 **5** 和 **6** 都是有效的抗抑郁药。



一些  $N$ -烷基-2,6-二甲基吗啉，如吗菌灵 **7** (醋酸盐或安息香酸盐) 被用作杀真菌剂和杀细菌剂。

## 6.26 1,3-二氧杂环己烷



**A** 1,3-二氧杂环己烷类化合物属于环状的缩醛或缩酮。它们的五员环同系物是1,3-二氧杂环戊烷(见99页)。

根据 X-射线研究, 1,3-二氧杂环己烷为椅式构象, 特别是 2-位取代的衍生物。

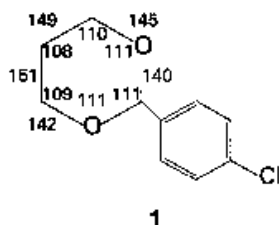


图 6.16 2-对氯苯基-1,3-二氧杂环己烷  
中 1,3-二氧杂环己烷体系的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

例如 2-对氯苯基-1,3-二氧杂环己烷(见图 6.16)。基团 O/C-2/O 的二面角为  $60^\circ \sim 63^\circ$ , 比二面角为  $53^\circ \sim 55^\circ$  的脂环部分 C-4/C-5/C-6 折叠程度更高, 1,3-二氧杂环己烷中 C—C 键长为 149~151 pm, 明显短于环己烷中 C—C 键长(153.3 pm)。因此, 二氧杂环己烷的环比环己烷的环更加紧密。

环翻转的活化能(计算值为  $41 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )与 1,4-二氧杂环己烷几乎相同(见 318 页)。

1,3-二氧杂环己烷的  $^1\text{H-NMR}$  和  $^{13}\text{C-NMR}$  光谱数据如下:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$

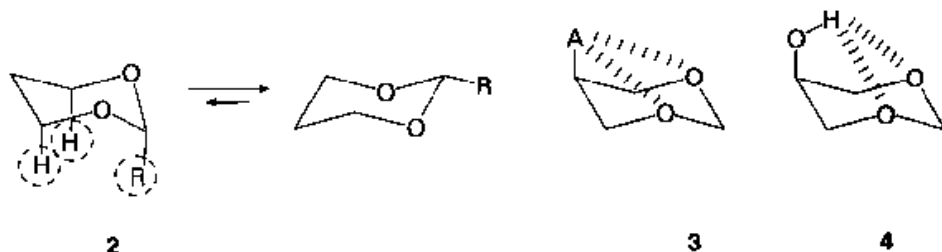
H-2: 4.70, H-4/H-6: 3.80, H-5: 1.68

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$

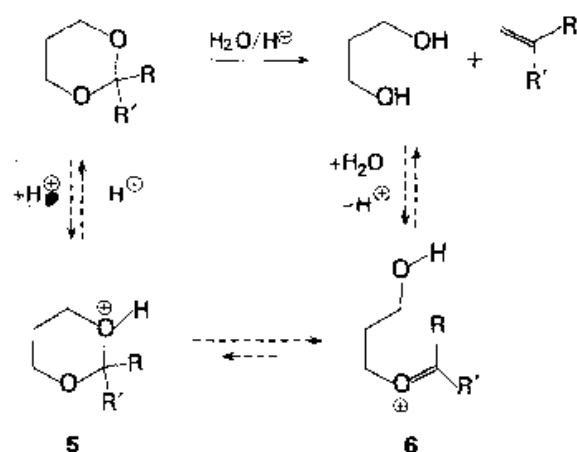
C-2: 95.4, C-4/C-6: 67.6, C-5: 26.8

1,3-二氧杂环己烷环中 2-位的烃基和芳基处于平伏位更有利。若处于直立位置( $\Delta G \approx 13 \sim 17 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), 则比相应的环己烷衍生物( $\Delta G \approx 3 \sim 5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )更不稳定, 原因是 1,3-二氧杂环己烷中 O—C—O 顶点更加折叠, 由此导致处于 1,3-两个直立位的基团之间作用更加强烈(2)。然而, 由于异头效应, 吸电子取代基会使 2-位直立构型的稳定性增加, 如  $\text{OCH}_3$  稳定约  $2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (见 204 页)。5-位的吸电基团, 如 F(而非 Cl 和 Br),  $\text{SOR}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ , 铕和铵, 更趋向于采取直立键构象。这个影响来自它们和氧原子(3)之间的静电作用。5-羟基-1,3-二氧杂环己烷中的羟基也处于直立位, 因为它可与环中的氧原子形成氢键(4)。

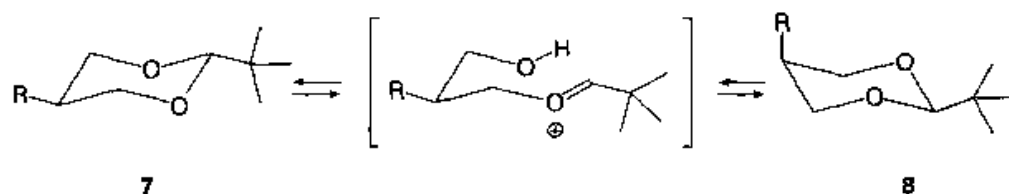


(A = 受体)

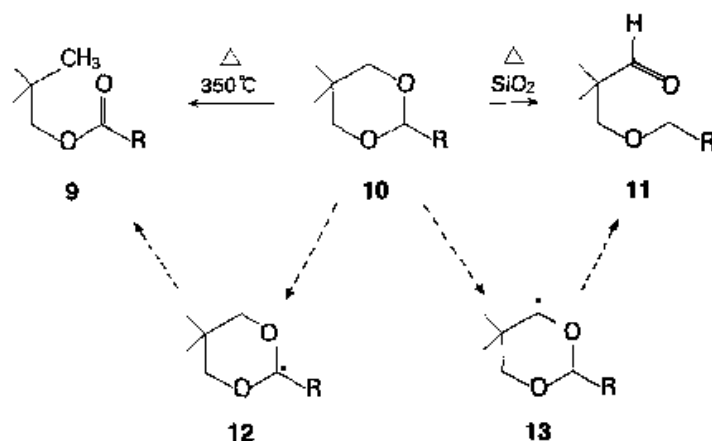
**B** 将作为缩醛或缩酮的 1,3-二氧杂环己烷在酸性水溶液中水解, 得到 1,3-二醇和对应的羰基衍生物:



该反应过程是，分子中的氧先发生可逆性的质子化反应，然后 O/C-2 键断裂形成氧鎓离子(5→6)，这是决速步骤。在非水质子酸或 Lewis 酸作用下，5-取代的 1,3-二氧杂环己烷会发生差向异构化。中间体氧鎓离子 6 的形成可给予很好的解释。该反应机理对分析这些体系的构象很重要(处于平伏和直立的两种构象 7 和 8 之间可达成平衡)。

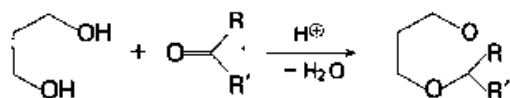


1,3-二氧杂环己烷受热易发生环断裂。例如，在 350℃ 时，1,3-二氧杂环己烷 10 发生 O-3/C-4/6 键断裂形成酯 9。在 SiO<sub>2</sub> 或浮石上，主要发生 O/C-2 键断裂，生成 β-烷氧基醛 11：

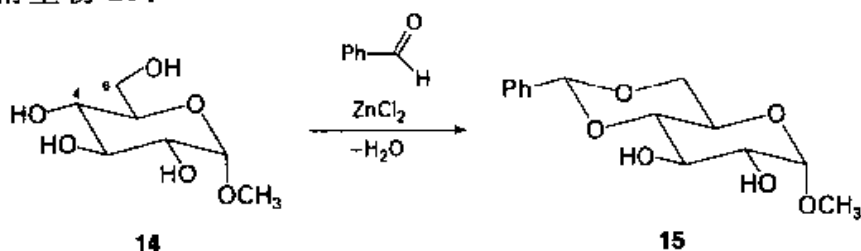


反应可能首先是从 C-2 和 C-4 或 C-6 上脱去一个 H 生成对氧稳定的自由基 12 和 13，然后发生 O—C 键断裂和氢迁移反应生成化合物 9 和 11。

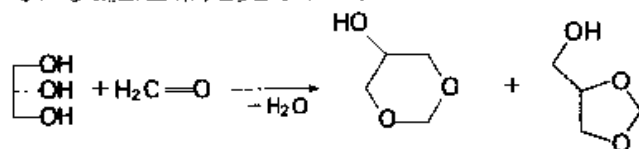
**[C]** 在酸催化下，醛或酮与 1,3-二醇发生环缩合反应是制备 1,3-二氧杂环己烷类化合物的最重要方法。以对甲苯磺酸为催化剂效果最好。



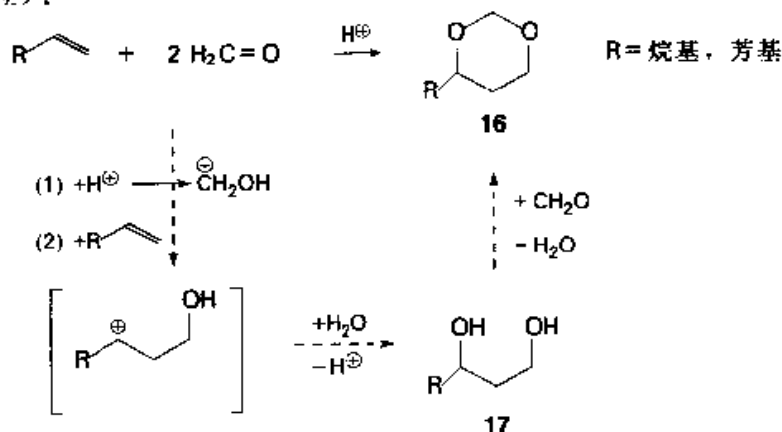
像所有的缩醛化反应一样，该反应也是可逆的。这是二氧杂环己烷作为羰基化合物和带有 1,3-二醇基团体系的保护基被广泛应用的基础，例如，在 Lewis 酸存在下，己糖在苯甲醛的作用下转变成所谓的亚苄基衍生物<sup>[129]</sup>，6-位和 4-位的羟基以 1,3-二氧杂环己烷的形式被同时封锁。例如， $\alpha$ -甲基糖苷 **14** 转变成二氧杂环己烷衍生物 **15**：



当开链羟基化合物既可以形成 1,3-二氧杂环己烷类化合物，也可以形成 1,3-二氧杂环戊烷类化合物时，反应通常是竞争性的(见 99 页)。例如甲醛和甘油的反应：

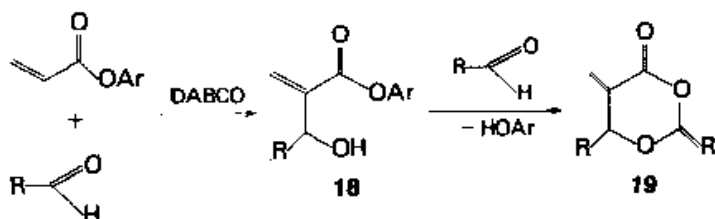


在酸催化下，由烯烃和醛，特别是甲醛缩合也可得到 1,3-二氧杂环己烷类化合物(Prins 反应)：



质子化的醛亲电加成到烯烃产生正碳离子，再和水反应生成 1,3-二醇 **17**，**17** 和另外一分子的醛发生缩醛反应生成 1,3-二氧杂环己烷 **16**。

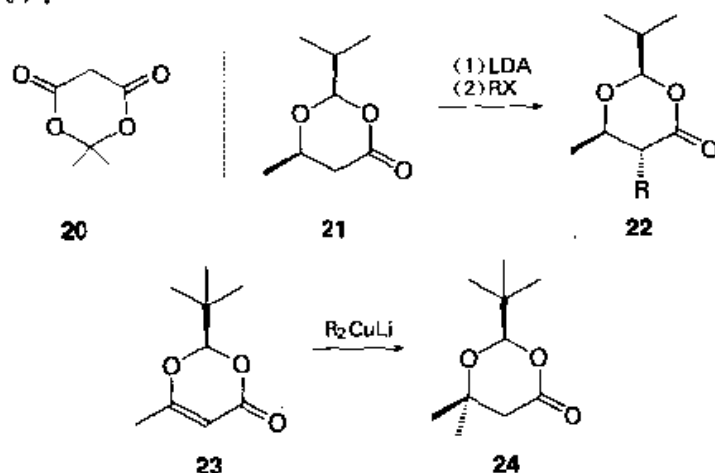
在 DABCO 存在下，丙烯酸芳酯和脂肪醛经过 Baylis-Hillman 反应(参考 240 页)的产物 **18**，生成 5-亚甲基-1,3-二氧杂环己烷-4-酮 **19**。



**D** 1,3-二氧杂环己烷, 无色液体, bp 105℃, 易溶于所有常见的溶剂中。它可由甲醛与 1,3-丙二醇在酸催化下缩合制得。例如, 丙酮与丙二酸环化缩合生成 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 **20** (Meldrum's 酸) 而得。由于 Meldrum's 酸与丙二酸酯的反应性相当, 所以是一个有用的有机合成试剂<sup>[131]</sup>。

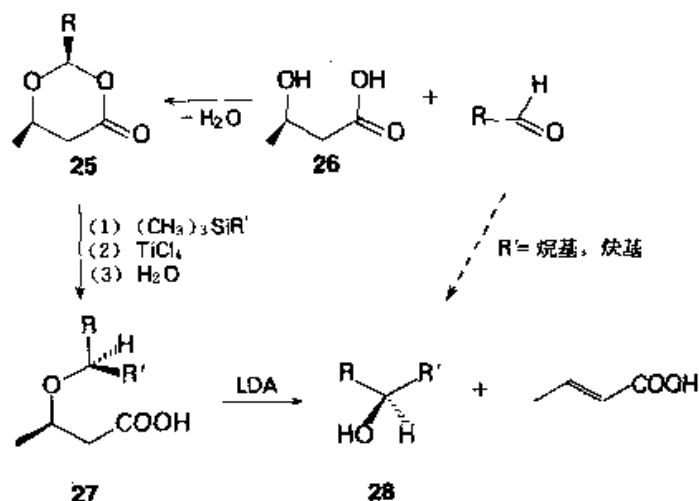
**E** 由 1,3-二氧杂环己烷衍生而来的一些体系, 如 (2*R*, 6*R*)-2-异丙基-6-甲基-1,3-二氧杂环己烷-4-酮 **21** 和 (*R*)-2-叔丁基-6-甲基-1,3-二氧杂环己烯-4-酮 **23**, 可用作立体选择性转化中的手性构建块 (Seebach 1986)。

例如, 由 (*R*)-3-羟基丁酸衍生的化合物 **21**, 在二异丙基氨基锂存在下与卤代烃发生  $\alpha$ -烷基化反应, 高立体选择性地得到了反式-5-烷基-1,3-二氧杂环己烷 **22** (de 值大于 98%):



由乙酰乙酸乙酯衍生得到的体系 **23** 与二烷基铜锂发生 Michael 加成反应, 立体选择性地生成产物 **24** (de 值大于 95%)。

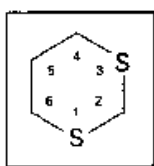
手性 1,3-二氧杂环己烷类化合物 **21** 的进一步的应用是 1,3-二氧杂环己烷环的立体选择性断裂。例如, 在  $TiCl_4$  或其他钛化合物存在下, 化合物 **25** 被甲硅烷类亲核试剂开环:



因此, 手性 1,3-二氧杂环己烷体系参与了亲核试剂对醛的对映选择性加成反应<sup>[132]</sup>, 因为在二异丙基氨基锂的作用下, 中间体  $\beta$  烷氧基羧酸 **27** 消除一分子巴豆酸得到的是手性醇 **28**。

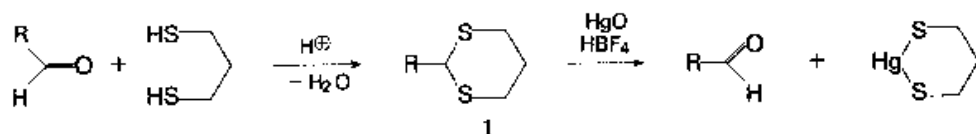
手性 1,3-二氧杂环己烷类化合物 **21** 和 **25** 是由手性  $\beta$  羟基酸 **26** 与醛缩合制备的, **26** 可由生物聚合物聚(*R*)-3-羟基丁酸(PHB)水解得到。

## 6.27 1,3-二硫杂环己烷(1,3-二噻烷)



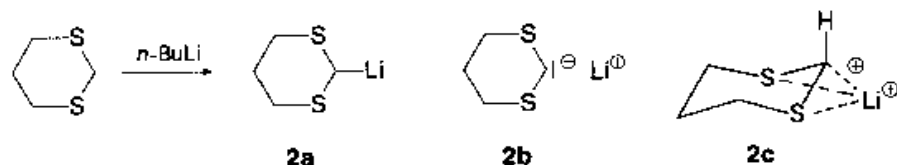
**A-C** 1,3-二噻烷是 1,3-二硫杂环戊烷(见 102 页)的环同系物, 也是甲醛的二硫缩醛类化合物。

2-位取代的 1,3-二噻烷化合物可由醛或酮与 1,3-二硫醇通过环缩合反应制备。



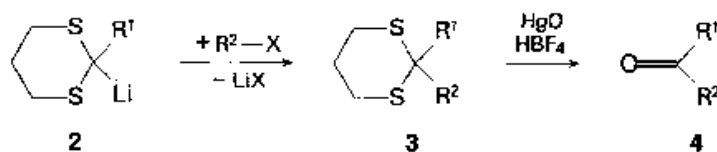
1,3-二噻烷类化合物在碱性水溶液中或稀酸条件下并不水解, 但在重金属化合物, 如氧化汞的四氟硼酸溶液存在的条件下, 较容易发生裂解开环(脱硫成醛)。

尽管对 1,3-二噻烷类化合物的认识已有一段时间, 但是它们在有机合成中的重要性直到 1965 年才得到认可。Corey 和 Seebach 发现, 在  $-40^{\circ}\text{C}$  下, 1,3-二噻烷和 2-单取代的 1,3-二噻烷类化合物在 THF 溶液中与正丁基锂反应, 可生成相对稳定并且活化的 2-锂-1,3-二噻烷类化合物 **2**:



分子式 **2a** 中碳锂之间是以共价键表示的, **2b** 则反映出离子域的情况。碳负离子的稳定性受碳原子的占有  $2p_z$  轨道与硫原子的未占有  $3d$  轨道之间相互作用的影响( $p_{\pi}-d_{\pi}$  键)。如分子式 **2c** 所示, Eliel 已经证明平伏式 H-原子优先被锂取代。

2-锂-1,3-二噻烷类化合物可以与亲电试剂反应, 特别是可与卤代烃发生亲核取代反应:



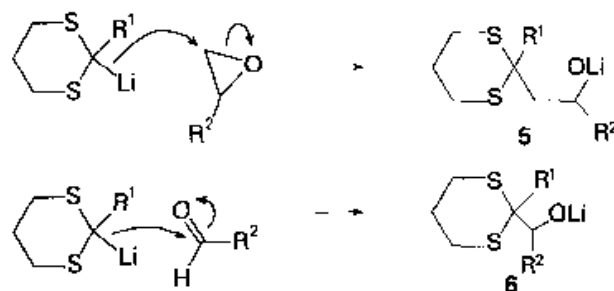
化合物 3 可通过去硫代缩醛化反应生成酮 4。

**E** “极性翻转”这个概念在这些反应的基础上得以发展，其定义是功能团中某个原子的极性通过衍生化而发生变化。2-锂-1,3-二噻烷在反应中可以看作是一个极化翻转的醛：尽管作为亲电试剂的醛不能直接与卤代烃发生反应，然而在这种情况下，反应可以按照  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4$  的途径进行。

化合物 4 也可以由一个酰基负离子与烷基卤反应生成，因此，2-锂-1,3-二噻烷类化合物也可以看作是酰基负离子的合成等效剂：

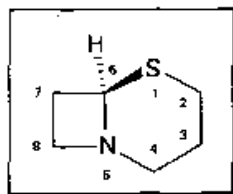


2-锂-1,3-二噻烷负离子在合成上的应用很多<sup>[133]</sup>。例如锂化物 2 可以与环氧乙烷或羰基化合物发生亲核加成反应：



$\beta$ -羟基酮可以由加成产物 5 得到，而由加成产物 6 则可以得到  $\alpha$ -羟基酮。

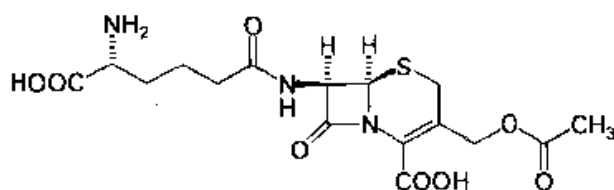
## 6.28 头孢烷(Cephams)



**A-C** 头孢烷是氢化 1,3-噻嗪环与氮杂环丁烷的稠合体系，与青霉烷一样（见 131 页），环上的编号依照 IUPAC 规则。头孢烷分子具有手性。

头孢菌素类化合物可由头孢烷制备，其中头孢菌素 C 作为冠头孢菌的代谢产物，在 1955 年由 Newton 和 Aberham 首次分离得到。1961 年通过化学方法和 X-射线衍射确证其结构。它可以看成是由 (R)- $\alpha$ -氨基己二酸与 7-氨基头孢烷

酸缩合而成, 后者为头孢菌素 C [(6*R*, 7*R*)-3-acetoxymethyl-7-amino-8-oxoceph-3-em-4-carboxylic acid]。

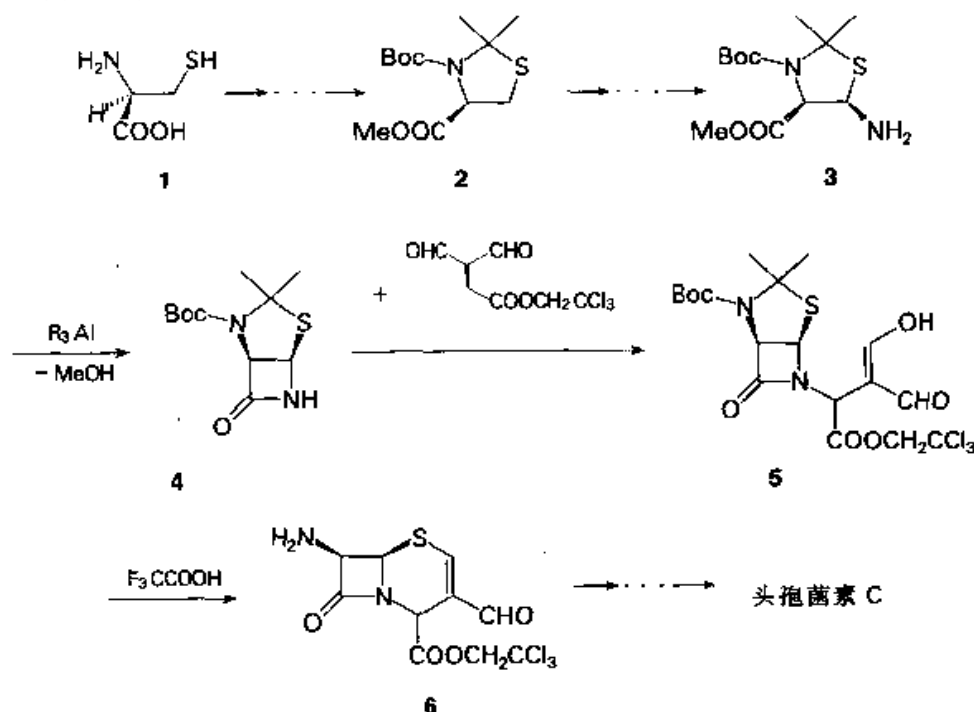


头孢菌素 C

与青霉素一样, 头孢菌素也含有氮杂环丁酮, 两者都属于  $\beta$ -内酰胺类抗生素 (见 131 页)。在青霉素中与该氮杂环稠合的是 1,3-噻唑烷, 而在头孢菌素中则是二氢-1,3-噻嗪。在这两类化合物中, 氮杂环丁酮上的不对称碳原子都是 *R* 构型, 而  $\beta$ -内酰胺环是产生生物活性重要部分: 它可引起酶 (主要是转肽酶) 中的氨基发生不可逆酰化反应, 而转肽酶是负责细菌的细胞壁中肽聚糖的合成的。

与青霉素相比, 头孢菌素具更广泛的抗菌活性, 抗药性也不及青霉素常见 (见 131 页)。 $\beta$ -内酰胺类抗生素对人体的低毒性是由于哺乳动物的细胞壁缺少肽聚糖以及相应的酶。

头孢菌素 C 的全合成由 Woodward 完成, 并于 1965 年在他的诺贝尔奖演讲中提及<sup>[134]</sup>, 这是复杂天然产物合成史上的一个里程碑。这个 16 步反应的全合成由半胱氨酸开始, 主要的反应特征如下:



选择 (+)-(R)-半胱氨酸 1 作为初始物决定了最终产物上 7-位碳原子的 *R*-构型。氨基和巯基可通过与丙酮的环缩合得到保护, 与叔丁氧羰基氯反应生成化合物 2。氨基的引入形成化合物 3, 之后得到氮杂环丁烷-2-酮 4; 接着经过两



[106]]):

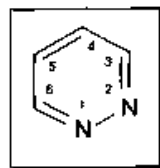
| R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>        | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>   | 名称   | 年份   |
|----------------|-----------------------|----------------|------------------|------|------|
|                | -O-CO-CH <sub>3</sub> | H              | -COOH            | 头孢噻吩 | 1962 |
|                |                       | H              | -COOH            | 头孢唑啉 | 1970 |
|                |                       | H              | COO <sup>-</sup> | 头孢匹罗 | 1988 |

头孢噻吩(cefatholin)的合成始于1962年,通过8与(2-噻吩基)乙酰氨的酰化反应制得。该产物对革兰氏阳性菌和抗青霉素的葡萄球菌都具有活性。头孢唑啉(cefazolin)在3-位侧链上发生了改变,该化合物同时还对革兰氏阴性菌具有活性。而头孢匹罗(cefpirome)则属于新一代头孢菌素,它具有高效、广谱,甚至对绿脓假单胞菌也具有活性;在 $\beta$ 内酰胺酶和体内新陈代谢的条件下仍然保持高稳定性。

头孢菌素通常在肠外使用,这些药物由于具有广谱低毒的特点而成为治疗细菌感染性疾病最常用的药物。 $\beta$ 内酰胺类抗生素药物在全球一年总额达110亿美元的抗生素类药物的销售中占有60%的份额,其中头孢菌素占40%,青霉素占20%。

头孢菌素的生物合成与青霉素类似,可由 $\delta$ -( $\alpha$ -氨基己二酰)半胱氨酰缬氨酸制备(见131页)。首先形成 $\beta$ 内酰胺环,接着在缬氨酸基团的 $\gamma$ 位而不是 $\beta$ 位发生碳氮键的裂解。然而,在酶催化条件下由青霉烷体系到头孢烷体系的转化也不能排除。

## 6.29 哒嗪



二嗪的同分异构体有哒嗪(1,2-二嗪)、吡嗪(1,4-二嗪)和嘧啶(1,3-二嗪),它们都可看作是吡啶环中相应位置上的CH被氮原子取代的产物。

**A** 根据电子衍射和微波光谱实验分析, 哒嗪是一个轻微扭曲的六边形平面结构(见图 6.17)。

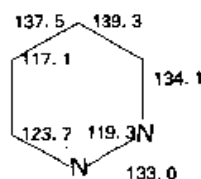
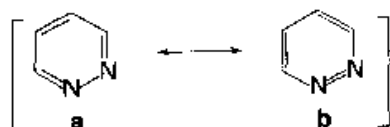


图 6.17 哒嗪的键参数 (键长: pm, 键角: 度)

因具有 N—N 单键特性, 所以哒嗪可以看成由结构式 **a** 和 **b** 所组成的共振体系, 其中结构 **a** 在共振杂化体中是主要的。

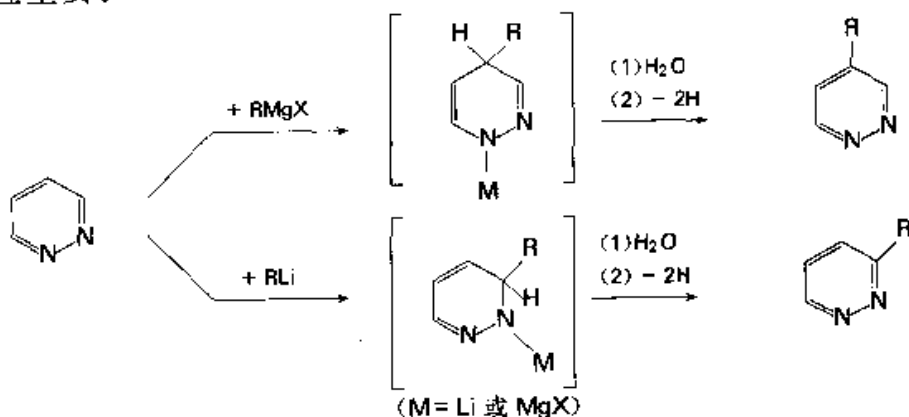


哒嗪的氢谱和碳谱与吡啶相似, 氮原子使得环上质子以及 3-位和 6-位碳原子的化学位移向低场偏移。

| UV(己烷)                        | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                        | $\delta$                           |
| 241(3.02)                     | H-3/H-6; 9.17                   | C-3/C-6; 153.0                     |
| 251(3.15)                     | H-4/H-5; 7.52                   | C-4/C-5; 130.3                     |
| 340(2.56)                     |                                 |                                    |

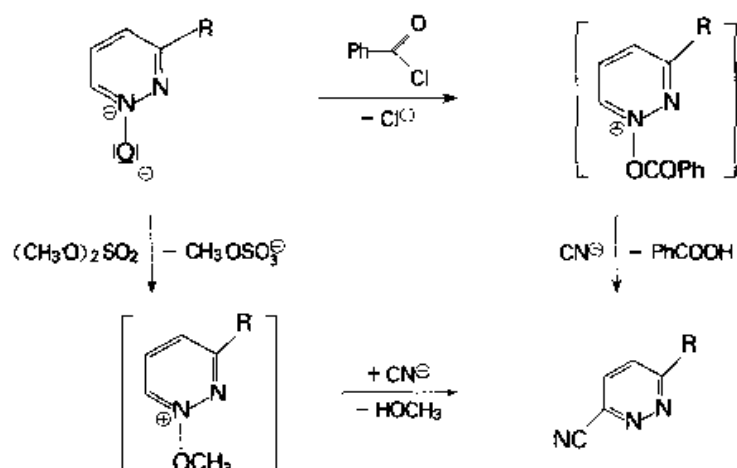
**B** 哒嗪的反应也与吡啶具有一定的相似性<sup>[136]</sup>, 例如在质子化、烷基化或者 N-氧化反应中, 亲电试剂都是进攻环上的氮原子。由于多了一个氮原子的致钝作用, 使得环上碳原子的  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  反应即使在活化取代基存在的情况下也很难进行。虽然如此, 在某些情况下, N-氧化又可以促进取代反应的进行。

哒嗪的亲核取代反应发生在 4-位碳上(如与格氏试剂<sup>[137]</sup>)或者 3-位碳上(与有机锂试剂)发生反应。相对来说, 这些反应不如吡啶的 Chichibabin 反应或者 Ziegler 反应重要:



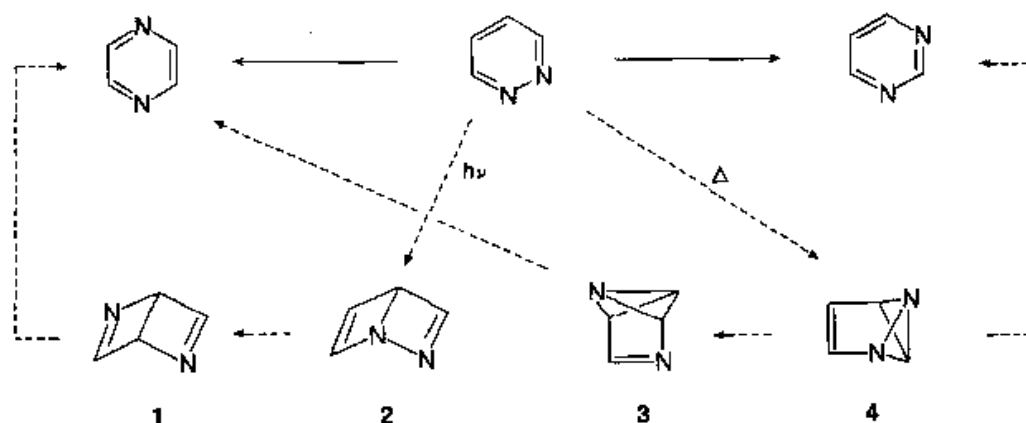
由 Reissert 反应类推, 3-取代-1-氧哒嗪与氰化物的取代反应应该发生在 6-位

碳上(见 273 页):



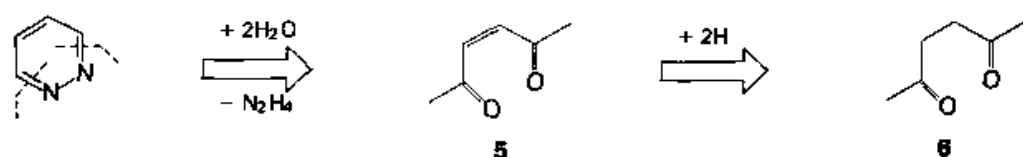
当吡嗪的 3-位或者 6-位上具有离去基团时,一些  $S_NAr$  反应(如与酰胺、胺、羟基金属)也可以顺利地进行。而在吡啶和喹啉类化合物(见 237 页)中表现出的侧链反应活性,在 3-和 4-甲基吡嗪类化合物也同样具有。

在许多二氮化合物之间的热化学和光化学转化也应值得注意。吡嗪类化合物可以通过热解反应异构化成嘧啶或吡啶类化合物。正如已被证明的一系列全氟和全氟烷基衍生物的热化学和光化学转化一样(见 243 页),吡嗪在  $300^\circ\text{C}$  时可转化为嘧啶。可能的反应历程是由于价态异构导致热异构化反应发生,中间体为二氮杂盆式结构(简化为 3 和 4)。

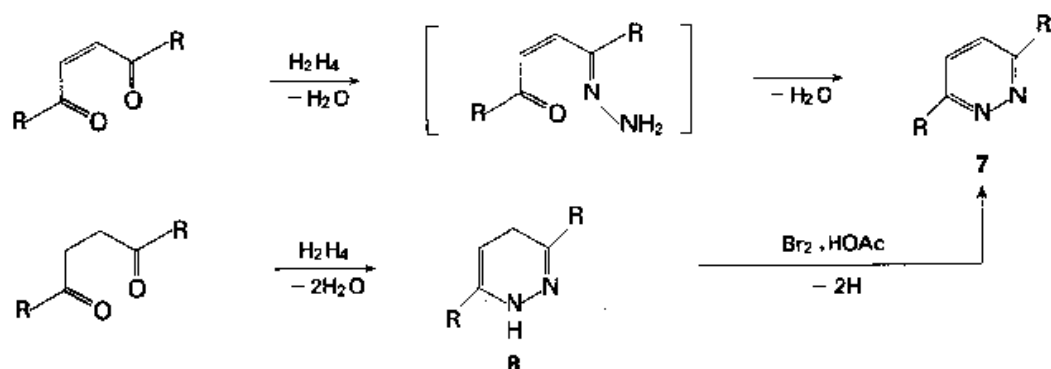


与之相反,吡嗪类化合物的光解反应得到的主要是吡啶类化合物,1,2-二氮的光化学异构化可能经过两种 Dewar 苯型中间体 1 和 2。

**[C]** 由吡嗪类化合物的逆合成分析可知:可以利用 1,4-二羰基化合物 5 和 6 以及肼作为反应的起始物。

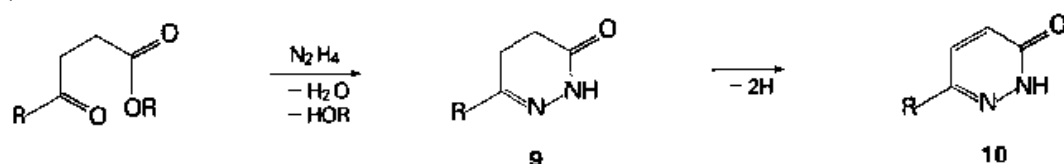


(1) 饱和的和  $\alpha, \beta$  不饱和的 1,4-二羰基化合物与肼发生环缩合反应, 经过中间体脎生成 1,4-二氢吡嗪化合物 8 或者吡嗪化合物 7。

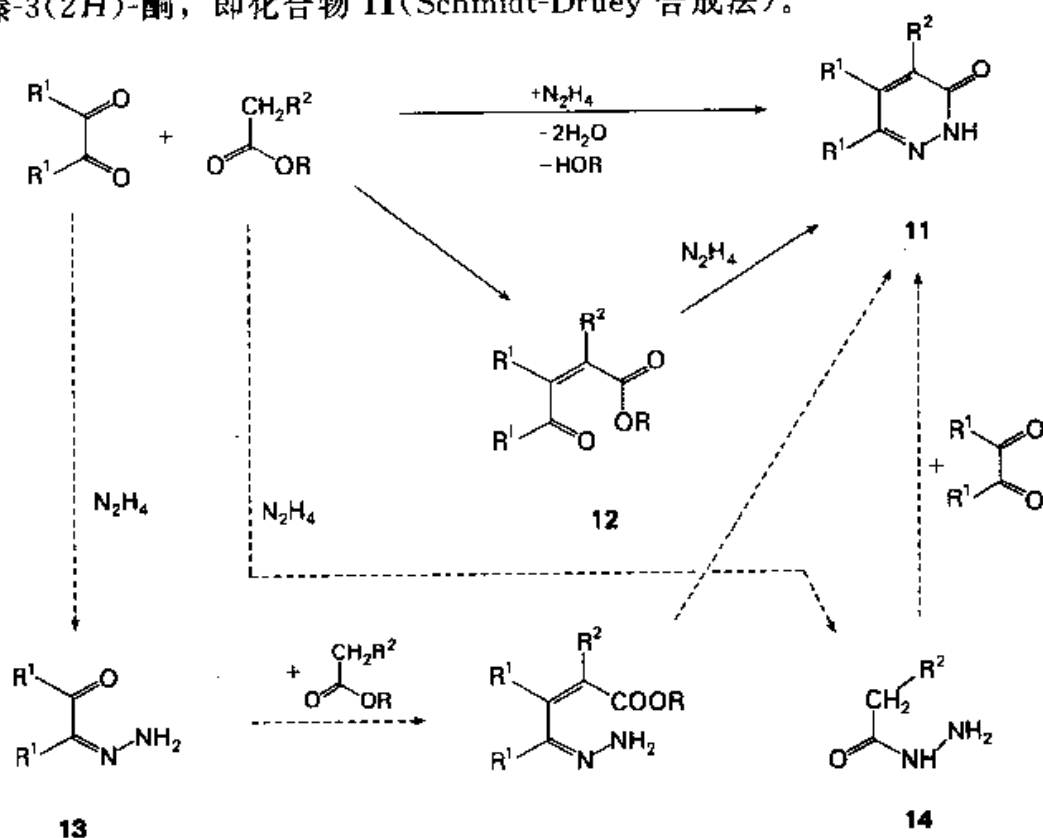


在冰醋酸和溴作用下, 化合物 8 脱氢生成化合物 7。缩合反应在无机酸存在下进行, 这样可以避免生成 *N*-氨基吡咯的竞争反应。

$\gamma$  酮羧酸或酯可以通过与肼的环缩合反应生成化合物 9, 后者再进一步脱氢生成 6-取代吡嗪-3(2*H*)-酮, 即化合物 10。

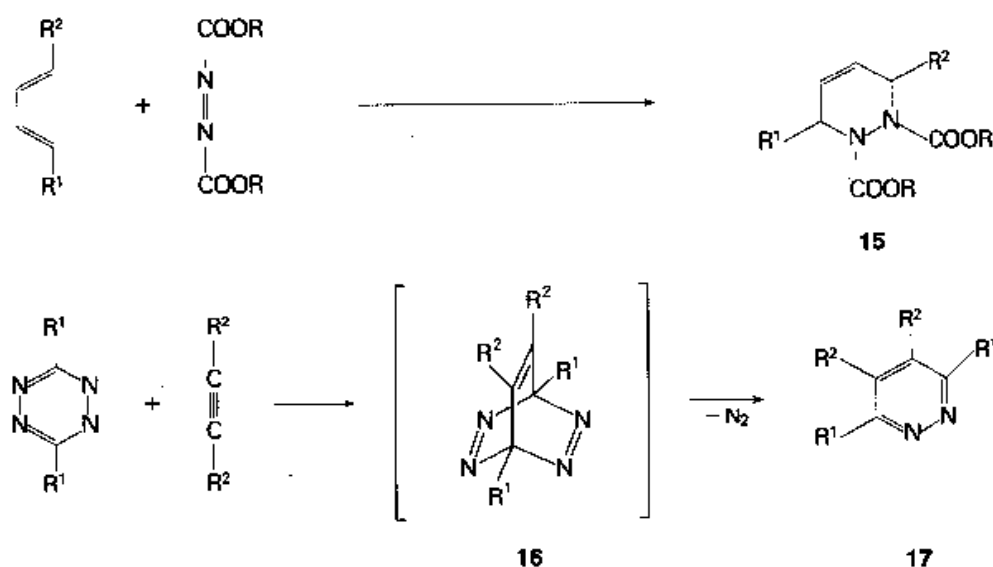


(2) 1,2-二酮化合物、 $\alpha$  活泼亚甲基酯和肼, 通过一锅煮的环缩合反应可生成吡嗪-3(2*H*)-酮, 即化合物 11 (Schmidt-Druey 合成法)。



首先, 1,2-二酮类化合物与  $\alpha$ -活泼亚甲基酯发生 Aldol 缩合反应, 生成的中间体 **12** 再与胍环合, 这与化合物 **9** 的形成相似。另外, 由 1,2-二羰基化合物得到的单脒 **13** 或由  $\alpha$ -活泼亚甲基化合物与胍作用生成的胍 **14** 都可以用来制备哒嗪-3-(2*H*)-酮类化合物。

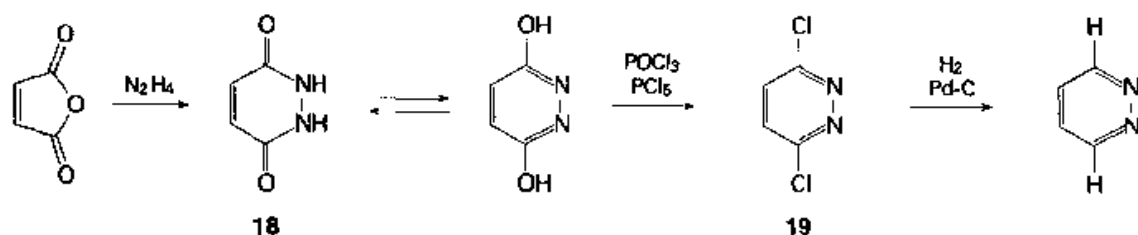
(3) 通过[4+2]环加成反应同样可以制备哒嗪类衍生物。如四氢化哒嗪类化合物 **15** 就是由 1,3-二烯烃与偶氮二羧酸酯通过 Diels-Alder 反应制备的; 而另一种方法是通过 1,2,4,5-四嗪化合物与炔烃发生加成反应得到化合物 **16**, 然后 **16** 再发生逆 Diels-Alder 反应, 脱去 1 分子氮气生成哒嗪类化合物 **17**。



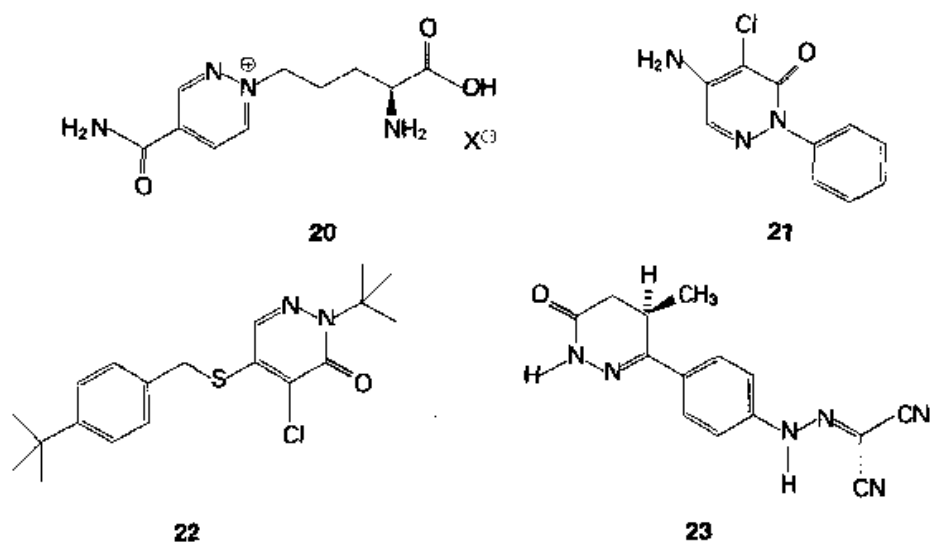
**D** 哒嗪, mp  $-8^{\circ}\text{C}$ , bp  $208^{\circ}\text{C}$ , 无色液体, 可溶于水和醇, 不溶于烃。在二嗪类化合物中, 哒嗪类化合物的碱性最强 [ $\text{p}K_{\text{a}}(\text{哒嗪})=2.3$ ,  $\text{p}K_{\text{a}}(\text{嘧啶})=1.3$ ,  $\text{p}K_{\text{a}}(\text{吡嗪})=0.4$ ]。然而, 所有二嗪类化合物的碱性都远小于吡啶 ( $\text{p}K_{\text{a}}=5.2$ )。哒嗪的偶极矩 ( $\mu=3.95\text{D}$ ) 大于嘧啶 ( $\mu=2.10\text{D}$ ), 而吡嗪的偶极矩为零。

经计算可知, 二嗪类化合物的生成焓为  $4397.8\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (1,2-二嗪)、 $4480.2\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (1,3-二嗪) 和  $4480.6\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (1,4-二嗪), 由此可以看出哒嗪的热力学稳定性要比嘧啶和吡嗪低  $83\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

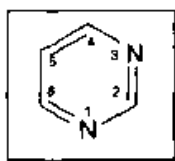
应用合成原理(1)(见 338 页), 哒嗪本身可由马来酸酐为原料制得: 马来酸酐与胍反应生成马来酰胍 **18**, 然后发生分子内的互变异构(见 264 页), 与  $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$  反应得到 3,6-二氯哒嗪 **19**, 化合物 **19** 在  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$  条件下被还原脱氢, 最终得到哒嗪。



相对来说，嘧啶衍生物在自然界中存在的很少。比如：嘧啶丝裂霉素的季铵盐化合物 **20**。一些嘧啶衍生物表现出一定的生物活性，并被用作除草剂和杀虫剂。例如：马来酰肼类化合物 **18** (植物生长抑制剂)；氯化嘧啶酮类化合物 **21** (杀草敏)/化合物 **22** (吡蚜灵)；而四氢嘧啶酮类衍生物 **23** (levosimendan) 则是一种全新的钙增敏剂类强心药，临床上用于治疗心力衰竭。



## 6.30 嘧啶



**A** 根据 X-射线衍射实验 (见图 6.18) 显示，嘧啶分子为一个扭转的六边形平面结构。

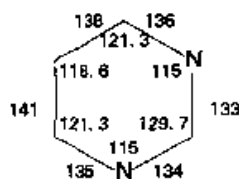
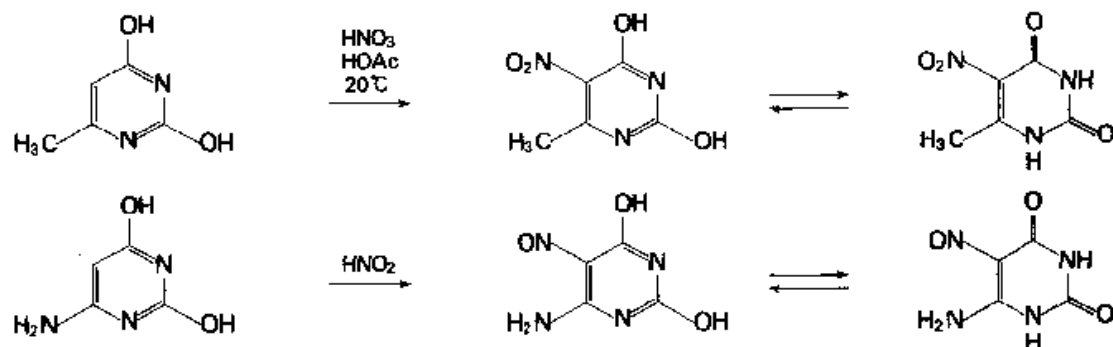


图 6.18 嘧啶的键参数 (键长: pm, 键角: 度)

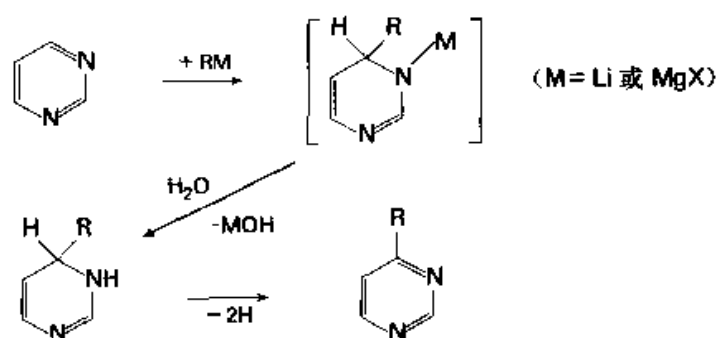
和吡嗪一样, 由于比吡啶环增加了一个氮原子, 所以对环上质子以及碳原子的去屏蔽效应更加强烈(见 227 页), 这可以从嘧啶的核磁共振数据看出来:

| UV(H <sub>2</sub> O) | <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) | <sup>13</sup> C-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) |
|----------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| λ/nm(ε)              | δ                                      | δ                                       |
| 238(3.48)            | H-2; 9.26                              | C-2; 158.4                              |
| 243(3.50)            | H-4/H-6; 8.78                          | C-4/C-6; 156.9                          |
| 272(2.62)            | H-5; 7.36                              | C-5; 121.9                              |

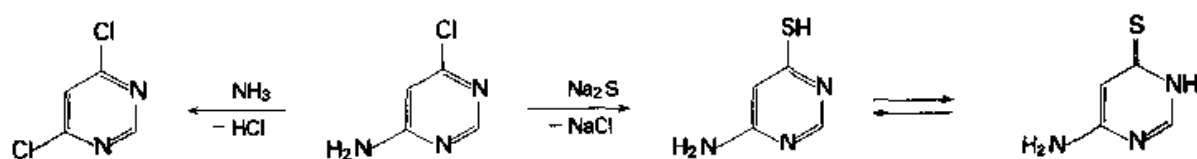
**B** 在反应中, 嘧啶可以看作是一个钝化的杂芳烃, 它的活性与 1,3-二硝基苯或 3-硝基吡啶相当。在嘧啶类化合物的质子化和烷基化反应中, 亲电试剂一般进攻环上的氮原子, 还没有发现母环碳原子上的亲电取代反应。给电子基(羟基, 氨基)可以提高嘧啶杂环系统的 S<sub>E</sub>Ar 反应的活性(两个给电子取代基可以使嘧啶的活性与苯相当, 而三个给电子取代基存在时相当于苯酚的活性)。例如给电子基的存在可以使 5-位发生硝化、亚硝化、氮甲基化和偶氮偶合反应:



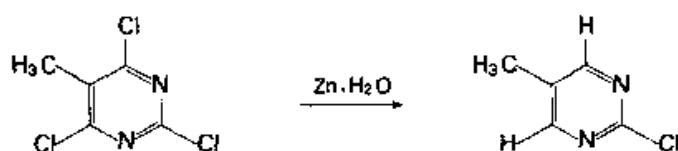
亲核进攻一般发生在 2-位, 4-位和 6-位上, 对嘧啶本身来说, 已知的例子较少, 例如: 加入有机金属试剂可以生成 3,4-二氢嘧啶, 后者可以进一步脱氢得到嘧啶类化合物。



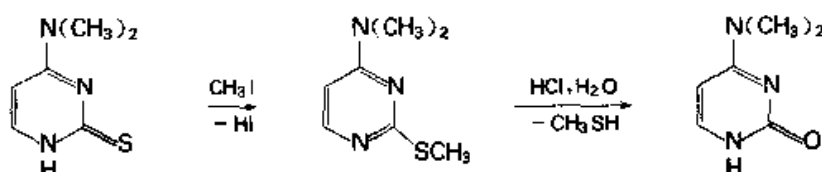
然而, 2-,4-或 6-取代的卤代嘧啶的亲核取代反应(比如与氨基化合物, 胺, 醇, 硫化物)被广泛地应用于制备具有功能作用的嘧啶类化合物。例如:



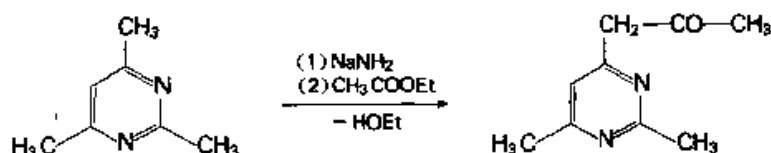
在这些  $S_NAr$  反应中, 在 4-位和 6-位上的反应速度比在 2-位上要快。在弱碱如碳酸钙或者氧化镁存在下, 嘧啶环可以通过  $H_2/Pd$  的作用在所有的位置上发生脱卤反应。而在水或者弱碱性介质中, 通过锌粒的作用, 可以选择性地在嘧啶环的 4-位和 6-位发生脱卤反应:



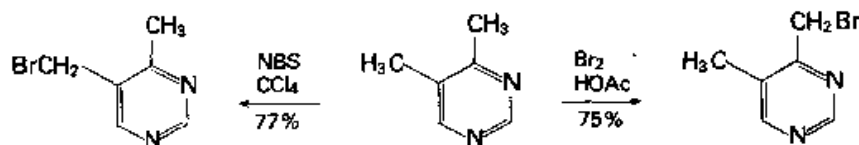
2-位和 4(6)-位上烷硫基的引入通过相应的硫代酮的  $S$ -烷基化反应很容易实现, 同时, 烷硫基又可以被亲核试剂取代, 比如胺或水:



嘧啶杂环体系表现出典型的吡嗪类化合物的侧链反应活性。2-位、4-位或 6-位上的甲基都可以发生 Aldol 缩合反应(在路易斯酸条件下与醛反应)或者 Claisen 缩合反应(在强碱性条件下与酯反应), 而且这些反应一般都优先在 4-位上进行, 例如:



嘧啶侧链反应的区域选择性可以通过控制反应条件来实现, 这是在 4,5-二甲基嘧啶的溴化反应中发现的<sup>[138]</sup>。溴化反应在离子状态下(溴的乙酸溶液)优先在 4-位甲基上进行, 而在自由基状态下(NBS 的四氯化碳溶液)则优先在 5-位甲基上进行:



**C** 通过嘧啶的逆合成分析(见图 6.19)可知, 由路线 a 回推, 即在 4-位和 6-位碳上加入水分子, 使 1-位氮和 6-位碳以及 3-位氮和 4-位碳之间的碳氮键发生裂解, 可推出 1,3-二羰基化合物和一个具有脒的  $N-C-N$  结构类型的化合物作为起始原料。而按路线 b 回推, 即先在 2-位碳上加入 1 个水分子, 接着断开 2-位碳与 1-位氮或 3-位碳之间的化学键, 可得到相应的化合物 1 或 2, 推出二氨基烯烃 3 和相应的取代羧酸作为起始原料。

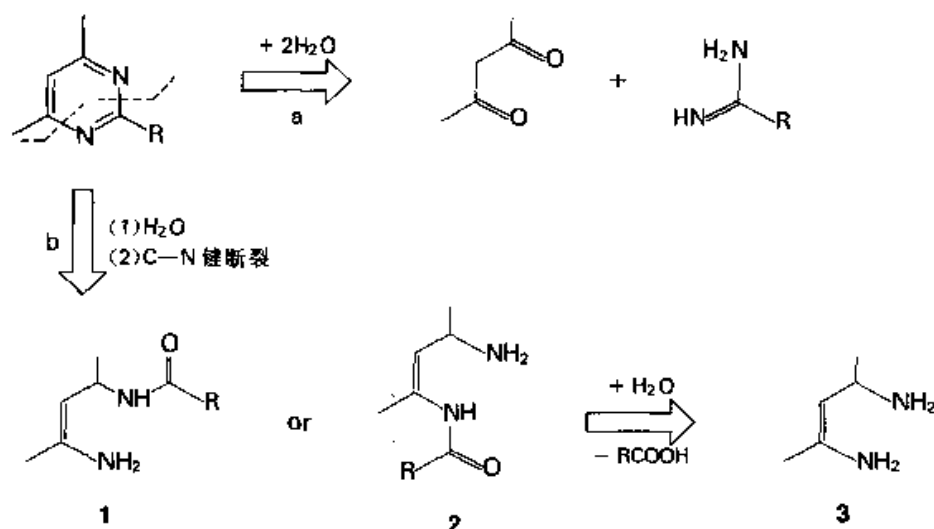
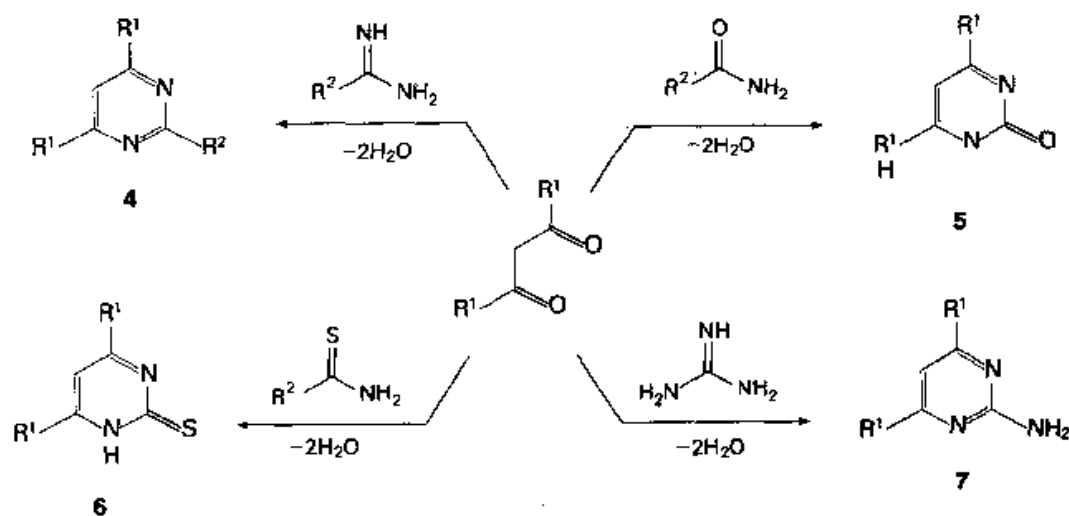


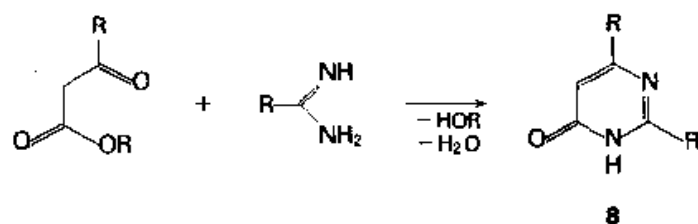
图 6.19 嘧啶的逆合成分析

下面给出几种嘧啶的合成方法<sup>[139]</sup>：

(1) Pinner 合成法 这是最常用的合成法，即由 1,3-二酮分别与酰胺、脲、硫脲以及胍类化合物发生环缩合反应生成相应的 4,6-二取代和 2,4,6-三取代嘧啶化合物 4，2-嘧啶酮类化合物 5，2-硫代嘧啶酮类化合物 6，以及 2-氨基嘧啶类化合物 7<sup>[140]</sup>。

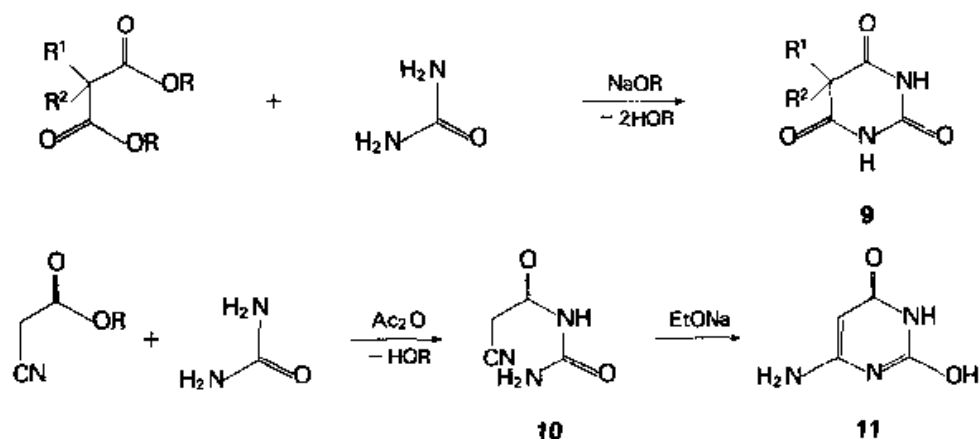


$\beta$  酮酯类化合物也可以通过类似的方法生成嘧啶-4(3H)-酮，即化合物 8：

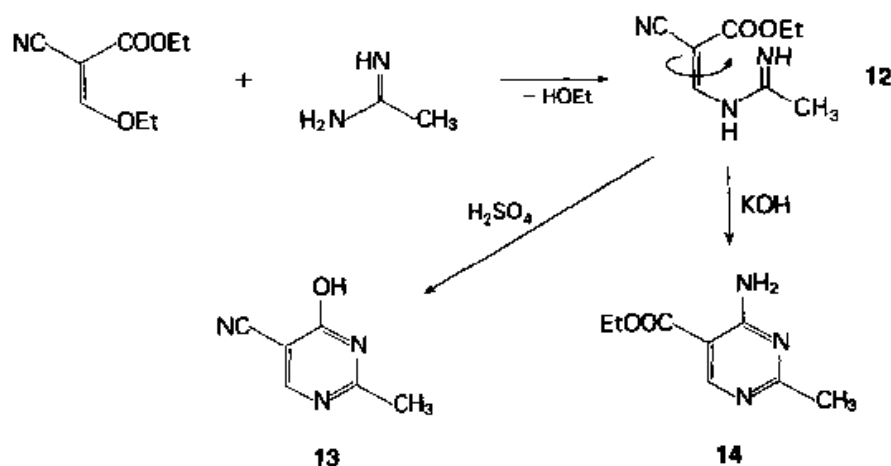


在碱催化下，具有 N—C—N 结构的合成子(如脲)可与丙二酸酯发生缩合反

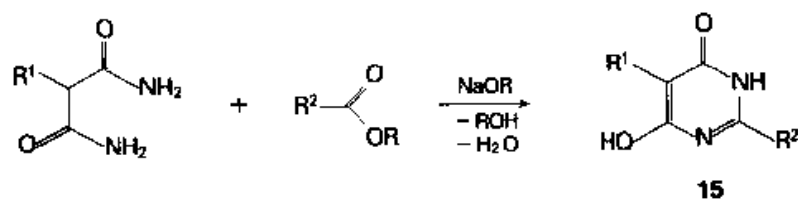
应生成巴比妥酸衍生物(例如化合物 9), 也可以和氰乙酸酯反应得到氰乙酰基化合物(例如化合物 10), 经进一步修饰生成 6-氨基-2-羟基嘧啶-4(3H)-酮(例如化合物 11):



掩蔽的  $\beta$ -二羰基体系也可以用作 1,3-二亲电试剂。2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯与乙脒的 Pinner 环缩合反应表明, 中间体 12 的成环方向是受反应介质控制的: 在酸性介质中, 化合物 12 通过与酯基反应生成化合物 13; 而在碱性介质中, 则通过与氰基反应得到化合物 14:

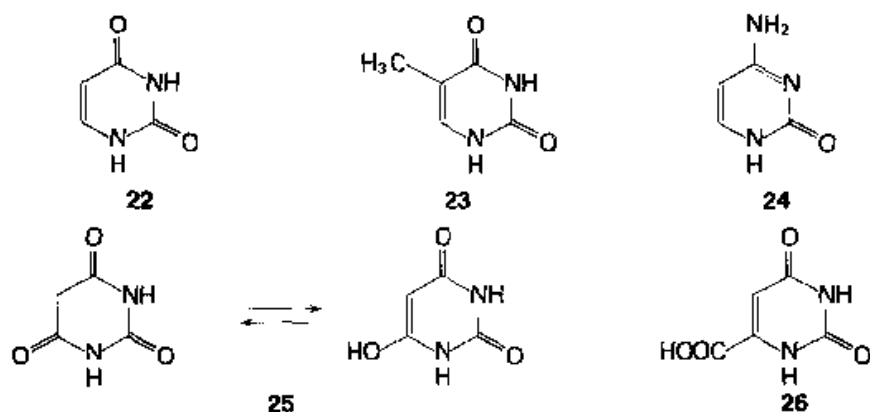


(2) Remfry-Hull 合成法 在碱催化作用下, 丙二酰胺类化合物与羧酸酯类化合物发生环缩合反应, 生成 6-羟基嘧啶-4(3H)-酮, 即化合物 15。相比之下, 通过 1,3-二氨基丙烯或者丙烷制备嘧啶类化合物的方法显得没那么重要。



尿嘧啶和胸腺嘧啶衍生物可以通过氰乙酸与 *N*-烷基化的氨基甲酸酯类化

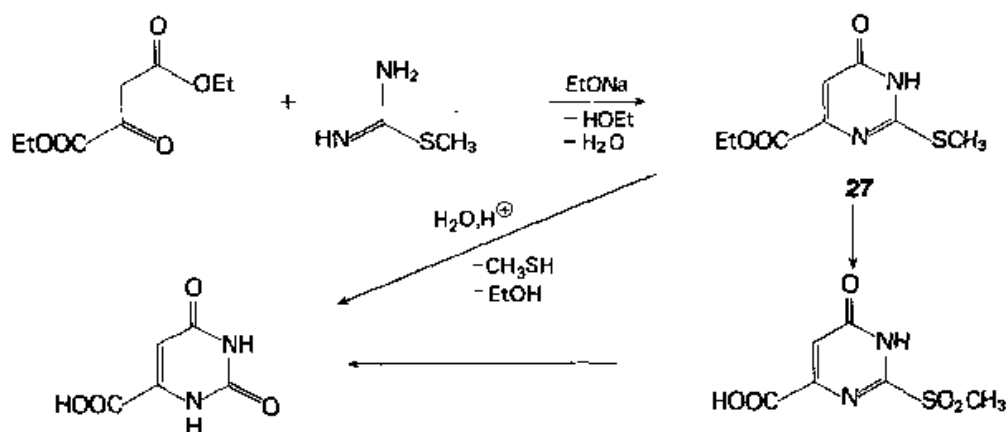




这些化合物以互变异构的形式存在，羟基嘧啶倾向于以内酰胺形式存在，而氨基嘧啶则主要以烯胺的形式存在(见 354 页)。

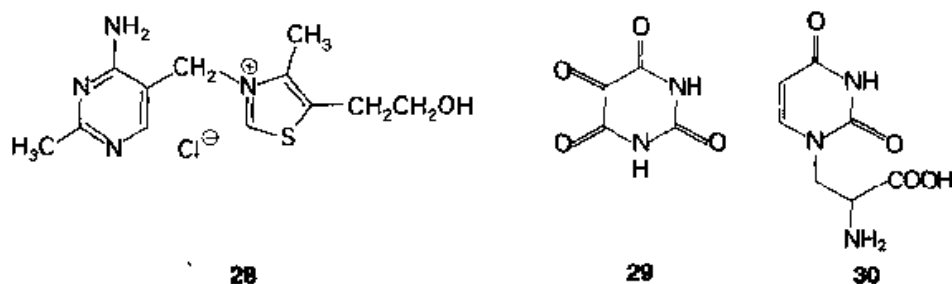
**巴比妥酸** mp 245°C,  $pK_a=4$ , 环酰脲衍生物的一种，可通过尿素与丙二酸在  $POCl_3$  作用下或者与丙二酸酯在乙醇钠条件下缩合而成<sup>[143]</sup>。

**乳清酸** 是几乎所有天然嘧啶衍生物的生物合成中的一个关键化合物。它是通过 2-巯基丁二酸二乙酯与 *S*-甲基异硫脲发生环缩合反应，得到的 2-甲硫基中间体 27 直接水解，或者氧化水解制得的。

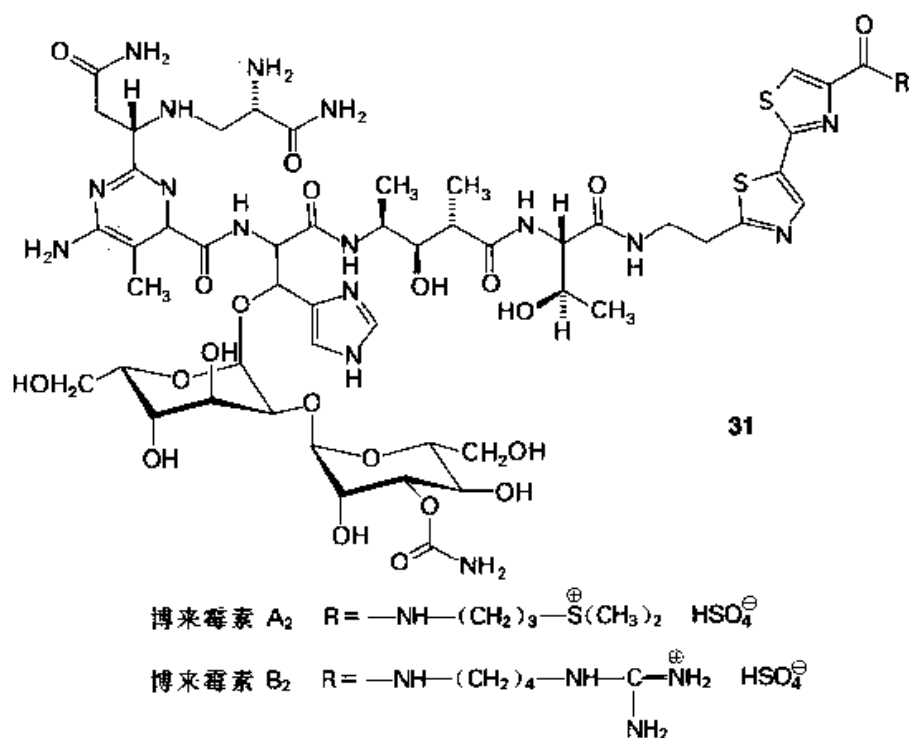


许多天然产物都可以看作是嘧啶的衍生物。如“嘧啶碱类”的胸腺嘧啶、胞嘧啶和尿嘧啶(22~24)是合成核酸的重要原料；在自然界中十分稀少的 5-甲基胞嘧啶(从大肠杆菌的噬菌体中提取得到)和 5-羟甲基胞嘧啶(从埃希氏菌属的杆菌病毒中得到)。

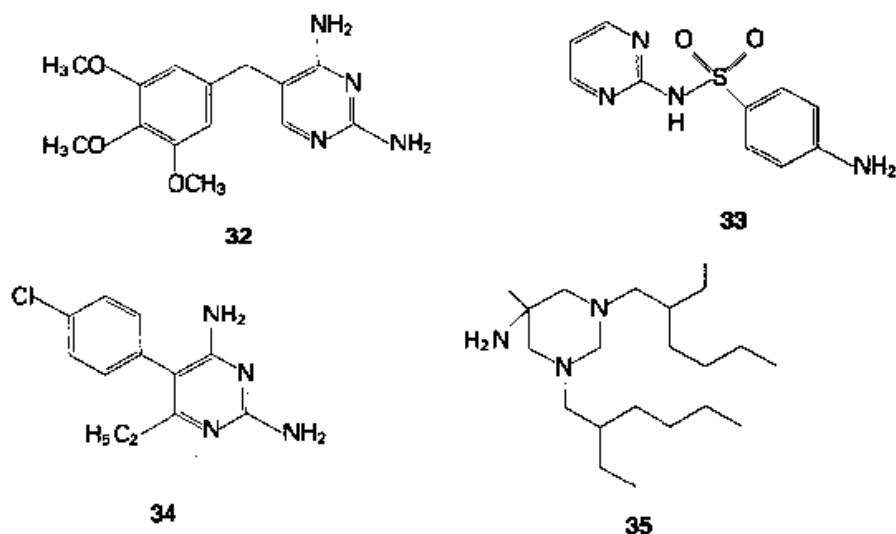
**维生素 B<sub>1</sub> 28(硫胺素)** 存在于酵母菌、糠及各种谷类中。有很多种工业制备方法<sup>[144]</sup>。



生物体内的尿酸通过氧化降解可生成四氧嘧啶 **29** (见 355 页)。尿嘧啶丙氨酸 **30** 是一种具有尿嘧啶结构的非蛋白  $\alpha$ -氨基酸, 它存在于某些特定类型的阿拉伯胶的种子中。一些嘧啶类抗生素, 特别是那些由链霉菌分离得到的, 具有很强的抗肿瘤活性, 例如具有复杂结构的博来霉素 **31**, 其市场上销售的产品是由不同类型的博来霉素组成的, 主要是博来霉素 A<sub>2</sub> (55% ~ 70%) 和 B<sub>2</sub> (25% ~ 32%)。

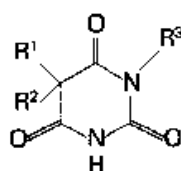


嘧啶环结构存在于许多药品的分子结构中。比如化疗剂甲氧苄氨嘧啶 **32** 和磺胺嘧啶 **33**、二氢叶酸还原酶抑制剂乙胺嘧啶 **34**, 以及由六氢嘧啶得到的口服抗菌药物海克替啶 **35**:



一些 5,5-双取代巴比妥酸 **25** (或盐) 的衍生物也用作治疗药品: 第一个被用

于临床的是 5,5-二乙基巴比妥酸 **36** ((E. Fischer 1903, veronal, barbital)); 巴比妥及其钠盐可以用作镇静剂, 如苯巴比妥 **37** 和环己巴比妥 **38**, 后者药效要更强一些<sup>[145]</sup>。甲苯巴比妥 **39** 是一种抗癫痫药物, 而硫喷妥 **40** 则被用作局部麻醉药。目前由于巴比妥类镇静剂药物的毒性和依赖性, 已经被其他类型药物所代替。



**36:**  $R^1 = R^2 = C_2H_5$ ,  $R^3 = H$

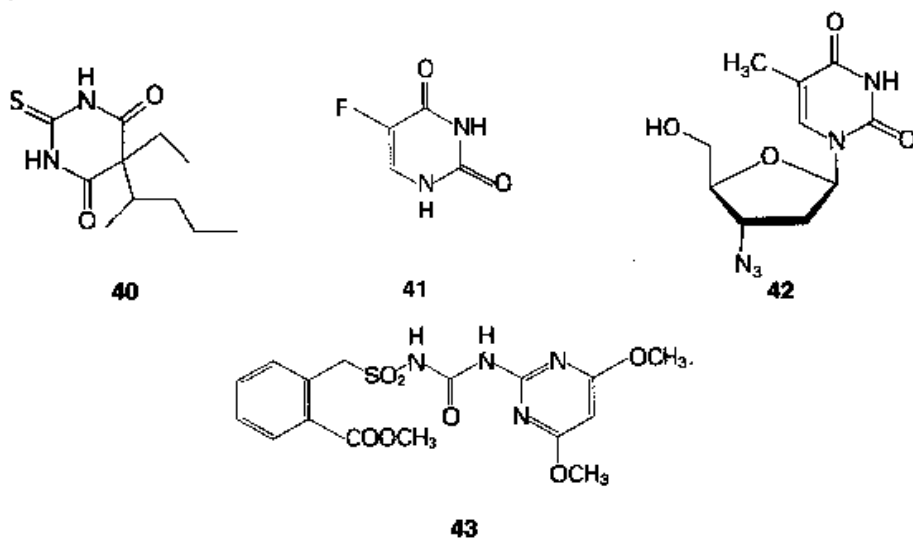
**37:**  $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2 = C_6H_5$ ,  $R^3 = H$

**38:**  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 =$  (cyclohexyl),  $R^3 = CH_3$

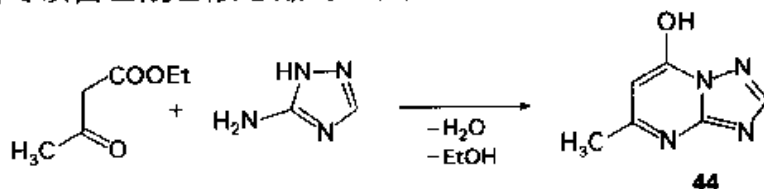
**39:**  $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2 = C_6H_5$ ,  $R^3 = CH_3$

5-氟尿嘧啶 **41** 是一种抗肿瘤药物, 齐多夫定 **42** (3'-叠氮-2',3'-脱氧胸苷, AZT) 是一种治疗 HIV 疾病的重要药物, 乳清酸 **26** 可以用于治疗代谢紊乱。

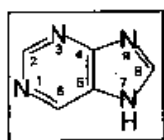
由嘧啶和 1,2,4-三嗪衍生的磺酰脲类化合物目前作为除草剂的生长调节剂越来越受到重视, 如除草剂苄嘧磺隆 **43**。



大部分感光材料都含有 7-羟基-5-甲基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶 **44**, 作为感光乳剂稳定剂, 它可以由乙酰乙酸乙酯与 3-氨基 1,2,4-三唑发生环缩合反应制备<sup>[146]</sup>。



## 6.31 嘌呤



**A** 由于历史原因, 嘌呤的编号(咪唑并[4,5-*d*]嘧啶)并不完全遵守 IUPAC 规则。嘌呤的 X-射线衍射实验表明, 咪唑环具有平面结构, 而与之拼合的嘧啶环略偏离这个平面(见图 6.20)。嘌呤具有两个互变异构体, 分别是 7*H*-嘌呤 **1** 和 9*H*-嘌呤 **2**, 它们在溶液中具有相同的浓度(环状互变异构), 而在固体状态时则几乎都是以 7*H*-式存在。

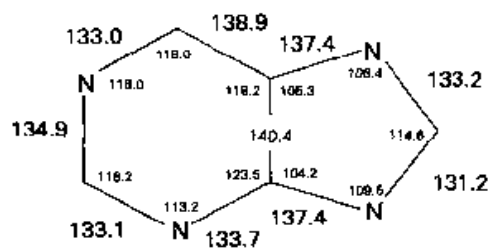
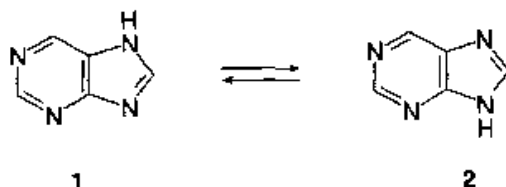


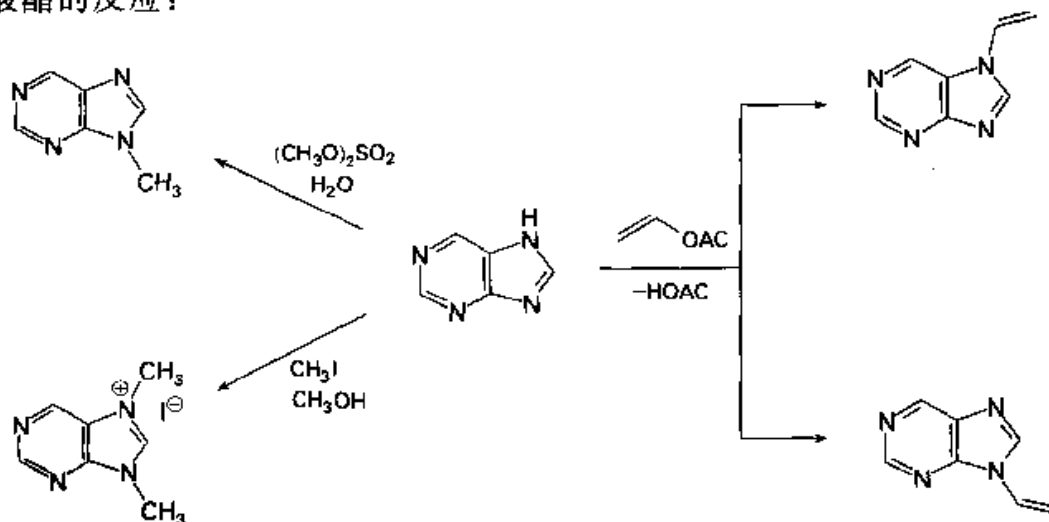
图 6.20 嘌呤的键参数(键长: pm, 键角: 度)



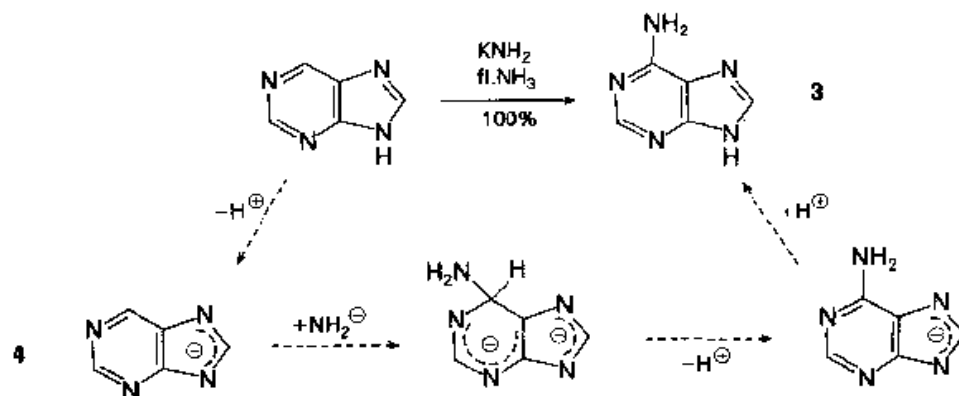
嘌呤中嘧啶环的核磁共振数据(见 342 页)与它们的母环数据相似, 而嘌呤中咪唑环上质子的化学位移与母环相比明显向低场移动。

| UV(甲醇)                        | $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO-}d_5)$ |
|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                          | $\delta$                             |
| 363(3.88)                     | H-2; 8.99                         | C-2; 152.1    C-6; 145.5             |
|                               | H-6; 9.19                         | C-4; 154.8    C-8; 146.1             |
|                               | H-8; 8.68                         | C-5; 130.5                           |

**B** 嘌呤与亲电试剂和亲核试剂都可以发生反应<sup>[147]</sup>。质子化反应发生在 N-1 上, 而烷基化反应一般是在 N-7 或 N-9 上, 如嘌呤与硫酸二甲酯、碘甲烷和乙烯乙酸酯的反应:

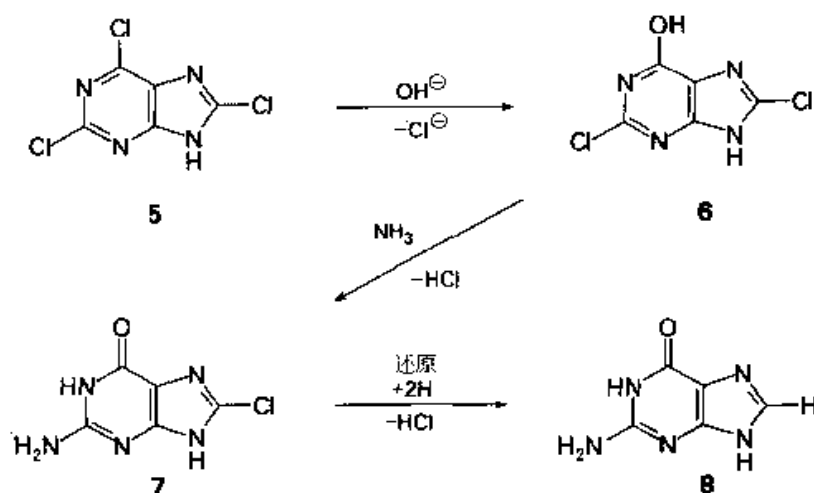


嘌呤，卤代嘌呤，烷氧基嘌呤和烷硫基嘌呤都可以发生亲核取代反应( $S_NAr$ )。例如，嘌呤与  $\text{KNH}_2$  在液氨中发生 Chichibabin 反应(见 234 页)生成 6-氨基嘌呤(腺嘌呤)3:



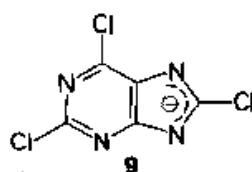
由于中间体 4 中 7,9-位上离域负离子的静电效应，使得氨基优先进攻嘌呤环的 6-位。

卤素作为离去基团在嘌呤环上离去的难易程度是：6-位 > 2-位 > 8-位，这可以从 2,6,8-三氯嘌呤 5 合成鸟嘌呤 8 的反应中看出。



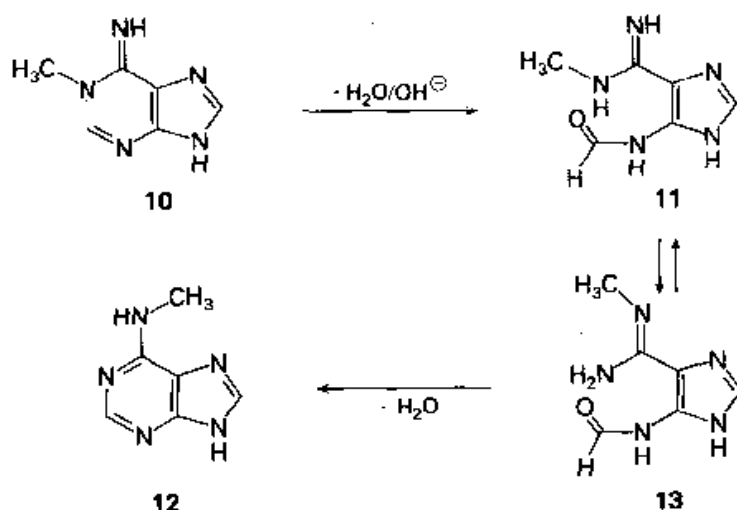
在氢氧化钠的作用下，化合物 5 中 6-位上的氯被羟基取代生成 2,8-二氯-6-羟基嘌呤 6，6 与氨气反应在 2-位碳上引入一个氨基生成 8-氯鸟嘌呤 7，还原氢化得到鸟嘌呤 8。

然而，与实验结果相反的是，按照 Fukui 的 FMO 理论计算得出的嘌呤的前线轨道系数来分析，化合物 5 的选择性亲核取代是不可能的。人们认为这是由于先形成阴离子 9 的原因：



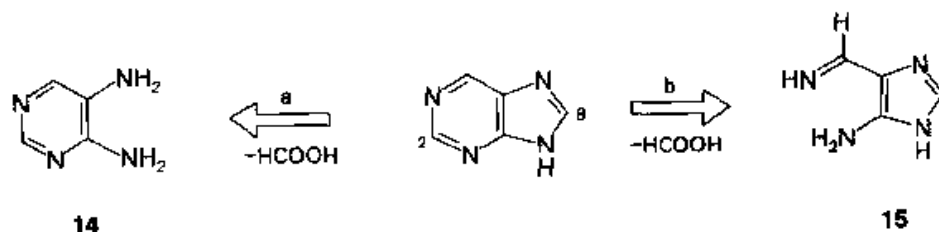
当 **9** 不能形成时, 例如, 在 9-烷基-2,6,8-三氯嘌呤中, 亲核取代首先发生在咪唑环的 C-8 上。

在嘌呤体系中, 环变换也同样可以发生。例如, 6-亚氨基-1-甲基-1,6-二氢嘌呤 **10** 在碱性溶液中可以异构化成 6-甲氨嘌呤 **12**:



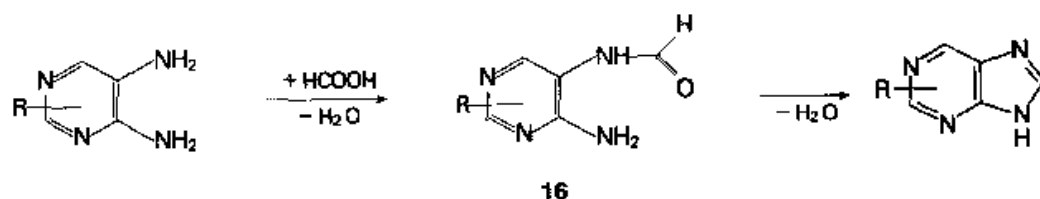
首先, 是水分子进攻 C-2 导致嘧啶环断裂生成咪唑衍生物 **11**, **11** 的互变异构体 **13** 通过 Dimroth 重排反应<sup>[148]</sup> (见 167 页) 再次环合得到 **12**。

**C** 通过对嘌呤进行逆合成分析, 可以发现很重要的一点: C-2 和 C-8 都可看作是来自于甲酸, 这样便可得出两种不同的裂解路线 a 和 b:



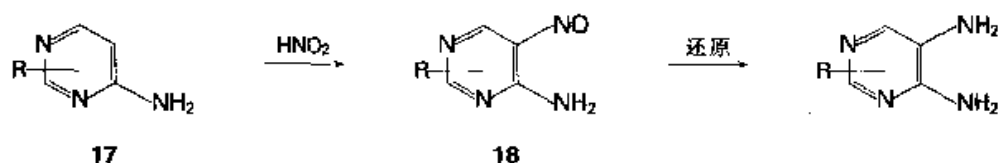
因此, 嘌呤的合成既可以由 4,5-二氨基嘧啶 **14** 作为起始物构建咪唑环的结构, 也可以由 4(5)-氨基-5(4)-亚氨基甲基咪唑 **15** 开始构建嘧啶环结构。

(1) Traube 合成法(1910) 这是一种常用的合成方法, 即由 4,5-二氨基嘧啶与甲酸或甲酸衍生物发生环缩合反应得到。

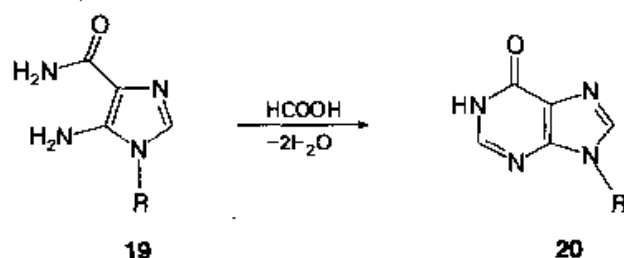


甲酰胺类化合物 **16** 是反应的中间体。甲酰胺<sup>[149]</sup>、甲脒、原甲酸酯、乙酸二乙氧基甲酯、Vilsmeier 试剂(DMF-POCl<sub>3</sub>)和二硫代甲酸都可以用作甲酸衍生物参加反应。4,5-二氨基嘌呤可以由 4-氨基嘌呤 **17** 经亚硝基化得到亚硝基化合

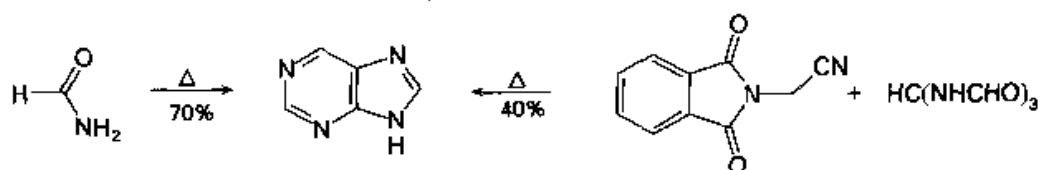
物 18, 再进一步还原得到:



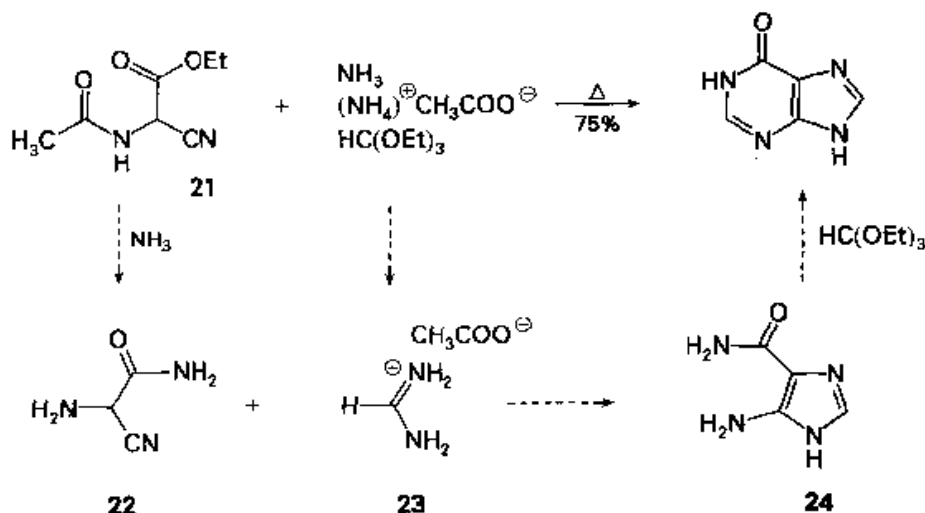
(2) 在某些情况下, 也可以通过 4,5-二取代咪唑和甲酸或其等价物发生环缩合反应合成嘌呤, 例如 1-烷基-5-氨基-4-咪唑甲酰胺 **19** 与甲酸反应生成 9-烷基嘌呤-6(1*H*)-酮 **20**:



(3) 嘌呤也可以通过简单的非环组分反应得到。例如, 甲酰胺的热分解反应, 或 *N*-氰甲基邻苯二甲酰亚胺与三甲酰氨基甲烷或甲脒的乙酸盐在甲酰胺或丁醇溶液中相互作用:



次黄嘌呤(见下页)可以通过类似的一锅煮方法得到, 即乙酰氨基氰乙酸酯 **21** 与  $\text{NH}_3$  的乙醇溶液、醋酸铵和原甲酸乙酯一起加热反应:

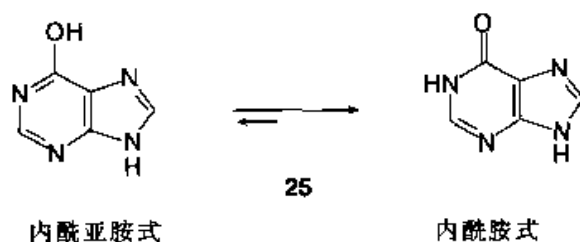


按照方法(2), 由氨基咪唑甲酰胺 **24** 可得到具有嘌呤环结构的化合物。而 **24** 是由氨基氰乙酰胺 **22** 与甲脒的乙酸盐 **23** 相互作用制备的, **23** 可以由氨气、乙酸铵和原甲酸酯反应得到。

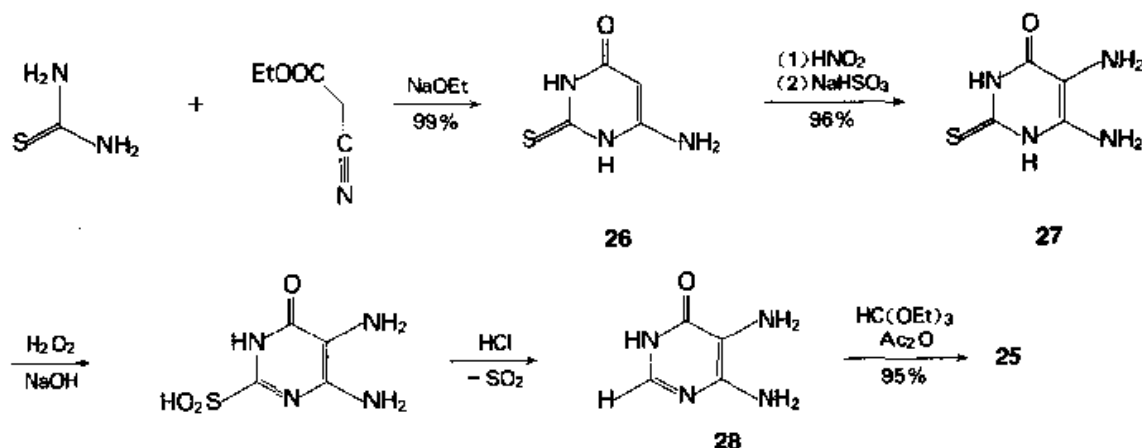
人们把这种类型的嘌呤合成方法叫做非生物合成(abiotic synthesis)<sup>[150]</sup>, 它的定义是通过化学方法用非生物材料进行生物体内所必需的物质合成。

**D** 嘌呤 mp216°C, 可溶于水, 具有弱碱性( $pK_a=8.9$ ), 最早是由 E. Fischer (1899)通过对 2,6,8-三氯嘌呤还原得到的。

次黄嘌呤 **25**(6-羟基嘌呤), 无论在固态还是溶液中, 主要都是以内酰胺的形式存在:

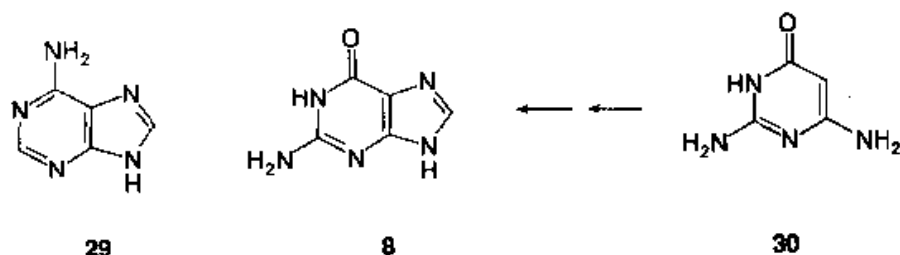


它可由 **21**—锅煮反应制备(见 353 页), 或者是参照 Traube 合成法, 由 4,5-二氨基-6-羟基嘧啶 **28**(以内酰胺形式存在)制备得到:

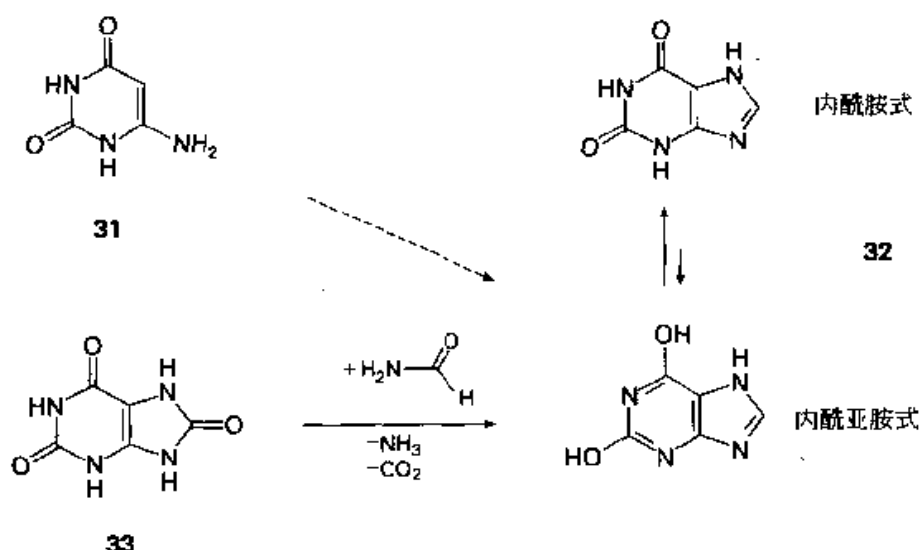


在碱催化下, 氰乙酸乙酯与硫脲发生环缩合反应生成 4-氨基-2-硫脲嘧啶 **26**, 引入第二个氨基得到化合物 **27**, **27** 氧化, 脱亚磺酸得 **28**, 同时放出二氧化硫气体。**28** 进一步与原甲酸乙酯缩合生成次黄嘌呤 **25**。

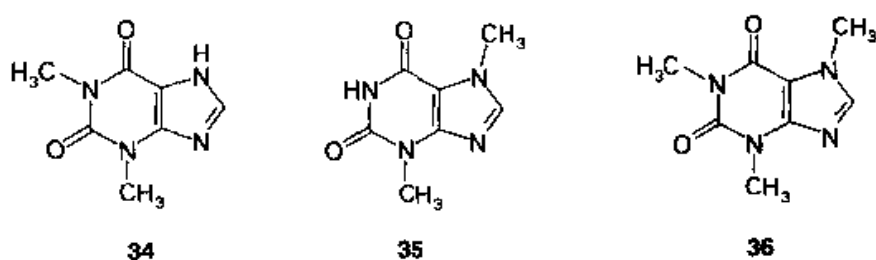
腺嘌呤 **29**(6-氨基嘌呤)和鸟嘌呤 **8**(2-氨基-6-羟基嘌呤)都可以通过核酸水解得到(见下)。腺嘌呤、鸟嘌呤通过与亚硝酸作用脱氨分别转化为次黄嘌呤和黄嘌呤。鸟嘌呤有两种合成方法, 一种是由 2,6,8-三氯嘌呤制备(见 351 页), 另一种是由氰乙酸酯和胍反应, 经过 2,4-二氨基-6-羟基嘧啶 **30** 得到:



黄嘌呤 **32** (2,6-二羟基嘌呤) mp 262°C, 化学性质与尿酸相似(见下), 可溶于酸和碱, 它的高氯酸盐微溶于水。黄嘌呤可以由氰乙酸酯与尿素反应, 经过中间体 4-氨基尿嘧啶 **31** 制备(参照 Traube 法则), 或者由尿酸 **33** 和甲酰胺加热反应得到(Bredereck 1950):

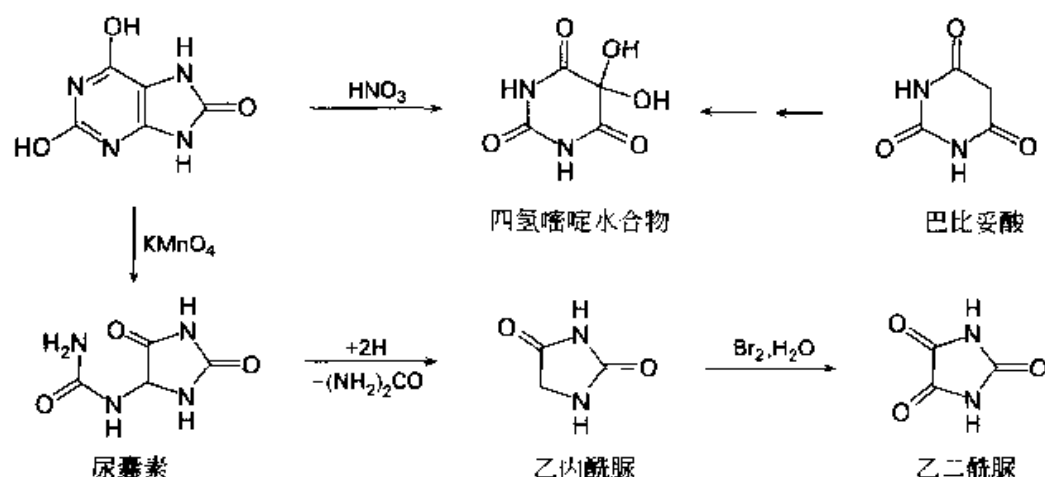


作为天然产物的茶碱 **34** (1,3-二甲基黄嘌呤)、可可碱 **35** (3,7-二甲基黄嘌呤) 和咖啡碱 **36** (1,3,7-三甲基黄嘌呤), 可以看作是以内酰胺形式存在的黄嘌呤的衍生物。茶碱存在于茶叶中, 临床用作利尿剂和冠状血管扩张剂。可可豆中包含的 5% 的可可碱与茶碱或咖啡碱相比, 是更强效的利尿剂。

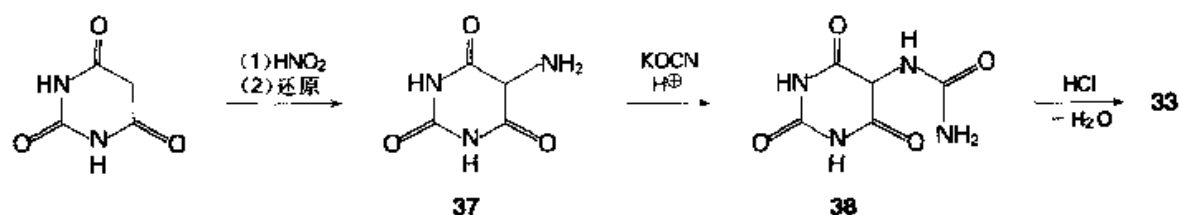


咖啡碱 也叫咖啡因, 熔点 263°C, 遇热可直接升华, 溶解性好于二甲基黄嘌呤, 咖啡因对中枢神经系统有刺激作用。可用液态二氧化碳从绿咖啡豆中提取得到<sup>[151]</sup>, 咖啡因也可以通过黄嘌呤, 茶碱或者可可碱与碘甲烷或硫酸二甲酯发生甲基化反应得到<sup>[149]</sup>。

尿酸 **33** (2,6,8-三羟基嘌呤) 1774 年由 Scheele 首次从泌尿结石中分离得到。在它的分子量被确定之后(Liebig and Mitscherlich 1834), 人们通过氧化降解的方法以及研究它与巴比妥酸、四氧嘧啶、尿囊素和乙内酰脲结构之间的关系确定了尿酸的结构(Liebig, Wöhler, Baeyer):



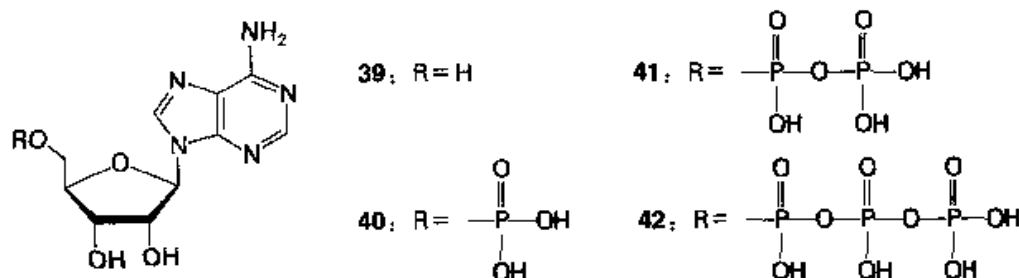
有人还利用了一个独立的合成反应确定了尿酸的结构(E. Fischer and Ach, 1895), 即通过丙二酸与尿素反应生成巴比妥酸(见 346 页)及它的 5-氨基衍生物 37, 37 用氰酸钾处理生成假尿酸 38, 后者通过环缩合生成尿酸 33:



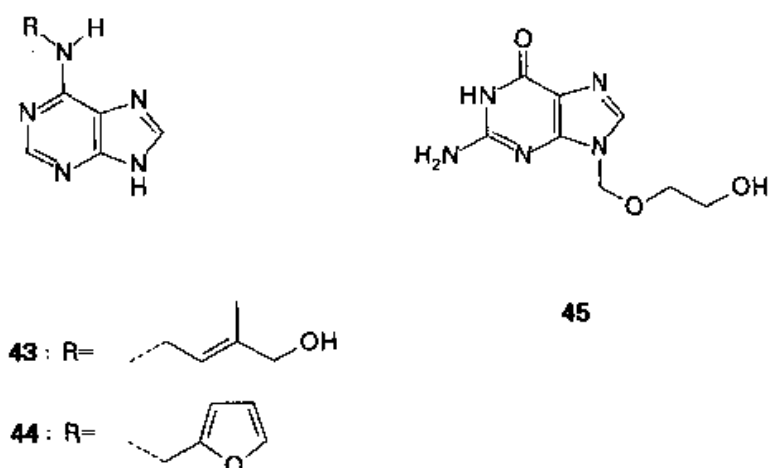
合成尿酸的一个更方便的方法是: 由 4,5-二氨基尿嘧啶与氯甲酸乙酯通过成环反应得到。

尿酸微溶于水和一些弱的二元酸中( $\text{pK}_{a1} = 5.4$ ,  $\text{pK}_{a2} = 10.6$ )。当尿酸在硝酸存在下加热、冷却后, 通入氨气时会呈紫色(Murexide 反应); 在  $\text{POCl}_3$  作用下, 尿酸可以反应生成 2,6-二氯-8-羟基嘌呤; 在更激烈的条件下, 甚至可以生成 2,6,8-三氯嘌呤。

嘌呤衍生物具有重要的生物学意义, 腺嘌呤和鸟嘌呤既可以以游离状态出现, 也可以以 *N*-苷(核苷类化合物, 如腺苷 39)和磷酸化 *N*-苷[核苷酸, 例如腺苷酸-5-磷酸盐 40(AMP), 腺苷酸-5-二磷酸盐 41(ADP), 腺苷酸-5-三磷酸盐 42(ATP)]两种形式存在, 同时它们还是核糖核酸和脱氧核糖核酸的重要组成部分。

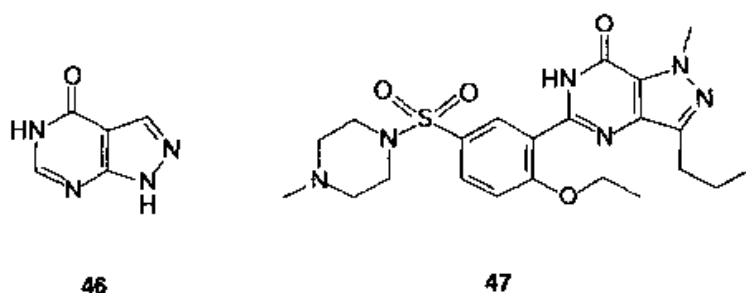


植物生长调节剂(植物激素)也叫细胞分裂素,是腺嘌呤的 6-位氨基被取代的衍生物<sup>[152]</sup>。如玉米素 43 作为一种天然的促细胞分裂素可以从玉米中分离得到;而具有更高活性的 6-苄氨基嘌呤(见 43/44,  $R=CH_2Ph$ )目前已被用于蔬菜保鲜;另外一个人工合成的细胞分裂素 44(呋喃甲基腺嘌呤)则被用于治疗与年龄有关的皮肤光损伤症(age-related photodamage of skin)。



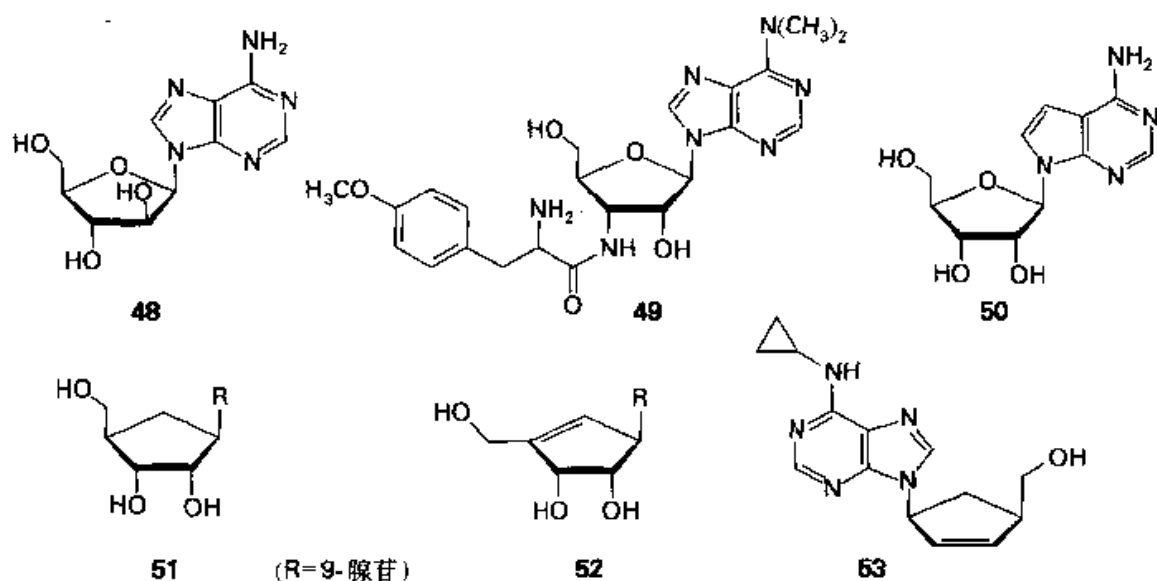
另外一个与医学有关的是鸟嘌呤衍生物无环鸟苷 45, 也叫阿昔洛韦, 它作为抗病毒药物用于治疗疱疹病毒感染。

嘌呤的电子等排体(比如吡唑并嘧啶和吡咯并嘧啶类化合物)也是药物中的重要结构单元。例如, 别嘌呤醇 46(allopurinol)(治痛风药物<sup>[153]</sup>)和西地那非 47(sildenafil)(V 型 cGMP 磷酸二酯酶抑制剂, 也称伟哥)。

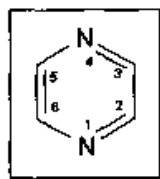


目前有许多已知的核苷类抗生素, 例如: 9- $\beta$ -D-阿糖腺苷(48)具有抗病毒和抗肿瘤活性; 嘌呤霉素(49)是细菌和哺乳类动物细胞进行蛋白质生物合成的抑制剂; 抗结核菌素(50, 作为嘌呤异构体, 可以从链霉菌获得)具有抗癌活性。

核苷的环状类似物同样具有生物活性, 51(Aristeromycin, 芒霉素)具有抗菌生物活性; 52(Neplanocin)具有抗肿瘤活性<sup>[154]</sup>; 53(Abacavir, 阿巴卡韦)是目前人工合成的抗 HIV 病毒效果最好的抑制剂之一, 可选择性地抑制 HIV-1 和 HIV-2 病毒的复制<sup>[155]</sup>。



## 6.32 吡嗪



**A** 吡嗪的结构已经通过 X-射线衍射和电子衍射实验得到了确定，它是一个具有  $D_{2h}$  对称的六边形平面，吡嗪的碳碳键键长与苯十分相近(139.7pm，见图 6.21)。

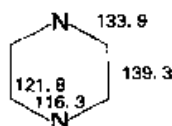
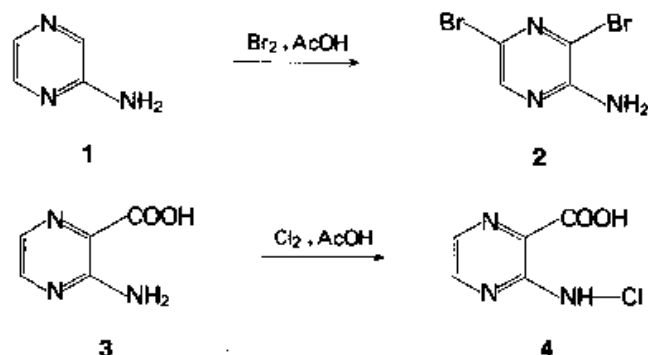


图 6.21 吡嗪的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

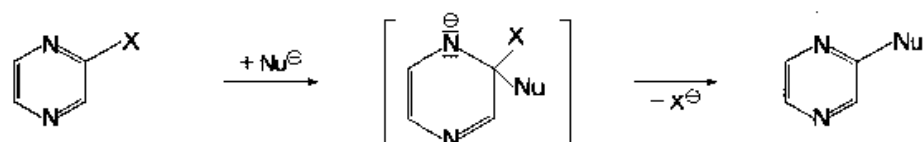
对称的 1,4-二嗪结构可以从氢谱和碳谱( $CDCl_3$ )的数据上反映出来: 环上质子在氢谱中只有一个信号( $\delta=8.60$ ), 环上的碳原子在碳谱中也同样只有一个信号( $\delta=145.9$ )。吡嗪的紫外最大吸收为 261nm(3.81), 267nm(3.72)和 301nm(2.88)(水)。

**B** 与其他二嗪一样，吡嗪的反应性质也是由环上的两个氮原子决定的，它们可以被亲电试剂进攻，例如质子化反应和氮上的氧化反应，但是同时也使环上碳原子的反应活性大大钝化。因此，只有很少的  $S_EAr$  反应可以发生，如卤代反应，且只有中等的产率。给电子取代基，如氨基，可以活化杂芳环，而且是邻、对位定向。不过这也取决于环上其他取代基团的存在情况，例如 2-氨基吡嗪 1 容易发生环上的卤代反应生成化合物 2，而化合物 3(3-氨基吡嗪-2-羧酸)则不能发生环上的取代，只能发生氮上的卤代反应生成化合物 4:

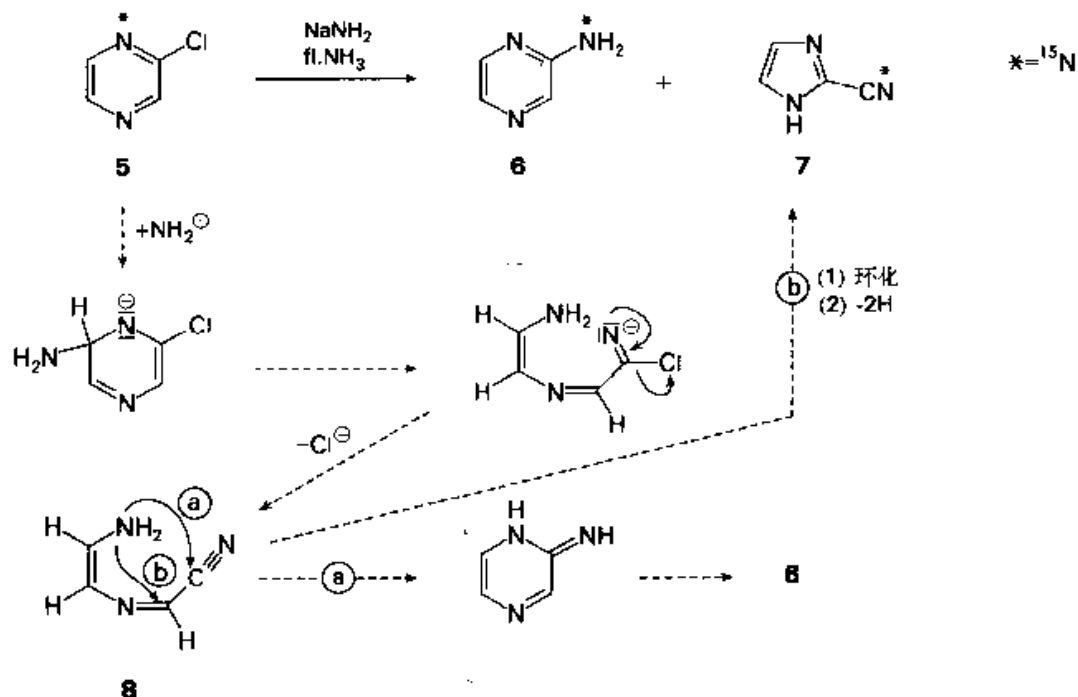


与亲核试剂反应，吡嗪的活性要远远强于吡啶。尽管 Chichibabin 氨基化反应的结果不很满意，但是 2-氯吡嗪还是很容易与氨水、胺、酰胺、氰化物和硫醇盐等发生亲核取代反应的。

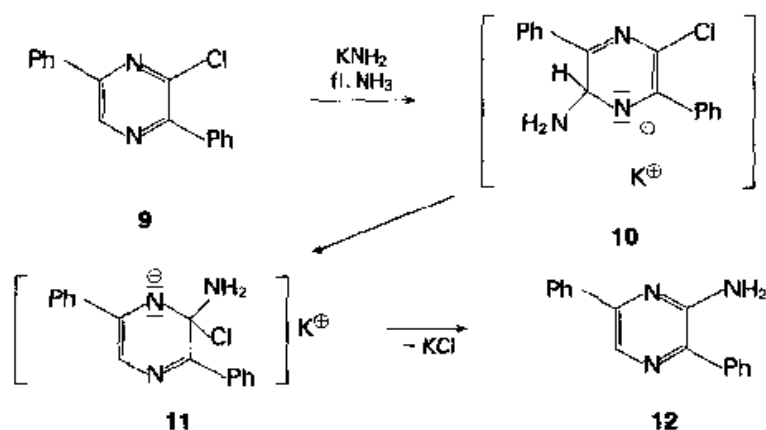
值得注意的是，这些取代反应往往不是按照简单的加成-消去历程进行的。



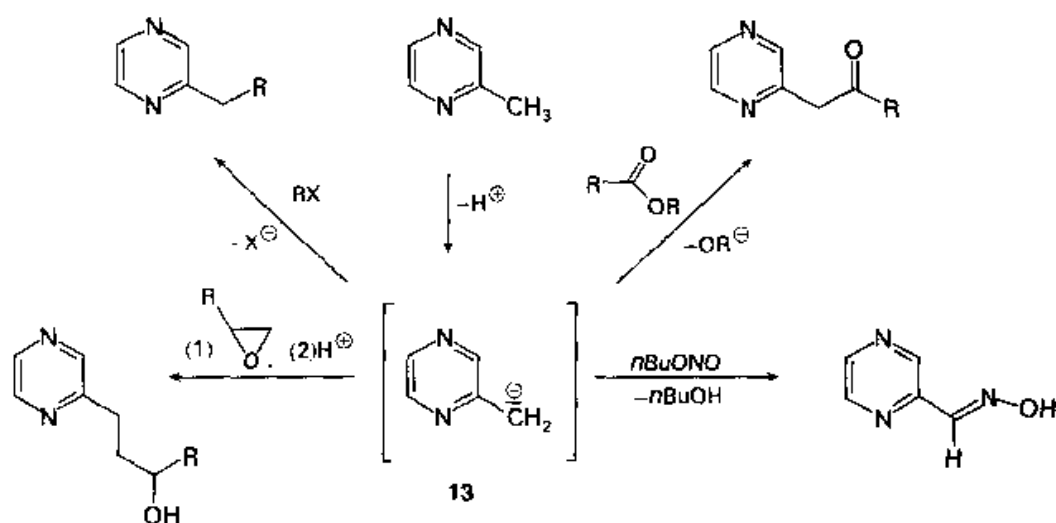
因此，2-氯吡嗪 **5** 与氨基钠在液氨溶液中反应生成 2-氨基吡嗪 **6** 和 2-氰基咪唑 **7**。如果给起始物 **5** 的 N-1 做上标记，我们会发现被标记的氮原子在产物 **6** 的环外氨基上，而不是环上的氮原子。这说明亲核试剂不是简单的进攻环上带有离去基团的碳原子，而实际的反应过程是按照 ANRORC 机理 (亲核加成，开环与闭环，Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure)<sup>[156]</sup>；



首先是氨基离子加成到 6-位碳上, 然后, 氯离子离去的同时吡嗪环开环生成氨基氮杂-1,3-二烯 **8**, **8** 再次环合生成 **6** 或 **7**。当起始物为 2-氯-3,6-二苯基吡嗪 **9** 时, 已被证实中间体是 Meisenheimer 复合体 **10**, 接着 **10** 转化为 **11**, 进而优先得到最后产物 **12**。



与其他的二嗪和吡啶一样, 在碱催化下, 烷基化吡嗪的  $\alpha\text{-CH}$  也能发生侧链反应形成  $\text{C}-\text{C}$  键, 如 2-甲基吡嗪, 在氨基钠的液氨溶液中去质子化, 经过阴离子 **13**, 可以被烷基化、酰基化和亚硝基化:



这里应注意的是, 通过有机锂试剂实现阴离子化是相当困难的, 因为存在竞争的环上加成反应。

**C** 依据其他嗪类化合物已有的合成路线, 对吡嗪体系的逆合成分析结果如下 (见图 6.22): 从亚氨基键断开 (逆合成路线 a) 给出了以 1,2-二羰基化合物 **14** 和 1,2-二氨基乙烯 (**15**) 作为始物质通过环缩合反应直接合成吡嗪的方法。按 b 和 c 两种方式回推分别得到二氢吡嗪 **16** 和 **18**, 它们可通过 1,2-二氨基乙烷 **17** 与 **14** 反应或由  $\alpha$ -氨基酮 **19** 自身缩合可方便地得到。

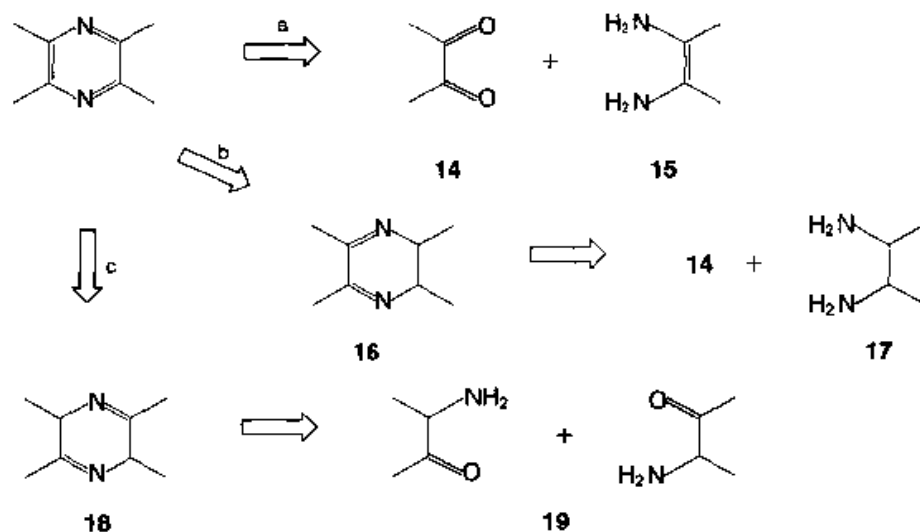
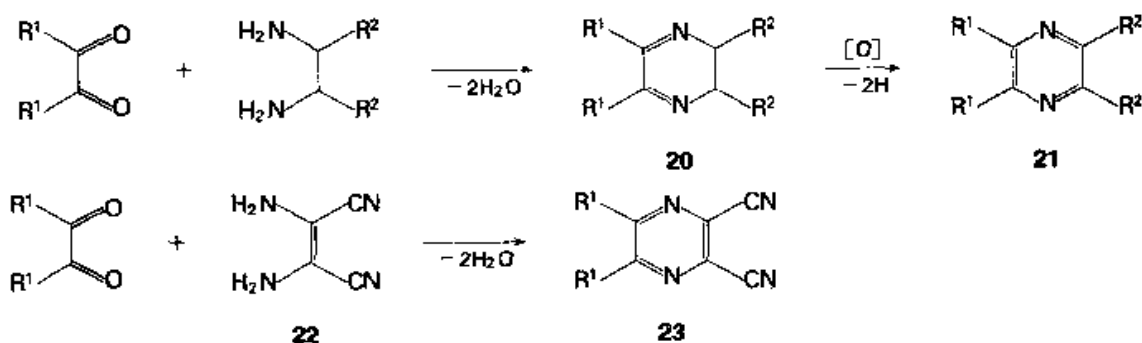


图 6.22 吡嗪的逆合成分析

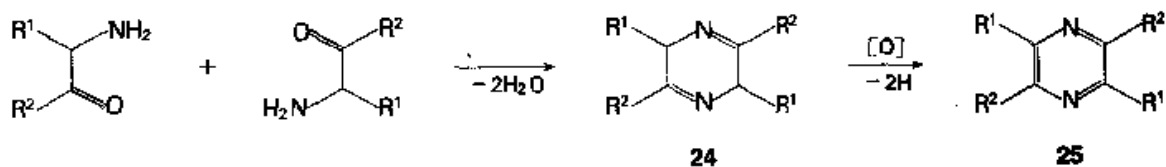
下面是几种比较方便的制备吡嗪的方法：

(1) 1,2-二羰基化合物与 1,2-二氨基乙烷环缩合(该过程形成双亚胺结构)生成 2,3-二氢吡嗪类化合物 **20**, **20** 在氢氧化钾的乙醇溶液中用氧化铜或者二氧化锰氧化很容易得到吡嗪化合物 **21**：



这是以对称结构的起始物合成吡嗪的最好方法。又如以二氨基顺丁烯二腈 **22** 作为二氨基乙烯的组分与 1,2-二酮直接发生缩合反应, 或者与  $\beta$ -酮亚砷类化合物反应后脱氢<sup>[157]</sup> 都可以生成 2,3-二氰基吡嗪类化合物 **23**。

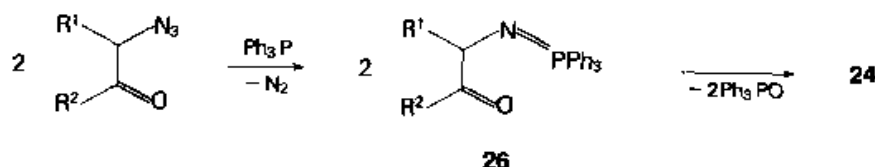
(2) 经典的吡嗪合成方法是：两分子的  $\alpha$ -氨基羰基化合物通过自身缩合反应得到 3,6-二氢吡嗪类化合物 **24**, 然后在温和条件下氧化即可生成吡嗪类化合物 **25**。



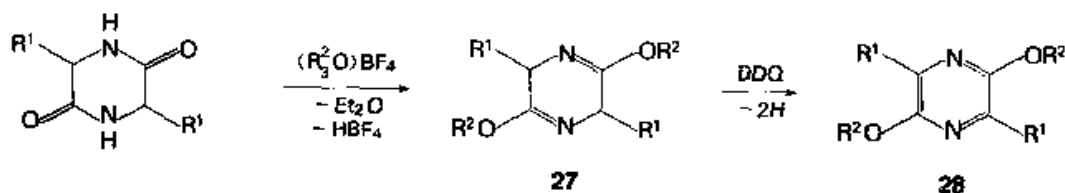
由于  $\alpha$ -氨基醛或酮类化合物不稳定, 所以一般都是现制现用。它们可以通过

$\alpha$ -羟基羰基化合物与乙酸铵反应得到, 或者由  $\alpha$ -羟基亚胺化合物或  $\alpha$ -叠氮羰基化合物通过催化还原得到。

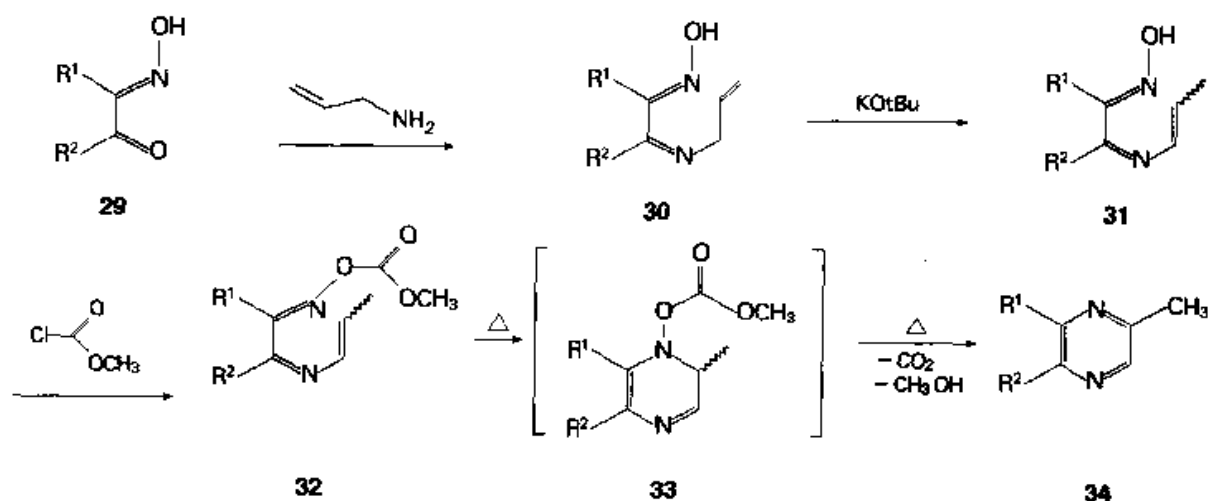
二氢吡嗪类化合物 **24** 的合成也可以通过两分子的 **26** ( $\alpha$ -phosphaziny ketones) 发生环化氮杂 Witting 反应得到。化合物 **26** 由  $\alpha$ -叠氮酮类化合物与三苯基膦反应很容易制得:



(3) 吡嗪衍生物也可以由二羰基哌嗪类化合物(见 364 页)在三烷基氧磷盐的作用下氧化成双内酰亚胺醚类化合物 **27**, **27** 进一步被 DDQ(二氯二氧基苯醌)氧化脱氢生成 2,5-二烷氧基吡嗪类化合物 **28**。



(4) 由  $\alpha$ -羟亚氨基酮类化合物 **29** 作为起始物区域选择性地合成烷基吡嗪 (Büchi 1991<sup>[158]</sup>):

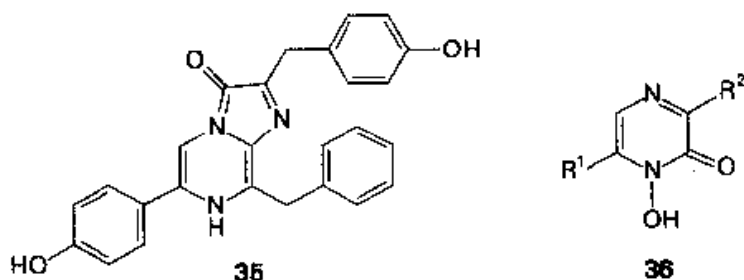


化合物 **29** 与烯丙胺发生缩合反应生成亚胺类化合物 **30**; **30** 发生异构化得到相应的化合物 1-羟基-1,4-二氮杂己三烯 **31**; **31** 与氯甲酸甲酯发生氧上的甲酰化反应生成 **32**; 在加热条件下, **32** 发生  $6\pi$ -电环化反应得到二氢吡嗪化合物 **33**; **33** 脱去二氧化碳和甲醇芳构化成烷基吡嗪 **34**。

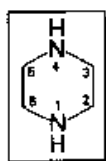
**D** 吡嗪, mp  $57^\circ\text{C}$ , bp  $116^\circ\text{C}$ , 简单的烷基吡嗪是无色的、可溶于水的化合物。在二噻类化合物中, 吡嗪的碱性最弱 ( $\text{pK}_a = 0.6$ )。

烷基吡嗪类化合物常常存在于热食品的香味组分中, 比如咖啡和肉类。香味的产生可能与氨基酸和糖类物质间发生了 Maillard 反应有关。蚂蚁发出警报时所释放的生物信息素主要也是由烷基吡嗪类化合物组成的。腔肠素 35 是由海蜇体内分离得到的一种天然荧光物质, 可以用于生物鉴定<sup>[159]</sup>。

许多 2(1H)-吡嗪酮类化合物和 1-羟基-2(1H)-吡嗪-酮类化合物都具有抗生素的作用, 例如化合物 36。



## 6.33 哌嗪



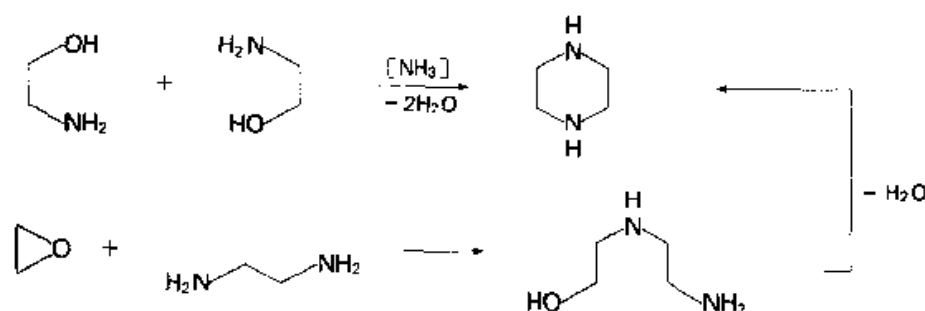
**A** 哌嗪的结构与哌啶类似, 电子衍射显示哌嗪倾向于以椅式构型存在。在这种构型中, 它的 C—C 键键长是 154.0pm, C—N 键键长是 146.7pm, 而 C—C—N 的键角是 110°, C—N—C 键角是 109°。哌嗪的 N—H 键的优势构象是处在平伏位置, 这对于 N-取代和 N,N-二取代哌嗪类化合物也是一样的。

哌嗪发生环翻转所需要的自由热焓是 43.1kJ·mol<sup>-1</sup> (哌啶: 43.5kJ·mol<sup>-1</sup>; 1-甲基哌嗪: 48.1kJ·mol<sup>-1</sup>; 1-甲基哌啶: 49.8kJ·mol<sup>-1</sup>)。氢谱显示哌嗪上的质子吸收峰在  $\delta = 2.84$  的位置, 而碳谱上碳原子的吸收峰在  $\delta = 47.9$  处 (CDCl<sub>3</sub>), 平伏位和直立位上质子的化学位移相差 0.16。

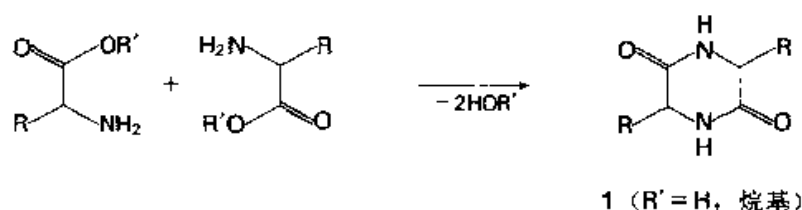
**D,E** 哌嗪, mp 106°C, bp 146°C, 作为一个二级胺, 哌嗪的碱性 ( $pK_a = 9.8$ ) 要弱于哌啶 ( $pK_a = 11.2$ ) 和吗啉 ( $pK_a = 8.4$ ), 这是由于第二个杂原子 (即氮原子) 的诱导效应所致。

哌嗪的工业制备是通过 2-氨基乙醇在 150~220°C, 100~200bar<sup>●</sup> 的条件下通入氨气反应生成, 或者是通过乙二胺与环氧乙烷反应得到。

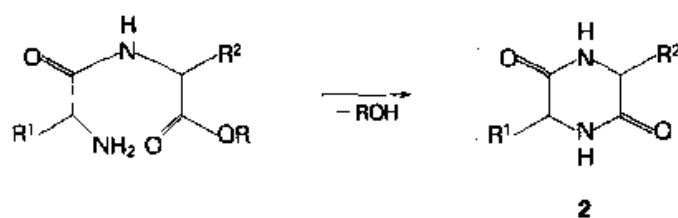
● 1bar=10<sup>5</sup>Pa, 下同——编者注。



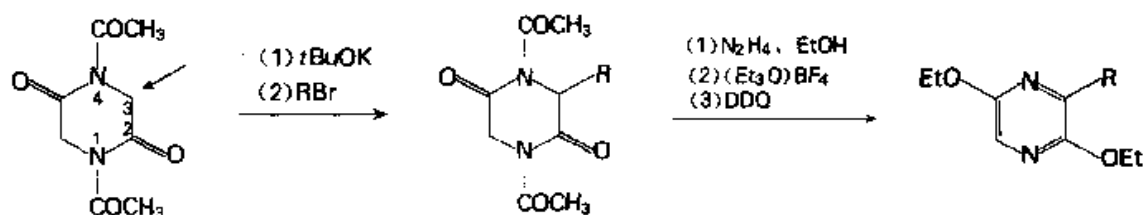
2,5-二羰基哌嗪化合物 1(哌嗪二酮类化合物)通过  $\alpha$ -氨基酸或酯的二聚环缩合反应制备:



也可以通过二肽酯的环合反应生成不对称取代的哌嗪二酮类化合物 2:

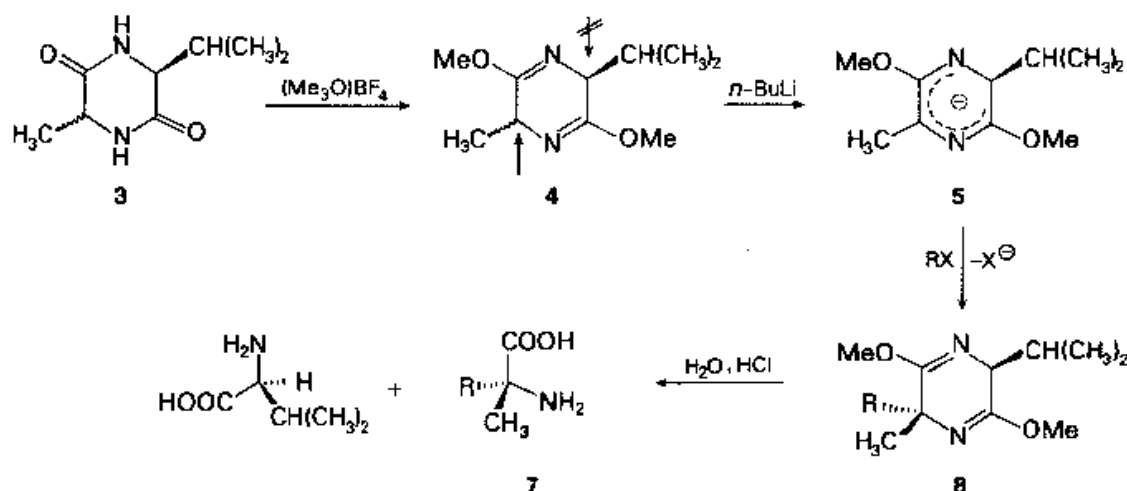


*N*-酰化二羰基哌嗪在碱催化条件下可以在 3-位碳上发生烷基化反应, 例如:

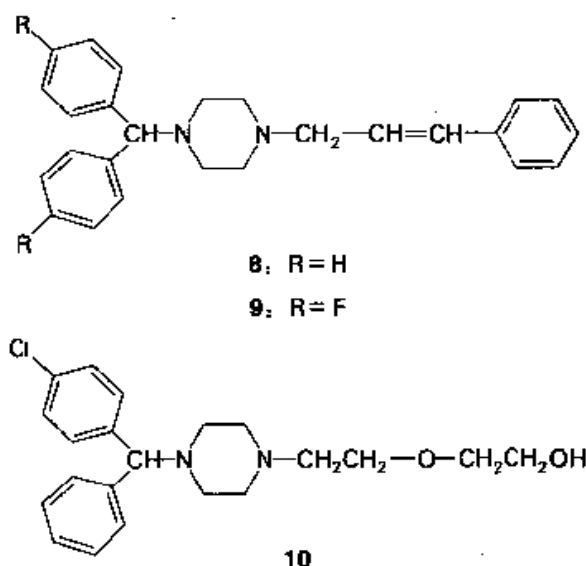


该反应用二羰基哌嗪, 则可以生成 2,5-二烷氧基吡嗪类化合物(见 362 页)。

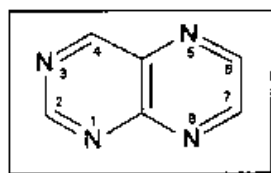
二羰基哌嗪类化合物与氧鎓盐可以发生 *O*-烷基化反应生成内酰亚胺二醚类化合物, 例如化合物 4, 这类化合物可以作为试剂用于氨基酸的不对称合成中(二内酰亚胺二甲醚法, Schöllkopf 1979)。手性的内酰亚胺二醚类化合物 4 可以通过正丁基锂的作用被转化成  $6\pi$  负离子 5(动力学控制), 接着发生高立体选择性的烷基化反应(大于 95%), 烷基化产物 6 经酸解生成(*R*)-氨基酸(非天然)7, 手性助剂(*S*)-缬氨酸被回收, 再用于起始物质二羰基哌嗪类化合物 3 的制备<sup>[160]</sup>。



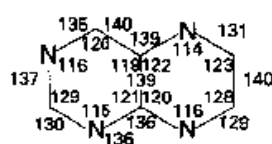
嘧啶的盐(柠檬酸盐、磷酸盐、己二酸盐)或者六水嘧啶均被用作驱虫剂。嘧啶环常常是药物的重要结构单元,二苯甲基嘧啶类化合物,如脑益嘧啶 **8** 和它的二氟同系物 **9**, 具有相当好的脑内及脑外血管扩张活性,羟嘧啶 **10**(也叫安泰乐)被用作镇静剂:



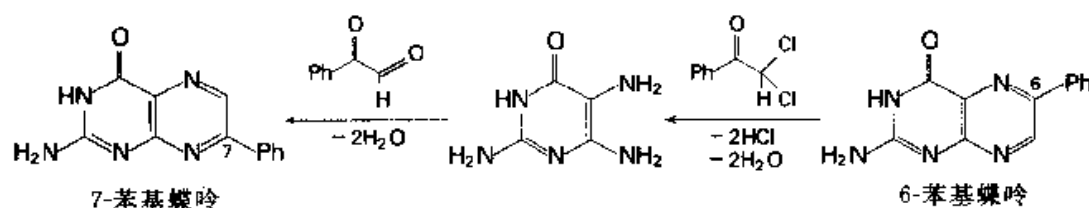
## 6.34 蝶啶



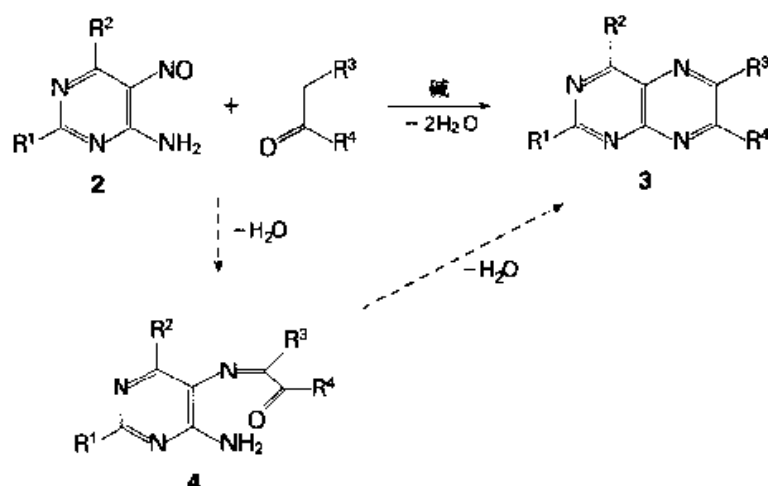
**A** 通过 X-射线衍射分析表明蝶啶(吡嗪并[2,3-d]嘧啶)中两个拼合在一起的六员环是共平面的,它的 C—C 键和 C—N 键的键长数据和嘧啶环以及吡嗪环很接近(见图 6.23)。



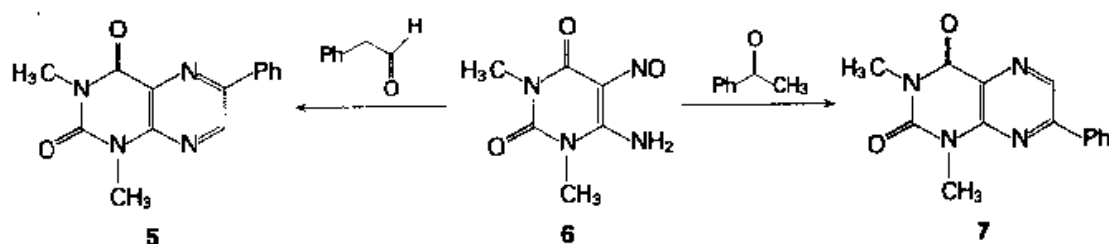
有区域选择性, 而相应的  $\alpha, \alpha$ -二氯酮类化合物与  $\alpha$ -酮醛的区域选择性互补。例如:



(2) Timmis 合成法 在碱催化下, 4-氨基-5-亚硝基嘧啶类化合物 **2** 可以与活化的亚甲基化合物(醛、酮、腈、酯、活泼亚甲基化合物、苯甲酰甲基吡啶鎓盐)发生环缩合反应生成蝶啶类化合物 **3**:

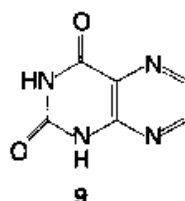
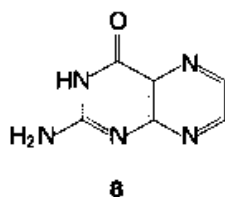


由于亚硝基的存在, 首先是发生选择性地缩合反应生成亚胺化合物 **4**, 然后 **4** 中的氨基与侧链末端的功能团(羰基、酯基、氰基等)发生环化反应。Timmis 合成的区域选择性可以由 4-氨基-5-亚硝基尿嘧啶 **6** 的两个缩合反应得到证明: **6** 与苯乙醛反应生成 1,3-二甲基-6-苯基二氧代四氢蝶啶 **5**, 而与苯乙酮反应则生成 7-位的异构体 **7**:

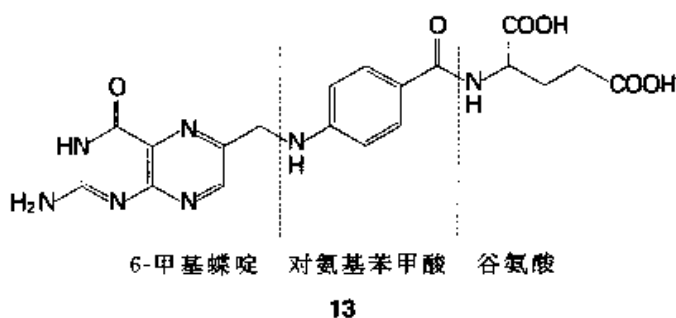
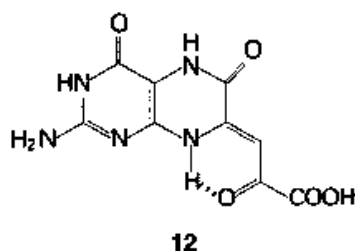
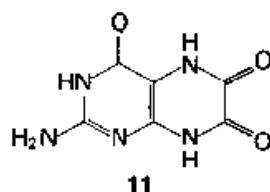
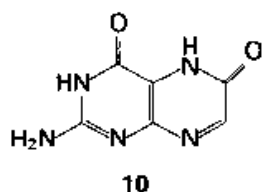


**D** 蝶啶, mp 139℃, 黄色结晶, 可溶于从石油醚到水等常见溶剂, 在水溶液中既是弱酸( $pK_a=11.2$ )也是弱碱( $pK_b=4.8$ )。

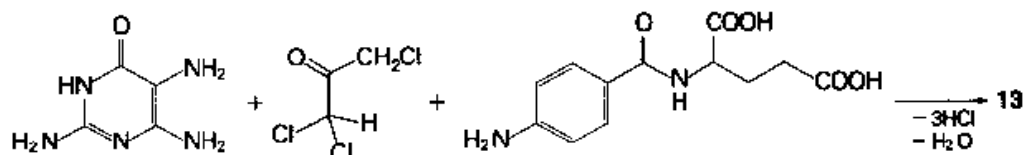
蝶呤(8, 2-氨基-4-羟基蝶啶, 一般以内酰胺形式存在)和 2,4-二氧代四氢蝶啶(9, 2,4-二羟基蝶啶, 一般以 1,2,3,4-四氢蝶啶-2,4-二酮的形式存在)都是天然存在的蝶啶类衍生物:



蝶啶类化合物作为色素存在于蝴蝶和其他昆虫的翅膀和眼睛中(Wieland, Schopf 1925-1940), 也分布在鱼类、两栖动物和爬行动物的皮肤内。其他作为蝴蝶色素的化合物有: 黄蝶呤 **10**(brimstone butterfly)、白蝶呤 **11**(cabbage butterfly) 和红蝶呤 **12**(ruby kip butterfly)。

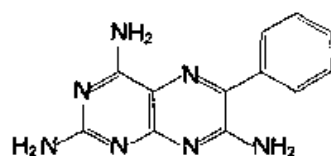


**叶酸 13** 由 6-甲基蝶啶、对氨基苯甲酸和 (S)-谷氨酸残基构成, 它属于复合维生素 B 的一种, 可以从菠菜的叶子中分离得到。叶酸是一种生长激素, 可用于治疗某种类型的贫血病。它对于氨基酸、蛋白质、嘌呤类化合物和嘧啶类化合物的代谢具有重要的作用。叶酸为橙色结晶, 不溶于水, mp 250°C (分解)。它可以通过 6-羟基-2,4,5-三氨基嘧啶与 1,1,3-三氯丙酮和 N-(4-氨基苯甲酰)-(S)-谷氨酸在 pH 值为 4~5, 亚硫酸氢钠存在下发生缩合反应来制备:

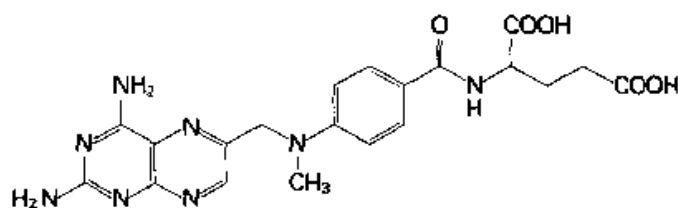


N-(4-氨基苯甲酰)-(S)-谷氨酸是由 (S)-谷氨酸与 4-硝基苯甲酰氯发生酰化反应, 然后催化氢化还原硝基得到。

蝶啶类化合物也可用作临床治疗药物。如氨苯蝶啶 **14**(Triamterene) 由于具有排钠保钾的作用, 在临床上用作利尿剂。叶酸拮抗剂氨甲叶酸 **15**(Methotrexate) 是一种重要肿瘤化疗药物。

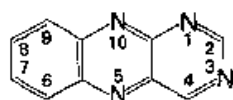


14



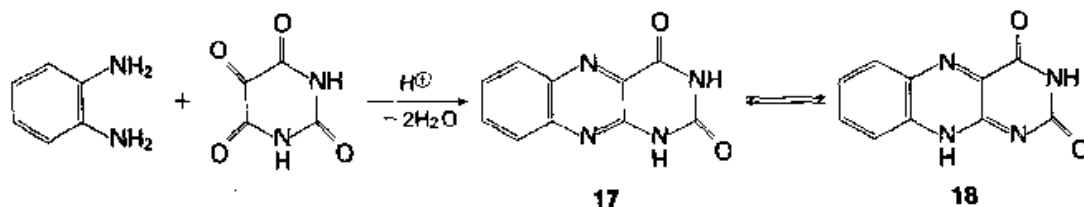
15

苯并[*g*]蝶啶 16 的许多衍生物在生物学上都具有重要意义。



16

咯嗪 17 由邻苯二胺与四氧嘧啶发生环缩合反应生成(Kühling 1891), 它的互变异构体异咯嗪 18(黄素)则是 10-取代衍生物的母体结构。

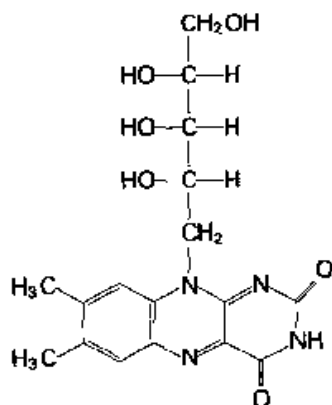


17

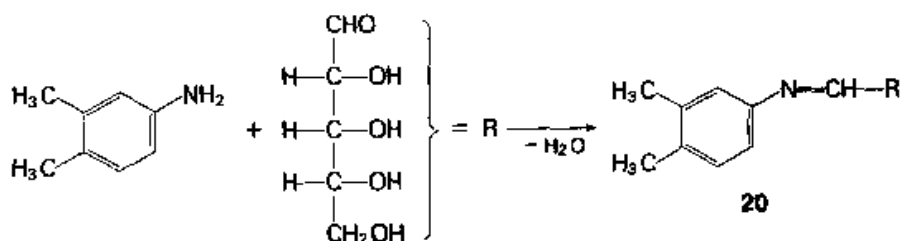
18

咯嗪为黄色针状晶体, 在 200℃ 以上分解, 具有弱酸性。光黄素(7,8,10-三甲基异咯嗪)是核黄素以及黄色呼吸酶的辐射产物(见下)。

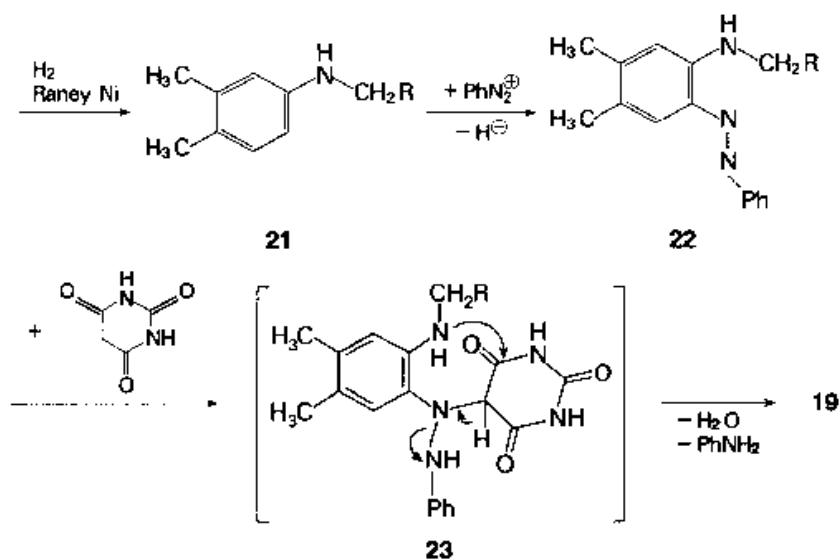
乳黄素 19 (核黄素或维生素 B<sub>2</sub>) 由 Kühn and Karrer 合成(1935)。它的合成步骤为: 首先 3,4-二甲基苯胺与 D-核糖发生缩合反应生成亚胺类化合物 20, 20 还原生成 21, 21 与重氮苯反应生成偶氮化合物 22, 22 再与巴比妥酸反应, 得到中间体 23, 23 通过成环反应脱去苯胺生成乳黄素 19。



19

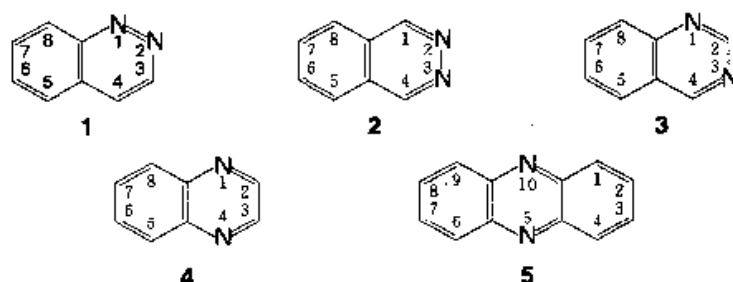


20



### 6.35 苯并二噁

**A** 噌啉(1, 苯并[c]吡嗪)、2,3-二氮杂萘(2, 苯并[d]吡嗪)、喹啉(3, 苯并[d]嘧啶)和喹喔啉(4, 苯并吡嗪)都是拼合了一个苯环的二噁, 而在二苯并环状体系中, 我们只对吩噁(5, 二苯并吡嗪)进行讨论。

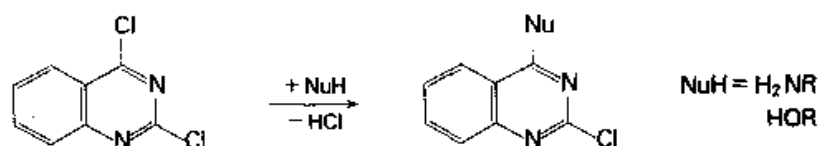


苯并二噁类化合物的波谱数据与它们的母体二噁类化合物、噌啉和异噌啉相似。这从紫外以及核磁数据上可以看出:

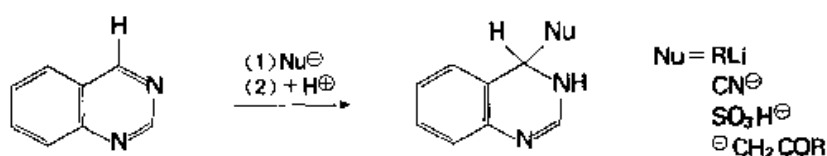
|          | UV                            | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|----------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
|          | $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                        | $\delta$                           |
| 噌啉       | (环己烷)                         | H-3; 9.15                       | C-3; 146.1    C-8; 129.5, 3        |
|          | 276(3.45)                     | H-4; 7.75                       | C-4; 124.7    C-4a; 126.8          |
|          | 308(3.30)                     |                                 | C-5; 127.9    C-8a; 151.0          |
|          | 322(3.34)                     |                                 | C-6; 132.3                         |
|          | 390(2.40)                     |                                 | C-7; 132.1                         |
| 2,3-二氮杂萘 | (环己烷)                         | H-1/H-4; 9.44                   | C-1/C-4; 152.0                     |
|          | 259(3.67)                     |                                 | C-5/C-8; 127.1                     |
|          | 290(3.00)                     |                                 | C-6/C-7; 133.2                     |
|          | 303(2.95)                     |                                 | C-4a/C-8a; 126.3                   |

|     |           |               |                             |             |
|-----|-----------|---------------|-----------------------------|-------------|
| 喹唑啉 | (庚烷)      | H-2; 9.23     | C-2; 160.5                  | C-7; 134.1  |
|     | 267(3.45) | H-4; 9.29     | C-4; 155.7                  | C-8; 128.5  |
|     | 299(3.29) |               | C-5; 127.4                  | C-4a; 125.2 |
|     | 311(3.32) |               | C-6; 127.9                  | C-8a; 150.1 |
| 喹喔啉 | (庚烷)      | H-2/H-3; 9.74 | C-2/C-3; 145.5              |             |
|     | 304(3.71) |               | C-5/C-8; 129.8              |             |
|     | 316(3.78) |               | C-6/C-7; 129.9              |             |
|     | 339(2.83) |               | C-4a/C-8a; 143.2            |             |
|     | 375(2.00) |               |                             |             |
| 吩嗪  | (甲醇)      | AA'BB'体系      | C-1/C-4/C-6/C-9; 130.9      |             |
|     | 248(5.09) |               | C-2/C-3/C-7/C-8; 130.3      |             |
|     | 362(4.12) |               | C-4a/C-5a/C-9a/C-10a; 144.0 |             |

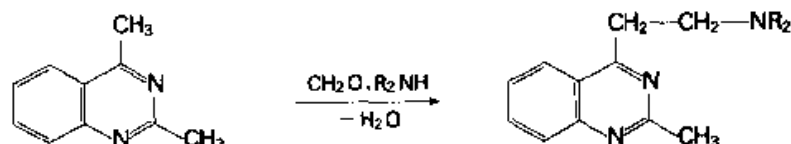
**B** 与简单的二嗪类化合物相比, 苯并二嗪类化合物的反应并没有什么不同之处。它们的亲电反应活性小于喹啉和异喹啉。在发生  $S_EAr$  反应时, 一般都是在苯环上进行。相反, 亲核取代往往在二嗪环上进行, 尤其是卤代反应。在反应中喹唑啉体系在 4-位碳上具有区域选择性, 例如 2,4-二氯喹唑啉与胺或者醇的反应:



喹唑啉 4-位碳的反应活性与它反常的碱性是一致的(见 374 页), 它可以与其他亲核试剂发生反应。例如, 与格氏试剂、烯醇、氰化物或者亚硫酸氢盐发生加成反应:



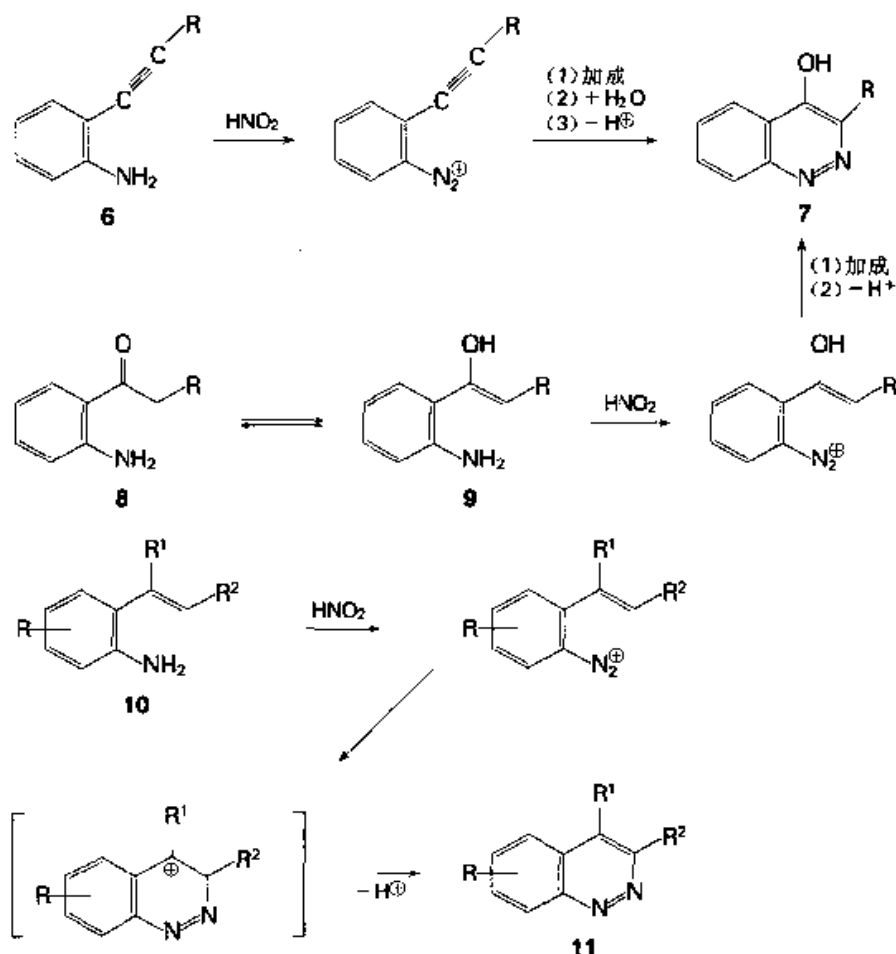
苯并二嗪类化合物的侧链也具有一定的反应活性, 且 4-取代的喹唑啉具有反应选择性。例如, 2,4-二甲基喹唑啉的 Mannich 反应, 主要得到 4-位甲基的反应产物:



**C** 下面是苯并二嗪类化合物的简便制备方法。

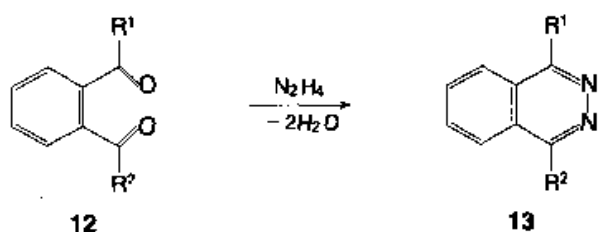
(1) 喹啉类化合物可以由邻烯炔基或者邻炔炔基芳香烃重氮盐发生分子内成环反应制得。例如, 由邻氨基苯炔 **6** 或邻氨基苯基烷基酮 **8** (以烯醇式参加反

应)制备 4-羟基喹啉类化合物 **7**(分别由 v. Richter 和 Borsche 合成);又如邻氨基苯乙烯类化合物 **10** 可以生成 3,4-二取代喹啉类化合物 **11**(Widman-Stoermer 合成法):

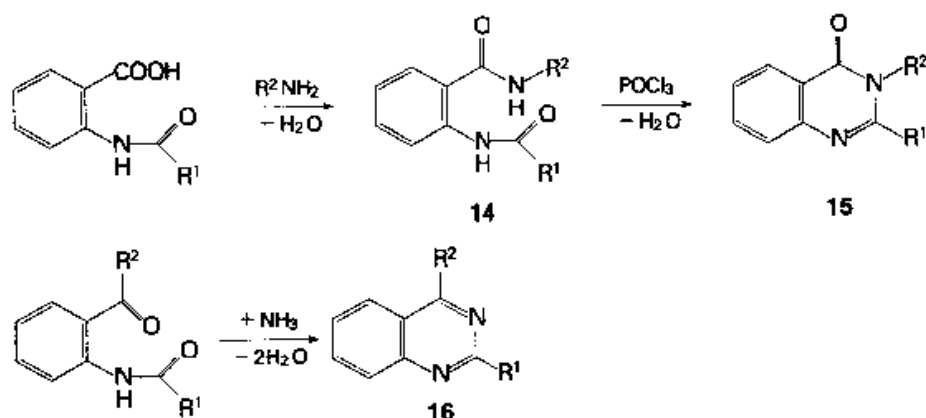


在这些方法中,只有 Widman-Stoermer 合成法在制备上具有重要性。

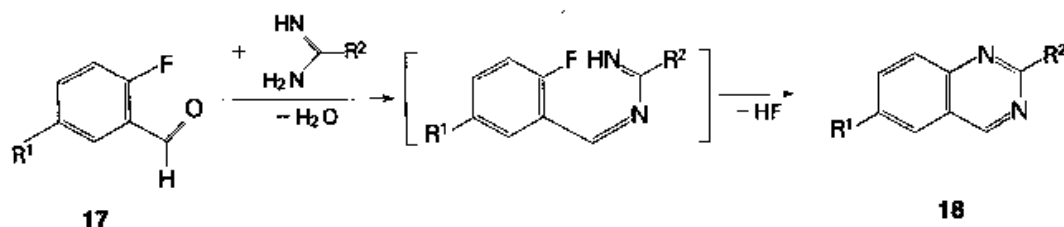
(2) 2,3-二氮杂萘和它的 1,4-二取代衍生物 **13** 可以通过邻二酰基苯类化合物 **12** 与肼发生环缩合反应得到。例如,2,3-二氮杂萘可以通过 1,2-二甲酰基苯(也叫邻苯二甲醛)与水合肼反应得到:



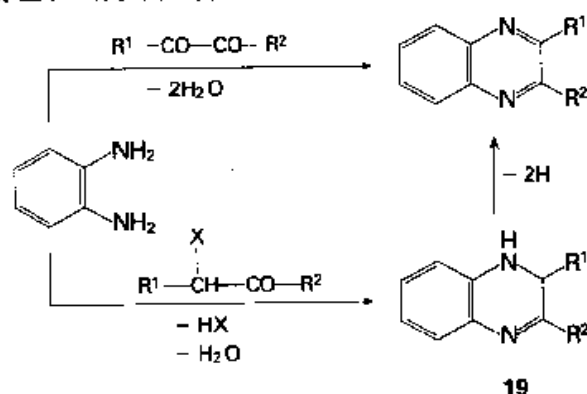
(3) 喹啉类化合物可以由多种方法制备。如邻酰氨基苯甲酸与氨水或一级胺反应,经过酰胺化合物 **14** 发生环合反应生成喹啉-4(3H)-酮 **15**(Niementowski 合成法);又如邻酰氨基苯甲醛或邻酰氨基苯乙酮与氨水反应生成喹啉类化合物 **16**(Bischler 合成法):



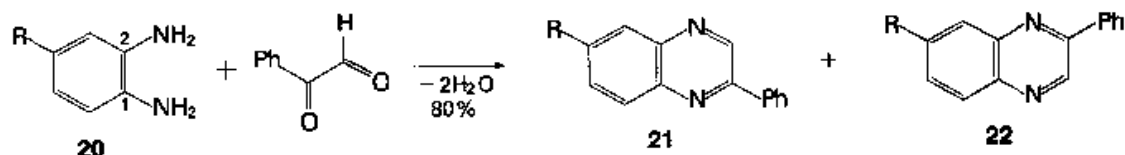
最近发现：5-位有吸电子取代基的 2-氟苯甲醛 **17** 可与脒类化合物通分子内  $S_NAr$  闭环反应生成喹唑啉类化合物 **18**<sup>[162]</sup>。



(4) 喹喔啉类化合物 1,2-二氨基芳烃与 1,2-二羰基化合物或  $\alpha$ -卤代羰基化合物反应可得到二氢喹喔啉类化合物 **19**，后者进一步脱氢便可生成喹喔啉：



1,2-二氨基化合物 **20** 与 2-氧-苯乙醛的缩合反应具有区域选择性，而选择性是由氨基的碱性以及反应条件决定的：



例如，在中性或酸性介质中，**20** ( $R=NO_2$ ) 以 5 : 1 的比例生成苯基喹喔啉类化合物 **21** 和 **22**，这是因为醛基优先进攻碱性较强的 2-位氨基。然而在中性介质中，化合物 **20** ( $R=OCH_3$ ) 以 1 : 8 的比例生成 **21** 和 **22**，这是因为质子化作用使得 1-位氨基的碱性下降<sup>[163]</sup>。

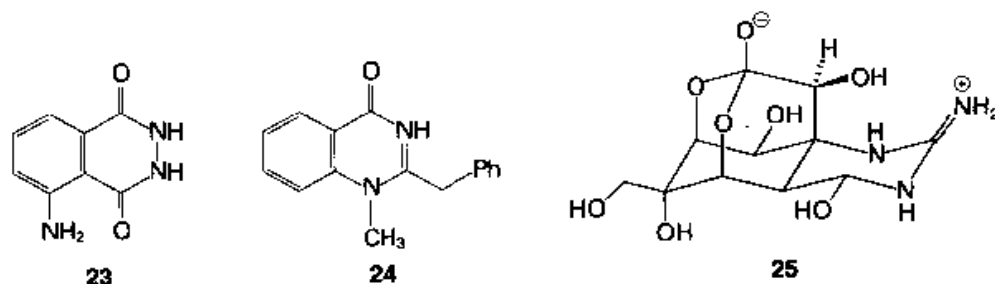
**D,E** 噌啉 (mp  $40^\circ C$ )，2,3-二氮杂萘 (mp  $90^\circ C$ )，喹唑啉 (mp  $48^\circ C$ ) 和喹喔啉

(mp 31°C)都是无色晶体。苯并二嗪类化合物与相应的母体杂环化合物相比碱性相当,属于弱碱,不过喹唑啉是个例外。

| 目标化合物    | pK <sub>s</sub> | 参照物 | pK <sub>s</sub> |
|----------|-----------------|-----|-----------------|
| 噌啉       | 2.6             | 哒嗪  | 2.1             |
| 2,3-二氮杂萘 | 3.5             |     |                 |
| 喹唑啉      | 3.3             | 嘧啶  | 1.1             |
| 喹喔啉      | 0.6             | 吡嗪  | 0.4             |

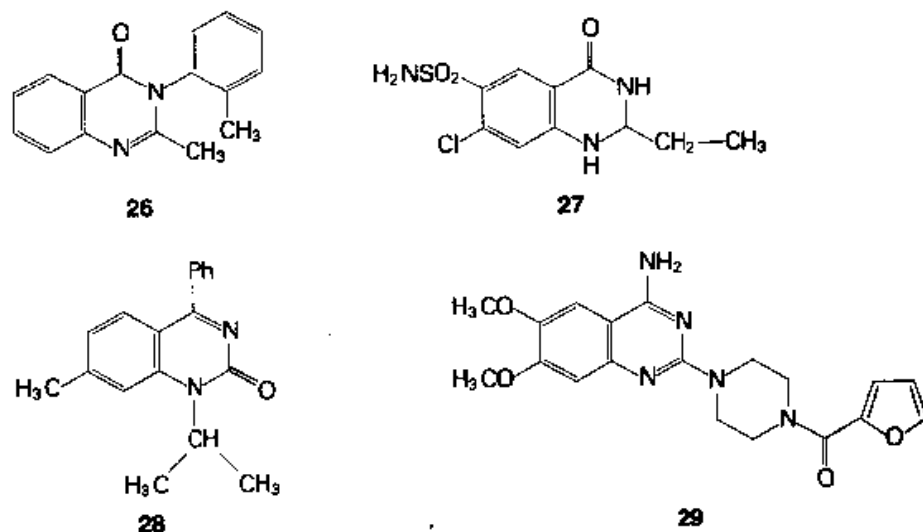
喹唑啉的碱性要远远大于嘧啶,这是因为水分子可以加成到喹唑啉鎓离子的4-位碳上(见371页)。在非水介质中,喹唑啉鎓离子和中性喹唑啉的平衡常数pK<sub>a</sub>为1.95。

在血晶素(haemin)存在下,鲁米诺**23**(5-氨基邻苯二甲酰肼,5-氨基-1,2,3,4-四氢-2,3-二氮杂萘-1,4-二酮)与碱性双氧水发生氧化反应时,可发出强烈的蓝色光(见47页)。

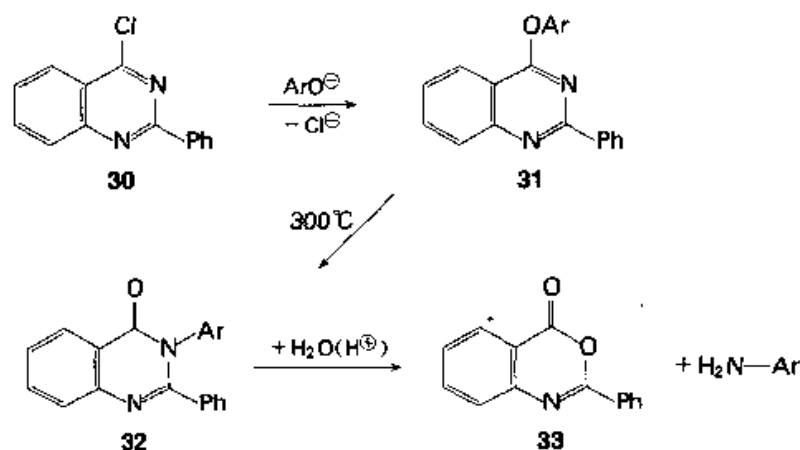


在一些天然产物的结构中含有喹唑啉的结构,例如由芸香科植物得到的喹唑啉生物碱(如山柑子碱**24**)、在日本河豚鱼体内发现的一种非常强的非蛋白原神经毒素——十氢喹唑啉衍生物河豚毒素**25**(Tetrodotoxin)。

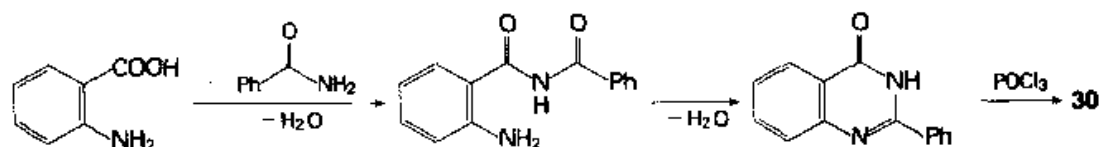
有一些药物是喹唑啉类衍生物,例如催眠药甲喹酮**26**(methaqualone)、可口服的利尿剂喹乙宗**27**(quinethazone)、可作为止痛剂和抗风湿剂的普罗喹宗**28**(proquazone)和抗高血压药哌唑嗪**29**(prazosin):



喹唑啉类化合物的  $S_NAr$  反应活性可用于有机合成中。例如, 4-氯-2-苯基喹唑啉 **30** 通过与苯酚盐反应, 可以转化为 4-芳氧基喹唑啉 **31**。化合物 **31** 在  $300^\circ\text{C}$  下通过一个 Chapman 重排反应生成芳基 1,3-迁移的化合物 3-芳基喹唑啉-4(3H)-酮 **32**, 后者在酸性水溶液中水解生成苯并噁嗪酮 **33** 和一个伯芳胺。

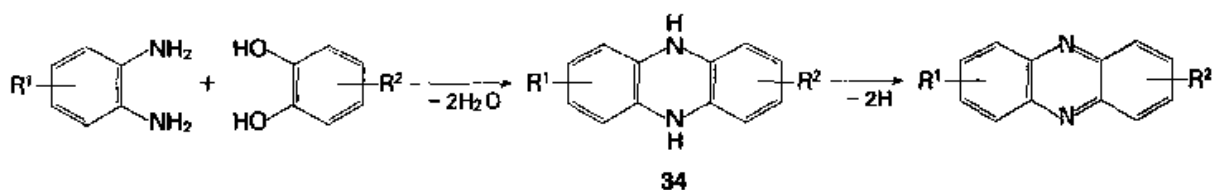


因此, 通过该反应可以使苯酚类化合物转化成相应的伯芳胺类化合物<sup>[164]</sup>, 即由  $\text{ArOH} \rightarrow \text{ArNH}_2$ 。而氯代喹唑啉 **30** 可以由邻氨基苯甲酸与苯甲酰胺反应得到:

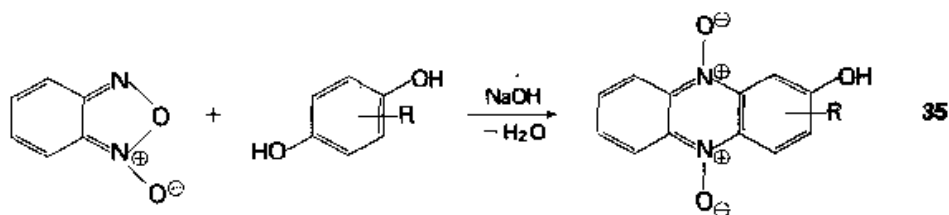


吩嗪为亮黄色针状结晶, mp  $117^\circ\text{C}$ , 易升华, 具有弱碱性( $\text{p}K_a = 1.23$ )。

早期合成吩嗪类化合物的方法并不令人满意, 是利用邻苯二胺与邻苯二酚或者儿茶酚直接加成, 然后脱水得到中间体 5,10-二氢吩嗪 **34**, 后者进一步脱氢得到产物:



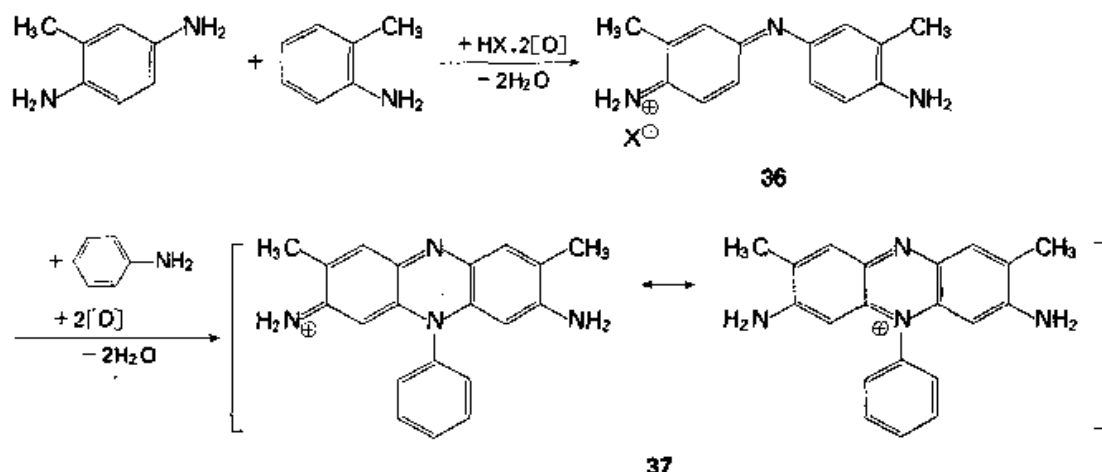
吩嗪的衍生物也可以由苯并-2-氧杂三氮唑-1-氧化物与苯酚类化合物反应得到(Beirut 反应<sup>[165]</sup>, 参见 161 页):



在碱性介质中, 通过温和的反应条件可以形成吩嗪-5,10-二氧化物 **35**。然

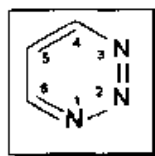
而,由苯并-2-氧杂三氮唑-1-氧化物与烯醇化合物或烯胺类化合物反应得到的是喹啉 1,4-二氧化物。虽然 Beirut 反应在制备方面有很多应用,但是它的反应机理目前还不十分清楚。

吩嗪类染料具有很重要的实际意义。如藏红 T 37 可以通过 2,5-二氨基甲苯、邻甲苯胺和苯胺在盐酸溶液中用重铬酸钠氧化制备,其中吡达胺盐 36 是反应过程中的一个中间体:



吩嗪类化合物及其衍生物 also 具有很重要的生物学意义,尤其是在光动力治疗领域<sup>[166]</sup>。

### 6.36 1,2,3-三嗪



**A** 直到 1981 年人们才首次合成出 1,2,3-三嗪的母体化合物。通过对 4,5,6-三对甲氧苯基-1,2,3-三嗪的 X-射线衍射研究发现 1,2,3-三嗪具有平面结构(见图 6.24)。

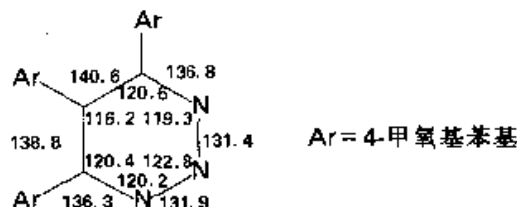


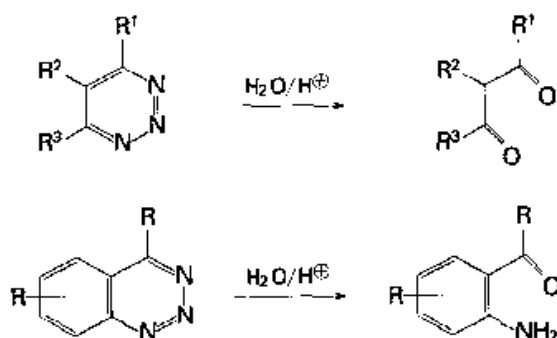
图 6.24 4,5,6-三对甲氧苯基-1,2,3-三嗪中 1,2,3-三嗪体系的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)

1,2,3-三嗪类化合物的波谱数据可以证明碳氢键和环上原子是相对于三个氮

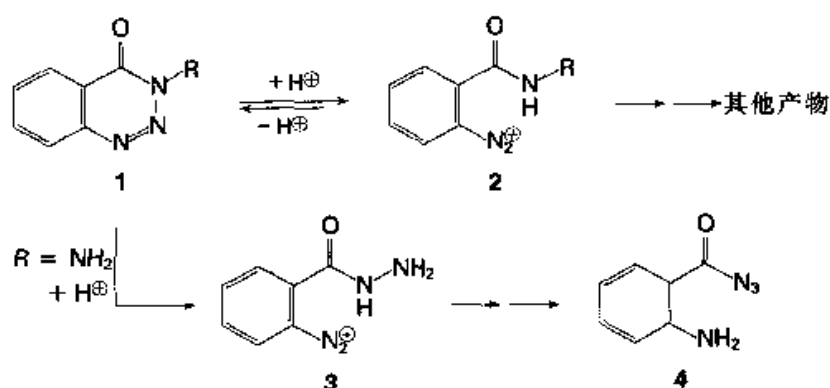
原子对称分布的。

| UV(ethanol)                   | $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ | $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}(\epsilon)$ | $\delta$                        | $\delta$                           |
| 233, 288, 325                 | H-4/H-6: 9.06                   | C-4/C-6: 149.7                     |
|                               | H-5: 7.45                       | C-5: 117.9                         |

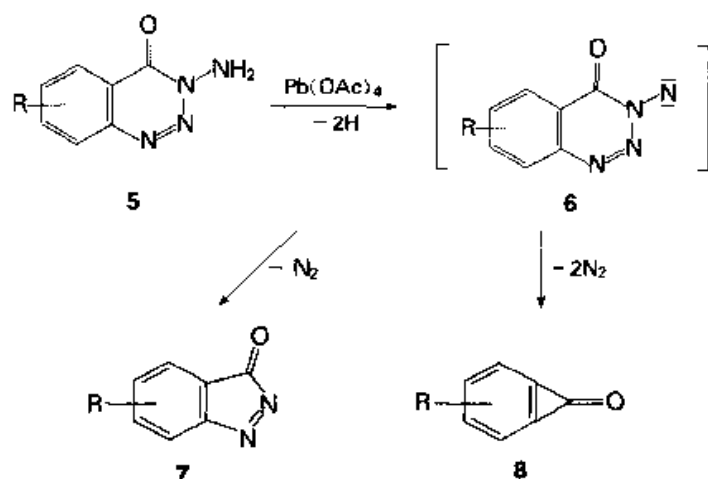
**B** 1,2,3-三嗪类化合物可以发生水解反应和氧化反应。室温条件下, 单环的1,2,3-三嗪类化合物在酸性水溶液中是稳定的; 当温度升高时, 则发生环裂解生成1,3-二羰基化合物。



1,2,3-苯并三嗪类化合物在酸性水溶液中, 室温条件下即可开环生成邻氨基苯甲醛类化合物, 然而4-取代的衍生物则需要加热才能开环形成邻氨基芳基酮类化合物。1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 **1** 在酸性条件下, 杂环部分发生裂解生成重氮离子 **2**, **2** 也可以由邻氨基苯甲酰胺得到。重氮离子 **2** 可进一步发生一系列反应。如 *N*-氨基化合物 **3** 可通过分子内氧化还原歧化反应得到邻氨基苯甲酰叠氮化合物 **4**。

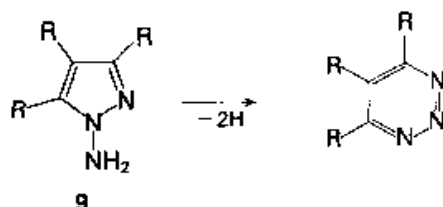


1,2,3-苯并三嗪类化合物用过氧酸氧化生成1-或3-氧代衍生物。3-氨基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 **5** 在四醋酸铅的作用下, 氨基上发生脱氢反应生成中间休氮烯 **6**, **6** 通过消除1分子氮气生成稳定的3H-吡啶酮类化合物 **7**, 也可失去2分子氮气得到苯并环丙烯酮类化合物 **8**, 后者已通过实验成功捕捉到而得到证实<sup>[13]</sup>。



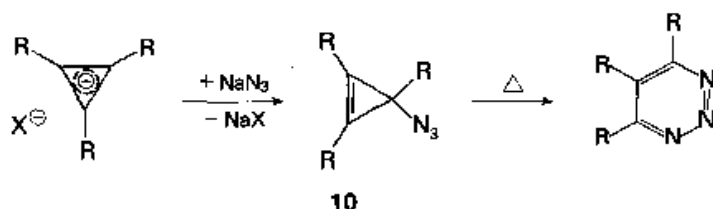
**C** 下面是一些合成三取代 1,2,3-三嗪类化合物的方法:

(1) 由 1-氨基吡唑类化合物 9 氧化制备



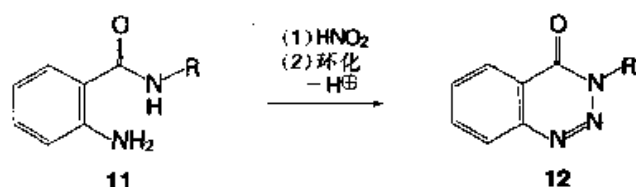
一般用四醋酸铅或者过氧化镍作为氧化剂。

(2) 通过环丙烯叠氮化物 10 的热重排反应制备



这个重排反应即使在较温和的条件下也可以发生, 化合物 10 很容易由环丙烯正离子和叠氮化钠反应得到。

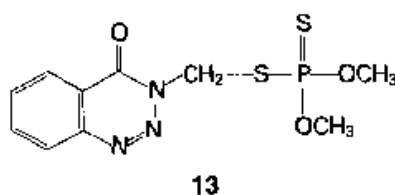
由邻氨基苯甲酰胺类化合物 11 得到的重氮盐通过逆水解反应(见 377 页)成环可生成 3-取代的 1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮类化合物 12:



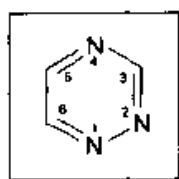
**D** 1,2,3-三嗪, 无色结晶, 易升华, mp 70°C。由 1-氨基吡唑通过二氧化镍氧化得到<sup>[167]</sup>。

到目前为止, 人们在天然产物中尚未发现含有 1,2,3-三嗪结构的化合物。

一些杀虫剂具有 1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮结构, 例如谷硫磷 13:



## 6.37 1,2,4-三嗪



**A** 5-对氯苯基-1,2,4-三嗪(1)的 X-射线衍射实验证实 1,2,4-三嗪环是一个平面结构 (图 6.25), 结构参数显示在 N-1 和 N-2 之间以单键连接的典型结构 **a** 比以双键连接的结构 **b** 在共振杂化体中贡献更大, 所以一般用 **a** 式表示。

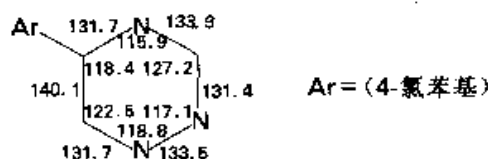
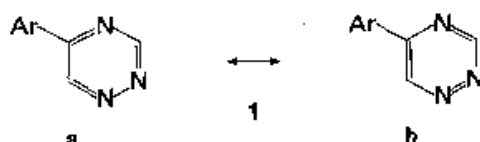


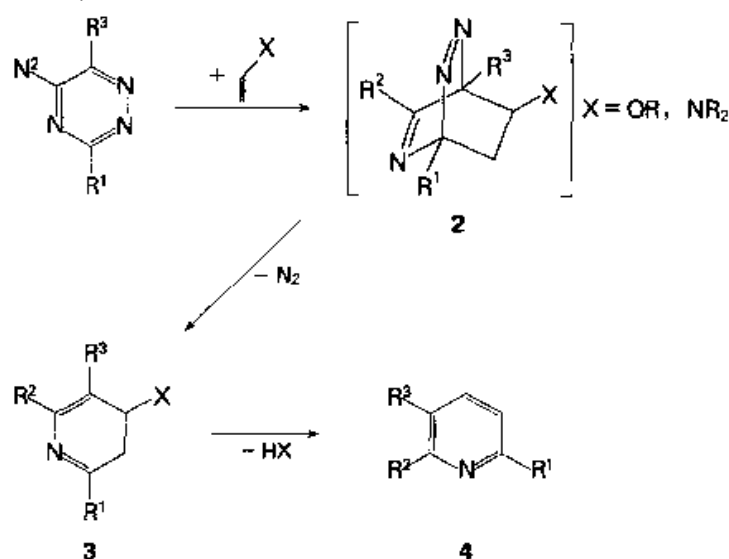
图 6.25 化合物 1 的 1,2,4-三嗪体系的键参数  
(键长: pm, 键角: 度)



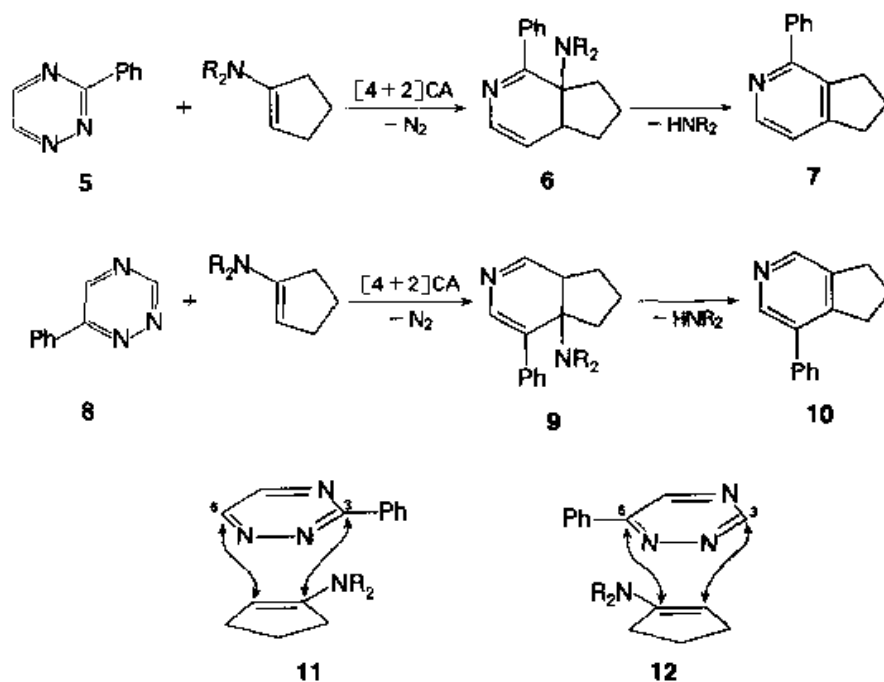
1,2,4-三嗪的紫外和核磁数据具有明显的特征性, 尤其是在 3-位原子的化学位移向低场偏移:

| UV (甲醇)                            | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) | $^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| $\lambda/\text{nm}$ ( $\epsilon$ ) | $\delta$                             | $\delta$                                |
| 248 (3.48)                         | H-3: 9.73                            | C-3: 158.1                              |
| 374 (2.60)                         | H-5: 8.70                            | C-5: 149.6                              |
|                                    | H-6: 9.34                            | C-6: 150.8                              |

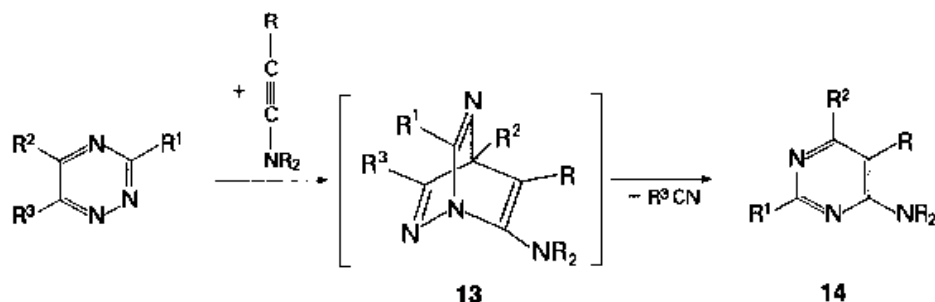
**B** 在 1,2,4-三嗪的相关反应中, 与富电子的烯烃或炔烃发生的杂 Diels-Alder 反应在化学制备中具有特别重要的意义<sup>[168]</sup>。三嗪作为缺电子的 2,3-二氮杂双烯体与烯胺、烯醇醚和烯酮缩醛类化合物通过 C-3 和 C-6 发生反应:



初产物 **2** 通过逆 Diels-Alder 反应放出氮气生成 3,4-二氢吡啶类化合物 **3**，后者通过消除胺或醇芳构化成吡啶衍生物 **4**。3-苯基-1,2,4-三嗪类化合物 **5** 或 6-苯基-1,2,4-三嗪化合物 **8** 与环戊烯胺的[4+2]环加成反应符合反向电子要求的几何过渡态。此反应过程明显受氨基和苯基的次级轨道相互作用的影响：化合物 **5** 以过渡态 **11** 的形式进行反应，首先生成 3,4-二氢吡啶类化合物 **6**，然后依次经氧化反应和 Cope 消除生成 2-苯基二氢环戊二烯并[*c*]吡啶 **7**。相反，化合物 **8** 则以过渡态 **12** 发生反应生成 3,4-二氢吡啶 **9**，后者通过消除胺得到 5-苯基二氢环戊二烯并[*c*]吡啶 **10**：



然而，1,2,4-三嗪类化合物也可以作为 1,3-二氮杂二烯体与炔胺在环的 N-2 和 C-5 位发生[4+2]环加成反应：



在逆 Diels-Alder 反应中，最初形成的三氮杂二环[2.2.2]辛三烯 13 通过 N—N 键的断裂消除一分子腈生成 4-氨基取代嘧啶 14。

**C** 通过对 1,2,4-三嗪进行逆合成分析(见图 6.26)，可以得到两条可行的合成路线 a 和 b。

路线 a：通过中间体 15 的 N-4/C-5 键切断，可以推出其始原料为 1,2-二羰基化合物和氨基脲类化合物或者氨基脲类化合物；或者中间体 15 脱去氨经由中间体 17 推出 1,2-二羰基化合物和酰肼作为反应的起始物。

路线 b：由 N-1/C-6 键切断，回推出中间体 16，由 16 继续回推可以得到脒和  $\alpha$ -酰氨基酮，它们作为起始物十分适宜于发生氧化环合反应。

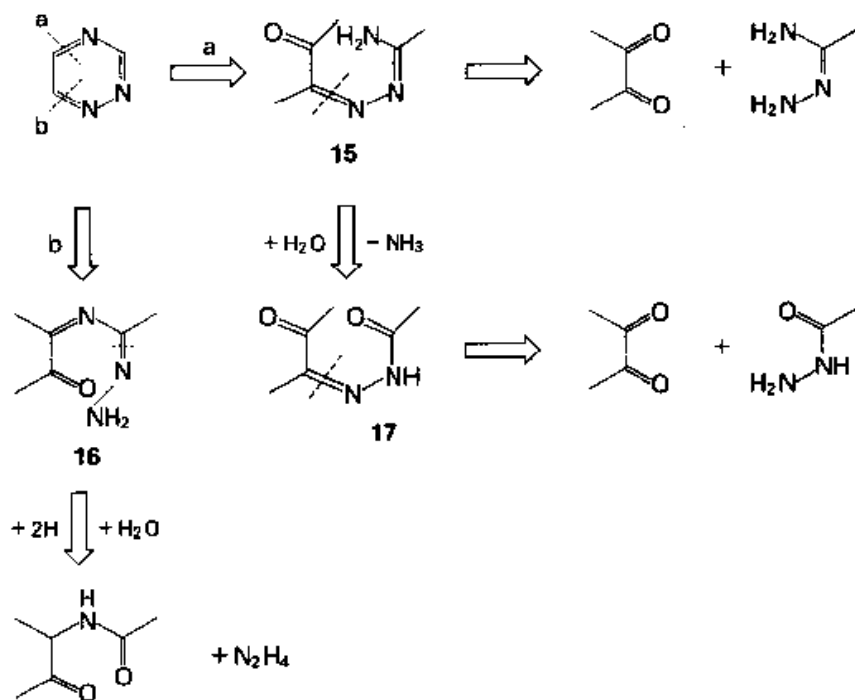
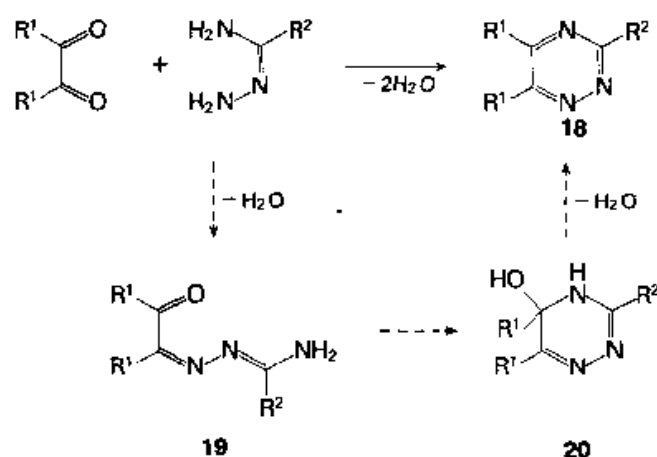


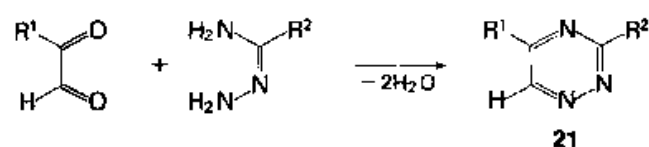
图 6.26 1,2,4-三嗪的逆合成分析

下面是合成 1,2,4-三嗪类化合物的一些常用方法。

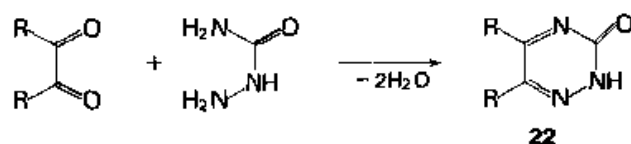
(1) 由对称的二羰基化合物与氨基脲发生环缩合反应生成 3,5,6-三取代的 1,2,4-三嗪类化合物 18：



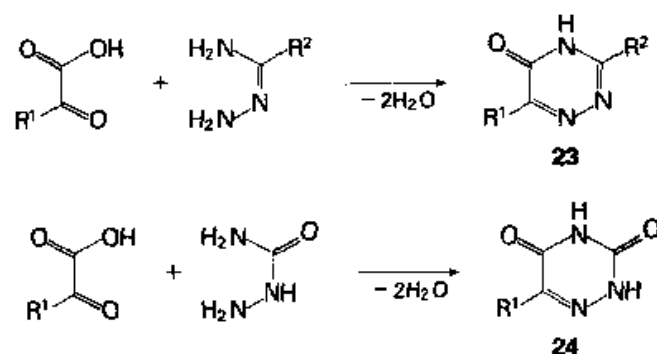
首先生成的常常是可分离得到的脘类化合物 **19**, **19** 经半缩脘胺 **20** 发生成环反应得到产物 **18**。由不对称的 1,2-二羰基化合物为原料,通常可以生成具有互为同分异构体的三嗪类化合物的混合物; 3,5-二取代三嗪类化合物 **21** 主要是通过 1,2-酮醛类化合物制备,这是因为两个羰基具有不同的反应活性:



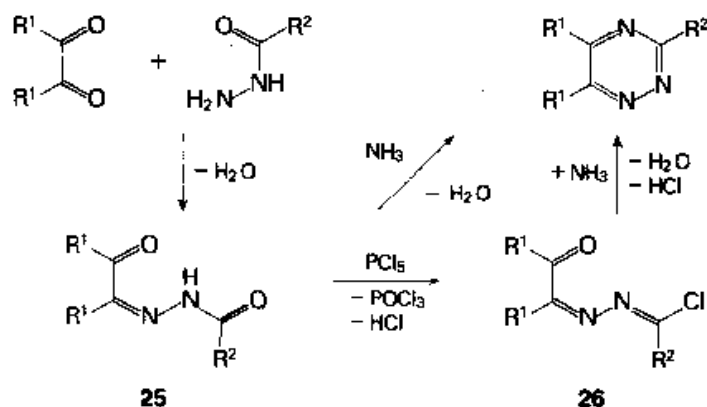
1,2-二羰基类化合物与氨基脲反应,可以生成 1,2,4-三嗪-3(2H)-酮 **22**, 反应同样经过了中间体 **19** 和 **20**:



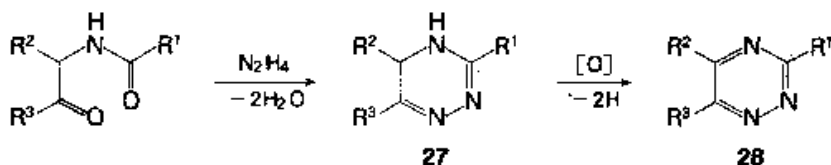
而  $\alpha$ -羰基酸与氨基脘类化合物反应,则生成 1,2,4-三嗪-5(4H)-酮 **23**, 或者与氨基脲反应生成 2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-3,5-二酮 **24**:



(2) 由 1,2-二羰基化合物与酰肼反应生成  $\alpha$ -酮-N-酰基脘类化合物 **25**, 后者可与氨气发生环缩合反应直接生成 1,2,4-三嗪类化合物,也可以通过中间体  $\alpha$ -氯吡嗪(Chloroazine)类化合物 **26** 间接地形成目标化合物。



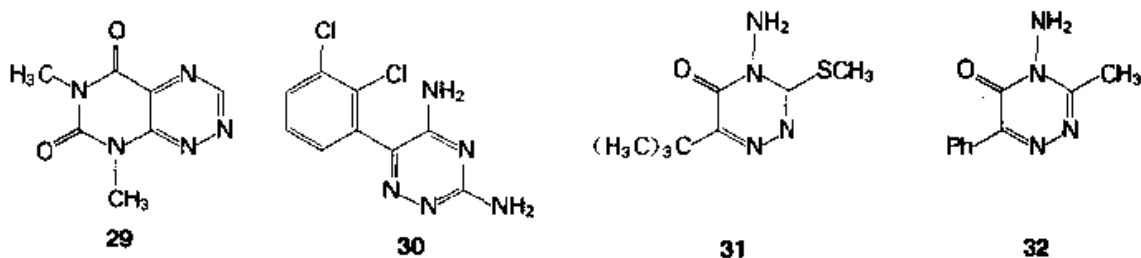
(3) 另外一种常用的合成方法是： $\alpha$ -酰氨基酮与胍发生环缩合反应，先生成 4,5-二氢-1,2,4-三嗪类化合物 **27**，然后脱氢生成三嗪类化合物 **28**。



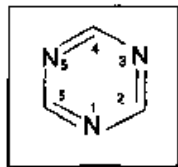
**D** 1,2,4-三嗪，黄色，对热不稳定，mp 16℃，bp 158℃。可在三乙胺存在下，由氨基甲酰脲盐酸盐与乙二醛反应制得<sup>[169]</sup>。

1,2,4-三嗪体系是嘧啶并[5,4-c][1,2,4]三嗪-5,7-二酮类抗生素的重要组成部分,例如平霉素 **29**(planomycin),在临床上被用作抗惊厥药的钠离子通道拮抗剂拉莫三嗪 **30**(Lamotrigine)。

4-氨基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮类化合物具有生物活性, 其中有些被用作除草剂, 例如 **31**(metribuzin)和 **32**(metamitron)。



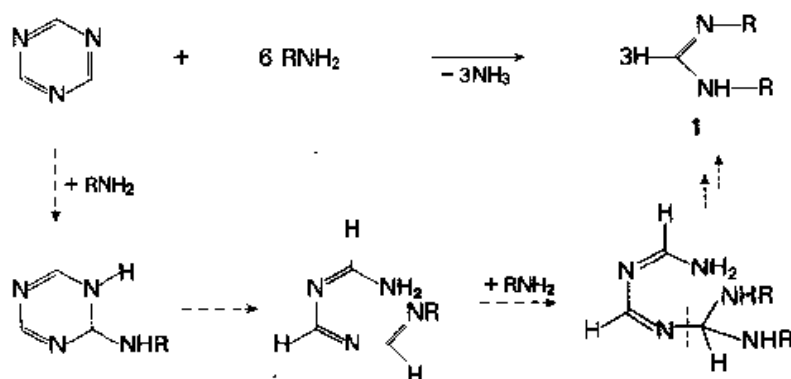
### 6.38 1,3,5-三嗪



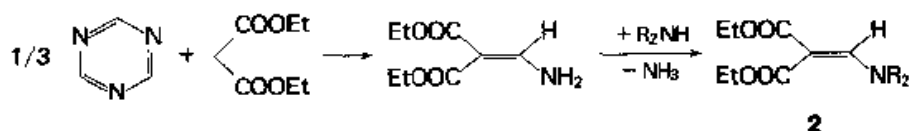
**A** 根据 X-射线衍射实验结果, 对称的 1,3,5-三嗪具有扭曲的六边形平面, C—N

键长为 131.9pm, 两个键角分别是  $126.8^\circ(\text{N}-\text{C}-\text{N})$  和  $113.2^\circ(\text{C}-\text{N}-\text{C})$ 。在核磁共振谱中, 与嘧啶环的 2-位相比较(见 342 页), 碳原子和氢原子由于环上相邻氮原子的作用都发生了强烈的去屏蔽作用 [ $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta=9.25$ ;  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta=166.1$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ]。紫外光谱(环己烷)显示, 在 218nm(2.13) 和 272nm(2.89) 处具有最大吸收。由于 1,3,5-三嗪具有  $D_{3h}$  对称, 所以它的红外光谱只有很少的吸收带: 1555 ( $E'$ )、1410 ( $E'$ )、735 ( $A'_2$ ) 和  $675\text{cm}^{-1}$  ( $E'$ )。

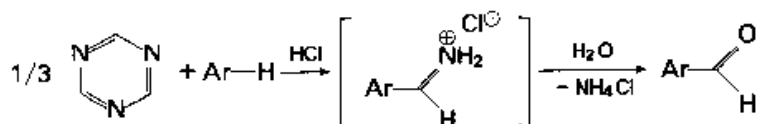
**B** 1,3,5-三嗪很难与亲电试剂发生反应, 却很容易受亲核试剂进攻而开环。但是, 对烷基或芳基-1,3,5-三嗪类化合物来说, 要发生亲核反应则要求强烈的反应条件。典型的例子是 1,3,5-三嗪与一级胺反应通过环裂解生成甲脒 1。



在仲胺存在下, 1,3,5-三嗪被丙二酸二乙酯开环生成生成烯胺酯类化合物 2。因此, 实际上是通过开环反应和氨基交换反应相结合, 将  $\text{H}-\text{C}=\text{N}$  组分转移到活泼亚甲基化合物上。

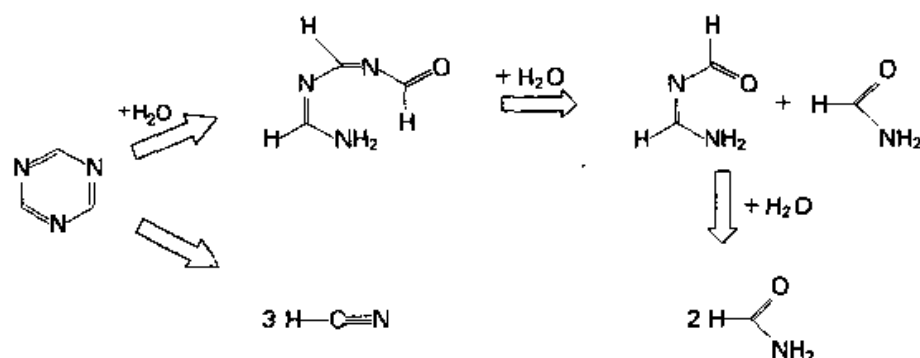


芳烃和杂环芳烃在盐酸存在下可以通过类似的途径与 1,3,5-三嗪发生甲酰化反应 (HCN-free Gattermann 合成法):

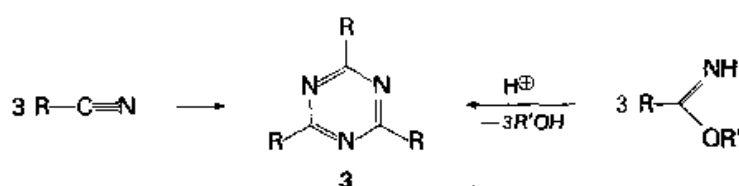


1,3,5-三嗪在合成中的潜在应用见文献 [170]。

**C** 逆合成分析 对 1,3,5-三嗪体系进行逆合成分析可知: 依据环化聚合反应, 可回推出三分子的氢氰酸或者脒作为起始原料; 依据  $\text{C}=\text{N}$  键切断, 可回推出酰胺及它们的类似物(亚氨酯、脒)为合适的起始原料。



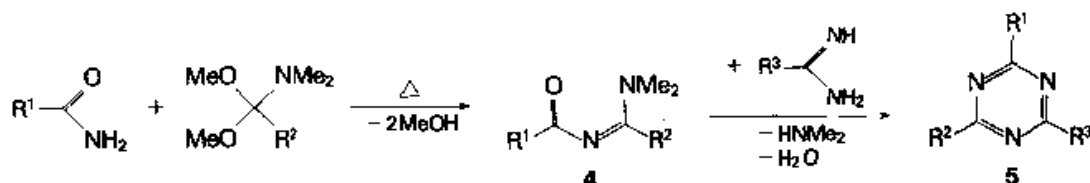
(1) 2,4,6-三取代 1,3,5-三嗪类化合物 **3** 可以由腈类化合物在酸(氯化氢、Lewis 酸)或碱催化下环合三聚制得:



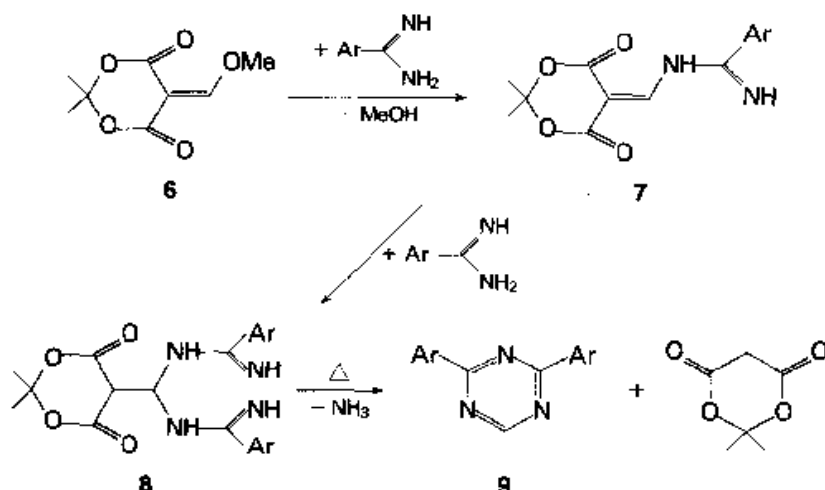
在酸催化的条件下可能经过一个环状过渡态;而在碱催化的条件下,可能是通过一系列的亲核加成进行的。带有吸电子基(如  $\text{ROOC}$ ,  $\text{Cl}$ )的芳基氰化物、芳基氰酸盐和氰基化合物最容易发生环合三聚反应,而烷基氰化物只有在高温高压条件下才能以中等的产率发生三聚反应。

(2) 化合物 **3** 也可以由亚氨基酸酯在酸催化下通过消除醇发生环化缩合反应制得[见(1)]。作为活化的腈类物质参加反应的三分子亚氨基酸酯可能是通过一个亲电的加成-消除反应机理进行的,中间体为亚氨正离子。另外,在氨气存在下,腈类物质在钼离子(Ⅲ)的催化下环化制备 1,3,5-三嗪类化合物也是一种有效的方法,反应最初是先形成对应的酰胺<sup>[171]</sup>。

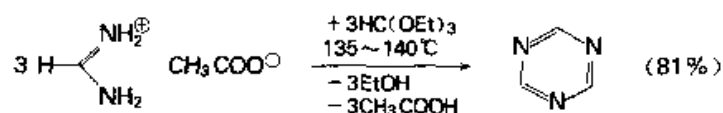
(3) 在 2,4,6-位上具有三个不同取代基的 1,3,5-三嗪类化合物 **5** 通过酰基脒类化合物 **4** 与脒类化合物发生环缩合反应可以很方便地制备,而酰基脒类化合物可以由酰胺与酰胺的缩醛反应制得。



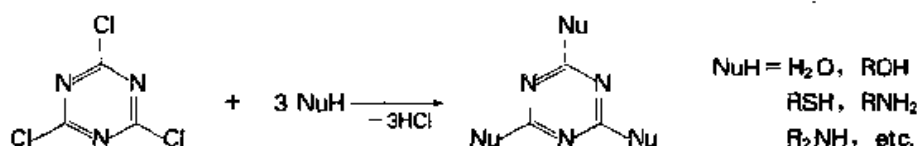
(4) 2,4-二芳基-1,3,5-三嗪类化合物 **9** 可以由 5-甲氧亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 **6** 与两分子的芳基脒发生连续反应制得,其中化合物 **6** 可以由 Meldrum's 酸很方便地得到(见 331 页)。三嗪形成的过程可能是首先第一分子脒与化合物 **6** 发生缩合反应生成 **7**, **7** 再与另一分子脒继续加成生成 **8**, 化合物 **8** 出人意料的脱氨环化生成产物 **9** 和 Meldrum's 酸。



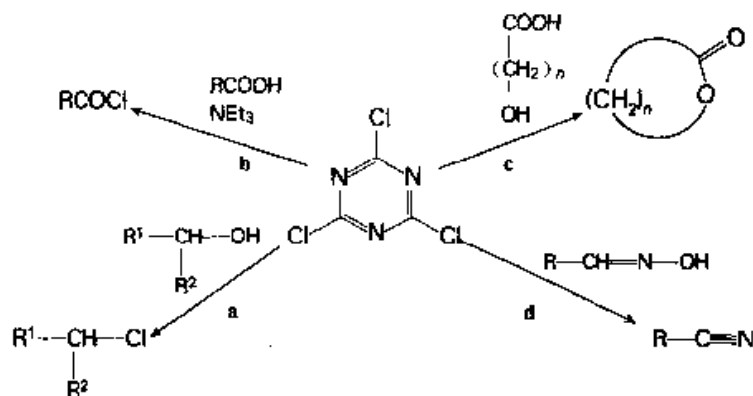
**[D,E]** 1,3,5-三嗪, mp 80℃, 无色针状结晶, 可由原甲酸乙酯与甲脒乙酸盐在加热条件下发生环缩合反应得到<sup>[174]</sup>。



三聚氯氰(2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪), 熔点 145℃, 沸点 190℃, 工业上可通过活性炭的催化作用, 由氯化氰在气体状态下发生三聚反应得到。它的性质很像杂环酰氯的类似物, 它的活泼氯原子很容易通过  $S_NAr$  历程被取代(也可以是分步的):

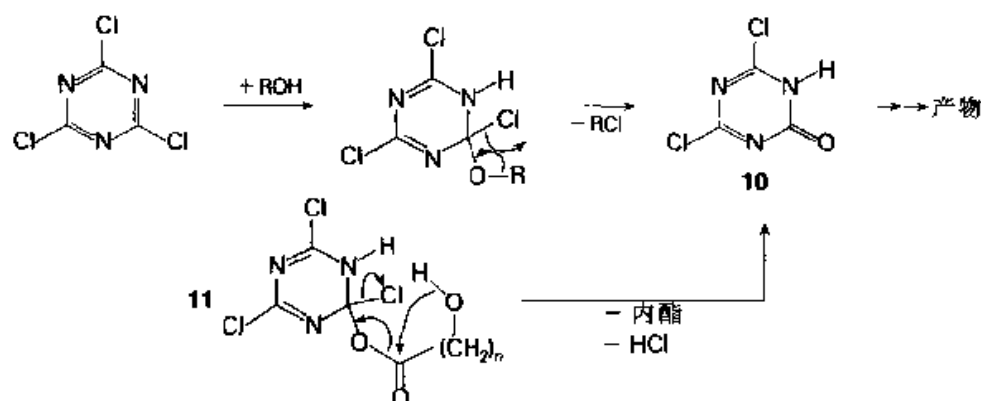


因此, 三聚氯氰在有机合成中可被用作氯化试剂和脱水试剂(脱水剂)。它可以使醇(二级醇较易发生)、羧酸、羟基羧酸或醛肟转化为相应的卤代烷, 酰氯、内酯或腈:



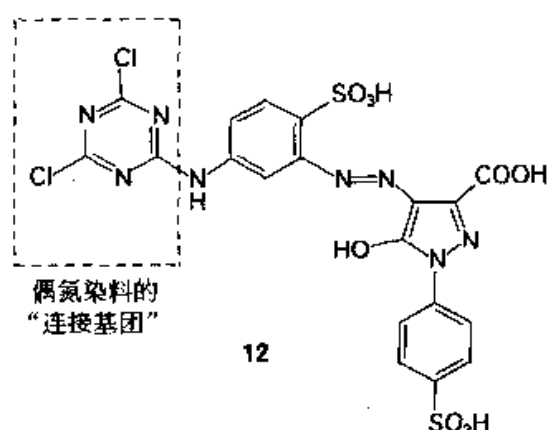
对于反应 a—c, 首先是亲核试剂通过氧进攻三聚氯氰, 然后发生 O-脱烷基化反应得到相应的产物和二氯三嗪-2(1H)-酮 10。三聚氯氰中的所有氯原子均可

反应, 最终形成的是三聚氰酸(见下):

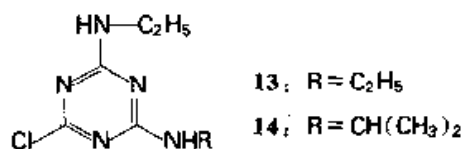


在这个过程中内酯的形成是通过中间体 11 实现的(c)。

三聚氯氰也可作为“连接基团”被引入染料分子里, 因为氯三嗪体系的  $S_NAr$  反应活性可以使其与纤维素纤维上的羟基形成共价键, 例如棉花(这类活性染料如: cibacron, procion 及 12<sup>[173]</sup>)。



最后, 三聚氯氰还可以作为合成 1,3,5-三嗪类除草剂的起始原料, 通常这类除草剂的 2-位和 4-位上连有两个氨基取代基(通常是不一样的), 在 6-位上连有氯、甲氧基或甲硫基取代基。其中比较重要的例子是西玛三嗪 13(simazine)和阿特拉津 14(atrazine):

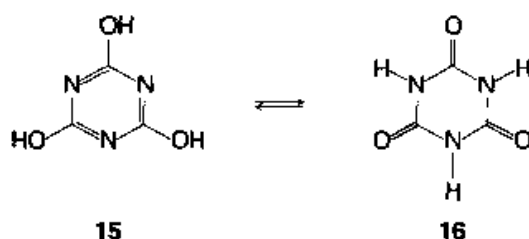


1,3,5-三嗪类除草剂属于光合作用抑制剂, 它们通过中断从水分子到  $NADP^+$  的光诱导电子转移而发生作用。

三聚氰胺(2,4,6-三氨基-1,3,5-三嗪) 可由氨基氰三聚得到, 工业上则是在  $400^\circ\text{C}$  下, 由尿素通过热成环缩合反应放出氨气和二氧化碳得到。三聚氰胺可以和甲醛发生缩聚反应生成三聚氰胺树脂, 后者可以被用作塑料和胶黏剂。

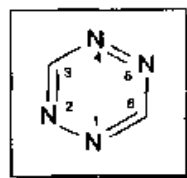
氰尿酸 15(2,4,6-三羟基-1,3,5-三嗪) 最早(1776)是由 Scheele 利用尿酸热

分解得到的,这是最先被人们认识的1,3,5-三嗪类衍生物。现在一般是通过异氰酸三聚制备的。它的互变异构体是异氰脲酸16:

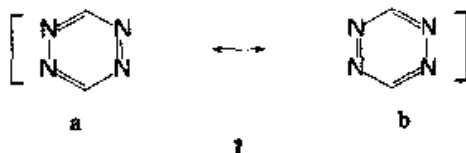


氰脲酸的O-烷基化衍生物(氰脲酸酯)可以由氰酸盐通过三聚或者由氰脲酰氯与醇类化合物反应得到(见上)。而异氰脲酸的N-烷基化衍生物可通过异氰脲酸酯三聚得到。工业上是通过氰脲酰氯与烯丙醇反应得到三烷氧基氰脲酸酯,它是制备高温绝缘体的共聚单体。

### 6.39 1,2,4,5-四嗪

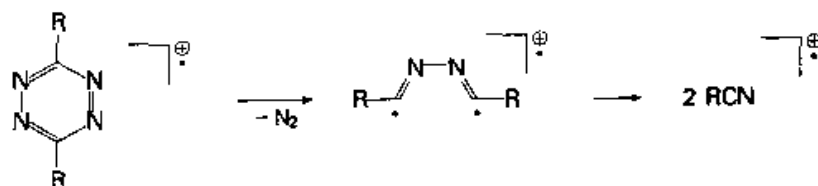


**A** 根据X-射线衍射实验,1,2,4,5-四嗪具有平面结构。它的结构参数是: C—N键 133.4pm, N—N键 132.1pm, N—C—N键角 127.2°, C—N—N键角 115.6°, 这表明它的结构是离域的,可以用两个相同能量的Kekule结构1a和1b表示:



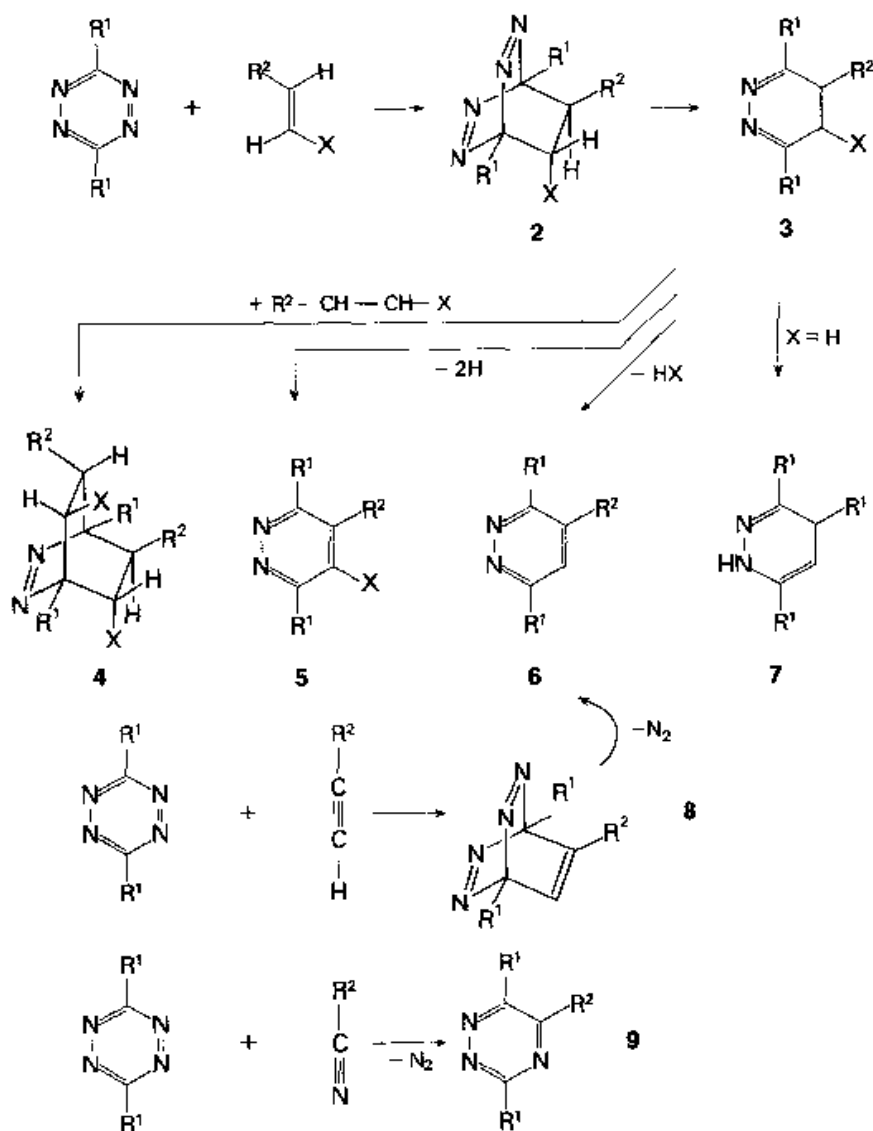
与1,3,5-三嗪比较,1,2,4,5-四嗪的氢原子和碳原子的去屏蔽效应更强:  
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta=11.05$ ;  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta=161.2$  (丙酮- $d_6$ )。

1,2,4,5-四嗪类化合物是有色物质(红-紫),它们在可见光范围内最大的UV/VIS吸收为: 520~570nm( $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁),而紫外吸收为 250~300nm( $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁)。具有特征的质谱裂解碎片:



**B** 与1,2,4-三嗪类化合物(见379页)相比,1,2,4,5-四嗪类化合物与富电子的

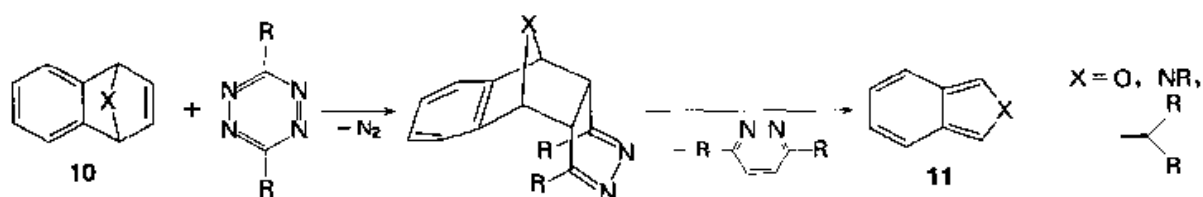
多重键化合物反应时表现出更强的杂二烯体反应活性。如与烯醇醚、烯胺、烯酮缩醛、酰亚胺酯、炔胺和腈类化合物均可以通过 3-位和 6-位碳发生反向电子要求的[4+2]环加成反应<sup>[176]</sup>。这些亲二烯体由于取代基的不同可以生成不同的产物：



通常，最初的杂 Diels-Alder 反应加合物 **2** 不能被分离，它通过逆 Diels-Alder 反应脱去一分子氮气，转化为 4,5-二氢哒嗪类化合物 **3**。化合物 **3** 通过 1,5-氢迁移转化为 1,4-哒嗪类化合物 **7**，通过脱氢或脱卤化氢转化为哒嗪类化合物 **5** 或 **6**，这些都是稳定的产物。作为氮杂二烯类化合物，它可以与过量的烯烃进一步发生 Diels-Alder 反应生成稳定的化合物 2,3-二氮杂二环[2.2.2]辛烯-2(**4**)。1,2,4,5-四嗪类化合物也可以与炔烃发生 Diels-Alder 反应生成四氮杂二环[2.2.2]辛三烯 **8**，后者通过开环放出氮气生成 **6**；而与腈类化合物反应则生成 1,2,4-三嗪类化合物 **9**。

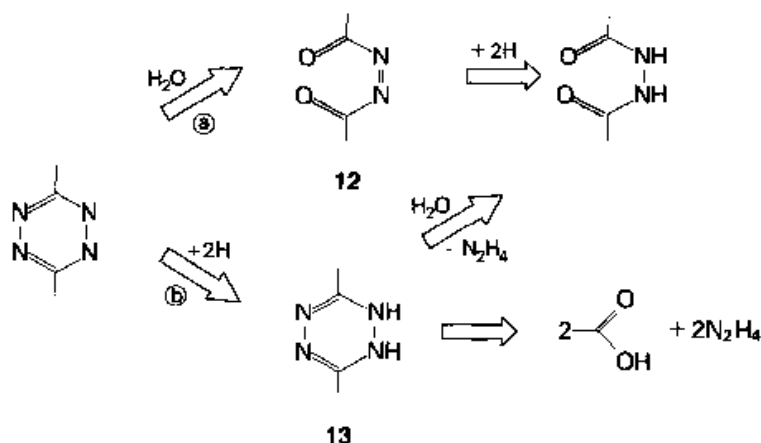
1,2,4,5-四嗪类化合物的[4+2]环加成反应可以用来合成其他的杂环化合

物。例如，与 1,4-二氢萘类化合物 **10** 反应可得到异苯并呋喃、异吲哚和异苯并富瓦烯。



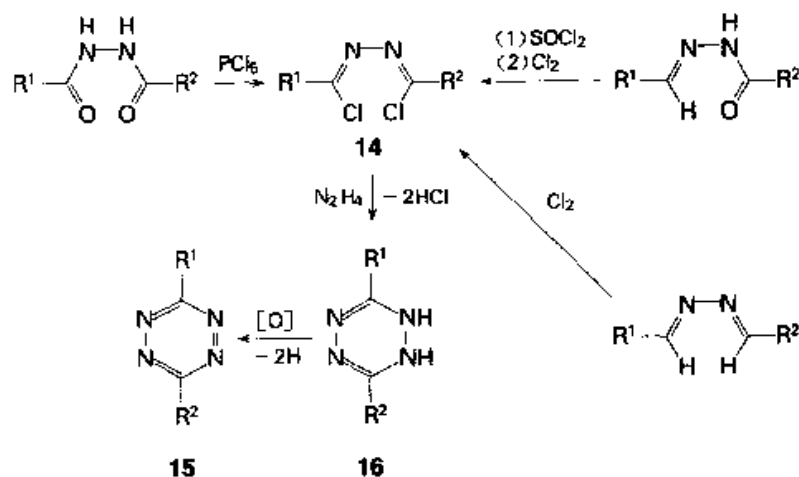
这些反应是在 1,2,4,5-四嗪类化合物的作用下，通过失去一个乙炔单元（双亚乙基单元），使得苯型化合物 **10** 转化为醌型化合物 **11**。

**C** 逆合成分析 对 1,2,4,5-四嗪类化合物进行逆合成分析可以有两条途径。途径 a 是基于水解反应进行切断，回推出化合物 **12**，再由 **12** 回推出它的  $-N=N-$  双键还原产物 1,2-二酰基肼。而途径 b，则正好与 a 相反。两种途径都推出肼和 1,2-二酰基肼是起始物。另外，由中间体 **13** 中的碳氮键切断，也可以肼和羧酸作为起始物。



因此，可以有两种方法来合成 1,2,4,5-四嗪类化合物。

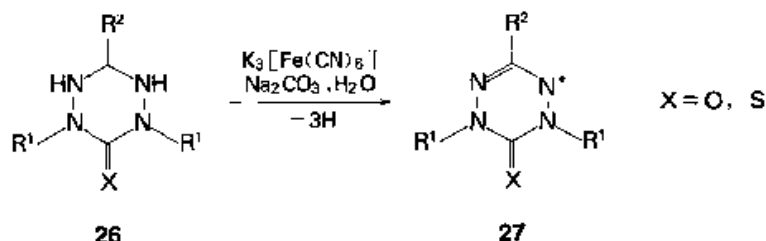
(1) 1,4-二氯吡嗪类化合物 **14** 与肼发生环缩合反应生成二氢-1,2,4,5-四嗪类化合物 **16**，后者氧化脱氢生成对称或不对称的 1,2,4,5-四嗪类化合物 **15**：



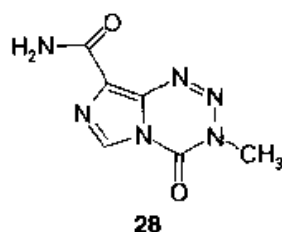


**24** 进一步被还原得到 1,2,3,4-四氢-1,2,4,5-四嗪类化合物 **25**<sup>[177]</sup>。而在 SET 反应中, **24** 可以被邻苯醌类化合物再次氧化成 **23**, 而邻苯醌则转化为相应的邻半醌类化合物。

具有 **27** 结构类型的化合物十分稳定, 它们可以由 1,4,5,6-四氢-1,2,4,5-四嗪-3(2H)-酮类化合物 **26** 脱氢得到<sup>[178]</sup>:



咪唑并四嗪酮类化合物替莫唑胺 **28** (temozolomide) 是临床上使用的一种抗癌药, 人们认为 **28** 结构中环三氮烯部分可以产生一系列具有抗癌作用的离子和自由基。



### 六员杂环类化合物的一般化学性质总结

(1) 吡啶、二嗪、1,3,5-三嗪、喹啉、异喹啉、喹啉鎓离子和苯并二嗪类化合物都属于芳香杂环类化合物。2H-吡喃、4H-吡喃及相应的苯并衍生物, 1,4-二氧杂环己二烯、1,4-二硫杂环己二烯和 1,4-氧硫杂环己二烯则属于非芳香性杂环化合物; 而它们的阳离子, 如吡喃鎓、硫杂环己烷鎓离子、二噁烷鎓离子和二硫杂环己烷二鎓离子则是芳香性的; 相应的苯并或二苯并体系也类似(例如苯并吡喃鎓)。磷杂环己烷则是一个特殊的芳香环体系。

(2) 羰基杂环化合物, 如 2H-和 4H-吡喃酮、吡啶酮、二嗪酮和它们相应的苯并衍生物, 以及氢化杂环化合物, 如四氢吡喃、色烷、哌啶、吗啉和哌嗪等, 在杂环化学中具有重要的意义。

(3) 吡啶、苯吡嗪、二嗪以及它们的苯并衍生物都具有碱性, 可以被亲电试剂进攻, 在氮原子上发生烷基化, 芳基化和形成氮氧化合物。

(4) 对于  $S_EAr$  反应, 吡啶类化合物尤其是二嗪类化合物中的氮原子使反应活性降低, 因此吡啶的取代反应在 3-位进行, 且要求很剧烈的反应条件; 对二嗪类化合物, 除个别例子外, 则都要求连有给电子取代基时反应才能发生; 而在

苯吡啶类化合物中, 亲电取代反应只发生在苯环上。

(5) 对于  $S_NAr$  反应, 与苯相比, 吡啶和苯吡啶类化合物具有更高的反应活性, 甚至当离去基团为氢时, 也能发生区域选择性的取代反应(例如 Chichibabin 和 Ziegler 反应)。当有很好的离去基团存在时, 二噻类化合物的反应活性一般来说要大于吡啶。通常取代反应不是通过简单的加成/消除机理, 而是通过 ANRORC 反应机理进行的(见 123 页)。

吡啶和二噻类化合物都可以与有机锂试剂发生有制备意义的金属化反应<sup>[180]</sup>。

(6) 杂环芳烃类化合物具有特殊的侧链反应活性, 反应的位置在与杂原子的 2-位或 4-位相连的 C—H 键上。这类反应主要是通过亲电试剂发生 Aldol 反应、Claisen 反应和 Mannich 反应等形成 C—C 键。常用的反应底物如: 取代的吡咯、吡啶鎓离子化合物、吡啶类化合物、苯吡啶类化合物和苯并二噻类化合物。

(7) 2H-吡喃类化合物、2H-吡喃-4-酮类化合物、1,2,4-三噻类化合物和 1,2,4,5-四噻类化合物可以作为 1,3-二烯体发生正常的和反向电子要求的 Diels-Alder 反应, 在很多情况下, 它们的产物还可以发生进一步转换, 这一点具有重要的意义。

噻啶类和二噻类化合物可以当作苯在热力学和光化学上的等价异构体。

(8) 在六员杂环类化合物的合成方法中, 几乎都用到了环缩合反应, 其次是环加成反应(例如吡啶的合成)和环交换反应(例如喹啉和异喹啉的合成), 而部分饱和和不饱和的杂环化合物则要求用特殊的方法合成(例如利用  $S_N1$  反应合成嘧啶类化合物, 1,4-二氧杂环己烷类化合物或吗啉类化合物)。

(9) 在天然产物中可以发现几乎所有类型的六员杂环结构(例如生物碱)。这些六员杂环化合物可以作为原料用于药物和其他具有生物活性的化合物(杀虫剂)的合成中。同时它们在其他许多领域也得到广泛的应用。

(10) 作为媒介物应用于有机合成中。例如, 与吡啶阳离子和吡咯阳离子相关的反应: 酞菁、环戊并环庚五烯、特定取代苯衍生物的合成; 又如通过环转化反应制备含有其他杂原子(氮、磷和硫)的六员杂环化合物。

## 参考文献

- 1 A. T. Balaban, A. Dinulescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheritskii, W. Schroth, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, Suppl. 2, 1.
- 2 W. Schroth, *Revue Roum. Chim* **1989**, *34*, 271.
- 3 A. R. Katritzky, S. A. Henderson, B. Yang, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1123; A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409.
- 4 A. R. Katritzky, P. Czerney, J. L. Levell, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8198.
- 5 J. Liebscher, H. Hartmann, *Synthesis* **1979**, 241.
- 6 L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratory*, University Science Books, Mill Valley, CA 1989, p 348.

- 7 F. Klages, H. Träger, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 1327.
- 8 *Organic Syntheses*, Coll. Vol. V, **1973**, 1088.
- 9 see [6], p 349.
- 10 J. R. Wilt, G. A. Reynolds, J. A. van Allan, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 795.
- 11 P. J. Brogden, C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth in: A. R. Katritzky, C. W. Rees, A. J. Boulton, A. McKillop (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Vol. 3, p 634ff, Pergamon, Oxford **1984**.
- 12 O. L. Chapman, C. L. McIntosh, J. Pacansky, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 614.
- 13 Th. Eicher, J. L. Weber, *Top. Curr. Chem.* **1975**, *57*, 1.
- 14 S. Rousset, M. Abarbri, J. Thibonnet, A. Duchene, J.-L. Parrain, *Chem. Commun.* **2000**, 1987.
- 15 Chemistry of dehydroacetic acid: M. MorenoManas, R. Pleixats, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, *53*, 1.
- 16 S. F. Martin, H. Rueger, S. A. Williamson, S. Greiszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124.
- 16a H. M. Sampath Kumar, B. V. Subba Reddy, E. J. Reddy, J. S. Yadav, *Chem. Lett.* **1999**, 857.
- 17 J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779;  
Application in natural product synthesis: T. Kametani, S. Hibino, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1987**, *42*, 246.
- 18 C. Semeijn, R. H. Blaauw, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3426.
- 19 L. F. Tietze, T. Brumby, S. Brand, M. Bratz, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 499; see [6], p 442.
- 20 L. F. Tietze, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 828.
- 21 N. Greeves, W.-M. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 6449.
- 22 P. T. Ho, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 90.
- 23 A-Pelter, A. Hussain, G. Smith, R. S. Ward, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3879.
- 24 J. Staunton in: D. Barton, W. D. Ollis (Eds.), *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4., p 629ff, Pergamon, Oxford **1979**.
- 24a T. Sugino, K. Tanaka, *Chem. Lett.* **2001**, 110.
- 25 G. A. Kraus, J. O. Pezzanite, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2280.
- 26 B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6305.
- 27 Th. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, p 300, Thieme, Stuttgart **1986**.
- 28 R. D. H. Murray, J. Mendez, S. A. Brown, *The Natural Coumarins*, Wiley, New York **1982**;  
R. D. H. Murray, *Nat. Prod. Reports* **1989**, 591.
- 29 see [27], p 160.
- 30 E. V. Kuznetsov, I. V. Shcherbakova, A. T. Balaban, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *50*, 158.
- 31 see [6], p 351.
- 32 J. B. Harborne, H. Baxter (Eds.), *The handbook of natural flavonoids*, Vol. 1 and 2, Wiley-VCH, Weinheim **1999**.
- 33 E. Bayer, H. Egeter, A. Fink, K. Netker, K. Wegmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 791.
- 34 J. N. Collie, *J. Chem. Soc.* **1907**, 1806.
- 35 D. Nagarathan, M. Cushman, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5071.
- 36 see [6], p 350; see also H. J. Laas, Th. Eicher, *Journ. Hattori Bot. Lab.* **1989**, *67*, 383.
- 37 H. Miao, Z. Yang, *Org. Letters* **2000**, *2*, 1765.

- 38 H. D. Zinsmeister, H. Becker, Th. Eicher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130; see also [32].
- 39 D. S. Zaharko, C. K. Grieshaber, J. Plowman, J. C. Craddock, *Cancer Treatment Reports* **1986**, *70*, 1415; G. Wurm, *Deutsche Apotheker-Zeitschrift* **1990**, *130*, 2306.
- 40 S. Hünig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 348.
- 41 N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2445.
- 42 W. E. Parham, L. D. Jones, Y. A. Sayed, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1184; K. J. Hodgetts, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8655.
- 43 M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10333.
- 44 S. Takano, T. Sugikara, K. Ogasawara, *Synlett* **1990**, 451.
- 45 K. B. Wiberg, D. Nakaji, C. N. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4178; also: electronic structure of diazines, 1,3,5-triazine and 1,2,4,5-tetrazine.
- 46 J. E. Del Bene, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6184.
- 46a U. Ragnarsson, L. Gröhn, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494.
- 47 A. R. Katritzky, R. Taylor, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *47*, 1; A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, *Heterocycles* **1992**, *34*, 2179.
- 48 J. M. Bakke, E. Ranes, J. Riha, H. Svensen, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 141; J. M. Bakke, J. Riha, *ibid.*, 356.
- 49 F. M. Saidova, E. A. Filatova, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1977**, *13*, 1231.
- 50 A. F. Pozharski, A. M. Simonow, V. N. Doron'kin, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Trans.)* **1978**, *47*, 1042; C. K. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1.
- 50a For further examples see: B. H. Lipshuts, S. S. Pfeiffer, W. Chrisman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* 7889;  
P. Gros, Y. Fort, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 3515
- 51 D. Bryce-Smith, P. L. Morris, B. J. Wakefield, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1331.
- 52 A. N. Johnson, *Ylid Chemistry*, Academic, New York **1966**, p 260.
- 53 see [6], p 335.
- 54 E. Ciganek, *Org. React.* **1997**, *51*, 201.
- 55 A. R. Katritzky, J. M. Lagowski, *Heterocyclic NOxides*, Methuen, London **1971**;  
A. R. Katritzky, J. N. Lam, *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011.
- 56 J. Yamamoto, M. Imagawa, S. Yamauchi, O. Nakazawa, M. Umez, T. Matsuura, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1871.
- 57 W. Feely, W. L. Lehn, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1135.
- 58 M. L. Ash, R. G. Pews, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 939.
- 59 M. G. Barlow, R. N. Hazeldine, J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1542.
- 60 K. Weissmehl, H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie*, 3rd ed., p 202, VCH, Weinheim **1988**.
- 61 W. H. F. Sasse, *Org. Synth. Coll. Vol. V*, **1973**, 102.
- 62 Bisquaternary salts of 4,4'-bipyridyl type e.g. **137** also serve as electron relays in the photoreduction of water: L. A. Summers et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 827.
- 63 K. Deuchert, S. Hünig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 875.
- 64 R. Hamilton, M. A. McCervey, J. J. Rooney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 1038.
- 65 F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762.
- 66 A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9297. According to a similar reaction principle 2, 3, 4, 6-substituted pyridines are obtained from phosphonate  $\alpha$ -carbanions by sequential addition of nitriles and  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds: F. Palacios, A. M. O. de Retana, J. Oyarzabal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 4577.

- 67 H. Bönnemann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 505;  
H. Bönnemann, W. Brijoux, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *48*, 177;  
A. W. Fatland, B. E. Eaton, *Org. Lett.* **2000**, *122*, 4994.
- 68 T. Takahashi, F.-Y. Tsai, M. Kotori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4994.
- 69 M. Ohba, R. Izuta, E. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 10251.
- 70 N. Clauson-Krus, P. Nedenskov, *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 14.
- 71 In the synthesis of pyridine alkaloids, recent progress was brought about by palladium chemistry: J. J. Li, *Prog. Heterocycl. Chem.*, Vol. 12, **2000**, p0 37.
- 72 S. Goldmann, J. Stoltefuß, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559; see [27], p 168.
- 73 see [6], p 304
- 74 R. H. Reuss, L. J. Winters, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3993.
- 75 K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1863; see [6], p 383.
- 76 T. Mukaiyama, R. Matsueda, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1901.
- 77 U. Schmitt, D. Heermann, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 330.
- 78 W. Ried, H. Bender, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1893;  
W. Ried, R. M. Gross, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2646.
- 79 A. R. Katritzky, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 679.
- 80 A. R. Katritzky, A. Saba, R. C. Pabel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1462.
- 81 C. D. Johnson in: A. R. Katritzky, C. W. Rees, A. J. Boulton, A. McKillop (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, p 147ff, Pergamon, Oxford **1984**.
- 82 H. Tieckelmann, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1974**, *14*, 597.
- 83 M. Hayashi, K. Yamuchi, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1510.
- 84 Reactions of this type are also used in natural product synthesis, e.g. C. Herdeis, C. Hartke, *Synthesis* **1988**, 76 (Desethylbogamin).
- 85 C. J. Ishag, K. J. Fischer, B. E. Ibrahim, G. M. Ishander, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 917.
- 86 W. Jünemann, H. G. Opgenorth, H. Scheuermann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 390.
- 87 K. Takaoka, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 4977.
- 88 A. C. Veronese, R. Callegari, C. F. Morelli, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12277.
- 89 J. Barluenga, R. P. Carlon, F. J. Gonzalez, S. Fustero, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 3793.
- 90 J. Barluenga, J. Joglar, F. J. Gonzalez, S. Fustero, *Synlett* **1990**, 129.
- 91 M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6327.
- 92 R. Levine, D. A. Dimmig, W. M. Kadunce, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3834.
- 93 A. Godard, P. Duballet, G. Queguiner, B. Pastour, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 789.
- 94 M. G. Dubois, J. C. Gauffre, *Synlett* **1995**, 603.
- 95 J. C. Gauffre, M. G. Dubois, *J. Chem. Res. (S)* **1995**, 242.
- 96 S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **1999**, 401.
- 97 A. Arcadi, F. Marinelli, E. Rossi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13233.
- 98 P. G. Gassman, R. L. Parton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 694.
- 99 M. Suzuki, K. Tanikawa, R. Sakoda, *Heterocycles* **1999**, *50*, 479;  
G. Sabitha, R. S. Babu, B. V. S. Reddy, J. S. Yadav, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4403.
- 100 see [6], p 359
- 101 P. Sanna, A. Carta, G. Paglietti, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2171.
- 102 O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowski, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4885.
- 103 For a preparative example, see [6], p 361.
- 104 Y. Makioka, T. Shindo, Y. Taniguchi, K. Takaki, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1995**, 801.
- 105 L. G. Quiang, N. M. Baine, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4218.

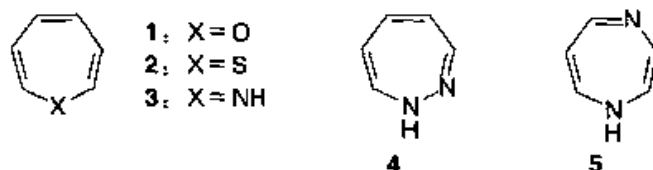
- 106 S. Hibino, E. Sugino, *Heterocycles* **1987**, 26, 1883.
- 107 W. Ried, P. Weidemann, *Chem. Ber.* **1971**, 104, 2484.
- 108 L. Capuano, V. Diehl, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 723.
- 109 K. Matsumoto, M. Suzuki, N. Yoneda, M. Miyoshi, *Synthesis* **1976**, 805.
- 110 H. L. Wehrmeister, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 61.
- 111 J. P. Michael, *Nat. Prod. Reports* **1991**, 53; M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1990**, 131; M. F. Grundon, *Nat. Prod. Reports* **1988**, 293.
- 112 Antibacterial 4-quinoline-3-carboxylic acid and its derivatives: D. C. Laysen, M. W. Zhang, A. Haemers, W. Bollaert, *Pharmazie* **1991**, 46, 485 and 557.
- 113 E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5599;  
J. A. Gainor, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2833;  
P. Martin, E. Steiner, K. Auer, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1667.
- 114 F. D. Popp, J. M. Wefer, *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 167;  
J.-T. Hahn, J. Kant, F. D. Popp, S. R. Chabra, B. C. Uff, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1165; E. Reimann, H. Benend, *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 939.
- 115 R. V. Stevens, J. W. Canary, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2237.
- 116 T. Kametani, K. Fukumoto, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, 38 (1), 139.
- 117 D. M. B. Hickey, A. B. McKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 921.
- 118 M. Hesse, *Alkaloide*, Wiley-VHC, Weinheim **2000**;  
K. W. Bentley, *Nat. Prod. Reports* **1988**, 265; **1989**, 805; **1990**, 245; **1991**, 339.
- 119 K. J. Zee-Chang, C. C. Cheney, *J. Pharm. Sci.* **1972**, 61, 969.
- 120 A. Mitchinson, A. Nadin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2553;  
for stereoselective synthesis of piperidines see S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781.
- 121 C. Fernandez-Garcia, M. A. McKerver, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 2905.
- 122 Synthesis of **6**: see [27], p 303; enantioselective synthesis of chiral piperidine alkaloids:  
P. E. Hammann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 342.
- 123 H. Oehling, W. Schäfer, A. Schweig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 656; C. W. Bird, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5697.
- 124 G. Märkl in: *Houben-Weyl, Vol. E 1 (organische Phosphorverbindungen)*, p 72, Thieme, Stuttgart **1982**.
- 125 K. Dimroth, H. Kaletsch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 871.
- 126 H. H. Lee, W. A. Denny, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1071.
- 127 O. Hutzinger, M. Fink, H. Thoma, *Chemie in unserer Zeit* **1986**, 20, 165;  
J. P. Landers, N. J. Bunce, *Biochem. J.* **1991**, 275; P. Cicryt, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1993**, 41, 550.
- 128 A. I. Meyers, *Heterocycles in Organic Synthesis*, p 201, Wiley, New York **1974**.
- 128 G. M. Coppola, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 563.
- 129 T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**.
- 130 P. Perlmutter, E. Puniani, G. Westman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1715; P. Perlmutter, E. Puniani, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3755.
- 131 B. C. Chen, *Heterocycles* **1991**, 32, 970.
- 132 D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber in: *Modern Synthetic Methods* (Ed. R. Scheffold), p 191, Springer, Berlin **1986**;  
T. Pietzonka, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1837;  
D. Seebach, U. Miszlitz, P. Uhlmann, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1845;  
further applications of **18**: D. Seebach, J.-M. Lapierre, W. Jaworek, P. Seiler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 459; A. S. Kiselyov, L. Streckowski, *Tetrahedron* **1993**, 49, 2151.

- 133 D. Seebach in: *Modern Synthetic Methods* (Ed. R. Scheffold), p 173, Salle und Sauerländer, Frankfurt 1976; D. J. Ager in: *Unpoled Synthons* (Ed. T.A.Hase), p 19, Wiley, New York 1987; P. C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron* 1989, 45, 7643.
- 134 R. B. Woodward, *Angew. Chem.* 1966, 78, 557.
- 135 P. G. Sammer, *Chem. Rev.* 1976, 76, 113.
- 136 M. Tisler, B. Stanovnik, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1990, 49, 385.
- 137 A radical mechanism was postulated as a result of kinetic studies and product distribution: T. Holm, *Acta Scand. Chem., Ser. B.*, 1990, 44, 279.
- 138 L. Streckowski, R. L. Wydra, L. Janda, D. B. Harden, *J. Org. Chem* 1991, 56, 5610.
- 139 T. L. Gilchrist, *Contemp. Org. Synth.* 1995, 2, 337.
- 140 A. M. Manning et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3995.
- 141 E. Rossi, G. Abbiati, E. Pini, *Synlett* 1999, 6, 756.
- 142 H. Brederick, R. Gompper, H. Herlinger, *Chem. Ber.* 1958, 91, 2832.
- 143 H. Wamhoff, J. Dzenis, K. Hirota, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1992, 55, 129;  
J. T. Bogarski, J. L. Mokrosz, H. J. Barton, M. H. Paluchowski, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1985, 38, 229.
- 144 A. Kleemann, H. J. Roth, *Arzneistoffgewinnung*, p 172, Thieme, Stuttgart 1983.
- 145 see [27], p 194.
- 146 G. Fischer, *Z. Chem.* 1990, 30, 305.
- 147 J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4<sup>th</sup> edition, p 461, Blackwell Science, Oxford 2000; for a concise treatment of the basicity/acidity problem of purines see: G. Kampf, L. E. Kapinos, R. Grisser, B. Lippert, H. Sigel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 1320.
- 148 T. Fujii, T. Itaya, *Heterocycles* 1998, 48, 359.
- 149 see [27], p 213.
- 150 S. L. Miller, *Science* 1953, 117, 528; *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 2351.
- 151 K. Zosel, *Angew. Chem.* 1978, 90, 748.
- 152 S. Matoubara, *Phytochemistry* 1980, 19, 2239.
- 153 For the synthesis of 46, see [27], p 219.
- 154 G. B. Elion, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 870.
- 155 Annual reports in Medicinal Chemistry, Vol. 35, p 333, Academic Press, New York 2000.
- 156 P. J. Lont, H. C. van der Plas, A. J. Verbeek, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1972, 91, 949.
- 157 S. Kano, Y. Takahagi, S. Shibuya, *Synthesis* 1978, 372.
- 158 G. Büchi, J. Galindo, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2605.
- 159 K. Jones, M. Keenan, F. Hibbart, *Synlett* 1996, 509;  
*J. Chem Soc., Chem. Commun.* 1997, 323.
- 160 J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, *Organic Synthesis Highlights*, p 300, VCH, Weinheim 1991;  
U. Groth, T. Huhn, B. Porsch, C. Schneck, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* 1993, 715.
- 161 W. Pfeleiderer in: A. R. Katritzky, C. W. Rees, A. J. Boulton, A. McKillop (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, p 263, Pergamon, Oxford 1984.
- 162 H. Kotsuki, H. Sakai, H. Morimoto, H. Suehaga, *Synlett* 1999, 6, 1993.
- 163 M. Loriga, A. Nuvole, G. Paglietti, *J. Chem. Res. (S)* 1989, 202.

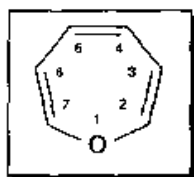
- 164 R. A. Scherrer, H. R. Bratty, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1681.
- 165 A. Gasco, A. J. Boulton, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, *29*, 251;  
T. Takabatake, T. Miyazawa, M. Kojo, H. Hasegawa, *Heterocycles* **2000**, *53*, 2151.
- 166 D. F. Gloster, L. Cincotta, J. W. Foley, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 25.
- 167 A. Oshawa, H. Arai, H. Igeta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1174.
- 168 H. Neunhöffer in: A. R. Katritzky, C. W. Rees, A. J. Boulton, A. McKillop (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, p 269., Pergamon, Oxford **1984**.
- 169 H. Neunhöffer, H. Hennig, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3952.
- 170 C. Grundmann, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 404; A. Kreutzberger, A. Tautawy, *Chem.-Ztg.* **1978**, *102*, 106.
- 171 H. J. Forsberg, V. T. Spaciano, S. P. Klump, K. M. Sanders, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 767.
- 172 C. Chen, R. Dagnino, Jr., J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8428.
- 173 P. Wessig, J. Schwarz, *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 99.
- 174 T. Maier, H. Brederick, *Synthesis* **1979**, 690.
- 175 see [6], p 402.
- 176 G. Seitz, H. Wassmuth, *Chem.-Ztg.* **1988**, *112*, 281;  
J. Sauer, D. K. Heldmann, J. Hetzenegger, J. Krauthan, H. Sichert, J. Schuster, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2885; see also [6], p 364.
- 177 For a preparative improvement of the formation of **22-24** see: A. R. Katritzky, S. A. Belyakov, *Synthesis* **1997**, 17.
- 178 F. A. Neugebauer, H. Fischer, R. Siegel, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 815.
- 179 U. Brunner, B. M. Gensthaler, *Pharm. Ztg.* **1999**, *144*, 1040.
- 180 A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489.

## 7 七员杂环

氧杂环庚三烯 **1**，硫杂环庚三烯 **2** 和氮杂环庚三烯 **3** 是含有一个杂原子的七员杂环的母体化合物。对于含有多个杂原子的七员杂环，本章主要论述 1,2-和 1,4-二氮杂环庚三烯，即 **4** 和 **5**。



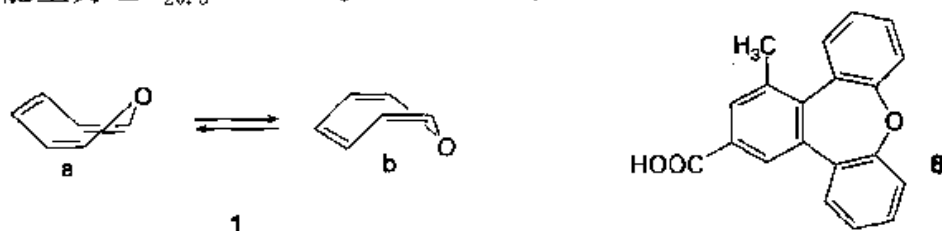
### 7.1 氧杂环庚三烯



**A, B** 单环氧杂环庚三烯与其二环异构体苯氧化合物(1,2-环氧苯)存在平衡，例如 **1** 和 **4**<sup>[1]</sup>：



因此，氧杂环庚三烯和其他单环衍生物的键参数还没有被确定。从光谱数据显示氧杂环庚三烯含有局部 C=C 的聚烯烃结构。氧杂环庚三烯为非平面船式构象，两种构象 **1a** 和 **1b** 相互翻转<sup>[2]</sup>，并保持平衡。该过程因苯环的耦合而被减慢。如 13-甲基三苯基氧杂环庚三烯-11-羧酸 **6** 的对映异构体可被分离，它们的外消旋化能垒为  $\Delta G_{20.5}^\ddagger = 86.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ <sup>[3]</sup>。



氧杂环庚三烯 **1** 和苯氧化合物 **4** 可以在低温下用 NMR 光谱或它们的紫外吸

收区分开来。

$^1\text{H}$  NMR: 氧杂环庚三烯  $\delta=5.71(\text{H-2}/\text{H-3})$ ,  $6.3(\text{H-4})$

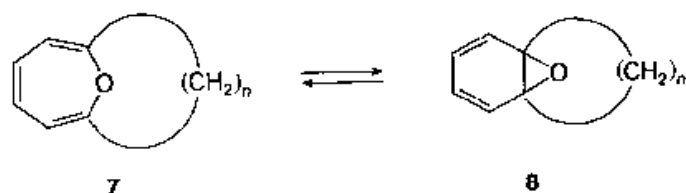
苯氧化合物  $\delta=4.0(\text{H-2})$ ,  $6.3(\text{H-3}/\text{H-4})$

$^{13}\text{C}$  NMR: 氧杂环庚三烯  $\delta=141.8(\text{C-2})$ ,  $117.6(\text{C-3})$ ,  $130.8(\text{C-4})$

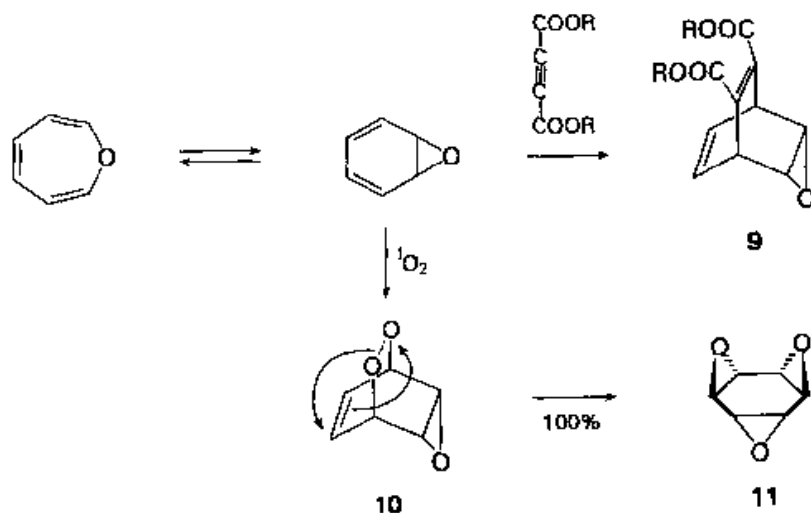
苯氧化合物  $\delta=56.6(\text{C-2})$ ,  $128.7(\text{C-3})$ ,  $130.8(\text{C-4})$

UV( $\lambda_{\text{max}}$ ): 氧杂环庚三烯 305nm, 苯氧化合物 271nm。

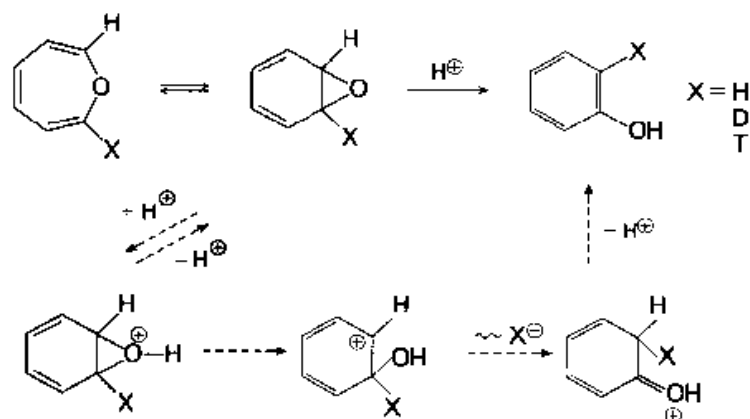
氧杂环庚三烯-苯氧化合物的自发异构化过程被认为是热力学控制过程, 对旋过程符合 Woodward-Hoffmann 规则。因为重叠性相互作用, 2,7-取代基使苯氧化合物不稳定而有利于氧杂环庚三烯的形成。如果 2,7-位通过桥链连接, 桥的大小将影响氧杂环庚三烯-苯氧化合物的平衡。2,7-亚甲基位连接的桥环化合物 **7** 和 **8** 的研究结果表明: 如果  $n=3$ , 只有 1,2-二氢茚氧化物可以存在; 如果  $n=4$ , 四氢萘氧化物在平衡混合物中占优势; 如果  $n=5$ , 氧杂环庚三烯和苯氧化合物存在的比例为 1:1<sup>[4]</sup>。



化合价异构化的能力也影响氧杂环庚三烯的反应<sup>[5]</sup>。例如, 在环加成反应中, 活泼炔烃与苯氧化合物发生 Diels-Alder 反应得到环氧双环[2.2.2]辛三烯 **9**, 或者在单线态氧存在的条件下, 产生过氧化物 **10**。后者在热力学控制条件下异构化成反式-苯三氧化合物 **11**。

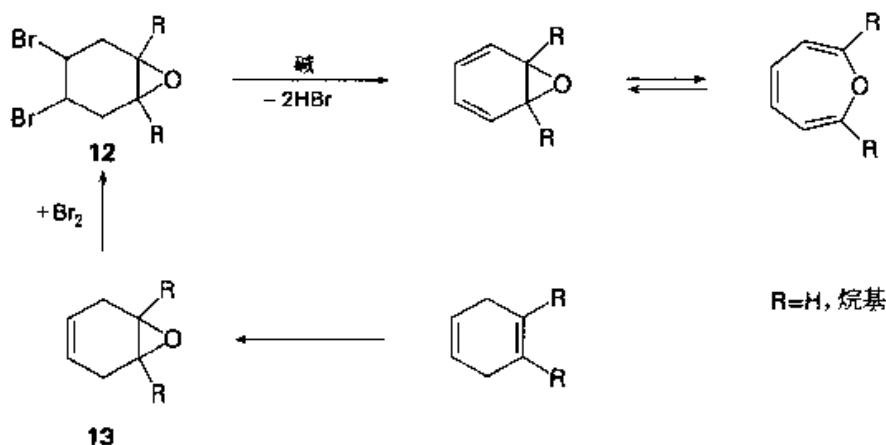


在酸催化下, 可以相同的方式转化为苯酚类化合物。氘和氟标记的实验结果已经证实该重排涉及 1,2-位上的氢从碳原子迁移到氧原子(NIH 迁移, 美国 Bethesda 国际健康协会发现该迁移, 并以其单位名称命名):

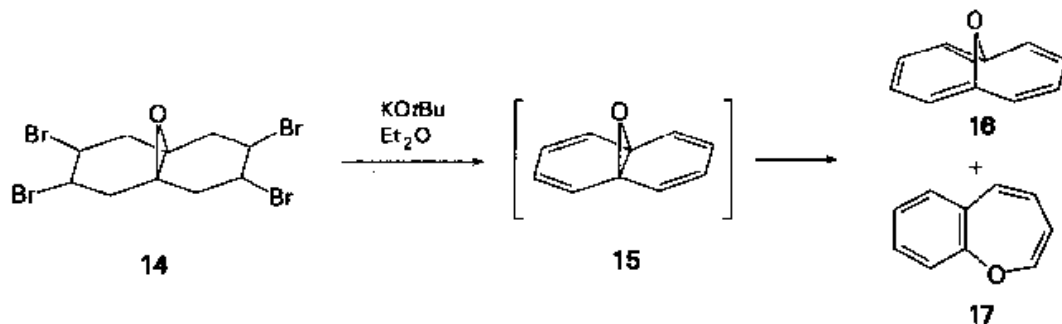


在有机体内, NIH 迁移对酶催化芳烃羟基化反应非常重要<sup>[6]</sup>。

**C** 单环氧杂环庚三烯的合成是以 3,4-二溴-7 氧杂二环[4.1.0]庚烷(**12**)为起始原料, 化合物 **12** 由环己-1,4-二烯经单环氧化得到中间体 **13**, 再由溴对 **13** 中的碳碳双键加成制得。**12** 在甲醇盐或者 DBU 存在下脱二分子溴化氢生成苯氧化物/氧杂环庚三烯:

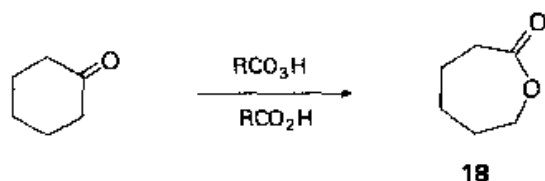


该方法还可以用于氧桥连的[10]轮烯 **16** 的合成。这个化合物是由四溴十氢萘环氧化物 **14** 经过渡态 9,10-环氧萘 **15** 而得, 同时有苯并[*b*]氧杂环庚三烯生成<sup>[7]</sup>:

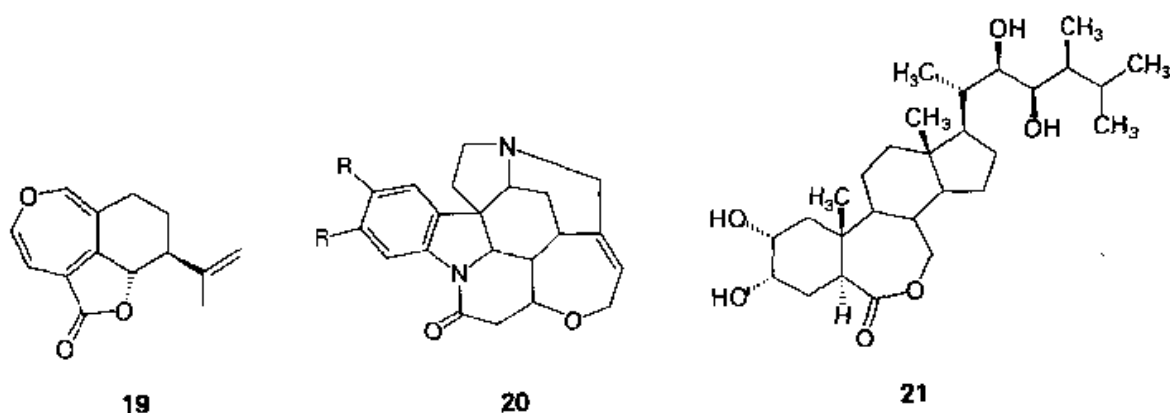


**D** 氧杂环庚烷-2-酮 **18** (己内酯,  $\epsilon$ -己酸内酯) 是制备聚酯——聚- $\epsilon$ -己酸内酯的

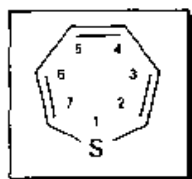
重要化工原料。它可由环己酮与过氧酸发生 Baeyer-Villiger 氧化反应得到。



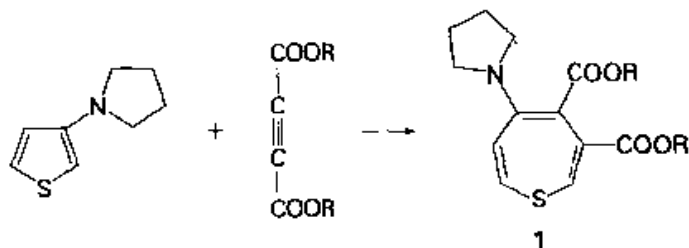
在天然产物中, 氧杂环庚三烯结构只存在于化合物 **19** (senoxipin) 中, **19** 是一种去甲倍半萜内酯; 它的结构已经通过合成被确定<sup>[8]</sup>。氢化氧杂环庚三烯和氧杂环庚烷酮在天然产物中是常见的, 例如存在于生物碱土的宁(**20**, R=H)和二甲马钱子碱(**20**, R=OCH<sub>3</sub>)中, 存在于 brassinosteroids 中, 如生长调节剂 **21** (brassinolid)。



## 7.2 硫杂环庚三烯

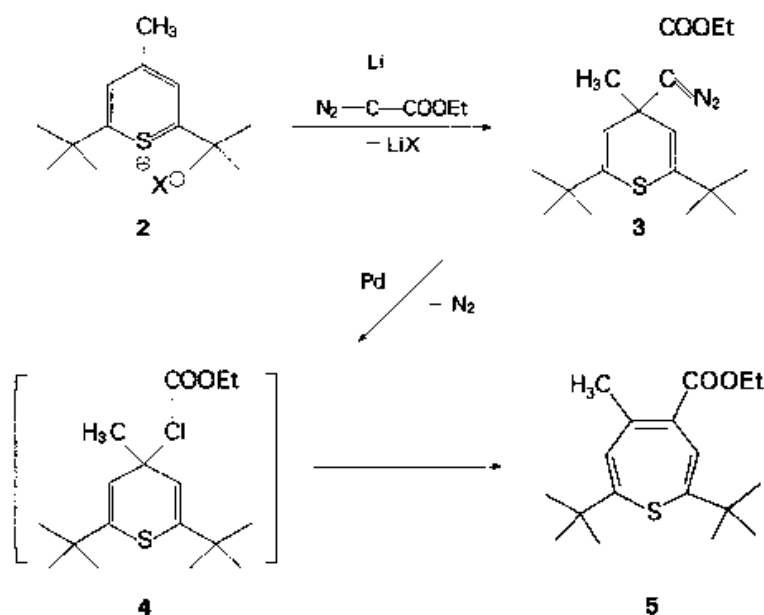


**C,D** 硫杂环庚三烯还未被合成, 但是, 取代的硫杂环庚三烯很稳定, 易通过多种途径得到。例如, 3-取代氨基噻吩与活泼炔烃发生[2+2]环加成反应, 然后电环化环丁烯裂解(见 63 页)生成硫杂环庚三烯 **1**:

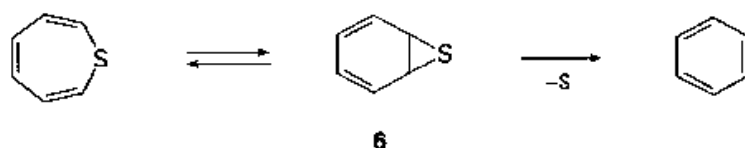


稳定的硫杂环庚三烯 **5** 可以由硫杂吡喃鎓盐 **2** 与锂代偶氮乙酸酯在 C-4 位发

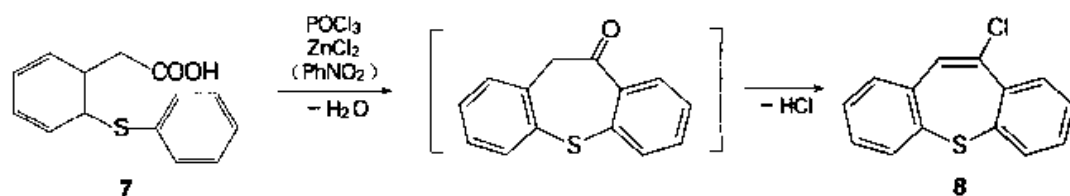
生加成反应得到 **3**，然后 **3** 经卡宾中间体 **4** 扩环得到<sup>[9]</sup>。



硫杂环庚三烯通过价异构化转化成化合物 **6** (thiirans)，**6** 可以直接脱硫并缩环生成芳烃，例如：

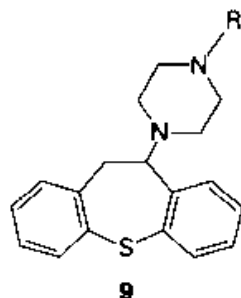


二苯并[*b,f*]硫杂环庚三烯 **8** 可由[2-(苯硫基)苯基]乙酸 **7** 在  $\text{POCl}_3$  作用下环化得到：

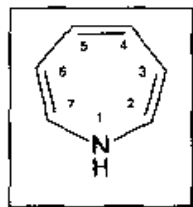


该反应首先是发生分子内的 Friedel-Crafts 酰化反应，然后是中间体二氢硫杂环庚酮的卤化反应，可能是经过其烯醇式进行的。

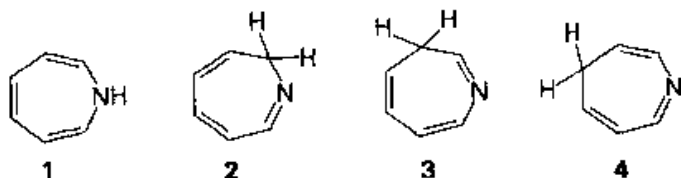
10,11-二氢二苯并硫杂环庚三烯类化合物 **9** 因具有明显的中枢神经系统刺激、抗抑郁和抗炎作用而被作为药物使用。



## 7.3 氮杂环庚三烯



**A** 氮杂环庚三烯类化合物存在 4 个互变异构体,  $1H$ ,  $2H$ -,  $3H$ -和  $4H$ -氮杂环庚三烯 **1~4**<sup>[10]</sup>。其中,  $1H$ -和  $3H$ -系统是最重要的。



$1H$ -氮杂环庚三烯类化合物鲜为人知。母体化合物  $1H$ -氮杂环庚三烯 **1** 是一种在  $-78^{\circ}\text{C}$  下仍不稳定的红色油状物, 在酸或碱存在下可重排成较稳定的  $3H$ -氮杂环庚三烯 **3**。吸电子的  $N$ -取代基可以增加  $1H$ -氮杂环庚三烯的稳定性。在 1-(对溴苯磺酰基)- $1H$ -氮杂环庚三烯(图 7.1)中, 七员环以  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-C}_{\text{sp}^2}$  单双键交替的船形结构存在。

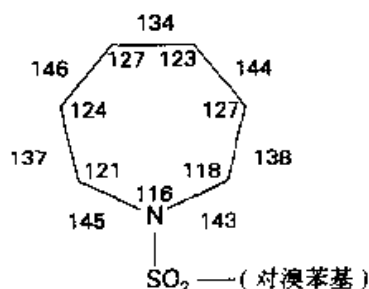
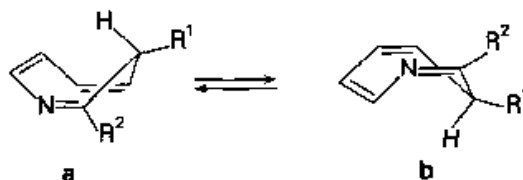


图 7.1 1-(对溴苯磺酰基)- $1H$ -氮杂环庚三烯的键参数 (键长:  $\text{pm}$ , 键: 度)

$^1\text{H-NMR}$  谱显示,  $1H$ -氮杂环庚三烯体系的质子出现在乙烯基区域,  $\delta = 5.22$  ( $\text{H-2/H-7}$ ),  $4.69$  ( $\text{H-3/H-6}$ ) 和  $5.57$  ( $\text{H-4/H-5}$ ) ( $\text{CCl}_4$ )。因此,  $1H$ -氮杂环庚三烯无论是固态还是在溶液中都不是  $8\pi$ -反芳香性平面分子, 而是阿托型非平面环多烯类结构。

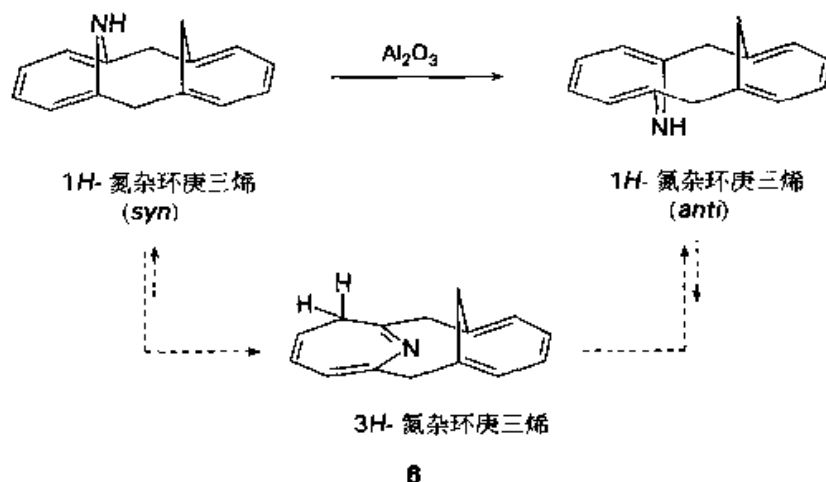
2-位取代的  $3H$ -氮杂环庚三烯类化合物的构象易变, 表现为两种船式构象 **5a** 和 **5b** 之间的翻转。转化能垒可以通过变温  $\text{NMR}$  谱检测, 如 2-苯氨基- $3H$ -氮杂环庚三烯的  $\Delta G^{\circ} = 42.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ <sup>[11]</sup>。



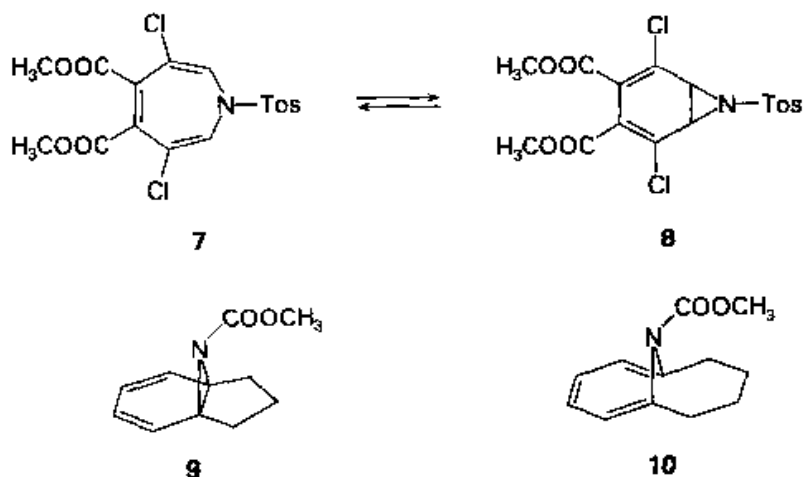
**5** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NHPh}$ )

**B** 氮杂环庚三烯类化合物具有多烯的性质, 它们可以发生周环反应, 如环加成和二聚反应, 也可以发生螯键反应和  $\sigma$ -单键迁移重排反应。

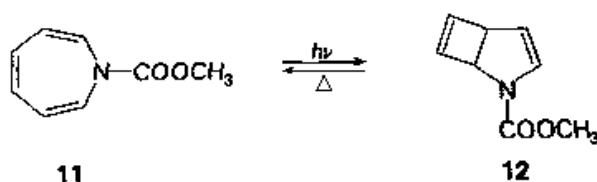
1*H*-氮杂环庚三烯类化合物重排成 3*H*-氮杂环庚三烯类化合物就是一个 1,5- $\sigma$ -H 迁移重排反应。如果 3*H*-氮杂环庚三烯类化合物具有部分张力, 例如化合物 6, 也可重排得到对应的 1*H*-氮杂环庚三烯<sup>[12]</sup>:



1*H*-氮杂环庚三烯类化合物的  $(4n+2)\pi$ -电环化反应与氧杂环庚三烯-苯氧化物的重排反应类似。当 *N*-取代基为受电子体时, 生成 7-氮杂二环[4.1.0]庚-2,4-二烯(dihydrobenzazirines)<sup>[13]</sup>。例如, 在  $-70^\circ\text{C}$  下, 7 可以转化成 8, 其平衡时的比例为 9:1。当 2,7-位被三亚甲基连成桥环时, 有利于形成 9; 然而, 当被四亚甲基连成桥环时, 以氮杂环庚三烯 10 为主:

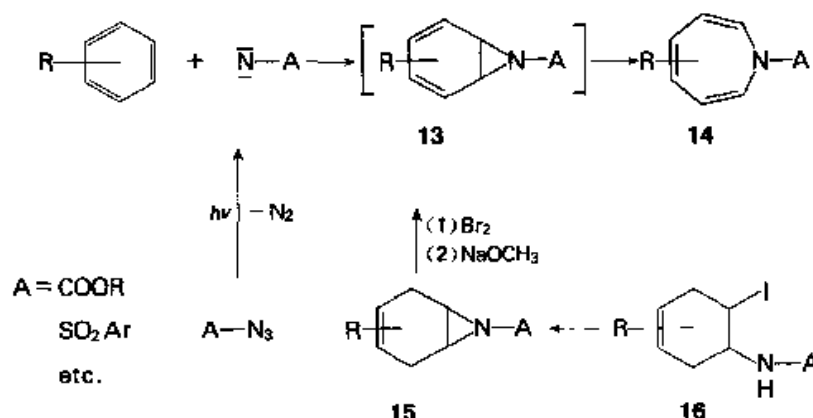


*N*-取代基为受电子体的 1*H*-氮杂环庚三烯(例如 11)在光照条件下可以转化成 2-氮杂二环[3.2.0]庚-3,6-二烯(例如 12)。二环化合物在加热条件下环丁烯开环, 即发生逆  $4n\pi$ -电环化反应重新形成 1*H*-氮杂环庚三烯:



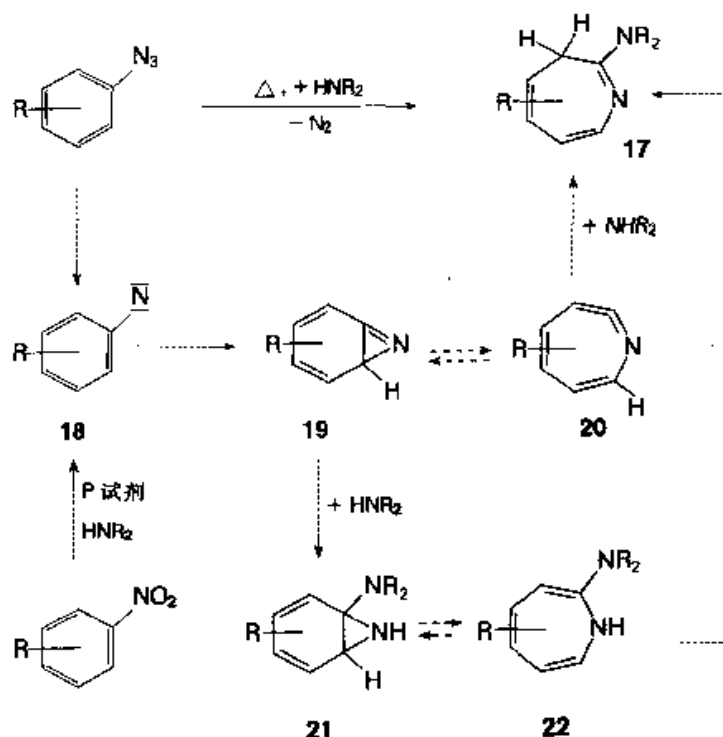
**C** 对于氮杂环庚三烯类化合物的合成, 它的七员杂环可通过两种途径形成:  
 ①由对应的六员环扩环得到; ②用合适的直链化合物闭环而得。

(1) *N*-取代基为受电子体的 1*H*-氮杂环庚三烯 14 可以通过芳香烃与具有吸电子取代基的叠氮化物在光照条件下反应, 脱  $N_2$  (Hafner, Lwowski 1963) 制得:



第一步是叠氮化合物经光分解得到氮烯, 然后与芳烃进行[1+2]环加成形成中间体 13, 13 异构化得到对应的 1*H*-氮杂环庚三烯。1*H*-氮杂环庚三烯 14 的另一种合成方法是通过溴对二环化合物 15 的双键加成、然后脱去两分子溴化氢得到中间体 13, 最后由 13 发生价异构化而得。二环化合物 15 可由 1,4-环己二烯经 2-碘代-1-烷氧羰基氨基环己烯 16 发生分子内亲核取代( $S_Ni$ )环化而得<sup>[15]</sup>。

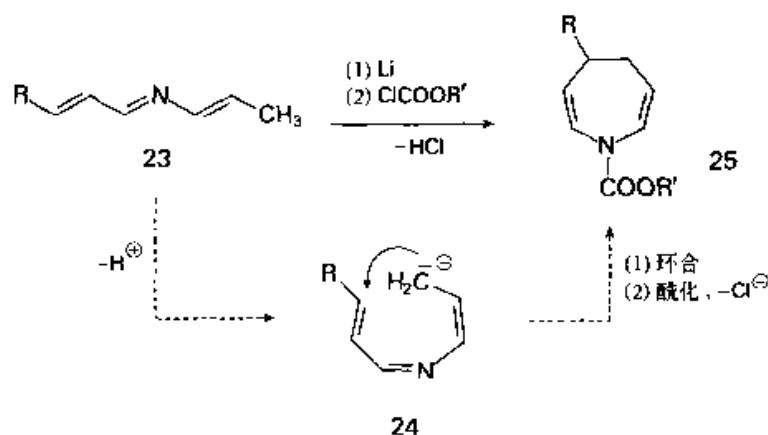
(2) 2-氨基-3*H*-氮杂庚三烯 17 可由芳香叠氮化合物在二级胺存在下加热分解得到<sup>[16]</sup>:



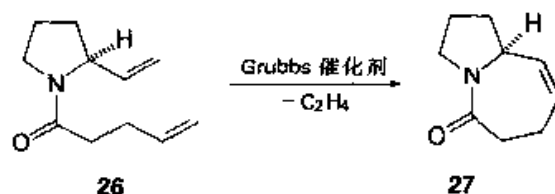
芳香叠氮化合物脱  $\text{N}_2$  生成芳基氮烯 **18**，然后氮烯进攻邻位碳原子、重排得到中间体 **19** (benzazirine)。由 **19** 可以通过两条途径形成氮杂庚三烯。途径一是 **19** 价键异构化产生氮杂环庚四烯 **20**，胺对杂聚烯 **20** 加成得到化合物 **17**。另一条途径是，胺直接对中间体 **19** 加形成成中间体 **21**，**21** 发生电环化开环生成  $1H$ -氮杂庚三烯 **22**， $1H$ -/ $3H$ -氮杂环庚三烯重排得到产物 **17**。研究结果表明：对于苯基叠氮化合物在  $8\text{K}$  下发生光解反应时，具有较大张力的  $1$ -氮杂四烯 **20** 是一个主要中间体。而对萘基叠氮化合物，则会出现 **20** 与 **19** 之间的平衡<sup>[17]</sup>。

2-氨基-3*H*-氮杂环庚三烯类化合物可由硝基或亚硝基芳烃与三价磷化合物如  $\text{P(OR)}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{P(OR)}_2$  或  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{POR}$  在二级胺存在下脱氧获得。中间体仍然是芳基氮烯 **18**<sup>[18]</sup>。

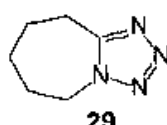
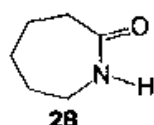
(3) 二氢氮杂环庚三烯类化合物可由氮杂三烯在锂的引发下环化, 然后 *N*-酰化得到<sup>[19]</sup>。例如 4,5-二氢氮杂环庚三烯 **25** 可由 **23** 制得, 可能是经过了相应的阴离子 **24**:



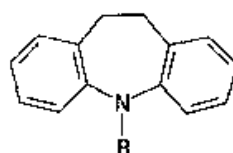
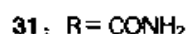
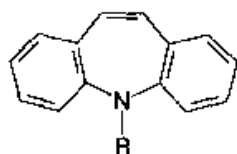
(4) 有多种结构类型的四氢氮杂环庚三烯类化合物可由  $\alpha, \omega$ -二烯或-烯炔体系<sup>[21]</sup>经闭环易位(RCM,<sup>[20]</sup>)很方便地制备。例如, 由吡咯烷衍生的  $\alpha, \omega$ -二烯物 **26** 可制得化合物 **27**(pyrrolidinoazepinone):



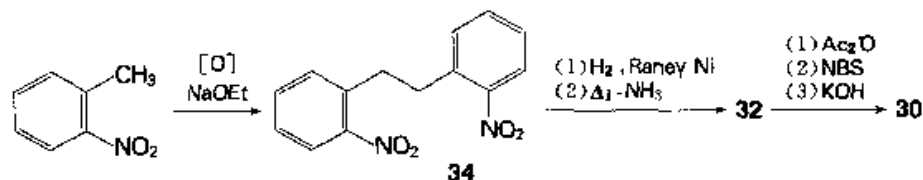
**D** 氮杂环庚-2-酮(6-己内酰胺,  $\epsilon$ -己内酰胺, **28**)是工业上最重要的氮杂环庚三烯衍生物, 主要用来生产聚酰胺纤维。它是由环己酮肟经 Beckmann 重排制得。与氮杂环庚-2-酮结构相关的一种药物是中枢兴奋剂戊四唑 **29**(四唑并[1,5-*a*]氮杂环庚烷, 见 178 页)。



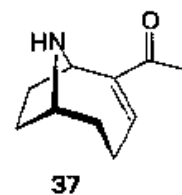
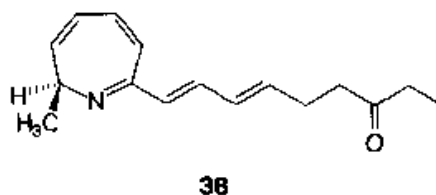
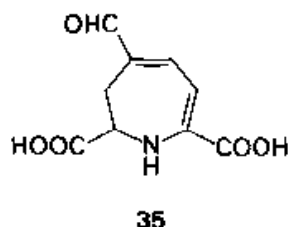
二苯并氮杂环庚三烯和它们的二氢衍生物是精神药物的基本骨架(抗抑郁药和抗癫痫药), 如卡马西平 **31**(carbamazepine)和去甲丙咪嗪 **33**(desipramine)。



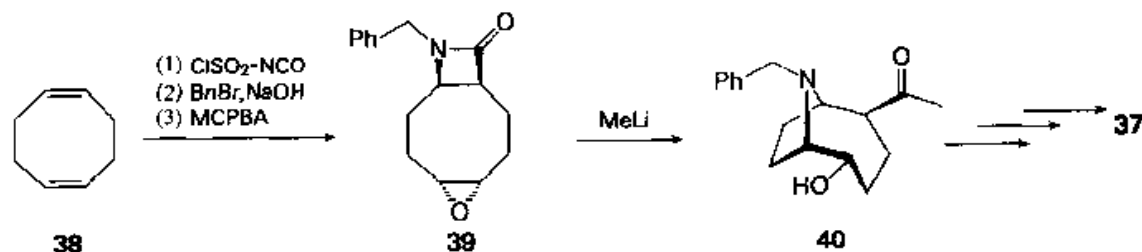
母体骨架 **30/32** 可由邻硝基甲苯经 1,2-双(2-硝基苯基)乙烷 **34** 制得:



许多天然产物中含有氮杂环庚三烯结构, 例如: 非蛋白原的氨基酸蝇黄素 **35**(muscaflavine); 苍蝇琼脂的黄色色素 2H-氮杂环庚三烯 **36**(chalciporon), 即辛辣牛肝菌中的一种刺激性物质<sup>[22]</sup>; 桥亚乙基四氢氮杂环庚三烯类化合物(±)-类毒素 **37**[(±)-anatoxin], 即蓝绿色藻类的毒素。

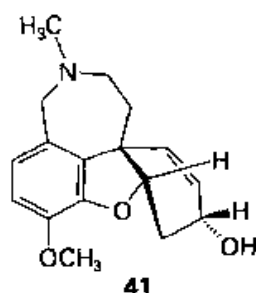


(±)-类毒素 **37** 可巧妙地合成出来, 即以 1,5-环辛二烯 **38** 为原料, 经开环/闭环反应得 β-内酰胺环氧化物 **39**, **39** 用甲基锂处理得化合物 **40**, 再经进一步转化得目标化合物 **37**。



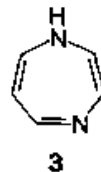
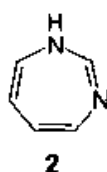
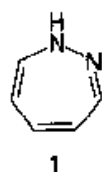
加兰他敏 **41**(Galantamin), 从雪花莲属雪花莲胺中提取的一种天然产物, 是 2,3-二氢苯并[6]咪唑的衍生物, C-3 作为一个季碳被氮杂环庚三烯和环己烯所共用。它是一种有效的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 临床上用于治疗阿尔茨海

默病<sup>[23a]</sup>。

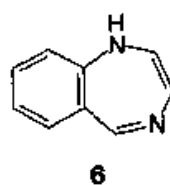
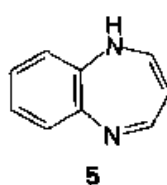
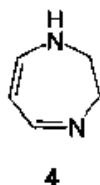


## 7.4 二氮杂环庚三烯

1,2-,1,3-和1,4-二氮杂环庚三烯 1~3 是母体化合物。

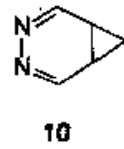
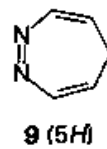
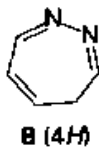
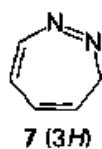
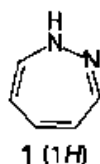


1,2-和1,4-二氮杂环庚三烯类化合物最为重要,尤其是1,4-二氮杂环庚三烯衍生物 2,3-二氢-1,4-二氮杂环庚三烯 4、1,5-苯并二氮杂环庚三烯 5 和 1,4-苯并二氮杂环庚三烯 6:



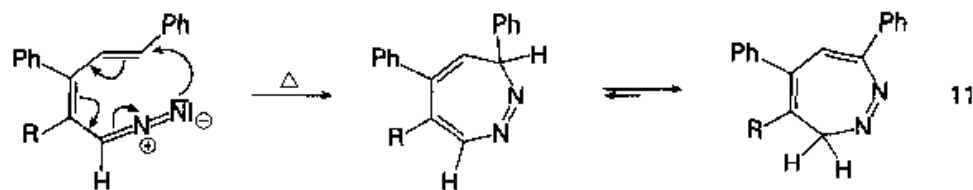
### 7.4.1 1,2-二氮杂环庚三烯

**[A]** 1,2-二氮杂环庚三烯具有多种互变异构形式,例如 1*H*-、3*H*-和 4*H*-1,2-二氮杂环庚三烯 1,7 和 8。但是,5*H*-1,2-二氮杂环庚三烯 9 仅与价键互变异构体 3,4-二氮杂二环[4.1.0]庚-2,4-二烯 10 共存。

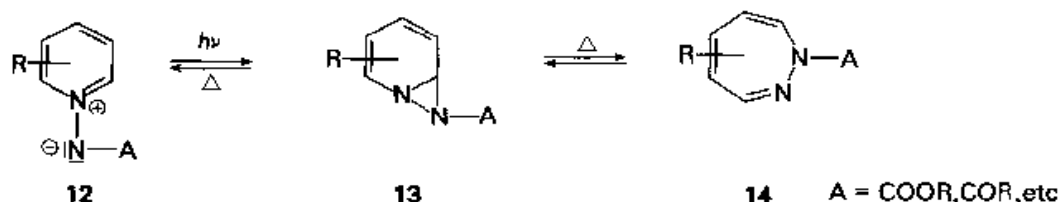


**[C]** 1,2-二氮杂环庚三烯类化合物有多种合成路线。

(1) 重氮-2,4-戊二烯通过 1,7-电环化反应,然后发生 1,5-氢迁移反应生成 3*H*-1,2-二氮杂环庚三烯类化合物 11<sup>[24]</sup>;

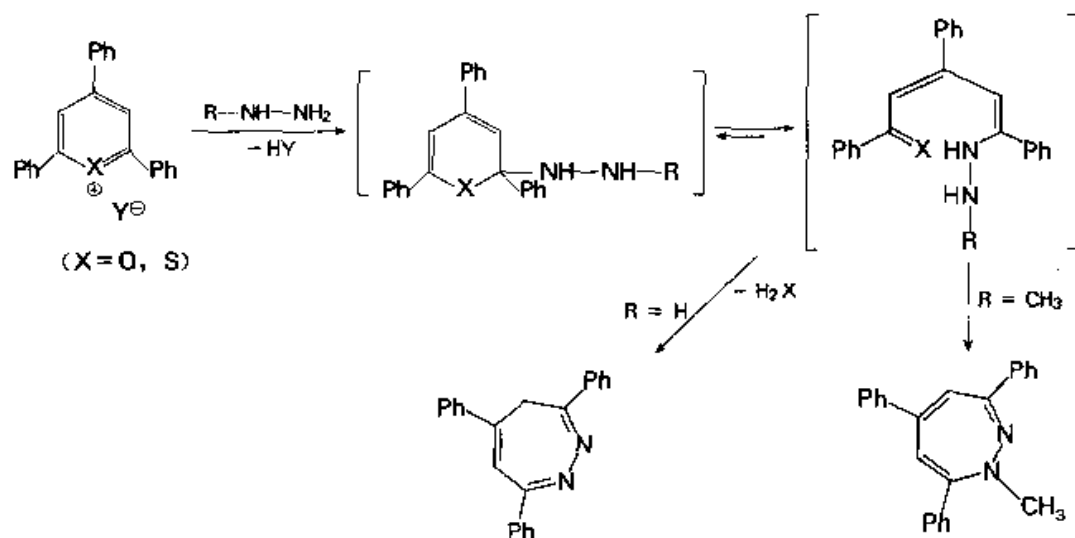


(2) 吡啶 *N*-叶立德 **12** 经光化学诱导异构化生成 *N*-1 位上有吸电子取代基的 1*H*-1,2-二氮杂环庚三烯 **14**<sup>[25]</sup> (见 244 页):

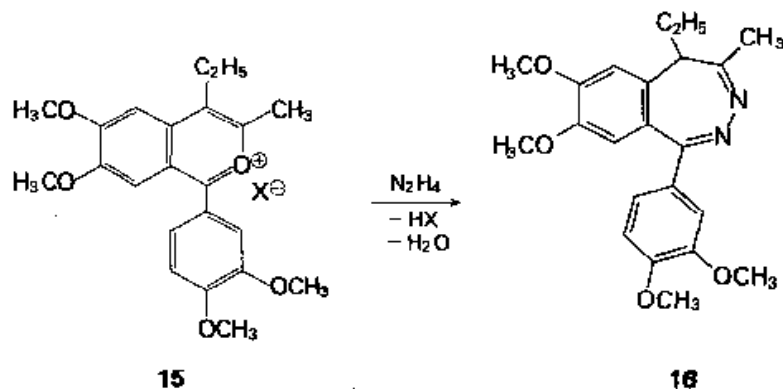


光化反应最初的产物是 **13** (diaziridines), 加热后生成产物 **14**。 **13** 在加热条件下也可转化成吡啶 *N*-叶立德 **12**。

(3) 吡啶鎓或硫鎓盐与肼或甲基肼反应通过一系列扩环-闭环反应形成 4*H*, 1*H*-二氮杂环庚三烯<sup>[26]</sup> (见 187 页)。例如:

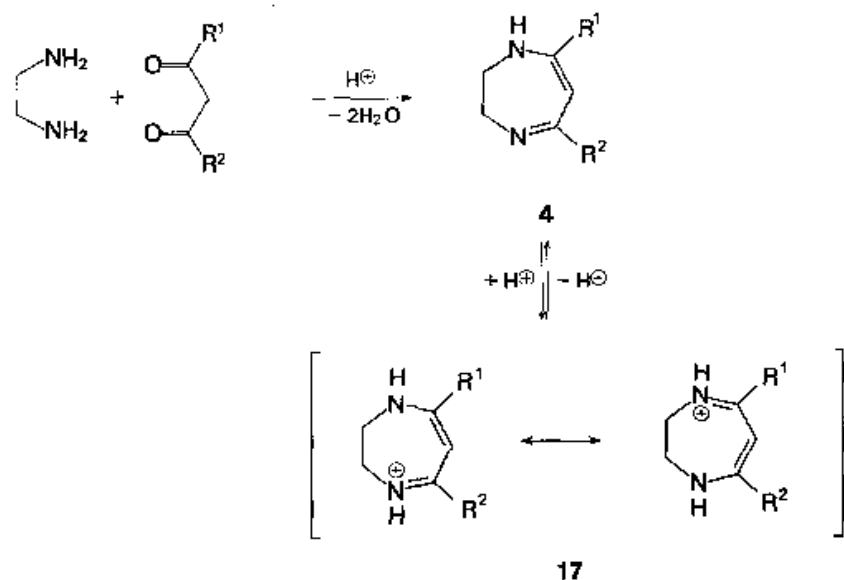


镇静剂 5*H*-2,3-苯并二氮杂环庚三烯 **16** (甲氧异喹亚胺) 就是由苯并吡喃鎓盐 **15** 按照上述方法制备的。

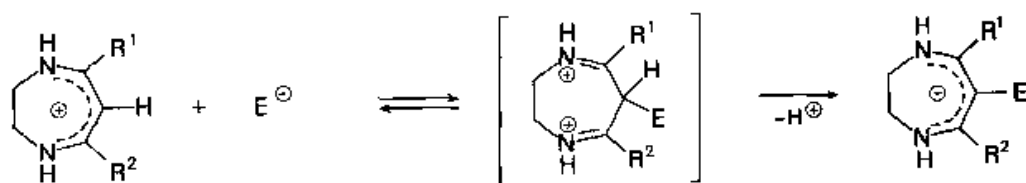


## 7.4.2 1,4-二氮杂环庚三烯

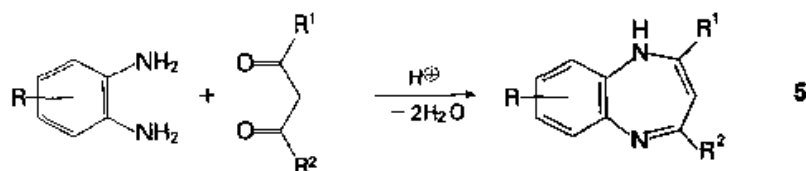
**A-D** 2,3-二氢-1,4-二氮杂环庚三烯 **4** 可通过乙二胺与  $\beta$ -二酮在酸催化下环合制得:



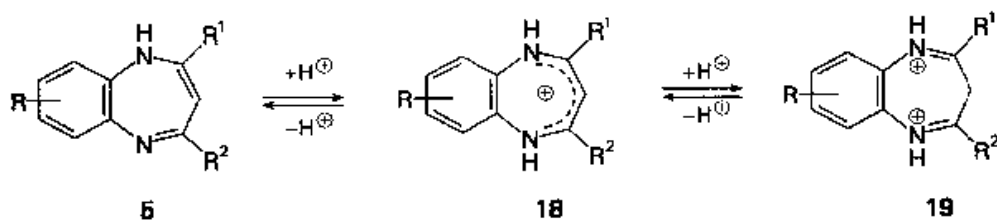
二氢二氮杂环庚二烯类化合物 **4**, 具有乙烯脲类化合物的性质, 是一个强碱 ( $pK_a \approx 13 \sim 14$ )。它们质子化形成对称的离域阳离子 **17**, **17** 含有  $6\pi$ -电子与三甲基胺体系相符。它的稳定化能估计约是  $ca. 80 kJ \cdot mol^{-1}$ 。因为 **17** 具有相当大的共振能, 所以阳离子 **17** 具有类似芳香性的特性; 在 6-位发生氘代、卤化、硝化和偶氮化等亲电取代反应后仍能重新恢复到类芳香性的体系:



1,5-苯并二氮杂环庚三烯 **5** 可通过 1,2-二氨基芳烃与 1,3-二酮缩合得到<sup>[27]</sup>:

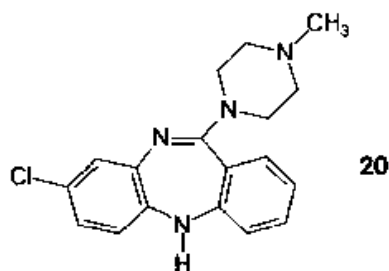


因为脒基 N 原子具有芳香性, 1,5-苯并二氮杂环庚三烯 **5** 的碱性比它们的脂肪族同系物 **4** 弱 ( $pK_a \approx 4, 5$ )。用酸处理, 它们容易形成有色的单阳离子 **18**。当两个 N 原子都被强酸质子化后, 形成无色的双鎓离子 **19**。



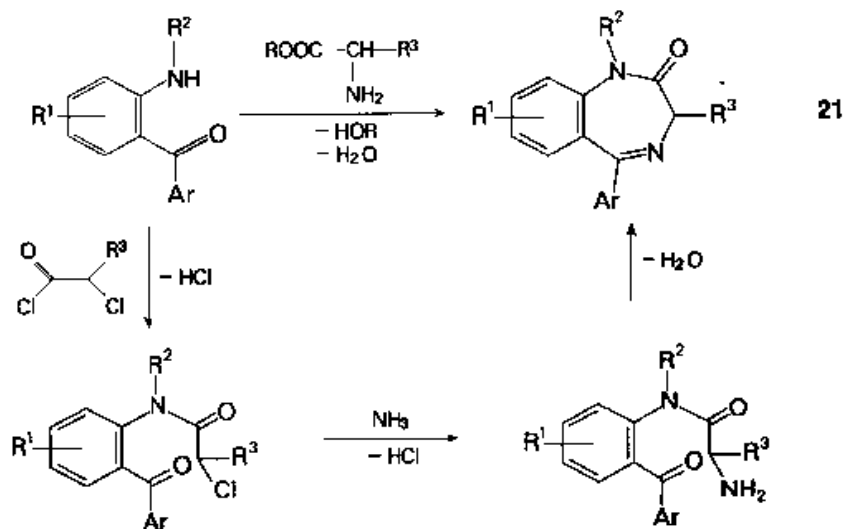
阳离子酞菁 **18** 的端基与  $\pi$ -体系相连，这种体系的电荷离域作用略高于 **17**，该体系被称作环酞菁(cyclocyanine)。

二苯并-1,5-二氮杂环庚三烯是作用于神经原受体的安定类药物的有用构建模块<sup>[28]</sup>，例如，氯氮平 **20**(clozapine)是治疗精神分裂症有效药物：



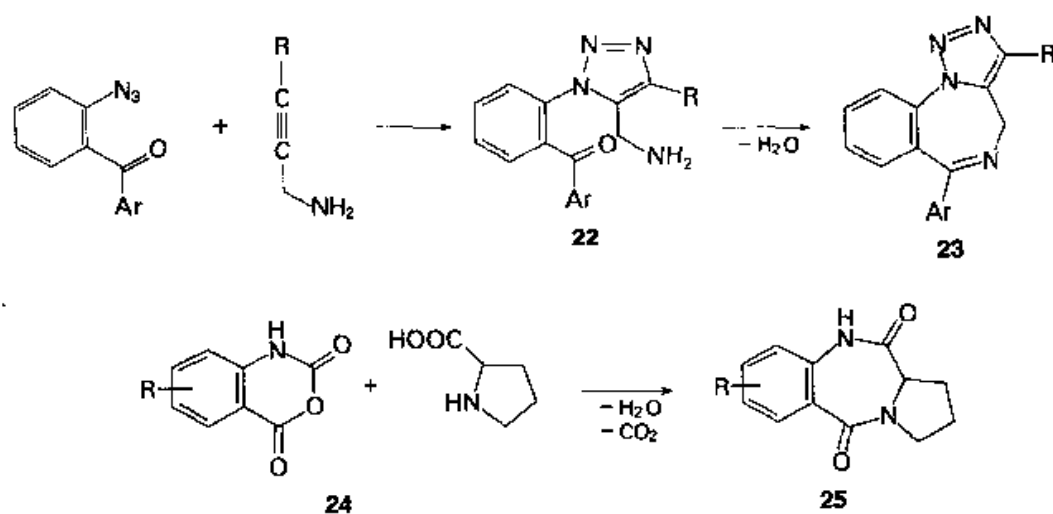
1,4-苯并二氮杂环庚三烯 **6** 及其衍生物<sup>[29]</sup> 在药物中也很重要，尤其对于镇定药和抗抑郁类药物。它们有多种方法制备。

(1) 2,3-二氢-1-氢-1,4-苯并二氮杂庚环-2-酮类化合物 **21** 可由邻氨基二苯甲酮与氨基酸酯在碱催化下环合或先发生 *N*-酰化反应、然后再与氮环合而得到：

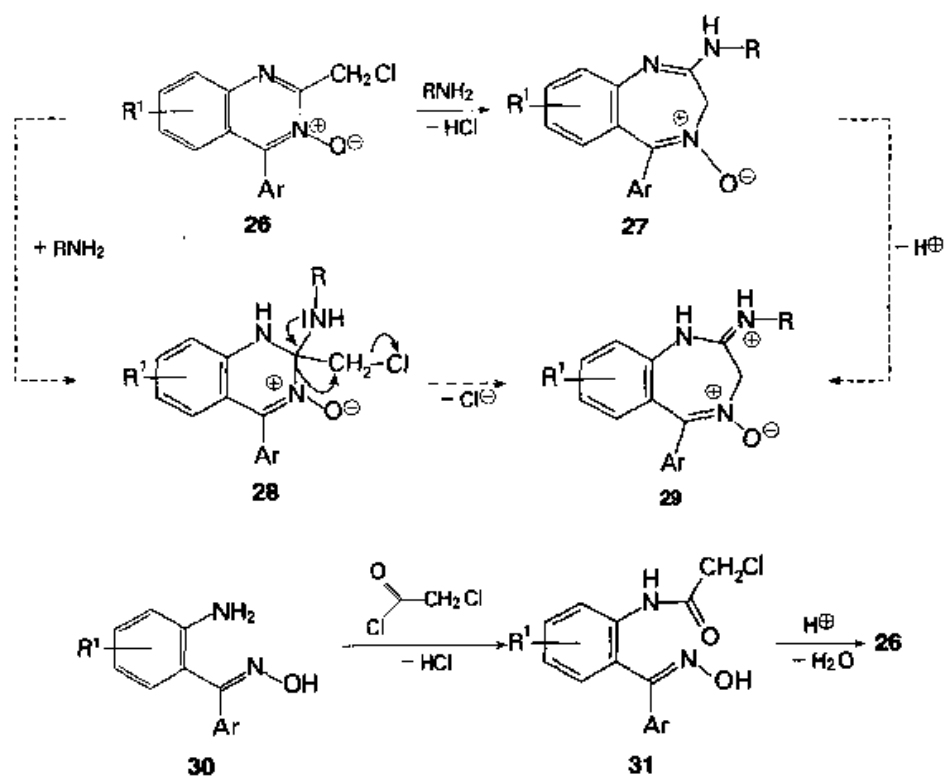


该方法有很大的适应范围，可以合成各种杂环的 1,4-苯并二氮杂庚三烯类化合物。[1,2,3]三唑并[1,5-*a*][1,4]苯并二氮杂环庚三烯类化合物 **23** 可由邻叠氨基二苯甲酮与氮甲基炔进行 1,3-环加成反应，形成的三唑衍生物 **22** 脱水环化制得。吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并二氮杂环庚三烯 **25** 可由 1,2-二氢-3,1-苯并噁嗪

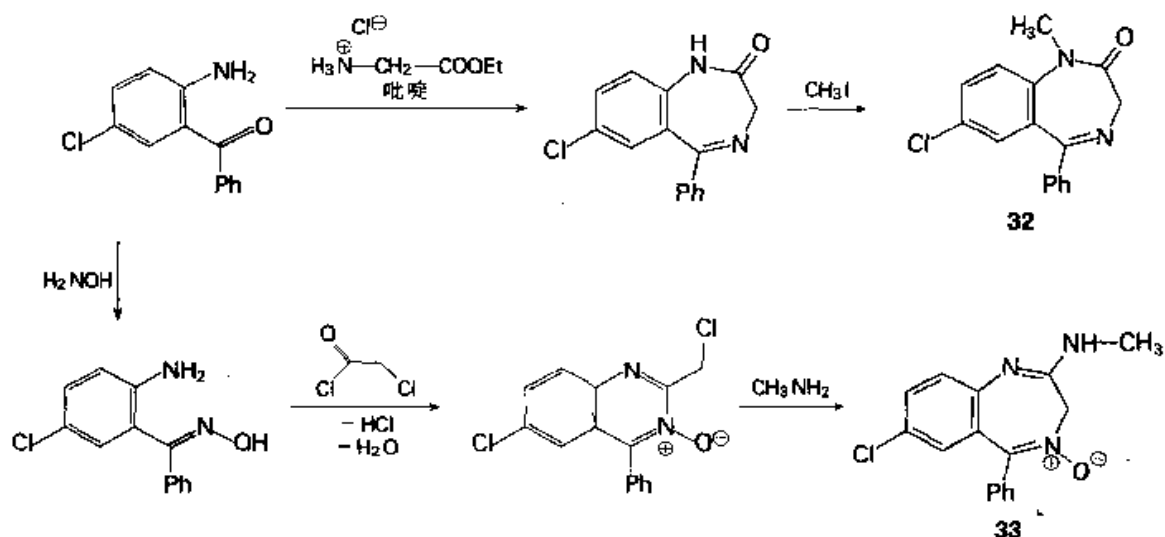
二酮 **24** 和脯氨酸反应制得：



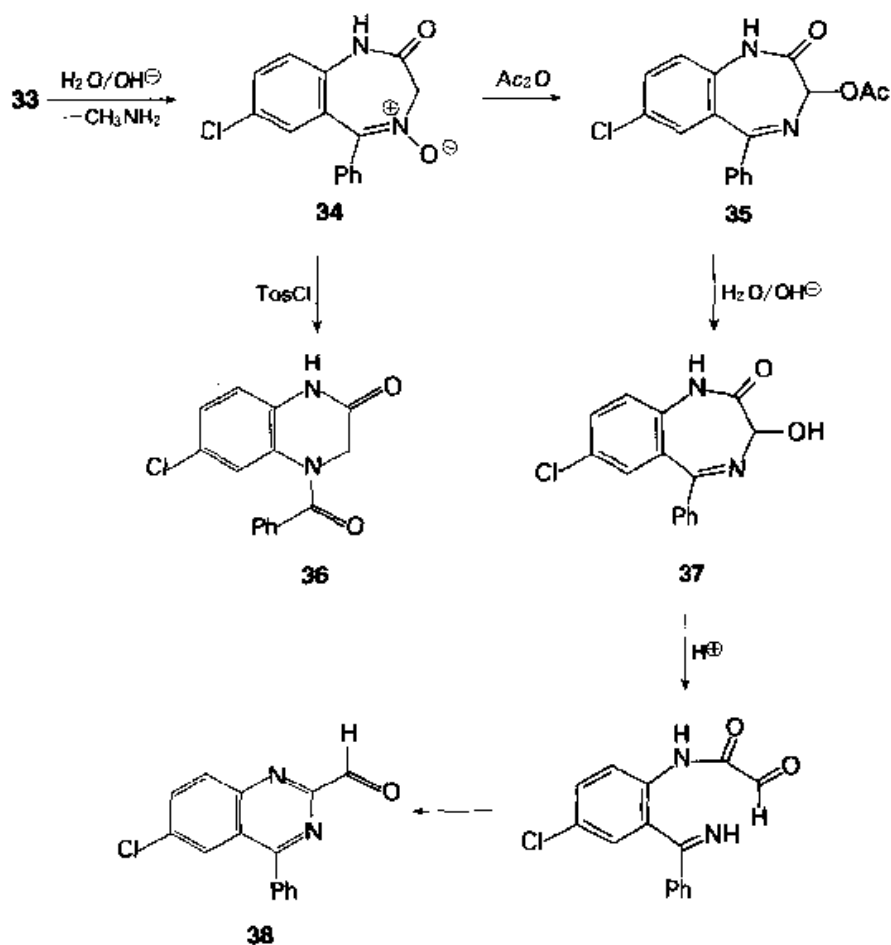
(2) 2-氨基-1,4-苯并二氮杂环庚三烯-4-氧化物 **27** 可由 2-(氯甲基)喹唑啉-3-氧化物 **26** 与  $\text{NH}_3$  或伯氨 (Sternbach 1961) 反应制备。通过在 **26** 的 C-2 位发生亲核加成得中间体 **28**, **28** 在脱氯的同时发生 1,2-迁移形成一个外消旋的脒盐中间体 **29**, 再脱去质子生成化合物 **27**。起始原料 **26** 由邻氨基二苯甲酮肟 **30** 与氯乙酰氯发生  $N$ -酰化反应先形成中间体 **31**, 然后在酸催化下环化脱水而得。



苯并-1,4-二氮杂环庚三烯类最著名的药物是地西洋 **32** (安定) 和氯代氮杂草氧化物 **33** (利眠宁)。它们都由 5-氯-2-氨基二苯甲酮制得<sup>[30]</sup>：



氯代氮杂草氧化物 **33** 在温和条件下碱水解得到 **34** (nitron). **34** 用无水酸酐处理, 功能基  $\text{CH}_2$  发生 Polonovski 反应得到相应的乙酸酯 **35**. **34** 与对甲苯磺酰氯反应, 缩环生成四氢喹啉类化合物 **36**, 此反应类似于 Beckmann 重排. 然而, 酸催化的 3-羟基苯并二氮杂环庚二烯-2-酮 **37** 重排生成的是喹啉-2-甲醛 **38**<sup>[31]</sup>;



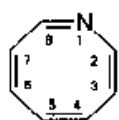
## 参考文献

- 1 R. Wehner, H. Günther, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3179.
- 2 D. M. Hayes, S. D. Nelson, W. A. Garland, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1255.
- 3 W. Tochtermann, C. Franke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 68.
- 4 E. Vogel, H. Günther, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 385.
- 5 G. S. Shirwaiker, M. V. Bhatt, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1984**, *37*, 68.
- 6 M. N. Akhtar, D. R. Boyd, J. D. Neill, D. M. Jerina, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1693.
- 7 E. Vogel, M. Biskup, W. Pretzer, W. A. Böll, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 642;  
cf. also: B. Ganem, G. W. Holbert, L. B. Weiss, K. Ishizumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6483.
- 8 A. Kleve, F. Bohlmann, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1241.
- 9 K. Nishino, S. Yano, Y. Kokashi, K. Yamamoto, I. Murata, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5059.
- 10 K. Satake, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1154.
- 11 W. L. F. Armarego, *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York 1977.
- 12 E. Vogel, U. Brocker, H. Junglas, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1015.
- 13 H. Prinzbach, D. Stusche, J. Markert, H.-H. Limbach, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3505;  
A. Hassner, D. J. Anderson, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3070.
- 14 P. Casagrande, L. Pellacani, P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2725;  
N. R. Ayyangar, R. B. Bambal, A. G. Lugade, *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 790.
- 15 L. A. Paquette, D. E. Kuhla, J. H. Barrett, R. J. Haluska, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2866.
- 16 C. Wentrup, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, *28*, 231.
- 17 I. R. Dunkin, P. C. P. Thomson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 499.
- 18 S. Batori, R. Gompper, J. Meier, H. U. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3309.
- 19 S. Klötgen, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7065;  
S. Klötgen, R. Fröhlich, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14801.
- 20 A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012.
- 21 M. Arisawa, E. Takezawa, A. Nishida, M. Tori, M. Nakagawa, *Synlett* **1997**, 1179;  
see also: C. A. Tarling, A. B. Holmes, R. E. Markwell, N. D. Pearson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1695;  
J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Synthesis* **1999**, 1695.
- 22 O. Sterner, B. Steffen, W. Steglich, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1075.  
The synthesis of optically active 2H-azepines by cyclization of aminoacid-derived building blocks is also described: D. Hamprecht, W. Josten, W. Steglich, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10883.
- 23 P. J. Parsons, N. P. Camps, J. P. Camps, J. M. Underwood, D. M. Harvey, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11637.
- 23a B. Paruche, M. Schulz, *Pharm. Ztg.* **2002**, *147*, 490.
- 24 G. Zecchi, *Synthesis* **1991**, 181.
- 25 V. Snieckus, J. Streith, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 348.
- 26 D. J. Harris, G. Y.-P. Kan, T. Tschamber, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 494;  
J. Körösi, T. Láng, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3883.

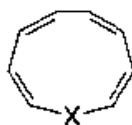
- 27 L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratory*, p 374, University Science Books, Mill Valley, CA 1989.
- 28 T. D. Penning et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1347.
- 29 J. B. Bremner, *Prog. Heterocycl. Chem.* 2001, Vol. 13, p 357;  
L. H. Sternbach, *J. Med. Chem.* 1979, 22, 1;  
M. Williams, *J. Med. Chem.* 1983, 26, 619.
- 30 Th. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, p 204, Thieme, Stuttgart 1986.
- 31 J. T. Sharp in: A. R. Katritzky, C. W. Rees, W. Lwowski (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7, p 617, Pergamon Press, Oxford 1984.

## 8 较大的杂环

在这一章，将要讨论八员环(如氮杂环辛四烯 1)，九员环(如氧杂环壬四烯 2，硫杂环壬四烯 3 和氮杂环壬四烯 2~4)和更大的杂环以及卟啉和四吡咯体系。



1



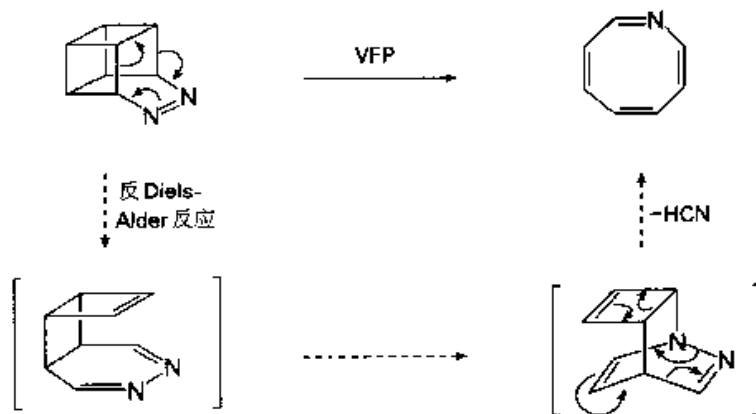
2: X = O

3: X = S

4: X = NH

### 8.1 氮杂环辛四烯(吡辛因)

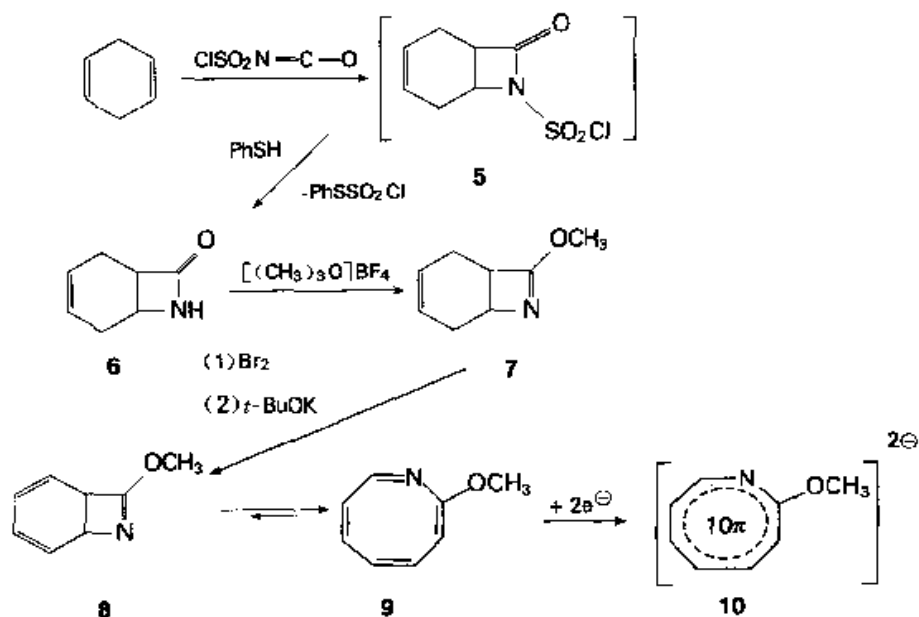
**A,C** 氮杂环辛四烯 1 是环辛四烯的氮杂类似物。它可由二氮杂篮烯(diazabasketene)快速真空热分解，然后冷冻到 $-190^{\circ}\text{C}$ 以下从干馏物中得到<sup>[1]</sup>。



氮杂环辛四烯是热不稳定的，在 $-50^{\circ}\text{C}$ 下可分解并聚合。在它的 $^1\text{H}$  NMR 谱中，质子峰在烯烃区域 $[\delta = 7.65(\text{H}-2), 7.0(\text{H}-8), 5.0(\text{H}-7)]$ ；其他质子的 $\delta \approx 6$ ；因此，氮杂环辛四烯很可能是与环辛四烯相似的阿托型 $8\pi$ -体系。

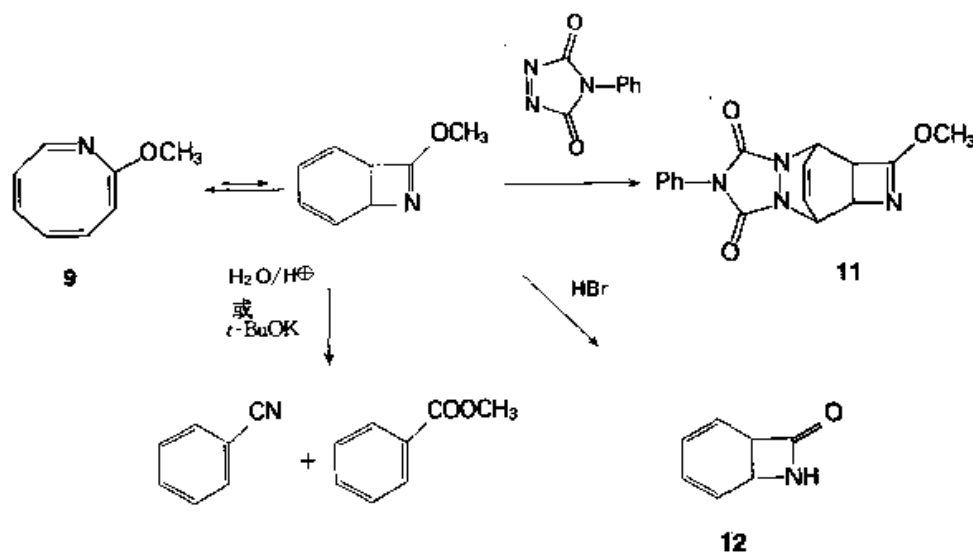
**D** 2-甲氧基氮杂环辛四烯(9)及衍生物很容易得到(Paquette 1971)。2-甲氧基氮杂环辛四烯可以由氯磺酰基异氰酸酯与1,4-环己二烯发生 $[2+2]$ 环加成反应制备。加合物5中的氯磺酰基可用苯硫醇除去， $\beta$ 内酰胺6被三甲氧基四氯化硼烷基化生成亚氨基酸酯7。溴与7加成，然后脱去两分子卤化氢生成氮杂二环辛三烯8，8经

热电环化开环反应生成黄色的 2-甲氧基氮杂环辛四烯 **9**<sup>[2]</sup>：

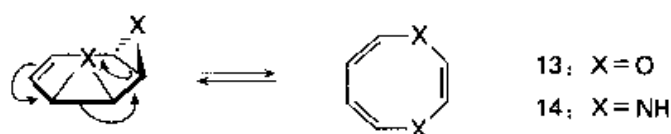


2-甲氧基氮杂环辛四烯 **9** [ $^1\text{H}$  NMR:  $\delta=6.54(\text{H-8}), 5.12(\text{H-7}), 5.75-6.05(\text{H-3}\sim\text{H-6})$ ]用钾的液氨或四氢呋喃溶液还原得到两个电子(也可从 **1** 中得到)形成红色氮杂环辛四烯二价负离子 **10**。与 **9** 相比, **10** 的质子信号明显向低场迁移(约为 1), 这归因于反磁性电流的诱导, 表明化合物 **10** 与含有  $10\pi$  电子的双负离子环辛四烯的性质类似, 具有芳香性。

2-甲氧基氮杂环辛四烯的反应是通过它的价键异构体双环化合物 **8** 实现的<sup>[3]</sup>。尽管在平衡体系中, 双环化合物仅占一小部分, 但由于它具有大的环张力而反应性更强。可与亲二烯物(如 4-苯基-4,5-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3,5-二酮)发生 Diels-Alder 反应生成化合物 **11**。用溴化氢处理, 脱去甲基得到  $\beta$ -内酰胺 **12**。用酸或碱水解导致四元环的开环生成苯甲酸甲酯和苯甲腈:

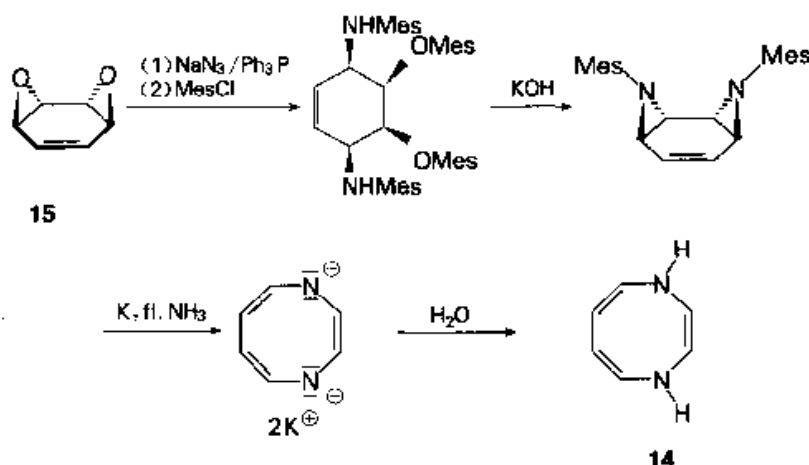


具有两个杂原子的八员杂环(二杂环辛四烯)是由顺式苯二氧化物和苯二亚胺经价异构化而得 (Prinzbach, Vogel 1972)<sup>[4]</sup>:



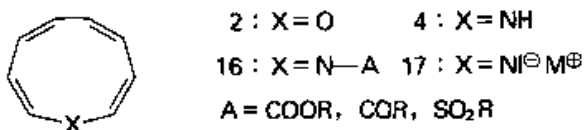
**1,4-二氧杂环辛三烯 13** 一种无色的可快速聚合的液体, 其性质与聚烯烃类似 [ $^1\text{H NMR}$ :  $\delta=6.00(\text{H-2/H-3}), 6.59(\text{H-5/H-8}), 5.12(\text{H-6/H-7})$ ], 没有任何稳定的芳香烃信号<sup>[5]</sup>。

**1,4-二氢-1,4-二氮杂环辛三烯 14** 熔点为  $135^\circ\text{C}$ , 升华得无色结晶。X-衍射结果表明, 几乎是片状结晶, 键长非常均匀。 $^1\text{H NMR}$  谱数据 [ $\delta=6.25(\text{H-2/H-3}), 6.80(\text{H-5/H-8}), 5.72(\text{H-6/H-7})$ ] 表明它与咪唑和噻吩具有相似的反磁性环, 因此化合物 14 具有  $10\pi$ -体系的芳香性特征<sup>[6]</sup>。二氮杂环辛三烯 14 由顺式苯二氧化物 15 按下列步骤制备:

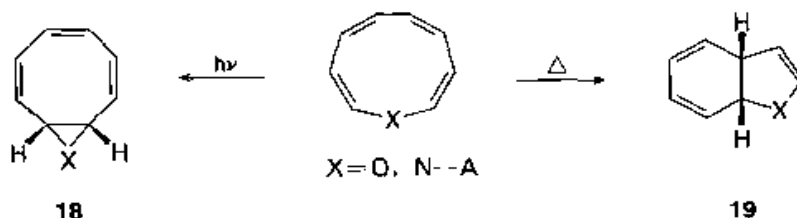


## 8.2 九员杂环和大于九员的杂环化合物

**A-D** 氧杂环壬四烯 2 和氮原子上有受电子取代基的氮杂环壬四烯 16 是热力学不稳定的。它们具有很强的折叠型  $\pi$ -电子定域聚烯结构;  $^1\text{H NMR}$  谱显示它们的环质子具有阿托型  $8\pi$ -体系的化学位移, 没有环流效应。氮杂环壬四烯 4 和它的阴离子 17 具有相对高的热力学稳定性和一个大的平面离域结构。在  $^1\text{H NMR}$  谱中它们的环质子的化学位移处于低场, 符合纬向芳香性  $10\pi$ -体系标准<sup>[7]</sup>。



因此,  $8\pi$ -九员杂环 **2** 和 **16** 可按照 Woodward-Hoffmann 规则发生周环反应。光照下发生  $\pi 8_s$ -异构化生成双环[6.1.0]壬三烯 **18**; 加热条件下发生  $\pi 6_s$ -异构化, 生成 *cis*-二环[4.3.0]壬三烯 **19**:

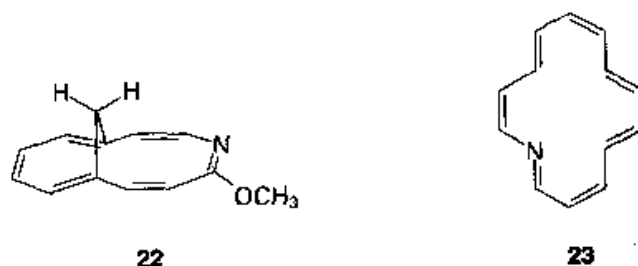


根据 Vogel 规则, 具有亚甲基或氧桥链的中等大小的轮烯<sup>[8]</sup>, 通过扩展其周长可提供一种有效的合成各种更大杂环轮烯的方法。

亚甲桥环氮杂[10]轮烯 **20**, 一个吡啶的  $10\pi$ -类似物<sup>[9]</sup>, 它是一种稳定的具有喹啉气味的黄色化合物, 具有平滑的周边(UV:  $\lambda_{\max} = 364\text{nm}$ )。<sup>1</sup>H NMR 谱数据表明, **20** 具有芳香性特征。环外质子兼有  $\alpha$ -取代的 1,6-亚甲[10]轮烯和喹啉的质子特征(见 270 页)。桥碳上 H 原子的化学位移出现在高场( $\delta_{\text{CH}_2} = -0.40/+0.65$ )就体现了该特征, 这是由于纬向杂芳烃体系的屏蔽效应所致。杂环轮系 **20** 的碱性( $\text{p}K_a = 3.20$ )小于吡啶( $\text{p}K_a = 5.23$ )或喹啉( $\text{p}K_a = 4.94$ )。



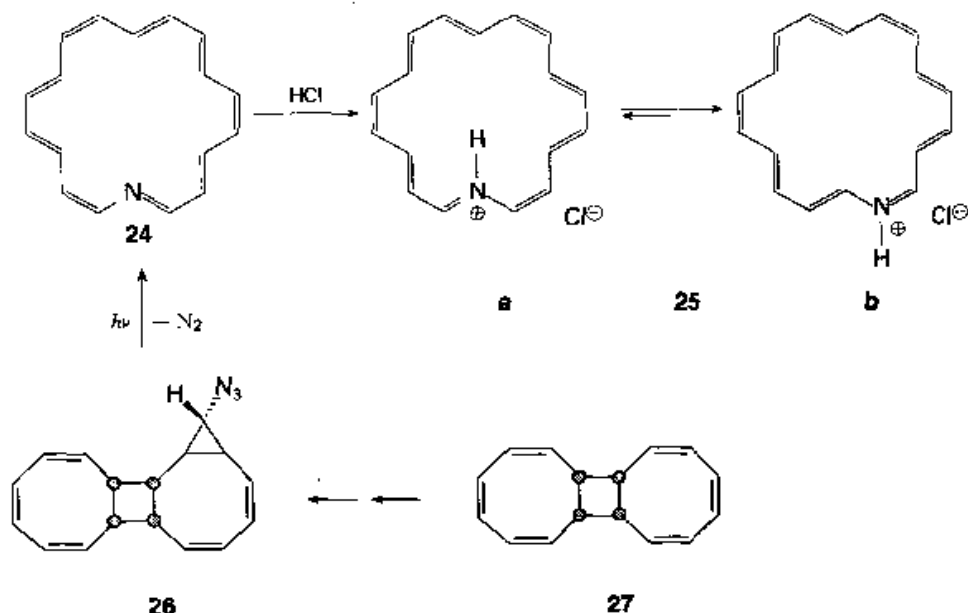
相反, 富  $\pi$  杂原子[11]轮烯 **21**<sup>[10]</sup> 和类吡啶杂原子[12]轮烯 **22**<sup>[11]</sup> 是阿托型分子。<sup>1</sup>H NMR 谱表明, 它们通过假设的非平面结构避免了径向阿托型  $12\pi$ -周边反芳香性结构的不稳定性。



含有  $14\pi$ -和  $18\pi$ -电子的非桥链的吡啶类似物已为人所知(Schröder 1979)。氮杂[14]轮烯 **23**<sup>[12]</sup> 是热力学稳定的紫色化合物(UV:  $\lambda_{\max} = 620\text{nm}$ )。由于分子构象之间的变化, 环内和环外质子在<sup>1</sup>H NMR 谱中的化学位移相差 9.5。这表明该化合物具有离域型平面杂环轮烯构型的质子存在, 即强的纬向  $\pi$ -体系。

墨绿色的氮杂[18]轮烯 **24**<sup>[13]</sup> 是稳定的(UV:  $\lambda_{\max} = 682\text{nm}$ ), <sup>1</sup>H NMR 谱显示, 环内质子与环外质子的化学位移相差约 11。与化合物 **23** 相反, 化合物 **24**

的 $^1\text{H}$  NMR 谱不受温度影响, 例如, 它与 1,2-二取代[18]轮烯<sup>[14]</sup>的性质相同, 它的盐酸盐 **25** 为紫色, 以两种快速平衡的形式( $a:b=1:4$ )存在。两种形式中 NH 质子的化学位移相差约 20(**25a**: $\delta_{\text{NH}}=-0.81$ ; **25b**: $\delta_{\text{NH}}=+19$ ), 这是由于它们分别为环内和环外质子的原因。这说明 Hückel 芳香性  $18\pi$ -体系具有纬向芳香性的特性。



氮杂[18]轮烯 **24** 由四环叠氮化物 **26** 光解制得。**26** 可由环辛四烯的[2+2]环加成二聚物 **27** 通过方便的方法得到, 即先与偶氮二乙酸酯环丙基化, 然后通过一系列转化使酯基变成叠氮基( $\text{CO}_2\text{Et} \rightarrow \text{CON}_3 \rightarrow \text{N}=\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2 \rightarrow \text{O}=\text{N}-\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2 \rightarrow \text{N}_3$ )。

冠醚和穴状配体<sup>[15]</sup>也属于较大的杂环类化合物, 但是, 本书不再进一步讨论。

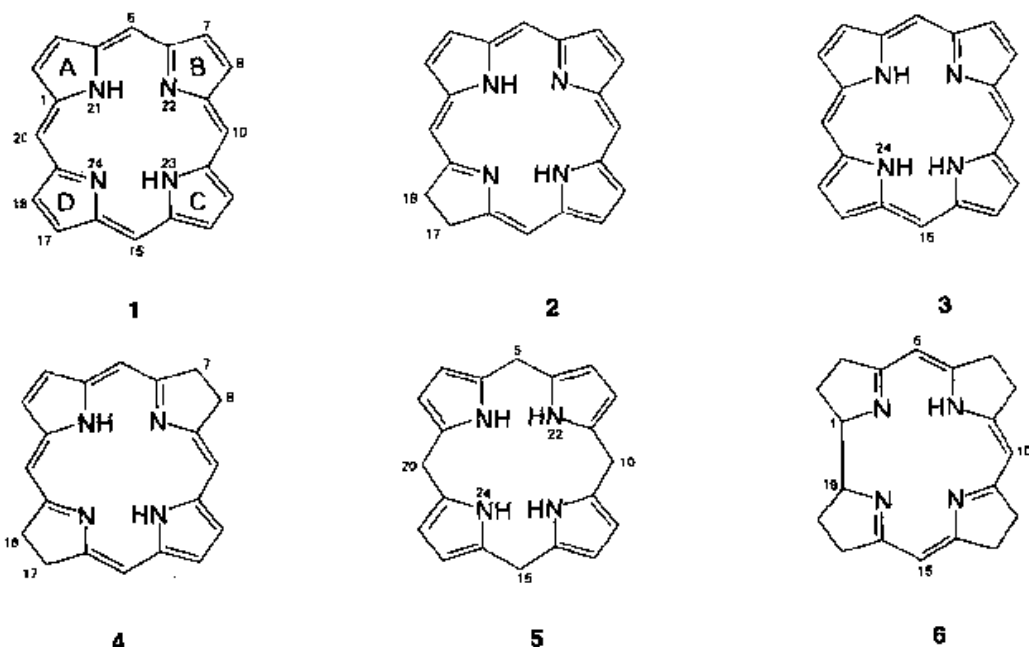
### 8.3 四吡咯类化合物

**[A]** 四吡咯类化合物的母体结构是卟啉环 **1**<sup>●</sup>, 由四个吡咯通过 4 个  $\text{sp}^2$  杂化的次甲基连接成环状共轭  $\text{C}_{20}$  结构<sup>[16]</sup>。部分氢化的卟啉, 如二氢卟吩 **2**(17,18-二氢卟吩), phlorin **3**(15,24-二氢卟吩), 菌绿素 **4**(7,8,17,18-四氢卟吩)和还原卟吩 **5**(5,10,15,20,22,24-六氢卟吩)也是很重要的。

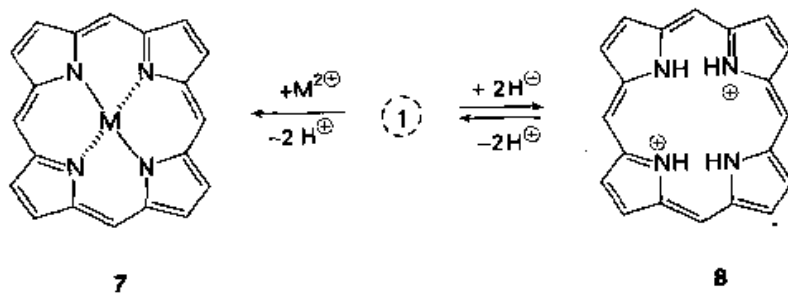
在咕啉 **6**(Corrin)的  $\text{C}_{19}$  结构中, 所有的吡咯环都被部分氢化, 其中两个吡咯环在  $\alpha$ -位直接相连, 并不通过次甲基。

● 母体 **1** 也称作卟啉, 见 *Pure Appl. Chem.*, 1987, 59: 779.

卟啉类化合物是一个共轭的、含有 22 个  $\pi$ -电子的环化离域的平面大环(>15 员环)结构<sup>[17]</sup>。1,16-二氮杂[18]轮烯中有 18 个电子分布在周边上,二氢卟啉和菌绿素体系也存在同样的分布。卟啉和二氢卟啉有很深的颜色(1:红到紫色  $\lambda_{\max} \approx 500 \sim 700\text{nm}$ ; 2~4:绿色,  $\lambda_{\max} \approx 500 \sim 700\text{nm}$ )。



**B** 卟啉类化合物的反应,一方面表现出它们的芳香性轮烯特性,另一方面是具有 1H-或 2H-结构的吡咯环表现出的酸碱两性特征。例如,卟啉可与许多阳离子形成四配位配合物 7; 作为弱碱( $\text{p}K_{a1} \approx 7, \text{p}K_{a2} \approx 4$ ),它们还可以被质子化形成双阳离子 8。

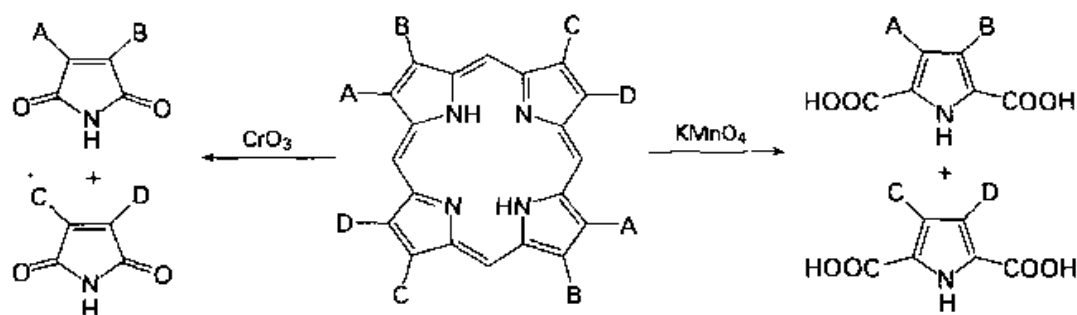


卟啉和它们的金属配合物均可被亲电试剂取代,例如在次甲基和吡咯 C 原子上发生氘代、硝化和 Vilsmeier 酰化反应。

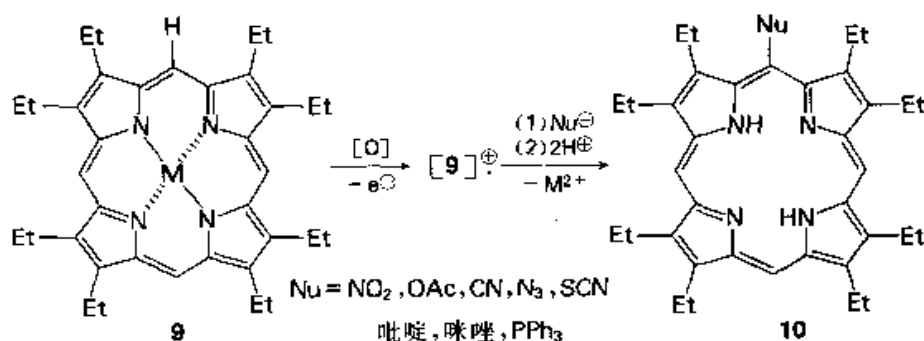
卟啉类化合物经催化氢化被还原为 phlorins; 用二酰亚胺还原得到二氢卟啉类化合物; 用硼氢化钠、Na/Hg 或在激烈条件下催化氢化得到还原卟啉类化合物。

卟啉类化合物的氧化可用于说明其结构。例如用  $\text{KMnO}_4$  氧化生成保留次甲基 C-原子的吡咯-2,5-二羧酸类化合物,用  $\text{CrO}_3$  氧化生成失去次甲基 C-原子的

顺丁烯二酰亚胺。

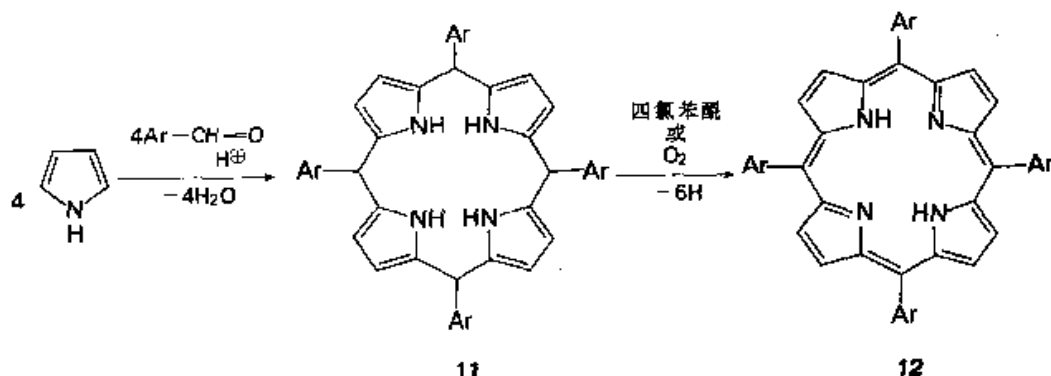


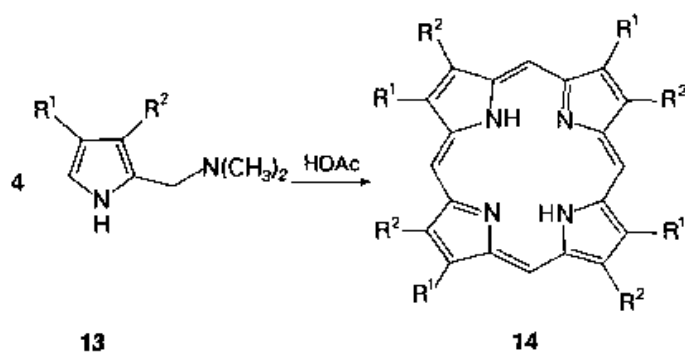
金属卟啉类化合物 **9** 的单电子氧化(例如通过卤素或电化学)形成金属阳离子自由基。用酸去金属化后,在次甲基桥链处亲核加成产生单取代的卟啉 **10**<sup>[18]</sup>;



**C** 以合适的部分取代的吡咯衍生物为起始原料,可以通过三种主要途径方便地合成卟啉类化合物<sup>[19]</sup>。

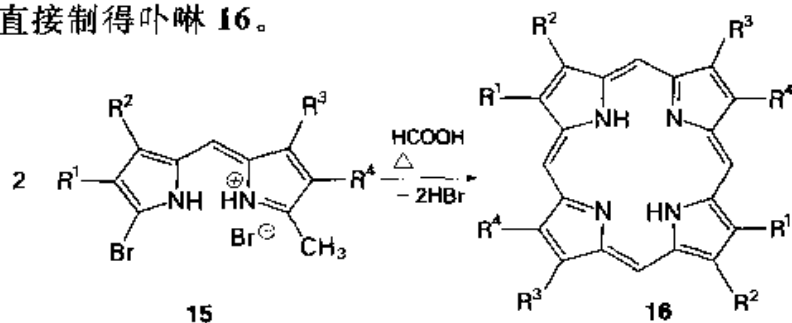
(1) 通过环化反应将 4 个单吡咯构建块连接起来(环四聚反应),可制得对称取代的卟啉。例如,5,10,15,20-四苯基卟啉(**12**)的合成,是在酸( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  等,见 76 页)催化下由吡咯与苯甲醛发生环缩合反应,形成的还原卟啉 **11**<sup>[20]</sup>用四氯苯醌或氧气等氧化脱氢制得。八乙基卟啉 **14** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ )是由 3,4-二乙基吡咯与甲醛发生环缩合反应,再与氧气作用脱氢合成,收率为 66%<sup>[21]</sup>;也可由 2-(二甲基氨基甲基)吡咯 **13** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ )在乙酸中加热合成<sup>[22]</sup>。



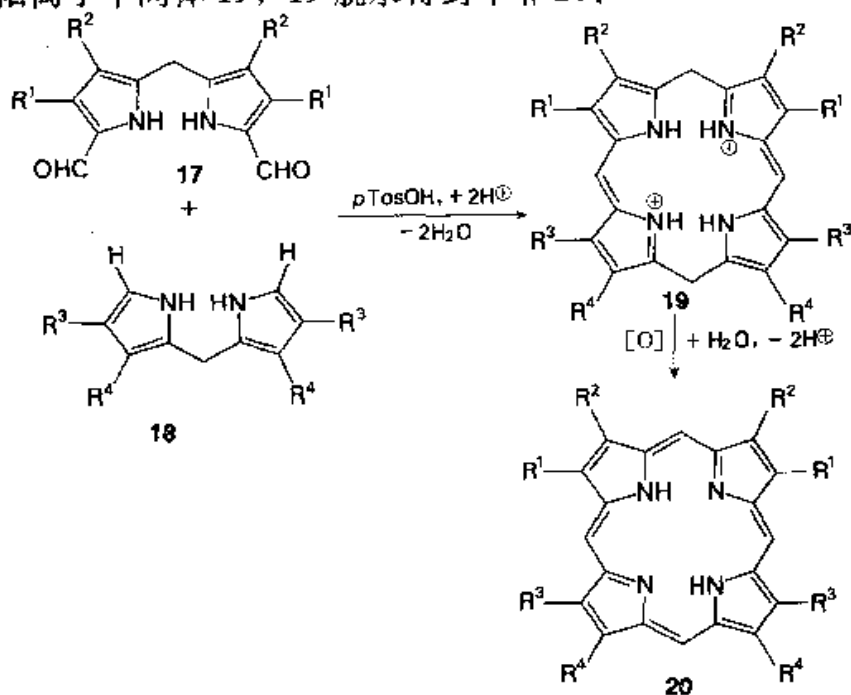


由 **13** 形成卟啉 **14** 经过了一个重复的阳离子多米诺过程<sup>[23]</sup>。该方法也可用于氯高铁血红蛋白、叶绿素和维生素 B<sub>12</sub> 的生物合成中。维生素 B<sub>12</sub> 的生物合成是以 5-氨基-4-氧代丁酸为起始原料, 反应经过了中间体胆色素原 **13** ( $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{NH}_2$  代替  $\text{NMe}_2$ )<sup>[24]</sup>。

(2) 二吡咯化合物, 如亚甲基二吡咯, 二吡咯甲烷, 是汇聚法合成卟啉衍生物的合适构建块。例如 5-溴-5'-甲基二吡咯甲烷 **15** 经酸催化下环缩合、脱去两分子溴化氢即可直接制得卟啉 **16**。

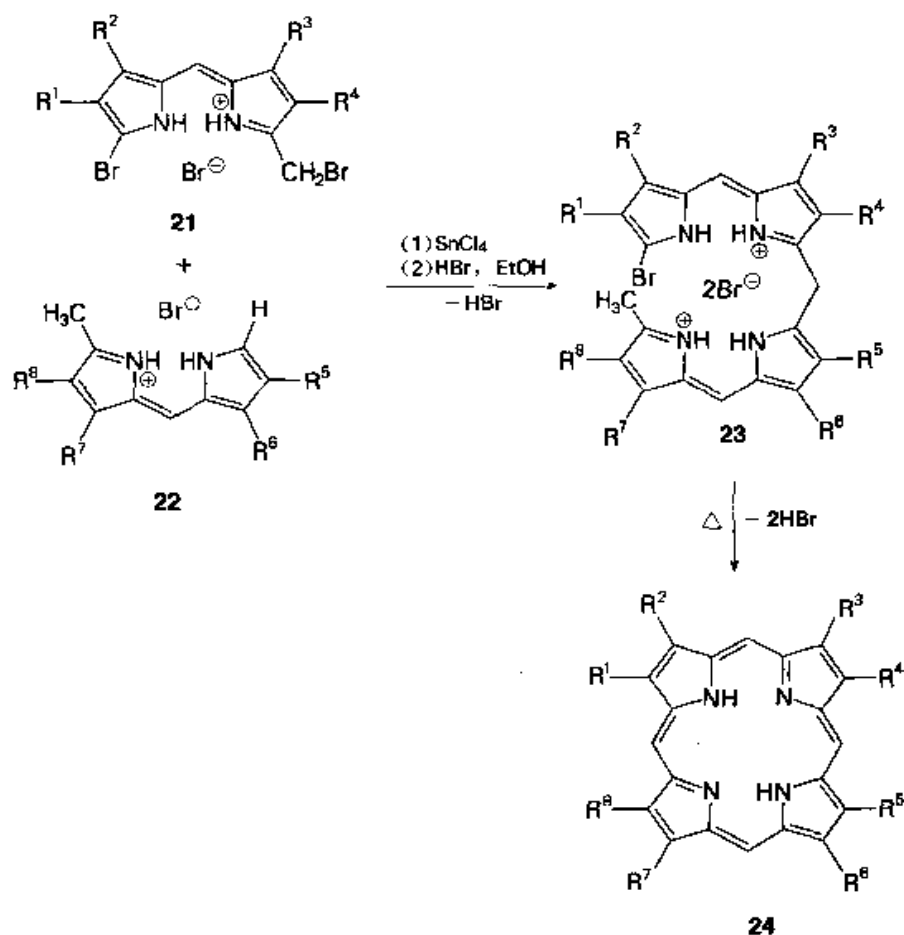


5,5'-二甲酰基取代的二吡咯甲烷 **17** 与 5,5'-二取代的二吡咯甲烷 **18** 发生环化反应生成双阳离子中间体 **19**, **19** 脱水得到卟啉 **20**;



与直接合成法相比,该方法的制备优势是起始原料易得,反应条件温和。

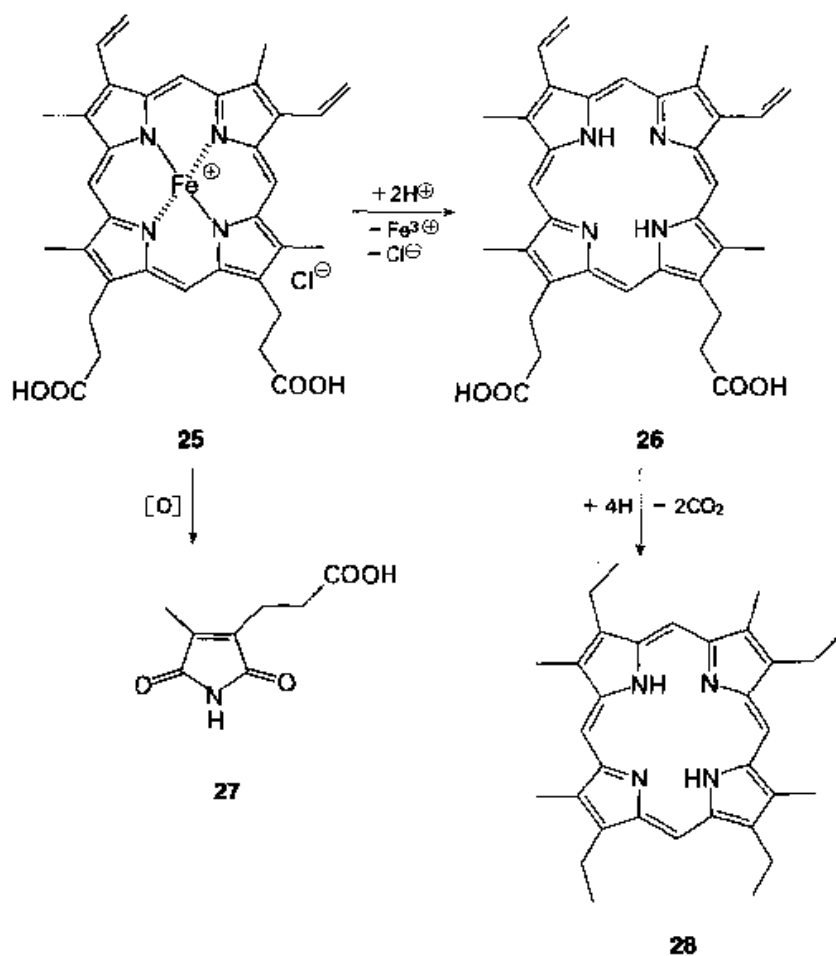
开链的、适当取代的四吡咯的环化反应使线型合成不对称取代卟啉成为可能。该方法特别适合由 1-溴-19-甲基二次甲基胆色素 **23** 合成卟啉 **24**, **23** 的端基经加热环化、脱两分子溴化氢即可得到 **24**。**23** 由 5'-位未取代的 5-甲基-亚甲基二吡咯 **22** 与 5-溴甲基-5'-溴-亚甲基二吡咯 **21** 在  $\text{SnCl}_4$  存在下发生 Friedel-Crafts 烷基化制得,收率很高<sup>[25]</sup>。



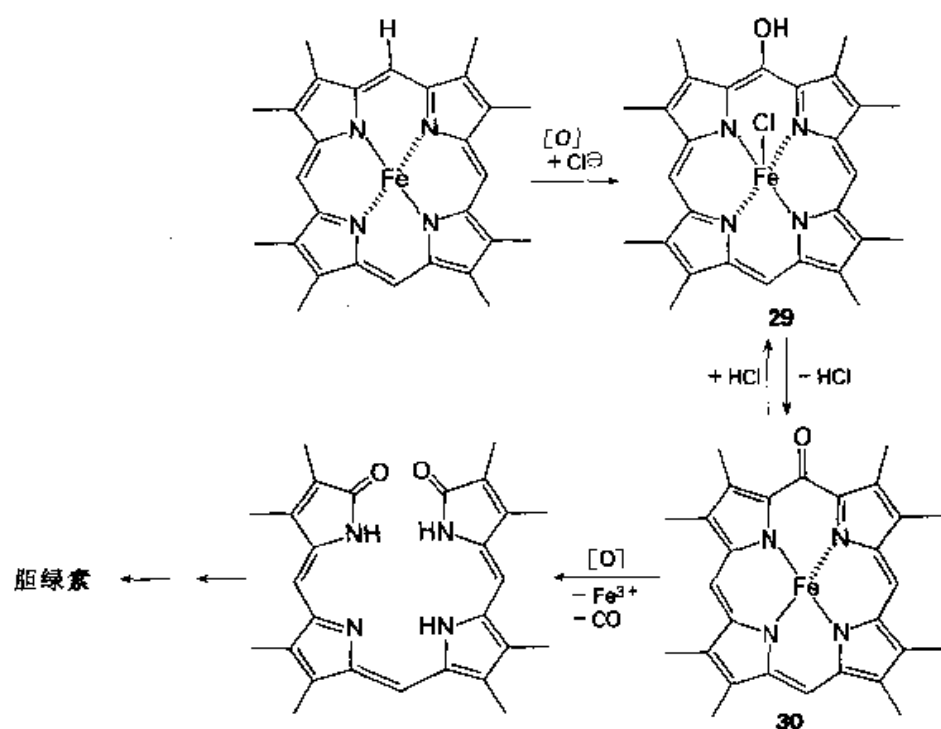
**D** 卟啉 **1** 为红黑色结晶 (ca.  $360^\circ\text{C}$  分解), 微溶于大部分溶剂。

氯高铁血红素 **25** ( $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClFeN}_4\text{O}_4$ ) 可从血红素、脊椎动物红细胞的红色素中通过用醋酸和氯化钠 (氯高铁血红素中的  $\text{Cl}^-$  由此获得) 处理球蛋白而分离得到。在酸的作用下, 从配合物 **25** 中除去三价铁离子生成“原卟啉”**26** (去离子化作用)。**26** 经氢化、脱羧转化成“初卟啉”**28** (aetioporphyrin); **25** 经氧化生成氯高铁血红素酸 **27**。H. Fischer 在 1929 年首次合成了氯高铁血红素<sup>[26]</sup>。

血红蛋白可以将氧从肺传送到各个组织。常压下,  $1\text{g}$  血红蛋白可结合  $1.35\text{cm}^3$  的氧, 即  $\text{Fe}:\text{O}_2=1:1$ 。在血红蛋白中, 铁为  $+2$  价氧化态。不含球蛋白的原卟啉二价铁配合物称为血红素 (haem)。血红蛋白经氧氧化形成含  $+3$  价氧化态的高铁血红蛋白。不含球蛋白的三价铁配合物称为羟高铁血红素 (haematin)。



血红蛋白可生物降解生成胆红素(见 81 页)。用一种简单方式表达, 即该生物降解过程首先是分子中的次甲基碳原子被氧化成 iron oxyphlorin。iron oxy-



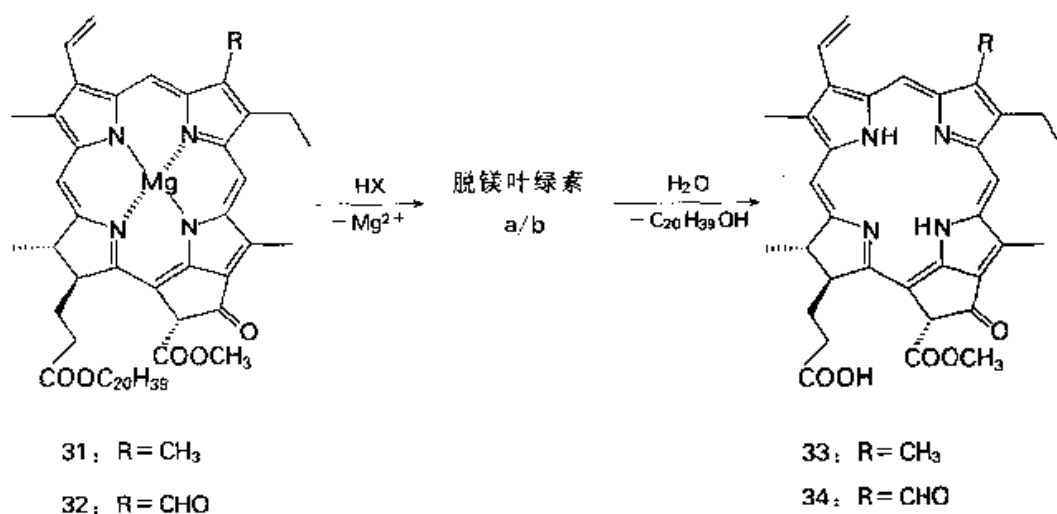
phlorin 在酸性介质中以烯醇式 **29** 存在, 在碱性介质中以 **30** 存在。**30** 被进一步氧化使次甲基桥链断开形成胆绿素, 再经还原得到胆红素。

过氧化氢酶和过氧化酶是与血红蛋白结构相关的酶。在一些代谢过程中, 过氧化氢酶可催化分解过氧化氢生成水和氧。过氧化酶可催化过氧化氢对某些淀粉的氧化反应。

细胞色素是与蛋白相连的卟啉铁配合物, 作为酶, 在呼吸系统氧化、磷酸化中起重要作用。

叶绿素是高等植物中的绿色染料物质。它是水和二氧化碳发生光合作用生成碳水化合物时从阳光中摄取能量的催化剂。它由叶绿素 a 和叶绿素 b (**31** 和 **32**) 以 5 : 2 的比例组成, 它们都具有光学活性并且可用色谱法分离 (Tswett 1906)。

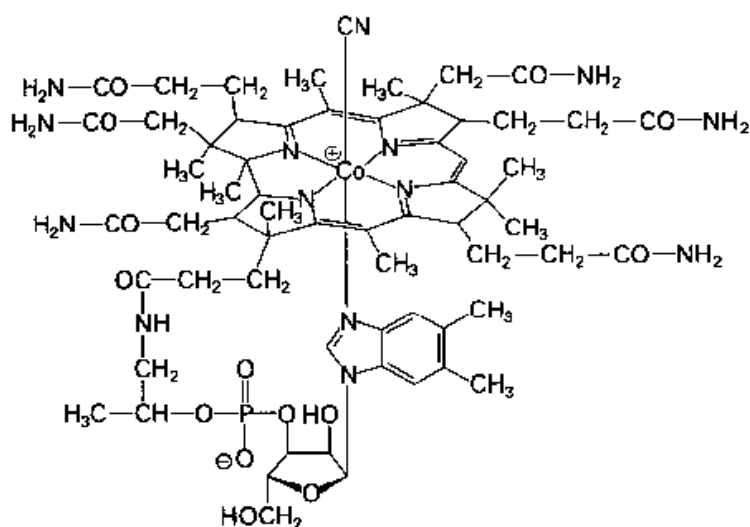
这两种叶绿素都包含一个中央为镁离子的二氢卟吩螯合物。经酸处理可除去镁离子生成脱镁叶绿素 a 和 b, 进一步水解分别生成叶绿醇 ( $C_{20}H_{39}OH$ ) 和脱镁叶绿甲酯酸 a 和 b (**33** 和 **34**)。



脱镁叶绿甲酯酸已被转化成初卟啉 **28**, 通过该转化证实了血色素和叶色素之间的结构关系 (H. Fischer 1929~1940)。

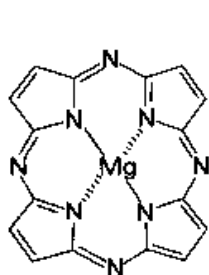
脱镁叶绿素和脱镁叶绿甲酯酸很容易异构化成卟啉类化合物, 即乙烯基接受二氢吡咯环上的氢原子。Woodward 于 1960 年完成了叶绿素的合成<sup>[27]</sup>。

氰钴维生素 **35** (维生素  $B_{12}$ ) 可以从肝脏提取物和链霉菌素 (*Streptomyces griseus*) 中分离得到。它对抗恶性贫血因子非常重要。它的复杂的化学结构已通过 X-射线研究得到确证 (Crowfoot-Hodgkin 1957)。它的中心结构是一个多取代的咕啉钴复合物 (见 145 页)。维生素  $B_{12}$  的全合成由 Eschenmooser 和 Woodward 于 1971 年完成<sup>[28]</sup>。

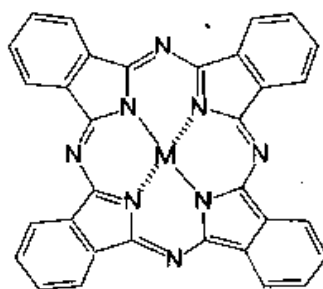


35

四氮杂卟啉(Tetraazaporphyrin)是四个 N 原子取代卟啉骨架中的四个次甲基而形成的。它的紫色镁复合物 36 由马来腈(maleinonitrile)和丙醇酸镁加热制得。



36



37 : M = Cu

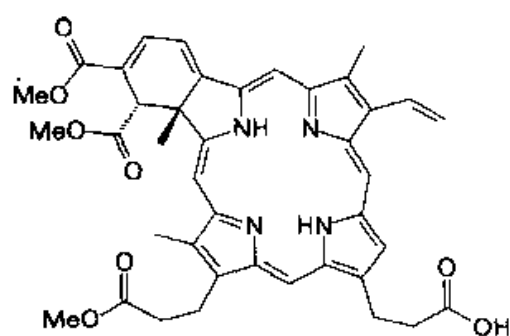
38 : M = Mg

酞菁即四苯并四氮杂卟啉。铜(II)酞菁 37(Linstead 1934)由酞菁和铜粉/氯化亚铜(I)反应制得。镁酞菁 38 由镁和 2-氰基苯甲酰胺在硝基苯中加热反应制得<sup>[29]</sup>。镁复合物在酸性条件下去金属化可得到游离的配体。

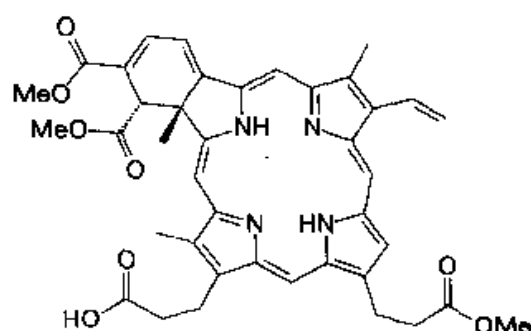
铜酞菁, 深蓝色, 极其稳定, 在 500℃ 升华而不分解, 在盐酸或氢氧化钾条件下加热也不受影响。铜酞菁可被氯化或碘化。它的氯化物(14~16 位的 H 被 Cl 取代)是绿色的。铜酞菁和它的取代物在工业上用作染料。

Vereporfin 是第二代光敏剂, 用于光动力学疗法治疗眼科疾病、非黑色素瘤皮肤癌和牛皮癣<sup>[30]</sup>。它是二氢苯并卟啉酸的两个区域异构体 39/40 的混合物, 39/40 是由其各自相应的(合成的)四酯经非选择性水解得到。

Porphyrinoids(卟啉类似物, 卟啉同系物和卟啉插烯物<sup>[31]</sup>)像卟啉一样, 可作

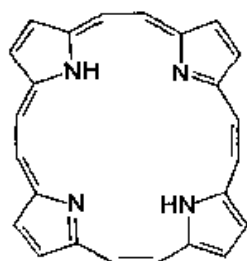


39

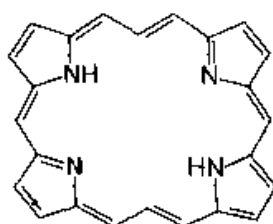


40

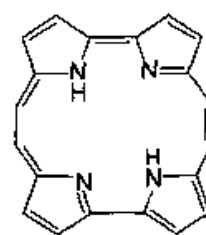
为光动力学肿瘤治疗的光敏剂<sup>[32]</sup>。其中一些化合物,例如,41~43已经被合成(Franck, Vogel 1990)<sup>[33]</sup>。它们的命名重点考虑轮烯周边的环状共轭和四个吡咯之间的次甲基数目,例如,卟啉1被描述成[18]卟啉(1.1.1.1);卟啉的同分异构体43(Porphycin),被命名为[18]卟啉(2.0.2.0)。



41



42



43

## 参考文献

- 1 D. W. McNeil, M. E. Kent, F. Hedaya, P. F. D'Angelo, P. O. Schissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3171; phenyl-substituted and benzannulated azocines are stable: B. M. Adgar, C. W. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1975**, 45.
- 2 L. A. Paquette, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 11.
- 3 L. A. Paquette, T. Kakihana, J. F. Kelly, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 435; L. B. Anderson, J. F. Hansen, T. Kakihana, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 161.
- 4 H. D. Perlmutter, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *45*, 185.
- 5 E. Vogel, H.-J. Altenbach, D. Kremer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 1013.
- 6 H.-J. Altenbach, H. Stegelmeier, M. Wihlem, B. Voss, J. Lex, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 962; M. Breuninger, B. Gallenkamp, K.-H. Müller, H. Fritz, H. Prinzbach, J. J. Daly, P. Schönholzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 964.
- 7 A. G. Anastassiou, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 281; A. G. Anastassiou, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 453; A. G. Anastassiou, H. S. Kasmai, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1978**, *23*, 55.
- 8 E. Vogel, *Isr. J. Chem.* **1980**, *20*, 215.
- 9 M. Schäfer-Ridder, A. Wagner, M. Schwamborn, H. Schreiner, E. Devrout, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 853.
- 10 E. Vogel, R. Feldmann, H. Düwel, H.-D. Kremer, H. Günther, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 217.

- 11 L. A. Paquette, H. C. Berk, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 902.
- 12 H. Röttle, G. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 207.
- 13 W. Gilb, G. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 312.
- 14 R. Neuberg, J. F. M. Oth, G. Schröder, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1368.
- 15 A. D. Hamilton in: A. R. Katritzky, C. W. Rees, W. Lwowski (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7, p 731, Pergamon, Oxford **1984**.
- 16 D. Dolphin (Ed.), *The Porphyrins* (several volumes), Academic, New York **1978**; *Porphyrine, Phlorine und Corrine*, in: G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, p 487ff, Springer, Berlin **1992**.
- 17 Aromaticity of porphyrins: P. v. Rague Schleyer et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 177.
- 18 K. M. Smith, G. H. Barnett, B. Evans, Z. Martynenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5953.
- 19 For a review on the synthesis of chlorines and related systems see: F.-P. Montforts, M. Glasenapp-Breiling, *Progr. Heterocycl. Chem.* **1998**, *10*, 1.
- 20 J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827.
- 21 J. L. Sessler, A. Mozaffari, M. R. Johnson, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 68.
- 22 H. W. Whitlock, R. Hanauer, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2169.
- 23 L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131.
- 24 B. Franck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 343; A. R. Battersby, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 337.
- 25 K. N. Smith in *Compr. Heterocycl. Chem.* (Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees) Vol. 4, p 416, Pergamon Press, Oxford **1984**; for a modification of this principle of porphyrine synthesis see: C.-B. Wang, C. K. Chang, *Synthesis* **1979**, 548.
- 26 H. Fischer, K. Zeile, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468, 98.
- 27 R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 651; R. B. Woodward, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 22.
- 28 R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145; *Pure Appl. Chem.* **1971**, *25*, 283; A. Eschenmoser in: *23<sup>rd</sup> IUPAC Congress Boston 1971*, Vol. 2, p 69, Butterworth, London **1971**.
- 29 L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratory*, p 405, University Science Books, Mill Valley, CA **1989**.
- 30 L. J. Scott, K. L. Goa, *Drugs and Aging* **2000**, *16*, 139; F. Sell, *Arch. Ophthalmol.* **1999**, *117*, 1400.
- 31 E. Vogel, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1461; J. L. Sessler, S. J. Weghorn, *Expanded, contracted and isomeric porphyrins*, Pergamon Press, Oxford **1997**.
- 32 *Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use* (Ciba Foundation Symposium 146), Wiley, New York **1989**.
- 33 B. Franck, H. König, C. Eickmeier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1393; E. Vogel, M. Jux, E. Rodriguez-Val, J. Lex, H. Schmickler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1387; J. L. Sessler, A. K. Burrell, *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 177; E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 143; Th. Wessel, B. Franck, M. Möller, U. Rodewald, M. Läge, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1148; porphycin [1.1.0.2]: E. Vogel et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1651.

## 9 问题及解答方法

我们根据前面章节的内容安排了下列问题：问题 1~11 参考了第 3、4 章的内容，问题 12~62、问题 63~109 分别参考了第 5 章和第 6 章的内容，问题 110~122 参考了第 7、8 章的内容，而问题 123~143 题参考了剩余章节的内容。

安排这些问题有两个目的：一是希望读者通过对这些问题的解答，能加深和拓宽对本书内容的理解；二是希望读者通过查阅文献、解答问题，进一步了解有关杂环化合物的反应、制备、应用等方面的最新进展。因此，书中没有给出问题的确切答案，只给出参考文献，由读者自己参阅相关文献，找出正确的答案。

所有的问题都按照下列简练而且统一的格式设计：

- P** 表示对问题的陈述。包括反应物，实验条件及其他与描述反应变化和生成物有关的数据；
- Q** 表示要回答和思考的问题。如生成物的结构和(或)立体化学，反应类型，原理和名称，反应中间体和机理(大多数情况下按“形成方式”表示)，生成物的系统命名；
- S** 表示与解答问题有关的参考文献、注解或其他信息。

### 问题 1

- P** 1,2-二氨基环己烷[(*R,R*)-和(*S,S*)-对映体]与 2,5-二叔丁基水杨醛反应生成了亚胺(希夫碱)，该生成物与醋酸锰(II)和氧络合形成手性锰(III)络合物(salen)。与 Sharpless-Katsuki 环氧化反应(见 18 页)不同，该络合物能催化非官能化烯烃的立体选择性环氧化反应(氧化剂如：单过氧硫酸盐、NMO)(Jacobsen 环氧化反应<sup>[1]</sup>，Katsuki 改进型环氧化反应<sup>[2]</sup>)，生成的环氧化产物 ee 值达到 90%~98%。
- Q** 对该不对称环氧化反应给出一个合理的反应机理。
- S** 依据分子轨道理论计算的 Jacobsen 环氧化反应机理请参考文献[3]。
- [1] E. N. Jacobsen et al., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1939; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063.

- [2] K. Miura, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 783; P. Pietikäinen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 40, 1001.
- [3] L. Cavallo, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 589.

## 问题 2

**P** 以环庚烯(X)为起始原料依次发生下列反应:

- (a) X, 间氯过氧苯甲酸  $\longrightarrow$  A(70%);  
 (b) A,  $C_6H_5SH$ , 六氟异丙醇(溶剂)  $\longrightarrow$  B(立体化学?);  
 (c) B,  $H_2O_2 \longrightarrow$  C(80%, 两步反应);  
 (d) C,  $K_2CO_3$ ,  $170^\circ C$ (真空)  $\longrightarrow$  D(90%).

**Q** 写出生成物 A~D 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[4], 并比较其他氧杂环丙烷的开环反应, 如  $\beta$ -环糊精催化的胺化反应<sup>[5]</sup>和问题 3。而以 Jacobsen 催化剂催化的氧杂环丙烷对映选择性开环反应(问题 1)请参考文献[6]。

- [4] V. Kesavan, D. Bonnet-Delpon, J. P. Bégue, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2895.
- [5] L. R. Reddy, M. A. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao, *Synlett* **2000**, 339.
- [6] J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 389.

## 问题 3

**P** 完成下列反应:

- (a) 2-(O-苄基)甘油, 烯丙基溴, 碱  $\longrightarrow$  A;  
 (b) A + 间氯过氧苯甲酸(过量)  $\longrightarrow$  B;  
 (c) B +  $H_2NCH_2CH_2CH_2NH_2 + H_2O \longrightarrow$  C(90%).

**Q** 写出生成物 A~C 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[7], 并与问题 2 比较。

- [7] M. F. Sebban, P. Vottero, A. Alagui, C. Dupuy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1019.

## 问题 4

**P** 在 Corey 合成法中(见 18 页), 2-高炔丙基环己酮与由三甲基氧化铈的碘化物生成的 S-叶立德反应, 得到的螺环氧化物 A 再与等量的锰在二茂钛( $Cp_2TiCl_2$ )催化下发生 5-外向环化反应生成了产物 B, 收率为 90%。

**Q** 推测 A 和 B 的结构, B 的立体化学结构式及合理的反应机理。

**S** 根据文献[8], 可能经历了自由基环合反应历程, 在此过程中, 具有氧化还原活性的  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  参与了反应; 在该催化循环过程中, 锰作为还原剂使钛(III)络合物再生。

通过该环合反应也可以制备四氢呋喃衍生物。参阅文献[9]关于 Lewis 酸催化的串联氧化环化反应生成氧杂环庚烷的例子。

[8] A. Gansäuer, M. Picrobon, *Synlett* **2000**, 1357.

[9] F. E. McDonald, X. Wang, B. Do, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2917.

### 问题 5

**P** 在  $\text{BF}_3$ -乙醚存在下, 2-甲基氧杂环丙烷-2-羧酸甲酯与乙腈反应生成产物 A, 收率为 90%。A 在酸性水溶液中水解生成乙酸和 N,N-二取代的氨基醇 B。

**Q** 推测 A/B 的结构式和形成 A 的反应机理。

**S** 参阅文献[10] 和 111 页。

[10] J. L. Garcia Ruano, C. Garcia Paredes, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5357.

### 问题 6

**P** N-羧氨基苯甲酸酐(A)在  $550^\circ\text{C}$  下真空热分解, 生成产物  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$  (B), 收率为 80%, 并且 B 在  $-20^\circ\text{C}$  下才能稳定存在。

**Q** (a) 推测产物 B 的结构。

(b) 以邻苯二甲酰亚胺为起始原料, 设计出原料 A 的简单合成路线。

**S** 参阅文献[11] 解答问题(a), 参阅 323 页解答问题(b)。

[11] S.-J. Chiu, C.-H. Chou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9271.

### 问题 7

**P** 在氮杂-Payne 重排反应中<sup>[12]</sup>, (氮甲基)氧杂环丙烷(A)生成了(羟甲基)氮杂环丙烷(B)。但是, 如果化合物 A 在二氧六环中用溴化镁处理, 则生成 B 的异构体 C(环的大小不同)。

**Q** 推测 C 的结构式, 并解释怎样由 A 形成 C。

**S** 根据参考文献[13], 溴化镁通过溴离子影响氧杂环丙烷的区域选择性开环反应, 然后氨基氮原子发生  $S_Ni$  置换反应取代溴原子重新合环, 整个反应过程构型保持不变。

[12] P. C. Bulman Page, C. M. Rayner, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 356.

[13] M. Karikomi, K. Arai, T. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6059.

### 问题 8

**P** 在三氟乙酸钨(Ⅲ)存在下, (N-苄基)苯亚苄基二胺与重氮乙酸乙酯在乙醇中反应, 高收率地生成了化合物 A。

**Q** 推测化合物 A 的结构式、立体化学及形成方式。

**S** 参阅文献[14]。对于该合成方案, 文献[15]利用手性硼 Lewis 酸可实现对映选择性反应。

[14] W. Xie, J. Fang, J. Li, P. G. Wang, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12929.

[15] J. C. Antilla, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5099.

### 问题 9

**P** 2-苄基-1-(苯磺酰基)氮杂环丙烷依次用(a)碘化钠, (b)异硫氰酸苯酯处理, 高收率地生成了化合物 A。

**Q** 推测 A 的结构式和形成方式。

**S** 根据文献[16], 首先发生了碘离子的进攻; 但在文献[17]中, 反应最初是被  $(PhCN)_2PdCl_2$  引发的。

[16] U. K. Nadir, N. Basu, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1458.

[17] J. -O. Baeg, C. Bensimon, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4700.

### 问题 10

**P** 苯甲醛与苯乙烯在光照下发生环化反应。

**Q** 发生了什么反应? 讨论在该光环化反应中的立体化学及立体化学控制。

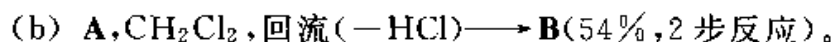
**S** 参阅文献[18]和 34 页。文献[19]中通过在苯乙烯中引入三甲基硅醚取代基实现立体选择性控制。

[18] T. Bach, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1627.

[19] T. Bach, F. Eilers, K. Kather, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1529.

## 问题 11

**P** 以甲基(叔丁氧甲基)马来酸单甲酯(**X**)为起始原料,依次进行以下反应:



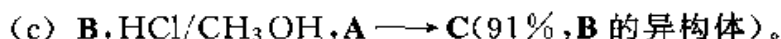
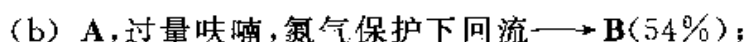
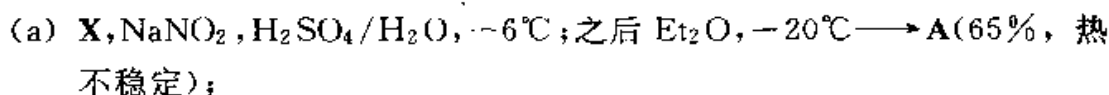
**Q** 推测生成物 **A/B** 的结构式和形成方式。

**S** 参阅文献[20]解答(a),参阅 35 页解答(b)。

[20] F. R. Alexandre, S. Legoupy, F. Huet, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3921.

## 问题 12

**P** 以邻-氨基苯磺酸钠(**X**)为起始物进行下列反应:



**Q** 写出产物 **A~C** 的结构式及其形成方式。写出生成 **A** 的中间体并给出系统命名。

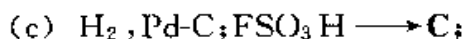
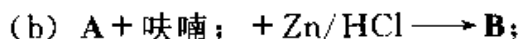
**S** 参考文献[21]及 48 页,更多信息参阅文献[22]。

[21] G. Wittig, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2718.

[22] R. W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, p 78, Verlag Chemie, Weinheim **1967**.

## 问题 13

**P** 以 1,1,3,3-四溴丙酮(**X**)为起始物进行下列反应:



**Q** 写出产物 **A~D** 的结构式及其形成方式,并讨论反应中形成哪种中间体?

**S** 参考文献[23]/[24]。**A** 是四溴丙酮和  $\text{Fe}_2\text{CO}_9$  反应生成的中间体,接着被呋喃捕获生成二溴代 **B**,  $\text{Zn}/\text{HCl}$  可以还原脱溴。

[23] R. Noyori, T. Sato, Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2561.

[24] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, p 121,

VCH, Weinheim 1995.

#### 问题 14

- P** 以呋喃-2-羧酸(**X**)为反应物进行下列反应:
- (a) **X**, 2-氨基-2-甲基丙醇, TosOH(催化剂)  $\longrightarrow$  **A**;
- (b) **A**, 仲丁基锂, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$   $\longrightarrow$  **B**;
- (c) **B**,  $\text{CH}_3\text{I}$ ; 之后加入  $\text{H}_2\text{O}/\text{HX}$   $\longrightarrow$  **C**。

**Q** 写出产物 **A**~**C** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[25]及 113 页。产物 **C** 溶于  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液。

[25] D. J. Chadwick, M. V. McKnight, R. I. Ngochindo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 1343.

#### 问题 15

- P** 最近, 从南非海绵属动物 *Dysidea* 中分离出一个倍半萜类天然产物(**X**,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$ ), 其结构用下列合成方法证实:
- (a) 2-异丙基-5-甲基苯酚(麝香草酚),  $\text{PBr}_3$ ,  $\Delta$   $\longrightarrow$  **A**(53%);
- (b) **A**,  $n\text{-BuLi}$ , TMEDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; 3-呋喃甲醛, 然后加入水  $\longrightarrow$  **B** (60%);
- (c) **B**,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{NaI}$   $\longrightarrow$  **X**(100%)。

**Q** 在上述独立反应中, 哪个产物具有 **X** 结构?

**S** **X** 的结构和合成参考文献[26]。反应(c)用于脱羟基<sup>[27]</sup>。

[26] K. L. McPhail, D. E. A. Rivett, D. E. Lack, M. T. Davies-Coleman, *Tetrahedron* 2000, 56, 9391.

[27] P. J. Perry, V. H. Pavlidis, I. C. G. Coutts, *Synth. Commun.* 1996, 26, 101.

#### 问题 16

- P** 糠醛通过 Achmatowicz 氧化扩环转化为吡喃糖衍生物的方法常应用于糖化学中<sup>[28]</sup>。以糠醛为起始原料(**X**) 依次完成下列反应:
- (a) **X**,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $-40^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{NH}_3$ (气体),  $-40^{\circ}\text{C}$  到室温  $\longrightarrow$  **A**(90%);
- (b) **A**, 三氟甲磺酸,  $\text{H}_2\text{O}$   $\longrightarrow$  **B**;
- (c) **B**,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOAc}$   $\longrightarrow$  **C**(69%, 2 步反应)。

**Q** 写出产物 **A**~**C** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[29], (a) 参考 48 页。

[28] J. M. Harris, M. D. Keranen, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2982; D. Balachari, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2000**, 2, 863.

[29] D. Caddick et al., *Tetrahedron* **2000**, 56, 8953.

### 问题 17

**P** 1,3-二羰基化合物和环状烯醇醚进行氧化环加成反应<sup>[30]</sup>在四-正丁基铵过氧化二硫酸盐参与下很容易进行, 反应如下:

环己烷-1,3-二酮, 2,3-二氢呋喃,  $[n\text{-Bu}_4\text{N}]_2\text{S}_2\text{O}_8$ , KOAc,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 室温  $\rightarrow$  **A** (90%)。

**Q** 写出产物 **A** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[31]。生成环状缩醛的其他方法参阅文献[32]。

[30] S. C. Roy, P. K. Mandal, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12495.

[31] F. E. Chen, H. Fu, G. Meng, Y. Cheng, Y.-L. Hu, *Synthesis* **2000**, 1091.

[32] M. C. Pirrung, J. Zhang, A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6269.

### 问题 18

**P** 完成下列各步反应:

(a)  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}_2\text{CN} + \text{HOCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{EtOOCN} = \text{NCOOEt}$ , THF  $\rightarrow$  **A** (80%, MITSUNOBU 反应条件);

(b) **A**,  $\text{NaH}$ , THF  $\rightarrow$  **B** (88%)。

**Q** 写出产物 **A/B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[33]。

[33] A. M. Redman, J. Dumas, W. J. Scott, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2061.

### 问题 19

**P** 完成下列反应:

(a) 乙酰乙酸叔丁基酯,  $\alpha$ -溴代苯乙酮,  $\text{NaH}$ , THF  $\rightarrow$  **A** (95%);

(b) **A**,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} \rightarrow$  **B** (67%);

(c) **B**, THF,  $\text{NaH}$ ;  $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3 \rightarrow$  **C** (89%);

(d) **C**,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF} \rightarrow$  **D** (67%)。

**Q** 写出产物 **A~D** 的结构及其形成方式。

**S** 参考文献[34], 并与 50 页 Feist-Benary 合成法比较。

[34] F. Stauffer, R. Ncicr, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3535.

## 问题 20

**P** 以 3-溴噻酚-2-甲醛(**X**)为起始原料完成下列反应:

(a) **X**,  $\text{HSCH}_2\text{COOCH}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 室温  $\longrightarrow$  **A**(80%);

(b) **A**,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$   $\longrightarrow$  **B**(90%);

(c) **B**,  $\text{Cu}$ , 喹啉(溶剂),  $+260^\circ\text{C}$   $\longrightarrow$  **C**(88%)。

**Q** 写出产物 **A**~**C** 的结构式及其形成方式。给出 **C** 的系统命名。

**S** 参考文献[35], 并与 65 页内容比较。概述以 3-溴噻酚为原料经 2 步反应合成 **X**。

[35] L. S. Fuller, B. Iddon, K. A. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3465.

## 问题 21

**P** 以 1,3-环己二酮(**X**)为起始原料进行下列反应:

(a) **X**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , (1)  $\text{CS}_2$ , (2)  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ , 之后加  $\text{CH}_3\text{I}$   $\longrightarrow$  **A**;

(b) **A**,  $\text{POCl}_3$ , DMF  $\longrightarrow$  **B**(61%; Vilsmeier-Haack 反应, 见 65 页);

(c) **B**,  $\text{Na}_2\text{S}$ ,  $\text{ClCH}_2\text{COOEt}$ , 之后加入  $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$   $\longrightarrow$  **C**(63%)。

**Q** 写出产物 **A**~**C** 的结构式及其形成方式。形成何种中间体?

**S** 参考文献[36]。

[36] D. Prim, D. Joseph, G. Kirsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 239; D. Prim, G. Kirsch, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2449.

## 问题 22

**P** *N,N*-二乙基乙酰乙酰胺(**X**)发生下列反应:

(a) **X**, 2.3equiv. LDA, THF(溶剂),  $-78^\circ\text{C} \rightarrow +20^\circ\text{C}$ ; 之后加入  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$   $\longrightarrow$  **A**(中间体);

(b) **A**, 回流  $\longrightarrow$  **B**(80%, 对映异构体比例  $>98:2$ )。

**Q** 写出产物 **A/B** 的结构及其形成方式。写出化合物 **B** 的构型。

**S** 参考文献[37], 并与文献[38]比较(类似反应)。

[37] P. Langer, I. Karime, *Synlett* **2000**, 743.

- [38] M. Makosza, J. Przyborowski, R. Klayn, A. Kwast, *Synlett* **2000**, 1773.

### 问题 23

- P** 以二乙基酮(**X**)为起始原料完成下列反应:
- (a) **X**,  $\text{HCOOEt}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{EtOH}$ /苯  $\longrightarrow$  **A**(55%);
- (b) **A**, 乙基甘氨酸盐酸盐,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{EtOH}$   $\longrightarrow$  **B**(85%);
- (c) **B**,  $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ , 回流  $\longrightarrow$  **C**(45%).

**Q** 写出产物 **A**~**C** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[39], 并与 80 页 Kenner 合成法比较。

- [39] H. K. Hombrecher, G. Horter, *Synthesis* **1990**, 389; G. H. Walizei, E. Breitmaier, *Synthesis* **1989**, 337.

### 问题 24

**P** 在“一锅煮”三组分环缩合反应中, 2-庚烯-5-酮、正丁基胺和硝基甲烷在  $\text{SmI}_2$  催化下, 在 THF 中  $60^\circ\text{C}$  反应生成 **A**(收率 47%)。

**Q** 给出 **A** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[40]。

- [40] H. Shiraishi, T. Nashitani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6234.

### 问题 25

- P** 以 *N*-甲苯磺酰(苯基炔丙基)甘氨酸甲酯(**X**)为起始原料完成下列反应:
- (a) **X**,  $\text{I}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$  至室温, 乙腈(溶剂)  $\longrightarrow$  **A**(74%);
- (b) **A**, DBU, DMF(溶剂), 室温  $\longrightarrow$  **B**(90%)。

**Q** 写出产物 **A**/**B** 的结构及其形成方式。

**S** 参考文献[41]。

- [41] D. W. Knight, A. L. Redfem, J. Gilmore, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2207.

### 问题 26

- P** 完成下列反应:
- (a) 1-烯丙基-1,2,3-苯并三唑,  $n\text{-BuLi}$ ;  $(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)\text{CH}=\text{NPh}$   $\longrightarrow$  **A**(80%);

(b)  $\text{A}, \text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{Ph}_3\text{P}, \text{CuCl}_2, \text{K}_2\text{CO}_3 \longrightarrow \text{B}(76\%)$ 。

**Q** 写出产物 A/B 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[42], 并与 171 页及 186 页(Katritzky's 以苯并三唑参与的方法学)内容比较。更多指导参阅文献[43]。

[42] A. R. Katritzky, L. Zhang, J. Yao, O. V. Denisko, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8074.

[43] A. R. Katritzky, T. -B. Huang, M. V. Voronkov, M. Wang, H. Kolb, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8819.

### 问题 27

**P** 以肉桂酸甲酯(X)为起始原料完成下列反应:

(a)  $\text{X}, \text{TosMIC}(\text{对甲苯磺酰甲基异脒}), \text{NaH}, \text{DMSO}/\text{Et}_2\text{O}(\text{溶剂}) \longrightarrow \text{A}(70\%)$ ;

(b)  $\text{A}, \text{KOH}, \text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}; \text{HCl}/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{B}$ ;

(c)  $\text{B}, \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2(\text{溶剂}), \Delta \longrightarrow \text{C}(82\%, 2 \text{ 步反应})$ 。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[44], 并与 107/108 页内容比较, 其应用见问题 28。

[44] N. P. Parvi, M. L. Trudell, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2649.

### 问题 28

**P** 以吡咯-2-甲酸甲酯(X)为起始原料完成下列反应:

(a)  $\text{X}, \text{CH}_3\text{OCHCl}_2, \text{AlCl}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2(\text{溶剂}) \longrightarrow \text{A}(80\%)$ ;

(b)  $\text{A}, \text{TosCl}, \text{NaH} \longrightarrow \text{B}$ ;

(c)  $\text{B}, (\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{COOBn}, \text{NaH}, \text{THF}(\text{溶剂}) \longrightarrow \text{C}(80\%, 2 \text{ 步反应})$ ;

(d)  $\text{C}, \text{TosMIC}, \text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2 \longrightarrow \text{D}(65\%)$ ;

(e)  $\text{D}, (\text{COCl})_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2(\text{溶剂}), 0^\circ\text{C} \longrightarrow \text{E}$ ;

(f)  $\text{E}, \text{SnCl}_4, 0^\circ\text{C} \longrightarrow \text{F}(72\%, 2 \text{ 步反应})$ 。

**Q** 写出产物 A~F 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[45]。此类主题综述参阅[46]。

[45] P. Carter, S. Fitzjohn, S. Halazy, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2711.

[46] D. C. Boger, C. W. Boyce, R. M. Garbaccio, J. A. Goldberg, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 787.

## 问题 29

**P** 完成下列反应:

- (a)  $\text{Br}-\text{CN} + \text{HN}(\text{CH}_3)_2 \longrightarrow \text{A}(94\%)$ ;  
 (b)  $\text{A} + \text{Cl}_2\text{C}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^- \longrightarrow \text{B}(96\%, \text{盐!})$ ;  
 (c)  $\text{B} + [\text{C}_5\text{H}_5]^- \text{Na}^+ \longrightarrow \text{C}(82\%, \text{红色晶体})$ 。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[47]、[48]。

[47] H. -J. Gais, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 771.

[48] L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratory*, University Science Books, Mill Valley, CA **1989**.

## 问题 30

**P** 当 D, L-丙氨酸与  $\alpha$ -氯丙烯腈在过量乙酸酐中加热到  $100^\circ\text{C}$  时, 放出  $\text{CO}_2$ , 并生成唯一产物 3-氰基-2,5-二甲基吡咯(A), 收率 70%。

**Q** 试解释 A 的形成机理, 并写出反应中间体。

**S** 参考文献[49], 并与 107 页及 158 页内容比较。

[49] I. A. Benages, S. M. Albonico, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4273.

## 问题 31

**P** 以邻-硝基甲苯(X)为起始原料完成下列反应:

- (a)  $\text{X}, (\text{H}_3\text{C})_2\text{NCH}(\text{OCH}_3)_2 \longrightarrow \text{A}(\text{未分离})$ ;  
 (b)  $\text{A}, (\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}, \text{H}_2\text{C}=\text{O}, \text{AcOH}/\text{CH}_3\text{OH} \longrightarrow \text{B}(86\%, 2 \text{步})$ ;  
 (c)  $\text{B}, \text{O}=\text{CHNHCH}(\text{COOEt})_2(\text{Y}), \text{NaOEt} \longrightarrow \text{C}(78\%)$ ;  
 (d)  $\text{C}, \text{H}_2/\text{Raney-Ni}; \text{A}(-\text{H}_2\text{O}) \longrightarrow \text{D}(96\%)$ ;  
 (e)  $\text{D}, \text{NaOH}, \text{H}_2\text{O}; \text{AcOH}, \text{A} \longrightarrow \text{E}(80\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~E 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[48, 50], 并与 87 页内容比较。Y 的合成见文献[48]。

[50] U. Hengartner, A. D. Batcho, J. F. Blount, W. Leimgruber, M. E. Larscheid, J. W. Scott, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3748.

## 问题 32

**P** 完成下列反应:

- (a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}=\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CONHCH}(\text{COOEt})_2$ ,  $\text{NaOEt} \longrightarrow \text{A}$  (未分离);  
 (b) **A**, 苯肼,  $\text{AcOH} \longrightarrow \text{B}$  (67%; 2 步反应);  
 (c) **B**,  $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{C}$  (72%);  
 (d) **C**,  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{AcOH} \longrightarrow \text{D}$  (80%)。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[51], 并与问题 31 比较。

[51] Th. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, Thieme, Stuttgart 1986.

### 问题 33

**P** 在 DMF 中, 将邻-碘基苯胺、丙酮酸和 DABCO 在催化量的  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  存在下加热到  $105^\circ\text{C}$ , 经常规后处理得到产物 **A**, 收率 82%。

**Q** 写出 **A** 的结构式及其形成方式, 并给出反应中间体。

**S** 参考文献[52], 并与 88 页内容比较。

[52] C. Chen, D. R. Lieberman, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. R. Reider, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2676.

### 问题 34

**P** 以邻-碘基苯胺(**X**)为起始原料完成下列反应:

- (a) **X**,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{Boc})_2$ , 催化量  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  及  $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 乙腈(溶剂), 回流  $\longrightarrow \text{A}$  (73%);  
 (b) **A**,  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1 : 1), 催化量  $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $70^\circ\text{C} \longrightarrow \text{B}$  (69%) (通过中间体 **C** 形成 **B**);  
 (c) **B**,  $\text{CF}_3\text{COOH} \longrightarrow \text{D}$  (80%)。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式。写出反应(a)~(c)的中间体。

**S** 参考文献[53], 并与问题 33 比较。

[53] Y. Dong, C. A. Busacca, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6464.

### 问题 35

**P** 以吡啶(**X**)为起始原料依次完成下列反应:

- (a) **X**,  $\text{Na}[\text{H}_3\text{BCN}]$ ,  $\text{AcOH} \longrightarrow \text{A}$  (85%);  
 (b) **A**,  $\text{HCOOH}$ , 甲苯(溶剂), 回流  $\longrightarrow \text{B}$  (94%);

(c) **B**, (1)  $(\text{COCl})_2$ , (2) Hünig's base, (3)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , (4)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl} \longrightarrow \text{C}$ (79%)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式。写出反应(c) 的中间体。

**S** 参考文献[54] 并与文献[48]中 Sandmeyer 靛红的合成比较。

[54] O. Meth-Cohn, S. Goon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9381; Y. Kumar, L. Florvall, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 489.

### 问题 36

**P** 靛青可发生下列转变:

(a) 用  $\text{HNO}_3$  氧化;

(b) 用  $\text{PbO}_2$  脱氢;

(c) 在  $\text{NaOH}$  水溶液中与  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  反应;

(d)  $460^\circ\text{C}$  热解。

**Q** 写出反应(a)~(d)的产物及其形成方式。

**S** 参考文献[55]/[48]及 92 页。

[55] G. Haucke, G. Graness, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 67.

### 问题 37

**P** 苯肼和 4-氯丁醛在乙醇中回流反应, 常规处理后得到色胺(收率 70%) (Grandberg 合成)。

**Q** 解释此吲哚化化合物的合成机制并写出反应中间体。

**S** 参考文献[56], 并与 89 页内容比较。

[56] I. I. Grandberg, *Chem. Heterocycl. Compounds* (Engl. Translation) **1974**, 10, 501.

### 问题 38

**P** 以邻-氨基二苯甲酮(X)为起始原料完成下列反应:

(a) X, 苯甲酰氯, 嘧啶  $\longrightarrow$  A(90%);

(b) A, 钛/石墨( $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$ ), THF, 回流  $\longrightarrow$  B(90%)。

**Q** 写出产物 A/B 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[57]。概述以苯肼为原料合成 B 的方法。

[57] A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35,

2442; A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5215.

### 问题 39

**P** 以苯胺(X)为起始原料依次完成下列反应:

- (a) X, 丙烯腈,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \longrightarrow \text{A}(85\%)$ ;
- (b) A, 羟胺盐酸盐,  $\text{NaHCO}_3, \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH} \longrightarrow \text{B}(70\%)$ ;
- (c) B, 苯甲酸乙酯,  $\text{NaOEt} \longrightarrow \text{C}(85\%)$ ;
- (d) C, *n*-丁醇(溶剂), 回流  $\longrightarrow \text{D}(95\%, \text{C 的异构体})$ 。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[58]和[48]。

[58] D. Carbonits, E. M. Bako, K. Horvath, *J. Chem. Res. (S)* 1979, 64.

### 问题 40

**P** 以 3-苯基-3-氧代丙酸乙酯(X) 为起始原料, 依次实现了下列反应:

- (a) X, 水合肼,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{A}(72\%)$ ;
- (b) A,  $\text{Cl}_2$ , 硝基甲烷(溶剂)  $\longrightarrow \text{B}(95\%)$ ;
- (c) B,  $\text{NaOH}, \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{C}(89\%) + \text{N}_2$ 。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式。写出反应(a)~(c)的中间体。

**S** 参考文献[59]/[48]。

[59] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 599.

### 问题 41

**P** 以 *N*-苄基-*N*-甲酰甘氨酸乙酯(X) 为起始原料, 依次实现下列反应:

- (a) X,  $\text{HCOOEt}, \text{EtONa} \longrightarrow \text{A}(40\%)$ ;
- (b) A,  $\text{KSCN}, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{B}(97\%)$ ;
- (c) B,  $\text{HNO}_3 \longrightarrow \text{C}(83\%)$ ;
- (d) C,  $\text{LiAlH}_4$ , 乙醚  $\longrightarrow \text{D}(82\%)$ ;
- (e) D,  $\text{SOCl}_2 \longrightarrow \text{E}(99\%)$ ;
- (f) E,  $\text{CH}_3\text{CONHCH}(\text{COOEt})_2 \longrightarrow \text{F}(83\%)$ ;
- (g) F,  $\text{HCl}, \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{G}(45\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~G 的结构式及其形成方式。给出 G 的系统命名。

**S** 参考文献[60], 并与文献[51]和 118/119 页内容比较。

- [60] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 77, 644; R. G. Jones, K. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 77, 2444; T. B. Stensboel et al., *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 19.

## 问题 42

**P** 以苯基环氧乙烷(**X**)为起始原料完成了下列反应:

- (a) **X**,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\Delta \longrightarrow \text{A}$  (50%);  
 (b) **A**,  $\text{HCl}$  气体, 甲苯(溶剂); 加入  $\text{SOCl}_2$ , 之后加  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{B}$ ;  
 (c) **B**,  $\text{H}_2\text{O}$ , 硫脲; 之后加  $\text{TosOH} \longrightarrow \text{C}$  (66%, 2 步反应,  $\text{TosOH}$  盐);  
 (d) **C**,  $\text{SOCl}_2$ ;  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{D}$  (54%)。

**Q** 写出产物 **A~D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[51]和 185 页。外消旋-**D**(四咪唑)在兽药中用作驱虫药, (*S*)-对映体(左旋四咪唑)可用于免疫刺激剂。

## 问题 43

**P** 完成下列反应:

- (a) 乙氧基亚甲基氰基乙酸乙酯, 水合肼,  $\text{EtOH} \longrightarrow \text{A}$  (97%);  
 (b) **A**, 甲酰胺,  $\text{A} \longrightarrow \text{B}$  (99%)。

**Q** 写出产物 **A/B** 的结构式及其形成方式。给出 **B** 的系统命名。

**S** 参考文献[51]和 180 页。**B**(别嘌呤醇, 参看 357 页)在医学上用于治疗痛风。

## 问题 44

**P** 以氯乙腈(**X**)为起始原料依次完成下列反应:

- (a) **X**,  $\text{S}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂) [经由  $\text{Cl}_2\text{CHCN}$ ]  $\longrightarrow \text{A}$  ( $\text{C}_2\text{Cl}_3\text{NS}_2$ , 盐, 85%);  
 (b) **A**, 4-甲氧基苯胺, 吡啶(溶剂)  $\longrightarrow \text{B}$  (85%);  
 (c) **B**,  $200^\circ\text{C}$  (1 min,  $-\text{HCl}$ ,  $-\text{S}_2$ )  $\longrightarrow \text{C}$  (60%);  
 (d) **C**, 吡啶盐酸盐  $\longrightarrow \text{D}$  (40%);  
 (e) **D**, (*S*)-半胱氨酸,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{E}$  (94%)。

**Q** 写出产物 **A~E** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[61]及 129 页。类似苯并咪唑衍生物合成方法参见文献[62]。

[61] R. Appel, H. Janssen, M. Siray, F. Knock, *Chem. Ber.* **1985**, 118,

1632; V. Beneteau, T. Besson, C. W. Rees, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2275; E. H. White, F. McCapra, G. F. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 337.

- [62] O. A. Rakitim, C. W. Rees, O. G. Vlasova, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4589.

#### 问题 45

**P** 2,2-二甲基-3-二甲氨基-2*H*-氮杂环丙烷(**X**)发生下列反应:

- (a)  $-78^{\circ}\text{C}$ , 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中和  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  反应;  
 (b) 和苯甲酰胺(**Y**)在 THF 中,  $-78^{\circ}\text{C}$  下和六甲基二硅烷胺反应。经后处理生成新的杂环产物 **A**, 收率 49% (包括 49% 未反应的 **Y**)。

**Q** 写出 **A** 的结构式及其形成机制。

**S** 参考文献[63]及 22 页。**A** 拥有 **X** 的所有结构元素。

- [63] F. Arnhold, S. Chaloupka, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 899.

#### 问题 46

**P** “一锅煮”合成中, 在叔丁基钾的 DMF 溶液中, 2-氟-4-甲氧基苯甲腈和乙酰羟胺( $\text{CH}_3\text{CONHOH}$ )反应。用  $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ /乙酸乙酯处理后, 得到产物 **A**, 收率 56%。

**Q** 写出 **A** 的结构式及其形成方式。写出反应中间体并给出 **A** 的系统命名。

**S** 参考文献[64], 并与文献[65]比较。

- [64] M. G. Palermo, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2885.

- [65] D. M. Fink, B. E. Kurys, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 995.

#### 问题 47

**P** *N*-甲苯磺酰-对-氯苄基重氮物(**X**)和  $\text{CNCH}_2\text{CON}(\text{C}_5\text{H}_{10})$  (**Y**, 异氰基乙酰哌啶)反应: (a) 在任何催化剂/酸/碱存在下生成产物 **A**, 收率 81% (**X** 和 **Y** 的比例为 2:1); (b) 在  $\text{NaH}$  存在下生成产物 **B**, 收率 90% (**X** 和 **Y** 的比例为 1:1)。

**Q** 写出产物 **A/B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[66], 并与 106/107 页内容比较。

- [66] X.-T. Zhou, Y.-R. Lin, L.-X. Dai, J. Sun, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12445.

## 问题 48

**P** 5-甲氧基-3-苯基异噻唑(X)在乙腈中和  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  反应生成产物 A, 收率 95%, 是 X 的异构体。A 在乙腈中用无水  $\text{FeCl}_2$  处理, 得到产物 B, 收率 80%, 是 X 开环还原的产物。

**Q** 写出产物 A/B 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[67], 并 116 页及 119 页内容比较。提出合成 X 的方法。

- [67] S. Auricchio, A. Bini, E. Pastormerlo, A. M. Truscillo, *Tetrahedron* **1995**, 53, 10911.

## 问题 49

**P** 完成下列反应:

- (a) 2-丁酮, 异丙胺, 浓  $\text{HCl}$ (催化剂)  $\longrightarrow$  A(52%);  
 (b) A, (1) LDA, THF(溶剂),  $-10^\circ\text{C}$ , (苯甲酸甲酯,  $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl} \longrightarrow$  B (未分离);  
 (c) B, 盐酸羟胺,  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow$  C(未分离);  
 (d) C,  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow$  D(80%, 3 步反应)。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式。

**Q** 参考文献[68], 并与 141 页及 143 页内容比较。

- [68] W. H. Bunnelle, P. R. Singam, B. A. Narayanan, C. W. Bradshaw, J. S. Liou, *Synthesis* **1997**, 439.

## 问题 50

**P** 以邻-氨基苯甲腈(X)为起始原料依次完成下列反应:

- (a) X, 2,5-二甲氧基四氢呋喃,  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ , 甲苯  $\longrightarrow$  A(85%);  
 (b) A,  $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ , 二甲胺盐酸盐, EtOH(溶剂), 回流  $\longrightarrow$  B(90%);  
 (c) B,  $\text{CH}_3\text{I}$ , 乙醚(溶剂), 室温  $\longrightarrow$  C(92%);  
 (d) C,  $\text{NaN}_3$ , [18]冠-6, 二噁烷(溶剂), 回流  $\longrightarrow$  D(72%);  
 (e) D, 二甲苯(溶剂), 回流  $\longrightarrow$  E(88%)。

**Q** 写出产物 A~E 的结构式及其形成方式。给出 G 的系统命名。

**S** 参考文献[69], 并与 50 页及 177 页内容比较。化合物 D 和 E 为异

构体。

- [69] D. Korakas, A. Kimbaris, G. Varvounis, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10751;  
D. Korakas, G. Varvounis, *Synthesis* **1994**, 164.

### 问题 51

**P** 以内酮(X)为起始原料依次完成下列反应:

- (a) X,  $\text{H}_2\text{NCONHNH}_2$ , NaOAc,  $\text{H}_2\text{O}$ (溶剂)  $\longrightarrow$  A(90%);  
(b) A,  $\text{POCl}_3$ , DMF  $\longrightarrow$  B(93%);  
(c) B, 琥珀酸二乙酯, 叔丁醇钾, 叔丁醇(溶剂)  $\longrightarrow$  C(85%);  
(d) C, 乙酸酐, NaOAc  $\longrightarrow$  D(85%)。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式。给出 D 的系统命名。

**S** 参考文献[70], 并与 152 页内容比较。

- [70] P. G. Baraldi et al., *Synthesis* **1997**, 1140.

### 问题 52

**P** 完成下列反应:

- (a) 2,2-二甲基丙酰氯(特戊酰氯), 异氰基乙酸乙酯,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (溶剂), 回流  $\longrightarrow$  A(未分离);  
(b) A, 三乙胺,  $-10^\circ\text{C}$  到  $0^\circ\text{C}$   $\longrightarrow$  B(75%, 2 步反应)。

**Q** 写出产物 A/B 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[71], 并与 107 页内容比较。

- [71] W.-S. Huang, Y.-X. Zhang, C.-Y. Yuan, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1149.

### 问题 53

**P** N-苯甲酰基-L-丙氨酸在室温下,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /苯溶液里和草酰氯反应。溶剂蒸干, 加入甲苯、三乙胺, 接着加入甲醇。色谱法分离得到产物 A, 收率 51%。

**Q** 写出 A 的结构式及形成机制。

**S** 参考文献[72], 并与 113/114 页内容比较。

- [72] T. Cynkowski, G. Cynkowska, P. Ashton, P. A. Crooks, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2335.

## 问题 54

**P** 以 2-溴吡啶(**X**)为起始原料完成下列反应:

(a) **X**,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ , 回流  $\longrightarrow$  **A** (69%, IR 显示在  $2000\text{cm}^{-1}$  处无吸收);

(b) **A**, 乙炔基二羧酸乙酯,  $+80^\circ\text{C} \longrightarrow$  **B** (83%).

**Q** 写出产物 **A/B** 的结构式及其形成方式。给出 **A** 的系统命名。

**S** 参考文献[73a]和[73b], 并与 175/176 页内容比较。

[73a] J. H. Boyer, D. I. McCane, W. J. McCarville, A. T. Tweedle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5298; R. Huisgen, K. von Fraunberg, H. J. Sturm, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2589.

[73b] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 947.

## 问题 55

**P** 室温下, 苯基叠氮化物和苯甲腈在乙醇钠/乙醇溶液中反应, 出人意料地没有生成预期的 1,3-二偶极环加成反应产物(**A**), 而生成 5-氨基-1,4-二苯基-1,2,3-三唑 (**B**), 收率 80%。三唑 **B** 在吡啶中加热迅速异构化生成 5-苯氨基-4-苯基-1,2,3-三唑(**C**)。

**Q** 试讨论为何形成 **B** 而不是 **A**; 给出 **B** 异构化到 **C** 的反应机制。这两种转换可以用什么反应原理解释?

**S** 参考文献[74a]/[74b]并比较 166 页。进一步信息见[73b]。

[74a] O. Dimroth, *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 4041; E. Lieber, T. S. Rao, C. N. R. Rao, *Org. Synth.* **1957**, *37*, 26 (87% 产率).

[74b] E. Lieber, T. S. Rao, C. N. R. Rao, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 654; D. R. Sutherland, G. Tennant, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 706.

## 问题 56

**P** 1,1-二乙酰基环丙烷(**X**)在水中和胂的盐酸盐反应生成产物 **A**, 收率 80%。**A** 的分子式为  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Cl}$ , 光谱数据分析显示不包含环丙烷结构。

**Q** 给出 **A** 的结构式, 并用反应机理解释由 **X** 形成 **A** 的过程。

**S** 参考文献[75], 由易得的反应物给出合成 **X** 的简便路线。

[75] N. S. Zefirov et al., *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1693; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 709.

## 问题 57

**P** 1,3,5-三甲基苯磺酸羟胺酯(**X**) 作为亲电的  $\text{NH}_2$  试剂转移到吡咯和呋喃的类吡啶 N 上(参看 230 页)。反应生成的 *N*-氮化体系能发生酰化反应、脱质子(生成偶极 *N*-酰亚胺)反应及其他转换<sup>[76]</sup>。示例反应如下:

- (a) 硫脲, 氯乙醛二甲基乙缩醛,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4 \longrightarrow \text{A}$  (60%);
- (b) **A**, 甲酸  $\longrightarrow \text{B}$  (80%);
- (c) **B**, **X**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂), 室温  $\longrightarrow \text{C}$  (70%);
- (d) **C**, 多磷酸,  $100\sim 110^\circ\text{C}$ , 之后加  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{D}$  (90%)。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式。给出 **D** 的系统命名。

**S** 参考文献[76]/[77]以及文献[51]及 126 页。

[76] Y. Tamura, M. Ikeda, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, 29, 71.

[77] Y. Tamura et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 459; *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 947.

## 问题 58

**P** 以 2-硝基-*N*-甲基甲酰苯胺(**X**)为起始原料依次完成下列反应:

- (a) **X**,  $\text{NaBH}_4$ , Pd(催化剂)  $\longrightarrow \text{A}$  (未分离);
- (b) **A**, 脱  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{B}$ ;
- (c) **B**, 丙炔酸甲酯, 室温  $\longrightarrow \text{C}$  (未分离);
- (d) **C**, 热异构化  $\longrightarrow \text{D}$ 。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[78]。

[78] T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2nd edition, p 96 and 328, Longman, Burnt Mill/England **1993**; P. N. Preston, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 279.

## 问题 59

**P** 吡拉西坦(**B**)是治疗孤独症的药物(参见 96 页)。下列 2 步反应可合成 **B**:

- (a) 2-吡咯烷酮,  $\text{NaH}$ , 苯(溶剂); 之后加入氯乙酸乙酯, 回流  $\longrightarrow \text{A}$  (70%);
- (b) **A**,  $\text{NH}_3$  (气体),  $\text{MeOH}$ ,  $+40^\circ\text{C} \longrightarrow \text{B}$  (89%)。

**Q** 写出产物 **A**/**B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[51], 111/112 页。概述用甘氨酸作起始原料合成 B 的方法。

### 问题 60

**P** 以环戊烯氧化物(X)为起始原料完成下列转换:

- (a) X,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$ , 乙醚; 之后加  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{A}(95\%)$ ;
- (b) A, (1) 邻苯二甲酰亚胺,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{EtOOC}-\text{N}=\text{N}-\text{COOEt}$ , THF, (2) 肼, MeOH, 回流, (3)  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ , 回流, (4) 浓  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ , 之后用  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$  调节  $\text{pH}=13 \rightarrow \text{B}(76\%)$ ;
- (c) B,  $\text{TosCl}$ , 吡啶  $\rightarrow \text{C}(69\%)$ ;
- (d) C,  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$  (10mol%), LiCl,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1,4-苯醌, THF, 回流  $\rightarrow \text{D}(86\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式。写出 A/B 的立体化学情况及(d)的反应机制。

**S** 参考文献[79a]、[24], 153 页。还可参考文献[79b]。

[79a] L. S. Hegedus, J. M. McKearin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2444.

[79b] L. S. Hegedus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1113.

### 问题 61

**P** 邻碘-(N-烯丙基)苯胺(X)在  $+25^\circ\text{C}$  下和下列试剂反应: 2% 的  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $[\text{n-Bu}_4\text{N}]\text{Cl}$ , DMF(溶剂)。常规处理后分离出产物 A( $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$ ), 收率 97%。

**Q** 给出 A 的结构式及可能的反应机理。X 在 THF 中和 2% 的  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ , 2 倍量的 1,4-苯醌及 LiCl 回流反应也可得到产物 A。

**S** 参考文献[80a]。并与 88 页及[80b]内容比较。

[80a] L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5800; cf. [79b] and [24], p 188.

[80b] Reductive N-heteroannulation of 2-nitrostyrenes; B. C. Soderberg, J. A. Shriver, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5838; Pd(II)-catalyzed cyclization of olefinic tosylamides; R. C. Larock, T. R. Heitauer, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3584.

### 问题 62

**P** 酰亚胺的还原环化是构建五员及六员杂环的好方法, 且常常生成立体

选择性化合物<sup>[81a]</sup>。其应用示例如下:

(a) *N*-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]琥珀酰亚胺(**X**),  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1),  $0^\circ\text{C}$  升温至  $+5^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH} = 8 \sim 10$ ; 之后  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$  处理  $\rightarrow$  **A**(未分离);

(b) **A**,  $\text{TosOH}$ , 苯  $\rightarrow$  **B**(73%, 2步反应)。

**Q** 写出产物 **A/B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参考文献[81b]。

[81a] W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367; T. A. Blumenkopf, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 857.

[81b] J. C. Hubert, W. Steege, W. N. Speckamp, H. O. Huisman, *Synth. Commun.* **1971**, 7, 103.

### 问题 63

**P** 以 2,4,6-三甲基四氟硼酸盐(**X**)为反应物可实现下列转化:

(a) **X**,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{乙醚} \rightarrow$  **A**(91%);

(b) **X**,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$  **B**(95%);

(c) **X**,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , *t*-BuOK, *t*-BuOH  $\rightarrow$  **C**(77%);

(d) **X**,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$  **D**(100%)。

**Q** 写出产物 **A~D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[82]~[84]及[48], 并与 191/192 页内容比较。

[82] E. N. Marvel, T. Gosink, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3036.

[83] A. T. Balaban, C. D. Nenitzescu, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3566.

[84] K. Dimroth, K. H. Wolf, *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Vol. 3, Academic Press, New York **1964**.

### 问题 64

**P** 从吡啶(**X**)出发, 可以实现下列转化:

(a) **X**, 2,4-二硝基氯苯  $\rightarrow$  **A**;

(b) **A**,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$  **B**(橘黄);

(c) **B**,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$  **C**(红)  $\rightarrow$  **D**(盐, 无色)。

**Q** 写出产物 **A~D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[48]和 190 页。

## 问题 65

- P** 2-甲氧基-5,6-二氢-2H-吡喃-5-酮(X)参与下列转化:
- (a) X, 1-乙酰氧基丁二烯, 14d, r. t.  $\rightarrow$  A(80%);
- (b) A, 三乙胺  $\rightarrow$  B(99%);
- (c) B, Pd-C, 甲苯(溶剂), 2.5h, rfl.  $\rightarrow$  C(50%) + D(34%, 可分离出);
- (d) C,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , AcOH, 1h, rfl.  $\rightarrow$  E(63%);
- (e) E, 二环[2.2.1]-2,5-庚二烯(降冰片二烯), 三乙胺  $\rightarrow$  F(75%)。

**Q** 写出产物 A~F 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[85a], 并与 200 页和 265 页内容比较。进一步的信息可参阅文献[85b]。

[85a] P. G. Sammes, R. B. Whitby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 195.

[85b] A. R. Katritzky, N. Dennis, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 827; application in natural product synthesis; P. A. Wender, J. L. Mascarenas, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6267.

## 问题 66

- P** 以苯甲醛(X)为起始原料, 可以发生下列反应:
- (a) X, 苯乙酮(2 equiv.),  $\text{BF}_3$ -醚合物  $\rightarrow$  A(80%);
- (b) A,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{I}_2$   $\rightarrow$  B(70%);
- (c) B, *t*-BuOK, 二噁烷(溶剂)  $\rightarrow$  C(94%, Haller-Bauer-型裂解)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[86], 并与 185 页和 189 页内容比较。

[86] I. Francesconi, A. Patel, D. W. Boykin, *Synthesis* **1999**, 61.

## 问题 67

- P** 以 3-氯-1,3-二苯基-1-氧代丙烷(X)为起始原料, 下列反应可以依次发生:
- (a) X, 苄腈,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ (溶剂)  $\rightarrow$  A(64%);
- (b) A,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$   $\rightarrow$  B(82%);
- (c) B, 三苯甲基高氯酸盐, 乙腈(溶剂)  $\rightarrow$  C(86%);
- (d) C, 丙二腈,  $\text{Et}_3\text{N}$ (过量 10%),  $\text{CH}_3\text{CN}$ (溶剂)  $\rightarrow$  D(60%) + E(33%)。

注意: E,  $\Delta$   $\rightarrow$  D(100%)。

**Q** 写出产物 A~E 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[87]并且与 323/324 页内容比较。

[87] R. R. Schmidt, *Synthesis* **1972**, 333.

### 问题 68

**P** 以环戊烯(X)为起始原料, 下列反应可以发生:

(a) X, 苯基丙二醛,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂),  $h\nu \longrightarrow \text{A}$  (51%);

(b) A, 乙酰氯, 吡啶, 甲苯(溶剂)  $\longrightarrow \text{B}$  (73%)。

**Q** 写出产物 A/B 的结构式及其形成方式; 给出反应(a)的名称。

**S** 参阅文献[48]。

### 问题 69

**P** 1-苯基-1,3-二氧代丁烷(X)是实现下列转化的起始原料:

(a) X,  $\text{KNH}_2$  (2 equiv.), 液氨  $\longrightarrow \text{A}$  (中间体);

(b) A,  $\text{CO}_2$  (固体), 乙醚  $\longrightarrow \text{B}$  (58%, 2 步反应);

(c) B, 多聚磷酸,  $100^\circ\text{C}$ , 然后加  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{C}$  (98%)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[88]; 以丙酮酸乙酯为原料, 设计一条新的合成 C 的路线。

[88] C. R. Hauser, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6360.

### 问题 70

**P** 5-溴-2H-吡喃-2-酮(X)是下列反应的起始原料:

(a) X,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHSnMe}_3$ ,  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ , 甲苯(溶剂)  $\longrightarrow \text{A}$  (45%);

(b) A, 马来酸酐, 苯(溶剂), rfl.  $\longrightarrow \text{B}$  (48%)。

**Q** 写出产物 A/B 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[89a], 并且与 196 页内容比较。反应物 A 是由 5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮与 NBS 发生溴化作用后, 在三乙胺存在下脱去溴化氢制备得到的[89b]。

[89a] Z. Liu, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6693.

[89b] K. Afarinkia, G. H. Posner, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7839.

### 问题 71

**P** (邻羟基)苯乙酮可以在乙酸钠存在下与乙酸酐竞争性地反应得到两种

不同的含氧苯并杂环 **A** 和 **B**。

**Q** 讨论产物(**A/B**)的结构以及形成这些结构和可能中间体的机理。

**S** 这个反应已经广泛应用于 Kostanecky-Robinson 合成,且在 220 页讨论过。

## 问题 72

**P** (3,5-二甲氧基)苯基甲基酮在 0℃ 高氯酸存在下与乙酸酐反应,以 74% 的收率得到产物 **A**(高氯酸盐形式)。

**Q** 讨论 **A** 的结构以及它的形成方式。

**S** 参阅文献[90]并且与文献[91]内容比较。

[90] G. Bringmann, J. R. Jansen, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2116.

[91] B. K. Blount, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1933**, 555.

## 问题 73

**P** 通过下列反应以高收率得到相同的产物 **A**:

(a) 邻烯丙基苯甲酸,  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , THF;

(b) (邻-碘苯基)甲基酮,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 600 psi  $\text{CO}$ 。

**Q** 给出 **A** 的结构式以及它形成的机理。

**S** 参阅文献[92]并且与文献[93]内容比较。

[92] For reaction (a): D. E. Körte, L. S. Hegedus, R. K. Wirth, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1329; ref. [24], p 96 and 187.

For reaction (b): I. Shimoyama, J. Zang, G. Wu, E. -I. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 37, 2841.

[93] The same type of heterocyclization takes place with o-iodobenzoates and alkynes; H. -Y. Liao, C. -H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3711.

## 问题 74

**P** 完成下列反应:

(a) 邻-羟基苯甲醛, 苯乙酮, KOH, EtOH(溶剂)  $\longrightarrow$  **A**(56%);

(b) **A**, HCl,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , rfl.  $\longrightarrow$  **B**(90%)。

**Q** 写出产物 **A/B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[94]并且与 211/212 页内容比较。

- [94] R. J. W. Le Fevre, *J. Chem. Soc.* **1929**, 2771; D. D. Pratt, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1923**, 745.

## 问题 75

**P** 以邻-羟基- $\omega$ -甲酰基苯乙酮(X)为起始原料,可以实现下列反应:

- (a) X, 原甲酸乙酯, 乙酸  $\longrightarrow$  A(70%);  
 (b) A, 乙基乙烯基醚, A  $\longrightarrow$  B(76%);  
 (c) B,  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ /乙醇  $\longrightarrow$  C(49%)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式; B 的立体化学是怎样的?

**S** 参阅文献[95]并且与 220 页内容比较。

- [95] C. K. Ghosh, M. Tewari, A. Bhattacharyya, *Synthesis* **1983**, 614; C. K. Ghosh, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1437.

## 问题 76

**P** 完成下列反应:

- (a) 邻-羟基苯乙酮, 碳酸二乙酯, NaH, 甲苯(溶剂)  $\longrightarrow$  A(90%);  
 (b) A, 苯亚甲基丙酮,  $\text{H}_2\text{O}$   $\longrightarrow$  B(60%)。

**Q** 写出产物 A/B 的结构及其形成方式。

**S** 参阅文献[96]并且与 210 页内容比较。

- [96] R. C. Hayward, *J. Chem. Educ.* **1984**, 61, 87; cf. ref. [51], p 160.

## 问题 77

**P** 以 2-吡啶酮(X)为起始原料: 下列反应依次可以实现:

- (a) X, 发烟硫酸,  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$   $\longrightarrow$  A(72%);  
 (b) A,  $\text{PCl}_5$   $\longrightarrow$  B(80%);  
 (c) B, MeONa, MeOH, rfl.  $\longrightarrow$  C(90%);  
 (d) C,  $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , *t*-BuOK, DMSO, r. t.  $\longrightarrow$  D(87%) +  $\text{CH}_3\text{OH}$ 。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[97]并且与 230 页和 264 页内容比较。

- [97] S. Seko, K. Miyake, *Chem. Commun.* **1998**, 1519; A. G. Burton, P. J. Halls, A. R. Katritzky, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 24, 2211; H. L. Friedman et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1204.

## 问题 78

**P** 在 2M NaOH 溶液中, 3-氰基-1-甲基吡啶鎓盐碘化物(X)与甲胺盐酸盐加热反应, 以 60% 的收率得到 2-甲氨基-3-吡啶甲醛(A)。

**Q** 用合理的机理解释  $X \rightarrow A$  的转化以及中间体的形成过程。

**S** 参阅文献[98]并且与 235 页内容比较。

[98] J. H. Blanch, K. Fretheim, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1892.

## 问题 79

**P** 以 4-氨基吡啶(X)为起始原料, 下列反应依次可以实现:

(a) X, 碳酸二叔丁基酯  $\rightarrow$  A(80%);

(b) A, *n*-BuLi(2 equiv.), THF,  $-30^{\circ}\text{C} \rightarrow$  B(in situ);

(c) B,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $-70^{\circ}\text{C} \rightarrow$  C(54%, 2 步反应);

(d) C, *t*-BuLi(2 equiv.), THF,  $-30^{\circ}\text{C}$ ; 然后 DMF  $\rightarrow$  D;

(e) D, 6 M HCl/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $+50^{\circ}\text{C} \rightarrow$  E(79%, 2 步反应)。

**Q** 写出产物 A~E 的结构式及其形成方式; 请给出 E 的系统命名。

**S** 参阅文献[99]并且与 235 页和 238 页内容比较。

[99] D. Hands, B. Bishop, M. Cameron, J. S. Edwards, L. F. Cottrell, S. H. B. Wright, *Synthesis* **1996**, 877.

## 问题 80

**P** 在下列反应中, 吡啶(X)是起始原料:

(a) X, 苯甲醛, 苯甲酰氯  $\rightarrow$  A(78%);

(b) A, KOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow$  B;

(c) B, 异丙胺, 苯(溶剂),  $0^{\circ}\text{C} \rightarrow$  C(62%, 2 步反应) + D。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[100]并且与 236/237 页内容比较。

[100] D. Reinehr, T. Winkler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1981**, 20, 881.

## 问题 81

**P** 在室温条件下, 吡啶-1-氧化物与 *N,N*-二甲基甲酰氯以及三甲硅基氰化物在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中反应, 得到产物 A, 收率 94%, 且不含有氧。

**Q** 给出 A 的结构以及它的形成机理。

**S** 参阅文献[101]并且与 241/242 页内容比较。

[101] W. K. Five, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1375; H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, *Synthesis* **1983**, 316.

## 问题 82

**P** 以苯乙醛(X)为起始原料, 下列反应可以实现:

(a) X, 乙酰乙酸乙酯, 浓  $\text{NH}_3$ , EtOH(溶剂)  $\longrightarrow$  A(71%);

(b) A, 硫磺(元素)  $\longrightarrow$  B(70%);

(c) A,  $\text{NaNO}_2$ , HOAc  $\longrightarrow$  C(95%)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式、形成方式以及反应(c)的副产物。

**S** 参阅文献[102a]并且与[102b]中有针对性的例子比较。

[102a] B. Loev, K. M. Snader, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1914; cf. ref. [48].

[102b] C. Seoane, M. Suárez et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 235.

## 问题 83

**P** 完成下列反应:

(a) (±)-丙氨酸乙酯盐酸盐, 草酸二乙酯,  $\text{Et}_3\text{N}$ , EtOH  $\longrightarrow$  A(90%);

(b) A,  $\text{COCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$  (1:2), 氯仿  $\longrightarrow$  B(70%);

(c) B, 2-异丙基-4,7-二氢-1,3-二氧环庚烯(X), A  $\longrightarrow$  C(66%, 杂双环)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式; 并写出反应(c)的机理以及化合物 C 的系统命名。

**S** 参阅文献[103]并且与 107 页和 109 页内容比较。

[103] L. Maeda et al., *Bull. Soc. Chem. Jap.* **1969**, 42, 1435; R. Lakhan, B. Ternai, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, 77, 99; D. L. Boger, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869.

## 问题 84

**P** 乙硫异烟胺(X, 见 260 页)用作安癆药。它的前体 C 可通过下列步骤得到:

(a) 草酸二乙酯, 甲基乙基酮,  $t\text{-BuOK}$ , 乙醚  $\longrightarrow$  A(66%);

(b) A, 氰基乙酰胺, 哌啶, EtOH(溶剂)  $\longrightarrow$  B(60%);

(c) B, 浓 HCl  $\longrightarrow$  C(81%)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式; 这些反应的名称是什么? 如何

从前体 C 进一步转化为 X?

**S** 参阅文献[51]、133/134 页, 并且与 267 页内容比较。

### 问题 85

**P** 以间-氯苯胺(X)为起始原料, 依次进行下列反应:

- (a) X, 乙氧亚甲基丙二酸二乙酯,  $100^{\circ}\text{C} \longrightarrow \text{A}$ ;
- (b) A,  $250^{\circ}\text{C} \longrightarrow \text{B}$  (85%, 2 步反应);
- (c) B, NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 然后加入 HCl  $\longrightarrow \text{C}$  (90%);
- (d) C,  $250 \sim 270^{\circ}\text{C} \longrightarrow \text{D}$  (70%);
- (e) D,  $\text{POCl}_3, \Delta \longrightarrow \text{E}$  (90%);
- (f) E,  $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{A} \longrightarrow \text{F}$  (90%)。

**Q** 写出产物 A~F 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[104]并且与 281 页和 286 页内容比较。化合物 F 用作抗疟药。

[104] *Org. Synth. Coll. Vol. III*, 272; for comparison see; A. R. Surrey, H. F. Hammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 113.

### 问题 86

**P** 作为 Friedländer 合成法的最新改进, 是以间甲氧基-N-(2,2-二甲基丙酰基)苯胺(X)为起始原料, 经下列反应“一锅煮”实现的:

- (a) X, *sec*-BuLi (2 equiv.), THF,  $0^{\circ}\text{C} \longrightarrow \text{A}$  (中间体);
- (b) A, DMF (1 equiv.),  $0^{\circ}\text{C} \longrightarrow \text{B}$  (中间体);
- (c) B, 3-戊酮, N-三甲硅基-N-二甲硅基甲胺钾,  $0^{\circ}\text{C}$ ; 然后  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{C}$  (82%)。

**Q** 写出产物 A~C 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[105], 并且与 279 页内容比较。

[105] J. I. Ubeda, M. Villacampa, C. Avendano, *Synlett* **1997**, 285.

### 问题 87

**P** 以邻碘代乙酰苯胺(X)为起始原料, 下列反应可以实现:

- (a) X, 3,3-二乙氧基-1-丙炔,  $\text{Et}_2\text{NH}$ , CuI (催化剂),  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (催化剂), DMF (溶剂)  $\longrightarrow \text{A}$  (85%);
- (b) A, 碘代苯,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , HCOOK, DMF (溶剂)  $\longrightarrow \text{B}$  (75%) + C (4%);

(c) **B**,  $\text{TosOH}$ ,  $\text{EtOH}$ (溶剂)  $\longrightarrow$  **D**(89%)。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式; 请详细描述反应(a)和(b)的机理。

**S** 参阅文献[106]并且与 278 页内容比较。

[106] S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. Moro, P. Pace, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10225; for comparison see; S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **1999**, 4, 401.

### 问题 88

**P** 异喹啉与  $\text{CH}_3\text{I}$  反应得到产物 **A**。由 **A** 可以实现下列转化:

(a) **A**,  $\text{LiAlH}_4$ , 乙醚(溶剂)  $\longrightarrow$  **B**(70%);

(b) **A**,  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , 乙醚(溶剂)  $\longrightarrow$  **C**(86%);

(c) **A**,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 然后加入  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$   $\longrightarrow$  **D**(70%)。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式; 并给出 **A** 的系统命名。

**S** 参阅文献[107]并且与 236 页、287 页和 291 页的内容比较。

[107] W. J. Gensler, K. T. Shamasundar, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 123.

### 问题 89

**P** 含有八氢异喹啉结构的氮杂多环类化合物的合成, 可通过下列反应实现:

(a) 异喹啉,  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$   $\longrightarrow$  **A**(70%);

(b) **A**,  $\text{KNH}_2$ , 液  $\text{NH}_3$ ; 然后  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{I}$   $\longrightarrow$  **B**(56%);

(c) **B**,  $\text{CH}_3\text{I}$ , 乙醚(溶剂)  $\longrightarrow$  **C**(70%);

(d) **C**,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$   $\longrightarrow$  **D**(80%)。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[108], 并且与 236 页、247 页和 291 页内容比较。

[108] G. L. Patrick, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1995**, 1273.

### 问题 90

**P** 以  $\beta$ -(3,4-二甲氧基苄基)乙胺(**X**)为起始原料, 经下列反应可合成天然产物(±)-卡乃京(**E**):

(a) **X**,  $\text{HCOOH}$ ,  $\Delta$   $\longrightarrow$  **A**(80%);

(b) **A**,  $\text{POCl}_3$   $\longrightarrow$  **B**(80%);

(c) **B**,  $\text{ClCOOEt} \longrightarrow \text{C}$ ;

(d) **C**,  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , 乙醚(溶剂)  $\longrightarrow \text{D}$ (58%, 2步反应);

(e) **D**,  $\text{LiAlH}_4$ , 乙醚(溶剂)  $\longrightarrow \text{E}$ (93%)。

**Q** 写出产物 **A**~**E** 的结构式及其形成方式; 并给出 **E** 的系统命名。

**S** 参阅文献[109], 并且与 289 页和 293 页内容比较。

[109] A. P. Venkov, S. M. Statkova-Abeghe, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1824.

### 问题 91

**P** *N*-(2-碘代苯亚甲基)-叔丁胺与苯乙炔反应: (a)  $55^\circ\text{C}$ , 在  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuI}$  和  $\text{Et}_3\text{N}$  存在下反应; 然后(b)  $100^\circ\text{C}$  时与  $\text{CuI}$  在 DMF 中反应。常规后处理, 以 91% 的收率分离得到产物 **A**。

**Q** 产物 **A** 的结构是什么? 请详细描述反应(a)和(b)的机理。

**S** 参阅文献[110] 并且与文献中其他一些 Pd 参与的杂环化反应比较。

[110] K. R. Roesch, R. C. Larock, *Org. Lett.* **1999**, 7, 553.

### 问题 92

**P** 完成下列反应:

(a) 1,3-二苯基异苯并呋喃, 3-溴吡啶,  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NLi}$ , THF(溶剂),  $-15^\circ\text{C}$  至回流  $\longrightarrow \text{A}$ (60%);

(b) **A**,  $\text{LiAlH}_4$ , 乙醚(溶剂)  $\longrightarrow \text{B}$ (60%)。

**Q** 写出产物 **A**/**B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[111]并且与 56 页内容和问题 12 比较。

[111] C. Bozzo, M. D. Pujol, *Synlett* **2000**, 4, 550; *Heterocycl. Commun.* **1996**, 2, 163.

### 问题 93

**P** 以 3-溴吡啶(**X**)为起始原料, 可依次实现下列反应:

(a) **X**, LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; DMF,  $-78^\circ\text{C}$  到 r. t.; 然后加入  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{A}$  (92%);

(b) **A**, 苯乙炔,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, r. t.  $\longrightarrow \text{B}$ (67%);

(c) **B**,  $\text{NH}_3$ , EtOH(溶剂),  $80^\circ\text{C} \longrightarrow \text{C}$ (83%);

(d) **B**, 盐酸羟胺, AcOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , r. t.  $\longrightarrow \text{D}$ (97%);

(e) **D**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{EtOH}$  (溶剂),  $80^\circ\text{C} \rightarrow \text{E}$  (80%)。

**Q** 写出产物 **A**~**E** 的结构式及其形成方式; 并给出 **C** 的系统命名。

**S** 参阅文献[112]并且与 234 页内容比较。

[112] A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Synthesis* **1999**, 306.

#### 问题 94

**P** 通过与醋酸铵/ $\text{Na}[\text{H}_3\text{BCN}]$  的还原氨化作用以及分子内的 Michael 加成反应, 7-氧代-2-辛烯酸甲酯(**X**,  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_3$ ) 可以转化成相应的 2,6-二取代哌啶衍生物(**A**)。有趣的是, (*E*)-**X** 只给出顺式-2,6-二取代的 **A**; 而(*Z*) **X** 只给出反式产物。

**Q** 请解释这种哌啶衍生物形成过程中的立体化学结果。

**S** 参阅文献[113]。

[113] M. G. Banwell, C. T. Bui, H. T. T. Pham, G. W. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, 967.

#### 问题 95

**P** 完成下列反应:

(a) (*R*)-*N*-Boc-(*N*-烯丙基)-(C-烯丙基)甘氨酸甲酯,  $(\text{Boc})_2\text{O} \rightarrow \text{A}$  (85%);

(b) **A**, 亚烷基钨催化剂<sup>[114]</sup>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂),  $\text{rfl.} \rightarrow \text{B}$  (93%);

(c) **B**,  $\text{CF}_3\text{COOH} \rightarrow \text{C}$  (90%)。

**Q** 写出产物 **A**~**C** 的结构及其形成方式; 反应(b)的名称是什么?

**S** 参阅文献[115]并且与 406 页内容比较。

[114] R. H. Grubbs et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039. for comparison see the PAUSON-KHAND cyclization of *N*-allyl-propargylglycine ester; G. L. Bolton, J. C. Hodges, J. R. Rubin, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6611.

[115] F. P. J. T. Rutjes, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 677.

#### 问题 96

**P** 生物碱, (–)-pseudoconhydrine[(–)-**G**], 是以(*S*)-脯氨酸(**X**)为起始原料, 经下列反应合成的:

(a) **X**, 苯甲酰氯,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{A}$ ;

- (b) **A**,  $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{CH}_3\text{I} \longrightarrow \text{B}$  (88%, 2 步反应);
- (c) **B**, 在  $[\text{Et}_4\text{N}]\text{OTos}$  存在下,  $\text{CH}_3\text{OH}$  中阳极氧化  $\longrightarrow \text{C}$  (95%, 2 个非对映体 1:1);
- (d) **C**,  $n\text{-PrMgBr}, (\text{Me}_2\text{S})\text{CuBr}, \text{BF}_3 \cdot \text{醚合物}, \text{乙醚}(\text{溶剂}) \longrightarrow \text{D}$  (86%, 2 个非对映体 9:1, 不可分的);
- (e) **D**,  $\text{LiAlH}_4, \text{THF}(\text{溶剂}) \longrightarrow \text{E}$  (96%, 2 个非对映体 9:1, 可分的);
- (f)  $(-)\text{-E}, \text{CF}_3\text{COOH}$ ; 然后加入  $\text{Et}_3\text{N}$ , 随之加入  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow (-)\text{-F}$  (57%);
- (g)  $(-)\text{-F}, \text{H}_2, \text{Pd}(\text{OH})_2 \longrightarrow (-)\text{-G}$  (60%)。

**Q** 写出产物 **A**~**G** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[116]。

[116] J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *Synlett* . 1997, 905.

### 问题 97

**P** 最新研究表明, 1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物可以  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOEt}(\text{X})$  为起始原料, 经下列反应合成:

- (a) **X**, 3-溴丙炔,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 乙腈(溶剂)  $\longrightarrow \text{A}$  (86%);
- (b) **A**,  $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{HCl}$ , 乙醚  $\longrightarrow \text{B}$  (88%);
- (c) **B**,  $\text{TosCl}, \text{Et}_3\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂)  $\longrightarrow \text{C}$  (78%);
- (d) **C**, 烯丙基溴,  $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{CH}_3\text{CN}$  (溶剂)  $\longrightarrow \text{D}$  (98%);
- (e) **D**, Grubbs 催化剂<sup>[117]</sup>, 甲苯, *rfl.*  $\longrightarrow \text{E}$  (70%);
- (f) **E**, 丁炔二酸二甲酯; 然后 DDQ  $\longrightarrow \text{F}$  (85%)。

**Q** 写出产物 **A**~**F** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[118] 并且与问题 95 比较。另外一些有关 1,2,3,4-四氢异喹啉的进展请参阅文献[119]。

[117] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* 1998, 54, 4413.

[118] S. Kotha, N. Sreenivasachary, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 2000, 503.

[119] S. Kotha, N. Sreenivasachary, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 1413.

### 问题 98

**P** 以靛红为起始原料, 经下列步骤可合成局部麻醉剂辛夫卡因(**E**) (见

108 页):

- (a) 靛红,  $\text{Ac}_2\text{O} \longrightarrow \text{A}(80\%)$ ;
- (b)  $\text{A}, \text{NaOH}, \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{B}(80\%)$ ;
- (c)  $\text{B}, \text{PCl}_5 \longrightarrow \text{C}(100\%)$ ;
- (d)  $\text{C}, \text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{H}_2\text{O}/\text{苯} \longrightarrow \text{D}(99\%)$ ;
- (e)  $\text{D}, n\text{-BuONa}, n\text{-BuOH} \longrightarrow \text{E}(94\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~E 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[51], 146 页。

#### 问题 99

**P** 以 3,4,5-三甲氧基苯甲酸甲酯(X)为起始原料, 经下列步骤可合成化学治疗剂甲氧苄啶:

- (a)  $\text{X}, \text{H}_3\text{C-SO-CH}_3, \text{NaNH}_2 \longrightarrow \text{A}(79\%)$ ;
- (b)  $\text{A}, \text{NaBH}_4, \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH} \longrightarrow \text{B}(96\%)$ ;
- (c)  $\text{B}, \beta\text{-苯胺基丙腈}, t\text{-BuOK}, \text{DMSO} \longrightarrow \text{C}(63\%)$ ;
- (d)  $\text{C}, \text{硝酸胍}, \text{MeONa}, \text{MeOH} \longrightarrow \text{D}(93\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式; 并给出反应(c)的作用机理。

**S** 参阅文献[51], 150/151 页。

#### 问题 100

**P** 下列反应中  $N, N'$ -二甲基脲(X)为起始原料:

- (a)  $\text{X}, \text{氰基乙酸}, \text{Ac}_2\text{O} \longrightarrow \text{A}(83\%)$ ;
- (b)  $\text{A}, \text{KOAc}, \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{B}(84\%)$ ;
- (c)  $\text{B}, \text{NaNO}_2, \text{HCOOH}$ ; 然后加入  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 再加入甲酰胺,  $\text{A} \longrightarrow \text{C}$  (55%);
- (d)  $\text{C}, \text{EtONa}, \text{EtOH}$ ; 然后加入  $\text{CH}_3\text{I} \longrightarrow \text{D}(80\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式; 给出(c)和(d)的系统命名。

**S** 参阅文献[51], 175 页。反应(b)中关于杂环形成的原理请参阅文献[120] 中的例子。

[120] M. Butter, *J. Heterocycl Chem.* **1992**, 29, 1369.

#### 问题 101

**P**  $N$ -氰基亚氨基乙酸甲酯[X,  $(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)\text{C}=\text{N-CN}$ ]作为起始原料

可依次发生下列反应:

- (a)  $\text{X}, \text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CN}\text{-盐酸盐}, \text{Et}_3\text{N}, \text{EtOH} \longrightarrow \text{A}(68\%)$ ;
- (b)  $\text{A}, \text{NaOEt}, \text{EtOH} \longrightarrow \text{B}(79\%)$ ;
- (c)  $\text{B}, \text{H}_2, \text{Pd/C}, \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{C}(80\%)$ ;
- (d)  $\text{C}, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}, \text{HCl}(\text{气}), \text{二噁烷}; \text{然后加入 } \text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3 \longrightarrow \text{D}(64\%)$ ;
- (e)  $\text{C}, \text{丙二腈}, \text{MeONa}, \text{MeOH}; \text{然后加入 } \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{E}(80\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~E 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[121/122]并且与 351 页内容比较。

[121] F. Perandones, J. L. Soto, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 107; **1997**, 34, 1459.

[122] A. Edenhofer, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 2192.

## 问题 102

**P** 苯基乙二醛单肟(X,  $\text{PhCOCH}=\text{NOH}$ )参与下列转化:

- (a)  $\text{X}, \text{氨基脲盐酸盐}, \text{NaOAc}, \text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}, 50^\circ\text{C} \longrightarrow \text{A}(70\%)$ ;
- (b)  $\text{A}, 5\% \text{HCl}/\text{H}_2\text{O}, \text{rfl.} \longrightarrow \text{B}(56\%)$ ;
- (c)  $\text{B}, \text{DMF}, \text{POCl}_3, \text{CHCl}_3, \text{rfl.} \longrightarrow \text{C}(47\%)$ ;
- (d)  $\text{C}, \text{苯乙腈}, t\text{-BuOK}, N, N\text{-二甲基乙酰胺}; \text{然后加入 } \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{D}(86\%)$ ;
- (e)  $\text{D}, \text{NH}_3, \text{丙酮}/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{E}(95\%)$ 。

**Q** 写出产物 A~E 的结构式及其形成方式; 并给出反应(d)和(e)的作用机理。

**S** 参阅文献[123]。有关机理请参阅 359 页。

[123] A. Rykowski, E. Wolinska, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5795; R. I. Trust, J. D. Albright, F. M. Lovall, N. A. Perkinson, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 1393.

## 问题 103

**P** 最近对氮杂吗啉类化合物的研究表明, 以吡咯-2-甲醛(X)为起始原料可依次实现下列反应:

- (a)  $\text{X}, \text{TosMIC}, \text{DBU}, \text{THF} \longrightarrow \text{A}(82\%)$ ;
- (b)  $\text{A}, \text{Na-Hg}, \text{Na}_2\text{HPO}_4, \text{THF}/\text{MeOH} \longrightarrow \text{B}(51\%)$ ;

- (c) **B**, 苯甲酰甲基溴, 丙酮(溶剂)  $\longrightarrow$  **C**(78%);  
 (d) **C**,  $K_2CO_3$ , 乙腈(溶剂); 然后丙烯腈  $\longrightarrow$  **D**(62%);  
 (e) **D**, DDQ(2 equiv.),  $CH_2Cl_2 \longrightarrow$  **E**(95%)。

**Q** 写出产物 **A**~**D** 的结构式及其形成方式; 并给出化合物 **E** 的系统命名。

**S** 参阅文献[124]并且与 107 页和 240 页内容比较。

- [124] J. M. Minguez, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, O. Castano, J. L. Andres, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7788. Compare the application of reaction (d) in: J. Zhou, Y. Hu, H. Hu, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3397.

#### 问题 104

**P** 在下列反应中巴比妥酸(**X**)为起始原料:

- (a) **X**,  $POCl_3$ (过量), DMF; 然后加入  $H_2O \longrightarrow$  **A**(55%);  
 (b) **A**,  $N_2H_4$ (无水), 2-甲氧基乙醇  $\longrightarrow$  **B**(79%);  
 (c) **B**, 苯甲醛, DMF  $\longrightarrow$  **C**(85%);  
 (d) **C**, 70%  $HNO_3$ , DMF  $\longrightarrow$  **D**(85%);  
 (e) **D**,  $POCl_3$ , rfl.  $\longrightarrow$  **E**(80%);  
 (f) **E**, 硫脲, *sec*-BuOH  $\longrightarrow$  **F**(81%)。

**Q** 写出产物 **A**~**F** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[125]。

- [125] T. Nagamatsu, T. Fujita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 1461; F. Yoneda, Y. Sakuma, S. Mizumoto, R. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, 1805.

#### 问题 105

**P** 从乙腈(**X**)出发, 下列反应可依次进行:

- (a) **X**, 苯甲酸乙酯,  $EtONa$ ,  $EtOH \longrightarrow$  **A**(65%);  
 (b) **A**,  $CH_3NHNH_2$ ,  $EtOH$ , rfl.  $\longrightarrow$  **B**(60%);  
 (c) **B**, 2,4,6-三(乙氧羰基)-1,3,5-三嗪(**Y**), DMF, **A**  $\longrightarrow$  **C**(70%) +  $NC-COOEt + NH_3$ 。

**Q** 写出产物 **A**~**C** 的结构式及其形成方式; 并阐明反应(c)的机理及中间体。

**S** 参阅文献[126], 并且将 **Y** 的异常反应活性与 388 页内容比较。

[126] Q. Dang, B. S. Brown, M. D. Erion, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5204.

### 问题 106

**P** 新颖的三组分一锅煮合成二嗪的方法是：先由 4-碘代硝基苯(A)与 1-苯基丙炔-1-醇(B) 在 THF 中以及  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ , CuI 和  $\text{Et}_3\text{N}$  存在下反应，然后再与 4-溴苯基脒盐酸盐(C)作用。通过闪式柱分离以 56% 的收率得到产物 F，产物的形成可能经过了下列步骤：

- (a)  $\text{A} + \text{B} \longrightarrow \text{D}$ ;
- (b)  $\text{D} \longrightarrow \text{E}$  (异构化);
- (c)  $\text{E} + \text{C} \longrightarrow \text{F}$ .

**Q** 写出产物 D/E/F 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[127]。反应(c)还发生了脱氢作用。与文献[128] 比较。

[127] T. J. J. Müller, R. Braun, M. Ansorge, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1967.

[128] T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1253.

### 问题 107

**P** 从 1,2-二氨基苯(X)出发，可依次进行下列反应：

- (a) X, 邻氨基苯甲酸, 多聚磷酸  $\longrightarrow$  A(72%);
- (b) A,  $\text{CS}_2$ , KOH, MeOH, rfl., 微波辐射  $\longrightarrow$  B(95%);
- (c) B,  $\text{CH}_3\text{I}$ , NaH, DMF(溶剂), r. t.  $\longrightarrow$  C(95%);
- (d) C, 邻氨基苯甲酸, 石墨, 微波辐射  $\longrightarrow$  D(95%)。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[129]并且与 143 页内容比较。

[129] T. Besson et al., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5857.

### 问题 108

**P** 以靛红酸酐(X, 见 322 页) 作为起始原料依次进行下列反应：

- (a) X,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow$  A(80%);
- (b) A, 3-氯丙酰氯, 二噁烷(溶剂)  $\longrightarrow$  B(77%);
- (c) B,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} \longrightarrow$  C(100%);
- (d) C, 哌啶, AcOH/MeOH  $\longrightarrow$  D(100%)。

**Q** 写出产物 A~D 的结构式及其形成方式。

**[S]** 参阅文献[130], 并且与 371 页内容比较。

[130] A. Witt, I. Bergman, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7245.

### 问题 109

**[P]** 在研究二噻类化合物在非线性光学方面的潜在应用过程中, 应用下列反应合成化合物 **H**:

(a) 邻碘代苯胺, 三甲硅基乙炔,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N} \longrightarrow \text{A}$  (95%);

(b) **A**,  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 然后加热  $\longrightarrow \text{B}$  (73%);

(c) **B**,  $\text{POCl}_3 \longrightarrow \text{C}$  (77%);

(d) **C**, (4-甲氧基苯基)硼酸,  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DME}/\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{D}$  (86%);

(e) **D**,  $\text{LDA}$ ; 然后加入  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl} \longrightarrow \text{E}$  (67%);

(f) **E**,  $\text{LiTMP}$ ; 然后加入  $\text{I}_2 \longrightarrow \text{F}$  (72%);

(g) **F**, (3-硝基苯基)硼酸,  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 甲苯/ $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{G}$  (72%);

(h) **G**,  $\text{TBAF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF} \longrightarrow \text{H}$  (76%)。

**[Q]** 写出产物 **A**~**H** 的结构式及其形成方式。

**[S]** 参阅文献[131], 并且与 235 页、372 页内容比较, 参阅第 6 章中的文献[180]。

[131] V. Gautheron Chapoulaud, N. Pie, A. Turck, G. Queguiner, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5499.

### 问题 110

**[P]** 氯硝安定(**E**)是临床上使用的抗惊厥药物。它的合成路线如下所示:

(a) 2-氯-2'-硝基二苯甲酮,  $\text{H}_2$ , Raney  $\text{Ni} \longrightarrow \text{A}$ ;

(b) **A**,  $\text{BrCH}_2\text{COBr} \longrightarrow \text{B}$ ;

(c) **B**, 液氨  $\longrightarrow \text{C}$ ;

(d) **C**, 吡啶  $\longrightarrow \text{D}$ ;

(e) **D**,  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow \text{E}$ 。

**[Q]** 写出生成物 **A**~**E** 的结构式及形成方式, 用系统命名法命名产物 **E**。

**[S]** 参阅文献[132], 并与 411 页中内容比较。

[132] L. H. Sternbach et al., *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 261.

## 问题 111

**P** 氯噁唑仑(B) 是一类苯并二氮杂草类镇静药, 可通过以下两步反应制备:

- (a) 2-氨基-2',5-二氯二苯甲酮,  $\text{BrCH}_2\text{COCl} \longrightarrow \text{A}$ ;  
 (b) **A**, 乙醇胺,  $\text{CH}_3\text{COONa} \longrightarrow \text{B}$  (三环结构的化合物)。

**Q** 写出生成物 **A/B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[133], 并与问题 110 比较。

[133] E. Schulte, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1975**, 775, 1253 and 1828.

## 问题 112

**P** 氯氮平(E, 见 411 页) 是临床上使用的精神抑制药物。它是以 4-氯-2-硝基苯胺(X) 为起始原料, 经过下列反应制备的:

- (a) **X**, 2-氯苯甲酸甲酯,  $\text{Cu} \longrightarrow \text{A}$ ;  
 (b) **A**, 1-甲基哌嗪,  $\triangle \longrightarrow \text{B}$ ;  
 (c) **B**,  $\text{H}_2$ , Raney Ni  $\longrightarrow \text{C}$ ;  
 (d) **C**,  $\text{POCl}_3 \longrightarrow \text{D}$ 。

**Q** 写出生成物 **A~D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[134], 并与问题 110 比较。

[134] F. Hunzicker et al., *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1588.

## 问题 113

**P** 杂双环化合物 **D** 是经过下列反应合成的:

- (a) (*N*-氰基)乙酰亚氨酸甲酯, ( $\omega$ -甲氨基)苯乙酮盐酸盐, 三乙胺  $\longrightarrow \text{A}$  (51%);  
 (b) **A**,  $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH} \longrightarrow \text{B}$  (85%);  
 (c) **B**,  $\text{BrCH}_2\text{COBr}$ , 苯(溶剂)  $\longrightarrow \text{C}$  (77%);  
 (d) **C**,  $\text{NH}_3 \longrightarrow \text{D}$  (57%)。

**Q** 写出生成物 **A~D** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[122], 并与问题 101 和问题 110 进行比较。

## 问题 114

**P** 完成下列反应:

- (a) 二氨基顺丁烯二腈, 原甲酸三乙酯  $\longrightarrow \text{A}$  (80%);

- (b) **A**, 水合肼, 二噁烷(溶剂), r. t.  $\longrightarrow$  **B**(100%);  
 (c) **B**, 醋酸酐, 乙腈(溶剂), r. t.  $\longrightarrow$  **C**(83%);  
 (d) **C**, KOH,  $H_2O \longrightarrow$  **D**(79%);  
 (e) **D**,  $NaNO_2$ , AcOH/ $H_2O \longrightarrow$  **E**(94%, 含一个叠氮基团);  
 (f) **E**,  $CH_3COCH_2COOCH_3$ ,  $K_2CO_3$ , DMSO/EtOH(溶剂)  $\longrightarrow$  **F**(68%, 盐, 杂二环);  
 (g) **F**, HCl, THF  $\longrightarrow$  **G**(58%, 含两个直接相连的杂环)。

**Q** 写出生成物 **A**~**G** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[135]和[136]。

[135] M. J. Alves, B. L. Booth, A. P. Freitas, M. F. J. R. P. Proenca, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1992**, 913.

[136] A. P. Freitas, M. F. J. R. P. Proenca, B. L. Booth, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 457.

#### 问题 115

**P** 在硫酸存在下, 1,2-二氨基-4-甲基苯与 2 倍量的 4-硝基苯乙酮在甲醇中反应, 以 89% 的总产率得到两个异构体 **A**/**B** 的混合物, 它们的比例为 77 : 23。

**Q** 写出生成物 **A** 和 **B** 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[137], 并与文献[138]比较。

[137] B. Insuasty, R. Ahonia, J. Quiroga, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 229.

[138] B. Insuasty, M. Ramos, J. Quiroga, A. Sanchez, M. Nogueras, N. Hanöld, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 37, 61.

#### 问题 116

**P** 以 4-甲基吡啶(**X**)为起始原料完成下列反应:

- (a) **X**, 5-溴-3-甲基戊-1,3 二烯  $\longrightarrow$  **A**(100%);  
 (b) **A**,  $t$ -BuOK, THF/ $CH_3CN$ ,  $\Delta \longrightarrow$  **B**(63%)。

**Q** 写出生成物 **A** 和 **B** 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[139]。

[139] K. Marx, W. Eberbach, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14687.

## 问题 117

**P** 完成下列反应:

(a) 4-甲氧基苯甲醛, 氯乙酸乙酯,  $t\text{-BuOK}$ ,  $t\text{-BuOH}$  (溶剂)  $\longrightarrow$  **A** (60%);

(b) **A**, 2-氨基硫酚, 甲苯 (溶剂), 微波 (390W), 20min  $\longrightarrow$  **B** (75%, 顺式/反式=9:1)。

注意: 当反应 (b) 以乙酸为溶剂时, 微波 490W 下反应 10min, 得到 84% 的收率, 而顺式/反式的比例变成了 1:9。

**Q** 写出生成物 **A** 和 **B** 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[140]。化合物 **B** 是制备钙离子通道阻断剂地尔硫草的重要中间体。

[140] J. Alvarez-Builla et al., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6413.

## 问题 118

**P** 糠醛与偶氮二甲酸乙酯 ( $\text{EtOOC}-\text{N}=\text{N}-\text{COOEt}$ ) 在  $100^\circ\text{C}$  下反应生成产物 **A**, 收率为 40%。通过光谱数据发现该化合物具有 *N*-取代-6,7-二氮杂-8-氧杂二环[3.2.1]辛烷-3-烯-2-酮的结构。

**Q** 写出生成物 **A** 的结构式及形成机理。

**S** 参阅文献[141]。

[141] J. Sepulveda-Arquez et al., *Tetrahedron* **1997**, 53, 9313.

## 问题 119

**P** 以 1,2-二溴环己烷-1-烯 (**X**) 为起始原料完成下列反应:

(a) **X**, 丙烯酸叔丁酯 (2 equiv.),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF (溶剂),  $90\sim 100^\circ\text{C} \longrightarrow$  **A** (57%);

(b) **A**,  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂)  $\longrightarrow$  **B** (74%);

(c) **B**, 二噁烷 (溶剂),  $80^\circ\text{C} \longrightarrow$  **C** (83%)。

**Q** 写出生成物 **A**~**C** 的结构式及形成方式; **A**~**C** 的立体化学如何?

**S** 参阅文献[142] 和[143]。

[142] A. de Meijere et al., *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1521.

[143] A. de Meijere et al., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3806.

## 问题 120

**P** 以 2-氯吡啶 (**X**) 为起始原料可发生下列反应:

- (a) **X**, LiTMP, THF(溶剂),  $-60 \sim -70^\circ\text{C}$ ; 然后加入 *N*-甲酰基哌啶,  $-60^\circ\text{C} \sim \text{r. t.}$ ; 然后再加入  $\text{NH}_4\text{Cl}, \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{A}(65\%)$ ;  
 (b) **A**, 苄胺,  $\text{H}^+$ (催化剂),  $\Delta \longrightarrow \text{B}(100\%)$ ;  
 (c) **B**, LDA, THF(溶剂),  $-78^\circ\text{C}$ ; 然后加入硫代苯甲酸乙酯( $\text{Ph-CS-OEt}$ ),  $-78^\circ\text{C} \sim \text{r. t.}$ ; 然后回流 2h  $\longrightarrow \text{C}(65\%)$ 。

**Q** 写出生成物 **A**~**C** 的结构式及形成方式; 并给出化合物 **C** 的系统命名。

**S** 参阅文献[144] 和 235 页。

[144] A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudeon, C. Simion, *Synthesis* **1996**, 986.

### 问题 121

**P** 以丁二酸(**X**)为起始原料可通过下列反应制备化合物 **D** 和 **E**:

- (a) **X**, 丙酰氯,  $\text{AlCl}_3, \text{CH}_3\text{NO}_2$ (溶剂)  $\longrightarrow \text{A}(75\%)$ ;  
 (b) **A**,  $\text{CH}_3\text{I}, \text{MeONa}, \text{MeOH} \longrightarrow \text{B}(85\%)$ ;  
 (c) **B**,  $h\nu/300\text{nm}$ , 苯(溶剂), 苯甲酮(引发剂)  $\longrightarrow \text{C}(92\%)$ ;  
 (d) **C**, 肼水合物,  $\text{EtOH}$ , 回流  $\longrightarrow \text{D}(93\%)$ ;  
 (e) **C**,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{EtOH}$ , 回流  $\longrightarrow \text{E}(79\%)$ 。

**Q** 写出生成物 **A**~**C** 的结构式及形成方式; 并给出反应(c)的机理及化合物 **D**/**E** 的系统命名。

**S** 参阅文献[145] 和[146]。

[145] H. Schick, G. Lehmann, G. Hilgetag, *Chem. Ber.* **1969**, 702, 3238.

[146] R. S. Reddy, K. Saravanan, P. Kumar, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6553.

### 问题 122

**P** 完成下列反应:

- (a) *N*-乙基-对苯甲磺酰胺,  $n\text{-BuLi}$ (2 equiv.), THF(溶剂),  $0^\circ\text{C}$  至  $\text{r. t.}$ ; 然后加入  $\text{B(OMe)}_3$ ,  $-78^\circ\text{C}$  至  $\text{r. t.}$ ; 然后再加入  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  至  $\text{r. t.} \longrightarrow \text{A}(90\%)$ ;  
 (b) **A**,  $\text{NaH}$ (1 equiv.), DMF(溶剂),  $0^\circ\text{C}$ ; 然后依次加入烯丙基溴(1 equiv.); 1 equiv.  $\text{NaH}$  和烯丙基溴  $\longrightarrow \text{B}(84\%)$ ;  
 (c) **B**, 10mol% Grubbs 催化剂<sup>[114]</sup>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (溶剂)  $\longrightarrow \text{C}(82\%)$ 。

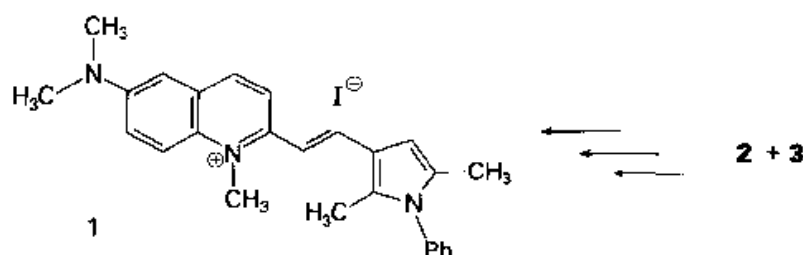
**Q** 写出生成物 **A**~**C** 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[147], 并与问题 95 进行比较。

[147] C. Lane, V. Snieckus, *Synlett* **2000**, 1294.

## 问题 123

**P** 吡啶鎓盐碘化物(1)是一种青色素染料, 曾经(以内盐的形式)用作驱虫剂。它由 2 和 3 反应制得。构建块 2 以苯胺(A)为起始原料, 经系列反应 I 制得; 构建块 3 是以 4-氨基-N,N-二甲基苯胺(B)为原料经系列反应 II 制得; 最后由 2 和 3 反应生成化合物 1。



I: (a) A, 2,5-己二酮  $\longrightarrow$  C(62%);

(b) C, DMF, POCl<sub>3</sub>  $\longrightarrow$  D(83%), = 构建块 2;

II: (c) B, CH<sub>3</sub>CH=CHCHO, HCl/H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  E(50%);

(d) E, CH<sub>3</sub>I, *i*-PrOH(溶剂)  $\longrightarrow$  F(63%), = 构建块 3;

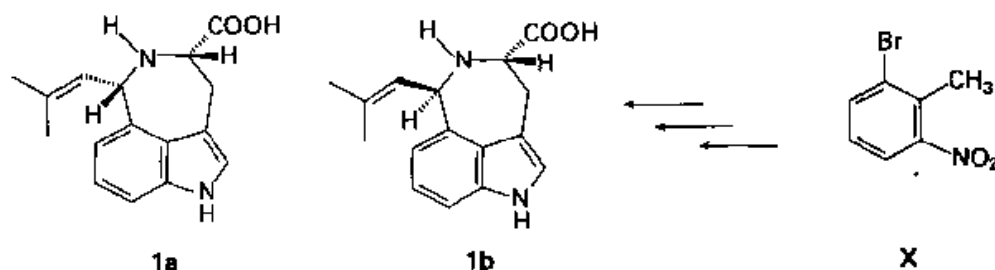
(e) 组装: D + F, MeOH(溶剂), 吡啶  $\longrightarrow$  1(92%)。

**Q** 写出化合物 C~F 的结构式及反应(a)~(e)的机理。

**S** 参阅文献[51]和 142 页。

## 问题 124

**P** Clavicipitic acid(1)是一种不常见的麦角碱生物合成变异产物, 在自然界以顺式-和反式-非对映异构体混合物存在。以 2-溴-6-硝基甲苯(X)为起始原料经下列反应合成了化合物 1a 和 1b 的(N-乙酰基)甲酯:



(a) X, Br<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>(溶剂),  $h\nu \longrightarrow$  A;

(b) A, Ph<sub>3</sub>P  $\longrightarrow$  B;

(c) B, 甲醛(气体), Et<sub>3</sub>N  $\longrightarrow$  C(80%, 3 步反应);

(d) C, Fe, AcOH; 然后加入 TosCl, 吡啶  $\longrightarrow$  D;

- (e) **D**,  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$  (5%), 1,4-苯醌  $\longrightarrow$  **E** (80%, 2 步反应);  
 (f) **E**,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{HClO}_4$  (催化剂); 然后加入  $\text{I}_2 \longrightarrow$  **F** (97%);  
 (g) **F**,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{NHAc})(\text{COOCH}_3)$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5%),  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN} \longrightarrow$  **G** (60%, *Z*-异构体);  
 (h) **G**,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8%),  $\text{Et}_3\text{N}$ , 三(间-甲基)膦,  $\text{CH}_3\text{CN} \longrightarrow$  **H** (83%);  
 (i) **H**,  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$  (15%),  $\text{CH}_3\text{CN} \longrightarrow$  **I** (95%);  
 (j) **I**,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $h\nu$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{DME} \longrightarrow$  **1a/1b** 的 (*N*-乙酰基)甲酯, 比例为 1 : 1 (74%)。

**Q** 写出生成物 **A~I** 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[148]和[24], 参阅 79—80 页。

[148] P. J. Harrington, L. S. Hegedus, K. F. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4335.

#### 问题 125

**P** 以 1,2-二氨基苯(**X**)为起始原料经下列反应可合成多杂环化合物 **D**:

- (a) **X**, 氰基乙酸,  $\Delta \longrightarrow$  **A** (70%);  
 (b) **A**, 2-氧代环戊烷甲酸乙酯, 醋酸铵 (2 equiv.),  $\Delta \longrightarrow$  **B** (92%, 四环结构);  
 (c) **B**,  $\text{POCl}_3$ ,  $\Delta \longrightarrow$  **C** (99%);  
 (d) **C**, 正辛胺(过量),  $\Delta \longrightarrow$  **D** (58%, 主要产物) + **E** (次要产物)。

**Q** 写出生成物 **A~I** 的结构及形成方式; 并给出化合物 **C** 的系统命名。

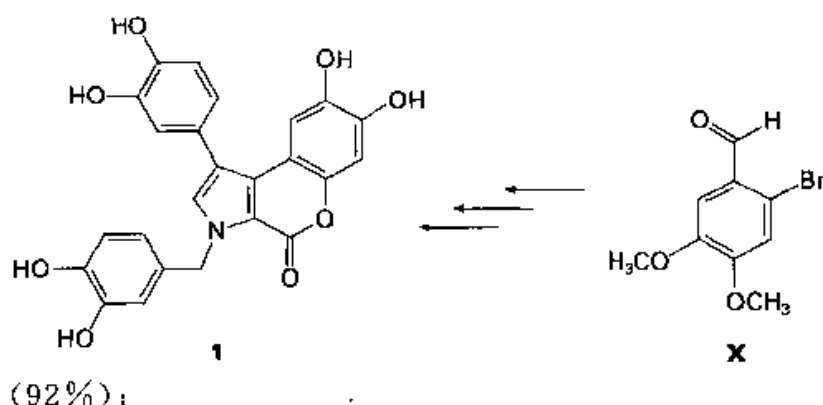
**S** 参阅文献[149], 并与 176 页, 277 页和 312 页内容比较。

[149] R. K. Rüssel, C. E. van Nievelt, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 299.

#### 问题 126

**P** Ningalin B(**1**)属于一种最新发现的海洋天然产物。以 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛(**X**)为起始原料, 经下列反应制得:

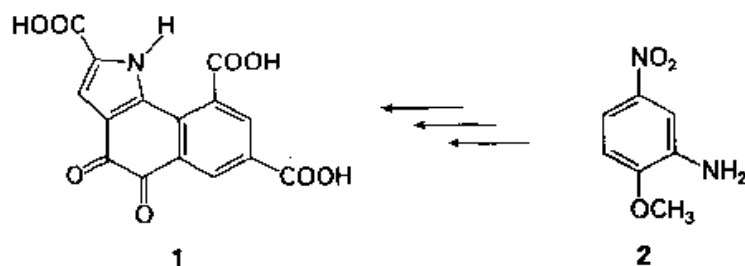
- (a) **X**, (3,4-二甲氧基苯)乙炔,  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF (溶剂),  $\Delta \longrightarrow$  **A** (87%);  
 (b) **A**, 间氯过氧苯甲酸; 然后加入  $\text{KOH}/\text{MeOH}$ , 再加入  $\text{MOM-Cl}/\text{DIPEA} \longrightarrow$  **B** (67%);  
 (c) **B**, 1,2,4,5-四噻-3,6-二甲酸二甲酯, 1,3,5-三甲苯(溶剂),  $\Delta \longrightarrow$  **C**



(92%);

(d) **C**, Zn, AcOH  $\longrightarrow$  **D**(62%);(e) **D**, (3,4-二甲基苯乙基溴,  $K_2CO_3$ , DMF(溶剂),  $\Delta \longrightarrow$  **E**(94%);(f) **E**, HCl, 乙酸乙酯(溶剂)  $\longrightarrow$  **F**(95%);(g) **F**, LiI, DMF(溶剂), 回流  $\longrightarrow$  **G**(80%);(h) **G**,  $Cu_2O$ , 喹啉,  $\Delta \longrightarrow$  **H**(70%);(i) **H**,  $BBr_3$ , 石油醚(溶剂)  $\longrightarrow$  **I**(98%)。**Q** 写出生成物 **A**~**I** 的结构式及形成方式。**S** 参阅文献[150]。对于反应(d)需要考虑 1,4-还原反应和 *N,N*-裂解反应。同时与 388 页内容比较。[150] D. L. Boger, D. R. Soenen, C. W. Boyce, M. P. Hedrick, Q. Jin, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2479.

## 问题 127

**P** Methoxatin(**1**, 见 286 页)是一种 methylophilic 细菌中的脱氢辅酶(也称为 PQQ=pyrroloquinoline quinone)。以 2-甲氧基-5-硝基苯胺(**X**)为起始原料, 经下列反应可得到它的三酯化合物 **J**:(a) **X**, 甲酸, 乙酸酐  $\longrightarrow$  **A**(92%);(b) **A**,  $H_2$ , Pd-C  $\longrightarrow$  **B**(80%);(c) **B**,  $NaNO_2$ , HCl; 然后加入  $HBFe_4 \longrightarrow$  **C**;(d) **C**, 2-甲基乙酰乙酸乙酯, NaOAc, EtOH/ $H_2O$ (溶剂)  $\longrightarrow$  **D**;

- (e) **D**, pH 6.5~5.2  $\longrightarrow$  **E** (70%, 3 步反应);  
 (f) **E**, 甲酸, EtOH (溶剂)  $\longrightarrow$  **F** (62%) + 异构化的吡啶 (可分离);  
 (g) **F**, HCl/H<sub>2</sub>O/丙酮  $\longrightarrow$  **G** (85%);  
 (h) **G**, 2-氧代戊烯二酸二甲酯 ( $\text{CH}_3\text{OOC}\text{COCH}=\text{CHCOOCH}_3$ ),  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂)  $\longrightarrow$  **H** (73%,  $-\text{COOCH}_3$  为顺式);  
 (i) **H**,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , HCl (气体),  $\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂)  $\longrightarrow$  **I** (95%);  
 (j) **I**,  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ ,  $\text{H}_2\text{O}$   $\longrightarrow$  **J** (70%) = **1** 的三酯。

**Q** 写出生成物 A~J 的结构及形成方式。

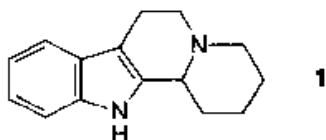
**S** 参阅文献 [151]/[152], 并与 88/89 页和 282 页内容比较。

[151] E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 703, 5599.

[152] P. Martin, E. Steiner, K. Auer, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1993**,  
 76, 1667.

#### 问题 128

**P** 氢化的吡啶 [2,3-*a*] 喹啉骨架结构 **1** 通过下列反应, 经过一系列转化制得:



- (a) **X**,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ , 乙烯基乙基醚,  $\Delta \longrightarrow$  **A** (见 200 页);  
 (b) **A**,  $\text{HO}-\text{N}=\text{C}(\text{Cl})\text{COOEt}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF (溶剂), r. t.  $\longrightarrow$  **B** (61%,  
 非对映异构体混合物);  
 (c) **B**, HCl/H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  **C**;  
 (d) **C**, 色氨酸,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (溶剂)  $\longrightarrow$  **D** (65%, 2 步反应);  
 (e) **D**, KOH, EtOH/H<sub>2</sub>O; 然后加入 HCl  $\longrightarrow$  **E**;  
 (f) **E**, DMF (溶剂),  $\Delta \longrightarrow$  **F** (未分离);  
 (g) **F**,  $\Delta \longrightarrow$  **G** (61%, 3 步反应)。

**Q** 写出生成物 A~G 的结构式及形成方式。

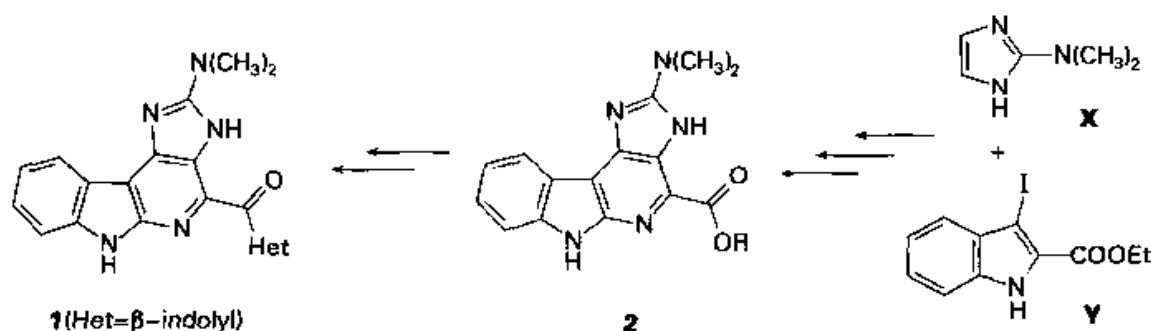
**S** 参阅文献 [153], 并与 141 页, 201 页和 295 页内容比较。

[153] C. Perez, Y. L. Janin, D. S. Grierson, *Tetrahedron* **1996**, 52, 987.

#### 问题 129

**P** Grossularine-1 (**1**) 是一种从有被膜的 *Dendrodoa grossularia* (Stylidae) 中分离出的天然产物, 并具有一定的抗肿瘤活性。最近, 分别以杂环

化合物 **X** 和 **Y** 为起始原料, 经下列反应先制得重要中间体四环酯类化合物 **2**, 然后由 **2** 合成了化合物 **1**:



- (a) **X**<sup>[154]</sup>, NaH, DMF; 然后加入 SEM-Cl, 0°C  $\longrightarrow$  **A** (83%);
- (b) **A**, *t*-BuLi, 乙醚, -78°C; 然后加入 *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl  $\longrightarrow$  **B**;
- (c) **B**, **Y**, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd, DMF (溶剂)  $\longrightarrow$  **C** (82%, 2 步反应);
- (d) **C**, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; 然后加入 HCl  $\longrightarrow$  **D**;
- (e) **D**, 叠氮基磷酸二苯酯, Et<sub>3</sub>N, 苯 (溶剂), 60°C  $\longrightarrow$  **E** (86%, 2 步反应);
- (f) **E**, 邻二氯苯 (溶剂), 170°C  $\longrightarrow$  **F** (88%);
- (g) **F**, 三氟甲磺酸酐, 吡啶  $\longrightarrow$  **G** (94%);
- (h) **G**, CO (1 atm), MeOH, Et<sub>3</sub>N, Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppf  $\longrightarrow$  **H** (77%);
- (i) **H**, 1-TIPS-3-吡啶锂化物, 乙醚; 然后加入 6M HCl/H<sub>2</sub>O  $\longrightarrow$  **I** (63%) = **1**.

注意: SEM=[(三甲硅基)乙氧基]甲基

dppf=1,1-双(二苯基膦)二茂铁

TIPS=三异丙基硅基

**Q** 写出生成物 **A**~**G** 的结构式及形成方式, 并给出化合物 **H** 的系统命名。

**S** 参阅文献[155]。

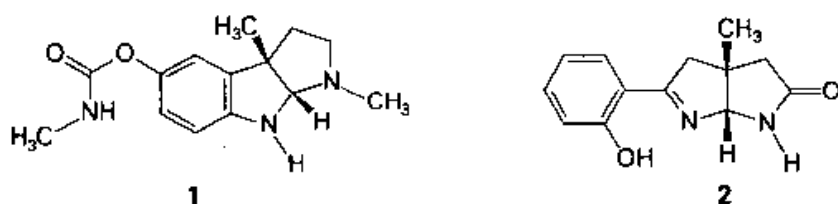
[154] A. Dalkafouki et al., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5325.

[155] S. Hibino et al., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5899.

### 问题 130

**P** 含有吡咯并[2,3-*b*]吡咯烷结构单元的生物碱毒扁豆碱(**1**)和它的类似物由于具有胆碱酯酶抑制活性而引起化学家们的重视。以 4-羟基香豆素(**X**, 见问题 76) 为起始原料, 经下列反应, 可以比较方便地得到含有吡咯烷结构骨架的化合物 **2**:

- (a) **X**, CH<sub>3</sub>COCH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(CN)<sub>2</sub>, 哌啶, 苯 (溶剂), 回流  $\longrightarrow$  **A** (92%);



(b) **A**, 2M HCl/H<sub>2</sub>O, 回流 → **B** (77%);

(c) **B**, NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, 80°C (封管内) → **2** (63%)。

**Q** 写出生成物 **A/B** 的结构式及其形成方式。

**S** 参阅文献[156]。反应(a)~(c)可看作是串联反应(多米诺反应, 见424页)。

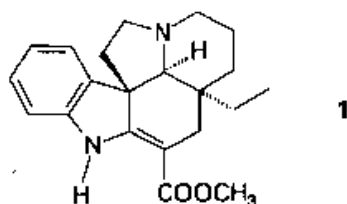
[156] T. Okawara et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1323.

### 问题 131

**P** 在生物仿生生物碱的合成研究中, 发现以色胺盐酸盐(**X**)为起始原料, 经过两步反应可合成五环吲哚生物碱——异形长春碱(**1**):

(a) **X**, 丙酮酸甲酯, MeOH(溶剂), 回流 → **A** (72%);

(b) **A**, 5-氯 2 乙基戊醛(**Y**), TosOH(催化剂), 甲苯, 回流 → **1** (84%)。



**Q** 写出生成物 **A** 的结构式以及 **A** 和 **1** 的形成方式; 并给出反应(b)的中间体。

**S** 参阅文献[157]。反应(b)中的反应变化是串联反应的一个具体实例(见问题130)。由(*N*-环己基)丁烷-1-亚胺和1-溴-3-氯丙烷为起始原料, 经过两步反应得到醛 **Y**, 请写出该反应式。

[157] M. E. Kuehne, J. A. Huebner, T. M. Matsko, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2477.

### 问题 132

**P** 甲噻啉唑(**F**)有镇痛和抗炎活性, 它是通过下列反应合成的:

(a) 乙酰乙酸乙酯, 尿素, EtONa/EtOH → **A**;

(b) **A**, POCl<sub>3</sub> → **B**;

(c) **B**, MeONa, MeOH → **C**;

(d) C, 水合肼  $\longrightarrow$  D;

(e) D, 2-氧代-4-亚甲基氧杂环丁烷(1,3-but-3-enolide)  $\longrightarrow$  E;

(f) E, 硫酸二甲酯  $\longrightarrow$  F。

**Q** 写出生成物 A~F 的结构式及形成方式; 给出化合物 F 的系统命名。

**S** 参阅文献[158]/[159], 并与 154/343/345 页内容比较。

[158] H. Vanderhaeghe, M. Claesen, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1959**, 68, 30.

[159] A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, p 709, Thieme Verlag, Stuttgart-New York **1999**.

### 问题 133

**P** 依替唑仑(G) 是一种苯并二氮杂革类镇静药, 具有抗焦虑和镇静作用。它是以 2-氯(氰基乙酰基)苯(X)为起始原料, 经下列反应制备的:

(a) X, 丁醛, 硫磺(单质)  $\longrightarrow$  A;

(b) A,  $C_6H_5CH_2OCONHCH_2COCl \longrightarrow B$ ;

(c) B, HBr, AcOH  $\longrightarrow$  C;

(d) C, 吡啶, AcOH  $\longrightarrow$  D;

(e) D,  $P_4S_{10} \longrightarrow E$ ;

(f) E, 水合肼; 然后加入乙酸酐  $\longrightarrow$  F;

(g) F, AcOH  $\longrightarrow$  G。

**Q** 写出生成物 A~G 的结构式及形成方式; 并给出化合物 G 的系统命名。

**S** 参阅文献[160], 并与 65/411 页的内容和问题 110/111 内容比较。

[160] T. Tahara et al., *Arzneim. -Forsch.* **1978**, 28, 1153; ref. [159], p 761.

### 问题 134

**P** 依贝沙坦(F)是一类血管紧张素 II 拮抗剂, 具有抗高血压作用, 它是以环戊酮(X)为起始原料经下列反应制备的:

(a) X, NaCN,  $NH_4Cl$ ,  $NH_3$ , MeOH/ $H_2O \longrightarrow A$ ;

(b) A,  $H_2SO_4$ ,  $H_2O \longrightarrow B$ ;

(c) B, 戊酰氯,  $Et_3N$ , THF  $\longrightarrow C$ ;

(d) C, KOH,  $NH_4Cl$ , MeO/ $H_2S \longrightarrow D$ ;

(e) D, 4'-(溴甲基)-2-氰基联苯<sup>[161]</sup>, NaH, DMF(溶剂)  $\longrightarrow E$ ;

(f) E,  $NaN_3$ ; 然后加入 HCl/ $H_2O \longrightarrow F$ 。

**Q** 写出生成物 A~F 的结构式及形成方式; 给出化合物 F 的系统命名。

**S** 参阅文献[162], 并与 146 页和 173 页的内容比较。

[161] For the synthesis of this building block see ref. [159], p 1116.

[162] C. A. Bernhart et al., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3371.

### 问题 135

**P** 镇痛药物(一)-羟甲左吗喃(**G**)是通过用(+)-酒石酸对外消旋体(±)-3-羟基-N-甲基吗啡烷进行拆分得到的。外消旋体(**G**)是通过下列反应合成的:

(a) 环己酮, 氰基乙酸, 醋酸铵,  $\Delta \longrightarrow$  **A** (含环内双键);

(b) **A**,  $H_2$ , Raney Ni  $\longrightarrow$  **B**;

(c) **B**, 4-甲氧基苯乙酰氯  $\longrightarrow$  **C**;

(d) **C**,  $POCl_3 \longrightarrow$  **D**;

(e) **D**,  $H_2$ , Raney Ni  $\longrightarrow$  **E** (与 1 mol 氢气反应);

(f) **E**, 甲醛,  $H_2$ , Raney Ni  $\longrightarrow$  **F**;

(g) **F**,  $H_3PO_4 \longrightarrow$  **G**。

**Q** 写出生成物 **A**~**G** 的结构式及形成方式; 给出化合物 **F** 的系统命名。

**S** 参阅文献[163], 并与 293 页内容比较。

[163] O. Schnider, J. Hellerbach, *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 1437; O. Schnider, A. Griissner, *Helv. Chim. Acta*, **1951**, 34, 2211; ref. [159], p 1096.

### 问题 136

**P** 抗炎药物美洛昔康(**D**)是一种环氧酯酶-Z 抑制剂, 它是以糖精-Na(**X**)为起始原料经下列反应合成的:

(a) **X**, 氯乙酸甲酯  $\longrightarrow$  **A** (60%);

(b) **A**, MeONa, DMSO  $\longrightarrow$  **B** (77%);

(c) **B**,  $CH_3I$ , NaOH,  $H_2O/EtOH \longrightarrow$  **C** (88%);

(d) **C**, 2-氨基-5-甲基噻唑(**Y**), 二甲苯(溶剂), 回流  $\longrightarrow$  **D** (70%)。

**Q** 写出生成物 **A**~**D** 的结构及形成方式; 写出 **X** 和 **Y** 的合成路线。

**S** 参阅文献[51] 第 163 页和文献[159]第 1156/1699 页, 并与 126 页内容比较。

### 问题 137

**P** 旋转酶抑制剂氧氟沙星(**F**, 见 286 页)临床上用作抗菌药, 它是以 1,

2,3-三氟-4-硝基苯(X)为起始原料经下列反应合成的:

- (a)  $X, KOH, MeOH \longrightarrow A$ ;
- (b)  $A, \text{氯代丙酮}, K_2CO_3, KI \longrightarrow B$ ;
- (c)  $B, H_2, \text{Raney Ni} \longrightarrow C$  (二环结构!);
- (d)  $C, \text{乙氧亚甲基丙二酸二乙酯} \longrightarrow D$ ;
- (e)  $D, \text{多磷酸乙酯}; \text{然后加入 } HCl/H_2O \longrightarrow E$ ;
- (f)  $E, N\text{-甲基哌嗪} \longrightarrow F$ 。

**Q** 写出生成物 A~F 的结构式及形成方式; 写出反应(a), (c) 和(f) 的机理。

**S** 参阅文献[159]第 1380/1381 页。

### 问题 138

**P** 辐射防护药物甲氧沙林(F)是通过下列反应合成的:

- (a) 焦枞酸, 氯乙酸,  $POCl_3 \longrightarrow A$ ;
- (b)  $A, NaOAc \longrightarrow B$ ;
- (c)  $B, H_2, Pd-C \longrightarrow C$ ;
- (d)  $D, \text{羟基丁二酸}, H_2SO_4 \longrightarrow D$ ;
- (e)  $D, \text{硫酸二甲酯}, K_2CO_3 \longrightarrow E$ ;
- (f)  $E, DDQ \longrightarrow F$ 。

**Q** 写出生成物 A~F 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[159]第 1210 页, 并与 210 页内容比较。

### 问题 139

**P** 奈多罗米(G)是一种抗过敏和平喘药物, 它是以 4-(乙酰乙氨基)-2-羟基苯乙酮(X)为起始原料, 经下列反应合成的:

- (a)  $X, \text{烯丙基溴}, K_2CO_3 \longrightarrow A$ ;
- (b)  $A, N, N\text{-二乙基苯胺(溶剂)}, A \longrightarrow B$  (A 的异构体);
- (c)  $B, H_2, Pt; \text{然后加入 } HBr/H_2O \longrightarrow C$ ;
- (d)  $C, \text{丁炔二酸二甲酯} \longrightarrow D$ ;
- (e)  $D, \text{多聚磷酸} \longrightarrow E$ ;
- (f)  $E, \text{草酸二乙酯}, NaH, DMF(\text{溶剂}) \longrightarrow F$ ;
- (g)  $F, NaHCO_3, EtOH \longrightarrow G$ 。

**Q** 写出生成物 A~G 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[164], 并与 221 页和 281 页的内容比较。

[164] H. Cairns et al., *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1832; ref. [159], p 1313.

#### 问题 140

**P** 强心药匹莫苯(D)是以 3-(4'-氨基-3'-硝基苯甲酰基) 丁酸甲酯(X) 为原料, 经下列反应合成的:

(a) X, 4-甲氧基苯甲酰氯, 氯苯(溶剂),  $\Delta \rightarrow A$ ;

(b) A, 水合肼, AcOH,  $0^\circ\text{C} \rightarrow B$ ;

(c) B,  $\text{H}_2$ , Pd-C, EtOH(溶剂)  $\rightarrow C$ ;

(d) C, AcOH  $\rightarrow D$ 。

**Q** 写出生成物 A~D 的结构式及形成方式; 写出 X 的合成路线。

**S** 参阅文献[159]第 1521 页; 并与 144 页和 338 页内容比较。

#### 问题 141

**P** Olprinone 盐酸盐(E)是一种 PDE III 抑制剂, 临床上用作强心剂和心血管药物。它是以 2-氨基-5-溴吡啶(X)经下列反应合成的:

(a) 溴乙醛二乙基缩醛, HCl/ $\text{H}_2\text{O}$ ; 然后加入  $\text{NaHCO}_3$ ,  $X \rightarrow A$  (71%);

(b) A, EtMgBr, THF,  $0 \sim 10^\circ\text{C}$ ; 然后加入 1-氯-2-甲基丙烯; 再加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow B$  (71%);

(c) B,  $\text{O}_3$ , HCl/ $\text{H}_2\text{O}$ /EtOH  $\rightarrow C$  (71%);

(d) C, 二甲基甲酰胺二甲基缩醛, DMF,  $80^\circ\text{C} \rightarrow D$  (75%);

(e) D, 氰基乙酰胺, DMF,  $80 \sim 90^\circ\text{C}$ ; 然后加入 HCl/ $\text{H}_2\text{O} \rightarrow E$  (51%)。

**Q** 写出生成物 A~E 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[165], 并与 240 页和 267 页的内容比较。

[165] M. Yamanaka et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1556; **1992**, 40, 1486.

#### 问题 142

**P** 在研究强效内皮素拮抗剂(EMD 122801, H)的过程中, 发现该化合物可以 4-氨基苯乙酸(X)为起始原料, 经下列反应合成:

(a) X, 乙酸酐  $\rightarrow A$ ;

(b) A,  $\text{HNO}_3$ , AcOH  $\rightarrow B$ ;

(c) B, EtOH, HCl, 回流  $\rightarrow C$  (68%, 3 步反应);

(d) C,  $\text{H}_2$ , Pd-C, EtOH(溶剂)  $\rightarrow D$  (90%);

(e) **D**,  $\text{SOCl}_2$ , DMF(催化剂)  $\longrightarrow$  **E**(75%);

(f) **E**, 4-甲氧基苯甲酰甲基溴,  $t\text{-BuOK}$ ,  $N\text{-甲基吡咯啉}$ (溶剂)  $\longrightarrow$  **F**(75%);

(g) **F**, 3,4,5-三甲氧基苯甲醛,  $\text{MeONa}$ ,  $\text{MeOH}$ , 回流  $\longrightarrow$  **G**(86%);

(h) **G**,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$   $\longrightarrow$  **H**(100%)。

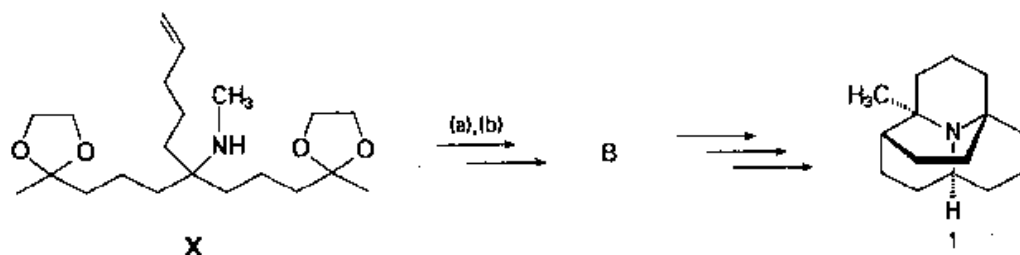
**Q** 写出生成物 **A**~**H** 的结构式及形成方式。

**S** 参阅文献[166]。

[166] W. W. K. R. Mederski et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 17.

### 问题 143

**P** Porantherin(**1**)是从澳大利亚植物 *Poranthera corymbosa* 中分离出的一种生物碱, 该生物碱的骨架为四环的 9b-azaphenalene 结构<sup>[167]</sup>。Corey<sup>[168]</sup>在对其进行生物仿生合成过程中, 发现由重要中间体(**X**)通过反应(a)和(b), 可经过中间体 **A** 得到, 由 **B** 可制备目标产物 **1**:



(a) **X**, 10%  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$   $\longrightarrow$  **A**(90%);

(b) 乙酸异丙烯酯,  $\text{TosOH}$ , 苯(溶剂),  $\Delta$   $\longrightarrow$  **B**(45%)。

**Q** 写出生成物 **A/B** 的结构式及形成方式; 以 5-氯戊烷-2-酮为原料, 设计一条合成化合物 **X** 的方便合成路线。

**S** 参阅文献[168]。

[167] M. Hesse, *Alkaloide*, p 210, Wiley-VCH, Weinheim **2000**.

[168] E. J. Corey, R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6516.

# 索引

## 一般主题索引 (按汉语拼音排序)

### A

吡啶 302, 306  
吡啶黄 G 307  
吡啶黄素盐酸盐 A 307  
阿巴卡韦 357  
阿的平 307  
阿立必利 170  
阿特拉津 387  
阿托品 311  
阿西维辛 121  
阿昔洛韦 357  
安乃近 155  
安泰乐 365  
安替比林 154  
氨基蝶呤 368  
氨基苄西林 131  
氨基咪唑甲酰胺 353  
6-氨基嘌呤 351  
氨基胍乙酰胺 353  
2-氨基噻唑 127  
1-氨基-1,2,3-三唑 168  
3-氨基-1,2,4-三唑 173  
氨基三唑 174  
5-氨基四唑 178  
氨基酸蝇黄素 409  
 $\beta$ -氨基酰胺 39  
氮甲叶酸 368

氮乙吡唑 150  
胺碘酮 55

### B

巴比妥酸 346  
巴米品 312  
白蝶呤 368  
白屈菜酸 218  
百草枯 261  
斑蝥素 60  
胞嘧啶 346, 347  
保泰松 155  
保幼激素拮抗剂 206  
苯巴比妥 349  
1-苯并吡喃鎓离子 211  
2H-1-苯并吡喃-2-酮 207  
苯并吡嗪 370  
苯并[c]吡嗪 370  
苯并[d]吡嗪 370  
苯并[g]蝶呤 369  
1,5-苯并二氮杂环庚三烯 412  
1,4-苯并二氮杂环庚三烯 413  
苯并二噁 370  
苯并二氢吡喃 226  
苯并[c]呋喃 56  
苯并[b]呋喃 54, 55  
苯并呋喃树脂 55  
苯并咪唑 143, 144

2*H*-苯并咪唑-2-螺环己烷 144  
苯并[*d*]噻唑 370  
3,1-苯并噁嗪-2,4-二酮 323  
3,1-苯并噁嗪-4-酮 322  
苯并噁嗪酮 323  
1,2,3-苯并噁二唑 162  
苯并[*b*]噻吩 67  
苯并[*c*]噻吩 69  
苯并噻唑 128, 129  
1,2-苯并噻唑 134  
1,2,3-苯并三嗪 377  
苯并三唑 169, 170  
苯并噻唑 109, 111  
2-苯基-1-苯并吡喃鎓盐 212  
1-苯基苯并三唑 171  
苯菌灵 145  
1,2,3-苯三甲酸酯 199  
苯氧化物 19  
苯胺 154  
吡啶 226, 259  
吡啶鎓二铬酸盐 229  
吡啶鎓过溴化物 229  
吡啶鎓离子 227  
吡啶-3-羧酸 259  
吡啶酮 264  
吡啶 *N*-氧化物 241  
吡哆醇 259  
吡哆醛 259  
吡哆醛磷酸酯 259  
吡哆素 109  
吡嗪酮 298  
吡拉西坦 96  
吡咯 73, 81  
2*H*-吡喃 193, 392  
4*H*-吡喃 214, 392  
吡喃鎓高氯酸盐 190  
吡喃鎓离子 185  
2*H*-吡喃-2-酮 194

4*H*-吡喃-4-酮 215, 217  
2*H*-吡喃-2-酮-5-羧酸 198  
吡嗪 358, 362  
吡唑 147, 150  
吡唑并噻唑化合物 150  
2-吡唑啉 152  
吡唑酮 153  
吡唑烷 155  
秘杂苯 315  
苜蓿酮香豆素 211  
苜蓿明 152  
2-苜蓿吡啶衍生物抗感明 260  
苜蓿磺隆 349  
别嘌呤醇 357  
槟榔碱 310  
博来霉素 348  
薄荷醇呋喃 52  
卟啉 423, 426  
卟啉类化合物 423  
补骨酯素 210  
布比卡因 312  
布地品 312

## C

噌啉 370, 373  
茶碱 355  
蟾蜍二烯内酯 198  
蟾蜍碱 91  
蟾蜍灵 198  
蟾蜍它灵 198  
超级毒性 57  
朝鲜蓟快 52  
虫卵发育素 20  
初卟啉 428  
除草剂 Benazoline 129  
除虫菌素 204  
次黄嘌呤 354

## D

吡嗪灵 341  
 吡嗪 336, 340  
 大麻醇 226  
 胆红素 427  
 胆汁三烯 81  
 胆紫素 81  
 2*H*-氮杂丙烯啶 22  
 氮杂环丙烷 24~26  
 2*H*-氮杂环丙烯 167  
 (*S*)-氮杂环丁胺-2-羧酸 39  
 氮杂环丁二烯 36  
 氮杂环丁烷 37  
 氮杂环丁烷-2-酮 38  
 氮杂环庚三烯 405  
 氮杂环庚-2-酮 408  
 氮杂环壬四烯 418, 420  
 氮杂[10]轮烯 421  
 氮杂[14]轮烯 421  
 氮杂[18]轮烯 421  
 敌蝇威 150  
 地戊曲酯 203  
 地西洋 414  
 蒂尔紫 91  
 靛红 90  
 靛蓝 68, 90, 92  
 靛青 84  
 靛青苷 91  
 蝶啶 365, 367  
 蝶呤 367  
 毒豆碱 301  
 毒藜碱 259  
 毒芹碱 310  
 端基异构效应 204  
 吨酮 222  
 多聚醚类抗生素 60  
 多米诺过程 425

## E

二苯并吡啶 302  
 二苯并氮杂环庚三烯 409  
 二苯并[1,4]二氧杂环己二烯 316  
 二苯并呋喃 57  
 二苯并[*b,f*]硫杂环庚三烯 404  
 二苯并[1,4]噻嗪 320  
 1,3-二苯基苯并[*c*]噻吩 69  
 1,3-二苯基异苯并呋喃 56  
 二次甲基胆色素 81  
 二氮杂环丙烷 30  
 3*H*-二氮杂环丙烯 29  
 1,2-二氮杂环丁烷 42  
 二氮杂环庚三烯 410  
 1,2-二氮杂环庚三烯 410  
 1,4-二氮杂环庚三烯 412  
 2,3-二氮杂萘 370  
 二氟二氧环丙烷 27  
 4-二甲氨基苯基五唑 179  
 4-二甲氨基吡啶 230  
 二甲基苯基吡唑酮 154  
 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 218  
 3,3-二甲基二氮杂环丙烯 29  
 二甲基二氧杂环丙烷 27  
 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 331  
 二甲马钱子碱 403  
 1,2-二甲氧羰基-1,2-二氢-1,2-二氮杂环丁烯 42  
 1,3-二金刚烷-2-咪唑氯化镉盐 137  
 1,5-二锂基-1,4-戊二烯 315  
 1,2-二硫环丁烯 41  
 1,4-二硫杂环己二烯 316  
 1,3-二硫杂环己烷 332  
 1,2-二硫杂环戊烷 100  
 1,3-二硫杂环戊烷 102  
 1,2-二硫杂环戊烯 100

1,3-二硫杂环戊烯 101  
 1,3-二硫杂环戊烯离子盐 102  
 1,3-二氯苯并[c]噻吩 69  
 二氯二咪唑钴 136  
 二内酰亚胺二甲醚法 354  
 3,4-二氢-2*H*-吡喃 200  
 3,4-二氢-2*H*-吡喃 202  
 4,5-二氢吡唑 152  
 1,2-二氢-1,2-二氮杂环丁烯 42  
 1,4-二氢-1,4-二氮杂环辛三烯 420  
 二氢磷杂苯 315  
 5,6-二氢-4*H*-1,3-噻嗪 320  
 2,5-二氢噻吩 70  
 4,5-二氢异噻唑 120  
 2,3-二氢异噻唑 122  
 4,5-二氢噻唑 111  
 二氢唑酮 113  
 3,4-二(三氟甲基)-1,2-二硫环丁烯 41  
 3,4-二叔丁基-1,2-二硫环丁烯 42  
 2,5-二羰基哌嗪 364  
 6,6'-二溴靛蓝 91  
 2,4-二氧代四氢蝶啶 367  
 1,1-二氧化四氢噻吩 72  
 1,2-二氧环丁烷 39  
 1,2-二氧环丁烷-3-酮类化合物 40  
 二氧杂环丙烷 27  
 1,4-二氧杂环己二烯 316  
 1,4-二氧杂环己烷 318  
 1,3-二氧杂环己烷 327, 328  
 1,3-二氧杂环戊烷 99, 100  
 1,4-二氧杂环辛三烯 420  
 5,5-二乙基巴比妥酸 349  
 1,2,3-噁二唑 157  
 1,2,5-噁二唑 158, 160  
 1,3-二唑 135  
 1,2-二唑 147  
 1,3,4-噁二唑 176

## F

番木鳖苷 203  
 $\Delta^9$ -反-四氢大麻酚 226  
 泛曲酮 307  
 Fiesselmann 方法 72  
 芳香性杂环体系 3  
 放射菌素 325  
 菲啶 302  
 芬太尼 312  
 吩噻嗪 324  
 吩嗪 370, 375  
 吩噻噻 316  
 吩噻嗪 320  
 呋喃 45, 51  
 呋喃甲基腺嘌呤 357  
 2-呋喃甲硫醇 52  
 呋喃甲酸 52  
 呋咱 158  
 5-氟尿嘧啶 349  
 辅酶 PQQ 286  
 脯氨酸 96

## G

咕啉 422  
 古豆碱 97  
 谷硫磷 379  
 光学增白剂 169  
 光异构化反应 64  
 光致异构化 160

## H

海葱苷元 198  
 禾胺 83  
 河豚毒素 374  
 黑胡椒 310  
 黑色素 91  
 红蝶呤 368

虹彩二醛 202  
 胡椒酸 310  
 互变异构现象 136  
 花青素 212  
 化学发光 40  
 环丙沙星 286  
 环翻转 37  
 环分析 12  
 环互变异构 143, 166, 172, 175  
 环己巴比妥 349  
 环-链互变异构 175  
 环丝氨酸 121  
 1,5-环戊基四唑 178  
 环烯醚萜 202  
 环系分子式索引 13  
 环系名字索引 13  
 环氧丙烷 19  
 环氧氯丙烷 19  
 环氧树脂 19  
 环氧乙烷 19  
 环异构化 93  
 黄蝶呤 368  
 黄嘌呤 355  
 黄曲霉素 B<sub>1</sub> 210  
 黄素 L 154  
 黄酮-8-羧酸 222  
 黄羽扇豆碱 301  
 磺胺吡啶 260  
 磺胺甲基异噁唑 118  
 磺胺嘧啶 348

## J

ANRORC 机理 359  
 “极性翻转” 333  
 加兰他敏 409  
 甲苯巴比妥 349  
 N-甲基吡咯烷酮 96  
 甲基老头掌胺 297

甲基氧杂环丙烷 19  
 甲唑酮 374  
 甲氧苄氨嘧啶 348  
 碱尼古丁 259  
 降烟碱 259  
 焦宁 G 222  
 晶体化合物 158  
 九里香碱 94  
 酒石黄 155  
 聚 N-亚乙基咪唑 95  
 聚 N-乙烯基吡咯烷酮 96  
 菌绿素 422

## K

卡地阿唑 178  
 卡马西平 409  
 卡托普利 97  
 咔巴脲 52  
 咔醇 94  
 咔唑 93, 94  
 咖啡碱 355  
 糠醛 52  
 抗神经炎素 127  
 抗组胺剂 141  
 可卡因 311  
 可可碱 355  
 可力丁 227  
 奎尼丁 286  
 奎宁 286  
 喹啉 270, 271, 274, 275, 277, 286  
 喹啉生物碱 286  
 4-喹诺酮和喹啉 270  
 2-喹诺酮 (2-羟喹啉) 270  
 喹噁 299  
 喹噁鎗离子 298, 299  
 喹噁双烷 299  
 喹喔啉 370, 373  
 喹乙宗 374

喹唑啉 370, 373

## L

拉莫三嗪 383

Capri 蓝 325

莨菪碱 311

L-莨菪酸 311

劳葑脑 206

老头掌胺 297

类吡啶氮原子 3

类吡咯氮原子 3

类胆红素 81

(±)-类毒素 409

联苯苄唑 142

磷杂苯 312

磷杂环戊二烯 97

硫胺素 127

硫胺素二磷酸盐 127

硫萘 67

硫喷妥 349

$\alpha$ -硫辛酸 101

硫杂环丙烷 20, 21

硫杂环丁烷 35

硫杂环庚三烯 403

硫杂环戊烷 71

咯地尔 97

咯嗪 369

卢剔啉 227

鲁米诺 41, 374

1-氯苯并三唑 171

氯丙嗪 325

氯代氮杂草氧化物 414, 415

氯氮平 413

氯高铁血红素 426

氯铬酸吡啶鎓盐 229

氯唑 286

氯马克仑 307

8-氯鸟嘌呤 351

螺旋甾碱烷类 310

吗菌灵 327

吗啉 326

## M

芒霉素 357

茂巴 68

玫瑰呋喃 52

玫瑰树碱 94

美沙芬林 66

袂糠酸 218

咪唑 135, 140

咪唑烷 145

咪唑烷-2,4-二酮类化合物 146

2-咪唑烷-酮 146

嘧啶 341, 346

莫能星 60

莫唑胺 155

## N

Chloroquine 萘啶酸 286

脑益嗪 365

$\beta$ -内酰胺 38, 39

$\beta$ -内酰胺的水解酶 131

$\beta$ -内酰胺抗生素头孢曲秦 169

$\beta$ -内酰胺类化合物 39

$\beta$ -内酰胺类抗生素 39

内盐类化合物 158

$\beta$ -内酯 35

尼古丁酸 259

尼古丁酰胺 259

尼古丁腺嘌呤二核苷 259

尼亚辛 259

鸟嘌呤 351

尿嘧啶 346, 347

尿嘧啶丙氨酸 348

尿酸 355

诺米芬辛 298

## O

1,3-偶极环加成 117, 120, 150, 168, 266

## P

哌啶 308

哌啶类生物碱 310

哌嗪 363

哌嗪嗪 374

佩奥特仙人掌 297

皮考啉 227

嘌呤 349, 354

嘌呤霉素 357

平霉素 383

普罗唑宗 374

普沙坦 142

## Q

七叶内酯 210

齐多夫定 349

NIH 迁移 401

腔肠素 363

羟高铁血红素 426

1-羟基苯并三唑 171

4-羟基脯氨酸 97

8-羟基喹啉 286

4-羟基喹啉-2-羧酸 286

5-羟甲基糠醛 52

羟甲基氧杂环丙烷 19

羟嗪 365

羟吡啶 90

茄次碱烷类 310

噁嗪 320

1,3-噁嗪酮 322

青霉素 131

氰钴胺 144

氰钴维生素 428

氰脲酸 387

2-巯基苯并噁唑 130

曲酸 218

去甲丙咪嗪 409

犬尿酸 286

## R

乳黄素 369, 369

乳清酸 347, 349

瑞波西汀 327

## S

塞来考昔 150

噻苯达唑 145

噻蒎 316

1,2,3-噻二唑 161, 162

1,2,4-噻二唑 163, 164

噻吩 61, 65

噻吩砜 72

噻洛芬酸 66

1,3-噻唑 123

噻唑 123, 127

1,2-噻唑 132

2,4,6-三氮杂环己硼烷 1

三聚氰腈 386

三聚氰胺 387

2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 386

三羟黄酮 222

5,7,4'-三羟基黄酮 222

1,2,3-三嗪 376~378

1,2,4-三嗪 379~383

1,3,5-三嗪 383, 385, 386

三叔丁基氮杂环丁二烯 37

1,2,3-三唑 165, 168

1,2,4-三唑 171

1,2,4-三唑 173

1,2,4-三唑并[1,5-a] 噻唑 349

色氨酸 73, 90

色满 223

色酮 219  
 4H-色烯 218  
 4H-色烯-4-酮 219  
 2H-色原烯 205  
 2H-色原烯-2-酮 207  
 杀草敏 341  
 沙蚕毒素 101  
 山柑子碱 374  
 山梗碱 310  
 麝香酮 66  
 砷杂苯 315  
 生长调节剂 403  
 生物等排性 66, 175  
 生物等效性 68, 73  
 生物电子等排体 178  
 生物素 146  
 $\alpha$ -生育酚 226  
 施多宁 323  
 士的宁 403  
 Mukaiyama 试剂 39  
 Pauly's 试剂 138  
 Steglich 试剂 230  
 Vilsmeier 试剂 352  
 舒巴坦 131  
 曙红 222  
 双苯咪唑 150  
 5,5-双取代巴比妥酸 348  
 双烯酮 35  
 双香豆素 211  
 顺次递减的原则 4  
 丝裂霉素类 26  
 四吡咯类化合物 422  
 四吡咯 81  
 四氮杂卟啉 429  
 四硫富瓦烯 102  
 2,3,7,8-四氯二苯并-1,4-二氧杂环己二烯  
 318  
 2,3,7,8-四氯二苯呋喃 57

3',4',5,7-四羟基黄酮 222  
 1,2,4,5-四嗪 388, 391  
 四氢吡咯 95, 96  
 四氢吡咯-2-酮 96  
 四氢吡喃 203  
 四氢呋喃 58, 59  
 四氢噻吩 71, 72  
 四氧嘧啶 348  
 四唑 174, 177  
 松柏甾醇 276  
 俗名 4  
 Meldrum's 酸 331, 385

## T

酞菁 429  
 1,1'-羰基二咪唑 142  
 糖精 134  
 铈杂苯 315  
 铈杂环戊二烯 72  
 替莫唑胺 392  
 嚏根苷元 199  
 天狼星光蓝 95  
 甜菜碱吡啶鎓盐 239  
 咕吨 219, 222  
 铜酞菁 429  
 头孢菌素 C 334  
 头孢匹罗 336  
 头孢噻吩 336  
 头孢烷 (Cephams) 333  
 头孢唑啉 336  
 托品烷 311  
 脱镁叶绿甲酯酸 428  
 脱镁叶绿素 428  
 脱氢醋酸 198

## W

维洛沙秦 327  
 维生素 B<sub>12</sub> 144

维生素 B<sub>1</sub> 127, 347

维生素 E 226

维生素 H 146

无环鸟苷 357

无活菌素 60

吴茱萸醇 206

五甲炔花青 260

五羟黄酮 222

五唑 179

## X

西地那非 357

西玛三嗪 387

1,2,3-硒二唑 162

硒杂环戊二烯 72

悉尼酮 158

悉尼酮类化合物 158

悉尼酮亚胺 158

喜树碱 286

系统命名 4

酰咪唑 142

腺苷酸-5-磷酸盐 356

腺嘌呤 354

香豆素 207, 208

香豆酸 198

香豆酮 55

硝苯地平 260

硝吡咯菌素 81

硝咪唑 128

硝酸灵 174

硝酮 28

缬草三酯 203

辛可尼丁 286

辛可宁 286

新烟碱 310

胸腺嘧啶 346, 347

血红蛋白 426

血红素 426

血清素 90

血栓烷 205

## Y

草毒碱 59

亚甲基蓝 325

烟碱 97

烟碱烯 259

氧氮杂环丙烷 27

氧化呋喃 160

1,4-氧硫杂环己二烯 316

氧杂环丙烷 15, 19

氧杂环丁烷 33

氧杂环庚三烯 400

氧杂环庚烷-2-酮 402

野尻霉素 310

野燕枯 150

叶绿醇 428

叶绿素 428

叶酸 368

伊普吡啶 92

伊索昔康 118

依维菌素 204

乙胺嘧啶 348

乙硫异酰胺 260

乙内酰脲 146

异苯并呋喃 56

异丙嗪 325

异喹啉 287, 297

异噻唑 132, 134

异石榴碱 310

异缬草三酯 203

异烟肼 260

异吡啶 92

异噁唑 115, 117

2-异噁唑啉 120

4-异噁唑啉 122

吡啶 82, 90

吡啶美辛 92  
 吡啶酮 84  
 3-吡啶乙酸 91  
 2H-吡啶 151  
 吡啶(苯并吡啶) 151  
 薯蓣 294  
 鹰爪豆碱 301  
 荧光素 129, 222  
 蝇草醇 117  
 鱼藤酮 223  
 玉米素 357  
 育亨宾 200

## Z

杂 Diels-Alder 反应 202  
 杂环烷烃 2  
 杂环烯烃 2  
 杂轮烯 2  
 杂原子编号尽可能最小的原则 6  
 藏红 T 376  
 增环反应 118  
 中氮茛 240  
 仲班酸 147  
 组氨酸 141  
 组胺 141  
 佐美酸 82  
 噁唑 103, 107  
 Meyers 噁唑啉法 113

## 其他

acivicine 121  
 Acriflavine hydrochloride A 307  
 alizaprid 170  
 allopurinol 357  
 ampicillin 131  
 annular isomerism 93  
 anomeric effect 204  
 apigenin 222

Atebrin 307  
 atrazine 387  
 avermectin 204  
 azoniabenzvalenes 245  
 bamipine 312  
 benomyl 145  
 benzydamine 152  
 Bifonazole 142  
 Bilirubinoids 81  
 bisanil 237  
 Borazine 1  
 Brassilexin 134  
 brimstone butterfly 368  
 budipine 312  
 bufalin 198  
 buflomedil 97  
 bufotalin 198  
 Bufotenin 91  
 bupivacaine 312  
 cabbage butterfly 368  
 captopril 97  
 Carbaryl 68  
 cefatolin 336  
 cefatrizin 169  
 cefpirome 336  
 Celecoxib 150  
 Cerivastatin 260  
 Cimetidine 141  
 ciprofloxacin 286  
 clomacran 307  
 collidine 227  
 cytisine 301  
 didrovaltrat 203  
 difenzoquat 150  
 dimetilan 150  
 DOPA 91  
 Efavirenz 323  
 eflunomide 118

- Eprosartan 142  
 etridiazole 164  
 evodionol 206  
 fantridon 307  
 fentanyl 312  
 flavylum salts 212  
 furazan 158  
 hellebrigenin 199  
 indolizine-2-carboxylates 240  
 iridodial 202  
 Iridoids 202  
 isoniazide 260  
 isovaltrat 203  
 isoxicam 118  
 ivermectin 204  
 Junipal 66  
 Lamotrigine 383  
 lapachenol 206  
 Lauth's Violet 325  
 Lawesson Reagent 1  
 Levetiracetam 96  
 Lipobay 260  
 Lobeline 310  
 loganin 203  
 luminol 41  
 lupinine 301  
 luteolin 222  
 lutidines 227  
 maltol 218  
 Meldola Blue 325  
 metamitron 383  
 methaphenilene 66  
 methaqualone 374  
 Methotrexate 368  
 Methoxatin 286  
 metribuzin 383  
 Metronidazole 141  
 münchnone 158  
 Münchnones 108  
 Mobam 68  
 monensin 60  
 muscimol 117  
 NAD 248  
 NADH 248  
 nalidixic acid 286  
 Neplanocin 357  
 Nitrofuril 52  
 Nitron 174  
 nomifensin 298  
 Penam 130  
 peyote cactus 297  
 phenylbutazone 155  
 Photoisomerization 64  
 picolines 227  
 Pimprinin 108  
 Piracetam 96  
 planomycin 383  
 Porphyrinoids 430  
 praziquantel 298  
 prazosin 374  
 precocene 206  
 proquazone 374  
 Psilocin 91  
 quinethazone 374  
 quinobenzazepine 277  
 RAMP 97  
 reboxetine 327  
 rotenone 223  
 ruby kip butterfly 368  
 SAMP 97  
 scillarigenin 198  
 secologanin 203  
 sildenafil 357  
 simazine 387  
 Sirius Light Blue 95  
 sparteine 301

- sulbactam 131  
 TCDD 318, 318  
 temozolomide 392  
 thiabendazole 145  
 tiaprofenic acid 66  
 tinuvin P 170  
 TosMIC 107, 140  
 Triamterene 368  
 tyrindolsulfate 91  
 valepotriates 203  
 valtrat 203  
 Verdazyls 391  
 Vereporfin 429  
 viloxazine 327  
 Vilsmeier-Haack 94  
 yohimbine 200  
 zaleplon 150

## 化学人名反应索引 (按英文字母排序)

### A

Aldol 缩合 340

### B

Baeyer-Villiger 氧化 323, 403  
 Baker-Venkataraman 重排 221  
 Balaban 合成法 189  
 Bamberger-Hughesingold 重排反应 232  
 Barton-Zard 合成法 80  
 Batcho-Leimgruber 合成法 86  
 Baylis-Hillman 反应 240, 330  
 Beckmann 重排 408, 415  
 Beirut 反应 161, 375  
 Bernthsen 合成法 305, 307  
 Bernthsen 合成法 324  
 Bischler-Napieralski 合成法 293, 306  
 Bischler 合成法 87, 372  
 Blümlein-Lewy 合成法 107  
 Brederick 合成法 140, 346

### C

Camps 合成法 280  
 Cannizzaro 反应 52  
 Chapman 重排 305  
 Chichibabin 胺化反应 273

Chichibabin 反应 144, 234

Claisen 合成法 117

Claisen 缩合反应 110

Combes 合成法 281

Cook-Heilbron 合成法 127

Cope 重排 88

Corey 合成法 18

Cornforth 重排 105

### D

Dakin-West 反应 106

Darzens 反应 18

Dieckmann 环化 309

Diels-Alder 反应 48, 51, 60, 62, 71, 77, 105, 109, 194, 340, 401, 419

Dilthey 合成法 190

Dimroth 重排 167, 199, 352

### E

Einhorn-Brunner 合成法 173

Einhorn 改进法 230

Erlenmeyer  $\alpha$ -氨基酸合成法 114

### F

Feist-Benary 反应 50, 51

Fiesselman 合成 65

Fischer 合成法 89, 99  
Friedel-Crafts 烷基化 426  
Friedel-Crafts 酰化反应 76, 149, 404  
Friedländer 合成法 279

## G

Gabriel 合成法 127  
Gabriel-Isay 合成法 366  
Gassmann 合成法 86  
Gewald 合成 65  
Graebe-Ullmann 反应 170  
Guareschi 反应 268

## H

Hantzsch 合成法 79, 80, 126, 253  
HCN-free Gattermann 合成法 384  
Hinsberg 合成 65  
Hofmann-Löffler 反应 96  
Hofmann 降解 309  
Houben-Hoesch 酰化 75, 83  
Huisgen 反应 176, 178  
Huisgen 合成法 122  
Hurd-Mori 合成 162

## J

Japp-Klingemann 反应 89

## K

Kenner 合成法 80  
Kühn and Karrer 合成 369  
King-Ortoleva 反应 230, 263  
Knoevenagel 反应 112  
Knoevenagel 合成法 209  
Knoevenagel 缩合反应 52, 53  
Knorr 合成法 80, 154, 281  
Konrad-Limpach 合成法 281, 282  
Kornblum 氧化反应 242  
Kröhnke 反应 262

## L

Ladenburg 反应 248

## M

Madelung 合成法 87  
Mannich 反应 83, 143, 309  
Marckwald 断裂 53  
Marckwald 合成法 140  
Meth-Cohn 合成法 283  
Michael 加成 65, 70, 80, 89, 114, 198  
Morin 反应 335

## N

Nenitzescu 合成法 89  
Niementowski 合成法 372

## P

Paal-Knorr 反应 49~51, 79  
Paal 合成 64  
Parham 环烷化反应 225  
Paterno-Büchi 反应 34, 48, 77  
Pellizzari 合成法 173  
Perkin 反应 52, 209  
Perkin 重排反应 55  
Pfitzinger 合成法 280, 285  
Pictet-Gams 合成法 294  
Pictet-Spengler 合成法 296, 297  
Pinner 合成法 344  
Polonovski 反应 415  
Pomeranz-Fritsch 合成法 295  
Prileschajew 反应 18  
Pummerer 反应 335

## Q

Quilico 合成法 117

## R

Reimer-Tiemann 甲酰化 77