

| 有机合成反应原理丛书 |

杂环化反应原理

孙昌俊 刘少杰 主编

ZAHUANHUA
FANYING
YUANLI



化学工业出版社

| 有机合成反应原理丛书 |

杂环化反应原理

孙昌俊 刘少杰 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

杂环化反应原理/孙昌俊, 刘少杰主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 6

(有机合成反应原理丛书)

ISBN 978-7-122-29417-3

I. ①杂… II. ①孙… ②刘… III. ①杂环化合物
IV. ①O626

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 066642 号

责任编辑: 王湘民

装帧设计: 韩 飞

责任校对: 边 涛

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张 16 字数 307 千字 2017 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 88.00 元

版权所有 违者必究



前言

杂环化合物是分子中含有杂环结构的有机化合物，成环的原子除碳原子外，至少含有一个杂原子。据统计，在已知有机化合物中，杂环化合物占总数的65%以上。

杂环化合物中最常见的杂原子是氮、硫、氧，可分为脂杂环、芳杂环两大类。杂环化合物中，最小的杂环为三元环，最常见的是五元环，其次是七元环。本书主要介绍五元和六元芳香杂环化合物。

杂环化合物广泛存在于自然界，与生物学有关的重要化合物多数为杂环化合物，例如核酸、某些维生素、抗生素、激素、色素和生物碱等。此外，人们还合成了多种多样具有各种性能的杂环化合物，其中有些可做药物、杀虫剂、除草剂、染料、塑料等。杂环化合物在药物合成、新药开发中占有十分重要的地位。

杂环化合物种类很多，结构各异。一个环状化合物可能有多条不同的合成路线，但从键的形成来看，碳原子与杂原子之间结合成键比碳碳之间结合成键要容易得多。

环合反应类型很多，所用试剂更是多种多样，但却存在一些基本理论和基本规律。本书正是对杂环化合物合成的这些基本理论和基本规律进行详细介绍，包括反应类型、反应机理、适用范围，具体应用实例等。

本书有如下基本特点。

1. 在编排方式上，以含一个、两个和多个杂原子的各类芳香杂环化合物为基础，分别介绍五元杂环、六元杂环化合物及其苯并衍生物的合成方法，这样以环的类型分类，更便于读者学习、参考和查阅。

2. 环合反应多种多样，新反应屡见报道。本书尽量收集一些新反应，并从反应机理、影响因素、适用范围等方面进行总结，以反映现代有机合成的特点，内

容比较丰富。

3. 对有些反应，尽量选用一些药物或药物中间体用作具体的反应实例。同时适当选择了一些国内学者的研究成果。

4. 对每一个合成的化合物，均列出了其物理常数和用途，并列出了相应的参考文献。

本书由孙昌俊、刘少杰主编。王秀菊、曹晓冉，孙琪、马岚、孙风云、孙中云、孙雪峰、张廷峰、张纪明，辛炳炜、连军、周峰岩、房士敏等人参加了部分内容的编写和资料收集、整理工作。

编写过程中得到山东大学化学学院陈再成教授、赵宝祥教授以及化学工业出版社有关同志的大力支持，在此一并表示感谢。

本书实用性强，适合于从事化学、应化、生化、医药、农药、染料、颜料、日用化工、助剂、试剂等行业的生产、科研、教学、实验室工作者以及大专院校师生使用。

书中的不妥之处，恳请读者批评指正。

孙昌俊

2017年4月于济南

符号说明

Ac	acetyl	乙酰基
AcOH	acetic acide	乙酸
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
Ar	aryl	芳基
9-BBN	9-borabicyclo[3. 3. 1]nonane	9-硼双环[3. 3. 1]壬烷
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
bp	boiling point	沸点
Bu	butyl	丁基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl	苄氧羰基
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole	1,1'-羰基二咪唑
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloropetoxycarboxylic acid	间氯过氧苯甲酸
cymene		异丙基甲苯
DABCO	1,4-diazabicyclo[2. 2. 2]octane	1,4-二氮杂二环[2. 2. 2]辛烷
DCC	dicyclohexyl carbodiimide	二环己基碳二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二乙酯
dioxane	1,4-dioxane	1,4-二氧六环
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
DME	1,2-dimethoxyethane	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲亚砜
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane	1,4-双(二苯膦基)丁烷
dppe	1,4-bis(diphenylphosphino)ethane	1,4-双(二苯膦基)乙烷
ee	enantiomeric excess	对映体过量
<i>endo</i>		内型
<i>exo</i>		外型
Et	ethyl	乙基
EtOH	ethyl alcohol	乙醇
<i>hν</i>	irradiation	光照
HMPA	hexamethylphosphorictriamide	六甲基磷酰三胺
HOBt	1-hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三唑
HOMO	highest occupied molecular orbital	最高占有轨道
<i>i</i> -	iso-	异
LAH	lithium aluminum hydride	氢化铝锂
LDA	lithium diisopropyl amine	二异丙基氨基锂

LHMDS	lithium hexamethyldisilazane	六甲基二硅胺锂
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital	最低空轨道
<i>m</i> -	meta-	间位
mp	melting point	熔点
MW	microwave	微波
<i>n</i> -	normal-	正
NBA	<i>N</i> -bromo acetamide	<i>N</i> -溴代乙酰胺
NBS	<i>N</i> -brobo succinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCA	<i>N</i> -chloro acetamide	<i>N</i> -氯代乙酰胺
NCS	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodo succinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
TEBA	triethyl benzyl ammonium salt	三乙基苄基铵盐
<i>o</i> -	ortho-	邻位
<i>p</i> -	para-	对位
Ph	phenyl	苯基
PPA	polyphosphoric acid	多聚磷酸
Pr	propyl	丙基
Py	pyridine	吡啶
R	alkyl etc.	烷基等
Raney Ni(W-2)		活性镍
rt	room temperature	室温
<i>t</i> -	tert-	叔
S _N 1	unimolecular nucleophilic substitution	单分子亲核取代
S _N 2	bimolecular nucleophilic substitution	双分子亲核取代
TBAB	tetrabutylammonium bromide	四丁基溴化铵
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium salt	三乙基苄基铵盐
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)	三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride	三氟乙酸酐
THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine	2,2,6,6-四甲基哌啶
Tol	toluene or tolyl	甲苯或甲苯基
triglyme	triethylene glycol dimethyl ether	三甘醇二甲醚
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

▶ 目 录

第一章 含一个杂原子的五元环化合物的合成 1

第一节 含一个氧原子的五元杂环化合物的合成	1
一、咪喃、四氢咪喃及其衍生物	1
二、苯并咪喃及其衍生物	7
第二节 含一个氮原子的五元杂环化合物的合成	11
一、吡咯及其衍生物的合成	11
二、吲哚及其衍生物的合成	22
第三节 含一个硫原子的五元杂环化合物的合成	39
一、噻吩及其衍生物	40
二、苯并噻吩及其衍生物	50

第二章 含两个杂原子的五元杂环化合物的合成 56

第一节 含一个氧原子和一个氮原子的五元芳香杂环 化合物	56
一、噁唑及其衍生物	56
二、苯并噁唑及其衍生物	66
三、异噁唑及其衍生物	68
四、苯并异噁唑及其衍生物	73
第二节 含一个硫原子和一个氮原子的五元芳香杂环 化合物	75

一、噻唑及其衍生物	75
二、苯并噻唑及其衍生物	79
第三节 含两个氮原子的五元芳香杂环化合物	88
一、咪唑及其衍生物	88
二、苯并咪唑及其衍生物	93
三、吡唑及其衍生物	104
四、吡唑酮及其衍生物	111
五、吲唑及其衍生物	113

第三章

含三个杂原子的五元芳香杂环化合物

120

第一节 含一个硫原子和两个氮原子的五元芳香杂环 化合物	120
一、1, 3, 4-噻二唑及其衍生物	120
二、1, 2, 3-噻二唑及其衍生物	123
三、1, 2, 4-噻二唑及其衍生物	126
第二节 含一个氧原子和两个氮原子的五元芳香杂环 化合物	127
一、1, 3, 4-噁二唑及其衍生物	127
二、1, 2, 4-噁二唑及其衍生物	130
第三节 含三个氮原子的五元芳香杂环化合物	133
一、1, 2, 3-三唑及其衍生物	133
二、1, 2, 4-三唑及其衍生物	136
三、苯并三唑及其衍生物	141

第四章

含四个氮原子的五元芳香杂环化合物(四唑)的合成

144

一、酰胺或亚胺氯化物与叠氮试剂作用	145
二、腈类化合物与叠氮化合物的 [3+2] 环加成	146
三、叠氮化物与胺类化合物环化	149

四、醛、酮类化合物与叠氮酸反应	151
五、四唑化合物的其他制备方法	152

第五章 含一个杂原子的六元芳香杂环化合物的合成 154

第一节 含一个氧原子的六元杂环化合物	154
一、2-吡喃酮类化合物	154
二、香豆素类化合物	156
三、4-吡喃酮和色酮类化合物	166
第二节 含一个氮原子的六元芳香杂环化合物	171
一、吡啶及其衍生物	171
二、喹啉及其衍生物	183
三、异喹啉及其衍生物	202
第三节 含一个硫原子的六元杂环、七元杂环化合物	216

第六章 含两个杂原子的六元芳香杂环化合物 220

第一节 嘧啶类化合物	220
一、以 1,3-二酯为原料	222
二、以 1,3-二酮类为原料	222
三、以 1,3-酮酯为原料	223
四、以 1,3-醛酯为原料	224
五、以 1,3-醛腈为原料	224
六、以氰基乙酸酯(酸)为原料	225
七、以丙二酸为原料	226
八、以 1,3-二醛为原料	226
九、以丙醛酸为原料	227
十、嘧啶类化合物的其他合成方法	228
第二节 吡嗪	229
第三节 哒嗪	231

第七章

含三个氮原子的六元芳香杂环化合物的合成

236

一、1,2,3-三嗪	236
二、1,2,4-三嗪	237
三、1,3,5-三嗪	239

参考文献

242

化合物名称索引

243

第一章 含一个杂原子的五元环化合物的合成

含一个杂原子的五元环化合物中，常见的是含氧、氮和硫原子的化合物，如呋喃、吡咯、噻吩及其苯并衍生物等，这类化合物很多都具有重要的生物学活性，在药物及其中间体的合成中占有重要的地位，许多药物分子本身就含有这些基本的结构单元。

第一节 含一个氧原子的五元杂环化合物的合成

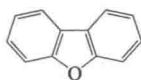
含一个氧原子的五元芳香杂环化合物主要有呋喃、苯并呋喃、二苯并呋喃及其衍生物等。



呋喃



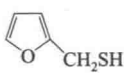
苯并呋喃



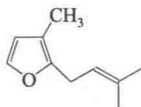
二苯并呋喃

一、呋喃、四氢呋喃及其衍生物

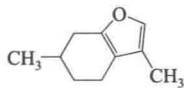
自然界中有些植物和微生物中含有呋喃类化合物。如 2-呋喃甲硫醇 (1) 是咖啡香味的成分；玫瑰呋喃 (2) 是玫瑰油的成分，薄荷醇呋喃 (3) 则存在于薄荷油中。



(1)



(2)



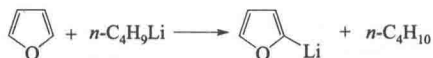
(3)

呋喃环上有六个电子，属于六电子五中心的富电子共轭体系，具有芳香性。容易发生亲电取代反应。然而，根据试剂和反应条件的不同，呋喃可以发生加成

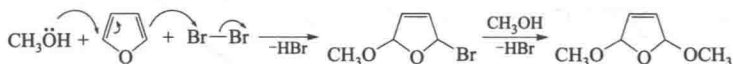
和开环反应。其主要化学反应如下。

(1) 亲电取代反应 在相似条件下, 呋喃发生亲电取代的反应速率比苯快 10^{11} 倍, 原因可能是因为呋喃的共振能比苯低; 呋喃环上每个原子的 π 电子云都大于 1。呋喃的亲电取代的反应机理与苯的一样, 都属于加成-消除机理。反应选择性地发生在 α 位, 若 α 位已有取代基, 则可以发生在 β 位。

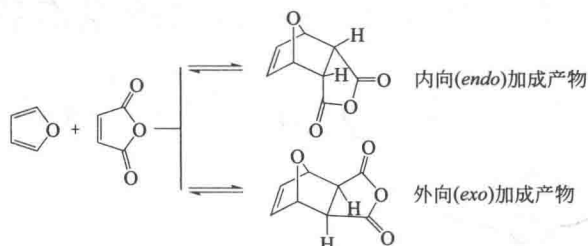
(2) 金属化反应 正丁基锂 (一般为己烷溶液) 与呋喃反应, 可以使其 α 位金属化; 在较高温度、过量丁基锂存在时可以生成 2,5-呋喃二锂化合物。



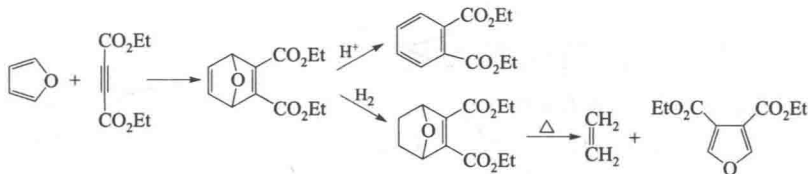
(3) 加成反应 呋喃类化合物催化加氢生成四氢呋喃类化合物。在有些反应中, 呋喃类似于 1,3-二烯。例如呋喃的甲醇溶液在醋酸钠存在下与溴可以发生 1,4-加成反应, 最终生成 2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃。



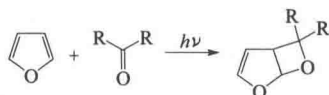
呋喃与马来酸酐可以发生 Diels-Alder 反应, 主要生成稳定的内向型加成产物。



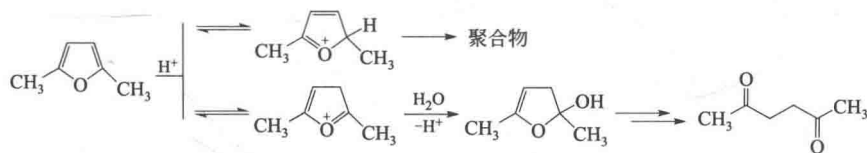
又如, 呋喃与乙炔类亲双烯体丁炔二酸酯化合物的反应:



呋喃也可以发生 [2+2] 环加成。例如:

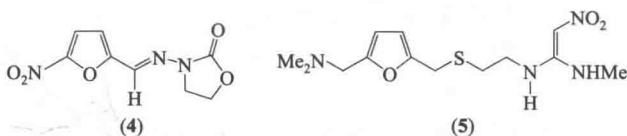


(4) 开环反应 呋喃在质子酸存在下, 在 2 位而不是在氧原子上发生质子化。



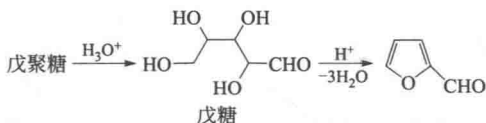
高浓度的硫酸和高氯酸会引起阳离子聚合，而在稀酸如高氯酸的 DMSO 水溶液中，2,5-二甲基呋喃则水解为 1,4-二酮。

呋喃类化合物具有重要的生物学功能，许多药物分子中含有呋喃环的结构，例如杀菌剂呋喃唑酮 (Furazolidone) (4)、胃溃疡病治疗药物雷尼替丁 (Ranitidine) (5) 等。



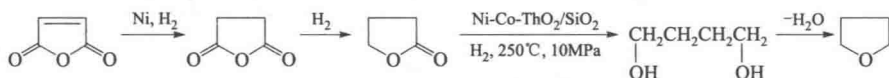
呋喃类化合物是重要的化工原料，其制备很早就引起了人们的关注。

糠醛 (呋喃甲醛) 来源于富含戊糖的农副产品 (玉米芯、棉籽皮、米糠等)，这些农副产品用稀酸处理，可以得到糠醛。

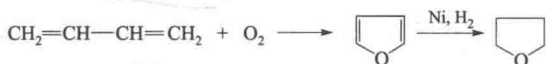


呋喃的很多衍生物可以通过糠醛的结构改造来合成。

工业上可由顺丁烯二酸酐合成四氢呋喃。



1,3-丁二烯用空气氧化可生成呋喃，后者加氢生成 THF。



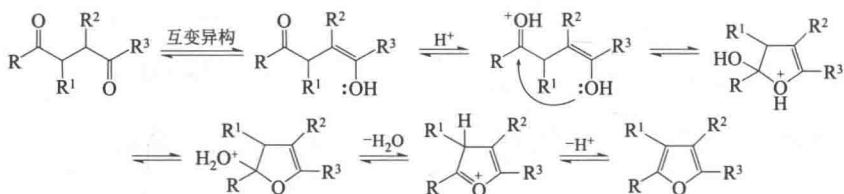
关于呋喃类化合物的化学合成，主要有如下几种方法。

1. Paal-Knorr 呋喃合成法

以 1,4-二羰基化合物为原料合成呋喃衍生物，称为 Paal-Knorr 呋喃合成法。该反应首先是由 Paal C 和 Knorr L 分别于 1884 年和 1885 年报道的。几乎所有 1,4-二羰基化合物 (主要是醛、酮) 都能用该方法制备呋喃衍生物，反应容易进行，收率较高，但局限性是 1,4-二羰基化合物的来源有限。

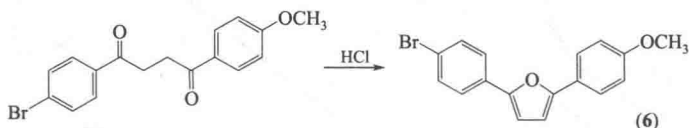


反应机理如下：



反应中，一个羰基转化成烯醇式，烯醇的氧原子与另一个羰基发生亲核加成，这是决定反应速率的一步反应，而后脱水生成呋喃衍生物。该反应适用范围很广，可以合成各种单取代、双取代、三取代、四取代的呋喃衍生物，位阻特别大的一些 1,4-二羰基化合物除外。 R^1 、 R^2 可以是 H、烷基、芳基、羰基、氰基、磷酸酯等， R 、 R^3 可以是 H、烷基、芳基、烷氧基、三烷基硅基等。

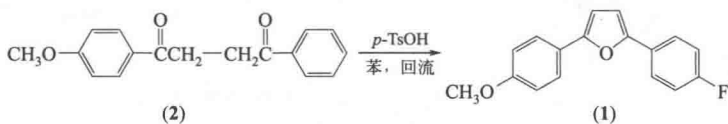
可用的催化剂有硫酸、盐酸、磷酸、对甲苯磺酸、脱水剂（如乙酐、五氧化二磷等）。例如具有抗癌活性化合物 2-(4-甲氧基)苯基-5-对溴苯基呋喃 (6) 的合成：



又如用于老年痴呆症检测试剂合成中间体 2-对氟苯基-5-对甲氧基苯基呋喃的合成。

2-对氟苯基-5-对甲氧基苯基呋喃 [2-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)furan], $C_{17}H_{13}FO_2$, 268.29。有荧光的白色粉末状固体。mp 76~78 °C。

制法 张继昌, 苏坤, 颜继忠, 程冬萍. 浙江化工, 2009, 40 (7): 4.



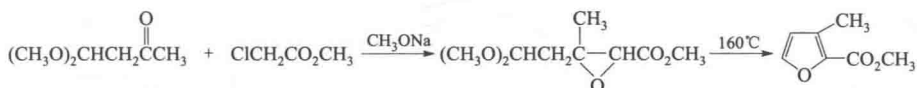
于三口瓶中依次加入化合物 (2) 0.16 g (0.55 mmol)、对苯甲磺酸 0.03 g (0.17 mmol)、苯 (10 mL), 95 °C 回流搅拌 3 h。TLC 检测反应完成, 冷却至室温。过滤除去不溶物, 减压浓缩。剩余物进行柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯为 15:1) 分离, 得到有荧光的白色粉末状固体 (1) 0.1 g, 收率 70.1%, mp 76~78 °C。

该方法的缺点是 1,4-二羰基化合物的制备较困难 (因此有很多研究工作是研究 1,4-二羰基化合物的合成方法), 而且环化反应通常是在酸溶液中回流较长时间。含有对酸敏感基团的反应底物不适合于该方法。目前, 很多研究工作是针对反应条件的改进, 如使用比较温和的 Lewis 酸作催化剂, 如 $Sc(OTf)_3$ 、 $Bi(NO_3)_3$ 等。也有应用离子液体的报道, 此时不需要酸作催化剂。微波条件下的 Paal-Knorr 呋喃合成反应的报道也很多。

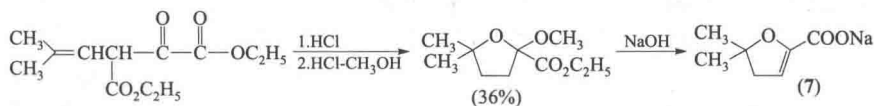
1,4-二羰基化合物的类似物可以是缩醛、缩酮，或以环氧代替其中一个羰基。



1,4-二羰基化合物与 α -卤代酸酯在碱性条件下发生 Darzens 反应生成环氧化合物，再进行 Paal-Knorr 反应则生成呋喃衍生物。例如：



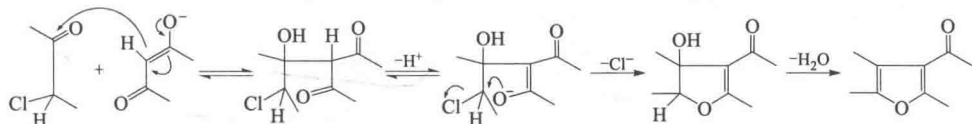
抗肿瘤药三尖杉酯碱 (Harringtonine) 中间体 (7) 的合成属于一种变型的 Paal-Knorr 反应 (陈芬儿, 有机药物合成法: 第一卷, 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 531):



2. Feist-Benary 反应

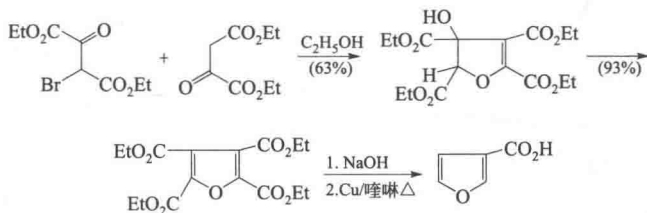
以 α -卤代羰基化合物与 1,3-二羰基化合物为原料，在碱 (不用氨) 存在下反应，生成呋喃类衍生物，此反应称为 Feist-Benary 反应。

该反应的反应机理如下：

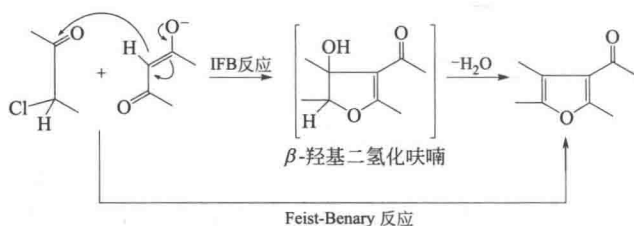


反应的第一步是羟醛缩合，形成 C-C 键，这是决定反应速率的一步反应。而后再发生分子内 S_N2 反应环合失去卤素负离子，最后脱水生成呋喃衍生物。

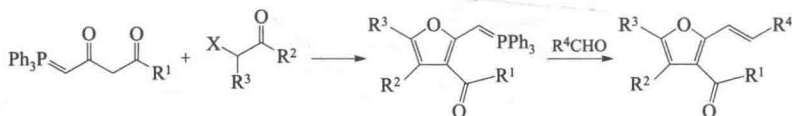
例如药物中间体呋喃-3-甲酸的合成：



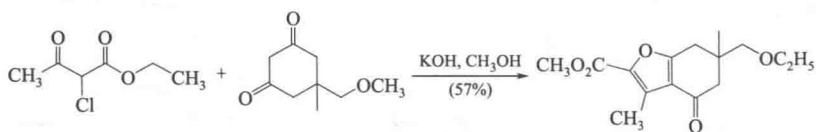
若反应停留在 β -羟基二氢呋喃阶段（即最后没有发生脱水反应），有时这一中间体可以分离出来，此时则称为“中断的” Feist-Benary 反应。



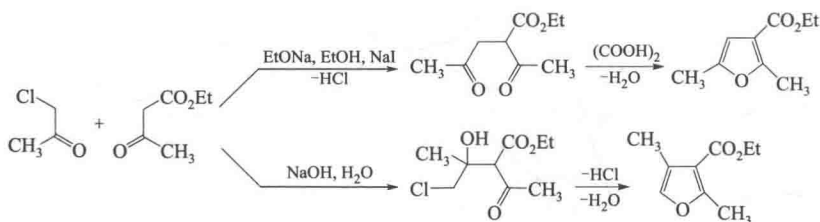
Feist-Benary 反应可以与其他反应串联进行。例如：



反应中的 1,3-二羰基化合物可以是 1,3-二酮、乙酰乙酸酯、1,3-醛酮等， α -卤代羰基化合物则可以是 α -卤代醛或酮，有时也可以使用 2-卤代乙酰乙酸酯类化合物。例如（Gopalan A, Magnus P. J Am Chem Soc, 1980; 102, 1756; Gopalan A, Magnus P. J Org Chem, 1984; 49, 2317）：



在 β -酮酸酯与 α -卤代酮的反应中，存在 C-烷基化和羟醛缩合反应的竞争，因此可能生成呋喃衍生物的混合物。然而，在某些情况下可以控制反应条件以提高反应的区域选择性。例如氯代丙酮与乙酰乙酸乙酯之间的反应，在不同条件下可以分别得到不同的产物。



3. 合成呋喃的其他方法

通过咪唑环活泼的炔类化合物的 Diels-Alder 反应，也可以生成呋喃环。例如，4-甲基-1,3-咪唑与丁炔二酸二甲酯反应，首先生成中间体 A，而后 A 分解生成呋喃衍生物。