

袁开基 编著
夏鹏

有
机
环
杂
化
学

人民卫生出版社

有机杂环化学

(基本原理与合成药)

袁开基 夏鹏 编著

人民卫生出版社

责任编辑 刘家菘
封面设计 李法明

有机杂环化学

袁开基 夏 鹏 编著

人民卫生出版社 出版
(北京市崇文区天坛西里10号)
兰州新华印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 24%印张 4插页 558千字
1984年7月第1版 1984年7月第1版第1次印刷
印数：00,001—4,800

统一书号：14048·4568 定价：4.45元

[科技新书目 64—37]

序

杂环化学是普通有机化学课程所遗弃的一个“孤儿”。虽然一般公认杂环化合物的数目在全部有机化合物中占三分之一以上，但这部分在普通有机化学教科书中（尽管是现行的大型英文教科书）往往只一笔带过，有的少得可怜，有的内容虽不少，但无系统，使读者只知零星的一事一物，不能联贯，然所讲到的实物实事，又大大不够实用。

因此特别在我们学校中（同学将来接触杂环化合物的机会较多），同学和教有机的教师常对此有矛盾。同学一般要求多学点杂环，而教师则以为基本原理也是相同的，可通过“触”非杂环的类而“通”杂环，且苦于无适当的教材而无意改革。我们从前也存此观点，现在则改变了看法，也认为应多学点杂环化学，然我们以为杂环化学应脱离普通有机化学而作为一门独立的课来教，因为它正象理论有机化学，主要通过贯串全部有机的理论来教的，且普通有机化学的内容已甚多。单独的杂环化学不必一定在所谓“大学”（College）中教，可移到研究生阶段学习。

本书的目的之一是要通过杂环化学贯串电子理论。大家知道，甾体化学和萜类化学是有成效的验证构象理论的园地。虽然 Pitzer 关于脂肪族碳氢化合物中的旋转张力，早在 1936 年就被测出，但构象问题的发展，还待 Barton 与 Hassel 的大量具体验证，而他们的工作也是待十几年后才获得公认的评价。

杂环化学是一个验证电子学说和其他有关理论的更合适场所，因为在这里由于杂原子的种别、数目、位置和其他各种取代基的变动，有更多的芳香族环的变化的可能。

早就有人注意及此，如在 1950 年开始出版第一册的那套 R. C. Elderfield 主编的“Heterocyclic Compounds”，据序言，其主旨就是要使杂环化学系统化。但至少最初几册，这方面还不太理想。可能基本原因不在于该书作者之故，而在于时机还未成熟。因为杂环化学必赖理论有机才能系统化，而理论有机方是在 1949 年萌芽的（英国化学会的“Annual Reports on the Progress of Chemistry”于 1949 年第一次有以理论有机为题的连载），由萌芽到普遍自然还须一段时间。

1960 年左右掀起了一股要使杂环化学在教学上系统化的风，因为在那年前后迄今，已出版了不少于七种英文的小型杂环化学教科书。它们的目的是相同的，供教高年级之用。它们的组织法也是基本相同的，在理论有机的基础上使杂环化学合理化。它们的读者对象也基本相同，是高年级的大学生或研究生。自然它们的处理方法是“各显神通”，大不一样的。

本书虽企图融合上述各书的一般精神，但自信也有其独特之处。第一，以合成药（或其他某类实物）作为阐述杂环化学的依据，是上书所无的（它们所提到的实物无一定的种类）。在合成药中几乎有每种杂环的代表。第二，除了个别章节须特别布置的外，一般章节都以“化学”，“合成法”及“重要衍生物”分门叙述，以便检索，并多作参证（cross references）以便随需要选读。第三，所叙述的重点化合物有一定位置〔利用“Beilstein”的“最后出现原则”，见本书 1—(9)节〕，毋须索引。第四，读者对象为大学及医药院校的教师、研究生，以及研究单位和药厂的工程技术人员。

本书所论及的合成药，是指那些含杂环而可以用工业方法合成的，不包括虽能合成，但方法是不经济的(但它们也略为提到)。所讨论的主要是它们的合成法。所收集的这种药比较全备，约计 300 种，都是含杂环的。这些合成药都采自上海医药工业研究院技术情报站自编自印的《有机药物合成手册》(1977)，凡应采的都已采了，可供参阅(合成方法叙述的原则不同)。

在叙述合成药的合成方法时，本书采取从成品到原料的倒推法，或从“重点”到“次要”。又对每种药的具体合成法，联系理论部分的一般合成法。对比较难理解的反应作了注释，但为了避免篇幅庞大，文字力求紧凑。有些反应的说明是颇费周章的，如关于氟哌啶醇〔Haloperidol, 见本书 11—(12—4) 节〕及左吗喃〔Dromoran, 见本书 12—(6) 节〕的合成等。

本书较多地应用共振论。据国外的经验，许多大学教学人员仍认为在现阶段教有机化学，还用更形象化的共振论较现实，虽然他们承认量子力学的处理法可能是较严格的，或者最终将取而代之〔见 J. A. Joule and G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, pp. V, 2 (1972)〕。

读者还应注意，杂环化学的历史虽然可远溯到十九世纪前期，但究竟以最近的进展较多(“*Advances in Heterocyclic Chemistry*”和“*Journal of Heterocyclic Chemistry*”分别创刊于 1963 和 1964)。要使所积累的事实合理化，贯通于少数几个基本原理，必须有大量的事实以作后盾，若事实还不够，就不容易下结论。而且对于理论有机的研究，一般自然采取“单因素”的原则，象杂环化合物这样的基本属“多因素”的化合物，除有所专对外，一般是不大作为理论研究的标本的。于是对它所下的结论，就必然许多来自得之于非杂环化合物的联想，然看来是很明显的联想，有时会或者未必尽然，必须经过长时期的考验，才能证实或否定之。这是符合历史发展规律的，本书也只能做到其力所能及的一部分而已。

参证所举的数字，其孤立在于圆括弧之外的，指本书的章，其在圆括弧之内的，系指该章的节。如 11—(12—4) 节即是 11 章的 (12—4) 节。又文献数目并不太多，不使用脚注形式，都排在每章之末。

袁开基 夏 鹏

上海第一医学院药学系有机化学教研组

目 录

第一章 导言	1
(1) 什么是杂环化合物和有机杂环化合物?	1
(2) 杂环化合物的重要性	1
(3) 杂环的骨架 (节数与杂原子)	2
(3-1) IV A 族元素	3
(3-2) V A 族元素	3
(3-3) VI A 族元素	4
(3-4) 同族不同列的元素	5
(4) 杂环化合物母核的命名法	5
(5) 杂环化合物的标码法	6
(6) 杂环化合物的分类	7
(7) 稠合的杂环	7
(8) 芳香族纯碳环化合物和杂环化合物来源的基本区别	8
(9) 本书布局大纲	8
第二章 含一个杂原子的孤立的五节杂环——吡咯、咪唑和噻吩	11
(1) 三个化合物的总的比较	11
(2) 三个化合物母核的工业来源	15
(3) 吡咯、咪唑、噻吩衍生物的合成方法比较	17
(3-1) 吡咯衍生物的合成法	17
(3-2) 咪唑衍生物的合成法	19
(3-3) 噻吩衍生物的合成法	19
(4) 重要的、孤立的吡咯、咪唑或噻吩衍生物及药物, 和它们的某些环合方法	20
(4-1) 吡咯的衍生物	20
(4-2) 咪唑的衍生物	26
(4-3) 噻吩的衍生物	28
第三章 纯碳环稠合的吡咯——吡啶、异吡啶和咪唑	31
I. 一个苯环稠合的吡咯 (2,3)	31
(1) 吡啶的化学	31
(2) 吡啶及其衍生物的合成法	32
(3) 重要的吡啶衍生物	34
II. 一个苯环稠合的吡咯 (3,4)	37
(4) 异吡啶的化学	37
(5) 异吡啶及假吡啶衍生物的合成法	38
(6) 重要的异吡啶及假吡啶衍生物	40
III. 二个苯环稠合的吡咯	41
(7) 咪唑的化学	41
(8) 咪唑及其衍生物的合成法	41
(9) 重要的咪唑衍生物	42

第四章 纯碳环稠合的咪唑和噻吩——氧茛、异氧茛、氧茛，和硫茛、异硫茛、硫茛	44
I. 一个苯环稠合的咪唑 (2,3)	44
(1) 氧茛的化学	44
(2) 氧茛衍生物的合成法	45
(3) 重要的氧茛衍生物	46
I. 一个苯环稠合的咪唑 (3,4)	47
(4) 异氧茛的化学	47
(5) 异氧茛衍生物的合成法	48
(6) 重要的异氧茛衍生物	48
II. 二个苯环稠合的咪唑	48
(7) 氧茛的化学	48
(8) 氧茛衍生物的合成法	48
(9) 重要的氧茛衍生物	49
IV. 一个苯环稠合的噻吩 (2,3)	49
(10) 硫茛的化学	49
(11) 硫茛衍生物的合成法	50
(12) 重要的硫茛衍生物	50
V. 一个苯环稠合的噻吩 (3,4)	51
(13) 异硫茛的化学	51
(14) 异硫茛衍生物的合成法	51
(15) 重要的异硫茛衍生物	52
VI. 二个苯环稠合的噻吩	52
(16) 硫茛的化学	52
(17) 硫茛衍生物的合成法	53
(18) 重要的硫茛衍生物	53
第五章 含有两个杂原子的吡唑类、I——含有两个氮原子的五节杂环、A,	
吡唑 (1,2) 及其稠合物	54
(1) 什么是吡唑类?	54
(2) 含有两个杂原子的吡唑类通性	54
(3) 吡唑和咪唑的比较	56
(4) 吡唑和苯并吡唑的化学	58
(5) 吡唑和苯并吡唑衍生物的合成法	60
(6) 重要的吡唑和苯并吡唑衍生物	62
(6-1) 孤立的吡唑芳香环衍生物	62
(6-2) 孤立的吡唑杂烯衍生物	63
(6-3) 孤立的吡唑杂烷衍生物	63
(6-4) 苯并吡唑衍生物	64
第六章 含有两个杂原子的吡唑类、II——含有两个氮原子的五节杂环、B,	
咪唑 (1,3) 及其稠合物	66
(1) 咪唑和苯并咪唑的化学	66
(2) 咪唑和苯并咪唑衍生物的合成法	67

(3) 重要的咪唑和苯并咪唑衍生物·····	71
(3-1) 作为合成药的孤立的咪唑芳杂环衍生物·····	72
(3-2) 作为合成药的孤立的咪唑杂烯衍生物·····	73
(3-3) 作为合成药的孤立的咪唑杂烷衍生物·····	75
(3-4) 作为合成药的苯并咪唑衍生物·····	76
(3-5) 作为合成药的杂并咪唑衍生物·····	77
第七章 含有两个杂原子的吡嗪类、Ⅲ——含有一氮一氧的五节杂环、异噁唑	
(1,2)、噁唑 (1,3) 和它们的稠合物·····	79
I. 异噁唑 (1,2)·····	79
(1) 异噁唑的化学·····	79
(2) 苯并异噁唑的化学·····	80
(3) 异噁唑及苯并异噁唑衍生物的合成法·····	82
(4) 重要的异噁唑及苯并异噁唑衍生物·····	83
I. 噁唑 (1,3)·····	85
(5) 噁唑的化学·····	85
(6) 苯并噁唑的化学·····	86
(7) 噁唑及苯并噁唑衍生物的合成法·····	88
(8) 重要的噁唑及苯并噁唑衍生物·····	89
第八章 含有两个杂原子的吡嗪类、Ⅳ——含有一氮一硫的五节杂环、异噻唑	
(1,2), 噻唑 (1,3) 和它们的稠合物·····	91
I. 异噻唑 (1,2)·····	91
(1) 异噻唑和苯并异噻唑的化学·····	91
(2) 异噻唑及苯并异噻唑衍生物的合成法·····	92
(3) 重要的异噻唑及苯并异噻唑衍生物·····	92
I. 噻唑 (1,3)·····	92
(4) 噻唑的化学和合成法·····	92
(5) 苯并噻唑的化学和合成法·····	96
(6) 重要的噻唑和苯并噻唑衍生物·····	96
第九章 杂原子多于两个的吡嗪类 ·····	106
(1) 杂原子多于两个的吡嗪类鸟瞰·····	106
(2) 四唑类·····	107
(3) 三唑类·····	108
(4) 噁二唑类·····	110
(4-1) 1,2,3-噁二唑类·····	111
(4-2) 1,2,5-噁二唑类·····	112
(4-3) 1,2,4-噁二唑类·····	112
(4-4) 1,3,4-噁二唑类·····	112
(5) 噻二唑类·····	113
(5-1) 1,2,3-噻二唑类·····	113
(5-2) 1,2,5-噻二唑类·····	113
(5-3) 1,2,4-噻二唑类·····	114
(5-4) 1,3,4-噻二唑类·····	115

(6) 本章范围内的重要衍生物·····	117
第十章 含有二个杂原子的五节非吡啶环 ·····	120
(1) 本章范围概述·····	120
(2) 五节非吡啶类的化学和合成法概述·····	120
(3) 重要的五节非吡啶类衍生物·····	122
第十一章 吡啶——含一个氮原子的六节杂环(吡啶) ·····	125
(1) 六节杂环和五节杂环的基本异同·····	125
(2) 什么是吡啶 (Azine)? ·····	125
(3) 吡啶的结构和标码法·····	126
(4) 吡啶的物理性质·····	126
(5) 吡啶的化学性质·····	127
(6) 吡啶的氨基-或羟基-衍生物的质子移变式的互变异构 (Prototropic tautomerism)···	129
(7) 烷基吡啶的化学·····	130
(8) 吡啶-N-氧化物·····	131
(9) 吡啶的不同程度的氢化物·····	132
(10) 作为伪碱的吡啶季铵碱和作为二氢吡啶衍生物的吡啶酮类 (Pyridones) ·····	133
(11) 吡啶衍生物的合成法·····	135
(11-1) 从天然的吡啶环出发的合成法·····	135
(11-2) 对照吡咯合成的吡啶合成法·····	135
(11-3) Hantzsch的吡啶合成法及其变种·····	137
(11-4) 从其他的环系转化为吡啶·····	138
(11-5) 其他的吡啶合成法·····	139
(12) 重要的吡啶衍生物·····	140
(12-1) 含孤立的吡啶芳杂环的合成药、I. 烟酸及异烟酸类·····	141
(12-2) 含孤立的吡啶芳杂环的合成药、II. 其他类·····	143
(12-3) 含有(或潜在含有)孤立的吡啶杂烯环的合成药·····	150
(12-4) 含有无可移变的孤立的吡啶杂烷环的合成药·····	151
第十二章 纯碳环及杂环耦合的吡啶——喹啉、异喹啉、吡啶、菲啶及其他 ·····	162
I. 一个苯环耦合的吡啶 (2,3)·····	162
(1) 喹啉的化学·····	162
(2) 喹啉衍生物的合成法·····	164
(3) 重要的喹啉衍生物·····	167
(3-1) 含单个孤立的喹啉芳杂环的合成药、I. 人工合成的抗疟药类·····	168
(3-2) 含单个孤立的喹啉芳杂环又无其他杂环的合成药、II. 其他类·····	170
(3-3) 含单个孤立的喹啉芳杂环及其他应居先的杂环的合成药·····	171
(3-4) 含多个孤立的喹啉芳杂环的合成药·····	173
II. 一个苯环耦合的吡啶 (3,4)·····	174
(4) 异喹啉的化学·····	174
(5) 异喹啉衍生物的合成法·····	176
(6) 重要的异喹啉衍生物·····	178
III. 两个苯环耦合的吡啶: 吡啶与菲啶·····	186
(7) 吡啶与菲啶的化学·····	186

(8)	吡啶与菲啶衍生物的合成法	188
(8-1)	吡啶衍生物的合成法	188
(8-2)	菲啶衍生物的合成法	188
(9)	重要的吡啶和菲啶衍生物	189
	IV. 较少见的稠合的吡啶	190
(10)	概述	190
(11)	托烷衍生物的合成药	191
(12)	吡啶并可林衍生物的生物碱类	193
(13)	其他较少见的稠合吡啶的合成药	194
第十三章 含一个氧原子的六节杂环及其稠合物		198
	I. 孤立的六节含氧环	198
(1)	吡喃类、吡喃酮类 (Pyrones) 和噻英糖盐的化学	198
(2)	孤立的六节含氧环衍生物的合成法	201
(3)	重要的孤立的六节含氧环衍生物	202
	I. 稠合的六节含氧环	203
(4)	稠合的六节含氧环的化学	204
(5)	稠合的六节含氧环衍生物的合成法	206
(6)	重要的稠合的六节含氧环衍生物	210
(6-1)	色满衍生物的合成药	211
(6-2)	香豆素衍生物的合成药	212
(6-3)	色酮衍生物的合成药	214
(6-4)	黄酮衍生物的合成药	217
(6-5)	两面纯碳环稠合的六节含氧杂环衍生物的合成药	219
第十四章 含一个硫原子的六节杂环及其稠合物		221
(1)	化学与合成法总论	221
(2)	重要的衍生物	224
第十五章 二噁类、I——总论, 又哒嗪 (2N; 1,2) 和它的稠合物		226
	I. 总论	226
(1)	含二个杂原子的六节杂环总论	226
(2)	二噁类总论	227
	I. 孤立的哒嗪 (2N; 1,2)	228
(3)	哒嗪的化学	228
(4)	哒嗪衍生物的合成法	230
(5)	重要的哒嗪衍生物	231
	II. 稠合的哒嗪	232
(6)	噻唑、咪唑和 3,4-苯并噻唑的化学	232
(7)	这类衍生物的合成法	233
(8)	重要的这类衍生物	235
第十六章 二噁类、II——嘧啶 (2N; 1,3) 和它的纯碳环稠合物		237
	I. 孤立的嘧啶 (2N; 1,3)	237
(1)	嘧啶的化学	237
(2)	嘧啶衍生物的合成法	239

(3) 重要的孤立的嘧啶衍生物	241
(3-1) 含孤立的芳杂环嘧啶衍生物的合成药、I. 磺胺类	243
(3-2) 含孤立的芳杂环嘧啶衍生物的合成药、II. 其他类	250
(3-2-1) 没有其他环的	250
(3-2-2) 另有其他环的	251
(3-3) 含孤立的杂烯或杂烷环嘧啶衍生物的合成药、I. 巴比土酸衍生物类	258
(3-4) 含孤立的杂烯或杂烷环的嘧啶衍生物的合成药、II. 其他类	259
(3-4-1) 没有其他环的	259
(3-4-2) 另有其他环的	262
I. 一个苯环稠合的嘧啶 (5,6)	269
(4) 喹唑啉的化学	269
(5) 喹唑啉衍生物的合成法	270
(6) 重要的喹唑啉衍生物	271
第十七章 二嗪类、III——嘧啶的杂环稠合物	273
I. 嘌呤	273
(1) 嘌呤的化学	273
(2) 嘌呤衍生物的合成法	274
(3) 重要的嘌呤衍生物	275
(3-1) 非属嘌呤生物碱的全未饱和嘌呤衍生物合成药	276
(3-2) 属嘌呤生物碱 (或类似物) 的不同程度饱和的嘌呤衍生物合成药	278
(3-2-1) 由茶叶碱 (1,3-二甲基) 衍生的嘌呤合成药	279
(3-2-2) 由柯柯碱 (3,7-二甲基) 衍生的嘌呤合成药	280
(3-2-3) 由咖啡因 (1,3,7-三甲基) 衍生的嘌呤合成药	281
(3-2-4) 7-位非甲基的咖啡因类似物的嘌呤合成药	281
I. 非嘌呤的其他嘧啶杂稠环系	282
(4) 属于此类的合成药	282
第十八章 二嗪类、IV——吡嗪 (2N; 1,4) 和它的纯碳环稠合物	286
I. 孤立的吡嗪 (2N; 1,4)	286
(1) 吡嗪的化学	286
(2) 吡嗪衍生物的合成法	287
(3) 重要的孤立的吡嗪衍生物	288
(3-1) 全未饱和的孤立的吡嗪合成药	288
(3-2) 含全部饱和 (六氢吡嗪) 的孤立的吡嗪合成药	289
I. 一个苯环稠合的吡嗪 (喹喔啉, Quinoxaline)	294
(4) 喹喔啉的化学	294
(5) 喹喔啉衍生物的合成法	295
(6) 重要的喹喔啉衍生物	296
II. 二个苯环稠合的吡嗪 (吩嗪, Phenazine)	296
(7) 吩嗪的化学	296
(8) 吩嗪衍生物的合成法	297
(9) 重要的吩嗪衍生物	298
第十九章 二嗪类、V——嘧啶稠合的吡嗪: 蝶啶 (Pteridine) 与咯嗪 (Alloxazine)	301

I. 蝶啶·····	301
(1) 蝶啶的化学·····	301
(2) 蝶啶衍生物的合成法·····	303
(3) 重要的蝶啶衍生物·····	303
II. 咯嗪与异咯嗪·····	306
(4) 咯嗪与异咯嗪的化学·····	306
(5) 咯嗪与异咯嗪衍生物的合成法·····	307
(6) 重要的咯嗪和异咯嗪衍生物·····	308
第二十章 含一个氮原子及一个氧原子的六节杂环——噁嗪类 (Oxazines)	
及其苯并稠合物 ·····	311
(1) 本章范围概述·····	311
(2) 噁嗪类 (包括苯并稠合物) 的化学和合成法·····	311
(2-1) 1,2-噁嗪类的化学和合成法·····	311
(2-2) 1,3-噁嗪类的化学和合成法·····	312
(2-3) 1,4-噁嗪类的化学和合成法·····	313
(3) 本章范围内的重要衍生物·····	315
第二十一章 含一个氮原子及一个硫原子的六节杂环——噻嗪类 (Thiazines)	
及其苯并稠合物 ·····	317
(1) 本章范围概述·····	317
(2) 噻嗪类 (包括苯并稠合物) 的化学和合成法·····	317
(2-1) 1,2-噻嗪类的化学和合成法·····	317
(2-2) 1,3-噻嗪类的化学和合成法·····	317
(2-3) 1,4-噻嗪类的化学和合成法·····	317
(3) 本章范围内的重要衍生物·····	319
(3-1) 作为合成药的四氢-1,3-噻嗪类·····	320
(3-2) 作为合成药的吩噻嗪及其衍生物·····	323
第二十二章 含二个均非氮杂原子的六节杂环及其稠合物 ·····	330
(1) 本章范围概述·····	330
(2) 二噁类及其衍生物 (包括稠合物)·····	331
(2-1) 1,2-二噁类·····	331
(2-2) 1,3-二噁类·····	332
(2-3) 1,4-二噁类·····	332
(3) 二噻类及其衍生物 (包括稠合物)·····	333
(3-1) 1,2-二噻类·····	333
(3-2) 1,3-二噻类·····	333
(3-3) 1,4-二噻类·····	333
(4) 1,4-噁噻类及其衍生物 (包括稠合物)·····	335
(5) 本章范围内的重要衍生物·····	336
第二十三章 含三个及以上氮杂原子的六节杂环 ·····	338
(1) 本章范围概述·····	338
(2) 含三个氮杂原子的六节杂环·····	338
(2-1) 1,2,3-三嗪类·····	338

(2-2) 1,2,4-三嗪类·····	338
(2-3) 1,3,5-三嗪类·····	339
(3) 含四个氮杂原子的六节杂环·····	341
(3-1) 1,2,3,4-四嗪类·····	341
(3-2) 1,2,4,5-四嗪类·····	342
(3-3) 1,2,3,5-四嗪类·····	342
(4) 含五个氮杂原子的六节杂环·····	342
(5) 本章范围内的重要衍生物·····	342
第二十四章 含三个非全氮或全非氮为杂原子的六节杂环 ·····	345
(1) 本章范围概述·····	345
(2) 氧二嗪类·····	345
(3) 噻二嗪类·····	345
(4) 二噁嗪类 (Dioxazines) 与二噻嗪类 (Dithiazines)·····	346
(5) 三噁烷类 (Trioxanes) 与三噻烷类 (Trithianes)·····	347
(6) 本章范围内的重要衍生物·····	347
第二十五章 少于五节的杂环 ·····	349
(1) 本章范围概述·····	349
(2) 含有一个杂原子的三节杂环·····	349
(3) 含有二个杂原子的三节杂环·····	353
(3-1) 二氮丙环类 (Diaziridines)·····	353
(3-2) 二氮丙烯类 (Diazirines)·····	355
(3-3) 氧氮烷类 (Oxaziranes)·····	355
(4) 含有一个杂原子的四节杂环·····	355
(5) 含有二个杂原子的四节杂环·····	359
(6) 本章范围内的重要衍生物·····	360
第二十六章 多于六节的杂环 ·····	363
(1) 本章范围概述·····	363
(2) 含氮杂原子的七节杂环·····	363
(3) 含氧杂原子的七节杂环·····	366
(4) 含硫杂原子的七节杂环·····	367
(5) 八节杂环·····	368
(6) 本章范围内的重要衍生物·····	369

第一章 导 言

(1) **什么是杂环化合物和有机杂环化合物?** 杂环化合物是一个环状化合物,其环是由两种或更多种的原子所构成的。这种化合物在无机化合物和有机化合物中都有,但以属有机化合物的较多。下文除非特别提出者外,一般所谓杂环化合物,乃是指有机的而言。

至于有机杂环化合物,是指那些环形的有机化合物,构成环的必有碳,但除碳原子外还有其他的原子,后者称为杂原子。然此定义又可分为广义的与狭义的二种。广义的只从字面上考虑,那就要将许多一般认为非杂环的也归入作杂环类,诸如环形二酸酐和环形酰亚胺等等。这些化合物一般不算属杂环化合物类,因为它们通常是由同一分子中的两个官能团环合而成的,环合方法又是一个可逆的、脱水或脱氨之类的反应,故很易裂解成原来的非杂环化合物。所以这些环形二酸酐、环形酰亚胺、内酯、内酰胺等等,一般不算杂环化合物的,这是通行的准则,也是本书的范畴。但这个规定也不是太呆板,如某些很有实用价值的吡唑啉酮〔5-(4)节〕,实际是环形酰胺,一般把它们当作杂环,本书亦如此。

即就狭义的定义言,杂环化合物还仍约占全部有机化合物的三分之一,是其中的一个极主要的部分。杂环化合物数目的众多,由 Weissberger 等主编的一套没完没了的《杂环化学丛书》,“The Chemistry of Heterocyclic Compounds”的范围可见。

在杂环化合物之中,一部分是有些芳香族性的。它们往往是某一环系的最不饱和的一些,通常是骨干。当未饱和部分被饱和之后,环的芳香族性就会消失,其性质就近于脂环化合物类了。所以我们讲杂环化合物,要从有芳香族性的杂环讲起,推而至于无芳香族性的。无芳香族性的杂环,其化学性质原则与脂环化合物差别不大,然有芳香族性的杂环,其化学性质原则,因杂原子存在之故,较之一般纯碳环芳香族化合物,有较多的区别,其详须在讨论具体杂环化合物时说明。

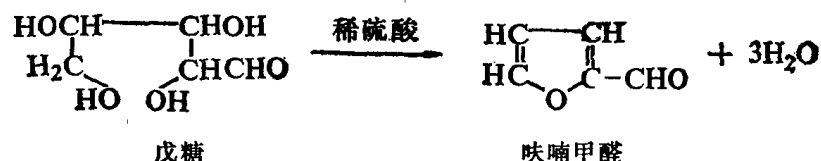
(2) **杂环化合物的重要性** 杂环化合物的众多,上已言之。对生物化学和药理学,它们又占突出的地位,因为许多有关生理活性的化合物,大多属于杂环化合物类。此中有维生素、氨基酸、核酸、生物色素等品。植物中的生物碱类,大多属杂环化合物,它们的药用价值是显著的。许多合成药,往往有杂环。药物依赖于杂环,可能的原因之一,或者是因为杂环较之脂肪族或芳香族化合物,不易受到代谢过程的破坏^{〔1〕}。参看文献^{〔2〕}。

杂环的重要性,也不限于其生理活性和药用价值。它们在非生物领域中,也有广泛的用处。最先发明的合成染料苯胺紫 (Mauveine),以及现在较广泛应用而又较耐用的合成染料如靛蓝和阴丹士林等,是杂环化合物。胶片的敏化剂 (Sensitizer) 大多也是杂环。

某些杂环化合物,如蜜胺 (Melamine)〔23-(2-3)节〕及苯并呋喃 (Benzofuran or Coumarone),是某些高分子化合物的单体〔又参看 11-(12-2)节,包衣塑料〕。橡胶工业利用杂环化合物(如哌啶及其衍生物)以作抗氧剂及硫化促进剂。有些

杂环化合物是作分析试剂用的，如 8-羟基喹啉及硝酸灵 [Nitron, 9-(3)节]。

在诸杂环核之中，无疑最重要的之一是呋喃 [2-(1)节]。此物是一个含有四个碳原子和一个氧原子的杂环。从利用农产废物的目的出发，自二十年代的初期起，呋喃甲醛的利用得到大大的发展。此物是从含有戊聚糖的农产废物（广泛存在的），经稀硫酸的水解和脱水而得的。



从呋喃甲醛又经过各种化学变化而得不同的含呋喃核，或不含呋喃核的有机化合物。就这样，在二三十年之内，应用推广到许多工业。牵涉到的用处包括制药、中间体、溶剂和塑料等等。

杂环化合物不但在实用上是重要的，在理论研究上也同样是重要的。我们大家知道，构象的理论因得到甾体化学的验证而能大大发展。我们认为杂环化学是一个大好的验证电子学说或其他理论的园地，如甾体之与构象，因为在杂环化学中，通过各种杂原子的选择，几个杂原子的不同安排，再通过外围基团的分布等等，可以验证应有的不同结果，或因而引出新的发现。Swain 和 Brown 的多性能催化作用^[3,4]，以及吡啶-N-氧化物的特有性能 [11-(8)节]，都是在杂环化学中发现的。

(3) 杂环的骨架 (节数与杂原子) 从主观想象，凡是两价或更多价的原子，都可能成为杂原子，但实际除少数例子外，一般杂原子都属于周期表中 IV、V 和 VI 三族的主族。按周期表自发明以来，经过不少非原则性，但大同小异的改变。现在所用的表，各书亦颇有出入。特别对于每族的主、副两族，一般是不用这个名称的（但 P. J. Durant and B. Durant, *Introduction to Advanced Inorganic Chemistry*, 1962, p. 62, 用此名称），而以 A 和 B 区别之。但究竟主族为 A 族，或主族为 B 族，用法颇不一致。如 Van Nostvand's *International Encyclopedia of Chemical Science*, 1964, p. 881 是用 A 代表主族的，但 J. R. Partington, *A Textbook of Inorganic Chemistry*, 6th edition, 1950, p. 368, 是用 B 代表主族的。为了书写方便起见，我们在本书将用 A 代表主族，而用 B 代表副族，因为在《英汉化学化工词汇》，再版本，1974, 1156 页里是如此称呼的。

而且在 IVA、VA、和 VIA 三族中，又以氮 (VA)、氧 (VIA) 和硫 (VIA) 作杂原子的为最常见。副族 (B) 及 II、III 族元素，因金属性较强，难成共价键，故少以杂原子出现。至于环的大小 (节数)，显然小的可只有三节，大的也可以有几十节的，但如同在纯碳环中所见的一样，仍以含 5, 6 节的为最普遍。这是可以理解的，因为杂环也有碳为环原子，它不能太背离碳的键角。杂环成环的情况，说明于下。

一个杂环是用碳原子和杂原子掺杂成环的。自然以杂原子的键角接近碳原子的键角为最合适。大家知道，四价 sp^3 碳的键角是 109.5° (sp^2 碳为 120°)，N 在 NH_3 中，O 在 H_2O 中，和 S 在 H_2S 中的键角分别为 107.3° ， 104.5° ，和 92° （噻吩中的 S 的键角为 91.3° ）。除碳的键角比二价硫的键角差异较大外，它和三价氮、或二价氧的键角

是差异不大的。同时还要注意，碳和氧是在周期表的第一列，而硫则与氧同族，却在第二列，所以它的键角和氧的较大差距也是可以理解的。

至于不同的元素怎样形成不同的键角，现缕述于下。

(3-1) IVA 族元素 一个四价碳原子之所以为 109.5° 的键角，是因为这是根据四面体顶点的要求，而在此情况，四个(或对)电子相距最远，相斥最小。同此原理，当碳发生 SP^2 或 SP 杂化而为三价(如阳碳离子)或二价(如乙炔)时，其键角分别为 120° 或 180° 。作为 IVA 族第一列的碳原子，其价电子的电子排布为 $2S^2, 2P^2$ ，因之其同族的较在下面的元素的原子价电子的排布分别为： $Si(3S^2, 3P^2)$ ， $Ge(4S^2, 4P^2)$ ， $Sn(5S^2, 5P^2)$ 又 $Pb(6S^2, 6P^2)$ 。与碳同一族，不过较在下面的那些元素，既然在基态有与碳相似的价电子排布，自然也能发生 SP^3 杂化而夹杂在碳环中成杂环。

这些除碳外的其他 IVA 族元素，若原子和四个不同的基团相结合，亦能成为不对称原子，其所构成的分子也可能分拆为活性光学异构体。

(3-2) VA 族元素 至于 VA 族第一列的氮，它的价电子排布是 $2S^2, 2P^3$ 。它有五个价电子，但一般是三价的，形成 NH_3 型的氢化物，也就是说两个价电子是不参加成键的。倘若参加成键的三个价电子是三个 P 电子的话，那末 NH_3 中的 H-N-H 的键角应是 90° ，但实际是 107.3° 。可能的解释是因为成键的三个电子对和一个未共用电子对(共四对电子)相互排斥而倾向成如碳原子的 SP^3 杂化所成的键角(即 109.5°)。至于实际略小一些($109.5 - 107.3 = 2.2^\circ$)，乃是因为在如 NH_3 的情况下，由于 N(3.0) 的电负性比 H(2.1) 大些，故成键电子对和未共用电子对都有向 N 集中的趋势，然三个和 H 成键的电子对，都多少受到一些 H 对 N 的抗吸作用，而未共用电子对则未受到这种抗吸作用，结果 $:N:H$ 的键角大了，H-N-H 的键角小了。

但倘若假定氮原子的三价用的每价一个 P 电子，则必须承认它的一对未共用电子是纯粹的两个 S 电子。然按照现在所知，惰性的、纯粹的未共用电子对(包括未参预杂化的)，只见于重元素的原子中，而且据计算，静电排斥的力也不够大到可使键角从 90° 扩大如此之多。

所以较近的看法是认为氮原子的未共用电子对不是纯粹的 S 电子，它们也是参加成键电子的杂化的，杂化基本是 SP^3 杂化，但其中 S 特征略少于 25%，而在未共用电子对，则 S 特征较多些。

虽然解释可能尚有争论，但键角分布形状是不容争辩的。

根据氮原子的价键的几何形状，一个含三个不同取代基的叔胺，应能在氮原子上形成一个不对称中心而生成两个旋光异构体，如下图：

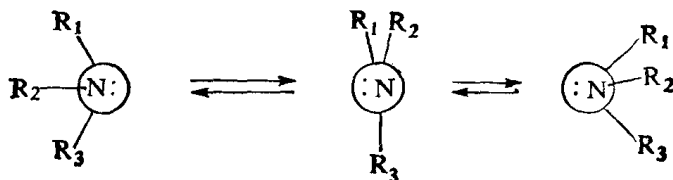


根据这种设想，分拆了 Troeger 碱为旋光对映体。



Trooger 碱的旋光对映体

简单的不对称叔胺还未曾能分拆过，据信或因氮原缺少第四个取代基，因而能发生如下所示的迅速的，可逆的 Walden 转化：



氮原子的价键分布如四面体的三边，而以 \ddot{N} 居四个顶点的一个，三个R各居一个顶点。三个R是不同的。要领会在过程中已发生了 Walden 转化，可按照 Cahn-Ingold-Prelog 区别“R”和“S”构型的原则读图。将 \odot 放在最近眼之处，然后数 $R_1 \rightarrow R_2 \rightarrow R_3$ 的顺序。你将发现左图的顺序是反时针式的，右图的顺序是顺时针式的。

然不对称的铵盐和氧化胺，其氮原子为五价而有四个取代基，故是不难分拆的。

如此看来，不但五价氮的价键分布和四价碳极相似，即三价的氮或胺，其键角也颇近碳的键角。自然与氮同族但在较下面的那些元素，也有类似的性质。此中有以下这些元素及其价电子排布： $P(3S^2, 3P^3)$ ， $As(4S^2, 4P^3)$ ， $Sb(5S^2, 5P^3)$ ，又 $Bi(6S^2, 6P^3)$ 。

(3-3) VIA 族元素 现在谈 VIA 族第一列的氧。氧有六个价电子，其排布为 $2S^2, 2P^4$ 。如上所述， $H-O-H$ 的键角为 104.5° ，但如氮一样，解释也还不十分清楚，有来自电子排斥和来自杂化关系的两种说法。氧虽然有六个价电子，但一般只有二价。倘若我们硬性规定氧成键的两个价电子是它的四个P电子中的两个，则若无其他因素， $H-O-H$ 的键角应是 90° 。然实际键角为 104.5° 是可以解释的，即应用上面解释氮的 $H-N-H$ 键角为 107.3° 而非 90° 的两个理由之一（两个理由是或由于四对价电子的相互排斥而使 $H-N-H$ 的键角向外扩展，或由于未共用电子对的存在而使未关此对电子的键角向内收缩，注意在氧有二对未共用电子，而在氮只有一对）。

以上关于 $H-O-H$ 键角的解释，是假定氧对氢的两个价电子是两个P电子，然正如我们所说是硬性规定的，没有很大的根据。鉴于碳原子的键角可因杂化而分别大小，即 SP^3 杂化，键角 109.5° ； SP^2 杂化，键角 120° ； SP 杂化，键角 180° ，有人推断键的S特征较多的，键角也较大，故可能氧的二个价电子不是纯粹的P电子。理由与上面以杂化解释 $H-N-H$ 的键角相似，可回看上面。自然因为 $H-O-H$ 的键角比 $H-N-H$ 的键角略小些，故前者的S特征也应比后者略少些。然根据 Pauling 的杂化计算， $H-O-H$ 的键角也只应是 93.5° 而已，与观察到的差距甚大^(5,6)。

VIA 族在氧的下面那些元素，既然其价电子排布是和氧相似的，只是有较高的主