

科学版研究生教学丛书

杂环化学

(根据原书英文第四版翻译)

[英] J. A. 焦耳 K. 米尔斯 著
由业诚 高大彬 等 译



科学出版社

www.sciencep.com

责任编辑：刘保来、姜勇

封面设计：唐一博

责任印制：安永生

电话：010-64015178

传真：010-64011127

E-mail: chem-edu@cszg.net

本书这些年来非常贴近读者们的要求，以致它已经成为了全世界化学工作者的首选书刊。杂环化学占全世界有机化学研究的一半以上，尤其在制药和农药工业方面，因为大部分药物都是杂环化合物。《杂环化学》第四版保留了原有的内容，主要是讲基本的杂环反应和合成方法，能使大二、大三的学生理解，并对认识杂环化学的水平有广泛的提高。编者引用更先进的材料，使本书不仅适用于大学生还适用于研究生，并重点讲述深层的部分使它成为杂环化学的各个水平工作者的参考资料。准备第四版时，作者全面回顾以前几版的材料，增添了一些新的知识和很多最近的工艺。例如：新的章节包括固相化学、生化反应、合成导电聚合物的杂环化合物等。在更深层的部分，本书突出合成和控制操作杂环化合物的现代方法。基本的教学内容收集在本书的初章中，它简明扼要地归纳了基本的杂环化学，可作下引言，也可作为备考的复习纲要。刚开始的几章都有概述，接着详细讨论杂环体系的化学反应性能。各章的参考文献可用于研究生和化学工作者的参考，但并不妨碍有阅读能力的大学生阅读。各章的习题分为基本习题和进阶习题（附录有参考答案），帮助读者理解杂环反应和杂环原理及其应用。

SP' Coursebook Series for Postgraduates

Heterocyclic Chemistry

(4th Edition)

J. A. Joule & K. Mills

ISBN 7-03-012736-6



9 787030 127365 >

ISBN 7-03-012736-6

定价 68.00 元

科学版研究生教学丛书

杂 环 化 学

Heterocyclic Chemistry

(原书第四版)

[英] J. A. 焦耳 K. 米尔斯 著

由业诚 高大彬 等 译

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是国际知名的“杂环化学”权威 J. A. Joule 教授和 K. Mills 博士所著的《杂环化学》(第四版)的中译本,凝聚了作者的心血和最新的研究成果。本书从结构、光谱性质、反应性能及合成方法等方面,分类介绍了各类芳香族杂环化合物,并介绍了杂环化合物在固相反应,医药工业及电子工业中的应用。本书内容丰富,引用了大量文献,反映了杂环化学研究的新成果。

本书对大学高年级学生、研究生及从事杂环化学研究人员有重要的参考价值。

© 1972, 1978 J. A. Joule and G. F. Smith; 1995 J. A. Joule, K. Mills and G. F. Smith; 2000 J. A. Joule and K. Mills

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, except as permitted by the UK copyright, designs and Patents Act 1988, without the prior permission of the publisher.

First edition published by Chapman & Hall 1972

Second edition published by Chapman & Hall 1978

Third edition published by Chapman & Hall 1995

Fourth edition published by Blackwell Science Ltd 2000

本书第四版的中文简体字版经 Blackwell Science Ltd 授权,翻译自:J. A. Joule & K. Mills, Heterocyclic Chemistry, Fourth edition,由科学出版社独家出版。未经出版者书面许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

图书在版编目(CIP)数据

杂环化学/(英)焦耳(Joule, J. A.),米尔斯(Mills, K.)著;由业诚,高大彬等译. —北京:科学出版社,2004

(科学版研究生教学丛书)

ISBN 7-03-012736-6

I. 杂… II. ①焦…②米…③由…④高… III. 杂环化合物-教材 IV. O626

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 003005 号

责任编辑:刘俊来 姜 勇 / 责任校对:刘小梅

责任印制:安春生 / 封面设计:曹 烨

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年7月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2004年7月第一次印刷 印张: 42 1/2

印数: 1—2 500 字数: 795 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

译者前言

杂环化学是有机化学中最活跃的研究领域之一。杂环化合物与生命科学、材料科学等有着十分密切的关系,有关杂环化合物的研究成果不但改变着人们的日常生活,也可能引起科学研究某些领域的革命性变革。英国曼彻斯特大学的 J. A. 焦耳教授是世界上最活跃的杂环化学家之一,与美国、西班牙等国的同行们有着广泛的学术合作。《杂环化学》一书是他和合作伙伴 K. 米尔斯博士合作的成果之一,从第一版到第四版的出版历时 27 年,其中凝聚着作者的研究心得,更反映了全世界杂环化学家们的最新研究成果。本书出版受到国际化学界的关注,已有多种文本翻译出版。承蒙作者及英国布莱克威尔科学出版公司的信任和授权,我们将本书译成中文推介绍给中国读者,甚感荣幸。

本书内容丰富、翔实,引用了大量参考文献,反映了杂环化学研究的最新成果,介绍了杂环化学研究的某些应用领域,对相关学科高年级大学生、研究生及相关领域的科学工作者极有参考价值。

本书由由业诚、高大彬主持翻译工作,袁履冰主审,由业诚对全部译稿作最后审定。翻译人员包括:由业诚(第四版序言、导言、缩写符号定义、目录及第 1~4 章),杨光(第 5、6、18、19 章),高大彬(作者中译本前言及第 7、8 章),尹静梅(第 9~17 章),李德鹏(第 20~28 章)。这里要特别感谢张晓辉、谷杨、孙妍、孙文豪、徐光辉等同志在翻译、排版、图像处理等方面给予的重要帮助,也要感谢科学出版社及刘俊来先生给予的热情指导和帮助,感谢姜勇编辑的辛勤劳动,还要感谢大连市人民政府学术专著出版基金的资助。

考虑到我国读者的阅读习惯,没有翻译和重新编排书末的索引;书中多处用到非标准计量单位,为尊重原作,未予更改;书中出现的 30 余个尚无统一译名的化合物的名称,采取了音译加注原文的方式处理,尚望专家、读者指正。

限于译者的学识水平,本书译文必有疏漏、错误之处,恳请读者不吝批评、指正。

译者
2004 年 3 月

中译本前言

我们很高兴为《杂环化学》(第四版)的中译本撰写前言。对于大连大学的朋友和同事花费时间和精力将本书译成中文,我们感到很荣幸。本书以前曾被译成俄文和波兰文,现在中文版也出版了。

杂环化学是世界范围内有机化学研究中的重要部分,并且与医药工业密切相关。目前正在使用或开发中的绝大多数药物,在组成上全部或部分为杂环。但杂环化学的应用远远超出了医药领域。例如,对纳米材料的结构感兴趣的化学家常选择杂环体系作为构建部件。因为它们可能具有分子间和分子内氢键和其他分子间的极性作用,所以能形成复杂的结构。可以断定,第一台有机计算机将是杂环的!在农用化学品和染料工业中也有很多杂环化合物。导电聚合物和超导材料领域几乎完全依赖于杂环单元。

我们相信本书的中文版对于中国的有机化学家们发展科学事业,尤其是杂环化学,将有所裨益。

J. A. 焦耳 K. 米尔斯

*It is a pleasure to provide a preface for this Chinese translation of the 4th Edition of our text book *Heterocyclic Chemistry*. We are honoured that our friends and colleagues at Dalian University have chosen to contribute their time and efforts to the task of translating *Heterocyclic Chemistry* into the Chinese language. Our text book has previously been translated into Russian and Polish - now we have a Chinese edition.*

Heterocyclic chemistry represents a major part of all organic research, world-wide, and is of particular interest and relevance to the pharmaceutical industry where the vast majority of medicines now in use, and in development, are wholly or partly heterocyclic in constitution. But the use of heterocyclic chemistry extends far beyond the pharmaceutical field - chemists interested in self-assembly, for example, and the construction of nano-materials, frequently choose heterocyclic systems as their building blocks, having as they do the potential for inter- and intramolecular hydrogen bonding, and other intermolecular polar interactions, and thus the development of complex structures. It is a fair bet that the first organic computer will be heterocyclic! The agrochemicals and dyestuffs industries also abound with heterocyclic compounds. The areas of conducting polymers and superconducting materials rely almost exclusively on heterocyclic subunits.

*We hope that this Chinese edition will prove to be valuable to all organic chemists in China and will assist them in the development of their science, and in particular, *Heterocyclic Chemistry*.*

July 2002

Handwritten signature of Keith Miller in black ink.Handwritten signature of J. A. S. (John A. S. Smith) in black ink.

第四版序言

在着手编写第三版时,第一版和第二版的主编乔治·史密斯(Georg Smith)就已经去世了。不仅是我们这两位第四版的作者,曼彻斯特大学化学系的许多届学生都从他富于灵感的教学和对有机化学的热情而受益。我们决定将这部关于杂环化学领域的教科书作为对乔治·史密斯教授的纪念。

杂环化合物在医药化学领域中的作用特别令人感兴趣,这种特殊的地位也促进了许多杂环化合物的发现以及新的合成方法的建立和发展。第四版的编撰使我们详尽地回顾了包括早期版本所涉及的素材,并以新的知识观点去修正一些内容以及补充进去近期的研究成果的内容,我们相信这本书覆盖了 20 世纪最有意义的杂环化学。

第四版导言

我们保留了早期版本内容的主要目的,是以大学生们可以理解的方式讲述杂环化合物的反应性能及合成等材料。除此之外,在承认大多数杂环化学目前的教学水平的前提下,我们包括了现代杂环化学的更多进展,这部分内容适合研究生和从事杂环化学工作的科技人员参考。

1. 与事实有关的材料内容都列在标题为“……反应与合成”的篇章中,这些是特定的杂环体系。重要的教学材料有的在杂环反应性能的一般讨论中(如第二章)、有的可在6个简短的总结性章节中(诸如:第四章吡啶、喹啉和异喹啉的典型反应)找到,旨在以简明扼要的形式抓住精髓(反应性能)。后一种形式既适用于杂环体系化学的介绍,并且材料也足够充分,可以使读者充分地讨论反应与合成的内容,也可以作为大学生的关于某个杂环体系知识的概括和总结。

2. 整部书给出3500多条参考文献,选择了原始研究工作的参考文献,因而也就没有必要详细讨论这些最初研究工作的课题及方法。虽然这些内容与研究生的教学和研究工作密切相关,但是,我们认为,参考文献所涉及的范围不应该影响面向大学生教材的可读性。许多综述性的参考文献也包括在内,对于这些参考文献,我们给出了题目,对于所列的参考书也同样给出了标题。

3. 大多数独立的篇章之后都附有练习题,包括基本习题和进阶习题。基本习题与大学生的杂环化学课程密切相关。进阶习题在本书的附录中给出了答案,设计这些习题用以帮助读者加深理解和掌握杂环反应性能的原理。尽管所有习题都来自于原始文献,但却没有给出这些习题的参考文献。

4. 本书没有使用“R”或“Ar”这样的取代基符号,而是给出实际的例子。我们认为这样做对于大学生读者更易于消化理解。也避免使用没有公论的一般性原理。

5. 在各章的开始就给出了杂环体系的结构和编号。在本书中通常使用的名称不同于美国化学文摘(CA)中通常使用的名称,在括号中给出的名称是CA名,例:吲哚[1H-indole]。我们认为杂环化合物的系统命名相当重要,甚至不惜使用计算机数据库,但对于讲授和理解本课程并无多少帮助,因此,我们对命名问题很少关注。当读者涉及说明名称以及使用CA的环系索引及化学物质索引时,对所有已知的杂环体系,都可以获得名称及编号^[1]。

6. 有几部与杂环化学相关的参考书,这些参考书完整地列在本文之后。对于这些书,读者要给予关注。为了节省篇幅,尽管本书所涉及的课题在这些参考书中都有覆盖,但这些非常重要的资源没有在特定章里涉及。求助于这些资料,可以形

成文献检索的前期基础。

7. 杂环化学的文献资料非常丰富,参考文献[2]是开始检索文献时最有价值的。这些文献均被收录在《杂环化学的进展》^[3]中,是对杂环化学发展回顾的主要资源;学术杂志《杂环》也包括了杂环领域许多有用的综述性文章。由国际杂环化学学会^[5]出版的《杂环化学进展》^[4]也刊载综述性论文,并且回顾杂环化学的年度进展。在文献检索的初期有必要参阅《杂环化学综论》^[6]的适当章节。若要获得关于杂环的过去和现在的有益的介绍和全面的了解,可以参考《杂环化学手册》^[7]。

8. 有许多关于杂环体系相互转化的例子,或改变杂原子本身,或变化杂环大小,或同时既改变杂原子本身也变化杂环大小,这些例子被收集在文献[8]中;三部关于杂环转化的综述构成了《杂环化学进展》的74卷^[9]。文献[10]提供了富于灵感的超过20年的关于杂环合成的研究成果。

9. 有三套综合杂环实例的著作:由Elderfield编辑出版的讨论杂环前沿工作的著作^[11];先由Arnold Weissberger编著,后来改为Edward C. Taylor主编的涉及特定杂环体系的专论^[12]正在出版和不断增补,是杂环化合物研究的主要参考文献;最后,Rodd的《碳化合物化学》杂环卷部分^[13]包括了有价值的已知资料和数据。

参 考 文 献

1. 'The nomenclature of heterocycles', McNaught, A. D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 20, 175.
2. Katritzky, A. R. and Weeds, S. M., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, 7, 225; Katritzky, A. R. and Jones, P. M., *ibid.*, **1979**, 25, 303; Belen'kii, L. I., *ibid.*, **1988**, 44, 269; Belen'kii, L. I. and Kruchkovskaya, N. D., *ibid.*, **1992**, 55, 31; *idem*, *ibid.*, **1998**, 71, 291.
3. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963-1999**, 1-74.
4. *Progr. Heterocycl. Chem.*, **1989-1999**, 1-11.
5. <http://euch6f.chem.emory.edu/ishc.html> and the related Royal Society of Chemistry site: <http://www.rsc.org/lap/rsocom/dab/perk003.htm>
6. (a) 'Comprehensive heterocyclic chemistry. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds', Eds. Katritzky, A. R. and Rees, C. W., Vols 1-8, Pergamon Press, Oxford, **1984**; (b) 'Comprehensive heterocyclic chemistry' II. A review of the literature 1982-1995', Eds. Katritzky, A. R., Rees, C. W., and Scriven, E. F. V., Vols 1-11, Pergamon Press, **1996**.
7. 'Handbook of heterocyclic chemistry', Katritzky, A. R., Pergamon Press, Oxford, **1985**.
8. 'Ring transformations of heterocycles', Vols. 1 and 2, van der Plas, H. C., Academic Press, New York, **1973**.
9. 'Degenerate ring transformations of heterocyclic compounds', van der Plas, H. C., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 74.
10. 'Heterocycles in organic synthesis', Meyers, A. I., Wiley-Interscience, New York, **1974**; for a more recent article in the same vein see: 'Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis', Lipshutz, B. H., *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 795.
11. 'Heterocyclic compounds', Ed. Elderfield, R. C., Vols. 1-9, Wiley, **1950-1967**.
12. 'The chemistry of heterocyclic compounds', Series Eds. Weissberger, A. and Taylor, E. C., Vols. 1-56, Wiley-Interscience, **1950-1999**.
13. 'Rodd's chemistry of carbon compounds', Eds., Coffey, S. then Ansell, M. F., Vols IVA-IVL, and Supplements, **1973-1994**, Elsevier, Amsterdam.

本书的使用方法

如上所述,本书与早期的版本比较,第四版《杂环化学》内容更为丰富,比通常的初级书所讲授的内容要多,尤其适于作为高水平的学习材料。尽管如此,我们仍然认为,大学生们会发现这本书很有价值,我们在此提供下述的具体使用本书的方法。

大学生应首先阅读第一章,这一章提供了杂环化学的结构基础。我们建议第二章的内容要留在以后阶段学习,接下来学习第4、7、10、12、16和20章的内容,这些章节运用了简单的术语解释了杂环化学的原理,这些内容易于被具有良好的关于基本的化学反应、特别是芳香性化学基础知识的学生消化理解。

随后学生应该继续学习那些讨论“……反应与合成”的主要章节,这些章节对于诸如吡啶、喹啉等特定体系进行了充分的探讨。这些内容中包括了许多的交叉的参考文献,意图在于使用那些重要的有益的策略,与从前所学的知识与理解进行比较和类推。

第二章是关于杂环化学进展的论文。其中可部分地在需要时阅读,例如,“亲电取代反应”应该在学生学习例如噻吩亲电取代反应时阅读,或是将第二章作为一个整体来阅读。我们在第二章中用了很大的篇幅讨论游离基取代、金属化反应和Pd催化反应。自从这部书的第三版出版以来,这方面的研究取得了很大的进展,与杂环化学关系十分密切,并且在一般的教科书中很少有所阐明。

缩写符号表

Adoc	adamantanyloxycarbonyl [$C_{10}H_{15}OC=O$] 金刚烷氧基羰基
Aliquat [®]	triprilylmethylammonium chloride [$MeN(C_8H_{17})_3Cl$] 甲基三辛基氯化铵
<i>p</i> -An	<i>para</i> -anisyl [$4-MeO-C_6H_4$] 对-甲氧基苯基
aq.	aqueous 含水的
9-BBN triflate	9-borabicyclo[3.3.1]nonyl trifluoromethanesulfonate 9-硼双环[3.3.1]壬基三氟甲基磺酸酯
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-二萘基
BINOL	1,1'-bi(2-naphthol) [$C_{20}H_{14}O_2$] 1,1'-二(2-萘酚)
Bn	benzyl [$PhCH_2$] 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl [Me_3COC-O] 叔丁氧基羰基
Bt	benzotriazol-1-yl [$C_6H_4N_3$] 苯并三唑-1基
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyl [Me_2CHCH_2] 异丁基
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyl [$Me(CH_2)_3$] 正丁基
<i>s</i> -Bu	<i>secondary</i> -butyl [$MeCH_2C(Me)H$] 仲丁基
<i>t</i> -Bu	<i>tertiary</i> -butyl [Me_3C] 叔丁基
BSA	<i>N, O</i> -bis(trimethylsilyl)acetamide [$MeC(OSiMe_3)=NSiMe_3$] <i>N, O</i> -双(三甲基硅烷基)乙酰胺
c.	concentrated 浓的
c	cyclo as in $c-C_5H_9$ = cyclopentyl 环的, 如 $c-C_5H_9$ 为环戊基
CAN	cerium(IV)ammonium nitrate 硝酸铈(IV)铵
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole [$(C_3H_3N_2)_2C=O$] 1,1'-二咪唑酮
Chloramine T	<i>N</i> -chloro-4-methylbenzenesulfonamide sodium salt [$TsN(Cl)Na$] <i>N</i> -氯-4-甲基苯磺酰胺钠盐(氯胺 T)
CiMgTMP	(2,2,6,6-tetramethylpiperidino)magnesium chloride [$CiMgN(CMe_2(CH_2)_3CMe_2)$] (2,2,6,6-四甲基哌啶基)氯化镁
cod	cycloocta-1,5-diene [C_8H_{12}] 1,5-环辛二烯
cp	cyclopentadienyl anion [$c-C_5H_5$] 环戊二烯阴离子
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid [$3-ClC_6H_4CO_2H$] 间氯过苯甲酸
CuTC	thiophen-2-ylcarboxylic acid copper(I) salt [$C_5H_3CuO_2S$] 噻吩-2-羧酸铜(I)盐
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane [$C_6H_{12}N_2$] 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
dba	dibenzylideneacetone [$PhCH=CHCOCH=CHPh$] 对称二亚苄基丙酮
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene [$C_9H_{16}N_2$] 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide [$c-C_6H_{11}N=C=N-c-C_6H_{11}$] <i>N, N'</i> -二环己基碳化二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone [$C_8Cl_2N_2O_2$] 2,3-二氯-5,6-二氰基对苯醌
de	diastereomeric excess 非对映性过量

DEAD	diethyl azodicarboxylate [$\text{EtO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Et}$] 偶氮二甲酸二乙酯
DIBALH	diisobutylaluminium hydride [$(\text{Me}_2\text{CHCH}_2)_2\text{AlH}$] 二异丁基氢化铝
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide [MeCONMe_2] <i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-dimethylaminopyridine [$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2$] 4-二甲氨基吡啶
DME	1,2-dimethoxyethane [$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$] 1,2-二甲氧基乙烷
DMF	dimethylformamide [$\text{Me}_2\text{NCH}=\text{O}$] 二甲基甲酰胺
DMFDMA	dimethylformamide dimethyl acetal [$\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$] 二甲基甲酰胺二甲缩醛
DMSO	dimethylsulfoxide [$\text{Me}_2\text{S}=\text{O}$] 二甲基亚砜
DPPA	diphenylphosphoryl azide [$(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$] 二苯基磷酰基叠氮化物
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane [$\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$] 1,4-双(二苯膦基)丁烷
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene [$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{FeP}_2$] 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane [$\text{Ph}_2(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$] 1,3-双(二苯基膦基)丙烷
ee	enantiomeric excess 对映体过量
ESR	electron spin resonance 电子自旋共振
Et	ethyl [CH_3CH_2] 乙基
f.	fuming 发烟的
FVP	flash vacuum pyrolysis 闪蒸真空热解
Het	general designation for a heterocyclic nucleus 杂环核通用指数
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane [$\text{Me}_3\text{SiNHSiMe}_3$] 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷
hplc	high pressure liquid chromatography 高压液相色谱
HOMO	highest occupied molecular orbital 最高占有分子轨道
$h\nu$	ultraviolet or visible irradiation 紫外或可见光辐射
LDA	lithium diisopropylamide [$\text{LiN}(\text{i-Pr})_2$] 二异丙基氨基锂
LiTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide [$\text{LiN}(\text{CMe}_2(\text{CH}_2)_3\text{CMe}_2)$] 2,2,6,6-四甲基哌啶基锂
liq.	liquid 液体
LR	Lawesson's reagent [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_4$] Lawesson 试剂
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital 最低未占有分子轨道
Me	methyl [CH_3] 甲基
MOM	methoxymethyl [CH_3OCH_2] 甲氧基甲基
MTBD	1,3,4,6,7,8-hexahydro-1-methyl-2H-pyrimido[1,2-a]pyridine [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3$] 1,3,4,6,7,8-六氢-1-甲基-2H-嘧啶并[1,2-a]吡啶
MSH	<i>O</i> -(mesitylenesulfonyl)hydroxylamine [$\text{H}_2\text{NOSO}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{-2,4,6-Me}_3$] <i>O</i> -(2,4,6-三甲基苯磺酰基)羟胺
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide [$\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNO}_2$] <i>N</i> -溴代琥珀酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide [$\text{C}_4\text{H}_4\text{INO}_2$] <i>N</i> -碘代琥珀酰亚胺
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$] <i>N</i> -甲基吡咯烷酮
OXONE®	potassium peroxymonosulfate [$2\text{KHSO}_5\cdot\text{KHSO}_4\cdot\text{K}_2\text{SO}_4$] 过一硫酸钾
Ph	phenyl [C_6H_5] 苯基
PhH	benzene 苯

PhMe	toluene 甲苯
Phosphorus oxychloride	POCl_3 磷酰氯或三氯氧磷
Phosphoryl chloride	POCl_3 磷酰氯或三氯氧磷
phth	phthaloyl [$\text{COC}_6\text{H}_4\text{CO}$] 邻苯二甲酰基
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl [$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$] 对甲氧基苄基
PMP	1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine [$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}$] 1,2,2,6,6-五甲基哌啶
Ⓟ	pyrophosphate [$\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})\text{OP}(=\text{O})\text{OH}$] 焦磷酸(酯)
PPA	polyphosphoric acid 多聚磷酸
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl [Me_2CH] 异丙基
<i>n</i> -Pr	<i>normal</i> -propyl [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$] 正丙基
proton sponge	1,8-bis(dimethylamino)naphthalene [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$] 1,8-双(二甲氨基)萘
py	pyridyl, as in 2-py = pyridin-2-yl, etc. [$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$] 吡啶基
rp	room (atmospheric) pressure 常压
rt	room temperature 室温
salcomine	<i>N,N'</i> -bis(salicylidene)ethylenediaminocobalt(II) <i>N,N'</i> -双(亚水杨基)亚乙基二氨基合钴(II)
SDS	sodium dodecylsulfate [$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_3\text{Na}$] 十二烷基磺酸钠
SEM	trimethylsilylethoxymethyl [$\text{Me}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$] (三甲基硅烷基)乙氧基甲基
SET	single electron transfer 单电子迁移
SOMO	singly occupied molecular orbital 单电子占有分子轨道
TASF	tris(dimethylamino)sulfur (trimethylsilyl)difluoride [$(\text{Me}_2\text{N})_3\text{S}(\text{Me}_3\text{SiF}_2)$] 三(二甲氨基)(三甲基硅烷基)二氟化硫
TBAF	tetra- <i>normal</i> -butylammonium fluoride [$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$] 四正丁基氟化铵
TBAS	tetra- <i>normal</i> -butylammonium hydrogen sulfate [$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$] 四正丁基硫酸氢铵
TBDMS	<i>tertiary</i> -butyldimethylsilyl [$\text{Me}_3\text{C}(\text{Me})_2\text{Si}$] 叔丁基二甲基硅烷基
TfO^-	triflate [CF_3SO_3^-] 三氟甲基磺酸酯
tfp	trifuran-2-ylphosphine [$\text{P}(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})_3$] 三(2-呋喃基)膦
THF	tetrahydrofuran [2,3,4,5-tetrahydrofuran] 四氢呋喃
THP	tetrahydropyran-2-yl [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$] 2-四氢吡喃基
TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilyl [$i\text{-Pr}_3\text{Si}$] 三异丙基硅烷基
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine [$\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$] <i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine [$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$] 2,2,6,6-四甲基哌啶
TMS	trimethylsilyl [Me_3Si] 三甲基硅烷基
TMSOTf	trimethylsilyl triflate [$\text{Me}_3\text{SiO}_3\text{SCF}_3$] 三氟甲基磺酸三甲基硅酯
<i>o</i> -Tol	<i>ortho</i> -tolyl [2-Me- C_6H_4] 邻甲苯基(2-甲基苯基)
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolyl [4-Me- C_6H_4] 对甲苯基(4-甲基苯基)
TolH	toluene 甲苯
TOSMIC	tosylmethyl isocyanide [4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{CH}_2\text{NC}$] 4-甲基苯磺酰基异氰甲酯
triflate	trifluoromethanesulfonate [CF_3SO_3^-] 三氟甲基磺酸酯
Ts	tosyl [4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$] 对-甲苯磺酰基

- ⒹR) β -d-2-deoxyribofuranosyl β -d-2-脱氧呋喃核糖基
- Ⓔ) β -d-ribofuranosyl β -d-呋喃核糖基
- Ⓕ) 糖,通常为核糖或脱氧核糖的衍生物,它们连接在杂环氮上,在反应过程中取代基不发生变化。
- Ⓖ) sonication 声波处理

目 录

译者前言	(i)
中译本前言	(iii)
第四版序言	(v)
第四版导言	(vii)
本书的使用方法	(ix)
缩写符号表	(xi)
第 1 章 芳香族杂环的结构及光谱性质	(1)
1.1 芳香碳环体系	(1)
1.2 芳香六元杂环体系的结构	(3)
1.3 芳香五元杂环体系的结构	(5)
1.4 双环芳香杂环化合物的结构	(7)
1.5 杂环体系的互变异构现象	(7)
1.6 中介离子体系	(8)
1.7 某些芳香杂环体系的一些光谱性质	(8)
参考文献	(14)
第 2 章 芳香族杂环化合物的反应性能	(15)
2.1 氮原子上的亲电加成反应	(15)
2.2 碳原子上的亲电取代反应	(16)
2.3 碳原子上的亲核取代反应	(19)
2.4 碳原子上的游离基取代反应	(22)
2.5 <i>N</i> -氢的脱质子反应	(25)
2.6 金属有机衍生物	(26)
2.7 Pd 催化的反应	(39)
2.8 杂环上的氧化及还原反应	(45)
2.9 杂环化学中的生化过程	(46)
参考文献	(47)
第 3 章 芳香族杂环化合物的合成	(54)
3.1 杂环化合物环合成中最常用的反应类型	(54)
3.2 典型反应物的化合反应	(55)
3.3 总结	(58)

3.4 杂环化合物环合成中的电环化方法·····	(59)
3.5 杂环化合物环合成中的氮宾·····	(60)
3.6 杂环化合物合成中的邻-二亚甲基喹啉·····	(60)
参考文献·····	(63)
第4章 吡啶、喹啉和异喹啉的典型反应 ·····	(65)
第5章 吡啶的反应和合成 ·····	(73)
5.1 与亲电试剂的反应·····	(74)
5.2 与氧化剂的反应·····	(80)
5.3 与亲核试剂的反应·····	(81)
5.4 与碱的反应·····	(84)
5.5 C-金属化吡啶的反应·····	(84)
5.6 与游离基试剂的反应;吡啶游离基的反应·····	(89)
5.7 与还原剂的反应·····	(90)
5.8 电环化反应(基态)·····	(91)
5.9 光化学反应·····	(92)
5.10 氧化吡啶和氨基吡啶·····	(94)
5.11 烷基吡啶·····	(99)
5.12 吡啶醛、酮、羧酸和酯·····	(101)
5.13 吡啶季盐·····	(101)
5.14 吡啶N-氧化物·····	(108)
5.15 吡啶的合成·····	(111)
习题·····	(120)
参考文献·····	(122)
第6章 喹啉和异喹啉的反应和合成 ·····	(131)
6.1 与亲电试剂的反应·····	(132)
6.2 与氧化剂的反应·····	(134)
6.3 与亲核试剂的反应·····	(134)
6.4 与碱的反应·····	(137)
6.5 C-金属化的喹啉和异喹啉的反应·····	(138)
6.6 与游离基试剂的反应·····	(139)
6.7 与还原剂的反应·····	(139)
6.8 电环化反应(基态)·····	(140)
6.9 光化学反应·····	(140)
6.10 羟基喹啉和羟基异喹啉·····	(141)
6.11 氨基喹啉和氨基异喹啉·····	(142)

6.12 烷基喹啉和烷基异喹啉·····	(143)
6.13 喹啉和异喹啉的羧酸和酯·····	(143)
6.14 喹啉和异喹啉的季铕盐·····	(144)
6.15 喹啉和异喹啉的 <i>N</i> -氧化物·····	(145)
6.16 喹啉和异喹啉的合成·····	(146)
习题·····	(158)
参考文献·····	(159)
第 7 章 吡喃铕和苯并吡喃铕离子、吡喃酮和苯并吡喃酮的典型反应 ·····	(164)
第 8 章 吡喃铕、2-和 4-吡喃酮的反应和合成 ·····	(167)
8.1 吡喃铕阳离子的反应 ·····	(167)
8.2 2-和 4-吡喃酮 ·····	(173)
8.3 吡喃铕的合成 ·····	(178)
8.4 2-吡喃酮的合成 ·····	(180)
8.5 4-吡喃酮的合成 ·····	(183)
习题·····	(185)
参考文献·····	(186)
第 9 章 苯并吡喃铕、苯并吡喃酮的反应和合成 ·····	(190)
9.1 苯并吡喃铕的反应 ·····	(191)
9.2 苯并吡喃酮 ·····	(194)
9.3 苯并吡喃铕、色酮、香豆素和异香豆素的合成 ·····	(200)
习题·····	(209)
参考文献·····	(209)
第 10 章 二嗪(哒嗪、嘧啶和吡嗪)的典型反应 ·····	(214)
第 11 章 二嗪(哒嗪、嘧啶和吡嗪)的反应和合成 ·····	(218)
11.1 与亲电试剂的反应·····	(220)
11.2 与氧化剂的反应·····	(222)
11.3 与亲核试剂的反应·····	(223)
11.4 与碱的反应·····	(226)
11.5 <i>C</i> -金属化二嗪的反应 ·····	(227)
11.6 与还原剂的反应·····	(230)
11.7 与游离基试剂反应·····	(230)
11.8 电环化反应·····	(231)
11.9 二嗪的 <i>N</i> -氧化物·····	(232)
11.10 氧代二嗪 ·····	(233)
11.11 氨基二嗪 ·····	(242)

11.12 烷基二嗪	(243)
11.13 二嗪鎓盐	(244)
11.14 二嗪的合成	(245)
11.15 蝶啶	(256)
习题	(257)
参考文献	(258)
第 12 章 吡咯、噻吩和呋喃的典型反应	(265)
第 13 章 吡咯的反应和合成	(269)
13.1 与亲电试剂的反应	(271)
13.2 与氧化剂的反应	(279)
13.3 与亲核试剂的反应	(280)
13.4 与碱的反应	(280)
13.5 <i>N</i> -金属化吡咯的反应	(281)
13.6 <i>C</i> -金属化吡咯的反应	(282)
13.7 与游离基试剂的反应	(283)
13.8 与还原剂的反应	(284)
13.9 电环化反应(基态)	(285)
13.10 与卡宾和类卡宾物的反应	(286)
13.11 光化学反应	(287)
13.12 吡咯基 <i>C</i> - <i>X</i> 化合物	(287)
13.13 吡咯醛和酮	(287)
13.14 吡咯羧酸	(288)
13.15 吡咯羧酸酯	(288)
13.16 卤代吡咯	(289)
13.17 氧代和氨基吡咯	(289)
13.18 吡咯的合成	(290)
习题	(301)
参考文献	(303)
第 14 章 噻吩的反应和合成	(309)
14.1 与亲电试剂的反应	(310)
14.2 与氧化剂的反应	(315)
14.3 与亲核试剂的反应	(315)
14.4 与碱的反应	(316)
14.5 <i>C</i> -金属化噻吩的反应	(317)
14.6 与游离基试剂的反应	(319)

14.7 与还原剂的反应·····	(320)
14.8 电环化反应(基态)·····	(321)
14.9 光化学反应·····	(321)
14.10 噻吩基 C—X 化合物:噻吩衍生物·····	(322)
14.11 噻吩醛、酮、羧酸和酯·····	(322)
14.12 氧代噻吩及氨基噻吩·····	(323)
14.13 噻吩的合成·····	(324)
习题·····	(329)
参考文献·····	(330)
第 15 章 呋喃的反应和合成 ·····	(335)
15.1 与亲电试剂的反应·····	(335)
15.2 与氧化剂的反应·····	(339)
15.3 与亲核试剂的反应·····	(340)
15.4 与碱的反应·····	(340)
15.5 C-金属化呋喃的反应·····	(341)
15.6 与游离基试剂的反应·····	(343)
15.7 与还原剂的反应·····	(344)
15.8 电环化反应(基态)·····	(344)
15.9 光化学反应·····	(346)
15.10 呋喃基 C-X 化合物 侧链的性质·····	(346)
15.11 呋喃羧酸和酯·····	(347)
15.12 氧代呋喃和氨基呋喃·····	(347)
15.13 呋喃的合成·····	(349)
习题·····	(355)
参考文献·····	(356)
第 16 章 吡咯、苯并[<i>b</i>]呋喃、苯并[<i>b</i>]呋喃、异吡咯、苯并[<i>c</i>]噻吩 和异苯并呋喃的典型反应 ·····	(362)
第 17 章 吡咯的反应和合成 ·····	(367)
17.1 与亲电试剂的反应·····	(369)
17.2 与氧化剂的反应·····	(381)
17.3 与亲核试剂的反应·····	(382)
17.4 与碱的反应·····	(383)
17.5 N-金属化吡咯的反应·····	(384)
17.6 C-金属化吡咯的反应·····	(386)
17.7 与游离基的反应·····	(388)

17.8 与还原剂的反应·····	(389)
17.9 与碳烯(卡宾)的反应·····	(390)
17.10 电环化和光化学反应·····	(390)
17.11 烷基吡啶·····	(393)
17.12 吡啶基 C-X 化合物的反应·····	(393)
17.13 吡啶羧酸·····	(395)
17.14 氧代吡啶·····	(396)
17.15 氨基吡啶·····	(400)
17.16 氮杂吡啶·····	(400)
17.17 吡啶的合成·····	(403)
习题·····	(424)
参考文献·····	(425)
第 18 章 苯并噻吩和苯并呋喃的反应和合成 ·····	(435)
18.1 与亲电试剂的反应·····	(435)
18.2 与亲核试剂的反应·····	(437)
18.3 与碱的反应; C-金属化苯并噻吩和苯并呋喃的反应·····	(437)
18.4 与氧化剂和还原剂的反应·····	(439)
18.5 电环化反应·····	(439)
18.6 苯并噻吩和苯并呋喃的氧代物和氨基取代物·····	(439)
18.7 苯并噻吩和苯并呋喃的合成·····	(440)
习题·····	(445)
参考文献·····	(446)
第 19 章 异吡啶、苯并[c]噻吩和异苯并呋喃的反应和合成 ·····	(449)
19.1 与亲电试剂的反应·····	(449)
19.2 电环化反应·····	(450)
19.3 酞菁·····	(451)
19.4 异吡啶、苯并[c]噻吩和异苯并呋喃的合成·····	(451)
习题·····	(455)
参考文献·····	(455)
第 20 章 1,3-唑类和 1,2-唑类的典型反应 ·····	(457)
第 21 章 1,3-唑类(咪唑、噻唑、噁唑)的反应和合成 ·····	(460)
21.1 与亲电试剂的反应·····	(461)
21.2 与氧化剂的反应·····	(467)
21.3 与亲核试剂的反应·····	(467)
21.4 与碱的反应·····	(468)

21.5	N-金属化咪唑的反应	(469)
21.6	C-金属化 1,3-唑类的反应	(469)
21.7	与游离基试剂的反应	(471)
21.8	与还原剂的反应	(472)
21.9	电环化反应	(472)
21.10	烷基-1,3-唑类	(474)
21.11	1,3-唑鎓季盐	(475)
21.12	氧代和氨基-1,3-唑类	(477)
21.13	1,3-唑-N-氧化物	(479)
21.14	1,3-唑类的合成	(479)
	习题	(488)
	参考文献	(489)
第 22 章	1,2-唑类(吡唑、异噻唑、异噁唑)的反应和合成	(495)
22.1	与亲电试剂的反应	(496)
22.2	与氧化剂的反应	(498)
22.3	与亲核试剂的反应	(498)
22.4	与碱的反应	(499)
22.5	N-金属化吡唑的反应	(499)
22.6	C-金属化 1,2-唑类的反应	(500)
22.7	与游离基的反应	(501)
22.8	与还原剂的反应	(502)
22.9	电环化反应	(502)
22.10	烷基-1,2-唑类化合物	(503)
22.11	1,2-唑鎓季盐	(504)
22.12	氧代和氨基-1,2-唑类化合物	(504)
22.13	1,2-唑类的合成	(506)
	习题	(512)
	参考文献	(512)
第 23 章	苯并唑类化合物的反应和合成	(517)
23.1	与亲电试剂的反应	(518)
23.2	与亲核试剂的反应	(519)
23.3	与碱的反应	(520)
23.4	C-金属化衍生物的反应	(521)
23.5	与还原剂的反应	(522)
23.6	电环化反应	(522)

23.7 季盐·····	(522)
23.8 氧代和氨基-1,3-唑类化合物·····	(523)
23.9 合成·····	(524)
参考文献·····	(531)
第24章 嘌呤的反应和合成 ·····	(534)
24.1 核酸、核苷和核苷酸·····	(536)
24.2 与亲电试剂的反应·····	(538)
24.3 与游离基试剂的反应·····	(543)
24.4 与氧化剂的反应·····	(544)
24.5 与还原剂的反应·····	(544)
24.6 与亲核试剂的反应·····	(544)
24.7 与碱的反应·····	(547)
24.8 N-金属化嘌呤的反应·····	(548)
24.9 C-金属化嘌呤的反应·····	(548)
24.10 氧代和氨基嘌呤·····	(551)
24.11 烷基嘌呤·····	(556)
24.12 嘌呤羧酸·····	(557)
24.13 嘌呤的合成·····	(557)
习题·····	(563)
参考文献·····	(564)
第25章 含一个环合氮的杂环化合物 ·····	(568)
25.1 中氮茛·····	(568)
25.2 氮杂中氮茛·····	(571)
25.3 喹啉盐和相关化合物·····	(579)
25.4 吡嗪和相关化合物·····	(580)
25.5 环嗪·····	(581)
习题·····	(582)
参考文献·····	(583)
第26章 含两个以上杂原子的杂环化合物 ·····	(586)
26.1 五元环化合物·····	(587)
26.2 六元环化合物·····	(602)
26.3 苯并三唑·····	(606)
习题·····	(609)
参考文献·····	(609)
第27章 饱和的和部分不饱和的杂环化合物的反应和合成 ·····	(614)

27.1 五元和六元环化合物·····	(615)
27.2 三元环化合物·····	(618)
27.3 四元环化合物·····	(623)
27.4 金属化反应·····	(624)
27.5 环的合成·····	(625)
参考文献·····	(629)
第 28 章 杂环化合物的应用 ·····	(633)
28.1 固相反应·····	(633)
28.2 医药工业中的杂环化合物;大规模的杂环合成 ·····	(636)
28.3 电子工业中的应用·····	(636)
参考文献·····	(639)
附录:(进阶习题)参考答案 ·····	(641)

第1章 芳香族杂环的结构及光谱性质

本章对芳香族杂环的结构进行描述,并对其某些物理性质作简要介绍^[1]。本书采用价键理论阐述,可以使读者充分理解杂环化合物的反应性能,虽然省略了部分细节讨论,但作为本领域的一般教学用书已经足够。对杂环化合物的反应性能的阐述可以不用对芳香体系更为基础的分子轨道理论,尽管分子轨道法在运用前线轨道理论时很必要^[2],但不属于本书讨论范围,故不涉及。

1.1 芳香碳环体系

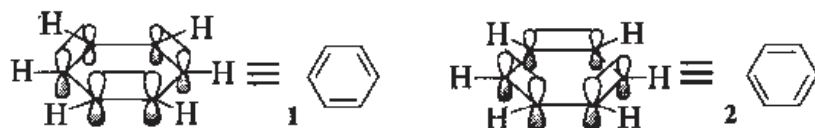
1.1.1 苯和萘的结构

以苯为代表的芳香性的概念是人所熟知的,也是相对简单的。众所周知,苯和烯烃存在着很大差别:烯烃可与亲电试剂(如溴)发生加成反应,而苯只在更强烈的条件下才反应,且几乎只发生取代反应。这种差异源于苯有六个 π 电子的环状结构,形成了一个共轭的分子轨道体系,在热力学上比相应的非环共轭体系更稳定。这种附加的稳定性使加成反应的趋势下降,而被取代的可能性则增加了。在取代反应中,原来的环状共轭体系在产物中得以保留。1931年,Hückel提出的通用规则认为具有 $4n+2$ 个 π 电子的环状共轭体系具有芳香性(即有2、6、10、14个 π 电子的体系),即大多数单环芳香化合物及有六个电子的杂环芳香体系。

本书采用价键共振论描述结构及反应性能,尽管这种方法不够严密,但它仍是理解、学习有机化学的常用手段。当然,如需更高层次的理解,则可以运用更复杂的、量子化学的数学方法。

我们首先从回顾苯的结构开始。苯环是对称的,键角为 120° ,与 sp^2 杂化碳原子的平面三角构型完全一致,使六个 sp^2 杂化的碳原子的骨架形成一个无张力的环平面。每个碳原子还有一个电子占据与环平面互相垂直的p轨道,p轨道相互作用形成芳香体系的 π 分子轨道。

一般认为苯是两个极限形式结构的共振杂化体,从轨道相互作用观点来看,这两个结构式符合两个相邻p电子自旋成对时的可能。结构式1和2这两种结构称为正则结构,它们并不真实存在,只是用来描述对苯的“真实”结构有贡献的两个极限式。



有时也用六角形内画一个圈代表苯环化合物。这种表示法强调了电子的离域,也表达了苯环中的 C—C 键近乎等长的特性(只有在苯中这六个键才是绝对等长的),但无助于阐释反应,因此本书不采用此法。



采用此式表示苯

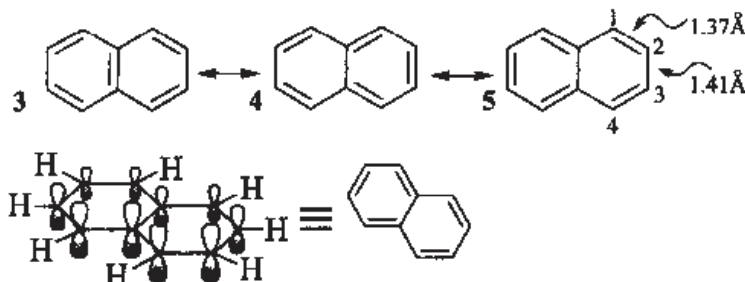
所有的 C—C 键的
键长相等:
1.39 Å



不拟采用此式表示苯

萘的结构一般用三个正则式 3, 4, 5 来表示。双箭头表示共振杂化, 注意不要与用于表示两个物种平衡的两个反向鱼钩箭号混淆。共振结构不能单独存在, 也不是互相平衡。

价键理论非常准确地预测了萘的键长的不等性。在三个共振结构中, 两个结构中 C_1-C_2 是双键, 一个结构中为单键; 而 C_2-C_3 有两次成单键, 一次成双键。统计表明, 前者可看作 67% 双键, 后者可看作 33% 双键。键长的测定证实了实际上键的混合程度与预测的统计数值接近一致。



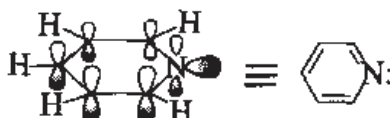
1.1.2 芳香共振能^[3]

苯的基态能与假想的无芳香性的 1, 3, 5-环己三烯的能量差别在于苯的特殊的六个 π 电子的相互作用所带来的稳定性。这个能量差叫做芳香共振能。定量计算共振能要根据在估计“无芳香”结构的能量时所作的假设。由于各种原因, 不同芳香杂环体系的共振能的数值不会相同。这种绝对数值没有相对数值重要。可以肯定的是, 双环芳香化合物(如萘)的共振能小于相应单环体系共振能的二倍。例如在亲电取代反应中, 体系失去少量稳定能后转化为保留一个苯环的反应中间体(见 2.2.2)。吡啶的共振能与苯相近, 噻吩的共振能稍低, 接下来是吡咯, 呋喃的共振能最小。这些体系的实际共振能值依所作假设而不同, 但其相对值属于同一数量级($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$): 苯(150)、吡啶(147)、噻吩(122)、吡咯(90)、呋喃(68)。

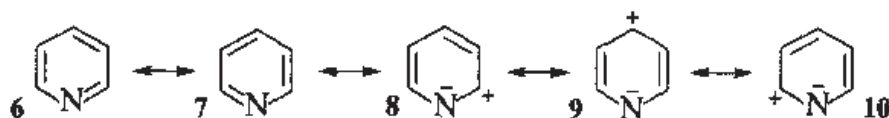
1.2 芳香六元杂环体系的结构

1.2.1 吡啶的结构

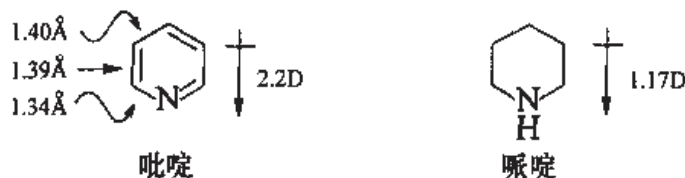
吡啶的结构与苯类似,只是 C—H 被 N 替代。主要区别在于:(1)由于杂原子的存在,吡啶偏离了苯的规则的正六边形的对称结构,C—N 键长稍短;(2)环平面上一个 H 被取消,引入一对未共享电子,这个孤电子对位于环的 sp^2 杂化轨道上,根本不属于 π 电子,正是 N 的这个孤电子对决定了吡啶的基本性质;(3)由于 N 比 C 的电负性大,吡啶的永久偶极性比苯强。



电负性的 N 主要对键骨架引起了诱导极化,同时使带负电 N 的极化的正则结构(8、9、10)更稳定,而结构 6、7 则与苯的 Kekulé 式非常类似,极化的共振结构也意味着 π 电子体系的永久极化。(在更严格的分子轨道处理中,要考虑 HOMO 和 LUMO 中轨道系数的相对大小。)

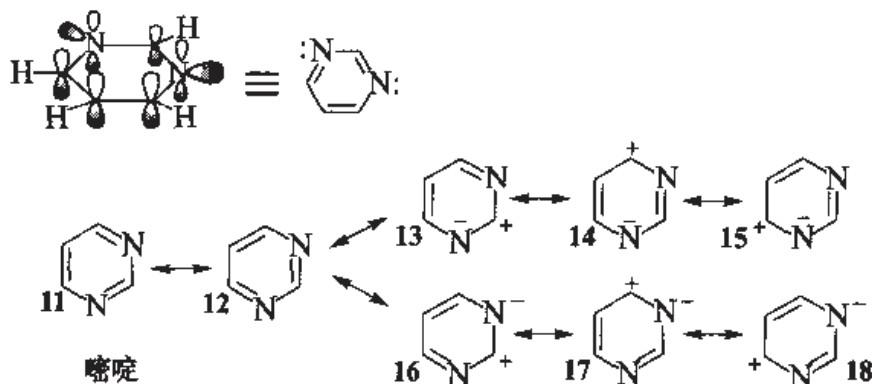


由于吡啶中诱导和共振效应的同时作用,分子中产生一个带负电 N 的永久偶极,同时意味着环中碳原子上有部分正电,主要 α 在及 γ 位上。正是因为碳原子的电子缺乏,使吡啶及与其相似的杂环化合物“缺电子”,或叫做“缺电子 π 键”。与完全由骨架诱导极化产生的哌啶的偶极矩相比,吡啶由于 π 电子体系的扭曲产生了附加的极化作用。



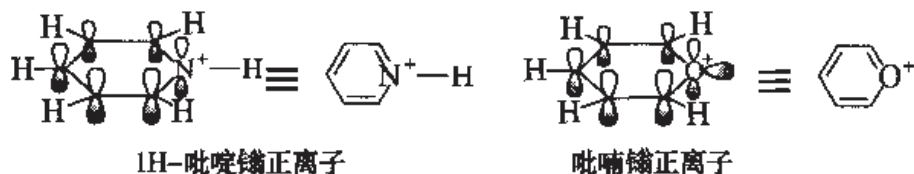
1.2.2 二噁(二氮杂苯)的结构

二噁类(有两个氮原子的六元环)的结构都是类似的,有两个氮原子、相应有两个孤电子对,例如噻啶的共振结构式(11~18)如下所示:

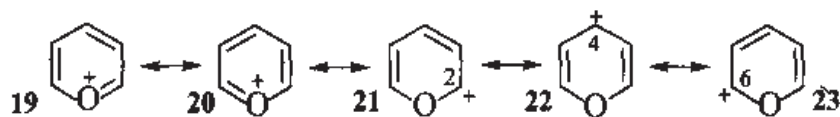


1.2.3 吡啶鎓及相关正离子的结构

吡啶的氮上发生亲电加成,生成吡啶鎓离子,如加成一个质子得到最简单的1H-吡啶鎓。1H-吡啶鎓实际上与苯环是等电子的,唯一的不同于苯环在于氮的核电荷数使体系作为一个整体带正电。吡啶鎓正离子仍具有芳香性,图示说明尽管产生芳香分子轨道的6个p轨道体系仍存在,但氮原子所带正电荷扭曲了 π 体系,使 α -和 γ -碳上带部分正电荷,正电荷高于吡啶,结果使其反应活性趋向亲核反应。相对于吡啶的碳原子,吡啶鎓 β 碳原子上的电子密度也因此减小了。



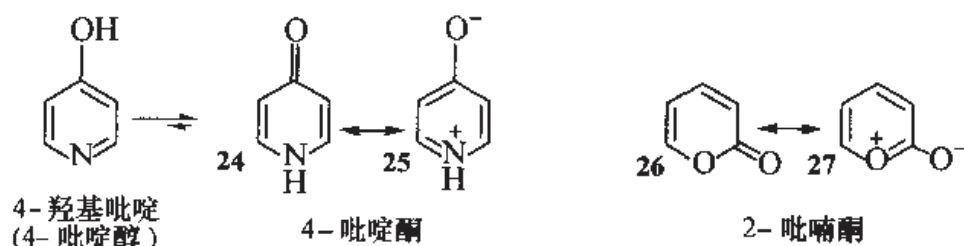
在吡喃鎓正离子中,带正电的氧也有未共享电子对(与吡啶一样),位于环平面的 sp^2 杂化轨道上。从共振结构式(19~23)可以看出,在这个离子的2、4、6位有强正电。因为电负性大的氧比氮接纳正电荷能力差,所以吡喃鎓正离子比吡啶鎓正离子的稳定性差。



1.2.4 吡啶酮和吡喃酮的结构

2位或4位有氧的吡啶主要作为羰基互变异构体存在,因此被称为吡啶酮^[4](参见1.5)。一个与此类似的含氧体系叫做吡喃酮,它没有互变异构体。这些分子的芳香性问题引人深思,人们进行了实验,做出了各种猜测。这两种物质的芳香性程度取决于有一个“完整”吡啶鎓环的偶极结构25及27对整个结构的贡献大小。吡喃酮芳香性弱于吡啶酮,这可以从其参与加成反应的难易程度看出来(见

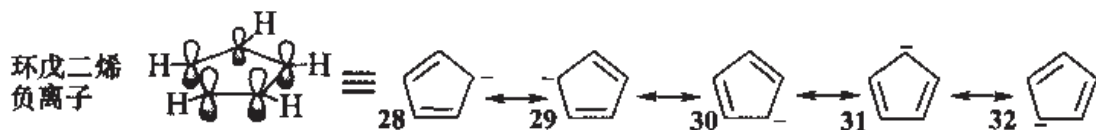
8.2.2.4), 原因可能在于: 比较环上杂原子带正电的“芳香性的”结构式 25 及 27, 氧不易接纳正电荷。



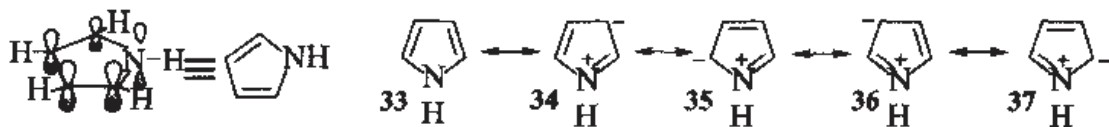
1.3 芳香五元杂环体系的结构^[5]

1.3.1 吡咯的结构

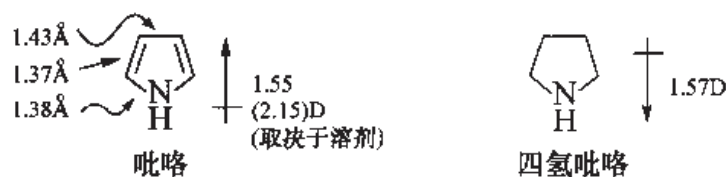
讨论吡咯之前有必要回顾一下环戊二烯负离子的结构, 它是由环戊二烯失去一个质子得到的一个 6π 电子芳香体系。这个体系可以很好的解释芳香稳定性与反应活性之间的不同。它的活性很高, 是一个带负电的体系, 同时它又是“共振稳定”的——任何事情总是相对的。环戊二烯的 pK_a 约为 14, 酸性比简单的二烯强, 那是因为它的负离子是共振稳定的。五个等价的共振结构(28~32)表示每个碳原子都是等价的, 都带五分之一的负电荷。



吡咯与环戊二烯负离子是等电子的, 但因为吡咯中氮的核电荷数高而显电中性。吡咯环中氮的存在引起的另一个结果是结构失去了对称性, 所以吡咯的 5 个共振结构不等价, 结构式 33 无电荷分离, 其余为两对有电荷分离的等价共振结构, 表明了电子云从氮上偏离。这些结构的贡献是不同的, 重要性顺序为 33 > 35、37 > 34、36。



共振使碳上有部分负电荷, 而氮上有部分正电荷。N 的诱导作用使电子偏离 C 原子, 而偏向杂原子。因此吡咯的电子分布是两种相反作用的平衡结果, 其中共振的影响更重要。吡咯的实际键长如图示, 3,4-键比 2,3-/4,5-键长, 但明显短于正常的 sp^2 杂化碳原子的 C—C 单键, 原因在于极化结构 34~37 的作用。正是由于电子从 N 移向环上的 C, 使吡咯型五元杂环成为“富电子”体系。



要充分意识到吡咯中氮的孤对电子构成了芳香 6 电子体系的一部分。

1.3.2 噻吩和呋喃的结构



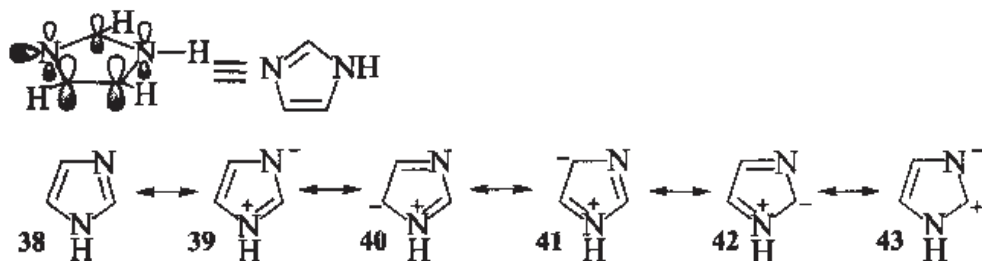
噻吩和呋喃的结构和上述详细讨论过的吡咯很类似(除了 NH 被 S 和 O 替代外)。与吡咯一样,呋喃和噻吩有一对孤对电子作为芳香体系一部分,但后两者另外还有一对孤对电子位于环平面的 sp^2 杂化轨道上,不参与共轭体系。这两种物质的共振结构也与吡咯类似,但 S 和 O 的电负性大,所以正电荷位于杂原子上的极化共振式的贡献小。噻吩和呋喃中电子从杂原子的偏离减弱,不足以克服朝向杂原子的诱导极化(四氢呋喃和四氢噻吩的偶极矩分别为 1.68D、1.87D,相当大地朝向杂原子),净结果是产生偏向呋喃和噻吩杂原子的偶极性。



硫的较长的键合半径是噻吩比吡咯和呋喃更稳定、更具芳香性的原因之一。它的键角比较大,角张力降低,另外,S 的 d 轨道参与作用也是稳定性好的一个重要原因。

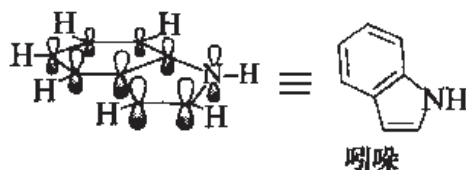
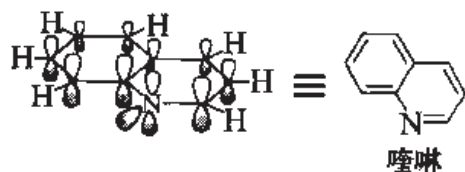
1.3.3 咪唑系的结构

有两个杂原子的五元环——1,3 和 1,2 - 唑是不同类型杂原子的美妙结合。其中一个杂原子参与共轭,属于五元环(像吡咯、噻吩、呋喃),另一个是亚胺型的(像吡啶);有两个氮原子的咪唑即为典型范例,共振式 39 是尤其重要的一个。

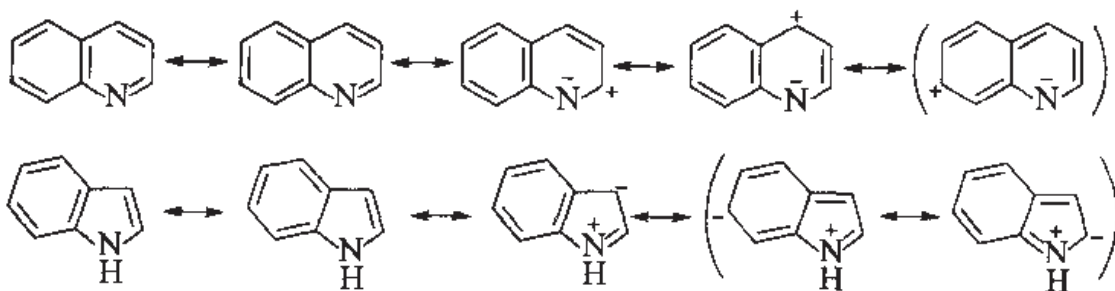


1.4 双环芳香杂环化合物的结构

以苯、萘、吡啶、吡咯的结构为原型,可以直接外推得到含两个或更多这类基本结构的体系。喹啉类似萘(只是其中一个环为吡啶,而不是苯环),吲哚类似吡咯,只是又结合了一个苯环。



书写这些物质的共振结构式时,要考虑含有的苯或相应杂环的模式。两个环的芳香结构都被破坏的共振式的贡献非常小(括号中所示)。

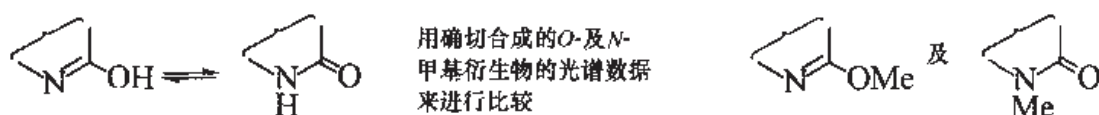


1.5 杂环体系的互变异构现象^[6]

杂环分子互变异构结构的确定近年来吸引了大量的研究投入(吡啶醇与吡啶酮的互变异构就属此种情况,见1.2.4)。原则上,当氧位于N的 α 或 γ 碳上时,分子存在两个互变异构体,氨基也有同样情况。



早期试图用化学反应结果去估计各自化合物的结构误导了人们,因为它得到的结论是完全错误的:互变异构平衡中占少部分的结构活性较高,所以反应主产物来源于互变异构平衡中的少量组分。此类问题的更可靠证据来自于用结构确定的模型(常用N或O的甲基衍生物)的光谱数据与结构有疑问的化合物的光谱数据进行比较。

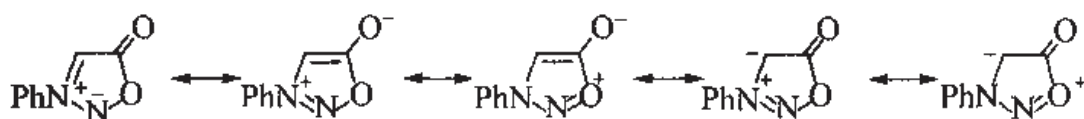


迄今在此领域已开展了大量工作,从图示可以直接看出 α 和 γ 位为含氧的杂环,一般以酮式为主,而氨基杂环则几乎总是以氨基异构体形式存在。硫代杂环(硫醇或硫酮)六元环时以硫酮形式存在,五元环时则以硫醇形式存在。

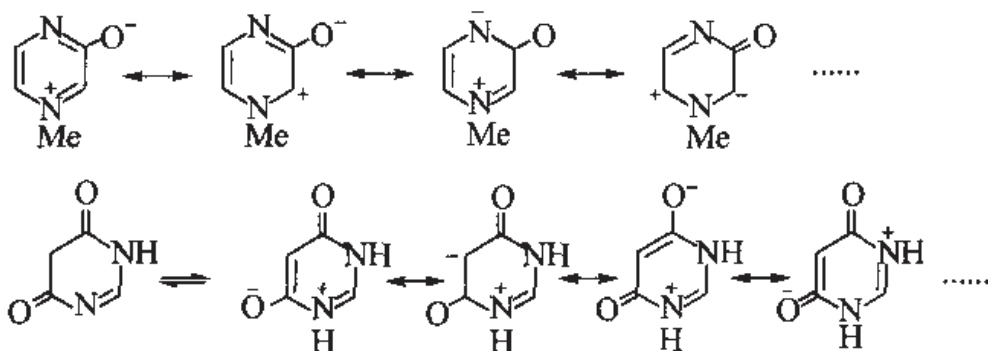
对嘌呤和嘧啶来说,互变异构形式的确定也许是最重要的,他们是形成 DNA 和 RNA 的碱基部分,通过与羰基氧形成的氢键,实现碱基配对(见 24.1)。

1.6 中介离子体系^[7]

大量的杂环化合物都可以写出它们的确切的、非极化的共振结构。这样的体系叫做“中介离子”。这些化合物的共振结构中存在的只是名义上的正负电荷,他们不是盐类,当然整个分子呈电中性,其性质类似于“有机物”,可以溶解在常见溶剂中。中介离子结构的例子贯穿本书。最早被研究的中介离子物质是 sydnones (斯德酮),下面画出了它的几个有贡献的共振结构:



六元杂环体系中也有中介离子结构,下面图示两例:



如果说中介离子化合物有一个性质可作为其特征的话,那就是它的偶极结构,使其作为 1,3-偶极参与环加成反应。

1.7 某些芳香杂环体系的一些光谱性质

光谱分析是化学研究和分析的重要手段,但特定的化学位移,如吡啶中的一个质子,或吡咯 UV 的最大吸收等的信息只与实际进行的研究和分析工作直接相关,

对于理解芳香杂环化合物的反应性能没有什么帮助。因此,我们此处只进行简单讨论,运用杂环体系光谱性质的数据相对较少。进行某一具体研究项目时,应借助个别数据的原始资料或文献^[1]。

芳香杂环体系的紫外和红外光谱与其芳香性是一致的。光谱分析,尤其是紫外(UV)、可见(Vis)及核磁共振(NMR)光谱对于估计其性质是极有用的,对于确定互变异构的平衡位置及检验不可分离的中间体的存在与否也是很重要的。

1.7.1 紫外/可见(电子)光谱

简单的未取代杂环体系有广泛的电子吸收范围,例如:从简单的呋喃的 200nm 到最大的吡嗪的 340nm。同苯系化合物一样,能共轭的取代基使电子吸收发生了很大改变,但许多可能的变化不在本章讨论的范围内。

单环吡啶的紫外光谱有两个波段,每一个都有精细结构:其中一个吸收位于 240~260nm 的狭窄范围内,对应 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁,与苯在同一区域的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁类似(见表 1.1);另一个吸收位于长波区,从吡啶的 270nm 到吡嗪的 340nm,对应的是杂原子的孤电子对与芳香 π 电子的相互作用 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁,这种作用在苯中当然不会发生。 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁产生的吸收位置与溶剂有关,表 1.1 是以吡啶为例的。对吡啶,只有在己烷为溶剂时才可观察到 n 跃迁的吸收峰;在醇溶液中,此吸收峰向短波迁移(蓝移),后被 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁的吸收屏蔽掉。如果利用环上氮原子的质子化来除去杂原子的孤对电子,则 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的吸收峰消失;质子化可以同时大大增加 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁吸收的密度,而峰位置无明显改变,这个现象可用于特征判断。

表 1.1 单环吡啶的紫外光谱(没有给出精细结构)

杂环(溶剂)	$n \rightarrow \pi^*$		$\pi \rightarrow \pi^*$		$\pi \rightarrow \pi^*$	
	$\lambda_{\max.}$ (nm)	ϵ	$\lambda_{\max.}$ (nm)	$\lambda_{\max.}$ (nm)	ϵ	ϵ
吡啶(己烷)	270	450	195	251	7500	2000
吡啶(乙醇)	—	—	—	257	—	2750
吡啶鎓(乙醇)	—	—	—	256	—	5300
吡嗪(己烷)	340	315	—	246	—	1400
噻啶(己烷)	298	326	—	243	—	2030
吡嗪(己烷)	328	1040	—	260	—	5600
噻啶(水)	271	410	—	243	—	3210
噻啶鎓(水)	—	—	—	242	—	5500
吡喃鎓(90% aq. HClO ₄)	—	—	220	269	1400	8500
苯(己烷)	—	—	204	254	7400	200

双环吡啶的电子吸收更复杂一些, $n \rightarrow \pi^*$ 、 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁产生的吸收发生重叠,变得更为密集, $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁屏蔽了 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的吸收。双环吡啶的吸收与蔡相

似(表 1.2)。

表 1.2 双环吡嗪的紫外光谱(没有给出精细结构)

杂环	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\lambda_{\max}$ (nm)	ϵ	ϵ	ϵ
喹啉	313	270	226	2360	3880	35500
quinolinium	313	—	233	6350		34700
异喹啉	317	266	217	3100	4030	37000
isoquinolinium	331	274	228	4170	1960	37500
喹啉鎓	324	284	225	14500	2700	17000
蔡	312	275	220	250	5600	100000

简单的芳香五元杂环体系的紫外光谱在短波区产生中强吸收,但没有精细结构。这些吸收峰与苯无明显相似之处,没有 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的吸收,甚至与吡啶有相似氮的二氮杂茂也不产生 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁(见表 1.3 及表 1.4)。

表 1.3 单环五元杂环的紫外光谱

杂环	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\lambda_{\max}$ (nm)	ϵ	ϵ
吡咯	210	—	5100	—
呋喃	200	—	10000	—
噻吩	235	—	4300	—
咪唑	206	—	3500	—
噁唑	205	—	3900	—
噻唑	235	—	3000	—
环戊二烯	200	239	10000	3400

表 1.4 含五元杂环的双环化合物的紫外光谱

杂环	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\lambda_{\max}$ (nm)	ϵ	ϵ	ϵ
吡啶	288	261	219	4900	6300	25000
苯并[b]噻吩	288	257	227	2000	5500	28000
苯并[b]呋喃	281		244	2600		11000
2-叔丁基-异吡啶	223,266	270,277	289,329	48000,1800	1650,1850	1250,3900
异苯并呋喃	215,244, 249	254,261, 313	319,327, 334,343	14800,2500, 2350	2250,1325, 5000	5000,7400, 4575,6150
吡啶噻	347	295	238	1950	3600	32000
苯并咪唑	259	275		5620	5010	
苯并噻唑	217,251	285	295	18620,5500	1700	1350
苯并噁唑	231,263	270	276	7940,2400	3390	3240
2-甲基-2-氢-吡啶	275	292	295	6310	6170	6030
2,1-苯并异噻唑	203,221	288sh,298	315sh	14450,16220	7590,2880	3980
嘌呤	263	—	—	7950	—	—

1.7.2 核磁共振波谱^[8]

杂环体系中与碳相连的质子的化学位移值^[9]与所处位置的电子密度有关。与化学位移值高的质子(位于低频区信号)相连的是缺电子的碳。例如:(表 1.5)在吡啶的¹H NMR 谱中,低频区信号对应的是 α 质子,更低一些的是 γ 质子,高频信号对应的是 β 质子,这些与¹³C 谱一致。第二个共性与杂原子的电子诱导有关。例如,吡啶 α -C 上的 H 比 γ -C 上的 H 位于低频区,呋喃 α 质子比 β 质子位于低频区,吡喃鎓正离子的 α 质子位于低频区。与此相反,富电子的杂环化合物如吡咯的碳上的质子的化学位移在高场出现。

表 1.5 芳香杂环的质子¹H 化学位移(ppm)

杂环	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_8	其他
吡啶	—	8.5	7.1	7.5	—	—	—	—	—
2-吡啶酮	—	—	6.6	7.3	6.2	7.3	—	—	—
噻啉	—	8.8	7.3	8.0	7.7	7.4	7.6	8.1	—
噻啉- <i>N</i> -氧化物	—	8.6	7.3	7.7	—	—	—	8.8	—
异噻啉	9.1	—	8.5	7.5	7.7	7.6	7.5	7.9	—
异噻啉- <i>N</i> -氧化物	8.8	—	8.1	—	—	—	—	—	—
哒嗪	—	—	9.2	7.7	—	—	—	—	—
噻啶	—	9.2	—	8.6	7.1	—	—	—	—
噻啶- <i>N</i> -氧化物	—	9.0	—	8.2	7.3	8.4	—	—	—
吡嗪	—	8.5	—	—	—	—	—	—	—
1,2,4-三氮嗪	—	—	9.6	—	8.5	9.2	—	—	—
1,3,5-三氮嗪	—	9.2	—	—	—	—	—	—	—
噻唑	—	—	9.15	7.75	—	—	—	—	—
噻唑啉	—	9.2	—	9.3	—	—	—	—	—
噻唑啉	—	9.7	—	—	—	—	—	—	—
酞嗪	9.4	—	—	—	—	—	—	—	—
吡喃鎓	—	9.6	8.5	9.3	—	—	—	—	lnSO ₂ (液)
吡咯	—	6.6	6.2	—	—	—	—	—	—
噻吩	—	7.2	7.1	—	—	—	—	—	—
呋喃	—	7.4	6.3	—	—	—	—	—	—
咪唑	—	6.5	6.3	7.5	7.0	7.1	7.4	—	—
苯并[<i>b</i>]呋喃	—	7.5	6.7	7.5	7.1	7.2	7.4	—	—
苯并[<i>b</i>]噻吩	—	7.3	7.3	7.7	7.3	7.3	7.8	—	—
咪唑啉	6.3	6.6	7.1	—	7.8	6.3	6.5	7.2	—
咪唑	—	7.9	—	7.25	—	—	—	—	—
1-甲基咪唑	—	7.5	—	7.1	6.9	—	—	—	—
吡唑	—	—	7.6	6.3	—	—	—	—	—
1-甲基吡唑	—	—	7.5	6.2	7.4	—	—	—	3.8 (CH ₃)
噻唑	—	8.9	—	8.0	7.4	—	—	—	—
噻唑	—	7.95	—	7.1	7.7	—	—	—	—

续表

杂环	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_8	其他
苯并咪唑	—	7.4	—	7.0	6.9	—	—	—	—
苯并噻唑	—	7.5	—	7.7	7.8	7.8	7.7	—	—
吡唑	—	—	7.6	7.3	—	—	—	—	—
异噻唑	—	—	8.5	7.3	8.7	—	—	—	—
异噻唑	—	—	8.1	6.3	8.4	—	—	—	—
吡唑	—	—	8.1	7.8	7.1	7.35	7.55	—	—
1,2,3-三唑	—	—	—	7.75	—	—	—	—	—
1,2,4-三唑	—	—	7.9	—	8.85	—	—	—	—
四唑	—	—	—	—	9.5	—	—	—	—
噁唑	—	9.0	—	—	—	9.2	—	8.6	—
苯	7.27	—	—	—	—	—	—	—	—
苯甲醚	—	6.9	7.2	6.9	—	—	—	—	—
苯胺	—	6.5	7.0	6.6	—	—	—	—	—
硝基苯	—	8.2	7.4	7.6	—	—	—	—	—
萘	7.8	7.5	—	—	—	—	—	—	—

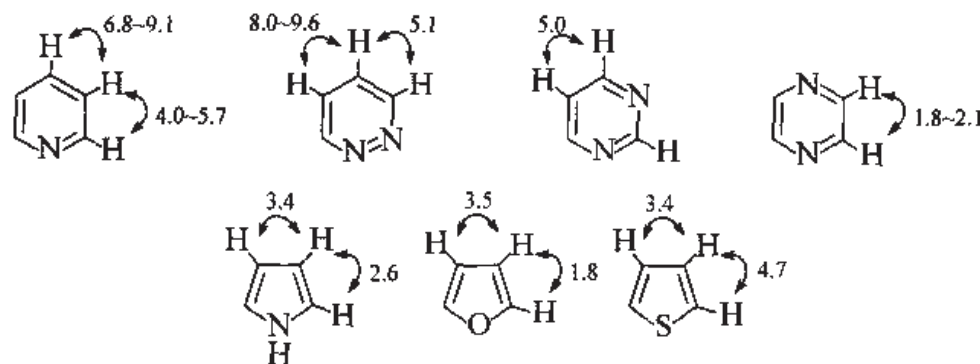
表 1.6 芳香杂环的 ^{13}C 化学位移(ppm)

杂环	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_8	$\delta_{\text{连接环}}$	$\delta_{\text{连接环}}$	其他
吡啶	—	150	124	136	—	—	—	—	—	—	—
1-氢-吡啶鎓	—	143	129	148	—	—	—	—	—	—	—
吡啶- <i>N</i> -氧化物	—	139	126	126	—	—	—	—	—	—	—
1-甲基-吡啶鎓	—	146	129	146	—	—	—	—	—	—	50(CH ₃)
2-吡啶酮	—	165	121	142	107	136	—	—	—	—	—
4-吡啶酮	—	140	116	176	—	—	—	—	—	—	—
喹啉	—	151	122	136	1289	127	130	131	129(4a)	149(8a)	—
异喹啉	153	—	143	120	126	130	127	128	136(4a)	129(8a)	—
咕嗪	—	—	153	128	—	—	—	—	—	—	—
1-氢-咕嗪鎓	—	—	152	138	—	—	—	—	—	—	—
嘧啶	—	158	—	156	121	—	—	—	—	—	—
1-氢-嘧啶鎓	—	152	—	159	125	—	—	—	—	—	—
吡嗪	—	146	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1-氢-吡嗪鎓	—	143	—	—	—	—	—	—	—	—	—
噌啉	—	—	146	125	128	132	132	130	127(4a)	151(8a)	—
喹唑啉	—	161	—	156	127	128	134	129	135(4a)	150(8a)	—
喹噁啉	—	146	—	—	130	130	—	—	143(4a)	—	—
酞嗪	152	—	—	—	127	133	—	—	126(4a)	—	—
1,2,3-三氮嗪	—	—	—	150	118	—	—	—	—	—	—
1,2,4-三氮嗪	—	—	158	—	150	151	—	—	—	—	—
1,3,5-三氮嗪	—	166	—	—	—	—	—	—	—	—	—
吡嗪鎓(BF ₄ ⁻)	—	169	128	161	—	—	—	—	—	—	—
2-吡咯酮	—	162	117	143	106	152	—	—	—	—	—
2,6-二甲基-4-吡咯酮	—	166	114	180	—	—	—	—	20(CH ₃)	—	—

续表

杂环	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5	δ_6	δ_7	δ_8	$\delta_{\text{连接环}}$	$\delta_{\text{连接环}}$	其他
香豆素	—	161	117	144	129	124	132	117	119(4a)	154(8a)	—
色酮	—	156	113	177	125	126	134	118	125(4a)	156(8a)	—
吡咯	—	117	108	—	—	—	—	—	—	—	—
噻吩	—	126	127	—	—	—	—	—	—	—	—
呋喃	—	144	110	—	—	—	—	—	—	—	—
吲哚	—	124	102	121	122	120	111	—	128(3a)	136(7a)	—
羟吲哚	—	179	36	124	122	128	110	—	125(3a)	143(7a)	—
苯并[b]呋喃	—	145	107	122	123	125	112	—	128(3a)	155(7a)	—
苯并[b]噻吩	—	126	124	124	124	124	123	—	140(3a)	140(7a)	—
吲哚嗪	100	114	113	—	126	111	117	120	133(8a)	—	—
咪唑	—	135	—	122	—	—	—	—	—	—	—
1-甲基咪唑	—	138	—	130	120	—	—	—	—	33(CH ₃)	—
噻唑	—	154	—	143	120	—	—	—	—	—	—
噁唑	—	151	—	125	138	—	—	—	—	—	—
苯并咪唑	—	144	—	110	123	122	119	—	—	—	—
苯并噻唑	—	155	—	123	126	125	122	—	153(3a)	134(7a)	—
苯并噁唑	—	153	—	121	125	124	111	—	140(3a)	150(7a)	—
吡唑	—	—	135	106	135	—	—	—	—	—	—
异噻唑	—	—	157	123	148	—	—	—	—	—	—
异噁唑	—	—	150	105	159	—	—	—	—	—	—
吡唑	—	—	133	120	120	126	110	—	123(3a)	140(7a)	—
3-甲基-1,2-苯并异噻唑	—	163	—	—	—	—	—	—	152(7a)	—	—
噁唑	—	152	—	155	131	146	—	146	—	—	—
尿嘧啶	—	151	—	142	100	164	—	—	—	—	—
苯	129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
苯甲醚	160	114	130	121	—	—	—	—	—	—	—
苯胺	149	114	129	116	—	—	—	—	—	—	—
硝基苯	149	124	130	135	—	—	—	—	—	—	—
萘	128	126	—	—	—	—	—	—	133(4a)	—	—

杂环体系中两个相邻质子间的偶合常数各不相同。六元环系环周围质子的化学位移值比邻近杂原子的质子的化学位移值小。对于五元环,环上质子的化学位移值也很小,但靠近杂原子的氢的化学位移值更小(噻吩除外,因为硫原子较大,对偶合常数有影响)。这些偶合常数的大小反映了各个 C—C 键的双键化程度。



应用 ^{15}N NMR 谱可帮助学习含氮杂环化合物,例如可用于估计氮原子的杂化情况^[10]。

参考文献

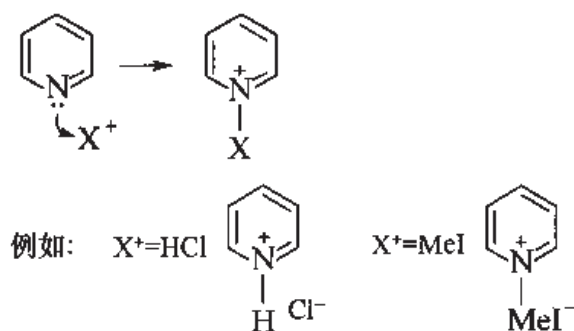
1. 'Physical methods in heterocyclic chemistry', Vols 15, Ed. Katritzky, A. R., Academic Press, New York, 1960-72; 'Comprehensive heterocyclic chemistry. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds', Eds. Katritzky, A. R. and Rees, C. W., Vols 1-8, Pergamon Press, Oxford, 1984; 'Comprehensive heterocyclic chemistry II. A review of the literature 1982-1995', Eds. Katritzky, A. R., Rees, C. W., and Scriven, E. F. V., Vols 1-11, Pergamon Press, 1996.
2. 'Frontier orbitals and organic chemical reactions', Fleming, I., Wiley-Interscience, 1976.
3. 'Aromaticity of heterocycles', Cook, M. J., Katritzky, A. R., and Linda, P., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1974, 17, 257; 'Aromaticity of heterocycles: experimental realisation of DewarBreslow definition of aromaticity', Hosmane, R. A. and Liebman, J. F., *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 3949; 'The relationship between bond type, bond order and bond lengths. A re-evaluation of the aromaticity of some heterocyclic molecules', Box, V. G. S., *Heterocycles*, 1991, 32, 2023; 'Heterocyclic aromaticity', Katritzky, A. R., Karelson, M., and Malhotra, N., *Heterocycles*, 1991, 32, 127; 'The concept of aromaticity in heterocyclic chemistry', Simkin, B. Ya., Minkin, V. I., and Glukhovtsev, M. N., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1993, 56, 303.
4. In solution at high dilution, or in the gas phase, hydroxypyridine tautomers are more important or even dominant: Beak, P., Covington, J. B., Smith, S. G., White, J. M., and Zeigler, J. M., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1354.
5. Fringuelli, F., Marino, G., Taticchi, A., and Grandolini, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1974, 332.
6. 'The tautomerism of heterocycles', Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R., and Linda, P., *Adv. Heterocycl. Chem.*, Supplement 1, 1976; 'Energies and alkylations of tautomeric heterocyclic compounds: old problems new answers', Beak, P., *Acc. Chem. Res.*, 1977, 10, 186; 'Prototropic tautomerism of heteroaromatic compounds', Katritzky, A. R., Karelson, M., and Harris, P. A., *Heterocycles*, 1991, 32, 329.
7. 'Mesoionic compounds', Ollis, W. D. and Ramsden, C. A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1976, 19, 1; 'Heterocyclic betaine derivatives of alternant hydrocarbons', Ramsden, C. A., *ibid.*, 1980, 26, 1; 'Mesoionic heterocycles (1976-1980)', Newton, C. G. and Ramsden, C. A., *Tetrahedron*, 1982, 38, 2965; 'Six-membered mesoionic heterocycles of the *m*-quinodimethane dianion type', Friedrichsen, W., Kappe, T., and Böttcher, A., *Heterocycles*, 1982, 19, 1083.
8. 'Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry', Jackman, L. M. and Sternhell, S., Pergamon Press, 1969; 'Carbon-13 NMR spectroscopy', Breitmaier, E. and Voelter, W., VCH, 1990.
9. Both proton and carbon chemical shifts are solvent dependent - the figures given in the Tables are a guide to the relative shift positions of proton and carbon signals in these heterocycles.
10. von Philipsborn, W. and Müller, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 383.

第2章 芳香族杂环化合物的反应性能

本章对典型的五元、六元芳香族杂环化合物的反应类型进行一般性阐述。除了讨论经典的取代反应外,由于游离基取代、金属化、Pd催化的反应在芳香杂环的反应中很重要,将对这些问题进行深入探讨。为使读者理解杂环的重要性,我们对此进行介绍,以弥补一般有机教材的不足。对各杂环体系的典型反应,则在总结/回顾章节中进行重点讨论(第4、7、10、12、16、20章)。对典型杂环反应及特殊杂环体系的细节讨论将在有关章节中进行,例如“吡啶:反应及合成”等章。对程度高的读者,建议先通读本章,然后阅读后面的章节。而介绍性的回顾/总结章节,如“吡啶、喹啉、异喹啉的典型反应”应在详细讨论之前先阅读。

2.1 氮原子上的亲电加成反应

结构中含一个亚胺单元($C=N$)的杂环化合物(如吡啶、喹啉、异喹啉、1,2及1,3-二氮杂茂等)中,氮原子的孤对电子不参与共轭(参见1.2),可作为亲核试剂,与简单的胺相同。换言之,这些杂环化合物具有碱性可与亲电试剂如质子反应,在氮上发生加成。在许多加成反应中,从产物中可以分离得到盐。



对于可逆的加成反应,如质子的加成,平衡位置取决于杂环的 $pK_a^{[1]}$, 杂环的酸碱性受环上取代基的影响,供电基团使碱性增强,吸电子基则使碱性减弱。简单的吡啶的 pK_a 排第五位,1,2-及1,3-唑的 pK_a 取决于其他杂原子的性质,例如吡唑、咪唑都有两个氮原子, pK_a 分别为2.5、7.1。

对含亚胺单元的杂环,氮的亲核性与碱性往往一致,但也不都如此。与氮相邻的取代基的存在极大地影响其与卤代烷的反应,决定该反应是否发生。在此过程中,究竟是否碳攻击氮,形成 N^+ -烷基盐^[2],还是卤代烷先消去卤化氢,然后杂环化合物形成 N^+-H 盐。经典的研究通过在吡啶 α 位引入空间位阻基团使 N -烷

基化减慢:如引入一个甲基使速率减慢 3 倍,而 2,6-二甲基取代物的速率则降低了 12~40 倍^[3],引入位阻极大的 2,6-二叔丁基吡啶则根本不与碘甲烷反应,甚至在高压下也不反应;活性很高的氟磺酸甲酯只在高压条件下发生 N-甲基化^[11]。定量估计氮的反应活性需综合考虑位阻(尤其是 α 位)和电子效应:3-甲基吡啶比吡啶反应快(1.6 倍),而 3-氯吡啶则比吡啶慢(0.14 倍)。邻位取代基对其与碘甲烷的反应速率有很大影响,例如:吡啶、异喹林(邻位没有氢)、喹啉和 8-甲基喹啉的相对反应速率分别为 50、69、8、0.008。

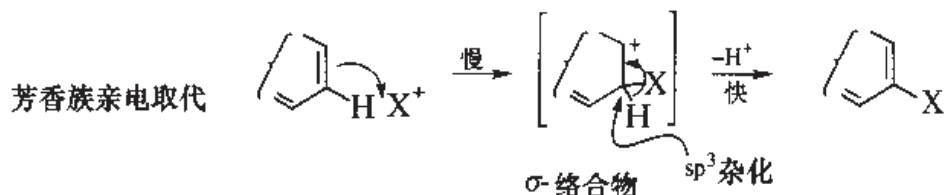
其他因素也影响季铵化的反应速率,所有二噁与碘甲烷的反应都比吡啶慢。哒嗪的碱性($pK_a=2.3$)弱于吡啶,与碘甲烷的反应速率比其他二噁要快,原因在于“ α 效应”——两个直接相邻的孤电子对间的排斥加强了亲核性^[5]。碘甲烷与哒嗪、噻啶、吡嗪的相对反应速率分别为 0.25、0.044、0.036(以吡啶为标准)。

2.2 碳原子上的亲电取代反应^[6]

可以说对芳香族杂环化合物的反应性能的研究是从亲电取代反应的结果开始的——亲电取代是在杂环上引入取代基的传统方法。这种方法在很大程度上是可以被替换的,尤其是引入碳取代基的反应——通过 Pd 催化方法(见 2.7 节)或形成杂芳基锂亲核试剂的方法(见 2.6 节)。尽管如此,杂环与亲电试剂的反应在许多情况下非常有用,尤其是对富电子的五元杂环化合物。

2.2.1 芳香族亲电取代反应的机理

芳香族或芳香杂环分子的亲电取代反应是通过两个步骤进行的:首先 X^+ 加成,生成一个带正电荷的中间体(络合物或 Wheland 中间体),然后是一个消除步骤(一般是消除 H^+)。第一步是慢步骤,即控速步骤。大多数情况下,这种取代反应是不可逆的,产物由动力学控制。

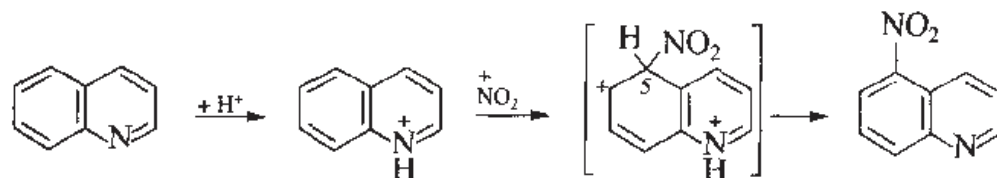


2.2.2 六元杂环化合物

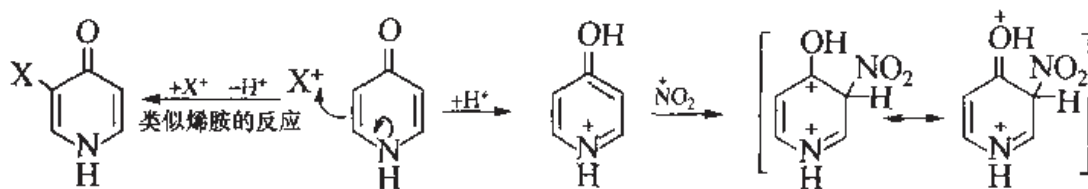
在考虑芳香族杂环化合物的亲电取代反应时,首先要区分碱性的和非碱性的杂环。原因在于,对于碱性的杂环,要注意氮上的孤电子对和亲电试剂的相互作用(参见 2.1)或与反应混合物中任何其他亲电物种(如硝化混合物中的质子或 Friedel-Crafts 反应中的 $AlCl_3$)之间的相互作用。这种作用比任何碳上的取代都要

快,使底物转化为带正电的盐,因此大大降低了碳被 X^+ 攻击的敏感性。回忆一下随着从苯到 PhN^+Me_3 速率的下降,即使带电荷原子不与芳香环连接或不属于芳香环,亲电取代速率也要降低 10^8 倍。所有吡啶型(即含有 $\text{C}=\text{N}$ 单元)的杂环化合物都不易发生 C -亲电取代。以下三种情况除外:(a)在环上有其他取代基“激活”了杂环;(b)分子中另有苯环稠合,则取代可在苯环上发生;(c)在一个五元环中有第二个杂原子,可向进攻的亲电试剂供给电子。例如:简单的吡啶不发生有用的亲电取代反应,但在喹啉和异喹啉的苯环上可发生取代。据估计,吡啶进行亲电取代反应的活性比苯的活性低 10^7 倍,也就是说,大约与硝基苯差不多。

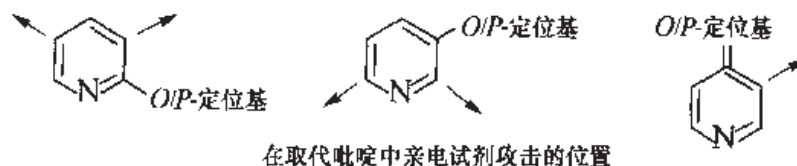
当喹啉和异喹啉的苯环发生硝化作用时,实际被攻击的物种是氮被质子化的杂环,即使取代反应发生在苯环上,也必须经过一个双电荷中间体,这导致取代的速率与萘相比非常慢。喹啉的 5 位和 8 位被攻击的速率比萘的 1 位慢 10^{10} 倍。据估计,吡啶鎓正离子硝化至少慢 10^5 倍^[7]。对甲基吡啶在酸性溶液中溴化作用的研究表明,吡啶鎓正离子的溴化作用的分速率因子是它的 10^{-13} 倍^[8]。



可以通过能给电子的诱导或共振效应的活性取代基^[9],使其所在的吡啶环的亲电取代反应加快。例如:4-吡啶酮通过 O -质子化的盐在其 3 位发生硝化^[10]。把被进攻物种看作质子化的酚类底物,有助于理解其活化作用。对中性的吡啶酮的亲电攻击可被看作是攻击一个烯胺。二甲氧基吡啶也通过正离子发生硝化,但它的平衡很微弱。例如,二氨基吡啶在酸性溶液中 C -5 位发生溴化,通过一个游离碱过程^[11]。



在 C -2 位有活性取代基的吡啶在 C -3 位、 C -5 位受到攻击,而 C -3 位有活性取代基的吡啶在 C -2 位易受攻击,而不是在 C -4 位, C -4 位有取代基时则是在 C -3 位易受攻击。

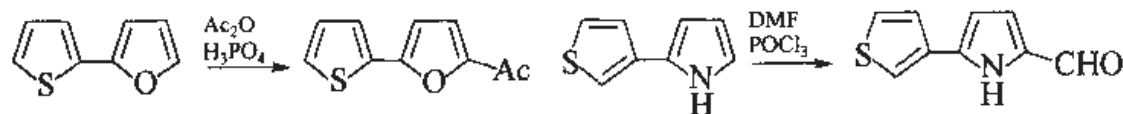


可以减弱吡啶氮的碱性的取代基也对杂环亲电取代反应的敏感性产生影响, 这种情况下, 增加平衡中的中性吡啶(活性更高)的比例, 例如, 作为游离碱的 2,6-二氯吡啶的 C-3 位硝化, 只比 1,3-二氯苯慢 10^3 倍。Thumb 规则认为: (i) 吡啶类物的 $pK_a > 1$, 将作为正离子硝化(除非强烈活化), 根据取代基的位置, 硝化发生在 α 或 β 位; (ii) $pK_a < -2.5$ 的弱碱性吡啶类作为游离碱发生硝化, 根据取代基位置不同, 硝化发生在 α 位或 β 位^[11]。

有强吸电子基的吡啶或有附加杂原子的杂环, 如二噻, 活性很差, 不发生亲电取代反应。

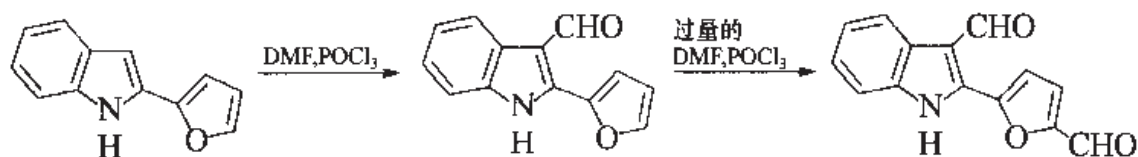
2.2.3 五元杂环化合物

对五元富电子杂环, 亲电取代容易发生^[12]。如吡咯、噻吩、呋喃在环的各个位置都很容易进行各种亲电取代反应, 更倾向于进攻杂原子的邻位—— α 位。取代反应因杂原子给电子而变得容易进行, 通常是吡咯活性高于呋喃, 呋喃活性高于噻吩。这三个杂环化合物相对活性的定量比较因亲电试剂变化而大大不同^[13]。以三氟乙酰化作用为例, 吡咯: 呋喃: 噻吩 = $5 \times 10^7 : 1.5 \times 10^2 : 1$ ^[14]; 在甲酰化中, 呋喃活性是噻吩的 12 倍^[15], 对于乙酰化作用, 这个比值为 9.3^[16]。在氢交换作用中(氘取代氢), *N*-甲基吡咯 α -位和 β -位的分速率因子为 3.9×10^{10} 、 2.0×10^{10} ^[17]。同样过程, 呋喃的 α -位、 β -位的分速率因子为 1.6×10^8 、 3.2×10^4 ; 噻吩为 3.9×10^8 、 1.0×10^5 ^[18]。对于噻吩与不同亲电试剂反应的 α 、 β 位分速率因子之比从 100:1 到 1000:1 不等^[19]。相对的底物活性与位置选择性是同样的 α 、 β 之比为呋喃 > 噻吩 > 吡咯^[20]。在两个不同杂环以单键相连的化合物的酰基化作用中, 相对活性很易比较^[21]。



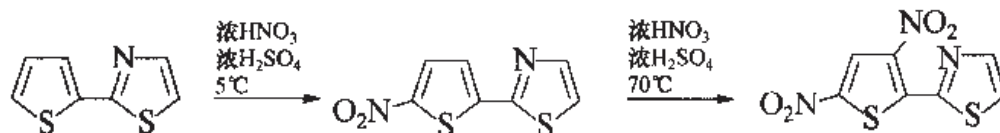
进攻吡咯时的位置选择性可被氮上的大基团完全改变: 1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)吡咯和 1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯只有 β 位受到攻击^[22]; 极强的亲电试剂, 如三甲基硅烷基三氟甲基磺酸酯 ($\text{Me}_3\text{SiO}_3\text{SCF}_3$), 只进攻 *N*-甲基吡咯的 β 位^[23]。

吲哚的活性稍弱于吡咯, 亲电取代发生在杂环的 β 位。如用 *N,N*-二甲基乙酰胺/光气的 Vilsmeier 反应来进行乙酰化, 吲哚与吡咯的速率比为 1:3^[24]。与吡咯相比, 吲哚杂环的两个位置的活性差异很大, $\beta : \alpha = 2600 : 1$ (Vilsmeier 乙酰化)。吲哚 β 位发生的反应比苯快 5×10^{13} 倍^[25]。同样, 用一个同时含两种杂环(吲哚和呋喃)的物质为例^[26], 可清楚的看到这种差别。



吲哚的反应活性与苯酚相近,苯酚的特性在于它具有与弱亲电试剂发生取代反应的能力,如重氮苯正离子。实际上吲哚和吡咯也进行这样的偶联;在一定 pH 条件下,吲哚通过氮失去质子形成平衡浓度很小的负离子(见 2.5)而发生偶联。当然这是一个更快的步骤,比中性的杂环快 10^8 倍^[27]。5 及 6-羟基吲哚的 Mannich 反应(亲电试剂: $\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2$)发生在苯环上酚羟基的邻位,而不是吲哚的 β 位^[28]。呋喃/苯并呋喃、噻吩/苯并噻吩的取代速率之比表明双环体系的活性弱于单杂环,具体差异程度因亲电试剂而不同^[29]。

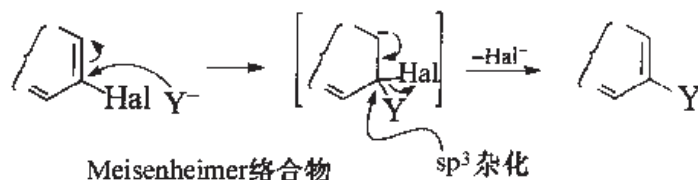
1,2-及 1,3-唑等富电子五元杂环中亚胺的碱性氮具有某些特殊的作用。通过吸电子的诱导及共振效应,亚胺减弱了亲电试剂进攻杂环上碳的活性,在酸性介质中转化成盐。例如,在酸性介质中,通过亲电试剂进攻吡唑鎓正离子^[30];或通过游离碱^[31],吡唑发生硝化。酸催化的交换表明此顺序为:吡唑>异噻唑>异噻唑、吡咯>呋喃>噻吩,但每种物质都比相应的无甲亚胺($\text{RN}=\text{CHR}$)氮的杂环活性弱,但每种物质仍比苯的活性高。这些物质 4 位上交换作用的分速率因子分别为: 6.3×10^9 、 2.0×10^4 、 4.0×10^3 。噻吩比 4-甲基噻唑硝化速率快 3×10^5 倍^[32]。2-(噻吩-2-基)噻唑的硝化可表明这两者相对活性^[33]。



2.3 碳原子上的亲核取代反应^[34]

2.3.1 芳香族亲核取代反应的机理

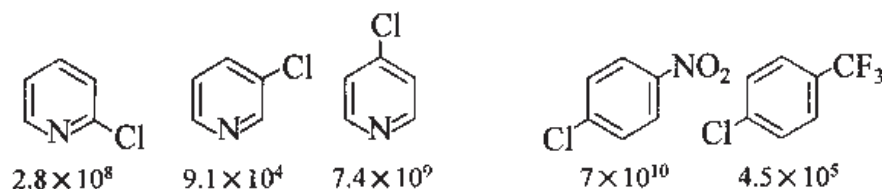
芳香族化合物的亲核取代是一个 Y^- 的加成和一个带负电部分(常为卤素负离子)消除的两步过程。通常第一步为速度控制步骤。带负电的中间体(Meisenheimer 络合物)的稳定性(电荷离域)是这个反应的关键所在。例如:在硝基氯苯的反应中,硝基对其邻、对位起到分散电荷的作用。



2.3.2 六元杂环化合物

在杂环领域,一个好的离去基团(常为卤素)被亲核试剂置换是一个非常重要的过程,尤其对六元缺电子体系。在五元芳香杂环化合物的化学中,这种与苯化学中相同的过程只发生在特殊情况下,如离去基被邻位、对位硝基激活,或在唑系中,离去基团与一个亚胺单元相连。

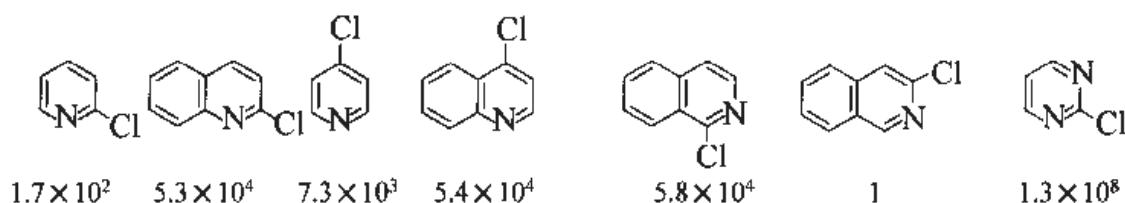
亚胺氮的 α/γ 位因亲核试剂的加成而被活化,原因有二:(1)氮的吸电子诱导和共振作用;(2)卤素的吸电子诱导作用。当进攻发生在 α/γ 位上,形成的 γ -加成物中间体具有特殊稳定性,因为在这种中间体中,负电荷大部分位于氮原子上,所以在亲核置换反应中, α/γ 位比 β 位活性高。在甲醇中和甲醇钠反应的定量比较表明,2 或 4-氯吡啶与 4-氯硝基苯具有同样的反应速率,同时 γ -异构体比 α -卤代物活性更高^[35]。即使是只能进行诱导活化的 3-氯吡啶也比氯苯活性高。下面是各种氯化物与 MeO^- 在 50°C 时反应的速率(与氯苯相比的相对速率):



氮上形式正电荷的存在(如 N -氧化物和 N -烷基吡啶盐)对亲核取代的速率有明显提高的作用。 N -氧化的作用比季铵化作用影响小些,在季铵化作用中,分子中有完整的形式正电荷,而 N -氧化物完全是电中性的。在与甲醇盐的反应中,2-,3-及 4-氯吡啶的 N -氧化物比相应的氯代吡啶活性高 1.9×10^4 、 1.1×10^5 、及 1.1×10^3 倍;2-,3-和 4-氯-1-甲基吡啶盐的卤素置换反应则要比相应吡啶快 4.6×10^{12} 、 2.9×10^8 和 5.7×10^9 倍。对动力学研究可得到另一个关于相对速率的重要信息,在环上的三个位置,电荷在 α 位时比在 γ 位时的影响大,在盐中,顺序为:2>4>3。对于中性的吡啶,活性顺序为:4>2>3。对于 N -氧化物, α 位与 γ 位有相同的活性^[36]。在杂环化学中,以亚硝酸根作为离去基团在亲核置换反应的相对活性比较中很有用;4-硝基吡啶比 4-溴吡啶活性高 1100 倍。4-甲基磺酰吡啶和它的 N -甲基季铵盐置换反应速率的比较结果说明速率快了 7×10^8 倍^[37]。尽管甲氧基盐在一般意义上不是好的离去基团,当它与吡啶盐相连接时,它只比碘代、溴代、氯代物的置换反应慢了 4 倍;同样情况下,氟代物的置换比其他卤代物快 250 倍^[38]。

对于二环体系与乙醇盐的反应,在可比条件下,氯代喹啉的反应速率比吡啶略有增加^[39]。在二环化合物中,季铵化作用大大提高了亲核取代的速率,对 C-2 的影响($\sim 10^7$)比对 C-4 大($\sim 10^5$)^[40]。下面是 20°C 时与 EtO^- 的亲核置换的相对

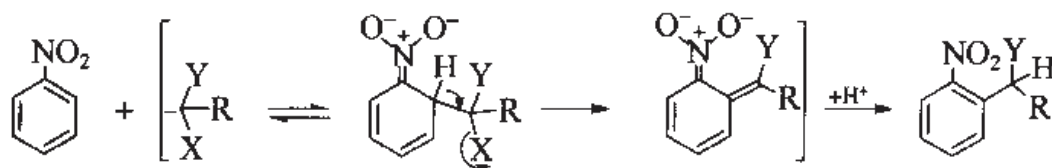
速率:



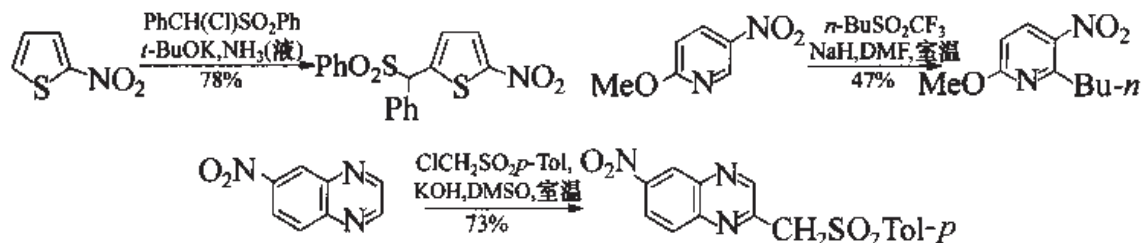
氮的 α 和 γ 位有卤素的二噻比相应的吡啶活性高,如 2-氯代噻啶活性大约是 2-氯吡啶的 10^6 倍。

2.3.3 替代的亲核取代反应(VNS 取代)^[41]

氮的“替代亲核取代”(VNS 取代)被广泛用于碳环芳香化合物及杂环芳香化合物。要发生这个过程通常要求底物有硝基存在,使碳亲核试剂可以加成,在 $C(X)(Y)(R)$ 的形式中, X 是潜在的离去基团, Y 是使负离子稳定化的基团,首先是促使碳负离子形成。通常 X 是卤素, Y 是芳磺酰基。这个典型过程如下:硝基的邻位、对位发生加成,然后是 HX 消除,形成一个共轭的、不具芳香性的硝基化合物——它在进一步的质子化过程中使分子又产生芳香性,同时生成取代产物。加入过量的碱引发碳负离子,通过不可逆的 HX 消除过程使反应得以进行下去。



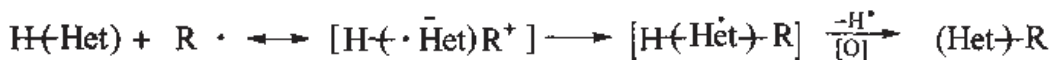
读者在以下几章可以看到 VNS 反应的例子。下面是三个典型的 VNS 反应。第一个例子是一个五元杂环的 VNS 取代^[42];第二个反应中三氟甲基磺酰基(Y)既作为负离子稳定化基团,也是离去基团^[43];第三个例子有些不同寻常,进攻的亲核试剂没有进入硝基的邻位或对位,而是在 6-硝基喹啉的 C-2 上发生加成,产生了一个负离子,因 N-1 和硝基的离域作用使其稳定^[44]。



2.4 碳原子上的游离基取代反应^[45]

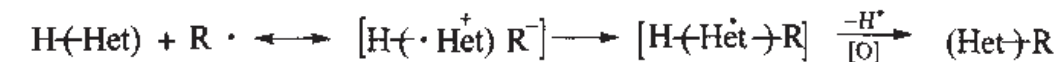
无论是富电子的杂环,还是缺电子杂环都容易发生氢的游离基取代。虽然游离基是电中性的,但其表现出了不同程度的亲核及亲电能力,这一点对其与不同杂环化合物反应时的活性有很大影响。这种电性质是游离基的单电子占有分子轨道(SOMO)和底物的最高占有分子轨道(HOMO)或最低空轨道(LUMO)相互作用的结果,取决于它们的相对能量。这种相互作用同电荷转移相互作用一样都很重要。

亲核性的游离基就是带有质阳离子稳定化基团的碳游离基,因此电子云能从游离基转移到缺电子杂环上,亲核性游离基只与缺电子杂环化合物反应,不进攻富电子体系。例如,·CH₂OH、烷基游离基、酰基游离基。这种游离基的取代反应可表示为下列通式:



缺电子杂环 亲核性的游离基

亲电性游离基就是能得到一个电子,形成稳定的负离子的游离基,它易与富电子体系作用,如·CF₃及·CH(CO₂Et)₂。这种游离基的取代反应可用下列通式表示:



富电子杂环 亲电性游离基

芳基游离基则表现出两种反应活性。过去曾作了大量的工作来研究芳基游离基的取代反应,它与富电子体系和缺电子体系反应的速率相同,反应选择性很差^[46]。

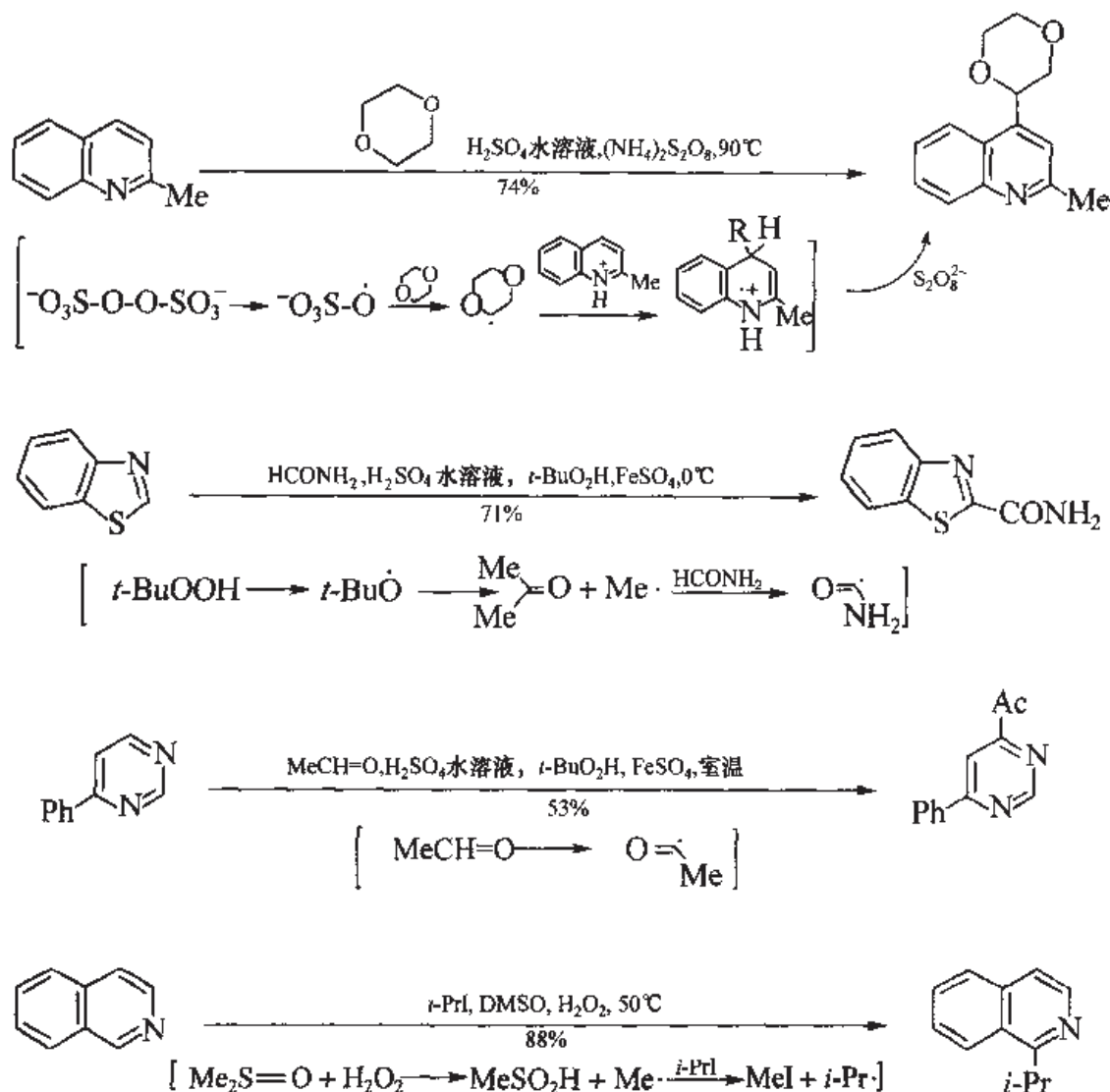
2.4.1 杂环与亲核性游离基的反应

Minisci 反应^[47]

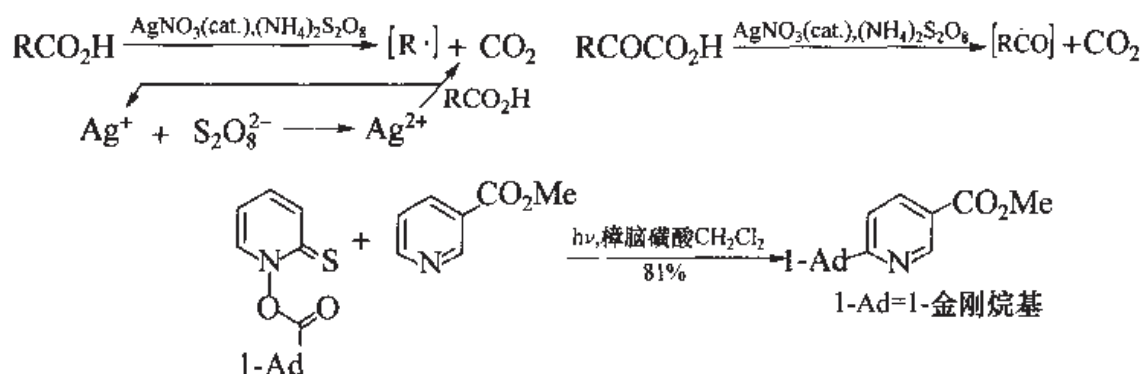
在酸性条件下,亲核性游离基与含一个亚胺基的杂环反应,这在合成上是一个很重要很有用的杂环化合物的游离基取代反应。有一系列化合物(如吡啶、喹啉、二噻、咪唑、嘌呤、苯并噻唑)可与很多亲核性游离基作用,有氮的取代,反应选择在氮的α或γ位。酸性条件之所以重要是由于杂环的N-质子化作用既可以提高它的反应活性,也有助于提高它与亲核性游离基反应的位置选择性,大多数亲核性游离基几乎不与中性碱反应。这个反应的一个重要性质就是它可以直接引入酰基,直接影响 Friedel-Crafts 反应的定量化,而通常条件下这是不可能发生的(见2.2.2)。叔碳游离基的稳定性更好一些,而且亲核性也更好,所以在 Minisci 反应

中,它的反应活性好于甲基游离基。大部分 Minisci 取代反应可在水溶液中进行,或至少在部分水介质中进行,这使得有机产物的分离很方便。

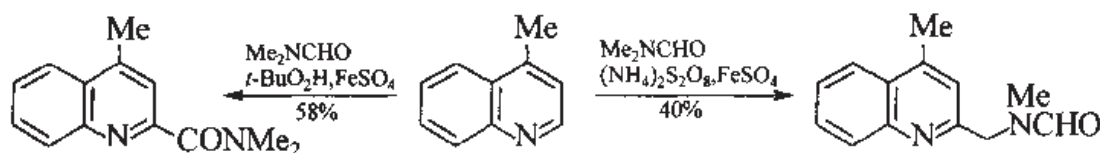
有很多种方法可用来生成我们所需要的游离基,其中有些方法需要先生成可以从适当底物中夺取氢或碘的甲基游离基或氧游离基,下面列举了一些典型例子^[48]。用于形成初始游离基的过量氧化剂与游离基阳离子中间体作用,使后者又恢复了芳香性。



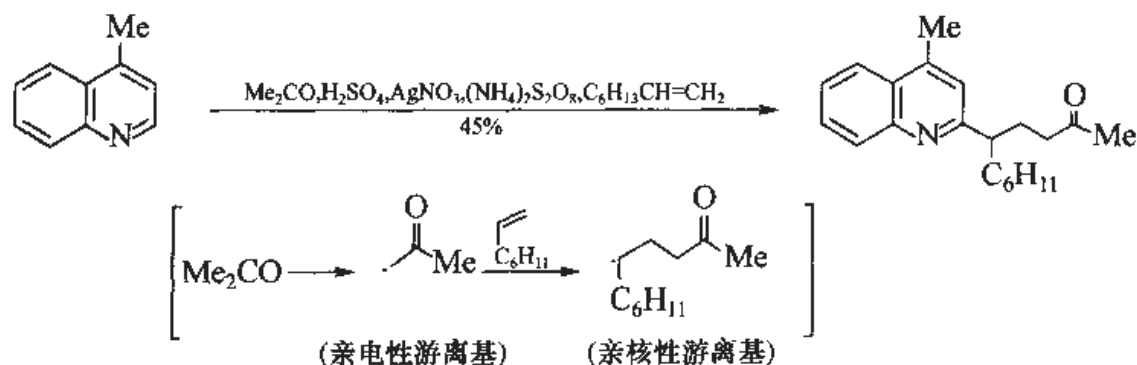
与上面所描述的氧化过程中生成游离基不同,在适合 Minisci 取代反应发生的条件下,用三甲基硅烷使碘代烷还原也可生成烷基游离基^[49]。如果通过银催化过氧化物氧化过程,羧酸(α -酮酸)是生成烷基^[50]或酰基^[51]游离基的有用的前体。或者通过 1-羟基吡啶-2-硫酮衍生物,用 Barton 法^[52],反应需在非水介质中进行。



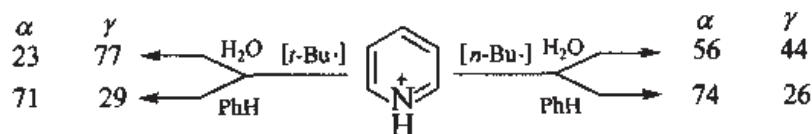
根据反应条件不同, *N,N*-二烷基甲酰胺可转化为烷基游离基或酰基游离基^[53]。



链烯与亲电性游离基的双组分偶联反应很有用。亲电性游离基不能与质子化的杂环反应, 但与链烯加成以后, 形成的亲核性游离基则可以与杂环化合物反应^[54]。



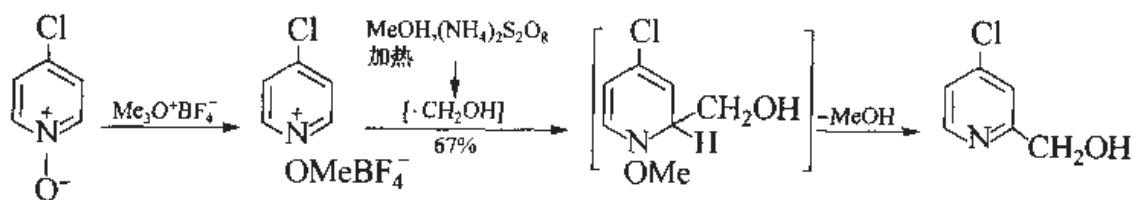
当杂环底物中有多于一个的反应部位时, 如吡啶, 就有一个位置选择或双取代的问题(因为通常一取代的产物和底物具有相同活性)。在一定程度上, 位置的选择与进攻的游离基和溶剂的性质有关, 但很难有效地控制^[55]。



有一点需说明的是, 游离基取代反应得不到很高产率。因为原料杂环不能完全转化, 但反应物与产物的分离很容易。避免双取代的方法包括控制 pH 值(当产

物的碱性比反应物弱时),或者运用两相介质,把亲电性较大的产物从酸性的水反应相中萃取出来。

使用 N^+ -甲氧基季铵盐代替传统的质子盐,可以实现高选择性的一取代反应。反应消去一个甲醇,生成了一个活性弱的中性吡啶,芳香性得到了恢复^[56]。



除了氢的取代,硝基、酰基、磺酰基的取代也会发生,并会和正常的取代反应竞争^[57]。

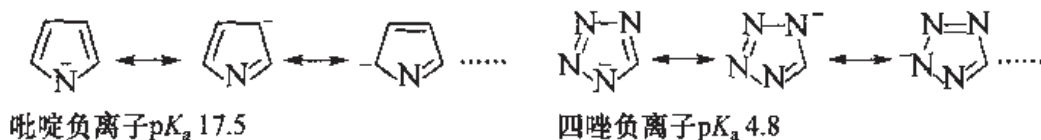
2.4.2 与亲电性游离基的反应

虽然亲电性游离基的取代反应比 Minisci 反应发展得慢,但也在富电子杂环的选择性反应中得到了应用^[58]。



2.5 N-氢的脱质子反应^[59]

吡咯、咪唑、吡唑以及和苯环稠合的衍生物都有一个自由的 N—H 键,当失去一个 N—H 的质子,则这些物质的 pK_a 值在 14~18 范围内。也就是说它们可与强碱(如氢氧化钠或正丁基锂)反应,完全转化为负离子。以最简单的吡咯为例,吡咯负离子的酸性($pK_a = 17.5$),比它的饱和物即四氢吡咯($pK_a \sim 44$)的酸性强。与此相似,吡唑($pK_a = 16.2$)的酸性也比苯胺($pK_a = 30.7$)的酸性大得多。对这种相对酸性的增加可以电荷的不定域为依据来合理解释,下面用表示电荷绕杂环离域的共振结构来图示说明这一点。随着吸电子取代基增多,或者吸电子强的杂原子(尤其是亚胺基)的加入,酸性增强。一个最典型、最极端的例子就是四唑,它的 $pK_a = 4.8$,与羧酸差不多。

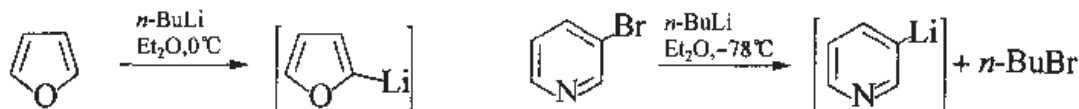


2.6 金属有机衍生物

近 20 年来,杂环化学中最重要的发展是在金属有机化学领域,尤其是过渡金属催化的反应和锂衍生物的反应,它们反映了整个有机化学中此领域的发展。本书第三版问世以来,又取得了许多重要进展,制备了新的 B、Zn、Mg 化合物,发现了一些用于 Pd 催化反应的新配体,大大拓宽了原有的范围。

2.6.1 锂衍生物^[60]

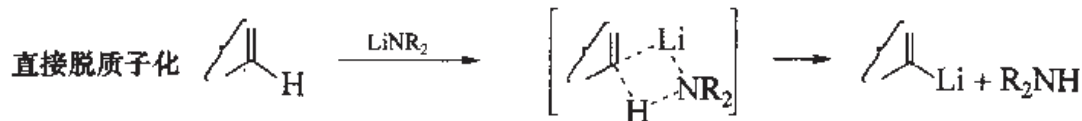
锂杂环化合物是最有用的金属有机衍生物,锂杂环化合物可与各种亲电试剂反应,反应方式与芳基锂相似。锂杂环化合物可由直接金属化(C—H 的脱质子)制备,也可由卤素杂环化合物和烷基锂交换卤素来制备。除了与碳亲电试剂反应,锂化物种还经常作为低正电性金属(如 Zn、B、Si、Sn,见 2.6.2 及 2.6.3)的杂环衍生物的方便来源,现在这些物质广泛用于偶联反应(见 2.7.2.2)。



2.6.1.1 直接锂化(C—H 的脱质子)

许多杂环体系通过吸取一个质子直接与烷基锂或氨基锂生成锂杂环化合物。尽管没有形成一个“自由的”负离子,但锂化容易与否与 C—H 键的酸性密切相关,当然与相应的共轭碱(碳负离子)的稳定性也有关^[61]。因此通过脱氢实现的锂化与高温下利用甲醇钠等试剂进行的碱催化的质子交换过程直接相关^[62]。脱质子作用可能具有位置选择性,因此具有合成价值。动力学酸性和平衡酸性是不同的,高温和极性大的溶剂有利于热力学控制的产物生成。

金属化机理的细节仍有待于讨论,它可能包括一个四中心过渡态。



杂环的 C—H 比苯环 C—H 的酸性强的主要原因是杂原子的诱导作用。因此,金属化发生在杂环的 α 碳上,这个位置的诱导作用很强,除非其他因素干扰,这些因素包括:

共振效应

除了支链负离子(见 2.6.4)外,“负离子”的轨道与 π 体系互相垂直,所以,它

们不可能共振离域。然而 C—H 的电子密度以及环上碳的 C—H 酸性要受到共振效应的影响。

金属抗衡离子与杂原子的相互作用

碱中的金属与杂原子之间的较强的吸电子的诱导作用提高了相邻的 C—H 的酸性,如氧比硫强。

孤电子对相互作用

“负离子”轨道中的电子与毗邻杂原子的孤电子对的相斥作用产生不稳定的影响。这种影响对吡啶和其他的含氮杂环很重要^[63]。

杂原子的极化能力

许多参与极化的杂原子(如 S)能更有效地分散电荷。

取代基的影响

直接的金属化作用^[64]在杂环化学中非常有用,正如在碳环化学中一样。诱导效应(如 Cl、F)或螯合作用(如 $\text{CH}_2\text{OH}/\text{CH}_2\text{OLi}$)或这两种作用的综合都对定位基的邻位金属化有促进作用,也可能改变某些杂环化合物金属化反应的原有的位置选择性。这是影响锂化反应的位置选择性的最重要的附加因素。

锂化剂

通常用烷基锂或氨基锂来实现锂化,正丁基锂是应用最广泛的烷基锂,当需要更强的试剂时,则采用叔丁基锂及仲丁基锂。苯基锂过去常用,尽管当需要活性弱一些但选择性好的碱时,苯基锂很有用^[65],但现在已不常用。用正丁基锂和叔丁氧基钾的混合物可制成一种很强的金属化试剂,用它可以制备杂环的钾衍生物。

LDA[二异丙基氨基锂—— $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$]是应用最广泛的氨基锂;2,2,6,6-四甲基哌啶(LiTMP)比 LDA 碱性更强,亲核性较弱,特别用于二噻的金属取代。烷基锂比氨基锂碱性强,但通常反应比后者慢。用氨基锂进行的金属化反应是可逆的,所以要想得到高的转化率,所用的杂环底物要比相应的胺的酸性强(大于 4 个 pK_a 单位)。

溶剂

常用醚作溶剂(乙醚和 THF)。配位性较强的 THF,通过增强锂化试剂的溶解来提高其反应活性。乙醚、THF 和戊烷的混合物(Trapp's 溶剂)可用于很低温度下的反应(低于 100°C),此温度下单独用 THF 会凝固。为进一步提高试剂的活性,可加入配体—— $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'$ -四甲基乙二胺(TMEDA)或 HMPA [$(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PO}$, 小心有毒!],这些配体与金属正离子配位作用较强而且是专属的。使用这些添加物毫无疑问是有好处的,但 TMEDA 的作用还有待于验证^[66]。

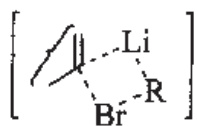
2.6.1.2 卤素交换

溴代及碘代杂环化合物与烷基锂的反应很快,即使在如 -100°C 的低温下也会

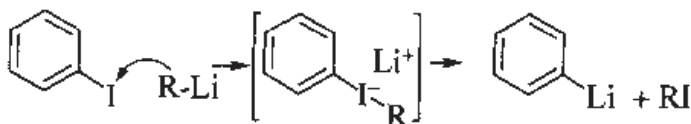
生成锂代的杂环化合物。当有可能发生选择交换时,反应位置是由生成的“负离子”的稳定性决定的,就像通过脱氢直接锂化一样。氯和氟的交换反应目前还没有报道,但也不能认为其一定是惰性的。



交换过程的机理可能包括一个四元环的过渡态,也可能通过一个电子转移过程来进行。碘苯的反应证实是对碘的直接亲核进攻^[67],但不因此确认所有的机理都是直接亲核进攻。



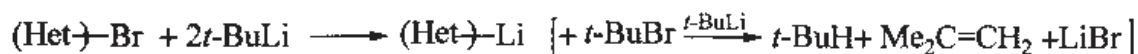
四元环过渡态



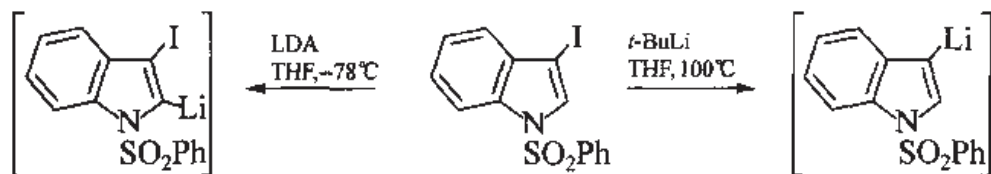
对卤素的直接亲核进攻

卤素交换试剂

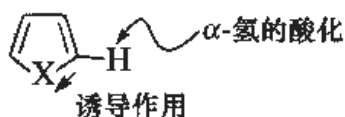
正丁基锂是常用的交换试剂,副产物正溴丁烷一般不会干扰后续步骤。如果不希望溴代烷存在,可以加入两倍量的叔丁基锂,先形成的叔溴丁烷通过与另一分子烷基锂的反应被消耗掉,产生异丁烯。



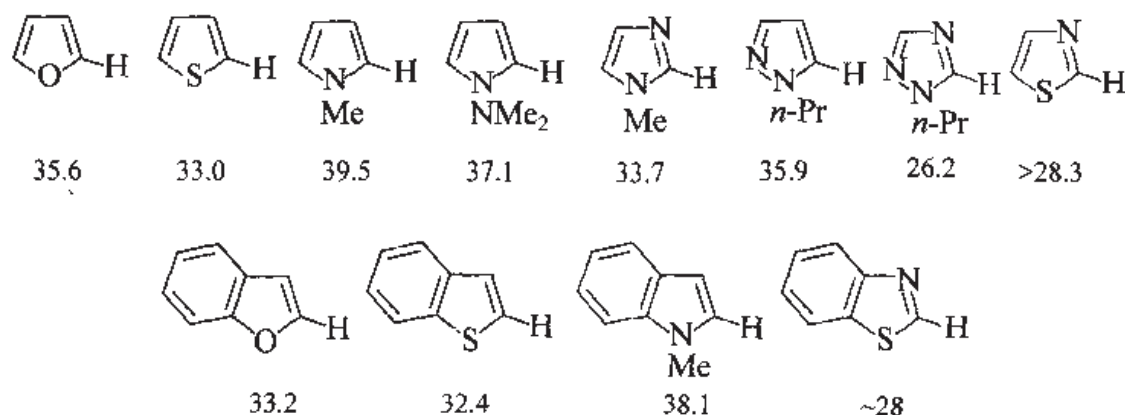
区分纯碱(如二异丙基氨基锂)和烷基锂是很重要的,前者只通过脱质子过程发生锂化反应,后者既可作为碱又参加卤素交换反应。用烷基锂进行反应,在较低温度下,交换反应的趋势超过了脱氢反应。下面图示的是3-碘-1-苯磺酰吲哚和两种锂化试剂的反应^[68]。



2.6.1.3 五元杂环化合物环上的锂化反应

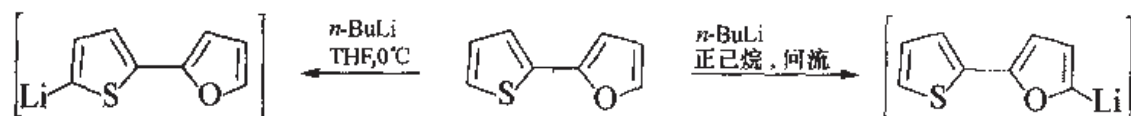


杂原子的诱导作用可以很大程度上从它的邻位碳(α 位)上吸引电子,这种作用使所有五元杂环化合物的 α 位可以直接锂化。下面列出的是在不同杂环中 α -H的相对“酸性”。

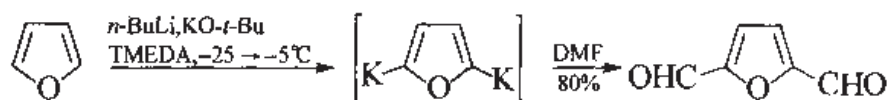


上面是一些五元杂环在 THF 中脱质子平衡的 pK_a (pK_a 随溶剂不同而有变化)^[69]。

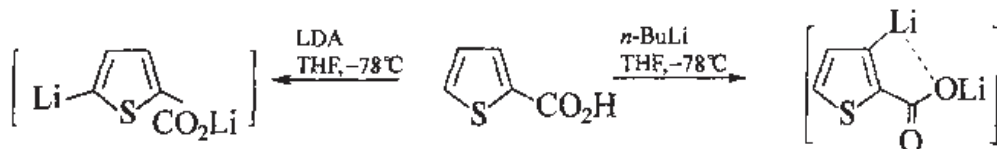
尽管硫的电负性较低,相应的诱导作用较弱,但噻吩的金属化反应与呋喃一样容易。可能是因为硫的高极化性,使它的电荷分散更有效^[70],使相邻硫的 C⁻ 中心稳定,d 轨道的参与相对不再重要。对于 2-(2-呋喃基)噻吩的锂化,条件不同,则锂化发生在不同环上^[71]。呋喃环在非极性溶剂中优先锂化,这可能是因为锂对氧的强配位作用使对呋喃环 α -H 的诱导作用增强。



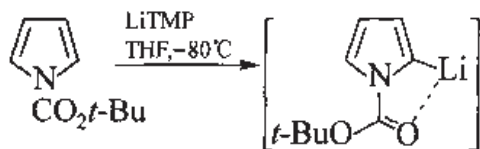
使用强碱的结果是双金属化^[72]。



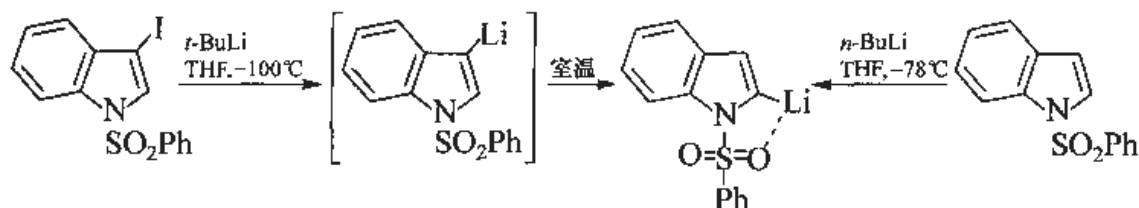
定位基能够改变五元杂环在正常情况下 α 锂化的趋势,如下面噻吩反应的例子,然而如用二异丙基氨基锂,则进行“正常的”锂化^[73]。



由于吡咯氮上氢的酸性强,所以它的锂化很复杂,然而在比呋喃的反应更剧烈一些的条件下,1-甲基吡咯在 C-2 位上发生锂化^[74]。如果吡咯的氮上有可去掉的保护基,如叔丁氧基羰基(BOC),则可以发生 α 锂化。加上保护基有很多好处:(1)保护基可以很容易的水解除去;(2)它有吸电子作用,进一步酸化 α -H;(3)它有螯合作用^[75]。



苯并噻吩、苯并呋喃和含氮的吡啶的锂化发生在杂原子的 α 位^[76]。杂环其他位置的锂化可通过卤素交换作用来实现,但必须保持低温,以阻止平衡向生成更稳定的 2 位锂化物的方向进行。

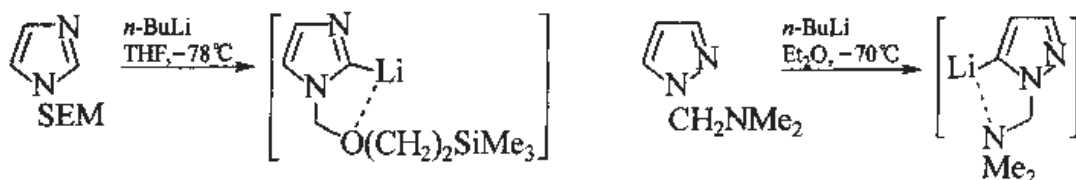


苯环锂化中间体通过金属—卤素交换作用来制备。对于吡啶,如果 N-H 上无保护基,可能生成 N、C-双锂化物种^[77]。

1,3-唑的锂化发生在 C-2 位。结合考虑到吡啶 α 位的酸化效应(这个位置既有诱导效应又有共振的吸电子效应,见 2.6.1.4)以及噻吩、呋喃、吡咯的 α 位只有诱导效应,就可以明白 2-取代的 1,3-唑一般在 C-5 位锂化^[78]。

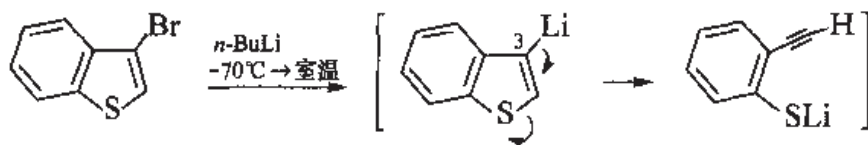


对于咪唑,通常先把 N-H 屏蔽^[79],要达到这个目的有许多保护基可采用,大多数保护基有附加的稳定化作用。同时通过与锂螯合,使锂化选择在 α 位,SEM $[\text{Me}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2]$ 就是一个这样的基团^[80]。



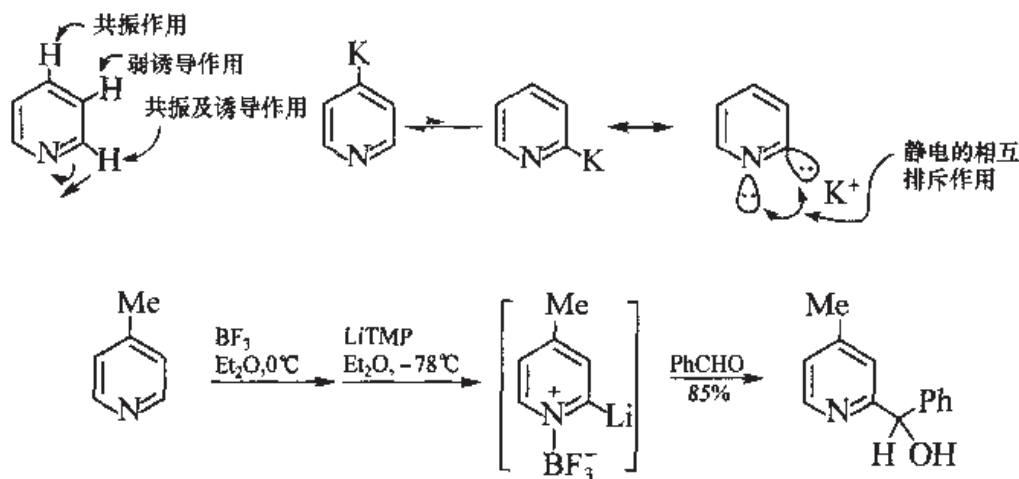
氮被保护的五元、六元体系的 α 锂化相对容易,氮被保护的吡啶在 C-5 位上发生锂化。这类似于吡咯的 α 锂化,它的氮保护基与 C-5 产生螯合^[81]。

必须明白在五元杂环体系的 β 锂化过程中会发生杂环裂解^[82]。假如温度升高的话,由于杂原子可以作为一个离去基,从而使杂环发生裂解^[83]。



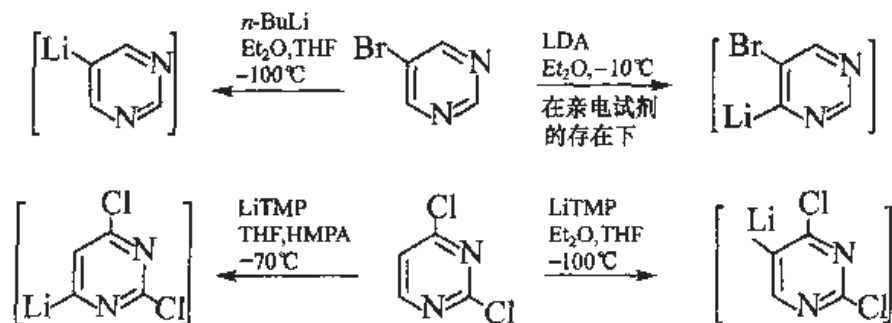
2.6.1.4 六元杂环化合物环上的锂化反应

像吡啶、喹啉以及二噻这样一些六元杂环的锂化衍生物,在制备过程中必须克服这样的一些问题,就是他们怀疑被锂试剂亲核加成/取代了(参见2.3.2)。相对于五环化合物的锂化,吡啶的直接金属取代是很难也很复杂的,但它可以用很强的碱如正丁基锂/叔丁氧基钾来实现。在非极性溶剂中(醚/正己烷),反应是2-金属取代占主要地位,但在极性溶剂中(四氢呋喃/六甲基磷酰胺),或者在达到平衡

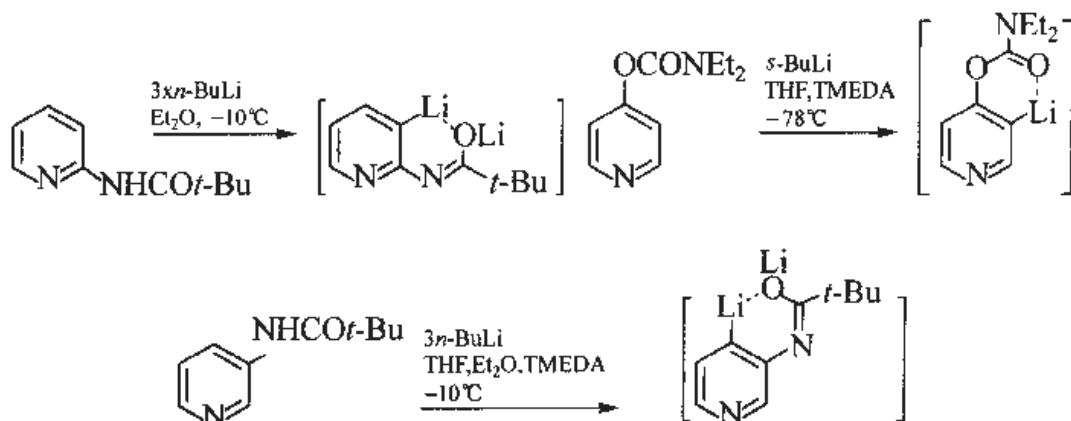


的条件下,4位异构体是主要的产物。吡啶的 α 位和 γ 位因为比 β 位更缺乏电子,所以有最大的质子酸性,并且对于前面的两种阴离子来说,在 γ 位的负电荷更稳定,这可能缘于环上的氮的电子对和 α -阴离子之间的排斥作用。在非极性溶剂中,金属阳离子和氮的电子对之间的强相互配位作用因而提高了 α -阴离子的相对稳定性^[84]。因此,作为一个必然的结果,当吡啶的电子对被紧紧的束缚在三氟化硼中时,可以被选择性的在C-2上锂化^[85]。这与早期的研究表明的氮氧化物和氮的四烷基盐在 α 位很快速交换是相同的^[86]。

所有的纯锂化吡啶异构体都可以通过卤素交换的方式得到,虽然3-溴吡啶要求一个较低的温度来使亲核加成反应降低活性;溴代甲基吡啶可以被很相似的转化,没有在甲基上的脱质子化作用(参见2.6.3.1)。

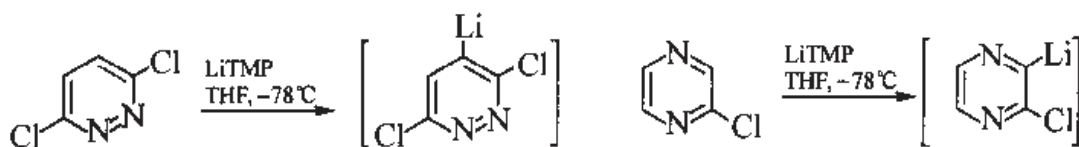


带基团的吡啶,能够直接在邻位金属化,利用螯合和诱导的作用,可以被直接锂化,没有亲核加成的干扰。当基团在 2-^[87]和 4-^[88]位上时,锂化在 β 位上;当 β 位上带邻位定位基时,则在 C-4 上发生。例如,氯代和氟代吡啶^[89],3-甲氧基甲氧基^[90],3-新戊酰氨基^[91],3-三甲基硅烷基乙氧基甲氧基^[92],3-叔丁基氨基硫氧基^[93]吡啶,3-二乙基氨基羰基或 3-二乙基氨基硫代羰基吡啶^[94],以及从 3-甲酰基吡啶和 $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NMeLi}$ 的加成物^[95];然而,3-乙氧基吡啶金属化是在 C-2 上^[96]。



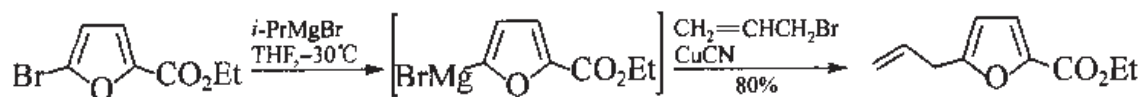
喹啉的反应与吡啶很相似,但更怀疑是亲核加成^[97];这个问题同样涉及到嘧啶,与吡啶相比,它们可以在很低的温度下,例如 -100°C 下,通过脱质子化或者卤素交换被锂化。2-和 4-取代基的存在增加了锂化的嘧啶的稳定性^[98]。

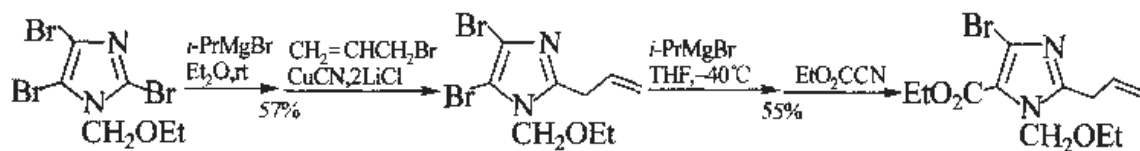
吡嗪和哒嗪的反应符合上面讨论的原则^[99]。



2.6.2 镁衍生物^[100]

Grignard 试剂广泛用于碳环芳香化合物,但是用标准的方法直接制备杂环的 Grignard 试剂却很困难,特别是当杂环上有碱性氮的卤代物和镁的作用的时候。然而,溴代和碘代杂环与烷基 Grignard 试剂,特别是异丙基卤化镁或者二异丙基镁,可以生成很多杂环的镁衍生物,从吡咯到噻唑和吡啶。通过这种方法制备的杂环芳基 Grignard 试剂已经应用在固相合成反应上。吡啶的硫氧化物也可生成吡啶的 Grignard 试剂^[101]。然而可能不像碳环芳香化合物那样,杂环的 Grignard 试剂和很多亲电试剂进行反应时,要求铜盐作为催化剂。



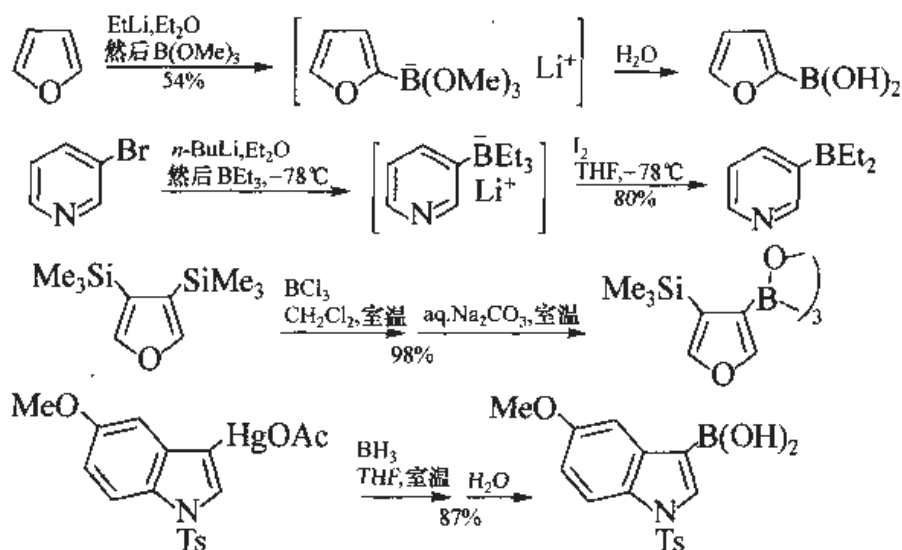


2.6.3 硼、硅和锡试剂

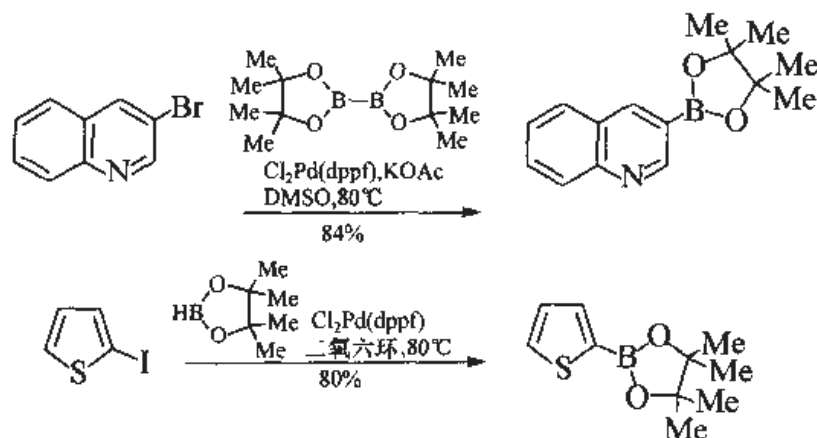
注意:很多有用的有机锡化合物是有毒的,应该小心处理。三甲基锡衍生物毒性特别强,尽可能用毒性较小的三正丁基类似物来代替。

2.6.3.1 合成

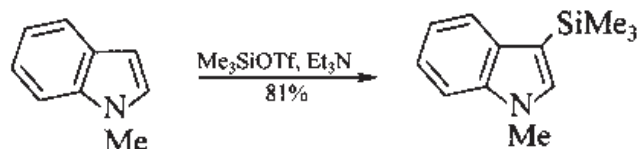
硅烷^[102]、锡烷和硼酸最基本的合成方法是杂芳基锂分别与氯硅烷、氯锡烷、或者硼酸酯^[103]的反应。3-二乙基硼基吡啶可以类似的通过锂化吡啶和三乙基硼烷反应来制备,随后一个乙基和碘的裂解使反应完成。这种方法不适用于富电子体系如呋喃,是因为杂环的裂解使反应不能发生^[104]。金属转移化反应也可以在特殊的场合应用^[105]。



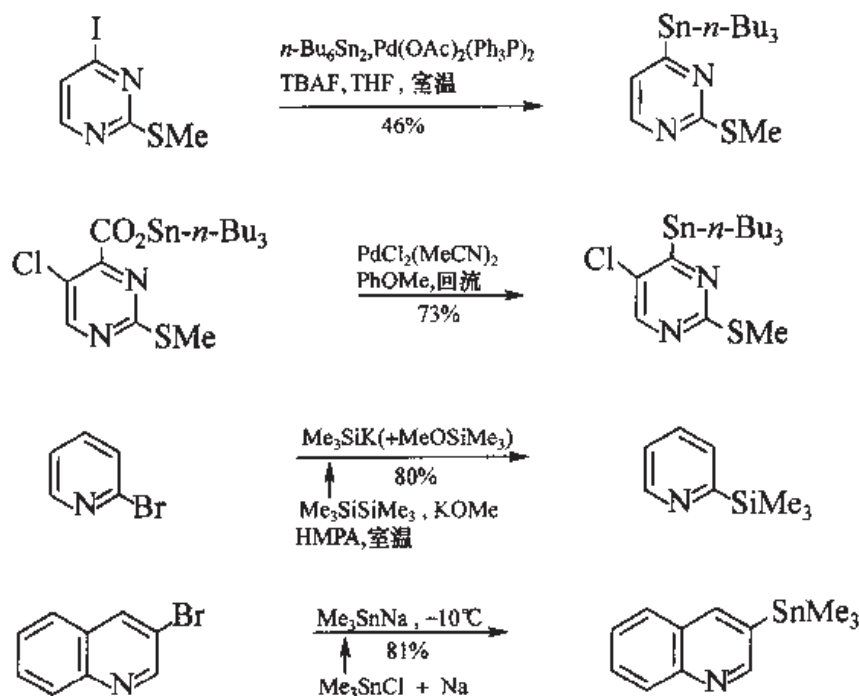
硼酸酯也可以通过 Pd 催化的卤化物的硼化反应制得^[106]。



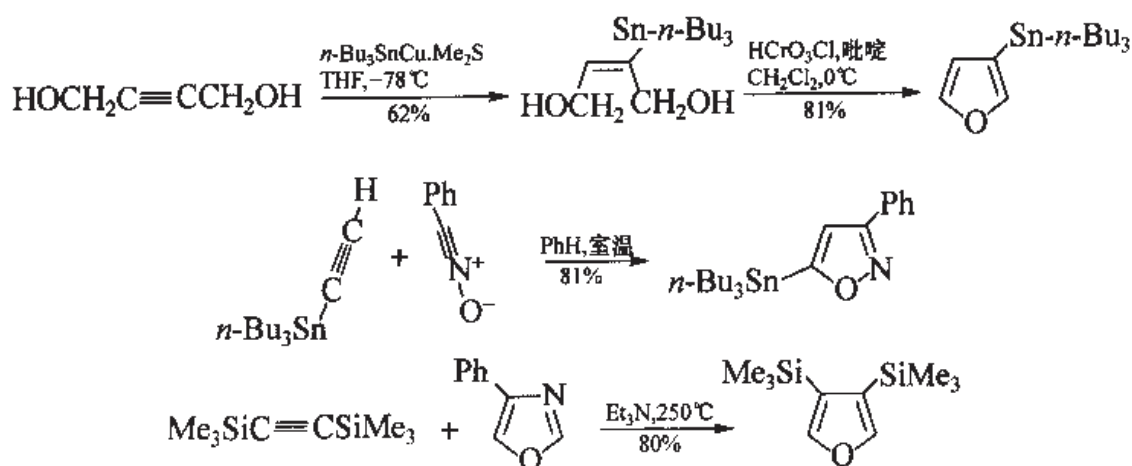
通过亲电取代反应可以使吲哚和吡咯直接硅化^[107]。



我们可以通过 Pd 催化的锡烷酯脱羧或者卤化物和六烷基二锡烷^[108]的偶联作用来制备有用的锡烷。和六烷基二硅烷的偶合需要剧烈的条件^[109]。三烷基锡烷和三烷基硅烷阴离子很活泼,可以在不用催化剂的条件下置换卤素^[110]。



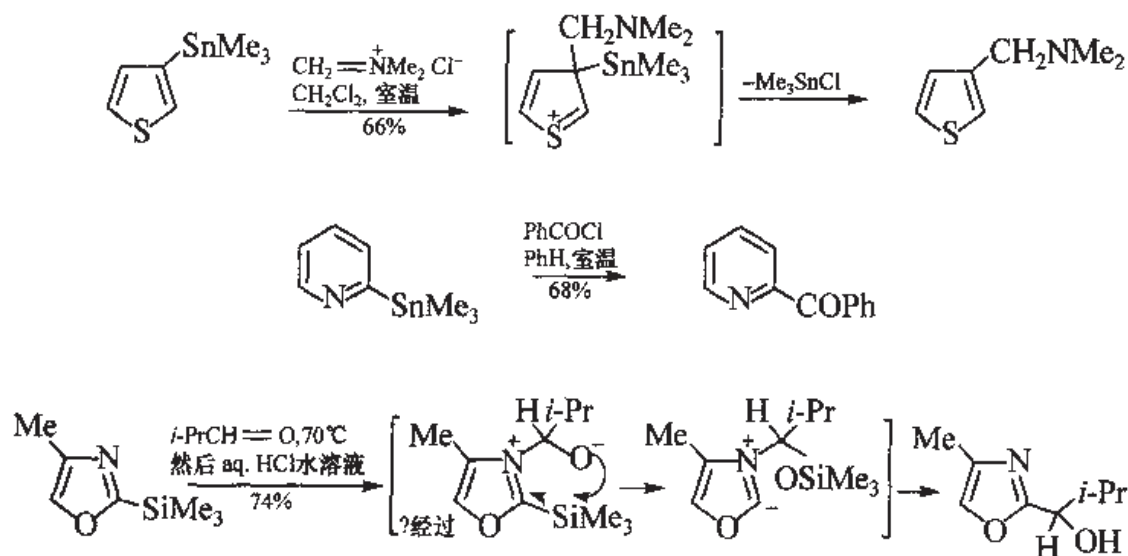
稳定性很高的 C-Si/B/Sn 键允许金属通过杂环合成的方式被作为一种惰性的取代基;以下是所举的例子^[111]。



2.6.3.2 反应

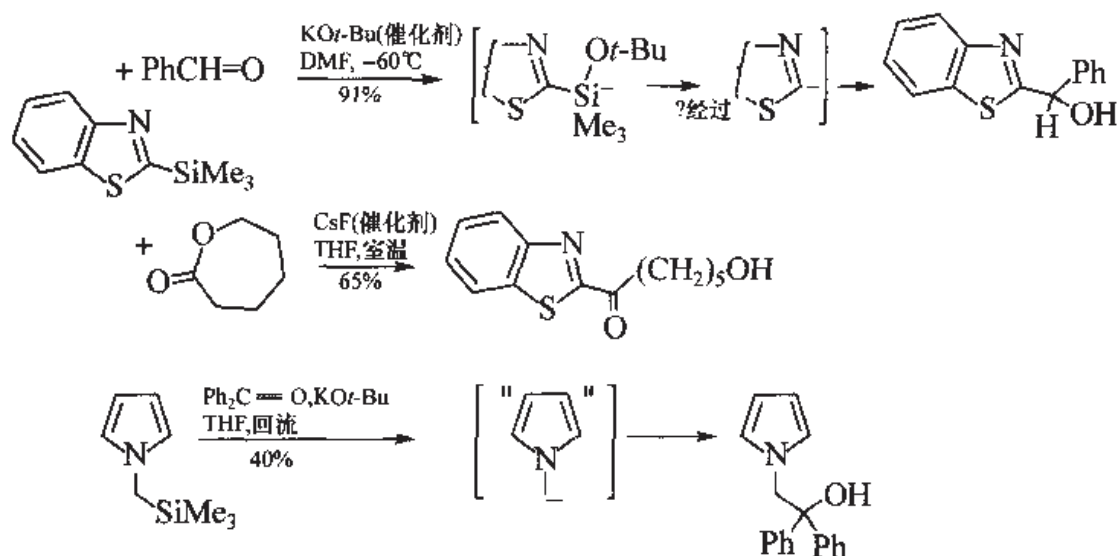
有一定反应活性的硼、硅和锡的杂环芳基衍生物在合成上已经找到了很大的用途。不像锂的化合物,它们通常对空气和水相当稳定,在非常温和的条件下却可以进行很多的反应。杂环芳基硼酸和锡烷在 Pd 催化的偶合反应中作为有机金属组分非常有用(参见 2.7.2.2);杂环芳香硅烷例如 2-(乙基二氟硅烷)噻吩^[112]、2-(氟代二甲基硅烷)噻吩^[113],2-三甲基硅烷噻唑和 1-甲基-2-(三甲基(甲氧基)硅烷)吡咯^[114]同样也参与交叉偶合反应。

所有这三种元素都被怀疑是通过亲电试剂发生了 *ipso* 置换反应,对于芳基硅烷和芳基锡烷,这样的反应已经被研究的很广泛了,它们通过亲电加成/硅的消除机理类似于其他的芳香取代反应,但是跟氢的置换相比,它们的反应速度要更快^[115]。*Ips*o 取代在杂环化合物中也发生,并且,在富电子体系中可能是经由相同的机理。

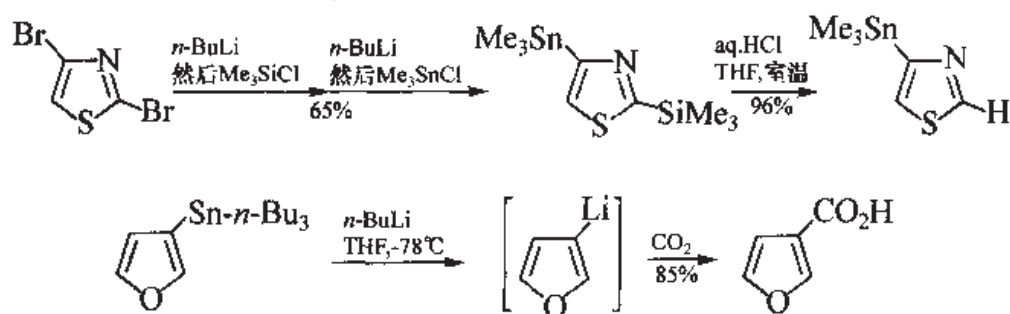


然而,大多数的应用,在于杂环化合物中包含一个亚胺单元与硅(锡)的直接连接^[116],这样的杂环很不容易受到亲电试剂的攻击(参见 2.2.2),可能包括一个对氮配位的机理^[117]。例如,2-三甲基硅烷吡啶容易和酰氯反应,但是它的 3-异构体在相同的条件下是惰性的。不过 Pd 催化的偶合反应可以让 3-和 4-异构体在不同的条件下经由不同的机理反应^[118]。下面的例子表明了噻唑中环氮上的反应是优先的。

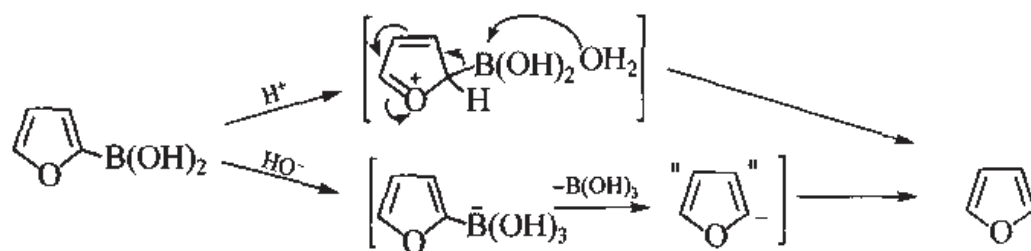
硅烷在催化剂存在下也可以通过氟化物或者甲醇盐跟亲电试剂反应^[119]。这里,一个反应中间体在原位形成了。但是在更温和的条件下与一个锂化的衍生物相比,它的反应更像一个碳阴离子。这个反应甚至可以用来生成在五元杂环氮上的 CH_2^- 的碳阴离子^[120]。



除了作为一个官能团之外,硅烷也可以被用作“酸性”C—H的保护基,反应后用氟化物或酸脱除^[121]。对于那些位置具有选择性的杂环芳基锂化物合成反应来说,通过和烷基锂的反应,锡烷也是有用的前体^[111]。

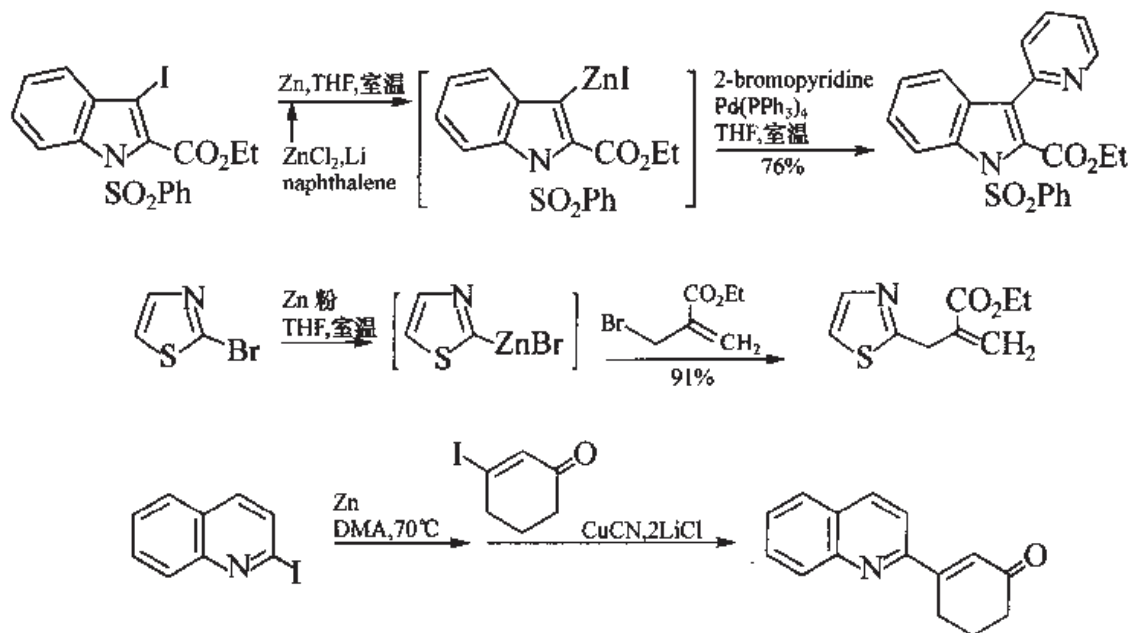


虽然硼酸和一些亲电试剂例如卤鎓离子等发生的 ipso 置换反应很活泼,但是这些反应仅适用于某些个别的合成。C—B 键可以被碱或酸裂解,速率依赖于生成的碳阴离子的稳定性,或者环的相对质子化程度。当一个相对稳定的碳阴离子可以形成时,例如在咪唑硼酸中含有吸电子的基团,用 Pd 催化硼酸的偶合反应会发生我们不希望的副反应——碱催化的脱硼化作用^[122]。事实上,咪唑和噁唑 2-硼酸还没有被分离出来,可能是因为它们很强的脱硼化作用。

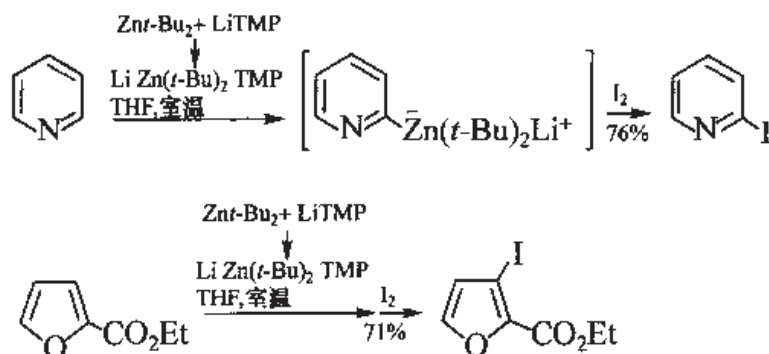


2.6.4 锌试剂

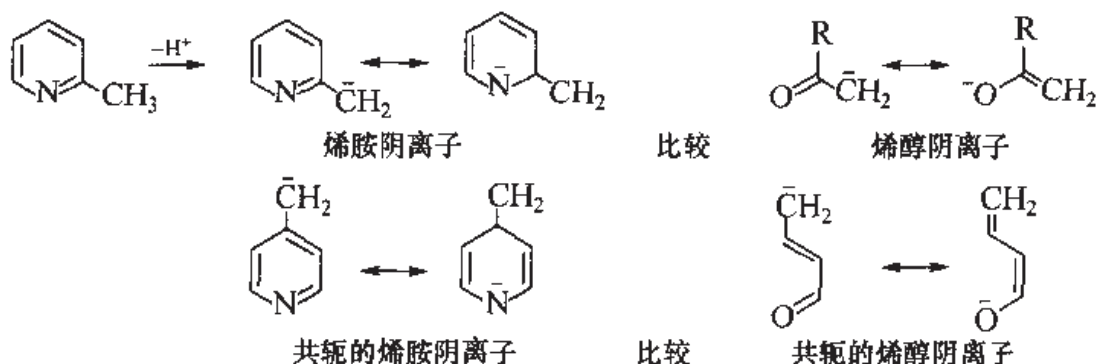
杂环芳基锌化合物在 Pd 催化的偶合反应中有着特殊的用途,适合于大多数官能团。它们通常是通过锌卤化物和杂环芳基锂化物的交换反应^[123]得到,但是这种方法的用途有限。现在可以用 Rieke 锌^[124]或者商业用的锌粉^[125]和杂环芳基卤化物(不论是富电子体系还是在缺电子体系)的反应来制备它们,效率很高。



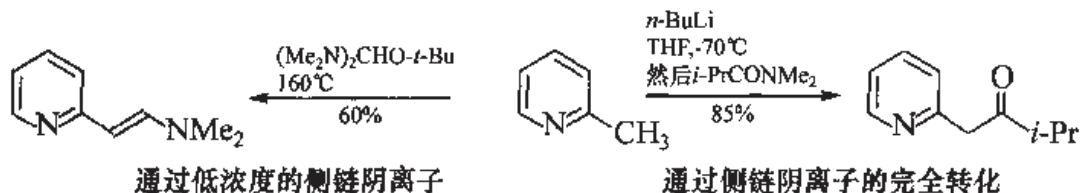
直接的邻位金属化可以用四甲基哌啶锌化物来获得,但是唯一的报道就是杂环芳基锌化物和碘及苯甲醛的反应^[126]。

2.6.5 六元杂环化合物的侧链金属化反应^[127]

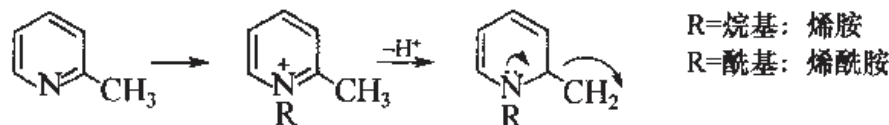
紧挨着杂环的烷基侧链的阴离子和环反应时有着不同的稳定化程度。最有效的情况是发生在当侧链是在紧挨着一个 C=N 键的 α 位和 γ 位碳上的时候,比如在吡啶的 2-、4-和 6-上的时候。这样的阴离子跟烯醇(共轭烯醇)是以同样的方式稳定化的。我们用“烯胺”这个词来描述这个含氮的像烯醇的阴离子。



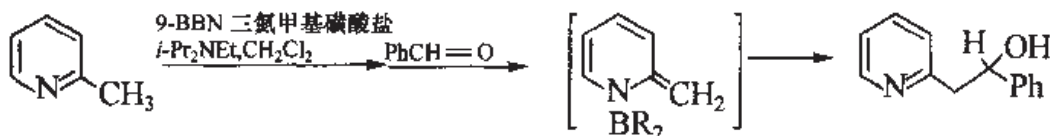
对于一些甲基脱质子化的定量测定是这样的:2-甲基吡啶(pK_a 34),3-甲基吡啶(pK_a 37.7),4-甲基吡啶(pK_a 32.2),4-甲基喹啉(pK_a 27.5)^[128]。这些值可以和那些典型的酮的 α 位脱质子化(19~20)和甲苯的侧链脱质子化(~ 41)相比较。因此强碱可以用来将甲基吡啶定量地转化成侧链的阴离子,然而,在平衡条件下,利用弱碱就足以使具有烯醇式稳定结构的阴离子发生反应,即使只有少量阴离子也能发生反应。在此条件下,侧链的脱质子化就包含了N—H键或者N的配位吡啶的脱质子反应。



一个在侧链上有效的反应方式依赖于对氮的优先亲电加成:这种酸化使侧链的氢更加活泼,于是脱质子化生成了一种烯胺或者烯酰胺,每一个在侧链碳上都有亲核性。



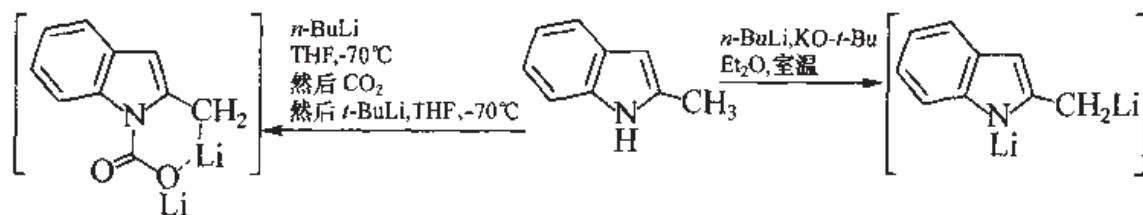
一个最精巧的例子是N-二烷基硼烷基衍生物的生成和用途^[129]。



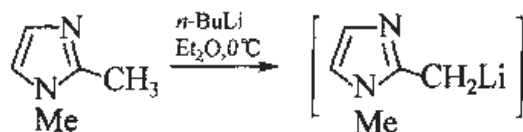
2.6.6 五元杂环化合物的侧链金属化反应

在一个简单的五元杂环化合物上的侧链金属化反应比六元杂环的要难得多,因为无法生成烯胺这样的稳定共轭结构。尽管如此,它也可以有选择性的对邻近杂原子的烷基起作用,因为有杂原子的诱导作用使之酸化。相对来说,它还需要更

苛刻的条件,尤其是当 N—H 键存在的时候^[130]。但是一个巧妙的方法已用于吡啶,在吡啶中首先形成的 N-阴离子被 CO₂屏蔽,于是生成锂的羧化物,再通过分子内的螯合有利于 2-甲基锂化物的形成,紧接着发生侧链阴离子和亲电试剂的反应,氮的保护基团很容易用水解的方法除去^[131]。



在 1,3-吡啶的 C-2 侧链可以被活化,这和吡啶的 α 位烷基一样,并且也可以被金属化,但要注意的是要避免环的金属化^[132]。



2.7 Pd 催化的反应^[133]

在目前有机化学领域内,过渡金属催化的反应大概是其中发展最迅速的一类反应,它已被广泛用于环的合成及杂环的官能化作用。将过渡金属催化剂与条件温和、选择性好的反应过程结合,可以使一些旧的合成方法大大得到改善,提高反应活性。鉴于 Pd 可以作用于各种反应类型,所以它是应用最广泛的、最重要的一种过渡金属催化剂。镍催化剂(作用机理与 Pd 相似)也得到了应用,但其应用的反应类型较少。

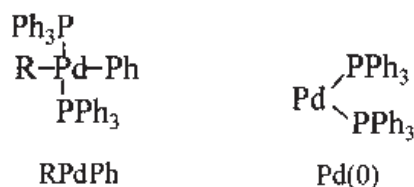
一般情况下, Pd 催化的杂环化合物的反应与碳环化合物的反应相似;杂环上的硫、氮等原子对均相 Pd 催化剂一般不产生干扰,这一点与加氢催化剂不同。众所周知,含硫、氮原子的分子对加氢催化剂(如 Pd-C)产生毒化作用。

典型的 Pd 催化只需 1~5% (摩尔比) 的催化剂,反应即可进行。这个过程包括一系列步骤,每一步都有一个有机 Pd 中间体。为理解整个转化过程,熟悉这些碱性有机 Pd 化合物的反应进程是很必要的。与离子反应一致, Pd 催化反应的机理就是反应中遵循的一般规律,所以没有必要过多将其与表面相似的经典有机反应的机理进行比较。就像环加成反应,记住一些规则可帮助记忆,下面就采用这种方式对 Pd 催化的反应进行探讨。

2.7.1 简单有机 Pd 化合物的反应^[134]

注意:为清晰起见,在下式中,反应中不发生变化的配体已忽略、没有标明,但

必须明白大多数有机 Pd 化合物是以四配位的平面配合物的形式存在的。

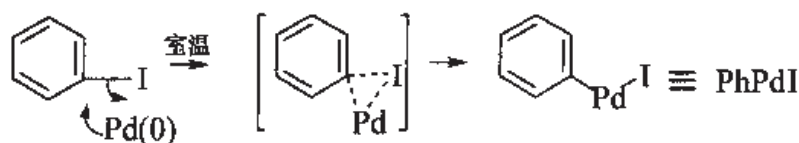


尽管 RPdX 和 RMgX 表面上看起来很相似,实际上它们的化学性质完全不同。前者在空气及水中是稳定的,不与通常的亲电中心如羰基发生反应,而 RMgX 与羰基化合物、水、氧均可以反应。

2.7.1.1 协同反应

氧化加成

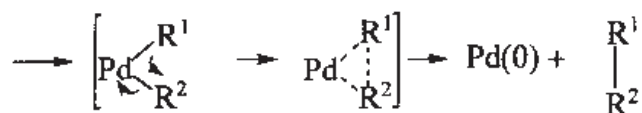
芳香卤化物及乙烯基卤化物与 Pd(0) 反应生成有机 Pd 卤化物 ArPdX 或 $\text{CH}_2=\text{CHPdX}$ 。这与金属镁和卤素反应生成 Grignard 试剂是相似的。但从机理来看,有机 Pd 的生成过程中, Pd 直接插入 C-X 键中。反应的难易程度为: $\text{X}=\text{I} > \text{Br} \sim \text{OTf} > \text{Cl} > \text{F}$, 由此可以解释为什么氯代物和氟代物可存在反应体系中而不干扰 Pd 的催化作用。举一个简单的例子: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 与碘苯在室温下反应,须加热到 80°C 使 Pd 插入到碘苯中。虽然烷基卤代物与 Pd(0) 也能发生氧化加成,但产物一般不稳定。



因为 Pd(0) 有一定程度的亲核性,所以吸电子基可增加芳香卤代烃在氧化加成反应中的活性,这一点可以几个杂环化合物为例来说明:亚胺基的诱导作用使 2-氯嘧啶(比溴苯的活性稍低)及 3-氯吡啶^[135](因为 β 位有适中的诱导作用,使其反应速率相对于氯苯明显提高)都可以发生此反应,但后者需要活性更高的催化剂(参见 2.7.2.2)。但杂环与亲核试剂反应的活性并不是一成不变的,例如:4-氯吡啶亲核取代反应活性比其 2 位的异构体反应活性高,而 Pd 催化的这两个异构体的偶联反应的活性则恰好相反^[136]。

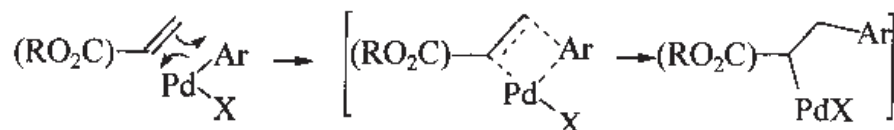
还原消除

由两个有机基团与金属 Pd 结合的有机 Pd 化合物 R^1PdR^2 一般情况下是不稳定的:金属 Pd 消去,结果得到零氧化态的 Pd,两个烃基直接相连。这又是一个协同过程,其立体化学还有待研究。



1,2-插入反应

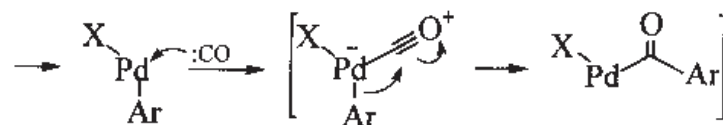
有机 Pd 卤化物易与双键、三键发生协同的顺式加成(经过一个 π 络合物中间体, 简明图示中没有画出)。



缺电子烯类如丙烯酸乙酯易发生 1,2-插入反应, 富电子烯类及单烯烃也可以发生 1,2-插入反应。在与丙烯酸酯反应时, Pd 与酯基 α 位的碳键合, 而芳基与酯基 β 位的碳键合。

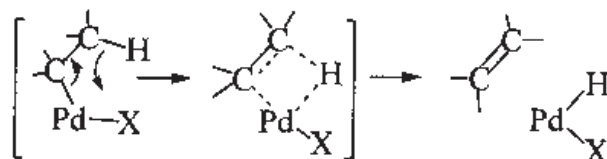
1,1-插入反应

一氧化碳和异氰可插入 C—Pd 键中。



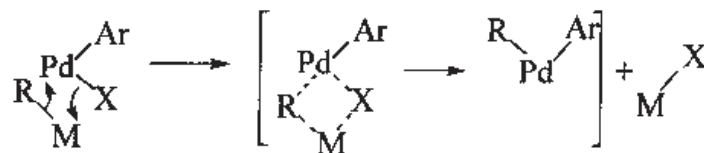
消除

当烷基 Pd 的 β 位有一个顺式的氢时, 很容易消除一个氢化 Pd, 生成烯烃。RPdX 消除的速度比 R_2Pd 快, 这也是为什么用 Pd 催化烷基卤代烃的反应总是失败的原因。



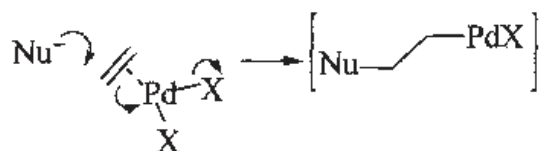
金属交换反应

通常二价 Pd 的化合物(如 ArPdX 、 PdX_2)容易与亲核性大小不一的很多有机金属试剂反应(如 R_4Sn 、 RB(OH)_2 、 RMgX 、 RZnX), 结果是 R 取代了卤素而与 Pd 相键合。目前对此反应的研究还不够确切, 估计其与金属之间的作用不同, 用协同转移来对此进行解释大概是合适的。

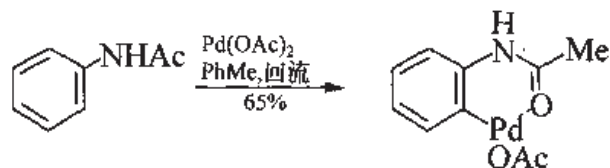


2.7.1.2 离子型反应

烯-Pd π 配合物的加成反应与 Hg^{2+} 及 Br^+ 相似, Pd^{2+} 与烯的配合物易被亲核试剂进攻, 与 2.7.1.1 描述的 1,2-插入反应相反, 此过程中亲核试剂反式进攻。

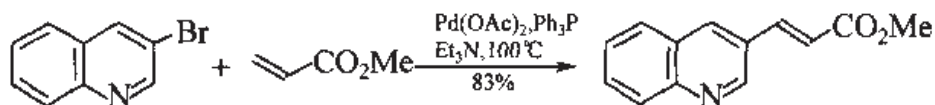


芳环的 Pd 化反应由于富电子的芳环活性好^[137], Pd(II) 化合物通过亲电取代反应使其金属化, 这个反应类似于芳环的汞化作用。带给电子整合基团的芳环邻位的 Pd 化反应已得到广泛应用^[138]。

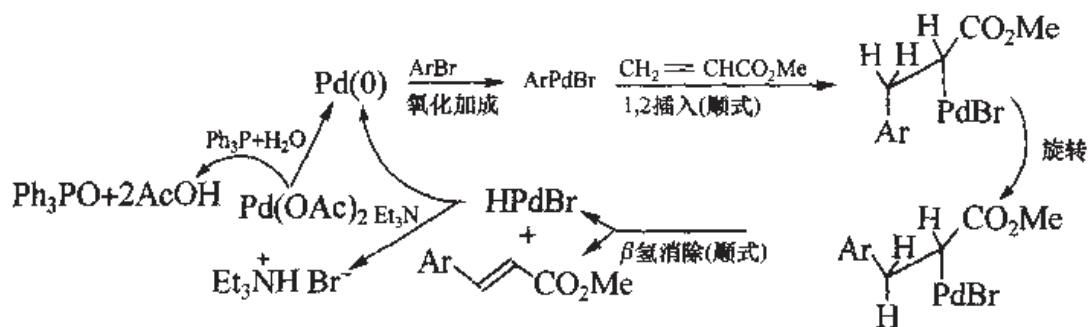


2.7.2 Pd 催化的杂环化学反应

2.7.2.1 Heck 反应^[139]



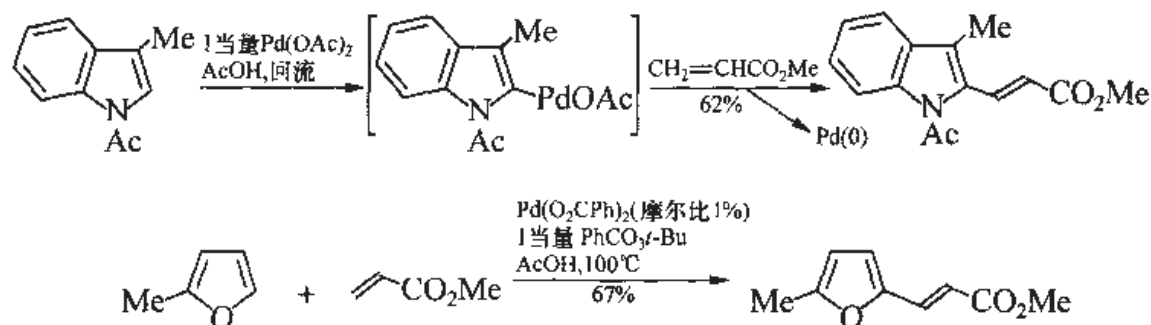
上例所示^[140] Heck 反应的一般条件, Pd(OAc)₂ 作为催化剂使用, 而真正参与催化循环的是 Pd(0), 所以容易使人对 Pd 催化的反应带来疑惑。由于 Pd(OAc)₂ 稳定且易于储存, 使用它作为催化剂很方便。在反应的起始步骤, Pd(OAc)₂ 被膦配体(含痕量水)或三乙胺还原为 Pd(0)。



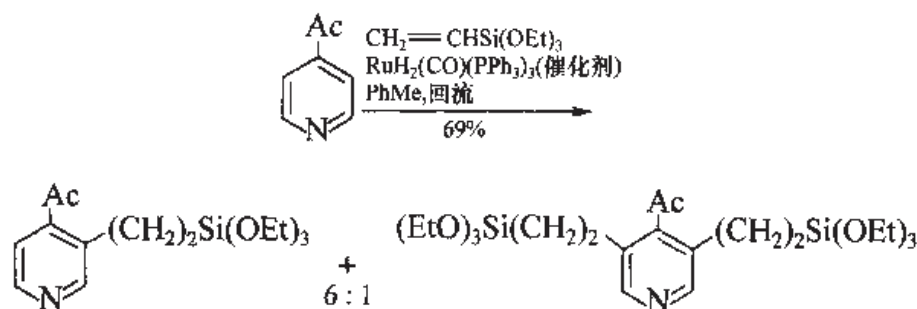
标准的 Heck 反应为芳基卤化物与烯类(一般是丙烯酸酯)的反应, 在催化剂用量的 Pd(少于 1mol%) 存在的情况下, 产物是苯乙烯。反应步骤包括: (1) 卤代烃氧化加成到 Pd(0) 上; (2) ArPdX 插入烯烃 1,2 位, 然后构型翻转得到一个有 Pd 与顺式氢的新结构; (3) β -氢消除, 得到苯乙烯, Pd(0) 再生后又参与催化循环, 然后发生第二次氧化加成。

富电子杂环化合物如吡啶、呋喃、噻吩的给电子性质使其可以进行其他类型的 Heck 反应^[141]。在这种“氧化”的过程中, 二价 Pd 化合物发生亲电的 Pd 化作用,

生成芳基 Pd 衍生物。此反应在标准情况下,没有催化效果,但如加入能使 Pd(0)再生的氧化剂后,反应即可进行。需要注意的是:起催化作用的 Pd(0)不能使第一个环(亲电的)发生 Pd 化反应^[142]。

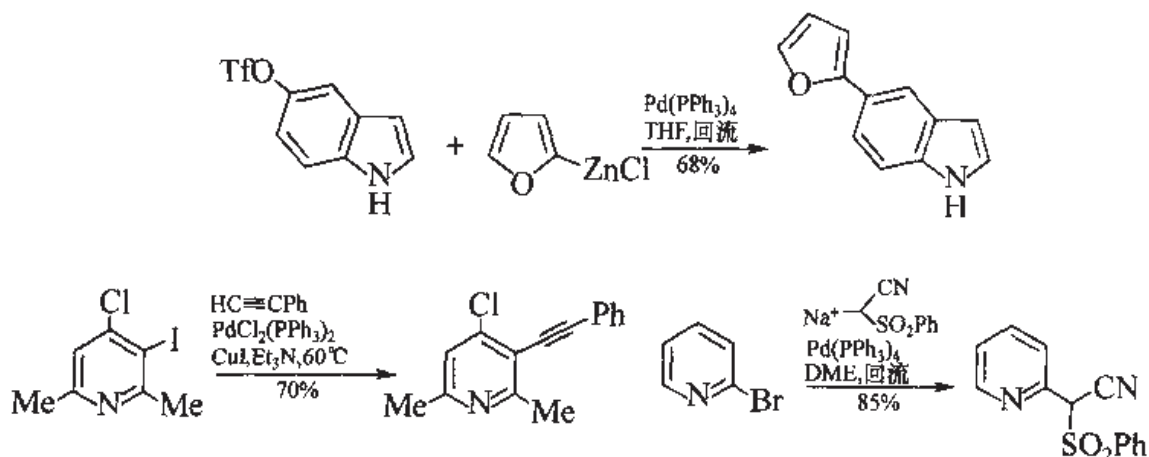


3 位或 4 位有酰基的吡啶与烯在铑络合物催化作用下,进行另一种金属化作用——发生还原的 Heck 型取代反应,如下式所示,机理为金属插入 C—H 键中。此反应是非极性的,富电子杂环如呋喃也易发生这个反应^[143]。

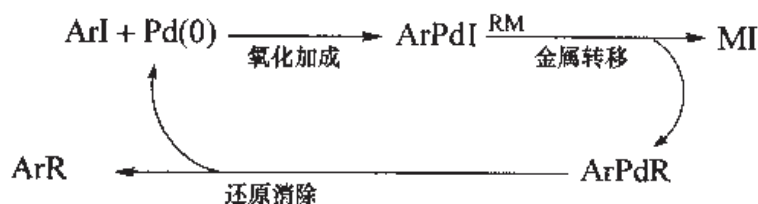


2.7.2.2 偶联反应

在 Pd 催化作用下,芳杂环卤化物可与很多金属有机试剂及阴离子试剂发生偶联反应。与 Heck 反应比较,偶联反应的催化剂为四配位的配合物,如 Pd(PPh₃)₄中的 Pd(0)^[144]。

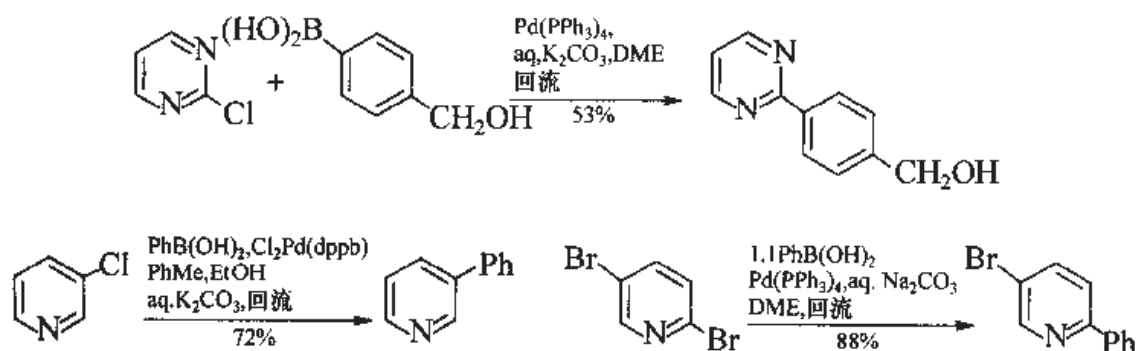


上述反应包括的催化循环步骤为:(1)氧化加成;(2)金属交换;(3)还原消去。最后得到产物及再生的 Pd(0)。

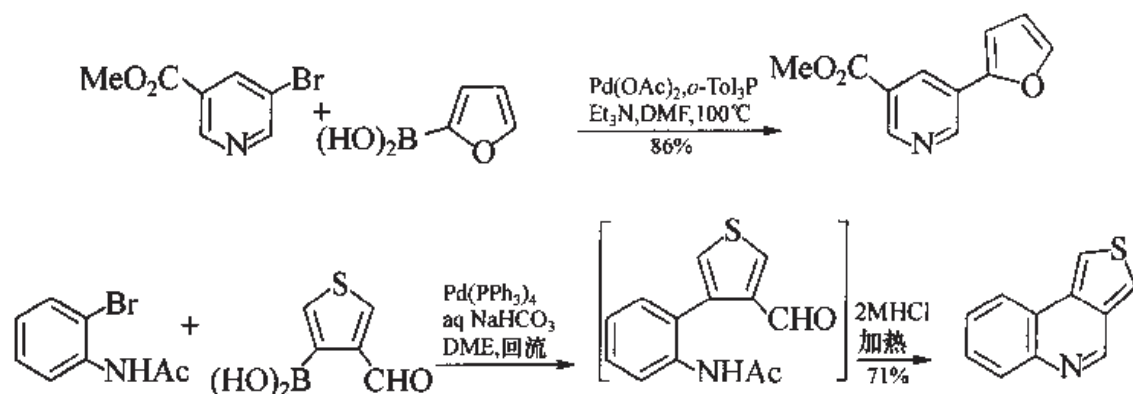


此处RM分别是 HetSnR_3 , $\text{HetB}(\text{OH})_2$, HetBEt_2 ,
 HetMgX , HetZnX , HetTiX_3 , HetZrXL_2 , $\text{M} \equiv \text{-Het}$

典型吡啶的吸电子作用使其环上的氯取代基有足够的活性,即使氯在吡啶的 β 位,也可以参加 Pd 催化的反应^[145],当 α 位有卤原子时, α 活化作用使其能够进行有位置选择性的反应(参见 2.7.1.1 氧化加成),对照交换锂化反应,可看出后者的位置选择性与前者恰相反。

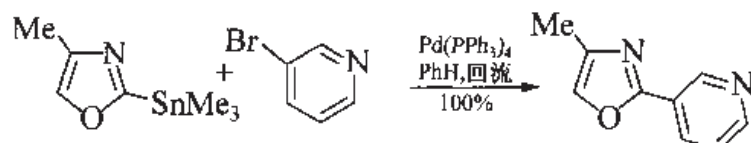


当需要使用杂环有机金属试剂时,Grignard 试剂及锌的衍生物可满足要求,有时也加入锂的衍生物混合使用。硼酸以其洁净和对空气及水稳定以及可与其他官能团并存的优点而获得广泛的使用,呋喃硼酸、噻吩硼酸、吡啶硼酸及吡啶硼酸都已开始使用^[146]。



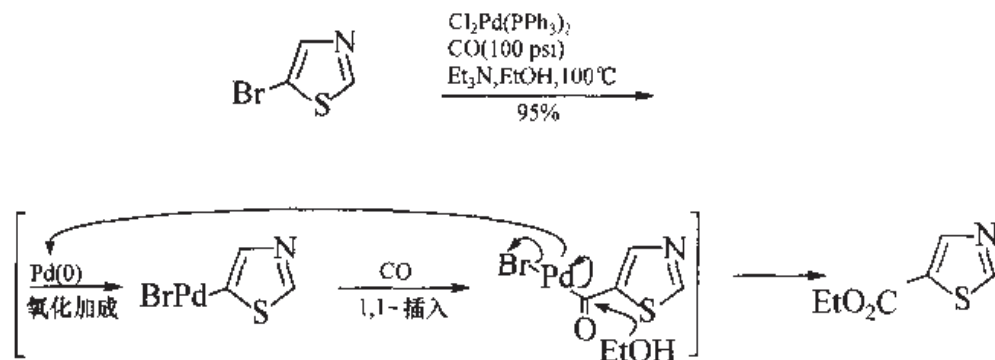
有些硼酸可能不太稳定,尤其是二噻吩硼酸,这种情况下,可使用锡衍生物^[147],

但要注意其剧毒性,使用时应谨慎!



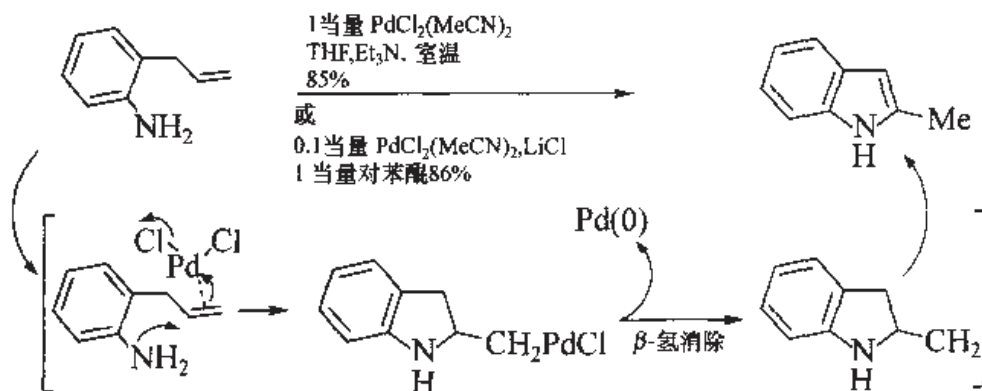
2.7.2.3 羰基化反应

由一氧化碳插入芳基 Pd 卤化物而形成的酰基 Pd 容易与亲核试剂如胺、醇反应,生成相应的酰胺或酯;也可能插入氢化物生成醛^[148]。



2.7.2.4 苯并杂环化合物的合成

与 Pd 络合的烯可发生亲核环化的反应,已被用于制备吲哚、苯并呋喃及其他稠环芳烃。有些情况下,此反应过程可使用再生氧化剂如苯醌或二价铜盐来催化。



2.8 杂环上的氧化及还原反应^[149]

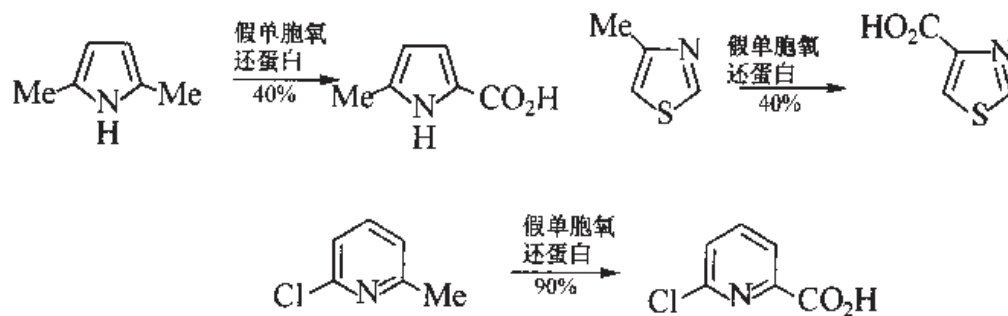
一般说来,缺电子杂环比富电子杂环还要不易进行氧化降解。反应通常是与缺电子杂环相连的烃基的侧链被氧化,而环不受到破坏,但富电子五元环却不是这样。

单杂环芳香体系可被转化为其还原产物或部分被还原的衍生物,尤其在酸性溶液中,其作为正离子存在,被还原的正是这个正离子。通常有一个碱性氮原子的

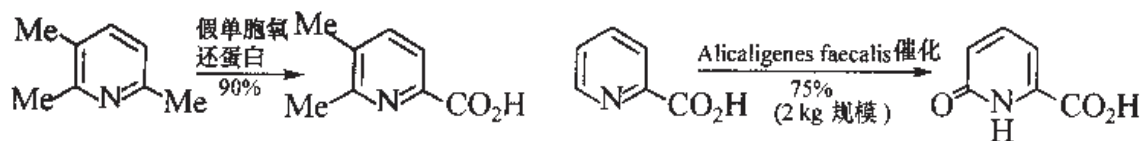
六元杂环比其对应的富电子的五元杂环易于还原,杂芳香季盐也很容易还原。

2.9 杂环化学中的生化过程^[150]

杂环化合物的合成中,生化方法的使用较少,但其重要性不可忽视,一般是用于定量研究及精细化学品的生产。生化过程可以使用分离的酶或微生物,主反应是杂环核或侧链被氧化。本书后半部分对其他类型生化反应有所涉及,如核苷中酶催化的碱基交换反应及腺苷的脱氨基作用。

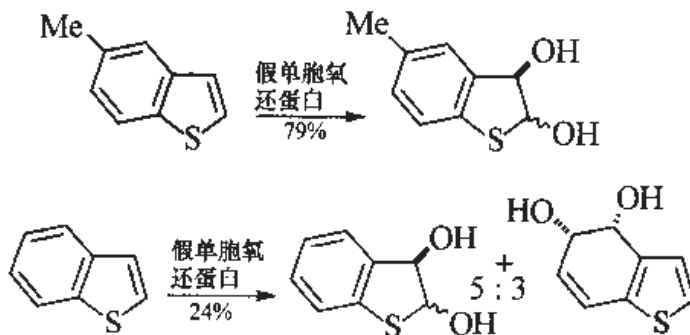


生物方法的优点在于有好的位置选择性和立体选择性,而使用一般化学试剂得不到这样的效果。另一方面,无选择性的反应也有其用处:如天然物质的无选择性氧化为生物进化准备了一系列相似的起始物种。

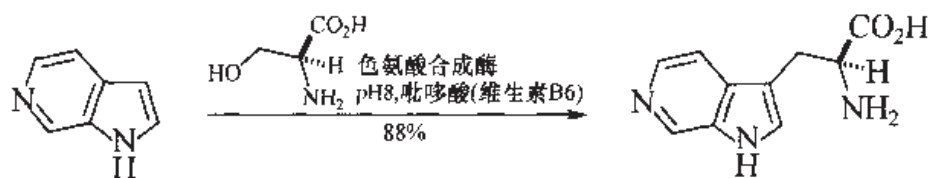


对吡啶生成吡啶酮的氧化过程^[151],以及烷基吡啶和其他吡啶的侧链的选择性氧化反应的研究已很深入^[152]。

苯并噻吩和苯并呋喃在假单胞氧还蛋白(*pseudomonas putida*)作用下生成顺式的二羟基化产物^[153]的选择性,类似于简单苯环化合物^[154]发生此转化时的选择性,但在杂环 α -碳上引入的羟基容易异构化。吡啶进行此反应时,其2,3-二醇中间体通过脱水生成了吡啶酚。



利用酶催化的丝氨酸的烷基化反应在4-,5-,6-,7-吡啶中引入一个氨基酸侧链的反应就是一个在杂环化学中成功运用生物方法的明显例证^[155]。



参考文献

1. Gas-phase proton affinities (PAs) (cf. 'The reactivity of heteroaromatic compounds in the gas phase', Speranza, M., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *40*, 25) are rather similar for all bases; such measurements, though of considerable theoretical interest, are of limited value in considerations of solution chemistry.
2. 'The quaternisation of heterocyclic compounds', Duffin, G. F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1964**, *3*, 1; 'Quaternisation of heteroaromatic compounds: quantitative aspects', Zoltewicz, J. A. and Deady, L. W., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *22*, 71; 'The quantitative analysis of steric effects in heteroaromatics', Gallo, R., Roussel, C., and Berg, U., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *43*, 173.
3. Brown, H. C. and Cahn, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1715.
4. Okamoto, Y. and Lee, K. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4015.
5. Zoltewicz, J. A. and Deady, L. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2765.
6. 'Electrophilic substitution of heterocycles: quantitative aspects'; 'Part I, Electrophilic substitution reactions; Part II, Five-membered heterocyclic rings; Part III, Six-membered heterocyclic rings', Katritzky, A. R. and Taylor, R., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *47*, 1; 'Halogenation of heterocyclic compounds', Eisch, J. J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *7*, 1; 'Halogenation of heterocycles: I. Five-membered rings', Grimmett, M. R., *ibid.*, **1993**, *57*, 291; 'II. Six- and seven-membered rings', *ibid.*, *58*, 271.
7. Austin, M. W. and Ridd, J. H., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4204.
8. Gilow, H. M. and Ridd, J. H., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3481.
9. 'Substitution in the pyridine series: effect of substituents', Abramovitch, R. A. and Saha, J. G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *6*, 229.
10. 'Mechanisms and rates of the electrophilic substitution reactions of heterocycles', Katritzky, A. R. and Fan, W.-Q., *Heterocycles*, **1992**, *34*, 2179.
11. 'Electrophilic substitution of heteroaromatic six-membered rings', Katritzky, A. R. and Johnson, C. D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 608.
12. 'Electrophilic substitutions of five-membered rings', Marino, G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1971**, *13*, 235.
13. Marino, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *9*, 817.
14. Clementi, S. and Marino, G., *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 4599.
15. Clementi, S., Fringuelli, F., Linda, P., Marino, G., Savelli, G., and Taticchi, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 2097.
16. Linda, P. and Marino, S., *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1739.
17. Quantitative comparisons must not ignore the considerable activating effect of a methyl group on an aromatic ring, whether attached to carbon or to nitrogen.
18. Bean, G. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 421; Clementi, S., Forsythe, P. P., Johnson, C. D., and Katritzky, A. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1675; Clementi, S., Forsythe, P. P., Johnson, C. D., Katritzky, A. R., and Terem, B., *ibid.*, **1974**, 399.
19. Clementi, S., Linda, P., and Marino, G., *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 1153.
20. Clementi, S. and Marino, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 71.

20. Clementi, S. and Marino, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 71.
21. Gol'dfarb, Y. L. and Danyushevskii, Y. L., *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **1961**, 31, 3410; Boukou-Poba, J.-P., Farnier, M., and Guillard, R., *Can. J. Chem.*, **1981**, 59, 2962.
22. Muchowski, J. M. and Naef, R., *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 1168; Simchen, G. and Majchrzak, M. W., *Tetrahedron*, **1985**, 26, 5035.
23. Frick, V. and Simchen, G., *Synthesis*, **1984**, 929; Majchrzak, M. W. and Simchen, G., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1299.
24. Cipiciani, A., Clementi, S., Linda, P., Marino, G., and Savelli, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1284.
25. Laws, A. P. and Taylor, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 591.
26. Holla, B. S. and Ambekar, S. Y., *Indian J. Chem., Sect. B*, **1976**, 14B, 579.
27. Challis, B. C. and Rzepa, H. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1209; Butler, A. R., Pogorzelec, P., and Shepherd, P. R., *idem.*, **1977**, 1452.
28. Monti, S. A. and Johnson, W. O., *Tetrahedron*, **1970**, 26, 3685.
29. Clementi, S., Linda, P., and Marino, G., *J. Chem. Soc., (B)*, **1971**, 79.
30. Austin, M. W., Blackburn, J. R., Ridd, J. H., and Smith, B. V., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1051.
31. Austin, M. W., *Chem. Ind.*, **1982**, 57.
32. Poite, C., Roggero, J., Dou, H. J. M., Vernin, G., and Metzger, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 162.
33. Chauvin, P., Morel, J., Pastour, P., and Martinez, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 2099.
34. 'Nucleophilic heteroaromatic substitution', Illuminati, G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1964**, 3, 285; 'Reactivity of azine, benzoazine, and azinoazine derivatives with simple nucleophiles', Shepherd, R. G. and Fedrick, J. L., *ibid.*, **1965**, 4, 145; 'Formation of anionic σ -adducts from heteroaromatic compounds: structures, rates and equilibria', Illuminati, G., and Stegel, F., *ibid.*, **1983**, 34, 306.
35. Liveris, M. and Miller, J., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3486; Miller, J. and Kai-Yan, W., *ibid.*, 3492.
36. Johnson, R. M., *J. Chem. Soc. (B)*, **1966**, 1058.
37. Barlin, G. B. and Benbow, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 790.
38. O'Leary, M. H. and Stach, R. W., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1491.
39. Chapman, N. B. and Russell-Hill, D. Q., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1563.
40. Barlin, G. B. and Benbow, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 298.
41. 'Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen', Makosza, M. and Winiarski, J., *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 282; 'Applications of vicarious nucleophilic substitution in organic synthesis', Makosza, M. and Wojciechowski, K., *Liebigs Ann./Receuil*, **1997**, 1805.
42. Wojciechowski, K., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 135.
43. Wróbel, Z. and Makosza, M., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1990**, 575.
44. Ostrowski, S. and Makosza, M., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1721.
45. 'Radicals in organic synthesis: formation of carbon-carbon bonds', Giese, B., Pergamon Press, **1986**; 'Free radical substitution of heteroaromatic compounds', Norman, R. O. C., and Radda, G. K., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**, 2, 131.
46. Klemm, L. H. and Dorsey, J., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1153.
47. Minisci, F., Galli, R., Cecere, M., Malatesta, V., and Caronna, T., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5609; 'Substitutions by nucleophilic free radicals: a new general reaction of heteroaromatic bases', Minisci, F., Fontana, F., and Vismara, E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 79; Minisci, F., Citterio, A., Vismara, E., and Giordano, C., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4157; 'Advances in the synthesis of substituted pyridazines via introduction of carbon functional groups into the parent heterocycle', Heinisch, G., *Heterocycles*, **1987**, 26, 481; 'Recent developments of free radical substitutions of heteroaromatic bases', Minisci, F., Vismara, E., and Fontana, F., *Heterocycles*, **1989**, 28, 489.
48. Buratti, W., Gardini, G. P., Minisci, F., Bertini, F., Galli, R., and Perchinunno, M., *Tetrahedron*, **1971**, 3655; Minisci, F., Gardini, G. P., Galli, R., and Bertini, F.,

- Tetrahedron Lett.*, **1970**, 15; Sakamoto, T., Sakasai, T., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, 28, 571; Minisci, F., Vismara, E., and Fonatana, F., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5224.
49. Togo, H., Hayashi, K., and Yokoyama, M., *Chem. Lett.*, **1993**, 641.
50. Fontana, F., Minisci, F., Nogueira-Barbosa, M. C., and Vismara, E., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2525.
51. Fontana, F., Minisci, F., Nogueira-Barbosa, M. C., and Vismara, E., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2866.
52. Barton, D. H. R., Garcia, B., Togo, H., and Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1327; Barton D. H. R., Chern, C.-Y., and Jaszberenyi, J. Cs., *ibid.*, **1992**, 33, 5013.
53. Gardini, G. P., Minisci, F., Palla, G., Arnone, A., and Galli, R., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 59; Citterio, A., Gentile, A., Minisci, F., Serravalle, M., and Ventura, S., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3364.
54. Citterio, A., Gentile, A., and Minisci, F., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5587.
55. Minisci, F., Vismara, E., Fontana, F., Morini, G., Serravalle, M., and Giordano, G., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 730.
56. Katz, R. B., Mistry, J., and Mitchell, M. B., *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 317.
57. 'Radical ipso attack and ipso substitution in aromatic compounds', Tiecco, M., *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 51.
58. Tordeaux, M., Langlois, B., and Wakselman, C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2293; Cho, I.-S. and Muchowski, J. M., *Synthesis*, **1991**, 567.
59. 'Basicity and acidity of azoles', Catalan, J., Abboud, J. L. M., and Elguero, J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 41, 187.
60. 'Preparative polar organometallic chemistry', Brandsma, L. and Verkruijsse, H. D., Vol. 1, Springer-Verlag, **1987**; 'The chemistry of organolithium compounds', Wakefield, B. J., Pergamon Press, **1974**; 'Generation and reactions of sp^2 -carbanionic centers in the vicinity of heterocyclic nitrogen atoms', Rewcastle, G. W. and Katritzky, A. R., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 56, 155; 'Ring and lateral metalation of heteroaromatic substrates using strong base systems', FMC Lithium Link, Spring **1993**, FMC Lithium Division, 449, North Cox Road, Gastonia, NC 28054, USA.
61. von Ragué Schleyer, P., Chandrasekhar, J., Kos, A. J., Clark, T., and Spitznagel, G. W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 882.
62. 'Base catalysed hydrogen exchange', Elvidge, J. A., Jones, J. R., O'Brien, C., Evans, E. A., and Sheppard, H. C., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, 16, 1.
63. Zoltewicz, J. A., Grahe, G., and Smith, C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5501; Meot-Ner (Mautner), M., and Kafafi, S. A., *ibid.*, **1988**, 110, 6297.
64. 'Heteroatom-facilitated lithiations', Gschwend, H. W. and Rodriguez, H. R., *Org. React.*, **1979**, 26, 1; 'Directed metallation of π -deficient azaaromatics: strategies of functionalisation of pyridines, quinolines, and diazines', Quéguiner, G., Marsais, F., Snieckus, V., and Epszajn, J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 52, 187; 'Metallation and metal-assisted bond formation in π -electron deficient heterocycles', Undheim, K. and Benneche, T., *Heterocycles*, **1990**, 30, 1155; 'Directed ortho metallation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics', Snieckus, V., *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879.
65. Mallet, M., *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 406, 49.
66. 'Is N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine a good ligand for lithium?', Coolum, D. B., *Acc. Chem. Res.*, **1992**, 25, 448.
67. Reich, H. J., Phillips, N. H., and Reich, I. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4101.
68. Saulnier, M. G. and Gribble, G. W., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 757.
69. Fraser, R. R., Mansour, T. S., and Savard, S., *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 3505.
70. von Ragué Schleyer, P., Clark, T., Kos, A. J., Spitznagel, G. W., Rohde, C., Arad, D., Houk, K. N., and Rondan, N. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6467.
71. Carpita, A., Rossi, R., and Veracini, C. A., *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1919.

72. Feringa, B. L., Hulst, R., Rikers, R., and Brandsma, L., *Synthesis*, **1988**, 316.
73. Carpenter, A. J. and Chadwick, D. J., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1777.
74. Gronowitz, S. and Kada, R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 21, 1041.
75. Hasan, I., Marinelli, E. R., Lin, L.-C. C., Fowler, F. W., and Levy, A. B., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 157.
76. e.g. for benzo[b]thiophen and benzo[b]furan: Kerdesky, F. A. J. and Basha, A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2003.
77. Moyer, M. P., Shiurba, J. F., and Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5106.
78. 'Metallation and metal-halogen exchange reactions of imidazoles', Iddon, B., *Heterocycles*, **1985**, 23, 417.
79. See however Katritzky, A. R., Slawinski, J. J., Brunner, F., and Gorun, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1139.
80. Lipshutz, B. H., Huff, B., and Hagen, W., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3411.
81. Katritzky, A. R., Rewcastle, G. W., and Fan, W.-Q., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5685; Heinisch, G., Holzer, W., and Pock S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1829.
82. 'Ring-opening of five-membered heteroaromatic anions', Gilchrist, T. L., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 41, 41.
83. Dickinson, R. P. and Iddon, B., *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3447.
84. Verbeek, J., George, A. V. E., de Jong, R. L. P., and Brandsma, L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 257; Verbeek, J. and Brandsma, L., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3857.
85. Kessar, S. V., Singh, P., Singh, K. N., and Dutt, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 570.
86. Zoltewicz, J. A. and Helmick, L. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 7547; Zoltewicz, J. A. and Cantwell, V. W., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 829; Zoltewicz, J. A. and Sale, A. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3928.
87. Mallet, M., *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 406, 49.
88. Miah, M. A. J. and Snieckus, V., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5436.
89. Gribble, G. W. and Saulnier, M. G., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4137.
90. Ronald, R. C. and Winkle, M. R., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2031.
91. Estel, L., Linard, F., Marsais, F., Godard, A., and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 105.
92. Sengupta, S. and Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4267.
93. Alo, B. I., FAMILONI, O. B., Marsais, F., and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 61.
94. Beaulieu, F. and Snieckus, V., *Synthesis*, **1992**, 112; Tsukazaki, M. and Snieckus, V., *Heterocycles*, **1992**, 33, 533.
95. Kelly, T. R., Xu, W., and Sundaresan, J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6173.
96. Marsais, F., Le Nard, G., and Quéguiner, G., *Synthesis*, **1982**, 235.
97. Godard, A., Jaquelin, J.-M., and Quéguiner, G., *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 354, 273.
98. Kress, T. J., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2081; Frissen, A. E., Marcelis, A. T. M., Buurman, D. G., Pollmann, C. A. M., and van der Plas, H. C., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 5611; Turck, A., Plé, N., Majovic, L., and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 1377.
99. Turk, A., Mojovic, L., and Quéguiner, G., *Synthesis*, **1988**, 881; Ward, J. S. and Merritt, L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 765.
100. Turner, R. M., Ley, S. V., and Lindell, S. D., *Synlett*, **1993**, 748; Boymond, L., Rottlander, M., Cahiez, G., and Knochel, P., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1701; Berillon, L., Lepetre, A., Turck, A., Plé, N., Quéguiner, G., Cahiez, G., and Knochel, P., *Synlett*, **1990**, 1359; Trecoart, F., Breton, G., Bonnet, V., Mongin, F., Marsais, F., and Quéguiner, G., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4339; Abarbi, M., Dehmelt, F., and Knochel, P., *ibid.*, 7449.
101. Furukawa, N., Shibutani, T., Matsumura, K., Fujihara, H., and Oae, S., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3899.
102. 'Preparation of aryl- and heteroaryltrimethylsilanes', Häbich, D. and Effenberger, F.,

- Synthesis*, 1979, 841.
103. Florentin, D. and Roques, B. P., and Fournie-Zalaski, M. C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976, 1999.
104. Terashima, M., Kakimi, H., Ishikura, M., and Kamata, K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 31, 4573.
105. Song, Z. Z., Zhan, Z. Y., Mak, T. C. W., and Wong, H. N. C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 432; Zheng, Q., Yang, Y., and Martin, A. R., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2235.
106. Ishiyama, T., Murata, M., and Miyaoura, N., *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7508; Murata, M., Watanabe, S., and Masuda, Y., *ibid.*, 1997, 62, 6458.
107. Frick, U. and Simchen, G., *Synthesis*, 1984, 929.
108. Majeed, A. J., Antonsen, Ø., Benneche, T., and Undheim, K., *Tetrahedron*, 1989, 45, 993.
109. Shippey, M. A. and Dervan, P. B., *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2654; Babin, P., Bennetau, B., Theurig, M., and Dunogues, J., *J. Organometal. Chem.*, 1993, 446, 135.
110. Yamamoto, Y. and Yanagi, A., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 1731.
111. Fleming, I. and Taddei, M., *Synthesis*, 1985, 898; Kondo, Y., Uchiyama, D., Sakamaoto, T., and Yamanaka, H., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 4249.
112. Hatanaka, Y., Fukushima, S., and Hiyama, T., *Heterocycles*, 1990, 30, 303.
113. Kang, S.-K., Yamaguchi, T., Hong, R.-K., Kim, T.-H., and Pyun, S.-J., *Tetrahedron*, 1997, 53, 3027.
114. Ito, H., Sensui, H.-o., Arimoto, K., Miura, K., and Hosomi, A., *Chem. Lett.*, 1997, 639.
115. 'Silicon reagents in organic synthesis', Colvin, E., Academic Press, 1988; 'Tin in organic synthesis', Pereyre, M., Quintard, J.-P., and Rahm, A., Butterworths, 1987; 'Non-conventional electrophilic aromatic substitutions and related reactions', Hartshorn, S. R., *Chem. Soc. Rev.*, 1974, 3, 167; 'Unusual electrophilic substitution in the aromatic series via organosilicon intermediates', Bennetau, B. and Dunogues, J., *Synlett*, 1993, 171; 'Tin for organic synthesis. VI. The new role for organotin reagents in organic synthesis', Neumann, W. P., *J. Organometal. Chem.*, 1992, 437, 23; Cooper, M. S., Fairhurst, R. A., Heaney, H., Papageorgiou, G., and Wilkins, R. F., *Tetrahedron*, 1989, 45, 1155.
116. Pinkerton, F. H. and Thames, S. F., *J. Heterocycl. Chem.*, 1969, 6, 433; *ibid.*, 1971, 8, 257; *ibid.*, 1972, 9, 67; Dondoni, A., Dall'Occo, T., Galliani, G., Mastellari, A., and Medici, A., *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 3637.
117. Jutzi, P. and Gilge, U., *J. Heterocycl. Chem.*, 1983, 20, 1011; Dondoni, A., Fantin, G., Fogognolo, M., Medici, A., and Pedrini, P., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3413.
118. Yamamoto, Y. and Yanagi, A., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 2003.
119. Effenberger, F. and Schöllkopf, K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 266; Ricci, A., Fiorenza, M., Grifagui, M. A., and Bartolini, G., *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 5079.
120. Shimizu, S. and Ogata, M., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 3897.
121. Dondoni, A., Mastellari, A. R., Medici, A., Negrini, E., and Pedrini, P., *Synthesis*, 1986, 757.
122. Florentin, D., Fournié-Zaluski, M. C., Callanquin, M., and Roques, B. P., *J. Heterocycl. Chem.*, 1976, 13, 1265; Brandão, M. A., de Oliveira, A. B., and Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2437.
123. Bell, A. S., Roberts, D. A., and Ruddock, K. S., *Synthesis*, 1987, 843; Sakamoto, T., Kondo, Y., Takazawa, N., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, 1993, 36, 941; Browder, C. C., Mitchell, M. O., Smith, R. L., and el-Sulayman, G., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 6245.
124. Sakamoto, T., Kondo, Y., Takazawa, N., and Yamanaka, H., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 5955; Sakamoto, T., Kondo, Y., Murata, N., and Yamanaka, H., *Tetrahedron*, 1993, 49, 9713.
125. Prasad, A. S. B., Stevenson, T. M., Citineni, J. R., Nyzam, V., and Knochel, P., *Tetrahedron*, 1997, 53, 7237.

126. Kondo, Y., Shilai, M., Uchiyama, N., and Sakamoto, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3539.
127. 'Lateral lithiation reactions promoted by heteroatomic substituents', Clark, R. D. and Jahinger, A., *Org. React.*, **1995**, *47*, 1.
128. Fraser, R. R., Mansour, T. S., and Savard, S., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3232.
129. Hamana, H. and Sugawara, T., *Chem. Lett.*, **1984**, 1591.
130. Naruse, Y., Ito, Y., and Inagaki, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2256.
131. Katritzky, A. R. and Akutagawa, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6808.
132. Noyce, D. S., Stowe, G. T., and Wong, W., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2301.
133. 'Carbon-carbon bond formation in heterocycles using Ni- and Pd-catalysed reactions', Kalinin, V. N., *Synthesis*, **1992**, 413; 'Transition metals in the synthesis and functionalisation of indoles', Hegedus, L. S., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1113; 'Synthesis of condensed heteroaromatic compounds using palladium-catalysed reactions', Sakamoto, T., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2225; 'Organometallics in coupling reactions in π -deficient azaheterocycles', Undheim, K. and Benneche, T., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *62*, 305; 'Connection between metalation of azines and diazines and cross-coupling strategies for the synthesis of natural and biologically active molecules', Godard, A., Marsais, F., Plé, N., Trécourt, F., Turck, A., and Quéguiner, G., *Heterocycles*, **1995**, *40*, 1055.
134. 'Palladium reagents in organic synthesis', Heck, R. F., Academic Press, **1985**; 'Principles and applications of organotransition metal chemistry', Collman, J. P., Hegedus, L. S., Norton, J. R., and Finke, R. G., University Science Books, **1987**.
135. Ali, N. M., McKillop, A., Mitchell, M. B., Rebelo, R. A., and Wallbank, P. J., *Tetrahedron*, **1992**, *40*, 8117.
136. Lohse, O., Thevenin, P., and Waldvogel, E., *Synlett*, **1999**, 45.
137. Stock, L. M., Tse, K., Vorvick, L. J., and Walstrum, S. A., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1757.
138. 'Cyclopalladated complexes in organic synthesis', Ryabov, A. D., *Synthesis*, **1985**, 233; 'Mechanisms of intramolecular activation of C-H bonds in transition metal complexes', *idem*, *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 403.
139. 'Palladium catalysed vinylation of organic halides', Heck, R. F., *Org. React.*, **1982**, *27*, 345.
140. Frank, W. C., Kim, Y. C., and Heck, R. F., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2947.
141. Itahara, T., Ikeda, M., and Sakakibara, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1361.
142. Tsuji, J. and Nagashima, H., *Tetrahedron*, **1984**, *46*, 2699.
143. Grigg, R. and Savic, V., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5737.
144. Arcadi, A., Burini, A., Cacchi, S., Delmastro, M., Marinelli, F. and Pietrani, B., *Synlett*, **1990**, 47; Sakamoto, T., Kondo, Y., Watanabe, R., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 2719; Sakamoto, T., Katoh, E., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1988**, *27*, 1353.
145. Ali, N. M., McKillop, A., Mitchell, M. B., Rehelo, R. A., and Wallbank, P. J., *Tetrahedron*, **1992**, *37*, 8117.
146. Thompson, W. J. and Gaudino, J., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5237; Yang, Y., Hörnfeldt, A.-B., and Gronowitz, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *26*, 865.
147. Dondoni, A., Fantin, G., Fogagnolo, M., Medici, A., and Pedrini, P., *Synthesis*, **1987**, 693; Bailey, T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4407.
148. Head, R. A. and Ibbotson, A., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5939; Baillargean, V. P. and Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7175.
149. 'The reduction of nitrogen heterocycles with complex metal hydrides', Lyle, R. E. and Anderson, P. S., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *6*, 46; 'The reduction of nitrogen heterocycles with complex metal hydrides', Keay, J. G., *ibid.*, **1986**, *39*, 1.
150. 'Biocatalysis', Petersen, M. and Kiener, A., *Green Chem.*, **1999**, *1*, 99; 'Biotransformations for fine chemical production', Meyer, H. P., Kiener, A., Imwinkelried, R., and Shaw, N., *Chimia*, **1997**, *51*, 287; 'Biotechnological processes in the fine chemicals industry', Birch, O. M., Brass, J. M., Kiener, A., Robins, K., Schmidhalter, D., Shaw, N.

- M., and Zimmermann, T., *Chim. Oggi*, **1995**, *13*, 9; 'Biosynthesis of functionalised aromatic *N*-heterocycles', Kiener, A., *Chemtech*, **1995**, *25*, 31.
151. Kiener, A., Glocker, R., and Heinzmann, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1201.
152. Kiener, A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 774.
153. Boyd, D. R., Sharma, N. D., Boyle, R., McMurray, B. T., Evans, T. A., Malone, J. F., Dalton, H., Chima, J., and Sheldrake, G. N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 49; Boyd, D. R., Sharma, N. D., Brannigan, I. N., Haughey, S. A., Malone, J. F., Clarke, D. A., and Dalton, H., *Chem. Commun.*, **1996**, 2361.
154. 'Enzymatic dihydroxylation of aromatics in enantioselective synthesis: expanding asymmetric methodology', Hudlicky, T., Gonzalez, D., and Gibson, D. T., *Aldrichimica Acta*, **1999**, *32*, 35.
155. Sloan, M. J. and Phillips, R. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1992**, *2*, 1053.

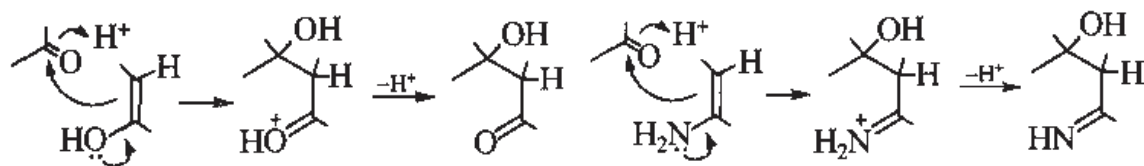
第3章 芳香族杂环化合物的合成

苯系化合物几乎总是从一种适当取代的苯衍生物开始合成的,很少有从无环化合物出发,在合成过程中形成环的情形。芳香族杂环化合物的合成则是另一种情形,包括环合成^[1]更为常见。在为得到目标化合物设计恰当的合成路线时,非常重要是要充分考虑对市售含杂环核的化合物进行化学修饰的可能性,通过引入或消除取代基^[2]得到目的产物——例如,从吡啶合成色胺(17.12)——如果没有明确的利用含杂环核化合物的合成路线,就必须设计环的合成,以得到有适当取代基的杂环中间体,再精心设计反应,得到目标化合物。

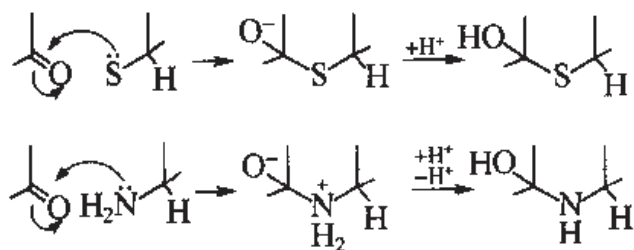
本章的阐述看起来纷杂,而实际只有几个普遍性原理需要理解,用于从无环化合物合成芳香族杂环化合物中杂环。本章讨论了这些原理,分析了定向合成芳香族杂环常用的反应类型及引入适当官能团的方法。

3.1 杂环化合物环合成中最常用的反应类型

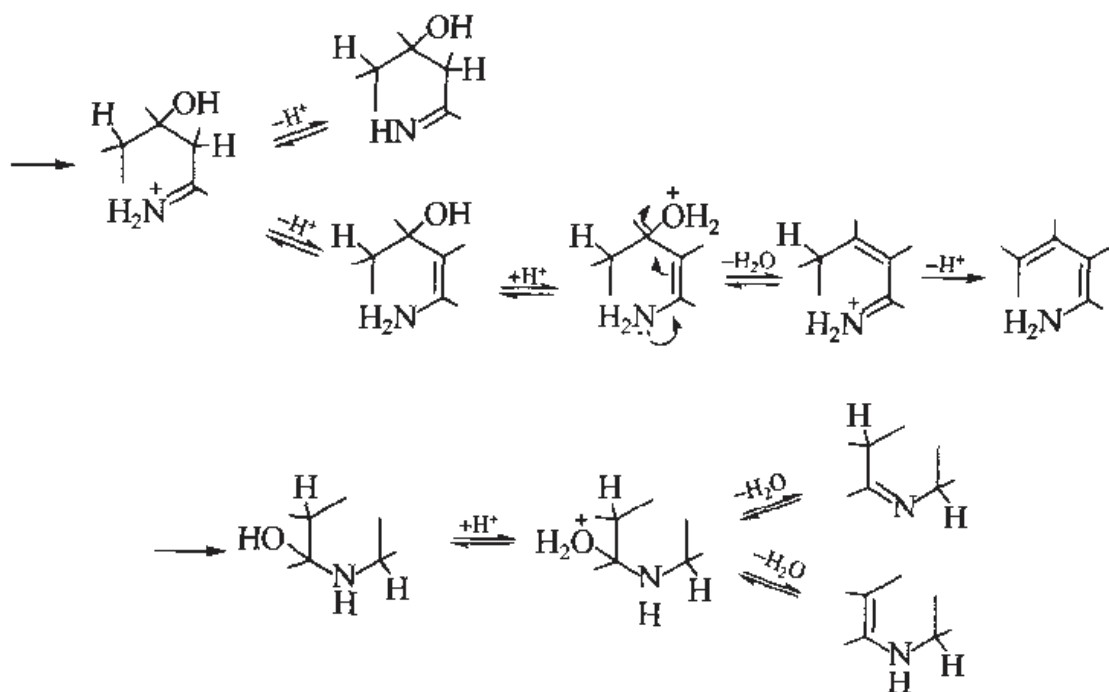
迄今为止最常用的方法是亲核试剂对羰基碳(或羰基中被氧质子化从而更活泼的碳)的加成。反应形成 C—C 键时,亲核试剂是烯醇、烯醇化负离子或烯胺的 β -碳,反应是羟醛缩合型反应:



反应形成碳-杂原子键时,亲核试剂就是带负电($-X^-$)或不带电的($-XH$)相应杂原子:



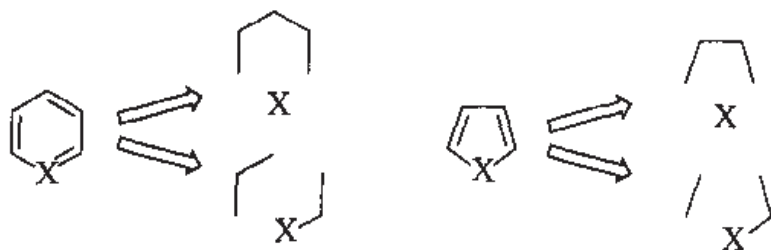
在所有情况下,随后的脱水就会生成碳碳双键或碳-杂原子双键。简单的例子分别是羟醛缩合产物和亚胺或烯胺的生成。



这两种有微小差异的基本方法涵盖了杂环合成中的主要步骤。也有少数从饱和碳原子上置换卤素或其他离去基团的例子。其他完全不同类型的反应增加了杂环合成方法的数量,其中包括电环化合成法(见 3.4)和使用 Pd(0)催化的反应(见 2.7.2.4)等。

3.2 典型反应物的化合反应

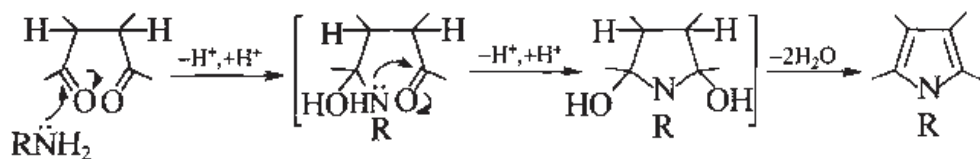
尽管有很多可能的五元杂环和六元杂环化合物环破裂再成环的反应实例,但迄今为止环合成反应主要还是分为两种类型:第一种,对任何大小的杂环,都只需要形成碳-杂原子键,即一种反应物中骨架的其他部分仍保持不变;第二种,对任何大小的杂环,都需要把 C—C 键和 C—杂原子键联接起来。



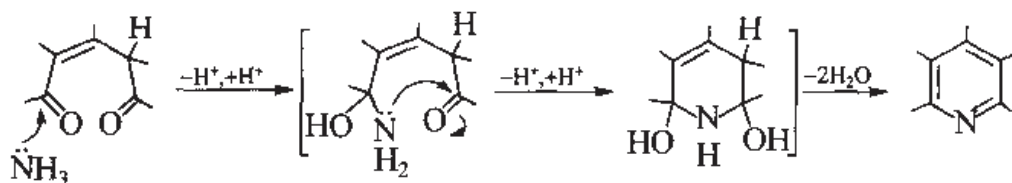
3.2.1

现在我们观察一些更特殊的例子,利用上述原理怎样生成芳香族杂环化合物。在两种应用广泛的杂环合成反应类型中,第一种是只需要生成碳-杂原子键。五元

杂环的合成,需要有含两个羰基的起始反应物,如 1,4-二酮与氨或伯胺反应,得到 2,5-二取代吡咯。

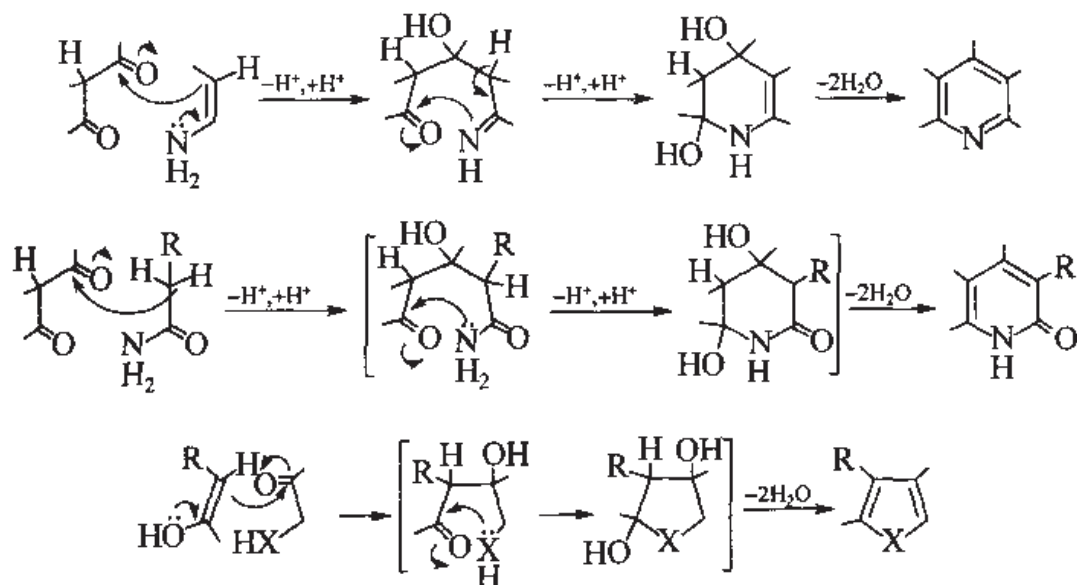


对六元杂环而言,相应的 1,5-二羰基反应物必须含有碳碳双键以直接生成芳香体系(如果使用饱和的 1,5-二羰基化合物,就要得到易于脱氢的二氢杂环化合物)。



3.2.2

在第二类应用广泛的反应中,需要形成 C—C 键和碳-杂原子键之间的键合,其中一个反应组份必须含有烯醇/烯醇盐/烯胺结构,与此相对应,反应的第二组分必须明显的具有亲电中心以利于反应。下面归纳的化合反应表明了两个不同尺寸的杂环是怎样合成的。



注:(1) 上述后两式中的取代基 R 必须是酸性基团:酮基、酯基、氰基或硝基。

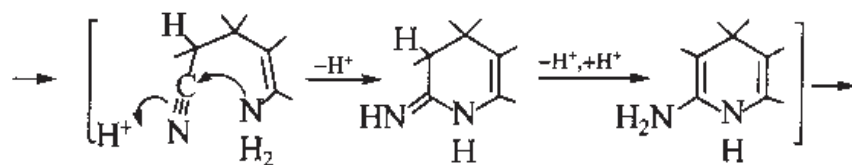
(2) 这些反应实例中的某些反应组分有两个亲电中心,而某些组分有一个亲核和一个亲电中心;在另外一些情况下又需要有两个亲核中心的反应组分。一般

说来,在杂环合成中无论是有1,2-还是1,3-两个反应中心的组分都是最常用的,但有1,4-(如 $\text{HX}-\text{C}-\text{C}-\text{YH}$, X和Y均为杂原子)和1,5-(如 $\text{O}=\text{C}-(\text{C})_3-\text{C}=\text{O}$)的双官能团组分,以及能提供一个碳单元(如甲酸,或碳酸-光气 $\text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$ 的合成子单元,或一较安全的等价物)的组分也是重要的。其中1,2-双官能团化合物包括1,2-二羰基化合物、烯醇(首先是在碳原子上发生亲核反应,再提供一个羰基碳作为亲电中心)、 $\text{Hal}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 、以及有 $\text{HX}-\text{YH}$ 结构单元的体系。常用的1,3-双官能团化合物是有两个亲电中心的1,3-二羰基化合物和 α, β -不饱和羰基化合物($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$)、双亲核中心的 $\text{HX}-\text{C}-\text{YH}$ (如脒和脲)、以及具有一个亲电中心和一个亲核中心的 α -氨基或 α -羟基的羰基化合物($\text{HX}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$)。

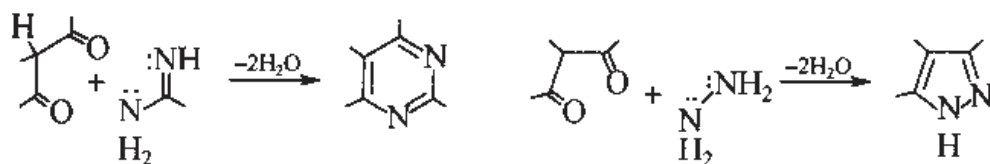
(3) 无法准确确定反应是按亲核加成、脱质子/质子化、脱水这样的顺序进行,但这个顺序却是最合理的一个。实际反应步骤的顺序必定随着反应条件特别是 $\text{pH}^{[3]}$ 而变化。

(4) 当使用 α -卤代羰基化合物一类的组分时,若发生在与卤原子连接的碳原子上的反应是环化反应,则卤原子被(α -碳原子或杂原子的烯醇盐)取代是 *exo-tet* 过程。若环化反应包括向羰基碳或氰基碳原子的进攻,且是闭环步骤,则此反应分别是 *exo-trig* 过程和 *exo-dig* 过程^[4]。

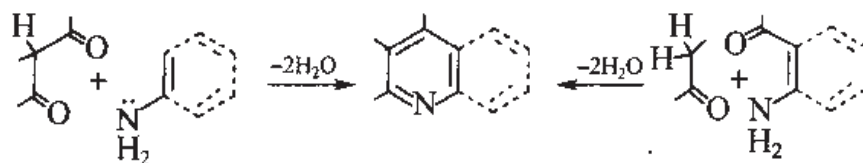
(5) 在上述第二例中,使用氧化态酸的羰基组分(酰胺),则所得产物在碳上带一个氧取代基(本例中为吡啶酮)。与此相似,若使用氰基化合物代替羰基化合物作为亲电中心,则所得杂环化合物在碳上带一个氨基,因此:



两个亲核中心可以都是杂原子,正如嘧啶和吡唑的合成。

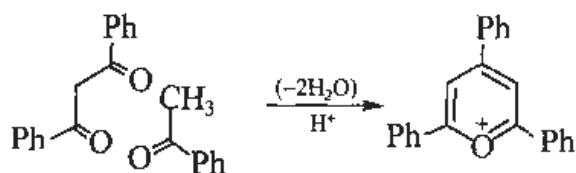


在苯并杂环合成中,酚能以烯醇式参与反应,而苯胺则以烯胺参与反应^[5]。

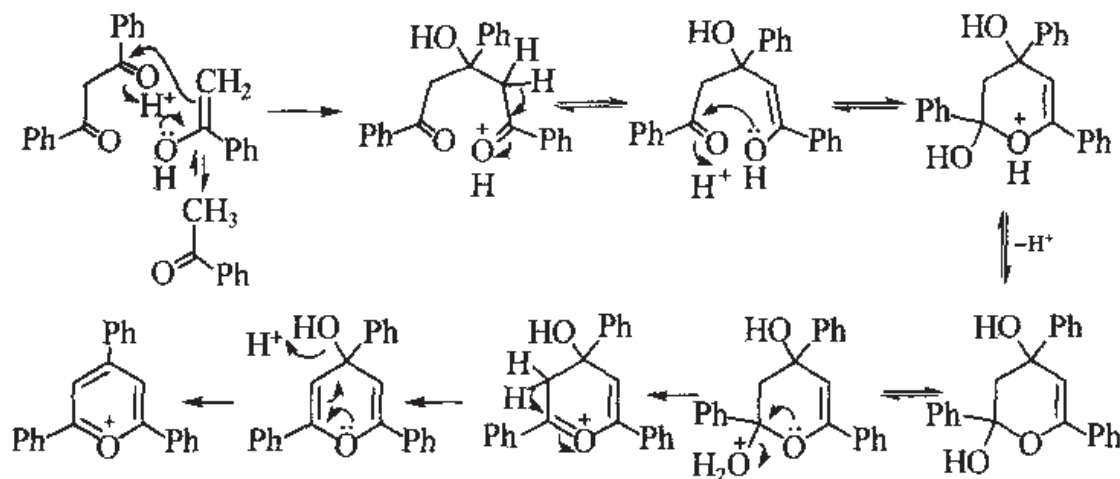


3.3 总 结

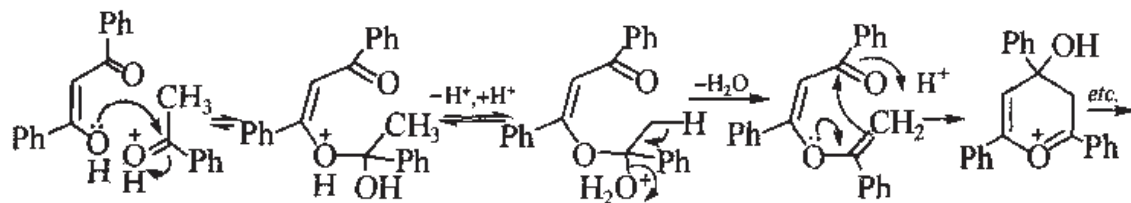
杂环芳香化合物合成的各步反应,几乎都是简单易行的,以至于乍看起来原料和产物的结构变化之大就像炼金术一样不可思议。在提出的反应步骤顺序中,要避免提出亲电试剂与亲电中心反应或亲核试剂与电子源反应一类的明显失误是非常重要的,除此之外,可以很容易地构划出清晰的反应途径。



下面是对 1,3-二苯基-1,3-丙二酮与苯乙酮反应的逐步分析。其中包括了许多独立的步骤。当分别研究时,每一步反应都是很简单的。



此反应过程表明了苯乙酮的烯醇式向质子化的二酮的亲核进攻是反应起始步骤,然而在如下所示的同样合理的反应过程中却是从二酮的烯醇式对质子化的苯乙酮的亲核加成开始的。



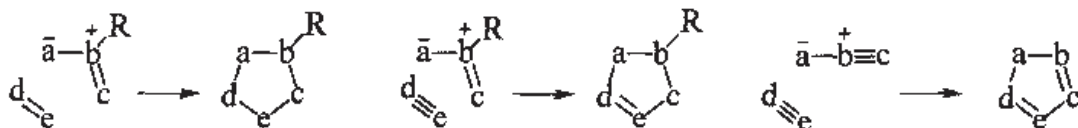
应当指出的最后一点是,在这样的反应中,大多数反应步骤都是可逆的,但反应的总结果几乎都能得到产物。在反应过程中,产物都是热力学最稳定的分子,可以通过蒸馏或结晶从反应产物体系中取出产物。最好的实例是 1,4-二酮合成呋

喃类化合物。通过在酸性条件下加热,使产物蒸出,从而使反应进一步进行(见 15.14.1.1)。反过来,呋喃也能在酸性条件下被水解为 1,4-二酮(见 15.1.1)。

3.4 杂环化合物环合成中的电环化方法

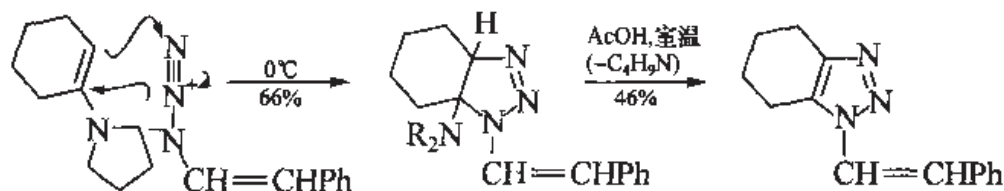
杂环化合物的环合成有两种有价值的电环化方法:一种 1,3-偶极环加成反应,另一种包括某些类型氮杂双烯体的 Diels-Alder 型加成反应^[6]。后一方法一般情况下不能产生芳香族杂环化合物,尽管此法很重要,但这里不作详细讨论。

1,3-偶极化合物总含有一个 sp 或 sp^2 杂化的作为三原子中心的杂原子。在其他例子中,有与叠氮化合物($N\equiv N^+-N^--R$)、氧化腈($R-C\equiv N^+-O^-$)和腈内鎓盐($R-C\equiv N^+-C^-R_2$)的环加成反应,这里的中心原子是 sp 杂化的氮原子;或有与烷基腈氧化物($R_2C=N^+(R)-O^-$)、羰基内鎓盐($R_2C=O^+-C^-R_2$)及甲亚胺内鎓盐($R_2C=N^+(R)-C^-R_2$)的环加成反应,这里的中心原子是 sp^2 杂化的氮原子。

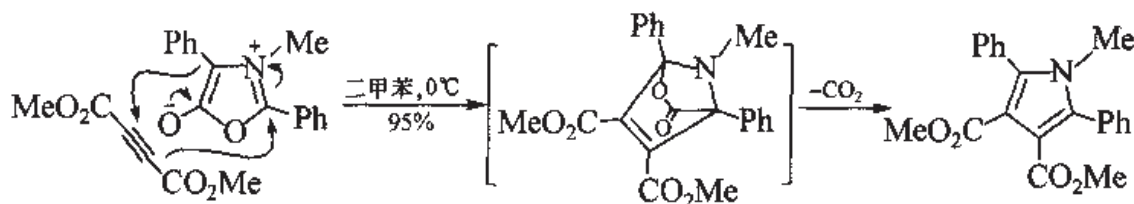


当然,偶极环加成只能得到五元环^[7]。如上所述,偶极试剂的加成反应能得到四氢、二氢或芳香族氧化杂环化合物。带有离去倾向基团的烯类偶极试剂,能得到与炔类偶极试剂相同的结果。

由于叠氮化合物有 1,3-偶极性,它与烯胺发生反应能消去胺,产生 1,2,3-三唑^[8]。

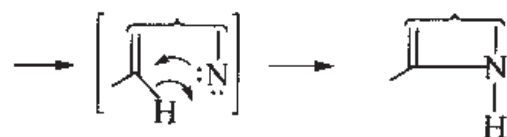


许多中介离子物质(见 1.6)其作用如 1,3-偶极,并且经过下例的反应消去一个小分子——二氧化碳,生成芳香族杂环化合物^[9]。

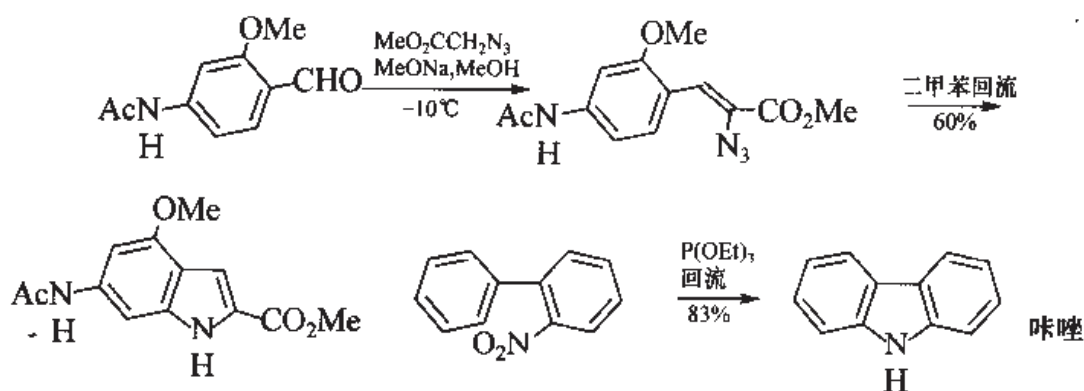


3.5 杂环化合物环合成中的氮宾^[10]

氮宾插入到 C—H 键中已成为五元及六元芳香族杂环化合物合成中的关键一步。这个反应过程可以用下式表示。(氮宾是一价的六电子的中性氮,通常可以通过叠氮化合物的热解或光解产生($\text{RN}_3 \rightarrow \text{RN} + \text{N}_2$),或通过硝基的脱氧而成。)

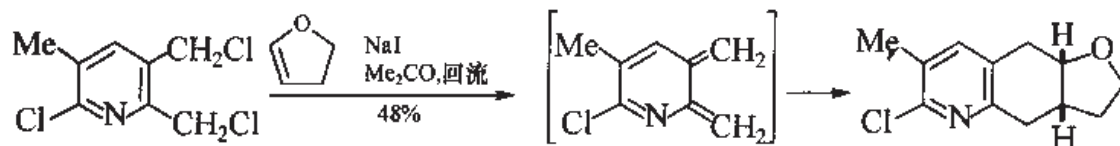


吲哚的制备^[11](辅酶中复杂的成分,见 6.16.2.4)和咪唑的制备^[12]可以说明这种方法的效用。



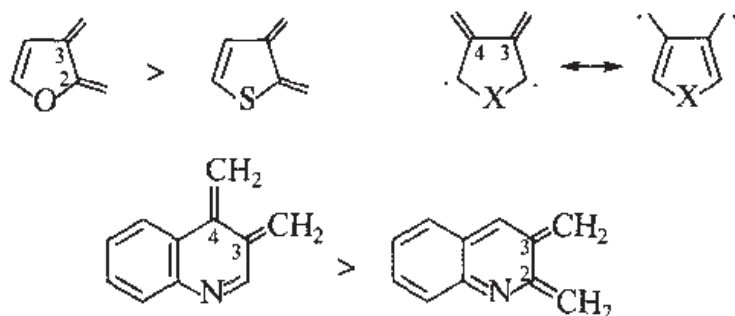
3.6 杂环化合物合成中的邻-二亚甲基喹啉^[13]

利用邻-二亚甲基喹啉的分子间的或分子内的反应,已经成为多环杂环化合物合成的一个重要的路线。这部分描述的是这类化合物合成提纯的最重要的方法和例子。从环的构建观点出发,最重要的反应是将邻-二亚甲基喹啉作为 Diels-Alder 环加成作用中的双烯体,从而得到一个完整的芳香环,如下式所示^[14]。光谱和其他物理性质的研究表明,不稳定的、易反应的邻-二亚甲基喹啉是不能单独存在的。因此,它常与二氧化硫加成贮存。



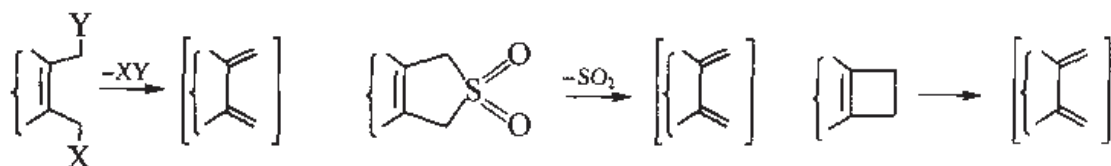
邻-二亚甲基喹啉形成的难易程度与其衍生的芳香族杂环化合物的稳定性及环碳上邻位双键的特征有关。它的稳定性可以通过噻吩-2,3-二甲基喹啉^[15]与

其相对应的呋喃类化合物相比^[16]——后者的稳定性比前者强——含有噻吩基团比含有呋喃的化合物更易失去芳香性(还可以通过反应重新获得芳香性)。

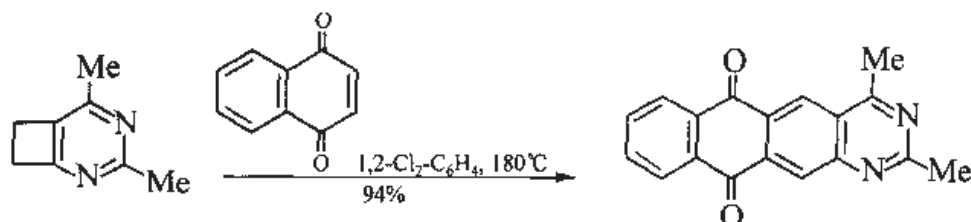


如果前体相邻的环碳有相当大的双键特征,邻-二亚甲基喹啉就会很容易产生。在五元杂环中,2,3-二甲基杂环比3,4-二甲基杂环更易产生,因为后者双基的共振结构比前者的能量更高。在双环六元体系中,例如喹啉^[17],生成3,4-二亚甲基喹啉却比2,3-二亚甲基喹啉容易,因为后者会产生使第二个环失去共振稳定作用的醌式结构。

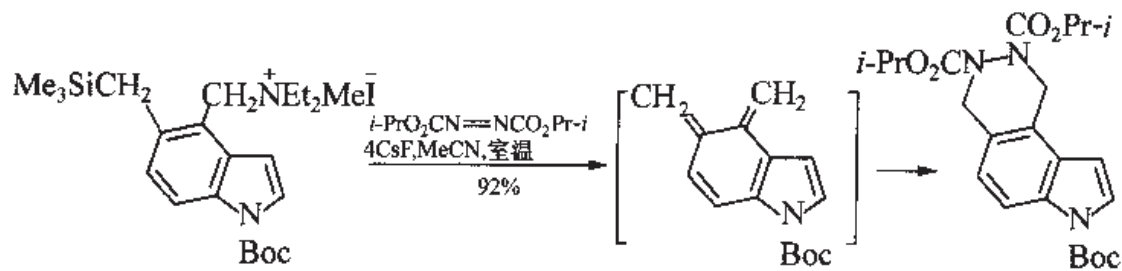
有三种用于生成邻-二亚甲基喹啉杂环化合物的方法:第一种是1,4-消去反应;第二种是2,5-二氢噻吩-S,S-二氧化物的脱去一个二氧化硫分子;第三种是环丁烯杂环电环化开环反应。具体见下图。



用环己烯类杂环合成无芳香杂环化合物是一种方便的合成方法(例见11.14.2.3)。最好的方法是仅仅用适当的温度加热来开环如下例所示,最初就是用过量的萘醌使其发生 Diels-Alder 反应而芳香化的^[18]。

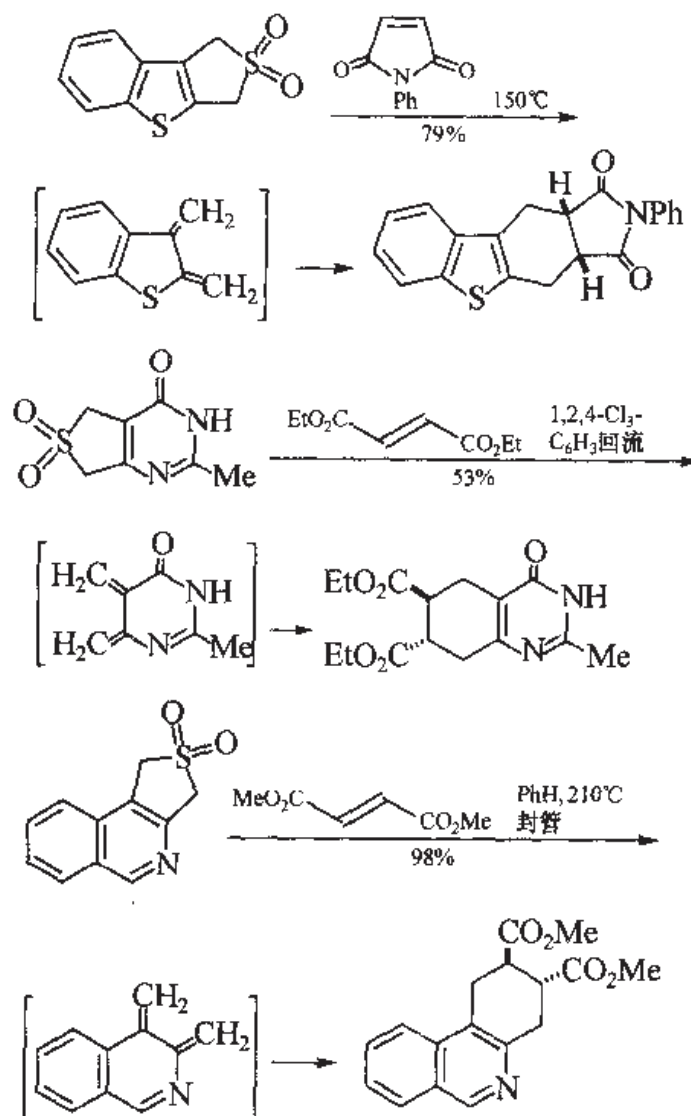


这里的1,4-消去反应是多种的,包括:1,2-双(溴甲基)杂环化合物在热的碘化钠作用^[19]下发生的消去,邻-(三甲基硅甲基)亚甲基杂烯醇盐^[20]或邻-(三甲基硅甲基)甲磺酰基杂烯醇在氟化物的作用下能发生消去^[21]反应,邻-(三正丁基锡甲基)杂烯醇的醋酸盐用 Lewis 酸酸化也能发生消去反应。



从杂环砷中脱去一个二氧化硫可能是产生邻-二亚甲基喹啉最普遍的方法,现在已经报道了很多的这种例子。砷一般是比较稳定的,并且可以通过很多方法来

合成。邻近磺基的质子的酸性可以使它在发生热解和 Diels-Alder 反应之前在碱催化下导入取代基,下面是三个脱去二氧化硫反应的例子^[24]。

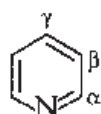


参考文献

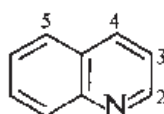
1. 'Synthesis of aromatic heterocycles', Gilchrist, T. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2849, and previous reviews in the series.
2. 'C-substitution of nitrogen heterocycles', Vorbrüggen, H. and Maas, M., *Heterocycles*, **1988**, 27, 2659 (discusses electrophilic and radical substitutions, lithiations and the use of N-oxides); 'Regioselective substitution in aromatic six-membered nitrogen heterocycles', Comins, D. L. and O'Connor, S., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 44, 199 (discusses electrophilic, nucleophilic, and radical substitution, and metallation).
3. 'The mechanisms of heterocyclic ring closures', Katritzky, A. R., Ostercamp, D. L., and Yousaf, T. I., *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5171.
4. These terms, introduced by Baldwin in his analysis of the facility of cyclising processes

- according to stereoelectronic considerations, are well described in: 'Stereoelectronic effects in organic chemistry', Deslongchamps, P., Pergamon Press, 1983.
5. 'Heteroannulations with *o*-aminoaldehydes', Caluwe, P., *Tetrahedron*, 1980, 36, 2359.
 6. 'Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis', Boger, D. R. and Weinreb, S. M., Academic Press, 1987.
 7. '1,3-Dipolar cycloaddition chemistry', Vols. 1 and 2, Ed. Padwa, A., Wiley-Interscience, 1984.
 8. Nomura, Y., Takeuchi, Y., Tomoda, S., and Ito, M. M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, 54, 261.
 9. Huisgen, R., Gotthardt, H., Bayer, H. O., and Schaefer, F. C., *Chem. Ber.*, 1970, 103, 2611; Potts, K. T. and McKeough, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 4268.
 10. 'Synthesis of heterocycles through nitrenes', Kametani, T., Ebetino, F. F., Yamanaka, T., and Nyu, Y., *Heterocycles*, 1974, 2, 209.
 11. MacKenzie, A. R., Moody, C. J., and Rees, C. W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1372.
 12. 'Recent advances in the chemistry of carbazoles', Joule, J. A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1984, 35, 84; 'Phosphite-reduction of aromatic nitro-compounds as a route to heterocycles', Cadogan, J. I. G., *Synthesis*, 1969, 11.
 13. 'Heterocyclic *ortho*-quinodimethanes', Collier, S. J. and Storr, R. C., *Prog. Heterocycl. Chem.*, 1998, 10, 25.
 14. Carly, P. R., Cappelle, S. L., Compennolle, F., and Hoornaert, G. J., *Tetrahedron*, 1996, 52, 11889.
 15. Munzel, N. and Schweig, A., *Chem. Ber.*, 1988, 121, 791.
 16. Trahanovsky, W. S., Cassady, T. J., and Woods, T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 6691.
 17. White, L. A., O'Neill, P. M., Park, B. K., and Storr, R. C., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 37, 5983.
 18. Herrera, A., Martinez, R., González, B., Illescas, B., Martin, N., and Seoane, C., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 4873.
 19. Mertzanos, G. E., Stephanidou-Stephanatou, J., Tsoleridis, C. A., and Alexandrou, N. E., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 4499; Alexandrou, N. E., Mertzanos, Stephanidou-Stephanatou, J., Tsoleridis, C. A., and Zachariou, P., *ibid.*, 1995, 36, 6777; G. E., Pindur, U., Gonzalez, E., and Mehrabani, F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 1861.
 20. Kinsman, A. C. and Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2453.
 21. Liu, G.-B., Mori, H., and Katsumura, S., *Chem. Commun.*, 1996, 2251.
 22. Leusink, F. R., ten Have, R., van der Berg, K. J. and van Leusen, A. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1401.
 23. Magnus, P., Gallagher, T., Brown, P., and Pappalardo, P., *Acc. Chem. Res.*, 1984, 17, 25.
 24. Ko, C.-W. and Chou, T., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 5315; Tomé, A. C., Cavaleiro, J. A. S., and Storr, R. C., *Tetrahedron*, 1996, 52, 1723; Chen, H.-C and Chou, T.-s., *Tetrahedron*, 1998, 54, 12609.

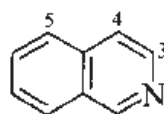
第 4 章 吡啶、喹啉和异喹啉的典型反应



吡啶

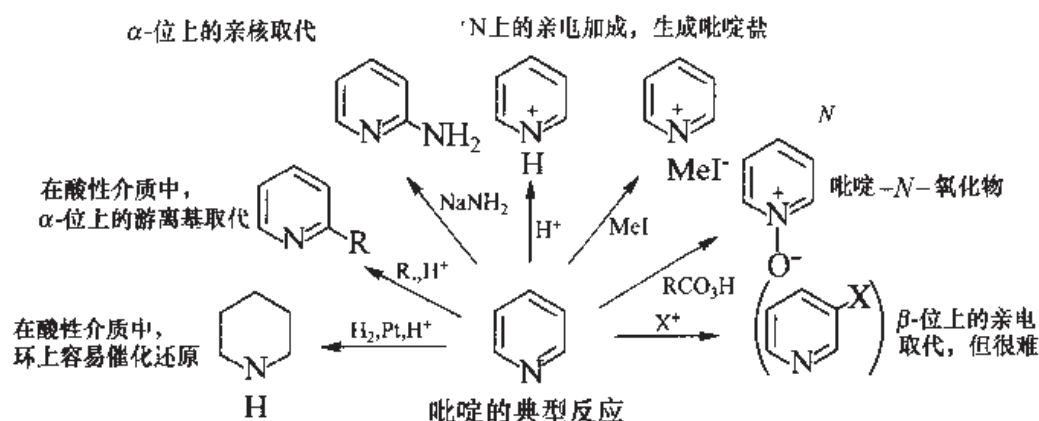


喹啉

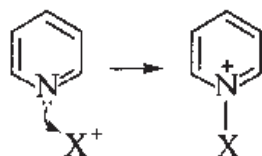


异喹啉

在详述本书中各章所涉及到的杂环化合物的化学性质之前,我们先简明扼要地讨论一下有关杂环化合物的反应类型、反应情况以及官能团的立体化学特性。本章中,主要讨论缺电子性的六元杂环化合物:吡啶及其苯并同系物——喹啉和异喹啉。如本书各章一样,这些反应都用尽量简洁的形式来表示。

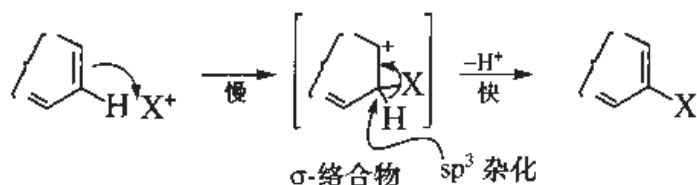


苯环中的 CH 单元被氮原子替换,会使其典型反应发生显著变化:吡啶比苯更难发生亲电取代反应,而更易发生亲核取代。然而,吡啶能发生一些简单的亲电加成,有时也能发生逆反应,有些则形成了独立的产物,即两种反应都包括了氮原子孤对电子对亲电试剂的给电子,从而形成“吡啶鎓”盐的过程,当然,这两种反应都不会在苯环上发生。吡啶孤对电子的给电子作用使其芳香六元环结构(与吡咯的比较,见第 12 章)的吡啶鎓盐仍具有芳香性,但其极化程度要比原来的吡啶强得多(见 1.2.3)。

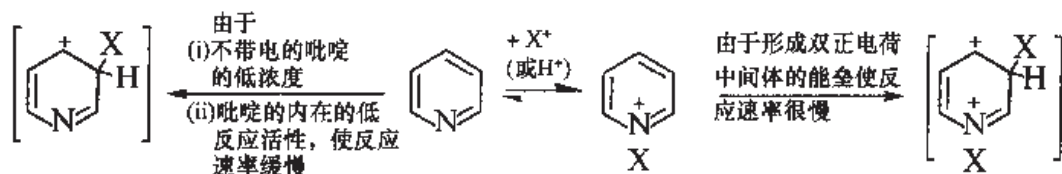


芳香化合物的亲电取代经过二步反应,即 X^+ 的加成和 H^+ 的消除,而加成反应通常是慢步骤(反应速率的决定性步骤)。通过分析反应中形成的 σ -络合物

(Wheland 中间体)过渡态的相对能量反映出的相对稳定性,能够定量地预测在环上不同位置发生取代反应的相对速率。

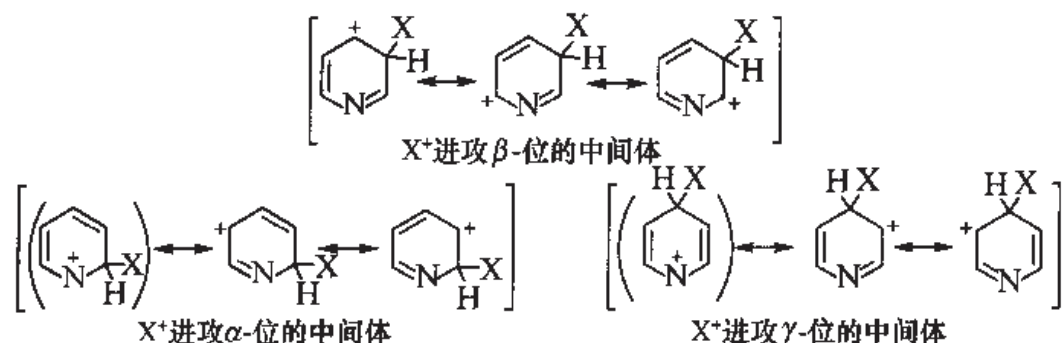


在简单吡啶的碳原子上发生亲电取代反应,要比在苯环碳原子上发生亲电取代反应困难得多,例如 Friedel-Crafts 酰基化反应就不可能发生。这有两个原因:



(1) 吡啶在含有亲电性的介质中立即就会转化成亲电试剂(或来自介质的质子,或 Lewis 酸),并与氮原子形成的吡啶阳离子。转化程度取决于亲电试剂(或质子)的性质和浓度以及吡啶的碱性,通常这种转化几乎是完全的。很显然,带有正电荷的吡啶阳离子要比不带电的杂环碳原子被亲电试剂进攻的容易程度低许多个数量级。因此,亲电试剂只有两种选择:或者向已经带正电荷的底物进攻,或者向浓度非常低的未带电荷的杂环分子——吡啶进攻。

(2) 任何情况下吡啶环上碳原子都是缺电子的,特别是 α -位和 γ -位,这对吡啶与亲电试剂形成 σ -络合物极为不利。减小不利因素影响的最好选择是进攻 β -位,因为在其形成的阳离子共振杂化体的过程中,不包括特别不利于反应的含有带正电荷氮原子的六元环(α -和 γ -中间体,见方括号内)。这与我们观察到的苯和亲电试剂反应生成中间体的一种情况——硝基苯的间位选择性是一致的。

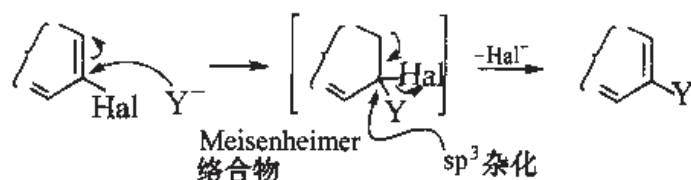


取代基影响亲电试剂的进攻,正如对苯环的影响一样。强吸电子取代基使吡啶变得惰性更强,而活化基团——氨基和羟基,甚至烷基都利于取代反应发生,即使是反应过程中有 N -氧化物中间体产生的质子化杂环化合物也如此。在较大浓

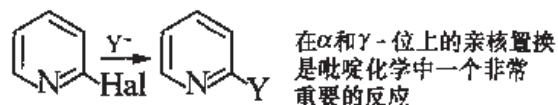
度的非质子化吡啶存在时,弱碱性及弱去活化作用的卤素取代基也能使取代反应不同程度地发生。

吡啶环和苯环一样,能抵抗对环的氧化反应。在酸性溶液中,杂环体系则易发生催化还原反应。与此相似, N -烷基和 N -芳基吡啶盐在催化剂存在下易被氢还原,也能被亲核性化学还原剂还原。

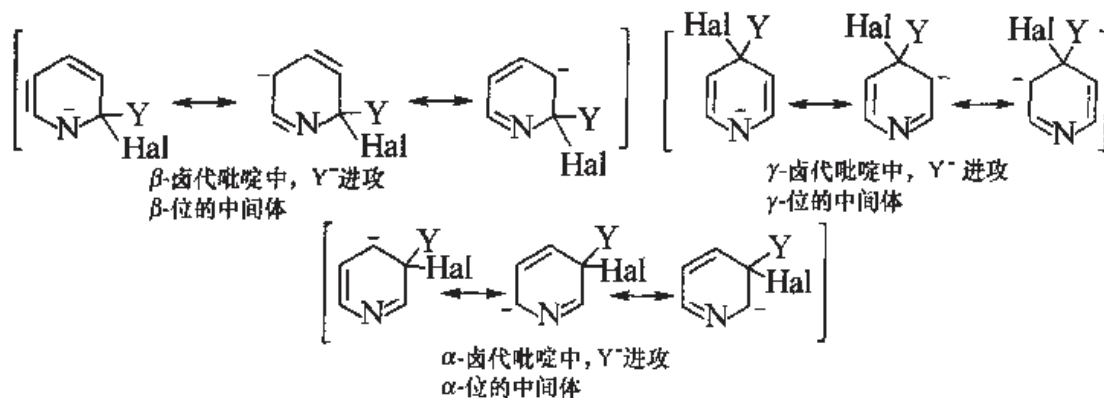
芳香化合物的亲核取代反应也是经过加成(Y^-)和消除(带负电荷的实体粒子,最常见的是 Hal^-)两个步骤,前者通常是速率决定步骤。在环上不同位置发生取代反应的速率,能够根据它们的中间体相对稳定性(负电荷的离域程度)反映出的过渡态的相对能量分析所形成的负电荷的中间体(Meisenheimer 络合物)的结构来估计。因为电荷向硝基的离域作用使阴离子络合物稳定,2-和4-卤代硝基苯就能发生这种反应。



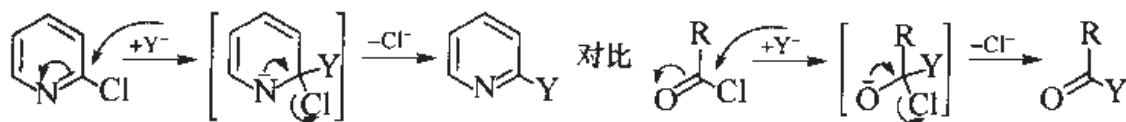
吡啶中的 α -和 γ -碳原子的缺电子特性使得亲核置换反应,特别是卤代物(或其他易离去基团)的亲核置换成为吡啶化学性质中非常重要的反应。



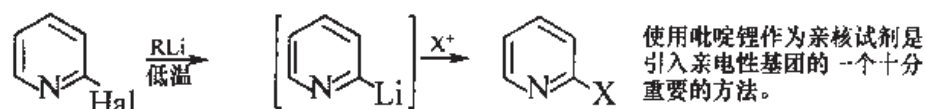
这类取代反应遵从2-和4-卤代硝基苯的卤素被置换的同样的反应途径,即亲核试剂先加成,然后卤素离去。按照苯型化合物的情形类推,由于(i) α -和 γ -碳原子缺电子,而卤素取代基又增加了缺电子性,(ii)中间体中杂原子容纳负电荷的能力而使得这种加成反应变得容易。另外,对三种可能生成的中间体比较,很显然就可以清楚在 β -位的进攻是不可能发生的,因此 β -位的亲核取代反应非常慢,以至于从实际效果看,根本就不能发生。



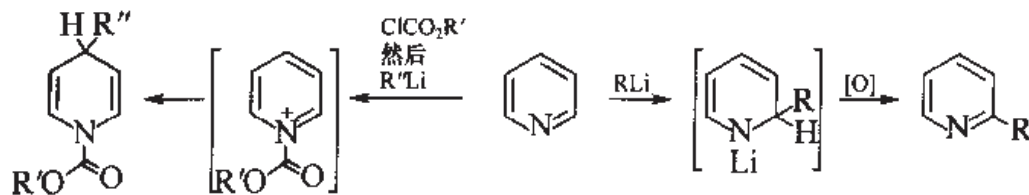
对比 α -和 β -卤代吡啶与 β -卤素- α, β -不饱和酮的反应活性是很有用处的, 两者都容易与亲核试剂相互作用, 也是按照加成/消除的模式, 其结果使卤素被亲核试剂完全置换。



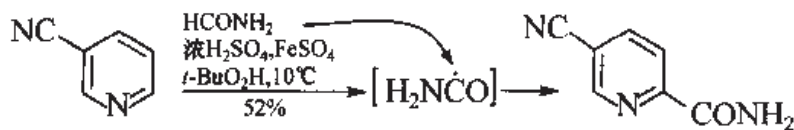
金属化芳香族化合物的应用已经成为向芳环引入取代基, 特别是碳取代基, 以及随之与亲电试剂反应的极其重要的方法。根据上面的讨论, 吡啶环上任意位置上的碘原子和溴原子在低温、没有亲核置换或加成反应的情况下, 能与吡啶锂发生交换反应。



吡啶的 α -位和 γ -位没有卤原子时反应活性差, 当然也就没有合适的取代基作为阴离子离去基团以完成亲核取代反应。虽然亲核加成反应可以发生, 但生成的二氢吡啶加成物需要用一种氧化剂以除去“氢化物”、完成整个取代反应。当与氨基或有机金属试剂发生此类反应时, 对 α -位是有选择性的。这可能是因为亲核试剂是通过一个包括了环上氮原子与带有金属阳离子的反应物相互作用的络合物而传递的。有机金属化合物或氢化物试剂对酰基吡啶鎓盐 N^+ 的加成反应非常有用, 其产物二氢吡啶很稳定, 因为这个氮原子是酰胺基氮, 常用于脲烷的合成。

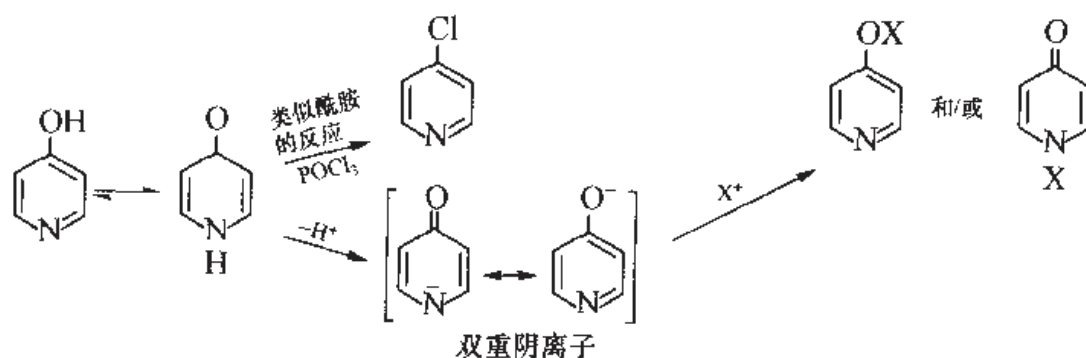


在酸性溶液中吡啶的游离基取代反应现在是一种有用的制备方法。对有效的反应而言, 这些基团必须是“亲核”的, 如 CH_2OH 、 R 、 $RC'O$ 。酰胺化反应是一实例。

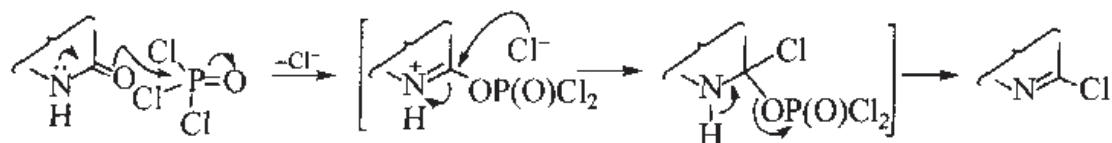


在 α -位或 γ -位带有氧原子的吡啶存在着具有羰基的互变异构体——吡啶

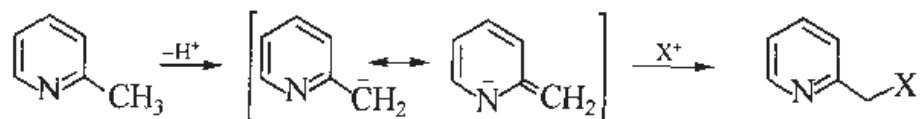
酮。它们和酚之间的反应中具有值得注意的二重性：吡啶酮对亲电取代反应是很活泼的，进攻发生在氧的邻位和对位，容易失去 N-氢原子生成阴离子，他们在结构和反应活性方面与酚盐相似，在杂环化合物中这种阴离子能在氧原子或氮原子上反应，这取决于反应条件。



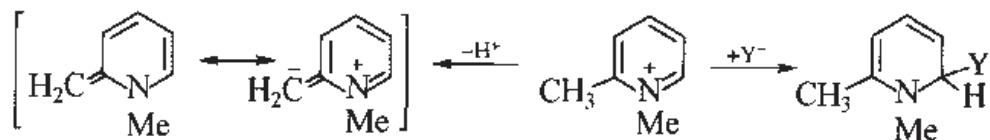
在与卤化磷和卤化硫的反应中，吡啶酮与酚不同，这里发生了氧取代基转化为卤素取代物。吡啶酮以类似于酰胺化物的方式反应，无机试剂首先作用于“类似酰胺化物”的氧上。



在烷基吡啶的反应中再次表明了吡啶 α -和 γ -位的特性：在这些位置的烷基上的质子具有特殊的酸性，因为形成的“烯胺”负离子是离域的。其形成侧链阴离子的能力为处理 α -和 γ -侧链提供了一种巧妙的极其有用的方法。

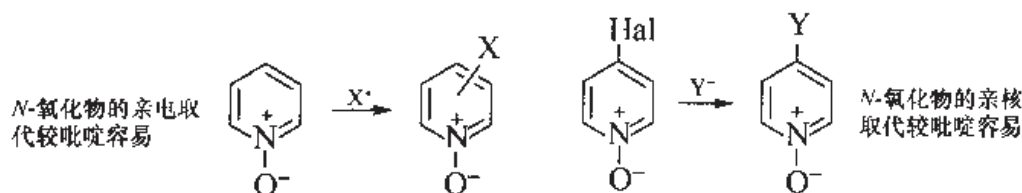


吡啶鎓盐显示出上面已经讨论过的那些性质，极而言之：他们对亲电取代反应有很强的抵制作用，但却极易发生亲核取代。吡啶鎓盐 α -和 γ -侧链烷基上的氢原子比未带电荷的烷基吡啶有更强的酸性。

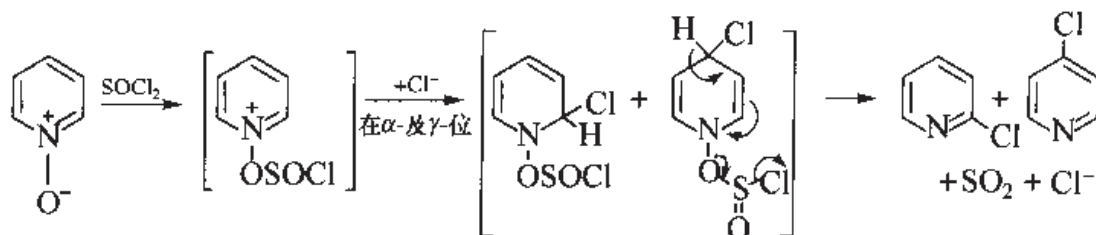


吡啶 N-氧化物是吡啶系列杂环化合物中最重要最有用的一类化合物，很显然，在苯系化合物中没有与其对应的化合物。吡啶 N-氧化物衍生物的结构让它们容易发生亲电取代反应，在首先碰到亲核试剂时更易与亲核试剂反应。一方面，

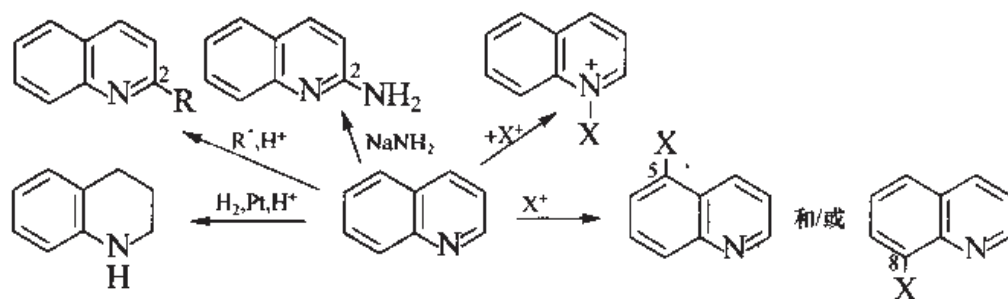
带负电荷的氧原子能释放电子,使亲电进攻生成的中间体稳定化;另一方面,带正电荷的环上氮原子能够促进亲核加成。



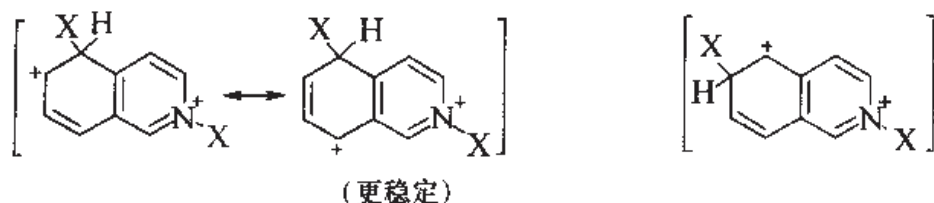
有许多很有用的方法,使 N -氧化物能引入取代基,通常主要是在 α 位,同时除去含氧基团。例如,与亚硫酸酐氯的反应。



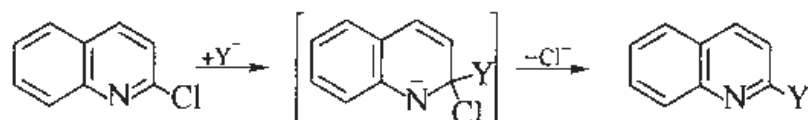
喹啉和异喹啉是苯环与吡啶环耦合的两种可能结构,它提供了一个芳环与另一个芳环发生耦合反应的实例。显然,苯环影响着吡啶的反应活性,反之亦然,吡啶环也影响着苯环的反应活性,这种情况亦应与萘进行比较。在萘的 α -位易发生亲电取代这种位置选择性与喹啉、异喹啉的 5-位和 8-位易发生取代一致。应注意这类取代反应通常包括了对氮原子亲电加成(一般是质子化)产物的进攻,这种加成物使亲电试剂对杂环的进攻产生不利影响。



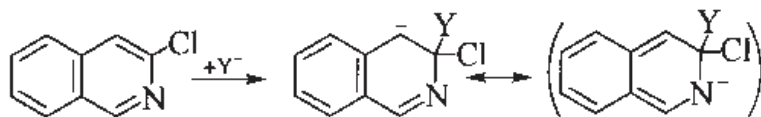
正如对萘的亲电取代反应的研究所表明的,亲电试剂进攻的位置选择性容易通过比较可能的反应中间体加以解释:对 C-5/8 的进攻使得电荷离域而不破坏吡啶鎓离子环的芳香性共振,而对 C-6/7 的进攻则必定破坏为使电荷离域形成的共振。



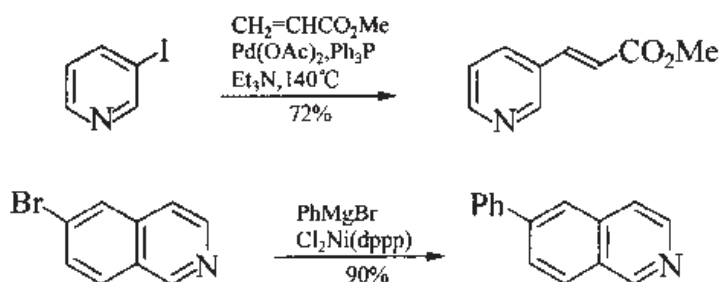
因此,喹啉和异喹啉中的苯环对亲电试剂有较强的反应活性,这与吡啶环对亲核试剂有较强的反应活性正好相反,特别是氮原子的 α 和 γ 位要比吡啶活泼得多。这个推论与反应中间体的结构所证实的完全一致,芳香性的苯环在反应中没有发生变化。因为双芳环的共振稳定作用远小于苯或吡啶共振作用的二倍,所以在双环体系形成反应中间体过程中损失的共振稳定作用要比吡啶形成中间体加成过程的损失小得多。与此相似,因为在形成 σ 络合物过程中共振能的损失较小,萘的亲电取代反应速率要大于苯。



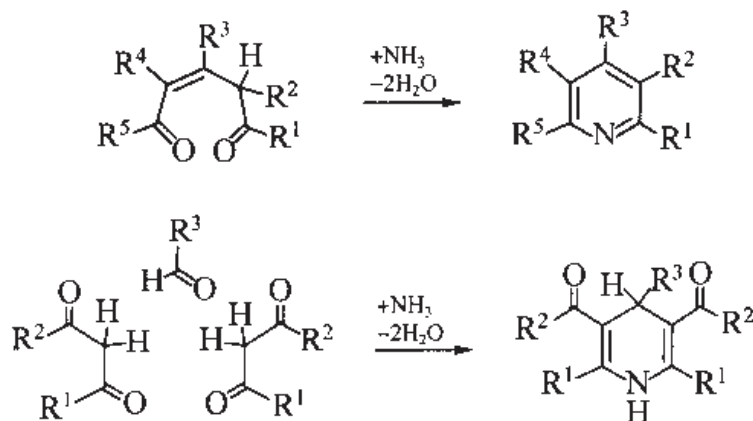
这种典型化学反应中的重要差别适用于异喹啉的 3-位,其特殊的反应活性正如前文讨论过的吡啶氮的 α -位一样,也适用于异喹啉的 1-位,而不适用于 C-3。例如,在亲核置换反应中,3-卤-异喹啉的反应中间体不能实现氮原子对负电荷的离域作用,除非苯环的芳香性被破坏。因此,这种中间体的稳定性明显下降,其反应活性大大降低。



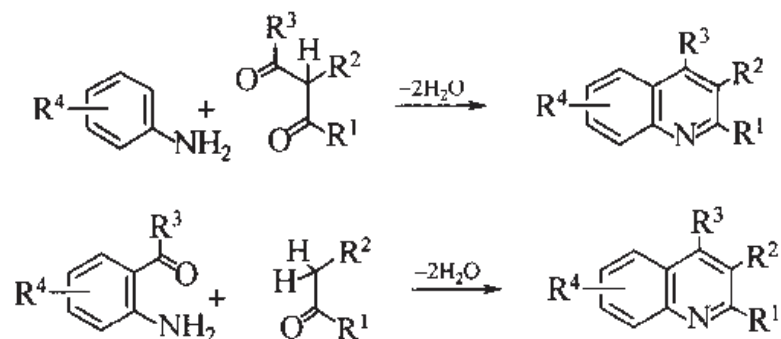
在吡啶和异喹啉环所有位置上的卤原子都能用金属催化——常用 $\text{Pd}(0)$ ——而发生置换反应(详见 2.7 的讨论)。在相反情况下,使用吡啶基/喹啉基/异喹啉基金属(常用锡)试剂,能实现与烯类(Heck 反应)、炔类、链烯基或芳基锡、硼试剂的偶联反应。这个方法很有用,可实现与链烯基化合物的一步转化,甚至根本不需要去尝试多步反应,如下面的两例。



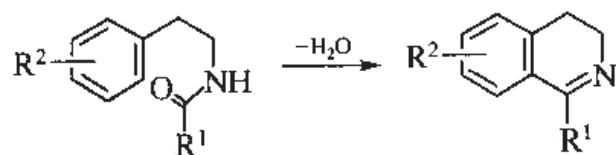
有很多方法可用于吡啶的环合成:最常用的方法是合成一个 1,5-二羰基化合物,而且要有另外的不饱和度,可使它与氨反应,在两个羰基上加成,脱水生成吡啶。1,4-二氢吡啶可由醛与 2 摩尔的 1,3-二酮(或 1,3 酮酯等)和氨反应得到,它很容易发生脱氢反应而生成全芳香体系;羟醛经 Micheal 反应再和氨加成,最终生成吡啶杂环。



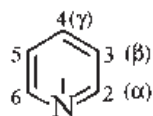
几乎所有的喹啉合成都用芳胺为起始原料,通常如下:在酸催化下与1,3-二酮作用,包括胺的氮原子加成至一个羰基上,再亲电取代关环,形成芳香环。另一个更常用的方法是用一个邻氨基芳醛(或酮)与一个含有亚甲基的酮进行羟醛缩合反应。



2-(芳基)乙胺的酰胺应用磷酰氯类试剂能进行关环反应,生成3,4-二氢异喹啉(它容易脱氢形成芳香体系);这个关环步骤是芳环上的分子内亲电取代反应。



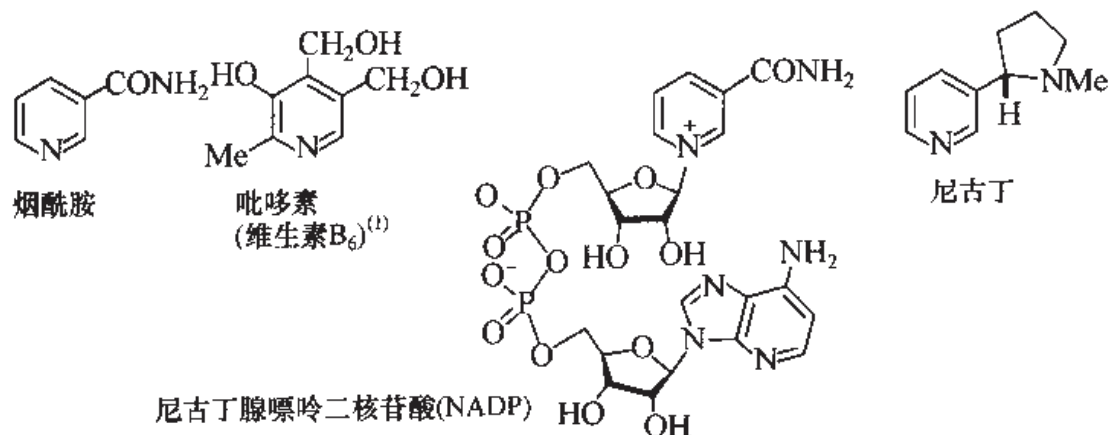
第5章 吡啶的反应和合成



吡啶

吡啶及其简单的衍生物是相对不活泼的稳定的液体,对某些人来说具有令人不愉快的强烈的气味。它们大多被用作溶剂和碱,尤其是吡啶本身,常用于 *N*-和 *O*-甲苯磺酰化和酰基化反应。吡啶和甲基吡啶是完全溶于水的。

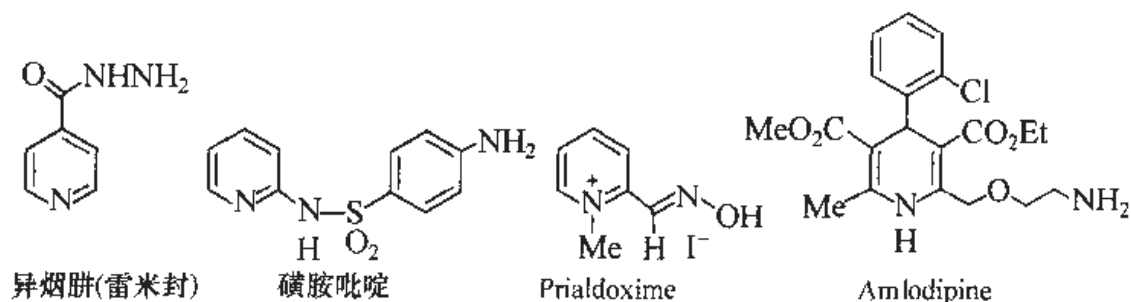
象吡咯一样,吡啶最早是从骨头的热解产物中分离出来的:Pyridine 这个名字是由希腊语 *pyr* 这个前缀和 *idine* 这个后缀构成的。在很长时间里 *idine* 被用于所有芳香性的碱——乙氧基苯胺、甲苯胺等等。吡啶及其简单的烷基衍生物在很长时间里是从煤焦油中分离出来,且在煤焦油中存量较大。近年来,这种来源被合成方法所代替,例如,吡啶自身商业规模的 60%~70% 都来自于丁烯醛、甲醛、蒸汽、空气和氨在硅—铝催化剂的作用下的气相高温反应。制造烷基吡啶涉及钴催化的乙炔与腈的反应。



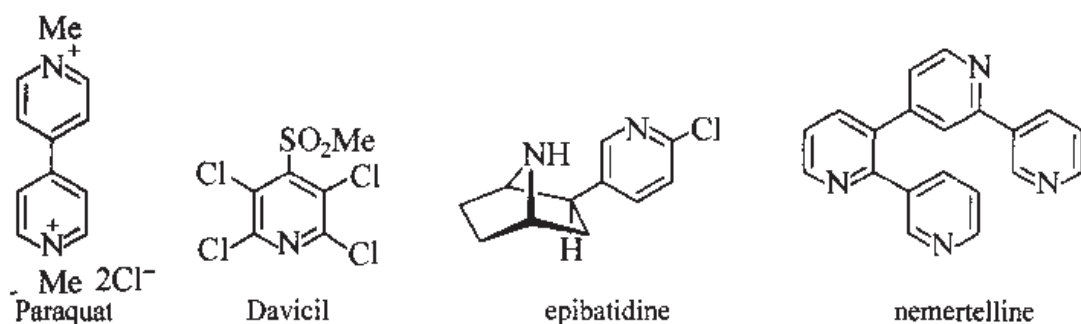
吡啶环在一些生物过程中起着重要作用,最值得关注的是存在于氧化还原辅酶中的尼古丁腺嘌呤二核苷酸(NADP)。这些生物合成过程需要维生素烟酰胺(或者相应的酸)。吡哆素(维生素 B_6)作为氨基转移酶的辅酶起着重要的作用。尼古丁

(1) 按 IUPAC 标准,吡哆素(Pyridoxine)是类称,泛指 V_B ,该分子式为吡哆醇(Pyridoxiol),是吡哆类化合物的一种。——译者注

是烟草中的主要活性化合物,是高毒性的生物碱,也是已知最使人成瘾的药物^[1]。



许多合成的吡啶衍生物由于作为医疗制剂而很重要,例如,异烟肼(雷米封)是主要的抗结核药剂,磺胺吡啶是抗细菌的磺酰胺类药剂,Prialdoxime 是有机磷酸盐中毒的解毒剂,Amlodipine 是几种抗高血压药剂 1,4-二氢吡啶之一。一些除草剂(Paraquat)^[2]和杀菌剂(Davicol)也是吡啶的衍生物。Nemertelline (其合成参见 5.15.2.4)是来源于海洋蠕虫的神经毒素;epibatidine 是从南美洲的青蛙中提取出来的,表现出了作为止痛药剂的前景(其合成方法参见 13.18.3.6)。



5.1 与亲电试剂的反应

5.1.1 与氮的加成反应

在此类反应中所形成的键涉及使用环上氮原子的孤对电子,诸如质子化和季胺化,吡啶的表现正象脂肪族叔胺或芳胺。当吡啶作为碱或亲核试剂反应时就生成吡啶盐阳离子,它仍然保留了芳香体系,氮原子获得了形式上的正电荷。

5.1.1.1 氮的质子化反应

吡啶与大多数质子酸反应形成的结晶通常是具有吸湿性的盐。吡啶自身在水中的 pK_a 是 5.2,是比饱和的脂肪族叔胺弱的碱,后者的 pK_a 大多在 9 至 11 之间。由于在气相中吡啶对质子的亲和力与脂肪族胺相似,因此所观测到的溶液的数值反映了脂肪族胺阳离子的强溶剂化作用^[3]。这种差别依次又与吡啶盐离域化的电

荷和溶剂化程度较低而获得的稳定性有关。

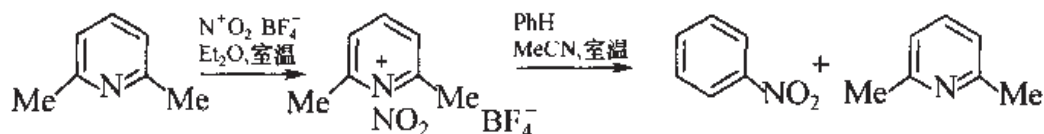
供电子基团通常使碱性强度增加;2-甲基(pK_a 5.97),3-甲基(5.68)和4-甲基吡啶(6.02)的 pK_a 值即能够说明这一点。带有能与吡啶环相互共振或更强的诱导基团使吡啶的碱性不同,如2-甲氧基吡啶(3.3)的碱性较弱,但4-甲氧基吡啶(6.6)的碱性比吡啶强;当电负性大的氧原子更接近氮原子时,即在C-2上,氧的吸电子的诱导效应更强。

2-和6-上大的取代基阻碍质子化形式的溶剂化作用;2,6-二叔丁基吡啶的 pK_a 值比吡啶小一个数量级,碱性比吡啶弱,2,6-二(三异丙基硅基)吡啶甚至在6N的盐酸中都不溶解^[4]。

5.1.1.2 氮上的硝化反应(参见5.1.2.2)

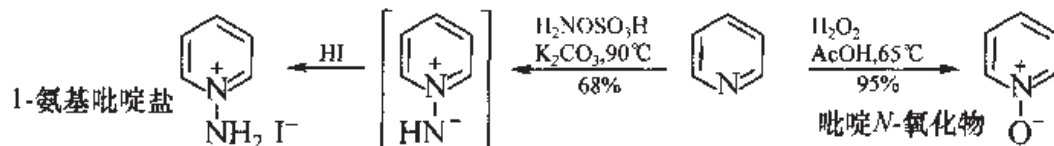
吡啶与硝鎓盐易于发生反应,例如与四氟硼酸硝鎓盐^[5]。质子型硝化试剂,如硝酸,在此反应过程中全部生成N-质子化产物。

1-硝基-2,6-二甲基四氟硼酸吡啶盐是几个N-硝基吡啶盐之一,此盐可作为非酸性硝化试剂的良好反应物,且具有位置选择性。2,6-二取代物因其立体效应阻碍硝基和环之间的共振交盖,因此也就增加了硝鎓离子给体的反应活性,然而,这种对芳香反应底物反应活性的有益作用与阻碍作用之间的平衡可以解释在2,6-二卤代衍生物中硝基迁移反应性能较差的现象^[6]。



5.1.1.3 氮的氨基化反应

用O-硫酸羟胺可在伯氮上引入氨基^[7]。

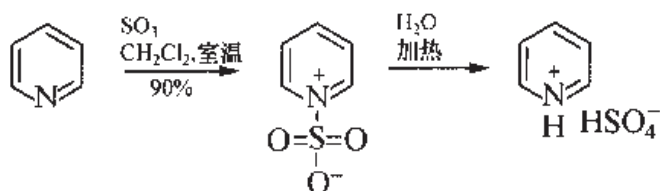


5.1.1.4 氮的氧化反应

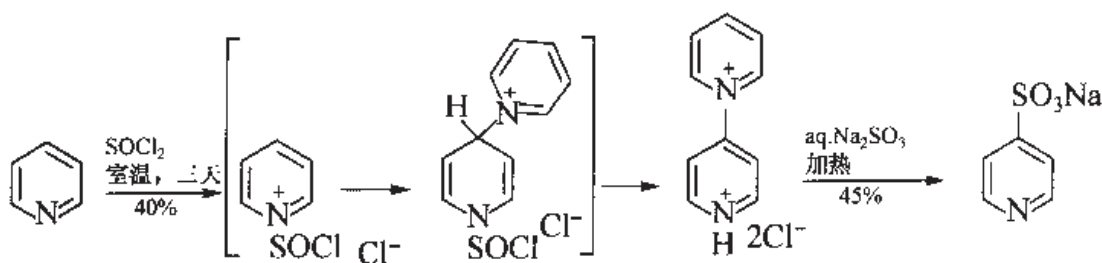
与其他的叔胺一样,吡啶易于与过氧酸反应生成N-氧化物,该化合物具有很多的反应性能(见5.14)。

5.1.1.5 氮的磺化反应

吡啶与三氧化硫的反应具有商业价值^[8],生成结晶性的吡啶-1-磺酸盐两性离子,通常被称为吡啶三氧化硫络合物。此络合物在热水中水解生成硫酸及吡啶(与氢氧化物的反应见 5.13.4),常作为温和的磺化试剂(例见 13.1.3 和 15.1.3),也可作为二甲基亚砷在 Moffat 氧化反应中的活化剂。

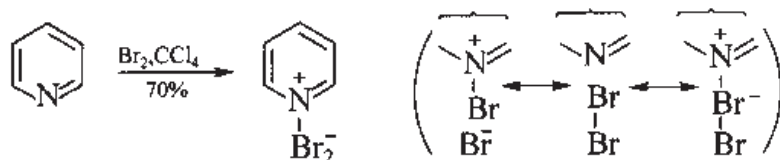


当吡啶与亚硫酸酐反应时,就生成在合成上有价值的二氯盐,例如,它可转变为吡啶-4-磺酸。这个反应被认为是由硫首先进攻氮原子,随后第二个吡啶在 C-4 进行亲核加成(参见 5.13.3)^[9]。



5.1.1.6 氮的卤化反应

吡啶易于和卤素或卤间化合物反应生成结晶性的化合物^[10],当溶解在四氯化碳中时,以未解离的形式存在。其结构最好用与三卤⁽²⁾化物阴离子有关的共振杂化体来表示。三氟甲基磺酸-1-氟代吡啶盐可以作为亲电性的氟化试剂^[11]。



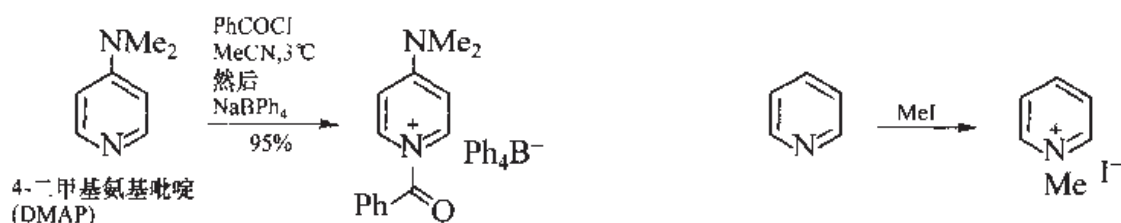
这类盐与三溴吡啶盐是有区别的,后者是由吡啶的氢溴化物与溴反应得到的,它不含有 N-卤键,但却存在三卤化负离子。稳定的、结晶性的、具有商业价值的盐可被用于作为分子溴的来源,特别是在需要精确知道所需的量,而且量比较小时。

(2) 原文如此,似应为二卤化物。——译者注



5.1.1.7 氮的酰基化反应

酰卤及芳磺酰卤可迅速地与吡啶在溶液中反应生成1-酰基和1-芳磺基吡啶盐。在某些情况下,这些盐甚至可作为结晶的固体分离出来^[12]。在这些盐的溶液中,吡啶通常过量,可被用于由醇制备酯和磺酸酯以及由胺制备酰胺和磺酰胺。4-二甲基氨基吡啶(DMAP)^[13]以相似的方式被广泛地用于(以催化剂量)活化酸酐。由DMAP和氯甲酸叔丁酯所得到的盐,室温下甚至在水溶液中也是稳定的^[14]。

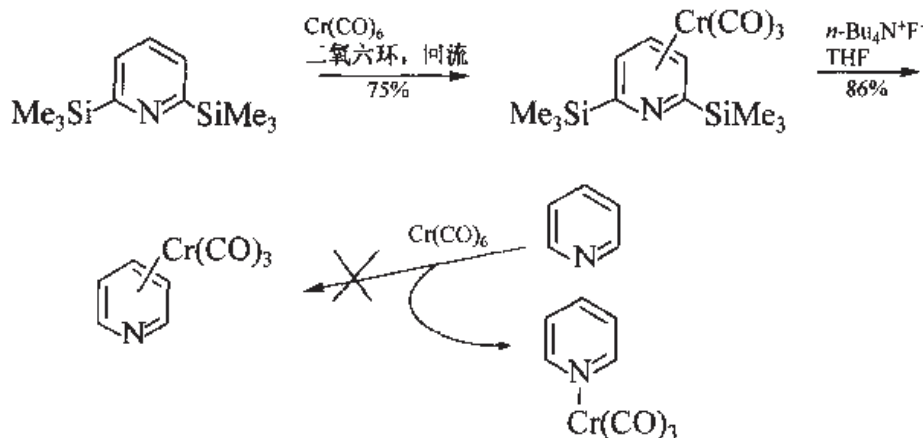


5.1.1.8 氮的烷基化反应

卤代烷或硫酸酯易于与吡啶反应生成吡啶盐。与脂肪族叔胺相似,由于增加了氮原子周围或连有卤原子的碳周围的取代,将会引起竞争性的消去反应,生成烯烃和N-吡啶盐,因此,2,4,6-三甲基吡啶作为碱用于脱卤化氢反应。

5.1.1.9 与金属的反应

在金属离子存在下,吡啶通常是通过氮上的孤对电子与金属离子络合。对于简单的吡啶,这意味着没有像苯-羰基络合物那样生成了 π -络合物。然而,如果氮上的孤对电子被阻碍,那么可形成 η^6 -络合物^[15]。



5.1.2 碳上的取代反应

在大多数情况下,吡啶的亲电取代反应活性比相应的苯要差一些。其主要原因是亲电试剂或者是反应介质中的质子优先加到吡啶的氮原子上,生成吡啶阳离子,它对于亲电试剂的进一步进攻具有很大的阻力。但是当碳上的亲电取代反应发生时,反应包括不易于被进攻的吡啶阳离子,或者进攻相对较活泼但平衡浓度很低的未带电荷的游离吡啶碱。

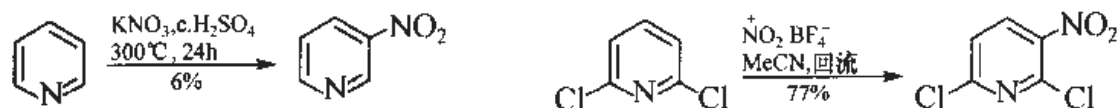
有些亲电取代反应根本就不能发生——Friedel-Crafts 烷基化和酰基化反应就是其中的例子,这和硝基苯的情形类似。温和的试剂,如 Mannich 试剂、重氮盐离子和亚硝酸,常需要将苯活化才能成功地进行反应,它们也不与吡啶反应。

5.1.2.1 质子交换

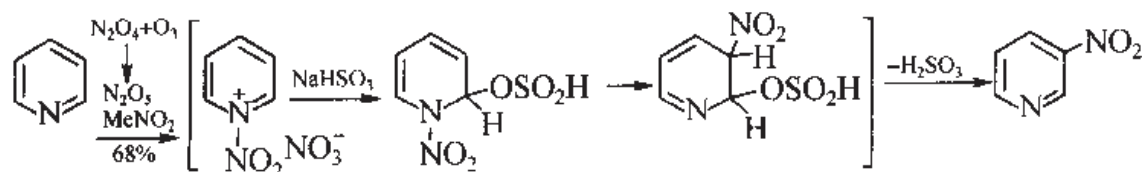
通过亲电加成过程的 H-D 交换,例如在苯上的交换,对于吡啶就不能发生。在 $\text{DCl-D}_2\text{O}$ 或甚至在水中于 200°C 时,特殊的反应机理可选择性地发生在两个 α -位上,其主要的物种是由 1H-吡啶盐阳离子 2-/6-位的去质子化所生成的内盐(参见 5.12)^[16]。

5.1.2.2 硝化反应

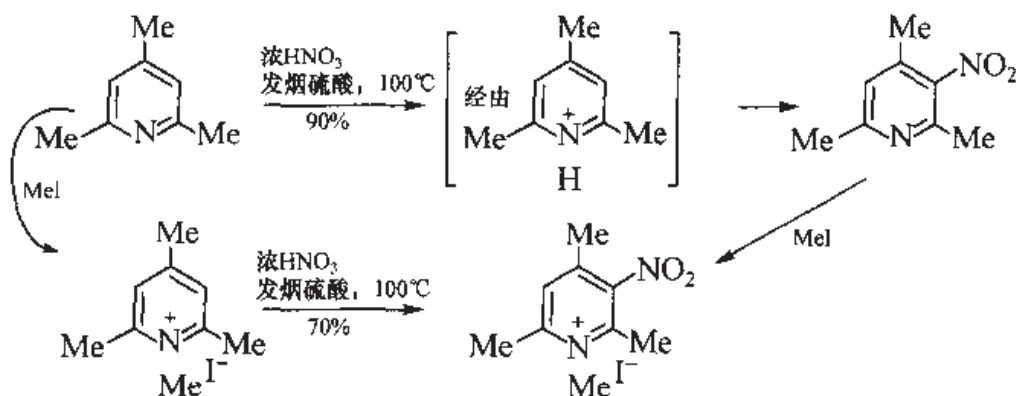
吡啶本身可转化为 3-硝基吡啶,但甚至在强烈的条件下也难以直接硝化^[17],环上甲基的结合足以促使亲电取代反应发生,使硝化与侧链氧化发生竞争^[18]。立体效应或/和诱导效应的阻碍使得与四氟化硼硝基离子发生 C-的取代反应,例如 2,6-二氯吡啶的硝化^[6]。



3-硝基吡啶以及其取代衍生物可通过吡啶与五氧化二氮按如下的反应制备。首先生成 N-硝基吡啶的硝酸盐,然后与亲核试剂二氧化硫发生加成反应,生成 1,2-二氢吡啶,二氧化硫或亚硫酸作为溶剂或助溶剂。通过[1,5]- σ 迁移,以及随后的消除亲核试剂恢复芳香体系,硝基转移到 3 或 5-位上^[19]。

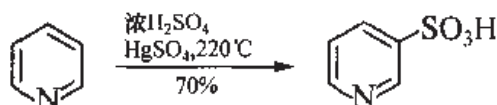


2,4,6-三甲基吡啶(collidine)及其季盐在相同的条件下以类似的速度硝化,这表明前者是通过N-质子化的盐进行反应的^[20]。

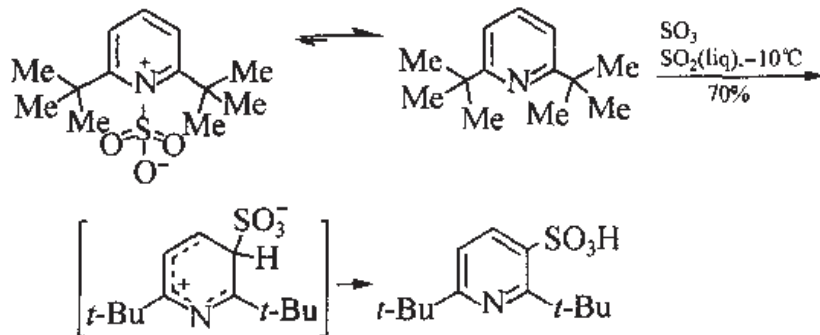


5.1.2.3 磺化反应

吡啶不易于用浓硫酸或发烟硫酸进行磺化,仅在 320°C 的温度下延长反应时间才能生成少量的 3-吡啶磺酸。然而在催化剂量的硫酸汞存在下,其磺化反应可在较低温度下顺利进行。催化作用的机理尚不清楚,一种可能性是在第一步中发生了C-汞化(参见 5.1.2.5)^[21]。

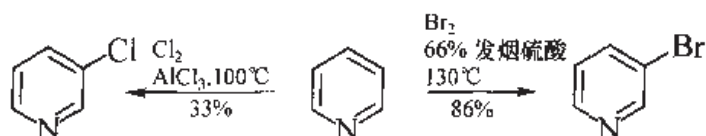


2,6-二叔丁基吡啶的C-磺化^[22]对于吡啶环的内在反应性具有很好的说明,因为在这种情况下,庞大的烷基足以阻碍三氧化硫与环上氮原子的接触加成,因而三氧化硫“正常地”对碳进行亲电取代生成中间体。其反应速度与硝基苯的磺化反应相似。反应的最大转化率为50%,因为进攻碳原子时生成的质子会质子化氮原子,消耗掉一半的起始原料。



5.1.2.4 卤代反应

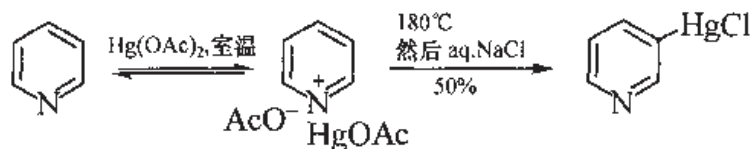
在发烟硫酸中吡啶与溴作用可得到收率良好的 3-溴吡啶^[23]。因为在 95% 的硫酸中吡啶不发生溴化反应,所以可以认为此反应过程是先生成了活性物种吡啶-1-磺酸。在 200℃ 或在三氯化铝存在下 100℃ 氯代可生成 3-氯吡啶^[24]。



在氯化 Pd(II) 的存在下, 2-溴和 2-氯吡啶可以通过吡啶与相应的卤素在 0~5℃ 反应而有效地制得^[25]。

5.1.2.5 酰氧汞化反应

吡啶和醋酸汞在室温下反应所生成的盐在 180℃ 温度下加热可重排成 3-乙酰氧汞吡啶^[26]。此过程存在相对较弱的亲电试剂对碳的进攻,与硫酸汞催化磺化反应所描述的一样,可能涉及对平衡中游离吡啶的进攻。

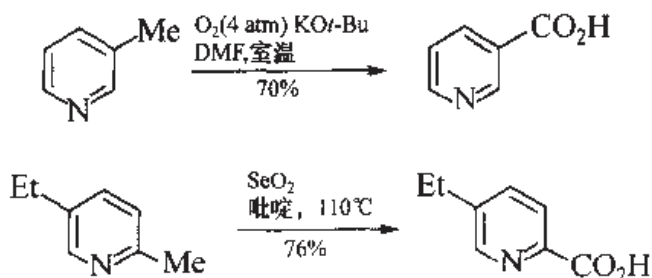


5.1.2.6 对活化氮及含氧取代基吡啶的取代反应

参见 5.10.2.1 和 5.10.3.1

5.2 与氧化剂的反应

吡啶环通常对氧化剂呈惰性,氧化反应需要强烈的条件。吡啶自身在中性高锰酸钾溶液中的反应与苯的反应活性相似(封管, 100℃),生成二氧化碳。在酸性溶液中吡啶在氧化反应中惰性更强,但在碱性介质中比苯易于被氧化。

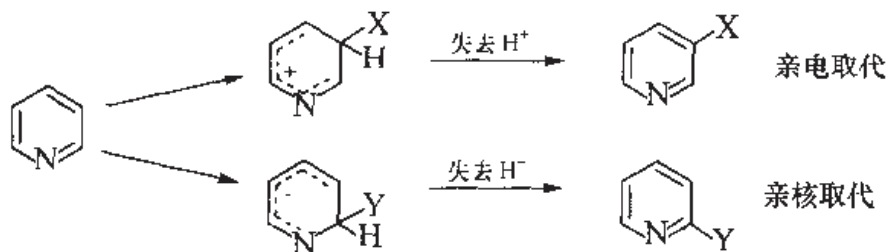


在大多数情况下,吡啶环上的取代基可被氧化。烷基吡啶用不同的氧化剂都可被氧化为吡啶羧酸^[27]。也可以有选择性的反应: α -和 γ -取代基可被二氧化硒氧化,其氧化产物停留在醛的阶段^[28]。

5.3 与亲核试剂的反应

正如亲电取代反应是苯和富电子的杂环化合物(吡咯、呋喃等)的特征反应那样,与亲核试剂的反应是吡啶的特征反应。

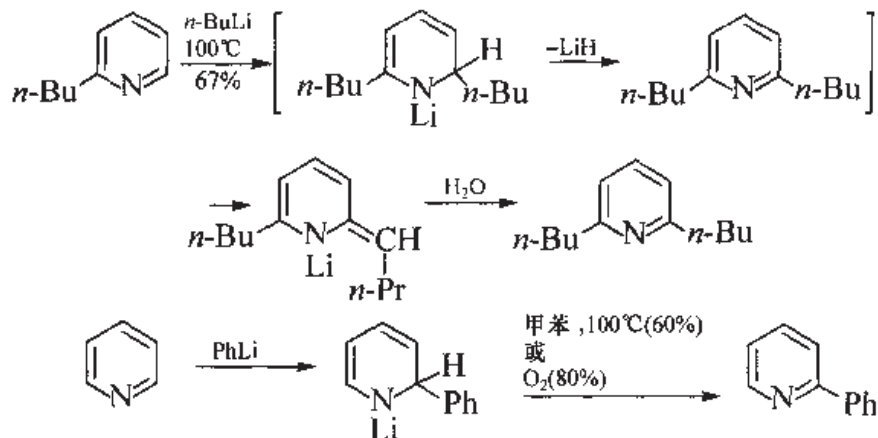
理解氢的亲核取代与亲电取代的方式有很重要的不同是很必要的:亲电取代的最后一步是失去质子,是一个容易的过程,而亲核取代的最后一步是氢负离子的转移,这一步并非是直接进行的,通常需有氧化剂存在作为氢负离子的接受体,如有好的负离子离去基,就易于直接进行亲核取代。



5.3.1 与氢负离子给予体的亲核取代反应^[29]

5.3.1.1 烷基化和芳基化反应

与烷基或芳基锂的反应分两步进行:加成反应生成二氢吡啶 N -锂盐,它能够通过氧化(即被空气氧化)、歧化或消除氢化锂转变为烷基取代的芳香性吡啶^[30]。 N -锂盐可以通过分光光度计观测到,有时也可以固体的形式分离出来^[31]。反应几乎总是发生在 α -位上;与3-取代的吡啶反应经常发生在两个 α -位上,但通常

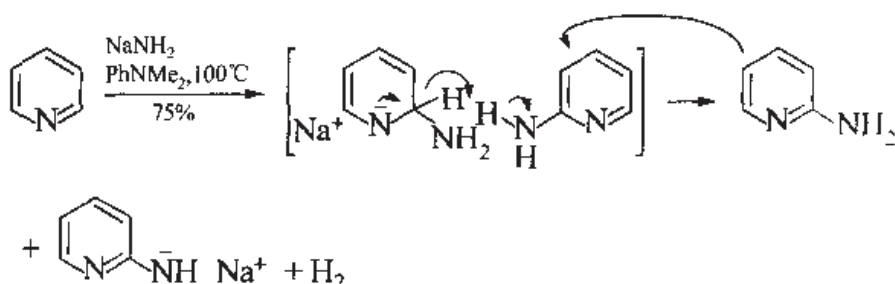


以 C-2 为主^[32]。这种位置选择性可能与 2-位上加成时变成 sp^3 杂化从而造成的张力解除有关。

从制备的观点来看,亲核性的烷基化反应可通过设计先进行吡啶季胺化的方式而大大地促进,在后续过程中再除去 N-取代物。此方法在 5.13.2 中讨论。

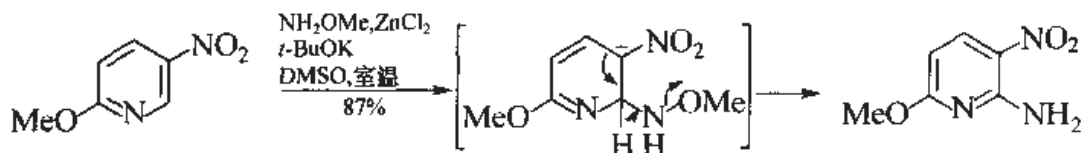
5.3.1.2 氨基化反应

吡啶及相关杂环的氨基化,通常在氮原子的 α 位上,该反应称之为 Chichibabin 反应^[33],即吡啶与氨基钠反应放出氢。氢负离子的转移和氢的生成或许涉及氨基吡啶产物之间的相互作用,即作为酸与负离子中间体的作用。至于 α -位的优先取代可能与亲核试剂的分子间转移有关,或许与环上氮原子与金属阳离子的配位有关。



2 或 4-烷基吡啶的氨基化需要更强烈的条件,其原因在于氨基离子首先要除去侧链的质子,并且对环的进攻涉及双负离子中间体^[34]。3-烷基吡啶的氨基化选择性地发生在 2-位上^[35]。

另一类的亲核取代(见 2.3.3)方法如下所示,通过与甲氧基胺反应使氨基进入硝基的邻位^[36]。

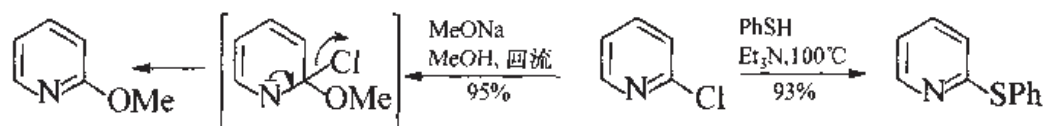


5.3.1.3 羟基化反应

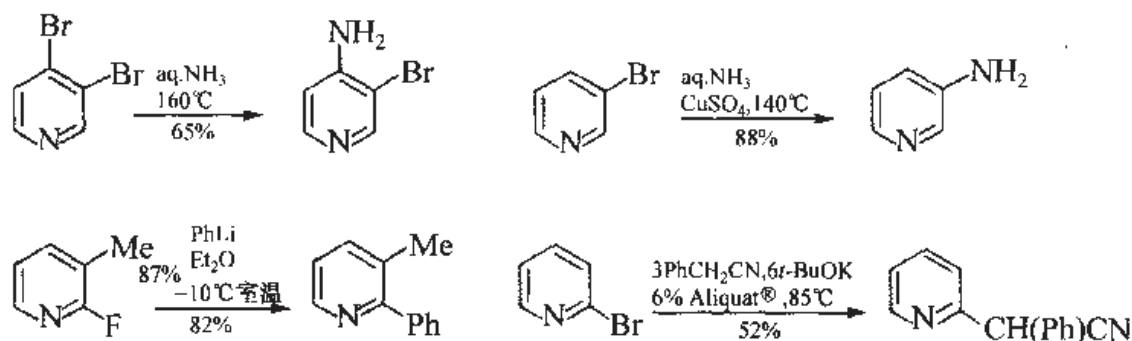
氢氧根离子是比氨基负离子弱的亲核试剂,只有在高温时才进攻吡啶,生成低收率的 2-吡啶酮^[37],这个反应与氢氧根离子同喹啉、异喹啉(见 6.3.1.3)和吡啶盐(见 5.13.4)的更有效的反应形成鲜明的对照。

5.3.2 与具有良好离去基团置换的亲核取代

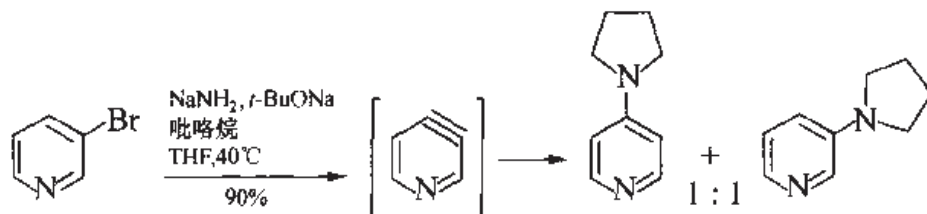
在 α -或 γ -位而非 β -位上的卤素、以及少数的硝基^[38]、烷氧磺酰基^[39]和甲氧基^[40]相对较易被多种亲核试剂通过加成—消去反应而取代,并可被以下因素加速:(a)取代基的吸电子性;(b)良好的离去能力。 γ -卤代吡啶比 α -异构体更活泼; β -卤代吡啶活性很差,但比卤代苯的活性好些或近似。氟化物比其他卤化物的活性好^[41]。



用氮置换卤素的反应可在更低的温度和6~8kbar的压力下进行^[42]。利用催化剂 AliquatTM是提高亲核置换收率的有效方法^[43]。



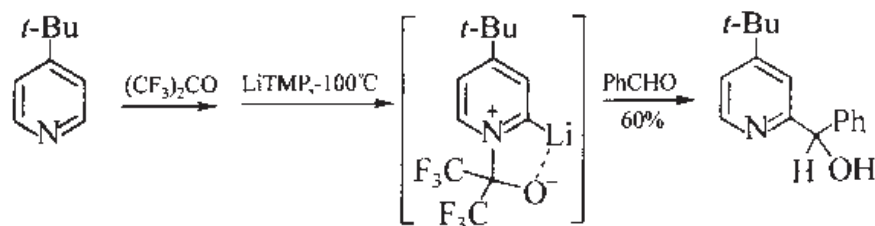
更深入的机理研究表明了在某些情况下的另一种机理的过程。例如,不论是3-或4-溴代吡啶在氨基钠/叔丁醇钠的存在下与仲胺反应,都生成3-和4-二烷基氨基吡啶的混合物。这个反应是通过消除过程($S_N(EA)$ -亲核取代、消除加成),以3,4-二去氢吡啶(3,4-吡啶炔)^[44]为中间体进行的。没有2-氨基吡啶的生成表明形成2,3-吡啶炔很困难,然而它可通过3-溴-2-氯吡啶与丁基锂反应制得^[45],或通过3-甲基硅基-2-三氟甲基磺酰氧基吡啶与氟化物作用得到^[46]。



5.4 与碱的反应

5.4.1 C-氢的去质子化

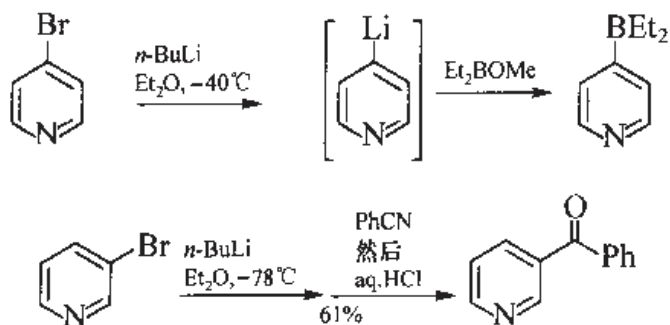
当吡啶在 MeONa-MeOD 中被加热到 165°C , 通过低浓度的去质子化物种, H-D 交换可发生在所有位置上, 其各位置的速率比是 $\alpha:\beta:\gamma, 1:9.3:12^{[47]}$ 。若使用正丁基锂/叔丁醇钾, 就会高收率地生成 2-吡啶钾或 4-吡啶钾^[48]。某些吡啶衍生物通过与六氟丙酮络合而选择性地 C-2 上锂化^[49]。络合作用移走了孤对电子(参见 5.5.1)并且提供诱导和螯合作用, 以促进位置选择性的金属化反应。实际上, 简单的锂代吡啶通常由金属-卤素交换反应制得, 如果氯原子、氟原子或其他决定邻位金属化的取代基存在, 可以直接进行锂化反应(参见 5.5.1)。



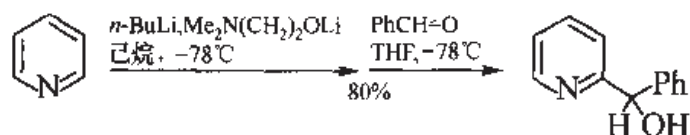
5.5 C-金属化吡啶的反应

5.5.1 锂和镁的衍生物

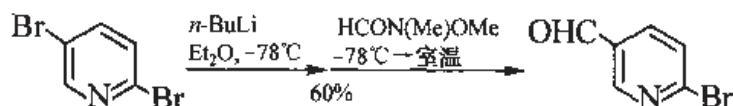
吡啶的锂衍生物易于制备, 并且表现为典型的有机金属亲核试剂^[50,51,52], 例如, 3-溴吡啶与正丁基锂在乙醚中于 -78°C 反应就会进行有效的交换。在碱性更强的四氢呋喃溶剂中, 在此反应温度下, 烷基锂的亲核性变得更强, 只发生加成反应, 而交换反应可在较低的温度下于四氢呋喃溶剂中进行^[53]。锂代吡啶也可通过卤代吡啶(包括氯代吡啶)与蔡基锂进行交换制备^[54]。2-溴-6-甲基吡啶可转化成锂的衍生物而不发生甲基的去质子化^[55]。



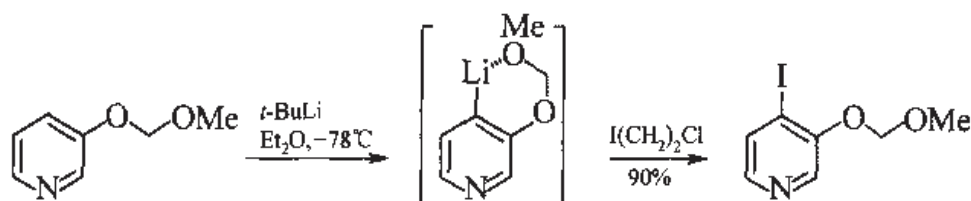
吡啶、2-甲氧基吡啶或2-甲硫基吡啶的直接选择性 α 锂化反应可以通过使用复合碱来完成,这种碱由丁基锂和2-二甲基氨基乙醇的锂盐混合组成。此反应过程比简单的去质子化过程复杂,或许涉及负离子基的中间体^[56]。



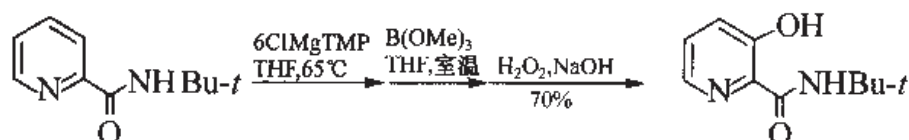
与2,5-二溴吡啶的金属/卤素交换、高效地完全生成2-溴-5-锂代吡啶,反应为热力学控制过程^[57]。有人认为2-吡啶基负离子由于氮上的孤对电子和邻近负离子之间的静电排斥而使稳定性降低,类似的因素可能是难以生成2,3-吡啶炔的重要原因(见5.3.2)。下图是使用“Weinreb 甲酰胺”作为甲酰基转移试剂的例子^[58]。



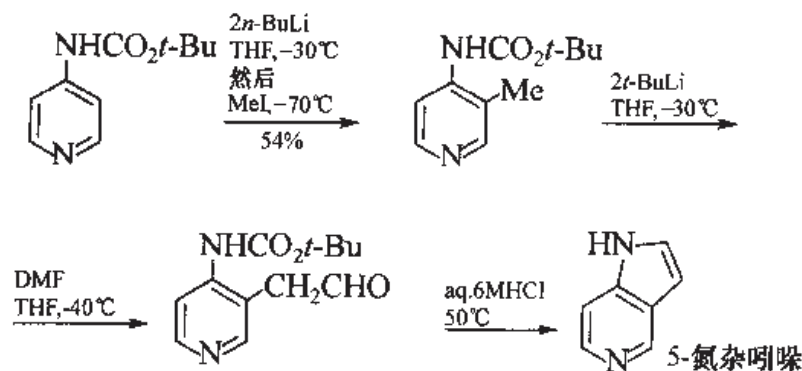
2,6-二溴吡啶的单锂化反应可以通过“反转加成”实现,即二溴化物对正丁基锂的加成,或使用二氯甲烷作为溶剂,这或许是唯一的锂化反应溶剂^[59]。2,5-二溴吡啶正常的锂化反应是在 -90°C 下进行,使用有位阻的硅亲电试剂只生成2-取代的产物^[60]。



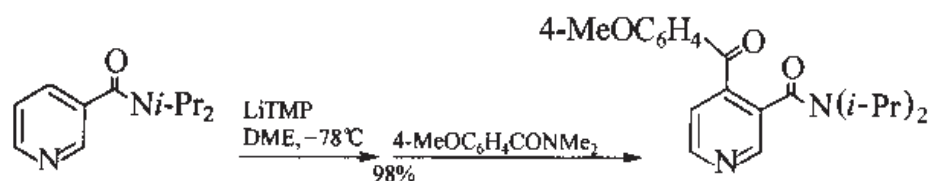
卤代,特别是氯代或者更好是氟代吡啶,甚至是溴代吡啶^[61]都能够通过和二-异丙基氨基锂反应,使卤素邻位的氢去质子化而发生锂化反应,3-卤代吡啶主要在C-4上反应,2-和4-卤代吡啶必然在 β -位上锂化^[62]。在使用2,4,6-三甲基苯基锂与甲氧基吡啶的锂化反应中,3-异构体的金属化发生在C-2上^[63]。3-甲氧基吡啶^[64]、3-二异丙基酰氨基^[65]和3-叔丁基酰氨基吡啶^[66]都在C-4上发生锂化反应。由二甲氧基嘞唑基团协助的锂化反应需要2,2,6,6-四甲基哌啶基锂,否则就发生烷基锂的C-4加成或Grignard反应,继续在空气中氧化,有效地生成4-烷基化产物^[67]。直接的镁化反应需要如下所示的更高的反应温度^[68]。



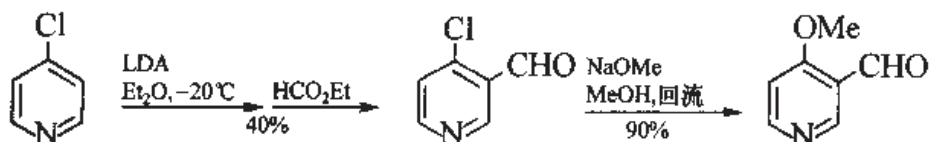
2-和4-叔丁氧基酰氨基吡啶在C-3上发生锂化反应;首先是环上锂化,然后引入甲基,随后发生侧链的锂化反应(见5.11),该方法提供了氮杂吲哚的合成路线(见17.17.7),下面是合成5-氮杂吲哚(吡咯并[3,2-*c*]吡啶)的例子^[69]。



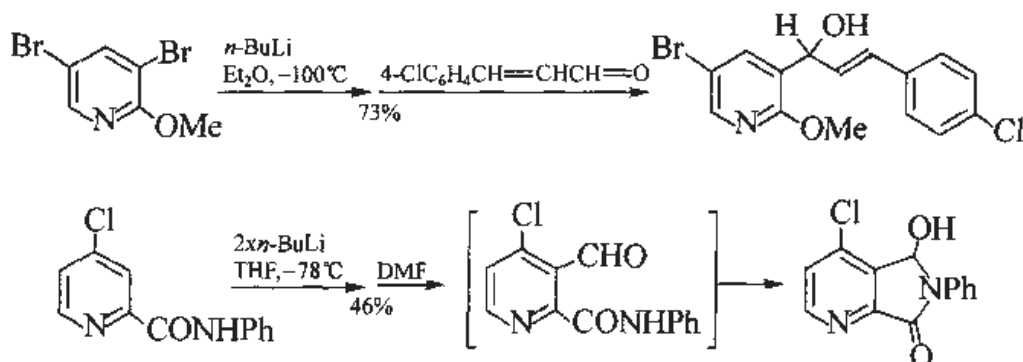
锂代吡啶可与通常的亲电化合物反应,例如下面的酰基化反应^[70]。



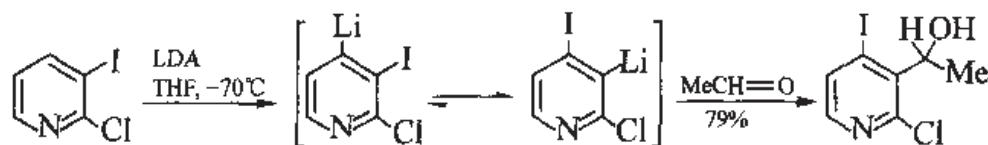
应用卤素的直接锂化反应可与随后的以亲核试剂置换卤素的反应结合起来使用^[71]。



金属-卤素交换与定位取代基的存在结合起来可使位置选择性的交换成为可能^[72]。两个1,3-相关联的定位基可引起在这两个基团之间的锂化反应^[73]。

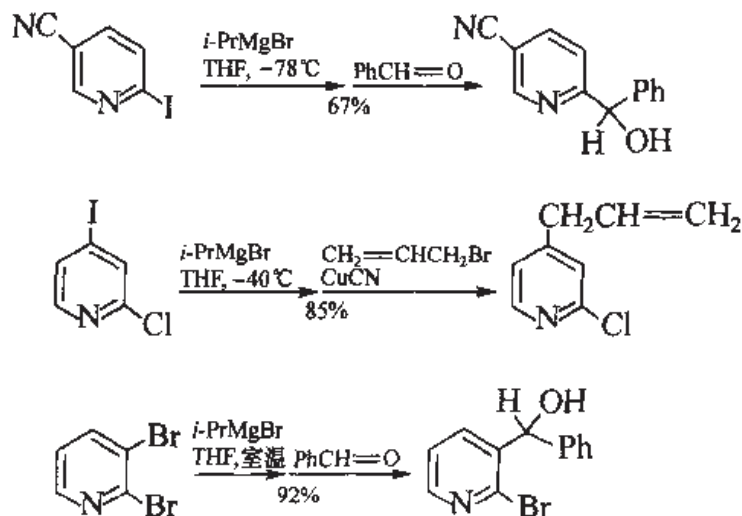


溴代和碘代物也能直接锂化(见 14.5.1),但异构化可能是个问题。下面的反应表明了如何利用这种异构化为更稳定的锂衍生物,亦即先前带负电荷的环碳此时定域于两个卤素原子之间而更为稳定的特性^[74]。



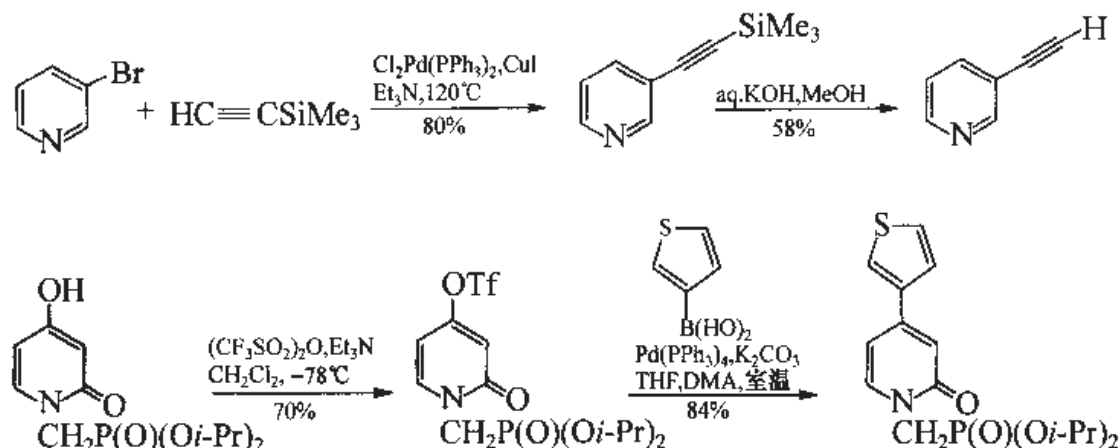
吡啶 *N*-氧化物的选择性 2-锂化可在良好的条件下实现。一个有实际意义的例子是 2-三甲基乙酰氨基吡啶 *N*-氧化物的 6-位位置选择性锂化反应,也就是邻近 *N*-氧化物基团,而不与 2-取代的邻位定位基相邻。3,4-二甲氧基吡啶 *N*-氧化物的选择性 2-锂化也表明了 *N*-氧化物基团的影响^[75]。

吡啶基 Grignard 试剂易于由异丙基 Grignard 试剂交换溴或碘^[76]而制得。值得注意的是,2,5-二溴吡啶选择性地地在 C-5 上交换,随后再与锂交换。其他的二溴吡啶也只进行单一交换。按此种方式形成的吡啶基 Grignard 试剂倘若保持低温的话,甚至能够允许酯基或氰基的存在。而且它们不像锂化物那样不稳定,因此吡啶基 Grignard 试剂在某些情况下具有明显的优越性。

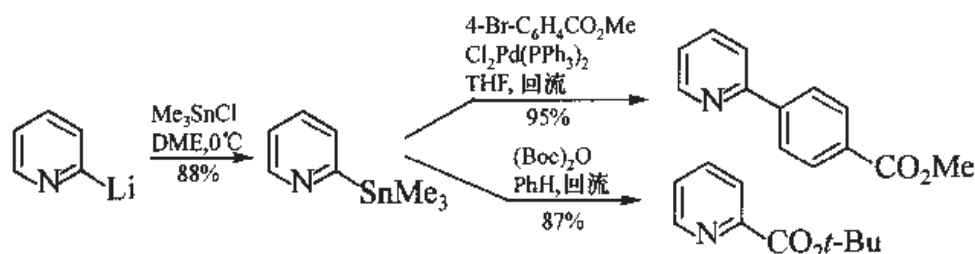


5.5.2 Pd 催化的反应

卤代吡啶或三氟甲基磺酸吡啶^[77,78]可参与 Pd 催化的反应——Heck 反应^[79]、羰基化反应^[80]和偶联反应,例如与炔基的偶联^[81]、芳基硼酸^[78,82]、环丙基硼酸^[83]的 Suzuki 反应。

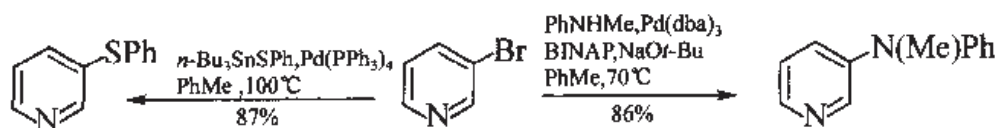


偶联需要的吡啶基有机金属化合物最好是与硼、锌或锡的化合物反应制得。后者既可由卤代吡啶与三烷基锡酸钠反应制取,也可反过来由吡啶基锂与氯代三甲基锡烷反应制得^[84]。吡啶基锡化物可与卤代芳烃^[85]或卤代吡啶的 *N*-氧化物偶联^[86]。



吡啶锡试剂提供了吡啶酰基化的有效方法,正如以前讨论的那样,这是传统的 Friedel-Crafts 过程所不能实现的,如前述 2-叔丁氧基酰基化反应^[87]。

$\text{Pd}(0)$ 催化剂亦提供了用氮^[88]或硫^[89]完全置换卤素的好方法,这种方法在吡啶环的三个位置上等地置换,而与亲核试剂对 α -和 γ -位的反应活性较高无关。(见 5.3.2)



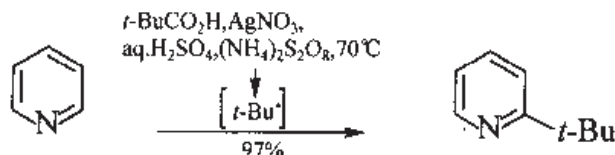
5.6 与游离基试剂的反应;吡啶游离基的反应

5.6.1 卤代反应

溴在 500℃、氯在 270℃ 离解成原子,通过游离基取代可以获得 2-和 2,6-二卤吡啶^[90]。

5.6.2 碳游离基

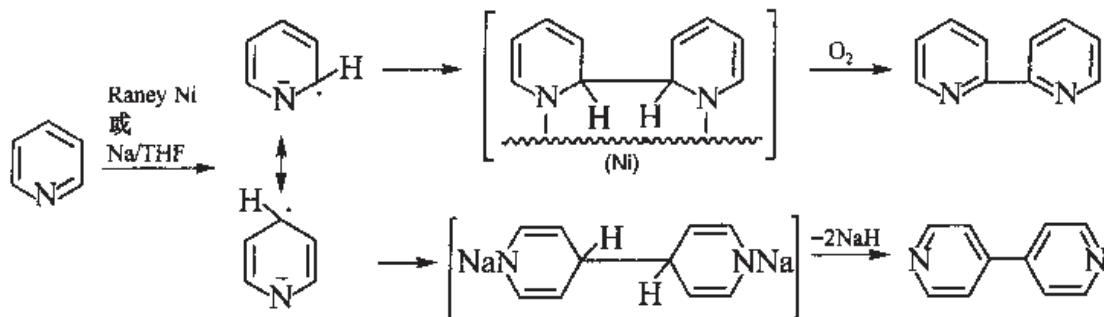
苯基游离基的进攻表明同样优先在 α -位,产物的精确比例取决于游离基的产生方法^[91]。吡啶盐的苯基化在 2-和 4-位上的选择性较好^[92]。



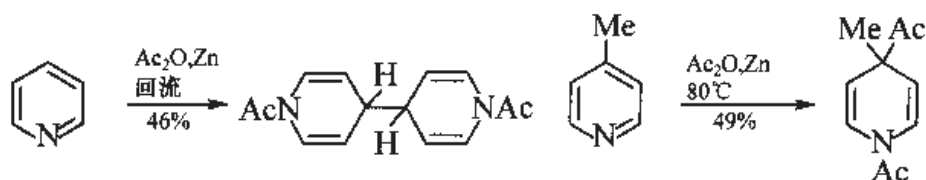
亲核性游离基的反应在合成上很有价值,例如可在温和的条件下得到 $\text{HOCH}_2\cdot$ 和 $\text{R}_2\text{NCO}\cdot$ 。这些取代反应用于吡啶的质子盐,它既提供了良好的反应性能也提高了 α -位的反应选择性;这个过程称之为 Minisci 反应(参见 2.4.1)^[93]。环上的吸电子基增强了反应的活性。

5.6.3 二聚反应

钠和镍都能导致“氧化性”二聚反应^[94],尽管表面上是还原条件,前者生成 4,4'-二吡啶,后者生成 2,2'-二吡啶^[95]。每个反应都被认为是电子由金属转移到杂环上形成的负离子基中间体,单电子从二异丙基氨基锂转移,生成的中间体物种可由 ESR 光谱观测到^[96]。对于镍来说,由于与金属表面的螯合作用,反应更易生成 2,2'-型的二聚体。双吡啶基对于制备 Paraquat 型除草剂很重要。

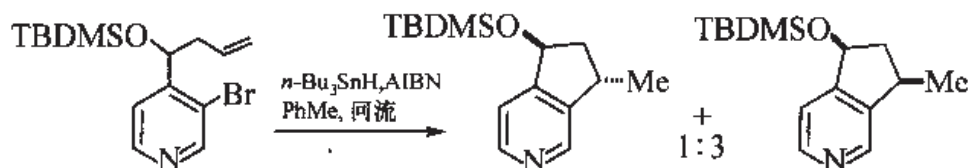


还原性的二聚中间体可在温和的条件下捕集到^[97],当吡啶 4-位上有取代基时,则生成还原性单体^[98]。



5.6.4 吡啶游离基

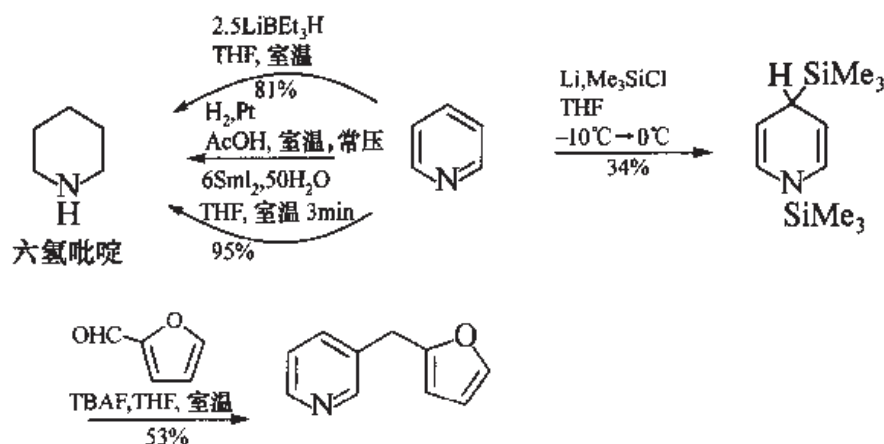
碘代吡啶在光辐射作用下生成吡啶游离基,它能够发生芳香族化合物的游离基取代反应^[99]。吡啶游离基就像芳基游离基那样,也能够用锡氢化物同卤代吡啶反应产生,并且能够参与典型的游离基反应,比如下面的环化反应^[100]。



5.7 与还原剂的反应

吡啶的衍生物比苯衍生物易于还原,在常温常压下,在弱酸性溶液中用稀碱处理过的镍进行催化还原反应就是如此^[101]。

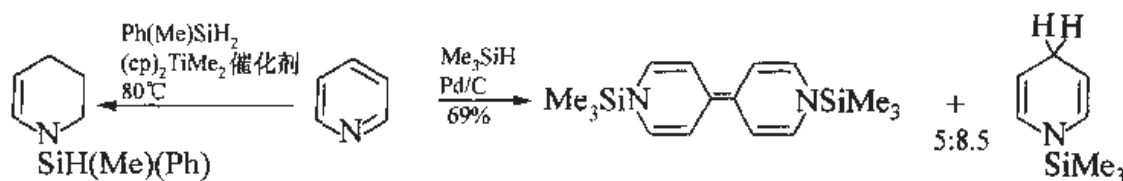
在所有的氢化物试剂中,硼氢化钠对吡啶不起作用,但它能还原吡啶盐(见 5.13.1)。氢化铝锂的一个氢负离子能和等当量的吡啶进行加成^[102],但三乙基硼氢化锂却能将吡啶有效地还原成为六氢吡啶^[103]。



锂与氯代三甲基硅烷组合生成 1,4-二氢双甲硅基产物,其烯胺的特性能够使它与醛反应生成 3-烷基产物^[104]。

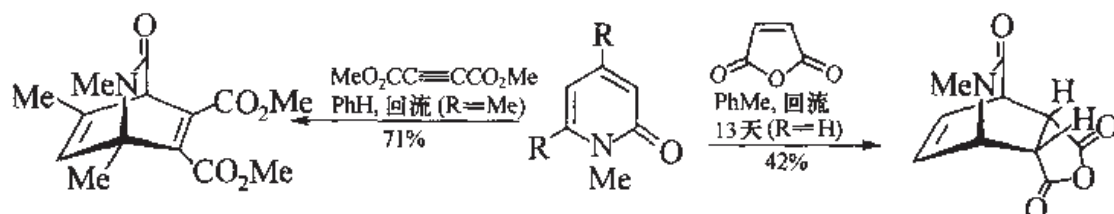
钠溶解在液氨中,在乙醇存在下,可使吡啶还原成1,4-二氢吡啶^[105],而4-吡啶酮可被还原成2,3-二氢衍生物^[106]。金属与酸的组合通常能够还原亚胺基团,但对吡啶不起作用。在水存在下碘化钐(II)能顺利地将吡啶还原成六氢吡啶^[107]。

在Pd存在下三甲基硅烷能够将吡啶还原成1,4-二氢-1-三甲基硅基吡啶,并且有硅基取代的二聚体生成^[108]。钛催化的氢硅化反应只生成四氢衍生物^[109]。

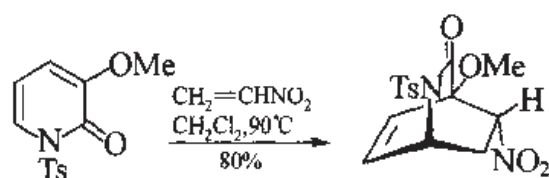


5.8 电环化反应(基态)

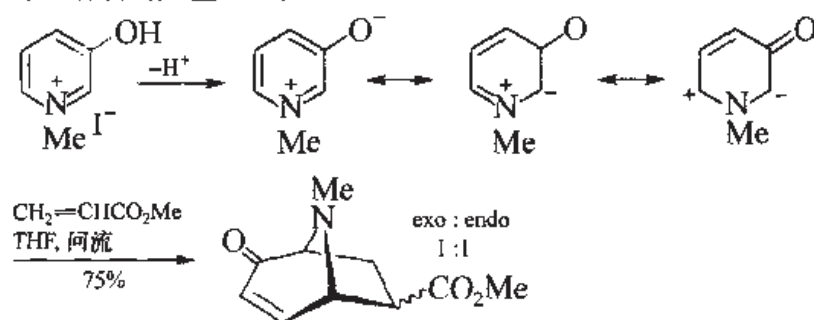
简单吡啶的热电环化反应未见报道,然而在高压下,2-吡啶酮可作为 4π 组分参与 Diels-Alder 加成反应^[110]。



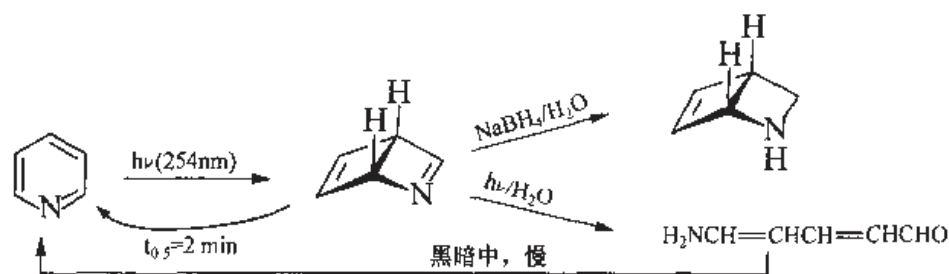
如下所示,具有3-烷氧基或3-芳硫基取代基的N-对甲苯磺酰基-2-吡啶酮与缺电子烯类在温和条件下发生环加成反应^[111]。



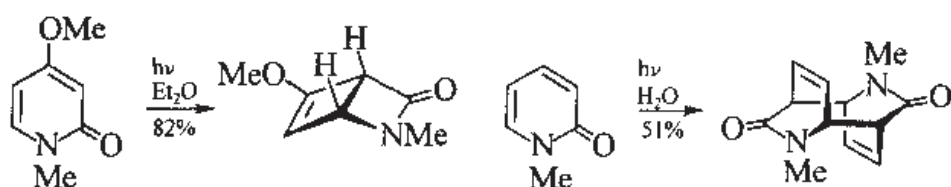
3-羟基吡啶的季盐可在中等碱性条件下转化成两性离子,可溶于有机溶剂,写不出中性的共振式来。这些3-氧撑吡啶离子可发生许多偶极环加成反应,特别是横跨2,6-位的加成反应^[112]。



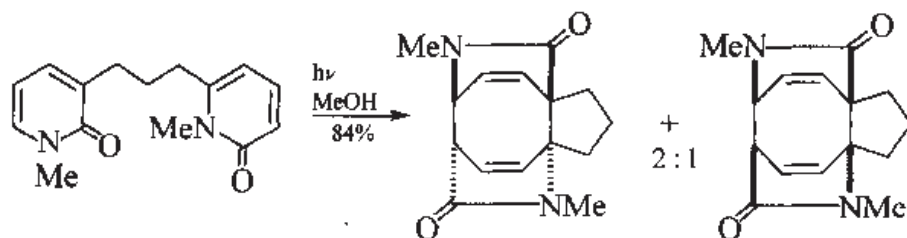
5.9 光化学反应



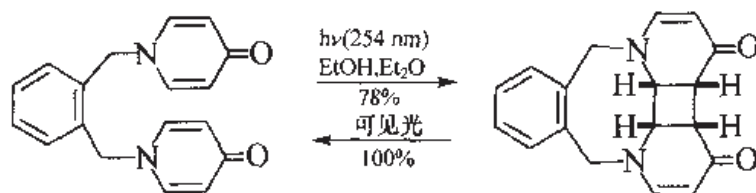
吡啶在紫外光照射下能够生成具有高度张力物种, 它能导致生成异构化的吡啶, 并能够被捕集到。由吡啶^[113]或由 2-吡啶酮可生成 2-氮杂双环[2.2.0]己二烯和 2-氮杂双环[2.2.0]己烯酮。但对于吡啶来说, 这些生成物通常不稳定, 并且能够恢复为热力学稳定的芳香杂环。但在烷基上具有吸电子基团的 2-烷基吡啶经碱催化的质子位移可生成稳定的产物^[115]。吡啶酮双环衍生物相对较稳定, 4-烷氧基和酰氧基吡啶酮的转化产率特别高。



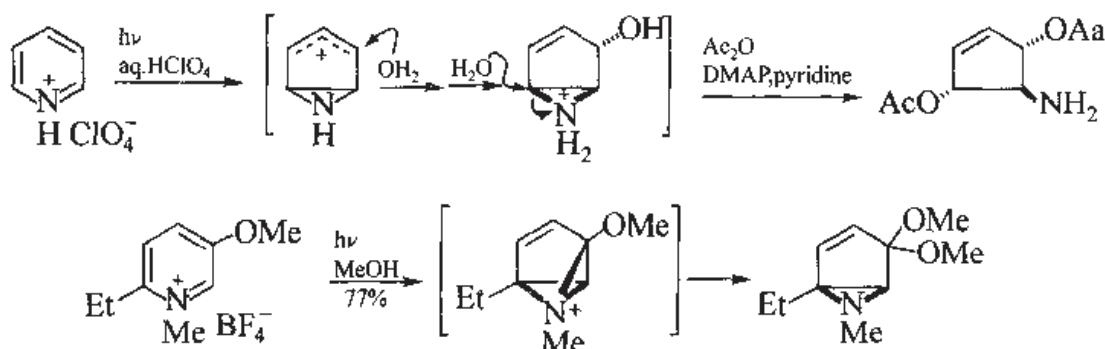
N-甲基-2-吡啶酮在水溶液中的光辐射反应生成如上所示的位置选择性和立体选择性的二聚体混合物^[116]。2-吡啶酮的 $[4\pi+4\pi]$ 光环加成反应也能在如下所示的两个吡啶酮之间进行^[118]以及在一个侧链 1,3-二烯和 2-吡啶酮之间进行^[119]。



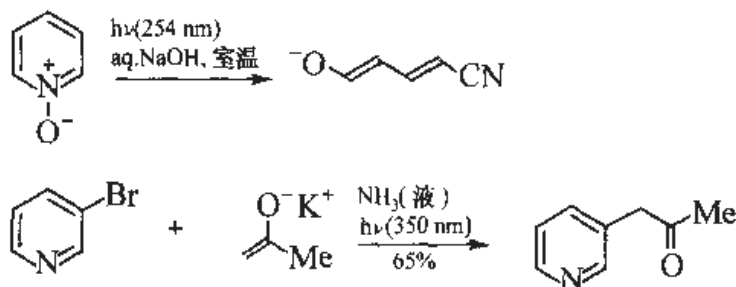
在如下所示的一对 4-吡啶酮之间的光催化 $[2\pi+2\pi]$ 环加成^[120]也能够非常容易地产生复杂的环体系。光催化的吡啶酮 5,6-键之间和烯类之间 $[2\pi+2\pi]$ 环加成也是已知的^[121]。



吡啶盐在水中的光化学反应生成 6-氮杂双环[3.1.0]-3-己烯-2-醇或者是相应的醚,它能够在酸性条件下受亲核试剂进攻发生氮丙啶的位置选择性和立体选择性开环反应。所生成的产物可作为合成氨基戊醇衍生物天然产物的原料^[122]。在中性溶液中进一步氧化,3-甲氧基吡啶盐的光辐射反应最终产生双环氮丙啶。下面的反应是用氮杂苯的盆式结构(azabenzvalene)作为第一步光化反应的中间体来对其结构进行解释^[123]。



在碱性溶液中吡啶 *N*-氧化物的光解反应,开环生成氰基-二烯醇化物^[124]。



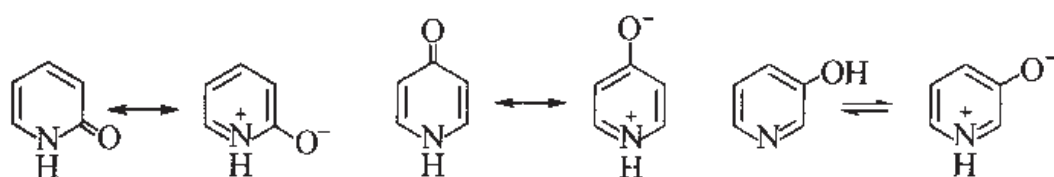
烯醇化物或相关的负离子在光辐射下置换溴的相对反应活性是 $2 > 3 > 4$, 被称为 $S_{RN}1$ 过程(单分子游离基亲核取代反应)。在光激发下,电子由烯醇转移至杂环,失去溴生成吡啶游离基,此游离基再与第二个摩尔烯醇化物结合,生成游离基负离子产物,这种电子转移过程是链式反应过程^[125]。溴被羟基的等当量光催化置换生成 3-羟基吡啶^[126]。

5.10 氧化吡啶和氨基吡啶

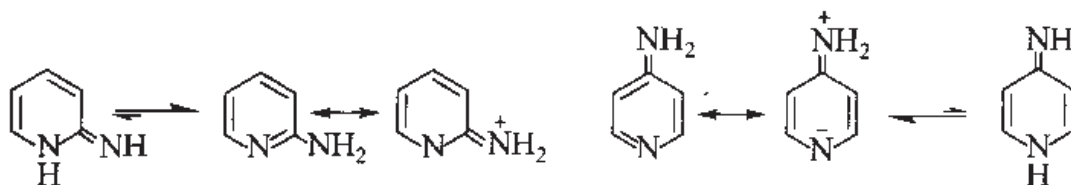
5.10.1 结构

三种氧化吡啶通过氧和氮之间的氢交换而易于发生互变异构,但在 α -和 γ -异构体与 β -异构体之间存在着显著的差别。

在通常的情况下, α -和 γ -异构体几乎完全以羰基互变异构体的形式存在,因此被称之为吡啶酮。只在很稀的非极性溶剂如汽油中,羟基异构体形式才能被检出。或者在气相中, α -异构体的 2-羟基吡啶形式才以 2.5:1 的优势比例存在^[127]。极性的吡啶酮易于溶剂化^[128]。3-羟基吡啶以相应的两性离子互变异构形式的平衡存在,其比例取决于溶剂。



所有三种氨基吡啶都以氨基的形式存在。从某种意义上来说, α -和 γ -异构体的极性比吡啶酮大。

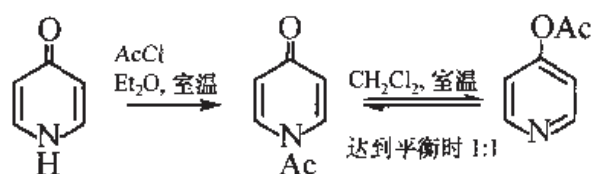


5.10.2 吡啶酮的反应

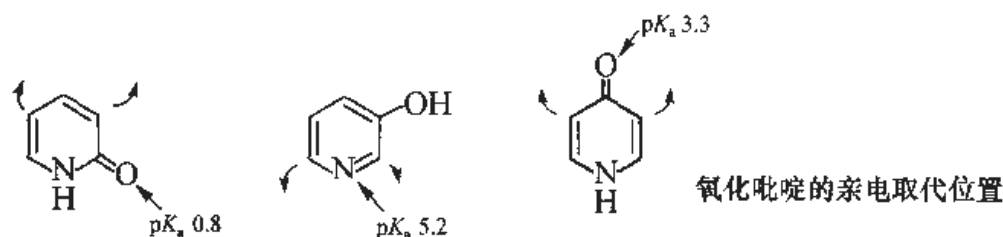
5.10.2.1 亲电加成和取代反应

3-羟基吡啶在氮上可发生质子化反应, pK_a 是 5.2。然而吡啶酮的碱性像酰胺一样弱, 质子化发生在氧上。2,6-二甲基-4-吡啶酮与叔丁基溴反应生成可分离出的 4-羟基溴化吡啶盐^[130]。

这种模式的一个明显的例外是 4-吡啶酮与酰氯的反应生成 N -酰基衍生物。1-乙酰基-4-吡啶酮在溶液中随后与 4-乙酰氧基吡啶以平衡混合物形式存在^[131]。



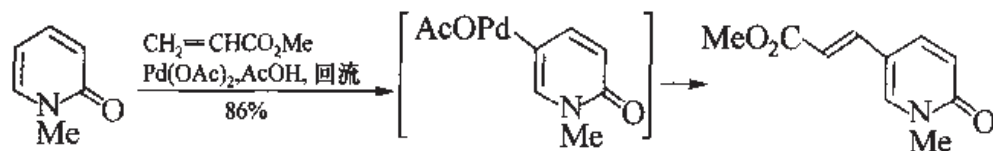
三种氧化吡啶比吡啶自身更易于发生在碳上的亲电取代反应,如下所示,反应发生在氧官能团的邻位和对位。4-吡啶酮在酸催化下与氮氧化物反应生成3,5-二取代-4-吡啶酮,反应是通过中性吡啶酮的C-质子化进行的^[132]。



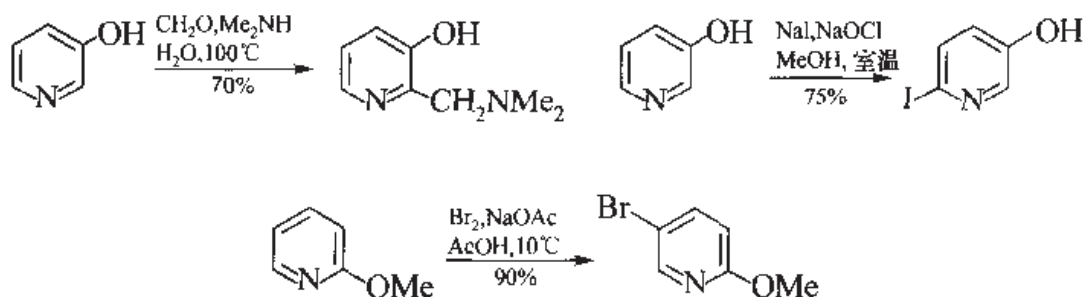
在酸性溶液中的取代反应通常是经由进攻游离的吡啶酮进行的^[133],但在强酸中,质子化几乎是完全的,4-吡啶酮的硝化反应较慢,反应是经由O-质子化的盐进行的,但具有同样的位置选择性^[134]。



N-甲基-2-吡啶酮在C-5上发生亲电性的Pd金属化反应,通过改良的Heck反应(参见2.7.2.1),随后可以直接进行偶联反应^[135]。

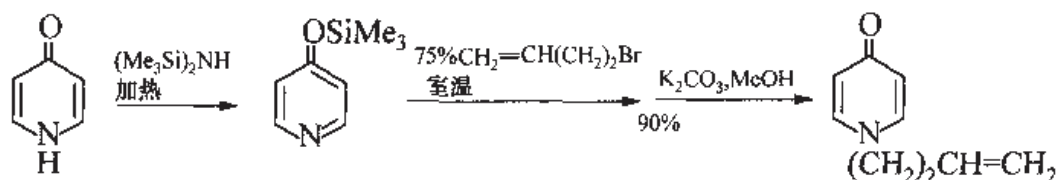


3-羟基吡啶在C-2、有时在C-6上发生亲电取代反应,如硝化反应生成3-羟基-2-硝基吡啶^[136]。并且Mannich缩合反应也发生在C-2上^[137],但碘代反应却发生在C-6上^[138](令人惊异的是,2-甲氧基吡啶的溴代却发生在C-5上^[139])。

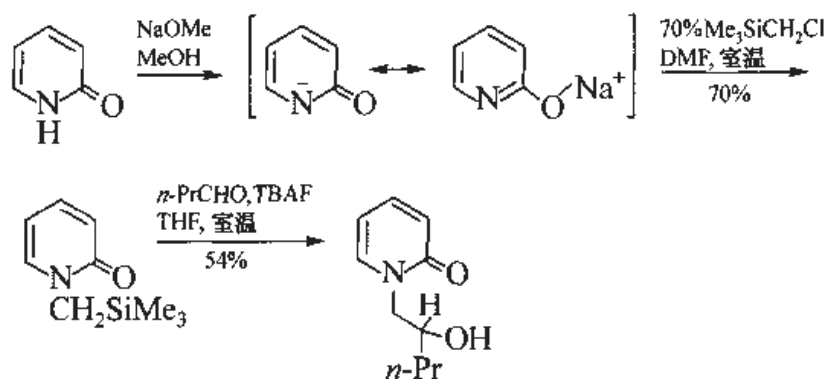


5.10.2.2 去质子化及盐的反应

N-无取代的吡啶酮具有酸性,其 $\text{p}K_{\text{a}}$ 大约是 11,经去质子化产生共振的负离子。这种双重性的负离子既可在氧也可在氮上进行烷基化,分别生成烷氧基吡啶或 *N*-烷基吡啶,其相对比例取决于反应条件^[140]。对于伯卤代烷,*N*-烷基化产物通常占优势;对于仲卤代烷,*O*-烷基化反应占优势^[141]。合成纯的 *N*-烷基-4-吡啶酮的方法是首先将吡啶酮转化为 *O*-三甲基硅基醚^[142],后者能够选择性地氮上反应,随后除去硅生成 *N*-烷基吡啶酮。2-吡啶酮的酸性足以能与醇进行 Mitsunobu 反应,尽管又生成了 *O*-和 *N*-烷基化产物的混合物^[143]。

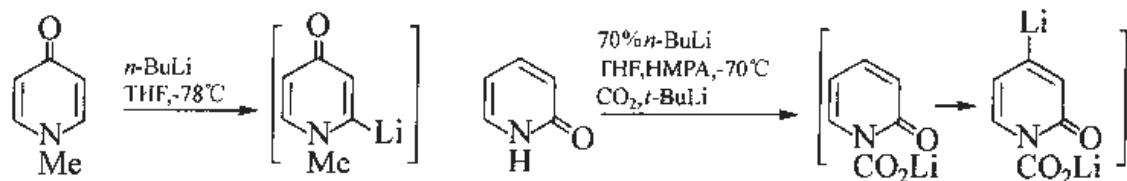


2-吡啶酮钠盐与氯甲基三甲基硅烷的烷基化反应随后在氮原子上引入另外的取代基^[144]。



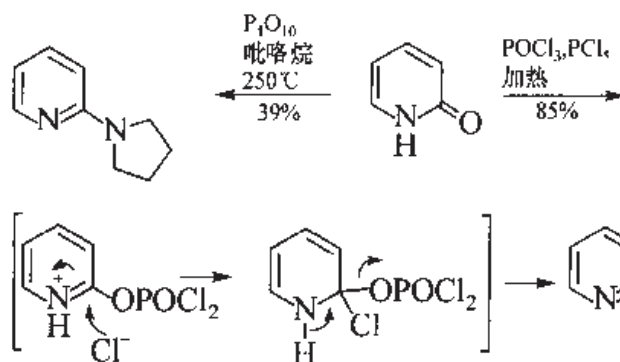
在 100°C 时氢氧化钠水溶液可以引发 1-甲基-4-吡啶酮的 α -质子交换^[145], 可以发生具有合成意义的与正丁基锂的 α -位的金属化反应^[146]。相对地,1-甲基-2-吡啶酮在甲基上发生金属化反应^[147],但是氮上羧基化保护的 2-吡啶酮在

C-4上发生锂化反应^[148]。金属化的 *N*-甲基吡啶酮倾向于二聚,与游离的吡啶酮发生 Michael 加成。研究亦表明吡啶酮侧链上的甲基会发生金属化,然后再缩合^[149]。



5.10.2.3 置换氧的反应

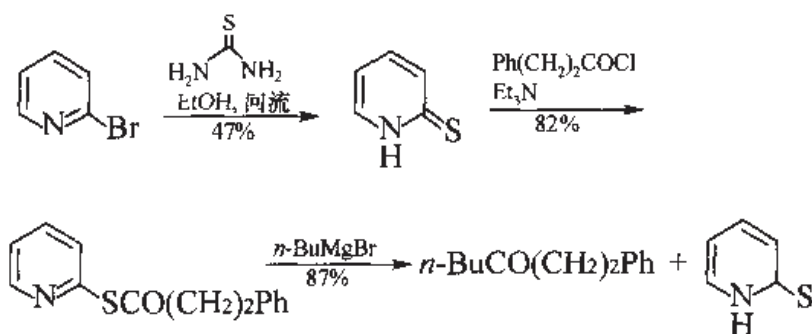
吡啶酮中的羰基转变成离去基团在这类化合物的化学反应中占据重要的位置。最经常遇到的实例是与三氯氧磷和/或五氯化磷生成氯代吡啶的反应,人们猜测该反应是经由一个二氯磷酸酯的中间体进行的。也可方便地由 *N*-溴代丁二酰亚胺和三苯基膦在二氧六环溶剂中进行反应而转化为卤代衍生物^[150]。同样地,与仲胺和五氧化二磷反应,2-或4-三甲基硅氧基吡啶与仲胺反应都生成氨基吡啶^[142]。



除去吡啶酮上的氧,常用的方法是把氧转变成卤素之后再进行催化氢解^[151]。另外吡啶酮盐与5-氯-1-苯并四唑反应得到醚之后再进行氢解也可以^[152]。

5.10.2.4 硫代2-吡啶酮

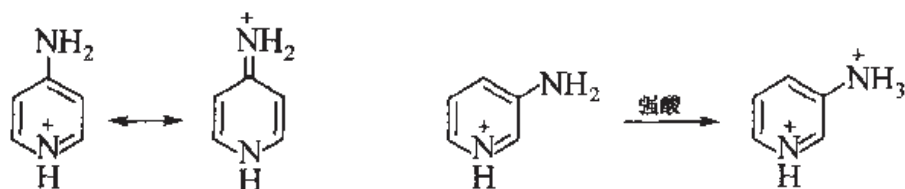
硫代2-吡啶酮与酰氯在三乙胺存在下的反应可以有效地转变成2-酰硫基吡啶^[153]。三苯基膦与酸组合与2,2'-吡啶基二硫化物反应也生成这样的硫酯^[154]。这种2-酰硫基吡啶能与 Grignard 试剂温和地反应生成酮,硫代吡啶酮负离子作为离去基团。2-酰硫基吡啶也被用做到氮上的酰基转移试剂而用于肽的合成^[155],用于到氧上的酰基转移则可构成中等大小的环内酯^[156]。



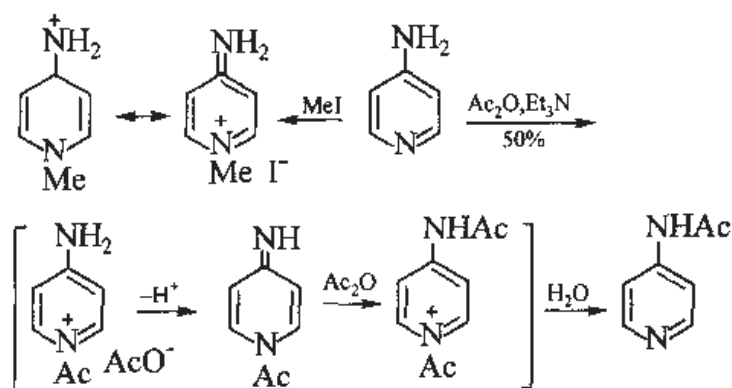
5.10.3 氨基吡啶的反应

5.10.3.1 亲电加成和取代反应

三种氨基吡啶的碱性都比吡啶的碱性强,在环氮原子上质子化生成结晶性的盐。 α -和 γ -异构体是单一碱性的,因为电荷离域在两个氮原子上,以脒盐正离子的形式存在而避免与第二个质子的加成。在4-氨基吡啶中的离域作用最强(pK_a 9.1),其酸性比2-氨基吡啶弱(pK_a 7.2)。对于 β -异构体来说不可能存在离域,它在强酸性溶液中生成双正离子(pK_a 分别为6.6和-1.5)^[157]。

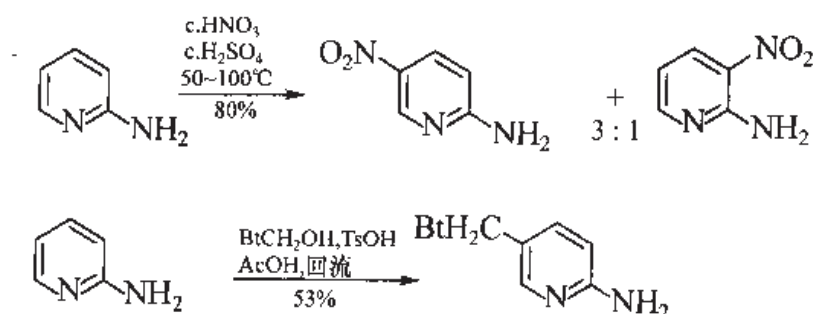


在室温条件下烷基化反应给出动力学控制产物^[158],进攻亲核性最强的环上氮原子,然而酰基化的反应却发生在侧链的氨基上。可分离出来的乙酰氨基吡啶是由N-乙酰吡啶盐的侧链去质子化,随后的侧链N-酰基化,然后在水溶液中消去环上的N-乙酰基得到的。



像苯的化学性质那样,给电子基团促进亲电取代反应。所以如2-氨基吡啶在醋酸中,室温下即发生5-溴代反应;在室温下,该产物再进行硝化反应,生成2-氨

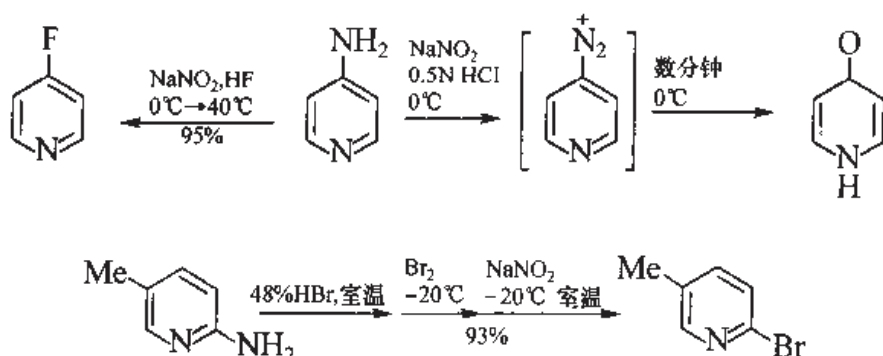
基 5-溴-3-硝基吡啶^[159]。3-氨基吡啶的氯代生成 3-氨基-2-氯吡啶^[160]。在酸性溶液中氨基吡啶的硝化也相对较易,选择性地进攻 2-和 4-异构体的 β -位。二烷基氨基吡啶的研究表明,硝化反应发生于对盐的进攻^[161]。



先前的某些氨基吡啶的 C-烷基化反应,据报道是在很强烈的条件下进行的,而 2-氨基吡啶与 1-羟甲基苯并三唑(见 26.3)在酸的存在下的烷基化反应却较为温和。人们一定认为这种 C-取代是由可逆的环上的 N-烷基化造成的^[162]。这种烷基化产物显示了苯并三唑衍生物的进一步转化的所有特征(见 26.3)。

5.10.3.2 氨基的反应

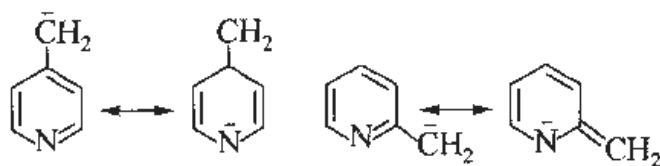
β -氨基吡啶与亚硝酸反应通常生成重氮盐,但与 α -和 γ -异构体反应,如果不特别小心,就会经由较易发生的水解反应生成相应的吡啶酮^[163],水分子在与重氮基相连的碳上迅速加成^[164]。因而,2-或 4-氨基吡啶都可以利用这种对于亲核置换的敏感性发生 Sandmeyer 反应,不必使用铜催化剂^[163,165,166]。



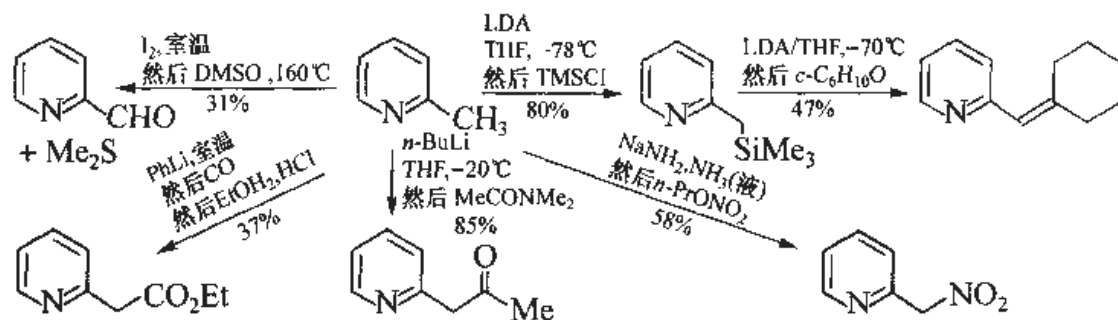
5.11 烷基吡啶

烷基吡啶反应性的主要特征是连接在环上烷基碳的去质子化^[167]。在甲醇与甲醇钠中,侧链质子交换的相对速率 $\alpha:\beta:\gamma$ 为 4:2:3^[168];四氢呋喃中的 pK_a 值 γ -异构体的酸性比 α -异构体强,两者都比 β -异构体的酸性强^[169]。实际生成的

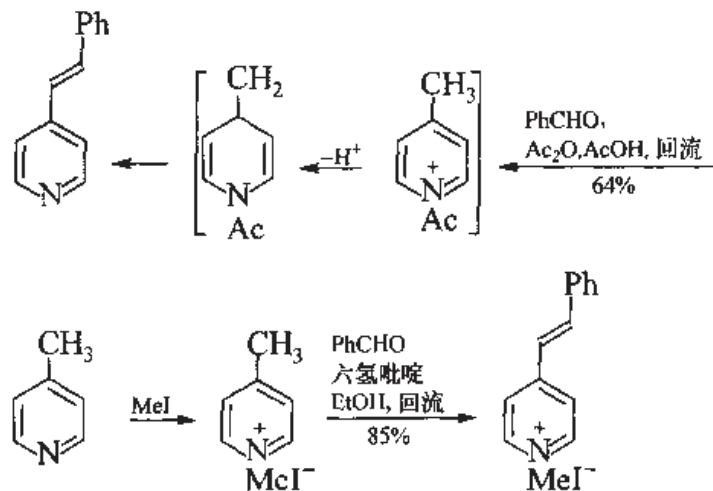
碳负离子取决于平衡离子与溶剂两者的平衡。烷基锂选择性地在 α -甲基去质子化,而氨基的碱性却生成更稳定的 γ -负离子^[170]。 α 和 γ -异构体易于去质子化的特性^[171]涉及环上氮负离子的共振稳定性,而这种稳定性不存在于 β -异构体,它只有诱导的促稳定作用;在适当的条件下, β -甲基也可发生去质子化^[172]。2-和 3-甲基的酸性的差别使反应选择在后者进行^[173]。



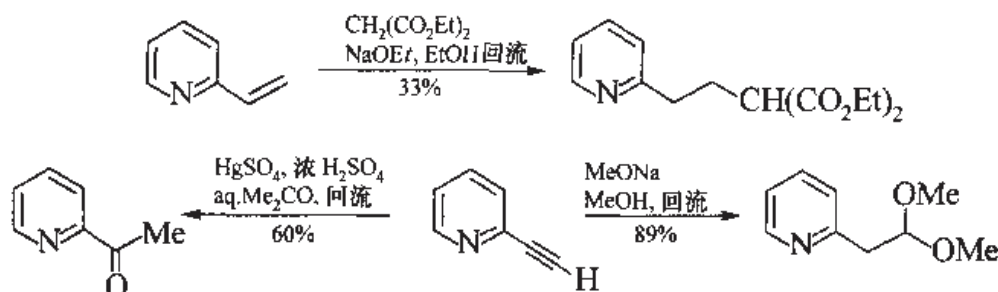
由 α 和 γ -烷基吡啶去质子化所生成的烯醇型负离子可进行广泛的化学反应^[174],与烯醇负离子很类似。类似的侧链碳负离子的形成可以在邻硝基甲苯中(间位不行)看到。2-叔丁基酰氨基-4-甲基吡啶的侧链金属化反应在室温下即可进行^[175]。



在烷基吡啶的季盐中,侧链上氢的酸性更强,并能在十分温和的条件下发生缩合,反应产物是烯胺^[176]。 N -氧化物的侧链的去质子化也可实现,尽管由于环上 C-2 的去质子化会使反应复杂化^[177]。



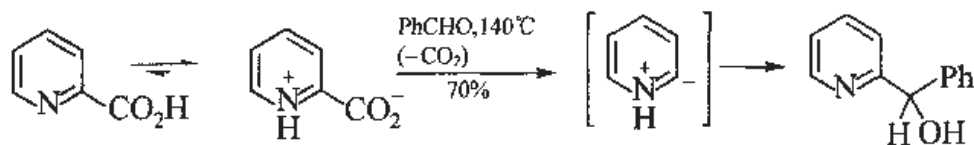
在吡啶 α -和 γ -位上的碳负离子是更为稳定的。借助于此,乙烯基吡啶^[178]和炔基吡啶在类似 Michael 加成反应中可与亲核试剂加成(汞催化水合反应的反向进行^[179])。另外,吡啶-2-和吡啶-4-乙基酯、硫醚或砜都可充当保护基,这些保护基通过吡啶氮原子的季铵化(用碘甲烷)较易去掉,从而引发乙烯基吡啶盐的消除^[180]。



在考虑侧链卤化物的反应时,计算表明,吡啶-2-正离子由于与共平面的氮上的孤对电子交盖面稳定化是有意义的,质谱测试结果证明了计算的结论^[181]。

5.12 吡啶醛、酮、羧酸和酯

这些化合物与相应的苯的衍生物反应性能相似,因为羰基不能与环上的氮原子发生共振。吡啶-2-羧酸、3-尼古丁酸和4-异尼古丁酸在水溶液中几乎完全以两性离子形式存在。它们的酸性稍强于苯甲酸。吡啶羧酸的脱羧作用相对容易,最终形成相应的内盐,它对于吡啶在酸溶液中的 α -位的质子交换起作用(见 5.1.2.1)^[182]。这种瞬时形成的内盐能够与芳香醛或脂肪醛发生称之为 Hammett 的反应^[183]。其机理是吡啶羧酸的季铵盐易于发生脱羧作用^[184]。这个过程也可以在羰基亲电试剂的存在下通过加热吡啶羧酸的甲基硅酯实现^[185]。

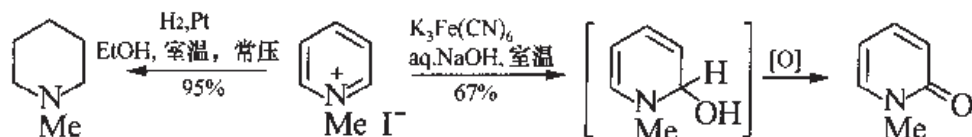


5.13 吡啶季盐

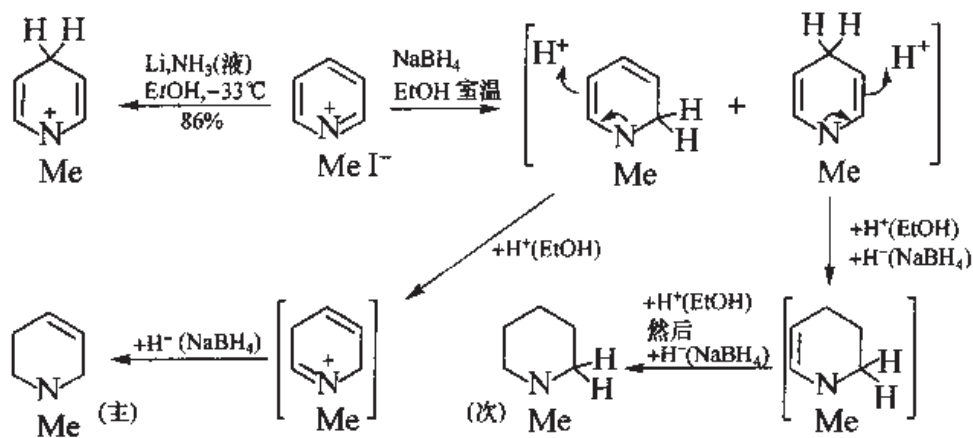
吡啶季盐的主要特征反应是(i)大幅度提高了对 α -和 γ -位亲核加成和亲核置换的敏感性,有时伴随着开环反应;(ii)它们易于在 α -和 γ -位上的烷基发生去质子化(见 5.11)。

5.13.1 还原和氧化反应

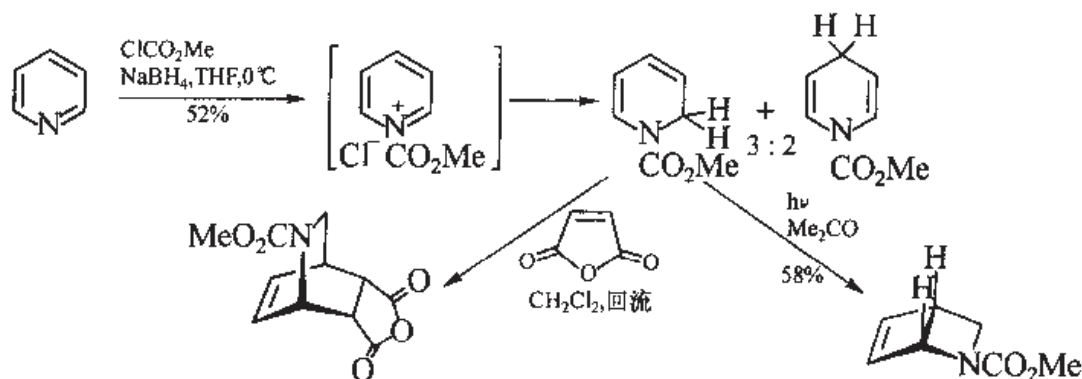
人们认为用碱性高铁氰化物将吡啶盐氧化成吡啶酮的反应^[186]生成了很少量的羟基加成物。3-取代的吡啶盐离子可转变成2-和6-吡啶酮的混合物,例如,将1,3-二甲基吡啶碘盐氧化生成比例为9:1的2-和6-吡啶酮的混合物。



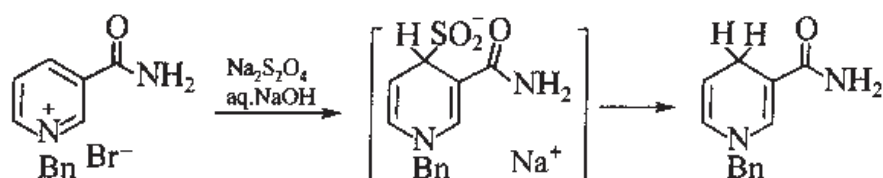
吡啶盐特别容易催化还原成为六氢吡啶;也易于被金属氢化物^[187]、甲酸盐^[188]或锂/氨^[189]还原。在质子型介质中用硼氢化钠还原时,生成的主要产物为四氢衍生物,在3,4-位上保留有双键。这些环状的烯丙基胺是由氢负离子首先进攻C-2,随后烯胺 β -质子化并且和第二个氢负离子加成得到的。某些完全的还原产物也总是生成,其相对百分比随着N-取代基的体积增大而增大,与其竞争的是首先进攻C-4的反应,生成的二烯胺可连续进行两次质子化-然后氢化物加成的步骤。当3-位取代的吡啶盐用硼氢化钠还原时,结果生成3-取代-1,2,5,6-四氢吡啶。在此还原的最终阶段存在硼化胺,一定要小心地加以破坏^[190]。当1,4-二氢-1-甲基吡啶和1,2-二氢-1-甲基吡啶在强碱性条件下处于平衡时,前者以9:1的比例占优势^[191]。



N-乙酰基,特别是N-烷氧基-或N-芳氧羰基吡啶盐可被硼氢化物还原成二氢衍生物^[192]。因生成的中间产物是烯酰胺而不是烯胺,在还原反应的条件下不能质子化,因此不能进行进一步的还原反应^[193]。1,2-二氢异构体,可作为Diels-Alder反应中的双烯体,它于-70℃在甲醇中通过还原而产生。光辐射转化成2-氮杂双环[2.2.0]己烯;消除氨基甲酸酯并进行N-烷基化将生成可作为不稳定的N-烷基二氢吡啶的合成子,通过加热而转变为后者^[194]。

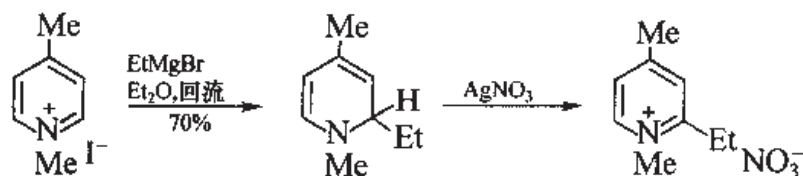


3-乙酰基吡啶盐易于进行专一的还原反应是使用连二亚硫酸钠还原,产生稳定的3-乙酰基-1,4-二氢吡啶,这是因为它具有同尼古丁酰胺辅酶相当的活性;其反应机理的第一步是如下所示的硫对于C-4的加成^[195]。1,4-二氢吡啶通常对于空气敏感,是易于重新芳构化的分子。3-乙酰基-1,4-二氢吡啶的稳定性与环上的氮原子和侧链的羰基之间的共轭有关(见5.15.1.2Hantzsch合成)。然而,倘若N-取代基比丙基大,如苄基,甚至简单的吡啶盐用连二亚硫酸钠也可被还原成1,4-二氢吡啶^[196]。



5.13.2 金属有机化物的加成反应

有机金属试剂很容易与N-烷基、N-芳基、N-酰基吡啶盐加成并具有重要的合成意义。就最简单的情况来说,是对 α -碳的加成;生成的2-取代-1,2-二氢吡啶,经过小心处理可被光谱分析鉴别,但更为重要的是容易被氧化成2-取代的吡啶盐^[197]。

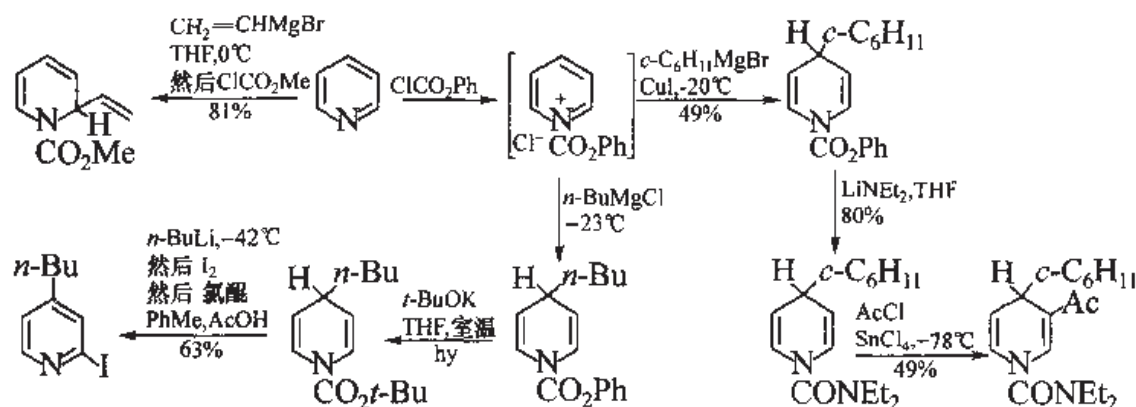


后一发现的重要意义是对确实产生和参与反应的N-酰基吡啶阳离子加成可生成二氢吡啶,若需要可进一步处理并使其重新芳构化,其N-取代基也易于消除生成取代的吡啶。当反应进攻羰基碳时比较N-酰基吡啶盐与醇的反应和与胺亲

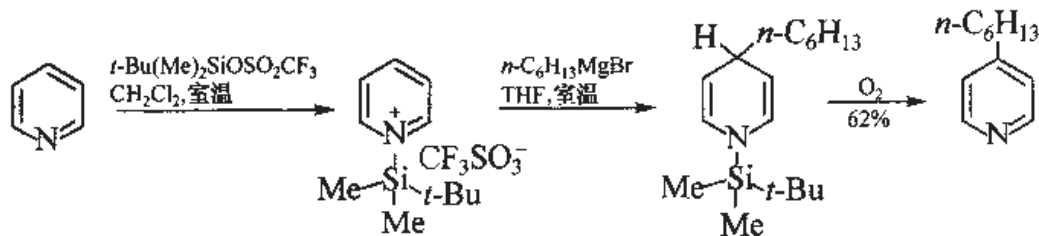
核试剂(见 5.1.1.7)的反应很有价值,在一定的酸性条件下,使用 N-烷氧基羰基取代基反应将使二者差别扩大。

通常,有机金属对 *N*-烷氧基或 *N*-芳氧基羰基吡啶盐的加成^[192]既可在 2-位也可在 4-位上发生^[198],然而使用铜试剂可以取得 4-位的较好的选择性^[199]。吲哚作为中性的分子与 *N*-苯甲酰基吡啶盐酸盐的 C-4 上反应^[200],但其负离子将与具有酰基的 *N*-甲基吡啶盐根据所使用的溶剂不同,既可加成在 C-3、C-6 或 C-4 上^[201]。在与苯基^[202]、烯基和炔基金属化物^[203]的加成反应中,2-位具有高度的选择性,这也包括与乙氧羰基甲基^[204]和炔基锡试剂^[205]的反应。

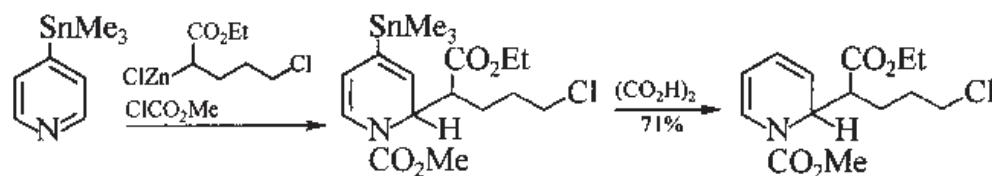
上述所描述的二氢吡啶的进一步反应,包括通过烯酰胺的酰基化反应在 β -位上引入取代基^[150],通过2-位锂化在 α -位引入取代基,下面是对各自反应的举例说明^[150]。



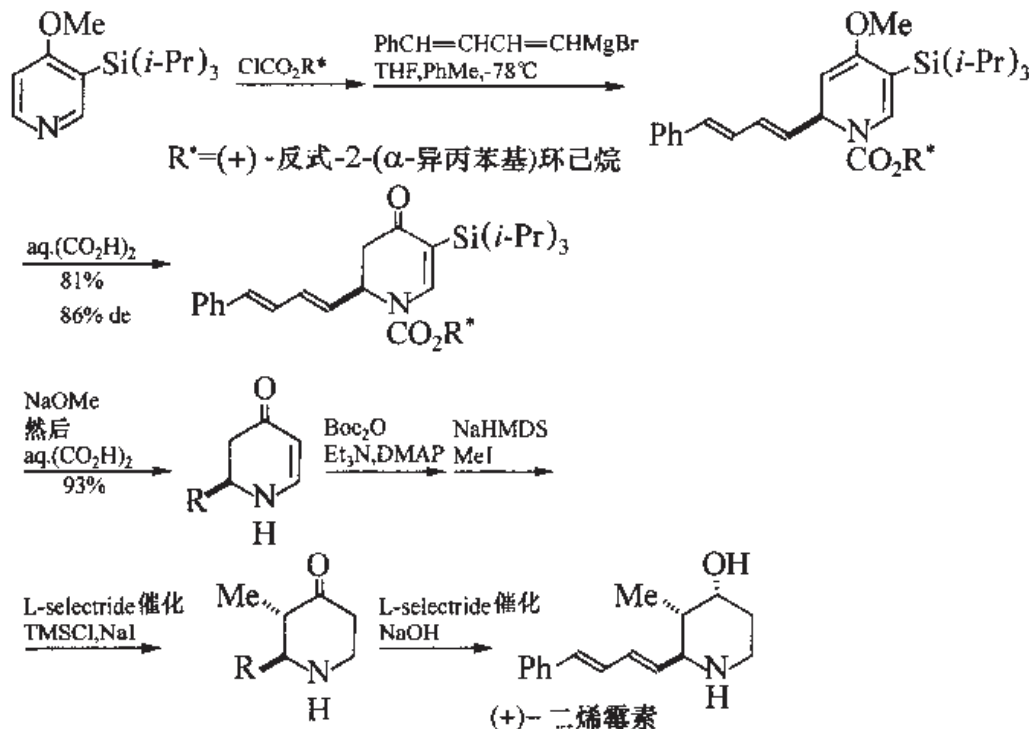
与叔丁基二甲基硅基三氟甲基磺酸酯在氮上进行甲硅化反应,生成吡啶盐,由于 *N*-的取代基大,因此 Grignard 试剂只在 C-4 位上进行反应^[206]。蒙脱石催化的甲硅基烯醇醚与吡啶的加成反应在生成 C-4 上具有酰烷基取代基的 1-三甲基硅基-1,4-二氢吡啶时有较大的作用^[207]。



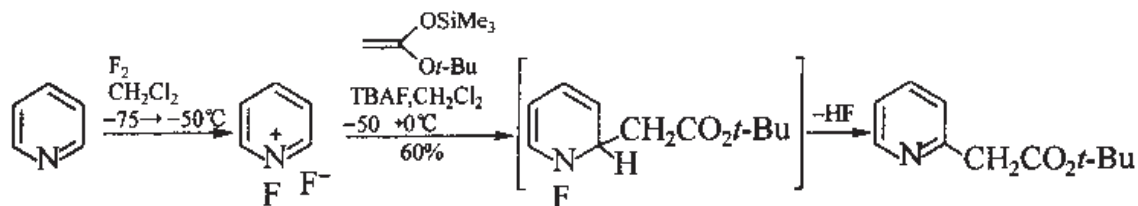
4-位取代基决定了对 α -碳的进攻^[208]。可除去的 4-位阻碍基团的用途是制备 2-取代异构体的方法, 下面的例子是用三甲基锡的实例^[210]。



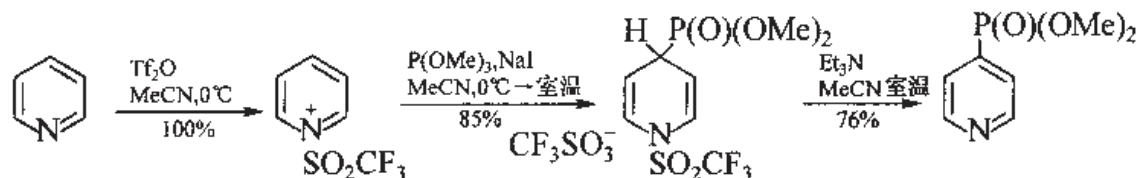
使用手性的氯甲酸酯,诸如从反式-2-(α -异丙苯基)环己醇所生成的酯,对于4-甲氧基吡啶发生非对映选择性的加成反应。在C-3上引入三异丙基硅基,很大程度地强化了非对映选择性。这些反应的产物是多官能团的手性六氢吡啶,已经发现其在不对称合成天然有机物方面的用途^[211]。



某些亲核试剂对N-氟化吡啶盐的加成生成二氢吡啶,在原来的位置上消除氟就生成2-取代的吡啶,这就避免了需要脱氢的步骤。此种方法的主要缺点是制备吡啶盐需要使用氟,并且某些碳负离子只得到较低的产率,其原因是有C-氟化反应的竞争。然而,硅基烯醇醚却很有效。稳定的杂原子亲核试剂(酚盐、叠氮化物)也可以使用。对于N-氟代吡啶盐的加成显示出进攻 α -位的强烈的优势^[212]。

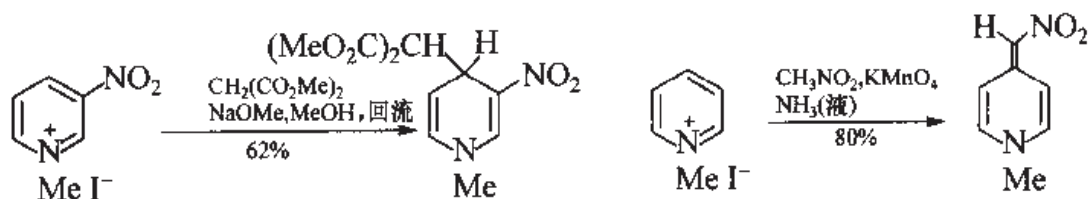


按照同样的方式,吡啶磷鎓盐及磷酸酯也可以通过三价的磷化物与 *N*-三氟甲基磺酰基吡啶反应制得,三氟甲基磺酰基作为氮上离去基团,进攻通常在 C-4 上发生,如下所示^[213]。



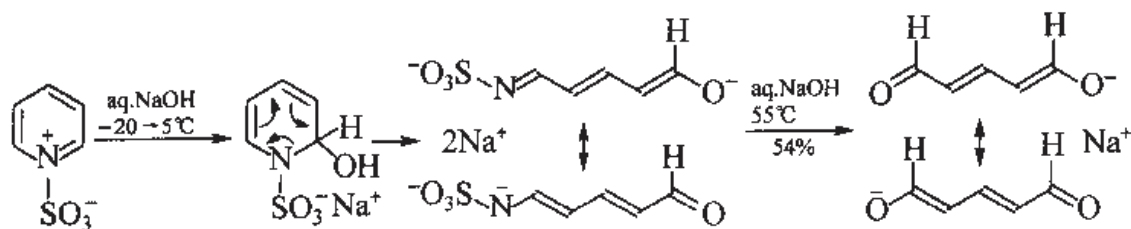
5.13.3 其他的亲核加成反应

还有许多其他亲核试剂对 *N*-烷基吡啶盐加成的例子。对于 3-氰基-1-甲基碘化吡啶盐的可逆加成表明^[214], α -进攻为动力学控制,而 γ -位加成为热力学控制。同样,1-甲基-3-硝基吡啶盐是在 C-4 位的加成也是热力学控制过程,因其存在着环中氮原子和 3-位取代基之间的共轭^[215]。 γ -加成的产物缺乏与 3-取代基之间的共轭,甚至在 1-甲基或 1-苯基碘化吡啶中也是这样,可通过捕集到的与氧化剂的加成物来说明^[216]。



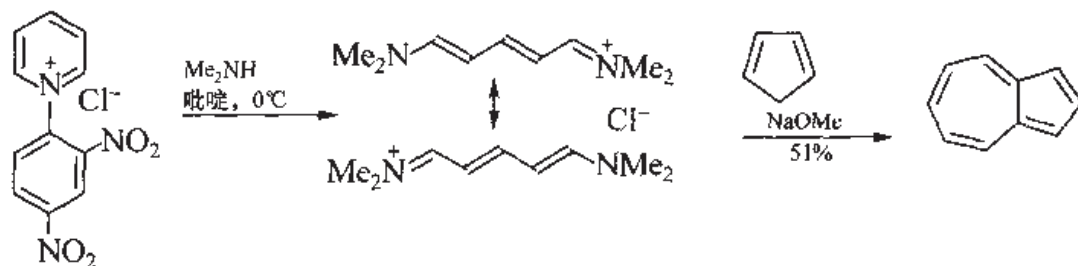
5.13.4 亲核加成再开环反应^[217]

吡啶盐与亲核试剂在 C-2 上加成,然后再进行开环反应的例子并不普遍,但确实存在,特别是那些 *N*-取代基具有强吸电子性的吡啶盐。经典的例子是氢氧化物与吡啶三氧化硫络合物的加成,该反应生成如下所示的戊二醛钠盐^[218]。

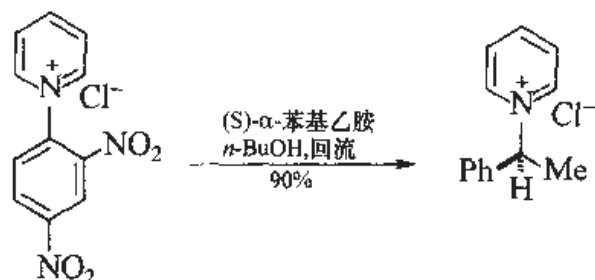


另一个著名的实例是萘的合成,此合成使用戊二醛的双二甲胺衍生物,此衍生物可通过 1-(2,4-二硝基苯基)吡啶盐酸盐(Zincke's 盐)脱去 2,4-二硝基苯胺得

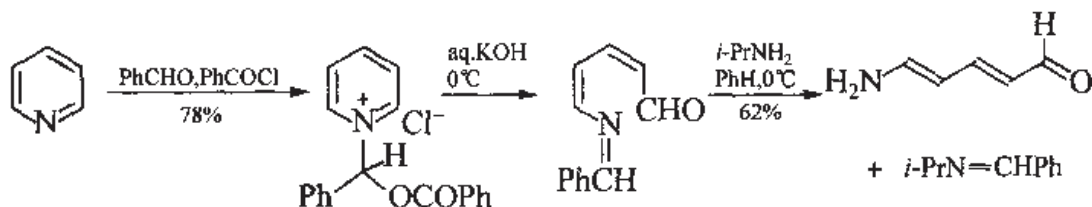
到^[219]。



这样的吡啶盐与伯胺反应,也包括与氨基酸酯的反应,是合成手性 *N*-取代吡啶盐的有用方法^[220]。



下面是亲核加成再开环的最后一个例子。吡啶与苯甲醛和苯甲酰氯反应,甚至可以分离出开环的吡啶“水合物”^[221]。



5.13.5 涉及一个 α -位或一个 α -取代基的环化反应

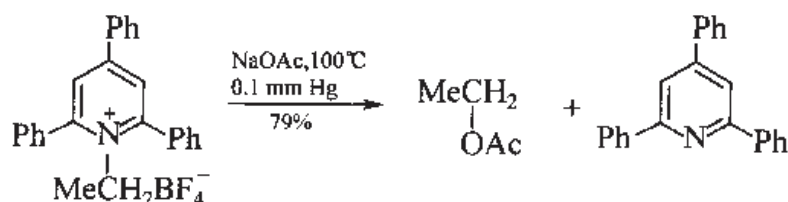
很可能实现吡啶盐的环化,在闭环反应中包括 α -位有亲电性的取代基(也见 5.1.1.8),并且生成中性的产物,例见 25.1.2、25.2.1、25.2.2 和 25.2.3。

5.13.6 *N*-去烷基化反应

N-烷基或 *N*-芳基吡啶盐转变成相应的吡啶,也就是脱去 *N*-取代基,通常不容易,然而用三苯基膦^[222]或简单地加热碘盐就可实现^[223]。1-三苯甲基-4-二甲基氨基吡啶盐酸盐^[224]和 1-三烷基硅基吡啶三氟甲基磺酸盐^[225]可分离出来,且较为稳定; *O*-三苯甲基化和 *O*-甲硅基化反应经常使用混合的 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)与氯代三苯基甲烷或氯代叔丁基二甲基硅烷反应进行,无须进行分

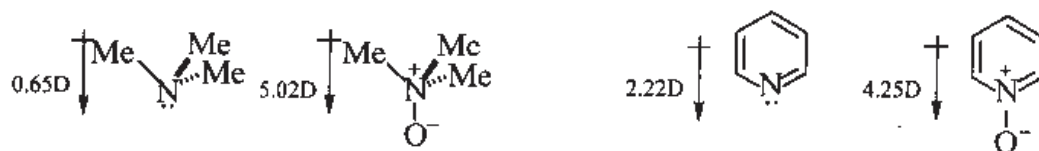
离^[226]。反应涉及了三苯甲基或三烷基硅基从氮上转移。

由伯胺与 2,4,6-三取代高氯酸吡喃鎓盐进行反应制备(见 8.1.2.2)相应的吡啶盐,是通过将 *N*-取代基转移到进攻试剂上,如烷基化试剂^[227]。吡啶盐的母体就是由伯胺制备的,整个反应可将伯胺转化成各种衍生物。

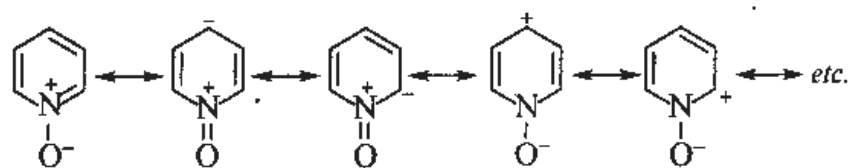


5.14 吡啶 *N*-氧化物^[228]

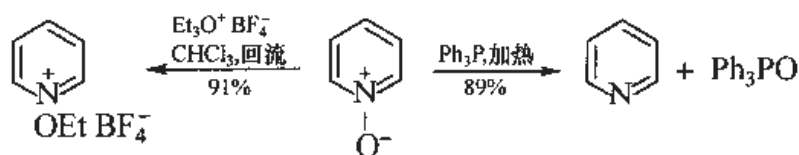
吡啶 *N*-氧化物的反应很有意义^[229],与中性的吡啶和吡啶盐大不相同。



吡啶与其 *N*-氧化物的显著差别在于后者对于亲电性的硝化反应很敏感。按照共振论的解释,这是因为氧的电子转移增加了酚和酚盐的亲电取代反应活性。我们可以通过比较三甲胺和它的 *N*-氧化物,以及吡啶和其 *N*-氧化物的偶极距来说明这种关系。后一对的差距是 2.03 D,远小于前者的 4.37 D。较小的差别表明了电中性的氧和环上带负电荷的正则结构所做出的贡献。然而情况很清楚,那些在 α -和 γ -碳上带形式正电荷的结构表现出反向的极性,因此与电中性吡啶相比也增加了对亲核性进攻的敏感程度,事实的确如此。总的说来,吡啶 *N*-氧化物的 *N*-氧官能团促进了对 α 和 γ -位既可进行亲电也可进行亲核加成的反应。

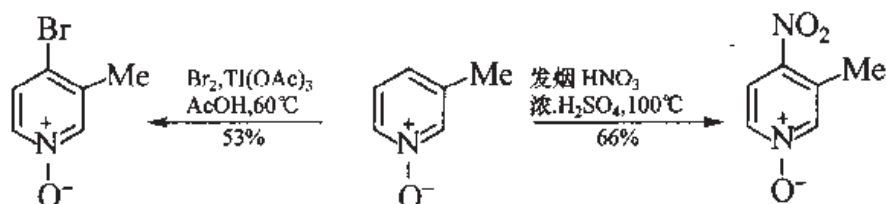


许多方法都可用于从 *N*-氧化物中除去氧,碘化钐、氯化铬、氯化亚锡与低价的钛、甲酸铵与 Pd,在室温下都可充当催化氢化的催化剂^[230]。最常使用的方法是氧转移到三价磷上或二价的硫上^[231]。

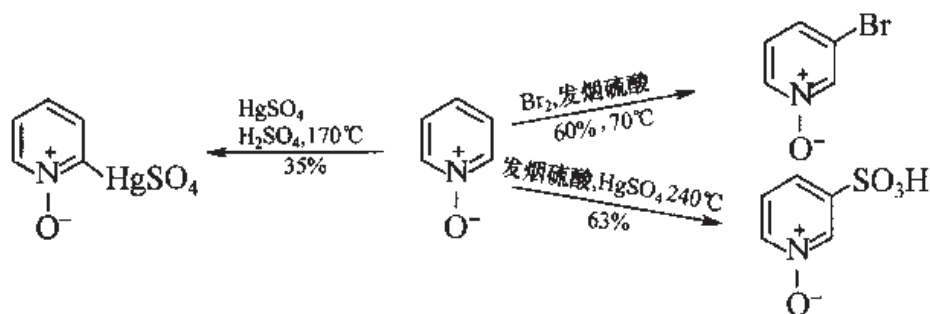


5.14.1 亲电加成和取代反应

吡啶 *N*-氧化物在氧上发生质子化和烷基化,在某些情况下可分离出稳定的盐^[232]。热的氢氧化钠水溶液与烷氧基吡啶盐反应生成与烷氧基对应的醛^[233]。



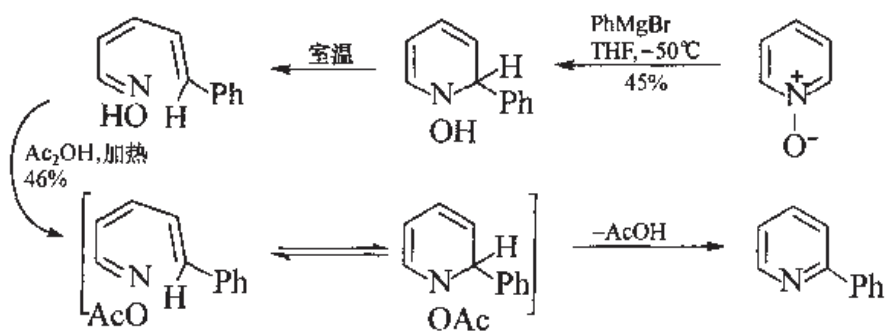
吡啶 *N*-氧化物的亲电溴代和硝化反应可以控制生成 4-取代产物^[234,235]。在 *N*-氧化物发生 *O*-质子化后,就按典型的吡啶/吡啶盐的反应模式进行取代反应,如在发烟硫酸中的溴化表现为 β -位置选择性^[236],而汞化则在 α -位上发生^[237]。



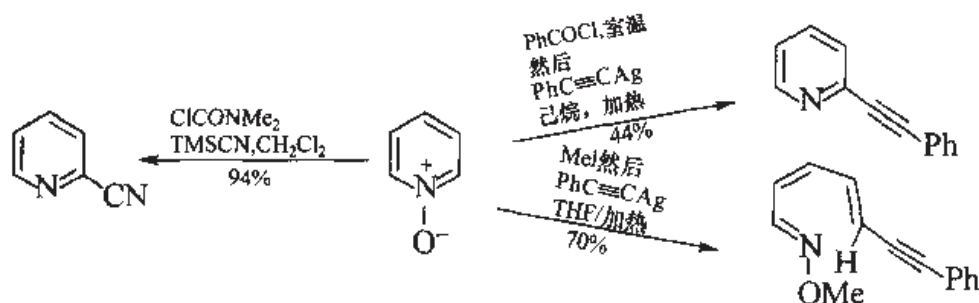
5.14.2 亲核加成和取代反应

N-氧化物强化了在 α -和 γ -位的卤素被亲核置换的活性。在吡啶中表现出的 $4 > 2 > 3$ 的相对速率,在 *N*-氧化物中也得到体现,但有趣的是与碘甲烷的反应却变为 $2 > 4 > 3$ ^[238]。

Grignard 试剂与吡啶 *N*-氧化物的加成反应产物,是低温反应的特点。在室温下发生开环反应,分离出非环的不饱和的脞。与醋酸酐在一起加热又重新芳构化,通过电环化闭环,不可逆地失去醋酸,生成产物^[239]。



可与之比较的加成/开环反应借助于 1-烷氧基吡啶盐可被观察到^[240,241], 另外某些试剂, 比如烷基或芳基 Grignard 试剂或乙炔化铅进行 2-取代之前, 会优先在 N-氧化物的氧上发生醛基化反应^[241,242]。

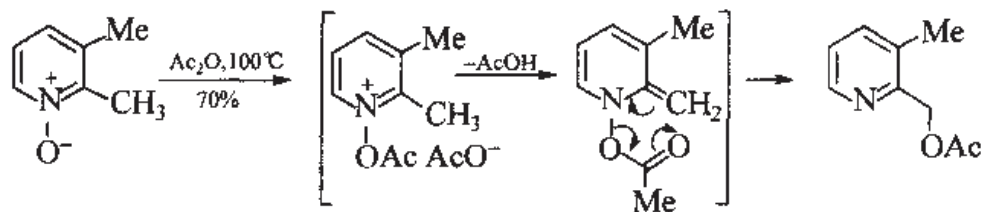


吡啶 N-氧化物完全转变成 2-氰基吡啶取决于 N-氧化物先转变成硅氧基或氨基甲酸酯^[243], 现已使用 N-烷氧基吡啶盐来替代早期的方法^[244]。

5.14.3 重排

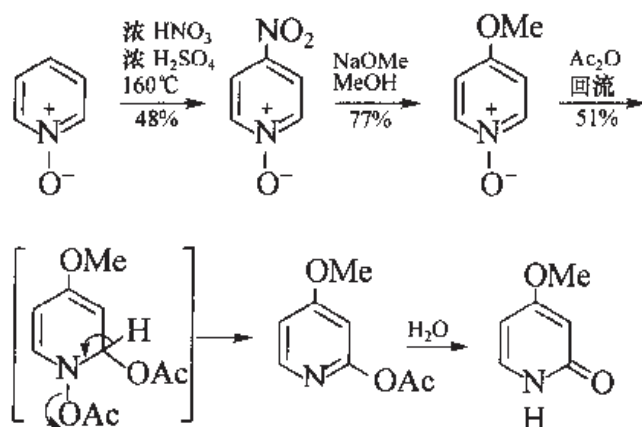
一些具有合成意义的重排反应将 N-氧化物转变成不同取代基的吡啶, 在这些吡啶的衍生物中 α -(γ -)位或 α -取代基已经改变了。

2-甲基吡啶 N-氧化物与热的醋酸酐反应生成 2-乙酰氧基甲基吡啶; 使用三氟醋酸酐反应可在室温条件下进行, 并且副产物较少^[245]。水解之后可在 2-位上引入醛基^[246]。重排过程似乎可最简单的解释为如下所示的电环化过程^[247]。



在缺少 2-取代基时与亚硫酸酐或醋酸酐反应导致生成 2-和 4-氯或 2-乙酰氧基吡啶。从机理来看, 对氧进行亲电加成后再对 α -或 γ -位的亲核加成, 最终由

消除反应完成整个过程。下面展示了一个反应实例,并且解释了上述所讨论的 *N*-氧化物化学的其他方面^[248]。



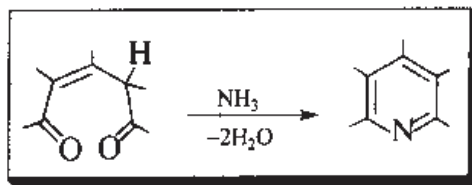
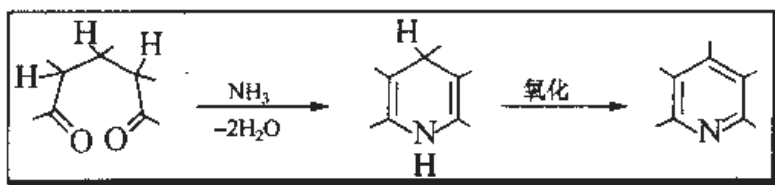
5.15 吡啶的合成

5.15.1 环的合成

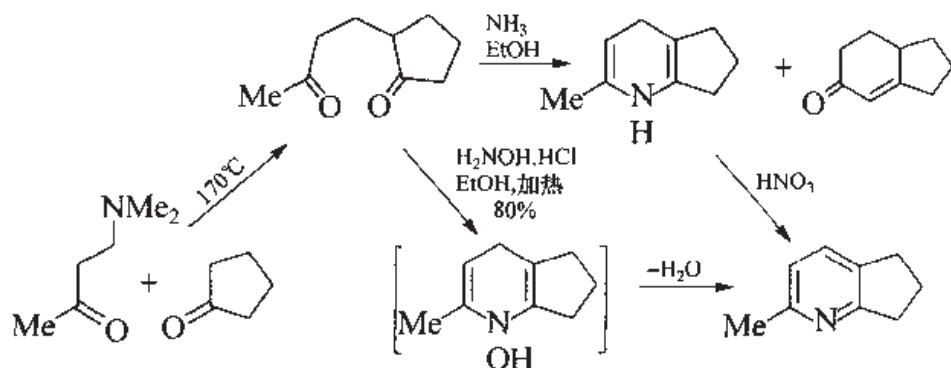
有许多合成吡啶环的方法;下面叙述几种常用的方法。

5.15.1.1 由 1,5-二羰基化合物与氨合成

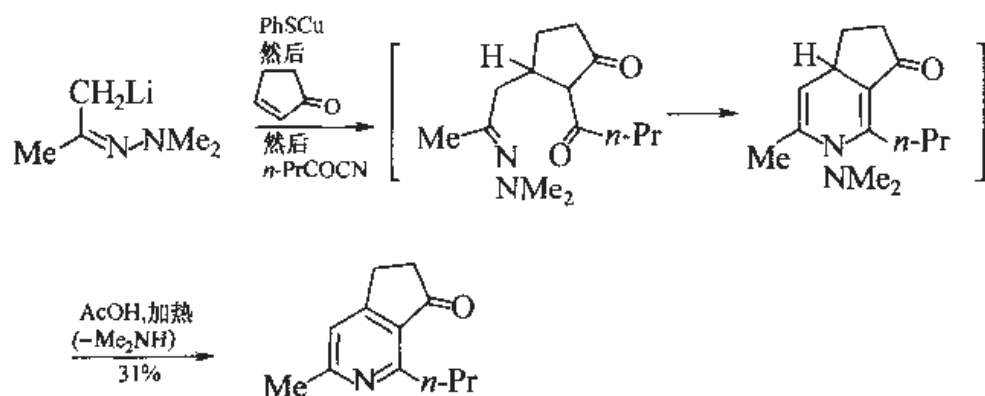
1,5-二羰基化合物与氨反应生成 1,4-二氢吡啶,它易于脱氢成为吡啶。氨与不饱和的 1,5-二羰基化合物或其等价物(如吡喃鎓离子)反应,直接生成吡啶。



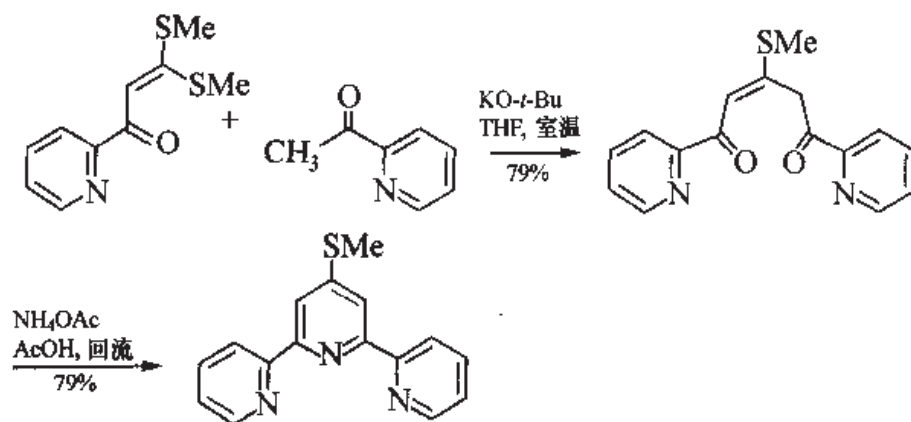
1,5-二酮可以通过几条路线合成,例如烯醇化物与烯酮(或 Mannich 碱的前体^[249])的 Michael 加成,或由环戊烯前体的臭氧解反应,或甲硅基烯醇醚与 3-甲氧基烯丙醇反应^[250]。1,5-二酮与氨反应失去 2mol 的水生成环状的二烯胺,即 1,4-二氢吡啶。它通常不稳定,但容易有效地脱氢成芳香性的杂环。



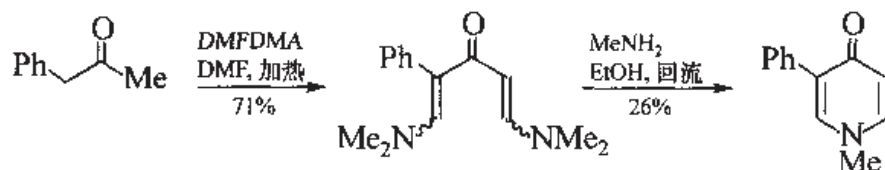
通过使用羟胺代替氨,可完全避免最后一步的氧化^[251],在最后一步发生1,4-位失水即可生成芳香性杂环。基于这种概念的延伸,通过二甲胺的负离子对烯酮的串联的 Michael 加成构成1,5-二酮等价物,再经酰基化,最后从氮上消去二甲胺,完成最后的芳构化^[252]。



显然,应用不饱和的1,5-二羰基化合物将会直接制得芳香性的吡啶。有一些方法可用于合成不饱和的二酮,包括使用吡喃盐离子或2-吡喃酮^[253]为合成子(见第8章),或者烯醇化物用3,3-双(甲硫基)-烯酮的烷基化反应^[254]。

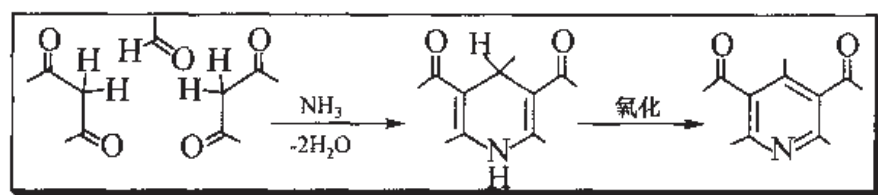


当一个羰基碳原子处于酸的氧化态时(见2-吡喃酮,8.2),反映其氧化程度的产物是2-吡啶酮^[255]。同样,4-吡喃酮(见8.2节)与氨或伯胺反应生成4-吡啶酮^[256],由酮的羰基侧链与二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛缩合而直接生成的双烯胺与伯胺反应则产生4-吡啶酮^[257]。当“羰基”单元是氰基时,其结果就生成氨基吡啶^[258]。



5.15.1.2 由醛、两个1,3-二羰基化合物的等价物和氨合成

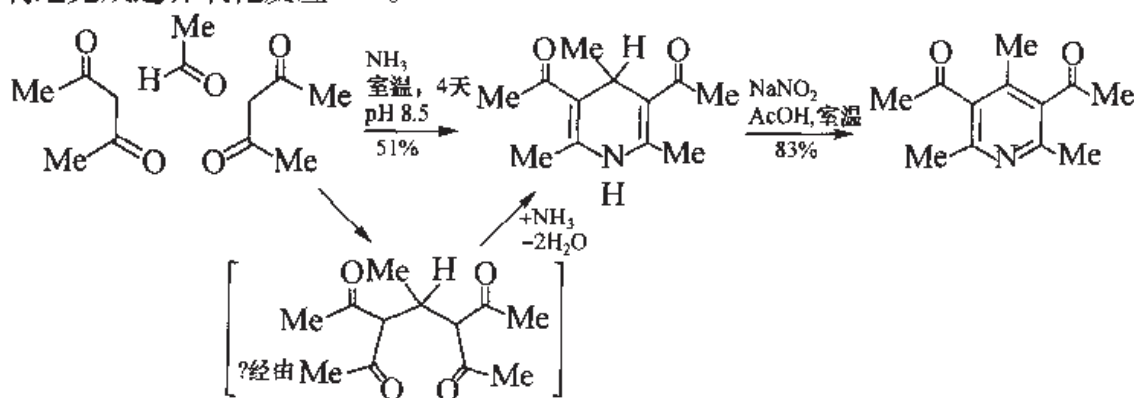
易于脱氢的对称的1,4-二氢吡啶可由一个醛、两个等价的拥有亚甲基中的1,3-二羰基化合物以及氨合成。



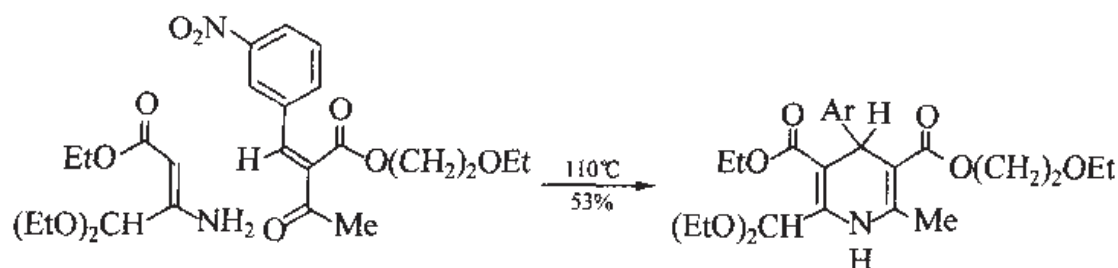
Hantzsch 合成法^[259]

从经典的 Hantzsch 合成法得到的产物必然是对称取代的1,4-二氢吡啶,由于应用了两摩尔的二羰基化合物,醛中的羰基碳就成为了吡啶中的C-4。对反应中间步骤的详细过程尚不清楚,比如,氨可能早介入也可能晚介入,但合理的机理描述是发生醇醛缩合后,即进行在原位生成的1,5-二羰基化合物的 Michael 加成。

这种方法生成的1,4-二氢吡啶由于在每个 β -位具有共轭的取代基而较为稳定,并且在脱氢之前易被分离出来。用硝酸或亚硝酸可发生典型的氧化反应,但其他的氧化剂如硝酸铈铵、蒙脱石负载的硝酸铜和膨润土负载的二氧化锰也能够顺利地完这种氧化反应^[260]。

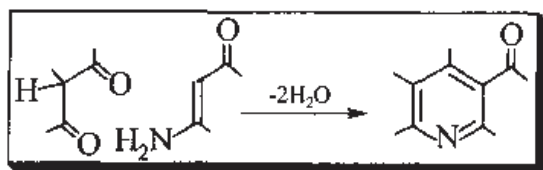


不对称的 1,4-二氢吡啶能通过 Hantzsch 合成法分两步而合成。分别地制备醇醛缩合产物, 然后与氨和不同的 1,3-二羰基组分或烯胺酮进行第二步反应^[261]。



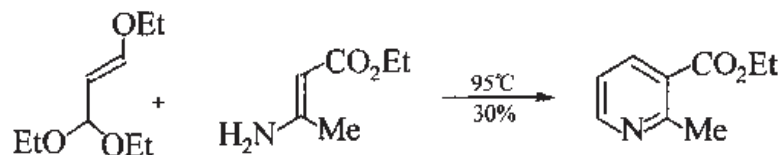
5.15.1.3 由 1,3-二羰基化合物和 3-氨基-烯酮或腈反应

1,3-二羰基化合物和 3-氨基-烯酮或 3-氨基丙烯酸酯反应生成吡啶。若以氰基乙酰胺代替氨基烯酮, 则生成 3-氰基-2-吡啶酮。



这种合成法最为通用, 可由相对简单的反应物构建不对称的取代吡啶。另外, 在这种吡啶环的构建方式中, 分离不出中间体, 难以确定精确的反应机理。

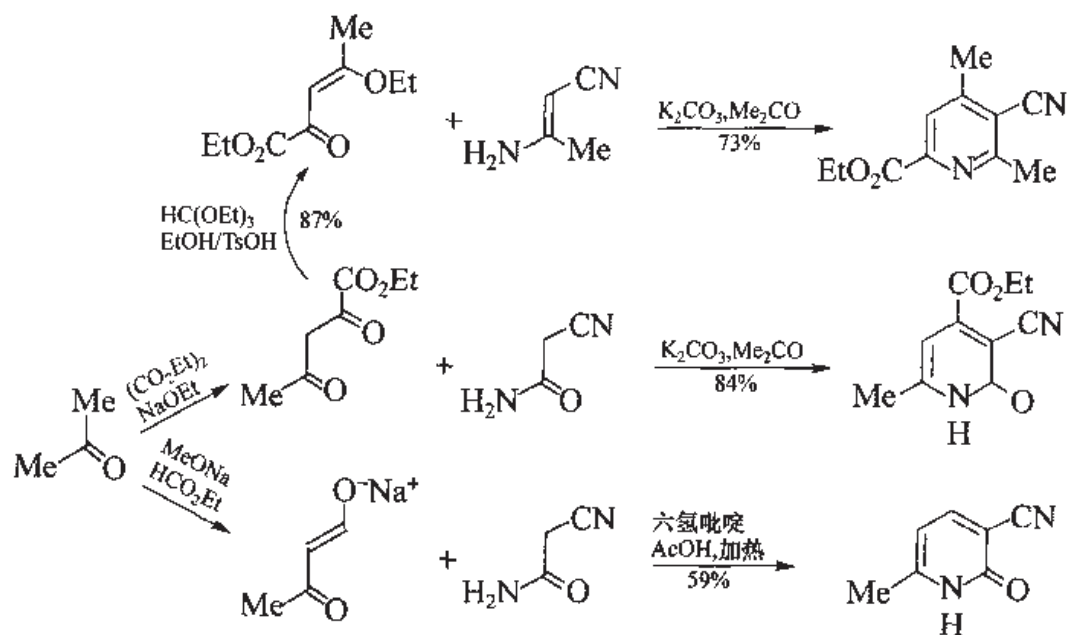
3-氨基烯酮或 3-氨基丙烯酸酯可通过氨与 1,3-二酮或 1,3-酮酯直接反应合成。最简单的 1,3-二羰基化合物丙二醛很不稳定而不能用于合成, 但如下所示的缩醛烯醇醚却可以很好地应用^[262]。R₂NCH=CR'CH=N⁺R₂在这种方法中作为代替的丙二醛或不饱和的酮-醛的合成子而用于合成^[263]。



Guareschi 合成法

用氰基乙酰胺作为含氮组分的方法可以生成 3-氰基-2-吡啶酮, 反应中羰基和/或氰基可相继消除。

倘若两个羰基的活性有足够的差别, 通过其中亲核性更强的一个羰基与 3-氨基烯酮、3-氨基丙烯酸酯或氰基乙酰胺的中心碳原子反应, 只生成两个可能的吡啶/吡啶酮的异构体之一^[264,265]。



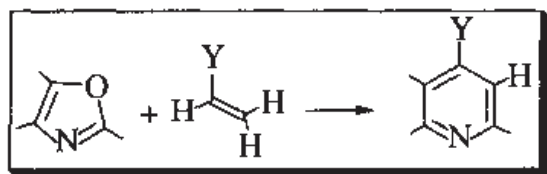
这些反应包括使用炔酮和 3-烷氧基烯酮(亦即 1,3-二酮的烯醇醚),当氰基乙酰胺进行共轭加成时,反应有位置选择性^[266],第一步的 Michael 型的相互作用即具有位置选择性^[264,267]。使用 $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}^+\text{H}_2\text{Cl}^-$ 代替氰基乙酰胺,产生 2-氨基吡啶-3-碳酰胺^[268],用 $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{NO}_2$ 代替氰基乙酰胺则生成 3-硝基-2-吡啶酮^[269]。

也可通过用空气或氧温和的氧化起始物,然后原位脱氢,从而成功的形成吡啶和吡啶酮。如下式所示,用 α, β -不饱和醛/酮来代替 1,3-二羰基组分^[270]。



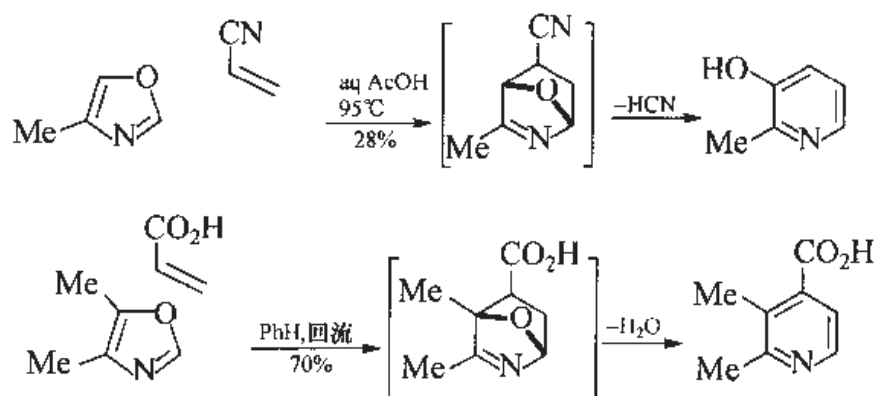
5.15.1.4 应用环加成反应

通过消除小分子进行各种电环化加成反应可用于合成吡啶,噁唑的加成就是一例。

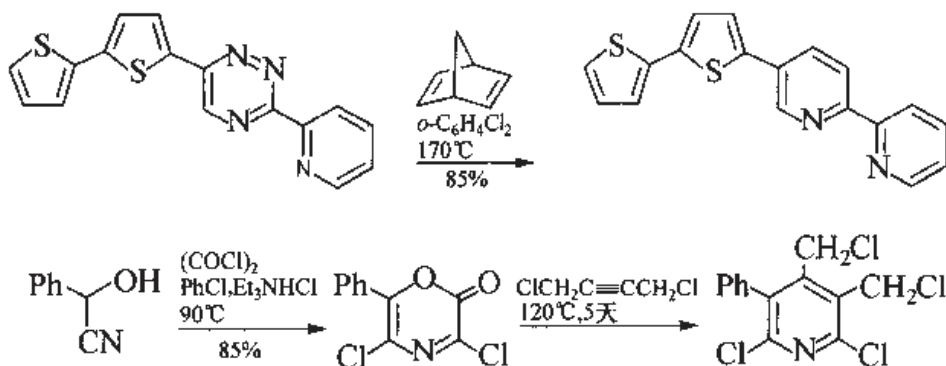


一些含 6 π 电子的环加成反应,包括某些具有相反电子需求的环加成反应,已经成为合成吡啶的有用方法。这种反应的首例是亲双烯体对噁唑的加成。有时噁

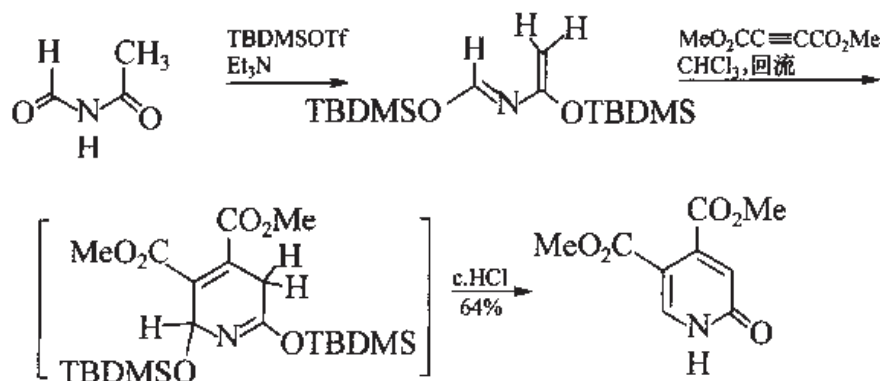
唑中的氧会保留下来,从而形成 3-羟基吡啶;有时这个氧原子会失掉。具体例子如下^[271]。



1,2,3-三嗪^[272]和 1,2,4-三嗪,作为反向电子需求的氮杂双烯体与烯胺加成,随后失去氮及胺就生成吡啶(见 25.2.1)^[273]。1,2,4-三嗪也可与其他的亲双烯体反应:例如,与乙炔基三丁基锡反应生成 4-甲锡烷基吡啶^[274];降冰片二烯也可作为有用的乙炔等价物^[275];噁嗪酮也可作为“双烯体”组分^[276]。



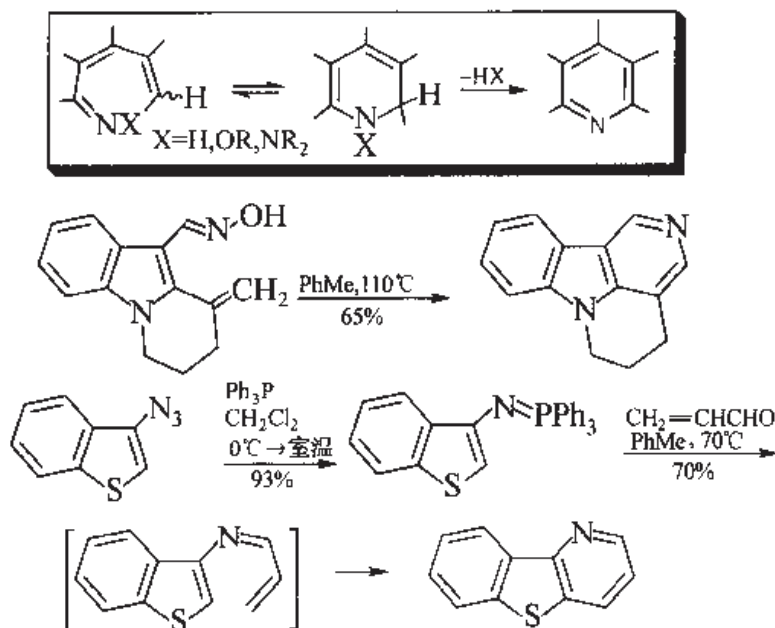
酰亚胺的 O, O' -双叔丁基二甲基硅基衍生物作为氮杂双烯体与亲双烯体进行反应,生成 2-吡啶酮,随后发生去硅基化反应^[277]。



5.15.1.5、应用热电环化反应

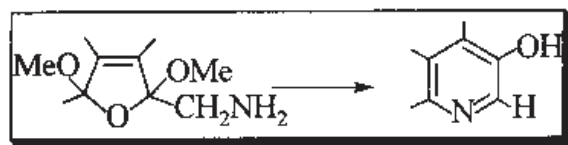
由 1-氮杂-1,3,5-三烯合成

1-氮杂-1,3,5-三烯的电环化反应生成二氢吡啶,经氧化可成为吡啶。如果使用肟或肼的衍生物,原位消去水或胺直接生成吡啶。这种方法特别适用于吡啶与其他环系的稠合物,举例如下^[279]。

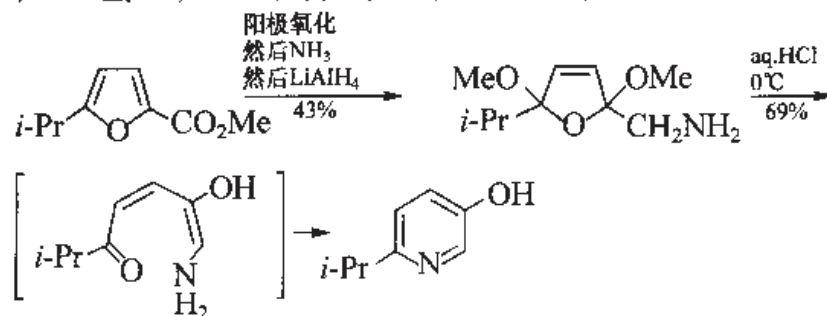


5.15.1.6 由呋喃合成

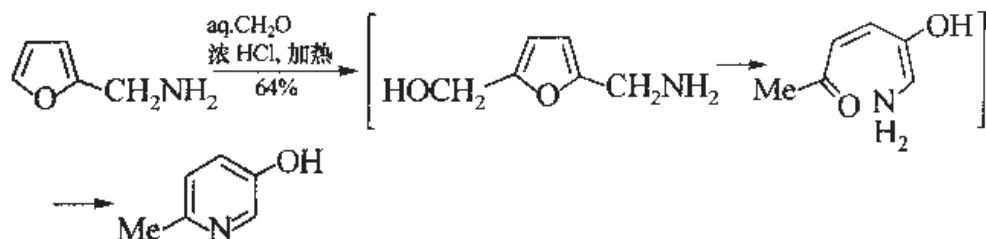
2-呋喃基甲胺可通过开环—闭环过程转变成 3-羟基吡啶,例如 2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃。



利用呋喃的开环及重新关环的过程合成吡啶包括几种重要的方法。具有烷氨基侧链的 2,5-二氢-2,5-二甲氧基呋喃(见 15.1.4)生成 3-羟基吡啶^[279]。

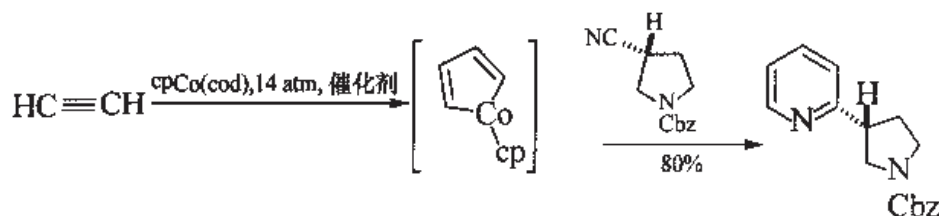


呋喃甲胺与甲醛直接反应^[280](或 *N*-保护后经 5-锂化与芳醛反应)^[281], 生成 3-羟基-6-取代吡啶。



5.15.1.7 其他的合成法

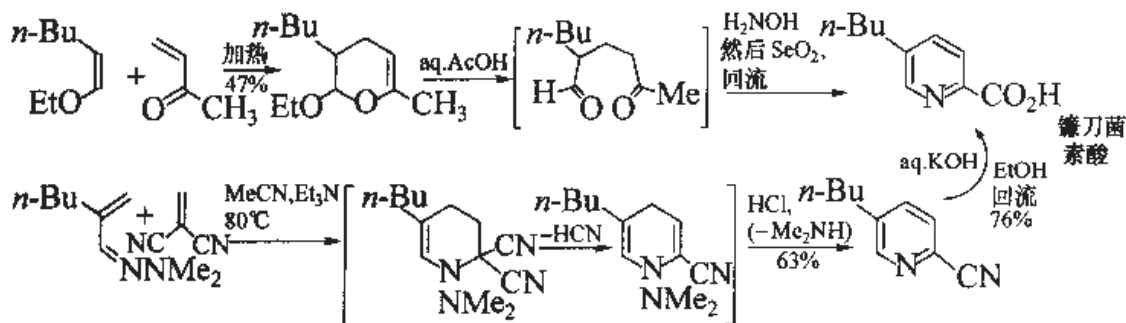
通过复杂的化学反应过程, 许多烷基吡啶已制成混合物形式的商品。Chichibabin 合成法就是一个好例子, 即三聚乙醛和氢氧化铵在 230℃ 和压力下反应生成 52% 的 5-乙基-2-甲基吡啶; 此反应是 4mol 乙醛与 1mol 氨结合^[282]。具有商业意义的反应是钴催化的腈与乙炔的反应^[283]。



5.15.2 著名的吡啶化合物的合成举例

5.15.2.1 镰刀菌素酸

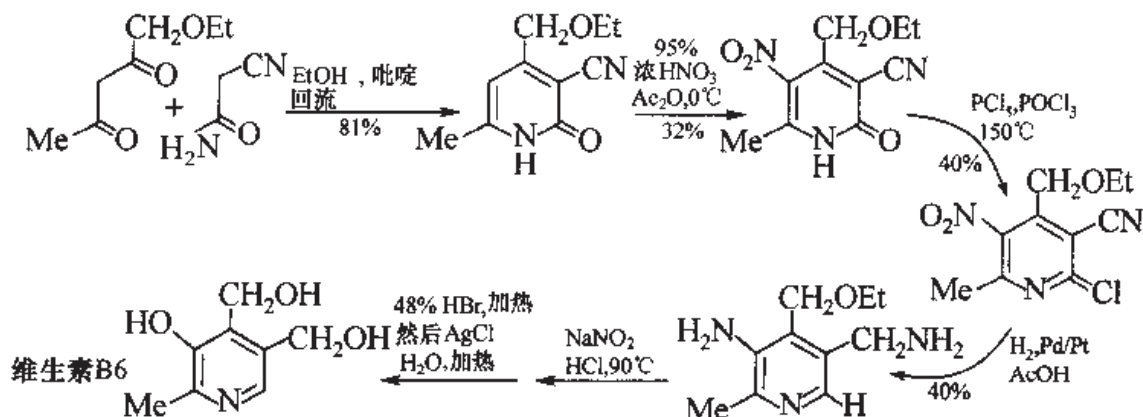
镰刀菌素酸是霉菌的代谢产物, 是一种抗生素, 同时有抗高血压的作用。其两种合成方法应用了环加成反应, 早期作为合成 1,5-二酮的方法^[284], 其后的反应生成 1-二甲基氨基-1,4-二氢吡啶^[285]。



5.15.2.2 吡哆素类化合物维生素 B₆

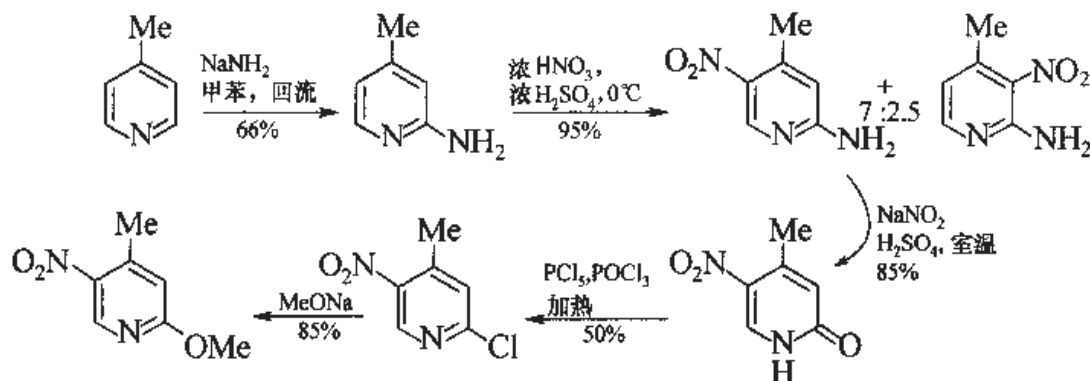
吡哆素类化合物维生素 B₆, 有几条合成路线, 包括使用 Guareschi 环合成

法^[286]。



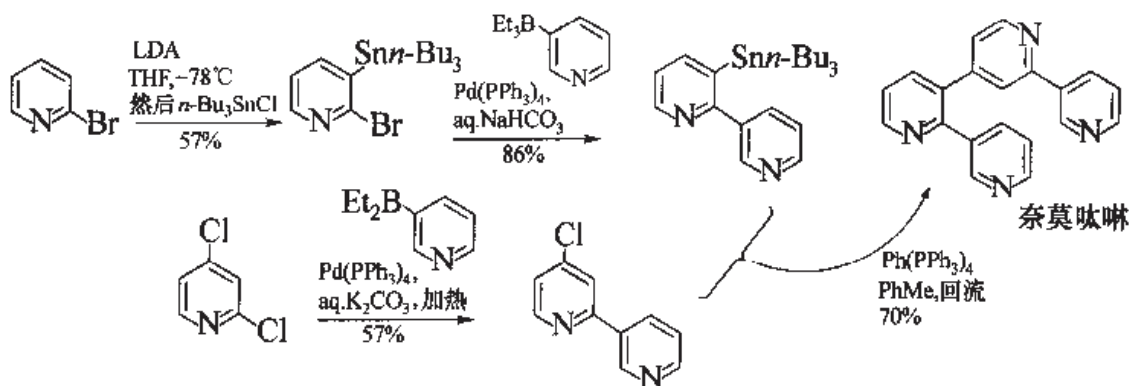
5.15.2.3 2-甲氧基-4-甲基-5-硝基吡啶

2-甲氧基-4-甲基-5-硝基吡啶是合成吡吩胆色素的中间体(13.18.3.1)。



5.15.2.4 奈莫吹啉(Nemertelline)

奈莫吹啉,一种好朴罗莫亭(hoploemertin)蠕虫毒素,它的全合成使用了金属化吡啶和 Pd 催化的偶联反应^[287]。



习 题

基本习题

- (a) 吡啶以什么方式与酸及卤代烷等亲电试剂反应?
- (b) 什么因素使吡啶较苯更难于进行亲电取代?
- (c) 比较吡啶和苯的下列反应:(i)环的氧化破裂,(ii)环上的还原?
- (d) 提出二个例子说明吡啶与亲核试剂进行氢的取代。
比较溴苯、2-溴吡啶、3-溴吡啶用 NaOEt 处理时卤素被乙氧基取代的相对反应活性?
- (e) 如何制得 2-锂代吡啶?
- (f) 3-氯吡啶与 LDA 在低温下反应结果如何?
- (g) 写出 2-羟基吡啶(2-吡啶酮)、3-羟基吡啶及 2-氨基吡啶的主要的互变异构体形式。
- (h) 4-吡啶酮如何完全转化成 1-乙基-4-吡啶酮?
- (i) 将 1:1 的 2-和 3-甲基吡啶与 0.5 当量的 LDA 反应,再用 0.5 当量的 MeI 处理,其结果如何?
- (j) 将吡啶连续地与氯甲酸甲酯及苯基锂反应,写出可能生成的产物的结构式。
- (k) 吡啶 N-氧化物进行亲电取代以及在 C-4 上的卤素原子被亲核取代都较吡啶为快,试解释之。
- (l) 描述从不含环的原料合成吡啶的二个重要的方法。
- (m) 下列各组试剂的反应,将生成什么:
 - (i) $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CN}$ (氰基乙酰胺)与 $\text{MeCOCH}_2\text{COMe}$;
 - (ii) $\text{MeC}(\text{NH}_2)=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (3-氨基丁烯酸酯)与 $\text{MeCOCH}_2\text{COMe}$;
 - (iii) PhCH=O , $\text{MeCOCH}_2\text{COMe}$ 与 NH_3 ?

进阶习题

1. 写出下列各反应的产物的结构式:
 - (i) 3-乙氧基吡啶与发烟 HNO_3 /浓 H_2SO_4 在 100°C 时生成 $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$;
 - (ii) 4-甲基吡啶先与 Br_2 /发烟 H_2SO_4 , 再与 KMnO_4 反应,生成 $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}_2$ 。
2. 吡啶与 $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 的钾盐,生成 $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3$ 。
3. 推断下列产物的结构:
 - (i) 2-氯吡啶与(a)肼,生成 $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3$;
(b)水,生成 $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}$ 。
 - (ii) 4-硝基吡啶在 60°C 时与水反应,生成 $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}$ 。
4. 推断下列反应的产物的结构:4-氯吡啶与甲醇钠反应生成 $\text{A}(\text{C}_6\text{H}_7\text{NO})$, A 与碘甲烷反应生成 $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{INO}$, 再在 185°C 加热,生成 A 的异构体 $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ 。
5. 4-溴吡啶与 NaNH_2 在液 NH_3 中反应,生成两个产物($\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2$ 异构体),但与甲醇钠反应仅得单一产物 $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$ 。产物是什么? 为何有所不同?
6. 写出下列反应的产物的结构:

- (i) 4-二异丙基氨基羰基吡啶与 LDA 反应, 再与二苯甲酮, 再与热的酸反应, 生成 $C_{19}H_{13}NO_2$;
 - (ii) 2-氯吡啶与 LDA 反应, 再与碘反应, 生成 C_5H_3ClNI ;
 - (iii) 3-氟吡啶与 LDA 反应, 再与丙酮反应, 生成 $C_8H_{10}FNO$;
 - (iv) 2-溴吡啶与丁基锂在 -78°C 反应, 再与氯化三甲基锡烷反应, 生成 $C_8H_{13}NSn$ 。
7. 某结晶固体 A, $C_9H_{11}BrN_2O_2$, 是由下列反应过程生成的。2-甲基-5-硝基吡啶先与溴丙酮反应, 随后用 $NaHSO_3$ 处理生成 $C_9H_8N_2O_2$, 推断其结构并写出反应机理。
 8. 某盐 $C_9H_{13}IN^+I^-$, 是由吡啶与 1,4-二碘丁烷反应, 再与 Bu_3SnH 在 AIBN 存在下反应, 形成一个新盐 $C_9H_{12}N^+I^-$, ^1H NMR 信号表明有四个芳香环上质子。指出这二个盐的结构以及后者形成的机理。
 9. 推断下列反应产物 $C_8H_{11}NO_3$ 。4-甲基-2-吡啶酮经过以下过程: (i) 在 310nm 光中照射; (ii) $O_3/MeOH - 78^\circ\text{C}$ 反应, 再与 $NaBH_4$ 反应。
 10. 写出下列反应过程每一步生成的产物结构: 4-甲基吡啶与 $NaNH_2$ 反应生成 $C_6H_8N_2$, 再与 $NaNO_2/H_2SO_4$ 在 0°C 至室温反应生成 C_6H_7NO , 再与甲醇钠及碘甲烷反应生成 C_7H_9NO , 最后与 $KOEt/(CO_2Et)_2$ 反应生成 $C_{11}H_{13}NO_4$ 。
 11. 苯胺的硝化通常不可能, 但是 2-及 4-氨基吡啶都容易完成, 为什么?
 12. 将 3-羟基吡啶与 5-溴-1-戊烯反应, 生成一结晶盐 $C_{10}H_{14}NBrO$ 。该盐用弱碱处理生成一偶极性物质 $C_{10}H_{13}NO$, 后者经加热得一中性的非芳香性的异构体, 推断这些化合物的结构。
 13. 为什么吡啶-2-乙酸的脱羧较为容易? 脱羧产物是什么?
 14. 推断 4-乙烯基吡啶与乙酰氨基丙二酸二乙酯 $[AcNHCH(CO_2Et)_2]$ 及碱的反应产物的结构, $C_{16}H_{22}N_2O_5$ 。
 15. 写出下列反应的产物的结构:
 - (i) 2,3-甲基吡啶与丁基锂反应, 再与二苯基二硫化物反应, 生成 $C_{13}H_{13}NS$;
 - (ii) 2,3-二甲基吡啶与 NBS 反应, 再与 $PhSH$ 反应生成(i)的异构体 $C_{13}H_{13}NS$ 。
 16. 写出 3-氰基吡啶甲碘化物与碱性铁氰化钾反应生成的异构化产物 $C_7H_6N_2O$ (异构体之比 4:3)。
 17. 1-丁基吡啶碘化物在 EtOH 中用 $NaBD_4$ 进行还原, 生成 1-丁基-1,2,5,6-四氢吡啶 (主要的), 试判断氘 (在氢原子) 的位置。
 18. 推断下列反应过程中的中间体及最终产物的结构: 吡啶与氯甲酸甲酯及硼氢化钠反应, 生成 $C_7H_8NO_2$, 再进行光照得到一异构体, 其 NMR 信号仅为两个链烯的质子。该化合物为何物?
 19. 当吡啶 N-氧化物同浓 H_2SO_4 和浓 HNO_2 加热, 形成产物 $C_5H_4N_2O_3$; 再用 PCl_3 、随后 $H_2/Pd-C$, 分离出产物 $C_5H_4N_2O_3$ 及 $C_5H_4N_2$, 试问这三个产物为何物?
 20. 由氨、苯基乙醛 ($PhCH_2CHO$) 和 2mol 当量的乙酰乙酸甲酯反应, 得到一环状产物 $C_{18}H_{21}NO_4$, 写出此产物的结构。此物如何能转化为吡啶?
 21. 2,3-二氢呋喃与丙烯醛反应, 生成 $C_7H_{10}O_2$; 它与 H_2NOH/HCl 水溶液反应得到吡啶, C_7H_9NO 。推断它们的结构。

22. 吡啶或吡啶酮如何由下列各组反应物来制得:

(a) $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CN}$ (氨基乙酰胺) 与 (i) $\text{EtCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; (ii) 2-乙酰基环己酮; (iii) 丙炔酸乙酯。

(b) $\text{MeC}(\text{NH}_2)=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (3-氨基丁烯酸乙酯) 与 (i) 丁-3-炔-2-酮; (ii) $\text{MeCOC}(\text{CO}_2\text{Et})=\text{CHOEt}$ 。

23. 当甲酰丙酮的钠盐 ($\text{MeCOCH}=\text{CHO}^-\text{Na}^+$) 与氨反应, 生成吡啶、 $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ 。推断此结构, 解释反应过程。

参 考 文 献

1. 'Drugs against drugs', Gaskell, D., *Chem. Brit.*, **1998** (December), 27.
2. 'The bipyridinium herbicides', Summers, L. A., Academic Press, London, **1980**.
3. Arnett, E. M., Chawla, B., Bell, L., Taagepera, M., Hehre, W. J., and Taft, R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 5729.
4. Corey, E. J. and Zheng, G. Z., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6151.
5. Olah, G. A., Narang, S. C., Olah, J. A., Pearson, R. L., Cupas, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3507.
6. Duffy, J. L. and Laali, K. K., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3006.
7. Gösl, R. and Meuwesen, A., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 43.
8. Baumgarten, P., *Chem. Ber.*, **1926**, 59, 1166.
9. Evans, R. F., Brown, H. C., and van der Plas, H. C., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 977.
10. Popov, A. I. and Rygg, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4622.
11. Umemoto, T., Tomita, K., and Kawada, K., *Org. Synth.*, **1990**, 69, 129.
12. King, J. A. and Bryant, G. L., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5136.
13. '4-Dialkylaminopyridines as highly active acylation catalysts', Höfle, G., Steglich, W., and Vorbrüggen, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1979**, 17, 569; '4-Dialkylaminopyridines: super acylation and alkylation catalysts', Scriven, E. F. V., *Chem. Soc. Rev.*, **1983**, 12, 129.
14. Guibé-Jampel, E., and Wakselman, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 267.
15. Davies, S. G. and Shipton, M. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 501.
16. Zoltewicz, J. A. and Smith, C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3358; Zoltewicz, J. A. and Cross, R. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1363 and 1368; Werstuik, N. H., and Ju, C., *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 5; Zoltewicz, J. A., and Meyer, J. D., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 421.
17. Den Hertog, H. J. and Overhoff, J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1930**, 49, 552.
18. Brown, E. V. and Neil, R. H., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 3546.
19. Bakke, J. M. and Ranes, E., *Synthesis*, **1997**, 281; Suzuki, H., Iwaya, M., and Mori, T., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5647; Bakke, J. M. and Ranes, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1919; Bakke, J. M., Svensen, H., and Ranes, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 2477; Bakke, J. M., Ranes, E., Riha, J., and Svensen, H., *Acta Chem. Scand.*, **1999**, 53, 141; Bakke, J. M. and Riha, J., *ibid.*, 356.
20. Johnson, C. D., Katritzky, A. R., Ridgewell, B. J., and Viney, M., *J. Chem. Soc., B*, **1967**, 1204.
21. McElvain, S. M. and Goese, M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 2233.
22. '2,6-Di-*t*-butylpyridine - an unusual base', Kanner, B., *Heterocycles*, **1982**, 18, 411.
23. den Hertog, H. J., den Does, L. V., Laandheer, C. A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1962**, 91, 864.
24. Pearson, D. E., Hargreave, W. W., Chow, J. K. T., and Suthers, B. R., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 789.

25. Paraskewas, S., *Synthesis*, **1980**, 378.
26. McClelland, N. P. and Wilson, R. H., *J. Chem. Soc.*, **1932**, 1263.
27. Bartok, W., Rosenfeld, D. D., and Schriesheim, A., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 410; Black, G., Depp, E., and Corson, B. B., *J. Org. Chem.*, **1949**, *14*, 14.
28. Jerchel, D., Heider, J., and Wagner, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, *613*, 153.
29. 'Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen', Chupakhin, O. N., Charushin, V. N., and van der Plas, H. C., Academic Press, San Diego, **1994**.
30. Evans, J. C. W. and Allen, C. F. H., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 517.
31. 'Formation of anionic σ -adducts from heterocyclic compounds: structures, rates and equilibria', Illuminati, G., and Stegel, F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *34*, 305.
32. Abramovitch, R. A. and Giam, C.-S., *Canad. J. Chem.*, **1964**, *42*, 1627; Abramovitch, R. A. and Poulton, G. A., *J. Chem. Soc., B*, **1969**, 901.
33. 'Amination of heterocyclic bases by alkali amides', Leffler, M. T., *Org. Reactions*, **1942**, *1*, 91; 'Advances in the Chichibabin reaction', McGill, C. K. and Rappa, A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *44*, 2; 'Advances in the amination of nitrogen heterocycles', Vorbrüggen, H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *49*, 117.
34. Viscardi, G., Savarino, P., Quagliotto, P., Barni, E., and Bottam M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1195.
35. Abramovitch, R. A., Helmer, F., and Saha, J. G., *Chem. Ind.*, **1964**, 659; Ban, Y. and Wakamatsu, T., *ibid.*, 710.
36. Seko, S. and Miyake, K., *Chem. Commun.*, **1998**, 1519.
37. Chichibabin, A. E., *Chem. Ber.*, **1923**, *56*, 1879.
38. Katada, M., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1947**, *67*, 59 (*Chem. Abs.*, **1951**, *45*, 9537); den Hertog, H. J., Broekman, F. W., and Combé, W. P., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1951**, *70*, 105.
39. Hanessian, S. and Kagotani, M., *Synthesis*, **1987**, 409.
40. Yamanaka, H. and Ohba, S., *Heterocycles*, **1990**, *31*, 895.
41. DuPriest, M. T., Schmidt, C. L., Kuzmich, D., and Williams, S. B., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2021.
42. Hashimoto, S., Otani, S., Okamoto, T., and Matsumoto, K., *Heterocycles*, **1988**, *27*, 319.
43. Loupy, A., Philippon, N., Pigeon, P., and Galons, H., *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1947.
44. Jamart-Gregoire, B., Leger, C., and Caubere, P., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7599; 'Hetarynes', den Hertog, H. J. and van der Plas, H. C., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1965**, *4*, 121; 'Hetarynes', Reinecke, M. G., *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 427.
45. Mallet, M. and Queguiner, G., *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **1972**, *274*, 719; Walters, M. A., Carter, P. H., and Banerjee, S., *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2829.
46. Walters, M. A. and Shay, J. J., *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 3573.
47. Zoltewicz, J. A., Grahe, G., and Smith, C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5501.
48. Verbeek, J., George, A. V. E., de Jong, R. L. P., and Brandsma, L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 257; Verbeek, J. and Brandsma, L., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3857.
49. Taylor, S. L., Lee, D. Y., and Martin, J. C., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4157.
50. French, H. E. and Sears, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 469.
51. Ishikura, M., Kamada, M., Oda, I., and Tereshima, M., *Heterocycles*, **1985**, *23*, 117.
52. Ishikura, M., Ohta, T., and Terashima, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 4755.
53. Bell, A. S., Roberts, D. A., and Ruddock, K. S., *Synthesis*, **1987**, 843.
54. Kondo, Y., Murata, N., and Sakamoto, T., *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1467.
55. Ishikura, M., Mano, T., Oda, I., and Terashima, M., *Heterocycles*, **1984**, *22*, 2471.
56. Gros, P., Fort, Y., and Caubere, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3597; Gros, P. and Fort, Y., *ibid.*, **1998**, 3515.
57. Parham, W. E. and Piccirilli, R. M., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 257.
58. Lipshutz, B. H., Pfeiffer, S. S., and Chrisman, W., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7889.
59. Cai, D., Hughes, D. L., and Verhoeven, T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2537; Paterson, M. A. and Mitchell, J. R., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8237.
60. Corey, E. J. and Zheng, G. Z., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6151.
61. Gu, Y. G. and Baybunt, E. K., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2563.

62. Gribble, G. W. and Saulnier, M. G., *Heterocycles*, **1993**, 35, 151.
63. Commins, D. L. and LaMunyon, D. H., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 773.
64. Ronald, R. C. and Winkle, M. R., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2031.
65. Epszajn, J., Berski, Z., Brzezinski, J. Z., and Józwick, A., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4739.
66. Güngör, T., Marsais, F., and Quéguiner, G., *Synthesis*, **1982**, 499.
67. Meyers, A. I. and Gabel, R. A., *Heterocycles*, **1978**, 11, 133.
68. Schlecker, W., Huth, A., and Ottow, E., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8414.
69. Hands, D., Bishop, B., Cameron, M., Edwards, J. S., Cottrell, I. F., and Wright, S. H. R., *Synthesis*, **1996**, 877.
70. Watanabe, M., Shinoda, E., Shimizu, Y., Furukawa, S., Iwao, M., and Kuraishi, T., *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5281.
71. Marsais, F., Trécourt, F., Bréant, P. and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 81.
72. Bargar, T. M., Wilson, T., and Daniel, J. K., *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22, 1583.
73. Epszajn, J., Bieniek, A., and Kowalska, J. A., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1697.
74. Guillier, F., Nivoliers, F., Cochennee, A., Godard, A., Marsais, F., and Queguiner, G., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 4421.
75. Mongin, O., Rocca, P., Thomas-dit-Dumont, L., Trécourt, F., Marsais, F., Godard, A., and Quéguiner, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2503.
76. Berillon, L., Lepretre, A., Turck, A., Plé, N., Quéguiner, G., Cahiez, G., and Knochel, P., *Synlett*, **1998**, 1359; Trécourt, F., Breton, G., Bonnet, V., Mongin, F., Marsais, F., and Quéguiner, G., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4339; Abarbi, M., Dehmel, F., and Knochel, P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7449.
77. Okita, T. and Isobe, M., *Synlett*, **1994**, 589; Godard, A., Rovera, J.-C., Marsais, F., Plé, N., and Quéguiner, G., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4123.
78. Fu, J., Chen, Y., and Castelhana, A. L., *Synlett*, **1998**, 1408.
79. Edo, K., Sakamoto, T., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, 27, 193.
80. Head, R. A. and Ibbotson, A., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5939.
81. Sakamoto, T., Shiraiwa, M., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Synthesis*, **1983**, 312; Sakamoto, T., Nagata, H., Kondo, Y., Sato, K., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 4866.
82. Zhang, H., Kwong, F. Y., Tian, Y., and Chan, K. S., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6886; Lohse, O., Thevenin, P., Waldvogel, E., *Synlett*, **1999**, 45.
83. Ma, H., Wang, X., and Deng, M., *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 2477.
84. Yamamoto, T. and Yanagi, A., *Heterocycles*, **1981**, 16, 1161.
85. Bailey, T. R., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4407.
86. Yamamoto, Y., Tanaka, T., Yagi, M., and Inamoto, M., *Heterocycles*, **1996**, 42, 189.
87. Yamamoto, Y. and Yanagi, A., *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30, 2003; Yamamoto, Y., Ouchi, H., and Tanako, T., *ibid.*, **1995**, 43, 916.
88. Wagaw, S. and Buchwald, S. L., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7240.
89. Jixiang, C. and Crisp, G. T., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 683.
90. Wibaut, J. P. and Nicolai, J. R., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1939**, 58, 709; McElvain, S. M., and Goese, M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 2227.
91. Eloffson, R. M., Gadallah, F. F., and Schutz, K. F., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1526; Gurczynski, M. and Tomasik, P., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1991**, 23, 438.
92. Bonnier, J. M. and Court, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 1834; Minisci, F., Vismara, E., Fontana, F., Morini, G., Serravalle, M., and Giordano, C., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4411.
93. 'Recent developments of free radical substitutions of heteroaromatic bases', Minisci, F., Vismara, E., and Fontana, F., *Heterocycles*, **1989**, 28, 489.
94. 'The action of metal catalysts on pyridines', Badger, G. M. and Sasse, W. H. F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**, 2, 179; 'The bipyridines', Summers, L. A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 35, 281.

95. Sasse, W. H. F., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, 1973, 102.
96. Newkome, G. R. and Hager, D. C., *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 599.
97. Nielsen, A. T., Moore, D. W., Muha, G. M., and Berry, K. H., *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2175; Frank, R. L. and Smith, P. V., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, 1955, 410.
98. Atlanti, P. M., Biellmann, J. F., and Moron, J., *Tetrahedron*, 1973, 29, 391.
99. Ryang, H.-S. and Sakurai, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 594; Ohkura, K., Terashima, M., Kanaoka, Y., and Seki, K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, 41, 1920.
100. Jones, K. and Fiumana, A., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 38, 8049.
101. Lunn, G. and Sansome, E. B., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 513.
102. Giam, C. S., and Abbott, S. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1294.
103. Blough, B. E. and Carroll, F. I., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 7239.
104. Tsuge, O., Kanemasa, S., Naritomi, T., and Tanaka, J., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, 60, 1497.
105. Birch, A. J. and Karakhanov, E. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 480.
106. Guerry, P. and Neier, R., *Synthesis*, 1984, 485.
107. Kamochi, Y. and Kudo, T., *Heterocycles*, 1993, 36, 2383.
108. Cook, N. C. and Lyons, J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3396.
109. Hao, L., Harrod, J. F., Lebus, A.-M., Mu, Y., Shu, R., Samuel, E., and Woo, H.-G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, 3126.
110. Heap, U., *Tetrahedron*, 1975, 31, 77; Tomisawa, H. and Hongo, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, 18, 925; Matsumoto, K., Ikemi-Kono, Y., Uchida, T., and Acheson, R. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 1091; 'Diels-Alder cycloadditions of 2-pyrones and 2-pyridones', Afarinkia, K., Viader, V., Nelson, T. D., and Posner, G. H., *Tetrahedron*, 1992, 48, 9111.
111. Posner, G. H., Vinader, V., and Afarinkia, K., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 4088.
112. 'Synthetic applications of heteroaromatic betaines with six-membered rings', Dennis, N., Katritzky, A. R., and Takeuchi, Y., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1976, 15, 1; 'Cycloaddition reactions of heteroaromatic six-membered rings', Katritzky, A. R. and Dennis, N., *Chem. Rev.*, 1989, 89, 827; Lomenzo, S. A., Enmon, J. L., Troyer, M. C., and Trudell, M. L., *Synth. Commun.*, 1995, 25, 3681.
113. Joussot-Dubien, J. and Houdard, J., *Tetrahedron Lett.*, 1967, 4389; Wilzbach, K. E. and Rausch, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2178.
114. De Selms, R. C. and Schleigh, W. R., *Tetrahedron Lett.*, 1972, 3563; Kaneko, C., Shiba, K., Fujii, H., and Momose, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 1177.
115. Ogata, Y. and Takagi, K., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 944.
116. Nakamura, Y., Kato, T., and Morita, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1187.
117. First reported by Taylor, E. C. and Paudler, W. W., *Tetrahedron Lett.*, 1960, 25, 1.
118. Sieburth, S. McN., Hiel, G., Lin, C.-H., and Kuan, D. P., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 80.
119. Sieburth, S. McN. and Zhang, F., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3527.
120. Johnson, B. L., Kitahara, Y., Weakley, T. J. R., and Keana, J. F. W., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 5555.
121. Somekawa, K., Okuhira, H., Sendayama, M., Suishu, T., and Shimo, T., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5708.
122. Kaplan, L., Pavlik, J. W., and Wilzbach, K. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3283; Ling, R., Yoshida, M., and Mariano, P. S., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4439; Ling, R. and Mariano, P. S., *ibid.*, 1998, 63, 6072.
123. Penkett, C. S. and Simpson, I. D., *Tetrahedron*, 1999, 55, 6183.
124. Buchardt, O., Christensen, J. J., Nielsen, P. E., Koganty, R. R., Finsen, L., Lohse, C., and Becher, J., *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 1980, 34, 31; Lohse, C., Hagedorn, L., Albini, A., and Fasani, E., *Tetrahedron*, 1988, 44, 2591.
125. Komin, A. P. and Wolfe, J. F., *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2481; Rossi, R. A., de Rossi, R. H. and López, A. F., *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3371.
126. van der Stegen, G. H. D., Poziomek, E. J., Kronenberg, M. E., and Haavinga, E., *Tetrahedron Lett.*, 1966, 6371.

127. Beak, P., Fry, F. S., Lee, J., and Steele, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 171; Stefaniak, L., *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1065; Beak, P., Covington, J. B., Smith, S. G., White, J. M., and Zeigler, J. M., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1354.
128. Bensaude, O., Chevrier, M., and Dubois, J.-E., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2221.
129. Schoffner, J. P., Bauer, L., and Bell, C. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 479 and 487.
130. Cioffi, E. A. and Bailey, W. F., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2679.
131. Flemming, I. and Philippides, D., *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 2426; Effenberger, F., Mück, A. O., and Bessey, E., *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2086.
132. Bellingham, P., Johnson, C. D., and Katritzky, A. R., *Chem. Ind.*, **1965**, 1384.
133. Burton, A. G., Halls, P. J., and Katritzky, A. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1953.
134. Brignell, P. J., Katritzky, A. R., and Tarhan, H. O., *J. Chem. Soc., B*, **1968**, 1477.
135. Itahara, T. and Ouseito, F., *Synthesis*, **1984**, 488.
136. De Selms, R. C., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 478.
137. Stempel, A. and Buzzi, E. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2969.
138. Edgar, K. J. and Falling, S. N., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5287.
139. Windscheif, P.-M. and Vögtle, F., *Synthesis*, **1994**, 87.
140. Kornblum, N. and Coffey, G. P., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3449; Hopkins, G. C., Jonak, J. P., Minnemeyer, H. J., and Tieckelmann, H., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 4040; Dou, H. J.-M., Hassanaly, P., and Metzger, J., *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, 14, 321.
141. Liu, H., Ko, S.-B., Josien, H., and Curran, D. P., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 845; Sato, T., Yoshimatsu, K., and Otera, J., *Synlett*, **1995**, 845.
142. Vorbrüggen, H. and Krolkiewicz, K., *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 1523.
143. Comins, D. L. and Jianhua, G., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2819.
144. Katritzky, A. R. and Sengupta, S., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5419.
145. Beak, P. and Bonham, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3365.
146. Meghani, P. and Joule, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1.
147. Katritzky, A. R., Grzeskowiak, N. E., and Winwood, D., *J. Mol. Sci.*, **1983**, 1, 71.
148. Katritzky, A. R., Fan, W.-Q., Koziol, A. E., and Palenik, G. J., *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2343.
149. Adams, R. and Schrecker, A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 1186.
150. Sugimoto, O., Mori, M., and Tanji, K., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7477.
151. Isler, O., Gutmann, H., Straub, U., Fust, B., Böhni, E., and Studer, A., *Helv. Chim. Acta*, **1955**, 38, 1033.
152. Lowe, J. A., Ewing, F. E., and Drozda, S. E., *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 3027.
153. Philips, M. A. and Shapiro, H., *J. Chem. Soc.*, **1942**, 584.
154. Araki, M., Sakata, S., Takei, H., and Mukaiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, 47, 1777; Nicolaou, K. C., Claremon, D. A., and Papahatjis, D. P., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4647.
155. Lloyd, K. and Young, G. T., *J. Chem. Soc., C*, **1971**, 2890.
156. Corey, E. J. and Nicolaou, K. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5614.
157. Girault, G., Coustal, S., and Rumpf, P., *Bull. Soc. Chim. France*, **1972**, 2787; Forsythe, P., Frampton, R., Johnson, C. D., and Katritzky, A. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 671.
158. Frampton, R., Johnson, C. D., and Katritzky, A. R., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, 749, 12.
159. Fox, B. A. and Threlfall, T. L., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 346.
160. v. Schickh, O., Binz, A., and Schule, A., *Chem. Ber.*, **1936**, 69, 2593.
161. Burton, A. G., Frampton, R. D., Johnson, C. D., and Katritzky, A. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1940.
162. Katritzky, A. R., El-Zemity, S., and Lang, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 3129.
163. Kalatzis, E., *J. Chem. Soc., B*, **1967**, 273 and 277.
164. Bunnett, J. F. and Singh, P., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4567.
165. Allen, C. F. H. and Thirtle, J. R., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 136; Windscheif, P.-

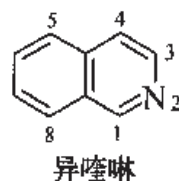
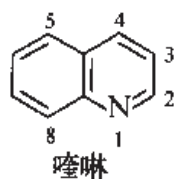
- M. and Vgtle, *Synthesis*, **1994**, 87.
166. Yoneda, N. and Fukuhara, T., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 23; Coudret, C., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 3543; .
167. 'Methylpyridines and other methylazines as precursors of bicycles and polycycles', Abu-Shanab, F. A., Wakefield, B. J., and Elnagdi, M. H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 68, 181.
168. White, W. N. and Lazdins, D., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2756.
169. Fraser, R. R., Mansour, T. S., and Savard, S., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3232.
170. Levine, R., Dimmig, D. A., and Kadunce, W. M., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3834; Kaiser, E. M., Bartling, G. J., Thomas, W. R., Nichols, S. B., and Nash, D. R., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 71.
171. Beumel, O. F., Smith, W. N., and Rybalka, B., *Synthesis*, **1974**, 43.
172. Kaiser, E. M. and Petty, J. D., *Synthesis*, **1975**, 705; Davis, M. L., Wakefield, B. J., and Wardell, J. A., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 939.
173. Lochte, H. L. and Cheavers, T. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1667; Ghera, E., David, Y. B., and Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2059.
174. Williams, J. L. R., Adel, R. E., Carlson, J. M., Reynolds, G. A., Borden, D. G., and Ford, J. A., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 387; Cassity, R. P., Taylor, L. T., and Wolfe, J. F., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2286; Konakahara, T. and Takagi, Y., *Heterocycles*, **1980**, 14, 393; Konakahara, T. and Takagi, Y., *Synthesis*, **1979**, 192; Woodward, R. B. and Kornfield, E. C., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1973**, 413; Feuer, H. and Lawrence, J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1856; Markovac, A., Stevens, C. L., Ash, A. B., and Hackley, B. E., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 841; Bredereck, H., Simchen, G., and Wahl, R., *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 4048; Pasquinet, E., Rocca, P., Godard, A., Marsais, F., and Quguiner, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3807.
175. Ihle, N. C. and Krause, A. E., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4810.
176. Jerchel, D. and Heck, H. E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, 613, 171.
177. Abramovitch, R. A., Coutts, R. T., and Smith, E. M., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3584; Abramovitch, R. A., Smith, E. M., Knaus, E. E., and Saha, M., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1690.
178. Doering, W. E. and Weil, R. A. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2461; Leonard, F. and Pschannen, W., *J. Med. Chem.*, **1966**, 9, 140.
179. Sakamoto, T., Kondo, Y., Shiraiwa, M., and Yamanaka, H., *Synthesis*, **1984**, 245.
180. Katritzky, A. R., Khan, G. R., and Schwarz, O. A., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1223.
181. Gozzo, F. C. and Eberlin, M. N., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2188.
182. Moser, R. J. and Brown, E. V., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3938.
183. Brown, E. V. and Shambhu, M. B., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2002; Rapoport, H. and Volcheck, E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2451.
184. Quast, H. and Schmitt, E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1970**, 732, 43; Katritzky, A. R. and Faid-Allah, H. M., *Synthesis*, **1983**, 149.
185. Effenberger, F. and Knig, J., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 3281; Bohn, B., Heinrich, N., and Vorbruggen, H., *Heterocycles*, **1994**, 37, 1731.
186. Prill, E. A. and McElvain, S. M., *Org. Synth., Coll. Vol II*, **1943**, 419; 'Oxidative transformation of heterocyclic iminium salts', Weber, H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 41, 275.
187. Anderson, P. S., Kruger, W. E., and Lyle, R. E., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4011; Holik, M. and Ferles, M., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1967**, 32, 3067.
188. Cervinka, O. and Kriz, O., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1965**, 30, 1700.
189. de Koning, A. J., Budzelaar, P. H. M., Brandsma, L., de Bie, M. J. A., and Boersma, J., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2105.
190. Gessner, W. and Bossi, A., *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 911.
191. Fowler, F. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 5926.
192. 'N-Dienyl amides and lactams. Preparation and Diels-Alder reactivity', Smith, M. B.,

- Org. Prep. Proc. Int.*, **1990**, 22, 315.
193. Fowler, F. W., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1321.
 194. Beeken, P., Bonfiglio, J. N., Hassan, I., Piwinski, J. J., Weinstein, B., Zollo, K. A., and Fowler, F. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6677; Comins, D. L. and Mantlo, N. B., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5456.
 195. Caughey, W. S. and Schellenberg, K. A., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 1978; Biellman, J.-F. and Callot, H. J., *Bull. Chem. Soc. Fr.*, **1968**, 1154; Blankenhorn, G. and Moore, E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1092.
 196. Wong, Y. S., Marazano, C., Grecco, D., and Das, B. C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 707.
 197. Thiessen, L. M., Lepoivre, J. A., and Alderweireldt, F. C., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 59.
 198. Comins, D. L. and Abdullah, A. H., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4315.
 199. Piers, E. and Soucy, M., *Canad. J. Chem.*, **1974**, 52, 3563; Akiba, K., Iseki, Y., and Wada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 429; Comins, D. L. and Mantlo, N. B., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3683; Comins, D. L., Smith, R. K., and Stroud, E. D., *Heterocycles*, **1984**, 22, 339; Shiao, M.-J., Shih, L.-H., Chia, W.-L., and Chau, T.-Y., *Heterocycles*, **1991**, 32, 2111.
 200. von Dobeneck, H. and Goltzsche, W., *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 1484.
 201. Lavilla, R., Gotsens, T., and Bosch, J., *Synthesis*, **1991**, 842.
 202. Lyle, R. E., Marshall, J. L., and Comins, D. L., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1015.
 203. Yamaguchi, R., Nakazono, Y., and Kawanisi, M., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1801.
 204. Dhar, T. G. and Gluchowski, C., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 989.
 205. Itoh, T., Hasegawa, H., Nagata, K., and Ohsawa, A., *Synlett*, **1994**, 557.
 206. Akiba, K., Iseki, Y., and Wada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 3935.
 207. Onaka, M., Ohno, R., and Izumi, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 747.
 208. Fraenkel, G., Cooper, J. W., and Fink, C. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1970**, 7, 523.
 209. Comins, D. L., Weglarz, M. A., and O'Connor, S., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1751.
 210. Commins, D. L. and Brown, J. D., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2219.
 211. Comins, D. L. and Joseph, S. P., *Adv. Nitrogen Heterocycles*, **1996**, 2, 251; Comins, D. L., Joseph, S. P., Hong, H., Al-awar, R. S., Foti, C. J., Zhang, Y., Chen, X., LaMunyon, D. H., and Weltzien, M., *Pure Appl. Chem.*, **1997**, 69, 477; Comins, D. L. and Green, G. M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 217.
 212. Kiselyov, A. S. and Streckowski, L., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4476; *idem*, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 1361.
 213. Haase, M., Goerls, H., and Anders, E., *Synthesis*, **1998**, 195.
 214. Damji, S. W. H. and Fyfe, C. A., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1757.
 215. Severin, T., Lerche, H., and Btz, D., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 2163.
 216. Buurman, D. J. and van der Plas, H. C., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1988**, 20, 591.
 217. 'Pyridine ring nucleophilic recyclisations', Kost, A. N., Gromov, S. P., and Sagitullin, R. S., *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3423; 'Synthesis and reactions of glutaconaldehyde and 5-amino-2,4-pentadienals', Becher, J., *Synthesis*, **1980**, 589.
 218. Becher, J., *Org. Synth.*, **1979**, 59, 79.
 219. Hafner, K. and Meinhardt, K.-P., *Org. Synth.*, **1984**, 62, 134.
 220. Genisson, Y., Marazano, C., Mehmandoust, M., Grecco, D., and Das, B. C., *Synlett*, **1992**, 431.
 221. Reinehr, D. and Winkler, T., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, 20, 881.
 222. Kutney, J. P. and Greenhouse, R., *Synth. Commun.*, **1975**, 119; Berg, U., Gallo, R., and Metzger, J., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 2621.
 223. Aumann, D. and Deady, L. W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 32.
 224. Bhatia, A. V., Chaudhury, S. K., and Hernandez, O., *Org. Synth.*, **1997**, 75, 184.
 225. Olah, G. A. and Klumpp, D. A., *Synthesis*, **1997**, 744.
 226. Chaudhury, S. K. and Hernandez, O., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 95; *ibid.*, 99.
 227. 'Pyrilium mediated transformations of primary amino groups into other functional groups'. Katritzky, A. R. and Marson, C. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23,

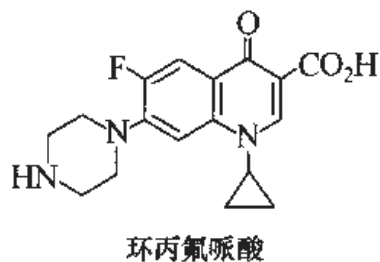
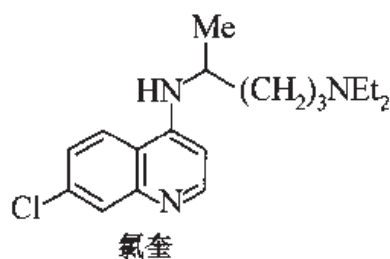
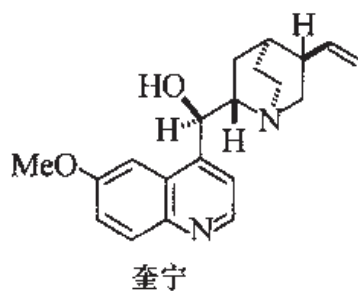
- 420.
228. 'Heterocyclic N-oxides', Katritzky, A.R. and Lagowski, J. M., Methuen, London, 1967; 'Aromatic amine oxides', Ochiai, E., Am. Elsevier, New York, 1967; 'Heterocyclic N-oxides', Albini, A. and Pietra, S., CRC Press Wolfe Publishing, London, 1991; 'Heterocyclic N-oxides and N-imides', Katritzky, A. R. and Lam, J. N., *Heterocycles*, 1992, 33, 1011.
229. 'Rearrangements of *t*-amine oxides', Oae, S. and Ogino, K., *Heterocycles*, 1977, 6, 583.
230. Zhang, Y. and Lin, R., *Synth Commun.*, 1987, 17, 329; Akita, Y., Misu, K., Watanabe, T., and Ohto, A., *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, 24, 1839; Malinowski, M. and Kaczmarek, L., *Synthesis*, 1987, 1013; Balicki, R., Kaczmarek, L., and Malinowski, M., *Synth. Commun.*, 1989, 897; Balicki, R., *Synthesis*, 1989, 645.
231. Olah, G. A., Arvanaghi, M., and Vankar, Y. D., *Synthesis*, 1980, 660.
232. Reichardt, C., *Chem. Ber.*, 1966, 99, 1769.
233. Manning, R. E. and Schaefer, F. M., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 213.
234. Taylor, E. C. and Croveti, A. J., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 1963, 654; Saito, H. and Hamana, M., *Heterocycles*, 1979, 12, 475.
235. Johnson, C. D., Katritzky, A. R., Shakir, N., and Viney, M., *J. Chem. Soc. (B)*, 1967, 1213.
236. van Ammers, M., den Hertog, H. J., and Haase, B., *Tetrahedron*, 1962, 18, 227.
237. Van Ammers, M. and Den Hertog, H. J., *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, 1962, 81, 124.
238. Liveris, M. and Miller, J., *J. Chem. Soc.*, 1963, 3486; Johnson, R. M., *J. Chem. Soc. C*, 1966, 1058.
239. Van Bergen, T. J. and Kellogg, R. M., *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1705; Schiess, P. and Ringele, P., *Tetrahedron Lett.*, 1972, 311; Schiess, P., Monnier, C., Ringele, P., and Sendi, E., *Helv. Chim. Acta*, 1974, 57, 1676.
240. Schnekenburger, J. and Heber, D., *Chem. Ber.*, 1974, 107, 3408.
241. Nishiwaki, N., Minakata, S., Komatsu, M., and Ohshiro, Y., *Chem. Lett.*, 1989, 773.
242. Webb, T. R., *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 3190.
243. Fife, W. K., *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 1375; Vorbruggen, H. and Krolikiewicz, K., *Synthesis*, 1983, 316.
244. Feely, W. E., Evanega, G., and Beavers, E. M., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, 1973, 269.
245. Fontenas, C., Bejan, E., Ait Haddou, H., and Balavoine, G. G. A., *Synth. Commun.*, 1995, 25, 629.
246. Ginsberg, S. and Wilson, I. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 481.
247. Bodalski, R. and Katritzky, A. R., *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 831; Koenig, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 4045.
248. Walters, M. A. and Shay, J. J., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7575.
249. Gill, N. S., James, K. B., Lions, F., and Potts, K. T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 4923; Keuper, R., Risch, N., Flirke, U., Haupt, H.-J., *Liebigs Ann.*, 1996, 705; Keuper, R., Risch, N., *ibid*, 717.
250. Duhamel, P., Hennequin, L., Poirier, J. M., Tavel, G., and Vottero, C., *Tetrahedron*, 1986, 42, 4777.
251. Knoevenagel, E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1894, 281, 25; Stobbe, H. and Vollard, H., *Chem. Ber.*, 1902, 35, 3973; Stobbe, H., *ibid.*, 3978.
252. Kelly, T. R. and Liu, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4998.
253. Katritzky, A. R., Murugan, R., and Sakizadeh, K., *J. Heterocycl. Chem.*, 1984, 21, 1465.
254. Potts, K. T., Cipullo, M. J., Ralli, P., and Theodoridis, G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3584 and 3585; Potts, K. T., Ralli, P., Theodoridis, G., and Winslow, P., *Org. Synth.*, 1986, 64, 189.
255. Wiley, R. H., and Slaymaker, S. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 2393; Cook, P. D., Day, R. T., and Robins, R. K., *J. Heterocycl. Chem.*, 1977, 14, 1295.
256. Bickel, A. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 1805; Campbell, K. N., Ackermann, J. F., and Campbell, B. K., *J. Org. Chem.*, 1950, 15, 221.
257. Abdulla, R. F., Fuhr, K. H., and Williams, J. C., *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1349.

258. Kurihara, H. and Mishima, H., *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 1077; Johnson, F., Panella, J. P., Carlson, A. A. and Hunneman, D. H., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2473.
259. '4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists', Bossart, F., Meyer, H., and Wehinger, E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 762.
260. Pfister, J. R., *Synthesis*, **1990**, 689; Maquestian, A., Mayence, A., and Eynde, J.-J. V., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3839; Alvarez, C., Delgado, F., Garc'a, O., Medina, S., and Mrquez, C., *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 619.
261. Satoh, Y., Ichihashi, M., and Okumura, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, *40*, 912.
262. Baumgarten, P. and Dornow, A., *Chem. Ber.*, **1939**, *72*, 563.
263. Petrich, S. A., Hicks, F. A., Wilkinson, D. R., Tarrant, J. G., Bruno, S. M., Vargas, M., Hosein, K. N., Gupton, J. T., and Sikorski, J. A., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1575.
264. Hennecke, H., *Chem. Ber.*, **1949**, *82*, 36.
265. Mariella, R. P., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 210.
266. Bohlmann, F. and Rahtz, D., *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 2265.
267. Bottorff, E. M., Jones, R. G., Kornfield, E. C., and Mann, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 4380.
268. Dornow, A. and Neuse, E., *Chem. Ber.*, **1951**, *84*, 296.
269. Wai, J. S. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 249.
270. Matsui, M., Oji, A., Kiramatsu, K., Shibata, K., and Muramatsu, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1992**, 201; Jain, R., Roschangar, F., and Ciufolini, M. A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3307.
271. Naito, T., Yoshikawa, T., Ishikawa, F., Isoda, S., Omura, Y., and Takamura, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1965**, *13*, 869; Kondrat'eva, G. Ya. and Huan, C.-H., *Dokl. Akad. Nauk, SSSR*, **1965**, *164*, 816 (*Chem. Abs.*, **1966**, *64*, 2079).
272. Okatani, T., Koyama, J., Suzata, Y., and Tagahara, K., *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2213.
273. Boger, D. L. and Panek, J. S., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2179.
274. Sauer, J. and Heldmann, D. K., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2549.
275. Pfler, O. C. and Sauer, J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8821.
276. Carly, P. R., Cappelle, S. L., Compennolle, F., and Hoornaert, G. J., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11889; Meerpoel, L. and Hoornaert, G., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3183.
277. Sainte, F., Serckx-Poncin, B., Hesbain-Frisque, A.-M., and Ghosez, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1428.
278. Germain, A. L., Gilchrist, T. L., and Kemmitt, P. D., *Heterocycles*, **1994**, *37*, 697; Gilchrist, T. L. and Healy, M. A. M., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2543; Hibino, S., Sugino, E., Kuwada, T., Ogura, N., Sat, K., and Choshi, T., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5917.
279. Clauson-Kaas, N. *et al.*, *Acta Chem. Scand.*, **1955**, *9*, 1, 9, 14, 23, and 30; Clauson-Kaas, N., Petersen, J. B., Sorensen, G. O., Olsen, G., and Jansen, G., *Acta Chem. Scand.*, **1965**, *19*, 1146.
280. Clauson-Kaas, N. and Meister, M., *Acta Chem. Scand.*, **1967**, *21*, 1104.
281. Barrett, A. G. M. and Lebold, S. A., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5791.
282. Frank, R. C., Pilgrim, F. J., and Riener, E. F., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 451.
283. Chelucci, G., Faloni, M., and Giacomelli, G., *Synthesis*, **1990**, 1121; 'Organocobalt-catalysed synthesis of pyridines', Bnnemann, H. and Brijoux, W., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *48*, 177.
284. Chumakov, Yu I. and Sherstyuk, V. P., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 129.
285. Waldner, A., *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 2371.
286. Harris, S. A. and Folkers, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 1245.
287. Cruskie, M. P., Zoltewicz, J. A., and Abboud, K. A., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7491.

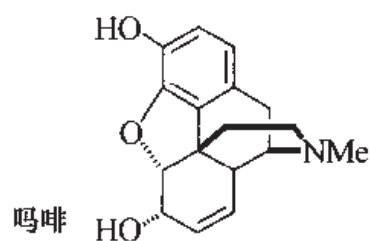
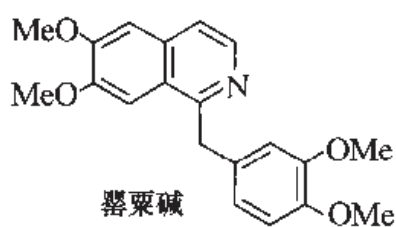
第 6 章 喹啉和异喹啉的反应和合成



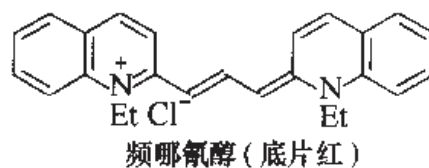
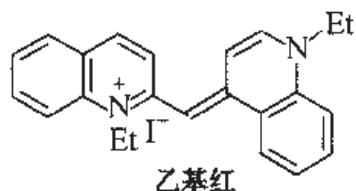
喹啉和异喹啉都很稳定。前者是高沸点液体,后者是低熔点固体,两者都略有甜味。人们对这两者已有长时间的了解,于 1834 年首次从煤焦油中分离出喹啉,1885 年同样从煤焦油中分离出异喹啉。从煤焦油中分离出喹啉不久,由金鸡纳胺的热解也得到喹啉。金鸡纳胺是一种与奎宁有密切关系的生物碱,喹啉的名称即与此有关。奎宁这个词来源于 *quina*,它是西班牙语转换而来,是一种南美洲含奎宁的金鸡纳树皮。几种人工合成的抗疟疾药物就是基于喹啉环,氯奎就是一例。环丙氟哌酸是几种正在使用的以 4-喹诺酮为基础的抗生素药物之一。



喹啉类在基础代谢中起的作用相对较小。与异喹啉相比,含有喹啉的次级代谢物亦相对较少。它主要是以 1,2,3,4-四氢化物存在于众多的生物碱——罂粟碱,或更为精致的吗啡中^[1]。吐根碱,有两个四氢化异喹啉单元,它是一种重要的药用杀变形虫剂。



喹啉化合物提供了第一张感光电影胶片。电影胶片从 1904 年的花菁染料^[2]乙基红发展到由蓝到绿的摄影术,借助于频哪氰醇又发展到红色。后来,数以千计的敏化染料制造出来并进行试验,以喹啉为基础的染料被更为有效的体系取代了。



6.1 与亲电试剂的反应

6.1.1 与氮加成

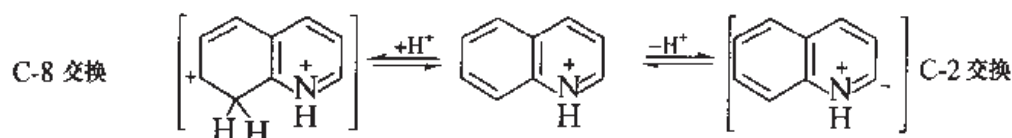
涉及吡啶的所有反应(见 5.1.1),包括对亲电试剂提供氮的孤对电子,在喹啉和异喹啉中也都发生,这里有必要进一步解释,例如,两者的 pK_a 分别是 4.94 和 5.4,表明它们与吡啶具有相似的碱性。两者都与吡啶相似,能形成 N -氧化物和季盐。

6.1.2 碳上的取代反应

6.1.2.1 质子交换

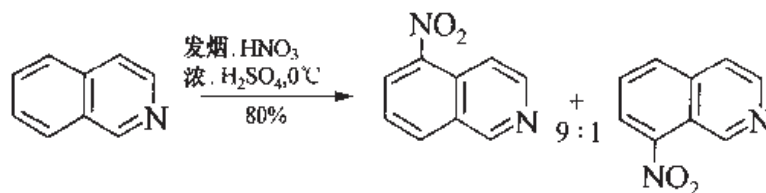
通过喹啉的 N -质子化进行苯环上 C -的质子化然后质子交换,需要硫酸这样

的强酸,并且首先发生在C-8,随后发生在C-5和C-6上。与之类似的是异喹啉在C-5上比C-8上反应快^[3]。在用较低强度酸时,两个体系都发生 α 到氮的交换,喹啉在C-2上,异喹啉在C-1上。这样的过程都包括N-质子化的杂环的去质子化,生成一个两性离子。



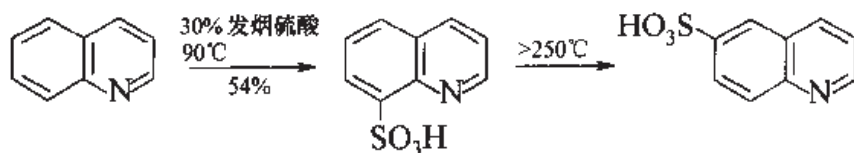
6.1.2.2 硝化反应(参见 6.3.1.2)

对于质子交换的位置选择性在硝化反应中也在一定程度上反映出来,喹啉生成约等量的5-和8-硝基喹啉,而异喹啉却几乎只生成5-硝基异喹啉^[4],其反应机理是硝基正离子对N-质子化杂环的亲电性进攻。



6.1.2.3 磺化反应

喹啉的磺化主要生成喹啉8-磺酸,而异喹啉却生成5-磺酸^[5]。在高温下反应生成其他异构体,例如,在热力学控制下喹啉-8-磺酸和喹啉-5-磺酸都异构化成6-磺酸^[6]。

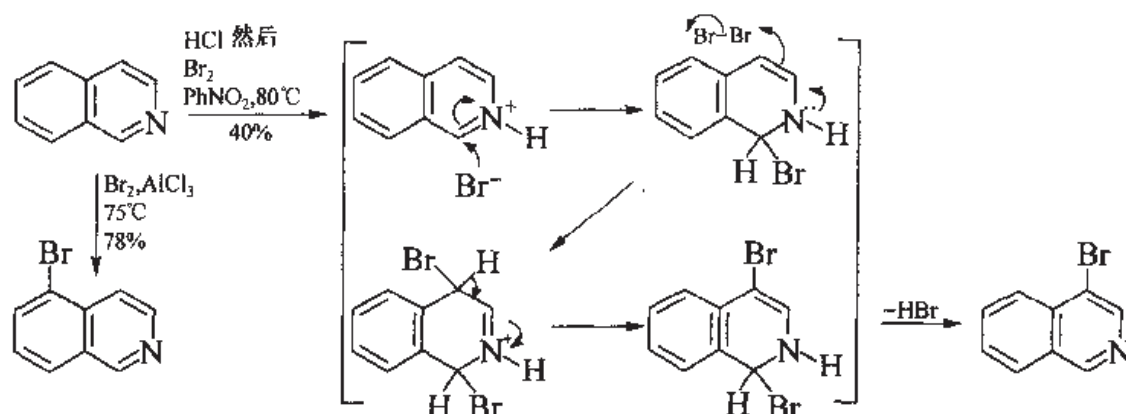


6.1.2.4 卤代反应

喹啉和异喹啉的环上卤代反应相当复杂,产物取决于所用的条件^[7]。在浓硫酸存在下,喹啉溴代生成5-溴和8-溴衍生物的混合物;相比之下,异喹啉在氯化铝存在下却主要生成5-溴衍生物^[8]。两个反应过程的机理都包括卤素对一个由两者先生成的盐的进攻。

向杂环中引入卤素的反应条件极其温和,在反应过程中氮上的孤对电子受亲

电试剂的进攻而引发一系列的反应。喹啉和异喹啉的盐酸盐与溴反应分别生成 3-溴喹啉和 4-溴异喹啉。下式表示异喹啉的溴代反应^[9]：



6.1.2.5 酰基化和烷基化反应

除了环上存在强的给电子基团外,对于喹啉和异喹啉碳上的酰基化和烷基化反应没有一个通用的一般方法。

6.2 与氧化剂的反应

喹啉环和异喹啉环的降解反应需要强烈的反应条件。苯环降解生成吡啶二酸的反应是常见的^[10],但两个环都可受到进攻而降解。使用臭氧分解可生成吡啶二醛^[11],继续用过氧化氢氧化则生成吡啶二酸^[12]。喹啉的电解氧化是将喹啉转变成吡啶-2,3-二羧酸(喹啉酸)的最佳方法^[13]。碱性高锰酸钾氧化可将异喹啉转变成吡啶-3,4-二羧酸(“辛可部酸”)和邻苯二甲酸的混合物^[14]。

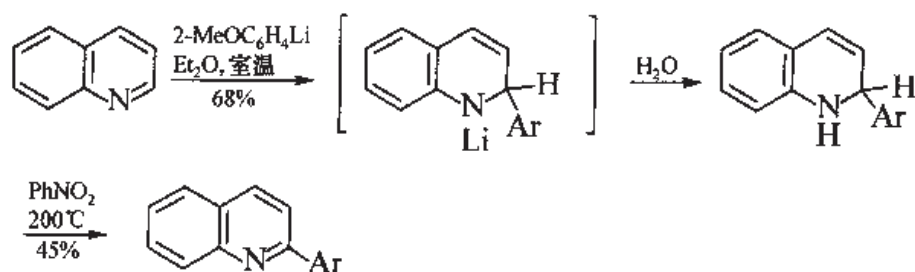
6.3 与亲核试剂的反应

6.3.1 用氢化物转移的亲核取代反应

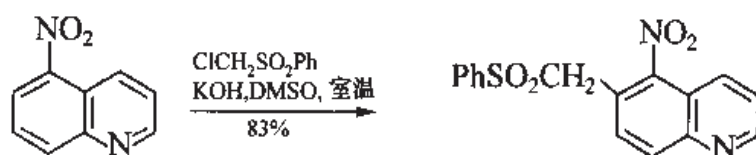
这种类型的反应,喹啉在 C-2 最快,异喹啉则在 C-1 反应最快。

6.3.1.1 烷基化和芳基化反应

与烷基及芳基 Grignard 试剂或烷基及芳基锂加成的直接产物是二氢喹啉和二氢异喹啉,并可视为其特征反应。但经氧化可在碳上取代,并使杂环恢复芳构化。下式表示喹啉的 2-芳基化反应^[15]。



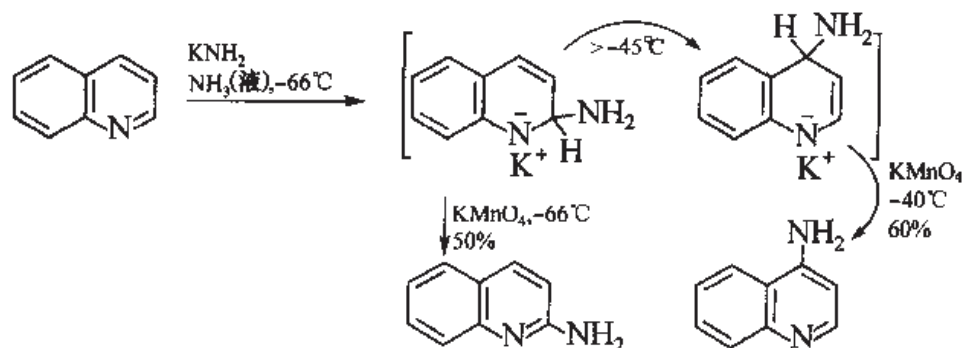
另外的亲核取代反应(见 2.3.3)可将取代基引入到硝基喹啉中。例如,氰甲基或苯磺酰甲基可进入到硝基的邻位,对于 5-硝基喹啉进入到 C-6,6-硝基喹啉则进入到 C-5^[16]。



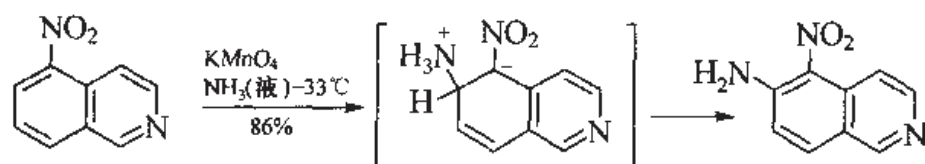
有机锂与喹啉的络合物的加成可能生成 5-取代的喹啉^[17]。

6.3.1.2 氨基化和硝化反应

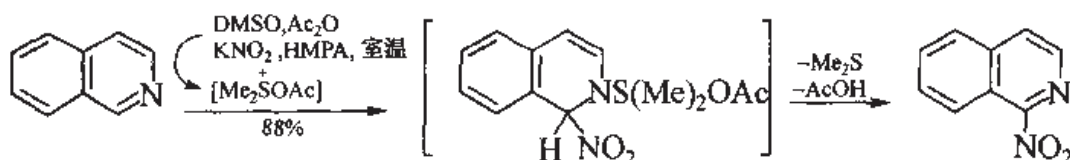
氨基钠与喹啉和异喹啉的反应既迅速又完全,甚至在 -45°C 下就能生成二氢加成物,氨基进攻喹啉的 C-2 (主要)和 C-4 (次要)以及异喹啉的 C-1。在较高温度时,喹啉的 2-加成物会重排成更稳定的 4-氨基化产物^[18]。将喹啉加成物氧化则生成 2-或 4-氨基喹啉^[19]。在室温下,异喹啉与氨基钾在液氨中反应生成 1-氨基异喹啉^[20]。



氧化性氨基化反应也可发生在喹啉和异喹啉的其他位置上,甚至可发生在苯环上,引入硝基可促进亲核加成反应的发生^[21]。

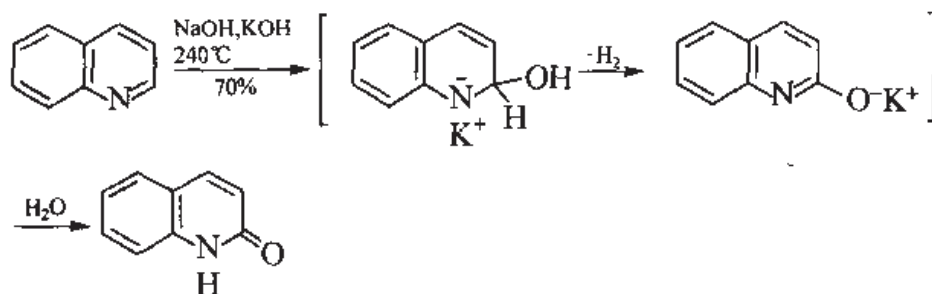


在异喹啉C-1的位置上引入硝基可通过使用亚硝酸钾、二甲基亚砷和醋酐的混合物与之反应实现^[22]。关键的步骤是硝基对于杂环的亲核加成,而在此之前杂环的氮已经与二甲基亚砷和醋酐络合物反应。



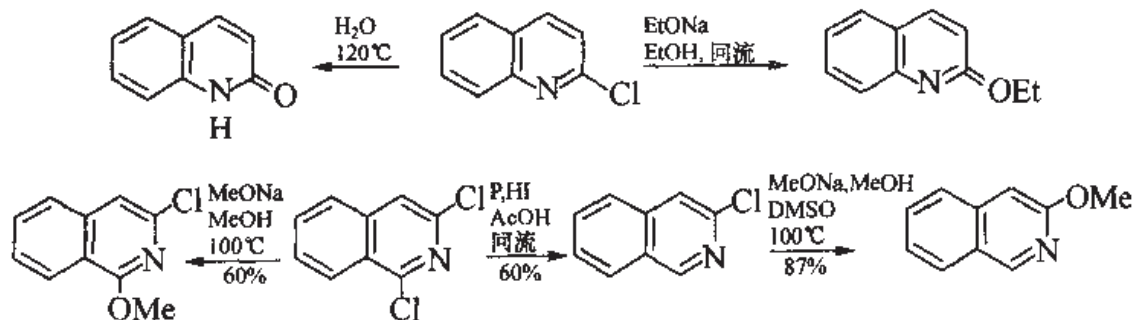
6.3.1.3 羟基化反应

喹啉和异喹啉都可以在高温条件下,在通入氢气流与氢氧化钾反应而直接羟基化^[23]。最后可分离出2-喹啉酮和1-异喹啉酮。

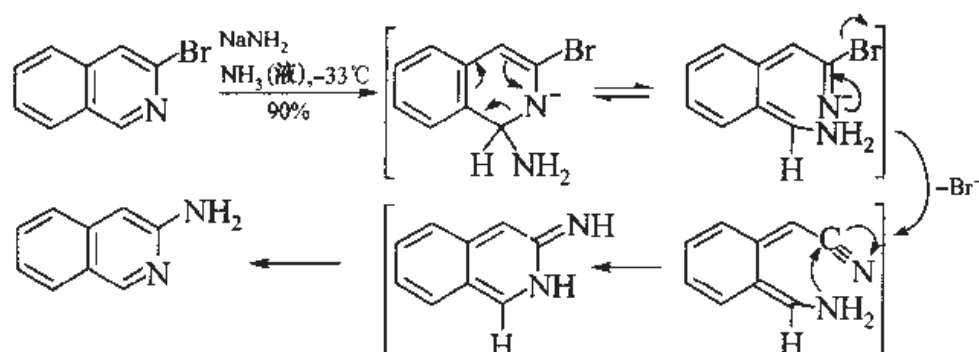


6.3.2 置换卤离子的亲核取代反应

喹啉杂环的3-位及异喹啉杂环上4-位的卤素表现出和卤代苯相似的性质。相比之下,2-和4-卤代喹啉及1-卤代异喹啉具有与 α -和 γ -卤代吡啶相似的敏感性(参见5.3.2)。3-卤代异喹啉是与亲核试剂反应的中间产物^[24]。



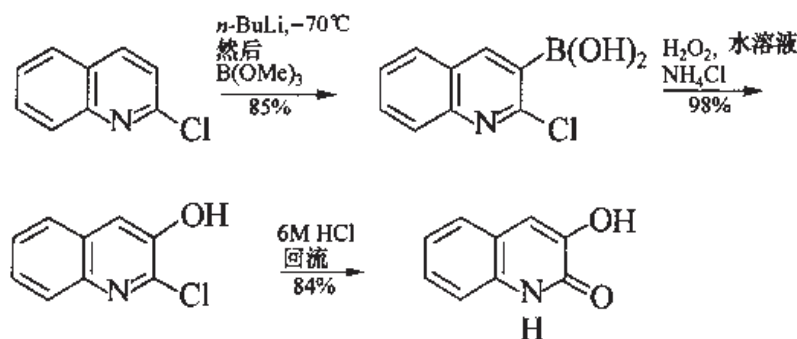
3-卤代异喹啉的相对惰性的一个明显的例外是3-溴异喹啉与氨基钠的反应。这个反应的机理很特别,称为 ANRORC 机理(亲核加成、开环和关环机理的缩写)。从所生成的产物表面上看是直接的置换,实际环上的氮原子变成了取代基上的氮原子^[25]。



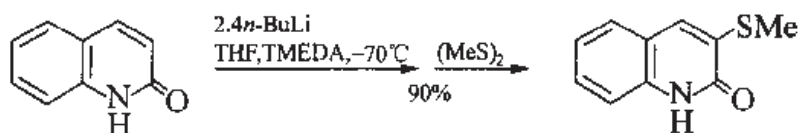
6.4 与碱的反应

6.4.1 碳上氢的去质子化

喹啉直接锂化,也就是碳的去质子化^[26]需要一个诸如氯、氟或烷氧基这样的邻近基团,或许六元杂环碳强碱第一个去质子化的就是3-锂化的2-乙氧基喹啉^[27]。4-位和2-位二甲氨基羰基喹啉锂盐去质子化在3-位。4-三甲基乙酰氨基喹啉锂盐的反应优先在迫位 C-5,3-取代的喹啉锂盐则反应在 C-4,而不是 C-2。



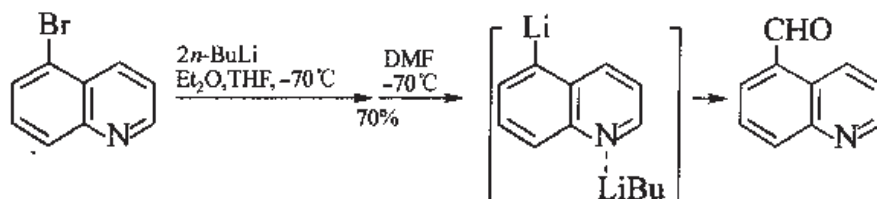
1-位取代的4-喹诺酮的2-位锂化^[28]和2-喹诺酮的3-位锂化^[29]生成的产物如下所示,具有通常的亲核性倾向。



6.5 C-金属化的喹啉和异喹啉的反应

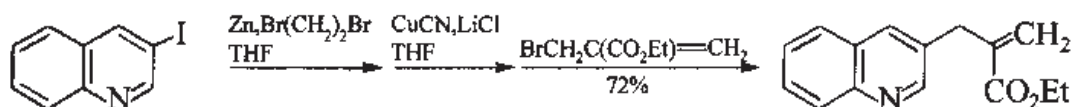
6.5.1 锂衍生物

通过金属与卤素之间的交换制备锂代喹啉和锂代异喹啉的反应伴随着亲核加成。低温使金属与卤素之间的交换既可以发生在喹啉的吡啶环上^[30]也可以发生在苯环上^[31]。对于异喹啉则发生在1-位和4-位上^[32]，继续与亲电试剂反应则生成C-取代产物。苯环的锂化需要两摩尔当量的丁基锂，其中一mol丁基锂与氮结合成络合物，如下式所示。



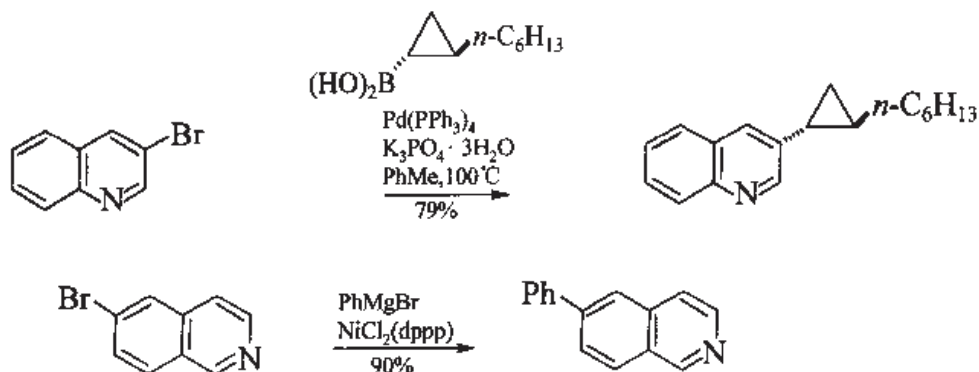
6.5.2 锌衍生物

下式所示可直接生成喹啉金属锌试剂^[33]



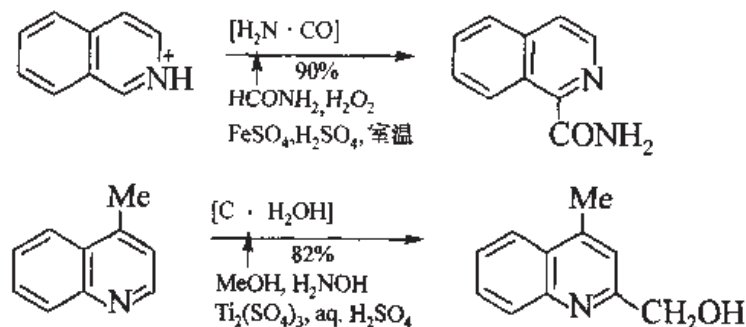
6.5.3 Pd及Ni催化的反应

不同的卤代喹啉和异喹啉的偶联反应会受Pd^[34]和Ni^[35]试剂的影响，以下是两个反应实例。甚至在喹啉2-位上的氯原子也将参与这个反应过程^[36]。在异喹啉1-位和3-位上有一个有趣的差别，使用Pd催化剂时(参见6.3.2)^[37]，1,3-二氯异喹啉只在1-位上与芳基硼酸偶联。



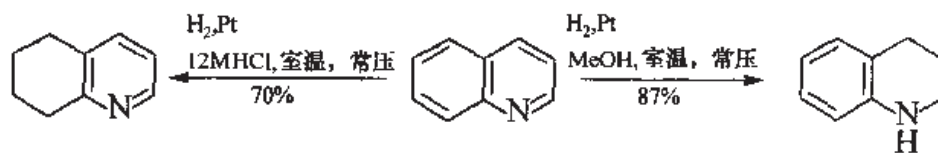
6.6 与游离基试剂的反应

由过氧二苯甲酰分解产生的苯基游离基进攻喹啉和异喹啉,将生成芳基取代产物的异构体混合物。在酸性溶液中与亲核性更强的游离基的取代反应则表现出更大差异性(参见2.4.1)。

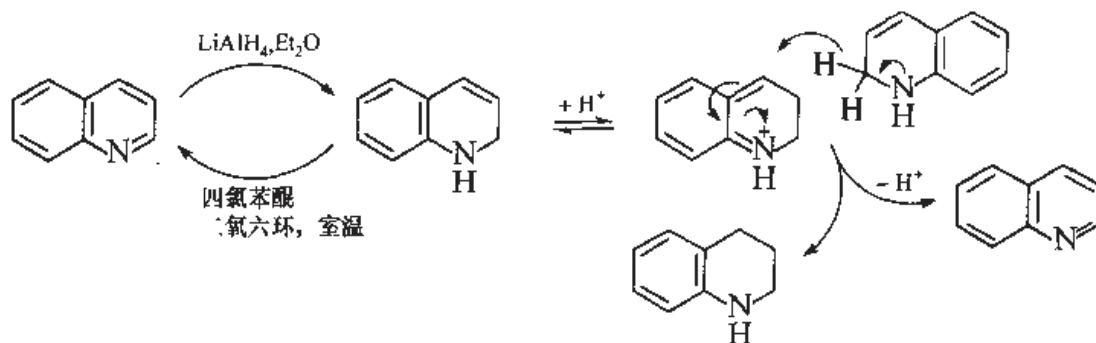


6.7 与还原剂的反应

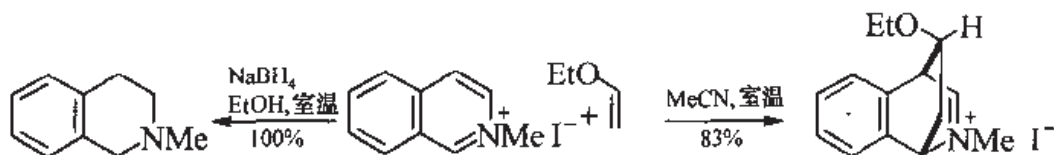
可以实现选择还原喹啉和异喹啉中的吡啶环或苯环:在酸性溶液中用氰基硼氢化钠还原^[38],或在二氯化镍存在下用硼氢化钠还原^[39],或用硼氢化锌还原^[40],或按惯例在室温常压条件下在甲醇溶液中催化氢化,杂环可还原为四氢化杂环。然而,在强酸溶液中却是苯环的选择性还原^[41]。延长反应时间可导致生成十氢衍生物。



在一定的情况下,在液氨中用锂能够将喹啉和异喹啉分别还原成1,4-二氢喹啉^[42]和3,4-二氢异喹啉^[43]。反之,氢化铝锂却能将之还原成1,2-二氢喹啉^[44]和1,2-二氢异喹啉^[45]。这些二氢杂环可以容易地氧化再恢复成芳香体系,或歧化^[47],如下所示,在酸性溶液中歧化生成四氢化物及芳香化物的混合物。稳定的二氢衍生物可通过还原后捕集得到^[48]。



喹啉和异喹啉的季盐特别易于在杂环部分还原,既可以催化氢化还原也可以在质子型溶液中用硼氢化物还原。



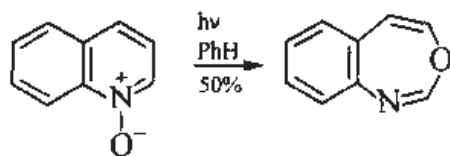
1-甲基喹啉碘盐用三丁基锡烷还原,主要产生 1,2-二氢异构体,它在室温下异构化为 1,4-二氢异构体,而用此试剂在连续辐射作用下还原,则定量地生成 1,4-二氢-1-甲基喹啉^[49]。

6.8 电环化反应(基态)

异喹啉盐中的吡啶鎓环相对较容易亲核加成的倾向体现在其与富电子的亲双烯体,诸如乙氧基乙烯的环加成反应上(见上式),该反应在乙腈中回流时是可逆的^[50]。与之类似的 4-氧化-2-芳基异喹啉鎓盐的反应是合成多官能团取代的四氢化萘的绝好方法^[51]。

6.9 光化学反应

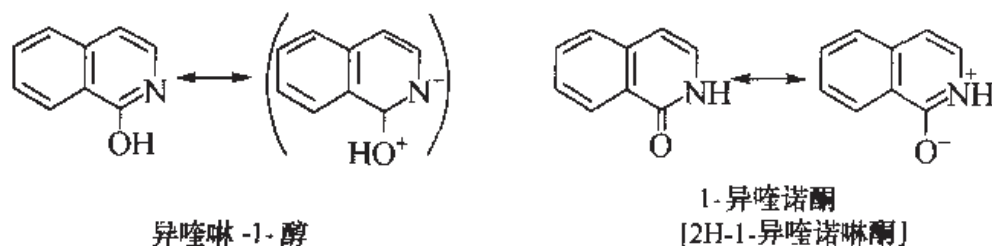
在相对较少的描述喹啉和异喹啉的光化学反应范畴内,最为有趣的反应或许是季盐衍生物的某些杂环重排,它可以解释为其 N-氧化物环的扩展^[52]。比如用 2-吡啶酮及 2-喹诺酮发生的[2+2]光化二聚反应^[53]。



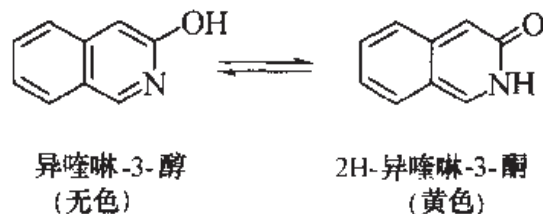
6.10 羟基喹啉和羟基异喹啉

氧不在 2-和 4-上的喹啉醇和氧不在 1-和 3-上的异喹啉醇, 尽管它们因氮的质子化和氧的去质子化而形成不同浓度的两性离子结构平衡, 其实就是真正的酚类, 具有一个羟基。它们表现出萘酚的典型反应性能^[54], 8-羟基喹啉在化学分析中一直作为螯合剂, 特别是用于分析 $\text{Zn}(\text{II})$ 、 $\text{Mg}(\text{II})$ 和 $\text{Al}(\text{III})$ 阳离子; 与 $\text{Cu}(\text{II})$ 生成的螯合剂被用作杀菌剂。

2-喹诺酮(严格地说是 2(1H)-喹诺啉酮)和 4-喹诺酮以及 1-异喹诺酮在所有的实际应用中都是以羰基互变异构体形式存在的^[55]——就如下列的 1-异喹诺酮为例, 羟基异构体缺乏一个能量更低的极性共振结构式。将喹诺酮作为抗菌剂研究很令人感兴趣^[56]。

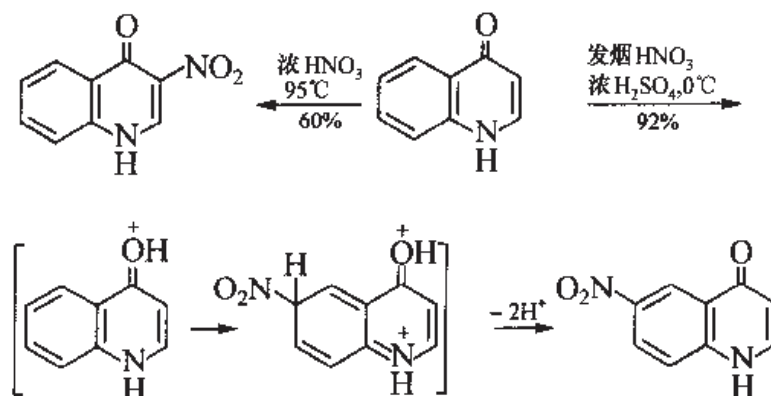


3-氧代异喹啉有一个情形既有趣又有意义: 它的两种互变异构体稳定性相当。3-异喹啉醇在无水醚中占优势, 3-异喹诺酮在水溶液中占优势。将 3-异喹啉醇的醚溶液中加入少许甲醇, 则溶液颜色由无色变为黄色, 其原因是生成了少量的羰基互变异构体。类似的稳定性是由于两种相反倾向的平衡的结果: 3-异喹诺酮中酰胺单元存在迫使苯环成为不稳定的醌式结构; 相反, 在异喹啉醇中完整的苯环结构必然意味着对稳定性和酰胺单元的丢失。我们可以将这种情况与 1-喹诺酮对比, 它既有一个酰胺结构单元, 也有一个完整的苯环单元^[57]。

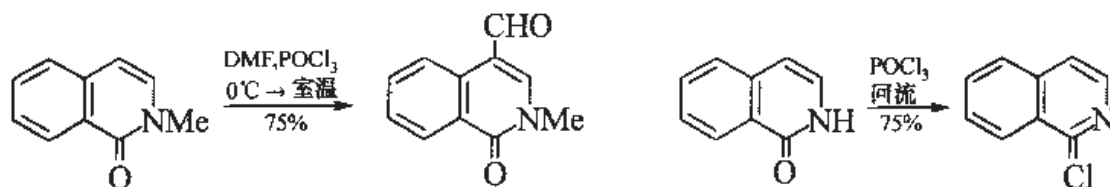


喹诺酮和异喹诺酮的亲电取代反应的位置取决于反应介质的 pH。每一种类型都在羰基氧上发生质子化, 因此在强酸性介质中涉及进攻阳离子的反应机理: 4-喹诺酮在不同酸度时的硝化反应可以对比地说明^[58]。在苯环和未质子化的杂环之间的平衡选择性较小, 例如, 作为中性分子, 2-喹诺酮优先在 C-6 上氯代, 然

后才是在 C-3 上。



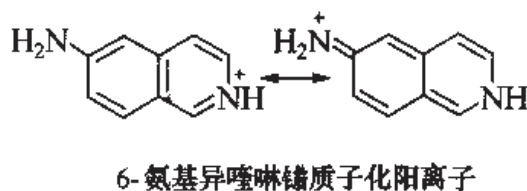
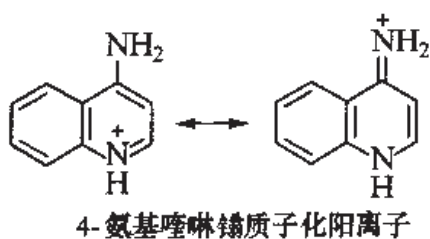
2-喹诺酮在强酸催化下的氢交换反应在 C-6 和 C-8 上反应最快;而 1-异喹诺酮则发生在 C-4, 然后在 5-7 位上^[59]。这种情况在许多不同的亲电取代反应中都有反映,例如,在甲酰化反应中^[60]:



羰基互变异构体的去质子化发生在 N-H 上,生成的双位阴离子是在氮上还是在碳上发生反应取决于反应条件。像吡啶酮一样,它们通过与卤化磷反应可被转变成成为卤代喹啉和卤代异喹啉^[61]。而喹啉醇或异喹啉醇则不能以这种方式反应。

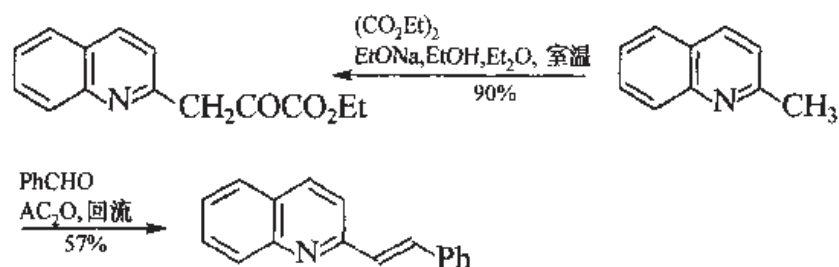
6.11 氨基喹啉和氨基异喹啉

氨基喹啉和氨基异喹啉以氨基互变异构体的形式存在,所有的质子化都在环氮原子上。只有 4-氨基喹啉表现出略微的碱性(pK_a 9.2)。碱性最强的氨基异喹啉是 6-异构体(pK_a 7.2),事实上,它是所有苯环上氨基取代的喹啉和氨基异喹啉中碱性最强的。

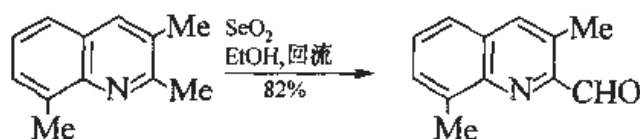


6.12 烷基喹啉和烷基异喹啉

α -和 γ -烷基吡啶的烷基质子的显著酸性在喹啉-2位^[62]和4-位的烷基以及异喹啉1-位上的烷基也得到反映,但在异喹啉的C-3上的烷基酸性却很小。在这些活泼的位置上的烷基的缩合反应既可在碱性介质也可在酸性介质中实现。在后一种情形中关键的亲核性试剂可能是烯胺^[63]或烯酰胺^[64],前者是个侧链碳负离子^[65]。

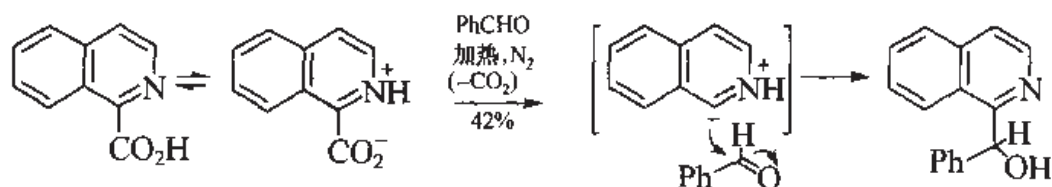


下面的例子是2-甲基选择性氧化的良好实例^[66]。



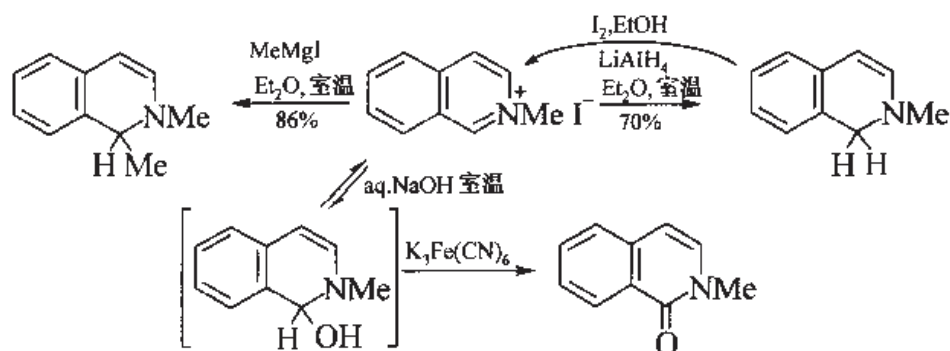
6.13 喹啉和异喹啉的羧酸和酯

直接区分喹啉和异喹啉的羧酸和酯衍生物的办法很少,通过一个能与作为亲电试剂的醛反应的内盐——Hammick反应,喹啉-2-羧酸和异喹啉-1-羧酸的脱羧反应易于进行^[67]。 N -甲基喹啉鎓盐-2-羧酸和 N -异喹啉鎓盐-1-羧酸的脱羧,可以通过生成的内盐加强热实现^[68]。

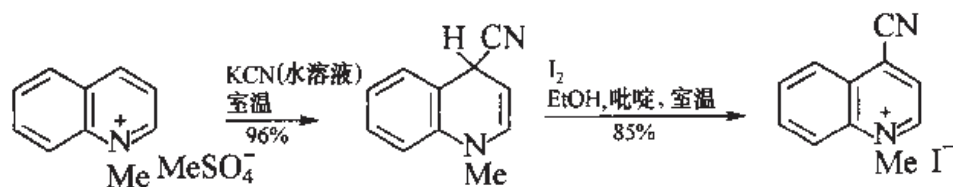


6.14 喹啉和异喹啉的季铵盐

这些盐的主要性质是亲核试剂容易在喹啉盐的 2-位、在异喹啉盐的 1-位进行加成。氢氧化物、氢化物^[69]和有机金属亲核试剂都可方便地与之加成,但是生成的二氢化芳香性产物需要小心处理以免它们被歧化(参见 6.7)或氧化^[70]。

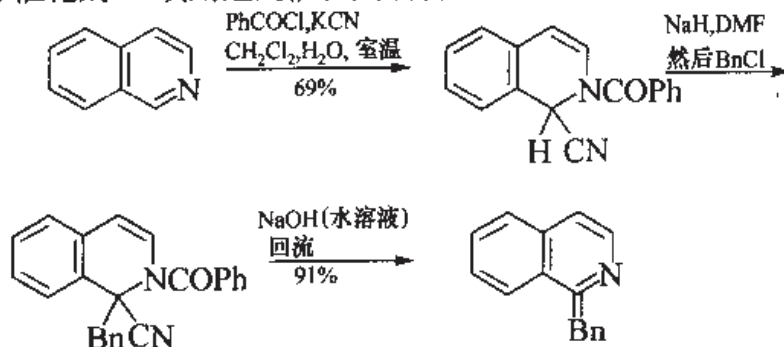


喹啉季铵盐最快的加成位置是 C-2。但通过可逆反应,也可以获得在 C-4 上加成的热力学控制产物,该产物存留着与氮原子处于共轭的双键^[71]。声波化方法甚至可以使酮的烯醇化物加成到喹啉季铵盐的 C-2 上^[72]。

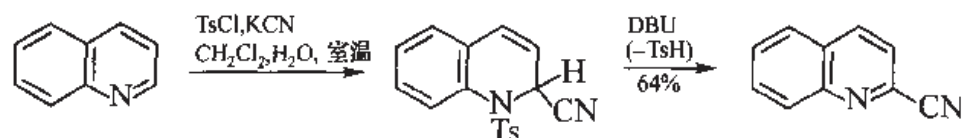


在醋酸和醋酐的混合溶剂中,喹啉和异喹啉与硼氢化钠反应可得到收率良好的 *N*-乙酰基-1,2-二氢衍生物^[73]。

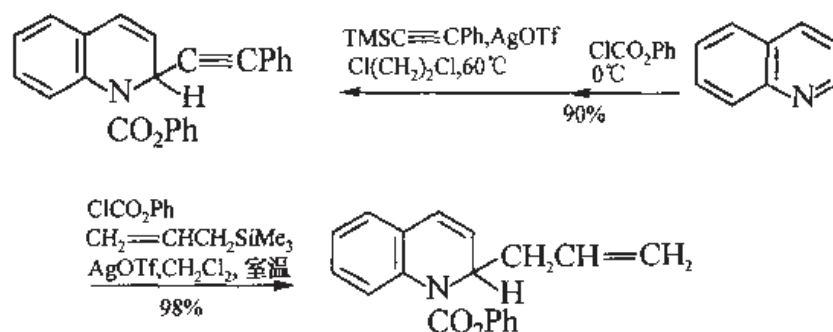
久已知道的 Reissert 反应涉及 *N*⁺-酰基喹啉季铵盐氰化物或 *N*⁺-酰基异喹啉季铵盐氰化物的动力学捕集。经典的方法是^[74]使用苯甲酰氯作为酰基化试剂。Reissert 化合物^[75]通常在二氯甲烷/水的两相介质中制备;近来的改进是使用超声波及相转移催化剂^[76]或用冠醚催化剂制备^[77]。



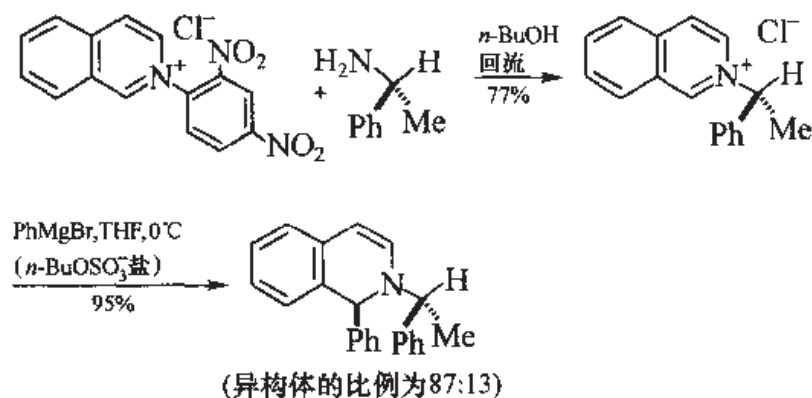
Reissert 化合物具有多种用途:去质子化、烷基化以及去掉酰基和氰基,从而生成相应的取代杂环。Reissert 加成物的 *N*-磺酰基类似物易于消除芳磺酸,从而提供了引入氰基的方法^[78]。



烯丙基硅烷也可与 *N*-酰基异喹啉鎓盐^[79]和 *N*-酰基喹啉鎓盐^[80]反应,在银离子催化下,甲硅基炔也将与之加成^[81]。



异喹啉的 Zincke 盐^[82]与手性胺^[83]反应易于转化为手性的异喹啉鎓盐。Grignard 试剂与此盐的亲核加成显示出了良好的立体选择性^[84]。

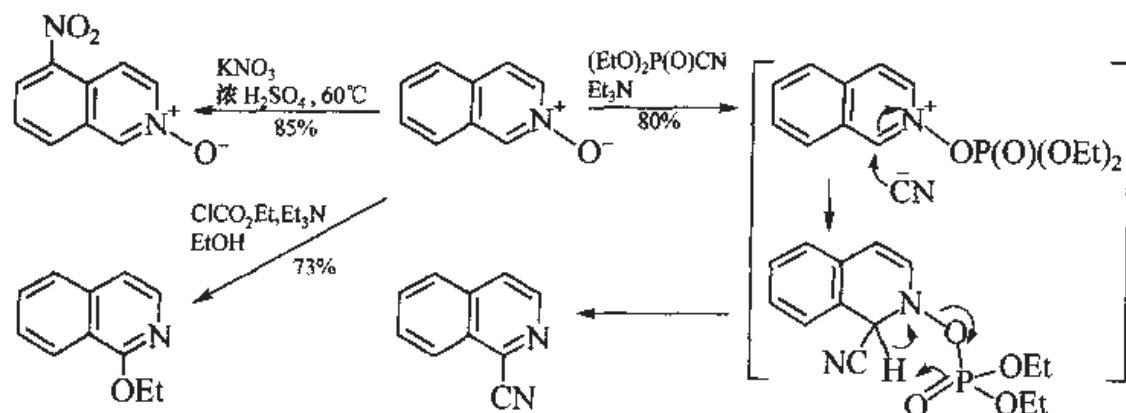


6.15 喹啉和异喹啉的 *N*-氧化物

喹啉和异喹啉的 *N*-氧化物的化学性质除了很大程度上与吡啶的 *N*-氧化物相似外,苯环还有发生亲电取代反应的可能性。例如,喹啉 *N*-氧化物用混酸硝化,反应经过 *O*-质子化物种发生在 C-5 和 C-8 上,用弱酸时则发生在 C-4

上^[85],而异喹啉 *N*-氧化物的硝化发生在 C-5 上^[86]。

二乙氧基氰基氧化磷可将喹啉和异喹啉的 *N*-氧化物高收率地转变成 1-和 2-氰基杂环物,在反应过程中一定是首先发生了 *O*-磷酸化作用,再通过环状过渡态消除磷酸二乙酯^[87]。三甲基硅基氰和重氮双环十一碳烯可发生同样的转变^[88]。氯甲酸酯和醇可将 *N*-氧化物转变成醚,如下所示即为异喹啉 *N*-氧化物的反应过程^[89]。



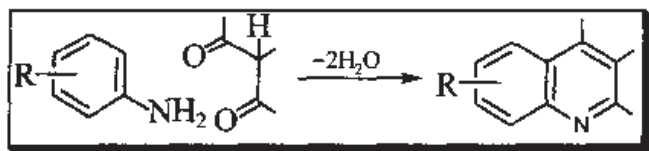
6.16 喹啉和异喹啉的合成

6.16.1 环合成

本节综述常用的三种重要的以非杂环母体合成喹啉和三种合成异喹啉化合物的方法。

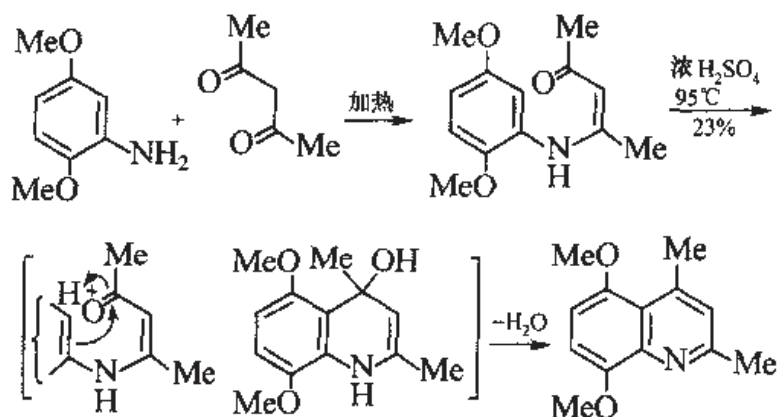
6.16.1.1 用芳胺和 1,3-二羰基化合物合成喹啉

苯胺与 1,3-二羰基化合物反应生成的中间体能够与酸发生闭环反应。

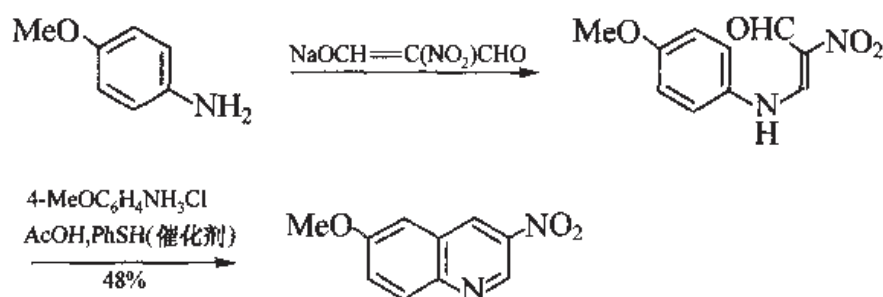


Combes 合成法

1,3-二羰基化合物与芳胺的缩合反应生成高收率的 β -氨基烯酮,随后它在浓酸条件下发生闭环反应^[90]。如下所示,可以简单地认为,先进进行的是 *O*-质子化产生的氨基烯酮的亲电取代反应,然后再脱水生成芳香性的喹啉。

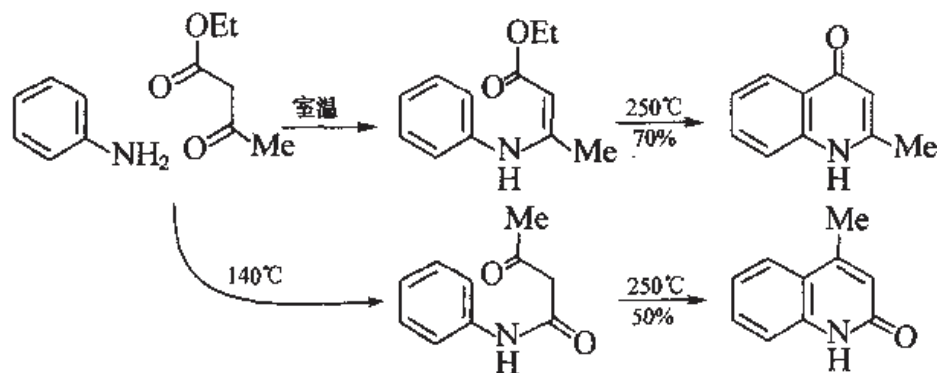


下式是合成 4-无取代的 3-硝基喹啉的例子^[91]。

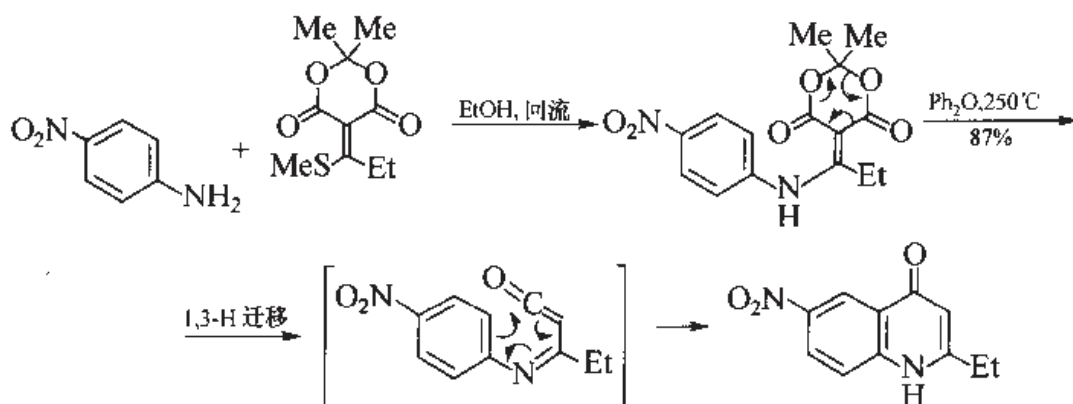


Conrad-Limpach-Knorr 合成法

一种与之密切相关的方法是使用 β -酮酸酯以合成喹诺酮^[92]。在较低的温度下苯胺与 β -酮酸酯反应得到动力学控制的产物 β -氨基丙烯酸酯, 经过环化反应生成 4-喹诺酮。在高温下, 生成 β -酮酯酰替苯胺, 环化后可生成 2-喹诺酮。 β -氨基丙烯酸酯环化生成 4-喹啉酮, 亦可通过与苯胺加成产生炔酯^[93], 或者也可与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯 $[\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2]$ 反应生成芳氨基亚甲基丙二酸二乙酯 $(\text{ArNHCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2)$ ^[94]。

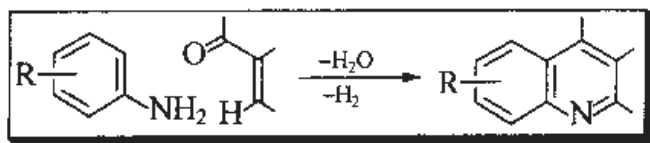


当苯环上带有吸电子基团的底物加强热所发生的环化反应机理或许并非是对苯环的亲电进攻,将其描述成 1,3,5-三烯的电环化反应机理则更为合理一些^[95]。



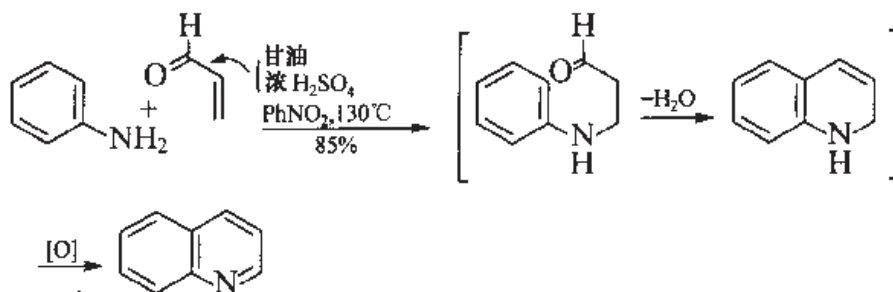
6.16.1.2 用芳胺和 α, β -不饱和羰基化合物合成喹啉

芳胺和 α, β -不饱和羰基化合物在氧化剂的存在下生成喹啉。当用甘油作丙烯醛的原位提供者时,所合成的喹啉杂环上不带有取代基。



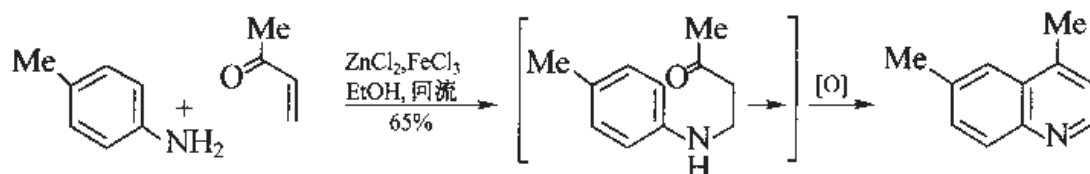
Skraup 合成法^[96]

在此特别的反应中,苯胺、浓硫酸、甘油和温和的氧化剂一起加热生成喹啉^[97]。该反应可描述为,甘油先脱水生成丙烯醛,然后与苯胺进行共轭加成。酸催化环化生成 1,2-二氢喹啉,最终在氧化剂作用下脱氢。尽管在少量的碘化钠存在下,硫酸也可作为氧化剂,但通常使用硝基苯或砷酸。Skraup 合成法对于合成杂环上无取代基的喹啉来说是最好的合成方法^[98]。



用取代的羰基化合物进行反应证实了此反应机理,苯胺的氨基与羰基之间的

作用并非是反应的第一步。



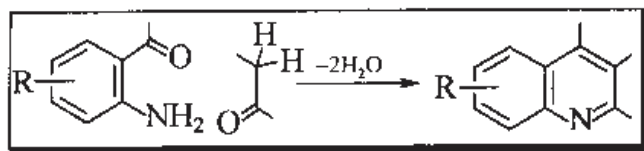
Skraup 合成反应有时非常剧烈,必须加以严格控制。最好使用有选择性的氧化剂氯代对苯醌,并预先制成 Michael 加成物,这样不仅有良好的收率,而且可以很好地控制反应^[99]。

Skraup 合成法中关环的定位

理论上,间位取代的芳胺可以生成 5-和 7-取代的喹啉。实际上,给电子的取代基导致对位关环,会生成 7-取代的喹啉。间卤代芳胺主要产生 7-卤代异构体。间位具有强的吸电子基的芳胺主要生成 5-取代的喹啉。

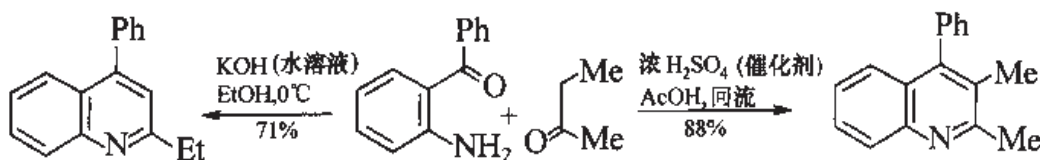
6.16.1.3 由邻位酰基芳胺和羧基化合物合成喹啉

邻位酰基芳胺和 α -亚甲基酮反应生成喹啉。



Friedländer 合成法^[100]

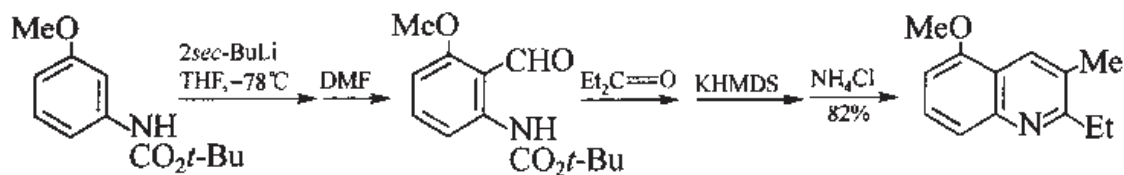
邻位酰基芳胺^[101]在碱或酸的催化作用下与酮或醛缩合(必须含 α -亚甲基)生成喹啉。缩合反应的定位取决于形成的是烯酯还是烯醇^[102]。应用脲醚作为 α -亚甲基酮的合成子已显示其优越性^[103]。



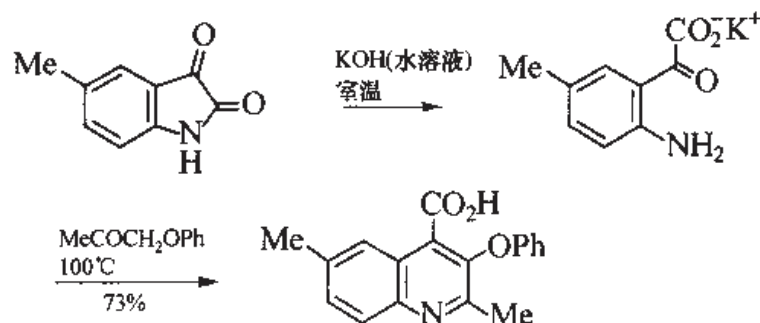
邻位 N -二锂代 N -保护的芳胺用于制备邻酰基芳胺起始组分已有报道^[104], 这种思路已被进一步用于提供“一锅”式的反应,如下例。

Pfitzinger 合成法

邻氨基芳醛有时难于使用。在改进的方法中,它易于合成靛红(17.14.3 和 17.17.4),水解成邻-芳氨基乙醛酸盐,它与酮反应生成喹啉-4-羧酸^[105]。如果

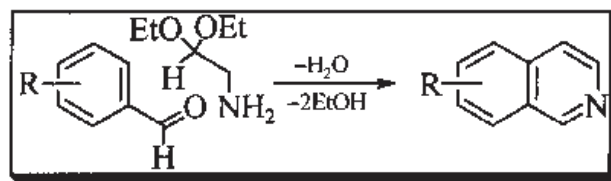


需要的话,通过与氧化钙进行热解反应可以除去羧基。



6.16.1.4 从芳醛和氨基乙缩醛合成异喹啉

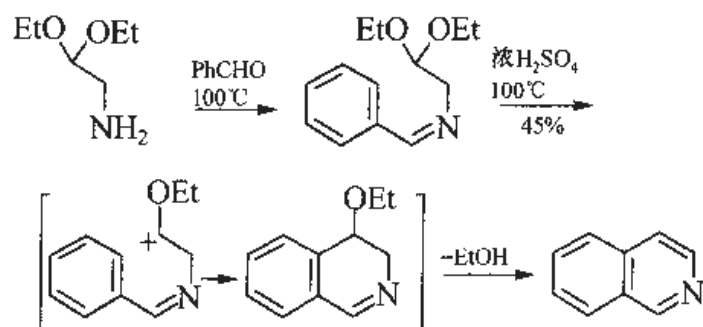
芳醛和氨基乙缩醛(2,2-二乙氧基乙胺)生成亚胺,它在酸催化下环化成在杂环上无取代基的异喹啉。



Pomeranz-Fritsch 合成法

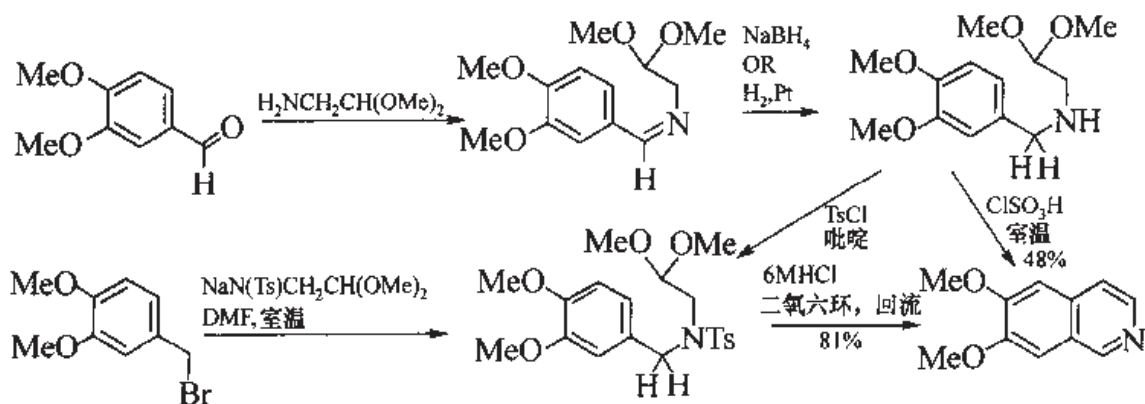
Pomeranz-Fritsch 合成法^[106]通常分两步完成。第一步芳醛与氨基乙缩醛缩合生成芳基亚胺醛。在温和的反应条件下,这步反应收率很高。第二步亚胺醛在强酸存在下环化。在这一步亚胺的水解是竞争反应,降低了环化的效率,由于这个原因,要使用三氟乙酸和三氟化硼作为防止水解的有效试剂^[107]。

第二步反应类似于 Combes 和 Skraup 合成法,在酸的作用下进行质子化,引发消除乙醇,生成一个可作为亲电试剂能进攻芳环的物种。最后再消除第二个摩尔的醇完成整个过程。

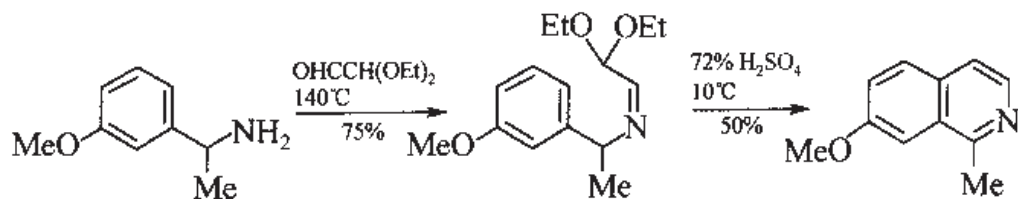


环化步骤的亲电性可以解释为什么该过程有利于带有给电子基团的芳基亚胺缩醛的反应(特别是当这些基团定位于环化点的对位,导致生成7-取代的异喹啉),而不利吸电子基团的钝化。

亚胺水解的问题可通过在少量氧化剂存在下进行环化而避免,用在氮原子上的甲苯磺酰基作为后续反应中被消除掉的甲苯磺酸来发挥作用。环化的底物可由亚胺的甲苯磺酰化缩合产物的还原获得^[108],或者由2-甲苯磺酰氨基缩乙醇醛钠盐的苯基化而获得^[109]。另外,苯醇能够与N-磺酰基-氨基缩醛进行 Mitsunobu 反应^[110]。苯基氨基缩乙醇醛在氯磺酸存在下的环化反应直接生成芳香性的异喹啉^[111]。

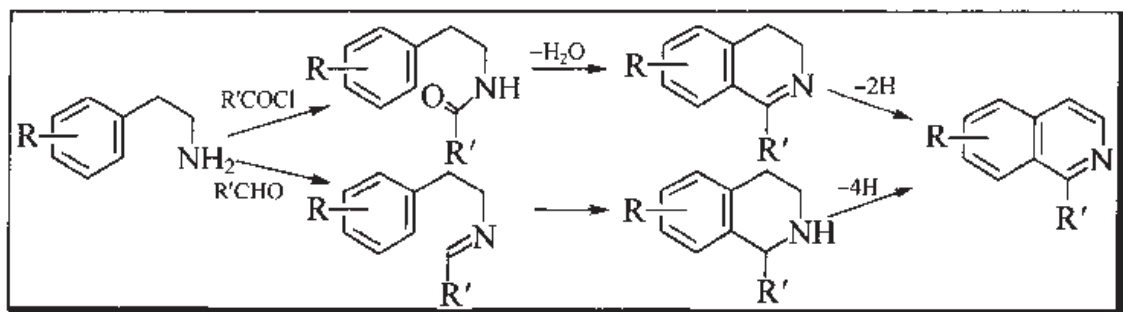


在C-1取代的异喹啉用 Pomeranz-Fritsch 法不容易合成。反应的第一步需要用氨基缩醛和一个芳酮反应生成酮亚胺,芳酮比芳醛的反应活性差许多。克服这个困难的一个改进方法是通过苯胺与乙二醛二乙缩醛进行缩合,最终异构化的亚胺能够用酸进行环化^[112]。

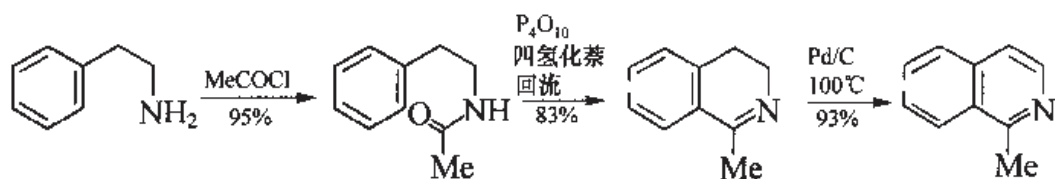


6.16.1.5 从芳基乙胺合成异喹啉

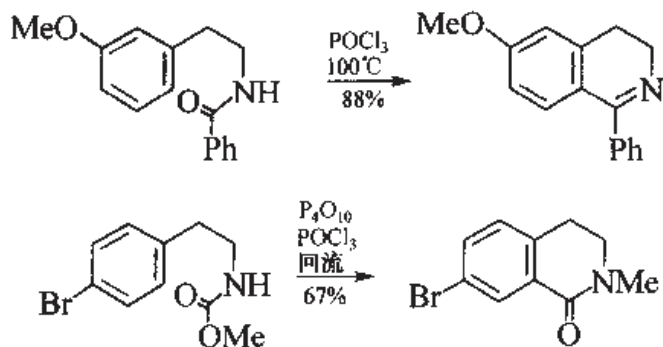
由 2-芳基乙胺与羧酸衍生物或醛反应生成的酰胺或亚胺能够分别环化生成 3,4-二氢-或 1,2,3,4-四氢异喹啉。再经脱氢则生成芳香性杂环。

Bischler-Napieralski 合成法^[113]

在传统的方法中,2-芳基乙胺与酰氯或酸酐反应生成酰胺,酰胺可以通过脱水环化生成 3,4-二氢异喹啉,然后在 Pd/硫或二苯基二硫化物的作用下容易脱氢生成异喹啉。通常的环化试剂是五氧化二磷、三氯氧磷和五氯化磷。亲电性的中间体很可能是亚胺基氯^[114]或亚胺基磷酸酯,前者已被分离出来并能在 Lewis 酸作用下转化成异氰盐,经过有效的环化反应生成 3,4-二氢异喹啉^[115]。



在这里,环化步骤再一次地涉及对芳环的亲电进攻,因而这个方法最适合活化的环,间位取代的底物只生成 6-取代异喹啉。

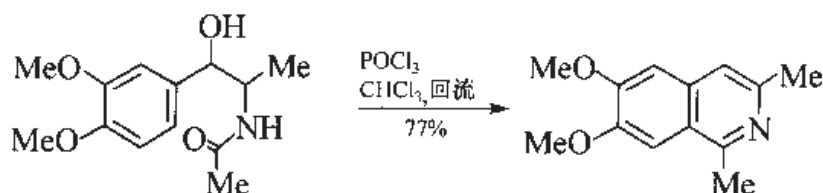


应用三氟甲基磺酸酐和 4-二甲基氨基吡啶,氨基甲酸乙酯也能环化生成

1-异喹啉。或许,这个试剂组合也很适合生成3,4-二氢异喹啉^[116]。氨基甲酸乙酯在五氧化二磷和三氯氧磷共同存在下,其环化作用不仅限于底物是活化的苯环^[117]。

Pictet-Gams 改进法

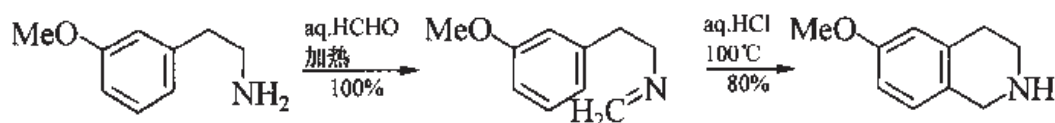
用一种潜在不饱和的芳基乙胺,通过实施 Bischler-Napieralski 程序,可以直接获得完全芳构化的异喹啉。用 β -甲氧基或 β -羟基 β -芳基乙胺的酰胺在通常的环化催化剂存在下加热即可。尚不清楚是脱水成为不饱和酰胺还是生成噻唑烷^[118]是整个过程的第一步。



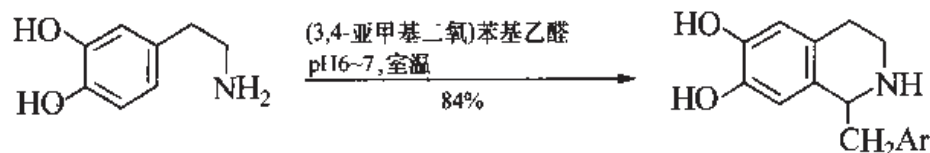
6.16.1.6 用活化的芳基乙胺和醛合成异喹啉

Pictet-Spengler 合成法^[119]

芳基乙胺容易与醛反应以较高的产率生成亚胺。生成的亚胺在酸存在下环化就产生1,2,3,4-四氢异喹啉。因为亚胺比酰胺的氧化程度低,生成四氢异喹啉而不是二氢异喹啉。亚胺质子化后就生成了 Mannich 型亲电试剂。因为它们的亲电性比在 Bischler-Napieralski 环化中的中间体小,所以要有效地环化,苯环的适当位置必须有强的活性基团。



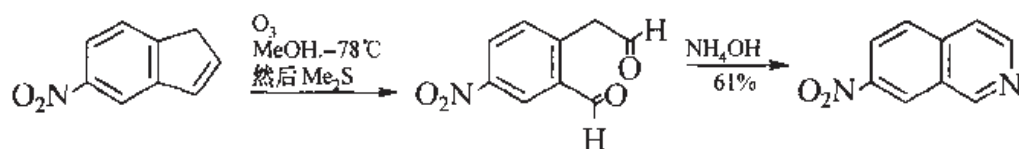
高度活性的羟基取代的芳环使 Pictet-Spengler 环化可以在温和的接近“生理”的条件下进行^[120]。



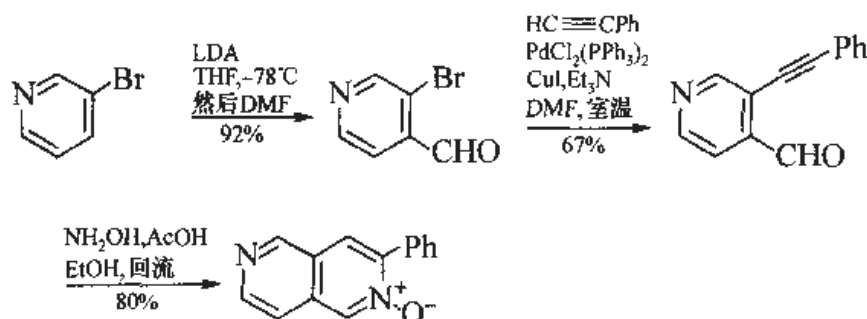
常规的脱氢法易于将四氢异喹啉完全转化成芳香性物种。更为有趣的是使用高锰酸钾和冠醚将其选择性地转化成3,4-二氢异喹啉^[121]。

6.16.1.7 更新的合成法

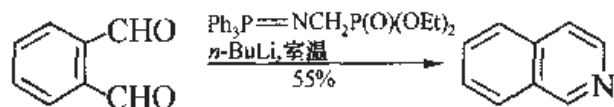
最近提出的一些合成喹啉和异喹啉的路线相当特别。例如,如下所示茚的臭氧解反应所生成的高酞醛具有恰好的氧化程度,能与氨环合生成芳香性的吡啶环^[122]。另一种生成等价物的方法取决于邻-甲基芳醛环己胺亚胺的侧链锂化反应,然后再与 Weinreb 酰胺进行酰基化^[123]。



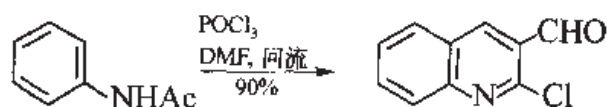
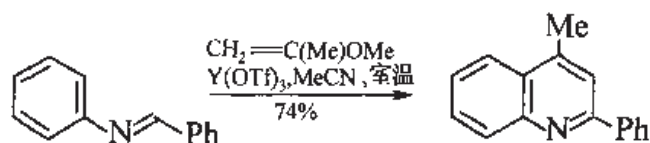
合成一个以二醛为核心的合成子^[124]取决于芳基溴的邻位锂化,并将其转化成邻溴芳醛,然后在 Pd 催化剂的存在下用炔取代卤素,最后与氨反应生成异喹啉。下面的过程表明了这种类型的方法如何通过炔基芳醛与羟胺的反应,用于生成萘啶的单氮氧化物^[125]。



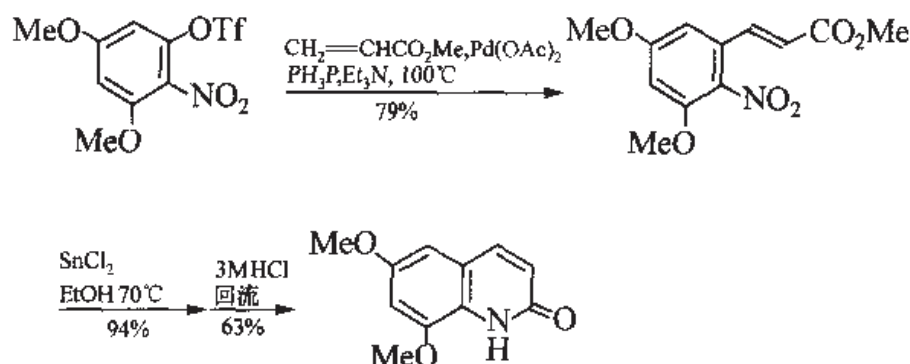
直到 1,2-单氮双内鎗盐合成出来,有相当潜力的异喹啉的分离才有实际效果。该方法涉及 Wittig 和氮-Wittig 试剂与邻苯二甲醛的缩合以生成异喹啉^[126]。



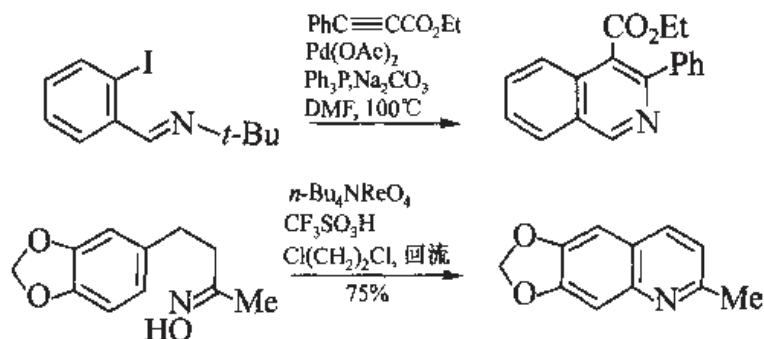
某些涉及在同一锅中反应形成两个 C—C 键以生成喹啉和异喹啉的合成已见报道。在三氟甲基磺酸铟的催化作用下, Schiff 碱与烯醇醚反应生成 2-芳基喹啉^[127]。2-氯-3-甲酰基喹啉产生于乙酰苯胺与三氯氧磷和二甲基甲酰胺的反应^[128];对于异喹啉的合成,用芳基羧酸酯与腈和三氟甲基磺酸酐反应即可^[129]。



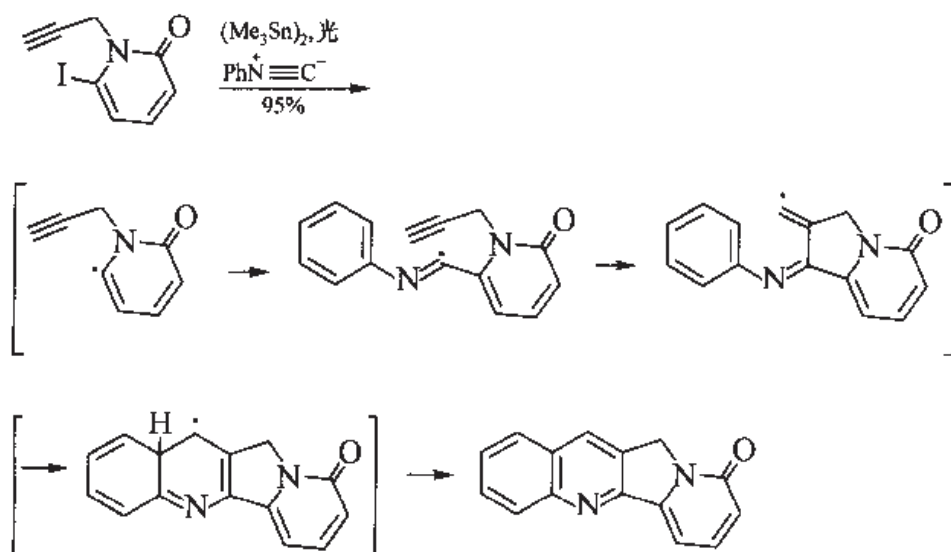
对于 2-噻诺酮的合成^[130],反式肉桂酸酯在成环时必须异构化。



用 Pd(0) 催化剂, 邻碘芳醛亚胺直接与炔反应生成异喹啉。在此过程中, 原来氮上的取代基消失^[131]。一种非常规的喹啉合成法是在芳环和将要合成的杂环的氮原子之间成键, 这是一个关键步骤。烷基 2-芳基乙基酮肟与四正丁基高铈酸铵盐反应生成喹啉。根据芳香性取代基的不同, 反应机理有可能是直接进攻邻位然后环化, 或者是同样的进攻伴随有重排^[132]。



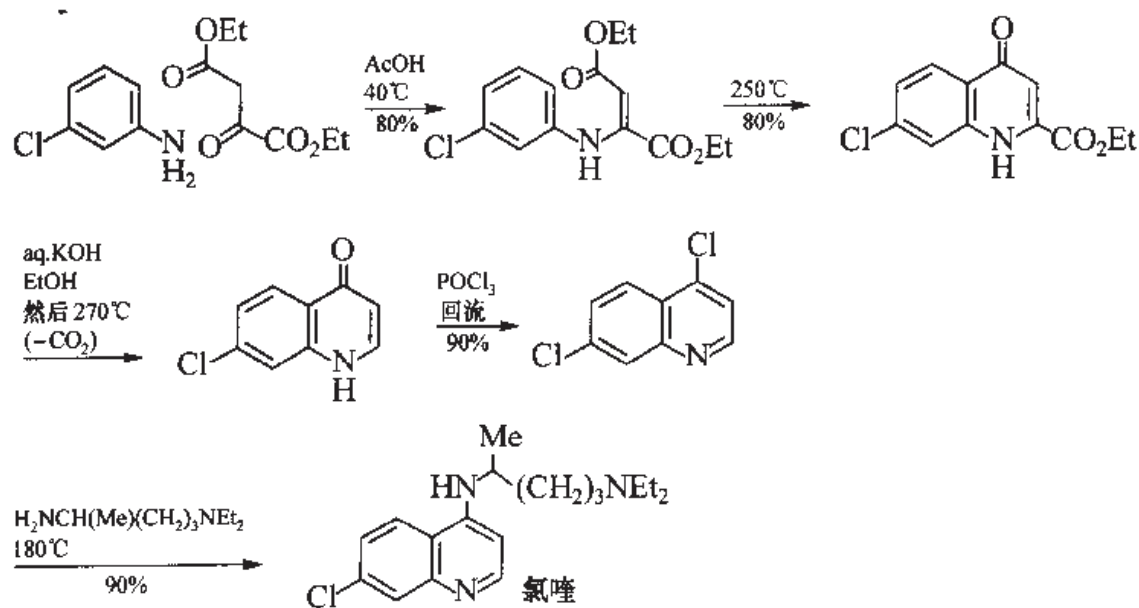
由于实现了抗癌生物碱喜树碱的全合成,基于游离基反应的喹啉环的合成^[133]已经得到发展^[134]。下面是喜树碱环骨架的建立过程^[135],以及该反应过程的机理。



6.16.2 喹啉和异喹啉化合物合成的著名实例

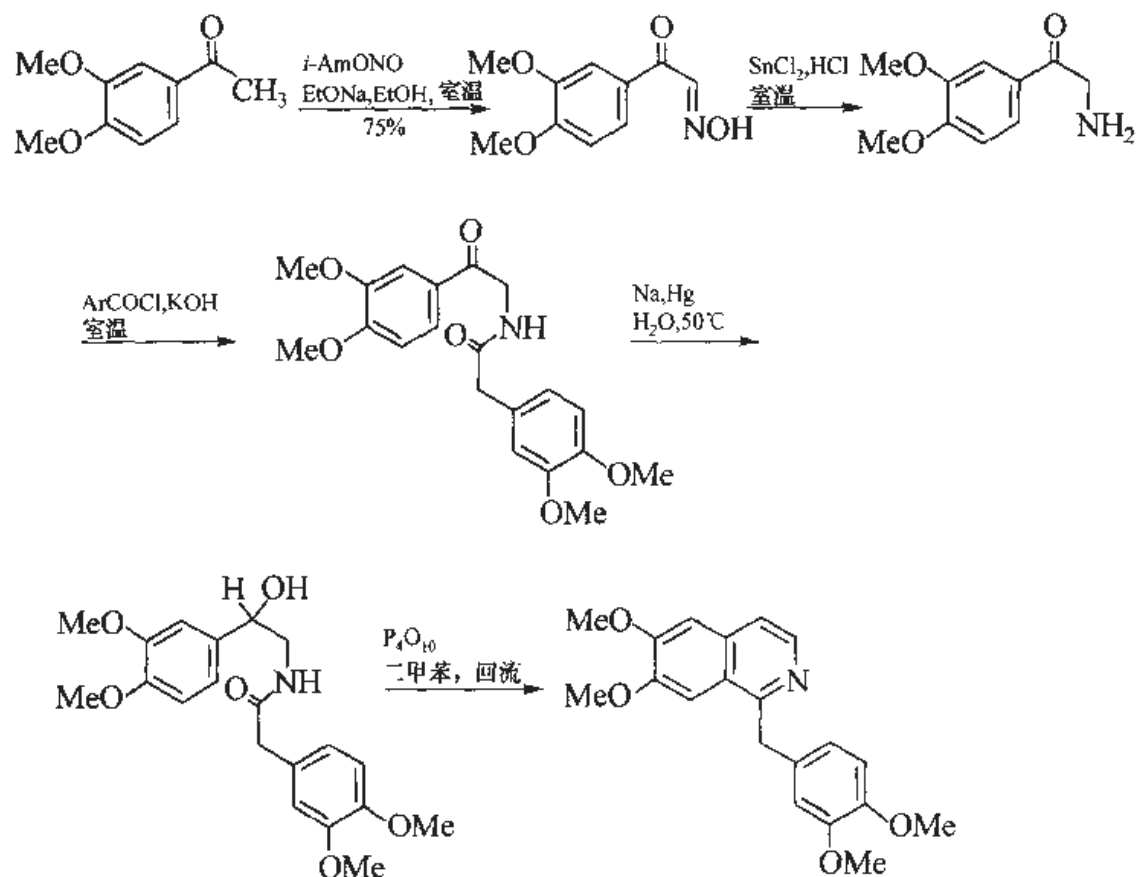
6.16.2.1 氯喹

氯喹是合成的抗疟疾药物^[136]。



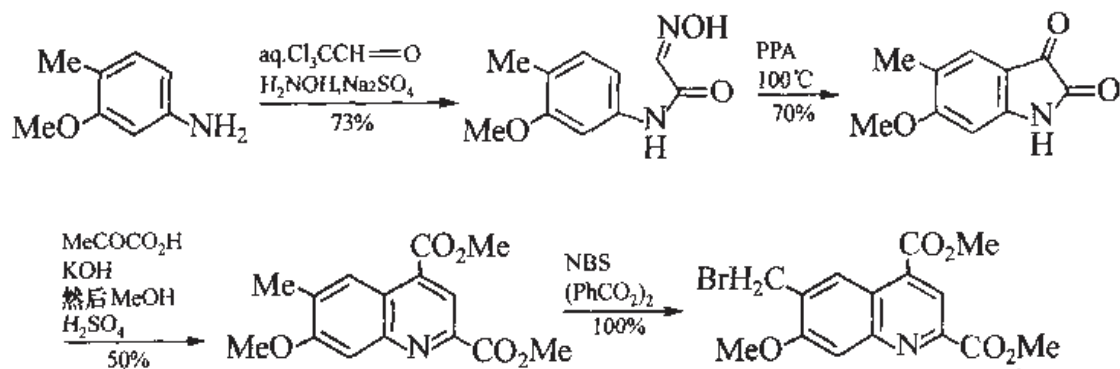
6.16.2.2 罂粟碱

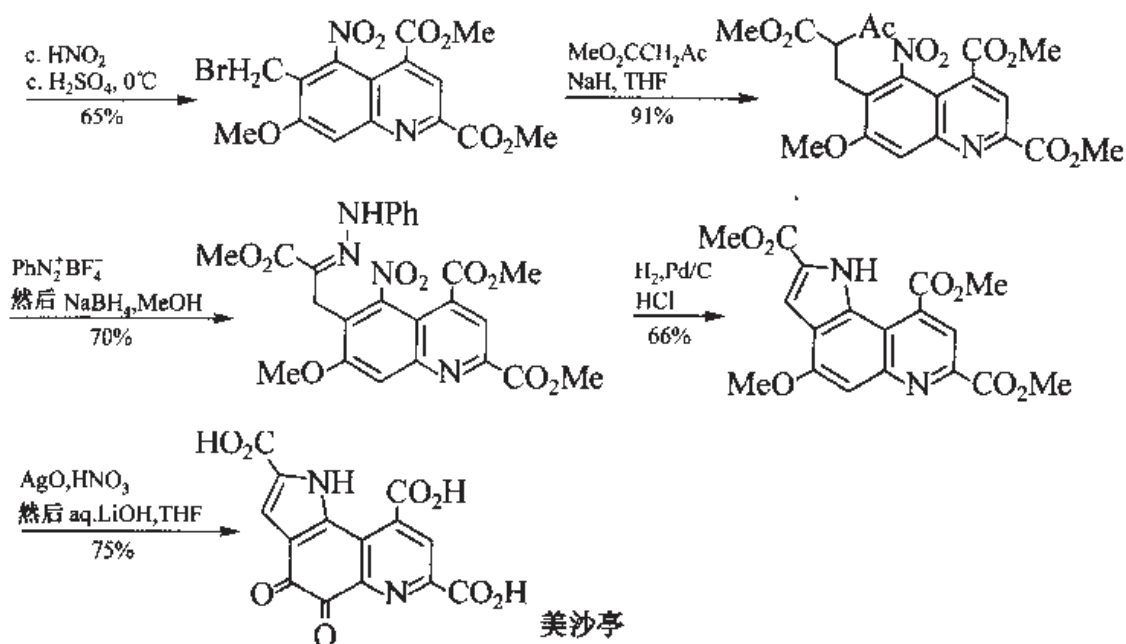
罂粟碱是来自于鸦片的生物碱^[137]；它是一种平滑肌弛缓药物，并且对扩张冠状血管有效——其合成方法说明了 Pictet-Gams 转化。



6.16.2.3 美沙亭(Methoxatin)

美沙亭(Methoxatin)是一种细菌酶的辅助因子^[138],可以代谢甲醇。这个全合成特别有意义,因为它包括了靛红的合成(见 17.17.4)、喹啉的合成和吲哚的合成。





习 题

基本习题

- 喹啉及异喹啉的硝化在什么位置？为什么？
- 为什么喹啉及异喹啉很容易与亲核试剂反应？反应在什么位置？
- 为什么喹啉及异喹啉容易与游离基试剂反应？反应在什么位置？
- 喹啉或异喹啉的杂环为何能够进行选择性还原？
- 4-甲基喹啉如何转化为4-乙基喹啉？
- 如何完成下列转化：
 - 异喹啉转化为2-甲基-1-异喹啉；
 - 喹啉转化为2-氰基喹啉？
- 选用什么反应物来制备6-甲氧基-2,4-二乙基喹啉？
- 用什么环合成方法适合于使4-甲氧基苯胺转化为6-甲氧基喹啉？
- 如何从苯胺来制备2-乙基-3-甲基喹啉-4-羧酸(参考17,16,4)？
- 用什么环合成方法适合于制备6-甲氧基异喹啉？
- 2-(4-甲氧基苯基)乙胺如何转化为7-甲氧基-1-苯基异喹啉？

进阶习题

1. 指出下列高收率的单硝化产物的结构：

- 1-苯基异喹啉生成的 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ；
- 6-甲氧基喹啉生成的 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ ；

- (iii) 7-甲氧基异喹啉生成的 $C_{10}H_8N_2O_3$ 。
2. 写出由喹啉与 Br_2 在 CCl_4 /吡啶中反应生成 3-溴喹啉的合理的转化过程。
 3. 写出由 1,3-二氯异喹啉与 $NaCH(CO_2Et)_2$ 反应生成的产物 $C_{16}H_{16}ClNO_4$ 的结构。
 4. 写出由 2-*t*-BuCONH-喹啉连续地与 3 倍量的 *n*-BuLi 及二甲基二硫化物的反应产物 $C_{15}H_{18}N_2OS$ 的结构。
 5. 写出由 2-甲基异喹啉碘化物与硼氢化钠在乙醇中反应生成 2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉的各步反应并解释其机理。
 6. 写出 3-氧代喹啉及 1-,4-和 8-氧代异喹啉的最稳定的互变异构体。
 7. 提出由苯胺与乙酰乙酸甲酯($C_1H_3NO_2$)反应,再与 DMF/ $POCl_3$ 反应,生成 2-甲基喹啉-3-羧酸甲酯的反应过程及其合理的解释。
 8. 推断下列各反应产物喹诺酮的结构:
 - (i) 2-甲氧基苯胺与丁炔二酸二甲酯反应加热至 $250^\circ C$, 生成 $C_{12}H_{11}NO_4$;
 - (ii) 3-氯苯胺与乙氧基甲叉丙二酸二乙酯 [$EtOCH=C(CO_2Et)_2$] 反应加热至 $250^\circ C$, 再在 NaOH 水溶液中加热, 生成 $C_{10}H_6ClNO_3$ 。
 9. 推断下列各反应生成的产物的结构:
 - (i) 由靛红/NaOH, 苯乙酮; 生成 $C_{16}H_{11}NO_3$;
 - (ii) 由靛红/KOH, 3-氯丙酮酸, 生成 $C_{10}H_7NO_3$;
 - (iii) 由 *N*-乙酰基靛红及 NaOH, 生成 $C_{10}H_7NO_3$ 。
 10. 推断下列各反应生成的杂环产物的结构:
 - (i) 2-氨基苯甲醛与巴比土酸(见 7.10)反应生成 $C_{11}H_7N_3O_2$;
 - (ii) 由 4,5-甲叉二氧-2-氨基苯甲醛与丁炔二酸二甲酯反应生成 $C_{14}H_{11}NO_6$;
 - (iii) 由 2-氨基苯乙酮与 2-乙酰基噻吩反应生成 $C_{14}H_{11}NS$;
 - (iv) 由 2-氨基苯乙酮与双甲酮反应生成 $C_{21}H_{19}NO$;
 - (v) 由 2-氨基吡啶-3-醛与 1-苯磺酰基丙酮反应生成 $C_{15}H_{12}N_2O_3S$;
 - (vi) 由 4-氨基嘧啶-5-醛与 2-茶满酮反应生成 $C_{15}H_{11}N_3$ 。

参考文献

1. 'Isoquinoline alkaloids', Maske, R. H. F., p. 423, 'Phthalide isoquinoline alkaloids', Stanek, J., p. 433, and 'Bisbenzylisoquinoline alkaloids', Kulka, M., p. 439 in Vol. 7, 'The Alkaloids. Chemistry and biology', Ed. Manske, R. H. F., Academic Press, 1960; 'Simple isoquinoline alkaloids', Lundström, J., p. 255, in Vol. 21, *ibid.*, Ed. Brossi, A., 1983.
2. 'The cyanine dyes and related compounds' in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Series Ed. Weissberger, A., Vol. 18, Ed. Hamer, F. M., Wiley-Interscience, 1964.
3. Bressel, U., Katritzky, A. R., and Lea J. R., *J. Chem. Soc. (B)*, 1971, 4.
4. Austin, M. W and Ridd, J. H., *J. Chem. Soc.*, 1963, 4204; Moodie, R. B., Schofield, K., and Williamson, M. J., *Chem. Ind. (London)*, 1963, 1283; Dewar, M. J. S. and Maitlis, P. M., *J. Chem. Soc.*, 1957, 2521.
5. Beisler, J. A., *Tetrahedron*, 1970, 26, 1961.
6. McCasland, G. E., *J. Org. Chem.*, 1946, 11, 277.
7. Butler, J. C. and Gordon, M., *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, 12, 1015

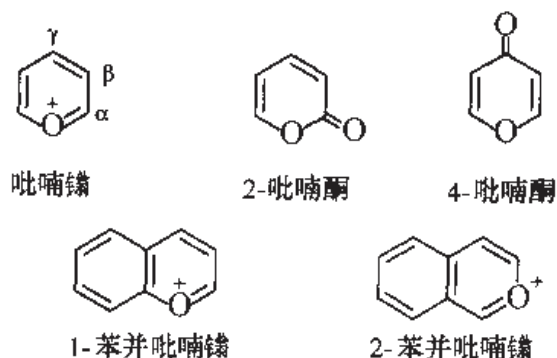
8. Gordon, M. and Pearson, D. E., *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 329.
9. Kress, T. J. and Costantino, S. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, *10*, 409.
10. Hoogerwerff, S. and van Dorp, W. A., *Chem. Ber.*, **1880**, *12*, 747.
11. Quéguiner, G. and Pastour, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 4117.
12. O'Murcha, C., *Synthesis*, **1989**, 880.
13. Cochran, J. C. and Little, W. F., *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 808.
14. Hoogerwerff, S. and van Dorp, W. A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1885**, *4*, 285.
15. Geissman, T. A., Schlatter, M. J., Webb, I. D., and Roberts, J. D., *J. Org. Chem.*, **1946**, *11*, 741.
16. Makosza, M., Kinowski, A., Danikiewicz, W., and Mudryk, B., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 69.
17. Bergman, B., Holmquist, R., Smith, R., Rosenberg, E., Ciurash, J., Hardcastle, K., and Visi, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12818.
18. Zoltewicz, J., Helmick, L. S., Oestreich, T. M., King, R. W., and Kandetzki, P. E., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1947.
19. Tondys, H., van der Plas, H. C., and Wozniak, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 353.
20. Bergstrom, F. W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1935**, *515*, 34; Ewing, G. W. and Steck, E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2181.
21. Wozniak, M., Baranski, A., Nowak, K., and van der Plas, H. C., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5643; Wozniak, M., Baranski, A., Nowak, K., and Poradowska, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 653; Wozniak, M. and Nowak, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 355.
22. Baik, W., Yun, S., Rhee, J. U., and Russell, G. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1777.
23. Vanderwalle, J. J. M., de Ruiter, E., Reimlinger, H., and Lenaers, R. A., *Chem. Ber.*, **1975**, *108*, 3898.
24. Simchen, G. and Krämer, W., *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3666.
25. Sanders, G. M., van Dijk, M., and den Hertog, H. J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1974**, *93*, 198.
26. Verbeek, J., George, A. V. E., de Jong, R. C. P., and Brandsma, L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 257; Godard, A., Jaquelin, J.-M., and Quéguiner, G., *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *354*, 273; Jacquelin, J. M., Robin, Y., Godard, A., and Quéguiner, G., *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 1135; Marsais, F., Godard, A., and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *26*, 1589.
27. Gilman, H. and Beel, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 32.
28. Alvarez, M., Salas, M., Rigat, Ll., de Veciana, A., and Joule, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 351.
29. Fernández, M., de la Cuesta, E., and Avendaño, C., *Synthesis*, **1995**, 1362.
30. Gilman, H. and Soddy, T. S., *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 565; *ibid.*, **1958**, *23*, 1584; Pinder, R. M. and Burger, A., *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 267; Ishikura, M., Mano, T., Oda, I., and Terashima, M., *Heterocycles*, **1984**, *22*, 2471.
31. Wommack, J. B., Barbee, T. G., Thoennes, D. J., McDonald, M. A., and Pearson, D. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, *6*, 243.
32. Baradarani, M. M., Dalton, L., Heatley, F., and Joule, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1503.
33. Prasad, A. S., Stevenson, T. M., Citineni, J. R., Nyzam, V., and Knochel, P., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7237.
34. Edo, K., Sakamoto, T., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 193; Sakamoto, T., Shiraiwa, M., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Synthesis*, **1983**, 312; Ma, H., Wang, X., and Deng, M., *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 2477.
35. Pridgen, L. N., *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 1289; Tamao, K., Kodama, S., Nakajima, I., Kumada, M., Minato, A., and Suzuki, K., *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3347.
36. Ciufolini, M. A., Mitchell, J. W., and Roschinger, F., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8281.
37. Ford, A., Sinn, E., and Woodward, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 927.
38. Girard, G. R., Bondinelli, W. E., Hillegass, L. M., Holden, K. G., Pendleton, R. G., and

- Vzinskas, I. *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 1566.
39. Nose, A. and Kudo, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 2421.
40. Ranu, B. C., Jana, U., and Sarkar, A., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 485.
41. Vierhapper, F. W. and Eliel, E. L., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2729; Patrick, G. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1273.
42. Birch, A. J. and Lehman, P. G., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2395.
43. Hüchel, W. and Graner, G., *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 2017.
44. Braude, E. A., Hannah, J., and Linstead, R., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3249.
45. Jackman, L. M. and Packham, D. I., *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 360.
46. '1,2-Dihydroisoquinolines', Dyke, S. F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1972**, 14, 279.
47. Muren, J. F. and Weissman, A., *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 49.
48. Minter, D. E. and Stotter, P. L., *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3965.
49. Fukuzumi, S. and Noura, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 287.
50. Day, F. H., Bradsher, C. K., and Chen, T.-K., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1195.
51. Nicolas, T. E. and Franck, R. W., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6904.
52. Albini, A., Bettinetti, G. F., and Minoli, G., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3761; *idem*, *Org. Synth.*, **1983**, 61, 98.
53. Buchardt, O., *Acta Chem. Scand.*, **1964**, 18, 1389.
54. Woodward, R. B. and Doering, W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 860.
55. Pfister-Guillouzo, G., Guimon, C., Frank, J., Ellison, J. and Katritzky, A. R., *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1981**, 366.
56. 'The quinolones', Ed. Andriole, V. T., Academic Press, London, **1988**.
57. '3(2H)-Isoquinolones and their saturated derivatives', Hazai, L., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 52, 155.
58. Adams, A. and Hey, D. H., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 255; Schofield, K. and Swain, T., *ibid.*, 1367.
59. Kawazoe, Y. and Yoshioka, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, 16, 715.
60. Horning, D. E., Lacasse, G., and Muchowski, J. M., *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 2785.
61. Gabriel, S. and Coman, J., *Chem. Ber.*, **1900**, 33, 980.
62. Kanishi, K., Onari, Y., Goto, S., and Takahashi, K., *Chem. Lett.*, **1975**, 717.
63. Ogata, Y., Kawasaki, A., and Hirata, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1120.
64. Kaslow, C. E. and Stayner, R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1716.
65. Wislicenus, W. and Kleisinger, E., *Chem. Ber.*, **1909**, 42, 1140.
66. Burger, A. and Modlin, L. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 1079.
67. Dyson, P. and Hammick, D. L., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1724.
68. Quast, H. and Schmitt, E., *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1970**, 732, 43.
69. Gensler, W. J. and Shamasundar, K. T., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 123.
70. For 'one' production by ferricyanide oxidation: Bunting, J. W., Lee-Young, P. A., and Norris, D. J., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1132; by O₂ oxidation: Ruchirawat, S., Sunkul, S., Thebtaranonth, Y., and Thirasasna, N., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2335.
71. Schultz, O.-E. and Amschler, U., *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1970**, 740, 192; see also Bunting, J. W. and Meathrel, W. G., *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 303.
72. Diaba, F., Lewis, I., Grignon-Dubois, M., and Navarre, S., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4830.
73. Katayama, H., Ohkoshi, M., and Yasue, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, 28, 2226.
74. Weinstock, J. and Boeckelheide, V., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 641.
75. 'Reissert compounds', Popp, F. D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 9, 1; 'Developments in the chemistry of Reissert compounds (1968-1978)', *idem*, **1979**, 24, 187.
76. Ezquerra, J. and Alvarez-Builla, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 54.
77. Chênevert, R., Lemieux, E., and Voyer, N., *Synth. Commun.*, **1983**, 13, 1095.
78. Boger, D. L., Brotherton, C. E., Panek, J. S., and Yohannes, D., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4056.
79. Yamaguchi, R., Mochizuki, K., Kozima, S., and Takaya, H., *Chem. Lett.*, **1994**, 1809.

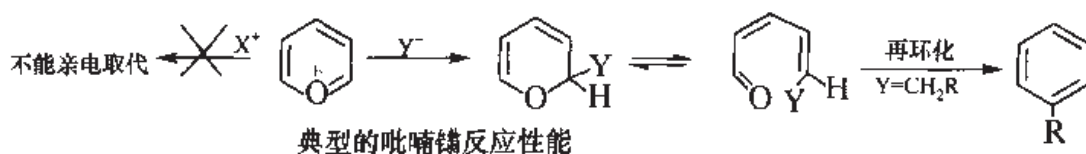
80. Yamaguchi, R., Hatano, B., Nakayasu, T., and Kozima, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 403.
81. Yamaguchi, R., Omoto, Y., Miyake, M., and Fujita, K., *Chem. Lett.*, **1998**, 547.
82. Zincke, T. H. and Weisspfenning, G., *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1913**, 396, 103.
83. Barbier, D., Marazano, C., Das, B. C., and Potier, P., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9596.
84. Barbier, D., Marazano, C., Riche, C., Das, B. C., and Potier, P., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1767.
85. Ochiai, E., *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 534; Yokoyama, A., Ohwada, T., Saito, S., and Shudo, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 279.
86. Ochiai, E. and Ikehara, M., *J. Pharm. Soc. Japan*, **1953**, 73, 666.
87. Harusawa, S., Hamada, Y., and Shiorii, T., *Heterocycles*, **1981**, 15, 981.
88. Miyashita, A., Matsuda, H., Iijima, C., and Higashino, T., *Heterocycles*, **1992**, 33, 211.
89. Hayashida, M., Honda, H., and Hamana, M., *Heterocycles*, **1990**, 31, 1325.
90. Long, R. and Schofield, K., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3161; see also Roberts, E. and Turner, E. E., *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1832.
91. Magnus, P., Eisenbeis, S. A., Fairhurst, R. A., Iliadis, T., Magnus, N. A., and Parry, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5591.
92. Lauer, W. M. and Kaslow, C. E., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, 580; Reynolds, G. A. and Hauser, C. R., *ibid.*, 593.
93. Heindel, N. D., Brodof, T. A., and Kogelschatz, J. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, 3, 222.
94. Price, C. C. and Roberts, R. M., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 272; 'Aminomethylene malonates and their use in heterocyclic synthesis', Hermecz, I., Keresztúri, G., and Vasvári-Debrecezy, L., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 54, 1.
95. Chen, B., Huang, X., and Wang, J., *Synthesis*, **1987**, 482.
96. 'The Skraup synthesis of quinolines', Manske, R. H. F. and Kulka, M., *Org. React.*, **1953**, 7, 59.
97. Clarke, H. T. and Davis, A. W., *Org. Synth., Coll. Vol. I*, **1932**, 478.
98. Mosher, H. S., Yanko, W. H., and Whitmore, F. C., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 568.
99. Song, Z., Mertzman, M., and Hughes, D. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 17.
100. 'The Friedländer synthesis of quinolines', Cheng, C.-C. and Yan, S.-J., *Org. React.*, **1982**, 28, 37.
101. For a useful synthesis of such compounds see Okabe, M. and Sun, R.-C., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 1861.
102. Fehnel, E. A., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 2899.
103. Boger, D. L. and Chen, J.-H., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7369.
104. Ho, I.-S., Gong, L., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 7288.
105. Calaway, P. K. and Henze, H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 1355.
106. 'The synthesis of isoquinolines by the Pomeranz-Fritsch reaction', Gensler, W. J., *Org. React.*, **1951**, 6, 191.
107. Kucznierz, R., Dickhaut, J., Leinert, H., and von der Saal, W., *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 1617.
108. Birch, A. J., Jackson, A. H., and Shannon, P. V. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 2185.
109. Boger, D. L., Brotherton, C. E., and Kelley, M. D., *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3977.
110. García, A., Castedo, L., and Domínguez, D., *Synlett*, **1993**, 271; Larghi, E. L. and Kaufman, T. S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3159.
111. Kido, K. and Watanabe, Y., *Heterocycles*, **1980**, 14, 1151.
112. Schlittler, E. and Müller, J., *Helv. Chim. Acta*, **1948**, 31, 914.
113. 'The preparation of 3,4-dihydroisoquinolines and related compounds by the Bischler-Napieralski reaction', Whaley, W. M. and Govindachari, *Org. React.*, **1951**, 6, 74.
114. Nagubandi, S. and Fodor, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, 17, 1457.
115. Ban, Y., Wakamatsu, T., and Mori, M., *Heterocycles*, **1977**, 6, 1711.

116. Banwell, M. G., Bissett, B. D., Busato, S., Cowden, C. J., Hockless, D. C. R., Holman, J. W., Reed, R. W., and Wu, A. W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2551.
117. Wang, X., Tan, J., and Grozinger, K., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6609.
118. Fitton, A. O., Frost, J. R., Zakaria, M. M., and Andrew, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 889.
119. 'The Pictet-Spengler synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds', Whaley, W. M. and Govindachari, T. R., *Org. React.*, **1951**, 6, 151.
120. Schöpf, C. and Salzer, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1940**, 544, 1.
121. Venkov, A. P. and Statkova-Abeghe, S. M., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1451.
122. Miller, R. B. and Frincke, J. M., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5312.
123. Flippin, L. A. and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2631.
124. Sakamoto, T., Kondo, Y., Miura, N., Hayashi, K., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1986**, 24, 2311.
125. Numata, A., Kondo, Y., and Sakamoto, T., *Synthesis*, **1999**, 306.
126. Katritzky, A. R., Jiang, J., and Greenhill, J. V., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1987.
127. Makioka, Y., Shindo, T., Taniguchi, Y., Takaki, K., and Fujiwara, Y., *Synthesis*, **1995**, 801.
128. Meth-Cohn, O., Narine, B., and Tarnowski, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1520; Rigby, J. H. and Danca, D. M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4969.
129. Martínez, A. G., Fernández, A. H., Vilchez, D. M., Gutiérrez, M. L. L., and Subramanian, L. R., *Synlett*, **1993**, 229.
130. Holzapfel, C. W. and Dwyer, C., *Heterocycles*, **1998**, 48, 215.
131. Roesch, K. R. and Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5306.
132. Kusama, H., Yamashita, Y., Uchiyama, K., and Norasaka, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, 70, 965.
133. Curran, D. P. and Liu, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 2127.
134. Curran, D. P., Josien, H., and Ko, S.-B., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2863.
135. Curran, D. P., Liu, H., Josien, H., and Ko, S.-B., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11385.
136. Surrey, A. R. and Hammer, H. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 113.
137. Pictet A. and Gams, A., *Chem. Ber.*, **1909**, 42, 2943.
138. Gainor, J. A. and Weinreb, S. M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2833.

第 7 章 吡喃鎓和苯并吡喃鎓离子、 吡喃酮和苯并吡喃酮的典型反应

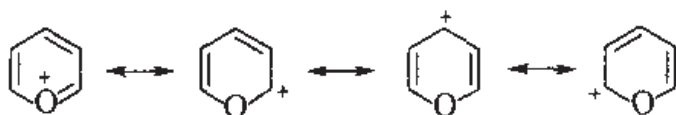


吡喃鎓阳离子具有令人感兴趣的双重性:它有“芳香性”,因此初学的学生会认为它是“稳定的”;但它也是活泼的,草鎓阳离子和环戊二烯阴离子也是这样。但是任何事物都是相对的,吡喃鎓阳离子易与亲核试剂反应生成非芳加成物,这表明了它们的相对稳定性。如果不具“芳香性”,这样的阳离子是否存在就值得怀疑了。吡喃鎓高氯酸盐非常稳定,在 275℃ 以下不分解,不过它能在室温时与水反应产生非芳产物。



吡喃鎓阳离子的性质可以很好地与吡啶鎓阳离子进行比较:它们不能进行亲电取代,苯并吡喃鎓阳离子也不能在苯环上取代。这与喹啉鎓和异喹啉鎓阳离子的化学性质形成鲜明对比,这表明带正电荷的氧具有很强的钝化作用。

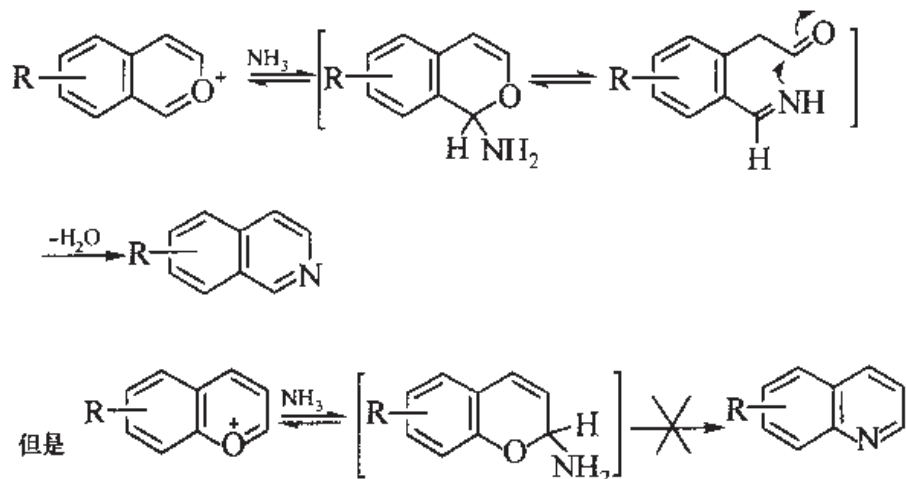
吡喃鎓阳离子易与亲核试剂在 α -位加成,生成易于开环的 1,2-二氢吡喃。实际上吡喃鎓盐所有的已知反应都属于这一类。通常情况下,开环形成的初产物随后进行关环反应,形成一个苯型芳香体系(若 Y 含有连在碳原子上的活泼氢)或吡啶(若 Y 为氨基上的氮)。



吡喃鎓阳离子的共振结构表明在 α -和 γ -位上带有较多的正电荷,但几乎所有已知的亲核加成都发生在 α -位。这使人想起吡啶中杂原子的正电荷对 α -位比对 γ -位的影响更大。在这种亲核加成中吡喃鎓比吡啶鎓更活泼,因为氧带正电荷的能力不如氮。值得再次提出的是,它与羰基化学的相似之处——吡喃鎓特征的亲核加成与通常发生的羰基的酸催化(O-质子化)反应相似。

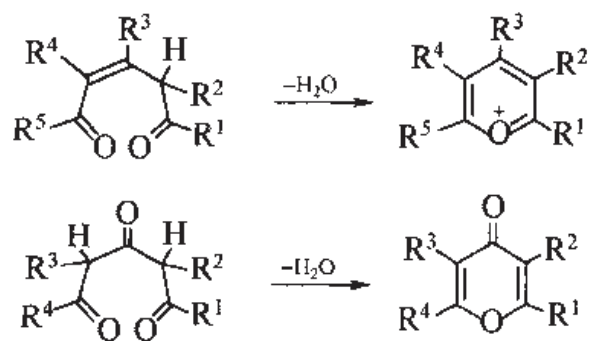


苯并吡喃鎓具有完全类同的性质,在杂环中带正电荷氧的邻位易于加成亲核试剂。氨与两个异构环的相互作用能使一个转化为异喹啉,另一个尽管能进行加成但不能转化为喹啉,因为最低能量原理使氮不能与苯环连结。

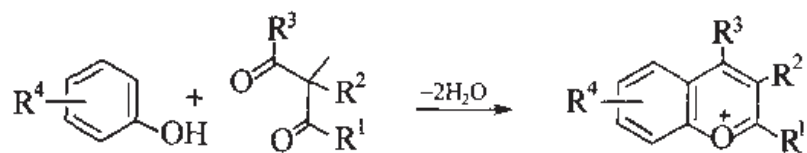


吡喃酮可视为吡啶酮的氧代等价化合物,它是去掉 O-质子后的 α -和 γ -羟基吡喃鎓盐。不能把 2-或 4-吡喃酮看作芳香性化合物,最好将其分别视为环状不饱和内酯和环状 β -氧- α, β -不饱和酮,例如:2-吡喃酮就象简单的酯(内酯)一样能被碱水解。尽管吡喃酮与胺或氨反应能转化成吡啶酮,但反之不行,吡啶酮与水或碱反应不能转化为吡喃酮。吡喃酮和苯并吡喃酮有一些 C-亲电取代反应,羰基氧将亲电试剂定位于邻或对位,但有在杂环的双键上进行亲电加成的倾向,这也反映了它们的非芳性质。2-吡喃酮易于进行 Diels-Alder 加成是其二烯性质而非芳香性质的又一证据。

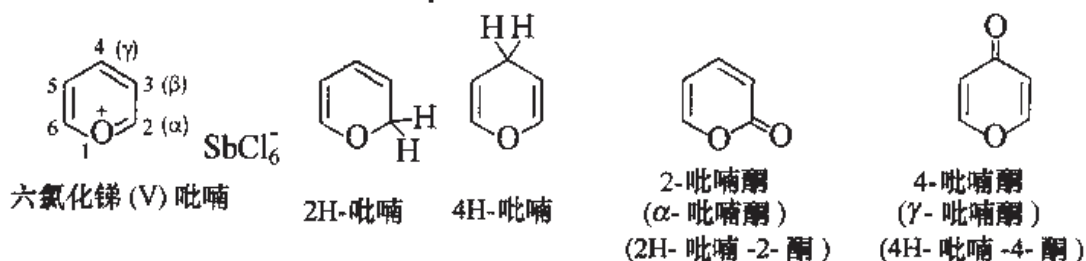
不饱和 1,5-二羰基化合物环化产生吡喃鎓盐,反应介质为酸性且不能含有亲核试剂,因为亲核试剂会与吡喃鎓盐加成。1,3,5-三酮经酸催化环化生成 4-吡喃酮。



苯酚与 1,3-二羰基化合物在酸性脱水条件下反应生成苯并吡喃鎓盐。用 1,3-酮酯相应的反应,形成苯并吡喃酮。



第 8 章 吡喃鎓、2-和 4-吡喃酮的反应和合成



吡喃鎓盐类^[1,2],特别是高氯酸盐、四氟硼酸盐和六氯化锑盐,是稳定但又具有化学活性的化合物。高氯酸盐吡喃鎓因溶解度低而被广泛使用,但是所有的高氯酸盐在使用时都要非常小心,因为高氯酸盐特别是无水高氯酸盐易爆炸分解。尽管苯并[*b*]吡喃鎓在决定花卉的颜色方面具有重要作用,但在生物体内尚未发现吡喃鎓盐(见 9.1.6)。

吡喃鎓环参加的几乎所有已知反应的第一步一般都是在 α -位的亲核加成,偶尔也在 γ -位。吡喃鎓化学的一个特征是由这种加成形成的产物的开环反应,随后以不同的方式完成环化反应,生成新的杂环或碳环产物。

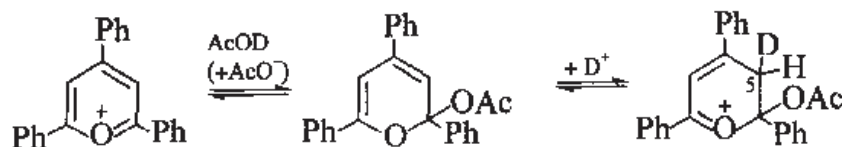
尚未发现在环上直接的亲电或游离基取代反应。将吡喃鎓盐控制氧化为 2-吡喃酮这样的反应在吡喃鎓化学中是不存在的。

8.1 吡喃鎓阳离子的反应

8.1.1 与亲电试剂的反应

8.1.1.1 质子交换

2,4,6-三苯基吡喃鎓在热的氘代乙酸中,在 3-和 5-位发生交换反应。但此过程可能不涉及吡喃鎓阳离子的质子化,而是乙酸根加成到 C-2 形成加成物的系列平衡,烯醇醚再质子化而完成交换反应^[3]。



8.1.1.2 硝化反应

2,4,6-三苯基吡喃鎓的硝化反应在苯环上进行^[4], 吡喃鎓环上不能发生硝化反应。

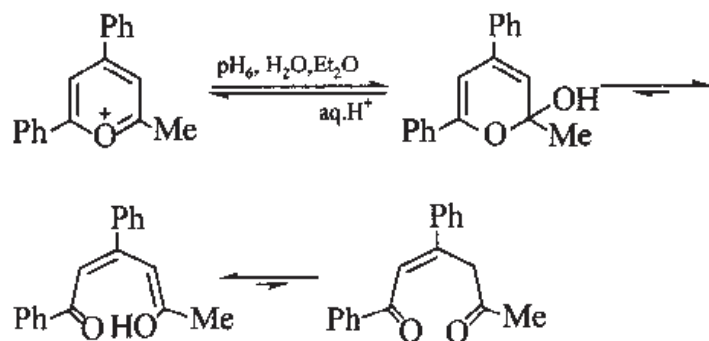
8.1.2 与亲核试剂的加成反应

吡喃鎓盐与亲核试剂一般在同氧相邻的碳上发生加成, 这些反应在许多方面与 O-质子化的羰基化合物相似。

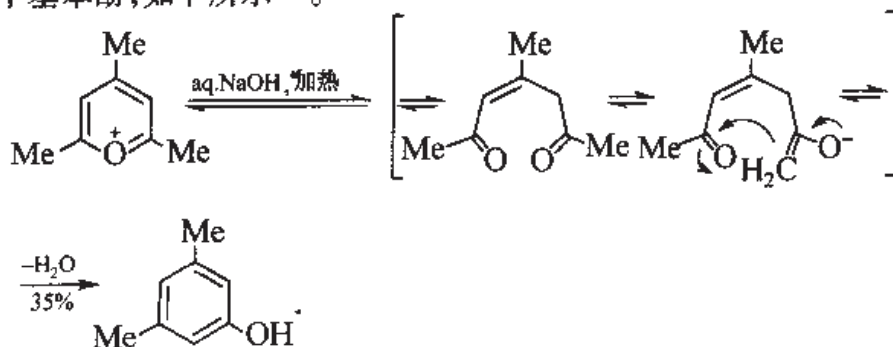
8.1.2.1 水和氢氧根离子的加成

吡喃鎓盐对亲核进攻的敏感程度变化很大: 吡喃鎓阳离子在 0℃ 甚至自身会受到水的进攻, 而 2,4,6-三甲基吡喃鎓在 100℃ 的水中是稳定的。但是, 氢氧根阴离子在任何情况下都易于加成到 C-2 上。

2-甲基-4,6-二苯基吡喃鎓的反应是很典型的^[5]: 最先形成的环状烯醇式半缩醛 2-羟基-2-H-吡喃与大量的非环状互变异构体处于平衡, 该互变异构体可能是经过质子催化过程形成的, 因为甲醇盐负离子的加成产物仍然是环状的^[6]。用酸处理这种非环状的不饱和二酮重又生成原来的吡喃鎓盐(见 8.3.1)。

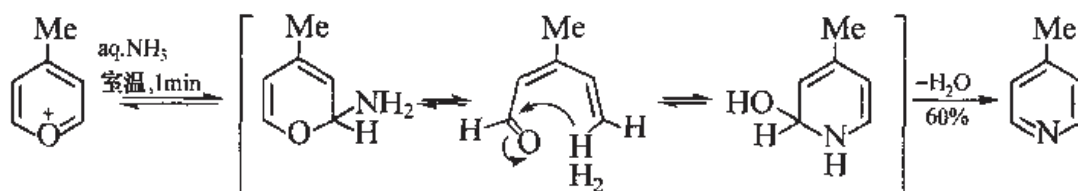


对于 α -位有烷基的吡喃鎓, 用强碱处理会按照另一种方式关环形成芳环。例如, 2,4,6-三甲基吡喃鎓与热碱反应使非环的中间体进行环化羟醛缩合生成 3,5-二甲基苯酚, 如下所示^[7]。

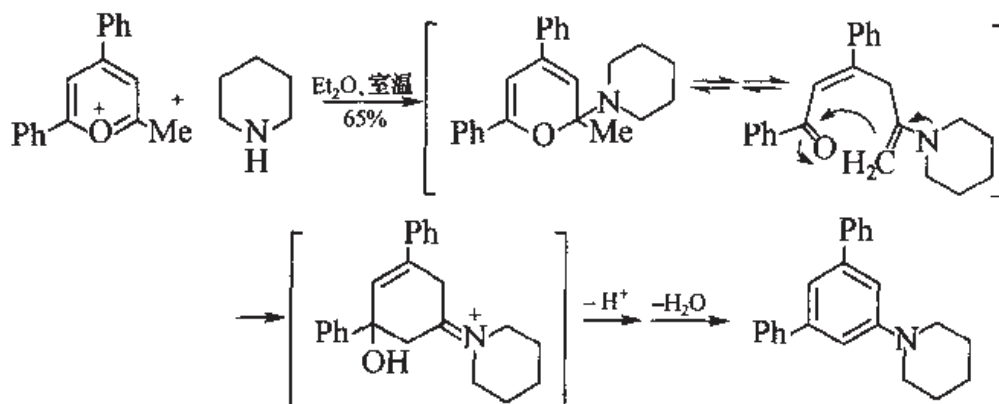


8.1.2.2 氨、伯胺和仲胺的加成

氨和伯胺与吡喃鎓盐反应分别形成吡啶和 *N*-烷基或 *N*-芳基吡啶鎓盐^[8]。如果能首先获得吡喃鎓盐,这种转化是制备含氮杂环的一种好方法。首先生成的加成产物根据条件可能会形成几个开环的互变异构体^[9],可能是氨基二烯酮重新关环生成含氮杂环。



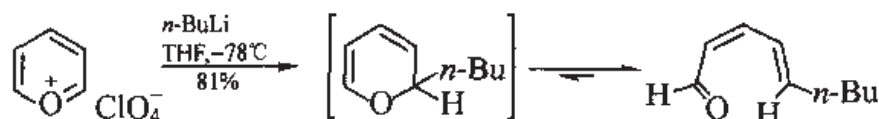
仲胺的反应当然不能形成吡啶。但在吡喃鎓 α -位上带有甲基时,如图所示能够发生关环反应经烯胺中间体生成芳烃^[7a]。



其他的含伯氨基的反应物也能将吡喃鎓转化成 *N*-取代含氮杂环,*N*-氨基杂环是几种可以利用的胍衍生物之一^[10],它们反应生成 1-(取代)氨基吡啶鎓。吡喃鎓与羟氨反应主要形成吡啶 *N*-氧化物^[1,11]。

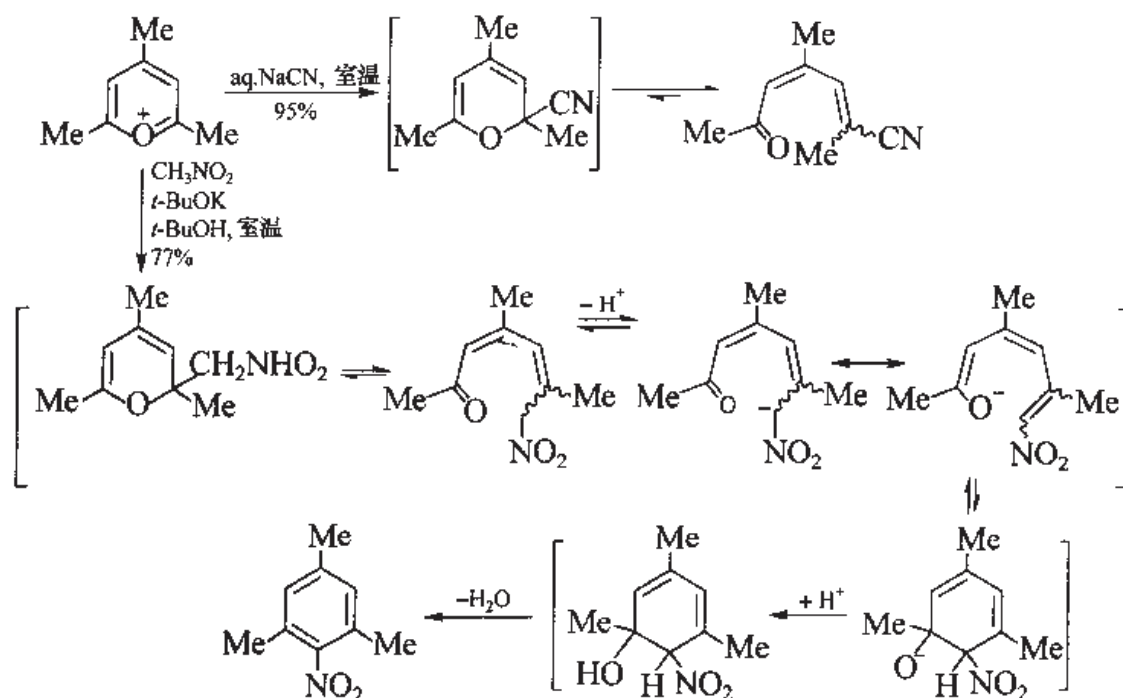
8.1.2.3 有机金属物的加成

有机金属物的加成发生在 α -位,当 α -位被取代且 C-4 位未被取代^[12]或与有机铜盐反应^[13]时,有时也在 C-4 位发生反应。2H-吡喃进行电环化开环反应(比相应的环己二烯/己三烯的转化反应更激烈^[14])形成二烯酮或二烯醛,同时保持几何构型。

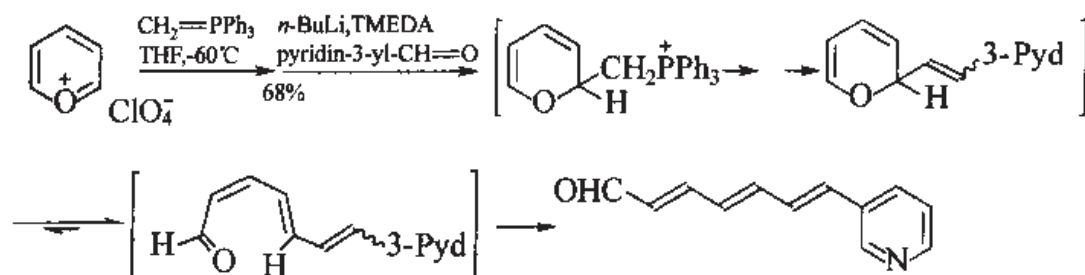


8.1.2.4 其他碳负离子的加成

与有机金属物的加成相比,氰化物加成到 2,4,6-三甲基吡喃鎓上会开环形成二烯酮^[15]。与由硝基甲烷或 1,3-二羰基化合物形成的稳定的负离子的反应,经过一系列的平衡关环生成芳香化合物^[7a]。



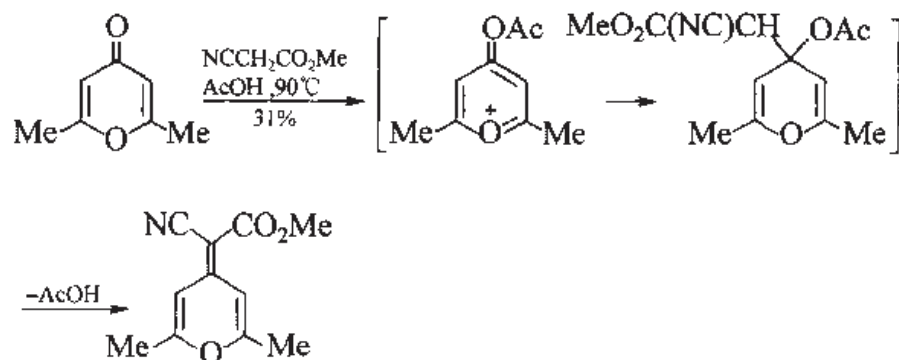
与三苯基甲基磷内鎓盐加成,即 Wittig 缩合反应后,电环化开环以及双键的稳定化,得到全反式的 2,4,6-三烯醛,如下式所示^[16]。



8.1.3 与亲核试剂的取代反应

有少量吡喃鎓的反应属于亲核取代的范畴。4-吡喃酮与乙酰在羰基氧上反应生成 4-乙酰氧基吡喃鎓,紧接着在 C-4 位上进行亲核取代反应。2,6-二甲基吡喃酮与氰基乙酸甲酯反应是很典型的^[17]。磷酰基氯同样能将 4-吡喃酮转变为

4-氯吡喃酮^[1]。

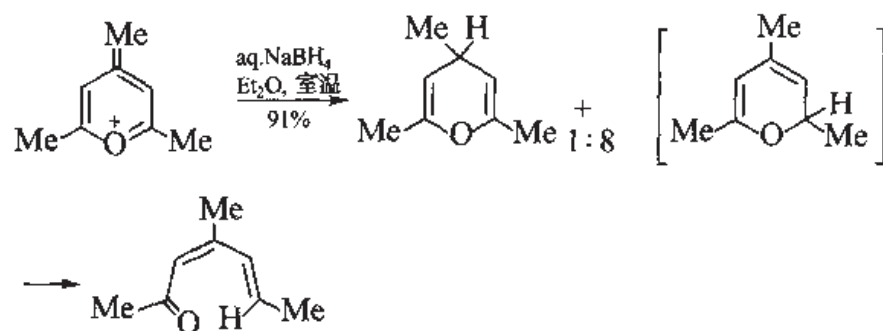


8.1.4 与游离基试剂的反应

在光的照射下,用四烷基锡能使2,6-二取代吡喃酮发生4-位烷基化,刚形成的加成物原位再氧化生成4-取代吡喃酮盐^[18]。

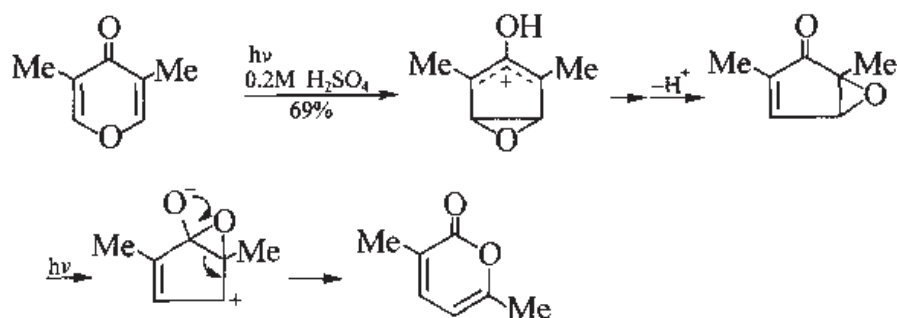
8.1.5 与还原剂的反应

氢化物与吡喃酮的加成主要发生在 α -位上,产生2H-吡喃,后者迅速开环形成游离产物二烯酮,它立即被萃取进入有机溶剂,副产物是异构的4H-吡喃^[19]。单电子极化还原产生能二聚的游离基^[20](参见5.6.3)。



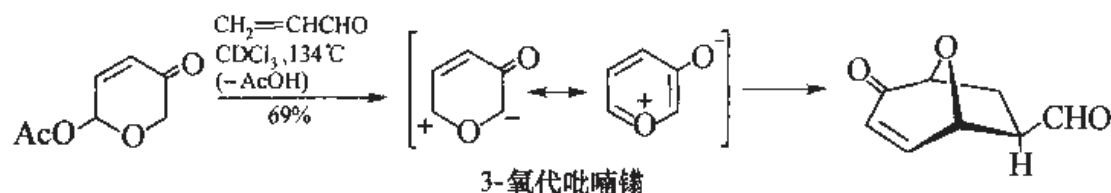
8.1.6 光化学反应

初看起来,4-羟基吡喃酮,即4-吡喃酮在酸溶液中的光化学反应似乎是异常的,因为它们能转化为2-吡喃酮。但是,如下所示的一个合理解释可以使这个转化过程非常清楚,首先形成一个双环的羟基烯丙基阳离子,然后变为双环的环氧环戊烯酮,再经过光激发完成反应^[21]。在较高的pH下光照,溶剂能俘获最先形成的光化中间体,分离得到二羟基环戊烯酮^[22]。

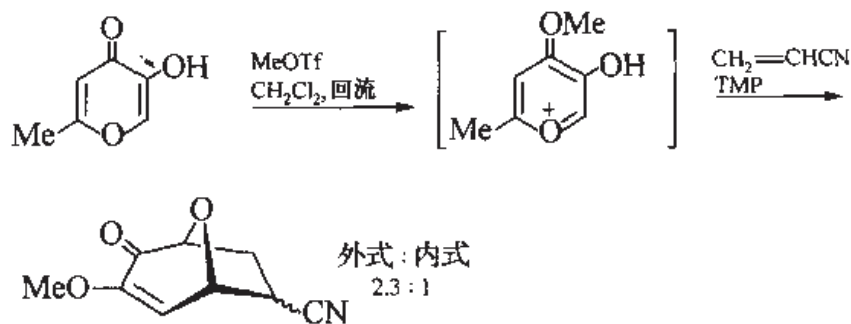


8.1.7 与亲双烯体的反应:环加成

3-氧代吡喃酮,即3-羟基吡喃酮通过失去一个酚质子使分子呈电中性,它的偶极环加成反应非常令人感兴趣^[23],尽管这不是通常的合成方法。它们在2,6-位置进行环加成,其活性与3-氧代吡喃酮盐相近(见5.8)。



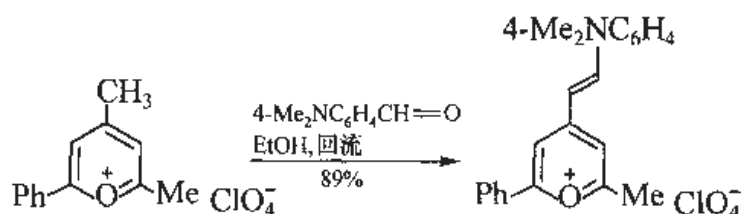
对于前一种情况中的形成偶极物质的新方法为3-氧代-4-吡喃酮的羰基-O-烷基化^[24]或-O-甲硅烷基化^[25],如下所示。即使是未活化的烯连接到分子上后也能进行分子内环加成。下例所示为酮酸衍生物的O-甲基化,然后用大体积碱脱除3-羟基的质子,完成偶极环加成反应。



8.1.8 烷基吡喃酮^[26]

可以预见,吡喃酮盐的 α -位及 γ -位上的烷基氢具有一定的酸性,在 γ -甲基上的反应比在 α -位上的要快一些^[27]。它与芳香醛(如下所示)^[28]、三乙基原甲酸

酯^[29]、二甲基甲酰胺^[30]的缩合反应已有报道。



8.2 2-和4-吡喃酮

(2H-吡喃-2-酮和4H-吡喃-4-酮; α -吡喃酮和 γ -吡喃酮)

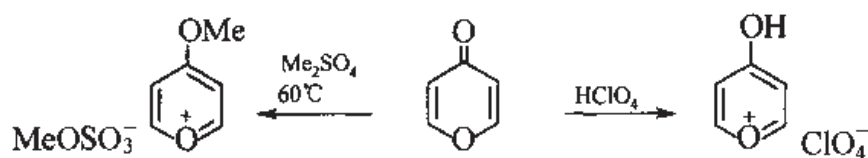
8.2.1 吡喃酮的结构

2-和4-羟基吡喃酮盐是很强的酸,因此是以其共轭碱2-和4-(α -和 γ -)吡喃酮而著名。简单的4-吡喃酮是非常稳定的晶体物质,而2-吡喃酮非常不稳定,具有新割下青草的气味,能缓慢地发生聚合。简单的吡喃酮的天然产物相对很少,与此形成鲜明对照的是,其苯并衍生物(见9.2)如香豆素和色酮,在自然界中广泛分布而且重要。

8.2.2 吡喃酮的反应

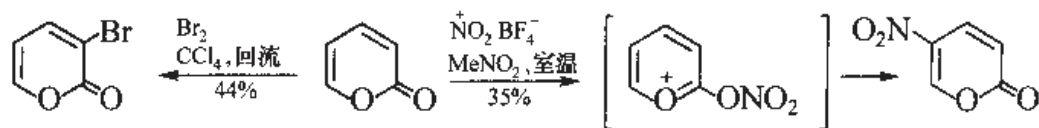
8.2.2.1 亲电加成和取代反应

4-吡喃酮是弱碱, $\text{pK}_a 0.3$, 在羰基氧上质子化常生成4-羟基吡喃酮盐晶体。2,6-二甲基-4-吡喃酮与叔丁基溴在热的氯仿中反应能很好地形成相应的4-羟基-2,6-二甲基吡喃酮^[31]。2-吡喃酮的碱性弱得多,尽管在强酸溶液中羰基氧上也能质子化,但不能分离出盐。这种差异在与烷基化试剂反应时得到体现,前者与硫酸二甲酯反应生成4-甲氧基吡喃酮盐^[32],而2-吡喃酮的羰基-O-甲基化反应需要 Meerwein 盐($\text{Me}_3\text{O}^+ \text{BF}_4^-$)。4-吡喃酮的酸催化质子交换反应发生于3/5位,可能经过了中性分子C-的质子化过程^[33]。



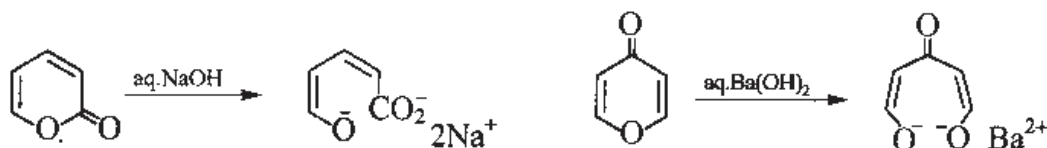
2-吡喃酮与溴形成不稳定的加成物,后者加热产生取代产物3-溴-2-吡喃酮^[34]。与四氟化硼硝基鎓离子的亲电反应首先进攻羰基氧,然后形成5-硝基-

2-吡喃酮^[35]。4-吡喃酮的简单亲电取代反应很少,但其母体杂环的双二甲基氨基甲基化能在非常温和的条件下发生^[36]。

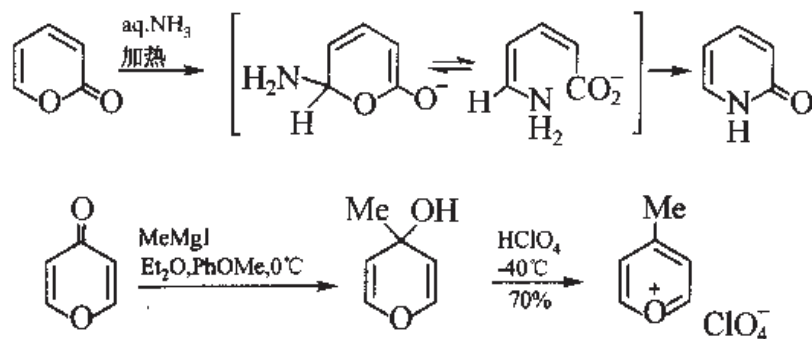


8.2.2.2 亲核试剂的进攻

2-吡喃酮在很多情况下被视为不饱和内酯,很容易被碱性水溶液水解。4-吡喃酮也容易与碱进行开环反应,对这类烯内酯,它们以 Michael 型反应首先进攻 C-2^[37]。



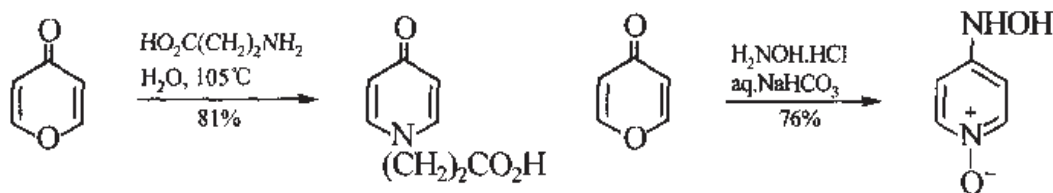
2-吡喃酮原则上能在 C-2(羰基碳)、C-4 或 C-6 上与亲核试剂加成,后者的例子如与氰根负离子^[38],氨/胺的反应,而 Grignard 亲核试剂的加成发生在羰基碳上。



4-吡喃酮也在羰基碳 C-4 上与 Grignard 亲核试剂加成,形成的叔醇在无机酸存在下立即脱水生成重要的 4-单取代吡喃鎓盐^[39]。用更剧烈的条件能使 2-和 4-吡喃酮与 2mol 的有机金属试剂反应,分别形成 2,2-二取代-2H 和 4,4-二取代-4H-吡喃^[40]。令人吃惊的可能是氢化物(氢化铝锂)在 C-6 上与 4,6-二甲基-2-吡喃酮加成^[41]。

氨和脂肪胺及芳香胺能将 4-吡喃酮转化成 4-吡啶酮^[42],这肯定是进攻 α -位,然后开环及关环。在有些情况下分离得到了与 2 摩尔胺反应的开环产物。尽管这些结构不一定是形成吡啶酮过程中的中间体^[43]。该转化过程也可以这样完

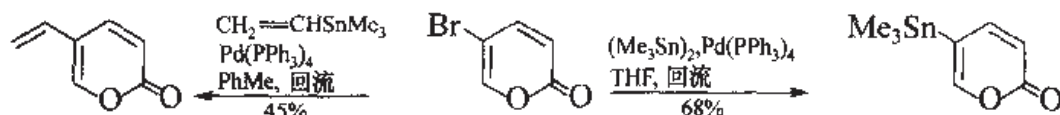
成:首先用氢氧化钡水解开环(如上所示),然后钡盐与氯化铵反应^[44]。



4-吡喃酮与肼和羟氨反应能够实现涉及进攻亲核试剂的第二个杂原子的再环化反应,分别产生吡唑和异噁唑。但是,在最简单的例子中,4-吡喃酮与羟氨反应生成1-羟基-4-吡啶酮或4-羟氨基吡啶-N-氧化物^[45],在此也使用氢氧化钡进行水解开环。

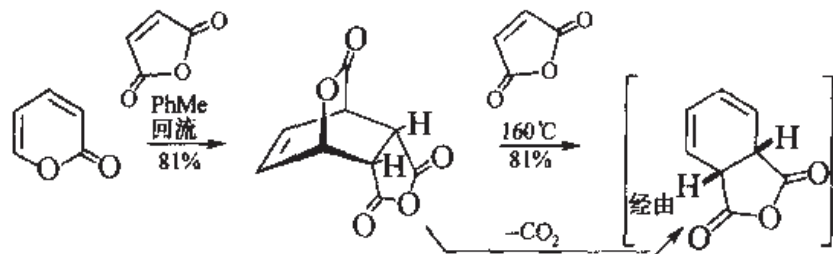
8.2.2.3 有机金属衍生物

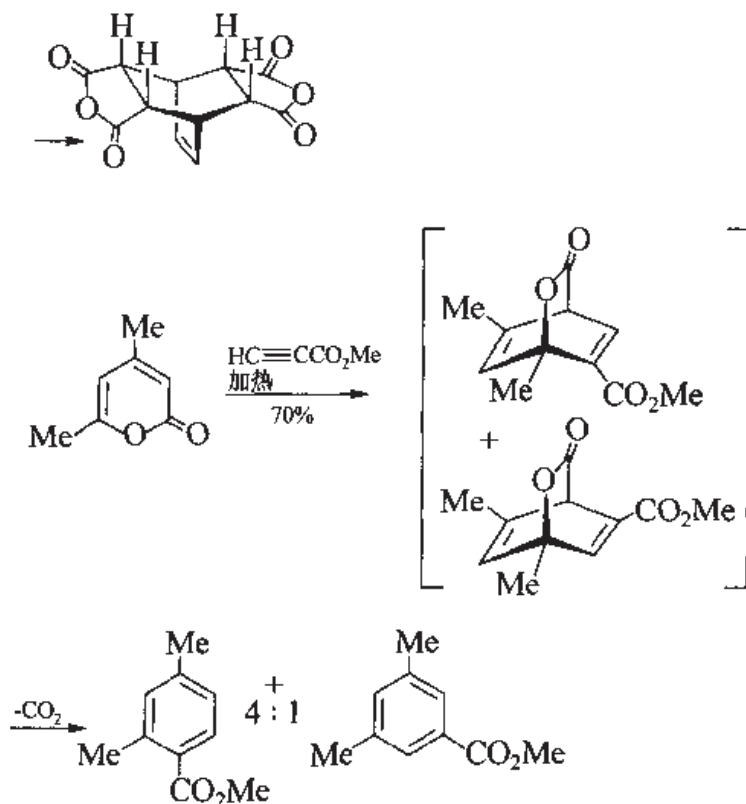
3-溴-2-吡喃酮不与正丁基锂进行交换反应(或C-H脱质子化),但它能转化成铜酸盐,尽管其亲核性比典型的铜酸盐要弱很多^[46]。Pd催化的与锡化合物的偶联或转化成锡的衍生物需要进一步的加工^[47]。



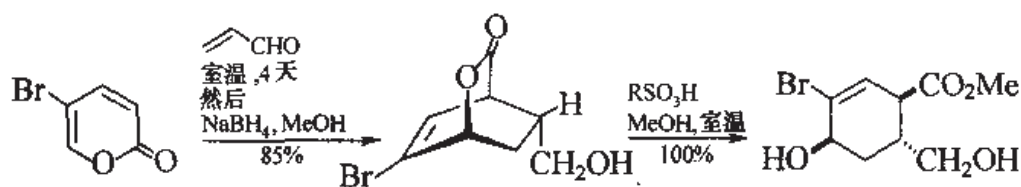
8.2.2.4 环加成反应^[48]

当2-吡喃酮作为一个在Diels-Alder反应中的双烯体时,最初的加成物常失去二氧化碳生成第二个双烯体,后者再与第二个亲双烯体加成。如下所示的与马来酸酐的反应是很典型的:能分离出单一的加成产物,它在剧烈条件下失去二氧化碳进行二次加成^[49]。当亲双烯体是炔类例如丙炔酸甲酯时,会由于失去二氧化碳生成苯型产物^[50]。在铜系催化剂的存在下或在较低温度和极高压力下能得到没有失去二氧化碳的最初加成物^[51]。

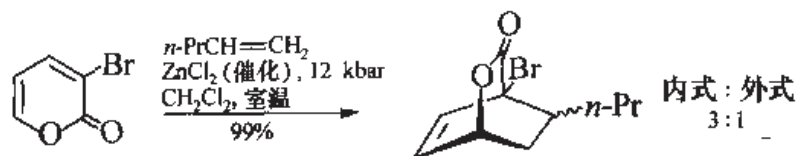




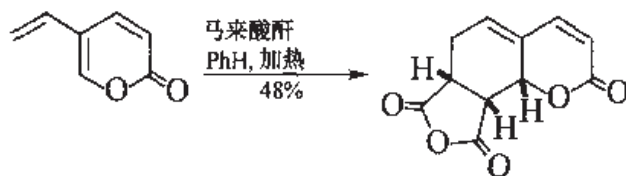
3-[52]和5-溴^[53]-2-吡喃酮具有显著的作为良好的双烯体与富电子或缺电子亲双烯体反应(如下所示)的性质。3-(对-甲苯基硫基)-2-吡喃酮也易与缺电子烯类进行环加成^[54]。



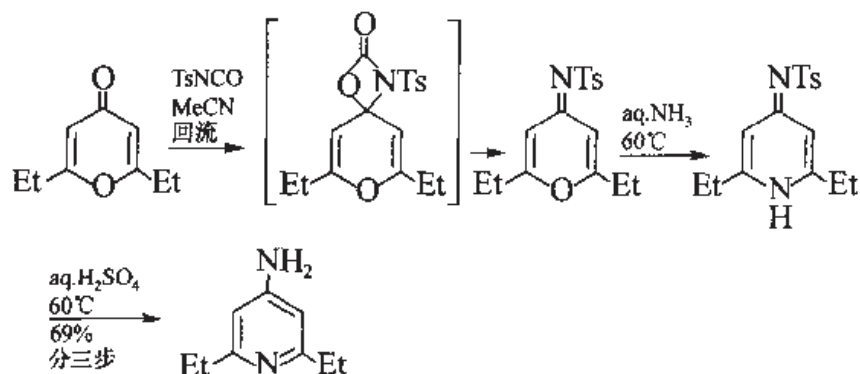
在适当的条件下,即使是未活化的烯类也将与3-和5-溴-2-吡喃酮以及3-甲氧基羰基-2-吡喃酮^[55]进行分子内环加成。可以在100℃或在室温及10~12 kbar时,用氯化锌催化反应。



2-吡喃酮能与富烯酮缩醛进行 $[4\pi+6\pi]$ 环加成^[56]。5-烯基-2-吡喃酮作为双烯体能与亲双烯体反应,如下式所示^[57]:

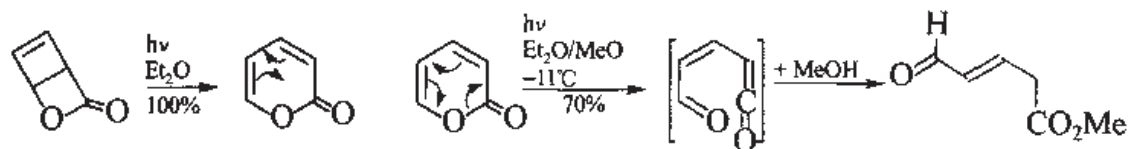


4-吡喃酮与甲苯异氰酸酯反应转化为4-亚胺,可能涉及到[2+2]环加成产物,此加成物会脱去二氧化碳^[44]。



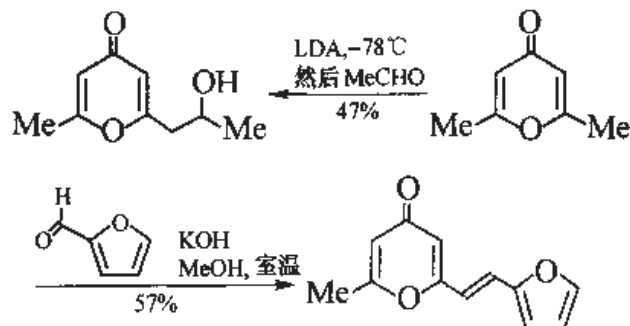
8.2.2.5 光化学反应

除了在酸溶液中4-吡喃酮的光催化重排反应外(见8.1.5),其他确定能进行的反应是在光照下2-吡喃酮在非羟基型溶剂中转化为双环β-内酯,在甲醇存在下转化成非环的不饱和酯-醛^[59]。



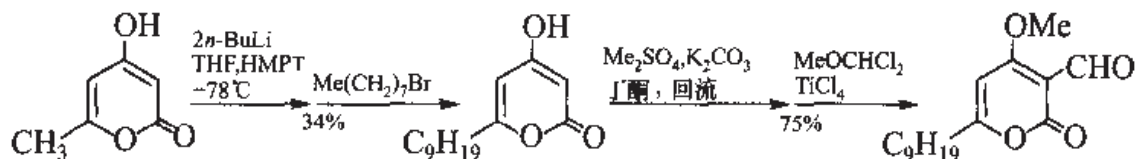
8.2.2.6 侧链的反应

4-吡喃酮^[60]和2-吡喃酮^[61]能分别在2-或6-甲基上与芳香醛缩合,2,6-二甲基-4-吡喃酮能在甲基上进行缩合反应,如下式所示^[62]。



8.2.2.7 2,4-二氧吡喃酮

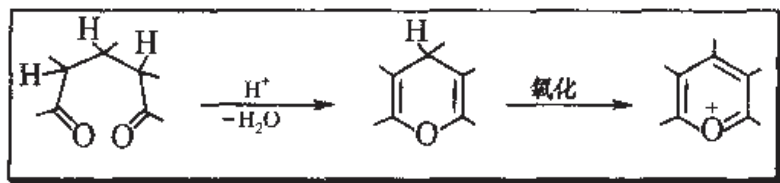
2,4-二氧吡喃酮是作为 4-羟基的互变异构体而存在的,它们易在两个氧之间的位置(C-3)被亲电试剂取代^[63],用 2mol 的强碱能在侧链上脱除质子^[64]。

8.3 吡喃鎓的合成^[1,8a]

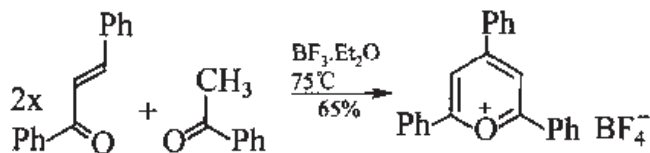
吡喃鎓环是由事先合成或原位合成的 1,5-二羰基物前体环化形成的。

8.3.1 由 1,5-二羰基化合物合成

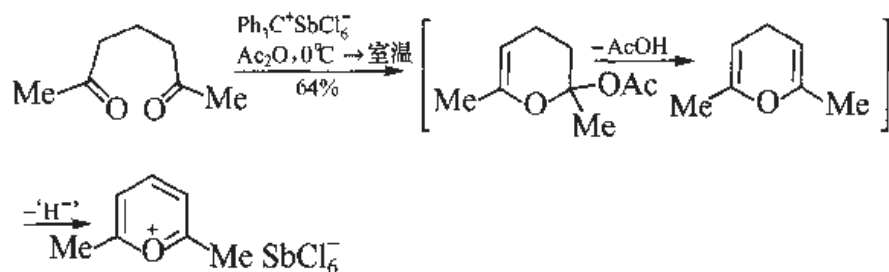
1,5-二羰基化合物在氧化剂存在的下能脱水环化。



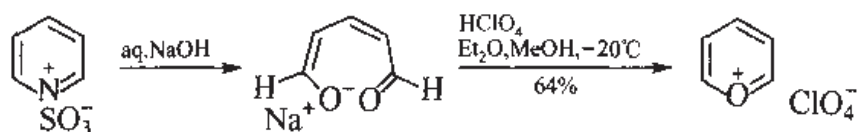
1,5-二酮单烯醇化、形成环状半缩醛、脱水后生成二烯醇醚(4H-4-吡喃),再脱氢就生成吡喃鎓的氧化物。常用醛和 2 摩尔酮反应原位制备二酮(比较 Hantzsch 合成,见 5.15.1.2),或者用酮和事先制备的共轭酮——在芳香酮/醛的情况下是查尔酮——制备,过量的查尔酮可以作为氢受体。



早期的工作将乙酰与三氯化铁这样的氧化剂(氢受体)结合起来(尽管有人认为:酰基阳离子是氢受体),后来使用更有效的氧化剂如 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌^[65]、2,6-二甲基吡喃鎓,最常用的是三苯甲基阳离子^[66]。有时分离出 4H-吡喃,在下一步中氧化^[67]。

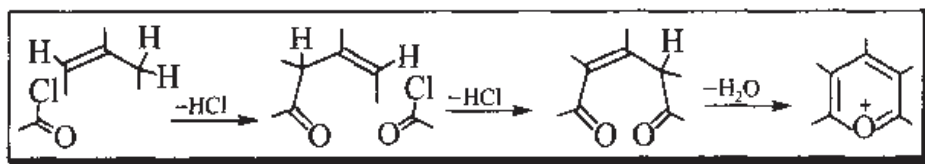


如果使用不饱和二羰基化合物,不需要用氧化剂,合成吡喃鎓高氯酸盐属于此类:用酸小心处理戊烯二醛或其钠盐生成吡喃鎓盐^[68],如下所示(注意:可能会爆炸!)

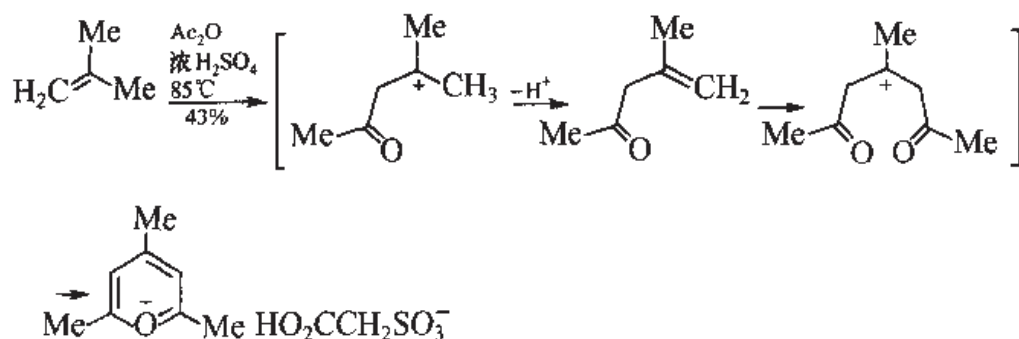


8.3.2 烯炔酰基化反应

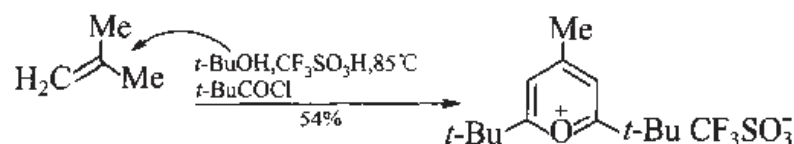
烯炔与酰氯或酸酐反应能二基酰化生成不饱和的1,5-二羰基化合物,后者失去一个水分子完成环化。



与经典的芳香族 Friedel-Crafts 酰基化反应相对应的脂肪族化合物的反应,通过失去质子生成非共轭的烯酮,后者进行二次酰基化反应形成不饱和的1,5-二酮。很明显,如果烯炔不对称,会形成两个异构的二酮^[69]。在这种酰基化条件下,不饱和的二酮环化后去水形成吡喃鎓盐。下式为制备2,4,6-三甲基吡喃鎓以及更稳定的非吸水的羧甲基磺酸吡喃鎓盐的反应^[70]。

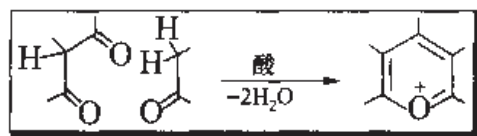


通常也可以使用醇原位脱水^[71],或用卤烃脱卤化氢^[72]生成烯烃。

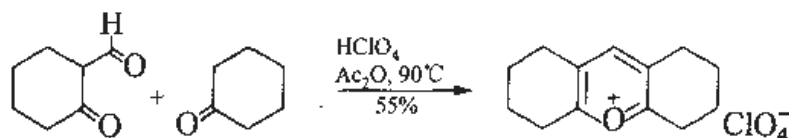


8.3.3 由 1,3-二羰基化合物和酮合成

酮与 1,3-二羰基化合物酸催化缩合,原位脱水生成吡喃鎓盐。



1,3-二羰基物组分与带有 α -亚甲基的酮在酸性、脱水条件下,经醇醛缩合生成吡喃鎓盐^[73]。缩合可能是先脱水再形成环状半缩醛,并脱除第二个水分子。用丙二醛的双缩醛作为 1,3-二羰基物组分的合成子,是仅有的几个用于制备 α -不饱和吡喃鎓的方法之一^[1]。

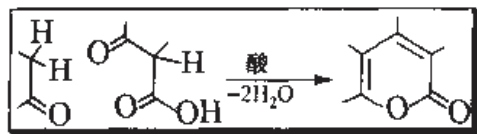


用 β -氯- α,β 不饱和酮^[74]或共轭的炔醛^[75]可以成功地作为 1,3-二羰基物组分的合成子。

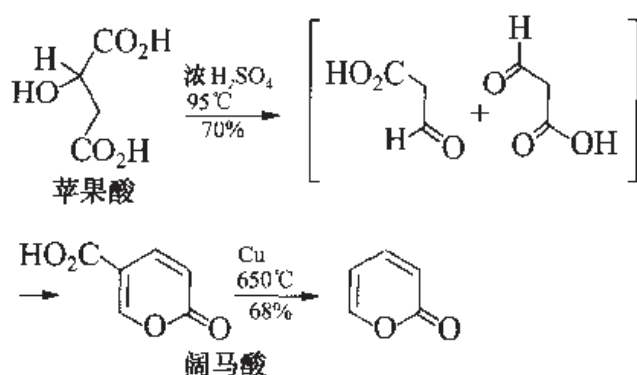
8.4 2-吡喃酮的合成

8.4.1 由 1,3-酮(醛)酸和羰基化合物合成

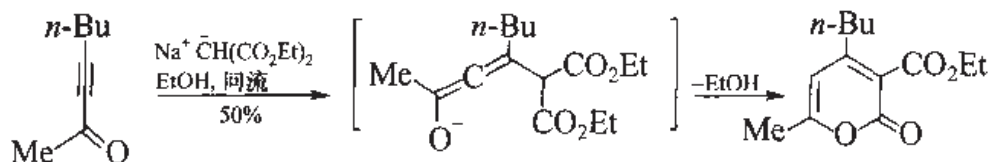
合成 2-吡喃酮的一般经典方法是用 1,3-酮(醛)酸与提供其他两个环碳原子的第二组分进行环化缩合。



很早就知道用热硫酸处理苹果酸能合成阔马酸,反应过程是这样的,苹果酸脱羧后形成甲酰基乙酸,它既作为 1,3-醛酸组分,又是第二组分^[76]。阔马酸脱羧用于合成 2-吡喃酮^[77]。

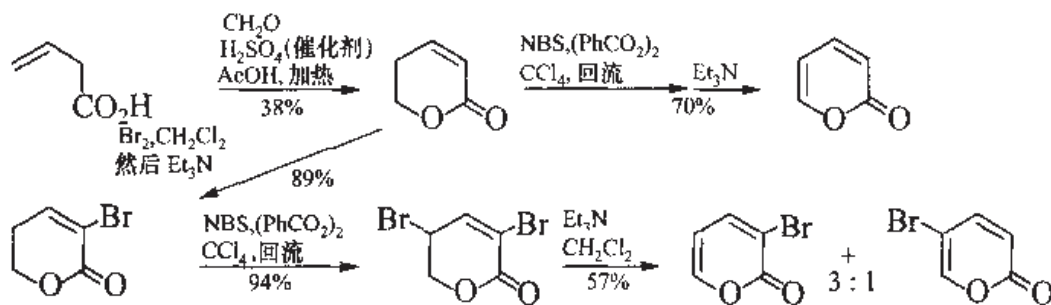


烯醇酯与炔酮^[78]和炔酯^[79]的共轭加成也用于此类合成。

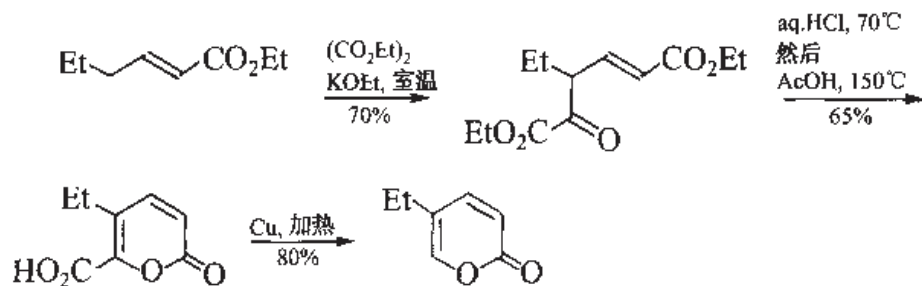


8.4.2 其他方法

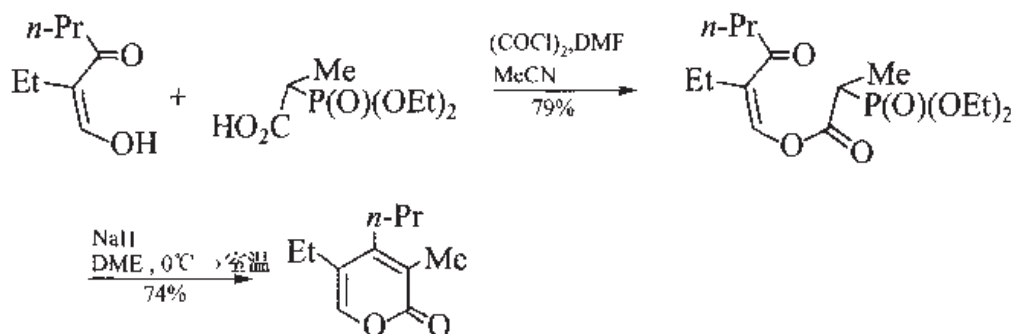
3-丁烯酸经 Prins 烷基化后内酯化形成 5,6-二氢-2-吡喃酮,后者经烯丙位溴化及脱溴化氢转化为 2-吡喃酮^[80],如下所示。对二氢吡喃酮进行另一种处理可以方便地合成重要的 3-溴或 5-溴-2-吡喃酮的能分离的混合物^[81](见 8.2.2.4)。



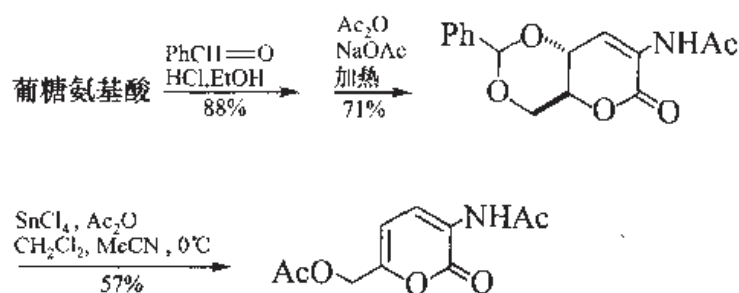
5,6-键的形成涉及到草酸二乙酯与 α, β 不饱和酯在其 γ -位上的 Claisen 缩合,产生的中间体经酮的烯醇式环化生成 2-吡喃酮^[82]。



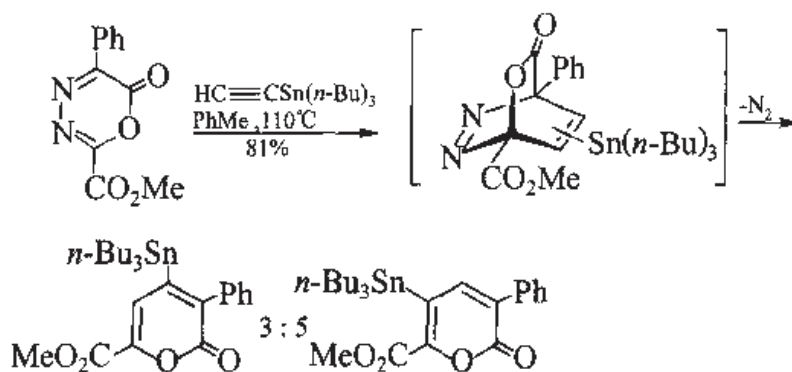
1,3-酮醛的烯醇式与磷酸二乙氧基酸进行酯化,首先形成酯键再经分子内 Horner-Emmons 反应关环^[83]。



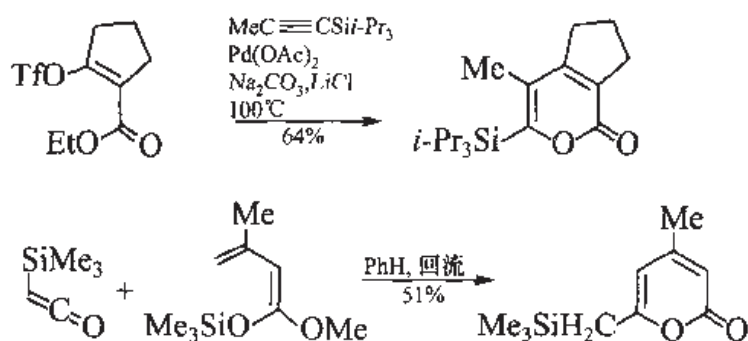
葡糖胺转化为 3-氨基-2-吡喃酮表明糖转化为六元氧杂环的可能性^[84]。



富电子或有张力的炔与 1,3,4-氧杂二噻-6-酮的可逆嗜电子环加成生成 2-吡喃酮,因为加成物失去氮(而不是二氧化碳)^[85]。下例为用乙炔基三丁基锡给出位置异构体的混合物。锡化吡喃酮可用于引入卤素^[86]。

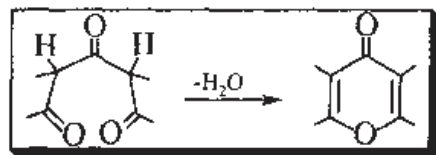


Pd 催化的炔与 3-碘- α, β -不饱和酯或 β -酮酯的三氟甲基磺酸盐烯醇式的偶合如下所示,这是合成 2-吡喃酮的最短和最直接的路线^[87]。烯酮与 α, β -不饱和酯的硅烷烯醇式醚的环加成(非协同),也是制备有用的官能团化的 2-吡喃酮简单而直接的方法^[88]。



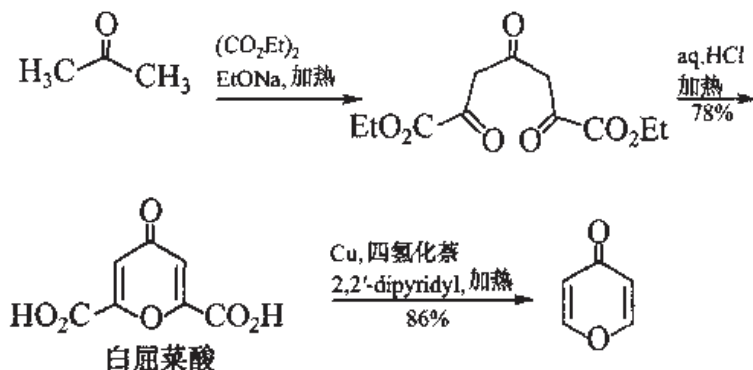
8.5 4-吡喃酮的合成

4-吡喃酮是由酸催化 1,3,5-三羰基化合物关环合成的。

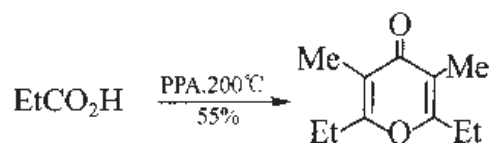


4-吡喃酮的合成基本上是 1,3,5-三羰基化合物的合成,因为它易于由环状半缩醛得到,然后只要脱水即可获得 4-吡喃酮,为此常用强酸。但若靠近立体化学敏感的中心,就必须使用三苯基膦或四氯化碳为试剂^[89]。

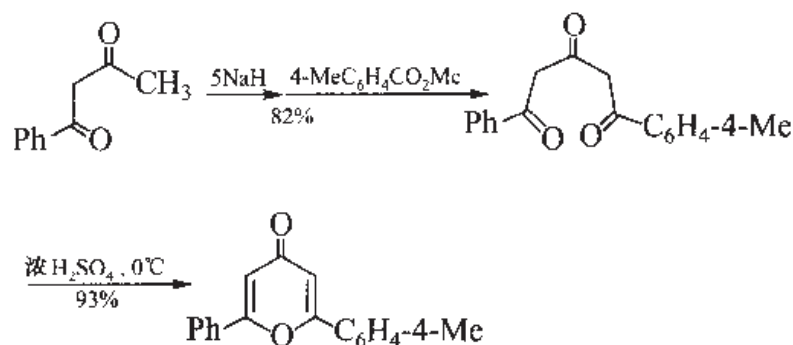
有几种方法可用于制备 1,3,5-三羰基化合物,白屈菜酸(4-吡喃酮-2,6-二羧酸)^[90]的合成方法是在酮羰基的每一侧完成一次(共两次)Claisen 缩合,白屈菜酸脱水生成 4-吡喃酮^[91]。



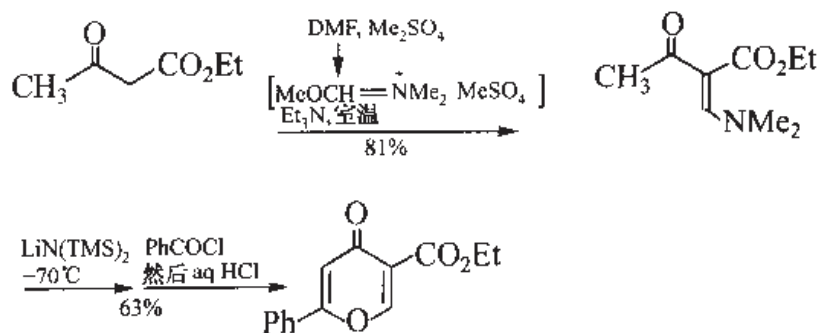
通过简单的加热羧酸和多聚磷酸能生成一系列对称的取代 4-吡喃酮^[92],可能经过一系列 Claisen 型缩合后脱羧形成所需要的非环状的三羰基化合物。



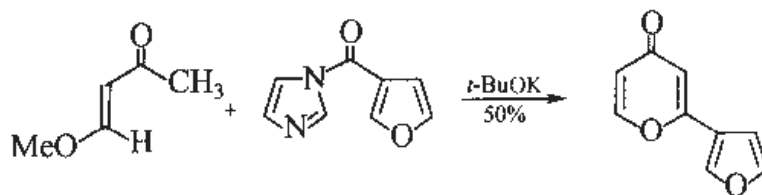
1,3-二酮经由双负离子与酯^[93]或酮的烯醇化物与炔酯^[94]进行 Claisen 缩合也能得到所需要的三羰基化合物。



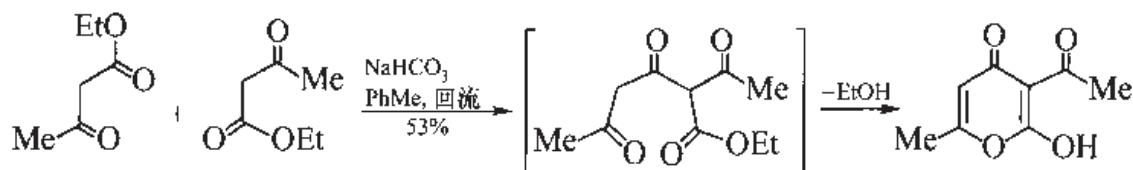
在 β -酮酯中酸性较弱的碳上进行酰基化的另一种方法是,首先在中间亚甲基上与和甲酸酯相似的化合物缩合,这样做格外的好处在于加入的碳原子成为目标杂环的第五个碳原子^[95]。



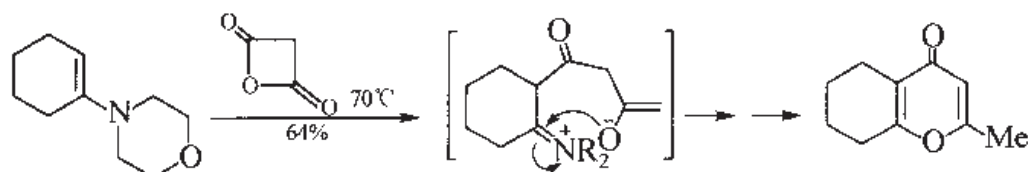
由甲氧基乙烯基乙酮的烯醇酯化物同样可以合成 α -未取代的 4-吡喃酮^[96]。



1866 年^[98]首次用两分子乙酰乙酸乙酯 Claisen 缩合随后进行环化最后脱除乙醇,合成了脱氢醋酸^[97]。现在用羰基二咪唑为缩合剂使 β -酮酸自缩合^[99]。



如下所示,环酮烯胺与双烯酮的酰基化直接形成双环4-吡喃酮^[100]。



习 题

基本习题

- 具体写出三个容易与吡喃酮盐反应的亲核试剂,并写出它们反应产物的结构。
- 举出三例说明含氧六元杂环衍生物的[4+2]环加成反应。
- 写出由2-吡喃酮与甲胺反应转化成1-甲基-2-吡喃酮的机理。
- 由饱和的1,5-二酮转化成吡喃酮盐需要经过哪些步骤?
- 5,6-二氢-2-吡喃酮如何用来制备2-吡喃酮,或3-及5-溴-2-吡喃酮?
- 1,3,5-三羰基化合物容易转化为4-吡喃酮。叙述制取1,3,5-三酮的两个方法或由它为合成子。

进阶习题

- 写出由2,4,6-三甲基吡喃酮与苯胺反应生成1-苯基-2,4,6-三甲基吡喃酮的反应过程。
- 提出反应机理阐明由2,4,6-三苯基吡喃酮高氯酸盐与2mol的 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ 反应生成1,3,5-三苯基苯的过程。
- 写出下列反应过程中的化合物的结构:
2-甲基-5-羟基-4-吡喃酮与 MeOTf 生成 $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3^+\text{TrfO}^-$ (-盐),再与2,2,6,6-四甲基哌啶(一个受阻碱)生成 $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$,一个偶极物质,再与丙烯腈反应,生成 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 。
- 写出由4-吡喃酮与苯胺反应生成1-苯基-4-吡喃酮的反应机理。写出由5-甲氧基羰基-2-吡喃酮与苯胺反应生成的产物的结构。
- 推断下列反应生成的吡喃酮盐的结构:
(i) 片呐酮(Me_3CCOMe)与特戊醛($\text{Me}_3\text{CCH}=\text{O}$)缩合生成 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$,再在 NaNH_2 存在下与片呐酮反应,生成 $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2$,后者在 AcOH 存在下与 $\text{Ph}_3\text{Cl}^+\text{CO}_4^-$ 反应得到一吡喃酮盐;
(ii) 环癸烯与 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HClO}_4$;
(iii) PhCOMe 及 $\text{MeCOCH}_2\text{CHO}$ 与 Ac_2O 及 HClO_4 。

6. 当脱氢乙酸与浓 HCl 加热时,生成 2,6-二甲基-4-吡喃酮,产率可达 97%。试解释之。
7. 当乙酰乙酸乙酯与 HCl 反应,生成异脱氢乙酸(4,6-二甲基-2-吡喃酮-4-羧酸乙酯)。试解释之。
8. 推断由下列反应生成吡喃酮的结构:
 - (i) PhCOOCH_3 与 $\text{PhC}\equiv\text{CCO}_2\text{Et}$ 存在下反应;
 - (ii) 丁酸与 PPA 在 200°C 下加热反应;
 - (iii) $n\text{-BuCOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 与 羰基二咪唑反应;
 - (iv) $\text{PhCOCH}_2\text{COCH}_3$ 与过量的 NaH, 再与 4-氯苯甲酸甲酯反应;
 - (v) $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CHOMe}$ 与 KOt-Bu 及 PhCOCl 反应。

参 考 文 献

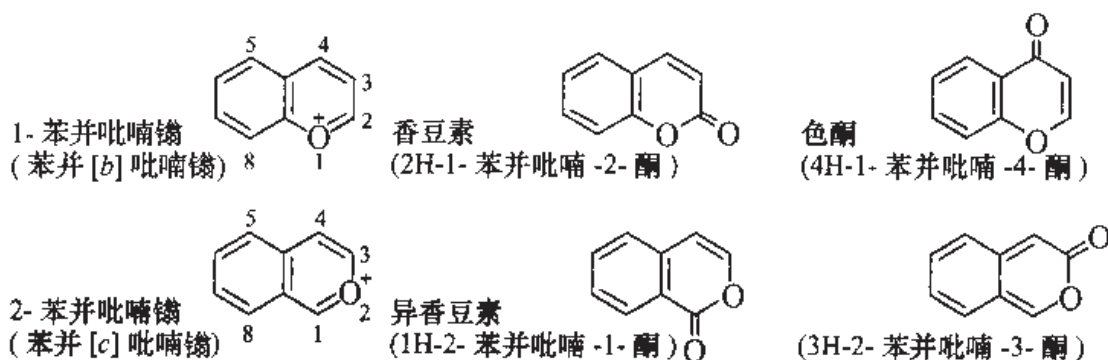
1. A great deal of the pioneering work on pyryliums, by Roumanian and Russian workers, is described in the Russian literature. This is well reviewed in 'Pyrylium salts. Part I. Syntheses', Balaban, A. T., Schroth, W., and Fischer, G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1969**, *10*, 241; 'Pyrylium salts. Synthesis, reactions and physical properties', Balaban, A. T., Dinculescu, A., Dorofeenko, G. N., Fischer, G. W., Koblik, A. V., Mezheritskii, V. V., and Schroth, W., *Adv. Heterocycl. Chem., Suppl.* **2**, **1982**.
2. 'Cycloadditions and reactions of oxa-aromatics with nucleophiles', Ohkita, K. and Akiba, K.-Y., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *65*, 283.
3. Gård, E., Vasilescu, A., Mateescu, G. D., and Balaban, A. T., *J. Labelled Compds.*, **1967**, *3*, 193; Farcasiu, D., Vasilescu, A., and Balaban, A. T., *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 681.
4. Le Fèvre, C. G. and Le Fèvre, R. J. W., *J. Chem. Soc.*, **1932**, 2894.
5. Williams, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2733.
6. Katritzky, A. R., Brownlee, R. T. C., and Musumarra, G., *Heterocycles*, **1979**, *12*, 775.
7. (a) 'Aromatic compounds from pyrylium salts', Dimroth, K. and Wolf, K. H., *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Vol. 3, Academic Press, New York, **1964**, 357; (b) Rajoharison, H. G., Soltani, H., Arnaud, M., Roussel, C., and Metzger, J., *Synth. Commun.*, **1980**, *10*, 195.
8. (a) 'Conversion of primary amino groups into other functionality mediated by pyrylium cations', Katritzky, A. R., *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 679; (b) Toma, C. and Balaban, A. T., *Tetrahedron Suppl.*, **1966**, *7*, 9.
9. Toma, C. and Balaban, A. T., *Tetrahedron Suppl.*, **1966**, *7*, 1; Katritzky, A. R., Brownlee, R. T. C., and Musumarra, G., *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1643.
10. Katritzky, A. R. and Suwinski, J. W., *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1549.
11. Pedersen, C. L., Harrit, N., and Buchardt, O., *Acta Chem. Scand.*, **1970**, *24*, 3435; Balaban, A. T., *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 5059; Schmitz, E., *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 1488.
12. Dimroth, K. and Wolf, K. H., *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 777.
13. Furber, M., Herbert, J. M., and Taylor, R. J. K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 683.
14. Royer, J., Saffieddine, A., and Dreux, J., *Bull. Chem. Soc. Fr.*, **1972**, 1646; Marvel, E. N., Chadwick, T., Caple, G., Gosink, G., and Zimmer, G., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2992.
15. Balaban, A. T. and Nenitzescu, C. D., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3566.
16. Hemming, K. and Taylor, R. J. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1409.
17. Reynolds, G. A., Van Allen, J. A., and Petropoulos, C. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *7*, 1061.
18. Baciocchi, E., Doddi, G., Ioele, M., and Ercolani, G., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3793.
19. Saffieddine, A., Royer, J., and Dreux, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2510; Marvel, E. N.

- and Gosink, T., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3036.
20. Farcasiu, D., Balaban, A. T., and Bologa, U. L., *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1165.
21. Barltrop, J. A., Day, A. C., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7510.
22. Pavlik, J. W., Kirincich, S. J. and Pires, R. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, *28*, 537; Pavlik, J. W., Keil, E. B., and Sullivan, E. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 1829.
23. Hendrickson, J. B. and Farina, J. S., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3359; 'Recent studies on 3-oxidopyrylium and its derivatives', Sammes, P. G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1986**, *116*, 109.
24. Wender, P. A. and Mascareñas, J. L., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6267; *idem, ibid.*, **1992**, *57*, 2115.
25. Rumbo, A., Castedo, L., Mouríño, A., and Mascareñas, J. L., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5585.
26. 'Reactions of α - and γ -alkyl groups in pyrylium salts and some transformations reaction products', Mezheritskii, V. V., Wasserman, A. L., and Dorofeenko, G. N., *Heterocycles*, **1979**, *12*, 51.
27. Simalty, M., Strzelecka, H., and Khedija, H., *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3503.
28. Diltthey, W. and Fischer, J., *Chem. Ber.*, **1924**, *57*, 1653; Kelemen, J. and Wizinger, A., *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 1918.
29. Kirner, H.-D. and Wizinger, R., *Helv. Chim. Acta*, **1961**, *44*, 1766.
30. Van Allan, J. A., Reynolds, G. A., Maier, D. P., and Chang, S. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *9*, 1229.
31. Cioffi, E. A. and Bailey, W. F., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2679.
32. Baeyer, A., *Chem. Ber.*, **1910**, *43*, 2337.
33. Beak, P. and Carls, G. A., *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2678.
34. Pirkle, W. H. and Dines, M., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2239.
35. Pirkle, W. H. and Dines, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, *6*, 313.
36. Eiden, F. and Herdeis, C., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1976**, *309*, 764.
37. Collie, J. N. and Wilsmore, N. T. M., *J. Chem. Soc.*, **1896**, 293.
38. Vogel, G., *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 203.
39. Baeyer, A. and Piccard, J., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1911**, *384*, 208; Köbrich, G., *ibid.*, **1961**, *648*, 114.
40. Gompper, R. and Christmann, O., *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 1784.
41. Vogel, G., *Chem. Ind.*, **1962**, 268.
42. Adams, R. and Johnson, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 705; Campbell, K. N., Ackerman, J. F., and Campbell, B. K., *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 221; Hünig, S. and Köbrich, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, *617*, 181.
43. Borsche, W. and Bonaacker, I., *Chem. Ber.*, **1921**, *54*, 2678; Van Allen, J. A., Reynolds, G. A., Alassi, J. T., Chang, S. C., and Joines, R. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1971**, *8*, 919.
44. Watkins, W. J., Robinson, G. E., Hogan, P. J., and Smith, D., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 1709.
45. Parisi, F., Bovina, P., and Quilico, A., *Gazz. Chim. Ital.*, **1960**, *90*, 903; Yates, P., Jorgenson, M. J., and Roy, S. K., *Canad. J. Chem.*, **1962**, *40*, 2146.
46. Posner, G. H., Harrison, W., and Wettlaufer, D. G., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5041.
47. Liu, Z. and Meinwald, J., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6693.
48. 'Diels-Alder cycloadditions of 2-pyrones and 2-pyridones', Afarinkia, K., Vinader, V., Nelson, T. D., and Posner, G. H., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9111.
49. Diels, O. and Alder, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1931**, *490*, 257; Goldstein, M. J. and Thayer, G. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1925; Shimo, T., Kataoka, K., Maeda, A., and Somekawa, K., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 811.
50. Salomon, R. G., and Burns, J. R., and Dominic, W. J., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2918.
51. Markó, I. E., Seres, P., Swarbrick, T. M., Staton, I., and Adams, H., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5649; Markó, I. E., Evans, G. R., Seres, P., Chellé, I., and Janousek, Z., *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 113.
52. Posner, G. H., Nelson, T. D., Kinter, C. M., and Afarinkia, K., *Tetrahedron Lett.*, **1991**,

- 32, 5295.
53. Afarinkia, K. and Posner, G. H., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 51, 7839.
54. Posner, G. H., Nelson, T. D., Kinter, C. M., and Johnson, N., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4083.
55. Afarinka, K., Daly, N. T., Gomez-Farnos, S., and Joshi, S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2369; Posner, G., Hutchings, R. H., and Woodard, B. T., *Synlett*, **1997**, 432.
56. Hong, B.-C. and Sun, S.-S., *Chem. Commun.*, **1996**, 937.
57. Liu, Z. and Meinwald, J., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6693.
58. Van Allen, J. A., Chie Chang, S., and Reynolds, G. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1974**, 11, 195.
59. Corey, E. J. and Streith, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 950; Pirkle, W. H. and McKendry, L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1179; Chapman, O. L., McKintosh, C. L., and Pacansky, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 614.
60. Woods, L. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 1440.
61. Adam, W., Saha-Möller, C. R., Veit, M., and Welke, B., *Synthesis*, **1994**, 1133.
62. West, F. G., Fisher, P. V., and Willoughby, C. A., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5936; West, F. G., Amann, C. M., and Fisher, P. V. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9653.
63. De March, P., Moreno-Mañas, M., Pleixats, R., and Roca, J. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 21, 1369.
64. Groutas, W. C., Huang, T. L., Stanga, M. A., Brubaker, M. J., and Moi, M. K., *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22, 433; Poulton, G. A. and Cyr, T. P., *Canad. J. Chem.*, **1980**, 58, 2158.
65. Carretto, J. and Simalty, M., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3445.
66. Rundel, W., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 374; Farcasiu, D., Vasilescu, A., and Balaban, A. T., *Tetrahedron*, **1971**, 27, 681; Farcasiu, D., *Tetrahedron*, **1969**, 25, 1209.
67. Undheim, K. and Ostensen, E. T., *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 1385.
68. Klager, F. and Träger, H., *Chem. Ber.*, **1953**, 86, 1327.
69. Balaban, A. T. and Nenitzescu, C. D., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 625, 74; *idem*, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3553; Praill, P. F. G. and Whitear, A. L., *ibid.*, 3573.
70. Dinculescu, A. and Balaban, A. T., *Org. Prep. Proced. Int.*, **1982**, 14, 39.
71. Anderson, A. G. and Stang, P. J., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3034.
72. Balaban, A. T., *Org. Prep. Proced. Int.*, **1977**, 9, 125.
73. Schroth, W. and Fischer, G. W., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 1214; Dorofeenko, G. N., Shdanow, Ju. A., Shungijetu, G. I., and Kriwon, W. S. W., *Tetrahedron*, **1966**, 22, 1821;
74. Schroth, W., Fischer, G. W., and Rottmann, J., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 1202.
75. Stetter, H. and Reischl, A., *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 1253.
76. Wiley, R. H. and Smith, N. R., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 201.
77. Zimmerman, H. E., Grunewald, G. L., and Paufler, R. M., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 982.
78. Anker, R. M. and Cook, A. H., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 311.
79. El-Kholy, I., Rafla, F. K., and Soliman, G., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2588.
80. Nakagawa, M., Saegusa, J., Tonoizuka, M., Obi, M., Kiuchi, M., Hino, T., and Ban, Y., *Org. Synth., Coll. Vol. VI*, **1988**, 462.
81. Posner, G., Afarinkia, K., and Dai, H. *Org. Synth.*, **1994**, 73, 231.
82. Fried, J. and Elderfield, R. C., *J. Org. Chem.*, **1941**, 6, 566.
83. Stetter, H. and Kogelnik, H.-J., *Synthesis*, **1986**, 140.
84. Nin, A. P., de Lederkremer, R. M., and Vanela, O., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12911.
85. Steglich, W., Buschmann, E., Gansen, G., and Wilschowitz, L., *Synthesis*, **1977**, 252.
86. Sauer, J., Heldmann, D. K., Range, K.-J., and Zabel, M., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12807.
87. Larock, R. C., Han, X., and Doty, M. J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5713.
88. Ito, T., Aoyama, T., and Shioiri, T., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6583.
89. Arimoto, H., Nishiyama, S., and Yamamura, S., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5491.
90. Riegel, E. R. and Zwiilmeyer, F. Z., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 126.
91. De Souza, C., Hajikarimian, Y., and Sheldrake, P. W., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 755.

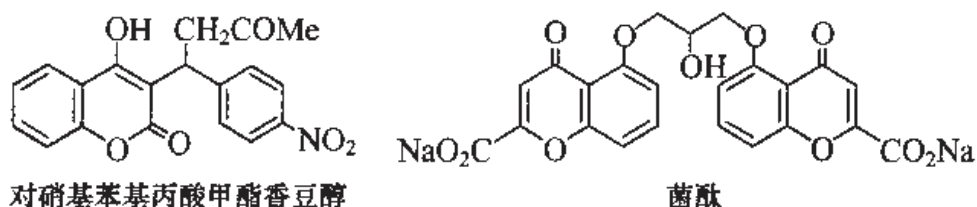
92. Mullock, E. B. and Suschitzky, H., *J. Chem. Soc., C*, **1967**, 828.
93. Miles, M. L., Harris, T. M., and Hauser, C. R., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 718; Miles, M. L. and Hauser, C. R., *ibid.*, 721.
94. Soliman, G. and El-Kholy, I. E.-S., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1755.
95. McCombie, S. W., Metz, W. A., Nazareno, D., Shankar, B. B., and Tagat, J. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4963.
96. Morgan, T. A. and Ganem, B., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2773; Koreeda, M. and Akagi, H., *ibid.*, 1197.
97. Arndt, F., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 231; 'Dehydroacetic acid, triacetic acid lactone, and related pyrones', Moreno-Mañas, M. and Pleixats, R., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 53, 1.
98. Oppenheim, A. and Precht, H., *Chem. Ber.*, **1866**, 9, 324.
99. Ohta, S., Tsujimura, A., and Okamoto, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 2762.
100. Hünig, S., Benzing, E., and Hübner, K., *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 486.

第9章 苯并吡喃酮、苯并吡喃酮的反应和合成



1-苯并吡喃酮、香豆素和色酮类化合物广泛分布于整个植物王国,其中许多位居第二的代谢物中都含有此类化合物,主要是花色素苷^[1]和黄酮^[2]的混合物,它们组合在一起就是人们熟知的类黄酮^[3]。同时,它们也是使花卉具有颜色的主要原因。另外,许多黄酮和香豆素^[4]的衍生物尽管在动物的正常代谢中没有起决定性作用,但它们的存在标志着动物体内有毒性和其他的生理特性。1-苯并吡喃酮的同分异构体2-苯并吡喃酮^[5]系列化合物中除少量的异香豆素^[6]外,一般无天然产物存在。因此,有关它们的工作很少被论及。

在这组化合物中具有药用价值的化合物是一系列的香豆素,对硝基苯基丙酸甲酯香豆醇(Acenocoumarol)就是其中的一个,它是有用的抗血凝剂;茵酞(Intal)可治疗支气管哮喘。最早的一个光学活性发光体是7-二乙氨基-4-甲基香豆素^[7]。



对带有正电荷的杂环进行亲核加成的过程是对苯并吡喃酮熟悉的、主要的、几乎是惟一的反应类型。与喹啉酮和异喹啉酮盐的取代反应例子相比,在苯环上的亲电取代反应的例子非常少见,要强调的是带正电荷的氧有着更显著的吸电子和钝化效应。

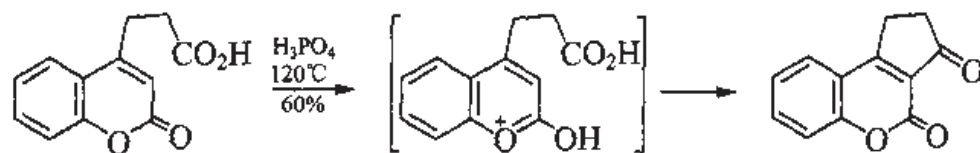
香豆素、色酮和异香豆素与亲核试剂和亲电试剂的反应方式与喹啉和异喹啉是非常相似的。

9.1 苯并吡喃酮的反应

对1-苯并吡喃酮的研究远比2-苯并吡喃酮要多,对黄素锌盐本身已经进行了大量的研究工作,它广泛存在于花色素苷中,因为它们都与黄素锌盐(2-苯基-1-苯并吡喃酮)核有关。与吡喃酮盐类化合物一样,亲核试剂通常加在苯并吡喃酮盐中与氧相邻的碳上。

9.1.1 与亲电试剂的反应

苯并吡喃酮盐中无论是杂环还是碳环的亲电取代或游离基取代的简单例子是没有的。黄素锌盐^[8]和1-苯基-2-苯并吡喃酮盐^[5]的硝化反应发生在苯环上。香豆素-4-丙酸的环化是Friedel-Crafts型的分子内进攻羰基氧的质子化形式,也就是进攻2-羟基-1-苯并吡喃酮体系的C-3^[9]。



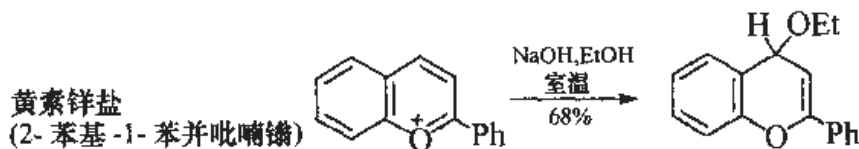
9.1.2 与氧化剂的反应

黄素锌盐的氧化分解在早期对天然化合物的结构研究中就被使用。Baeyer-Villiger氧化就是这样一个过程,分子中的两“半”可以被分开来研究(产物酯水解之后)^[10]。用硝酸铈^[11]可使黄素锌盐氧化成黄酮。使用二氧化锰^[12],苯并吡喃酮本身可转变为香豆素。

9.1.3 与亲核试剂的反应

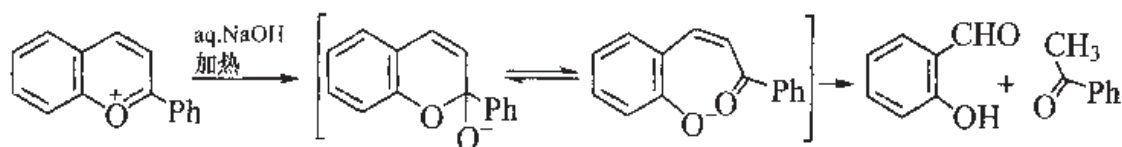
9.1.3.1 水和醇的加成

水和醇容易加在C-2上,有时加在C-4上,得到色醇或色醚^[13]。要获得纯2-氢色醇是很难的,因为通常在平衡中有开环发生而得到的查耳酮^[14]。



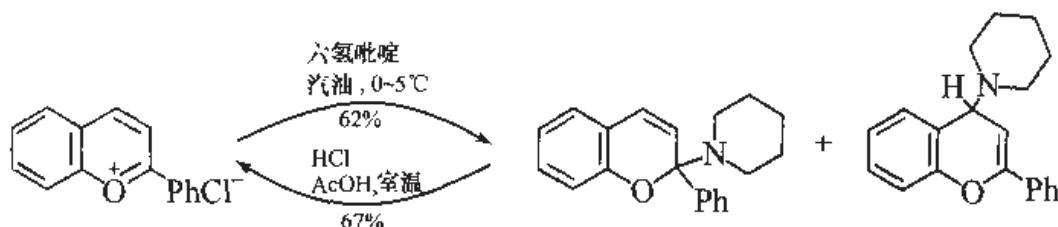
要得到简单的加成物必须控制好反应条件,因为在强碱作用下先开环,然后经由一个反羟醛缩合后发生碳-碳键的断裂。实质上,该过程正是合成1-苯并吡喃

鎓的逆过程(见 9.3.1),这样的过程在早期对含有花色素苷中的花色素研究中使用过。

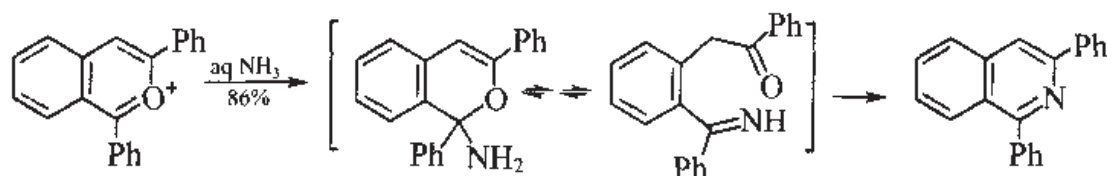


9.1.3.2 氨和胺的加成

把氨和胺加到苯并吡喃鎓上,仲胺的简单加成物已被分离得到^[15]。

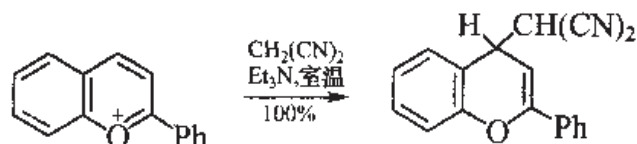


1-苯并吡喃鎓盐与氨或伯胺反应,不能生成喹啉或喹啉鎓盐,而 2-苯并吡喃鎓盐却能有效地分别生成异喹啉和异喹啉鎓盐^[16],该项发现意义重大。

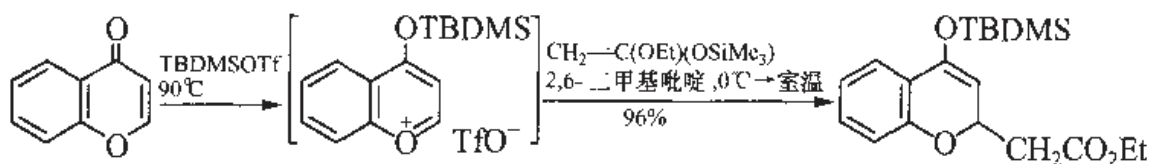


9.1.3.3 碳亲核试剂的加成

有机金属碳亲核试剂加到黄𨾏盐^[17]上后,好似活化了的芳香化合物,比如酚^[18],还有氰基乙酸酯、硝基甲烷^[19]和双甲酮^[20]一类的烯醇式化合物。都能非常有效地进攻 C-4 位置。氰化物和叠氮化物则加在 2-苯并吡喃鎓的 C-1 上^[21]。

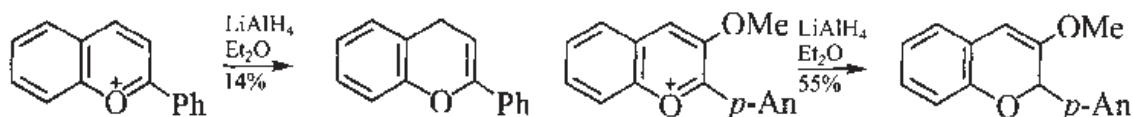


甲硅烷基烯醇醚或烯丙基硅烷将加在通过色酮的 O-甲硅烷基化产生的苯并吡喃鎓盐的 C-2 上;在不饱和酮的甲硅烷基烯醇醚的情况下,可以观察到初始加成物的环化作用^[22]。



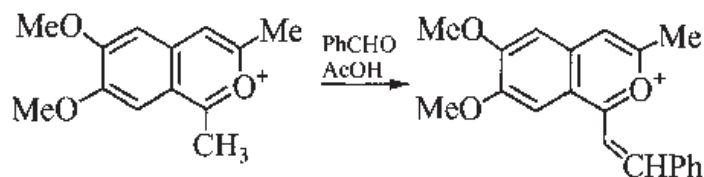
9.1.4 与还原剂的反应

黄锌盐的催化加氢通常是较容易进行的,并导致杂环饱和。氢化铝锂还原黄锌盐得4-氢色烯^[23],如果3位上有甲氧基,则产物为2-氢色烯^[24]。2-苯并吡喃酮盐的加氢发生在C-1上^[25]。



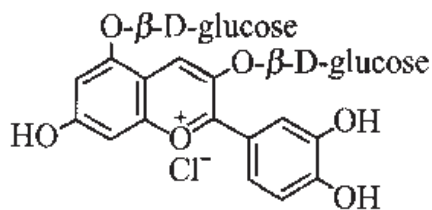
9.1.5 烷基苯并吡喃酮

在苯并吡喃酮中,位于带正电荷氧的 α 或 γ 位的烷基中的氢原子有酸性,使其可以进行羟醛型的缩合^[5,26]。

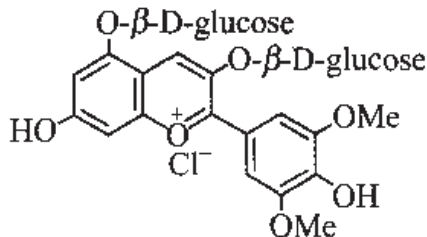


9.1.6 1-苯并吡喃酮色素:花色素苷和花色素

花色素是多羟基黄锌盐,它主要存在于红色至蓝色花色素及水果表皮中,例如葡萄和用此酿造的红酒^[27]。花色素通常是有甜味的,它的配糖物被称为花色素苷。例如,花青苷(矢车菊色素苷)(已分离出其氯化物)就是一种花色素苷,它存在于红玫瑰、罂粟属植物及许多其他花的花瓣中。另一个例子是氯化锦葵色素苷,它可以从许多种植物中分离出来,包括 *Primula viscosa*, 一种 mauvy-red 高山报春(花)属植物。

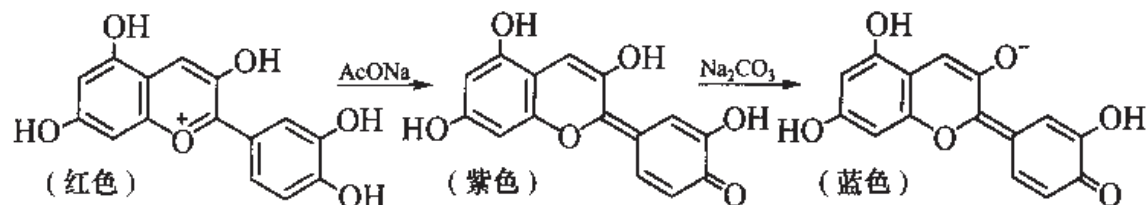


花青苷氯化物



氯化锦葵色素苷

在活细胞中,这些化合物以更复杂的形式存在,与其他分子例如黄酮^[28]相互作用,实际观察到的颜色取决于它们之间的相互作用。而且,非常有趣的是,pH值的微小变化,也将使这些分子的电子吸收产生很大的变化,甚至在试管中也是如此。例如,花青素在酸性溶液中是红色的、中性中是紫色的、弱碱性中是蓝色的,颜色的加深是在每一种结构中广泛的共振离域的结果。

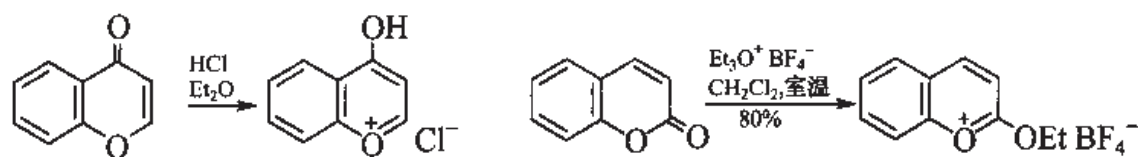


9.2 苯并吡喃酮(色酮、香豆素和异香豆素)

9.2.1 与亲电试剂的反应

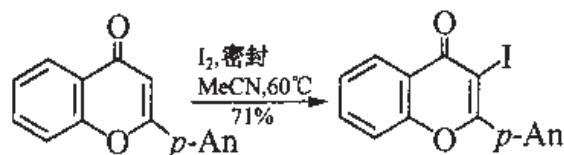
9.2.1.1 对羰基氧的加成

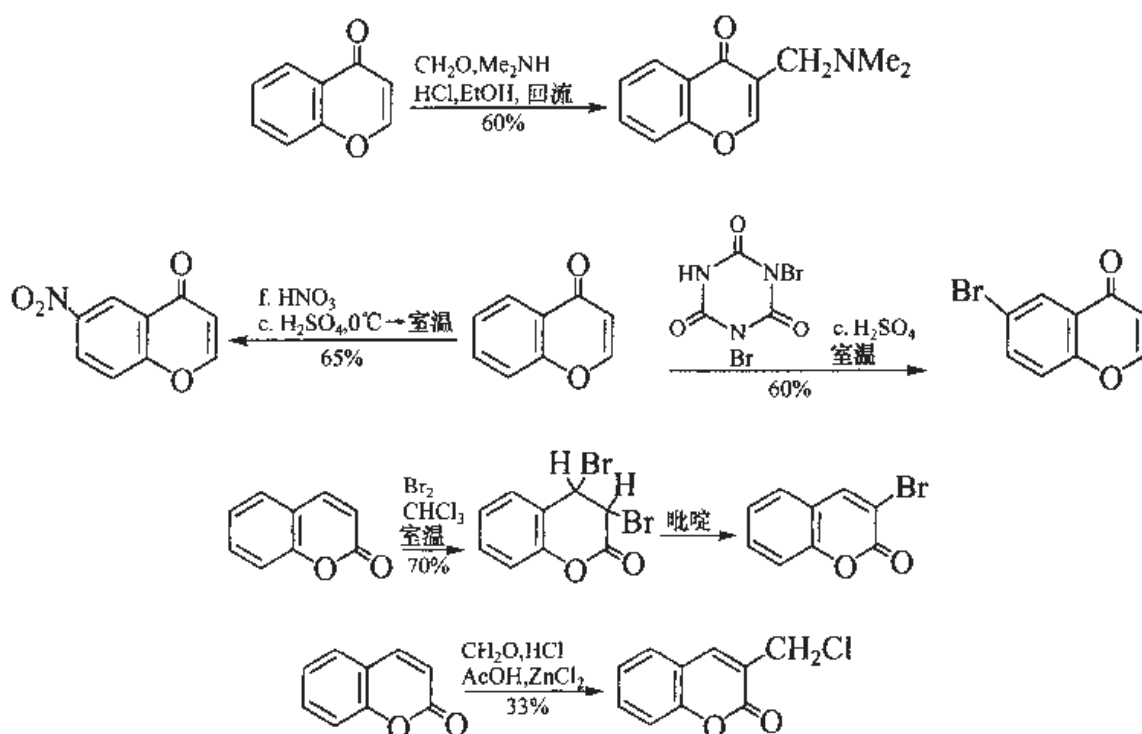
一个质子对羰基氧进行加成得到一个羟基苯并吡喃鎓盐。色酮的这种反应要比香豆素容易,例如,使氯化氢通过色酮与香豆素混合物的乙醚溶液得到的仅仅是氯化氢色酮沉淀(即4-羟基-1-苯并吡喃鎓氯化物)^[29]。氧上烷基化则需要更强的烷基化试剂^[30]。苯并吡喃酮的O-甲硅烷基化是容易的(见9.1.3.3)。



9.2.1.2 碳上的取代反应

香豆素和色酮在两个环上的C-取代反应均已观察到:在强酸介质中,推测它是以羟基苯并吡喃鎓阳离子参与反应的,取代反应发生在C-6上,例如硝化^[31]。相比之下,色酮的二甲氨甲基化^[32]、黄酮的碘化^[33]或香豆素的氯甲基化^[34]则在杂环上发生取代,可能是经由非质子化(络合)的杂环。(注意:CH₂O/HCl可产生少量ClCH₂OCH₂Cl,这是一种致癌物。)

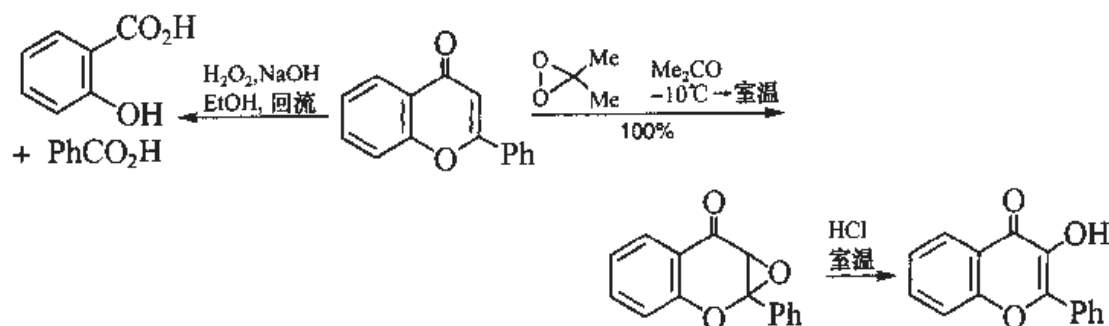




在过量的 AlCl_3 存在下(“络合催化”效应), 溴与香豆素反应得 6-溴香豆素^[35]。香豆素与溴单独反应的结果是对杂环上的双键进行简单的加成; 通过消除 HBr , 可以得到 3-溴香豆素^[36]。二氯化铜与铝在氯苯中回流是得到 3-卤代香豆素一个可供选择的方法^[37]。色酮用二溴异氰脲酸(DBI)能有效地在 C-6 上进行溴取代^[38]。用溴在二硫化碳中与色酮反应结果是进行加成, 在加热下消除溴化氢得到 3-溴色酮^[39]。

9.2.2 与氧化剂反应

无酚羟基的香豆素相对而言对氧化剂要稳定些。在天然的黄芩盐结构的测定中, 广泛地使用了各种氧化方法^[40]。



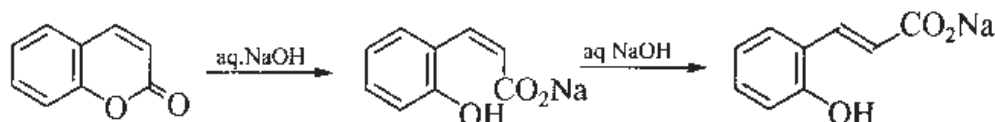
黄酮和异黄酮(3-芳基色酮)与二甲基双氧杂丙环作用, 可以定量地转化为

2,3-环氧化合物。这样的中间体明显地有着合成潜能。例如,黄酮的氧化物用酸可以定量地转化为3-羟基黄酮,这是顺理成章的^[41]。

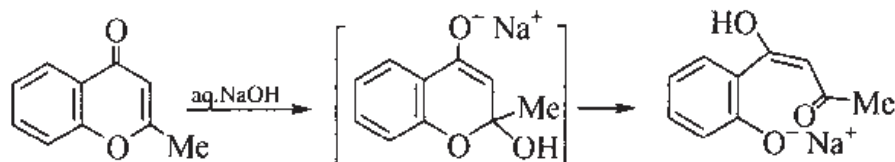
9.2.3 与亲核试剂反应

9.2.3.1 氢氧化物

香豆素(和异香豆素)可以定量地发生水解,得到相应的黄色顺式肉桂酸(香豆酸)盐溶液,但该盐不能被分离出来,因酸化导致中间体再次内酯化,冷碱处理又将导致异构化,生成反式酸(香豆酸)盐。

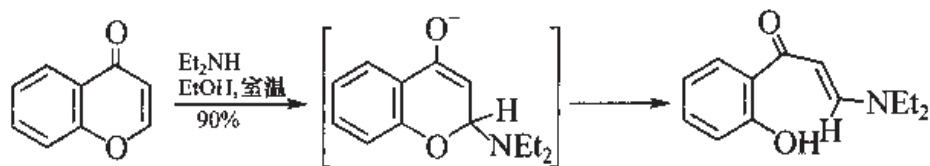


冷氢氧化钠可以类似地可逆转变色酮为其相应的开环酚盐,最初的进攻发生在C-2上,过量的强碱将导致1,3-二酮侧链的逆向 Claisen 降解反应。

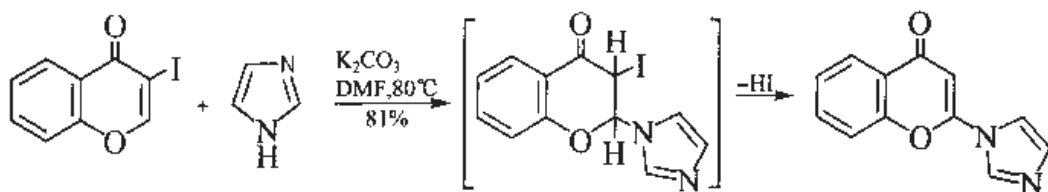


9.2.3.2 氨和胺

香豆素与氨和胺反应得不到2-喹诺酮,色酮也得不到4-喹诺酮,但是异香豆素却可以得到异喹诺酮^[42]。色酮与仲胺反应得到的是开环产物,它是由亲核试剂再次进攻C-2所致^[26]。

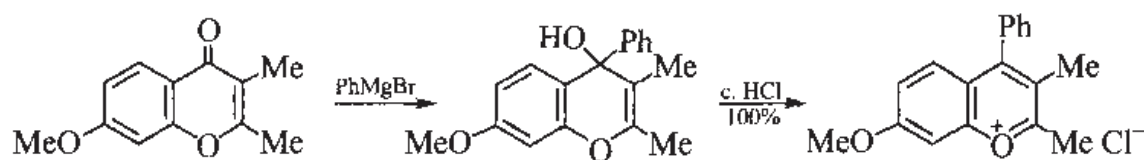


3-碘色酮与咪唑反应得到2-位取代物,可能经过了以下的加成/消除过程^[43]。

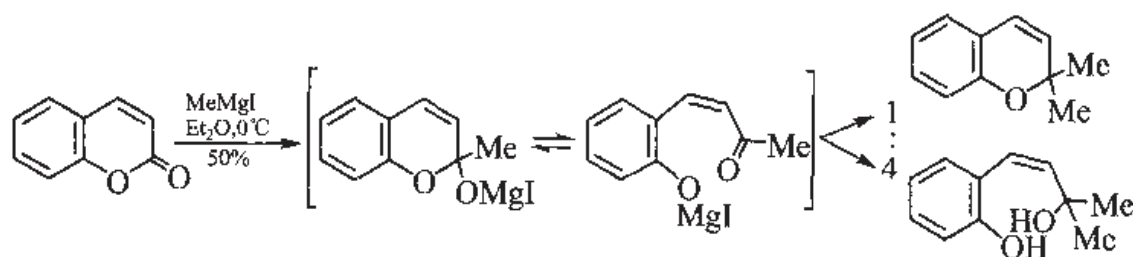


9.2.3.3 碳亲核试剂

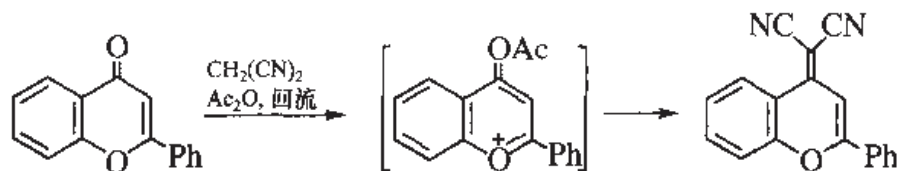
Grignard 试剂与色酮的反应发生在羰基碳上,得到的色醇通过酸化可以转化成相应的 4-取代 1-苯并吡喃鎓盐。



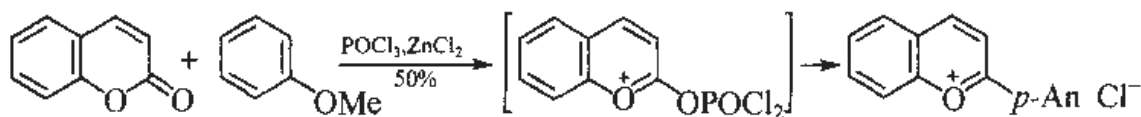
香豆素及异香豆素与 Grignard 试剂反应的情形与酯类似,得到的是混合物,其结果是最初的羰基加成物开环。香豆素与甲基碘化镁的反应就可说明这种情况^[44]。



通过一个离去基团而转化为苯并吡喃鎓盐,亲核试剂可以被引入到色酮的 4-位上。用乙酸酐处理估计可能会形成 4-乙酰氧基苯并吡喃鎓^[45]。

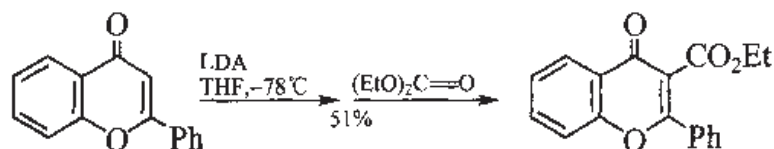


香豆素可以单独用三氯氧磷(POCl_3),或与氯化锌(ZnCl_2)共同作用下,和富电子的芳香族化合物进行有效的反应^[46]。

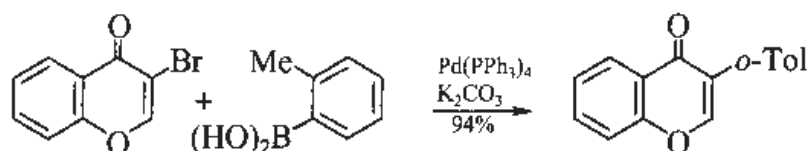
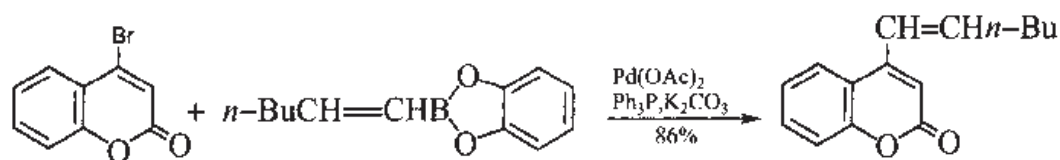


9.2.3.4 有机金属衍生物

黄酮可以在 C-3 位置上被锂化^[47]。

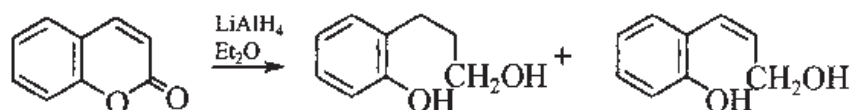


3-溴色酮和4-溴香豆素已成功地在使用 Pd(0) 的方法下用于偶联反应中^[48]。



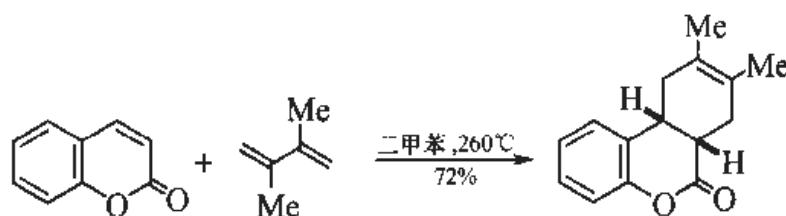
9.2.3.5 与还原剂反应

香豆素和色酮通过乙硼烷及碱性过氧化氢可以转变为 3-羟基苯并二氢吡喃^[49]。香豆素或色酮的催化还原可以使碳-碳双键饱和^[50]。从两个体系看,氢化物试剂肯定是既在羰基碳上也在其共轭位置上反应,然后得到混合物。在酸性溶液中,锌汞齐将苯并吡喃酮转化为 4-未取代的苯并吡喃鎓盐^[51]。

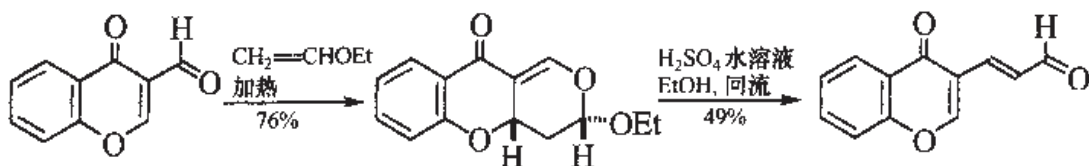


9.2.3.6 与亲双烯体反应;环加成

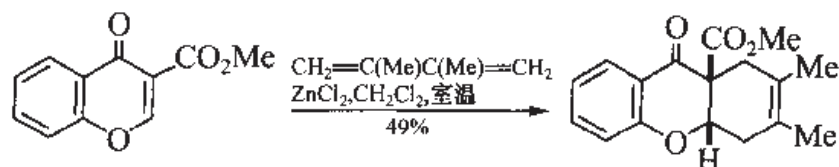
在相对较为苛刻的条件下^[52],香豆素在 Diels-Alder 反应中可以作为亲双烯体,但是色酮不明显。



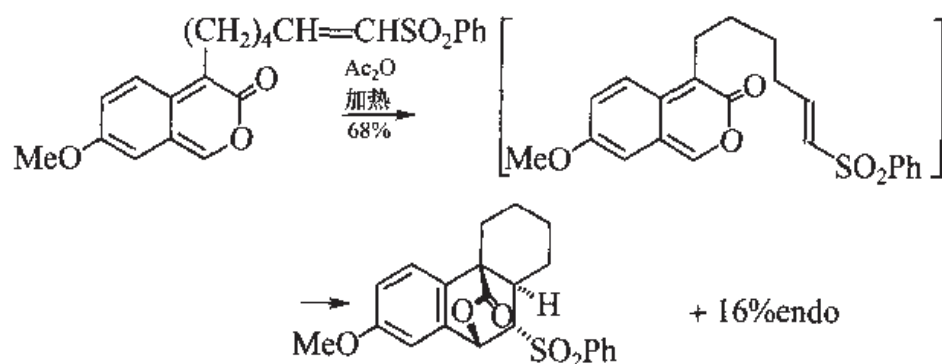
利用低的内在芳香性,可以在吡喃酮环上进行稠合反应,3-酰基色酮与烯醇醚^[53]、乙烯酮缩乙二醇^[54]进行 Diels-Alder 加成。3-甲酰基色酮反应最容易。



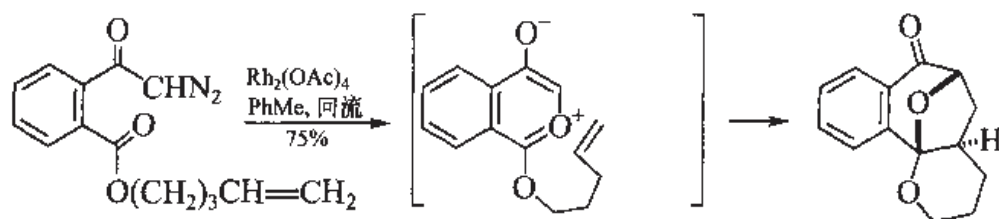
另一方面,色酮-3-酯在 Lewis 酸催化下可以作为亲双烯体^[55]。



通过邻甲酰基芳基乙酸环化脱水得到的 2-苯并吡喃-3-酮可以参与分子内 Diels-Alder 加成,如下所示^[56]。

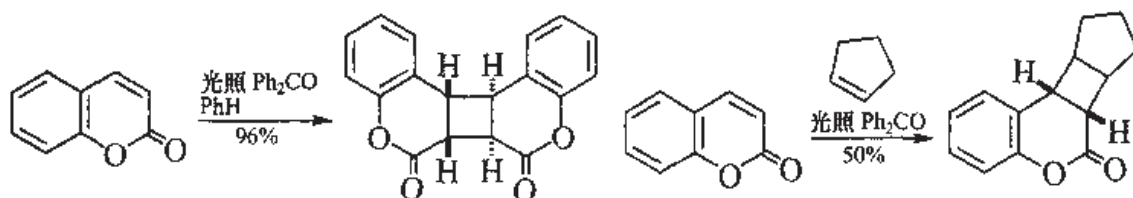


芳香重氮酮的分解物与在适当位置的烯链可以进行分子内环加成,形成 4-环氧异色酮鎓盐,如下所示^[57]。



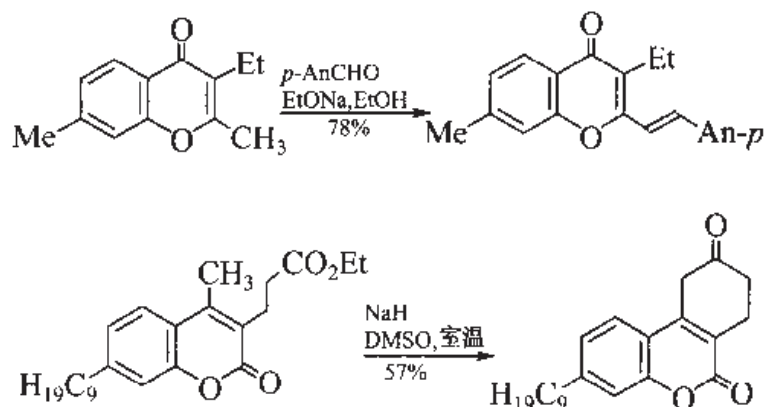
9.2.3.7 光化学反应

香豆素在这章中已被广泛讨论。在无光敏剂的情况下,它得到顺式的头对头的二聚体;在二苯酮做光敏剂的存在下,得到的是反式异构体^[58];在乙酸中光照,得到顺式的头对尾的二聚体^[59]。借助光敏剂促进的香豆素和 3-酰氧基香豆素与烯类、乙烯酮、乙醛缩二乙醇和环戊烯的环加成,得到产率适中的含有环丁烷的产物^[60]。



9.2.3.8 烷基香豆素和烷基色酮

甲基在 C-2 而不是在 C-3 上的色酮可与醛进行缩合反应, 因为只有前者可以去质子而给出共轭的烯醇式^[61]。

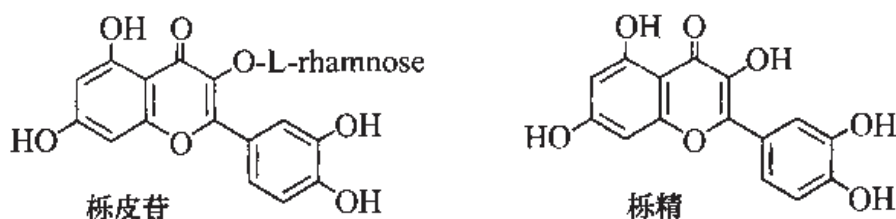


香豆素的 4-位是惟一的一个在烷基取代基中氢原子的酸性被加强的位置^[62], 但比 2-甲基色酮中甲基的酸性小^[63]。

9.2.3.9 黄酮色素(颜料)

天然存在的黄酮是黄色的, 它广泛分布于植物中。它几乎在植物的任何部分积聚, 从根部到花瓣。

与花色素苷不同, 它非常活泼, 寿命很短。自古以来, 更稳定的黄酮一直被用作染料, 因为它们可以让毛织物呈各种不同色彩的黄色。例如, 在不远的过去, 一种北美洲栎木(*Quercus velutina*)的内皮被称作栎皮粉, 是树皮的商业材料, 它广泛用于染色上, 它含有栎皮苷。



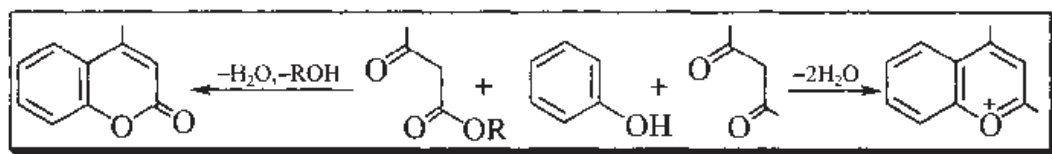
相应的糖苷配基, 栎精是黄酮类最常见的一种存在形式, 例为在菊花和杜鹃花类、马栗树、柠檬、洋葱和蛇麻草中都可以发现栎精。

9.3 苯并吡喃鎓、色酮、香豆素和异香豆素的合成

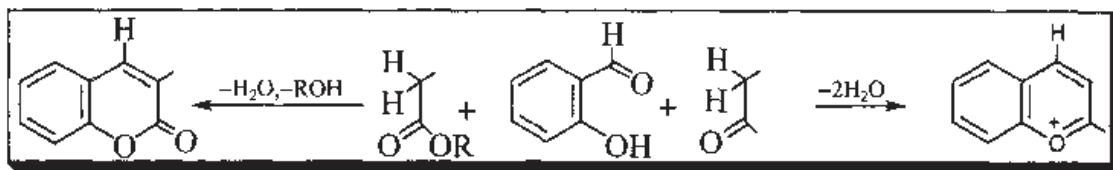
合成 1-苯并吡喃鎓、香豆素和色酮有三种重要的方法, 它们都是由酚类开始

的。异构的 2-苯并吡喃酮和异香豆素母体需要邻羧基或邻甲酰基芳基乙醛(邻苯二醛)结构。

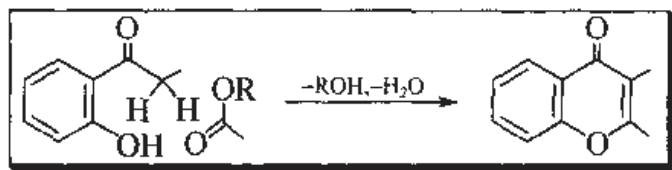
此反应的局限性在于酚与 1,3-二羰基化合物反应得到 1-苯并吡喃酮或香豆素,取决于 1,3-二羰基组分的氧化程度。



邻羟基苯甲醛与含有 α -亚甲基的羰基化合物反应,依据 α -单元的性质可以得到 1-苯并吡喃酮或香豆素。



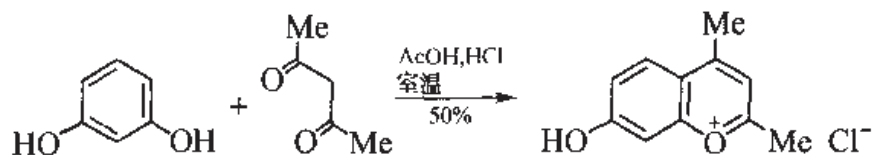
邻羟基芳基烷基酮与酯反应得色酮。



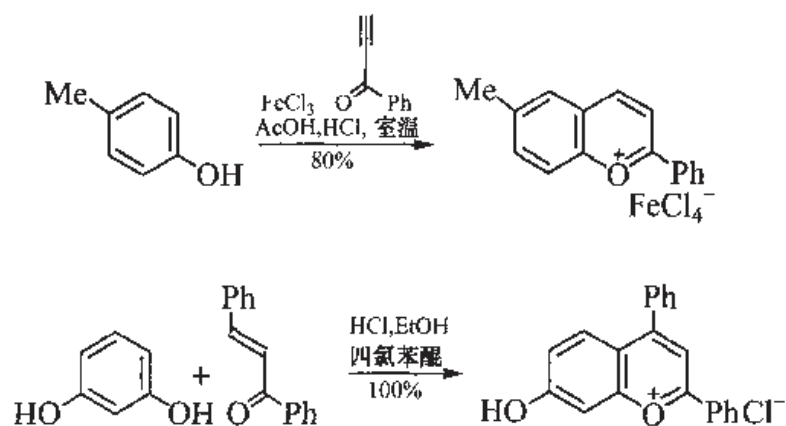
9.3.1 1-苯并吡喃酮的环合成^[1b]

9.3.1.1 从酚和 1,3-二羰基化合物来合成

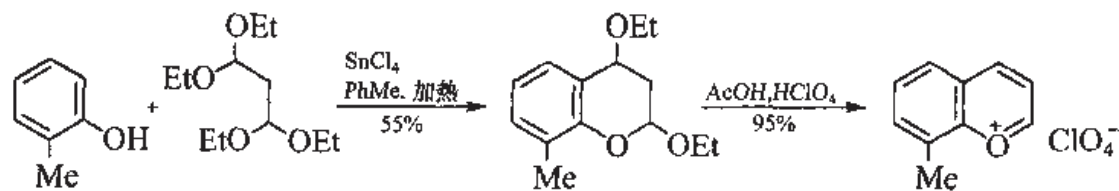
一个二酮和一个酚之间最简单最好的反应是使用间苯二酚,因为第二个羟基有利于亲电试剂的进攻成环。如果用不对称的二酮来合成,将得到混合物。因此该合成法非常适合于合成在 C-2 和 C-4 上具有相同基团的 1-苯并吡喃酮化合物^[64]。然而二酮中的二个羰基的活性差异较大时,也可高产率的得到单一产物^[65]。



1,3-酮醛的合成子炔酮也能进行有位置选择性的缩合^[66],如查尔酮。当然,在后一种情况中必须用一种氧化剂^[67]。

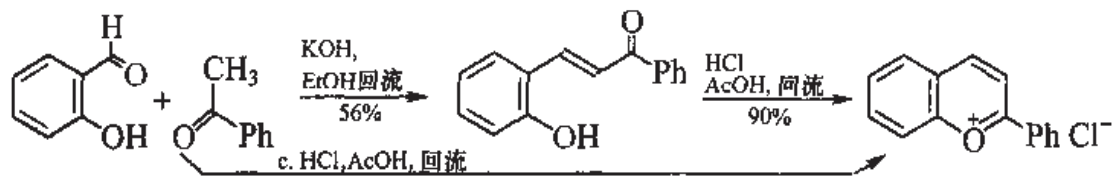


如合成无取代的杂环化合物,可以用丙二醛的双乙缩醛;在这种反应中,首先得到一个杂环乙缩醛醚,然后消除 2mol 的乙醇^[68]。



9.3.1.2 从邻羟基苯甲醛和酮来合成

水杨醛(邻羟基苯甲醛)和含有 α -亚甲基的酮在酸或碱的催化下可以进行缩合反应。当用碱催化剂时,中间体羟基查尔酮可以被分离出来;当用酸催化时,整个反应过程一步完成,总产率常常更高一些^[69]。值得指出的是,因为这种方法不依赖于苯环上的亲电环化过程,可以合成苯环上无取代的 1-苯并吡喃鎓。

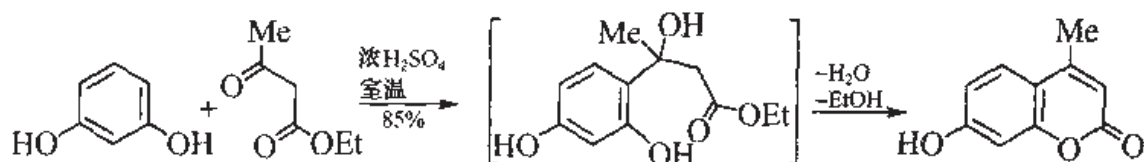


9.3.2 香豆素的环合成

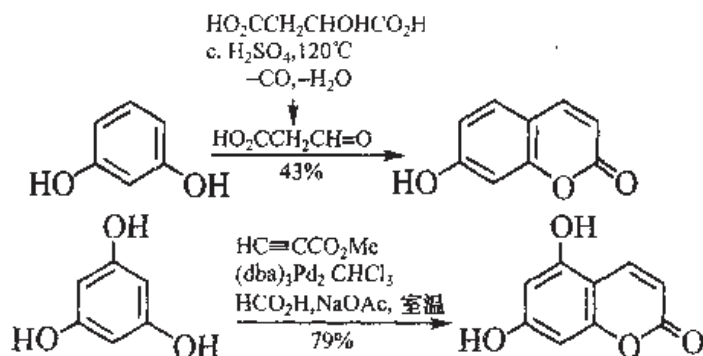
9.3.2.1 从酚和 1,3-酮酯来合成

Pechmann 合成法^[70]

酚与 β -酮酯,包括环状的酮酯^[71]反应,在酸催化下反应可以得到香豆素,通常使用浓硫酸^[72],也有用氢氟酸^[73]或阳离子交换树脂的^[74]。



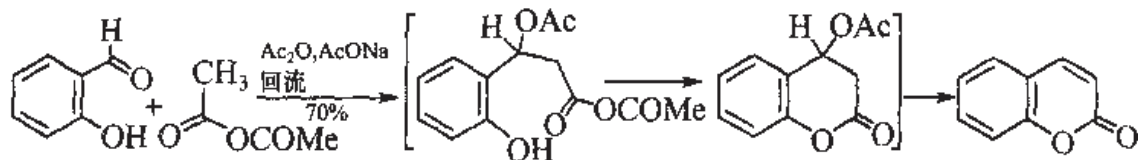
Pechmann 合成法最好使用亲核能力更强的芳香族化合物,如间苯二酚:第一步可能是通过亲电性质子化的酮羰基进攻苯环上酚羟基的邻位,从酚和二烯酮得到的乙酰乙酸芳基酯也能关环得到香豆素^[75]。酮羰基中亲电性较强的部位决定了结合的方向。杂环无取代的香豆素可以用与甲酰基乙酸缩合得到,甲酰基乙酸可由苹果酸在反应中脱羧而成。



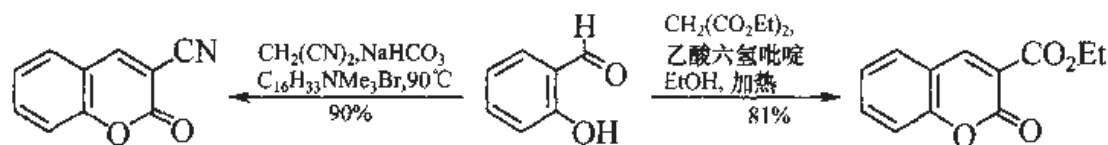
用 $\text{Pd}(0)$ 催化酚和丙炔酸酯反应,可以一步直接得到香豆素。催化过程包括甲酰氧基 Pd 氢化物与酚反应生成芳氧基 Pd 氢化物,然后加到炔基上^[76]。

9.3.2.2 从邻羟基苯甲醛和酞(酯)来合成

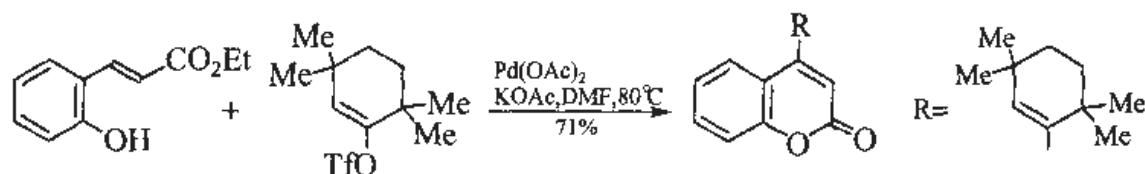
香豆素类最简单的合成法是一种特殊的 Perkin 缩合,即一个芳香醛与一个酞的缩合。中间体不可能是邻羟基反式肉桂酸,因在该反应条件下它们不会异构化。香豆素前体的中间体也不可能是 O -乙酰水杨醛,因为在醋酸钠的作用下,它不会进行自身关环^[77]。



该方法通常可以被扩展,通过使用更活泼的酯,缩合反应的条件将更温和,这样与硝基乙酸甲酯的缩合可得到 3-硝基香豆素^[78]。用 Wittig 内盐^[79]可与邻羟基芳酮进行缩合^[80]。在 Knoevenagel 缩合反应中,使用丙二酸二乙酯(或丙二酸^[81])、丙二腈或取代的乙腈,可以得到 3-酯基^[82]、3-氰基或 3-烷基、3-芳基取代的香豆素^[83]。3-酯基可以通过水解和脱羧去掉^[84]。

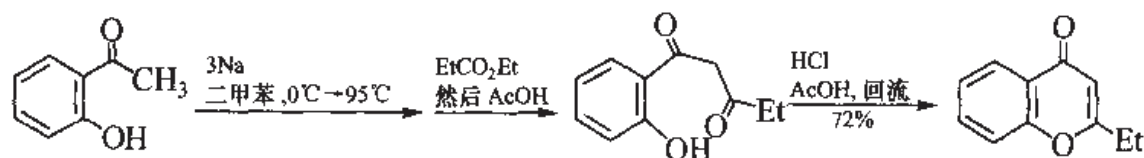


邻羟基反式肉桂酸酯可以被转化成香豆素,同时伴随着在4-位上引入了一个芳基或烯基取代基。这个过程依赖于在双键上的 Heck 反应^[85]。

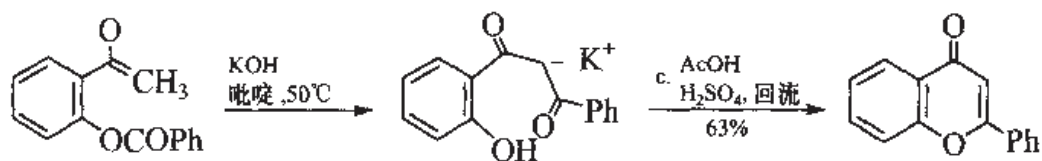


9.3.3 从邻羟基酰基苯和酯合成色酮环

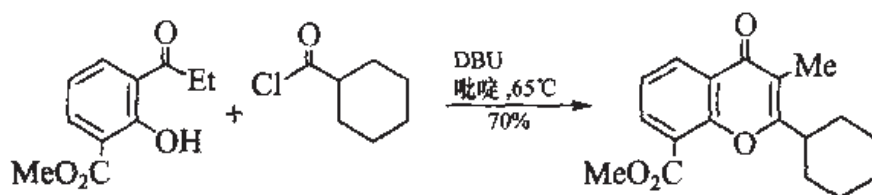
色酮的许多合成法需要 1-(邻-羟基芳基)-1,3-二酮或等价物的前体结构,正是因为中间体合成方式的不同,使合成色酮的方法不同。



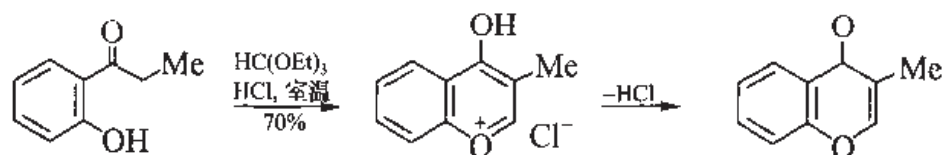
酯与酰基苯的羰基相邻的亚甲基之间的 Claisen 缩合得到 1-(邻-羟基芳基)-1,3-二酮。Claisen 缩合反应可以在酸性酚羟基存在下通过使用过量的强碱来完成^[86],三乙胺作溶剂和碱也已经被使用^[87]。可供选择的解释是,这个过程分二步进行:第一步,酚羟基酰基化;第二步,碱催化的 Claisen 分子内缩合^[88],著名的 Baker - Venkataraman 重排:黄酮本身的合成说明了这一点^[89]。



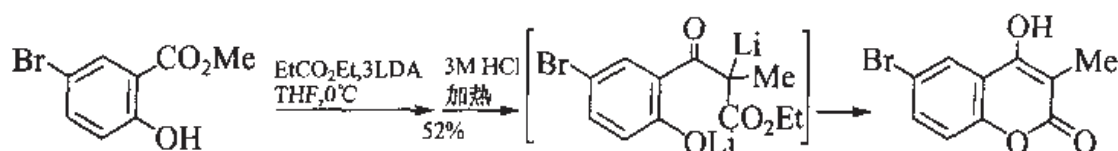
使用二氮杂双环十一碳烯(DBU)可以刚好生成最后的杂环,没有分离出中间体,如下例所示^[90]。



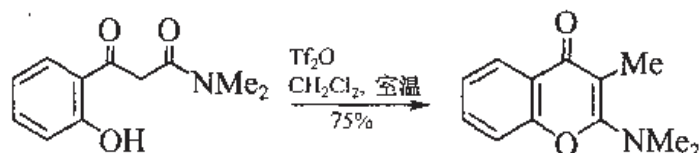
用这种方法合成 2-位上无取代的色酮需要用甲酸酯或它的等价物当作酯:满足这一要求的好方法就是用原甲酸三乙酯,如下所示^[91],或使用二甲基甲酰胺与甲磺酰氯^[92]。



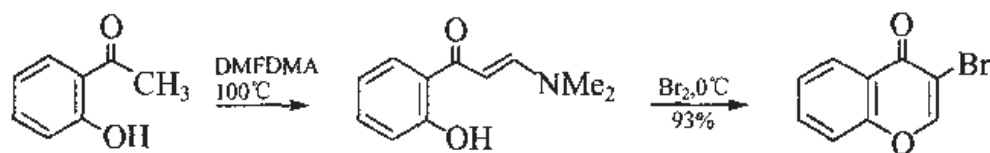
另一条合成 2-位上无取代的色酮的路线是使用草酸一酯一酰氯,它可以得到 2-乙氧基羰基色酮,对它进行水解和脱羧可以得到需要的产物^[93]。以碳酸二乙酯作为酯可得到以 4-羟基香豆素的形式存在的 2,4-二氧化杂环^[94]。水杨酸酯与一个酯使用 3mol 的碱缩合也能得到 4-羟基香豆素,说明如下^[95]。



从 1-(邻-羟基芳基)-1,3-酮酰胺关环能够得到 2-氨基苯并吡喃酮^[96]。

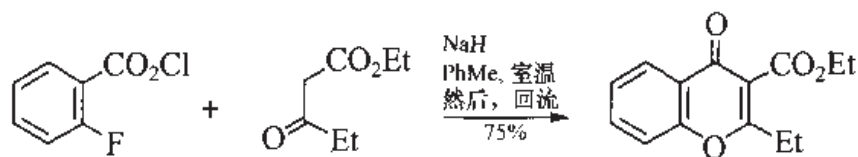


这种方法的变化有多种:例如,用 Vilsmeier 试剂与邻羟基苯乙酮缩合可以得到 3-甲酰基色酮^[97]。与二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(DMFDMA)反应,再与一个亲电试剂反应,如下例中的溴,可得到 3-取代色酮^[98]。



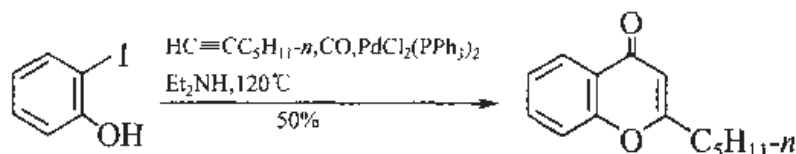
弱氧化条件下,邻羟基酰基苯与芳香醛进行碱催化的羟醛缩合可以得到 α,β -不饱和酮,如查耳酮^[99]。查耳酮可以通过分子内 Michael 过程环化成 2,3-二氢色酮;然后二氢色酮通过各种方法脱氢得到色酮,例如溴代然后脱溴化氢,或用三苯甲基阳离子、碘、二甲基双氧杂丙环或双乙酸碘代苯酯氧化^[100]。

另一个方法是用邻氟苯甲酰氯与 1,3-酮酯缩合^[101],氟原子被烯醇酯氧在分子内取代,直接得到色酮,如下所示。

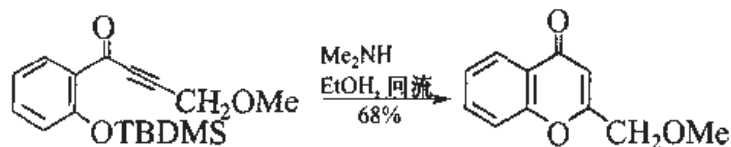
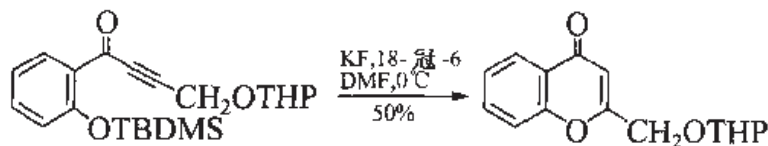


9.3.4 从邻羟基芳基炔酮合成色酮环

在一氧化碳存在下, Pd(0)催化的邻羟基芳基碘代物与端炔的缩合反应中, 邻羟基芳基炔酮是中间体, 在反应中关环得到色酮^[102]。

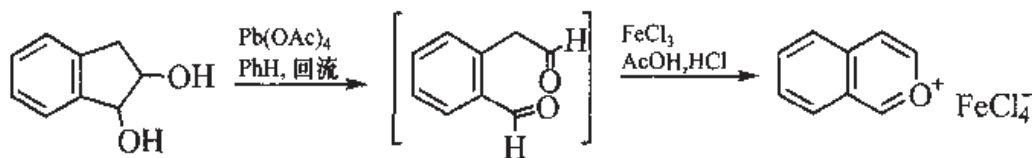


6-内向-dig 关环过程所需的炔酮可以分开合成^[103], 在温和条件下关环, 如下所示。烯胺酮也可以一种很容易的过程参与反应, 在这种情况下, 环化的前体通过乙炔与邻甲硅氧芳基酰氯偶合得到; 得到的炔酮用仲胺处理可得色酮^[104]。

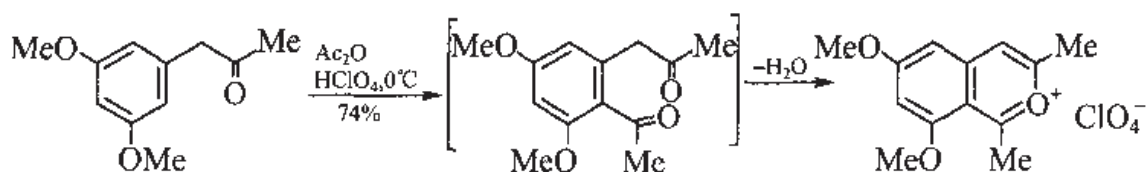


9.3.5 2-苯并吡喃鎓的环合成

第一个 2-苯并吡喃鎓阳离子的合成提供了后来的方法模式, 其目标是合成邻苯二醛或二酮同系物^[105], 以完成酸催化关环。

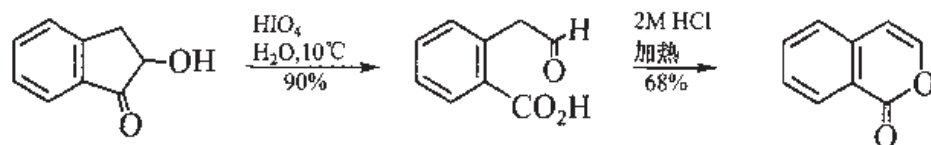


大多数后来合成的 2-苯并吡喃鎓盐都是 1,3-二取代的, 它们的前体是用活泼的苄基酮通过 Friedel-Crafts 酰基化作用合成的^[6,106]。

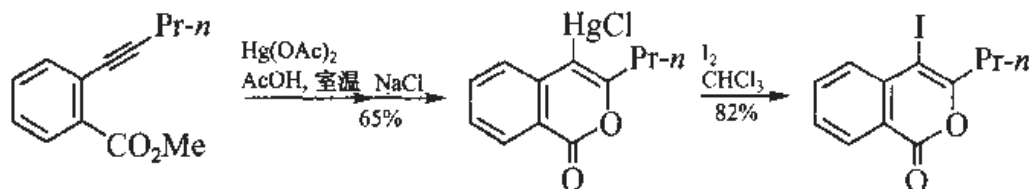


9.3.6 异香豆素的环合成

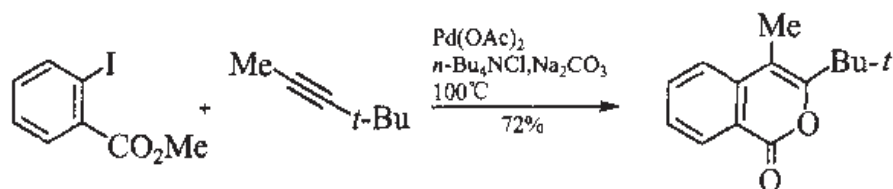
合成异香豆素的一种方法可与上述的 2-苯并吡喃酮相比,仅仅是芳醛需要改为芳酸^[107]。



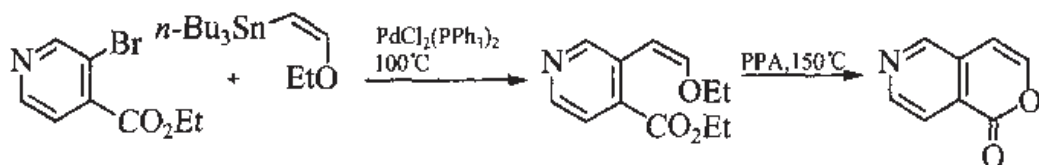
在与羧酸(酯)基相邻的杂环的两个碳单元的直接引入,可通过两种方法来实现:邻溴苯甲酸酯与 π -(2-甲氧基烯丙基)溴化镍偶合以导入丙酮基(乙酰甲基)^[108],或苯甲酸的羧基邻位钝化,再用 Pd 催化与烯偶合^[109]。带有邻位炔取代基的苯甲酸酯用乙酸汞可以关环,如下所示^[110]。



到目前为止所描述过的最通常的方法包括炔与邻碘苯甲酸或邻碘苯甲酸酯的偶合^[111]。单取代和二取代炔对于合成取代的异香豆素都很有用。



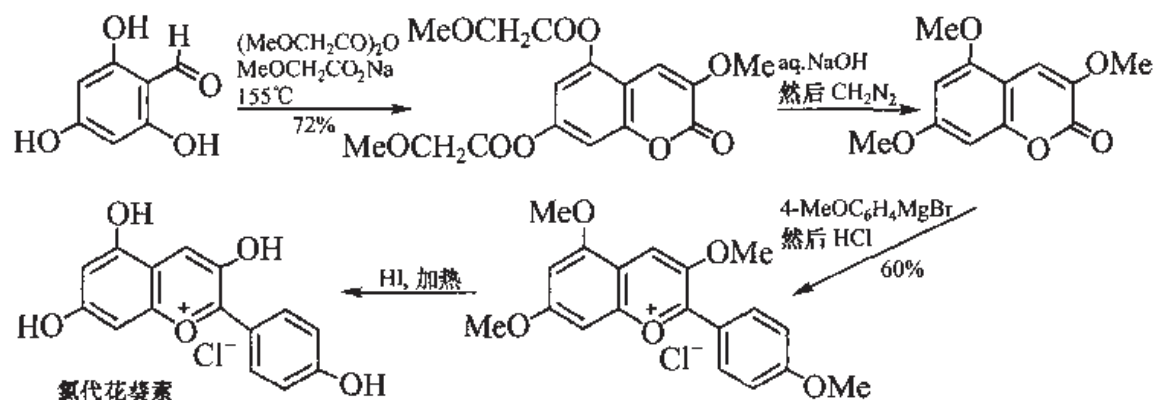
在一个相关的过程中,邻溴代酯与 1-三正丁基锡基-2-乙氧基乙烯偶合,然后用酸关环。下面的例子表示了这个过程是如何应用于吡啶酯的^[112]。



9.3.7 苯并吡喃酮和苯并吡喃酮合成的典型例子

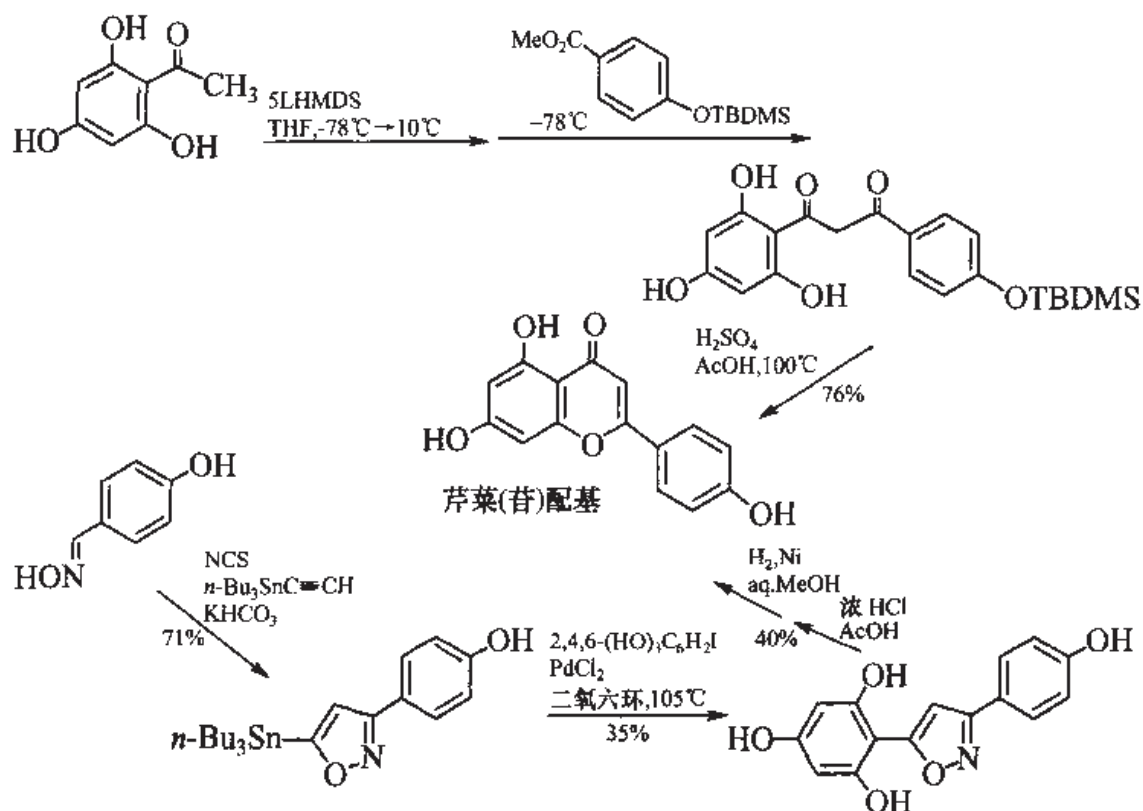
9.3.7.1 氯代花葵素

合成氯代花葵素的第一步是用甲基醚来保护酚羟基, 然后进行 Grignard 的加成步骤^[113]。



9.3.7.2 芹菜(昔)配基(5,7,4'-三羟基黄酮)

下面的图解表示了得到芹菜(昔)配基的两个相差较大的方法。目前使用过量的强碱, 得到“聚阴离子”可以在合成反应中避免对酚的保护^[114]。



对于一个合成子的组成,如合成色酮所需的邻羟基芳基-1,3-二酮,一个一流灵活的策略取决于作为1,3-二酮组份代用品的异噁唑的使用(见22.8)。异噁唑可以通过芳腈氧化物对三正丁基锡基乙炔的环加成制得(见22.13.1.2),产物与芳卤偶合,然后N—O键氢化裂解(见22.8)^[115]。

习 题

基本习题

- 苯并吡喃酮离子与亲核试剂例如水的反应,在什么位置?
- 写出一种花色素苷的典型结构?一种黄酮类色素的典型结构是什么?
- 质子化的香豆素及色酮在什么原子上?
- 香豆素及色酮的亲电取代在什么位置?
- 描述(i)香豆素及(ii)色酮的环加成反应。
- 如何从酚构成1-苯并吡喃酮?
- 如何从邻羟基芳醛来制备香豆素?
- 如何从邻羟基芳酮来制备色酮?

进阶习题

- 当水杨醛与2,3-二甲基-1-苯并吡喃酮氯化物在酸中一起加热时,生成一缩合产物: $C_{18}H_{15}O_2^+ Cl^-$ 。将此盐用一弱碱(如吡啶)处理之,得一中性化合物: $C_{18}H_{14}O_2$ 。写出此二个产物的结构。
- 当用2-甲基色酮-3-羧酸乙酯与NaOH处理,再酸化(用HCl)后,得产物 $C_{11}H_8O_4$,它不含羧基,但能溶于稀碱。推断此产物的结构以及如何形成的?
- 推断下列过程中的中间体及最终产物的结构:水杨醛/ $MeOCH_2CO_2Na/AC_2O$ /加热 $\rightarrow C_{10}H_8O_3$,再与1mol当量的 $PhMgBr \rightarrow C_{16}H_{14}O_3$,最后加HCl $\rightarrow C_{16}H_{13}O_2^+ Cl^-$ 。
- 指出间苯二酚在与下列反应时的主产物的结构:
 - 在AcOH/HCl中与 $PhCOCH_2COMe$ 反应;
 - 2-氧代环戊羧酸甲酯/ H_2SO_4 。

参 考 文 献

- (a) 'The chemistry of plant pigments', Chichester, C. O., Ed., Academic Press, NY, 1972;
(b) 'The chemistry of anthocyanins, anthocyanidins, and related flavylum salts', Iacobucci, G. A. and Sweeny, J. E., *Tetrahedron*, 1983, 39, 3005.
- 'Naturlich vorkommende chromone', Schmid, H., *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 1954, 11, 124.
- 'The flavonoids', Harborne, J. B., Mabry, T. J., and Mabry, H., Eds., Chapman and Hall, London, 1975; 'Flavonoids: chemistry and biochemistry', Morita, N. and Arisawa, M., *Heterocycles*, 1976, 4, 373; 'The flavonoids: advances in research since 1980', Harborne, J. B. and Mabry, T. J., Eds., Chapman and Hall, London & NY, 1988.

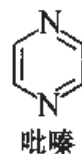
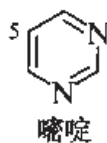
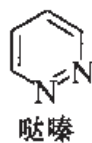
4. 'Synthesis of coumarins with 3,4-fused ring systems and their physiological activity', Darbarwar, M. and Sundaramurthy, V., *Synthesis*, **1982**, 337; 'Naturally occurring coumarins', Dean, F. M., *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **1952**, 9, 225; 'Naturally occurring plant coumarins', Murray, R. D. H., *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **1978**, 35, 199; 'The natural coumarins: occurrence, chemistry, and biochemistry', Murray, R. D. H., Méndez, J., and Brown, S. A., Chichester, Wiley, **1982**.
5. A large proportion of work on benzo[c]pyryliums is by Russian and Hungarian workers and is described in relatively inaccessible journals, however it is well reviewed as: 'Benzo[c]pyrylium salts: syntheses, reactions and physical properties', Kuznetsov, E. V., Shcherbakova, I. V., and Balaban, A. T., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 50, 157.
6. 'Isocoumarins. Developments since 1950', Barry, R. D., *Chem. Rev.*, **1964**, 64, 229.
7. 'Heterocycles as structural units in new optical brighteners', Dorlans, A., Schellhammer, C.-W., and Schroeder, J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 665.
8. Le Fèvre, R. J. W., *J. Chem. Soc.*, **1929**, 2771.
9. Holker, J. S. E. and Underwood, J. G., *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 1865.
10. Jurd, L., *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2913; *ibid.*, **1968**, 24, 4449.
11. Meyer-Dayam, M., Bodo, B., Deschamps-Valley, C., and Molho, D., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3359.
12. Degani, I. and Fochi, R., *Ann. Chim. (Rome)*, **1968**, 58, 251.
13. Hill, D. W. and Melhuish, R. R., *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1161.
14. Jurd, L., *Tetrahedron*, **1969**, 25, 2367.
15. Sutton, R., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1069.
16. Dimroth, K. and Odenwälder, H., *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 2984.
17. Lowenbein, A., *Chem. Ber.*, **1924**, 57, 1517.
18. Pomilio, A. B., Müller, O., Schilling, G., and Weinges, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 597.
19. Kröhnke, F. and Dickoré, K., *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 46.
20. Jurd, L., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 3707.
21. Shcherbakova, I. V., Kuznetsov, E. V., Yudilevich, I. A., Kompan, O. E., Balaban, A. T., Abolin, A. H., Polyakov, A. V., and Struchkov, Yu. T., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6217; Le Roux, J.-P., Desbene, P.-L., and Cherton, J.-C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 847.
22. Lee, Y.-G., Ishimaru, K., Iwasaki, H., Okhata, K., and Akiba, K., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2058.
23. Marathe, K. G., Philbin, E. M., and Wheeler, T. S., *Chem. Ind. (London)*, **1962**, 1793.
24. Clark-Lewis, J. W. and Baig, M. I., *Aust. J. Chem.*, **1971**, 24, 2581.
25. Müller, A., Lempert-Stréter, M., and Karczag-Wilhelms, A., *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 1533.
26. Heilbron, I. M. and Zaki, A., *J. Chem. Soc.*, **1926**, 1902.
27. 'A curious brew', Allen, M., *Chem. Brit.*, **1996** (May), 35.
28. 'Structure, stability and color variation of natural anthocyanins', Goto, T., *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **1987**, 52, 113; Goto, T. and Kondo, T., 'Structure and molecular stacking of anthocyanins - flower colour variation', *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 17; 'The chemistry of rose pigments', Eugster, C. H. and Märki-Fischer, E., *ibid.*, 654; 'Nature's palette', Haslam, E., *Chem. Brit.*, **1993** (Oct.), 875.
29. Wittig, G., Baugert, F., and Richter, H. E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1925**, 446, 155.
30. Meerwein, H., Hinz, G., Hofmann, P., Kroenigard, E., and Pfeil, E., *J. Prakt. Chem.*, **1937**, 147, 257.
31. Clayton, A., *J. Chem. Soc.*, **1910**, 2106; Joshi, P. P., Ingle, T. R., and Bhide, B. V., *J. Ind. Chem. Soc.*, **1959**, 36, 59.
32. Wiley, P. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4326.
33. Zhang, F. J. and Li, Y. L., *Synthesis*, **1993**, 565.
34. Dean, F. M. and Murray, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1706.
35. Pearson, D. E., Stamper, W. E., and Suthers, B. R., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3147.

36. Fuson, R. C., Kneisley, J. W. and Kaiser, E. W., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 209; Perkin, W. H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1871**, 157, 115.
37. Thapliyal, P. C., Singh, P. K., and Khauna, R. N., *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 2821.
38. Ellis, G. P. and Thomas, I. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2781.
39. Arndt, F., *Chem. Ber.*, **1925**, 58, 1612.
40. For the use of singlet oxygen see Matsuura, T., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2869.
41. Adam, W., Golsch, D., Hadjiarapoglou, L., and Patonay, T., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 7292; Adam, W., Hadjiarapoglou, L., and Levai, A., *Synthesis*, **1992**, 436.
42. Muller, E., *Chem. Ber.*, **1909**, 42, 423.
43. Sugita, Y. and Yokoe, I., *Heterocycles*, **1996**, 43, 2503.
44. Shriner, R. C. and Sharp, A. G., *J. Org. Chem.*, **1939**, 4, 575; Hepworth, J. D. and Livingstone, R., *J. Chem. Soc., C*, **1966**, 2013.
45. Reynolds, G. A., VanAllan, J. A., and Petropoulos, C. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 1061.
46. Goswami, M. and Chakravarty, A., *J. Ind. Chem. Soc.*, **1932**, 9, 599; Michaelidis, Ch. and Wizinger, R., *Helv. Chim. Acta*, **1951**, 34, 1761.
47. Costa, A. M. B. S. R. C. S., Dean, F. M., Jones, M. A., and Varma, R. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 799.
48. Hoshino, Y., Miyaura, N., and Suzuki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 3008; Yanagi, T., Oh-e, T., Miyaura, N., and Suzuki, A., *ibid.*, **1989**, 62, 3892.
49. Kirkiacharian, B. S. and Raulais, D., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1139.
50. Smith, L. I. and Denyes, R. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 304; John, W., Günther, P., and Schmeil, M., *Chem. Ber.*, **1938**, 71, 2637.
51. Elhabiri, M., Figueiredo, P., Fougerousse, A., and Brouillard, R., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4611.
52. Adams, R., McPhee, W. D., Carlin, R. B., and Wicks, Z. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 356; Adams, R. and W. D., Carlin, R. B., *ibid.*, 360.
53. Ghosh, C. K., Tewari, N., and Bhattacharya, A., *Synthesis*, **1984**, 614; Coutts, S. J. and Wallace, T. W., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11755.
54. Wallace, T. W., Wardell, I., Li, K.-D., Leeming, P., Redhouse, A. D., and Challand, S. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2293.
55. Ohkata, K., Kubo, T., Miyamoto, K., Ono, M., Yamamoto, J., and Akiba, K., *Heterocycles*, **1994**, 38, 1483.
56. Bush, E. J., Jones, D. W., and Ryder, T. C. L. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1929.
57. Plüg, C., Friedrichsen, W., Debaerdemacker, T., *J. prakt. Chem.*, **1997**, 339, 205.
58. Schenk, G. O., von Willucki, I., and Krauch, C. H., *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 1409; Anet, R., *Canad. J. Chem.*, **1962**, 40, 1249; Hammond, G. S., Stout, C. A., and Lamola, A. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3103.
59. Krauch, C. H., Farid, S., and Schenk, G. O., *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 625.
60. Hanifen, J. W. and Cohen, E., *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1419; Kobayashi, K., Suzuki, M., and Suginome, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2837.
61. Heilbron, I. M., Barnes, H., and Morton, R. A., *J. Chem. Soc.*, **1923**, 2559.
62. Archer, R. A., Blanchard, W. B., Day, W. A., Johnson, D. W., Lavagnino, E. R., Ryan, C. W., and Baldwin, J. E., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2277.
63. Mahal, H. S. and Venkataraman, K., *J. Chem. Soc.*, **1933**, 616.
64. Bülow, C. and Wagner, H., *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 1189.
65. Bülow, C. and Wagner, H., *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 1782; Sweeny, J. G. and Iacobucci, G. A., *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1481.
66. Johnson, A. W. and Melhuish, R. R., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 346.
67. Robinson, R. and Walker, J., *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1435.
68. Bigi, F., Casiraghi, G., Casnati, G., and Sartori, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 1325.
69. Pratt, D. D. and Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, **1923**, 745.
70. 'The Pechmann reaction', Sethna, S. and Phadke, R., *Org. React.*, **1953**, 7, 1.

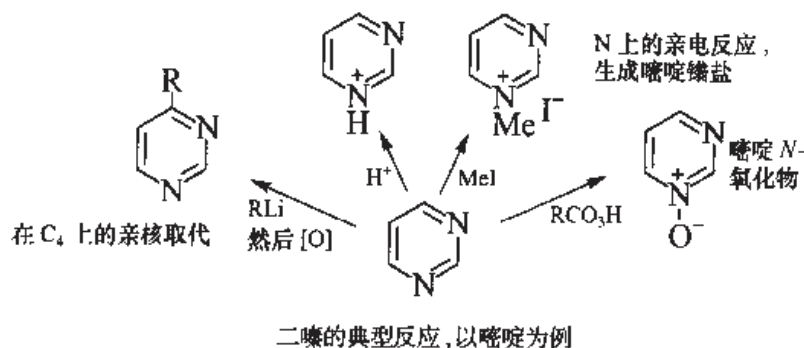
71. Sen, H. K. and Basu, U., *J. Ind. Chem. Soc.*, **1928**, 5, 467.
72. Russell, A. and Frye, J. R., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 281.
73. Dann, O. and Mylius, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1954**, 587, 1.
74. John, E. V. O. and Israelstam, S. S., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 240.
75. Lacey, R. N., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 854.
76. Trost, B. M. and Toste, F. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6305.
77. Crawford, M. and Shaw, J. A. M., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3435.
78. Dauzonne, D. and Royer, R., *Synthesis*, **1983**, 836.
79. Harayama, T., Nakatsuka, K., Nishioka, H., Murakami, K., Hayashida, N., and Ishii, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 2170.
80. Mali, R. S. and Yadav, V. J., *Synthesis*, **1977**, 464.
81. Steck, W., *Canad. J. Chem.*, **1971**, 49, 2297.
82. Horning, E. C., Horning, M. G., and Dimmig, D. A., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 165.
83. Brufola, G., Friguelli, F., Piermatti, O., and Pizzo, F., *Heterocycles*, **1996**, 43, 1257.
84. Rouessac, F. and Leclerc, A., *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1147.
85. Arcadi, A., Cacchi, S., Fabrizi, G., Marinelli, F., and Pace, P., *Synlett*, **1996**, 568.
86. Wiley, P. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4329; Schmutz, J., Hirt, R., and Lauener, H., *Helv. Chim. Acta*, **1952**, 35, 1168; Mazingo, R., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 387; Hirao, I., Yamaguchi, M., and Hamada, M., *Synthesis*, **1984**, 1076; Banerji, H. and Goomer, N. C., *ibid.*, **1980**, 874.
87. Looker, J. H., McMechan, J. H., and Mader, J. W., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2344.
88. Baker, W., *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1381; Schmid, H. and Banholzer, K., *Helv. Chim. Acta*, **1954**, 37, 1706.
89. Wheeler, T. S., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 478.
90. Riva, C., De Toma, C., Donadel, L., Boi, C., Peunini, R., Motta, G., and Leonardi, A., *Synthesis*, **1997**, 195.
91. Becket, G. J. P., Ellis, G. P., and Trindade, M. I. U., *J. Chem. Res.*, **1978** (S) 47; (M) 0865.
92. Bass, R. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 78.
93. Baker, W., Chadderton, J., Harborne, J. B., and Ollis, W. D., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1852.
94. Boyd, J. and Robertson, A., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 174.
95. Davis, S. E., Church, A. C., Tummons, R. C., and Beam, C. F., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 1159.
96. Morris, J., Wishka, D. G., and Fang, Y., *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 849.
97. Harnisch, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, 765, 8; Nohara, A., Umetani, T., and Sanno, Y., *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3553.
98. Gammill, R. B., *Synthesis*, **1979**, 901; *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1697.
99. Geissman, T. A. and Clinton, R. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 697.
100. Lorette, N. B., Gage, T. B., and Wender, S. H., *J. Org. Chem.*, **1951**, 16, 930; Schönberg, A. and Schutz, G., *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 1466; Patonay, T., Cavaleiro, J. A. S., Lévai, A., and Silva, A. M. S., *Heterocycl. Commun.*, **1997**, 3, 223; Bernini, R., Mincione, E., Sanetti, A., Bovicelli, P., and Lupatteli, P., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4651; Prakash, O. and Tanwer, M. P., *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 143, (M), 1429; Litkei, G., Gulácsis, K., Antus, A., and Blaskó, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1711.
101. Coppola, G. M. and Dodsworth, R. W., *Synthesis*, **1981**, 523; Cremens, P. J., Hayes, R., and Wallace, T. W., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3211.
102. Torii, S., Okumoto, H., Xu, L. H., Sadakane, M., Shostakovskiy, M. V., Ponomaryov, A. B., and Kalinin, V. N., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6773.
103. Nakatani, K., Okamoto, A., and Saito, I., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9427.
104. Bhat, A. S., Whetstone, J. L., and Brueggemeier, R. W., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2469.
105. Blount, B. K. and Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, **1933**, 555.
106. Bringmann, G. and Jansen, J. R., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 2116.

107. Schöpf, C. and Kühne, R., *Chem. Ber.*, **1950**, *83*, 390.
108. Korte, D. E., Hegedus, L. S., and Wirth, R. K., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1329.
109. Larock, R. C., Varaprath, S., Lau, H. H., and Fellows, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5274.
110. Larock, R. C. and Harrison, L. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4218.
111. Liao, H.-Y. and Cheng, C.-H., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3711; Larock, R. C., Yum, E. K., Doty, M. J., and Sham, K. K. C., *ibid.*, 3270.
112. Sakamoto, T., Kondo, Y., Yasuhara, A., and Yamanaka, H., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1877.
113. Willstätter, R., Zechmeister, L., and Kindler, W., *Chem. Ber.*, **1924**, *47*, 1938.
114. Nagarathnam, D. and Cushman, M., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4884.
115. Gothelf, K., Thomsen, I., and Torsell, K. B. G., *Acta Chem. Scand.*, **1992**, *46*, 494; Gothelf, K. V. and Torsell, K. B. G., *ibid.*, **1994**, *48*, 165; Ellemose, S., Kure, N., and Torsell, K. B. G., *ibid.*, **1995**, *49*, 524.

第 10 章 二嗪(哒嗪、嘧啶和吡嗪)的典型反应



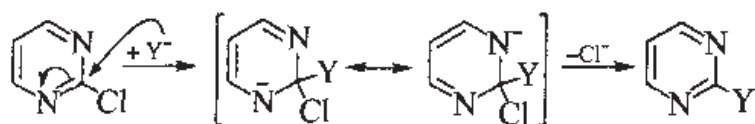
二嗪——哒嗪、嘧啶和吡嗪——含有两个亚胺氮原子。在第五章中学习了关于吡啶的内容,在这里两个杂原子在环碳上吸电子能力要比在吡啶中大,因此没有取代基的二嗪在亲电取代中比吡啶更显惰性。当然,依此类推,碳原子上的电子云密度也下降了,因此二嗪比吡啶更易被亲核试剂所进攻。氮原子使得孤对电子电子云密度(可用性)也下降了。可以预计,每一种二嗪的碱性都要比吡啶弱,反映出在 N -阳离子状态第二个氮原子的不稳定性。然而,二嗪仍能成盐,也能与卤代烷、过酸反应,分别可得到 N -烷基季盐及 N -氧化物。一般而言,亲电加成仅仅发生在一个氮原子上,因为生成物中存在的正电荷使得第二个氮原子对第二次亲电加成表现出极其不活泼性。



二嗪一个典型的化学性质与它们的强缺电子性质有关,即它们很容易与亲核试剂加成。若环上没有取代的卤原子了,就需要一个氧化过程来完成整个取代。然而,在氮原子的 α 或 γ 位上有卤原子取代的二嗪非常容易进行亲核置换,中间体也非常稳定。

每一种二嗪在进行亲核加成或亲核取代时,都是发生在氮原子的 α 和/或 γ 位。惟一例外的是 5-取代的嘧啶,这是因为还有另一个吸电子的氮原子存在的结果。所有一卤代二嗪均比 2 位或 4 位卤代吡啶活泼。2 位和 4 位卤代嘧啶尤其活泼,因为两个氮原子都使阴离子中间体(2-氯嘧啶的反应如下)变得稳定。

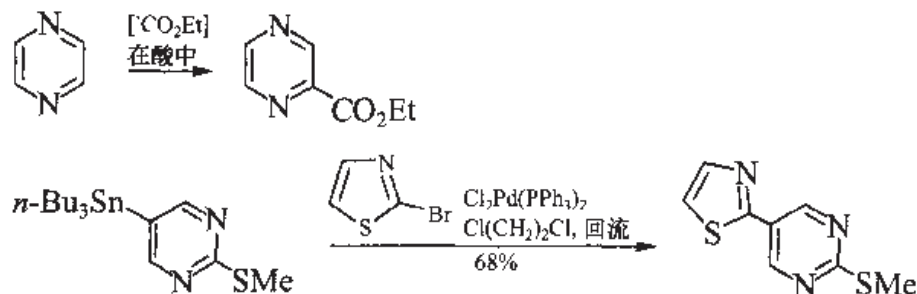
尽管亲核加成的倾向性非常强,二嗪的 $C-Li$ 键既可通过金属卤化物的交换,



也可通过消去氯或烷氧基的邻位质子而获得。但是,为了避免亲核加成的发生,必须在非常低的温度下进行反应。

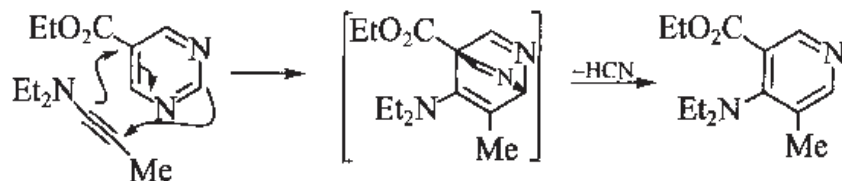


与对亲核加成的敏感性一致,二噻也很容易进行 Minisci 游离基取代反应。在 Pd(0)催化的偶合过程中,二噻可以发生非常有用的反应,其中的一个例子如下(详细讨论见 2.7)。

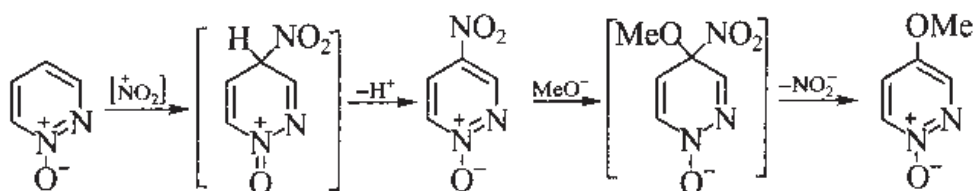


吡啶的其他更进一步的化学性质均与亚胺的吸电子作用有关,包括对氧化降解的一般稳定性。但是,另一方面,它却易发生环的还原反应。

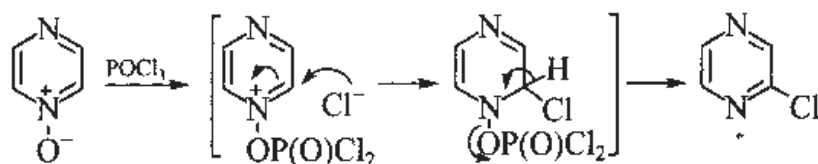
尽管对芳香性的定量测定一直存在争议,但是关于二噻的共振稳定比吡啶小却得到共识,即二噻的类化合物的芳香性较差。因此,二噻的三类化合物的 Diels-Alder 加成是让人非常熟悉的,它们的杂环作用就像一个二烯。最初的加成物消去一个小分子——在嘧啶中失去的小分子是氰氢酸,最终得到一个稳定的产物。



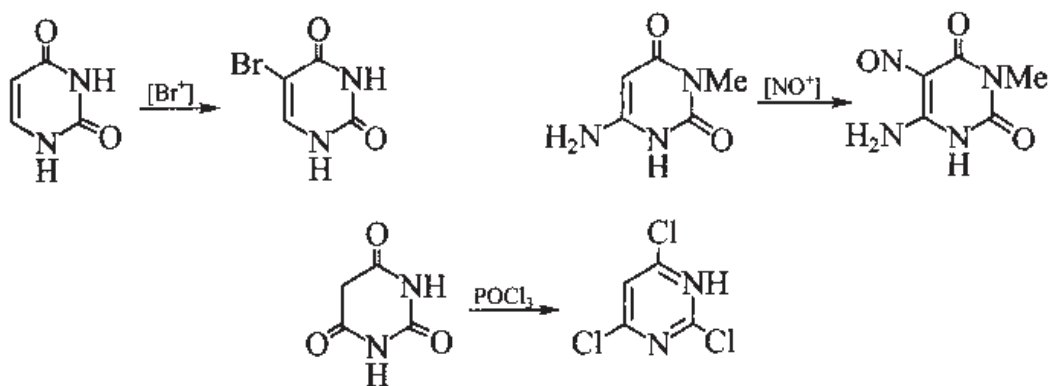
与吡啶系列一样, *N*-氧化物表现出了显著的双重反应性,它们既能进行亲电取代又能发生亲核取代。下面首先展示了哒噻的 *N*-氧化物的亲电硝化反应,然后得到的产物进行亲核取代,同时亚硝酸根作为离去基团。



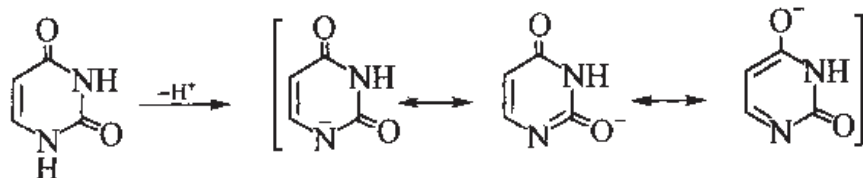
在六元杂环中, *N*-氧化物化学为合成操作提供了值得重视的机会。其中一个非常有用的反应就是与卤化磷或卤化硫反应, 将卤原子引入到氮原子的 α 位, 这个转化是通过氧原子进攻磷(硫)开始的。这个反应的推动力可以解释为, 无取代的杂环是分两步转化为卤代物, 卤代物在后续反应中有发生亲核取代反应的趋势。



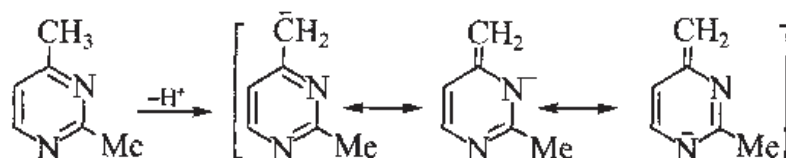
由于发现尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶是 DNA 和 RNA 的基础, 二噻啉衍生物研究得最多的是氧或氨基取代的嘧啶。在两个氧原子取代的二噻啉中具有双键的烯酰胺性质, 可以发生亲电取代, 例如, 尿嘧啶可以被溴代。一氨基取代物就可以进行环上的亲电取代, 两个氨基或一个氨基和一个氧原子的取代物, 就能与更弱的亲电试剂反应。



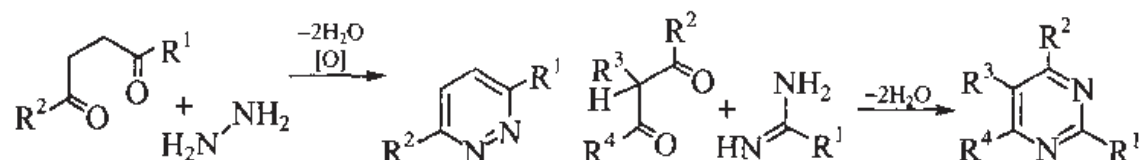
与吡啶酮类似, 二噻啉酮可与卤化磷反应, 全部转变为卤化物。将二噻啉中氮上的氢质子去掉而得到阴离子是很容易的, 它有一个类似酚盐的共振形式, 但是它们与亲电的烷基化试剂反应通常发生在氮上, 而不是在氧上。



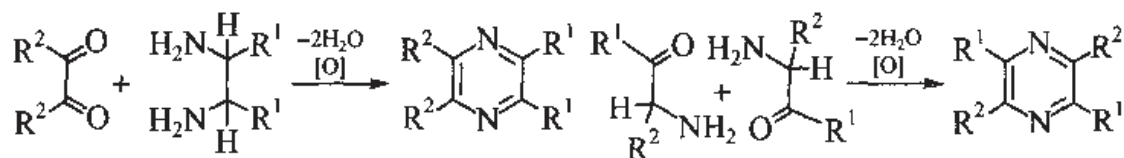
除5-位取代的嘧啶外,二嗪的烷基能够进行缩合反应,反应中经过脱去质子而产生碳负离子。像吡啶一样,这些负离子的生成可能是电荷在一个(或多个)环上氮原子的离域作用促成的。



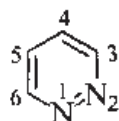
从下面的说明中可以看出,每一种二嗪都可以用适当的含有两个氮原子的化合物和一个二羰基化合物来构建。就哒嗪而言,含氮原子的化合物应该是联氨,用其与1,4-二羰基化合物反应可以容易地得到二氢哒嗪,二氢哒嗪又很容易脱氢得到哒嗪。嘧啶需要用1,3-二羰基化合物和脒(如下所示)或尿素(当要形成2-嘧啶酮时)或胍(当要形成2-氨基嘧啶时)反应,不需要氧化步骤。



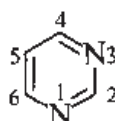
用这种方法得到吡嗪需要使用一个1,2-二胺和1,2-二羰基化合物,然后进行氧化反应,但是如果任何一个组分不是对称的,将得到混合物。2-氨基羰基化合物的二聚也可以得到对称取代的二氢吡嗪——这种二聚的最著名的例子包括天然的氨基酸和它们的酯,它们二聚可以得到二氢吡嗪-2,5-二酮——“二酮胍嗪(环缩二氨酸)”。



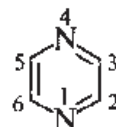
第 11 章 二嗪(哒嗪、嘧啶和吡嗪)的反应和合成



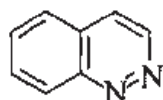
哒嗪



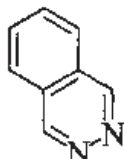
嘧啶



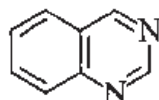
吡嗪



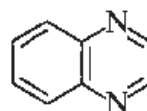
唑啉



酞嗪



喹啉

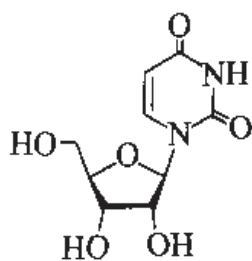


喹啉

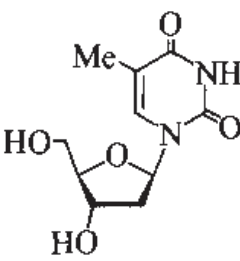
三种二嗪——哒嗪^[1]、嘧啶^[2]和吡嗪^[3]是稳定、无色、易溶于水的化合物。这三种杂环与吡啶不同,价格较贵且不易得到商品,因此很少用它们作为其他衍生物的合成原料,苯环与二嗪的稠合仅有四种方式:唑啉、酞嗪、喹啉和喹啉,它们都是双环体系。

三种二嗪化合物的一个非常显著的物理特性是沸点非常高,哒嗪(207℃),比嘧啶(123℃)、吡嗪(118℃)高 80~90℃;还有其他的吡嗪,包括 1,3,5-三吡嗪,它们的沸点都在 114~124℃ 之间。哒嗪高沸点的原因在于 N—N 结构单元产生的极性,这也导致了它在液态时很强的缔合。

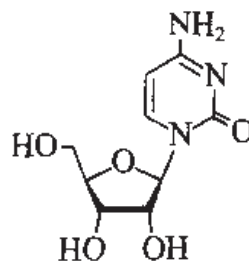
二嗪中最重要的天然产物嘧啶碱是尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶,它们组成了核酸^[4]。进一步可以看到,有几种嘧啶核苷的类似物已被开发用做抗病毒药剂。例如,碘代尿嘧啶核苷可以用来治疗眼睛的疱疹感染,AZT 被广泛用于抗艾滋病药物;3-TC (Lamivudine) 被用来治疗乙肝和艾滋病。d4T (Stavudine)是第四个被批准用来治疗艾滋病感染的药物。在 V_{B1} 中也有嘧啶环(见 21.11)。核酸嘧啶在本章中的画法是 与核酸嘌呤的嘧啶环的结构相似(见 24 章),传统上应将核酸嘌呤的嘧啶环画在左边。



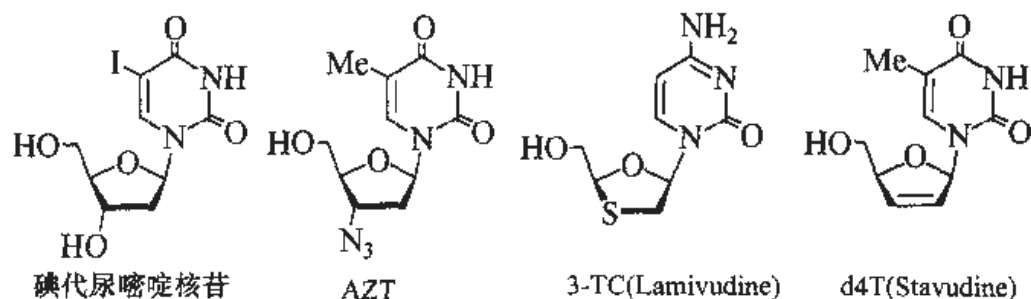
尿嘧啶核苷



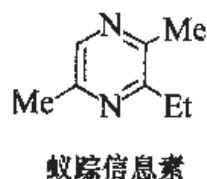
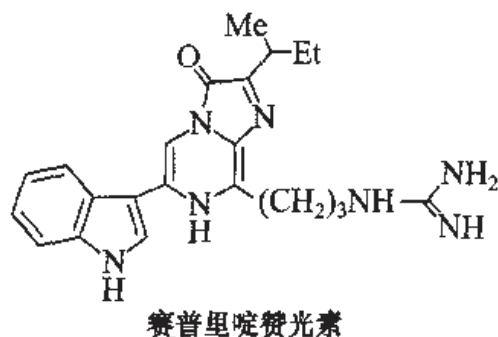
胸腺嘧啶核苷



胞嘧啶核苷

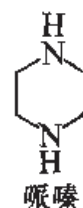
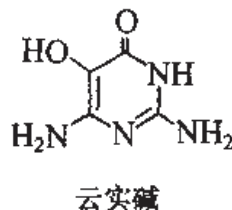
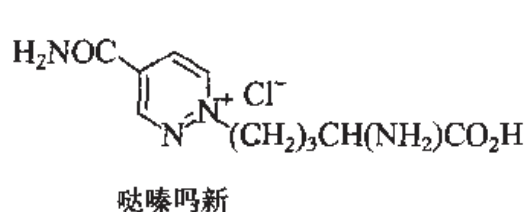


人们发现在霉菌的代谢物曲霉酸中含有吡嗪环系,并在包括萤火虫在内的几种甲虫荧光素中发现有吡嗪环的二氢形式存在。吡嗪环是造成 Ostracod(介形亚纲动物)化学发光的原因^[5]。最简单的甲氧基吡嗪是使许多水果和蔬菜具有香味的最重要的成分,如豌豆、辣椒、葡萄酒^[6]。尽管它含量非常少,但香味却极浓,检测得知浓度低至 0.00001ppm。相关的化合物可能是由烹饪过程中氨基酸的热分解形成的,在烤肉的香味中它也是非常重要的。几种多烷基吡嗪是昆虫的分泌物,例如,2-乙基-3,6-二甲基吡嗪是南美食叶蚁分泌物残迹的主要成分。

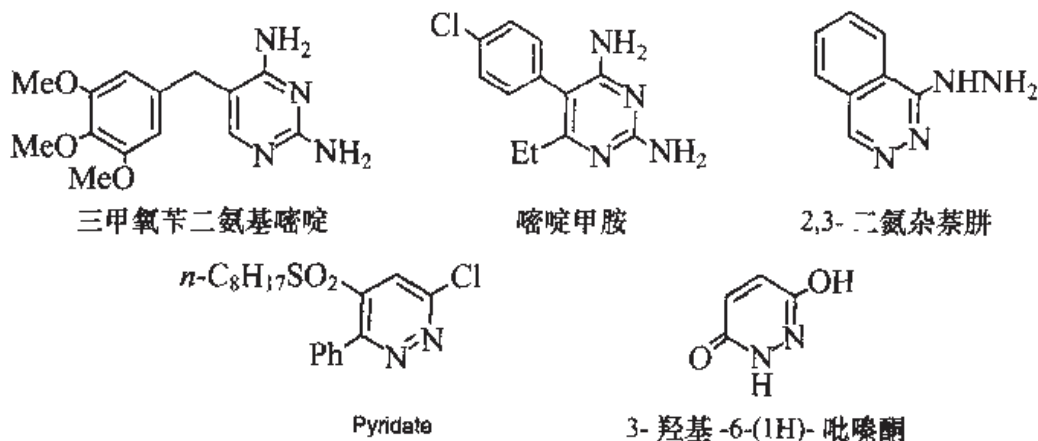


天然的吡嗪类化合物较少,只有一些来自含有还原体系和吡嗪霉素季盐的链霉菌属的真菌代谢物。在许多豆类和相关的植物中以配糖物形式存在的香豌豆嘧啶是一种有毒物,引起豆类中毒,在遗传上(因缺乏免疫力而)易得病的人(起源于地中海)会因此发生一系列溶血反应。

哌嗪(六氢化吡嗪)可用来治疗肠线虫类(蠕虫)感染。



三种二噁杂环体系的衍生物已在合成药物方面得到了广泛研究(如上面看到的)。最经常使用的是抗菌物质三甲氧苄二氨基嘧啶、抗疟药嘧啶甲胺和降压药2,3-二氮杂萘肼(含一个2,3-二氮杂萘核),哌嗪(六氢吡嗪)被用来治疗肠线虫(热)感染。



一系列的吡嗪类物质是重要的选择性植物生长调节剂和除草剂,例如3-羟基-6-(1H)-吡嗪酮就是一个草坪除莠剂。

11.1 与亲电试剂的反应

11.1.1 在氮上加成^[7]

11.1.1.1 质子化作用

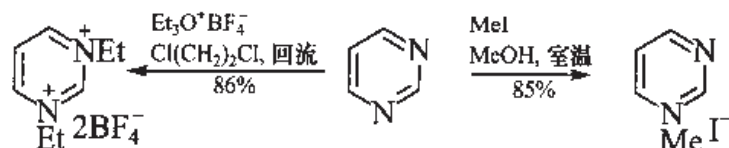
二噁: 哒嗪(pK_a 2.3)、嘧啶(1.3)和吡嗪(0.65),实际上是一类一元碱性物质,比吡啶的碱性(5.2)弱得多。在碱性条件下还原,由于第二个氮原子的吸电子诱导,很可能得到一个不稳定的单质子化的阳离子。然而,次级效应决定了这三个物质的碱性顺序:在哒嗪中两个相邻氮原子的孤对电子的排斥作用意味着如果仅有诱导效应的话,质子化作用较容易。在吡嗪中,质子化的和中性氮原子之间的相互作用,可能得到不稳定的阳离子。

N, N' -双质子化是非常困难的,只有在非常强的酸性介质中才能观察到。三者之中,哒嗪($pK_{a(2)} - 7.1$)是最难形成双阳离子的,可能是由于联结两个紧紧相邻带正电荷的原子需要非常高的能量,并且嘧啶($pK_{a(2)} - 6.3$)和吡嗪($pK_{a(2)} - 6.6$)也仅仅是勉强能够形成双质子化物。

取代物可以由诱导和共振两个方面影响碱性(和亲核性),但是在 pK_a 变化的解释上还需谨慎。取代吡嗪中的两个氮原子被质子化是非常重要的(可参见11.1.1.2)。

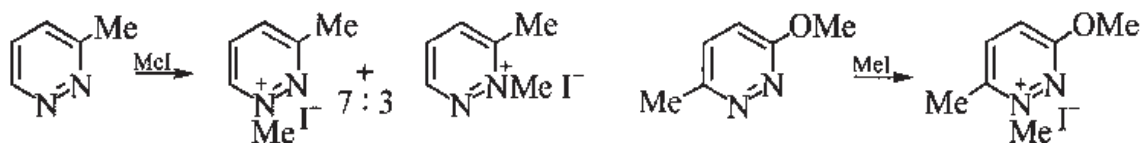
11.1.1.2 烷基化作用

二嗪类与卤代烷反应可以得到单季盐,尽管不如吡啶容易。使用简单的卤代烷不可能得到二烷基化反应产物,然而,用更活泼的四氟硼酸化三烷基铵盐与三种二嗪类反应都可得到双季盐^[8]。



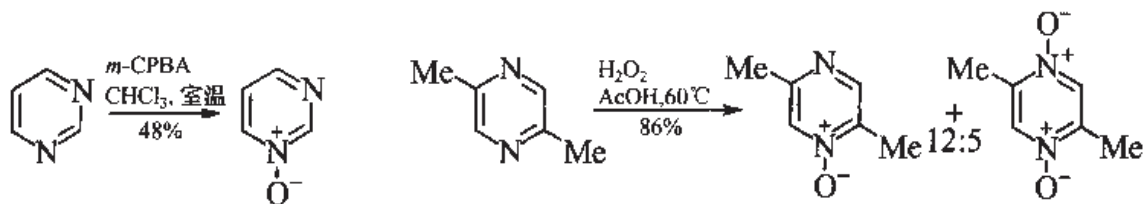
在烷基化反应中,哒嗪是最活泼的,其原因是因为两个氮原子之间孤对电子与孤对电子作用的结果。这种现象被称为“ α 效应”,这也是过氧化氢是比水活泼的亲核试剂的原因。

不对称取代的二嗪类可以得到两个异构的季盐。取代基主要通过立体效应和诱导效应而不是共振效应来影响定位作用。例如,3-甲基哒嗪烷基化主要是在N-1上,尽管N-2上更富有电子。再例如,3-甲氧基-6-甲基哒嗪的季铵化反应,尽管由于共振效应,N-2可以更好的反应,但反应却发生在靠近甲基的N-1上^[9]。



11.1.1.3 氧化作用

三种二嗪类化合物与过酸反应^[10],均可以得到N-氧化物。但是嘧啶^[11]反应时需注意,因为在酸性条件下,其产物是相对不稳定的。吡嗪是最容易形成N,N'-二氧化物的,但是哒嗪却需要更强的条件^[12],嘧啶不能进行这种反应,因其活性不够,反应的产率很低^[13]。



取代吡啶的N-氧化反应的位置受控因素与烷基化作用相同(见11.1.1.2)。例如,3-甲基哒嗪得到的1-氧化物是主产物(3:1)^[14],但是反应类型是不一样的,如4-甲基嘧啶的N-氧化反应主要发生在靠近甲基的氮原子上(3.5:1)^[15]。介质的酸度也能影响氧化反应的位置,例如,3-氰基哒嗪与过乙酸的反应发生在

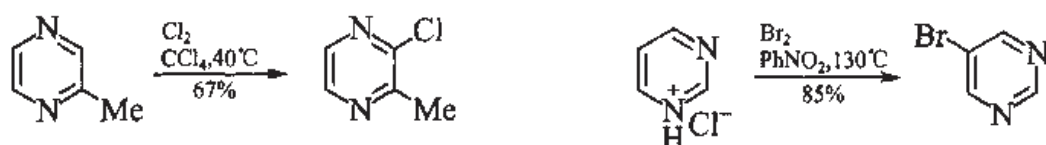
N-1上,但是在强酸条件下,杂环主要是以它的 N-1 质子盐形式存在,显然,氧化反应在 N-2 上进行要包括进攻这个盐^[16]。

11.1.2 碳上的取代反应

回想一下吡啶对亲电取代反应的阻力,不难发现第二个亚胺氮原子无论进攻三个取代位置中的任何一个都将大大增加这种阻力。虽然二噻或简单的烷基二噻可以发生卤代反应,但有关硝化或磺化的反应却未见报道。人们已关注到在所有的三种二噻中,惟一个未受到环上氮原子影响的 α 或 γ -位的是噻啉的 C-5 位,因它相当于吡啶中的 β 位。带有给电子(活化)取代基的二噻类,较易进行亲电取代反应(见 11.10.2.1 和 11.11)。

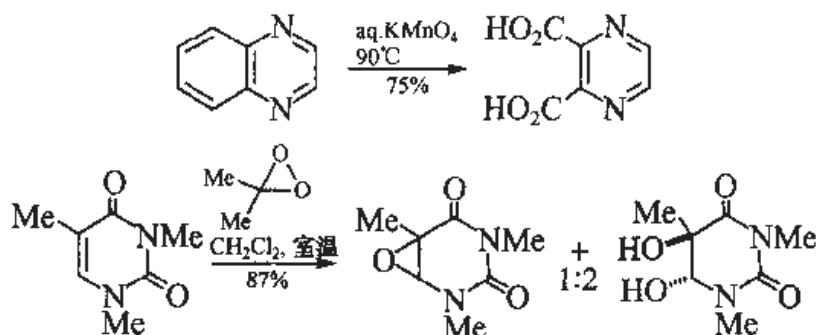
11.1.2.1 卤代反应

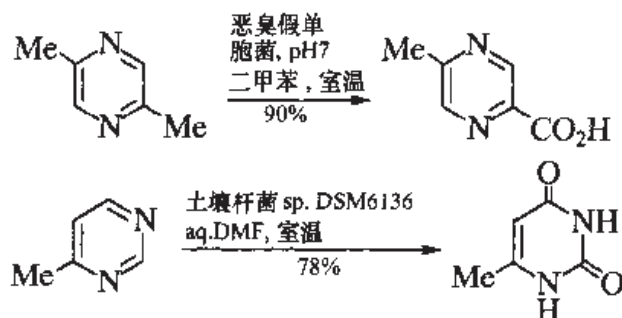
2-甲基吡啶的氯代反应条件非常温和,以至于可以肯定其中包含一个加成/消除过程,而不是一个经典的芳香亲电取代反应^[17]。噻啉的卤代反应也包括这样的过程^[18]。



11.2 与氧化剂的反应

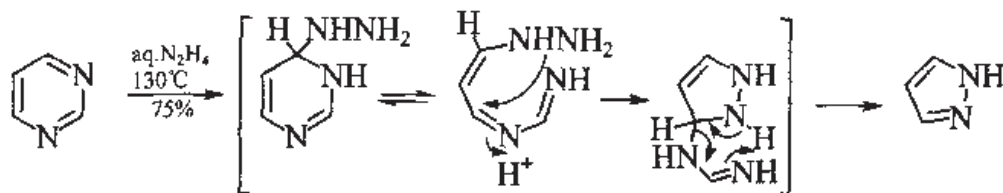
二噻环上的碳对氧化剂的进攻通常是显惰性的,碱性氧化剂能够通过最初的亲核加成生成的中间体发生降解反应(见 11.3)。烷基取代^[19]和芳环耦合^[20]的二噻能够被氧化成羧酸,可是杂环却不受任何影响。用各种细菌可以将一个氧原子引入噻啉空的 C-2 或 C-4 位上^[21]。二甲基双氧杂丙环将 N,N'-二烷基尿嘧啶通过 5,6-环氧化物转化为 5,6-二醇^[22]。





11.3 与亲核试剂的反应

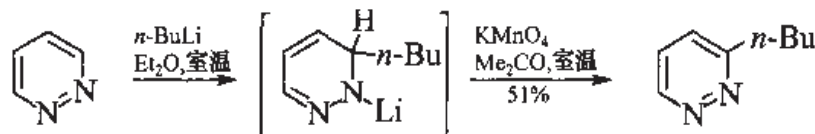
二噻类很容易进行亲核加成。例如,嘧啶在碱溶液中加热可以分解,反应的第一步是氢氧化物加成,通过与肼反应可以转化为吡唑。



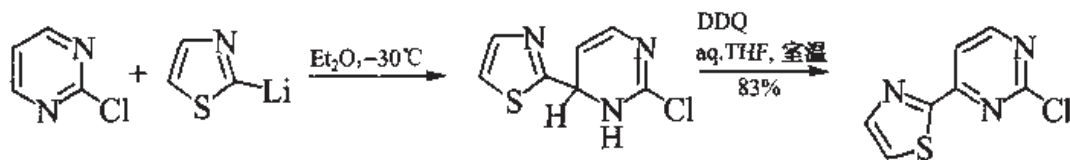
11.3.1 氢的取代

11.3.1.1 烷基化和芳基化作用

二噻类容易与烷基锂、芳基锂,及 Grignard 试剂加成,得到一个二氢加成物,通过使用像高锰酸钾或 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)那样的试剂对二氢加成物进行氧化可以发生芳构化。与有机锂反应,嘧啶发生在 C-4、哒噻在 C-3,但是用 Grignard 试剂加成的话,哒噻发生在 C-4 上^[23]。



重要的一点是氯代或甲硫基取代的二噻类,其反应不是发生在卤原子或甲硫基取代的碳上,因此可以得到含卤原子^[24]或甲硫基^[25]的产物。

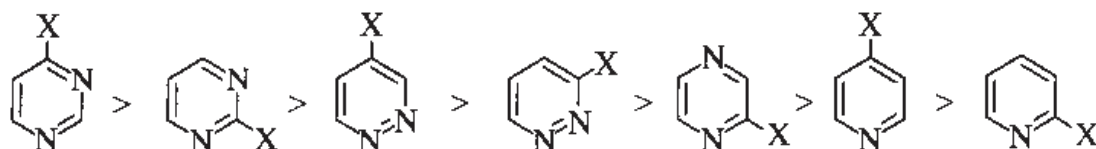


11.3.1.2 氨基化作用

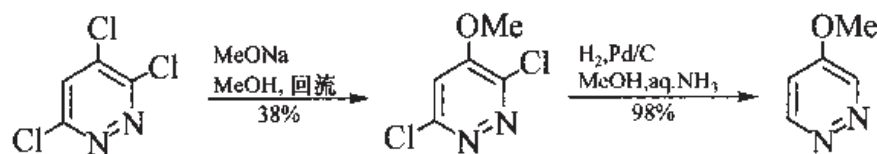
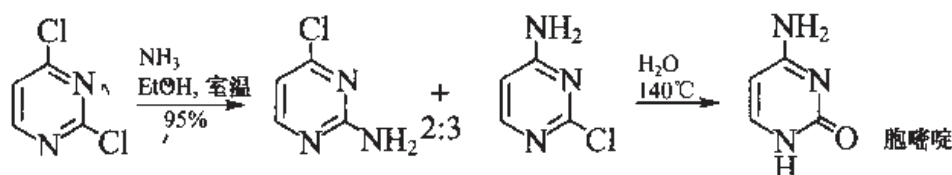
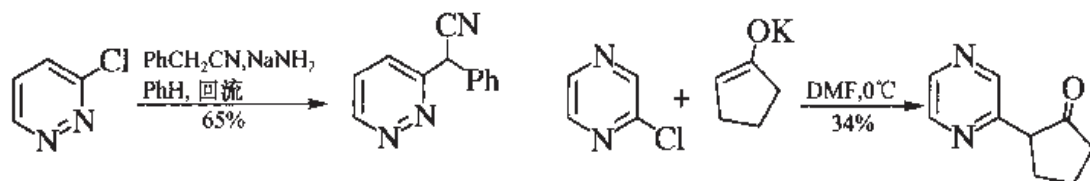
在通常条件下只有少数情况能发生 Chichibabin 反应^[26], 甚至比吡啶还少, 这可能是由于二噻类的芳香性较差, 虽然初始的加成反应相当容易, 但是氢化物的脱氢(再芳构化)是困难的。然而, 通过使用高锰酸钾对二氢加成物不加分离地进行氧化, 可得到高产率的 4-氨基吡嗪、4-氨基嘧啶和 2-氨基吡嗪^[27]。

11.3.2 良好的离去基团的被取代

除了 5-卤代嘧啶, 所有的卤代二噻类的卤原子都很容易被“软”亲核试剂如胺、硫醇盐和丙二酸阴离子所取代, 他们都比 2-卤代吡啶更活泼。相对活性如下:

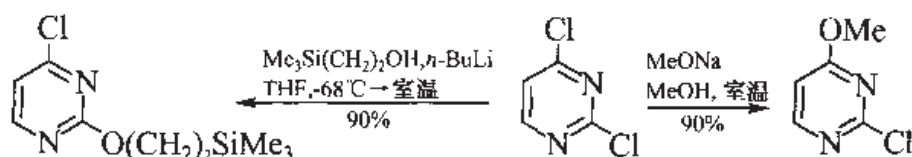


通过下面的例子加以说明^[28]:



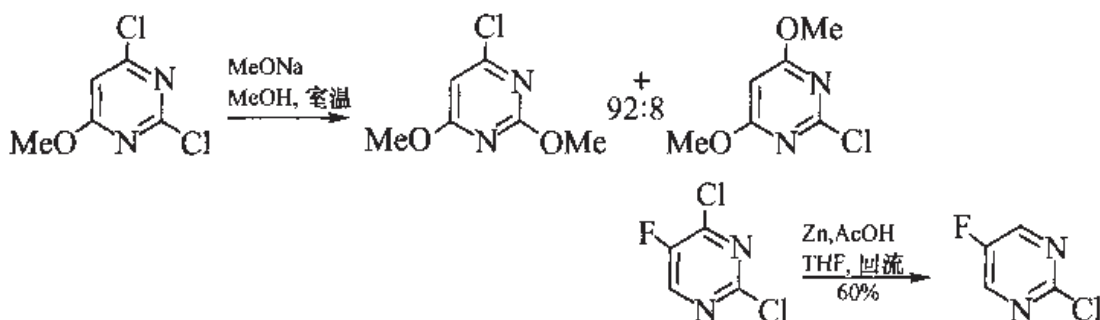
用氨^[29]和胺^[30]亲核取代卤原子的反应在酸性溶液中进行, 反应速度更快, 因质子化的杂环比中性杂环更加活泼^[31]。卤原子也很容易被氢解掉。例如, 在 Pd 存在下用氢或用碘化氢处理 2,4-二氯嘧啶(很容易从尿嘧啶得到), 就可以得到嘧啶本身^[32]。

2-和 4-卤代嘧啶活性的差异相对小些, 对 2,4-二氯嘧啶(一个重要的合成中间体)的亲核取代反应选择性的讨论是有益的。

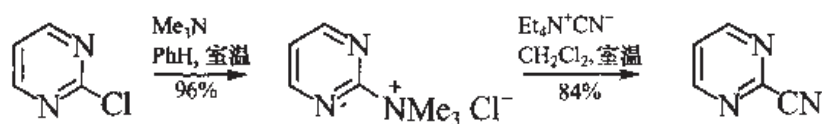


对4-氯取代物来说,在甲醇中与甲醇钠反应有着高度的选择性^[33],但是,对2-氯取代物来说,在2-三甲基甲硅烷乙醇锂中有着同等的选择性^[34]。对于亲核取代,前者情形是正常情况^[35]——4-氯>2-氯——第二种情形是个例外,在非极性溶剂中对碱性较强的氮原子(N-1)进行的锂强配位增加了活性,也可能在C-2进行内部进攻。在酸性条件下,得到的是两个甲氧基产物的混合物,其比约为1:1。在此,N-1上质子的氢键提供了在C-2上进攻的机制。对于其他亲核试剂,选择性依赖于亲核试剂的性质和反应条件。

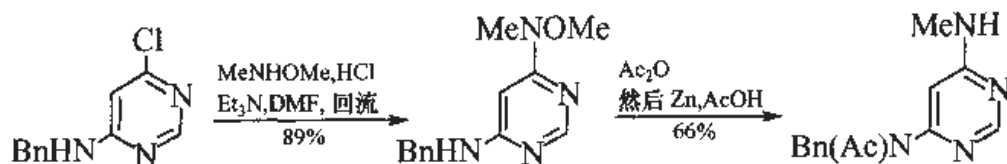
无论是电子效应还是立体效应,这些反应对于环上存在的其他的取代基都很敏感,有时随着亲核试剂的改变,会导致选择性的逆转^[36]。例如,三正丁基甲锡烷基锂对2,4-二氯嘧啶的C-2进攻^[37]。选择性还原也是可能的^[38]。



用于吡啶和嘌呤化学中的一个方法就是首先用叔胺对卤原子进行取代,得到一个有着更易离去基团的盐^[39]。

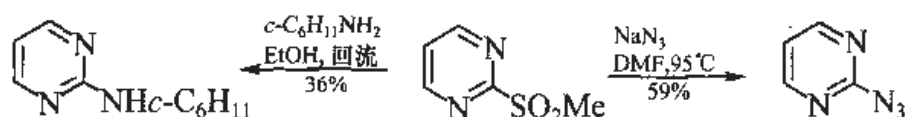


在环上有其他供电子基团的卤代嘧啶,对亲核取代反应表现出不活泼的倾向。这种情况可以通过使用更强的亲核试剂O,N-二甲基羟胺来克服,然后,通过氢解作用得到胺^[40]。

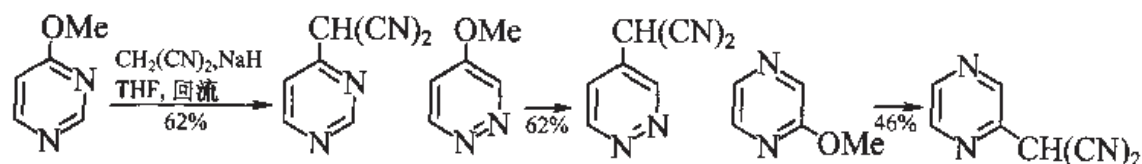


在所有的二嗪类中,甲磺酰基也是一个好的离去基团^[41],通常比氯好些,例

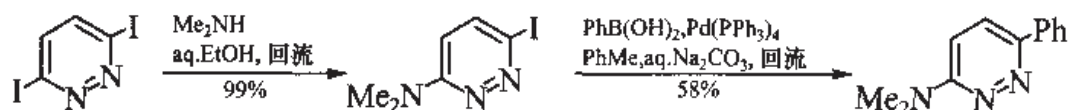
如, 3-甲磺酰基吡嗪与甲醇盐的反应比 3-氯吡嗪快 90 倍。亚磺酸盐可以通过砜中间体来催化氯的置换^[42]。



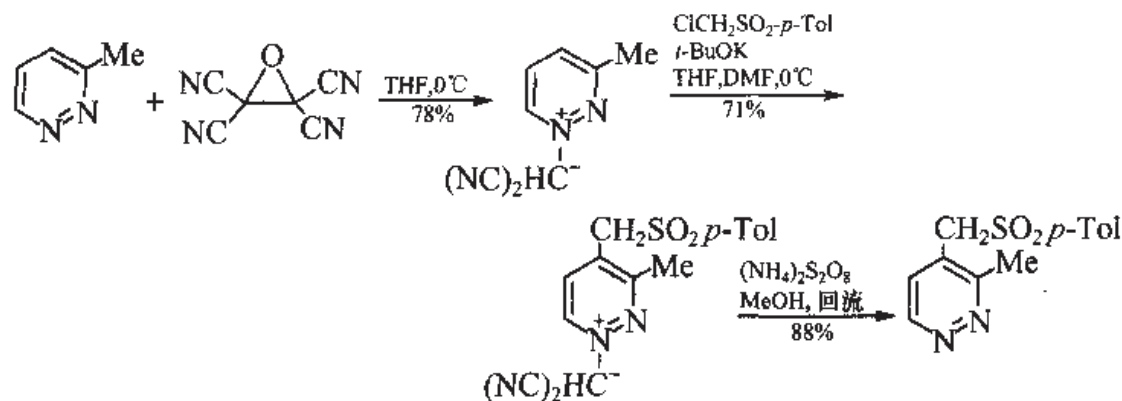
甚至甲氧基也可被碳负离子取代^[43]。



2,6-二碘吡嗪的单取代是容易的, 通过进一步的 Pd 催化偶合反应(见 11.5.2), 提供了一个得到 2,6-二取代吡嗪的好途径^[44]。



在 3-取代的吡嗪上进行 VNS 取代(见 2.3.3)具有很高的位置选择性。在此, 二氰基亚甲基内鎓盐的形成仅仅发生在 N-1 上; 由于 N-2 上的位阻, 导致了 4-位的特殊活性^[45]。



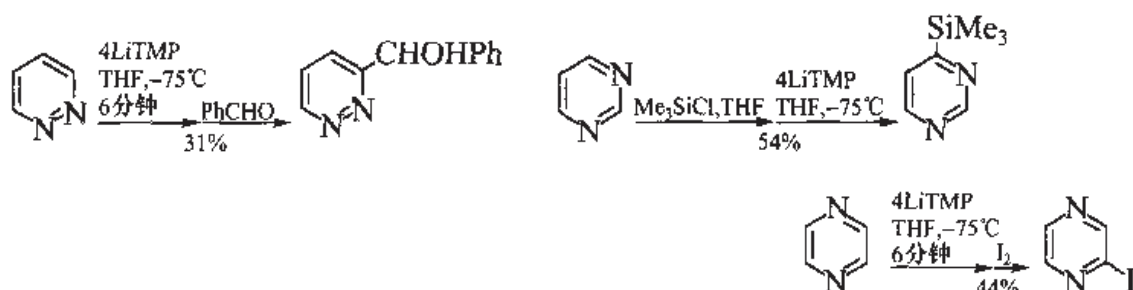
11.4 与碱的反应

11.4.1 C—H 的去质子化作用

三种二嗪在 164°C 用 MeONa/MeOD 可将环上的 H 全部变为 D^[46]; 过程中瞬间形成碳负离子往往比吡啶的更快, 这可能是由于酸化作用, 第二个氮原子提供了额外吸电子诱导的作用。

11.4.2 金属取代

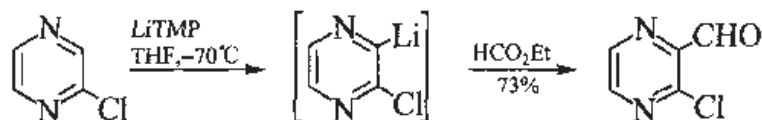
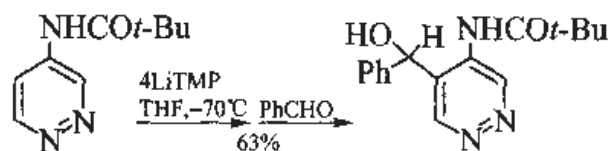
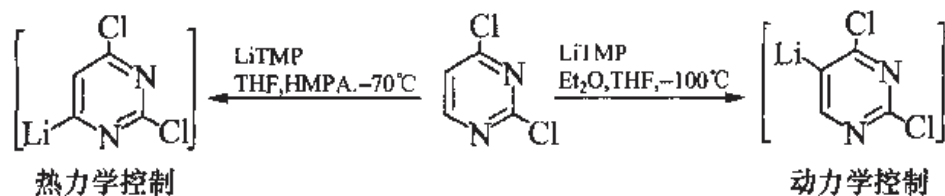
三种二嗪通过使用非亲核性的四甲基哌啶锂都可以在氮的邻位发生金属化作用(对于嘧啶反应在 C-4 上,而不是 C-2 上)。但是,得到的杂芳基锂是非常不稳定的,通过自身加成易形成二聚物。不过,通过非常短的锂化时间(哒嗪和吡嗪)或在锂化之前在目标位先加进亲电试剂,就可以得到中等产率的目标化合物^[47]。用正丁基锂进行相应的三正丁基锡的金属转化作用,已合成出 4-锂哒嗪。含有定位基团(氯、氟、甲氧基、甲硫基和各种氨基酰基)的二嗪的锂化作用是简单的^[48],这样的衍生物已被广泛使用(参见下文)。

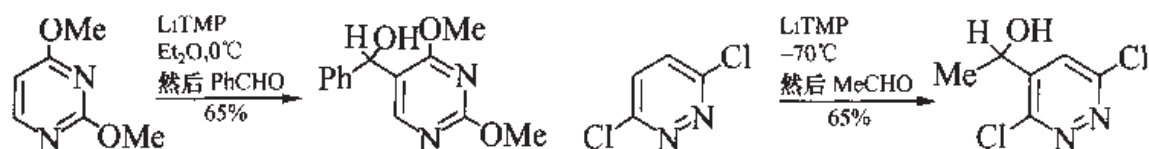


11.5 C-金属化二嗪的反应

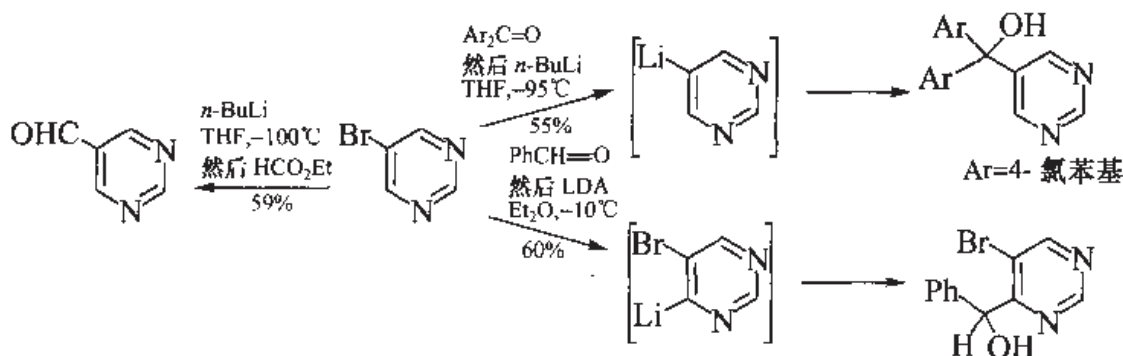
11.5.1 锂衍生物

典型的例子是用四甲基哌啶锂,已被用于取代二嗪的动力学控制的金属化反应^[49]。在一些情况下,如在更高的温度下,将会得到热力学控制的阴离子^[50]。





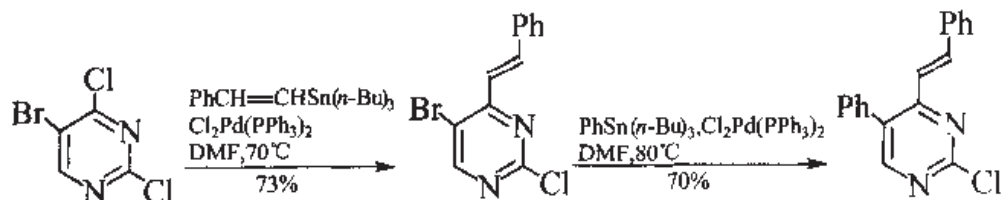
锂代二嗪也可用烷基锂取代卤原子得到,但是,为了避免环上发生亲核加成反应,必须在非常低的温度下进行^[51]。下面的例子展示了使用二异丙基氨基锂(LDA)或正丁基锂,5-溴嘧啶是如何在C-4上被锂化的^[52]。需注意的是,在这些情形中,反应是通过在锂化之前将亲电试剂加到嘧啶上而实现的,实际上用正丁基锂进行金属-卤原子的互换反应比正丁基锂对羰基化合物的加成更快^[53]。

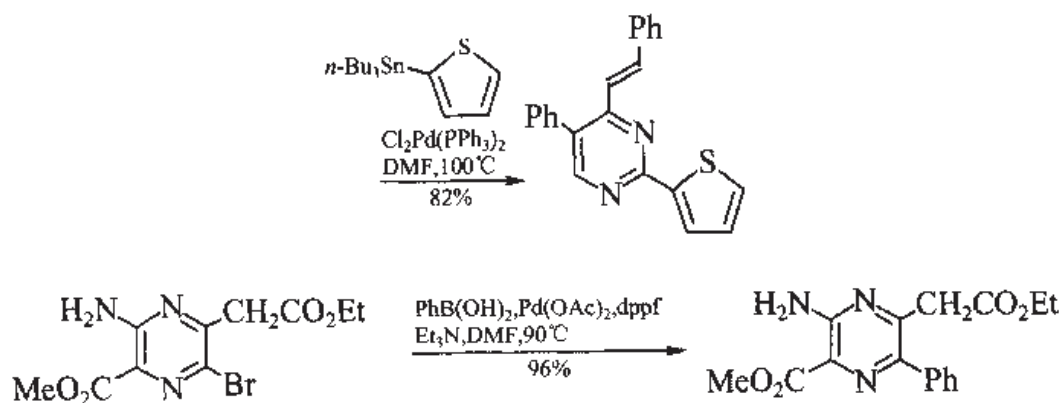


嘧啶、吡嗪和哒嗪的锂化物在Pd催化偶合作用下,与氯化锌反应可以得到更稳定的锌化合物^[54](见11.5.2)。5-溴嘧啶与溴化正丁基镁反应可以得到镁衍生物,从溴嘧啶或锂嘧啶可以合成钐化合物(其结果比锂嘧啶与烯醇化的酮反应效果好)^[55]。

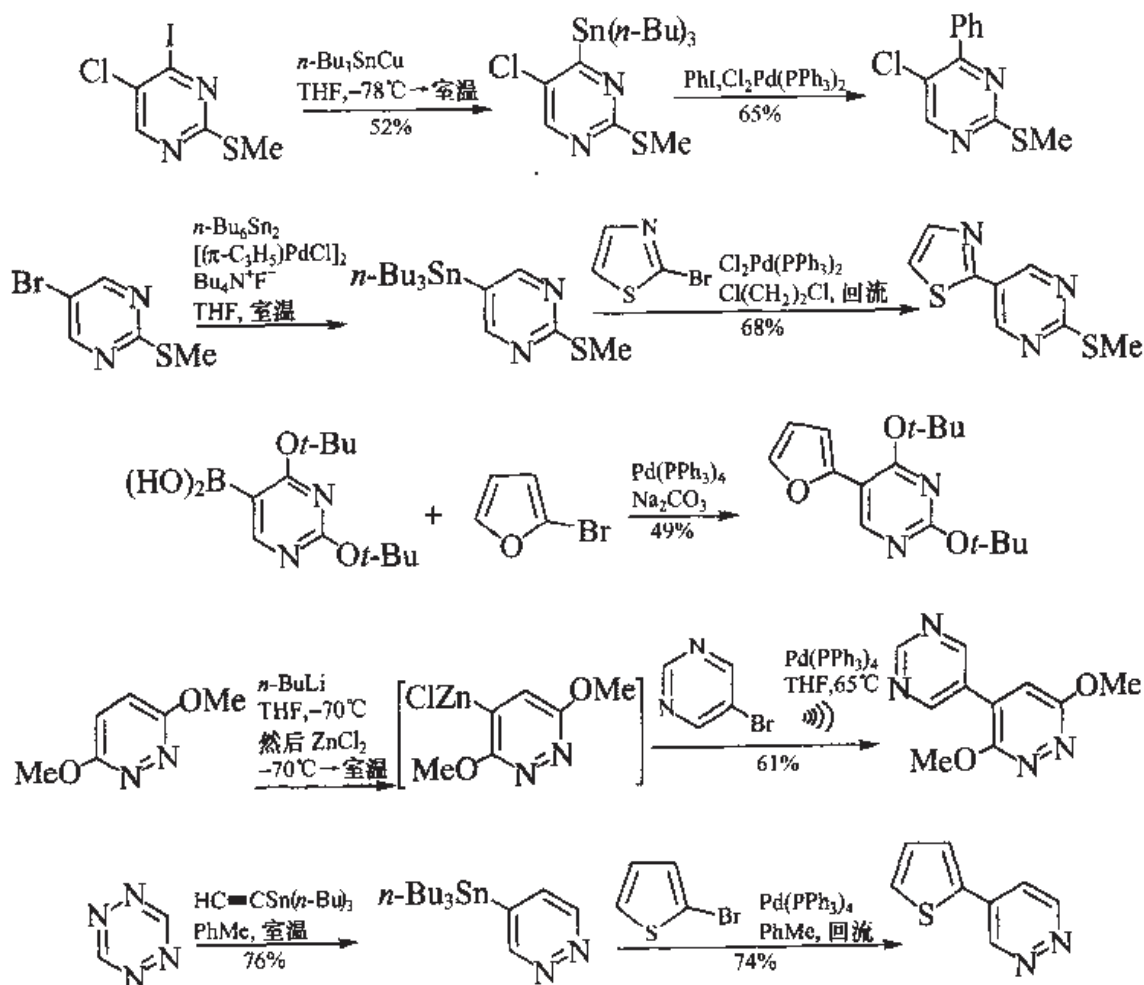
11.5.2 Pd 催化反应

Pd(和镍)催化的偶合反应通常发生在卤代二嗪和等量的三氟甲基磺酸盐上^[56]。对比于氯代苯的氯的活性,最显著的特征是氮原子的 α 和 γ 位的活性被提高了,这与吡啶一样。在一些特别活化的情况下,这个额外的活性足以超过通常情况下溴的较高活性。但是,碘不行^[57]。在下面的例子中可以看到,4-氯超过了4-溴,虽然为了良好的选择性需要仔细地挑选试剂。嘧啶亲核取代活性的选择性(4>2),同样适用于Pd催化反应^[58]。





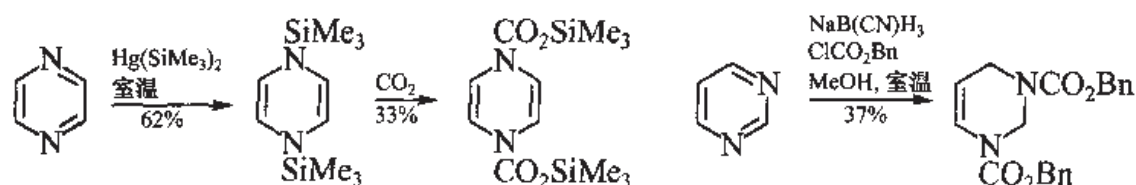
在二噻化学中,锡化合物通常被用于杂环有机金属衍生物的偶合反应中^[59],它们有着特殊的优越性,即它们无需使用有机锂中间体就能合成出来。有时也用有机硼酸^[60],但是根据一般准则,在吡嗪中氮原子的 α 位是很难反应的,这是二噻化学中一个主要的缺陷。某些情况下,锌化合物有着一定的优越性。Pd(0)催化偶合的一个例子表示如下。



11.6 与还原剂的反应

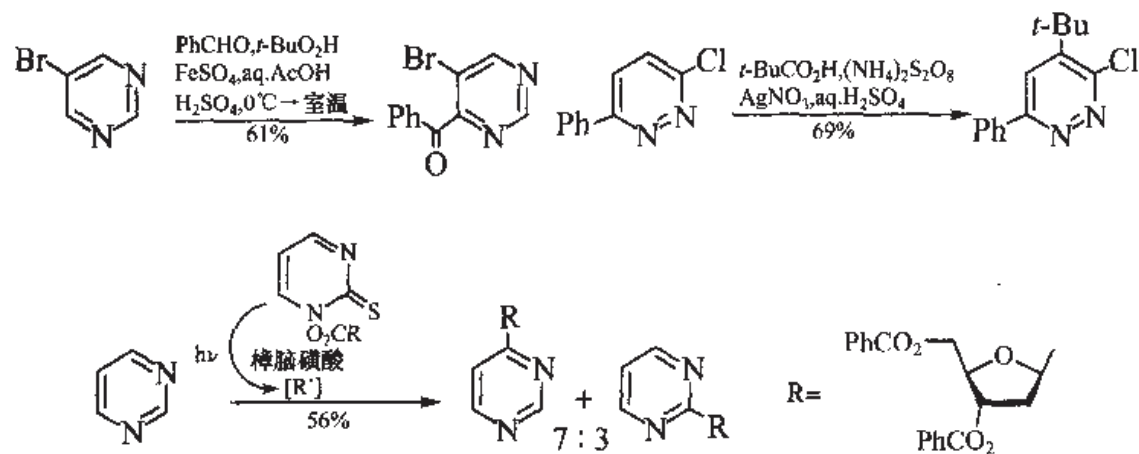
由于二嗪的芳香性较低,它们比吡啶更易还原。吡嗪和哒嗪在热乙醇中用钠可被还原成六氢衍生物。在这些条件下,哒嗪的 N-N 键有继续被还原裂解的趋势。

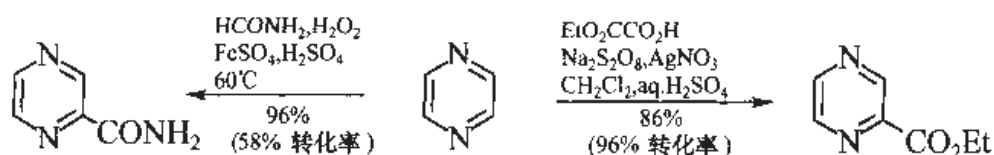
使用硼氢化物可以使季铵盐部分还原得到二氢化合物,但是这样的过程与吡啶盐化学的研究相比非常少^[61]。1,4-二氢吡嗪既可以通过氮原子的硅取代物^[62]、也可通过酰胺取代物^[63]来制得。在使用甲氨酸盐保护氮原子的情况下,所有的二嗪都能被还原成四氢衍生物。甲氨酸盐起着稳定作用,并可以分离出来^[64]。



11.7 与游离基试剂反应

在 Minisci 条件下,游离基很容易加到二嗪上^[65]。对嘧啶的加成表明,与 C-4 相比,C-2 的选择性很低;但是,对 5-溴嘧啶进行的选择性 Minisci 反应,提供了一个大规模合成 4-苯甲酰衍生物的方便方法^[66],而 C-5 却不发生反应^[67]。在哒嗪上的游离基进攻表明反应选择在 C-4^[68],C-3 上甚至无取代。显然,吡嗪的取代仅有一种位置^[69]。

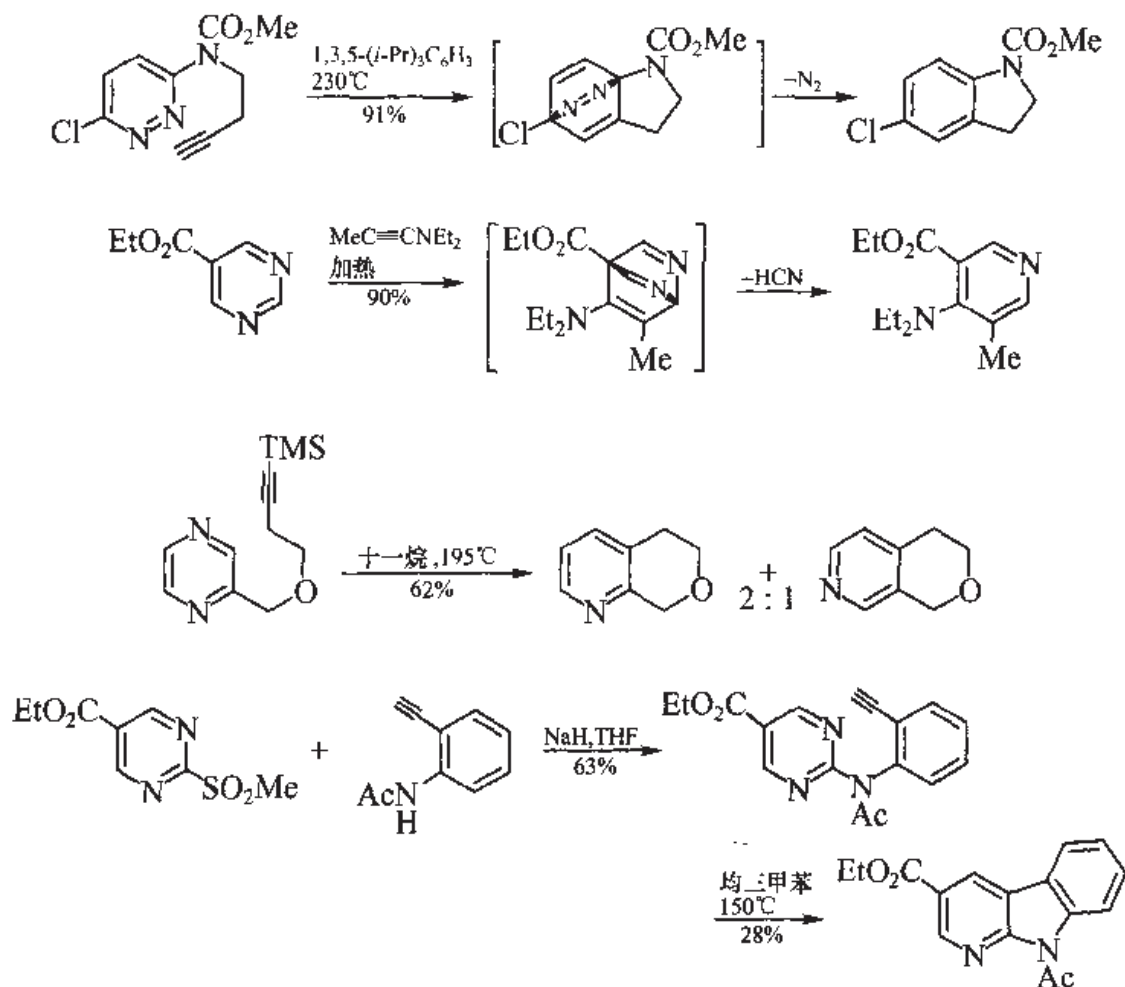




卤素的取代按 $\text{S}_{\text{R}}\text{N}1$ 机理进行反应(见 5.9),但对更活泼的卤化物有加成/消除机理参与竞争^[70]。

11.8 电环化反应

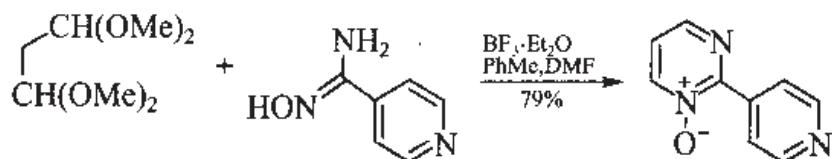
所有连有吸电子基的二噻都可与亲双烯体发生 Diels-Alder 加成反应。分子内的反应是最容易的,它们甚至不需要有活性取代基存在。这种过程的中间物常常失去氮分子(哒噻加成物)或失去氢氰酸(嘧啶和吡嗪加成物),从而得到苯和吡啶产物^[71],分别举例如下^[72]。单态氧可以加在吡嗪的 2,5-位上^[73]。



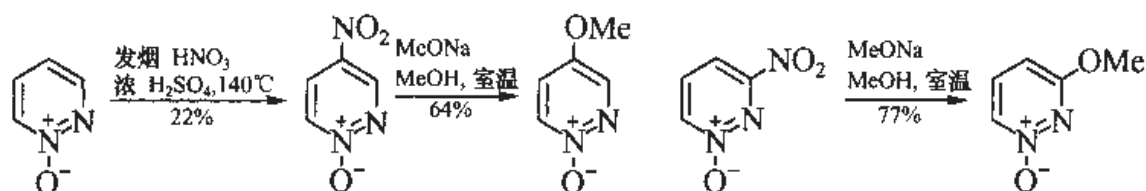
所有的三种二嗪使用苯腈 *N*-氧化物可以对亚胺单元进行偶极加成,得到的单加成物再进行进一步的转化^[74]。

11.9 二嗪的 *N*-氧化物^[75]

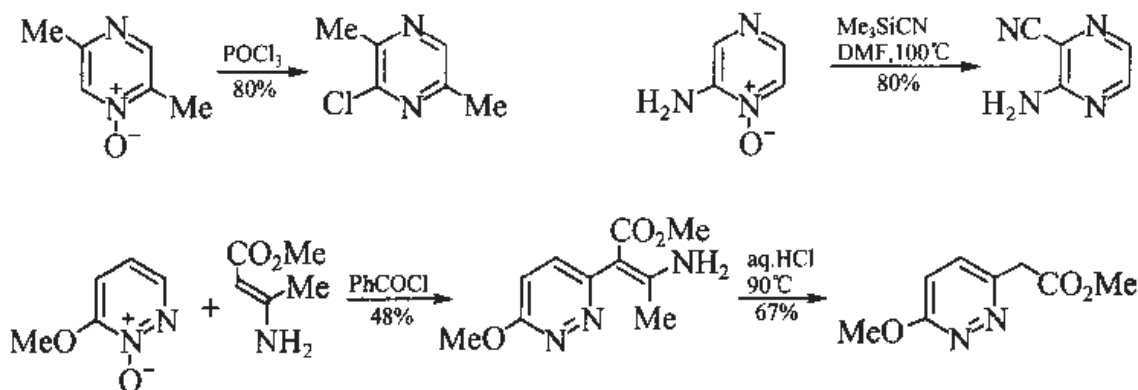
虽然哒嗪和吡嗪的 *N*-氧化物很容易通过氧化母体杂环而得到。但是以此方式,嘧啶的 *N*-氧化物则很难得到,它们可以通过环合成方便地制得^[76]。



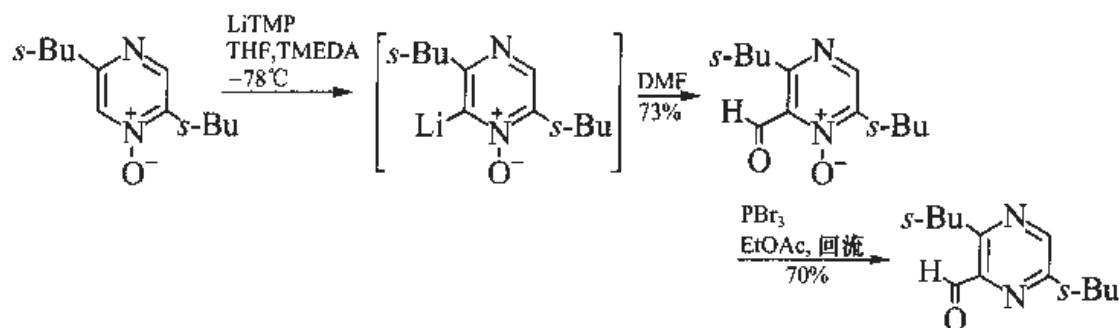
哒嗪和吡嗪的 *N*-氧化物在亲电取代反应中^[77]、包括失去氧的亲核取代反应中的行为与相应的吡啶化物相似。有趣的是, *N*-氧化物 β 位硝基的取代与 γ 位的硝基一样容易,但 *N*-氧化物的取代肯定比相应的碱要快^[78]。



三种二嗪用卤原子、氰基、碳亲核试剂如烯胺和乙酸根(与乙酸酐反应)进行的亲核取代反应都很容易,反应中伴随有含氧基团的离去^[79],但是亲核试剂引入的位置常常不是类似吡啶化物的 *N*-氧化物的 α 位,如下面各例所示。

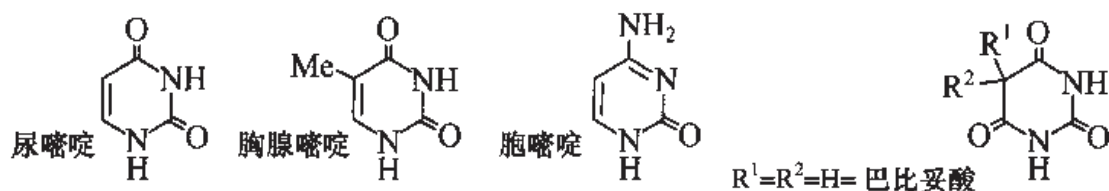


N-氧化物基团也可看作是一个活性取代基,可以对锂化反应定位^[80],或者可以与诸如芳醛或硝酸戊酯缩合,反应时侧链甲基进一步酸化(见 11.12)^[81]。



11.10 氧代二噻

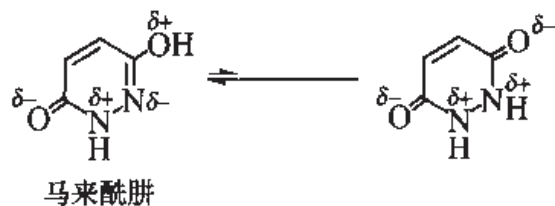
迄今为止,最重要的天然存在的二噻是嘧啶酮,如尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶。作为核苷的尿嘧啶核苷、胸腺嘧啶核苷和胞嘧啶核苷是核酸的组分。为了寻找抗病毒及抗癌药剂,人们用大量的合成工作来直接合成这类化合物^[82],其中著名的嘧啶酮是巴比妥酸盐镇静剂^[83]。



11.10.1 氧代二噻的结构

除了5-羟基嘧啶类似3-羟基吡啶外,所有的一氧代二噻的主要形式是羰基异构体,属二噻酮范畴。

二氧代二噻的情形较为复杂,在某些情况下,位于氮原子的 α 或 γ 位上的两个氧原子,也许都能以羰基的形式存在。实际上其中一个是以羟基形式存在的:最著名的例子是“马来酰肼(顺丁烯二酰肼)”,容易给出的合理解释是在二羰基形式中的两个相邻的、部分带正电荷的氮原子之间的排斥作用所致。另一方面,尿嘧啶是以二酮形式存在^[84],它的大多数反应都可在此基础上进行解释。巴比妥酸采取三羰基互变异构体的形式。

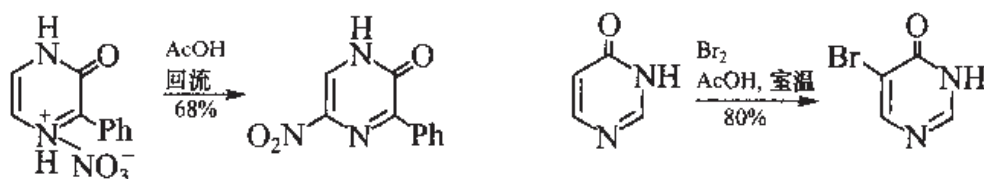


11.10.2 氧代二噻的反应

对于许多合成路线来说,利用卤代或烷氧基取代的二噻作为(氧化水平)对应酮的替代物是很方便的;这种物质通常是易溶的,最后水解再转化成“酮”。

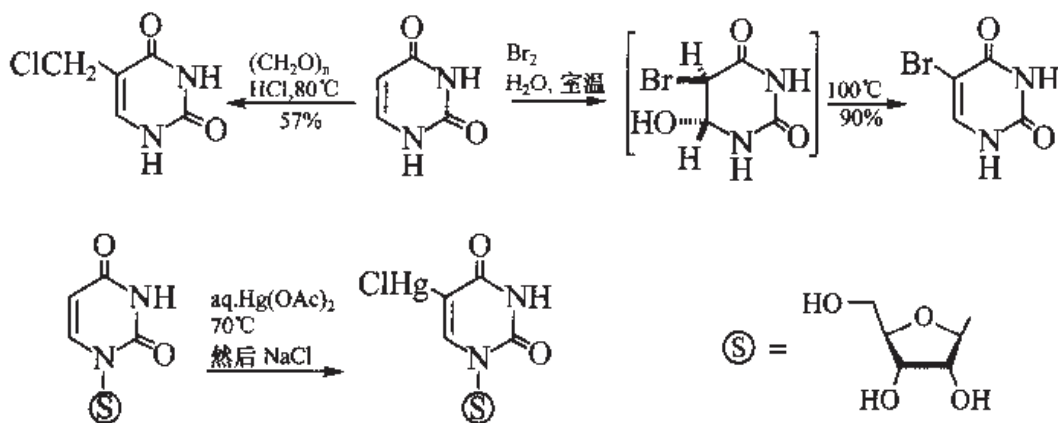
11.10.2.1 与亲电试剂的反应

环上两个氮原子的钝化效应往往不能只靠一个简单的氧取代基来克服。3-噻嗪酮既不能被硝化,也不能被卤代。再者,在一个氧取代的噻啶中,仅有 2(1H)-噻啶酮能够被硝化^[85]。吡嗪酮对亲电取代似乎是最活泼的。

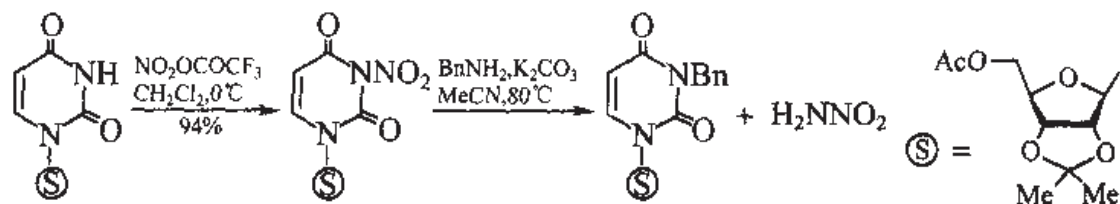


5-羟基噻啶仅仅是一个酚型二噻,即使在稀酸中它也是不稳定的,尚未见有关亲电取代的报道。

尿嘧啶可以发生一系列的亲电取代反应,如卤代、苯基亚磺酰化^[86]、汞化作用^[87]、羟甲基和氯甲基化^[88]。尿嘧啶的溴代过程表明它经历了一个次溴酸的加成,与噻啶-2-酮类似,形成溴醇水合物^[89];碘与四丁基铵过二硫酸盐可以进行碘代^[90]。

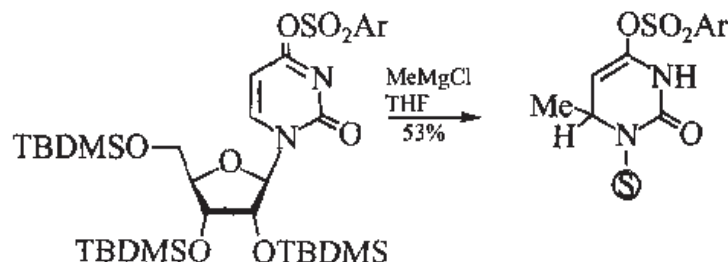


尿嘧啶衍生物在 N-1 上保留糖基的情况下能够在 C-5 位置上进行硝化反应。N-3 上也能发生硝化反应,N-3 硝基化合物与胺反应经由 ANRORC 机理,在 N-3 上的取代伴有硝酰胺的取代和胺的结合。这个过程已经被用来合成同位素标记的¹⁵NN-3-噻啶,说明如下^[91]:

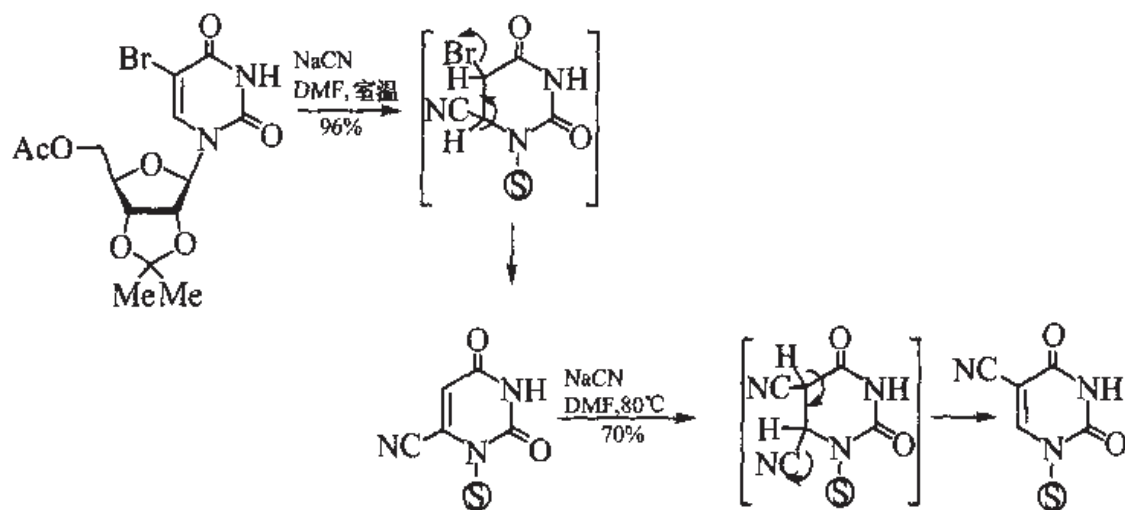


11.10.2.2 与亲核试剂的反应

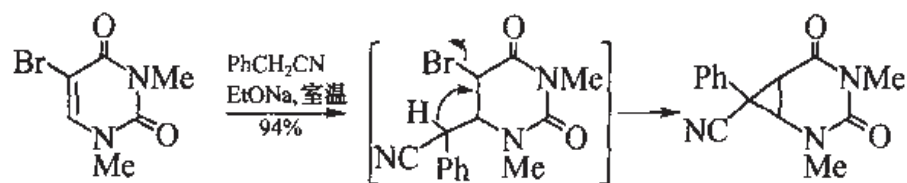
二噻酮对于亲核试剂的进攻是相当敏感的,反应的进行常常是经历了 Michael 类型加成,而不是进攻羰基,但是这种说法有一些例外^[92]。Grignard 试剂加上去可得到一个二氢化合物,好的离去基可以被取代^[93]。



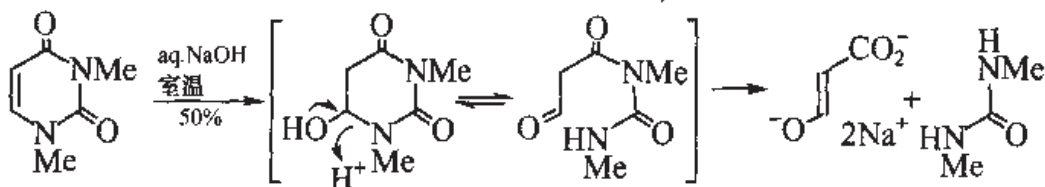
氰化物与一个被保护的 5-溴尿嘧啶核苷的反应是具有启发性的^[94]:在温和条件下,经过 Michael 加成,然后 β 消除溴,可以得到一个氰基取代的产物。但是在较高温度下,可以获得由 6-位氰基变成 5-位氰基的异构体,即获得的产物从表面上看是溴直接被取代的产物。在较高温度下所得的异构化的产物是经历了一个包括再一次的 Michael 加成,然后消除 6-氰基的过程。



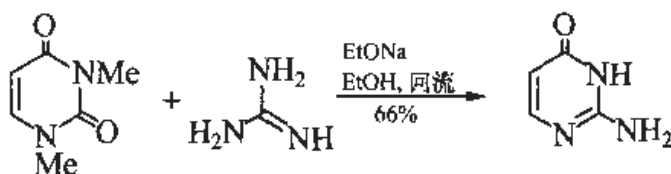
在与苯乙腈阴离子的相关反应中,起初的加成后,再进行分子内的烷基化反应,产生一个环丙烷^[95]。



1,3-二甲基尿嘧啶转变成 N,N' -二甲基脒和甲酰乙酸二钠盐是由氢氧化物在 C-6 上的加成反应而开始的^[96]。



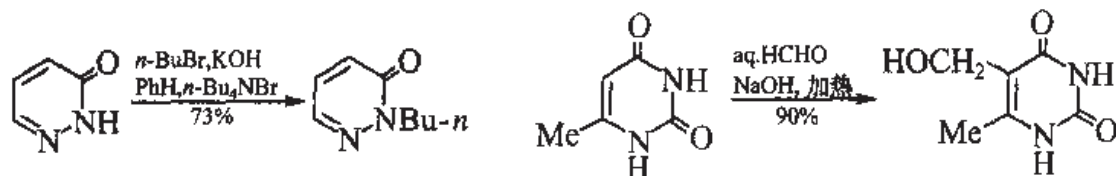
通过与双重亲核试剂如脒进行的,尿嘧啶与亲核试剂的加成反应能够应用于合成中,通过一系列的加成、开环及再关环能够获得(乍一看)使人惊奇的转化^[97]。



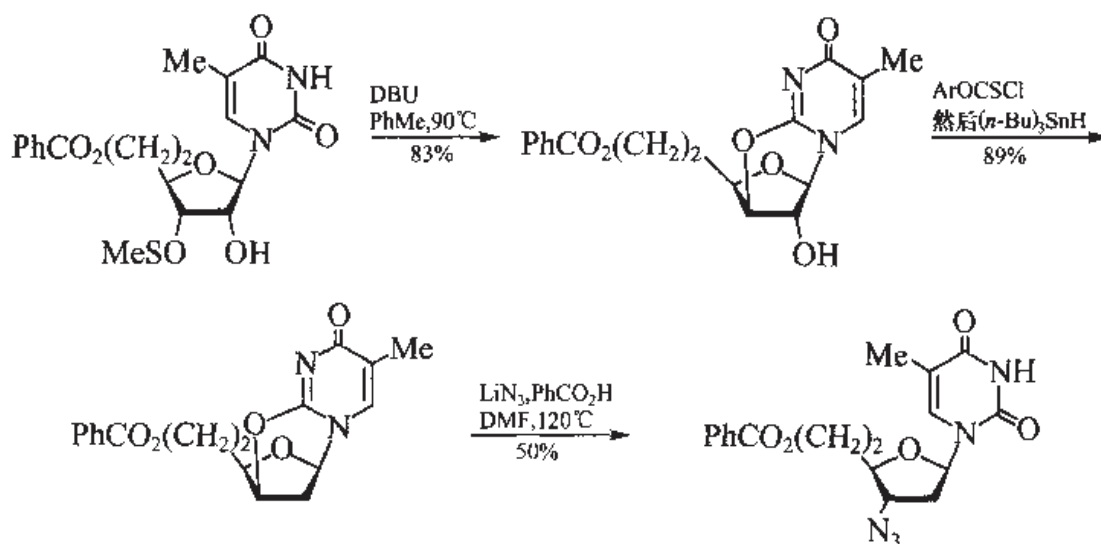
11.10.2.3 与碱反应

N -去质子化

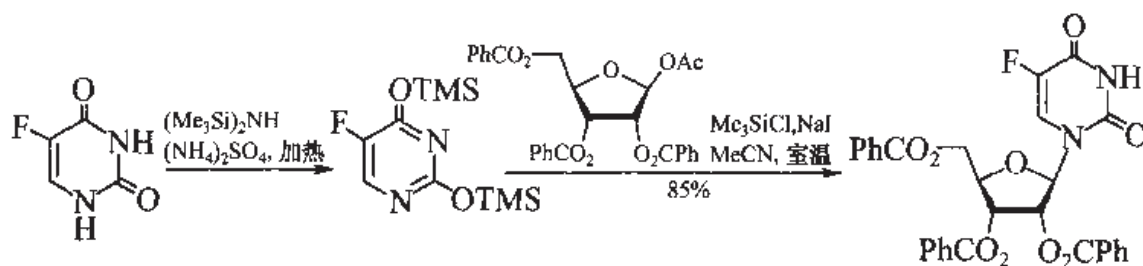
与吡啶酮一样,氧化二嗪在温和条件下很容易去质子化而得到双齿阴离子,通过相转移方法,它可很方便地进行烷基化反应,反应通常在氮原子上进行^[98]。在相转移条件下,3-吡嗪酮的烷基化在 N-2 上^[99],但是,尿嘧啶烷基化的位置选择性有时很难控制(可参看下面)。碳上的取代在某些情况下经过被离域的 N -阴离子也可受到影响,如 6-甲基尿嘧啶与甲醛的反应^[100],或与重氮盐反应^[101]。



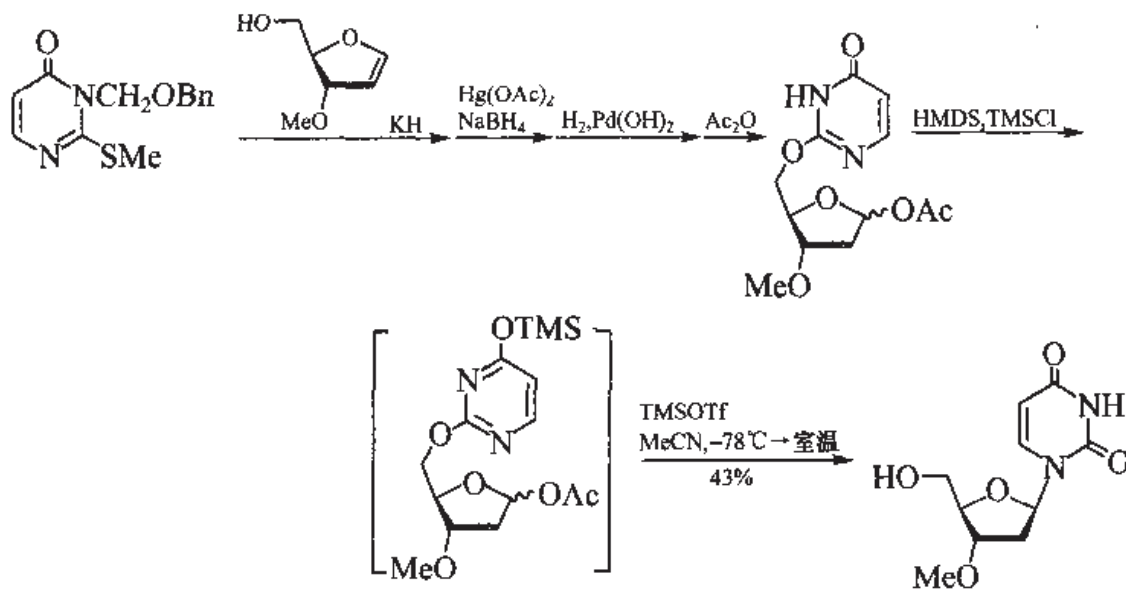
O-烷基化也是可能的,这在核糖核苷中尤其重要,反应将在分子内进行,在糖基中通常被用于控制取代的立体化学,如同下面叠氮化物取代 3'-羟基和构型保持不变的一系列说明^[102]。



加热下与三甲基膦反应^[103]和与 *O*-甲硅烷基衍生物^[104]的烷基化反应都可完成 *N*-烷基化,尤其是尿嘧啶的核糖基化反应^[105]。同嘌呤一样,尿嘧啶的核糖基化反应易受到同样的立体障碍(更深入的讨论见 24.2.1.2)。

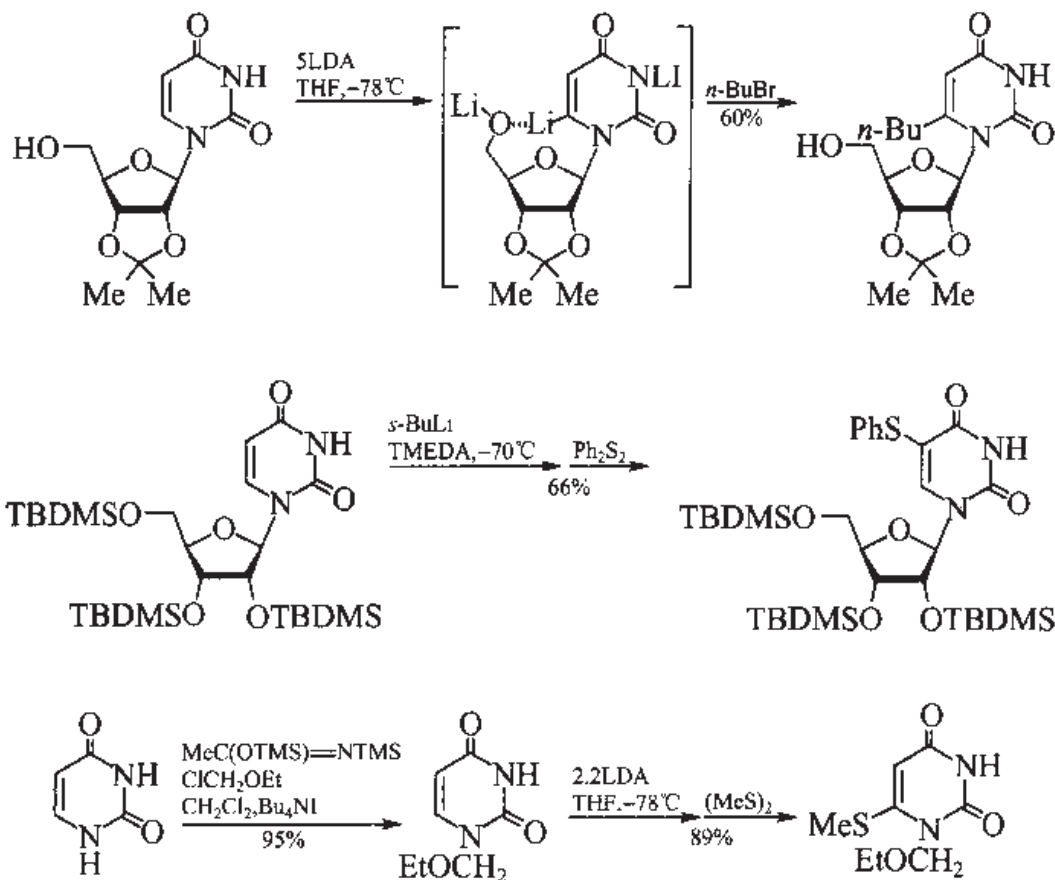


尿嘧啶和其他嘧啶碱的立体选择性核糖基化反应可以通过形成一个糖的 5-羟基取代物、接着内部转移到 C-2 上来实现^[106]。

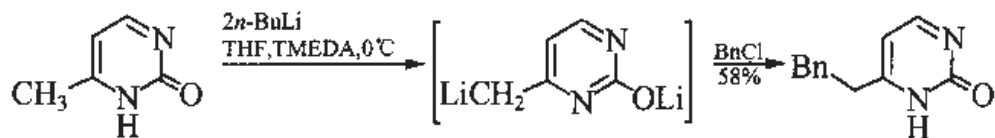


C-金属化作用

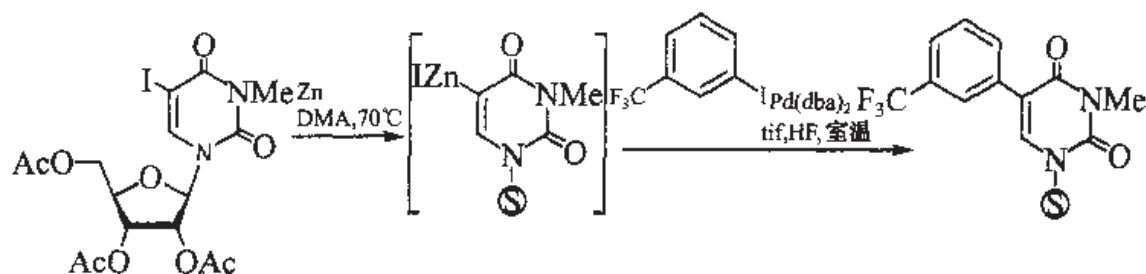
尿嘧啶核苷衍生物的 C-锂化作用已完全被作为在 C-5 和 C-6 上引入官能团的一种手段而加以研究。在 C-5' 位上的螯合基团(羟基或甲氧基)有助于 6-位上的金属化作用^[107], 在平衡条件下, 这是一个最稳定的锂-衍生物。当在糖中用弱螯合的甲硅烷氧基作为保护基时, 可以达到 C-5 位的动力学锂化作用^[108]。显然, N-H 键的保护是不必要的, 这再一次说明带有乙氧甲基取代基的尿嘧啶的 6-锂化作用发生在 N-1 上^[109]。



对 6-甲基嘧啶-2-酮的侧链进行金属化作用时也无需对 NH 进行保护^[110]。

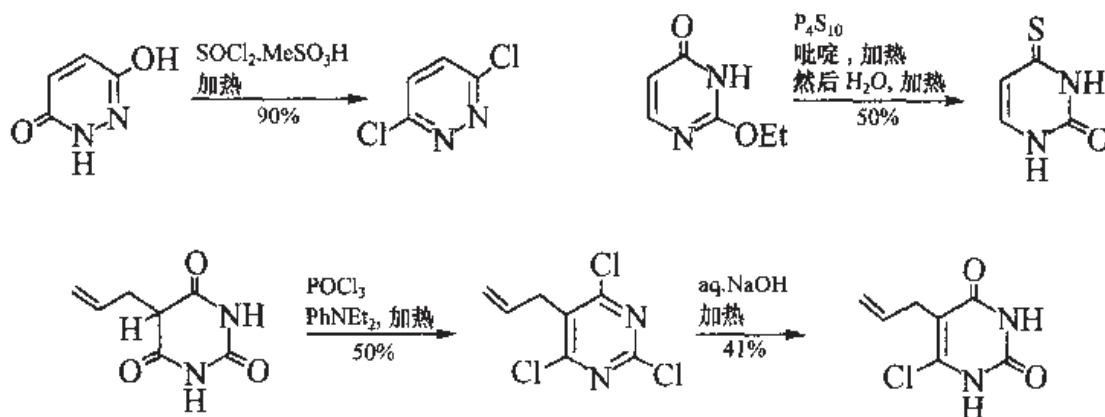


尿嘧啶的锌衍生物可以通过适当的卤化物与锌粉反应直接获得。它们与亲电试剂的反应是有限的, 但是对于 Pd 催化偶合是很有用的^[111](也可见 11.10.2.5)。

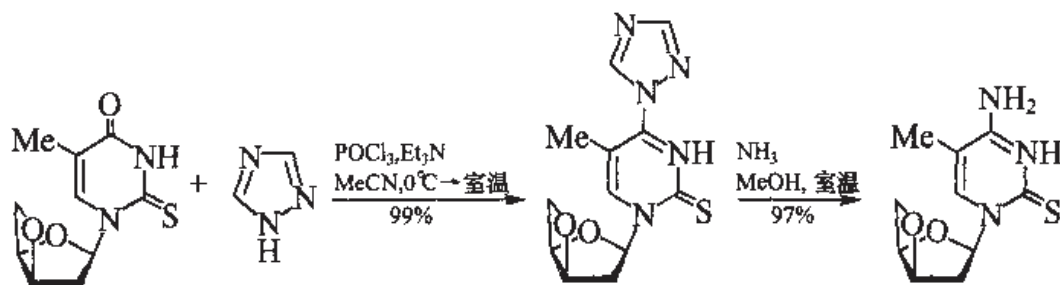


11.10.2.4 氧的取代

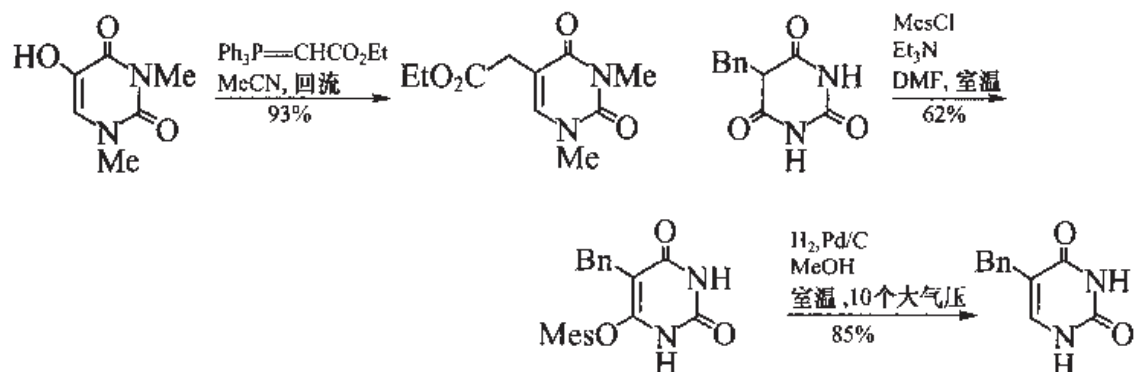
使用与 2-和 4-吡啶酮反应相同的试剂,包括 *N*-溴代丁二酰亚胺和三苯基膦^[114],氮原子的 α 位有氧原子的氧化二噻可以被转化为卤化物^[112]和硫代化合物^[113]。*O*-甲硅烷基化吡嗪酮与三溴化磷或五氯化磷的反应也是非常有效的^[115]。



运用各种过程,包括使用 1,2,4-三唑,二噻酮也可以不必分离出卤代衍生物中间体而直接转变为氨基二噻,说明如下^[116]。

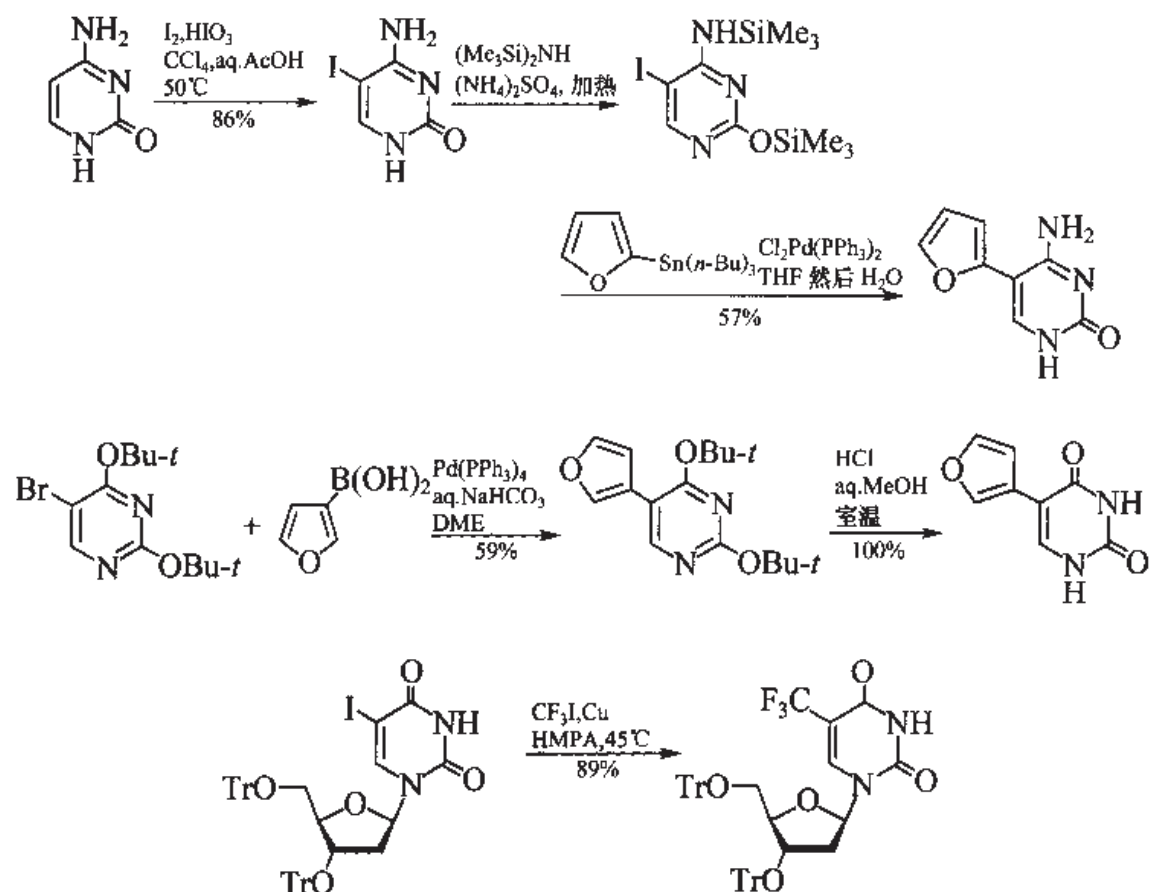


如酮一样,5-羟基嘧啶-2,4-二酮在 5-位进行 Wittig 缩合反应,然后,在环上更稳定的位置形成异构的双键^[117]。通过先形成 6-甲磺酰盐,然后再催化氢解,巴比妥酸和 C-5 衍生物可以被转化成尿嘧啶^[118]。

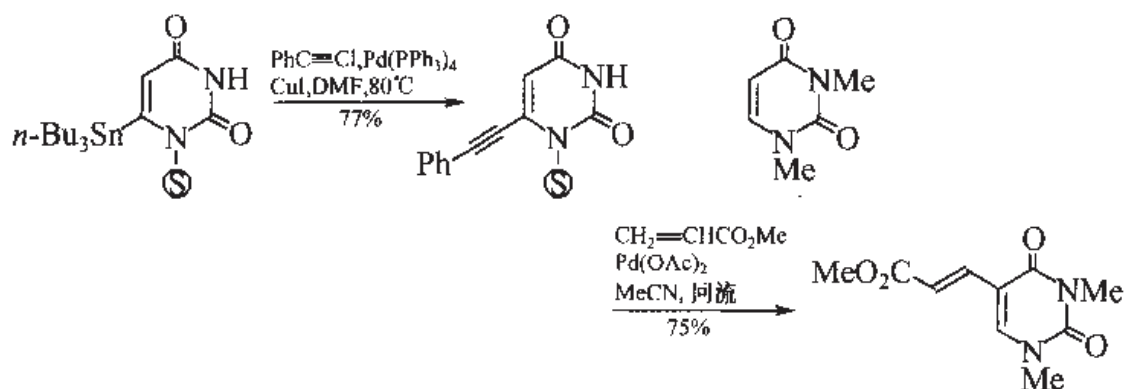


11.10.2.5 过渡金属催化的反应

卤代二嘧啶酮在 Pd 催化下可与有机硼酸和锡烷类进行偶合反应,但是反应与其他体系比较,表现出较少的一致性。用甲硅烷基衍生物做暂时性保护^[119]或使用添加剂如氧化银^[120]在某些情况下是有益的,但是若先反应转化成烷氧基二嘧,然后水解通常更好些。直接与有机铜试剂偶合也已有报道^[121]。



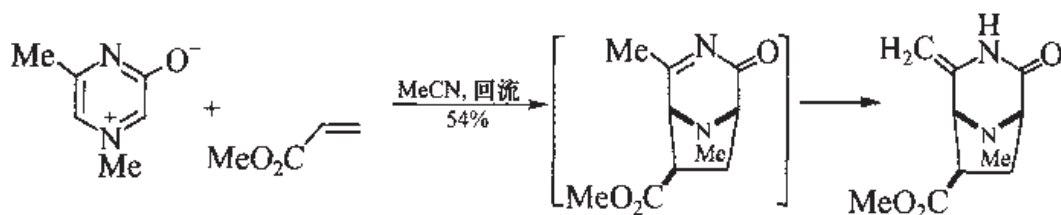
通过锂化得到的锡烷基尿嘧啶核苷已被用于偶合反应中,但是,当需要一个杂环有机金属衍生物时,使用相应的二烷氧基嘧啶通常更好些^[122]。



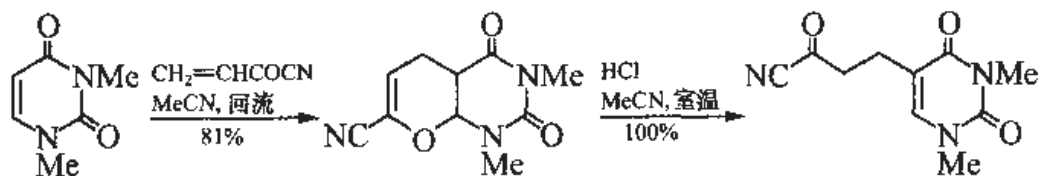
卤代的或容易得到的汞衍生物可以进行 Heck 反应,但后者需要用一当量的 $\text{Pd}^{[123]}$ 。另外,由于它们对亲电取代的敏感性,在尿嘧啶化学中已发现“氧化”Heck 偶联(经由原位 Pd 进行)反应^[124]。

11.10.2.6 电环化反应

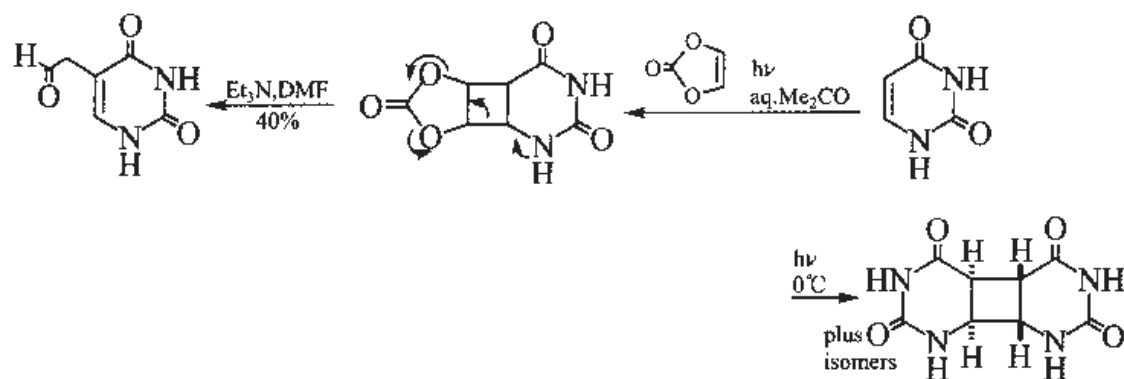
离子形式的氧代吡嗪盐可以进行环加成反应^[125],类似与氧代嘧啶盐(见 5.8)和氧代吡喃盐(见 8.1.7)那些已知的反应。



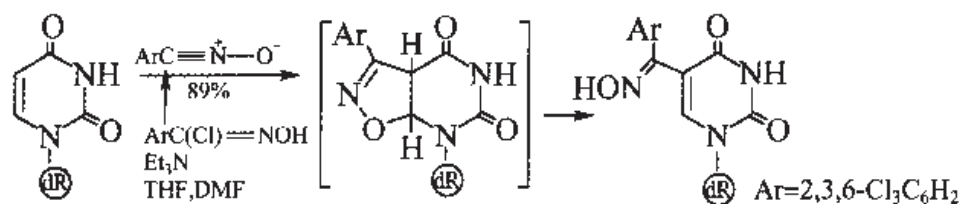
含杂原子的亲双烯体也已被研究应用:偶氮二羧酸二乙基酯加在哒嗪-3-酮的 2,6-位置上,单态氧加在吡嗪酮的 2,5-位置上^[126]。当使用丙烯腈作为亲双烯体与嘧啶-2,4-二酮反应时,中间加成物可以被分离出来^[127]。



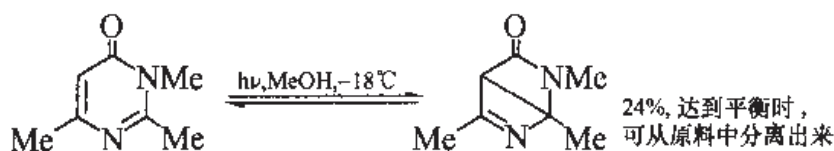
大量的研究一直是关注在氧代嘧啶的光化学转化上,因为可能这与生理变异作用有关。例如,尿嘧啶可与自身^[128]或碳酸 1,2-亚乙烯基酯(1,3-二氧-2-酮)进行[2 + 2]环加成^[129]。尿嘧啶可进行游离基加成^[130],这非常可能与致突变机理有关。



脱氧尿嘧啶核苷与腈氧化物反应可以得到形式的上亲电取代产物,但这些可能是由环加成物开环引起的^[131](参见 11.8)。

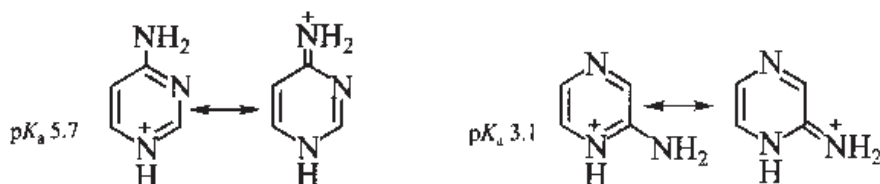


在光照下,2-嘧啶酮^[132]和4-嘧啶酮^[133]形成双环体系。吡嗪异构为嘧啶^[134]。



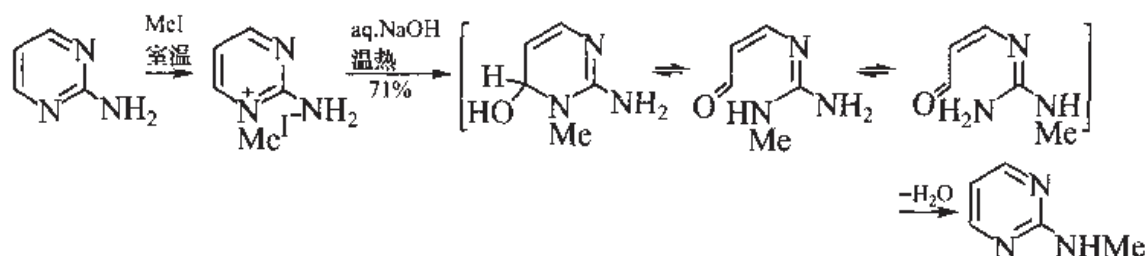
11.11 氨基二嗪

氨基二嗪以胺的形式存在。它们的碱性比相应的没有氨基取代的要强,通常是环上的一个氮原子质子化;可能有两种异构的阳离子存在,环上氮原子质子化的顺序相对于NH₂而言为:γ>α>β,这从下面两个例子可以看到。其结果必然是含有γ-氨基吡嗪的氨基二嗪是最强的碱。

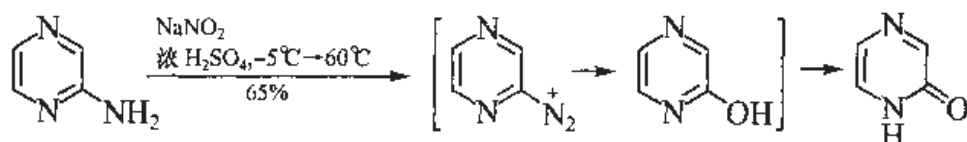


从2-氨基嘧啶衍生得到的季铵盐提供了促进 Dimroth 重排最简单的例

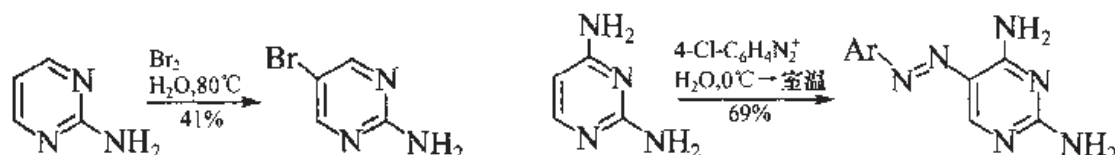
子^[135]。环上带正电荷时,氮原子上的取代基越大,重排进行得越快,因为重排的结果缓解了取代基和相邻氨基的斥力。



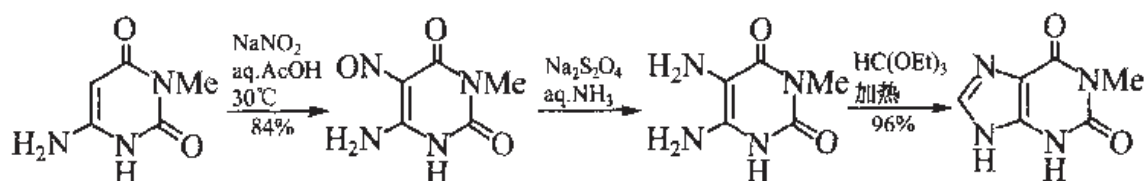
所有的氨基二噻与亚硝酸反应经由高活性的重氮盐得到相应的二噻酮,但 5-氨基嘧啶得不到稳定的重氮盐,而在浓盐酸中,2-氨基嘧啶的重氮化可得到少量的 2-氯嘧啶^[136]。



在多数情况下,一个氨基就足以使亲电取代变得容易,例如卤代^[137],两个氨基对环的活化,使其甚至可以被更弱的亲电试剂进攻,例如硫化氰^[138]。二氨基嘧啶可与重氮盐偶联^[139],这就提供了一种引入第三个氮取代基的方法。



氨基-氧代-嘧啶^[140]和氨基-二氧化代-嘧啶^[141]能够进行 C-亚硝化,如 5,6-二氮取代的嘧啶还原后得 5,6-二氨基嘧啶,它是合成嘌呤(举例如下,也可见 23.13.1.1)和蝶啶(见 11.13.4.6^①)的重要的中间体。

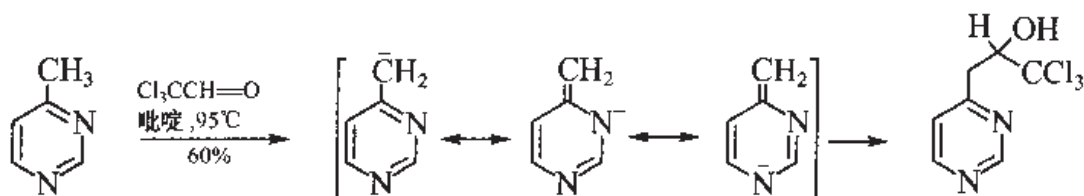


11.12 烷基二噻

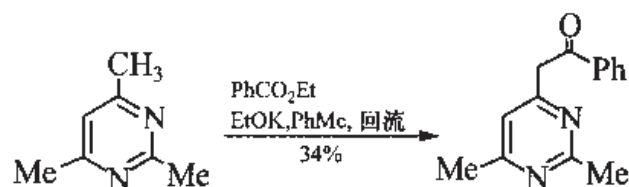
除 5-烷基嘧啶外,所有的烷基二噻都可进行缩合反应,包括烷基的去质子化

① 原文如此,疑为 11.15。——译者注

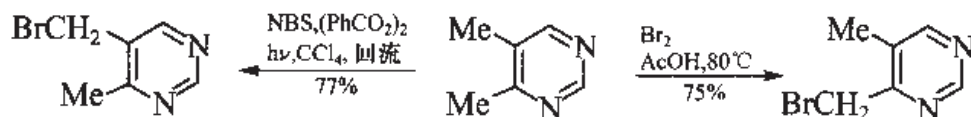
作用^[142],其方式与 α 和 γ -甲基吡啶相同。如下式所示的中间体阴离子由于有两个氮原子和一个 2-或 4-烷基形成的共振式而稳定。



在嘧啶中,4-烷基比 2-烷基更容易进行去质子化反应^[143]。在此是与一个看起来更稳定的 γ -醌型共振离子有关。

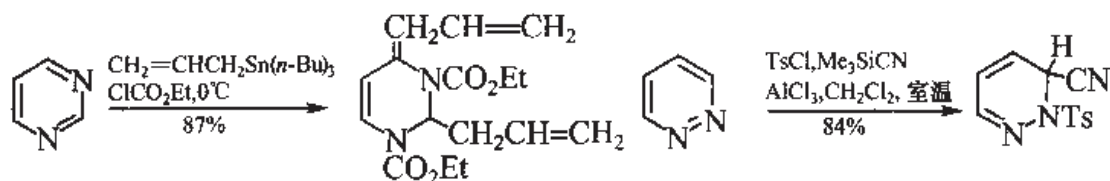


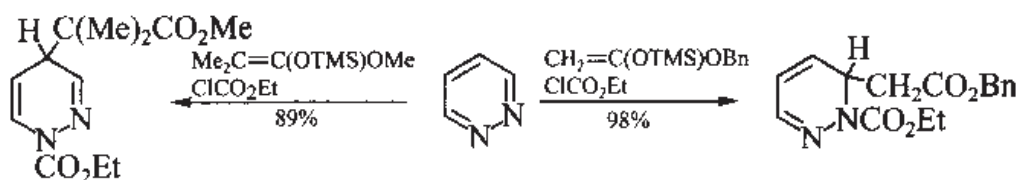
5-甲基嘧啶进行侧链游离基卤代反应优于 4-甲基嘧啶;在酸性溶液中卤代反应的选择性就反过来了——可能是包括了一个 N -质子化后侧链的去质子物种,即烯胺互变异构体^[144]。



11.13 二嗪 𬀪 盐

二嗪对亲核加成的高度敏感性可由于季铵化作用而大大增强。在某些情况下,已获得有机金属试剂对 N -酰基季铵盐的加成产物,但是它比吡啶受到较多的限制(见 5.13)。例如,烯丙基锡^[145]和烯丙基硅^[146]及甲硅烷基烯醇醚已经加到二嗪盐上(氢化物也可捕获这样的盐,见 11.6)。哒嗪主要进攻酰化了的氮的 α 位,得到高产率的一元加成物,但是,取代基对甲硅烷基醚加成的位置选择性非常敏感^[147]。吡嗪主要得到双加成产物,而嘧啶仅得到双加成产物。哒嗪和嘧啶的再次加成物已被描述^[148]。





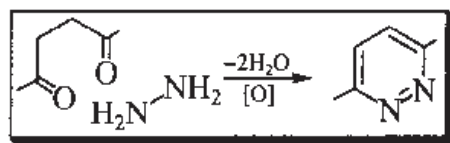
11.14 二嗪的合成

如同人们所预料的那样,异构的二嗪的环合成路线,彼此是完全不同的,因此必须分别讨论。

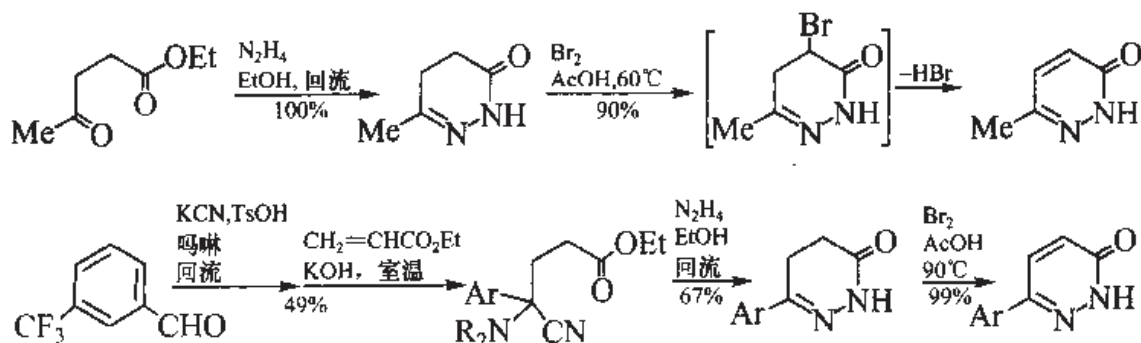
11.14.1 哒嗪环的合成

11.14.1.1 用 1,4-二羰基化合物和肼来合成

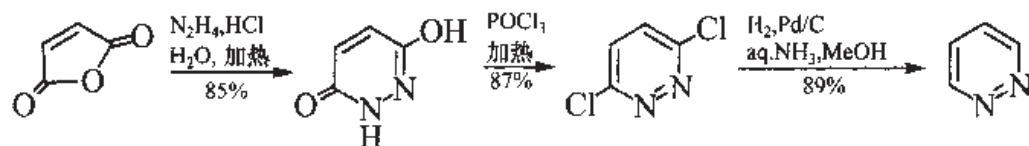
迄今为止,对哒嗪合成最普通的方法是 1,4-二羰基化合物与肼反应,除非原料中四个碳的部分是不饱和的,最后往往需要通过氧化步骤得到一个芳香性的哒嗪。



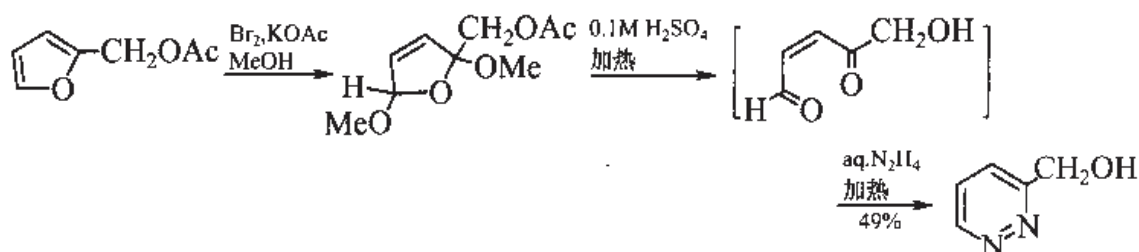
最有效的方法是用 1,4-酮酯,得到一个二氢哒嗪酮,它很容易脱氢而得到一个完整的芳香杂环。通常是通过 C-溴代,然后脱溴化氢^[149]。如果通过卤代太复杂,用 3-硝基苯甲酸钠作为氧化剂是一个很好的选择。使用这个路线,可以合成 6-芳基哒嗪酮:在四碳组分中使用一个 α -氨基腈来作为隐蔽的酮^[150],或由苯乙酮与乙醛酸反应,然后与肼反应^[151]。用琥珀酸酐进行的 Friedel-Crafts 酰基化反应是合成 1,4-酮酸的可供选择的路线,然后再与肼反应得到 6-芳基哒嗪酮^[152]。一个烷基化的烯胺与苯酰甲基溴反应得到 1-芳基-1,4-二酮,它可合成 3-芳基哒嗪^[153]。



马来酸酐与胍反应直接得到羟基哒嗪酮^[154], 1,4-二羰基组分中的额外不饱和性意味着不需要氧化步骤。将 3-羟基哒嗪-6 酮转变成 3,6-二氯哒嗪这个有用的中间体是很容易的。

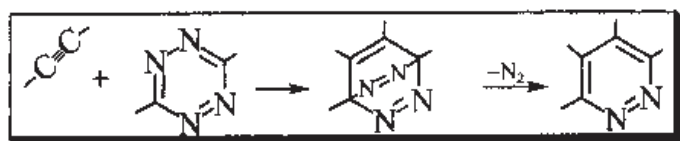


饱和的 1,4-二酮以这种方式就不太有利,它们可以有两种方式与胍反应,得到二氢哒嗪和 *N*-氨基吡咯的混合物。当使用不饱和的 1,4-二酮,就不会出现这种复杂性^[155]。而不饱和的 1,4-二酮合成子可以用从呋喃氧化得到的环状缩醛制得(见 15.1.4),再与胍反应就直接得到芳香性的哒嗪^[156]。

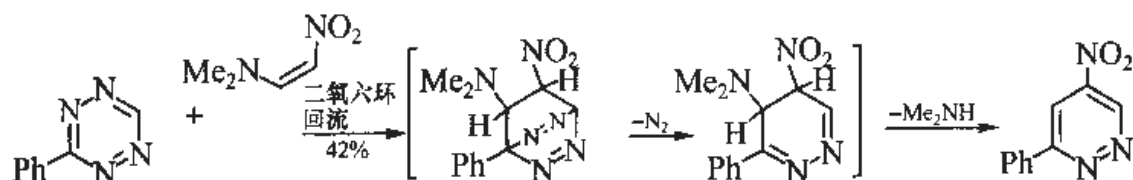


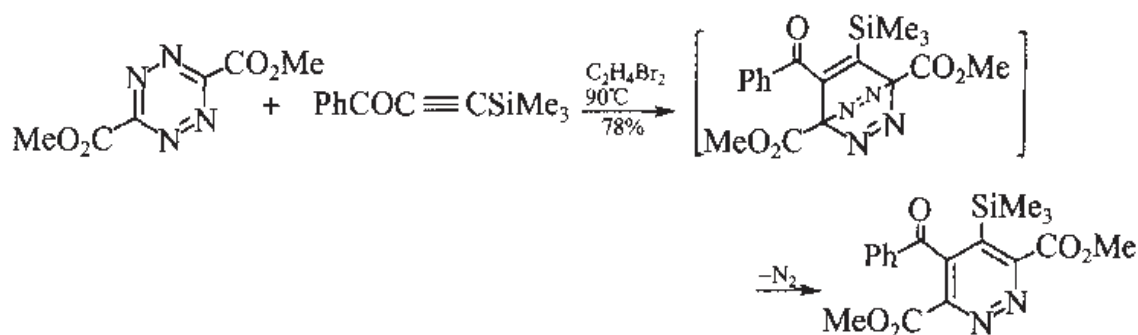
11.14.1.2 1,2,4,5-四嗪与炔的环加成

1,2,4,5-四嗪与炔(或它的相当物)环加成,消去氮分子得到哒嗪。

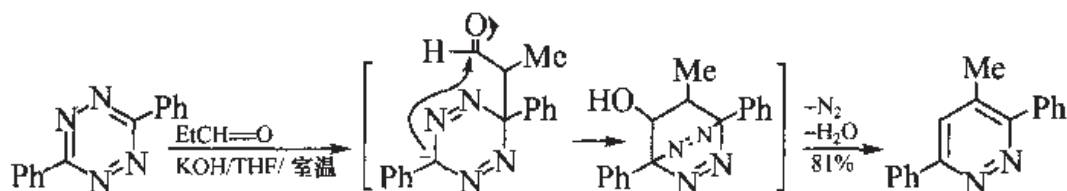


当四嗪上连有吸电子取代基时,这个过程较容易进行,但是一系列的取代基也可以连在炔化物中,包括硝基、三甲硅基和三甲锡基。这提供了合成取代哒嗪的路线^[157],通过其他的方法是不易做到的。





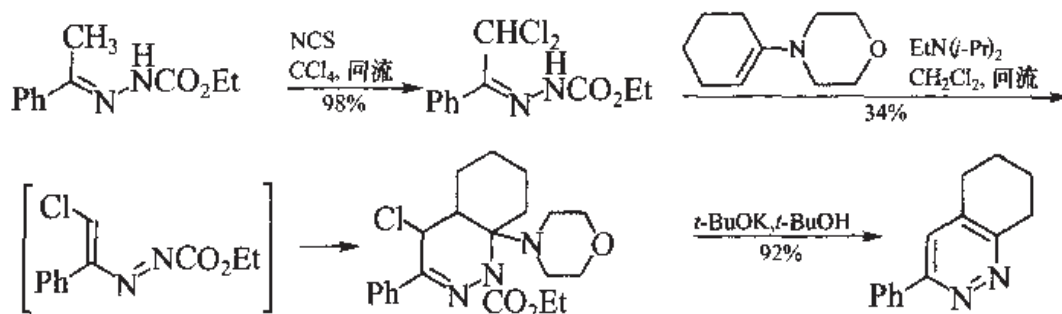
酮和醛的烯醇式加成至四嗪的反应, 尽管不是一个协同过程, 却有着相同的总体效果^[158]。



11.14.1.3 其他基于环加成的过程

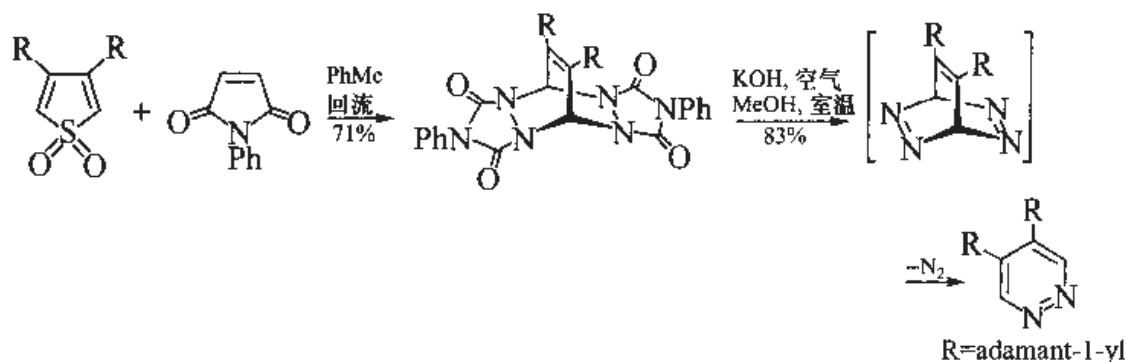
11.14.1.3.1 从卤代脒

在碱存在下, 二和三卤代脒与烯醇醚或烯胺反应, 经过氮杂二烯可以得到哒嗪。最终的哒嗪可以直接在反应混合物中得到, 或将二或四氢化中间体分离出来再进一步用碱处理^[159]。



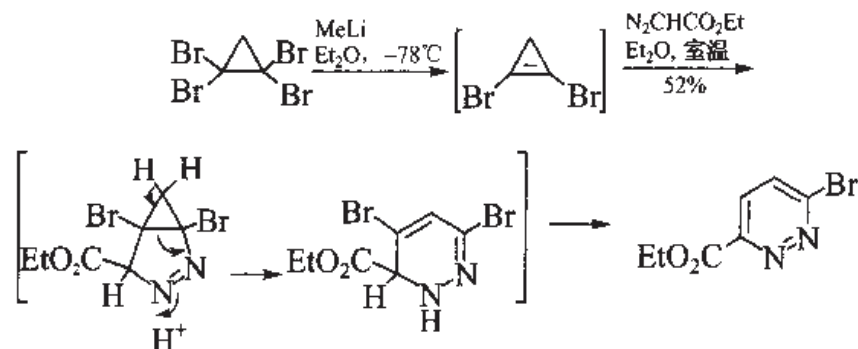
11.14.1.3.2 从 *S,S*-噻吩二氧化物

连有大基团的 3,4-二取代 *S,S*-噻吩二氧化物与 *N*-苯基三唑啉二酮进行 Diels-Alder 加成得到 1:2 加成物, 将其水解能转化得到 4,5-二取代基哒嗪^[160]。



11.14.1.3.3 从卤代环丙烯

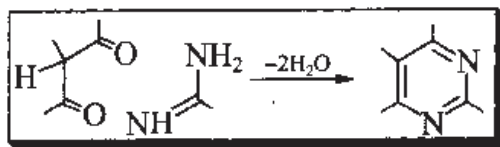
二、三或四卤代环丙烯与重氮烷进行环加成得到不稳定的二氢吡唑,通过失去卤化氢易重排成吡嗪。四氯代环丙烯已商品化。并且,许多溴代化合物非常容易合成,反应需两步,溴乙烯与二溴卡宾加成,然后与甲基锂反应,最后一步在原位环加成^[161]。



11.14.2 嘧啶环的合成

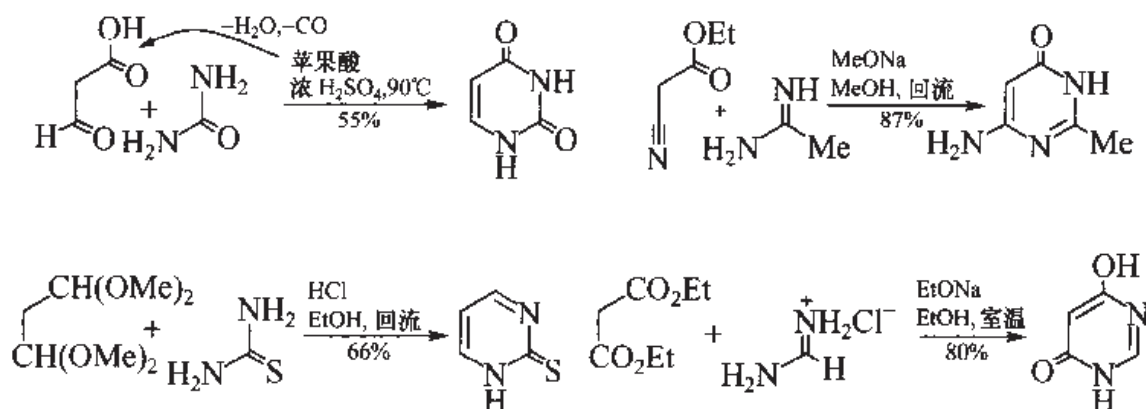
11.14.2.1 从 1,3-二羰基化合物和一个 N—C—N 片段合成

最普通的嘧啶环的合成是用 1,3-二羰基化合物与一个 N—C—N 片段如尿素、胍或脒的结合。

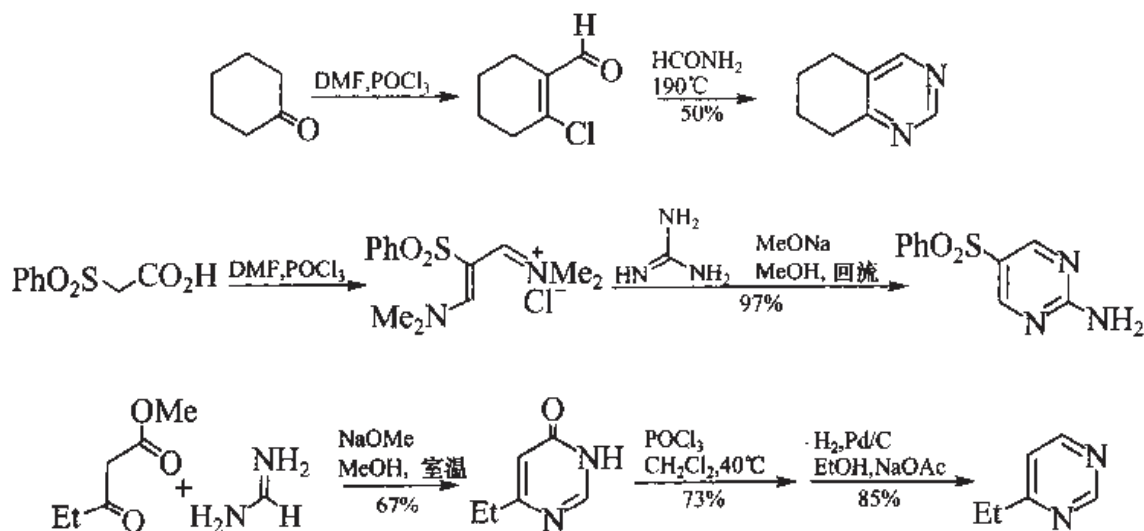


N-C-N 组分的选择——脒^[162]、胍^[163]或尿素^[164](硫脲)^[165]——决定了在杂环产物中的 C-2 上的取代基。尽管甲酰胺^[166]或原酸酯加氨^[167]不是正式的“N-C-N”组分,但在这种反应类型中也可担当这样的角色。二羰基化合物组分可以就地生成,例如甲酰乙酸(马来酸脱羰基得到)、或用一个合成子(从 1,1,3,3-四

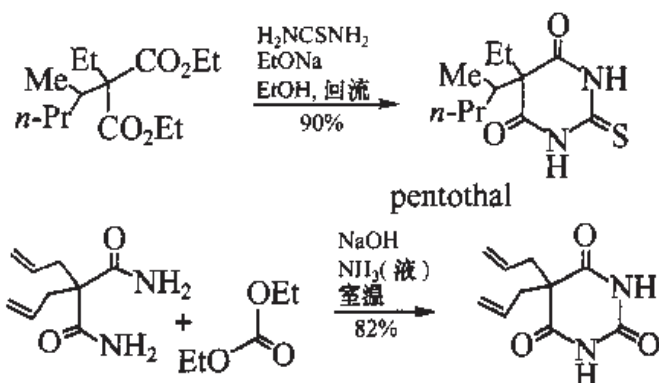
甲氧基丙烷得到的丙二酰二醛)、或脒,均可做为羰基相当物来使用,最终的杂环带上了一个氨基取代基,如下例所示^[168]。使用2-溴-1,1,3,3-四甲氧基丙烷提供了一个合成5-溴嘧啶的路线^[169],三羧甲基乙醛与脒反应得到5-甲酰基嘧啶^[170]。



其他的已被成功应用的1,3-二羰基化合物的合成子包括 β -氯- α,β -不饱和酮和醛^[171], β -氨基- α,β -不饱和酮^[172]、烯基脒盐^[173]和丙炔酸,它们与尿素反应可直接得到尿嘧啶,产率大约为50%^[174]。1,3-酮酯与甲脒反应得4-嘧啶酮^[175],2-氨基丙二醛得5-氨基嘧啶^[176]。类似地,与其他环稠合的嘧啶,例如喹啉,可以从邻氨基脒得到^[177],一般从 β -烯胺酯得到^[178]。



巴比妥酸和巴比妥酸酯可以从丙二酸酯与脒反应得到^[179],或从取代的丙二酰胺与碳酸二乙酯的反应得到^[180]。

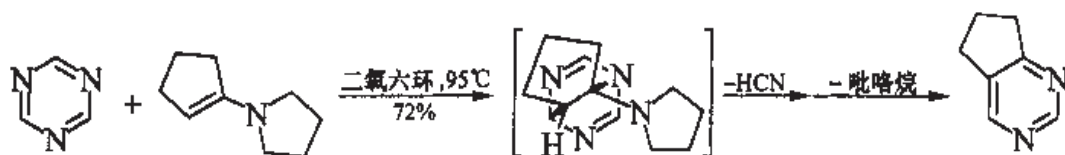


11.14.2.2 通过 1,3,5-三嗪与炔的环加成

1,3,5-三嗪与一个炔(或它的相当物)环加成再失去一个氢氰酸后得到嘧啶。

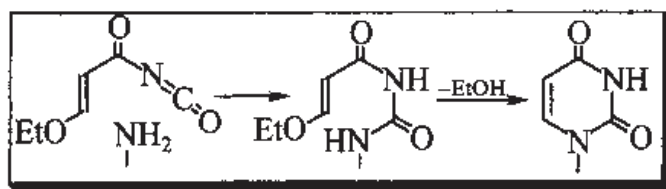


通过氮杂 Diels-Alder 反应生成嘧啶^[181]与从四嗪合成哒嗪类似(见 25.2.1)。

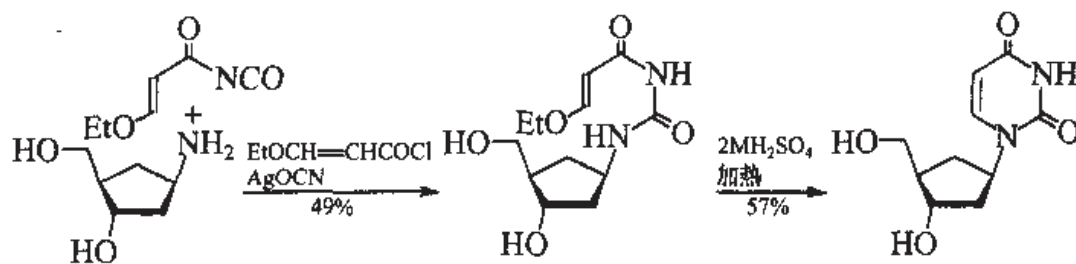


11.14.2.3 从 3-乙氧基丙烯酰异氰酸和伯胺合成

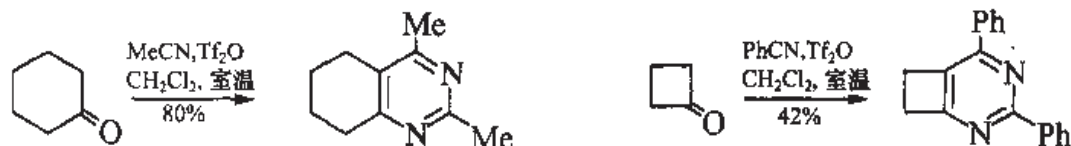
在 3-乙氧基丙烯酰异氰酸中,伯胺加到异氰酸基中,然后关环,经过乙氧基的分子内被置换得到嘧啶。



通过由伯胺与 3-乙氧基丙烯酰异氰酸酯的反应合成尿嘧啶^[182],这种方法尤其适合于复杂的胺,近年来已经发现在合成中有许多应用。例如,合成作为潜在的抗病毒试剂碳环核苷类似物^[183]。胺与异氰酸酯相互作用的中间体无论是在酸性还是碱性条件下都可以关环,此方法已被应用于硫代尿嘧啶的合成。



在三氟甲基磺酸酐存在下,酮与 2mol 当量脒缩合是合成某些嘧啶的有效方法。用这种方法,C-2 和 C-4 上的取代基是相同的^[184]。

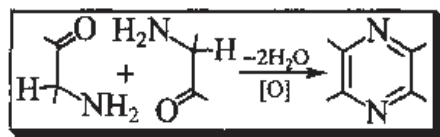


11.14.3 吡嗪环的合成

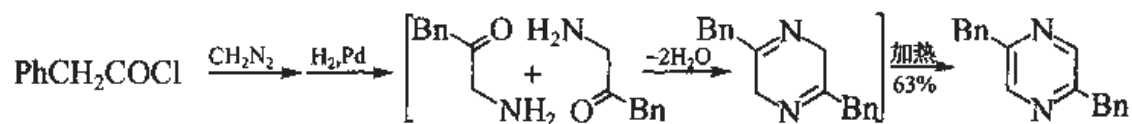
吡嗪环在实验室里不易合成。商业上,像 *N*-羟乙基-1,2-乙二胺前体的环化脱氢步骤需要使用高温。

11.14.3.1 从 2-氨基酮自身缩合合成

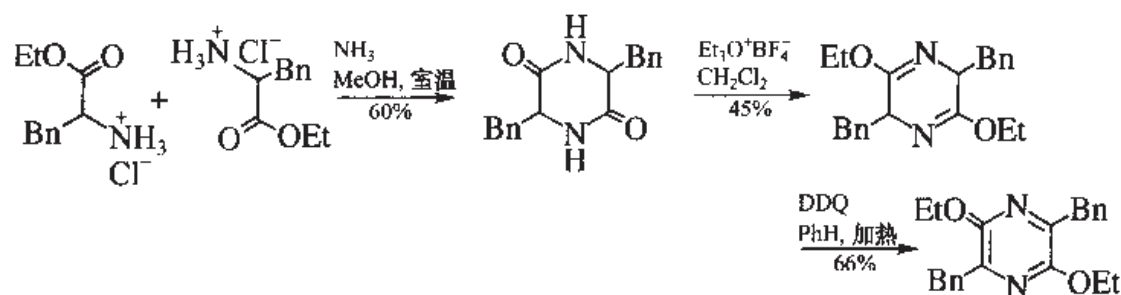
对称的吡嗪可从 2mol 的 2-氨基酮或 2-氨基醛自发进行自身缩合,然后氧化得到。



2-氨基羰基化合物只有以盐的形式存在时才是稳定的,故它们通常由 2-重氮基、肟基或叠氮基酮原位制备得到。依据这种策略得到的二氢吡嗪非常容易芳构化,例如由空气氧化,常常是简单蒸馏就足以进行脱质子化作用^[185]。

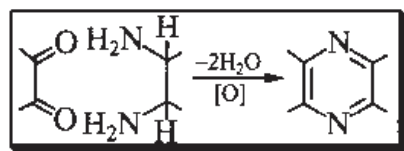


α -氨基酯比 α -氨基酮稳定,但是不易进行自身缩合得到杂环,如 2,5-二酮嘧啶。这些化合物很难被氧化,但是在先将它们转化成二氟或二烷氧基二氢吡嗪后,就可以制成芳构化的吡嗪^[186]。

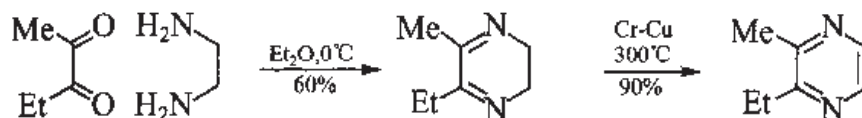


11.14.3.2 从 1,2-二羰基化合物和 1,2-二胺合成

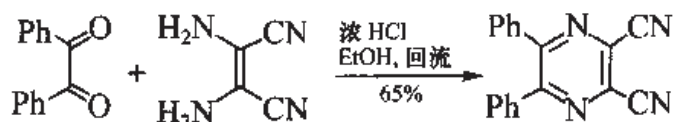
1,2-二羰基化合物和 1,2-二胺进行二元缩合,然后再氧化。



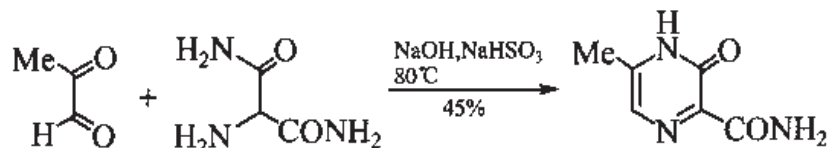
这种方法非常适合于对称吡嗪的合成^[187],如果二酮和二胺是不对称的,则得到两种异构的吡嗪。



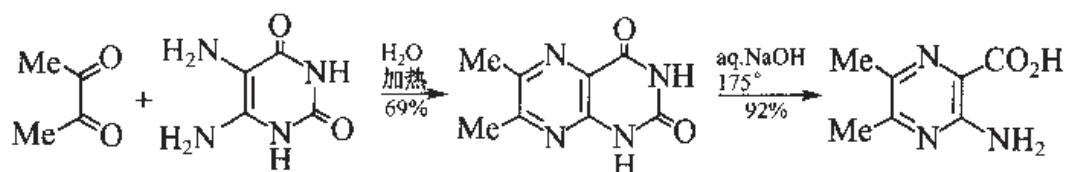
根据这个路线,芳构的吡嗪的直接合成需要 1,2-二烯胺,但是目前没有这类化合物的合成方法。二氨基顺丁烯二腈^[188]比较稳定,可以替代。



其他不饱和二氮化合物是 α -氨基酸酰胺^[189]。从它出发,可以合成吡嗪酮,一个特殊的例子是氨基丙二酰胺,用它合成吡嗪酮的例子如下所示^[190]。

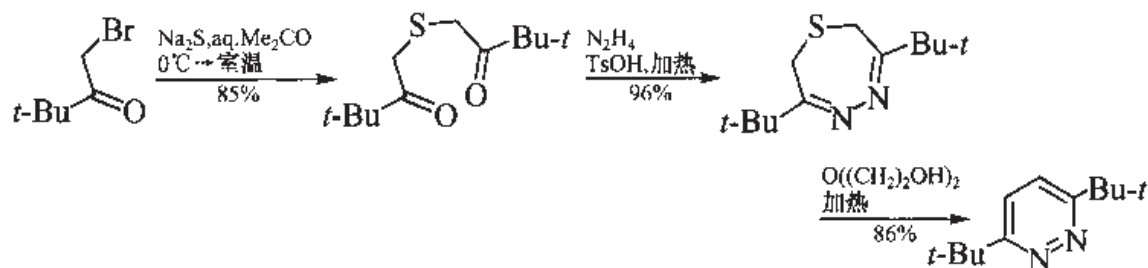


这个普通方法的一个巧妙改进就是用 5,6-二氨基尿嘧啶作为隐蔽的不饱和 1,2-二胺。产物可被水解,致使嘧啶酮环裂解,最终产物是氨基吡嗪酸^[191]。



11.14.3.3 通过硫化物得到哒嗪

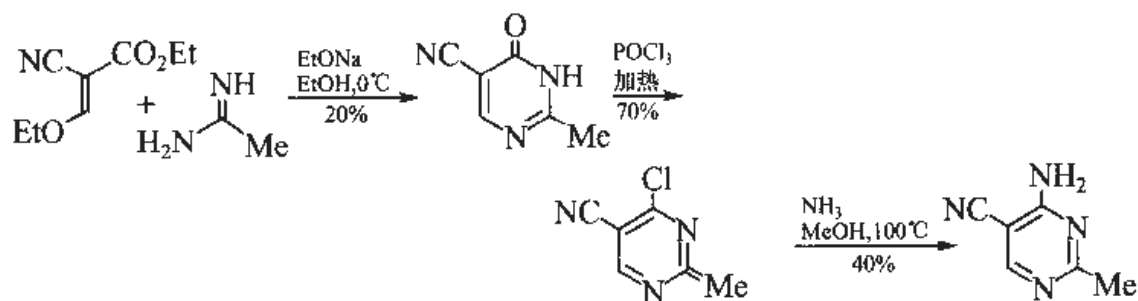
含有不同烷基和芳基的对称 3,6-二取代哒嗪可借助七元含硫环构成^[192]。



11.14.4 二噁的特殊合成

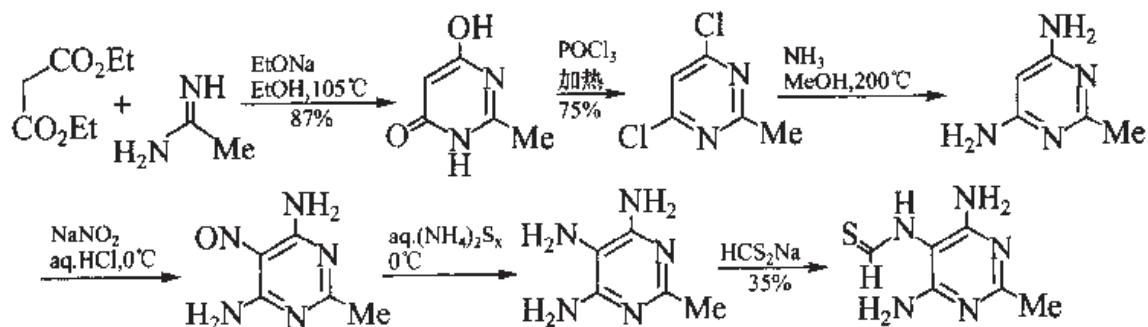
11.14.4.1 4-氨基-5-氰基-2-甲基嘧啶

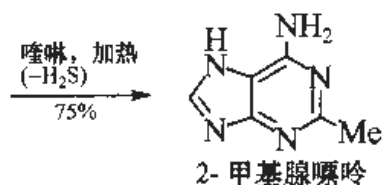
4-氨基-5-氰基-2-甲基嘧啶^[193]被用做合成维生素 B₁ 的中间体。(见 21.14.2.3)



11.14.4.2 4,6-二氨基-5-硫代甲酰胺基-2-甲基嘧啶

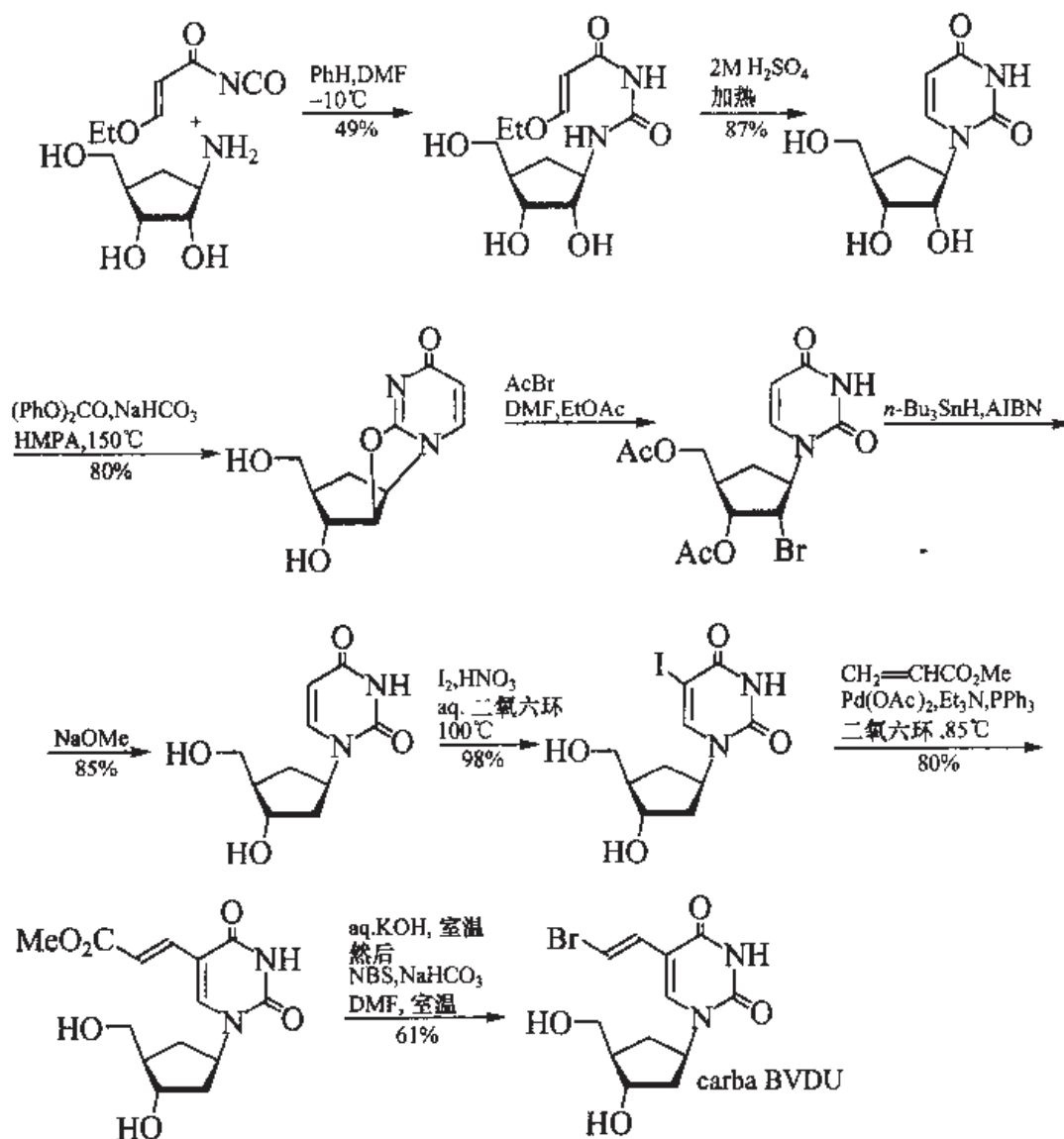
4,6-二氨基-5-硫代甲酰胺基-2-甲基嘧啶可以被转化成 2-甲基腺嘌呤。





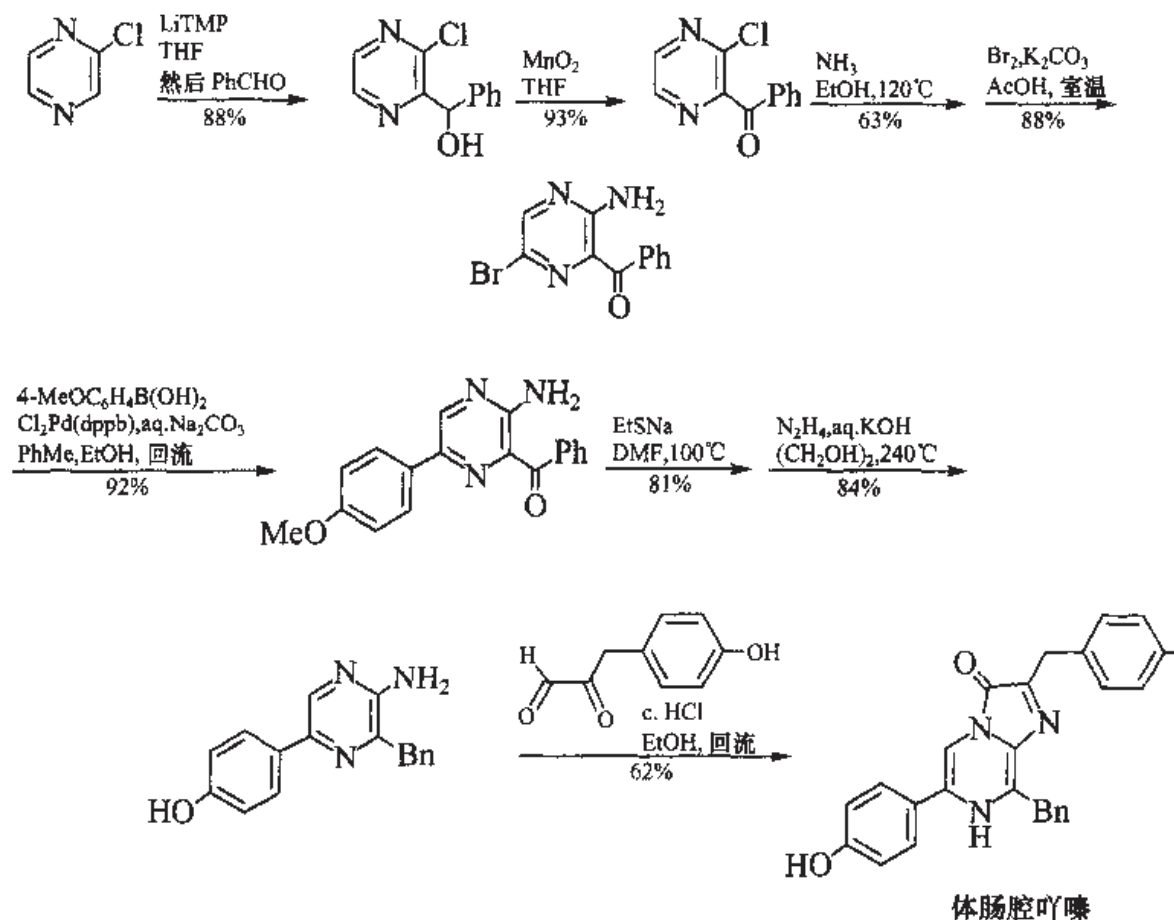
11.14.4.3 碳环的溴乙烯基脱氧尿嘧啶核苷

碳环的溴乙烯基脱氧尿嘧啶核苷(Carba BVDU)是一种抗病毒试剂^[194]。



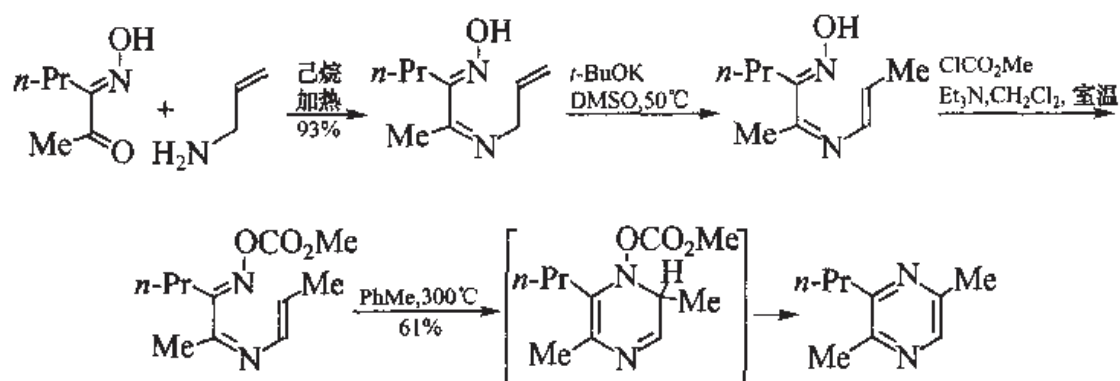
11.14.4.4 体肠腔吡嗪

体肠腔吡嗪是一种来自于水母的生物荧光成分,在生物鉴定方面有着潜在的应用,它可以用氯代吡嗪合成得到,总产率达 25%^[195]。



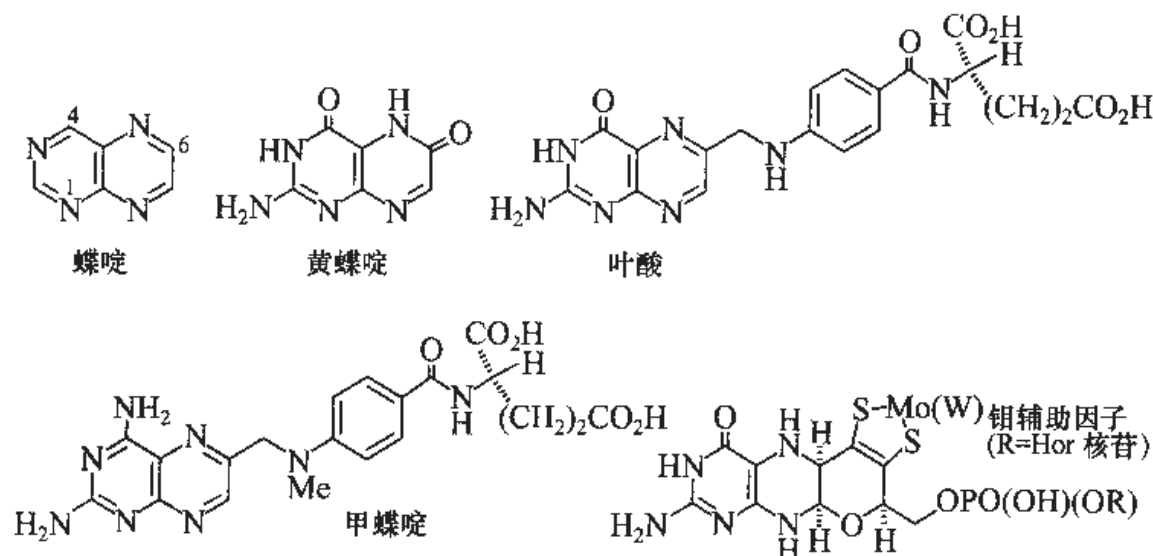
11.14.4.5 2,5-二甲基-3-正丙基吡嗪

烷基吡嗪可通过一个巧妙的路线制得,包括 1,4-二氮杂三烯的电环化关环,从原先的肟羟基中失去氧原子而完成芳构化作用^[196]。

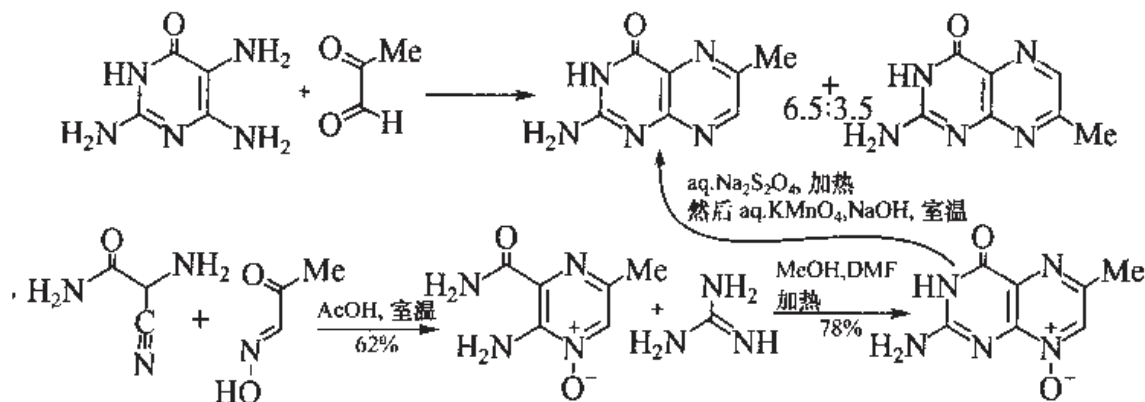


11.15 蝶 啶

吡嗪并[2,3-*d*]嘧啶是熟知的“蝶啶”^[197], 因为作为第一个天然的环系的例子是在色素中发现的, 像蝴蝶翅膀中的黄蝶呤(黄色)。蝶啶环系已不断地在辅酶及氧化钼酶^[198]和类似的钨酶中发现, 在辅酶中它是以四氢叶酸(从维生素叶酸中衍生而来)形式存在的。它也存在于抗癌药物甲蝶呤中。



有两种明显的路线应用于蝶啶环系的合成: 一种是将吡嗪环稠并于预先准备的 4,5-二氨基嘧啶上。第二种是将制成的嘧啶环加到预先准备的吡嗪上。第一种“Isay 合成法”的缺点是杂环的 1,2-二胺与不对称的 1,2-二羰基化合物缩合常常得到两个 5/6-取代异构体的混合物^[199]。克服这个难点的可供选择的方法是“Taylor 合成法”, 现在已被广泛使用, 它是以吡嗪为起始原料的, 此方法已有进一步发展^[200]。这种方法有着更佳的优点, 因为吡嗪环是用 2-氰基甘氨酸先合成出来的^[201]。它最终得到位置选择的 6-取代蝶啶取代基在 6-位是天然蝶啶类的普通模式。



习 题

基本习题

- (a) 为什么二嗪难于形成二质子化盐?
- (b) 尿嘧啶核苷、胸腺嘧啶核苷和胞嘧啶核苷有何不同?
- (c) 二嗪较之吡啶的 C-亲电取代反应难易如何?
- (d) 什么因素影响二嗪中氮的亲核取代?
- (e) 为什么氯代二嗪不容易进行亲核取代?
- (f) 二嗪的锂化通常需要注意什么?
- (g) 各举一例说明哒嗪、嘧啶及吡嗪作为一个双烯体或氮杂双烯体所进行的环加成反应。
- (h) 在一个氮的 α 位含氧的氧代二嗪,如何能够转化为下列化合物:
 - (i) 生成相应的氯代二嗪;
 - (ii) 有效地生成相应的 N-甲基二嗪农;
 - (iii) 生成相应的氨基二嗪,但不能含有氯代二嗪。
- (i) 胼与 1,4-酮酯生成什么? 如何能够转化为哒嗪酮?
- (j) 2,4-戊二酮如何能够制备:
 - (i) 4,6-二甲基嘧啶;
 - (ii) 4,6-二甲基嘧啶酮;
 - (iii) 2-氨基-4,6-二甲基嘧啶。
- (k) 什么取代型式在吡嗪的环合成中最容易实现?

进阶习题

1. 在下列的各反应过程中,每一步生成什么产物?
 - (i) 哒嗪-3-酮与 POCl_3 反应($\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{Cl}$), 再与 NaOMe 反应($\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$);
 - (ii) 氯代吡嗪与 $\text{BuNH}_2/120^\circ\text{C}$ 反应($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$)。
2. 下列各反应生成物的结构是什么?
 - (i) 从 3-甲基硫代哒嗪生成的 $\text{C}_6\text{H}_9\text{IN}_2\text{S}$ 以及从 3-氯-6-甲基哒嗪生成的 $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClIN}_2$, 每步中都要用到 MeI ;
 - (ii) 由 2,6-二氯吡嗪与 LiTMP 反应, 再与 HCO_2Et 反应生成的 $\text{C}_5\text{H}_2\text{O}_2\text{N}_2\text{O}$;
 - (iii) 由 2,6-二甲氧基吡嗪与 LiTMP 反应, 再与 I_2 反应, 再与 $\text{PhC}\equiv\text{CH}/\text{Pd}$ 反应生成的 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$;
 - (iv) 由 2-氨基嘧啶先与 $\text{NaNO}_2/\text{浓 HCl}/-15^\circ\text{C}$ 反应, 产物再与 Me_2NH 反应生成的 $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3$;
 - (v) 由 3-甲基-6-苯基哒嗪与 $\text{PhCHO}/\text{Ac}_2\text{O}/\text{加热}$ 反应生成的 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ 。
3. 写出下列各环合成过程中的中间物及最终产物的结构:
 - (i) 氯苯与丁二酸酐/ AlCl_3 反应($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_3$), 再与 N_2H_4 反应($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$), 最后与 Br_2/AcOH 反应($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$);
 - (ii) 2,5-二甲基呋喃在 MeOH 中与 Br_2 反应($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$), 然后先与酸的水溶液, 再与胼反应

- (C₆H₈N₂);
- (iii) 1,1-二甲氧基-3-丁酮与碳酸氢胍反应(C₅H₇N₃);
- (iv) 氰乙酸乙酯与胍/NaOEt 反应(C₄H₆N₄O);
- (v) 氰乙酸乙酯与脲/EtONa 反应(C₄H₅N₃O₂);
- (vi) (EtO)₂CHCH₂CH(OEt)₂/HCl/脲(C₄H₄N₂O);
- (vii) MeOCH₂COMe 与 EtO₂CH/Na 反应(C₅H₈O₃), 再与硫脲反应(C₆H₈N₂OS), 再与 H₂/Ni 反应(C₆H₈N₂O);
- (viii) PhCOCH₂CO₂Et 与 EtC(=NH)NH₂ 反应(C₁₂H₁₂N₂O);
- (ix) PhCOCHO 与 MeCH(NH₂)CONH₂ 反应(C₁₁H₁₀N₂O)。

参 考 文 献

1. 'Pyridazines', Tishler, M. and Stanovnik, B., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 9, 211; 'Recent advances in pyridazine chemistry', *ibid.*, **1979**, 24, 363; 'Advances in pyridazine chemistry', *ibid.*, **1990**, 49, 385.
2. 'Tautomerism and electronic structure of biological pyrimidines', Kwiatkowski, J. S. and Pullman, B., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1975**, 18, 200; 'Conversion of simple pyrimidines into derivatives with a carbon functional group', Sakamoto, T. and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1981**, 15, 583.
3. 'Recent advances in pyrazine chemistry', Cheeseman, G. W. H. and Werstiuk, E. S. G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1972**, 14, 99.
4. 'Nucleic acids in chemistry and biology', Eds. Blackburn, G. M. and Gait, M. J., Oxford University Press, **1996**.
5. 'Introduction to beetle luciferases and their applications', Wood, K. V., Lam, Y. A., McElvoy, W. D., *J. Biolumin. Chemilumin.*, **1989**, 4, 289.
6. 'Odor threshold of some pyrazines', Shibamoto, T., *J. Food Sci.*, **1986**, 51, 1098.
7. 'Reactions of annular nitrogens of azines with electrophiles', Grimmett, M. R. and Keene, B. R. T., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 43, 127.
8. Curphey T. J. and Prasad, K. S., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2259.
9. Lund, H. and Lunde, P., *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 1067.
10. Koelsch, C. F. and Gumprecht, W. H., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1603; Kubota, T. and Watanabe, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1963**, 36, 1093.
11. Yamanaka, H., Ogawa, S., and Sakamoto, T., *Heterocycles*, **1981**, 16, 573.
12. Suzuki, I., Nakadate, M., and Sueyoshi, S., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1855.
13. Brederick, H., Gompper, R., and Herlinger, H., *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 2832.
14. Kano, H., Ogata, M., Watanabe, H., and Ishizuka, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1961**, 9, 1017; Ogata, M. and Kano, H., *ibid.*, **1963**, 11, 29.
15. Ogata, M., Watanabe, H., Tori, K., and Kano, H., *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 19.
16. Sato, N., *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 169.
17. Gainer, H., Kokorudz, M., and Langdon, W. K., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2360.
18. Kress, R. J. and Moore, L. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 10, 153; Pews, R. G., *Heterocycles*, **1990**, 31, 109.
19. Bowman, A., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 494; Keiner, A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 774.
20. Jones, R. G. and McLaughlin, K. C., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 824.
21. Gotor, V., Quirós, M., Liz, R., Frigda, J. and Fernandez, R., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 6421.
22. Lupattelli, P., Saladino, R., and Mincione, E., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6313.
23. Letsinger, R. L. and Lasco, R., *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 812.
24. Strekowski, L., Harden, D. B., Grubb, W. B., Patterson, S. E., Czarny, A., Makrosz, M.

- J., Cegla, M. T., and Wydra, R. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *27*, 1393.
25. Strewkowski, L., Harden, D., and Watson, R. A., *Synthesis*, **1988**, 70.
26. Shreve, R. N. and Berg, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2116.
27. Hara, H. and van der Plas, H. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, *19*, 1285.
28. Kenner, G. W., Reese, C. B., and Todd, A. R., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 855; Houminer, Y., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 786; Hilbert, G. E. and Johnson, T. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, *52*, 1152; Itai, T. and Kamiya, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, *11*, 1059; Yamada, T., Nobuhara, Y., Shimamura, H., Yoshihara, K., Yamaguchi, A., and Ohki, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 3433.
29. Erickson A. E. and Spoerri, P. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 400.
30. Overberger, C. G., Kogon, I. C., and Minin, R., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 336.
31. Banks, C. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 1127; Chapman, N. B. and Rees, C. W., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1190.
32. Whittaker, N., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1646; Brown, D. J. and Waring, P., *Aust. J. Chem.*, **1973**, *26*, 443.
33. Katritzky, A. R., Baykut, G., Rachwal, S., Szafran, M., Caster, K. C., and Eyler, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1499.
34. Acevedo, O. L., Andrews, R. S., Dunkel, M., and Cook, D. P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 989.
35. For another example see Delia, T. J., Stark, D., and Glenn, S. K., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 1177.
36. Yukawa, M., Niiya, T., Goto, Y., Sakamoto, T., Yoshizawa, H., Watanabe, A., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, *37*, 2892.
37. Sandosham, J. and Undheim, K., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 275.
38. Dunaiskis, A., Staigers, T., Keltonic, T., Chappie, T., Meltz, C., Dugger, R., and Sanner, M. A., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1995**, *27*, 600.
39. Klötzer, W., *Monatsh. Chem.*, **1956**, *87*, 131 and 526.
40. Desaubry, L., Wermuth, C. G., Boehrer, A., Marescaux, C., and Bourguignon, J.-J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 139.
41. Brown, D. J. and Ford, P. W., *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 568; Barlin, G. B. and Brown, W. V., *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 648; *idem*, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 921; Budesinsky, Z. and Vavrina, J., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1972**, *37*, 1721; Forbes, I. T., Johnson, C. N., and Thompson, M., *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 715.
42. Miyashita, A., Suzuki, Y., Ohta, K., Iwamoto, K., and Higashito, T., *Heterocycles*, **1998**, *47*, 407.
43. Yamanake, H. and Ohba, S., *Heterocycles*, **1990**, *31*, 895.
44. Draper, T. L. and Bailey, T. R., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 748.
45. Itoh, T., Matsuya, Y., Nagata, K., Okada, M., and Ohsawa, A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2067.
46. Zoltewicz, J. A., Grahe, G., and Smith, C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5501.
47. Plé, N., Turck, A., Couture, K., and Quéguiner, G., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3781.
48. 'Directed metallation of π -deficient azaaromatics: strategies of functionalisation of pyridines, quinolines, and diazines', Quéguiner, G., Marsais, F., Snieckus, V., and Epszajn, J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1991**, *52*, 187.
49. Wada, A., Yamamoto, J., and Kanatomo, S., *Heterocycles*, **1987**, *26*, 585; Turck, A., Majovic, L., and Quéguiner, G., *Synthesis*, **1988**, 881; Plé, N., Turck, A., Bardin, F., and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 467; Turck, A., Plé, N., Trohay, D., Ndzi, B., and Quéguiner, G., *ibid.*, **1992**, *29*, 699; Mattson, R. J. and Sloan, C. P., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3410; Plé, N., Turck, A., Heynderickx, A., and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 1311; Turck, A., Plé, N., Mojovic, L., Ndzi, B., Quéguiner, G., Haider, N., Schuller, H., and Heinisch, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 841; Nakamura, H., Aizawa, M., and Murai, A., *Synlett*, **1996**, 1015.
50. Turck, A., Plé, N., Mojovic, L., and Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *27*, 1377.

51. Gronowitz, S. and Røe, J., *Acta Chem. Scand.*, **1965**, *19*, 1741; Frissen, A. E., Marcelis, A. T. M., Buurman, D. G., Pollmann, C. A. M., and van der Plas, H. C., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5611.
52. Kress, T. J., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2081; Rho, T. and Abah, Y. F., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 253.
53. Taylor, H. M., Jones, C. D., Davenport, J. D., Hirsch, K. S., Kress, T. J., and Weaver, D., *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1359.
54. Turck, A., Pié, N., Lepretre-Graquere, A., and Quéguiner, G., *Heterocycles*, **1998**, *49*, 205.
55. Zheng, J. and Undheim, K., *Acta Chem. Scand.*, **1989**, *43*, 816; Shimura, A., Momotake, A., Togo, H., and Yokoyama, M., *Synthesis*, **1999**, 495.
56. Toussaint, D., Suffert, J., and Wermuth, C. G., *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1273.
57. Kondo, Y., Watanabe, R., Sakamoto, T., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, *37*, 2814; Thompson, W. J., Jones, J. H., Lyle, P. A., and Thies, J. E., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2052; Solberg, J. and Undheim, K., *Acta Chem. Scand.*, **1989**, *43*, 1273.
58. Benneche, T., *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 927.
59. Majeed, A. J., Antonsen, Ø., Benneche, T., and Undheim, K., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 993; Sandosham, J. and Undheim, K., *Acta Chem. Scand.*, **1989**, *43*, 684; Heldmann, D. K. and Sauer, J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5791.
60. Peters, D., Hörnfeldt, A.-B., and Gronowitz, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *27*, 2165; Peters, D., Hörnfeldt, A.-B., Gronowitz, S., and Johanssen, N. G., *ibid.*, **1991**, *28*, 529.
61. 'Recent advances in the chemistry of dihydroazines', Weis, A. L., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *38*, 1.
62. Becker, H. P. and Neumann, W. P., *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *37*, 57; Bessenbacher, C., Kaim, W., and Stahl, T., *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 933.
63. Gottlieb, R., and Pfeleiderer, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 1451.
64. Russell, J. R., Garner, C. D., and Joule, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 409.
65. 'Advances in the synthesis of substituted pyridazines via introduction of carbon functional groups into the parent heterocycle', Heinisch, G., *Heterocycles*, **1987**, *26*, 481.
66. Phillips, O. A., Keshava Murthy, K. S., Fiakpui, C. Y., and Knaus, E. E., *Can. J. Chem.*, **1999**, *77*, 216.
67. Togo, H., Ishigami, S., and Yokoyama, M., *Chem. Lett.*, **1992**, 1673.
68. Samaritoni, J. G. and Babbitt, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, *28*, 583.
69. Houminer, Y., Southwick, E. W., and Williams, D. L., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 640.
70. Carver, D. R., Greenwood, T. D., Hubbard, J. S., Komin, A. P., Sachdeva, Y. P., and Wolfe, J. F., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1180.
71. 'Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis', Ch. 10, Boger, D. L. and Weinreb, S. M., Academic press, **1987**; Stolle, W. A. W., Frissen, A. E., Marcelis, A. T. M., and van der Plas, H. C., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3000.
72. Boger, D. L. and Coleman, R. S., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2240; Neunhoffer, H. and Werner, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 1190; Biedrzycki, M., de Bie, D. A., and van der Plas, H. C., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6211.
73. Dawson, I. M., Pappin, A. J., Peck, C. J., and Sammes, P. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 453.
74. Grassi, G., Risitano, F., and Foti, F., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 11855.
75. 'Pyrimidine N-oxides: synthesis, structure and chemical properties', Yamanaka, H., Sakamoto, T., and Niitsuma, S., *Heterocycles*, **1990**, *31*, 923.
76. Kocevar, M., Mlakar, B., Perdih, M., Petric, A., Polanc, S., and Vercek, B., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2195.
77. Itai, T. and Natsume, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, *11*, 83.
78. Sako, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, *11*, 261; Klein, B., O'Donnell, E., and Gordon, J. M., *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2623.
79. Ogata, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, *11*, 1522; Iwao, M. and Kuraishi, T., *J. Heterocycl.*

- Chem.*, **1978**, *15*, 1425; Sato, N., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *26*, 817; Koelsch, C. F. and Gumprecht, W. H., *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1603.
80. Aoyagi, Y., Maeda, A., Inoue, M., Shiraishi, M., Sakakibara, Y., Fukui, Y., and Ohta, A., *Heterocycles*, **1991**, *32*, 735.
81. Itai, T., Sako, S., and Okusa, G., *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, *11*, 1146; Ogata, M., *ibid.*, 1517.
82. 'AIDS-Driven nucleoside chemistry', Hury, P. M. and Okabe, M., *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1745.
83. 'Recent progress in barbituric acid chemistry', Bojarski, J. T., Mokrosz, J. L., Bartón, H. J., and Paluchowska, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *38*, 229.
84. 'Uracils: versatile starting materials in heterocyclic synthesis', Wamhoff, H., Dzenis, J., and Hirota, K., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *55*, 129.
85. Johnson, C. D., Katritzky, A. R., Kingsland, M., and Scriven, E. F. V., *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1.
86. Lee, C. H. and Kim, Y. H., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2401.
87. Bergstrom, D. E. and Ruth, J. L., *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, **1977**, *4*, 257.
88. Skinner, W. A., Schelstraete, M. G. M., and Baker, B. R., *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 149; Delia, T. J., Scovill, J. P., Munslow, W. D., and Burckhalter, J. H., *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 344.
89. Wang, S. Y., *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 11; Tee, O. S. and Banerjee, S., *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 451.
90. Whang, J. P., Yang, S. G., and Kim, Y. H., *Chem. Commun.*, **1997**, 1355.
91. Ariza, X., Bou, V., and Vilarrasa, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 3665; Giziewicz, J., Wnuk, S. F., and Robins, M. J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2149.
92. Saito, I., Sugiyama, H., and Matsuura, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 956.
93. Fateen, A. K., Moustafa, A. H., Kaddah, A. M., and Shams, N. A., *Synthesis*, **1980**, 457; Bischofberger, N., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1621.
94. Inoue, H. and Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26*, 2657.
95. Hirota, K., Sajiki, H., Maki, Y., Inoue, H., and Ueda, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1659.
96. Lovett, E. G. and Lipkin, D., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2574.
97. Hirota, K., Watanabe, K. A., and Fox, J. J., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1193; Hirota, K., Kitade, Y., Sajiki, H., and Maki, Y., *Heterocycles*, **1984**, *22*, 2259.
98. Heddayatulla, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *18*, 339; Tanabe, T., Yamauchi, K., and Kinoshita, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 3021.
99. Yamada, T. and Ohki, M., *Synthesis*, **1981**, 631.
100. Cline, R. E., Fink, R. M., and Fink, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2521.
101. Ottenheijm, H. C. J., van Nispen, S. P. J. M., and Sinnige, M. J., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1899.
102. Hiebl, J., Zbiral, E., Balzarini, J., and De Clercq, E., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3016; Verheyden, J. P. H., Wagner, D., and Moffatt, J. G., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 250.
103. Yamauchi, M. and Kinoshita, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 391.
104. Müller, C. E., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6539.
105. 'Nucleoside synthesis, organosilicon methods', Lukevics, E. and Zabacka, A., Ellis Horwood, London, **1991**; Matsuda, A., Kurasawa, Y., and Watanabe, K., *Synthesis*, **1981**, 748.
106. Jung, M. E. and Castro, C., *J. Org. Chem.*, **1992**, *58*, 807; Lipshutz, B. H., Hayakawa, H., Kato, K., Lowe, R. F., and Stevens, K. L., *Synthesis*, **1994**, 1476.
107. Tanaka, H., Hayakawa, H., Iijima, S., Haraguchi, K., and Miyasaka, T., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 861.
108. Tanaka, H., Nasu, I., and Miyasaka, T., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *21*, 4755; Hayakawa, H., Tanaka, H., Obi, K., Itoh, M., and Miyasaka, T., *ibid.*, **1987**, *28*, 87; Shimizu, M., Tanaka, H., Hayakawa, H., and Miyasaka, T., *ibid.*, **1990**, *31*, 1295; Armstrong, R. W., Gupta, S., and Whelihan, F., *ibid.*, **1989**, *30*, 2057.

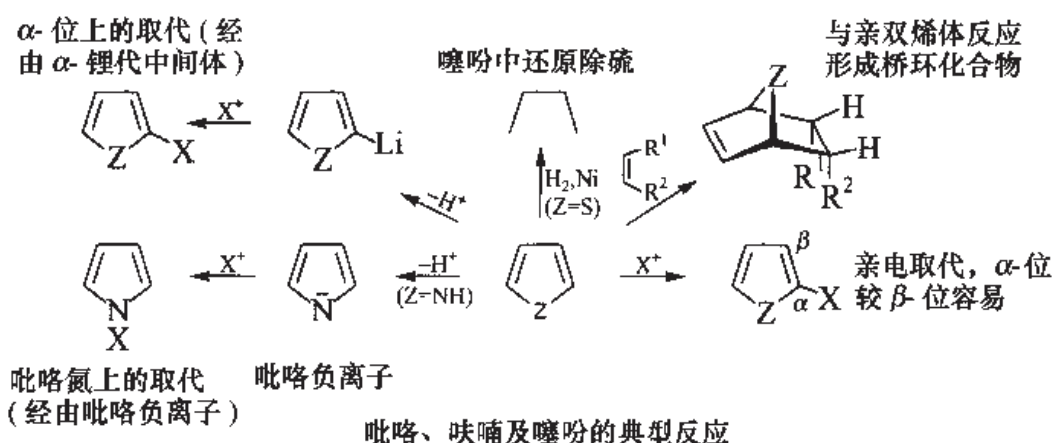
109. Benhida, R., Aubertin, A.-M., Grierson, D. S., and Monneret, C., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1031.
110. Murray, T. P., Hay, J. V., Portlock, D. E., and Wolfe, J. F., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 595.
111. Stevenson, T. M., Prasad, A. S. B., Citineni, J. R., and Knochel, P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 8375; Prasad, A. S. B. and Knochel, P., *Tetrahedron*, **1997**, 49, 16711; Berillon, L., Wagner, R., and Knochel, P., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9117.
112. Coad, P., Coad, R. A., Clough, S., Hyepock, J., Salisbury, R., and Wilkins, C., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 218; Ishikawa, I., Khachatryan, V. E., Melik-Ohanjanian, R. G., Kawahara, N., Mizuno, Y., and Ogura, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, 40, 846; Goe, G. L., Huss, C. A., Keay, J. G., and Scriven, E. F. V., *Chem. Ind.*, **1987**, 694.
113. Fox, J. J. and van Praag, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 486.
114. Sugimoto, O., Mori, M., and Tanji, K., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7477.
115. Sato, N. and Narita, N., *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 783.
116. Reese, C. B. and Varaprasad, C. V. N. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 189.
117. Hirota, K., Suematsu, M., Kuwabara, Y., Asao, T., and Senda, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 623.
118. Candiani, I., Cabri, W., Bedeschi, A., Martinengo, T., and Penco, S., *Heterocycles*, **1992**, 34, 875.
119. Peters, D., Hörnfeldt, A.-B., and Gronowitz, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1613.
120. Malm, J., Björk, P., Gronowitz, S., and Hörnfeldt, A.-B., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2199.
121. Kobayashi, Y., Yamamoto, K., Asai, T., Nakano, M., and Kumadaki, I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 2755.
122. Palmisano, G. and Santagostino, M., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 2533.
123. Bergstrom, D. E. and Ogawa, M. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 8106.
124. Hirota, K., Isobe, Y., Kitade, Y., and Maki, Y., *Synthesis*, **1987**, 495.
125. Yates, N. D., Peters, D. A., Beddoes, R. L., Scopes, D. I. C., and Joule, J. A., *Heterocycles*, **1995**, 40, 331.
126. Nishio, T., Nakajima, N., and Omote, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 753.
127. Zhuo, J.-C. and Wyler, H., *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1916.
128. 'Chemical investigations of the molecular origin of biological radiation damage', Fahr, E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 578.
129. Bergstrom, D. E. and Agosta, W. C., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1087.
130. Itahara, T. and Ide, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 2045.
131. Kim, J. N. and Ryu, E. K., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1088.
132. Nishio, T., Katahira, K., Kato, A., Kashima, C., and Omote, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4211; Nishio, T., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 71.
133. Hirokami, S., Takahashi, T., Kurosawa, K., Nagata, M., and Yamazaki, T., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 166.
134. Lahmani, F. and Ivanoff, N., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3913.
135. Brown, D. J., Hoerger, E., and Mason, S. F., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4035; Perrin, D. D. and Pitman, I. H., *ibid.*, **1965**, 7071.
136. Kogon, I. C., Minin, R., and Overberger, C. G., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 182.
137. English, J. P., Clark, J. H., Clapp, J. W., Seeger, D., and Ebel, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 453; Sato, N. and Takeuchi, R., *Synthesis*, **1990**, 659.
138. Maggiolo, A. and Hitchings, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4226.
139. Lythgoe, B., Todd, A. R., and Topham, A., *J. Chem. Soc.*, **1944**, 315.
140. Bergmann, F., Kalmus, A., Ungar-Waron, H. and Kwietny-Govrin, H., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3729.
141. Müller, C. E., *Synthesis*, **1993**, 125.
142. Mizzoni, R. H. and Spoerri, P. E., *ibid.*, **1954**, 76, 2201; Holland, A., *Chem. Ind.*, **1954**, 786; Kamal, M. R. and Levine, R., *ibid.*, **1962**, 27, 1355; Ohsawa, A., Abe, Y., and Igeta, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 2550; Overberger, C. G. and Kogon, I. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1879; Bredereck, H. and Simchen, G., *Angew. Chem.*, **1963**, 75,

- 1102; Sakamoto, T., Yoshizawa, H., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 2005; 'Methylpyridines and other methylazines as precursors of bicycles and polycycles', Abu-Shanab, F. A., Wakefield, B. J., and Elnagdi, M. H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *68*, 181.
143. Yamanaka, H., Abe, H., and Sakamoto, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 3334.
144. Strekowski, L., Wydra, R. L., Janda, L., and Harden, D. B., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5610.
145. Itoh, T., Hasegawa, H., Nagata, K., Matsuya, Y., and Ohsawa, A., *Heterocycles*, **1994**, *37*, 709; Itoh, T., Hasegawa, H., Nagata, K., Matsuya, Y., Okada, M., and Ohsawa, A., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 1768.
146. Itoh, T., Miyazaki, M., Nagata, K., and Ohsawa, A., *Heterocycles*, **1998**, *49*, 67.
147. Itoh, T., Miyazaki, M., Nagata, K., and Ohsawa, A., *Heterocycles*, **1997**, *46*, 83.
148. Veeraraghavan, S., Bhattacharjee, D., and Popp, F. D., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *18*, 443; Dostal, W. and Heinisch, G., *Heterocycles*, **1986**, *24*, 793.
149. Overend, W. G. and Wiggins, L. F., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 239.
150. Albright, J. D., McEvoy, F. J., and Moran, D. B., *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *15*, 881.
151. Coates, W. J. and McKillop, A., *Synthesis*, **1993**, 334.
152. Steck, E. A., Brundage, R. P., and Fletcher, L. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1117.
153. Altomare, C., Cellamare, S., Summo, L., Catto, M., Carotti, A., Thull, U., Carrupt, P.-A., Testa, B., and Stoeckli-Evans, H., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3812.
154. Mizzoni, R. H. and Spoerri, P. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 1873; Horning, R. H. and Amstutz, E. D., *J. Org. Chem.*, **1955**, *20*, 707; Atkinson, C. M. and Sharpe, C. J., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3040.
155. Lutz, R. E. and King, S. M., *J. Org. Chem.*, **1952**, *17*, 1519.
156. Clauson-Kaas, N. and Limborg, F., *Acta Chem. Scand.*, **1947**, *1*, 619.
157. Marcelis, A. T. M. and van der Plas, H. C., *Heterocycles*, **1985**, *23*, 683; Birkofer, L. and Hänsel, E., *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 3154; Boger, D. L. and Patel, M., *J. Org. Chem.*, **1988**, *52*, 1405; Sakamoto, T., Funami, N., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1387.
158. Haddadin, M. J., Firsan, S. J., and Nader, B. S., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 629.
159. South, M. S., Jakuboski, T. L., Westmeyer, M. D., and Dukeshner, D. R., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8921.
160. Nakayama, J., Hasemi, R., Yoshimura, K., Sugihara, Y., Yamaoka, S., and Nakamura, N., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4912.
161. Al Dulayymi, A. R. and Baird, M. S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12897; Dehmlow, E. V. and Ud-din, N., *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 40.
162. Kenner, G. W., Lythgoe, B., Todd, A. R., and Topham, A., *J. Chem. Soc.*, **1943**, 388.
163. Burgess, D. M., *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 97; VanAllan, J. A., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 245.
164. Sherman, W. R. and Taylor, E. C., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 247.
165. Foster, H. M. and Snyder, H. R., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 638; Crosby, D. G., Berthold, R. V., and Johnson, H. E., *ibid.*, *Vol. V*, **1973**, 703.
166. Bredereck, H., Gompper, R., and Morlock, G., *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 942; Bredereck, H., Gompper, R., and Herlinger, H., *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 2832.
167. Papet, A.-L. and Marsura, A., *Synthesis*, **1993**, 478.
168. Davidson, D. and Baudisch, O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1926**, *48*, 2379; Hunt, R. R., McOmie, J. F. W., and Sayer, E. R., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 525; Maggiolo, A., Phillips, A. P., and Hitchings, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 106; Kenner, G. W., Lythgoe, B., Todd, A. R., and Topham, A., *J. Chem. Soc.*, **1943**, 388.
169. Bredereck, H., Effenberger, F., and Schweizer, E. H., *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 803.
170. Takagi, K., Bajnati, A., and Hubert-Habert, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 660.
171. Ziegenbein, W. and Franke, W., *Angew. Chem.*, **1959**, *71*, 628.
172. Bredereck, H., Herlinger, H., and Renner, J., *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 230; Bredereck, H., Herlinger, H., and Schweizer, E. H., *ibid.*, 1208; Mosti, L., Menozzi, G., and Schenone,

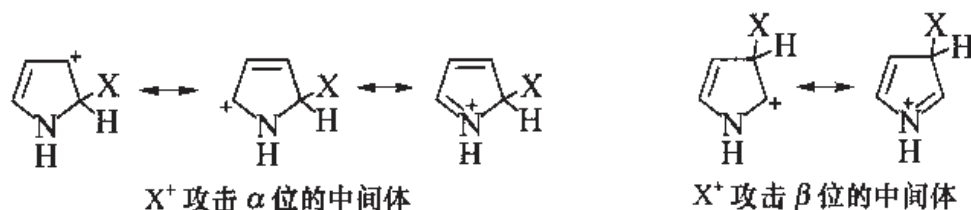
- P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*, 649.
173. Gupton, J. T., Gall, J. E., Riesinger, S. W., Smith, S. Q., Bevirt, K. M., Sikorski, J. A., Dahl, M. L., and Arnold, Z., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, *28*, 1281.
174. De Pasquale, R. J., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2185.
175. Butters, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 1369.
176. Reichardt, C. and Schagerer, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 530.
177. Ch. II in 'o-Aminonitriles', Taylor, E. C. and McKillop, A., *Adv. Org. Chem.*, **1970**, *7*, 79.
178. 'Heterocyclic β -enaminoesters, versatile synthons in heterocyclic synthesis', Wamhoff, H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *38*, 299.
179. Dickey, J. B. and Gray, A. R., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 60.
180. Shimo, K. and Wakamatsu, S., *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 19.
181. Boger, D. L., Schumacher, J., Mullican, M. D., Patel, M., and Panek, J. S., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2673; Boger, D. L. and Menezes, R. F., *ibid.*, **1992**, *57*, 4331.
182. Shaw, G. and Warrenner, R. N., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 157.
183. Hronowski, L. J. J. and Szarek, W. A., *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 2787.
184. Martínez, A. G., Fernández, A. H., Jiménez, F. M., Fraile, A. G., Subramanian, L. R., and Hanack, M., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1627; Herrera, A., Martínez, R., González, B., Illescas, B., Martín, N., and Seoane, C., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4873.
185. Birkofer, L., *Chem. Ber.*, **1947**, *80*, 83.
186. Blake, K. W., Porter, A. E. A., and Sammes, P. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1972**, 2494.
187. Flament, I. and Stoll, M., *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 1754.
188. Rothkopf, H. W., Wöhrlé, D., Müller, R., and Kossmehl, G., *Chem. Ber.*, **1975**, *108*, 875.
189. Bradbury, R. H., Griffiths, D., and Rivett, J. E., *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1647.
190. Muehlmann, F. L. and Day, A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 242.
191. Weijlard, J., Tishler, M., and Erickson, A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 802.
192. Nakayama, J., Konishi, T., Ishii, A., and Hoshino, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 2608.
193. Todd, A. R. and Bergel, F., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 364.
194. Herdewijn, P., De Clerq, E., Balzarini, J., and Vandehaeghe, H., *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 550.
195. Jones, K., Keenan, M., and Hibbert, F., *Synlett*, **1996**, 509; Keenan, M., Jones, K., and Hibbert, F., *Chem. Commun.*, **1997**, 323.
196. Büchi, G. and Galindo, J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2605.
197. 'Pteridine Chemistry', Pfeleiderer, W. and Taylor, E. C., Eds., Pergamon Press, London, **1964**; 'Pteridines. Properties, reactivities and biological significance', Pfeleiderer, W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 583.
198. For reviews see *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1997**, *2*, 772, 773, 782, 786, 790, 797, 804, 810, and 817.
199. Waring, P. and Armarego, W. L. F., *Aust. J. Chem.*, **1985**, *38*, 629.
200. Taylor, E. C., Perlman, K. L., Sword, I. P., Séquin-Frey, M., and Jacobi, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *29*, 3610.
201. Cook, A. H., Heilbron, I., and Smith, E., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1440.

第 12 章 吡咯、噻吩和呋喃的典型反应

本章对典型的五元芳香杂环:吡咯、噻吩和呋喃作了最重要的概括,并对在综合性课程中能了解到的它们的反应活性、相对反应活性作了归纳。

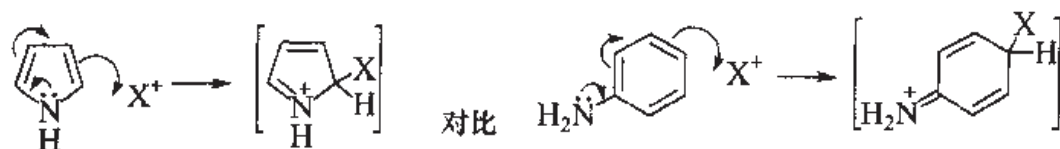


吡咯、噻吩和呋喃的化学性质主要是亲电取代反应,优先在 α -位上进行,但是当 α -位被占据时,也可在 β -位上进行,只是活性稍弱一些。对于杂环化学的初学者来说,再一次强调五元和六元杂环的差别是非常必要的,前者与亲电试剂反应比苯更容易,而后者则比苯难。

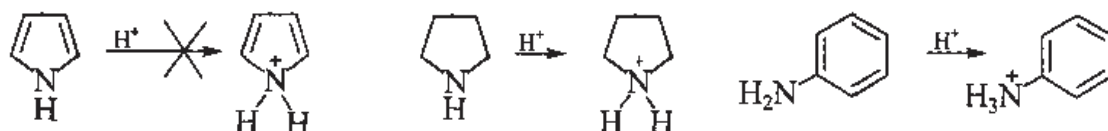


这些五元杂环体系对亲电取代反应具有位置选择性,它们对亲电试剂进攻的高度活性可以借助于 Wheland 中间体(由过渡态引起的)得到很好的解释。进攻 α 和 β 形成的中间体阳离子都是稳定的(如对吡咯的进攻所示)。进攻 α -位的中间体的离域作用(包括杂原子的给电子作用)更强一些,这可以用画出的低能量共振式的数目加以说明。进攻 β -位形成中间体的碳碳双键不是离域的,不能参与电荷的离域作用。

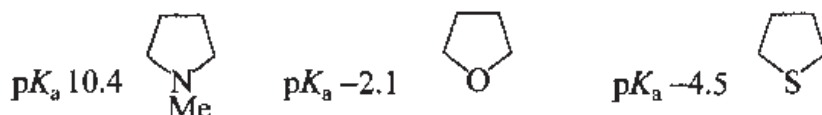
吡咯与亲电试剂的反应与苯胺相比,反应活性相当。



五元杂环中的杂原子不与亲电试剂反应;吡咯显然会使初学杂环的人感到奇怪,人们期望氮上的孤电子对对进入的亲电试剂容易给出电子,这在相应的四氢吡咯中确实如此。不同之处在于在吡咯中,亲电试剂加到氮上,这将破坏共振稳定作用,随着对氮的进攻,将产生一个定位在氮原子上的正电荷分子和环状的丁二烯结构。这与苯胺相比是不同的,苯胺中的氮原子甚至很容易与简单的亲电试剂(如质子)反应。关键的不同之处在于,当苯胺氮把它的孤电子对给了质子(亲电试剂)后,苯胺氮原子的孤电子对和苯环的 π 电子的交盖作用就不存在了,但是仍然保留着 6π 电子体系的芳香性结构。

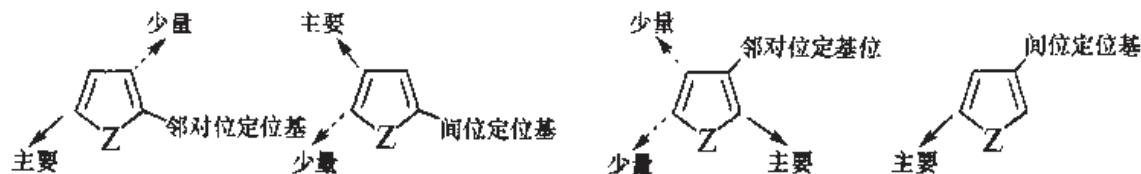


吡咯、呋喃和噻吩三者是迄今为止对亲电试剂进攻最敏感的物质:这种敏感性跟电中性的三价氮的较强给电子能力并随之产生的四价氮上正电荷的更稳定有关。这就找到了饱和胺、硫醚和醚相对碱性的最简单解释。另外,认真比较吡咯、呋喃和噻吩对亲电试剂在碳上进攻的相对活性顺序会发现,其原因主要来自杂原子给电子作用的帮助,亦即使杂原子上的正电荷稳定性增加。

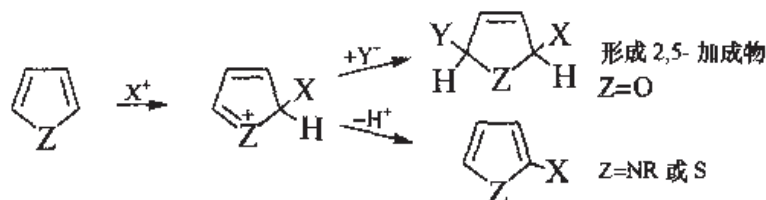


在定性方面,吡咯的更大活性可以通过它与弱亲电试剂如重氮苯阳离子和亚硝酸的迅速反应来说明,而呋喃和噻吩都不行。这相应地以 N,N -二甲基苯胺可迅速地与这些试剂反应对比来说明,而苯甲醚则不行。

在五元杂环上的取代基也有类似于它们在苯环上的定位效应。但是,尽管烷基是邻、对位定位基、硝基是间位定位基,但严格地说,这两条不能完全适用于五元杂环的情况。而多数情形下,对 α 位的亲电取代反应趋势非常强,处于优势地位。根据取代基导向(定位)得到的产物常占很少的比例, α -位的取代反应是起主导作用的。取代基的影响至少在呋喃中可以看到。

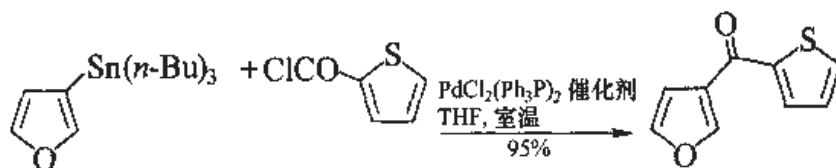


呋喃的一个化学性质是通过亲电试剂的进攻出现大量的 2,5-加成物:通常形成一个 Wheland 中间体,但当有一个足够活泼的亲核试剂存在时,就接着与一个亲核试剂加成,来代替失去质子。然而,常常可以选择一定的条件来形成所希望的“正常”的 α -取代产物。呋喃中这种情形的出现一般认为与它的芳香共振稳定化能低有关——很少能通过失去质子而恢复到芳香性的呋喃。



呋喃的低芳香性表明它对环加成反应有着较大的趋势,如在 Diels-Alder 反应中,它作为一个 4π 的双烯体的组分。这就是说,呋喃与吡咯和噻吩相比,更像一个双烯体,而不像一个 6 电子的芳香体系。然而,通过加压,吡咯和噻吩也可以进行环加成反应。对于吡咯,还可能通过将一个吸电子基连到氮上来“降低芳香性”。

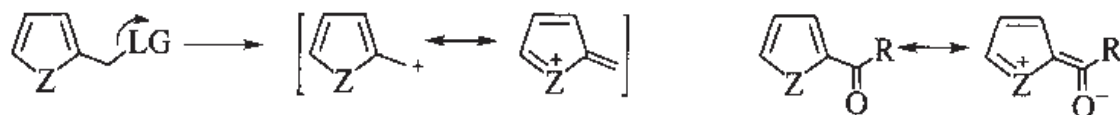
与缺电子的杂环如吡啶和二噻吩形成鲜明对照,五元杂环体系不能进行亲核取代反应(尤其是在呋喃和噻吩中),除非卤原子位于氮原子的邻或对位。在处理含这种基团的五元杂环中,广泛使用易得到的各种 Pd(0) 催化剂进行偶合,说明如下(详细讨论见 2.7)。



去质子作用非常重要:呋喃和噻吩可以借助强碱在 α -位脱去质子,如正丁基锂或二异丙基氨基锂。因为在这儿,杂原子能够通过吸电子的诱导施加它的影响,来得到阴离子,它有利于生成 α -取代的呋喃和噻吩的一系列的亲电试剂反应。这种方法深化了对于有引入基团的环上亲电取代反应的应用,位置选择性也是 α -位,而其优越之处是可以使用弱的亲电试剂。运用金属化的 N-取代(保护)吡咯也是合成 α -取代吡咯的一种相当有效的方法。吡咯有一个 N-H,在氮上去掉质子,在杂原子上得到的吡咯基阴离子是一个亲核试剂,提供了一个在氮上引入亲

电基团的方法。

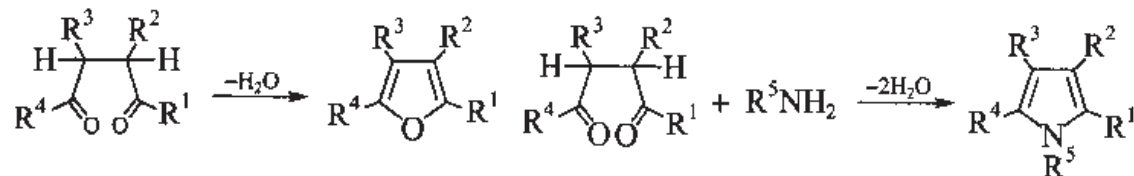
在侧链上的正电荷(尤其是在 α -位上)与杂原子(电子给予体)的相互作用有着重要的意义,这当中最重要的是增强了带有离去基团的侧链衍生物的活性。



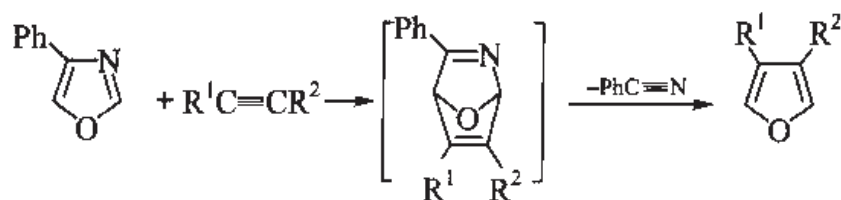
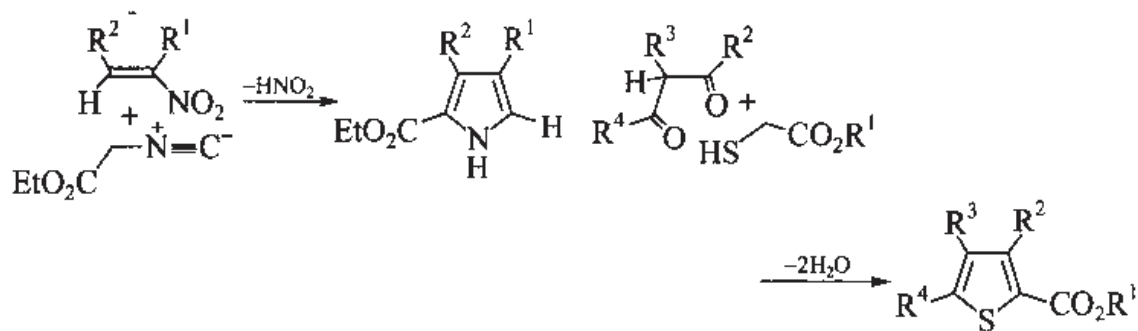
类似的,连在五元杂环上的羰基减弱了活性,如共振结构式所示的那样。

一般说来,五元杂环与苯型芳香物相比,非常不稳定,易于被氧化;三者之中,噻吩在许多方面最像碳环芳香化合物。噻吩的氢化,尤其是以镍作为催化剂,导致饱和的同时失去杂原子。控制吡咯和噻吩的一些化学还原方法是众所周知的,它们将得到二氢化物。

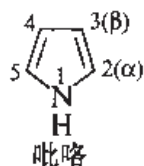
五元杂环的环合成已被广泛研究,设计出许多巧妙的方法。每种都可从1,4-二羰基化合物合成:呋喃可以通过酸催化关环脱水来合成;吡咯和噻吩,可分别与氨或伯胺、或含硫化合物的反应来合成。



正如各种可用的方法所述,三个过程如下:(i)异氰阴离子对 α, β -不饱和硝基化合物进行加成,失去亚硝酸得到芳构化物;(ii)硫代甘醇酸酯与1,3-二羰基化合物反应,可合成噻吩-2-酯;(iii)呋喃的合成来自于噁唑的环加成/开环作用。



第 13 章 吡咯的反应和合成

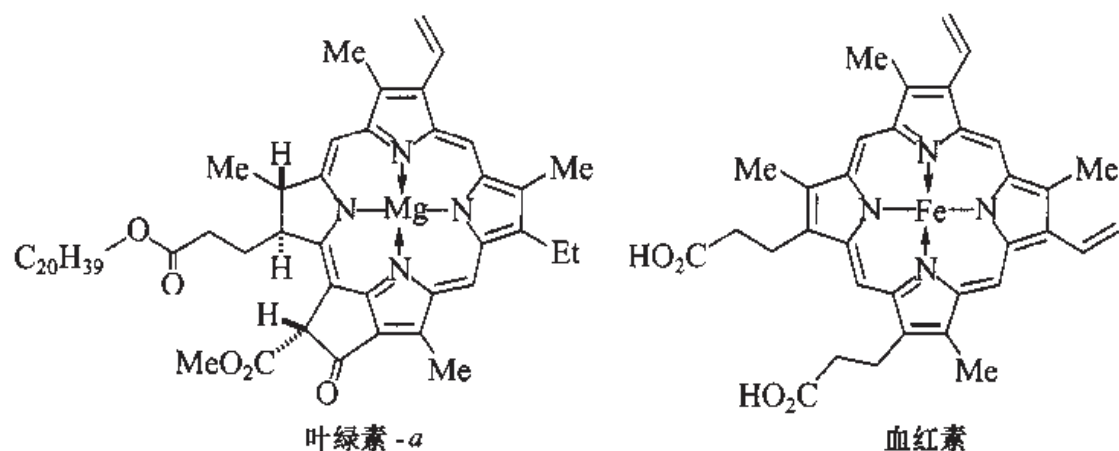


吡咯^[1]和简单的烷基吡咯是无色的液体,比苯胺的气味弱,易自动氧化变黑,这一点与苯胺相似。在商业上,吡咯本身很容易得到,用氧化铝催化,在气相中吡喃与氨作用可合成吡咯。吡咯第一次被分离出来是在 1834 年,从煤焦油中得到的,然后在 1857 年又从骨头的干馏物(骨焦油)中得到。这种过程与早期实验室合成吡咯的方法是相似的——由糖酸(蔗糖酸)、半乳糖二酸(黏酸)的铵盐热解。吡咯一词来自于希腊字红色的意思,是指吡咯遇浓盐酸浸湿的松木片呈艳丽的红色。

研究吡咯的早期动力来自于与生命过程有关的两种色素中心结构的降解研究,血液呼吸的血红素和植物绿色光合作用的叶绿素^[2]。这些降解过程导致了烷基吡咯混合物的生成。叶绿素和血红素在生物细胞胆色素原中被合成,有芳香性的吡咯在基础的新陈代谢中起着生死攸关的作用^[3,4]。

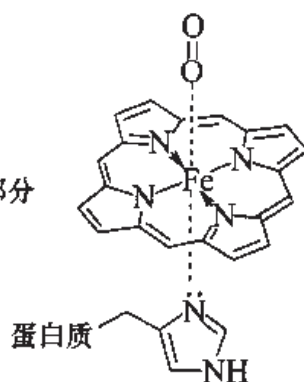


极而言之,地球上所有的生命都依赖于由大气中的二氧化碳而转化成的碳水化合物。这个高能耗过程中的能量就是太阳光,整个过程被称为光合作用。在复杂的过程中的第一步是色素对光子的吸收,多细胞植物中最重要的色素是叶绿素 *a*。然后这个光子的能量被应用在化学上获得了一个决定性的碳碳键与二氧化碳的反应,在此过程中,氧最终被释放出来。这个过程的副产物——分子氧的生成导致了依赖氧的有机体(生物体)的进化,人就是其中之一。

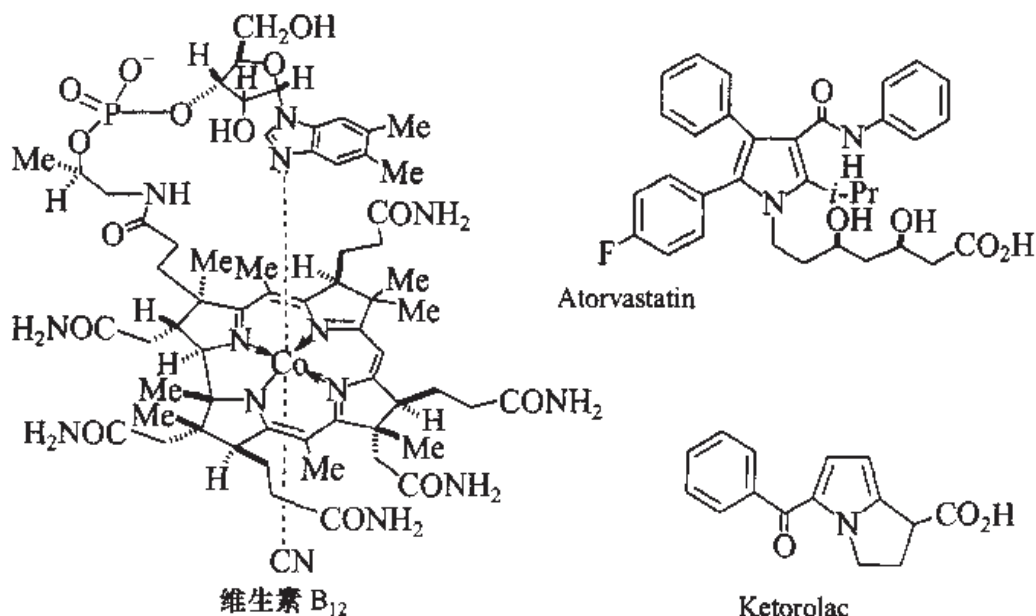


血红蛋白可将氧从哺乳动物的肺部输送到动脉血液组织。它是由连有辅基的蛋白质球蛋白组成。血红素与叶绿素结构的极其相似令人惊讶,被认为有共同的进化源头。在氧化的血红蛋白中,铁是六配位的 $\text{Fe}(\text{II})$ 与蛋白的组氨酸基中的咪唑基氮原子结合作为大环平面一侧的配体,另一面是分子氧。没有亚铁离子的血红素被称为原卟啉IX,没有取代的大环被称为卟啉。血红素也是细胞色素的活化部位^[5],是与电子转移有关的酶。

氧化的血红蛋白的中心部分



另一个衍生的胆色素原体系是维生素 B_{12} ^[6], 尽管与叶绿素和血红素有关, 但它的结构是完全不同的。无取代的大环母体叫做咕啉。



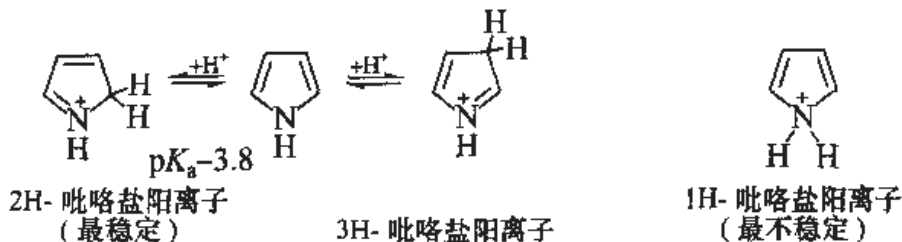
Ketorolac 是一种止痛和消炎药,作用与吗啡硫酸盐相同,可以缓和术后疼痛。

13.1 与亲电试剂的反应^[7]

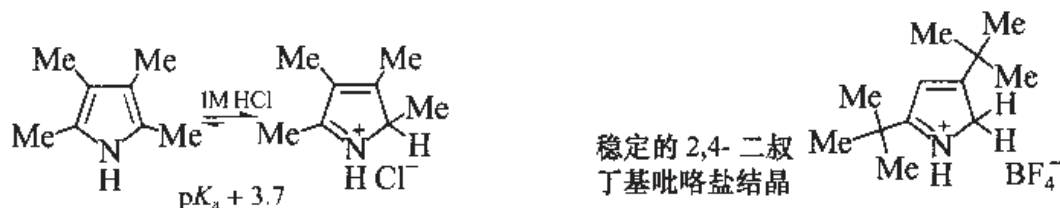
尽管吡咯对亲核加成和取代有阻力,但是它们对亲电试剂的进攻非常敏感,取代反应几乎是专属的。吡咯本身、*N*-和 *C*-烷基取代吡咯及 *C*, *C'*-二烷基吡咯都可在强酸中聚合,以至于在苯化学中使用的许多亲电试剂在吡咯中不能使用。但吸电子取代基如酯基的存在可以阻止聚合,可以在这种情况下使用强酸、硝化和磺化试剂。

13.1.1 质子化作用

在溶液中,吡咯环上所有的位置都可进行可逆的质子加成,最快的是在氮上,大约为 *C*-2 和 *C*-3 的两倍^[8]。在气相中,像 $C_4H_5^+$ 和 NH_4^+ 的弱酸的质子化仅仅发生在吡咯的碳上,在 *C*-2 上的质子亲和力比 *C*-3 大^[9]。通过在 *C*-2 上进行质子化作用,可形成热力学上最稳定的阳离子 2H-吡咯盐。观察到的吡咯的 pK_a 值就是 *C*-2 质子化产物的 pK_a 。吡咯中氮的弱碱性是由于在 1H-吡咯盐阳离子中缺乏电荷的共振离域作用的结果。

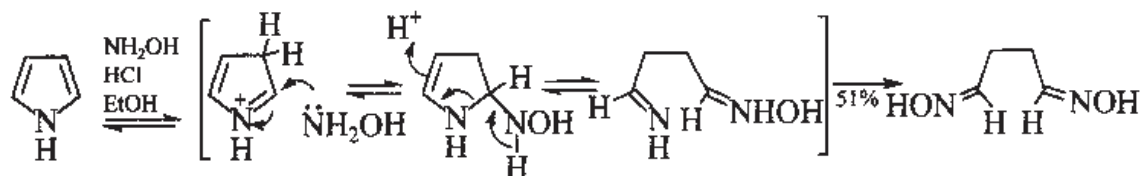


已经测定吡咯类化合物有一个宽范围的 pK_a 值^[10]。吡咯本身是一个相当弱的碱,其 pK_a 为 -3.8 ;这相当于它在无机正酸中的 0.1mol 溶液,是仅有一个被质子化的分子,对应大约 5000 个未被质子化的分子。然而,随着烷基取代基的增加,碱性迅速增大,以至于具有 $pK_a + 3.7$ 的 2,3,4,5-四甲基吡咯它的 0.1mol 溶液在无机正酸中碳上几乎全部质子化(参看苯胺,它的 pK_a 为 $+4.6$)。因此烷基有着显著的稳定阳离子的效应,可以获得并分离出来带有叔丁基的吡咯结晶态盐^[11]。



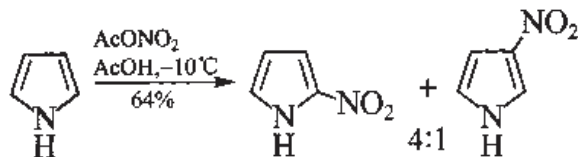
13.1.2 质子化的吡咯类的反应

2H 和 3H-吡咯盐阳离子本质上是亚胺盐离子,是亲电试剂,在聚合作用(见 13.1.8)和酸性条件下的还原中起着关键性的作用(见 13.8)。吡咯在与盐酸羟氨的反应中,得到一个开环的 1,4-二肟,它可能是以更活泼的 3H-吡咯阳离子来充当起始物的^[12]。伯胺(RNH_2)可以通过转化成 1-烷基-2,5-二甲基吡咯而被保护起来(见 13.18.1.1),通过与羟氨的反应将保护基去掉^[13]。



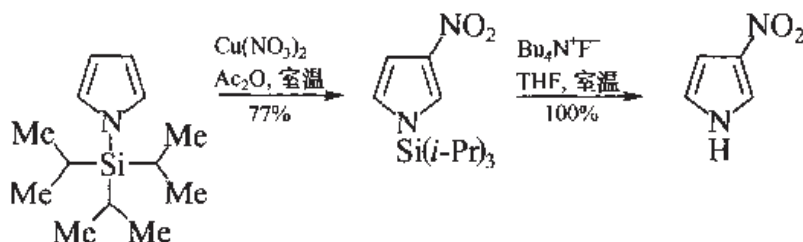
13.1.3 硝化反应

适用于苯型化合物的硝化剂混合物将会使吡咯完全分解,但是如果在低温使用硝酸乙酰酯,反应就可平稳进行,主要得到 2-硝基吡咯。这个硝化剂可以由发烟硝酸和乙酰混合形成硝酸乙酰酯和乙酸,然后除去强的无机酸而制得。使用这个试剂进行的吡咯硝化表明 C-2 和 C-3 的活性分别是苯的 1.3×10^5 和 3×10^4 倍^[14]。



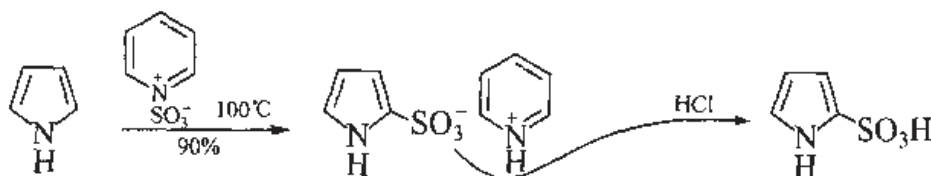
N-取代的吡咯可引起 β -取代的比例增加,甚至甲基就可使 $\beta:\alpha$ 比变为 1:3,

更大的叔丁基事实上使相对活性的位置发生了翻转, $\beta:\alpha$ 变为 4:1^[15]。随着非常大的取代基如三异丙基硅(TIPS), 固有的 α 位活性可以完全有效地被封闭起来, 特别的益处是在随后的反应中, 它很容易去掉^[16]。

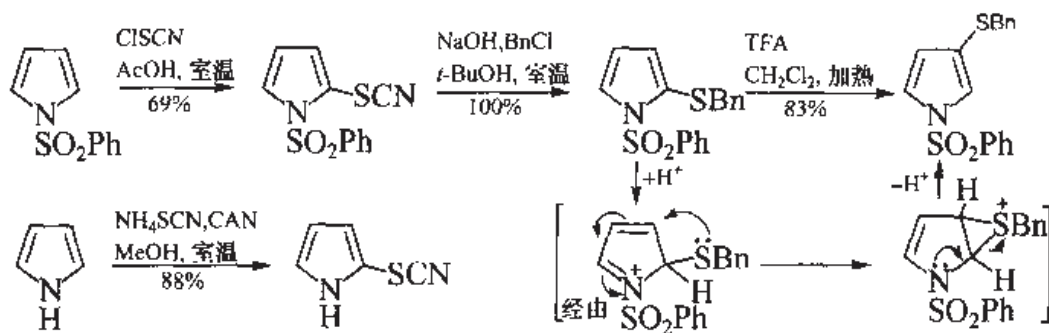


13.1.4 磺化反应及与其他的硫亲电试剂反应

对于磺化, 必须使用低酸度的缓和试剂: 吡啶-三氧化硫络合物可将吡咯平稳地转化成 2-磺酸^[17]。



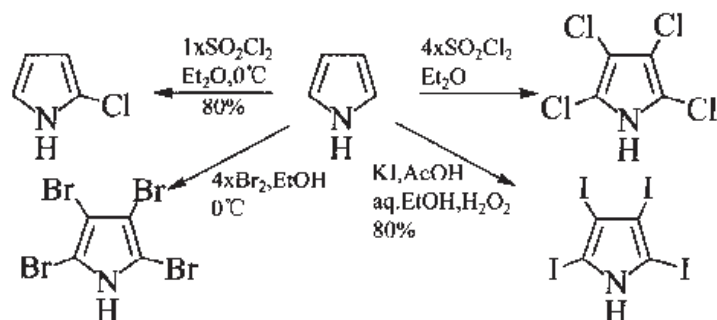
吡咯的亚磺酰化反应^[18]和硫氰化反应^[19]或生成 1-苯基亚磺酰吡咯^[20]也提供了硫原子的亲电取代方法, 但必须在较低的氧化程度上。



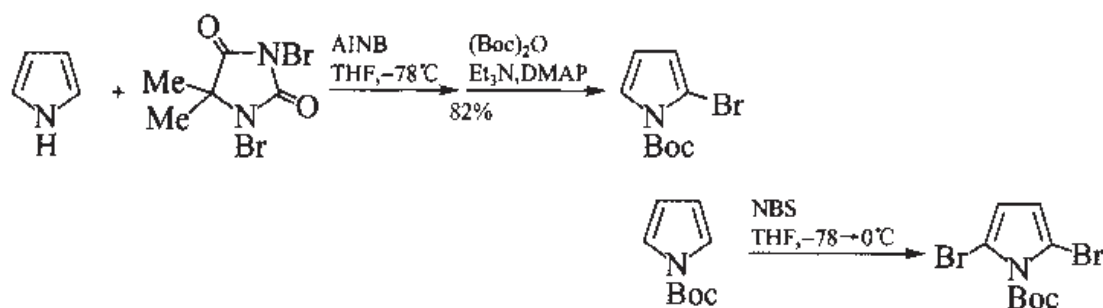
α -位硫取代基的酸催化重排(动力学控制的取代)可得到 β 取代吡咯(也可见 13.1.5)^[20, 21], 上面的图解对这个转移展示了一个合理的机理, 但是芳硫吡咯的酸催化重排揭示了一个更复杂的过程^[22]。

13.1.5 卤代反应

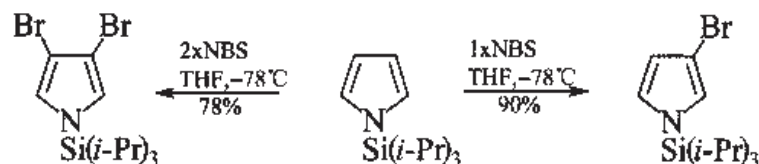
吡咯的卤代非常容易, 以至于除非控制反应条件, 否则稳定的四卤代吡咯将是惟一的分离产物^[23]。试图得到一卤代简单烷基吡咯愿望的失败, 可能是因为侧链的卤代作用和吡咯烷基卤代物极其活泼(见 13.12)。



不稳定的 2-溴和 2-氯吡咯可以通过吡咯直接卤代得到^[24]。用 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲作为溴化试剂,可以得到 2-溴和 2,5-二溴吡咯,产物通过立即转化为它们的 *N*-叔丁氧基羰基衍生物而稳定^[25]。相反,用 NBS 对 *N*-Boc 吡咯进行溴化作用得到 2,5-二溴衍生物^[26]。

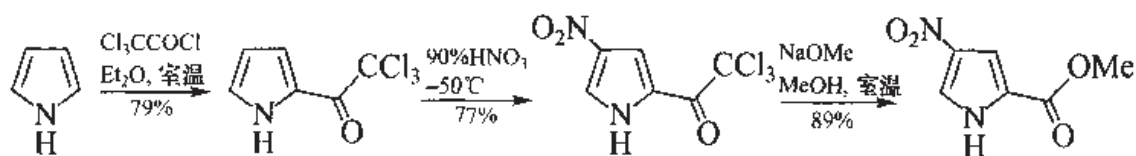


N-三异丙基硅吡咯的单溴代和碘代完全在 C-3 上,若用 2mol 的 NBS,二溴代在 C-3 和 C-4 上^[16,27]。

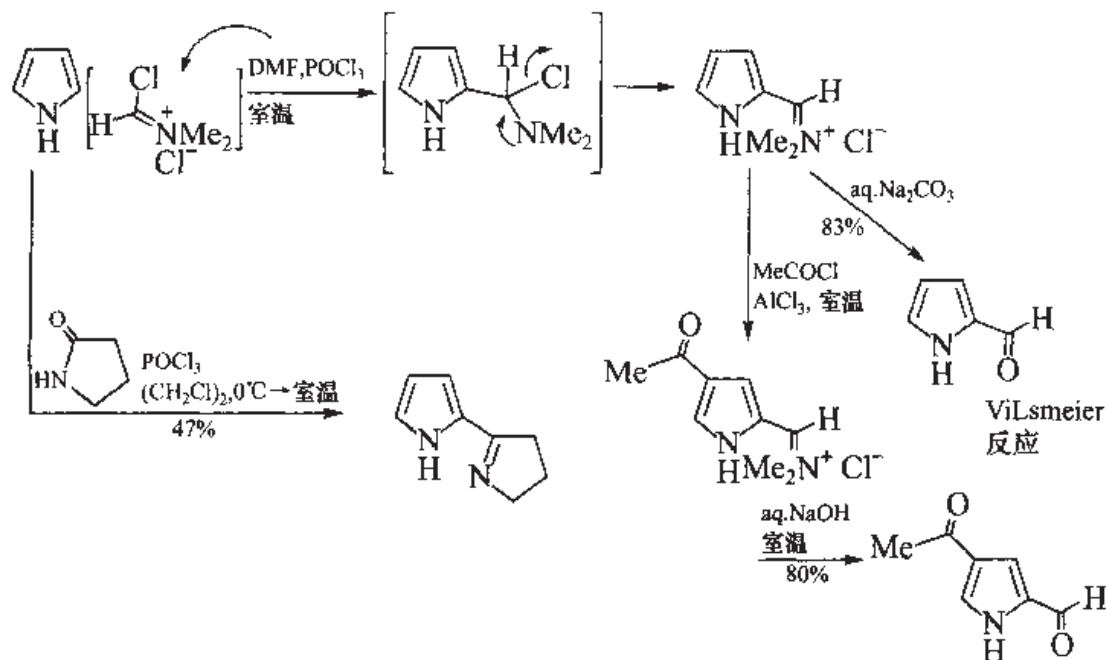


13.1.6 酰基化反应

吡咯与乙酰在 200℃ 直接乙酰基化得到的主要产物是 2-乙酰基吡咯,还有一些 3-乙酰基吡咯,但是,没有 *N*-乙酰基吡咯^[28]。*N*-乙酰基吡咯可以通过加热吡咯与 *N*-乙酰基咪唑而获得^[29],产率很高。烷基取代后促进了 C-酰基化作用,以至于 2,3,4-三甲基吡咯在乙酸中回流就可得到 5-酰基衍生物。更活泼的三氟乙酰和三氯乙酰氯与吡咯有效地反应,甚至在室温条件下就可得到 2-取代产物,产物的水解或醇解提供了一个得到吡咯-2-酯或酸的巧妙路线^[30]。在吡咯 α 位上有强吸电子基(间位定向)趋向于主宰其吡咯的内在位置选择性,进一步的取代主要在 C-4 上进行,而不是在 α 位^[31],如下式所示。

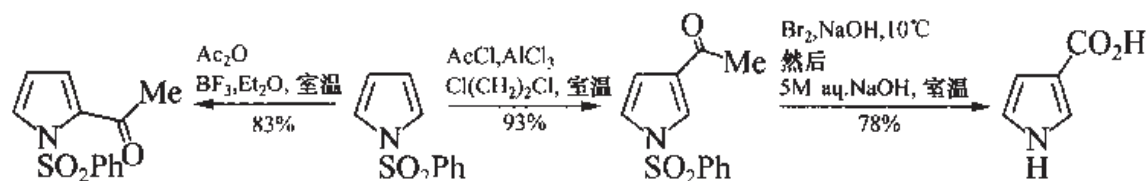


吡咯的 Vilsmeier^[32,33]酰基化作用,尤其是用 DMF/ POCl_3 的甲酰基化作用实际上是通用的过程^[34]。如下所示,实际的亲电物种是 N,N -二烷基氯亚甲基亚胺阳离子^[35]。再者,一个大的 N -取代基吡咯的存在能够干扰固有的 α -选择性, N -三苯甲基吡咯的甲酰基化作用有利于在 β -位, β -取代与 α -取代的比例为 2.8:1,这种吡咯的三氟乙酰基化作用仅仅得到 3-酮^[36]。使用庞大的 N -硅基取代基可进行 β -酰基化作用,随后脱去 N -取代基^[37]。通过二甲基甲酰胺与焦磷酸氯结合产生的亲电物种的体积更大,结果是增加了 N -取代吡咯 β -位进攻的比例^[38]。在 Vilsmeier 条件下,水解前可以巧妙地利用亚胺盐中间体来进行进一步的 Friedel-Crafts 取代。取代主要在间位,然后得到 2,4-二酰基化的吡咯^[39]。在此如使用环状的仲胺,则不发生水解反应,分离出的产物是一个环状的亚胺^[40]。



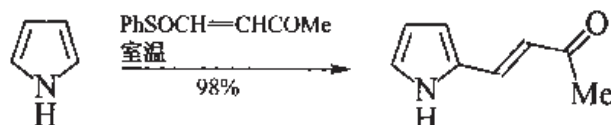
1-苯磺酰吡咯,有着减活(去活)的 N -取代基,它的酰基化作用需要更强的条件——一个 Lewis 酸作为催化剂,进攻的位置选择性既取决于催化剂的选择,又特别依赖于酰基化试剂的选择^[41]。说明如下,弱 Lewis 酸催化剂的使用得到 α -取代的比例较大, Friedel-Crafts 酰基化的位置选择性依赖于所使用的 Lewis 酸的强度,这也适用于含有吸电子/稳定基团的吡咯,如连在碳上的酯基^[42]。通过 3-酰基-1-苯磺酰吡咯的水解容易得到 3-酰基吡咯,其在 Lewis 酸催化下的酰基化反应很容易得到 2,4-二酰基吡咯^[43]。甲基吡咯-2-羧酸盐的 Vilsmeier 甲酰基

化发生在 C-5 上^[44]。3-乙酰基-1-苯磺酰吡咯的氧化^[45]或水解以及 3-三氟乙酰-1-三苯甲基吡咯的脱三苯甲基化作用都是合成吡咯-3-羧酸的有效方法。



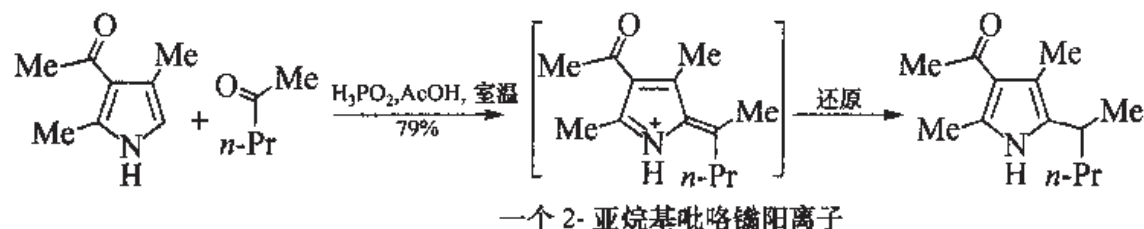
13.1.7 烷基化反应

无论是单独反应还是用 Lewis 酸催化剂,通过与简单的卤代烷反应都不能直接得到吡咯的单取代 C-烷基化产物。例如,吡咯与碘甲烷在 100℃ 以下是不反应的,大约在 150℃ 以上可以发生一系列的反应而得到一些复杂的混合物,其中主要是聚合物,还有一些多甲基化的吡咯。更活泼的烯丙基溴在室温下可与吡咯反应,但是得到的是从单取代到四取代的烯丙基吡咯混合物和低聚物、高聚物。与在 β -位有离去基团的共轭烯酮进行烷基化反应很容易,产物是有用的单取代链烯基的吡咯^[46]。

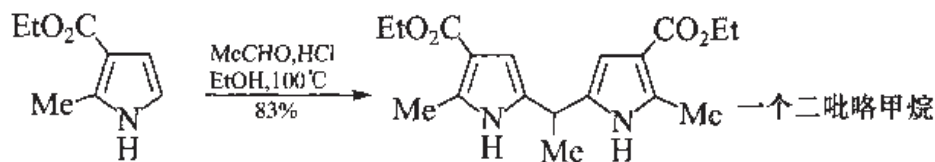


13.1.8 与醛和酮的缩合反应

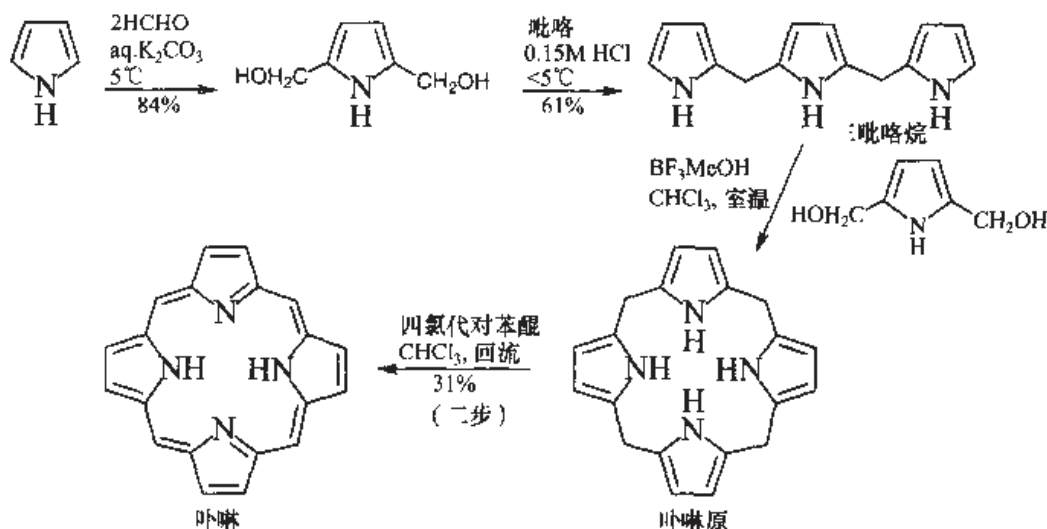
吡咯与醛和酮的缩合反应在酸催化下很容易进行,但是产物吡咯基甲醇通常无法分离出来,因为在反应条件下,质子催化导致失去水,得到 2-亚烷基吡咯鎓阳离子,它们本身就是高度活泼的亲电试剂。而且,在酸中吡咯本身与脂肪醛反应不可避免的得到树脂,可能是线性聚合物。还原这些残留的阳离子中间体得到烷基化的吡咯。所有的空位都参与反应,如下所示,酰基和烷氧基羰基取代基不会受到影响^[47]。有关过程的机理是在 C-2 上带有酰基的吡咯消去 4-氯甲基化反应^[48]。



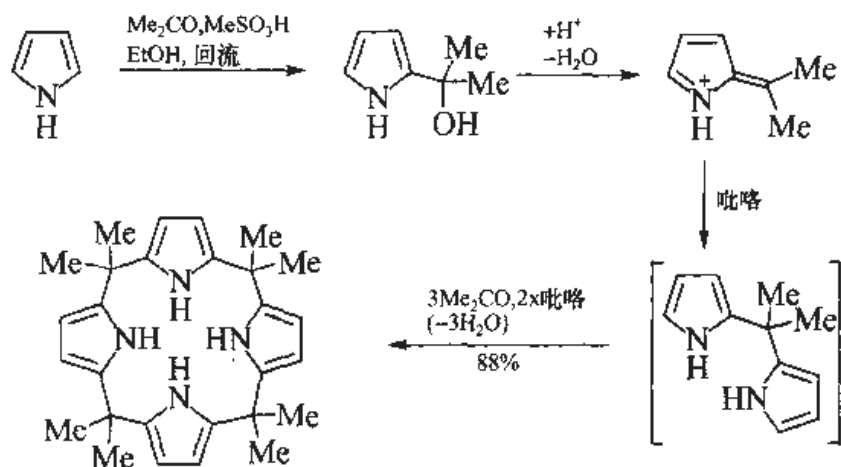
二吡咯甲烷的合成常常需要有一个吸电子基且仅有一个空的 α -位的吡咯,第二个摩尔当量的吡咯进攻,通过亚烷基吡咯鎓盐中间体得到二吡咯甲烷^[49]。



然而,双-(2-吡咯基)-甲烷的合成及分离条件已经确定,在乙酸中用甲醛水溶液处理吡咯^[50]。在碳酸钾存在下吡咯与甲醛反应,得到一个双羟甲基化产物^[51]。在稀酸中它与吡咯反应得到三吡咯烷,如下式所示,三吡咯烷与2,5-双羟甲基吡咯反应得到卟啉原,它可以被氧化成卟啉。

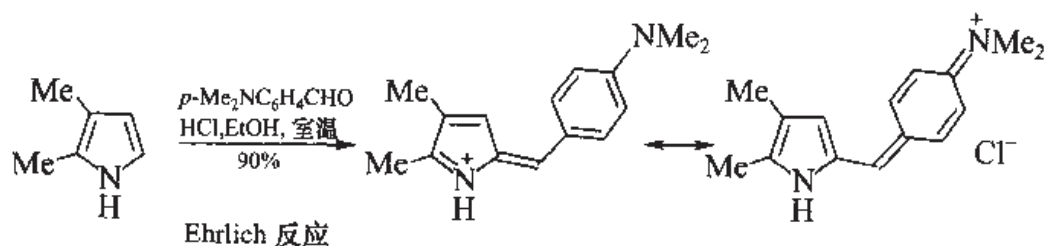


丙酮与吡咯以类似的方式进行反应,直接得到一个环状的四聚物,产率很高,可能是因为成对的甲基迫使吡咯环成共平面构象,大大地增加了线性四吡咯前体的环化机会^[52]。

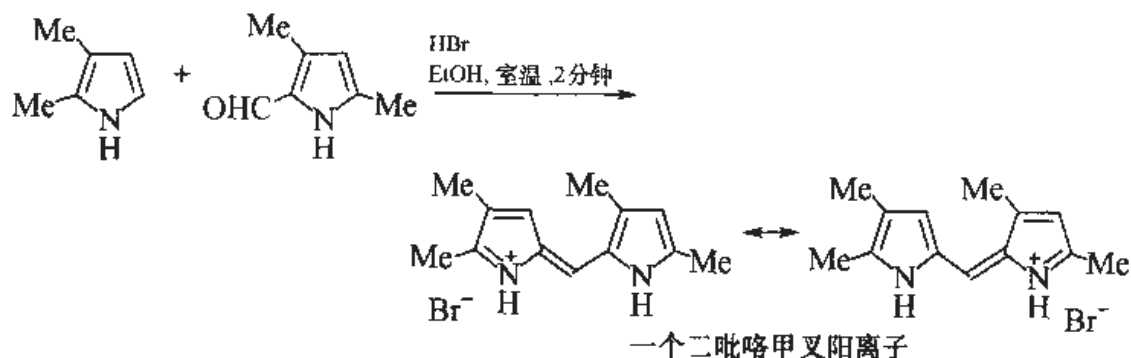


与带有适当供电子基的芳香醛的缩合反应产生的阳离子是足够稳定的,通过稳变异构可以被分离出来。这样的阳离子是有颜色的:有一个空余环上位置的吡

咯(也可以是呋喃和吡啶)与对二甲氨基苯甲醛的反应得到深红/紫色物质,是经典的 Ehrlich 实验的基础。

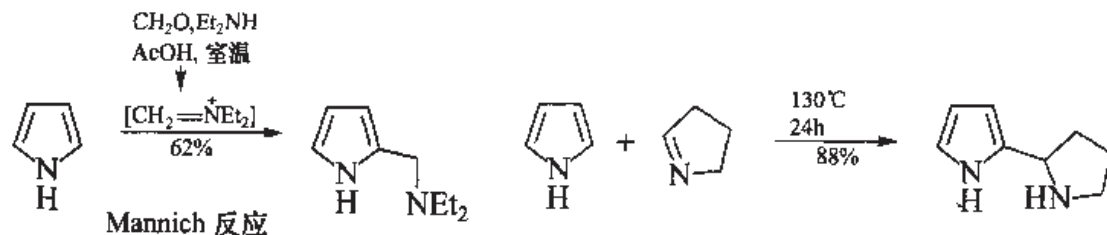


与吡咯醛的类似缩合反应可得到异构的二吡咯甲叉阳离子,它在卟啉合成中起着重要的作用。在适当的条件下,一摩尔二吡咯甲叉阳离子在一个釜中能结合四摩尔吡咯和四摩尔芳香醛得到一个含有四个芳基取代基的卟啉^[53]。



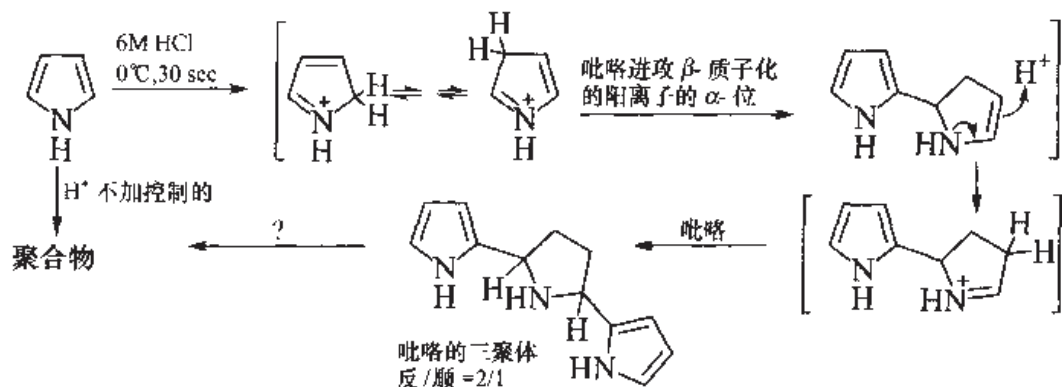
13.1.9 与亚胺和亚胺离子的缩合反应

诚然,亚胺和亚胺离子相当于氮取代了羰基的氧和被质子化了的羰基,它们的活性是相似的。吡咯的 Mannich 反应得到二烷基氨基衍生物,亲电性的亚胺离子是由甲醛、二烷基胺和乙酸就地反应得到的^[54]。这里仅有几个亚胺本身与吡咯反应的例子;1-吡咯啉与吡咯的反应就是一个这样的例子,在这里吡咯既是反应物又是溶剂^[55]。



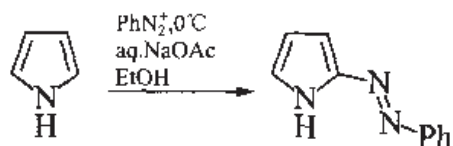
无机酸催化的吡咯的聚合作用包括一系列的 Mannich 反应,但是控制反应条件,吡咯可以被转变成一个可以分离的三聚物,它可能是聚合反应中的一个中间体。关键是生成的三聚物是不稳定的,因此,更活泼的亲电性 β -质子化吡咯阳离

子引起进攻第二个摩尔相同的杂环的反应。二聚物是一个烯胺,十分活泼,不能分离。然而,三聚物可看作是它的盐起着相对的保护作用,进一步的反应要慢的多^[56]。



13.1.10 重氮-偶合反应^[57]

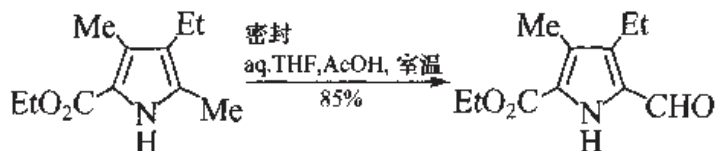
吡咯类的高活性可以通过它们易于与苯基重氮盐的偶合反应加以说明。吡咯本身作为一个中性物种在低于 $\text{pH}=8$ 的情况下可以得到一个单偶氮衍生物,但是在溶液的 pH 大于 10 的情况下,通过吡咯基阴离子的方式(见 13.4),反应快了 10^8 倍。在更强的碱性条件下,就形成了 2,5-双偶氮衍生物。



13.2 与氧化剂的反应^[58]

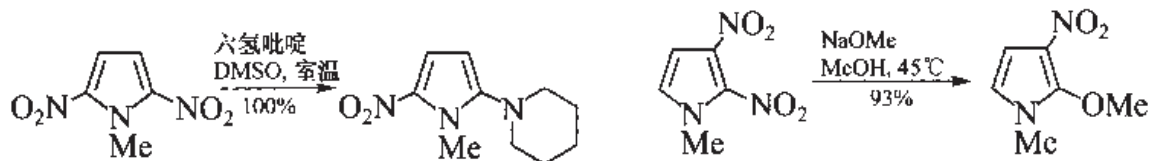
简单的吡咯通常容易被强化学氧化剂进攻,往往是被彻底分解。如果环未被破坏,最通常的产物是马来酰亚胺(顺丁烯二酰亚胺)衍生物,甚至在原来的 2 或 5 位上有烷基取代基的也是如此。这种氧化降解在早期的卟啉结构测定方面起着重要作用,当时常用 $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 或发烟 HNO_3 来作氧化剂。 H_2O_2 是更具选择性的氧化剂,可将吡咯转化成吡咯啉-2-酮的互变异构混合物,产率很高(见 13.17.1)。

含有酮或酯基取代基的吡咯对于环的降解有着较大的阻力,通过使用硝酸铈(IV)铵可以高产率的获得对 α -烷基有选择性的侧链氧化产物^[59]。

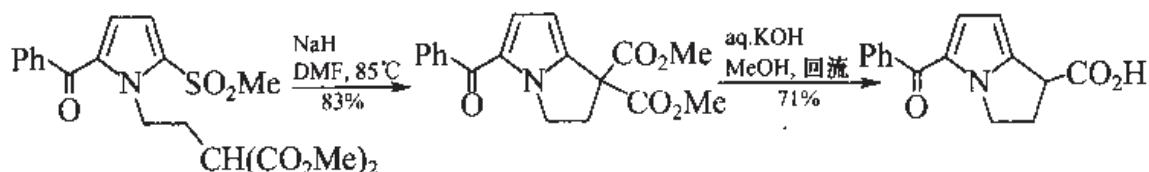


13.3 与亲核试剂的反应

吡咯以及它的衍生物与亲核试剂既不能进行加成也不能取代,除非与苯环上所发生亲核取代的情况一样:举两个例子说明如下^[60]。



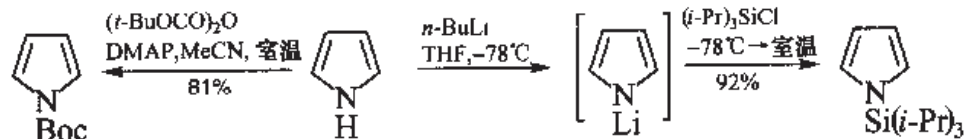
Ketorolac 合成中的关键一步包括被一个 5-酮基活化了的甲磺酰基的分子内亲核取代^[61]。



13.4 与碱的反应

13.4.1 N-氢的去质子化作用

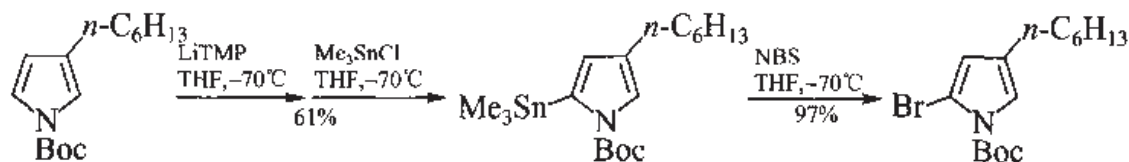
吡咯中的 N-H (pK_a 17.5) 比饱和胺的酸性要强的多,如吡咯烷(四氢吡咯) ($pK_a \sim 44$)、苯胺 (pK_a 30.7),其酸性与 2,4-二硝基苯胺相当。任何非常强的碱都将能够将一个氮上无取代的吡咯转变成相应的吡咯基阴离子,也许最方便的商业化的方法是在己烷中使用正丁基锂,如下例制备的 1-三异丙基硅基吡咯;然而,氮上的反应可以通过平衡浓度较低的吡咯基阴离子进行,如用次氯酸钠处理得到 1-氯吡咯(在溶液中)^[62],或制备 1-叔丁氧基羰基吡咯^[63]。



13.4.2 C-氢的去质子化作用

吡咯的 C-去质子化需要没有更强酸性的 N-H, 比如一个 N-取代基的存在, 可以是烷基^[64], 如需要, 也可以是一个可除去的基团, 像苯磺酸基^[65]、羧酸酯^[66]、三甲基硅乙氧基甲基^[67]或叔丁氨基羰基^[68]。甚至对锂化缺乏螯合作用协助的金属化过程发生在 α -位上, 这在后面的每一个例子中都体现出来某种加成的特征。

N-甲基吡咯的去质子化作用进行的非常容易,得到一个二锂衍生物,可以是2,4-或是2,5-二锂-1-甲基吡咯,取决于严格的反应条件^[69]。1-叔丁氧基羰基-3-正己基吡咯的锂化作用发生在 C-5 上,避免了在 C-2 上去质子化作用的空间效应和电子效应的阻碍^[70]。

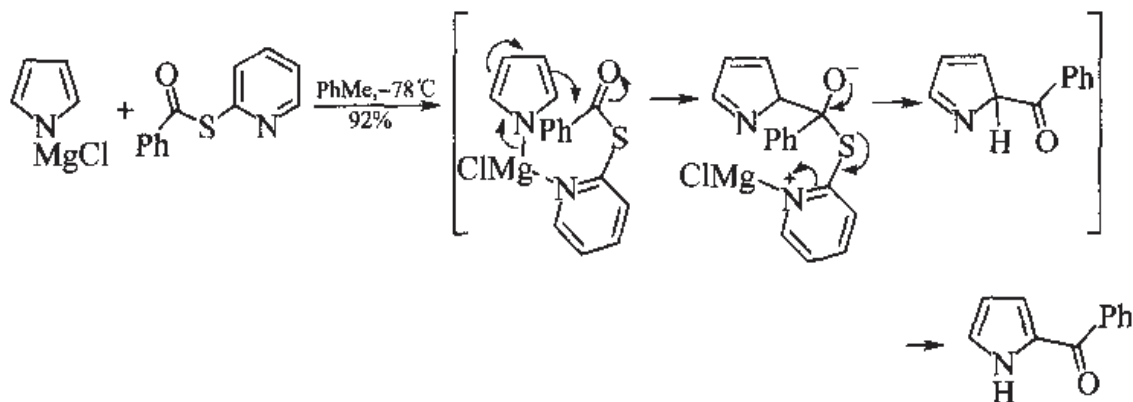


13.5 *N*-金属化吡咯的反应

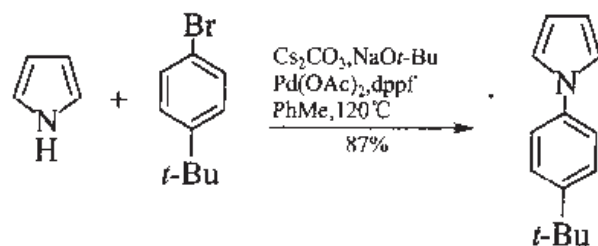
13.5.1 锂、钠、钾、镁和锌代衍生物

N-金属化吡咯能与亲电试剂反应得到 *N* 或 *C*-取代的吡咯,一般来说,金属-氮键的离子化程度越大以及和溶剂的溶剂化能力越强,进攻氮的可能性就越大^[71]。依据这些原理,几种方法对吡咯的 *N*-烷基化有效,包括 DMSO 中使用氢氧化钾^[72]、或在苯中用 18-冠-6^[73]、乙氧基铯法^[74]、用相转移的方法^[75],当然也可以使用丁基锂产生的吡咯阴离子的反应。酰化的铯盐^[76]以及芳基磺酰化的钾盐^[77]对氮是非常有效的。使用硼烷,*N*-酰基吡咯可以被还原为 *N*-烷基吡咯^[78]。

用氮上无取代的吡咯与烷基 Grignard 试剂在溶液中反应得到的吡咯基 Grignard 试剂,趋向于在碳上与烃基化和酰基化试剂进行反应,但是,有时由于前者的预先控制经由中性的、无芳香性的中间体而得到 2-和 3-取代的混合物^[79]。例如,使用溴乙酸盐^[80],或如下例,使用 2-酰基硫吡啶作为酰基化试剂^[81],可以发生完全的 α -酰基化作用(见 5.10.2.4)。



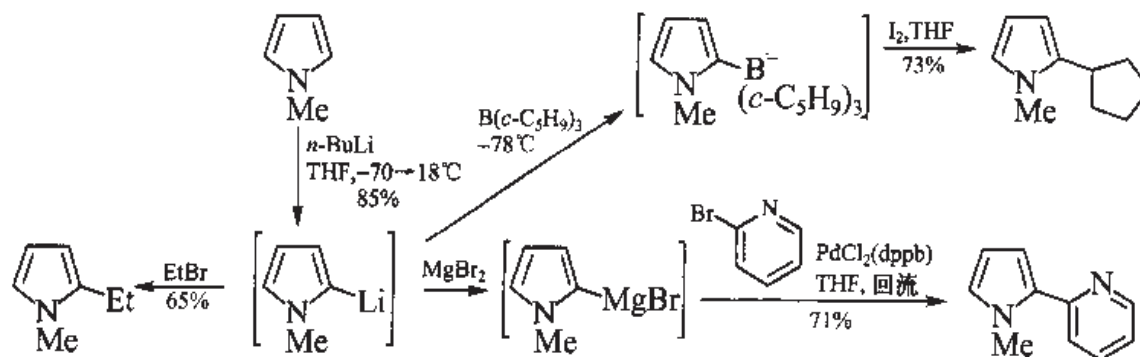
吡咯的 *N*-芳基化作用可以通过将 1-锂化吡咯转化为相应的锌化合物,然后在 Pd(0)催化下与芳基溴反应得到^[82],或者在碱和 Pd 催化剂存在下由吡咯与芳基卤直接反应^[83]。



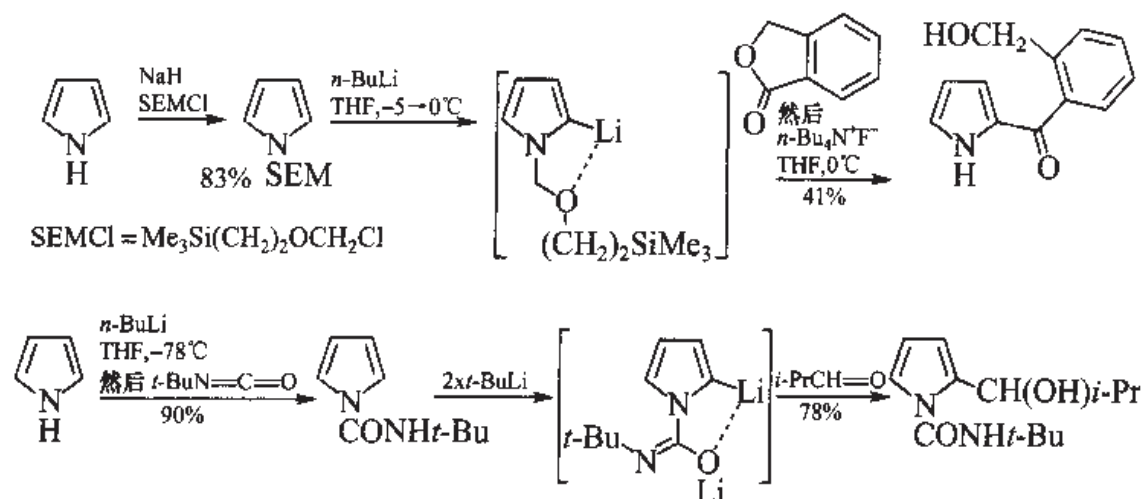
13.6 C-金属化吡咯的反应

13.6.1 锂化衍生物

由 *N*-取代吡咯的锂化作用产生的物种应用于在 2-位上引入基团是非常有效的,既可与亲电试剂反应^[64-68],也可通过与硼或 Pd 化合物反应进行偶合^[84]。

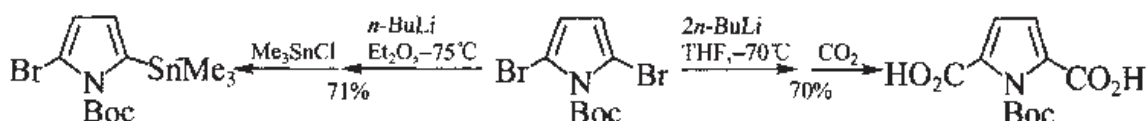


消去 *N*-保护基团而用于合成 2-取代吡咯的一些例子如下所示,中间经过了锂化作用。

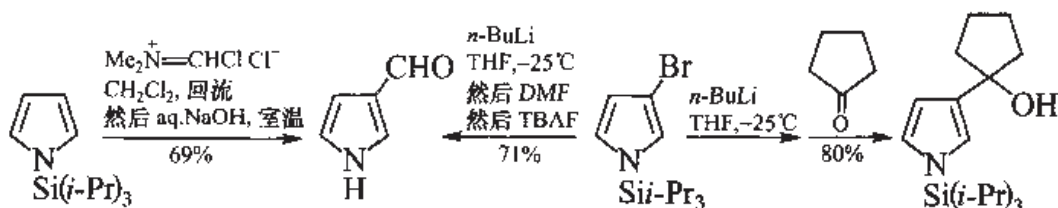


在 2-溴-1-叔丁氧基羰基吡咯和它的 2,5-二溴化合物上通常可以进行金属/卤素的置换,然后得到的一或二锂化物物种,可以与普通的亲电试剂反应,说明如

下^[25,26]。

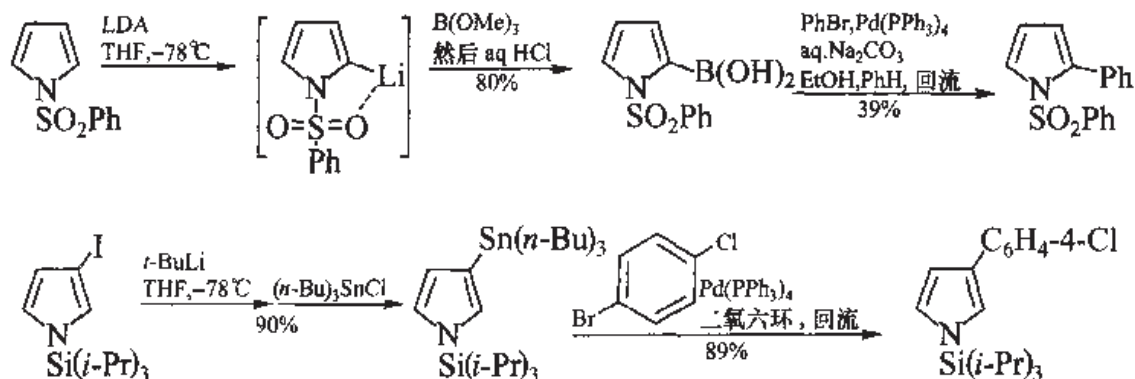


用 3-溴-*N*-三异丙基硅吡咯使金属/卤素置换是非常有用的,它允许基团进入吡咯的 β -位,这能弥补 *N*-三异丙基硅吡咯的直接亲电取代反应(见 13.1.2 和 13.1.4)。



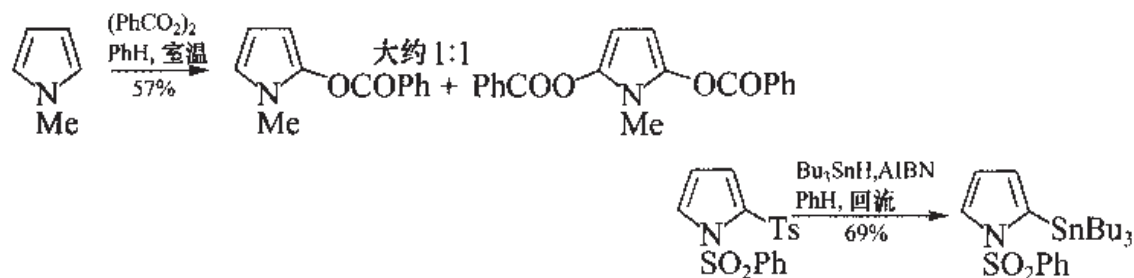
13.6.2 Pd 催化的反应

以标准方式,吡咯锡烷和硼酸可以被合成和利用。下面的例子展示了 Pd 催化偶合到芳香卤化物上^[85]。



13.7 与游离基试剂的反应

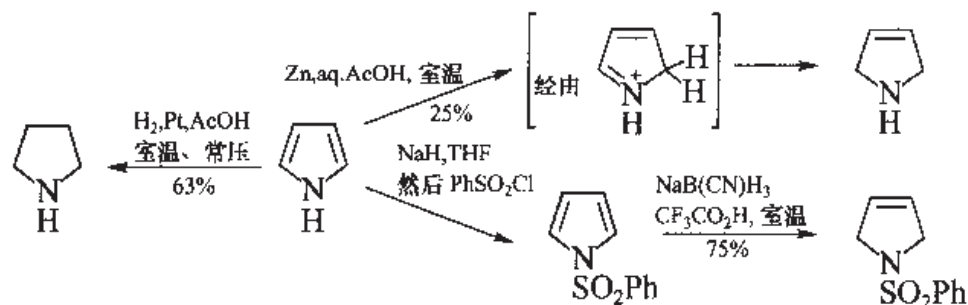
在游离基条件下,吡咯本身趋向于得到焦油,可能是以最初夺取氮上的氢而进行的,但是,一些氮-取代衍生物将能合成有用的芳基化产物,进攻通常发生在占优势的 α -位上^[86]。合成芳基吡咯更有效的方法依赖于过渡金属间接偶合过程(见 2.7.2.2)。亲电性的过氧化二苯甲酰生成的游离基对 *N*-甲基吡咯的进攻在其 α -位置上^[87]。



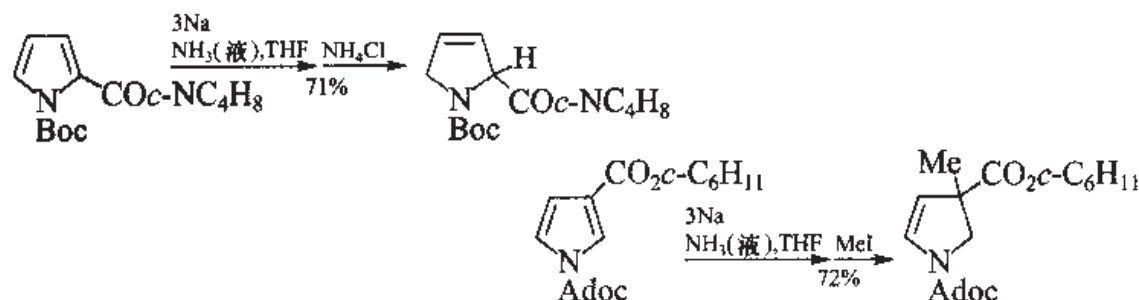
α -位上氢的游离基取代^[88]或甲苯磺酰的游离基取代^[89]会在今后无疑得到进一步的发展。

13.8 与还原剂的反应

简单的吡咯不会被氢化物还原剂、乙硼烷、碱金属/乙醇或液氨混合物所还原,但在酸性介质中,它可被还原。在这种情况下,被进攻的物种是质子化的吡咯。产物是 2,5-二氢吡咯,另伴有一些吡咯烷副产物生成^[90]。由吡咯到吡咯烷的还原^[91]受一系列催化剂的影响,如果氮上带有吸电子基尤其容易,碳-杂原子的氢解作用并不复杂,就像呋喃那样的开环。

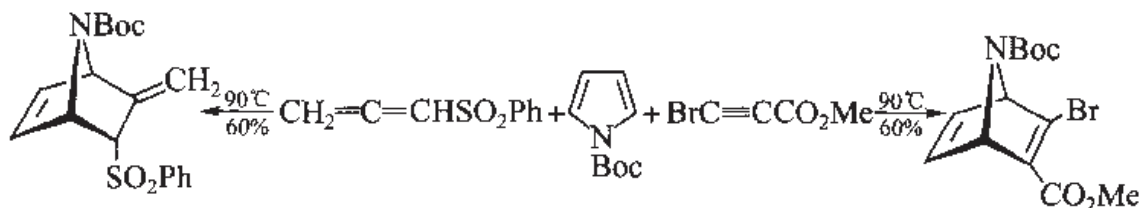


吡咯羧酸酯和叔胺的 Birch 还原得到二氢衍生物。在氮上有一个吸电子基团存在,既有利于消去酸性的 N -氢,也降低了环上的电子密度。与卤代烷反应,在骤冷条件下得到烷基化的二氢吡咯^[92]。

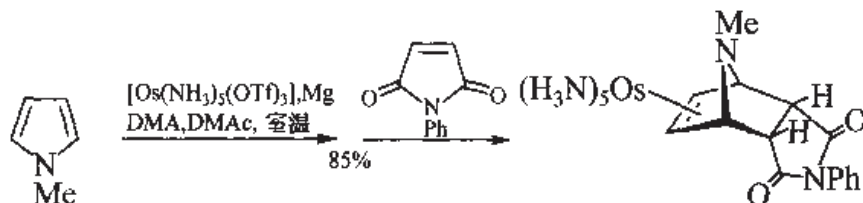


13.9 电环化反应(基态)

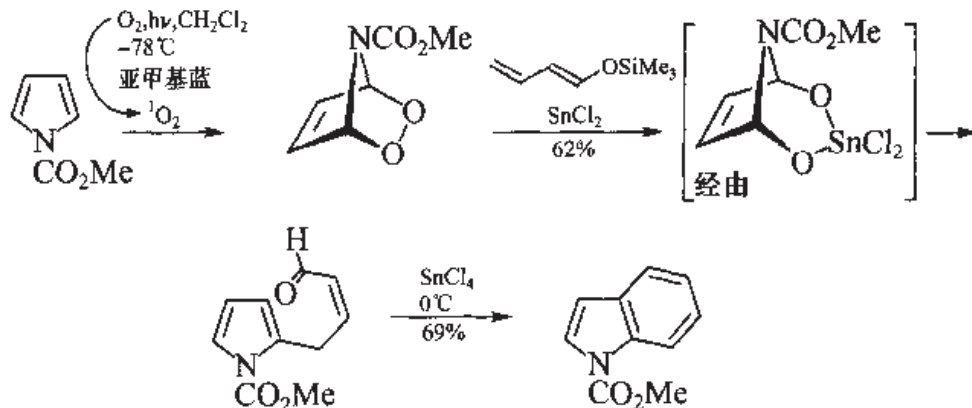
简单的吡咯在环加成反应中,是不能作为 4π 组分的。例如,将吡咯与苯在光照下,得到的仅是 2-苯吡咯,产率很低^[93]。然而, *N*-取代的,尤其是带有吸电子基的吡咯就能进行这样的反应^[94],用 1-三甲硅基吡咯可以得到带有芳基的加成产物^[95]。吡咯本身与乙炔基二羧酸甲酯的反应,即使在 15kPa 下,也仅仅得到 α -取代产物^[96],1-乙酰基和 1-烷氧基羰基吡咯得到环状加成产物^[97],高压或 AlCl_3 催化剂可以促进加成反应的进行^[98]。在这章中,最常用的 *N*-取代吡咯就是 *N*-叔丁氧羰基(Boc)衍生物:下面反应说明了这点^[99]。



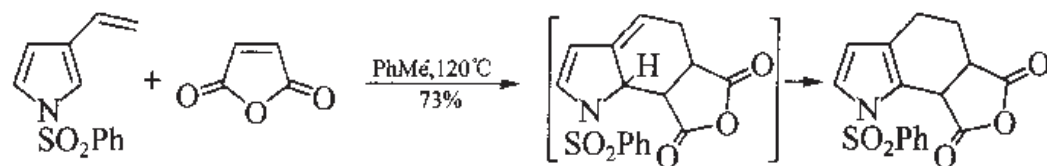
促使吡咯作为双烯体进行反应的一个完全不同的设计是将它们转化为锇配合物^[100]。以这种方法,即使是传统的亲双烯体在缓和条件下也将反应,表示如下。通过金属配合物的氧化分解,可以获得加成物^[101]。



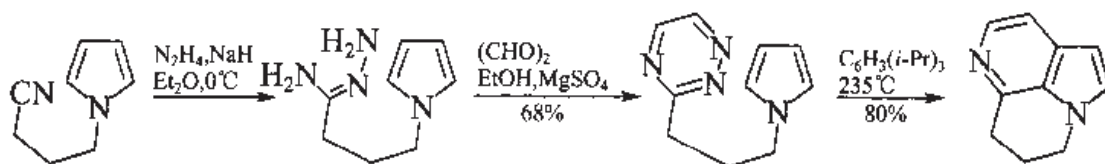
在合成中已被证明有价值的过程是单态氧对 *N*-烷基、特别是 *N*-酰基吡咯^[102]的加成,产物是 2,3-二氧-7-氮杂二环[2.2.1]庚烷,其与亲核试剂反应,如甲硅烷基烯醇醚,通过使用二氯化锡,得到 2-取代吡咯,如下所示,它可以用来合成吲哚。



乙烯基吡咯作为 4π 组分参与 Diels-Alder 过程^[103], 这个反应可以很好的被吡咯氮上存在的苯磺酰基所控制。如下所示, 设想最初的产物在反应条件中容易异构化重新形成芳香性的吡咯^[104]。

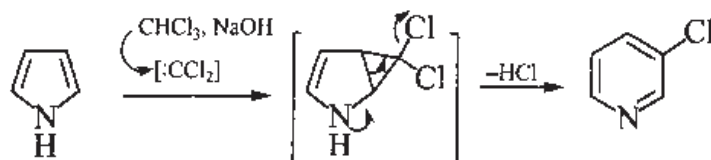


吡咯作为 2π 组份的分子间环加成例子非常少, 然而在分子内却可行。三环-6-吡啶(氮杂吡啶)已被有效地合成出来, 在此 4π 组分是 1,2,4-三氮烯(见 25.2.1)^[105]。

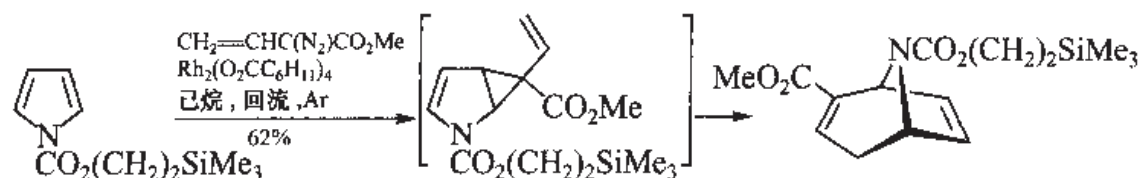


13.10 与卡宾和类卡宾物的反应

吡咯与二氯卡宾的反应, 部分地是经过了二氯环丙烷中间体, 此环的扩张得到 3-氯吡啶^[106,107]。对于可分离出来的含有环丙烷的来自吡咯——1-甲氧基羰基吡咯^[108]或 *N*-酰基吡咯^[109]的加成物——的报道非常少(见 14.1.2)。1-甲基吡咯和乙氧基羰基卡宾反应得到的仅仅是取代产物^[110]。

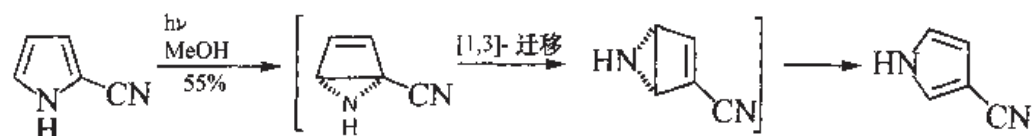


最有用的方法包括在氮上带有吸电子基团的吡咯与来自于重氮烷烃和铑(II)化合物得到的类卡宾物反应; 如下例所示, 乙烯基卡宾的加成产生一个含环丙烷的中间体, 它经过 Cope 重排巧妙地得到 8-氮杂二环[3.2.1]辛二烯——可卡因的环骨架^[111]。



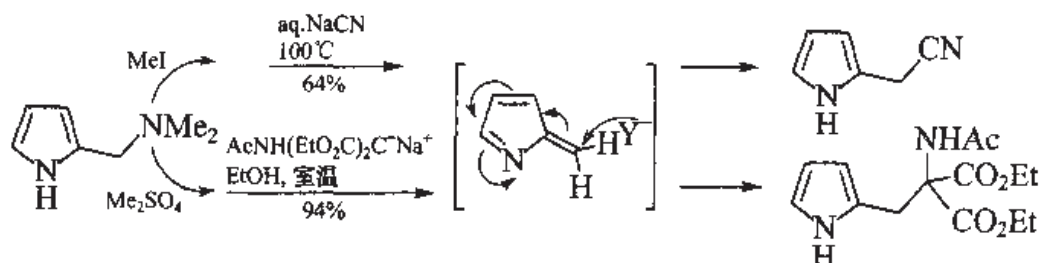
13.11 光化学反应^[112]

2-氰基吡咯光催化下重排为3-氰基吡咯被认为是在最初形成的二环氮丙烷(1-氮杂环丙烷)中包括了一个1,3-迁移^[113]。



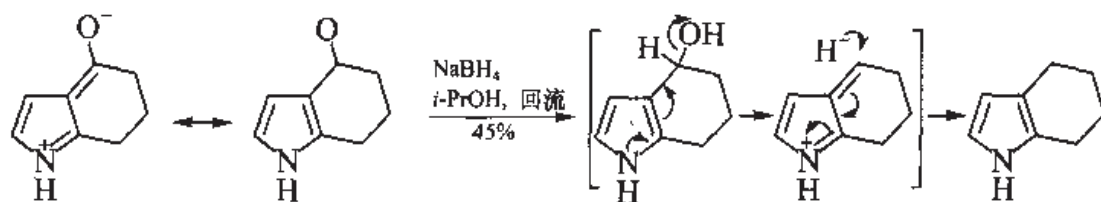
13.12 吡咯基 C—X 化合物

这类吡咯衍生物,其 X 是卤原子、醇羟基、烷氧基或氨基,甚至可以是质子化的醇羟基、烷氧基或季铵,它们非常容易失去 X 变成非常活泼的亲电物种。而且通过最初形成的醇中失去氧,而生成酮又可以被还原为烷(参看 13.1.7),具有季铵盐特征的 2-二甲基氨基吡咯与亲核试剂反应消去三甲胺,这是在合成中应用的消除/加成过程^[114]。

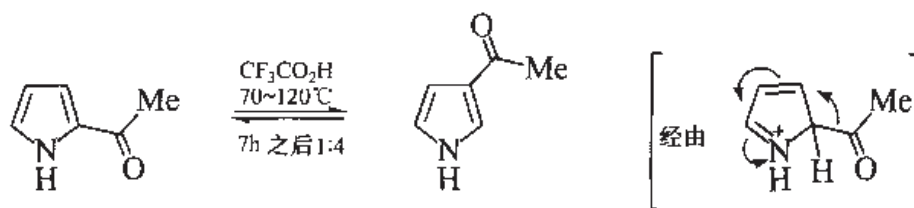


13.13 吡咯醛和酮

这些稳定的化合物,不会聚合或自动氧化。大多数吡咯醛和酮是典型的芳酮,尽管它们不太活泼——这样的酮可以被看作插烯酰胺化合物。它们可以通过 Wolff-Kishner 反应或用硼氢化钠将最初的醇类产品经过消除反应还原成烷基吡咯^[115]。用叔丁胺-硼烷处理酰化了的 1-苯磺酰吡咯,可以转化为相应的烷基衍生物^[116]。

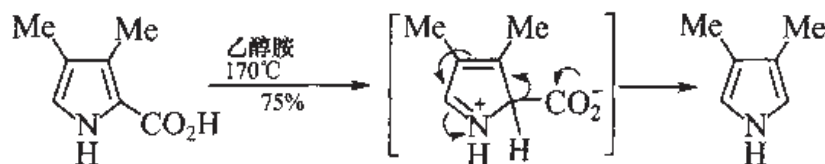


α -和 β -酰基化吡咯可以在酸性介质中互相转化。对于 N -烷基- C -酰基吡咯,平衡完全趋向于 3-异构体一方^[117]。

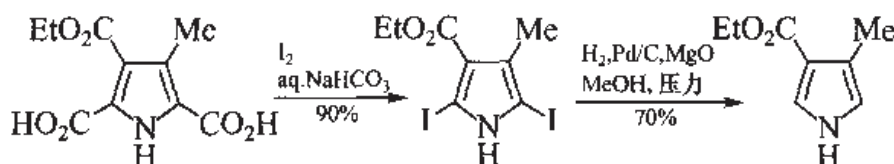


13.14 吡咯羧酸

吡咯羧酸的主要特征是容易失去羧基。 α -或 β -吡咯羧酸简单加热^[118]就易失去 CO_2 , 质子取代了 CO_2 ^[119]。这就为吡咯的合成提供了简便的方法, 因为许多成环路线(参见 13.18.1.2 和 13.18.1.3)都是先生成吡咯酯, 而酯基最终被消除。

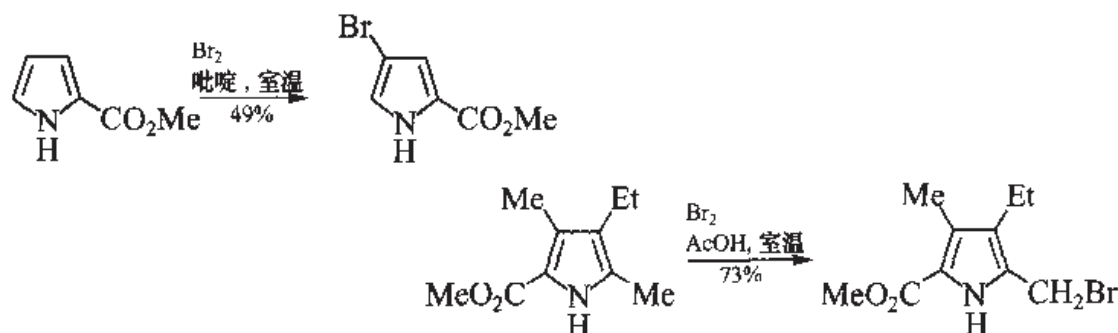


羧基被其他的亲电试剂如卤素^[120]或硝基取代很常见, 又如重氮偶合反应在羧基取代的碳上比连接氢原子的碳上更容易发生。



13.15 吡咯羧酸酯

对这些稳定的化合物的亲电取代反应已进行了很多的研究, 酯基的间位定位作用压倒了吡咯通常占主导的 α -位取代的趋势^[121]。



酯基也可以活化侧链的烷基而进行卤代反应,这样的吡咯基烷基卤化物已被广泛用于合成中^[122]。在甲醇中三氟甲基磺酸铯(IV)能用于将甲氧基类似地引入到侧链烷基上^[123]。

α -和 β -酯的碱性水解速率是明显不同的,前者比后者要快些,可能是由于反应中间体由包括环上杂原子在内的分子内氢键^[124]产生的稳定化作用形成的。

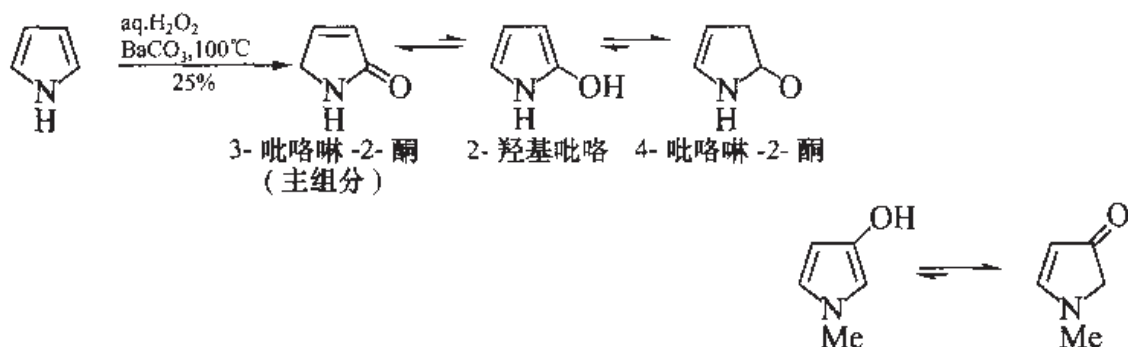
13.16 卤代吡咯

简单的2-卤代吡咯是非常不稳定的化合物,实际上只存在有2-卤吡咯酮和酯,而3-卤代吡咯相对是稳定的。卤代吡咯的化学处理最好是用在氮上含有吸电子基的。吡咯基卤化物有着典型的芳卤化物的反应性能、对亲核取代表现为惰性,但是用正丁基锂和Pd催化偶合可以改变这种情况^[125]。吡咯基卤化物进行催化氢解可以用卤原子作为封闭基团。

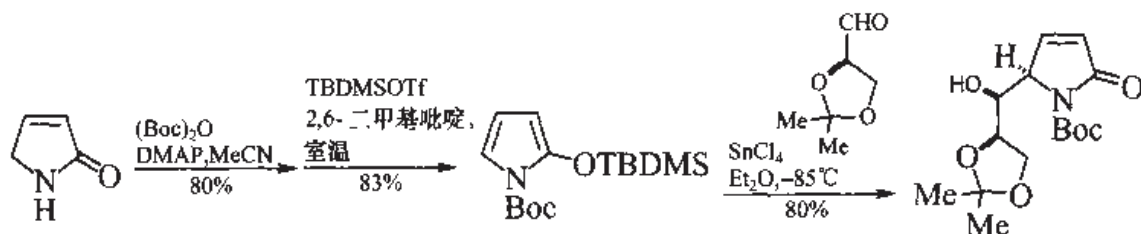
13.17 氧代和氨基吡咯

13.17.1 2-氧代吡咯

2-氧代吡咯可以以羟基形式存在,但总的看来,在互变异构体混合物中,羟基吡咯只占较小的组。3-吡咯啉-2-酮比4-吡咯啉-2-酮占优势,其比为9:1^[126]。



N-保护后,甲硅烷基化得到2-甲硅烷氧基吡咯,它与醛反应得到取代的3-吡咯啉-2-酮^[127]。

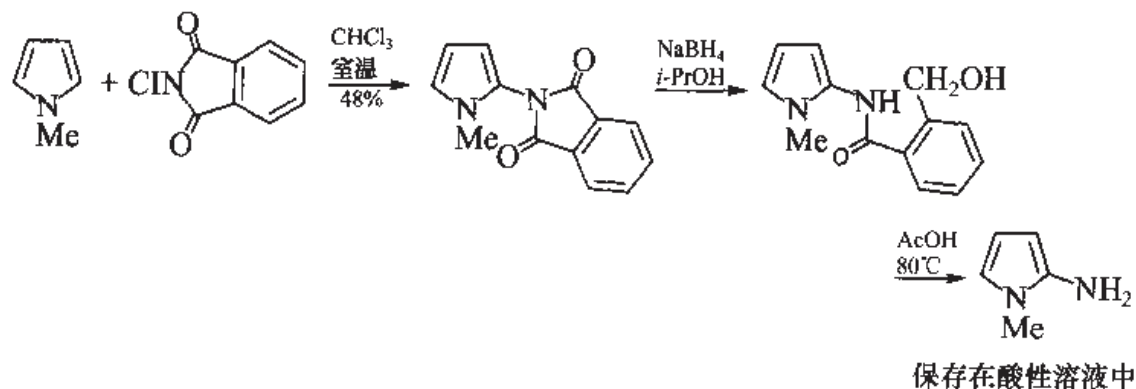


13.17.2 3-氧代吡咯

3-氧代吡咯主要是以羰基形式存在,除非在环上连有有利于通过分子内氢键形成羟基的互变异构体^[128]。

13.17.3 氨基吡咯

对氨基吡咯研究的非常少,因为它们相对而言不够稳定,很难制备^[129]。简单的2-氨基吡咯可以被制备并保存在酸性溶液中^[130]。

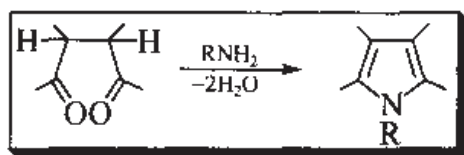


13.18 吡咯的合成^[7,131]

13.18.1 环的合成

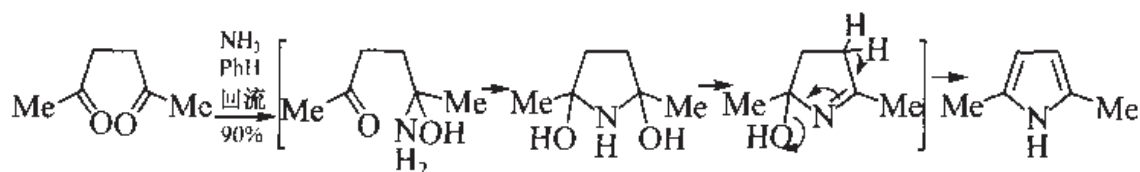
13.18.1.1 从1,4-二羰基化合物和氨或伯胺合成^[132]

1,4-二羰基化合物与氨或伯胺反应得到吡咯。

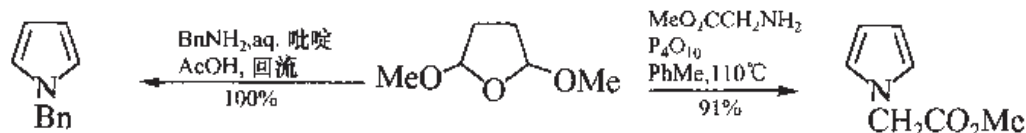


Paal-Knorr 合成法^[133]

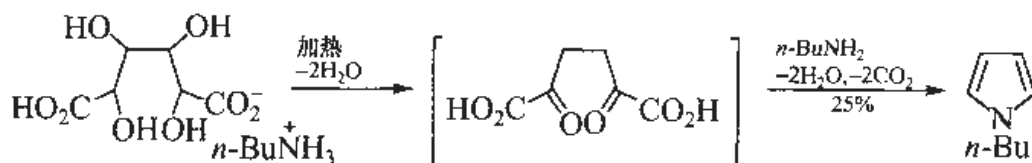
用氨或伯胺与1,4-二羰基化合物反应可以合成吡咯(也可参阅15.14.1.1)^[134]。通过这种方法使用氨来合成N-上无取代基吡咯可供选择的是使用六甲基硅叠氮化物和氧化铝^[135]。氨中的氮原子对两个羰基中的碳原子连续进行亲核加成,合成的最终结果是失去两摩尔当量的水分子。一个合理的过程^[136]表示如下,以2,5-二甲基吡咯^[137]的合成为例。



用于 *C*-无取代吡咯环的合成的是用不稳定的琥珀醛(丁二醛),最好的合成子是从它获得 2,5-二甲氧基四氢呋喃(见 15.1.4)^[138],或 1,4-二氯-1,4-二甲氧基丁烷^[139]。2,5-二甲氧基四氢呋喃将与脂肪和芳香胺、氨基酯、芳基磺酰胺、三甲基硅乙氧基羰基肼^[140]或伯胺反应,得到相应的 *N*-取代吡咯^[141]。

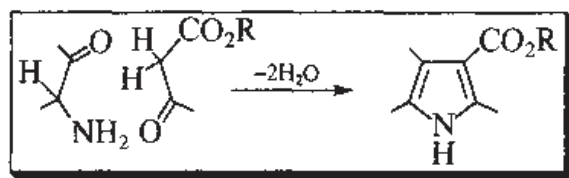


仍然有用的合成 *N*-取代吡咯的方法,即干馏粘酸(半乳糖二酸)或糖酸(葡萄糖二酸)的烷基铵盐^[142],可能也是以 1,4-二羰基中间体的方式进行的。整个过程包括失去 4mol 的水和 2mol 的二氧化碳,过程可能如下。



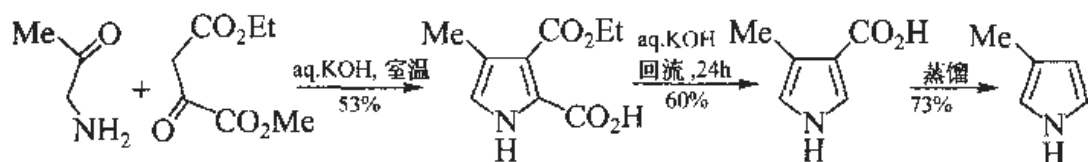
13.18.1.2 从 α -氨基羰基化合物和活泼的酮合成

α -氨基酮与一个含有活泼的 α -亚甲基的羰基化合物反应,如酯,说明如下:

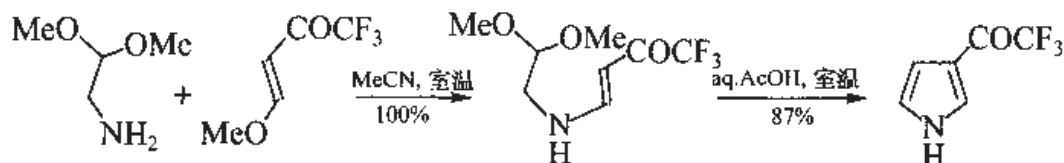


Knorr 合成法

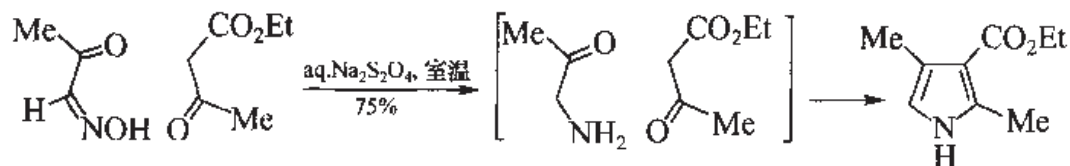
通常广泛使用的合成吡咯的路线是用两种组分:一个是 α -氨基羰基化合物,以提供氮原子及 C-2 和 C-3;第二个组分提供 C-4 和 C-5,对于羰基它必须有一个 α -亚甲基。只有第二组份的亚甲基被进一步活化(例如乙酰乙酸乙酯),使希望进行的得到吡咯的缩合能有效地与 α -氨基羰基化合物的自身缩合进行竞争,Knorr 合成才进行得非常好。下例经由 4-甲基吡咯-3-羧酸,然后形成 3-甲基吡咯说明了这个过程。



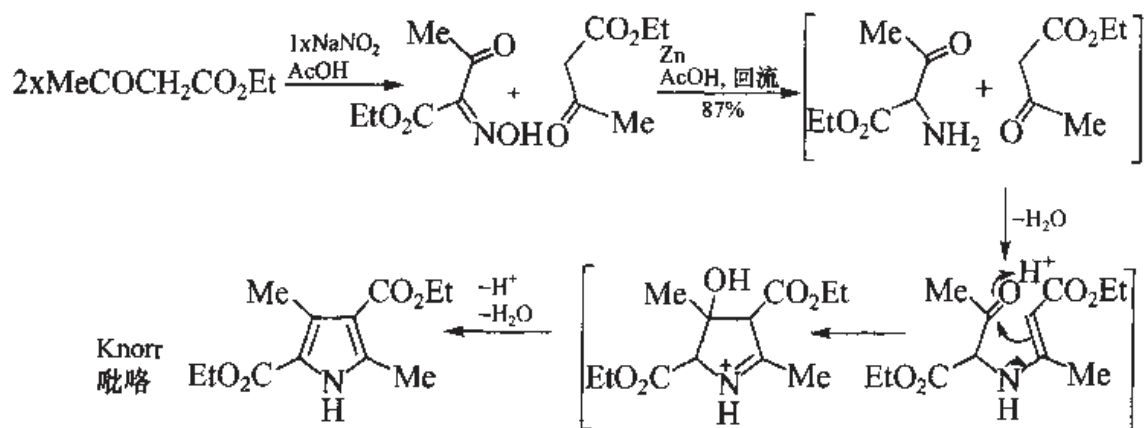
因为游离的 α -氨基羰基化合物非常容易自身缩合而得到二氢吡嗪(见 11.13.3.1), 所以它们通常先以盐的形式被合成出来, 然后在反应混合物中加入碱, 使其游离出来参与反应。另一种情况, 在合成中要用 1,3-二酮的烯醇醚来作为活化了羰基物组分时, 要使用羰基被保护的胺, 如氨基乙缩醛 $[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2]^{[143]}$ 。



避免处理 α -氨基羰基化合物的一种方法是在要与之反应的第二种组分存在的情况下合成它们。可以用醋酸锌或连二亚硫酸钠^[144]还原肟基成氨基, 同时使酮与酯基不要接触。

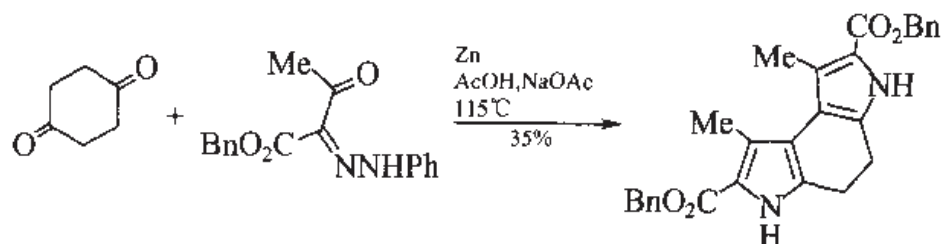


在经典的 Knorr 法合成中, α -氨基羰基化合物组分是其他羰基组分的一个简单的氨基衍生物, 它甚至可能就地生成胺的前体肟^[145]。

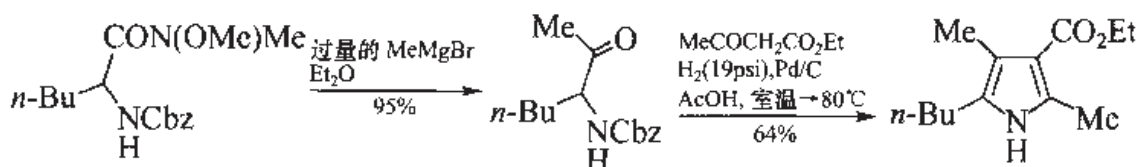


Knorr 法合成吡咯过程中 N 和 C-2 间首先成键的机理是可信的, 这说明氮易于连到另一组分的两个羰基中更亲电的那一个羰基上。类似地, C-3、C-4 之间的键也是在原来 α -氨基羰基化合物选择更亲电的羰基部位形成。有许多用这种方法的非常好的例子, 一个非常有意义的例子是用苯胺作为 α -氨基羰基化合物组

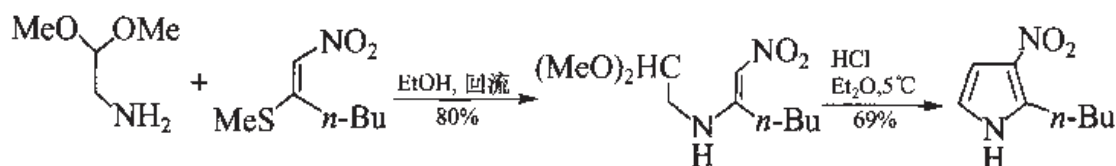
分的前体,可以形成两个吡咯环,如下所示^[146]。



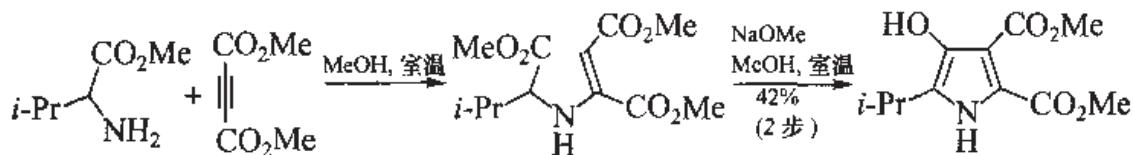
汇总 α -氨基羰基化合物组分的合成方法,现代可供选择的包括 2-溴酮与二甲酰胺钠反应生成的 α -甲酰氨基-酮^[147], N -被保护的 α -氨基酸的 Weinreb 酰胺与 Grignard 试剂反应,然后在第二组分存在下去掉 N -保护基,说明如下^[148]。 N -被保护的 α -氨基酸的 Weinreb 酰胺经氢化物还原得到 N -被保护的 α -氨基醛,它可用于这种方法中^[149]。



双甲硫基硝基乙烯与有机铜酸盐反应,芳基或烷基取代一个甲硫基。这产物与氨基乙缩醛反应,得到一个中间体,作为 α -氨基羰基化合物合成子,它关环得到 2-取代-3-硝基吡咯^[150]。

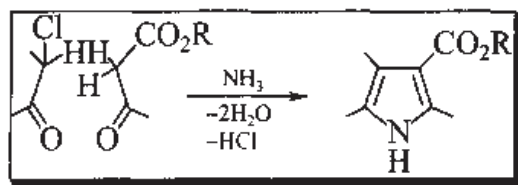


在这类合成方法的最后,由 α -氨基酯对丁炔二酸二甲酯加成得到的烯胺通过 Claisen 类型的关环形成 3-羟基吡咯^[151]。



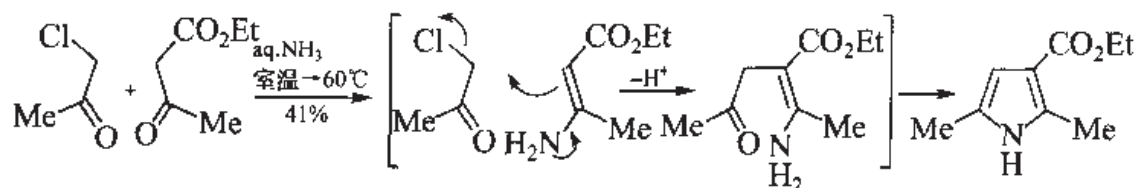
13.18.1.3 用 α -卤代羰基化合物合成

碳碳单元结合的另一策略是使用 α -卤代羰基化合物和 β -酮酯与氨反应。



Hantzsch 合成法

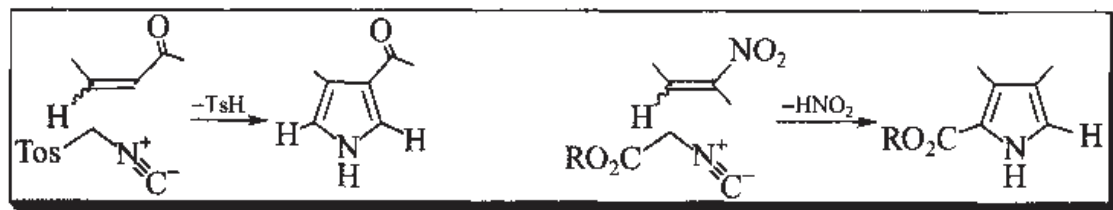
在吡喃的 Feist - Benary 合成法的改进中(见 15.14.1.4), 氨或伯胺被结合进去。吡咯可能通过氨(或伯胺)与 β -酮酯之间的初始作用得到 β -氨基巴豆酸酯(丁烯酸酯), 然后被卤代酮或卤代醛烷基化^[152]。



13.18.1.4 从甲苯磺酰基甲基异氰与 α, β -不饱和酯或酮合成及用异氰基

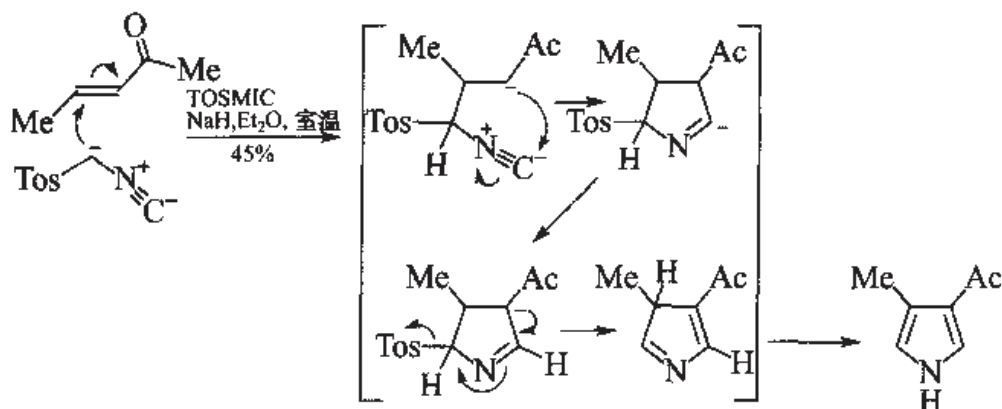
醋酸酯与 α, β -不饱和硝基化合物合成

甲苯磺酰基甲基异氰阴离子与 α, β -不饱和酯、酮或硝基反应, 失去甲苯亚磺酸盐。异氰基醋酸酯和 α, β -不饱和硝基化合物反应失去亚硝酸。



van Leusen 合成法

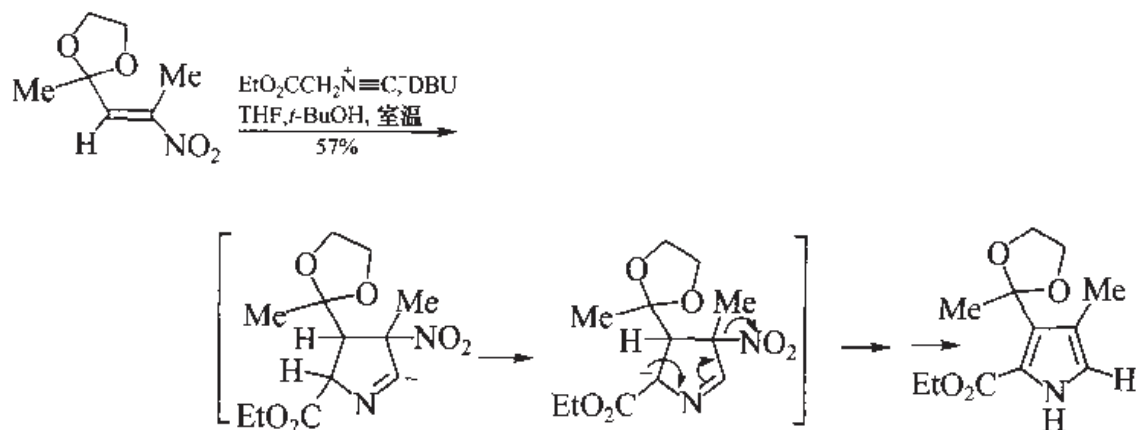
甲苯磺酰基甲基异氰(TosMIC)(或苯并三唑基-1-甲基异氰-BctMIC^[153])的稳定阴离子以 Michael 方式加到不饱和酮和酯上, 随后在异氰碳上闭环。质子转移, 然后消去甲苯亚磺酸盐, 得到一个 3H-吡咯, 它互变异构成芳香体系, 它在 C-2 和 C-5 上没有取代基^[154]。TosMIC 阴离子对不饱和硝基化合物的加成产生 2,5-取代-3-硝基吡咯^[155]。



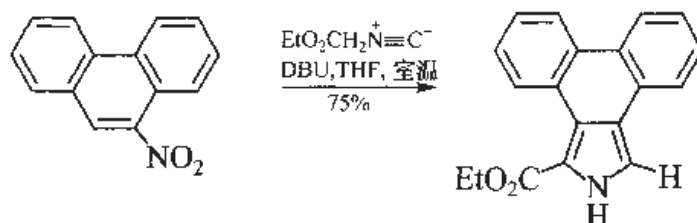
Barton-Zard 合成法

这种方法, 来自于异氰基醋酸酯的阴离子对 α, β -不饱和硝基化合物进行共

轭加成,消去亚硝酸,得到5-无取代吡咯-2-酯^[156]。这个路线已经非常普及,下面的例子^[157]说明了过程的机理,它可以被看作是类似 van Leusen 合成法。对于 α, β -不饱和硝基化合物最常用的合成路线包括醛与硝基烷的碱催化缩合得到 α -羟基硝基烷。它也可以在反应中生成,即在异氰存在下,用重氮双环十一碳烷 (DBU) 作为作用于 α -羟基硝基烷的 O -醋酸酯上的碱(例子见 13.18.3.3)^[158]。



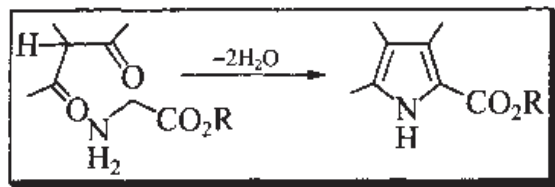
当不饱和硝基物组分是一个多环的芳香化合物时,这个过程也能进行,如下例所示^[159]。



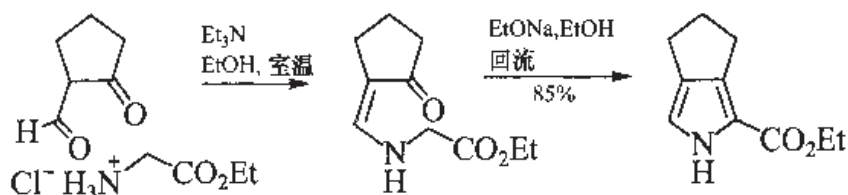
这个方法的继续推广扩大了它的应用——它很容易用 α, β -不饱和酮制得,比如从烯烃与苯亚磺酰氯的加成, S -氧化,然后消去氯化氢。 α, β -不饱和酮可以与异氰基醋酸酯和异氰基脒反应得到吡咯^[160]。

13.18.1.5 用 1,3-二羰基化合物和甘氨酸酯合成^[161]

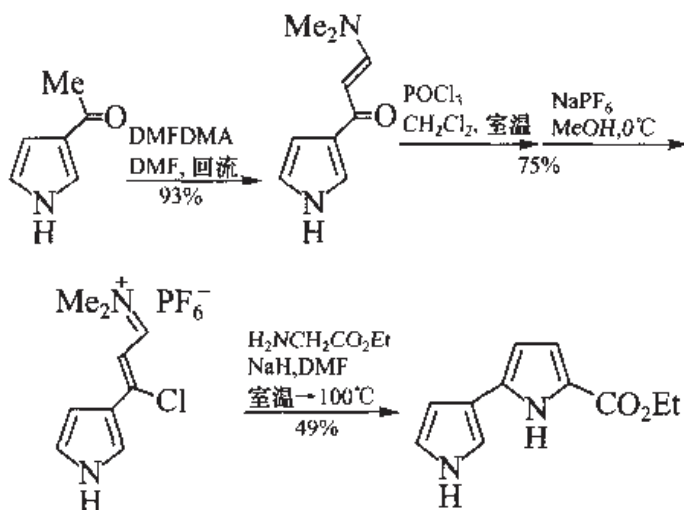
1,3-二羰基化合物或相应的含氧化物与甘氨酸酯反应得到吡咯-2-酯。



各种方法被用于 1,3-二酮和甘氨酸酯的缩合反应。也许最简单的缩合方法是用三乙胺作为碱去产生一个烯胺酮中间体,然后在第二步关环。

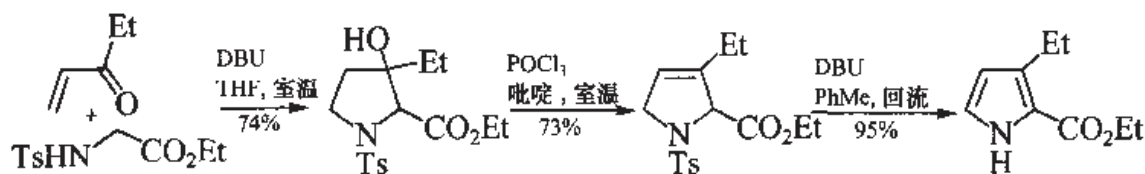


下面得到的 γ -氯代亚胺盐^[162]对于 1,3-二羰基化合物是一个极好的合成子,可以被用在与甘氨酸酯的反应中。



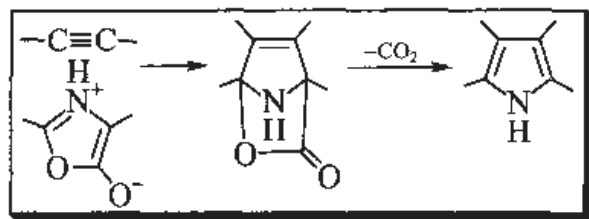
Kenner 合成法

一个与此相关的过程是使用氧化程度更低的 C_3 组分—— α, β -不饱和酮——得吡咯,并在甘氨酸氮上有一个甲苯磺酸基的取代基,在后来作为甲苯亚磺酸盐被消去^[163,164]。

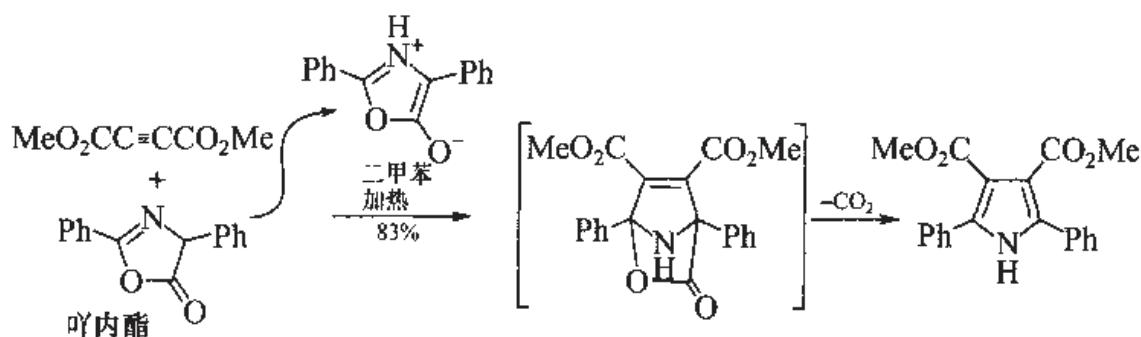


13.18.1.6 从炔与环氧咪唑啉鎓的合成^[165]

炔对氧撑咪唑啉鎓离子进行偶极环加成,接着脱去 CO_2 ,生成吡咯。



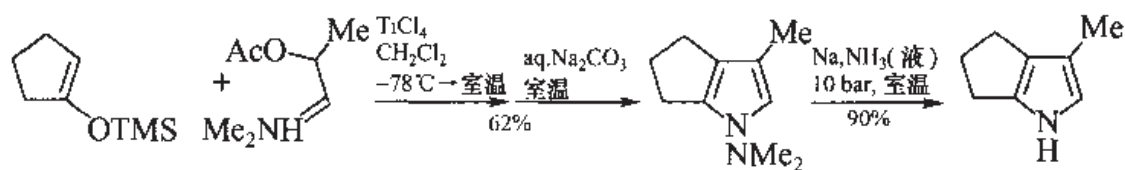
N -酰基氨基酸脱水得到吡内酯。这些平衡中的共振离子物种可以通过与炔的反应而被捕获,最后失去二氧化碳得到芳香性的吡咯。



13.18.2 新综合方法

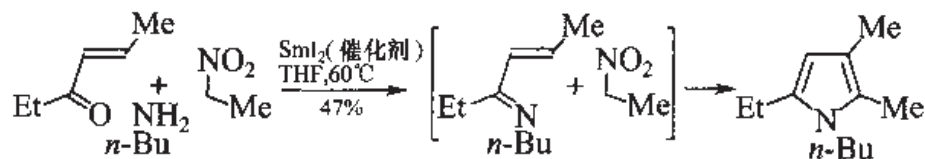
13.18.2.1 用 α -乙酰氧基二甲基胺与甲硅烷基烯醇醚合成

在四氯化钛催化下, α -乙酰氧基醛的二甲基胺与甲硅烷基烯醇醚结合产生 1-二甲基氨基吡咯, 后者的 N-N 键还原, 得到 N-氢吡咯^[166]。



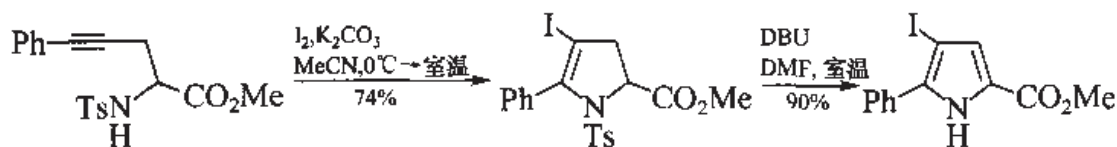
13.18.2.2 用醛、胺和硝基烷合成

这条路线依赖于钐催化的硝基烷与由胺和醛产生的亚胺之间的醇醛型缩合, 在开始就将这三种组分混合在一起进行反应^[167]。



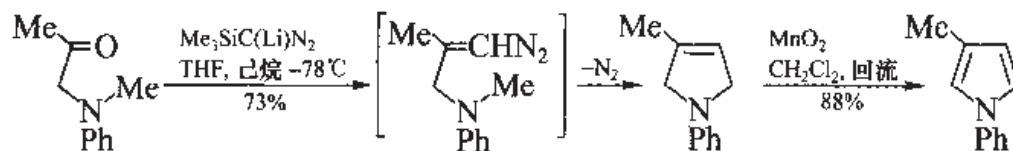
13.18.2.3 用 4-氨基炔和用 4-氨基炔酮合成

4-甲苯磺酰氨基炔的 5-内向桥关闭得到二氢吡咯, 从中消去甲苯亚磺酸盐得到芳香体系^[168]。



13.18.2.4 用 2-氨基酮通过次烷基卡宾合成

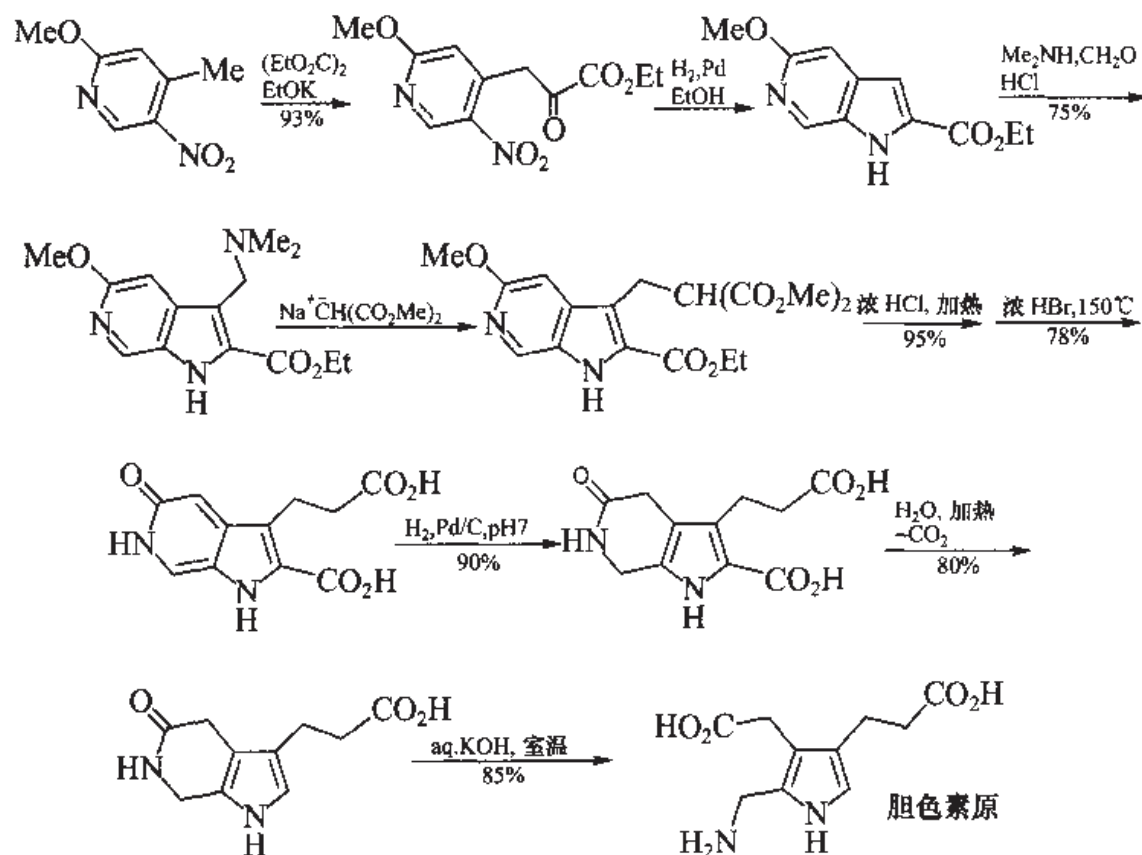
N,N-二取代的 2-氨基酮的羰基转化为次烷基卡宾导致卡宾插入到氮的一个取代基中,以二氢吡咯氧化态的形式形成了一个五元环。二氧化锰很容易将这样的物种(或吡咯烷^[169])转化成芳香性的吡咯^[170]。



13.18.3 吡咯的一些著名合成反应

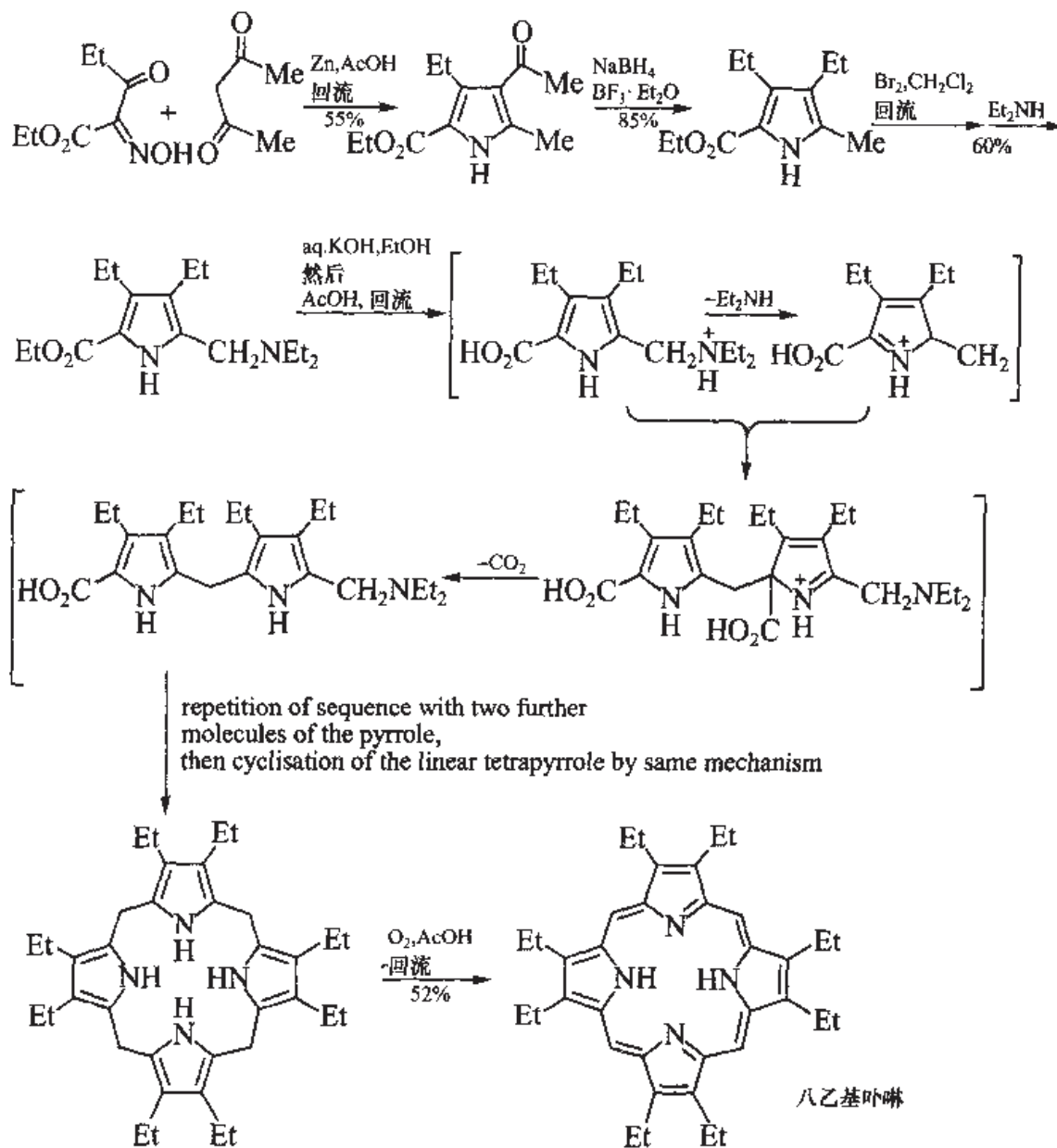
13.18.3.1 胆色素原

用 2-甲氧基-4-甲基-5-硝基吡啶合成胆色素原^[171](见 5.15.2.3)是 Reissert 类型合成(见 17.16.1.2)的一个例子,在这种情况下,6-吡啶啉为中间体。

13.18.3.2 八乙基卟啉^[172]

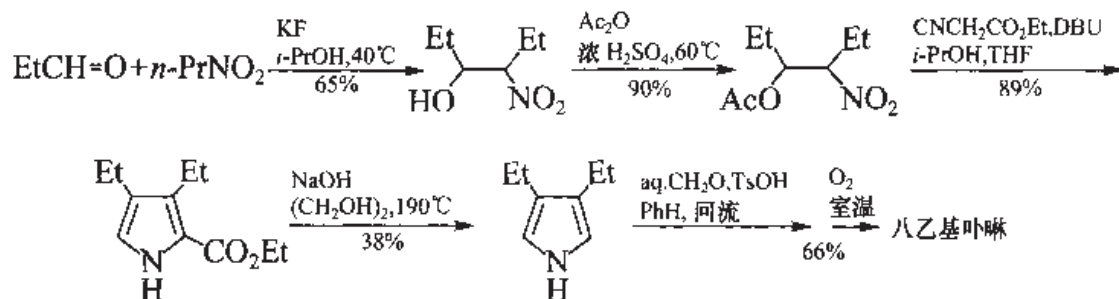
这种广泛使用的模型化合物的合成是用 Knorr 过程作为第一步。低聚步骤和

最后的环化依赖于吡咯基铵盐侧链的活性(见 13.12)和吡咯酸容易脱羧的特性(见 13.14)。



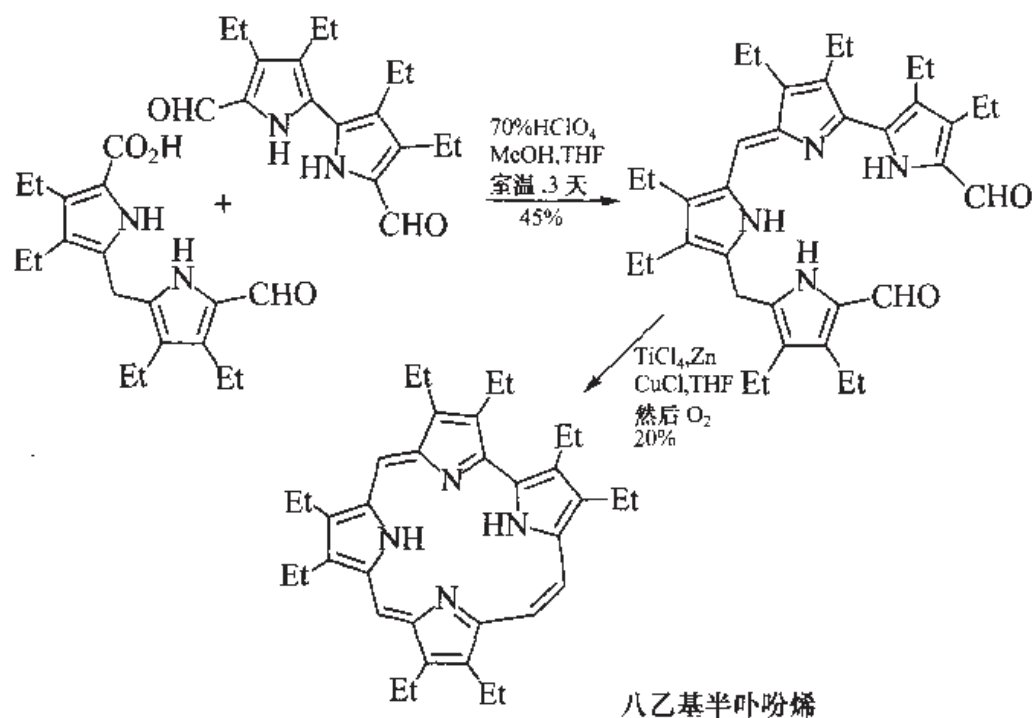
13.18.3.3 八乙基叶绿素^[173]

八乙基叶绿素的另一种合成中, Barton-Zard 过程导致吡咯 2-酯的生成, 它被水解和脱羧。



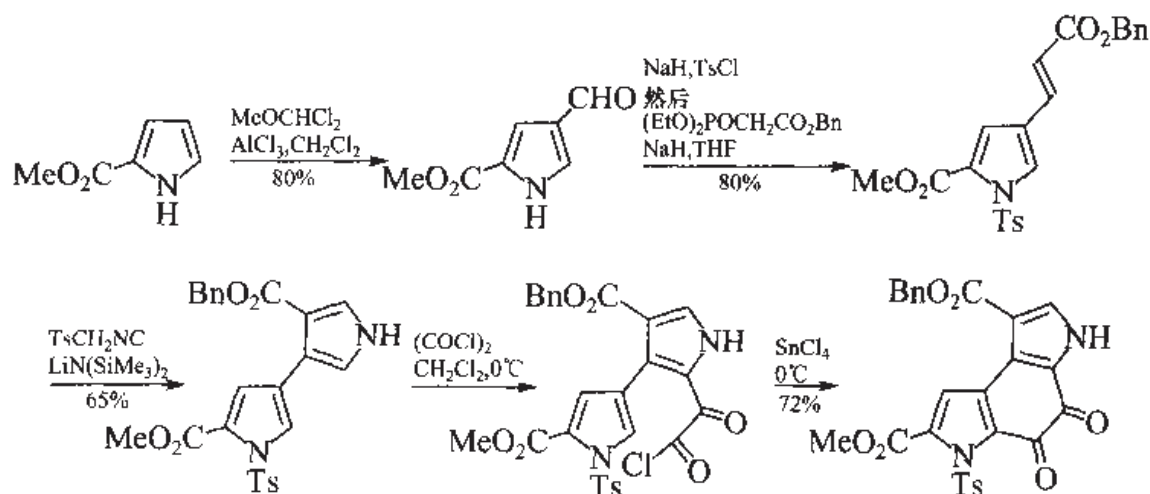
13.18.3.4 八乙基半卟吩烯^[174,175]

所有非天然异构体卟吩烯都已被合成出来,其卟吩环体系包括四个吡咯环和四个甲撑,形成有 18 个 π 电子的共轭体系。下面的图解表明了用 MacDonald 缩合^[176]聚集一个四吡咯,然后用 McMurray 反应构建这个大环^[177]。

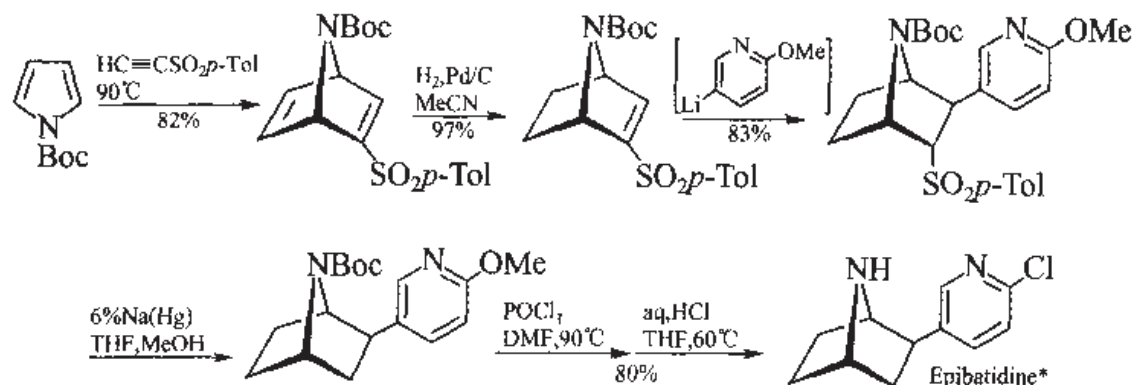


13.18.3.5 苯并[1,2-b:4,3-b']二吡咯

几种巧妙的合成^[178]吡咯-吡咯单元(严格讲是苯并[1,2-b:4,3-b']二吡咯)的详细方法已有描述,有三种吡咯-吡咯化合物存在于有效的抗癌剂 CC-1065 中^[179]。下式表示的方法已在 13.18.1.4 构造吡咯核的方法中有所描述^[180]。

13.18.3.6 Epibatidine^{[181]*}

N-Boc-吡咯与乙炔基对甲苯基砜的环加成得到双环。接着双键选择性还原, 然后与 5-锂-2-甲氧基吡啶进行共轭加成, 产生一个中间体, 由于立体化学的需要, 要直接了当的处理来得到 epibatidine。



习 题

基本习题

- 为什么吡咯的氮上在质子化时不能形成盐?
- 如何从吡咯开始来制备 2-溴吡咯、3-溴吡咯、2-甲酰基吡咯、3-硝基吡咯? (在有的制备中需要不止一步反应)。
- 下列反应的产物的结构是什么?
 - 吡咯与 Cl_2/O /吡咯烷/ AcOH 反应;

* 化学名称: 2-氯-5-(α -双环吡咯啉)-吡啶。——译者注

- (ii) 吡咯与 NaH/MeI 反应;
- (iii) 1-三异丙基硅烷吡咯与 LDA 反应, 再与 Me_3CCHO 反应;
- (d) 如何为制备 3-锂代吡咯?
- (e) 列举两个方法可以促进吡咯作为一个双烯体来进行 Diels-Alder 型过程。
- (f) 吡咯如何分两步转化成吡咯基-2- CH_2CN ?
- (g) 吡咯羧酸加热时容易脱羧的机理如何?
- (h) 用什么环合成方法以及采用什么反应物来合成碳上没有取代的、但在氮上带有 $\text{CH}(\text{Me})(\text{CO}_2\text{Me})$ 基团的吡咯?
- (i) 需要什么反应物使与乙酰乙酸乙酯 ($\text{MeCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) 反应来制备 2-甲基-4,5-二苯基吡咯-3-羧酸乙酯?
- (j) 需要什么反应物使与 TosMIC (TsCH_2NC) 反应来制备 4-乙基吡咯-3-羧酸甲酯?
- (k) 需要什么反应物使与 3-硝基-3-己烯反应来制备 3,4-二乙基吡咯-2-羧酸乙酯?

进阶习题

1. 有两个异构的单硝基衍生物 $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$, 是由 2-甲基吡咯与 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HNO}_3$ 反应得到, 异构体之比为 6:1。写出它们的结构, 并指出何者为主要的产物?
2. 指出下列反应的产物的结构:
 - (i) 吡咯与 Cl_3COCl 反应, 产物再与 Br_2 反应, 生成物再与 MeONa/MeOH 反应, 生成 $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}_2$;
 - (ii) 吡咯与 DMF/POCl_3 反应, 再与 $\text{MeCOCl}/\text{AlCl}_3$ 反应, 最后与 NaOH 水溶液反应, 生成 $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$;
 - (iii) 2-氯吡咯与 DMF/POCl_3 反应, 再与 NaOH 水溶液反应, 生成物与 LiAlH_4 反应, 生成 $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}$ 。
3. 写出吡咯与 POCl_3 反应后再与下列各反应物作用后的产物的结构:
 - (i) N,N -二甲基苯甲酰胺;
 - (ii) 吡咯-2-羧酸 N,N -二甲基酰胺;
 - (iii) 2-吡咯烷酮, 生成 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$, 每一步之后用 NaOH 水溶液处理。
4. 2-甲基吡咯与 HCl 作用生成一个二聚体, 不是吡咯自身聚合形成的三聚体 (见第 13.1.8)。写出此二聚体的结构, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$, 并解释为什么不形成二聚体?
5. 2,5-二甲基吡咯与 Zn/HCl 反应, 生成的产物是二个异构体 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$ 的混合物。写出此产物的结构。
6. (i) 1-甲氧基羰基吡咯与丁炔二羧酸二乙酯在 160°C 反应, 生成 1-甲氧基羰基吡咯-3,4-二羧酸二乙酯。写出其反应机理及关键的中间体。
 (ii) 1-甲氧基羰基吡咯与单态氧连续反应, 再与 1-甲基吡咯及 SnCl_2 的混合物, 生成的产物 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 写出其结构。
7. 推断吡咯连续地与下列化合物反应的每一步产物的结构:
 - (i) 与 $\text{Me}_2\text{NH}/\text{HCHO}/\text{AcOH}$, (ii) CH_3I , (iii) 哌啶, 在热的 EtOH 中, 生成 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$ 。
8. 选用一不含吡咯环的前体来合成:

- (i) 1-丙基吡咯;
 - (ii) 1-(2-噻嗪基)吡咯;
 - (iii) 1-苯磺酰基吡咯。
9. $\text{MeCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 与 HNO_2 反应, 再与 Zn/AcOH 及 2,4-戊二酮反应, 得一吡咯系化合物 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 。写出此产物的结构以及反应过程。提出再转化成 2,4-二甲基-3-乙基吡咯的途径。
10. 如何制备下列各化合物:
- (i) 4-甲基吡咯-2,3-乙羧酸二乙酯;
 - (ii) 2,4,5-三甲基吡咯-3-羧酸乙酯;
 - (iii) 4-氨基-2-甲基吡咯-3-羧酸乙酯;
 - (iv) 3,4,5-三甲基吡咯-2-羧酸乙酯。

参考文献

1. 'Pyrrole. From Dippel to Du Pont', Anderson, H. J., *J. Chem. Ed.*, **1995**, 72, 875; 'The chemistry of pyrroles', Jones, R. A. and Bean, G. P., Academic Press, New York, **1977**; 'Physicochemical properties of pyrroles', Jones, R. A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 11, 383.
2. 'The pyrrole pigments', Smith, K. M. in 'Rodd's Chemistry of Carbon Compounds', **1977**, Vol. IVB, and supplement, **1997**, chs. 12.
3. 'Nature's pathways to the pigments of life', Battersby, A. R., *Nat. Prod. Rep.*, **1987**, 4, 77.
4. 'The colours of life. An introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds', Milgram, L. R., Oxford University Press, **1997**.
5. 'Cytochromes', Lemberg, R. and Barrett, J., Academic Press, London and New York, **1973**.
6. 'Vitamin B₁₂', Eds. Zagalak, B. and Friedrich, W., Walter de Gruyter, Berlin and New York, **1979**.
7. 'The synthesis of 3-substituted pyrroles from pyrrole', Anderson, H. J. and Loader, C. E., *Synthesis*, **1985**, 353.
8. Bean, G. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 421; Muir, D. M. and Whiting, M. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1316.
9. Nguyen, V. Q. and Turecek, F., *J. Mass Spectrom.*, **1996**, 31, 1173.
10. Chiang, Y., Hinman, R. L., Theodoropoulos, S., and Whipple, E. B., *Tetrahedron*, **1967**, 23, 745.
11. Gassner, R., Krumbholz, E., and Steuber, F. W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 789.
12. Findlay, S. P., *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 644; Garrido, D. O., A., Buldain, G., and Frydman, B., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2619.
13. Breukelman, S. P., Leach, S. E., Meakins, G. D., and Tirel, M. D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2801.
14. Cooksey, A. R., Morgan, K. J., and Morrey, D. P., *Tetrahedron*, **1970**, 26, 5101.
15. Doddi, G., Mencarelli, P., Razzini, A., and Stegel, F., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2321.
16. Muchowski, J. M. and Naef, R., *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 1168; Bray, B. L., Mathies, P. H., Naef, R., Solas, D. R., Tidwell, T. T., Artis, D. R., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6317.
17. Terent'ev, A. P. and Shadkhina, M. A., *Compt. rend. acad. sci. U.R.S.S.*, **1947**, 55, 227 (*Chem. Abstr.*, **1947**, 41, 5873).
18. Carmona, O., Greenhouse, R., Landeros, R., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5336.
19. Nair, V., George, T. G., Nair, L. G., and Panicker, S. B., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40,

- 1195.
20. Kakushima, M. and Frenette, R., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2025.
 21. Ortiz, C. and Greenhouse, R., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2831.
 22. Hamel, P., Girard, Y., and Atkinson, J. G., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2694.
 23. Treibs, A. and Kolm, H. G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, *614*, 176.
 24. Cordell, G. A., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3161; Gilow, H. M. and Burton, D. E., *ibid.*, **1981**, *46*, 2221.
 25. Chen, W. and Cava, M. P., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6025; Chen, W., Stephenson, E. K., Cava, M. P., and Jackson, Y. A., *Org. Synth.*, **1992**, *70*, 151.
 26. Martina, S., Enkelmann, V., Wegner, G., and Schlüter, A.-D., *Synthesis*, **1991**, 613.
 27. Kozikowski, A. P. and Cheng, X.-M., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3239; Shum, P. W. and Kozikowski, A. P., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6785.
 28. Anderson, A. G. and Exner, M. M., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3952.
 29. Reddy, G. S., *Chem. Ind.*, **1965**, 1426.
 30. Harbuck, J. W. and Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3618; Bailey, D. M., Johnson, R. E., and Albertson, N. F., *Org. Synth., Coll. Vol. VI*, **1988**, 618; Chadwick, D. J., Meakins, G. D., and Rhodes, C. A., *J. Chem. Res., (S)*, **1980**, 42.
 31. Bélanger, P., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2505.
 32. Vilsmeier, A. and Haack, A., *Chem. Ber.*, **1927**, *60*, 119.
 33. 'The Vilsmeier reaction of fully conjugated carbocycles and heterocycles', Jones, G. and Stanforth, S. P., *Org. React.*, **1997**, *49*, 1.
 34. Smith, G. F., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3842; Silverstein, R. M., Ryskiewicz, E. E., and Willard, C., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 831; de Groot, J. A., Gorter-La Roy, G. M., van Koeveeringe, J. A., and Lugtenburg, J., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1981**, *13*, 97.
 35. Jugie, G., Smith, J. A. S., and Martin, G. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 925.
 36. Chadwick, D. J. and Hodgson, S. T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 93.
 37. Simchen, G. and Majchrzak, M. W., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5035.
 38. Downie, I. M., Earle, M. J., Heaney, H., and Shuhaibar, K. F., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 4015.
 39. Anderson, H. J., Loader, C. E., and Foster, A., *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2527.
 40. Rapoport, H. and Castagnoli, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2178; Oishi, T., Hiram, M., Sita, L. R., and Masamune, S., *Synthesis*, **1991**, 789.
 41. Rokach, J., Hamel, P., Kakushima, M., and Smith, G. M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4901; Kakushima, M., Hamel, P., Frenette, R., and Rokach, J., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3214; Anderson, H. J., Loader, C. E., Xu, R. X., Le, N., Gogan, N. J., McDonald, R., and Edwards, L. G., *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 896; Xiao, D., Schreier, J. A., Cook, J. H., Seybold, P. G., and Ketcha, D. M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1523; Nicolaou, I. and Demopoulos, V. J., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 1345.
 42. Tani, M., Ariyasu, T., Nishiysama, C., Hagiwara, H., Watanabe, T., Yokoyama, Y., and Murakami, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 48.
 43. Cadamuro, S., Degani, I., Dughera, S., Fochi, R., Gatti, A., and Piscopo, L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 273.
 44. Hong, F., Zaidi, J., Pang, Y.-P., Cusack, B., and Richelson, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2997.
 45. Cativiela, C. and Garcia, J. I., *Org. Prep. Proc. Intl.*, **1986**, *18*, 283.
 46. Hayakawa, K., Yodo, M., Ohsuki, S., and Kanematsu, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6735.
 47. Gregorovich, B. V., Liang, K. S. Y., Clugston, D. M., and MacDonald, S. F., *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 3291.
 48. Barker, P. L. and Bahia, C., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2691.
 49. Fischer, Schubert, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **1926**, *155*; 88.
 50. Wang, Q. M. and Bruce, D. W., *Synlett*, **1995**, 1267.
 51. Taniguchi, S., Hasegawa, H., Nishimura, M., and Takahashi, M., *Synlett*, **1999**, 73.

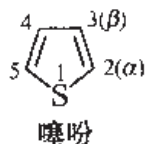
52. Rothmund, P. and Gage, C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3340; Corwin, A. H., Chivvis, A. B., and Storm, C. B., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3702.
53. Gonsalvez, A. M. d'A. R., Varejão, J. M. T. B., and Pereira, M. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 635.
54. Hanck, A. and Kutscher, W., *Z. Physiol. Chem.*, **1964**, 338, 272.
55. Fuhlhage, D. W. and VanderWerf, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 6249.
56. 'The acid-catalysed polymerisation of pyrroles and indoles', Smith, G. F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**, 2, 287; Zhao, Y., Beddoes, R. L. and Joule, J. A., *J. Chem. Res.*, (S), **1997**, 42-43; (M), **1997**, 0401-0429.
57. Fischer, O. and Hepp, E., *Chem. Ber.*, **1886**, 19, 2252; Butler, A. R., Pogorzelec, P., and Shepherd, P. T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1452.
58. 'The oxidation of monocyclic pyrroles', Gardini, G. P., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 15, 67.
59. Thyraann, T. and Lightner, D. A., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4345; *ibid.*, **1996**, 37, 315; Moreno-Vargas, A. J., Robina, I., Fernández-Bolaños, J. G., and Fuentes, J., *ibid.*, **1998**, 39, 9271.
60. Doddi, G., Mercarelli, P., and Stegel, F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 273; Di Lorenzo, A. D., Mercarelli, P., and Stegel, F., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2125.
61. Franco, F., Greenhouse, R., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1682.
62. De Rosa, M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1008.
63. Grehn, L. and Ragnarsson, U., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 296.
64. Brittain, J. M., Jones, R. A., Arques, J. S., and Saliente, T. A., *Synth. Commun.*, **1982**, 231.
65. Hasan, I., Marinelli, E. R., Lin, L.-C. C., Fowler, F. W., and Levy, A. B., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 157; Grieb, J. G. and Ketcha, D. M., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2145.
66. A. R. Katritzky, A. R. and Akutagawa, K., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1988**, 20, 585.
67. Edwards, M. P., Doherty, A. M., Ley, S. V., and Organ, H. M., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3723; Muchowski, J. M. and Solas, D. R., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 203.
68. Gharpure, M., Stoller, A., Bellamy, F., Firnaue, G., and Snieckus, V., *Synthesis*, **1991**, 1079.
69. Chadwick, D. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 790; Chadwick, D. J. and Willbe, C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 887; Chadwick, D. J., McKnight, M. V., and Ngochindo, R., *ibid.*, **1982**, 1343.
70. Groenedaal, L., M. E. Van Loo, M. E., Vekemans, J. A. J. M., and Meijer, E. W., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 1589.
71. Hobbs, C. F., McMillin, C. K., Papadopoulos, E. P., and VanderWerf, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 43.
72. Heaney, H. and Ley, S. V., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 499.
73. Santaniello, E., Farachi, C., and Ponti, F., *Synthesis*, **1979**, 617.
74. Candy, C. F. and Jones, R. A., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3993.
75. Jonczyk, A. and Makosza, M., *Rocz. Chem.*, **1975**, 49, 1203; Wang, N.-C., Teo, K.-E., and Anderson, H. J., *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 4112; Hamaide, T., *Synth. Commun.*, **1990**, 2913.
76. Candy, C. F., Jones, R. A., and Wright, P. H., *J. Chem. Soc., C*, **1970**, 2563.
77. Papadopoulos, E. P. and Haidar, N. F., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1721.
78. D'Silva, C. and Iqbal, R., *Synthesis*, **1996**, 457.
79. Skell, P. S. and Bean, G. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4655; Bean, G. P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1965**, 2, 473.
80. Schloemer, G. C., Greenhouse, R., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5230.
81. Nicolau, C., Claremon, D. A., and Papahatjis, D. P., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4647.
82. Fillippini, L., Gusmeroli, M., and Riva, R., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1755.
83. Mann, G., Hartwig, J. F., Driver, M. S., and Fernández-Rivas, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 827.

84. Sotoyama, T., Hara, S., and Suzuki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 1865; Marinelli, E. R. and Levy, A. B., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2313; Minato, A., Tamao, K., Hayashi, T., Suzuki, K., and Kumada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 5319.
85. Alvarez, A., Guzmán, A., Ruiz, A., Velarde, E., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1653.
86. Rapoport, H. and Look, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 4605; Saeki, S., Hayashi, T., and Hamana, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 2154; Jones, K., Ho, T. C. T., and Wilkinson, J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6734.
87. Aiura, M. and Kanaoka, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, 23, 2835.
88. Aldabbagh, F., Bowman, W. R., and Mann, E., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7937.
89. Aboutayab, K., Cadick, S., Jenkins, K., Joshi, S., and Khan, S., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11329.
90. Hudson, C. B. and Robertson, A. V., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4015; Ketcha, D. M., Carpenter, K. P., and Zhou, Q., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1318.
91. Andrews, L. H. and McElvain, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 887; Kaiser, H.-P. and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4203; Jefford, C. W., Sienkiewicz, K., and Thornton, S. R., *Helv. Chim. Acta*, **1995**, 78, 1511; Hext, N. M., Hansen, J., Blake, A. J., Hibbs, D. E., Hursthouse, M. B., Shishkin, O. V., and Mascal, M., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6016.
92. Donohoe, T. J. and Guyo, P. M., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7664; Donohoe, T. J., Guyo, P. M., Beddoes, R. L., and Helliwell, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 667; Donohoe, T. J., Guyo, P. M., Helliwell, M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 435.
93. Wittig, G. and Reichel, B., *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 2851.
94. 'Chemistry of 7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-enes and 7-azabicyclo[2.2.1]heptanes', Chen, Z. and Trudell, M. L., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1179.
95. Anderson, P. S., Christy, M. E., Lundell, G. F., and Ponticello, G. S., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2553.
96. Kotsuki, H., Mori, Y., Nishizawa, H., Ochi, M., and Matsuoka, K., *Heterocycles*, **1982**, 19, 1915.
97. Kitzing, R., Fuchs, R., Joyeux, M., and Prinzbach, H., *Helv. Chim. Acta*, **1968**, 51, 888.
98. Bansal, R. C., McCulloch, A. W., and McInnes, A. G., *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 2391; *ibid.* **1970**, 48, 1472.
99. Zhang, C. and Trudell, M. L., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7189; Pavri, N. P. and Trudell, M. L., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7993.
100. Hodges, L. M. and Harman, W. D., *Adv. Nitrogen Heterocycles*, **1998**, 3, 1.
101. Gonzalez, J., Koontz, J. I., Hodges, L. M., Nilsson, K. R., Neely, L. K., Myers, W. H., Sabat, M., and Harman, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3405.
102. Lightner, D. A., Bisacchi, G. S., and Norris, R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 802; Natsume, M. and Muratake, H., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3477.
103. 'Cycloaddition reactions with vinyl heterocycles', Sepúlveda-Arques, J., Abarca-González, B., and Medio-Simón, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 63, 339.
104. Xiao, D. and Ketcha, D. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 499.
105. Li, J.-H. and Snyder, J. K., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 516.
106. Jones, R. C. and Rees, C. W., *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2249; Gambacorta, Nicoletti, R., Cerrini, S., Fedeli, W., and Gavuzzo, E., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2439.
107. de Angelis, F., Gambacorta, A., and Nicoletti, R., *Synthesis*, **1976**, 798.
108. Fowler, F. W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 135; *idem*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 1359.
109. Voigt, J., Noltemeyer, M., and Reiser, O., *Synlett*, **1997**, 202.
110. Maryanoff, B. E., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4410; Pomeranz, M. and Rooney, P., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4374.
111. H. M. L. Davies, E. Saikali, and W. B. Young, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5696.
112. 'Photochemical reactions involving pyrroles, Parts I and II', D'Auria, M., *Heterocycles*,

- 1996, 43, 1305 and; 1529.
113. Hiraoka, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 1306; Barltrop, J. A., Day, A. C., and Ward, R. W., *ibid.*, **1978**, 131.
114. Herz, W. and Tocker, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6353; Herz, W., Dittmer, K., and Cristol, S. J., *ibid.*, **1948**, 70, 504.
115. Greenhouse, R., Ramirez, C., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2961; Schumacher, D. P. and Hall, S. S., *ibid.*, **1981**, 46, 5060.
116. Ketcha, D. M., Carpenter, K. P., Atkinson, S. T., and Rajagopalan, H. R., *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 1647.
117. Carson, J. R. and Davis, N. M., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 839.
118. For example Badger, G. M., Harris, R. L. N., and Jones, R. A., *Aust. J. Chem.*, **1964**, 17, 1022 and Lancaster, R. E. and VanderWerf, C. A., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1208.
119. Dunn, G. E. and Lee, G. K. J., *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 1032.
120. Joh, Y., *Seikagaku*, **1961**, 33, 787 (*Chem. Abs.*, **1962**, 57, 11144).
121. Anderson, H. J. and Lee, S.-F., *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 409.
122. Norris, R. D. and Lightner, D. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1979**, 16, 263.
123. Thyraun, T. and Lightner, D. A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 315.
124. Khan, M. K. A. and Morgan, K. J., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 2197; Williams, A. and Salvadori, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 883.
125. Muratake, H., Tonegawa, M., and Natsume, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, 44, 1631.
126. Bocchi, V., Chierichi, L., Gardini, G. P., and Mondelli, R., *Tetrahedron*, **1970**, 26, 4073.
127. Casiraghi, G., Rassu, G., Spanu, P., and Pinna, L., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3760; *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2423; 'Furan-, pyrrole-, and thiophene-based siloxydienes for synthesis of densely functionalised homochiral compounds', Casiraghi, G. and Rassu, G., *Synthesis*, **1995**, 607.
128. Momose, T., Tanaka, T., Yokota, T., Nagamoto, N., and Yamada, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, 27, 1448.
129. 'Synthesis of amino derivatives of five-membered heterocycles by Thorpe-Ziegler cyclisation', Gramik, V. G., Kadushkin, A. V., and Liebscher, J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 72, 79.
130. De Rosa, M., Issac, R. P., Houghton, G., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9261.
131. 'Recent synthetic methods for pyrroles and pyrrolenines (2H- or 3H-pyrroles)', Patterson, J. M., *Synthesis*, **1976**, 281.
132. Bishop, W. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 2261.
133. Knorr, L., *Chem. Ber.*, **1884**, 17, 1635.
134. For one of several methods for the synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds see: Wedler, C. and Schick, H., *Synthesis*, **1992**, 543.
135. Rousseau, B., Nydegger, E., Gossauer, A., Bennau-Skalmowski, B., and Vorbrüggen, H., *Synthesis*, **1996**, 1336.
136. Amarnath, V., Anthony, D. C., Amarnath, K., Valentine, W. M., Wetteran, L. A., and Graham, D. G., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6924.
137. Young, D. M. and Allen, C. F. H., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 219.
138. Elming, N. and Clauson-Kaas, N., *Acta Chem. Scand.*, **1952**, 6, 867.
139. Lee, S. D., Brook, M. A., and Chan, T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 1569; Chan T. H. and Lee, S. D., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3059.
140. McLeod, M., Boudreault, N., and Leblanc, Y., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1180.
141. Josey, A. D., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 716; Jefford, C. W., Thornton, S. R., and Sienkiewicz, K., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3905; Fang, V., Leysend, D., and Ottenheijm, H. C. J., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 1857.
142. McElvain, S. M. and Bolliger, K. M., *Org. Synth., Coll. Vol. I*, **1932**, 473.
143. Okada, E., Masuda, R., Hojo, M., and Yoshida, R., *Heterocycles*, **1992**, 34, 1435.
144. Treibs, A., Schmidt, R., and Zinsmeister, R., *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 79.
145. Fischer, H., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 202.
146. Quizon-Colquitt, D. M. and Lash, F. D., *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 477.

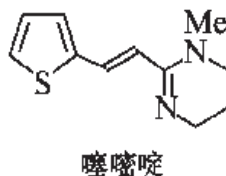
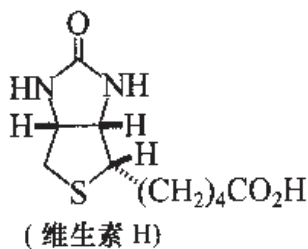
147. Yinglin, H. and Hongwer, H., *Synthesis*, **1990**, 615.
148. Hamby, J. M. and Hodges, J. C., *Heterocycles*, **1993**, 35, 843.
149. Konieczny, M. T. and Cushman, M., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6939.
150. Terang, N., Mehta, B. K., Ha, H., and Junjappa, H., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12973.
151. Kolar, P. and Tisler, M., *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 1887.
152. Roomi M. W. and MacDonald, S. F., *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 1689.
153. Katritzky, A. R., Cheng, D., and Musgrave, R. P., *Heterocycles*, **1997**, 44, 67.
154. Hoppe, D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 789; van Leusen, A. M., Siderius, H., Hoogenboom, B. E., and van Leusen, D., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5337; Possel O. and van Leusen, A. M., *Heterocycles*, **1977**, 7, 77; Parvi, N. P. and Trudell, M. L., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2649; for a related process see Houwing H. A. and van Leusen, A. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 1127.
155. Ono, T., Muratani, E., and Ogawa, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 2053.
156. Barton, D. H. R., Kervagoret, J., Zard, S. Z., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7587.
157. Boëlle, J., Schneider, R., Gérardin, P., and Loubinoux, B., *Synthesis*, **1997**, 1451.
158. Lash, T. D., Belletini, J. R., Bastian, J. A., and Couch, K. B., *Synthesis*, **1994**, 170.
159. Ono, N., Hironaga, H., Ono, K., Kaneko, S., Murashima, T., Ueda, T., Tsukamura, C., and Ogawa, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 417.
160. Abel, Y., Haake, E., Haake, G., Schmidt, W., Struve, D., Walter, A., and Montforts, F.-P., *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 1978.
161. Mataka, S., Takahashi, K., Tsuda, Y., and Tashiro, M., *Synthesis*, **1982**, 157; Walizei G. H. and Breitmaier, E., *ibid.*, **1989**, 337; Hombrecher H. K. and Horter, G., *ibid.*, **1990**, 389.
162. Gupton, J. T., Petrich, S. A., Hicks, F. A., Wilkinson, D. R., Vargas, M., Hosein, K. N., and Sikorski, J. A., *Heterocycles*, **1998**, 47, 689.
163. Terry, W. G., Jackson, A. H., Kenner, G. W., and Kornis, G., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4389.
164. Lash, T. D. and Hoehner, M. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1671.
165. Bayer, H. O., Gotthard, H., and Huisgen, R., *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 2356; Huisgen, R., Gotthard, H., Bayer, H. O., and Schafer, F. C., *ibid.*, 2611; Padwa, A., Burgess, E. M., Gingrich, H. L. and Roush, D. M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 786.
166. Enders, D., Maassen, R., and Han, S.-H., *Liebigs Ann.*, **1996**, 1565.
167. Shiraishi, H., Nishitani, T., Sakaguchi, S., and Ishii, Y., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6234.
168. Knight, D. W., Redfern, A. L., and Gilmore, J., *Chem. Commun.*, **1998**, 2207.
169. Bonnand, B. and Bigg, D. C. H., *Synthesis*, **1994**, 465.
170. Ogawa, H., Aoyama, T., and Shioiri, T., *Heterocycles*, **1996**, 42, 75.
171. Frydman, B., Reil, S., Despuy, M. E., and Rapoport, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 2338.
172. Paine, J. B., Kirshner, W. B., Maskowitz, D. W., and Dolphin, D., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3857; Wang, C.-B. and Chang, C. K., *Synthesis*, **1979**, 548.
173. Sessler, J. L., Mozaffari, A., and Johnson, M. R., *Org. Synth.*, **1992**, 70, 68.
174. 'Novel porphyrinoid macrocycles and their metal complexes', E. Vogel, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1461.
175. 'Expanded, contracted, and isomeric porphyrins', Sessler, J. L. and Weghorn, S. J., Pergamon, Oxford, **1997**.
176. G. P. Arsenault, E. Bullock, and S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4384.
177. E. Vogel, M. Bröring, S. J. Weghorn, P. Scholz, R. Deponce, J. Lex, H. Schmickler, K. Schaffner, S. E. Braslavsky, M. Müller, S. Pörting, C. J. Fowler, and J. C. Sessler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1651.
178. 'CC-1065 and the duocarmycins: synthetic studies', Boger, D. C., Boyce, C. W., Garbaccio, R. M., and Goldberg, J. A., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 787.
179. 'The chemistry, mode of action and biological properties of CC 1065', Reynolds, V. L., McGovern, J. P., and Hurley, L. H., *J. Antibiotics*, **1986**, 39, 319.
180. Carter, P., Fitzjohn, S., Halazy, S., and Magnus, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2711.
181. Giblin, G. M. P., Jones, C. D., and Simpkins, N. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3689.

第 14 章 噻吩的反应和合成



简单噻吩^[1]是稳定的液体,其沸点与气味和相应的苯类化合物非常相似。它们存在于煤焦油的馏出物中——在煤焦油苯中噻吩的发现是有机化学史上一段经典的轶事。早前,颜色反应对判断化合物有很大价值:苯的一个重要颜色反应就是与吡啶满二酮(见 14.1.1.7)及浓硫酸共热产生蓝色。1882 年 Viktor Meyer 对本科生的一次讲座演示中,这个试验失败了,当时所有的教授和他的同事们都有些幸灾乐祸,而 Meyer 本人和他的助手更沮丧,因为调查表明是他的助教用完了商品苯,于是就将纯苯甲酸脱羧制备出的样品苯提供给教授。这样事实就很清楚了,商品苯中含有杂质,就是这种杂质而非苯对发生颜色反应有影响。接下来的工作中, Meyer 将此杂质以其磺酸衍生物的形式分离出来,并发现它是当时新的环系的第一个代表物,命名为噻吩(Thiophene),“噻”是希腊字(Thion)硫的意思,而另一个希腊字“吩”(phaino)最先作为词根用在苯酚中,意思是发光,因为它存在于煤焦油中,是制造照明气的副产物。

芳香性的噻吩并不参与动物的代谢。维生素 H 是维生素的一种,它含四氢噻吩环。而一些植物中确实存在芳香性的噻吩,它与同自己有生物起源关联的聚乙炔共同存在。噻嘧啶(抗虫灵)是用在畜牧业中的一种有价值的驱虫剂,它是化学疗法中用到的少数噻吩化合物中的一种。



14.1 与亲电试剂的反应

14.1.1 碳原子上的取代反应

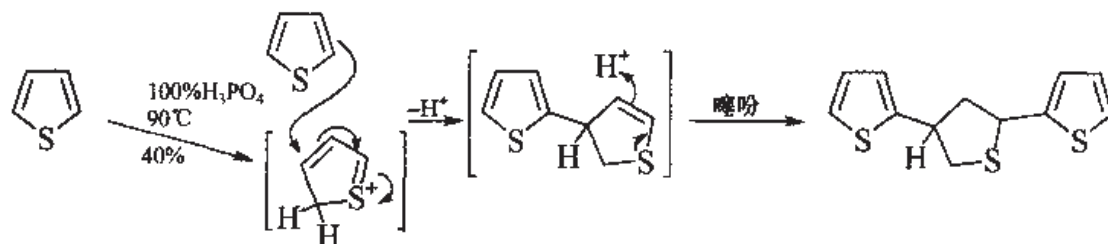
14.1.1.1 质子化作用

除非在强酸条件下,噻吩都是稳定的,因此对呋喃和吡咯的酸催化分解或聚合的许多试剂都可成功地应用在噻吩的反应中。

酸催化交换或其它基团如 $\text{Si}^{[2]}$ 、 $\text{Hg}^{[3]}$ 的质子解反应,均表明质子对 C-2 的攻击速率比对 C-3 的攻击速率快约 1000 倍^[4]。2,5-二叔丁基噻吩通过对 C-2 的质子化生成盐的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 为 $-10.2^{[5]}$ 。

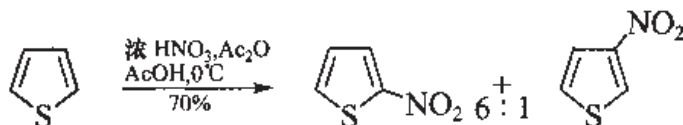
质子化噻吩的反应

将热的磷酸加入到噻吩中会生成三聚体^[6]。其结构表明,与吡咯(见 13.1.8)相反,第一个 C-C 成键步骤中的亲电试剂为 α -质子化阳离子。



14.1.1.2 硝化反应

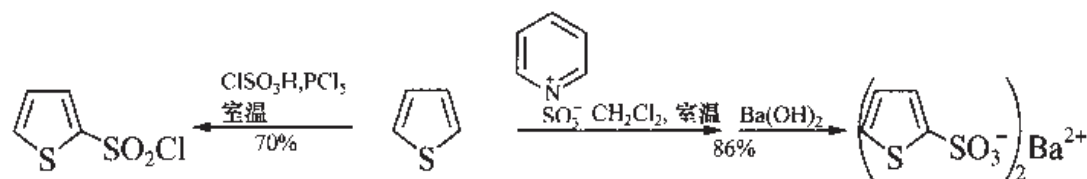
噻吩的硝化不能在亚硝酸的环境中进行,否则会导致爆炸反应^[7],使用乙酰硝酸^[8]或四氟硼酸硝鎓^[9]令人满意。主产物是 2-硝基噻吩,同时约有 10% 的 3-异构体^[10]。无论是 2-还是 3-硝基噻吩进一步硝化都得到混合物^[11]——2-异构体得到等量的 2,4-和 2,5-二硝基噻吩,而 3-异构体得到的主要是 3,4-二硝基噻吩^[12]。类似的其他取代噻吩的硝化也可得到预期的异构体混合物,如 2-甲基噻吩得到 2-甲基-5-硝基噻吩及 2-甲基-3-硝基噻吩^[13],而 3-甲基噻吩得到 4-甲基-2-硝基噻吩及 3-甲基-2-硝基噻吩^[14],其比例均为 4:1。



14.1.1.3 磺化反应

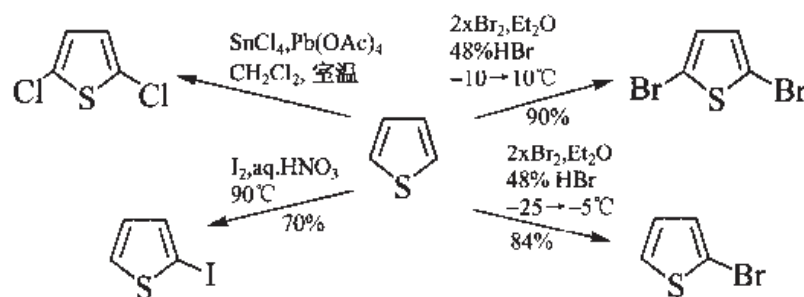
在本章的序言中已提及,将噻吩用硫酸磺化生成噻吩-2-磺酸已广为人

知^[15];用吡啶-三氧化硫络合物可能是最好的方法^[16],2-氯磺化^[17]和2-硫氰化^[18]差不多同样有效。

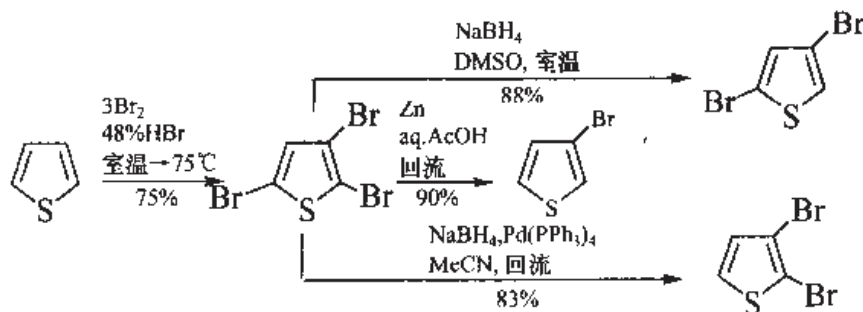


14.1.1.4 卤化反应

噻吩的卤化在室温下就非常容易发生,甚至黑暗中-30℃下也可迅速进行。很容易发生四元取代^[19]。噻吩在25℃的卤化速率比苯要快 10^8 倍^[20]。在各种控制条件下,2,5-二溴和2,5-二氯噻吩^[21]、2-溴^[22]和2-碘噻吩^[23]都很容易生成。3-溴噻吩的控制溴化得到2,3-二溴噻吩^[24]。



在48%的氢溴酸溶液中,噻吩容易得到2,3,5-三溴噻吩^[25]。用锌和酸处理多卤代噻吩可以选择性地消去 α -卤原子,这个化合物能够被用来合成3-溴噻吩^[26],就像可以通过四溴化物的还原获得3,4-二溴噻吩^[27]。选择性消去的一种解释是首先电子转移到溴上,生成瞬时的“阴离子”,然后卤原子能够被选择性的从最稳定的阴离子——通常是 α 位上消去(见14.4.1)。当使用硼氢化钠,若用Pd(0)催化剂,由2,3,5-三溴噻吩得到2,3-二溴噻吩,若不用Pd(0)催化剂,则得到2,4-二溴噻吩^[28]。

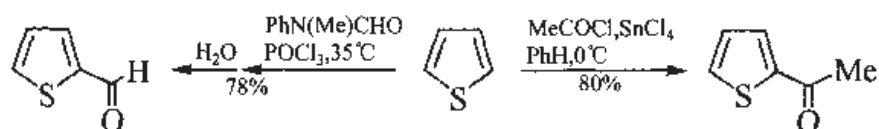


无论取代基是活性还是惰性的,2-取代噻吩在用碘和碘苯双乙酸酯进行碘代

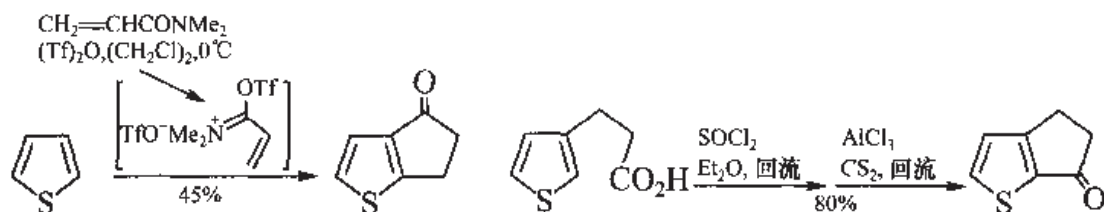
时,反应有效地在剩余的 α -位进行^[29]。3-烷基噻吩用 *N*-溴代丁二酰亚胺进行一溴代作用^[30],或用碘和氧化汞(II)进行碘代^[31]均发生在 C-2 上。

14.1.1.5 酰基化反应

噻吩的 Friedel-Crafts 酰基化反应是应用广泛的一个反应,且在控制条件下反应一般可得较高产率,但是三氯化铝和噻吩反应生成焦油。这个问题可通过向噻吩及酰基化试剂中加入别的催化剂来解决^[32],最常使用的是四氯化锡。在磷酸催化下,用酸酐进行酰基化反应是一个有效的方法^[33]。无催化剂情况下与对甲苯磺酸乙酰酯的反应可高产率地生成 2-乙酰基噻吩^[34]。噻吩的 Vilsmeier 甲酰基化可有效地生成 2-甲酰基噻吩^[35]。当 3-苯基噻吩处在 Vilsmeier 反应条件时,结果是得到 2-甲酰基化产物^[36]。



在酰基化作用中,反应几乎全是 α -取代,但在两个 α 位都已被占的情况下, β -取代也容易发生。这可以通过异构的二环酮的合成很好的予以说明^[37]。

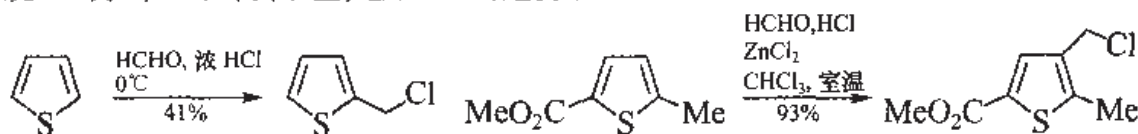


14.1.1.6 烷基化反应

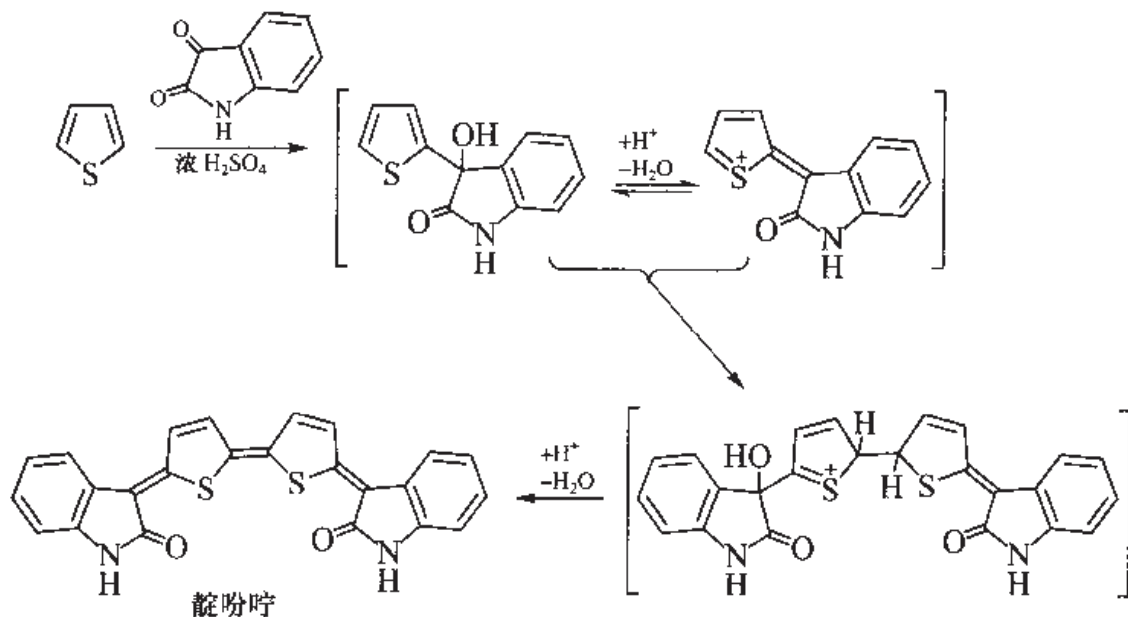
烷基化容易发生,但很少用于制备。有效的噻吩 2,5-二叔丁基化就是这样一个例子^[38]。

14.1.1.7 与醛和酮的缩合反应

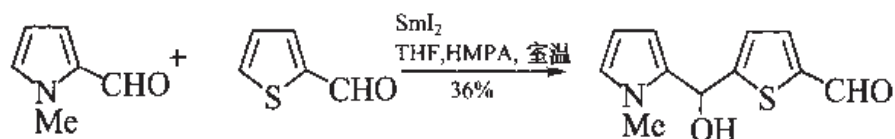
噻吩在酸催化下与醛和酮的反应不是制备羟烷基噻吩的可行路线,因为在反应条件下它不稳定。然而,氯烷基化反应能够进行^[39],使用氯化锌甚至对带吸电子基的噻吩都可发生反应^[40]。需要注意选择反应条件:因有生成双-2-噻吩甲烷^[41]或 2,5-双(氯甲基)噻吩^[42]的趋势。



在本章的序言中提到,特别有历史影响的一个反应是噻吩与吲哚满二酮在浓硫酸中的缩合反应,生成深蓝色的靛吩吟^[43],它以几何异构体混合物的形式存在^[44]。

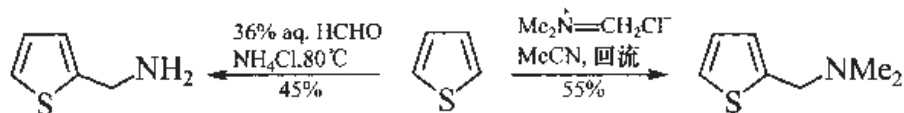


2-甲酰基噻吩在5-位上的羟烷基化作用发生于将噻吩醛和第二个醛置于碘化钐(II)中,下例中的另一个醛是1-甲基吡咯-2-醛^[45]。

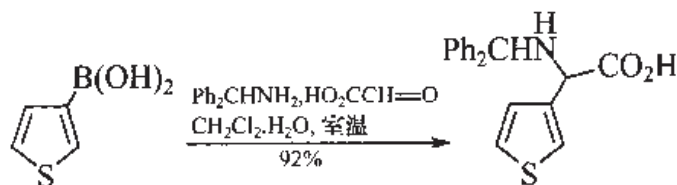


14.1.1.8 与亚胺及亚胺离子的缩合反应

噻吩的氨甲基化的报道^[46]远早于更普遍的 Mannich 反应——二甲基氨甲基化,尽管它可在通常条件下与甲氧基噻吩反应得到^[47],但噻吩和烷基噻吩的氨甲基化则需要使用 $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{Cl}^-$ (若用“Eschenmoser 盐”则是碘化物)^[48]。

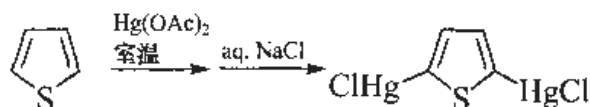


噻吩类与 Mannich 中间体反应的另一个方法是使用噻吩硼酸,说明如下,芳伯胺可以被作为胺组分^[49]。



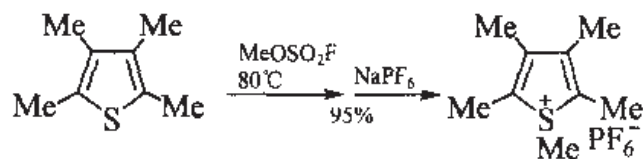
14.1.1.9 汞化反应

噻吩的汞化反应非常容易发生,醋酸汞比氯化汞更活泼^[50]。四取代和含有卤原子的汞的置换也可直接进行^[51]。

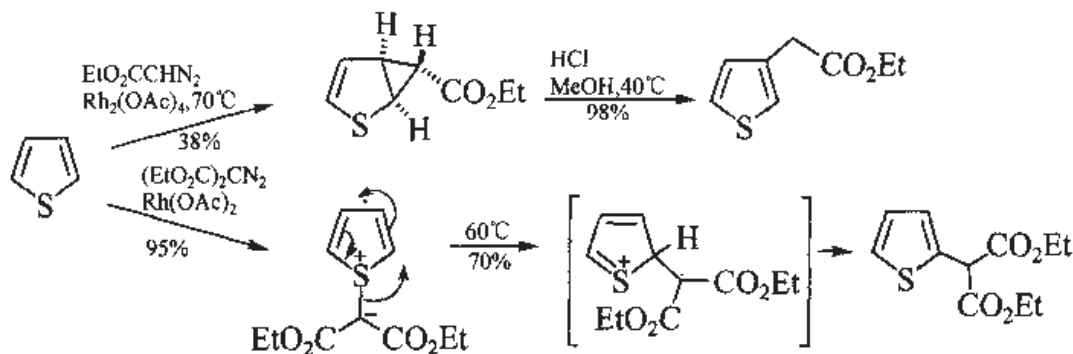


14.1.2 硫原子上的加成反应

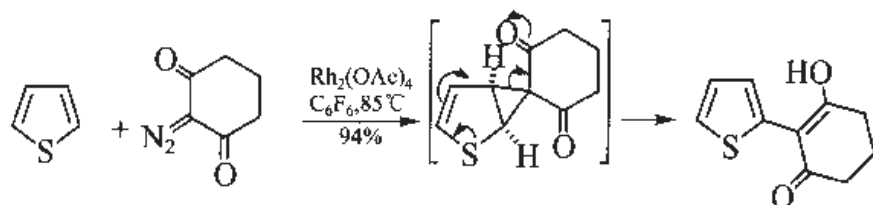
吡咯和呋喃的杂原子均为第二周期元素,一些反应不可能发生,而噻吩的硫则可与亲电物种加成。噻吩盐尽管不能用噻吩本身有效地合成^[52],但用多烷基取代噻吩可高产率地得到^[53]。这种盐中的硫原子可能是四面体结构^[54],即它是 sp^3 杂化的。



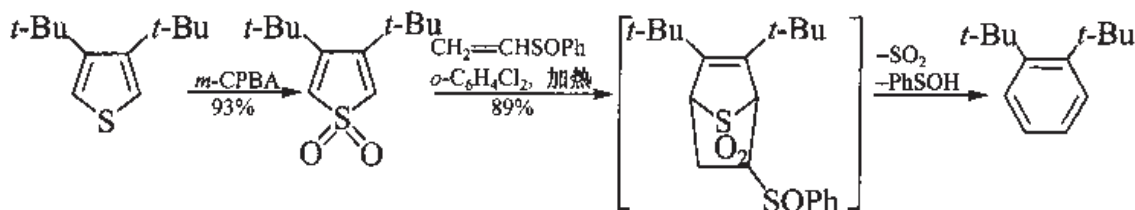
甚至噻吩本身也可与卡宾在硫原子上反应,生成可分离的噻吩内鎓盐,这里的硫完全是四面体构型^[55]。噻吩双(甲氧基羰基)甲亚基内鎓盐重排成 2-取代噻吩^[56],可以解释噻吩与重氮基乙酸乙酯的反应^[57],其产物是卡宾加成到 2,3-双键上。也许这是通过首先对硫原子的攻击,随后 $\text{S} \rightarrow \text{C}-2$ 重排,然后瓦解为环丙烷。环丙烷化的化合物酸催化转化为噻吩-3-乙酸酯^[58]。2,5-二氯噻吩双(甲氧基羰基)甲亚基内鎓盐已被用来作为有效的卡宾来源:在烯烃中将其简单加热会导至将 $(\text{MeO}_2\text{C})_2\text{C}$ 转移到烯烃上^[59]。



在铑促进下的类卡宾物反应,最终得到可分离的 2-取代噻吩。下式展示了对这个问题的理解,包括环丙烷化中间体^[60]。



未受控制的噻吩 S -氧化生成 S, S -二氧化物;就噻吩本身而言,已被分离出来,但在 -40°C 以上,它二聚得到的最终产物依赖于浓度^[61],但有取代基的噻吩其二氧化物可以分离出来。可以使用过酸^[62]或 3,3-二甲基双氧杂丙环^[63],但是有吸电子基时反应不能进行。然而,在氟的水溶液(氢氟酸)中即使带有吸电子基的噻吩也可以得到这种目的产物^[64]。 S, S -二氧化物不再是芳香性的噻吩,在 Diels-Alder 反应中作为双烯体进行反应。通常二氧化硫从初始的加成物中脱去,然后再进一步反应^[65],最后芳构化,如下例所示^[66]。

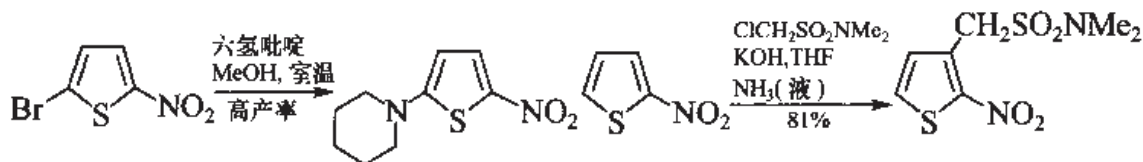


14.2 与氧化剂的反应

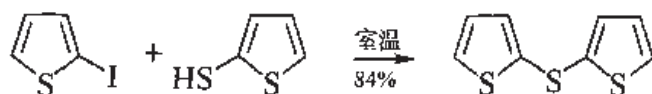
除了上面讨论的 S -氧化反应外,噻吩的环系除非带供电子取代基,否则对氧化剂相对稳定。侧链却可被氧化为羧基,尽管其合成产率通常不高。

14.3 与亲核试剂的反应

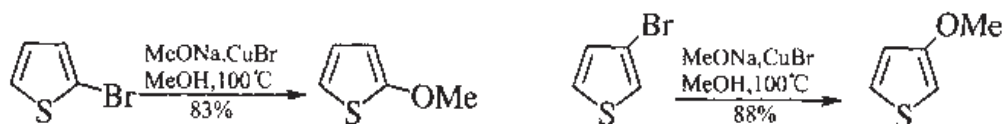
简单噻吩不与亲核试剂发生加成或取代反应,硝基取代基活化了卤原子类的离去基团的取代,与苯的化学一样,在噻吩化学中这点也被广泛的利用。事实表明其亲核取代速率至少比同类的苯型化合物快 10^2 倍,这可以解释为硫原子参与了在 Meisenheimer 中间体的电荷离域^[67]。硝基也允许 VNS 过程的进行(见 2.3.3),说明如下^[68]。



由硫原子引起的活化作用也可解释噻吩 2-位上的碘原子用烷基或芳基硫醇作亲核试剂极易被取代的原因^[69]。



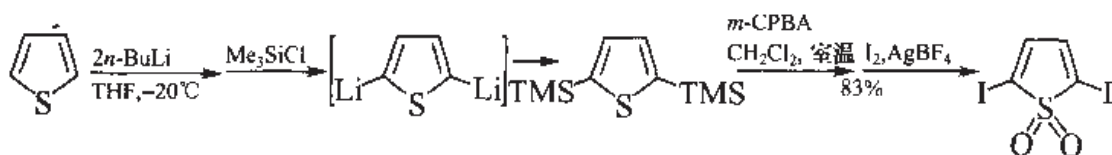
铜和铜(II)盐已被广泛用于催化噻吩溴及碘的取代反应,但是在简单的卤代噻吩中,不能催化氯的置换^[70]。



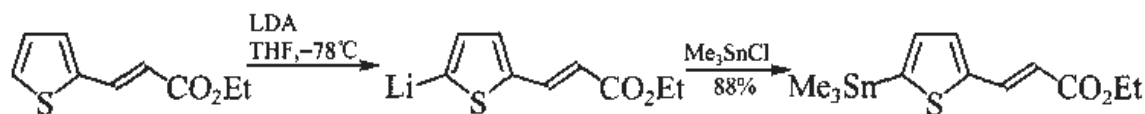
14.4 与碱的反应

14.4.1 C-H 的去质子化

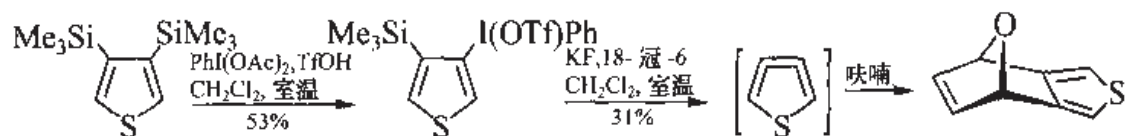
噻吩的单锂化作用发生在 C-2; 2mol 的锂试剂则易产生 2,5-二锂噻吩^[71]。关于 2-异构体的 3-锂噻吩在温度 $> -25^{\circ}\text{C}$ 的醚溶剂中是不稳定的,但是在己烷中是稳定的^[72],相应的锌和镁衍生物甚至在室温仍保持局部完整性^[73]。



在有一个空 α -位的噻吩中,其 β -位的锂化作用可以借助于 C-2 位上邻位定位基的帮助来实现^[74]。噻吩-2-羧酸通过邻基促进,使用正丁基锂在 C-3 发生锂化^[75],但使用二异丙基氨基锂,则在 C-5 发生锂化^[76]。3-烷氧基噻吩也通过邻基促进,在 C-2 发生锂化^[77]。2-氯-5-甲氧基噻吩在 C-4 和 C-3 发生的锂化作用是有启示作用的,其比为 2:1^[78]。2-和 3-溴噻吩使用二异丙基氨基锂分别在 5-和 2-位发生去质子化^[79]。通过 Vilsmeier 甲酰基化,可将 3-异丙基噻吩转化为 2-醛,但是在锂化作用下却形成鲜明的对比,得到 5-醛^[80]。



芳炔的形成常常通过碱诱导的脱卤化氢得到,但是对于生成 3,4-二脱氢噻吩而言,可以使用氟化物诱导,然后用一种硅亲电试剂置换得到适当的前体^[81]。

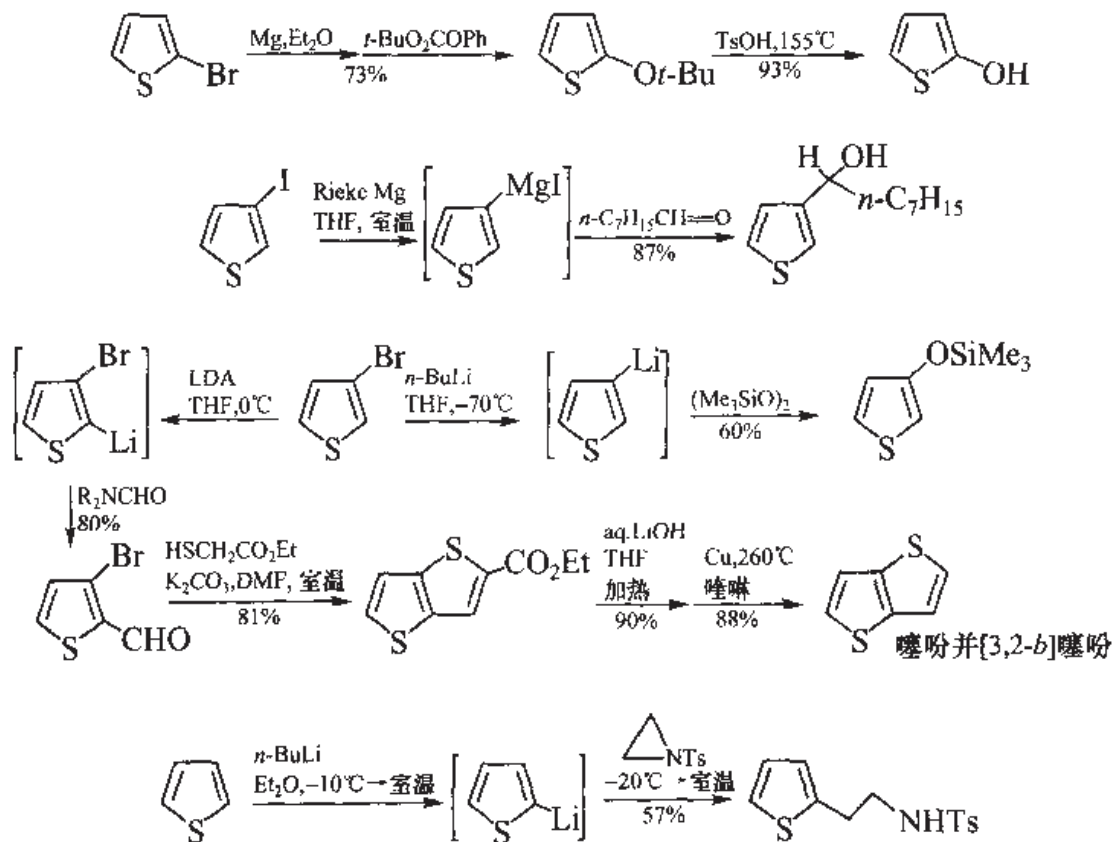


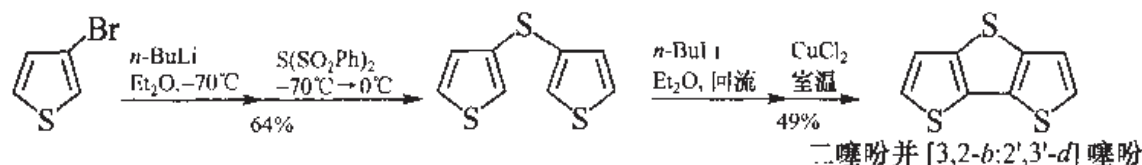
14.5 C-金属化噻吩的反应

14.5.1 锂和镁衍生物

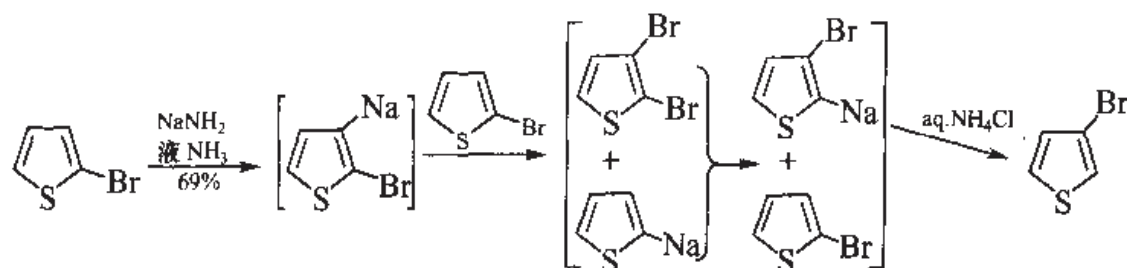
2-溴和2-碘噻吩容易生成噻吩基 Grignard 试剂^[82], 3-碘噻吩则需要使用 Rieke 镁^[73]。无论在 α 位还是 β 位的溴或碘均可与烷基锂发生互换得到锂化噻吩。2,3-二溴噻吩与正丁基锂反应得到 3-溴噻吩基-2-锂^[83]。

对噻吩基 Grignard 试剂及更新的锂化噻吩的应用很多, 可以通过氧代噻吩的生成来说明。如通过噻吩基 Grignard 试剂与过苯甲酸叔丁酯^[84]或锂化噻吩直接与双(三甲基硅烷基)过氧化物^[85]或通过硼酸^[86]的反应; 合成噻吩羧酸可以通过金属有机物与二氧化碳的反应^[87]; 合成酮通过与腈的反应^[88]; 或通过与醛的反应合成醇^[73]; 2-锂噻吩与 *N*-甲苯磺酰基氮杂环丙烷的反应^[89]; 以及噻吩并[3,2-*b*]噻吩的合成^[90]、二噻吩并[3,2-*b*:2',3'-*d*]噻吩的合成^[91]等。其中的一些反应如下。

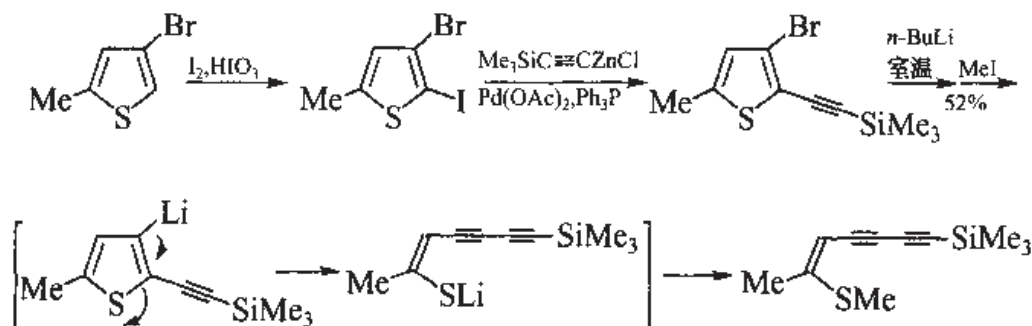




在锂化噻吩的生成与使用中有两个问题：“碱催化卤原子迁移”的出现^[92]和 3-锂噻吩的异构化或开环。第一个问题,以及将此现象予以有利应用的例子就是 2-溴噻吩在氨中与氨基钠反应转化为 3-溴噻吩^[93]。最后的结果在一系列平衡中,被最终的阴离子的稳定性所支配:体系生成的阴离子其电荷既与卤原子相邻又在 α 位上。

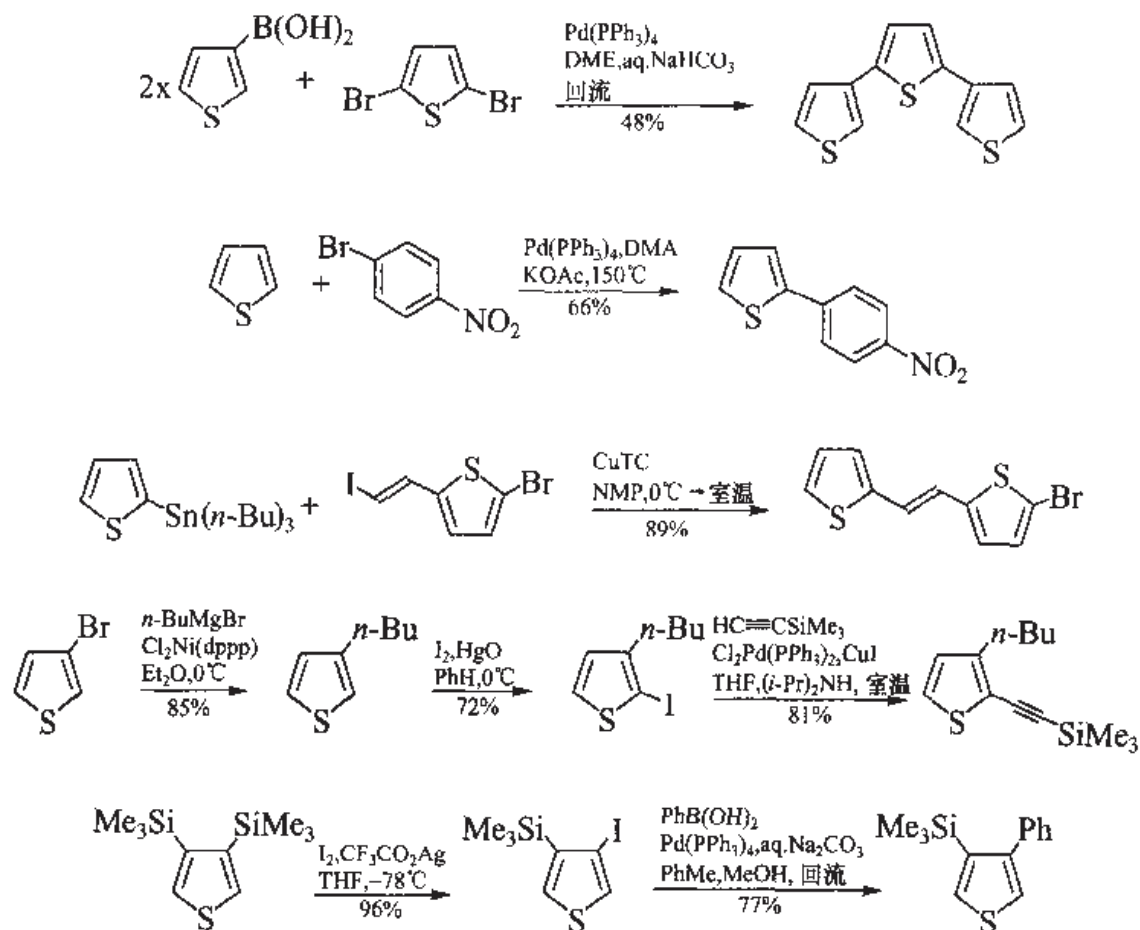


3-锂噻吩可在低温下直接使用,但如果温度升高,会发生开环。开环现象可通过使用卤代烷的捕集在合成 Z-烯-炔时加以应用,说明如下^[94]。



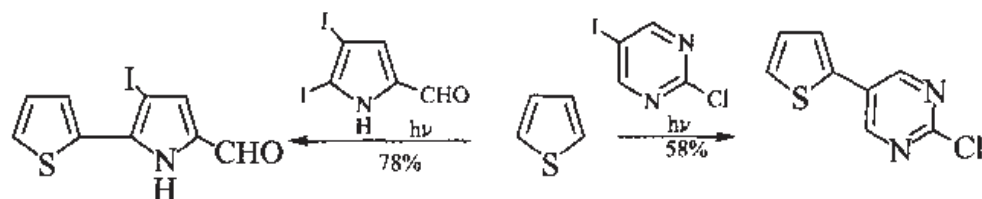
14.5.2 Pd 催化反应(也可使用镍和铜催化)

现在有许多 Pd(0)催化偶合的例子,用卤代噻吩、噻吩硼酸、噻吩基锡烷和噻吩基锌试剂^[95]。在反应底物的 α -或 β -位上均有卤原子时,前者(α -位)参与反应。一些典型的例子如下,包括用噻吩-2-和 3-硼酸^[96]及噻吩锡烷合成芳基噻吩,用芳卤化物从杂环直接得到 2-取代物^[97],噻吩基炔的形成^[98],从噻吩基卤和噻吩基锡烷得到噻吩基烯^[99],从溴代氨基噻吩或甲酰基噻吩硼酸合成稠环体系^[100],以及 Ni(0)催化的噻吩基锌、镁等化合物的偶合,它们是由 Rieke (活化的) 金属得到的^[101]。

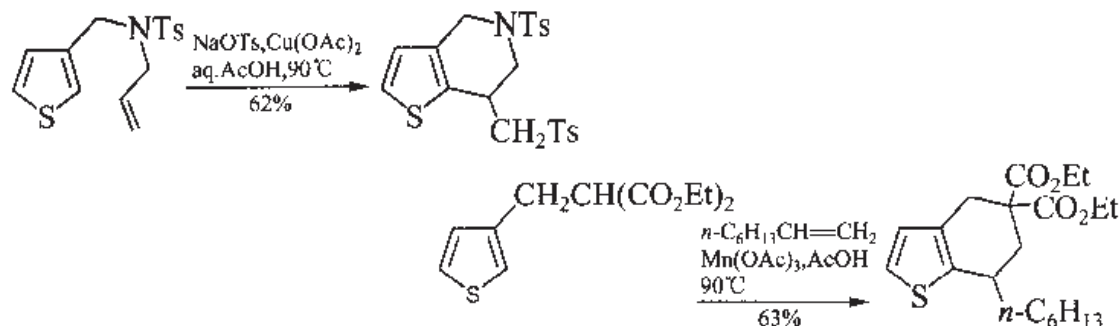


14.6 与游离基试剂的反应

通过游离基取代反应制备芳基噻吩从来不是特别有效的方法,现在已被 Pd 催化偶合所代替。芳基游离基可通过许多方法制得^[102],其中最有效的是非质子重氮化^[103]和碘代芳香物的光解,特别是碘代杂环化合物^[104],可生成 2-取代噻吩。

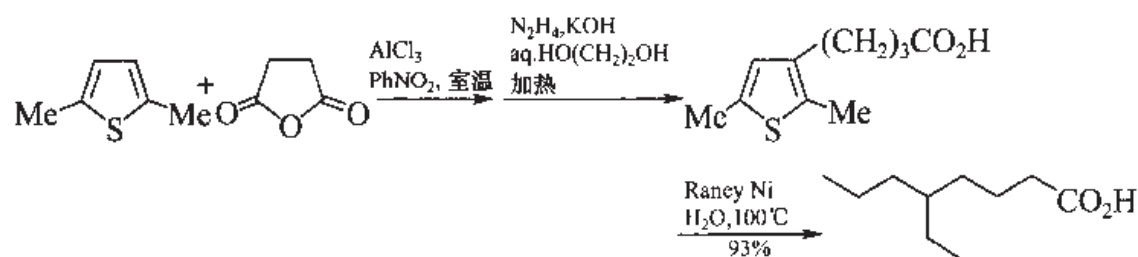


由各种方式得到的游离基已经用于合成噻吩衍生物和关环反应中,举例如下^[105,106]。



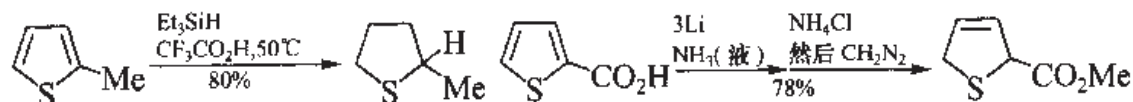
14.7 与还原剂的反应

噻吩环或连在上面的取代基的催化还原反应被两个因素复杂化: 催化剂中毒以及可能发生竞争的氢解作用——硫的还原消去, 特别是用 Raney 镍。使用噻吩作为模板在其上修饰一个结构, 最后再脱硫, 是个重要的合成手段(另一个例子见 14.13.2.3)。这种方法对于噻吩酸已被广泛应用, 这里的脱硫化作用很容易通过将 Raney 合金溶于噻吩酸的碱性水溶液中来达到^[107], 对于长链烃^[108]及大环酮^[109]也有应用。



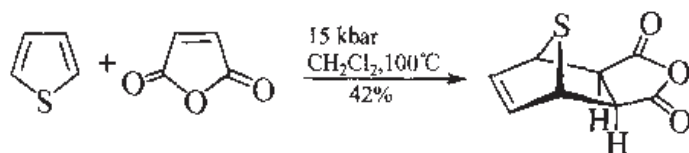
钠/氨也会导致噻吩和简单噻吩类环的破裂^[110], 然而使用锂/氨可将噻吩 2-羧酸和 2-酰基噻吩转化为 2,5-二氢衍生物, 接着质子化或用卤代烷捕集^[111]。用金属氢化物可以将噻吩的侧链还原而对环不发生影响。

环的单纯加氢可使用“离子性氢化”来达到^[112], 也就是三烷基硅烷与通常是三氟乙酸之类的酸共同作用。还原过程依次用质子、然后再用“氢化物”加成^[113], 并需要供电子取代基来促进第一步反应。以锌和三氟乙酸来还原可得到 2,5-二氢产物并伴有四氢噻吩^[114]。

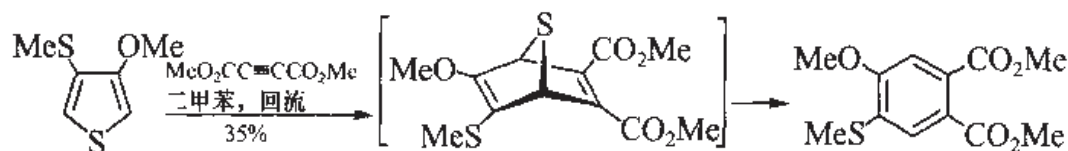


14.8 电环化反应(基态)^[115]

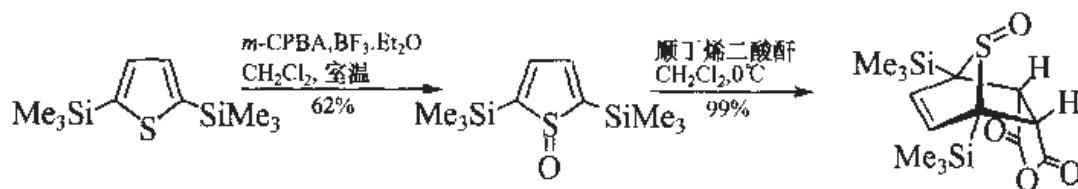
未被活化的噻吩几乎不作为 4π 组分参与 Diels-Alder 反应,甚至在 15kbar 下只有如顺丁烯二酸酐这样的缺电子的亲双烯体可与之反应生成加合物^[116]。亲电性的炔类在苛刻条件下可与噻吩反应^[117],可是初始的加成物释出硫得到取代苯作为产物。



然而, α -和 β -都被甲氧基取代的噻吩与丁炔二羧酸二甲酯在二甲苯中反应,得到不多的邻苯二甲酸酯,它来源于初始加成物的脱硫。用醋酸作溶剂只能得到取代产物^[118]。



噻吩- S,S -二氧化物进行环加成的趋势非常强(见 14.1.2),而噻吩- S -氧化物要弱一些。因而,当噻吩被间氯过苯甲酸和三氟化硼氧化时(没有 S,S -二氧化物生成),在亲双烯体存在下, $[2+4]$ 加成物能够被分离出来^[119]。带有大体积的 2,5-或 3,4-二取代噻吩可以被转化为可分离的 S -氧化物^[120],它能进行环加成,如下所示^[121]。

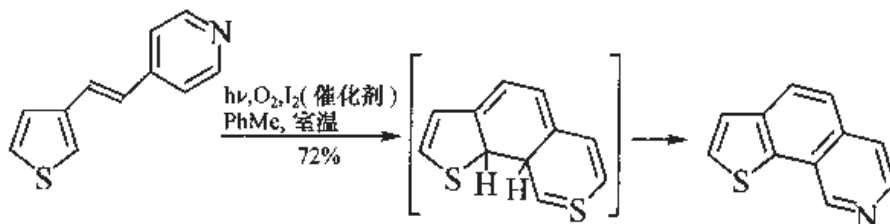


14.9 光化学反应

噻吩最典型的光化学反应是 2-芳基噻吩异构化生成 3-芳基噻吩^[122]。连在碳原子上的芳基取代基,其净效应是 C-2 与 C-3 的互换,以及 C-4 和 C-5 上保持原来取代基的相对位置不变。然而,氘标记的不规则变化被观察到,其重排的详

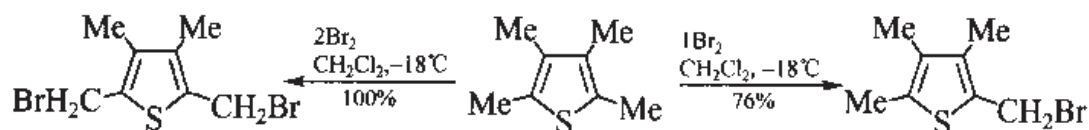
细机理仍没有定论。

1-噻吩基-2-芳基(或杂环芳基)乙烯在氧化剂(常常是氧)存在下光化学关环,芳构化成一个环状中间体,得到多环产物,这类例子较多^[123,124]。如下例所示。

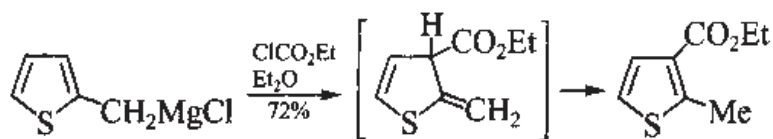


14.10 噻吩基 C—X 化合物:噻吩衍生物

噻吩连接一个碳原子的单元叫作噻吩基(噻吩甲基),噻吩基氯是氯甲基化的产物(14.1.1.7)。噻吩基溴通常是通过侧链游离基取代得到的^[125], α -甲基上的取代比 β -甲基活泼^[126]。

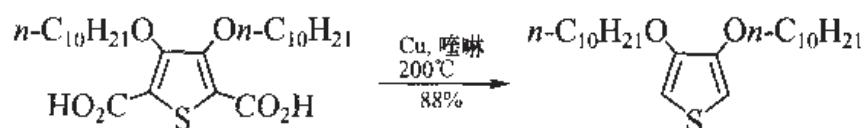


噻吩基卤化物,噻吩基醇(通过对醛的还原制得)及噻吩基胺(通过对肟的还原得到)均有与苯的相应衍生物类似的反应性。有一个例外是 2-噻吩基 Grignard 试剂通常生成 3-取代衍生物,大概是经过一个非芳香性的中间体^[127]。



14.11 噻吩醛、酮、羧酸和酯

噻吩醛、酮、羧酸和酯,与苯的相应衍生物的情况也类似,因为这些化合物没有特殊的性质——它们的反应就是那些苯类的醛、酮、酸、酯的典型反应。例如,与吡咯和呋喃的 α -酸易脱羧相反,而噻吩-2-酸不易脱去二氧化碳,高温条件下才会脱羧,并有制备的价值(也可参见 14.13.1.2)^[128]。

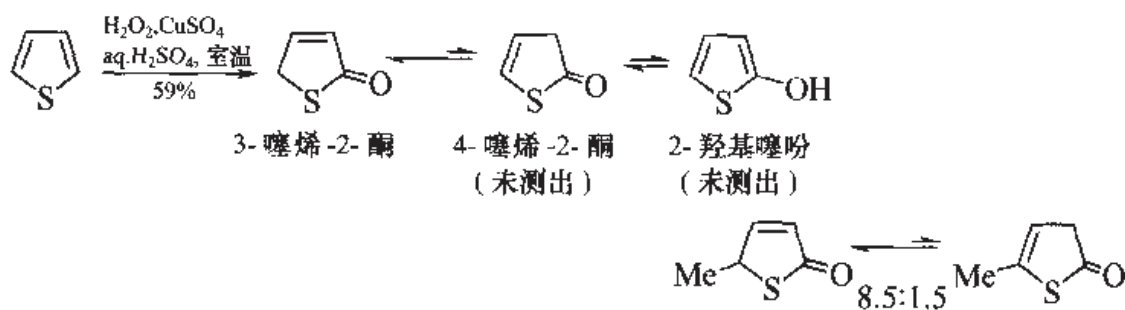


像在苯化学中一样,酮的 Wolff-Kischner 或 Clemmensen 还原是常用的制备烷基噻吩的方法,乙酰基噻吩的次氯酸氧化是制备噻吩羧酸的一个好方法,噻吩肟的 Beckmann 重排是有用的制酰氨基噻吩的方法,因此,氨基噻吩、噻吩酯和酸可以毫不费力地互相转变。

14.12 氧代噻吩及氨基噻吩

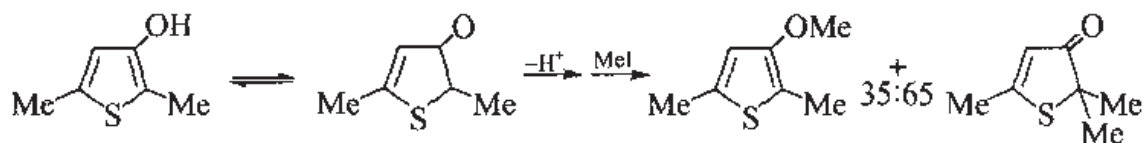
14.12.1 氧代噻吩

这些化合物比苯酚要难处理得多。无论是 2-羟基噻吩还是 4-噻烯-2-酮的互变异构体均未探测到,化合物以共轭烯酮异构体的形式存在^[129]。噻吩可以直接被转化位它的 2-氧代衍生物^[130]。

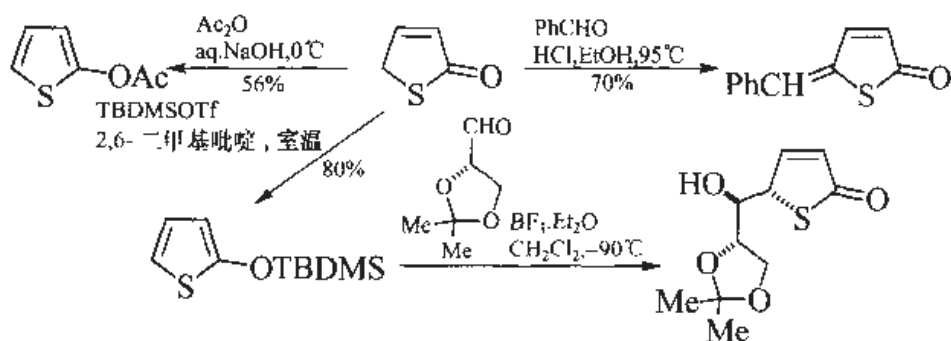


烷基的引入可以既稳定了氧代化合物又稳定了相连的双键。在这些较稳定的化合物中可发现二个互变异构体,如 5-甲基-2-羟基噻吩以两个烯酮互变异构体的混合物形式存在^[131](实际上可以用分馏法将其分离)。

β -羟基噻吩甚至比 α -羟基噻吩更不稳定;3-羟基-2-甲基噻吩以羟基和羰基互变异构体混合物的形式存在,以前者为主^[132]。



噻烯酮的酸性与苯酚相近,其 pK_a 约为 10。氧代噻吩阴离子可在氧或碳上进行反应,与亲电试剂反应可以得到两个反应中心的产物^[133]。甲硅烷基化得到 2-甲硅烷基氧衍生物,在三氟化硼存在下,与醛的反应如下所示^[134]。



14.12.2 氨基噻吩

噻吩的氨基衍生物同样比对应的苯类衍生物更不稳定,除非环上有其他取代基^[135]。未取代的氨基噻吩(噻吩胺)可通过硝基噻吩的还原得到^[136],但以这种方式离析出来的是盐的形式——通常是六氯锡酸盐——或者通过 Beckmann 重排^[137]或 Hofmann 降解^[138],以稳定的酰基衍生物形式存在。多取代胺是通过对硝基-卤代噻吩进行卤素亲核置换制得的。在简单情形下,在取代噻吩胺中,氨基形式是唯一可探测到的互变异构体^[139]。

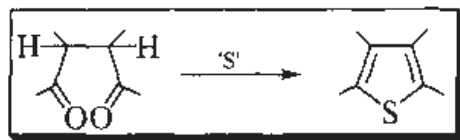
14.13 噻吩的合成^[140]

噻吩是通过 C_4 烃与元素硫在 600°C 气相中相互作用制得的。使用正丁烷,硫首先使正丁烷发生脱氢作用,然后再与不饱和烃发生加成作用,进一步的去氢产生芳香体系。

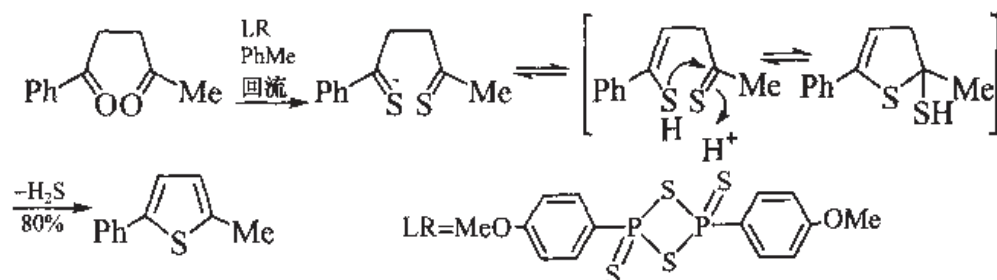
14.13.1 环合成

14.13.1.1 从 1,4-二羰基化合物及一个硫源合成

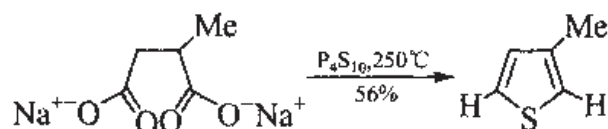
1,4-二羰基化合物可与一个硫源反应得到噻吩。



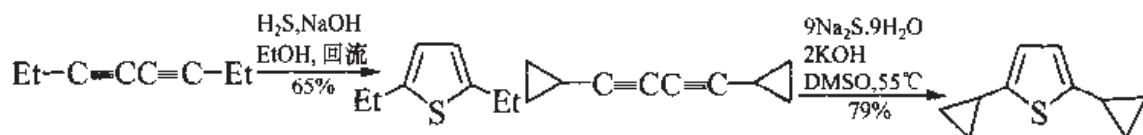
1,4-二羰基化合物(见 15.14.1.1)与一个硫源反应来得到噻吩,传统的硫源是用磷的硫化物,后来是 Lawesson 试剂(LR)^[141]或双三甲基甲硅烷硫化物^[142]。据推测,反应可能经过双(硫代酮)过程。



当反应中使用 1,4-二羧酸,在某阶段必须完成还原反应,因为需要的结果是噻吩而非 2-噻吩-5-氧化噻吩^[143]。

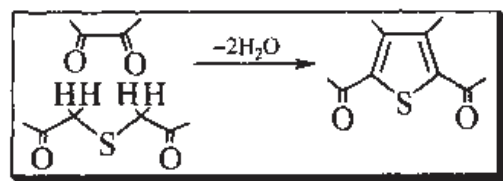


很多已经使用共轭二炔,在温和条件下易与硫化氢或硫化物反应生成 3,4-无取代的噻吩。此法还可合成不对称的 2,5-二取代噻吩^[144]。因为几乎所有天然存在的噻吩都是在植物中发现的,并与多炔共存,这个实验室中的环合成机理可联系到它们的生物合成。



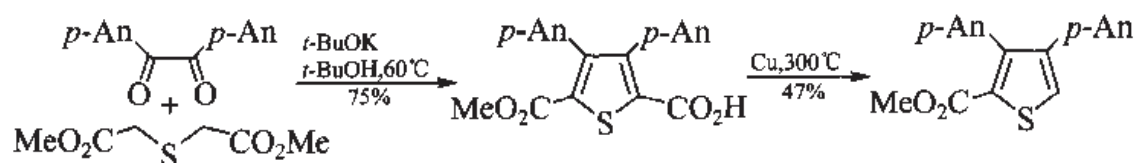
14.13.1.2 用硫代二醋酸酯与 1,2-二羰基化合物合成

1,2-二羰基化合物与硫代二醋酸酯(或硫代二亚甲基酮)缩合,生成噻吩-2,5-二酸(-二酮)。



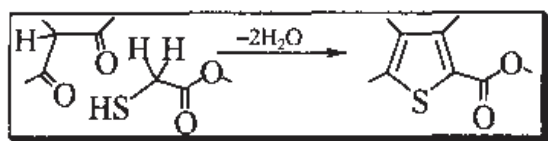
Hinsberg 合成法

1,2-二羰基化合物与硫代二醋酸二乙酯的连续二次羟醛缩合生成噻吩。通过 Stobbe 型的机理直接得到的产物为酯-酸^[145],但反应通常由水解生成可分离的二酸来完成。

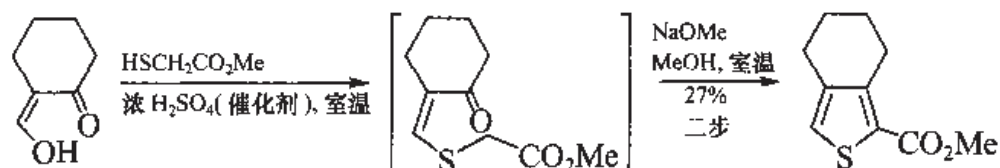


14.13.1.3 用巯基乙酸酯与 1,3-二羰基化合物合成

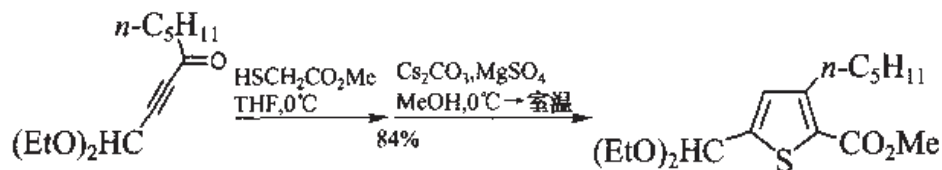
巯基乙酸酯与 1,3-二羰基化合物(或等价物)反应得到噻吩-2-羧酸酯。



在这种方法的大多数例子中, 巯基乙酸酯作为 S-C 单元的供给者, 与 1,3-酮醛反应, 生成中间体, 该中间体可闭环得到噻吩, 如下例^[146]。

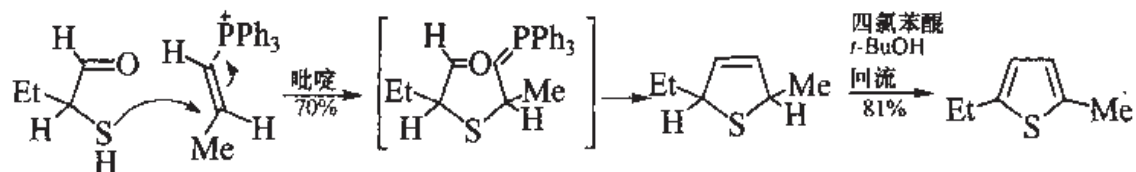


炔酮与巯基乙酸酯反应得到对三键共轭加成的中间体^[147]。



14.13.1.4 用 α -硫羰基化合物合成

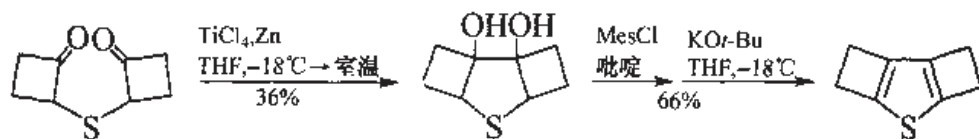
2-酮硫醇加到烯基膦离子上生成内鎓盐, 其发生 wittig 反应闭环得到 2,5-二氢噻吩, 它可脱氢得到噻吩^[148]。



14.13.1.5 从硫二酮合成

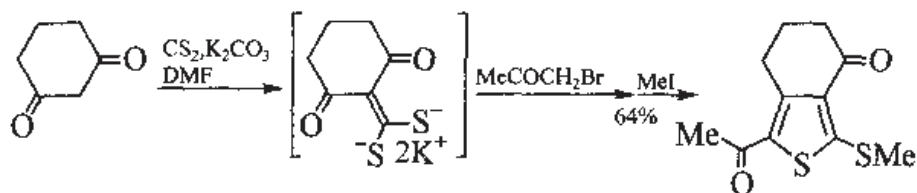
一种方法^[149]是通过分子内的片哪醇反应来形成 3,4-键, 下面带有两个环丁

烷稠合的三环噻吩的形成给出了很好的说明^[150]。这种方法的起始原料易从硫化钠和2mol当量的2-溴酮获得。

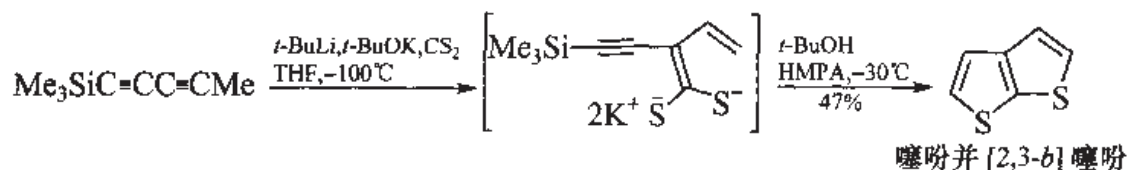


14.13.1.6 用二硫化碳合成

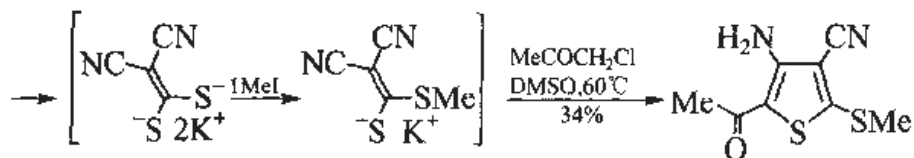
碳负离子对二硫化碳进行加成,然后进行S-烷基化,这提供了合成2-硫烷基噻吩的方法^[151]。在下面的例子中,碳负离子是环状1,3-二酮的烯醇盐。



这种想法真正令人高兴的开发是噻吩并[2,3-*b*]噻吩的合成,在这里二炔被锂化得到锂代丙二烯,它再与二硫化碳反应^[152]。

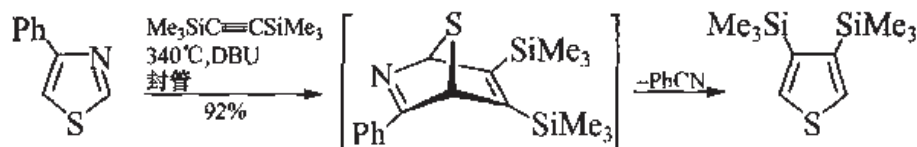


当从丙二腈得到烯醇盐时^[153],就可以得到3-氨基-4-氰基噻吩^[154]。



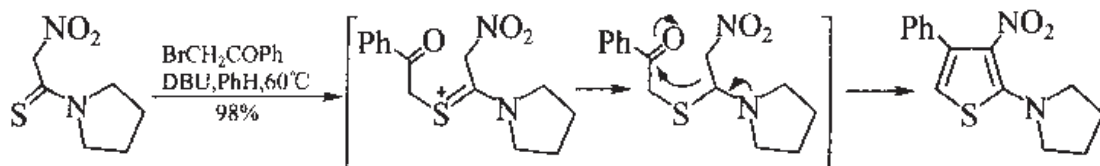
14.13.1.7 从噻唑合成

当噻唑(在这里最好是4-苯基噻唑)与炔强热,随后的环加成/开环作用,得到2,5-无取代的噻吩。虽然条件苛刻,但产率非常高。



14.13.1.8 用硫代硝基乙酰胺合成

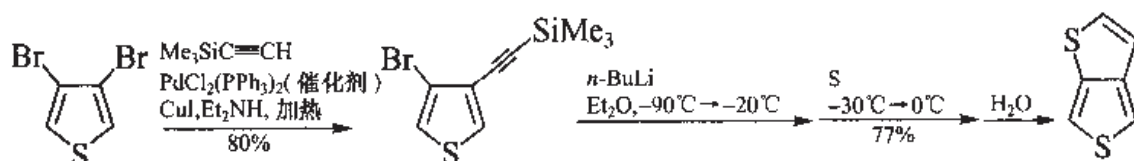
硫代硝基乙酰胺与 2-溴酮的 S-烷基化得到 2-氨基-3-硝基噻吩。下面的图式表示了 3,4-键的形成, 包括酮羰基与烯胺/硫烯醇 β -碳的分子内的相互作用^[155]。



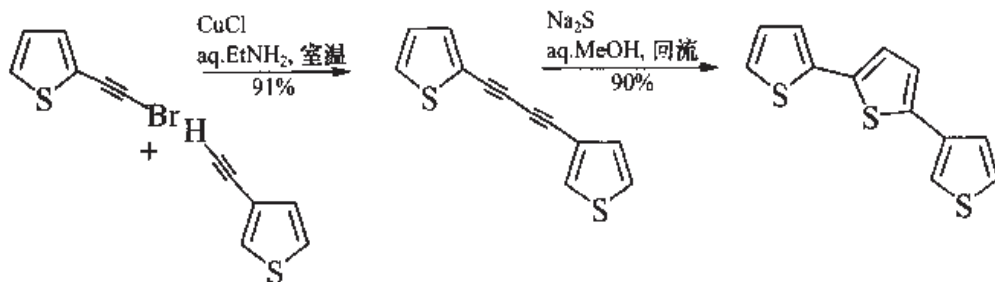
14.13.2 著名的噻吩化合物的合成实例

14.13.2.1 噻吩并[3,4-*b*]噻吩^[156]

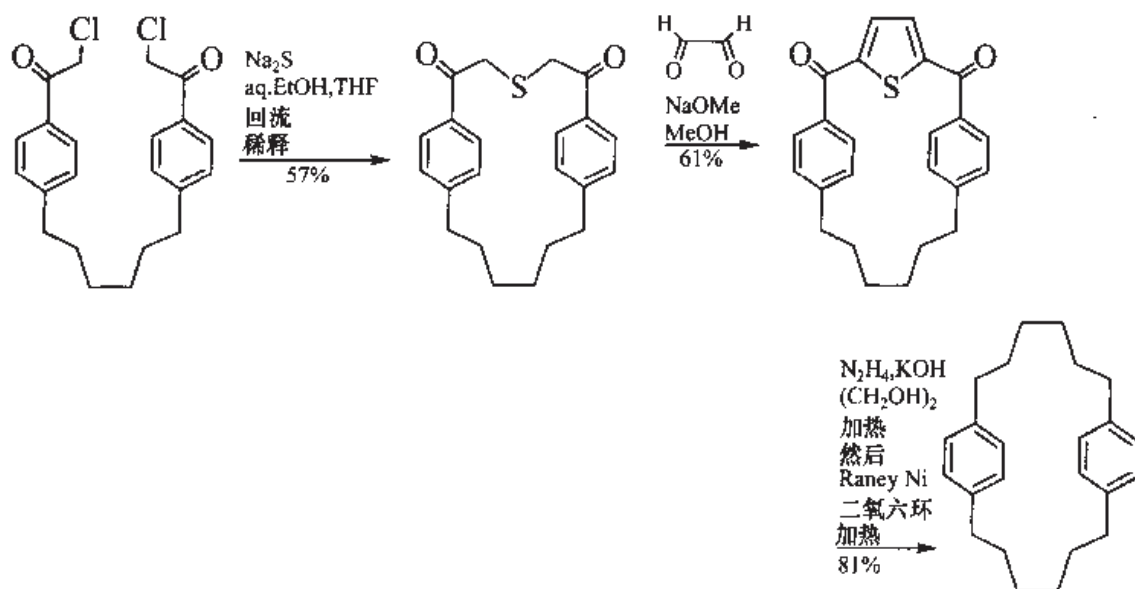
3,4-二溴噻吩利用两个卤原子通过下面的二步反应可制得噻吩并[3,4-*b*]噻吩: Pd 催化偶合及金属转移的锂化反应, 接着引入硫及对炔的分子内加成。

14.13.2.2 2,2':5',3''-三噻吩^[157]

位置选择性合成 2,2':5',3''-三噻吩的过程是用二炔与硫化物合成中央的环。

14.13.2.3 [6.6]对环芴烷^[158]

这里噻吩环的形成可使用 Hinsberg 方法。氢解除硫, 形成大环, 得到环芴烷。



习 题

基本习题

- 如何制备 2-溴、3-溴及 3,4-二溴噻吩?
- 2-甲基及 3-甲基噻吩通过 Vilsmeier 反应生成什么产物?
- 2,5-二甲基噻吩如何转化成(i)它的 S-氧化物以及(ii)它们 S,S-二氧化物?
- 采用什么方法使噻吩转化为下列 2-位的衍生物:(i) $\text{CH}(\text{OH})t\text{-Bu}$; (ii) $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; (iii) Ph?
- 如何从噻吩来制备正癸烷?
- 写出由下列反应物来制成的噻吩系化合物的结构:
 - 3,6-辛二酮及 Lawesson 试剂;
 - 硫代二乙酸二甲酯 $[\text{S}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2]$, 1,2-环戊二酮及碱;
 - 2,4-戊二酮, 巯基乙酸甲酯 $[\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}]$ 及碱。

进阶习题

- 推断由噻吩经过下列过程生成的 $\text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$ 的结构; ClSO_3H , 发烟 HNO_3 , H_2O /加热; 其产物用噻吩与硝酸乙酰酯反应得到的是异构体。
- 由 2-甲氧基噻吩与 HNO_3/AcOH 在 -20°C 时的反应产物 $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$ 是异构体, 指出其中最多及最少的结构。
- 下列反应生成什么产物:
 - 噻吩与丙酸酐/ H_3PO_4 ;
 - 3-叔丁基噻吩与 $\text{PhN}(\text{Me})\text{CHO}/\text{POCl}_3$, 再与 NaOH 水溶液;
 - 噻吩与 $\text{Ti}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_3$, 再与 KI 水溶液 $\rightarrow \text{C}_4\text{H}_5\text{IS}$;

- (iv) 噻吩/丁二酸酐/ $\text{AlCl}_3 \rightarrow \text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$, 再与 $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}/\text{加热} \rightarrow \text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$, 再与 SOCl_2 , 再与 AlCl_3 反应 $\rightarrow \text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}$.
- 指出 2-及 3-甲氧基噻吩与 $n\text{-BuLi}$ 作用, 去质子化反应的位置。
 - 推断由 2,3,4,5-四溴噻吩连续与 Mg 、再与 H_2O , 生成物再与 Mg 及 H_2O 反应, 生成 $\text{C}_4\text{HBr}_3\text{S}$ 及 $\text{C}_4\text{H}_2\text{Br}_2\text{S}$ 的结构。
 - 推断由噻吩与 BuLi , 再与 $\text{CO}_2 \rightarrow \text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{S}$, 生成物再与噻吩在 P_4O_{10} 存在下反应, 得到的产物 $\text{C}_9\text{H}_6\text{OS}_2$ 的结构。
 - 推断下列噻吩系化合物的结构:
 - $(\text{NC})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$ 与 H_2S 反应生成的 $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$;
 - 草酸二乙酯, $(\text{EtO}_2\text{CCH}_2)_2\text{S}/\text{NaOEt}, \text{NaOH}$ 水溶液, 再与 Me_2SO_4 反应, 生成的 $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_6\text{S}$;
 - 由 3-乙酰基环壬酮与 P_4S_{10} 反应生成的 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{S}$ 。

参 考 文 献

- 'Recent advances in the chemistry of thiophenes', Gronowitz, S., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**, 1, 1.
- Deans, F. B. and Eaborn, C., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2303; Taylor, R., *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 1364.
- Steinkopf, W. and Köhler, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1937**, 532, 250; Schreiner, H., *Monatsh. Chem.*, **1951**, 82, 702.
- Schwetlick, K., Unverferth, K., and Mayer, R., *Z. Chem.*, **1967**, 7, 58; Olsson, S., *Arkiv. Kemi*, **1970**, 32, 89; Baker, R., Eaborn, C., and Taylor, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 97.
- Carmody, M. P., Cook, M. J., Dassanayake, N. C., Katritzky, A. R., Linda, P., and Tack, R. D., *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1767.
- Curtis, R. F., Jones, D. M., and Thomas, W. A., *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 234.
- Butler, A. R. and Hendry, J. B., *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 102.
- Babasinian, V. S., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 466.
- Olah, G. A., Kuhn, S., and Mlinko, A., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4257.
- Östman, B., *Acta Chem. Scand.*, **1968**, 22, 1687.
- Blatt, A. H., Bach, S., and Kresch, L. W., *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1693.
- Östman, B., *Acta Chem. Scand.*, **1968**, 22, 2754.
- Gronowitz, S. and Gjos, N., *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 2823.
- Gronowitz, S. and Ander, I., *Chem. Scr.*, **1980**, 15, 20.
- Steinkopf, W. and Ohse, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1924**, 437, 14.
- Terentev, A. P. and Kadatskii, G. M., *J. Gen. Chem., USSR*, **1952**, 189.
- Maccarone, E., Musumarra, G., and Tomaselli, G. A., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3286.
- Söderbäck, E., *Acta Chem. Scand.*, **1954**, 8, 1851.
- Steinkopf, W., Jacob, H., and Penz, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1934**, 512, 136.
- Marino, G., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 843.
- Muathen, H. A., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8863.
- Buu-Hoï, N. P., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1944**, 556, 1; Keegstra, M. A. and Brandsma, L., *Synthesis*, **1988**, 890.
- Minnis, W., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 357; Lew, H. Y. and Noller, C. R., *ibid.*, *Coll. Vol. IV*, **1963**, 545.
- Antolini, L., Goldini, F., Iarossi, D., Mucci, A., and Schenetti, L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1957.
- Brandsma, L. and Verkruijsse, H. D., *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 1763.

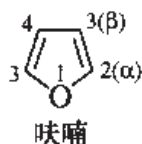
26. Gronowitz, S. and Raznikiewicz, T., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, 1973, 149; Hallberg, A., Liljefors, S., and Pedaja, P., *Synth. Commun.*, 1981, 11, 25.
27. Gronowitz, S., *Acta Chem. Scand.*, 1959, 13, 1045.
28. Xie, Y., Ng, S.-C., Hor, T. S. A., and Chan, H. S. O., *J. Chem. Res., (S)*, 1996, 150.
29. D'Auria, M. and Mauriello, G., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 4883.
30. Hoffmann, K. J. and Carlsen, P. H. J., *Synth. Commun.*, 1999, 29, 1607.
31. Pearson, D. L. and Tour, J. M., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1376.
32. Johnson, J. R. and May, G. E., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, 1943, 8; Minnis, W., *ibid.*, 520.
33. Hartough, H. D. and Kosak, A. I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 3093.
34. Pennanen, S. I., *Heterocycles*, 1976, 4, 1021.
35. Weston, A. W. and Michaels, R. J., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 1963, 915; Downie, I. M., Earle, M. J., Heaney, H., and Shuhaibar, K. F., *Tetrahedron*, 1993, 49, 4015.
36. Finch, H., Reece, D. H., and Sharp, J. T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1994, 1193.
37. Baraznenok, I. L., Nenajdenko, V. G., and Balenkova, E. S., *Synthesis*, 1997, 465; Blanchard, P., Brisset, H., Illien, B., Rion, A., and Roncali, J., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 2401.
38. Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Izumi, T., and Tsukamoto, S., *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 4161.
39. Wiberg, K. B. and Shane, H. F., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, 1955, 197; Emerson, W. S. and Patrick, T. M., *ibid.*, *Coll. Vol. IV*, 1963, 980.
40. Janda, M., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1961, 26, 1889.
41. Blicke, F. F. and Burckhalter, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 477.
42. Griffing, J. M. and Salisbury, L. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 3416.
43. Ballantine, J. A. and Fenwick, R. G., *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2264.
44. Tormos, G. V., Belmore, K. A., and Cava, M. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 11512.
45. Yang, S.-M. and Fang, J.-M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 2669.
46. Hartough, H. D. and Meisel, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 4018.
47. Barker, J. M., Huddleston, P. R., and Wood, M. L., *Synth. Commun.*, 1975, 59.
48. Dowle, M. D., Hayes, R., Judd, D. B., and Williams, C. N., *Synthesis*, 1983, 73.
49. Harwood, L. M., Currie, G. S., Drew, M. G. B., and Luke, R. W. A., *Chem. Commun.*, 1996, 1953; Petasis, N. A., Goodman, A., and Zavialov, I. A., *Tetrahedron*, 1997, 53, 16463.
50. Briscoe, H. V. A., Peel, J. B., and Young, G. W., *J. Chem. Soc.*, 1929, 2589.
51. Steinkopf, W. and Köhler, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1937, 532, 250.
52. 'The chemistry of thiophenium salts and thiophenium ylids', Porter, A. E. A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1989, 45, 151.
53. Acheson, R. M. and Harrison, D. R., *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 1764; Heldeweg, R. F. and Hogeveen, H., *Tetrahedron Lett.*, 1974, 75.
54. Hashmall, J. A., Horak, V., Khoo, L. E., Quicksall, C. O., and Sun, M. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 289.
55. Gillespie, R. J., Murray-Rust, J., Murray-Rust, P., and Porter, A. E. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 83.
56. Gillespie, R. J., Porter, A. E. A., and Willmott, W. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 85.
57. Tranmer, G. K. and Capretta, A., *Tetrahedron*, 1998, 54, 15499; Monn, J. A. et al., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 1027.
58. Schenk, G. O. and Steinmetz, R., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1963, 668, 19.
59. Cuffe, J., Gillespie, R. J., and Porter, A. E. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 641.
60. Pirrung, M. C., Zhang, J., Lackey, K., Sternback, D. D., and Brown, F., *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2112.
61. Nakayama, J., Nagasawa, H., Sugihara, Y., and Ishii, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 9077.
62. Melles, J. L. and Backer, H. J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1953, 72, 314; van Tilborg,

- W. J. M., *Synth. Commun.*, **1976**, *6*, 583; McKillop, A. and Kemp, D., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3299.
63. Miyahara, Y. and Inazu, T., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5955.
64. Rozen, S. and Bareket, Y., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1457.
65. Melles, J. L., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1952**, *71*, 869.
66. Nakayama, J. and Hirashima, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7648.
67. Consiglio, G., Spinelli, D., Gronowitz, S., Hörnfeldt, A.-B., Maltesson, B., and Noto, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 625.
68. Makosza, M. and Kwast, E., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8339.
69. Lee, S. B. and Hong, J.-I., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8439.
70. Keegstra, M. A., Peters, T. H. A., and Brandsma, L., *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 213.
71. Chadwick, D. J. and Willbe, C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 887; Feringa, B. L., Hulst, R., Rikers, R., and Brandsma, L., *Synthesis*, **1988**, 316; Furukawa, N., Hoshino, H., Shibutani, T., Higaki, M., Iwasaki, F., and Fujihara, H., *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1085.
72. Wu, X., Chen, T. A., Zhu, L., and Rieke, R. D., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3673.
73. Rieke, R. D., Kim, S.-H., and Wu, X., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6921.
74. Chadwick, D. J., McKnight, M. V., and Ngochindo, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1343; Chadwick, D. J. and Ennis, D. S., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9901.
75. Carpenter, A. J. and Chadwick, D. J., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1777.
76. Knight, D. W. and Nott, A. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 791.
77. Bures, E., Spinazzé, P. G., Beese, G., Hunt, I. R., Rogers, C., and Keay, B. A., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8741; DuPriest, M. T., Zincke, P. W., Conrow, R. E., Kuzmich, D., Dantanarayana, A. P., and Sproull, S. J., *ibid.*, 9372.
78. Gronowitz, S., Hallberg, A., and Frejd, T., *Chem. Scr.*, **1980**, *15*, 1.
79. Hallberg, A. and Gronowitz, S., *Chem. Scr.*, **1980**, *16*, 42.
80. Detty, M. R. and Hays, D. S., *Heterocycles*, **1995**, *40*, 925.
81. Ye, X.-S. and Wong, H. N. C., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1940.
82. Goldberg, Yu., Sturkovich, R., and Lukevics, E., *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1235.
83. Spagnolo, P. and Zanirato, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 963.
84. Frisell, C. and Lawesson, S.-O., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 642.
85. Camici, L., Ricci, A., and Taddei, M., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5155.
86. Hörnfeldt, A.-B., *Ark. Kem.*, **1964**, *22*, 211.
87. Acheson, R. M., MacPhee, K. E., Philpott, R. G., and Barltrop, J. A., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 698.
88. Alvarez, M., Bosch, J., Granados, R., and López, F., *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *15*, 193.
89. Fikentscher, R., Brückmann, R., and Betz, R., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 113.
90. Fuller, L. S., Iddon, B., and Smith, K. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3465.
91. Li, X.-C., Sirringhaus, H., Garnier, F., Holmes, A. B., Moratti, S. C., Feeder, N., Clegg, W., Teat, S. J., and Friend, R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2206.
92. 'The base-catalysed halogen dance, and other reactions of aryl halides', Bunnett, J. F., *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 139.
93. Brandsma, L. and de Jong, R. L. P., *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 1697.
94. Karlsson, J. O., Svensson, A., and Gronowitz, S., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2018.
95. Melamed, D., Nuckols, C., and Fox, M. A., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8329.
96. Gronowitz, S. and Peters, D., *Heterocycles*, **1990**, *30*, 645.
97. Ohta, A., Akita, Y., Ohkuwa, T., Chiba, M., Fukunaga, R., Miyafuji, A., Makata, T., Tani, N., and Aoyagi, Y., *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1951.
98. Pearson, D. L. and Tour, J. M., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1376; Ye, X.-S. and Wong, H. N. C., *Chem. Commun.*, **1996**, 339; Negishi, E., Xu, C., Tan, Z., and Kotori, M., *Heterocycles*, **1997**, *46*, 209.
99. Allred, G. D. and Liebskind, L. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2748; Tamao, K.,

- Nakamura, K., Ishii, H., Yamaguchi, S., and Shiro, M., *ibid.*, 12469.
100. Malm, J., Rehn, B., Hörnfeldt, A.-B., and Gronowitz, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 11; Björk, P., Hörnfeldt, A.-B., and Gronowitz, S., *ibid.*, 1161.
101. Chen, T.-A., Wu, X., and Rieke, R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 233; Rieke, R. D., Kim, S.-H., and Wu, X., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6921.
102. Camazzi, C. M., Leardini, R., Tundo, A., and Tiecco, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 271; Bartle, M., Gore, S. T., Mackie, R. K., and Tedder, J. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1636.
103. Camaggi, C.-M., Leardini, R., Tiecco, M., and Tundo, A., *J. Chem. Soc., B*, **1970**, 1683; Vernin, G., Metzger, J., and Párkányi, J., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3183.
104. Ryang, H. S. and Sakurai, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 594; Allen, D. W., Buckland, D. J., Hutley, B. G., Oades, A. C., and Turner, J. B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 621; D'Auria, M., De Luca, E., Mauriello, G., and Racioppi, R., *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 35.
105. Chuang, C.-P. and Wang, S.-F., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 1493; *idem*, *Synlett*, **1995**, 763.
106. Araneo, S., Arrigoni, R., Bjorsvik, H.-R., Fontana, F., Minisci, F., and Recupero, F., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7425.
107. Hansen, S., *Acta Chem. Scand.*, **1954**, *8*, 695.
108. Wynberg, H. and Logothetis, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1958.
109. Gol'dfarb, Ya. L., Taits, S. Z., and Belen'kii, L. I., *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1851.
110. Birch, S. F. and McAllan, D. T., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2556.
111. Blenderman, W. G., Joullie, M. M., and Preti, G., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4985; Kosugi, K., Anisimov, A. V., Yamamoto, H., Yamashiro, R., Shirai, K., and Kumamoto, T., *Chem. Lett.*, **1981**, 1341; Altenbach, H.-J., Brauer, D. J., and Merhof, G. F., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6019.
112. 'Applications of ionic hydrogenation to organic synthesis', Kursanov, D. N., Parnes, Z. N., and Loim, N. M., *Synthesis*, **1974**, 633.
113. Kursanov, D. N., Parnes, Z. N., Bolestova, G. I., and Belen'kii, L. I., *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 311.
114. Lyakhovetsky, Yu., Kalinkin, M., Parnes, Z., Latypova, F., and Kursanov, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 766.
115. 'Cycloaddition, ring-opening, and other novel reactions of thiophenes', Iddon, B., *Heterocycles*, **1983**, *20*, 1127; 'Cycloaddition reactions with vinyl heterocycles', Sepúlveda-Arques, J., Abarca-González, B., and Medio-Simón, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *63*, 339.
116. Kotsuki, H., Nishizawa, H., Kitagawa, S., Ochi, M., Yamasaki, N., Matsuoka, K., and Tokoroyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 544.
117. Helder, R. and Wynberg, H., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 605; Kuhn, H. J. and Gollnick, K., *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 674.
118. Corral, C., Lissavetzky, J., and Manzanares, I., *Synthesis*, **1997**, 29.
119. Li, Y., Thiemann, T., Sawada, T., Mataka, S., and Tashiro, M., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7926.
120. Furukawa, N., Zhang, S.-Z., Sato, S., and Higaki, M., *Heterocycles*, **1997**, *44*, 61.
121. Furukawa, N., Zhang, S.-Z., Horn, E., Takahashi, O., and Sato, S., *Heterocycles*, **1998**, *47*, 793.
122. Wynberg, H., *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 65.
123. Marzinzik, A. L. and Rademacher, P., *Synthesis*, **1995**, 1131.
124. Sato, K., Arai, S., and Yamagishi, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 57.
125. Campaigne, E. and Tullar, B. F., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 921; Clarke, J. A. and Meth-Cohn, O., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4705.
126. Nakayama, J., Kawamura, T., Kuroda, K., and Fujita, A., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5725.
127. Gaertner, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *79*, 3934.

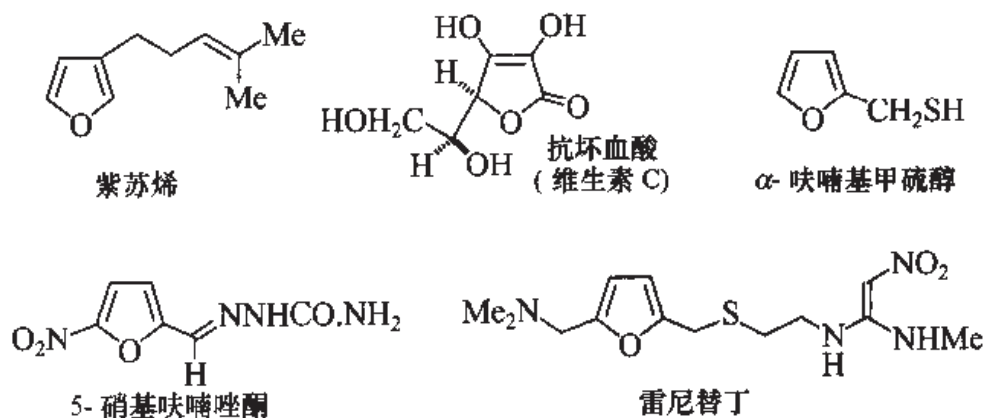
128. Merz, A. and Rehm, C., *J. Prakt. Chem.*, **1996**, 338, 672; Coffey, M., McKellar, B. R., Reinhardt, B. A., Nijakowski, T., and Feld, W. A., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 2205.
129. Jakobsen, H. J., Larsen, E. H., and Lawesson, S.-O., *Tetrahedron*, **1963**, 19, 1867.
130. Allen, D. W., Clench, M. R., Hewson, A. T., and Sokmen, M., *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 242.
131. Gronowitz, S. and Hoffman, R. A., *Ark. Kemi*, **1960**, 15, 499; Hörnfeldt, A.-B., *ibid.*, **1964**, 22, 211.
132. Thorstad, O., Undheim, K., Cederlund, B., and Hörnfeldt, A.-B., *Acta Chem. Scand.*, **1975**, B29, 647.
133. Lantz, R. and Hörnfeldt, A.-B., *Chem. Scr.*, **1976**, 10, 126; Hurd, C. D. and Kreuz, K. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 5543.
134. Rassu, G., Spanu, P., Pinna, L., Zanardi, F., and Casiraghi, G., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1941; 'Furan-, pyrrole-, and thiophene-based siloxydienes for synthesis of densely functionalised homochiral compounds', Casiraghi, G. and Rassu, G., *Synthesis*, **1995**, 607.
135. 'Synthesis of amino derivatives of five-membered heterocycles by Thorpe-Ziegler cyclisation', Granik, V. G., Kadushkin, A. V., and Liebscher, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 72, 79.
136. Steinkopf, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1914**, 403, 17; Steinkopf, W. and Höpner, T., *ibid.*, **1933**, 501, 174.
137. Meth-Cohn, O. and Narine, B., *Synthesis*, **1980**, 133.
138. Campaigne, E. and Monroe, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 2447.
139. Brunett, E. W., Altwein, D. M., and McCarthy, W. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 10, 1067.
140. 'The preparation of thiophenes and tetrahydrothiophenes', Wolf, D. E. and Folkers, K., *Org. Reactions*, **1951**, 6, 410.
141. Shridar, D. R., Jogibhukta, M., Shanthon Rao, P., and Handa, V. K., *Synthesis*, **1982**, 1061; Jones, R. A. and Covic, P. U., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11529.
142. Freeman, F., Lee, M. Y., Lu, H., Wang, X., and Rodriguez, E., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3695.
143. Feldkamp, R. F. and Tullar, B. F., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 671.
144. Schulte, K. E., Reisch, J., and Hörner, L., *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 1943; Kozhushkov, S., Hanmann, T., Boese, R., Knieriem, B., Scheib, S., Bäuerle, P., and de Meijere, A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 35, 781; Alzeer, J. and Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **1995**, 78, 177.
145. Wynberg, H. and Kooreman, H. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1739.
146. Taylor, E. C. and Dowling, J. E., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1599.
147. Obrecht, D., Gerber, F., Sprenger, D., and Masquelin, T., *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, 531.
148. McIntosh, J. M. and Khalil, H., *Can. J. Chem.*, **1975**, 53, 209.
149. Nakayama, J., Machida, H., Saito, R., and Hoshino, M., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1983.
150. Nakayama, J. and Kuroda, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4612.
151. Prim, D. and Kirsch, G., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2449.
152. De Jong, R. L. P. and Brandsma, L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1056; Otsubo, T., Kono, Y., Hozo, N., Miyamoto, H., Aso, Y., Ogura, F., Tanaka, T., and Sawada, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 2033.
153. Gewald, K., Rennent, S., Schindler, R., and Schäfer, H., *J. Prakt. Chem.*, **1995**, 337, 472.
154. Rehwald, M., Gewald, K., and Böttcher, G., *Heterocycles*, **1997**, 45, 493.
155. Reddy, K. V. and Rajappa, S., *Heterocycles*, **1994**, 37, 347.
156. Brandsma, L. and Verkruijsse, H. D., *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 2275.
157. Kagan, J., Arora, S. K., Prakesh, I., and Üstünol, A., *Heterocycles*, **1983**, 20, 1341.
158. Miyahara, Y., Inazu, T., and Yashino, T., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1177.

第 15 章 呋喃的反应和合成



呋喃^[1]是挥发性的、有好闻气味的稳定化合物,微溶于水,易于应用。其商业用途主要是作为广泛使用的溶剂四氢呋喃(THF)的原料。呋喃是通过糠醛(2-甲酰基呋喃,呋喃-2-甲醛)的气相脱羰反应得到的,而糠醛是将酸加入到麦子及玉米等的农副产品残渣中大量生产的。糠醛最初就是在 1831 年以这种方法制得的,其名字来源于 furfur,拉丁文糠的意思。1870 年呋喃也以同样的词根命名。

芳香性的呋喃环体系,尽管在动物代谢中未发现,但在植物的二次代谢物中广泛出现,特别是在萜类化合物中,如紫苏烯是一个简单的例子。维生素 C,即抗坏血酸,是三羟基呋喃的氧化物,它以不饱和内酯的互变异构体形式存在。尽管人们通常把硫醇与不好的气味联系起来,但是 α -呋喃基甲硫醇(α -巯甲基呋喃)是在烘咖啡中发出的香味。一些 5-硝基糠醛衍生物在药物中很重要,如硝基呋喃唑酮,一种杀菌剂,是一个简单的例子。雷尼替丁(Ranitidine)就是商业上最成功的一种药物,用来治疗胃溃疡。



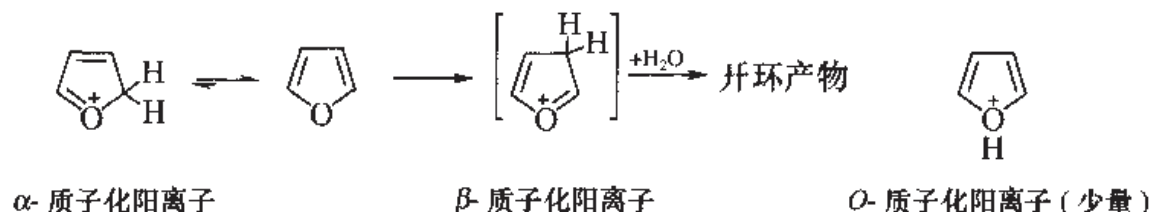
15.1 与亲电试剂的反应

在本书中的三个五元杂环体系中,呋喃是芳香性最弱的,也最有生成加成产物的趋势——本节中,在它与通常的亲电试剂取代反应及在 Diels - Alder 反应中都

是如此(见 15.9)。

15.1.1 质子化作用

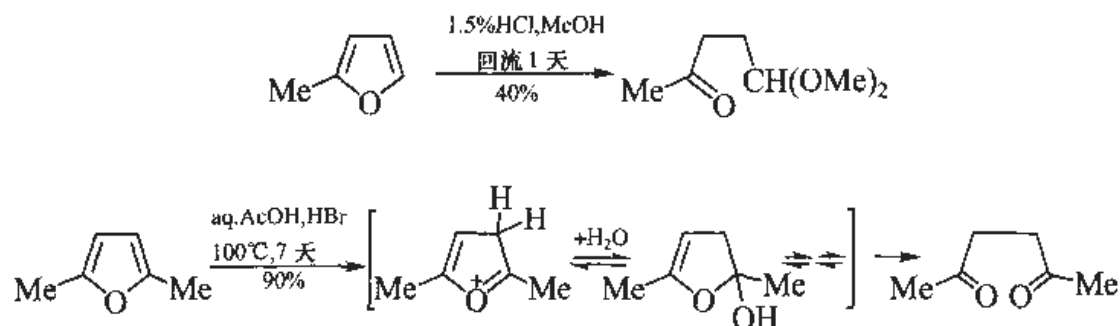
呋喃及烷基呋喃对于无机酸水溶液相对稳定,而呋喃遇浓硫酸或 AlCl_3 之类的 Lewis 酸则立刻分解。呋喃与浓盐酸或在非羟基有机溶剂中与氯化氢只能慢慢反应。热的稀无机酸水溶液会导致水解开环。



还没有呋喃 O-质子化的 $\text{p}K_a$ 值,可能由于氧的碱性比脂肪族醚低得多。酸催化氧化发生在 α 位^[2]。未得到 3/4 位卤代呋喃,因为尽管 β -质子化可能发生,但产生的阳离子对水敏感,会发生水解开环。2,5-二叔丁基呋喃的 2 位质子化的 $\text{p}K_a$ 估计为 -10.0,这表明呋喃本身的质子化约为 -13^[3]。2,5-二叔丁基呋喃与浓硫酸反应会生成一个 α -质子化阳离子,在溶液中稳定存在^[3,4]。

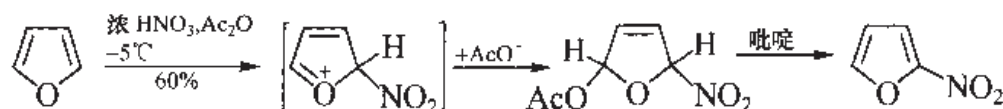
15.1.1.1 质子化呋喃的反应

呋喃的水解(或醇解)包括水(或醇)的亲核加成生成阳离子,再形成开链的 1,4-二羰基化合物或其衍生物。其相反方向的反应是一种通用的合成呋喃环的方法(见 15.14.1.1)。丁二醛不能从呋喃制得,可能是因为在水解条件下二醛太活泼,但一些烷基呋喃可有效转化为 1,4-二羰基产物,这是一种很好的合成方法,如合成环戊酮^[5]。其他的由呋喃制备 1,4-二羰基化合物的制法是 2,5-二烷氧基四氢呋喃的水解(见 15.1.4)以及各种氧化过程(见 15.2)。



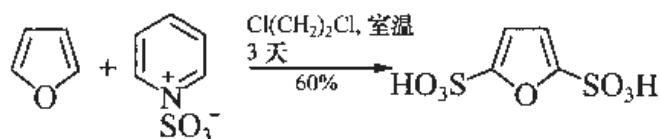
15.1.2 硝化反应

呋喃的敏感性否定了使用浓酸作为硝化剂的可能。呋喃或取代呋喃与乙酰硝酸反应生成非芳香性的加成物^[6], 醋酸根亲核加成到阳离子中间体的 C-5 上, 阻止了芳香性的取代产物生成^[7]。消去醋酸得到硝基取代产物会在溶剂化条件下发生^[8], 但最好加入吡啶之类的弱碱^[9]。2-硝基呋喃进一步的硝化可生成主产物 2,5-二硝基呋喃^[10]。



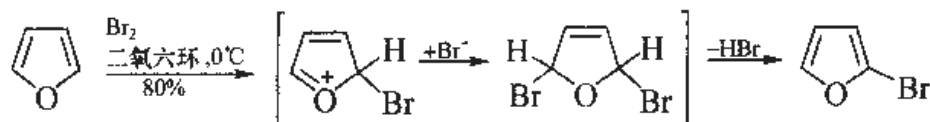
15.1.3 磺化反应

通常的强酸试剂会使呋喃及其简单烷基衍生物分解, 但吡啶-三氧化硫络合物可用来磺化, 甚至在室温下就可观察到呋喃的二取代产物^[11]。

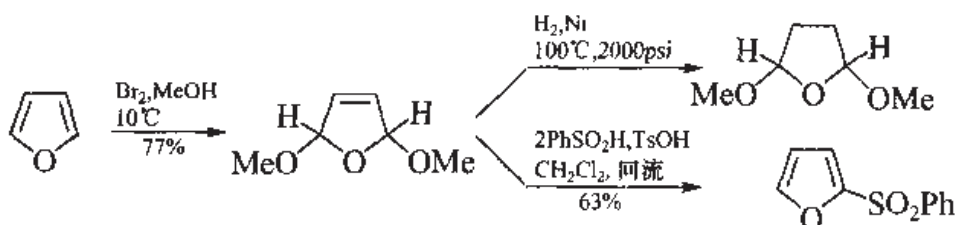


15.1.4 卤代反应

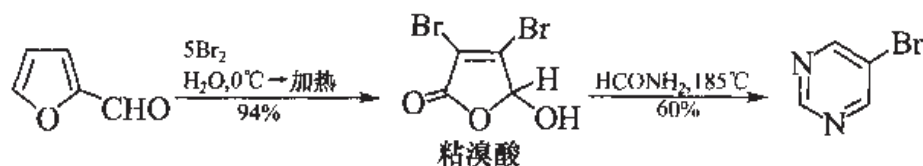
呋喃在室温下与氯及溴发生剧烈反应生成多卤代产物, 但与碘不反应。控制条件可得到 2-溴呋喃^[12], 它可能是从 1,4-二溴-1,4-二氢呋喃得来的。确实这个物种在低温下用¹HNMR 谱可观测到^[13]。室温下在二甲基甲酰胺中与溴反应易得 2-溴或 2,5-二溴呋喃^[14]。



如果溴代反应在甲醇中进行, 经由醇的 C-5 加成中间体, 然后 C-2 溴化物甲醇解生成 2,5-二烷氧基-2,5-二氢呋喃的顺、反异构混合物^[15], 对其加氢可得到 2,5-二烷氧基四氢呋喃, 它作为 1,4-二羰基合成子非常有用——未取代的例子与丁二醛类似^[16]——在酸中与苯硫醇或苯亚磺酸一起加热得到 2-硫代呋喃^[17]。2,5-二烷氧基-2,5-二氢呋喃可以在醇溶剂中电化学氧化得到^[18]或在甲醇中方便地用单过氧邻苯二甲酸镁氧化得到^[19](也可见 15.2 氧化)。

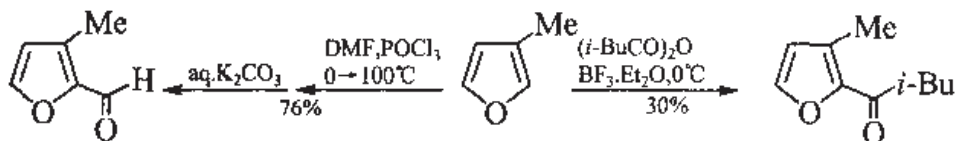


呋喃环固有的高活性可以通过糠醛与过量的卤素反应生成“粘卤酸”，黏溴酸与甲酰胺反应生成有用的 5-溴嘧啶^[20]。另一方面，控制条件下，甲基糠酸盐(酯)很容易转化为它的 5-溴或 4,5-二溴衍生物。后者水解和脱羧，得到 2,3-二溴呋喃^[21]，3-糠酸的溴化产生 5-单溴酸^[22]。



15.1.5 酰基化反应

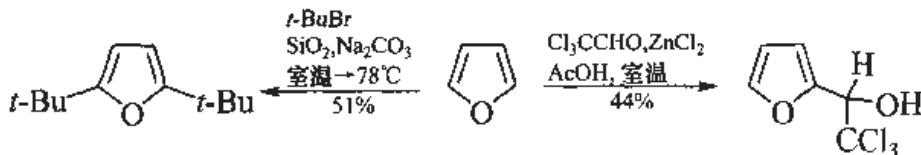
呋喃与羧酸酐或酰卤的 Friedel-Crafts 酰基化反应通常需要有 Lewis 酸(常为三氟化硼)的存在，而三氟醋酸酐可单独反应。三氯化铝催化的呋喃乙酰基化反应速率表明 α 位比 β 位的活性大 7×10^4 倍^[23]。3-烷基呋喃的取代主要在 C-2^[24]。2,5-二烷基呋喃可在 β 位酰基化，但通常较困难。



呋喃的 Vilsmeier 甲酰基化是合成甲酰基呋喃的好方法^[25]，尽管以糠醛作为起始原料的方法有实用性，但是包括锂化呋喃的方法(见 15.4.1)还是重要的。取代呋喃的甲酰基化遵循的原则为 α 位取代的强趋势超过其他因素，这样 2-甲基呋喃^[26]与呋喃-3-羧酸甲酯^[27]都生成 5-醛；3-甲基呋喃主要生成 2-醛^[28]。

15.1.6 烷基化反应

传统的 Friedel-Crafts 烷基化对呋喃系列化合物通常无实用价值，因为既发生催化聚合又发生多烷基化。有用的制备反应例如：从呋喃或糠酸制 2,5-二叔丁基呋喃^[29]及在 3-和 4-位双取代的糠酸甲酯的异丙基化^[30]。



15.1.7 与醛和酮的缩合反应

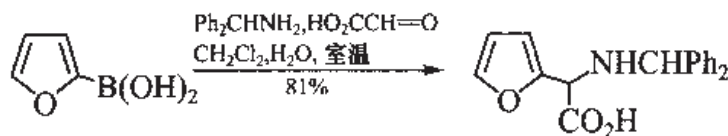
呋喃与醛酮的缩合反应需要酸催化,中间产物糠醇通常会立即进一步反应。而 2-(3,3,3-三氯-1-羟基)乙基呋喃能被分离出来^[31]。与丙酮的缩合通过与吡咯一样的反应顺序,会生成大环化合物^[32](见 13.1.7)。

15.1.8 与亚胺及亚胺离子的缩合反应

单烷基呋喃通常可发生 Mannich 反应^[33],但早期对呋喃本身的 Mannich 反应进行的尝试却失败了。在室温下呋喃本身与预制的亚胺盐发生反应,通常得到 2-取代物^[34]。

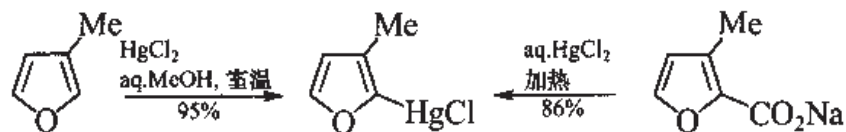


近年来使用呋喃硼酸可在 α 和 β 两个位置进行 Mannich 取代,另外要使用伯胺组分^[35]。



15.1.9 汞化反应

汞化取代氢或从酸中取代二氧化碳的反应容易发生^[36]。

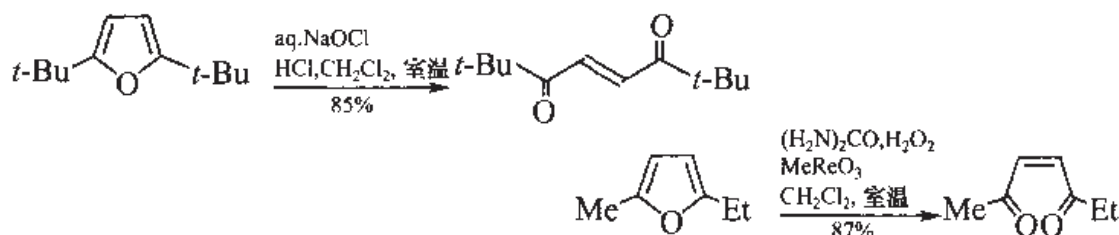


15.2 与氧化剂的反应

呋喃的电化学氧化或用溴/甲醇氧化生成 2,5-二烷氧基-2,5-二氢呋喃(见 15.1.4),以及单态氧的环加成(见 15.9)已在其他章节中讨论。呋喃与羧酸铅(IV)反应生成 2,5-二酰氧基-2,5-二氢呋喃,产率较高^[37]。

在有关的化学中,使用如溴/丙酮水溶液、间氯过苯酸、或次氯酸钠试剂,环被

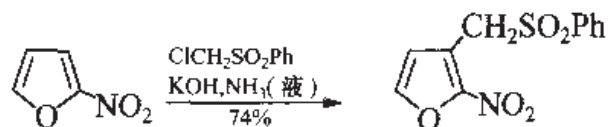
打开,得到 *E* 或 *Z* 的 Δ -2-不饱和 1,4-二酮,如下例^[30]。甚至用二甲基双氧杂丙环^[38]和尿素/过氧化氢加成物氧化可生成 2-丁烯-1,4-二醛(马来醛,顺丁烯二醛)。一系列的呋喃类用甲基三氧化铼(VII)催化氧化得到顺式烯二酮^[39]。



某些氧化剂,如四氧化锇,在侧链的反应,完全破坏了呋喃的敏感性^[40]。

15.3 与亲核试剂的反应

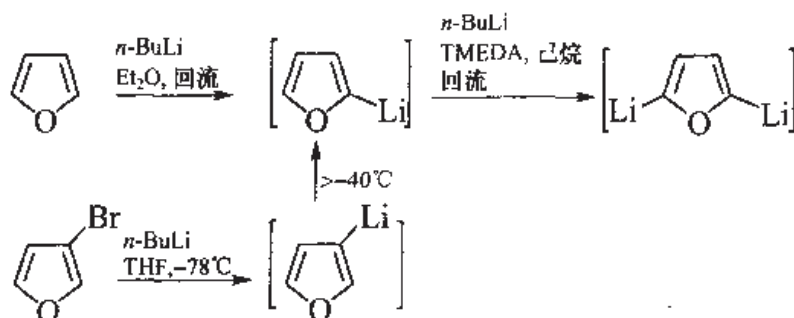
简单的呋喃并不与亲核试剂发生加成或取代反应。与苯一样,硝基取代基可以活化卤素的置换反应。VNS方法(见 2.3.3)也已应用于硝基呋喃^[41]。



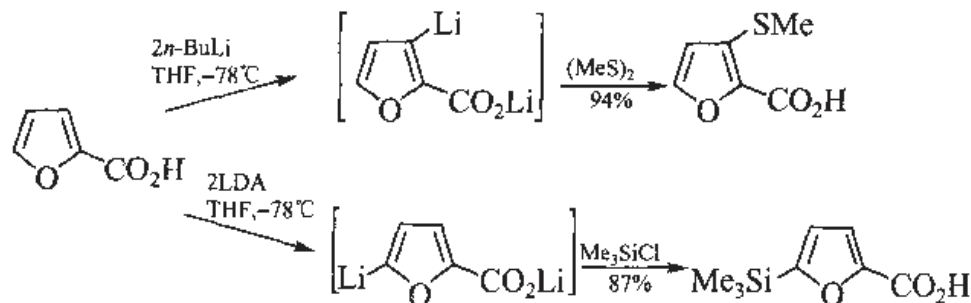
15.4 与碱的反应

15.4.1 C-氢的去质子化

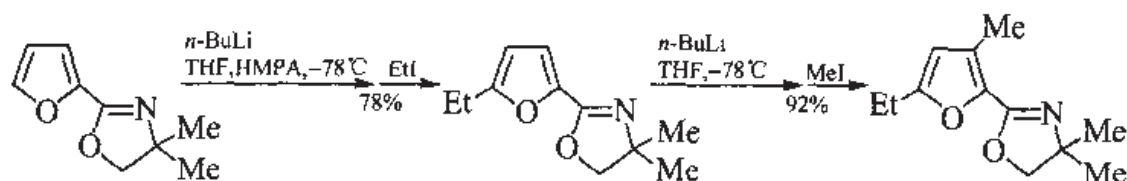
烷基锂可有选择性地在 α 位发生金属取代,实际上呋喃的金属取代是现在熟知的芳香环金属取代反应的最早例子之一^[42]。 α 位去质子化的优先选择可由下面的例子得到很好的确证:3-溴呋喃在 -78°C 发生金属/卤素互换得到 3-锂化呋喃,如果温度升至 -40°C 以上,它就会转化为更稳定的 2-锂化呋喃^[43],温度再高些会得到 2,5-二锂化呋喃^[44]。



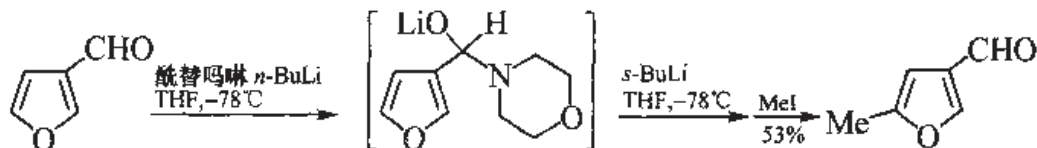
二异丙基氨基锂能够影响 3-卤呋喃的 C-2 去质子化^[45]。糠酸与二当量的二异丙基氨基锂可选择地生成羧酸锂/5-锂化合物^[46],而正丁基锂通过邻位促进生成羧酸锂/3-锂衍生物^[47]。



2-双(二甲氨基)磷酸酯^[48]和 2-噁唑啉基团^[49]在 C-3, 及 3-羟甲基^[50]在 C-2 的邻位定向金属化也有过描述。在 C-2 有非定向基团的呋喃的 5-锂化作用提供了一个得到 2,5-二取代呋喃的方法,但是锂化条件的选择超过了邻位定向效应,如见说明^[51]。



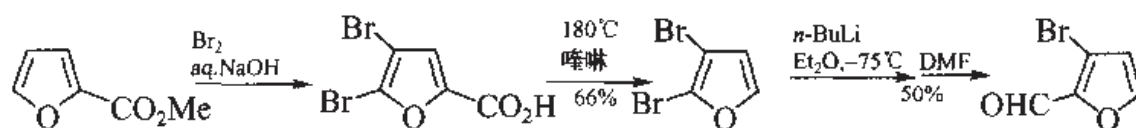
3-甲酰基呋喃的一个合成上有用的位置选择性 5-锂化作用^[52]可以通过先向醛基上加酰替吗啉锂,然后在 C-5 锂化而获得,最终得到 2-取代 4-甲酰基呋喃,如下所示^[53]。



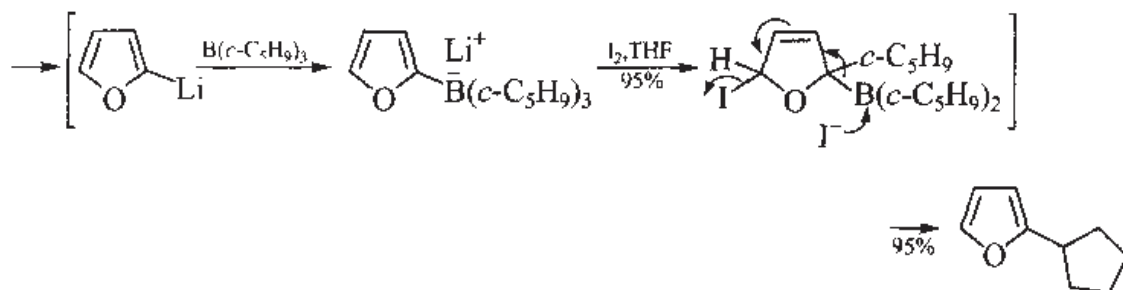
15.5 C-金属化呋喃的反应

15.5.1 锂衍生物

在 C-3 的金属化可通过金属与卤素互换得到。碳负离子的 α 位更稳定又一次得到了验证:2,3-二溴呋喃的单互换会有选择地发生在 α -溴的置换上^[54]。



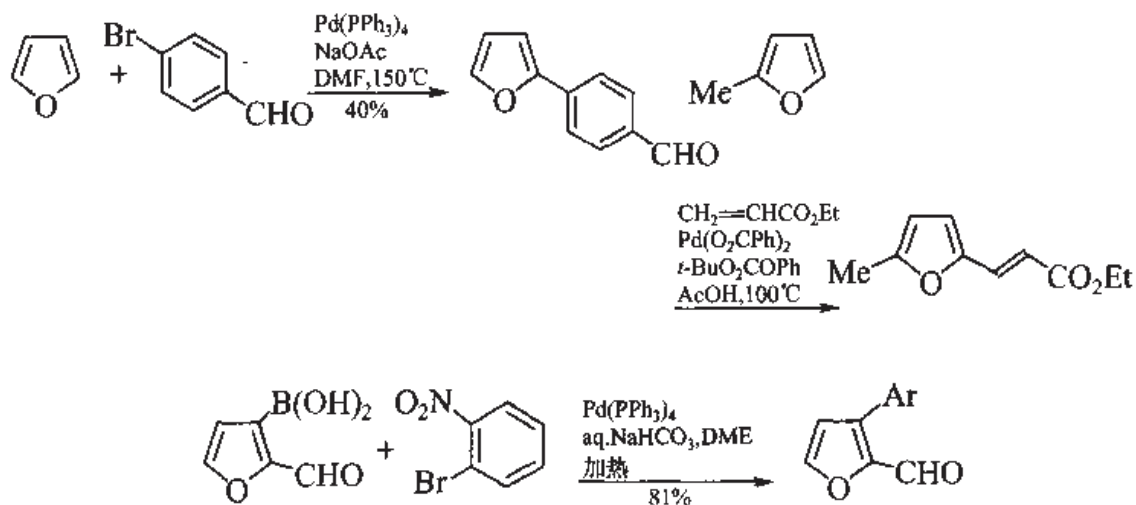
有许多用 2-和 3-锂呋喃与各种亲电物种,如醛、酮^[55]和卤化物^[56]的反应的例子。例如在 2-锂呋喃与二氯化铜反应生成 2,2'-二呋喃^[57],及与三烷基硼反应生成硼酸盐,接着再与卤素反应提供了一个在呋喃 α 位上引入烷基的一个非常好的方法^[58]。



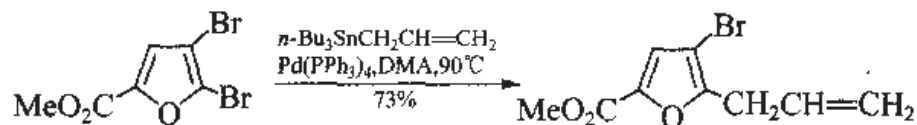
3-锂呋喃最好从 3-溴呋喃制得^[59],与双三甲基硅过氧化物反应可直接生成 3-羟基呋喃的三甲基硅醚^[60]。2-硼酸酯的氧化是合成丁烯酸内酯的一种方法(15.13.1)^[61]。常用的方法是用锂化物与硼酸三丁酯反应,生成呋喃-2-及 3-硼酸^[62]。

15.5.2 Pd 催化偶合

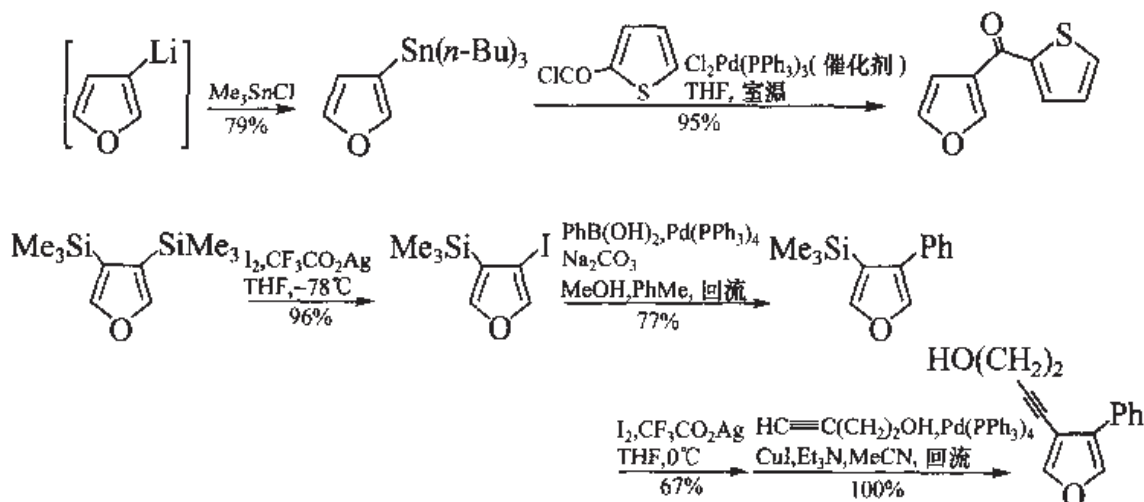
Pd 化学一直被用来通过取代氢将芳基引入到呋喃的 α 位上^[63],如通过硼酸^[64]和在 C-2 上的 Heck 型烯基化^[65],通过“氧化型”的 Pd 化(见 27.2.1)。



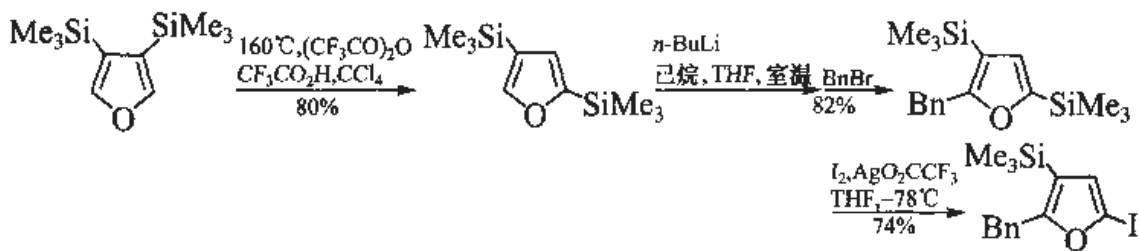
在 Pd(0) 催化过程中, 2-溴的位置选择性超过 3-溴, 如下所示^[66]。



已对 3-及 3,4-双(三正丁基锡烷基)呋喃和 3,4-双(三正丁基硅烷基)呋喃进行了详细的研究; 对这些化合物的处理提供了非常好的得到各种 3-和 3,4-二取代呋喃的方法, 说明如下^[67]。



剧烈条件下处理 2,3-双(三甲基硅烷基)呋喃可以转化为 2,4-异构体, 为进一步应用提供了极好的中间体^[68]。

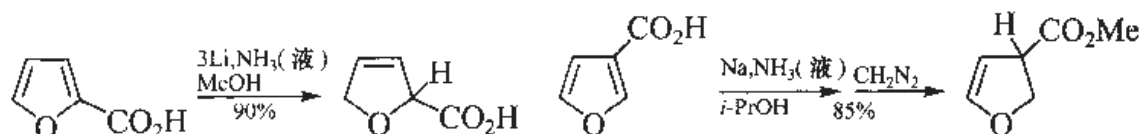


15.6 与游离基试剂的反应

呋喃与游离基试剂(见 2.4.2)的反应作为有用的合成工艺发展很少。芳基化^[69]与烷基化^[70]都有选择地发生在 α 位上。呋喃与过氧化二苯甲酰反应生成 1,4-加成产物的立体异构混合物。

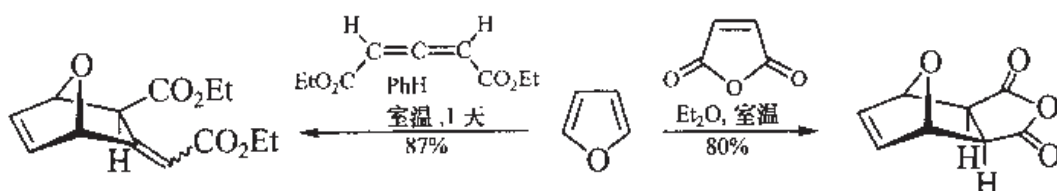
15.7 与还原剂的反应

将呋喃还原为四氢呋喃的最佳方法是用 Ranczy 镍催化剂, 尽管通过 C—O 键氢解的开环会干扰主反应。大多数呋喃不会被金属/氢体系所还原, 但糠酸^[71]和糠酸叔酰胺^[72]可生成二氢衍生物。

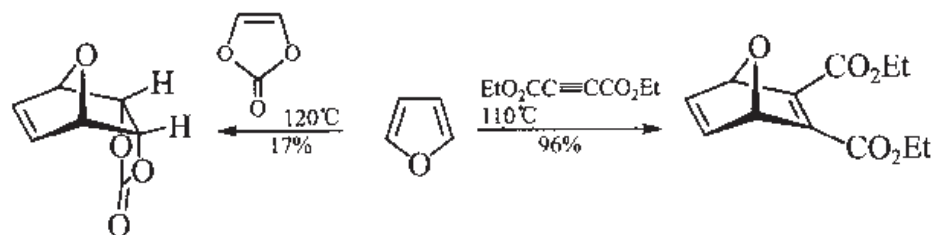


15.8 电环化反应(基态)

呋喃与顺丁烯二酸酐^[73]之类的亲双烯体的[4+2]环加成反应是 Diels-Alder 反应最早的例子之一^[74]。分离出的产物是外向异构体^[75], 这已被证实为热力学控制产物, 而内向异构体为动力学控制产物。环加成很容易发生逆转^[76]。

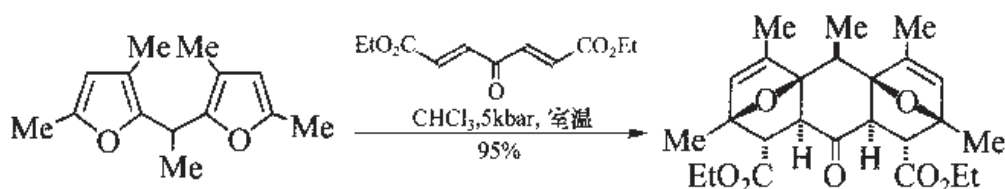
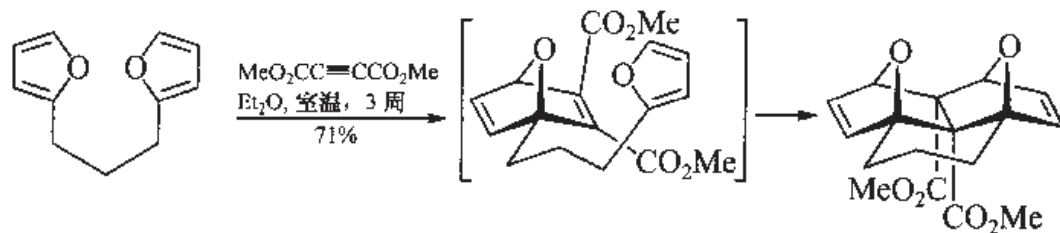


在高压下呋喃也与丙二烯^[77]甚至丙烯腈和丙烯酸酯(在碘化锌存在促进下)^[78]之类的简单亲双烯体, 以及顺丁烯二酸酯和反丁烯二酸酯, 发生环加成反应^[79]。这个方法也显著增加 2-甲氧基呋喃和 2-乙酰氧基呋喃与亲双烯体的反应活性^[80]。Lewis 酸催化剂也可用来加速呋喃的 Diels-Alder 加成反应^[81]。在更高的温度下, 炔类^[82]甚至富电子的烯类^[83]都可以加成于呋喃上。

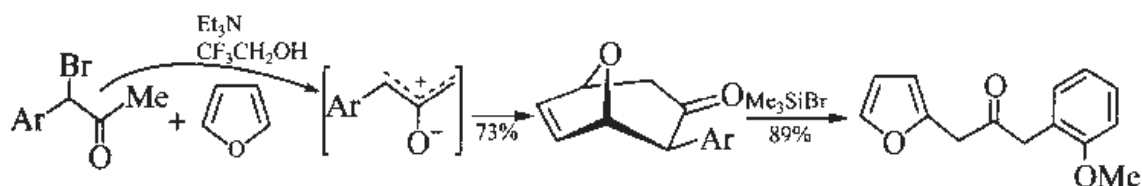


尽管像人们所期望的正常的 Diels-Alder 反应中的给电子体是富电子组分, 而 2-甲酰基呋喃是个缺电子的双烯体, 但它的二甲基脞却是富电子的, 而从反应的加成物中可分离出来的只有开环的苯类产物^[84]。

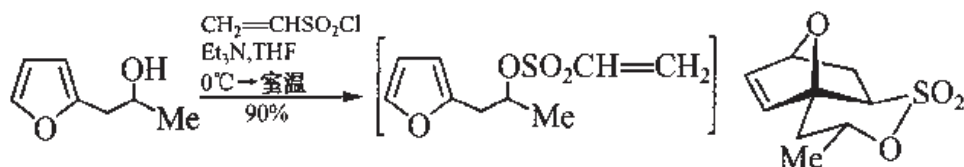
呋喃的 Diels-Alder 环加成对于构建复杂体系的开发的例子很多^[85]。两个重要的例子如下:第一个例子,两个呋喃环中的一个和乙炔二羧酸二甲酯进行 Diels-Alder 加成,然后残留的亲双烯体的双键可以与第二个呋喃环进行环加成^[86];第二个例子,相关的骨架为五元环排列和聚丙烯酸酯天然产物的氧化模式组合成另一个含有两个呋喃环的分子,反应的物种有两个亲双烯体的双键^[87]。



2-氧代烯丙基阳离子^[88]的环加成反应也已被用来开发取代呋喃和多环物的合成^[89]。例如,它可以作为在呋喃 2-位引入酰甲基的方法^[90]。

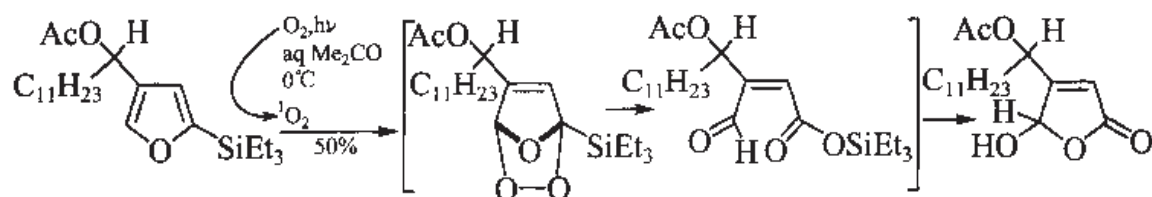


呋喃参与的分子内 Diels-Alder 加成的许多例子都已有报道^[91]。下面的例子说明在有利的情形下,只需温和条件^[92],甚至不活泼的烯类将以分子内加成的方式加到呋喃上^[93]。

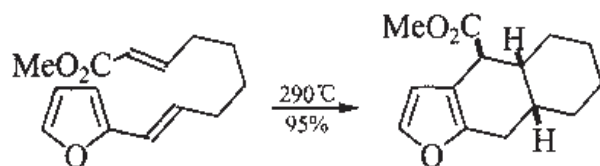


呋喃也与单态氧发生环加成^[94]。这已经是几种合成高度氧化物方法的基础。例如,5-羟基-2-(5H)-呋喃酮(4-羟基-2-丁烯羟酸内酯,见 15.13)的合成,它是某些天然产物的结构单元。在受阻碱存在下加成到 3-取代呋喃^[95]或加成到^[96]2-三烷基硅-4-取代呋喃^[97]上,会生成 4-取代 5-羟基-2(5H)-呋喃酮,如下式所示。5-取代糠醛通过消去醛基碳生成 5-羟基-2(5H)-呋喃酮^[98]。一个

特别好的例子是2-糠酸的反应,通过脱羧生成马来醛酸(Z-4-氧代-2-丁烯酸的环化半缩醛)^[99],反应可以定量。

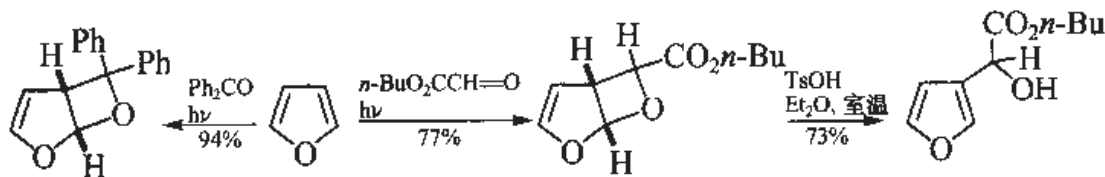


在分子内环加成中,乙烯基呋喃作为 4π 组分^[100]的有几个例子,包括下面的^[101]。简单的说,分子间环加成产率通常很低,而且必须与更通常的环内反应相竞争;在 α 位的大基团使这种区别更加明显^[102]。



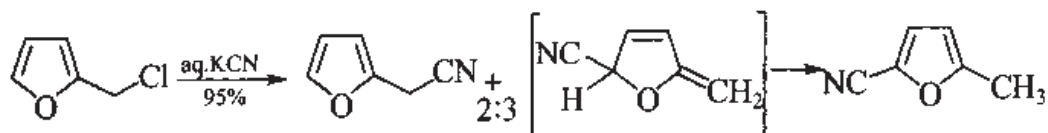
15.9 光化学反应

二芳基酮和一些醛对呋喃的2,3-双键的环加成有位置选择性地生成氧代四元环二氢呋喃。乙缩醛键合的质子催化开裂生成3-取代呋喃^[103]。



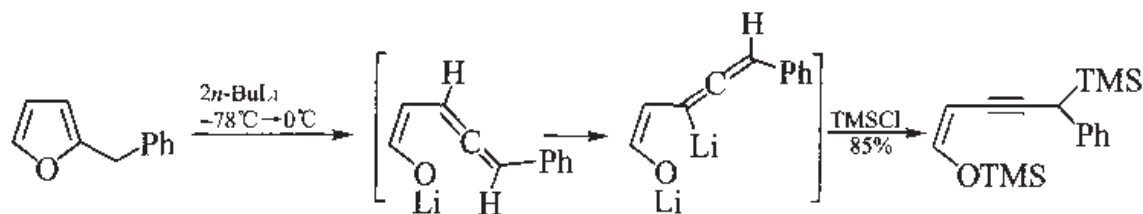
15.10 呋喃基 C-X 化合物 侧链的性质

呋喃基卤化物的卤素亲核置换得到的常是混合物,既有直接置换得到的,也有亲核试剂加成到 C-5 上的置换产物^[104]。第二条途径是通过非芳香性的中间体再异构化生成芳香性的产物。



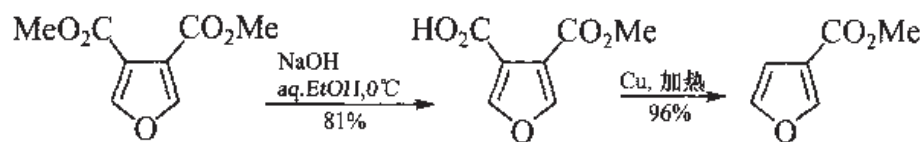
在阴离子稳定基团存在下,可以将呋喃 α -烷基去质子化。这些侧链阴离子

促进开环生成丙二烯-烯醇盐,在过量锂试剂存在下,再进行第二次锂化,如后来的捕集结果所说明^[105]。

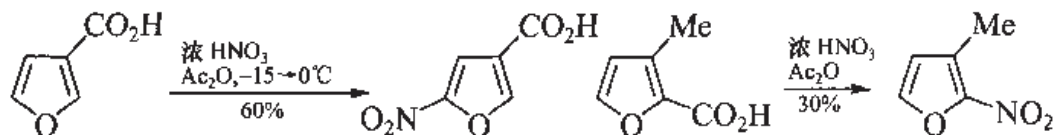


15.11 呋喃羧酸和酯

除了容易脱羧外,呋喃羧酸(及其酯)没有什么特殊的。无论是 α -还是 β -羧酸都容易脱去二氧化碳^[106],大概是包括了环的质子化中间体,并在不使用铜的情况下,发生了与 β -酮酸类似的脱羧反应。



3-呋喃甲酸的硝化通常发生在C-5上^[107]。 α 酸有时取代反应与脱羧同时发生^[108],如2-呋喃甲酸生成5-硝基衍生物时,伴有一些2,5-二硝基呋喃^[109]。

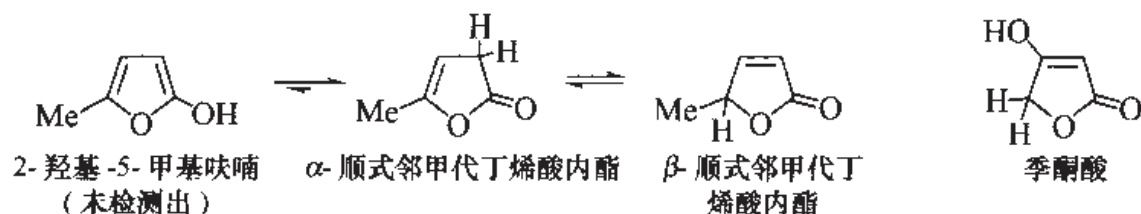


15.12 氧代呋喃和氨基呋喃

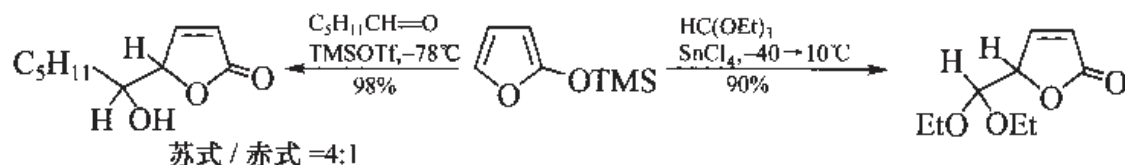
15.12.1 氧代呋喃

2-羟基呋喃以少得无法检测到的浓度存在于2(5H)-呋喃酮和2(3H)-呋喃酮的互变异构平衡中。例如,当归内酯可用有机碱处理达到平衡,更稳定的是 β 异构体;2-氧代呋喃的化学就是不饱和内酯的化学。对3-羟基呋喃了解得较少,同样也是以羰基互变异构式为主。

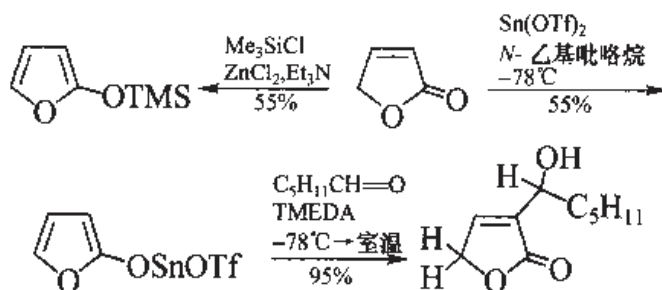
许多天然产物^[110]和天然香料含有2-呋喃酮单元^[111],依靠它们,人们已经作了有价值的合成工作^[112]。这些天然产物中,通常使用“丁烯羧酸内酯”命名,因此被认为是4-羟基丁烯酸的衍生物,而不是作为呋喃的衍生物,例如,季酮酸叫做3-羟基-丁烯-[2]-1,4-内酯。



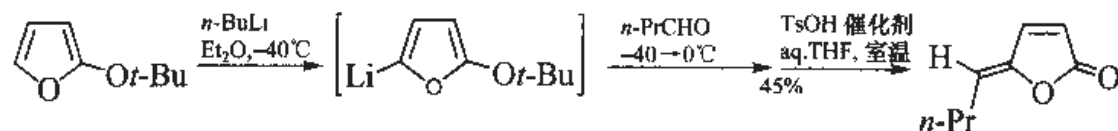
丁烯酸内酯可通过对内酯的部分还原再脱水转化为呋喃^[113]。



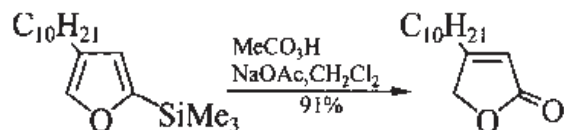
丁烯酸内酯的合成子,包括 2-三甲基硅氧基呋喃^[114],它的 C-5 可与亲电试剂反应^[115],还有带有锡-氧(或硼-氧)取代基的呋喃,通过螯合控制,可以在 C-3 上与亲电试剂反应^[116]。



2-叔丁氧基呋喃,可以从 2-锂呋喃与过苯甲酸叔丁酯反应得到^[117],可在 C-5 被锂化,与羰基组分反应,然后水解、脱水,生成次烷基-丁烯酸内酯^[118]。



2-三甲硅基呋喃可被过酸氧化为丁烯酸内酯^[119]。

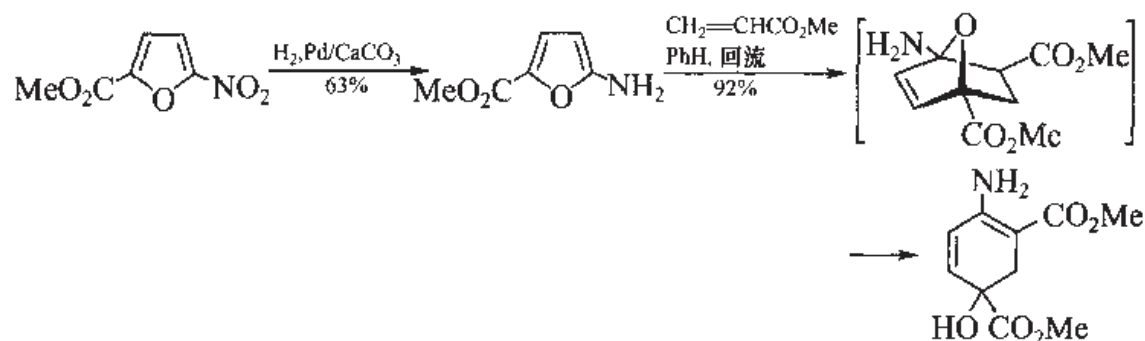


2,5-二甲氧基和 2,5-二乙酰氧基-2,5-二氢呋喃(见 15.1.4)通过酸催化消除反应可得到 2-甲氧基和 2-乙酰氧基呋喃^[120]。它们可以 Diels-Alder 环加成,加成物可进一步酸催化开环转化为苯类化合物。在单烯醇与二羰基形式的互变异构平衡中检测不到 3,4-二羟基呋喃。二甲基醚像一个正常的呋喃,易发生 α -亲

电取代、在 α 位单或双锂基化^[121]、以及 Diels - Alder 环加成^[122]。2,5-双(三甲基硅氧基)呋喃是从顺丁烯二酸酐合成得来的,也容易发生 Diels-Alder 环加成^[123]。锂化呋喃与硫反应既可生成 2-硫醇,又可生成 3-硫醇,每种情况的主要的互变异构体是硫醇形式^[124]。

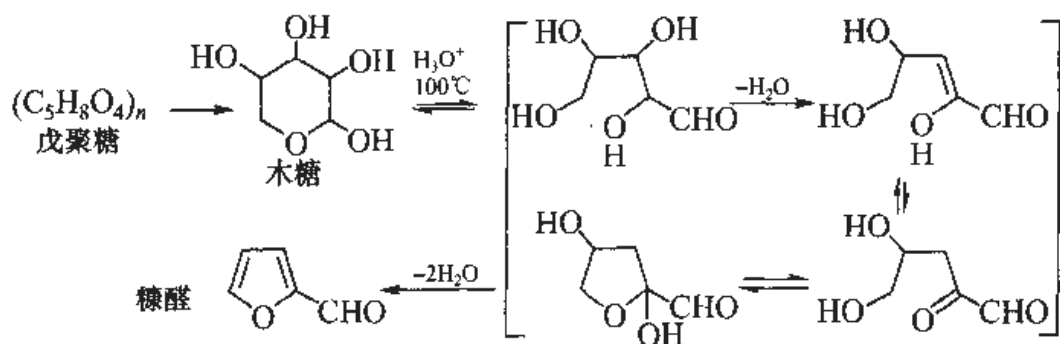
15.12.2 氨基呋喃

氨基呋喃的情况报道较少,以致于无法对其反应活性作出总结评价。看来简单的氨基呋喃太不稳定,不能分离出来,而 2-酰氨基呋喃及有着更大取代基的氨基呋喃已有报道^[125]。5-酯的共轭存在意味着 2-氨基呋喃-5-羧酸甲酯是一个相对稳定的氨基呋喃,它可以普通的方式进行 Diels - Alder 环加成(见 15.9)^[126]。



15.13 呋喃的合成

糠醛的气相脱羧得到大量呋喃,代表了许多呋喃合成的起点。糠醛由木糖制得^[127],木糖由戊聚糖而来,戊聚糖是从如玉米穗杆和米糠之类的许多植物中萃取出来的多糖。酸催化脱去 3mol 水,产率很好。这个多步骤的精确顺序还不确定,然而,一个合理的过程可表示如下^[128]。果糖的脱水闭环生成 5-羟甲基糠醛^[129]。

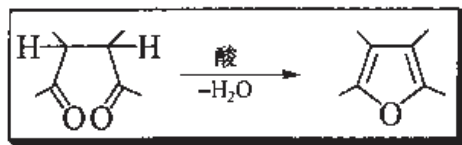


15.13.1 环合成

许多合成呋喃的路线已有所报道,但大都在第一步——1,4-二羰基底物的脱水闭环——不同。

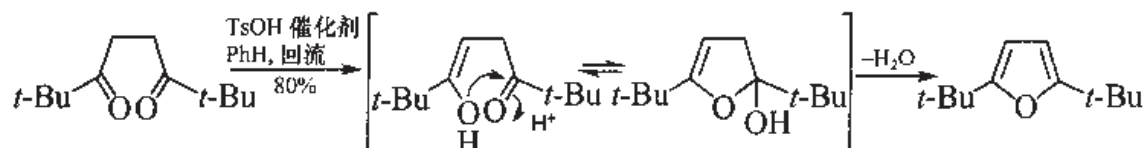
15.13.1.1 用 1,4-二羰基化合物合成

1,4-二羰基化合物可与酸作用,脱水生成呋喃。

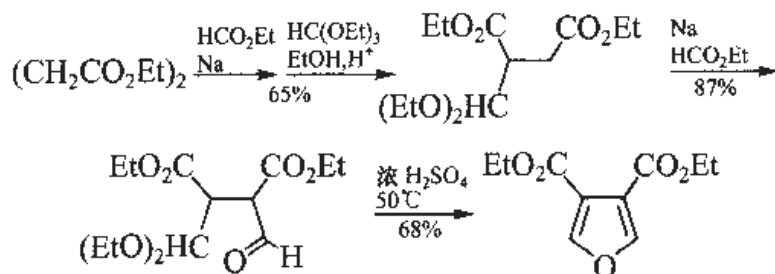


Paal-Knorr 合成法

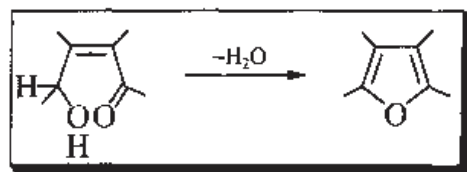
最广泛应用的合成呋喃的方法是 1,4-二羰基化合物的环化脱水,其为环提供了所有必需的碳原子和氧原子。通常,非水介质酸性条件有利于脱水^[130]。此过程包括一个羰基的烯醇式氧加成到另一个羰基上,再消去水分子^[131]。



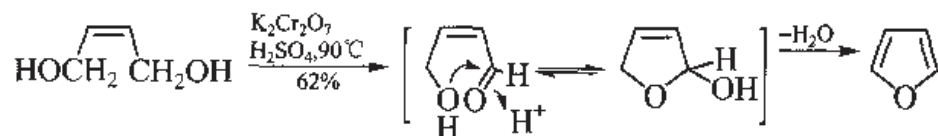
许多方法都可得到 1,4-二羰基底物^[132]。例如,包括亚胺被 2-烷氧基-烯丙基卤化物(与 2-卤代酮等效)烷基化^[133]、 β -酮酯阴离子加成到硝基烯烃上再进行 Nef 反应^[134]、以及铈催化的 2-取代丙烯醛乙缩醛的羰基化^[135]。合成呋喃-3,4-二羧酸二乙酯所必需的二醛(作为单乙缩醛)可通过丁二酸二乙酯与甲酸乙酯的两次连续的 Claisen 缩合得到^[136],表示如下。

15.13.1.2 从 γ -羟基- α,β -不饱和羰基化合物合成

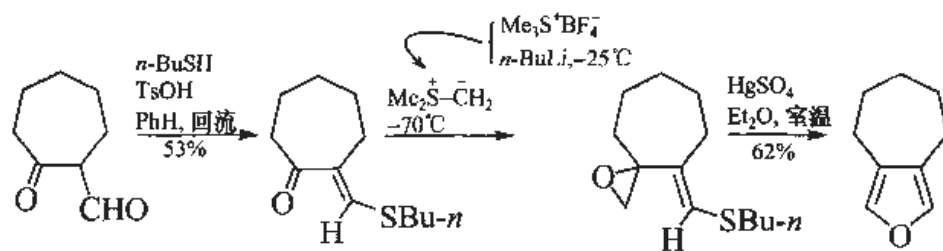
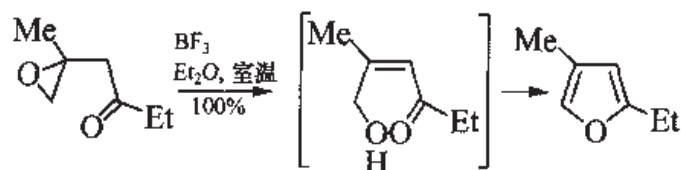
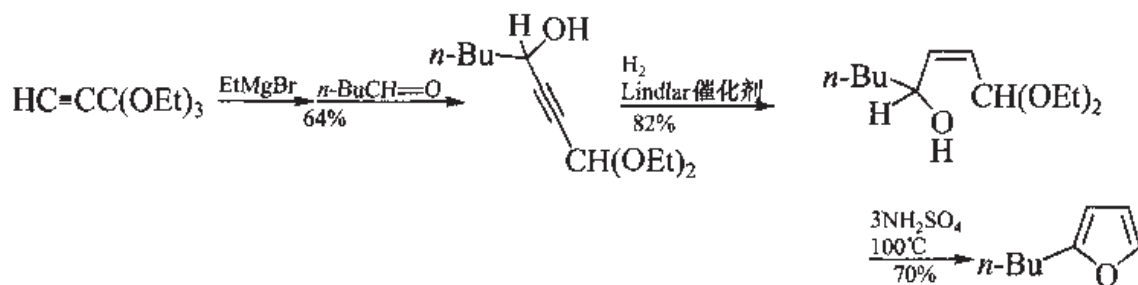
用无机酸或 Lewis 酸把 γ -羟基- α,β -不饱和羰基化合物脱水可得到呋喃。



最简单的例子是顺-2-丁烯-1,4-二醇的氧化,通过羟基醛生成呋喃^[137]。

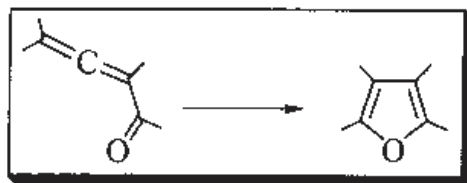


4-羟基烯醛和烯酮可由不同方法制得,如通过炔^[138]或通过环氧化物^[139],有时不必将羟基烯酮分离出来^[140]。或通过 β -酮磷酸酯与 α -乙酰氧基酮进行Hörner-Wadsworth-Emmons缩合^[141]。乙缩醛^[142]、硫代烯醇醚^[143]或端炔^[144]均可用作羰基基团的替代物。列举一些如下。

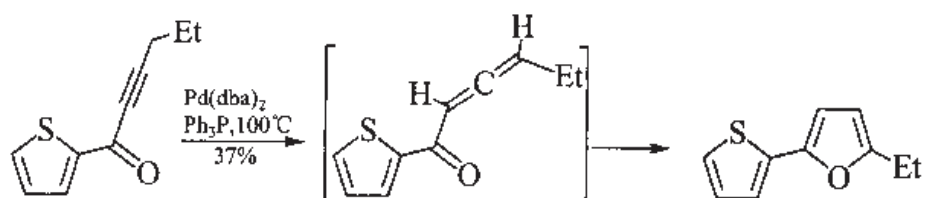


15.13.1.3 从丙二烯基酮合成

用金属离子或金属(0)催化剂使丙二烯基酮环化生成呋喃。

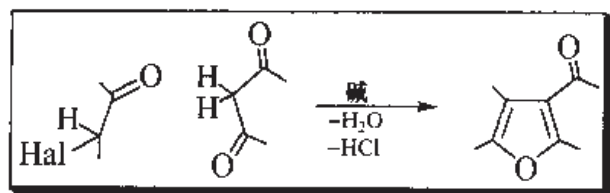


丙二烯基酮可以预先合成^[145],或者由甲硅烷基丙二烯原地酰基化生成^[146],或通过 Pd(0)催化共轭^[147]或非共轭^[148]的炔基酮异构化生成,再将其环化可生成呋喃。可用 Ag 或 Pd 催化剂完成闭环。甲硅烷基丙二烯的酰基化可直接生成呋喃。在水存在下,β,γ-炔基酮的 Pd(II)催化闭环是通过烯醇而非丙二烯完成的^[149]。1,2,3-三烯基-4-醇也已发现可环化生成呋喃^[150]。



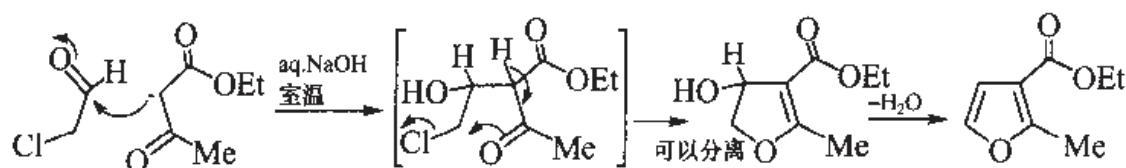
15.13.1.4 从 α-卤代羰基和 1,3-二羰基化合物合成

α-卤代羰基化合物与 1,3-二羰基化合物在碱的存在下(不是氨,见 13.18.1.3)反应生成呋喃。



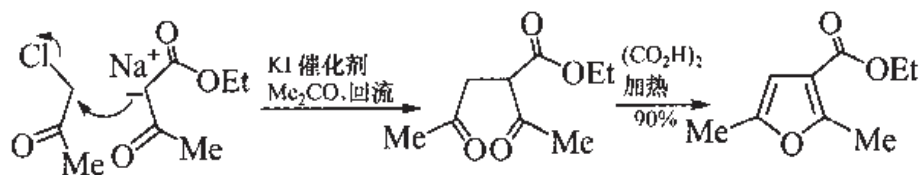
Feist-Benary 合成法

这个经典的合成法是在 2-卤代羰基组分的羰基碳上发生初始的羟醛缩合,再通过烯醇式氧对卤原子进行分子内的取代而完成闭环。支持这个机理的反应中间体已在某些情况下被分离出来^[151]。

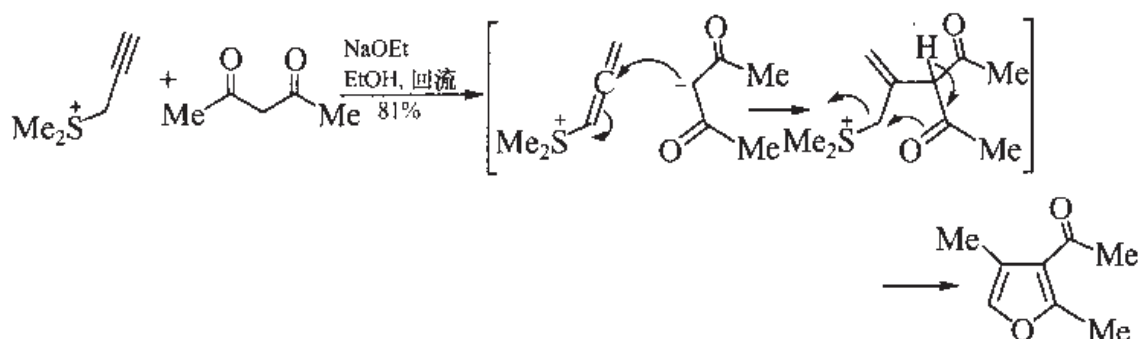


将此合成法与下面所提及的合成方法区别开来十分重要,即 1,3-二羰基烯醇酯与 2-卤代酮的烷基化,卤原子被取代,生成 1,4-二羰基单元,接下来再闭

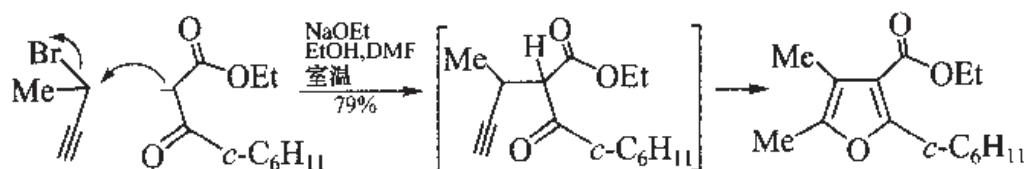
环^[152]。推测其区别在于 Feist-Benary 合成法中醛基的反应活性要更高一些。



1,3-二羰基化合物阴离子对丙二烯基硫盐加成,接着二甲基硫醚的烯醇取代,双键异构化进入环后生成呋喃^[153]。

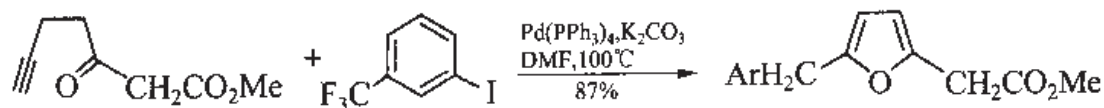


用叔丁醇钾^[154]或苄基三甲基甲氧基铵^[155],4-戊酮能够关环得到呋喃。1,3-二羰基化合物与炔丙基卤在碱催化下2-烷基化,然后5-外向-dig 原位闭环得到呋喃^[156]。

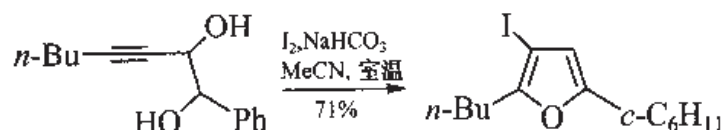


15.13.1.5 其他的方法

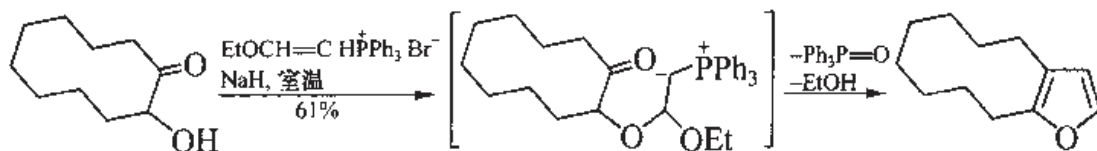
4-戊酮的另一种用法是 Pd 催化芳构化,原位关环得到 2,5-二取代呋喃^[157]。



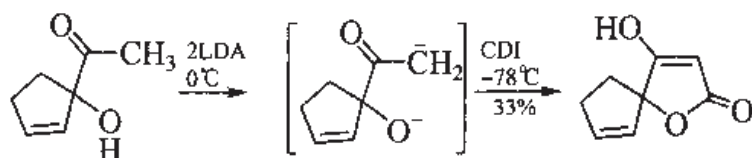
在碘的影响下,3-炔-1,2-二醇关环生成 3-碘呋喃,这是形式上的 5-内向-dig 关环^[158]。



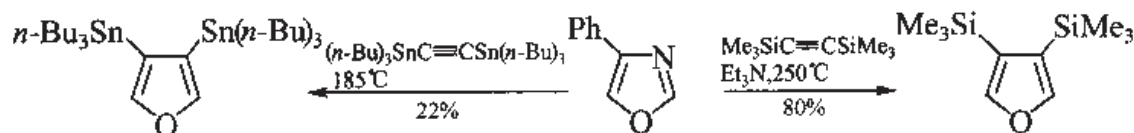
在不同的合成呋喃的方法中有许多技巧被采用。例如,与“乙炔转移”试剂发生偶姻反应^[159],是少数几个以形成醚单元作为合成呋喃开始步骤的方法之一。环化步骤为 Wittig 反应。



3-羟基丁烯-[2]-1,4-内酯(季酮酸)可通过一个偶姻的二负离子构建,这里用与光气等效的 1,1'-羰基二咪唑制得^[160]。



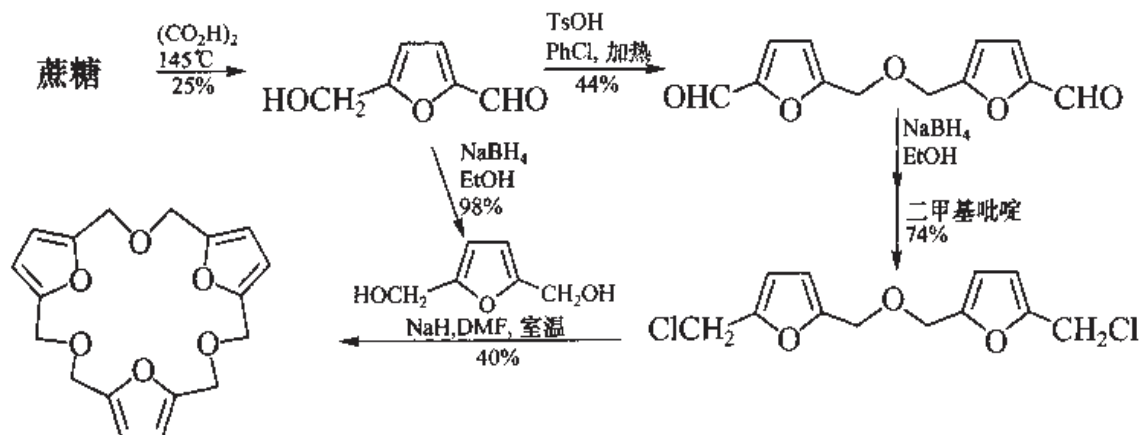
非常有用的 3,4-双(三正丁基锡)^[161]和 3,4-双(三甲基硅)呋喃^[162]可以通过使用 4-苯基咪唑的环加成/开环步骤得到。



15.13.2 呋喃的特殊合成举例

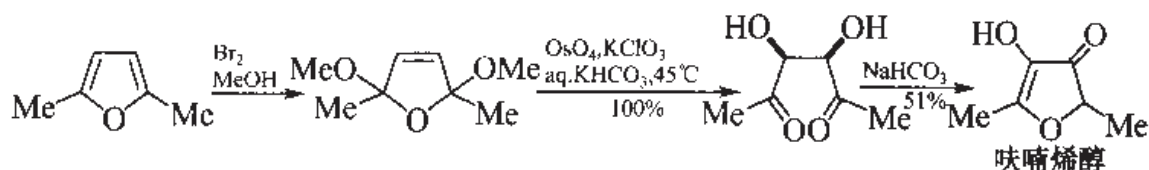
15.13.2.1 三(呋喃基)-18-冠醚-6

用糠醇与氯化物反应可制得三(呋喃基)-18-冠醚-6^[163]。



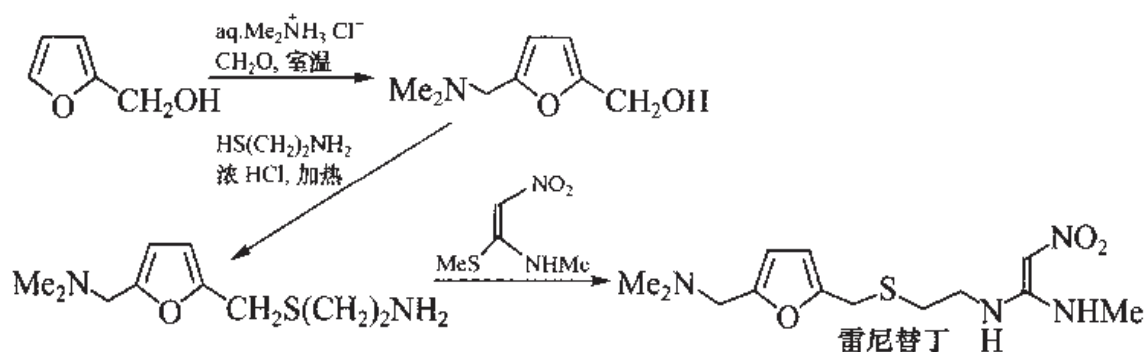
15.13.2.2 呋喃烯醇(Furaneol)

呋喃烯醇是一种天然香料,从菠萝与草莓中可分离出来,用在食品和饮料工业中^[164]。



15.14.2.3 雷尼替丁

雷尼替丁已从糠醇合成出来。



习 题

基本习题

- 提出三个呋喃与噻吩及吡咯的明显不同的反应,以确认呋喃具有相对较小的芳香共振稳定性(反应导致生成非芳香性的产物)。
- 呋喃的锂化在什么位置? 如何能够制得锂化异构体的某一个?
- 呋喃最容易和什么类的亲双烯体反应?
- 呋喃与单态氧($^1\text{O}_2$)反应能得到什么类的产物?
- 2-羟基呋喃存在否?
- 呋喃的环合成的最通用方法是什么? 写出关环过程的机理。
- 如何合成 3,4-双(三正丁基锡烷基)呋喃?

进阶习题

- 2-甲氧基呋喃与酸性水溶液作用,水解生成 4-羟基-2-丁酸内酯及 $\text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$; 写出反应过程,包括质子化及与水的反应,以及每一步的合理形成。
- 写出下列产物的结构:

- (i) 2-苯基呋喃与 DMF/ POCl_3 反应, 再与碱水作用, 生成 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2$;
 - (ii) 由糠酸乙酯/ $\text{Ac}_2\text{O}/\text{SnCl}_4$ 生成 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$;
 - (iii) 由 3-氰基呋喃与 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HNO}_3$ 生成 $\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_3$;
 - (iv) 由糠酸甲酯, $\text{CCl}_3\text{CHO}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 生成 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}_6$ 。
3. 5-甲基糠醇在甲醇溶剂中进行电化学氧化生成 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$, 加氢生成 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$, 酸处理后得到 1,2-环二酮 $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ 。写出这些化合物的结构。
 4. 描述下列合成的过程, 写出其所有中间体的结构: 2-甲基呋喃-3-羧酸乙酯与 LiAlH_4 、再与 SOCl_2 、再与 LiAlH_4 , 生成 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$; 后者与 Br_2/MeOH 反应, 再与水/ 60°C , 再与 NaBH_4 水溶液反应, 生成 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ 。
 5. 写出 2-锂化呋喃与下列化合物反应的产物的结构: (i) 环己酮, (ii) $\text{Br}(\text{CH}_2)_7\text{Cl}$ 。
 6. 写出下列反应的主要产物的结构:
 - (i) 3-甲基呋喃/ DMF/POCl_3 , 再与 NaOH 水溶液反应;
 - (ii) 2,3-二溴呋喃/ $n\text{-BuLi}$, 再与水作用;
 - (iii) 3-溴呋喃/ LDA , 再与 CH_2O 反应, 生成 $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrO}_2$;
 - (iv) 糠醛与 EtOH/H^+ , 生成 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$, 再与 BuLi , 接着与 $\text{B}(\text{OEt})_3$ 及酸水溶液作用, 生成 $\text{C}_5\text{H}_5\text{BO}_4$;
 - (v) 3-溴呋喃/ $\text{BuLi}/78^\circ\text{C}$, 再与 Bu_3SnCl , 生成 $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{OSn}$, 后者与 $\text{MeCOCl}/\text{PdCl}_2$, 生成 $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ 。
 7. 写出下列反应的产物的结构:
 - (i) 糠醇与 $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHCN}$, 生成 $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$;
 - (ii) 2,5-二甲基呋喃与 $\text{CH}_2=\text{CHCOMe}/15\text{kbar}$;
 - (iii) 呋喃与 2-氯环戊酮/ $\text{Et}_3\text{N}/\text{LiClO}_4$, 生成 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ 。
 8. (i) 如何制备 2-三甲硅氧基呋喃?
 (ii) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ 与 $\text{ICH}_2\text{CN}/\text{AgOCCF}_3$ 反应生成什么?
 9. 2-*t*-BuO-呋喃/ $n\text{-BuLi}$, 再与 PhCHO , 再与 TsOH 反应生成 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$, 写出其结构。
 10. 推断下列综合地环合成生成的呋喃系化合物的结构:
 - (i) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}/\text{EtCHO}$, 再与 *m*-CPBA, 再与 $\text{CrO}_3/\text{吡啶}$, 再与 BF_3 ;
 - (ii) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{Cl}/\text{MgCl}/\text{IC}(\text{OEt})_3$, 再与 *m*-CPBA, 再与 H^+ 水溶液;
 - (iii) $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2\text{COMe}/\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Me}/\text{NaOMe}$, 再加热。
 11. 为要合成季酮酸(3-羟基-2-丁烯-1,4-内酯), 综合过程如下, 推断其中间体的结构: 将甲胺加至丁炔二酸二甲酯(DMAD)中, 生成 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$, 用 LiAlH_4 选择性还原, 生成 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 将其酸性环化生成 $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$, 再进行酸性水解得到季酮酸。

参考文献

1. 'The Furans', Dunlop, A. P. and Peters, F. N., Reinhold, New York, 1953; 'The development of the chemistry of furans, 1952-1963', Bosshard, P. and Eugster, C. H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1966, 7, 377; 'Recent advances in furan chemistry, Parts 1 and 2', Dean, F. M., *ibid.*, 1982, 30, 167 and 31, 237; 'Regioselective syntheses of substituted furans', Hou, X. L., Cheung, H. Y., Hon, T. Y., Kwan, P. L., Lo, T. H., Tong, S. Y., and Wong, H. N. C., *Tetrahedron*, 1998, 54, 1955.

2. Unverferth, K. and Schwetlick, K., *J. Prakt. Chem.*, **1970**, 312, 882; Salomaa, P., Kankaanperä, A., Nikander, E., Kaipainen, K., and Aaltonen, R., *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 153.
3. Carmody, M. P., Cook, M. J., Dassanayake, N. L., Katritzky, A. R., Linda, P., and Tack, R. D., *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1767.
4. Wiersum, U. E. and Wynberg, H., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2951.
5. 'Synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds and cyclopentenones from furans', Piancatelli, G., D'Auria, M., and D'Onofrio, F., *Synthesis*, **1994**, 867.
6. Michels, J. G. and Hayes, K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 1114.
7. See however Kolb, V. M., Darling, S. D., Koster, D. F., and Meyers, C. Y., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1636.
8. Clauson-Kaas, N. and Fakstorp, J., *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1947**, 1, 210; Balina, G., Kesler, P., Petre, J., Pham, D., and Vollmar, A., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3811.
9. Rinkes, I. J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1930**, 49, 1169.
10. Doddi, G., Stegel, F., and Tanasi, M. T., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4303.
11. Skully, J. F. and Brown, E. V., *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 894.
12. Terent'ev, A. P., Belen'kii, L. I., and Yanovskaya, L. A., *Zhur. Obschei Khim.*, **1954**, 24, 1265 (*Chem. Abs.*, **1955**, 49, 12327).
13. Baciocchi, E., Clementi, S., and Sebastiani, G. V., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 875.
14. Keegstra, M. A., Klomp, A. J. A., and Brandsma, L., *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 3371.
15. Ross, S. D., Finkelstein, M., and Uebel, J., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1018.
16. Burness, D. M., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 403.
17. Malanga, C., Mannucci, S., and Lardicci, L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5615; Malanga, C., Aronica, L. A., and Lardicci, L., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 2317.
18. 'Electrochemical oxidation of organic compounds', Weinberg, N. L. and Weinberg, H. R., *Chem. Rev.*, **1968**, 68, 449.
19. D'Annibale, A. and Scettri, A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4659.
20. Kress, T. J. and Szymanski, E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 1721.
21. Chadwick, D. J., Chambers, J., Meakins, G. D., and Snowden, R. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1766.
22. Wang, E. S., Choy, Y. M., and Wong, H. N. C., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12137.
23. Ciranni, G. and Clementi, S., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3833.
24. Finan, P. A. and Fothergill, G. A., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2723.
25. Traynelis, V. J., Miskel, J. J., and Sowa, J. R., *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1269; Downie, I. M., Earle, M. J., Heaney, H., and Shuhaibar, K. F., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 4015.
26. Taylor, D. A. H., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2767.
27. Zwicky, G., Waser, P. G., and Eugster, C. H., *Helv. Chim. Acta*, **1959**, 42, 1177.
28. Chadwick, D. J., Chambers, J., Hargreaves, H. E., Meakins, G. D., and Snowden, R. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2327.
29. Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Izumi, T., and Tsukamoto, S., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4161.
30. Jurczak, J. and Pikul, S., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3039; Fitzpatrick, J. E., Milner, D. J., and White, R., *Synth. Commun.*, **1982**, 12, 489; Williams, P. D. and Le Goff, E., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4143.
31. Willard, J. R. and Hamilton, C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4805.
32. Chastrette, M. and Chastrette, F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 534.
33. Gill, E. W. and Ing, H. R., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4728; Eliel, E. L. and Peckham, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1209.
34. Heaney, H., Papageorgiou, G., and Wilkins, R. F., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2377.
35. Harwood, L. M., Currie, G. S., Drew, M. G. B., and Luke, R. W. A., *Chem. Commun.*, **1996**, 1953; Petasis, N. A., Goodman, A., and Zavialov, I. A., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16463.
36. Kutney, J. P., Hanssen, H. W., and Nair, G. V., *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3323; Büchi, G.,

第1章 芳香族杂环的结构及光谱性质

本章对芳香族杂环的结构进行描述,并对其某些物理性质作简要介绍^[1]。本书采用价键理论阐述,可以使读者充分理解杂环化合物的反应性能,虽然省略了部分细节讨论,但作为本领域的一般教学用书已经足够。对杂环化合物的反应性能的阐述可以不用对芳香体系更为基础的分子轨道理论,尽管分子轨道法在运用前线轨道理论时很必要^[2],但不属于本书讨论范围,故不涉及。

1.1 芳香碳环体系

1.1.1 苯和萘的结构

以苯为代表的芳香性的概念是人所熟知的,也是相对简单的。众所周知,苯和烯烃存在着很大差别:烯烃可与亲电试剂(如溴)发生加成反应,而苯只在更强烈的条件下才反应,且几乎只发生取代反应。这种差异源于苯有六个 π 电子的环状结构,形成了一个共轭的分子轨道体系,在热力学上比相应的非环共轭体系更稳定。这种附加的稳定性使加成反应的趋势下降,而被取代的可能性则增加了。在取代反应中,原来的环状共轭体系在产物中得以保留。1931年,Hückel提出的通用规则认为具有 $4n+2$ 个 π 电子的环状共轭体系具有芳香性(即有2、6、10、14个 π 电子的体系),即大多数单环芳香化合物及有六个电子的杂环芳香体系。

本书采用价键共振论描述结构及反应性能,尽管这种方法不够严密,但它仍是理解、学习有机化学的常用手段。当然,如需更高层次的理解,则可以运用更复杂的、量子化学的数学方法。

我们首先从回顾苯的结构开始。苯环是对称的,键角为 120° ,与 sp^2 杂化碳原子的平面三角构型完全一致,使六个 sp^2 杂化的碳原子的骨架形成一个无张力的环平面。每个碳原子还有一个电子占据与环平面互相垂直的p轨道,p轨道相互作用形成芳香体系的 π 分子轨道。

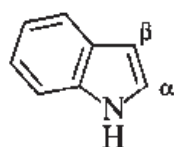
一般认为苯是两个极限形式结构的共振杂化体,从轨道相互作用观点来看,这两个结构式符合两个相邻p电子自旋成对时的可能。结构式1和2这两种结构称为正则结构,它们并不真实存在,只是用来描述对苯的“真实”结构有贡献的两个极限式。

72. Kinoshita, T., Ichinari, D., and Sinya, J., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1313.
73. Stockmann, H., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2025.
74. Diels, O. and Alder, K., *Chem. Ber.*, **1929**, 62, 554.
75. Woodward, R. B. and Baer, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1161.
76. Lee, M. W. and Herndon, W. C., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 518.
77. Kurtz, P., Gold, H., and Disselnköter, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 624, 1; Kozikowski, A. P., Floyd, W. C., and Kuniak, M. P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 582.
78. Kienzle, F., *Helv. Chim. Acta*, **1975**, 58, 1180; Brion, F., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5299; Campbell, M. M., Kaye, A. D., Sainsbury, M., and Yavarzadeh, R., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2461.
79. Dauben, W. G., Gerdes, J. M., and Smith, D. B., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2576; Rimmelin, J., Jenner, G., and Rimmelin, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1978**, II, 461.
80. Kotsuki, H., Mori, Y., Ohtsuka, T., Nishizawa, H., Ochi, M., and Matsuoka, K., *Heterocycles*, **1987**, 26, 2347.
81. Lazlo, P. and Lucchetti, J., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4387.
82. Eberbach, W., Penroud-Argüelles, M., Achenbach, H., Druckrey, E., and Prinzbach, H., *Helv. Chim. Acta*, **1971**, 54, 2579; Weis, C. D., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3520.
83. Kowarski, C. R. and Sarei, S., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 117.
84. Potts, K. T. and Walsh, E. B., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1199.
85. 'Synthetic applications of furan Diels-Alder chemistry', Kappe, C. O., Murphree, S. S., and Padwa, A., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14179.
86. Lautens, M. and Fillion, E., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4418.
87. Marchionni, C., Vogel, P., and Roversi, P., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4149.
88. Herter, R. and Föhlisch, B., *Synthesis*, **1982**, 976.
89. Jin, S.-j., Choi, J.-R., Oh, J., Lee, D., and Cha, J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 10914; Montaña, A. M., Ribes, S., Grima, P. M., Garcia, F., Solans, Y., and Font-Bardia, M., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11669.
90. Mann, J., Wilde, P. D., and Finch, M. W., *Tetrahedron*, **1987**, 45, 5431.
91. Gschwend, H. W., Hillman, M. J., Kisis, B., and Rodebaugh, R. K., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 104; Parker, K. A. and Adamchuk, M. R., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1689; Harwood, L. M., Ishikawa, T., Phillips, H., and Watkin, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 527.
92. Metz, P., Meiners, U., Cramer, E., Fröhlich, R., and Wibbeling, B. W., *Chem. Commun.*, **1996**, 431; Metz, P., Seng, D., Fröhlich, R., and Wibbeling, B., *Synlett*, **1996**, 741.
93. Choony, N., Dadabhoy, A., and Sammes, P. G., *Chem. Commun.*, **1997**, 512.
94. 'Photo-oxidation of furans', Fering, B. C., *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, **1987**, 106, 469; Gorman, A. A., Lovering, G., and Rodgers, M. A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3050; Iesce, M. R., Cermola, F., Graziano, M. L., and Scarpati, R., *Synthesis*, **1994**, 944.
95. Kernan, M. R. and Faulkner, D. J., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2773.
96. Lee, G. C. M., Syage, E. T., Harcourt, D. A., Holmes, J. M., and Garst, M. E., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 7007.
97. Lee, G. C. M., Holmes, J. M., Harcourt, D. A., and Garst, M. E., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3126.
98. Cottier, L., Descotes, G., Eymard, L., and Rapp, K., *Synthesis*, **1995**, 303.
99. White, J. D., Carter, J. P., and Kezar, H. S., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 929.
100. 'Cycloaddition reactions with vinyl heterocycles', Sepúlveda-Arques, J., Abarca-González, B., and Medio-Simón, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 63, 339.
101. Cornwall, P., Dell, C. P., and Knight, D. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2395.
102. Avalos, L. S., Benítez, A., Muchowski, J. M., Romero, M., and Talamás, F. X., *Heterocycles*, **1997**, 45, 1795.
103. Nakano, T., Rivas, C., Perez, C., and Tori, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2322; Rivas, C., Bolivar, R. A., and Cucarella, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 529; Zamojski, A. and Kozluk, T., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1089; Jarosz, S. and Zamojski, A.,

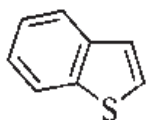
- J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3720.
104. Yamamoto, F., Hiroyuki, M., and Oae, S., *Heterocycles*, **1975**, *3*, 1; Divald, S., Chun, M. C., and Joullié, M. M., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2835.
 105. Kuwajima, I., Atsumi, K., Tanaka, T., and Inoue, T., *Chem. Lett.*, **1979**, 1239.
 106. Wilson, W. C., *Org. Synth., Coll. Vol. I*, **1932**, 274; Boyd, M. R., Harris, T. M., and Wilson, B. J., *Synthesis*, **1971**, 545.
 107. Ferraz, J. P. and do Amaral, L., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2350.
 108. Rinkes, I. J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1930**, *49*, 1118.
 109. Hill, H. B. and White, G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1902**, *27*, 193.
 110. 'Natural 4-ylidenebutenolides and 4-ylidenetetronic acids', Pattenden, G., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1978**, *35*, 133.
 111. 'The role of heteroatomic substances in the aroma compounds of food stuffs', Ohlaff, G. and Flament, I., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1979**, *36*, 231.
 112. 'Recent advances in the chemistry of unsaturated lactones', Rao, Y. S., *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 625.
 113. Grieco, P. A., Pogonowski, C. S., and Burke, S., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 542; McMurray, J. E. and Donovan, S. F., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2869.
 114. Yoshii, E., Koizumi, T., Kitatsuji, E., Kawazoe, T., and Kaneko, T., *Heterocycles*, **1976**, *4*, 1663; 'Furan-, pyrrole-, and thiophene-based siloxydienes for synthesis of densely functionalised homochiral compounds', Casiraghi, G. and Rassu, G., *Synthesis*, **1995**, 607.
 115. Jefford, C. W., Jaggi, D., and Boukouvalas, J., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4037; Jefford, C. W., Sledeski, A. W., and Boukouvalas, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 364; Asaoka, M., Sugimura, N., and Takei, H., *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **1979**, *52*, 1953.
 116. Jefford, C. W., Jaggi, D., and Boukouvalas, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1595.
 117. Sornay, R., Neurier, J.-M., and Fournari, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 990.
 118. Kraus, G. A. and Sugimoto, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 30.
 119. Tanis, S. P. and Head, D. B., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *40*, 4451.
 120. D'Aleilio, G. F., Williams, C. J., and Wilson, C. L., *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1028; Sherman, E. and Dunlop, A. P., *ibid.*, 1309.
 121. Iten, P. X., Hofmann, A. A., and Eugster, C. H., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 430.
 122. Iten, P. X., Hofmann, A. A., and Eugster, C. H., *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 2202.
 123. Brownbridge, P. and Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3423.
 124. Niwa, E., Aoki, H., Tanaka, H., Munakata, K., and Namiki, M., *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 3215; Cederlund, B., Lantz, R., Hörnfeldt, A.-B., Thorstad, O. and Undheim, K., *Acta Chem. Scand.*, **1977**, *B31*, 198.
 125. 'Synthesis of amino derivatives of five-membered heterocycles by Thorpe-Ziegler cyclisation', Granik, V. G., Kadushkin, A. V., and Liebscher, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *72*, 79.
 126. Cochran, J. E., Wu, T., and Padwa, A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2903.
 127. Adams, R. and Voorhees, V., *Org. Synth., Coll. Vol. I*, **1932**, 280.
 128. Bonner, W. A. and Roth, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5454; Moye, C. J. and Krzeminski, Z. A., *Austr. J. Chem.*, **1963**, *16*, 258; Feather, M. S., Harris, D. W., and Nichols, S. B., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1606.
 129. Anet, E. F. C. J., *Chem. Ind.*, **1962**, 262.
 130. Nowlin, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 5754; Traylelis, V. J., Hergenrother, W. L., Hanson, H. T., and Valicenti, J. A., *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 123; Scott, L. T. and Naples, J. O., *Synthesis*, **1973**, 209.
 131. Amarnath, V. and Amarnath, K., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 301.
 132. Hegedus, L. S. and Perry, R. J., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4955; Mackay, D., Neeland, E. G., and Taylor, N. J., *ibid.*, **1986**, *51*, 2351.
 133. Jacobson, R. M., Rath, R. A. and McDonald, J. H., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2545; Jacobson, R. M., Abbaspour, A., and Lahim, G. P., *ibid.* **1978**, *43*, 4650.

134. Boberg, F. and Kieso, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 626, 71.
135. Botteghi, C., Lardicci, L., and Menicagli, R., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2361.
136. Kornfeld, E. C. and Jones, R. G., *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 1671.
137. Clauson-Kaas, N., *Acta Chem. Scand.*, **1961**, 15, 1177.
138. Seyferth, H. E., *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 619.
139. Cormier, R. A., Grosshans, C. A., and Skibbe, S. L., *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 677.
140. Cormier, R. A. and Francis, M. D., *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 365.
141. Díaz-Cortés, R., Silva, A. L., and Maldonado, L. A., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2207.
142. Cornforth, J. W., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1310; Burness, D. M., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 649; Kotake, H., Inomata, K., Kinoshita, H., Aoyama, S., and Sakamoto, Y., *Heterocycles*, **1978**, 10, 105.
143. Garst, M. E. and Spencer, T. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 250.
144. Miller, D., *J. Chem. Soc., C*, **1969**, 12; Schreurs, P. H. M., de Jong, A. J., and Brandsma, L., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1976**, 95, 75.
145. Marshall, J. A. and Wang, X., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 960.
146. Danheiser, R. L., Stoner, E. J., Koyama, H., and Yamashita, D. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4407.
147. Sheng, H., Lin, S., and Huang, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4893.
148. Sheng, H., Lin, S., and Huang, Y., *Synthesis*, **1987**, 1022.
149. Fukuda, Y., Shiragami, H., Utimoto, K., and Nozaki, H., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5816.
150. Marshall, J. E. and DuBay, W. J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1685.
151. Bisagni, E., Marquet, J.-P., Bourzat, J.-D., Pepin, J.-J., and André-Louisfert, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 4041.
152. Dann, O., Distler, H., and Merkel, H., *Chem. Ber.*, **1952**, 85, 457.
153. Howes, P. D. and Stirling, C. J. M., *Org. Synth.*, **1973**, 53, 1; Batty, J. W., Howes, P. D., and Stirling, C. J. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 65; Ojida, A., Tanoue, F., and Kanematsu, K., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5970.
154. Arcadi, A. and Rossi, E., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15253.
155. MaGee, D. I. and Leach, J. D., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8129.
156. Couffignal, R., *Synthesis*, **1978**, 581.
157. Cacchi, S., Fabrizi, G., and Moro, L., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5327.
158. Bew, S. P. and Knight, D. W., *Chem. Commun.*, **1996**, 1007.
159. Garst, M. E. and Spencer, T. A., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 584.
160. Jerris, P. J., Wovkulich, P. M., and Smith, A. B., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4517.
161. Yang, Y. and Wong, H. N. C., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 9583.
162. Song, Z. Z., Ho, M. S., and Wong, H. N. C., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3917.
163. Timko, J. M., Moore, S. S., Walba, D. M., Hiberty, P. C., and Cram, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4207.
164. Büchi, G., Demole, E., Thomas, A. F., *J. Org. Chem.*, **1973**, 78, 123.

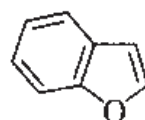
第 16 章 吲哚、苯并[*b*]噻吩、苯并[*b*]呋喃、 异吲哚、苯并[*c*]噻吩和异苯并呋喃的典型反应



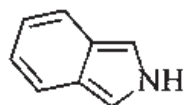
吲哚



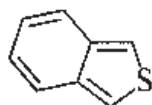
苯并[*b*]噻吩



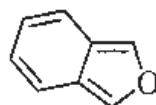
苯并[*b*]呋喃



异吲哚

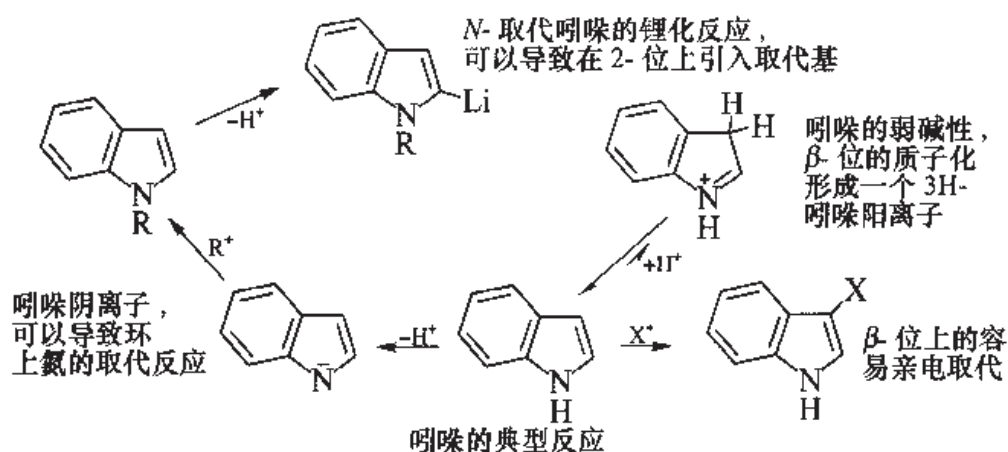


苯并[*c*]噻吩

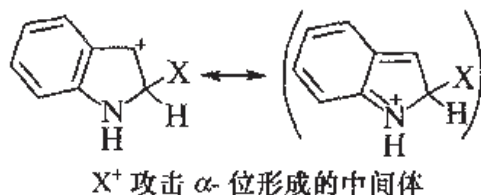
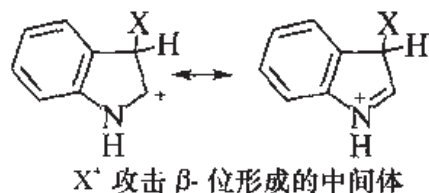


异苯并呋喃

苯环与吡咯的 2,3-位稠合得到最重要的一个杂环体系——吲哚。这章展开吲哚化学的描述,然后讨论类似的苯并[*b*]呋喃和苯并[*b*]噻吩的基本的化学性质。最后,讨论苯环与五元杂环 3,4-位稠合化合物。

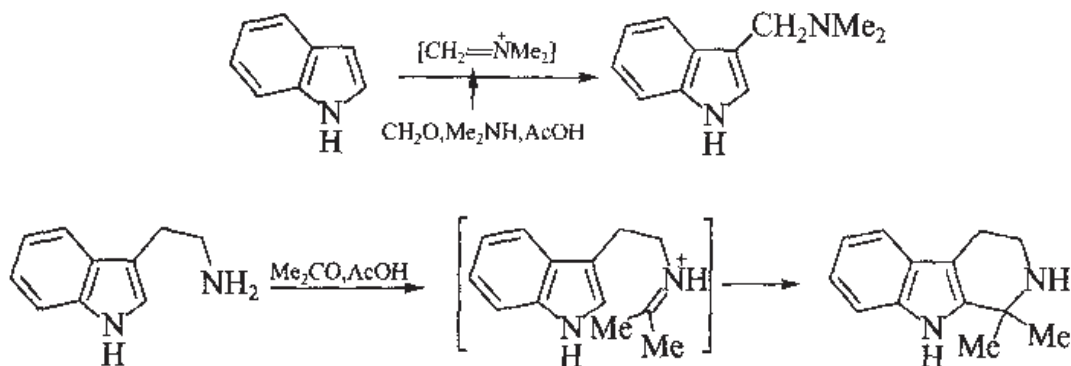


吲哚的化学性质主要是非常容易亲电取代。两个环中杂环比苯环更富有电子,所以亲电试剂的进攻,除特殊情况外,常常发生在五元杂环上。在杂环的三个位置上,在氮上的进攻将破坏五元环的芳香性,得到一个定域的阳离子。其余的两个位置都可以被亲电试剂进攻,生成 C-取代产物,尤其是 β -位更容易。这与吡咯表现出的化学性质相反,但是根据形成的 Wheland 中间体来考虑,则对两个可供选择的进攻位置提供了一个很好的合理化说明。

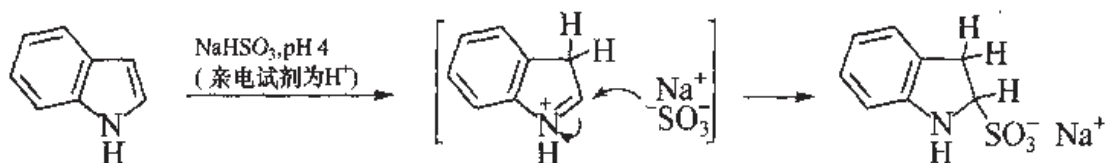


在 C-2 上进攻得到的中间体是稳定的——它是一个苯甲基阳离子——但是它不是由于氮的帮助,而是没有破坏苯型共振(共振的贡献者提供了一个有限的贡献,展示在括号内)。在 C-3 进攻得到更稳定的中间体,由于在氮的邻位带有正电荷,可以与氮的孤对电子相互作用而得到很大的稳定性。

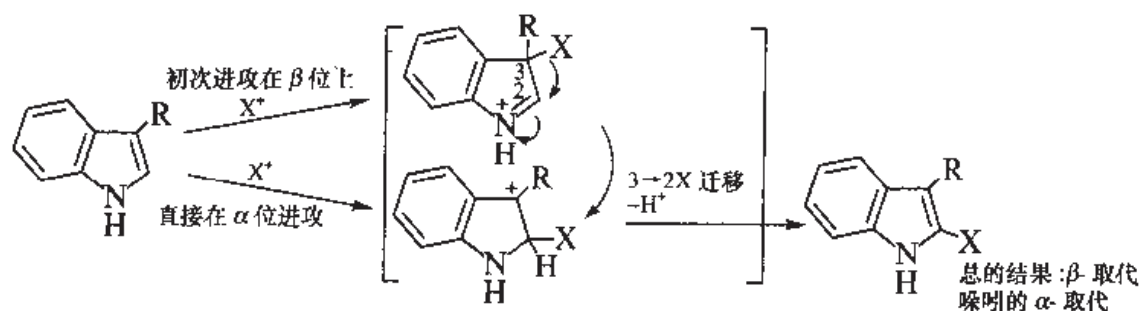
吲哚进行取代的容易性及在 C-2 上进行取代的可能性可以用 Mannich 反应加以说明——在这样的反应中亲电物种($C=N^+R_2$)通常被认为是一个弱的亲电试剂,然而取代在温和条件下很容易进行。



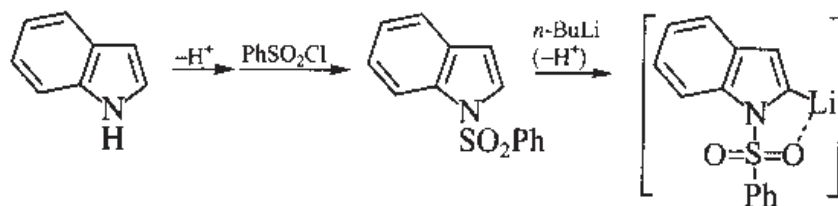
对 C-3 的进攻有着很高的活性,甚至在这个位置有一个取代基。这可以通过一些例子极好地加以说明。这些例子中形成的 Wheland 中间体有亲核进攻的可能性,如吲哚与亚硫酸氢钠的反应。



3-取代吲哚的 2-位上亲电取代可能以三种方式进行:(1)初始进攻在 3-位上,随后 1,2-迁移到 2-位;(2)初始进攻在 3-位上,随后逆转(如可能的话),然后(3);或(3)直接在 2-位上进攻。这已经被明确地论证,在一些不可逆转的取代情况下,反应按照迁移的路径进行;但是同样的它也指明,直接在 α 位上的进攻是能够进行的。

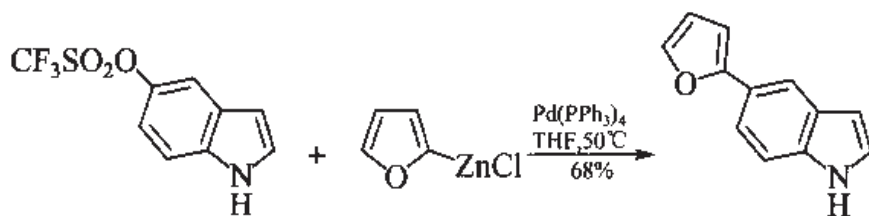


吲哚与强碱反应失去氮上的氢,形成吲哚阴离子。当使用碱金属时,这些盐有着明显的离子性质,用亲电试剂在氮上反应,提供了一种在吲哚氮上烷基化(或酰基化)的实用路线。例如,吲哚阴离子被用来合成带有 N -保护取代基的吲哚。从 N -保护吲哚,能够在 $C-2$ 实现去质子化(锂化),常有 N -取代基的额外螯合的参与,尽管这不是本质的,甚至 N -甲基吲哚在 $C-2$ 的锂化反应中,电负性的杂原子的酸化效应还是最强的。



N -镁吲哚的反应与钠、钾和锂盐的反应相当不同, N -镁吲哚可来自于活化的 N -氢与一个 Grignard 试剂或类似的锌衍生物的反应。 N -金属键的更大的共价性质意味着亲电试剂趋向于在 $C-3$ 反应而不是在氮上。

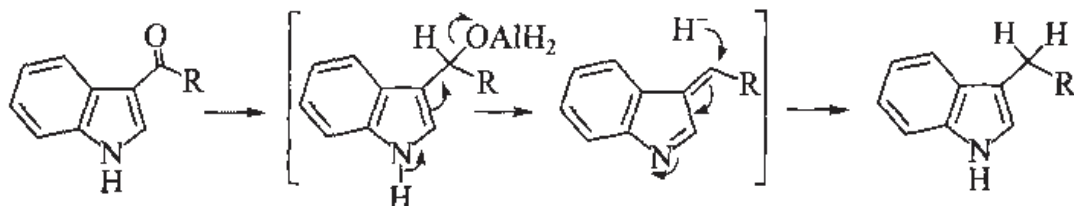
像所有的杂环化学那样, $\text{Pd}(0)$ 催化过程的出现(详细讨论见 2.7)对吲哚、苯并噻吩和苯并呋喃产生了革命性的作用,典型的例子如下:



杂环上的富电子意味着吲哚的五元杂环容易(自动)氧化。还原则可以有针对性地任何一个环上进行:在酸溶液中,溶解的金属进攻杂环;通过 Birch 还原,苯环可以有选择地被还原。

除了特殊的情况外,吲哚杂环上的取代是与简单苯化合物一样,最主要的方面是杂环上在苯甲基位置尤其是 $C-3$ 带有离去基团的吲哚的反应。这类化合物非常容易进行置换过程,借助于氮上正电荷的稳定作用或选择在碱性条件下失去吲哚

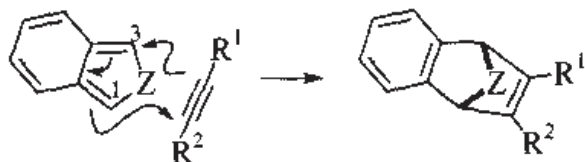
氢都有利于反应。最后在氢化铝锂还原3-酰基吲哚中,3-酰基吲哚可生成3-烷基吲哚。在某种意义上,3-酮的行为像插烯的酰胺,还原过程其中间体能失去氧,再加成第二个氢化物,得到3-烷基吲哚的吲哚基阴离子,在水作用下转化成吲哚。



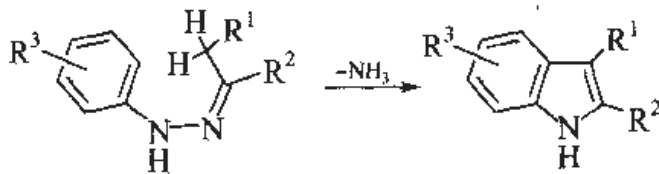
与吲哚相比,对苯并[*b*]呋喃和苯并[*b*]噻吩研究的非常少,然而,其相似性和某些差异性已被阐明。每个体系都可进行亲电取代,但是3-位置选择性比吲哚低得多,甚至有一些进攻发生在苯并[*b*]噻吩的苯环上,对于苯并[*b*]呋喃更容易进行2-取代。这些变化是由于氧和硫的给电子能力更低造成的,而吲哚中的氮对于稳定中间体有着更大的贡献,尤其是像上面所展示的对于 β -进攻,因此在位置选择性方面有着更大的影响。在苯并[*b*]呋喃中,对2-位进攻的中间体中简单的苯甲基共振对稳定邻位正电荷所起的作用超过了氧。

氧和硫的杂环体系在它们的2-位进行锂化反应,其行为与呋喃、噻吩和*N*-保护的吡咯及吲哚一致。

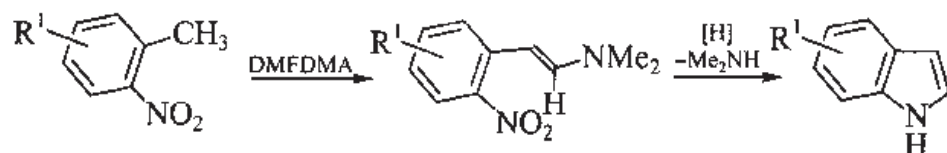
异吲哚、苯并[*c*]噻吩和异苯并呋喃的化学行为会因为它们缺乏“完整”的苯环而占主导:这三种杂环通过1,3-位很容易发生环加成反应,因为产物有一个完整的苯环。通常,这些杂环产物仅在能发生预期反应的亲双烯体存在下产生。因为这种强烈的反应倾向,使对于经典的亲电和亲核反应没有进行更多的研究。



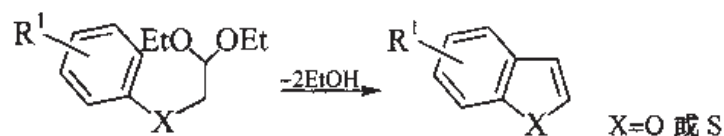
人们对吲哚的合成可能比其他任何单一杂环体系所作的工作都更多,因此有许多路线可以利用。苯并[*b*]噻吩、苯并[*b*]呋喃环的合成被研究的很少。令人惊讶的是 Fischer 吲哚合成法,至今已有一百多年的历史了,仍广泛使用——用酸加热芳基腙,跟着发生多步反应,消去氮形成吲哚。



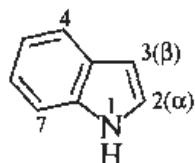
近年来发展的非常有效的方法是 2,3-无取代吲哚的合成,用邻硝基甲苯与二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛加热得到一个烯胺,然后将硝基还原,消去二甲胺,关环得到芳香性杂环。



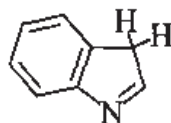
苯并[*b*]噻吩和苯并[*b*]呋喃可分别从苯硫酚或苯酚获得,用溴代乙醛乙缩醛进行 S-/O-烷基化,然后酸催化关环,其中包括环上的分子内亲电进攻。



第 17 章 吲哚的反应和合成



吲哚 (1H-吲哚)



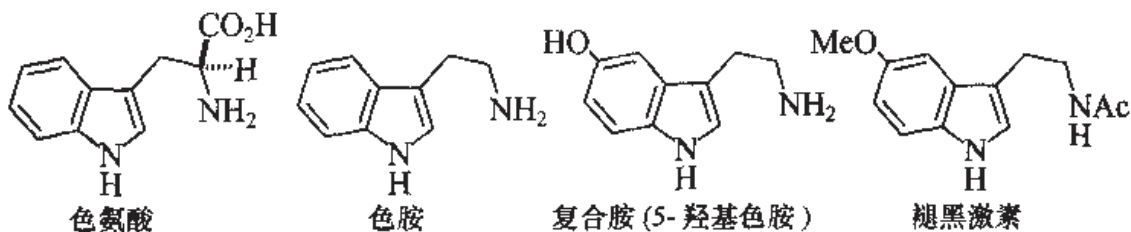
假吲哚 (3H-吲哚)

吲哚^[1]和简单的烷基吲哚是无色晶体,具有一系列由吲哚本身与萘类似的气味到粪臭素(3-甲基吲哚)的气味。许多简单的吲哚都是易得的商品,它们全部是合成出来的:例如高温下 2-乙基苯胺气相环化脱氢可以得到吲哚。大多数吲哚在空气中非常稳定,除了在 C-2 上带简单烷基的:如 2-甲基吲哚,甚至在黑暗的棕色瓶中也容易自动氧化。

吲哚一词来源于印度(India)这个词:在十六世纪从印度进口的蓝色染料被称作靛蓝。将此染料化学降解可得到氧化的吲哚(见 17.14),叫作吲哚酚和羟基吲哚。吲哚本身第一次被制备出来是在 1866 年,是在锌粉作用下蒸馏羟基吲哚得到的。

为了所有实用的目的,吲哚完全以 1H-的形式存在,3H-吲哚(假吲哚)仅含有约 1 ppm。3H-吲哚在溶液中已被得到,被发现是 1H-吲哚的互变异构体,在室温下大约存在 100 秒^[2]。

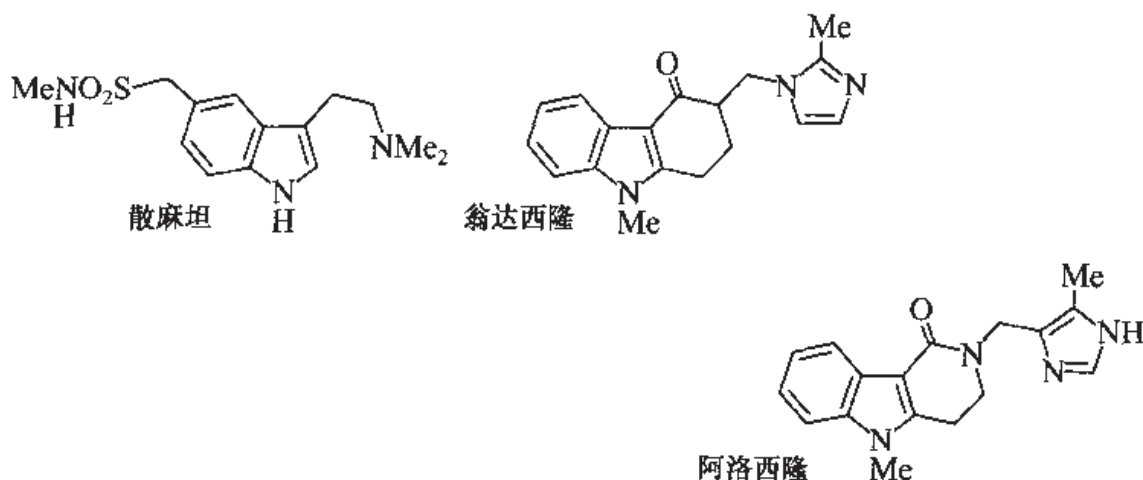
吲哚可能是自然界中分布最广的杂环化合物。色氨酸是必需的氨基酸,也是大多数蛋白质的组成部分。它还可作为各种色胺、吲哚和 2,3-二氢吲哚(包含在二级代谢物中)的生物合成的前体。



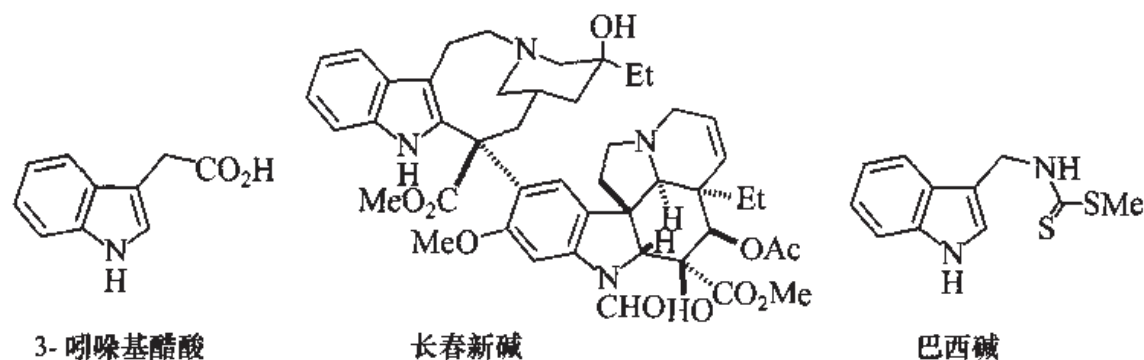
在动物中,含于血液中的复合胺(5-羟基色胺)是中枢神经系统非常重要的神经传递质,在心血管和胃肠系统也起很大作用。结构相似的激素褪黑激素(N-乙酰-5-甲氧基色胺)被认为能控制生理功能的昼夜节律。

对含于血液中的复合胺(5-羟基色胺)受体的研究和分类导致了高选择性药物的设计和合成,如散麻坦(Sumatriptan),可治疗偏头痛;翁达西隆(Ondansetron)

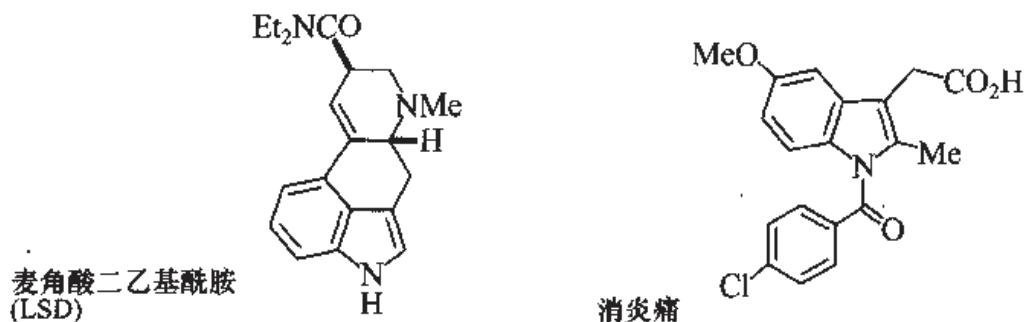
用于抑制癌症的化疗和放疗导致的恶心和呕吐;阿洛西隆(Alosetron)用于治疗过敏性肠炎综合症。



植物王国中色氨酸衍生物包括 3-吲哚基醋酸,一种植物生长调节激素;以及大量不同结构的二级代谢物——吲哚生物碱^[3]。在过去,许多此种物质由于其有效的生理性质使它们用在药物中,但现在大多数已被合成物所代替。而长春新碱,一种“二聚的”吲哚生物碱,在治疗白血病中仍非常有用。从芜菁中分离出来的巴西碱(Brassinin)是一种植物抗毒素——是由植物得到的一系列化合物中的一种,可作为抵抗微生物进攻的防御性药物。



麦角酸二乙基酰胺(LSD)的生理活性是众所周知的。合成的 3-吲哚醋酸衍生物-消炎痛被用来治疗风湿性关节炎。



17.1 与亲电试剂的反应

17.1.1 质子化作用

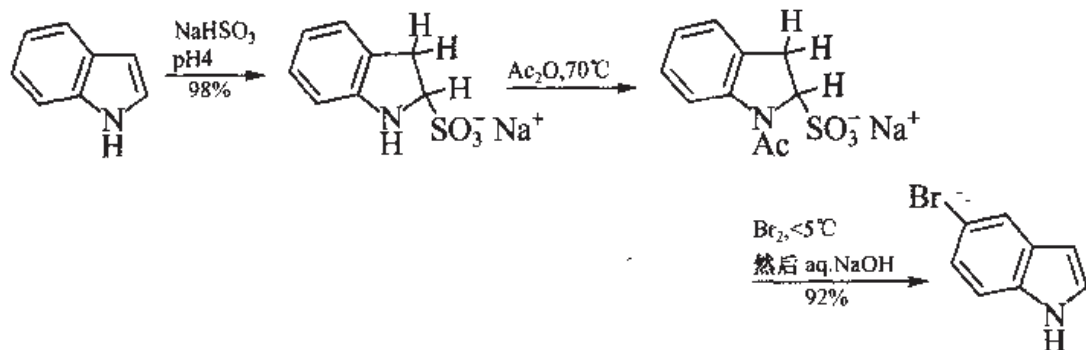
与吡咯一样,吡啶是非常弱的碱:吡啶的 pK_a 为 -3.5 ; 3-甲基吡啶为 -4.6 ; 2-甲基吡啶为 -0.3 ^[4]。这意味着在 $6\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的硫酸中,一个未质子化的吡啶分子对应两个质子化的吡啶分子,而同样条件下,2-甲基吡啶几乎被完全质子化。用 NMR 谱和 UV 谱检测,仅能探测到 3-质子化阳离子(3H-吡啶阳离子)的存在^[5],它是热力学最稳定的阳离子,保留了完整的苯的芳香性(与 2-质子化阳离子相反),其电荷离域分布在氮及 α 碳原子上。未被波谱探测到的 N-质子化阳离子一定形成了,且形成得非常快,因为酸催化在氮上氘的互换比 C-3 与氘的互换快 400 倍^[6]。实际上甚至 pH 值为 7 时 N-H 的互换也很迅速,而在 C-3 上无氘的互换。吡啶可通过连续的加氘酸然后用水处理得到 3-氘代吡啶^[7],通过吡啶基阴离子,碱催化互换(见 17.4)可能发生在 C-3 上^[8]。



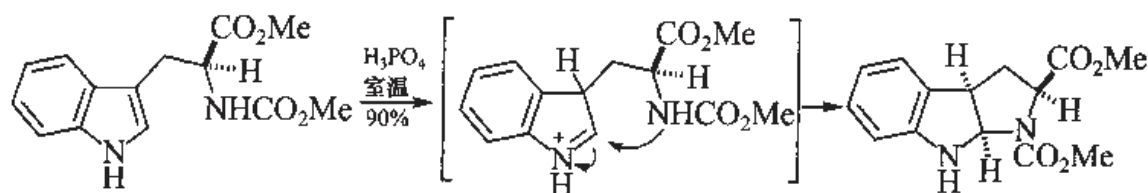
2-甲基吡啶碱性比吡啶强,可解释为甲基供电子使阳离子更稳定。3-甲基吡啶则是比吡啶更弱的碱。

 β -质子化吡啶的反应(参见 17.1.6 和 17.1.9)

与中性吡啶相反,3H-吡啶阳离子理当然是亲电物种,在有利条件下可发生如下的反应。例如,在 $\text{pH} \approx 4$ 时,3H-吡啶阳离子可与亚硫酸氢盐反应,产物为吡啶满-2-磺酸,(吡啶满的化学名是 2,3-二氢吡啶),它的钠盐是结晶。此盐溶于水会复原生成吡啶。它可以被 N-乙酰化,得到的乙酰胺用来在 C-5 上卤代或硝化,最后水解脱去亚硫酸氢盐生成 5-取代吡啶^[9]。

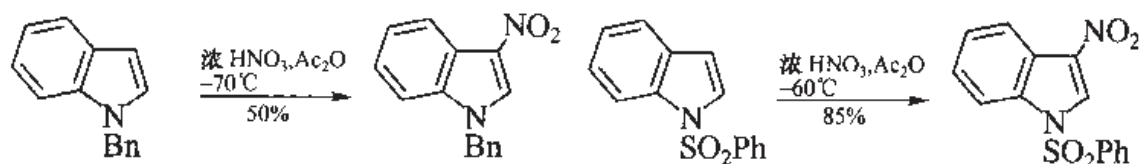


当 N_b -乙酰基色氨酸加入强酸后, 3-质子化的吲哚阳离子会被侧链的氮以分子内的环化反应集合成环^[10]。

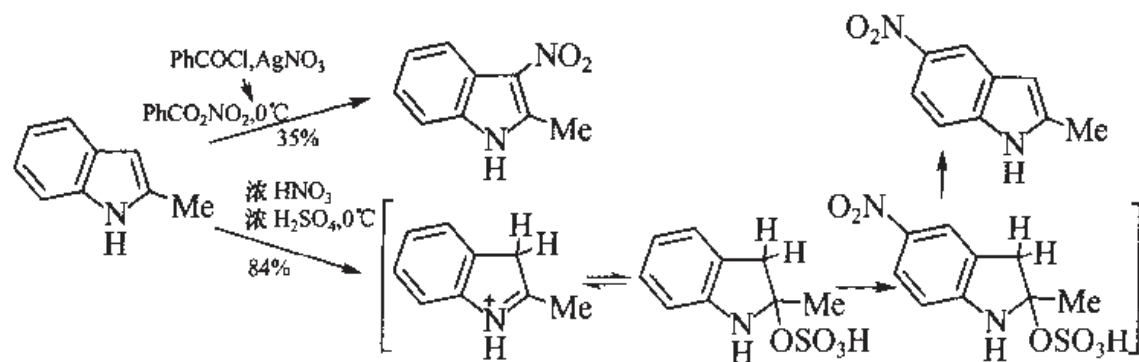


17.1.2 硝化反应; 与其他氮亲电试剂的反应

吲哚本身可用非酸性硝化剂硝基苯甲酰硝化。用通常的混酸硝化生成难处理的产物, 可能因为发生了酸催化聚合。在低温下用浓硝酸和醋酸酐进行硝化可以避免这种情况——在这种情况下, N -烷基吲哚和带有吸电子的 N -取代基的吲哚 (不是吲哚本身) 可以满意地被硝化^[11]。



用硝基苯甲酰可将 2-甲基吲哚变为 3-硝基衍生物^[12], 但用浓硝酸/硫酸也可成功将其硝化, 只是进攻至 C-5。不对杂环进攻的原因是在这个条件下, 2-甲基吲哚已完全质子化了。进攻的位置选择性, 在氮的对位, 也许意味着实际被进攻的部分是初始的 3H-吲哚阳离子的硫酸氢盐加成物, 如下图所示。3H-吲哚阳离子的 5-硝化可以用确切的 3,3-二取代 3H-吲哚阳离子加以证明^[13]。在 C-3 上有一个乙酰基, 在四氯化锡存在下用四氟硼酸硝鎓进行硝化, 依据反应的温度既可在 C-5 又可在 C-6 发生硝化反应^[14]。

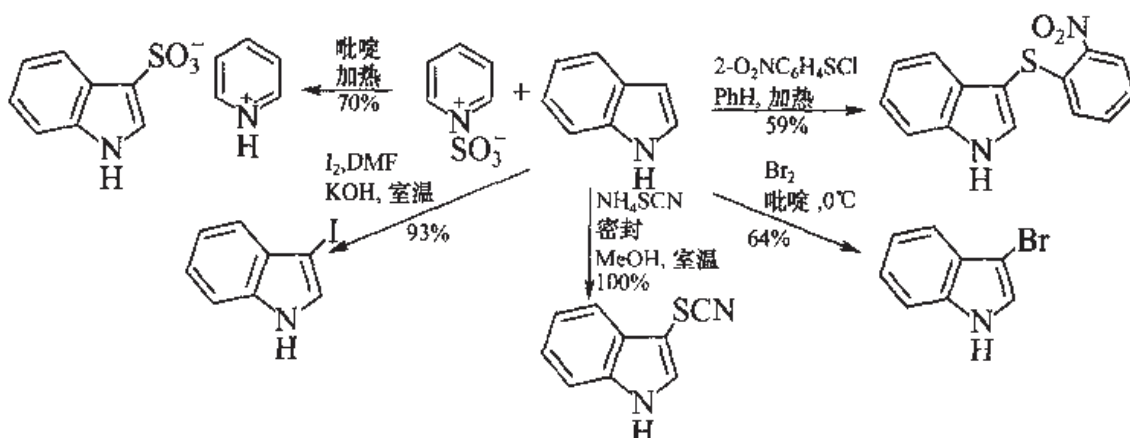


用偶氮二羧酸双(2,2,2-三氯乙基)酯, 吲哚容易进行亲电的胺化, 结果是酰化的联氮被锌粉断开, 得到 3-乙酰氨基吲哚^[15]。



17.1.3 磺化反应;与其他硫亲电试剂的反应

吡啶作为溶剂,用吡啶-三氧化硫络合物可在吲哚的 C-3 发生磺化^[16]。芦竹碱(2-二甲氨基甲基吲哚)在发烟硫酸中磺化得到 5- 和 6-磺酸,进攻发生在二质子化(C-3、侧链-N)的盐上^[17]。吲哚的次磺酰化也容易在 C-3 发生^[18]。这个过程的可逆性可以通过在酸存在下的去亚磺酰化和对亚磺酰基阳离子的捕集^[19],以及通过酸催化下 3-硫化物与 2-硫化物的互变异构加以证明^[20]。在硫氰酸铵和硝酸铈(IV)铵共同作用下,吲哚的硫氰化以定量的产率被完成^[21]。



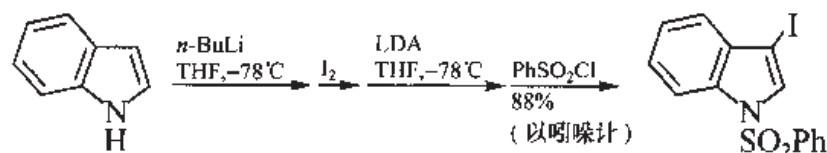
17.1.4 卤化反应

3-和 2-卤代吲哚不稳定,必须一制备出来就使用。吲哚的 β -卤代有很多方法:在 DMF 中用溴或碘(后者与 KOH 共同使用)可得很高的产率^[22a];用三溴化吡啶也很有效^[22b];碘化^[22c]及氯化^[22d]倾向于在碱性溶液中发生,且后者被认为是先发生 N-氯化,再重排。3-取代吲哚与卤素的反应更复杂。初始的 3-卤代发生得到一个 3-卤-3H-吲哚^[23],但实际得到的产物与反应条件如溶剂等有关。因而,在 3-卤-3H-吲哚中间体上亲核试剂可以加在 C-2 上,然后失去卤化氢,获得的 2-取代吲哚为最终产物,例如在含水溶剂中,水加成生成羟基吲哚(见 17.14)。相比之下,甲醇加成得到 2-甲氧基吲哚。

在没有游离基引发剂存在下,用 N-溴代丁二酰亚胺可使 3-取代吲哚直接进行 2-溴化作用^[24]。2-溴和 2-碘吲哚可通过 α -锂化非常有效地制得(见

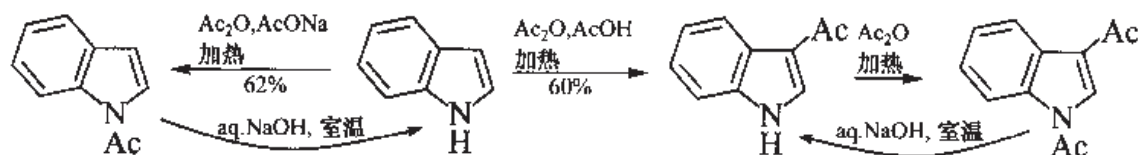
17.6.1)^[25];羟基吲哚与氧卤化磷反应也可得到 2-卤吲哚^[26]。3-吲哚羧酸甲酯的溴化得到 5-和 6-溴衍生物的混合物^[27]。

3-碘吲哚的合成表示如下,通过形成 1-苯磺酰衍生物使其立即获得稳定化作用,可能包括初始的吲哚基阴离子的 *N*-碘化,然后重排^[28]。



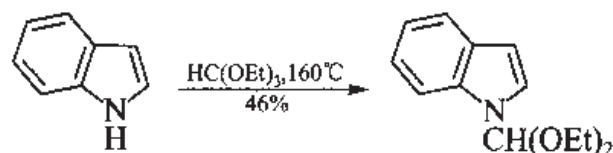
17.1.5 酰基化反应

吲哚只在高于 140℃ 时,才与醋酸酐以较高速率反应,主要生成 1,3-二乙酰基吲哚,还有少量的 *N*-和 3-乙酰基吲哚。3-乙酰基吲哚可由产物混合物碱性水解得到^[29]。1-乙酰基吲哚对 *C*-乙酰化产生阻力,但 3-乙酰基吲哚容易转化为 1,3-二乙酰基吲哚,这表明先发生 β -进攻。与之对比,在醋酸钠或 4-二甲氨基吡啶存在下^[30],酰基化只得到 *N*-乙酰基吲哚,这可能是经过了产生吲哚基阴离子这一过程(见 17.4)。三氟醋酸酐反应活性更强,在室温下,在 DMF 中在 *C*-3 上酰基化,但在二氯甲烷中则在 *N* 上酰基化^[31]。



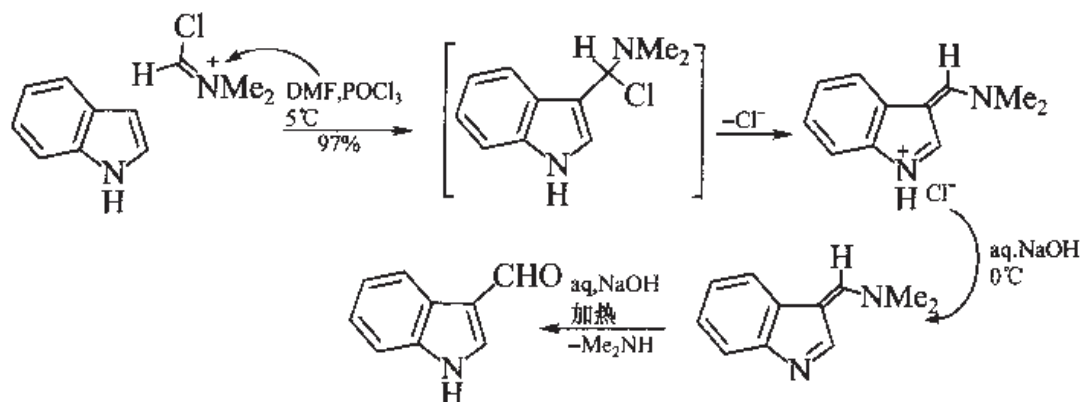
N-酰基吲哚比一般的酰胺更易水解,室温下 NaOH 水溶液就足够了。其不稳定性部分是因为氮原子与羰基之间更弱的共振作用,使后者更具亲电性,还因为吲哚基阴离子的相对稳定性,使之成为一个比酰胺阴离子更好的离去基团。

用原甲酸三乙酯在 160℃ 对吲哚进行简单的加热得到吲哚氮上烷基化产物,在氮上引入一个二乙氧基甲基(DEM),它可以被用来作为可逆的 *N*-保护基团,具有相当可观的潜力——它可以发生 2-锂化作用(见 17.4.2),然后在室温用稀酸使它很容易离去^[32]。

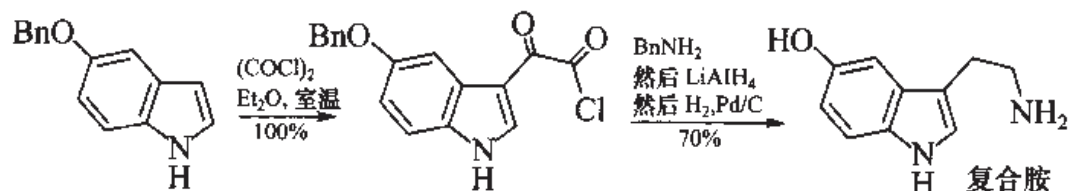


用其他酸的叔酰胺代替二甲基甲酰胺, Vilsmeier 反应是最有效的合成 3-甲酰基吲哚^[33]及其他 3-酰基吲哚的方法^[34]。甚至是在 2-位上带吸电子基的吲

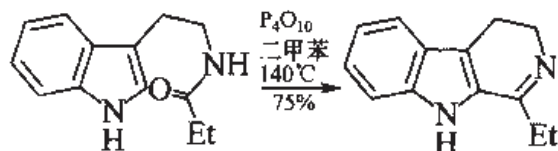
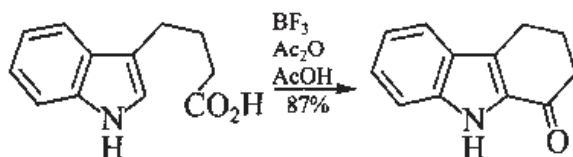
噪,例如吲哚-2-羧酸乙酯也很容易发生 Vilsmeier β -甲酰化反应^[35]。



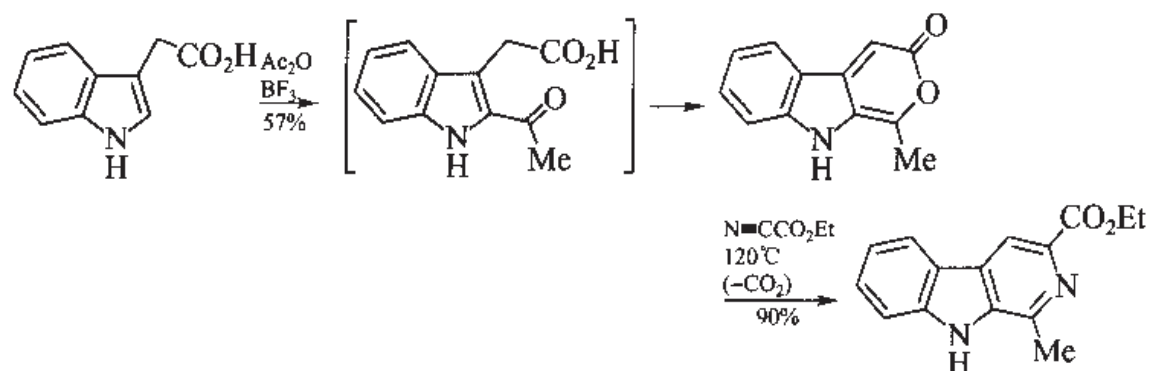
一个特别有用和高产率的反应是吲哚与草酰氯的反应生成氯代酮-酸,它可转化为一类化合物,例如色胺。使用这个反应可以合成复合胺(5-羟基色胺)^[36]。



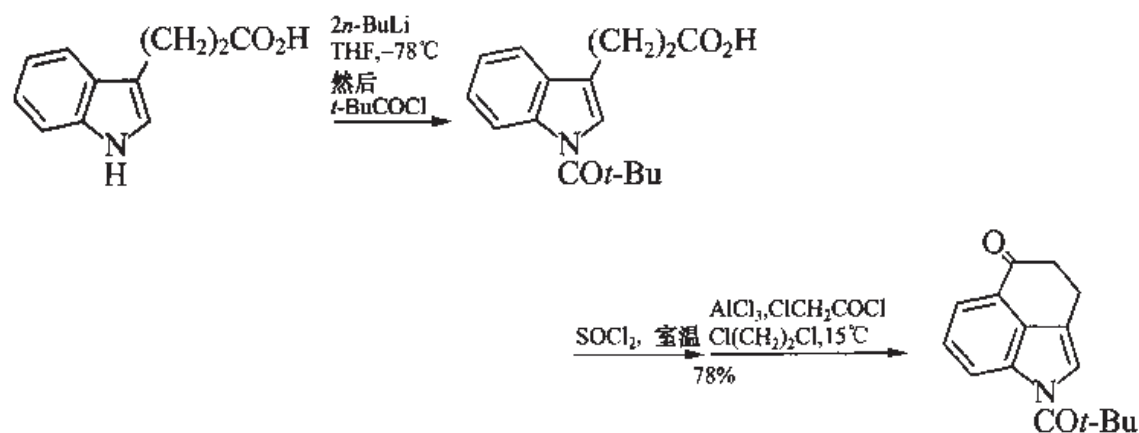
在 C-3 上有侧链羧基的吲哚,可发生环化酰基化,生成环状的 2-酰基吲哚^[37]。用色胺的酰胺进行分子内 Vilsmeier 反应,最终产物是亚胺而非酮。环状的亚胺性质较稳定,不易水解生成胺与酮^[38]。



3-取代吲哚的酰基化更困难,在三氟化硼催化剂促进下可发生 2-乙酰基化^[36]。当 3-取代基为醋酸时,接下来的烯醇-内酯化会使吲哚稠合得到 2-吡喃酮,它可以水解生成酮酸,或利用 2-吡喃酮(见 8.2.2.4)的二烯特性,进行如下式所示的反应^[39]。

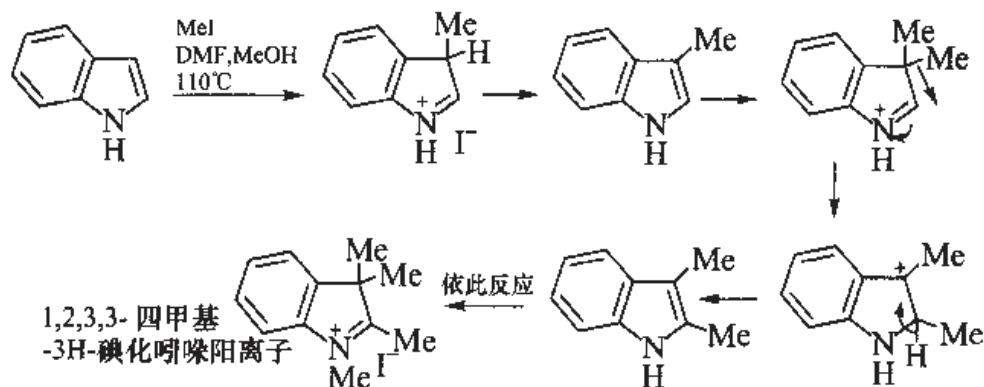


五元环上有吸电子基可降低其活性,从而在六元环上进行酰基化反应。1-三甲基乙酰吲哚与 α -卤代酰氯和氯化铝反应得到高产率的 6-取代酮;简单的酰氯仅在 C-3 位反应^[40]。另一个被用来直接在苯环上进行酰化的方法是用由 Vilsmeier 反应得到的亚胺盐中间体进行取代反应,用前者来支配,进攻在 C-5 和 C-6 上^[41]。下面的顺序说明了一个三甲基乙酰基是如何被引入到 3-(3-吲哚基)丙酸的吲哚氮上的,用 2mol 的碱,然后是对 C-4 进行 Friedel-Crafts 环化,而不是在不活泼的杂环上^[42]。

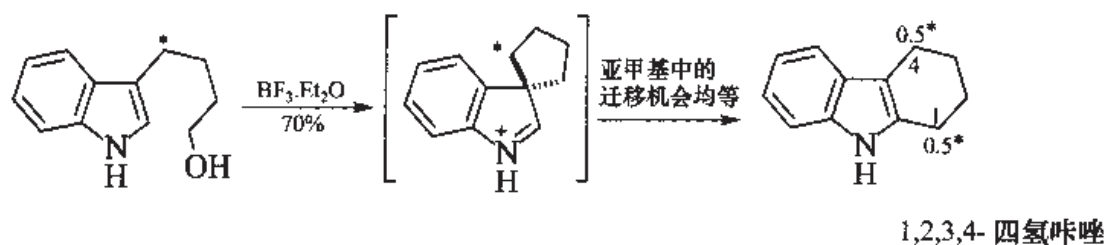


17.1.6 烷基化反应

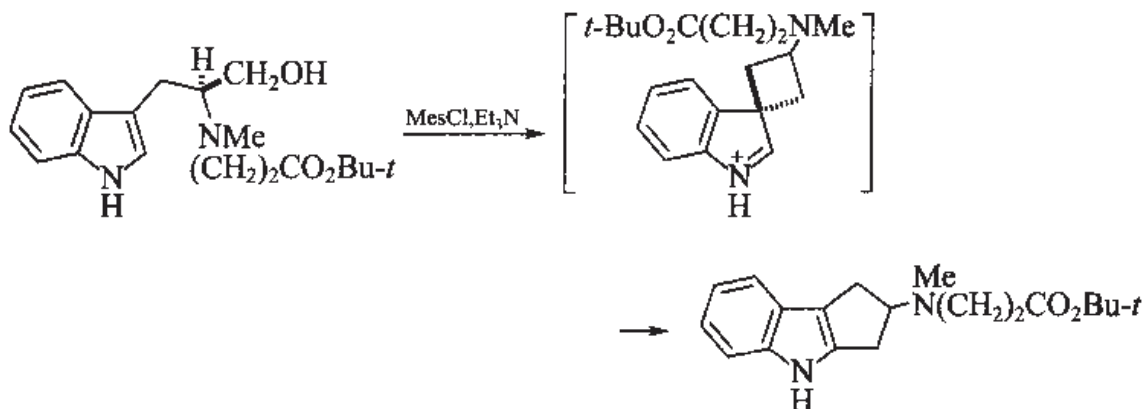
吲哚在室温下不与卤代烷反应。在约 80°C 的 DMF 中,吲哚本身开始与碘甲烷反应,主产物为粪臭素(3-甲基吲哚)。温度升高会进一步甲基化,直到最后生成 1,2,3,3-四甲基-3H-碘化吲哚。



如上式所示,3,3-二烷基-3H吲哚阳离子通过烷基迁移重排生成2,3-二烷基吲哚,其机理与Wagner-Meerwein重排有关,是著名的Plancher重排^[43]。可能大多数阳离子试剂的3-取代吲哚的2-烷基化都走这条途径,这已经被三氟化硼催化的4-(3-吲哚基)-1-丁醇的环化生成1,2,3,4-四氢咔唑所证明。实验原料中苄基碳被标记。对C-3的攻击导致对称螺环中间体的重排结果,是标记碳平均分布在产物的C-1和C-4上^[44]。值得注意的是,其他的实验证明,对C-2的直接攻击也能发生^[45],特别是当这个位置被6-甲氧基进一步活化后^[46]。



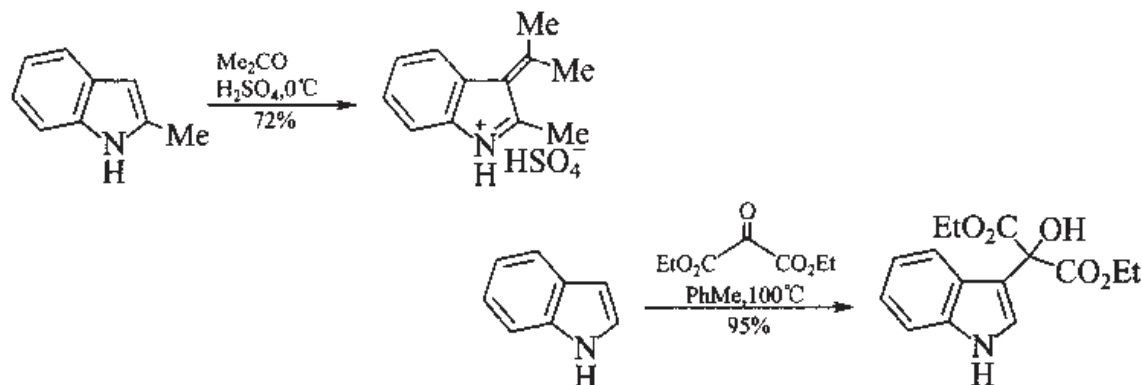
在另一个优秀的实验中,在吲哚全部的 α -取代中,3,3-二取代-3H吲哚中间体被证明是一个旋光性醇的甲磺酰盐环化通过初始在 β -位的进攻得到无手性的螺环中间体,最终得到一个非旋光性的产物^[47]。



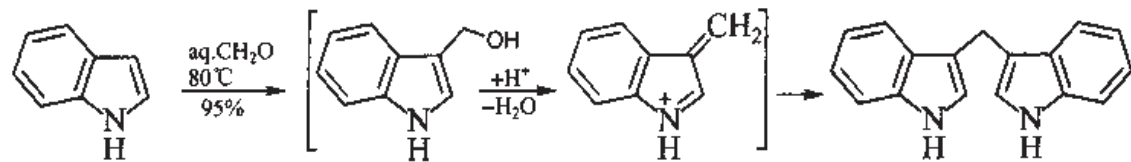
在 Lewis 酸存在下,吲哚与环氧化物和氮丙啶反应(见 17.5 吲哚基阴离子与这样反应物的反应),随着三元环的打开,得到 3-(2-羟烷基化)和 3-(2-氨基烷基化)杂环。在高压下三氟甲基磺酸铊和苯基硼酸是与环氧化物反应非常好的催化剂^[48]。硅胶也是一个有效的催化剂,但是在常温常压下反应很慢^[49]。Lewis 酸介入的与氮丙啶的反应可以被三氟甲基磺酸铊或三氟化硼催化^[50]。更活泼的烷基化亲电试剂在较低的温度下即可反应,如在室温下与二甲基烯丙基溴的反应^[51]。

17.1.7 与醛和酮的反应

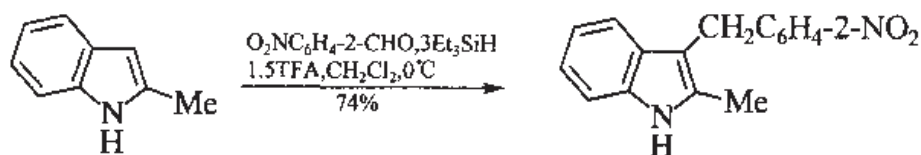
吲哚与醛和酮——简单的羰基化合物,在酸催化下反应,初始产物 3-吲哚基甲醇从未分离出来过,因为在酸性条件下它们会脱水生成 3-亚烷基-3H-吲哚阳离子。从芳香醛得到的产物则在一些情况下已被分离出来^[52],2-甲基吲哚在无水条件下与丙酮反应生成这类最简单的可分离的盐^[53]。仅在此脱水是不可能的,能分离出羟烷基吲哚,例如与丙酮二酸二乙酯的反应^[54]。与 4-二甲基氨基苯甲醛的反应(Ehrlich 反应,见 13.1.7)生成内消旋的深色阳离子。



3-亚烷基-3H-吲哚阳离子本身是亲电的,可以与更多的吲哚反应,像与甲醛的反应一样^[55]。环酮与 1,2-二甲基吲哚反应生成 3-环烯基吲哚^[56]。

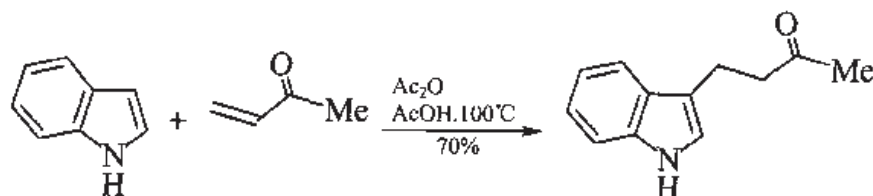


在三乙基硅存在下用三氟乙酸作催化剂,与芳香醛或脂肪酮缩合,还原 3-(羟烷基)中间体,可以得到 2-烷基和 2-芳基吲哚的 3-烷基化产物^[57]。

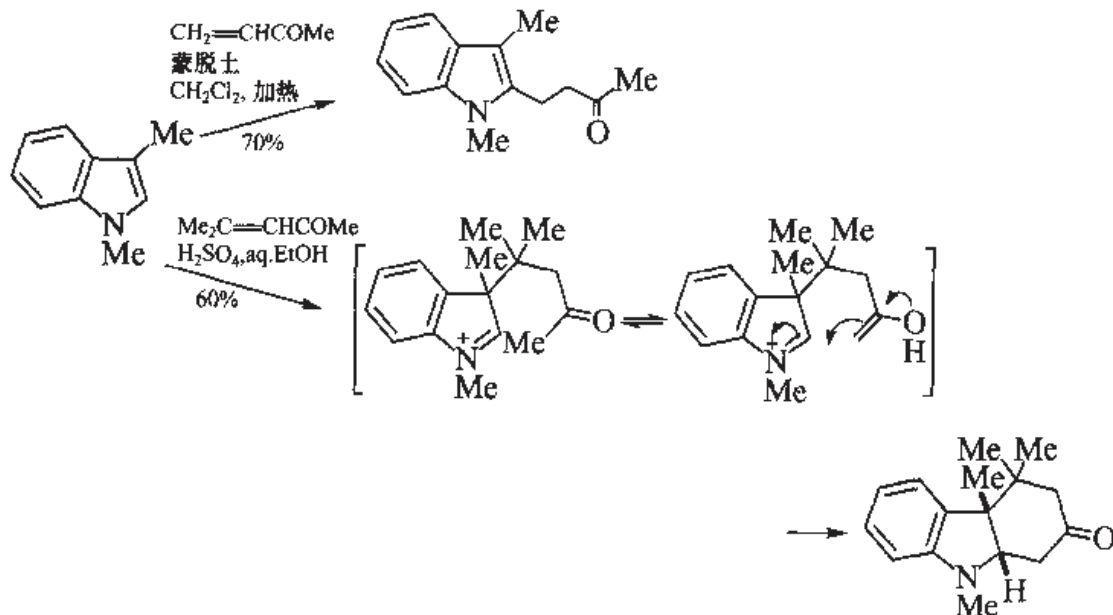


17.1.8 与 α, β -不饱和酮、腈及硝基化合物的反应

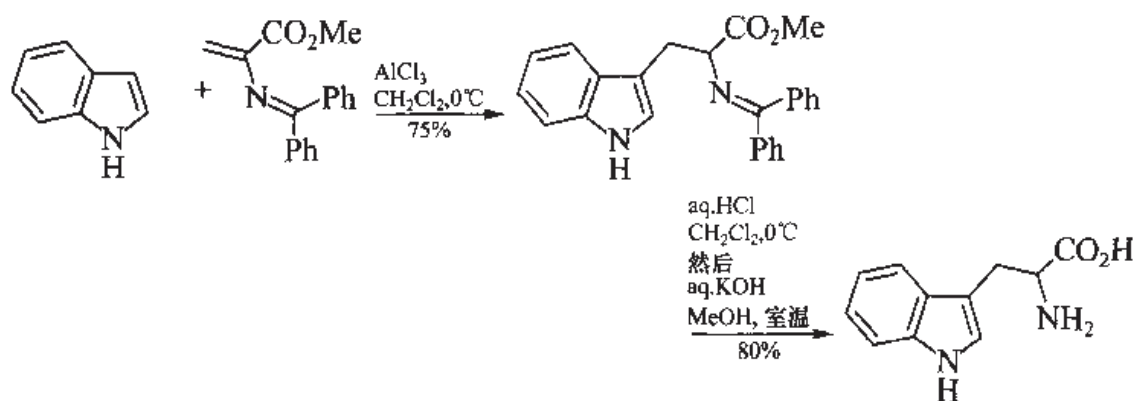
这样的反应通常都用酸催化剂,可看成是上面 17.1.7 讨论的反应的延伸。最简单的例子是吲哚与甲基乙烯基酮的反应^[58]。



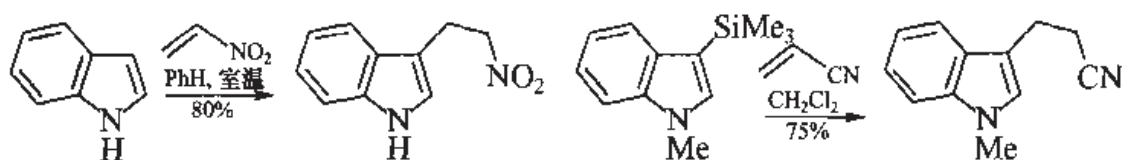
使用非常有效的“酸性”催化剂蒙脱土粘土,可使 β -取代吲哚发生 α -烷基化^[59]。三氟甲基磺酸钪也可催化这样的烷基化^[60]。这个有效的催化与硫酸存在下的甲基异丁烯酮与 1,3-二甲基吲哚的反应所经过的途径不同,但很有启发性——亲电试剂进攻已有取代基的 β 位,跟着对侧链酮的烯醇式进行分子内亲核加成到 C-2 上^[61]。



作为这种方法的延伸,可以用氯化铝催化对亚氨基丙烯酸酯进行烷基化而合成色氨酸,如下式所示^[62](2.9 同样的转化但属于生物催化)。

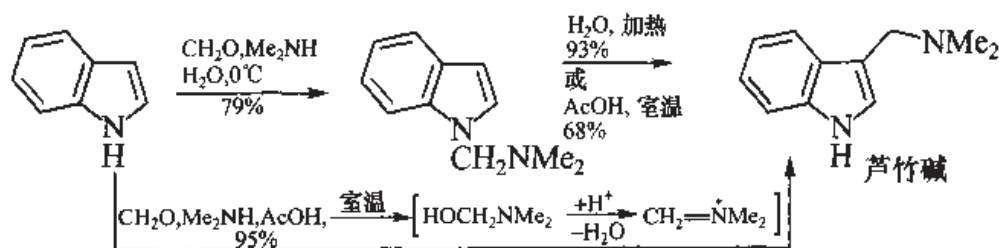


硝基乙烯的亲电性足以使它不需酸催化即可发生取代反应^[63],如在三氟乙酸中使用 2-二甲基氨基-1-硝基乙烯会生成 2-(3-吡啶基)硝基乙烯——反应的活性物种为质子化的烯胺,其过程与 Mannich 缩合类似(见 17.1.9)^[64]。3-三甲基硅吡啶的使用,即硅烷基的自身被取代是一种可供选择的避免使用酸催化剂的烷基化方法^[65]。



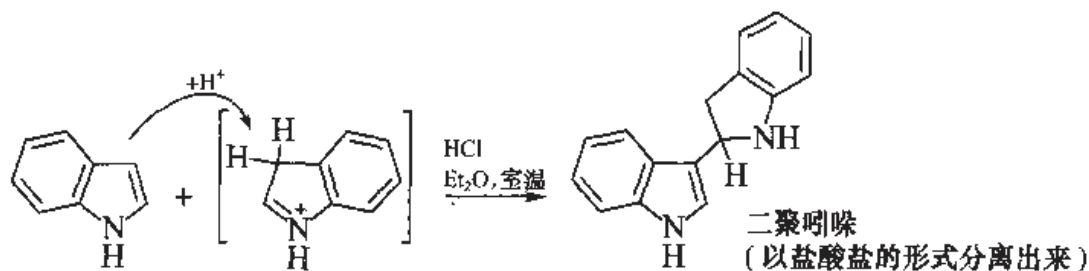
17.1.9 与亚胺离子的反应:Mannich 反应^[66]

在中性条件及低温下,吡啶与甲醛和二甲胺的混合物反应,在其氮原子上发生取代^[67]。似乎反应中有较低平衡浓度的吡啶基阴离子。在较高温度的中性溶液中或在醋酸中,会发生向热力学更稳定的 3-取代产物芦竹碱的转化。在醋酸中的反应可直接容易地生成高产率的芦竹碱^[68]。Mannich 反应在合成中非常有用,不仅因为亲电的亚胺离子可有许多不同的形式,还因为产物芦竹碱本身就是可用于进一步处理的中间体(见 17.12)。



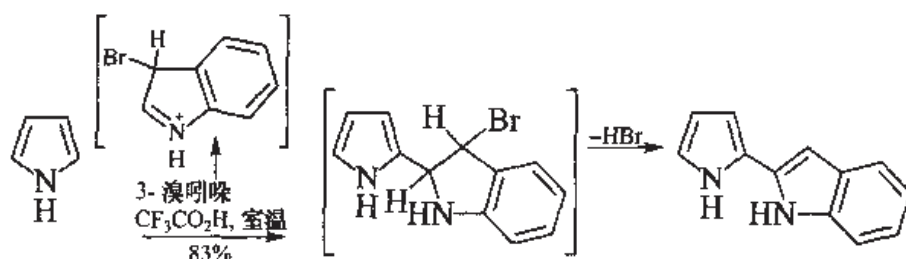
亲电试剂亚胺离子可以单独合成,作为晶状固体被称作“Eschenmoser 盐” $(\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}^-)$ ^[69],此活性的亲电试剂的反应通常在非极性溶剂中进行。说明亚胺离子结构变化的例子包括吡啶与嘧啶的反应^[70]、在三氟甲基磺酸钨催化下与

芳胺的苯亚甲基衍生物反应^[71]、及无机酸催化的吲哚的二聚合^[72]。第一个例子中质子化的吲哚为亲电试剂,在最后的例子中吲哚则被质子化的吲哚所进攻!如下所示。

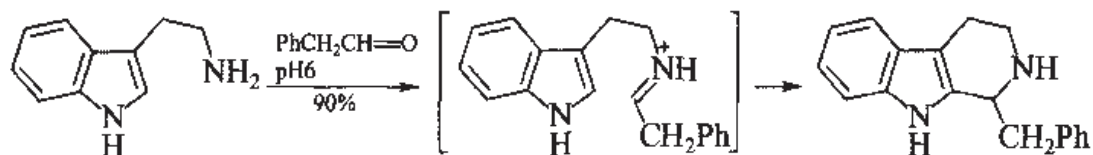


粪臭素在酸中被转化为 α, α' -相连二聚体。与之相比,2-甲基吲哚则不易发生酸催化二聚合,这表明 3-质子化的 2-取代 3H-吲哚阳离子的亲电性弱一些,这与酮的活性比醛低相类似。

当质子化的 3-溴吲哚作为亲电试剂时,最后消去溴化氢会重新生成芳香性的 2-取代吲哚。吡咯(下例说明)或吲哚会发生这种类型的反应^[73]。

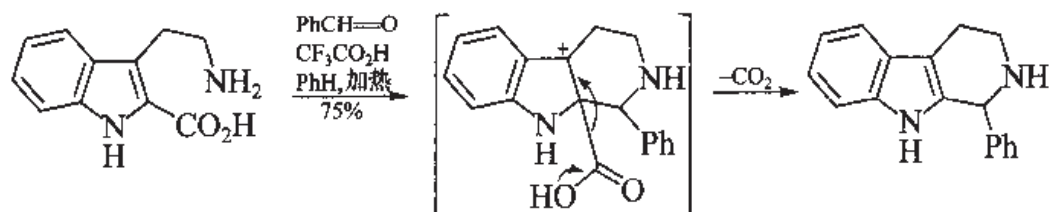


在分子内反应中,Mannich 反应与 Vilsmeier 反应多被用来构建四氢- β -咔啉(二氢- β -咔啉)^[74],许多吲哚类生物碱中都可发现类似的反应(β -咔啉被广泛使用,化学名为吡啶并[3,4-*b*]吲哚)。

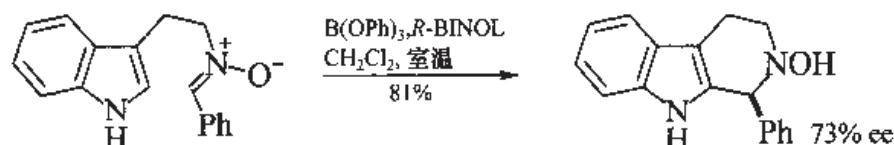


这样的环化过程是通过在 α -位直接的亲电进攻还是以 β -进攻的方式然后重排,仍然有争议。也许很重要的是 Mannich 过程是可逆的,这与 17.1.6 中讨论的烷基化作用相反,该过程可以缓慢的、直接的 α -取代,从而提供得到 α -取代结构的主要方法。

带 2-羧基的色胺制备方便(见 17.17.6.3),但不易脱羧,它可与醛或酮发生环化的 Mannich 缩合,最后一步脱去二氧化碳^[75]。



由色胺衍生的硝酮的环化是一个类似的过程,用一个手性 Lewis 酸可以实现对映性选择^[76]。



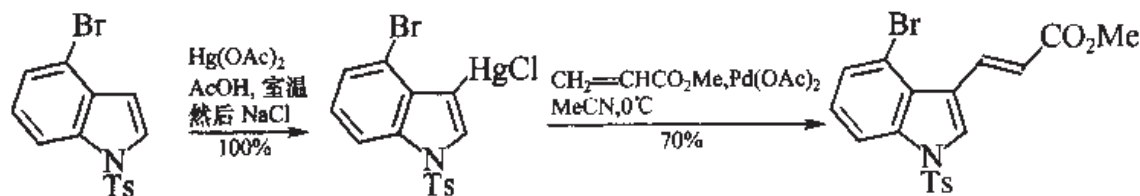
17.1.10 重氮-偶合及亚硝化反应

吲哚容易与氯化重氮苯和亚硝化剂之类的弱亲电试剂发生取代反应,表明它的反应活性很高。吲哚与亚硝酸反应迅速。吲哚本身的反应很复杂,但 2-甲基吲哚可完全变为 3-亚硝基产物。也可在碱催化下用亚硝酸戊酯作为亚硝基的来源。这个碱性条件也可使吲哚本身发生完全 3-亚硝化。在与脞的互变异构中,以 3-亚硝基吲哚为主^[77]。粪臭素及其他 3-取代吲哚与亚硝酸反应生成相对稳定的 *N*-亚硝化产物^[78],这与 2-甲基吲哚的动力学研究表明的 *N*-取代超过 *C*-取代是一致的。*N*-亚硝基吲哚可从吲哚制得,并随即处理掉——因这样的化合物可能诱导有机体突变(如癌变)。

17.1.11 亲电性金属化反应

17.1.11.1 汞化反应

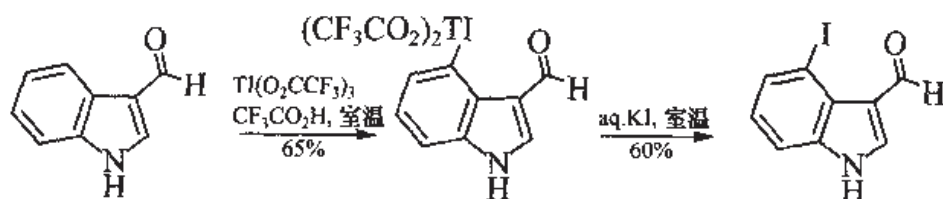
室温下吲哚容易与乙酸汞反应生成 1,3-二取代产物^[79]。甚至 *N*-酰基吲哚在温和条件下也可被取代,生成的 3-汞化物在 Pd 催化偶合中很有用^[80]。



17.1.11.2 铊化反应

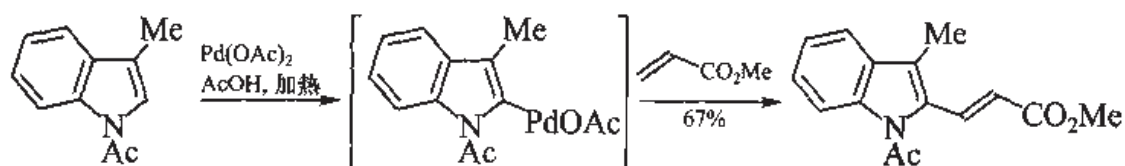
三氟乙酰铊与简单吲哚的反应迅速,但确切的产物不能被离析出来。而 3-酰

基吲哚因为螯合作用和吸电子 3-取代基对杂环的保护,会发生在 C-4 上的选择性取代^[81]。产物是制备 4-取代吲哚的较好中间体,例如通过 Pd-间接偶合得到 4-碘、4-烷氧基^[82b]、4-烯基^[82]和 4-甲氧羰基^[83]。N-酰基吲哚的钨化是对区域定位化学的补充,它可使在 C-7 上引入取代基^[84](见 17.17.1.8 和 17.3)。



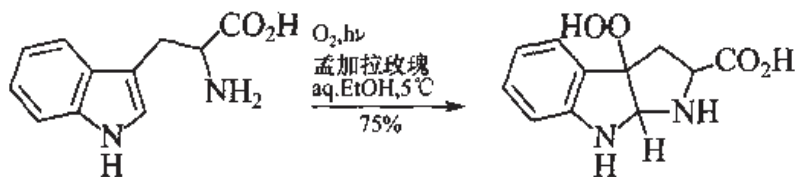
17.1.11.3 Pd 化反应

在适中温度下甚至氮原子上带酰基或苯磺酰基的吲哚都容易被 Pd 化,取代发生在 C-3 上,若 C-3 被占,则发生在 C-2 上。Pd 化产物很少被分离,但可原位^[86]与丙烯酸酯、其他烯烃(Heck 反应)或一氧化碳^[85]反应。尽管亲电性 Pd 化通常需要等当量的 Pd(II),但对 Pd(0)选择性再氧化的结合,如加入过苯甲酸叔丁酯或 Cu(II)化合物可发生催化转化^[87]。



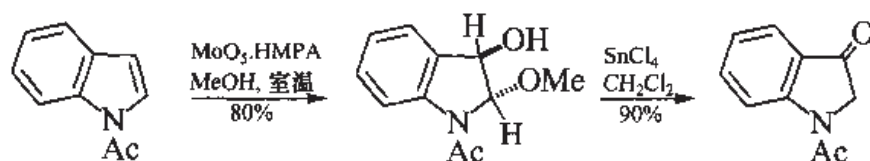
17.2 与氧化剂的反应

烷基吲哚易发生自动氧化,例如,2,3-二乙基吲哚生成可分离的 3-过氧羟基-3H-吲哚。通常这样的反应因氢过氧化物的进一步分解导致产物混合物更复杂。用单态氧也可生成氢过氧化物,但机理不同。如果吲哚侧链可通过分子内亲核加成捕集假吲哚(indolenine),则能分离出三环氢过氧化物,如下式所示^[88]。

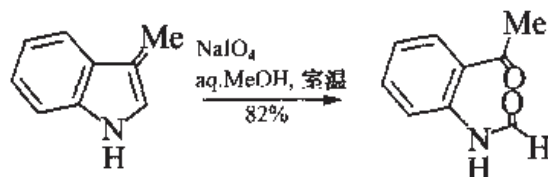


试剂 $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA}$, 简称为“ MoOPH ”,可在甲醇中将过氧化甲基氢加成到 N-酰基吲哚,其加成物可被再应用:一种应用是诱导脱去甲醇,这样吲哚全部转

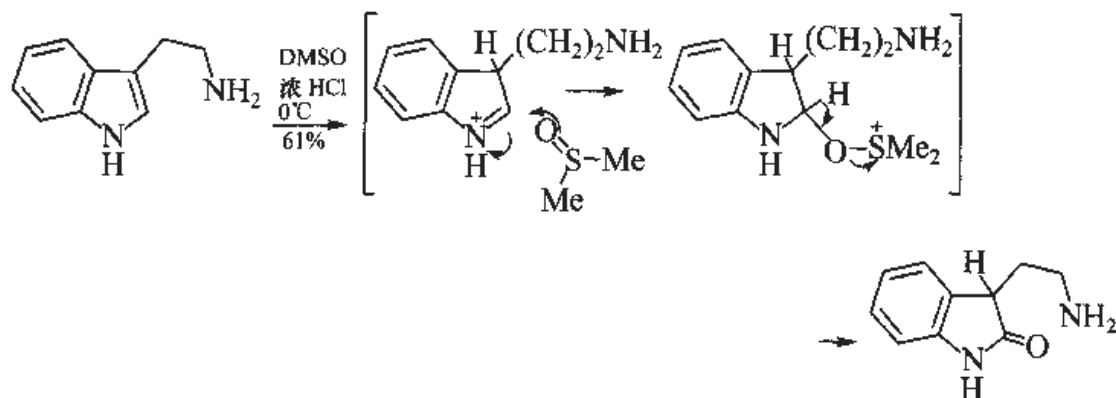
化为 3-羟基吲哚(吲哚酚)^[89]。



在氯化亚铜存在下,臭氧、高碘酸钠^[90]、过氧化钾^[91]、氧可使吲哚的 2,3-双键发生氧化断裂^[92]。在乙醇溶液中氧的光化学氧化也可使之断裂^[93]。用有机酸作为溶剂光照下可使 2-和 3-烷基氧化^[94]。

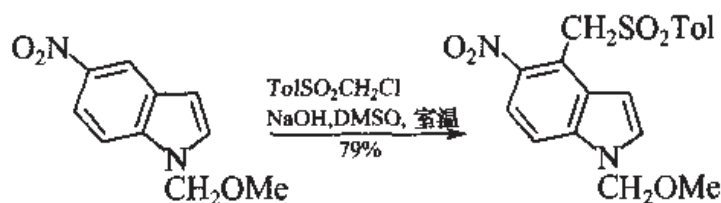


3-取代吲哚在酸中与 DMSO 反应,可有效地生成相应的 2-羟基吲哚。下面的式子展示了这个过程合理的机理^[95]。

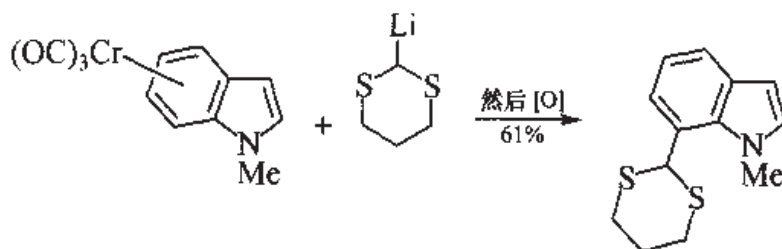


17.3 与亲核试剂的反应(也可参阅 17.14.4)

与吡咯和呋喃相似,吲哚也很少发生亲核取代。已知的反应属于特殊情况:苯环上有硝基的吲哚中氮上的氢如被移走,它便可发生苯环上的亲核取代(见 2.3.3)^[96]。



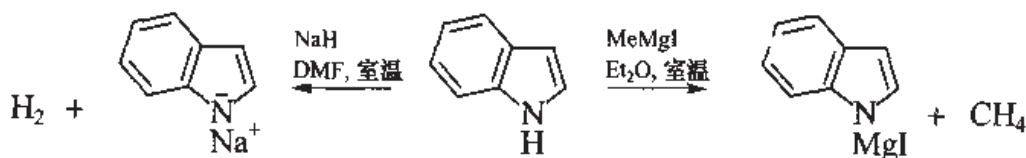
吲哚的羰基络合物中,金属连在苯环上,因此亲核加成发生在苯环上,通常在 C-4 上。下面的反应是对 C-7 的进攻,很不寻常如果吲哚带大的 *N*-保护基团,位置选择性就会被导至回复到通常的 C-4 上^[97]。



17.4 与碱的反应

17.4.1 *N*-氢的去质子化

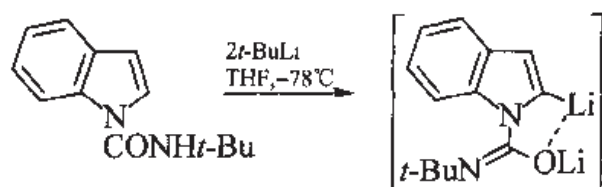
像吡咯一样,吲哚 *N*-氢(pK_a 16.2)的酸性比芳香胺如苯胺(pK_a 30.7)的强得多。强碱可将 *N*-未取代吲哚完全转化为相应的吲哚阴离子,最方便的是氢化钠、正丁基锂或烷基 Grignard 试剂。



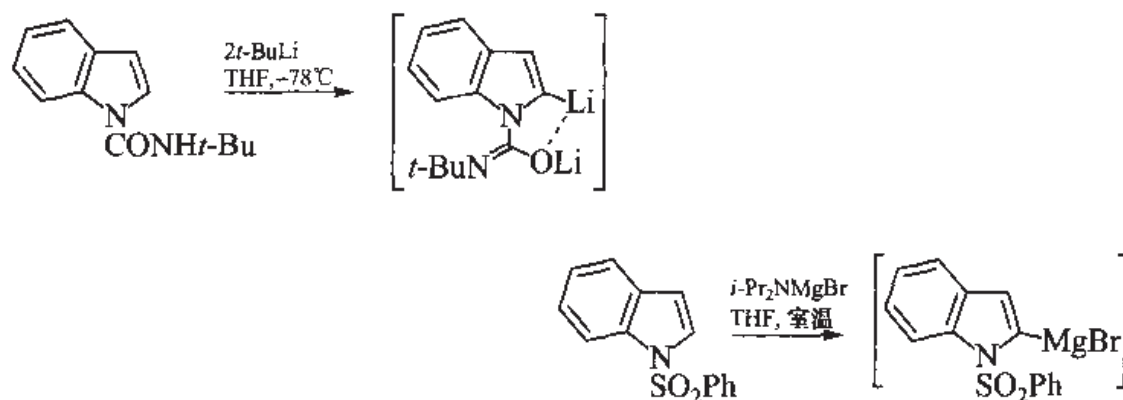
吸电子取代基,特别是在 β 位,会显著增加酸性,例如 3-甲酰基吲哚比吲哚酸性强 5 个 pK_a 单位,而 α -异构体强 3 个单位^[98]。

17.4.2 *C*-氢的去质子化

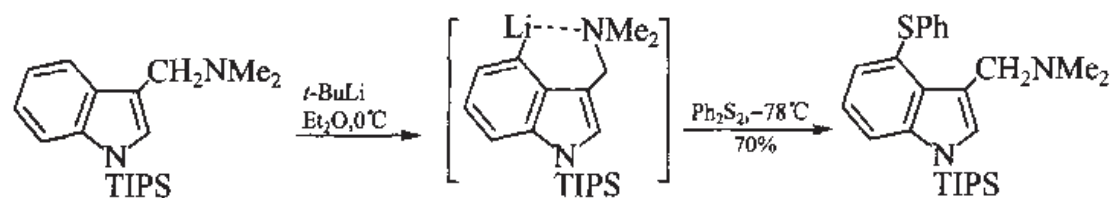
吲哚的 *C*-氢去质子化需要在缺乏酸性更强的 *N*-氢下进行,也就是说,要有甲基之类的 *N*-取代基存在^[99],或如果需要的话,可以是一个可移走的基团。比如苯磺酰基^[100]、羧酸锂^[101]和使用较广泛的叔丁氧基羰基^[102]。二烷基氨基甲基^[103]、三甲基硅乙氧基甲基^[104]和甲氧基甲氧基^[105]也可使用。最后一种情况,显然不可将 *N*-取代基引入吲哚中去——需要预先形成一个 1-羟基吲哚——但可将其还原得到 *N*-氢-吲哚。叔丁基氨基羰基^[106]和甲氧基甲氧基据说是最佳的保护/活化基。每个可移走的取代基都可通过分子内整合和某些吸电子作用促进锂化,增强金属化反应在 α 位进行的内在的趋势。



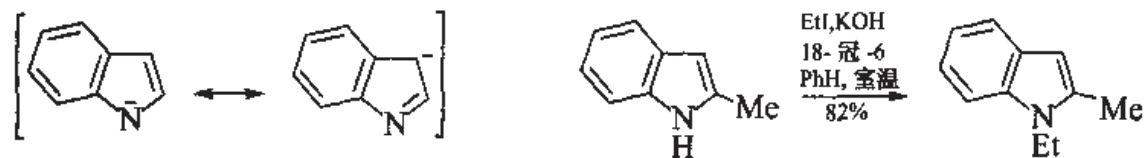
C-2 的镁化作用在室温下就可进行。镁代吲哚通常的情况可作为亲核试剂,也可被直接用于 Pd 催化偶合^[107]。



当吲哚的氮被大体积的三异丙基硅保护时, 芦竹碱的二甲基氨基使锂化作用发生在 C-4 上, 但是当氮上带有简单的甲基时, 金属化常发生在 C-2 上^[108]。



17.5 N-金属化吲哚的反应

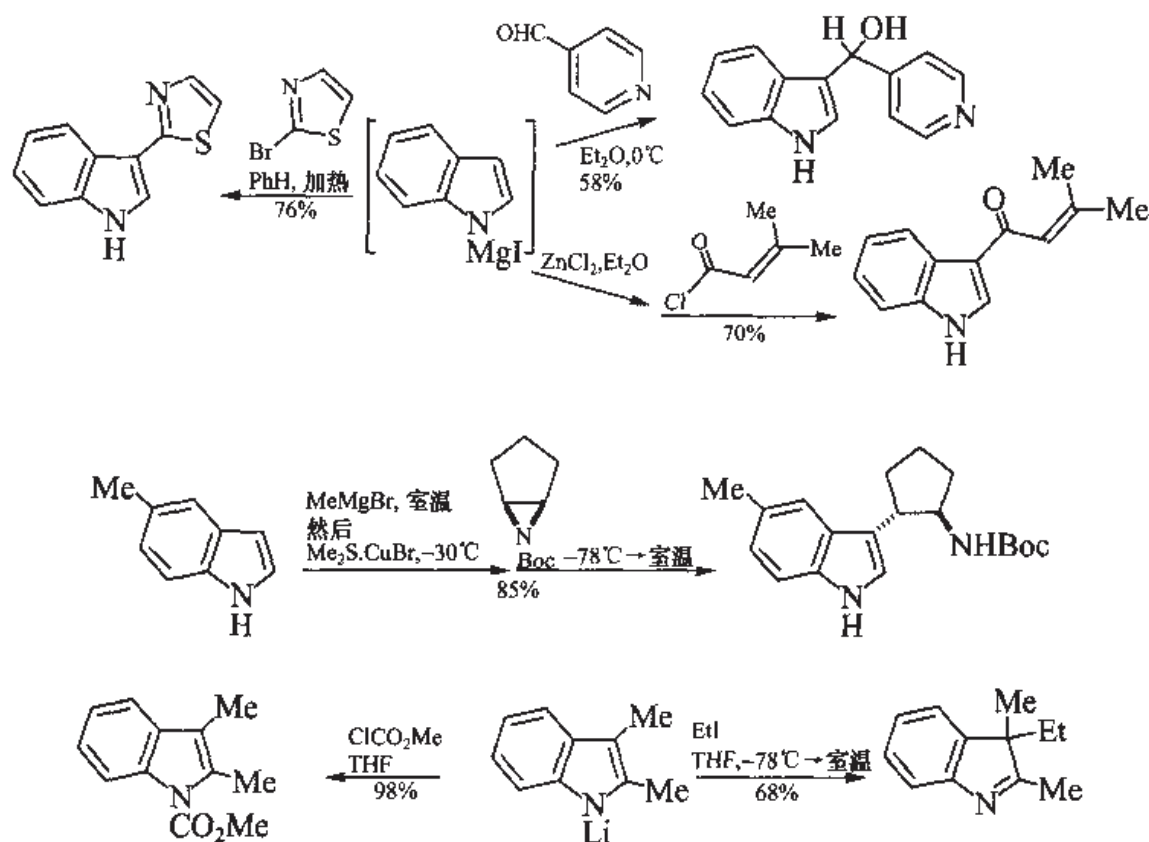


吲哚基阴离子有两个主要的共振式结构, 负电荷分别在氮上和 β -碳上, 因此反应中是双位的亲核试剂。亲电试剂与 N-及 β -取代之比取决于相关的金属、溶剂的极性和亲电试剂的性质。通常更离子化的钠和钾衍生物倾向于在氮上反应, 而镁衍生物则更倾向于在 C-3 上反应^[109]。然而, 在 HMPA 中吲哚基 Grignard 试

剂更倾向于进攻氮,而非极性溶剂有利于进攻碳^[110]。亲电性较强的试剂比亲电性弱的更倾向于在氮上反应。

吲哚的 *N*-烷基化可以使用 1-吲哚钠^[111],反应是定量的。或通过相转移方法得到低浓度的吲哚阴离子^[112],吲哚的 *N*-酰基化^[113]和芳磺酰化^[114]也可通过相转移方法有效地进行(也可见 17.1.4)。

吲哚基 *N*-Grignard 试剂^[115]或者最好是吲哚锌^[116]主要在 C-3 与不同的碳亲电试剂反应,如醛、酮、酰卤以及 2-溴噻唑^[117]。在反应的混合物中包括氯化铝,可得到高产率的 3-酰基吲哚^[118]。吲哚基 *N*-Grignard 试剂与 *N*-叔丁氧基羰基氮丙啶的铜催化反应在 C-3 也进行得很好^[119]。1-锂吲哚同样有用。如前所述,进攻的位置与溶剂和亲电试剂的性质有关^[120]。

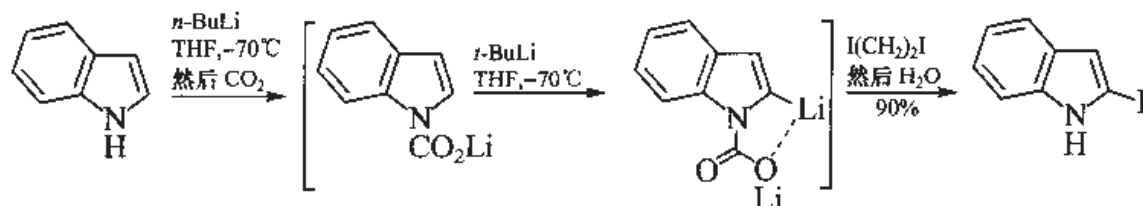


值得注意的是,当 *N*-金属化 3-取代吲哚在碳上烷基化时,必然生成 3,3-二取代-3H-吲哚(假吲哚),它不能重新芳构化形成吲哚(见 17.1.6 中 3,3-二取代假吲哚的重排反应)。

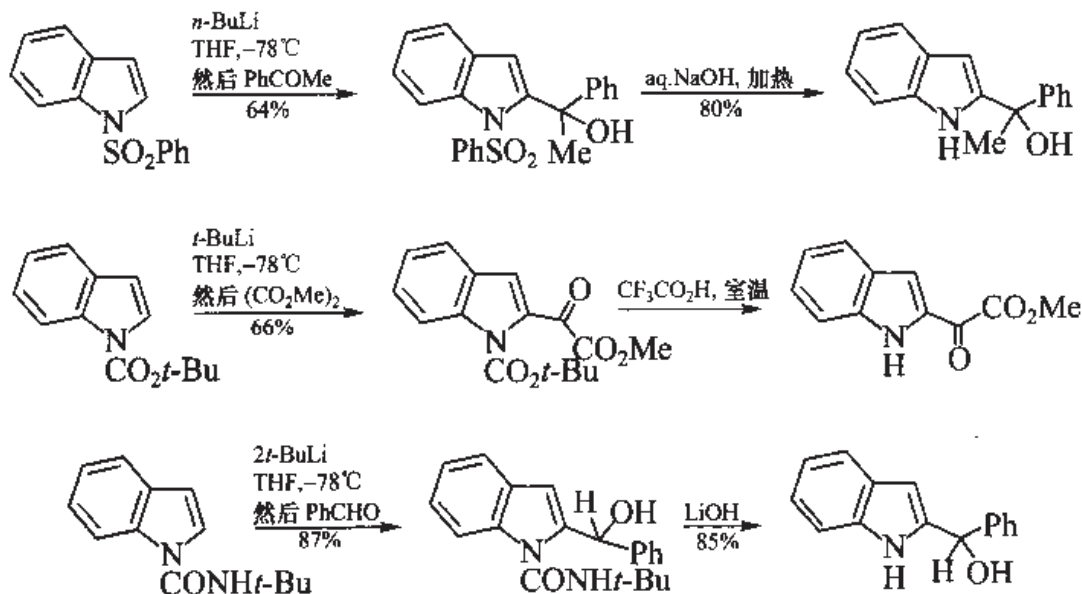
17.6 C-金属化吲哚的反应

17.6.1 锂衍生物

吲哚 α 锂化中最方便的 N -保护基是二氧化碳^[102], 因为它可以原位生成并在进一步反应中脱去。这个技术已应用在制备 2-卤代吲哚中^[25], 以及通过与适当的亲电试剂——醛、酮、氯甲酸酯等反应, 引入不同的取代基。

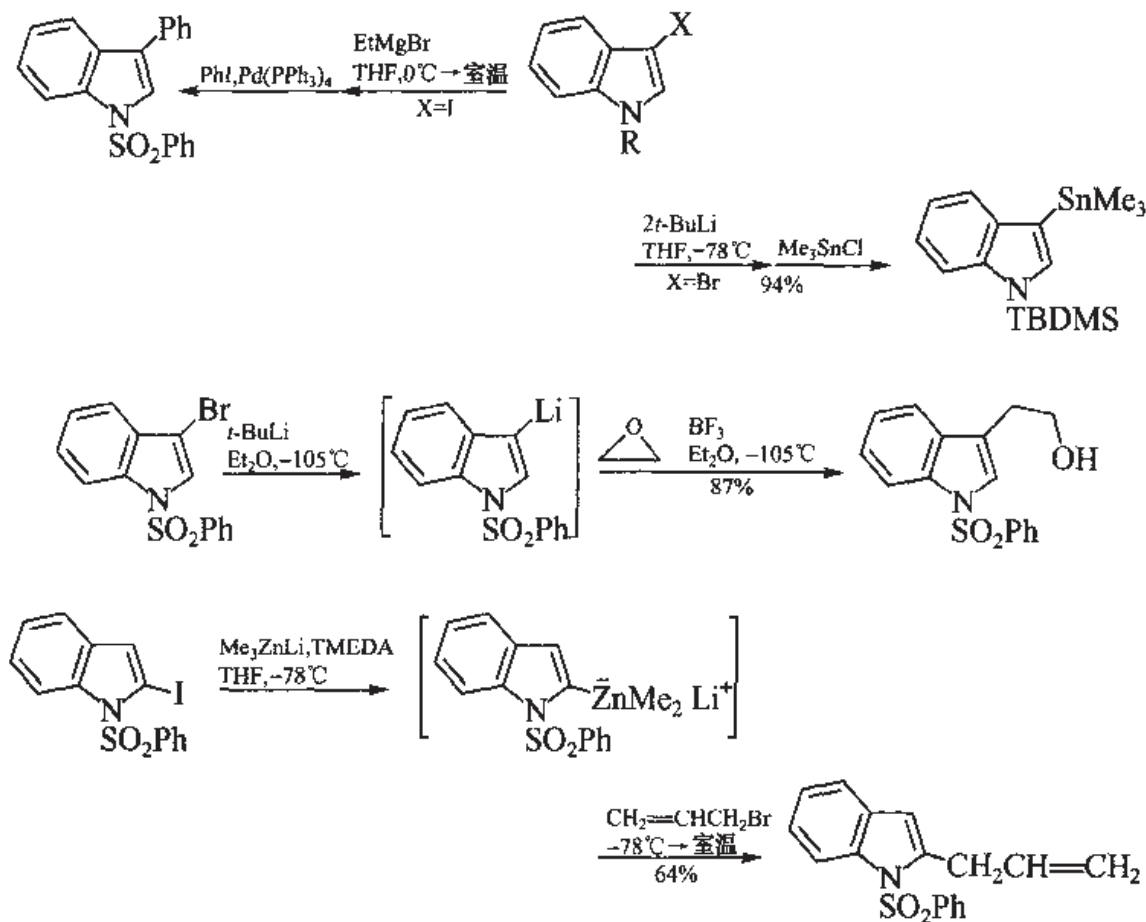


下面所示的为用不同 N -保护/活化基团得到 α -取代物的例子^[100~107, 121]:

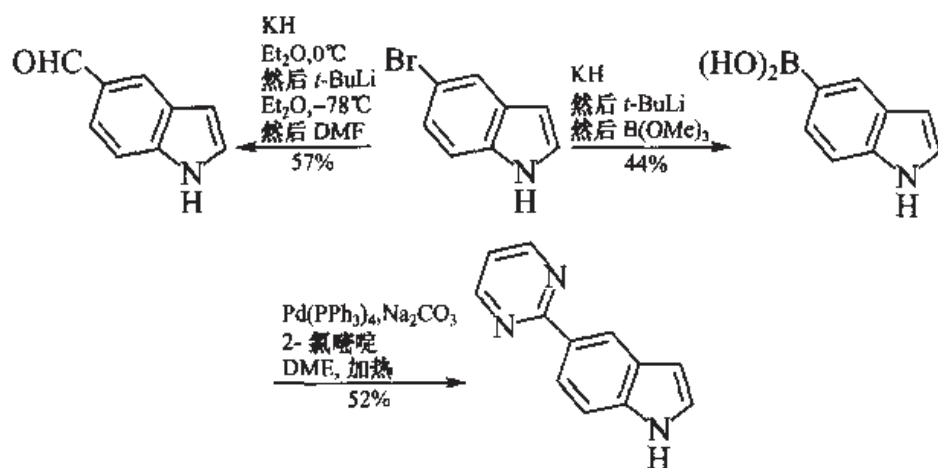


3-锂吲哚可通过卤素互换制得^[122]。 N -叔丁基二甲基硅衍生物甚至在 0°C 也是结构稳定的^[123]。3-锂-1-苯磺酰基吲哚在 -100°C 以上也会异构成 2-异构体, 而在 -100°C 时杂环会打开, 脱去氮阴离子 (参见 18.3) 形成一个炔^[124, 125]。相应的 N -苯磺酰基 3-镁^[126] 和 3-锌^[127] 物种即使在室温也是稳定的: 它们可以用 3-碘吲哚分别与乙基溴化镁和三甲基锌酸锂反应制得。借助于 2-(2-吡啶基)^[126] 或 2-羧基^[128] (保护 C-2) 的“邻位”促进, 3-锂取代 3-氢也可进行。借助于 N -双(叔丁基)氟甲硅基取代基, 即使在 C-2 上没有取代基也可直接进行 3-锂化^[129] 作用。在吲哚化学中直接金属化过程的其他例子包括: 1-取代吲哚-3-羧酸和酰胺的 2-锂化^[130]、3-羟甲基-1-苯磺酰基吲哚的 2-锂化^[131]、5-(二甲基

氨基甲酰氧)-1-(叔丁基二甲基硅)吲哚的 4-锂化以及 4-取代-5-(二甲基氨基甲酰氧)-1-(叔丁基二甲基硅)吲哚的 6-锂化^[132]。

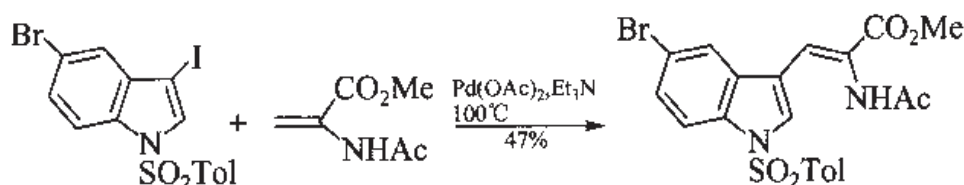


令人吃惊的是,溴代苯环的吲哚中每一种在无需 N -保护下都可发生金属-卤素互换;吲哚首先转化为它的 N -钾盐^[133]。



17.6.2 Pd 催化反应

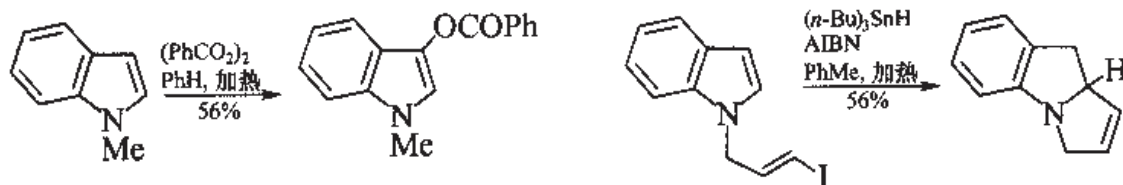
2-和3-溴和碘吲哚及活性类似的2-和3-三氟甲基磺酸盐^[134]可像正常的芳基卤化物一样发生Pd催化偶合。因为2-和3-卤代吲哚不稳定,使用它们的N-酰基衍生物是有利的^[135]。吲哚苯环上的卤原子和三氟甲基磺酸盐无例外地参加偶合反应。



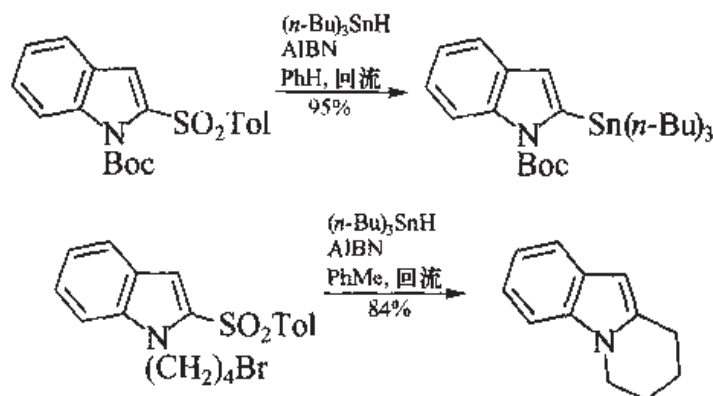
当吲哚的有机金属衍生物参与偶合反应时,尽管可使用2-锌和2-甲锡烷衍生物^[137],但硼酸^[136]效果最好。6-溴或6-碘吲哚与烯丙基和杂芳锡化合物的Pd催化偶合不需要吲哚N-氢的保护^[138]。

17.7 与游离基的反应

游离基如苄基和羟基与吲哚的反应是没有选择性的,因此得到的是混合物,所以这样的反应是没有合成价值的。另一方面,氮上无氢的吲哚的苯甲酰化可以生成苯甲酸吲哚酯^[139],也就是说,它通过用强亲电性的苯甲酰基游离基经 β -进攻有效地氧化了吲哚的杂环。由丙二酸酯衍生的弱亲电性的游离基则可通过原子迁移机理有选择性地在C-2上进行反应^[140]。



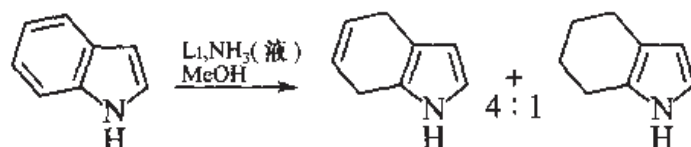
一些有效的氧化^[141]和还原^[142]可以在分子内进行碳游离基加成而实现。用三丁基锡游离基置换甲苯磺酰基的反应易在C-2^[143]进行(但不是C-3),如同碳游离基的分子内置换^[144]。



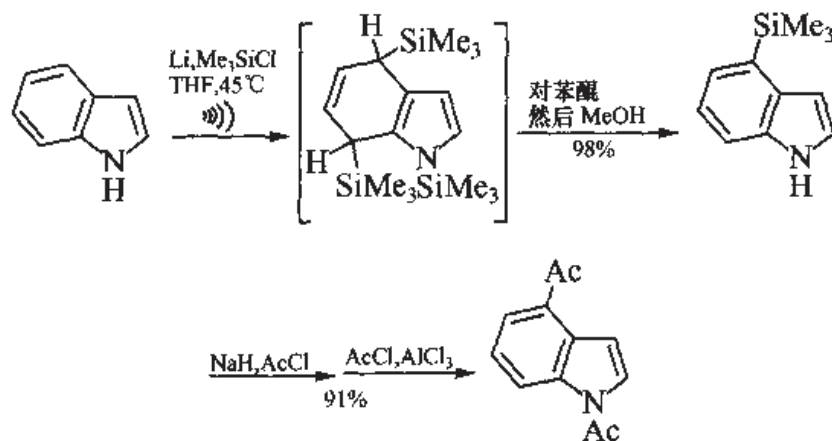
在标准状态下, 2-溴吲哚与氢化三丁基锡反应, 可以得到 2-吲哚游离基^[145]。

17.8 与还原剂的反应

用氢化锂铝和氢化硼钠之类的亲核性还原剂不能将吲哚环系还原, 而锂/液氨可将苯环还原, 主产物为 4,7-二氢吲哚^[146]。

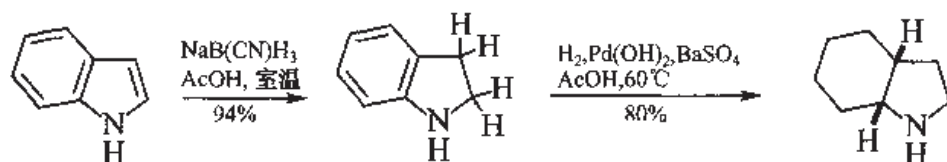


在氯化三甲基硅存在下用锂还原, 再重新芳构化, 可生成 4-三甲基硅吲哚, 它是通过硅的亲电原位置换合成 4-取代吲哚的一个有用中间体^[147]。



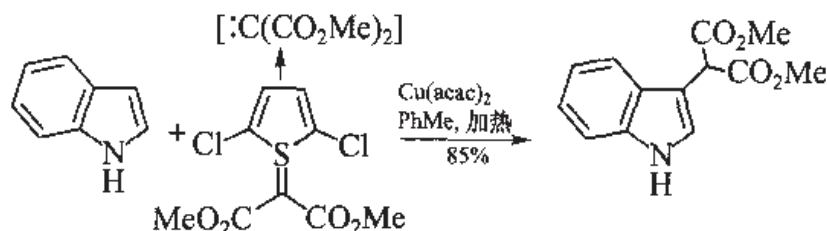
在酸性条件下容易将杂环还原; 以前使用过金属-酸组合^[148], 但现在使用对酸性相对稳定的金属氢化物如硼氢化氰基钠可使反应条件更加温和得多。三乙基硅烷与三氟乙酸是另一方便的组合, 2,3-二取代吲哚用这种方法可得到顺式二氢吲哚^[149]。这种还原反应是通过对 β -质子化吲哚—3H 吲哚阳离子的氢化物进攻

完成的^[150]。酸性溶液中吲哚的催化还原先生成二氢吲哚,进一步缓慢还原至饱和^[151]。在氮上带有叔丁氧羰基的吲哚在铑催化下,高压加氢容易得到顺式 2,3-二氢吲哚^[152]。



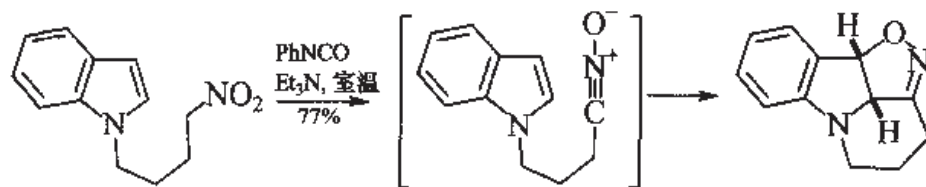
17.9 与碳烯(卡宾)的反应

吲哚与碳烯反应得到的不含环丙烷的产物已被分离出来(见 13.10),碳烯的甲氧羰基取代只生成一种取代产物^[153]。

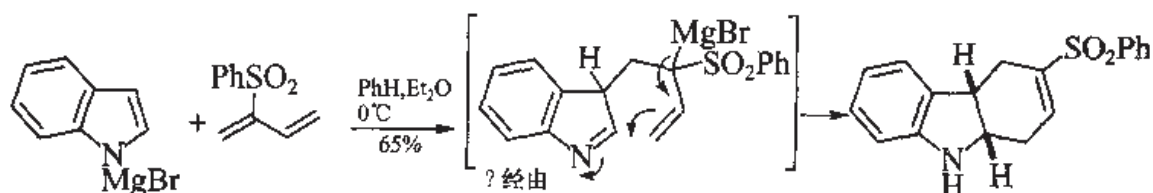


17.10 电环化和光化学反应

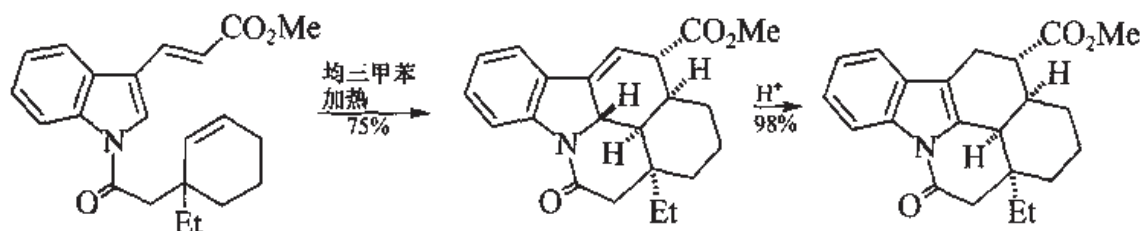
在大多数报道中,简单吲哚的杂环双键能与偶极 4π 组分^[154]以及缺电子双烯(即有相反的电子需求)发生环加成^[155]。2,3-环烷基吲哚与邻苯醌的分子间环加成生成 1,4-二氧六环^[156]。引入吸电子取代基可增加对富电子双烯体的环加成反应趋势:例如,3-乙酰基-1-苯磺酰基吲哚与异戊二烯可发生氯化铝催化的环加成反应^[157],3-硝基-1-苯磺酰基吲哚与 1-酰氨基-1,3-丁二烯的反应则不需要催化剂^[158]。



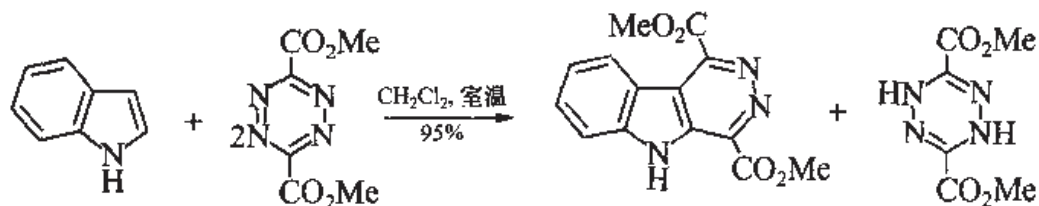
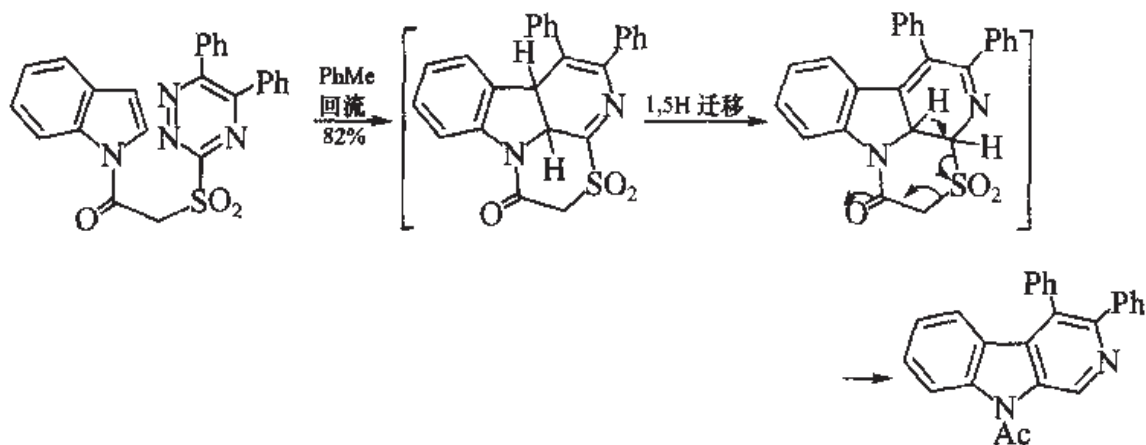
一些其他的表观上的环加成反应可能通过非协同途径进行,例如,光照下 1,3-环己二烯和 2,4,6-三苯基吡喃鎓的加成可能通过游离基中间体^[159],而 2-苯磺酰基-二烯与吲哚 Grignard 试剂的反应可能经过分步完成,如下所示^[160]。



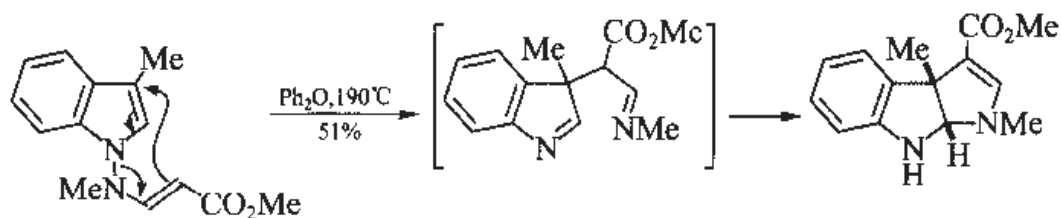
在 Diels - Alder 环加成反应中, 2-和 3-乙烯基吲哚很容易作为 4π 组分参加反应^[161], 但常常不总是^[162]使用 *N*-酰基或 *N*-芳磺酰基吲哚, 在这里氮的孤对电子因和 π 体系间的相互作用而被降低^[163]。下例表示了在快速制备复杂的五环吲哚中是如何应用此方法的^[164]。



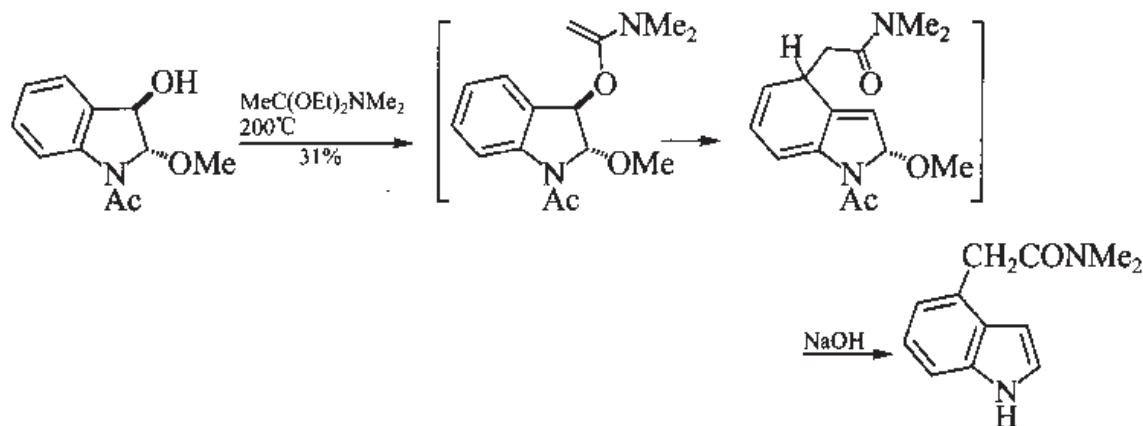
1,2,4-三氮烯在与吲哚的 2,3-双键的反应中是非常有用的“双烯体”, 生成咪啉。这个部分可以被并入到产物分子中^[165], 或经设计在原地破坏掉, 如同下例^[166]。1,2,4,5-四氮烯与吲哚的 2,3-键的分子间反应, 最初的加成物放氮, 然后用第二个等摩尔的四氮烯将其氧化成芳香性结构^[167]。



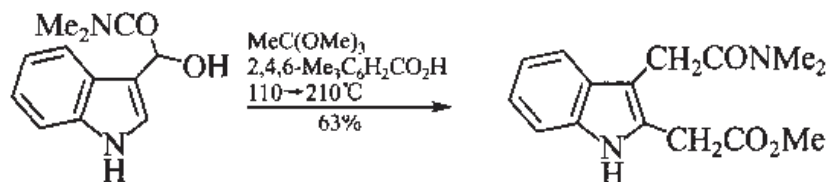
一个 1-乙烯氨基吲哚经历 3,3- σ 迁移重排, 得到毒扁豆酚生物碱的三环体系^[168]。



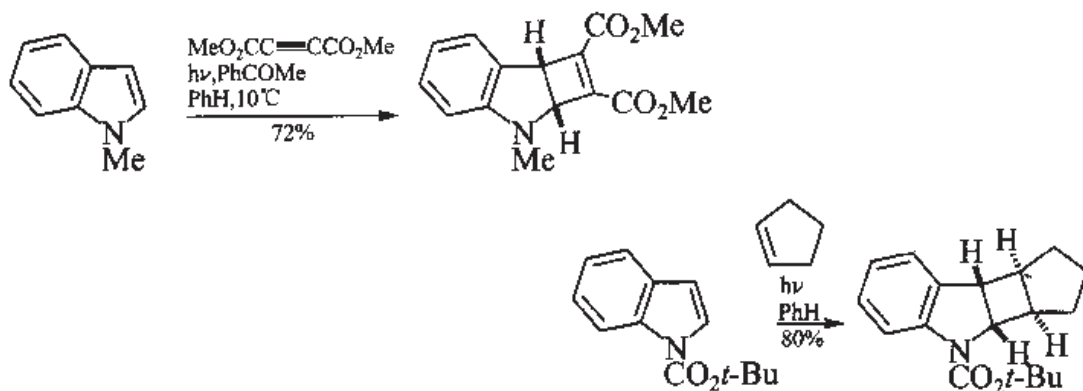
对于制取 4-取代吲哚的一个可供选择的方法是依靠相邻酰氨基的 Claisen 重排^[169]。



吲哚-3-烷醇的 Claisen 邻位酯重排, 将迁移基团引入到吲哚的 2-位上^[170]。

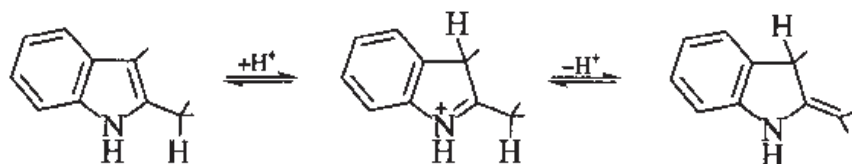


在光的影响下, *N*-甲基吲哚与丁炔二酸二甲酯加成生成稠合环丁烯的产物^[171], 甚至简单的烯以[2+2]方式加成到 *N*-酰基吲哚上, 但机理可能包括游离基中间体^[172]。其他的光化学加成生成 *N*-苯甲酰二氢吲哚稠合四元环的, 包括: 加成到二苯酮中的羰基上和丙烯酸甲酯中的双键上^[173]。

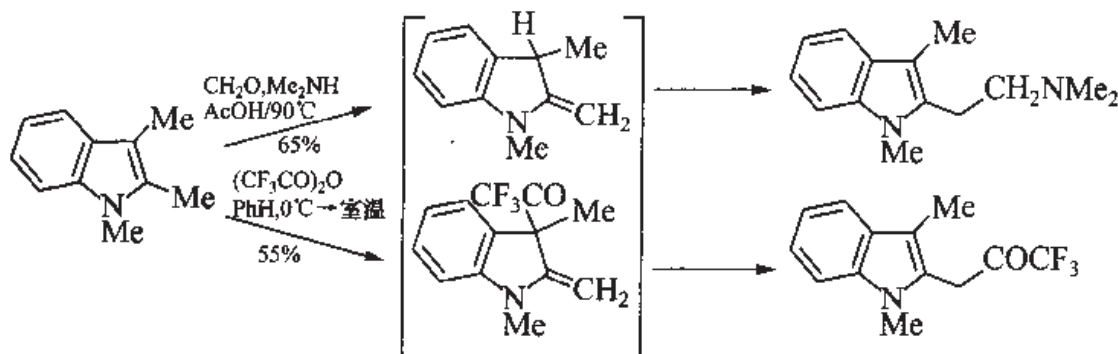


17.11 烷基吲哚

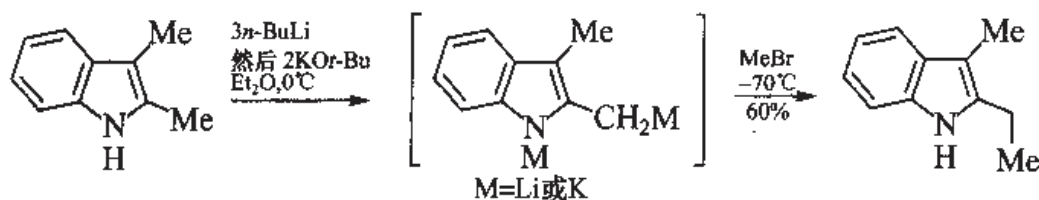
只有 α 位的烷基吲哚发生特殊的反应。许多观察证实,在一系列平衡中, β 质子化生成 2-亚烷基二氢吲哚,因此只有 α 位而非 β 位烷基对亲电试剂有反应活性。例如,100℃ 在 DCl 中 2,3-二甲基吲哚只有 2-甲基发生 H 和 D 的交换。



1,2,3-三甲基吲哚在 Mannich 缩合^[174]和三氟乙酰化^[175]中,在 α -甲基上可以看到同样的现象。

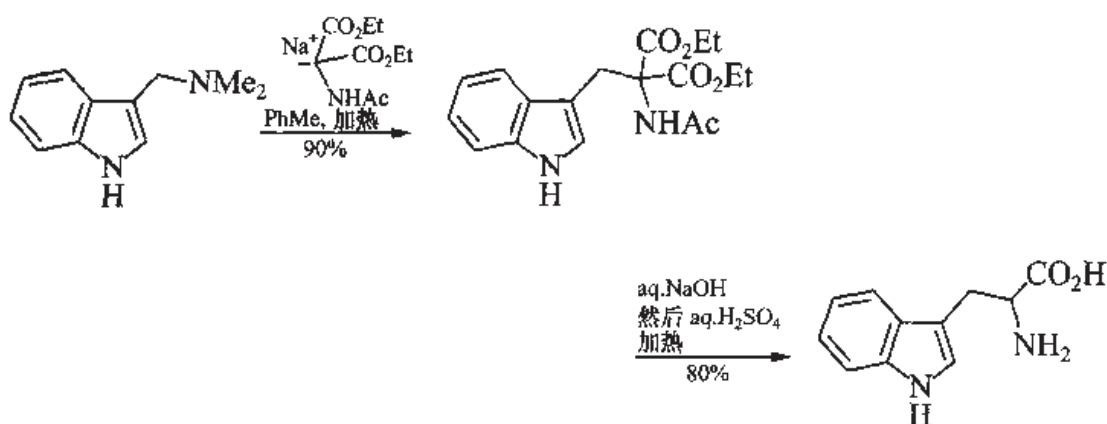


侧链锂化也特别发生在 α 取代基上,首先生成 N -羧酸锂^[176],随后甚至无须 N -保护而反应^[177]。

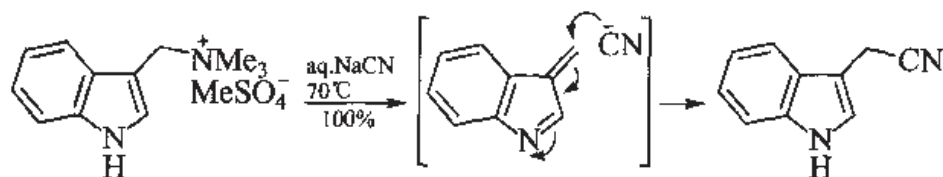


17.12 吲哚基 C-X 化合物的反应

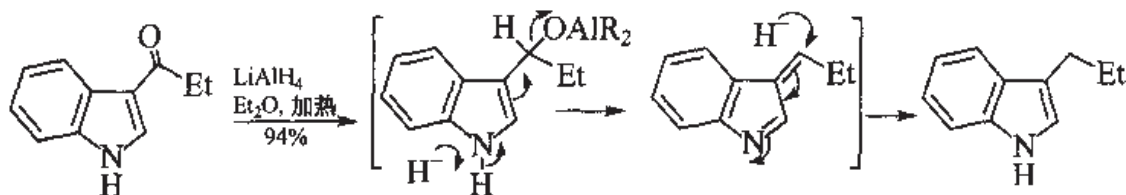
芦竹碱,尤其是它的四价盐是很有用的合成中间体,因为它们容易制备且二甲氨基容易被亲核试剂置换——与氰化物^[178]和乙酰氨基丙二酸酯^[179]阴离子的反应较典型。



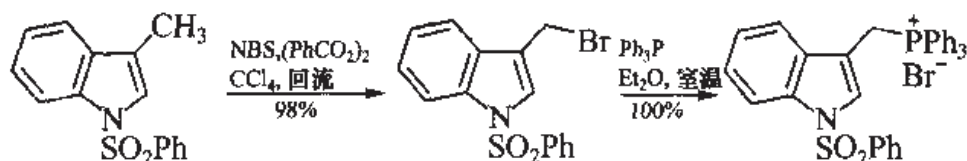
对胺(铵)的易于置换借助于消除,包括失去吡啶氢,然后得到 β -亚烷基二氢吡啶中间体,它易与亲核试剂加成,重新生成吡啶。这个机理已被下列事实所证明:(i)相应的 1-甲基芦竹碱置换反应非常慢,(ii)在有取代基的芦竹碱中,与氮相连的碳是手性中心时,置换后外消旋化^[180]。



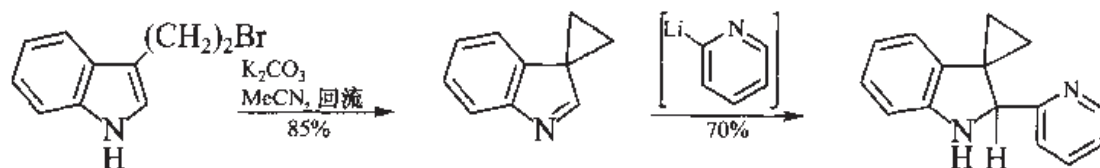
类似的反应还有氢化锂铝对 3-吡啶基甲醇(它可以用更温和的还原剂从相应的酮得到)还原生成烷基吡啶。这就建立了一个合成 3-烷基吡啶有用的方法^[181]。3-甲酰基吡啶与氰化钠和氢化硼钠混合物的一釜法转化为 3-氰甲基吡啶,其中可能包括一个类似的消除,然后氰醇的还原^[182]。



尽管卤代烷基吡啶通常不稳定,且在合成中用处不大,但其 *N*-酰基化衍生物要稳定得多,它可以通过侧链游离基取代得到卤代烷基,后者可以用在亲核取代过程中^[183]。

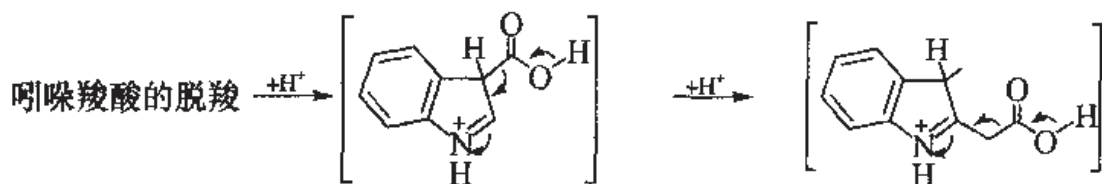


这是一个适当的处置,包括将 2-(3-吲哚基)溴乙烷很好的^[184]、可再生的^[185]碱和转化为环丙基-假吲哚,其结果是失去了杂环的芳香性。后来的研究表明,有机锂可以直接加到环丙基-假吲哚的亚胺单元上而不破坏小环。

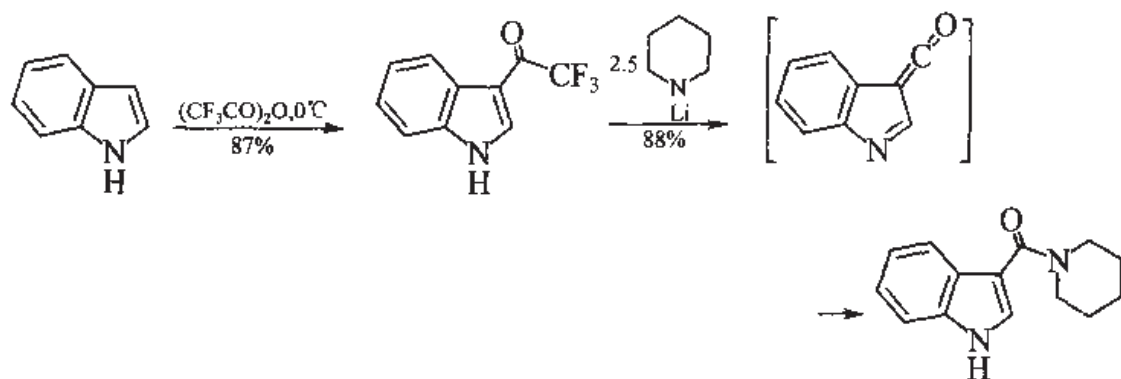


17.13 吲哚羧酸

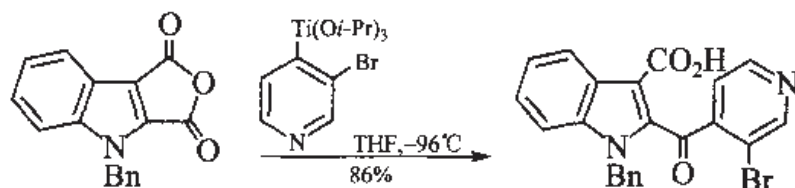
在沸水中 3-吲哚羧酸^[186]和 2-吲哚乙酸都容易脱羧。各种情况都是从低浓度的 β -质子化 3H-吲哚阳离子中脱去二氧化碳,这与 β -酮酸的脱羧反应相类似。1-吲哚羧酸也非常容易脱羧,但它的稳定性足以使其可分离出来,并可用于酰基化反应中^[187]。2-吲哚羧酸只能在无机酸中加热或有铜盐存在下方可脱羧^[188]。



三氟乙酰吲哚的稳定性和酰氯相当,在卤仿中用氨基锂或碱水溶液反应,分别得到酰胺或羧酸。*N*-氢化物的反应活性比 *N*-烷基的要大,表明前者在反应中有烯酮中间体^[189]。



(也可见 17.12), 2,3-二酰酐与一些亲核试剂的反应有选择地在 2-羰基的位置上,环上氮的吸电子诱导对这种选择性也起了部分作用^[190]。

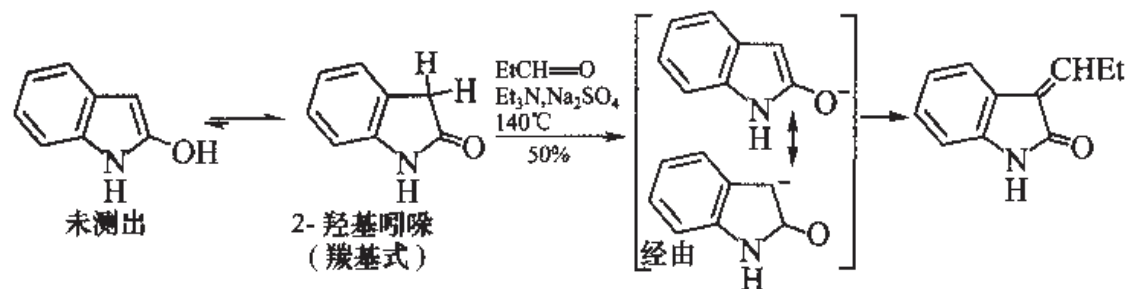


17.14 氧代吲哚

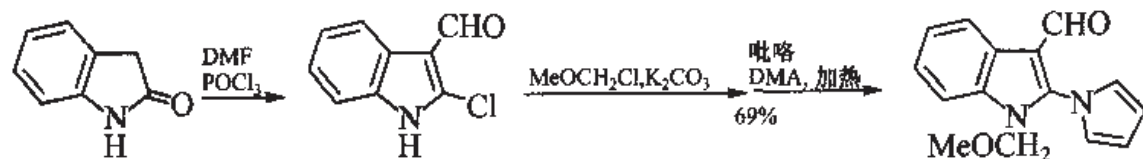
苯环上带羟基的吲哚性质与通常的酚类似,在杂环中不同位置上带氧的吲哚则大有不同。

17.14.1 2-羟基吲哚

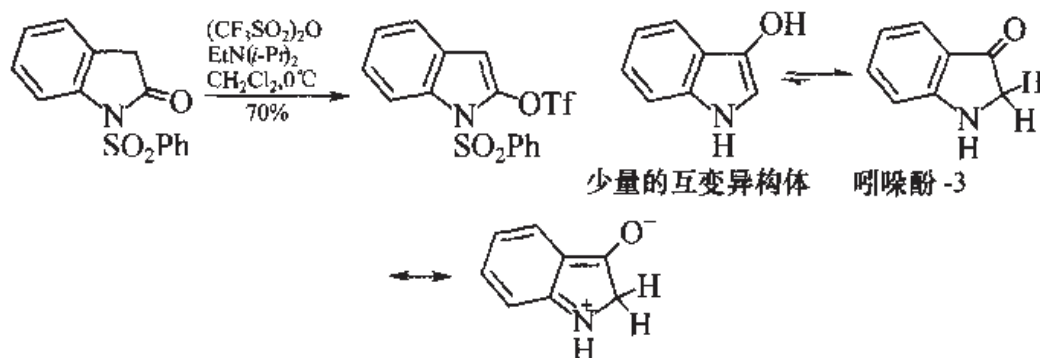
2-羟基吲哚并不存在,它的稳定形式是其羰基互变异构体,羟基异构体还未探测到。2-羟基吲哚的反应没什么特殊的,因为大多数情况下它是典型的五元环内酰胺,只是其 β -碳($pK_a \sim 18$)的去质子化比简单的酰胺更容易,因为生成的阴离子可被芳香性的吲哚正则结构式所稳定化。这个阴离子可在 β 碳上与卤代烷或醛之类的亲电试剂反应^[191,192],最后可脱水生成羟醛缩合产物。有趣的是,3位比1位活泼三倍^[193]。2-羟基吲哚通过容易进行的3,3-二溴化再水解,可有效地被氧化为靛红^[194](见17.14.3)。用N-溴代丁二酰亚胺对2-羟基吲哚进行溴化得到5-溴-2-羟基吲哚^[193]。



2-羟基吲哚与 Vilsmeier 试剂反应,有效地生成 2-氯-3-甲酰基吲哚^[195]。这个双官能团的吲哚在合成中有很应用潜力。例如,被邻位醛基活化了的卤素的亲核置换可生成在 C-2 上带有氮取代基的吲哚^[196]。

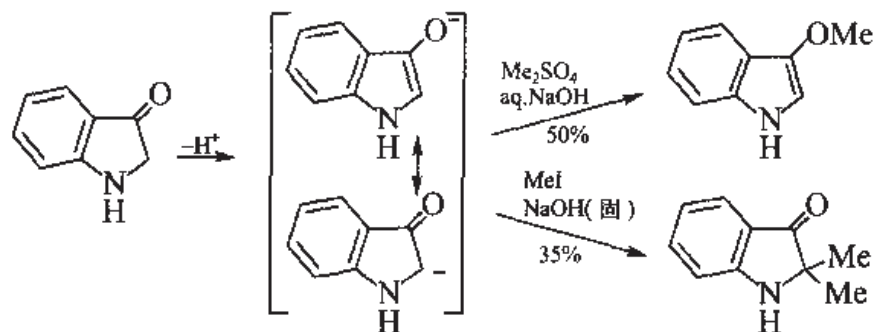


吲哚2-位在偶合过程中的应用是合成1-苯磺酰基2-三氟甲基磺酸衍生物, 它很容易从1-苯磺酰基2-羟基吲哚得到^[197]。

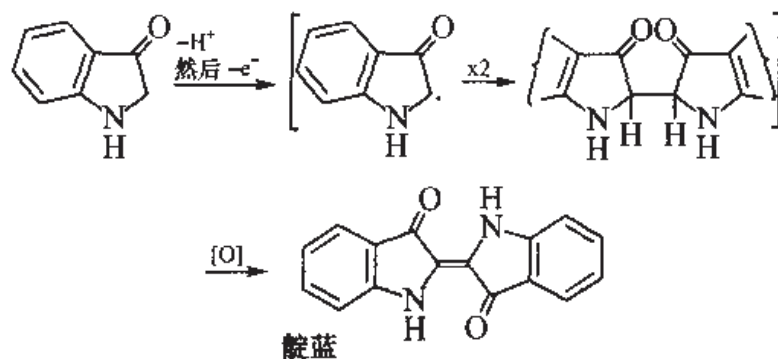


17.14.2 吲哚酚-3(3-羟基吲哚)^[198]

在与酮式的互变异构平衡中,3-羟基吲哚确实存在,但含量较低。3-羟基吲哚的 pK_a 10.46^[199],比2-羟基吲哚的酸性强,产生的阴离子是两性的,在氧和碳上均可与亲电试剂发生反应^[200]。

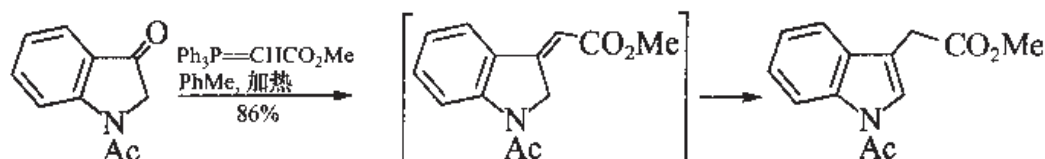


吲哚酚-3阴离子特别容易自动氧化生成古老的蓝色染料——靛蓝。机理可能是阴离子失去一个电子形成游离基,然后进行二聚。



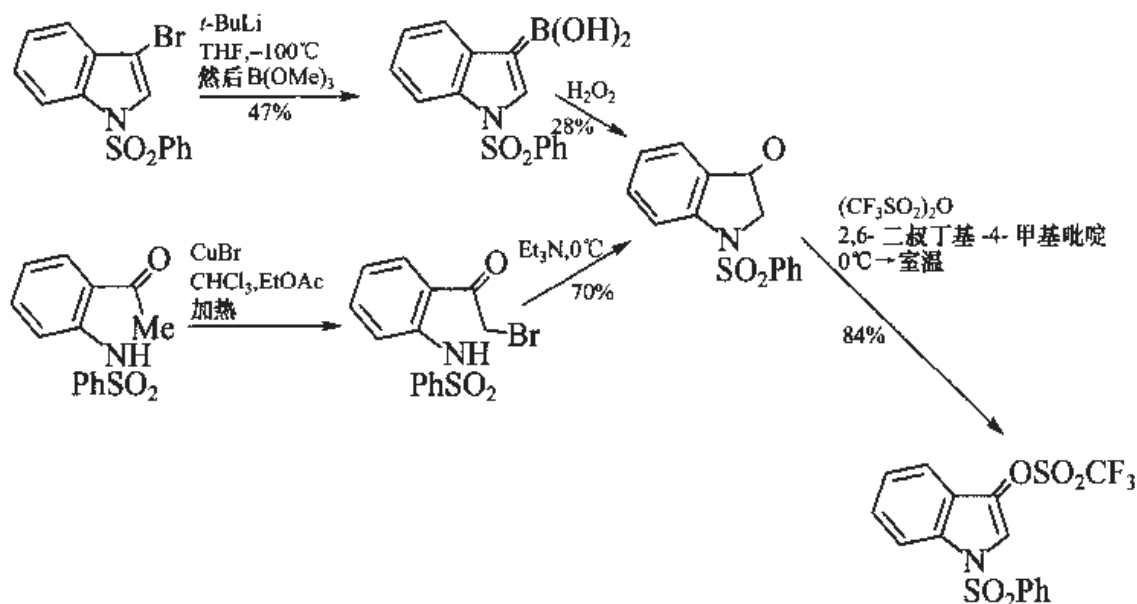
O-乙酰基吲哚酚-3^[201]和N-酰基吲哚酚-3是更稳定的底物,后者可发生

正常的酮羰基反应,如 Wittig 反应^[202]。



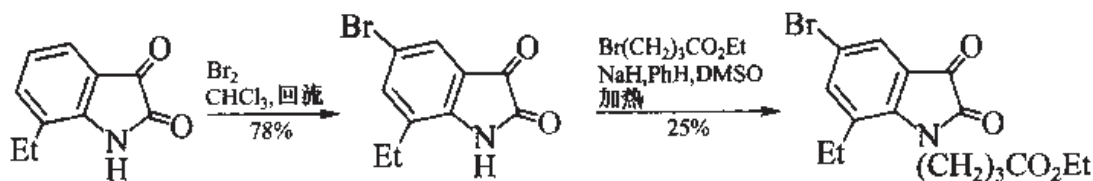
与 2-羟基吲哚一样,用碱催化的烯醇式乙酸酯^[203]在酸或碱性条件下用 3-吲哚氧基本身,可在吲哚酚-3 的 2 位上发生羟醛型缩合反应^[204]。用硼氢化物还原和脱水可使这些亚烷基缩合产物被转化成 2-取代吲哚。

N-苯磺酰基吲哚-3-硼酸用过氧化物氧化生成 N-苯磺酰基-3-羰基吲哚,它可转化为互变异构体形式的 3-羟基吲哚的三氟甲基磺酸盐^[205],用在 Pd 催化的交叉偶联反应中^[206]。同样的 N-保护-3-羰基吲哚可从环合成制备,如下式所示。

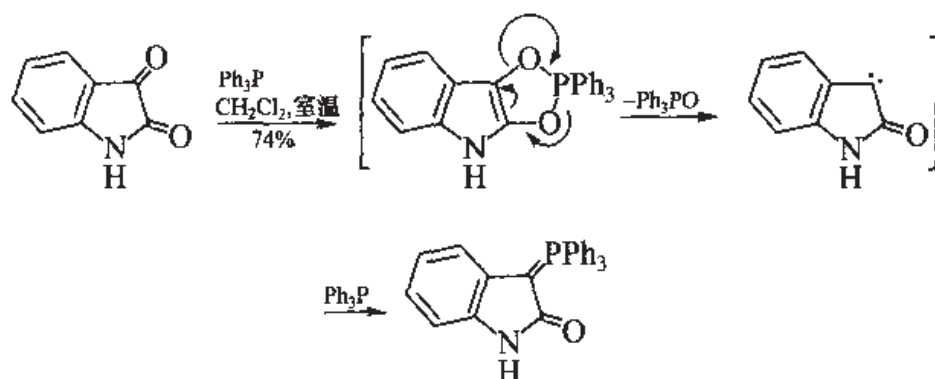


17.14.3 靛红^[207]

靛红是稳定的亮橙色固体,是大量应用的商品,因为它容易在 C-5 进行芳香取代反应,通过阴离子发生 N-烷基化,在 C-3 的羰基发生酮的反应。例如烯醇盐式的加成^[208],它是合成吲哚及其他杂环的非常有用的中间体。

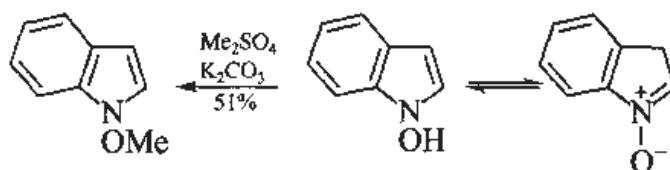


靛红在酸中催化还原^[209]或通过 Wolff-Kishner 反应^[193,210]生成 2-羟基吲哚。在酮羰基上进行 Grignard 加成,然后用氢化铝锂还原留下的酰胺,再脱水,可得到 3-取代吲哚^[211]。靛红与三苯基膦反应提供了一个合成 Wittig 试剂 3-(三苯基膦亚基) 2-羟基吲哚的简便方法^[212]。

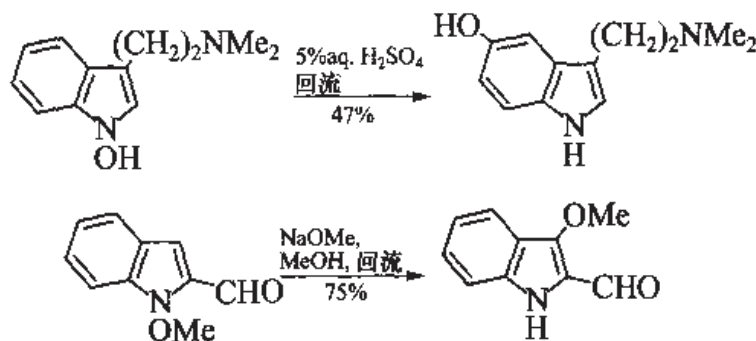


17.14.4 1-羟基吲哚^[213]

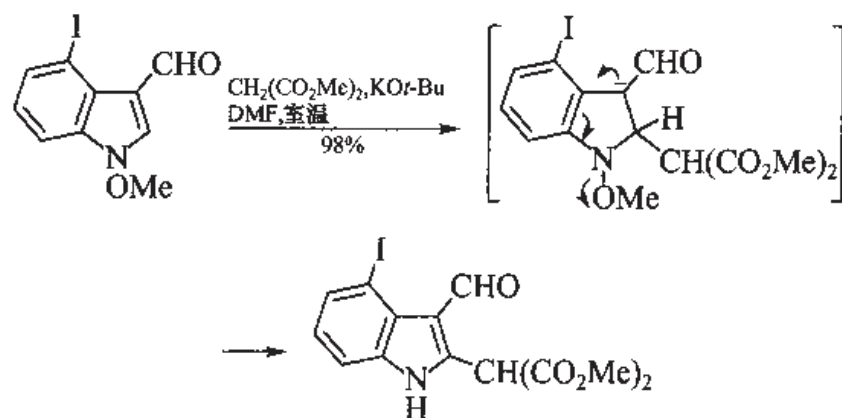
1-羟基吲哚可在溶液中制取,可是尝试提纯却导致了它通过氮氧化物互变异构体的二聚合。但其 O-烷基衍生物容易生成,且稳定^[214]。



1-羟基和 1-烷氧基吲哚已被用于各种合成反应中;例如,1-甲氧基吲哚在 C-2 的锂化,然后将取代基引入其中。更重要的是从 1-取代物出发可以进行各种亲核取代反应。下面展示了其中的一个反应,酸催化 1-羟基吲哚 可将羟基引入到吲哚的 5-位上^[215]。1-甲氧基吲哚可使亲核试剂进攻到杂环上,如下面的第二个例子^[216]。

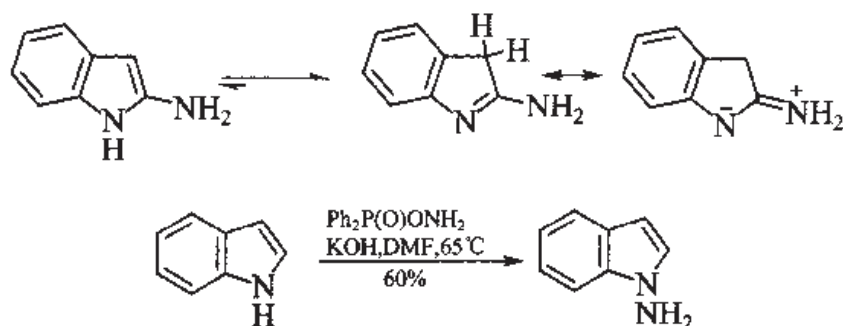


在 1-甲氧基-3-甲酰基吲哚中的甲氧基的亲核取代却得到 2-取代产物^[217]。

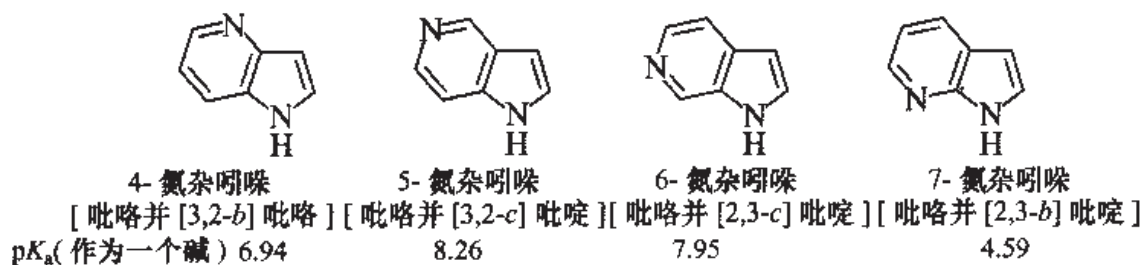


17.15 氨基吲哚

2-氨基吲哚主要以 3H-互变异构体形式存在,大概是因为与脒型共振式的能量优势。3-氨基吲哚非常不稳定且容易自动氧化^[218],然而它的乙酰胺是稳定的(见 17.1.2)。1-氨基吲哚可从吲哚基阴离子直接氨化得到^[219]。

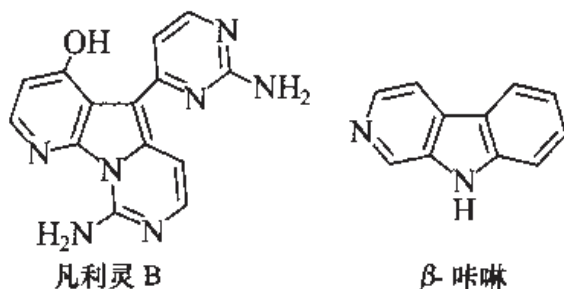


17.16 氮杂吲哚^[220]



(单)氮杂吲哚,或更确切的说是吡咯并吡啶,在此六元环上的一个碳被氮代替了。从理论上讲,它们的重要性在于是由一个富电子环耦合到一个缺电子环上组

成的一个双杂环体系。这个简单的体系在自然界是不存在的,但是多环化合物如凡利灵(variolins)已从海绵中分离出来。简单的氮杂吡啶已从煤焦油和吡啶生物碱的氧化降解中分离得到。它们在医药化学中已引起了很大的关注,如吡啶的立体异构物,是作为氮杂色胺的相似物,甚至是双去氮杂嘌呤的组分。



氮杂吡啶具有两种组分的典型性质,但程度有所不同,五元环上的电子密度有所降低,而六元环上的电子密度有所增加。

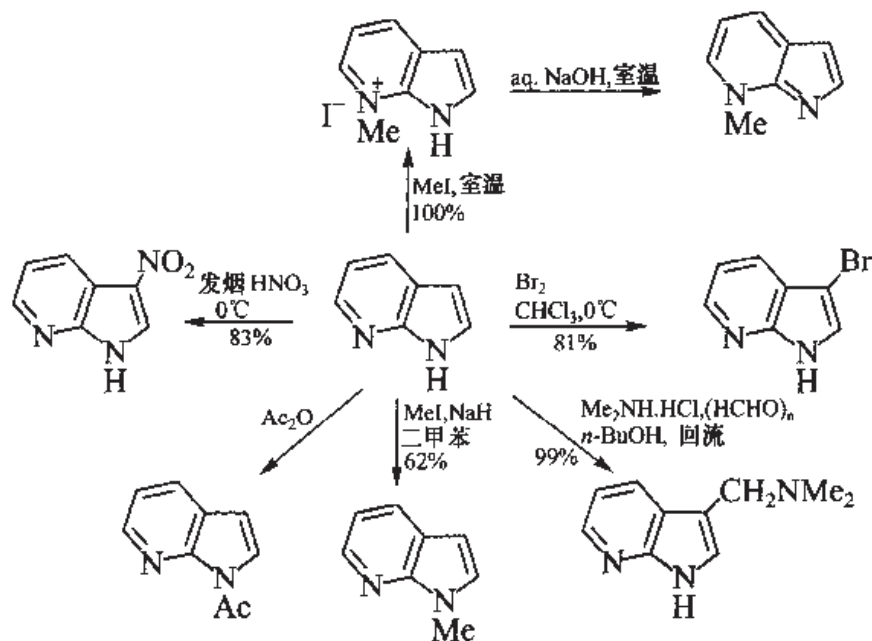
吡啶氮上质子化后,四种氮杂吡啶不同的 pK_a 表明了两个环上推拉作用的程度。例如,5-和7-氮杂吡啶的 pK_a 折射出更大的推拉程度,4-氨基吡啶和2-氨基吡啶的 pK_a 分别是 9.1 和 7.2,前者的 pK_a 部分地可以通过供电子基和受电子基之间更有效的 γ -作用来解释。在温和的酸溶液中,这种不同的反应性能更加大了,像在 Mannich 反应中的应用。

5-氮杂吡啶主要是以质子化形式存在,而7-氮杂吡啶主要是以它的游离碱的形式存在。



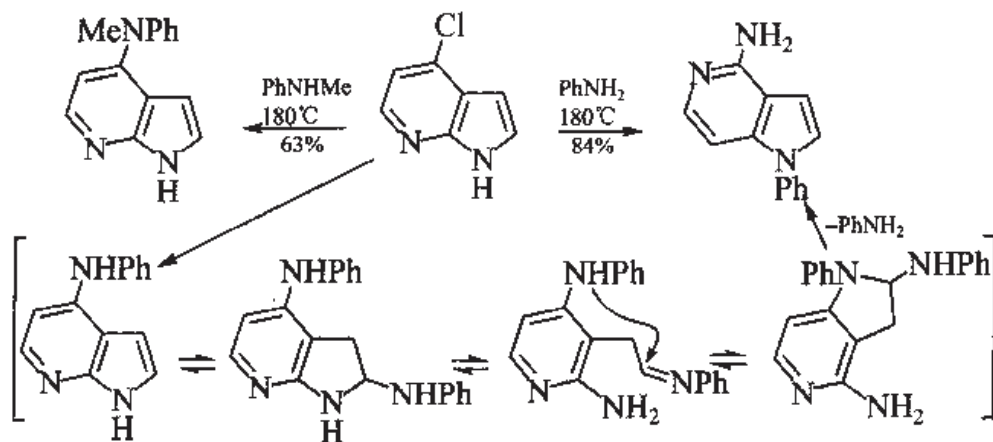
17.16.1 亲电取代反应

与亲电试剂的反应是在 C-3 上取代或在吡啶氮上加成。所有的氮杂吡啶对酸的稳定性都比吡啶强(见 17.1.1),毫无疑问的是由于质子转移到了吡啶的氮上,但是在 C-3 上对亲电试剂的反应比吡啶稍差一些。溴化和硝化在所有的四种氮杂吡啶中都可发生^[221],并比吡啶更容易控制。在某些情况下,可以进行 Mannich 和 Vilsmeier 反应,但是后者却不太行,3-醛可以通过与六胺(乌洛托品)反应来制备,可能经过氮杂吡啶阴离子。在中性条件下的烷基化可导致吡啶氮上的季铵化作用,与钠盐反应可以进行 N-1 烷基化作用。在温和条件下的酰基化作用也发生在 N-1 上。下面的图解总结了研究得最广泛的体系——7-氮杂吡啶的这些反应。



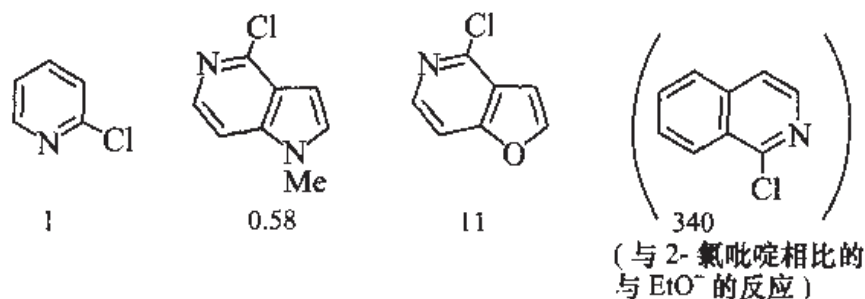
17.16.2 亲核取代反应

已报道的亲核取代的例子只有少数几个,在苛刻的条件或长时间的反应下,可以发生的吡啶氮的 α 和 γ 卤素的置换。Chichibabin 取代没有报道。4-氯-7-氮杂吲哚与仲胺反应得到卤素的正常置换产物,但是与伯胺反应却得到 5-氮杂吲哚重排产物,反应过程如下所示^[222]。

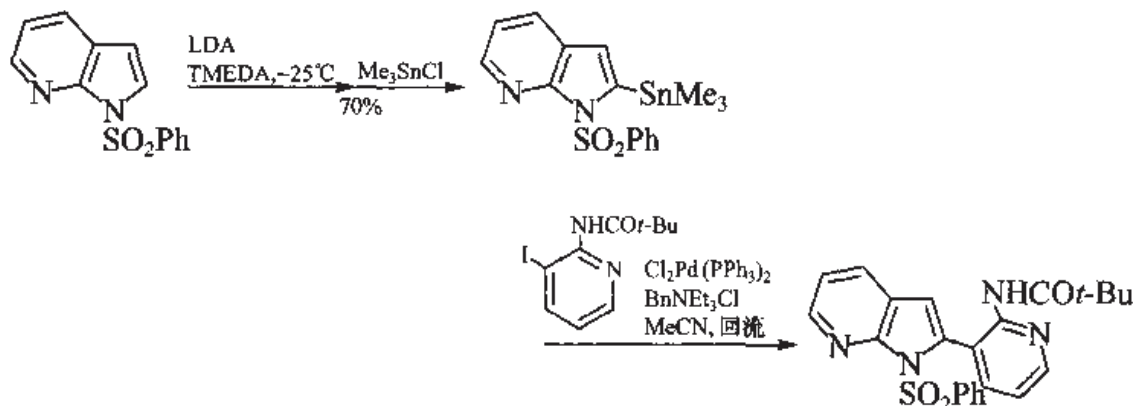


4-氯-1-甲基-5-氮杂吲哚通过氯被哌啶的亲核置换^[223]可有效地与一些相关体系的活性进行比较,因为这些数据是可得;它明显没有与之最近似的有关双环体系活泼,可能是由于在六元环上增加了由 N-1 提供的电子密度。

在 $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 和 100°C 的条件下,与哌啶的亲核置换反应的相对速率如下^[224]。



1-苯磺酰基-7-氮杂吲哚通过二异丙基氨基锂在 C-2 上被锂化, 锂化的氮杂吲哚的后续反应是常规的。下面表示的是一个锡烷的形成和它的后续偶合^[225]。



17.17 吲哚的合成

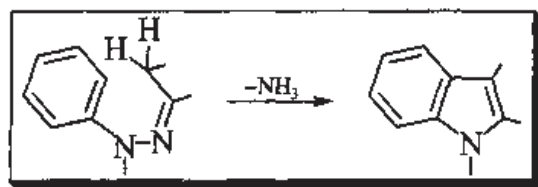
17.17.1 环合成

吲哚通常通过适当的取代苯的环化反应, 从非杂环前体制得。它们也可从吡咯通过同碳数的芳香环的构建制得, 以及通过二氢吲哚脱氢制得。

因为吲哚在合成天然产物和药物中的重要性, 自本书前一版以来发展了大量的合成吲哚的新方法和对旧方法的改进。本节讨论目前可行的最重要的方法, 就是那些最常用和最适用的方法^[226]。

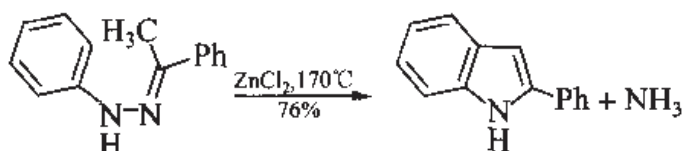
17.17.1.1 用醛和酮的苯胺制取

Fischer 合成法仍是最广泛使用的方法, 通常将芳基胺与酸共同加热, 有时在惰性溶剂中进行, 脱去氨就得到了吲哚。



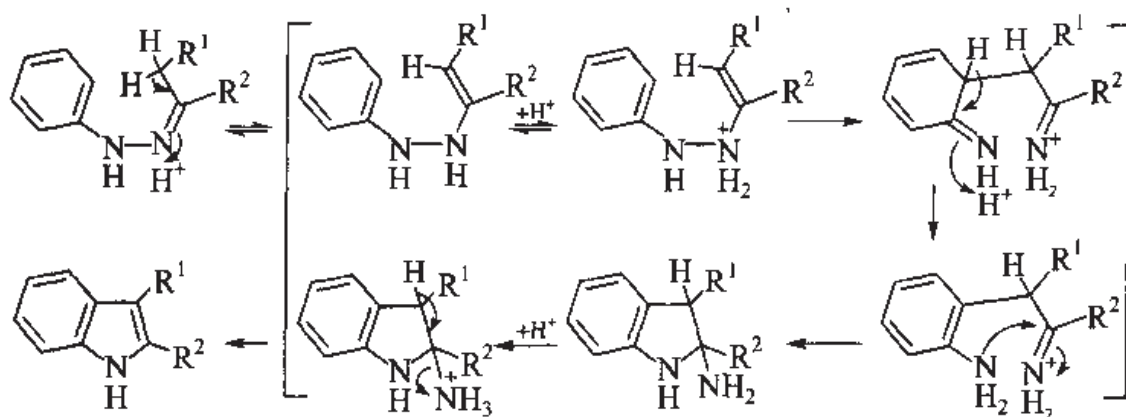
Fischer 合成法

Fischer 合成法最初发明于 1883 年^[227], 包括苯腙进行酸或 Lewis 酸催化重排反应, 再消去氨。2-苯基吲哚的制取用最简单的形式说明了这个过程^[228]。

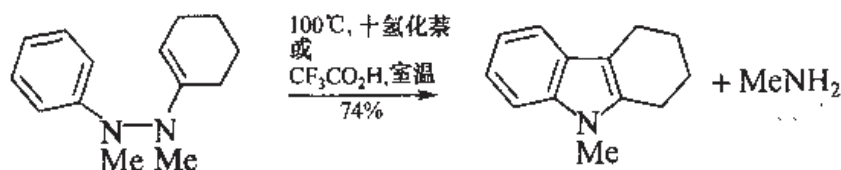


许多例子中, 醛或酮与苯肼在乙酸中一起加热即可发生反应^[229]。苯腙的生成与接下来的重排可在不分离出苯腙的情况下发生。甲苯磺酸、阳离子交换树脂、及三氯化磷都可用来催化有效的环化反应, 有时甚至在室温或低于室温条件下都可进行^[230]。苯环上的供电子取代基提高 Fischer 环化反应的速率而吸电子取代基降低其速率^[231], 可是带硝基的苯腙选择合适的酸和反应条件也可较好的发生吲哚化, 例如, 用甲苯和磷酸的两相混合物^[232]或乙酸中含有三氟化硼^[233]。氮原子间位的吸电子取代基生成等量的 4-和 6-取代吲哚, 而供电子取代基主要生成 6-取代吲哚^[165]。

多步 Fischer 反应的详细机理仍不完全确定, 但有证据显示发生了下式所示的过程: 例如, 示踪研究证明 β -氮作为氨脱去, 在某些情况下通过 ^{13}C 和 ^{15}N NMR 谱已探测到了中间体^[234]。最重要的一步——碳-碳键的生成——是电环化的, 与苯基烯丙基醚的 Claisen 重排类似。

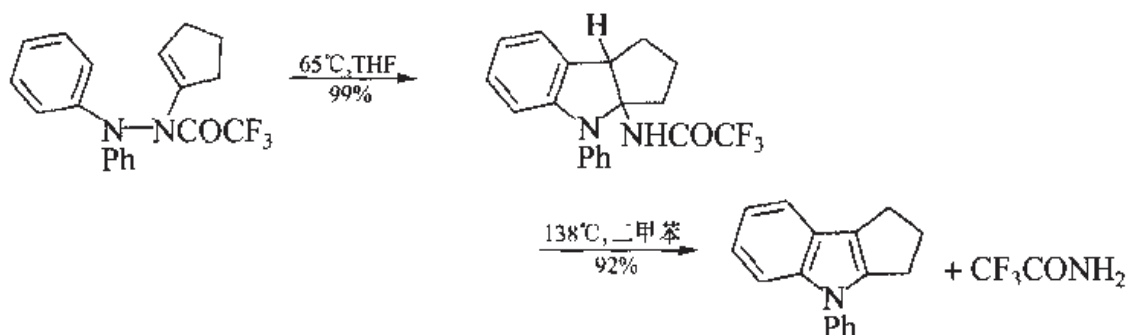


对此机理支持的事实还有, 在许多情况下, 在 110°C 的低温, 用预先制好的烯腙的特殊情况下, 可发生热力学的吲哚化, 也就是说, 通常机理的第一步——亚胺酸催化互变异构生成烯胺已经完成了^[235]。然而反应在酸存在下进行得更快, 这

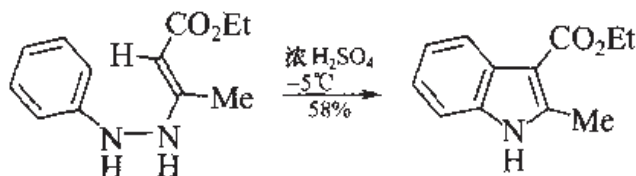


可解释为 β -氮的质子化促进了电环化步骤,如下所示。

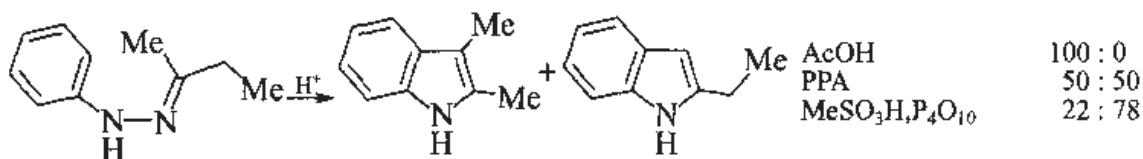
Fischer 环化反应可热力学完成,但一般需要更高得多的温度,且包括从溶剂(典型的为乙二醇)中的质子转移。然而,用预先制好的 *N*-三氟乙酰基烯-胍,在低如 65℃ 的情况下可以进行热力学环化^[236]。像下面所示的例子,就环戊酮的衍生物来说,2-氨基二氢吲哚中间体可在更低的温度下被分离出来。随后的三氟乙酰胺的消除是容易和有效的。



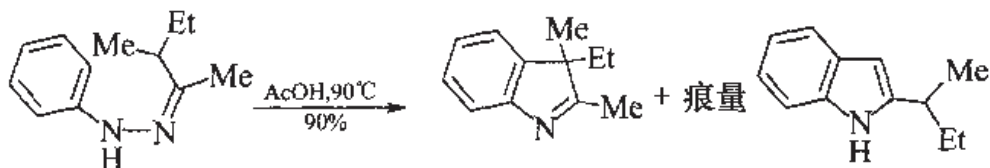
酸催化的一个极端情况是 β -二羰基化合物苯胍在浓硫酸中的吲哚化^[237]。在较温和的酸中, β -酮酯与胍的反应只生成吡唑啉酮(见 22.12.1.1)。



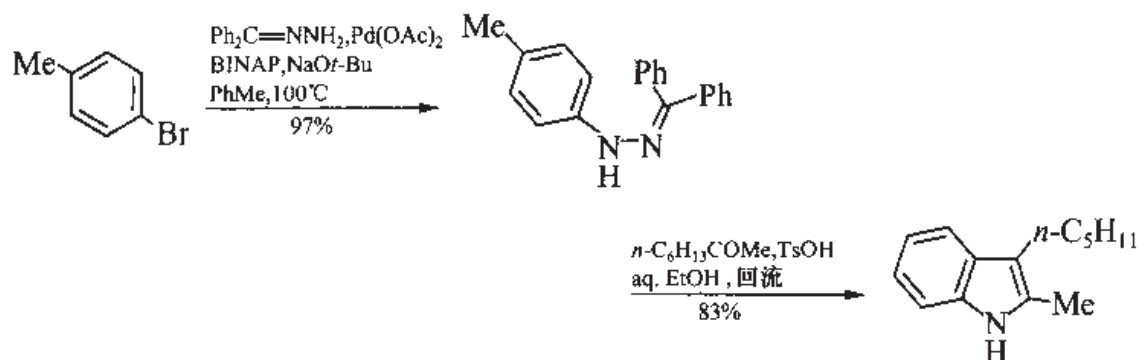
Fischer 反应有实际重要性的一个方面是不对称酮生成的两种可能的吲哚之比。许多情况下因为烯-胍的生成有二个方向,会生成混合物。而似乎强酸条件有利于得到取代最少的烯-胍^[238]。



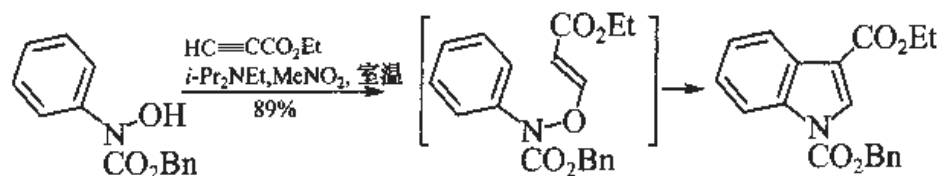
假吲哚(3H-吲哚)可通过含支链酮的苯胍的 Fischer 环化有效地合成。再次值得注意的是,合成假吲哚需要用更弱酸性介质来促进取代更多的烯-胍的生成^[239]。在另一个例子中,用醋酸钠加到醋酸反应介质中促进了从 1-萘烷酮的苯胍而来的假吲哚的形成^[240]。



对 Fischer 合成的一个重要扩展是通过 Pd 催化二苯甲酮腙与芳卤的偶合, 制备一系列芳基肼——这样就可以方便地制备芳基肼, 比包括重氮盐还原在内的经典的方法要广泛的多。二苯甲酮芳基肼可以被水解成肼, 但是即使在 Fischer 环化中更方便直接的应用, 仍发生与酮的交换。从芳卤到吲哚, 整个过程可以无需分离任何中间体, 而在一釜中进行^[241]。

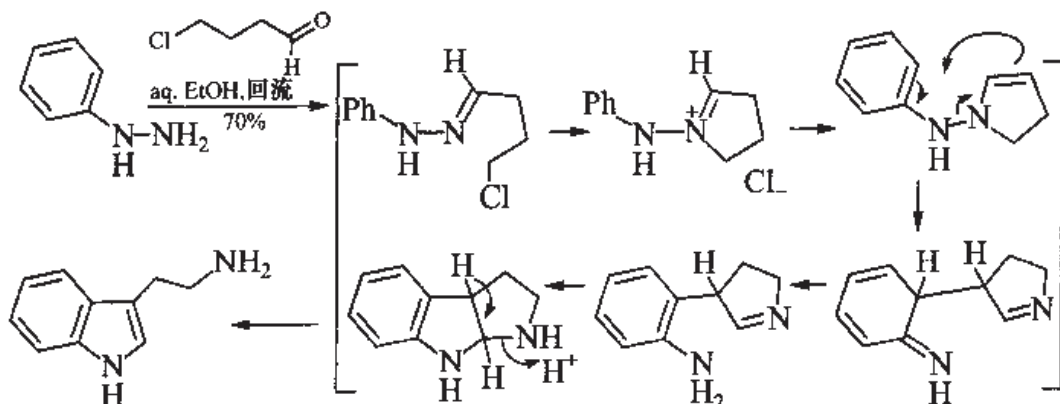


制备芳基肼的另一个方法是富电子的芳烃与偶氮二羧酸酯的亲电胺化作用。用苯肼代替苯腙, 机理与 Fischer 反应类似, 也生成吲哚, 如下所示^[242]。



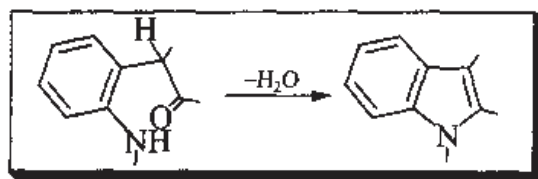
Grandberg 合成法

一个预期有用的反应是用 4-卤代丁醛或实际上更常用的是它们的乙缩醛进行的色胺的 Grandberg 合成^[243], 在 Fischer 反应中通常丢失的氮在此反应中为结合在氨基乙基侧链上的氮^[244]。



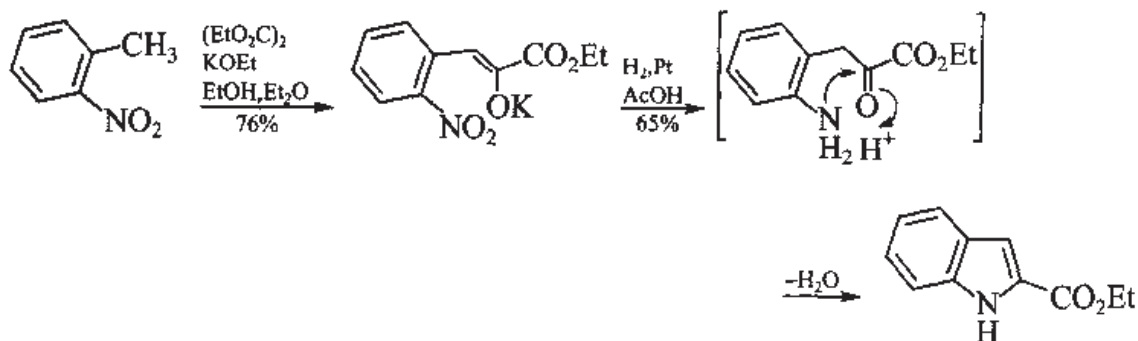
17.17.1.2 用邻-(2-氧代烷基)苯胺制备

经脱水进行简单分子内缩合的邻-(2-氧代烷基)苯胺的环化是自发进行的。已发展了几个新的合成中间体氨基-酮的方法,原型为 Reissert 合成法。

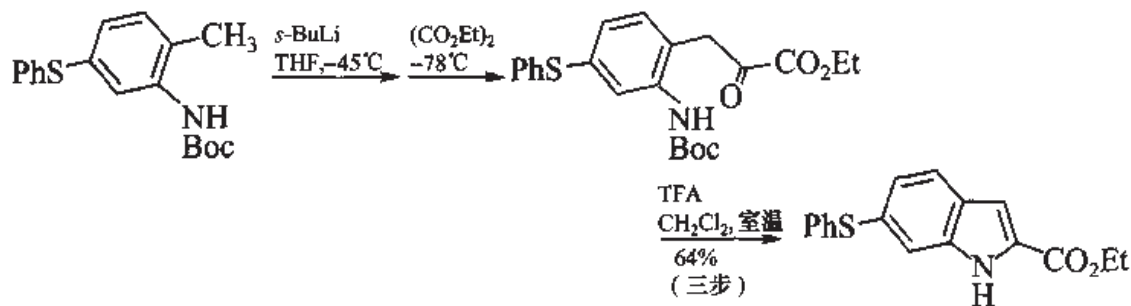


Reissert 合成法

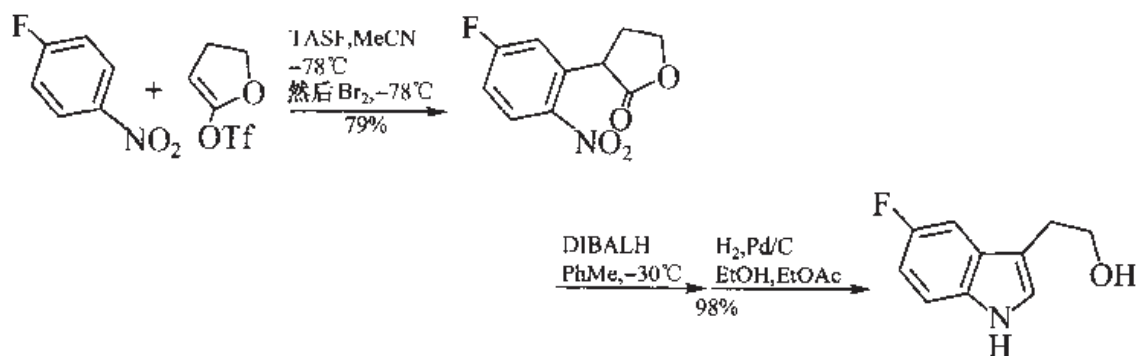
经典的 Reissert 合成法中,苯环上硝基邻位的甲基由于其酸性可与草酸酯发生缩合,然后硝基被还原为氨基^[245]。



进一步的发展,氮已经处于胺的氧化水平,但其带有叔丁氧基羰基以协助甲基(烷基)锂化。与草酸酯的反应同经典的顺序一样,最后用酸脱去 *N*-取代基,再得到吲哚-2-酯^[246]。2-无取代吲哚的合成可以通过 *N*,*C*-二锂化物种与二甲基甲酰胺反应得到^[247]。

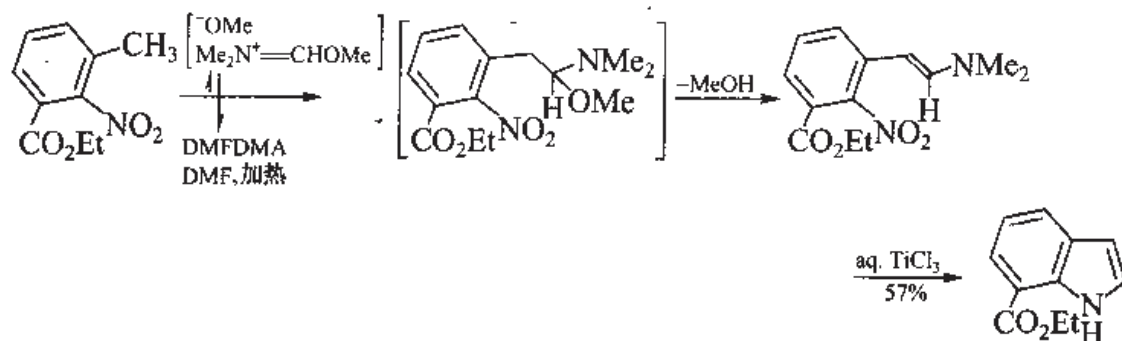


另一种不同的情况是芳香性硝基化合物在三(二甲氨基)硫(三甲基甲硅)二氟化物(TASF)作用下与甲硅烷基烯醇醚缩合^[248]。一个非芳香性的氮酸酯中间体被溴氧化,无需分离,得到 2-(邻硝基芳基)酮,然后将硝基还原即可得到吲哚^[249]。

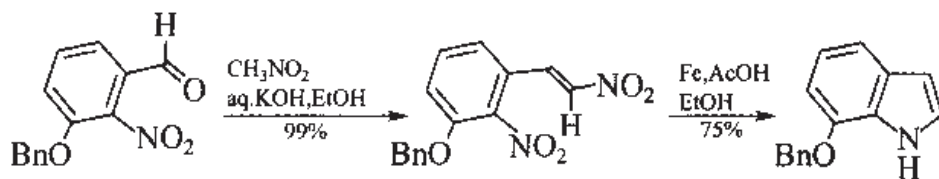


Leimgruber-Batcho 合成法

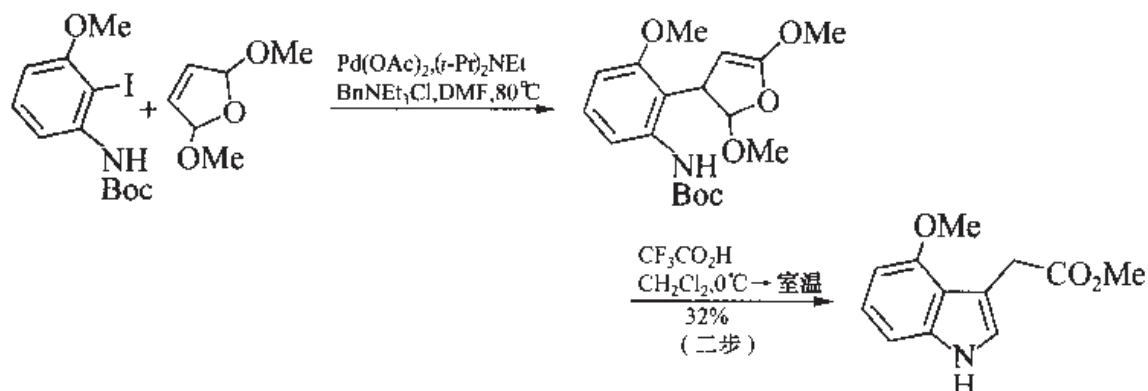
Leimgruber-Batcho 合成法^[250]是最广泛使用的新方法之一,其方法也是依赖于芳香硝基(或吡啶的 α 或 γ 位)^[251]邻位的甲基的酸性而将吡啶 α -碳作为烯胺引入。与热的二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA)(不必加碱)缩合生成烯胺。接下来硝基通常在酸性条件下还原,直接生成未取代的杂环吡啶。机理包括试剂离子化生成甲醇盐(将芳甲基去质子化)和一个亲电性组分 $\text{MeOCH}=\text{N}^+\text{Me}_2$,它与去质子的芳香化合物结合。三(1-吡啶基)甲烷和双(二甲基氨基)-叔丁氧基甲烷比商品 DMFDMA 更有效^[252]。一系列的苯取代基对反应影响不大,用此方法已合成出了 4-和 7-吡啶羧酸酯^[253]。



在邻硝基芳甲醛与硝基甲烷的碱催化缩合产物的还原中,可能存在 Leimgruber-Batcho 型的氨基-烯胺中间体^[254]。传统的还原用金属/酸的混合物,但现在使用的试剂如 Pd/碳和甲酸铵及甲酸^[255]、铁和乙酸及硅胶^[256]、或三氯化钛^[257],可得到吡啶。芳基乙醛前体也可通过对碳酸亚乙烯酯进行 Heck 反应得到^[258]。

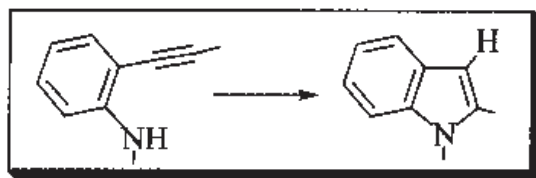


邻卤代苯胺的偶合反应已广泛使用。尽管羰基单元有时以结合的形式被隐蔽着,如一个硼酸 2-乙氧基乙烯酯需要消去保护,但是在这些例子中不需要还原步骤^[259]。

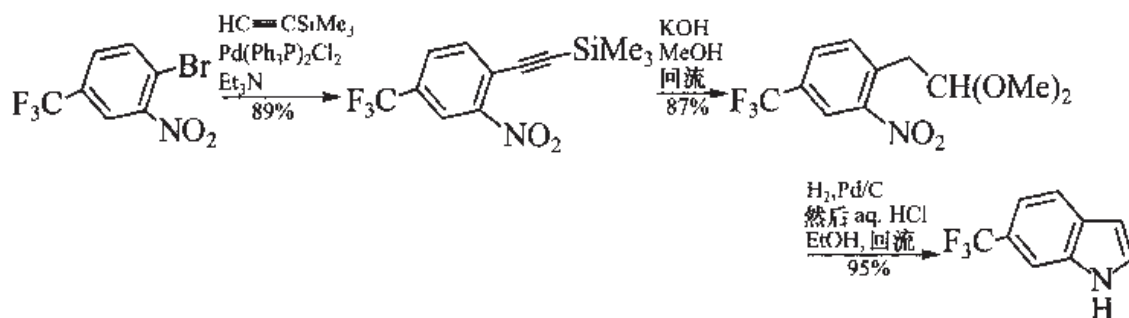


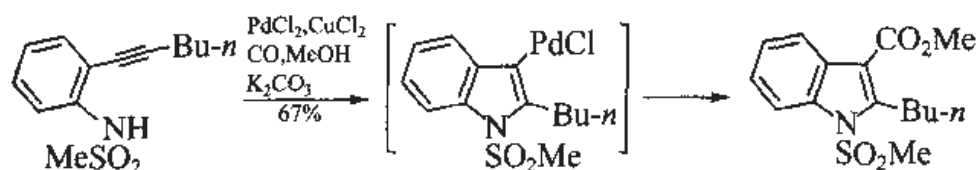
17.17.1.3 用邻炔基芳胺制备

邻炔基芳胺的环化可通过不同方法完成。Pd 催化偶合生成初始的炔基苯胺。

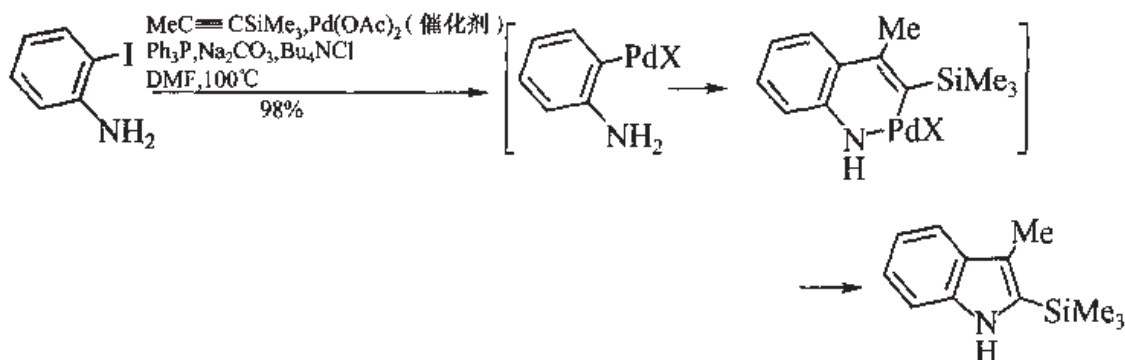


Pd 催化偶合方法可容易地将邻碘和溴硝基苯^[260]或邻碘和溴-*N*-酰基(或磺酰基)芳胺^[261]转化为氮的邻位带炔取代基的芳烃,甚至可将乙炔与 2-碘苯胺本身偶合^[262]。邻炔基硝基苯和邻炔基芳胺可通过多种方法转化为吲哚。前者与醇盐通过对三键的加成生成硝基缩醛,硝基还原,然后缩醛水解关环。邻炔基苯胺用氟化四丁基铵简单的处理可直接环化^[263]。也可选择使用 Pd 或铜盐,在前一种情况,有机 Pd 中间体既可质子分解,又可在吲哚 β 位发生取代基的插入而捕集到^[264]。



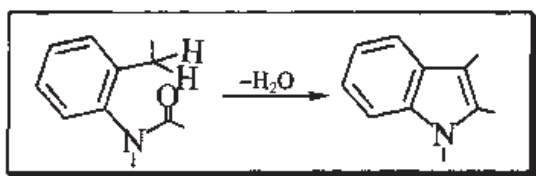


邻卤代酰替苯胺在 Pd 催化下的环化也可使用二取代的乙炔。较大的基团 (或含羟基的基团) 最后在 C-2 上^[265]。



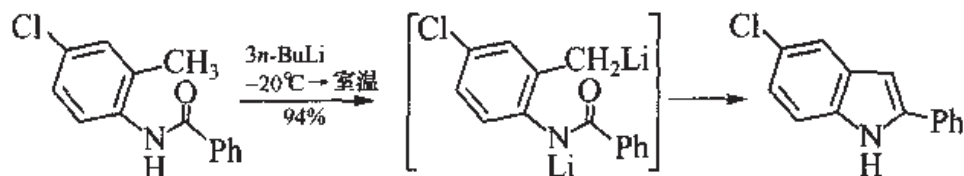
17.17.1.4 用邻甲酰替苯胺制备

邻烷基酰替苯胺的碱催化环缩合可生成吲哚。



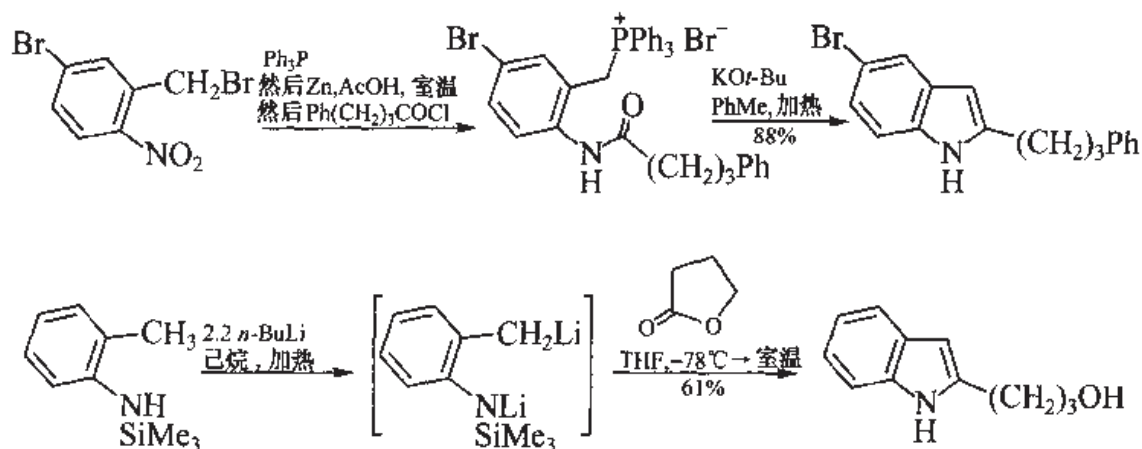
Madelung 合成法

在最初的时候,这种方法需要非常苛刻的条件(如在 250~350℃ 氨基钠或叔丁醇钾作用下^[266])来发生在未活化的芳香甲基和邻位酰氨基间的碱催化的分子内缩合反应,但此反应必须没有其他敏感基团。随着广泛地使用烷基锂作为碱,这个环缩合反应就可以在温和得多的条件下进行^[267]。

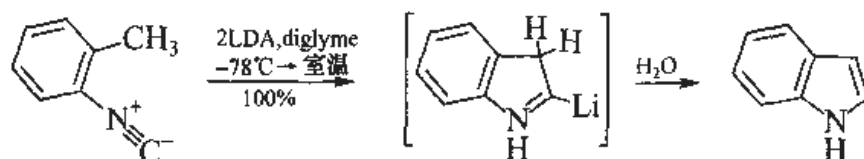


经改进后,苄基氢被酸化后也可以在温和条件下进行。一个例子是形成磷内鎓盐,然后再发生分子内类似 Wittig 反应,包括酰胺羰基^[268];另一个不同的例子是使用苄基硅烷^[269]。氨基硅烷的使用允许反应在一釜内既发生在氮上又发生在

苄基碳上^[270]。

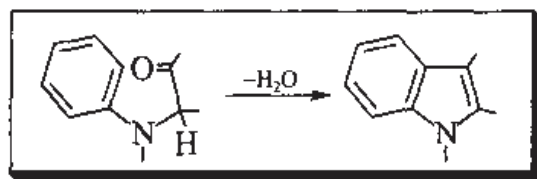


最后,这一类必须包括从邻异氰基甲苯得到的苄基阴离子的环化。下列这个图式表示了这类合成最简单的形式。然而,这种合成是非常灵活的,例如,关环前可以用卤化物或环氧化物将初始的苄基阴离子烷基化,得到 3-取代吲哚,另外,在综合加工前,最后的 *N*-锂吲哚可以通过加入合适的亲电试剂被 *N*-烷基化^[271]。



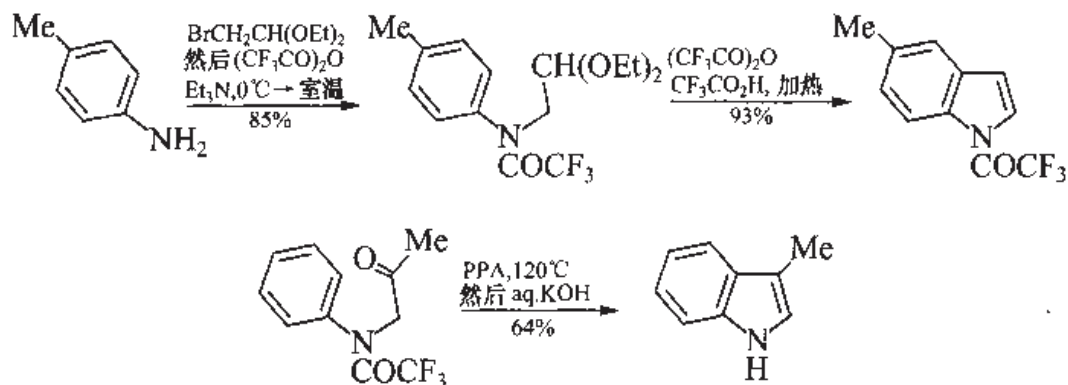
17.17.1.5 用 α 芳氨基羰基化合物制备

在芳香性环上的亲电进攻可导致 α -芳氨基酮的环化。



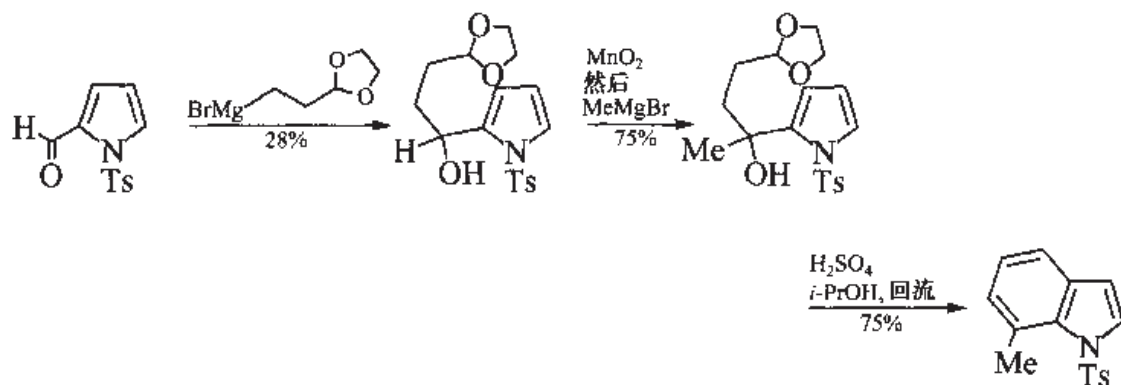
Bischler 合成法

在最初的 Bischler 合成法中, α -芳氨基酮(从 2-卤代酮和芳胺制得)在极强酸处理下可在芳环上发生亲电环化,此条件下常通过重排生成混合物^[272]。现在已知 *N*-酰基化 α -芳氨基酮可在温和得多的条件下发生环化,并且与早期的工作相反,这个制备吲哚的方法甚至可用来制备杂环上没有取代的吲哚^[273]。



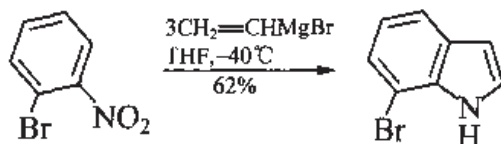
17.17.1.6 用吡咯 (也可见 13.9) 制备

几个各不相同的方法可用来将苯环稠合到吡咯上形成吲哚^[274]。大多数的反应路线是这样的:在 α 碳上带四个碳侧链的吡咯通过对相邻的 β 位置的亲电进攻完成环化。其中一个反应如下所示^[275]。另一个路线包括 2,3-二乙烯基吡咯的电环化^[276]。



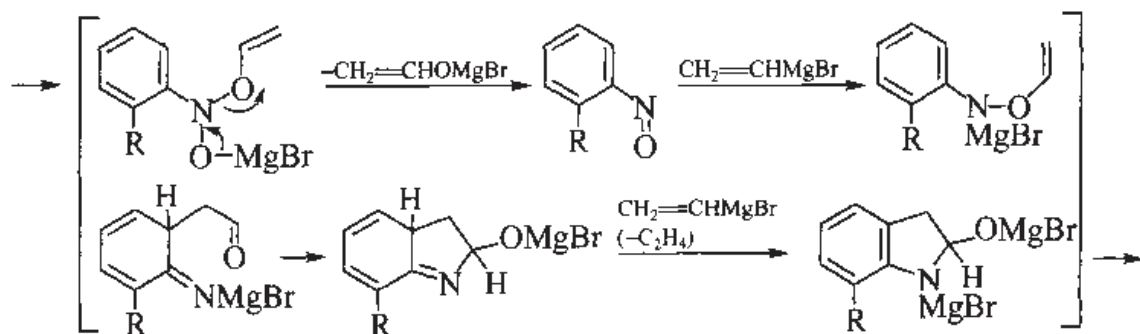
17.17.1.7 用邻取代硝基芳烃衍生物制备

Bartoli 合成法



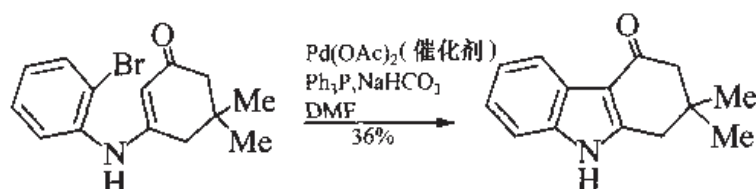
一个不寻常但有效且极有实用价值的简单方法是 Bartoli 合成法,邻取代硝基苯加入 3mol 乙烯基溴化镁生成 7-取代吲哚。当 7-取代基是一个大基团时,反应进行得最好^[277],乙烯基 Grignard 试剂最初的进攻是在硝基氧上,接下来消去烯醇镁生成等量的初产物——亚硝基化合物——似乎这步反应被硝基和芳香体系的非平面性所促进,这种情形是通过大的邻位取代基强迫分子来实现的。然后加入第 2mol 的乙烯基 Grignard 试剂再进攻氧,生成一个经历了 3,3- σ 迁移重排的中间

体,更像是 Fischer 过程,最后关环成杂环^[278]。

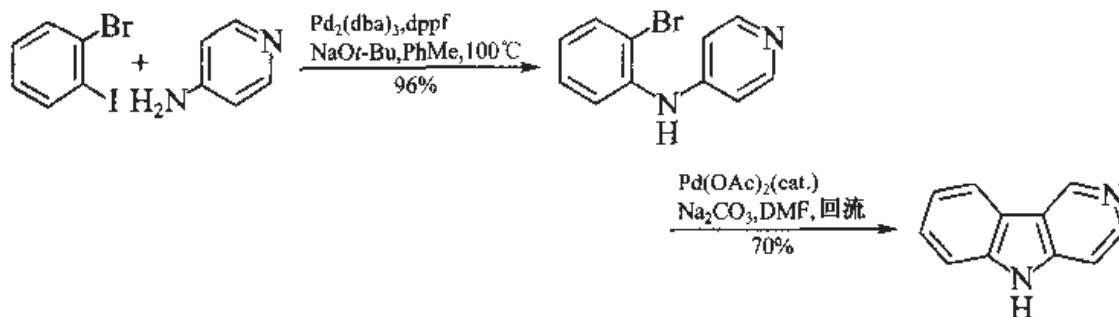


17.17.1.8 用 *N*-芳基烯胺制备

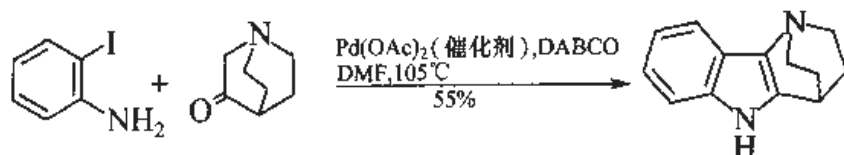
目前还不清楚苯胺基丙烯酸酯和类似体系^[279]的 Pd 催化环化反应是通过 Heck 过程,还是通过烯胺的亲电 Pd 化进行的。



一个相关的 Pd 催化环化可以用一或二卤代二芳基胺制备吡唑或吡啶(见下式)^[280]。此反应的起始原料也容易通过 Pd 催化反应合成。

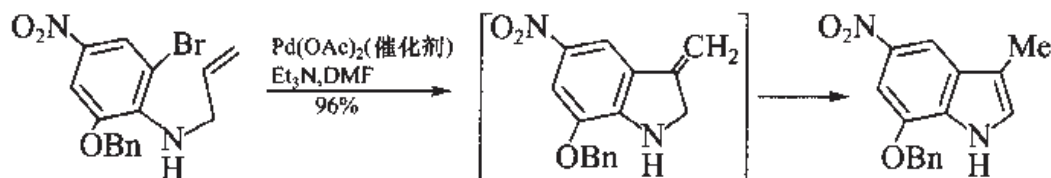


一个重要的发展是,简单的 α -亚甲基酮(环酮比非环酮效果更好)和邻碘芳胺在 Pd 催化剂作用下反应,可直接得到吲哚。这个路线成功的关键是,要用二甲基甲酰胺做溶剂和二氮杂二环辛烷(DABCO)作为碱。这个过程的机理确实是通过烯胺进行的,这从概念上和实际上都是简单的。此方法允许那些在传统 Fischer 过程中对酸敏感的官能团的存在^[281]。

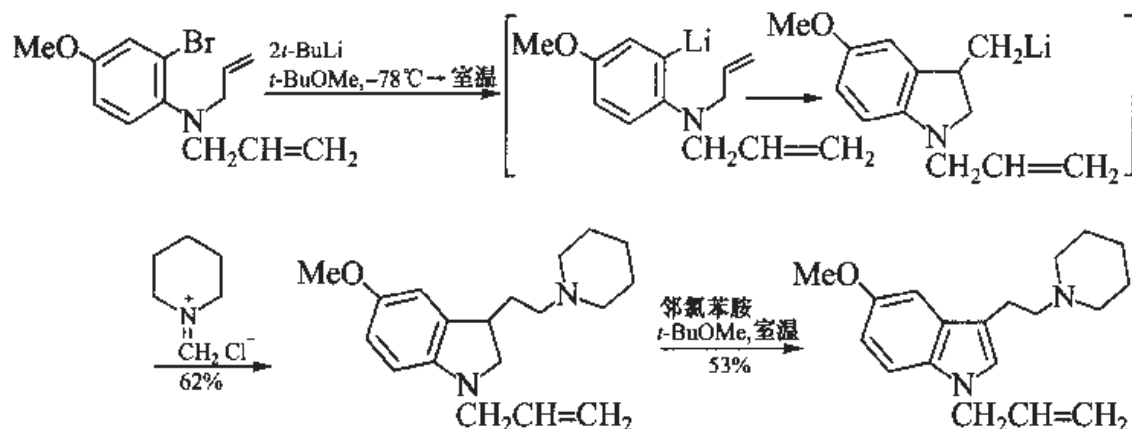


17.17.1.9 用 *N*-烯丙基邻卤芳胺制备

N-烯丙基邻卤芳胺在各种条件下环化得到的既可以是吲哚,也可以是二氢吲哚,后者可以通过合适的中间体脱氢或消去卤化氢转化为吲哚^[282]。通过最初形成的环外双键迁移到杂环上,分子内的 Heck 反应可直接得到吲哚。如果将银盐加到反应混合物中,可以分离出外向异构体^[283]。



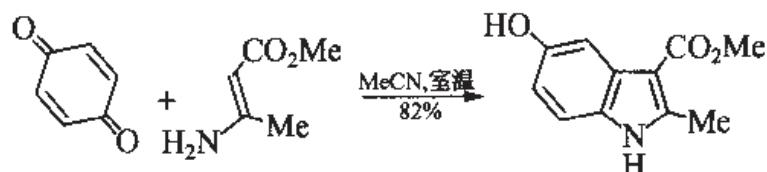
带有邻卤的 *N,N*-二烯丙基芳胺通过与烷基锂交换得到芳基锂。它经过与烯丙基双键的加成环化得到一个伯烷基锂,用亲电试剂可以捕集到。最后生成二氢吲哚^[284]。



17.17.1.10 用烯胺和对苯醌合成

Nenitzescu 合成法

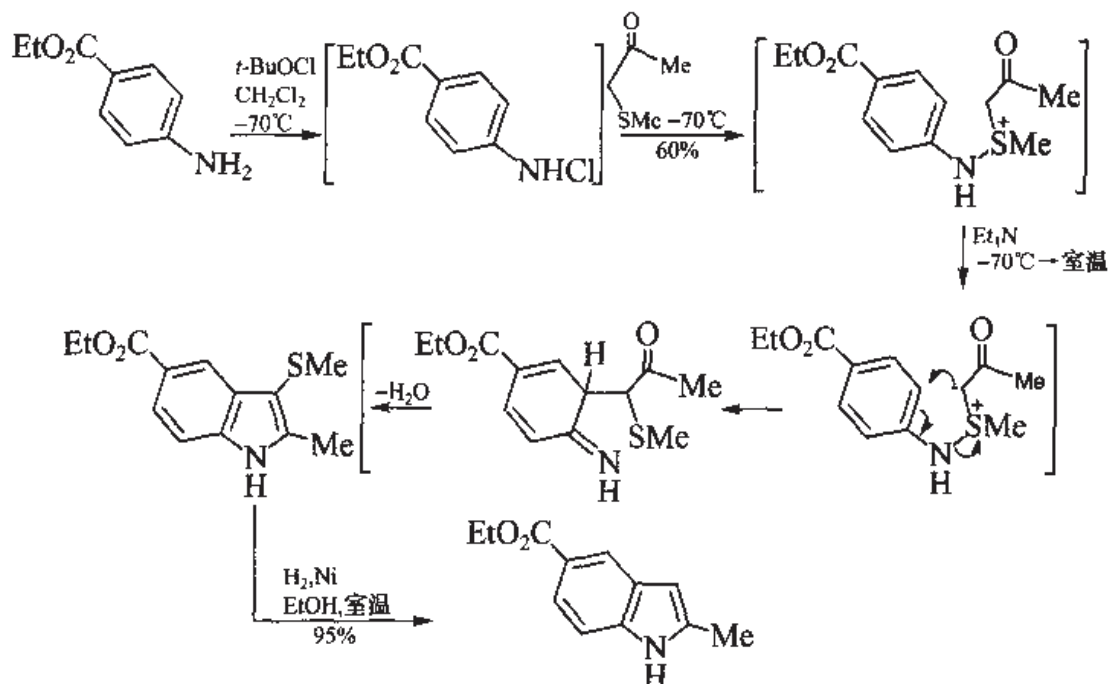
Nenitzescu 合成法^[285]是另一个详细机理尚不清楚的方法^[286],但可用来有效合成某些 5-羟基吲哚^[287]。



17.17.1.11 用芳胺合成

Gassman 合成法

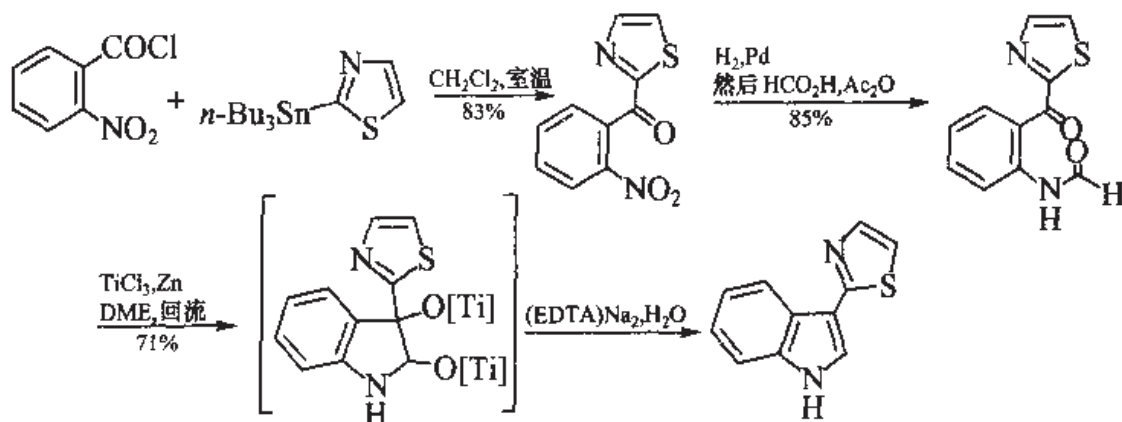
Gassman 合成法^[288]可制取含硫取代基的吲唑。但如需要的话,它们很容易发生氢解。



17.17.1.12 用邻酰基酰替苯胺合成

Füstner 合成法^[289]

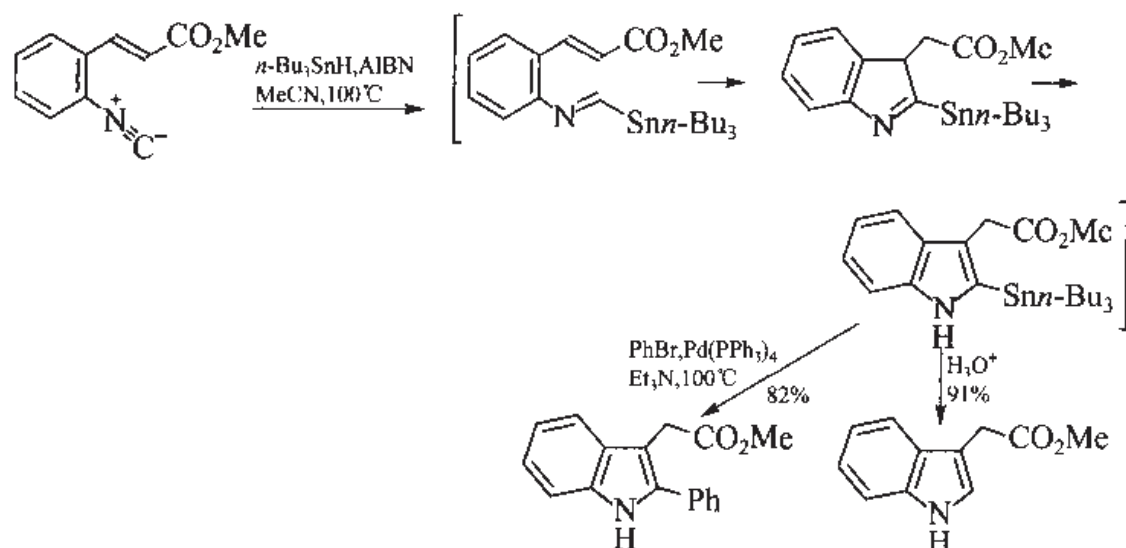
这个灵活的合成法依赖于用低价钛对邻酰基酰替苯胺的还原环化——该条件被用于酮的 McMurray 偶合。在下面的例子中,环化的前体是通过三正丁基锡噻唑的酰基化作用得到的^[290]。



17.17.1.13 用邻异氰基苯乙烯合成

Fukuyama 合成法^[291]

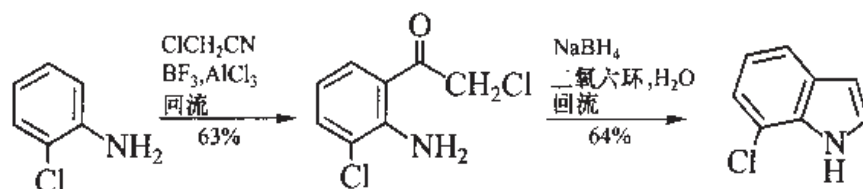
邻异氰基苯乙烯通过相应的甲酰胺脱水很容易制备,它经历锡催化的游离基环化得到不稳定的 2-锡基吲哚,它既可以水解得到相应的 2-无取代的吲哚,也可无需分离的在 Pd(0)催化下与芳卤进行偶合。说明如下^[292]。



17.17.1.14 用邻氯乙酰基芳胺合成

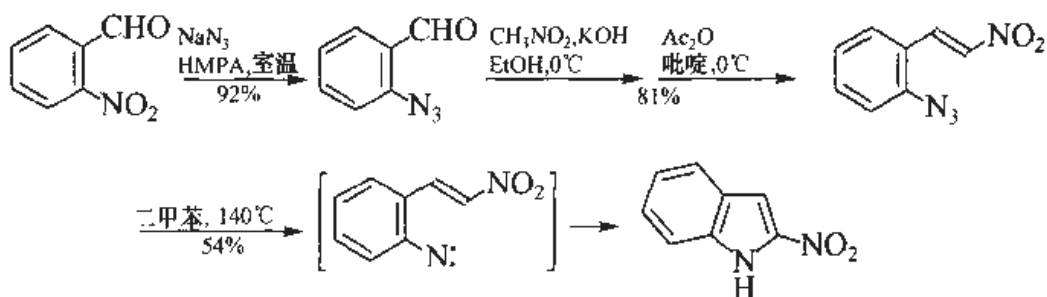
Sugasawa 合成法

氮上没有保护的芳胺用脒和三氟化硼对氨基的邻位进行位置选择性的 Friedel-Crafts 酰基化反应。例如,用氯乙脒生成邻氯乙酰基芳胺,然后,酮基被还原到醇后再关环得到吲哚^[293]。

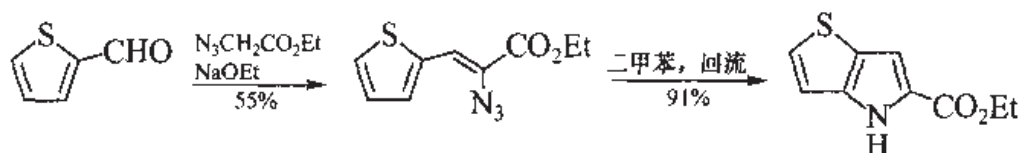


17.17.1.15 通过氮宾成环

邻叠氮苯乙烯的热解得到氮宾,它插入侧链形成吲哚^[294]。用亚磷酸三烷基酯与硝基化合物反应可以得到类似的氮宾。叠氮化合物热解的方法可以用来合成 2-硝基吲哚,用其他的方法无法得到它^[295]。

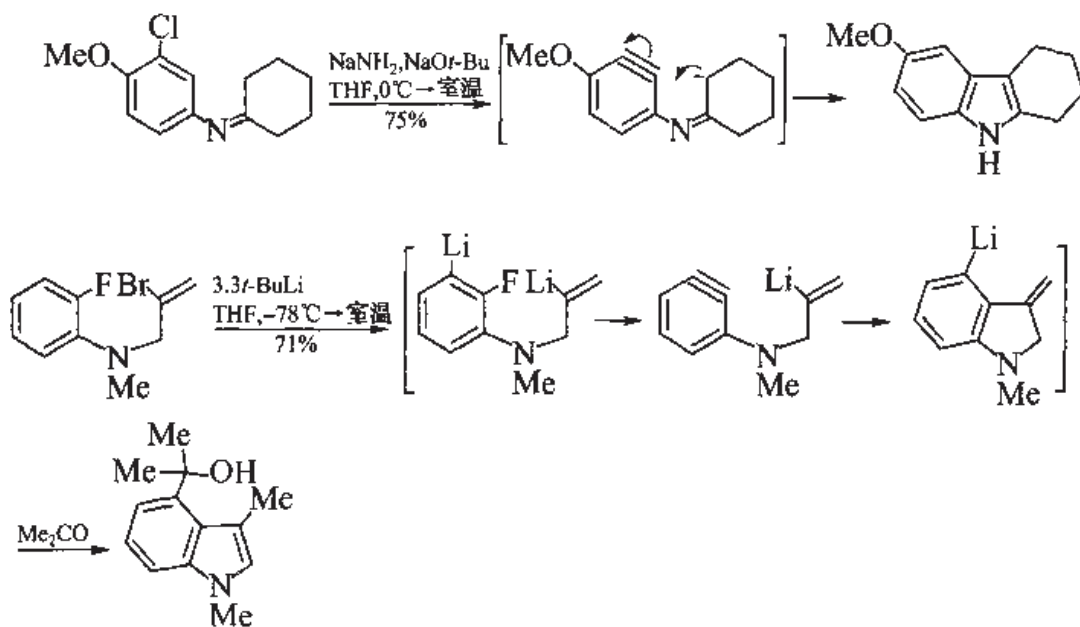


一种补充的方法, β -叠氮苯乙烯的热解也可以得到吲唑,但在这里的中间体可能是氮杂环丙烷(azirine)^[296],这种方法对于将吡咯环稠合到非苯环的其他环上是特别有效的,如下式所示^[297]。



17.17.1.16 在芳炔上成环

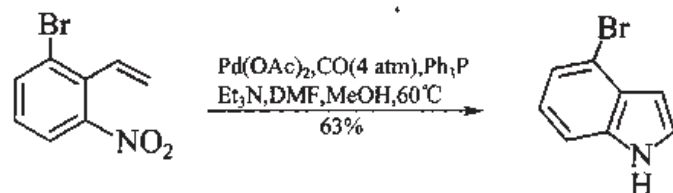
通过将亚胺盐^[298]或乙烯基锂^[299]的分子内加成到芳炔上可以得到吲唑。在后一种情况下,芳基锂中间体可以用亲电试剂进行捕集得到 4-取代吲唑。



17.17.1.17 用邻硝基苯乙烯合成

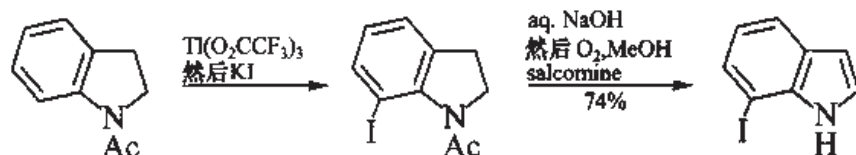
邻硝基苯乙烯可以通过很多途径容易地得到——(1)邻溴甲基硝基芳烃与磷化氢反应,然后与醛进行 Wittig 缩合;(2)用邻硝基芳醛作为羰基组分进行 Wittig

反应;(3)与芳硝基相邻的甲基与醛进行碱催化缩合;(4) 苯乙烯的邻位硝化。在 Pd 催化过程中,其机理尚不清楚,很有效的关环得到吲哚的反应是在一釜内进行的,但是很显然不是一步完成的^[300]。

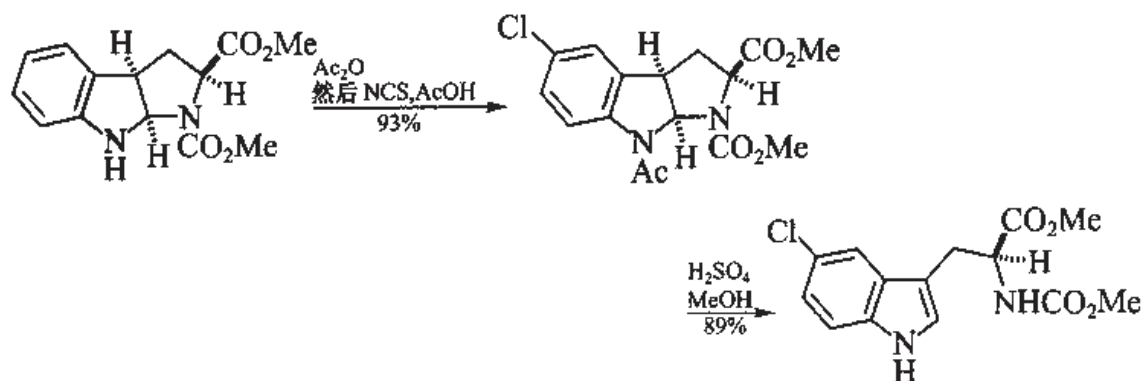


17.17.1.18 用二氢吲哚合成

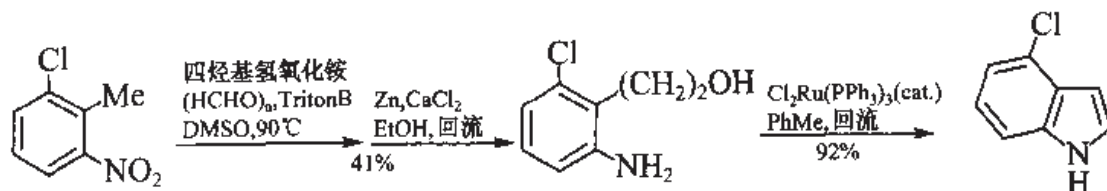
二氢吲哚是合成在碳环上带取代基的吲哚的有用中间体。在亲电取代中,它们像苯胺一样反应。有例子表明,*N*-乙酰基二氢吲哚进行位置选择的 7-碘化。二氢吲哚可容易地通过还原吲哚制得(见 17.8),且可使用各种方法将其完全氧化回吲哚,包括钴催化氧化(Salcomine)^[301]、次氯酸/二甲硫醚^[302]、Mn(Ⅲ)^[303]和 Au(Ⅲ)^[304]化合物的氧化。



一个有吸引力的方法是使用某些可逆加成产物加到 3H-吲哚阳离子上,如吲哚二亚硫酸盐加成物(见 17.1.1),或者发生分子内亲核加成。尽管它们是二氢吲哚,但这样的化合物仍处于吲哚的氧化水平,只需要温和的酸处理来重新生成芳香体系^[305]。

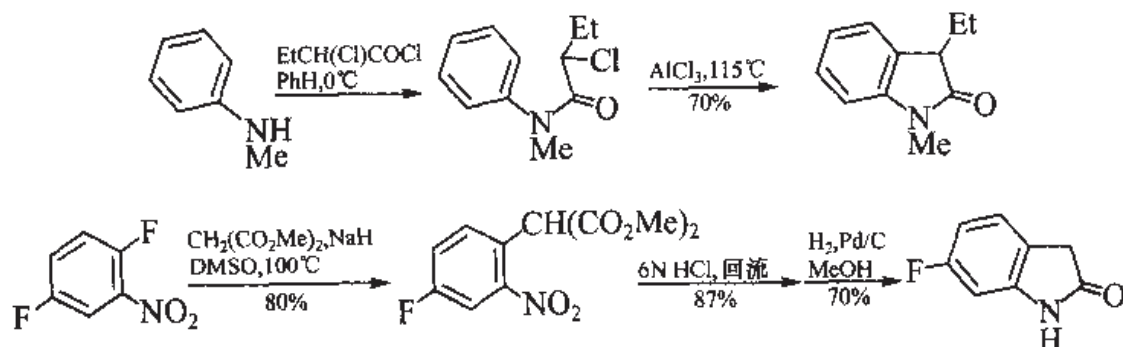


用钌催化的芳胺与醇的缩合方法证明是大规模生产吲哚的有用方式。机理包括氢化物转移给出醛中间体。这个过程可以如下在分子内进行^[306],或在分子间进行,例如苯胺与三乙醇胺的反应^[307]。

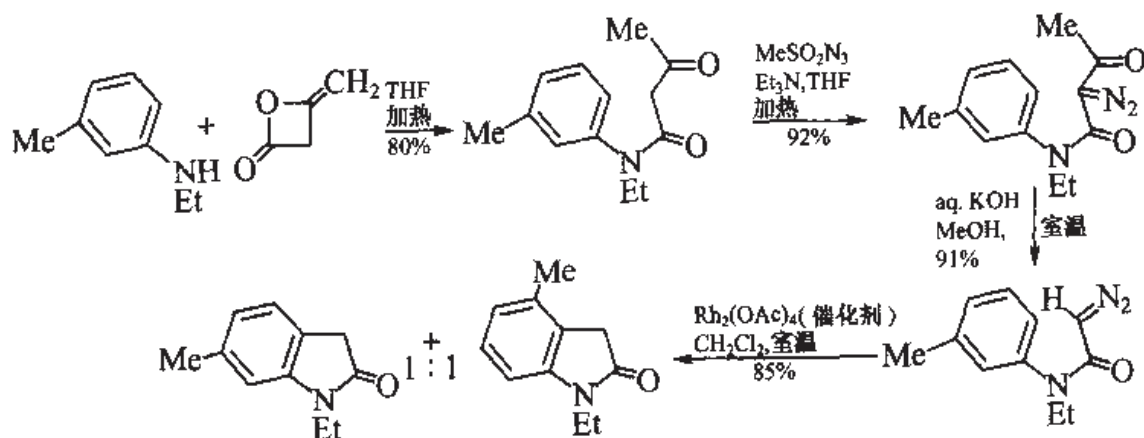


17.17.2 2-羟基吲唑的合成

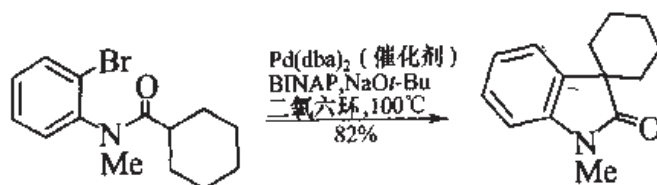
2-羟基吲唑的主要合成方法是简单而直接的,包括一个分子内的 Friedel-Crafts 烷基化反应作为环化步骤^[308]。理论上也可以用丙二酸酯从邻卤代硝基芳烃置换卤素,脱羧和用自发的内酰化作用还原硝基后可得到 2-羟基吲唑^[193]。



一个非传统的合成 2-羟基吲唑的方法是将铑卡宾的分子内插入到相邻的芳香 C—H 键上^[309]。

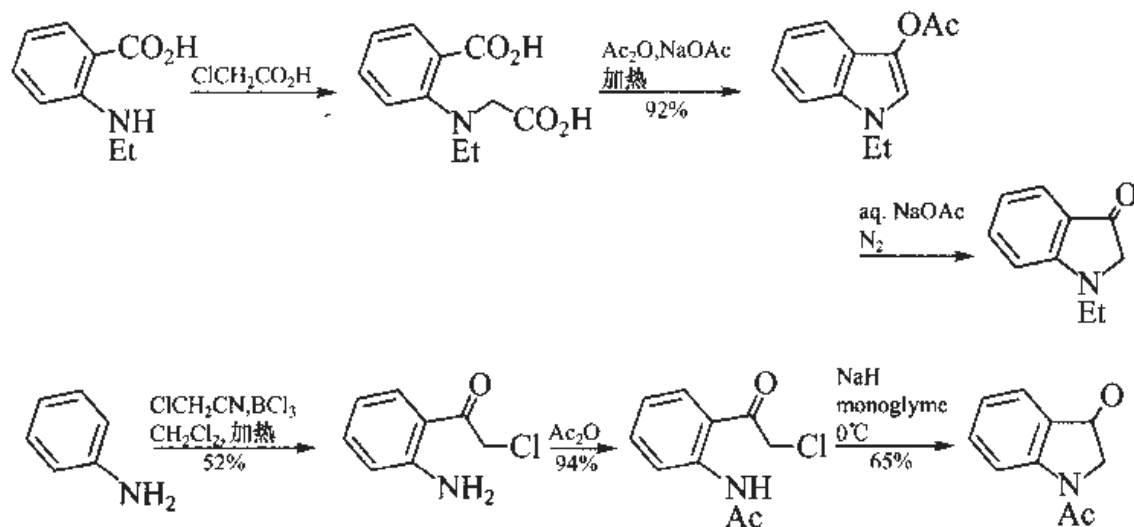


2-羟基吲唑也可以通过 Pd 催化邻卤代酰替苯胺的烯醇式成环来合成^[310]。



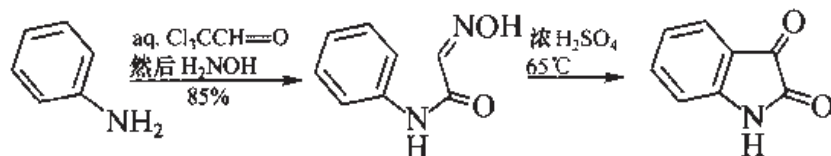
17.17.3 3-羟基吲哚(吲哚酚-3)的合成

3-羟基吲哚通常可以从邻氨基苯甲酸用卤代醋酸的烷基化,接着通过环化 Perkin 缩合来制备^[311]。也可以在苯胺的氨基邻位直接氯酰基化^[312]。



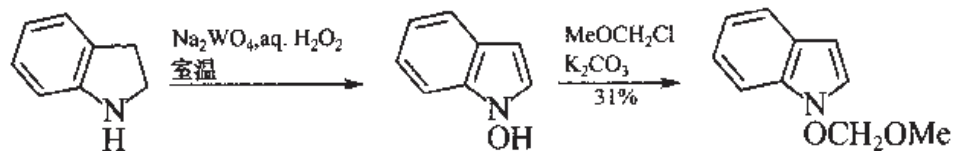
17.17.4 靛红的合成

靛红容易通过苯胺与三氯乙醛的反应制得,生成的产物转化为肟,然后在强酸中环化^[313]。



17.17.5 1-羟基吲哚的合成

用钨酸钠/过氧化氢氧化二氢吲哚,既可发生芳构化,也能将氮氧化,生成 1-羟基吲哚^[106]。1-羟基吲哚也可通过 Leimgruber-Batcho 中间体硝基烯胺(见 17.17.1.2)与锌进行硝基的部分还原,然后关环得到^[314]。

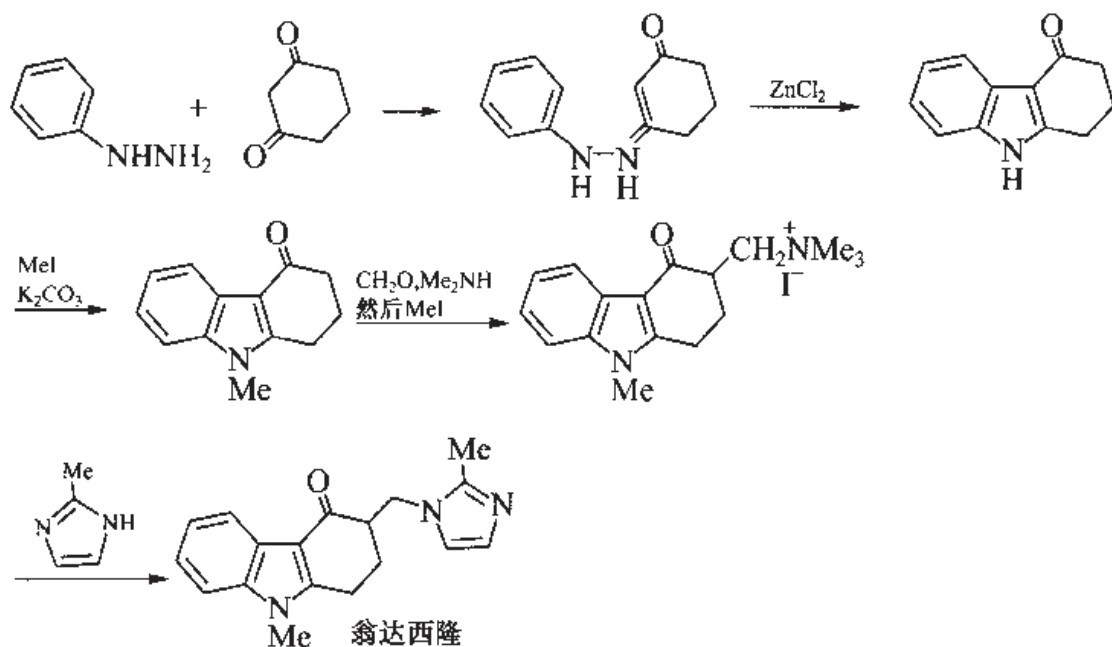


17.17.6 著名的吲哚合成例子

17.17.6.1 翁达西隆(Ondansetron)

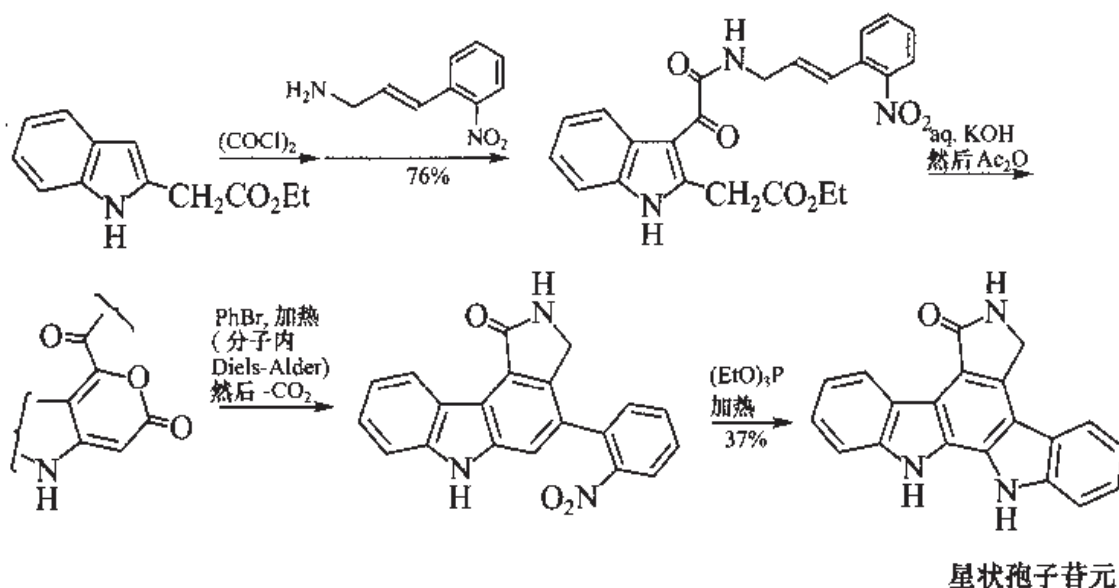
翁达西隆(Ondansetron)是一个有选择性的 5-羟基色胺拮抗物,用来预防癌

症放化治疗导致的呕吐。



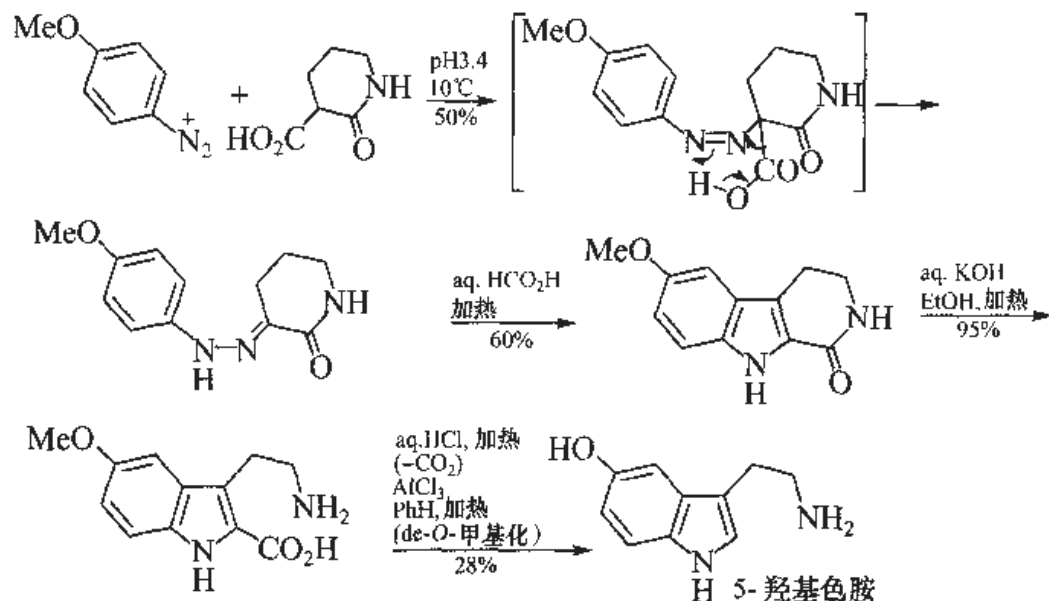
17.17.6.2 星状孢子昔元^[315]

星状孢子及其类似分子作为潜在的抗癌药剂研究得很多。它的合成说明了杂环化学的几个方面,包括 2-吡喃酮在分子内 Diels-Alder 反应中作为双烯体,及使用氮宾的插入生成五元氮杂环。

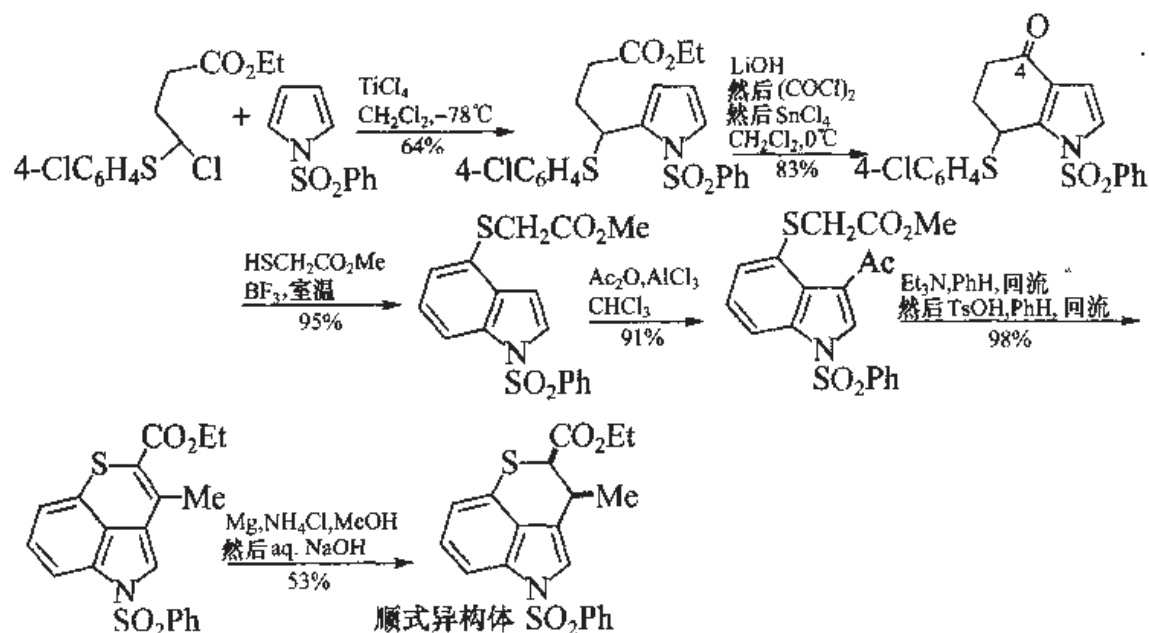


17.17.6.3 5-羟基色胺

5-羟基色胺可通过几种方法合成,下边所示的方法是根据 Fischer 吲哚合成法^[316],所需要的苯肼通过 Japp - Klingemann 反应得到,在这个反应中,1,3-二羰基化合物的烯醇式与芳基重氮盐反应,接着 1,3-二羰基单元分解。

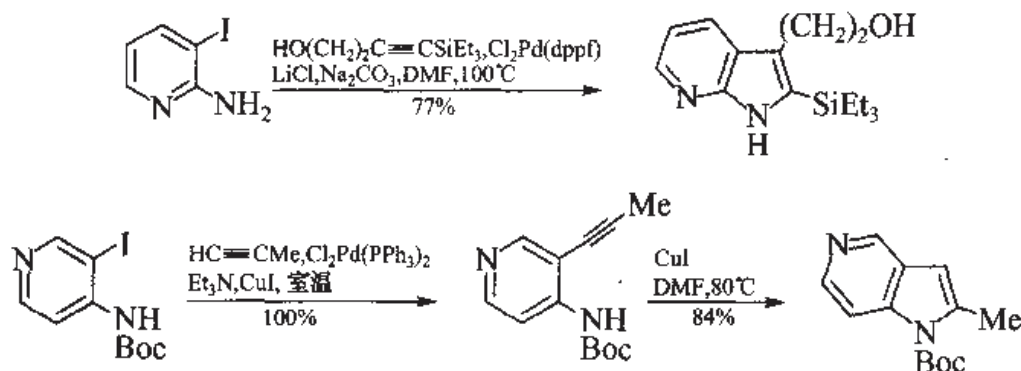
17.17.6.4 创新霉素^[317]

这个合成是从吡咯开始的:环酮中间体通常是合成 4-取代吲哚的一个有用的中间体,它有一个硫取代基,已处于芳香氧化水平,需要的仅仅是脱去 4-氯苯硫醇。

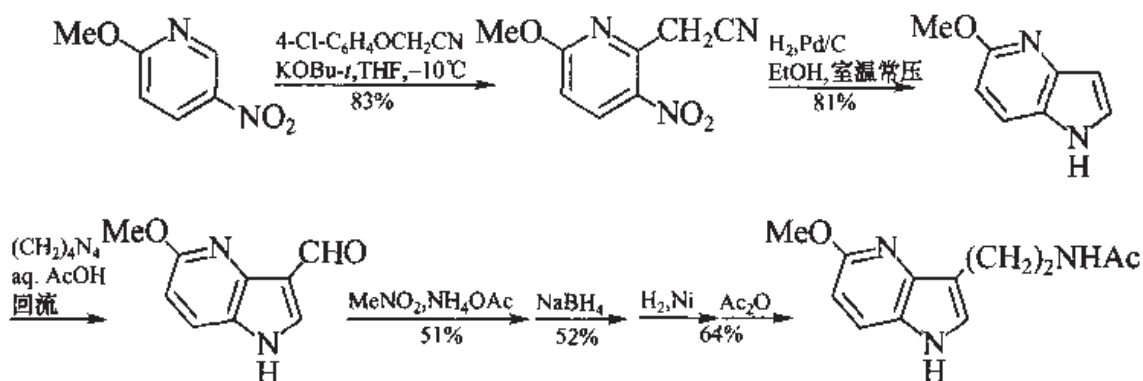


17.17.7 氮杂吡啶的合成(参见 5.5.1)

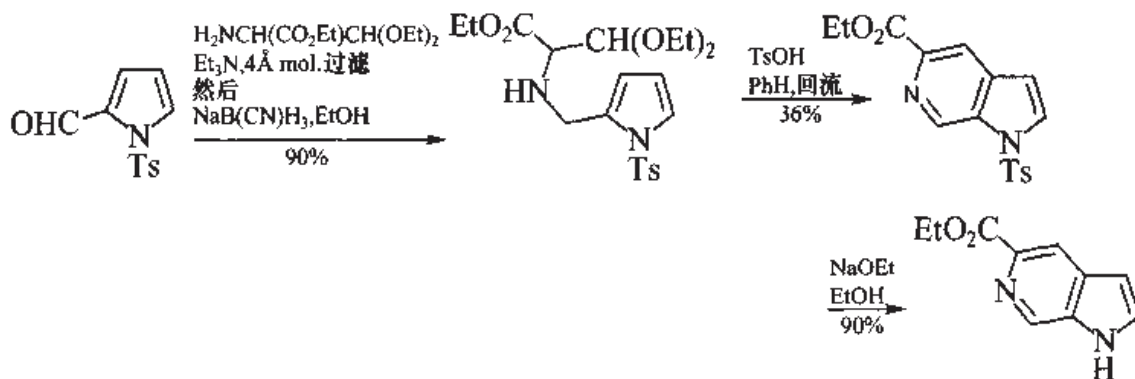
氮杂吡啶的合成多数是从吡啶开始的,典型的氮杂吡啶的合成如上述相同的讨论。然而,用吡啶基苯胺进行的 Fischer 反应远不如使用苯胺容易和有用, Madelung 反应也不是很有效。最成功的方法包括 Pd 催化的炔和氨基卤代吡啶的偶合,反应过程可能是一步^[318]或两步^[319]。原料氨基卤代吡啶通常可以直接通过金属化得到。



用硝基吡啶通过 Leimgruber - Batcho 方法的合成效果非常好^[320],但是它受到起始物硝基吡啶的来源的限制——下面用一个 VNS(见 2.3.3)过程表示环关闭前体的合成过程^[321]。



在特殊情况下,从吡咯开始的合成是有价值的^[320,322]。



习 题

基本习题

- (a) 吡啶作为一个碱的 pK_a 是多少? 质子化在何处? 吡啶作为一个酸的 pK_a 是多少?
- (b) 吡啶最容易亲电取代的位置在何处? 试列举两例。
- (c) 下列反应的最终产物及中间体的结构是什么: 吡啶与 $(COCl)_2$ 生成 $C_{10}H_6ClNO_2$; 再与氨反应, 生成 $C_{10}H_8N_2O_2$; 再与 $LiAlH_4$ 反应, 生成 $C_{10}H_{12}N_2$? 解释上述最后转化的机理。
- (d) 如何从吡啶制备下列化合物:
 - (i) 3-乙酰基吡啶;
 - (ii) 3-(硝基乙基)吡啶;
 - (iii) 3-二甲氨基甲基吡啶;
 - (iv) 1-甲基吡啶。
- (e) 一个 *N*-取代的吡啶进行用强碱的脱质子化反应在什么位置? 列举两个在脱质子化过程中可以作为在 1 位上保护基团的名称, 该基团在以后能被除去。这些保护基团如何引入吡啶的氮上?
- (f) 写出由 3-二甲氨基甲基吡啶与 $NaCN$ 反应生成 3-氰甲基吡啶的反应机理。
- (g) 什么苯胺可用于 Fischer 法的下列吡啶合成中:
 - (i) 3-甲基吡啶;
 - (ii) 1,2,3,4-四氢吡啶;
 - (iii) 2-乙基-3-甲基吡啶;
 - (iv) 3-乙基-2-苯基吡啶。
- (h) 2-溴苯胺如何转化成 2-苯基吡啶(需要几步反应)?
- (i) 采用一个 2,3-二氢吡啶作为吡啶化合物合成的中间体有何优点?

进阶习题

1. 吡啶与 *N*-甲基-2-哌啶酮及 $POCl_3$ 的混合物反应, 接着与 $NaOH$ 作用, 得到 $C_{14}H_{18}N_2O$ 。写出产物的结构?
2. 用 3-甲基吡啶与 2-羟基-3,5-二甲基苯氯反应, 生成四环产物 $C_{18}H_{19}NO$, 写出其结构。
3. 吡啶的二聚体(见第 17.1.9)在吡啶的存在下进行酸处理, 产生了“吡啶三聚体” $C_{24}H_{21}N_3$ 。写出此“三聚体”的结构。
4. 以吡啶为起始原料, 采用一个普通的中间体, 如何合成下列化合物:
 - (i) 3-吡啶基乙酸; (ii) 色胺。
5. 5-溴-3-碘-1-苯磺酰基吡啶与下列化合物反应, 生成什么产物:
 - (i) $PhB(OH)_2/Pd(PPh_3)_4/Na_2CO_3$ 水溶液;
 - (ii) 丙烯酸乙酯/ $Pd(OAc)_2/Ph_3P/Et_3N$ 。
6. 2-乙酰基吡啶与 NaH 及 $Ph_3P^+CH=CH_2Br$ 反应, 生成一个三环化合物 $C_{11}H_9N$, 推断其结构, 并写出此反应机理。

7. 3-乙基-3-甲基-3H-吡啶用酸来处理,可以形成两个异构的产物,推断它们的结构,解释为什么会生成两个产物。
8. 2-(2-吡啶基)吡啶先与 $n\text{-BuLi}$, 再与 PhSO_2Cl 反应(生成 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), 然后顺次与 $t\text{-BuLi}$ 在 -100°C 反应, 再与环氧乙烷(生成 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$), 经与 NaOH 水溶液作用(生成 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$), 最后与 PBr_3 反应, 生成一盐 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2^+\text{Br}^-$ 。写出此盐的结构。
9. 下列反应生成什么产物: 吡啶与 $n\text{-BuLi}$, 再与 I_2 , 再与 LDA , 再与 PhSO_2Cl , 生成 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{INO}_2\text{S}$, 再与 LDA , 再与 I_2 反应, 生成 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{I}_2\text{NO}_2\text{S}$ 。
10. 3-吡啶基- CH_2OH 与酸共热, 生成二(3-吡啶基)甲烷, 写出其反应机理。
11. 苯肼与 2,3-二氢呋喃在乙酸中加热回流, 生成产物 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$, 写出此产物的结构。
12. 2-甲基-3-硝基及 4-甲基-3-硝基吡啶分别与 $(\text{EtO}_2\text{C})_2/\text{EtONa}$ 反应, 接着与 $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$ 反应, 生成两个分子式均为 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 的氮杂吡啶。写出此两个产物的结构。
13. DMFDMA 与下列芳香族化合物共热得到一缩合产物; 接着还原得到吡啶系化合物。写出缩合产物及吡啶物的结构:
 - (i) 2,6-二硝基甲苯, 接着与 TiCl_3 反应, 生成 $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2$;
 - (ii) 2-苄氧基-6-硝基甲苯, 接着加 H_2/Pt , 生成 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$;
 - (iii) 4-甲氧基-2-硝基甲苯, 接着加 H_2/Pd , 生成 $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$;
 - (iv) 2,3-二硝基-1,4-二甲基苯, 接着加 H_2/Pd , 生成 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$ 。

参 考 文 献

1. 'The chemistry of indoles', Sundberg, R. J., Academic Press, New York, 1970; 'Transition metals in the synthesis and functionalisation of indoles', Hegedus, L. S., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1113; 'Indoles', Sundberg, R. J., Academic Press, London, 1996.
2. Gut, I. G. and Wirz, J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 1153.
3. 'Monoterpenoid indole alkaloids' in 'Indoles' in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Series Ed. Taylor, E. C., Vol. 25, Part 4, Ed. Saxton, J. E., Wiley-Interscience, 1983 and supplement, 1994.
4. Hinman, R. L. and Lang, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 3796.
5. Hinman, R. L. and Whipple, E. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2534.
6. Challis, B. C. and Millar, E. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1972, 1111; Muir, D. M. and Whiting, M. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1975, 1316.
7. Hinman, R. L. and Bauman, C. P., *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2437.
8. Challis, B. C. and Millar, E. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1972, 1116.
9. Russell, H. F., Harris, B. J., and Hood, D. B., *Org. Prep. Proc. Int.*, 1985, 17, 391.
10. Bourne, G. T., Crich, D., Davies, J. W., and Horwell, D. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 1693.
11. Pelkey, E. T. and Gribble, G. W., *Synthesis*, 1997, 1117.
12. Berti, G., Da Settimo, A., and Nannipieri, E., *J. Chem. Soc., C*, 1968, 2145.
13. Brown, K. and Katritzky, A. R., *Tetrahedron Lett.*, 1964, 803.
14. Ottoni, O., Cruz, R., and Krammer, N. H., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 1117.
15. Mitchell, H. and Leblanc, Y., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 682.
16. Smith, G. F. and Taylor, D. A., *Tetrahedron*, 1973, 29, 669.
17. Fatum, T. M., Anthoni, U. Christophersen, C., and Nielsen, P. H., *Heterocycles*, 1994, 38, 1619.
18. Raban, M. and Chern, L.-J., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1688; Gilow, H. M. Brown, C. S.,

- Copeland, J. N., and Kelly, K. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1025.
19. Hamel, P., Zajac, N., Atkinson, J. G., and Girard, Y., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6372.
20. Hamel, P., Girard, Y., and Atkinson, J. G., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2694.
21. Nair, V., George, T. G., Nair, L. G., and Panicker, S. B., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1195.
22. (a) Bocchi, V. and Palla, G., *Synthesis*, **1982**, 1096; (b) Piers, K., Meimaroglou, C., Jardine, R. V., and Brown, R. K., *Canad. J. Chem.*, **1963**, 41, 2399; (c) Arnold, R. D., Nutter, W. M., and Stepp, W. L., *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 117; (d) De Rosa, M. and Alonso, J. L. T., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2639.
23. Dmitrienko, G. I., Gross, E. A., and Vice, S. F., *Canad. J. Chem.*, **1980**, 58, 808.
24. Zhang, P., Liu, R., and Cook, J. M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3103.
25. Bergman, J. and Venemalm, L., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2495.
26. Brennan, M. R., Erickson, K. L., Szmalc, F. S., Tansey, M. J., and Thornton, J. M., *Heterocycles*, **1986**, 24, 2879.
27. Hirano, S., Akai, R., Shinoda, Y., and Nakatsuka, S., *Heterocycles*, **1995**, 41, 255.
28. Saulnier, M. G. and Gribble, G. W., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 757.
29. Saxton, J. E., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3592; Hart, G., Liljgren, D. R., and Potts, K. T., *ibid.*, **1961**, 4267.
30. Nickisch, K., Klose, W., and Bohlmann, F., *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2036.
31. Cipiciani, A., Clementi, S., Linda, P., Savelli, G., and Sebastiani, G. V., *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2595.
32. Gmeiner, P., Kraxner, J., and Bollinger, B., *Synthesis*, **1996**, 1196.
33. Smith, G. F., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3842; James, P. N. and Snyder, H. R., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 539.
34. Anthony, W. C., *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 2049.
35. Nogrady, T. and Morris, L., *Canad. J. Chem.*, **1969**, 47, 1999; Monge, A., Aldana, I., Lezamiz, I., and Fernandez-Alvarez, E., *Synthesis*, **1984**, 160.
36. Speeter, M. E. and Anthony, W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6208.
37. Ishizumi, K., Shioiri, T., and Yamada, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1967**, 15, 863.
38. Späth, E. and Lederer, E., *Chem. Ber.*, **1930**, 63, 2102.
39. 'Indolo-2,3-quinodimethanes and stable analogues for regio- and stereocontrolled syntheses of [6]-annelated indoles', Pindur, U. and Erfanian-Abdoust, H., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1681.
40. Nakatsuka, S., Teranishi, K., and Goto, T., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2699; Teranishi, K., Nakatsuka, S., and Goto, T., *Synthesis*, **1994**, 1018.
41. Demopoulos, V. J. and Nicolaou, I., *Synthesis*, **1998**, 1519.
42. Teranishi, K., Hayashi, S., Nakatsuka, S., and Goto, T., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8173.
43. Ciamician, G. and Plancher, G., *Chem. Ber.*, **1896**, 29, 2475; Jackson, A. H. and Smith, P., *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2227.
44. Jackson, A. H., Naidoo, B., and Smith, P., *Tetrahedron*, **1968**, 24, 6119.
45. Casnati, G., Dossena, A., and Pochini, A., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5277.
46. Iyer, R., Jackson, A. H., Shannon, P. V. R., and Naidoo, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 872.
47. Ganesan, A. and Heathcock, C. H., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 439.
48. Kotsuki, H., Teraguchi, M., Shimomoto, N., and Ochi, M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3727.
49. Kotsuki, H., Hayashida, K., Shimanouchi, T., and Nishizawa, H., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 984.
50. Sato, K. and Kozikowski, A. P., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 31, 4073; Dubois, L., Mehta, A., Tourette, E., and Dodd, R. H., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 434.
51. Bramely, R. K., Caldwell, J., and Grigg, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1913; Casnati, G., Franciani, M., Guareschi, A., and Pochini, A., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2485.

52. Burt, G. O. and Gortner, R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1924**, *46*, 1224.
53. Cook, A. H. and Majer, J. R., *J. Chem. Soc.*, **1944**, 486; Pindur, U. and Flo, C., *Monatsh. Chem.*, **1986**, *117*, 375.
54. Pindur, U. and Kim, M.-H., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6427.
55. Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6023; Thesing, J., *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 692.
56. Freter, K., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2525.
57. Appleton, J. E., Dack, K. N., Green, A. D., and Stelle, J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1529.
58. Szmuszkowicz, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2819.
59. Iqbal, Z., Jackson, A. H., and Nagaraja Rao, K. R., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2577.
60. Harrington, P. E. and Kerr, M. A., *Synlett*, **1996**, 1047.
61. Robinson, B. and Smith, G. F., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4574; Garnick, R. L., Levery, S. B., and Le Quesne, P. W., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1226.
62. Balsamini, C., Diamantini, G., Duranti, A., Spadoni, G., and Tontini, A., *Synthesis*, **1995**, 370.
63. Ranganathan, D., Rao, C. B., Ranganathan, S., Mehrotra, A. K., and Iyengar, R., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1185.
64. Büchi, G. and Mak, C.-P., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1784.
65. Majchrzak, M. W. and Simchen, G., *Synthesis*, **1986**, 956.
66. 'Carbon-carbon alkylations with amines and ammonium salts', Brewster, J. H. and Eliel, E. L., *Org. Reactions*, **1953**, *7*, 99.
67. Swaminathan, S. and Narisimhan, K., *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 889.
68. Kühn, H. and Stein, O., *Chem. Ber.*, **1937**, *70*, 567.
69. Kozikowski, A. P. and Ishida, H., *Heterocycles*, **1980**, *14*, 55.
70. Girke, W. P. K., *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 1.
71. Xie, W., Bloomfield, K. M., Jin, Y., Dolney, N. Y., and Wang, G. P., *Synlett*, **1999**, 498.
72. 'The acid-catalysed polymerisation of pyrroles and indoles', Smith, G. F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**, *2*, 287.
73. Bocchi, V. and Palla, G., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3251.
74. Hahn, G. and Ludewig, H., *Chem. Ber.*, **1934**, *67*, 2031.
75. Narayanan, K. and Cook, J. M., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3397.
76. Kawate, T., Yamada, H., Matsumizu, M., Nishida, A., and Nakagawa, M., *Synlett*, **1997**, 761.
77. Hodson, H. F. and Smith, G. F., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3546.
78. Bonnett, R. and Holleyhead, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 962.
79. Kirby, G. W. and Shah, S. W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1965**, 381.
80. Harrington, P. J. and Hegedus, L. S., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2657.
81. (a) Holins, R. A., Colnaga, L. A., Salim, V. M., and Seidl, M. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1979**, *16*, 993; (b) Somei, M., Yamada, F., Kunimoto, M. and Kaneko, C., *Heterocycles*, **1984**, *22*, 797.
82. Somei, M., Hasegawa, T., and Kaneko, C., *Heterocycles*, **1983**, *20*, 1983; Somei, M. and Yamada, F., *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 5064.
83. Yamada, F. and Somei, M., *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1173.
84. Somei, M., Yamada, F., Hamada, H., and Kawasaki, T., *Heterocycles*, **1989**, *29*, 643.
85. Itahara, T., *Chem. Lett.*, **1982**, 1151.
86. Itahara, T., Ikeda, M., and Sakakibara, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1361; Itahara, T., Kawasaki, K., and Ouseto, F., *Synthesis*, **1984**, 236.
87. Itahara, I., Ikeda, M., and Sakakibara, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1361.
88. Nakagawa, M., Kato, S., Kataoka, S., and Hino, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3136.
89. Chien, C.-S., Hasegawa, A., Kawasaki, T., and Sakamoto, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 1493.
90. Dolby, L. J. and Booth, D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1049.
91. Balogh-Hergovich, E. and Speier, G., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4473.
92. Yukimasa, H., Sawai, H., and Takizawa, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 551.

93. Mudry, C. A. and Frasca, A. R., *Tetrahedron*, **1973**, 29, 603.
94. Itahara, T., Ouya, H., and Kozono, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, 55, 3861.
95. Szabó-Pusztay, K. and Szabó, L., *Synthesis*, **1979**, 276.
96. Wojciechowski, K. and Makosza, M., *Synthesis*, **1989**, 106.
97. 'Chemistry and synthetic utility of metal-complexed indoles', Gill, U. S., Moriarty, R. M., Ku, Y. Y., and Butler, I. R., *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 417, 313.
98. Yagil, G., *Tetrahedron*, **1967**, 23, 2855; Scott, W. J., Bover, W. J., Bratin, K., and Zuman, P., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1952.
99. Shirley, D. A. and Roussel, P. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 375.
100. Sundberg, R. J. and Russell, H. F., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3324.
101. Katritzky, A. R. and Akutagawa, K., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5935.
102. Hasan, I., Marinelli, E. R., Lin, L.-C. C., Fowler, F. W., and Levy, A. B., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 157.
103. Hlasla, D. J. and Bell, M. R., *Heterocycles*, **1989**, 29, 849; Katritzky, A. R., Lue, P., and Chen, Y.-X., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3688.
104. Edwards, M. P., Doherty, A. M., Ley, S. V., and Organ, H. M., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3723.
105. Somei, M. and Kobayashi, T., *Heterocycles*, **1992**, 34, 1295.
106. Gharpure, M., Stoller, A., Bellamy, F., Firnaui, G., and Snieckus, V., *Synthesis*, **1991**, 1079.
107. Kondo, Y., Yoshida, A., and Sakamoto, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2331.
108. Iwao, M., *Heterocycles*, **1993**, 36, 29; Iwao, M. and Motoi, O., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5929.
109. Nunomoto, S., Kawakami, Y., Yamashita, Y., Takeuchi, H., and Eguchi, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 111.
110. Reinccke, M. G., Sebastian, J. F., Johnson, H. W., and Pyun, C., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3066.
111. Rubottom, G. M. and Chabala, J. C., *Synthesis*, **1972**, 566.
112. Barco, A., Benetti, S., Pollini, G. P., and Baraldi, P. G., *Synthesis*, **1976**, 124.
113. Illi, V. O., *Synthesis*, **1979**, 387; Santaniello, E., Farachi, C., and Ponti, F., *ibid.*, **1979**, 617.
114. Illi, V. O., *Synthesis*, **1979**, 136.
115. 'The indole Grignard reagents', Heacock, R. A. and Kaspárek, S., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 10, 43.
116. Bergman, J. and Venemalm, L., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 6061.
117. Ayer, W. A., Craw, P. A., Ma, Y., and Miao, S., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2919.
118. Yang, C. X., Patel, H. H., Ku, Y.-Y., Shah, R., and Sawick, D., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 2125.
119. Ezquerro, J. Pedregal, C., Lamas, C., Pastor, A., Alvarez, P., and Vaquero, J. J., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 683.
120. Fishwick, C. W. G., Jones, A. D., and Mitchell, M. B., *Heterocycles*, **1991**, 32, 685; Onistschenko, A. and Stamm, H., *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 2397.
121. Katritzky, A. R. and Akutagawa, K., *Synth. Commun.*, **1988**, 1151.
122. Saulnier, M. G. and Gribble, G. W., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 757.
123. Amat, M., Hadida, S., Sathyanarayana, S., and Bosch, J., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 10.
124. Rubiralta, M., Casamitjana, N., Grierson, D. S., and Husson, H.-P., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 443.
125. Johnson, D. A. and Gribble, G. W., *Heterocycles*, **1986**, 24, 2127.
126. Kondo, Y., Yoshida, A., Sato, S., and Sakamoto, T., *Heterocycles*, **1996**, 42, 105.
127. Kondo, Y., Takazawa, N., Yoshida, A., and Sakamoto, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1207.
128. Yokoyama, Y., Uchida, M., and Murakami, Y., *Heterocycles*, **1989**, 29, 1661.
129. Klingebiel, U., Luttke, W., Noltemeyer, M., and Schmidt, H. G., *J. Organometal. Chem.*, **1993**, 456, 41.

130. Buttery, C. D., Jones, R. G., and Knight, D. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1425; Fisher, L. E., Labadie, S. S., Reuter, D. C., and Clark, R. D., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6224.
131. Saulnier, M. G. and Gribble, G. W., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5435.
132. Griffen, E. J., Roe, D. G., and Snieckus, V., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1484.
133. Moyer, M. P., Shiurba, J. F., and Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5106.
134. Gribble, G. W. and Conway, S. C., *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2129; Joseph, B., Malapel, B., and Merour, J.-Y., *ibid.*, **1996**, *26*, 3289.
135. Harrington, P. J. and Hegedus, L. S., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2657; Arcadi, A., Burini, A., Cacchi, S., Delmasto, M., and Pietroni, B., *Synlett*, **1990**, 47.
136. Yang, Y. and Martin, A. R., *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1395.
137. Danieli, B., Lesma, G., Martinelli, M., Passarella, D., Peretto, I., and Silvani, A., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14081.
138. Benhida, R., Lecubin, F., Fourrey, J.-L., Casellanos, L. R., and Quintero, L., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5701.
139. Kanaoka, T., Aiura, M., and Hariya, S., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 458.
140. Byers, J. H., Campbell, J. E., Knapp, F. H., and Thissell, J. G., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2677.
141. Chuang, C.-P. and Wang, S.-F., *Synlett*, **1995**, 763.
142. Ziegler, F. E. and Jeroncio, L. O., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3479.
143. Aboutayab, K., Caddick, S., Jenkins, K., Joshi, S., and Khan, S., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11329.
144. Caddick, S., Aboutayab, K., Jenkins, K., and West, R. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 675.
145. Dobbs, A. P., Jones, K., and Veal, K. T., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4857.
146. O'Brien, S. and Smith, D. C. C., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4609; Remers, W. A., Gibbs, G. J., Pidcocks, C., and Weiss, M. J., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 279; Ashmore, J. W. and Helmkamp, G. K., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1976**, *8*, 223.
147. Barrett, A. G. M., Dauzonne, D., O'Neil, I. A., and Renaud, A., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4409.
148. Dolby, L. J. and Gribble, G. W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *3*, 124.
149. Lanzilotti, A. E., Littell, R., Fanshawe, W. J., McKenzie, T. C., and Lovell, F. M., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4809.
150. Gribble, G. W. and Hoffman, J. H., *Synthesis*, **1977**, 859.
151. Butula, I. and Kuhn, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 208.
152. Coulton, S., Gilchrist, T. L., and Graham, K., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 791.
153. Gillespie, R. J. and Porter, A. E. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 50.
154. Dehaen, W. and Hassner, A., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 896.
155. Benson, S. C., Li, J.-H., and Snyder, J. K., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5285.
156. Omote, Y., Harada, K., Tomotake, A., and Kashima, C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, *21*, 1841.
157. Wenkert, E., Moeller, P. D. R., and Piettre, S. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7188.
158. Biolatto, B., Kneeteman, M., and Mancini, P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3343.
159. Gieseler, A., Steckhan, E., Wiest, O., and Knoch, F., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1405.
160. Bäckvall, J.-E., Plobeck, N. A., and Juntunen, S. K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2589.
161. 'Cycloaddition reactions with vinyl heterocycles', Sepúlveda-Arques, J., Abarca-González, B., and Medio-Simón, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *63*, 339.
162. Pindur, U. and Eitel, M., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1060; Pindur, U., Eitel, M., and Abdoust-Houshang, E., *Heterocycles*, **1989**, *29*, 11.
163. Saroja, B. and Srinivasan, P. C., *Synthesis*, **1986**, 748; Eberle, M. K., Shapiro, M. J., and Stucki, R., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4661.
164. Simoji, Y., Saito, F., Tomita, K., and Morisawa, Y., *Heterocycles*, **1991**, *32*, 2389.
165. Benson, S. C., Lee, L., and Snyder, J. K., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5061.
166. Wan, Z.-K. and Snyder, J. K., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2487.

167. Benson, S. C., Palabrica, C. A., and Snyder, J. K., *J. Org. Chem.*, **1987**, 25, 4610; Daly, K., Nomak, R., and Snyder, J. K., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8611.
168. Santos, P. F., Lobo, A. M., and Prabhakar, S., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8099.
169. Kawasaki, T., Ohtsuka, H., Mihira, A., and Sakamoto, M., *Heterocycles*, **1998**, 47, 367.
170. Raucher, S. and Klein, P., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 123.
171. Davis, P. D. and Neckers, D. C., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 456.
172. Weedon, A. C. and Zhang, B., *Synthesis*, **1992**, 95.
173. Julian, D. R. and Tringham, G. D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 13; Julian, D. R. and Foster, R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 311.
174. Thesing, J. and Semler, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1964**, 680, 52.
175. Bailey, A. S., Haxby, J. B., Hilton, A. N., Peach, J. M., and Vandrevale, M. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 382.
176. Katritzky, A. R. and Akutagawa, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6808.
177. Inagaki, S., Nishizawa, Y., Sugaira, T., and Ishihara, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 179; Naruse, Y., Ito, Y., and Inagaki, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2256.
178. Thesing, J. and Schülde, F., *Chem. Ber.*, **1952**, 85, 324.
179. Howe, E. E., Zambito, A. J., Snyder, H. R., and Tishler, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 38.
180. Allbright, J. D. and Snyder, H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2239; Baciocchi, E. and Schioli, A., *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 401.
181. Leete, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 6023; Littell, R. and Allen, G. R., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1504.
182. Yamada, F., Hashizumi, T., and Somei, M., *Heterocycles*, **1998**, 47, 509.
183. Nagarathnam, D., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 953; *idem*, *Synthesis*, **1992**, 743; Zhang, P., Liu, R., and Cook, J. M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7411.
184. Johansen, J. E., Christie, B. D., and Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4914.
185. Kraus, G. A. and Malpert, J. H., *Synlett*, **1997**, 107.
186. Challis, B. C. and Rzepa, H. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 281.
187. Boger, D. and Patel, M., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3934.
188. Casini, G. and Goodman, L., *Canad. J. Chem.*, **1964**, 42, 1235; Cairncross, A., Roland, J. R., Henderson, R. M., and Sheppard, W. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 3187.
189. Hassinger, H. L., Soll, R. M., and Gribble, G. W., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3095.
190. Miki, Y., Tada, Y., Yanase, N., Hachiken, H., and Matsushita, K., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7753; Miki, Y., Hachiken, H., Sugimoto, Y., and Yanase, N., *Heterocycles*, **1997**, 45, 1759.
191. Wieland, T. and Unger, O., *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 253; Elliott, I. W. and Rivers, P., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2438; Nozoye, T., Nakai, T., and Kubo, A., *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 196.
192. Sun, L., Tran, N., Tang, F., App, H., Hirth, P., McMahon, G., and Tang, C., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2588.
193. Gruda, I., *Canad. J. Chem.*, **1972**, 50, 18.
194. Giovannini, E. and Portmann, P., *Helv. Chim. Acta*, **1948**, 31, 1375.
195. Schulte, K. E. Reisch, J., and Stoess, U., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1977**, 305, 523.
196. Comber, M. F. and Moody, C. J., *Synthesis*, **1992**, 731.
197. Bourlot, A. S., Desarbre, E., and Mérou, J.-Y., *Synthesis*, **1994**, 411.
198. 'Five membered monoheterocyclic compounds. The indigo group', Sainsbury, M., in Campbell, N. in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol IVB, ch 14, **1977** and Supplement, ch. 14, **1985**.
199. Capon, B. and Kwok, F.-C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5346.
200. Etienne, A., *Bull. Soc. Chim. France*, **1948**, 651.
201. Arnold, R. D., Nutter, W. M., and Stepp, W. C., *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 117.
202. Kawasaki, T., Nonaka, Y., Uemura, M., and Sakamoto, M., *Synthesis*, **1991**, 701.
203. Abramovitch, R. A. and Marko, A. M., *Canad. J. Chem.*, **1960**, 38, 131; O'Sullivan, W. I. and Rothery, E. J., *Chem. Ind.*, **1972**, 849.

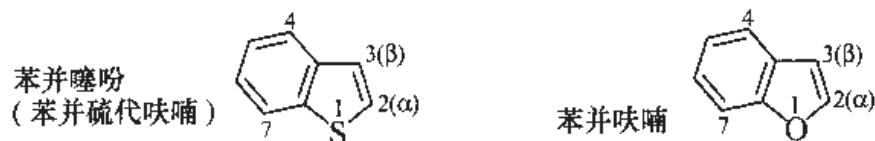
204. Hooper, M. and Pitkethly, W. N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1607.
205. Conway, S. C. and Gribble, G. W., *Heterocycles*, **1990**, 30, 627.
206. Gribble, G. W. and Conway, S. C., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 2129.
207. 'The chemistry of isatin', Popp, F. D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1975**, 18, 1.
208. Garden, S. J., Torres, J. C., Ferreira, A. A., Silva, R. B., and Pinto, A. C., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 39, 1501.
209. Muchowski, J. M., *Canad. J. Chem.*, **1969**, 47, 857.
210. Jackson, A. H., *Chem. Ind.*, **1965**, 1652.
211. Bergman, J., *Acta. Chem. Scand.*, **1971**, 25, 1277.
212. Lathourakis, G. E. and Litinas, K. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 491.
213. '1-Hydroxyindoles', Somei, A., *Heterocycles*, **1999**, 50, 1157.
214. Kawasaki, T., Kodama, A., Nichida, T., Shimizu, K., and Somei, M., *Heterocycles*, **1991**, 32, 221.
215. Somei, M., Yamada, F., and Morikawa, H., *Heterocycles*, **1997**, 46, 91.
216. Somei, M., Kawasaki, T., Fukui, Y., Yamada, F., Kobayashi, T., Aoyama, H., and Shinmyo, D., *Heterocycles*, **1992**, 34, 1877.
217. Somei, M., Yamada, F., and Yamamura, G., *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 191.
218. Bird, C. W., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3490.
219. Sosnovsky, G. and Purgstaller, K., *Z. Naturforsch.*, **1989**, 44b, 582; Klein, J. T., et al., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 570.
220. 'Monoazaindole: pyrrolopyridines', Willette, R. E., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 9, 27.
221. Prokopov, A. A. and Yakhontov, L. N., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1978**, 496; Yakhontov, L. N., Azimov, V. A., and Lapan, E. I., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1909.
222. Girgis, N. S., Larson, S. B., Robins, R. K., and Cottam, H. B., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 317.
223. Bisagni, E., Legraverend, M., and Lhoste, J.-M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1500.
224. Bourzat, J.-D. and Bisagni, E., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 10, 511.
225. Desarbre, E., Coudret, S., Meheust, C., and Merour, J.-Y., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3637.
226. 'Synthetically attractive indolisation procedures and new methods for the preparation of selectively substituted indoles', Pindur, U. and Adam, R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 1; 'Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications', Gribble, G. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, and previous reviews in the series.
227. 'The Fischer indole synthesis', Robinson, B., John Wiley and Sons, Chichester, New York, **1982**; 'Progress in the Fischer indole reaction', Hughes, D. L., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1993**, 25, 607.
228. Shriner, R. L. Ashley, W. C., and Welch, E., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 725.
229. Rogers, C. V. and Corson, B. B., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 884.
230. Murakami, Y., Yokoyama, Y., Miura, T., Hirasawa, H., Kamimura, Y., and Izaki, M., *Heterocycles*, **1984**, 22, 1211; Baccolini, G. and Marotta, E., *Tetrahedron*, **1985**, 20, 4615; Baccolini, G., Dalpozzo, R., and Todesco, P. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 971.
231. Przheval'skii, N. M., Kostromina, L. Yu., and Grandberg, I. I., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1988**, 24, 188 (*Chem. Abs.*, **1988**, 109, 210837).
232. Katritzky, A. R., Rachwal, S., and Bayyuk, S., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1991**, 23, 357.
233. Ockenden, D. W. and Schofield, K., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3175.
234. Douglas, A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6463; *ibid.*, **1979**, 101, 5676.
235. Posvic, H., Dombro, R., Ito, H., and Telinski, T., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2575; Schiess, P. and Grieder, A., *Helv. Chim. Acta*, **1974**, 57, 2643.
236. Miyata, O., Kimura, Y., Muroya, K., Hiramatsu, H., and Naito, T., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3601.
237. Mills, K., Al Khawaja, I. K., Al-Saleh, F. S., and Joule, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 636.
238. Zhao, D., Hughes, D. L., Bender, D. R., De Marco, A. M., and Reider, P. J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3001.

239. Pausacker, K. H., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 621.
240. Brown, D. W., Mahon, M. F., Ninan, A., and Sainsbury, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 1699.
241. Wagaw, S., Yang, B. H., and Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6621.
242. Martin, P., *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 1647; Toyota, M. and Fukumoto, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 547.
243. Street, L. J., Baker, R., Castro, J. L., Chambers, M. S., Guiblin, A. R., Hobbs, S. C., Matassa, U. G., Reeve, A. J., Beer, M. S., Middlemiss, D. N., Noble, A. J., Stanton, J. A., Scholey, K., Hargreaves, R. J., *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1529; Castro, J. L., Baker, R., Guiblin, A. R., Hobbs, S. C., Jenkins, M. R., Russell, M. G. N., Beer, M. S., Stanton, J. A., Scholey, K., Hargreaves, R. J., Graham, M. I., Matassa, V. G., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3023; Glenn, R. C., Martin, G. R., Hill, A. P., Hyde, R. M., Woollard, P. M., Salmon, J. A., Buckingham, J., Robertson, A. D., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3566.
244. Grandberg, I. I., *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1974**, *10*, 501.
245. Noland, W. E. and Baude, F. J., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 567.
246. Allen, D. A., *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 447.
247. Clark, R. D., Muchowski, J. M., Fisher, L. E., Flippin, L. A., Repke, D. B., and Souchet, M., *Synthesis*, **1991**, 871.
248. RajanBabu, T. V., Reddy, G. S., and Fukunage, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5473.
249. RajanBabu, T. V., Chenard, B. L., and Petti, M. A., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1704.
250. 'Leimgruber-Batcho indole synthesis', Clark, R. D. and Repke, D. B., *Heterocycles*, **1984**, *22*, 195; Batcho, A. D. and Leimgruber, W., *Org. Synth., Coll. Vol. 7*, **1990**, 34.
251. Prokopov, A. A. and Yakhontov, L. N., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1977**, 1135; Azimov, V. A. and Yakhontov, L. N., *ibid.*, 1425 (*Chem. Abs.*, **1977**, *87*, 201382; *ibid.*, **1978**, *88*, 37665); Frydman, B., Reil, S. J., Boned, J., and Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3762.
252. Lloyd, D. H. and Nichols, D. E., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4561; Haeffliger, W. and Knecht, H., *ibid.*, **1984**, *25*, 285.
253. Ponticello, G. S. and Baldwin, J. J., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4003; Kozikowski, A. P., Ishida, H., and Chen, Y.-Y., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3350; Somei, M., Saida, Y., and Komura, N., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 4116.
254. Rogers, C. B., Blum, C. A., and Murphy, B. P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, *24*, 941.
255. Rajeswari, S., Drost, K. J., and Cava, M. P., *Heterocycles*, **1989**, *29*, 415.
256. Sinhababu, A. K. and Borchardt, R. T., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3347.
257. Ijaz, A. S. and Parrick, J., *Sci. Int. (Lahore)* **1989**, *1*, 364.
258. Samizu, K. and Ogasawara, K., *Heterocycles*, **1995**, *41*, 1627.
259. Satoh, M., Miyaura, N., and Suzuki, A., *Synthesis*, **1987**, 373; Beugelmans, R. and Roussi, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 950; Bard, R. B. and Bunnett, J. F., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1546; Suzuki, H., Thiruvikraman, S. V., and Osuka, A., *Synthesis*, **1984**, 616; Sakagami, H. and Ogasawara, K., *Heterocycles*, **1999**, *51*, 1131.
260. Sakamoto, T., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1984**, *22*, 1347; Tischler, A. N. and Lanza, T. J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1653.
261. Sakamoto, T., Kondo, Y., Iwashita, S., Nagano, T., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 1305; Rudisill, D. E. and Stille, J. K., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5856.
262. Arcadi, A., Cacchi, S., and Marinelli, F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 6397.
263. Yasuhara, A., Kanamori, Y., Kaneko, M., Numata, A., Kondo, Y., and Sakamoto, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 529.
264. Kondo, Y., Sakamoto, T., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1989**, *29*, 1013.
265. Larock, R. C., Yum, E. K., and Refvik, M. D., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7652.
266. Allen, C. F. H. and VanAllan, J., *Org. Synth., Coll. Vol. III*, **1955**, 597; Tyson, F. T., *ibid.*, 479.
267. Houlihan, W. J., Parrino, V. A., and Uike, Y., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4511.
268. Eitel, M. and Pindur, U., *Synthesis*, **1989**, 364; Prasitpan, N., Patel, J. N., De Croos, P. Z., Stockwell, B. L., Manavalan, P., Kar, L., Johnson, M. E., and Currie, B. L., *J.*

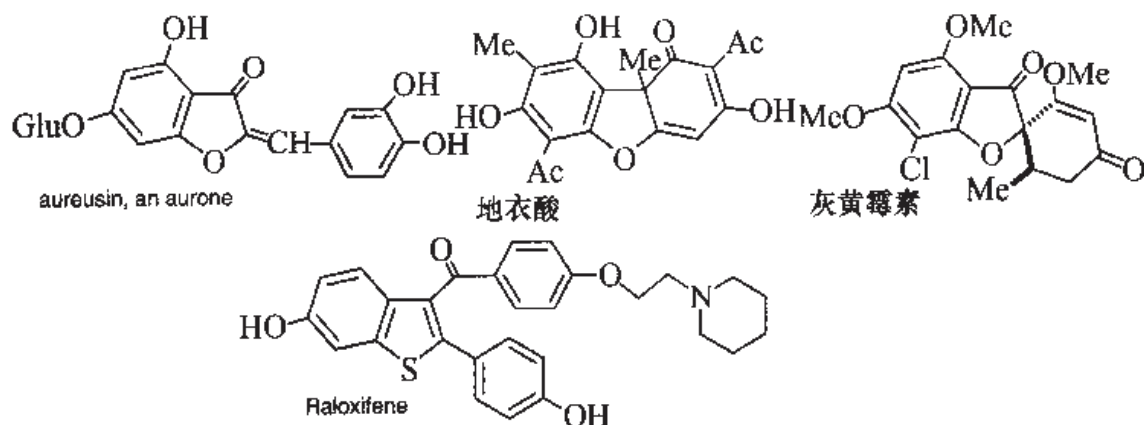
- Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 335.
269. Bartoli, G., Bosco, M., Dalpozzo, R., and Todesco, P. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 807.
270. Smith, A. B., Visnick, M., Haseltine, J. N., and Sprengler, P. A., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2957.
271. Ito, Y., Kobayashi, K., and Saegusa, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3532; *idem*, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2030; Ito, Y., Kobayashi, K., Seko, N., and Saegusa, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 73.
272. Campaigne, E. and Lake, R. D., *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 478.
273. Nordlander, J. E., Catalane, D. B., Kotian, K. D., Stevens, R. M., and Haky, J. E., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 778; Sundberg, R. J. and Laurino, J. P., *ibid.*, **1984**, 49, 249.
274. Kozikowski, A. P. and Cheng, X.-M., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4047; Yokoyama, Y., Suzuki, H., Matsumoto, S., Sunaga, Y., Tani, M., and Murakami, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 39, 2830; Natsume, M. and Muratake, H., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 771; Muratake, H. and Natsume, M., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2265; Yamashita, A., Scahill, T. A., and Toy, A., *ibid.*, **1985**, 26, 2969; Muratake, H. and Natsume, M., *Heterocycles*, **1989**, 29, 771.
275. Muratake, H. and Natsume, M., *Heterocycles*, **1989**, 29, 783.
276. ten Have, R. and van Leusen, A. M., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1913.
277. Bartoli, G., Palmieri, G., Bosco, M., and Dalpozzo, R., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2129; Dodson, D., Todd, A., and Gilmore, J., *Synth. Commun.*, **1991**, 21, 611.
278. Bosco, M., Dalpozzo, R., Bartoli, G., Palmieri, G., and Petrini, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 657.
279. Iida, H., Yuasa, Y., and Kibayashi, C., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2938; Sakamoto, T., Nagano, T., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Synthesis*, **1990**, 215.
280. Iwaki, T., Yasuhara, A., and Sakamoto, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1505.
281. Chen, C., Lieberman, D. R., Larsen, R. D., Verhoeven, T. R., and Reider, P. J., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2676.
282. Odle, R., Blevins, B., Ratcliff, M., and Hegedus, L. S., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2709; Sundberg, R. J. and Pitts, W. J., *ibid.*, **1991**, 56, 3048.
283. Sakamoto, T., Kondo, Y., Uchiyama, M., and Yamanaka, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1941.
284. Zhang, D. and Liebskind, L. S., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2594.
285. 'The synthesis of 5-hydroxyindoles by the Nenitzescu reaction', Allen, G. R., *Org. React.*, **1973**, 20, 337.
286. Kuckländer, U., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 5251.
287. Patrick, J. B. and Saunders, E. K., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4009.
288. Gassman, P. G., Roos, J. J., and Lee, S. J., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 717; Gassman, P. G. and von Bergen, T. J., *Org. Synth., Coll. Vol. VI*, **1988**, 601.
289. 'New developments in the chemistry of low-valent titanium', Fürstner, A. and Bogdanovic, B., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2443.
290. Fürstner, A. and Ernst, A., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 773.
291. 'Development of a novel indole synthesis and its application to natural products synthesis', Kobayashi, Y., and Fukuyama, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 1043.
292. Fukuyama, T., Chen, X., and Peng, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3127.
293. Sugawara, T., Adachi, M., Sasakura, K., and Kitagawa, A., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 578; Nimtz, M. and Häflinger, G., *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 765; Sasakura, K., Adachi, M., and Sugawara, T., *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 265.
294. Sundberg, R. J., Russell, H. F., Ligon, W. F. and Lin, L.-S., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 719.
295. Pelkey, E. T. and Gribble, G. W., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5603.
296. Knittel, D., *Synthesis*, **1985**, 186.
297. Galvez, J. E. and Garcia, F., *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 21, 215.

298. Caubere, C., Caubere, P., Ianelli, S., Nardelli, M., and Jamart-Gregoire, B., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11903.
299. Barluenga, J., Fananas, F. J., Sanz, R., and Fernandez, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1049.
300. Söderberg, B. C. and Shriver, J. A., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5838.
301. Inada, A., Nakamura, Y., and Morita, Y., *Chem. Lett.*, **1980**, 1287; Somei, M. and Saida, Y., *Heterocycles*, **1985**, *23*, 3113.
302. Kawase, M., Miyake, Y., and Kikugawa, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1984**, 1401.
303. Ketcha, D. M., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2151.
304. Kuehne, M. E. and Hall, T. C., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2742.
305. Hino, T. and Taniguchi, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5564.
306. Tsuji, Y., Kotachi, S., Huh, K.-T., and Watanabe, Y., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 580.
307. Cho, C. S., Lim, H. K., Shim, S. C., Kim, T. J., and Choi, H.-J., *Chem. Commun.*, **1998**, 995.
308. Abramovitch, R. A. and Hey, D. H., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1697; Rutenberg, M. W. and Horning, E. C., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 620.
309. Doyle, M. P., Shanklin, M. S., Pho, H. Q., and Mahapatro, S. N., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1017.
310. Shaughnessy, K. H., Hamann, B. C., and Hartwig, J. F., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6546.
311. van Alphen, J., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1942**, *61*, 888; Su, H. C. F. and Tsou, K. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1187.
312. Sugawara, T., Adachi, M., Sasakura, K., and Kitagawa, A., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 578.
313. Marvel, C. S. and Hiers, G. S., *Org. Synth., Coll. Vol. I*, **1932**, 327.
314. Somei, M. and Shoda, T., *Heterocycles*, **1981**, *16*, 1523.
315. Moody, C. J. and Rahimtoola, K. F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1667.
316. Abramovitch, R. A. and Shapiro, D., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4589; Henecka, H., Timmler, H., Lorenz, R., and Geiger, W., *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 1060.
317. Ishibashi, H., Akamatsu, S., Iriyama, H., Hanaoka, K., Tabata, T., and Ikeda, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 271.
318. Ujjainwalla, F. and Warner, D., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5355.
319. Xu, L., Lewis, I. R., Davidsen, S. K., and Summers, J. B., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5159.
320. Mahadevan, I. and Rasmussen, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 359.
321. Mazéas, D., Guillaumet, G., and Viaud, M.-C., *Heterocycles*, **1999**, *50*, 1065.
322. Dekhane, M., Potier, P., and Dodd, R. H., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8139.

第 18 章 苯并噻吩和苯并呋喃的反应和合成



苯并噻吩^[1]和苯并呋喃^[2]分别是吲哚的氧和硫的结构类似物,对它们的研究还很不充分。含氧体系存在的分布范围是天然植物和微生物,如 5-甲氧基苯并呋喃、地衣酸(在许多苔藓中发现的黄色素)以及灰黄霉素(从青霉属灰黄霉菌中得到,在医疗上用于杀真菌的药物)。

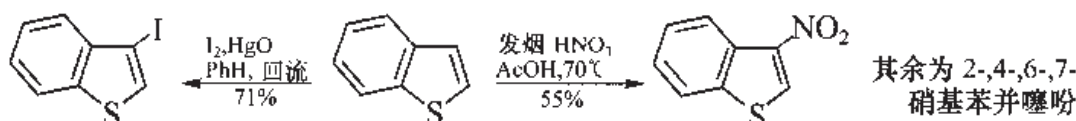


18.1 与亲电试剂的反应

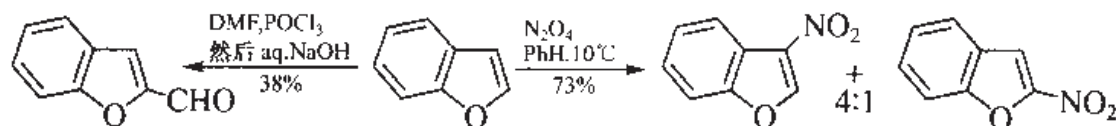
18.1.1 碳原子上的取代反应

这些体系的亲电取代反应与吲哚体系的亲电取代相比,位置选择性稍差些(吲哚 C-3 上的取代完全是有选择性的),杂环上的亲电取代反应的活性比苯环上的稍好些。例如,苯并噻吩的硝化反应得到一混合物,其中尽管 3-硝基取代物占一多半,但 2、4、6、7-硝基取代物也都有生成,每一种在混合物中占 10% 左右^[3]。2-及 3-氟代苯并噻吩在三氟乙酸中的脱氟代反应速率测量结果表明,杂环上各个位置是等价的^[4]。苯并噻吩的 Friedel-Crafts 烷基化反应^[5]产生混合物,其中 3-取代物比 2-取代物多。在其他取代反应如碘代中,3-取代物是惟一的产物^[6],溴代也是这样^[7]。在醋酸存在下用锌作催化剂,2,3-二溴代物可选择性地被还原为 3-溴

衍生物,这与3-位负离子比2-位的稳定性好有关。



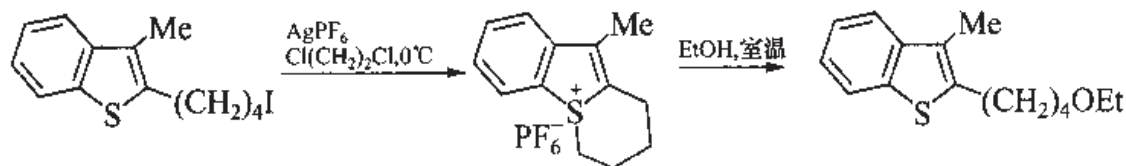
苯并呋喃 3-取代的趋势更弱:如苯并呋喃的甲酰化只产生 2-甲酰基衍生物^[8],用硝酸硝化则产生 2-硝基苯并呋喃^[9]。尽管在所有研究中都只描述了主产物的分离,但即使是在近代分离技术建立之前,人们知道必定有少量检出到的异构体存在。用四氧化二氮硝化,3-硝基苯并呋喃是主要产物,同时伴随有少量的 2-位产物^[10]。苯并呋喃与卤素反应则生成 2,3-加成物^[11],其机理是第一步发生对 C-2 的亲电性进攻。从这些加成物中,通过用碱消除卤化氢,能够获得高收率的 3-单卤代的苯并呋喃^[12]。未取代苯并呋喃的杂环上难于发生 Friedel-Crafts 取代反应,其原因是经典的催化剂易于引发树脂化,但有报道用三氯化铁催化可进行 3-酰基化反应^[13]。



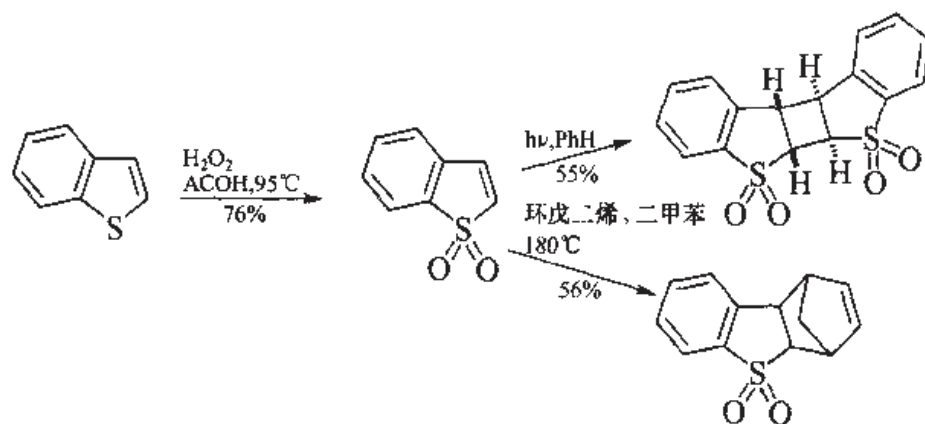
若已经存在取代基,则取代的方式相当复杂,举例说明如下。2-溴苯并噻吩的硝化最终生成 2-硝基苯并噻吩,而 2-氯苯并噻吩的硝化则生成 3-硝基取代物^[14],3-溴苯并噻吩的硝化则产生适量的 2-硝基取代物^[15]。另一方面,3-羧基或 3-酰基苯并噻吩的硝化主要发生在苯环上^[16]。3-甲基和 2-甲基苯并噻吩的溴代^[17]和 Friedel-Crafts 取代反应^[18]则无疑会发生在空的杂环位置上。与之相似地,2-溴苯并噻吩的甲酰化亦发生在 C-3 上^[19]。3-甲氧基苯并噻吩在 Vilsmeier 条件和适当的温度下得到相应的 2-醛基衍生物,但在 95°C 时则生成 3-氯-2-醛基苯并噻吩^[20]。6-乙氧基苯并噻吩则在 C-2 上发生甲酰基化^[21]。

18.1.2 苯并噻吩与硫的加成反应

苯并噻吩鎓盐是由杂环中的硫与更强的烷基化试剂如 Meerwein 盐反应得到^[22]。苯并噻吩鎓盐通过 C-S⁺ 的断裂,自身可作为强的烷基化试剂^[23]。

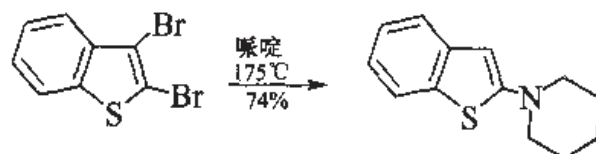


硫上的氧化反应生成 1,1-二氧化物,此物质作为双烯体系^[24]易于发生环加成反应或光化二聚反应,如下所示的头对头的二聚体是主要产物^[25]。



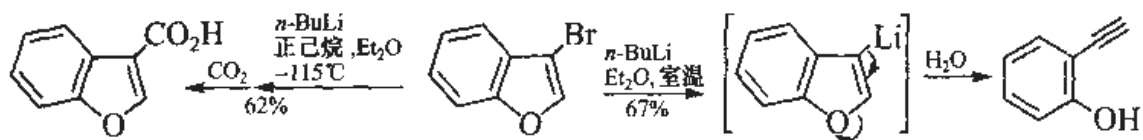
18.2 与亲核试剂的反应

苯并噻吩 2-位上的卤原子易于被胺类亲核试剂置换^[26],并且,令人惊讶的是比 3-位上的卤原子更易于被置换,尽管进攻 3-位所生成的中间体给与杂原子相临的 C-2 带来负电荷。同样使人惊讶的是仲胺负离子与苯并噻吩加成而产生 2-二烷基氨基-2,3-二羟基苯并噻吩^[27]。在光照的条件下,与伯胺加成则得到 3-烷基氨基-2,3-二羟基苯并噻吩^[28]。3-溴-2-硝基苯并噻吩中的溴原子的置换^[29]有时伴随重排产物的生成^[30]。

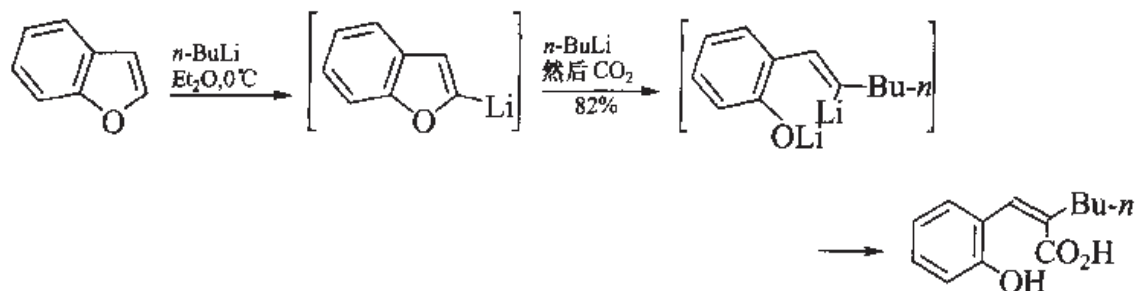


18.3 与碱的反应; C-金属化苯并噻吩和苯并呋喃的反应

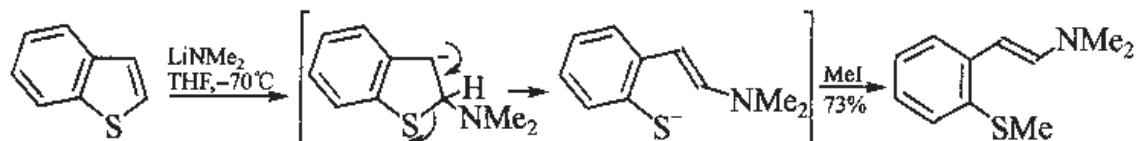
在正丁基锂的早期应用中,2-溴杂环与正丁基锂通过卤素-金属交换反应或通过苯并呋喃的去质子化作用^[32]而生成 2-锂苯并呋喃^[31]。在生成 3-位金属化的苯并呋喃时,在室温下通常会发生碎片化而生成 2-羟基苯基乙炔^[33],但是 3-锂衍生物在很低的温度下仍可以使用^[34]。



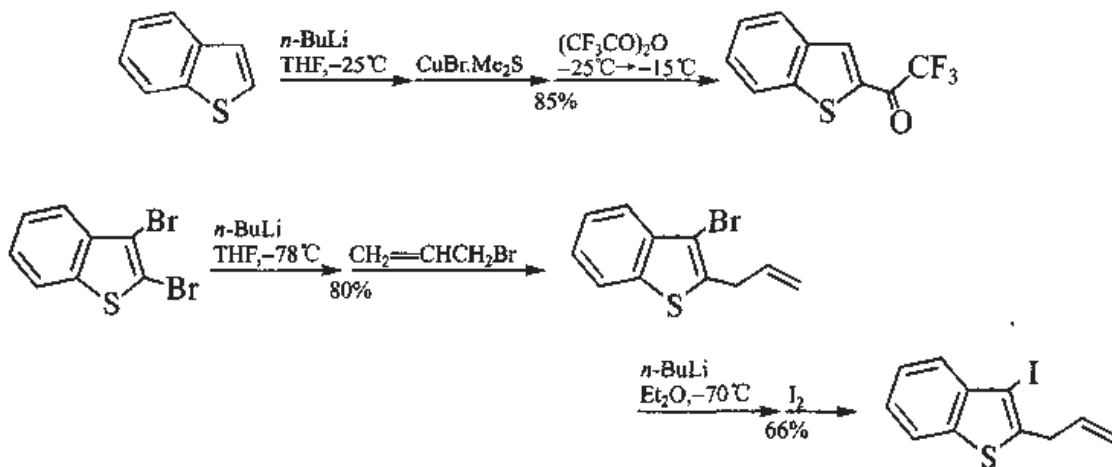
在下式中, 2-锂苯并呋喃与烷基或芳基锂反应发生开环, 其中间体可能是卡宾^[35]。



氨基钠使苯并噻吩环发生裂解, 生成 2-乙炔基苯硫醇^[36]。另一种开环方式为杂环与二甲基氨基锂反应, 接着与碘甲烷反应, 生成烯胺。整个过程先是对 C-2 加成, 最后开环消除^[37]。

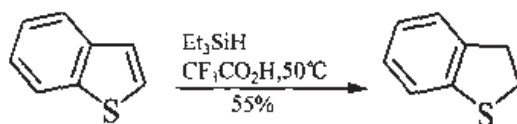


在低温条件下, 能够生成 3-锂代苯并噻吩, 它可与亲电试剂反应^[38]。苯并噻吩的直接去质子化反应遵循通常的五元杂环的反应模式, 反应发生在与杂原子相邻的位置上^[39], 金属-卤素交换更优先发生在 2-位而非 3-位上, 这个结果可用来发展取代的苯并噻吩的应用^[40]。2-锂代试剂可被用来与亲电试剂反应: 例如, 与对甲苯磺酰基氰化物反应生成 2-氰基衍生物^[41]。2-三烷基锡苯并呋喃^[42]、苯并呋喃-2-硼酸^[43]、苯并噻吩-2-硼酸^[44]已被用于在 Pd 催化下与芳卤偶联, 最新的例子是与三氟甲基磺酸吗啡的作用。



18.4 与氧化剂和还原剂的反应

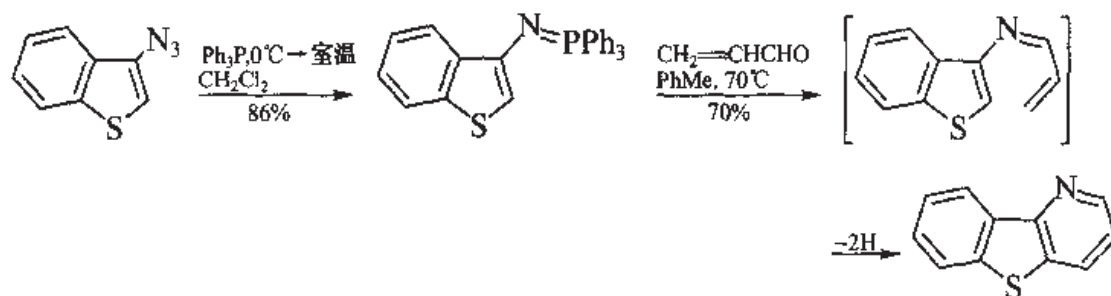
苯并噻吩的氢化脱硫反应可方便地用 Raney 镍来进行^[45]。在近代波谱分析方法用于确定取代的苯并噻吩的结构之前,通常是通过与已知的衍生物相对照的方法确定结构的。



在苯并呋喃和苯并噻吩中杂环的还原中,值得注意的是在酸性溶液中用三乙基硅烷可以使苯并噻吩的硫得以保留,生成 2,3-二氢衍生物^[46]。苯并呋喃和苯并噻吩的 2,3-二羟基化可以通过使用假单胞菌而得到^[47]。已有文献报道使用这种微生物方法将杂环中的硫氧化^[48]。

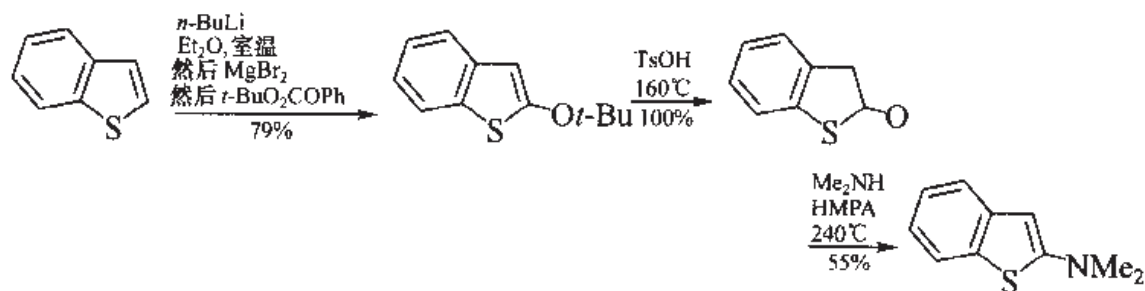
18.5 电环化反应

可以使用 2-或 3-的叠氮化物将吡啶环与苯并噻吩稠合起来,整个过程是先经 Staudinger 反应得到的内盐,再与不饱和醛进行氮杂 Wittig 缩合,接着自动脱氢发生电环化反应^[49]。



18.6 苯并噻吩和苯并呋喃的氧代物^[50]和氨基取代物

2-羰基苯并噻吩可以通过 2-锂化苯并噻吩的氧化方便地得到^[51]。2-羰基苯并噻吩将在 3-位上与芳醛缩合^[52],类似地,3-羰基苯并噻吩将在 2-位上缩合^[53]。



2-羰基苯并呋喃和异构的3-羰基苯并呋喃都能够通过在亚甲基上的去质子化生成双位负离子,前者^[54]比后者需要更强的碱^[55],已知在早期的文献中前者被称为香豆酮,也被认为是一种内酯。

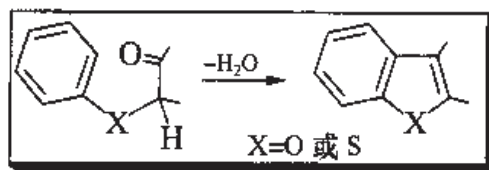
人们对简单的2-和3-氨基衍生物所知甚少。通过2-巯基苯并噻吩与仲胺反应可以生成2-二烷基氨基苯并噻吩。在很多方面,2-二氨基苯并噻吩表现出与正常的芳胺相同的性质,但重氮化却直接导致生成2-羰基苯并噻吩^[56]。

18.7 苯并噻吩和苯并呋喃的合成

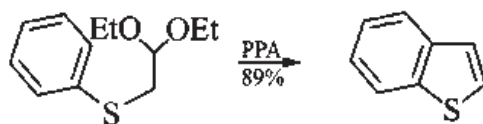
18.7.1 环合成

18.7.1.1 用芳硫基、芳氧基醛酮或酸合成

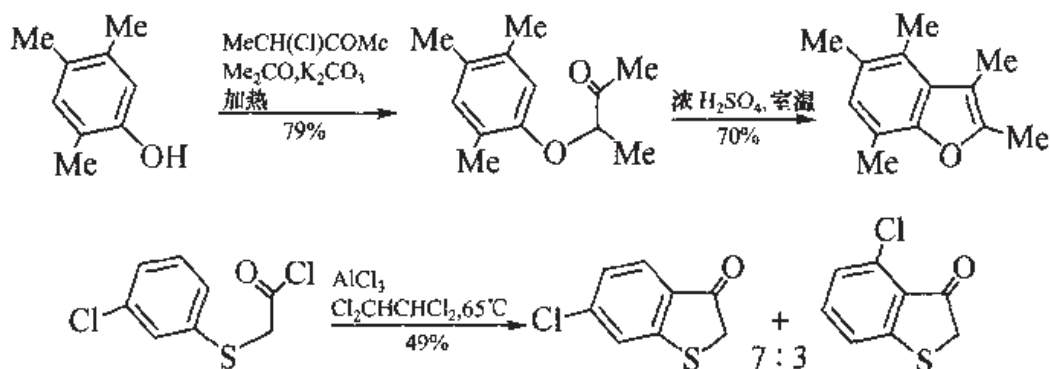
2-芳硫基、2-芳氧基醛酮或酸通过分子内对芳环亲电性进攻,环化脱水而合成杂环,此路线是合成苯并噻吩的最常用方法。



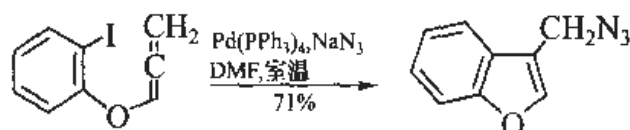
为了制备无取代的苯并噻吩杂环^[57],通常使用芳硫基乙缩醛,它是由溴代乙缩醛与苯硫酚合成的。用类似的方法可制备2,3-位未取代的苯并呋喃^[58]。



与之相似的是,2-芳硫基^[59]和2-芳氧基酮^[60]及2-芳硫基^[61]和2-芳氧基酰氯^[62]的酸催化关环反应,可分别产生3-取代杂环和3-羰基杂环。通过该路线试图合成3-芳基苯并噻吩却总是部分或全部地异构化成2-芳基杂环^[63]。

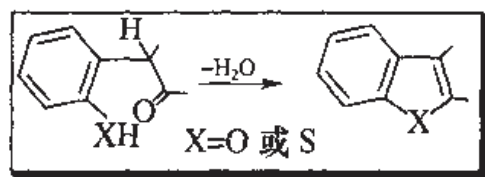


使用 Pd(0) 催化剂进行 O-丙二烯基邻碘代酚的关环所生成的产物可与叠氮化物结合^[64]。

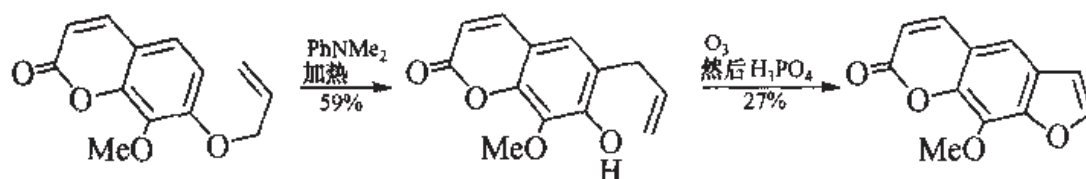


18.7.1.2 用 2-(邻-羟基(或巯基)芳基)-乙醛、酮或酸合成

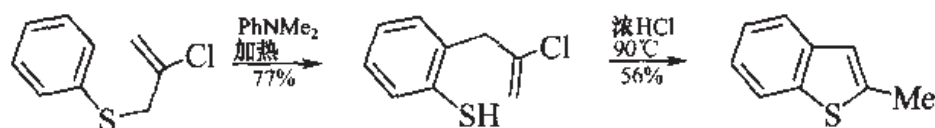
2-(邻-羟基(或巯基)芳基)-乙醛、酮或酸(在某些情况下是硫的类似物)环化脱水生成杂环,该方法是合成苯并呋喃的重要方法。



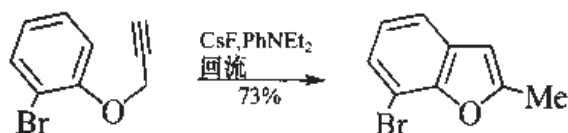
烯丙基酚醚的 Claisen 重排,随后进行烯键的氧化就会生成邻羟基芳基乙醛,后者在酸性催化剂存在下关环生成苯并呋喃^[65]。用 2-(邻-羟芳基)-酮合成 2-取代的苯并呋喃亦很容易^[66]。



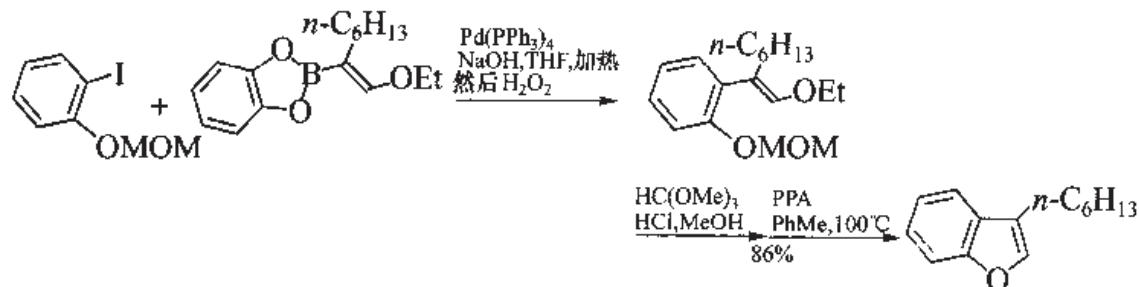
使用芳基 2-氯-2-烯丙基硫醚作为硫 Claisen 重排的底物,经重排后再氧化,同时消去必要的基团,生成 2-甲基苯并噻吩(或苯并呋喃)^[67]。



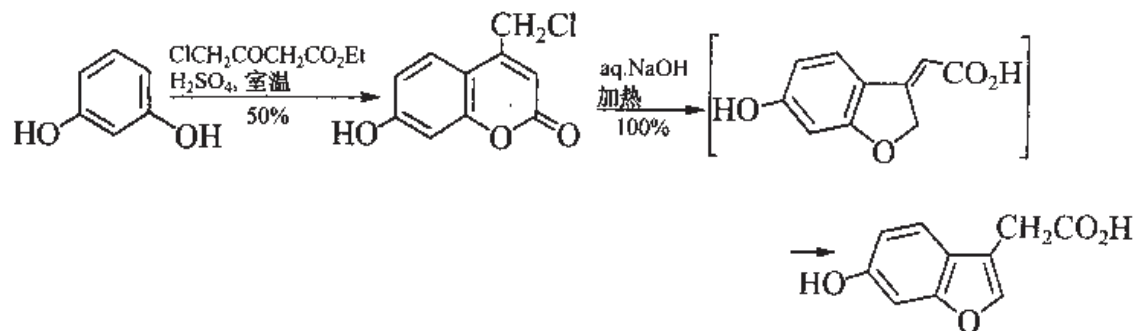
炔丙基芳醚经 Claisen 重排, 然后闭环则产生 2-甲基苯并呋喃^[68]。



另一条类似于氧化的合成路线是用烯醇醚的 Pd 催化偶联^[69]。

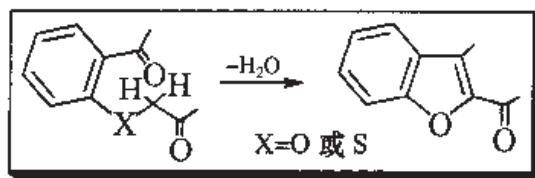


4-氯甲基香豆素通过其内酯的碱性水解, 可以转变成 3-羧甲基苯并呋喃^[70]。

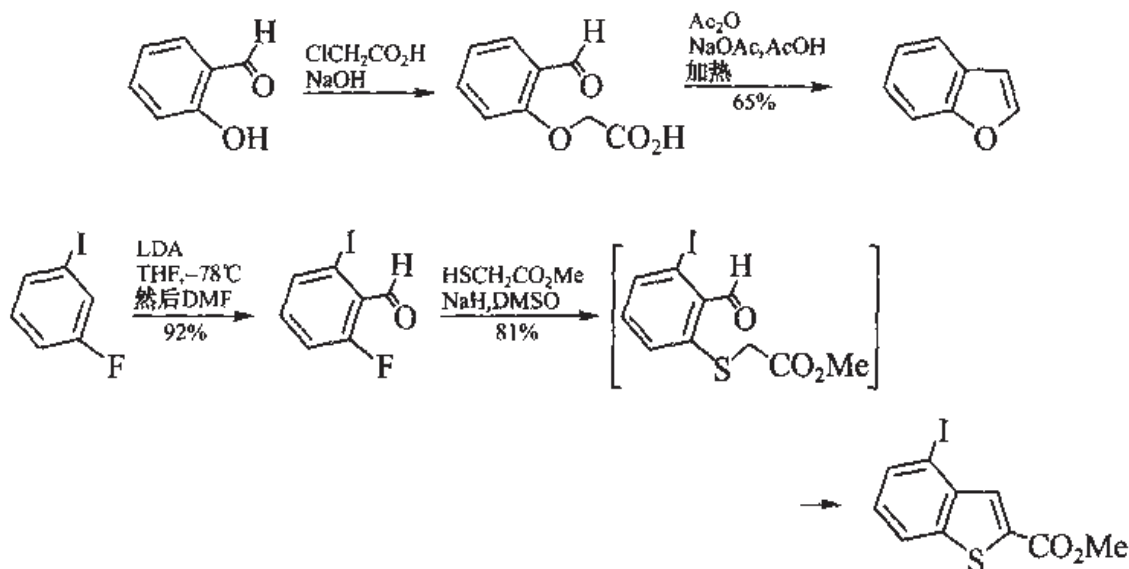


18.7.1.3 用邻-芳酰氧基-或邻芳硫代乙酸(酯)(酮)合成

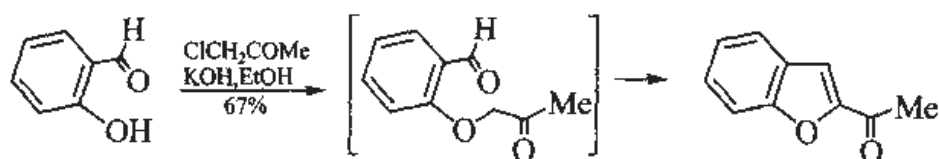
邻-芳酰氧基-或邻芳硫代乙酸(酯)或(酮)的环缩合产生双环杂环化合物。



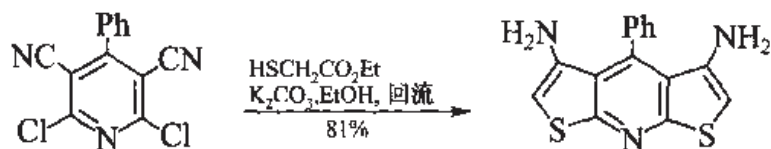
如下所示, 邻-甲酰基芳氧基乙酸和芳硫基乙酸酯分子内的 Perkin 型醇醛缩合可分别产生苯并呋喃^[71]和苯并噻吩-2-酯^[72]。邻甲酰基或邻芳酰基苄基醚中, 由于苄基带有吸电子基团, 使用负载于矾土上的氟化钾或氟化铯催化亦可类似地关环生成 2-芳基苯并呋喃^[73]。



邻羟基芳醛或酮与 α -卤代酮进行 O -烷基化反应,产物再经分子内醇醛缩合生成 2-乙酰基苯并呋喃^[74]。

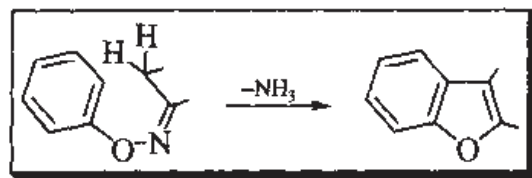


如果将邻位的羰基换成氰基则可环化合成 3-氨基杂环,下例表示巯基乙酸酯的引入和环化反应可一次性进行^[75]。

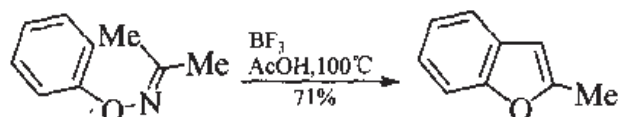


18.7.1.4 用 O -芳基酮肟的合成

O -芳基酮肟的电环化重排生成苯并呋喃。

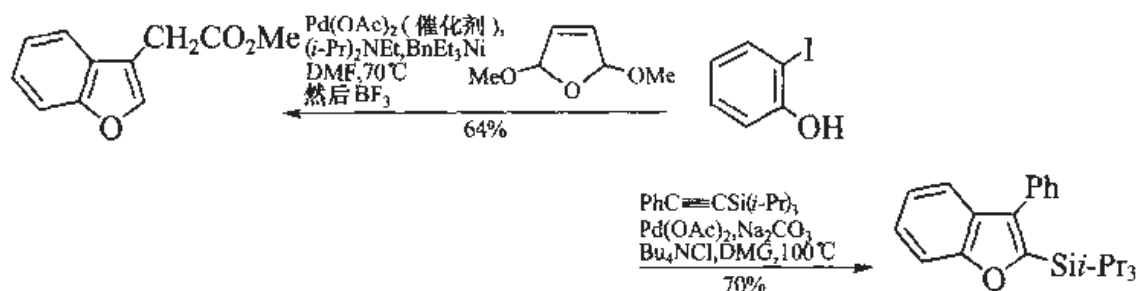


酸催化的 O -芳基酮肟的重排生成苯并呋喃恰好与苯胺的重排相似^[76],后者生成吲哚,是经典的 Fischer 合成法(见 17.16.1)。

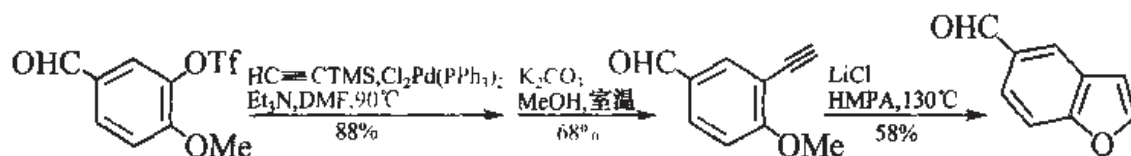


18.7.1.5 用邻碘酚合成

随着 Pd(0) 催化方法的发展, 由邻碘酚和炔反应合成苯并呋喃的呋喃环成为可能。由三键的两个碳原子提供了呋喃环的 2-碳和 3-碳, 炔中的较大的取代基联结在杂环 C-2 的位置上^[77]。该催化方法需要用固体载体^[78]。与 2,5-二氢-2,5-二甲氧基呋喃的偶联导致生成甲基苯并呋喃-3-乙酸酯^[79]。

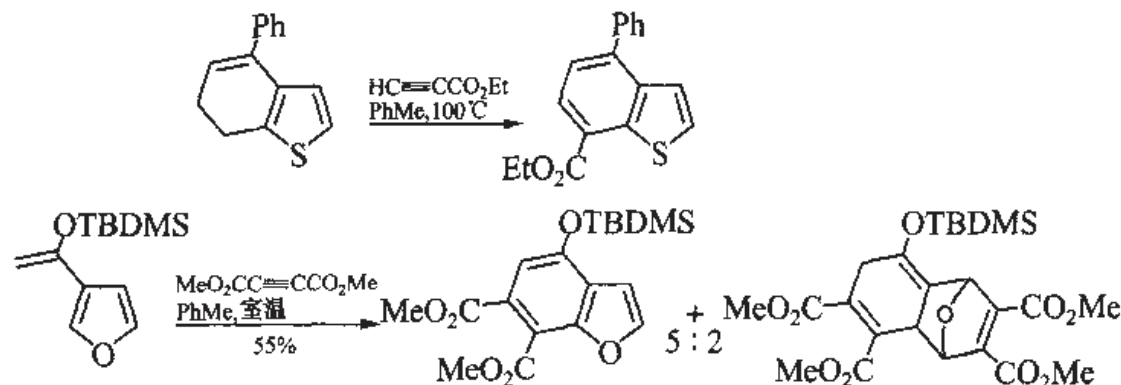


在邻甲氧基三氟甲基磺酸酯与炔之间的偶联可产生苯并呋喃前体, 在热氯化锂作用下能环化成苯并呋喃^[80]。

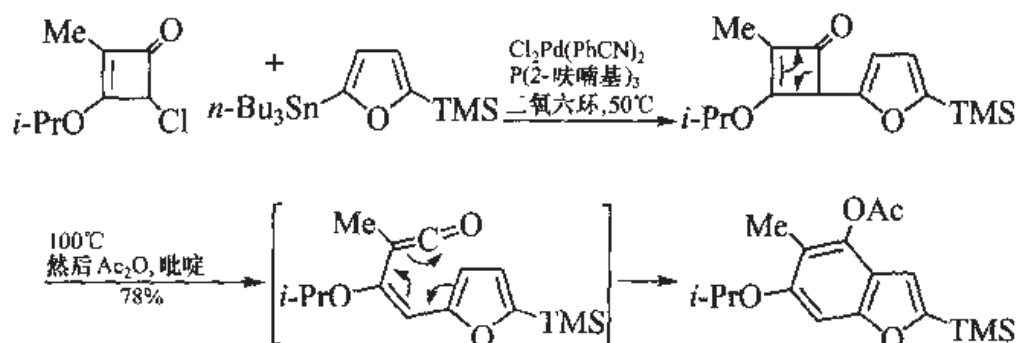


18.7.1.6 包含建立苯环的合成

如下所示, 6,7-二氢苯并噻吩作为双烯体与炔类反应, 再经 Diels-Alder 反应的逆反应消去乙烯得到苯并噻吩^[81]。用类似的方式, 可由 3-乙酰基呋喃得到的硅烷基烯醇醚经环加成生成 4-氧代的苯并呋喃^[82]。

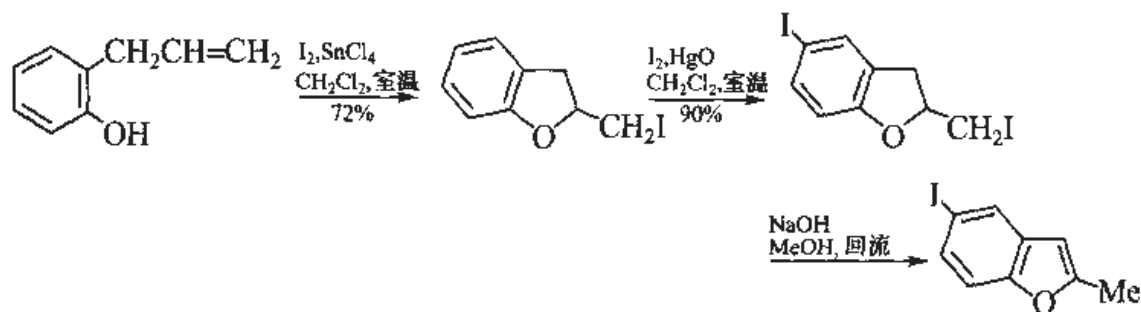


呋喃基和噻吩基锡烷对 4-氯环丁基-2-烯酮的偶联^[83]或呋喃基铈试剂对环丁基-3-烯-1,2-二酮单缩醛的加成已被用于合成环丁烯酮,经加热开环成不饱和的烯酮,再经电环化闭环则生成 C-4 位有一个含氧取代基的苯并呋喃或苯并噻吩^[84]。



18.7.1.7 用苯并噻吩和苯并呋喃的部分还原合成

将苯环取代基引入到含有还原了的杂环衍生物中是一种方便的方法,芳香性杂环最后由去氢化得到。2,3-二氢苯并噻吩能够用硫酰氯或 N -氯代琥珀酰亚胺氧化^[85],2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌已被用于 2,3-二氢苯并呋喃的脱氢^[86]。在下面的例子中,是通过消除碘化氢和双键的异构化完成芳构化作用的^[87]。



习 题

基本习题

- 苯并噻吩和苯并呋喃的亲电取代反应比吲哚的亲电取代反应选择性差,为什么?
- 向苯并噻吩和苯并呋喃的 2-位有效地引入取代基的主要方法是什么?
- 从羟基的邻位不带取代基的苯酚出发,试叙述两种合成苯并呋喃的方法。
- 怎样用水杨醛合成苯并呋喃?

进阶习题

1. 对下列序列中的每一阶段所生成的化合物提出合理的结构: PhSH 与 $\text{ClCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 反应 ($\rightarrow \text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{SO}_3$), 然后与 PPA 反应/加热 ($\rightarrow \text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{SO}_2$), 再与 NH_3 ($\rightarrow \text{C}_{10}\text{H}_9\text{NSO}$), 再与 LiAlH_4 ($\rightarrow \text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NS}$), 再与 HCO_2H 共热 ($\rightarrow \text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NSO}$), 再与 POCl_3 共热, 最后生成三环物质 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NS}$ 。
2. 写出下列反应中所形成的杂环物结构:
 - (i) 用 2,4,5-三甲基苯酚与 3-氯-2-丁酮反应, 然后产物与浓 H_2SO_4 反应, 生成 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$;
 - (ii) 7-羟基-8-甲氧基香豆素与 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 反应, 所生成产物加强热得到一个异构体, 接下来与 O_3 , 再与 H^+ 反应, 生成 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$;
 - (iii) 4-三氟甲基氟苯与 LDA, 再与 DMF ($\rightarrow \text{C}_8\text{H}_4\text{F}_4\text{O}$), 再与 $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}/\text{NaH}$ 反应, 生成 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$;
 - (iv) 4-氟硝基苯与 $\text{Me}_2\text{C}=\text{NONa}$ 反应, 然后在浓 HCl 存在下加热反应, 生成 $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$ 。
3. 推断分别从下列两步反应所生成的二环和四环杂环物的结构: 4-氯苯基硫代乙酸与 PCl_3 , 然后与 AlCl_3 反应 ($\rightarrow \text{C}_8\text{H}_5\text{ClOS}$), 生成物再与苯胍在热的 AcOH 中反应 ($\rightarrow \text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClNS}$)。

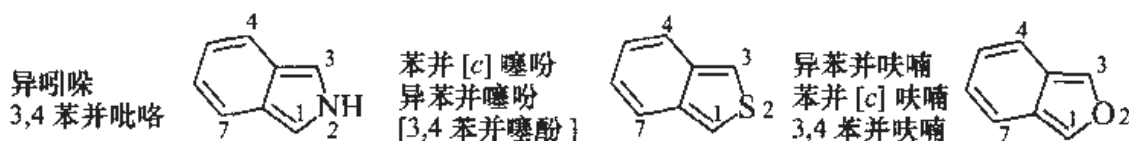
参考文献

1. 'Recent advances in the chemistry of benzo[b]thiophenes', Iddon, B. and Scrowston, R. M., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *11*, 177; 'Recent advances in the chemistry of benzo[b]thiophenes', Scrowston, R. M., *ibid.*, **1981**, *29*, 171.
2. 'Recent advances in the chemistry of benzo[b]furan and its derivatives. Part I: Occurrence and synthesis', Cagniant, P. and Cagniant, D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1975**, *18*, 337.
3. Armstrong, K. J., Martin-Smith, M., Brown, N. M. D., Brophy, G. C., and Sternhell, S., *J. Chem. Soc., C*, **1969**, 1766.
4. Eaborn, C. and Wright, G. J., *J. Chem. Soc., B*, **1971**, 2262.
5. Cooper, J. and Scrowston, R. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1972**, 414.
6. Van Zyl, G., Bredeweg, C. J., Rynbrandt, R. H., and Neckers, D. C., *Can. J. Chem.*, **1966**, *44*, 2283.
7. Cherry, W. H., Davies, W., Ennis, B. C., and Porter, Q. N., *Austral. J. Chem.*, **1967**, *20*, 313; Forst, Y., Becker, S., and Caubre, P., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11893.
8. Bisgani, M., Buu-Ho, N. P., and Royer, R., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3688.
9. v. Stoermer, R. and Richter, O., *Chem. Ber.*, **1897**, *30*, 2094; v. Stoermer, R. and Kahlert, B., *ibid.*, **1902**, *35*, 1633.
10. Kaluza, F. and Perold, G., *Chem. Ber.*, **1955**, *88*, 597.
11. Okuyama, T., Kunugiza, K., Fueno, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, *47*, 1267.
12. Baciocchi, E., Sebastiani, G. V., and Ruzziconi, R., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 28.
13. Campaigne, E., Weinberg, E. D., Carlson, G., and Neiss, E. S., *J. Med. Chem.*, **1965**, *8*, 136.
14. Dickinson, R. P., Iddon, B., and Sommerville, R. G., *Int. J. Sulfur Chem.*, **1973**, *8*, 233.
15. Bachelet, J.-P., Royer, R., and Gatral, P., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **1985**, *20*, 425.
16. Brophy, G. C., Sternhell, S., Brown, N. M. D., Brown, I., Armstrong, K. J., and Martin-Smith, M., *J. Chem. Soc., C*, **1970**, 933; Brown, I., Reid, S. T., Brown, N. M. D., Armstrong, K. J., Martin-Smith, M., Sneader, W. E., Brophy, G. C., and Sternhell, S., *J. Chem. Soc., C*, **1969**, 2755.
17. Dickinson, R. P. and Iddon, B., *J. Chem. Soc., C*, **1971**, 182.

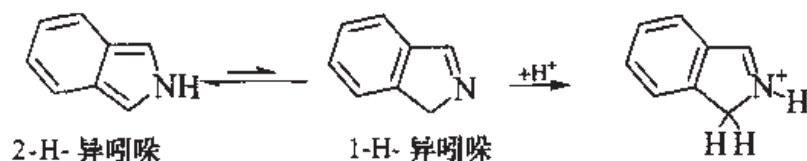
18. Sauter, F. and Golser, L., *Monatsh. Chem.*, **1967**, 98, 2039; Faller, P. and Cagniant, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 30.
19. Minh, T. Q., Thibaut, P., Christiaens, L., and Renson, M., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 5393.
20. Ricci, A., Balucani, D., and Buu-Ho, N. P., *J. Chem. Soc., C*, **1967**, 779.
21. Campaigne, E. and Kreighbaum, W. E., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 363.
22. Acheson, R. M. and Harrison, D. R., *J. Chem. Soc., C*, **1970**, 1764.
23. Cotruvo, J. A. and Degani, I., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 436.
24. Davies, W. and Porter, Q. N., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 459.
25. Harpp, D. N. and Heitner, C., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3256; *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 8179.
26. Reinecke, M. G., Mohr, W. B., Adickes, H. W., de Bie, D. A., van de Plas, H. C., and Nijdam, J. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1365; Chippendale, K. E., Iddon, B., Suschitzky, H., and Taylor, D. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1168.
27. Grandclaudeon, P. and Lablache-Combiere, A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4379.
28. Grandclaudeon, P., Lablache-Combiere, A., and Prknyi, C., *Tetrahedron*, **1973**, 29, 651.
29. Guerrero, F. and Salerno, L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 591.
30. Guerrero, F., Salerno, L., Lamartina, L., and Spinelli, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1243.
31. Gilman, H. and Melstrom, D. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1655.
32. Shirley, D. A. and Cameron, M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2788.
33. Reichstein, T. and Baud, J., *Helv. Chim. Acta*, **1937**, 20, 892.
34. Cugnan de Sevracourt, M. and Robba, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1977**, 142.
35. Nguyen, T. and Negishi, E., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5903.
36. Schroth, W., Jordan, H., and Spitzner, R., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1421.
37. Beyer, A. E. M. and Kloosterziel, H., *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, **1977**, 96, 178.
38. Dore, G., Bonhomme, M., and Robba, M., *Tetrahedron*, **1972**, 28, 2553; Dickinson, R. P. and Iddon, B., *J. Chem. Soc., C*, **1970**, 2592.
39. Kerdesky, F. A. J. and Basha, A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2003.
40. Dickinson, R. P. and Iddon, B., *J. Chem. Soc., C*, **1971**, 2504; Reinecke, M. G., Newsom, J. G. and Almqvist, K. A., *Synthesis*, **1980**, 327; Sura, T. P. and MacDowell, D. W. H., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4360.
41. Nagasaki, I., Suzuki, Y., Iwamoto, K., Higashino, T., and Miyashita, A., *Heterocycles*, **1997**, 46, 443.
42. Clough, J. M., Mann, I. S., and Widdowson, D. A., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2645.
43. Blettner, C. G. Knig, W. A., Tenzel, W., and Schotten, T., *Synlett*, **1998**, 295.
44. Hedberg, M. H., Johansson, A. M., Fowler, C. J., Terenius, L., and Hacksell, U., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4, 2527.
45. Papa, D., Schwenk, E., and Ginsberg, H. F., *J. Org. Chem.*, **1949**, 14, 723.
46. Kursanov, D. N., Parnes, Z. N., Bolestova, G. I., and Belen'kii, L. I., *Tetrahedron*, **1975**, 31, 311.
47. Boyd, D. R., Sharma, N. D., Boyle, R., McMurray, B. T., Evans, T. A., Malone, J. F., Dalton, H., Chima, J., and Sheldrake, G. N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 49.
48. Boyd, D. R., Sharma, N. D., Haughey, S. A., Malone, J. F., McMurray, B. T., Sheldrake, G. N., Allen, C. C. R., and Dalton, H., *Chem. Commun.*, **1996**, 2363.
49. Degl'Innocenti, A., Funicello, M., Scafato, P., Spagnolo, P., and Zanirato, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2561.
50. 'Chemistry of benzo[b]thiophene-2,3-dione', Rajopadhye, M. and Popp, F. D., *Heterocycles*, **1988**, 27, 1489.
51. Vesterager, N. O., Pedersen, E. B., and Lawesson, S.-O., *Tetrahedron*, **1973**, 29, 321.
52. Conley, R. A. and Heindel, N. D., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3743.
53. Réamonn, L. S. S. and O'Sullivan, W. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1009.
54. Zaug, H. E., Dunnigan, D. A., Michaels, R. J., Swett, R. J., Wang, T. S., Sommers, A. H., and DeNet, R. W., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 644.
55. v. Auwers, K. and Schtte, H., *Chem. Ber.*, **1919**, 52, 77.

56. Stacy, G. W., Villaescusa, F. W., and Wollner, T. E., *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 4074.
57. Tilak, B. D., *Tetrahedron*, **1960**, *9*, 76.
58. Spagnolo, P., Tiecco, M., Tundo, A., and Martelli, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 556.
59. Dickinson, R. P. and Iddon, B., *J. Chem. Soc., C*, **1968**, 2733; Chapman, N. B., Clarke, K., and Sawhney, S. N., *J. Chem. Soc., C*, **1968**, 518.
60. Royer, R. and René, L., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1037.
61. Werner, L. H., Schroeder, D. C., and Ricca, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1675.
62. Elvidge, J. A. and Foster, R. G., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 981.
63. Banfield, J. E., Davies, W., Gamble, N. W., and Middleton, S., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4791.
64. Gardiner, M., Grigg, R., Sridharan, V., and Vicker, N., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 435.
65. de Souza, N. J., Nayak, P. V., and Secco, E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *3*, 42.
66. Tinsley, S. W., *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 1197.
67. Anderson, W. K., LaVoie, E. J., and Bottaro, J. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1.
68. Ishii, H., Ohta, S., Nishioka, H., Hayashida, N., and Harayama, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 1166; Moghaddam, F. M., Sharifi, A., and Saidi, M. R., *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 338.
69. Satoh, M., Miyaura, N., and Suzuki, A., *Synthesis*, **1987**, 373.
70. Fall, Y., Santana, L., Teijeira, M., and Uriarte, E., *Heterocycles*, **1995**, *41*, 647.
71. Burgstahler, A. W. and Worden, L. R., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 251.
72. Bridges, A. J., Lee, A., Maduakor, E. C., and Schwartz, C. E., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7499.
73. Hellwinkel, D. and Gke, K., *Synthesis*, **1995**, 1135.
74. Elliott, E. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 754.
75. Peinador, C., Veiga, M. C., Vilar, J., and Quintela, J. M., *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1299.
76. Sheradsky, T., *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5225; Sheradsky, T. and Elgavi, A., *Isr. J. Chem.*, **1968**, *6*, 895; Kaminsky, D., Shavel, J. and Meltzer, R. I., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 859.
77. Larock, R. C., Yum, E. K., Doty, D. J., and Sham, K. K. C., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3270; Bishop, B. C., Cottrell, I. F., and Hands, D., *Synthesis*, **1997**, 1315; Kundu, N. G., Pal, M., Mahanty, J. S., and De, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2815.
78. Fancelli, D., Fagnola, M. C., Severino, D., and Bedeschi, A., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2311.
79. Samizu, K. and Ogasawara, K., *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1745.
80. Hiroya, K., Hashimura, K., and Ogasawara, K., *Heterocycles*, **1994**, *38*, 2463.
81. Labadie, S. S., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2531.
82. Ben'tez, A., Herrera, F. R., Romera, M., Talams, F. X., and Muchowski, J. P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1487.
83. Liebskind, L. S. and Wang, J., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3550.
84. Liu, H., Gayo, L. M., Sullivan, R. W., Choi, A. Y. H., and Moore, H. W., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3284.
85. Tohma, H., Egi, M., Ohtsubo, M., Watanabe, H., Takizawa, S., and Kita, Y., *Chem. Commun.*, **1998**, 173.
86. Bchi, G. and Chu, P.-S., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3717; Stanetty, P. and Prstinger, G., *J. Chem. Res.*, **1991**, (S) 78; (M) 0581.
87. Onito, K., Hatakeyana, T., Takeo, M., Suginome, H., and Tokuda, M., *Synthesis*, **1997**, 23.

第 19 章 异吡啶、苯并[c]噻吩 和异苯并呋喃的反应和合成



异吡啶^[1]、苯并[c]噻吩^[2]和异苯并呋喃^[3]与它们的异构体吡啶、苯并噻吩和苯并呋喃相比,稳定性更低。这无疑与它们弱的芳香性有关,这是由于这些[c]体系的六元环并非完整的苯环单元。在这三个无取代的杂环中,苯并[c]噻吩是最稳定的,在 -30°C 时其固体可保存数天,大多数化学反应生成取代衍生物。这种不稳定性显然在于加成上试剂后得到的衍生物倾向于拥有一个完整的苯环结构,特别的是这些杂环易于和亲双烯体发生环加成。在这方面,对于异吡啶并不奇怪,因其存在一个互变异构体(1-H-异吡啶),具有一个完整的苯环单元,在平衡中互变异构的百分含量较高^[4]。事实上,某些异吡啶大量地以 $\text{C}=\text{N}$ 双键这种互变异构体存在,1,3,4,7-四甲基异吡啶就是一个例子^[5],1-苯基异吡啶的 2-H-氢互变异构体的含量则高达 91%^[6]。苯环上的取代基既能影响异吡啶的稳定性,也能影响互变异构平衡的位置,例如 4,5,6,7-四溴异吡啶是一个稳定的结晶固体,它完全以 2-H-氢互变体存在^[7],C-5 上的三甲基乙酰基,尽管远离敏感的杂环,却仍然能影响异吡啶的稳定性^[8]。这种互变平衡的位置可以通过改变溶剂而得到改变——如二甲基亚砷趋向于 N-H 异构体,而诸如醇类这样的质子型溶剂则更趋向于亚胺型异构体。

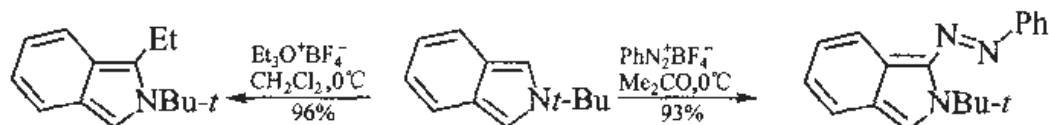


19.1 与亲电试剂的反应

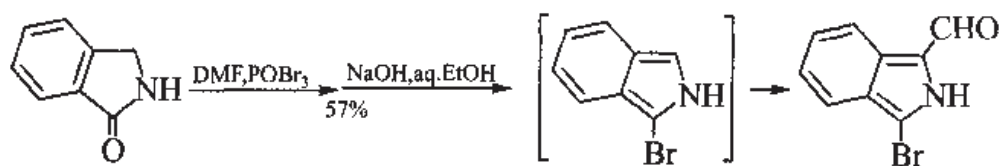
异吡啶的质子化只生成一个阳离子^[5]。质子的亲电性加成提供了这类体系的取代模式,但十分清楚的例子较少,部分原因在于含取代基的异吡啶、异苯并呋

喃及苯并[*c*]噻吩的不稳定性。详细的研究表明,2-甲基异吲哚在亲电取代反应中的反应活性比1-甲基异吲哚高 10^4 倍^[9]。

2-叔丁基异吲哚比无取代的杂环或其他2-位取代的异吲哚更稳定,其反应可用来衡量反应活性。除完全不稳定的之外,甚至像芳基重氮阳离子这样的弱亲电试剂也能与之发生反应,反应都发生在杂环的1-位上^[10]。



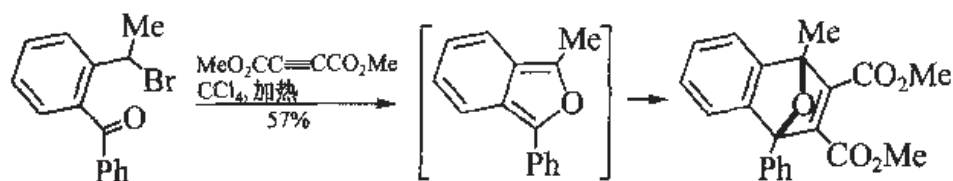
一个有趣的亲电取代反应的例子是邻苯甲酰亚胺(2,3-二氢-1-氢-异吲哚-1-酮)在 Vilsmeier 条件下转变成1-溴-3-甲酰基异吲哚^[11](第一步是生成1-溴-2-氢-异吲哚)。2-甲基-1-苯基异吲哚的 Mannich 缩合反应是另一个直观的例子^[12]。



19.2 电环化反应

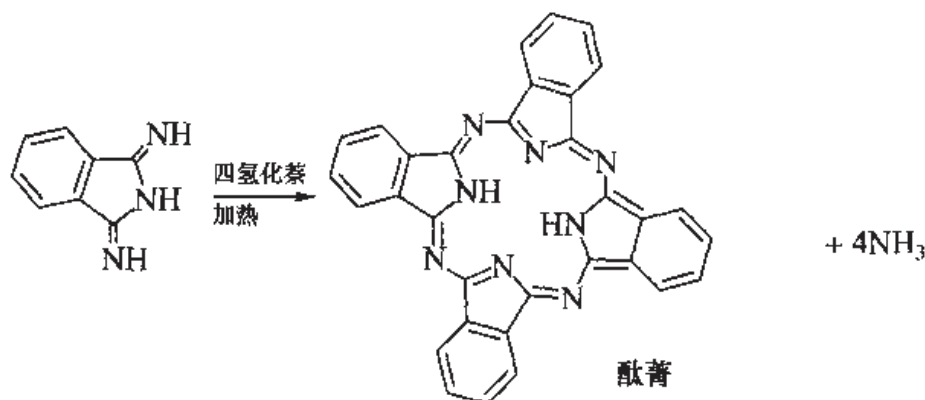
在三个体系中的每一个都具有强烈的与亲双烯体在1,3-位上发生环加成的趋势,藉此获得了一个完整苯环,增加稳定性。例如,异苯并呋喃在0℃与马来酸酐迅速反应^[13]。异苯并呋喃无疑是“最活泼的可分离的双烯体”。更为典型的是,要合成这些不可分离的双烯体或这些极其活泼的体系,就使它们直接与亲双烯体反应。因此,讨论其合成问题不可避免地要涉及它们的环加成化学。

更为稳定的1,3-二苯基异苯并呋喃的反应很典型:它能与乙炔二羧酸二乙酯发生 Diels-Alder 加成反应^[14],也可和单态氧加成^[15],事实上常用异苯并呋喃作为炔和烯的捕集剂。较不稳定的异苯并呋喃也能生成和反应,如典型的1-甲基-3-苯基异苯并呋喃^[16]。近年来,人们详细研究了含各种取代基的异苯并呋喃衍生物在溶液中与 *N*-甲基顺丁烯二酰亚胺的反应速率^[17]。苯并[*c*]噻吩^[18,19]及异吲哚的^[4]Diels-Alder 加成也有报道。



19.3 酞菁^[20]

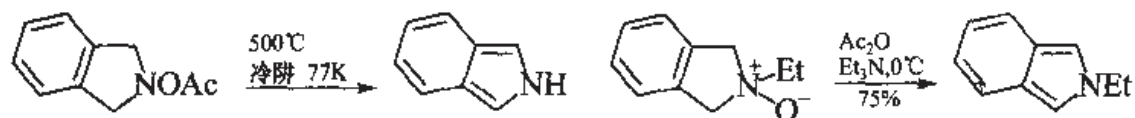
由四个异吲哚衍生得到的酞菁大环体系是许多蓝色染料的基础。金属衍生物有一个居于中心的络合阳离子,如血红素中的铁。酞菁可由 2-氰基苯甲酰胺还原环化制得,也可经过将四个 1,3-二亚胺基异吲哚满分子于消去氨后结合的路线^[21],该路线与异吲哚的关系更为密切。



19.4 异吲哚、苯并[c]噻吩和异苯并呋喃的合成

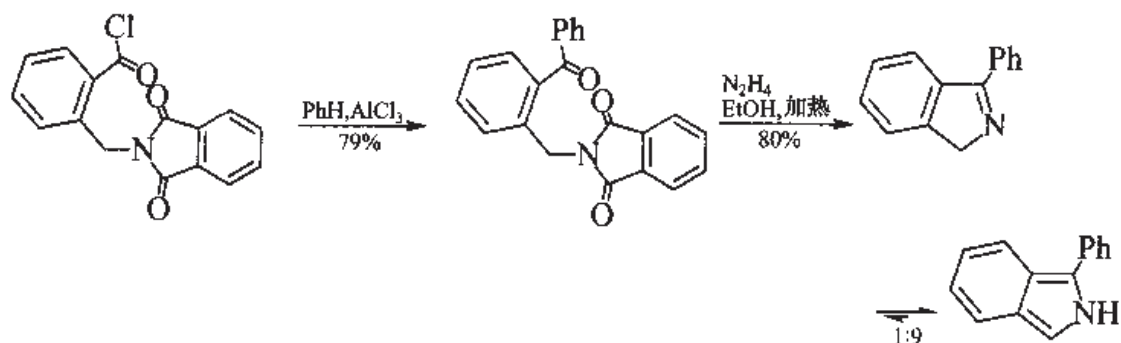
19.4.1 异吲哚

异吲哚可通过 *N*-取代异吲哚满(1,3-二氢异吲哚)的消去反应制得,后者可容易地由氮亲核试剂和 1,2-双(溴甲基)苯反应制取^[22];这些例子有通过环状的羟氨酸盐热解消去甲烷,或在更低的温度下,由 *N*-羟基异吲哚满苄基醚消去苄醇^[23],或由甲磺酰酯消去甲基磺酸制备^[24]。

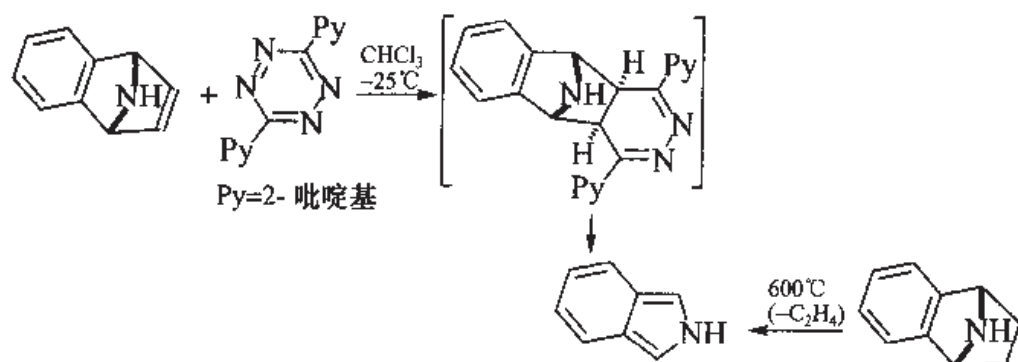


N-取代的异吲哚也可由异吲哚满通过消去反应制备,比如 *N*-氧化物可裂解失水^[25],用醋酐处理更好^[26]。

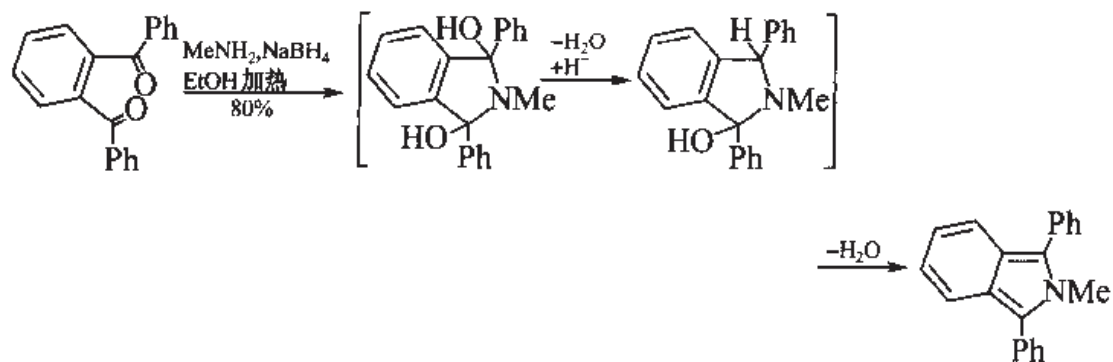
1-苯基异吲哚的合成代表了一种经典的形成杂环的方法:即在有氨基(最初以邻苯二甲酰亚胺的形式保护起来)的前体中,与氨基与相隔 5 个原子的羰基相互作用形成一个环状亚胺^[6]。



最近发展的合成路线是在最后一步中裂环^[27]。如下所示的,起始原料可由苯炔和 1-甲氧羰基吡咯的环加成制得(参见 13.9)。

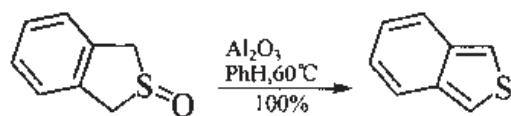


1,3-二芳基异吲哚可由 1,2-二芳酰基与胺和还原剂的反应制得^[28]。

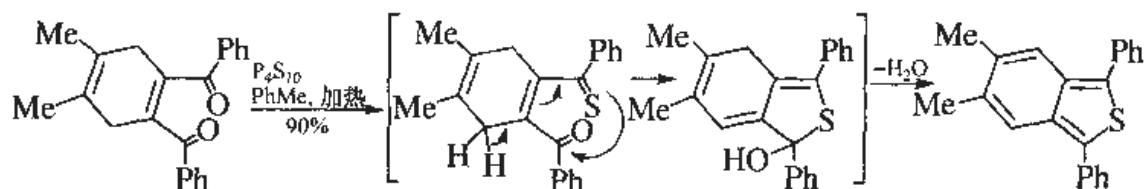


19.4.2 苯并[c]噻吩

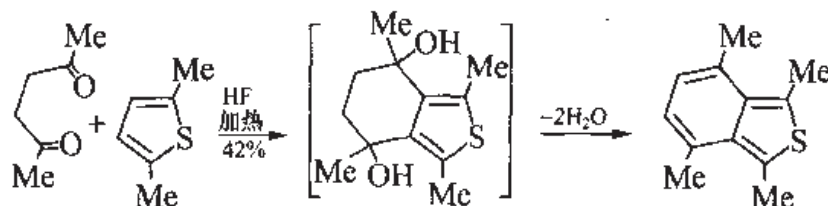
与异吲哚的制备类似,由二氢苯并[c]噻吩的 S 氧化物的消除已被成功地应用于苯并[c]噻吩化合物的制备^[19,29]。



通过纯净的氧化反应操作,1,4-二氢-1,2-二芳酰基苯与硫化物的反应生成苯并[*c*]噻吩^[30],前者可由1,3-丁二烯与1,2-二芳酰基炔的Diels-Alder加成得到,值得注意的是不像使用1,2-二芳酰基苯那样需要还原剂。这种Diels-Alder加成物亦可用来与伯胺反应,以合成2-取代的异吲哚。

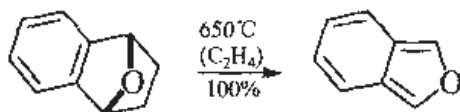


制备苯环取代的杂环要在最后的合成步骤中形成苯环的例子相对较少,然而,苯并[c]噻吩却可由此步骤合成,使用2,5-二取代的噻吩(以防止在 α -位的进攻)与1,4-二酮进行双Friedel-Crafts烷基化反应即可^[31]。

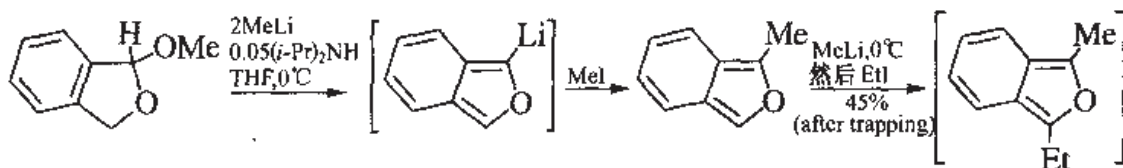


19.4.3 异苯并呋喃

异苯并呋喃可由合适的前体诸如 1,4-环氧-1,2,3,4-四氢化萘热解得到^[13,32]。异苯并呋喃可在指形冷阱中得到分离,可以在酸或碱催化下在预期的亲双烯体存在时,由 1-甲氧基酐消除甲醇^[33]。

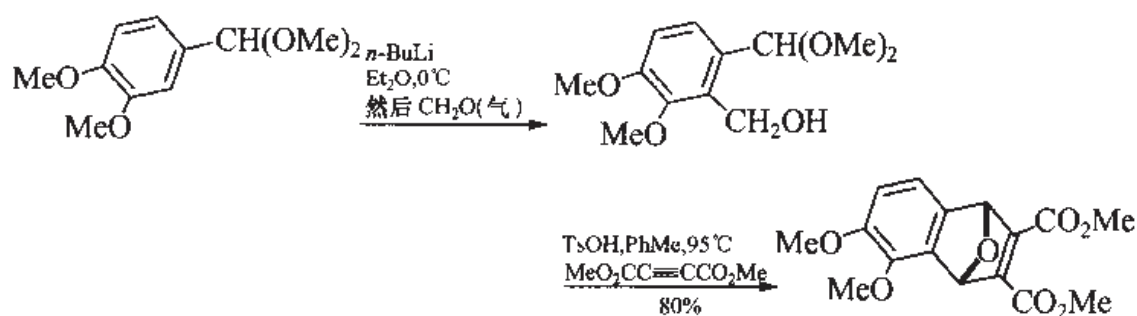


1-甲氧基酞可由1,2-双(羟甲基)苯在甲醇存在下用次氯酸盐部分氧化获得,它与二异丙基氨基锂反应得到异苯并呋喃^[34]。这种消除如何直接通过杂环锂化的条件已经确定,生成的锂化物种可继续进行反应^[35]。

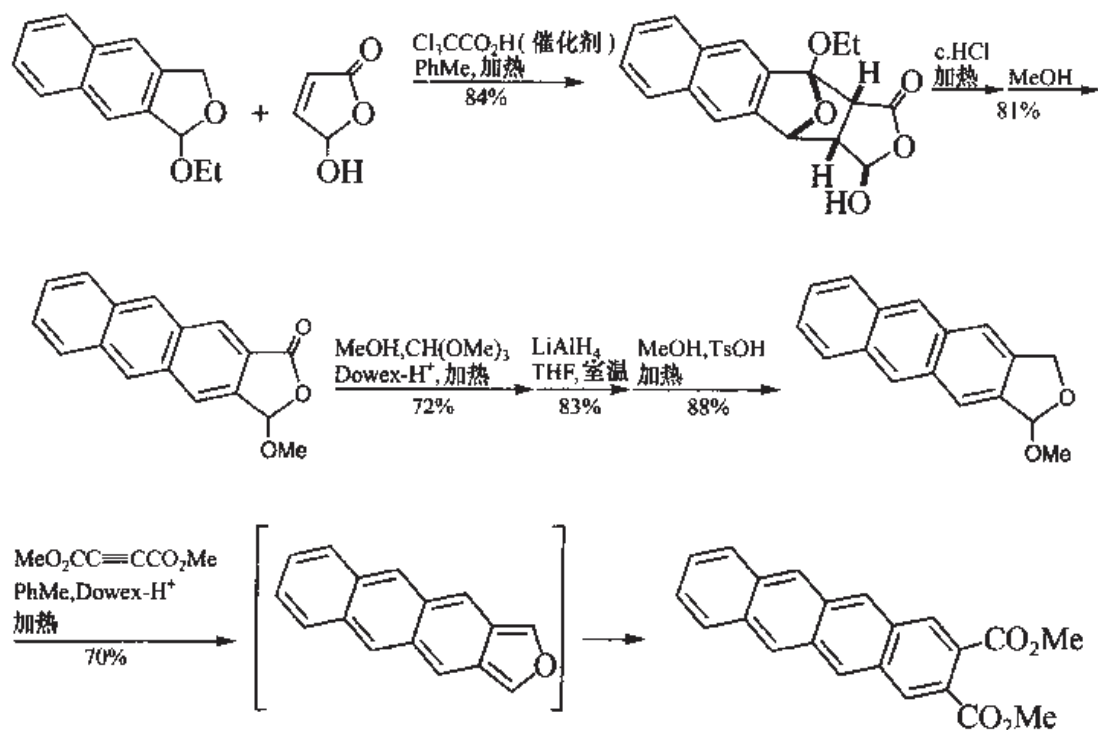


同样的氧化情况为具有邻位二取代的苯醛(或酮)经环化和脱水作用而以两种

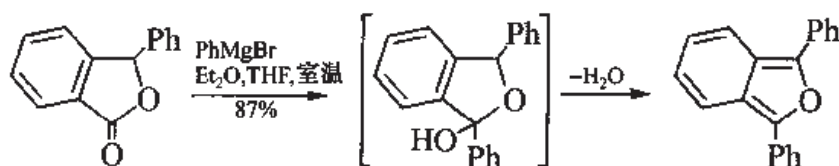
方式合成异苯并呋喃:邻苯二甲醛先进行单缩醛化,然后另一个醛基还原^[36]或用如下式所示的锂化工艺过程^[37]。



一种“扩展”的异苯并呋喃的合成方法表示如下^[38]。值得注意的是,第一步环化是用一个可以重排成另一个呋喃环的邻位醇醛的亲双烯体完成的。



大多数稳定的异苯并呋喃是1,3-二芳基取代的,其颜色是深黄色的。这类化合物通过部分还原以及1,2-二芳酰基苯的脱水环化而得^[39]。1-单取代和1,3-二取代的异苯并呋喃可用苯酐经 Grignard 试剂加成然后脱水而得^[40]。



习 题

基本习题

- (a) 本章讨论的[c]稠合杂环比[c]稠合异构体更不稳定,为什么?
 (b) 什么因素使1-H-异吲唑比2-H-异吲唑更易存在?
 (c) 本章讨论的[c]稠合杂环最特征的反应性能是什么?试举出三个例子。
 (d) 试描述一种异吲唑、苯并[c]噻吩和异苯并呋喃的环合成方法。

进阶习题

推断下列反应过程中的每一阶段所形成的化合物的结构:

- (i) 1,2-双(溴甲基)-4-三甲基乙酰基苯与 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}/\text{Et}_3\text{N}$ 反应,生成 $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$,然后在 500°C 加热,生成 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$,再与 *N*-苯基马来酰亚胺反应,生成 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (高温下反应机理为何?);
 (ii) 邻苯二醛依次用 NaHSO_3 (2 倍量)、 MeNH_2 、 KCN (2 倍量) 反应,生成 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$;
 (iii) *N,N*-二乙基苯甲酰胺分别与 *n*-BuLi、PhCHO、及酸反应,生成 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$,再与 PhMgBr 反应生成 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}$,最后与 O_2 /亚甲基蓝/ $h\nu$ / -50°C ,生成 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3$;
 (iv) 邻苯二醛与 $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}/\text{CuSO}_4$ 反应,生成 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$,再与 NaBH_4 反应,随后用 TsOH 和 $\text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$ 在热甲苯溶剂中反应,生成 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$;
 (v) 苯并[c]噻吩与马来酸酐反应,再与 NaOH 反应,酸化,生成 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$ 。

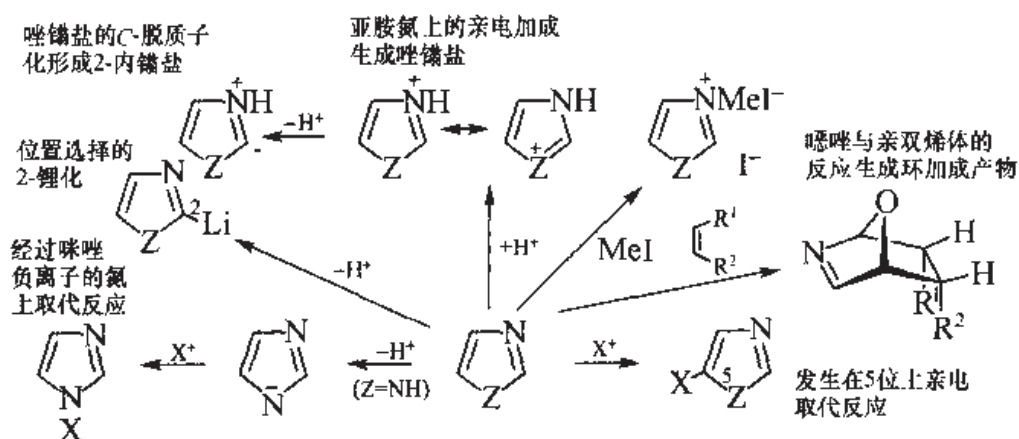
参 考 文 献

1. 'Isoindoles', White, J. D. and Mann, M. E., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1969**, *10*, 113; 'The chemistry of isoindoles', Bonnett, R. and North, S. A., *ibid.*, **1982**, *29*, 341.
2. 'Benzo[c]thiophenes', Iddon, B., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *14*, 331.
3. 'Benzo[c]furans', Friedrichsen, W., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *26*, 135; 'Isobenzofuran', Haddadin, M. J., *Heterocycles*, **1978**, *9*, 865; 'Progress in the chemistry of isobenzofurans; applications to the synthesis of natural products and polyaromatic hydrocarbons', Rodrigo, R., *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2093; 'Recent advances in the chemistry of benzo[c]furans and related compounds', Friedrichsen, W., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *73*, 1.
4. Bonnett, R., Brown, R. F. C., and Smith, R. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1432.
5. Bender, C. O. and Bonnett, R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1966**, 198.
6. Vcber, D. F. and Lwowski, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4152.
7. Kreher, R. and Herd, K. J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 739.
8. Kreher, R., Kohl, N., and Use, G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 621.
9. Laws, A. P. and Taylor, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 591.
10. Kreher, R. P. and Use, G., *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 337.
11. von Dobeneck, H., Reinhard, H., Deubel, H., and Wolkenstein, D., *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 1357.
12. Theilacker, W. and Kalenda, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, *584*, 87.

13. Wiersum, U. E. and Mijs, W. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 347.
14. Berson, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1240.
15. Rio, G. and Scholl, M.-J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 474.
16. Faragher, R. and Gilchrist, T. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 336.
17. Tobia, D. and Rickborn, B., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2611.
18. Mayer, R., Kleinert, H., Richter, S., and Gewald, K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 115.
19. Cava, M. P., Pollack, N. M., Mamer, O. A., and Mitchell, M. J., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3932.
20. 'Advances in the chemistry of phthalocyanines', Lever, A. B. P., Hempstead, M. R., Leznoff, C. C., Liew, W., Melnik, M., Nevin, W. A., and Seymour, P., *Pure. Appl. Chem.*, **1986**, 58, 1461.
21. Elvidge, J. A. and Linstead, R. P., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3536.
22. Bornstein, J. and Shields, J. E., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 1064.
23. Kreher, R. and Seubert, J., *Z. Naturforsch.*, **1966**, 20b, 75.
24. Kreher, R. and Herd, K. J., *Heterocycles*, **1978**, 11, 409.
25. Thesing, J., Schäfer, W., and Melchior, D., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1964**, 671, 119.
26. Kreher, R. and Seubert, J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 639; *ibid.*, **1966**, 5, 967.
27. Priestley, G. M. and Warrenner, R. N., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4295; Bornstein, J., Remy, D. E., and Shields, J. E., *Chem. Commun.*, **1972**, 1149.
28. Haddadin, M. J. and Chelhot, N. C., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 5185.
29. Holland, J. M. and Jones, D. W., *J. Chem. Soc., C*, **1970**, 536; Kreher, R. P. and Kalischko, J., *Chem. Ber.*, **1991**, 645.
30. Mann, M. E. and White, J. D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 420.
31. Dann, O., Kokorudz, M., and Gropper, R., *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 140.
32. Warrenner, R. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2346.
33. Mitchell, R. H., Iyer, V. S., Khalifa, N., Mahadevan, R., Venugopalan, S., Weerawarna, S. A., and Zhou, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 1514.
34. Naito, K. and Rickborn, B., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4061.
35. Crump, S. L. and Rickborn, B., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 304.
36. Smith, J. G. and Kruger, G., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5759.
37. Keay, B. A., Plaumann, H. P., Rajapasaka, D., and Rodrigo, R., *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 1987.
38. Tu, N. P. W., Yip, J. C., and Dibble, P. W., *Synthesis*, **1996**, 77.
39. Zajec, W. W. and Pichler, D. E., *Can. J. Chem.*, **1966**, 44, 833; Potts, K. T. and Elliott, A. J., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1972**, 4, 269.
40. Newman, M. S., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2630.

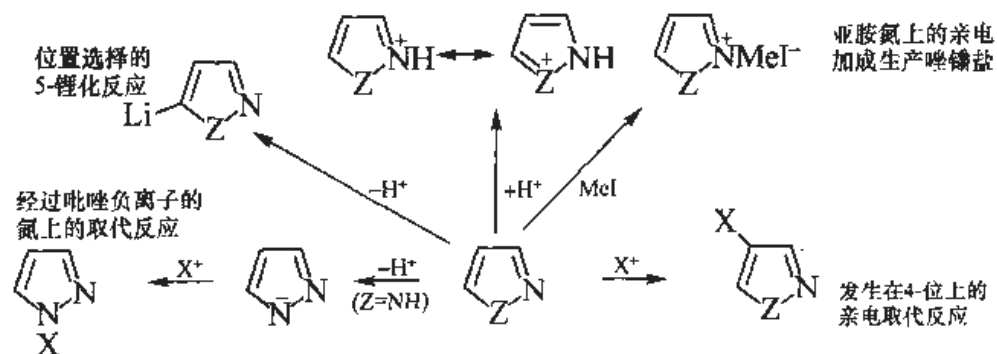
第 20 章 1,3-唑类和 1,2-唑类的典型反应

1,3-唑和 1,2-唑类的环上都有一个亚胺氮杂原子,其所处环境与吡啶中的氮原子相同,还有一个杂原子其所处环境与吡咯中的氮原子或呋喃中的氧原子或噻吩中的硫原子相同。因此,化学反应与在本书的前几章中叙述的吡啶、吡咯、呋喃、噻吩表现出共有的类似性。五元杂环中杂原子电负性的不同产生了实质性的不同效应。



1,3-唑类的典型反应

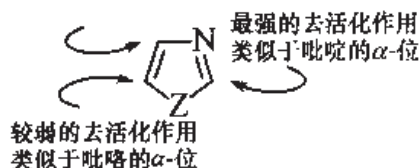
1,2-唑类的两个杂原子直接相连,有强烈的诱导效应以及某些性质的变化。将要学习的许多内容适用于 1,3-唑和 1,2-唑类。1,2-唑类中的亚胺氮原子与 1,3-唑类相比具有较弱的亲核性和碱性。在发生亲电加成反应时,亚胺氮原子的孤对电子不包括在芳香六电子共轭体系中。



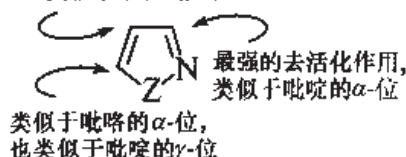
1,2-唑类的典型反应

唑类亲电取代的难易介于吡啶和吡咯(或者噻吩,或者呋喃)之间。当由五元芳香杂环构成六元芳香杂环骨架时,五元芳香杂环中的甲亚胺单元有吸电子作用,其情况与对吡啶和苯进行比较相似(第四章)。但是有碱性的氮原子使情况变得复杂。反应活性顺序是吡咯>呋喃>噻吩,这在唑类中有相似性。亲电性进攻的位置选择性与各种环上的位置性质十分相似——即活泼位置类似于五元杂环的特性和不活泼位置类似于吡啶的 α 和 γ 位。

由于相邻氮原子吸电子诱导作用而不活泼

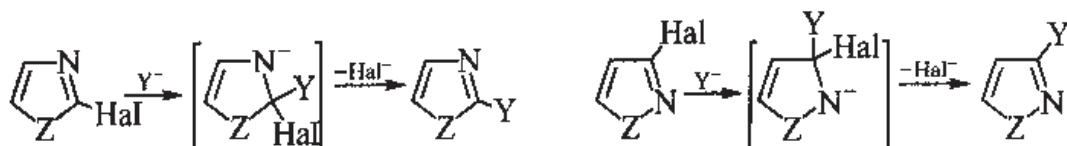


较弱的去活化作用,
类似于吡啶的 β -位

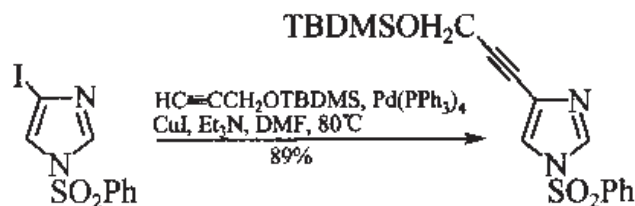


唑类相对位置的反应活性

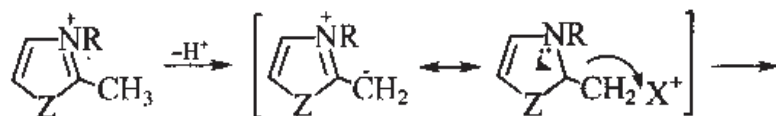
与五元杂环的亲电取代相反,卤素的亲核置换类似于吡啶,即1,3-唑类的2-位和1,2-唑类的3-位反应要比其他位置快。共振作用使此类亲核置换的中间体为平面构型,亚胺的氮原子作为电子的受体而带负电。



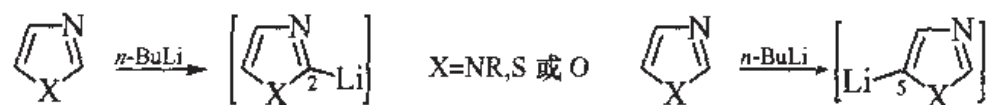
关于唑类的 Pd(0)催化反应(详见 2.7)应用,已经有了广泛的进展,一个简单的例子如下:



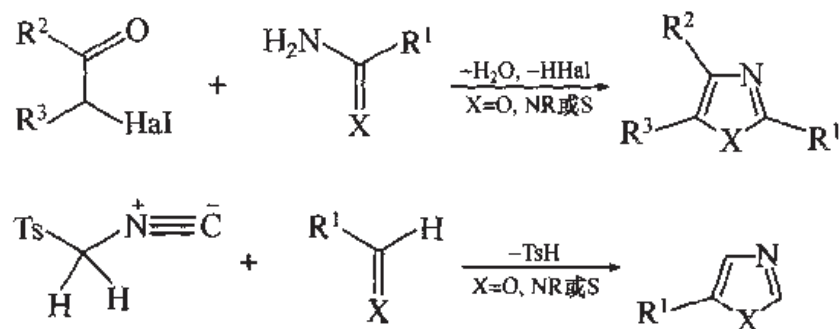
与吡啶相似,位于1,3-唑类的2-位和1,2-唑类的3-位甲基的氢原子具有酸性,可与强碱反应消去质子。环上亚胺氮原子形成的季碱也容易消去质子,生成的烯胺与亲电试剂在侧链碳上反应。



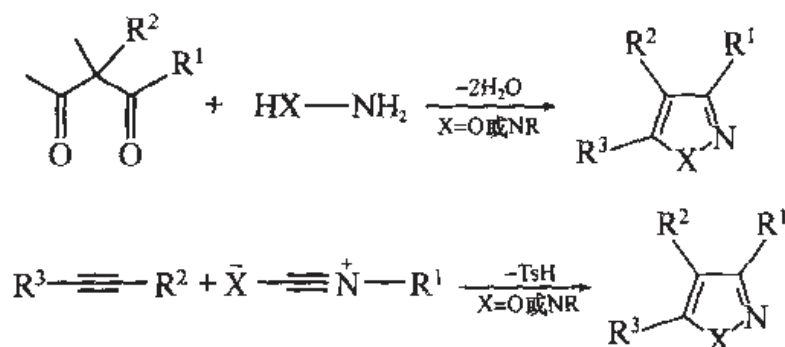
对于1,3-唑类和1,2-唑类,锂化反应是有位置选择性的,1,3-唑类反应在2-位,1,2-唑类则在5-位。通过2-位的消去质子,1,3-重氮阳离子生成内鎓盐很容易,它是作用于心脏的维生素 B₁ 的生物活性中心。



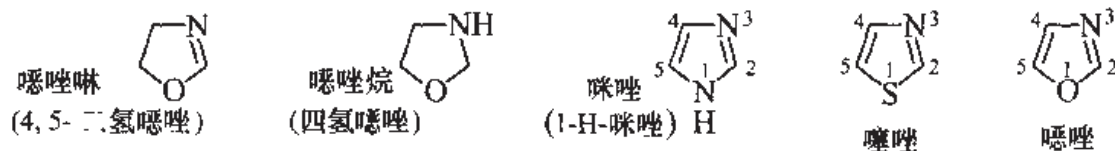
人们早已知道, 1,3-唑类可以由提供二个杂原子的试剂来合成——硫代酰胺或者脒与 α -溴代酮。一条最新的路线是用异氰阴离子和醛、硫醛或亚胺相互作用。



制备 1,2-唑类, 需要用 1,3-二羰基化合物与提供二个杂原子的脒或羟氨进行缩合。炔和脒的氧化物或氰基亚胺的偶极环加成提供了一条合成异噁唑和吡唑的途径。

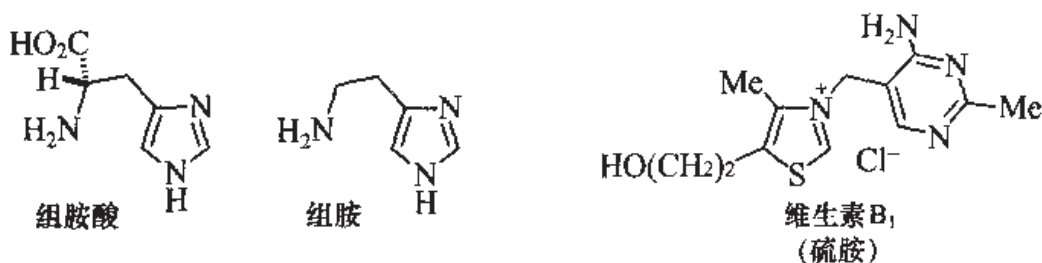


第 21 章 1,3-唑类(咪唑、噻唑、噁唑)的反应和合成

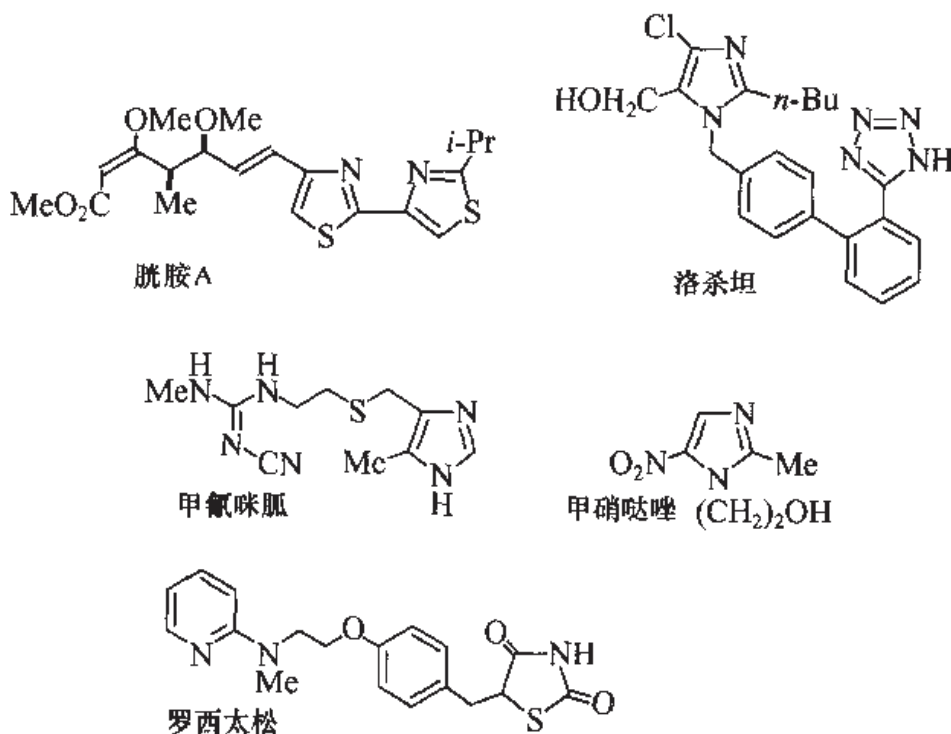


三种 1,3-唑类化合物:咪唑^[1],噻唑和噁唑^[2]是非常稳定的化合物,不发生自动氧化反应。噻唑和噁唑是有像吡啶一样气味的易溶于水的液体。咪唑在室温是一种固体,1-甲基咪唑溶于水但无嗅,它们的沸点比较高(256℃和 199℃),而噁唑(69℃)和噻唑(117℃)则比较低。这是由于咪唑有非常明显的电荷分离,所以有比较强的极性(咪唑的偶极距是 5.6D;而噁唑 1.4D,噻唑 1.6D)。除此之外,咪唑能够形成广泛的分子间氢键。二氢和四氢杂环化合物叫做咪唑啉、咪唑烷,噻唑啉、噻唑烷及噁唑啉和噁唑烷。

三种唑类化合物只有噁唑不参与任何的正常的生物化学过程,但是二级新陈代谢产物有噻唑和噁唑的结构单元(尤其海洋生物)——抗生素脘胺 A,来自粘杆菌 *Cyctobacter fuscus*^[3]。咪唑存在于基本的氨基酸组氨酸中,酶中的组氨酸积极参与催化剂作用中的质子转移。组胺的结构与荷尔蒙相关,是血管扩张和影响神经的一个主要因素。在源于硫胺(维生素 B₁)的辅酶中,噻唑鎓离子是化学活性的中心。



在医疗中使用的合成 1,3-唑类化合物当中^[4],甲氰唑胍用于消化道溃疡的治疗,甲硝噻唑——抗菌药和抗原生物药——通常用于阿米巴痢疾的治疗。罗西太松(Rosiglitazone)用于Ⅱ-型糖尿病的治疗。而洛杀坦(Losartan)是一个血管紧缩素Ⅱ的拮抗药,作为治疗高血压的药物。

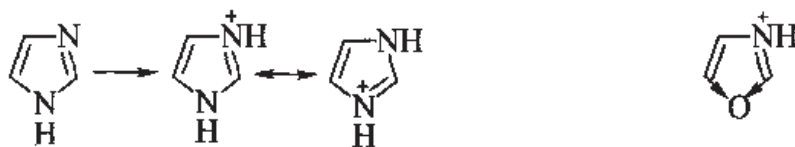


21.1 与亲电试剂的反应

21.1.1 氮上的加成反应

21.1.1.1 质子化作用

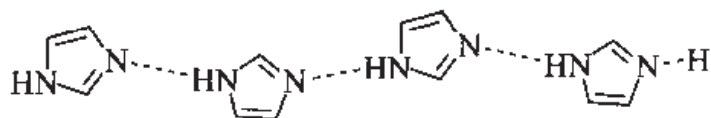
除了噁唑外,咪唑和烷基噁唑,通过亚胺氮原子(N-3)的质子化,可与强酸生成稳定的结晶盐类,即咪唑鎓、噻唑鎓和噁唑鎓盐。



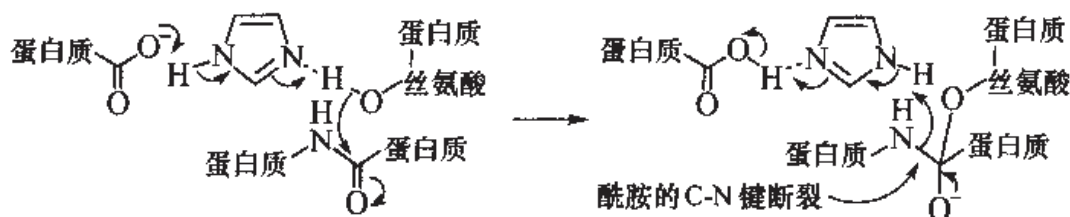
咪唑($pK_a 7.1$)的碱性较噻唑($pK_a 2.5$)或噁唑($pK_a 0.8$)强得多。也较吡啶($pK_a 5.2$)强,这是由于咪唑环上两个氮原子可以像脒分子中共振的那样,等价的参与电荷转移。噁唑的碱性特别低是由于氧的吸电子诱导效应和较弱的给电子作用的综合结果。1,3-唑类化合物在热的强酸中是稳定的。

咪唑中的氢键

咪唑像水一样,是氢键的良好给予体和接受体。亚胺氮原子给出电子对,N-氢则显微酸性(见 21.4.1),是电子对的一个受体。

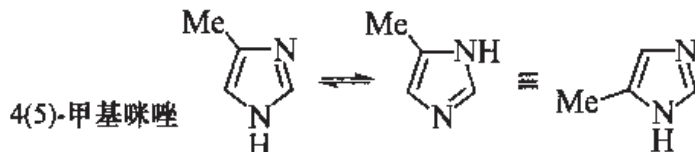


这一性质是几种酶利用组氨酸中咪唑环发挥作用的主要模式。这些包括消化酶、糜蛋白酶,在小肠中引起多肽的酰胺水解:酶在一个位置提供一个‘质子’,而它在另外的位置接受一个‘质子’,利用咪唑环的二重性完成这一过程。下图表示了杂环中的质子从一个位置“穿梭”到另外的一个位置。



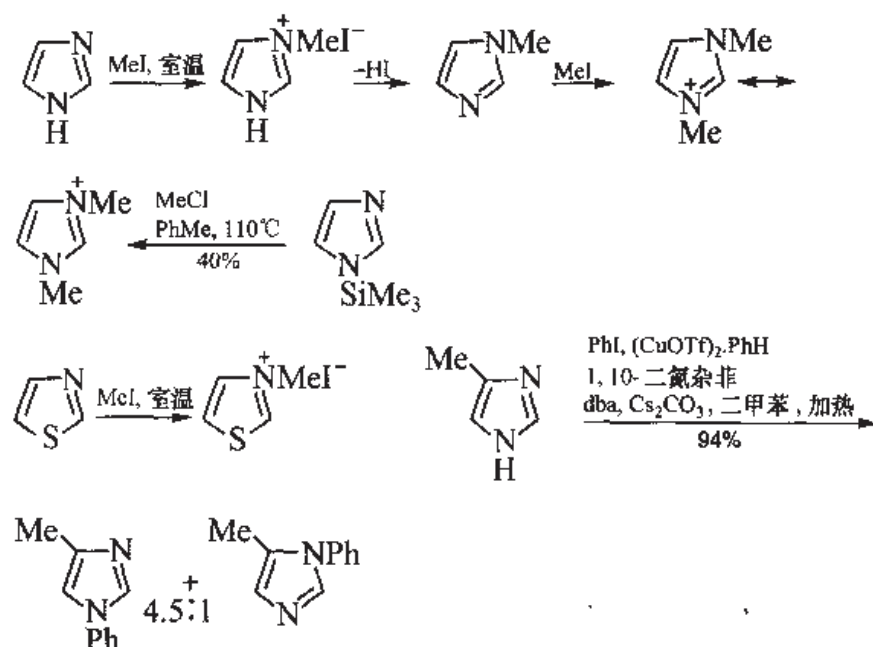
咪唑的互变异构现象

不对称取代咪唑,如甲基咪唑,环上 N -氢的互变异构现象很明显。咪唑化学的这一特性意味着只是写‘4-甲基咪唑’会有误导,因为这个分子是与 5-甲基咪唑处于互变异构平衡中,且不能完全分开。所有的这种互变异构体是不能分开的,习惯上这种现象要写成‘4(5)-甲基咪唑’。在某些互变异构现象中,一种结构占优势,例如 4(5)-硝基咪唑中,4-:5-为 400:1。

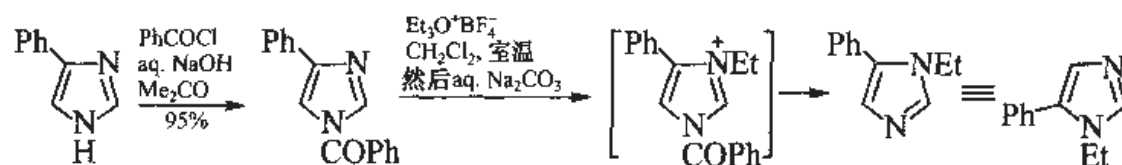


21.1.1.2 氮上的烷基化反应

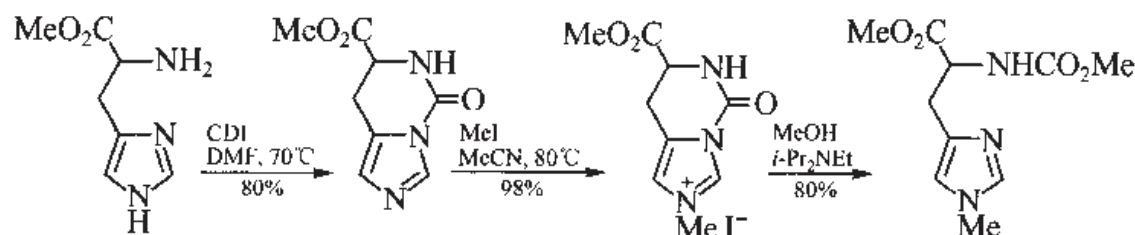
1,3-唑类的亚胺氮原子容易与卤代烷进行烷基化反应,相对速度是:1-甲基咪唑:噻唑:噁唑为 900:15:1^[5]。微波辐射技术使烷基化反应大大加快^[6]。在咪唑有一个 N -氢的情况下,首先生成的中间体是质子化的 N -烷基咪唑。然后失去未反应咪唑的质子,这意味着与卤代烷反应得到咪唑鎓、1-烷基咪唑鎓和 1,3-二烷基咪唑鎓盐的混合物。此外,不对称取代咪唑能得到二个 1-烷基衍生物异构体。使用烷基化的咪唑(基)阴离子(第 21.4.1)进行烷基化,并控制烷基化试剂用量,或在碱性溶液中反应^[7],能减少反应产物复杂的现象。1-三甲基甲硅烷基咪唑与卤代烷反应可以得到纯净的二烷基衍生物^[8]。一价铜有效的催化咪唑的 N -芳基化反应,表现出与 4(5)-取代咪唑相同的位置选择性:通常 1-芳基-4-取代咪唑是主要产物^[9]。



噁唑^[10]或咪唑类化合物的 *N*-烷基化反应,如氮上有苯磺酸酐基或酰基^[11]则更困难,需要用三氟甲基磺酸甲酯或 Meerwein 盐使反应在温和条件下进行。咪唑磺酰胺直接醇解释出 *N*-取代咪唑^[12],此法在另外的情况下用来把醇转化为氨基甲酸酯^[13]。而且,由于4(5)-取代咪唑酰基化得到空间位阻较小的1-酰基-4-取代咪唑,因此烷基化后水解掉酰基产生1,5-二取代咪唑^[14]。此外,1,4-二取代物能通过1-保护基-5取代咪唑的 *N*-3 烷基化(见第21.6.1),然后除去 *N*-保护基而合成^[15]。*N*-三苯甲基咪唑可用简单卤化物的 *N*-烷基化,再用酸简单处理就可以除去三苯甲基^[16]。用丙烯腈烷基化经由 Michael 机理,反应是可逆的,也能用于合成1,5-二取代咪唑,反应过程是由1-(2-氰乙基)-4-取代咪唑的 *N*-烷基化,然后消去丙烯腈^[17]。



另外的一个控制 *N*-烷基化位置的方法可以应用于组氨酸和组胺:首先通过与羰基二咪唑反应制得一个环脲(第21.1.1.3),烷基化只能在另一个氮,即 *N*-1 上进行,环打开得到脲烷保护的衍生物^[18]。

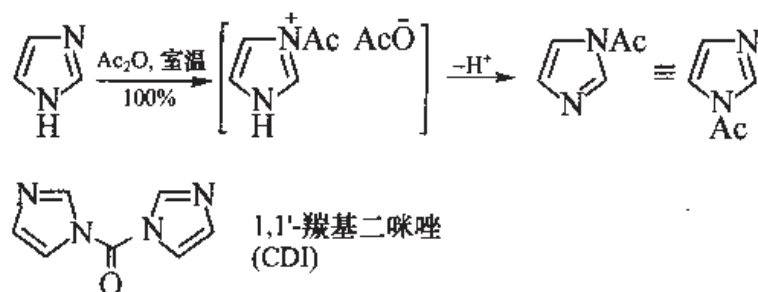


咪唑的‘正常’Mannich反应得到 *N*-二甲氨基甲基咪唑,可能是经由攻击亚胺氮,然后另一个氮失去质子^[19]。

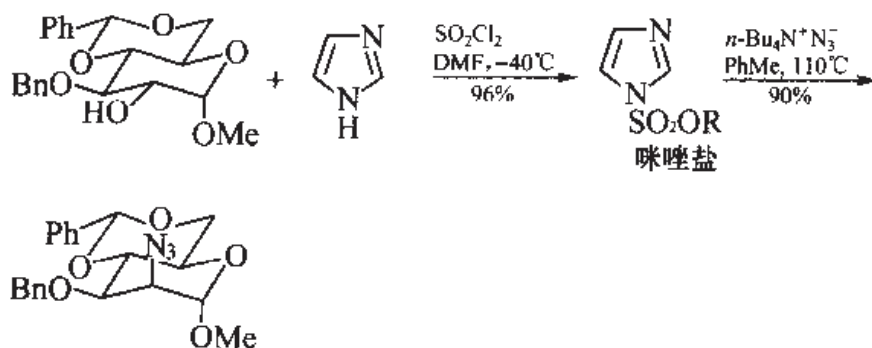
21.1.1.3 氮上的酰基化反应

咪唑的酰基化反应,是通过生成的 *N*-3 酰基咪唑鎓盐失去质子而得到 *N*-酰基咪唑^[20]。一个常用来合成 1-酰基咪唑的方法,是用 2mol 杂环化合物与 1mol 酰基化试剂反应,其中 1mol 咪唑用来从先生成的 *N*-酰基咪唑鎓盐中脱去质子。

N-酰基咪唑甚至比 *N*-酰基吡咯更容易在湿的空气中水解。酰基碳容易受到亲核试剂的进攻:商品 1,1'-羰基二咪唑(CDI,由咪唑和光气制备)可用作安全的光气等同物,即作为 $O=C^2+$ 的合成子,也就是在酸催化下经由 *N*-酰基咪唑制备酰胺和酯^[21]。



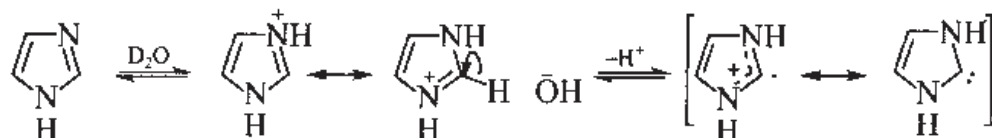
N-酰基咪唑的另一个应用是与氢化锂铝在 0℃ 反应得到醛,提供了由酸制备醛的一条途径^[22]。一与此相关的现象是在 S_N2 反应中,“咪唑盐”也是一个优良的离去基团^[23]。它们也是较活泼的氟磺酸酯的有用前体,转化是以一次 800 千克的规模进行的^[24]。



21.1.2 碳上的取代反应

21.1.2.1 质子化作用

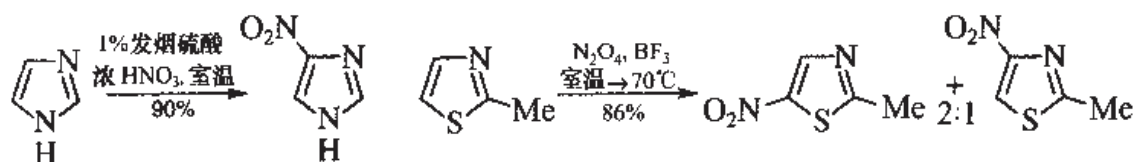
在酸性溶液中,经由一个质子-加成/质子-消去过程,咪唑 5-位氢两次等速地在 C-4 的交换比在 C-2 快 100 余倍^[25]。在室温的中性或弱碱性溶液中,可发生 C-2-H 快速的交换^[26],在酸性溶液中不行。噁唑和噻唑也进行有位置选择性的 C-2-H 的交换,相对速率:咪唑>噁唑>噻唑^[27]。这个特殊过程的机理:首先质子盐的浓缩,然后盐的 C-2-H 消去,产生活泼的内鎗盐,其中卡宾参与共振。1-烷基咪唑、噁唑和噻唑的季盐也按此机理进行有位置选择性的 C-2-H 的交换。之所以最关注^[28]噻唑鎗盐(第 21.10)是由于某些生化过程涉及到这种内鎗盐,它作为辅酶中的组分起硫胺的作用^[29]。经由内鎗盐机理的相对速率是:噁唑鎗盐>噻唑鎗盐>N-甲基咪唑鎗盐,约为 $10^5:10^3:1$ ^[30]。



C-5 的内鎗盐倾向于参与 5-羧酸的脱羧, C-5 脱羧的难易顺序是噁唑>噻唑>N-甲基咪唑-5-羧酸。然而,与 2-羧酸的脱羧比较, 5-羧酸的脱羧要慢 10^6 倍,这表明 5-内鎗盐和脱羧的过渡态的稳定性比较低^[31]。

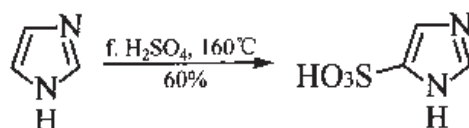
21.1.2.2 硝化反应

咪唑比噻唑更容易硝化,反应通过盐进行^[32],如同烷基噻唑的硝化^[33]。噻唑与硝酸/发烟硫酸在 160℃ 不反应,但是甲基噻唑非常容易反应,典型的位置选择性是 5-硝基衍生物多于 4-硝基衍生物^[34]。2-位不反应;4,5-二甲基咪唑难以硝化反应。不活泼的噁唑不进行硝化反应。



21.1.2.3 磺化反应

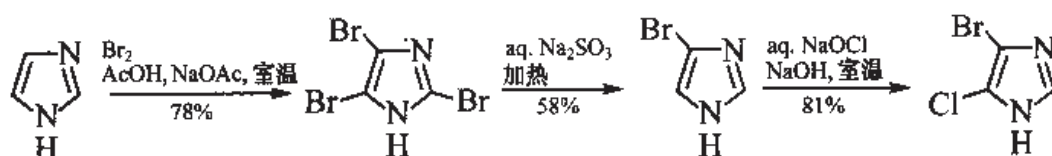
噻唑的磺化反应活性低于咪唑^[35],通常需要高温和 HgSO_4 催化^[36]。噁唑的磺化反应是未知的。



21.1.2.4 卤化反应

咪唑^[37]和1-烷基咪唑^[38]能在所有的位置进行溴化反应。4(5)-溴咪唑是由三溴咪唑^[39]还原得到,反应经由2-和5-卤原子的位置选择性交换,然后加水^[40]淬灭。或通过用4,4-二溴-2,5-环己二烯酮^[41]的溴化作用获得。在碱性溶液中用次氯酸盐氯化,反应仅仅发生在4-和5-位^[42]。当咪唑有一个游离的N-H,在碱性溶液中,咪唑碘化经由咪唑阴离子,也能得到完全碘代的产品^[43]。咪唑的4,5-二碘化反应可以在冷的碱性溶液中进行^[44]。

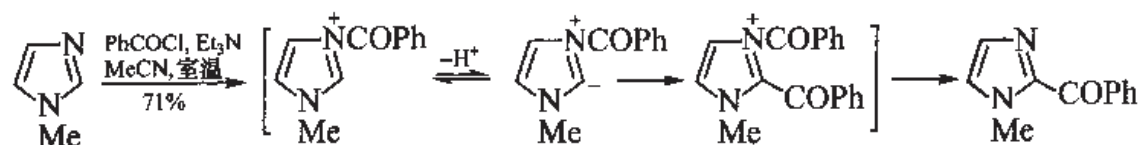
人们一眼就惊讶的发现,咪唑C-2位在相对温和的条件下就会发生溴化反应,但一定是中性的咪唑而不是它的质子盐(参考硝化反应和磺化反应)适于进行反应。溴对氮亲电加成,然后对溴化物C-2进行加成,最后消除溴化氢。



噻唑不容易溴化。但2-甲基噻唑在C-5溴化,如果5-位有取代基则不能取代。因此2,5-二甲基噻唑无法被进攻,即便它有两个活化取代基。简单噻唑的卤化尚无报道。

21.1.2.5 酰基化反应

咪唑类的Friedel-Crafts酰基化反应不能发生,显然是因为环上碱性氮原子和Lewis酸催化剂之间的相互作用。然而,1-烷基咪唑^[46]甚至咪唑^[47]可以在三乙胺存在下用酰氯进行2-位芳酰化,反应经由N-酰基咪唑鎓内鎓盐,如下式所示。同样地,可能通过N-氰基-4-二甲氨基吡啶鎓氯化物的反应,再在2-位引入氰基^[48]。它的逆向反应,2-酰基取代物能甲醇解,其机理仍涉及咪唑鎓内鎓盐^[49]。

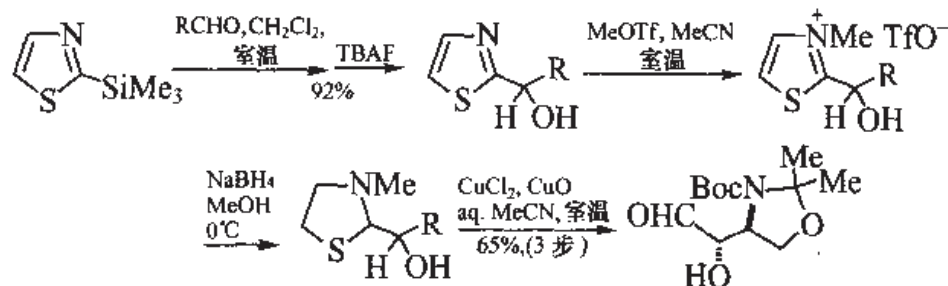


另一个有趣的例子,N-酰基咪唑鎓内鎓盐提供一个合成2-甲酰基咪唑的有效方法:在这情况下,攻击内鎓盐的亲电试剂是N-苯甲酰咪唑鎓阳离子^[50]。



21.1.2.6 与醛的反应

2-三甲基硅噻唑在温和的条件下硅基被置换,最后的产物是一个复杂的醛。反应过程如下:首先 2-三甲基硅噻唑与醛反应,随后季铵化,再用氢化硼钠还原成饱和的杂环,然后在汞(II)或铜(II)催化下使噻唑烷的环破裂形成新的醛。举例如下^[51]。



21.1.2.7 与亚胺离子的反应

通常在酸性条件下,简单的 C-取代咪唑、噻唑或噁唑体系(参见 21.1.1.2)不发生 Mannich 反应。

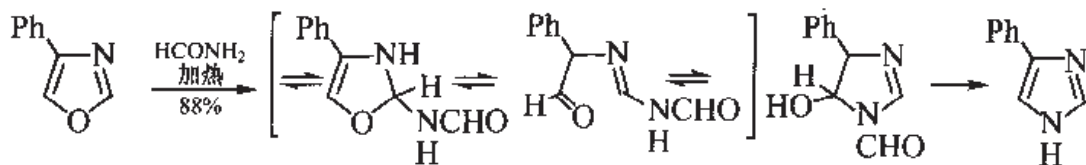
21.2 与氧化剂的反应

抗氧化能力的顺序:噻唑 > 咪唑 > 噁唑。2-取代噻唑能转化为 N-氧化物^[52],过酸能引起咪唑的降解,噁唑的 N-氧化物只能通过环合成制备。

21.3 与亲核试剂的反应

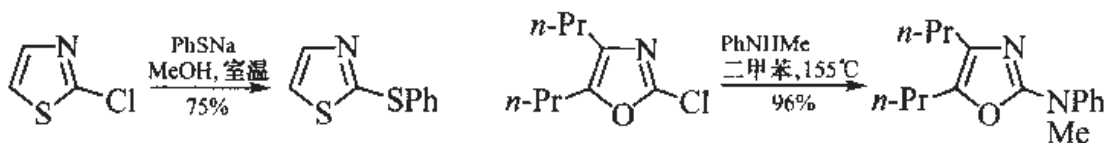
21.3.1 环的打开

一般而言,1,3-唑类不发生吡啶型的氢取代反应,虽然 4-甲基噻唑的 Chichibabin 取代已有报道^[53]。但有开环反应,例如,苯肼进攻噁唑生成脒^[54]。噁唑与热的甲酰胺反应开环,再关环生成咪唑。下例表示了可能的中间体。

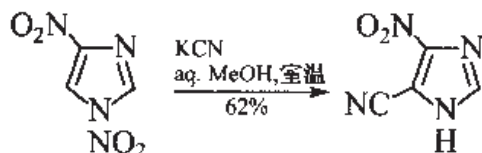


21.3.2 卤素的置换

有许多在 2-位卤素被亲核置换的例子,例如,2-卤噻唑与硫亲核试剂^[55](事实上,反应比 2-卤吡啶更快)、2-卤-1-取代咪唑^[56]和 2-卤噁唑^[57]与氮亲核试剂的反应。



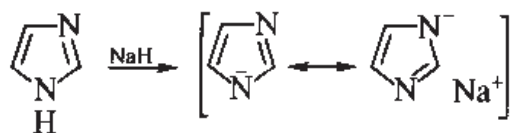
在特殊情况下,咪唑 N 上连有的硝基能成为离去基团(如亚硝酸基),已发现 cine(N,4-二硝基咪唑)的取代反应^[58]。



21.4 与碱的反应

21.4.1 N-氢的去质子化

咪唑 N-氢的 pK_a 是 14.2,酸性略强于吡咯(pK_a 17.5),这是由于咪唑阴离子的负电荷向第二个氮原子有较大离域的结果。

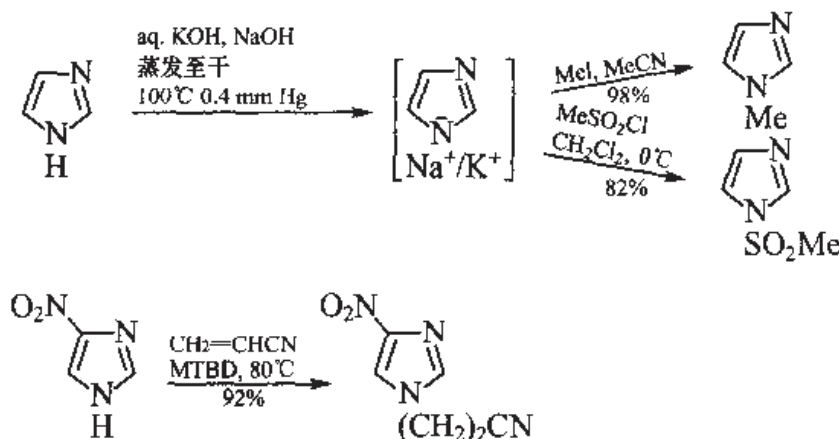


21.4.2 C-氢的去质子化

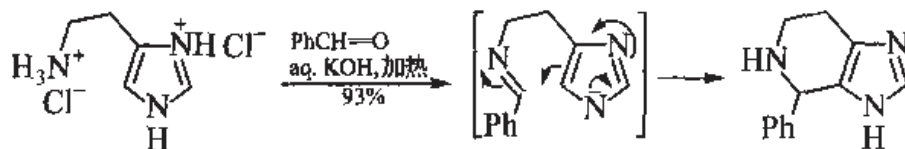
在唑类的中性溶液中,C-2-H 经内鎓盐的特殊交换已讨论过(第 21.1.2.1)。在强碱性溶液中,从中性的噁唑氧的邻位、噻唑硫的邻位^[59]以及 N-甲基咪唑的 C-5 位上直接消去质子是比较难的^[60]。

21.5 *N*-金属化咪唑的反应

咪唑的盐能进行 *N*-烷基化或 *N*-酰基化。一个方便的方法是使用通过蒸发碱性溶剂得到的干的钠或钾盐^[61]。氢化钠在 DMF 中也非常好用。当使用引入一个基团再去掉它的方法时,如与羰基共轭的烯烃加成时,由 2,4(5)-取代咪唑得到位阻小的 1,2,4-三取代产物,而不是 1,2,5-异构体^[62]。用 1,3,4,6,7,8-六氢-1-甲基嘧啶[1,2-*a*]吡啶(MTBD)能有效地促进咪唑与不饱和酯和腈的加成^[63]。



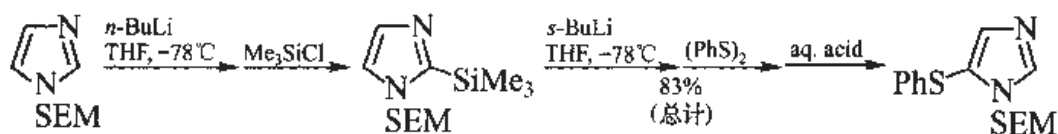
咪唑在氮上与 Mannich 试剂发生亲电反应,然而, Mannich *C*-取代的总效应是在碱催化下组胺 Schiff 碱的环化反应;在没有碱时不发生关环,而且它一定是咪唑阴离子与侧链亚胺的分子内反应^[64]。

21.6 *C*-金属化 1,3-唑类的反应^[65]

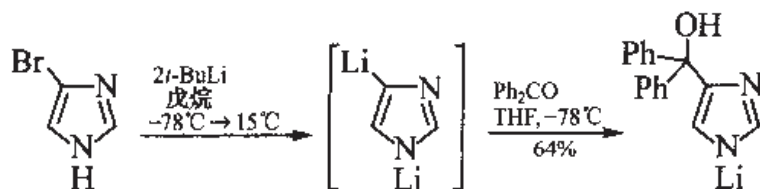
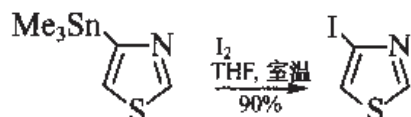
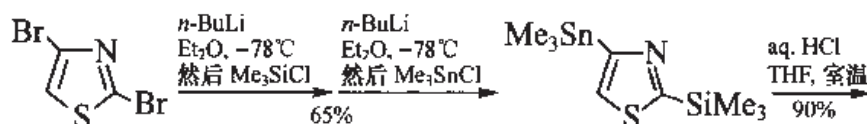
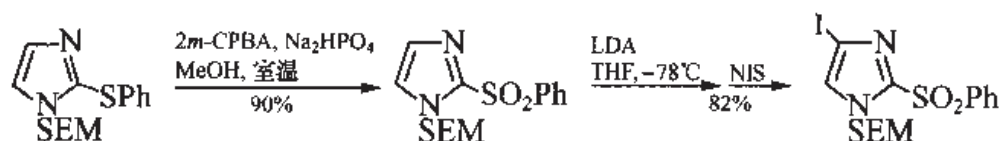
21.6.1 锂衍生物

前面讨论了一系列交换过程的反应,噁唑^[66]、噻唑^[67]和 *N*-甲基咪唑^[68]在强碱中优先消去 C-2 上的氢,如 C-2 位阻大则在 C-5^[69],然后锂衍生物能与亲电试剂反应。在反应中,用各种可去掉 *N*-保护基的方法可合成 *N*-无取代的咪唑,包括苯磺酰基^[70]、二甲氨基磺酰基^[71]、二甲氨基甲基、三甲硅乙氧甲基(SEM)^[72]、二乙氧基甲基^[73]、1-乙氧基乙基^[74]和三苯甲基^[75](参见 21.13)。1,3-唑类的结构决定了锂化反应主要在 C-2 上,其次是 C-5。这一点与对 4-位的金属-卤素交换反

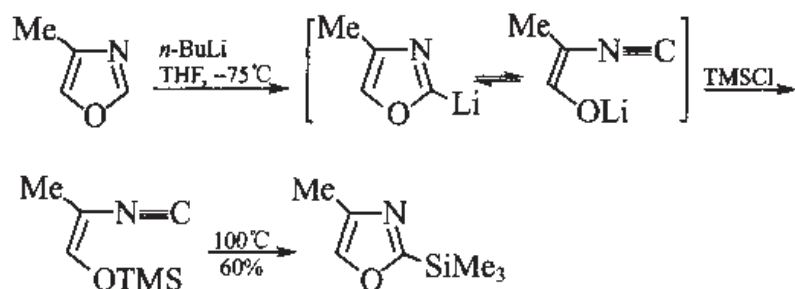
应相结合,就对 1,3-噻类的性质作出了充分的论述。例如,下面合成的 SEM 保护的 5-取代咪唑^[76],如果需要的话,2-三甲硅取代基是可以保留的^[77]。所有三种三甲硅基和三种三甲锡基的噻唑异构体都可以用这种方法合成,它们在温和条件下可以进行有位置选择性的亲电取代反应^[78]。



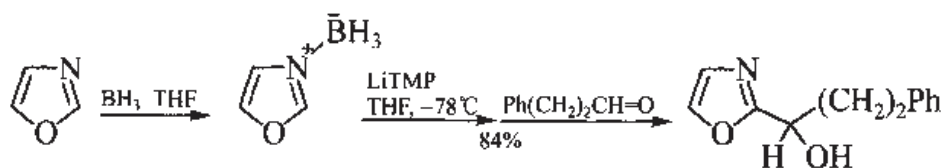
SEM 保护的 2-苯磺酰基咪唑的锂化反应发生在 C-4 位上^[79]。没有保护情况下,4(5)-溴代咪唑的金属-卤素置换是可能的^[80]。



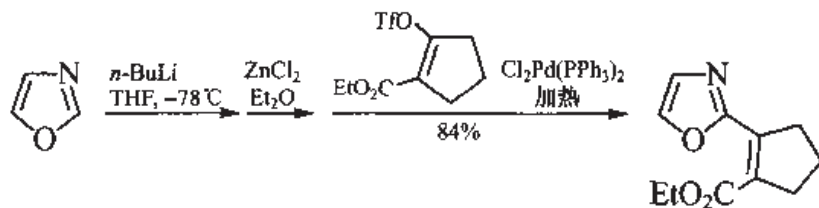
虽然噻唑的锂化在 C-2 上,但与某些亲电试剂反应则得到 4-取代产物,这说明反应中阴离子开环,产生了一个烯醇盐,在 C-亲电试剂进攻后再关环。NMR 谱表明开环的互变异构体在平衡中占优势^[81]。开环的烯醇盐能被氯化三甲基硅烷捕捉到,开链的烯醇三甲基硅醚受热将会重排生成 2-三甲基硅基噻唑^[82]。



通过金属转移作用,可以避免噁唑开环^[83],或首先通过形成的硼烷络合物后再锂化,如下式所示^[84]。

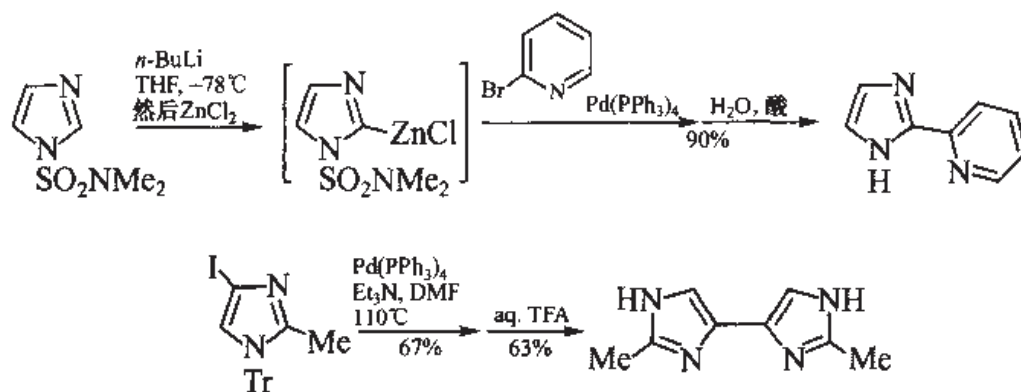


噁唑基锌化合物^[80,85]和噁唑基锡化合物^[86]经过开环参与了偶联反应是肯定的(参见下式)。



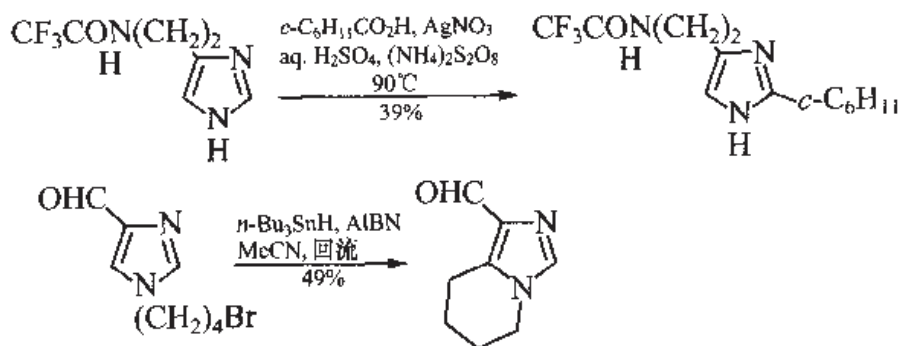
21.6.2 Pd 催化的反应

N-保护的咪唑的 Pd(0)催化偶联反应已得到广泛的应用,如下面的例子^[87]。在 N-1 用三甲硅乙氧甲基保护的 4,5-二碘咪唑的偶联是 5-位碘原子的选择性反应^[88]。



21.7 与游离基试剂的反应

在酸性溶液中,游离基取代的优先位置在咪唑的 C-2^[89]。而在中性溶液中,4-甲酰基咪唑的分子内烷基化反应则发生在 C-5^[90]。在 C-2 的甲苯磺酰基咪唑的分子内置换也说明了这一点^[91]。

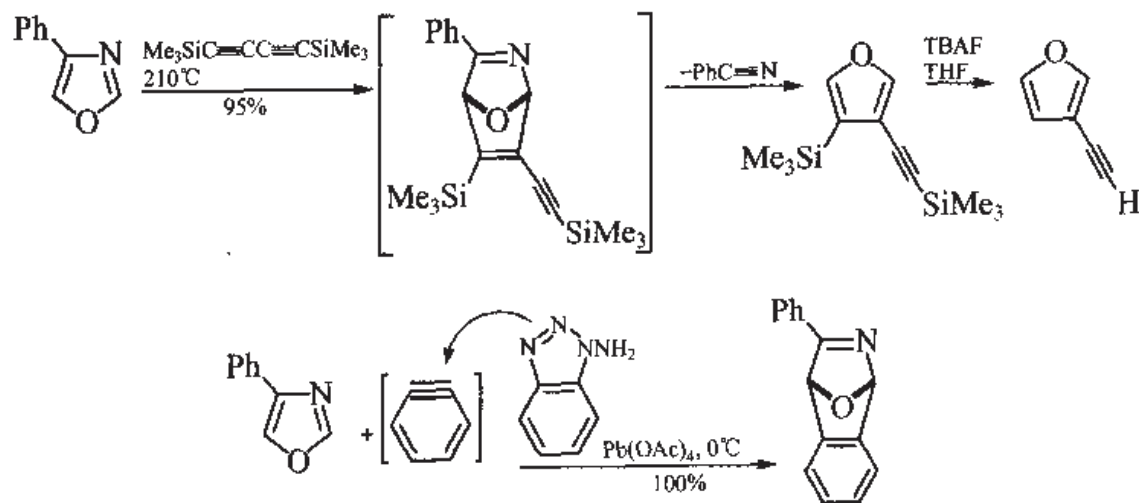


21.8 与还原剂的反应

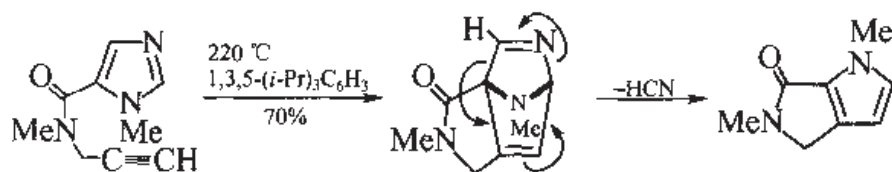
噁唑的还原是非常容易的,催化还原也会有 C—O 键断裂的产物。当然,1,3-噁唑鎓盐也容易被氢化物还原。噁唑鎓盐还原生成四氢衍生物^[92]。

21.9 电环化反应

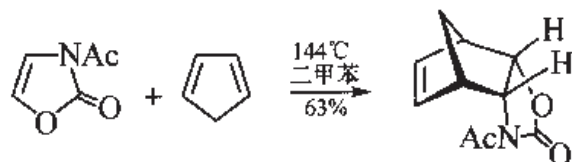
与呋喃(见 15.9)相似,噁唑容易横跨 2,5-位进行环加成反应。噁唑与炔同样发生环加成反应(例见 14.13.1.7),但咪唑化学中只有环加成的一个例子。噁唑和咪唑与强亲电性的炔首先在氮原子上亲电加成,然后分子内亲核性环化加成^[93]。



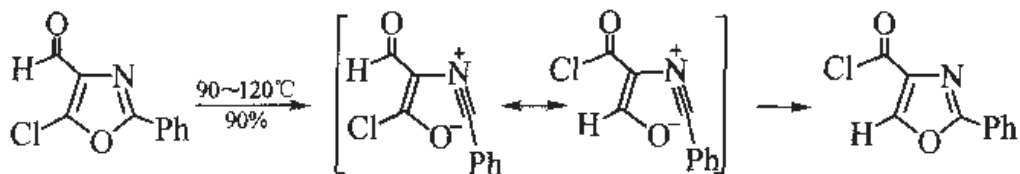
噁唑与炔类亲双烯体的环加成^[94],然后 Diels-Alder 逆反应消去腈形成呋喃,这种与苯炔(初级加成物会异构化)^[95]和典型的烯类亲双烯体的环加成已有报道。与单态氧的初级加成物会重排形成叔胺,反应机理不明确,它们是有用的合成中间体^[96]。咪唑只有一个这种分子内反应的例子,产物脱去 HCN 生成吡咯^[97]。



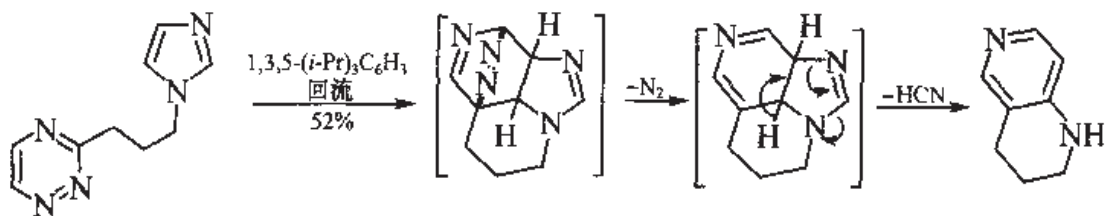
人们注意到噁唑与烯类亲双烯体典型的反应^[98],加成物通过不同的途径能转化成吡啶化合物(见 5.15.1.4)。噁唑连有给电子的取代基可以提高反应的速度:5-烷氧基噁唑的反应性能比得上典型的全碳双烯体。*N*-酰基噁唑酮是合成顺式-1,2-氨基醇特别有用的亲双烯体^[99]。



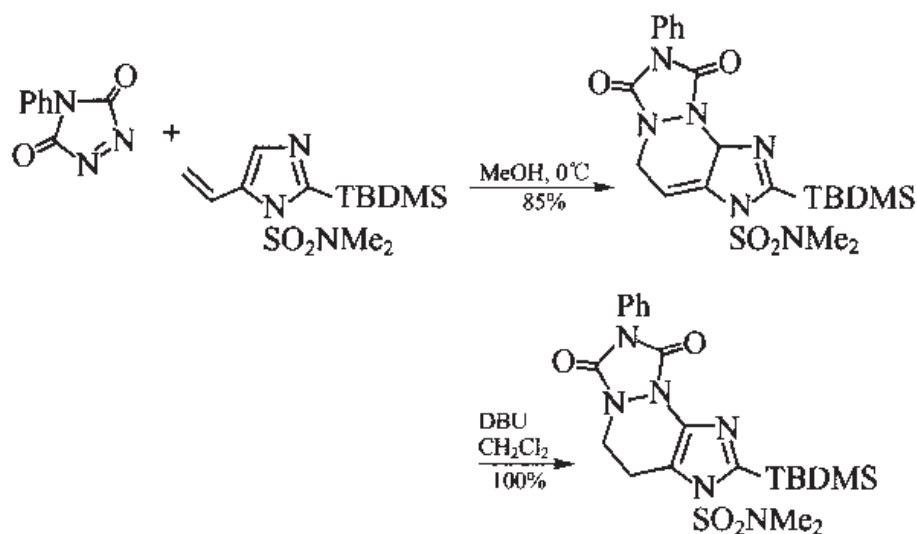
噁唑-4-醛、酮^[100]和5-乙氧基-4-酰基噁唑^[101]的热平衡发生在较低的温度下(90℃~120℃),生成更稳定的异构体羰基化合物,中间体可能是季𬝓-烯醇盐。



1,3-唑类在环加成反应时,作为 2 π 组分,如 4-硝基-2-苯基噁唑横跨 4,5-键与双烯体环加成^[102]。咪唑分子内环加成反应如下例,双烯体缺少电子,通过失去氢氰酸使反应完成^[103]。

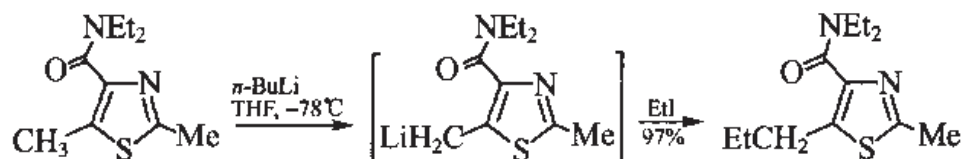
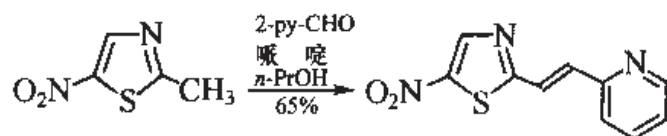
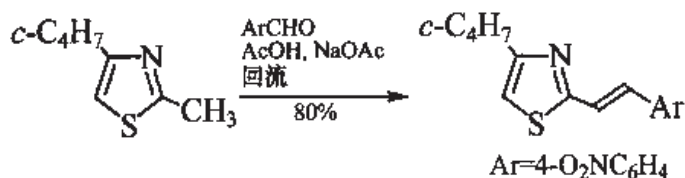
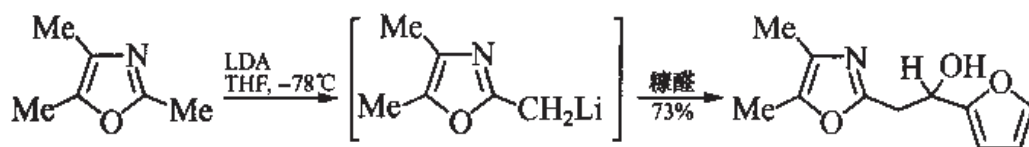


氮上带有一个强吸电子基团(但氮上的甲氧甲基的吸电子能力较弱),如 5-乙烯基咪唑作为一个 4 π 组分进行环加成反应,如下例^[104]。

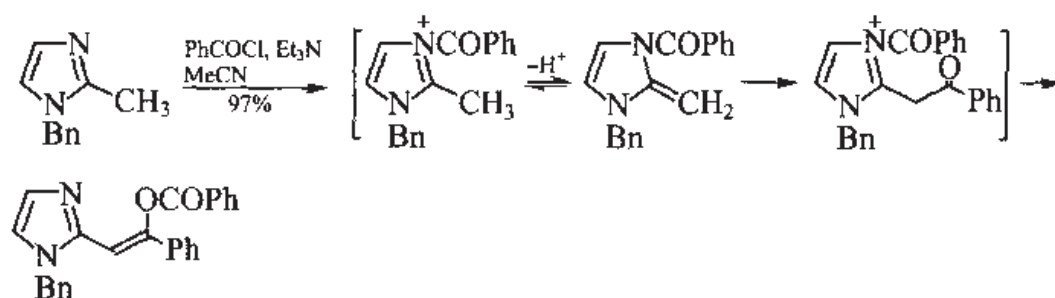


21.10 烷基-1,3-唑类

1,3-唑类2-位烷基上的质子具有酸性可被强碱消去^[105],而且酸性强于其他位的甲基。甚至邻位的羧酸酯基通常不能克服2-甲基上锂化的倾向,但相邻的叔胺却可以^[106]。侧链金属衍生物能用于与亲电试剂的反应。5-硝基的存在可以让碱催化的缩合反应在较温和的条件下发生,噻唑的2-甲基可以在有机酸溶液中缩合^[107]。



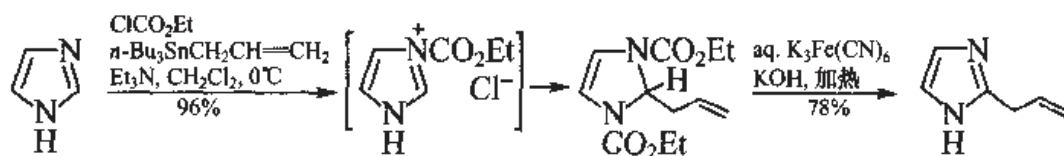
N-酰基化作用也增加了2-甲基的酸性,使可以经由不必分离的烯胺进行C-酰基化反应^[108]。



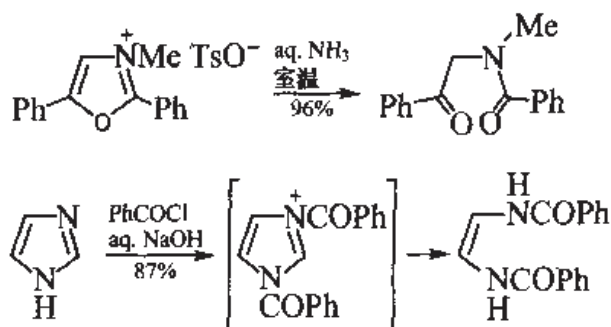
21.11 1,3-唑鎓季盐

在室温时,六氟磷酸1-丁基-3-甲基咪唑鎓盐是可以流动的“离子性的液体”,在水中稳定,在一些碱催化烷基化中作为极性非质子溶剂使用,烷基化产物用与该鎓盐不溶的有机溶剂直接萃取^[109]。

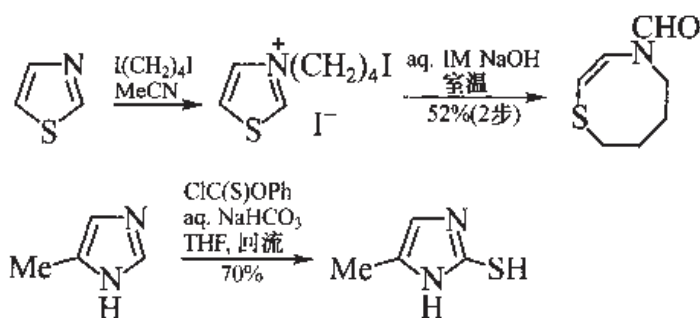
N-烷氧羰基-1,3-唑鎓盐(与氯甲酸酯反应得到),与烯丙基丁基锡^[110]或烯丙基硅烷^[111]、烯丙基阴离子的等价物进行加成反应。同样地,与甲硅烷基烯醇醚及其等价物反应得到2,3-二氢-2-取代的咪唑和噻唑^[112]。



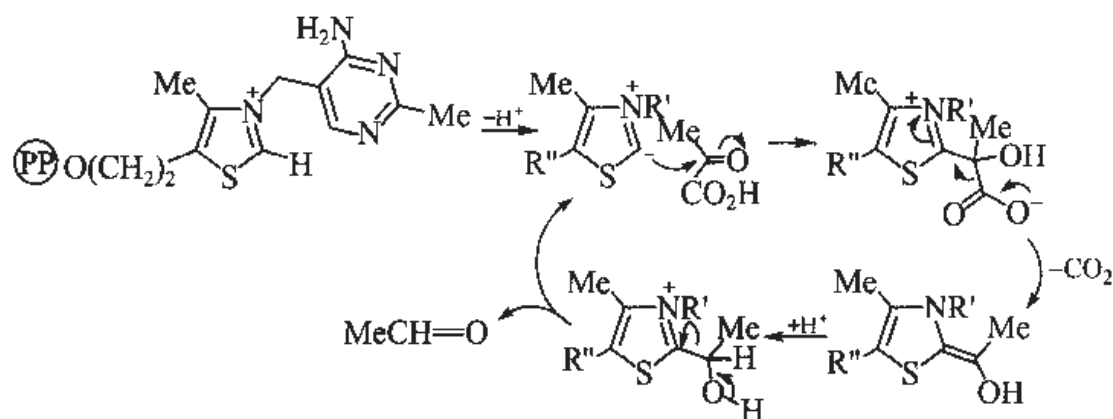
唑鎓盐很容易受到亲核试剂的进攻,例如氢氧化物在C-2加成导致环破裂^[113]。



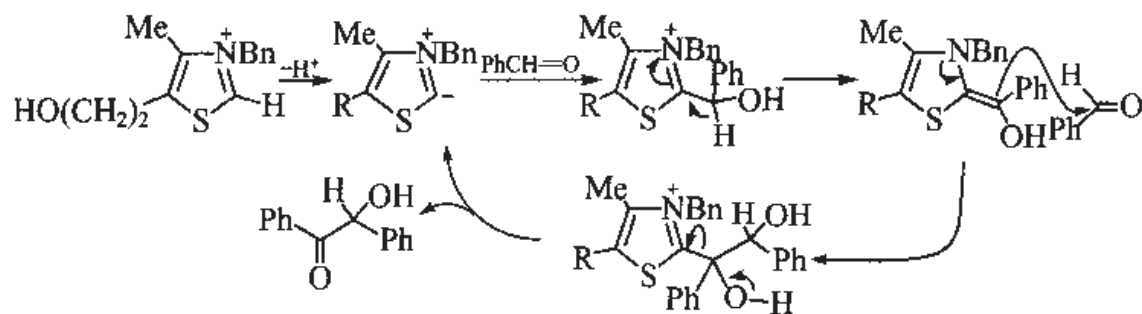
中等大小杂环的合成过程包括氢氧化物对 ω -碘代烷基噻唑鎓盐的加成、开环和分子内的S-烷基化再关环三步反应,下例说明一个八元环的形成^[114]及用硫代羰基氯甲酸苯酯将硫引入咪唑的2-位^[115]。



前面已讨论过关于噻唑盐通过内噻唑盐机理的 C-2 交换(见 21.1.2.1)。硫胺焦磷酸酯在一些生物化学的过程中起到辅酶作用,而且在这些过程中,它的作用模式也取决于中间体 2-脱氢物种。例如,在葡萄糖转化成乙醇和二氧化碳的发酵过程中,丙酮酸脱羧酶把丙酮酸转换成乙醛和二氧化碳,乙醇脱氢酶再把乙醛转换成乙醇。通常认为,酶、辅酶、硫胺焦磷酸酯以内噻唑盐的形式加成到丙酮酸酯的酮羰基上,随后通过脱去原来的内噻唑盐,而在失去二氧化碳时放出乙醛。



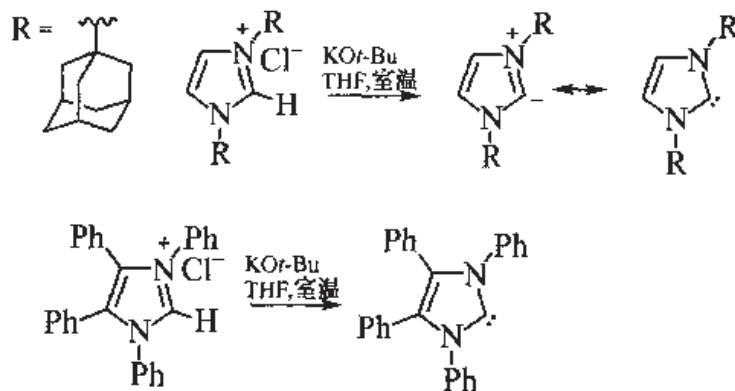
在实验室中,噻唑盐[常用 3-苄基-5-(2-羟乙基)-4-甲基噻唑盐盐酸盐]用作安息香(二苯乙醇酮)缩合的催化剂。与典型的催化剂氰化物相比,可催化脂肪醛进行类似的反应。噻唑盐离子催化合成 2-羟基酮的关键步骤如下。此类有效提供酰基阴离子的催化剂,还发现有其他的应用。



很有趣的是用噻唑盐环是无法替换噻唑盐环来制备硫胺类似物进行催化

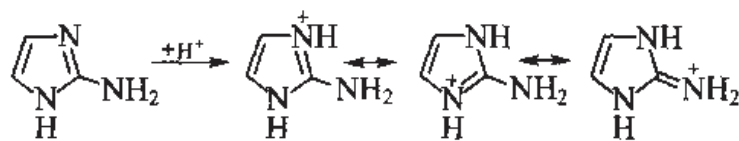
的^[116]。相似的情况,碘化3,4-二甲基噻唑鎓盐不能催化安息香缩合^[117]。根据杂环系统的稳定性,噻唑内鎓盐以较快速度地形成,但正因为有较好的稳定性而不能与羰基发生催化加成。噻唑内鎓盐的二聚体具有类卡宾的特性,这种二聚体因其自有特性或能解聚为单体,或可作为安息香缩合的催化剂^[118]。

用氢化钠生成的1,3-二甲基咪唑内鎓盐,亲电试剂可在C-2位反应^[119]。游离的结晶卡宾已由氯化1,3-双金刚烷基咪唑鎓盐^[120]、氯化1,3,4,5-四苯基咪唑鎓盐制得^[121]。一个稳定的噻唑基-2-内鎓盐在4-和5-位可以有甲基、氮上有2,6-二异丙苯基^[122]。

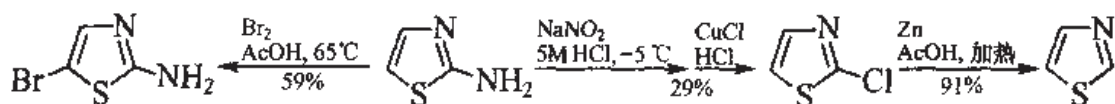


21.12 氧代^[123,124]和氨基^[125]-1,3-唑类

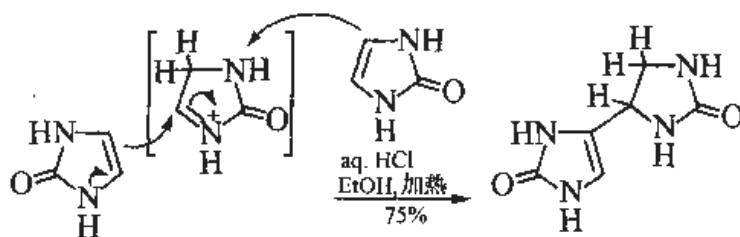
虽然已经证明2-芳磺酰氨基噻唑存在亚氨基互变异构体^[126]氨基-1,3-唑类也存在氨基互变异构体。2-氨基-1,3-唑类比其他的异构体更稳定。所有的2-氨基-1,3-唑类化合物的质子化都在环氮上。2-氨基噻唑的 pK_a 为5.39,而2-氨基咪唑 pK_a 为8.46,这是由于后者的2-氨基咪唑胍盐对称体系共振的结果。



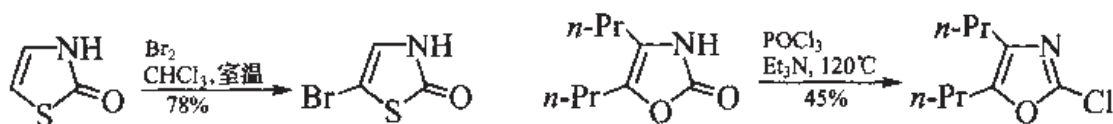
氨基-1,3-唑类化合物的性质类似芳胺,容易与羰基化合物进行缩合反应,也容易进行亲电取代^[127]和重氮化反应^[128],但是2-氨基噻唑不能重氮化^[129],可能是由于氧的较强的吸电子性。



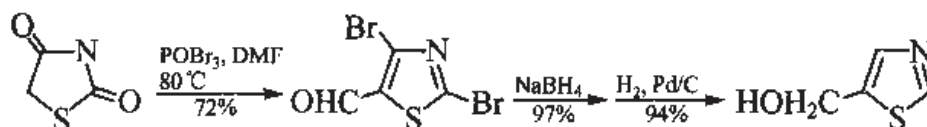
氧代1,3-唑类化合物存在羰基互变异构体。在酸催化咪唑-2-酮二聚时,互变体系有很小的芳香性,在反应中的作用类似烯胺^[130]。



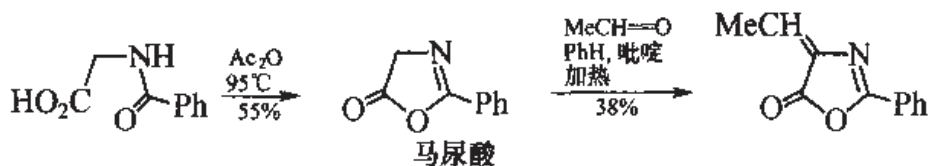
噻唑-2-酮在 C-5 的溴化反应是很好的反应例子:双键连接硫和氮,氮的烯胺特性胜过硫烯醇酯的特性,决定了亲电试剂进攻的位置^[131]。



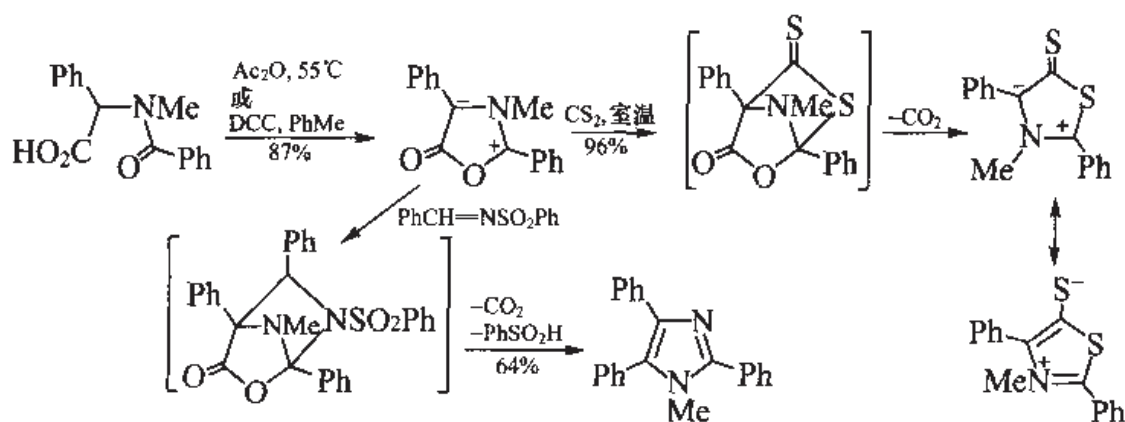
1,3-噻-2-酮与磷的卤化物反应生成 2-卤代咪唑。噻唑烷-2,4-二酮与磷的卤化物反应生成二卤噻唑。在二甲基甲酰胺中,也就是在 Vilsmeier 条件下,环上甲酰化反应也发生,而且在卤素氢解除去后能被用作噻唑的羟烷基化方法^[132]。



5-酮在 C-4 进行羟醛缩合^[133]。1,3-噻酮的烷基化在氧上也能发生,得到烷氧基唑,或在氮上烷基化。例如噻唑-2-酮与重氮甲烷反应生成 2-甲氧基噻唑,但与碘甲烷/甲醇盐反应生成 3-甲基噻唑-2-酮^[130]。

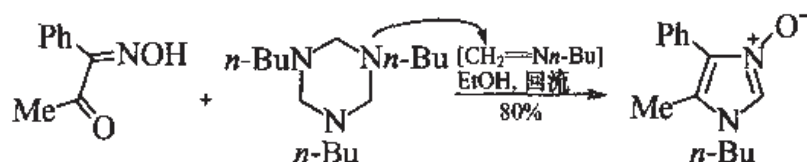


4(5)-噻唑酮由 *N*-酰基- α -氨基酸与酸酐直接环化得到。如果氮上也带一个烷基,环化^[134]只能生成具有离子结构的中性产物,但写不出中性的介离子的正则式。介离子噻唑酮(德国 München 大学的 Huisgen 发现后命名为 münchnones)迅速进行偶极性环加成^[135],同时从生成的加成物中脱去二氧化碳。下例表示了 münchnone 转变成介离子噻唑酮和咪唑^[136]。

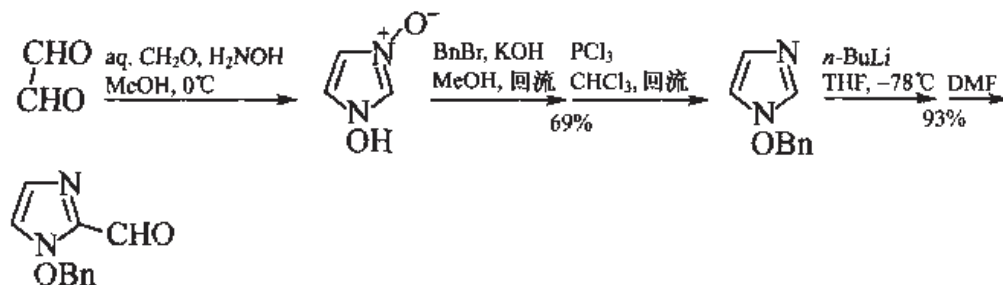


21.13 1,3-唑-*N*-氧化物

唑-*N*-氧化物的化学与吡啶-*N*-氧化物比较,还在发展之中。因为从唑类制备唑-*N*-氧化物是困难的。通常使用环合成的一些方法,如下例所示的1,2-二羰基单肟与亚胺的反应^[137]。要精心选择溶剂以减少同分异构体的生成,1-取代咪唑-3-氧化物能与三甲基硅氰化物反应转变成腈和放出氧气^[138]。



1-羟基咪唑-*N*-氧化物能转变成1-苄氧基咪唑,经2-锂化氢解,生成2-取代的1-羟基咪唑,用三氯化钛还原得到2-取代咪唑^[139]。



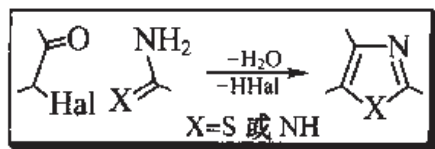
21.14 1,3-唑类的合成^[140,141]

21.14.1 环的合成

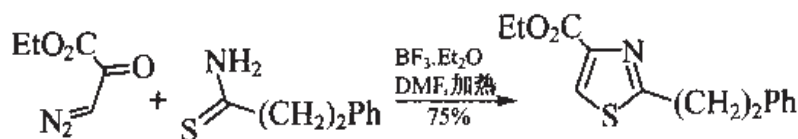
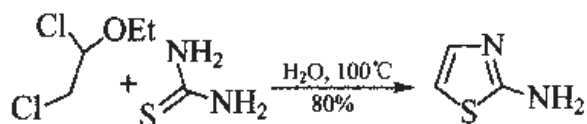
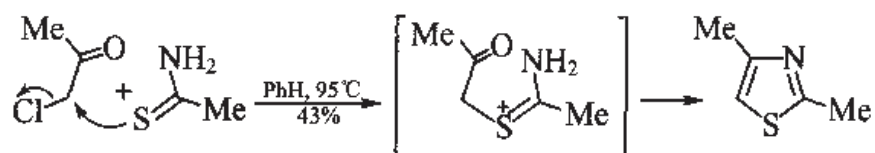
构建噁唑、噻唑、咪唑环体系的主要方法有相当多的因素要考虑。

21.14.1.1 用一个 α -卤代羰基物组分(或等价物)和一个能提供 C-2 与杂原子的三原子体系来合成

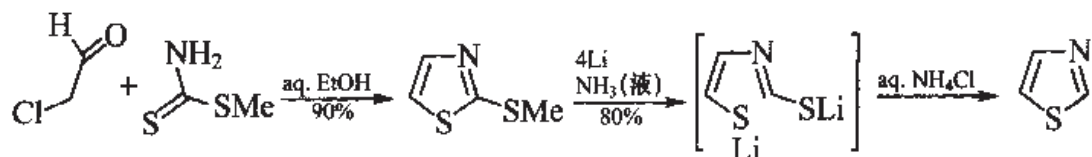
α -卤代羰基物组分和提供 C-2 与杂原子的三原子体系反应生成五元杂环,这是合成噻唑非常重要的路线。



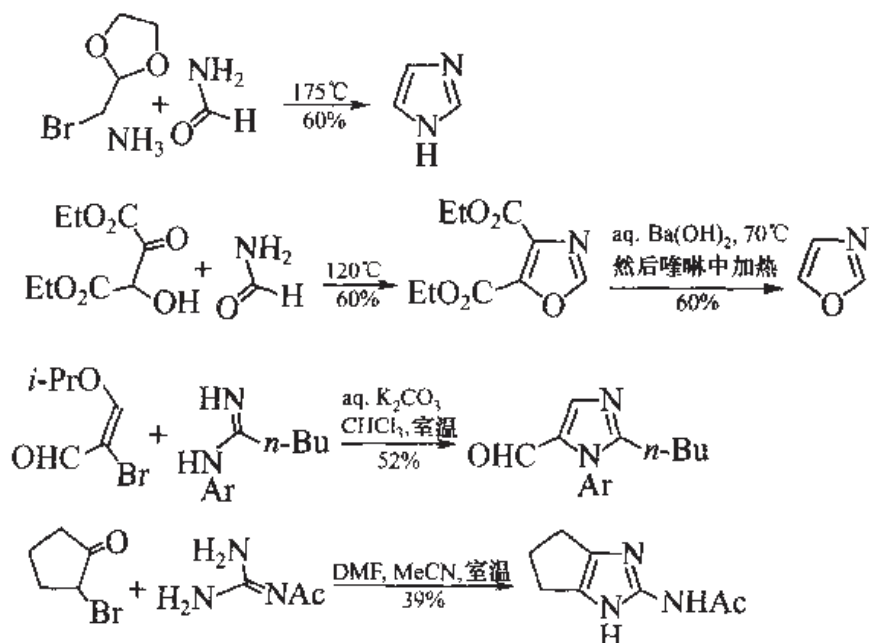
这是一个简单的例子——以合成噻唑化合物而闻名的 Hantzsch 合成法——如下所示:2,4-二甲基噻唑的合成是由硫代乙酰胺提供杂原子的^[142]。合成 2-氨基噻唑是由 1,2-二氯乙基乙基醚(与合成氯乙醛一样用作合成子)和硫脲反应,杂原子来源于硫脲^[143]。提供硫组分的硫脲与第二组分的 2-氯乙酰胺反应生成 2,4-二氨基噻唑^[144]。1,3-二酮转变成 2-苯基碘鎓衍生物和硫脲反应生成 2-氨基-5-酰基噻唑^[145]。此类环合成的第一步是 S-烷基化^[146]。用 α -重氮酮代替 α -卤代羰基化合物也是一个有效的方法^[147]。



在溶液中氨与二硫化碳作用生成二硫代氨基甲酸铵,再与 2-卤代酮反应生成噻唑-2-硫酮^[148]。同样地,二硫代氨基甲酸甲酯作为一个组分用于合成 2-甲硫基噻唑,还原能得到噻唑,这是一条制备无取代杂环的好路线^[149]。



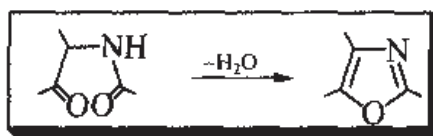
咪唑可以有效地由溴代乙缩醛、甲酰胺和氨制备。反应的初始阶段,卤素可能被氨置换^[150]。溴代马来醛的烯醇醚与脒反应生成 5-甲酰基咪唑^[151]。2-乙酰氨基咪唑有效地由 2-溴代酮和 *N*-乙酰脒反应制得^[152]。



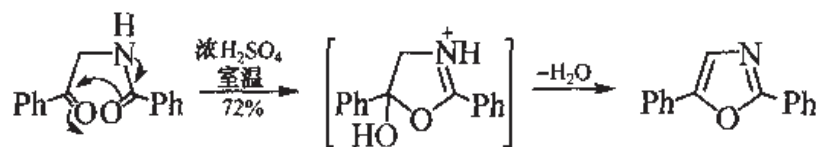
噁唑是用它的 4,5-二酯水解然后脱羧制得。虽然这是同类型的合成,但是环上的氧是来源于 2-羟基酮,而不是甲酰胺^[153]。安息香与甲酰胺的反应可视作噁唑的一般合成方法^[154]。与氰胺反应得到 2-氨基噁唑^[155]。

21.14.1.2 用 α -酰氨基羰基化合物脱水环化来制备

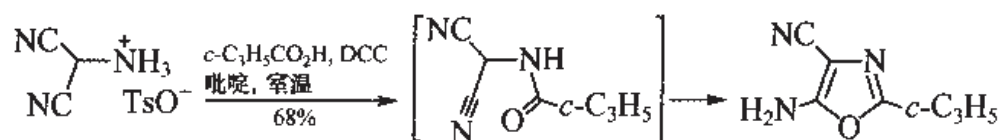
α -酰氨基羰基化合物脱水环化是噁唑的重要合成方法,也能用于噻唑的合成。



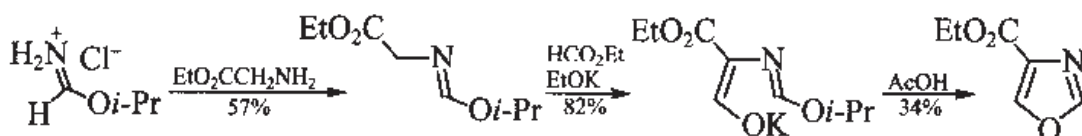
噁唑的典型合成方法是 Robinson-Gabriel 合成法,是用酸催化 α -酰氨基羰基化合物关环^[156],与呋喃系(见 15.13.1.1)化合物用 1,4-二羰基化合物环化脱水的方法合成相似。



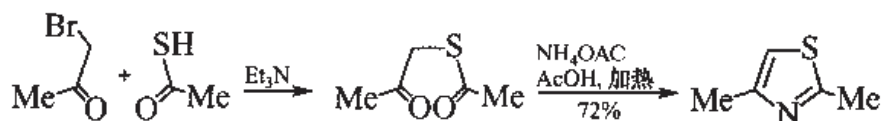
在典型的缩氨酸偶联条件下,用氨基马来二腈和羧酸制备酰胺,然后关环得到 5-氨基噻唑^[157]。



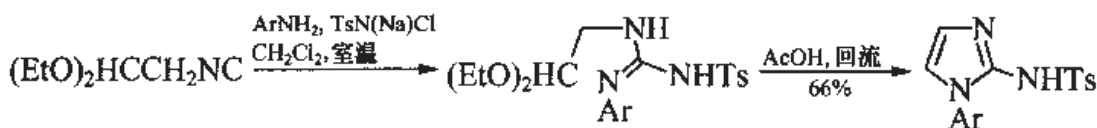
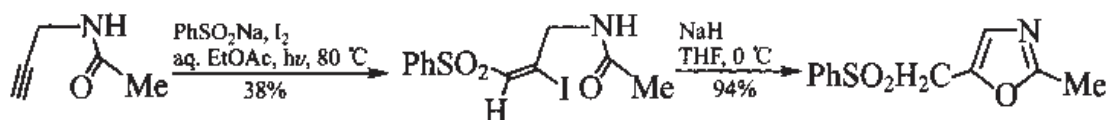
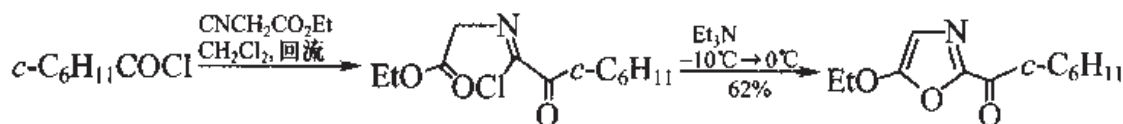
可以据此设计合成噻唑-4-羧酸乙酯的路线如下^[158]。



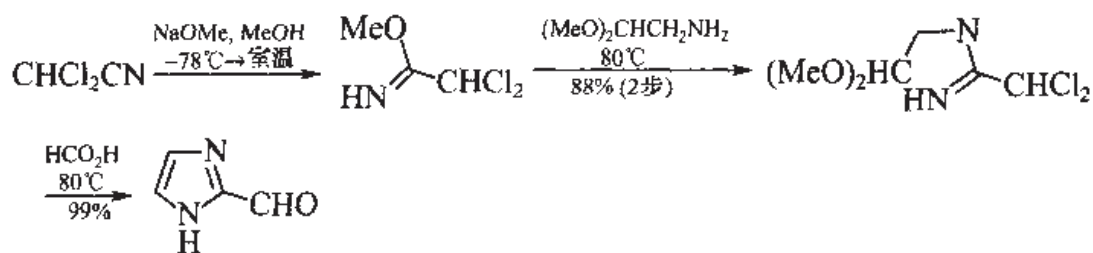
α -酰基硫代酮与氨关环生成噻唑^[159]。



在环合成的范畴内,有两个新的关环方法。噻唑可由异氰基乙酸乙酯的酰基化制得^[160]的甘氨酸的亚氨基氯代衍生物在碱催化下关环生成。也可以用 3-酰氨基-2-碘-1-苯磺酰烯在碱催化下关环^[161]。另一个方法是用异氰制备 2-甲苯磺酰氨基咪唑^[162]。

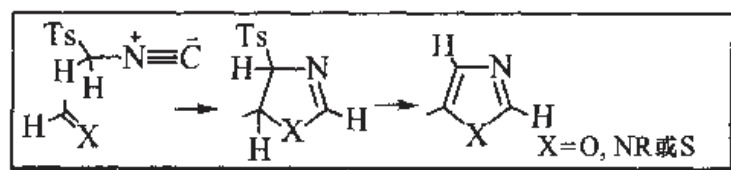


亚氨基醚与氨基乙缩醛反应得到脒,再在酸中关环得到 2-取代咪唑^[163]。

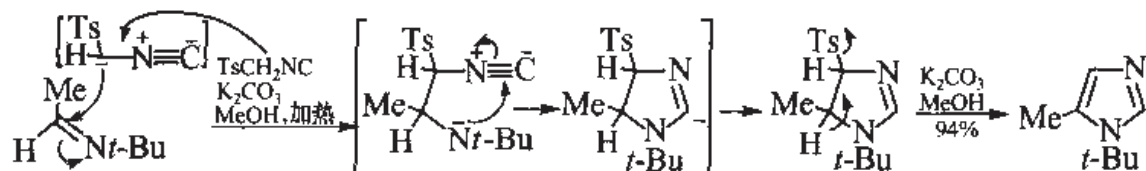


21.14.1.3 用异氰化物来制备

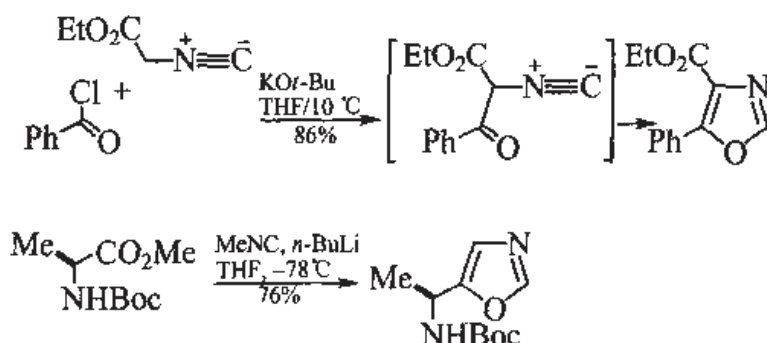
甲苯磺酰甲基异氰(TOSMIC),能用于合成所有的三种 1,3-唑类化合物。



甲苯磺酰甲基异氰(TOSMIC)能用于合成所有的三种 1,3-唑类化合物。它与醛的反应加成物,受热失去甲苯亚磺酸盐生成噁唑^[164],与二硫化碳生成 4-甲苯磺酰基-5-烷硫基噻唑(伴随 S-烷基化)^[165]。类似的,与醛作用,生成 N-烷基亚胺^[166]或 N-二甲氨基磺酰亚胺^[167],随后消去甲苯亚磺酸盐形成咪唑。苯并三唑甲基异氰同样能应用于一些合成中,且在某些情况下有优势^[168]。

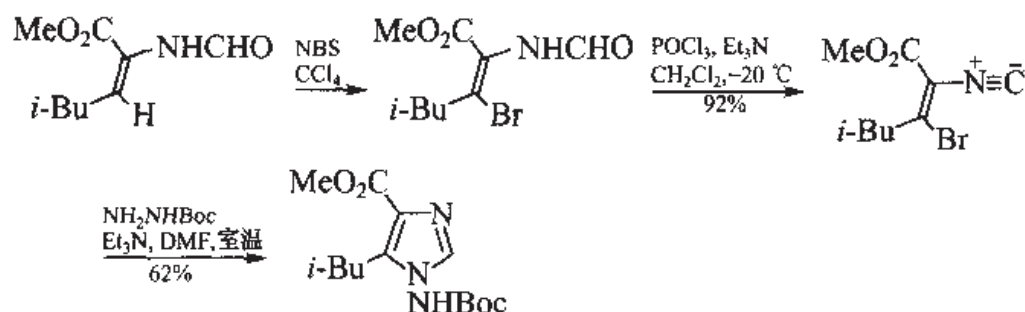


来源于其他异氰的阴离子的酰基化(和甲硫酰化^[169]),自发地关环得到噁唑^[170](噻唑)。



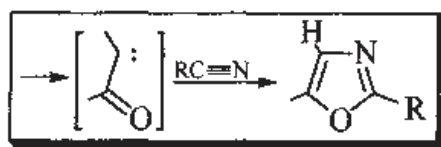
异氰基丙烯酸酯是通用的中间物:与胺反应生成咪唑、与硫醇反应生成噻唑、与有保护基的胍反应生成 2-氨基咪唑(如下例说明)、与 O-苄基胍反应生成 1-苄

氧基咪唑^[171]。

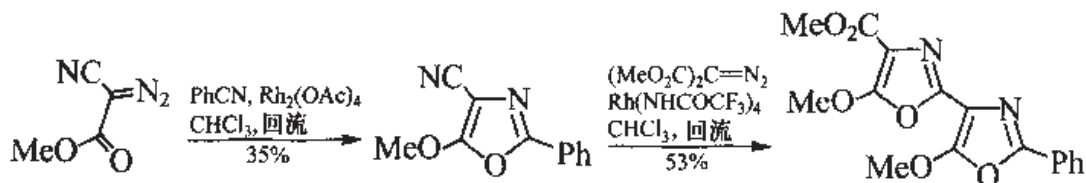


21.14.1.4 用 α -重氮羧基化合物制备噁唑^[172]

卡宾或类卡宾来源于 α -重氮羧基化合物,它与腈环加成生成 2-氰基噁唑。

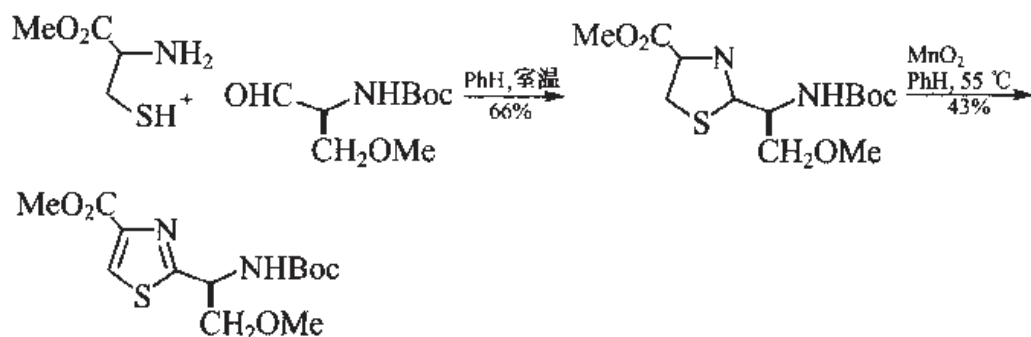


卡宾(或类卡宾,用金属催化剂)用 α -重氮羧基化合物制得,与腈的环加成生成噁唑。 α -重氮酮和 α -重氮酯都可以使用,例如,由重氮酯反应生成 5-氧代噁唑^[173]。详尽的机理尚不清楚,可能经过一个腈内鎓盐,是由卡宾对腈的氮亲电加成的结果。



21.14.1.5 由脱氢反应制得

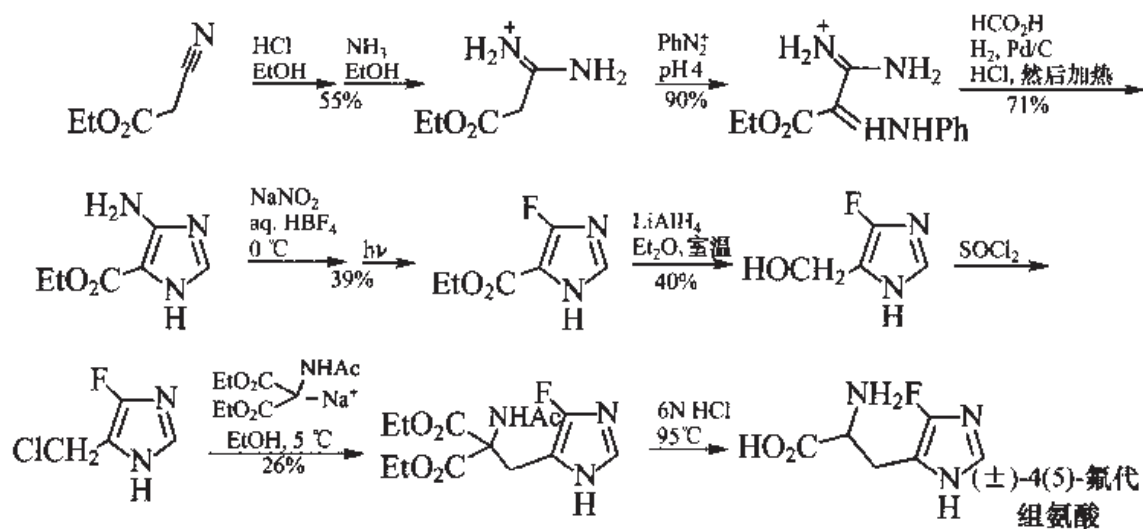
四氢-1,3-唑类的环合成可直接用 N,N -、 N,O -或 N,S -的环状缩醛来合成。4,5-二氢杂环的环合成需要一定的酸代替醛。合成芳香体系的一条好路线是脱氢和部分脱氢。过氧化镍^[174]、二氧化锰^[175]、碱性溴化铜^[176]和溴化三氯甲烷/重氮双环十一烷^[177]都可用于脱氢。下例是半胱氨酸甲酯与另一个手性醛反应生成四氢噁唑。



21.14.2 1,3-唑类的著名合成举例

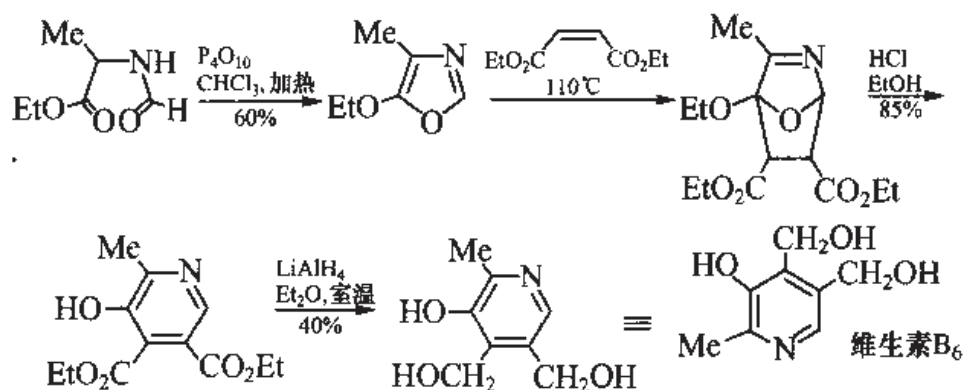
21.14.2.1 4(5)-氟代组胺

4(5)-氟代组胺经由侧链的离去基团的亲核取代反应合成^[178](参见吡咯, 14.12)。



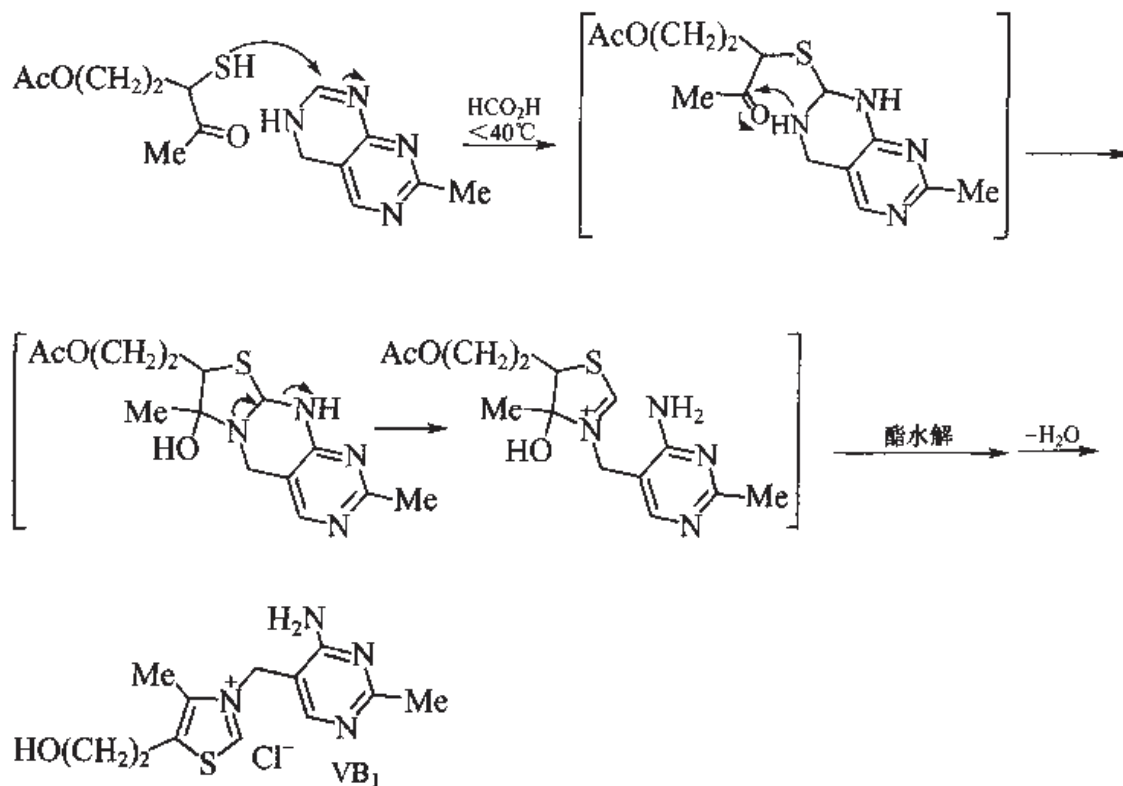
21.14.2.2 维生素 B₆^[179]

下例是噁唑经 Diels-Alder 加成反应合成吡啶。

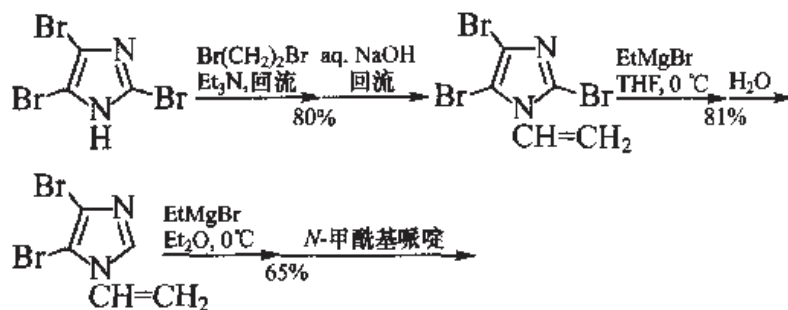


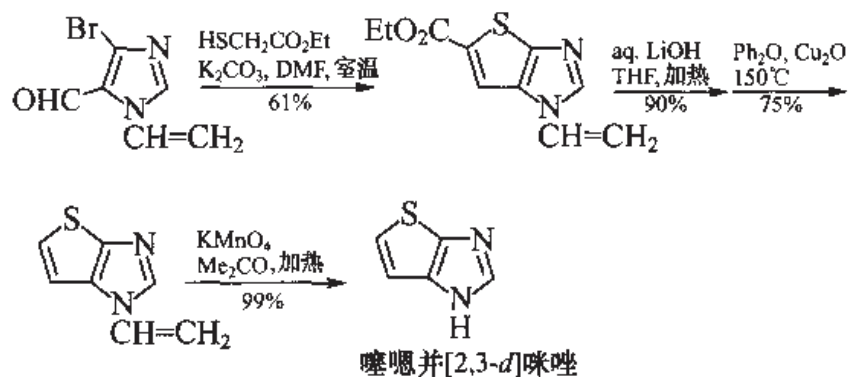
21.14.2.3 硫胺(维生素 B₁)

1937年,硫胺被首次合成^[180]。它广泛应用于饲料、食品添加剂及药物的合成。硫胺的现代合成方法^[181]是利用 α -酮-硫醇, C-2 作为一个脒的碳, 一个氮变成噻唑环的氮原子, 另一个氮最后变成嘧啶的氨基取代基。

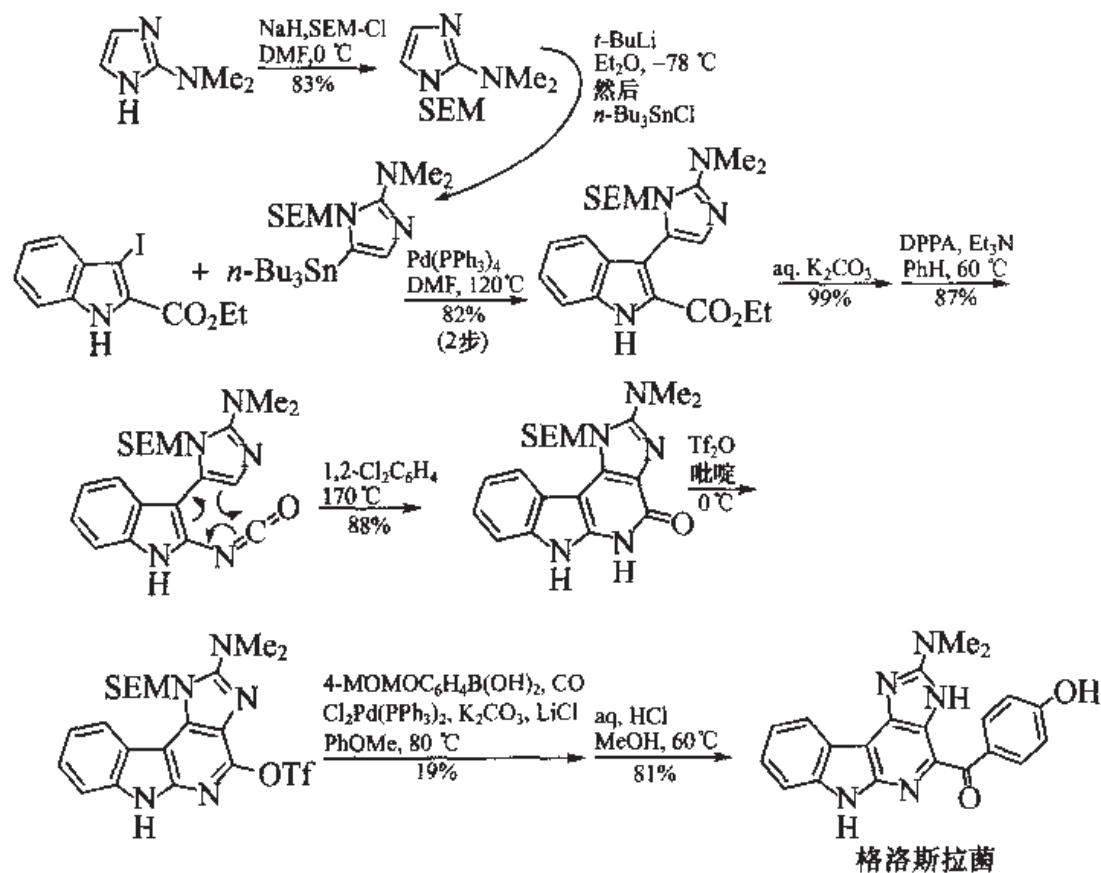
21.14.2.4 噻唎并[2,3-*d*]咪唑^[182]

在噻唎并[2,3-*d*]咪唑的合成中, 在咪唑环上的卤素与金属的交换过程具有选择性。下例中用乙烯基作为一个 *N*-保护基, 4-位的溴被 5-位的醛基活化而被亲核置换。



21.14.2.5 格洛斯拉菌(Grossularine-2)^[183]

格洛斯拉菌是一种由被膜衍生的天然产品,其合成有二个主要环节:1-保护-2-取代咪唑的 C-5 锂化,为了后面的偶合而引入有机锡基;以及异氰酸酯的电环化关环(“2-氮杂三烯”的一个双键变成咪唑的 2,3-双键)。



习 题

基本习题

- (a) 排列三个 1,3-唑类化合物的碱性顺序,并解释之。
- (b) 咪唑的 *N*-烷基化反应有何特殊问题?
- (c) 羰基二咪唑(CDI)有什么用途? 它具有什么功能?
- (d) 1,3-唑类化合物的亲电取代需要考虑些什么因素? 分别与吡咯、噻吩、呋喃比较之。
- (e) 1,3-唑类的脱质子化的位置顺序选择性如何? 如何由噻唑来制备 5-甲基噻唑?
- (f) 1,3-唑类最典型的电环化过程是什么?
- (g) 描绘下列各化合物的一个典型的合成:
 - (i) 咪唑; (ii) 噻唑; (iii) 噁唑。

进阶习题

1. 写出由下列反应过程生成的卤素化合物的结构:
 - (i) 咪唑与 NaOCl 反应,生成 $C_3H_2Cl_2N$;
 - (ii) 1-甲基咪唑与过量的 Br_2 在 AcOH 中反应,生成 $C_4H_3Br_3N_2$; 再与 EtMgBr 反应,接着水解,生成 $C_4H_4Br_2N_2$; 进而与 *n*-BuLi 反应,再与 $(MeO)_2CO$ 反应,生成 $C_6H_7BrN_2O_2$ 。
2. 提出下列反应形成的中间体及最终产物的结构:
 - (i) 4-苯基噁唑与 1-丁炔-3-酮共热,生成 $C_6H_6O_2$;
 - (ii) 5-乙氧基噁唑与丁炔二羧酸二甲酯共热,生成 $C_{10}H_{12}O_6$;
3. 一个环状的酮醇 $c-(CH_2)_{10}COCH(OH)$ 与甲酰胺在酸的存在下共热,生成一个二环噁唑, $C_{13}H_{21}NO$, 其结构如何? 该二环噁唑曝露于 $^1O_2$ 中,再加热,转化为非环状的氰基酸 $HO_2C(CH_2)_{10}CN$, 写出此转化的机理。
4. 推断下列合成过程中每一步产物的结构: 1,2-二甲基-5-硝基咪唑与 $Me_2NCH(Ot-Bu)_2$ 加热反应,生成 $C_8H_{12}N_4O_2$; 再与 Ac_2O 加热反应,生成 $C_{10}H_{14}N_4O_3$ 。此产物与下列化合物反应: (i) 与胍 $[H_2NC(NH_2)=NH]$ 反应,生成 $C_9H_{10}N_6O_2$; (ii) 与 $MeNHNH_2$ 反应,生成 $C_9H_{11}N_5O_2$ 。
5. 推断下列反应过程生成的产物的结构: 1-甲基咪唑/*n*-BuLi/ $-30^\circ C$, 再与 TMSCl, 生成 $C_7H_{14}N_2Si$; 再与 *n*-BuLi/ $-30^\circ C$, 再与 TMSCl, 生成 $C_{10}H_{22}N_2Si_2$; 再与 MeOH/室温, 生成 $C_7H_{14}NSi$, 它与第一个产物是不同的。
6. 解释下列过程: 4-溴-1-甲基咪唑与 *n*-BuLi/ $-78^\circ C$ 反应,再与 DMF 反应,生成 $C_5H_6N_2O$ 。按上述过程,但在 DMF 加成之前反应液加热至 $0^\circ C$, 得到一个异构化产物。
7. 噻唑-2-硫酮与 $Br(CH_2)_3Br$ 反应。生成主要产物为盐 $C_6H_6NS^+Br^-$ 。写出此盐的结构及生成的机理。
8. 推断下列反应生成的 1,3-唑类化合物的结构:
 - (i) 1-氯-2-丁酮与硫脲反应;

- (ii) 硫代苯甲酰胺与氯乙醛反应;
 (iii) 硫代甲酰胺与溴代乙酸乙酯反应。
9. 写出以下合成 3,4-双(乙酰氧基甲基)咪唑的中间体的结构: 苯酰甲基溴/ $\text{NH}_4^+ \text{HCO}_2^-$, 生成 $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$; 再与 $\text{AcOH}_2\text{CC}\equiv\text{CCH}_2\text{OAc}$ 反应。
10. 下列反应生成什么咪唑化合物:
 (i) $\text{MeN}\equiv\text{C}/n\text{-BuLi}$; 及 $\text{PhC}\equiv\text{N}$;
 (ii) 2-氨基-1,2-二苯基乙酮与 $\text{H}_2\text{NC}\equiv\text{N}$?

参 考 文 献

1. 'Advances in imidazole chemistry', Grimmett, M. R., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *12*, 103; 'Advances in imidazole chemistry', *ibid.*, **1980**, *27*, 241; 'The azoles', Schofield, K., Grimmett, M. R., and Keene, B. R. T., Cambridge University Press, **1976**; 'Imidazole and benzimidazole synthesis', Grimmett, M. R., Academic Press, London, **1997**.
2. 'Advances in oxazole chemistry', Lakhan, R. and Ternai, B., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *17*, 99; 'The chemistry of oxazoles', Turchi, I. J. and Dewar, M. J. S., *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 389; 'New chemistry of oxazoles', Hassner, A. and Fischer, B., *Heterocycles*, **1993**, *35*, 1441.
3. 'Synthetic studies with natural oxazoles and thiazoles', Pattenden, G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 607.
4. Zirngibl, L., 'Azoles. Antifungal active substances - syntheses and uses', Wiley-VCH, **1997**.
5. Deady, L. W., *Aust. J. Chem.*, **1973**, *26*, 1949.
6. Bogdal, D., Pielichowski, J., and Jaskot, K., *Heterocycles*, **1997**, *45*, 715.
7. Baxter, R. A. and Spring, F. S., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 232; Roe, A. M., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2195.
8. Harlow, K. J., Hill, A. F., and Welton, T., *Synthesis*, **1996**, 697.
9. Kiyomori, A., Marcoux, J.-F., and Buchwald, S. L., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2657.
10. Hayes, F. N., Rogers, B. S., and Ott, D. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1850; Ott, D. G., Hayes, F. N., and Kerr, V. N., *ibid.*, **1956**, *78*, 1941.
11. Ulibarri, G., Choret, N., and Bigg, D. C. H., *Synthesis*, **1996**, 1287.
12. O'Connell, J. F. and Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4775.
13. Batey, R. A., Yoshina-Ishii, C., Taylor, S. D., and Santhakumar, V., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2669.
14. Olofson, R. A. and Kendall, R. V., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2246.
15. Shapiro, G. and Gomez-Lor, B., *Heterocycles*, **1995**, *41*, 215.
16. Daninos-Zeghal, S., Mourabit, A. A., Ahond, A., Poupat, C., and Potier, P., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7604.
17. Collman, J. P., Bröning, M., Fu, L., Rapta, M., and Schwenninger, R., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8084.
18. Jain, R. and Cohen, L. A., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5363.
19. Katritzky, A. R., Rewcastle, G. W., and Fan, W.-Q., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5685.
20. Caplow, M. and Jencks, W. P., *Biochemistry*, **1962**, *1*, 883; Reddy, G. S., Mandell, L., and Goldstein, J. H., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1414.
21. Morton, R. C., Mangroo, D., and Gerber, G. E., *Canad. J. Chem.*, **1988**, *66*, 1701.
22. 'Syntheses using heterocyclic amides (azolides)', *Newer Methods of Prep. Org. Chem.*, **1968**, *5*, 61.
23. Vatiéle, J.-M. and Hanessian, S., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10557.
24. Chou, T. S., Becke, L. M., O'Toole, J. C., Carr, M. A., and Parker, B. E., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 17.
25. Wong, J. L. and Keck, J. H., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2398.

26. Staab, H. A., Irngartinger, H., Mannschreck, A., and Wu, M. T., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1966**, 695, 55.
27. Staab, H. A., Wu, M. T., Mannschreck, A., and Schwalbach, G., *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 15, 845; Vaughn, J. D., Mughrabi, Z., and Wu, E. C., *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1141; Takeuchi, Y., Yeh, H. J. C., Kirk, K. L., and Cohen, L. A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3565.
28. Olofson, R. A. and Landesberg, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 4263; Coburn, R. A., Landesberg, J. M., Kemp, D. S., and Olofson, R. A., *Tetrahedron*, **1970**, 26, 685.
29. Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 3719; Breslow, R. and McNelis, E., *ibid.*, **1959**, 81, 3080; Kluger, R., Karimian, K., and Kitamura, K. *ibid.*, **1987**, 109, 6368.
30. Haake, P., Bausher, L. P., and Miller, W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1113.
31. Haake, P., Bausher, L. P., and McNeal, J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 7045.
32. Austin, M. W., Blackborow, J. R., Ridd, J. H., and Smith, B. V., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1051.
33. Katritzky, A. R., Ögretir, C., Tarhan, H. O., Dou, H. M., and Metzger, J. V., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1614.
34. Asato, G., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2544.
35. Barnes, G. R. and Pyman, F. L., *J. Chem. Soc.*, **1927**, 2711.
36. Erlenmeyer, H. and Kiefer, H., *Helv. Chim. Acta*, **1945**, 28, 985.
37. Balaban, I. E. and Pyman, F. L., *J. Chem. Soc.*, **1922**, 947; Stensjö, K.-E., Wahlberg, K., and Wahren, R., *Acta Scand.*, **1973**, 27, 2179.
38. O'Connell, J. F., Parquette, J., Yelle, W. E., Wang, W., and Rapoport, H., *Synthesis*, **1988**, 767.
39. Balaban, I. E. and Pyman, F. L., *J. Chem. Soc.*, **1924**, 1564.
40. Iddon, B. and Khan, N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1453.
41. Caló, V., Ciminale, F., Lopez, L., Naso, F., and Todesco, P. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2567.
42. Lutz, A. W. and DeLorenzo, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1967**, 4, 399.
43. Pauly, H. and Arauner, E., *J. Prakt. Chem.*, **1928**, 118, 33; Groziak, M. P. and Wei, L., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4296.
44. Naidu, M. S. R. and Bensusan, H. B., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1307.
45. Nagasawa, F., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1940**, 60, 433 (*Chem. Abs.*, **1940**, 34, 5450); Ganapathi, K. and Kulkarni, K. D., *Current Sci.*, **1952**, 21, 314 (*Chem. Abs.*, **1951**, 45, 5150).
46. Regel, E. and Büchel, K.-H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 145.
47. Bastiaansen, L. A. M. and Godefroi, E. F., *Synthesis*, **1978**, 675.
48. Whitten, J. P., McCarthy, T. R., and Matthews, D. P., *Synthesis*, **1988**, 470.
49. Antonini, I., Cristalli, G., Franchetti, P., Grifantini, M., Gulini, U., and Martelli, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, 15, 1201.
50. Bastiaansen L. A. M., Van Lier, P. M., and Godefroi, E. F., *Org. Synth., Coll. Vol. VII*, **1990**, 287.
51. 'The thiazole aldehyde synthesis', Dondoni, A., *Synthesis*, **1990**, 1681.
52. Ochiai, E. and Hayashi, E., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1947**, 67, 34 (*Chem. Abs.*, **1951**, 45, 9533).
53. Ochiai, E. and Nagasawa, H., *Chem. Ber.*, **1939**, 72B, 1470.
54. Brederick, H., Gompper, R., Reich, F., and Gotsmann, U., *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 2010.
55. Bosco, M., Forlani, L., Liturri, V., Riccio, P., and Todesco, P. E., *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1373; Bosco, M., Liturri, V., Troisi, L., Forlani, L., and Todesco, P. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 508.
56. de Bie, D. A., van der Plas, H. C., and Guersten, G., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1971**, 90, 594.
57. Gompper, R. and Effenberger, F., *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 1928.
58. Suwinski, J. and Swierczek, K., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3331.

59. Forlani, L., Magagni, M., and Todesco, P. E., *Chim. Ind. (Milan)*, **1978**, *60*, 348 (*Chem. Abs.*, **1978**, *89*, 179289); Landsberg, J. M., Houk, K. N., and Michelman, J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4265.
60. Takeuchi, T., Yeh, H. J. C., Kirk, K. L., and Cohen, L. A., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3565.
61. Begtrup, M. and Larsen, P., *Acta Scand.*, **1990**, *44*, 1050.
62. Bhujanga Rao, A. K. S., Rao, C. G., and Singh, B. B., *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 427; *idem*, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3702.
63. Horváth, A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4423.
64. Stocker, F. B., Fordice, M. W., Larson, J. K., and Thorstenson, J. H., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2380.
65. Iddon, B., 'Synthesis and reactions of lithiated monocyclic azoles containing two or more hetero-atoms. Part II: Oxazoles', *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1321; 'Part IV: Imidazoles', Iddon, B. and Ngochindo, R. I., *ibid*, **1994**, *38*, 2487; 'Part V: Isothiazoles and thiazoles', Iddon, B., *ibid.*, **1995**, *41*, 533.
66. Hodges, J. C., Patt, W. C., and Conolly, C. J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 449.
67. Dondoni, A., Mestellani, A. R., Medici, A., Negrini, E., and Pedrini, P., *Synthesis*, **1986**, 757; Dondoni, A., Fantin, G., Fagagnolo, M., Medici, A., and Pedrini, P., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1748.
68. 'Metallation and metal-halogen exchange reactions of imidazoles', Iddon, B., *Heterocycles*, **1985**, *23*, 417; Ohta, S., Matsukawa, M., Ohashi, N., and Nagayama, K., *Synthesis*, **1990**, 78.
69. Ngochindo, R. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1645.
70. Sundberg, R. J., *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 517.
71. Bell, A. S., Roberts, D. A., and Ruddock, K. S., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5013.
72. Lipshutz, B. H., Huff, B., and Hagen, W., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3411.
73. Curtis, N. J. and Brown, R. S., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4038.
74. Manoharan, T. S. and Brown, R. S., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1107.
75. Kirk, K. L., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4381.
76. Shapiro, G. and Gomez-Lor, B., *Heterocycles*, **1995**, *41*, 215.
77. Vollinga, R. C., Menge, W. M. P. B., and Timmerman, H., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, *112*, 123.
78. Pinkerton, F. H. and Thames, S. F., *J. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *9*, 67; Medici, A., Pedrini, P., and Dondoni, A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 655.
79. Phillips, J. G., Fadnis, L., and Williams, D. R., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7835.
80. Katritzky, A. R., Slawinski, J. J., Brunner, F., and Gorun, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1139.
81. Crowe, E., Hossner, F., and Hughes, M. J., *Tetrahedron*, **1995**, *52*, 8889.
82. Dondoni, A., Fantin, G., Fogagnolo, M., Medici, A., and Pedrini, P., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3413.
83. Harn, N. K., Gramer, C. J., and Anderson, B. A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9453.
84. Vedejs, E. and Monahan, S. D., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5192.
85. Anderson, B. A. and Harn, N. K., *Synthesis*, **1996**, 583.
86. Vedejs, E. and Monahan, S. D., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4763.
87. Cliff, M. D. and Pyne, S. G., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13703; *idem*, *Synthesis*, **1994**, 681.
88. Kawasaki, I., Katsuma, H., Nakayama, Y., Yamashita, M., and Ohto, S., *Heterocycles*, **1998**, *48*, 1887.
89. Jain, R., Cohen, L. A., and King, M. M., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4539.
90. Aldabbagh, F., Bowman, W. R., and Mann, E., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7937.
91. Aldabbagh, F. and Bowman, W. R., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3793.
92. Clark, G. M. and Sykes, P., *J. Chem. Soc., (C)*, **1967**, 1269 and 1411.
93. Abbott, P. J., Acheson, R. M., Eisner, U., Watkin, D. J., and Carruthers, J. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1269; Huisgen, R., Giese, B., and Huber, H., *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1883; Acheson, R. M. and Vernon, J. M., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1148.

94. Ohlsen, S. R. and Turner, S., *J. Chem. Soc., (C)*, **1971**, 1632; Hutton, J., Potts, B., and Southern, P. F., *Synth. Commun.*, **1979**, 9, 789; König, H., Graf, F., and Weberndörfer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 668; Liotta, D., Saindane, M., and Ott, W., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2473; Kawada, K., Kitagawa, O., and Kobayashi, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33, 3670.
95. Whitney, S. E. and Rickborn, B., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5595.
96. Wasserman, H. H., Gambale, R. J., and Pulwer, M. J., *Tetrahedron*, **1981**, 37, 4059.
97. Wuonola, M. A. and Smallheer, J. M., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5697.
98. 'Condensation of oxazoles with dienophiles - a new method for synthesising pyridine bases', Karpeiskii, M. Ya. and Florent'ev, V. L., *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, 38, 540 (*Chem. Abs.*, **1969**, 71, 91346).
99. Deyrup, J. A. and Gingrich, H. L., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3115; Ishizuka, T., Osaki, M., Ishihara, H., and Kunieda, T., *Heterocycles*, **1993**, 35, 901.
100. Dewar, M. J. S. and Turchi, I. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 6148.
101. Corrao, S., Macielag, M., and Turchi, I. J., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4484.
102. Nesi, R., Turchi, S., Giomi, D., and Papaleo, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 978.
103. Wan, Z., and Snyder, J. K., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7495; Neipp, C. E., Ranslow, P. B., Wan, Z., and Snyder, J. K., *ibid.*, **1997**, 38, 7499.
104. Deghati, P. Y. F., Wanner, M. J., and Koomen, G.-J., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4561.
105. Noyce, D. S., Stowe, G. T., and Wong, W., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2301; Lipshutz, B. H. and Hungate, R. W., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1410; Knaus, G. N. and Meyers, A. I., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1189.
106. Cornwall, P., Dell, C. P., and Knight, D. W., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3585.
107. Van Arnum, S. D., Ramig, K., Stepsus, N. A., Dong, Y., and Outten, R. A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 8659.
108. Macco, A. A., Godefroi, E. F., and Drouen, J. J. M., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 252.
109. Earle, M. J., McCormac, P. B., and Seddon, K. R., *Chem. Commun.*, **1998**, 2245.
110. Itoh, T., Hasegawa, H., Nagata, K., and Ohsawa, A., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1319.
111. Itoh, T., Miyazaki, M., Nagata, K., and Ohsawa, A., *Heterocycles*, **1998**, 49, 67.
112. Itoh, T., Miyazaki, M., Nagata, K., Matsuya, Y., and Ohsawa, A., *Heterocycles*, **1999**, 50, 667.
113. Ott, D. G., Hayes, F. N., and Kerr, V. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 1941; Ruggli, P., Ratti, R., and Henzi, E., *Helv. Chim. Acta*, **1929**, 12, 332.
114. Federsel, H.-J., Glasane, G., Höglström, C., Wiestå, J., Zinko, B., and Ödman, C., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2597.
115. Yu, J. and Yadan, J.-C., *Synlett*, **1995**, 239.
116. Yount, R. G. and Metzler, D. E., *J. Biol. Chem.*, **1959**, 234, 738.
117. Hafferl, W., Lundin, R., and Ingraham, L. L., *Biochemistry*, **1963**, 2, 1298.
118. Castells, J., López-Calahorra, F., Geijo, F., Pérez-Dolz, R., and Bassedas, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 715; Teles, J. H., Melder, J.-P., Ebel, K., Schneider, R., Gehrler, E., Harder, W., Brode, S., Enders, D., Breuer, K., and Raabe, G., *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 61.
119. Begtrup, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 334.
120. Arduengo, A. J., Harlow, R. L., and Kline, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361.
121. Arduengo, A. J., Goerlich, J. R., Krafczyk, R., and Marshall, W. J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1963.
122. Arduengo, A. J., Goerlich, J. R., Krafczyk, R., and Marshall, W. J., *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 365.
123. 'Recent advances in oxazolone chemistry', Filler, R., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1965**, 4, 75.
124. 'The chemistry of 1,3-thiazolinone/hydroxy-1,3-thiazole systems', Barrett, G. C., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2023.
125. '4-Unsubstituted, 5-amino and 5-unsubstituted, 4-aminoimidazoles', Lythgoe, D. J. and Ramsden, C. A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 61, 1.

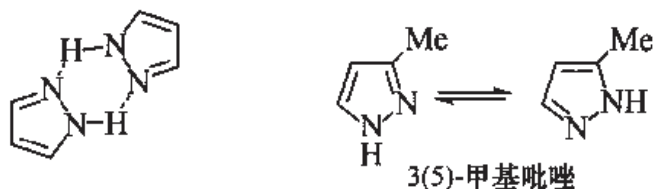
126. Forlani, L., *Gazz. Chim. Ital.*, **1981**, *111*, 159.
127. Erlenmeyer, H. and Kiefer, H., *Helv. Chim. Acta*, **1945**, *28*, 985.
128. McLean, J. and Muir, G. D., *J. Chem. Soc.*, **1942**, 383; Kirk, K. L. and Cohen, L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4619.
129. Gompper, R. and Christmann, O., *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 1944.
130. Zigeuner, G. and Rauter, W., *Monatsh. Chem.*, **1966**, *97*, 33.
131. Klein, G. and Prijs, B., *Helv. Chim. Acta*, **1954**, *37*, 2057.
132. Kerdesky, F. A. and Seif, L. S., *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 2639.
133. Crawford, M. and Little, W. T., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 729.
134. Bayer, H. O., Huisgen, R., Knorr, R., and Schafer, F. C., *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 2581.
135. 'Cycloaddition chemistry of anhydro-4-hydroxy-1,3-thiazolium hydroxides' (thioisomunchnones) for the synthesis of heterocycles', Padwa, A., Harring, S. R., Hertzog, D. L., and Nadler, W. R., *Synthesis*, **1994**, 993.
136. Huisgen, R., Funke, E., Gotthardt, H., and Panke, H.-L., *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 1532; Consonni, R., Croce, P. D., Ferraccioli, R., and La Rosa, C., *J. Chem. Res.*, (S), **1991**, 188.
137. Mloston, G., Gendek, T., and Heimgartner, H., *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 1585.
138. Alcázar, J., Begtrup, M., and de la Hoz, A., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6971.
139. Eriksen, B. L., Vedso, P., Morel, S., and Begtrup, M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 12.
140. 'The preparation of thiazoles', Wiley, R. H., England, D. C. and Behr, L. C., *Org. React.*, **1951**, *6*, 367.
141. 'Imidazole and benzimidazole synthesis', Grimmett, M. R., Academic Press, **1997**.
142. Schwarz, G., *Org. Synth.*, *Coll. Vol. III*, **1955**, 332.
143. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 4th Edtn., 929.
144. Flaig, R. and Hartmann, H., *Heterocycles*, **1997**, *45*, 875.
145. Moriarty, R. M., Vaid, B. K., Duncan, M. P., Ley, S. G., Prakash, O., and Goyal, S., *Synthesis*, **1992**, 845; Kamproudi, H., Spyroudis, S., and Tarantili, P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 575.
146. Babadjamian, A., Gallo, R., Metzger, J., and Chanon, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1976**, *13*, 1205.
147. Kim, H.-S., Kwon, I.-C., and Kim, O.-H., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 937.
148. Buchman, E. R., Reims, A. O., and Sarjent, H., *J. Org. Chem.*, **1941**, *6*, 764.
149. Brandsma, L., de Jong, R. L. P., and VerKrujisse, H. D., *Synthesis*, **1985**, 948.
150. Brederick, H., Gompper, R., Bangert, R., and Herlinger, H., *Angew. Chem.*, **1958**, *70*, 269.
151. Shilcrat, S. C., Makhallati, M. K., Fortunak, J. M. D., and Pridgen, L. N., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8449.
152. Litle, T. L. and Webber, S. E., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7299.
153. Brederick, H. and Bangert, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 662.
154. Brederick, H. and Gompper, R., *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 726; Lombardino, J. G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, *10*, 697; Wasserman, H. H. and Druckrey, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2440.
155. Cockerill, A. F., Deacon, A., Harrison, R. G., Osborne, D. J., Prime, D. M., Ross, W. J., Todd, A., and Verge, J. P., *Synthesis*, **1976**, 591.
156. Wasserman, H. H. and Vinick, F. J., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2407.
157. Freeman, F., Chen, T., van der Linden, J. B., *Synthesis*, **1997**, 861.
158. Cornforth, J. W. and Cornforth, R., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 96.
159. Dubs, P. and Stuessi, R., *Synthesis*, **1976**, 696.
160. Huang, W.-S., Zhang, Y.-Z., and Yuan, C.-Y., *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 1149.
161. Short, K. M. and Ziegler, C. B., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 71.
162. Bissio, R., Marcaccini, S., Pepino, R., and Torroba, T., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2202.
163. Galeazzi, E., Guzmán, A., Nava, J. L., Liu, Y., Maddox, M. C., and Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1090.

164. van Leusen, A. M., Hoogenboon, B. E., and Siderius, H., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2369; van Leusen, A. M. and Oldenziel, O. H., *ibid.*, 2373; Kulkarni, B. A. and Ganesan, A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5637.
165. van Leusen, A. M. and Wildeman, J., *Synthesis*, **1977**, 501.
166. van Leusen, A. M., Wildeman, J., and Oldenziel, O. H., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1153.
167. ten Have, R., Huisman, M., Meetsma, A., and van Leusen, A. M., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11355.
168. Katritzky, A. R., Cheng, D., and Musgrave, R. P., *Heterocycles*, **1997**, *44*, 67.
169. Hartman, G. D. and Weinstock, L. M., *Org. Synth., Coll. Vol. VI*, **1988**, 620.
170. Schröder, R., Schöllkopf, U., Blume, E., and Hoppe, I., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 533; Hamada, Y., Morita, S., and Shioiri, T., *Heterocycles*, **1982**, *17*, 321; Ohba, M., Kubo, H., Fujii, T., Ishibashi, H., Sargent, M. V., and Arbain, D., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6697.
171. Yamada, M., Fukui, T., and Nunami, K., *Synthesis*, **1995**, 1365.
172. Moody, C. J. and Doyle, K. J., *Progr. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *9*, 1.
173. Doyle, K. J. and Moody, C. J., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3761.
174. Evans, D. L., Minster, D. K., Jordis, U., Hecht, M., Mazzu, A. L., and Meyers, A. I., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 497.
175. Ninomiya, K., Satoh, H., Sugiyama, T., Shinomiya, M., and Kuroda, R., *Chem. Commun.*, **1996**, 1825; Sowinski, J. A. and Toogood, P. T., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7671.
176. Barrish, J. C., Singh, J., Spengel, S. H., Han, W.-C., Kissick, T. P., Kronenthal, D. R., Mueller, R. H., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4494.
177. Williams, D. R., Lowder, P. D., Gu, Y.-G., and Brooks, D. A., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 331.
178. Montgomery, J. A., Hewson, K., Struck, R. F., and Sheely, Y. F., *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 256; Kirk, K. L. and Cohen, L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4619.
179. Harris, E. E., Firestone, R. A., Pfister, K., Boettcher, R. R., Cross, F. J., Currie, R. B., Monaco, M., Peterson, E. R., and Reuter, W., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2705; Doktorova, N. D., Ionova, L. V., Karpeisky, M. Ya., Padyukova, N. Sh., Turchin, K. F., and Florentiev, V. L., *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 3527.
180. Todd, A. R. and Bergel, F., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 364.
181. Contant, P., Forzy, L., Heingartner, U., and Moine, G., *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 1300.
182. Hartley, D. J. and Iddon, B., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4647.
183. Choshi, T., Yamada, S., Sugino, E., Kuwada, T., and Hibino, S., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5899.

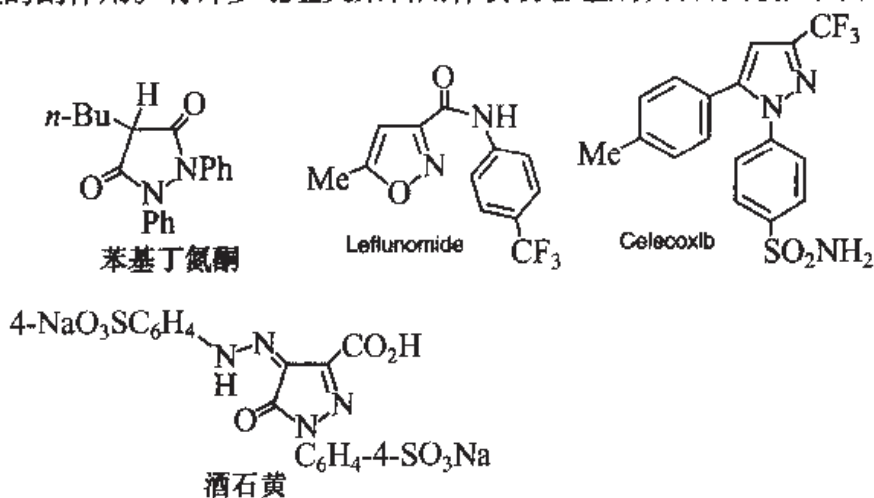
第 22 章 1,2-唑类(吡唑、异噻唑、异噁唑)的反应和合成

三种 1,2-唑类化合物(吡唑^[1]、异噻唑^[2]、异噁唑^[3])的物理性质与 1,3-唑类同分异构体的比较是有意义的。与沸点比较高的咪唑比较,1,2-唑类化合物中只有吡唑在室温为固体,有较高的沸点(187℃),异噻唑或异噁唑沸点较低(114℃和 95℃),这是由于吡唑能形成分子间氢键,可缔合形成二聚体、三聚体和低聚体,咪唑则无二聚体的情形。每个 1,2-唑类化合物都有像吡啶一样的气味,但只是部分地溶于水。它们的二氢和四氢化合物叫做吡唑啉、吡唑烷,异噻唑啉、异噻唑烷,异噁唑啉、异噁唑烷。

迅速的互变异构现象,包括氢从一个氮转移到另一个上,像咪唑那样,这意味着取代吡唑不可避免是混合物。其命名和咪唑的命名方法类似,例如,3(5)-甲基吡唑:



苯基丁氮酮在严重关节炎的治疗中已经使用一段时间了,顺便提一下关节炎使卡萨诺瓦、歌德、卢梭等著名人士感受痛苦。Leflunomide 用于治疗自体免疫疾病,例如治疗严重的风湿性关节炎。在众多的选择性 cyclooxygenase2 (COX 2) 抑制剂中, Celecoxib 是第一个面市的,它具有很强的消炎和止痛作用,且没有其他留族消炎剂令人不愉快的副作用。有许多吡唑类染料用作食物着色剂,酒石黄就是其中之一。

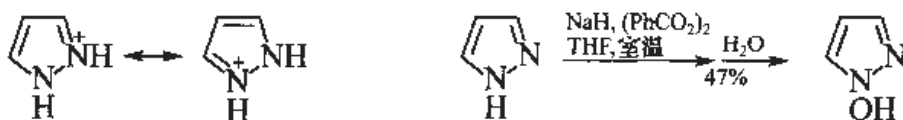


22.1 与亲电试剂的反应

22.1.1 氮上的加成反应

22.1.1.1 质子化作用

两个杂原子直接相连对碱性有非常明显的减弱作用,像在肼和羟氨中那样。 $(pK_a: NH_3, 9.3; H_2NNH_2, 7.9; HONH_2, 5.8)$ 。1,2-唑类中:吡唑 $pK_a 2.5$,比咪唑 pK_a 大约少 4.5。异噻唑(-0.5)和异噁唑(-0.3)比它们的 1,3-唑异构体的 pK_a 大约少 3。吡唑有较高的碱性,在于它的两个对称等价阳离子结构共振的缘故。另外,显然氧的吸电子作用大于硫。



22.1.1.2 氮上的氧化反应

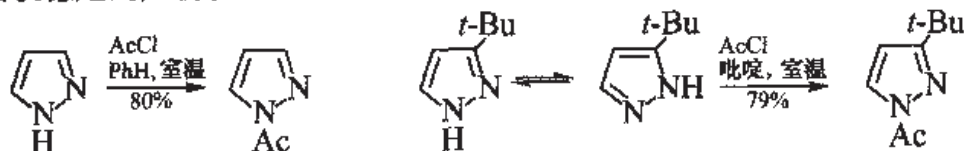
当用吡唑基阴离子和氧化剂过氧化二苯甲酰反应制备 1-羟基吡唑时,可用过氧酸^[4]或碱性条件^[5]。

22.1.1.3 氮上的烷基化反应

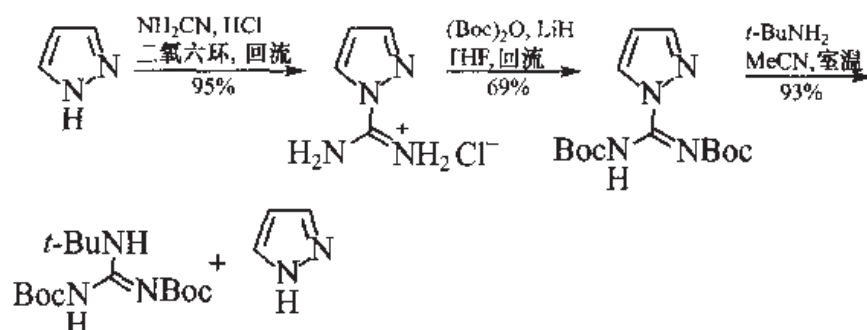
与 1,3-唑类相比,1,2-唑类的季胺化更困难,如异噻唑需要活泼的试剂如苯基卤化物或 Meerwein 盐^[6]。另外,异噻唑鎓盐特别容易开环(见 22.11)。3(5)-取代吡唑有一个 N -氢,理论上能产生二个 N -烷基吡唑异构体,在氮的质子失去后进一步复杂化,最初的生成物进一步反应成 N,N' -二取代季盐^[7]。然而,1-取代吡唑的季胺化需要更强烈的条件,毋庸置疑是由于吡唑氮上取代基的空间位阻效应。微波辐射可以提高 N -烷基化的速率^[8]。

22.1.1.4 氮上的酰基化反应

把酰基^[9]和苯磺酰基^[10]引入到吡唑的氮上,通常是在弱碱性条件下如吡啶中完成的,此过程经由亚胺氮酰基化后 N^+-H 消去质子。不像烷基化是可逆的,酰基化得到较稳定的产物。



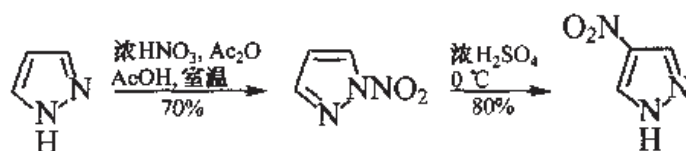
吡唑与氰胺反应高产率的得到 *N*-衍生物,后者与伯胺或仲胺反应合成胍^[11]。下例是吡唑基胍转变为二叔丁氧基酰基保护的吡唑基胍,然后用于直接合成有保护基的胍^[12]。



22.1.2 碳上的取代反应

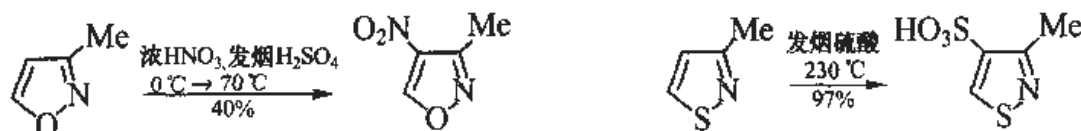
22.1.2.1 硝化反应

吡唑^[13]和异噻唑^[14]可以在 C-4 上直接硝化,但异噻唑的硝化产率低,可以忽略不计,3-甲基异噻唑却有足够的活性,能得到满意的 C-4 硝化产物^[15]。用硝酸乙酰酯或四氧化二氮/臭氧^[16]得到 1-硝基吡唑,在低温酸性条件下,又重排成 4-硝基吡唑^[17]。



22.1.2.2 磺化反应

异噻唑的亲电磺化是没有制备价值的,在 5-苯基异噻唑与氯磺酸进行磺化时,只有苯基的取代反应^[18]。异噻唑^[2a,19]和吡唑^[20]都能满意的进行磺化。



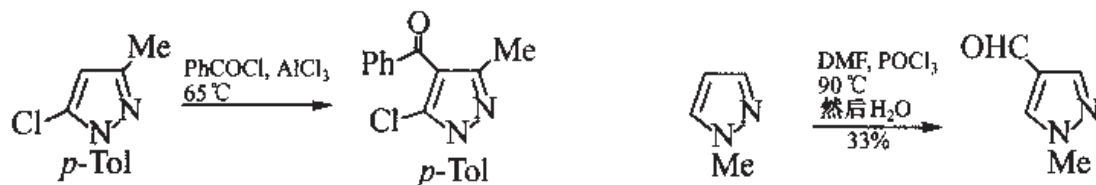
22.1.2.3 卤化反应

吡唑的卤化反应生成 4-卤吡唑,例如,在控制的条件下得到 4-碘^[21]或 4-溴吡唑^[22]。异噻唑^[23]和异噻唑^[24]溴化产率非常低,但是有活化基存在时,C-4 的卤化有较好的收率^[25]。在碱性溶液中,可以很好地合成 3,4,5-三溴吡唑,吡唑阴离

子可能是反应的物种^[26]。

22.1.2.4 酰基化反应

三种唑类化合物中,只有吡唑的一些有用的亲电取代包括碳亲电试剂已有研究^[27],而且只有 *N*-取代吡唑的反应较好,可能是因为 N^+ 盐形成了抑制作用。

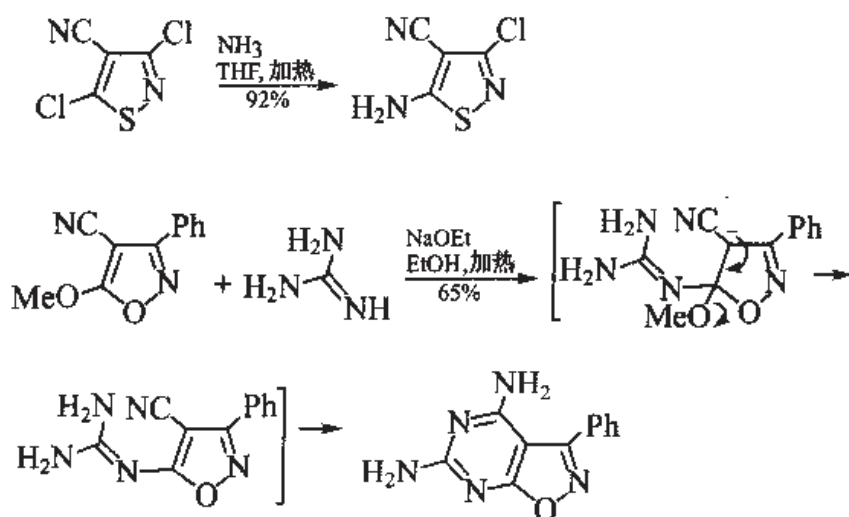


22.2 与氧化剂的反应

1,2-唑类环在氧化条件下相对稳定,即使这种氧化条件能使取代基烷基被氧化成羧酸^[28]甚至在能使酰基氧化成羧酸的强烈氧化条件下也如此。但臭氧化能使异噻唑开环^[29]。

22.3 与亲核试剂的反应

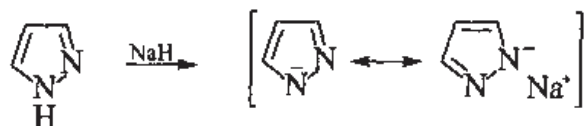
1,2-唑类通常不与亲核试剂进行氢的置换反应,只有一个 5-位的离去基团被置换的例子^[30],当它被 4-羰基或类似基团活化后发生。3-卤代基不易被置换,4-卤化物的性质类似于卤代苯。



22.4 与碱的反应

22.4.1 吡唑 N-氢的去质子

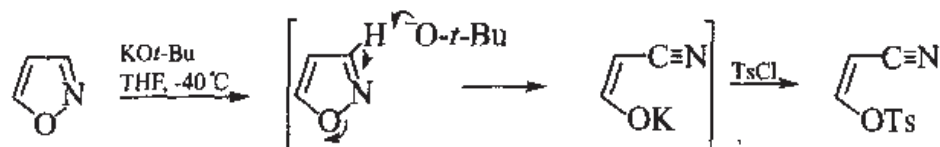
吡唑去掉 N-氢的 pK_a 是 14.2, 而吡咯 N-氢的 pK_a 是 17.5, 吡唑基存在着二个相同的共振式。



22.4.2 C-氢的去质子化^[31]

吡唑 C-5 的去质子化需要在无 N-氢的情况下进行, 可以使用可移去的 N-保护基包括苯磺酰基^[32]、三甲硅乙氧甲基^[33]、羟甲基^[34]、甲磺酰基^[35]和吡咯烷基-1-甲基^[36]。1-苄氧基吡唑经氢解去苄基后得到 5-取代-1-羟基吡唑^[37]。经常用到二甲氨基磺酰基, 使 5-位的锂化衍生物转变成锌化合物, 也可使用 Pd(0) 催化进行偶联^[38]。在 DMSO 中, 异噻唑的 C-5 与氰代氢氧化钠迅速的交换^[39]。

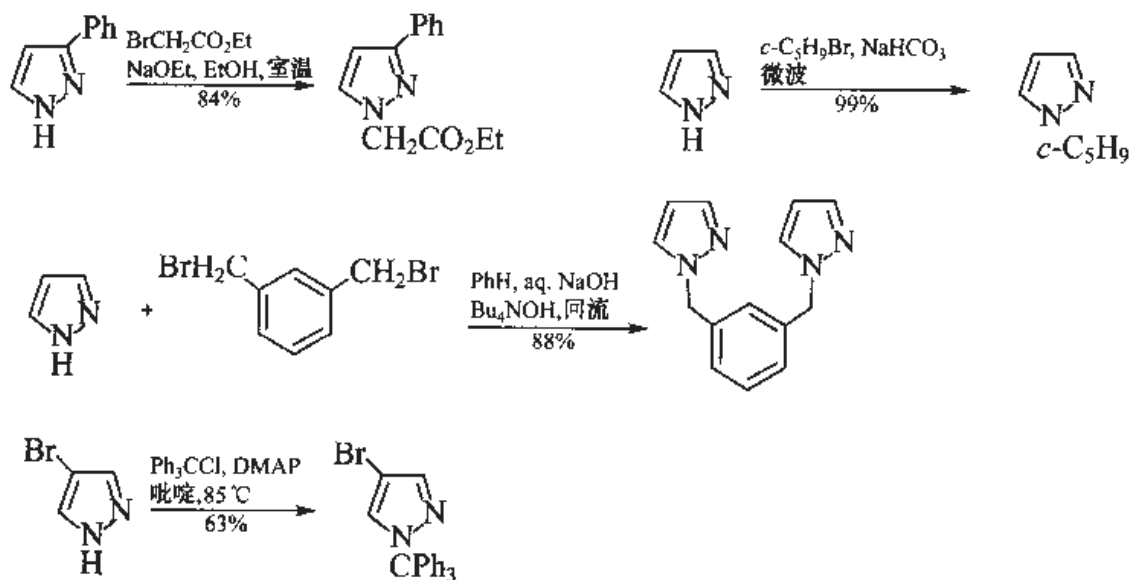
用氧作为阴离子离去基团使异噻唑在 C-3 去质子, 不可避免发生开环反应^[40]。实际上这类的开环早在 1891 就发现了, 当时 Claisen 发现 5-苯基异噻唑在乙醇钠作用下开环(见 22.11)^[41]。相比之下, 异噻唑的开环仍是一个问题。



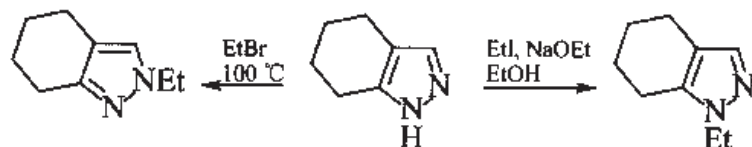
2-甲氧甲氧基-5-苯基异噻唑的锂化在 C-4 位^[42]。如同 3-氨基-5-甲基异噻唑一样, 要用叔丁氧酰基保护氨基甲酸酯, 但是需使用二当量的正丁基锂^[43]。

22.5 N-金属化吡唑的反应

在强碱性^[44]或相转移条件^[45]或在 4-二甲氨基吡啶中^[46], N-烷基化反应可以进行, 看来在这些条件下烷基化的是吡唑基阴离子(见 22.4.1)。可以在没有溶剂的情况下使用碳酸氢钠, 但建议使用微波加热^[47]。

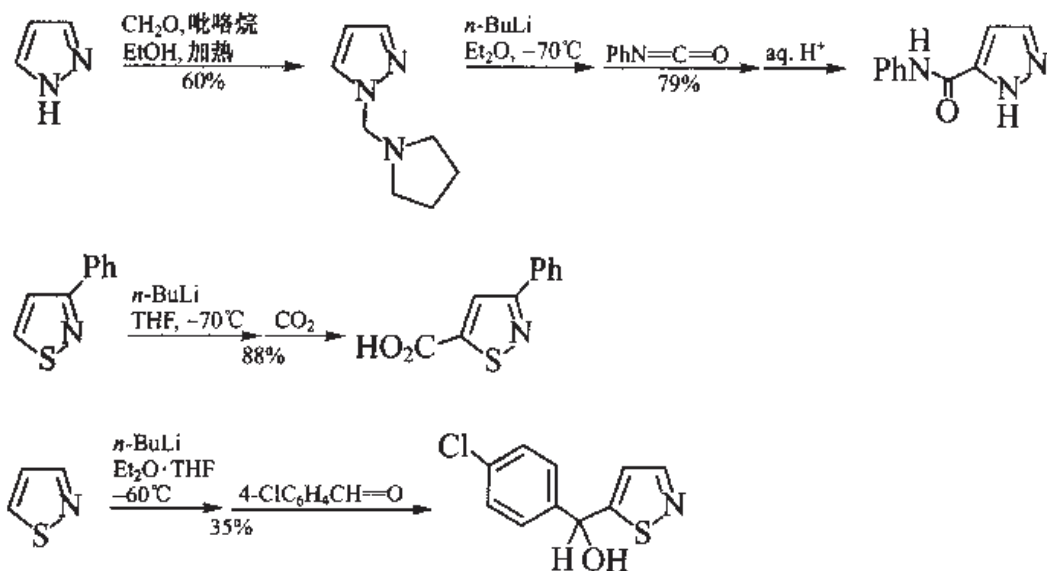


3(5)-取代吡啶在中性溶液中反应,可以生成异构体的一种^[7]。

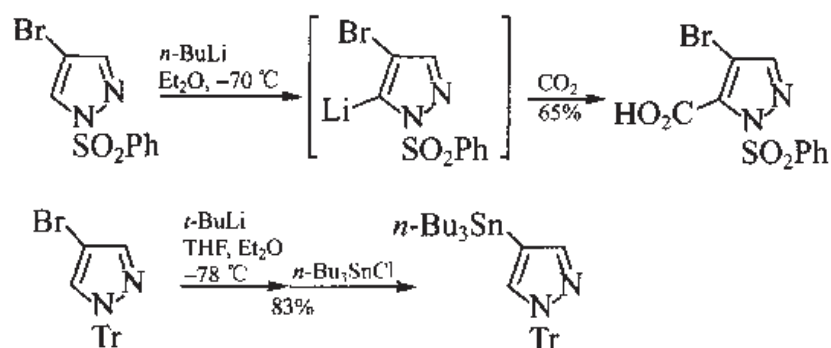


22.6 C-金属化 1,2-唑类的反应

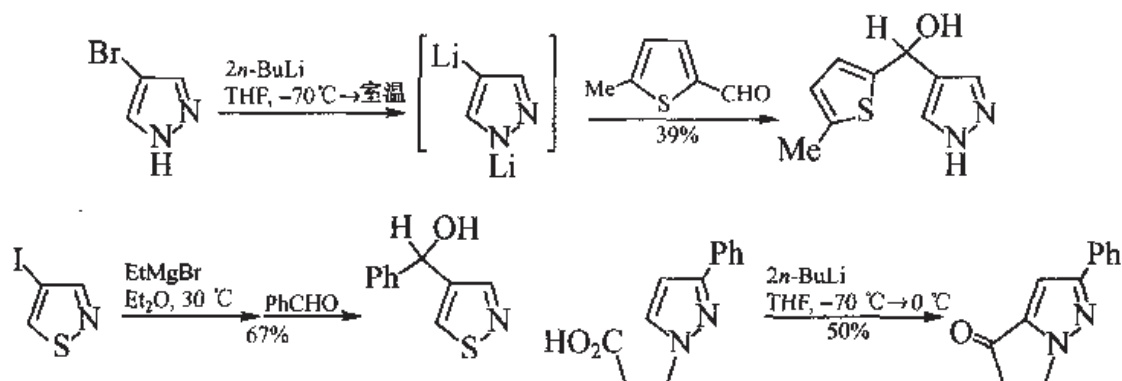
5-锂化异噻唑和 5-锂化-1-取代吡唑的取代反应的位置由于亲电试剂的种类不同而不同。列举二例如下^[36,48,49]：



正丁基锂与 4-溴-1-苯磺酰吡唑的反应是在 5-位去质子,却不进行金属和卤素的置换^[32]。然而,4-溴-1-三苯甲基吡唑进行通常的置换,在这个过程中用 Pd 催化发生偶联而得到锡的衍生物。^[46]

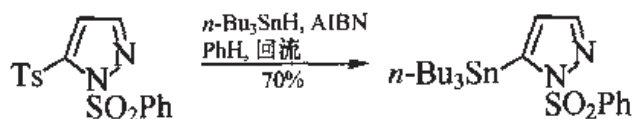


由溴代吡唑生成 3-锂-1-甲基吡唑时,发生金属-卤素交换反应^[50],4-溴吡唑与二当量的正丁基锂反应生成的 1,4-二锂吡唑,通常在 C-4 与亲电试剂反应^[51]。4-碘异噻唑能转变成一个和 Grignard 试剂性质相同的镁化合物^[52]。在 2mol 强碱中,当氮上有适当长度碳链的吡唑进行锂化,包括酸的锂盐,然后分子内酰基化^[53]。



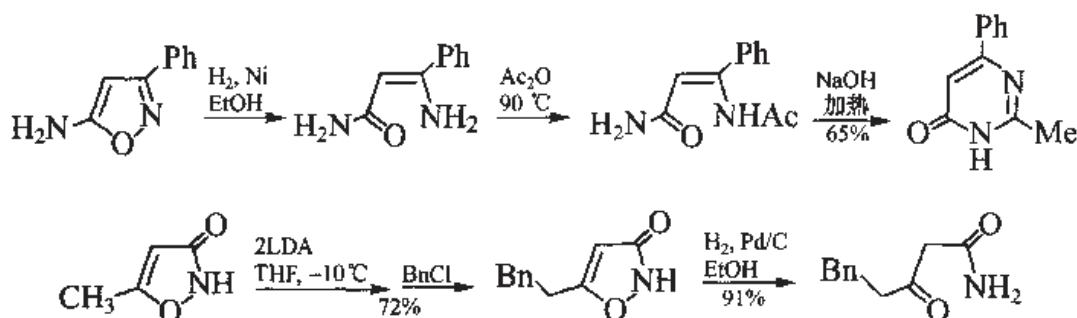
22.7 与游离基的反应

1,2-唑类与游离基试剂的相互作用,迄今为止几乎是一个未知领域。在 N -保护的吡唑上 5-位甲苯磺酰基的置换反应,表现出有进一步反应的可能性^[54]。



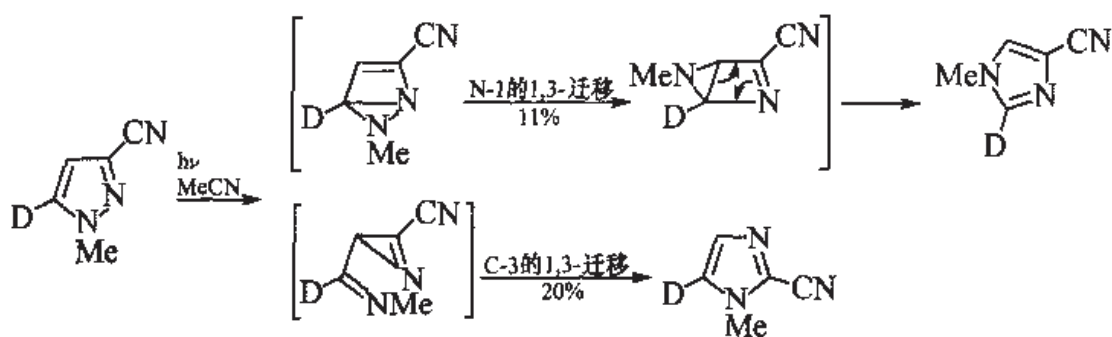
22.8 与还原剂的反应

吡唑系化合物催化和化学还原对相对稳定,尤其是当氮上没有取代基时是这样,尽管它们能在酸性溶液中进行催化还原^[55]。异噻唑用 Raney 镍还原脱硫而开环^[56]。异噻唑的 N-O 键用贵金属催化氢解是非常容易的^[57],这个过程对于用异噻唑制备 1,3-二羰基化合物非常重要。N-O 氢解的直接产物,β-氨基烯酮通常是可以分离的,也可直接用于下一步反应。开环反应用于合成嘧啶酮^[58]和 3-酮酰胺^[59]化合物,举例如下。

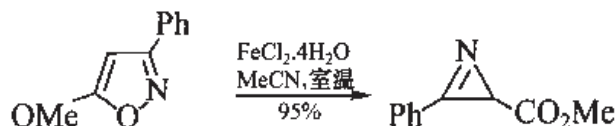


22.9 电环化反应

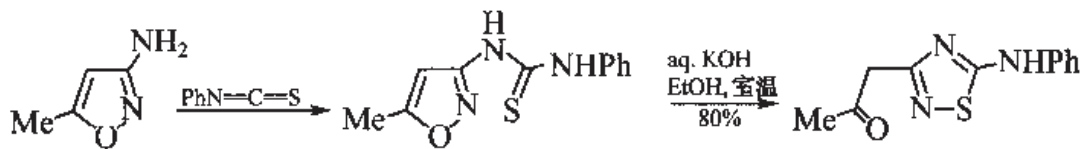
尽管通过辐射可使 1,2-唑类转化为它们的 1,3-异构体,但此过程的制备价值有限。人们已研究过用 3-氰基-5-氘-1-甲基吡唑转变为氰基咪唑的反应,得到的混合产物基于两种反应机理^[60]。



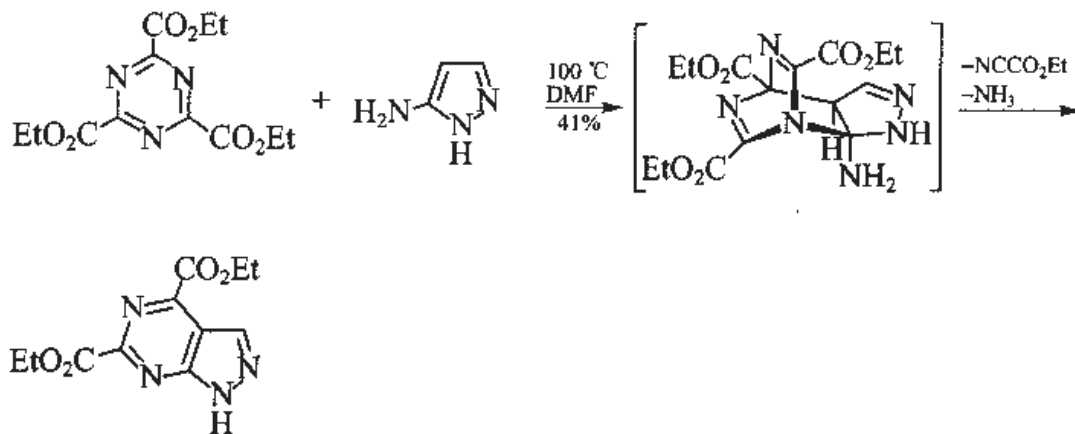
相似的方式,辐射反应使许多比较简单的吡唑化合物转化为咪唑^[61],如苯基异噻唑^[62]和甲基异噻唑^[63]化合物,还有一些相应的噻唑。3,5-二芳基异噻唑转化成 2,5-二取代噻唑^[64]。3-烷氧基异噻唑在二氯化铁催化下进行缩环反应生成氮丙啶酯^[65]。



1,2-唑类的 C-3 上带有一个含双键的、端部为一个杂原子的三原子侧链,通常可以转化为它的异构体的五元杂环体系^[66],但其详细机理尚不明确。



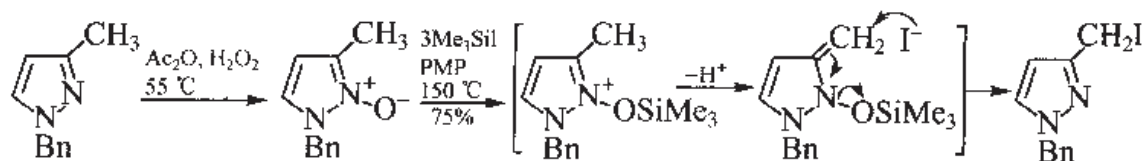
环加成反应中,1,2-唑类不作为 1-氮杂双烯体起作用。4-硝基异噁唑通过 4,5-键合与双烯体反应^[67],这在嘌呤类似物的合成中是非常有用的。3(5)-氨基吡唑横跨吡唑的 4,5-键加到缺电子的 1,3,5-三嗪上,随后消去,得到最后的芳香性产物^[68]。



22.10 烷基-1,2-唑类化合物

4-甲基异噁唑没有酸性。令人惊讶的是 5-甲基取代基能进行缩合反应^[69],而 3-甲基异噁唑化合物是不反应的。异噻唑也有相同的情况。为了研究异噁唑中甲基的酸性,增大 3-位空间位阻以避免环的降解(见 22.4.2),使 3,5-二甲基异噁唑与甲醇钠在甲醇溶液中进行交换反应,5-甲基要比 3-甲基快 280 倍。相同的,异噻唑的去质子反应仅能在 5-甲基上发生,且在同一位置进行亲电取代反应。这一趋势是十分明显的,3,5-二甲基异噁唑与三倍量的碱和三倍量的碘甲烷反应,只生成 5-叔丁基-3-甲基异噁唑,没有观察到 3-甲基的烷基化,甚至在与在倒数第 2 个中间体上的 5-异丙基的竞争反应中也如此^[70]。低温反应可避免环

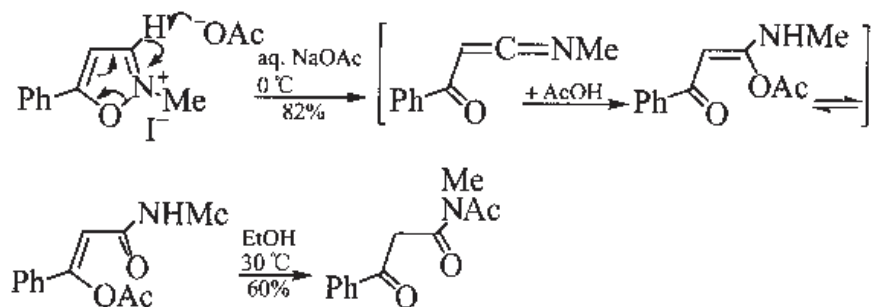
的降解,5-甲基异噻唑在甲基上失氢,而不在3-位失氢,否则引起环的降解^[71]。转变成N-氧化物使毗连的甲基变得活泼^[72],例如与三甲基硅碘化物反应可以在侧链的甲基上碘代^[73]。



在3-甲基-5-苯基异噻唑或3-甲基-5-苯基异噻唑的锂化条件下,使用异丙基(环己基)氨基锂化合物(LICA)时,侧链和C-4位的脱氢是互相竞争的,但侧链的锂化反应较优先^[74]。

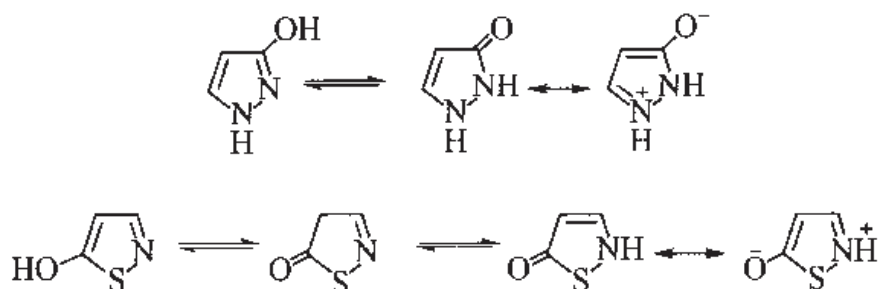
22.11 1,2-噻鎓季盐

碱催化异噻唑鎓盐的环降解是很容易的,仅需要羧酸碱金属盐即可完成。碘化2-甲基-5-苯基异噻唑鎓盐,用醋酸盐引发的降解机理如下^[75],包括N-O键断裂引发3-位去质子,然后重排成乙酸烯醇酯,最后重排成酮-亚胺。

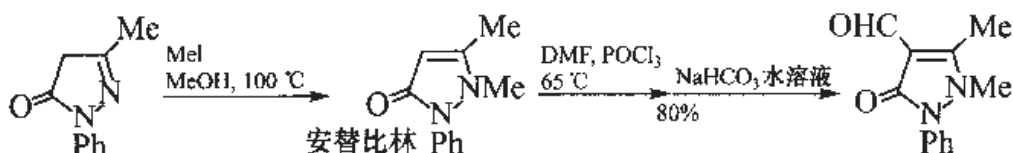


22.12 氧代和氨基-1,2-噻类化合物

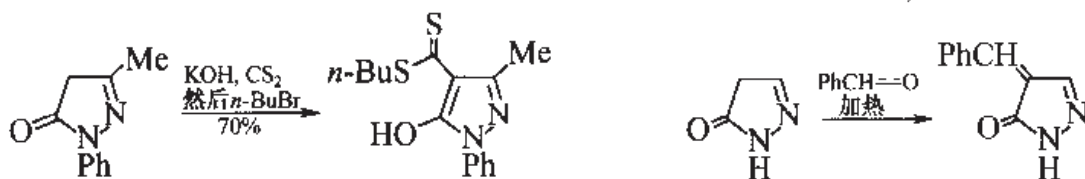
只有4-羟基-1,2-噻类化合物可视为酚^[76]。3-和5-羟基-1,2-噻类化合物主要以酮式互变异构体形式存在,这是环上杂原子作用的结果,且因此称为吡唑啉酮、异噻唑啉酮和异噻唑啉酮,但是这三个环系依赖其他取代基的性质,可以在溶液中以百分之百的烯醇式存在。



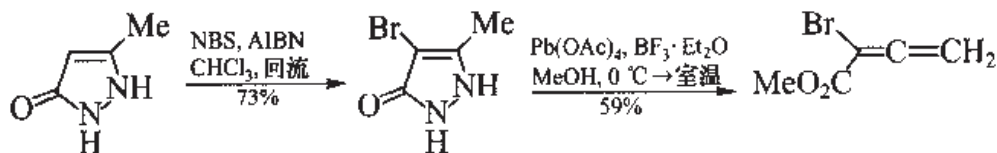
3-和5-唑酮类的反应活性主要取决于它们与亲电试剂如卤素反应^[77](与过量的试剂得到4,4-二卤衍生物,4,4-二溴-3-甲基吡唑基-5-酮是用于酚和苯胺的对位选择性溴代试剂^[78])、或硝化反应^[79]、或进行 Vilsmeier 甲酰化反应^[80]的能力。下例是止痛剂安替比林(Antipyrine)的甲酰化反应。许多染料是由芳基重氮阳离子与5-吡唑啉酮在C-4位上的偶合反应合成的,酒石黄就是这样的一个例子。



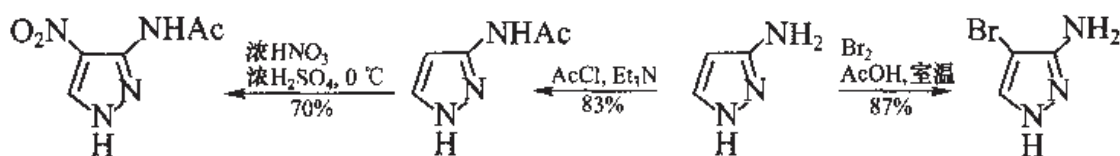
吡唑啉酮化合物也与醛进行醇醛型缩合^[81],或与其他亲电试剂如二硫化碳进行反应^[82],每个反应可能经烯醇互变体,或它的阴离子。在碱性溶液中,噁唑-3-酮的烷基化在氧或氮上,由不同的碱影响其比率。^[42]



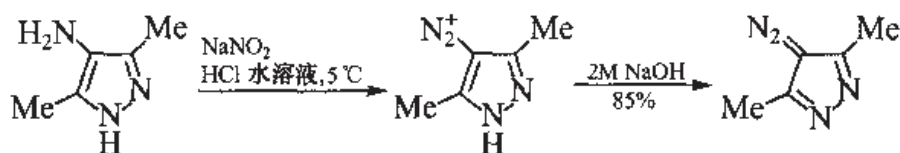
四乙酸铅氧化溴代吡唑啉酮制得溴-丙二烯化合物是一个吸引人且简单的合成反应,示意如下^[83]。



氨基-1,2-唑类化合物存在氨基互变异构体。氨基吡唑化合物和氨基异噻唑化合物是具有一定芳香性的胺类,例如,3(5)-氨基吡唑在C-4容易进行亲电性溴代反应以及N-酰基化作用^[84]。重氮化和接着的 Sandmeyer 反应提供了一条卤代异噻唑^[52]和叠氮吡唑^[85]的合成路线。



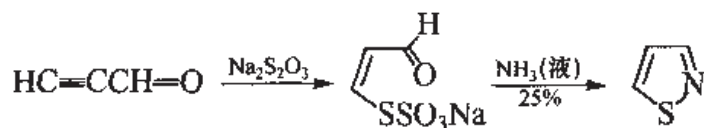
4-氨基吡唑的重氮化后脱氢,生成稳定的重氮吡唑^[86]。



22.13 1,2-唑类的合成^[87]

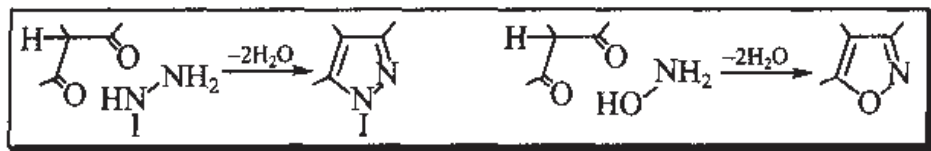
22.13.1 环的合成

在合成吡唑、异噁唑和异噻唑的主要方法中,有 1,2-唑类化合物合成的特定方法:既不是丙烯与二氧化硫和氨在 350℃ 反应以 65% 产率得到异噻唑^[88],也不是用丙炔醛和硫代硫酸盐(下例)合成异噻唑^[89],而是另外的直接合成其他 1,2-唑类化合物的方法。

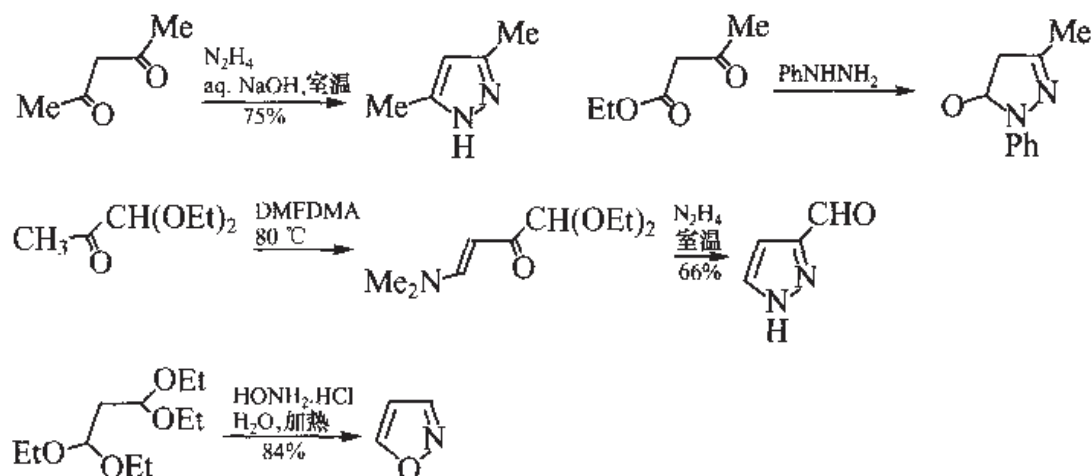


22.13.1.1 用 1,3-二羰基化合物和肼或羟肼合成

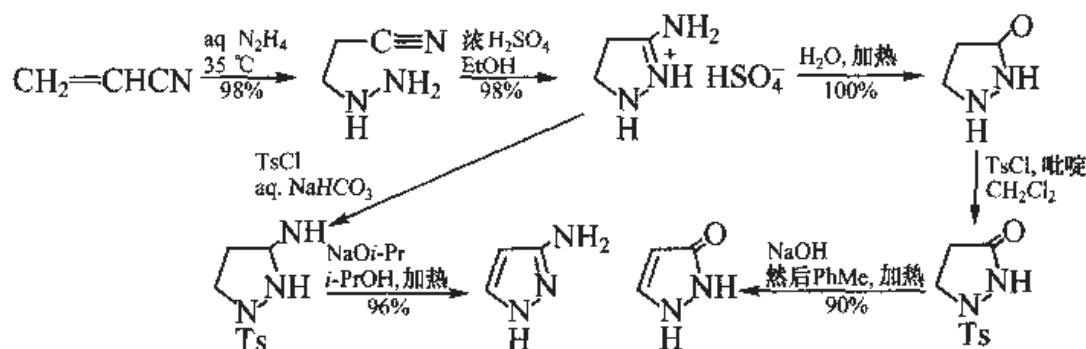
吡唑和异噁唑能分别地利用 1,3-二羰基化合物和肼或羟肼合成。



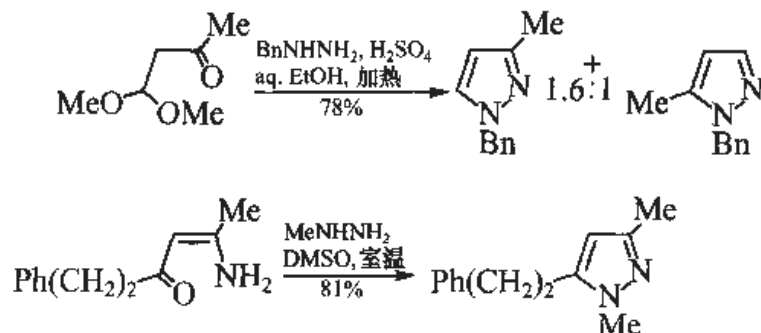
最广泛的用于制备吡唑和异噁唑的路线是用二倍量的具有亲核性的肼或羟肼,分别依次与 1,3-二酮^[90]或 1,3-酮醛的二个羰基反应,时常用二个羰基中的一个(尤其是醛)制成烯醇醚^[91]、缩醛、亚胺^[92]或烯胺^[93],或者一个其他的合成子。



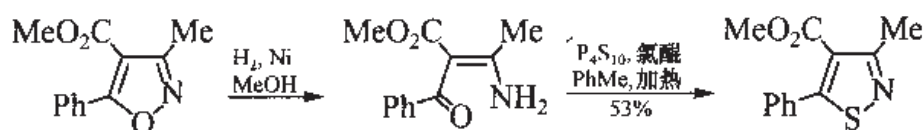
当使用 β -酮酯时, 产品是吡唑啉酮^[94]或异噻唑啉酮^[95]。同样地, 用 β -酮腈与肼反应可以得到 3(5)-氨基吡唑化合物^[96]。3(5)-氨基吡唑可由肼与丙烯腈的加成物二氢化物前体, 再环化制得^[97]。如果将先前得到的环状中间物经水解, 再通过消去对甲苯亚磺酸盐脱氢, 则制得 3(5)-吡唑啉酮^[98]。



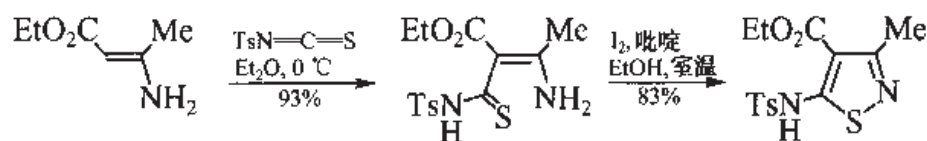
一般说来, 不对称的 1,3-二羰基化合物生成 1,2-唑的混合物。用炔醛或酮的反应要避免生成混合物是困难的, 因为首先由羰基生成腙或肼, 然后在第二步分离时环化^[99]。吡唑能用肼与丙炔醛反应合成。用 β -氯^{-[100]}、 β -烷氧基^{-[101]}或 β -氨基烯酮^[102]作为 1,3-二羰基的合成子是另一个控制反应位置选择性的方法。^[103]



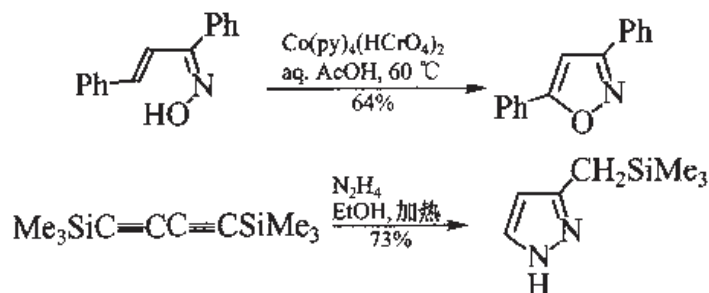
由异噻唑经氢解后生成的 β -氨基烯酮, 与硫化磷反应, 并与脱氢试剂如氯酞^[104]或硫^[105]反应, 环化生成异噻唑。



β -氨基- α, β -不饱和硫代酰胺关环反应, 同样可生成 5-氨基异噻唑^[106]。

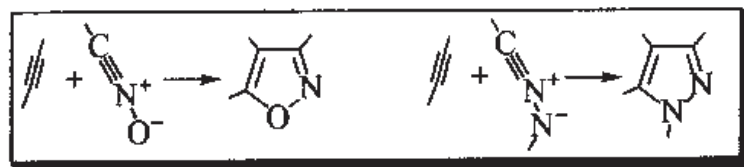


另一个氧化关环反应是用二铬酸化四吡啶合钴(II)使查耳酮肟环化生成异噻唑^[107]。还有一个有意义的方法是, 异噻唑和吡唑均由 1,3-二炔化物制备^[108]。

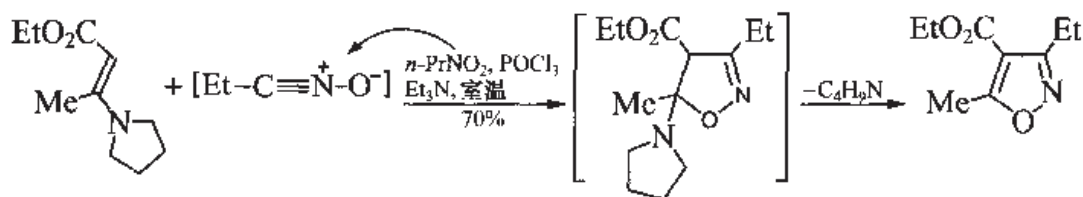


22.13.1.2 腈氧化物和腈亚胺的偶极环加成

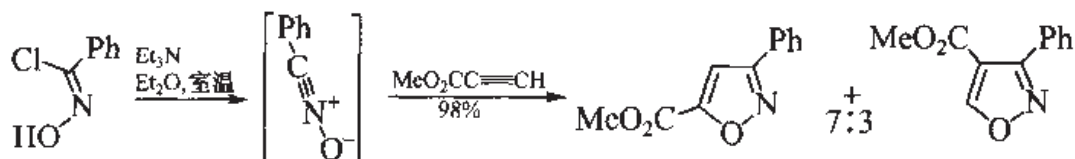
异噻唑由腈氧化物与炔的偶极性环加成制备; 吡唑同样可由腈亚胺与炔的环加成制备。



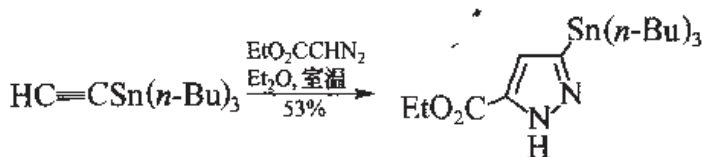
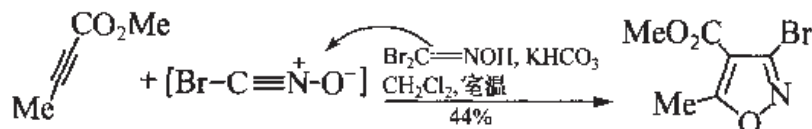
腈氧化物($R-C\equiv N^+-O^-$), 是由卤代肟 $[RC(Hal)=NOH]$ 在碱催化下脱卤化氢^[109], 或由硝基化合物(RCH_2NO_2)脱水制备的^[110], 它容易与烯或炔加成生成五元杂环化合物。如果烯不带有在环加成后能一步消去的基团, 则与烯加成生成异噻唑啉^[111](如下式所示), 异噻唑啉能脱氢形成芳香体系^[112,113]。



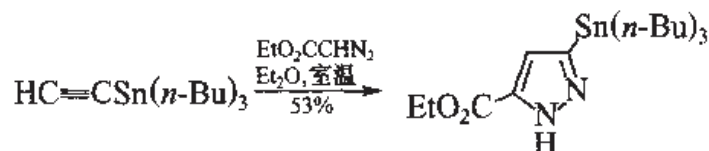
腈氧化物与炔的加成,直接生成具有芳香性的异噁唑。单烷基或芳基取代的炔可生成 5-取代异噁唑^[114]。用其他一取代的炔化合物则制得混合物^[115]。



用溴代腈氧化物进行环加成是制备 3-溴异噁唑的一条有用路线^[116]。

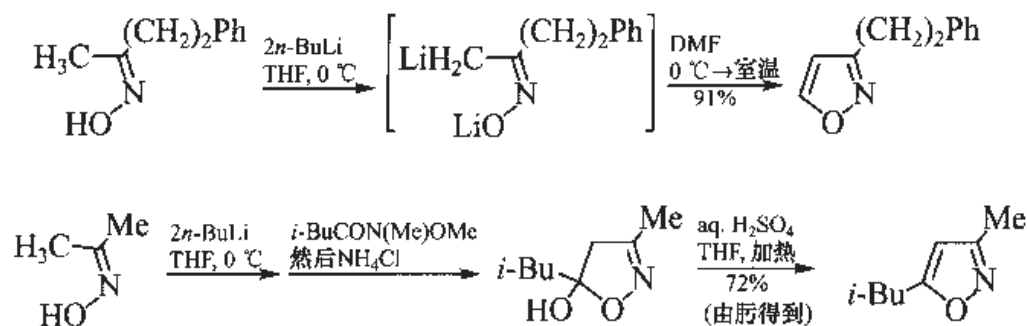


重氮烷与炔的环的加成生成吡唑化合物。用甲锡烷基炔生成锡的杂环衍生物^[117],用于后续的亲电置换或在 Pd(0)催化下的偶联反应。

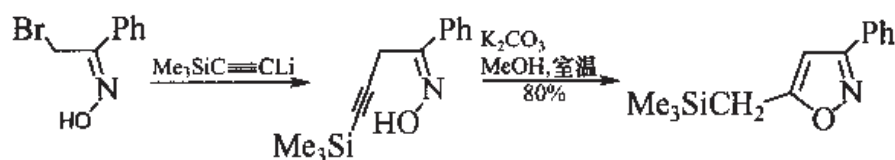


22.13.1.3 用脒和脒制备

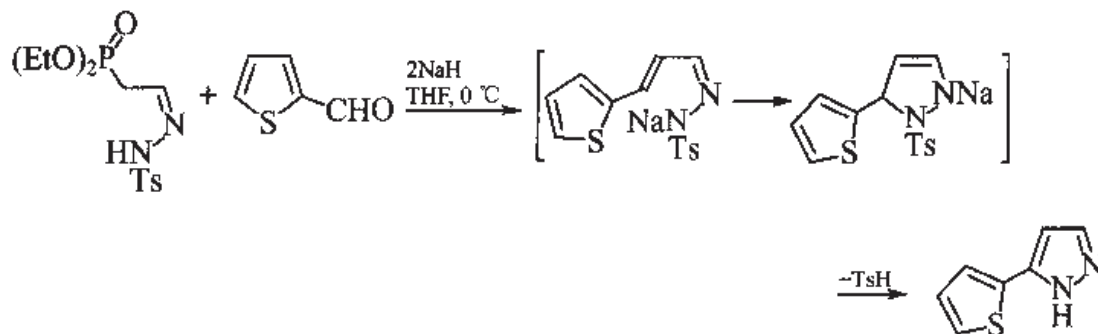
脒有一个 α -氢,它与 2mol 正丁基锂反应生成 O-和 C-锂化物。与亲电性的 DMF 反应使 C-甲酰化后关环,得到 5-位无取代基的异噁唑^[118]。同样地,双阴离子与酰基化试剂(一个酯^[119]或 Weinreb 氨基化合物^[120])反应得到 5-取代的异噁唑。



炔与 α -溴代酮肟的卤素置换生成一个中间体,用适当的碱处理直接关环得到异噁唑^[121]。叔丁氧羰基酮肟双阴离子的酰化反应生成吡唑,这种方法例子如下^[122]:



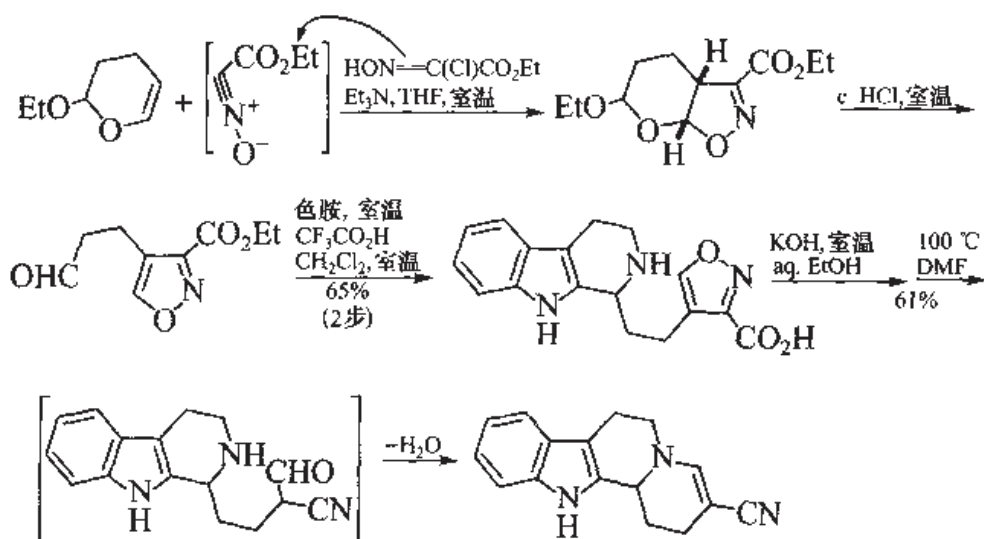
有一条能控制所有三个取代基的极为精细的制备吡唑化合物的路线,即通过如甲苯磺酰基肟-磷酸酯与醛的 Horner/Emmons 缩合反应,生成一个环化的 5-取代中间体,接着进行分子内 Michael 加成,然后以消去甲苯亚磺酸盐为最后的芳构化步骤^[123]。



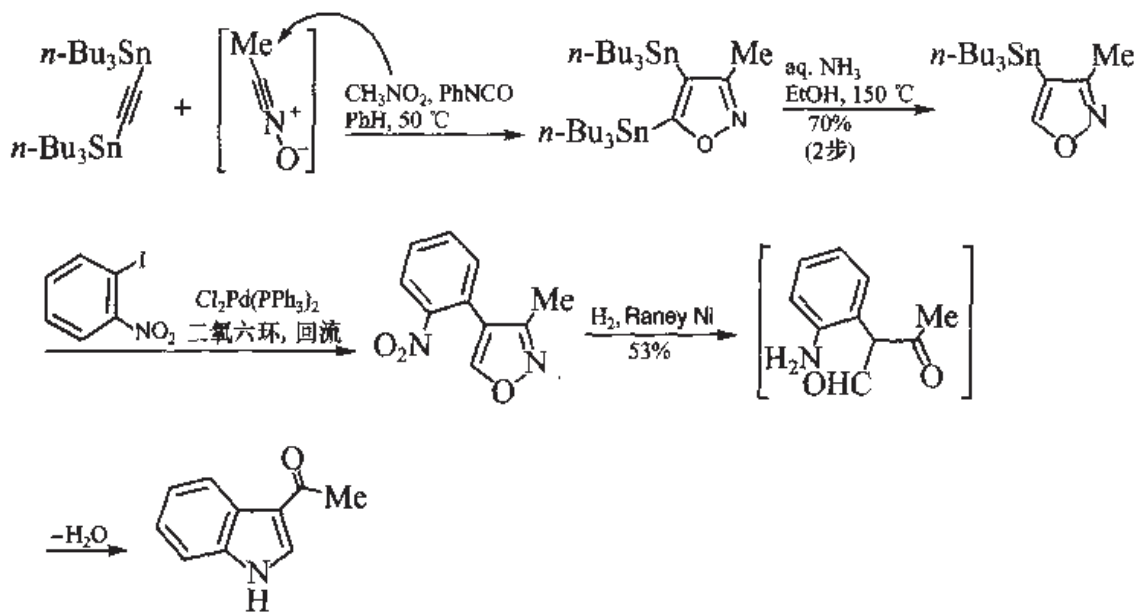
22.13.2 使用 1,2-唑类的著名合成

22.13.2.1 5-氟基-1,2,6,7,12,12b-己氢吡啶[2,3-a]喹啉^[124]

在合成顺序中,腈氧化物与烯醇醚加成,然后消去,形成异噁唑。异噁唑开环伴随脱羧。下例表示杂环能作为 α -氰醛的合成子。

22.13.2.2 3-乙酰基吲哚^[125]

C-5 位的选择性已在锂化中论述, 4,5-双(三正丁锡烷基)异噻唑的选择性 5-位去甲锡烷基反应很有用, 可精确地用于和 2-碘硝基苯的偶合反应。氢化/氢解使异噻唑环破裂, 产生的中间体脱水环化生成吲哚。



习 题

基本习题

- 比较 1,2-和 1,3-唑类,哪个碱性较强?为什么?
- “3-甲基吡唑”的命名是否正确?
- 列举几个能在吡唑的 C-锂化反应中屏蔽 N-氢的基团名称。
- 异噁唑的 N—O 键裂开后,作为合成子有什么功能?如何能够断裂 N—O 键?
- 如何应用 1,3-二羰基化合物来合成异噁唑及吡唑?
- 叙述一个用电环反应来合成异噁唑的方法。
- 叙述一个用二烷基酮肟来制备异噁唑的方法。

进阶习题

- 由 1-苯基吡唑与下列试剂反应:
 - 浓 HSO_4 /浓 HNO_3 或 (ii) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HNO}_3$ 生成异构的产物 $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, 写出它的结构。解释在上述两种条件下生成的不同产物的原因。
- 由 3,5-二甲基异噁唑与 NaNH_2 反应,接着再与下列试剂反应: (i) $n\text{-PrBr}$; (ii) CO_2 或 (iii) $\text{Ph-CO}_2\text{Me}$ 。写出得到的产物结构。
- 推断下列得到的产物的结构: 5-甲基异噁唑与 SO_2Cl_2 反应,生成 $\text{C}_4\text{H}_4\text{ClNO}$; 再与氢氧化钠水溶液反应,生成 $\text{C}_4\text{H}_4\text{ClNO}$ (不含环)。
- 推断 BuNHNH_2 与 $\text{MeCOCH}_2\text{COCO}_2\text{Me}$ 反应生成的产物的结构。
- 推断由下列反应过程生成的产物的结构: 吡唑/ $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$, 生成 $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 再与 $n\text{-BuLi}/-70^\circ\text{C}$, 再与 TMSCl 反应, 生成 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 再与 $\text{PhCH=O}/\text{CsF}$ 反应, 生成 $\text{C}_{92}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_3$ 。
- 推断由羟胺与 $\text{PhCOCH}_2\text{CH=O}$ 反应生成的两个产物的结构。提出一个制备 5-苯基异噁唑的明确的方案。
- 提出下列反应生成的杂环化合物的结构:
 - $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$, 由环己酮肟与 $2\text{mol } n\text{-BuLi}$ 反应, 再与二甲基甲酰胺反应;
 - $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOSSi}$, 由 2-噁噁基- $\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_2\text{Br}$ 与 $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi}$ 反应, 再与 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ 反应。
 - $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 由 $\text{MeCOC}(=\text{NNHPh})\text{Me}$ 与 $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{SEt}/n\text{-BuLi}$ 反应。
- 写出由 $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$ 与羟胺反应, 生成的杂环化合物 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOSi}$ 的结构。

参 考 文 献

- 'Progress in pyrazole chemistry', Kost, A. N. and Grandberg, I. I., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1966, 6, 347; 'The Azoles', Schofield, K., Grimmett, M. R., and Keene, B. R. T., Cambridge University Press, 1976.

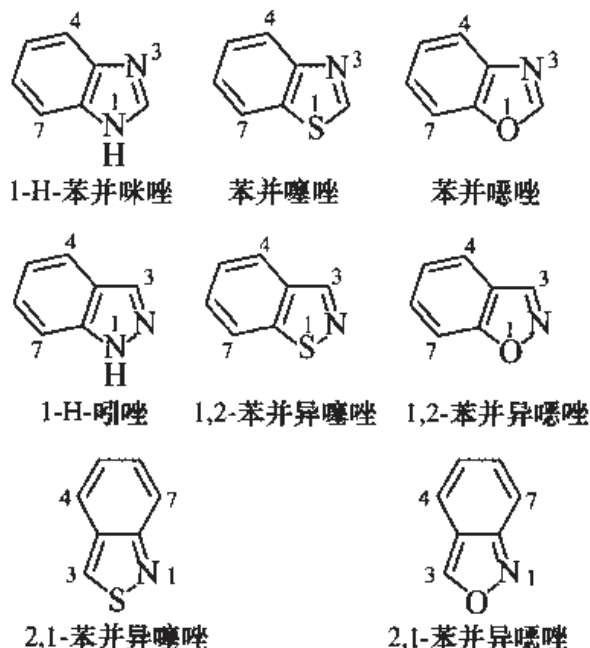
2. (a) 'Isothiazoles', Hübenett, F., Flock, F. H., Hansel, W., Heinze, H., and Hofmann, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2, 714; (b) 'Isothiazoles', Slack, R. and Wooldridge, K. R. H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1965**, 4, 107; 'Recent advances in the chemistry of mononuclear isothiazoles', Wooldridge, K. R. H., *ibid.*, **1972**, 14, 1.
3. 'Recent developments in isoxazole chemistry', Kochetkov, N. K. and Sokolov, S. D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**, 2, 365; 'Isoxazole chemistry since 1963', Wakefield, B. J. and Wright, D. J., *ibid.*, **1979**, 25, 147; 'Synthetic reactions using isoxazole compounds', Kashima, C., *Heterocycles*, **1979**, 12, 1343.
4. Begtrup, M. and Vedso, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 243.
5. Reuther W., and Baus, V., *Liebig's Ann.*, **1995**, 1563.
6. Chaplen, P., Slack, R., and Wooldridge, K. R. H., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4577.
7. v. Auwers, K., Buschmann, W., and Heidenreich, R., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1924**, 435, 277.
8. Pérez, E., Sotelo, E., Loupy, A., Mocelo, R., Suarez, M., Pérez, R., and Autié, M., *Heterocycles*, **1996**, 43, 539.
9. Hüttel, R. and Kratzer, J., *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 2014; Williams, J. K., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 1377.
10. Finar, I. L. and Lord, G. H., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3314.
11. Bernatowicz, M. S., Wu, Y., and Matsueda, G. R., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2497.
12. Drake, B., Patek, M., and Lebl, M., *Synthesis*, **1994**, 579.
13. Hüttel, R., Büchele, F., and Jochum, P., *Chem. Ber.*, **1955**, 88, 1577.
14. Caton, M. P. L., Jones, D. H., Slack, R., and Woolridge, K. R. H., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 446.
15. Quilico, A. and Musante, C., *Gazz. Chim. Ital.*, **1941**, 71, 327.
16. Suzuki, H. and Nonoyama, N., *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 244.
17. Olah, G. A., Narang, S. C., and Fung, A. P., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2706.
18. Woodward, R. B., Olofson, R., and Mayer, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1010.
19. Pain, D. L. and Parnell, E. W., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 7283.
20. Knorr, L., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 279, 188.
21. Hüttel, R., Schäfer, O., and Jochum, P., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, 593, 200.
22. Lipp, M., Dallacker, F., and Munnes, S., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, 618, 11.
23. Finley, J. H. and Volpp, G. P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 6, 841.
24. Pino, P., Piacenti, F., and Fatti, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1960**, 90, 356.
25. Blount, J. F., Coffen, D. L., and Katonak, D. A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3821.
26. Juffermans, J. P. H., and Habraken, C. L., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4656.
27. Tojahn, C. A., *Chem. Ber.*, **1922**, 55, 291.
28. Benary, E., *Chem. Ber.*, **1926**, 59, 2198; Holland, A., Slack, R., Warren, T. F., and Buttimore, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 7277; Quilico, A., and Stagno d'Alcontres, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1949**, 79, 654.
29. Kashima, C., Takahashi, K., and Hosomi, A., *Heterocycles*, **1994**, 37, 1075.
30. Dornow, A. and Teckenburg, H., *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 1103; Hatchard, W. R., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 660.
31. Iddon, B., 'Synthesis and reactions of lithiated monocyclic azoles containing two or more hetero-atoms. Part I: Isoxazoles', *Heterocycles*, **1994**, 37, 1263; Grimmett, M. R. and Iddon, B., 'Part III: Pyrazoles', *ibid.*, **1994**, 37, 2087; Iddon, B., 'Part V: Isothiazoles and thiazoles', *ibid.*, **1995**, 41, 533.
32. Heinisch, G., Holzer, W., and Pock, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1829.
33. Fugina, N., Holzer, W., and Wasicky, M., *Heterocycles*, **1992**, 34, 303.
34. Katritzky, A. R., Lue, P., and Akutagawa, K., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4253.
35. Effenberger, F., Roos, M., Ahmad, R., and Krebs, A., *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 1639.
36. Katritzky, A. R., Rewcastle, G. W., and Fan, W.-Q., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5685.
37. Vedso, P. and Begtrup, M., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4995.
38. Yagi, K., Ogura, T., Numata, A., Ishii, S., and Arai, K., *Heterocycles*, **1997**, 45, 1463.

39. White, J. A. and Anderson, R. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 6, 199.
40. Hessler, E. J., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1828.
41. Claisen, L. and Stock, R., *Chem. Ber.*, **1891**, 24, 130.
42. Alzeer, J., Nock, N., Wassner, G., and Masciadri, R., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6857.
43. Konoike, T., Kando, Y., and Araki, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3339.
44. Jones, R. G., Mann, M. J., and McLaughlin, K. C., *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 1428.
45. e.g. Hartshorne, C. M. and Steel, P. J., *Aust. J. Chem.*, **1995**, 48, 1587.
46. Elguero, J., Jaramillo, C., and Pardo, C., *Synthesis*, **1997**, 563.
47. Almena, I., Díez-Barra, E., de la Hoz, A., Ruiz, J., and Sánchez-Migallón, A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 1263.
48. Layton, A. J. and Lunt, E., *J. Chem. Soc.*, **1968**, 611.
49. Béringer, M., Prijs, B., and Erlenmeyer, H., *Helv. Chim. Acta*, **1966**, 49, 2466.
50. Pavlik, J. W. and Kurzweil, E. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1357.
51. Hahn, M., Heinisch, G., Holzer, W., and Schwarz, H., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1189.
52. Guilloteau, F. and Miginiac, L., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 1383.
53. Larsen, S. D., *Synlett*, **1997**, 1013.
54. Caddick, S. and Joshi, S., *Synlett*, **1992**, 805.
55. Thoms, H. and Schnupp, J., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1923**, 434, 296.
56. Adams, A. and Slack, R., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3061.
57. Baraldi, P. G., Barco, A., Benetti, S., Moroder, F., Pollini, G., and Simoni, D., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1297.
58. Shaw, G. and Sugowdz, G., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 665.
59. Oster, T. A. and Harris, T. M., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4307.
60. Barltrop, J. A., Day, A. C., Mack, A. G., Shahrissa, A., and Wakamatsu, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 604.
61. Tiefenthaler, H., Dörscheln, W., Göth, H., and Schmid, H., *Helv. Chim. Acta*, **1967**, 50, 2244; Pavlik, J. W., Kebede, N., Bird, N. P., Day, A. C., and Barltrop, J. A., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8138.
62. Maeda, M., Kawahara, A., Kai, M., and Kojima, M., *Heterocycles*, **1975**, 3, 389.
63. Pavlik, J. W., Pandit, C. R., Samuel, C. J., and Day, A. C., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3407.
64. Singh, B. and Ullman, E. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6911.
65. Auricchio, S., Biri, A., Pastormerlo, E., and Truscetto, A. M., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 10911.
66. 'Mononuclear heterocyclic rearrangements', Ruccia, M., Vivona, N., and Spinelli, D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 29, 141.
67. Turchi, S., Giomi, D., and Nesi, R., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 7085.
68. Dang, Q., Brown, B. S., Erion, M. D., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5204.
69. Hofmann, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1965**, 690, 147.
70. Kashima, C., Yamamoto, Y., Tsuda, Y., and Omote, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 49, 1047.
71. Xia, X., Knerr, G., and Natale, N. R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1297.
72. Parnell, E. W., *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3941; Begtrup, M., Larsen, P., and Vedso, P., *Acta Chem. Scand.*, **1992**, 46, 972.
73. Begtrup, M. and Vedso, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 2555.
74. Alberola, A., Calvo, L., Rodriguez, T. R., and Sañudo, C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 537.
75. 'The reaction of isoxazolium salts with nucleophiles', Woodward, R. B. and Olofson, R., *Tetrahedron, Suppl. No. 7*, **1966**, 7, 415.
76. Naito, T., Nakagawa, S., Okumura, J., Takahashi, K., and Kasai, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, 41, 959; Fagan, P. J., Neident, E. E., Nye, M. J., O'Hare, M. J., and Tang, W.-P., *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 904.

77. Westöö, G., *Acta Chem. Scand.*, **1952**, 6, 1499.
78. Mashraqui, S. H., Mudalian, C. D., and Hariharasubrahmanian, H., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4865.
79. Iseki, T., Sugiura, T., Yasunaga, S., and Nakasina, M., *Chem. Ber.*, **1941**, 74, 1420.
80. Ledrut, J., Winternitz, F., and Combes, G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 704.
81. Knorr, L., *Chem. Ber.*, **1896**, 29, 249.
82. Oliva, A., Castro, I., Castillo, C., and León, G., *Synthesis*, **1991**, 481.
83. Gilmann, T., Heckhoff, S., and Weeber, T., *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2133.
84. Dorn, H. and Dilcher, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 707, 141.
85. Morgan, G. T. and Reilly, J., *J. Chem. Soc.*, **1914**, 435.
86. Patel, H. P. and Tedder, J. M., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4589.
87. 'Synthesis of pyrazoles and condensed pyrazoles', Makino, K., Kim, H. S., and Kurasawa, Y., *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 321.
88. Hübenett, F., Flock, F. H., and Hofmann, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 508.
89. Wille, F., Capeller, L., and Steiner, A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 335.
90. Wiley, R. H. and Hexner, P. E., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 351.
91. Martins, M. A. P., Freitag, R., Flores, A. F. C., and Zanatta, N., *Synthesis*, **1995**, 1491.
92. Hoffmann, M. G., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9511.
93. Brederick, H., Sell, R., and Effenberger, F., *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 3407; Domínguez, E., Ibeas, E., Martínez de Marigorta, E., Palacios, J. K., and SanMartín, R., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5435.
94. Knorr, L., *Chem. Ber.*, **1884**, 17, 546.
95. Rupe, H. and Grünholz, J., *Helv. Chim. Acta*, **1923**, 6, 102.
96. Longemann, W., Almirante, L., and Caprio, L., *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 1175; Tupper, D. E. and Bray, M. R., *Synthesis*, **1997**, 337.
97. Dorn, H. and Zubek, A., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 39.
98. Dorn, H., Zubek, A., and Hilgetag, G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 665.
99. Nightingale, D. and Wadsworth, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 416; Bowden, K. and Jones, E. R. H., *J. Chem. Soc.*, **1946**, 953.
100. Barnes, R. P. and Dodson, L. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 1585.
101. Claisen, L., *Chem. Ber.*, **1926**, 59, 144.
102. Bunnelle, W. H., Singam, P. R., Narayanan, B. A., Bradshaw, C. W., and Lion, J. S., *Synthesis*, **1997**, 439.
103. Alberola, A., González-Ortega, A., Sáadaba, L. L., and Sañudo, M. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 4061; Valduga, C. J., Braibante, H. S., and Braibante, M. E. F., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 189.
104. McGregor, D. N., Corbin, U., Swigor, J. E., and Cheney, L. C., *Tetrahedron*, **1969**, 25, 389.
105. Bruno, A. and Purrello, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1966**, 96, 1009.
106. Goerdeler, J. and Krone, U., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 2273.
107. Wei, X., Fang, J., Hu, Y., Hu, H., *Synthesis*, **1992**, 1205.
108. Birkofer, L. and Richzenhain, K., *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 2829.
109. 'The nitrile oxides', Grundmann, C. and Grünanger, P., Springer-Verlag, Berlin and New York, **1971**; 'Cycloaddition reactions of nitrile oxides with alkenes', Easton, C. J., Merricc, C., Hughes, M., Savage, G. P., and Simpson, G. W., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 60, 261.
110. For the use of (Boc)₂O/DMAP for this see Basel, Y. and Hassner, A., *Synthesis*, **1997**, 309.
111. McMurray, J. E., *Org. Synth., Coll. Vol. VI*, **1988**, 592.
112. Hiraoka, T., Yoshimoto, M., and Kishida, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20, 122; Barco, A., Benetti, S., Pollini, G. P., and Baraldi, P. G., *Synthesis*, **1977**, 837.
113. For dehydrogenation of pyrazolines with 'clayfen' see Bougrin, K., Sonfioni, M., and El Yazid, M., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4065.

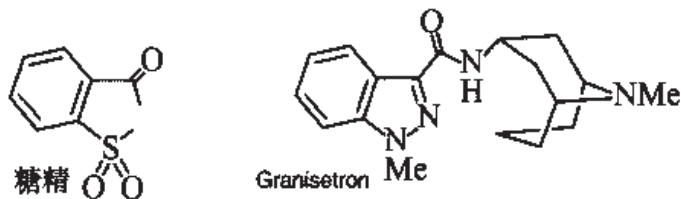
114. Iddon, B., Suschitzky, H., Thompson, A. W., Wakefield, B. J., and Wright, D. J., *J. Chem. Res.*, **1978**, (S) 174; (M) 2038.
115. Sasaki, T. and Yoshioka, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, *41*, 2212; Christl, M., Huisgen, R., and Sustmann, R., *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 3275.
116. Hanson, R. N. and Mohamed, F. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 345.
117. Sakamaoto, T., Shiga, F., Uchiyama, D., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1992**, *33*, 813.
118. Barber, G. N. and Olofson, R. A., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3015.
119. He, Y. and Liu, N.-H., *Synthesis*, **1994**, 989.
120. Nitz, T. J., Volkots, D. L., Aldous, D. J., and Oglesby, R. C., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5828.
121. Short, K. M. and Ziegler, C. B., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 75.
122. Church, A. C., Koller, M. U., Hines, M. A., and Beam, C. F., *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3659.
123. Almirante, N., Cerri, A., Fedrizzi, G., Marazzi, G., and Santagostino, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3287; Almirante, N., Benicchio, A., Cerri, A., Fedrizzi, G., Marazzi, G., and Santagostini, *Synlett*, **1999**, 299.
124. Perez, C., Janin, Y. L., and Grierson, D. S., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 987.
125. Uchiyama, D., Yabe, M., Kameyama, H., Sakamoto, T., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1996**, *43*, 1301.

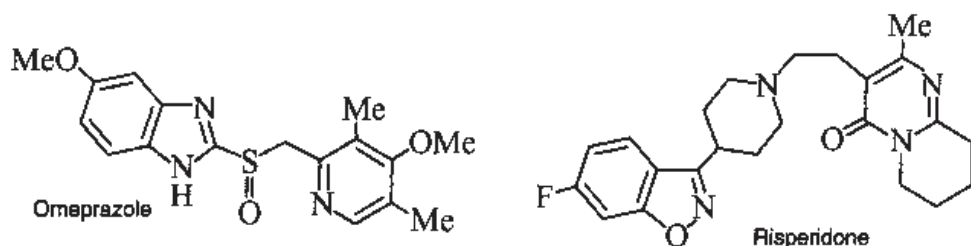
第 23 章 苯并唑类化合物的反应和合成



苯环与三种 1,3-唑类化合物的稠合只有一个方式,生成 1-H-苯并咪唑^[1]、苯并噻唑和苯并噁唑。吡唑^[2]是苯能够与吡唑稠合的唯一类似物,1-H-和 2-H-吡唑是互变异构体,但是 2-H-异构体是无法检测到的,虽然 2-取代的 2-H-吡唑是已知的。异噻唑和异噁唑二个不同的苯并稠环化合物,每个可能分别地生成两个 1,2-唑类化合物:1,2-苯并异噻唑和 2,1-苯并异噻唑^[3]、1,2-苯并异噁唑和 2,1-苯并异噁唑^[4]。

1,2-苯并异噻唑啉-3-(2H)-1,1-二氧化物是广为人知的甜味剂——糖精; Omeprazole(一种胃酸抑制剂)具有抗溃疡作用; Risperidone 用于治疗精神分裂症; Granisetron 是一个含于血液中的复合胺受体拮抗药,可减轻有关化学疗法的反胃作用。





23.1 与亲电试剂的反应

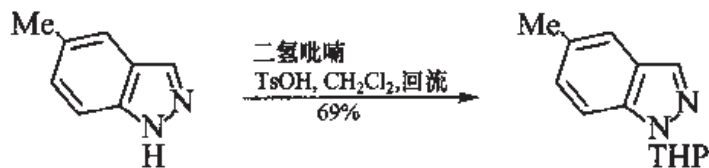
23.1.1 氮上的加成

23.1.1.1 质子化作用

苯并咪唑几乎比咪唑的碱性弱 2 个 pK_a 单位,而酸性略强。这与其他苯并咪唑类有类似性:其双环体系是比对应的单杂环弱的碱,而咪唑是比吡唑略弱的酸。

23.1.1.2 氮上的烷基化反应

中性的杂环与卤代烷在氮上烷基化形成盐。通常,咪唑在亚胺的 N-2 上反应,但是 6-甲基咪唑与二氢吡喃及酸的烷基化反应生成 N-1-四氢吡喃衍生物^[5]。在咪唑 N-的酰基化中,1-取代产物可能是可逆烷基化的热力学产物。

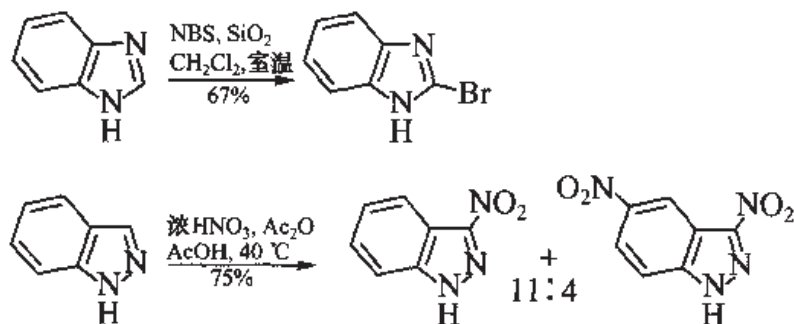


23.1.1.3 氮上的酰基化反应

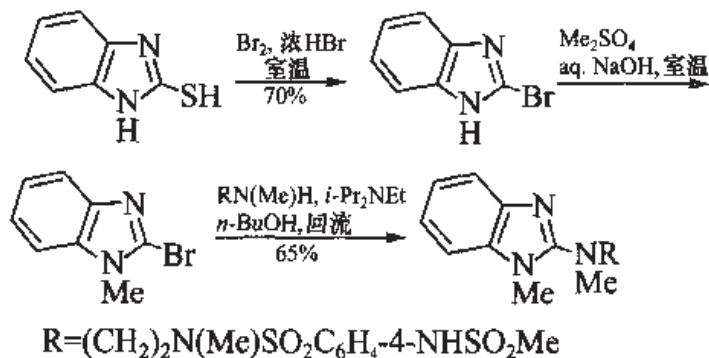
用酸酐在有或无吡啶的情况下,都引起苯并咪唑的 N-酰基化、咪唑的 N-1-酰基化和苯并咪唑-2-酮的 N,N-二酰基化^[6]。

23.1.2 碳上的取代反应

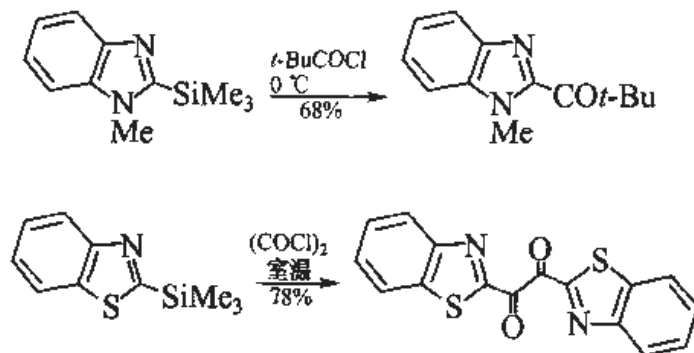
杂环的 C-取代有用 N-溴代丁二酰亚胺与苯并咪唑的反应生成 2-溴代物^[7],苯并咪唑与溴在 450℃ 在 2-位溴代^[8],咪唑在 3-位硝化^[9]。一般的规则是,苯环的亲电硝化和卤代反应仅能在 5-、6-或 7-位发生。



2-溴苯并咪唑可由溴与苯并咪唑-2-硫醇反应制得^[10], 杂环卤代物通常是用相应的氧代杂环与亚硫酸酐或磷酸酐反应制备的^[6]。

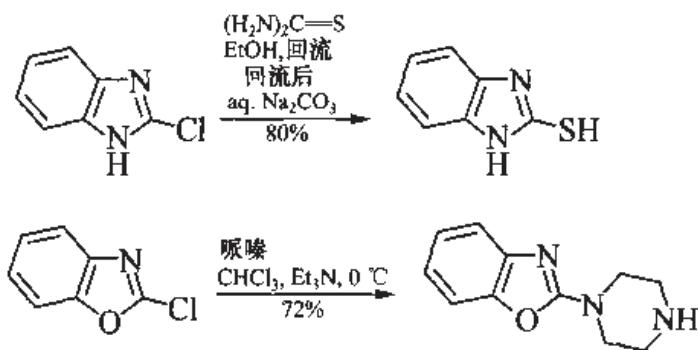


当五元杂环上不易进行碳上的亲电取代反应时, 只能用硅衍生物的反应来克服, 所示如下例^[11]。

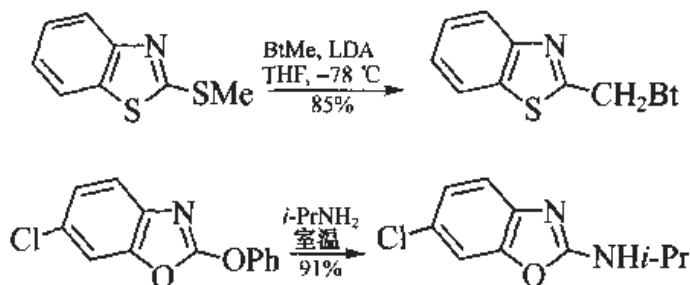


23.2 与亲核试剂的反应

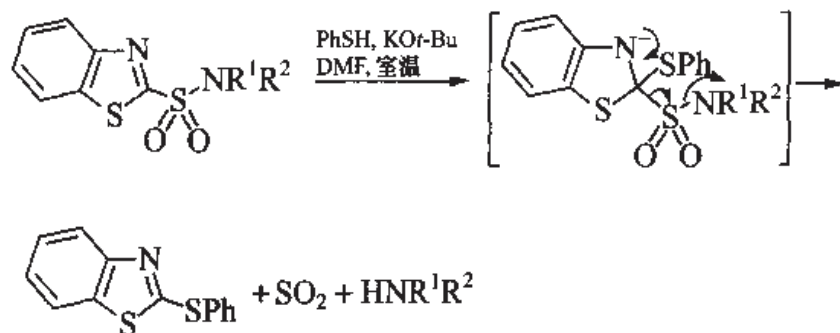
在杂环中亲核置换的位置仅是杂环上有活泼的离去基团, 如下例中以硫脲为亲核试剂转化为硫醇的过程^[12], 另一个例子是 Pd 催化作用^[13]能提高 2-氯苯并咪唑在温和条件下的置换反应效率^[14]。



氧和硫取代基都能容易从苯并噁唑^[15]或苯并噻唑^[16]环上被有机锂或胺所置换。



使亲核试剂置换容易发生的核心问题是苯并噻唑-2-磺酰胺保护基团的消去方法,如下例所示在杂环的2-位与硫醇的反应,释放出胺(伯胺或仲胺)^[17]。



23.3 与碱的反应

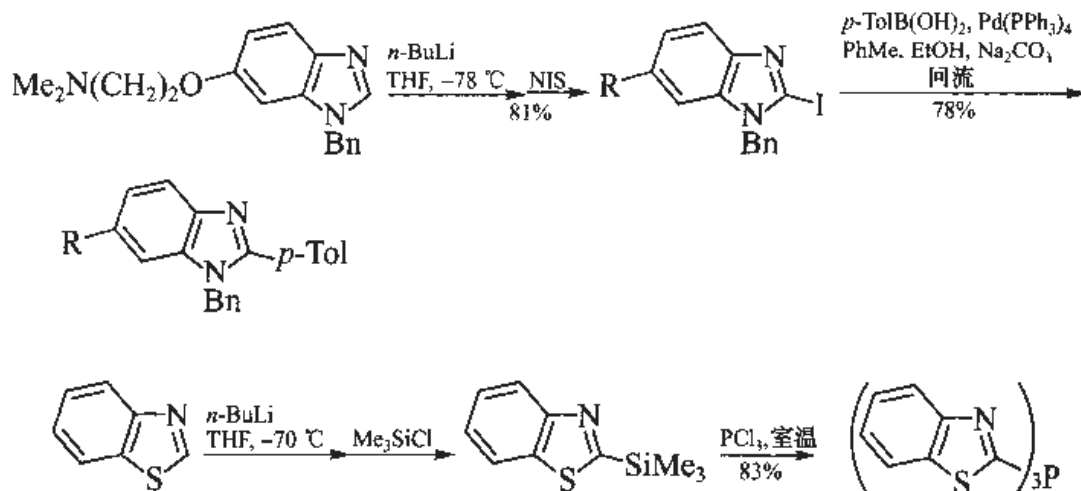
23.3.1 N-氢的去质子化

苯并咪唑和吡唑基阴离子直接在氮上和亲电性的烷基化试剂反应,但是吡唑的N-1和N-2取代产物都能生成。举例来说,用O-磺酸羟胺进行氨基化生成2:1的1-氨基-1H-吡唑和2-氨基-2H-吡唑^[18];另一个例子,甲基吡唑-3-羧酸酯的乙基化,随着溶剂和碱的不同,N-1和N-2的产物比率变化从1:1到18:1^[19]。

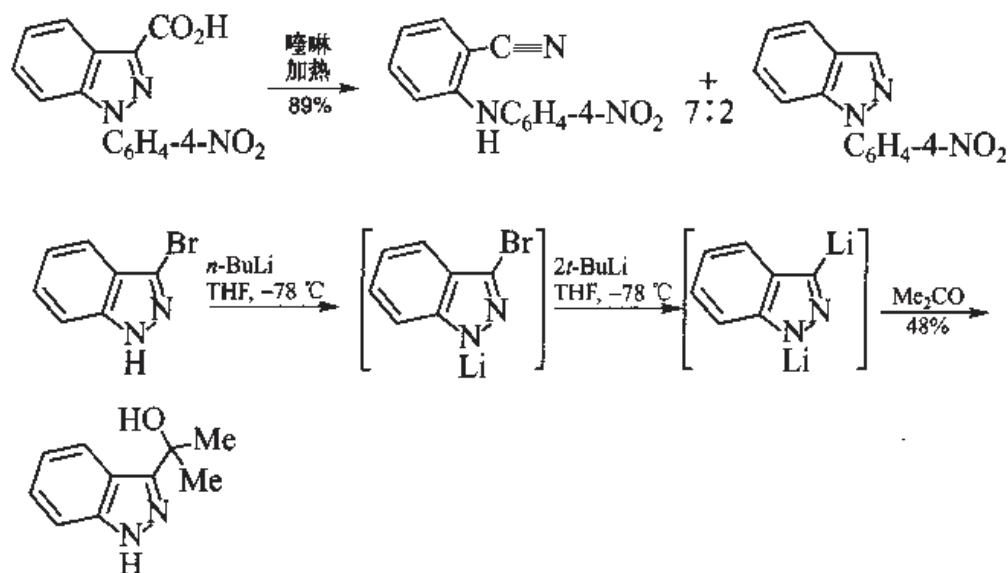
23.4 C-金属化衍生物的反应

23.4.1 锂衍生物

苯并-1,3-咪唑类(在苯并咪唑的氮上有位阻或保护基)的锂化反应在杂环的 2-位。因此可以和相当多的亲电试剂反应。例如^[20-22],引入碘(随后 Pd(0)催化与硼酸偶联)和硅(生成三(苯并咪唑-2-基)磷)的反应。

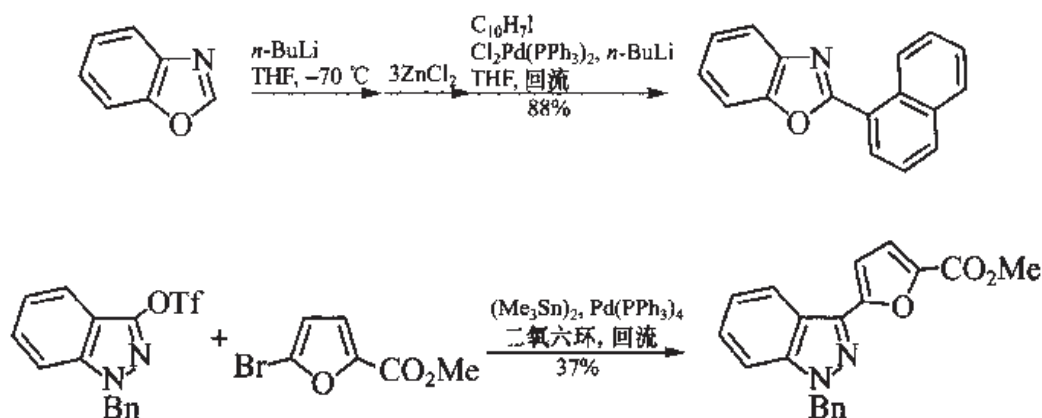


1,2-苯并异噻唑和 1,2-苯并异噁唑的杂环不能锂化。无疑是因为在热的噻啉中吡唑-3-羧酸会使杂环开环^[23],其他类似的反应方法也会产生相同的结果。然而,3-溴吡唑能转化为 N,C -二锂物种,有利于 N -氢的去质子化, N -1 已不是离去基团^[24]。



23.4.2 Pd 催化的反应

与苯并唑类在杂环化学的其他领域相比,到目前为止只有少数例子涉及偶联化学,下面的二个例子是用苯并噁唑锌^[25]和三氟甲基磺酸吡啶的反应^[26]。

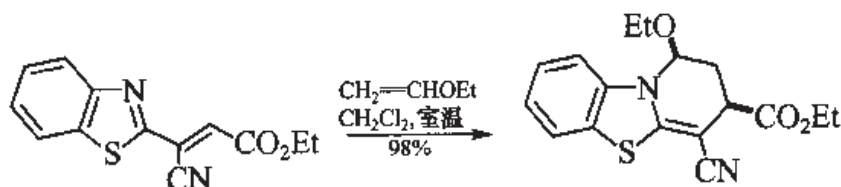


23.5 与还原剂的反应

选择性的苯并-1,3-唑类或苯并-1,2-唑类杂环的还原反应尚无报道。

23.6 电环化反应

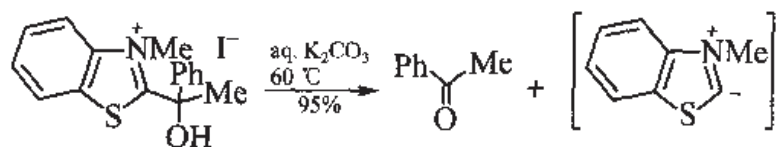
与异吡唑、苯并[c]噻吩和异苯并呋喃等化合物具有双烯体的典型反应性能(参见 19.2)相比,2,1-苯并异噻唑和 2,1-苯并异噻唑几乎不发生作为氮杂双烯体的反应。另外,缺电子的 2-烯基苯并噻唑可以和富电子烯类反应,如 1-氮杂-1,3-二烯^[27]。



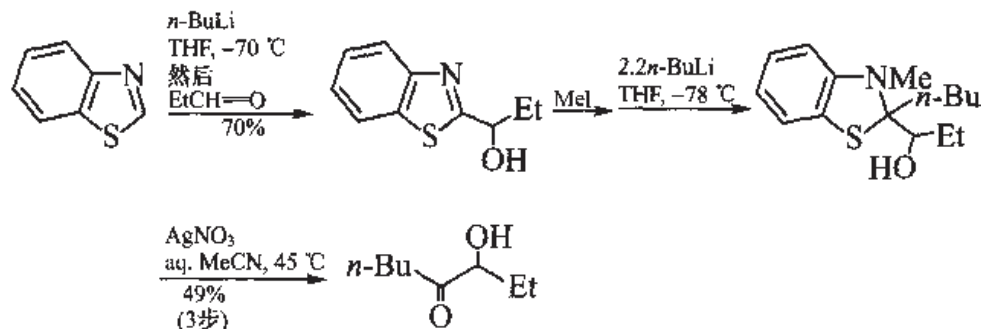
23.7 季 盐

苯并-1,3-唑鎓盐类易在 C-2 进行亲核加成,例如可转化成相应的邻取代苯,在碱性溶液中伴有失去 C-2,此过程肯定是在 C-2 的氢氧化物加成为起始步骤^[28]。有意义的是,由 2-锂苯并噻唑生成的 2-(1-羟烷基)苯并噻唑鎓盐可以裂

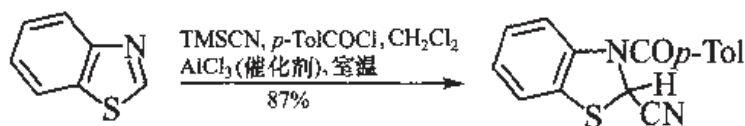
解产生苯并噻唑内盐(参见 21.11)和酮,如下例^[29]。



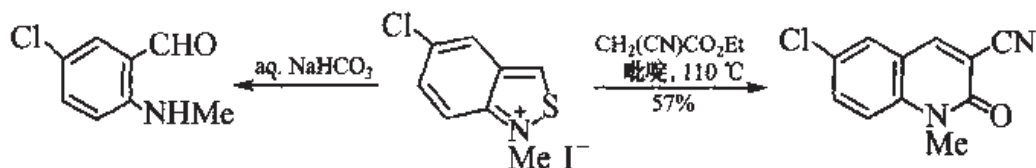
按照 2-锂化反应、与醛反应、季铵化反应、烷基锂在 C-2 的加成和最后银催化生成的二氢苯并噻唑开环的顺序进行反应,能把杂环化合物用于制备 α -羟基酮^[30]。烯醇化锂也能缓和地与苯并噻唑内盐加成^[31]。



Reissert 型加成物(参见 6.14)可由苯并噻唑、苯并噻唑和吡啶来制备,如下例^[32]。

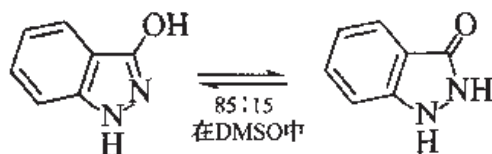


2,1-苯并异噻唑内盐水解生成邻-氨基苯甲醛。它可作为合成子应用,如在下面喹诺酮的合成中^[33];

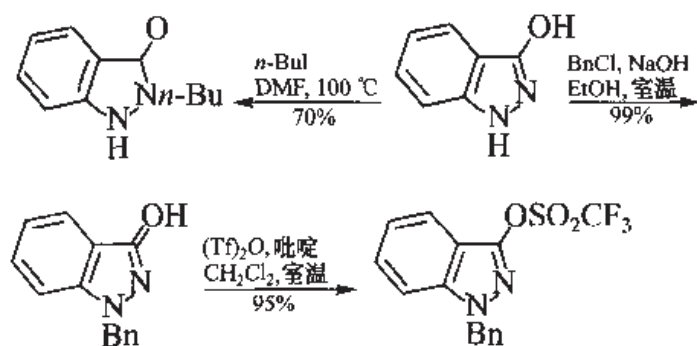


23.8 氧代和氨基-1,3-噻类化合物

苯并-1,3-噻-2-酮化合物存在羰基互变异构体形式,但吡啶-3-酮在二甲亚砜溶液中,主要是羟基异构体形式存在^[34]。相比之下,1,2-苯并异噻唑-3-酮则完全是羰基形式,尤其在固态时^[35]。



在 3-羟基吡唑的一个氮原子上引入烷基是有选择性的。在中性溶液中与卤化物反应,肯定与亚胺互变异构体有关,反应发生在 N-2 上^[36]。而在碱性溶液中,阴离子反应发生在 N-1 上^[26]。



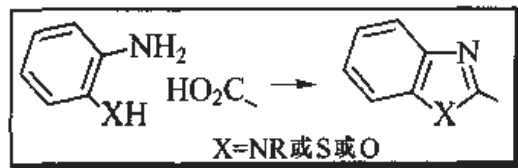
碱性水溶液使苯并-1,3-唑-2-酮的杂环开环,生成相应的邻位取代苯^[37]。在碱性介质中烷基化通常引起 N-和 O-的取代反应。硫酮的烷基化在硫上^[38]。

23.9 合 成

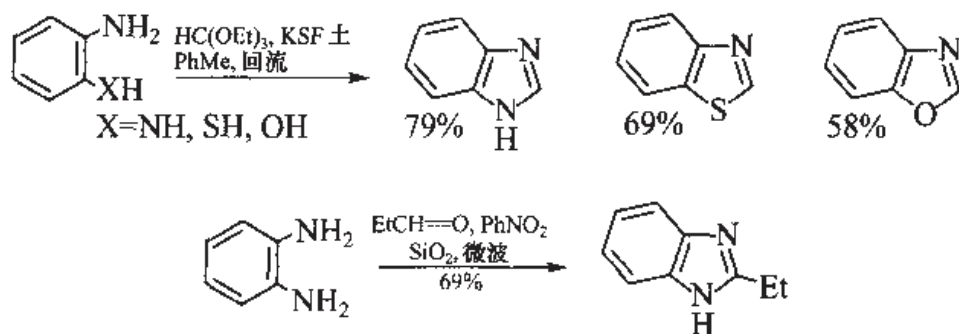
23.9.1 苯并-1,3-唑类化合物的环合成

23.9.1.1 用邻位杂原子取代的芳香化合物来合成

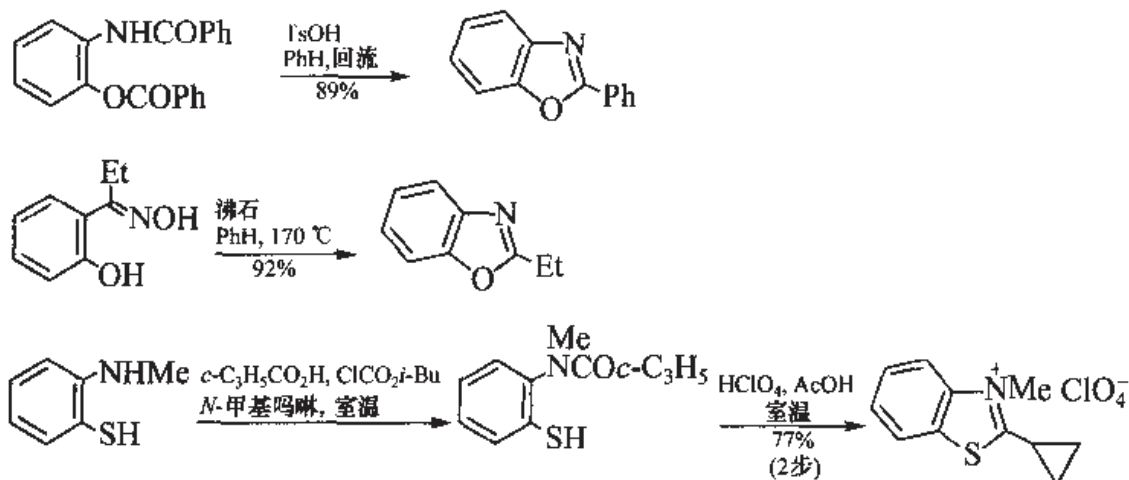
合成苯并咪唑、苯并噁唑和苯并噻唑最重要的方法,是 C-2 时苯环上含邻位杂原子的反应前体的插入反应。为此需要的反应组分要在酸的氧化态时具有 C-2 单元,许多这种试剂已经描述过。



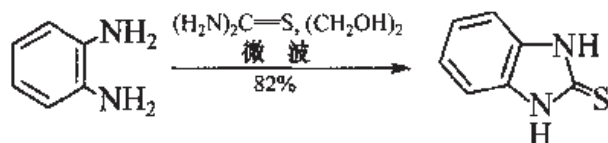
通常的制法是羧酸与邻二取代苯一起加热。亚胺醚则能在很低的温度下进行这种合成反应^[39]。KSF 白土与原甲酸酯是最常用反应体系,能用于所有的三类无取代苯并-1,3-唑类化合物的合成^[40]。合成苯并咪唑的一个重要的变化是可以使用芳香或脂肪醛而不用酸,同时用硝基苯为氧化剂^[41]。



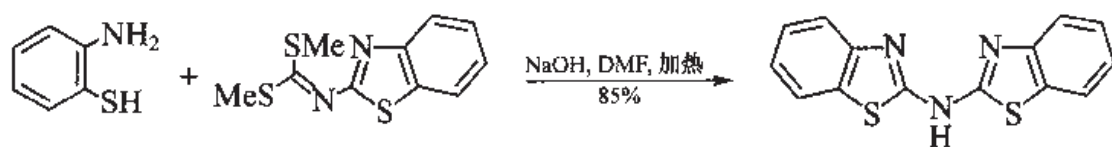
用含有杂原子的羧酸组分为起始原料有二个有效的方法:转化为双甲硅烷氧基衍生物^[42],或直接与对甲苯磺酸加热^[43],如下例。一个常用方法含一个酰基的起始原料,进行邻羟基芳酮肟的 Beckmann 重排,重排产物在酸性条件下环化^[44]。一条极佳的路线是用混酐合成单酰基前体^[37]。一个温和的方法是用邻-羟芳胺酰胺在固相负载型催化剂上的脱水环化合成苯并咪唑——典型的 Mitsunobu 是用三苯基磷和偶氮二元羧酸二乙酯^[45]。



微波辐射可以使酰胺在酸性条件下反应。用尿素或硫脲可得 2-酮化合物或 2-硫酮化合物。用二硫化碳和氢氧化钾可以得到 2-硫酮化合物,用异氰酸酯或异硫氰酸酯^[46]则得到 2-酰基氨基衍生物^[47]。与溴化氰反应得 2-氨基苯并咪唑化合物^[1b]。

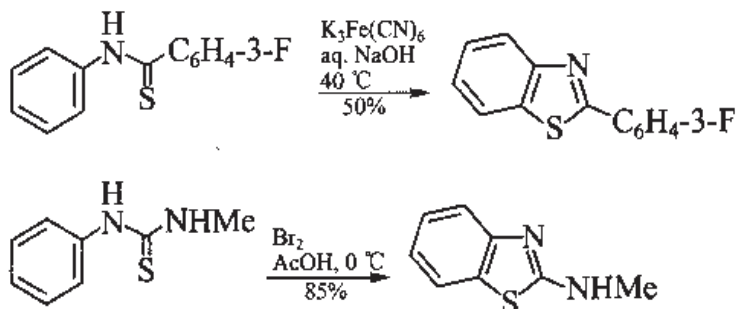


双甲硫亚胺可以很容易的由二硫化碳和碱、芳胺反应,再与碘甲烷反应得到,它与 2-取代芳胺生成杂环化合物^[48]。

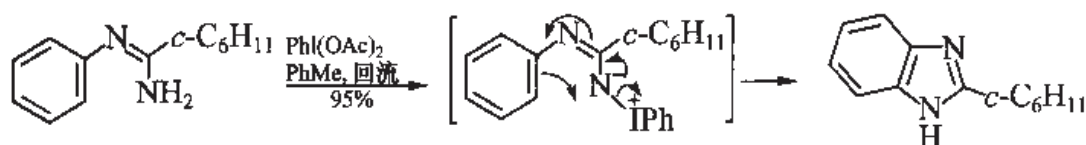


23.9.1.2 其他方法

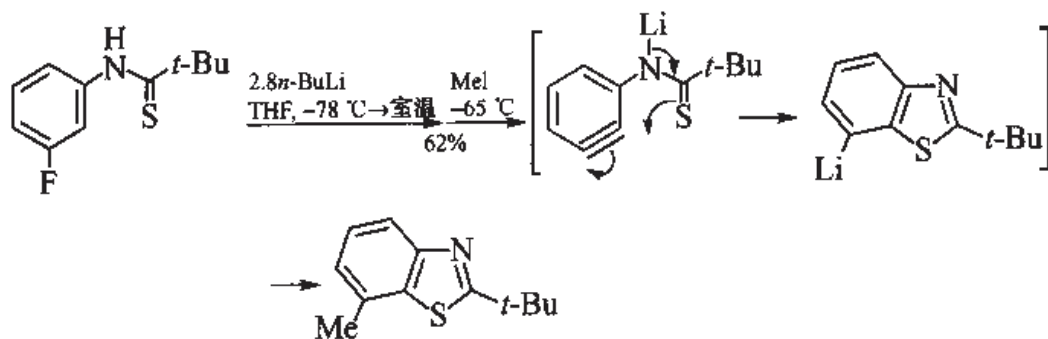
其他重要的方法不需要用邻二杂原子化合物为起始原料,如用芳氨基硫酰胺的氧化关环生成苯并噻唑。典型的是用铁氰化钾或溴,见下例所示^[49]。



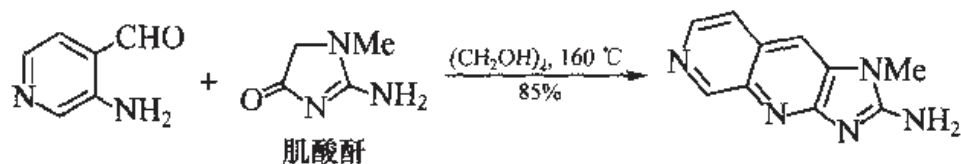
N-芳基脒与碘苯二乙酸酯一起反应,氧化关环得到苯并咪唑,可能的中间体如下式所示^[50]。



苯并噻唑也可由间氟硫代酰替苯胺经过邻位锂化,消去氟,生成苯炔,进行硫分子内加形成杂环,最后与亲电试剂在 C-7 取代^[51]。



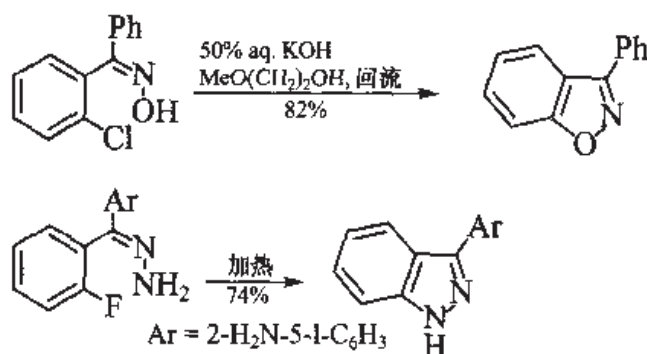
在基本的 Friedländer 噻啉合成法(参见 6.16.1.3)中,肌酸酐与邻-氨基芳醛缩合生成多环的 2-氨基苯并咪唑,或类似的杂芳环化合物^[52]。



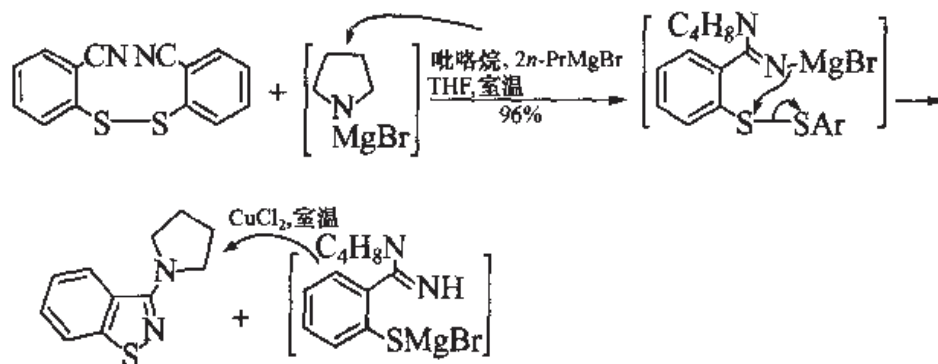
23.9.2 苯并-1,2-唑类环的合成

23.9.2.1 1-H-吡唑、1,2-苯并异噻唑和 1,2-苯并异噁唑环的合成

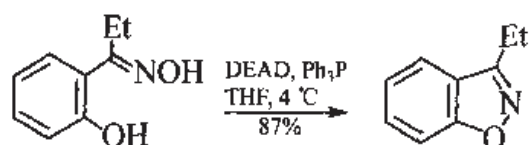
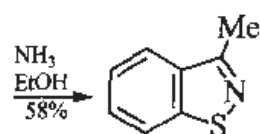
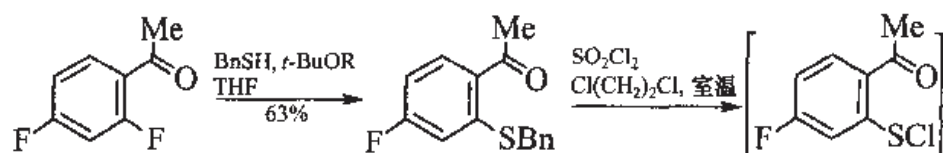
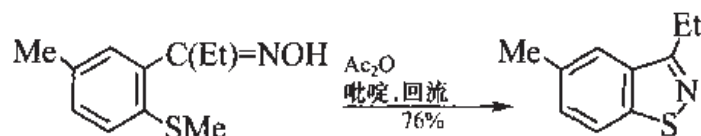
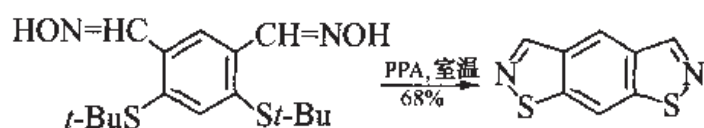
1,2-苯并异噁唑的早期合成采用邻卤芳酮肟的环化反应,典型的条件如下^[53]。只有一种肟的几何异构体能关环。用此法合成脒肟类化合物较简单,因为该反应中二个亚胺的几何异构体容易互相转化^[54]。与脒的类似反应生成吡唑^[55]。



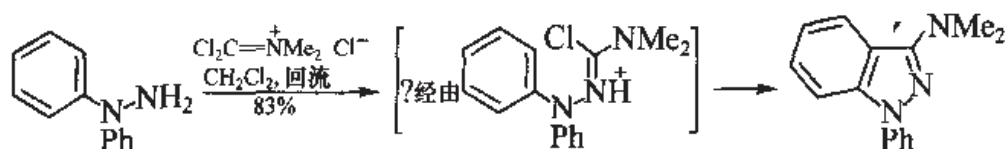
许多合成路线都是在二个杂原子间形成化学键:典型的是二(2-氰苯基)二硫化物与氯反应生成 3-氯苯并异噻唑^[56],和镁胺化物反应生成 3-氨基苯并异噻唑。见下例所示,起始原料的“一半”直接转化为杂环,另“一半”需要氧化^[57]。



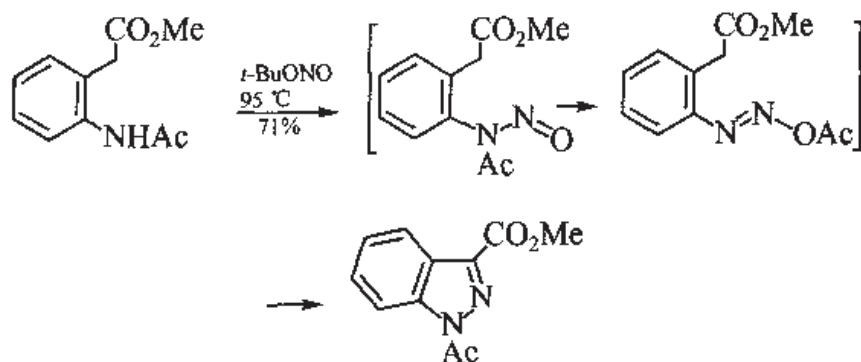
一般说来,一个杂原子一定携带一个离去基团——脒的羟基,它可以经由质子化^[58]或酰基化离去^[59]。氯硫化物则产生相反结果^[60]。也许水杨醛脒或邻羟基芳酮脒的最好环化方法是采用 Mitsunobu 型条件^[61]。



芳肼与 N -(二氯亚甲基)- N,N -二甲基氯化铵反应,在芳环上进行亲电性环化反应可以合成 3-氨基吡唑,见下例所示^[62]。1-苯甲基-3-羟基吡唑由 N -苄基苯肼与尿素在 285°C 加热制备,反应与首先形成的氨基脒^[2]的亲电环化作用有关。

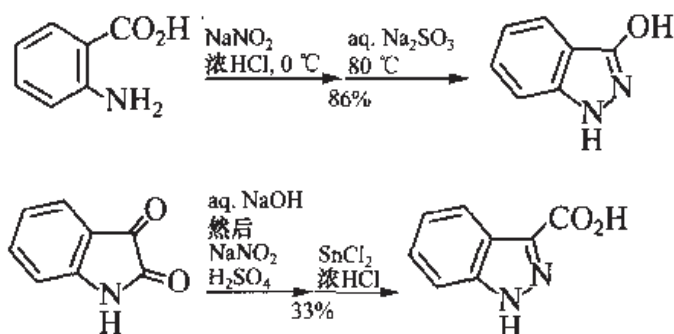


经典^[63]但仍被使用的^[5,64]一条合成吡唑的路线,是乙酰苯胺的 N -亚硝化,

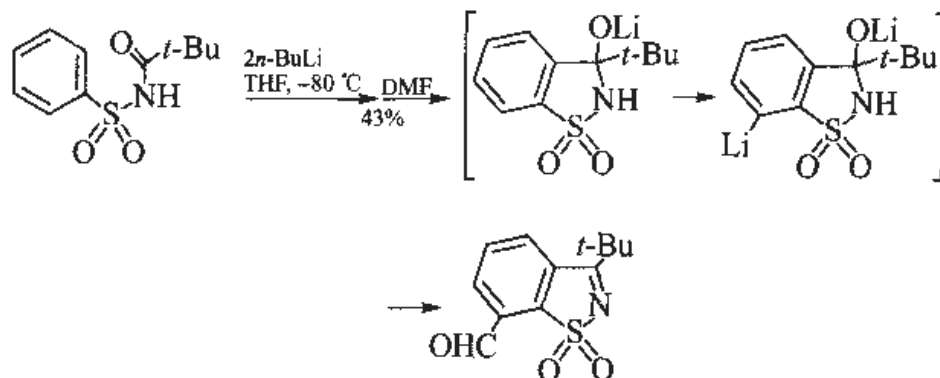


然后邻位烷基的环化——甚至未活化的甲基也参与反应。但在下例中,邻位取代基有活泼的酯基。反应中间体或许是重氮-乙酸酯。

邻-氨基苯甲酸重氮化、重氮基立即还原,是一条非常简单的合成 3-羟基吡唑^[2]的路线;靛红经水解、重氮化和还原则生成吡唑-3-羧酸^[65]。

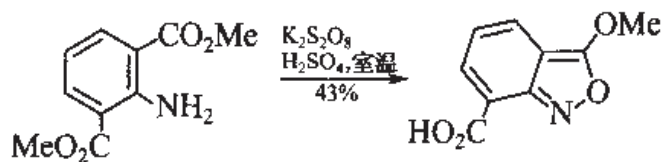


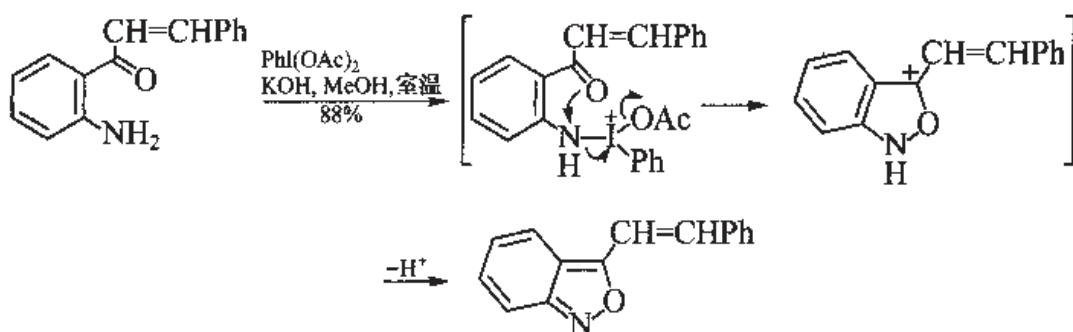
锂化是一条洁净的合成 7-取代苯并异噻唑-S,S-二氧化物的方法:用 2mol 锂化试剂对磺胺结构单元连续锂化,先进行关环,然后在 C-7 进行亲电加成^[66]。



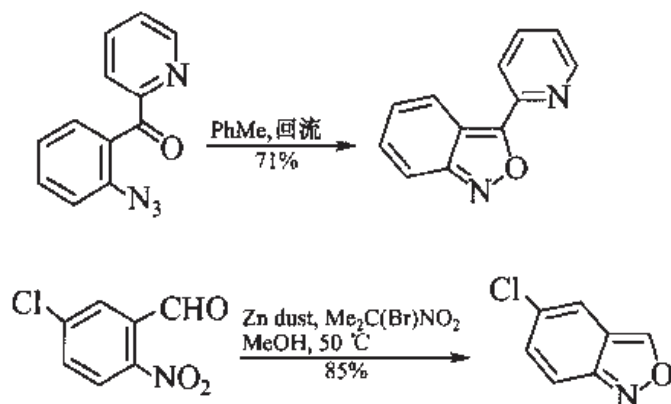
23.9.2.2 2-H-吡唑、2,1-苯并异噻唑和 2,1-苯并异噻的环合成

邻-氨基芳基酮^[67]或酯^[68]进行适当的氧化生成 2,1-苯并异噻唑化合物,关环反应可能形成中间体氮烯,或如下的 3-苯乙烯基衍生物。



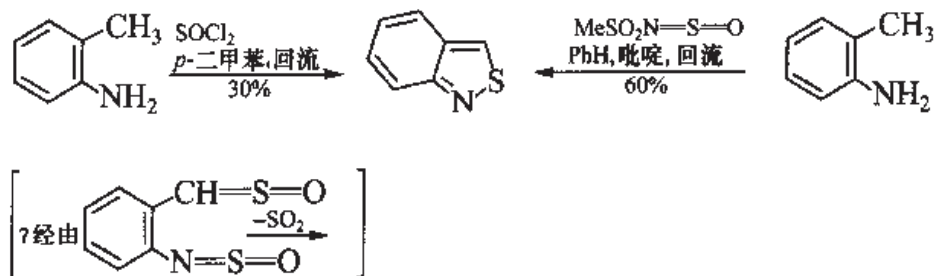


氮烯很可能在邻-叠氮芳酮热分解生成 3-取代-2,1-苯并异噁唑^[69]的过程中产生^[70]。



在相反的情况下,邻-硝基芳醛的还原是非常有效的合成 3-位无取代的 2,1-苯并异噁唑的方法。锌和 2-溴-2-硝基丙烷都是基本的还原剂组分,但是其详细的机理到目前为止尚不清楚。注意上面所示的例子中有芳卤^[71]。

邻甲苯胺与亚硫酸氯^[72]或 *N*-亚硫酸基甲烷磺酰胺^[73]反应能转化为 2,1-苯并异噁唑化合物。



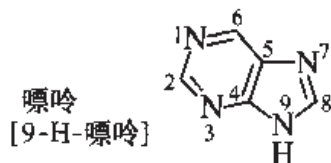
参考文献

1. (a) 'The chemistry of benzimidazoles', Wright, J. B., *Chem. Rev.*, **1951**, 48, 397; 'Synthesis, reactions and spectroscopic properties of benzimidazoles', Preston, P. N., *ibid.*, **1974**, 74, 279; (b) '2-Aminobenzimidazoles in organic synthesis', Rastogi, R. and Sharma, S., *Synthesis*, **1983**, 861; (c) 'Imidazole and benzimidazole synthesis', Grimmett, M. R., Academic Press, London, **1997**.
2. 'Synthesis, properties and reactions of 1*H*-indazol-3-ols and 1,2-dihydro-3*H*-indazol-3-ones', Baiocchi, L., Corsi, G., and Palazzo, G., *Synthesis*, **1978**, 633.
3. 'Benzisothiazoles', Davis, M., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1972**, 14, 43; 'Advances in the chemistry of benzisothiazoles and other polycyclic isothiazoles', *idem, ibid.*, **1985**, 38, 105.
4. 'Benzisoxazoles (indoxazenes and anthranils)', Wünsch, K. H. and Boulton, A. J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1967**, 8, 277.
5. Sun, J.-H., Teleha, C. A., Yan, J.-S., Rogers, J. D., and Nugiel, D. A., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5627.
6. e.g. Harrison, D., Ralph, J. T., and Smith, A. C. B., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2930.
7. Mistry, A. G., Smith, K., and Bye, M. R., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1051.
8. Jansen, H. E. and Wibaut, J. P., *Recl. Trav. Chim.*, **1937**, 56, 699.
9. Cohen-Fernandes, P. and Habraken, C. L., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3084.
10. Ellingboe, J. W., Spinelli, W., Winkley, M. W., Nguyen, T. T., Parsons, R. W., Moubanak, I. F., Kitzen, J. M., Engen, D. V., and Bagli, J. F., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 705.
11. Jutzi, P. and Gilge, U., *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 1011.
12. Harrison, D. and Ralph, J. T., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3132.
13. Hong, Y., Tanoury, G. J., Wilkinson, H. S., Bakale, R. P., Wald, S. A., and Senanayake, C. H., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5607.
14. Yamada, M., Sato, Y., Kobayashi, K., Konno, F., Soneda, T., and Watanabe, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 445.
15. Kövér, J., Timár, T., and Tompa, J., *Synthesis*, **1994**, 1124.
16. Katritzky, A. R., Ghiviriga, I., and Cundy, D. J., *Heterocycles*, **1994**, 38, 1041.
17. Wuts, P. G. M., Gu, R. L., Northuis, J. M., and Thomas, C. L., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9155.
18. Adams, D. J. C., Bradbury, S., Horwell, D. C., Keating, M., Rees, C. W., and Storr, R. C., *Chem. Commun.*, **1971**, 828; Kleim, J. T., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 570.
19. Harada, H., Morie, T., Hirokawa, Y., Terauchi, H., Fujiwara, I., Yoshida, N., and Kato, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 1912.
20. e.g. Katritzky, A. R., Drewniak-Deyrup, M., Lan, X., and Brunner, F., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 829.
21. Moore, S. S. and Whitesides, G. M., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1489.
22. Ezquerro, J., Lamas, C., Pastor, A., García-Navio, J. C., and Vaquero, J. J., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12755.
23. Gale, D. J. and Wilshire, J. F. K., *Aust. J. Chem.*, **1973**, 26, 2683.
24. Welch, W. M., Hanan, C. E., and Whalen, W. M., *Synthesis*, **1992**, 937.
25. Anderson, B. A. and Harn, N. K., *Synthesis*, **1996**, 583.
26. Gordon, D. W., *Synlett*, **1998**, 1065.
27. Sakamoto, M., Nagano, M., Suzuki, Y., Satoh, K., and Tamura, O., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 733.
28. Quast, H. and Schmitt, E., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 568.
29. Chikashita, H., Ishihara, M., Takigawa, K., and Itoh, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 3256.
30. Chikashita, H., Ishibaba, M., Ori, K., and Itoh, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 3637.
31. Chikashita, H., Takegami, N., Yanase, Y., and Itoh, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 3389.

32. Uff, B. C., Ho., Y.-P., Brown, D. S., Fisher, I., Popp, F. D., and Kant, J., *J. Chem. Res.*, **1989** (S) 346, (M) 2652.
33. Davis, M. and Hudson, M. J., *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 1707.
34. Ballesteros, P., Elguero, J., Claramunt, R. M., Faure, R., M. de la Concepción Foces-Foces, Hernández Caro, F., and Rousseau, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1677.
35. Cavalca, L., Gaetani, A., Mangia, A., and Pelizza, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1970**, 100, 629.
36. Arán, V. J., Díez-Barra, E., de la Hoz, A., and Sánchez-Verdú, P., *Heterocycles*, **1997**, 45, 129.
37. Quast, H. and Schmitt, E., *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 568.
38. Katritzky, A. R., Aurecochea, J. M., Vazquez de Miguel, L. M., *Heterocycles*, **1987**, 26, 427.
39. Costanzo, M. J., Maryanoff, B. E., et al., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3039.
40. Villemain, D., Hammadi, M., and Martin, B., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 2895.
41. Beu-Alloum, A., Bakkas, S., and Soufiaoui, M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4481.
42. Rigo, D., Valligny, D., Taisne, S., and Couturier, D., *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 167.
43. De Luca, M. R. and Kerwin, S. M., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 457.
44. Bhawal, B. M., Mayabhate, S. P., Likhite, A. P., and Deshmukh, A. R. A. S., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 3315.
45. Wang, T. and Hanske, J. R., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6529.
46. Garin, J., Meléndez, E., Merchán, F. L., Merino, P., Orduna, J., and Tejero, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 359.
47. Khajavi, M. S., Hajihadi, M., and Naderi, R., *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 92; Khajavi, M. S., Hajihadi, M., and Nikpour, F., *ibid.*, 94.
48. Garin, J., Meléndez, E., Merchán, F. L., Ortiz, D., and Tejero, T., *Synthesis*, **1987**, 368; Garin, J., Meléndez, E., Merchán, F. L., Menino, P., and Tejero, T., *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 2327.
49. Roe, A. and Tucker, W. P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1965**, 2, 148; Dreikorn, B. A. and Unger, P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 1735; Ambati, N. B., Anand, V., and Hanumanthu, P., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1487.
50. Ramsden, C. A. and Rose, H. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 615.
51. Stanetty, P. and Krumpak, B., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5130.
52. Grivas, S. and Ronne, E., *J. Chem. Res. (S)*, **1994**, 268; Ronne, E., Olsson, K., and Grivas, S., *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 1363.
53. King, J. F. and Durst, T., *Can. J. Chem.*, **1962**, 40, 882.
54. Fink, D. M. and Kurys, B. E., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 995.
55. Walser, A., Flynn, T., and Mason, C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1121.
56. Beck, J. R. and Yahner, J. A., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1604.
57. Nakamura, T., Nagata, H., Muto, M., and Saji, I., *Synthesis*, **1997**, 871.
58. Meth-Cohn, O. and Tarnowski, B., *Synthesis*, **1978**, 58.
59. Saunders, J. C. and Williamson, W. R. N., *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 1554; McKinnon, D. M. and Lee, K. R., *Can. J. Chem.*, **1988**, 66, 1405.
60. Fink, D. M. and Strupczewski, J. T., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6525.
61. Poissonnet, G., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 3839.
62. Hervens, F. and Viehe, H. G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1973**, 12, 405.
63. Huisgen, R. and Bast, K., *Org. Synth. Coll. Vol. V*, **1973**, 650; Rüchardt, C. and Hassman, V., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 908.
64. Yoshida, T., Matsuura, N., Yamamoto, K., Doi, M., Shimada, K., Morie, T., and Kato, S., *Heterocycles*, **1996**, 43, 2701.
65. Snyder, H. R., Thompson, C. B., and Hinman, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2009; Norman, M. H., Navas, F., Thompson, J. B., and Rigdon, G. C., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4692.
66. Stanetty, P., Krumpak, B., Emerschitz, T., and Mereiter, K., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3615.

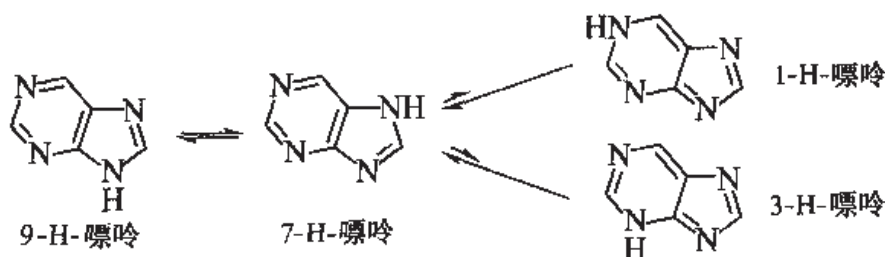
67. Prakarh, O., Saini, R. K., Singh, S. P., and Varma, R. S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3147.
68. Chauhan, M. S. and McKinnon, D. M., *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 1336.
69. Ning, R. Y., Chen, W. Y., and Sternbach, L. H., *J. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *11*, 125; Smalley, R. K., Smith, R. H., and Suschitzky, H., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2309.
70. Hall, J. H., Behr, R. F., and Reed, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4952.
71. Kim, B. H., Jun, Y. M., Kim, T. K., Lee, Y. S., Baik, W., and Lee, B. M., *Heterocycles*, **1997**, *45*, 235.
72. Davis, M. and White, A. W., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2985.
73. Singerman, G. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, *12*, 877.

第 24 章 嘌呤的反应和合成

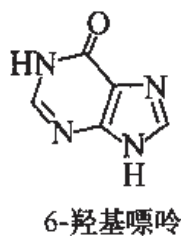
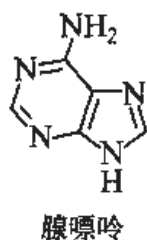


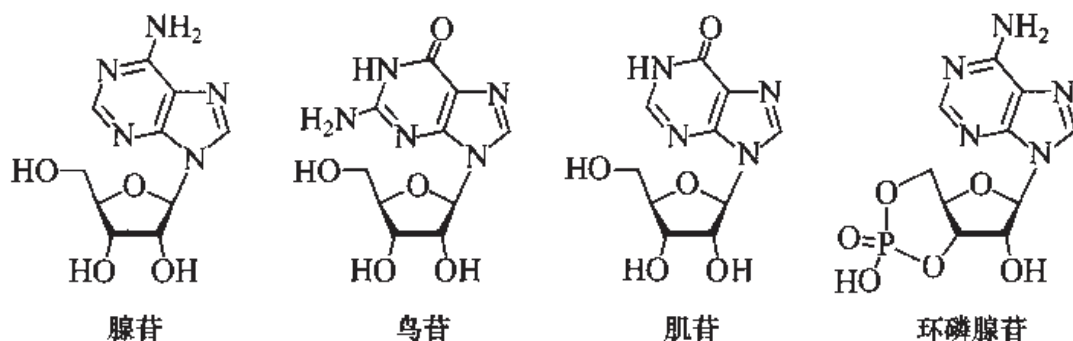
嘌呤的重要性有几方面的原因,与特定的嘧啶碱基一起时,它们是 DNA 和 RNA 的组成成分,生命过程中非常重要。另外,作为核苷和核苷酸,它们起到激素和神经传导物质的作用,也存在于一些辅酶中(见下面)。单、二、三核苷磷酸酯的相互转换是许多新陈代谢体系能量转移的核心,也参与细胞信号传输。近年来,由于嘌呤在生物学上的重要性和药物化学家对抗肿瘤和抗病毒(尤其是抗艾滋病)药剂的研制研究,嘌呤化学发展迅速。

嘌呤化学的许多内容涉及咪唑和嘧啶的反应,正如咪唑的性质可以由吡咯和苯的化学来了解。比如,嘌呤的五元环碳上能进行亲电和亲核反应,而六元环的碳上只能进行亲核反应。

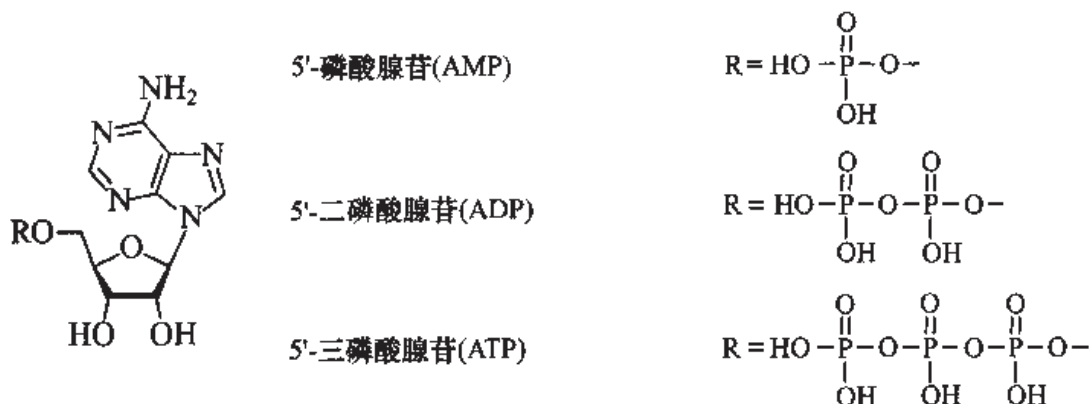


嘌呤环系的编号方式是不规则的,可以看成是嘧啶的衍生物。从理论上讲,嘌呤上的 N -氢可能有互变异构。嘌呤晶体以 7-H-互变异构体的形式存在,但在溶液中 7-H-和 9-H-互变异构体的比率大致相等。1-H-和 3-H-互变异构体则不那么明显^[1]。





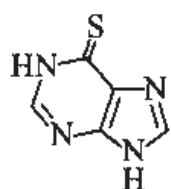
通常天然存在的嘌呤是含氨基或含氧的物质,多数报道的嘌呤化学属于其衍生物,正如在其他章节中介绍的比较简单反应实例一样,没有引起人的足够关注。嘌呤的研究起源于令人感兴趣的天然存在的衍生物,因此“通俗”的命名法已成为习惯。核苷是一个嘌呤碱基(或嘧啶碱基)糖(通常是9-(核糖核苷)或9-(2'-脱氧核糖核苷))的衍生物,例如腺苷是9-(核糖核苷)腺嘌呤,它本身常用的俗名为6-氨基嘌呤。一种核苷酸是5'-磷酸酯(或二、三磷酸酯)核苷,5'-三磷酸腺苷(ATP)就是一个例子。



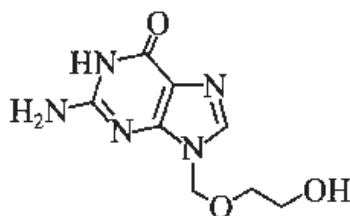
咖啡因(1,3,7-三甲基黄嘌呤)存在于茶和咖啡中,是广为人知的兴奋剂。哺乳动物的核酸新陈代谢的最终产物是尿素,但是鸟和爬虫动物核酸新陈代谢的最终产物是尿酸。尿酸是最早分离出的、纯的杂环化合物之一,它在1776年由Scheele从胆结石中获得的。



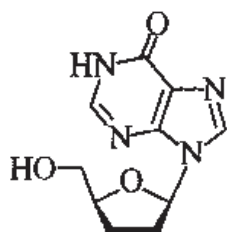
6-巯基嘌呤用于治疗白血病和其他的癌症。无环鸟苷是一个抗病毒药,用于疱疹感染。二脱氧肌苷(DDI)是治疗艾滋病的药物。



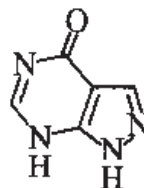
6-巯基嘌呤



无环鸟苷

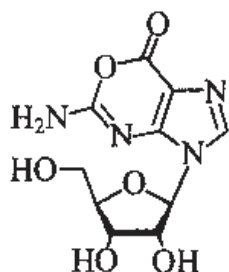


二脱氧肌苷(DDI)

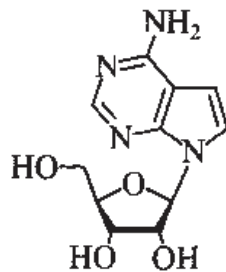


别嘌呤醇

嘌呤的等配体(也就是相同形状的分子,但不同的原子组合)也是很重要的药物:别嘌呤醇是国际上有名的用于治疗痛风的药物,商标为 ViagraTM的化合物则是用于治疗阳痿的药物。一些天然产物可视为嘌呤的等配体:从链霉菌属中获得的奥那辛(oxanosine)和特博西啉(tubercidin),具有抗微生物和抗癌活性。



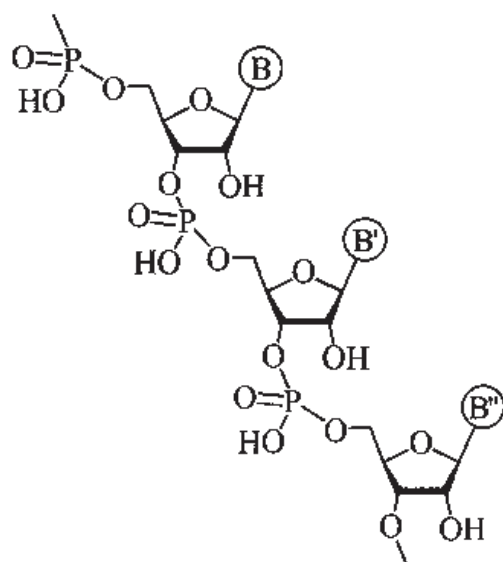
奥那辛



特博西啉

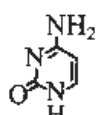
24.1 核酸、核苷和核苷酸^[2]

核酸是高分子量、单核苷酸的混合高聚物。核酸链是由磷酸与一个核苷的 5'-位和另一个的 3'-位通过酯键结合而成的。主链骨架由磷酸酯和按规则间隔结合的嘌呤和嘧啶碱基的糖交替组成。当糖为核糖时该聚合物就是著名的核糖核酸(RNA);当糖是 2-脱氧核糖时就是脱氧核糖核酸(DNA)。

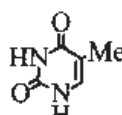


RNA的“磷酸-糖-磷酸-糖”骨架

B, B', B''表示嘌呤和嘧啶碱基

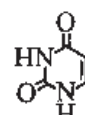


胞嘧啶

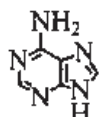


胸腺嘧啶

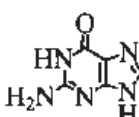
(只在DNA中) (只在RNA中)



尿嘧啶

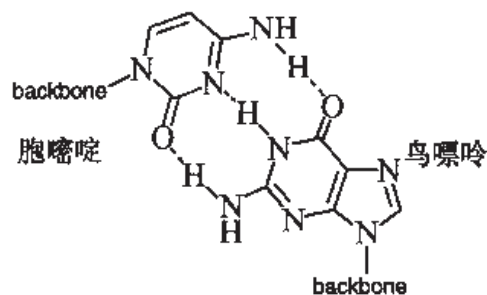
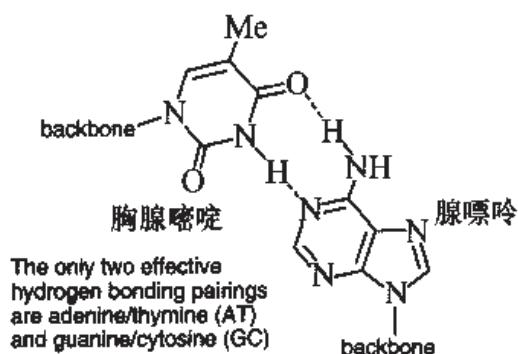


腺嘌呤



鸟嘌呤

DNA 含有二个嘌呤碱基——鸟嘌呤和腺嘌呤, 含有二个嘧啶碱基——胞嘧啶和胸腺嘧啶。在 RNA 中胸腺嘧啶被尿嘧啶替换成另外的形式 *t*-RNA, 其他的碱基还有少量的 *N*-烷基衍生物。



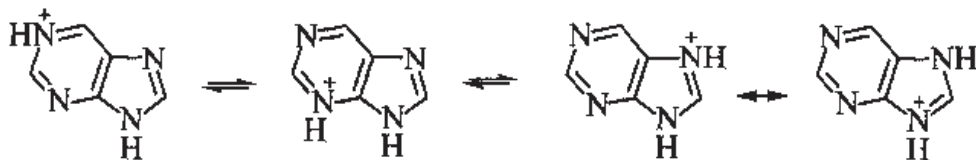
核酸存在于活的细胞中。DNA 通过 RNA 携带和传递遗传信息, 指令蛋白质的合成。在 DNA 中具体表达的遗传信息, 是通过与紧密结合的二核酸链之一的腺嘌呤(A)及胞嘧啶(C)和相对准确的另一个链的胸腺嘧啶(T)及鸟嘌呤(G)以特殊的氢键连接。这种配对很精密, 腺嘌呤一定与胸腺嘧啶形成氢键, 而胞嘧啶一定与鸟嘌呤形成氢键。令人惊异的是, 所有的遗传和进化都依赖于这二个氢键! 合成特定氨基酸的遗传密码是结合于核糖核酸链上的三个碱基序列, 按 5' → 3' 的方向录入。例如, 用于合成色氨酸的三个一组编码为 UGG, 但大多数的氨基酸有多于一个的三个一组编码, 有些氨基酸有多达四个, 变化来源于第三个核苷酸, UAU 和 UAC 都是酪氨酸的编码。当 DNA 链分开时, 通过 AT 和 GC 碱基对的氢键支配复制, 遗传信息就被传递到一条新的核糖核苷酸链中。

24.2 与亲电试剂的反应

24.2.1 氮上的加成反应

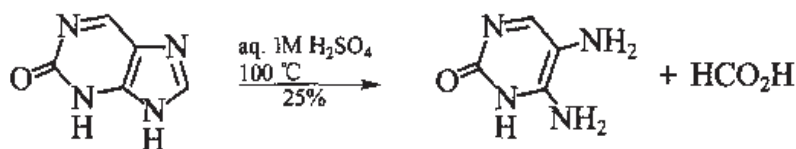
24.2.1.1 质子化作用

嘌呤是一个弱碱, $pK_a 2.5$, ^{13}C -NMR 的研究认为在溶液中有三种质子化形式, 但主要质子化的阳离子是在 N-1 形成^[3]。在强酸溶液中, 双阳离子在 N-1 和在五元环上形成^[4]。



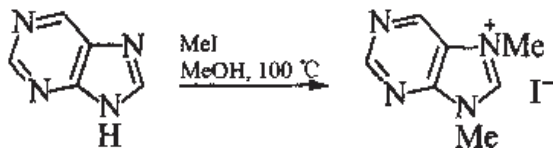
氧官能团的存在似乎不太影响嘌呤的碱性, 6-羟基嘌呤 $pK_a 2.0$ 。氨基会增加碱性, 例如腺嘌呤 $pK_a 4.2$ 。含氧基团降低氨基嘌呤的碱性, 鸟嘌呤 $pK_a 3.3$ 。X-光分析测定, 固体鸟嘌呤的质子化发生在五元环上, 这很好地说明了取代基和杂环间的相互作用, 因为尽管 2-氨基取代基增加了嘌呤的碱性, 但这不一定意味 N-3 是质子化的。

嘌呤在酸中慢慢地分解, 在 100°C 、1N 硫酸中分解 10%。在酸性溶液中, 羟基嘌呤的稳定性变化很大, 如黄嘌呤在 100°C 、1N 硫酸中是稳定的, 而 2-羟基嘌呤在相同条件下 2 个小时内完全转化成嘧啶。



24.2.1.2 氮上的烷基化反应

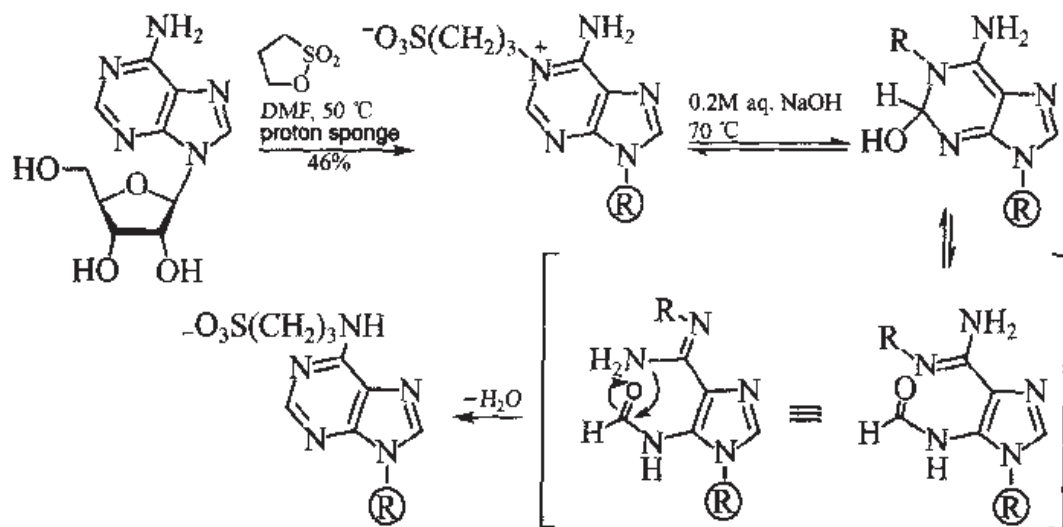
当体系含四个氮原子时, 嘌呤的 N-烷基化是复杂的, 能在中性分子或经由一个 N-阴离子质子化。嘌呤与碘甲烷反应生成 7,9-二甲基嘌呤铵盐^[5]。



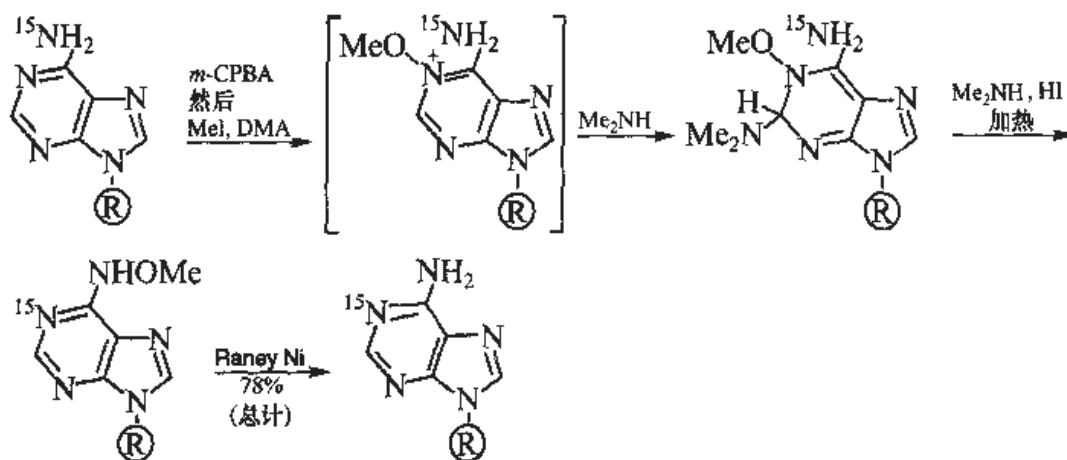
在中性条件下, 腺嘌呤主要生成 3-烷基化产物。在碱性条件下, 主要是 7/9-烷基化物。另一方面腺苷衍生物通常生成 1-烷基化产物, 可能是由于位 9-核

糖取代基对 *N*-3-有空间位阻所致。5'-卤素被置换时,通过 *N*-3 分子内的季铵化反应,烷基化反应仍能在 C-3 发生。

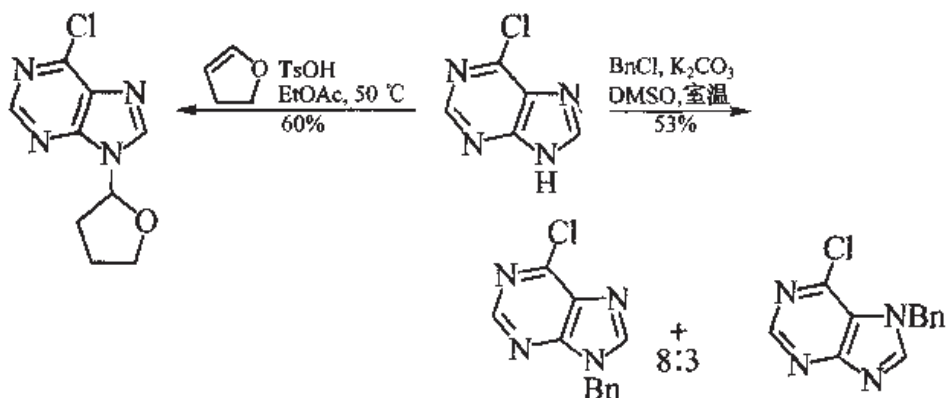
6-氨基腺苷中氨基的烷基化有效方法是由生成的 1-烷基腺苷季铵盐重排。这涉及 ANRORC 过程——Dimroth 重排^[6,7]。



另一个 Dimroth 重排提供一条洁净的用 *N*-1 同位素标记的方法,即从氨基的 *N*-1 标记的腺苷出发^[8]。

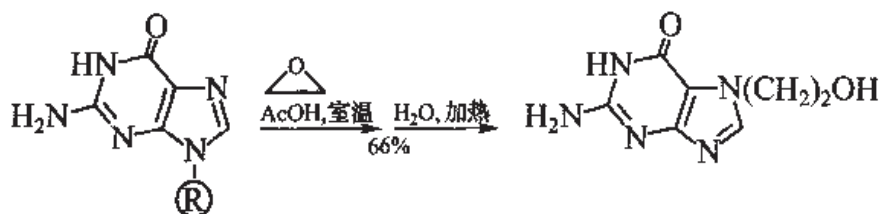


在碱性介质中,氧代嘌呤如 6-羟基嘌呤的烷基化,可以在酰胺氮上和五元环上发生,有选择性的问题。在中性条件下,黄嘌呤生成 7,9-二烷基季铵盐。6-氯嘌呤的烷基化如在碱性溶液中,7-和 9-取代反应都发生^[9],而与碳阳离子的反应则选择性的发生在 *N*-9 上^[10]。

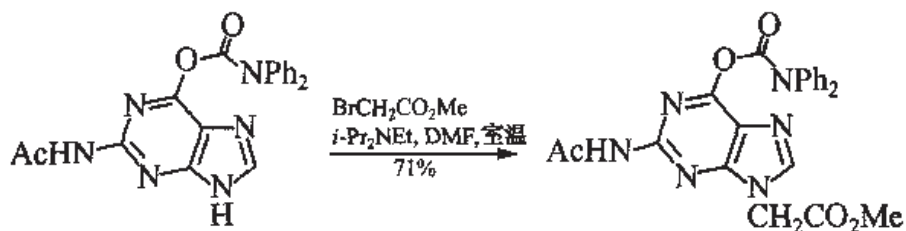


9-叔丁基二甲基硅氧甲基是有效的腺嘌呤保护基,它在有机溶剂中有良好的溶解度。它是通过与甲醛和碱反应,生成9-羟甲基化合物后进行O-硅烷化而引入的^[11]。

N-7与N-9烷基化的比率也受C-6取代基大小的影响,C-6上较大的基团增加9-烷基化的百分比^[12]。当烷基化用Michael受体如丙烯酸甲酯的时候,N-9及N-7产物的比随时间不同而改变,因为此烷基化是可逆、由热力学控制的^[13]。位置选择的7-烷基化是通过9-核糖核苷季铵化后、再水解除去糖基实现的^[14]。核酸中N-7的烷基化是一些天然毒素如黄曲霉素突变诱发/致癌作用的机理^[15]。

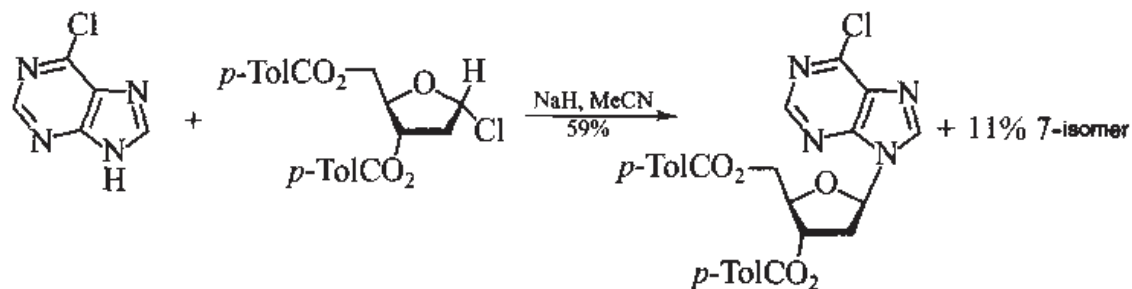


一般情况下,N-7/N-9烷基化的选择性是很差的,但在C-6有大体积的取代基时,可定向地发生在N-9上^[16]。

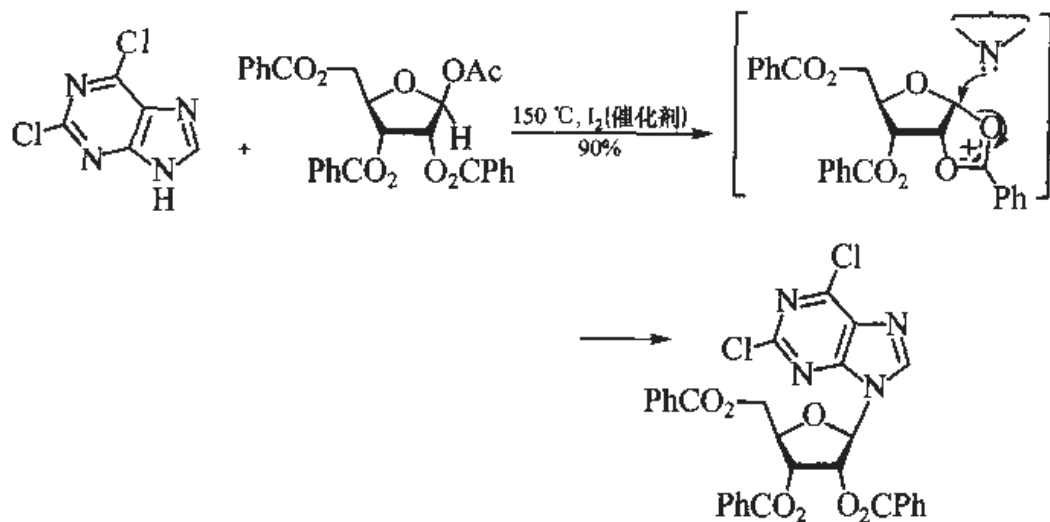


嘌呤的核糖化作用,除了嘌呤上的位置选择性问题的外,还有连接核糖C-1'形成差向(立体)异构体的问题,且常常更难以控制。经过大量的工作和研究了许多不同的情况显示,只有在特殊情况下这些问题才可以控制,但有普遍意义的条件至今还没有明确^[17]。烷基化通常用酰基化或卤代核糖核苷与嘌呤的汞^[18]、硅^[17]或

钠^[19]的衍生物结合, 卤代物的立体选择性置换有时能实现。

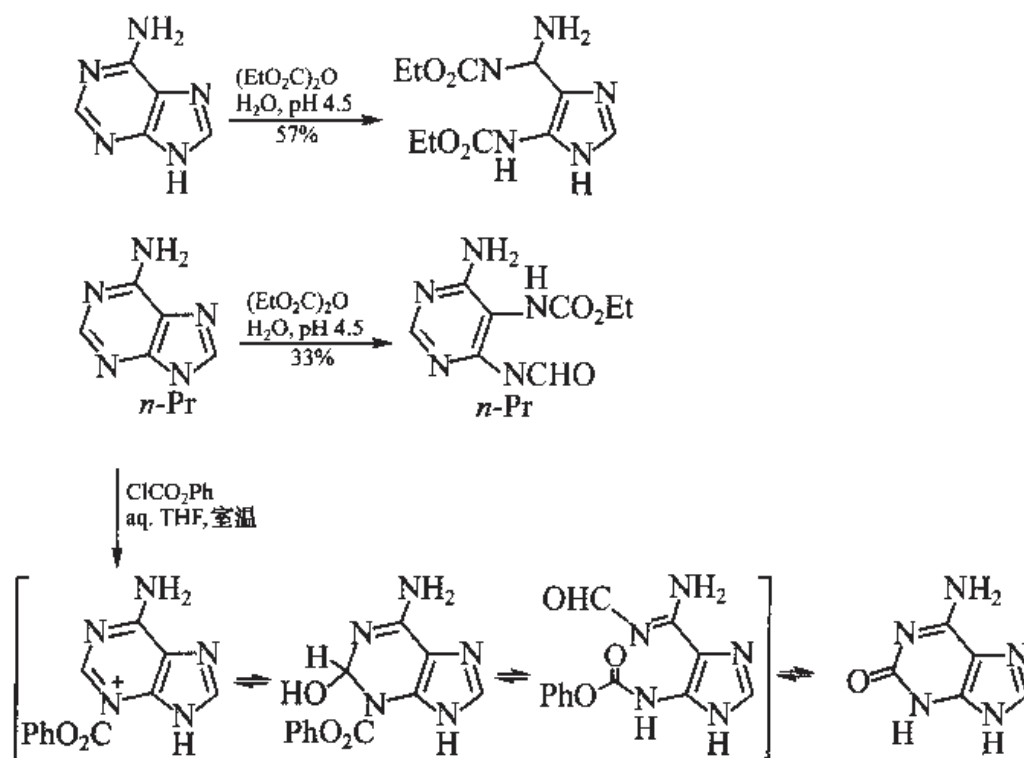


控制立体化学的其他方法包括使用空间体积较大的异亚丙基作保护基屏蔽糖的一个侧面^[20], 或者如下例所示, 用 2'-苯甲酸酯的邻位参与效应^[21]。通过与 7-烷基化核苷反应, 酶催化已用于嘌呤与相应碱的核糖基化^[22]。



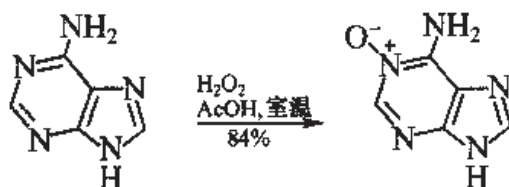
24.2.1.3 氮上的酰基化反应

嘌呤与酰基化试剂如氯甲酸酯或焦碳酸乙酯^[23]反应生成不必分离的酰基 N⁺ 盐, 随后进行亲核加成, 得到开环的产物, 也有再环化的产物^[24]。



24.2.1.4 氮上的氧化反应

嘌呤用过氧酸的 *N*-氧化作用生成 1-还是 3-氧化物, 取决于严格的条件^[25]。腺嘌呤和腺苷的氧化生成 1-氧化物, 而鸟嘌呤则生成 3-氧化物^[26]。嘌呤-3-氧化物本身由 6-氰基嘌呤(在 *N*-3)氧化, 再水解和脱酸而制得^[25], 与吡啶- α -酸相似, 二氧化碳较容易失去(见 5.12)。腺嘌呤 *N*-7 氧化物可由 *N*-3 苄基-3-*H*-腺嘌呤的氧化、去质子化制得^[27]。



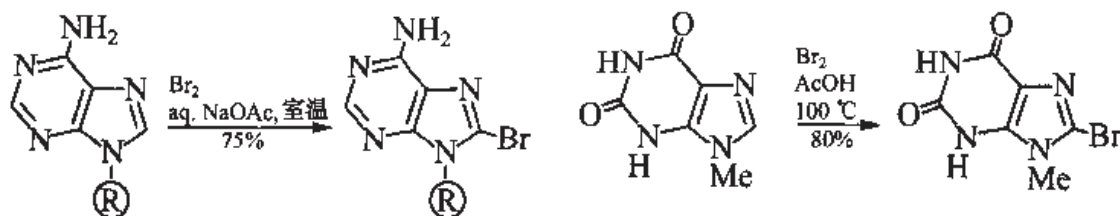
24.2.2 碳上的取代的反应

嘌呤或简单烷基衍生物的典型芳香族亲电取代反应尚无报道。

24.2.2.1 卤代反应

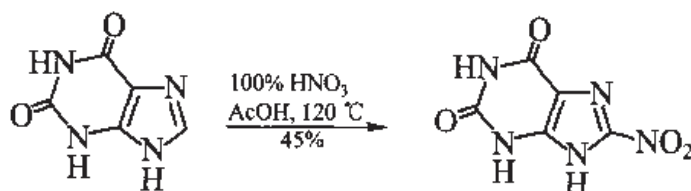
嘌呤本身只是形成 N^+ -卤素复合物, 但不进行 *C*-取代, 而腺苷^[28]、6-羟基

嘌呤和黄嘌呤衍生物^[29]在 C-8 进行氟代^[30]、氯代和溴代。产生取代产物可能是经由 N-卤代嘌呤季盐,溴化物阴离子在 C-亲核加成,然后消除卤化氢的过程。



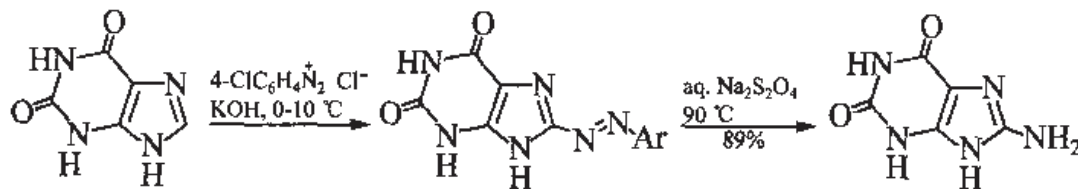
24.2.2.2 硝化反应

在较强烈的条件下,黄嘌呤进行 8-硝化反应^[31]。



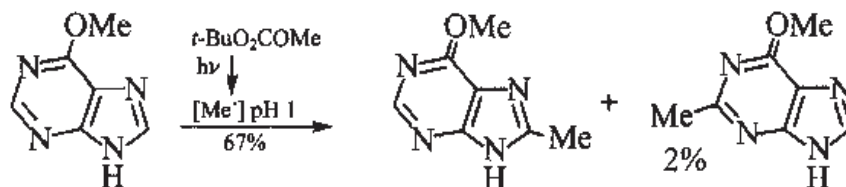
24.2.2.3 与重氮盐的偶合反应

氨基和羟基嘌呤的偶合反应在 8-位。在弱的碱性介质中,参与反应的可能是一个阴离子^[32]。



24.3 与游离基试剂的反应

嘌呤容易与羟基、烷基、芳基和酰基游离基反应,通常在 C-6^[33]上发生,如果 C-6 有位阻,则在 C-8(或 C-2)上。pH 较低时,C-8 反应性和选择性有所增加^[34]。在核苷中,5'-8 游离基环化作用非常有效,但是 5'-游离基在环化前能被大大过量的丙烯腈捕获^[35]。

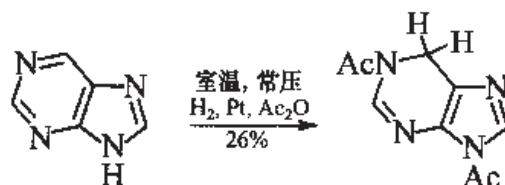


24.4 与氧化剂的反应

除了 *N*-氧化作用(见 24.2.1.4)外,嘌呤几乎没有重要的氧化反应,但是用二甲基二氧杂丙环可以高产率的生成 8-氧化化合物,可能是经 9,8-或 7,8-噁唑烷中间体^[36]。C-8 氧化作用是一个重要的过程^[37],但氧引入到 C-8 的机理尚未得到阐明。

24.5 与还原剂的反应

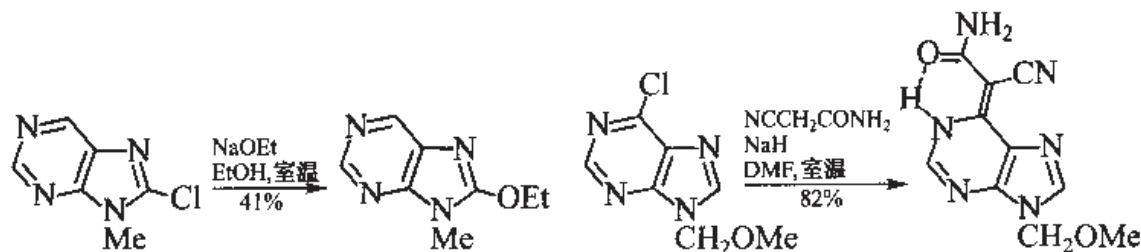
取代嘌呤的还原反应是非常复杂的,常得到开环的产物。1,6-二氢嘌呤是由嘌呤催化或电化学还原^[38]生成但不稳定的化合物。较稳定的化合物能在有酰基试剂存在时还原制得^[39]。7/9-季盐容易被硼氢化物在五元环上还原得到二氢衍生物^[40]。



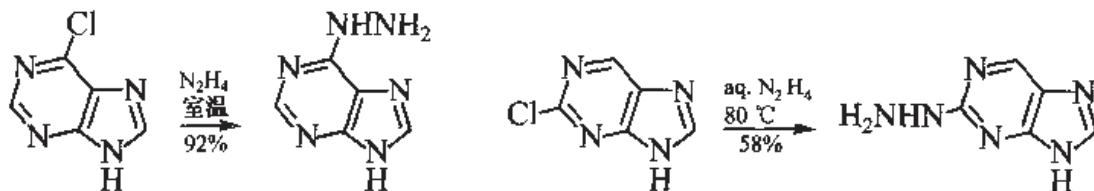
24.6 与亲核试剂的反应

2-,6-和 8-卤代嘌呤的反应在嘌呤合成中是非常重要的。卤代嘌呤可由氧化-、氨基-或硫代嘌呤制得,8-异构物可由直接卤代或经锂化中间物制备。氯代嘌呤是最常使用的,但溴代-和碘代嘌呤能发生类似的反应,虽然在操作上没有很大的优越性,而氟代嘌呤更活泼。

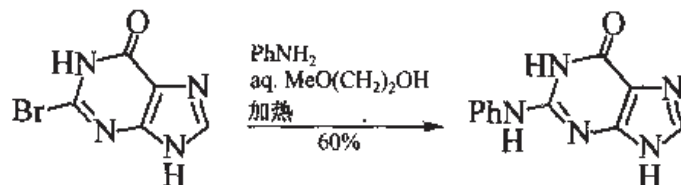
亲核置换相对容易,经加成/消除过程(见 2.3.1)能在所有的三个位置与各种各样的亲核试剂反应,例如与醇胺^[41]、硫化物、胺、叠氮化物、氰化物和丙二酸酯以及和有关的碳阴离子等反应^[42]。



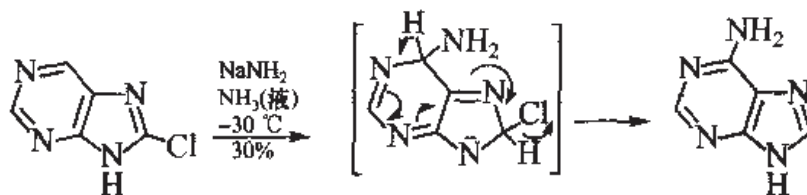
9-取代嘌呤的反应活性是 8-位>6-位>2-位,但 9-H-嘌呤却是 6-位>8-位>2-位,8-位,活性降低与五元环阴离子的形成有关。相反,在酸性介质中,C-8亲核置换的反应活性增加,这是因为五元环的质子化促进亲核加成^[41]。2-位和 6-位氯化物分别在适当条件下被肼取代,如下例所示,肼是一个相当好的亲核试剂^[43]。比较卤代嘧啶环上相对位置的反应活性是有价值的(4>2)。



2,6-二氯嘌呤中 C-6 的反应活性高于 6-氯嘌呤,这是由于另一个氯原子的诱导效应,因此二氯化物与简单的胺在室温反应,而一氯化物需在异丙醇中加热才能反应。供电子取代基如氨基,在一定程度上能降低置换卤素的活性,而氧化嘌呤与此相反,可能因为羰基互变异构体结构的影响,使之容易进行反应^[44]。

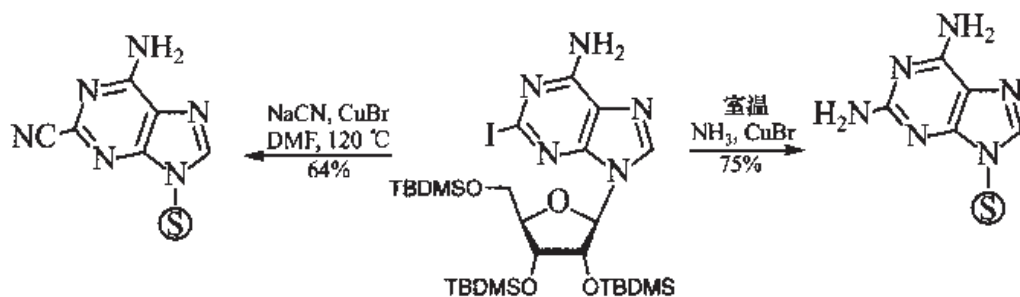


五元环脱质子生成 N-阴离子,使 8-氯嘌呤与氨基钠反应生成腺嘌呤(6-氨基嘌呤)。C-8 上的位阻使加成在 C-6 进行,且成为主要产物^[45]。

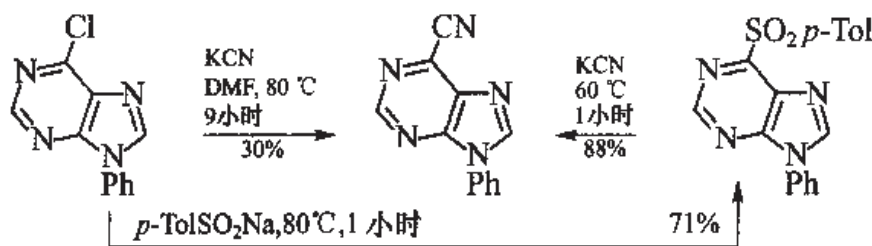


通过加热磷酸酐和胺的盐酸盐混合物,不经过中间体卤代嘌呤,肌苷可直接转变为 6-氨基衍生物^[46]。

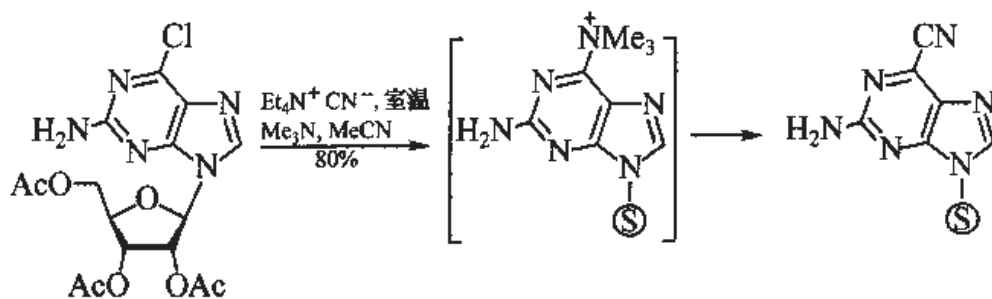
碘代物的置换反应在铜盐催化条件下反应条件较温和,但是金属盐的作用机理尚不清楚^[47]。



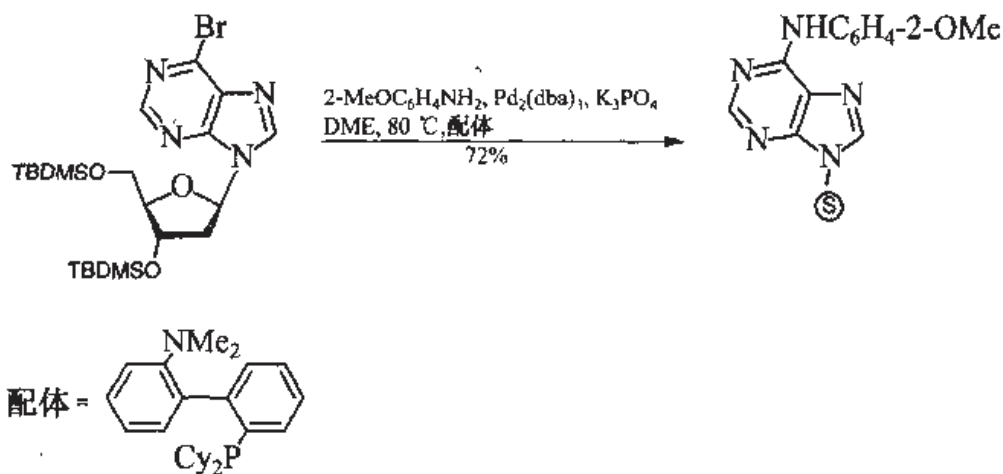
其他有用的离去基团包括亚砷^[48]、三氟甲基磺酸^[49]和芳硫基或烷硫基^[50]。砷在某些亲核取代中有高活性,并且是亚磺酸盐催化卤素置换的反应中间体^[51]。



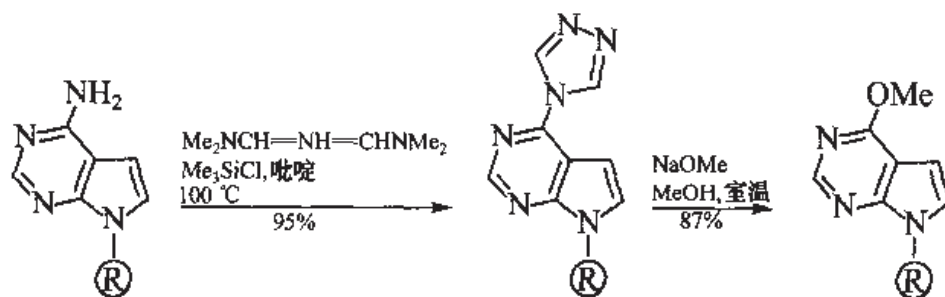
卤化物的置换可被胺催化,如三甲胺、吡啶^[52]和 DABCO^[53]。催化作用机理包括中间体季铵盐的形成,季铵盐比原料卤化物有更强的亲核性。如果需要的话,可以分离出中间体季铵盐。用三甲胺可制备活性最强的季铵盐,但使用 DABCO 更方便。在 C-6 亲核置换的相对反应活性为:三甲胺:DABCO:氯=100:10:1^[54]。氰基^[55]和氟^[56]引入杂环的方法如下。



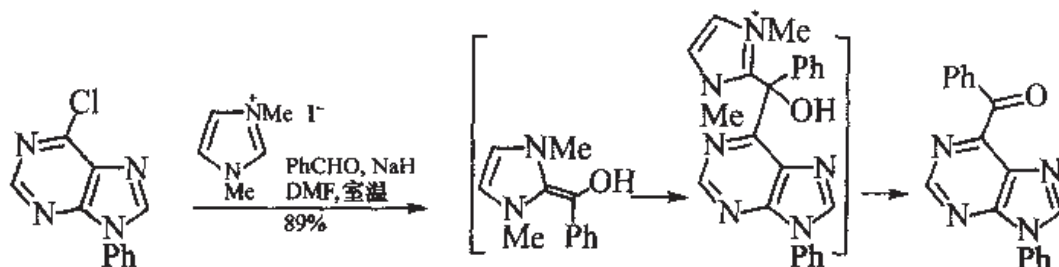
作为亲核试剂,芳胺可能是特别不活泼的,因此用氟作离去基团^[57]。溴作离去基团需要 Pd 催化^[58]。



氨基与 1,3,4-三唑结合能成为好的离去基团。肌苷与 1,2,4-三唑在磷酸氯和三乙胺存在下生成的异构的三唑,也是好的离去基团^[59]。



亲核性的酰基化反应可用芳醛和唑鎓盐为催化剂^[60](参见 21.11)。

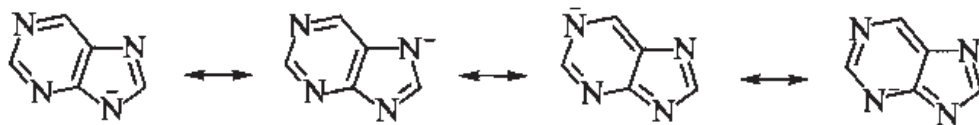


24.7 与碱的反应

24.7.1 N-氢的去质子化

嘌呤的 pK_a 是 8.9, 酸性略强于苯酚, 远强于咪唑或苯并咪唑 (pK_a 分别是 14.2 和 12.3)。较高的酸性可能是四个氮分散负电荷的结果, 但阴离子(见 24.2.1.2)的烷基化发生在五元环上, 因为进攻 N-1 或 N-3 都会产生低芳香性的

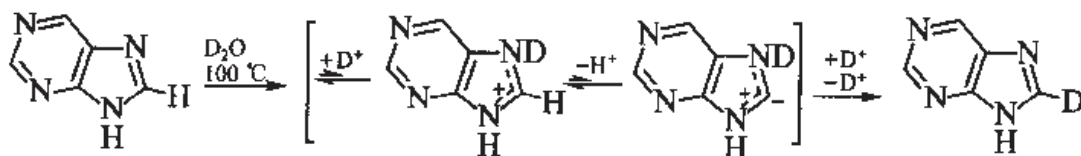
产物。



氧代嘌呤是更强的酸,这是由于羰基较强的吸电子作用。黄嘌呤的 pK_a 为 7.5,尿酸的为 5.75。

24.7.2 C-氢的去质子化

在中性的 100°C 水中,嘌呤 C-8 的快速氘化^[61]作用或许是一定浓度的嘌呤阳离子的 8-位去质子化,生成一个瞬间的内盐(参阅 1,3-唑-2-H 的交换, 21.1.2.1)。9-烷基嘌呤在碱性溶液中进行快速交换,是由于游离的杂环直接脱质子作用。



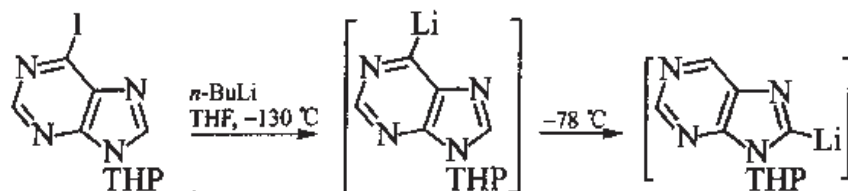
24.8 N-金属化嘌呤的反应

有关内容在 24.2.1.2 中讨论。

24.9 C-金属化嘌呤的反应

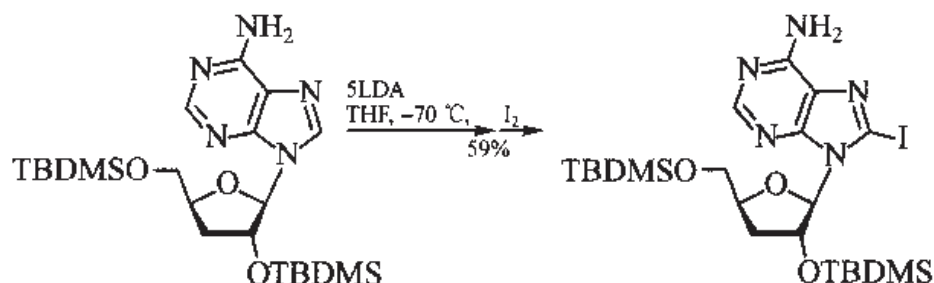
24.9.1 锂衍生物

制备锂代嘌呤需要 7-/9-位的保护,锂化反应发生在 C-8^[62]。嘌呤在 C-2 或 C-6 的锂化可通过卤素与烷基锂交换而产生,重要的是要控制在低温反应,以免生成更稳定的 8-锂化物^[63]。

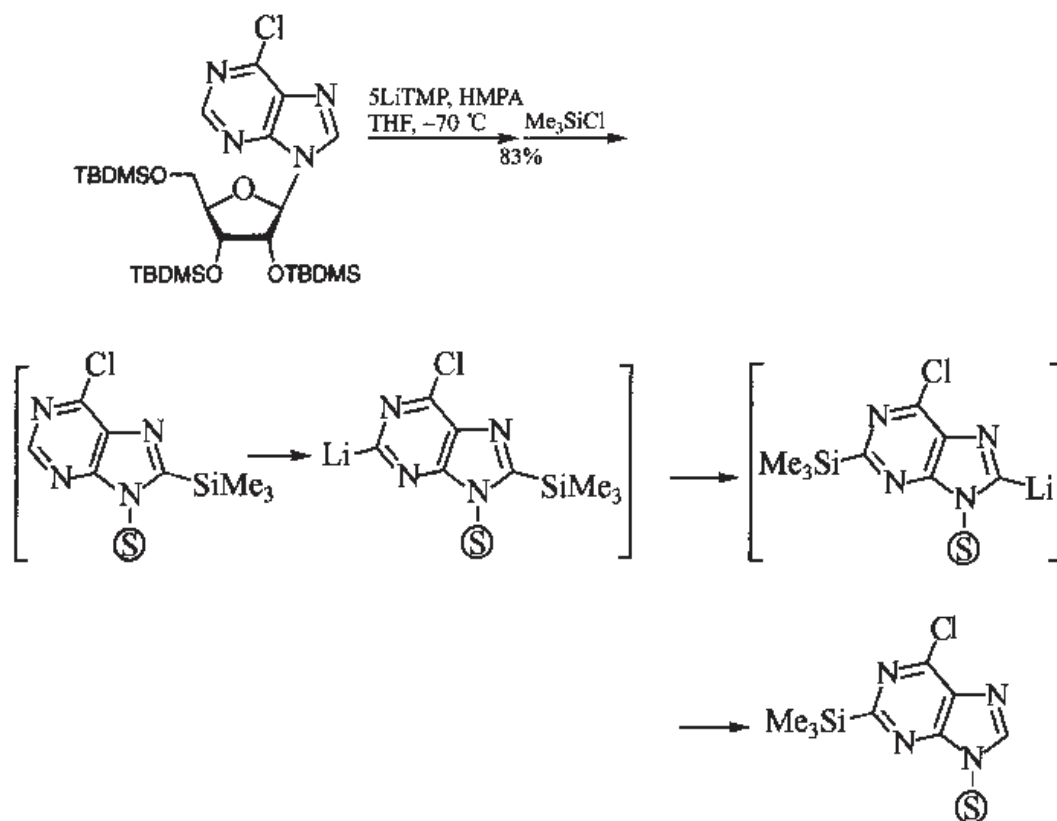


在强碱中,例如 LDA,甚至在另一环中有 N-氢,9-位阻的嘌呤能在 C-8 去质

子化^[64]。与各种各样的卤素给予体反应可以很高的收率得到 8-卤代嘌呤。O-甲硅烷基保护的 9-呋喃核糖基嘌呤的 8-锂化需要约 3mol 二异丙基氨基锂^[65]。

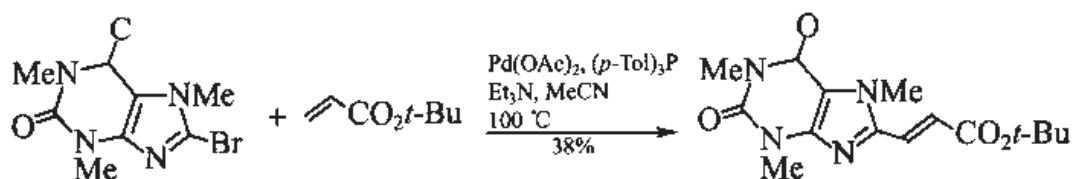
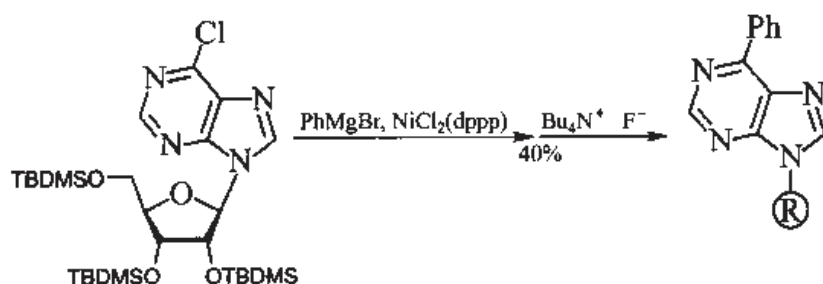
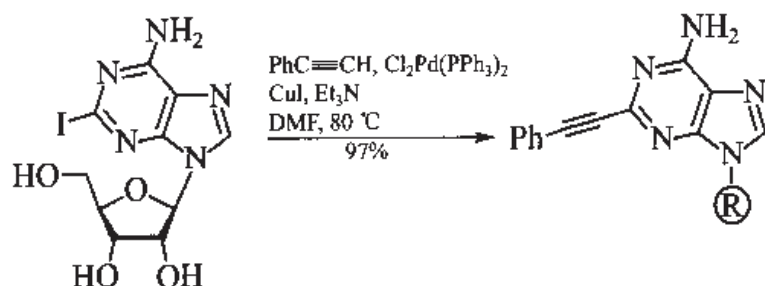


6-氯嘌呤核苷在 C-8 的选择性锂化后,用甲锡烷基或甲硅烷基氯骤冷,使 2-取代化合物离析,后者是通过最初生成的 8-取代产物的二次锂化生成的 2-阴离子的重排得到的,举例如下^[66]。

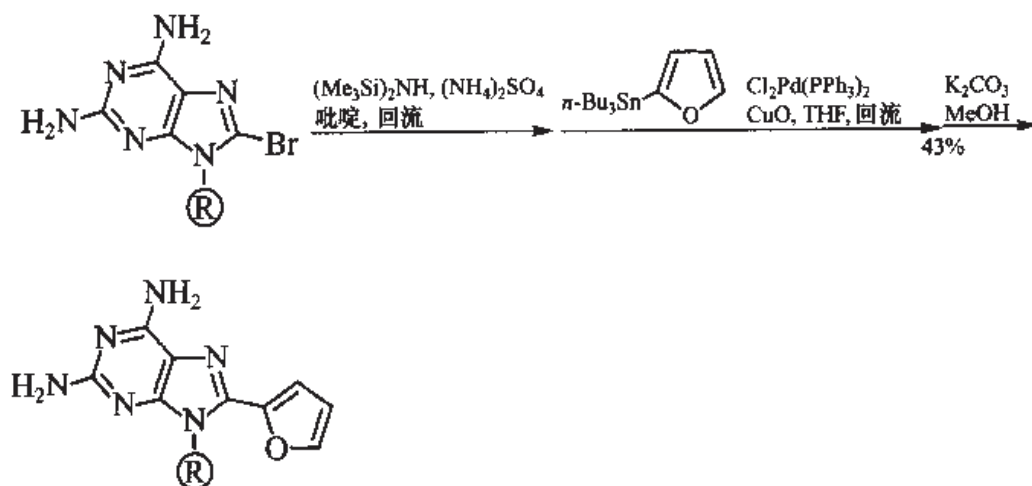


24.9.2 Pd 催化的反应

碘代和溴代嘌呤在正常条件下进行 Pd^[67]和镍催化的反应。如同其他的卤代嘌呤,氯代化合物通常用 Pd 活化,不过镍在某些情况可能是首选的催化剂^[68]。



2,6-二氯嘌呤的 Stille 偶联反应选择发生在 C-6, 当 C-2 是溴或碘时, 选择性则相反^[69]。一个类似的例子是 6,8-二氯嘌呤, 6-氯更活泼^[70]。8-溴代-二氨基嘌呤经甲硅烷化后, 与芳杂锡烷能进行正常的偶联^[71]。



24.10 氧代和氨基嘌呤

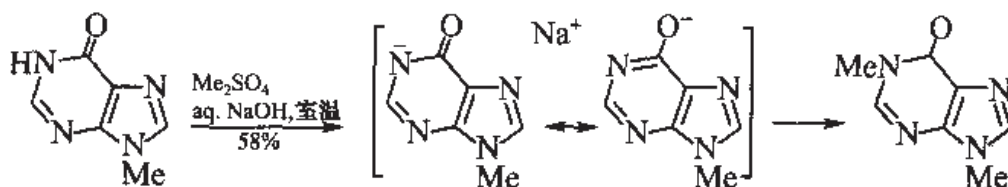
氧代和氨基嘌呤存在着羰基和氨基结构的互变异构化合物,这一点类似于嘧啶和咪唑。



24.10.1 氧代嘌呤

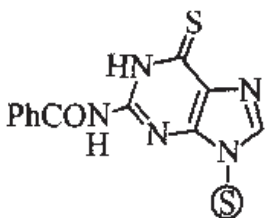
24.10.1.1 烷基化反应

像酰胺一样,氧代嘌呤的 *N*-氢是有酸性的,这是由于阴离子像酚盐一样有共振的贡献。烷基化发生在氮上,而不是在氧上^[72]。



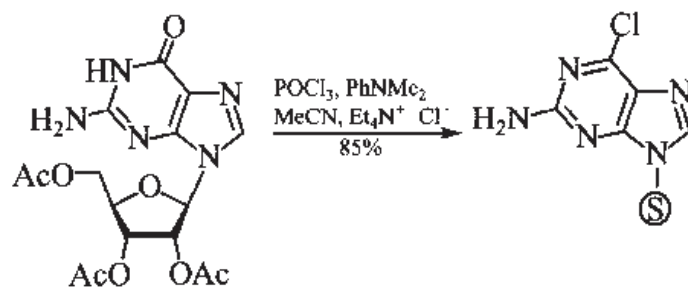
24.10.1.2 酰基化反应

与烷基化相反,酰基化和磺酰基化常发生在氧上,生成的 *O*-酰基化产物相对不稳定,但可利用。举例来说,在以吡啶为溶剂中进行酰基化,生成吡啶鎓盐是酰氧基被吡啶置换的结果。*O*-酰基嘌呤和相应的吡啶盐,都能与一系列亲核试剂反应^[73],像酰胺的氧一样全部被置换,这是羰基活化后转变为卤素的重要变化。

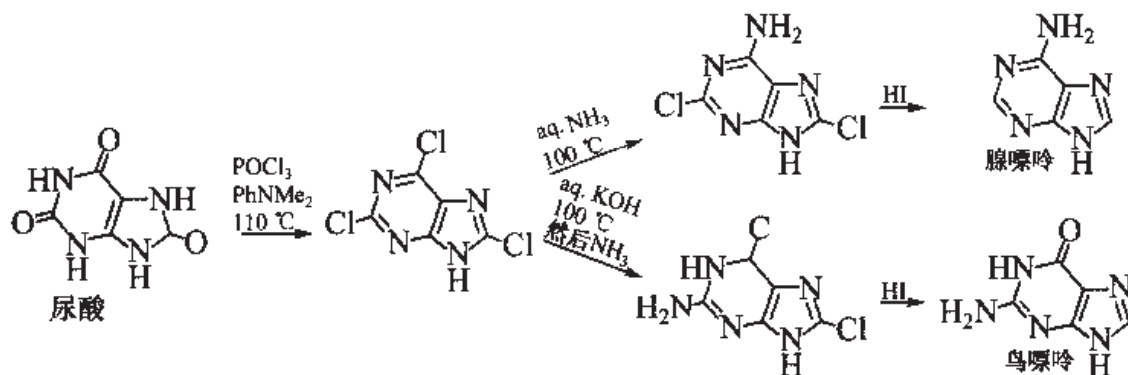

$$\text{Hypoxanthine derivative} + \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \xrightarrow[\text{84\%}]{(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}, (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4, 145^\circ\text{C}} \text{Product}$$

24.10.1.3 被氯置换^[75]

这是嘌呤化学中非常重要的反应,广泛地用于引入亲核试剂(见 24.5),包括化学的(HI)或催化氢解法进行氢的置换。最常用的是磷酰氯,用纯的或在溶液中,尤其当有核糖存在时。亚硫酰氯也是常用的试剂。2-脱氧化合物对酸敏感,因此当把氧转换成氯代化合物时,要用比较温和的试剂(三苯基磷和四氯化碳)^[76]。

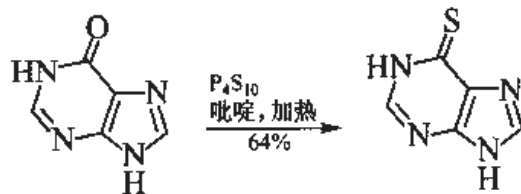


由尿酸合成腺嘌呤和鸟嘌呤的反应过程,很好地说明了从氧代嘌呤转化为卤代嘌呤后的选择性^[77]。



24.10.1.4 被硫置换

氧代嘌呤可经氯代嘌呤或直接用磷硫化物转化为硫代嘌呤^[78]。

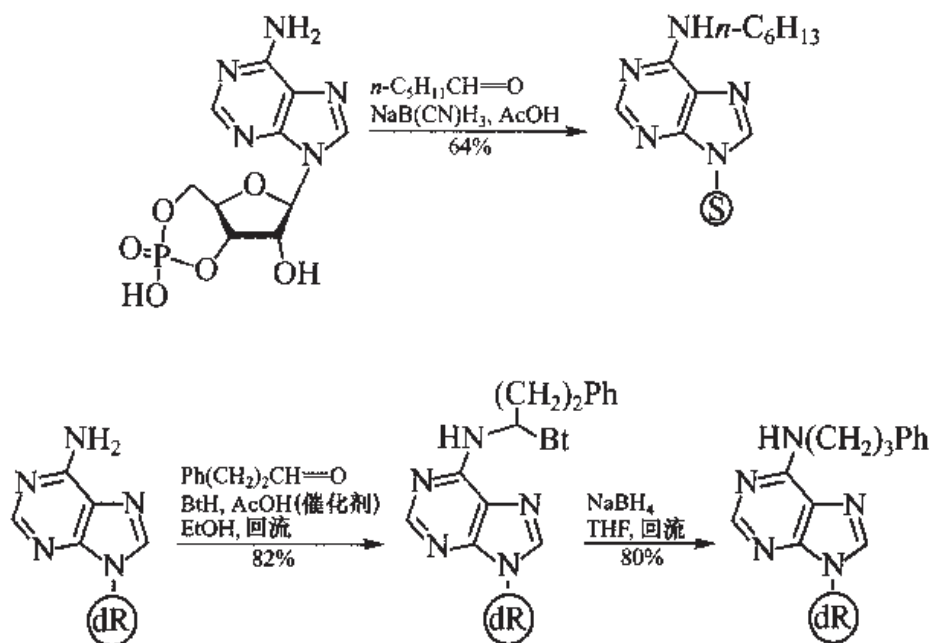


24.10.2 氨基嘌呤

24.10.2.1 烷基化反应

氨基嘌呤在中性条件下,在环氮上发生烷基化,此盐进行 Dimroth 重排(见

24.2.1.2), 生成侧链烷基化嘌呤。在侧链氮上直接引入取代基可通过还原性烷基化实现^[79]。一个相关的方法是用离析出的苯并三唑中间体进行很好控制的还原反应^[80]。

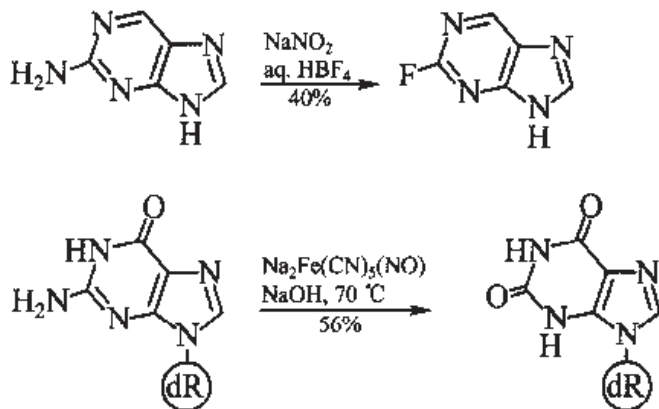


24.10.2.2 酰基化反应

氨基嘌呤像苯胺一样, 可与酸酐或酰氯进行酰基化, 但是生成的酰胺容易水解。一酰基化和二酰基化可作为氨基的保护方法。

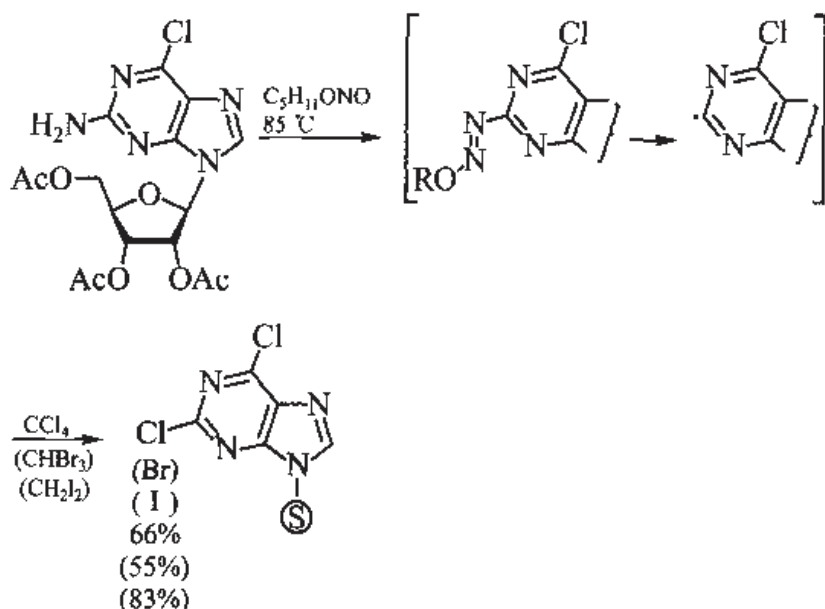
24.10.2.3 重氮化反应

2-和6-氨基与亚硝酸的重氮化反应与2-氨基吡啶类似, 这个重氮盐与苯基重氮盐相比是不稳定的。重氮盐放氮反应可用于引入一些基团如卤素^[81], 或水解放氮引入氧。8-重氮盐较稳定^[82]。



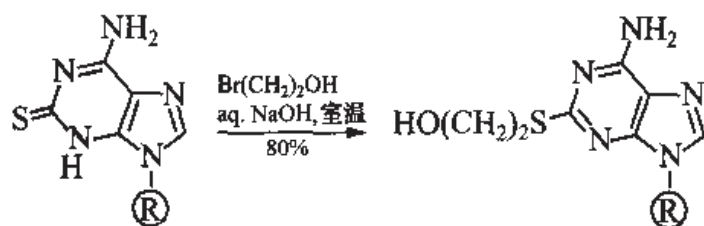
重氮化反应也能在碱性溶液中进行,对酸敏感的核糖核苷能进行重氮化反应^[83]。腺苷脱氨酶有效地催化羟基亲核置换氨基,这是一个有效的实用方法,可以在温和条件下进行选择转化^[84]。化学法水解需要比较剧烈的条件。

用亚硝酸烷基酯重氮化反应产生嘌呤游离基,它容易夺取卤代物溶剂中的卤素,这一过程一般容易使氨基嘌呤转化为卤代嘌呤^[85]。相比之下,用二甲基二硫化物则生成甲基硫代嘌呤^[86]。

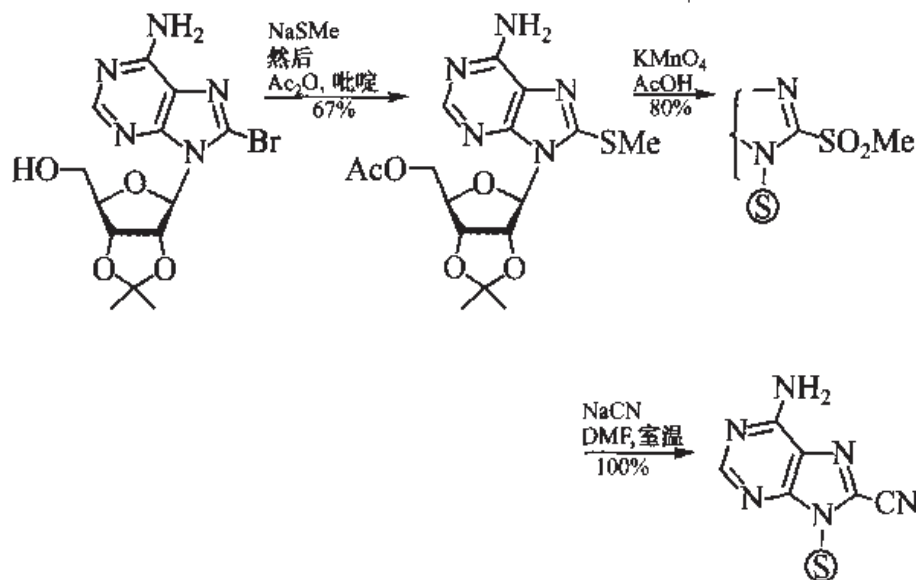


24.10.3 硫代嘌呤

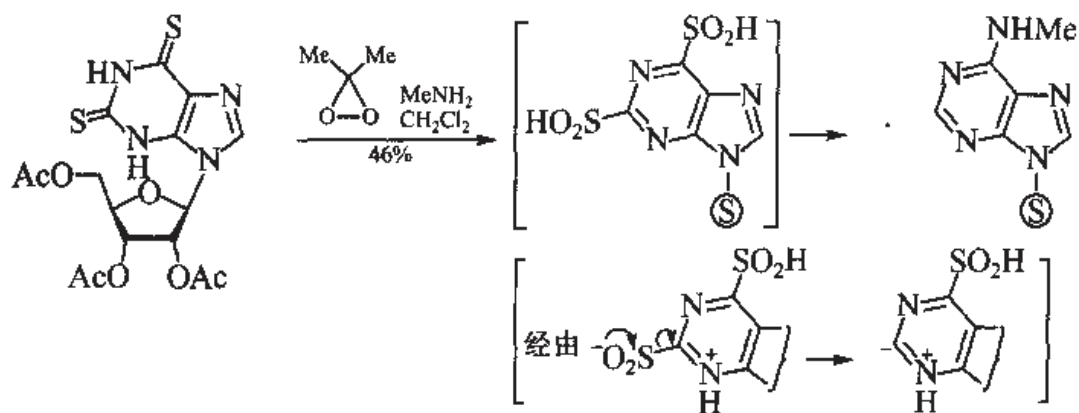
硫代嘌呤可由卤代或氧代嘌呤制备,或通过环合成法制得。与氧代嘌呤相反,在碱性溶液中,硫代嘌呤容易在硫上发生烷基化反应^[87]。



硫醇也是常用的相应溴代化合物的来源,通过与溴和氢溴酸反应来实现^[88]。烷硫取代基能被多种亲核试剂置换,但砷更活泼^[52,89]。

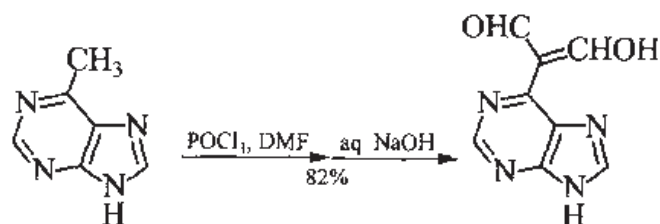


用二甲基二环氧乙烷氧化核苷-2,6-二硫醇为6-氨基腺苷的转化反应,能给出一些启示。假定中间产物是2-亚磺酸消去二氧化硫,在C-2留下氢,则6-亚磺酸(或可能进一步氧化为磺酸)发生亲核置换引入氨基。相似的反应能在嘧啶硫醇上进行^[90]。下面的图式表示来源于二亚磺酸的中间产物。还不清楚氧化/脱二氧化硫/置换发生的情况。



24.11 烷基嘌呤

几乎很少有关于烷基嘌呤的任何特别的反应资料,但实际上,其反应性能可与烷基取代吡啶相比较^[91]。



24.12 嘌呤羧酸

与烷基嘌呤类似,嘌呤羧酸几乎也没有系统的资料,但可与吡啶羧酸比较,嘌呤羧酸受热发生脱羧反应^[92]。

24.13 嘌呤的合成

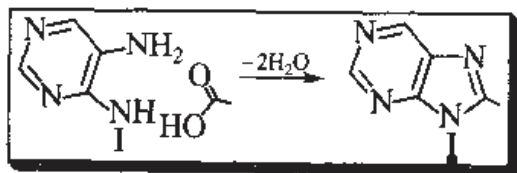
因为核苷有天然的来源,常用的取代嘌呤的合成是利用这些天然资源。

24.13.1 环的合成

通常有二条路线构建嘌呤环系。此外还有一个能被定义为“一锅”式的方法——或许是在史前就用过的方法——用简单的分子如氢氰酸和氨的合成,被认为是第一个得到的嘌呤。

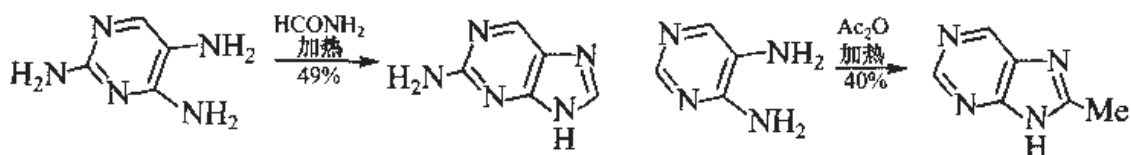
24.13.1.1 由4,5-二氨基嘧啶合成

4,5-二氨基嘧啶与羧酸或其衍生物反应生成嘌呤,“羧基”的碳相应地成为 C-8。

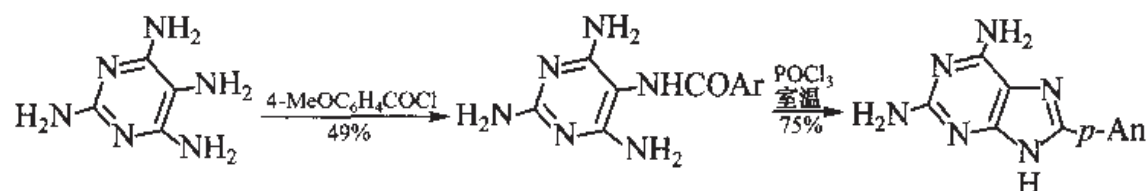


Traube 合成法

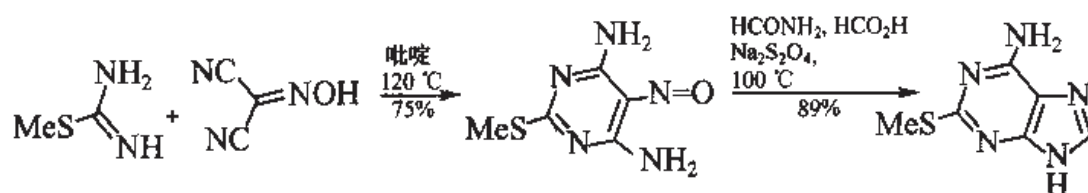
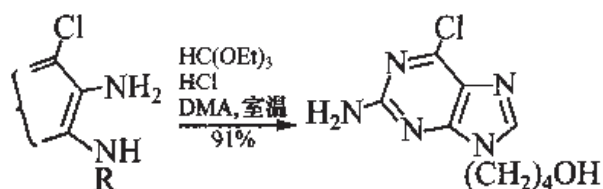
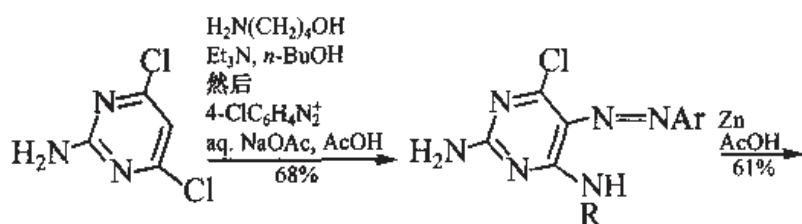
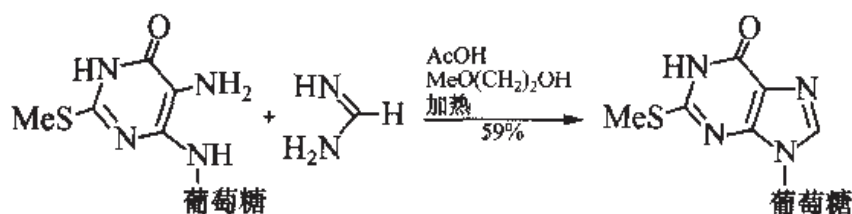
8-取代嘌呤由4,5-二氨基嘧啶与甲酸加热制得^[93],但甲酰胺^[94](或甲脒^[95])的效果更好。反应经中间体甲酰胺环化脱水过程。最初使用甲酸的话,通常需要多个加压步骤,用甲酰胺反应发生在原位。嘌呤可由这条路线制备^[96]。



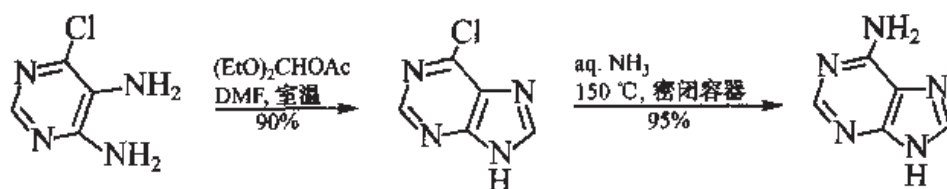
8-取代嘌呤可用酰基化试剂制备。在大多数情况下,酰胺可分离出来关环^[97]。需要的二氨基嘧啶通常由一氨基嘧啶与芳基重氮阳离子偶合后还原,或由环合成制得^[98]。



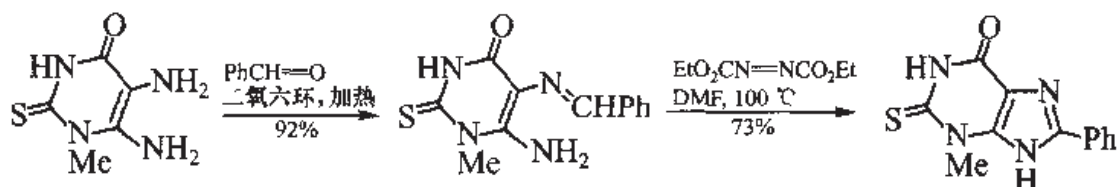
合成 9-取代嘌呤需要嘧啶-4-氨基上有一个取代基,可用 4-氯嘧啶与胺的反应来制得。



环化需要温和的反应条件,可能是由于分子连有糖基。环化可用一个邻位酯^[99](常用乙酰活化^[100])或二缩醛-酯^[101](见下例)。



一个有关的反应是缩苯胺的氧化环化,早期是在剧烈的条件下,如在硝基苯中加热反应^[102],现在用偶氮二羧酸二乙酯在较低的温度下进行^[103]。氨基亚硝基嘧啶可直接转化为嘌呤,不需要用 Wittig 试剂还原为二胺^[104]。

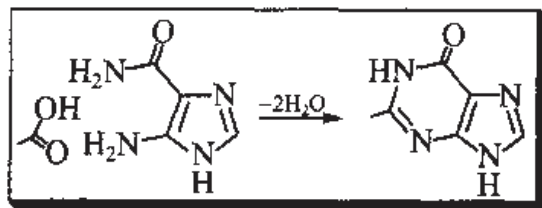


合成 8-氧代或 8-硫代嘌呤需要高氧化态的碳一组分,尿素和硫脲是适当的试剂。氯甲酸嘌呤五元环的开环产物(见 24.2.1.3)能再环化生成 8-氧代嘌呤^[105]。

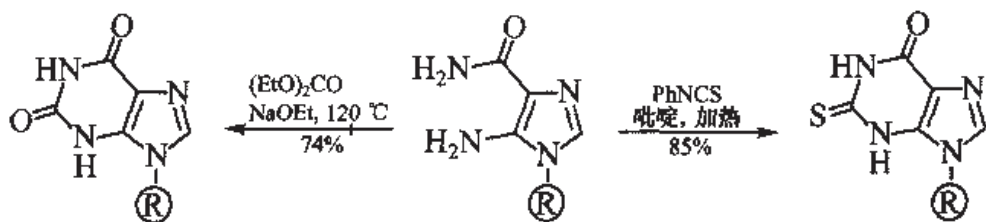


24.13.1.2 由 5-氨基咪唑-4-碳酰胺或脒制备^[106]

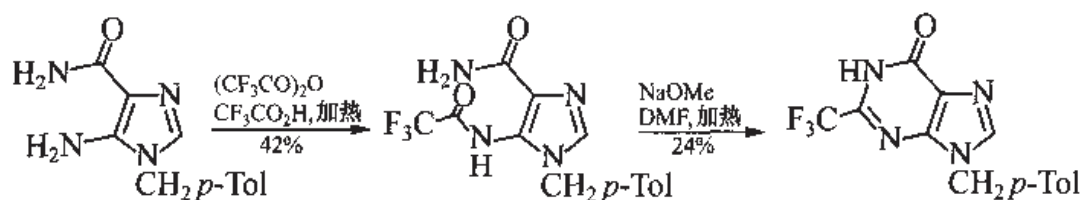
5-氨基咪唑-4-碳酰胺(或脒)与氧化性的羧酸生成嘌呤,“羧基”的碳成为 C-2。



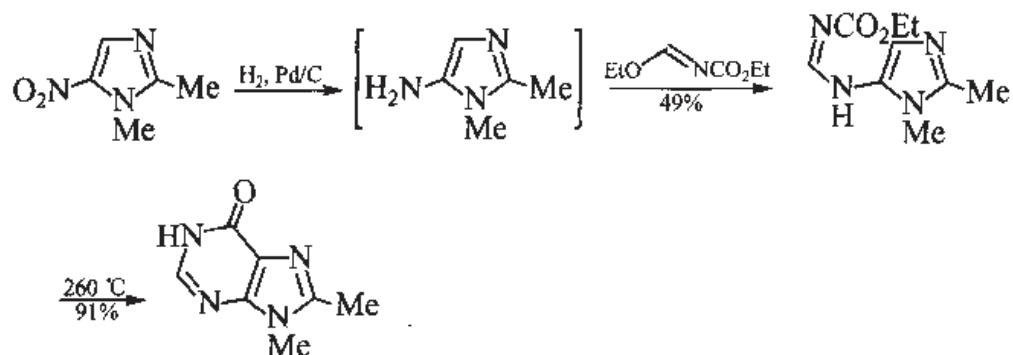
生物合成嘌呤,首先由氨基乙酸和甲酸酯生成咪唑环,然后是 6-羟基嘌呤和其他的天然嘌呤。在实验室,大多数基于咪唑的嘌呤合成是由 5-氨基咪唑-4-羧酸衍生物出发,尤其是它的酰胺化合物(缩写 AICA)与来源于商品的生物资源核糖核苷。与腺嘌呤合成类似^[107],用 5-氨基咪唑-4-脒合成 6-氨基嘌呤。



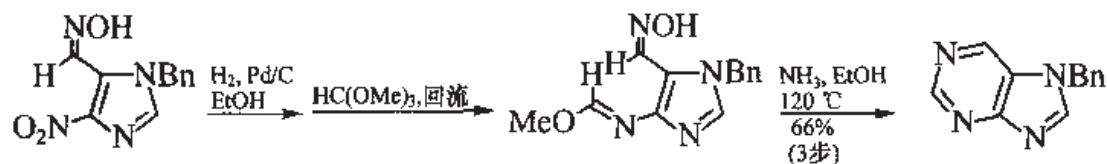
合成 2-烷基或芳基嘌呤需要插入一个碳来形成六元环,通常用酯在碱中缩合^[108],有时用酰胺化合物^[109]。用异硫氰酸酯则生成 2-硫代嘌呤^[110]。



有一些由简单咪唑出发的嘌呤环合成的例子,例如用 5-氨基咪唑的合成如下^[111]。

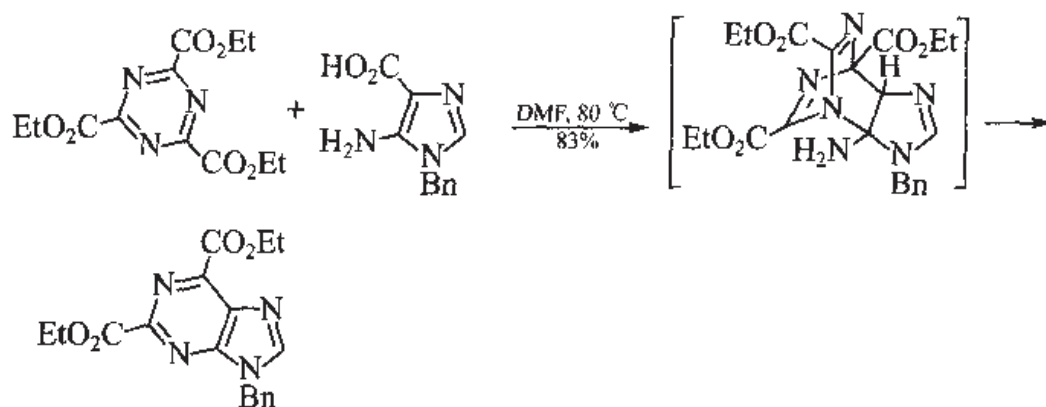


7-取代嘌呤可由 5-氨基咪唑-4-醛肟来合成,转化为亚胺醚后与氨反应,如下^[112]。



24.13.1.3 环加成合成

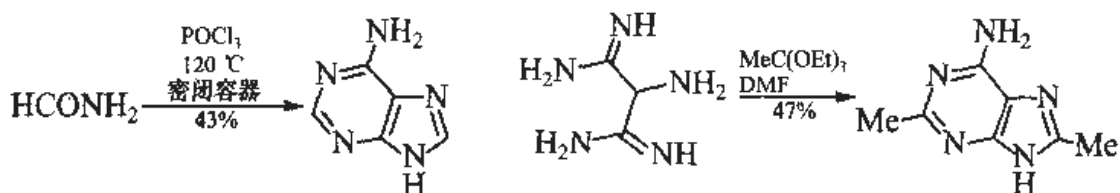
2,4,6-三(乙氧羰基)-1,3,5-三嗪作为氮杂双烯体与 5-氨基吡唑反应生成嘌呤异构体——吡唑[3,4-*d*]嘧啶^[113]。为了克服 5-氨基咪唑的不稳定性,用 5-氨基咪唑-4-羧酸进行嘌呤的类似合成,脱羧产生所需的亲双烯体^[114]。



24.13.1.4 “一步”合成法

一些复杂分子例如嘌呤能够由简单的分子如氨和氢氰酸缩合而成是令人惊异的。这些简单的分子具有的潜在的反应活性,使之“天然”的合成嘌呤,这种活性一定与依赖于这些“复杂”分子的大自然系统的进化有关。换句话说,嘌呤可能在生命的进化之前就已经存在,嘌呤被合成的机制当然是因为某些物质有适当的化学性质。

腺嘌呤, $C_5H_5N_5$, 形式上是氢氰酸的五聚体, 实际上在实验室中可以用氢氰酸与胺的反应制备, 尽管不是特别有效。一个有关的更实用的方法是用甲酰胺脱水^[115]。嘌呤本身也可从甲酰胺制得^[116]。

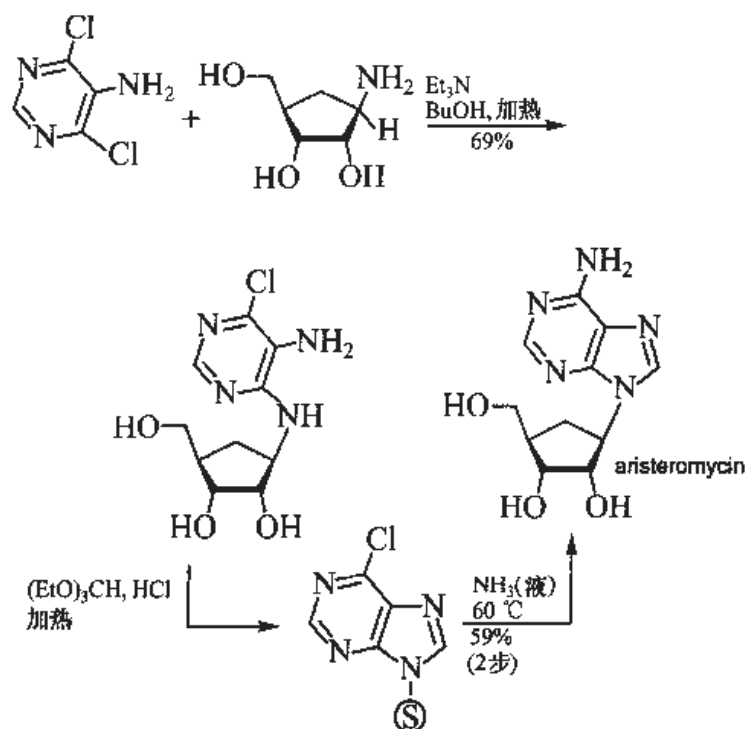


起源于此基本过程的方法,是用含有一个、二个和三个碳的化合物,如脘、氨基脒和碳酰胺进行缩合,产生氨/氢氰酸反应的中间阶段。嘧啶或咪唑通常是中间产物^[117]。

24.13.2 合成含嘌呤的著名例子

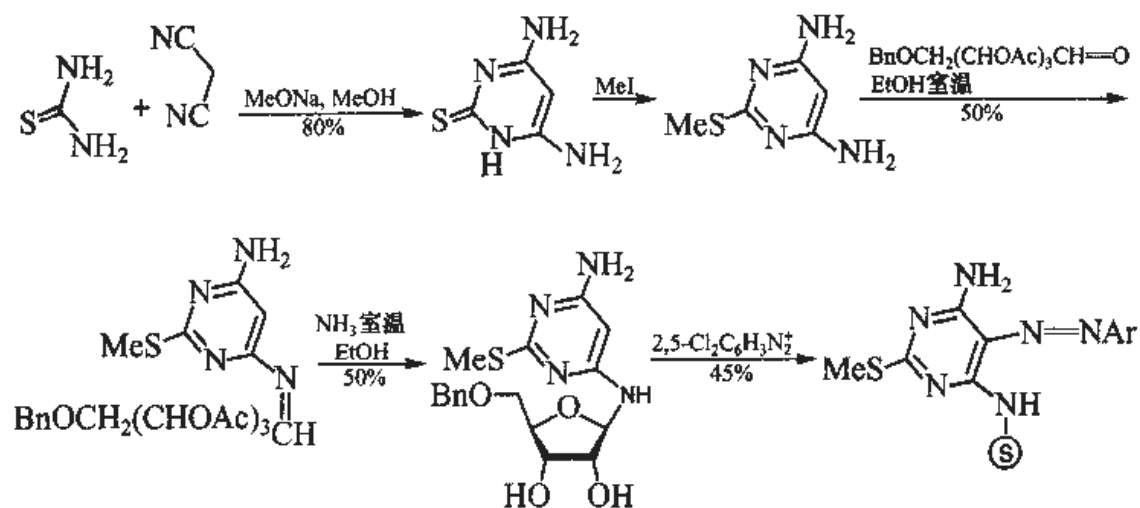
24.13.2.1 隐陡头霉素(aristeromycin)

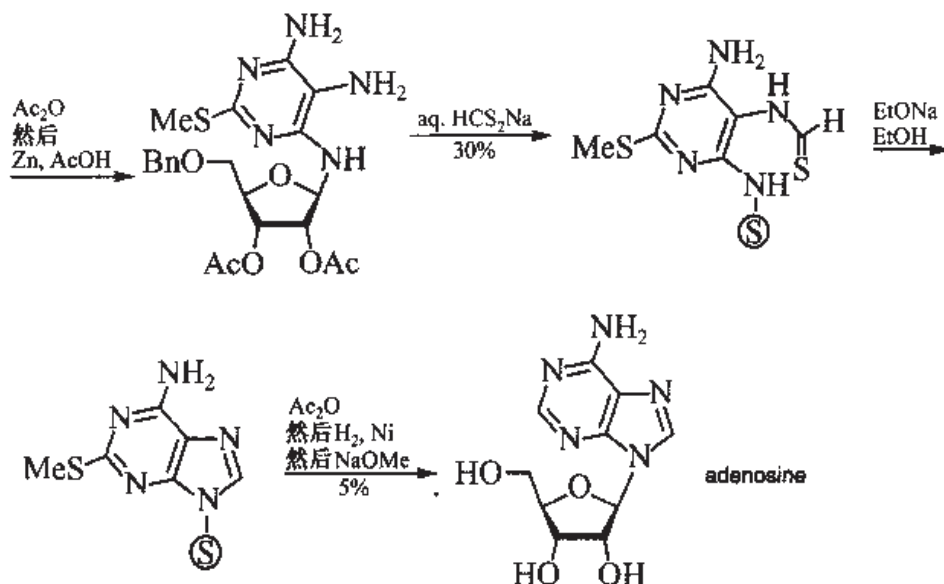
隐陡头霉素(aristeromycin)的合成^[118]是利用嘧啶-4-氯化物的置换,引入氨基生成4,5-二氨基嘧啶,然后关环成五元环。



24.13.2.2 腺苷

腺苷也是用嘧啶→嘌呤的合成策略^[119]。在这个合成中,糖在早期阶段引入,但是经由与4-氨基的缩合。





习 题

基本习题

- 在 DNA 及 RNA 中的嘌呤碱的结构如何?
- 由 6-氨基嘌呤合成 6-烷氨基嘌呤的过程中 Dimroth 重排是如何进行的?
- 2-,6-,8-卤代嘌呤进行亲核置换反应的活性顺序如何? 为什么有叔胺参与的上述亲核置换反应更为容易?
- 9-取代的嘌呤在强碱作用下的脱质子化反应发生在什么位置?
- 列举三类与 4,5-二氨基嘧啶反应生成嘌呤的化合物的名称。
- 如何由 5-氨基咪唑-4-碳酰胺合成 2-硫代嘌呤?

进阶习题

- 写出下列反应的最终产物及中间体的结构: 2',3',5'-三乙酸鸟嘌呤核苷与 POCl₃ 反应生成 C₁₆H₁₈ClN₅O₇, 再与 *t*-BuONO/CH₂I₂ 生成 C₁₆H₁₆ClIN₄O₇, 此产物再与 NH₃/MeOH 反应, 生成 C₁₀H₁₂IN₅O₄, 最后此化合物与 PhB(OH)₂/Pd(PPh₃)₄/Na₂CO₃ 反应, 得产物 C₁₆H₁₇N₅O₄。如何能由 AICA-核糖苷通过四步反应制备同样的嘌呤?
- 提出由腺苷转化成 8-苯基腺苷的过程。
- 提出下列反应过程的结构, 并解释之: 腺苷与 Me₂SO₄ 反应, 生成 C₁₁H₁₅N₅O₄; 再与 HCl 水溶液反应, 生成 C₆H₇N₅; 最后与氨水作用生成最终产物为 C₆H₇N₅ 的异构体。
- 写出由下列反应生成的嘌呤化合物的结构:
 - 4,5,6-三氨基嘧啶与甲酰胺共热;
 - 2-甲基-4-,5-二氨基-6-嘧啶酮与二硫代甲酸钠反应, 再在喹啉中加热。

参考文献

1. Dreyfus, M., Dodin, G., Bensaude, O., and Dubois, J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2369.
2. 'Nucleic acid chemistry' (2 vols), Townsend, L. B. and Tipson, R. S., Eds., Wiley-Interscience, **1978**; 'Synthetic procedures in nucleic acid chemistry' (2 vols), Zorbach, W. W. and Tipson, R. S., Eds., Wiley-Interscience, **1973**; 'Nucleic acids in chemistry and biology', Blackburn, G. M. and Gait, M. J., Eds., **1996**.
3. Coburn, W. C., Thorpe, M. C., Montgomery, J. A., and Hewson, K., *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1110.
4. Schumacher, M. and Gnther, H., *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 2001.
5. Taylor, E. C., Maki, Y., and McKillop, A., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1170.
6. Brookes, P. and Lawley, P. D., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 539; Carrea, G., Ottolina, G., Riva, S., Danieli, B., Lesma, G., and Palmisano, G., *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 762.
7. 'The Dimroth rearrangement in the adenine series: a review updated', Fujii, T. and Itaya, T., *Heterocycles*, **1998**, *48*, 359.
8. Pagano, A. R., Zhao, H., Shalloo, A., and Jones, R. A., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3213.
9. Montgomery, J. A. and Temple, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 630.
10. Lewis, L. R., Schneider, F. H., and Robins, R. K., *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3837.
11. Magnin, G. C., Dauvergne, J., Burger, A., and Biellmann, J.-F., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7833.
12. Geen, G. R., Grinter, T. J., Kincey, P. M., and Jarvest, R. L., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6903.
13. Geen, G. R., Kincey, P. M., and Choudary, B. M., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4609.
14. Sessler, J. L., Magda, D., and Furuta, H., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 818.
15. Iyer, R. S., Voehler, M. W., and Harris, T. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8863.
16. Breipohl, G., Will, D. W., Peyman, A., and Uhlmann, E., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14671.
17. 'Nucleoside syntheses, organosilicon methods', Lukevics, E. and Zablocka, A., Ellis Horwood, **1991**, and references therein.
18. Baker, B. R., Hewson, K., Thomas, H. J., and Johnson, J. A., *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 954; Townsend, L. B., Robins, R. K., Loeppky, F. N., and Leonard, N. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5320.
19. Kazimierzczuk, Z., Cottam, H. B., Revankar, G. R., and Robins, R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6379; Jhingan, A. K. and Meehan, T., *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 3129.
20. Hanna, N. B., Ramasamy, K., Robins, R. K., and Revankar, G. R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1899.
21. Imai, K., Nohara, A., and Honjo, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1966**, *14*, 1377.
22. Hennen, W. J. and Wong, C.-H., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4692.
23. Leonard, N. J., McDonald, J. J., Henderson, R. E. L., and Reichman, M. E., *Biochemistry*, **1971**, *10*, 3335.
24. Pratt, R. F. and Kraus, K. K., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2431.
25. Giner-Sorolla, A., Gryte, C., Cox, M. L., and Parham, J. C., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1228.
26. Stevens, M. A., Magrath, D. I., Smith, H. W., and Brown, G. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2755.
27. 'The 7-N-oxides of purines related to nucleic acids: their chemistry, synthesis, and biological evaluation', Fujii, T., Itaya, T., and Ogawa, K., *Heterocycles*, **1997**, *44*, 573.
28. Ikehara, M. and Kaneko, M., *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 4251.
29. Fischer, E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, *213*, 316; *ibid.*, *221*, 336; Bruhns, G., *Chem. Ber.*, **1890**, *23*, 225; Beaman, A. G. and Robins, R. K., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2310.
30. Barrio, J. R., Namavari, M., Phelps, M. E., and Satyamurthy, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1408.

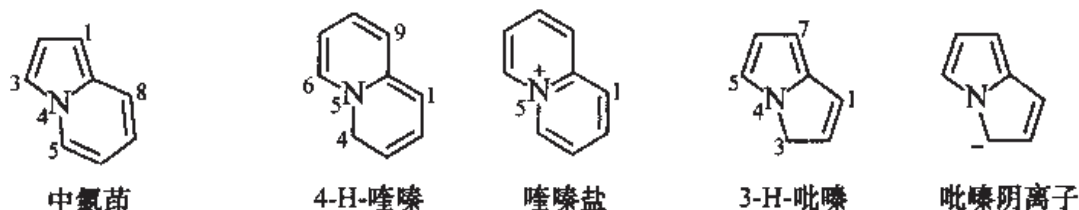
31. Mosselhi, M. A. and Pfeleiderer, W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 1221.
32. Jones, J. W. and Robins, R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3773.
33. Desaubry, L. and Bourguignon, J.-J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7875.
34. Zady, M. F. and Wong, J. L., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1450.
35. Maria, E. J., Fourrey, J.-L., Machado, A. S., and Robert-Gero, M., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 27.
36. Saladino, R., Crestini, C., Bernini, R., Mincione, E., and Ciafrino, R., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2665.
37. Madyastha, K. M. and Sridhar, G. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 677.
38. Smith, D. L. and Elving, P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1412.
39. Butula, I., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, 729, 73.
40. Hecht, S. M., Adams, B. L., and Kozarich, J. W., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 2303.
41. Barlin, G. B., *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 954.
42. Hamamichi, N. and Miyasaka, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 2011; *ibid.*, **1991**, 28, 397.
43. Montgomery, J. A. and Holum, L. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 2185.
44. Focher, F., Hildebrand, C., Freese, S., Ciarrocchi, G., Noonan, T., Sangalli, S., Brown, N., Spadari, S., and Wright, G., *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 1496.
45. Kos, N. J., van der Plas, H. C., and van Veldhuizen, A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1980**, 99, 267.
46. Motawia, M. S., Meldal, M., Sofan, M., Stein, P., Pedersen, E. B., and Nielsen, C., *Synthesis*, **1995**, 265.
47. Nair, V. and Sells, T. B., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 807.
48. Xu, Y.-Z., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 187.
49. Edwards, C., Boche, G., Steinbrecher, T., and Scheer, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 1887.
50. Flaherty, D., Balse, P., Li, K., Moore, B. M., and Doughty, M. B., *Nucleosides & Nucleotides*, **1995**, 14, 65.
51. Miyashita, A., Suzuki, Y., Ohta, K., and Higashino, T., *Heterocycles*, **1994**, 39, 345.
52. De Napoli, L., Montesarchio, D., Piccialli, G., Santacroce, C., and Varra, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 15.
53. Linn, J. A., McLean, E. W., and Kelley, J. L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 913.
54. Lembicz, N. K., Grant, S., Clegg, W., Griffin, R. J., Heath, S. L., and Golding, B. T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1997**, 185.
55. Herdewin, P., Van Aerschot, A., and Pfeleiderer, W., *Synthesis*, **1989**, 961.
56. Kiburis, J. and Lister, J. H., *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3942.
57. Lee, H., Luna, E., Hinz, M., Stezowski, J. J., Kiselyov, A. S., and Harvey, R. G., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5604.
58. Lakshman, M. K., Keeler, J. C., Hilmer, J. H., and Martin, J. Q., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6090.
59. Miles, R. W., Samano, V., and Robins, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5951; Clivio, P., Fourrey, J.-L., and Fauvre, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 2585.
60. Miyashita, A., Suzuki, Y., Iwamoto, K., and Higashino, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 390.
61. Wong, J. L. and Keck, J. H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 125.
62. Hayakawa, H., Haraguchi, K., Tanaka, H., and Miyasaka, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 72.
63. Leonard, N. J. and Bryant, J. D., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4612.
64. Hayakawa, H., Tanaka, H., Sasaki, K., Haraguchi, K., Saitoh, T., Takai, F., and Miyasaka, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 189.
65. Nolsoe, J. M. J., Gundersen, L.-L., and Rise, F., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4303.
66. Kato, K., Hayakawa, H., Tanaka, H., Kumamoto, H., Shindoh, S., Shuto, S., and Miyasaka, T., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6833.

67. Matsuda, A., Shinozaki, M., Miyasaka, T., Machida, H., and Abiru, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 1766; Nair, V., Turner, G. A., Buenger, G. S., and Chamberlain, S. D., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3051; Jacobson, K. A., Shi, D., Gallo-Rodriguez, C., Manning, M., Miller, C., Daly, J. W., Neumeyer, J. L., Kioriasis, L., and Pfeleiderer, W., *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 2639.
68. Bergstrom, D. E. and Reday, P. A., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4191.
69. Langli, G., Gundersen, L.-L., and Rise, F., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5625.
70. Nolsoe, J. M. J., Gundersen, L.-L., and Rise, F., *Acta Chem. Scand.*, **1999**, *53*, 366.
71. Ozola, V., Persson, T., Gronowitz, S., and Hrnfeldt, A.-B., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 863.
72. Elion, G. B., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2478.
73. Waters, T. R. and Connolly, B. A., *Nucleosides and Nucleotides*, **1992**, *11*, 1561; Fathi, R., Goswami, B., Kung, P.-P., Gaffney, B. L., and Jones, R. A., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 319.
74. Vorbruggen, H. and Krolikiewicz, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 745.
75. Gerster, J. F., Jones, J. W., and Robins, R. K., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 945; Robins, M. J. and Uznanski, B., *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 2601.
76. De Napoli, L., Messere, A., Montesarchio, D., Piccialli, G., Santacroce, C., and Varra, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 923.
77. Elion, G. B. and Hitchings, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 3508; Davoll, J. and Lowy, B. A., **1951**, *73*, 2936.
78. Beaman, A. G. and Robins, R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4038.
79. Kataoka, S., Isono, J., Yamaji, N., Kato, M., Kawada, T., and Imai, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 2212.
80. El-Kafrawy, S. A., Zahran, M. A., and Pedersen, E. B., *Acta Chem. Scand.*, **1999**, *53*, 280.
81. Montgomery, J. A. and Hewson, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 463.
82. Jones, J. W. and Robins, R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3773.
83. Moschel, R. C. and Keefer, L. K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1467.
84. Orozco, M., Canela, E. I., and Franco, R., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2630.
85. Nair, V. and Richardson, S. G., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3969; *idem*, *Synthesis*, **1982**, 670.
86. Nair, V. and Hettrick, B. J., *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 7001.
87. Kikugawa, K., Suehiro, H., and Aoki, A., *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 2624.
88. Beaman, A. G., Gerster, J. F., and Robins, R. K., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 986.
89. Matsuda, A., Nomoto, Y., and Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 183; Wetzell, R. and Eckstein, F., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 658; Yamane, A., Matsuda, A., and Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *28*, 150.
90. Saladino, R., Mincione, E., Crestini, C., and Mezzetti, M., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 6759.
91. Brown, D. M. and Giner-Sorolla, A., *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 128.
92. Mackay, L. B. and Hitchings, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 3511.
93. Traube, *Chem. Ber.*, **1900**, *33*, 1371; *ibid.*, 3035.
94. Robins, R. K., Dille, K. J., Willits, C. H., and Christensen, B. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 263.
95. Melguizo, M., Nogueras, M., and Sánchez, A., *Synthesis*, **1992**, 491.
96. Albert, A. and Brown, D. J., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2060.
97. Albert, A. and Brown, D. J., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2066; Montgomery, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1928; Young, R. C., Jones, M., Milliner, K. J., Rana, K. K., and Ward, J. G., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2073; Elion, G. B., Burgi, E., and Hitchings, G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 5235.
98. Taylor, E. C., Vogl, O., and Cheng, C. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2442.
99. Párkányi, C. and Yuan, H. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *27*, 1409.
100. Goldman, L., Marsico, J. W., and Gazzola, A. L., *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 599.
101. Orji, C. C., Kelly, J., Ashburn, D. A., and Silks, R. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*,

- 1996, 595.
102. Jerchel, D., Kracht, M., and Krucker, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1954**, 590, 232.
103. Nagamatsu, T., Yamasaki, H., and Yoneda, F., *Heterocycles*, **1992**, 33, 775.
104. Senga, K., Kanazawa, H., and Nishigaki, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 155.
105. Altman, J. and Ben-Ishai, D., *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5, 679.
106. 'Annellation of a pyrimidine ring to an existing ring', Albert, A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 32, 1.
107. Ferris, J. P. and Orgel, L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1074 and 3829.
108. Yamazaki, A., Kumashiro, I., and Takenishi, T., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3258.
109. Kelley, J. L., Linn, J. A., and Selway, J. W. T., *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 218; Prasad, R. N. and Robins, R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6401.
110. Imai, K., Marumoto, R., Kobayashi, K., Yoshioka, Y., Toda, J., and Honjo, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 576.
111. Al-Shaar, A. H., Gilmour, D. W., Lythgoe, D. J., McClenaghan, I., and Ramsden, C. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 551.
112. Ostrowski, S., *Synlett*, **1995**, 253.
113. Dang, Q., Brown, B. S., and Erion, M. D., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5204.
114. Dang, Q., Liu, Y., and Erion, M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 5833.
115. Ochiai, M., Marumoto, R., Kobayashi, S., Shimazu, H., and Morita, K., *Tetrahedron*, **1968**, 24, 5731.
116. Yamada, H. and Okamoto, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20, 623.
117. Richter, E., Loeffler, J. E., and Taylor, E. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3144.
118. Arita, M., Adachi, K., Ito, Y., Sawai, H., and Ohno, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4049.
119. Kenner, G. W., Taylor, C. W., and Todd, A. R., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1620.

第 25 章 含一个环合氮的杂环化合物

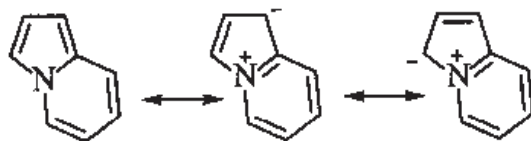
除了嘌呤、蝶啶和主要的苯并稠杂环化合物(如吲哚)外,还有许多其他的芳香稠杂环化合物在生物学上很重要,其中最重要的是两个环共用一个氮的环系^[1]。这些体系的大多数在自然界不存在,但是从理论上讲,潜在的生物活性及其工业应用使之成为许多研究的主题。因为篇幅有限,本章只讨论含五元环和六元环,虽然其他化合物也是可能的和已知的。



含有环合氮的双环体系,氮原子是唯一的杂原子,只有中氮茚(在旧文献中常称“焦可啉”)是中性的,有完全共轭的 10 个 p 电子体系,包括来自四个双键的四对电子和来自氮的一对电子,其数目与吲哚一样多。4-H-喹啉不是芳香性的——有一个饱和的原子切断共轭,但是其阳离子——喹啉盐——通过喹啉的脱氢而形成有芳香性的 10 电子体系,它与萘是完全相同的等电子体系,正电荷在核电荷数比碳多的氮上。同样地,吡嗪,已经有一个芳香性的吡咯环(带有一个 α -乙烯基取代基),当转化为其共轭阴离子时,就形成了 10 个 p 电子体系。

25.1 中 氮 茚^[2]

中氮茚的芳香性可用三个主要的共振式杂化体来表达,其中两个杂化体组成吡啶盐。其他的结构(未列出)既没有一个完整的吡咯,也不是吡啶盐,所以并不重要。

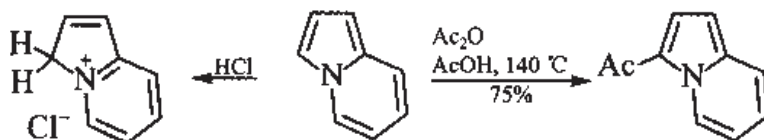


芳香性的中氮茚在自然界中是非常罕见的,但是完全还原的中氮茚烷是普遍的,特别在生物碱中。合成的中氮茚应用于照相染料。

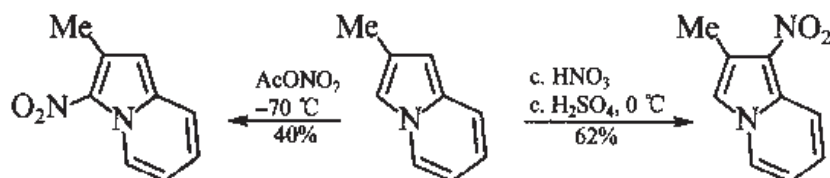
25.1.1 中氮茚的反应

中氮茚是一个富电子体系,它的反应主要是亲电取代,活性与吲哚相仿,而且优先在 C-3 上,但也可能在 C-1 上发生。与吡咯类似而与吡啶不同,中氮茚不与亲核试剂反应,也没有卤素的亲核置换的例子。

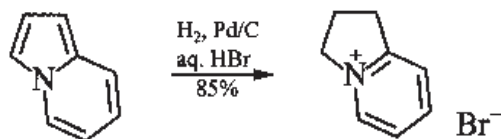
中氮茚的 pK_a 3.9^[3],碱性比吲哚(pK_a -3.5)更强,可能其阳离子比较稳定,使它的反应性降低,因而中氮茚能抗酸催化聚合(参见 17.1.9)。中氮茚的质子化在 C-3,但 3-甲基中氮茚的质子化主要在 C-1(79%),准确的平衡关系可由 1,2,3-三甲基和 3,5-二甲基中氮茚加以说明,它们的质子化都在 C-3 进行。亲电取代反应例如酰基化^[4]、Vilsmeier 甲酰化^[5]和重氮化偶合^[6]等都在 C-3 上发生。



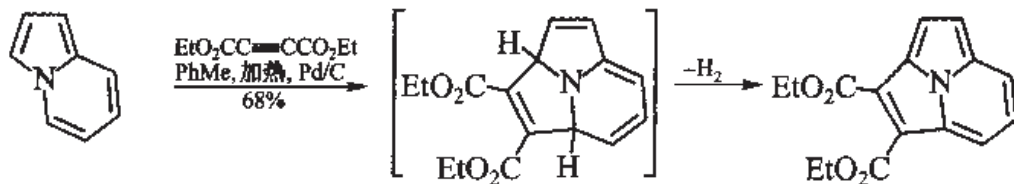
2-甲基中氮茚的硝化反应在温和的条件下与 C-3 进行^[7],但是在强酸条件下发生在 C-1 上^[8],可能进攻发生在中氮茚盐阳离子上。



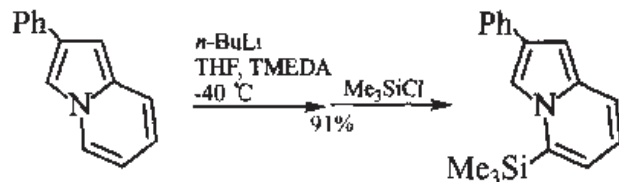
中氮茚及其简单烷基衍生物是光敏感的,在空气中发生氧化作用,导致环系的破坏。在酸性溶液中催化还原——中氮茚盐阳离子的还原得到一个吡啶季盐^[9]。在铂上的还原得到完全饱和的中氮茚烷^[10]。



除了 10 电子芳香 π 体系,中氮茚显然以 8 电子体系可与乙炔二羧酸二乙酯的反应,但这一过程是分步的,不是协同的。反应以贵金属为催化剂,加成后生成芳香性的环喹(见 25.5)^[11]。



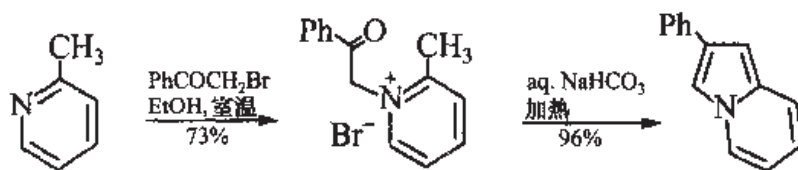
5-甲基中氮茇在侧链甲基进行锂化^[12], 2-苯基中氮茇的锂化在 C-5 上^[13]。



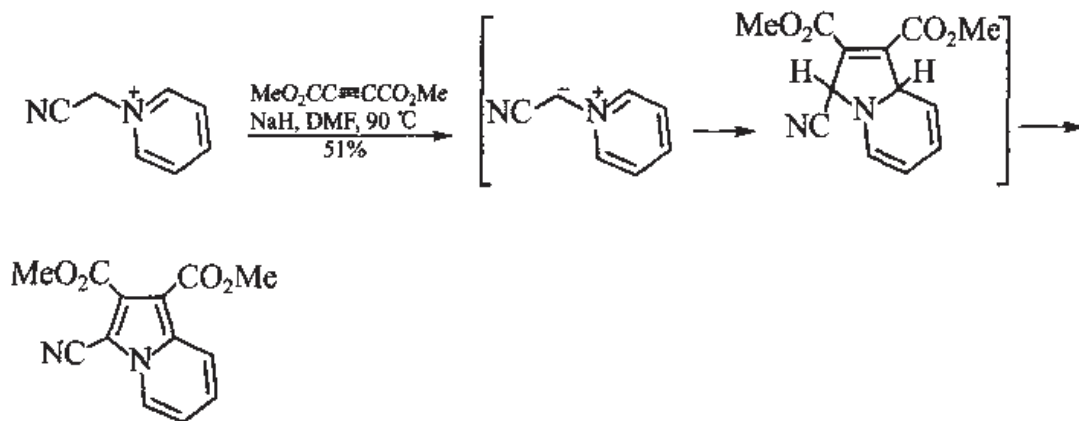
含官能团的衍生物值得注意。羰基化合物和酰基化合物在酸性水溶液中加热时容易开环。氨基衍生物不稳定,不能进行重氮化,但是能被转化成稳定的乙酰胺。

25.1.2 中氮茇的合成^[14]

常规的合成是 Chichibabin 合成法^[15]——2-烷基吡啶与 α -卤代酮的季铵化作用,然后用碱催化经由 α -甲基吡啶盐的去质子化环化^[16],如果烷基的酸性强,则反应更容易^[17]。

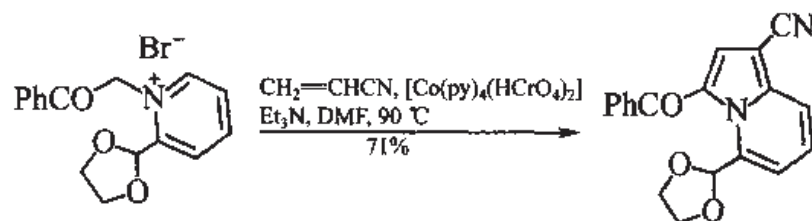


另一个方法是以中间体吡啶内鎓盐作为 1,3-偶极子进行环加成^[18]。

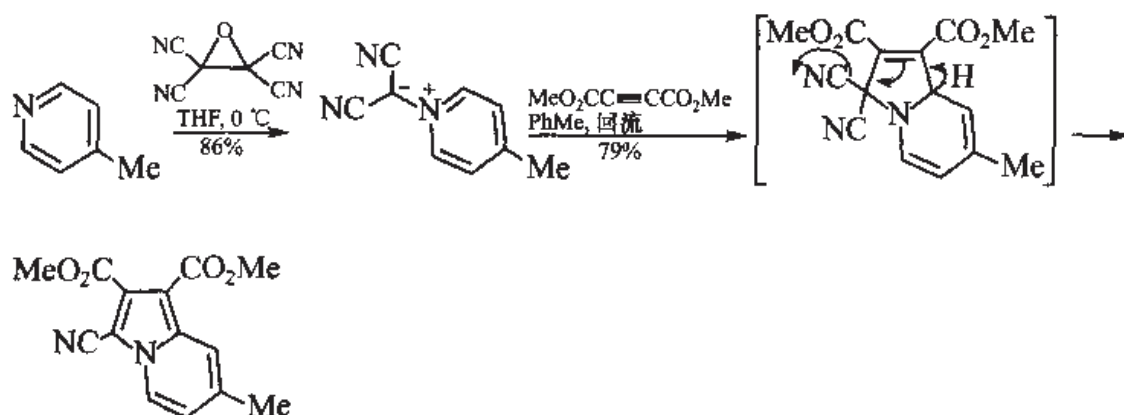


这类反应的重要特征(也能用于制备类似的氮杂中氮茇)是得到完全芳香性的化合物,尽管从机理来看,得到二氢中氮茇是合乎逻辑的产品。得到芳香化产物的机理不清楚,可能是在反应期间被空气氧化或氢化物转移到反应混合物的其他的组分中去了。分离出的二氢化合物容易用普通的试剂例如 Pd/C 或苯醌进行芳构化。这个分析可以延伸如下;在适当的氧化剂铬酸钴^[19]存在下,由一个内鎓盐与

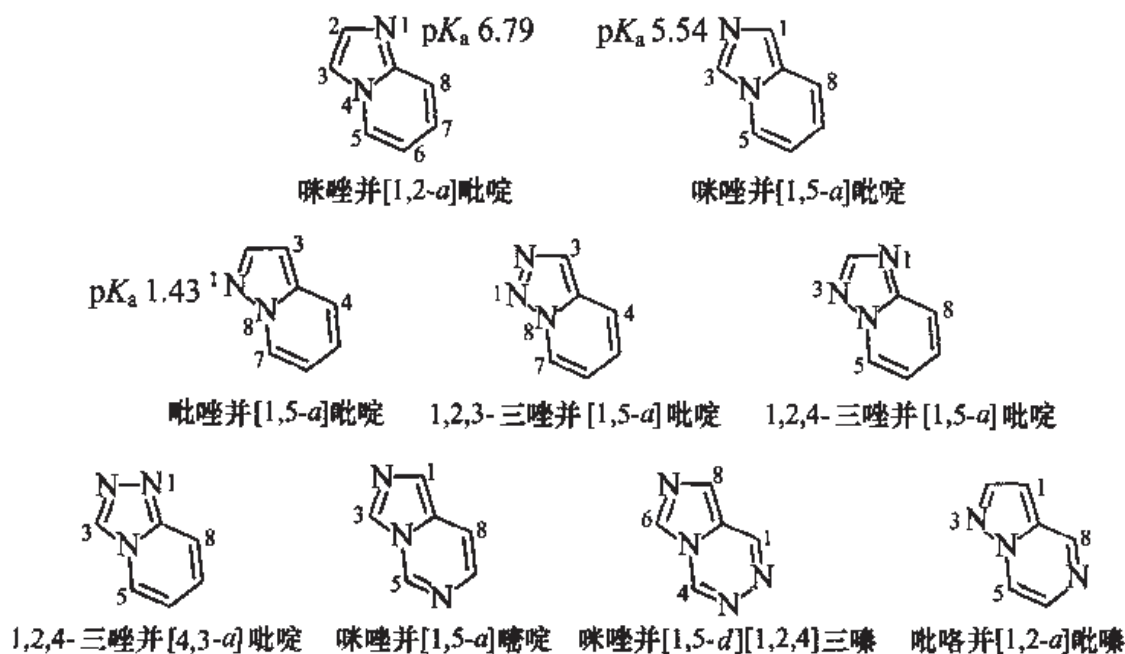
一个烯类(预期生成四氢化产品)的反应,产物是芳香性的中氮茛^[20],如下例:



与炔类反应,当反应物中有一个有离去基团时,通过脱HX实现^[21]芳构化。

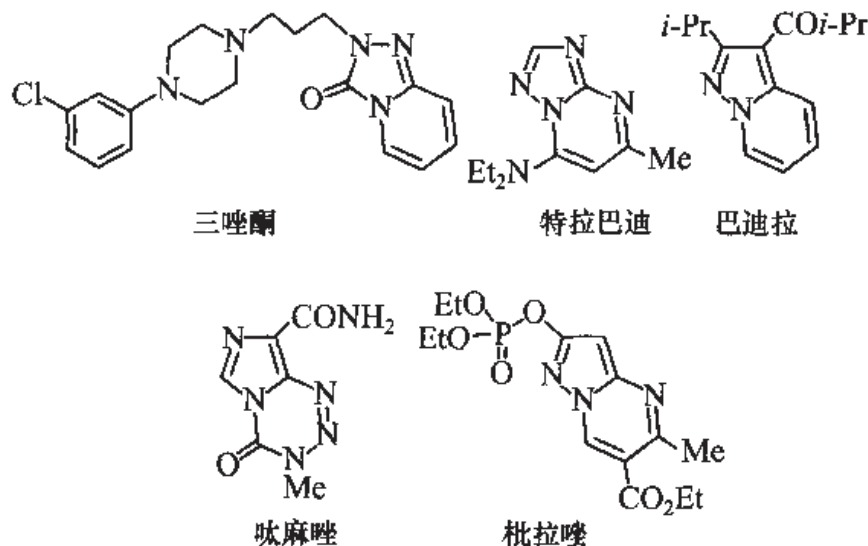


25.2 氮杂中氮茛



注意:从上面例子看出,环上的编号顺序根据氮原子的数目和位置而变化。

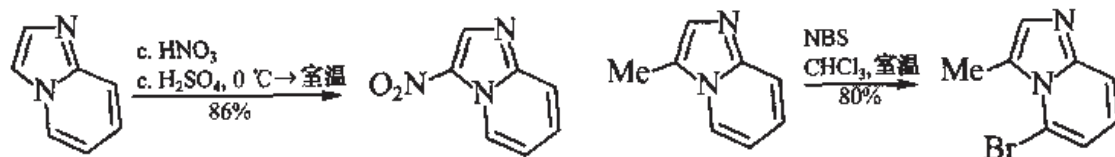
七个单氮杂和更多的多氮杂中氮茛(有些例见上列)是可能的,事实上多达六个氮原子的化合物时常见诸报道。尽管在自然界里此体系很罕见,由于它们与吡啶和嘌呤的结构类似,人们对氮杂中氮茛的结构很感兴趣。咪唑并吡嗪环存在于 Cypridina 虫萤光素中(第 11 章)。抗抑郁剂三唑酮是氮杂中氮茛大量例子中的一个,它已被合成,正用于药理学活性的评估。特拉巴迪(Trapadil)用于冠状血管扩张,巴迪拉(Ibudilast)用于哮喘的治疗,唑麻唑(Temozolomide)是抗癌剂。其他的化合物包括植物抗真菌剂吡拉唑(Pyrazophos)等。



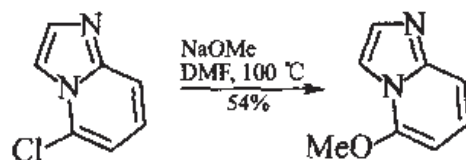
除了吡咯并[1,2-*b*]吡嗪外,所有单氮杂中氮茛的质子化在第二个(非环合的)氮上,而不是在 C-3 上^[3,22]。烷基化同样在氮上,而其他亲电试剂进攻的位置选择性与中氮茛相似——有效的取代发生在五元环的 1-位和 3-位(均是碳原子)。

25.2.1 咪唑并[1,2- α]吡啶

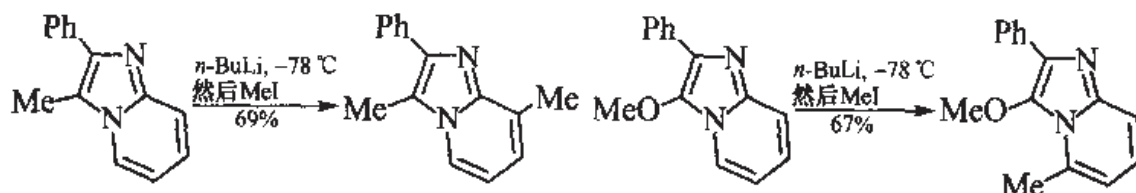
亲电取代如卤代反应、硝化反应等在 C-3, 如果 3 位有基团的话则在 C-5^[23]。酰基化反应不需要催化剂^[24]。



在所有的不同位置的氯代物异构体中,仅 5-氯代中氮茛有亲核置换反应,7-氯代中氮茛可能有相似的活性,但在此情况下是不反应的^[25]。

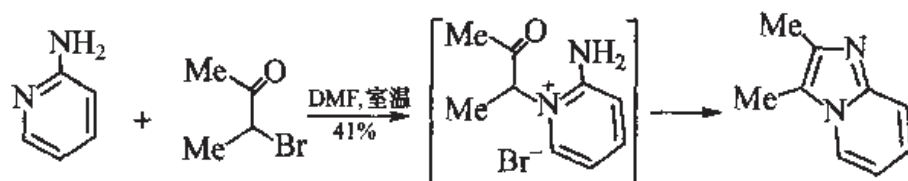


碱催化氧交换在 C-3 和 C-5^[26]。锂化在 C-3, 如 C-3 被阻, 则在 C-5 或 C-8, 取决于其他的取代基^[27]。但 2,6-二氯代物选择性地在 C-5 反应, 即使在 C-3 有氢存在^[28]。



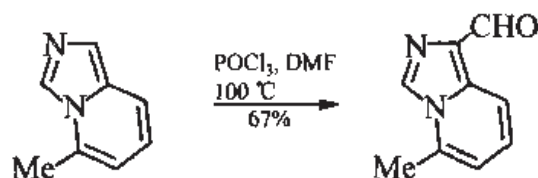
氨基咪唑并[1,2- α]吡啶甚至比氨基中氮茛更不稳定, 以氨基的互变异构体存在, 但是 2-和 5-氧代衍生物为酮式。这些化合物最后通常与磷酰氯反应生成氯代物^[20]。

咪唑并[1,2- α]吡啶的环合成是以 Chichibabin 法得到中氮茛(见 25.1.2), 但要用 2-氨基吡啶代替 2-烷基吡啶。与卤代酮的起始反应形成环氮是有位置选择性的, 所以反应得到纯品^[29]。当用 α -溴代酯代替酮时, 得到 2-氧代咪唑并[1,2- α]吡啶^[30]。



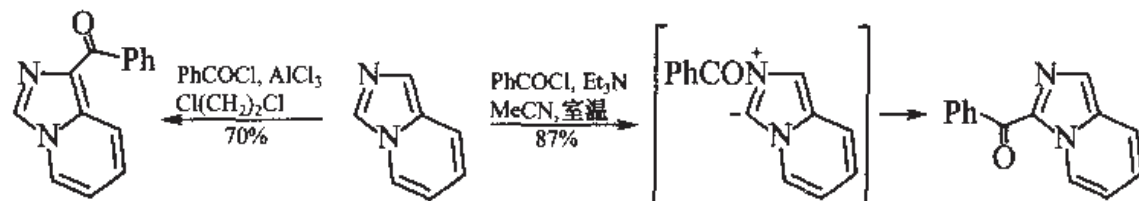
25.2.2 咪唑并[1,5- α]吡啶

这个体系的亲电取代也发生在五元环的 C-1, 如 C-1 被占则在 C-3^[31,32]。与溴反应生成 1,3-二溴代产品^[33]。



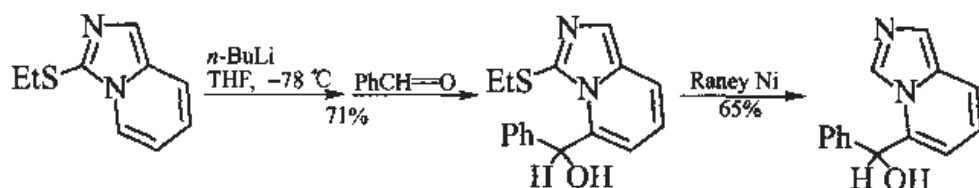
苯甲酰化反应提供一个范例: 在正常的情况, C 取代在 C-1 发生; 但有三乙胺

存在时,则得到 3-苯甲酰基咪唑并[1,5- α]吡啶^[34]。这可以解释为起始的 N^+ -苯甲酰盐去质子化形成了内盐中间体(参见 21.1.2.5)。

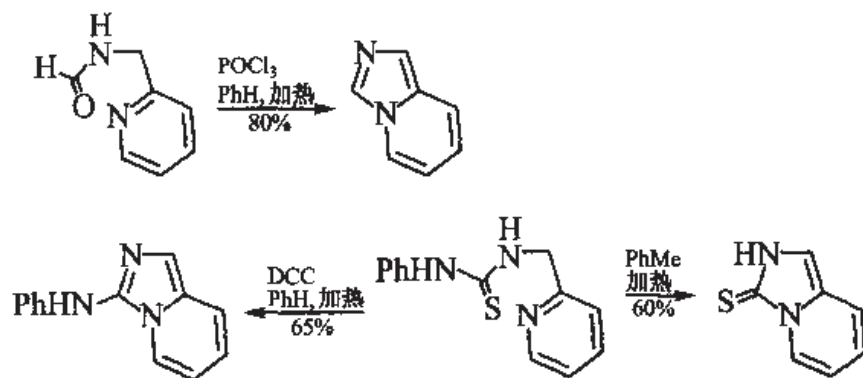


五元环的开环较容易发生:在热的酸性水溶液中,杂环转变为 2-氨基甲基吡啶。

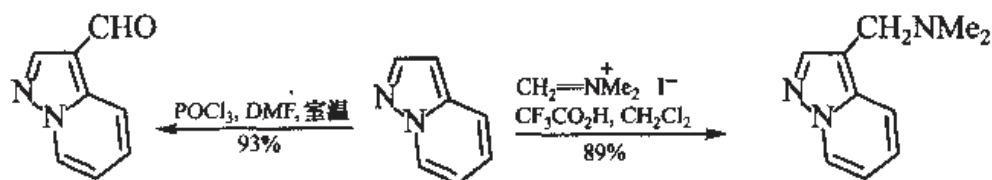
锂化反应与咪唑类似,失去 3-位的质子,但 3-乙硫基衍生物则进行 5-锂化,因为取代基阻碍 C-3 和迫位协助锂化的作用。乙硫基容易在后续反应中离去^[35]。



咪唑并[1,5- α]吡啶是由 N -酰基-2-氨基甲基吡啶脱水环化作用合成的,3-氨基^[36]、氧代^[37]和硫代^[38]衍生物也可利用有关环化反应来合成。

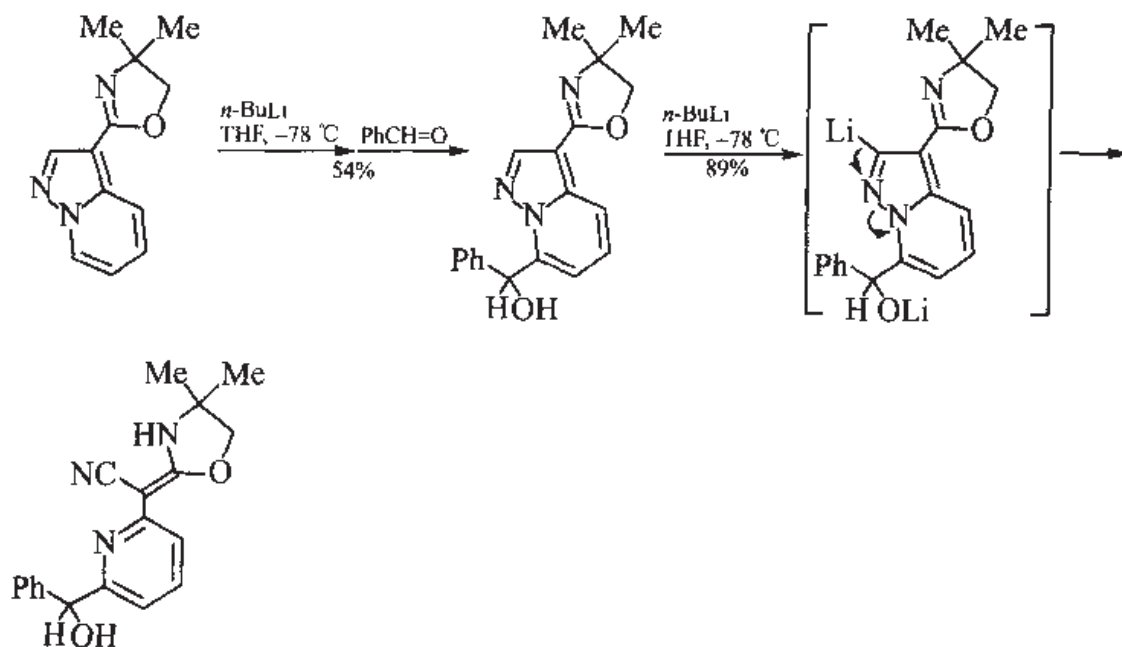


25.2.3 吡啶并[1,5- α]吡啶

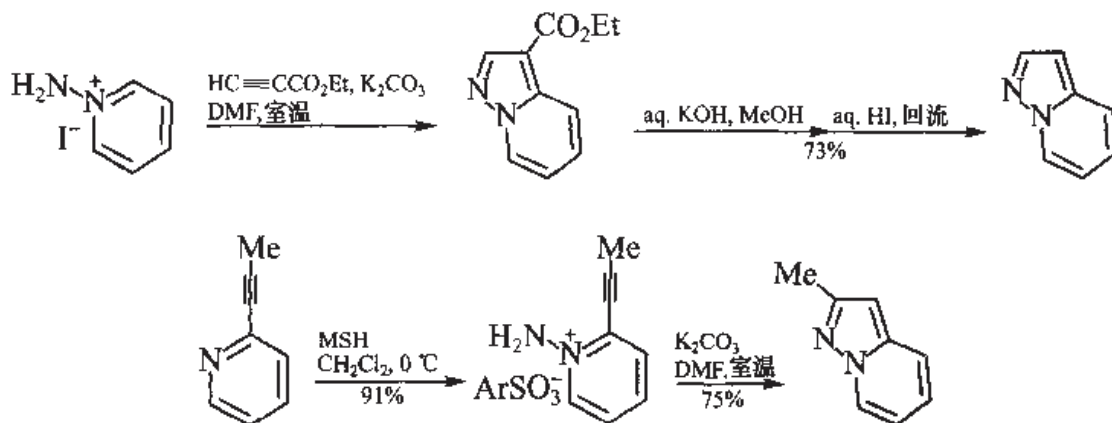


在这个体系中,亲电取代在 C-3 发生^[39],而锂化发生在 C-7。3-噻唑啉的二

次金属化直接发生在 C-2, 并导致环破裂^[40], 如下图所示。



吡唑并[1,5- α]吡啶可由 N -氨基吡啶内鎓盐与炔类的环加成^[41]或 2-炔基吡啶的 N -氨基化反应来制备^[42]。有趣的是, N -氨基-3-苯甲氧基吡啶的环加成优先在更多空间阻碍的 C-2 上进行^[43]。

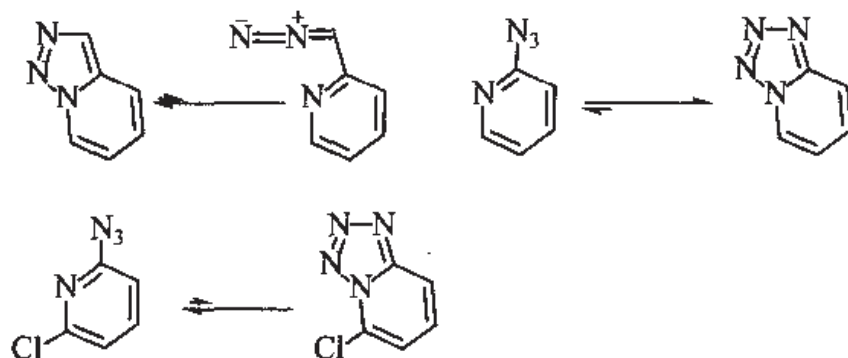


N -亚胺基吡啶盐是由 1-碘化氨基吡啶盐去质子后产生的内鎓盐, 作为 1,3-偶极子与丙炔酸酯(见下式)或富马酸酯反应生成的^[44]。

25.2.4 三唑^[45]和四唑并吡啶

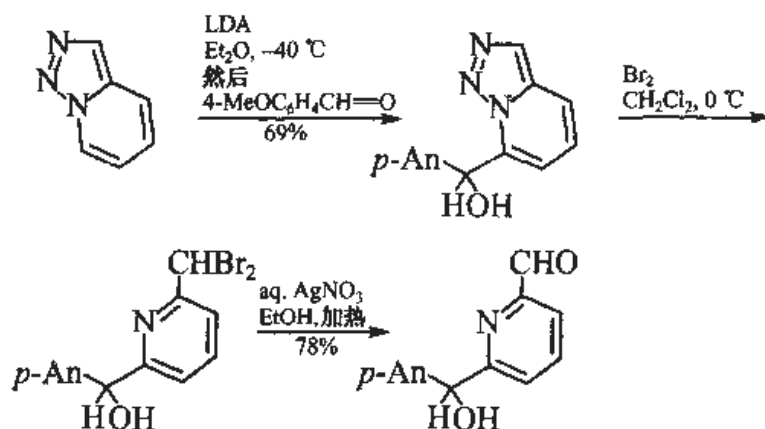
理论上讲, 1,2,3-三唑[1,5- α]吡啶能与其开链的重氮化合物处于互变异构的平衡中^[46], 但是它实际上以闭环的形式存在。它的反应反映了这个潜在的平衡

的存在:如能与亲电试剂发生两种形式的反应。酰基化反应和硝化反应通常发生在 C-1,但是溴试剂等容易导致开环^[47]。同样地,在酸性水溶液中也引起开环,形成 2-羟甲基吡啶。

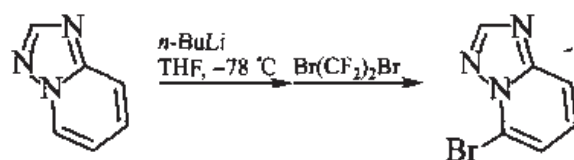


2-叠氮嘧与四唑处于平衡中,取代基非常敏感地影响平衡的位置,例如无取代时,平衡中环状占优势,而 6-氯代化合物则开链的占优势^[48]。

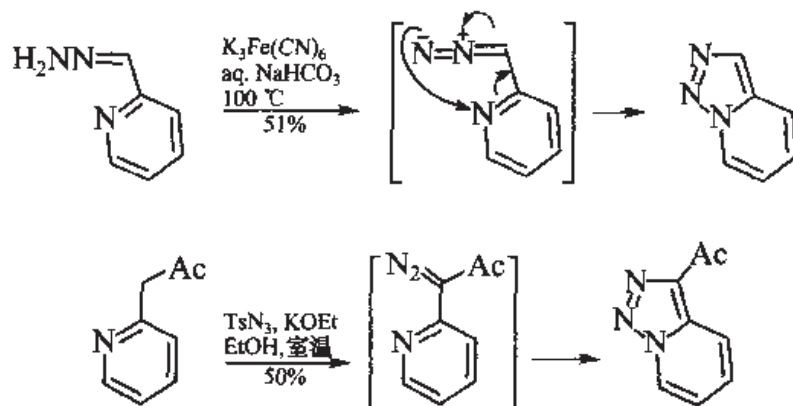
1,2,3-三唑并[1,5- α]吡啶的直接锂化容易在 C-7 发生,然后迅速与亲电试剂反应,例如转化为 7-溴代衍生物后经卤素置换引入亲核试剂,这就提供了一条完整的路线合成 2,6-二取代吡啶^[49]。然而,在四氢呋喃溶剂中锂化形成 7,7-键联的二聚物^[50]。7-锂化合物通过 7-*N,N*-二乙基碳酸酐与正丁基锂反应开环形成^[51]。



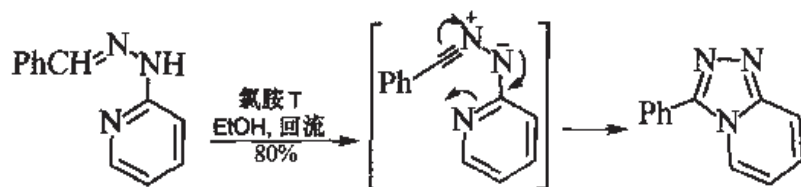
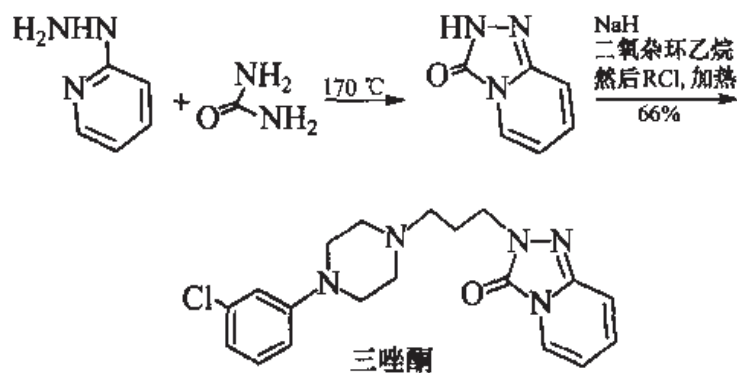
1,2,4-三唑并[1,5- α]吡啶似乎不易发生亲电性进攻,但是能在 C-5 锂化。而 1,2,4-三唑并[4,3- α]吡啶却容易在 C-3 进行亲电取代^[52]。



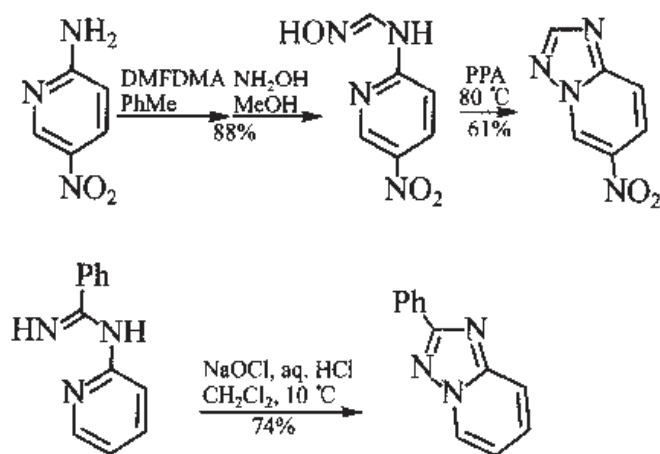
1,2,3-三唑并[1,5- α]吡啶能由吡啶-2-甲醛肟的氧化而合成,可能是以重氮物种^[53]或重氮转移反应^[54]的方式反应。



1,2,4-三唑并[4,3- α]吡啶母核能由 2-肼基吡啶的环缩合而成,下面所示三唑酮的合成就是一个例子^[55]。吡啶基-2-肼的氧化关环也能合成 1,2,4-三唑并[4,3- α]吡啶^[56]。

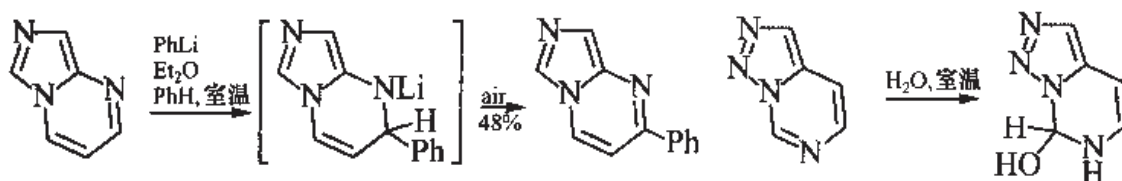


1,2,4-三唑并[1,5- α]吡啶可由脒的氧化关环合成^[57],或酸催化脒脒的环化合成^[58],这两个反应式如下。

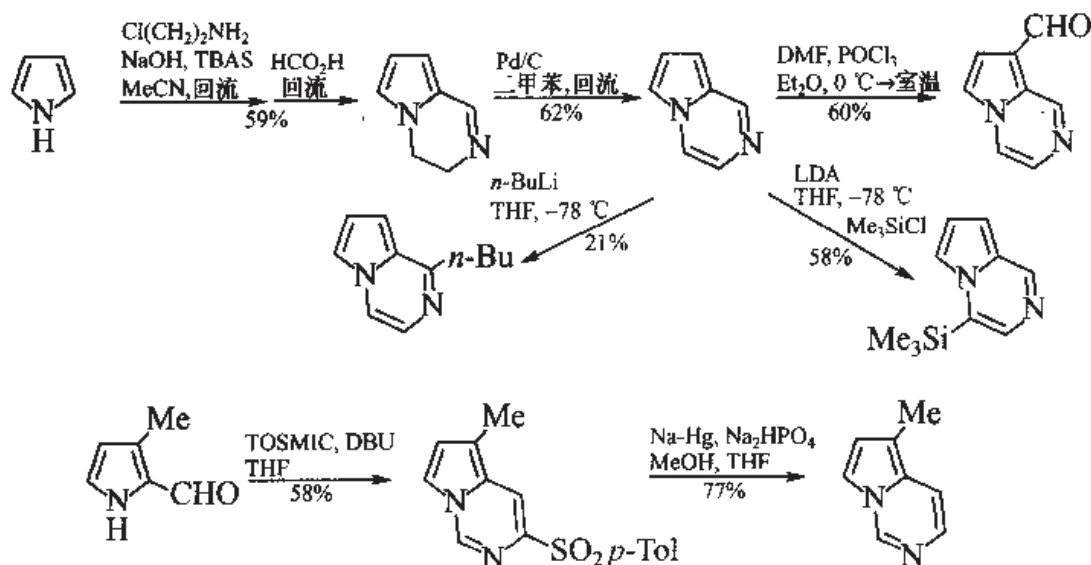


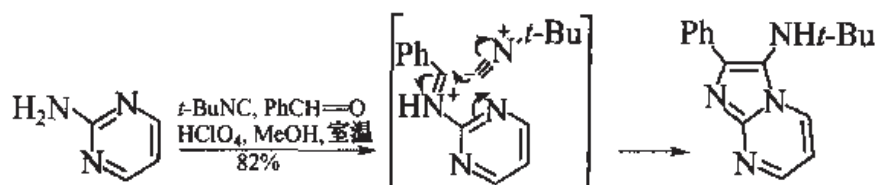
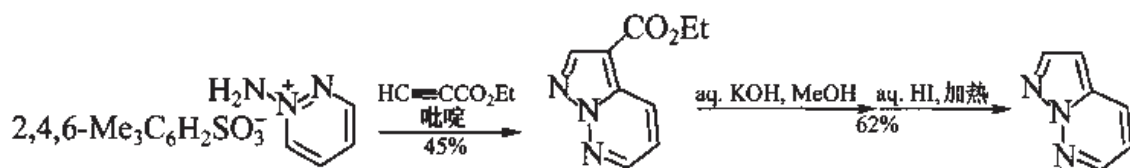
25.2.5 六元环有其他氮的化合物

除了可以在 C-1/C-3 亲电取代(见上面)外,这类杂环化合物的主要特征是它们相对容易在六元环上进行亲核进攻^[59],因为六元环是非常缺电子的(通过亚胺单元的参与),类似二噁那样容易进行亲核加成。它们对亲核加成如此敏感,甚至暴露于潮湿的空气中即形成,即能形成“水合物”。锂化反应用弱亲核性的碱即可进行。



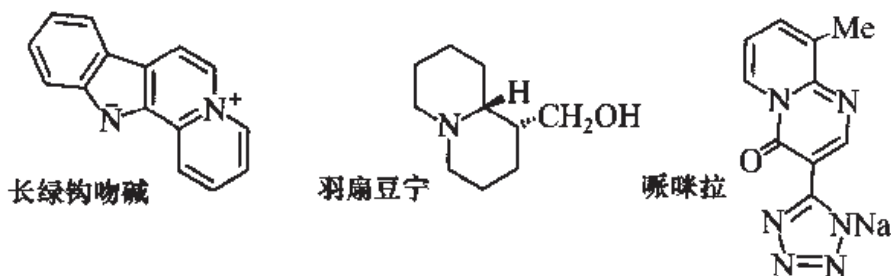
可由二噁进行此类分子的环合成^[60,61],所用的方法类似于用吡啶或用五元环组分合成唑并吡啶的各种不同方法^[62,63]。某些有代表性的路线如下。



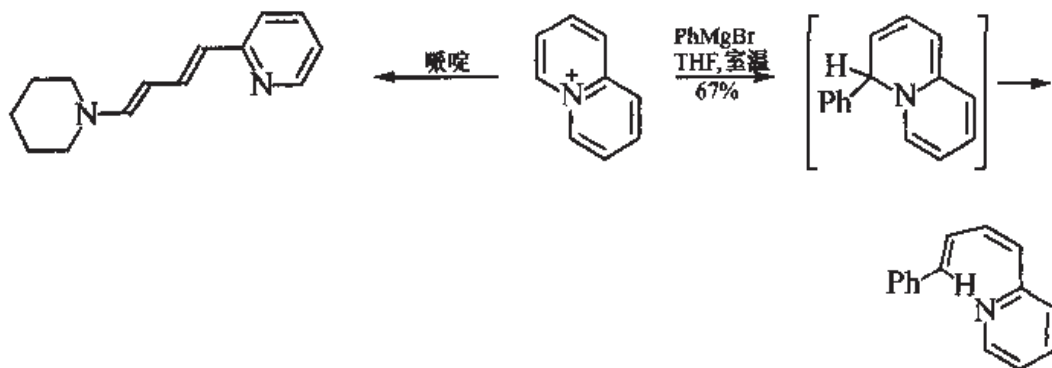


25.3 喹啉盐^[64]和相关化合物

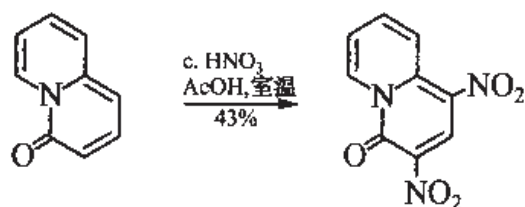
喹啉盐离子很少在自然界存在,如在生物碱——常绿钩吻碱中的稠合内盐,然而有数以百计的相同的四环体系的吡啶类生物碱,如喹啉有八氢类化合物。另外,有许多比较简单的喹啉烷类生物碱,例如已知的羽扇豆宁。在合成物质当中,抗哮喘药哌咪拉(Pemirolast)是一个氮杂类似物。



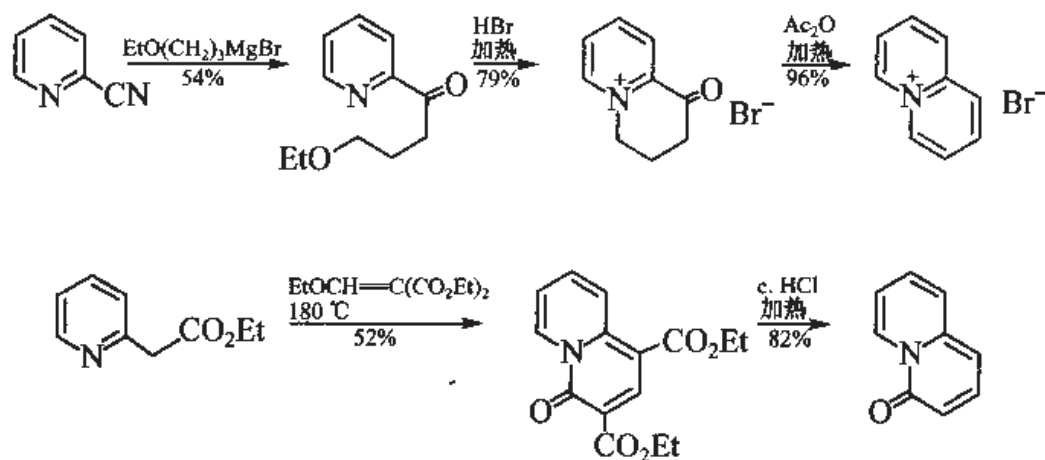
实际上,所有的喹啉盐离子的反应与吡啶盐类似,不易被亲电进攻,但容易进行亲核加成。初始的加成物进行自发的电环化开环,最后得到 2-取代吡啶^[65]。然而阳离子对亲核试剂不很敏感——像较简单的吡啶盐那样在沸水中是稳定的。



喹啉酮能在 C-1/C-3 进行亲电取代^[66], 其反应活性与吡啶酮十分类似。



喹啉的衍生物通常用在前体的吡啶氮上环化合成^[67]。

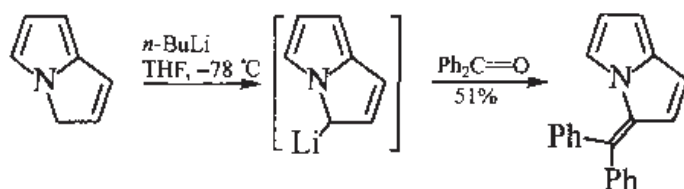


25.4 吡嗪和相关化合物

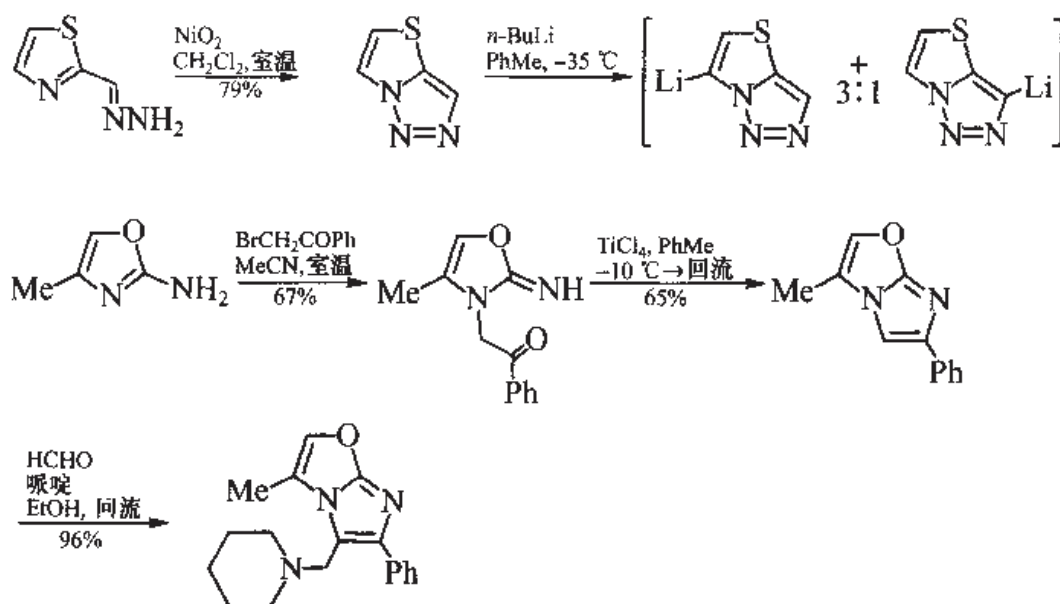
饱和或部分饱和的吡嗪烷类生物碱是自然界存在的主要的吡嗪类化合物, 比如千里碱。



3-H-吡嗪相对高的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 为 29 (相比较, 茚的 $\text{p}K_{\text{a}}$ 18.5), 其脱氢反应形成的 10 个 p 电子的吡嗪阴离子, 比原有的简单吡咯的稳定性略有增加。它以高活性的碳阴离子形式参与反应, 例如与二苯甲酮缩合, 产生像富烯一样的产物^[68]。

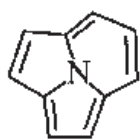


杂原子与碳阴离子的碳的等电性置换,生成更稳定的化合物,像令人瞩目的 5,5-双环芳香体系。在这些化合物中,硫和氧也能结合进完全的共轭体系,而 5,6-化合物中只有氮可以。因为此体系的多样性,概括有关的反应是困难的,但亲电取代能在任一环上发生,亲核置换和锂化也广泛地见诸报道。一些有代表性的反应和合成如下^[69,70]。

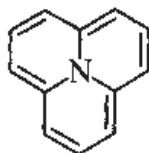


25.5 环 噻

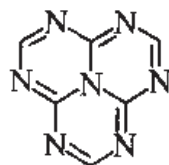
环噻是三个环稠合的分子,含一个中央的桥头氮和一个周边的 π -体系。这类化合物的芳香性定义与上面讨论的简单的双环分子是不一样的,较详细的分析需要用分子轨道理论。



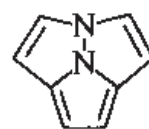
(3.2.2)环噻



(3.3.3)环噻



(3.3.3)环噻的六氮杂类似物

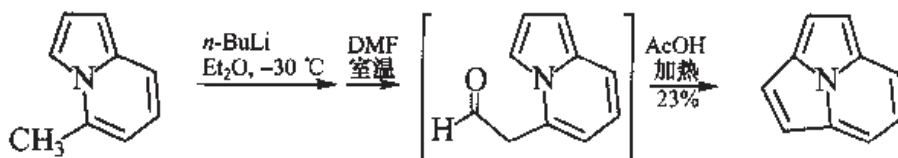


(2.2.2)氮杂环噻

(3.2.2)环嗪是一个稳定的芳香体系,有 10 电子的环状 π 体系(不包括氮),对光和空气是稳定的,但与它的类似物中氮茛不同,是非碱性的,这表明氮的未共用电子对和周边的 π -体系之间有比较弱的相互作用。它作为富电子芳香体系,容易进行亲电取代反应。

与之相反,(3.3.3)环嗪没有芳香共振稳定性,不稳定且反应活性高,显示出某些双基的性质。但它的六氮杂类似物极其稳定,这种稳定性归因于电负性原子对分子轨道的微扰,导致 HOMO 和 LUMO 的较大的分离^[71]。双桥头氮体系的(2.2.2)氮杂环嗪与(3.2.2)环嗪是等电性的,有相似的稳定体系。

环嗪能由双环环化制得,例如(3.2.2)环嗪由中氮茛的环加成(见 25.1.1)或环缩合反应制备^[72]。



习 题

基本习题

- 中氮茛的亲电取代反应在什么位置?为什么?
- 中氮茛在强碱作用下的脱质子化反应在什么位置?
- 2-甲基吡啶如何能转化成3-甲基中氮茛?
- 2-氨基吡啶与溴代乙酸甲酯反应生成什么产物?
- 根据共振式的贡献,喹啉盐阳离子进行亲核加成时,应该在什么位置?
- 吡嗪是芳香性吗?如果有芳香性,有多少电子是属于芳香 π -体系?

进阶习题

- 写出下述反应过程生成的最终的单环产物的结构:溴化喹啉盐与 LiAlH_4 反应,接着加氢(H_2/Pd),得到 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$ 。
- 写出下述喹啉盐阳离子的合成过程中的中间体的结构:2-甲基吡啶与 LDA 反应,接着与 $\text{EtO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{O}$ 反应得到 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$,再与 HI 共热,得到 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}^+\text{I}^-$,此盐再与 Ac_2O 共热制得 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}^+\text{I}^-$,最后与 Pd-C 共热,生成碘化喹啉盐。
- 根据下列反应生成什么中氮茛?
 - 2-皮考啉与 (a) $\text{BrCH}_2\text{COMe}/\text{NaHCO}_3$; (b) $\text{MeCHBrCHO}/\text{NaHCO}_3$
 - 如果用 2-氨基吡啶替代 2-皮考啉,则生成什么产物?
- 推断下列反应过程的最终产物及中间体的结构:5-甲氧基-2-甲基吡啶与 $\text{KNH}_2/i\text{-AmONO}$

- 反应,得到 $C_7H_8N_2O_2$,接着与 $Zn/AcOH$ 反应,得到 $C_7H_{10}N_2O$,最后与 HCO_2Me/PPE (聚磷酸酯)反应,得到 $C_8H_8N_2O$ 。
5. 咪唑并[1,5-*a*]吡啶与 HNO_2 水溶液反应,得到 3-(2-吡啶基)-1,2,4-噁二唑,写出其反应机理。中氮茛与亚硝酸反应得到什么产物?
6. 写出下列反应生成的双环化合物产物的结构:
- (i) 2-胍基咪唑与亚硝酸反应,得到 $C_3H_2N_4S$;
- (ii) 2-氨基咪唑与 $BrCH_2COPh$ 反应,得到 $C_{11}H_8N_2S$ 。

参 考 文 献

1. 'Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms' in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Vol. 15, Ed. Mosby, W. L. Series Ed. Weissberger, A., Wiley-Interscience, 1961; 'Special topics in heterocyclic chemistry' in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Vol. 30, Series Eds. Weissberger, A. and Taylor, E. C., Wiley-Interscience, 1977.
2. 'The chemistry of the pyrrocolines and the octahydropyrrocolines', Borrow, E. T. and Holland, D. O., *Chem. Rev.*, 1948, 42, 611; 'Advances in indolizine chemistry', Swinbourne, F. J., Hunt, J. H., and Klinkert, G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1978, 23, 103.
3. Armarego, W. L. F., *J. Chem. Soc.*, 1964, 4226.
4. Scholtz, M., *Chem. Ber.*, 1912, 65, 1718.
5. Rossiter, E. D. and Saxton, J. E., *J. Chem. Soc.*, 1953, 3654; Fuentes, O. and Paudler, W. W., *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, 12, 379.
6. Holland, D. O. and Nayler, J. H. C., *J. Chem. Soc.*, 1955, 1504.
7. Hickman, J. A. and Wibberly, D. G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 2954.
8. Borrow, E. T., Holland, D. O., and Kenyon, J., *J. Chem. Soc.*, 1946, 1077; Greci, L. and Ridd, J. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1979, 312.
9. Lowe, O. G. and King, L. C., *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 1200.
10. Walter, L. A. and Margolis, P., *J. Med. Chem.*, 1967, 10, 498.
11. Galbraith, A., Small, T., Barnes, R. A., and Boekelheide, V., *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 453.
12. Windgassen, R. J., Saunders, W. H., and Boekelheide, V., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 1459.
13. Renard, M. and Gubin, J., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 4433.
14. 'Methods for the construction of the indolizine nucleus', Uchida, T. and Matsumoto, K., *Synthesis*, 1976, 209.
15. Chichibabin, A. E., *Chem. Ber.*, 1927, 60, 1607.
16. Borrow, E. T., Holland, D. O., and Kenyon, J., *J. Chem. Soc.*, 1946, 1069.
17. Bragg, D. R. and Wibberly, D. G., *J. Chem. Soc.*, 1963, 3277.
18. Henrick, C. A., Ritchie, E., and Taylor, W. C., *Aust. J. Chem.*, 1967, 20, 2467.
19. Wei, J., Hu, Y., Li, T., and Hu, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 2487.
20. Hou, J., Hu, Y., and Hu, H., *Synth. Commun.*, 1998, 28, 3397.
21. Matsumoto, K., Ogasawara, A., Kimura, S., Hayashi, N., and Machiguchi, T., *Heterocycles*, 1998, 48, 861.
22. Fraser, M. *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 3087.
23. Paolini, J. P. and Robins, R. K., *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 4085.
24. Chayer, S., Schmitt, M., Collot, V., and Bourignon, J.-J., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 9685.
25. Paolini, J. P. and Robins, R. K., *J. Heterocycl. Chem.*, 1965, 2, 53.

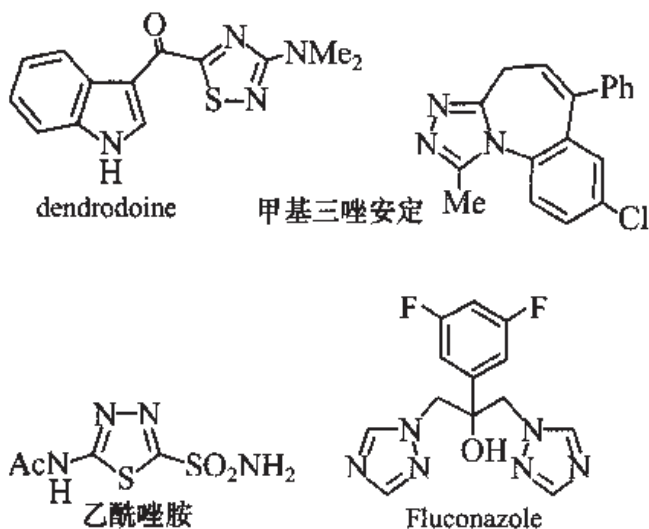
26. Paudler, W. W. and Helmick, L. H., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1087.
27. Paudler, W. W. and Shin, H. G., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1638; Guildford, A. J., Tometzki, M. A. and Turner, R. W., *Synthesis*, **1983**, 987.
28. Gudmundsson, K. S., Drach, J. C., and Townsend, L. B., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3453.
29. Chichibabin, A. E., *Chem. Ber.*, **1924**, *57*, 1168; Kröhnke, F., Kickhöfen, B., and Thoma, C., *ibid.*, **1955**, *88*, 1117.
30. Chichibabin, A. E., *Chem. Ber.*, **1924**, *57*, 2092.
31. Fuentes, O. and Paudler, W. W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, *12*, 379.
32. Bower, J. D. and Ramage, G. R., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2834.
33. Paudler, W. W. and Kuder, J. E., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2430.
34. Hlasta, D. J. and Silbernagel, M. J., *Heterocycles*, **1980**, *48*, 101.
35. Blatcher, P. and Middlemiss, D., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2195.
36. Bourdais, J. and Omar, A.-M. M. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 555.
37. Iwao, M. and Kuraishi, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 993.
38. Bourdais, J., Rajniakova, O., and Povazanec, F., *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 1351.
39. Tanji, K., Sasahara, T., Suzuki, J., and Higashino, T., *Heterocycles*, **1993**, *35*, 915; Miki, Y., Yagi, S., Hachiken, H., and Ikeda, M., *ibid.*, **1994**, *38*, 1881.
40. Miyashita, A., Sato, Y., Watanabe, S., Tanji, K., and Higashino, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, *43*, 174.
41. Boekelheide, V. and Fedoruk, N. A., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2062.
42. Tsuchiya, T., Sashida, H., and Konoshita, A., *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 4568.
43. Miki, Y., Tasaka, J., Uemura, K., Miyazeki, K., and Yamada, J., *Heterocycles*, **1996**, *43*, 2249.
44. Krischke, R., Grashey, R., and Huisgen, R., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 498.
45. 'The chemistry of the triazolopyridines', Jones, G. and Sliskovic, D. R., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *34*, 79.
46. Maury, G., Paugam, J.-P., and Paugam, R., *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *15*, 1041.
47. Jones, G. and Sliskovic, D. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 967; Jones, G., Mouat, D. J., and Tonkinson, D. J., *ibid.*, **1985**, 2719.
48. 'Some aspects of azido-tetrazolo isomerisation', Tishler, M., *Synthesis*, **1973**, 123.
49. Abarca, B., Ballesteros, R., Jones, G., and Mojarrad, F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3543.
50. Jones, G., Pitman, M. A., Lunt, E., Lythgoe, D. J., Abarca, B., Ballesteros, R., and Elmasnaouy, M., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8257.
51. Jones, G., Mouat, D. J., Pitman, M. A., Lunt, E., and Lythgoe, D. J., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10969.
52. Finkelstein, B. L., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5538.
53. Bower, J. D. and Ramage, G. R., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4506.
54. Regitz, M., *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 2918.
55. Kauffman, T. Vogt, K., Barck, S., and Schulz, J., *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 2593.
56. Bourgeois, P., Cantegril, R., Chene, A., Gelin, J., Mortier, J., and Moyroud, J., *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 3195.
57. Grenda, V. J., Jones, R. E., Gal, G., and Slettinger, M., *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 259.
58. Polanc, S., Vercek, B., Sek, B., Stanovnik, B., and Tisler, M., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2143.
59. Paudler, W. W., Chao, C. I. P., and Helmick, L. S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *9*, 1157.
60. Rees, C. W., Stephenson, R. W., and Storr, R. C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 941.
61. Bienayme, H. and Bouzid, K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2234.
62. Minguez, J. M., Castellote, M. I., Vaquero, J. J., Garcia-Navio, J. L., Alvarez-Builla, J., and Castano, O., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4655.
63. Minguez, J. M., Vaquero, J. J., Garcia-Navio, J. L., and Alvarez-Builla, J., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4263.

64. 'Aromatic quinolizines', Thyagarajan, B. S., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1965**, *5*, 291; 'Aromatic quinolizines', Jones, G., *ibid.*, **1982**, *31*, 1.
65. Miyadera, T., Ohki, E., and Iwai, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1964**, *12*, 1344; Kröhnke, F. and Mörlner, D., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3441.
66. Thyagarajan, B. S. and Gopalakrishnan, P. V., *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 1051 and **1965**, *21*, 945; Forti, L., Gelmi, M. L., Pocar, D., and Varallo, M., *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1401.
67. Boekelheide, V. and Lodge, J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 3681; Glover, E. E. and Jones, G., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3021.
68. Okamura, W. H. and Katz, T. J., *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2941.
69. Jones, G., Ollivierre, H., Fuller, L. S., and Young, J. H., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2851 and 2861.
70. Mekonnen, B., Crank, G., and Craig, D., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 589; Mekonnen, B. and Crank, G., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6959.
71. Farquhar, D., Gough, T. T., and Leaver, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 341.
72. Windgassen, R. J., Saunders, W. H., and Boekelheide, V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1459.

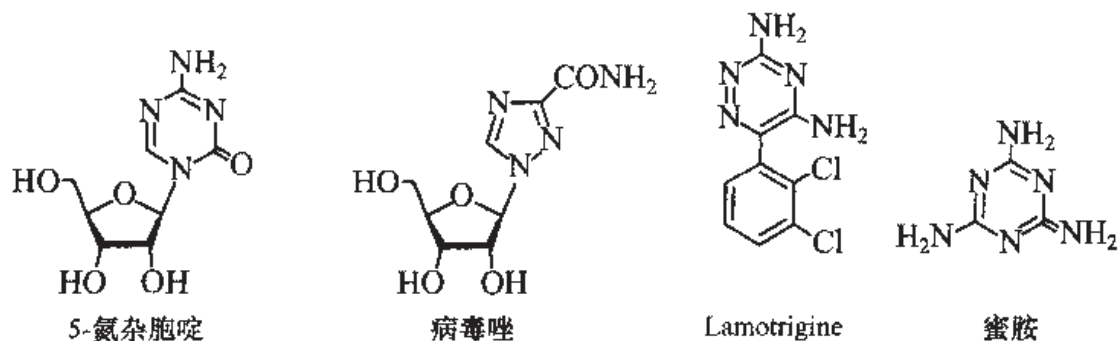
第 26 章 含两个以上杂原子的杂环化合物

在同一个环中超过两个杂原子的环系的性质,本书已略有描述,这里再进一步讨论。特别是六元和五元环系统中含有额外杂原子,阻碍亲电取代并使对氮的亲电加成减慢。另一方面,亲核取代和加成的趋势增加,同时在五元环化合物中, N -氢的酸性进一步增加。

多杂原子杂环在自然界是较少见的,例如 dendrodoine 是海生被膜生物的毒素,在医学化学方面相当重要;甲基三唑安定(Alprazolam)是治疗焦虑症的主要药剂;乙酰唑胺(Acetazolamide)主要用于青光眼的治疗;Fluconazole 是一个抗真菌药剂。



人们广泛地研究了嘧啶核苷的类似物:5-氮杂胞嘧啶是抗白血病药,病毒唑是一种抗病毒药,用于婴儿肺感染的治疗。Lamotrigine 用于癫痫症的治疗。蜜胺(三聚氰胺),与甲醛缩合生产蜜胺树脂,应用于厨房器具是广为人知的,蜜胺又是重要的工业用中间产物。

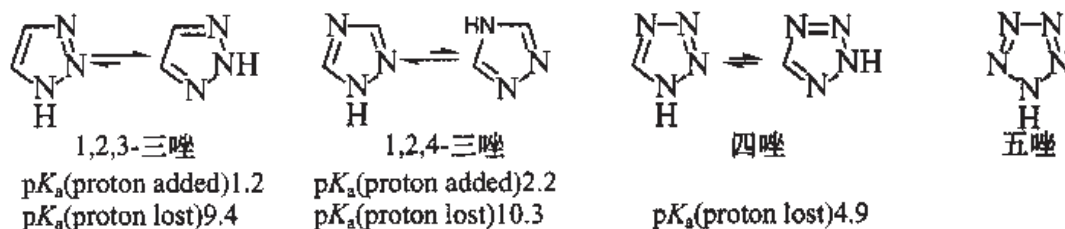


26.1 五元环化合物

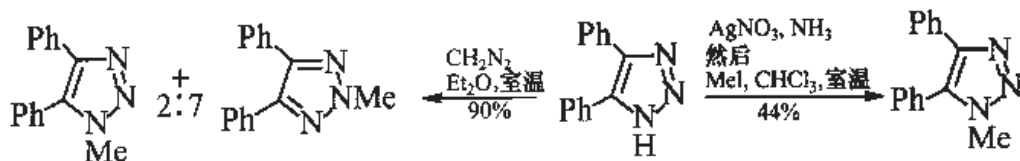
26.1.1 唑类^[1]

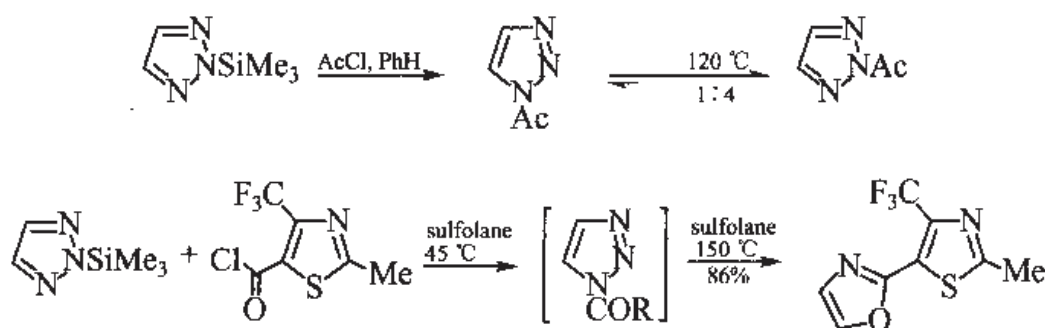
三唑的编号要标示氮原子的相对位置,四唑和五唑名称是明确的。1,2,3-三唑的稳定性令人惊讶,是由于它含三个直接连接的氮原子,但是在 500℃ 瞬间真空裂解时,失去氮产生 2-H-氮丙啶,可能是经由 1-H-同分异构体产生的^[2]。苯并三唑同样是相对稳定的,可以在 200℃ 真空蒸馏,但有报告说在这个过程中发生爆炸。简单的四唑也是相对稳定的,但是五唑环系仅有几种芳基衍生物是已知的,在室温或低于室温时分解(可能爆炸)^[3]。

三唑与 1,2-和 1,3-二唑相比,增加的杂原子使碱性降低,酸性增加。同 1,2-和 1,3-二唑(21.1.1.1)一样,每个唑有相同类型的互变异构现象,互变异构体是等价的(未列出),但是在这些体系中,互变异构现象产生不同的重排。

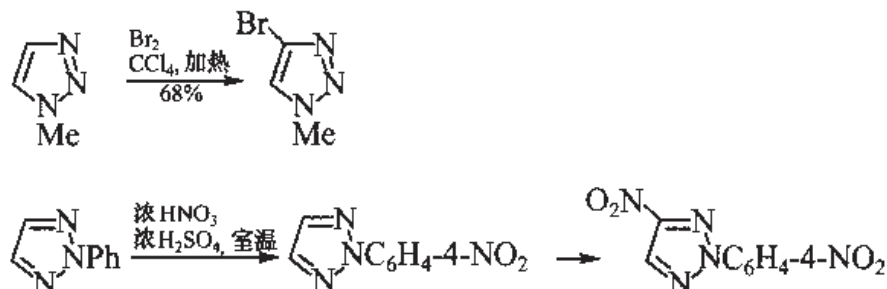
26.1.1.1 1,2,3-三唑^[4]

在中性条件下,1,2,3-三唑有一定的抗 N-烷基化性,但涉及 N-阴离子的酰基化和烷基化却容易发生,通常得到 1-和 2-取代的混合物^[5]。三甲基甲硅烷基化生成 2-三甲基甲硅烷基-1,2,3-三唑,而在 N-1 的烷基化得到 1-烷基化合物,随即失去硅^[6]。N-乙酰基-1,2,3-三唑的平衡混合物中存在着 2-乙酰基异构体^[7],这可能反映了 1-异构体中相邻的未共用电子对之间的相互作用而使之不稳定,而且符合 2-H-异构体更具有芳香性的计算结果^[8]。在 150℃ 的环丁砜中加热,N-酰基化合物转变为噁唑,这在合成上很有用^[9]。

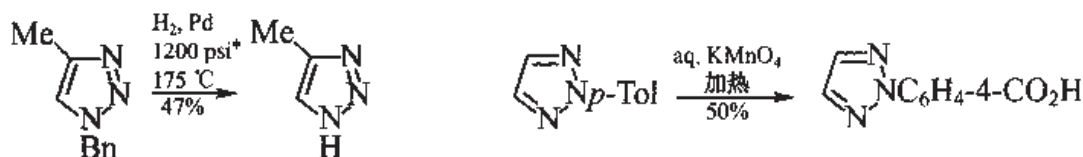




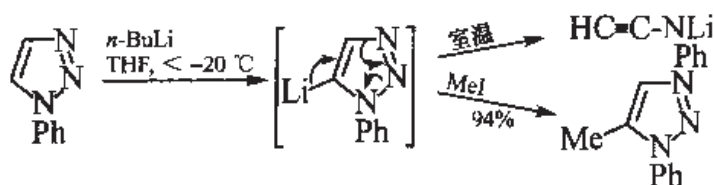
1-甲基-1,2,3-三唑在 C-4 可进行溴化反应,但 2-甲基异构体较不活泼,需要用铁催化^[10]。后者较低的反应活性或许与两个亚胺单元有关。1,2,3-三唑与溴在 50℃ 高产率生成 4,5-二溴衍生物^[11]。2-苯基-1,2,3-三唑的硝化反应首先在苯环上发生,然后导致杂环上的取代^[12]。



三唑环系有相对抗氧化和抗还原性,例如^[13]



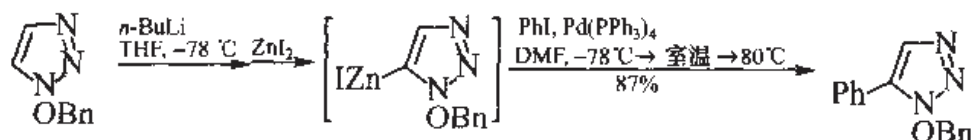
N-取代-1,2,3-三唑能直接在碳上锂化,但一定在低温反应,以避免开环作用^[14,15]。



5-锂-1-苯甲氧基-1,2,3-三唑与碘化锌的金属交换作用生成相对稳定的锌衍生物,能用于 Pd 催化的偶联反应。相应的锡化合物的稳定性较低,仅能用于 Pd

• psi 磅/平方英寸。——译者注

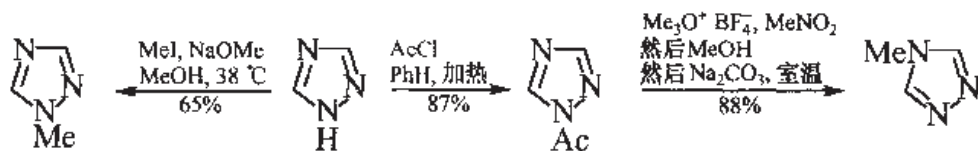
催化的酰基化反应^[16]。



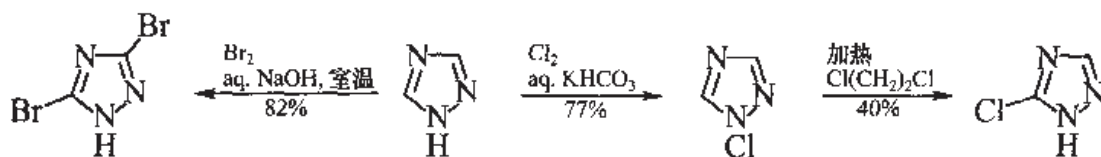
4,5-二溴-1-甲氧基甲基-和 4,5-二溴-2-甲氧基甲基-1,2,3-三唑与正丁基锂在 -80°C 进行交换作用生成 5-锂化合物^[11]。

26.1.1.2 1,2,4-三唑^[17]

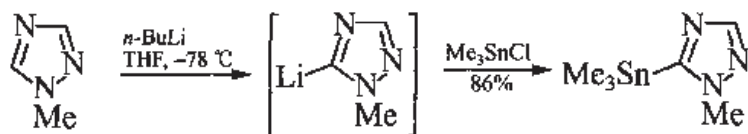
烷基化和酰化作用通常在 N-1 发生,反映了 N-N 体系(参见 11.1.1.2)较高的亲核性,然而 4-烷基衍生物可以由 1-乙酰基-1,2,4-三唑^[18]、或丙烯腈、或丁烯腈加成物的季铵化作用来制备^[19](注意,未取代时 N-1 和 N-2 是等价的)。



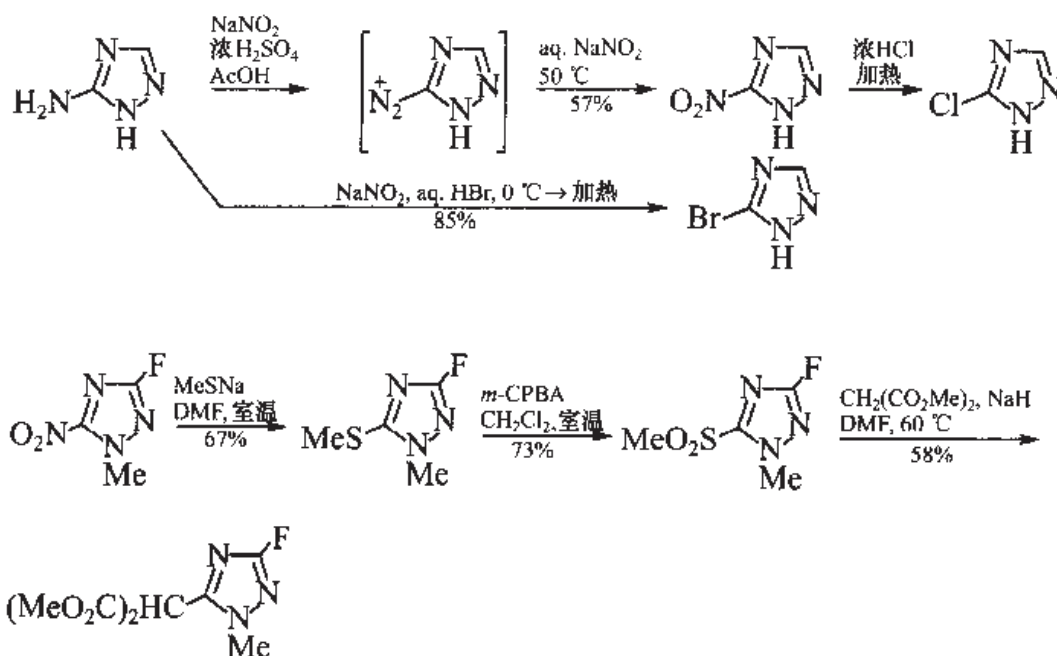
在碱性溶液中,溴化作用迅速发生,生成 3,5-二溴-1,2,4-三唑^[20],3-氯衍生物由 N-氯代异构体加热重排得到^[21]。类似的 N→C 1,5-迁移使 1-硝基转变为 3-硝基化合物^[22]。



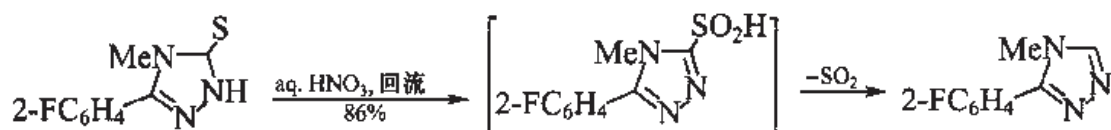
C-锂化容易在 N-1-保护的 1,2,4-三唑进行,生成 5-锂衍生物,其稳定性较锂化-1,2,3-三唑要高的多^[23]。



3-氨基-1,2,4-三唑能进行正常的重氮化:产生的重氮盐用于制造偶氮染料,也容易被亲核置换而放氮。溴代和硝基三唑可以由亲核置换来制得^[18,24]。在 1-烷基-1,2,4-三唑的亲核置换中,5-溴代和 5-硝基是好的离去基团^[25]。对于碳亲核试剂来说,亚磺酸甲酯是一个更好的离去基团^[26]。



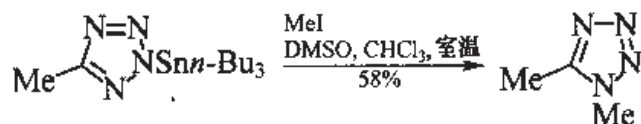
1,2,3-三唑硫酮用硝酸进行的氧化脱硫是常见的缺电子含氮杂环的反应类型。这一过程包括从中间体亚磺酸脱去二氧化硫^[27]。

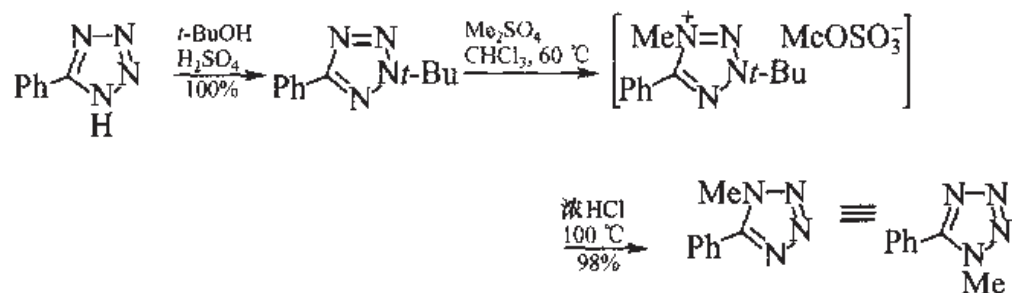


26.1.1.3 四唑^[28]

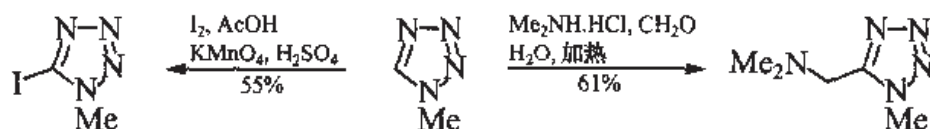
四唑的 pK_a 与羧酸近似,在药理学活性的化合物中,四唑经常作为 COOH 的生物等价替代物。四唑及其烷基和芳基衍生物通常在大约 180°C 开始分解,氯代和硫烷基衍生物在较低温度开始分解。5-硝基四唑易发生爆炸,不宜储藏^[29]。

C-5 上的取代基决定了四唑的烷基化和酰基化发生在 N-1 或 N-2 上,然而 2-三正丁基甲锡烷基和 2-叔丁基衍生物的季盐选择性 1-烷基化是可能的^[30]。但后一季盐与卤代烷反应效果很差,需要用烷基硫酸酯或更强的烷基化试剂^[31]。

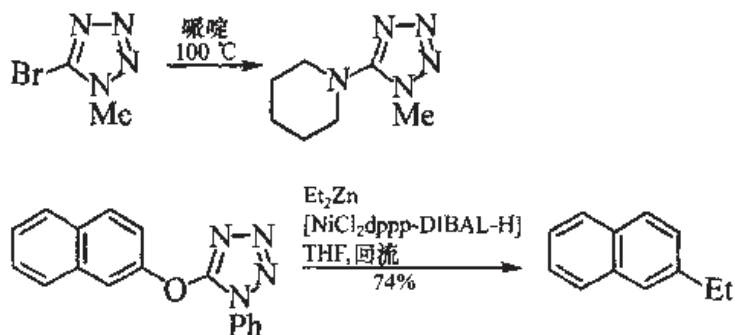




显然,某些 C-亲电取代,如溴化作用^[32]、汞化作用^[33]甚至 Mannich 缩合反应^[34](但是硝化不行)都能够进行,但是这些取代反应的机理不是传统的类型。

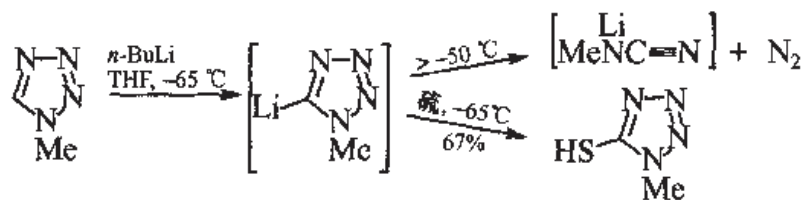


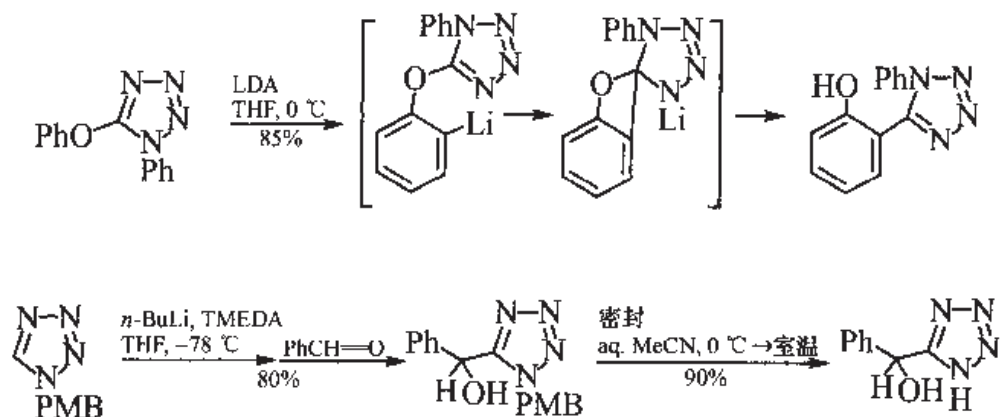
由于预期的诱导效应,5-溴-1-甲基四唑的亲核取代活性比相应的卤代-1,2,4-和-1,2,3-三唑活泼,比相应的卤代咪唑更活泼。5-溴-2-甲基四唑的活性明显的低于1-甲基异构体,这归因于中间体加成物负电荷较低的离域性^[35]。



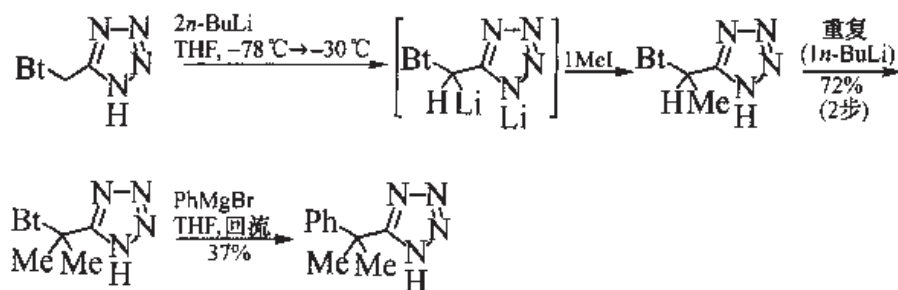
5-四唑基醚有两种应用:用于与活化的酚在镍或 Pd 催化下进行偶联反应,如上例,或酚的 C—O 键催化氢解^[36]。

C-锂化容易发生,产生的锂化衍生物能被亲电试剂所捕集,但有强烈的开环倾向。四唑也能在5-苯基四唑锂化时用做邻位的定位基团^[37,38]。四唑基醚同样地定向邻位金属化反应,但这里四唑从氧移到锂化碳上^[39]。在锂化时,对甲氧基苯基是有效的氮保护基,它最后能被氢化或氧化作用脱去,如下所示^[40]。

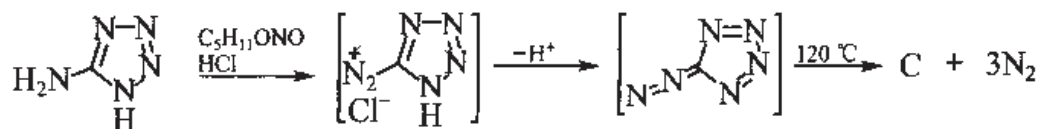




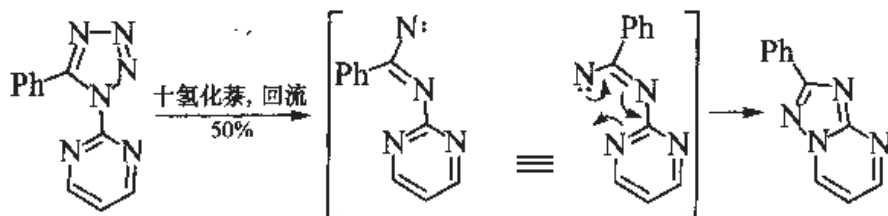
1-取代四唑的5-烷基能进行锂化,而在5-烷基-2-甲基四唑中是N-甲基的金属化^[41],但5-甲基-2-三苯甲基四唑的锂化通常在侧链甲基上^[42]。5-(苯并三唑甲基)四唑的亚甲基是非常活泼的,是不需要N-保护的,苯并三唑作为离去基团被Grignard试剂置换,如下式所示^[43]。



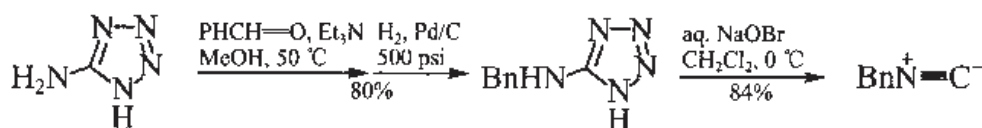
5-氨基四唑生成的重氮盐(分子式 $\text{CN}_6 \cdot \text{HCl}$! 小心爆炸)用来产生原子碳^[44]! 1-取代-5-氨基四唑生成相对稳定的N-亚硝基衍生物。



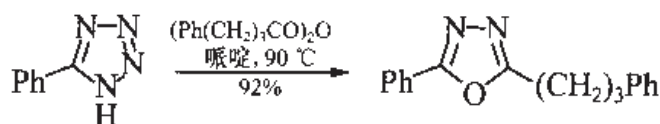
5-芳基四唑的快速真空热解产生5-芳基碳烯^[45]。但是将嘧啶基苯基四唑在十氢化萘中加热回流(180℃),则形成一个氮烯中间体,后者环化形成嘧啶的氮^[46]。



用次溴酸盐氧化 5-苄基氨基四唑, 提供了一条有用的苄基异氰的合成路线, 如下所示^[47]。



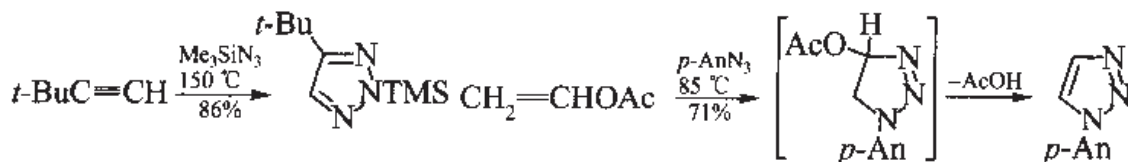
1,3,4-噁二唑由加热四唑和酰基化试剂, 经最初生成的 2-酰基衍生物的重排而成^[48]。



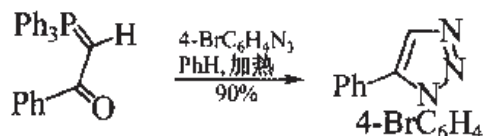
26.1.1.4 唑环的合成

1,2,3-三唑

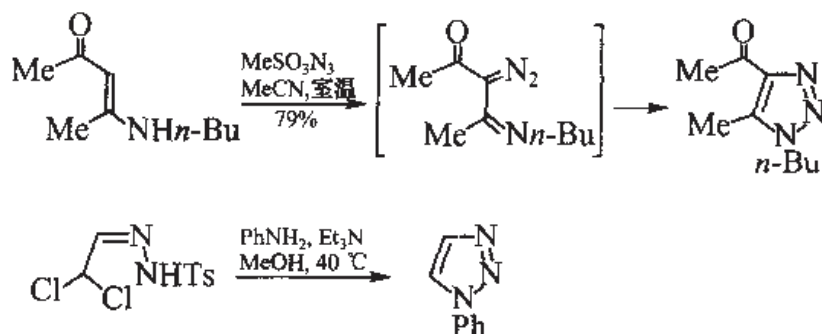
1,2,3-三唑通常由炔与叠氮化物的环加成制备, 但是一些危险性的烷基叠氮化物限制了此合成法。N-氢-1,2,3-三唑的简便合成法是利用稳定的(和相对安全的)三甲基甲硅烷基叠氮化物^[49]。对于 C-无取代的 1,2,3-三唑, 需要用乙炔, 但是作为起始原料, 更方便的是用乙酸乙烯酯代替气态的乙炔, 或常用烯胺或烯醇醚作为炔的等价物^[50,51]。



酰基-Wittig 试剂与叠氮化物缩合, 位置选择性地合成 1,5-二取代的 1,2,3-三唑^[52]。

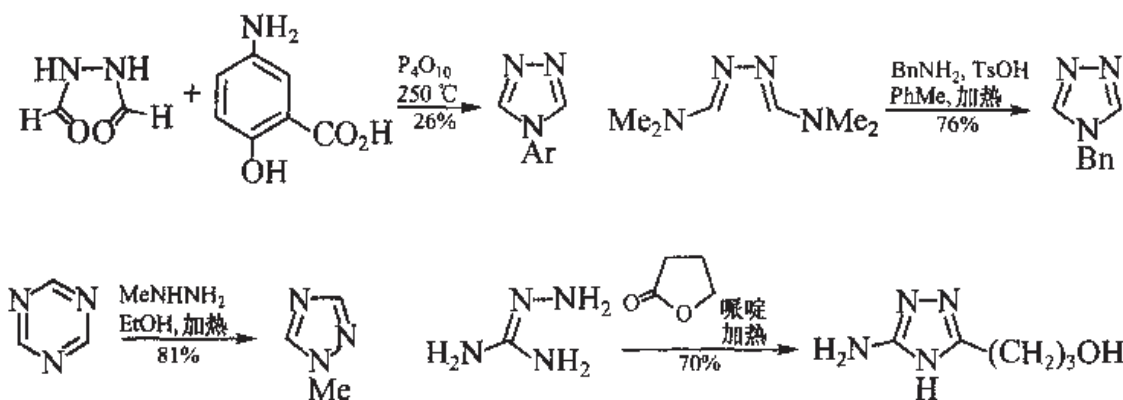


其他有用的合成 1,2,3-三唑的方法包括重氮基从磺酰基叠氮化物^[53]或 3-重氮基羟吡啶^[54]转移到烯胺酮, 或者二氯乙醛甲苯磺酰基脒与胺反应, 每类反应举例如下^[55]。



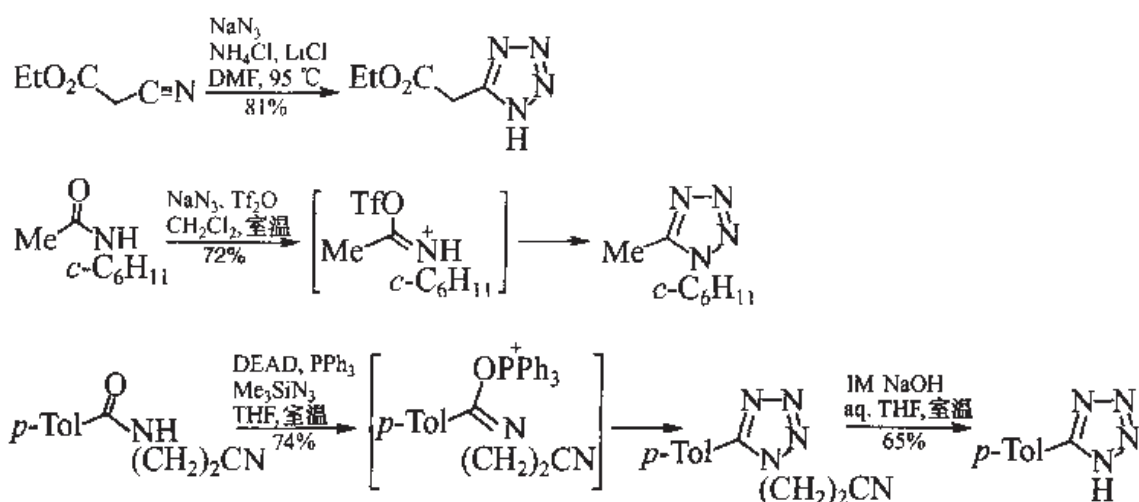
1,2,4-三唑

1,2,4-三唑由 N, N' -二酰基肼与胺环化脱水反应制备,但是反应条件通常相当苛刻^[56]。有意义的改进是利用 $\text{HN}(\text{CHO})_2$ 的等价物对称三嗪(1,3,5-triazine)^[57]。酯与氨基胍的缩合生成各种 3-氨基化合物^[58]。

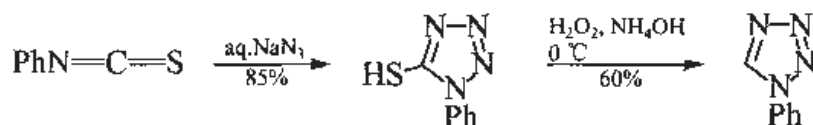


四唑

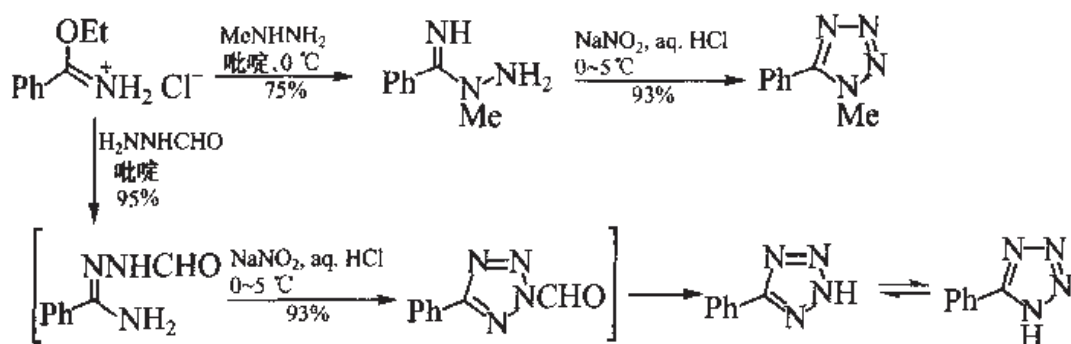
四唑通常由叠氮化物与腈、或者活泼的酰胺反应制备。在某些情况下,使用三正丁基锡叠氮化物和三甲基甲硅烷基叠氮化物比用叠氮化物阴离子更方便和安全。第二个例子说明可以用氰乙基作为酰胺氮的可离去的保护基^[59]。与这个方法中使用腈不同,可以使用氯化三乙胺(代替氯化铵)以避免爆炸性的叠氮化物可能的升华^[60],也可以用胶束为反应介质^[61]。酰胺可被三氟甲基磺酸酐^[62]、或通过形成硫代酰胺^[63]、或使用三苯基磷与偶氮二羧酸二乙酯所活化,其等价物氯化亚胺可在相转移条件下反应^[64]。



相关方法能用来制备 5-杂取代化合物:异氰与 *N*-卤代丁二酰亚胺和叠氮化物生成卤代衍生物^[65],叠氮化物与芳基异硫氰酸酯反应生成芳硫基化合物^[66],以及异硫氰酸酯转变为硫醇,如下例。硫醇能被过氧化氢^[67]或三氧化铬^[68]氧化成 5-无取代的四唑。



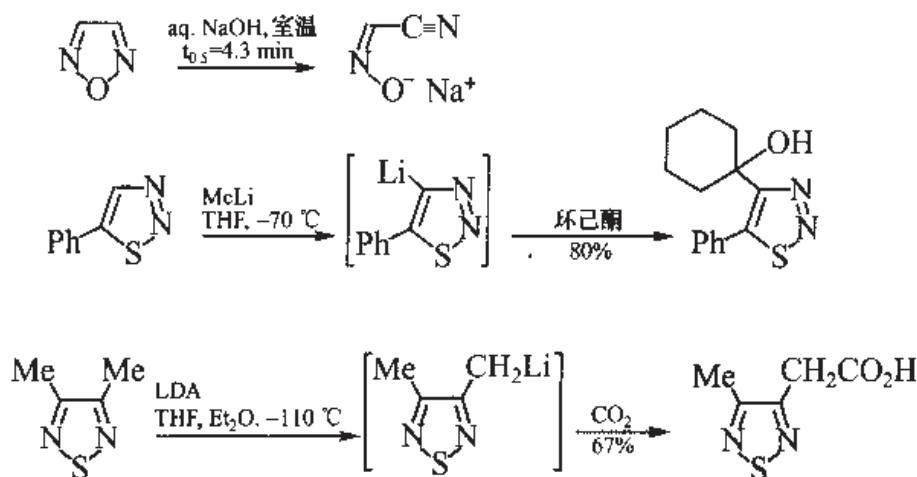
脎胺脎的亚硝化作用是避免使用叠氮化物的合成法,可以位置选择性地合成 1-或 2-取代四唑化合物^[69]。



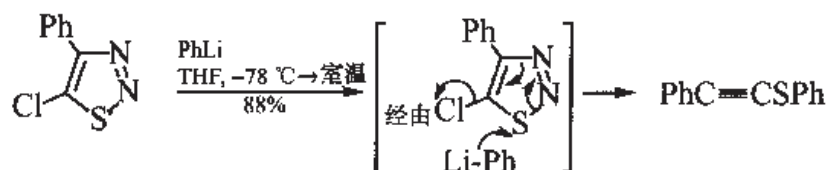
26.1.2 噁二唑和噻二唑

只有一个二价的杂原子能组合进简单的五元芳香杂环内。这些环系命名编号是以非氮原子当做 1, 氮原子的位号参考二价原子。

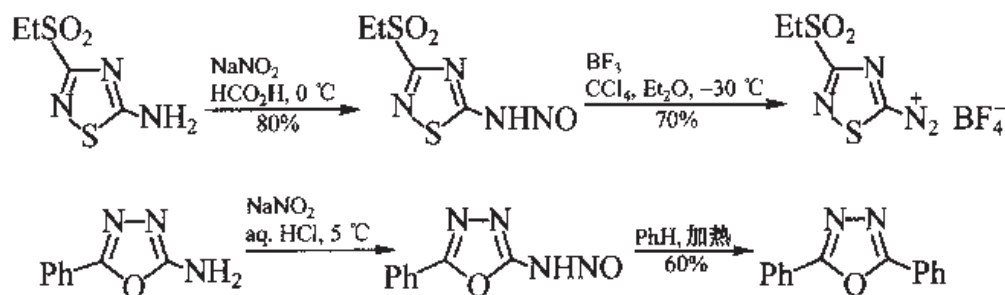
碱催化的质子交换迅速发生,但经环裂解的分解或在其中间体阴离子中进行的 β -消除常常进行竞争^[81]。在碳上的直接锂化通常很容易^[82],但是生成的锂化衍生物的稳定性变化非常大,一些锂化衍生物在合成中没有使用价值^[83]。侧链烷基上的氢因去质子化物的电荷离域到环上氮原子上而“酸化”。在这方面,1,2,5-噁二唑和1,2,5-噻二唑有所不同:前者用正丁基锂在3-甲基上可温和地进行金属化,后者必须用二异丙基氨基锂以避免对硫的亲核性加成,否则导致环解^[84]。



4-取代-5-氯-1,2,3-噻二唑通过与简单杂原子亲核试剂的反应而置换氯,但是与芳基和烷基锂反应经进攻硫,然后放氮开环生成炔基硫醚。当5-无取代的类似物与碱反应时,同样发生环开裂,但机理不同^[85]。



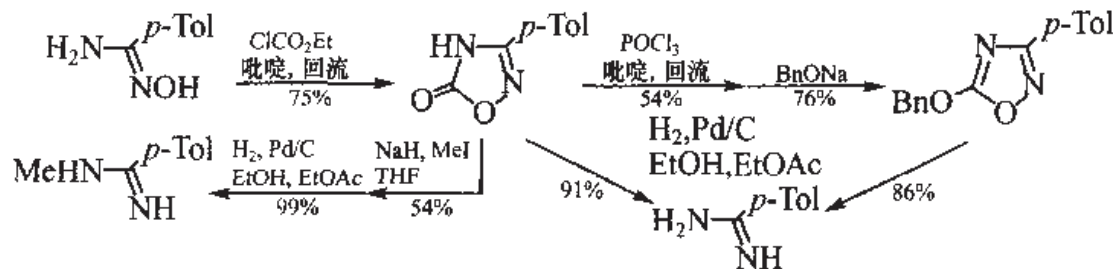
通常,胺能进行重氮化和转化,例如转化为卤化物,但是在某些情况的中间产物, N -亚硝基化合物稳定,只有在强酸中才能生成重氮盐,这可能反映了进攻缺电子环的带正电荷的基团的稳定性较低^[86]。



在环系中,一个有趣的和常见的反应类型,是经由分子内对氮的进攻导致环的互变^[87],如下例。

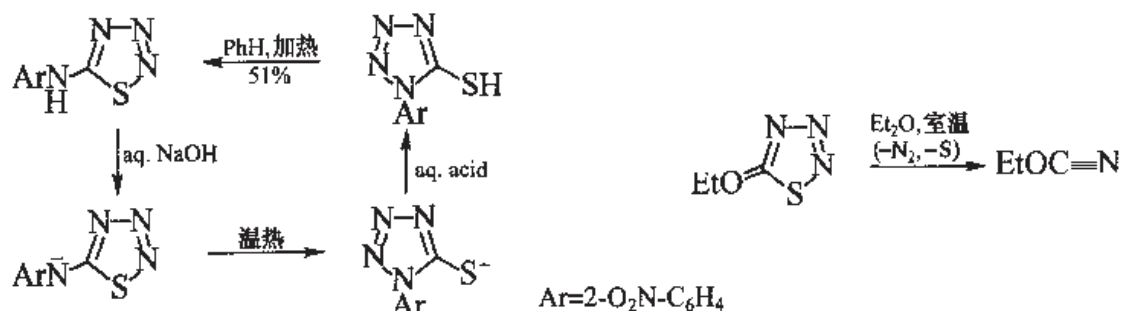


1,2,4-噁二唑作为脒的来源是有用的,但强碱性的基团与反应条件是不协调的——脒容易在加氢反应中释出,如下所示^[88]。



26.1.3 其他体系

含有更多氮的唑类化合物,只有1,2,3,4-噻三唑的衍生物是确定的^[89]。但是烷基衍生物即使在0℃或低于0℃即分解,而5-芳基-和氨基衍生物一般是稳定的,许多其他衍生物是危险易爆炸的,如5-氯和硫醇衍生物。5-烷氧基-1,2,3,4-噻三唑(例如5-乙氧基衍生物在20℃醚中)的可控分解是最好的纯氰酸烷基酯的制法。5-芳基化合物的热分解生成相应的腈^[90]。环的异构化转变为氨基噻三唑和四唑硫醇^[91]。

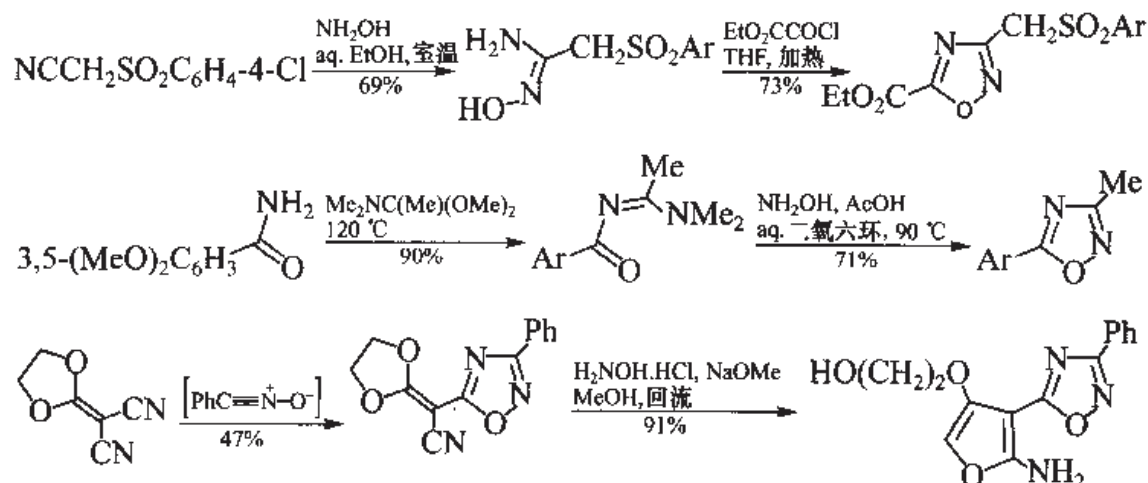


26.1.4 环的合成

26.1.4.1 1,2,4-噁二唑

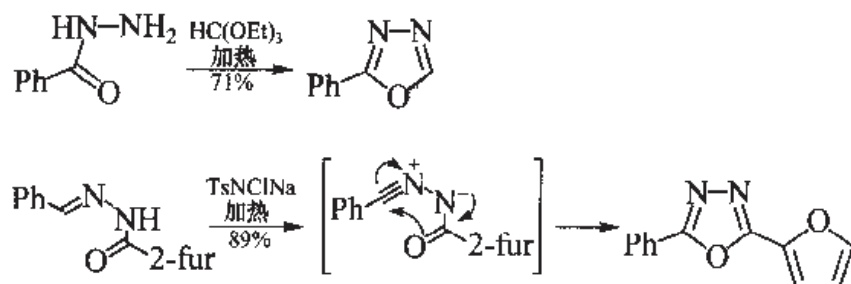
1,2,4-噁二唑由偕胺脒的酰基化来制备^[92]。这个方法的一个改进是用偕胺

肟、有机酸和缩氨酸偶联试剂的“一锅法”合成。当用扁桃酸时,此法相当温和,没有外消旋作用^[93]。1,2,4-噁二唑也能由酰胺经酰基肼^[94]或腈氧化物对腈的环加成,或与 O-甲基肟环加成制备^[95],如下所示。



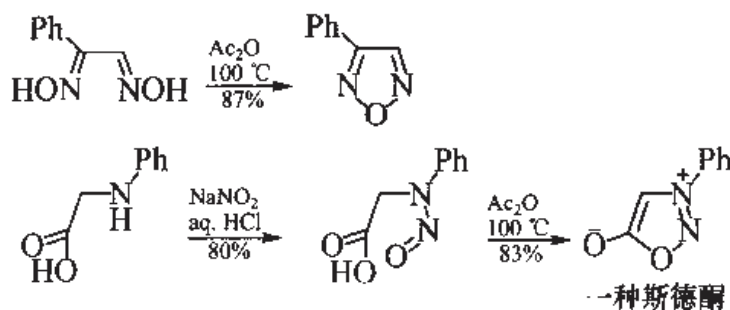
26.1.4.2 1,3,4-噁二唑

1,3,4-噁二唑可由 N,N' -二酰基肼或其等价物的环化脱水制备^[96]。也可以由四唑(见 26.1.1.3)或由酰基肼的氧化环化来制备^[97]。



26.1.4.3 1,2,5-噁二唑

1,2,5-噁二唑由 1,2-二肟脱水制得。

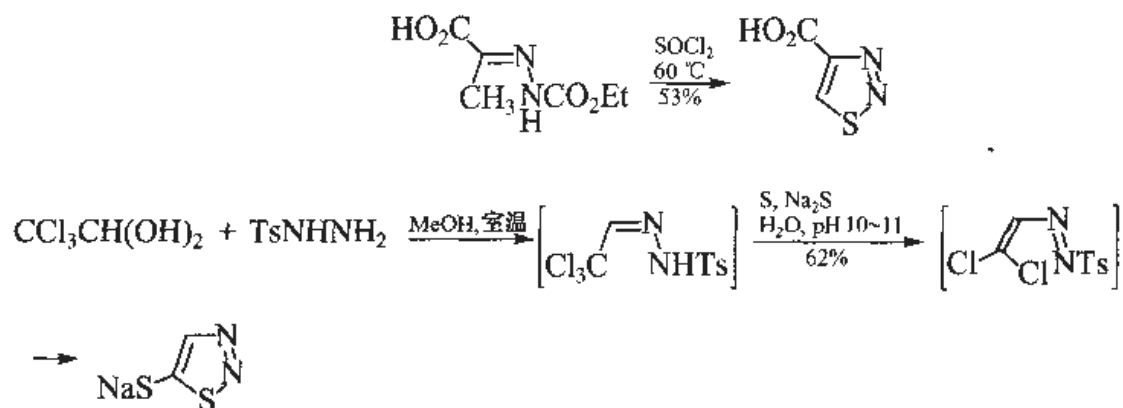


26.1.4.4 斯德酮

斯德酮通常由 *N*-亚硝基 α -氨基酸脱水制得^[98]。

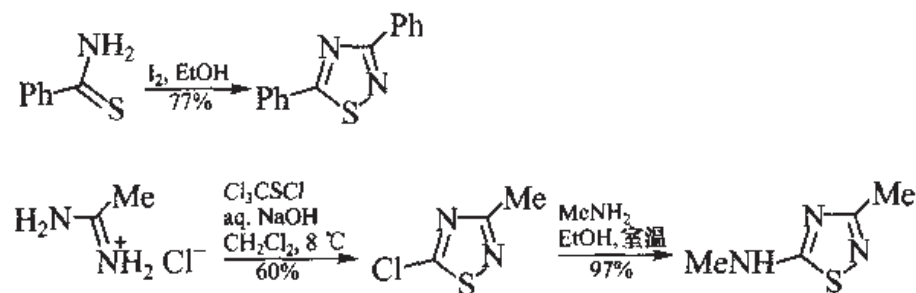
26.1.4.5 1,2,3-噻二唑

1,2,3-噻二唑由含酸性亚甲基的脒与亚硫酰氯反应制备^[99]。5-硫醇由水合三氯乙醛甲苯磺酰脒与多硫化物反应制备,如下示^[100]。



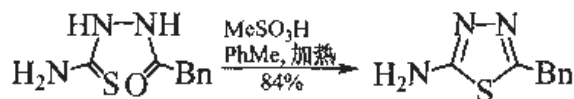
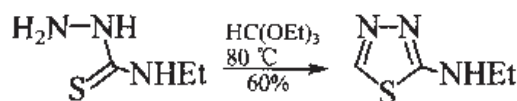
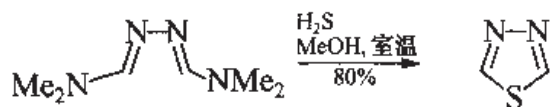
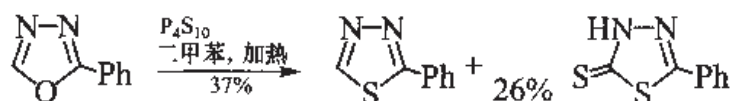
26.1.4.6 1,2,4-噻二唑

在3-和5-位有相同基团的1,2,4-噻二唑由硫代酰胺氧化作用获得^[101]。5-氯-1,2,4-噻二唑由脒与全氯甲基硫醇反应制得^[102]。



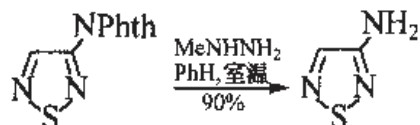
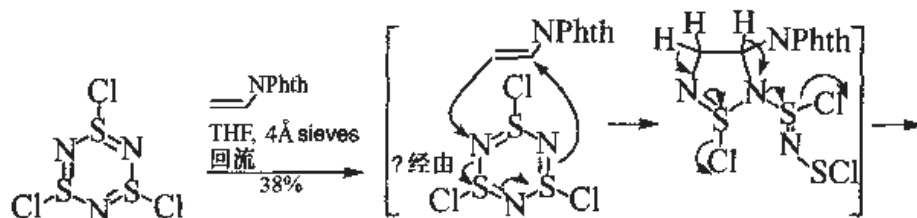
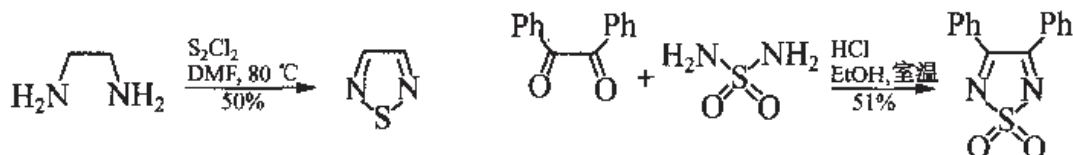
26.1.4.7 1,3,4-噻二唑

1,3,4-噻二唑有许多方便的合成路线,包括 *N,N'*-二酰基脒或1,3,4-噻二唑与硫化磷的环化作用制备^[103]。3-氨基-1,3,4-噻二唑由硫代氨基脒的酰基化作用制备^[104],母体化合物也容易由硫化氢和二甲基甲酰胺吡嗪制备^[105]。



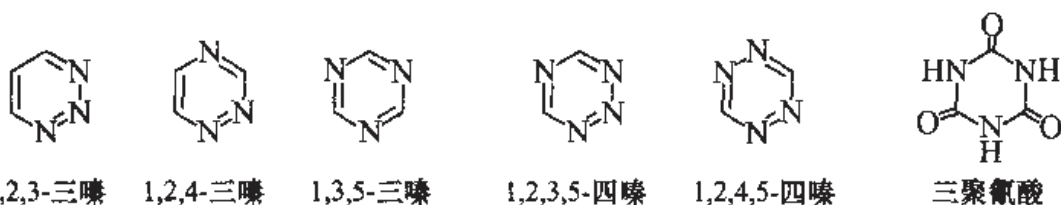
26.1.4.8 1,2,5-噻二唑

1,2,5-噻二唑能由 1,2-二胺或氨基羰基甲酰胺氧化环化作用制备^[106]。硫酸酐($\text{SO}_2(\text{NH}_2)_2$)与 1,2-二酮缩合生成 1,2,5-噻二唑-1,1-二氧化物^[107]。一个好的通用方法是用活化的烯和炔与三噻唑基三氯化物反应,这个方法对 1,2,5-噻二唑及其他杂环如吡咯的稠环化合物的合成也很有用。主要缺点是没有商品试剂。反应可能经对三噻唑环的 N-S-N 单元的环加成^[108]。



26.2 六元环化合物

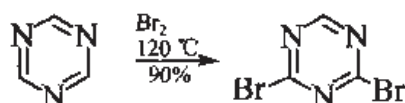
26.2.1 噻类



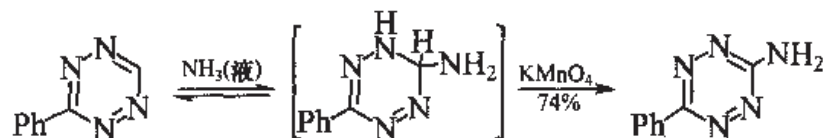
中性的六元芳香杂环不包含二价的杂原子。噻类的编号标明氮原子的相对位置。1,2,3,4-四噻、五噻、六噻还未被发现。在其他体系中,人们对1,2,3,5-四噻的了解很少,但另一方面,1,3,5-三噻衍生物广为人知而且用途广泛,它们是最古老的已知杂环化合物;三氧代化合物(“三聚氰酸”)是由 Scheele 在 1776 年用尿酸加热分解制得的第一个杂环化合物。

这些母环体系的热稳定性是不同的。1,2,3-三噻大约在 200℃ 分解,1,3,5-三噻则在 600℃ 以下保持稳定,在这个温度分解成氰化氢,形成一个三聚体。

与二噻相比,它们对亲核进攻甚至更加敏感,这是由于氮的“额外”诱导效应作用的结果,所有的母环体系和许多衍生物在酸性或碱性溶液中水解。同样地,简单的亲电取代不发生,一些表观的亲电取代,如 1,3,5-三噻的溴代可能是经由溴化物对 N^+ -Br 盐的亲核加成^[109]。简单的四噻与通用试剂试图直接的 N -氧化反应却导致开环,然而用甲基(三氟甲基)双氧杂丙环能得到满意的结果^[110]。

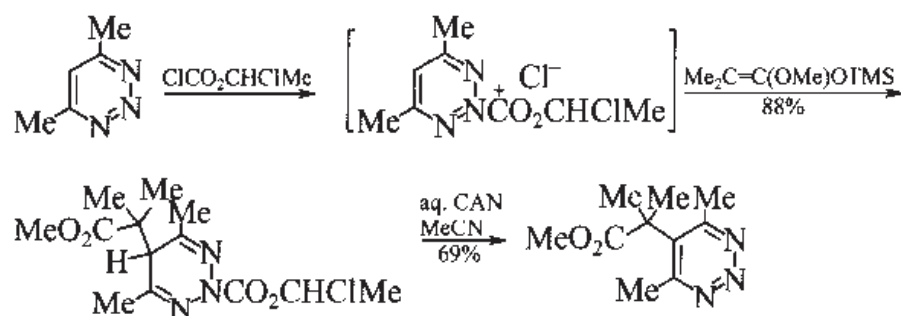


下面的例子说明多氮杂噻容易进行许多亲核加成:1,2,4,5-四噻与简单胺的反应^[111],与二噻及吡啶相比,后者需要用氨基钠(Chichibabin 反应)。

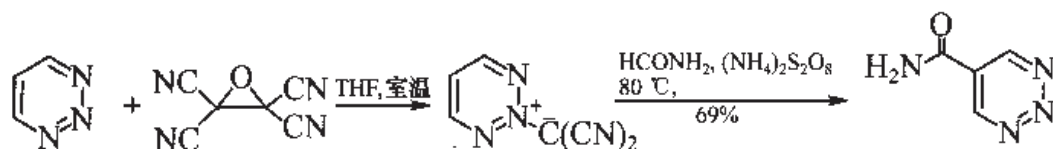


缺乏活化基团的 3-甲硫基-1,2,4-三噻衍生物的 VNS 反应(见 2.3.3)容易在 C-5 加成^[112],如下所示。一个密切相关的硝基烷的加成是非常有用的亲核性酰基化反应^[113]。相同化合物的甲硫基容易被置换也表明这一点^[114]。1,2,4-三噻和 1,2,4,5-四噻的甲硫基被醇盐和胺亲核置换非常容易。3,6-双(甲硫

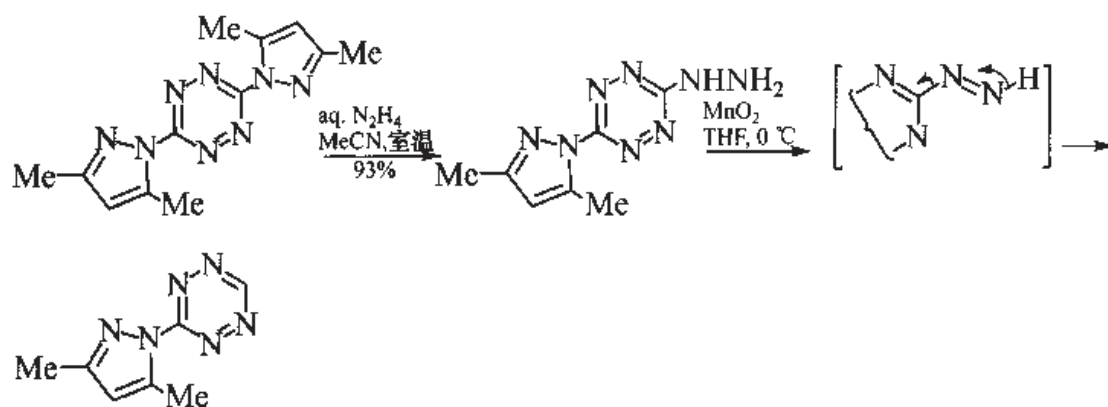
亲核试剂与 1,2,3-三嗪反应,通常在 C-4,并导致开环。然而,甲硅烷基烯醇醚与氯甲酸酯/1,2,3-三嗪复合物反应生成 5-取代-2,5-二氢-1,2,3-三嗪,再用硝酸铈(IV)铵可以重新芳构化。在此情况下,最初的亲电加成发生在 N-2,引起 C-5 的特别活化^[120]。



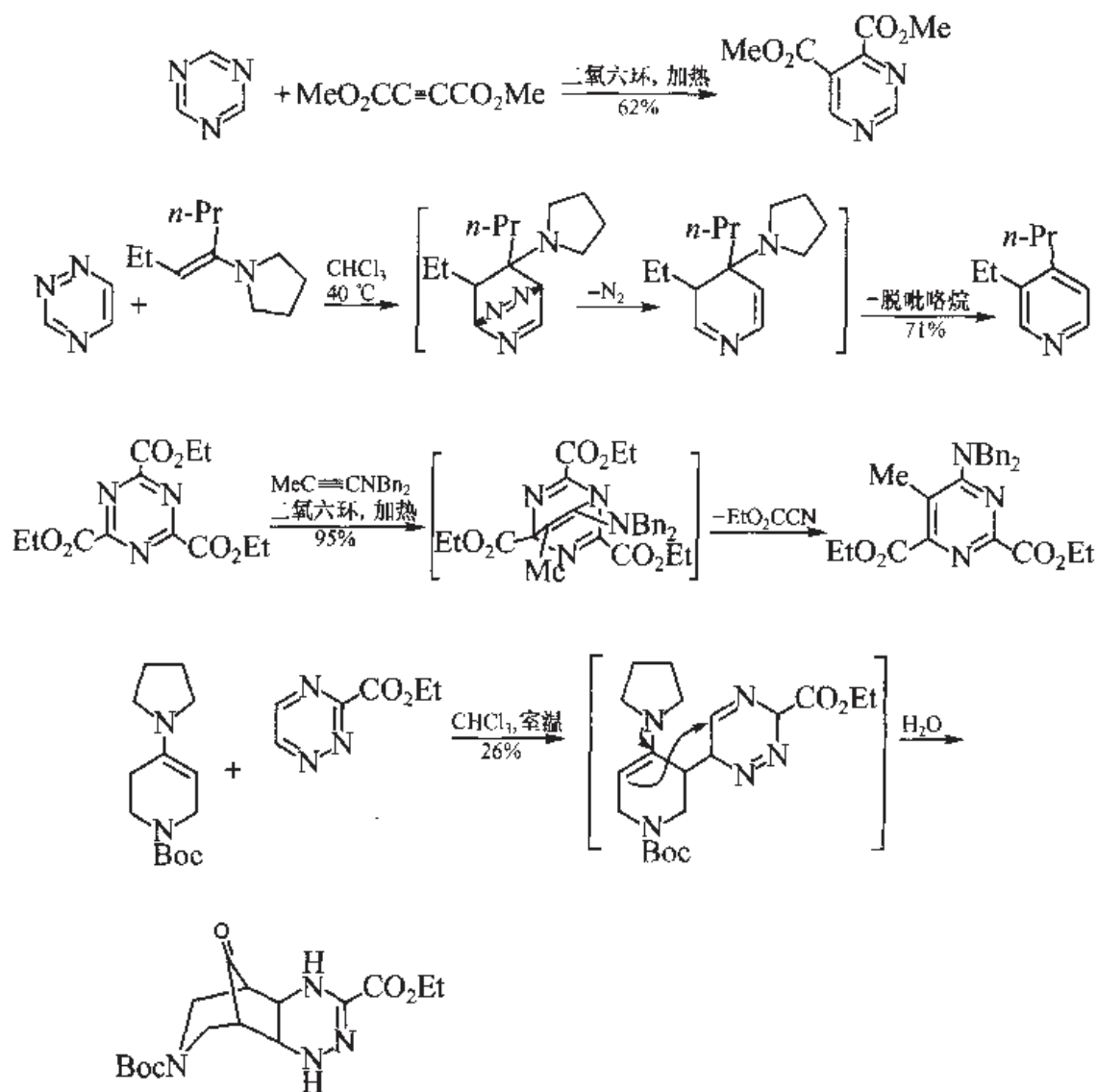
Minisci 反应的一个有意义的改进是用于在酸性条件下不稳定的 1,2,3-三嗪:在这里,亲核性的游离基进攻由二氰基次甲基内盐形成的活化杂环^[121]。



在氧化条件下,胍基的还原性消去与其他体系中硫醇的氧化性消去有关(见 26.1.1.2)。在此情况下,中间体可能是二酰亚胺,如下例^[122]。



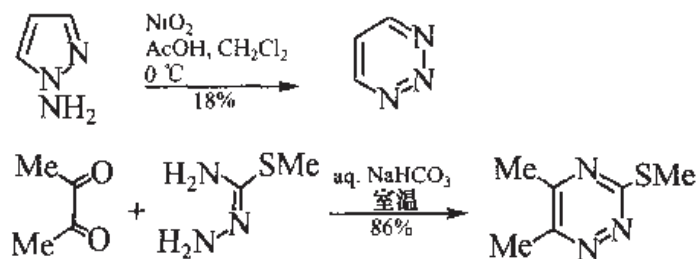
或许所有这些体系中最有用和最普遍的反应是与炔类(或等价物)的反电子需求的 Diels-Alder 反应,经消除氰化氢或氮生成吡啶或二嗪^[123]。反常的反应有时是经非协同机理发生,如最后一个例子^[124]。



26.2.2 环的合成

26.2.2.1 1,2,3-三嗪

1,2,3-三嗪通过 1-氨基吡唑的氧化制备^[125]。

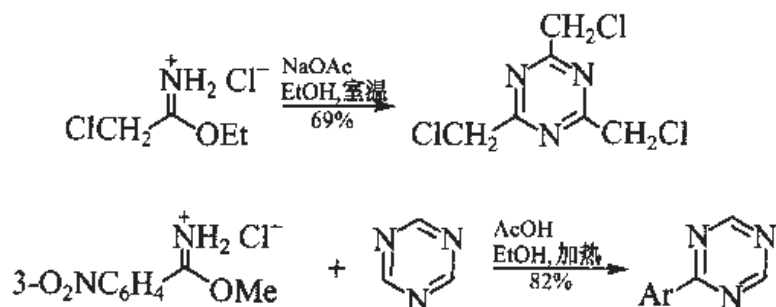


26.2.2.2 1,2,4-三嗪

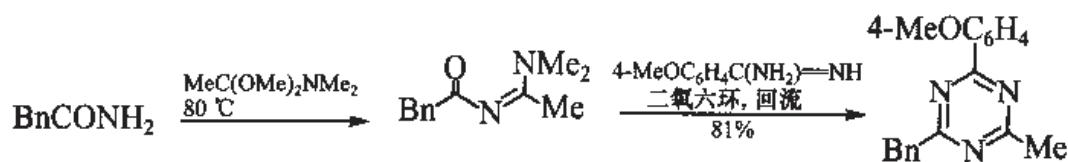
1,2,4-三嗪由偕胺脒与二酮或卤代酮缩合而成,如上所示^[126]。

26.2.2.3 1,3,5-三嗪

1,3,5-三嗪通常是通过2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪的取代反应很容易制得,但是,环也能由环缩合反应合成。脒或亚胺酰盐^[127]的三聚反应(一个普通的工业方法)能得到对称取代的化合物。单取代的-1,3,5-三嗪由亚胺酸盐与1,3,5-三嗪自身反应制得^[128]。

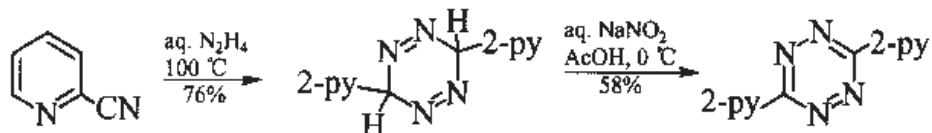


一条能合成在每个碳上带不同取代基的1,3,5-三嗪的路线见下例—— N' -酰基- N,N -二甲基脒与脒(示下)或脒反应生成1,3,5-三嗪^[129]。



26.2.2.4 1,2,4,5-四嗪

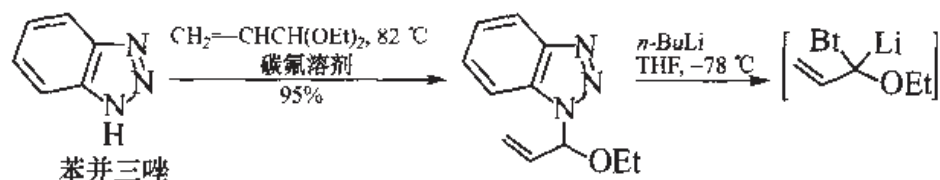
1,2,4,5-四嗪能在氧化性酸的作用下由脒与羰基化合物缩合,然后二氢物氧化制得,通常生成3,6-相同取代衍生物,交叉缩合反应效果差^[105,130]。



26.3 苯并三唑

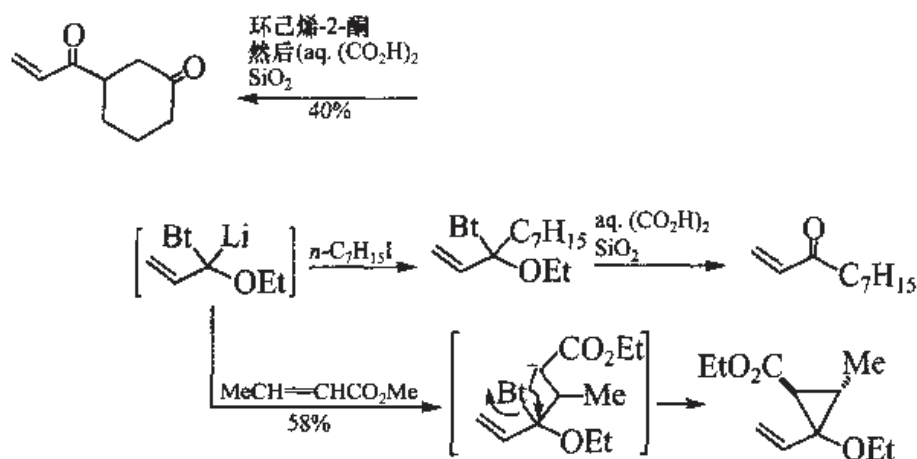
苯并三唑化学现已发展到有广泛的应用^[131]和有通用的合成方法^[132]。从性质总结出:(1)与相同程度苯化合物的苯甲基位置相比, α -碳阴离子是稳定的;

(2) α -碳阳离子也是稳定的; (3) 苯并三唑基阴离子是好的离去基团, 也有好的反应性和稳定性, 容易操作。这些特性综合应用于各种各样分子的合成——一些例子如下所示。

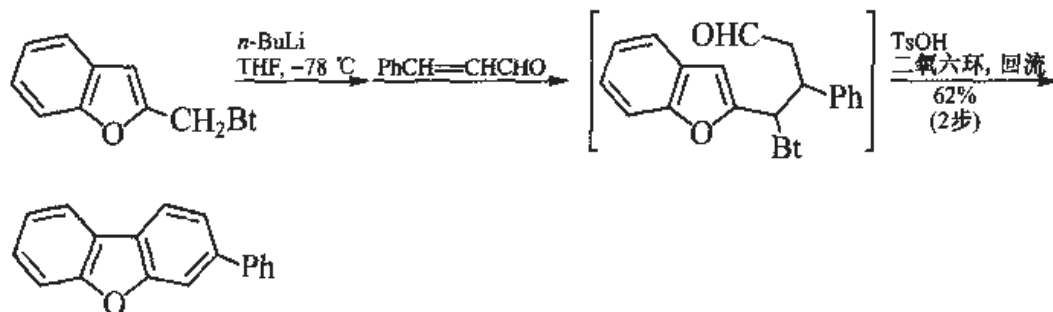


起始的苯并三唑衍生物通常由母体杂环用卤化物进行 *N*-烷基化反应来制备, 或由与醛或缩醛反应制备, 得到 1-和 2-取代苯并三唑混合物, 而且两个同分异构物的反应性是相似的。下面只表示 1-取代化合物的反应。

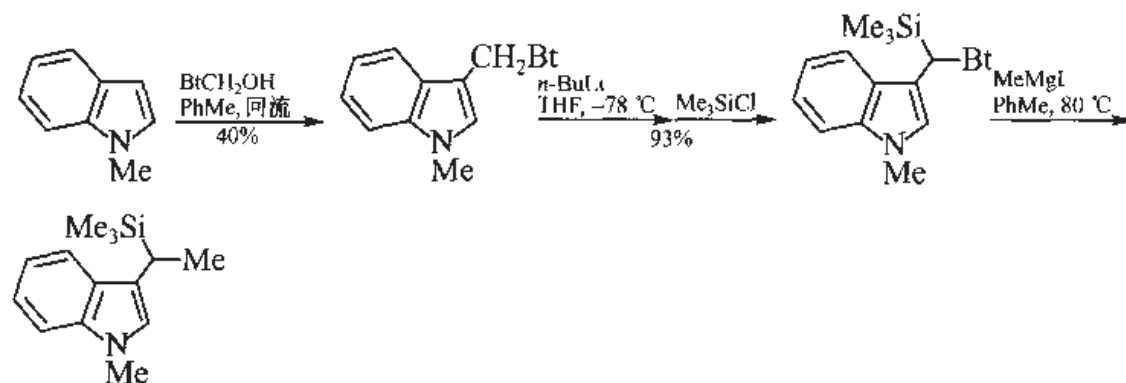
锂化的 1-(1-乙氧-2-丙烯基)苯并三唑烷基化, 再水解脱去杂环后产生烯酮。锂化“物种”与环己烯酮加成, 然后杂环水解开环生成不饱和的 1,4-二酮^[133]。2-丁烯酸甲酯进行相同的加成, 生成阴离子, 苯并三唑在分子内被置换, 形成环丙烷衍生物^[134]。



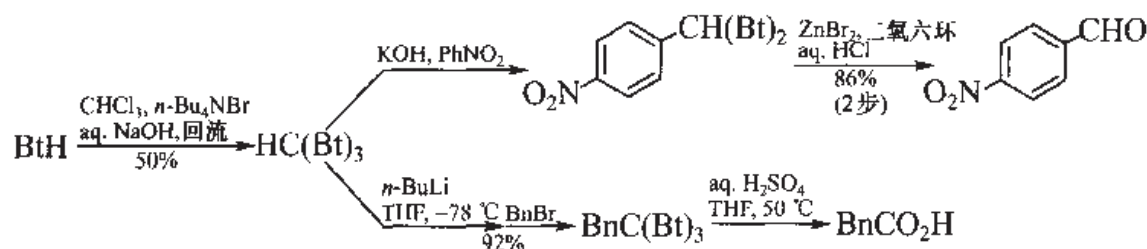
在下例中, 苯并三唑单元促进苯甲基锂化和在最后的步骤中作为离去基团^[135]。



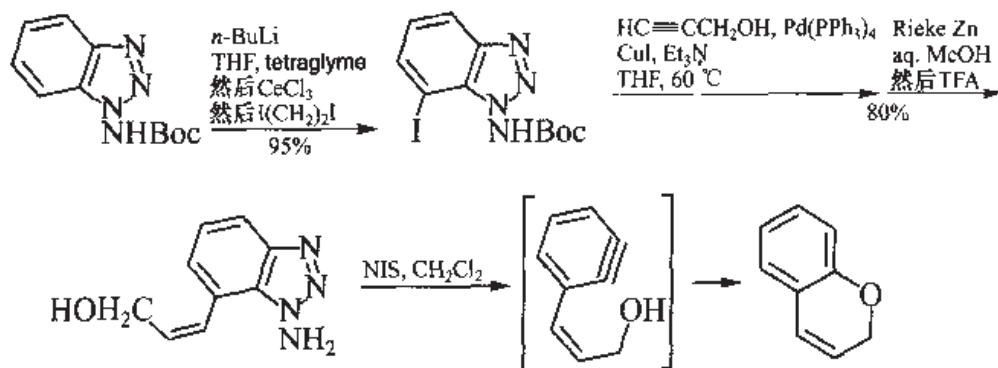
再者,苯并三唑稳定阳离子的能力使 1-羟甲基苯并三唑将吲哚烷基化;这一产物可进行锂化,然后亲电取代,最后苯并三唑单元被 Grignard 试剂置换^[136]。

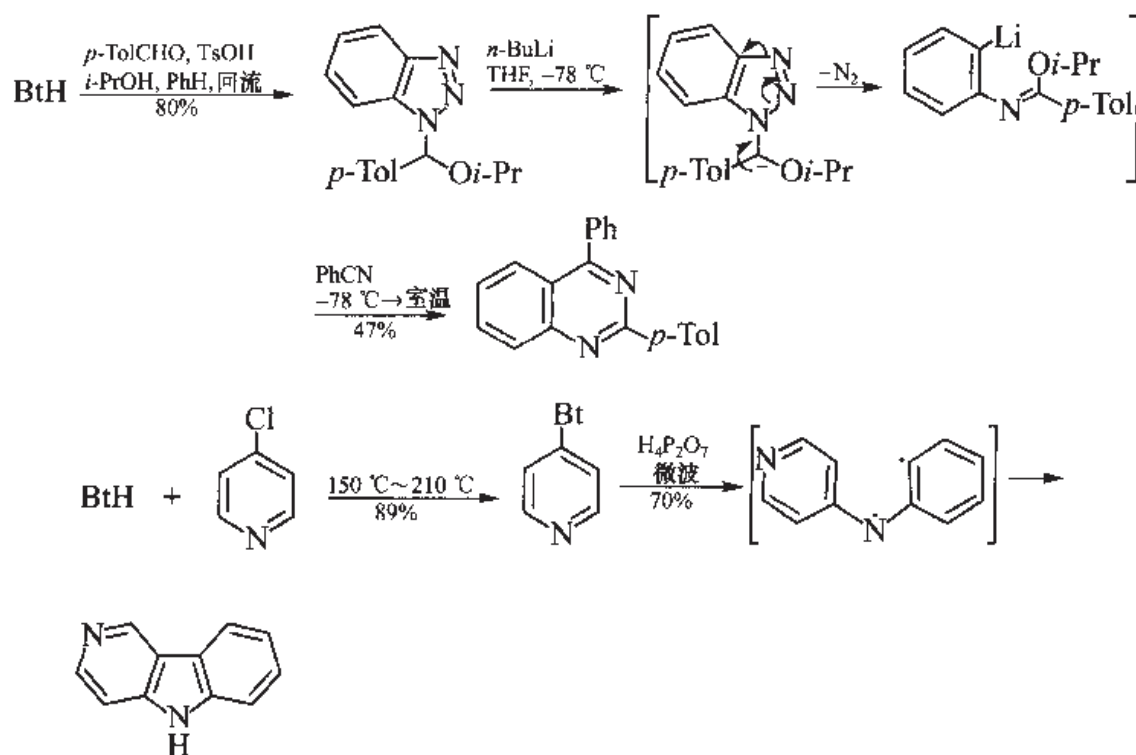


在 VNS 过程中,三(苯并三唑-1-基)甲烷阴离子与硝基苯加成,苯并三唑单元既是阴离子的稳定单元,也是离去基团^[137]。此化合物的另一个用途是它的阴离子烷基化然后水解形成一个酸^[138]。



苯并三唑还有一些有意义的反应性能,如经各种开环反应形成活泼中间体,诸如苯炔^[139]、芳基锂^[140]和双基等,以合成其他杂环化合物。下面举例说明^[141]。





习 题

进阶习题

- 下列 Diels-Alder 反应生成什么产物？
 - 1-吡咯烷基环戊烯与(a)1,3,5-三嗪；(b)1,2,4-三嗪；
 - 3-苯基-1,2,4,5-四嗪与 1,1-二乙氧基乙烯。
- 硫光气($\text{S}=\text{CCl}_2$)在低温下与叠氮化钠反应生成一不含叠氮基的产物；之后接着与甲胺反应，转化为 $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$ 。推断此结构。
- PhCONH_2 与 DMFDMA 反应，再与(a) N_2H_4 及(b) H_2NOH 反应，生成什么产物？
- 1,3,5-三嗪与下列化合物反应：
 - 氨基胍，得到 4-氨基-1,3,4-二唑；
 - 丙二酸二乙酯，得到 4-羟基嘧啶 5-羧酸乙酯。
 写出上述转化的机理。

参 考 文 献

- Grimmett, M. R. and Iddon, B., 'Synthesis and reactions of lithiated monocyclic azoles containing two or more hetero-atoms. Part VI: Triazoles, tetrazoles, oxadiazoles, and thiadiazoles', *Heterocycles*, **1995**, *41*, 1525.
- Gilchrist, T. L., Gymer, G. E., and Rees, C. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 555; *ibid.*, **1975**, 1.
- 'Pentazoles', Ugi, I., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1964**, *3*, 373.

4. '1,2,3-Triazoles', Gilchrist, T. L. and Gymer, G. E., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *16*, 33.
5. Pederdsen, C., *Acta Chem. Scand.*, **1959**, *13*, 888.
6. Ohta, S., Kawasaki, I., Uemura, T., Yamashita, M., Yoshioka, T., and Yamaguchi, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 1140.
7. Birkofer, L. and Wegner, P., *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 3485.
8. Bird, C. W., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1409.
9. Williams, E. L., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1033.
10. Hüttel, R. and Welzel, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1955**, *593*, 207.
11. Iddon, B. and Nicholas, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1341.
12. Lynch, B. M. and Chan, T.-L., *Can. J. Chem.*, **1963**, *41*, 274.
13. Wiley, R. H., Hussung, K. F., and Moffat, J., *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 190; El-Khadem, H., El-Shafei, Z. M., and Meshreki, M. H., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2957.
14. Raap, R., *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 1792.
15. Ghose, S. and Gilchrist, T. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 775.
16. Felding, J., Uhlmann, P., Kristensen, J., Vedso, P., and Begtrup, M., *Synthesis*, **1998**, 1181.
17. 'Approaches to the synthesis of 1-substituted 1,2,4-triazoles', Balasubramanian, M., Keay, J. G., and Scriven, E. F., *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1951.
18. Olofson, R. A. and Kendall, R. V., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2246.
19. Horvath, A., *Synthesis*, **1995**, 1183.
20. Kröger, C.-F. and Miethchen, R., *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 2250.
21. Grinsteins, V. and Strazdina, A., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1969**, *5*, 1114 (*Chem. Abs.*, **1970**, *72*, 121456).
22. Habraken, C. L. and Cohen-Fernandes, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 37.
23. Anderson, D. K., Sikorski, J. A., Reitz, D. B. and Pilla, L. T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 1257; Jutzi, P. and Gilge, K., *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *246*, 163.
24. Browne, E. J., *Aust. J. Chem.*, **1969**, *22*, 2251; Bagal, L. I., Pevzner, M. S., Frolov, A. N., and Sheludyakova, N. I., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1970**, 259 (*Chem. Abs.*, **1970**, *72*, 11383); Bagal, L. I., Pevzner, M. S., Samarenko, V. Ya., and Egorov, A. P., *ibid.*, 1701 (*Chem. Abs.*, **1971**, *74*, 99948).
25. Sano, S., Tanba, M., and Nagao, Y., *Heterocycles*, **1994**, *38*, 481.
26. Zumbrunn, A., *Synthesis*, **1998**, 1357.
27. Kane, J. M., Dalton, C. R., Staeger, M. A., and Huber, E. W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 183; 'Facile desulfurization of cyclic thioureas by hydrogen peroxide', Grivas, S. and Ronne, E., *Acta Chem. Scand.*, **1995**, *49*, 225.
28. 'Recent advances in tetrazole chemistry', Butler, R. N., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *21*, 323.
29. 'The high nitrogen compounds', Benson, F. R., Wiley, New York, **1984**.
30. Isida, T., Akiyama, T., Nabika, K., Sisido, K., and Kozima, S., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1973**, *46*, 2176; Takach, N. E., Holt, E. M., Alcock, N. W., Henry, R. A., and Nelson, J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2968.
31. Koren, A. O., Gaponik, P. N., Ivashkevich, O. A., and Kovalyova, T. B., *Mendeleev Commun.*, **1995**, 10.
32. Gaponik, P. N., Grigor'ev, Yu. V., and Koren, A. O., *Khim. Geterotsikl. Khim.*, **1988**, 1699 (*Chem. Abs.*, **1989**, *111*, 194674).
33. Gaponik, P. N., Grigor'ev, Y. V., and Karavai, V. P., *Metallorg. Khim.*, **1988**, *1*, 846 (*Chem. Abs.*, **1989**, *111*, 194937).
34. Karavai, V. P. and Gaponik, P. N., *Khim. Geterotsikl. Khim.*, **1985**, 564 (*Chem. Abs.*, **1985**, *103*, 37426).
35. Barlin, G. B., *J. Chem. Soc., B*, **1967**, 641.
36. Johnstone, R. A. W. and Brigas, A. F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1923; Johnstone, R. A. W. and McLean, W. N., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5553; Henderson, P., Kumar, S., Rego, J. A., Ringsdorf, H., and Schuhmacher, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1059.

37. Raap, R., *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 2139.
38. Flippin, L. A., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6857.
39. Dankwardt, J. W., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3753.
40. Satoh, Y. and Marcopulos, N., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1759.
41. Cheney, B. V., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 773.
42. Huff, B. E., Le Tourneau, M. E., Staszak, M. A., and Ward, J. A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3653.
43. Katritzky, A. R., Aslan, D., Shcherbakova, I. A., Chen, J., and Belyakov, S. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1107.
44. Kammula, S. and Shevlin, P. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7830.
45. Golden, A. H. and Jones, M., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4460; Kumar, A., Narayanan, R., and Shechter, H., *ibid.*, 4462.
46. Kamala, K., Rao, P. J., and Reddy, K. K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 3791.
47. Höffle, G. and Lange, B., *Org. Synth., Coll. Vol. VII*, **1992**, 27.
48. Jursic, B. S., and Zdravkovski, Z., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 1575.
49. Birkofer, L. and Wegner, P., *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 2512.
50. Huisgen, R., Möbius, L., and Szeimies, G., *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 1138.
51. Jones, H., Fordice, M. W., Greenwald, R. B., Hannah, J., Jacobs, A., Ruyle, W. V., Walford, G. L., and Shen, T. Y., *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 1100.
52. Ykman, P., L'Abbé, G., and Smets, G., *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 845.
53. Romeiro, G. A., Pereira, L. O. R., deSouza, M. C. B. V., Ferreira, V. F., and Cunha, A. C., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5103.
54. Augusti, R. and Kascheres, C., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7079.
55. Harada, K., Oda, M., Matsushita, A., and Shirai, M., *Heterocycles*, **1998**, *48*, 695.
56. Bartlett, R. K. and Humphrey, I. R., *J. Chem. Soc., C*, **1967**, 1664.
57. Grundmann, C. and Rätz, R., *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1037.
58. Ried, W. and Valentin, J., *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 2117.
59. Finnegan, W. G., Henry, R. A., and Lofquist, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3908; Duncia, J. V., Pierce, M. E., and Santella, J. B., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2395.
60. Koguro, K., Oga, T., Mitsui, S., and Orita, R., *Synthesis*, **1998**, 910.
61. Jursic, B. S. and LeBlanc, B. W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 405.
62. Thomas, E. W., *Synthesis*, **1993**, 767.
63. Lehnhoff, S. and Ugi, I., *Heterocycles*, **1995**, *40*, 801.
64. Artamonova, T. V., Zhivich, A. B., Dubinskii, M. Yu., and Koldobskii, G. I., *Synthesis*, **1996**, 1428.
65. Collibee, W. L., Nakajima, M., and Anselme, J.-P., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 468.
66. LeBlanc, B. W. and Jursic, B. S., *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3591.
67. Markgraf, J. H. and Sadighi, J. P., *Heterocycles*, **1995**, *40*, 583.
68. Kauer, J. C. and Sheppard, W. A., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3580.
69. Boivin, J., Husinec, S., and Zard, S. Z., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 11737.
70. '1,2,4-Oxadiazoles', Clapp, L. B., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1976**, *20*, 65.
71. 'Recent advances in 1,3,4-oxadiazole chemistry', Hetzhein, A. and Möckel, K., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *7*, 183.
72. Nguyen, M. T., Hegarty, A. F., and Elguero, J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 713.
73. 'The chemistry of sydnone', Stewart, F. H. C., *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 129; Huisgen, R., Grashey, R., Gotthardt, H., and Schmidt, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 48.
74. 'Furoxans and benofuroxans', Gasco, A. and Boulton, A. J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *29*, 251; 'The chemistry of furoxans', Sliwa, W. and Thomas, A., *Heterocycles*, **1985**, *23*, 399.
75. '1,2,4-Thiadiazoles', Kurzer, F., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1982**, *32*, 285.
76. 'Recent advances in the chemistry of 1,3,4-thiadiazoles', Sandström, J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1968**, *9*, 165.
77. 'The 1,2,5-thiadiazoles', Weinstock, L. M. and Pollak, P. I., *Adv. Heterocycl. Chem.*,

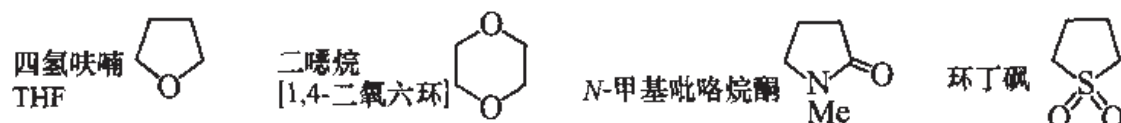
- 1968, 9, 107.
78. Bak, B., Nygaard, L., Pedersen, E. J., and Rastrup-Anderson, J., *J. Mol. Spectrosc.*, **1966**, 19, 283.
79. Moussebois, G. and Eloy, F., *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47, 838.
80. Alemagna, A., Bacchetti, T., and Beltrame, P., *Tetrahedron*, **1968**, 24, 3209.
81. Olofson, R. A. and Michelman, J. S., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1854.
82. Thomas, E. W. and Zimmerman, D. C., *Synthesis*, **1985**, 945.
83. 'Ring-opening of five-membered heteroaromatic anions', Gilchrist, T. I., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 41, 41.
84. Boger, D. L., and Brotherton, C. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 1247.
85. Voets, M., Smet, M., and Dehaen, W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1473.
86. Goerdeler, J. and Deselaers, K., *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 1025; Goerdeler, J. and Rachwalsky, H., *ibid.*, **1960**, 93, 2190; Butler, R. N., Lambe, T. M., Tobin, J. C., and Scott, F. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1357.
87. 'Ring transformations of five-membered heterocycles', Vivona, N., Buscemi, S., Frenna, V., and Cusmano, G., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 56, 49; Cusmano, G., Macaluso, G., and Gruttadauria, M., *Heterocycles*, **1993**, 36, 1577.
88. Bolton, R. E., Coote, S. J., Finch, H., Lowden, A., Pegg, N., and Vinader, M. V., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4471.
89. '1,2,3,4-Thiatriazoles', Holm, A., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 20, 145.
90. Jensen, K. A. and Holm, A., *Acta Chem. Scand.*, **1964**, 18, 826.
91. Kauer, J. C. and Sheppard, W. A., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3580.
92. Santilli, A. A. and Morris, R. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1979**, 16, 1197.
93. Liang, G.-B. and Feng, D. D., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6627.
94. Lin, Y., Lang, S. A., Lovell, M. F., and Perkinson, N. A., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4160.
95. Neidlein, R. and Li, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1943; *idem*, *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2379; Nicolaides, D. N., Fylaktakidou, K. C., Litinas, K. E., Papageorgiou, G. K., and Hadjipavlou-Litina, D. J., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 619.
96. Ainsworth, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1148.
97. Jedlovská, E. and Lesko, J., *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 1879.
98. Thoman, C. J. and Voaden D. J., *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 962.
99. Hurd, C. D. and Mori, R. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5359.
100. Harada, K., Inoue, T., and Yoshida, H., *Heterocycles*, **1997**, 44, 459.
101. Cronyn, M. W. and Nakagawa, T. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3693.
102. Goerdeler, J., Groschopp, H., and Sommerlad, U., *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 182.
103. Ainsworth, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5201.
104. Whitehead, C. W. and Traverso, J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5872; Kress, T. J. and Costantino, S. M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, 17, 607.
105. Föhlisch, B., Braun, R., and Schultze, K. W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 361.
106. Weinstock, L. M., Davis, P., Handelsman, B., and Tull, R., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2823.
107. Wright, J. B., *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 1905.
108. Duan, X.-G., Duan, X.-L., and Rees, C. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2831; Duan, X.-G., Duan, X.-L., Rees, C. W., and Yue, T.-Y., *ibid.*, 2597; Duan, X.-G. and Rees, C. W., *ibid.*, 2695.
109. Grundmann, C. and Kreutzberger, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 44.
110. Adam, W., van Barneveld, C., and Golsch, D., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2377.
111. Counotte-Potman, A. and van der Plas, H. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 123.
112. 'Behaviour of monocyclic 1,2,4-triazines in reactions with C-, N-, O-, and S-nucleophiles', Charushin, V. N., Alexeev, S. G., Chupahkin, O. N., and van der Plas, H. C., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 46, 76.
113. Rykowski, A. and Lipinska, T., *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 4409; Rykowski, A., Branowska, D., Makosza, M., and van Ly, P., *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1567.
114. Makosza, M., Golinski, J., and Rykowski, A., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3277;

- Paudler, W. W. and Chen, T.-K., *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 767.
115. Sakya, S. M., Groskopf, K. K., and Boger, D. L., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3805.
116. Wilkes, M. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1163.
117. Konno, S., Yokoyama, M., Kaite, A., Yamasuta, I., Ogawa, S., Mizugaki, M., and Yamanaka, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 30, 152.
118. 'Synthesis with *s*-triazine', Grundmann, C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2, 309.
119. Plé, N., Turck, A., Quéguiner, G., Glassi, B., and Neunhoeffer, H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 583.
120. Itoh, T., Matsuya, Y., Hasegawa, H., Nagata, K., Okada, M., and Ohsawa, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 2511.
121. Nagata, K., Itoh, T., Okada, M., Takahashi, H., and Ohsawa, A., *Heterocycles*, **1991**, 32, 855.
122. Chavez, D. E. and Hiskey, M. A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 1329.
123. 'Diels-Alder reactions of heterocyclic azadienes: scope and applications', Boger, D. L., *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 781; 'Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis', Ch. 10, Boger, D. L. and Weinreb, S. M., Academic Press, **1987**.
124. Macor, J. E., Kuipers, W., and Lachicotte, R. J., *Chem. Commun.*, **1998**, 983.
125. Ohsawa, A., Arai, H., Ohnishi, H., and Igeta, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1174.
126. Paudler, W. W. and Barton, J. M., *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 1720.
127. Schaefer, F. W. and Peters, G. A., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2778.
128. Schaefer, F. W. and Peters, G. A., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2784.
129. Chen, C., Dagnino, R., and McCarthy, J. R., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8428.
130. Geldard, J. F. and Lions, F., *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 318.
131. 'Heterocyclic synthesis with benzotriazole', Katritzky, A. R., Henderson, S. A., and Yang, B., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 1123.
132. 'Properties and synthetic utility of *N*-substituted benzotriazoles', Katritzky, A. R., Lan, X., Yang, J. Z., and Denisko, O. V., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 409.
133. Katritzky, A. R., Zhang, G., and Jiang, J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7589.
134. Katritzky, A. R., and Jiang, J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7597.
135. Katritzky, A. R., Fali, C. N., and Li, J., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8205.
136. Katritzky, A. R., Xie, L., and Cundy, D., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 539.
137. Katritzky, A. R. and Xie, L., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 347.
138. Katritzky, A. R., Yang, Z., and Lam, J. N., *Synthesis*, **1990**, 666.
139. Knight, D. W. and Little, P. B., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5105.
140. Katritzky, A. R., Zhang, G., Jiang, J., and Steel, P. J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7625.
141. Molina, A., Vaquero, J. J., Garcia-Navio, J. L., Alvarez-Builla, J., de Pascual-Teresa, B., Gago, F., Rodrigo, M. M., and Ballesteros, M., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5587.

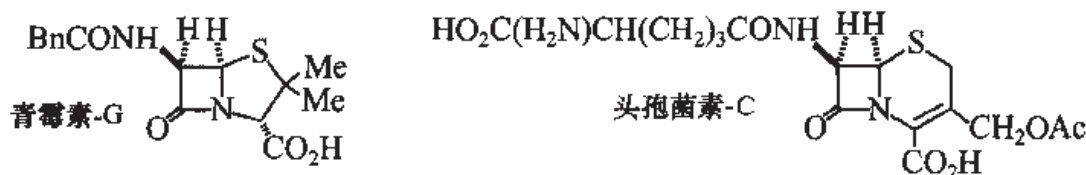
第 27 章 饱和的和部分不饱和的杂环化合物的反应和合成

本书主要论述芳香性杂环化学,也包括那些小环化合物(三-和四-元环)化学^[1]。饱和的和部分不饱和杂环化合物的大多数反应与无环或非杂环的化合物是非常相似的,不适宜在这本书中详尽。在本章中,我们简要地讨论它们不一致的那些方面——它们不同于芳香性杂环最明显的方面是杂原子为 sp^3 杂化,也就是在立体化学方面的表现^[2]。

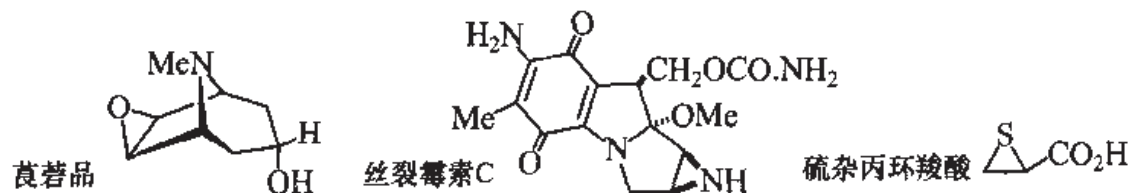
饱和的和部份不饱和的杂环化合物广泛存在于天然产物中。有些被用作有机反应的溶剂,特别是在不能用乙醚时,常用四氢呋喃(THF)和二噁烷(二氧六环)。N-甲基吡咯烷酮和环丁砜也是常用的极性非质子型溶剂,它们具有像二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基亚砜(DMSO)的特性。



四元的 β -内酰胺环是青霉素和头孢菌素抗生素的基本组分。



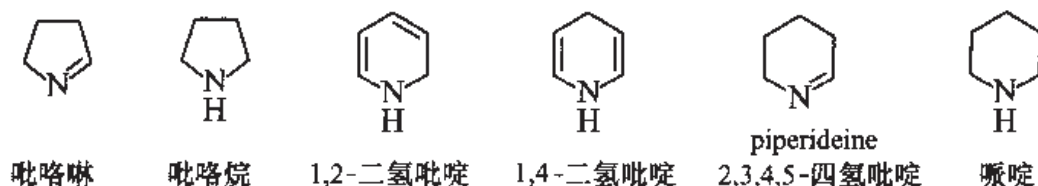
环氧化合物(三元饱和含氧环)是环氧树脂的组分,存在于某些天然产物中,例如在生物碱莨菪品(scopine)中。环氧化合物,因为它们的烷基化物的性质是能致癌的——如在致癌烃生物活性的代谢物中被发现,然而它们在一些抗肿瘤药物中也被发现。



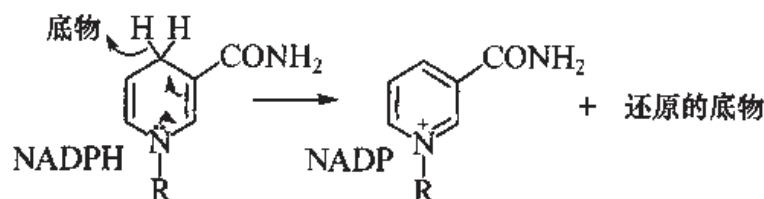
氮丙啶(饱和的三元含氮杂环)也存在于抗肿瘤药物中,如丝裂霉素。自然界植物中也含有硫杂丙环,如从龙须菜中分离出硫杂丙环-2-羧酸。

27.1 五元和六元环化合物

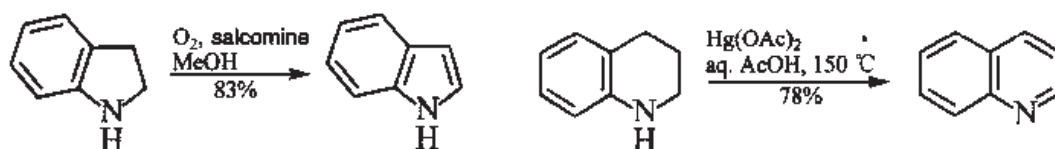
27.1.1 吡咯烷和哌啶



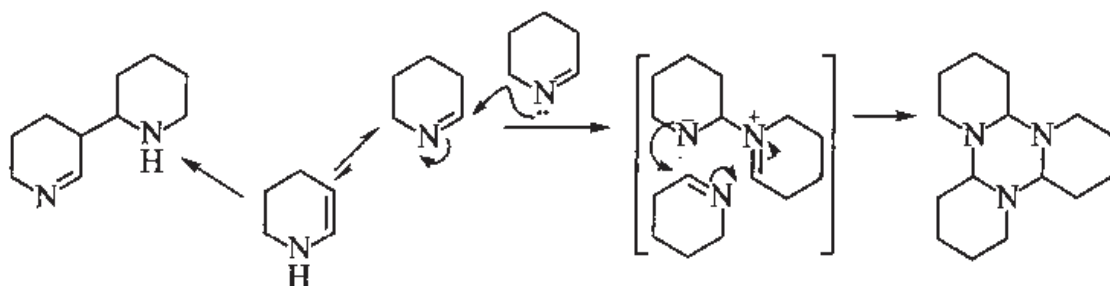
含有一个氮的五元或六元杂环化合物,在化学方面与无环的类似物的主要不同,是可能脱氢生成相应的芳香族环系。二氢化体系有极大的芳构化倾向,一个重要的还原辅酶——NADPH,就是利用这种倾向起作用,如下所示。



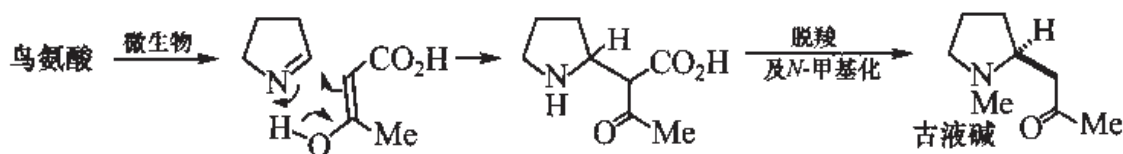
二氢化合物是有用的合成中间体,与芳香性杂环有不同的反应性能。例如,吡啶(2,3-二氢吡啶)能用来制备在碳环上有取代基的吡啶^[3],经亲电取代而重新芳构化(见 17.16.1.8),同样地,二氢吡啶的亲电取代也不在吡啶环上,随后重新芳构化生成取代吡啶。四氢或六氢衍生物的脱氢需要更剧烈的反应条件。



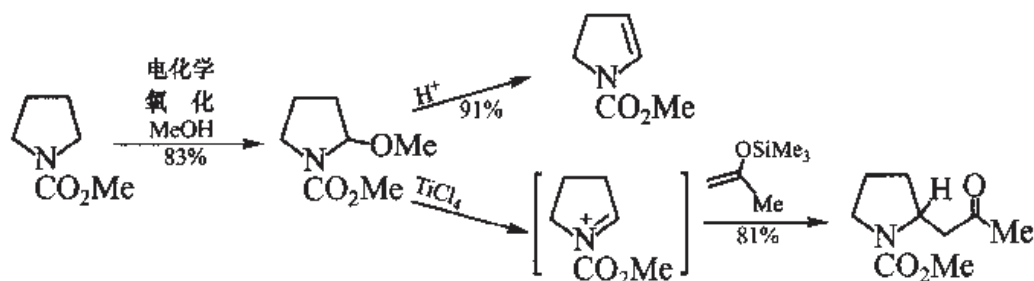
一般说来,四氢吡啶和吡咯啉主要以亚胺形式存在,而不是以互变异构体烯胺形式存在;N-烷基同系物则以烯胺式存在。与无环的亚胺比较,这些环状亚胺有抗 C=N 键水解的作用,但是甲亚胺的碳容易进行亲核加成。一个例子是四氢吡啶和吡咯啉都存在三聚体,这是一分子的氮对第二分子的甲亚胺碳的亲核加成,依此进行。



一些烯胺存在于平衡系统中,是通过四氢吡啶转变为二聚物得以证明,在类似醇醛缩合中,这二个物系有相当于亚胺和烯胺的性能,是生物碱的生物合成的基础。赖氨酸和鸟氨酸在自然界经氧化脱胺和脱羧,再与其他前体单元缩合变成生物碱结构^[4]。古液碱(Hygrine)是一个简单的例子,由1-吡咯啉作为一个亚胺,与乙酰乙酸或其等价物缩合而成。



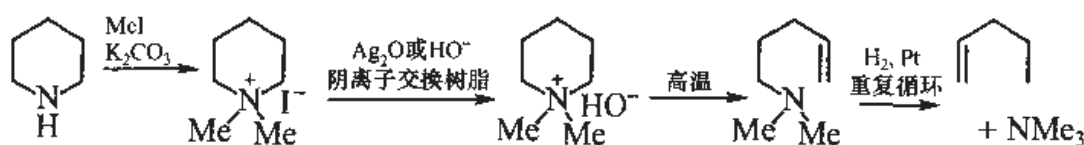
N-酰基哌啶和吡咯烷的控制氧化能用来制备2-烷氧基衍生物或烯酰胺,这是有用的合成中间体^[5]。前者在Lewis酸催化下经Mannich型中间体容易进行亲核取代,后者能在C-3亲电取代或双键加成反应。



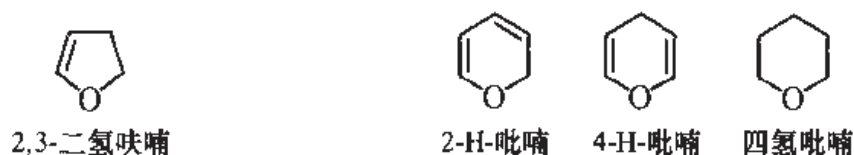
吡咯烷和哌啶是比二乙胺好的亲核试剂,主要是因为未共用电子对受的阻碍比较少。在这二种杂环中的二个烷基“取代基”中——也就是环碳——受向后张力影响和离氮的未共用电子对较远,亲电试剂接近杂环比接近二乙胺更容易,二乙胺C-N和C-C键的旋转也阻碍了亲核试剂的接近。吡咯烷(pK_a 11.27)和哌啶(pK_a 11.29)是典型的胺类碱,碱性比二乙胺(pK_a 10.98)略强。

哌啶,像环己烷那样是椅式构象。这些年来,很多争论的中心问题是哌啶中的*N*-取代基(或*N*-氢)或*N*-未共用电子对是 α 键还是 e 键;一些混乱来自*N*-烷基化反应的结果,该反应生成的产物没有反映基态构象数目。*N*-氢和*N*-烷基取代基都采用 e 键的取向,虽然在前者中 e 键异构物只是略多一些^[6]。

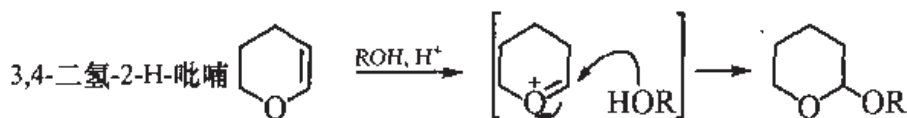
在早期,天然产物结构的测定采用降解方法。许多生物碱由饱和氮环组成,因此降解给出碱性氮原子环境的信息。降解的经典方法是“Hofmann 彻底甲基化”。下例是以哌啶为例来说明是如何裂解 N—C 键和最后除去氮的。如果除去只是一个环的组分的氮原子,只需重复一次反应步骤;若要除去是二个环的组分的氮原子,则必须重复三次在结束反应步骤后,无氮碎片用于确定最初组成的碳骨架。



27.1.2 吡喃和还原的呋喃



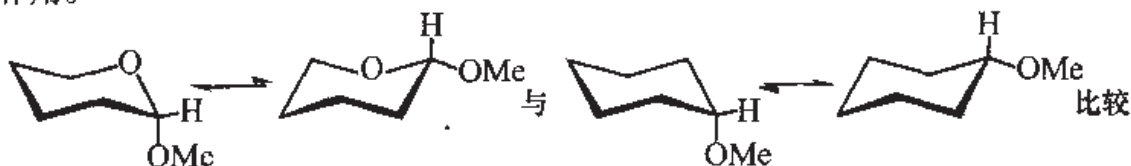
3,4-二氢-2-H-吡喃和 2,3-二氢呋喃的性质类似于烯醇醚。前者广泛地用于醇的保护^[7],在酸催化下与醇迅速反应生成缩醛。缩醛甚至在强碱条件下也是稳定的,但在温和的酸性水溶液中,缩醛容易水解恢复为原来的醇。



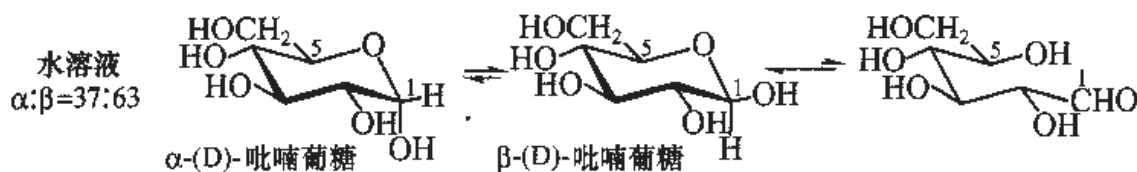
4-H-吡喃稳定性略低于二氢吡喃,但是反应是相似的,例如锂化在 C-2,类似于烯醇醚进行 Diels-Alder 反应^[8]。

关于羟基化的四氢呋喃和四氢吡喃人们了解得很多,因为此环系存在于糖和含糖的化合物中,例如蔗糖和 RNA(见 24.1)中^[9]。

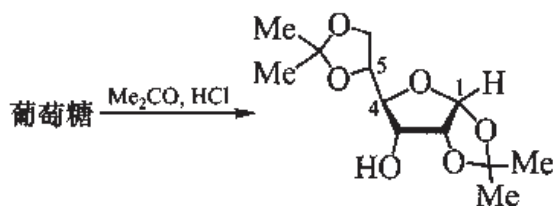
四氢吡喃类似于哌啶,采用椅式构象。研究烷氧基取代四氢吡喃的一个有趣问题是,当烷氧基位于在 C-2 时,烷氧基倾向于直立键取向(“异常效应”^[10])。这是因为在平伏键取向时,两个氧原子上未共用电子对的偶极——偶极相互作用使能量增加。这在 C-2 取代基为直立键的构象时能抵消 1,3-二直立键的不利相互作用。



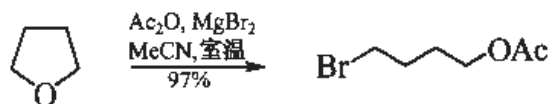
葡萄糖的许多化学反应实际上包括低浓度时脂肪族多羟基醛与环状结构之间的平衡,半缩醛含有四氢呋喃:这说明饱和六元含氧环的椅式构象的稳定性。5-羟基醛、酮和酸的环化倾向容易形成六元含氧环,分别是邻羟基内醚和内酯。



五元环相对容易形成:依据反应条件的不同,葡萄糖衍生物容易形成呋喃糖形式,即四氢呋喃的结构。



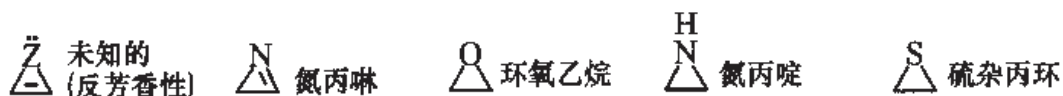
与脂肪醚一样,饱和环醚是惰性的,C-O键要在剧烈条件下断裂^[11],与杂环相比其环较小(见 27.2 和 27.3)。



27.2 三元环化合物

27.2.1 含一个杂原子的三元环

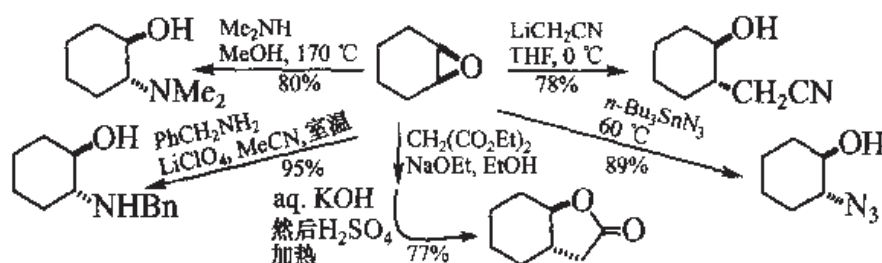
Δ^2 -不饱和的三元环体系,因为含有 4 电子 π 体系和反芳香性^[12],所以是不稳定的。1-H-氮丙啶是一个活泼的反应中间体,有证据表明 2-硫杂丙烯环存在于低温环境^[13]。氮丙啶^[14]是众所周知的稳定化合物。硫杂丙烯环的 S,S-二氧化物也是稳定的分子,可能很像环丙烯酮^[15]。然而,饱和三元杂环化学应用非常广泛,特别是环氧化合物(如环氧乙烷)在一般合成中是重要的中间体。



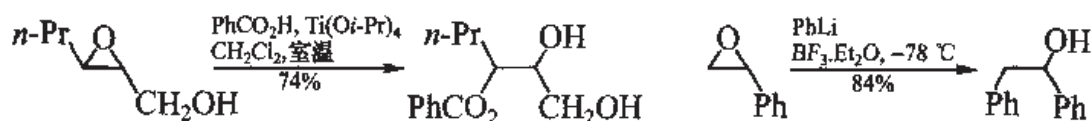
一个主要的进展是用烯丙醇和有关的体系(Sharpless 环氧化反应)有效地合成高光学纯度的环氧化合物。这样的环氧化合物广泛的用于合成同手性的复杂天然产物。

氮丙啶的 pK_a 7.98 表明它是比氮杂环丁烷(11.29)略弱一些的碱,四元环同系物类似于脂肪胺和五、六元环饱和胺。如测定环氧乙烷形成氢键的能力可以看出,含氧三元杂环的碱性很低。可能的解释是在三元环化合物中的张力,意味着未共用电子对是在 p 成分较少的轨道中,而不是像“常态”氮或氧的 sp^3 轨道,因此被更紧密地吸引。在氮丙啶中,“饱和的”氮的棱锥形反转的速度比简单的胺慢得多。这是因为当氮原子在反转的过渡态中再次杂化($\rightarrow sp^2$)时进一步增加了角张力。

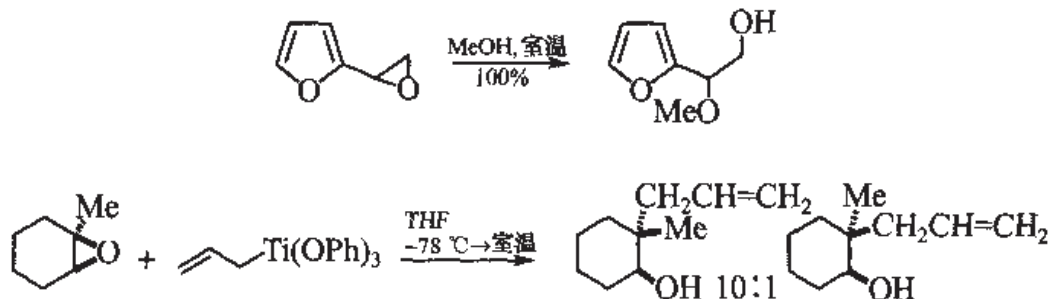
三元杂环的化学反应与小环固有的张力有直接关系,杂原子起到离去基团的作用,意味着其绝大多数化学性质都有开环反应。大多数环氧化合物开环反应是发生在碳上的 S_N2 亲核置换引起的,大量的碳阴离子和杂原子亲核试剂以这样的方式反应,包括胺^[16]、醇、硫醇、氢化物($LiAlH_4$)、丙二酸酯阴离子^[17]等。质子型溶剂的促进作用或 O -配位的金属阳离子(Lewis 酸)促使 $C-O$ 键进一步减弱,提高了反应的速度。例如添加氧化铝^[18]、烷氧基钛^[19]和高氯酸锂^[20]以及如三丁基锡叠氮化物^[21],它本身是一个 Lewis 酸(与“ Bu_3Sn^+ ”配位),但也有亲核功能(N_3^-),在这方面很有用。



“较硬的”金属有机亲核试剂,如烷基锂常发生副反应,但与三氟化硼的结合反应(在 -78°C)非常洁净和有效^[22]。

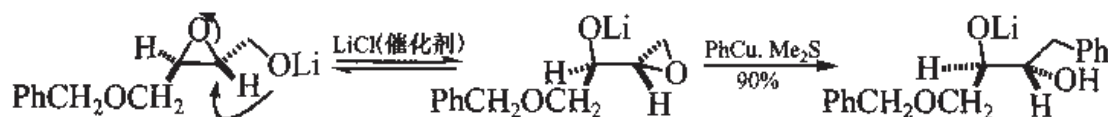


开环的位置主要取决于空间排列和诱导与电子效应减小的程度。如用强

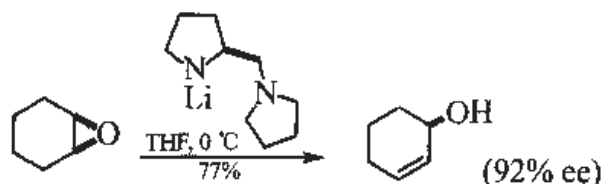


Lewis 酸或形成高度稳定(起初的)的碳阳离子时,若有 α -芳基取代基存在,反应主要发生在最多取代的位置,一种极端的情况是 2-呋喃基环氧乙烷可以在中性甲醇中发生溶剂化分解^[23]。然而,即使简单烷基环氧化合物要在已有最多取代基的位置上发生选择性取代,也可以用烯丙基钛试剂来实现^[24]。

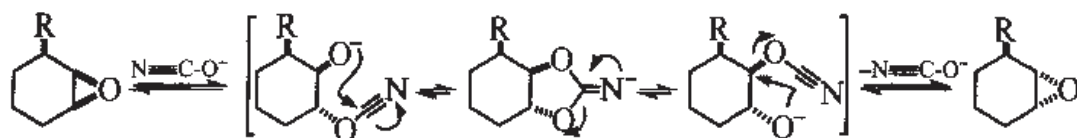
环氧化合物的醇的 Payne 重排是环氧化合物分子内亲核开环的一个特例,合成上的重要性是它能应用于 Sharpless 环氧化合物的合成^[25]。



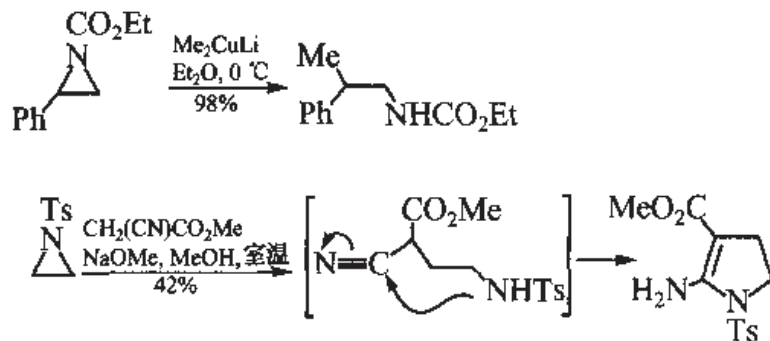
环氧化合物的 β -消除开环是在强碱如氨基锂作用下,或用二氮杂双环十一烷与三氟甲基磺酸三甲基硅烷的组合^[26],这是烯丙位醇的一个有用的合成方法,特别是能有对映体选择性^[27]。



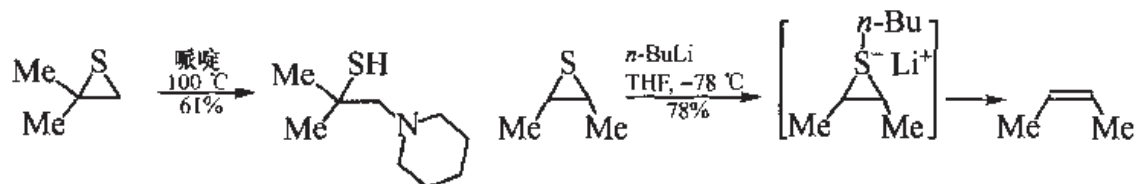
相关的环氧化合物的立体化学,能通过与氰酸根负离子的平衡作用发生反转,如下所示^[28]。



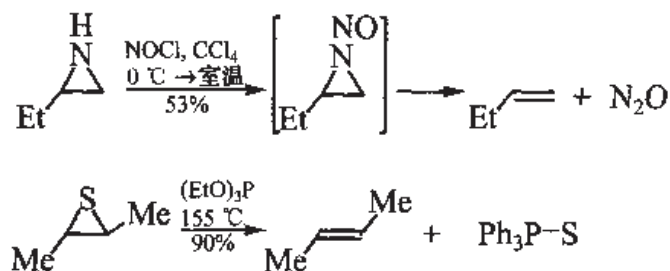
酸催化的氮丙啶开环反应相当迅速,但是不用酸催化的简单亲核反应却很慢,这是因为带负电荷的氮的离去能力非常差。但是 *N*-酰基或 *N*-磺酰基氮丙啶的反应性与环氧化合物相似^[29]。含有 *N*-nosyl(4-硝基苯磺酰基)的氮丙啶,在亲核开环反应中,氮有好的离去能力,其取代基能导致位置选择性的丧失^[30]。



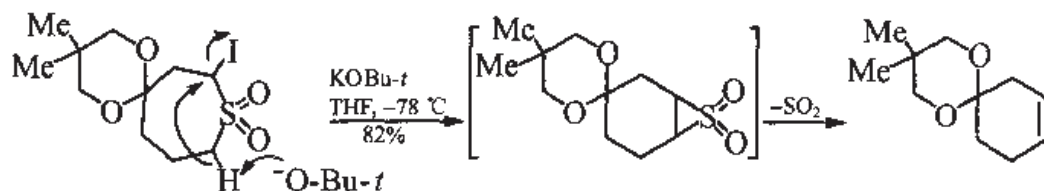
类似的, 硫杂丙环也能与亲核试剂如胺作用, 发生开环反应^[31], 但与锂试剂的作用, 则攻击在硫上^[32]。



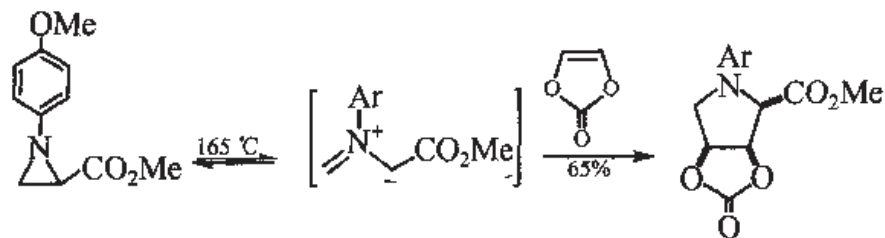
在三元环中的杂原子能经各种不同的开环反应被消去, 例如氮丙啶的亚硝化反应^[33]或三价磷化合物与硫杂丙环的反应。



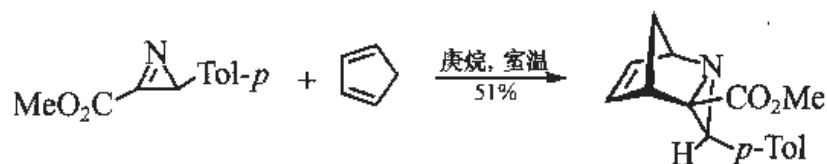
在 Ramberg-Bäcklund 烯的合成法中^[34]发生相关的二氧化硫的消除, 产生的环砜是不稳定的中间产物, 但环砜在控制条件下可分离出来^[35]。



所有三个体系的取代衍生物都能够进行高度立体专一性的协同热开环反应, 产生的内盐能进行[3+2]环加成反应, 可作为制备吡咯烷的一个途径^[36]。

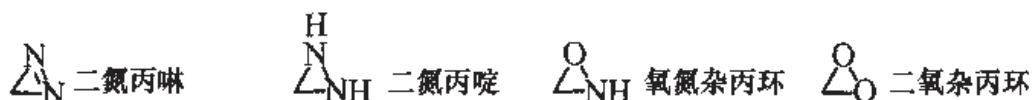


亚胺碳上含有酯基的氮丙啶, 能进行环加成反应, 亚胺单元作为亲双烯体, 如下例^[37]。

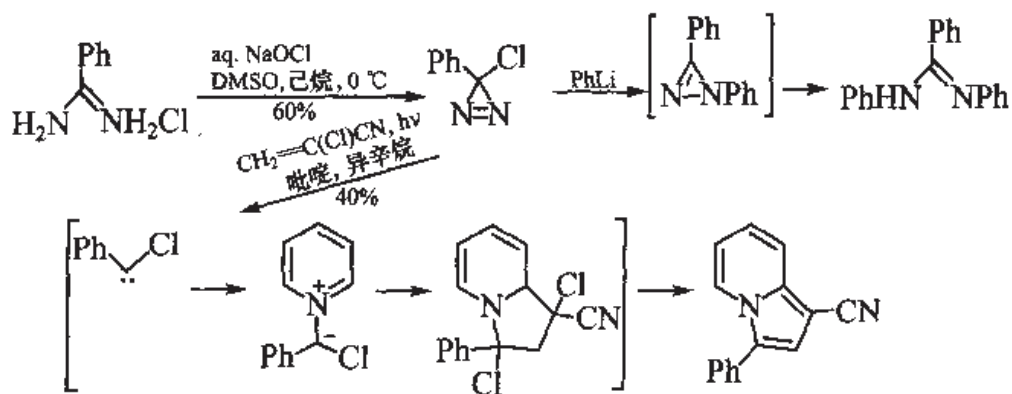
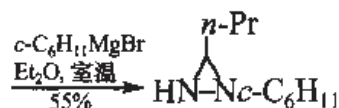
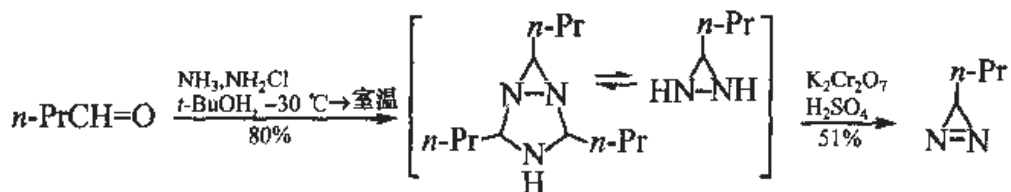


27.2.2 含二个杂原子的三元环

二氮丙啶, 二氮丙啶和二氧杂丙环相对稳定, 但有些二氧杂丙环容易爆炸。

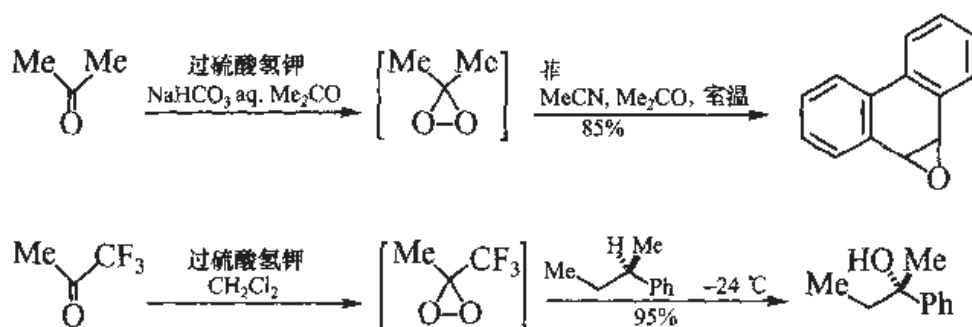


含二个杂原子的三元环通常用做反应试剂。二氮丙啶是有用的卡宾前体^[38]——二氮丙啶通常比其等价的异构体重氮化合物稳定, 但纯粹的二氮丙啶有时会爆炸。二氮丙啶能由氨和氯胺与酮或醛的缩合得到的二氮丙啶氧化作用制得^[39]。氯代二氮丙啶由次氯酸盐与脒进行 S_N2 或 S_N2' 置换反应而制得^[40]。

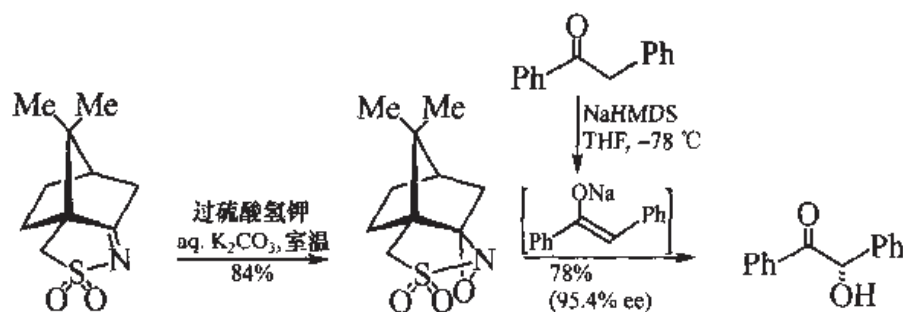


二甲基二氧杂丙环是相当强的氧化剂, 但有良好的选择性: 它的反应性与过氧酸类似, 但它产生中性的副产物(丙酮)。甲基(三氟甲基)二氧杂丙环是一个更强的氧化剂, 能把 O 插入到 C—H 键中而构型保持, 如下所示^[41]。二氧杂丙环可由过硫酸

氢钾与酮的反应制得^[42]。注意:二氧杂丙环容易爆炸,通常要在稀溶液中处理。



氧氮杂丙环是选择性的氧转移试剂^[43]。特别是如下所示的樟脑衍生物试剂,广泛地作为烯醇化物^[44]和其他亲核试剂的对映选择性氧化。氧氮杂丙环由亚胺的氧化制备^[45]。



27.3 四元环化合物



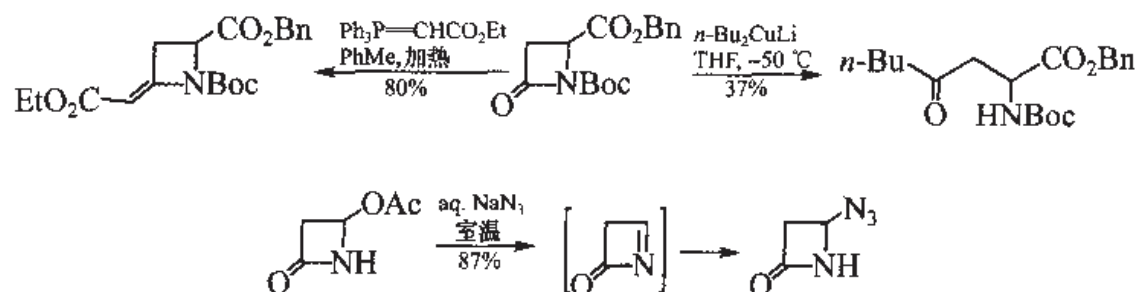
氮杂环丁二烯 3,4-二氢氮杂环丁烯 氮杂环丁烯 2H-氧杂环丁烯 氧杂环丁烷 2H-硫杂环丁烯 硫杂环丁烷

氮杂环丁二烯的衍生物只知其是不稳定的反应中间体。氧杂环丁烷和氮杂环丁烷比三元环类似物明显地不活泼(氧杂环丁烷与氢氧负离子的反应比环氧乙烷与氢氧负离子慢 10^3 倍),但确能进行相似的开环反应。例如,氮杂环丁烷与有机锂试剂^[22]在三氯化硼或铜酸盐^[46]存在时的开环反应,氮杂环丁烷在浓盐酸中受热开环。

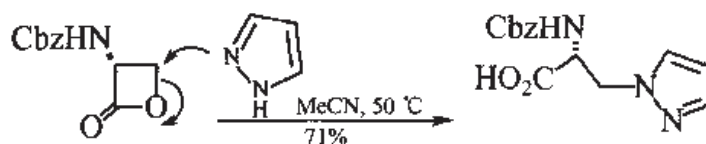


最重要的四元环系无疑是含有 β -内酰胺的环和有生物活性的环——青霉素和头孢霉素抗生素^[47]。 β -内酰胺在进攻羰基碳时是很容易开环的,而五元环

类似物(吡咯酮)或脂肪族酰胺则相对有抗羰基碳亲核进攻的性质。除此之外, β -内酰胺可由特殊的酶—— β -内酰胺酶催化水解, 水解过程是由能对抗抗生素的细菌形成的。虽然 β -内酰胺容易亲核开环, 但可用通过 *N*-和 *C*-烷基化(在羰基上)实现用碱脱质子, 甚至在“酰胺”的羰基进行 Wittig 反应而不开环^[48]。4-乙酰氧基氮杂环丁酮与亲核试剂反应, 乙酰氧基被取代是一个重要的合成方法, 反应是经亚胺或亚胺盐中间体而不是直接的置换^[49]。

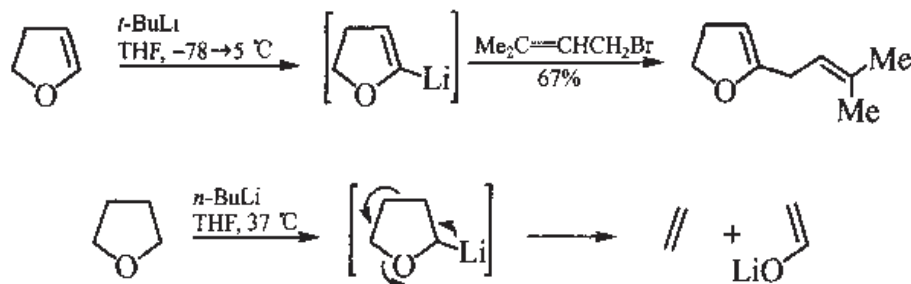


β -内酯(丙炔内酯)^[50]也容易在羰基上被进攻, 例如特别容易水解, 但是亲核进攻的另外的模式——羧酸酯的 S_N2 置换经由许多亲核试剂在 *C*-4 进攻^[51]。例如由丝氨酸得到一个高手性的内酯。

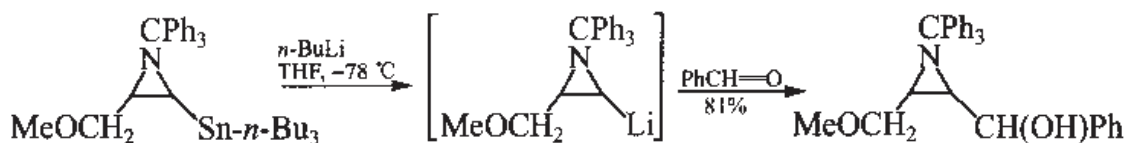


27.4 金属化反应

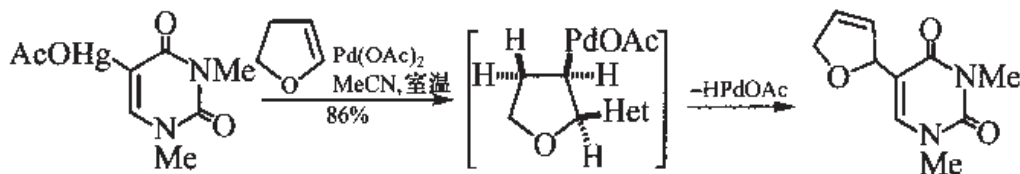
饱和的和单一不饱和的五^[52]和六元环像脂肪族化合物那样可以进行金属化反应。但四氢呋喃与正丁基锂在温热的条件下生成锂衍生物, 然后开环产生烯和烯醇锂^[53]。这一过程提供的简洁制备烯醇锂的方法是很有意义的, 但也是以四氢呋喃为溶剂的锂化反应中所不希望的副反应。



无吸电子取代基的三元环不能直接金属化,但氮丙啶的简单锂衍生物可以用相应的锡烷的交换来制备^[54]。

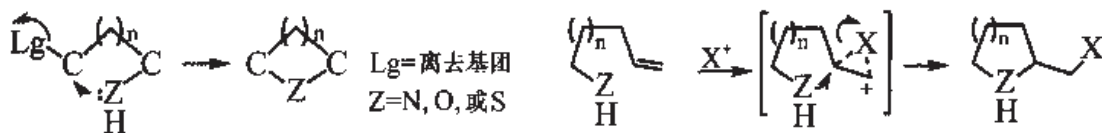


构象保持使二氢呋喃(和二氢吡喃)进行 Heck 反应时产生反常的顺序。芳基 Pd 卤化物的加成正常地发生,但是不能发生旋转,所以顺式 β -氢消去发生在芳基取代基的 C-4 上^[55]。在某些情况下,特别是温度比较高时,进一步发生双键位移。



27.5 环的合成

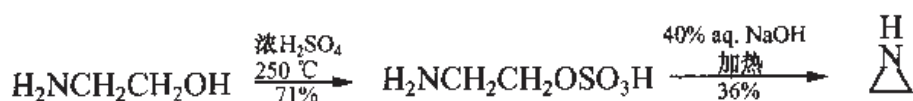
五元和六元饱和杂环可由相应的芳香性化合物还原来制备,但合成各种大小环最普通的方法是用 ω -取代的胺、醇或硫醇经分子内亲核置换而关环。例如, ω -卤代胺环化的速度最小为四元环,五元、六元环极易制备(相对速度:三元环 72;四元环 1;五元环 6000;六元环 1000)^[56]。一个影响 3-exo-tet 环化速度的因素是连有杂原子的碳取代基的数目;环化速度随取代基的数目增加而增加,因为在小环产物中,立体位阻比反应原料有所降低^[57]。



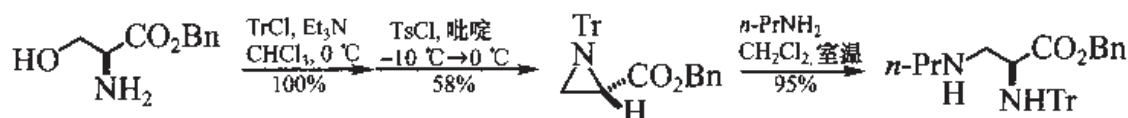
有关的环化包括杂原子和烯烃 π -配合物与阳离子如 Br^+ 、 I^+ 、 Hg^+ 和 Pd^+ 的结合,生成带有功能性的侧链,以便进一步的转化。

27.5.1 饱和含氮杂环

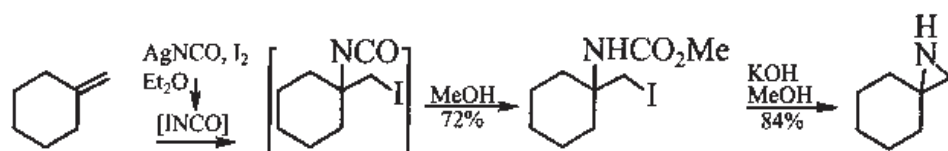
有三条主要路线合成氮丙啶:碱催化 2-卤代胺或 2-羟基胺硫酸酯的环化^[58](见下例),或由亚胺与烯的加成来制备。



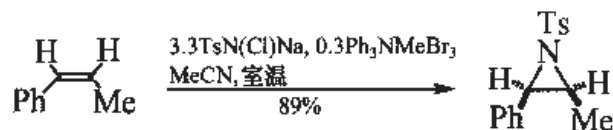
各种不同的高手性氮丙啶容易由丝氨酸制得^[59], 此类化合物能转变成一系列多功能基团的高手性中间体和产物。



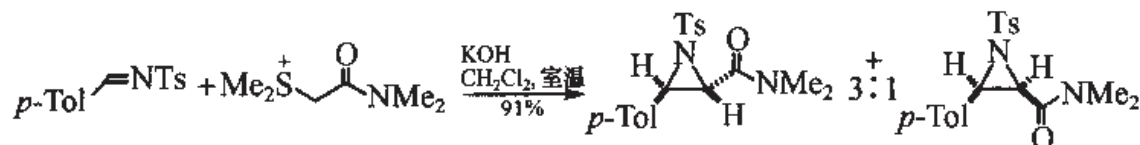
氮丙啶可由烯与碘代异氰酸酯^[60]或碘代叠氮化物制得^[61]。后者的反应产物经还原可生成氮丙啶, 或经消除碘化氢和热分解转变成氮丙啶^[62]。



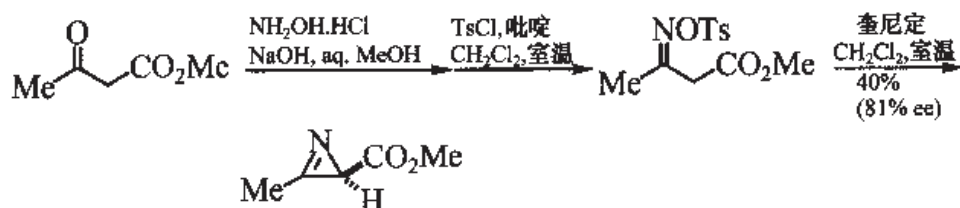
N-甲苯磺酸氮丙啶可由烯通过与氯胺 T 反应直接制得, 如下式所示^[63]。



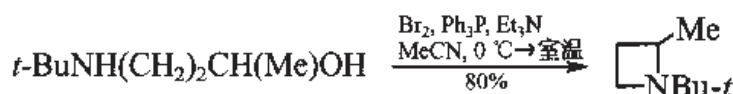
对亚胺的加成是第三种直接制备氮丙啶方法, 如下例^[64]。



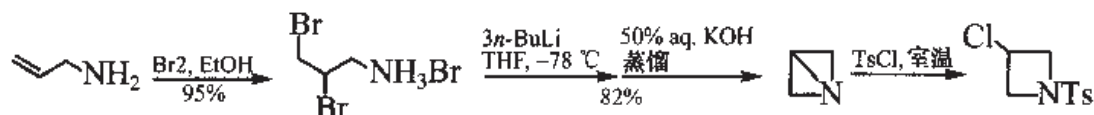
氮丙啶的手性合成需要用天然生物碱作为碱, 从 1,3-酮酯肟的 O-甲苯磺酸衍生物出发来合成。在这个合成中, 碳是亲核中心, 氮原子被进攻并脱去甲苯磺酸基^[65]。



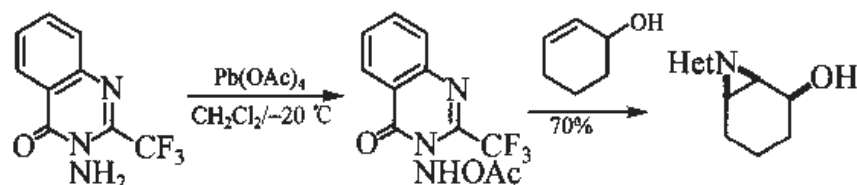
氮杂环丁烷能由 3-卤代胺环化制备, 但产率通常不如氮丙啶的制法高。用于环化合成氮杂环丁烷的含有双官能团的前体有多种制法^[66]。



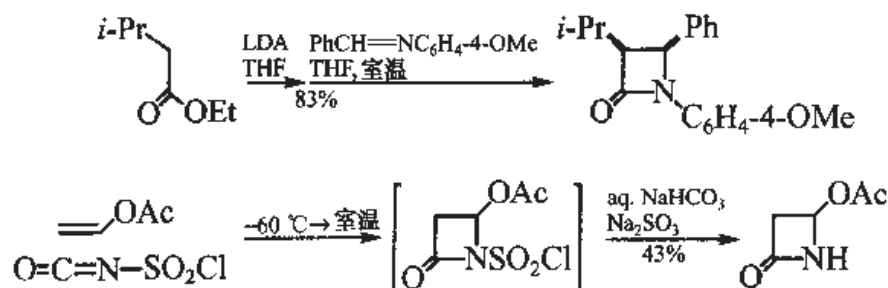
1-氮杂双环[1.1.0]丁烷含有一个四元环和两个含氮三元环,可由上述的一般路线合成^[67]。如通常开始那样的开环反应,生成物含有氮杂环丁烷单元而不是氮丙啶单元,见下例说明。



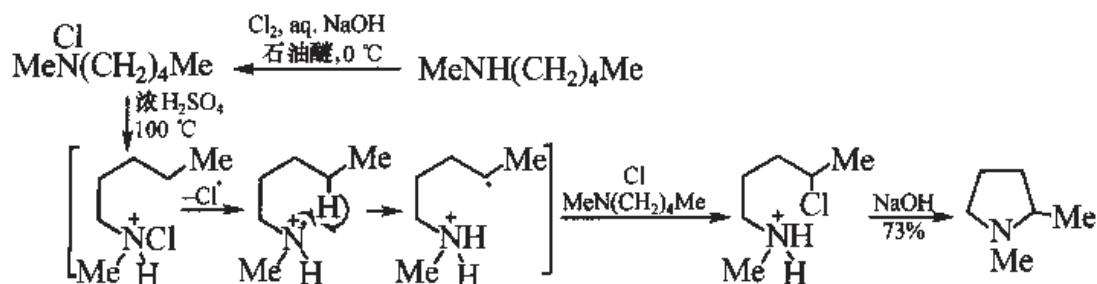
氮丙啶也能由氮烯与烯烃的加成^[68]或用类似于环氧试剂的氮转移试剂来合成^[69]。



有许多方法用于 β -内酰胺的合成^[47,70],包括相应的氨基酸环化。最广泛的方法是两组分的偶联^[38,71],可经协同环加成或两步机理进行。

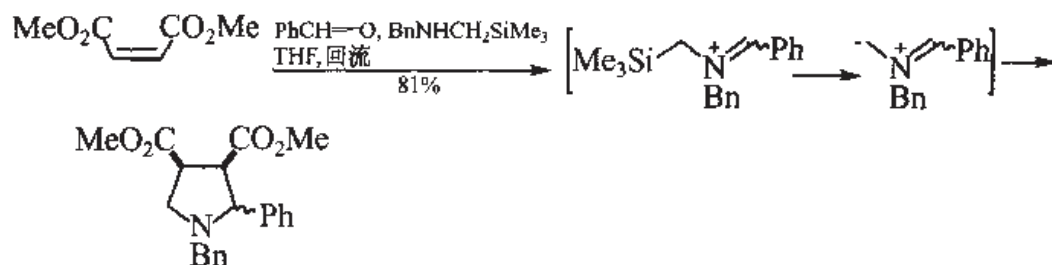


一个非常简洁的合成吡咯烷的方法不需要双功能基团的起始原料,但依赖于 Hofmann-Löffler-Freytag 反应^[72]——游离基过程——引入第二个功能基团。六元

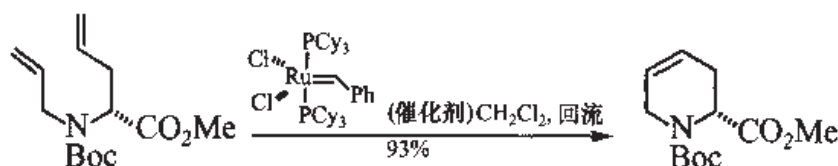


环状过渡态导致选择性的生成 1,4-卤代胺和吡咯烷。

甲亚胺内盐对烯的环加成是吡咯烷另一个精巧的合成法。所需的 1,3-偶极物能由多种方法制得,下例是最简单的一种,用三甲硅甲胺、醛和烯在四氢呋喃中直接加热即可^[73]。

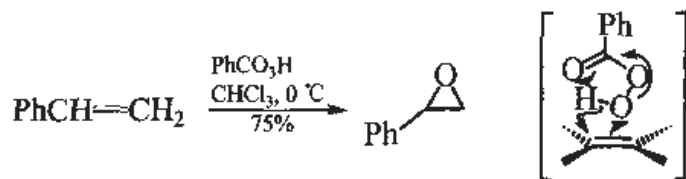


特别有用的部分是不饱和的五到七元杂环化合物的合成方法。应用脂肪族二烯胺的 Grubbs 烯烃交互置换反应,进行如下例四氢吡啶的合成^[74]。

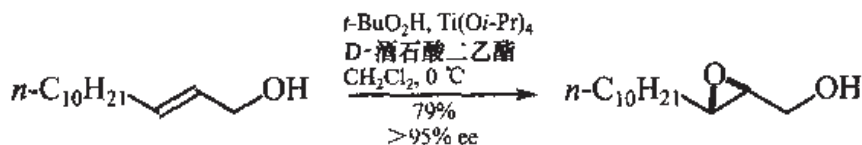


27.5.2 饱和含氧杂环

制备环氧化合物最广泛的方法包括过氧酸对烯烃的直接一步氧化^[75]。烷基越多的烯类反应越快,这表明反应中电子效应比立体效应更重要。立体效应能控制环氧化的立体选择性,与之相反,氢键的形成如 OH 和 NH 基,能导致反应在同面进行。

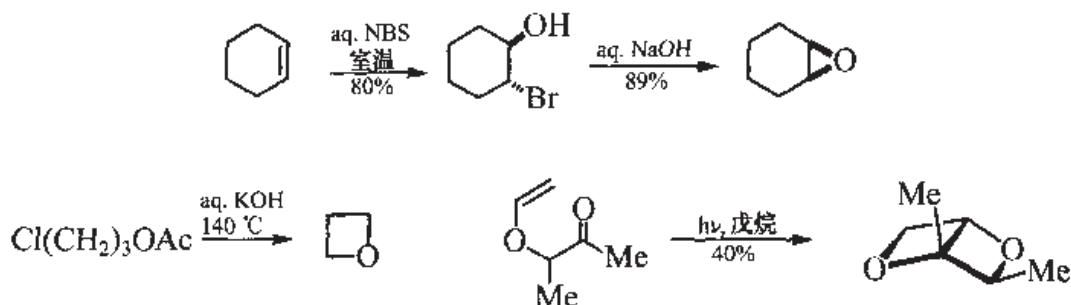


其他的直接氧转移试剂已有发展,目前为止最重要的是 Sharpless 试剂——过氧化氢和异丙基氧化钛与烷基酒石酸盐的混合物^[76]。该试剂是一个复合物,但它



与含有极性基团的烯类反应迅速,例如与烯丙位醇反应并与金属络合。这个过程最重要的特征是,当使用手性酒石酸酯时,高度不对称的反应中心使产物具有高光学活性。

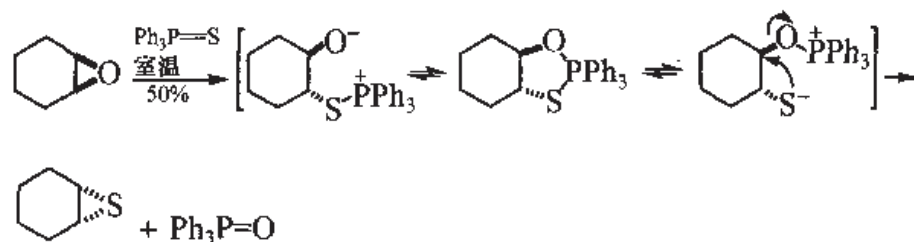
环氧化合物和氧杂环丁烷也能由 1,2-(halohydrins) 和 1,3-卤代醇的环化制备^[77]。



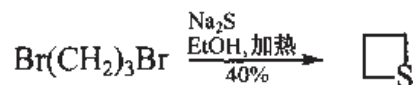
氧杂环丁烷常由 Paterno-Büchi 反应制备^[78]——在光照下,含有碳-碳双键的化合物与醛或酮的环加成^[79]。

27.5.3 饱和含硫杂环

硫杂丙环能由 2-卤硫醇环化制备,但是最通常用的方法是用环氧化物和硫氰酸酯^[80](参见 27.2)、硫脲^[81]、硫化磷或与二甲基硫代甲酰胺反应制备^[82]。



硫杂环丁烷、四氢噻吩和四氢噻喃都能由适当的 1,ω-二卤化物和硫负离子的反应来制备。



参 考 文 献

1. 'Ethylenimine and other aziridines', Derner, O. C. and Ham, G. E., Academic Press, 1969; 'Thiiranes', Sander, M., *Chem. Rev.*, 1966, 66, 297.
2. 'Stereochemistry of heterocyclic compounds', Parts 1 and 2, Armarego, W. L. F., Wiley-Interscience, New York, 1977; 'The conformational analysis of heterocyclic compounds',

- Riddell, F. G., Academic Press, 1980.
3. Inada, A., Nakamura, Y., and Morita, Y., *Chem. Lett.*, 1980, 1287.
4. 'Introduction to the alkaloids. A biogenetic approach', Cordell, G. A., Wiley-Interscience, 1981.
5. Matsumura, Y., Terauchi, J., Yamamoto, T., Konno, T., and Shono, T., *Tetrahedron*, 1993, 49, 8503.
6. 'Conformation of piperidine and of derivatives with additional ring hetero atoms', Blackburne, I. D., Katritzky, A. R., and Takeuchi, Y., *Acc. Chem. Res.*, 1975, 8, 300; 'N-Methyl inversion barriers in six-membered rings', Katritzky, A. R., Patel, R. C., and Riddell, F. G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 521.
7. 'Protective groups in organic synthesis', Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., John Wiley, 1999.
8. Schlosser, M. and Schneider, P., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 489.
9. 'Stereochemistry of carbohydrates', Stoddart, J. F., Wiley-Interscience, 1971.
10. 'Stereochemical effects in organic chemistry', Deslongchamps, P., Pergamon Press, 1983.
11. Goldsmith, D. J., Kennedy, E., and Campbell, R. G., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3571.
12. Dewar, M. J. S. and Ramsden, C. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 688.
13. Torres, M., Clement, A., Bertie, J. E., Gunnig, H. E., and Strausz, O. P., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2490.
14. 'Synthesis of heterocycles via cycloadditions to 1-azirines', Anderson, D. J. and Hassner, A., *Synthesis*, 1975, 483; '1-Azirine ring chemistry', Nair, V. and Hyup Kim, K., *Heterocycles*, 1977, 7, 353.
15. Carpino, L., McAdams, L. V., Rynbrandt, R. H., and Spiewak, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 476.
16. Taguchi, T., *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 1952, 72, 921.
17. Newman, M. S. and VanderWerf, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, 67, 233.
18. Posner, G. H. and Rogers, D. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8208 and 8214.
19. Chong, J. M. and Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 1557.
20. Chini, M., Crotti, P., and Macchia, F., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 4661.
21. Saito, S., Yamashita, S., Nishikawa, T., Yokoyama, Y., Inaba, M., and Moriwake, T., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 4153.
22. Eis, M. J., Wrobel, J. E., and Ganem, B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 3693.
23. Alcaide, B., Biurran, C., and Plumet, J., *Tetrahedron*, 1992, 48, 9719.
24. Tanaka, T., Inoue, T., Kamei, K., Murakami, K., and Iwata, C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 906.
25. Behrens, C. H., Ko, S. Y., Sharpless, K. B., and Walker, F. J., *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 5687; Bulman Page, P. C., Rayner, C. M., and Sutherland, I. O., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 356.
26. Murata, S., Suzuki, M., and Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 2738.
27. Asami, M., *Chem. Lett.*, 1984, 829.
28. Jankowski, K. and Daigle, J.-Y., *Can. J. Chem.*, 1971, 49, 2594.
29. Kozikowski, A. P., Ishida, H., and Isobe, K., *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 2788; Stamm, H. and Weiss, R., *Synthesis*, 1986, 392 and 395; Lehmann, J. and Wamhoff, H., *Synthesis*, 1973, 546.
30. Malignes, P. E., See, M. M., Askin, D., and Reider, P. J., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 5253.
31. Snyder, H. R., Stewart, J. M., and Ziegler, J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2672.
32. Trost, B. M. and Ziman, S. D., *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 932.
33. Clark, R. D. and Helmkamp, G. K., *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 1316; Lee, K. and Kim, Y. H., *Synth. Commun.*, 1999, 29, 1241.
34. 'Recent developments in Ramberg-Bäcklund and episulfone chemistry', Taylor, R. J. K., *Chem. Commun.*, 1999, 217.
35. Ewin, R. A., Loughlin, W. A., Pyke, S. M., Morales, J. C., and Taylor, R. J. K., *Synlett*,

- 1993, 660.
36. De Shong, P., Kell, D. A., and Sidler, D. R., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2309; De Shong, P., Sidler, D. R., Kell, D. A., and Aronson, N. N., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3747.
37. Bhuller, P., Gilchrist, T. L., and Maddocks, P., *Synthesis*, **1997**, 271.
38. Bonneau, R., Liu, M. T. H., and Lapouyade, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 1547.
39. Schmitz, E. and Ohme, R., *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 795.
40. Padwa, A. and Eastman, D., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2728.
41. Adam, W., Asensio, G., Curci, R., González-Núñez, M. E., and Mello, R., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 953.
42. Murray, R. W. and Jeyaraman, R., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2847.
43. 'Applications of oxaziridines in organic synthesis', Davis, F. A. and Sheppard, A. C., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5703; 'Asymmetric hydroxylation of enolates with *N*-sulfonyloxaziridines', Davis, F. A. and Chen, B.-C., *Chem. Rev.*, **1992**, *9*, 919.
44. Davis, F. A., Sheppard, A. C., Chen, B.-C., and Haque, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6679.
45. Towson, J. C., Weismiller, M. C., Lal, G. S., Sheppard, A. C., and Davis, F. A., *Org. Synth.*, **1990**, *69*, 158.
46. Huynh, C., Derguini-Boumechal, F., and Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 1503.
47. 'The organic chemistry of β -lactams', Georg, G. I., Ed., VCH, New York, **1993**.
48. Baldwin, J. E., Edwards, A. J., Farthing, C. N., and Russell, A. T., *Synlett*, **1993**, 49; Baldwin, J. E., Adlington, R. M., Godfrey, C. R. A., Gollins, D. W., Smith, M. L., and Russel, A. T., *ibid.*, 51.
49. Clauss, K., Grimm, D., and Prossel, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 539.
50. 'Recent advances in β -lactone chemistry', Pommur, A. and Pons, J.-M., *Synthesis*, **1993**, 441.
51. Arnold, L. D., Kalantar, T. H., and Vederas, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7105.
52. Boeckman, R. K. and Bruza, K. J., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *48*, 4187.
53. Jung, M. E. and Blum, R. B., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3791.
54. Vedejs, E. and Moss, W. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1607.
55. Lee, T. D. and Daves, G. D., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 399.
56. Galli, C., Illuminati, G., Mandolini, L., and Tamborra, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2591.
57. 'Effective molarities for intramolecular reactions', Kirby, A. J., *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1980**, *17*, 183.
58. Allen, C. F. H., Spangler, F. W., and Webster, E. R., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 433.
59. 'Serine derivatives in organic synthesis', Kulkarni, Y. S., *Aldrichimica Acta*, **1999**, *32*, 18.
60. Hassner, A., Lorber, M. E., and Heathcock, C., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 540.
61. Fowler, F. W., Hassner, A., and Levy, L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2077; Hassner, A. and Fowler, F. W., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2686.
62. Smolinsky, G., *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3557.
63. Jeong, J. U., Tao, B., Sagasser, I., Henningses, H., and Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6844.
64. Li, A.-H., Dai, L.-X., and Hou, X.-L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 2725; Zhou, Y.-G., Li, A.-H., Hou, X.-L., and Dai, L.-X., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7225.
65. Verstappen, M. M. H., Ariaans, G. J. A., and Zwannenburg, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8491.
66. Wadsworth, D. H., *Org. Synth., Coll. Vol. VI*, **1988**, 75; Freeman, J. P. and Mondron, P. J., *Synthesis*, **1974**, 894; Szmuszkowicz, J., Kane, M. P., Laurian, L. G., Chidester, C. G., and Scahill, T. A., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3562.
67. Dave, P. R., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5453; Hayashi, K., Sato, C., Kumagai, T., Tamai, S., Abe, T., and Nagao, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3761.

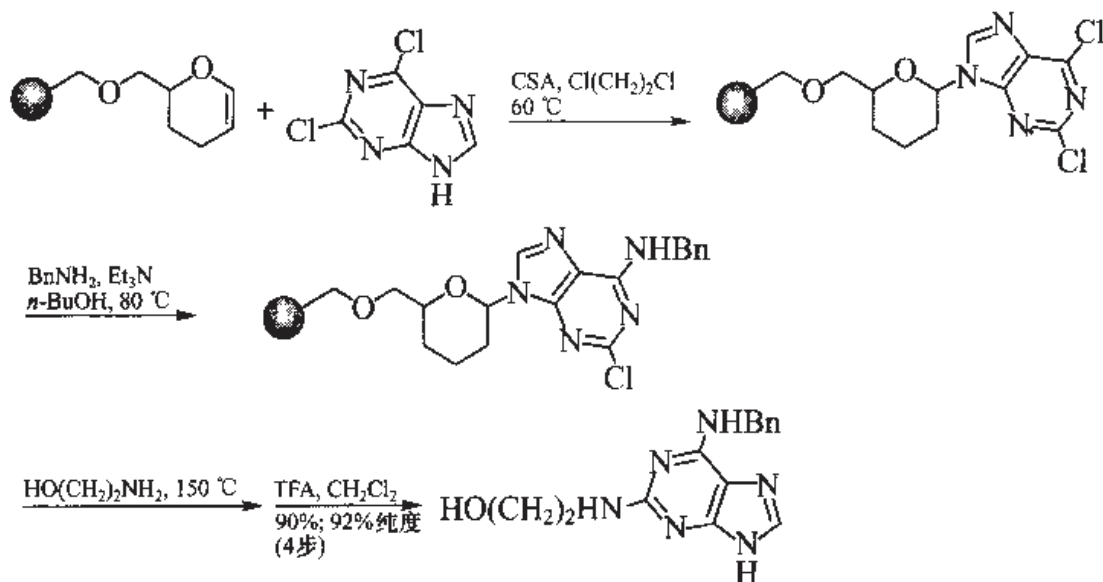
68. 'Nitrenes', Ed. Lwowski, W., Interscience, 1970.
69. Atkinson, R. S., Coogan, M. P., and Cornell, C. L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1215.
70. 'Synthesis of β -lactams', Mukerjee, A. K. and Srivastava, R. C., *Synthesis*, **1973**, 327.
71. Gluchowski, C., Cooper, L., Bergbreiter, D. E., and Newcomb, M., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3413.
72. 'Cyclisation of *N*-halogenated amines. (The Hofmann-Löffler reaction)', Wolff, M. E., *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 55.
73. Torii, S., Okumoto, H., and Genba, A., *Chem. Lett.*, **1996**, 747.
74. Rutjes, F. P. J. T. and Schoemaker, H. E., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 677.
75. 'Epoxidation and hydroxylation of ethylenic compounds with organic peracids', Swern, D., *Org. Reactions*, **1953**, *7*, 378; Rebek, J., Marshall, L., McManis, J., and Wolak, R., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1649.
76. Katsuki, T. and Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974; 'Asymmetric epoxidation of allylic alcohols: the Sharpless reaction', Pfenninger, A., *Synthesis*, **1986**, 89; 'Mechanism of asymmetric epoxidation; 1. Kinetics', Woodward, S. S., Finn, M. G., and Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 106; '2. Catalyst structure', Finn, M. G. and Sharpless, K. B., *ibid.*, 113.
77. Searles, S. and Gortatowski, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 3030.
78. Paterno, E. and Chieffi, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1909**, *39*, 341; Büchi, G., Inman, C. G., and Lipinski, E. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 4327.
79. Dalton, J. C. and Tremont, S. J., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4025.
80. Bouda, H., Borredon, M. E., Delmas, M., and Gaset, A., *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 943; Iranpoor, N. and Kazemi, *Synthesis*, **1996**, 821.
81. Bouda, H., Borredon, M. E., Delmas, M., and Gaset, A., *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 491.
82. Ettlinger, M. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 4792; Chan, T. H. and Finkenbine, J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2880; Takido, T., Kobayashi, Y., and Itabashi, K., *Synthesis*, **1986**, 779.

第 28 章 杂环化合物的应用

杂环化合物在自然界中是普遍存在的,天然的和合成的杂环化合物在许多商业领域有重要和广泛的应用。一本深受喜爱的书名为“Heterocycles in Life and Society^[1]”,仅仅覆盖了一些重要的应用。在本书前面的几章里选择引用了少量的一些重要的杂环化合物在医药方面的应用。在最后的这一章,介绍杂环化学在商业上重要的三个方面:固相化学在开发新药中不断扩展的应用;从化学开发到新药增产带来的与日俱增的问题;杂环化学在目前电子工业及新材料领域中的应用及其潜在的价值。

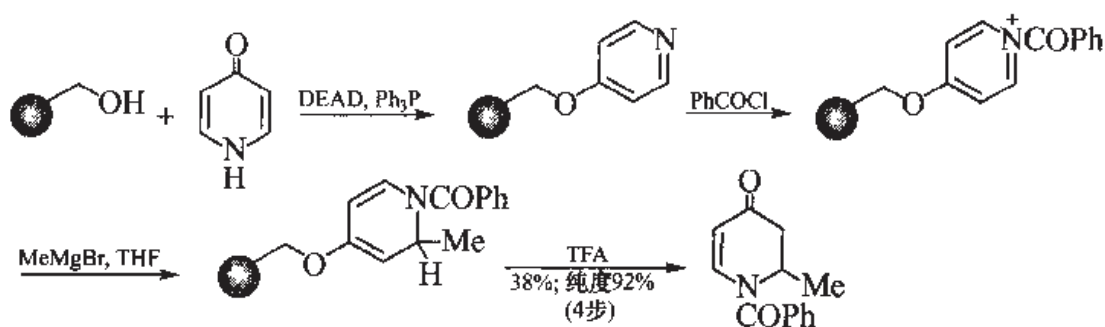
28.1 固相反应^[2]

固相反应——底物分子负载到不溶性的高分子载体上——最初用于多肽的合成,但现在已广泛的用于一般的合成和杂环化学方面,特别是用于组合化学。



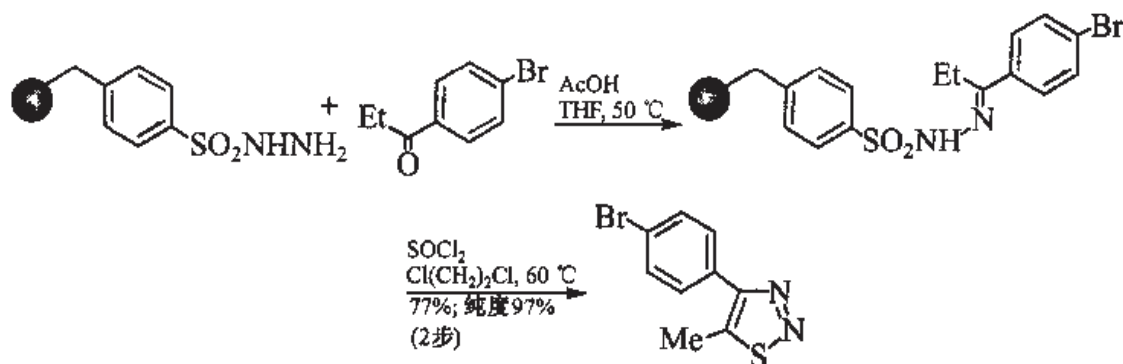
图解 一

固相负载化学的突出优点是在纯化方面:能进行连续的反应,无须萃取、色谱或中间体分离,即可洗去副产物。产物最后从载体上分离,夹带的杂质最少。尽管某些个别的固相反应的速率低,但总的过程较快,因为仅需一次分离。这些特点使反应适宜自动化进行。



图解 二

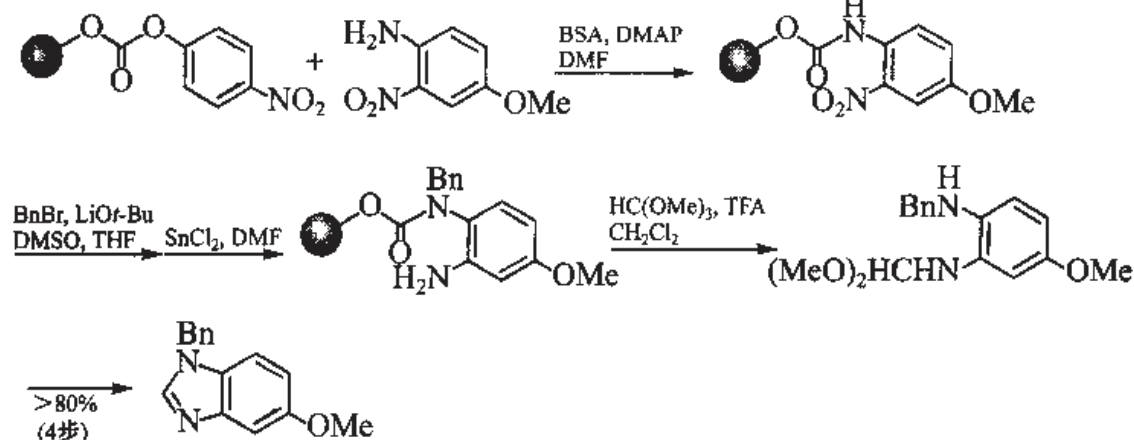
几乎所有类型的反应都能(选择适宜的载体)进行固相反应,包括卤化、锂化、过渡金属催化的反应和用有危险性试剂(如五氯化磷)的反应。许多标准的杂环的环合成方法也已获得成功。



图解 三

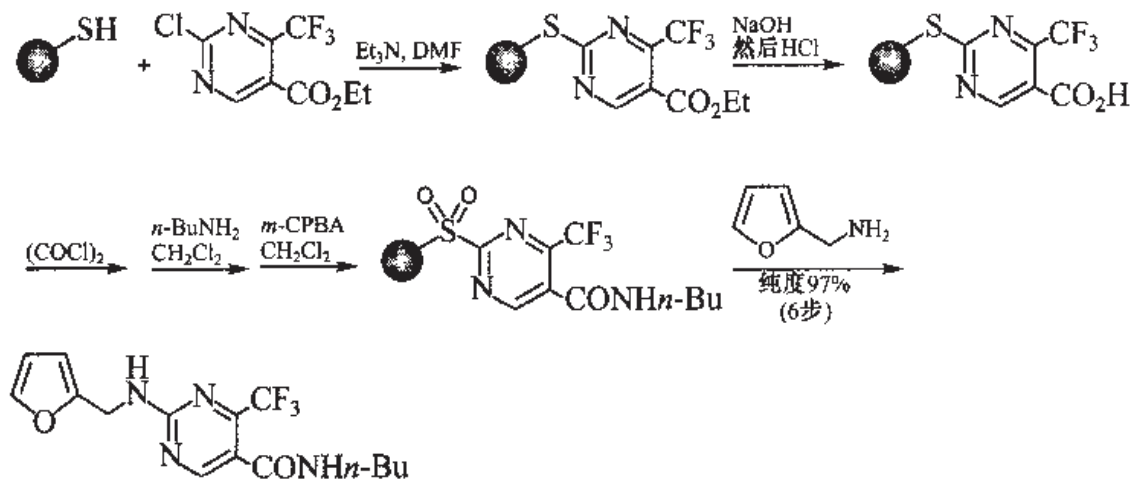
使用的固相载体经常是由氯甲基化的聚苯乙烯树脂来制备,它可以直接(Merri-field 法)用来进行烷基化或通过键合的偶联,也可以用酸或碱的选择性的裂解。

主要的问题是底物如何与载体连接,芳香族和脂肪族化学一般是通过官能团



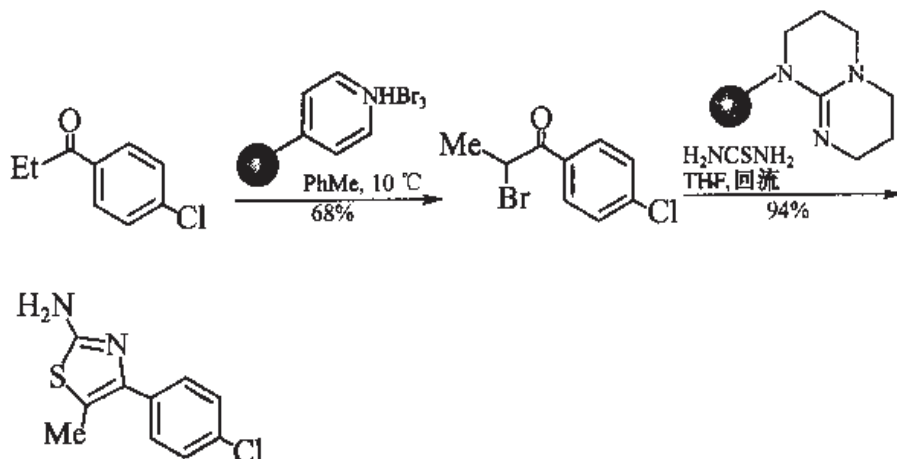
图解 四

的反应进行的(图解二和四),例如羧酸或胺,可以限定底物的选择。另一个方法是经“无痕迹的连接”,如用硅烷,它可以再脱去。例如,质子解使氢从连接点脱去,但这可能不是很容易的。这里,杂环有优势!与载体的连接可用前面讨论的相似方法^[3],但也可以经环上的杂原子连接,特别是唑类的氮原子^[4](图解一),或通过最后形成杂环的杂原子^[5]——常常是容易与最后关环(杂环形成)步骤合并,此种方式适合于产物从载体上的分开(图解三)。对杂环而言,硫是有用的连接点,因为它可以作为离去基团(转化为亚砷^[6]或砷^[7]更好)从载体上断开(图解五)。对杂环反应性的充分讨论涉及下例,读者可以参考前面的章节。



图解 五

固相化学的另一个应用是聚合物键合试剂的应用,它在需要最佳纯化方面有类似的优点:如下面的噻唑合成,利用聚合物键合溴化剂和聚合物键合的碱,生成的中间体和产物的纯度高于 95%,面无须任何色谱分离^[8]。



这些方法用在小剂量时十分成功,也有中剂量(几千克)甚至有可能更大规模的快速合成。高负荷量的树脂可以承担等重量的底物,也可用体积计算反应的剂量^[9]。

28.2 医药工业中的杂环化合物:大规模的杂环合成

杂环化合物是大多数药物的基础,1998 年全部药品销售额数有数百亿——约为 600 亿英镑。所以,对于制药和有关工业的化学家而言,了解药物在开发、研究和生产阶段的杂环化学知识是必需的。总成本主要是在开发、研究、试验和销售上,实际生产药物的成本是总成本的一小部分。生产成本是严格控制的,所以合成路线必须尽可能的高效和廉价——对于一种新药,典型的产品价格是每千克为 1000 至 5000 英镑。

医药需求的扩大和生产与药品的开发是明显不同的,会有不同的化学合成方法。合成步骤的数目决定了主要成本,当然还有原料和试剂的成本。标准的目标是每步的产率应为 90%,包括可能的重结晶或蒸馏等纯化过程。色谱纯的产品在生产上以吨量级是罕见的。

一个至关重要的方面是最终产品的质量,对于纯度的级别和杂质的百分率,尤其是金属杂质,有非常严格的标准。所有杂质降至约 0.1% 是必须的,也是可能的,这是对化学家的一个有意义的挑战。一些金属衍生物如有机锡化合物和汞几乎必须达到检测不出的水平,其他如药剂中的 Pd 含量也必须是非常低的。

尽管一些药物的生产过程必须用有机锡试剂,按一般的要求,这类试剂是应该避免用的,尤其是在最后一步。这些要求极大地限制了合成化学所采用的生产路线。例如,本书中许多精巧和独创的反应被发现,尽管是适合药品开发的初级阶段反应,但也许不能应用于最后的产品的生产过程,这是因为这些试剂在最后产品中的痕量残留。

环境影响的最小化也是必须考虑的——挥发气体的组成、有毒的成分或废水中的禁止物质。在药品合成研究时,必须考虑这些因素。

28.3 电子工业中的应用

技术与杂环化学结合的一个重要领域是电子工业中的有机材料^[10],这些材料的应用已超出对金属的单纯替代,包括应用导体、超导体、半导体、电池、晶体管、传感器、发光二极管和有关电镀等材料。这一领域有巨大的商业价值。

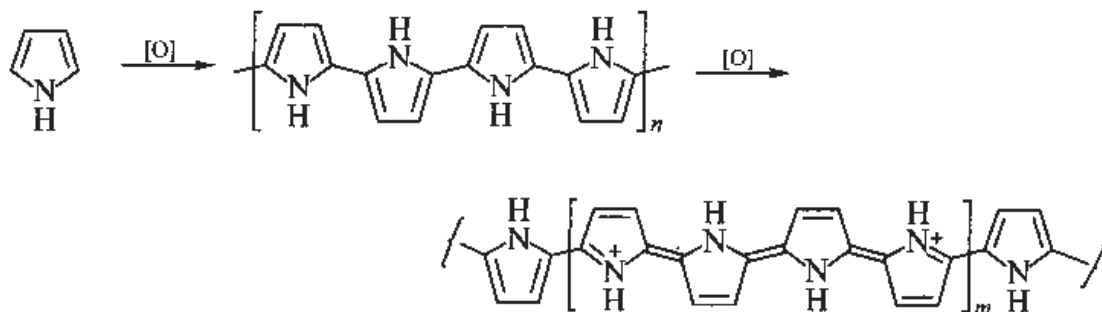
应用有机导体意味着原材料基本没有限制、对环境影响最小、没有金属和稀有元素战略补给问题。抗腐蚀性、对空气和水的稳定性、容易制成非常薄的薄膜和适合制成织物等材料,这些与金属的材料相比有显著的优点。

传导的机理包括电子沿着共轭分子的长链和/或 π -层结构的传导。关于传导理论详细的讨论超出本书的范围,本节仅讨论杂环在此领域的应用。

用在有机导体中的这类化合物,包括如聚乙炔和聚苯胺等一系列的不饱和分子,尤其是杂环的和在商业上重要的是聚吡咯、聚噻吩及有关的聚合物,和来源于四硫杂富瓦烯的 π -层结构的衍生物。使用杂环的好处是大量的富电子、缺电子和混合的体系都容易制得,此类材料的电子和电学性质容易调整^[11]。

28.3.1 聚吡咯和聚噻吩

吡咯、噻吩及其衍生物能进行电化学和化学氧化聚合,例如用三氯化铁主要生成 2,5-连接的聚合物。开始生成的中性聚合物是非导电性的,但是进一步氧化转化为局部导入阳离子或双阳离子并与反应介质中的带相反电荷的离子结合的材料便具有导电性——这个过程称为“掺杂”。在其他体系中也能进行还原性“掺杂”。



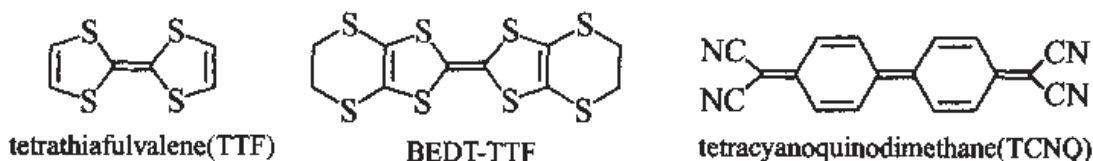
传导性和物理性质能用 3-和/或 4-取代的或 *N* 取代的吡咯改良。在 3-(噻吩-3-基)丙烷磺酸聚合物中,抗衡离子能与侧链结合(自我掺杂)。侧链大小的改变能控制溶解性。例如,噻吩和吡啶的混聚物能够氧化和还原性“掺杂”。

在这些应用中,齐聚噻吩也是有用的,可由 Pd(0) 催化偶联成数目为 27 个单元的长链或由二乙炔合成法^[12](见 14.13.2.2)来制备。

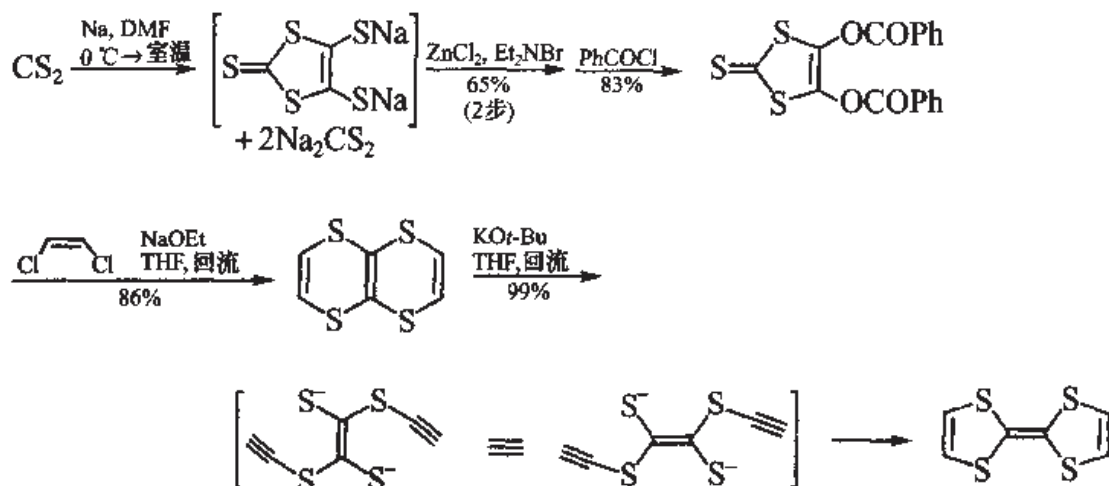
28.3.2 四硫杂富瓦烯(TTF)

这些不寻常的杂环及其类似物已经进行了集中的研究——自从发现 TTF、TCNQ(分子式见下)单晶有导电性以后,母体化合物已检索到超过 1000 篇参考文献^[13]。TTF—TCNQ 晶体里,电子给予体(TTF)和电子受体(TCNQ)分子分别排列于平面分子中,不像传统的电子给予体和接受体的非传导电荷传递层。在隔层之间的部分电荷传递的主要特征是在层方向的电流。“有机金属晶体中的电子是沿着由分子轨道柱形构成超分子轨道流动^[14]”,虽然分子间的沟通不涉及每个层,但可能是十分充分的^[15,16]。因此,“任何好的有机导体结构要符合两点:第一,它的分子排列一定要紧密,以便电子能容易地从一个分子传递到另外的一个分子;第二,部分能量的消耗补充或断裂价键的能量一定是小的^[17]”,例如“稳定的开壳(即游离基)物种是必需……必须是平面分子结构……离域的 π 分子轨道,以便进

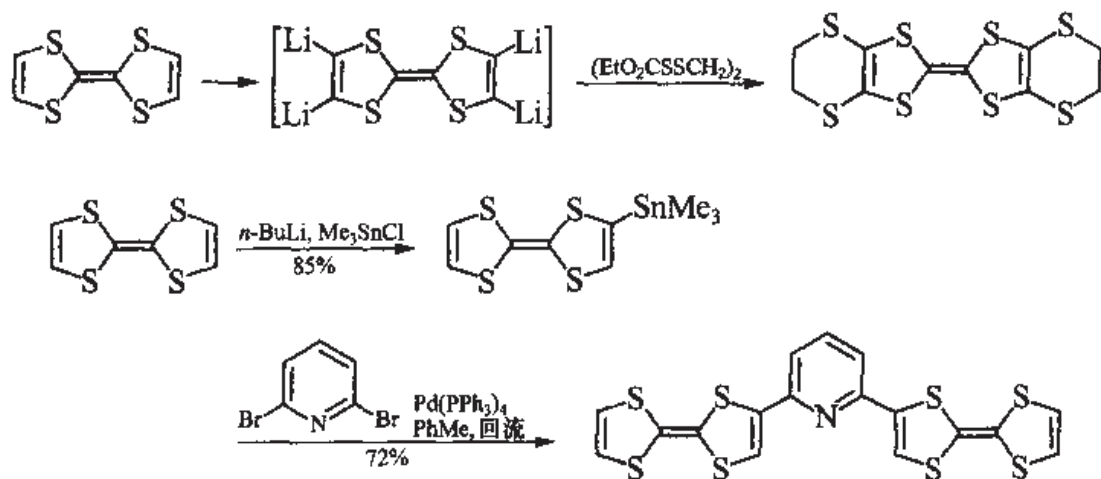
行有效的交盖^[18]”。许多不铜的 TTF 和 TCNQ 单元已经制备和研究,包括 TTF 的硒和碲衍生物、用像四嗪这样缺电子的杂环化合物代替 TCNQ。双(乙烯基二硫)TTF 的类似物,即人们所知的 BEDT-TTF 是特别有用的。附带一提的是,由于 TTF 的给电子能力,使它可用做重氮盐的游离基引发剂^[19]。



四硫杂富瓦烯可由许多方法制备^[20]。例如由 1,3-二硫杂-2-硫酮-4,5-二硫化盐来制备,这类双阴离子的盐不是很稳定,但是它作为锌络合物或二苯甲酸酯能储存起来,便于后来的使用。如下例所示。

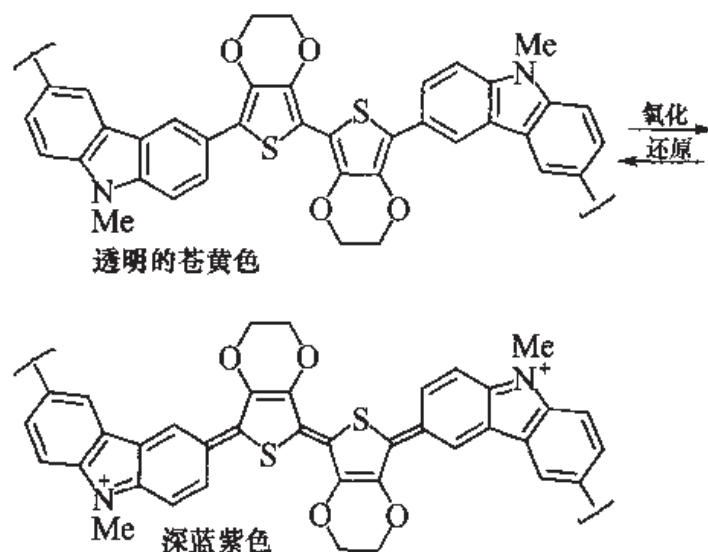


TTF 的大多数化学转化是基于锂化反应——甚至四锂基衍生物都容易形成。Pd(0)催化三烷基锡衍生物的偶联反应也容易进行^[22]。



28.3.3 应用

除了直接在导体和半导体方面的应用外,还有其他的一些有意义的应用例子。由 3,4-次乙基二氧噻吩制备的聚合物应用于商业的抗静电剂和取代衍生物在电化学装置中发现的特别应用——物质的颜色随电流改变。电化学装置能用于可调节的描影或玻璃的涂色和被提议用于“隐形”战斗机的高级伪装材料,即在计算机控制下的电化学涂料,可使战斗机立即与环境融为一体,最初的一些隐形涂料含有吸收雷达波的聚吡咯^[23]。



当有机气体被吸入时,聚合物的导电率会发生变化,这已用于命名为“电子鼻”的装置^[24]。在商业中,这一装置由十二种不同的聚合物组成,如聚吡咯能对不同的有机分子的吸收产生不同的响应;电子处理这些响应信号产生特定“指纹”,确认不同的化合物。电子鼻的一个应用是在食品工业中,用来发现腐烂或发酵程度。与流行的方法,如气相色谱法相比,电子鼻更快速和廉价,而且操作更简单。在一个有关的方法中,生物传感器通过附着聚合物表面的酶,测量葡萄糖的含量。

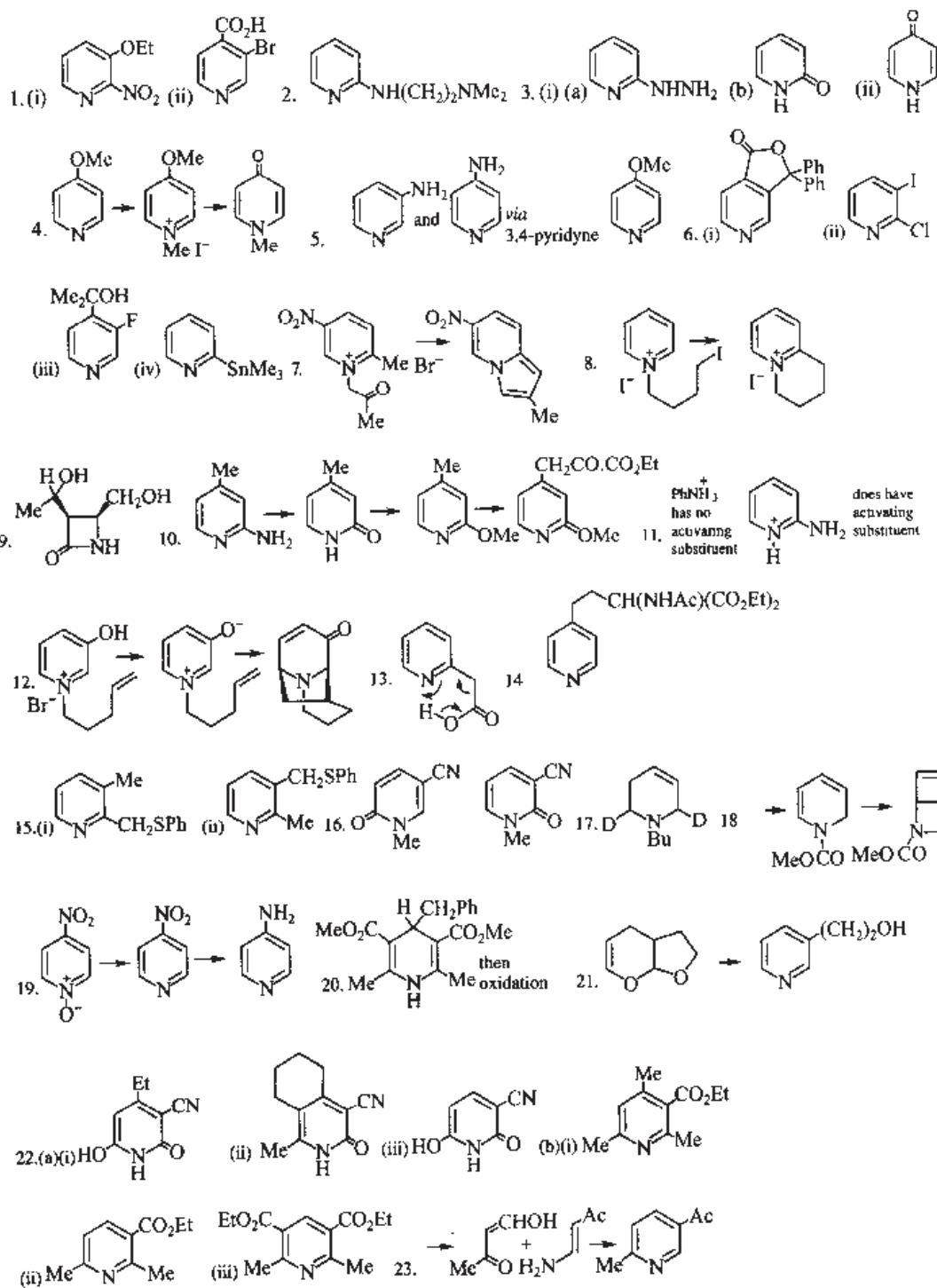
参 考 文 献

1. 'Heterocycles in life and society', Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T., and Katritzky, A. R., Wiley, 1997.
2. 'Combinatorial synthesis – the design of compound libraries and their application to drug discovery', Terrett, N. K., Gardner, M., Gordon, D. W., Kobylecki, R. J., and Steele, J., *Tetrahedron*, 1995, 51, 8135; 'The current status of heterocyclic combinatorial libraries', Nefzi, A., Ostresh, J. M., and Houghten, R. A., *Chem. Rev.*, 1997, 97, 449; 'Solid phase organic reactions, III (for Nov. 1996 - Dec 1997)' [and previous articles in the series], Booth, S., Hermkens, P. H. H., Ottenheijm, H. C. J., and Rees, D. C.,

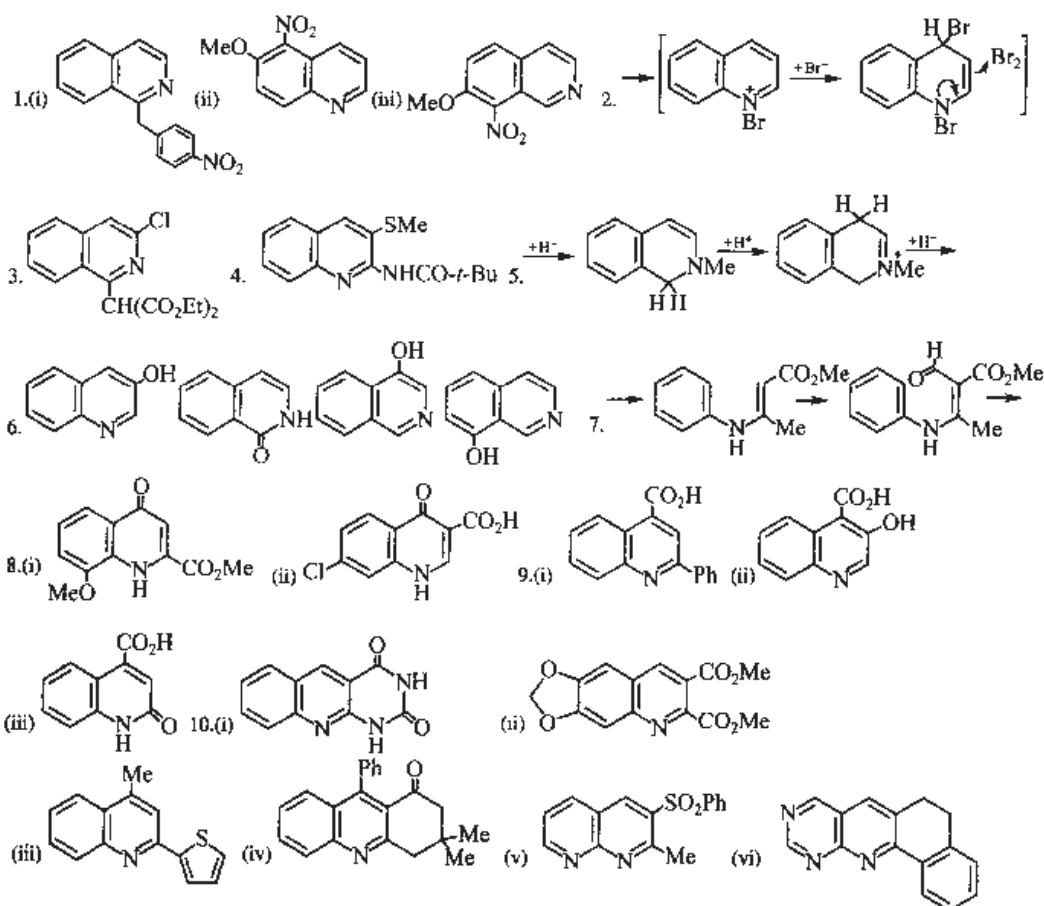
- Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15385; 'Recent progress in solid phase heterocycle synthesis', Corbett, J. W., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1998**, *30*, 489.
3. Chen, C. and Munoz, B., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6781.
 4. Nugiel, D. A., Cornelius, A. M., and Corbett, J. W., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 201.
 5. Hu, Y., Baudart, S., and Porco, J. A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1049; Huang, W. and Scarborough, R. M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2665.
 6. Masquelin, T., Meunier, N., Gerber, F., and Rosse, G., *Heterocycles*, **1998**, *48*, 2489.
 7. Gayo, L. M. and Suto, M. J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 211.
 8. Habermann, J., Ley, S. V., Scicinski, J. J., Scott, J. S., Smits, R., and Thomas, A. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2425.
 9. Raillard, S. P., Ji, G., Mann, A. D., and Baer, T. A., *Org. Proc. Res. Dev.*, **1999**, *3*, 177.
 10. 'Handbook of organic conductive molecules and polymers', Singh Nalwa, H., Wiley, **1997**; 'Polarons, bipolarons, and solitons in conducting polymers', Brédas, J. L. and Street, G. B., *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 309; 'Recent progress on conducting organic charge-transfer salts', Bryce, M. R., *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, *20*, 355.
 11. 'Heterocycle-based electroconductive polymers', Berlin, A., *Plastic Eng. (N.Y.) (Electrical and Optical Polymer Systems)*, **1998**, *45*, 47; 'Heterocycle-based electric conductors', Pagani, G. A., *Heterocycles*, **1994**, *37*, 2069; 'Conjugated poly(thiophenes): synthesis, functionalisation and applications', Roncali, J., *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 711.
 12. Nakanishi, H., Sumi, N., Aso, Y., and Otsubo, T., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8632.
 13. Ferraris, J., Cowan, D. O., Walatka, V. V. and Perlstein, J. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 948; Coleman, L. B., Cohen, M. J., Sandman, D. J., Yamagishi, F. G., Garito, A. F., and Heeger, A. J., *Solid State Commun.*, **1973**, *12*, 1125.
 14. Wudl, F., *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 227.
 15. Parkin, S. S. P., Engler, E. M., Schumaker, R. R., Lagier, R., Lee, V. Y., Scott, J. C., and Greene, R. L., *Phys. Rev. Lett.*, **1983**, *50*, 270; Williams, J. M., Beno, M. A., Wang, H. H., Reed, P. E., Azevedo, L. J., and Schirber, J. E., *Inorg. Chem.*, **1984**, *23*, 1790.
 16. Obertelli, S. D., Friend, R. H., Talham, D. R., Kurmoo, M., and Day, P., *J. Phys.: Condens. Matter*, **1989**, *1*, 5671; Mallah, T., Hollis, C., Bott, S., Day, P., and Kurmoo, M., *Synth. Met.*, **1988**, *27*, A381.
 17. Bechgaard, K. and Jerome, D., *Sci. Amer.*, **1982**, *247*, July, 50.
 18. Cowan D. O. and Wiygul, F. M., *Chem. Eng. News*, **1986**, July 21, 28.
 19. Fletcher, R. J., Lampard, C., Murphy, J. A., and Lewis, N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 623.
 20. Krief, A., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1209; Bryce, M. R., *Aldrichimica Acta*, **1985**, *18*, 73; Narita A. and Pittman, C. U., *Synthesis*, **1976**, 489; Wolf, I., Naarmann, H., and Müller, K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 288; 'The organic chemistry of 1,3-dithiole-2-thione-4,5-dithiolate (DMIT)', Svenstrup, N. and Becher, J., *Synthesis*, **1995**, 215; Hansen, T. K., Becher, J., and Jorgensen, T., *Org. Synth.*, **1996**, *73*, 270; Meline, E. L. and Elsenbaumer, R. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2467.
 21. Iyoda, M., Kuwatani, Y., Ueno, N., and Oda, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 158.
 22. Iyoda, M., Fukuda, M., Yoshida, M., and Sasaki, S., *Chem. Lett.*, **1994**, 2369; Lovell, J. M. and Joule, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2391.
 23. Berlin, A. and Kingston, R., *Chem. Brit.*, **1999**, October, 24.
 24. 'Towards an integrated electronic nose using conducting polymer sensors', Hatfield, J. V., Neaves, P., Hicks, P. J., Persaud, K., and Travers, P., *Sensors and Actuators B*, **1994**, *18-19*, 221; 'Electronic nose detects the nastiffs', Coghlan, A., *New Scientist*, **1994**, *141* (1911), 20; 'Electronic noses: principles and applications', Gardner, J. W. and Bartlett, P. N., OUP, Oxford, **1999**.

附录:(进阶习题)参考答案

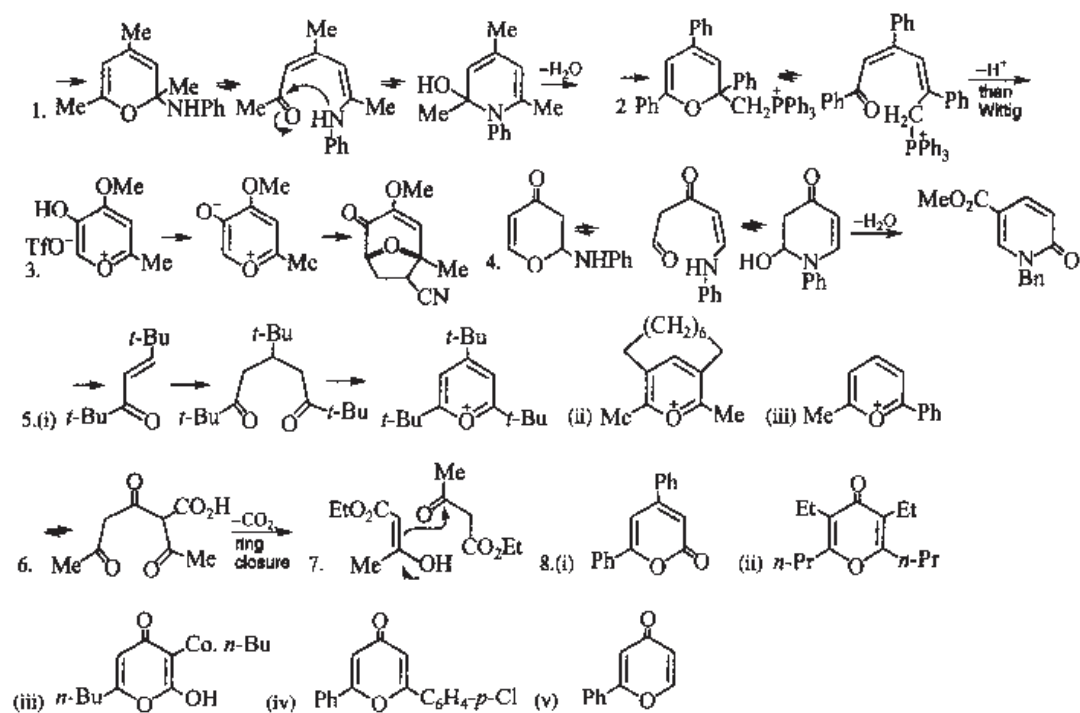
第 5 章



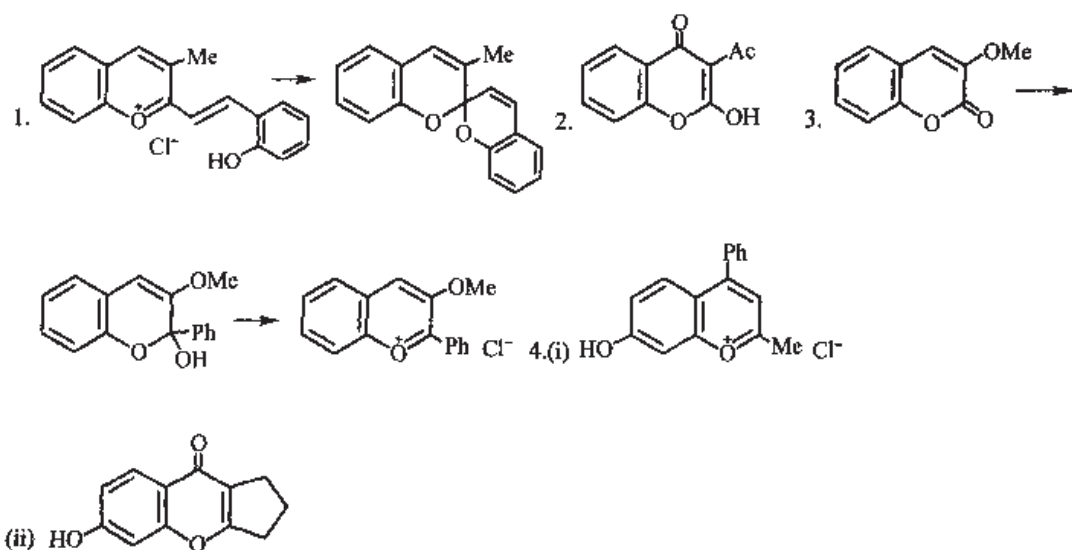
第 6 章



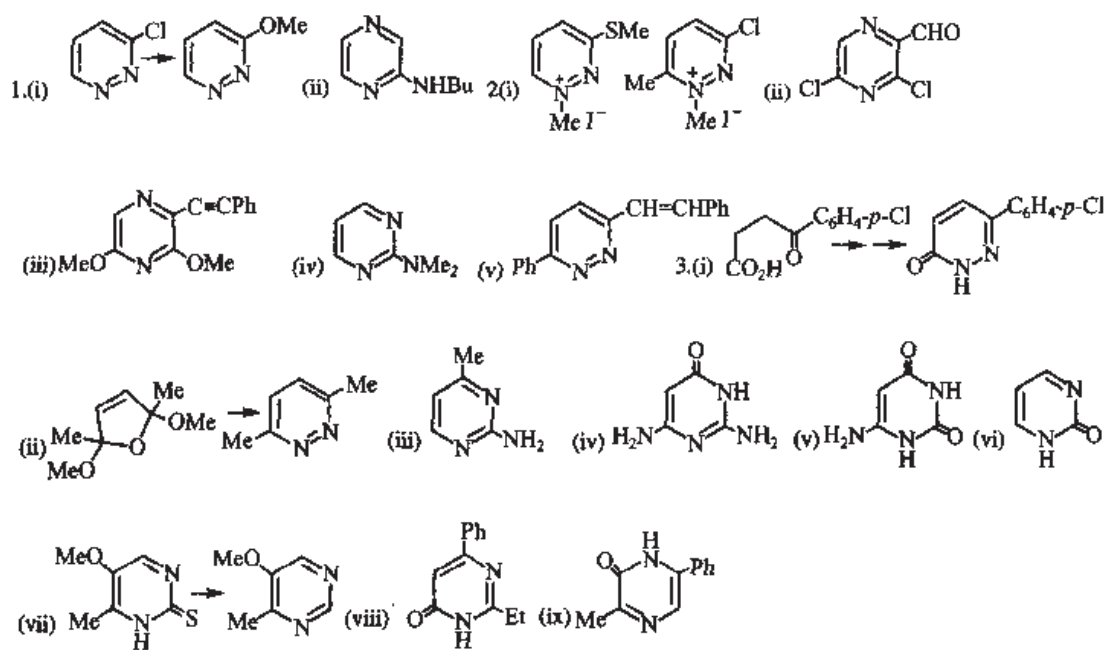
第 8 章



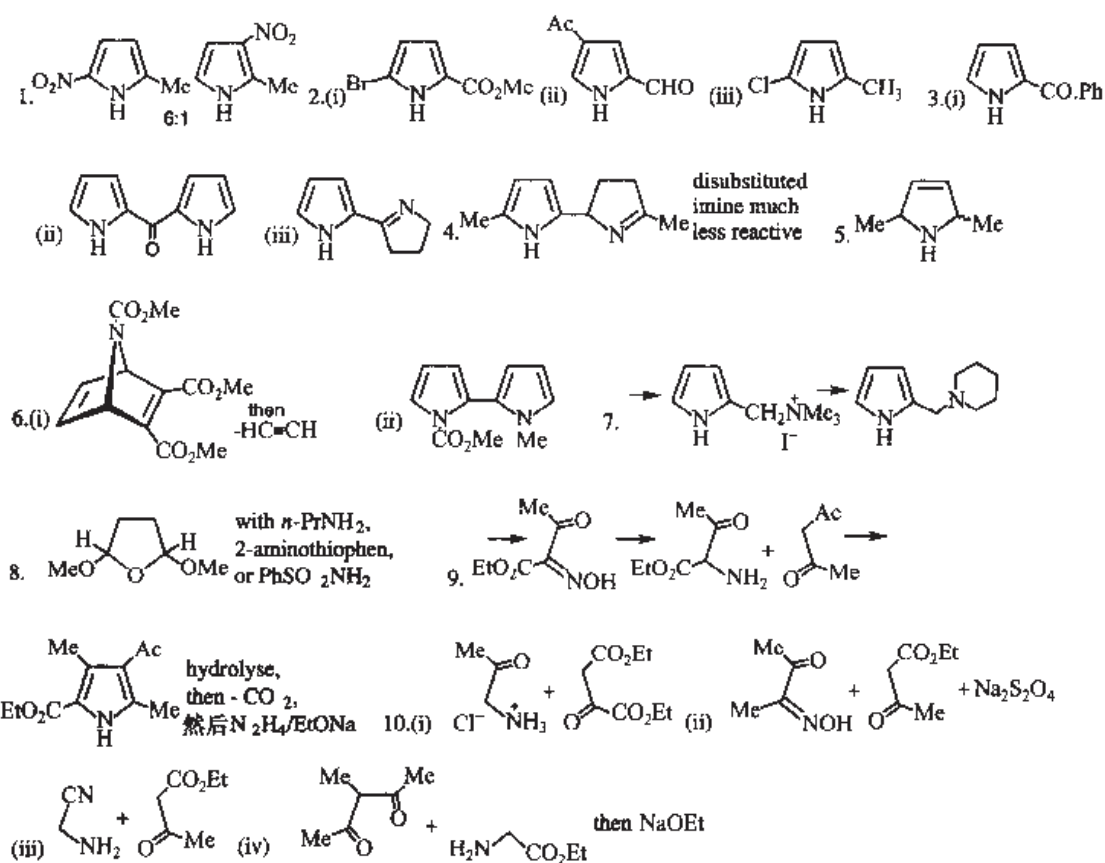
第9章



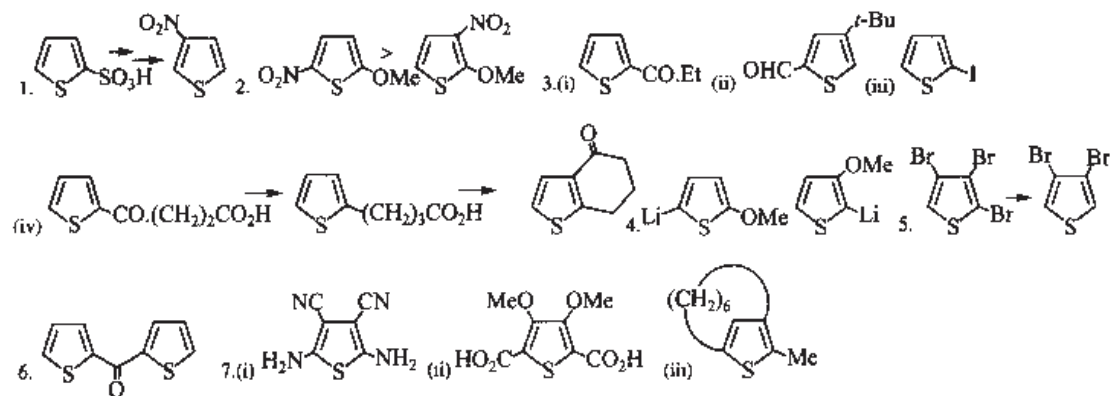
第11章



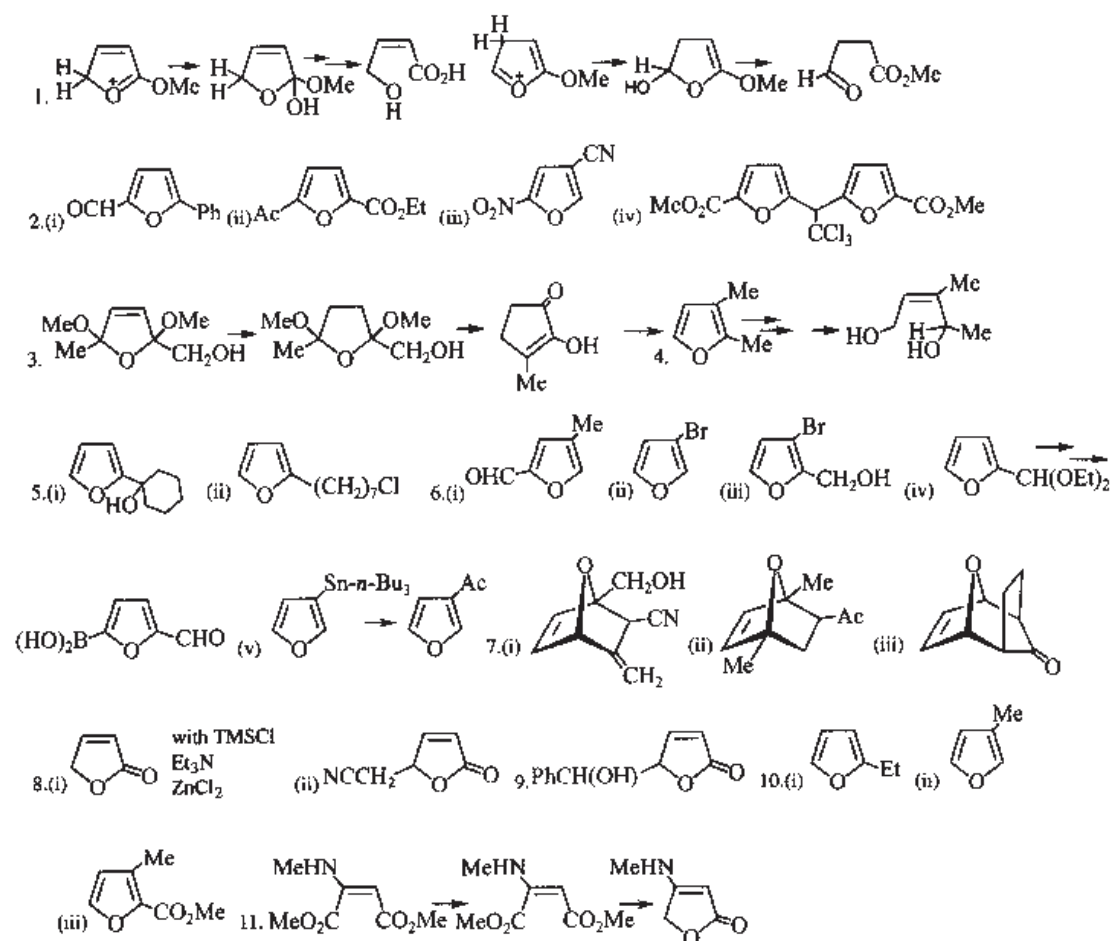
第 13 章



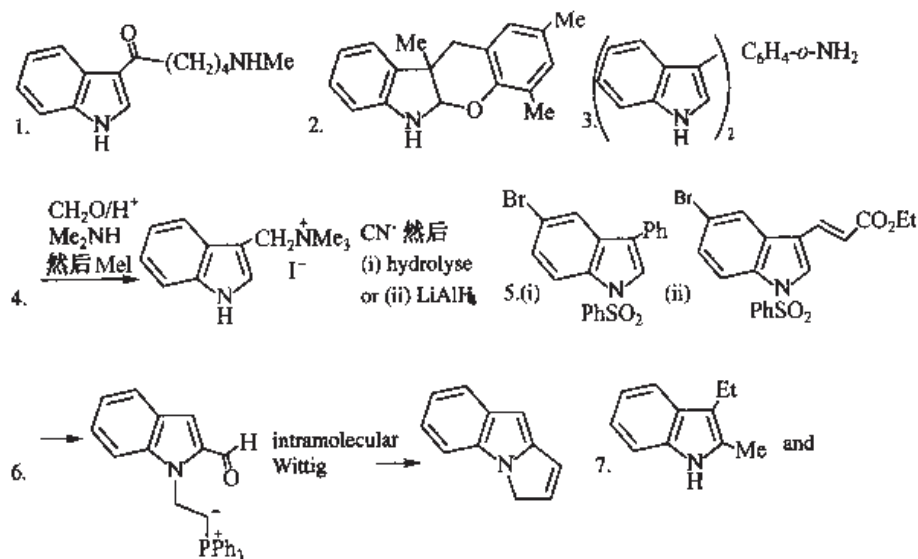
第 14 章

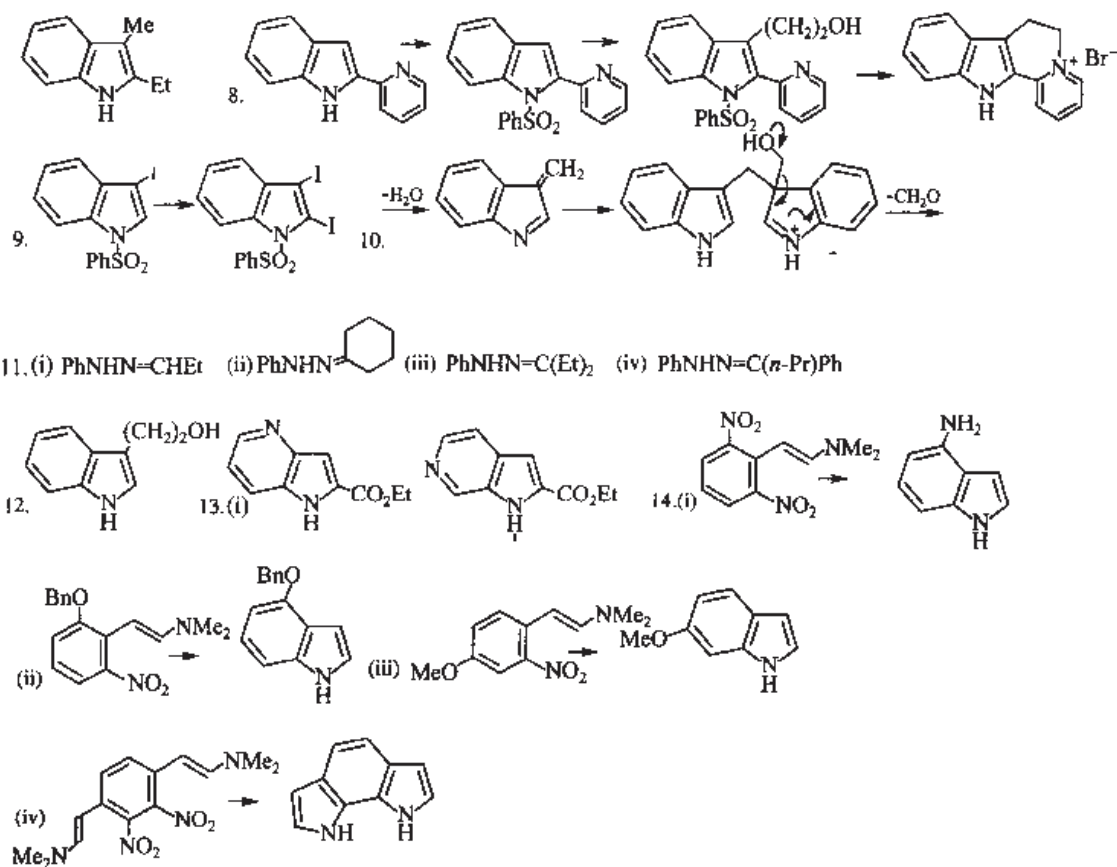


第 15 章

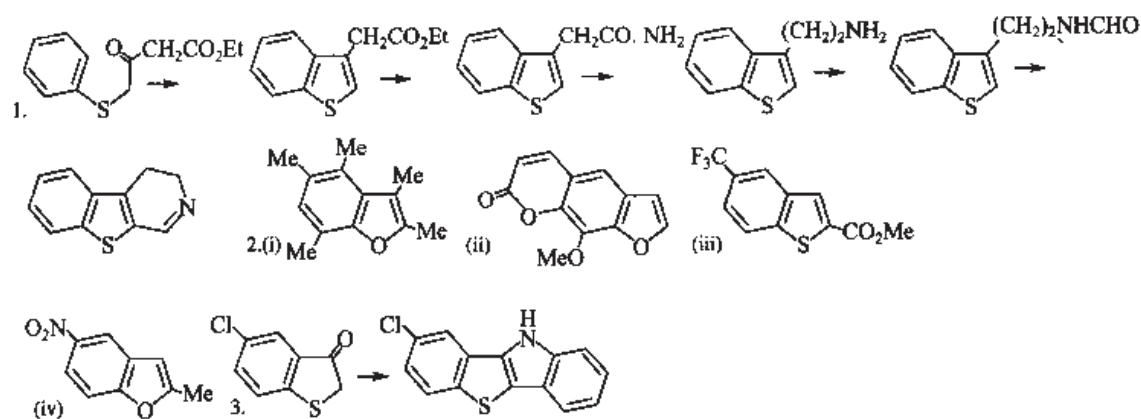


第 17 章

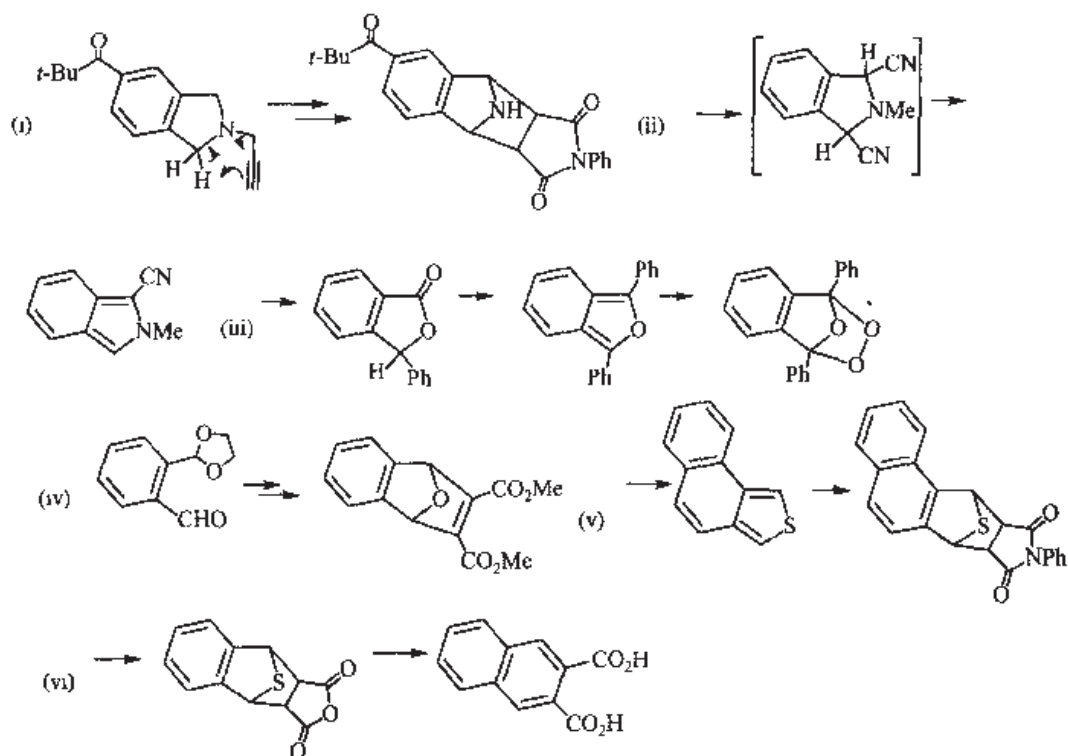




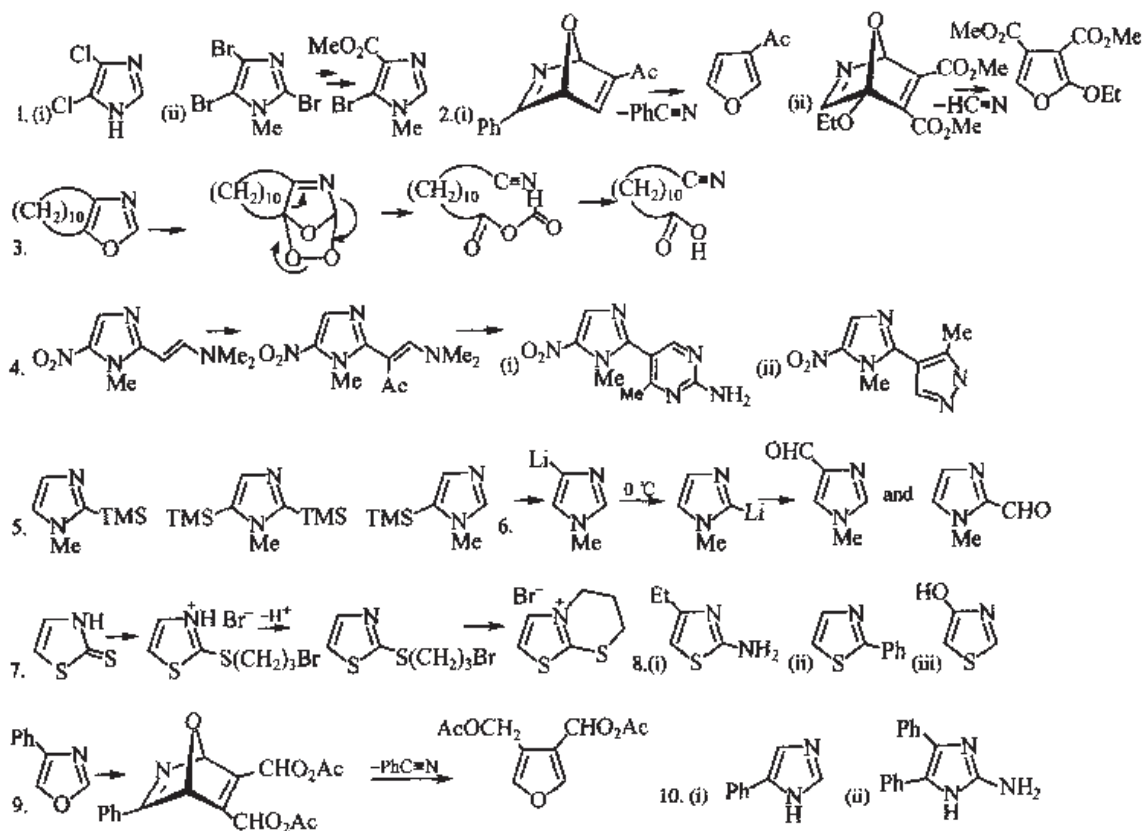
第 18 章



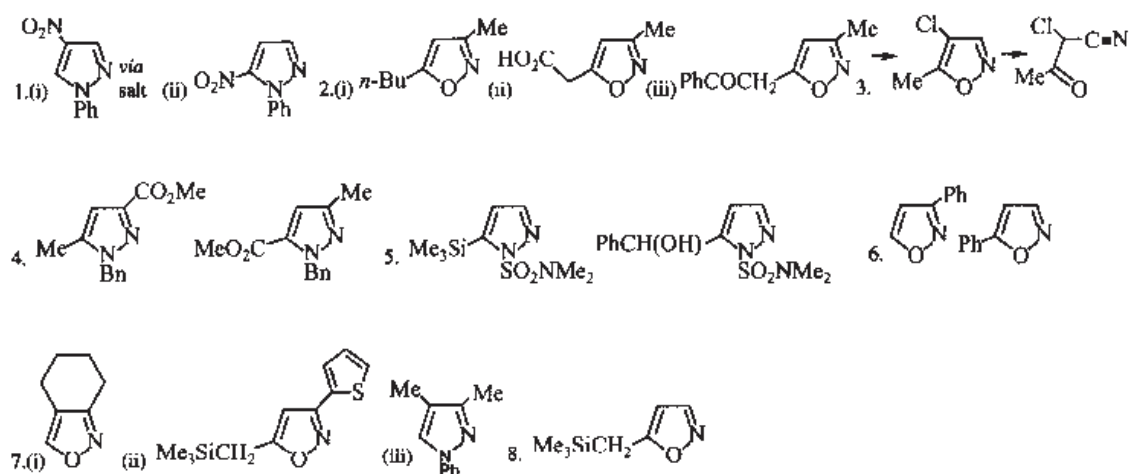
第 19 章



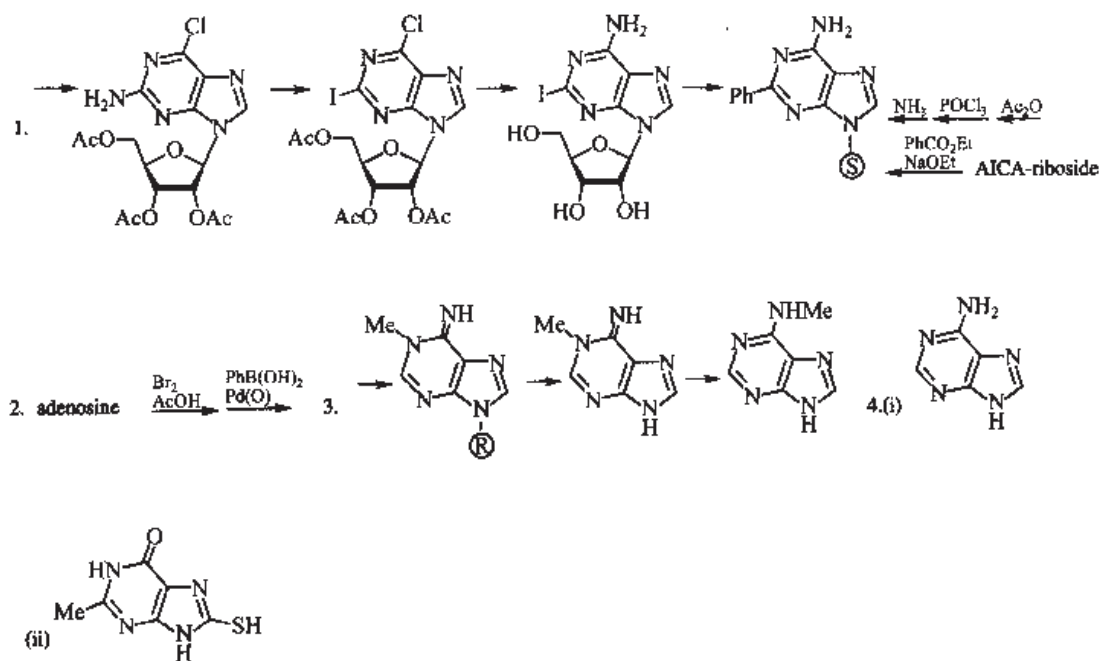
第 21 章



第 22 章



第 24 章



1.

3. (i) (a)

3. (i) (b)

3. (ii)

4.

5.

6. (i)

6. (ii)

1. (i) (a) (b) (ii) 2.

3. (a) (b) 4 (i)

(ii)