

# 第十六章 杂环化合物

## **Heterocyclic compounds**

# 本章提纲

- 第一节 杂环化合物的简介和命名
- 第二节 含一个杂原子的五元杂环体系
- 第三节 含两个杂原子的五元杂环体系
- 第四节 含一个杂原子的六元杂环体系
- 第五节 含两个和三个氮原子的六元杂环体系
- 第六节 含一个杂原子的五元苯并杂环体系
- 第七节 含一个杂原子的六元苯并杂环体系
- 第八节 嘧啶和咪唑的并环体系--嘌呤环系

# 第一节 杂环化合物的简介和命名

一 杂环化合物简解

二 五元杂环化合物的命名

三 唑的命名

四 六元杂环化合物的命名

# 一 杂环化合物的简介

在环上含有杂原子（非碳原子）的有机物称为杂环化合物。

**1 脂杂环** 没有芳香特征的杂环化合物称为脂杂环。

三元杂环

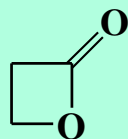


(环氧乙烷)

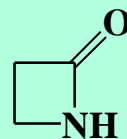


(氮杂环丙烷)

四元杂环

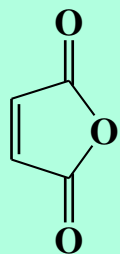


( $\beta$ -丙内酯)



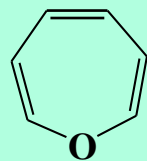
( $\beta$ -丙内酰胺)

五元杂环

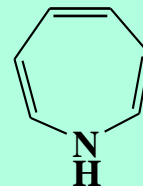


(顺丁烯二酸酐)

七元杂环



(氧杂草)

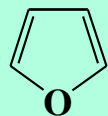


(1H-氮杂草)

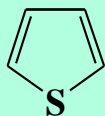
## 2 芳杂环

具有芳香特征的杂环化合物称为芳杂环

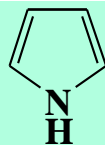
### 五元杂环



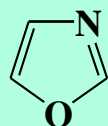
呋喃



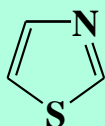
噻吩



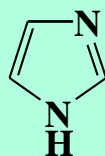
吡咯



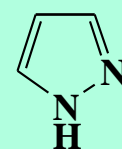
噁唑



噻唑

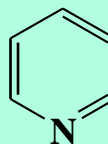


咪唑

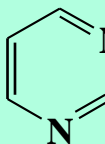


吡唑

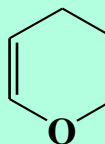
### 六元杂环



吡啶

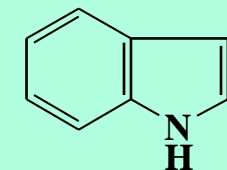


嘧啶

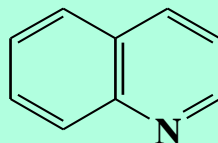


4H-吡喃(无芳香性)

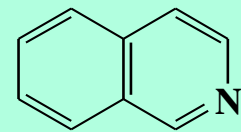
### 苯并杂环



吲哚

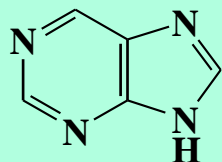


喹啉



异喹啉

### 杂环并杂环

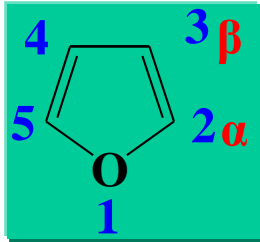


嘌呤

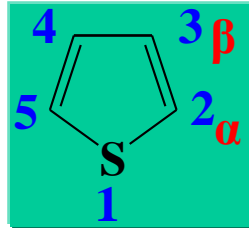
## 二 五元杂环化合物的命名

常用音译法：根据英文译音，选用同音汉字，加上“口”字旁表示杂环。

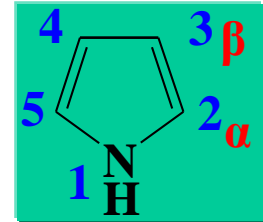
### 五元杂环



呋喃(furan)

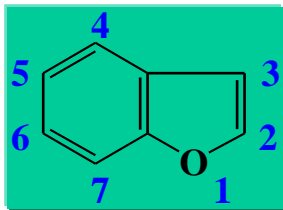


噻吩(thiophene)

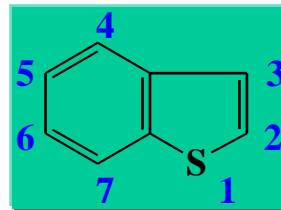


吡咯(pyrrole)

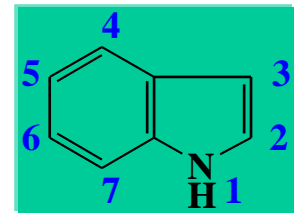
### 五元杂环苯并体系



苯并呋喃  
(benzofuran)



苯并噻吩  
(benzothiophene)



苯并吡咯  
吲哚 (indole)

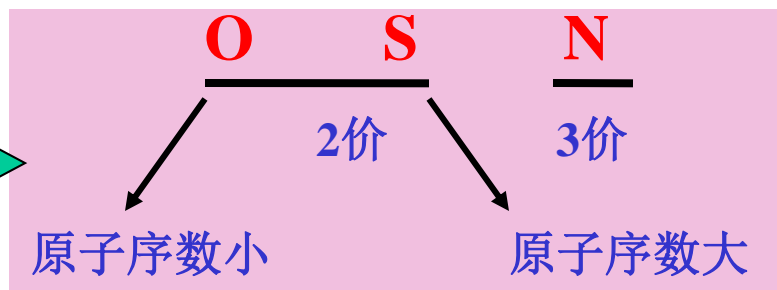
### 三 唑的命名

含有两个杂原子的五元杂环，若至少有一个杂原子是氮，则杂环化合物称为唑。

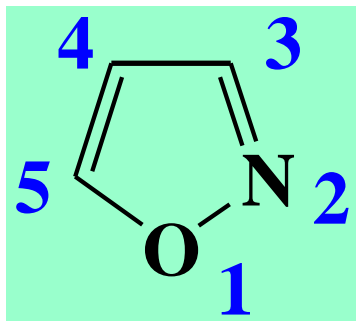
命名时的编号原则是：

- 1) 让杂原子的位号尽可能小；
- 2) 当两个杂原子不相同，编号的次序是：价数小的在前，大的在后；
- 3) 价数相等时，原子序数小的在前，大的在后。

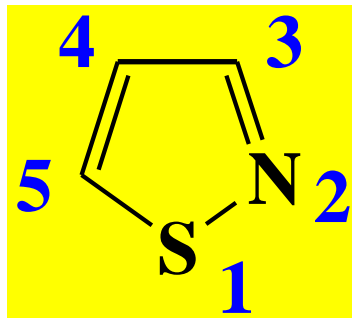
O、S、N的  
次序：



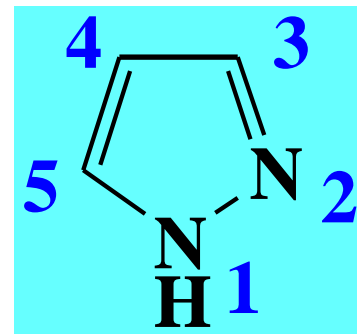
## 1,2-唑



异噁唑(isoxazole)

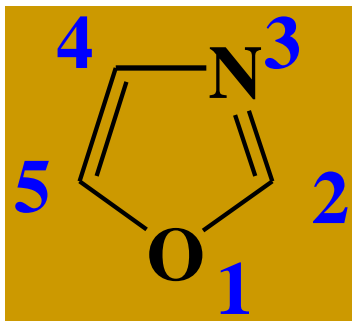


异噻唑(isothiazole)

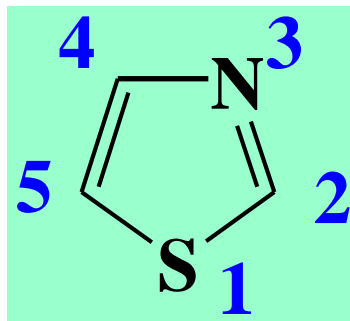


吡唑(pyrazole)

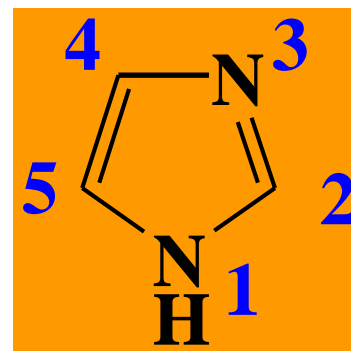
## 1,3-唑



噁唑(oxazole)



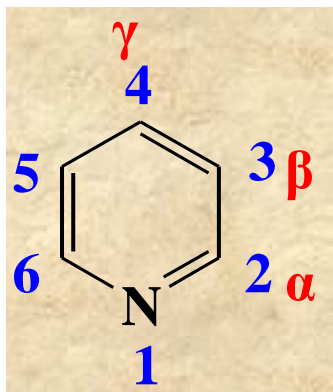
噻唑(thiazole)



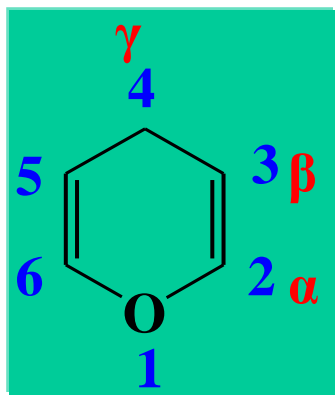
咪唑(imidazole)

# 四 六元杂环化合物的命名

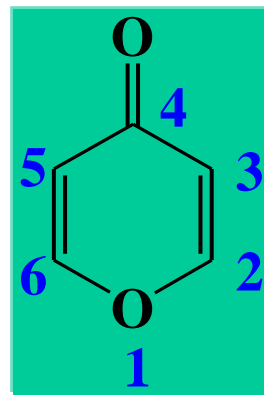
## 六元杂环



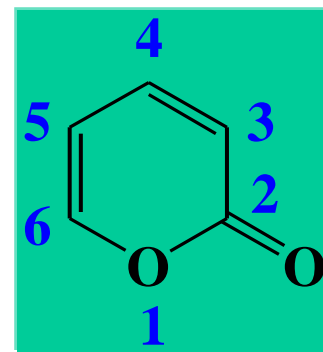
吡啶(pyridine)



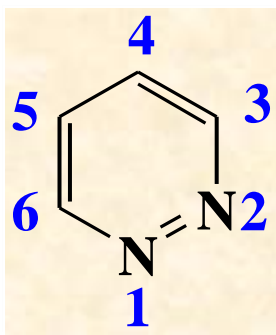
4H-吡喃(pyran)



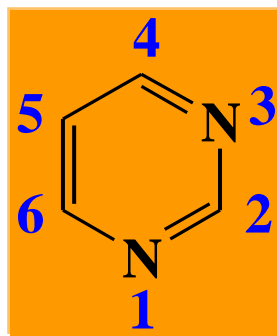
$\gamma$ -吡喃酮  
( $\gamma$ -pyrone)



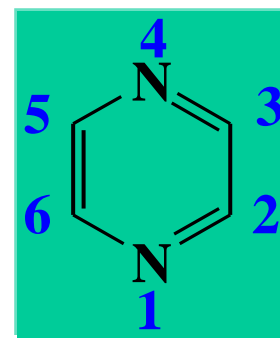
$\alpha$ -吡喃酮  
( $\alpha$ -pyrone)



哒嗪(pyridazine)

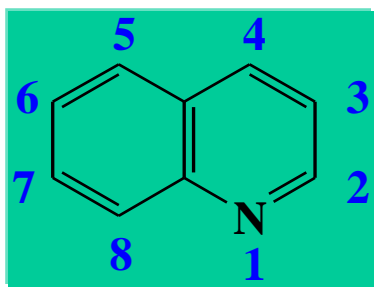


嘧啶(pyrimidine)

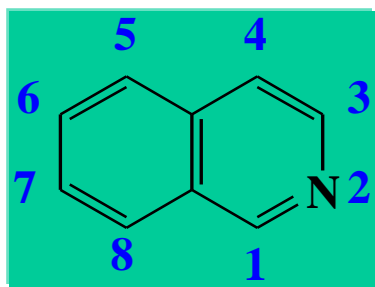


吡嗪(pyrazine)

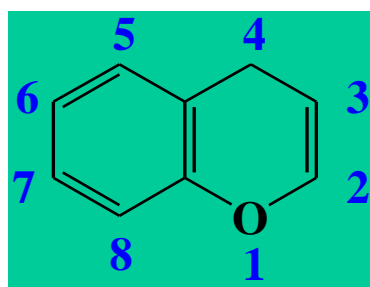
# 六元杂环苯并环系



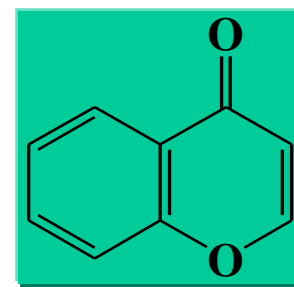
喹啉  
(quinoline)



异喹啉  
(isoquinoline)  
(编号特殊)

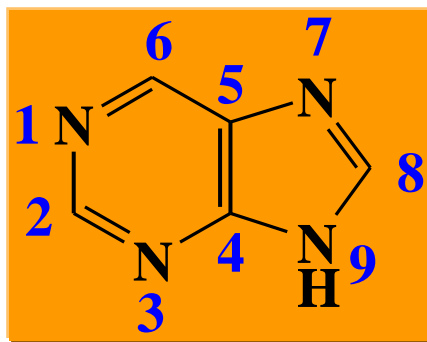


苯并吡喃  
(benzopyran)



苯并- $\gamma$ -吡喃酮  
(benzo- $\gamma$ -pyrone)

# 杂环并杂环



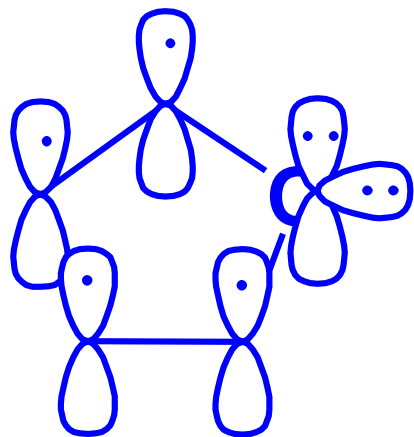
(编号特殊)

嘌呤(purine)

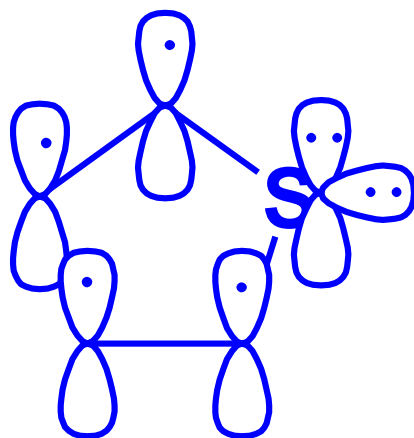
## 第二节 含有一个杂原子的五元杂环体系

- 一 呋喃、噻吩、吡咯的结构
- 二 呋喃、噻吩、吡咯的制备
- 三 呋喃、噻吩、吡咯的反应

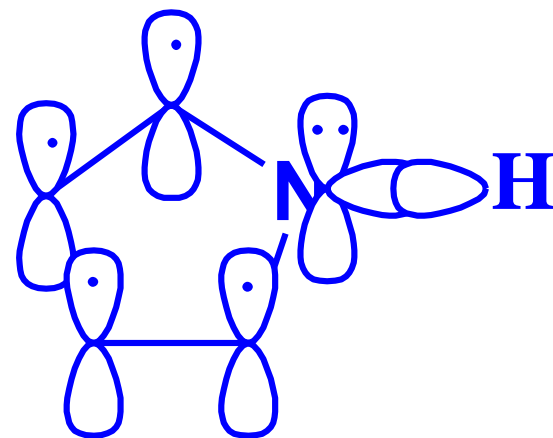
# 一 呋喃、噻吩、吡咯的结构



呋喃



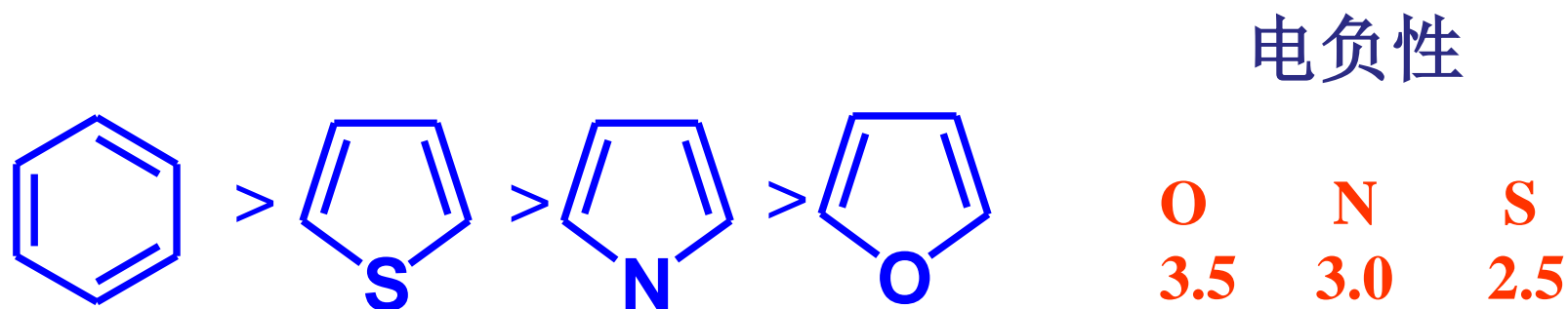
噻吩



吡咯

- 平面五元环结构;
- 环上所有原子都是 $sp^2$ 杂化;
- 杂原子p轨道上一对未共用电子参与环上共轭- $\pi_5^6$ ;
- 具有芳香性 (闭合共轭大 $\pi$ 键,  $\pi$ 电子数为6)

## 芳香性顺序：

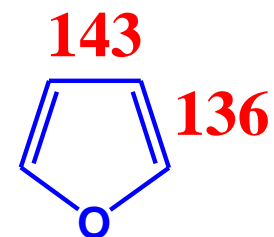
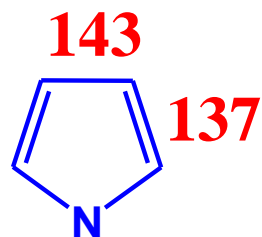
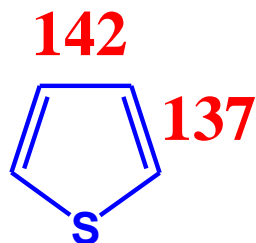
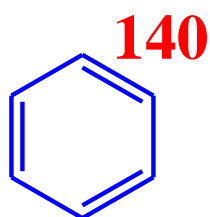


杂原子电负性比C大，周围电子云密度较大。

环上电子云分布不均，芳香性不如苯。

O电负性最大，呋喃芳香性最差。

## 芳香性不如苯：

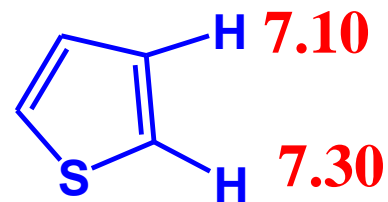
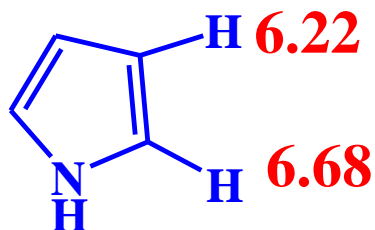
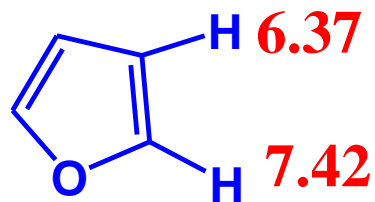


- 键长不完全平均化，电子云密度分布不均；
- 环上电子云密度比苯大；
- 亲电取代反应的活性大于苯

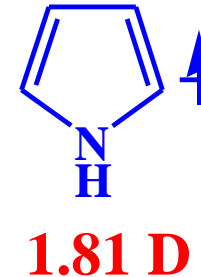
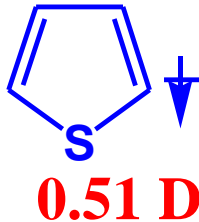
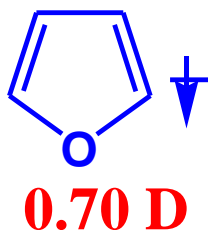
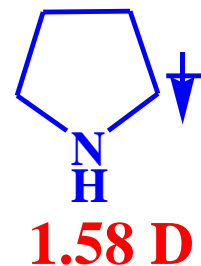
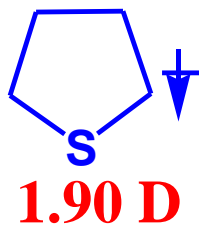
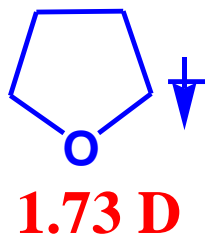
# 芳香性证据:

## ① NMR 化学位移低

环电流的存在，磁各向异性，去屏蔽，低场位移



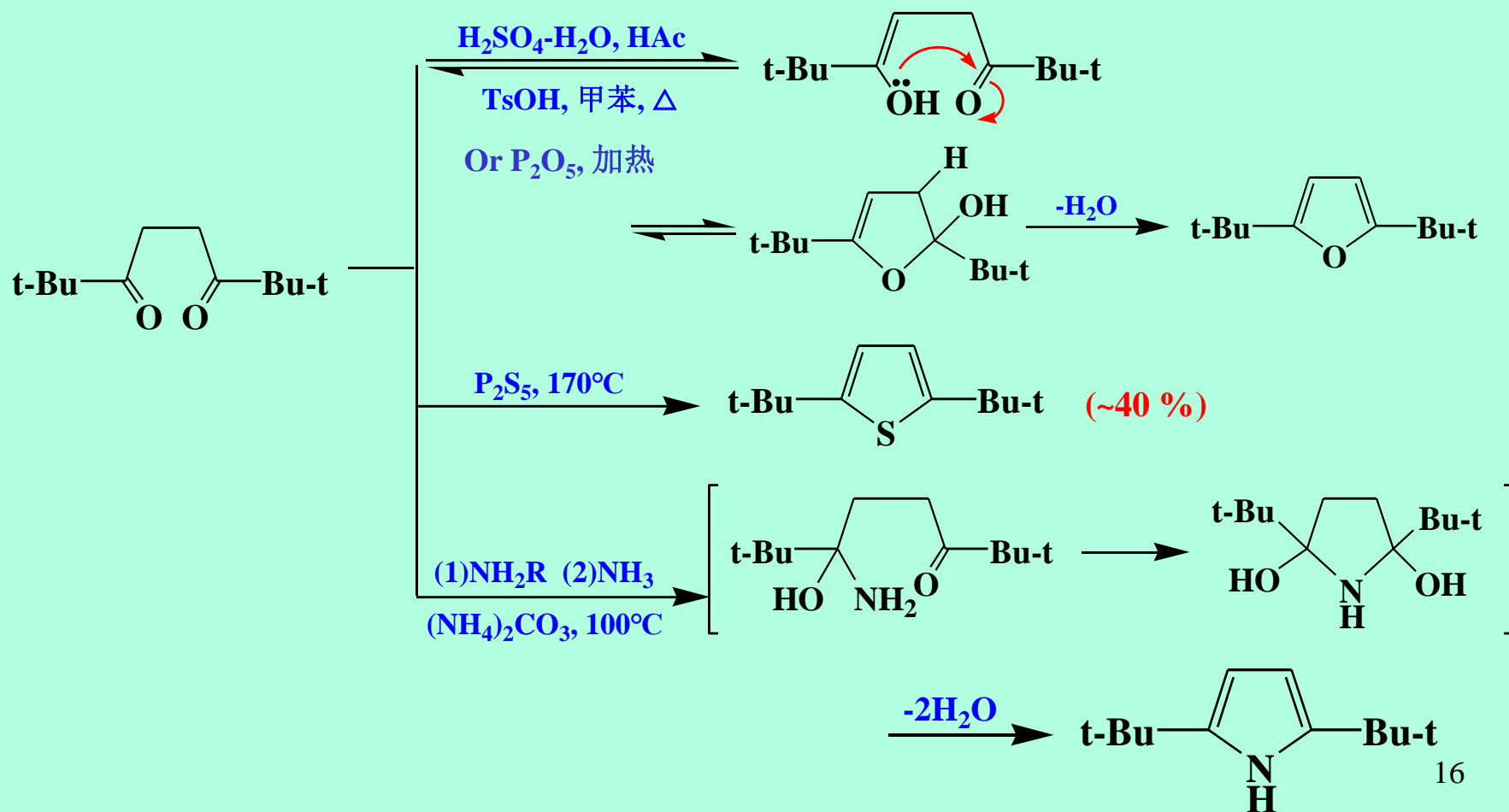
## ② 偶极矩:



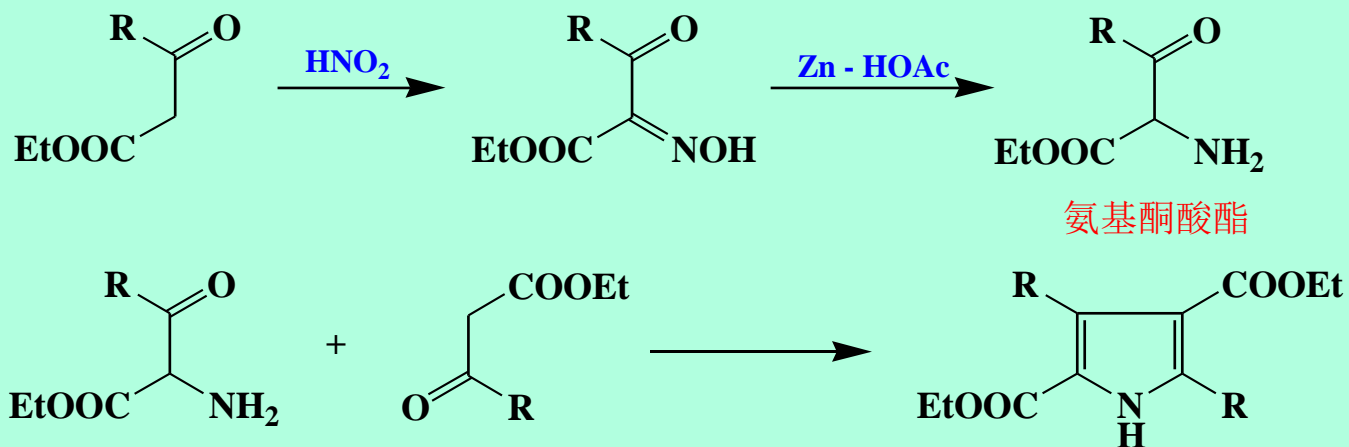
## 二 呋喃、噻吩、吡咯的制备

### 实验室制备

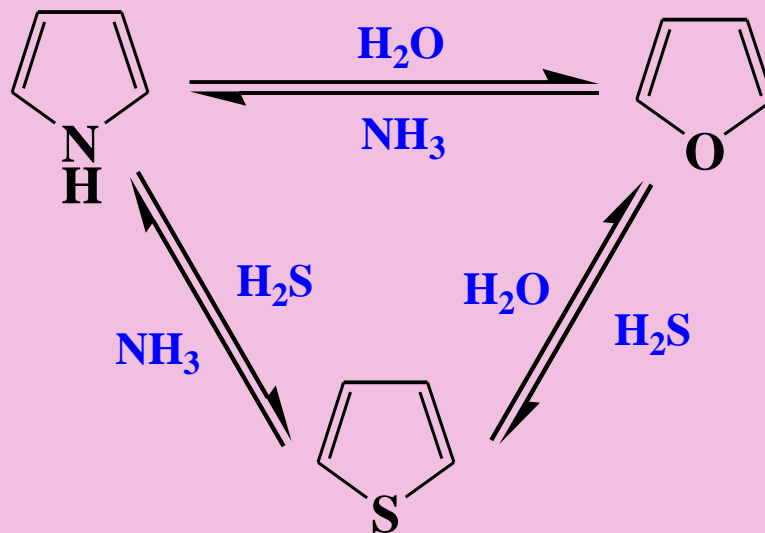
#### (1) 帕尔-诺尔(Paal, C.-Knorr, L.)合成法



## (2) 诺尔合成法



三种化合物的相互转化(有氧化铝存在的情况下)(Yure'v法)



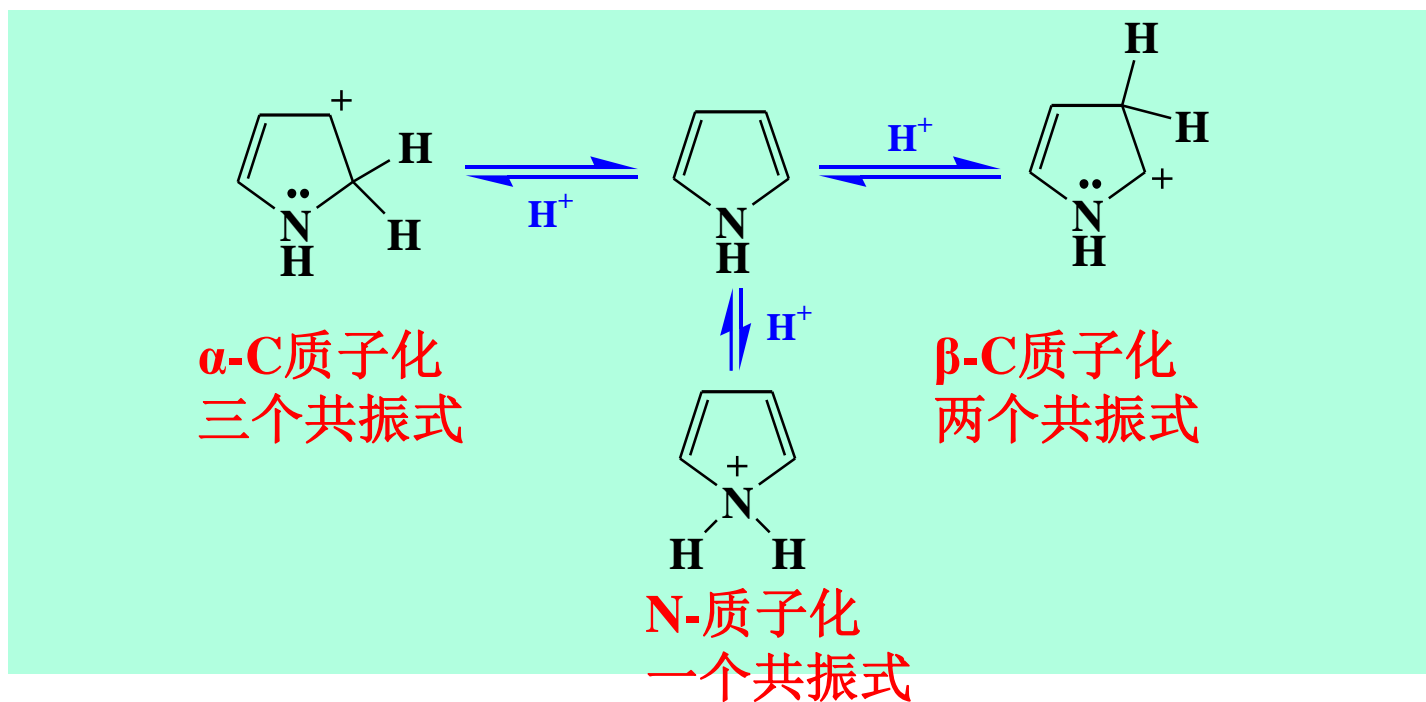
## 三 呋喃、噻吩、吡咯的反应

1. 呋喃、噻吩、吡咯的质子化反应
2. 呋喃、噻吩、吡咯的亲电取代反应
3. 呋喃、噻吩、吡咯的加成反应

# 1. 呋喃、噻吩、吡咯的质子化反应

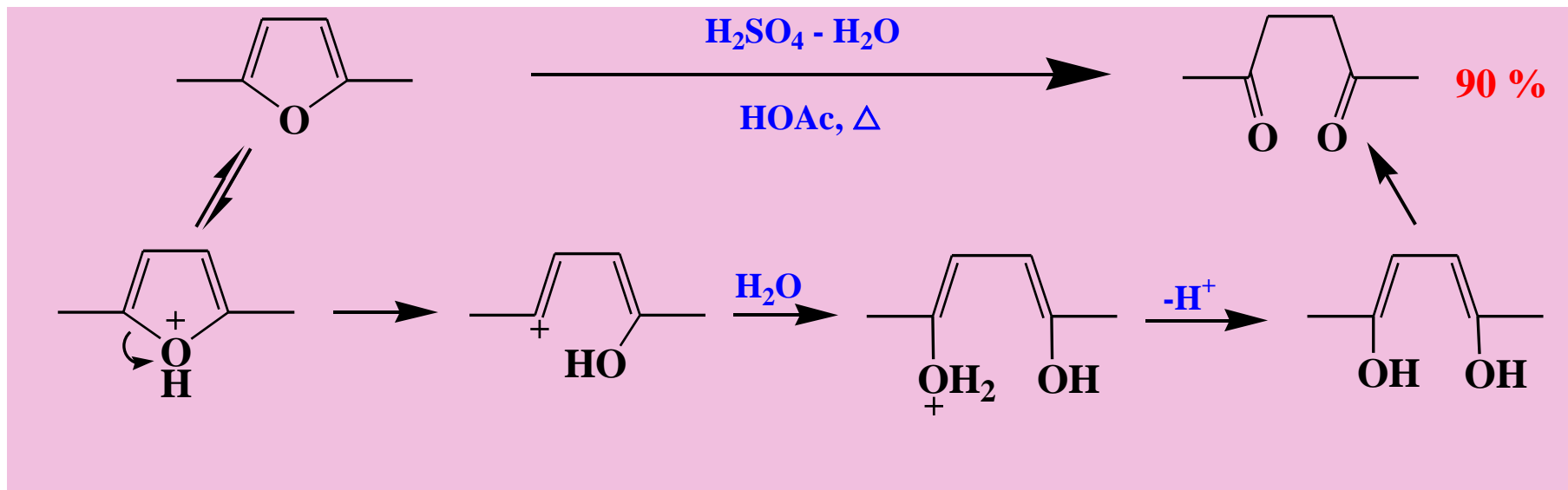
分子接受一个质子的反应称为质子化反应。

- (1) 呋喃、噻吩、吡咯在酸的作用下可质子化；
- (2) 质子化反应主要发生在C-2 ( $\alpha$ -位) 上；



(3) 由于 $\alpha$ -C的质子化反应，吡咯在强酸作用下会因聚合(吡咯红)而被破坏；

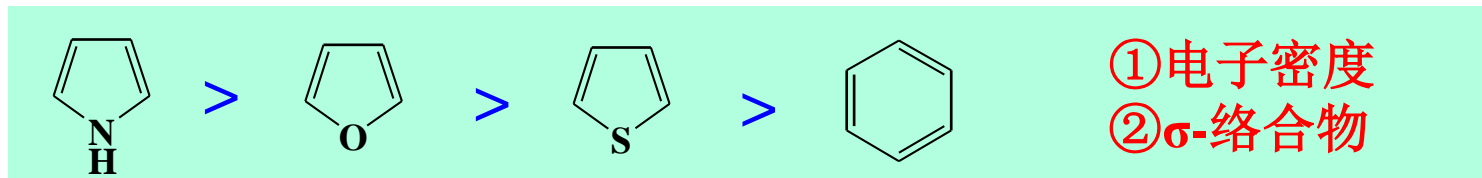
(4) 在稀的酸性水溶液中，呋喃的质子化在氧上发生并导致水解开环。



## 2. 呋喃、噻吩、吡咯的亲电取代反应

### (1) 概述

#### A. 亲电取代反应的活性顺序为:

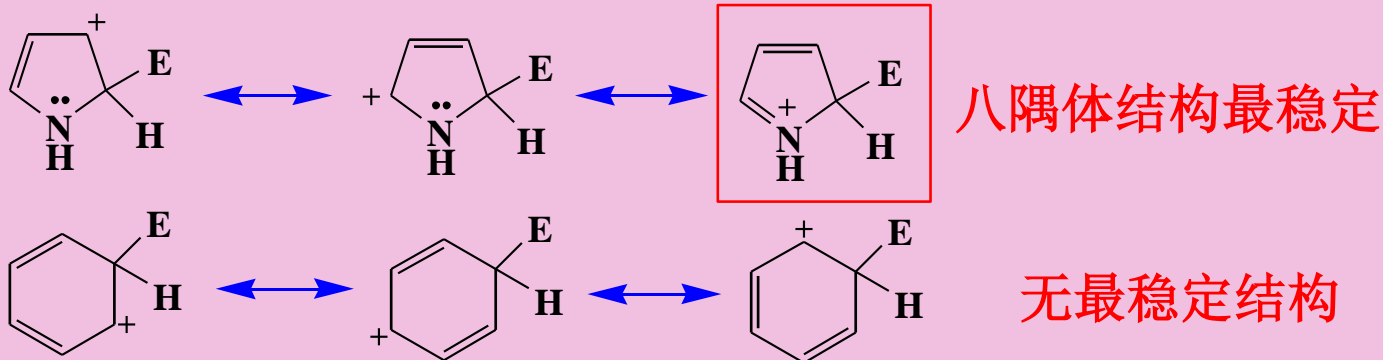


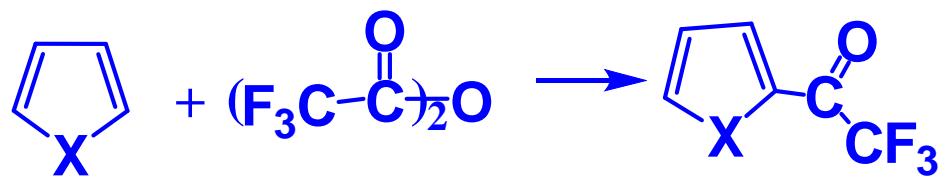
吸电子诱导: **O(3.5) > N(3.0) > S(2.6)** 给电子共轭: **N > O > S**

综合: **N贡献电子最多, O其次, S最少**

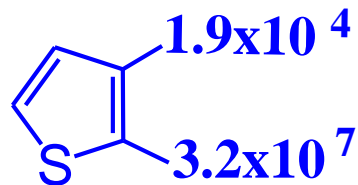
离域能: 噻吩: **121.3 kJ mol<sup>-1</sup>** 吡咯: **87.8 kJ mol<sup>-1</sup>**

呋喃: **66.9 kJ mol<sup>-1</sup>**

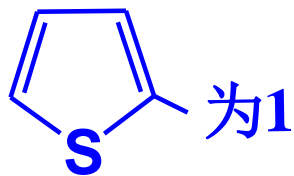




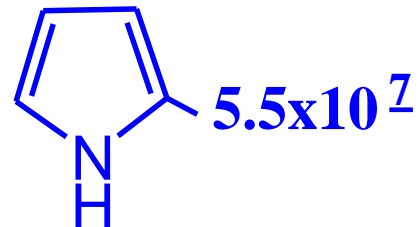
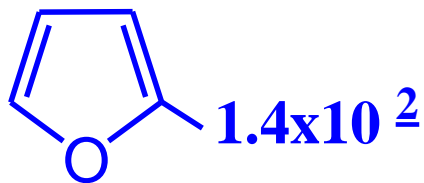
若以苯的反应速度为1，则



若以



则

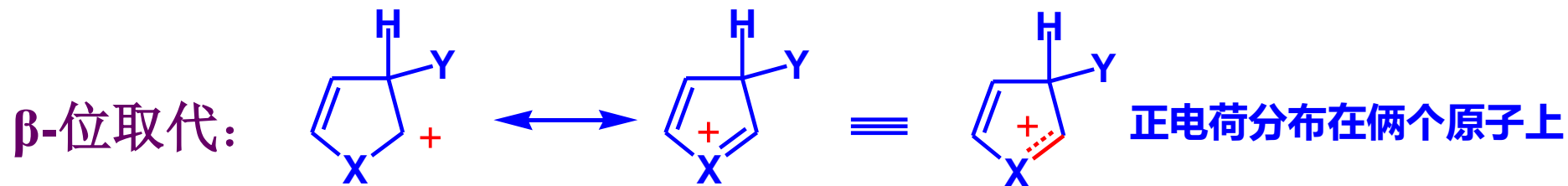
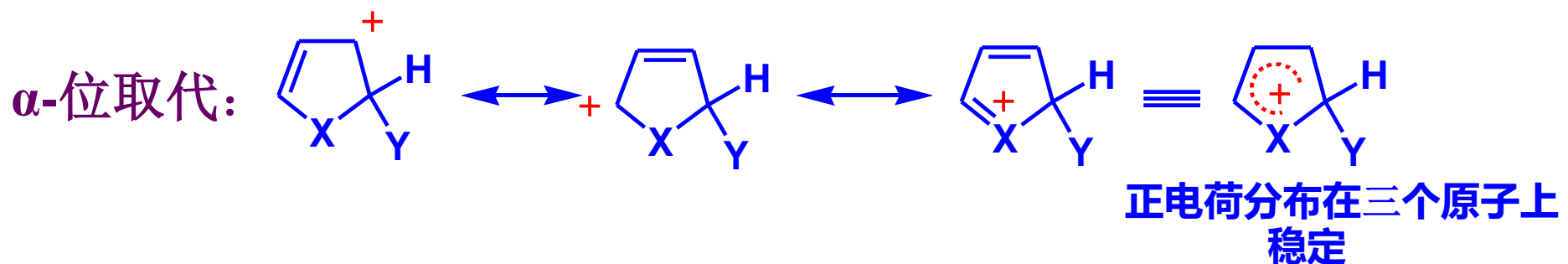


所以芳杂环化合物反应活性高，环稳定性差，需在温和条件下进行，否则产物复杂。

## B. 杂原子和取代基的定位效应

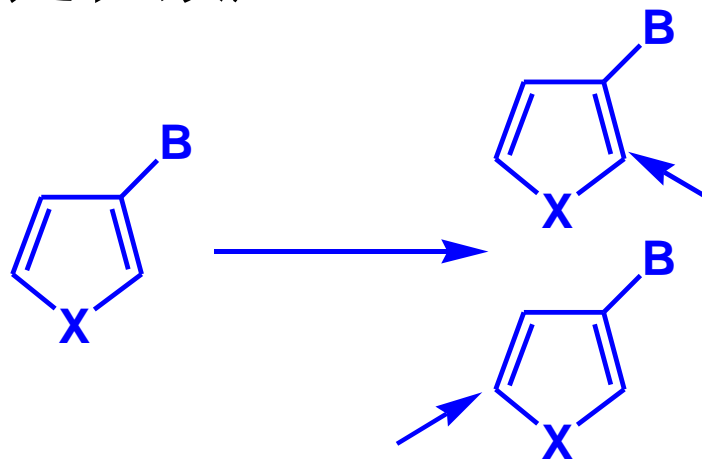
### a. 杂原子的定位效应——邻位定位效应

中间体正离子的稳定性：



## b. 取代基的定位效应:

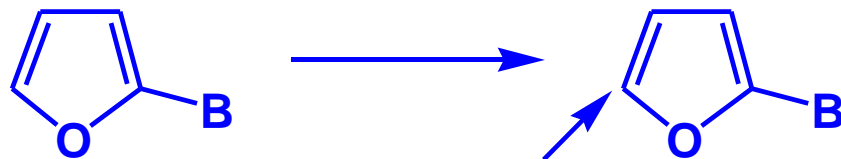
$\beta$ - 取代:



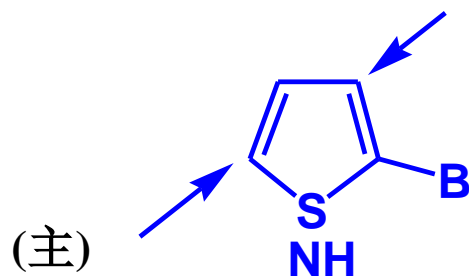
**B为邻对位定位基**

**B为间位定位基**

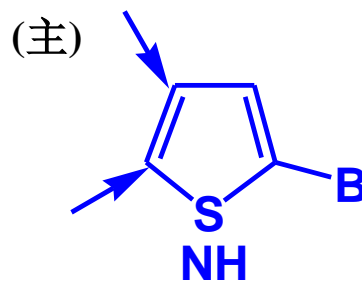
$\alpha$ - 取代:



**无论B为哪一类定位基**

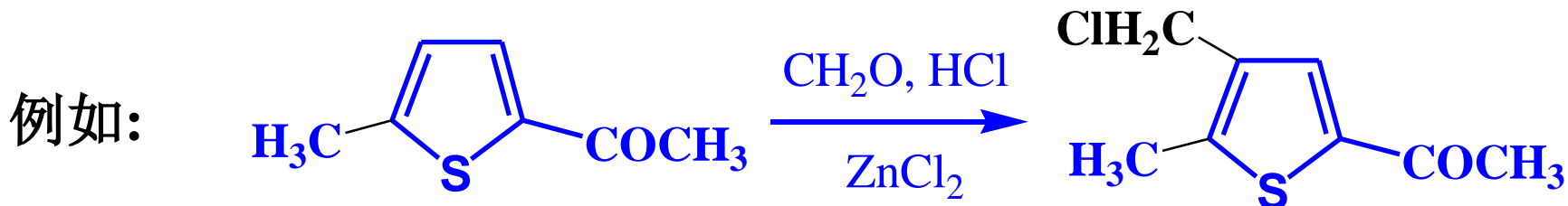
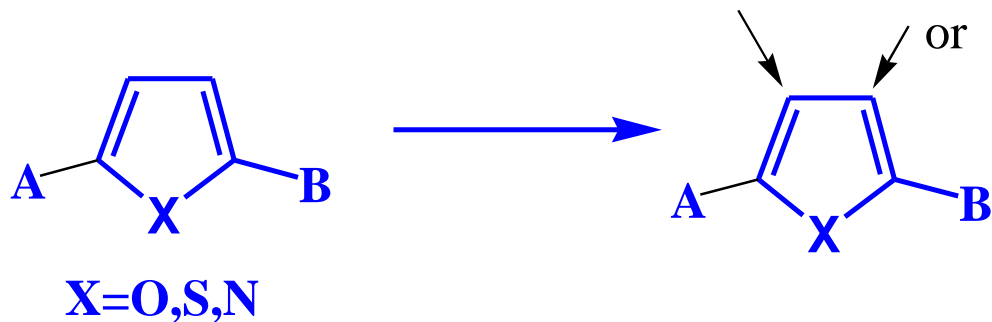


**B为邻对位定位基**



**B为间位定位基**

如环上有两个取代基,  
第三个基团进入 $\beta$ -位,  
进入哪个 $\beta$ -位,取决于  
A和B的定位效应.

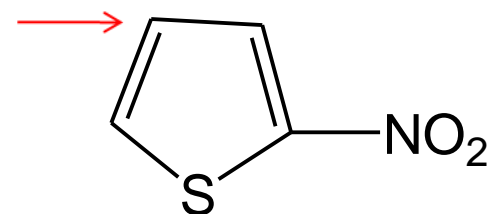
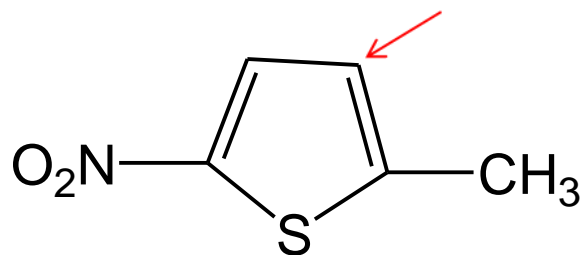
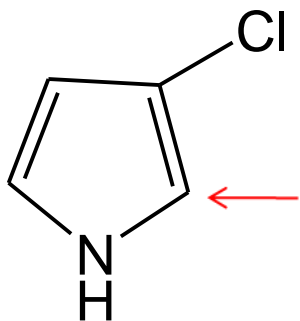
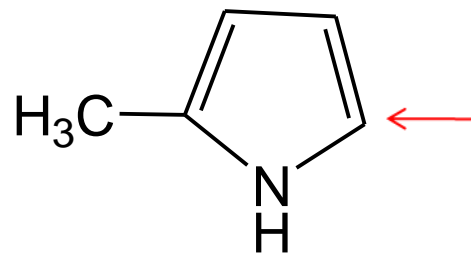
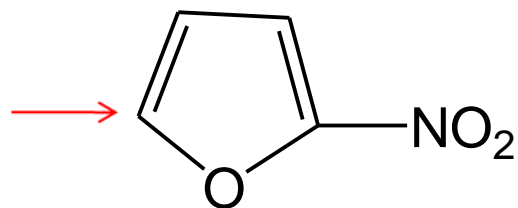
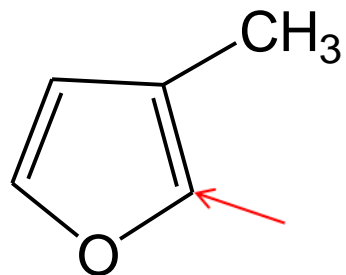


**C.** 吡咯、呋喃对酸及氧化剂敏感, 选择试剂需注意;

**D.** 噻吩、吡咯的芳香性较强, 所以易取代不易加成;

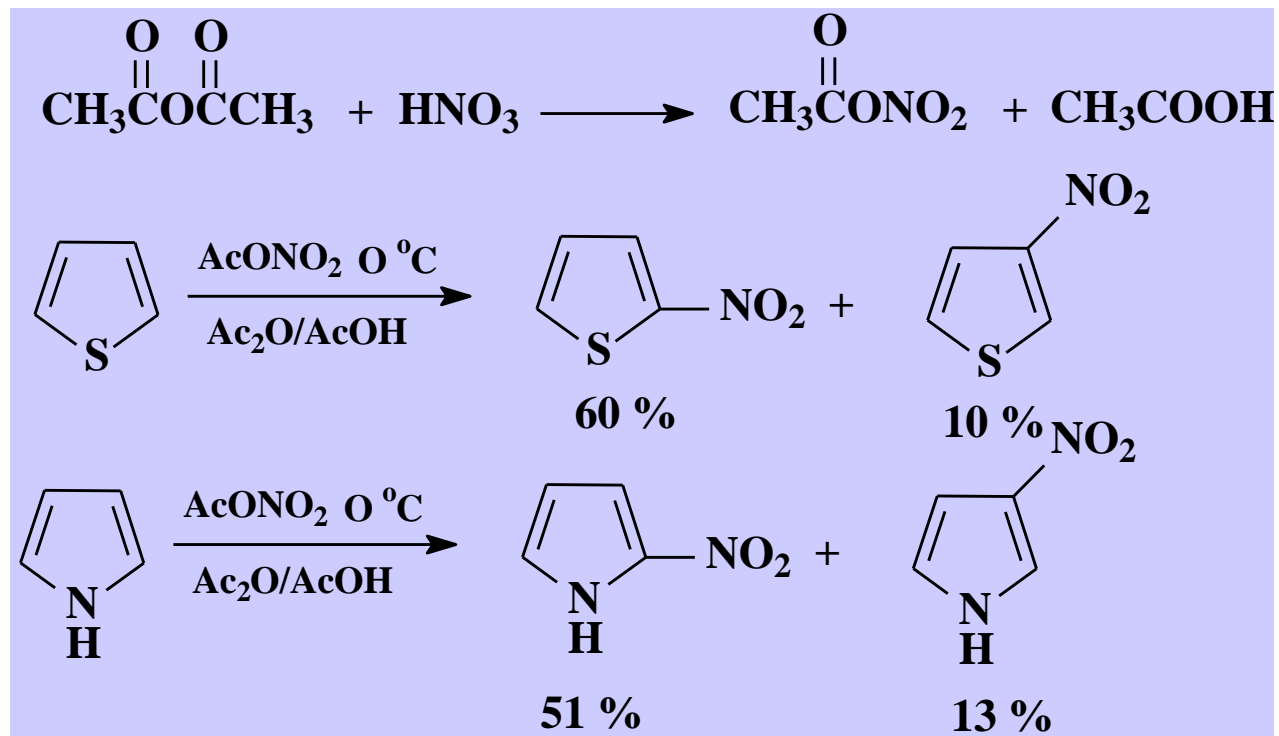
呋喃的芳香性较弱, 虽然也能与多数亲电试剂发生亲电取代, 但在强亲核试剂存在下, 能发生亲核加成。

练习题：下列化合物发生硝化反应，请用箭头表示主要产物的位置。

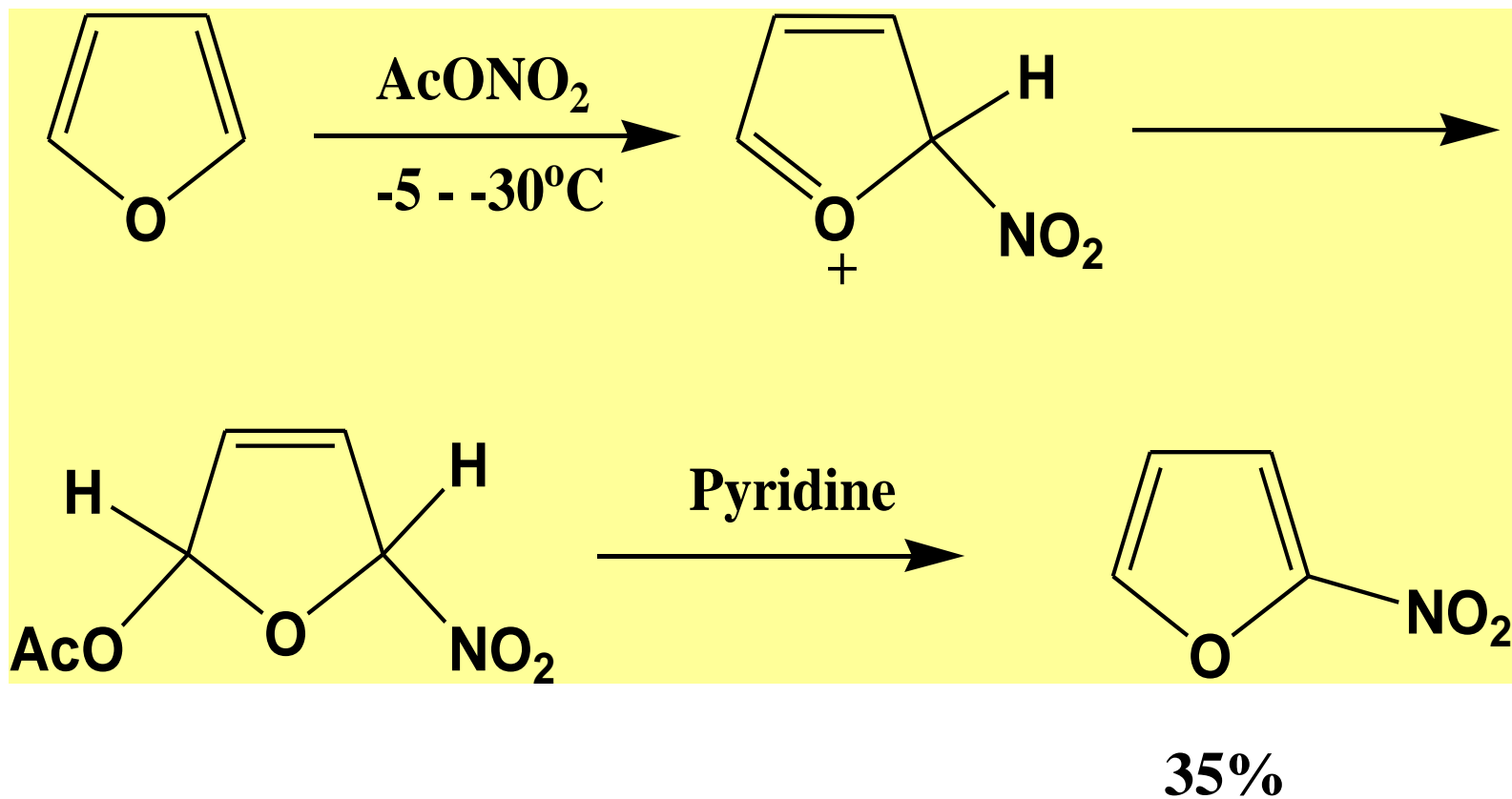


## (2) 呋喃、噻吩、吡咯的硝化反应

呋喃, 噻吩和吡咯易氧化, 一般不用硝酸直接硝化;  
通常用比较温和的非质子硝化试剂, 如: 硝酸乙酰酯。  
反应在低温下进行。



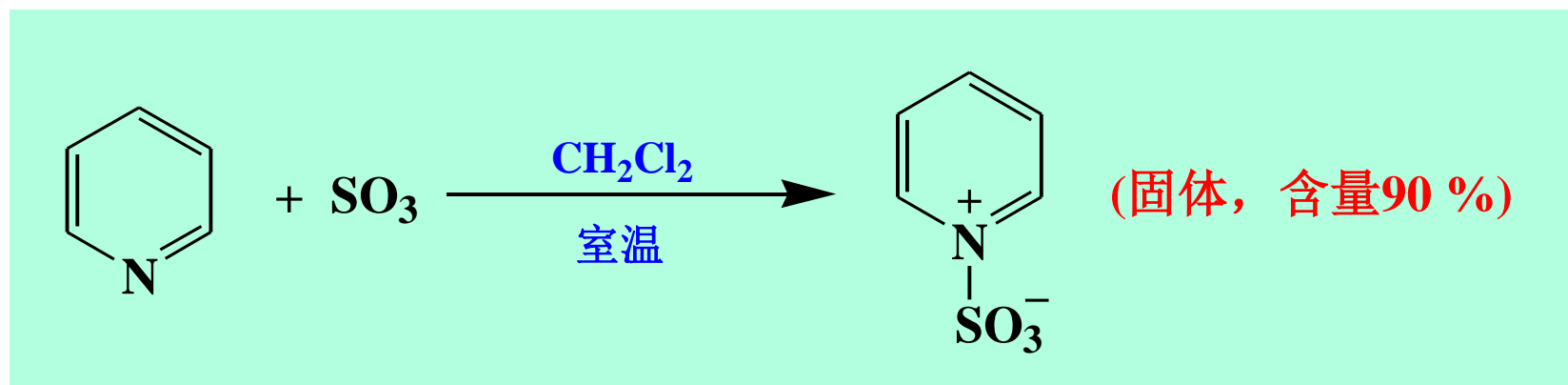
呋喃比较特殊,先生成稳定的或不稳定的2,5-加成产物,  
然后加热或用吡啶除去乙酸,得到硝化产物。



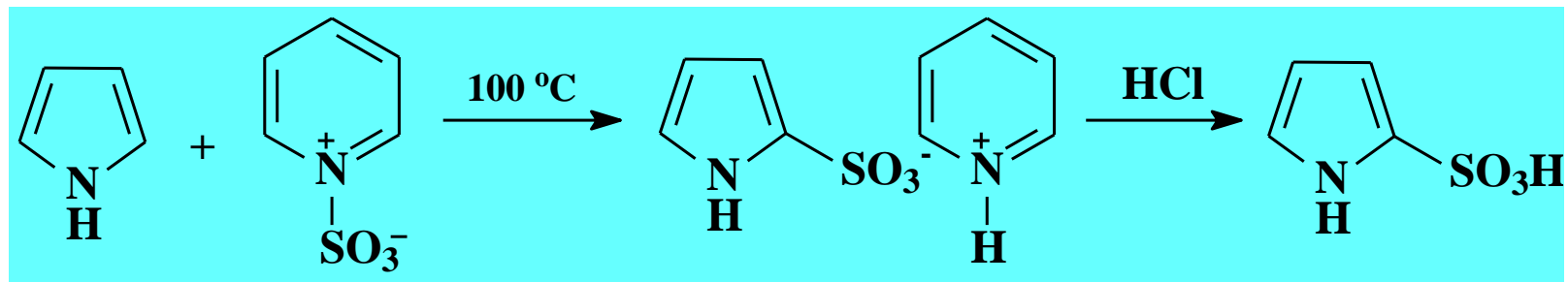
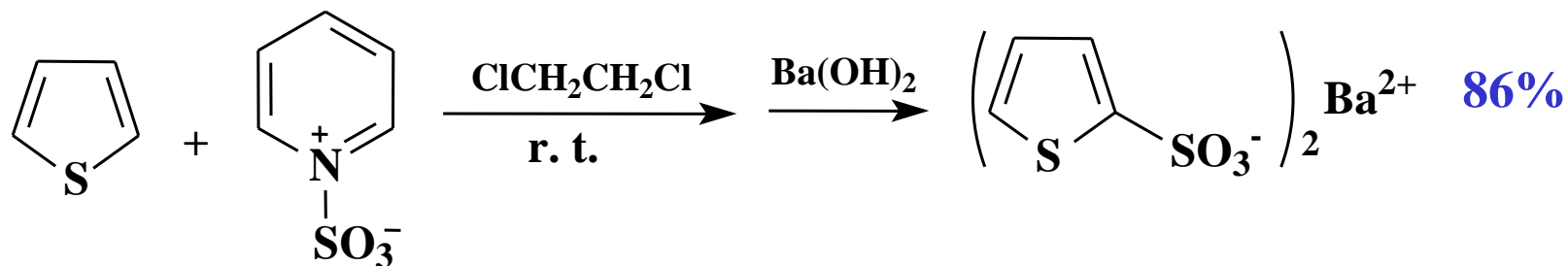
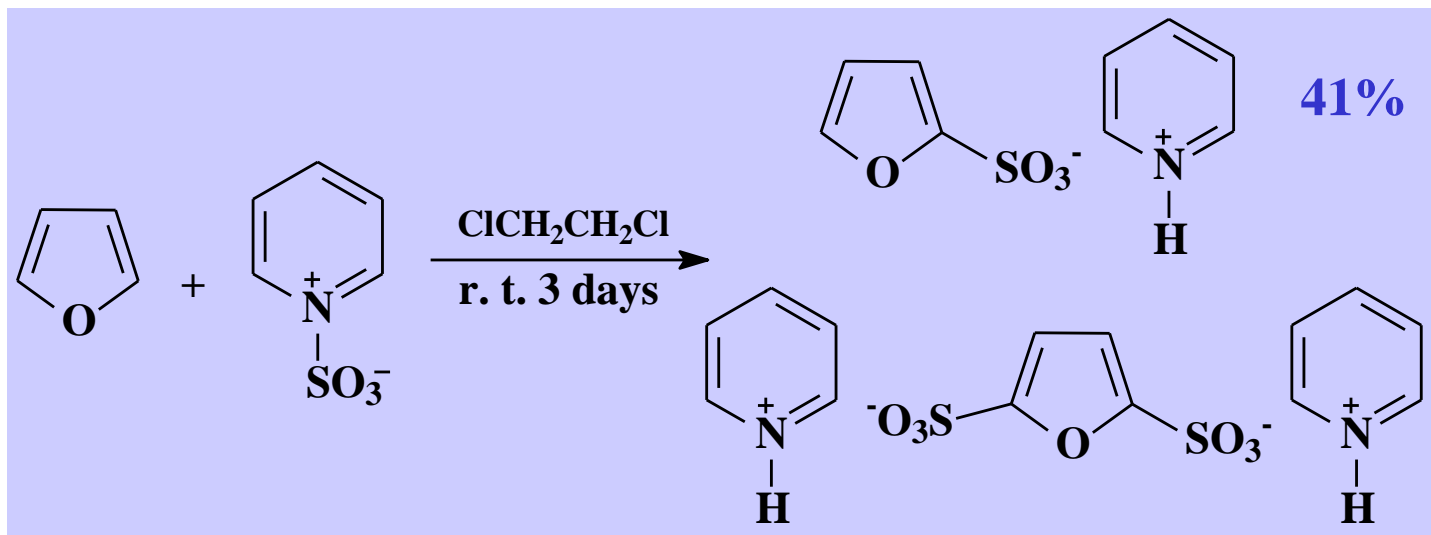
### (3) 吡喃、噻吩、吡咯的磺化反应

吡咯、吡喃不太稳定，所以须用温和的磺化试剂磺化。

常用温和非质子磺化试剂：吡啶与三氧化硫的加合物。



噻吩比较稳定，既可以直接磺化（产率稍低），也可以用温和磺化试剂磺化。

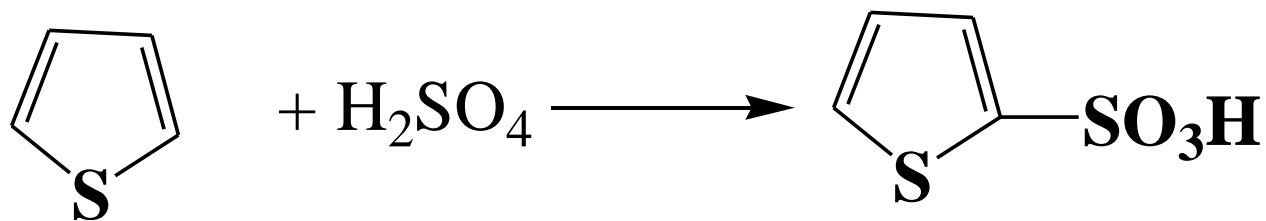


**90%**

吡咯、呋喃对酸及氧化剂敏感，噻吩较稳定。

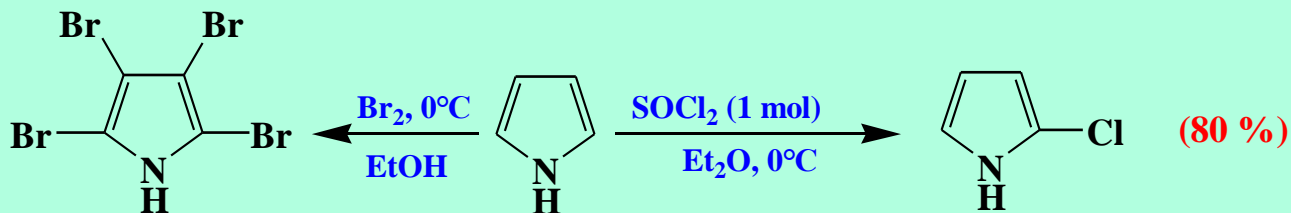
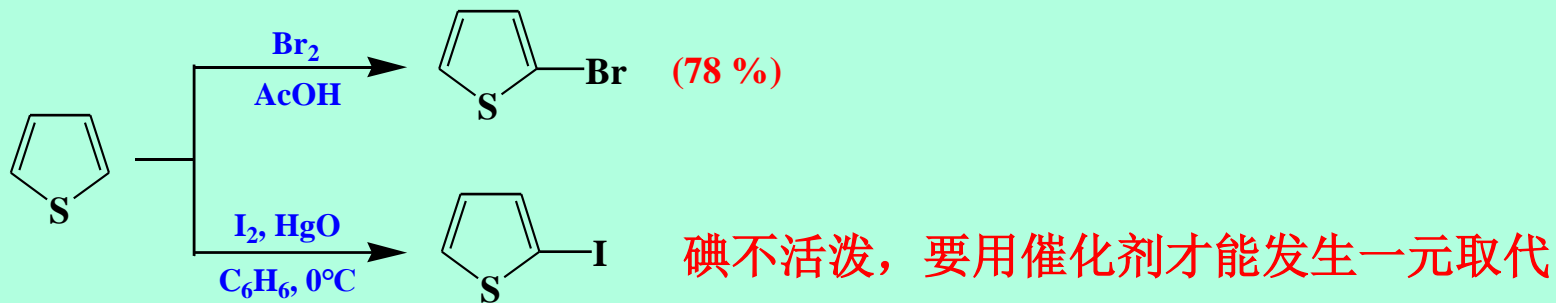
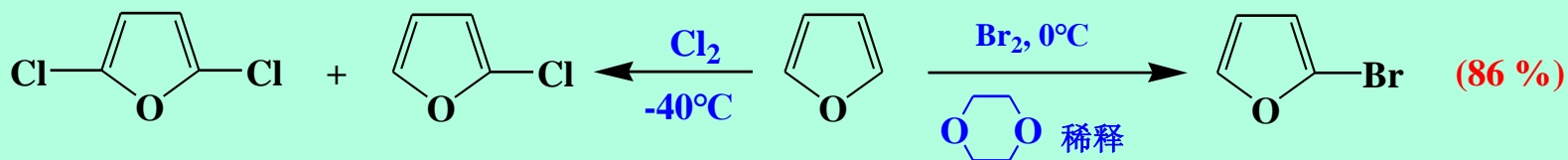
由于C-S键较长，缓解了环张力。

可利用此性质除去苯中少量的噻吩：

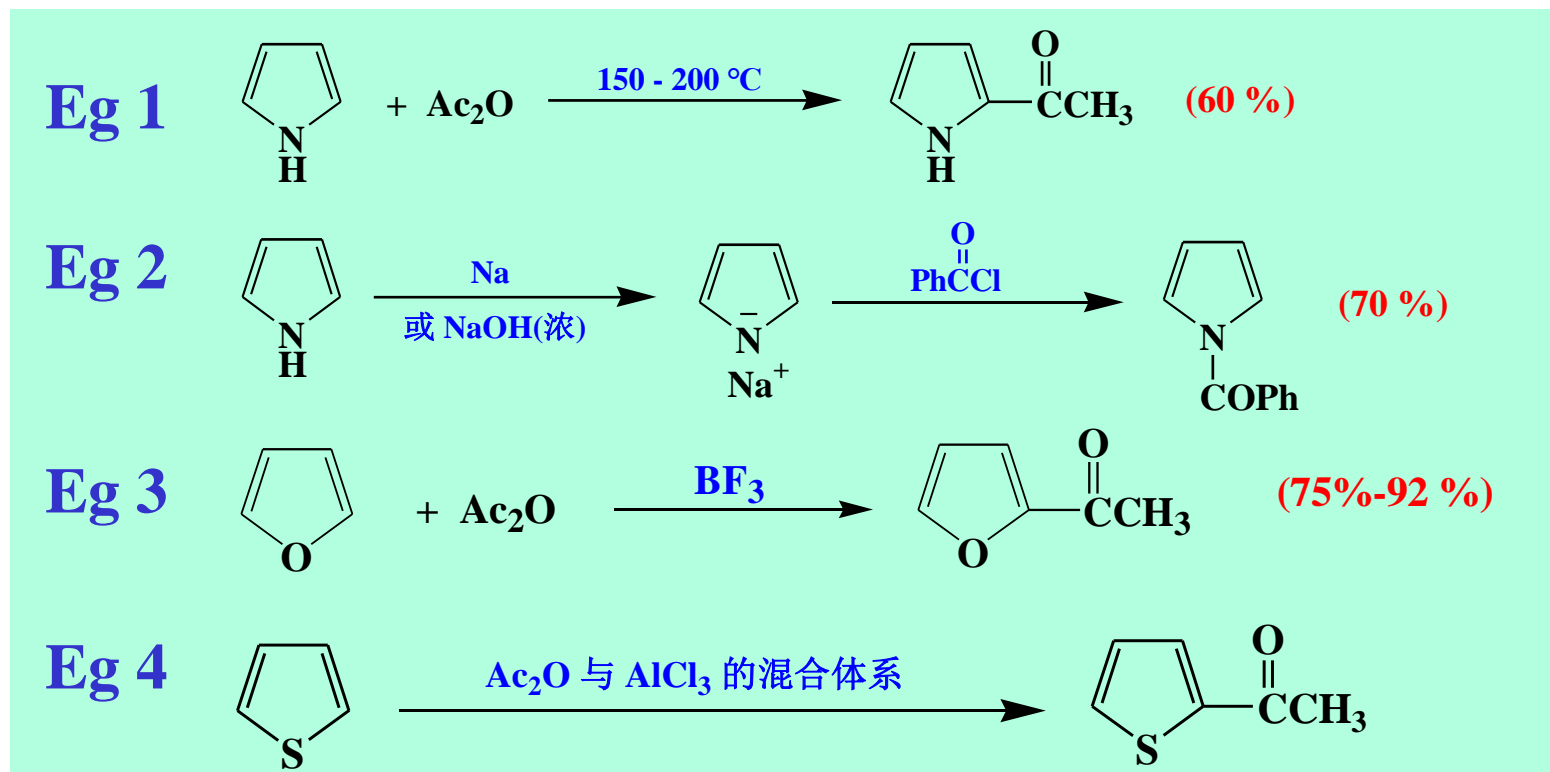


## (4) 呋喃、噻吩、吡咯的卤化反应

- 性质活泼，氯代、溴代无需催化剂；碘代需催化剂；
- 反应剧烈，为避免多卤代(Cl, Br)产物，常采用低温、溶剂稀释等温和条件。

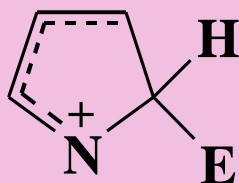


## (5) 呋喃、噻吩、吡咯的傅氏酰基化反应



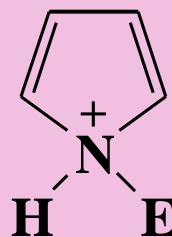
吡咯活性较大，不用催化剂，直接用酸酐酰化；  
呋喃和噻吩采用温和的催化剂。

呋喃、噻吩的酰化反应在 $\alpha$ -C上发生，而吡咯的酰化反应（不用催化剂）既能在 $\alpha$ -C上发生，又能在N上发生。在 $\alpha$ -C上发生比在N上发生容易。



$sp^2$ 杂化

碳上酰化，正电荷处在离域范围内，较稳定。



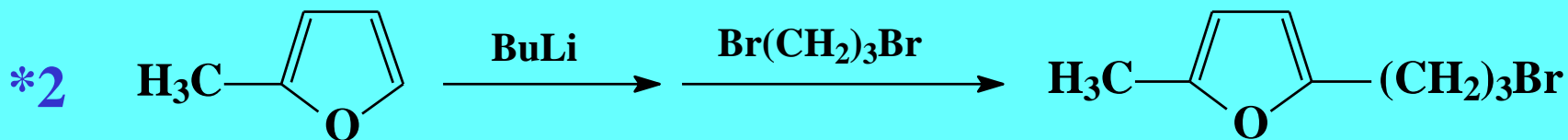
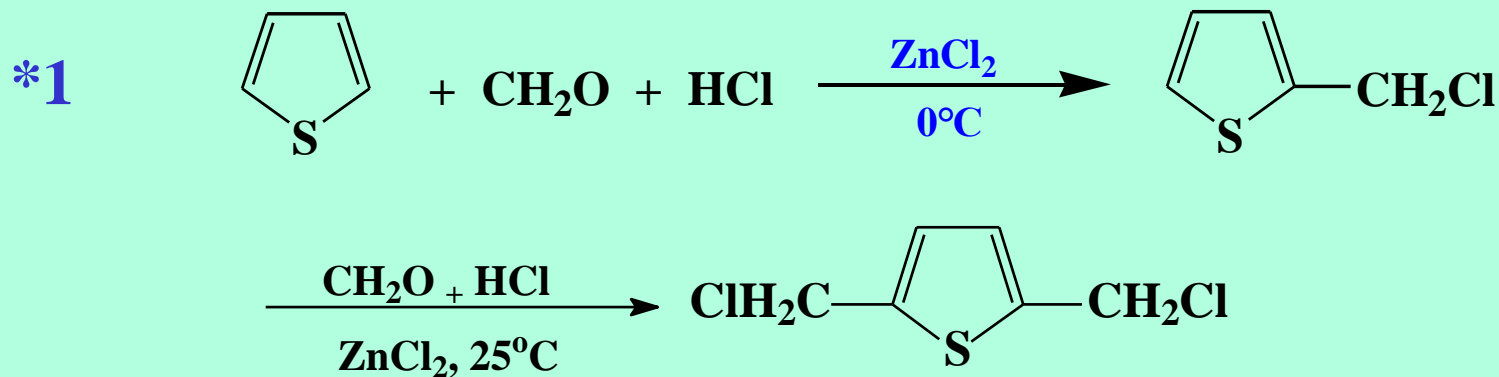
$sp^3$ 杂化

氮上酰化，正电荷不处在离域范围内。

## (6) 呋喃、噻吩、吡咯的傅氏烷基化反应

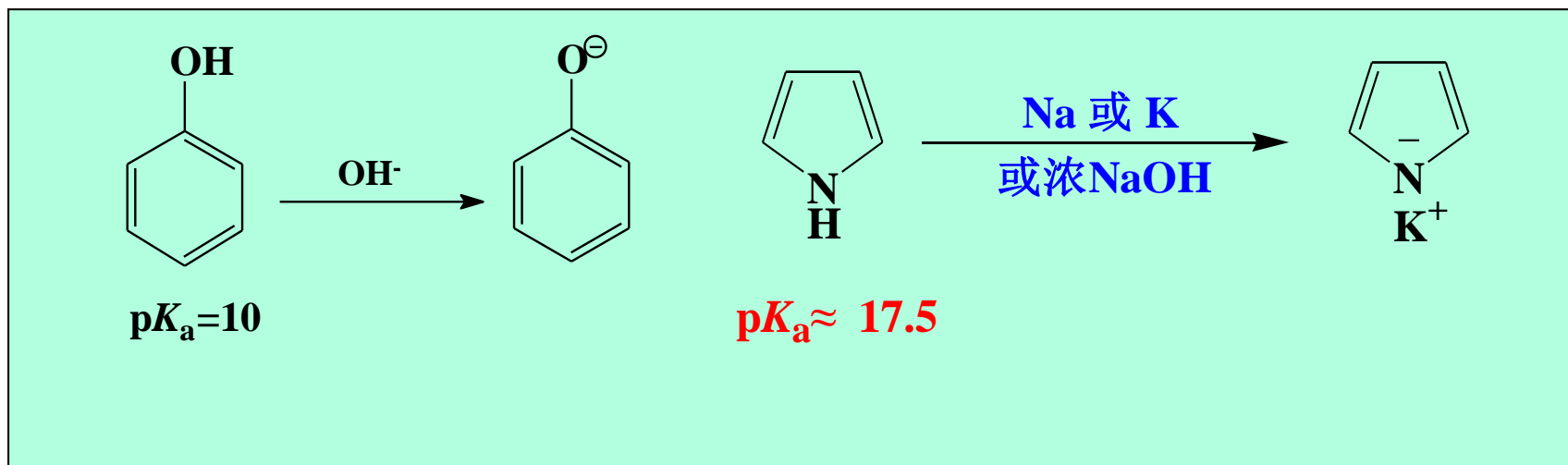
会得到多烷基取代的混合物，在合成上价值不大。

以下两个反应在合成上有意义。



## (7) 吡咯的特殊反应

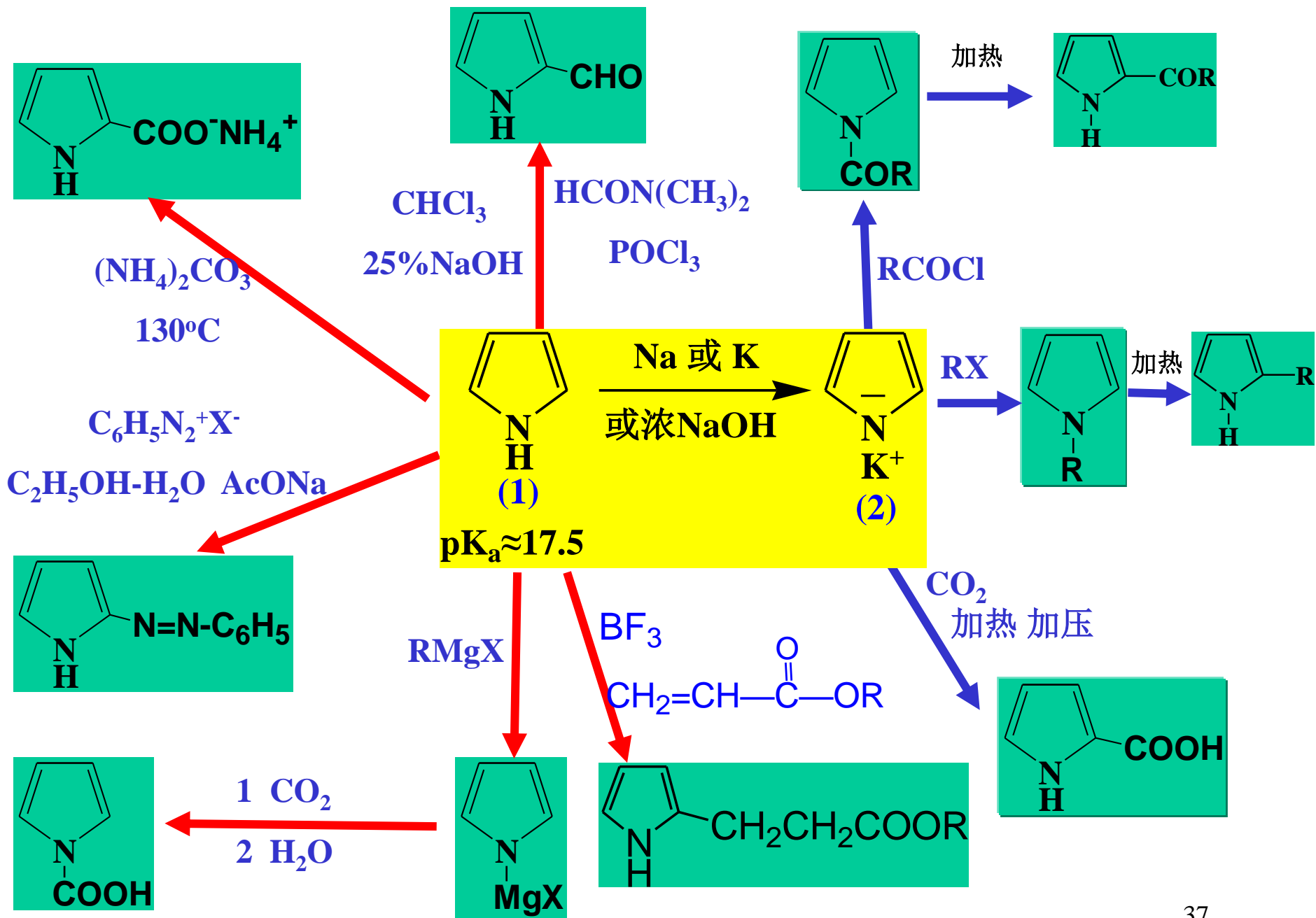
吡咯的性质与苯酚类似，都具有酸性，但吡咯的酸性比苯酚小。吡咯与苯胺也有类似性质。



**p-π 共轭，碱性极弱，pK<sub>b</sub>=13.6**

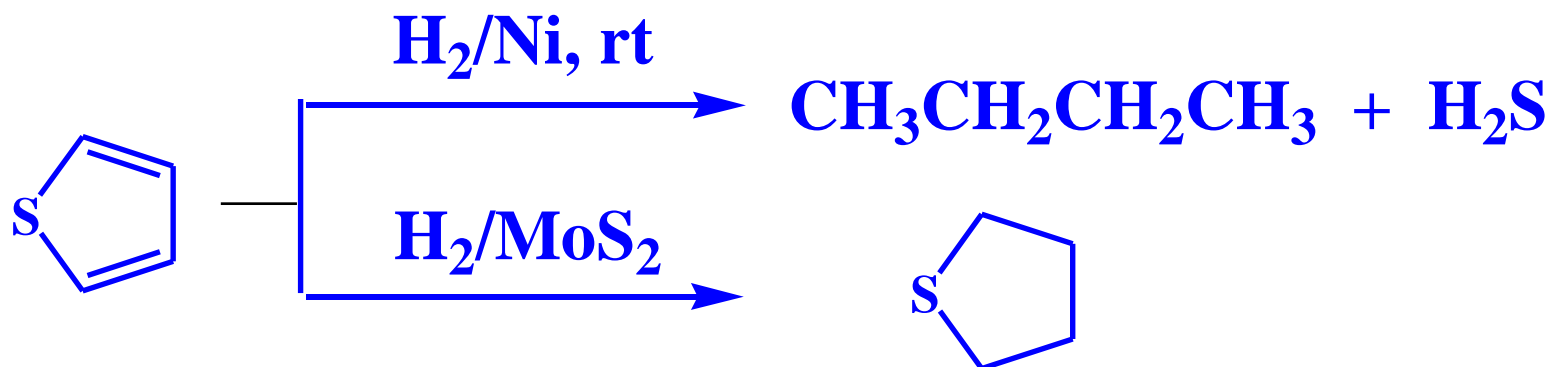
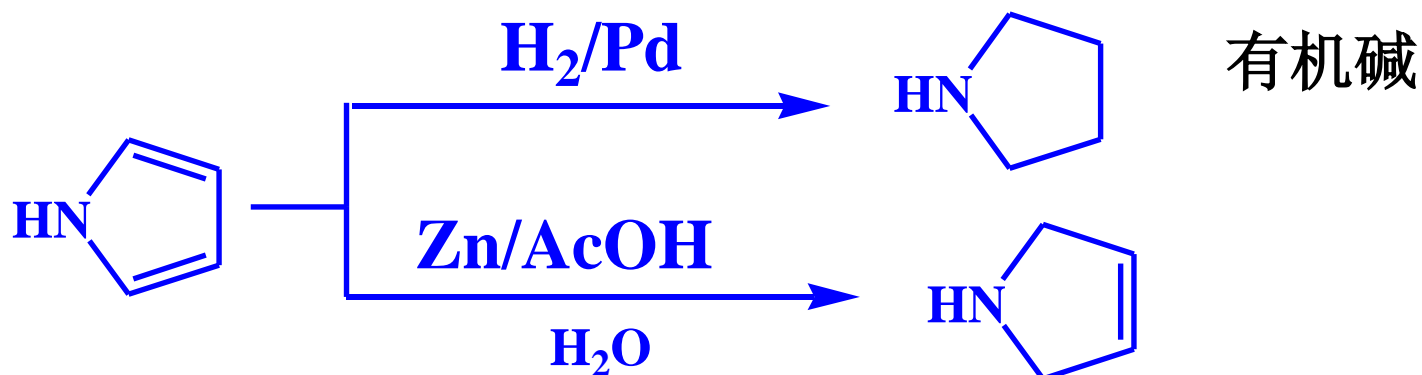
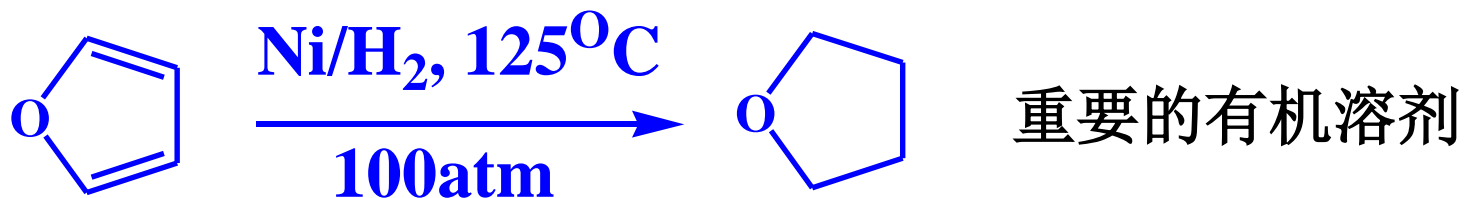
**N上的H有酸性，pK<sub>a</sub>=17.5**

吡咯成盐后，使环上电荷密度增高，亲电取代反应更易进行。



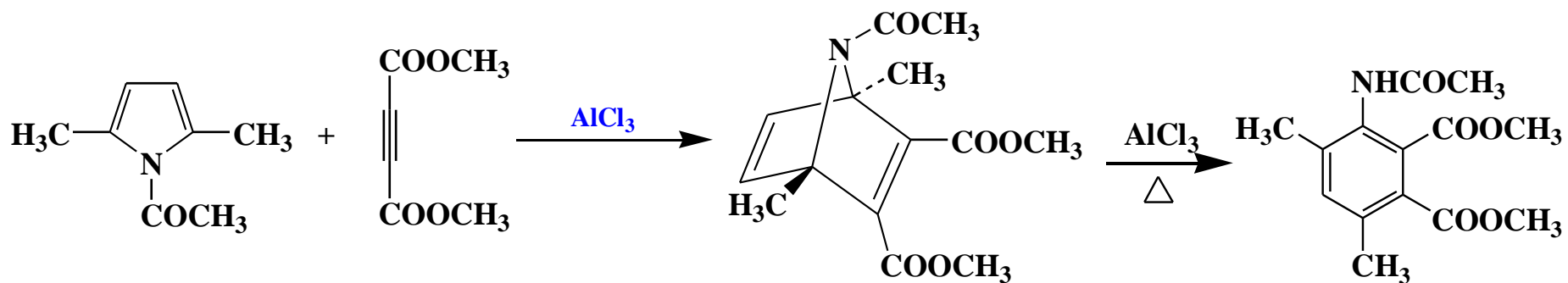
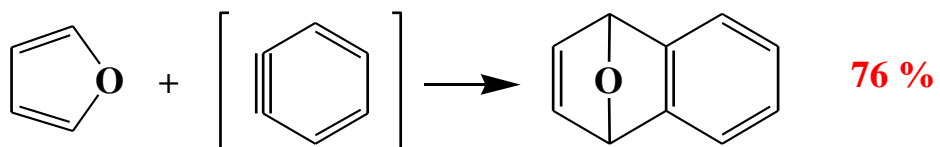
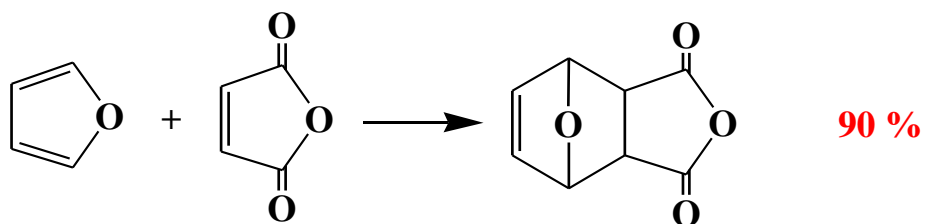
### 3. 呋喃、吡咯、噻吩的加成反应

#### (1) 加氢反应

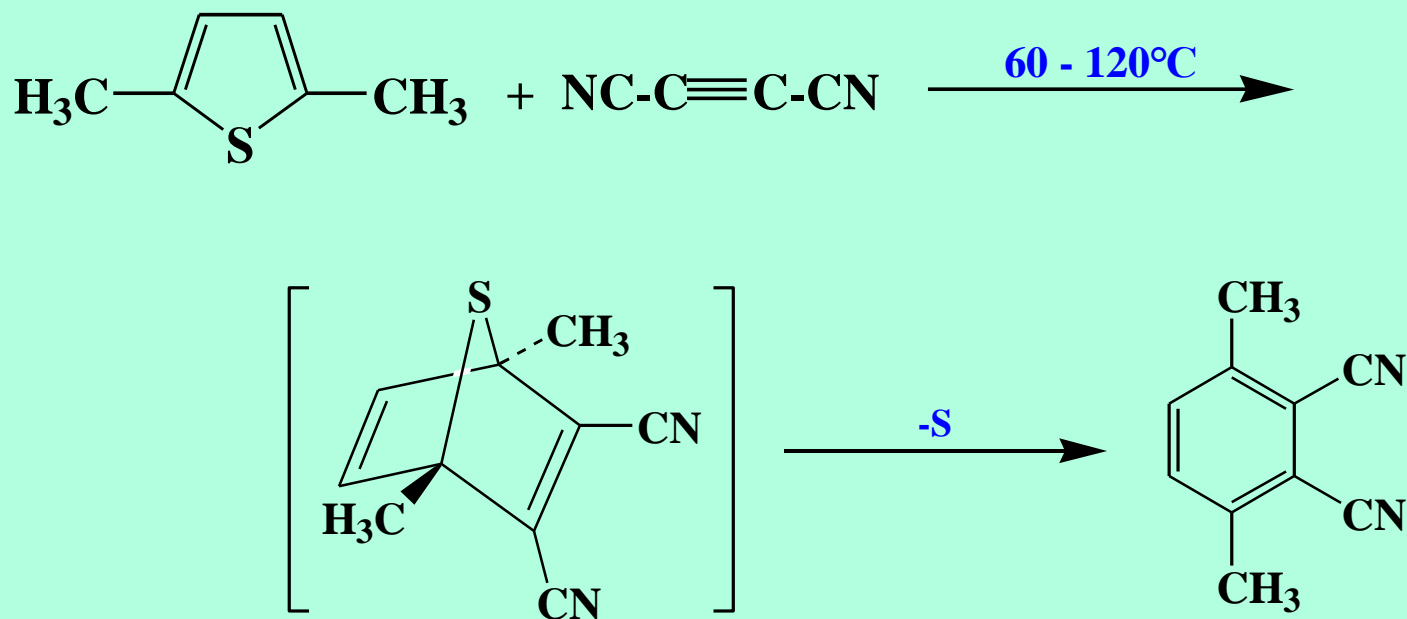


## (2) Diels-Alder反应

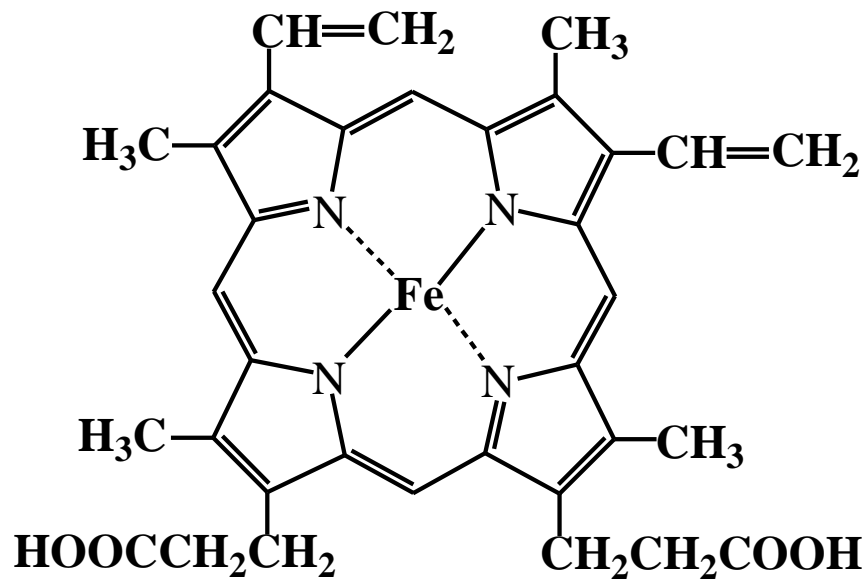
呋喃最易发生Diels-Alder反应



噻吩基本上不发生双烯加成，即使在个别情况下也是生成一个不稳定的中间体，直接失硫转化为别的产物。

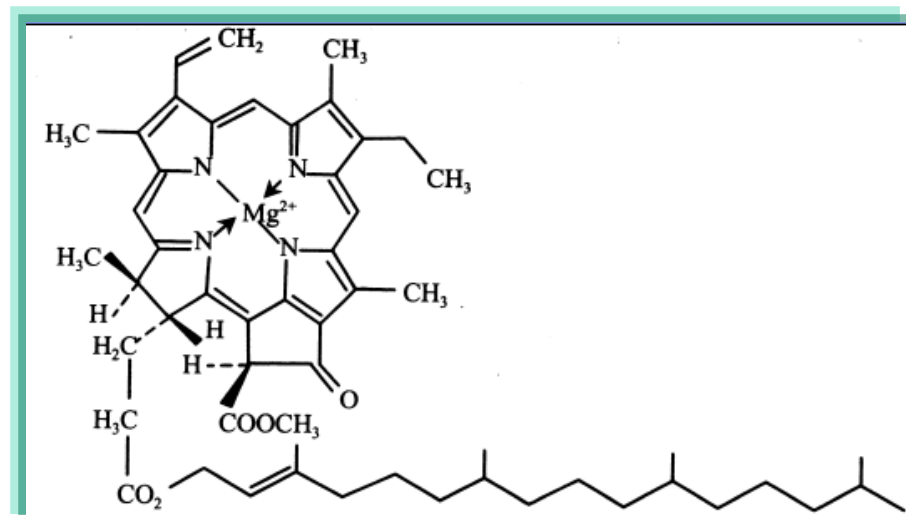


吡咯衍生物:



血红素存在于哺乳动物的红血球中，与蛋白质结合成为血红蛋白，功能是运载氧气。

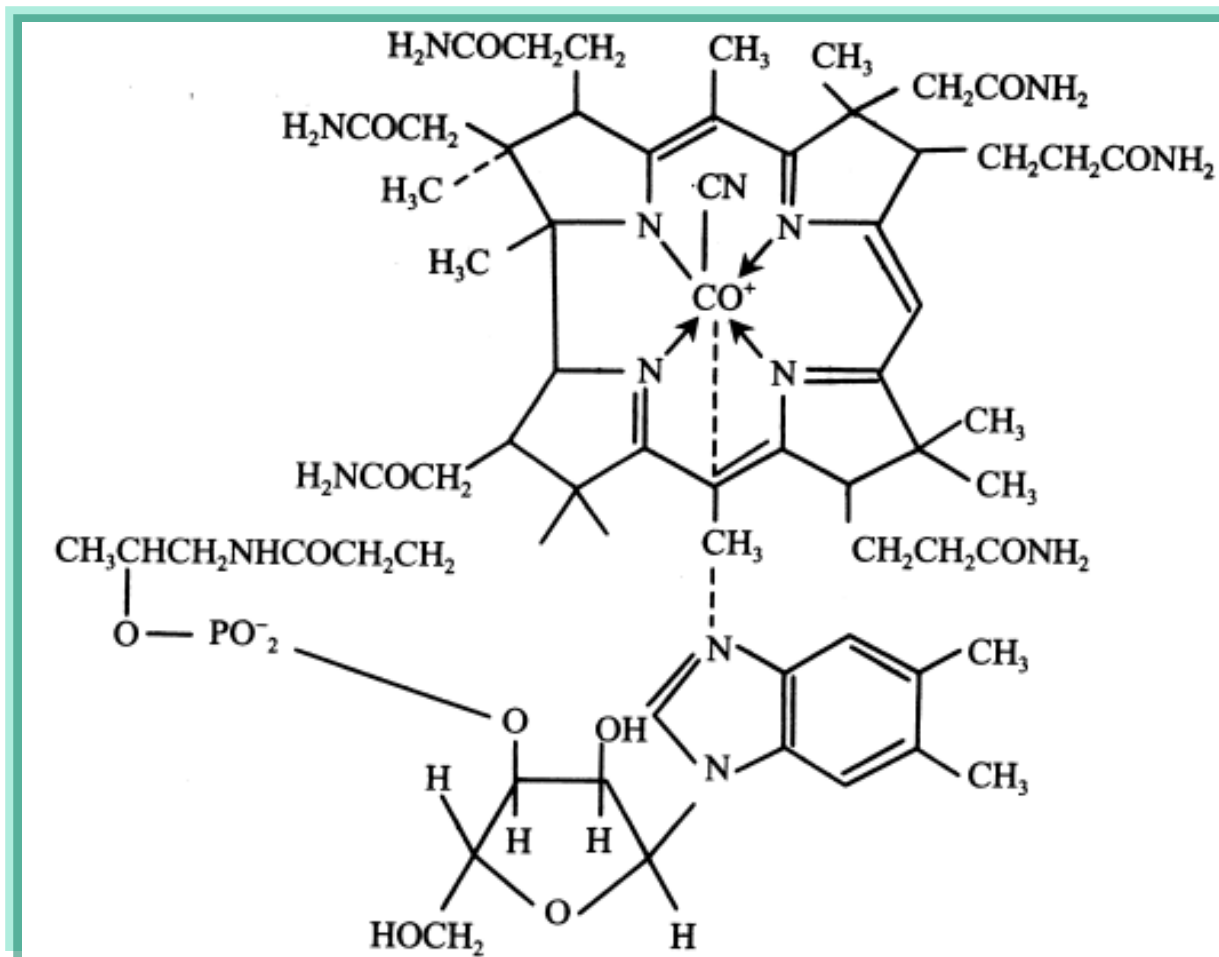
1929年，Hans-Fischer合成



叶绿素a

叶绿素与蛋白质结合存在于植物的叶和茎中，是植物进行光合作用所必须的催化剂。

叶绿素a的结构由Hans-Fischer于1940年提出，1960年Woodward合成。

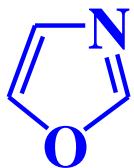


维生素B12具有很强的造血功能，是造血过程中的生物催化剂；

维生素B12， 1948年分离得到； 1954年确定结构；  
1973年， Woodward和Eschenmoser完成全合成。

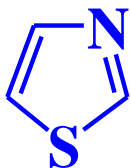
## 第三节 含有两个杂原子的五元杂环体系

- 一 唑的结构
- 二 唑的合成
- 三 唑的反应



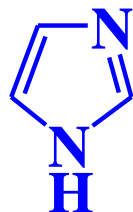
**b.p. 95°C**

噁唑(oxazole)



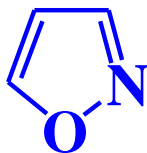
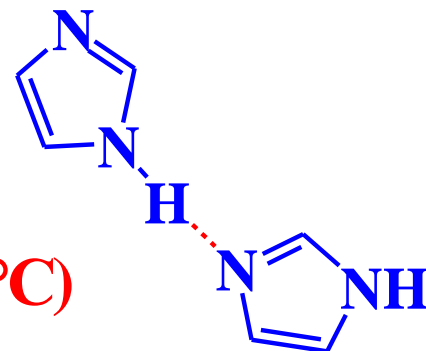
**113°C**

噻唑(thiazole)



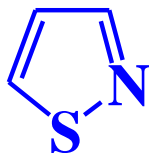
**188°C(m.p.70°C)**

咪唑(imidazole)



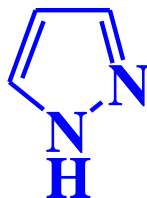
**b.p. 70°C**

异噁唑(isoxazole)



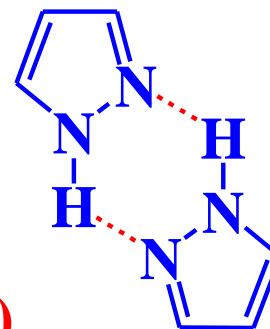
**117°C**

异噻唑(isothiazole)



**263°C(m.p.90°C)**

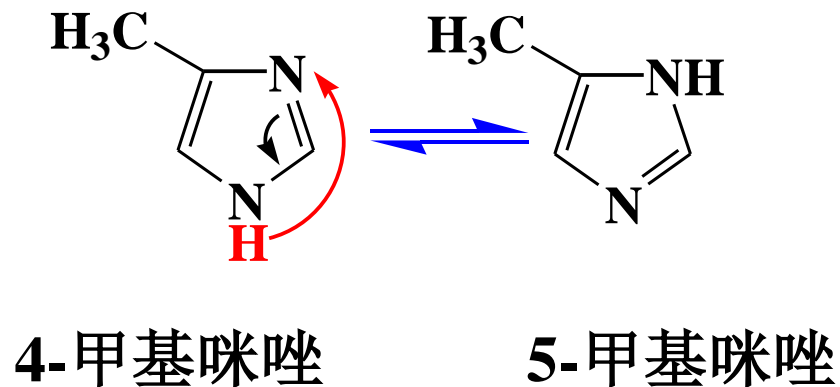
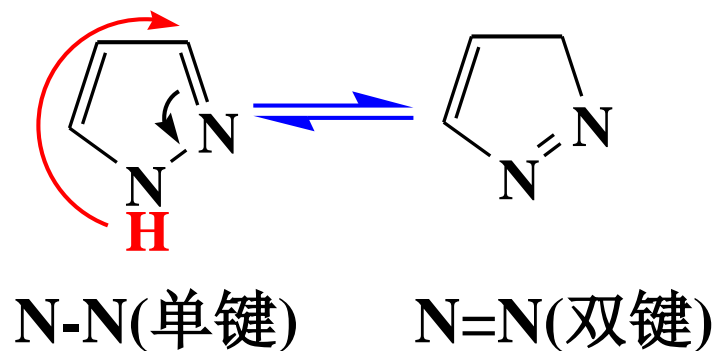
吡唑(pyrazole)



分子间形成氢键，b.p.(m.p.)高

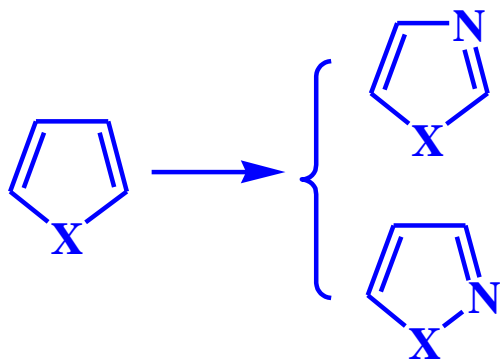
# 一 唑的结构

## (1) 互变异构



**4(5)-甲基咪唑(因为4-甲基咪唑和5-甲基咪唑不可分离)**

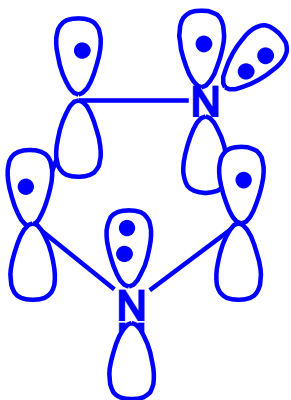
## (2) 结构



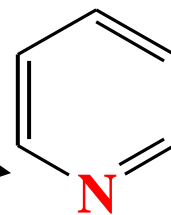
引入一个N

- ① N电负性较大，吸电子，环上电子云密度降低，亲电取代变难，主要发生在N的间位；
- ② 引入的N，未共用电子对在 $sp^2$ 杂化轨道上不参与环的共轭，有碱性；
- ③ 环上电子云密度降低，对酸和氧化剂的稳定性增大

以咪唑为例：

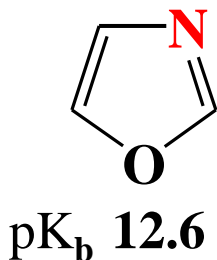


吡啶N(孤电子对不参与共轭, 所以碱性较强)

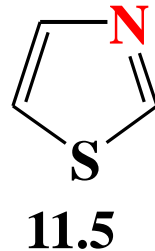


$pK_b$  8.8

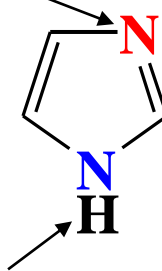
碱性:



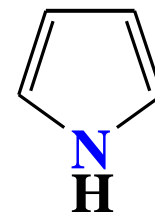
<



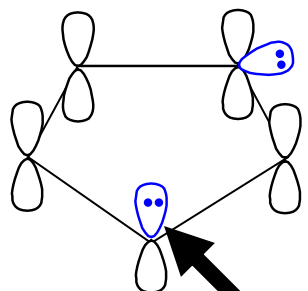
<



吡咯N(孤电子对参与共轭, 所以碱性较弱)



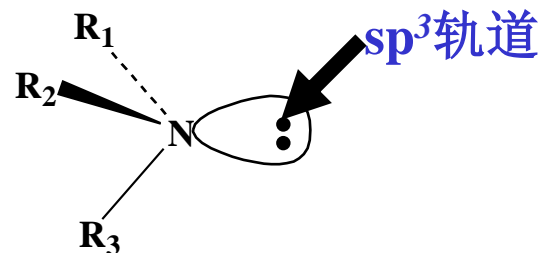
$pK_b$  13.6



吡咯N的孤电子对处于p轨道

N的孤电子对处于 $sp^2$ 杂化轨道

吡啶N与吡咯N均为 $sp^2$ 杂化。



一般脂肪胺中的N是 $sp^3$ 杂化。N的孤电子对处于 $sp^3$ 杂化轨道

### (3) 碱性

1. 1,2-唑与1,3-唑都有吡啶N，所以都有碱性。
2. 1,3-唑的碱性比1,2-唑强。

因为两个杂原子互相影响大。

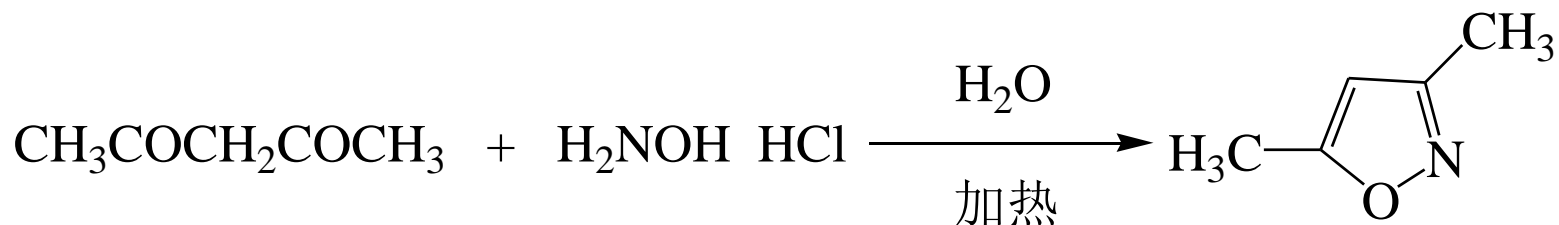
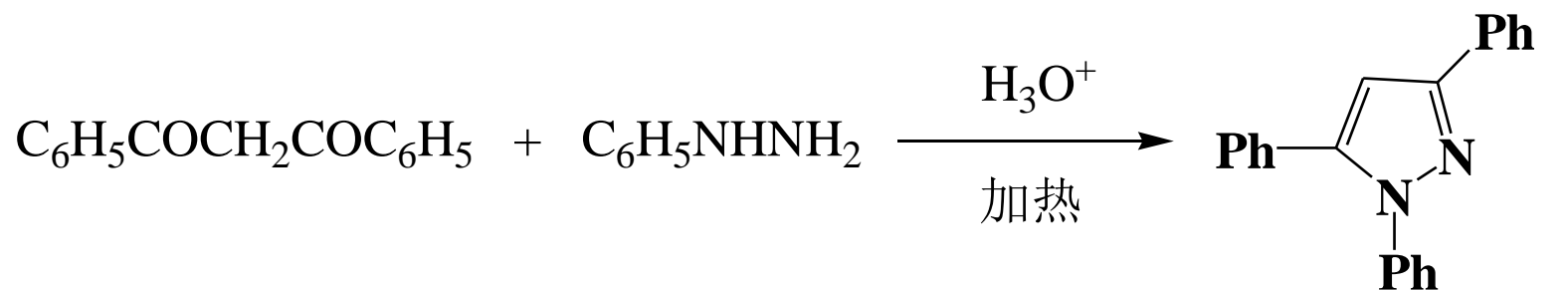
3. 咪唑的碱性 > 噻唑的碱性 > 噁唑的碱性

由综合电子效应决定。

## 二 唑的合成

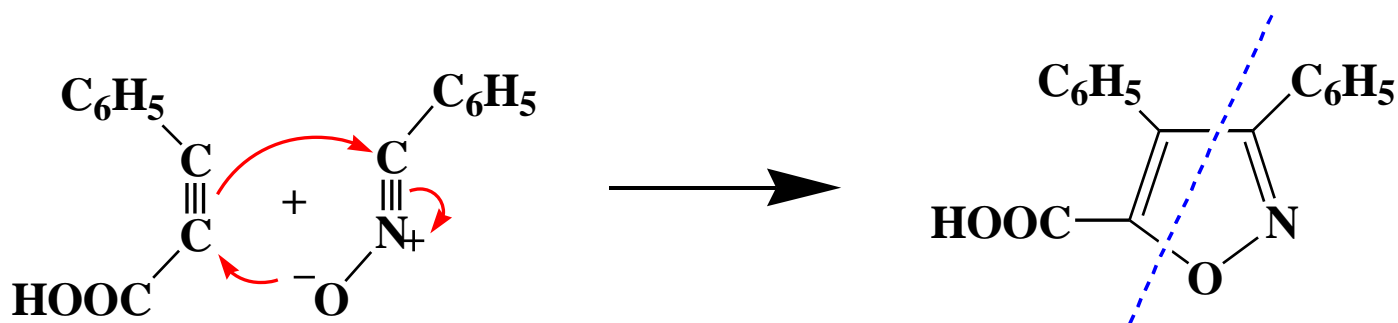
### 1、 1,2-唑的合成(只介绍吡唑与异噁唑的合成)

#### (1)用1,3-二羰基化合物合成吡唑和异噁唑



## (2)用1,3-偶极环加成反应制吡唑和异噁唑

实例：用腈类氧化物制异噁唑



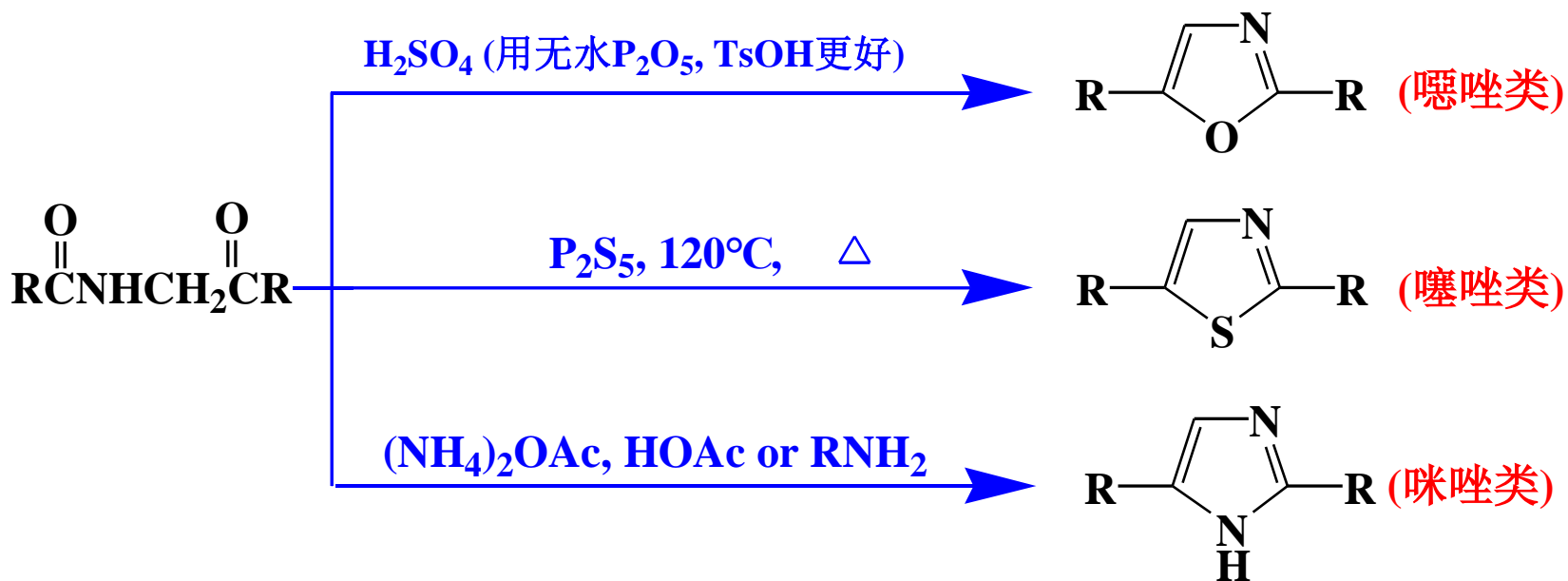
氧化苯甲腈



苯甲醛肟

氧化苯甲腈

## 2、 1,3-唑的合成



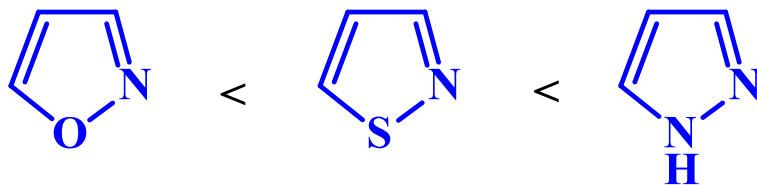
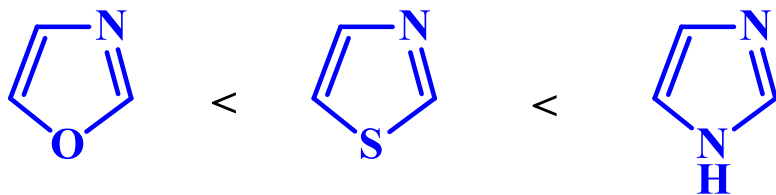
# 三 唑的反应

## 主要讨论亲电取代反应

### 1 反应性

唑的反应性比呋喃、噻吩、吡咯差，这是因为分子中多了一个吡啶型N，使共轭体系的电子云密度降低，所以亲电试剂不易进攻。

唑的亲电取代活性顺序：



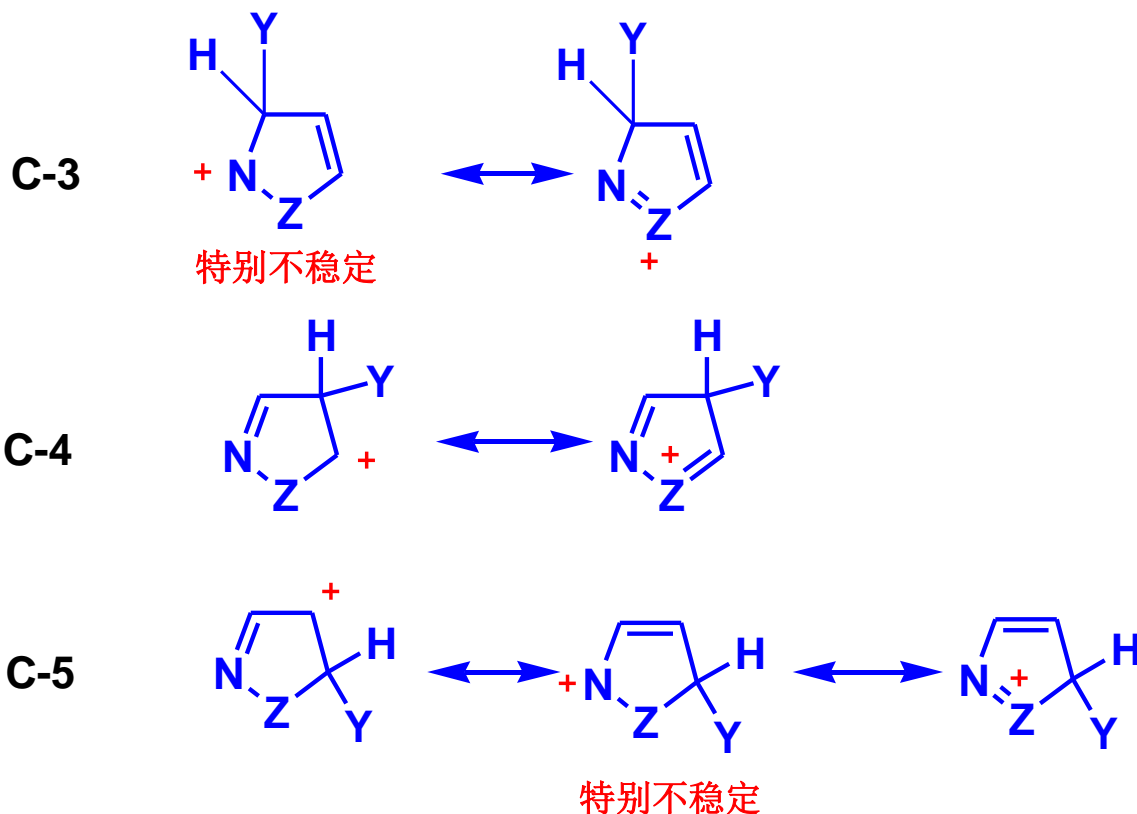
## 2 1,2-、1,3-唑的硝化、磺化、卤化

反应试剂：一般的硝化、磺化、卤化试剂即可

进入环的位置及活性顺序：1,2-唑 主要得到4-位取代产物

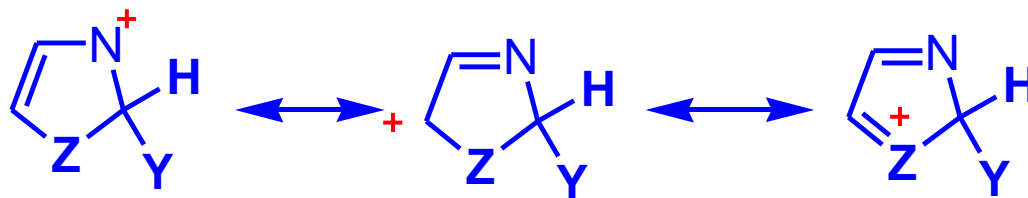
1,3-唑 主要得到4-位 或5-位取代产物

### 1,2-唑



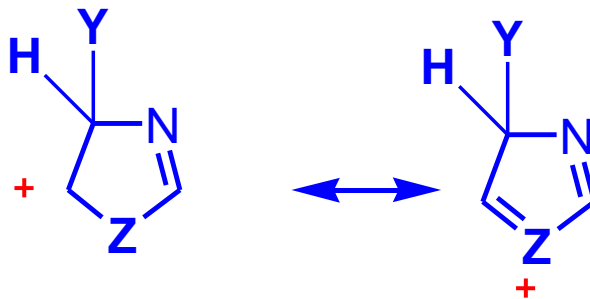
# 1,3-二唑

C-2

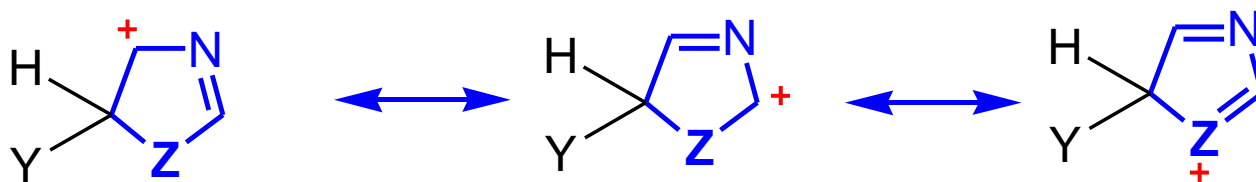


特别不稳定

C-4

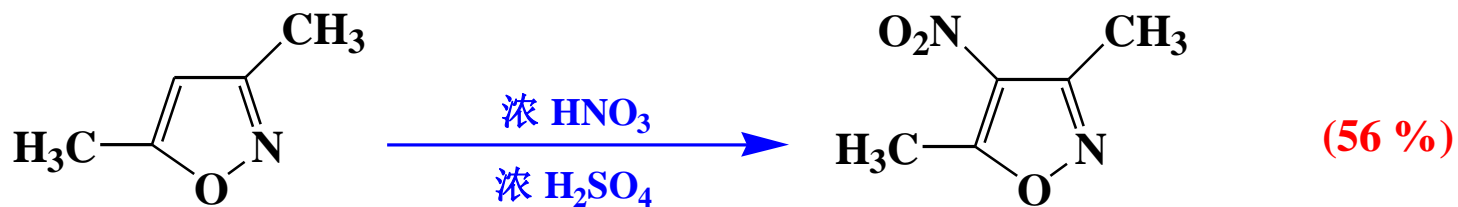


C-5

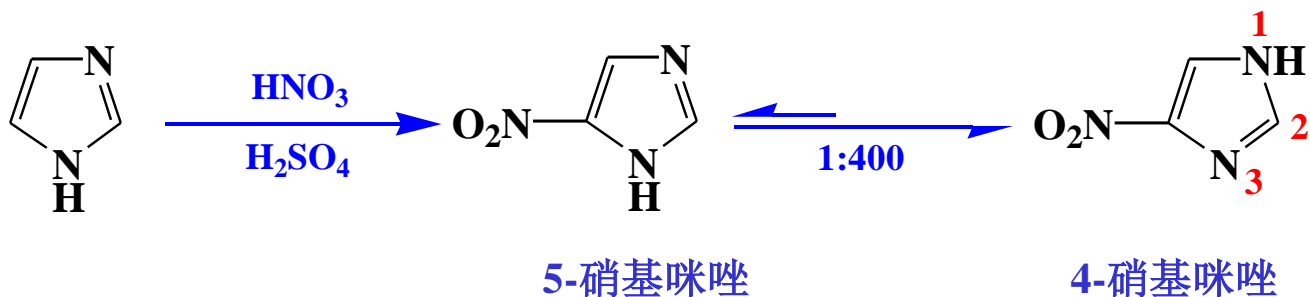
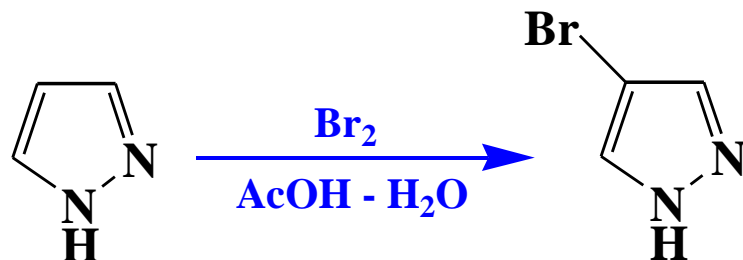


# 实例

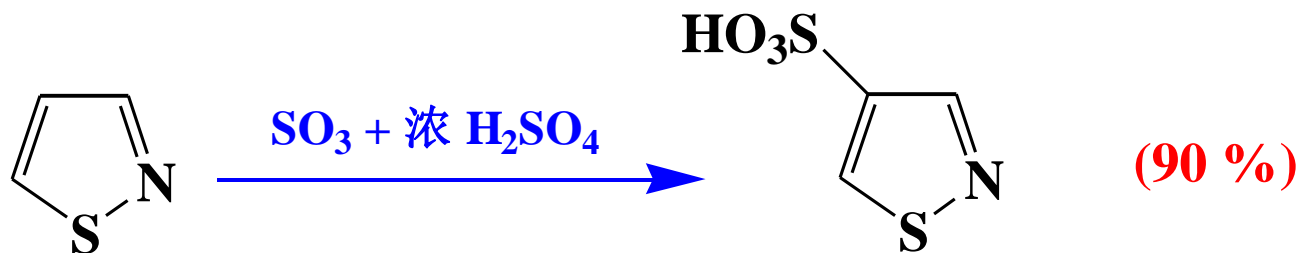
eg 1



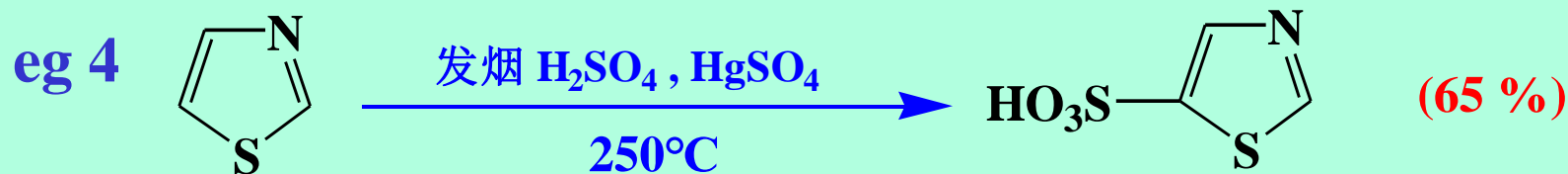
eg 2



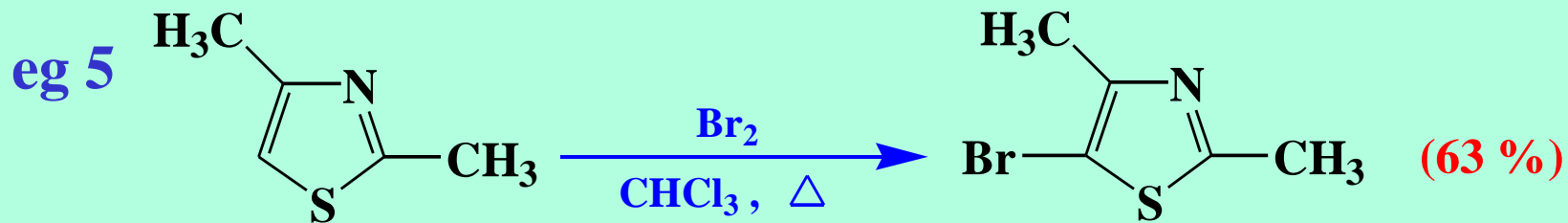
eg 3



噻唑不易发生亲电取代反应，磺化须强烈条件



噻唑硝化、卤化时环上须有给电子取代基

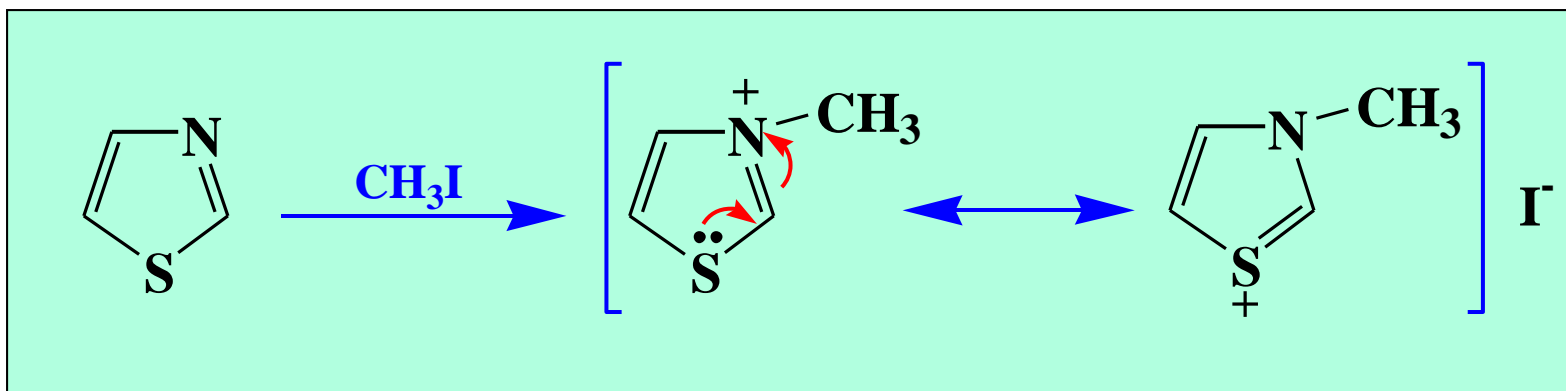


### 3 1,2-唑、1,3-唑的傅氏烷基化反应

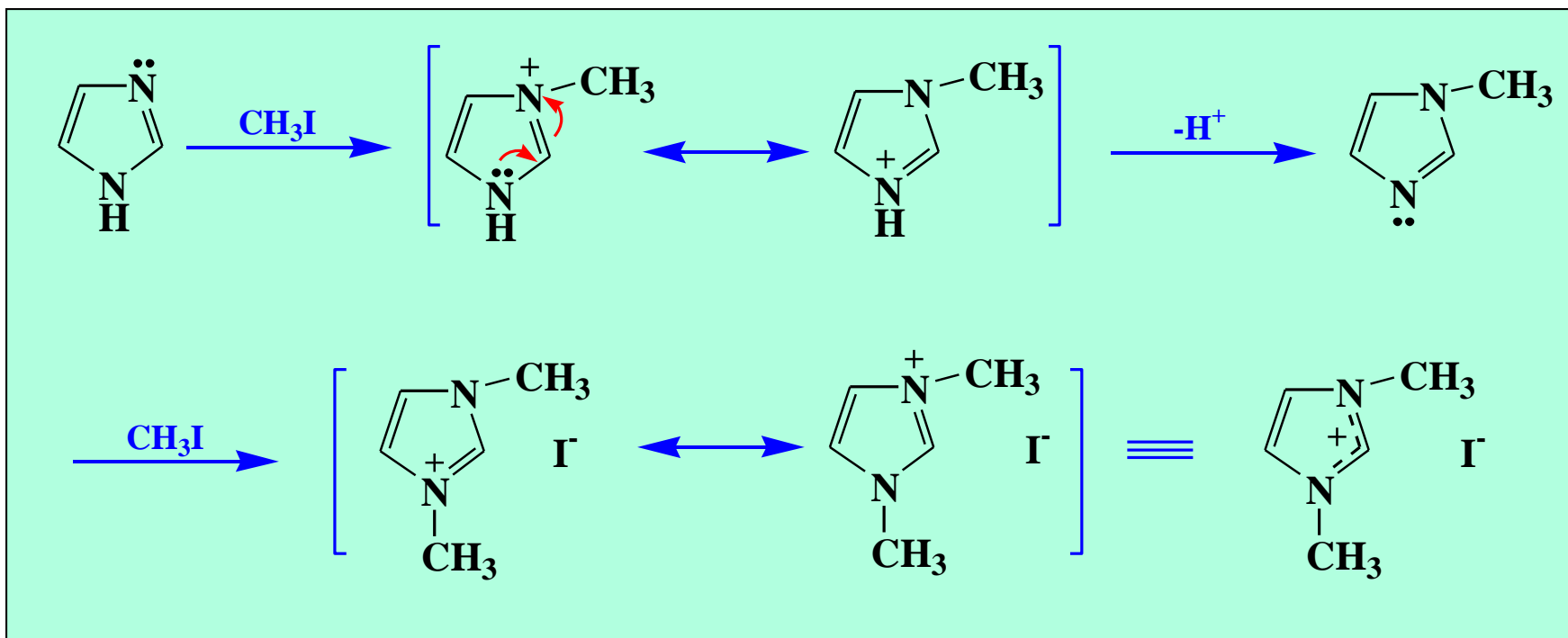
常用的烷基化试剂是RX

烷基化反应的几点说明：

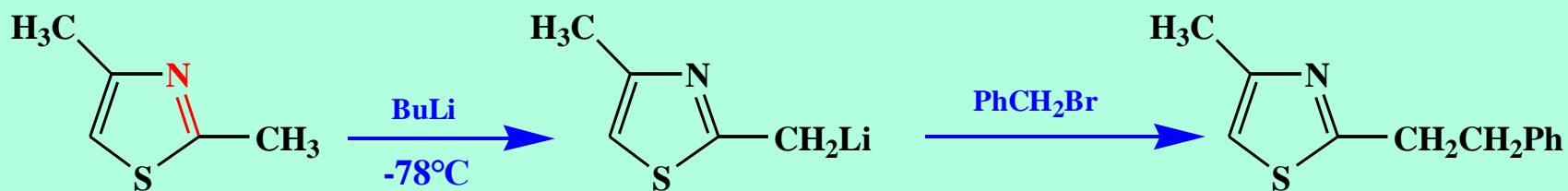
- (1) 唑的吡啶N上的电子云密度较大，所以在一般情况下，烷基化反应总是吡啶N上发生；



(2) 咪唑上有两个N，烷基化反应首先在吡啶N上发生一烷基化产物经互变异构又产生一个吡啶N，可进一步产生二烷基化产物，因此咪唑烷基化时经常得到一烷基化产物和二烷基化产物；



(3) 在强碱作用下，烷基化反应也能在噻唑的 $\alpha$ -位甲基上发生。

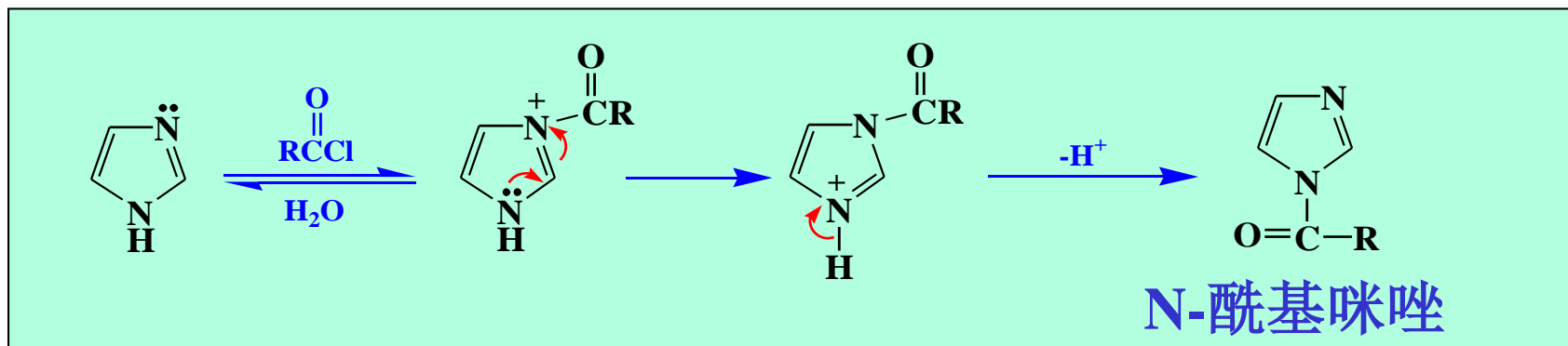


## 4 1,2-唑、1,3-唑的傅氏酰基化反应

常用的酰基化试剂是  $\text{RCOCl}$

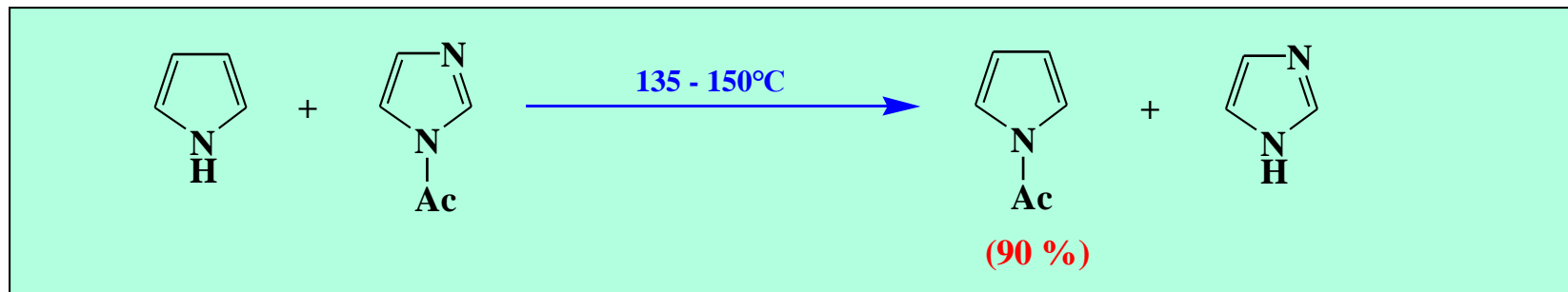
一般情况下，酰基化反应主要在吡啶N上发生。酰基是一个吸电子基，所以反应能控制在一元酰基化阶段。

例如：咪唑的酰基化反应

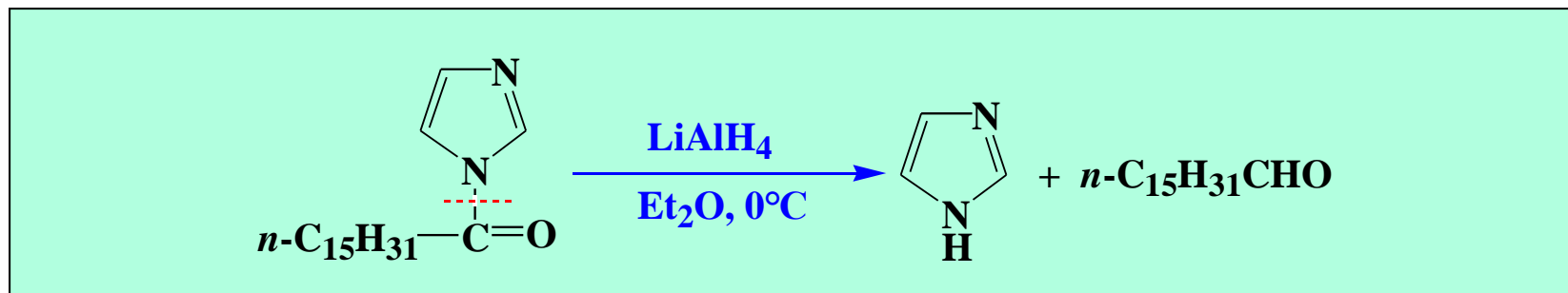


# N-酰基咪唑的两种应用

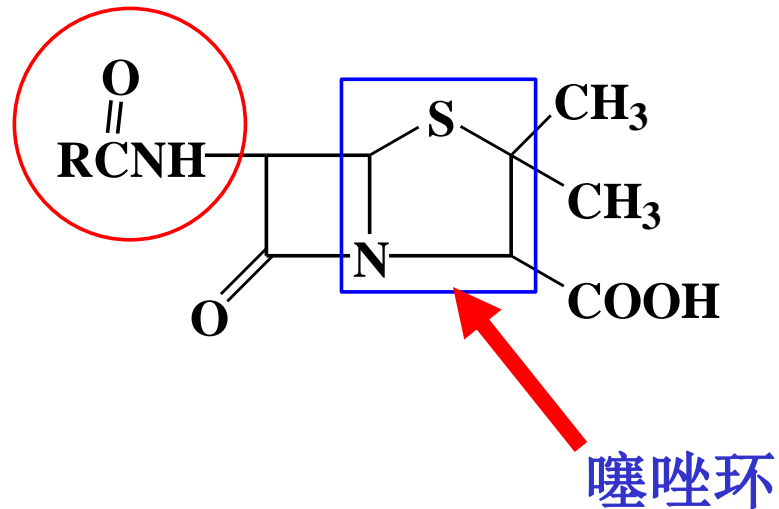
应用一：N-酰基咪唑是吡咯的酰化试剂



应用二：酰卤经制成N-酰基咪唑可转化成醛



# 青霉素



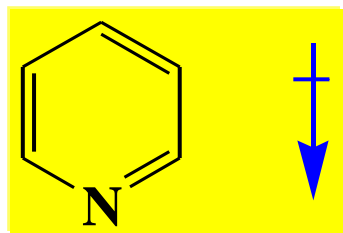
青霉素是噻唑的衍生物。  
青霉素G疗效最好。

# 第四节 含有一个杂原子的六元杂环体系

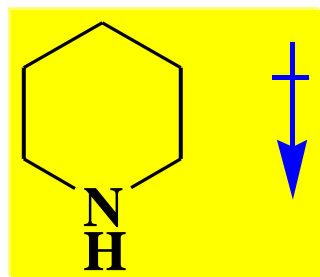
## 吡啶环系

1. 吡啶的结构
2. 吡啶环系的合成
3. 吡啶的化学性质
  - (1) 碱性
  - (2) 亲电取代反应
  - (3) 亲核取代反应
  - (4) 氧化还原反应
  - (5) 侧链 $\alpha$ -H的反应

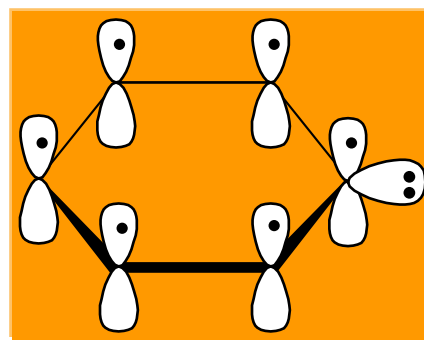
# 1. 吡啶的结构



$\mu=2.20\text{D}$



$\mu=1.17\text{D}$



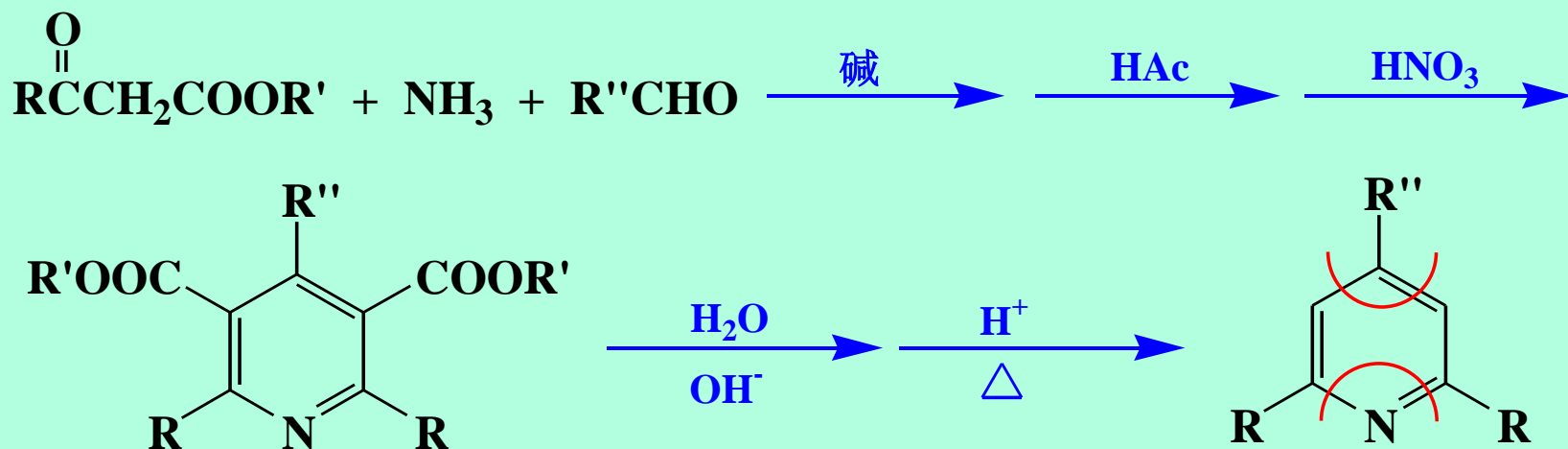
$sp^2$ 杂化

- ① N是 $sp^2$ 杂化，N上一对孤对电子在 $sp^2$ 杂化轨道上，未参与形成环上共轭体系，可接受 $H^+$ ——碱性；
- ② N的电负性 $>$ C，共轭效应和诱导效应都是吸电子的，使环上电子云密度降低（性质与硝基苯相似），可发生亲电取代，活性不如苯，主要在间位；
- ③ 邻对位可发生亲核取代；
- ④ 邻对位的侧链 $\alpha$ -H有酸性；
- ⑤ 比苯难氧化，但易还原。

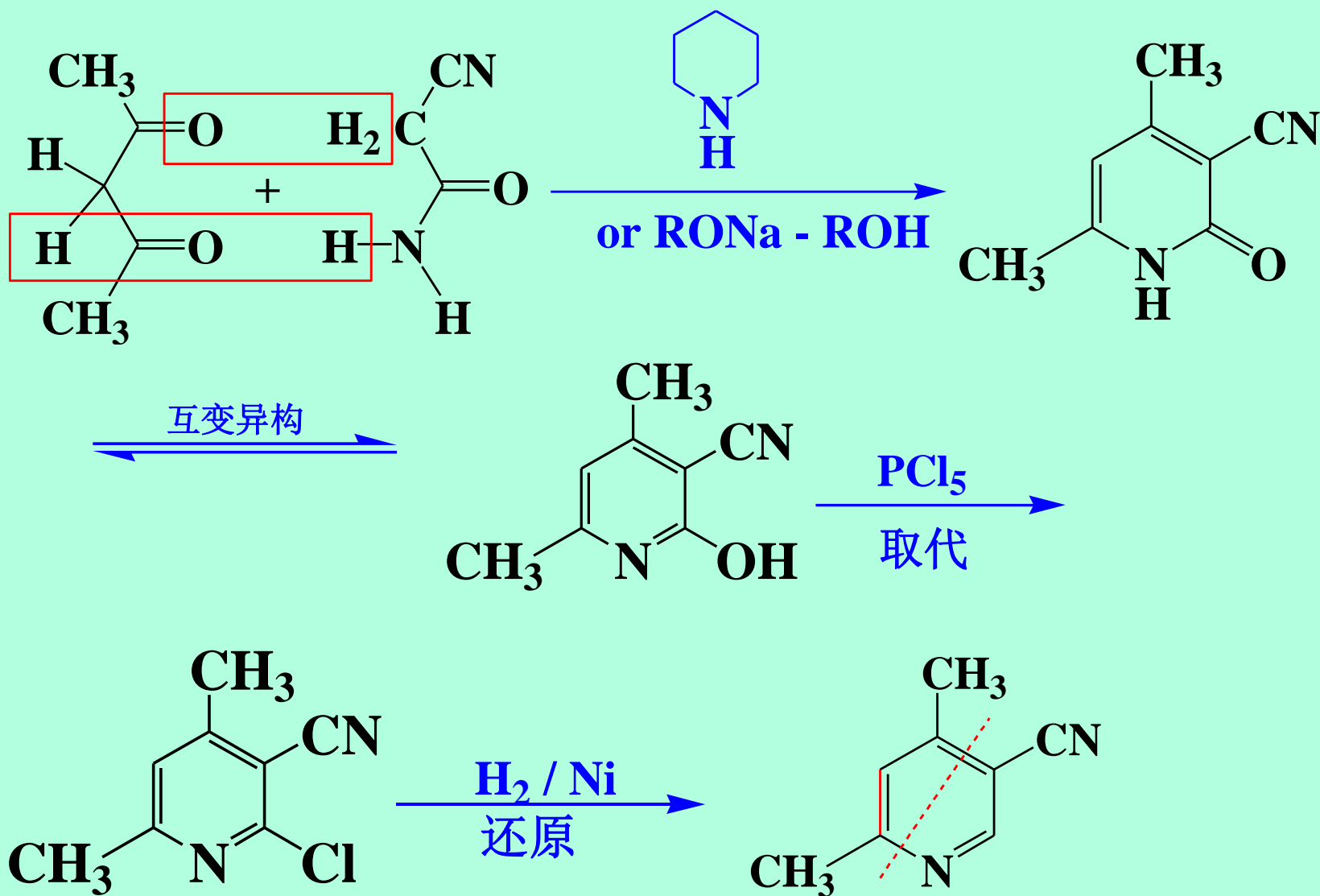
## 2. 吡啶环系的合成

### (1) 韩奇(Hantzsch, A.)合成法

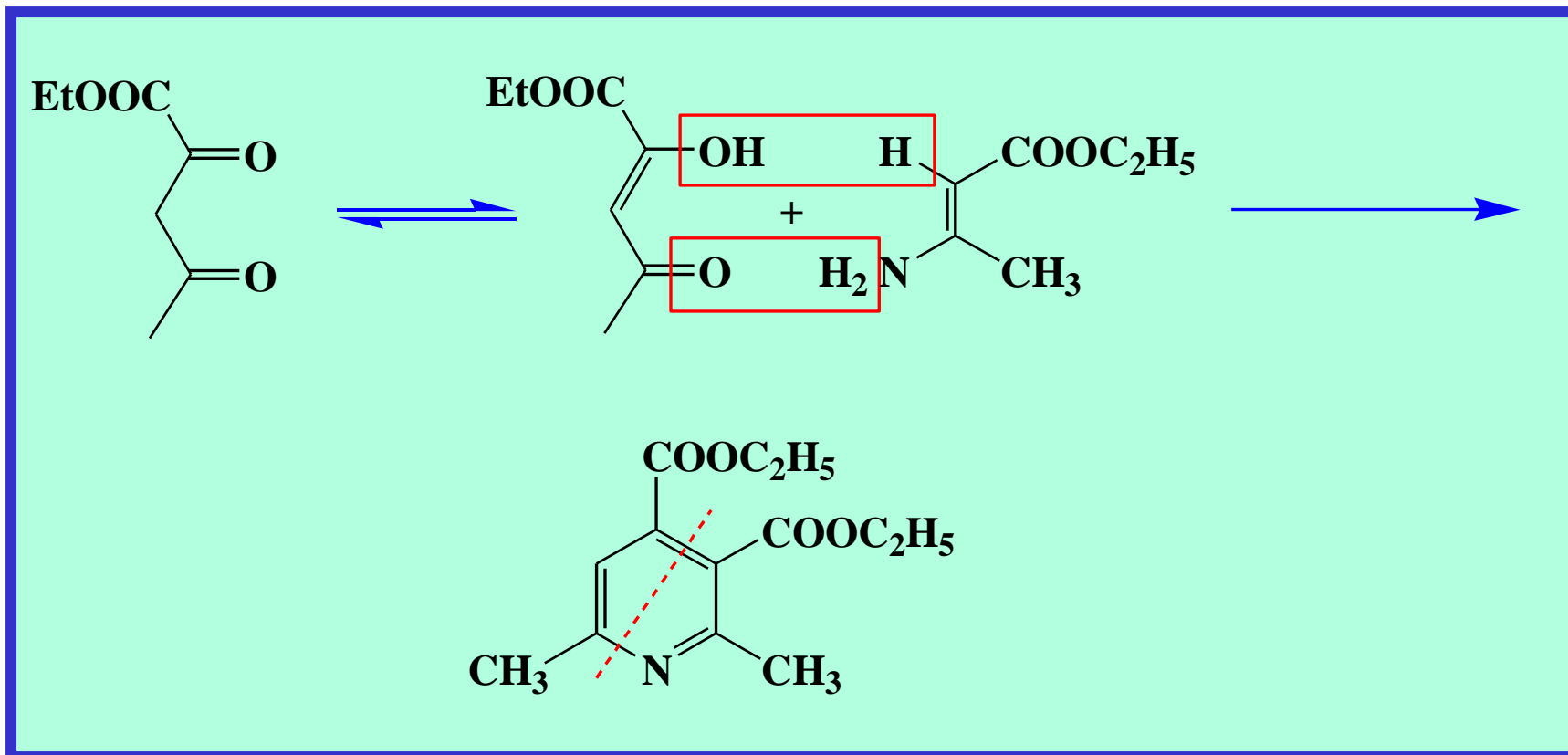
由二分子 $\beta$ -羧基酸酯、一分子醛、一分子氨经缩合反应制备吡啶同系物的方法称为韩奇合成法。



## (2) $\beta$ -二羰基化合物与氰乙酰胺合成法

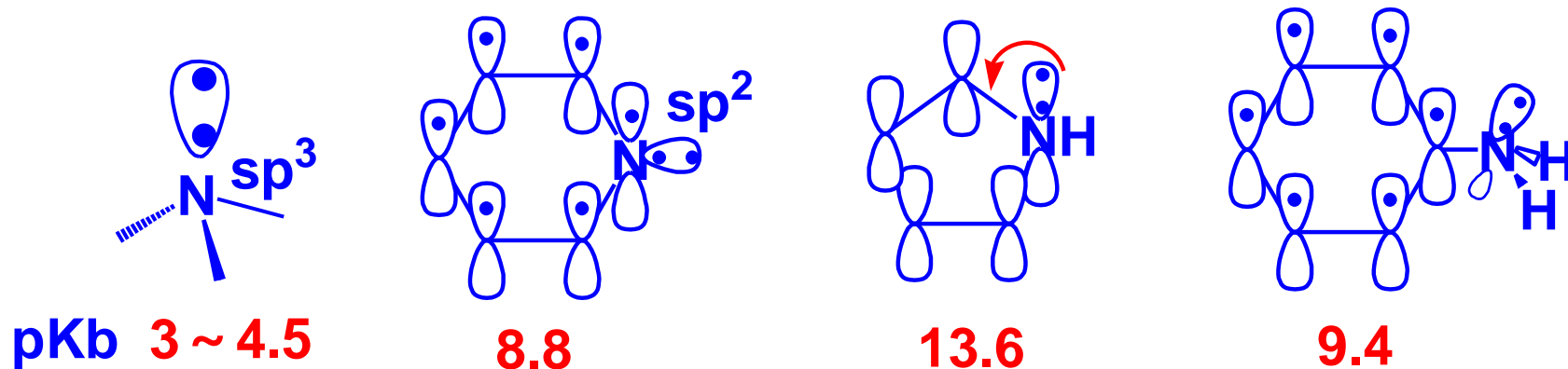


### (3) $\beta$ -二羰基化合物和 $\beta$ -氨基- $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物合成法



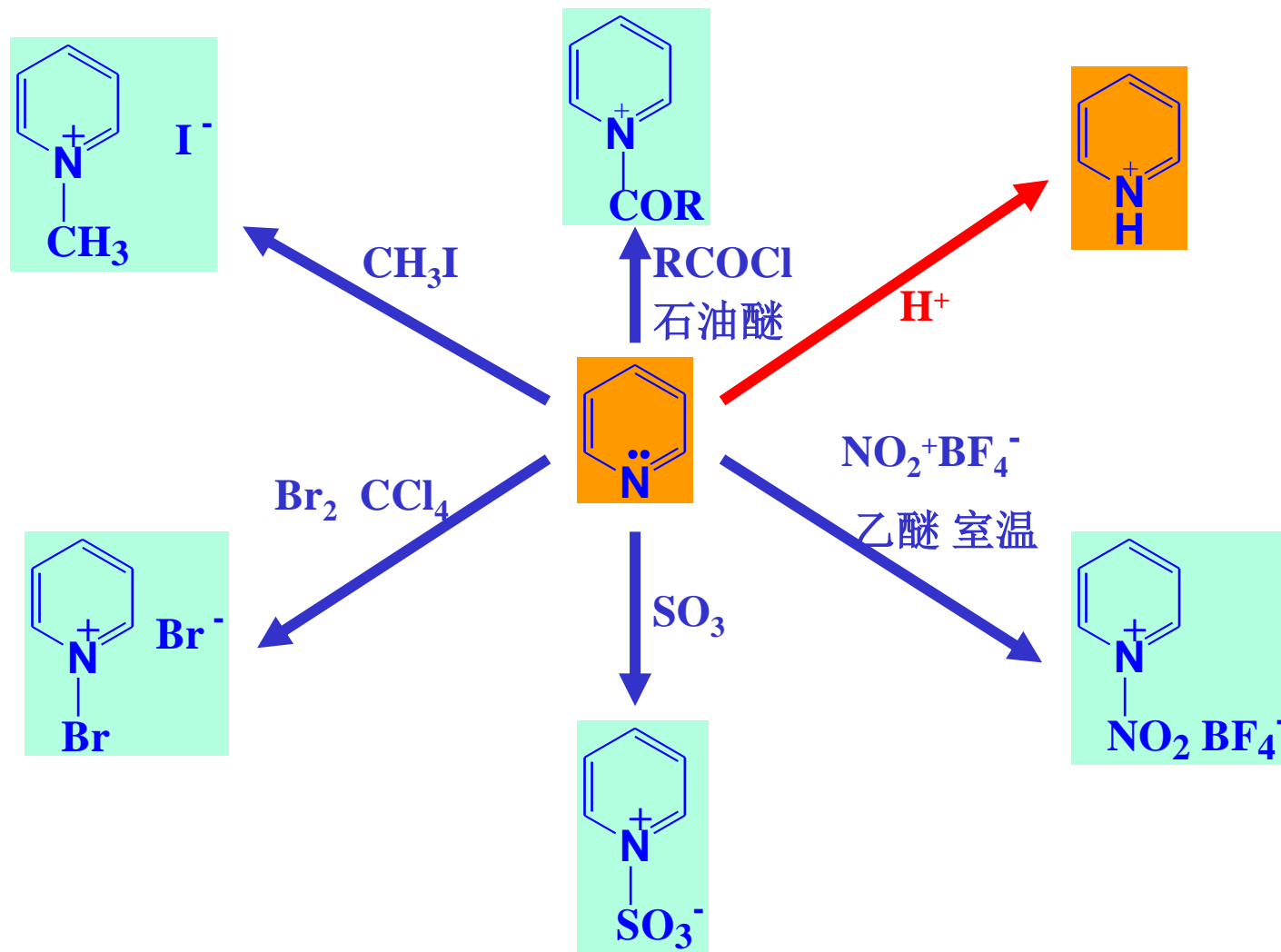
### 3. 吡啶的化学性质

#### (1). 碱性



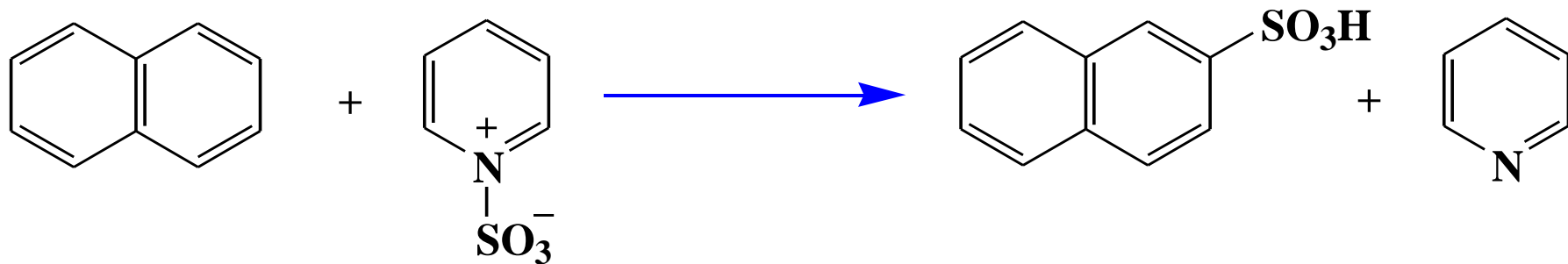
#### (2). 亲电取代反应

# A. 在吡啶N上发生亲电反应

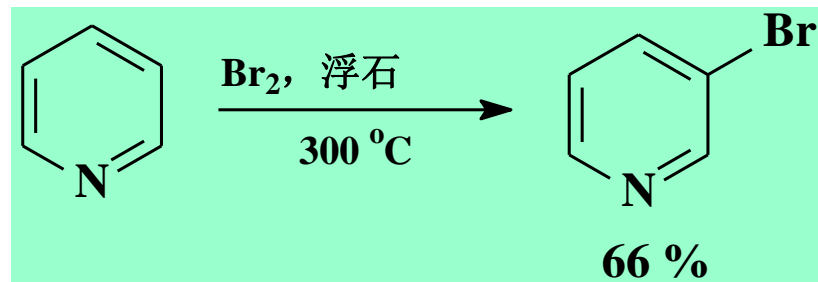
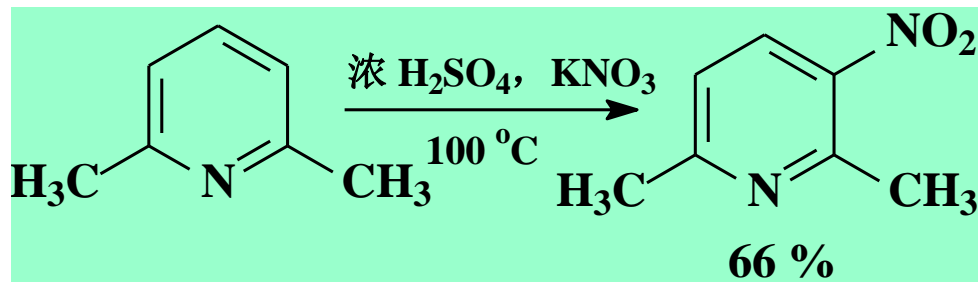
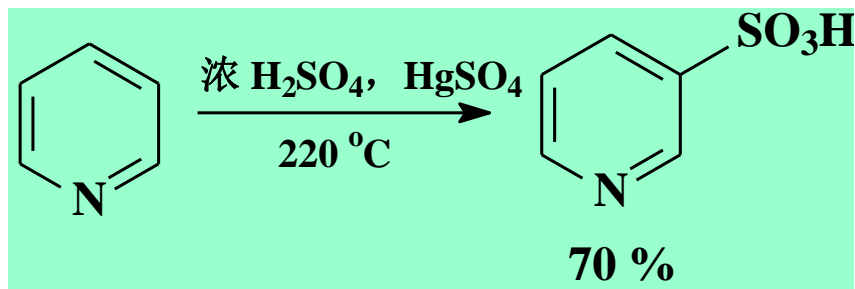
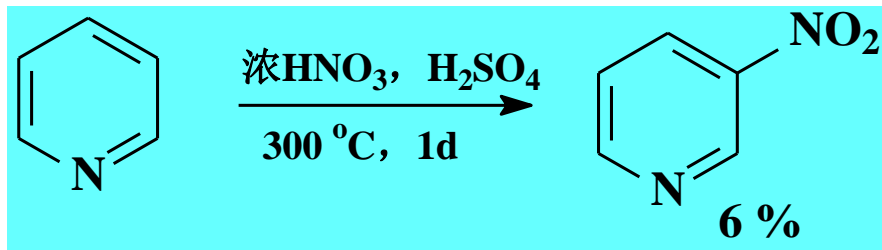


## 吡啶盐的用途:

可用来做温和的磺化、硝化、卤化、烷基化、酰基化的试剂



## B. 在C上发生亲电取代反应

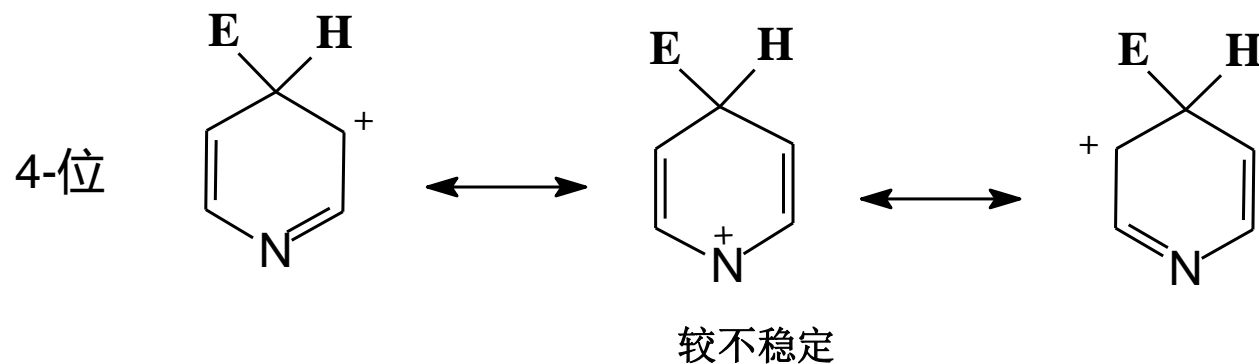
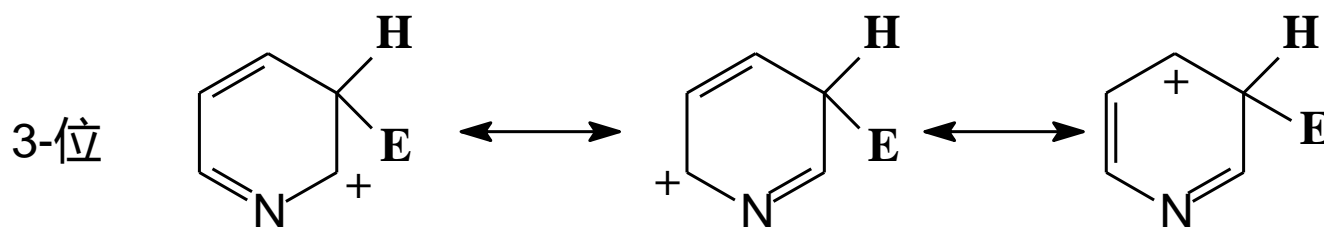
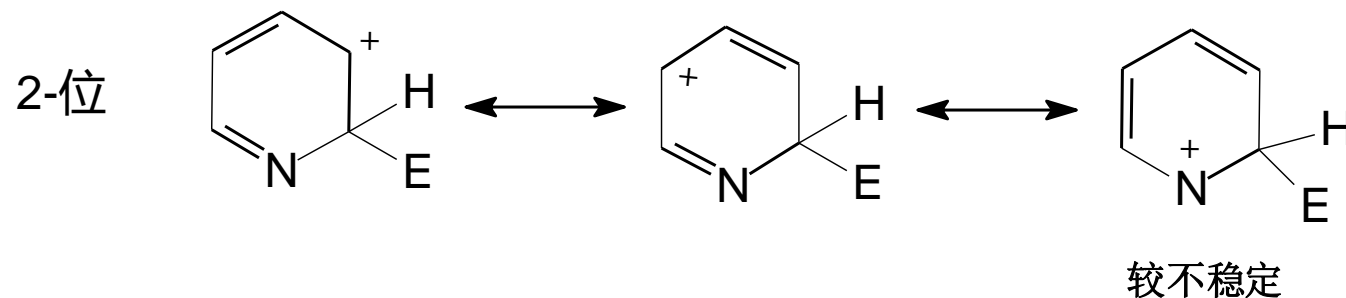


### 反应特点:

- \*1 不能发生傅氏烷基化、酰基化反应。
- \*2 硝化、磺化、卤化必须在强烈条件下才能发生；
- \*3 吡啶环上有给电子基团时，反应活性增高；
- \*4 吡啶N可以看作是一个间位定位基。

## C、取代反应位置的控制

温和条件，亲电试剂主要与N反应；强烈条件，C取代为主。

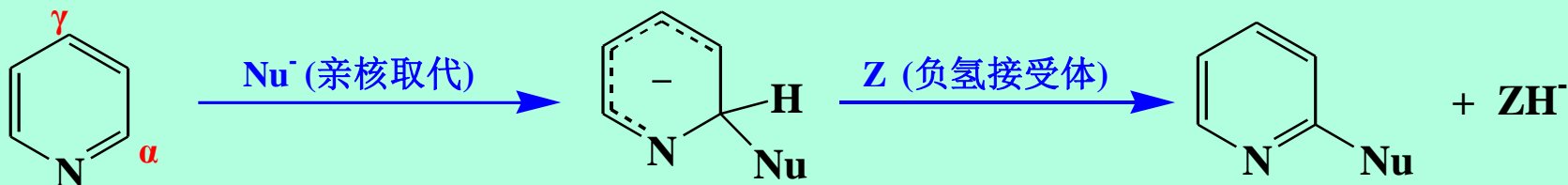


芳环上的亲电取代反应  
主要发生在  
3-位

### (3) 吡啶的亲核取代反应

#### A. 置换氢的亲核取代反应

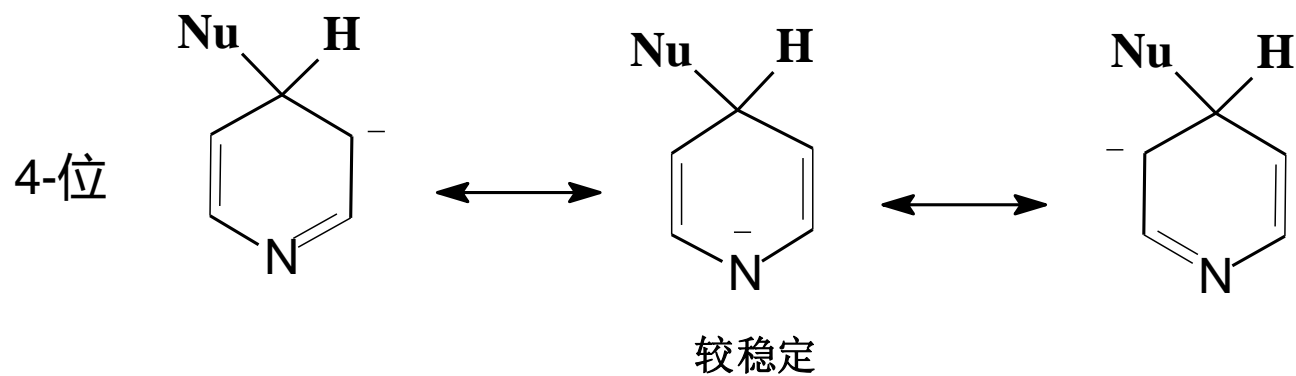
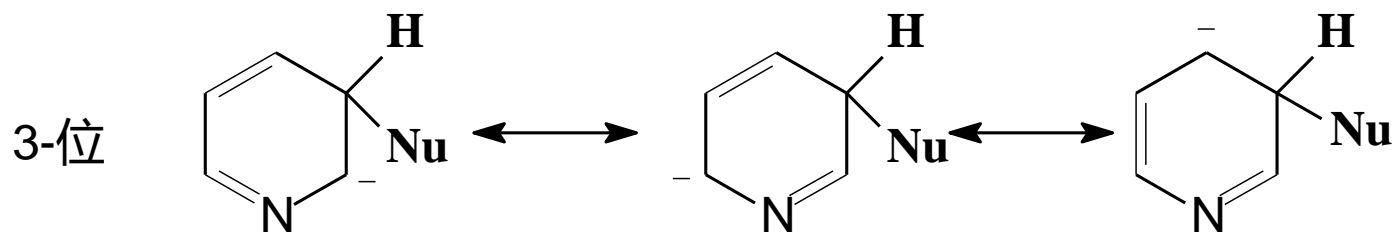
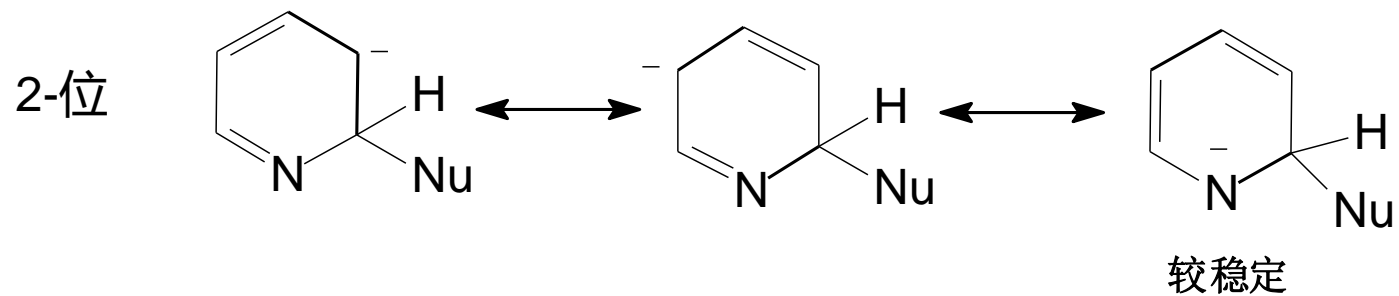
一般机制:



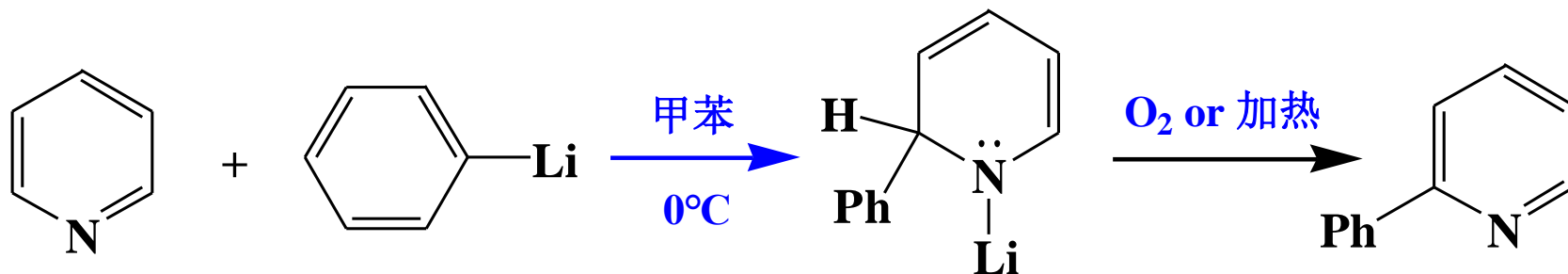
\*1 负氢不易离去，一般需要一个氧化剂作为负氢的接受体；

\*2 亲核取代优先在 $\alpha$ 位上发生，如果 $\alpha$ 位上有取代基，则反应在 $\gamma$ 位上发生。

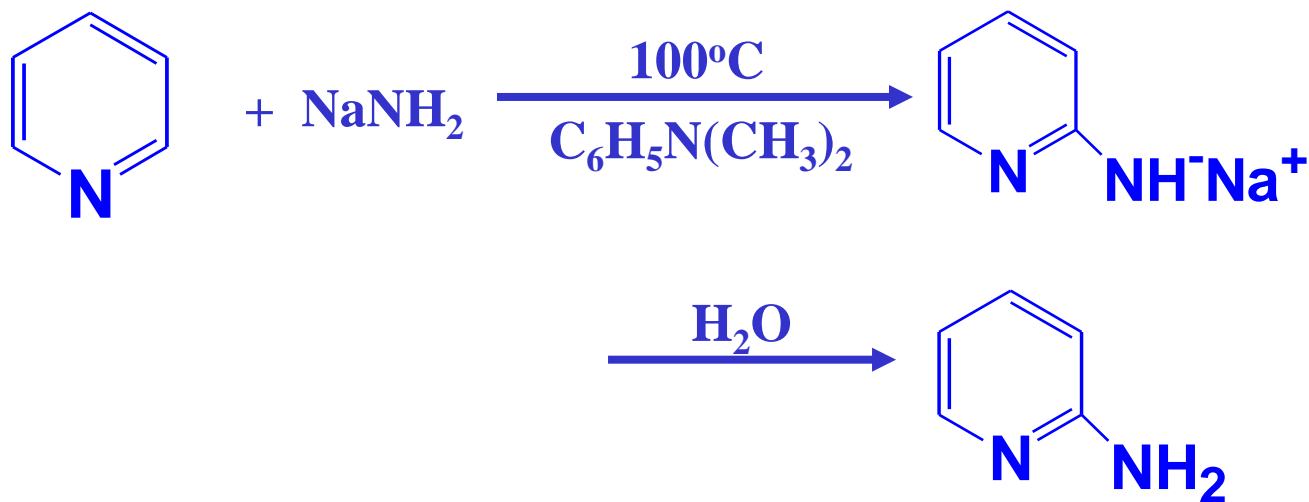
## 亲核取代的位置:



## 实例：烷基化、芳基化反应

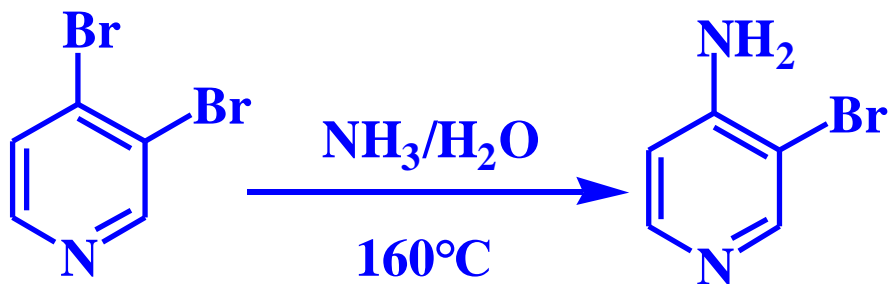
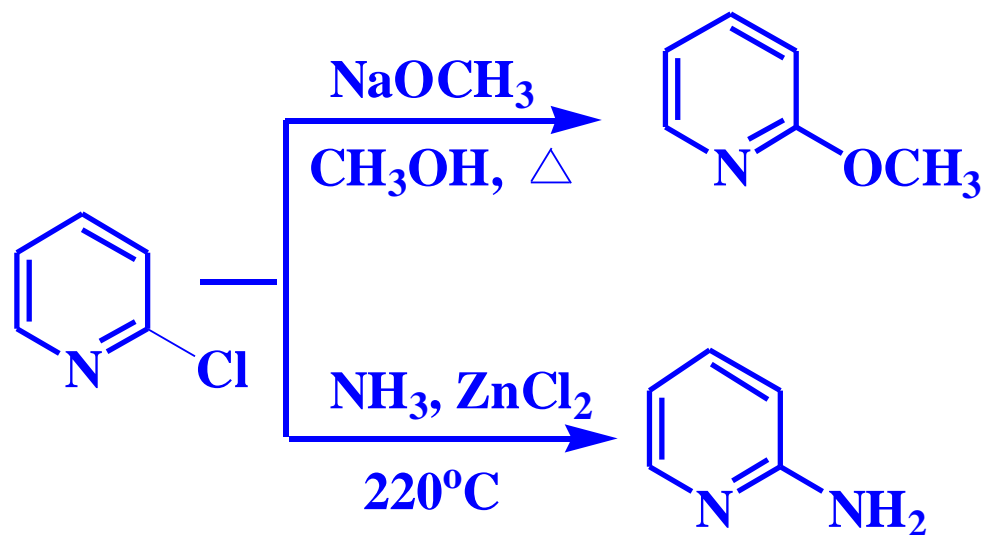


## 齐齐巴宾(Chichibabin, A.E.)反应——氨化



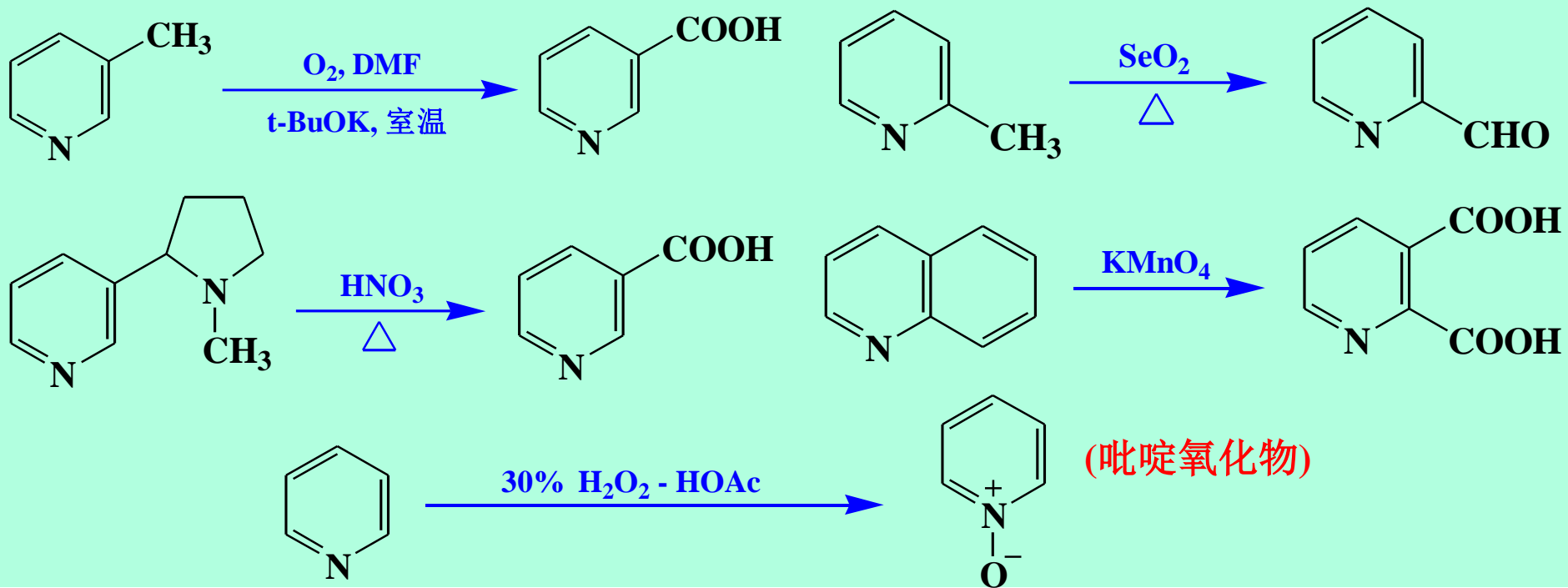
## B. 置换易离去基团的亲核取代反应

如在 $\alpha, \gamma$ 位有好的离去基团，如Cl、Br，可以与氨（或胺）、烷氧化物、水等亲核试剂发生亲核取代反应（在亲核取代反应中，吡啶N对邻、对位活化）。

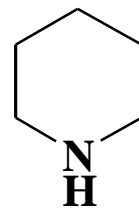
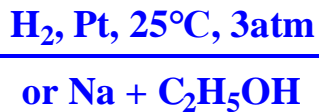
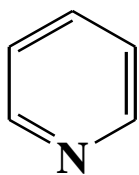


## (4). 吡啶的氧化还原反应

吡啶环本身不易被氧化，但它的侧链很容易被氧化成醛或羧酸。



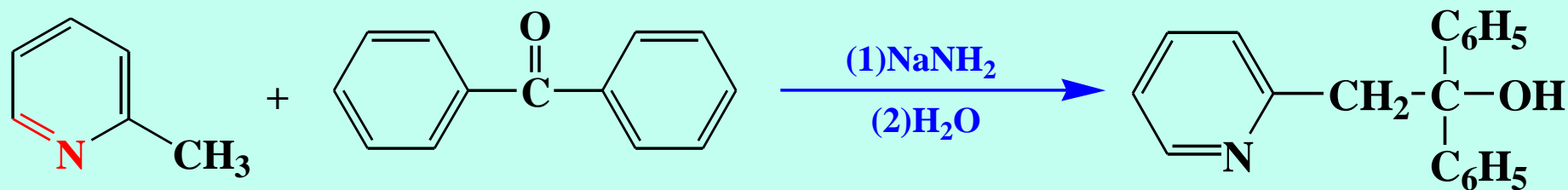
还原反应



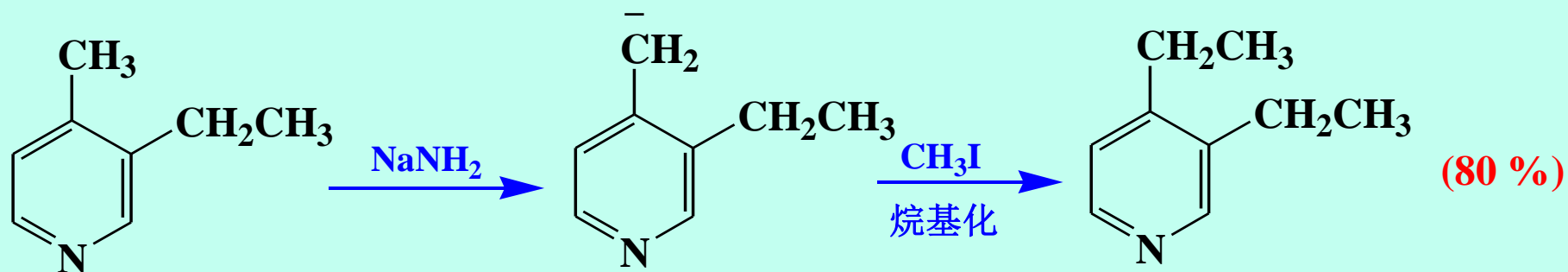
还原比苯容易

## (5). 吡啶侧链 $\alpha$ -H的反应

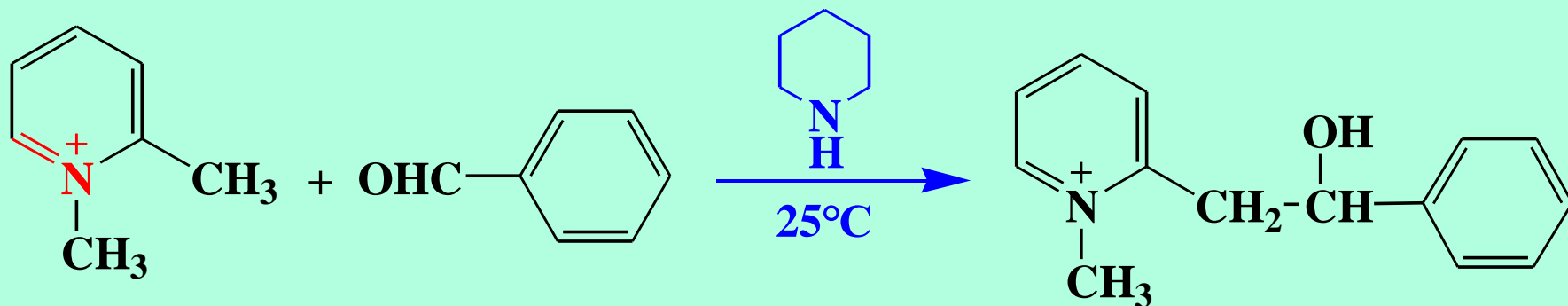
2,4,6-位烷基的 $\alpha$ -H与羰基 $\alpha$ -H相似，具有一定酸性。



醇醛缩合型



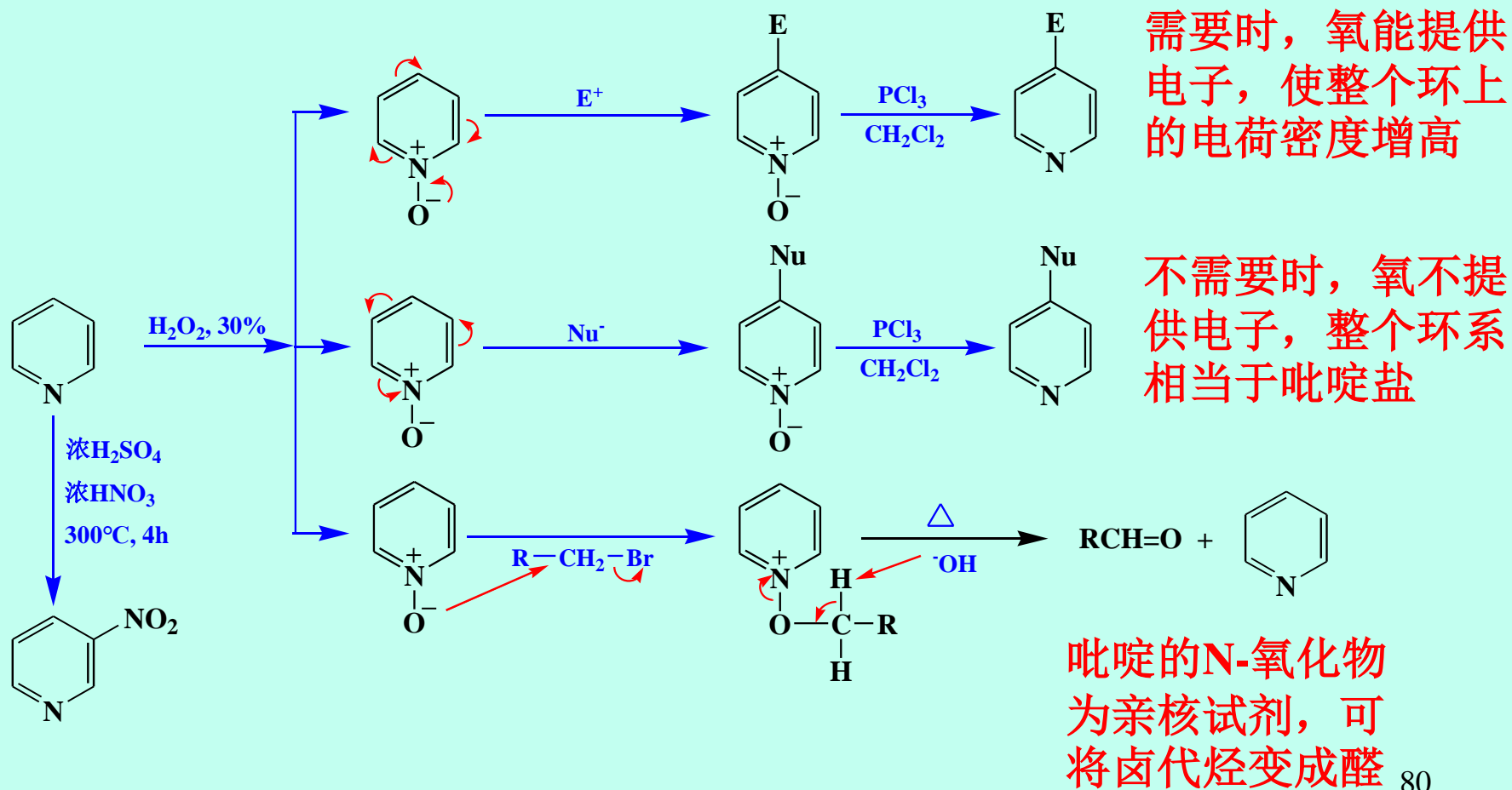
## N-烷基吡啶盐的侧链 $\alpha$ -H更活泼



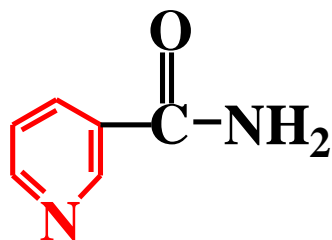
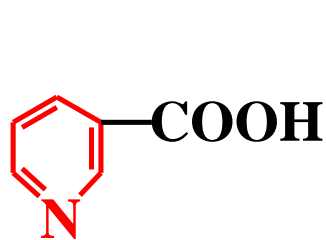
醇醛缩合型

## (6) 吡啶N-氧化物的反应

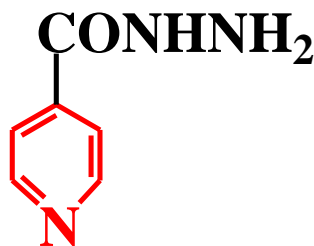
从动态的角度看，与氮相连的氧可以看作是一个电子储存库。



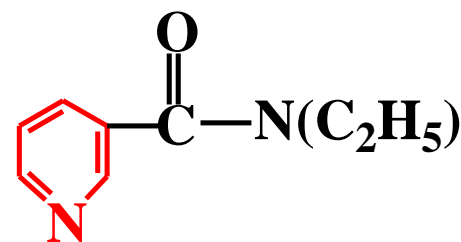
## 吡啶环广泛存在于自然界中：



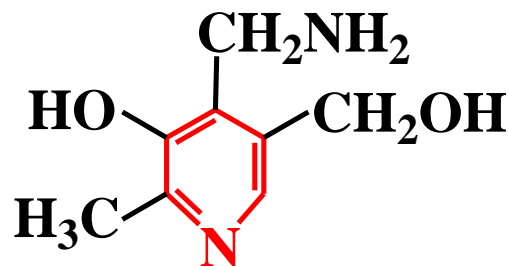
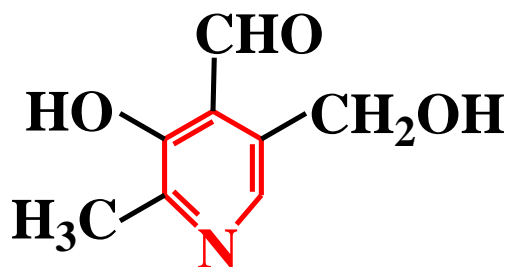
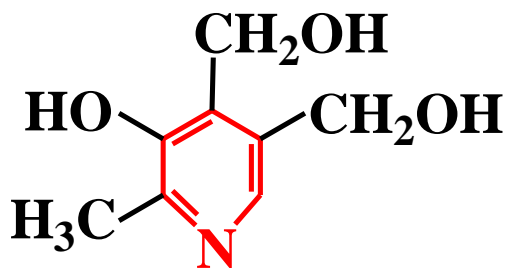
烟酸和烟酰胺，二者混合称为维生素pp,可治疗癞皮病



异烟酰肼(雷米封)  
可治疗结核病



烟酰二乙胺(可拉明)  
适用于中枢性呼吸及循环衰竭、中枢抑制药物中毒的解救



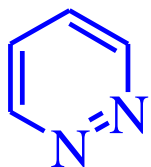
三种物质组成维生素B<sub>6</sub>,动物体内缺乏时，蛋白质代谢不能正常进行。

## 第五节 含两个和三个氮原子的六元杂环体系

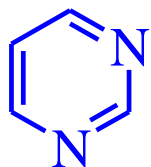
一 嘧啶的合成

二 嘧啶的反应

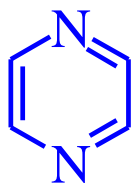
三 嘧啶的衍生物



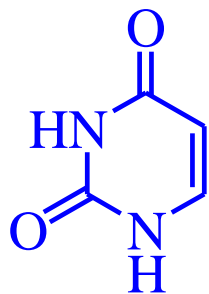
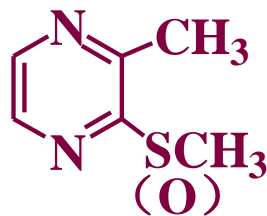
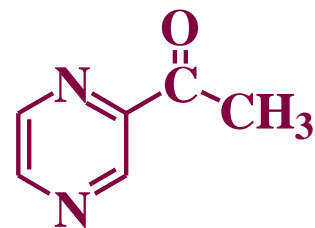
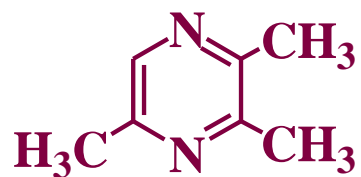
Pyridazine  
哒嗪



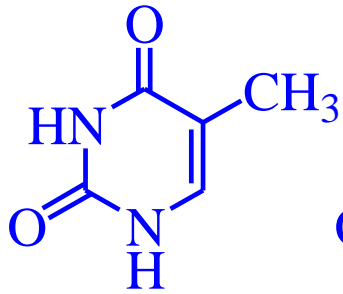
Pyrimidine  
嘧啶



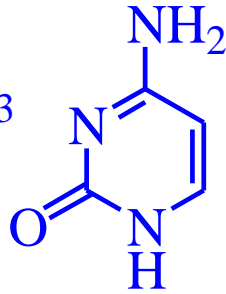
Pyrazine  
吡嗪



Uracil  
尿嘧啶

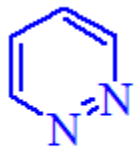


Thymine  
胸腺嘧啶

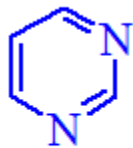


Cytosine  
胞嘧啶

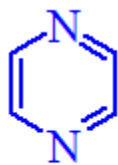
食用香精20多种



Pyridazine  
哒嗪



Pyrimidine  
嘧啶



Pyrazine  
吡嗪

## 结构与反应性:

环上引入第二个吡啶型N原子，  
相当于多一个NO<sub>2</sub>的吸电子效应。

使

另一个N上的电子云密度降低→碱性变弱

环上电子云密度降低→亲电取代变难

(不能发生硝化、磺化，只发生卤代)

嘧啶的碱性:

具有弱碱性( $pK_b=12.7$ ), 碱性比吡啶( $pK_b=8.8$ )弱。

环的稳定性:

嘧啶比吡啶稳定, 表现在嘧啶对冷的碱溶液、氧化剂有一定的稳定性。

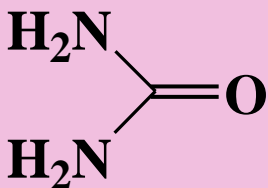
例如: 吡啶长时间放置, 会氧化变黄;

嘧啶长时间放置, 不变色。

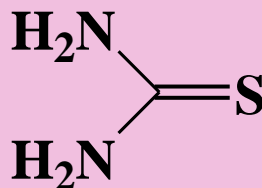
# 一 嘧啶的合成

由 $\beta$ -二羰基化合物（或类似物）与1,1-二胺类化合物合成

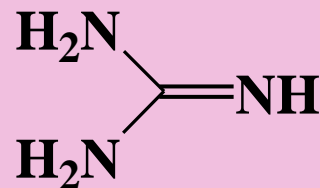
常用的1,1-二胺类化合物：



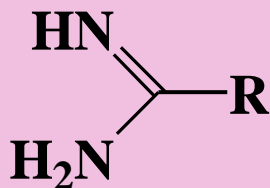
尿素



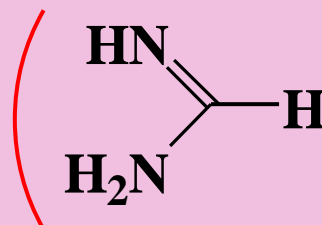
硫脲



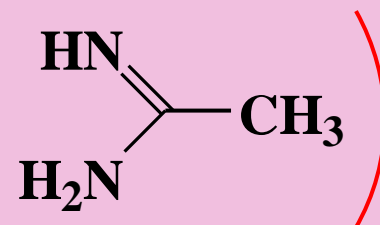
胍



脒

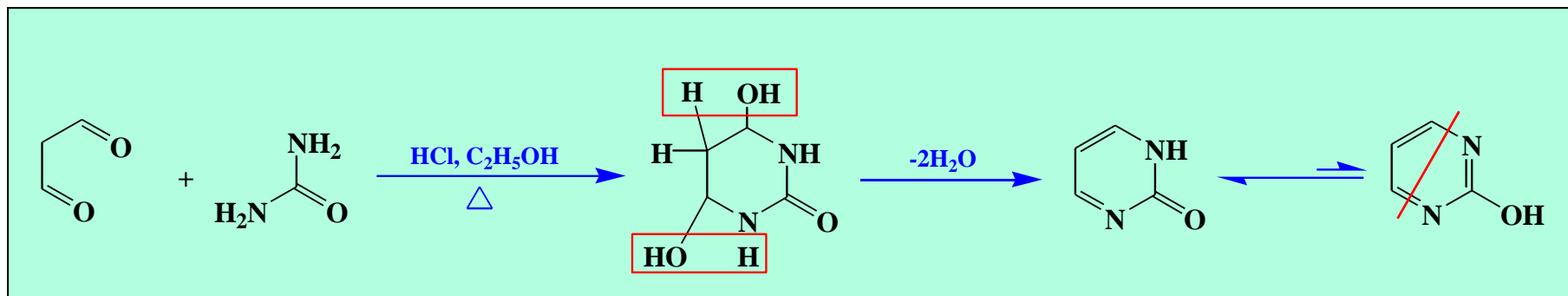


甲脒

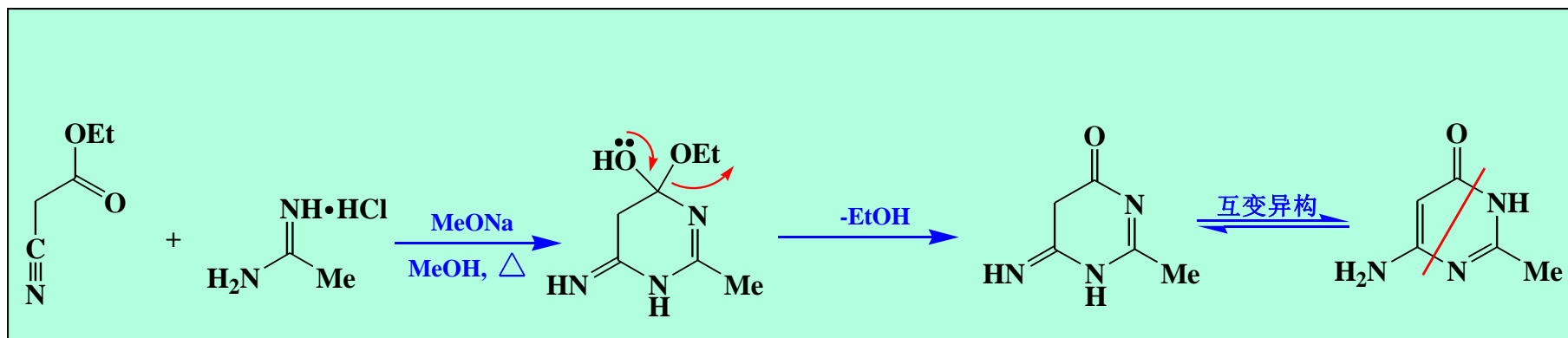


乙脒

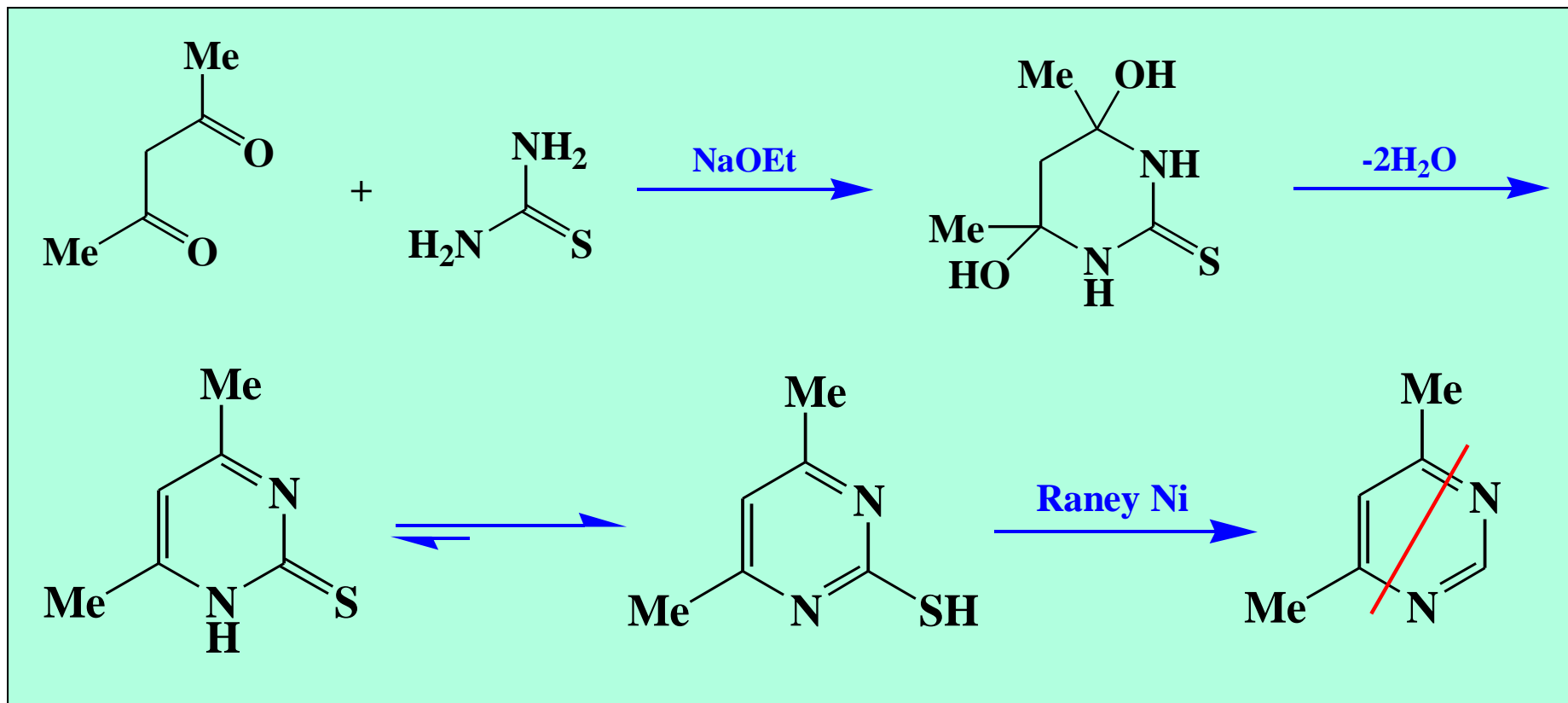
# 实例一



# 实例二



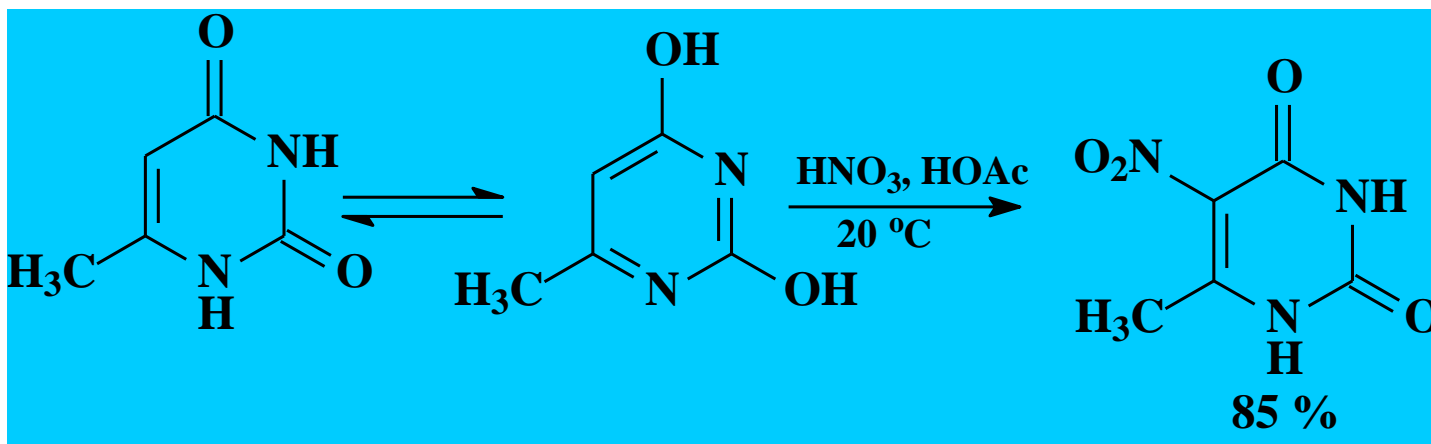
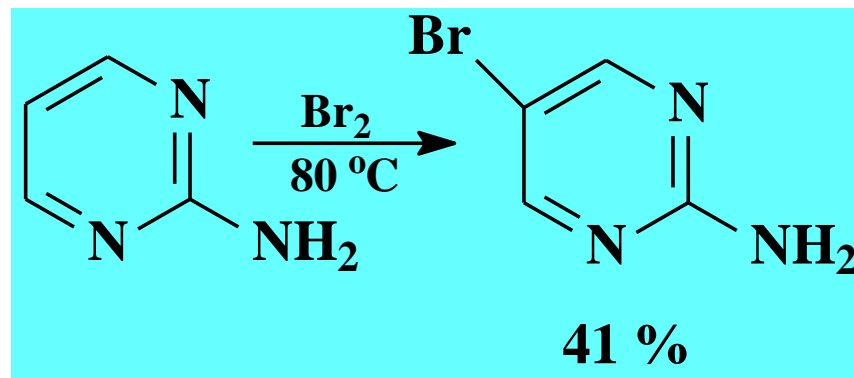
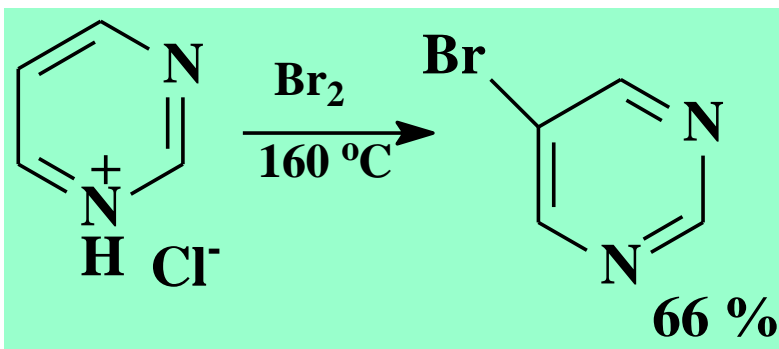
### 实例三



## 二 嘧啶的反应

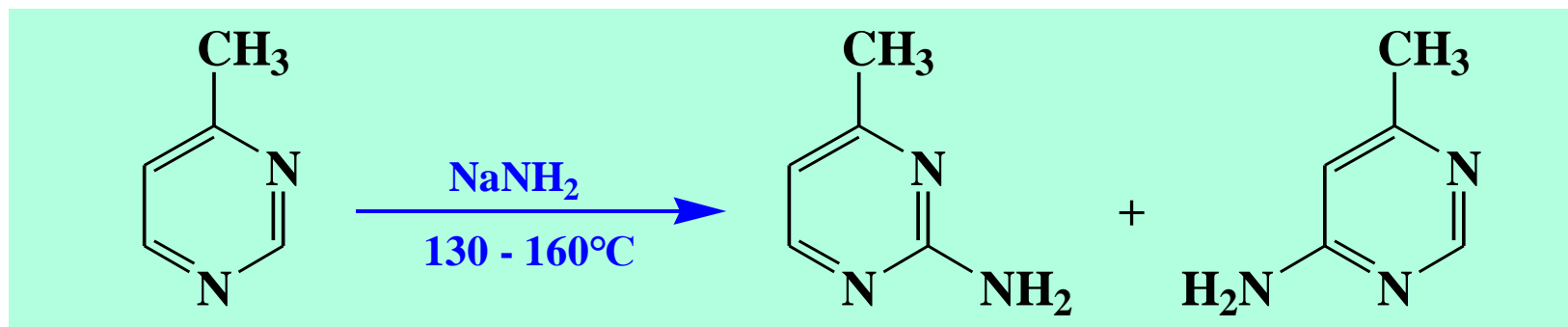
### 1. 亲电取代反应

亲电取代难发生，一般不发生硝化、磺化，只发生卤代。

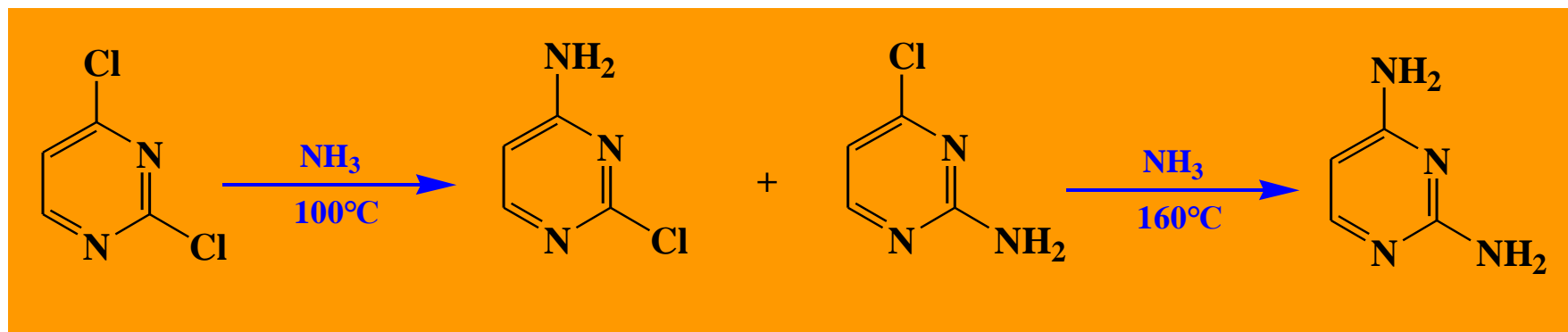


## 2. 亲核取代反应

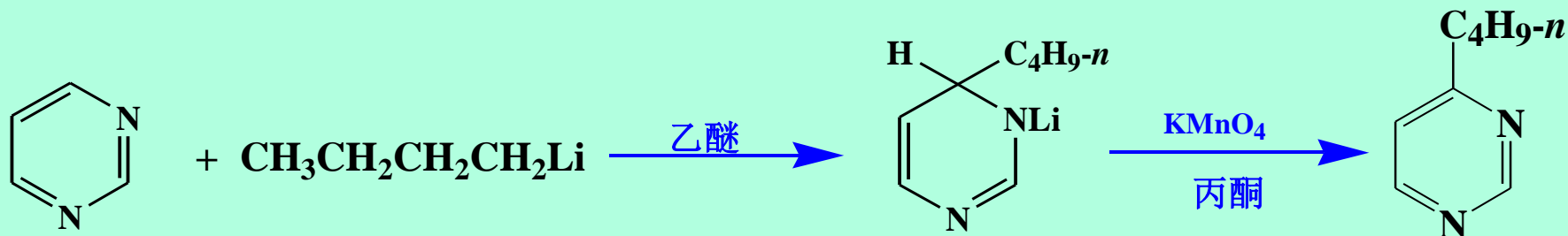
亲核取代比吡啶容易，反应最易在2位发生，其次是4,6位



取代卤素要比取代负氢更容易

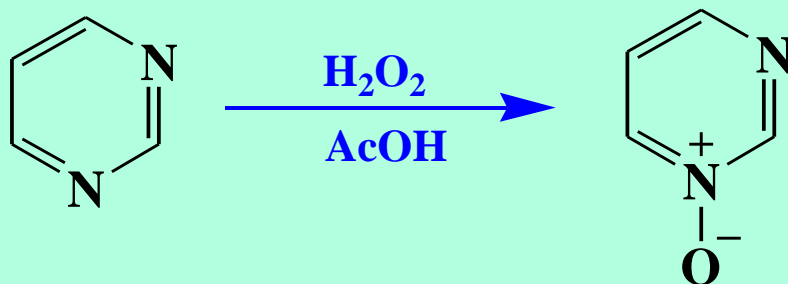


利用亲核取代反应可制取烷基取代的嘧啶。

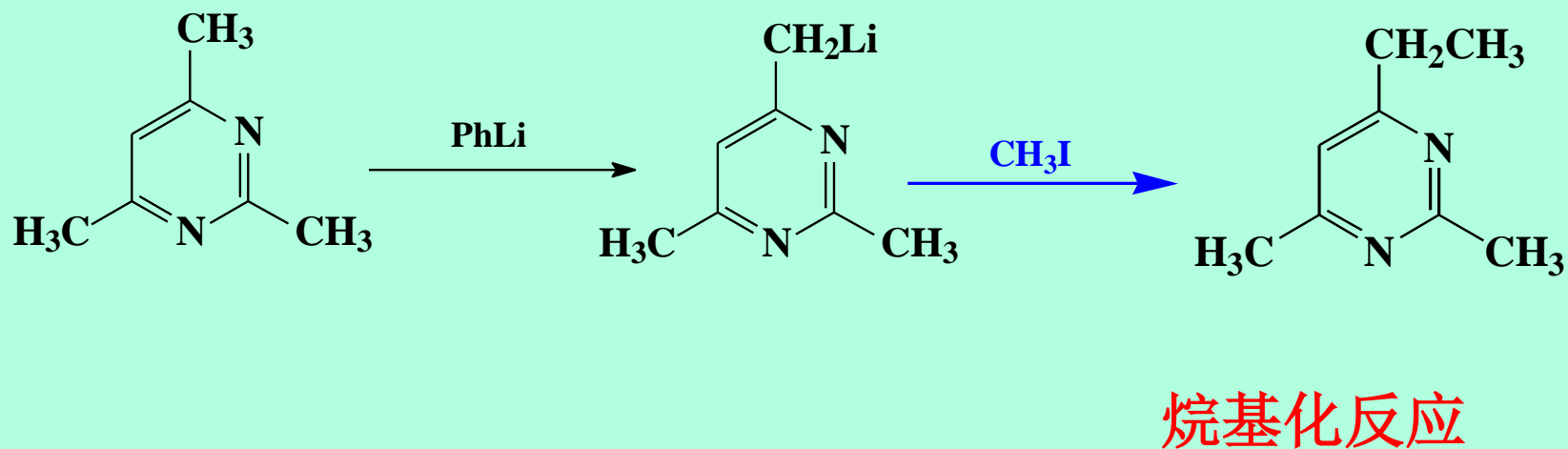
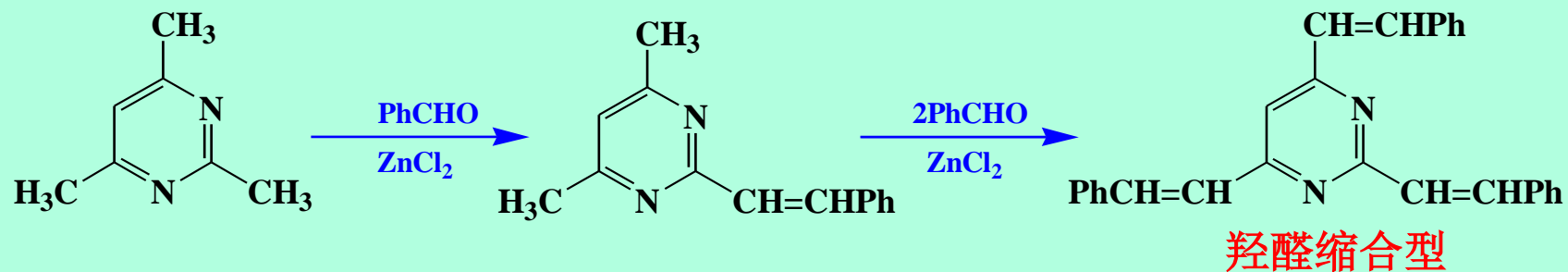


### 3. 氧化

嘧啶不易被氧化。若用过酸氧化，得嘧啶单N-氧化物



## 4. 侧链 $\alpha$ -H反应



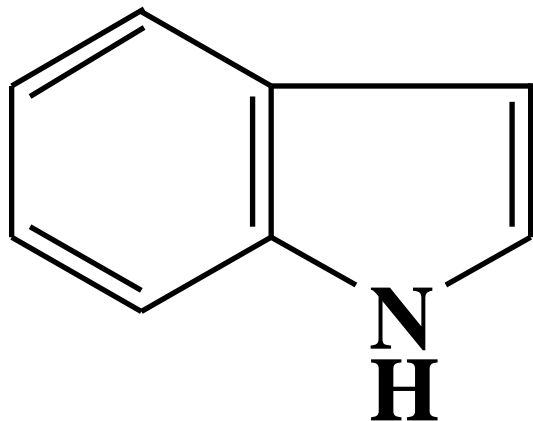
# 三 嘧啶的衍生物

名称	结构	用途
巴比妥(佛罗拿)		长时间作用的镇静催眠药
苯巴比妥(鲁米那)		长时间作用的镇静催眠药，又有抗癫痫作用
异戊巴比妥(阿米妥)		中时间作用的催眠药
西可巴比妥钠		短时间作用的镇静催眠药
硫喷妥钠		超短时间的静脉麻醉药，可用于麻醉前给药

## 第六节 含有一个杂原子的五元杂环苯并体系



- 一 吲哚的合成
- 二 吲哚的反应

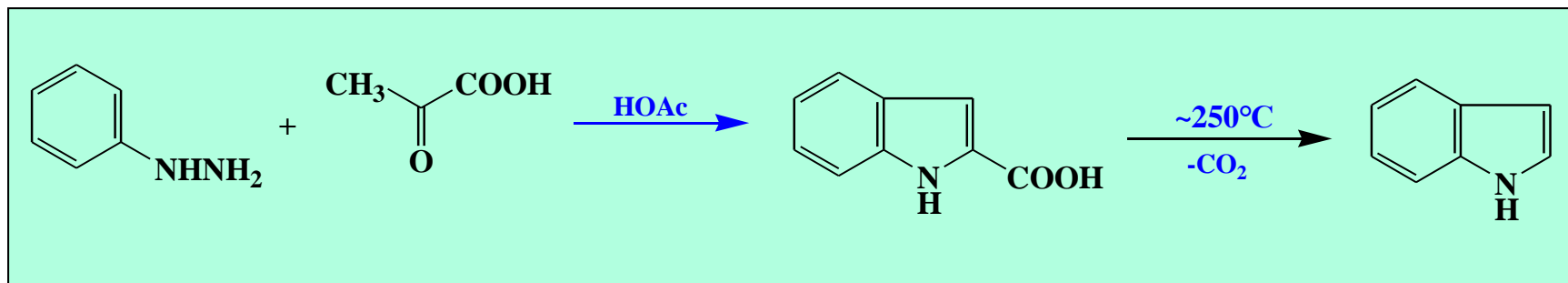


白色结晶;

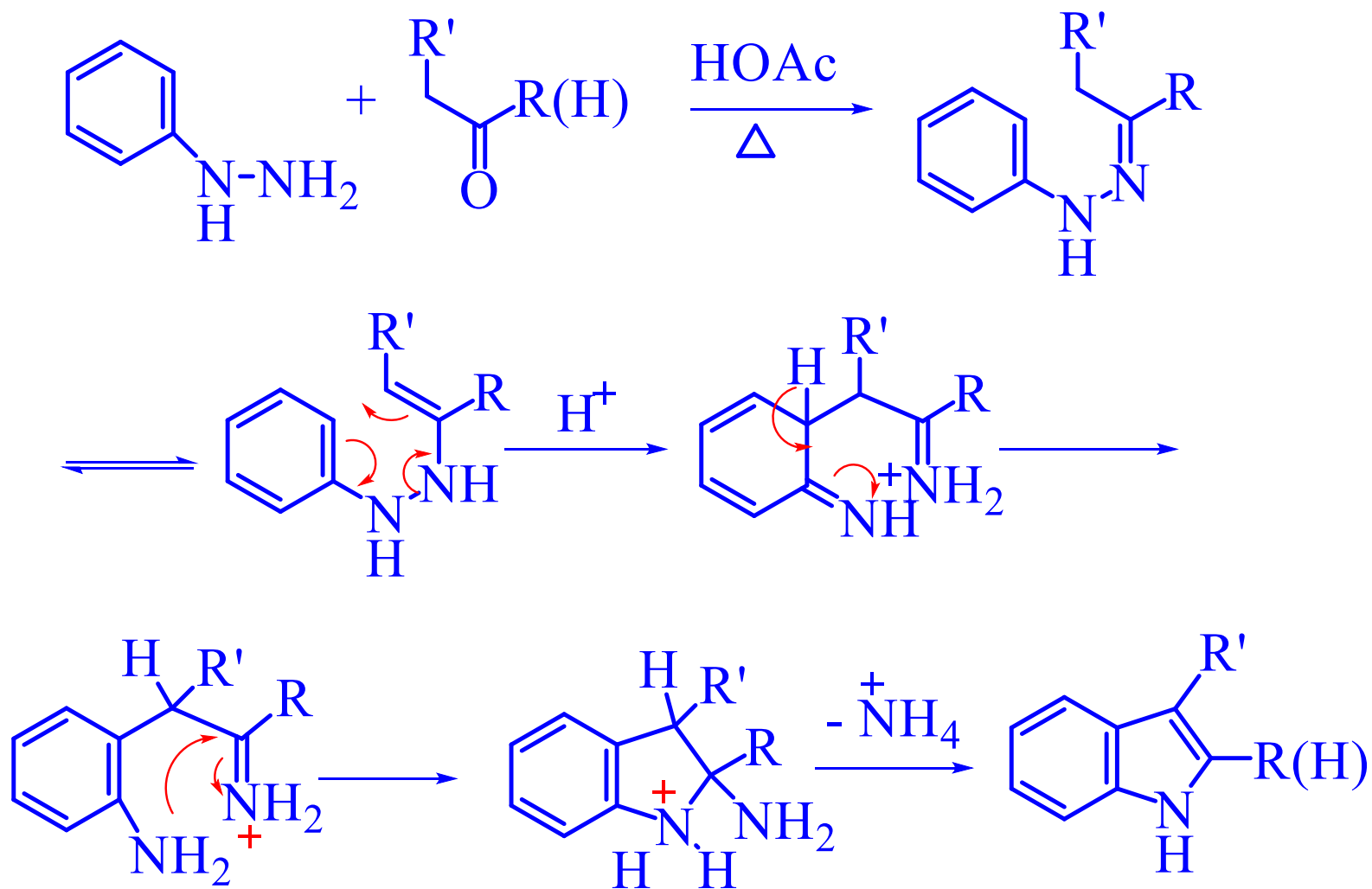
浓度极稀时有素馨花香气, 用作香料。

# 一 吲哚的合成

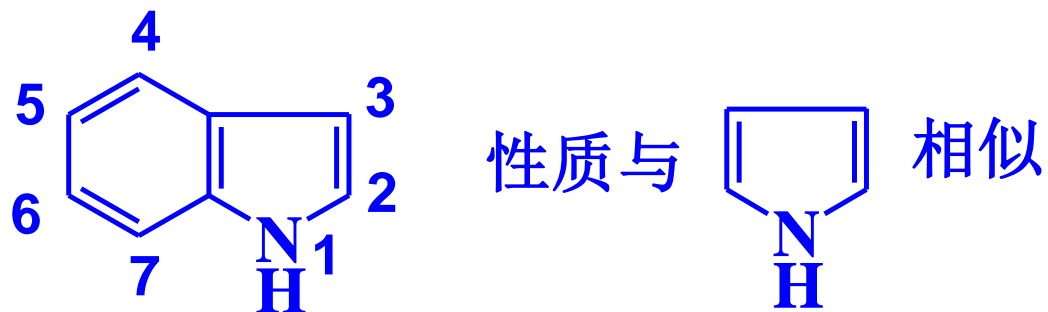
苯肼与醛、酮类化合物在酸性条件下加热生成吲哚及其衍生物的反应称为**费歇尔(Fischer, E.)合成法**。



## 取代吲哚的制备:



## 二 吲哚的化学性质




因为吡咯环与苯环共轭，电子云密度有所降低，化学稳定性比吡咯强。

## 亲电取代反应:

常用的亲电试剂

硝化: ( $\text{HNO}_3 + \text{HOAc}$ )

磺化:  $\left( \text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+\text{SO}_3^- \right)$

卤化: (低温、稀释条件下进行, 常用  ,  $\text{HOAc}$  稀释, 试剂为  $\text{X}_2$ )

酰基化: (酸酐、酰卤。  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  为催化剂)

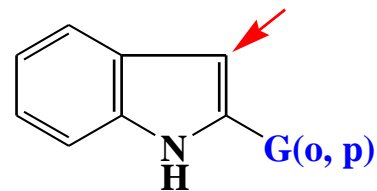
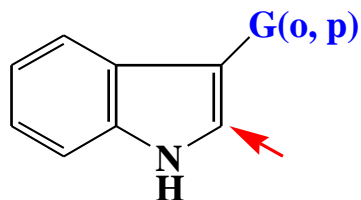
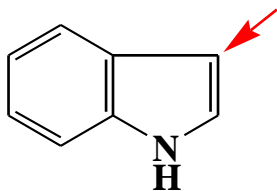
氯甲基化: ( $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ )

甲酰化:  $\left[ \text{HCN}(\text{CH}_3)_2 + \text{POCl}_3 \right]$

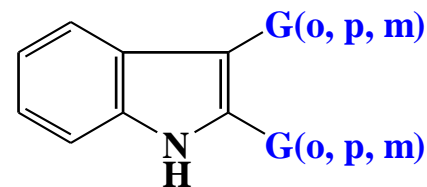
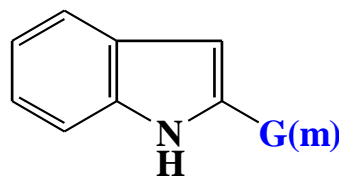
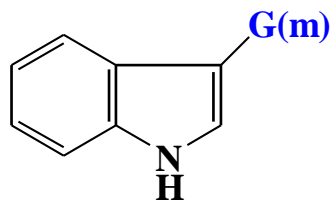
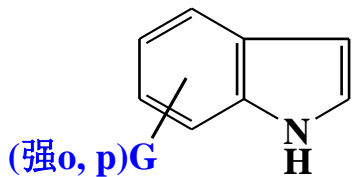
---

避免用强酸

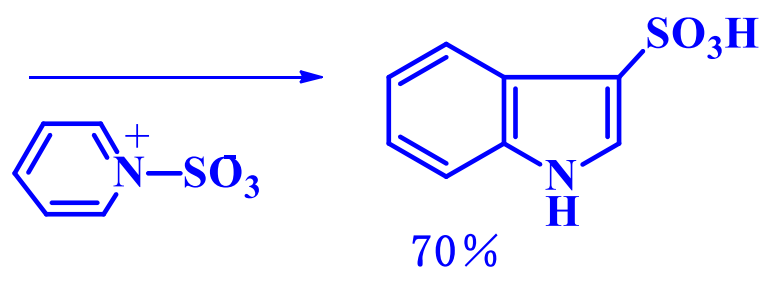
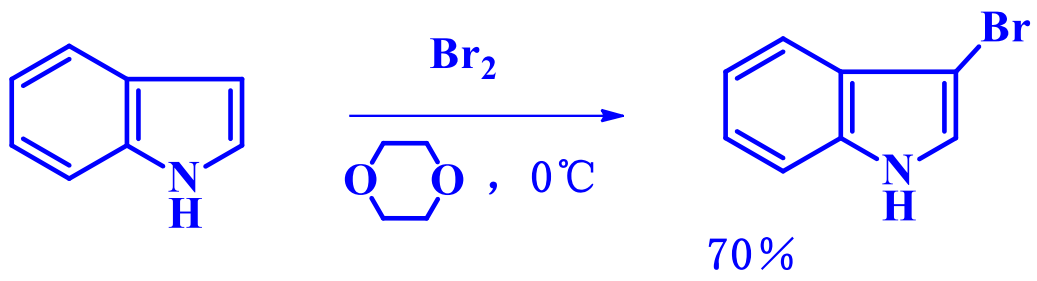
# 定位规律



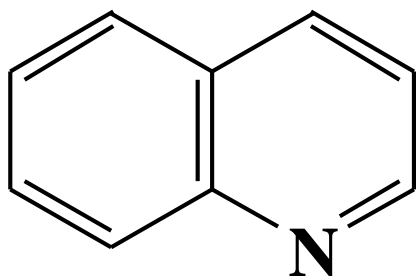
下面四种情况，取代基均进入苯环。进入哪个位置，具体分析。



例如:



## 第七节 含有一个杂原子的六元杂环苯并环系



无色油状液体  
高沸点溶剂  
(238°C)

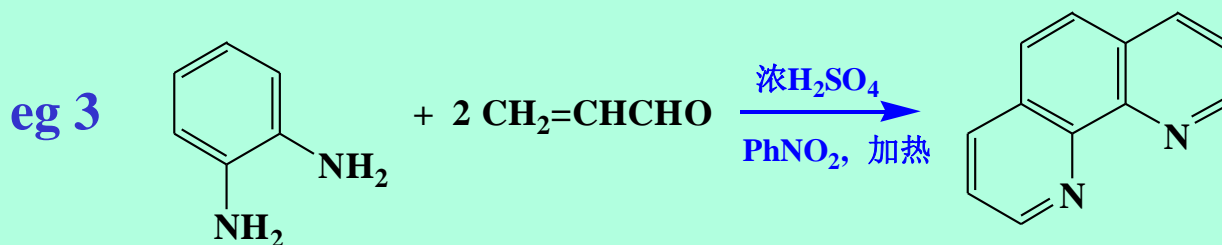
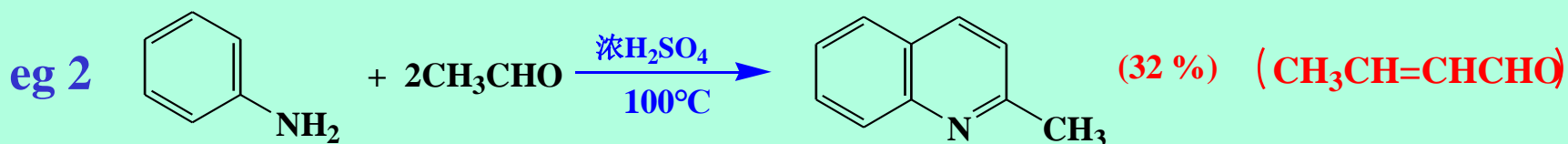
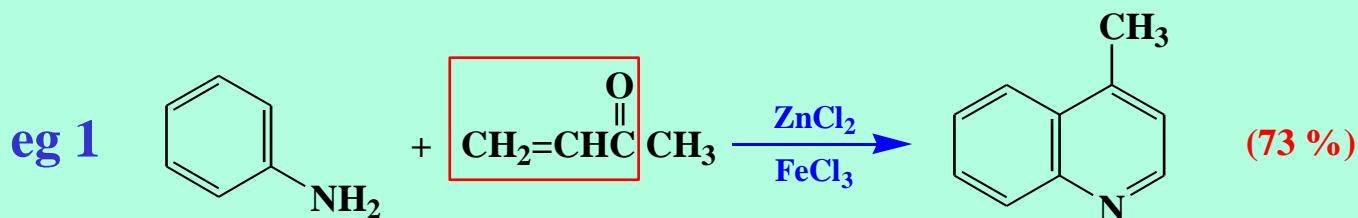
一 喹啉和异喹啉的合成

二 喹啉和异喹啉的反应

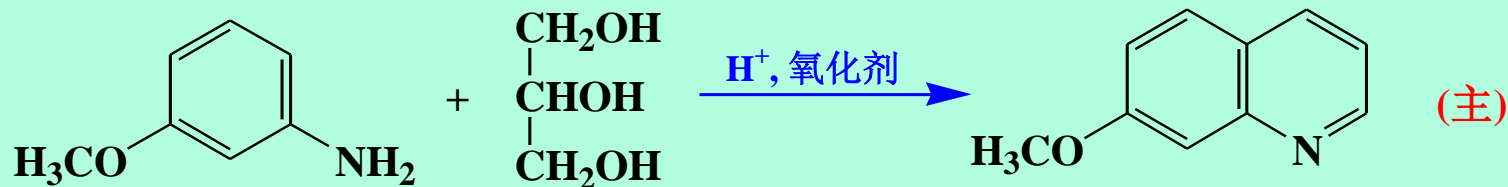
# 一 喹啉和异喹啉的合成

**1斯克劳普(Skraup, Z.H.)反应:** 苯胺、甘油、硫酸和硝基苯等氧化剂一起作用, 生成喹啉的反应称为斯克劳普反应。

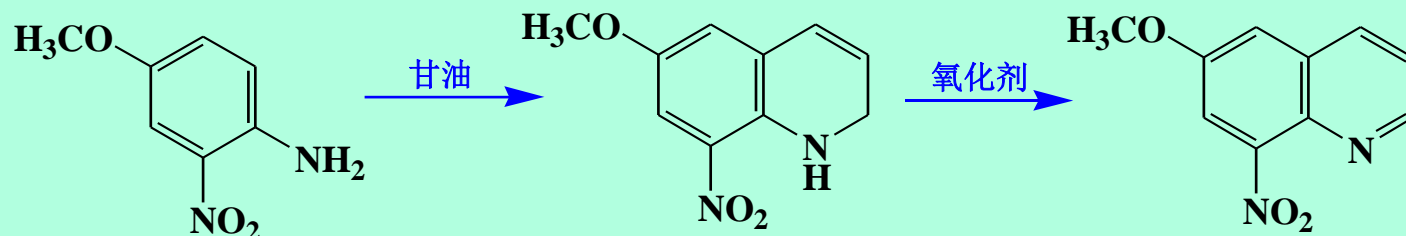
## 实 例



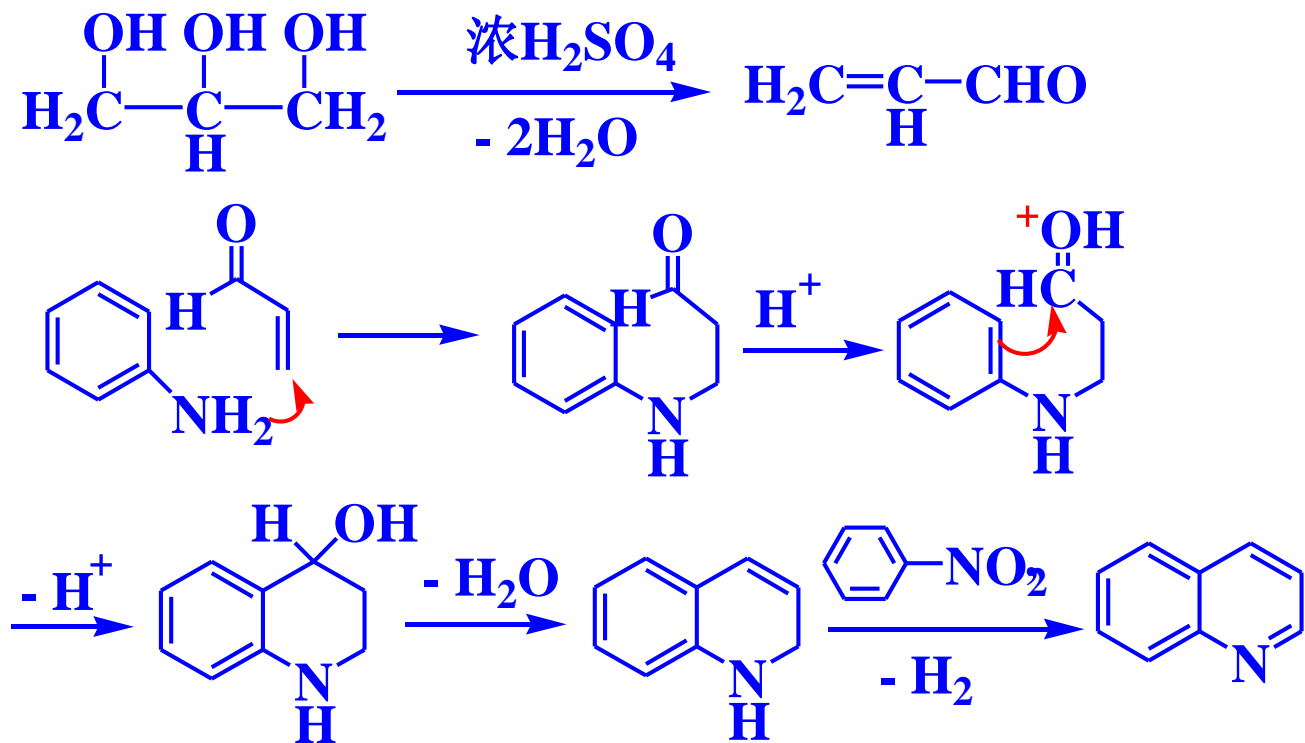
eg 4



eg 5

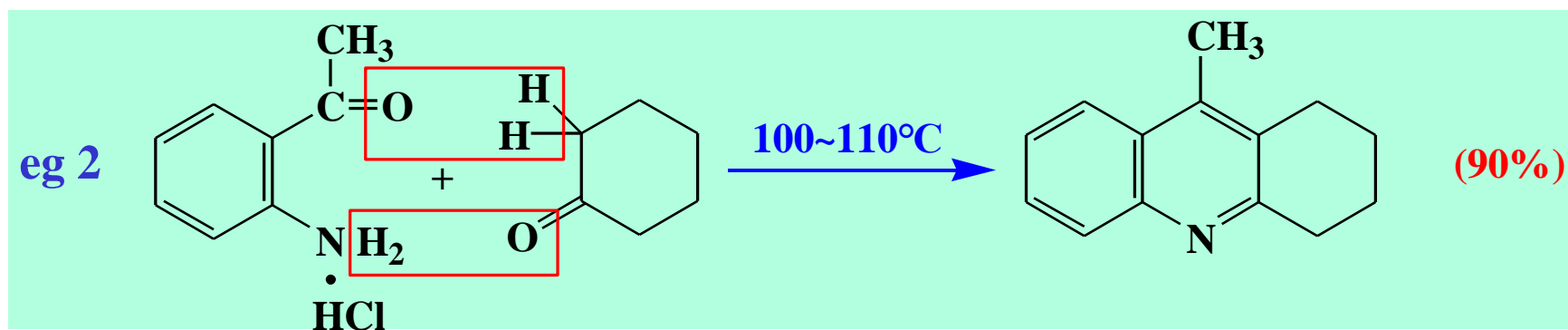
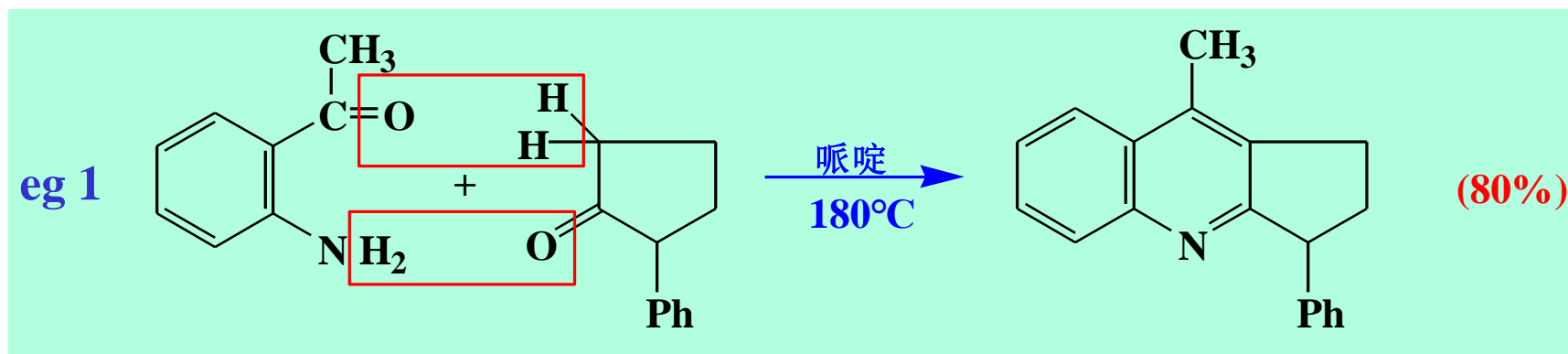


机理:



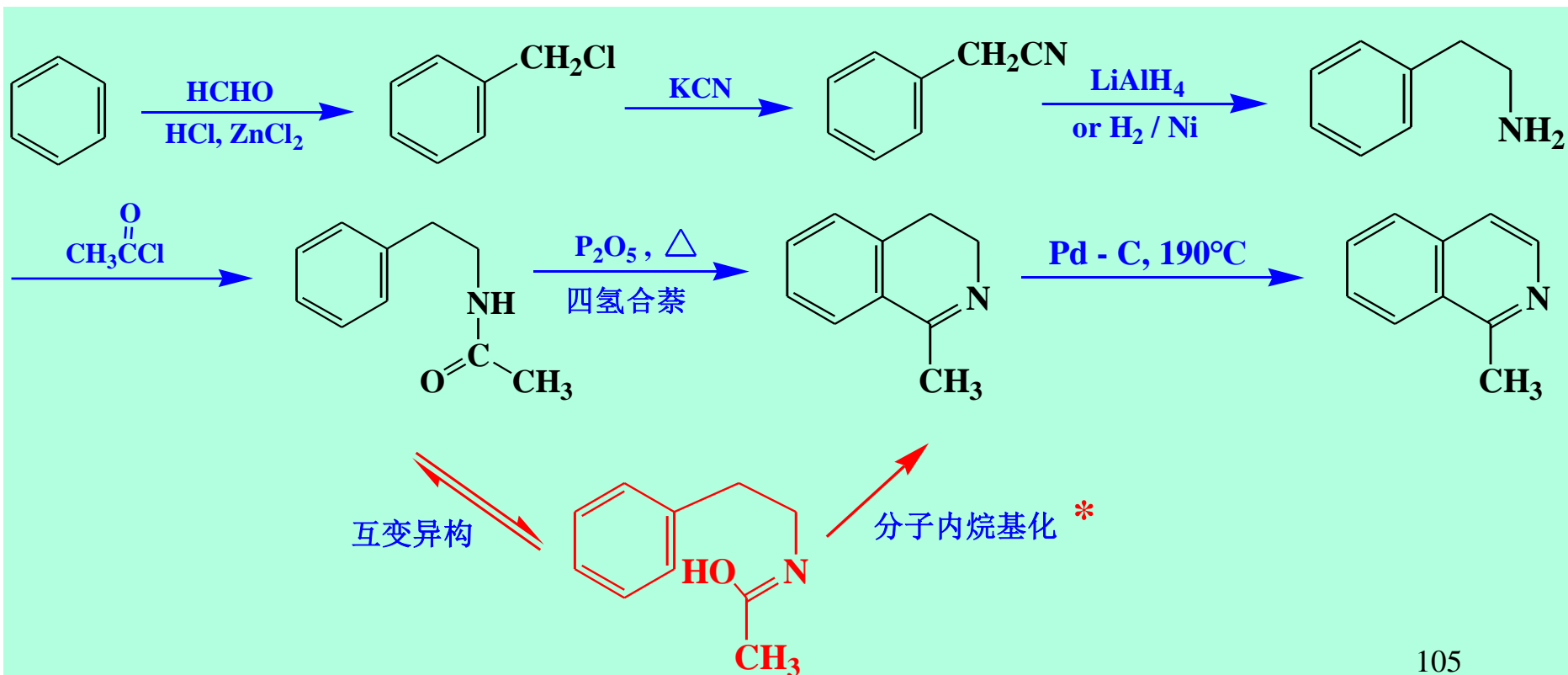
## 2 弗里德伦德(Friedlander)反应:

芳香族邻氨基羰基化合物发生缩合反应，得到喹啉或它的衍生物，这称为弗里德伦德反应。



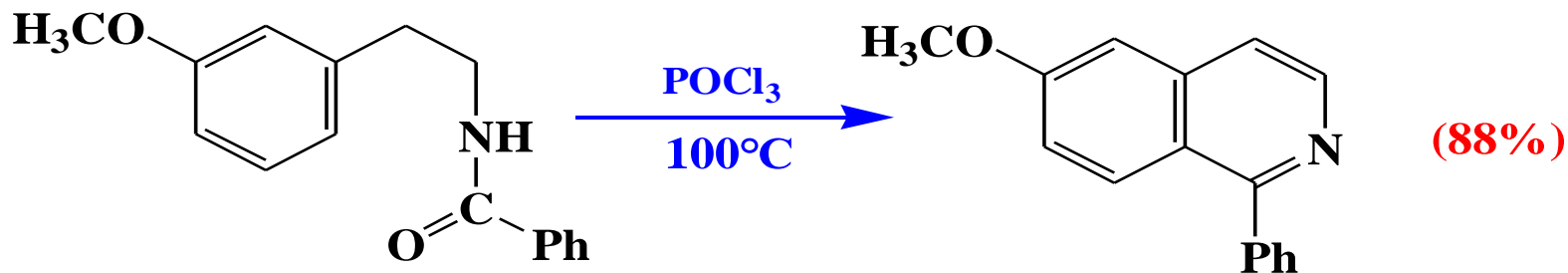
### 3 毕歇尔-纳皮尔拉斯基(Bischler, A. – Napieralski, B.)反应:

苯乙胺与羧酸或酰氯形成酰胺，然后在失水剂作用下失水关环，再脱氢得1-取代异喹啉化合物。



\*1 当苯环上有吸电子基团时，反应几乎不能进行；

\*2 苯环上有给电子基团时，若此基团处于间位，关环可以在两个不同的位置进行，主要在给电子基团的对位发生；



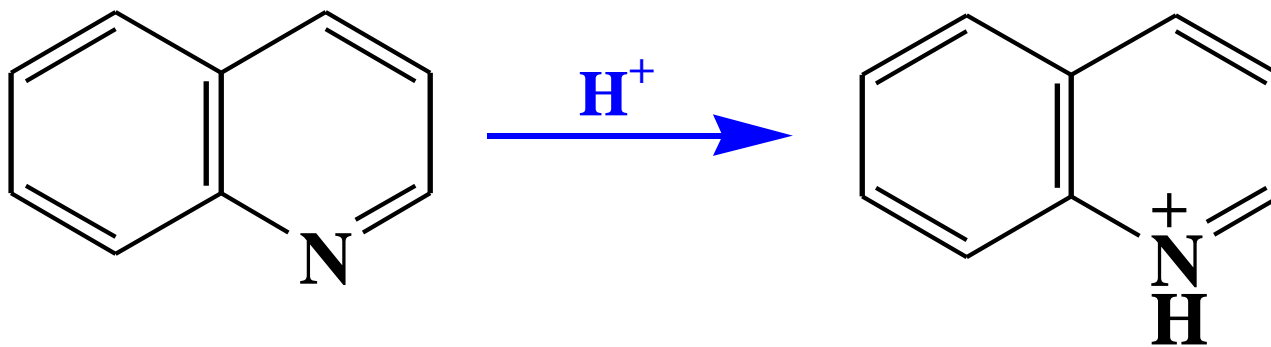
\*3 母体异喹啉不宜用此法制备，因为  $\text{H}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCl}$  不存在。

## 二 喹啉和异喹啉的反应

### 1. 成盐:

碱性强弱: 喹啉 < 吡啶 < 异喹啉  
pKb      9.05      8.83      8.6

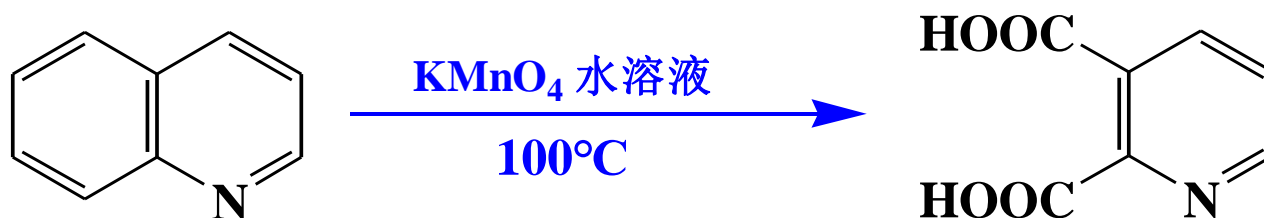
成盐反应:



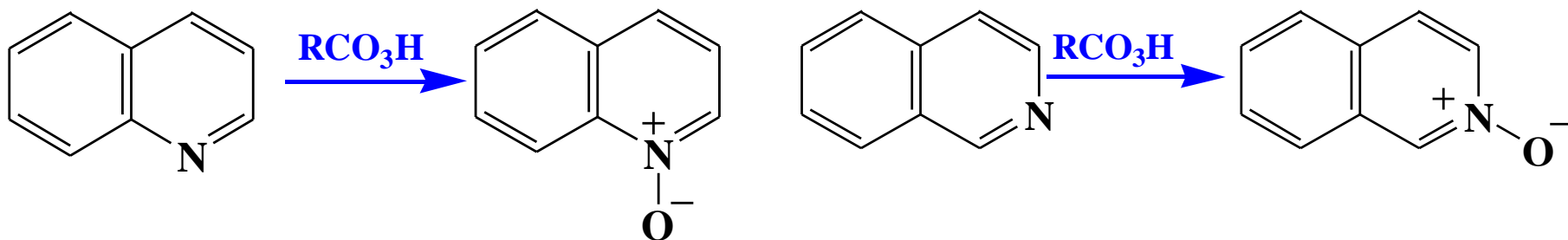
## 2. 氧化反应

\*1 喹啉和异喹啉与绝大多数氧化剂不发生反应；

\*2 与高锰酸钾能发生反应：

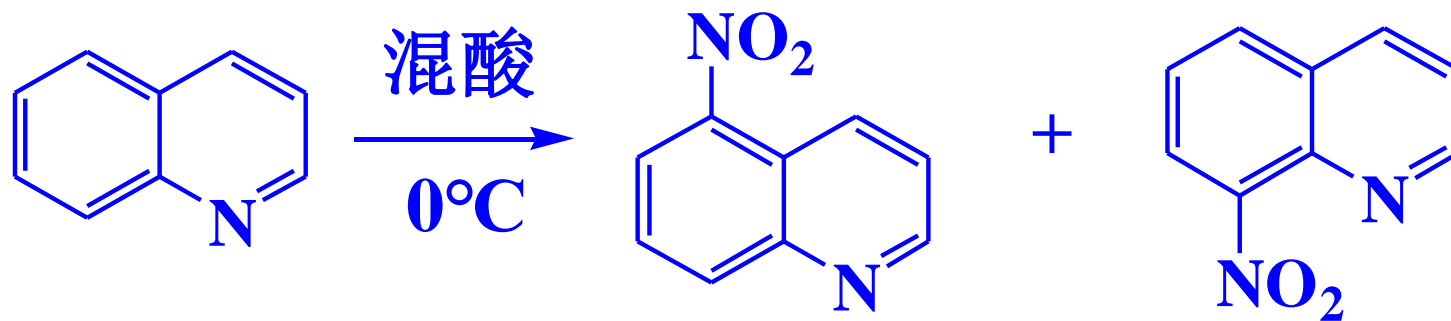
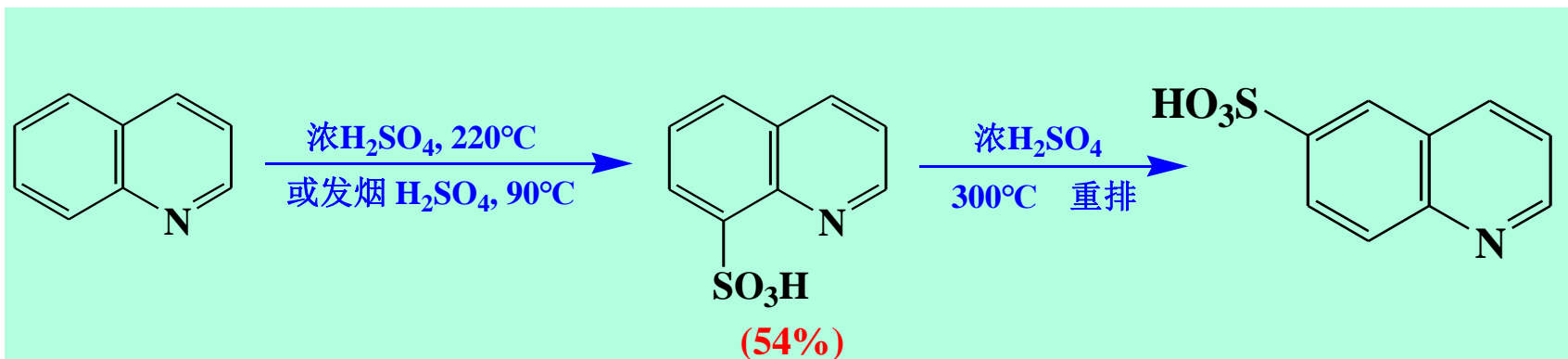


\*3 喹啉与异喹啉在过酸的作用下均可形成N-氧化物。



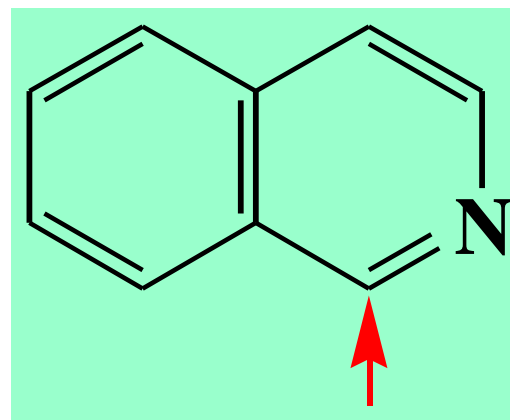
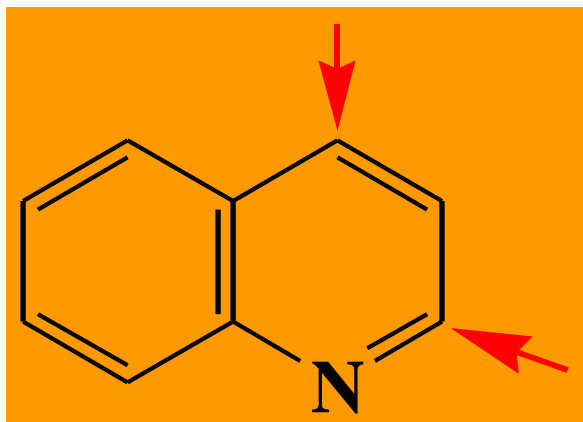
### 3. 亲电取代反应:

亲电取代活性介于苯和吡啶之间，取代主要在苯环上发生，取代在5-位和8-位。



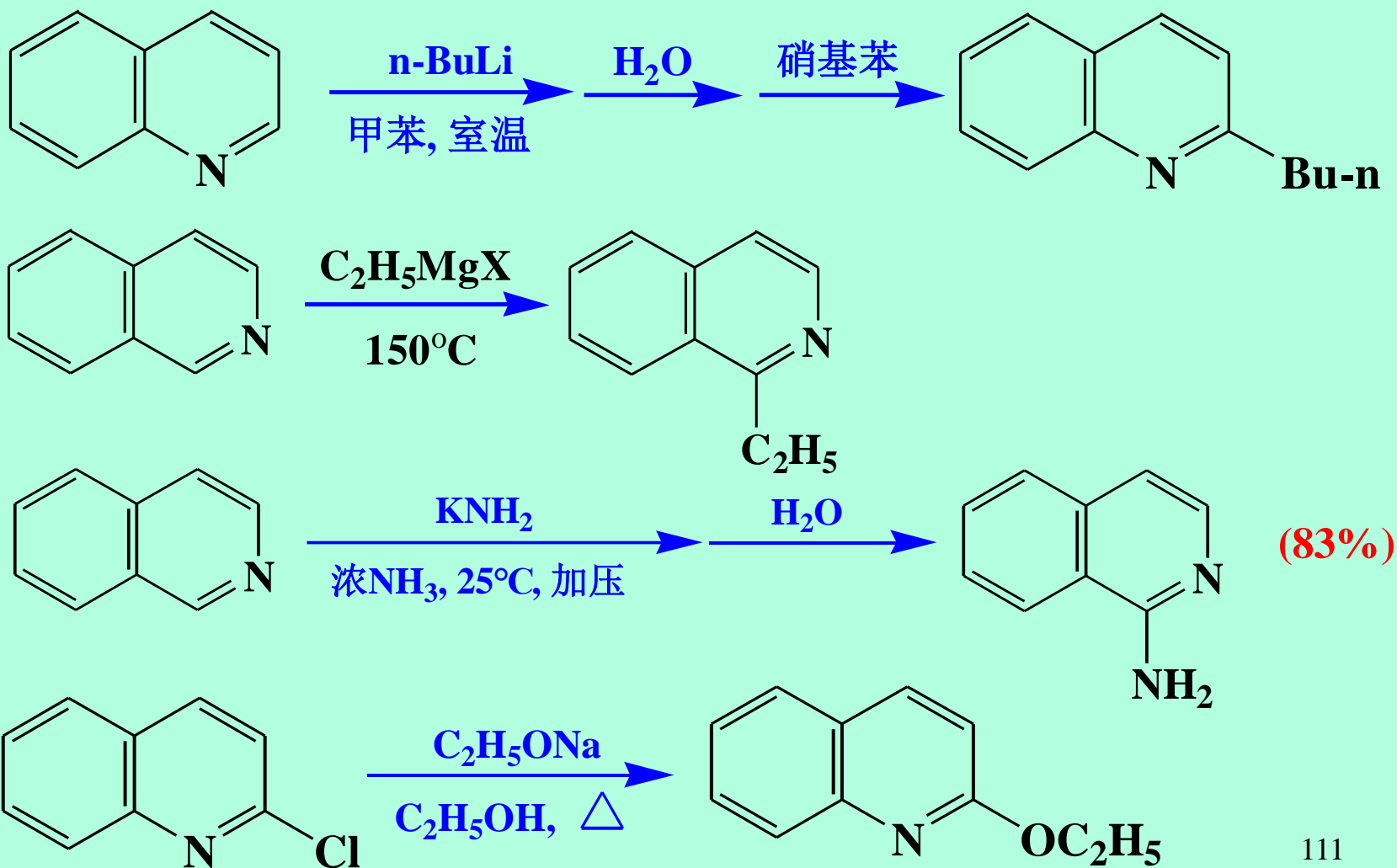
## 4. 亲核取代反应

\*1 亲核取代反应主要在吡啶环上发生，喹啉的反应位置在2位和4位(2位为主)，异喹啉在1位；

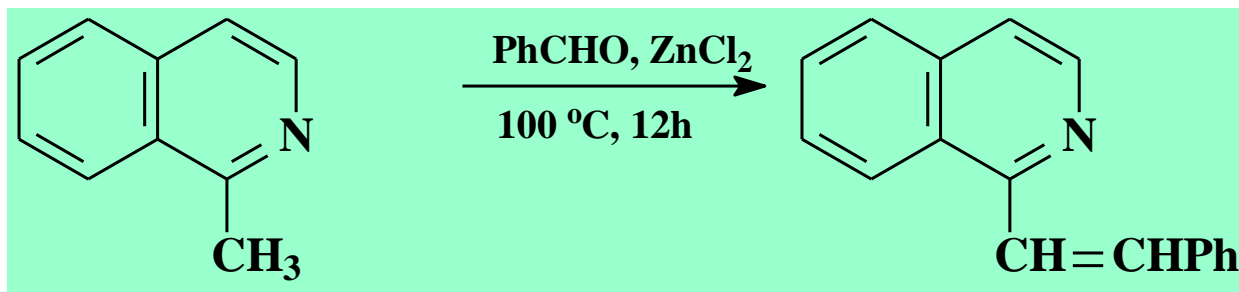
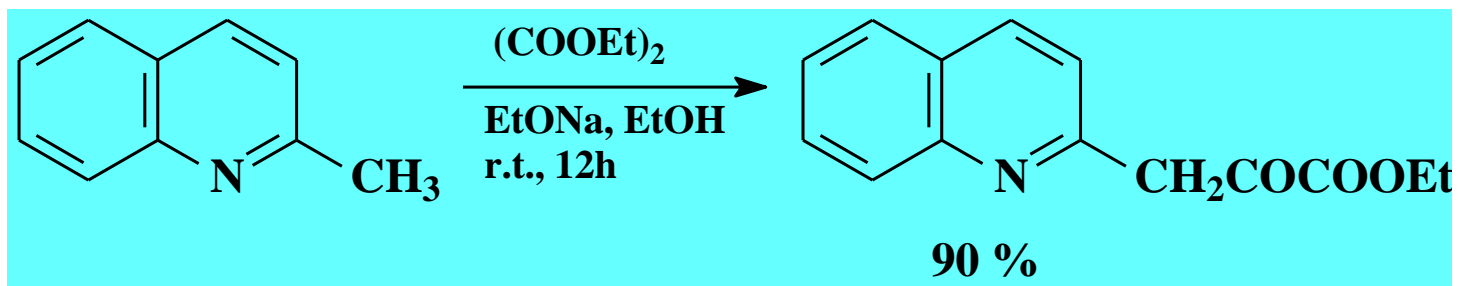


\*2 常用的亲核试剂有RLi, ArLi, RMgX, NaNH<sub>2</sub>, RONa等。

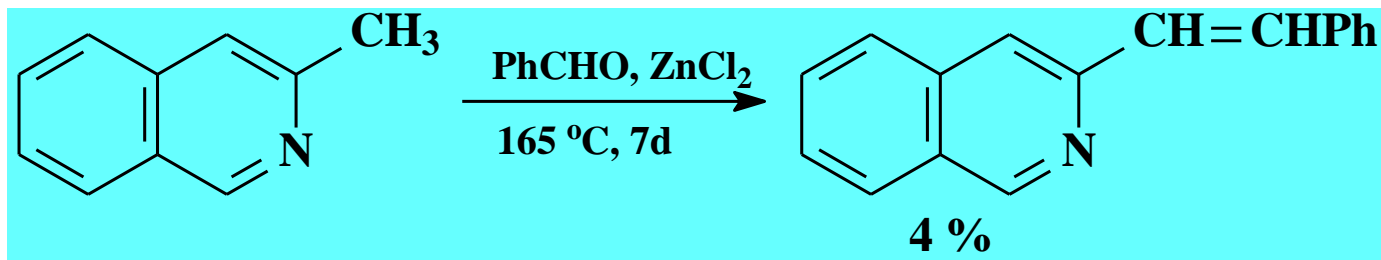
负氢比较难以取代, Cl, NO<sub>2</sub>等基团较易取代。



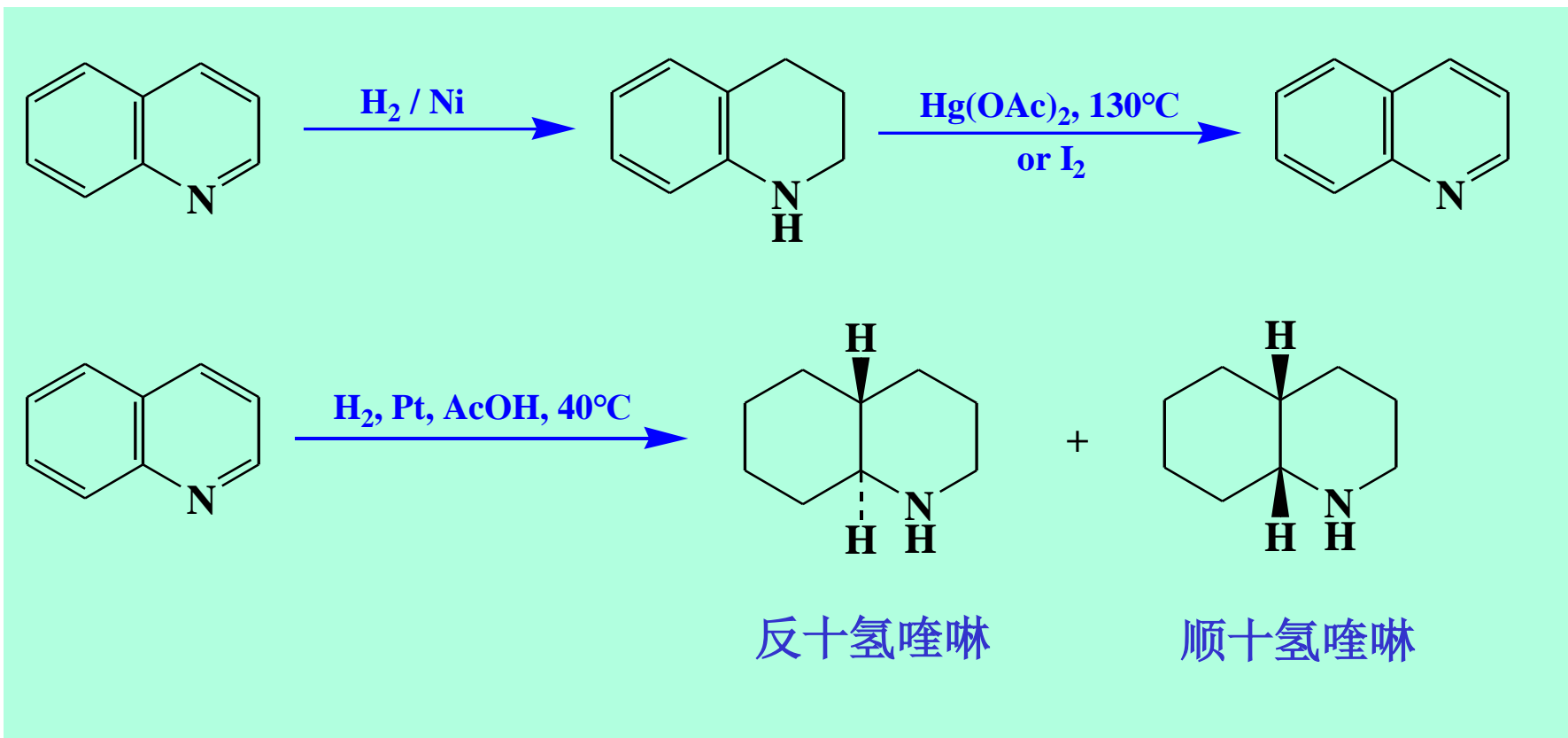
## 5. 侧链 $\alpha$ -H的反应:



产率很高

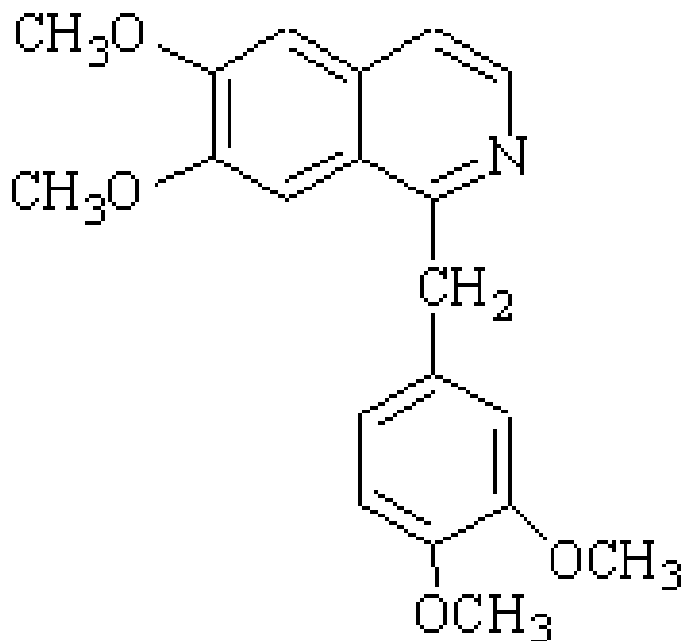


## 6. 还原:

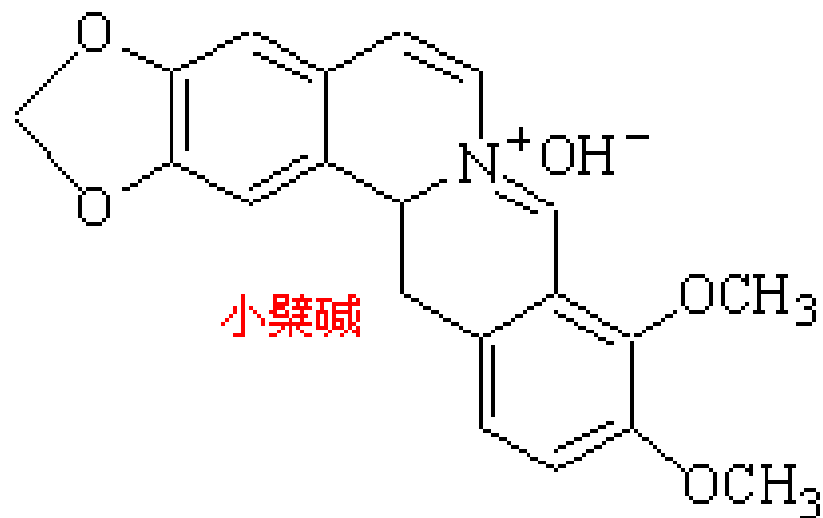


• 异喹啉比较重要的衍生物——罂粟碱、黄连素





罂粟碱,一种优异的镇痛药,  
也是鸦片的成分之一.



小檗(bò)碱也叫黄连素,是  
一种抗菌药.

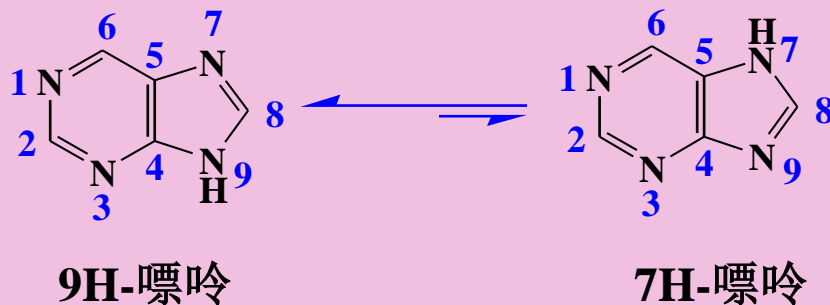
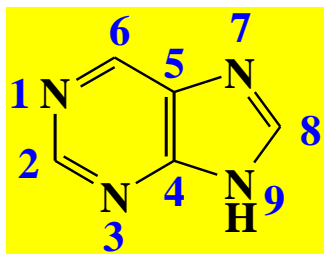
## 第八节 嘧啶和咪唑的并环体系--嘌呤环系

一 结构

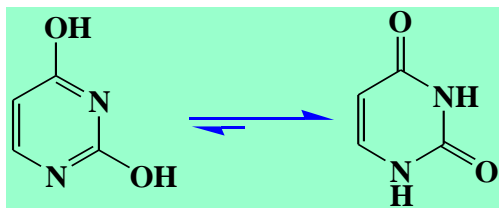
二 两个重要的衍生物

三 嘌呤的制备

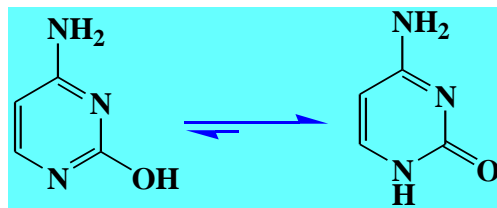
# 一 结构



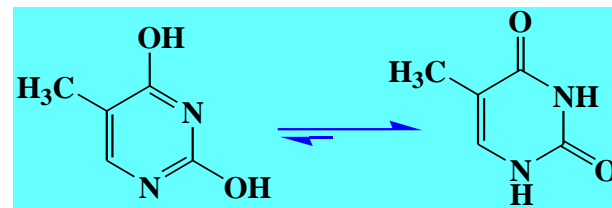
嘌呤是一对互变异构体的平衡体系



尿嘧啶(U)

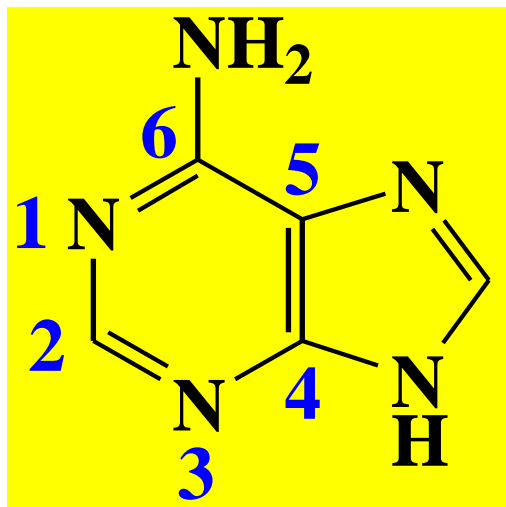


胞嘧啶(C)



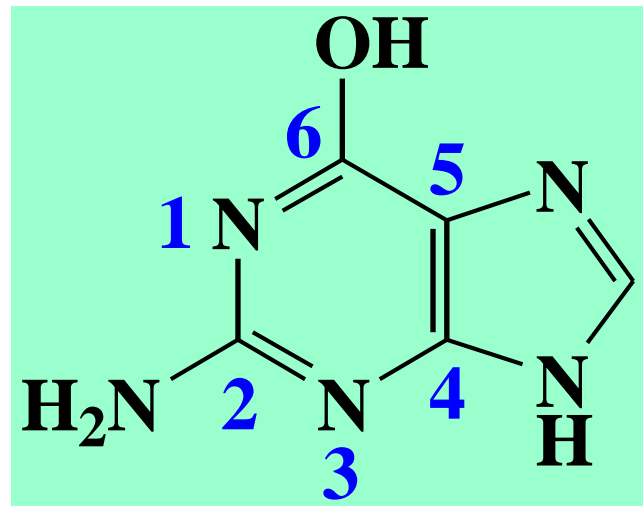
胸腺嘧啶(T)

## 二 嘌呤的两个重要衍生物



腺嘌呤(A) (6-氨基嘌呤)

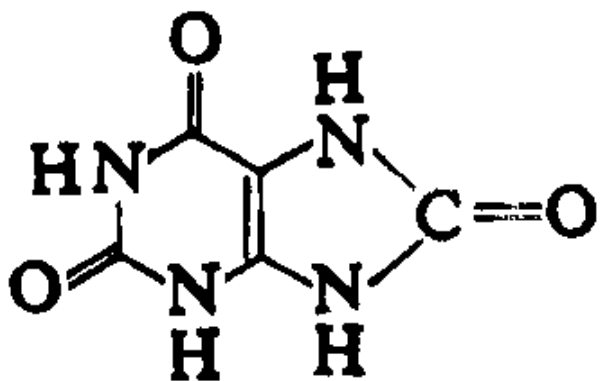
腺嘌呤,是核酸的组成成分,参与遗传物质的合成。能促进白细胞增生,使白细胞数目增加,用于防治各种原因引起的白细胞减少症,特别是用于肿瘤化学治疗时引起的白细胞减少症,也用于急性粒细胞减少症。



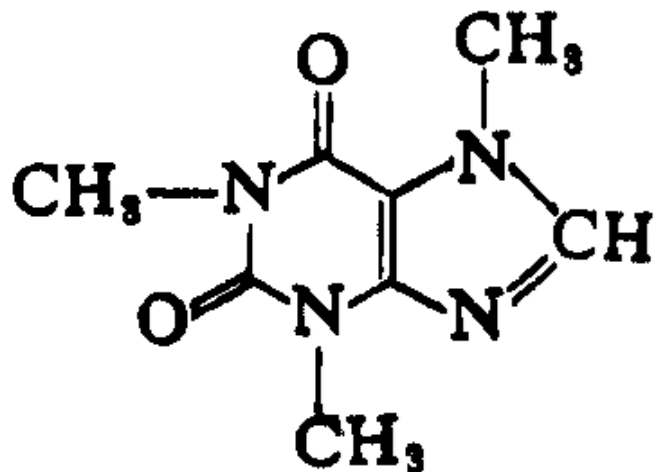
鸟嘌呤(G)

(2-氨基-6-羟基嘌呤)

鸟嘌呤组成核酸(DNA和RNA)的主要碱基之一

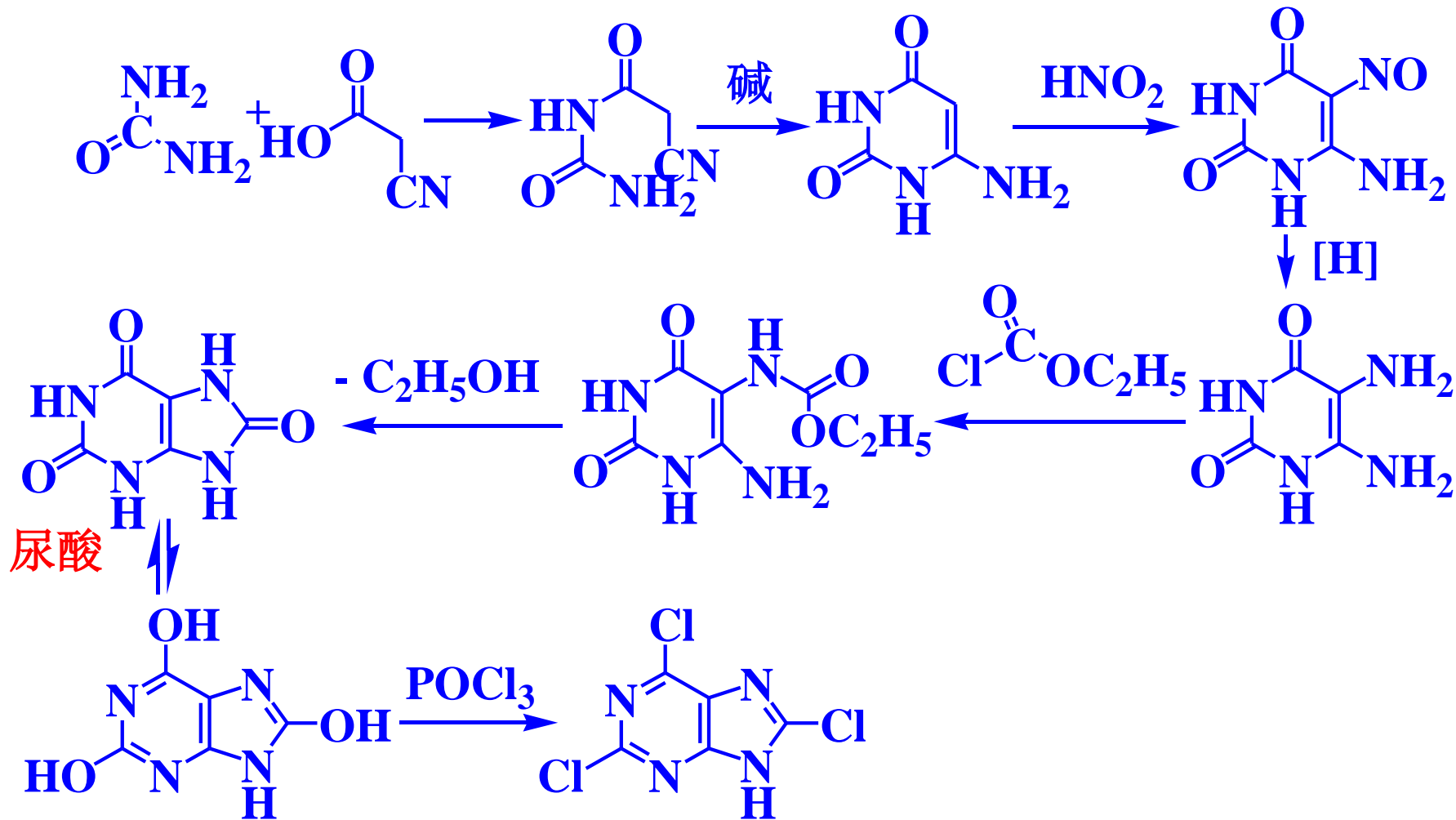


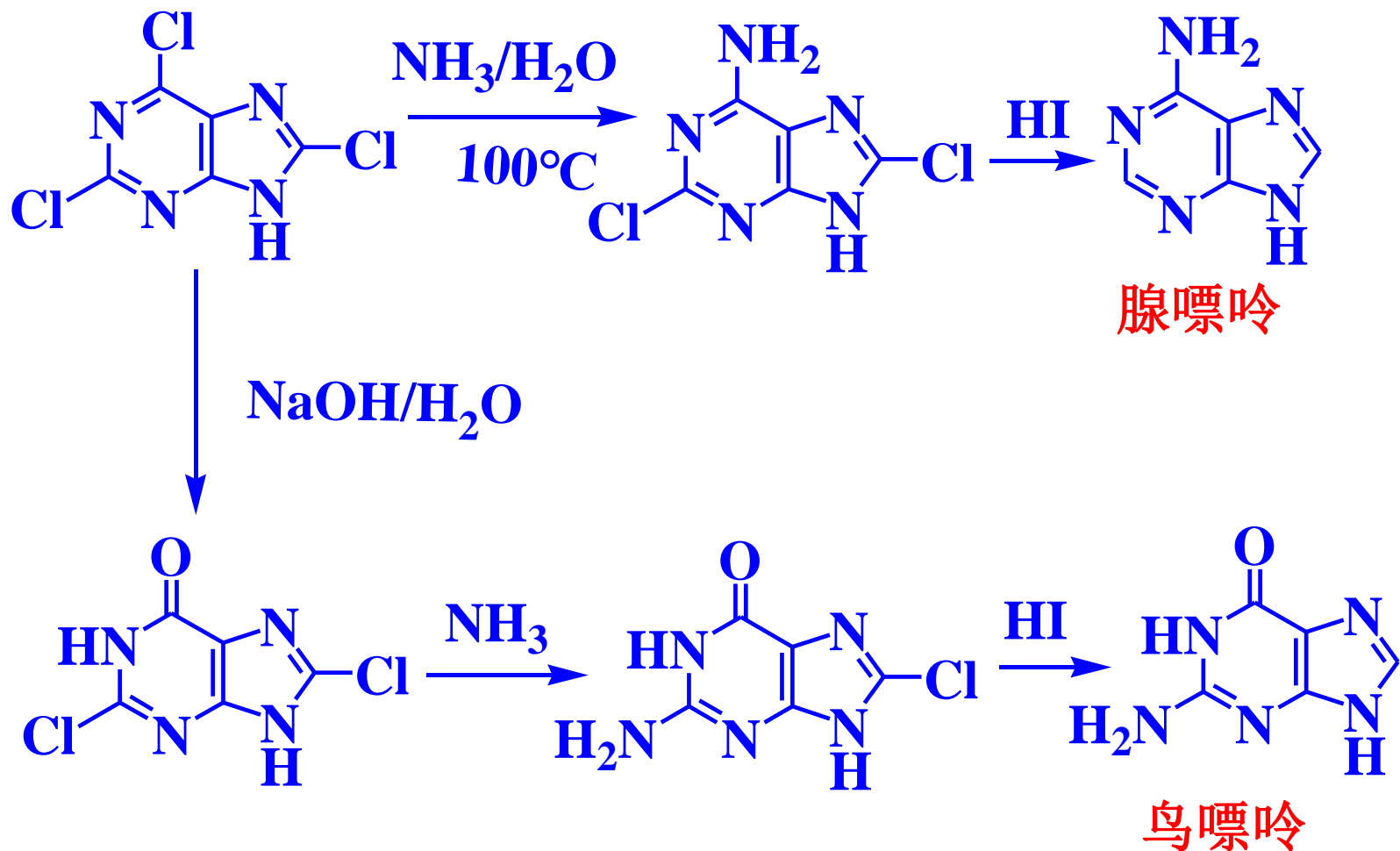
尿酸, 嘌呤代谢的终产物, 为三氧基嘌呤。各种嘌呤氧化后生成的尿酸随尿排出。因溶解度较小, 体内过多时可形成**尿路结石**或**痛风**。



咖啡碱是一种中枢神经兴奋剂, 能够暂时的驱走睡意并恢复精力。有咖啡碱成分的咖啡、茶、软饮料及能量饮料十分畅销, 因此, 咖啡因也是世界上最普遍被使用的精神药品。

### 三、嘌呤的制备---陶贝 (Traube) 合成法

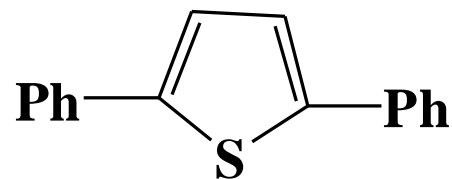




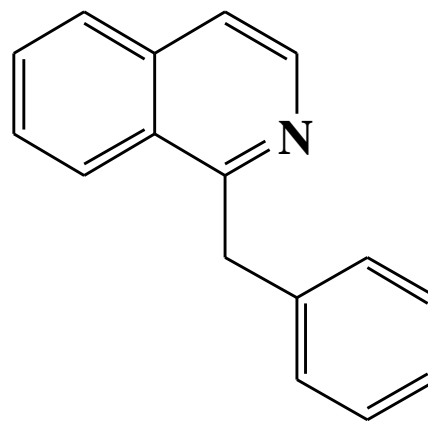
练习题：

合成下列化合物：

1、用甲苯和乙酸乙酯合成



2、用苯和不超过3个碳的有机物合成



3、用苯、甲苯合成

