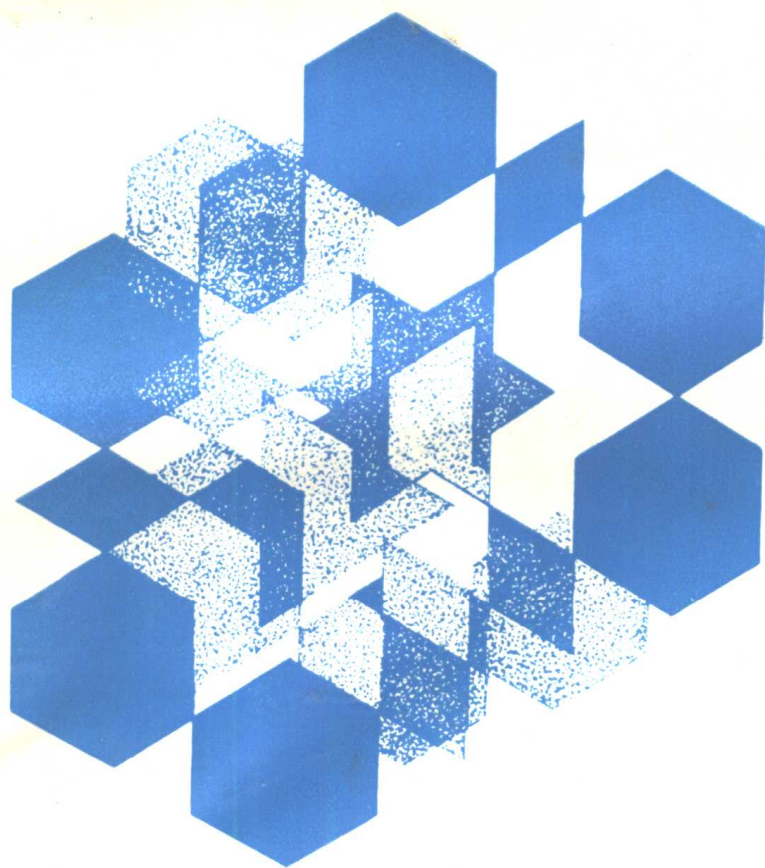
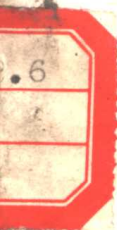


含氮有机化合物概论

〔日〕大木道則 金岡祐一 吉田善一 编



科学出版社



内 容 简 介

本书是迄今比较全面、系统、扼要地介绍含氮有机化合物历史、现状、发展动向和趋势的专著；也是以开发新能源和新资源、防止环境污染、探索生命奥秘等为目标，从基础理论到实际应用，全面、系统地阐述有关含氮有机化合物重大问题的第一本成书。本书所载，包括1829—1979这半个半世纪内该学科各领域的重大成就；其中重点引证了1929—1979这五十年所记载的人类开发含氮有机化合物研究工作的800多篇文献资料；尤其是特别着重记述了1970—1979这十年中该领域的新发展（引用这一时期的文献约占全书所引文献的三分之一）。本书列举了数千个含氮有机化合物实例，展示了它们已经发现和正在大力研究的各种化学反应。因此，本书对该学科本身来讲，占有承前启后、促进学科发展的重要地位，是一本具有启发性和示范作用的好书。本书可供含氮有机化学各领域（诸如化学化工、药物药理、功能高分子材料、活性设计、农药、染料、食品等）的科学工作者、技术人员作为参考书使用，亦可作高等院校有关专业的选修课教材或参考材料。

大木道則 金岡祐一 吉田善一
ナイトロジェン・フアインケミカルズ
窒素有機資源の開発と有効利用
化学同人，1979

含氮有机化合物概论

大木道則
【日本】 金岡祐一 編
吉田善一
安守忠 译
责任编辑 尚久方
科学出版社出版
北京朝阳门内大街137号
中国科学院开封印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1983年10月第一版 开本：787×1092 1/16
1983年10月第一次印刷 印张：13 1/2
印数：0001—5,550 字数：304,000

统一书号：13031·2410
本社书号：3292·13-4

定价：2.10元

编者

大木道则 (东京大学理学院教授)
金岡祐一 (北海道大学药学院教授)
吉田善一 (京都大学工学院教授)

执笔者

大木道则	(3)
岡良和 (武田制药股份公司医药研究所所长)	(9)
龟谷哲治 (东北大学药学院教授)	(6, 10)
城田靖彦 (大阪大学工学院副教授)	(4)
伴义雄 (北海道大学药学院教授)	(1, 10)
福井謙一 (京都大学工学院教授)	(2)
福本圭一郎 (东北大学药学院副教授)	(6, 10)
三川礼 (大阪大学工学院教授)	(4)
水野义久 (北海道大学药学院教授)	(7)
森田桂 (武田制药股份公司医药研究所)	(9)
山边时雄 (京都大学工学院副教授)	(2)
吉田善一	(5, 10)
米原弘 (东京大学应用微生物研究所教授)	(8)
浜名政和 (九州大学药学院教授)	(10)

(括号数字为编写的章次)

序

长期以来，我们化学工作者总是习惯于从化学领域本身来看问题。因此，总是只从化学内部的各个方面进行研究，我们的各工厂也因之顺利地增加着产量，从而令人觉得我们居住的地球比什么都可靠。但遗憾的是，我们的地球毕竟是有限的。所以，现在我们已经开始学着从与化学领域有关的各个方面来看待化学了。从发达国家经济发展的速度来看，自然资源的使用年限显然是太短了，而环境污染问题也始终是极其严重的。再看看我们日本的面貌，是自然资源贫乏和大量需求之间处于尖锐的矛盾状态，以至于不得不在低发展中求生存，确实已到了山穷水尽的地步了。今天赋予日本化学工作者和技术人员的艰巨任务是：独立自主地解决节约能源、节省资源和开发现代资源等一系列重大问题。

让我们再回到化学领域内看一看，时至今日，已经积累了数不胜数的化学情报资料，而且还在与日俱增。为了保持人类既得的物质文明，并使之进一步提高，为了使这些情报资源极为有效地“软件化”，并使之在急需的、能起先导作用和革新作用的化学技术方面获得良好的结果，看来有必要考虑到各种各样的发展方向。譬如，可以举出：控制化学过程的高能催化剂；从各种导电性一直到能量的转换和存储等，这样范围宽阔的各种新功能；开发研究有关“生命的科学”的各种因次的生物活性等等；开发具有划时代意义的新功能的物质群，等等。

如果立志以更有效地利用化石资源为中心，发展上述有机新材料时，氮元素将成为一条最为得力的线索。从某种意义上讲，它确实是一个“软件元素”。“含氮精细化合物”，就是从这种期待中产生的一个新术语。以多品种、小批量生产为特征的含氮精细化合物，和大批量生产的化学产品相比，在生产方式上看，恰如其分地说是既不细致又不精密。今后则要求它们高利润率和高精密度同时并举。

由于计划把本书当作追求“开发和有效利用含氮有机资源”尝试的一个环节，故邀请了含氮有机化学从基础理论到应用各个领域掌握着第一手材料的几位先生共同执笔撰写。在这里特向热情参加协作的各位先生致谢，同时恳切希望这本书对化学家们有所裨益。

编辑者同启

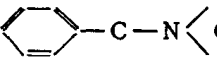
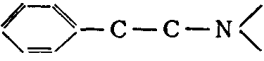
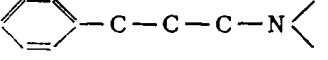
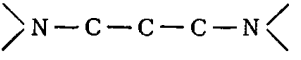
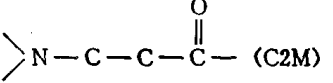
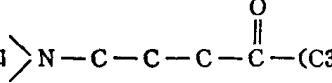
1979年2月

目 录

第一章 含氮有机化合物综述	1
第一节 前言	1
第二节 含氮有机化合物的各种问题	1
第三节 含氮杂环化合物	2
1. 苯和吡啶	2
2. 含氮杂环化合物的有效利用	4
3. 用有机金属络合物合成含氮杂环	7
第四节 季铵盐	7
第五节 结语	8
文献	8
第二章 具有 N—N 键化合物的反应性和电子状态	9
第一节 前言	9
第二节 氮分子的电子状态	9
第三节 重氮阳离子的电子状态和重排反应	10
第四节 重氮甲烷的 C—N 键	13
第五节 偶氮化合物的反应性	15
1. 顺式-联亚胺的分解	15
2. 顺式-联亚胺的双分子反应	18
第六节 1,3-偶极加成反应	19
1. 反应机理	19
2. 范围选择性(regioselectivity)	20
文献	21
第三章 胺的结构和碱性间的关系	22
第一节 前言	22
第二节 在溶液中的离解常数	22
1. 胺类的碱性	23
2. 胺系列中碱性的异常	24
第三节 在氮原子外也产生质子化的体系	25
第四节 在气相中胺的碱性	28
1. 离子回旋加速器共振	28
2. 在气相中碱性的定量处理	29
3. 在气相中的碱性和内层电子的结合能	30
第五节 从气相的碱性到液相的碱性	31
文献	32

第四章 含氮有机化合物的物性化学	34
第一节 前言	34
第二节 半导性、金属电导、超电导、光电导物质的概观	34
1. 导电性的应用	37
2. 超电导物质	38
3. 光电导的应用——电子照像及其他	39
3.1 电子照像	39
3.2 其他应用	42
4. 在太阳能电池中的应用	43
第三节 介电体	43
1. 压电性	43
2. 热电性	44
3. 强感应性	44
第四节 光致结晶效应、光产生的变态、玻璃态	44
第五节 热致变色作用、压电变色作用	45
第六节 光致变色作用、阴极变色作用	46
第七节 电致变色作用、光电变色作用	46
第八节 光机械现象、热机械现象	47
文献	48
第五章 含氮有机化合物新的合成方法	51
第一节 前言	51
第二节 改良和应用已知化学反应合成含氮杂环骨架	52
第三节 利用新原料合成含氮杂环骨架	54
1. 采用链状原料的合成法	54
2. 采用环状原料的合成法	59
第四节 结语	63
文献	64
第六章 含氮有机化合物的生理活性	66
第一节 前言	66
第二节 三环性同系物的合成	67
第三节 镇痛新的合成	69
1. 概述	69
2. 利用2-苄基-1,2,5,6-四氢吡啶的闭环反应法 (A_1)	71
3. 4-苯基哌啶-2-羧酸的闭环反应法 (A_2)	76
4. 茛满酮 (tetralone) 法 (B_1)	76
5. 经由3-氨基茛满法 (B_2)	77
第四节 四环性同系物的合成	78
第五节 氮杂苯并吗啡烷的合成	79
第六节 氮杂吗啡烷的合成	81
第七节 结语	83

文献	83
第七章 核酸系生理活性物质	86
第一节 前言	86
第二节 生理、生物活性的设计 (I)	
——有效性和活性	87
第三节 生理、生物活性设计 (I)	99
第四节 生理、生物活性设计 (II)	
——活性部位定向的不可逆抑制剂	100
第五节 结语	101
文献	101
第八章 含氮抗菌素	106
第一节 引言	106
第二节 β -内酰胺抗菌素	106
第三节 氨基糖苷抗菌素	110
第四节 氨基酸衍生物	115
第五节 肽抗菌素	116
第六节 核苷抗菌素	121
第七节 小结	122
文献	123
第九章 含氮合成药物	
——根据官能团对进行分类	126
第一节 前言	126
第二节 药物的作用和氮的功能	126
第三节 药理活性物质——根据官能团对的分类	128
第四节 FGP 各论	133
1. 含伯氨基的 FGP	136
2. 含仲氨基的 FGP	136
2.1 $-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-\text{OH}$ (B2F) 和 $-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ (B2X)	136
2.2 $-\text{NH}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-$ (B3G)	138
3. 含叔氨基的 FGP	138
3.1 $>\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{N}<$ (C2C)	139
3.2 $>\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (C2E)	140
3.3 $>\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{OH}$ (C2F)	140
3.4 $>\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-$ (C2G)	140
3.5 $>\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ (C2H) 和 $>\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ (C3H)	141

3.6	 (C1X)	143
3.7	 (C2X)	143
3.8	 (C3X)	145
3.9	杂环-C-C-N< (C2Y)	146
3.10	 (C3C)	147
3.11	 (C2M) 和  (C3M)	148
3.12	多巴胺拮抗剂中共同的部分结构	149
4.	含季铵离子的 FGP	149
5.	含酰氨基的 FGP	151
6.	其他 FGP	152
第五节	其他含氮原子团	153
1.	有药理作用特效性的含氮杂环	153
2.	有药理作用特效性的含氮 FG	155
第六节	结语	155
文献		155
第十章	含氮有机化合物的新局面	157
第一节	含氮有机化合物的新动向	157
1.	前言	157
2.	含氮有机化合物的发展动向	158
3.	后记	161
第二节	焦油碱的高度利用	161
1.	前言	161
2.	ArN→O 的反应	162
2.1	亲电子反应	162
2.2	亲核反应	164
2.3	其他反应	168
3.	部分还原的碱的反应	169
3.1	在 β 位上引入含碳取代基	169
3.2	在 α, γ 位上引入含碳取代基	170
第三节	含氮天然化合物的有效利用	172
1.	前言	172
2.	在药物方面的利用	172
3.	利血平的合成——天然物有效利用的新道路	174

4. β -内酰胺抗菌素——将来的课题	178
5. 后记	179
第四节 含氮生理活性物质的合成——6,7-苯并吗啡烷系止痛剂的合成	180
1. 前言	180
2. 6,7-苯并吗啡烷的一般合成法	181
3. 镇痛新的合成(2)	186
4. 结语	191
文献	192
含氮有机化合物的一百五十年——兼译者后记	195
索引	202

第一章 含氮有机化合物综述

第一节 前言

1978年4月,笔者参加了文部省科研经费特别指定的研究项目——“关于开发和有效利用含氮有机资源的化学研究”的研究工作(略称“含氮有机资源”),这就是承揽本章的主要原因。我们协作的课题是“高精度度含氮有机化合物的化学研究”。故本书亦题名为《含氮精细有机化合物》(ナイトロジェン・ファインケミカルズ,即 nitrogen finechemicals)。

我们对于在分子水平上阐明物质的功能、物性、变化等方面,感到是满意的。但是在另一方面,世界正面临着粮食、原料、能源等所谓初级资源的开发和环境问题,而且变革价值观、改变方法论,进行技术革新也迫在眉睫。不言而喻,首先应当继续有效利用已有保障的初级资源。而本书提出的课题则是属于“开发第二代或更高级的资源”方面的问题,而且其中的含氮有机资源应当是重点。

回顾一下化学的历史,人类确实利用大量的天然资源筑起了人类的物质文明,这是毋庸置疑的。不过其利用方法充其量是构成了所谓“硬件”(hard-ware)这样一个轮廓。我们这一代人的任务是要充实所谓更高级的“软件”(soft-ware)这样的内脏,这将是我们的下一阶段的目标。

元素氮,以单质 N_2 存在于大气中(体积约占大气的78%),亦以无机化合物形成大矿床,如智利硝石(硝酸盐),供开采利用。但是,众所周知,自然界的植物体并不能直接摄取大气中的单质氮作为自身的养分,而主要是通过根部吸收土壤中那些水溶性的铵盐、尿素或者亚硝酸盐、硝酸盐,再经过特殊的生理作用(即酶作用)把它们转化为高级含氮有机化合物。动物则摄取植物体中已经以含氮有机化合物形式存在的氮。而且上述含氮化合物间不断地自然而然地进行着“氮的循环”。

第二节 含氮有机化合物的各种问题

如上所述,氮作为组成要素组合到有机化合物中,广泛地分布在生物界,和生命有着极为深刻的联系。这就是说,氮不但作为蛋白质的必要成分而形成生命本身,而且核酸、酶这类在维持生命的机能时必不可少的高分子有机化合物也都离不开氮。再从低分子化合物看,比如现在经常使用着的合成药物几乎都是含氮有机化合物,生物碱、抗菌素、维生素等天然有机化合物差不多也都是含氮有机化合物,而且生理活性(physiological activity)物质的绝大多数也是如此。以至于从“关于人类健康的科学”——一个科学上最重要的课题的观点来看,氮在前述“软件元素”当中,也被看作一个最为重要的元素。

这样看来,含氮有机化合物分布十分广泛,而且包括着多种多样的化合物。不过,含

氮有机化合物当中最重要的要数含氮杂环化合物。在功能方面, 这些含氮杂环化合物往往具有生物效能 (biological activity); 在物性方面, 它们包括着诸如和导电性、超导电性、光导电性等性质相关联的重要化合物。前面已经提到过, 药物几乎都是含氮有机化合物, 但当进一步剖析它们的结构特征时就会发现, 含氮杂环类化合物占据着重要的地位。根据官能团对 (functional group pair) 对药物进行分类应该说是一种大胆创新的尝试, 这种分类法可以在本书中第一次看到。

看来作为进一步开展合成含氮有机化合物工艺过程的理论研究的一个环节, 至为重要的方面还应当包括: 开辟新的合成方法、认真研究它们的化学反应、研究新的催化剂等。同时, 深入研究分子结构和各种物理化学性质的关系也是十分重要的方面。

参与编写本书的都是在“含氮有机资源”的某个领域中, 作为先驱者正在推进着研究向前进展。

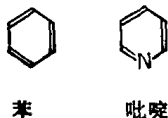
第三节 含氮杂环化合物^[1,3]

一般说来, 有机化合物现在仍以石油为原料, 通过分解石脑油得到乙烯、丙烯等, 然后再合成脂肪族化合物。另外, 芳香族烃类化合物 (所谓 BTX——苯-甲苯-二甲苯混合物) 也是由石油中的环烷烃通过催化重整 (catalytic reforming) 来制取。这样, 制取含氮有机化合物也就是采用各种方法给上述化合物引入氮 (当然也包括合成复杂的含氮杂环化合物)。

另一方面, 最简单的含氮芳香杂环化合物——吡啶, 最初是加热干馏动物骨头分离出来的产物。后来发现, 吡啶和同系的皮考啉等一起多量地含在煤焦油的轻油馏分中, 故多年来工业生产中是从煤焦油轻馏分中分离出吡啶的, 不过现在已由合成法所代替。通用的生产方法是使丁烯醛、甲醛、水蒸汽、空气和氨, 在 $\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ 催化剂存在下, 在 400°C 进行气相反应, 以 60-70% 的收率得到吡啶。在这里想从比较苯和吡啶的性质入手, 以展示氮在各个方面究竟起着什么样的重要作用。

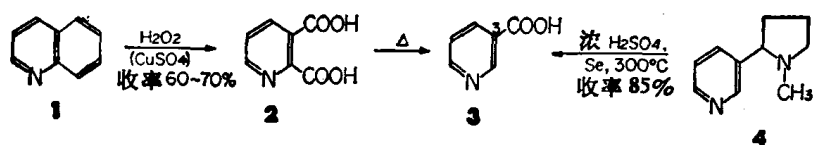
1. 苯 和 吡 啶

吡啶不但在结构方面, 而且在化学稳定性方面都和苯相似。但是, 苯不溶于水, 而吡啶既溶于水又溶于一般有机溶剂。吡啶具有特殊的恶臭味, 不过据说也有人喜欢这种液嗅。吡啶除经常用作溶剂外, 通常还在进行各种化学反应时当作碱来使用, 特别是广泛地

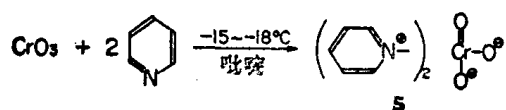


使用在酰化、甲苯磺酰化反应中。更为突出的是, 它的抗氧化能力比苯强。例如大家所熟知的, 在氧化喹啉 (1) 时, 由于苯环比吡啶环优先裂解而给出了喹啉酸 (2)。加热生成的喹啉酸即脱去 CO_2 得到 B 族维生素的成员之一——烟酸 (3)。一般说来, 吡啶的 α -和

γ -羧酸容易脱去 CO_2 ， β -羧酸却稳定得多。这是由于 β -位（即 C-3 位）上有吸电子基时使 1,4-二氢吡啶整个体系变得更为稳定，象在 NADH^* 中所看到的，这在生物体内进行代谢的过程中起着重要的作用。

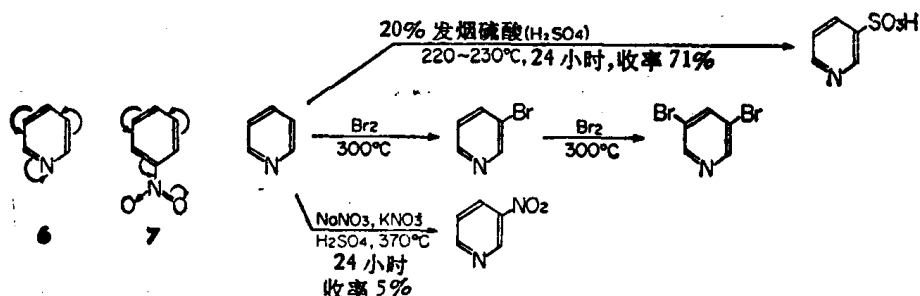


另外，以烟草中的生物碱尼古丁（4）为原料，用少量 Se 作催化剂，在浓硫酸存在和 300°C 下加热氧化时，也能以高收率得到烟酸（3）。这时，吡啶环也没有发生氧化裂解。还有，在 -15 — -18°C 下把 CrO_3 加入到大量过量的吡啶中，当析出的黄色络合物完全变成深红色大粒晶体后，即在 15°C 下搅拌，这样就得到了三氧化铬—吡啶络合物（5）。把（5）溶解到二氯甲烷（ CH_2Cl_2 ）中所构成的溶液，便是大家熟悉的应用范围很广的优良氧化剂——科林试剂（Collins' reagent）^[2]。这也是由于吡啶对氧化作用是稳定的这一性质所决定



的。同时由于吡啶的氮原子拥有不参与环共轭的未共享电子对，这就决定了吡啶还具有能和路易斯酸（Lewis acid）形成络合物的性质。因此，质子化、烷基化（季铵化）也都容易在 N 的位置上发生，而且它还能和过酸反应生成吡啶-N-氧化物（8）。

对于普通的芳香族亲电取代反应，吡啶也比苯显示出强的阻滞作用。譬如，苯很容易与氯和溴进行取代反应，吡啶则与此相反，在室温下它只生成全卤化物（perhalide）。而且，吡啶和溴的气相反应中，在 300°C 的高温下溴化才开始进行。众所周知，磺化和硝化只有在苛刻的条件下才能实现，而且实际上进行的取代发生在 β 位（即 3 位或 5 位）上。



此外，有人也对吡啶进行过弗瑞德-克拉佛兹（Friedel-Crafts）反应的尝试，但是没能成功。可见，说吡啶和苯的反应性相近还不如说吡啶和硝基苯的反应性相近（6和7）更确

* NADH 即烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的还原型，英文名为：reduced nicotinamide adenine dinucleotide（亦略缩为 reduced NAD）。——译者注

切一点。

概括起来讲,吡啶和苯的主要差异如下:

(1) 由于N的电负性强,所以C—N键比C—C键短,而且吡啶不是苯那样的典型正六角形的构型。

(2) 吡啶的5个碳原子和1个氮原子以 sp^2 轨道形成共轭体系,同时 $6p-\pi$ 电子形成稳定的离域轨道。这里,N原子剩下的 $2p$ 轨道垂直于环形的分子轨道(图1.1)。这一 $2p$ 轨道上的一组电子对并不参与环的共轭,因此它可以进一步成键。实际上,吡啶所以显示弱碱性($pK_a=5.2$),而且可以和水以任意比例混合,正是由于这一未共享电子对和水分子形成氢键的缘故。

(3) 吡啶具有强的永久偶极矩(2.26D),这是由于N比C具有高的电负性所致。

在这里特别值得注意的是吡啶-N-氧化物(8)的化学反应性。这是因为吡啶-N-氧化物(8)的O原子上的未共享电子对和芳香环上的 6π 电子产生共轭作用,使 α -和 γ -位上更容易进行亲电取代反应。但是, α -位上由于相邻N原子的吸电子作用使得对于亲电试剂

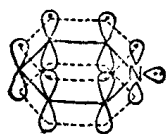
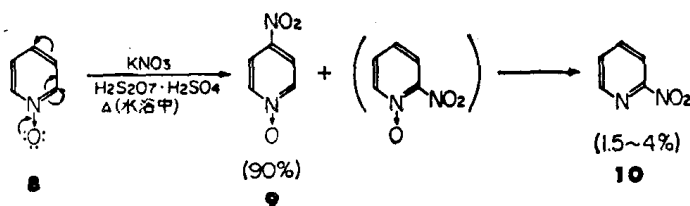


图 1.1

的反应性降低,而 γ -位要活泼得多。日本已故的落合英二教授^[3]第一个明确指出上述各种性质,他不但掌握着实验证据并把它们系统化,而且还象一般芳香族化合物那样,开辟了导出吡啶、喹啉等芳香杂环化合物许多衍生物的途径。这样一来,吡啶-N-氧化物(8)不仅能在和缓的条件下进行硝化,而且以90%的高收率得到4-硝基吡啶-N-氧化物(9),同时得到副产物2-硝基吡啶(10)。

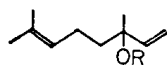
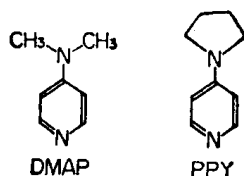


一直到现在,仍然主要是以曾在落合教授指导下进行过研究的人员为中心继续进行着芳香胺-N-氧化物化学的研究。

2. 含氮杂环化合物的有效利用

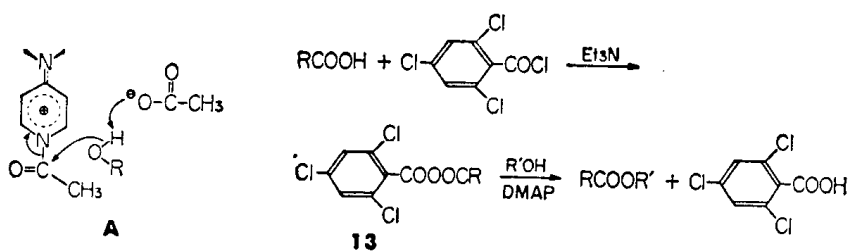
利用吡啶和乙酸酐所进行的醇类的乙酰化反应,曾经是在和缓条件下广泛应用的可靠的普通方法。最近,苏联的利特维年科(Litvinenko)和西德的斯特格利希(Steglich)小组不约而同地用4-二甲胺基吡啶(4-dimethylaminopyridine,即DMAP)作为乙酰化的催化剂,在这一过程中发现DMAP具有约为吡啶 10^4 倍的活性^[4]。4-吡咯烷吡啶(4-pyrrolidinopyridine,即PPY)也同样具有极好的效果。

对于过去只用吡啶时不完全或是完全不进行的酰基化反应,由于使用了上述的4-二烷基胺吡啶(4-dialkylaminopyridine),效果是极为明显的。

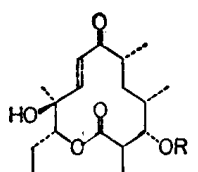


11 里哪醇 ($R = H$)
12 里哪醇乙酰化物 ($R = Ac$)

例如，由于向里哪醇[linalool(11)]、 Et_3N 、 Ac_2O 的混合物中加入催化剂量的 DMAP，使象里哪醇(11)这样立体阻碍相当大的叔醇也能在 $24^\circ C$ 下，用 14 小时，以 80% 的收率得到它的乙酰化物(12)。之所以能有这样显著的作用，一般认为是阳离子由于中介效应趋于稳定，和阴离子的距离增大，使亲核试剂从外部进行攻击更为容易所致（如 A 所表示的那样）。



最近，山口等把羧酸和三氯代苯甲酸的混合酐(13)在 DMAP 存在下和醇进行反应，轻而易举地得到了酯。以此作为依据，用这一方法去合成 9—14 员环的大环内酯，已经成功地合成了次甲交酯 (methynolide)^[6]。

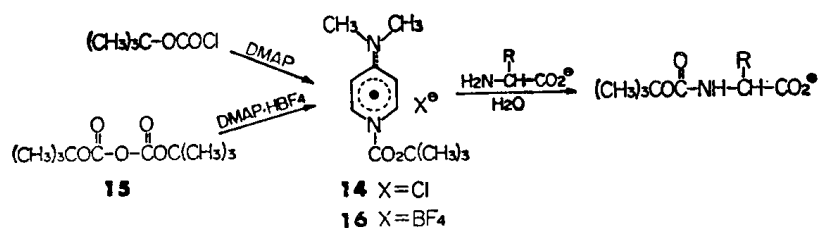


次甲交酯 ($R=H$)

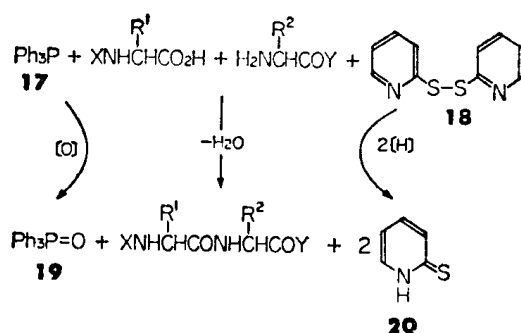
甲菌素

($R = D$ -desosamyl)

以上是非质子溶剂 (aprotic solvent) 中的反应。在水中 N-乙酰基-4-二甲氨基-吡啶离子 (N-acetyl-4-dimethylamino pyridinium ion) 比对应的 N-乙酰基-吡啶离子还稳定，据报道其水解反应要慢 2000 多倍。因此在水中，DMAP 的盐类是使特丁氧羰基 (tert-butoxycarbonyl, Boc 基) 和乙酰基向亲核试剂转移的有意义的试剂。比如使 Boc 基向胺或氨基酸转移的水溶性试剂在使用时引进了 (14)。显然，后来由碳酸二特丁酯 [di-tert-butylidicarbonate, (15)] 和 DMAP- HBF_4 作用所得到的四氟代硼酸盐 [tetrafluoroborate, (16)] 更为稳定，以致在这两种试剂同时存在于水溶液中的情况下把 Boc 基引进氨基酸中^[4]。

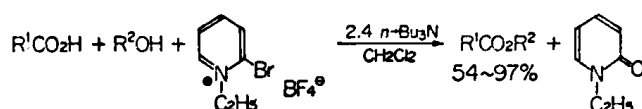


向山巧妙地利用了吡啶环特有的反应性，开辟了通过氧化还原体系达成的全新的缩合反应。这就是用三苯膦〔triphenyl phosphine (17)，弱还原剂——译者〕和2,2'-联吡啶二硫化物 (2,2'-dipyridylsulfide (18)，弱氧化剂——译者)，在脱水反应过程中，三苯膦 (Ph_3P) 夺取氧原子而被氧化为 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (19)，而二硫化物则夺取两个氢原子被还原为两分子的2-吡啶硫酮，〔pyridothione (20)〕。在该反应中，两分子的脱水是按分别脱去2H和O进行的，而历来已知的大部分脱水缩合是分别脱去H和OH，两者比较有着根本性的区别。

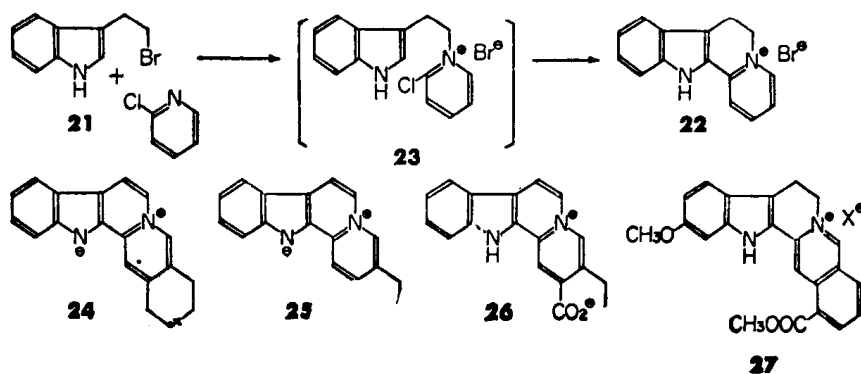


这一方法，正被有效地用来进行酯、肽、核苷和大环内酯的合成⁽⁶⁾。

向山还开辟了以2-溴吡啶的季铵盐和 $n\text{-Bu}_3\text{N}$ 为缩合剂的羧酸酯的新合成方法⁽⁷⁾。



1960年，笔者等把3-吲哚基乙基溴化物〔3-indolyethyl bromide (21)〕和2-氯吡啶一起加热找到了一步合成吲哚吡啶并可林 (indolo-pyridocoline) 衍生物 (22) 的新方法。而且已经证实，这时首先是生成季铵盐 (23)，然后 (23) 再进行闭环生成 (22)。虽然当

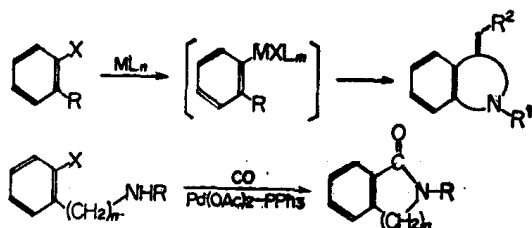


时 22 已经是一个已知的化合物, 但是根据本合成法不仅大大地简化了合成方法, 而且用这种方法人工合成了长生草碱 [sempervirine (24)]、黄佩瑞任 [flavopereirine (25)]、黄卡平 [flavocarpine (26)]、阿斯木灵 [alstoniline (27)] 等天然生物碱^[8]。

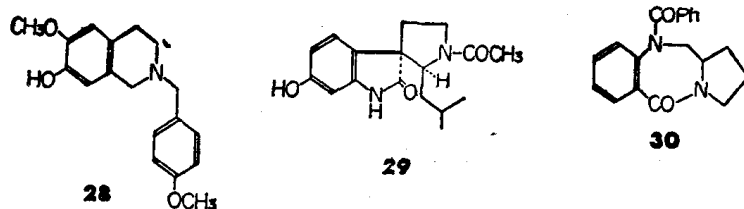
以上所展示的不过是关于“含氮有机资源”当中含氮杂环多样性应用的一个端倪。当然在这里列举已知的大量有用的例子是容易的, 但是要确定究竟选择哪一些更合适, 却是十分困难的。所以想仅仅指出: 即使是对那些刚从事研究工作的人来说, 在他们身边就有挑战价值而又尚未开发的领域^[1]。

3. 用有机金属络合物合成含氮杂环

笔者等的研究室用 Ni 和 Pd 按如下反应通式合成了含氮杂环化合物。



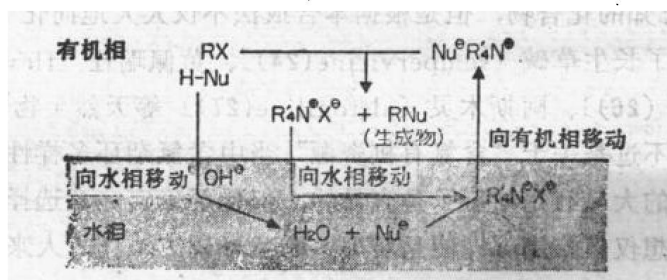
已经通过上述反应合成了森达维任 [sendaverine (28)]、詹姆斯生物碱 [乙酰化物 (29)]、蒽霉素 (anthramycin) 的类似物 (30) 等^[9]。



现在, 我们正在进一步进行合成具有强生物效能物质的研究工作。

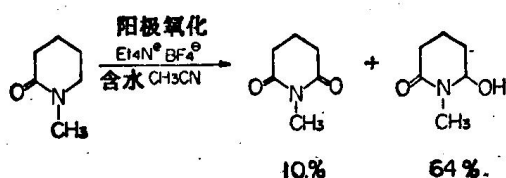
第四节 季 铵 盐

前面主要叙述了含氮杂环化合物。众所周知, 简单的季铵盐 ($R_4N^+X^-$) 作为相转移催化剂, 有极为有效的作用^[10]。按照斯塔克斯 (Starks) 的说法, 可以认为季铵盐的作用机理是基于如下的相转移作用。卤代烷 (RX) 和一般的反应性相反, 是 $RCI > RBr > RI$ 这样的顺序, 所以季铵碘化物 (R_4NI) 通常不显示催化作用。这一点大体上可以用“软硬酸碱理论” (“hard and soft acids and bases (HSAB)”) 来解释。“硬度”增大的顺序是



$I^{\ominus} < Br^{\ominus} < Cl^{\ominus} < OH^{\ominus} < F^{\ominus}$, 而带电的亲核试剂($Nu^{\ominus}$)大概可以排在 $I^{\ominus}$ 和 $OH^{\ominus}$ 之间。

此外, $R_4N^{\oplus}X^{\ominus}$ 也可以用作有机溶剂中进行电极反应时的电解质。我们用 $Et_4N^{\oplus}BF_4^{\ominus}$ 进行了如下阳极氧化反应。



第五节 结 语

赋予笔者本章的任务是阐明含氮精细有机化合物的意义、所占地位和对其未来的展望。但从结果来看是离开了本题, 而只是例示了含氮有机化合物的多样性, 这是由于笔者过偏于本身的专业所以力所不能及的缘故。但是, 确信以后各章将充分满足读者们的要求。

文 献

- [1] A. I. Meyers, "Heterocycles in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, New York (1974); J. A. Joule, G. F. Smith, "Heterocyclic Chemistry," Van Nostrand Reinhold Company, London (1978); L. A. Paquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry," W. A. Benjamin, Inc., New York (1968).
- [2] J. C. Collins, W. W. Hess, F. J. Frank, *Tetrahedron Letters*, 1968, 3363.
- [3] E. Ochiai, "Aromatic Amine Oxides," Elsevier Publishing Co., Amsterdam (1967).
- [4] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 569 (1978).
- [5] 稻永純二, 香月勲, 滝本増治, 大内田修一, 井上和孝, 中野昭夫, 相賀誠, 奥門信久, 山口勝, 第21回天然有機化合物討論会要旨集, 札幌 (1978), p. 324.
- [6] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.*, 88, 111 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, 94 (1976).
- [7] T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chem. Lett.*, 1975, 1045; K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 50, 1863 (1977).
- [8] Y. Ban, M. Seo, *Chem. & Ind. (London)*, 1960, 235; *Tetrahedron*, 16, 5 (1961); *ibid.*, 16, 11 (1961); *J. Org. Chem.*, 27, 3380 (1962); *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 11, 1193 (1963); Y. Ban, R. Sakaguchi, M. Nagai, *ibid.*, 13, 931 (1965).
- [9] M. Mori, Y. Ban, *Tetrahedron Letters*, 1976, 1803, 1807, 1977, 1037; *Heterocycles*, 6, 1841 (1977); *J. Org. Chem.*, 43, 1684 (1978).
- [10] J. Dockx, *Synthesis*, 1973, 441; 小田良平, 「未来化合物: 合成化学の進歩と未解決問題」, 丸善 (1976).