

目 录

第一章 绪论	1
§1 杂环化学的研究对象和意义	1
§2 杂环化合物的命名方法	5
一、音译法	6
二、碳环类比命名法	13
§3 杂环化合物的分类方法	13
参考文献	16
第二章 三员杂环化合物	17
§1 含一个杂原子的饱和三员杂环化合物	17
一、结构和物理性质	17
二、一般合成方法	19
三、化学性质和反应	38
§2 含两个杂原子的三员杂环化合物	56
§3 天然存在的一些三员杂环化合物	62
一、含氧三员杂环化合物	62
二、含氮三员杂环化合物	68
参考文献	71
第三章 四员杂环化合物	72
§1 饱和四员杂环化合物	72
一、结构和物理性质	72
二、合成方法	74
三、化学性质和反应	80
四、四员杂环的酮式衍生物	81
§2 不饱和四员杂环化合物	85
§3 天然存在的活性化合物	88
一、含 β -内酰胺的抗生素	88
二、含氧杂环丁烷结构的天然药物	100

三、吡丁啉衍生物	101
参考文献	101
第四章 单杂原子五员杂环化合物	103
§1 环戊二烯型杂环体系	104
一、结构和物理性质	104
二、一般合成方法	107
三、化学性质和反应	119
§2 环戊烷型饱和杂环体系	136
一、四氢呋喃	136
二、四氢吡咯	138
三、四氢噻吩及其衍生物	140
§3 含其它杂原子的五员杂环化合物	141
一、硒吩	142
二、碲吩	144
三、甲基磷吩	145
四、含硅、锡、硼的五员杂环化合物	147
§4 天然存在的生物活性物质	147
一、吡咯化合物	147
二、呋喃化合物	162
三、噻吩化合物	167
参考文献	169
第五章 唑及其相关杂环体系	171
§1 唑	173
一、结构和物理性质	173
二、化学性质和主要反应	176
三、一般合成方法	190
§2 氢化唑及其酮类化合物	193
一、二氢吡唑及其酮类化合物	194
二、噻唑啉及其酮类化合物	198
三、氢化咪唑及其酮类化合物	200
四、氢化噻唑及其酮类化合物	203
§3 多唑化合物	203
§4 非唑五员杂环体系	206

§5 天然存在的重要的生物活性化合物	208
一、咪唑化合物	208
二、噻唑化合物	218
三、噁唑化合物	223
四、异噻唑化合物	225
五、吡唑化合物	227
六、非唑型五员杂环化合物	228
参考文献	229
第六章 苯骈五员杂环化合物	231
§1 苯骈单杂原子五员杂环体系	232
一、结构和物理性质	232
二、一般合成方法	236
三、化学性质和主要反应	245
§2 二苯骈单杂原子五员杂环体系	256
§3 苯骈单唑环体系	258
§4 苯骈三唑和苯骈非唑五员杂环体系	262
§5 天然存在的活性苯骈五员杂环化合物	263
一、含有吡啶环系的活性化合物	264
二、含苯骈咪唑环系的化合物	285
参考文献	290
第七章 含一个氮原子的六员杂环化合物	293
§1 吡啶的结构和物理性质	293
§2 一般合成方法	295
一、工业方法	295
二、韩奇反应及其类似合成法	296
三、扩环重排合成法	298
§3 吡啶的化学性质和主要反应	301
一、环氮原子上的反应	301
二、环碳原子上的反应	305
三、侧链上的反应	312
四、吡啶的酮类化合物	315
五、氢化反应	317
§4 含吡啶环或氢化吡啶环的天然活性化合物	317

一、烟碱	317
二、维生素 B ₆	320
三、辅酶 NAD 和 NADP	323
四、含六氢吡啶环生物碱	326
参考文献	332
第八章 苯骈吡啶环体系	334
§1 喹啉	335
一、结构和物理性质	335
二、一般合成方法	337
三、化学性质	345
§2 异喹啉	361
一、结构和性质	361
二、一般合成方法	364
§3 喹啶和喹啶盐	367
§4 二苯骈吡啶——吡啶和非吡啶	369
一、吡啶的性质和合成方法	370
二、非吡啶的性质和合成方法	374
§5 天然存在的活性苯骈吡啶化合物	375
一、喹啉类生物碱	375
二、异喹啉类生物碱	385
三、氮杂菲类生物碱	393
四、氮杂蒽类生物碱	394
五、氢化喹啶类生物碱	395
参考文献	396
第九章 含氧六员杂环及其稠环体系	398
§1 吡喃和吡喃盐	399
一、吡喃的合成方法和化学性质	399
二、吡喃盐的合成方法和主要反应	400
§2 吡喃酮	408
一、一般合成方法	408
二、吡喃酮的性质和反应	411
§3 饱和含氧六员杂环化合物	415
§4 苯骈六员氧杂环体系	416

一、苯吡啶喃和苯吡啶喃盐	416
二、苯吡啶喃酮	421
三、二苯吡六员氧杂环系	426
§5 天然产物中的氧杂六员环化合物	429
一、苯吡啶喃类	429
二、吡喃酮和苯吡啶喃酮化合物	432
三、四氢吡喃及其稠合环系	444
参考文献	448
第十章 七员杂环化合物	450
§1 氮杂七员环体系	450
一、含一个氮原子的七员杂环体系	450
二、含两个和两个以上氮原子的七员杂环体系	455
§2 氧杂七员环体系	457
§3 硫杂七员环体系	460
§4 含七员杂环的稠环体系	461
一、苯吡七员杂环体系	462
二、二苯吡和三苯吡七员杂环体系	468
三、其它稠合七员杂环体系	474
§5 天然存在的七员杂环化合物	476
一、含氮杂七员环的天然物	476
二、含氧杂七员环的天然物	479
三、含硫杂七员环的天然物	480
参考文献	481
第十一章 含两个以上杂原子的六员杂环及其稠环体系	482
§1 二嗪和苯吡二嗪环系	482
一、结构和物理性质	482
二、化学性质和反应	483
三、一般合成方法	490
四、苯吡二嗪环系	496
§2 噁嗪和噻嗪环系	501
§3 嘌呤和蝶啶环系	505
一、嘌呤环系	505
二、蝶啶环系	510

§4 三嗪环系.....	512
§5 天然存在形式和作用.....	516
一、核酸.....	516
二、单核苷和单核苷酸类化合物.....	521
三、简单的嘌呤化合物.....	526
四、二嗪类化合物.....	530
五、蝶啶化合物.....	533
参考文献.....	536

第一章 绪 论

§ 1 杂环化学的研究对象和意义

杂环化学是有机化学的一个重要组成部分。所有的有机化合物,从结构上可以分为两大类,即链状化合物和环状化合物。在环状化合物中,所有的“环节”原子都是由碳原子组成的,称为碳环化合物。如果在“环节”原子中除了碳原子之外,还含有一个或多个非碳原子时,则称为杂环化合物。杂环化学就是研究杂环化合物的化学。

杂环化合物中的非碳“环节”原子称为杂原子。在有机化学中,周期表中的碳以外的其它元素,通常都被看成是杂原子,并用以构成杂环化合物。实际上,到目前为止,有些元素——如零族和第 I 族元素等,还尚未发现由它们组成的、稳定的杂环化合物。另外,金属元素的原子也能参与构成环状结构的分子,然而这种分子的键型结构和物理、化学性质都与一般的化合物不同,通常把它们称为金属有机化合物,而不作为杂环化合物来讨论。在杂环化合物中,各种不同的“环节”原子的排列组合方式和键合类型是多种多样的,所以如此构成的杂环化合物的数目是十分惊人的。据统计,在现今已知的有机化合物中,杂环化合物的数量,占总数的 65% 以上。因此,杂环化合物在有机化学的各个研究领域中都占有极重要的地位。

有机化学是从研究天然产物——从生物体中产生的物质开始的。千百年来,具有强烈生物活性的天然有机化合物,一直是有机化学家研究舞台上的“明星”。在这些天然的活性化合物中,大多

数正是杂环化合物。例如,核酸分子是由三部分组成的:核糖、磷酸和碱基,其中对核酸的活性起决定作用的碱基是嘌呤和嘧啶的衍生物。核糖也是以呋喃糖的杂环形式存在的。

蛋白质,是由约二十种必需的氨基酸组成的,其中色氨酸、组氨酸和脯氨酸分子中的杂环取代基,对于蛋白质分子的高级结构的形成和蛋白质分子在生物体中的各种特殊的功能作用都是关键的结构组分。而且有的蛋白质分子本身就是含杂原子的环肽结构或含有大杂环结构的活性中心,如胰岛素分子中的硫—硫环结构等。

吡咯色素是极重要的一类杂环的活性天然产物,其中最突出的代表是叶绿素和血红素。原先从肝脏中提取得到的近年实现人工合成的维生素 B₁₂,也是属于这一类型的杂环化合物。

生物碱中的颠茄碱、吗啡碱、奎宁碱以及抗生素中的青霉素等这些有名的活性杂环天然物都是有机化学发展史上各个不同时期的里程碑性的研究对象。

近年来,从海洋生物中分离出来一些具有重要药物价值的毒素^[1],例如从鲐鱼的卵巢中分出的河豚毒素(TTX),这是一种神经性毒素,可以作为强麻醉剂用,其麻醉效率比古柯碱大几十万倍。从海螺中曾分出一种具有抗胆碱活性的骏河毒素,最近从一种腔肠动物中得到的沙海葵毒素(PTX),是迄今为止人们从生物体中分离出来的,除多糖和多肽以外,分子量最大、结构最复杂的一个天然活性化合物,其分子结构是由许多个含氧杂环联合而成的大分子。沙海葵毒素是现在已知的非蛋白毒物中毒性最大的一个化合物,但是它具有优良的抗癌活性,这是 80 年代天然物研究中一个重大成就。

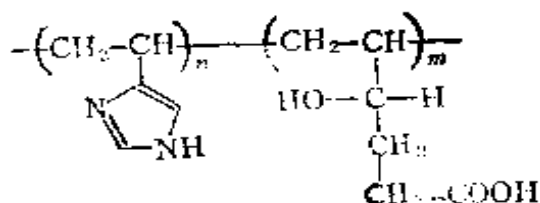
对于各种活性天然化合物的提取和利用,使它们多为人类造福,这种类型的工作有人把它称为“硬件”开发。近代,人们从模拟、改造活性天然杂环化合物中进而提出根据需要设计一些具有特别功能和用途的杂环化合物,后面这种类型的工作称为“软件”

开发。如果说“硬件”开发的是具有生物活性的天然杂环化合物，那么“软件”开发的可以称为功能性杂环化合物。后者所涉及的领域十分广泛，大致可分为下列诸类：

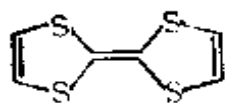
(1) 药物 合成的杂环药物几乎涉及到各种结构类型的杂环化合物，应用于各种疾病和医疗领域。其数量之大和种类之多，这里是无法一一列举的，将在以后各章中分别论述。但是应当指出的是，这些药物的合成大多数是从模拟活性天然杂环化合物开始的，然后根据活性与结构的关系在结构上加以改造，从而制造出许多更经济实用的药物。

(2) 生物模拟材料 通过对于糜蛋白酶中羟基和咪唑基等多功能基团协同作用的研究，人们合成了相应的模拟酶，它是在聚乙烯链上相间地接上咪唑基和 γ -羟基丁酸^[2]。这种模拟合成酶的水解催化活性要比天然糜蛋白酶的活性大十倍。其结构式如下式所示。

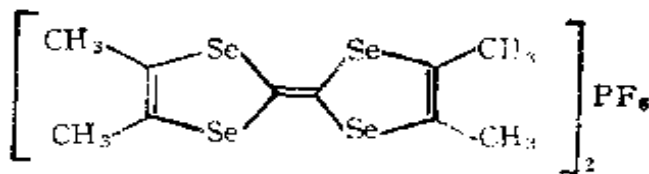
最近，还新合成了一种代血浆，它是聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)。在第四代模拟生物膜技术——液膜中担负流动载体生物功能的分子，大多数都是冠醚或氮穴化合物，它们是含氧或含氮的多杂原子大环化合物^[3]。



(3) 有机导体和超导材料 现在已经发现的有机导体中，绝大多数都是杂环化合物。第一个有机导体就是四硫代富瓦烯^[4]。第一个有机超导材料是四硒化合物^[5]。



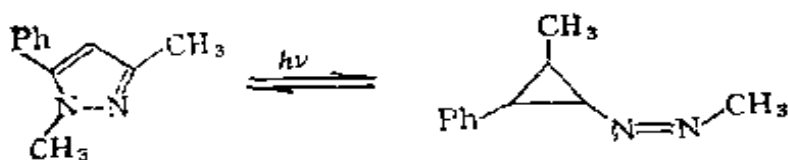
四硫代富瓦烯



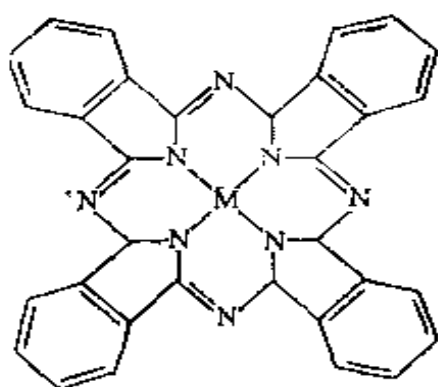
双(甲基)四硒富瓦烯

(4) 贮能材料 通过某些杂环分子的扩环和缩环反应，将太阳能贮存起来，这是近代发现的杂环化合物的一个重要新用途。例

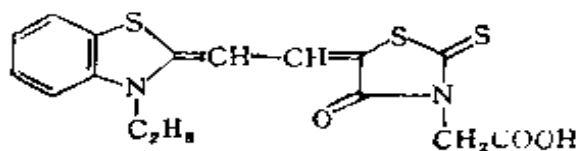
如吡啉衍生物在光照下发生缩环反应，生成环丙烷取代的重氮化合物，后者可贮能 832 J/g^[6]。近年发现的有机太阳能电池所用的



贮能材料，大多是些含杂环的大共轭体系，例如酞菁环系^[7]和卟花菁体系^[8]等。

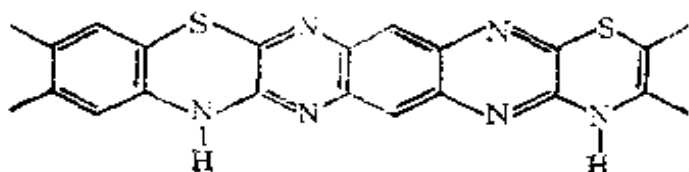
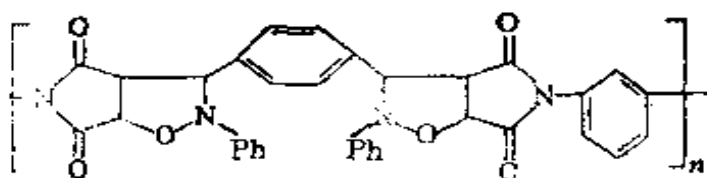


酞菁



卟花菁

(5) 工程高分子材料 从 60 年代开始，人们从聚酰亚胺（也

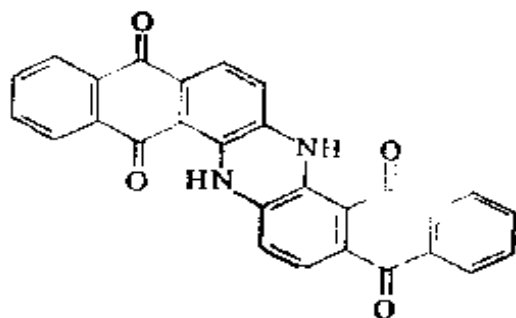


也可以看成是最早的杂环高聚物)得到启发，相继合成了各种各样的杂环高分子材料。其中多数都具有优良的耐高温、耐酸碱、耐氟化物和电绝缘性能，可以广泛用作工

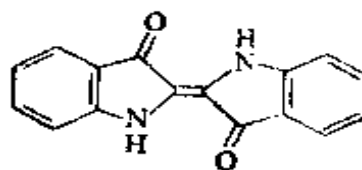
程材料^[9,10]，如上式所示。

(6) 杂环染料 最普通的含杂环的染料是阴丹士林 RSN，这

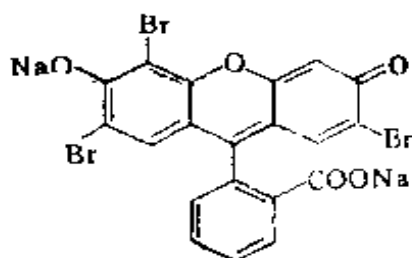
是一种多环还原染料。它是由两分子的蒽醌和一分子的二氢吡嗪
 联合而成的分子。常用染料靛蓝是两分子 β -萘基吡嗪通过双键
 连接起来的对称结构。普通红墨水的颜色是由曙红配制而成的，
 红药水的颜色是红汞，这两个化合物都是咕吨环的衍生物，它们的
 结构如式中所示。



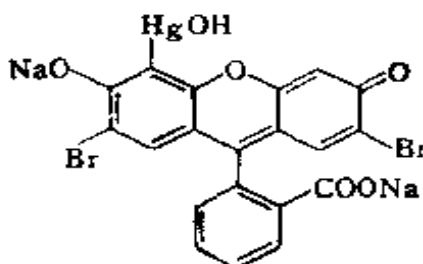
阴丹士林 RSN



靛蓝



曙红



红汞

综上所述，杂环化合物不但类型多、数量大，而且在自然界中的
 分布也十分广泛。各种类型的人工合成杂环化合物更是千变万
 化，有着各自特殊的性质和重要用途。特别是具有生物活性的天然
 杂环化合物，大多在生物的生长发育、遗传和衰亡过程中起着关
 键的作用。因此，系统地研究各类天然杂环化合物的分子结构、在
 生物活体中的存在形式和它们的生理作用机制，这些都可能为彻
 底揭示生命现象的奥秘提供极其重要的信息。

§ 2 杂环化合物的命名方法

一个化合物的名称，是反映这个化合物的结构和性质的最综

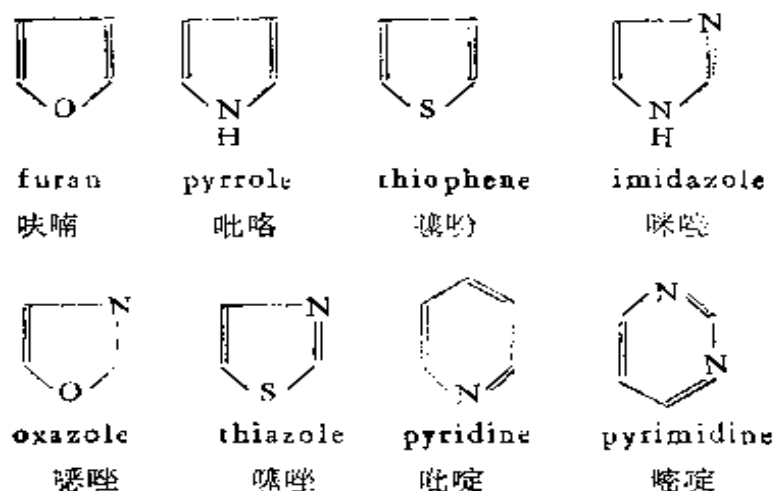
合、因而也是最重要的一个信息。所以,对于每一个化合物的正确命名就是保证化学家之间准确无误地传递信息的必要条件。

杂环化合物的命名,长期以来一直是件十分头痛的事情,至今文献中仍有名实不切和混乱不一致的现象。现在一般通用的有两种类型的命名方法,一种是按照化合物的西文名称直接音译,另一种是根据相应的碳环化合物名称类比取名^[1]。

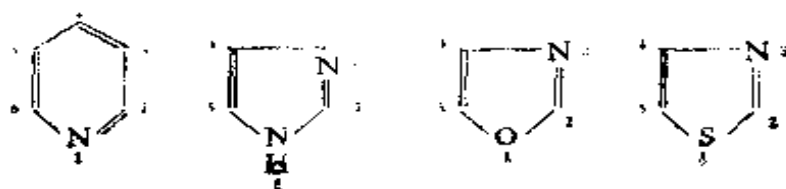
一、音译法

1. 单杂环的命名方法

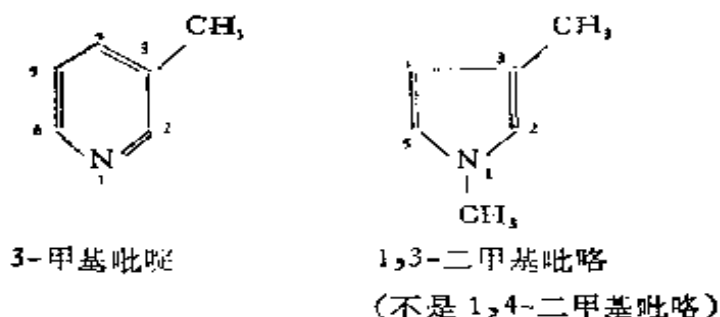
首先,根据每个杂环化合物的西文名称按读音译成汉字,然后在汉字上加一个象形性的偏旁“口”字,后者表示环状的意思,这样就构成了一个(类)化合物的基本名称。例如:



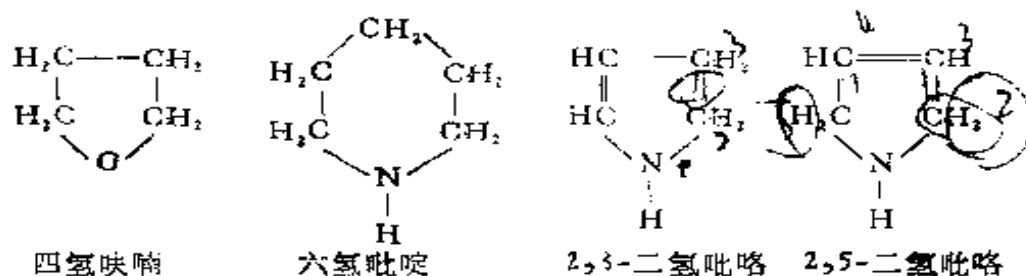
第二步,是将杂环上每个“环节”原子编号,并使杂原子处在最小号数位置,如果一个环上有两个或多个不同种类的杂原子时,则规定按 O, S, N, … 顺序使其位号由小到大。例如:



第三,当环上有取代基时,先将取代基的名称放在杂环基本名称(或称主体环名称)的前面,并把主体环的位号写在取代基名称的前面,以表示取代基在主体环上的位置。如果杂环分子上有两个或两个以上取代基时,则要使所有取代基前面的位号数总和最小。例如:

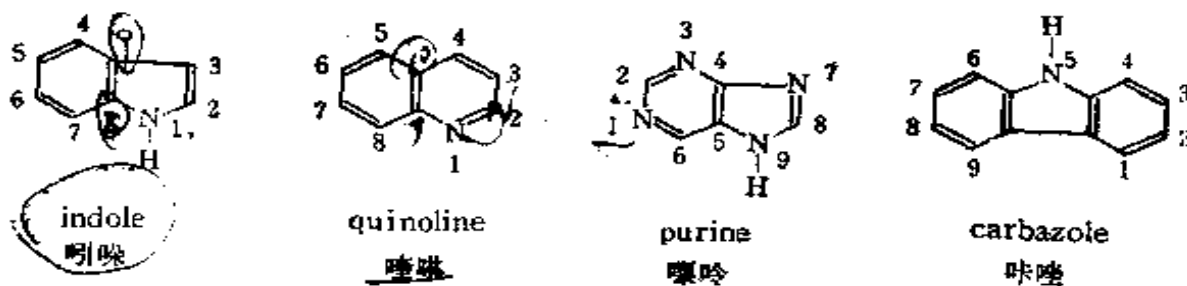


第四,对于不同程度饱和的杂环化合物,命名时不但要标明氢化(饱和)的程度,而且要标示出氢化的位置。例如:

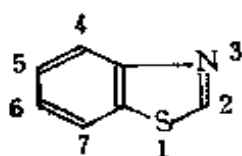


2. 稠杂环命名方法

(1) 对于一些简单的稠杂环,可以直接采用与单杂环相同的命名方法,例如:



(2) 对于大多数稠杂环的命名方法,是确定稠环中的主体环

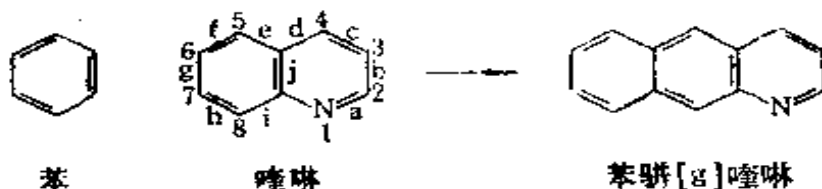


benzothiazole

苯并噻唑

(当然必须是分子中的杂环部分), 并以它的名字作为整个稠环分子的基本名称, 其它与之联合的环的名字都看成是这个主体环的前缀而放在主体环名称的前面。如左式所示。

当稠环中的主体环和联合环具有非专一位置时, 则要标明用以联合的主体环的边号, 边序号是用 a, b, c, d, ... 表示的, 并规定 1—2 位间的键(边)为 a, 2—3 位间者为 b 等, 按顺序标记。最后把联合边的边序号放在联合环和主体环的名称之间, 并以方括号括起来。例如:



苯











吡啶

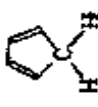











苯并[g]吡啶

(3) 在稠杂环分子中, 若含有两个或多个有可能被选择作为主体环时(即在杂环稠杂环分子中), 通常是优先选择最大的含氮杂环作为主体环, 其次是含氧的和含硫的杂环等等。但是, 总体环(即整个稠环分子)的编号仍然是按 O, S, N, ... 的顺序优先选择起算点。在这样的分子中, 联合边位置的标示也比苯并杂环的情形要复杂。首先要将主体环和所有联合环分别各自编号, 然后标明主体环的边序号 a, b, c, d, ...。


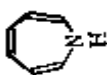



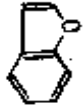
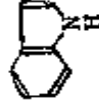

联合边的位置是用主体环上的边序号和联合环的编号一起表示的, 并都放在方括号内。但是在方括号内标明联合环的联合边的位置的号码, 必须要和主体环的边序号的走向顺序一致。如下式所示。例中的前两个分子主体环是吡嗪环, 后面的是咪唑环, 所以后者的主体环的边序号是按咪唑环的编号规则编号的。如果在这些稠杂环的分子中, 还带有取代基时, 取代基的名称要放在联合环名字的前面, 并用稠环的总体环编号数标明这些取代基的位置。复杂的稠杂环的总体环的编号规则与稠合碳环的规则相同, 即首

表 1-1 杂环类命名法


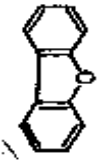
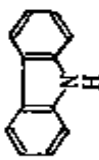


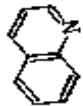
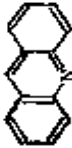
类别	碳环化合物		杂环化合物		
	结构	名称	杂原子	单杂原子化合物	多杂原子化合物
三员环		环丙烷	O		氧杂环丙烷
			S		硫杂环丙烷
			N		氮杂环丙烷
四员环		环丁烷	O		氧杂环丁烷
			S		硫杂环丁烷
			N		氮杂环丁烷
					二氮杂环丙烷 (三氮丙啶)
					氧氮杂环丙烷

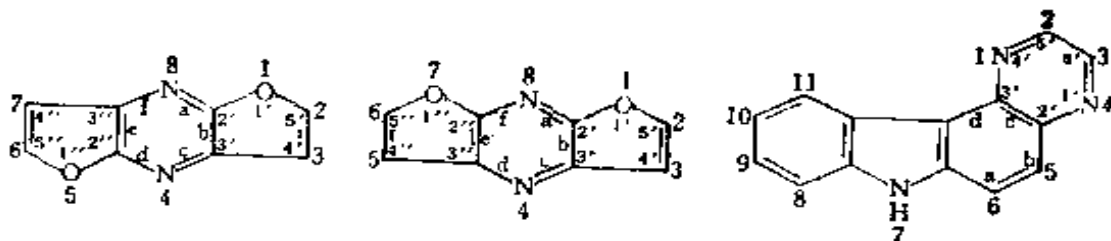
类别	碳环化合物		杂环化合物		
	结构	名称	杂原子	单杂原子化合物	多杂原子化合物
五员环			O	 氧杂茂	 1,3-氧氮杂茂
		茂	S	 硫杂茂	 1,3-硫氮杂茂
			N	 氮杂茂	 1,3-二氮杂茂
六员环		苯	N	 氮杂苯(吡啶)	 1,3-二氮杂苯
			O	 吡喃(吡喃)	
		苊	S	 噻喃(噻喃)	

(續)

类别	碳环化合物		杂环化合物			多杂原子化合物
	结构	名称	杂原子	单杂原子化合物	杂环化合物	
七员环		吡	N	 1H-氮杂莖		
			O	 氧杂莖		
			S	 硫杂莖		
稠环		喹	O	 氧杂喹		
			N	 氮杂喹		
			S	 硫杂喹		

(續)

类别	碳环化合物		杂环化合物		
	结构	名称	杂原子	单杂原子化合物	多杂原子化合物
萘		芴	O	 吲哚	
			N	 氮杂芴	
			S	 硫杂芴	
喹		喹	N	 喹啉	
			N	 氮杂蒽	



二呋喃骈[2',3'-b;2'', 3''-e]吡嗪 二呋喃骈[2',3'-b; 3'',2''-e]吡嗪 7H-吡嗪骈[2',3'-c]呋唑

先将含最多数目的环放在水平线上,把最大数目的环放在右上方,然后按反时针方向上推到最远的一个非骈合原子,并由它开始按顺时针方向将所有非骈合的“环节”原子顺序编号,此即稠环分子的总体编号。

二、碳环类比命名法

这种命名方法的基本出发点就是把所有的杂环化合物都看成是在碳环环节原子中掺杂进去一个或多个杂原子的结果。所以,各种杂环化合物的名称,只要在相应的碳环化合物的名字中加上某杂就行了。如吡啶又可以名之为氮杂苯,呋喃可以名之为氧杂茂等等,如表 1-1 所示。

§ 3 杂环化合物的分类方法

如前所述,杂环化合物的数量十分庞大,种类非常复杂。为了便于学习和研究,有必要将它们分成各种类型。通常是根据杂环化合物的结构特征进行分类的,大致有三种分类方法:

第一,按照杂环分子中所含 π 电子的状态和数量多少可以分为四种类型:

(1) 以苯分子为参比标准,凡是环中的 π 电子密度比苯大,并像苯一样有一个连续封闭的共轭体系的杂环环系,称为超 π 电子环系 (π -excessive)。例如呋喃环系、吡咯环系等。它们在性质上的主要特征是亲电取代反应的反应性比苯还大。

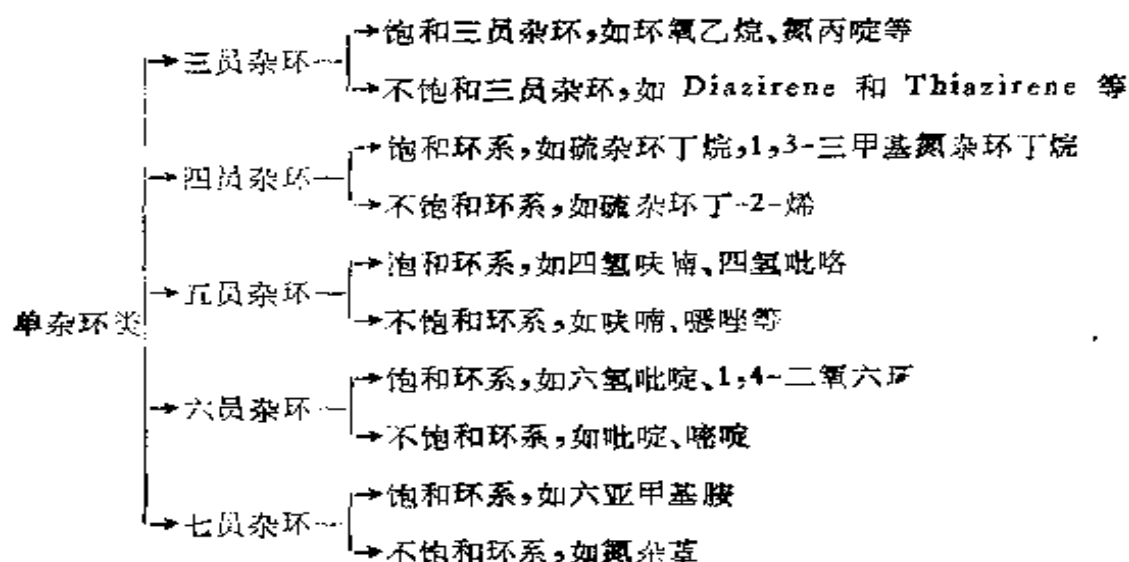
(2) 杂环分子中虽然存在一个像苯一样的连续封闭的共轭体系，但环中的 π 电子密度比苯中的小，这类杂环环系称为缺 π 电子环系 (π -deficient)。显然，这类杂环的亲电取代反应性要比苯小，例如吡啶等。

(3) 含有孤立的 π 键或者不连续的 π 键的杂环环系，也称为烯型杂环环系。例如吡喃环系、二氢吡咯等等。

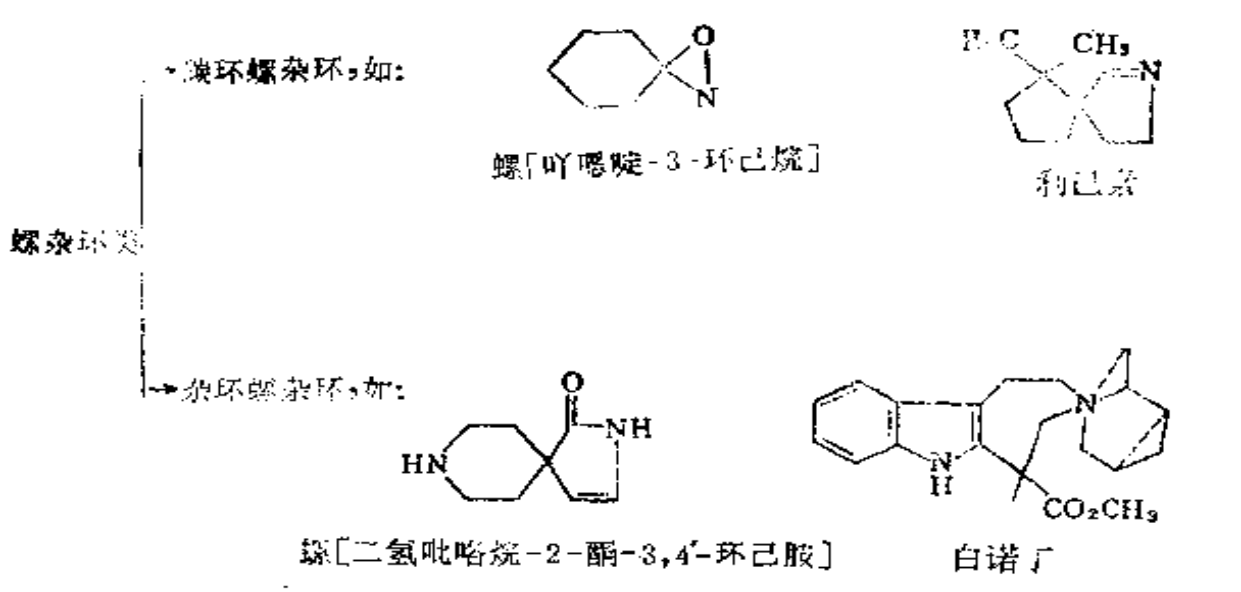
(4) 不含有 π 键的杂环环系，即饱和杂环环系，也称为烷型杂环环系，例如四氢呋喃、二氧六环、六氢吡啶等等。

第二，是将所有杂环化合物分为芳香型杂环环系和脂肪型杂环环系。当然后一类中又有烯型的和烷型的两种。

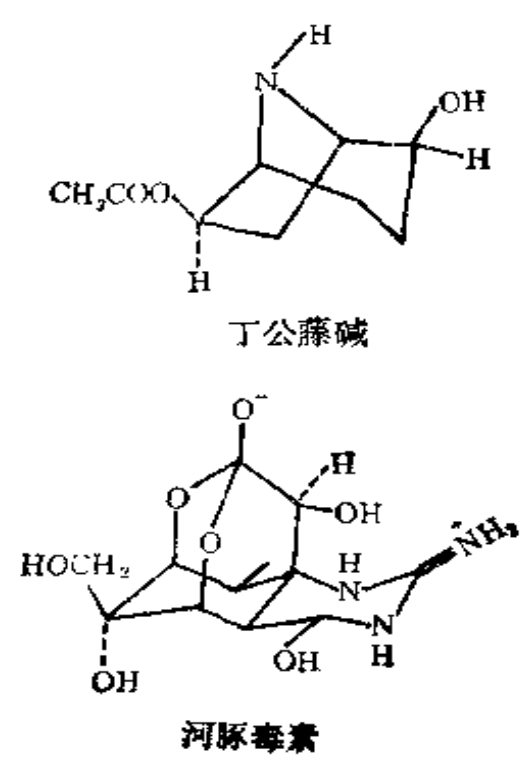
第三，是按照杂环分子中含“环节”原子的数目（亦即环的大小）分为三员杂环、四员杂环、五员杂环等等。但是，这些都还是指单杂环环系，还应有稠杂环环系。事实上，稠杂环和单杂环不仅是环的数目上的差别，而且有许多特殊的性质和反应。所以把各类杂环化合物的性质和分子结构综合考虑，可以将杂环化合物分成五类：单杂环、稠杂环、巨杂环、螺杂环和桥杂环与杂环多面体等。如下表所示。



- 稠杂环类
 - 碳环拼杂环
 - 苯拼杂环体系, 如喹啉、吲哚
 - 多苯拼杂环体系, 如咔唑、吖啶
 - 其它碳环拼杂环, 如 N-乙氧羰基-2-氮杂二环[3,2,0]-庚-3,6-二烯
 - 杂环拼杂环
 - 双杂环拼合环系, 如嘌呤、喋啶
 - 多杂环拼合环系, 如聚噻吩、BTX 毒素
- 巨杂环类
 - 卟吩环系, 如卟啉、咕啉、酞菁等
 - 大环醚, 如各种冠醚
 - 氮穴类化合物



- 桥杂环和杂环多面体类
- 桥杂环体系, 如
 - 杂环多面体, 如



参 考 文 献

- [1] 曾陵梅, 化学通报, **4**, 2(1985).
- [2] C.G. Overberger et al., *Chem. Soc.*, **89**, 6231(1967).
- [3] a. E.L. Cussler et al., *Science.*, **172**, 377(1971).
b. W.J. Ward et al. *ibid*; **156**, 1481(1967).
c. 陈观文, 化学通报, **3**, 1(1985).
- [4] J.P. Ferraris et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 948(1973).
- [5] D. Jerome et al., *J. Physique Lett.*, **41**, 95(1980).
- [6] 樊美公, 化学通报, **10**, 5(1982).
- [7] a. R.O. Loufty et al., *J. Chem. Phys.*, **71**, 1211(1979).
b. R.O. Loufty et al., *J. Appl. Phys.*, **52**(8) 5218(1981).
- [8] a. D.L. Morel et al., *Appl. Phys. Lett.*, **32**(5) 495(1978).
b. A.K. Grosh; *J. Appl. Phys.*, **49**(12) 5982(1980).
- [9] M. Okada et al., *Polymer Preprints*; **8**, 228(1967).
- [10] Y. Iwakura et al., *Bull. Chem. Soc. Japan.* **38**, 513(1965).
- [11] 王积涛, 化学通报, **11**, 60(1980).

第二章 三员杂环化合物

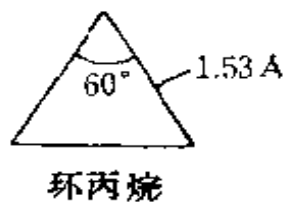
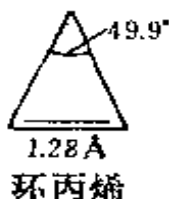
三员杂环体系有饱和的和不饱和的；有含一个杂原子的，两个或三个杂原子的，还有所含杂原子是相同的或不同的等多种复杂的情况。本章主要讨论饱和的和含一个杂原子的三员杂环化合物的结构和性质，对于其它三员杂环化合物，只作很简单的介绍。

§ 1 含一个杂原子的饱和三员杂环化合物

一、结构和物理性质

三员杂环都是具有很大张力的分子，它们的主要物理性质和化学性质都与其张力有关。

环丙烷的内角为 60° ，比正常的 sp^3 键之间的夹角 (109.5°) 小 49.5° ，不饱和的环丙烯分子，其内角更小些，最小的一个角只有 49.9° ，所以这些分子都是十分活泼的不稳定分子，但是，它们有的衍生物是稳定的，如苹婆酸 (Sterculic acid) 就是存在于食用脂肪中的一种环丙烯衍生物。环丙烯分子中有两个 π 电子，应是符合 $4n + 2$



规则的 ($n = 0$)，但是由于环上 π 电子是不连续的，所以是反芳香性的。

三员杂环体系是用杂原子置换了环碳原子，因此除了和碳环分子一样具有张力以外，还由于杂原子有较强的电负性而破坏了纯碳环体系的“均匀性”，因此增加了许多碳环分子所没有的化学性质。三员杂环中的 N, O, S 等原子上都有未共享的电子对，很容易发生质子化。另外这些分子都是具有很高的偶极矩的分子，例如，环乙亚胺的偶极矩高达 1.89D，也就是说分子中电子云分布向一端(杂原子)集中的倾向很大，所以在与进攻试剂发生开环反应时，基本上是定向的。这就大大增加了这些化合物的应用价值。

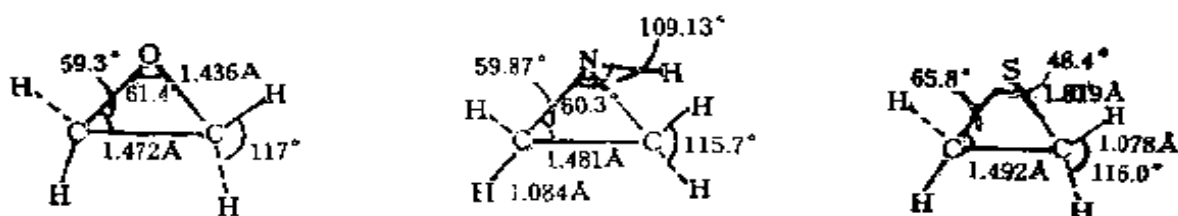
表 2-1 三员杂环的基本物理性质

名称	状态	沸点(°C)	溶解性	偶极矩	共轭能 (kcal/mol)	第一次 合成年代	合成人
环氧乙烷	无色气体	10.7		1.83D	27.28	1959年	Wurtz
硫杂环丙烷	无色液体	55-56	不溶于水， 易溶于有机溶剂	1.66D	19.78	1920年	Delepine
环乙亚胺	无色液体	56	与水混溶	1.89D	26.87	1888年	Gabriel

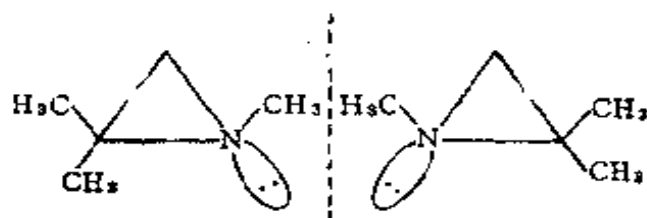
由下图可见，硫杂环丙烷的 C—S 键的键长与二甲硫醚中的 C—S 键键长基本相同(后者为 1.81 Å)，偶极矩与一般的甲基硫化物的偶极矩(1.40D)也相差不太大，这个分子的张力比环氧乙烷要小(张力能为 18.6kcal/mol)，因此它的稳定性也稍高些。

环氧乙烷与硫杂环丙烷都是中性分子，环乙亚胺是一个二级胺， $pK_b = 7.98$ ，碱性比二甲胺弱些。对皮肤有很强的腐蚀性，吸入蒸气能引起剧烈的发炎，所以必须要在通风柜中使用。

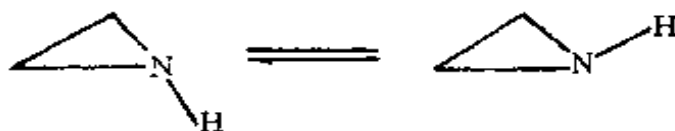
环氧乙烷、环乙亚胺和硫杂环丙烷等都是非常容易开环的分子，环氧乙烷的张力能为 28kcal/mol，其内角 O—C—C 比环丙烷的内角还要小，H—C—H 角也比正常的 sp^3 键形成的角大，而且实验证明，整个分子并不是完全共平面的，稍微有些弯曲。因此这些分子都是十分活泼的。它们的主要键角、键长参数如下图所示。



在环乙亚胺分子中，N原子上除有一对未共享的电子外，还有一个氢原子。在正常的开链胺中，氮原子是成四面体结构。如果把一对未共享电子看成一个键（即轨道），则环乙亚胺中的N是处在一个四面体的中心，不过不是正四面体，因为C—N—C角是 60.3° 。但是，它毕竟是一个四面体型的结构，所以推想取代的环乙亚胺应该是有对映体的，就像不对称碳原子一样。例如：

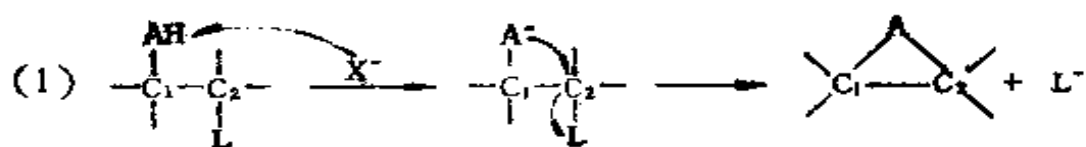


但实际上 N-甲基-2, 2-二甲基环乙亚胺的对映异构体是分离不到的。因为氮原子的构型是可以翻转的。对于未取代的环乙亚胺，利用核磁共振测定其气相时的光谱结果证明，这种锥体翻转的能障只有 12kcal/mol ，所以基本上可以认为它是能自由翻转的：

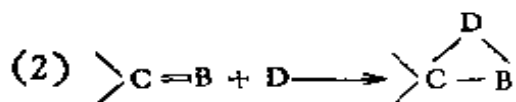


二、一般合成方法

如前所述，三元杂环化合物是具有很大的张力的分子，形成员元杂环的反应是一个内能增加的过程。所以一般要用比较强烈的条件或特别活泼的试剂，通常有两种途径来实现这个过程，即分子内的环化反应和[2 + 1]型的加成反应，可用下列两式示意：



式中 A 为杂原子；L 为各种离去基团如卤素， $-\text{OSO}_2\text{R}$ 等。

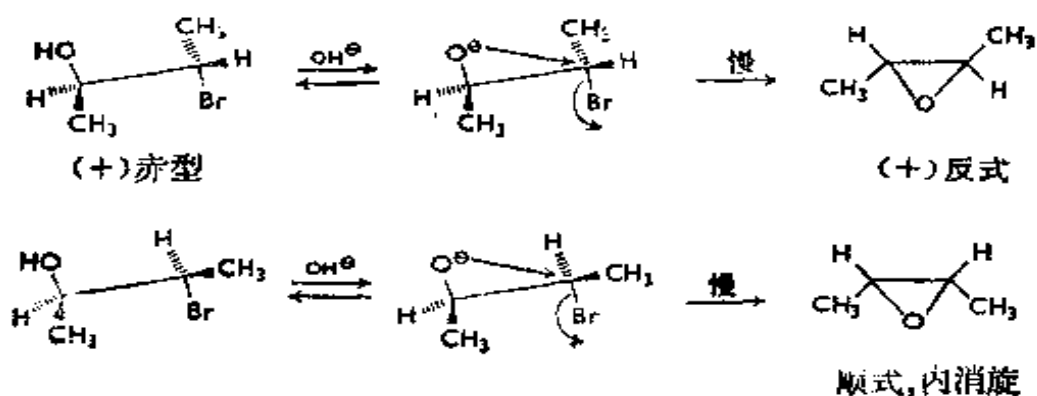


式中 B 为碳原子时，D 为杂原子，B 为杂原子时，D 为亚甲基。

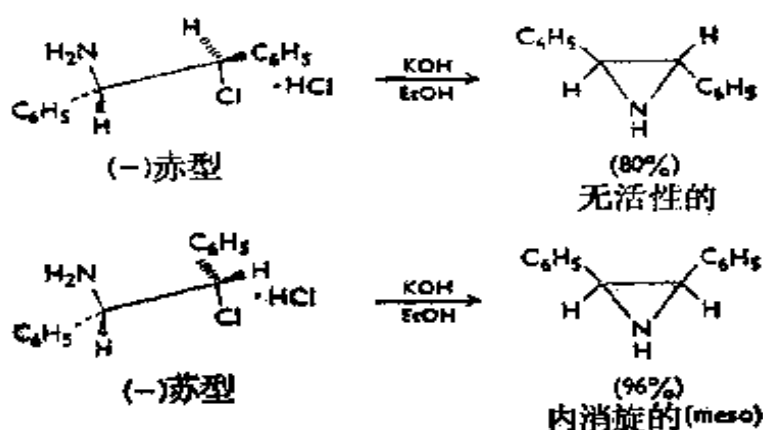
1. 分子中的环化法

含有 O、N、S 等杂原子的链状分子，由于杂原子上有未共享的电子对，所以在这些分子中，它们能够作为一个强的亲核基团进攻连有离去基团的 α -位碳原子，从而发生分子内的环化反应，如(1)式所示。

在(1)式中，整个反应是分两步进行的。第一步，通常是在强碱作用下夺走 $-\text{AH}$ 中的 H 而生成 H_2O ，这步反应是很快的。第二步是生成的负离子部分从 L 基团的背面进攻 α -碳原子并将 L 基团“挤掉”，结果得一个有张力的三元杂环分子。这第二步反应是慢的，是决定整个反应速度的一步。实际上，这个环化反应，是一个分子内的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。显然，如果 C_2 是不对称原子，即连有四个不相同的基团，则这一步反应结果，就使 C_2 的构型发生了翻转，就像在链状分子中的瓦尔登转化一样。例如：

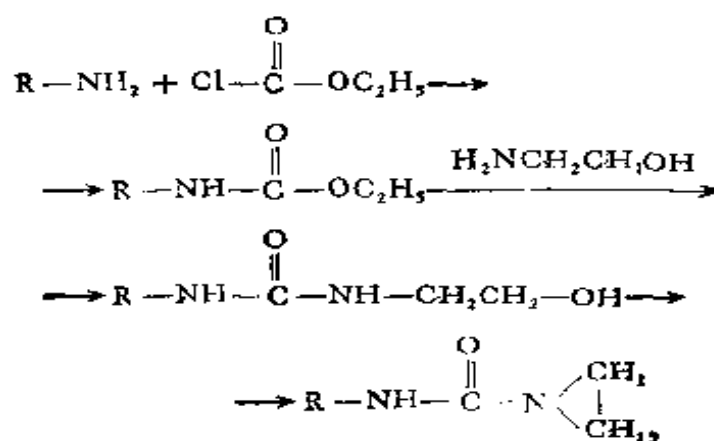


胺也能发生类似的反应:



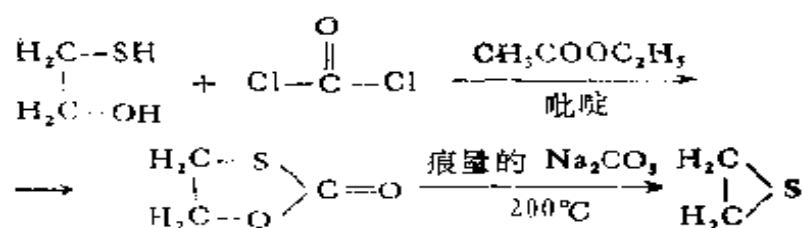
β -氨基乙醇在硫酸作用下,也能发生关环反应,生成环乙亚胺,但是产率不高。

某些 N-取代的乙醇胺关环生成环乙亚胺要比游离的乙醇胺环化容易得多,如纺织工业和皮革工业上常用的柔软剂,俗称普特梅尼特 V. S. (Primennit V. S.) 就是由取代脲环化而成的,这是工业规模生产的一种助剂,是经下列反应合成的:

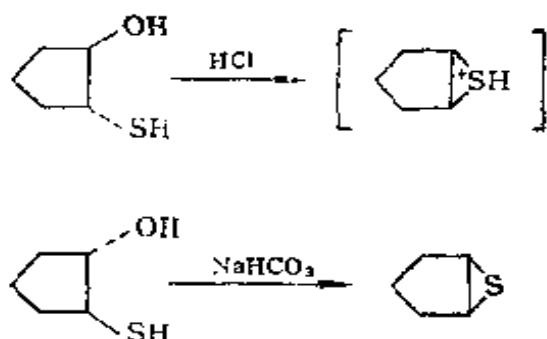


R 为十八个碳原子以上的烷基。

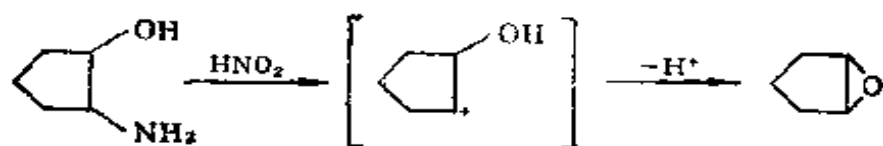
β -巯基乙醇, $\text{HS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, 在浓硫酸作用下发生十分复杂的反应,但是在醋酸乙酯和吡啶溶液中通入光气,然后热解则可以制得硫杂环丙烷:



但是,对于环上的邻巯基醇,则不需要通入极毒的光气,也可以制得硫杂环丙烷与原料碳环并联的产物:

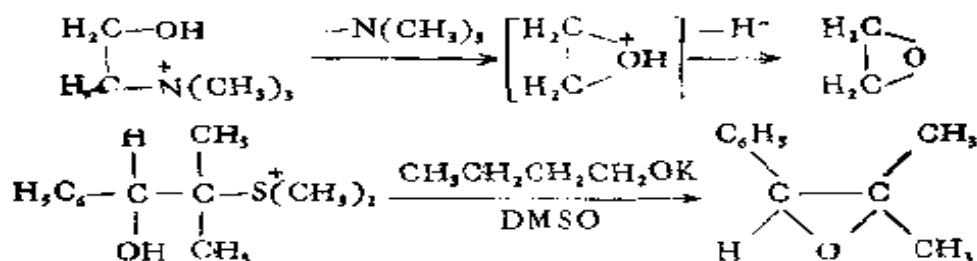


对于邻位氨基的环醇在亚硝酸作用下,不是生成环乙亚胺衍生物,而是生成环氧乙烷衍生物:



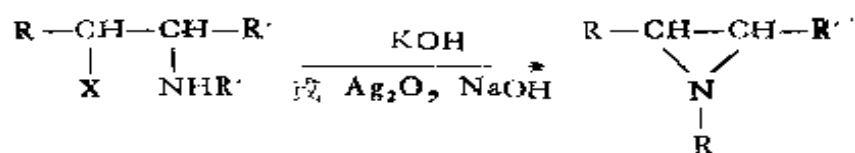
这个反应可能是先生成重氮盐,然后分解成正碳离子过渡态的,总的结果是一 $\text{N}^+\equiv\text{N}$ 作为离去基团而发生分子内关环的。

四级胺盐和硫盐基团中的三烷基胺和二烷基硫也都是很好的离去基团,例如:

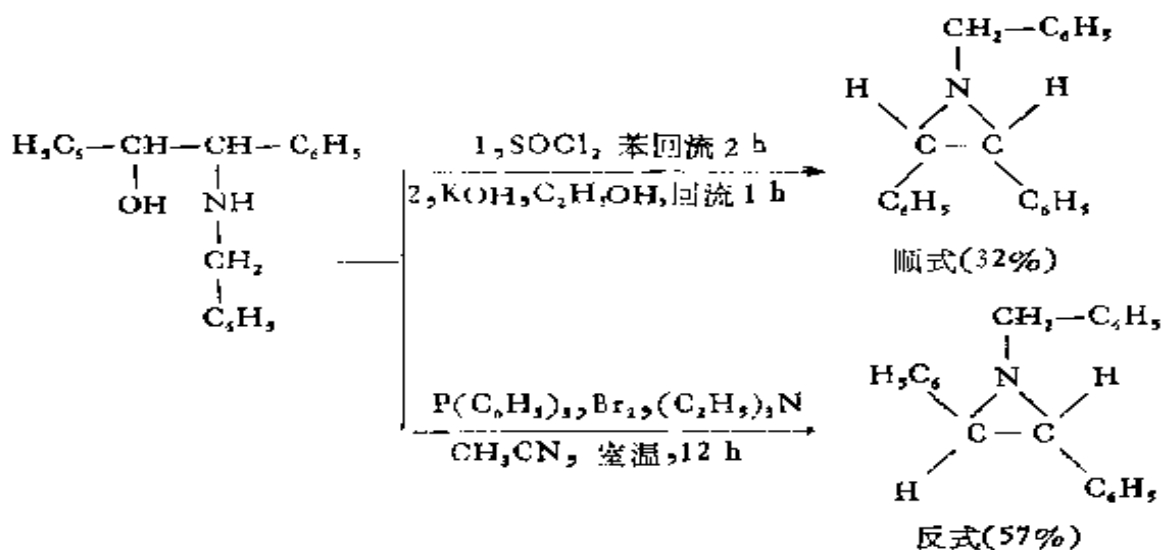


各种取代的脂肪族 β -卤代胺都能发生类似的环化反应,生成

环乙亚胺衍生物,即 Gabriel-Wenker 反应:



式中, R, R'' 为氢、烷基、苯基等, R' 为氢、苯基、烷基和 -SO₂Ar 等, X 为 Cl, Br. 在通常情况下,这种反应生成的环乙亚胺衍生物是顺、反异构体的混合物. 但有时也能得相当量的定向产物,例如:



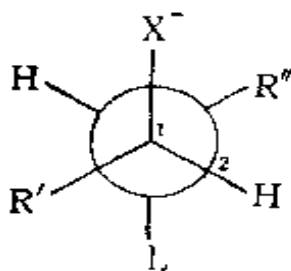
通过分子中的环化反应生成三元杂环时,其反应的难易程度和速度的快慢,除了受离去基团的性质的影响之外,两个环碳原子上的取代程度,即取代基的多少对于环化反应速度的影响甚大. 一般说来,取代程度越高,对于环化反应越有利. 含三级碳原子者要比含一级碳原子者环化反应的速度大几万倍乃至几十万倍. 表 2-2 列出的是不同取代程度的氯代醇在碱的作用下脱去氯化氢,生成环氧化合物的反应速度的比较.

环碳原子上的取代程度对于环化反应速度的影响为什么会这么大呢? 这需要解析一下环化反应的反应机制. 如上所述,分子中的负性基团 X⁻,是从连接离去基团的碳原子的背面进攻的,从

而将离去基团“顶掉”，所以这就要求 X^- 与 L 应采取对位交叉的构

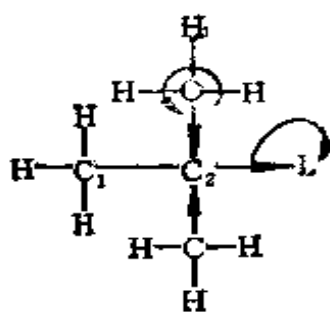
表 2-2 结构与环化速率的关系

化合物	速率	化合物	速率
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	0.31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HOH}_2\text{C}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	77
$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2\text{CHCl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1.7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}-\text{Cl} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	424
$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	6.5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{CH}-\text{C}-\text{Cl} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	633
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	78	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{HO}-\text{C}-\text{C}-\text{Cl} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	36000

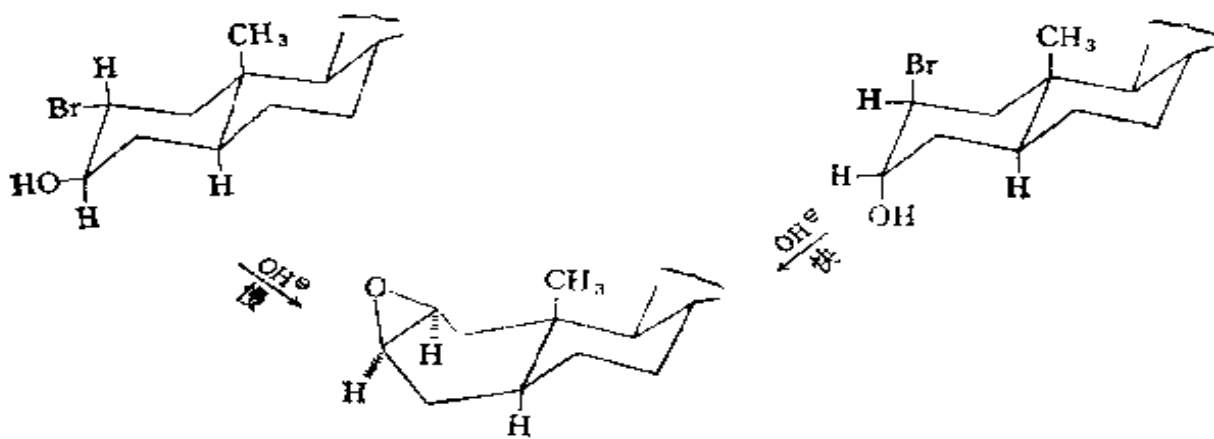


象较为有利。也就是说， X^- 与 L 处于对位交叉时是其环化反应 (S_N2) 最有利的构象取向。显然， C_1C_2 的取代程度越高，就越有利于 X^- 和 L 取对位交叉构象。另外，从电子效应的角度考虑， C_1 上的烷基取代基团，能增加 X^- 的亲核反应的能力，因此就有利于环化反应。

C_2 上的烷基取代基对于环化反应的影响也是正的，因为烷基的给电子作用(或超共轭作用)有利于离去基团的离去。

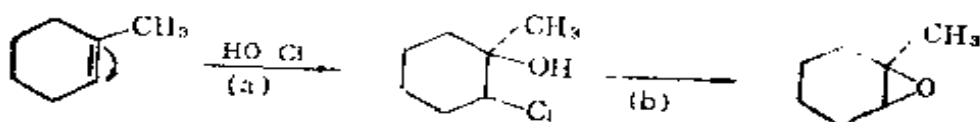


如果环化反应的前体化合物是环状分子，也就是说 C_1 和 C_2 都是环碳原子，与链状情况一样， X 与 L 取对位交叉的构象是最有利的，而且 X 与 L 都处于反式的直立键是最理想的。在下面的例子中， X 与 L 处于反式、直立、对位交叉构象时的环化反应速度要比相应的顺式、平伏键构象时大几千倍。这样的 α -卤代醇，不经过钠盐阶段就能直接生成环醚，这是因为邻近基团参与作用促进了环化反应。



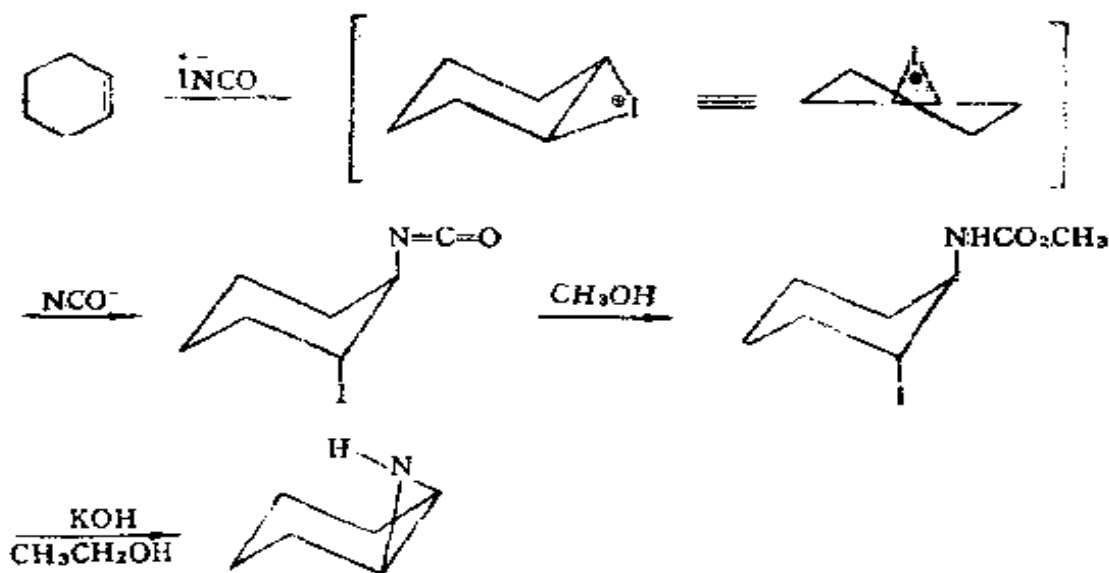
当然，对于各种不同取代的三元杂环化合物的制备，则要充分考虑到它们的顺反取向、光学活性和构象。因此，恰当地选择环化反应的前体化合物是至关重要的，就这一点来说，由分子内的环化反应来制备三元杂环恰恰是最理想的方法。因为它们的前体化合物通常都可以通过适当的烯的加成反应来制得，而这一步加成反应一般是立体专一的，或者是可以设法控制的。例如烯和氢卤酸的加成反应就是立体专一的，通过这个途径来制备环氧化合物就

是一个较好的通用方法。在(a)步反应中,首先是氯以 Cl^\oplus 形式加



到富电子的烯键上,由于甲基的推电子作用,所以 Cl^\oplus 一定是加到甲基环己烯的 2-位上,而 OH^- 则加到 1-位上,而且是反式加成的,所以甲基与 Cl 一定是顺式的空间取向,这一步反应是立体专一的。在(b)步反应中,如前所述,氧负离子也只能是从背面进攻连接 Cl 的碳原子,即从纸平面的上方进攻,所以甲基仍然留在纸平面的下面不变。最后得到的环氧化合物的构型也是完全确定的。

另一个与之类似的、广泛使用的较新方法是用异氰酸碘与烯反应,这个试剂与次卤酸相类似,也是一个极性分子,碘在分子中也是呈正性的(即 $\text{HO}^- \text{Cl}^+$ 和 $\text{I}^+ \text{N}^- \text{CO}$)。对于一个环状的烯,加成产物是处于直立键的 β -碘代异氰酸酯,后者与甲醇反应,然后接着用醇碱处理,则得很好产率的环乙亚胺衍生物^[1]。

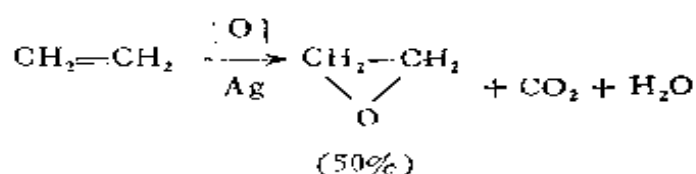


2. 在碳碳双键中插入杂原子的方法

在一个含 $\text{C}=\text{C}$ 的分子中(开链的或环状的)直接引入一个杂原子,是制备三元杂环化合物的一个最方便的方法。这个方法,在

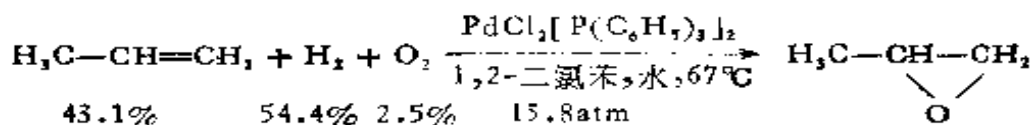
制备各种环氧化合物中用得最为广泛。我们知道，烯键能够被氧化，控制不同的氧化程度，可以得到各种不同的氧化产物，如可以制得邻二醇、醛、酮或者羧酸等，关键在于选择适当的氧化剂和氧化反应条件。

由烯制备环氧化合物，就是控制使烯键停在最低程度的氧化阶段。有许多方法可以实现这一反应，例如在银催化剂上，通过空气能将乙烯氧化成环氧乙烷，这是一个很老的反应，但至今仍然



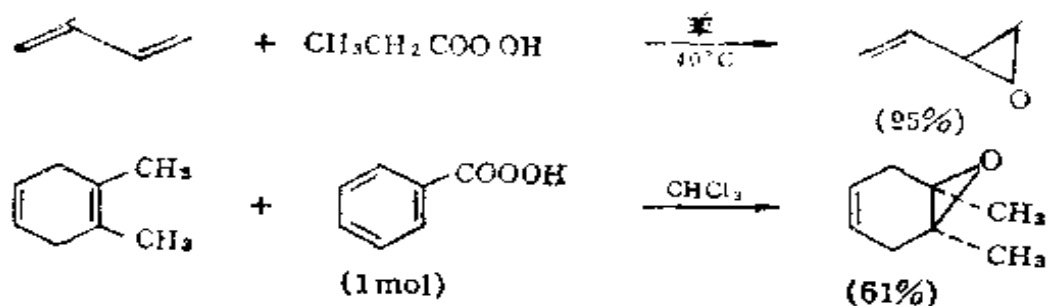
还是一个很活跃的研究领域。一个提高反应选择性的改进方法是在银催化剂里掺进痕量的第二种元素，如加入 20% 的钠或钾；0.003% 的铯或铷能够增加选择性约 80%^[2]。向空气加入少量 1,2-二氯乙烷也可以提高反应的选择性，其作用原理现在还不太清楚，在 1,2-二氯乙烷存在下的这个反应的动力学研究证明，环氧化产物和氧化产物的比率取决于乙烯和氧的浓度，所以有一种看法认为，1,2-二氯乙烷因反应中脱下的 HCl 可与催化剂上吸附的氧原子作用，从而减缓了 CO₂ 和 H₂O 的生成。

用钯络合物 PdCl₂[P(C₆H₅)₃]₂ 作为催化剂，将丙烯氧化为环氧丙烷可以达到 60% 的选择性^[3]。

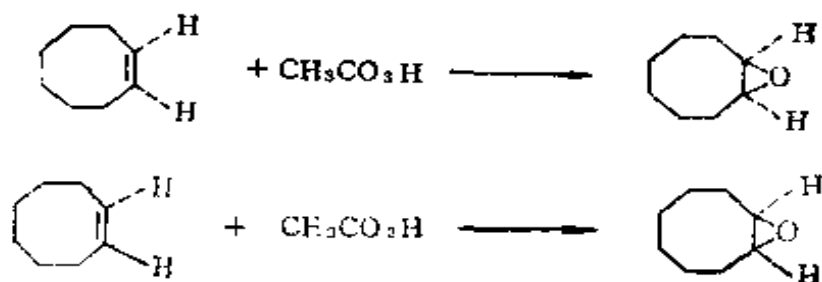


近年来^[4]，还有报道在激活剂的作用下，对烯键进行光环氧化反应，例如用 α-二酮作为激活剂，使原冰片烯发生光环氧化取得了很好的结果。

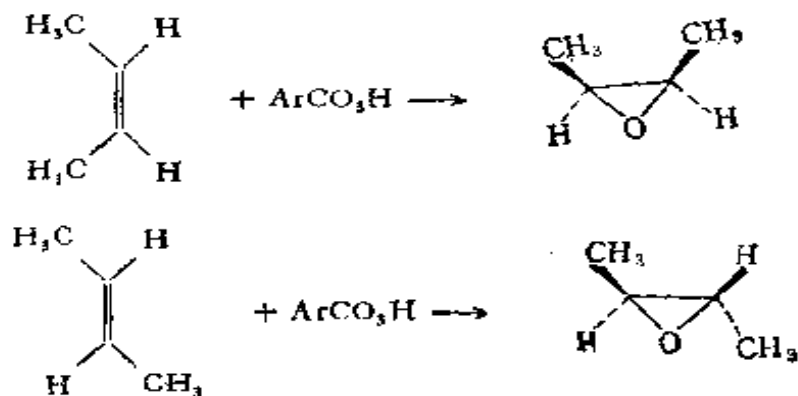
用过氧化物作为氧化剂来氧化烯键，是制备环氧化合物的一个最方便和使用最广泛的方法^[5]。如下式所示。过甲酸、过乙酸、



过丙酸、过三氟乙酸、过单马来酸等都是较好的氧化剂。最近发现，间过氯苯甲酸是十分理想的氧化剂，它不但能够加快环氧化反应的速度，而且在反应过程中本身很稳定，这个优点非常适合于用在那些需要较长反应时间的环氧化反应中。过酸的环氧化反应还是立体专一的。例如用顺环辛烯和反环辛烯与过酸作用，其产物为：

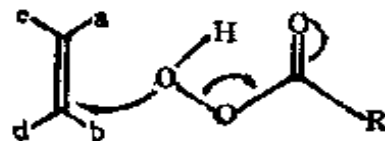


对于开链的烯也能得同样的结果：



上述反应的结果说明，过氧酸对于烯的环氧化反应，其产物的

空间构型是受烯分子中取代基团的空间阻碍作用制约的。因为过氧酸的分子比较大，所以它必定是从烯分子中空间阻碍比较小的方向上进攻烯分子。当 $a > b$ 时是按上式的方式反应的。这种反应机制就决定了过酸的环氧化反应必然是立体专一的。

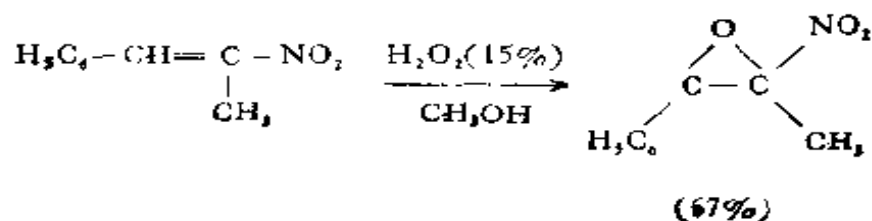


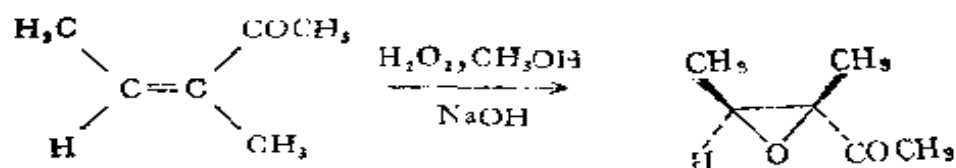
过酸的环氧化反应是亲电加成反应。显然，烯键上的电子云密度越高，就越有利于这个反应。因此，烯键上取代基的性质对于环氧化反应的速率有很大的影响。表 2-3 列出了一系列取代烯烃与过酸反应的速率数值。从表中可以看到，由于双键碳原子上烷

表 2-3 烯烃的结构与环氧化反应的速率的关系

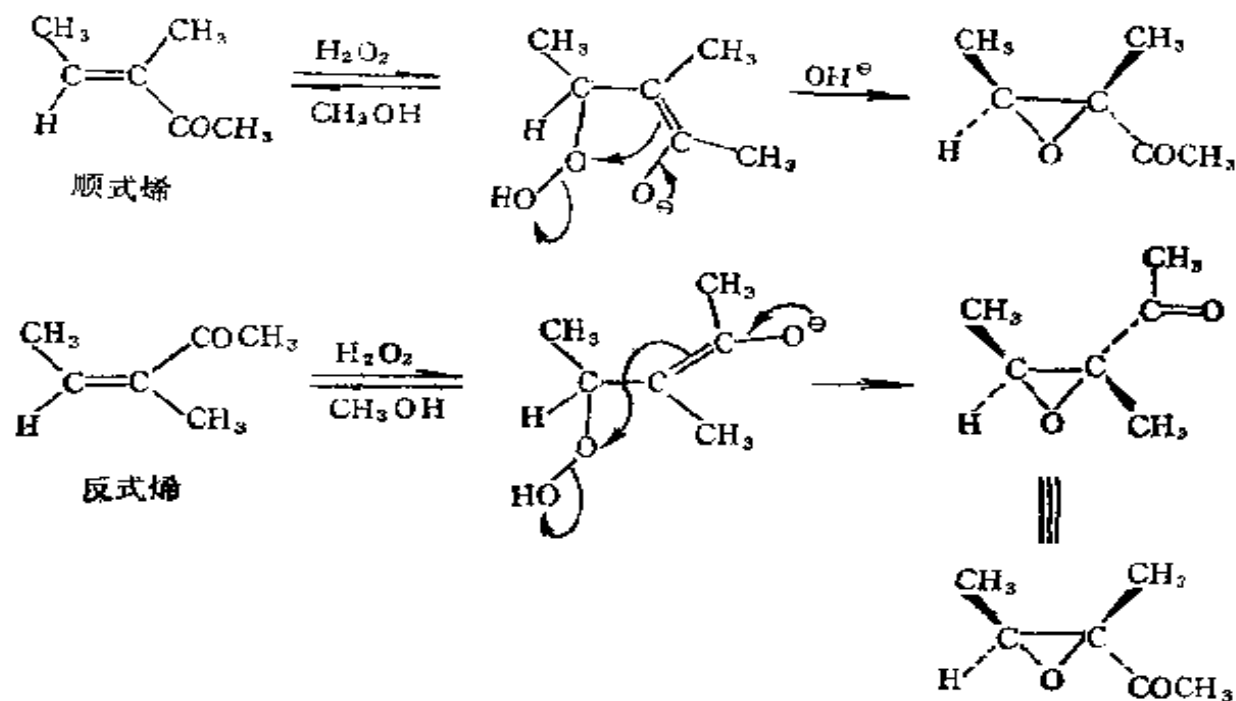
烯 烃	速率	烯 烃	速率
$H_2C=CH_2$	1	$R_1C=CH_2$	500
$R-HC=CH_2$	24	$R_2C=CHR$	6500
$R-HC=CH-R$	500	$R_2C=CR_2$	极快

基取代基的数目不同，环氧化反应的速率可以相差几十倍和几百倍，如果烯键碳原子连有羰基、硝基和氰基等一些吸电子基团时，用过酸进行环氧化反应就变得十分困难，甚至根本不能发生环氧化反应。可见烯键上的电子云密度对于用过酸进行环氧化反应是多么地敏感！但是，如果不是用过酸，而是用双氧水或过氧醇作为氧化剂，即使是连有吸电子取代基的烯键，也能得到较好产率的环氧化合物。例如：

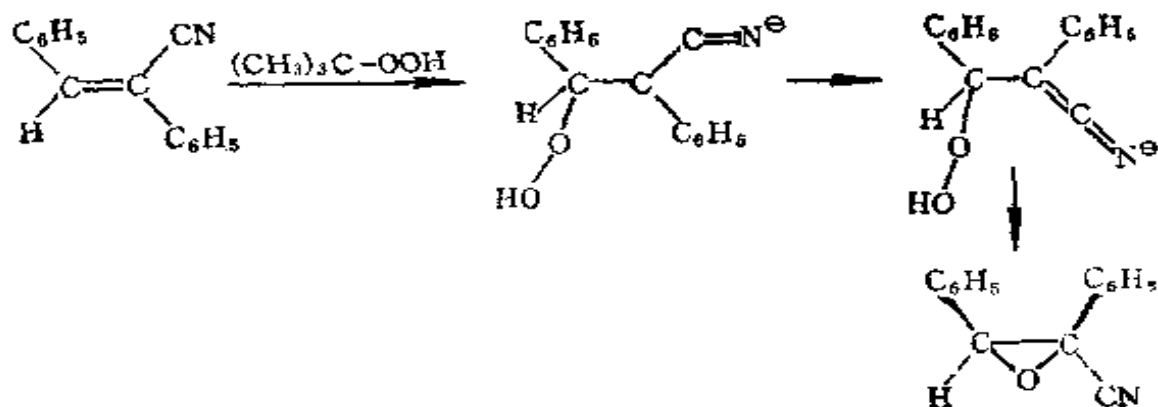




在同样条件下,用顺式 α -甲基丁烯酮与双氧水反应,还得到顺式环氧化产物。这是因为用双氧水进行的环氧化反应,与用过酸进行的环氧化反应的反应机制是完全不同的,双氧水与烯键的反应是通过 Michael 加成反应实现的,中间先生成的 Michael 加成物是过氧化物中间体,随即再在碱的作用下发生重排而得环氧化合物。在生成过氧化物中间体过程中,原来双键位置变成了单键,所以分子可以自由旋转,从而使分子取得一个最适宜的空间位置,因此这个反应不是立体专一的,最后产物的空间构型要取决于分子本身的结构(取代基团的空间位置和相互作用关系等),其反应过程为:



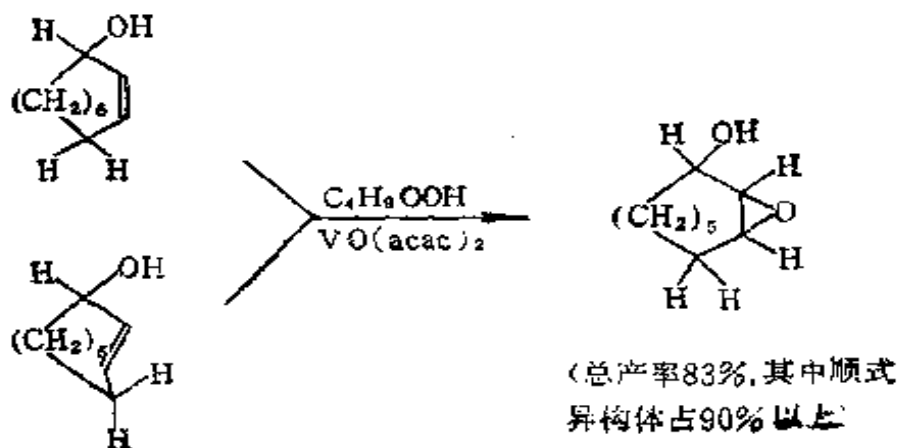
某些过氧醇也被用作为烯键环氧化反应的氧化剂,如三级丁基过氧醇能将 α, β -不饱和酮氧化成相应的环氧化产物。



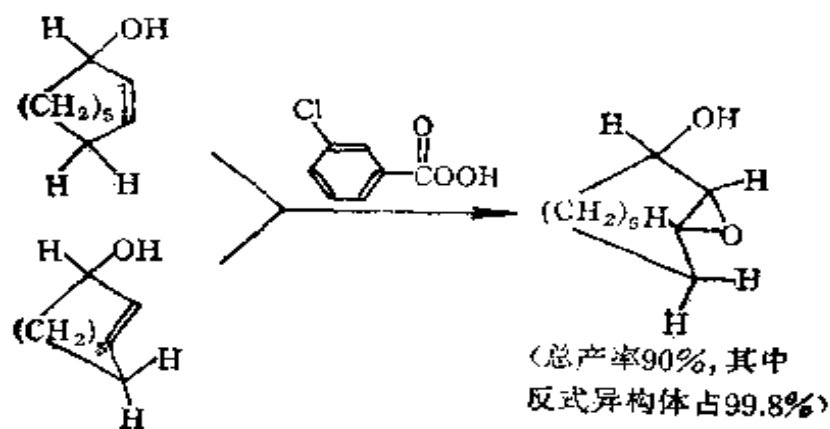
α, β -不饱和的醛, 在过氧醇作用下, 同样可以得到相应的环氧化产物。

近年来发现^[6], 在用过氧化氢物作为氧化剂由烯制备环氧化物时, 向体系中加入适量的络合物催化剂, 能够增加其产物的立体选择性, 这些催化剂如: $\text{VO}(\text{acac})_2$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, $\text{Mo}(\text{acac})_3$, $(\text{RO})_3\text{B}$ (式中 $\text{R}=\text{Pr}, \text{Bu}$ 等) 和 B_2O_3 等, 例如, 在用过氧化氢氧化环己烯时, 加入适量的 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 或 B_2O_3 , 产率可在 85% 以上, 并有 87% 的选择性。

对于顺式和反式的环己-2-烯醇进行环氧化反应, 加入催化剂和不加入催化剂两种情况下生成的产物结构是不同的。用过氧丁醇作氧化剂, 加入 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 作催化剂, 所得产物的 90% 都是顺式异构体:

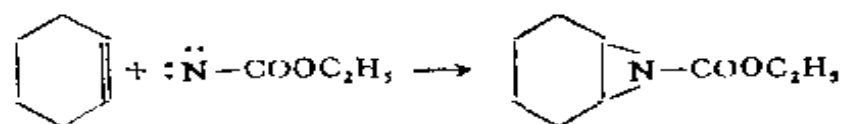


但是这个反应如果不加入催化剂，并改用间氯代过氧化苯甲酸作为氧化剂，则主要得反式异构体^[7]：

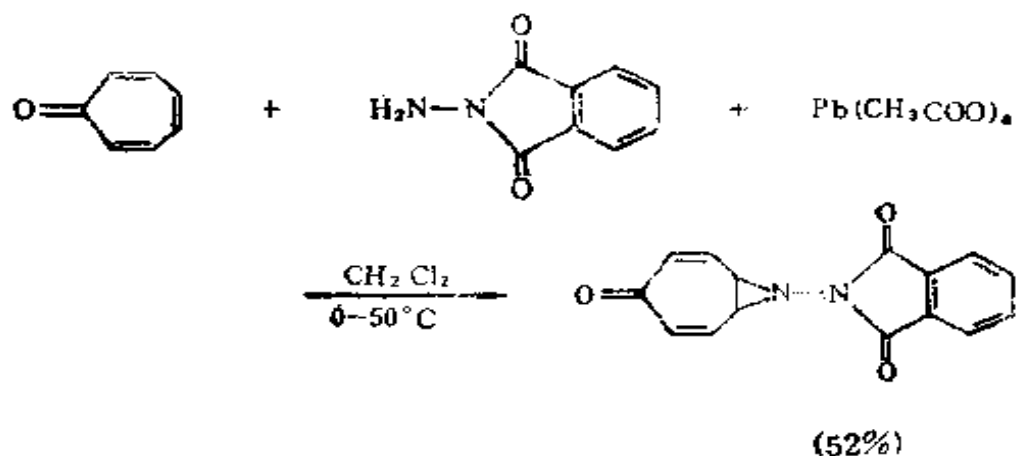


对于五员或六员环状烯丙基醇，在上述两种环氧化条件下几乎全得顺式异构体。这可能是因为环较小，阻碍了旋转，所以只能定向地加成为顺式结构。

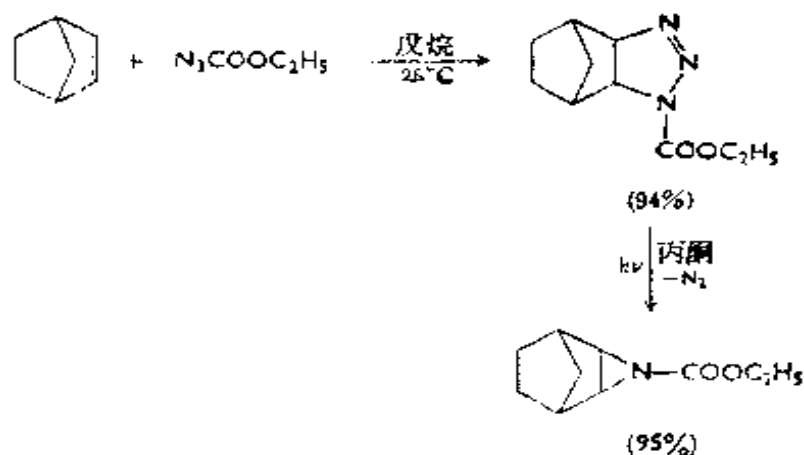
环乙亚胺及其衍生物，也可以采用类似的途径，将氮直接引入双键中的办法来制得。像用高能量的过氧化物与烯反应合成环氧化物一样，用高能量的氮宾（Nitrene）与烯反应，则得相应的环乙亚胺化合物：



在过量的萘酮存在下，将四醋酸铅加到 N-氨基邻苯二甲酰亚胺中，即生成取代的环乙亚胺化合物^[8]：



但是,因为氮宾的能量极高,同时会生成许多副反应,所以通常是用叠氮化合物与烯反应,先生成一个1,2,3-三唑啉中间化合物,后者在紫外光照射下分解则得相应的环乙亚胺化合物^[9]。例如:

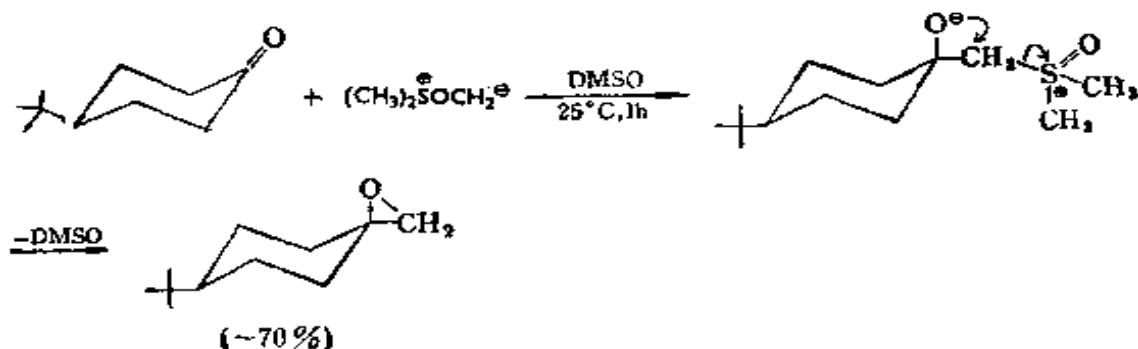


芳基磺酸叠氮化物(N_3SO_3-Ar)和氰基叠氮化合物(N_3CN),也都能发生类似反应。

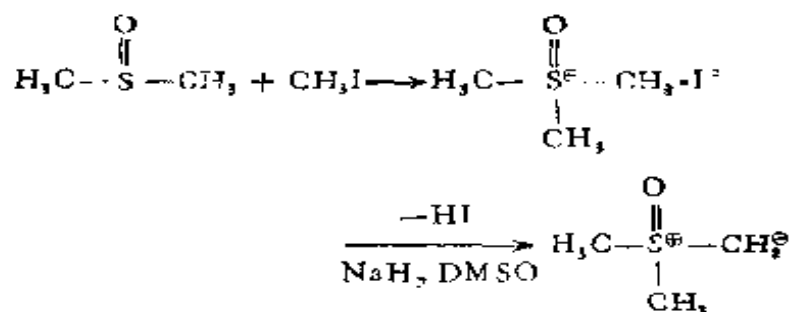
3. 亚甲基插入法

在醛、酮、硫酮和三级亚胺盐的分子中,都存在一个杂原子(如O, S, N)和碳原子之间的双键,打开这些双键并引入一个亚甲基 $-CH_2-$,则得相应的三元杂环体系。通常有两种类型的试剂能够顺利地实现这个反应。

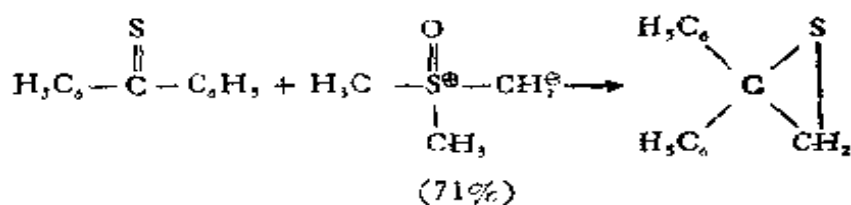
(1) 利用硫伊利德的亲核加成反应 在碳原子和杂原子之间插入一个亚甲基^[10]。硫伊利德和芳香的以及非共轭的醛或酮都能发生这一反应,接着再进行分子内的关环而形成三元杂环,例如:



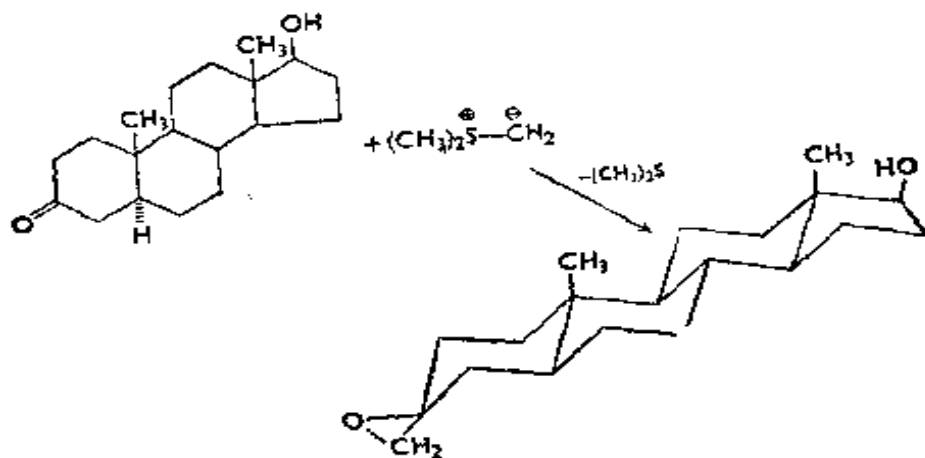
这里的硫伊利德可由二甲亚砜制得:



伊利德和硫酮反应, 则得硫杂环丙烷衍生物:

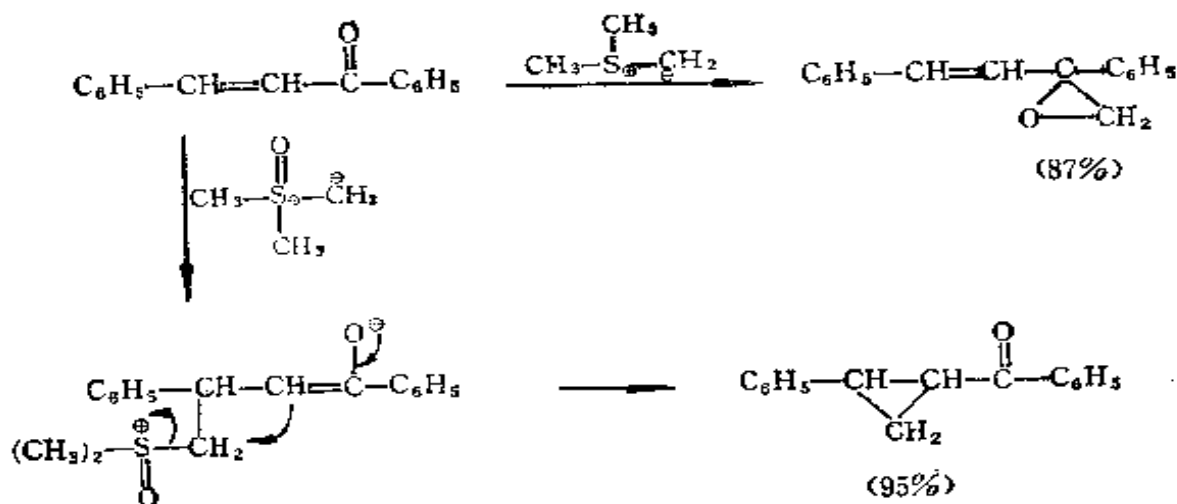


硫伊利德是个稳定的分子, 但是实质上是具有邻位两性离子结构, 所以能与极性的碳硫双键发生加成反应. 甲基硫鎓离子, 也具有类似的邻位两性离子, 也能和酮、醛等发生上述类型的反应, 并生成一个三元杂环, 如:

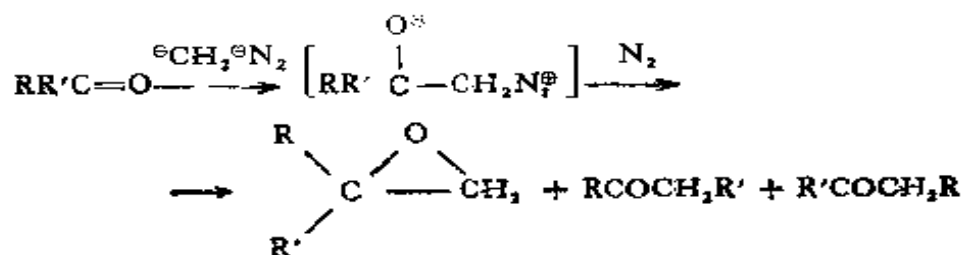


从上面的例子中可以看到, 硫鎓离子和硫伊利德这两种两性离子虽然都能与酮羰基反应形成环氧乙烷结构, 但是反应的立体化学过程是不一样的, 或者说是相反的, 前一个例子, 硫伊利德是从空间阻碍比较小的方向上向羰基进攻, 结果生成一个平伏的 C—C 键(指三元环中的 C—C 键), 而在后一个反应中, 硫鎓离

子与 β -位酮羰基的反应，是生成一个直立的C—C键，产生不同结果的原因，可能是由于硫鎓离子的体积比较小，反应活泼性比较大。对于 α,β -不饱和的酮，它们的反应情形也是不同的，例如硫鎓离子与苯乙烯苯基酮反应时不受双键的影响，仍然生成相应的环氧化物。而硫伊利德与之反应时则得不到环氧化物，首先发生Michael加成，然后环化成环丙烷。



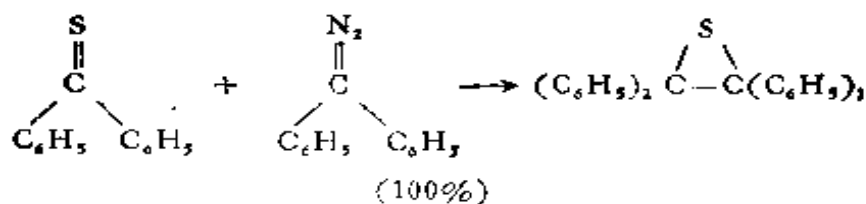
(2) 利用重氮甲烷及其衍生物在碳原子和杂原子之间插入一个亚甲基。重氮甲烷及其衍生物与醛或酮反应，能生成相应的环氧化合物。但是通常反应的产物是一个混合物，其中除相应的环氧化合物外，还有较原来的醛或酮更高级的醛或酮^[11]。如：



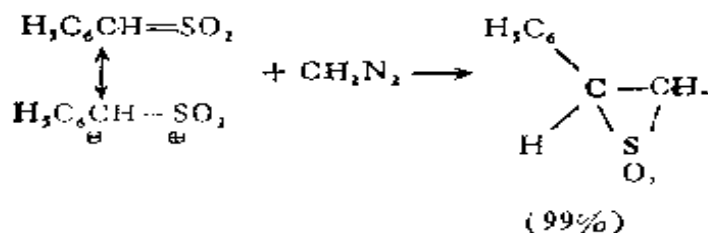
不过，这个反应对于有的醛或酮仍然可以得到很好产率的环氧化合物，在这里取代基的影响是很大的。 α,β -不饱和的醛不能与重氮甲烷反应生成环氧化合物。

利用类似的反应可以制得三元环硫化化合物。例如二苯基硫酮

和二苯基重氮甲烷能够定量地生成四苯基硫杂环丙烷:

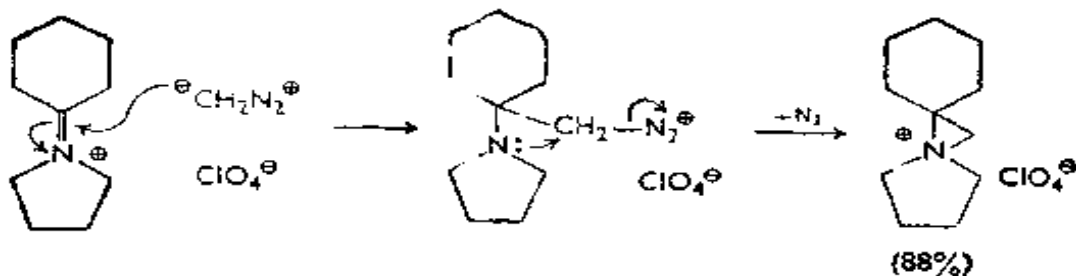


亚磺酰和重甲烷反应生成一个三元杂环的砜:

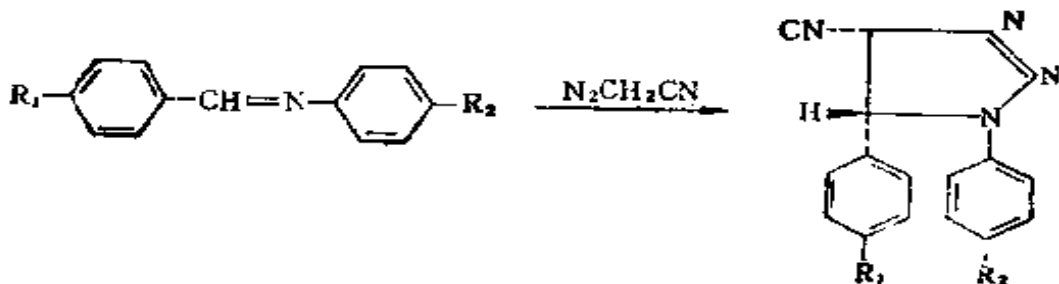


亚磺酰可由磺酰氯脱 HCl 制得。

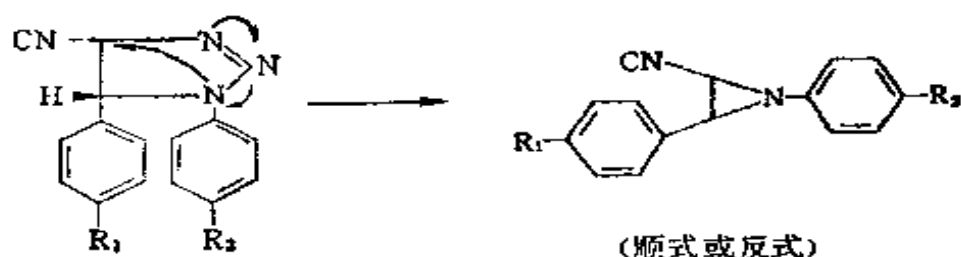
重氮甲烷与西佛碱不能直接生成氮杂环丙烷。但是用三级亚胺的高氯酸盐或者氟硼酸盐与重氮甲烷衍生物反应，能以很好的产率生成环己亚胺盐衍生物:



近年来发现，通过重氮乙腈与取代亚胺在室温和避光的条件下发生加成反应，很容易生成取代的1,2,3-三唑啉^[12]。

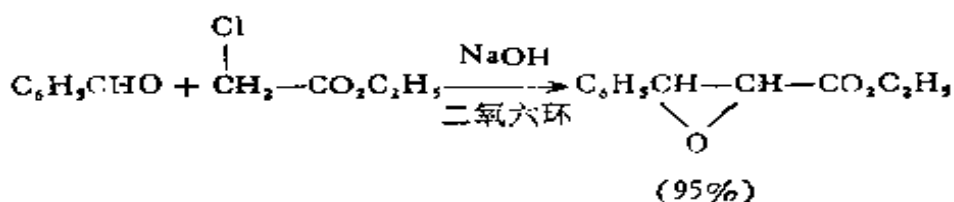


显然,这里生成取代的 1,2,3-三唑啉的过程与前面讨论过的,由烯键和叠氮化合物反应生成 1,2,3-三唑啉的本质是不同的,但是这些取代的 1,2,3-三唑啉都是不太稳定的中间化合物,容易分解,发生缩环重排,生成相应的环乙亚胺衍生物。

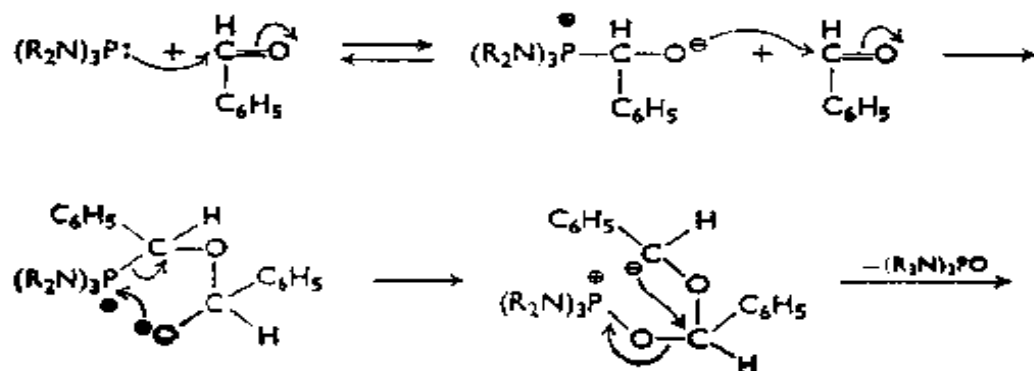


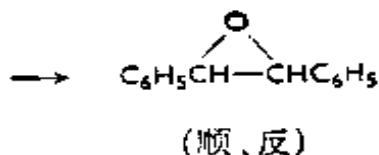
4. 缩合反应

通过一个活泼试剂与醛或酮的加成反应,实现在 $C=O$ 之间插入一个亚甲基或次甲基而生成相应的环氧化合物,这是第三种 $[2+1]$ 型的合成三元杂环的方法。例如 Darzens 反应,这是一个很老的制备环氧化合物的反应。卤代乙酸酯中,由于卤原子和酯基的作用,使得亚甲基更活泼了,很容易与羰基缩合(加成),醛、酮都能发生这一反应,如:



在磷胺作用下,两个分子的芳香醛也能发生缩合反应生成相应的环氧化物^[13]:





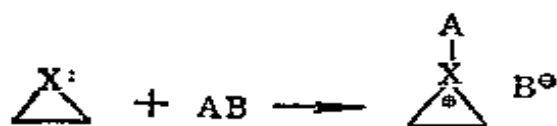
分子内的醛也发生类似的反应。

三、化学性质和反应

饱和的单杂原子三员环体系在结构上有两个最主要的特点：其一是分子中都具有很大的环张力，因而都有释放出张力能的发展趋势。其二是环中都含有一个电负性很强的杂原子 X (X 为 O, N, S 等)，也就是说分子中存在有很强的极性共价键，C—X，而且在 C—X 中碳原子总是相对地带正性，三员杂环体系的许多性质、反应都是由这些结构特点决定的，含有不同杂原子的三员杂环体系，虽然各有不同的特点和化学性质，但是，由于它们的结构特点相同，所以它们的主要性质(除了环乙亚胺类是二级胺的性质之外)和反应大体上都是相同的。

1. 成盐反应

三员杂环中的杂原子上，都有一对未共享的电子对，所以都能与酸作用生成盐。如生成铵盐、铈盐和铊盐等。即

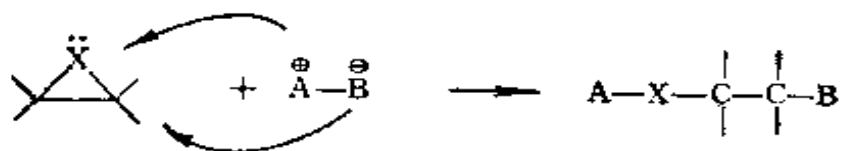


AB 可以是无机酸和有机酸(此时 A = H)，也可以是一种 Lewis 酸，如：BF₃，RMgBr，CH₃I，CH₃COSbF₆ 等。这些铵盐和铈盐本身，一般并没有什么特别的用途，但是利用成盐反应研究反应机制，以及用以进行有关化合物的分离和提纯还是十分有用的。

2. 开环反应

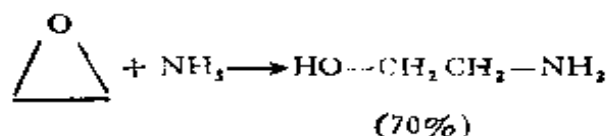
饱和三员杂环的环张力和极性键的存在，都导致它们非常容易发生开环反应，这种开环反应随着开环试剂和反应条件的不同，

能够顺利地制得含有各种不同官能团的化合物。开环试剂 AB,可

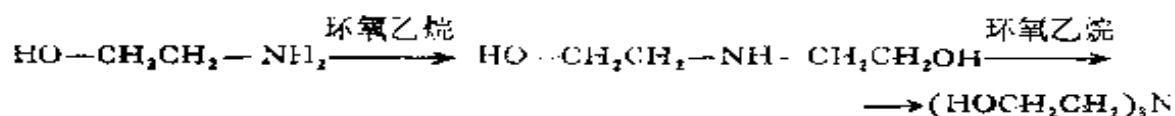


以是各种有机酸、无机酸和路易斯酸；也可以是一个碱。但是不管是那种情况,就开环这步反应来说,都是试剂中 B^{\ominus} 部分进攻环中极性键 $C-X$ 中的带正电性的 C 原子。如上面的通式所示,得到一个开链化合物。当然,由于反应条件、开环试剂不同,也各有其不尽相同的反应机制和立体化学过程,所以研究三元杂环体系的开环反应,不但在合成化学上是极为重要的,而且对于研究那些以三元环结构为中间体或过渡态的反应更是十分有价值的,下面将通过一些典型例子来说明它的立体化学过程。

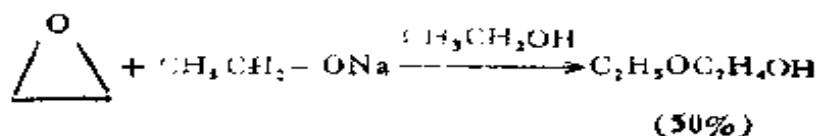
(1) 在碱性条件下的亲核开环反应 在环氧乙烷分子中, C 原子是相对带正电性的,当它与氨反应时,亲核试剂: NH_3 总是进攻 C 而打开 $C-O$ 键生成开链的乙醇胺:



如果体系中环氧乙烷过量,这个反应还可继续进行,最后得到的是三乙醇胺:

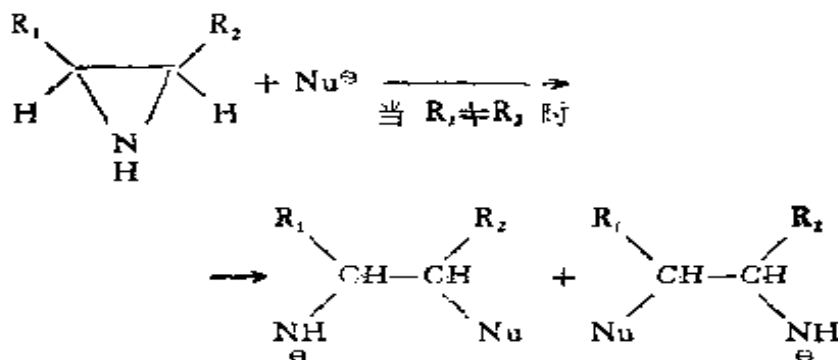


醇、 $LiAlH_4$ 、格氏试剂、 RNH_2 , $-\overset{\ominus}{C}H-$ 等各种亲核试剂都能与环氧乙烷发生开环反应,如:

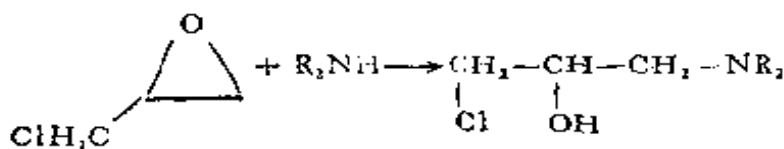


硫杂环丙烷也能发生类似的反应。

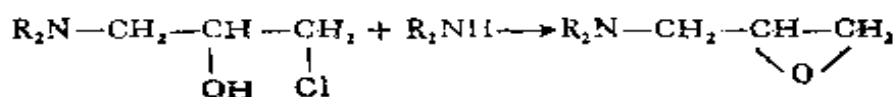
显然,当上述反应中三元杂环衍生物是一个不对称的环系时,亲核试剂就可能从两个不同反应点上进攻,结果得到的开环产物不同。如:



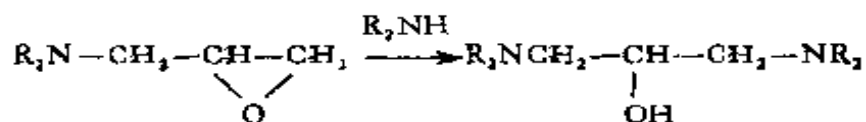
实验证明,在通常情况下,亲核试剂总是优先从空间阻碍小的反应点上进攻碳原子的,如:



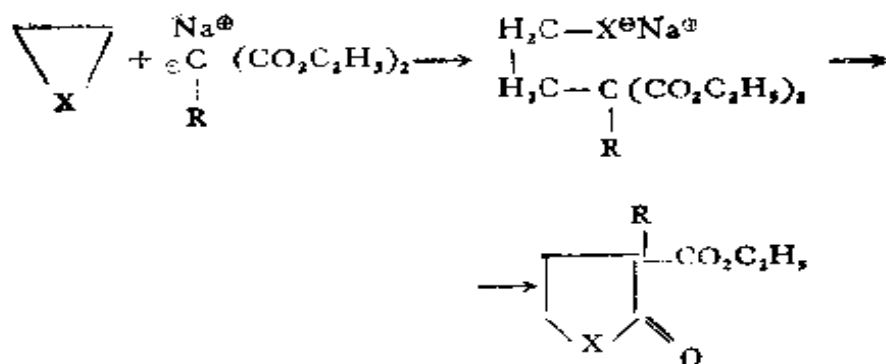
如果这里的二级胺是过量的,它能使产物脱去一个分子的 HCl,生成环氧化合物:



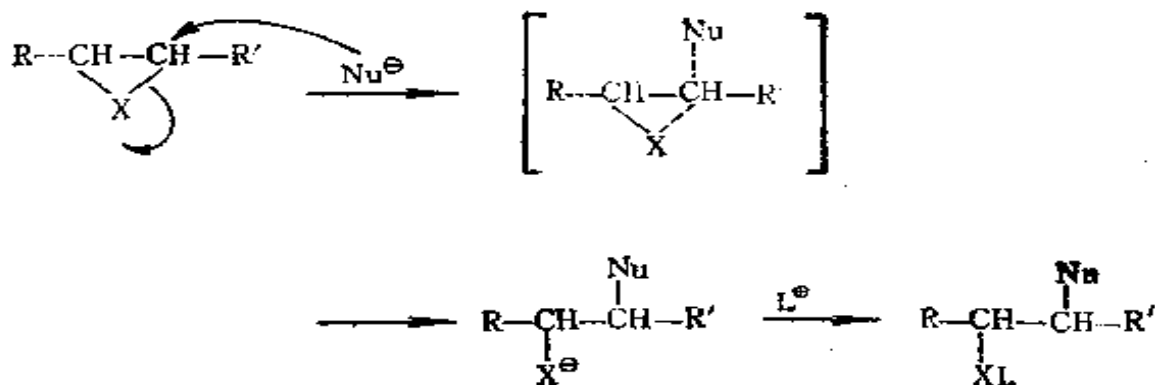
过量的二级胺继续反应时,仍然遵循上面的规则,结果生成一个对称的胺醇化合物:



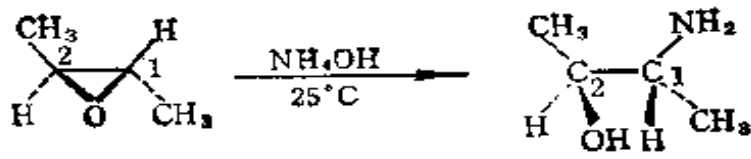
丙二酸酯的钠化物是很强的亲核试剂,能与含氧或氮的三元环发生亲核的开环反应。不过生成的开环产物很容易关环而得一内酯或内酰胺(式中, X = O, NH):



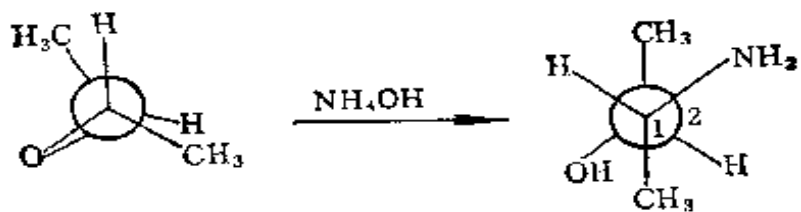
从上面的这些例子中可以看出，单杂原子饱和三元环体系在碱性或中性情况下与亲核试剂的开环反应，本质上是一种特殊的亲核取代(置换)反应类型，是按照 S_N2 的方式进行的。如下式所示，亲核试剂首先进攻带正电性的环碳原子，同时“顶出”与这个碳原子相连的环杂原子 X，使 C—X 断裂而开环，在这里“离去”基团是 X。亲核试剂分子中的共轭酸部分通常是与上述过程同步地进攻 X，无疑这对开环反应是起促进作用的。



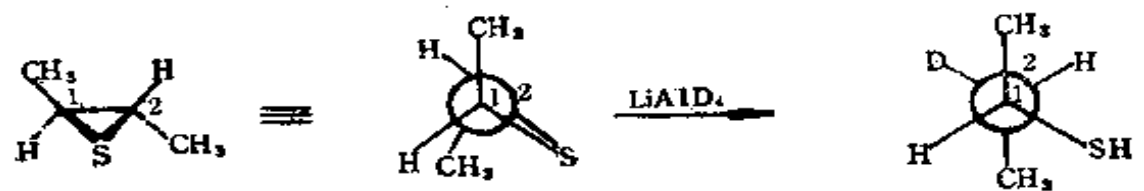
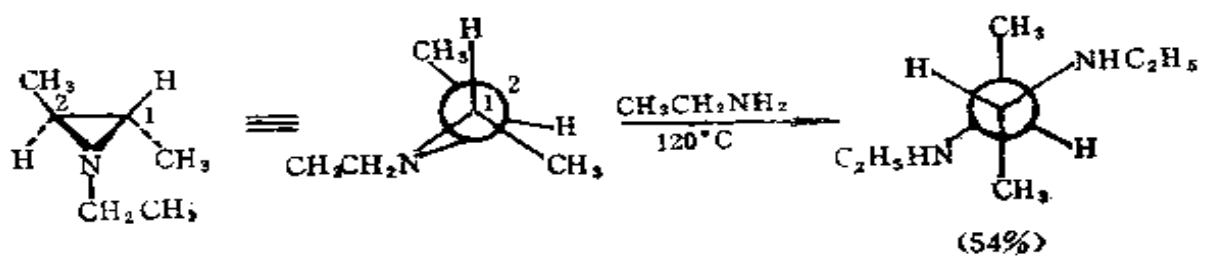
当上式中的 $\text{R} \cong \text{R}'$ 时，即对于一个不对称三元杂环，亲核试剂一般总是进攻取代较少的环碳原子，即在空间阻碍小的方向上发生反应。同时，在这个反应中由于亲核试剂是从 C—X 键的 X 相反方向上进攻 C 原子的，所以这个 C 原子的构型也发生了改变，即发生瓦尔登型的转化。如：



即

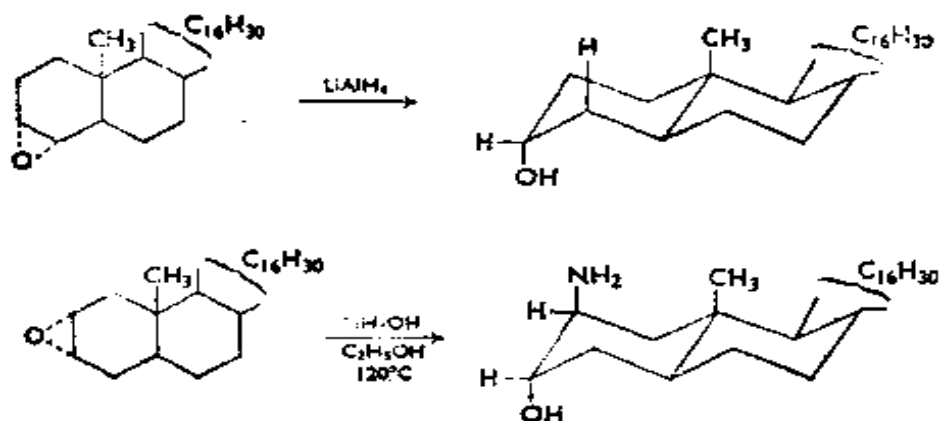


同样，在含氮和含硫的环系中，开环反应也发生类似的构型变化。如：



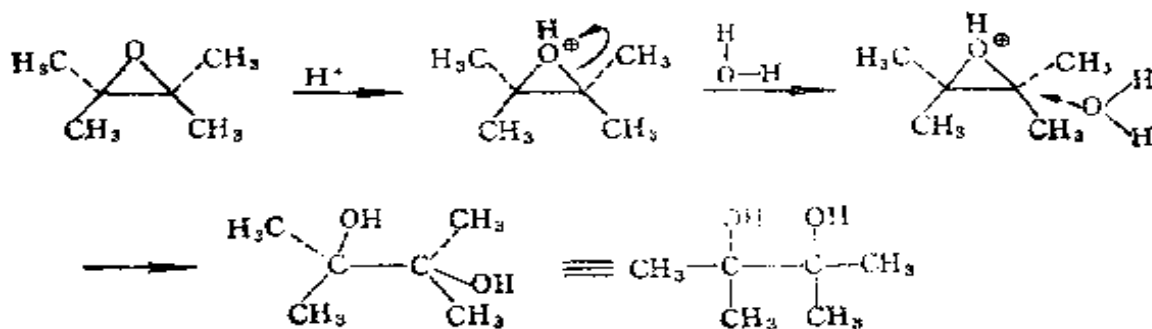
在后一个例子中，C₁的构型是不变的，而C₂构型发生了翻转，因为D是进攻C₂的。

在上述各例中，因为生成的产物都是链状分子，C₁—C₂键是能够自由旋转的，所以它们在空间的构象总是取最大多数取代基以对位交叉为最佳取象。但是当三员杂环体系是一个“刚性”分子时，这时开环产物的构象是专一的。如：



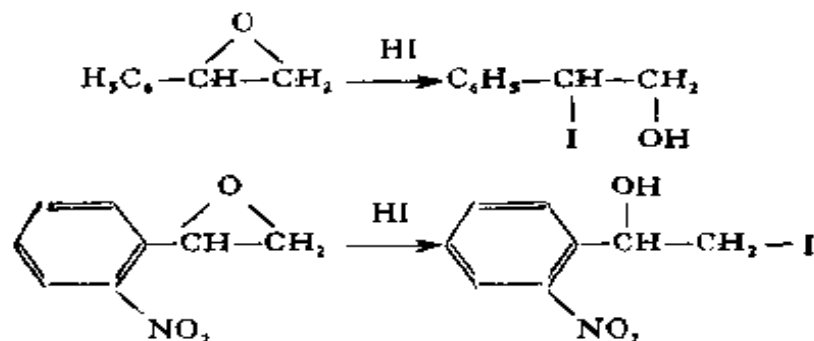
由此可见，在甾体结构的 C₂—C₃ 或 C₃—C₄ 环氧部分的开环反应中，亲核基与羟基都在直立键上。不难想象，这是由于中间生成了线性电子云分布的过渡态造成的。因为开环反应是按照 S_N2 方式进行的，而 S_N2 方式的过渡态是以电子云的线性分布为最有利。同时这样也就使得两个较大的基团处于对位交叉的位置。所以说，这种“刚性”分子中的开环反应是构象专一的。

(2) 酸催化开环反应 单杂原子三员环在酸性条件下的开环反应要比在碱性条件下快得多。例如用水和四甲基环氧乙烷反应是十分困难的，但若加入少量的酸，这个反应就大大加快了。因为在酸性介质中，这三员杂环首先生成氧鎓盐，从而使环中的 C—X 键更加极化了，因此就更容易发生断裂反应：

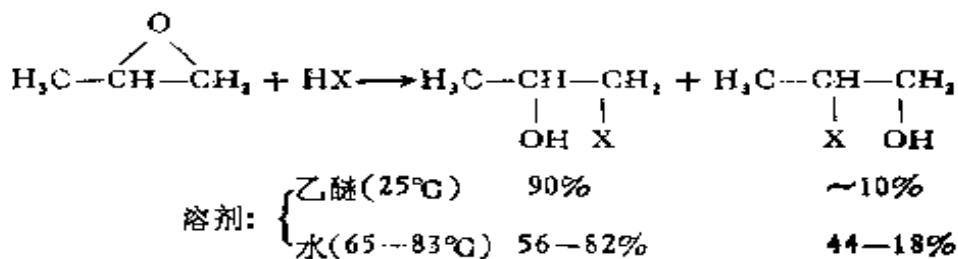


对于不对称取代的三员杂环分子，在酸催化下的开环反应中，

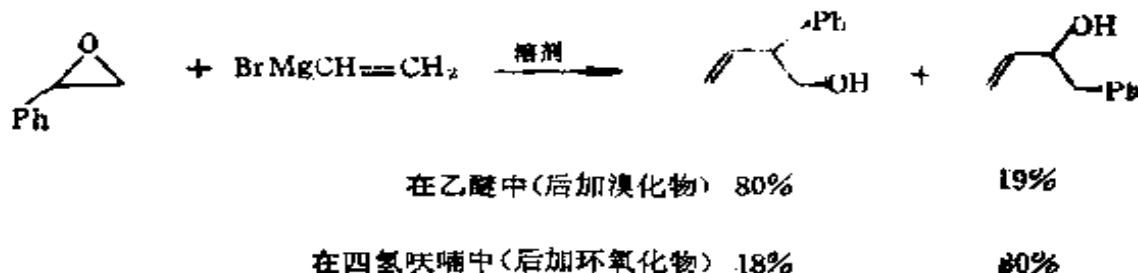
试剂的进攻方向主要取决于环上取代基的电子效应，它们的空间效应一般情况下是次要的。例如：



显然，给电子取代基有利于亲核试剂进攻与之相连的环碳原子，吸电子取代基则使亲核试剂进攻另一个环碳原子。但是对于大多数的反应，都是生成两种产物的混合物。影响这两种产物的比率的因素，除了上述的取代基团的电子效应外，反应溶剂的极性的影响也是十分显著的。例如：

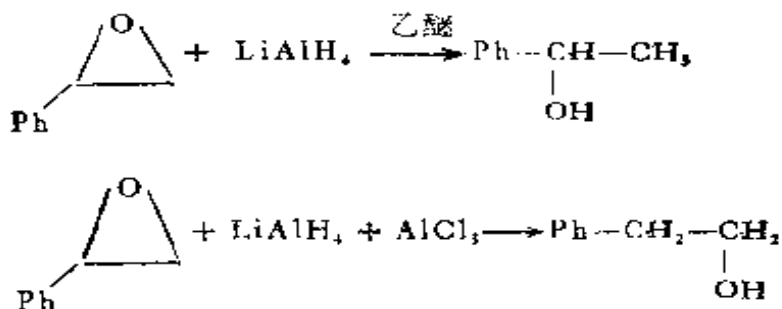


式中，X = Cl, Br, I。在碱性条件下的开环反应，溶剂的影响也是显著的，如：

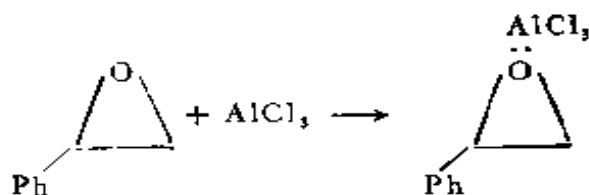


此外，在反应体系中，环氧化合物是否先形成锌盐或络合中间体，对于开环产物的结构(即开环方向)影响很大，例如，用四氢锂

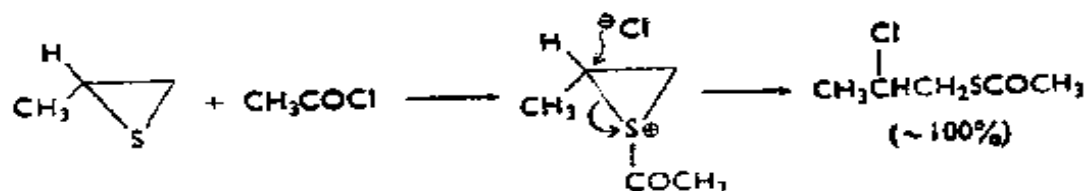
铝还原氧化苯乙烯时,主要得到 α -苯乙醇。但是若在反应中加入适量的三氯化铝,则开环产物主要是 β -苯乙醇:



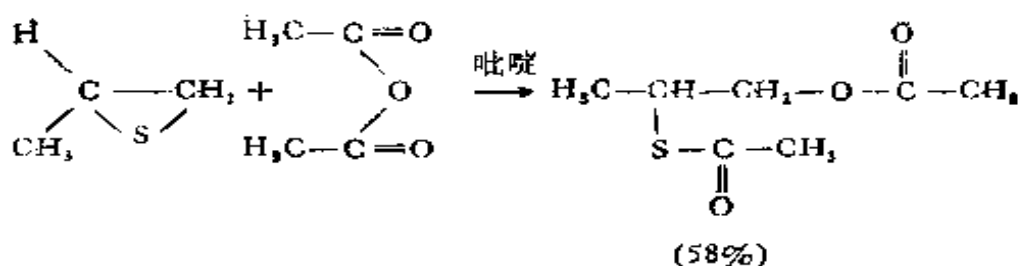
在后一反应中,因为 AlCl_3 与环氧上的未共享电子对结合生成一个络合中间体:



在这种络合中间体中,碳氧键更加极化了,使环碳原子上正电性增加,因而有利于亲核基团进攻。但是由于苯环的 π 电子共轭作用,使得 α -位碳原子上带正电性的中间体要更稳定些。也就是说,正电荷分布在 α -位碳原子上的中间体是占主要的,所以产物主要是 β -苯乙醇。在下面的一对反应中,同样也证明了上述开环反应的机制:

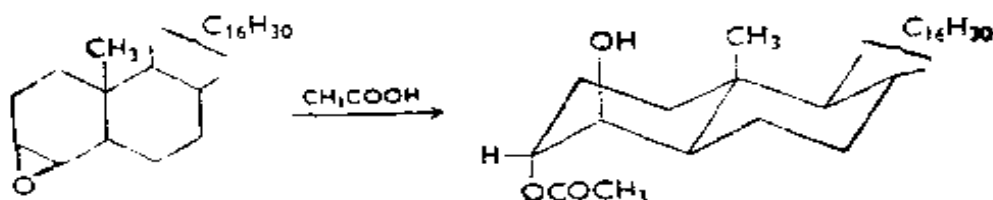


产物是接近 100% 的 α -氯代正丙硫醇醋酸酯。但是,在吡啶中用醋酸酐进行这个反应时,得异丙硫醇醋酸酯:

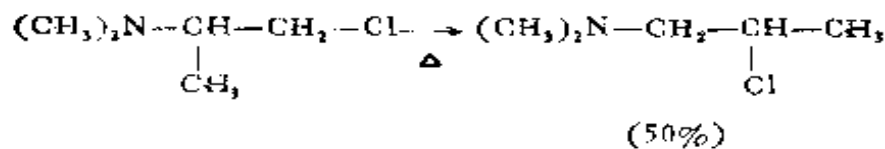


这是因为后一反应,由于吡啶的强碱性,使得环硫原子不可能与醋酸酐形成络合体,所以它是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 方式反应的,受空间阻碍的影响,醋酸酐中的乙酰基容易进攻低取代的环碳原子,所以得一级醇醋酸酯。

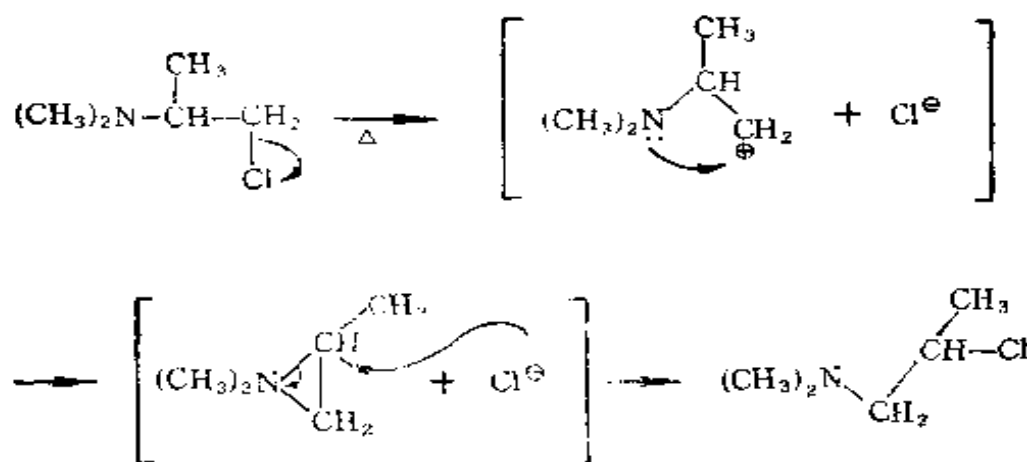
对于“刚性”的三元杂环分子,像在碱性开环反应中一样,在酸性条件下开环反应也是从直立键方向进攻碳原子,从而得到二直立键取代开环产物:



上述的种种酸性开环反应 [包括用 AlCl_3 , CH_3COCl 等这些 Lewis 酸] 都是通过生成杂原子的络合中间体过程,这种类型的开环反应,在有机合成中是有很普遍意义的,十分重要的。一方面,通过这种方法能够控制一些合成反应的定向性,提高所希望的产物的产率;另一方面对于判明某些反应的反应机制也是成功的。例如:

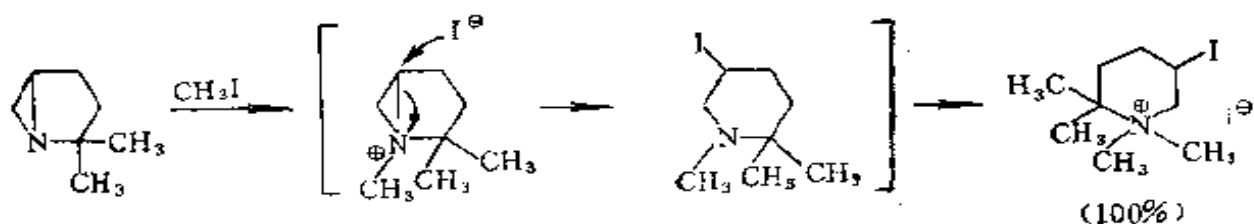


结果是甲基从氮的 α -位重排到 β -位上。实际上这个反应是通过环乙亚胺的开环实现的。反应中间过程如下式所示:

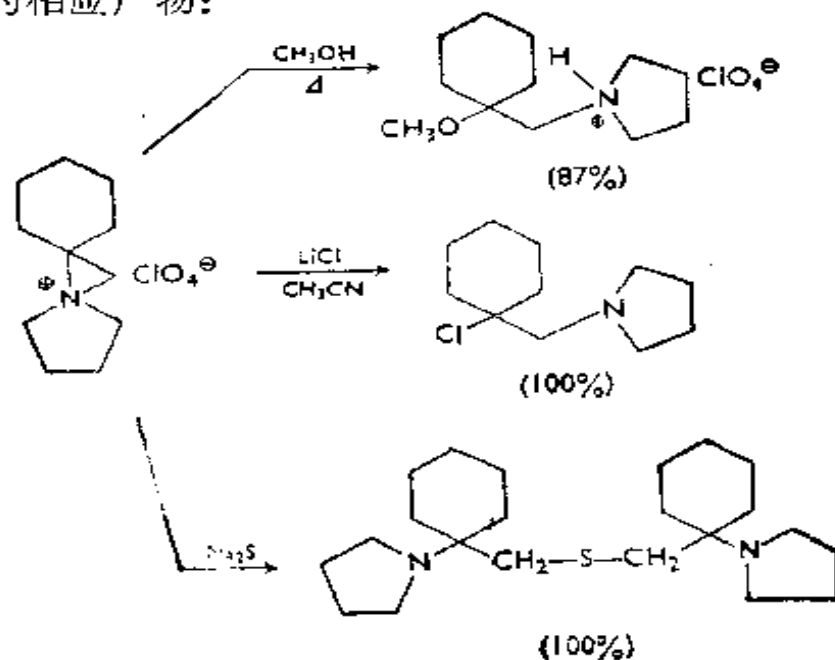


在这里 Cl^- 也是进攻高取代的环碳原子。

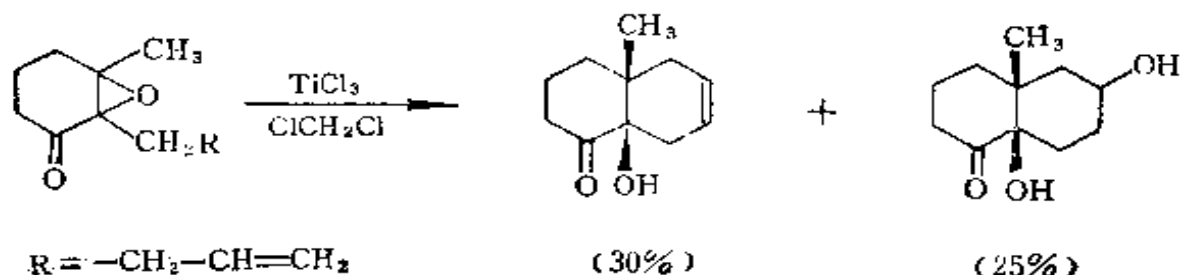
下面的环乙亚胺的扩环反应，也有相似的反应过程：



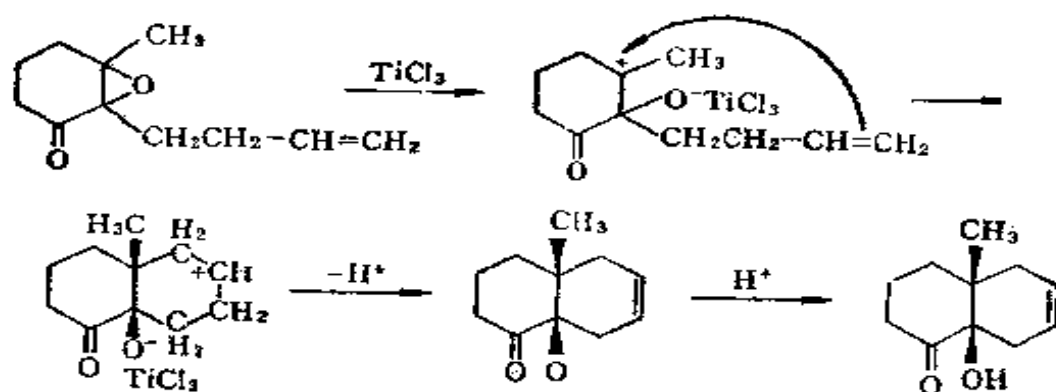
选择各种不同的亲核试剂与环乙亚胺盐的反应，可以得到各种有用的相应产物：



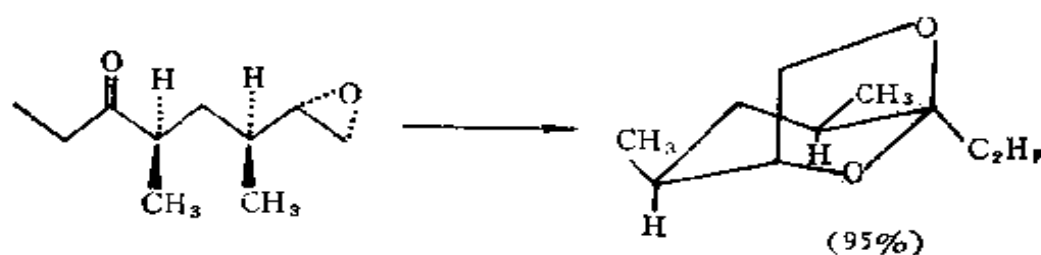
应用在多环合成上的一个例子，是由 DeCalone 出发制备立体专一的多环化合物：



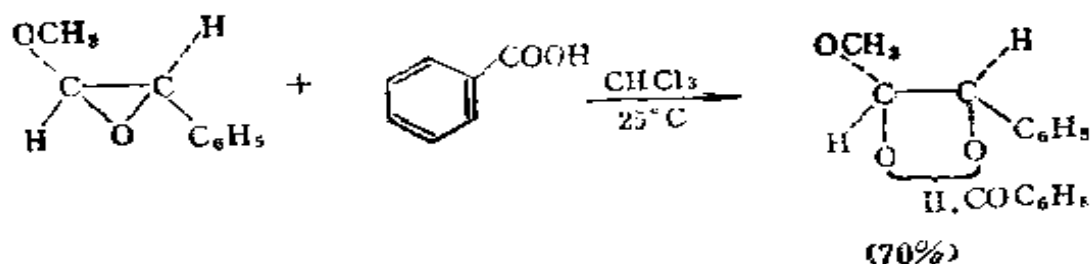
这个反应的过程可能是：



这种利用环氧化物在 Lewis 酸催化下的开环反应来实行环化的方法，在甾体化学研究中应用很广泛。其突出优点就是专一性。Bartlet 曾用一个开链的环氧化物，在 Lewis 酸催化下，高度立体专一地合成了(±)- α -multistriatin^[14]：



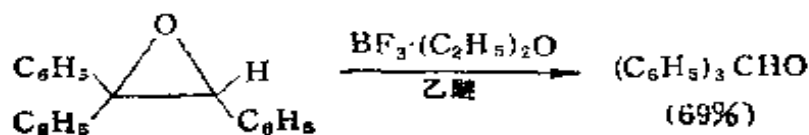
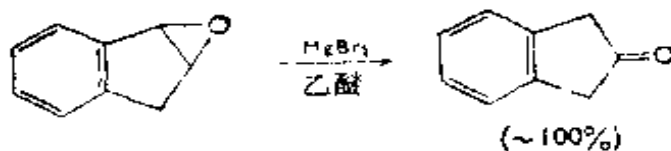
含芳基取代基的环氧化物开环时能保持构型不变。例如：



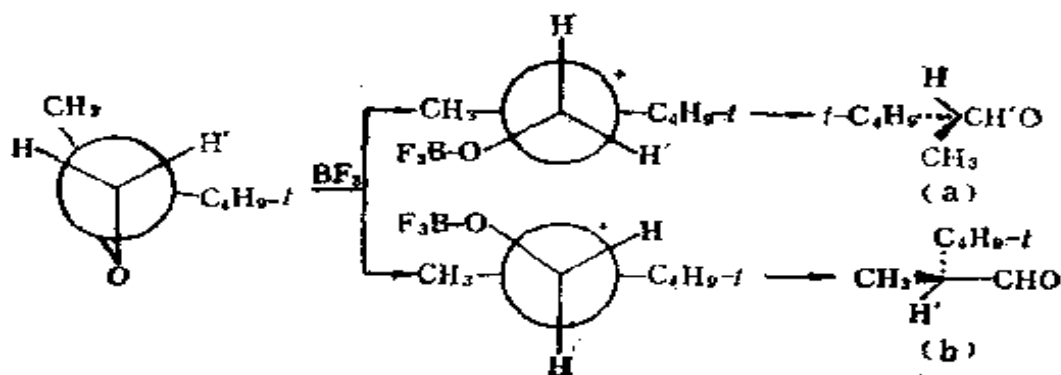
3. 重排反应

三元杂环在酸和 BF_3 、 MgBr_2 等 Lewis 酸的催化作用下，能发生分子内的重排反应。

(1) 立体有择重排 环氧化合物在苯、乙醚等非极性溶剂中，能重排为醛或酮等羰基化合物。这在有机合成上是一个非常有用的立体有择重排反应。



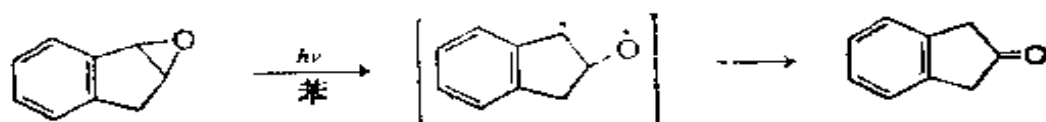
但是，在许多情况下，选择性并不太高，往往得到不同结构的混合物。例如：



两个重排产物(a)和(b)的比例为 $a:b = 1.9:1$ 。假设两个氢原子是可以区别的，H和H'，则主要产物是与甲基成顺式的氢H重排

到另一个碳原子上，H' 留在醛基上，于是生成两个不同的中间“正碳离子”，所以产物(a)是 R 型的，(b)为 S 型的。

氧化茛烯在紫外光照射下，也能发生游离基过程的重排，同样能得 2-茛酮：

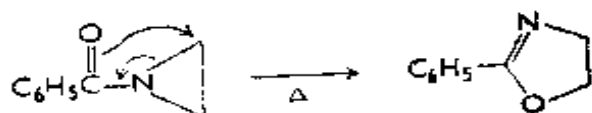


(2) 扩环重排反应 环氧化合物重排为羰基化合物，从一个具有张力的三元环，变成无张力的碳氧双键，降低了体系的能量。扩环反应也是使分子的张力能下降的过程。一般情况下，三元杂环能扩环重排为五员环，有的也能生成七员环等。例如：

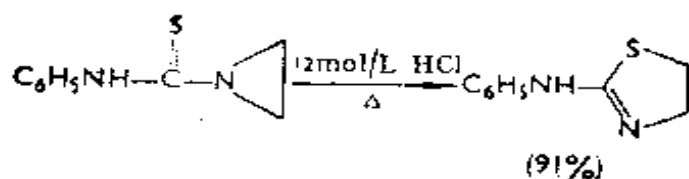


氧杂环庚三烯 (Oxepin)

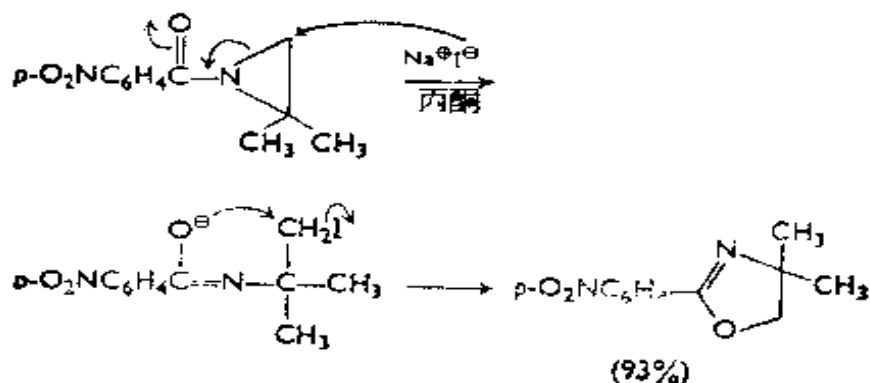
含有不同取代基的三元杂环，能重排为含两个或三个杂原子的五员杂环，即生成唑系衍生物。例如，N-酰基取代的环乙亚胺，在蒸馏时就能发生重排而生成噁唑啉衍生物。这个过程，实际上是分子内的亲核开环反应：



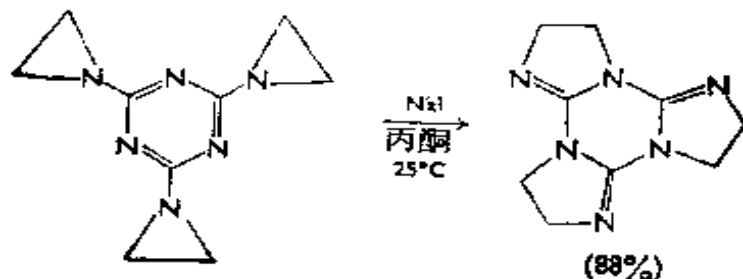
硫烷基取代的环乙亚胺，重排得噻唑啉衍生物。如：



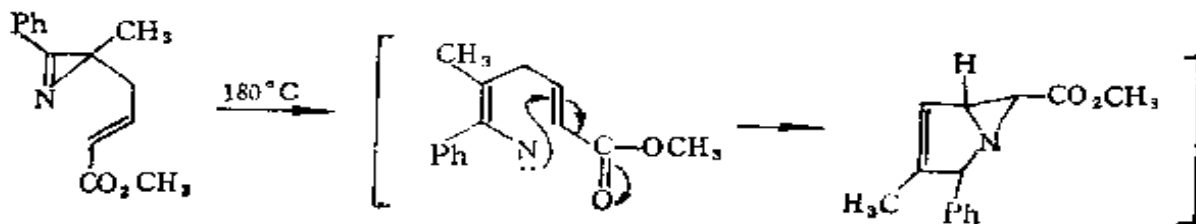
碘离子和硫氰酸根离子是扩环反应的有效催化剂，这个过程可能是首先经亲核开环，然后再发生一次亲核取代反应，因为 I⁻, SCN⁻ 等都是很好的离去基团，所以后一反应易发生。例如：

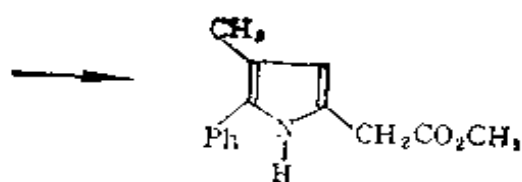


在同样条件下，利用适当原料，也可得咪唑衍生物。如：

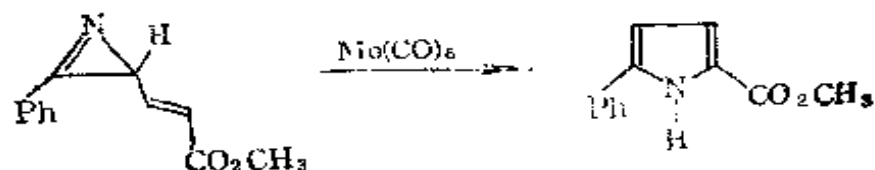


2H-氮丙啶的衍生物，在热解时能扩环生成各种有用的杂环化合物，如吡咯、吡啶、吲哚等等。近年(1978年)利用这个方法制备吡咯衍生物具有十分重要的意义^[15]。例如：

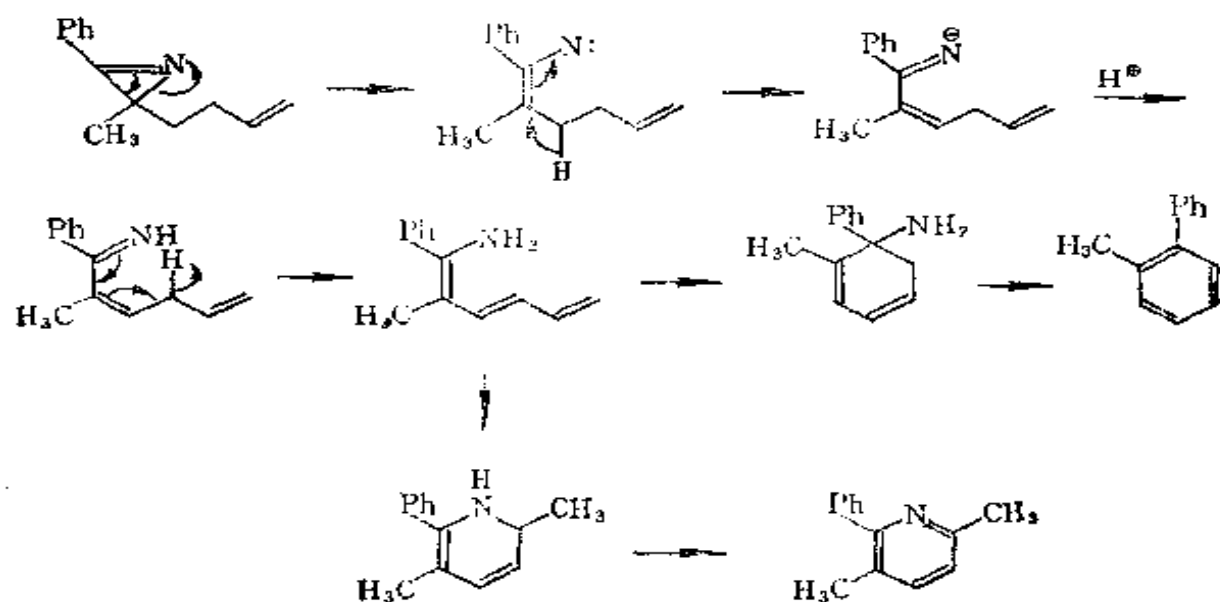




利用六羰基钼作为催化剂也能顺利地实现这类重排反应^[16a]。



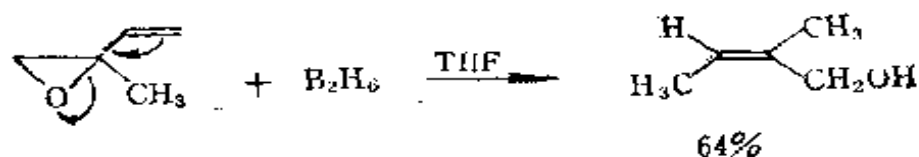
当 2H-氮丙啶环与其侧链中的不饱和键间隔两个碳原子时，它发生热解重排，不能得到单一的产物^[16b]。例如下面这个反应，可能是通过一系列的电子转移后产生的。



4. 还原和消除反应

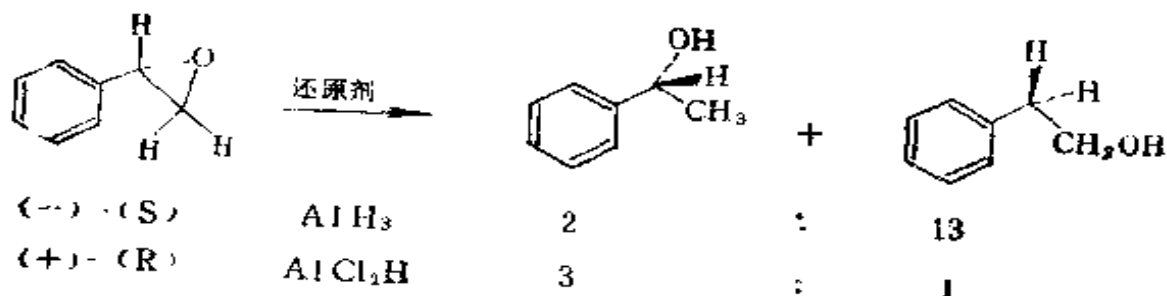
环氧化合物还原得相应的醇，这是早就知道的一般反应。但是近年来发现，用一些化学还原剂与各种取代的环氧化合物反应，能得立体专一的还原产物。特别用以制备某些指定构型的烯丙醇衍生物和某些光活性产物是很有实际意义的。例如，脂肪族的 α ， β -不饱和环氧化合物，在 THF 中用 B_2H_6 还原，能得很高立体专

一性的顺式醇^[17]。



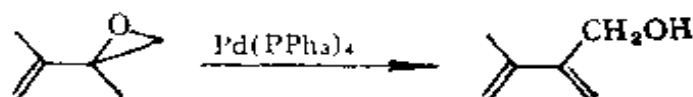
在这个反应中加入适量的LiCl,能显著增加产物的比率,这可能是由于LiCl与硼化物结合生成还原性能更好的还原剂Li⁺ClBH₃的缘故。

用AlH₃和AlCl₂H还原氧化苯乙烯,得光活性还原产物:

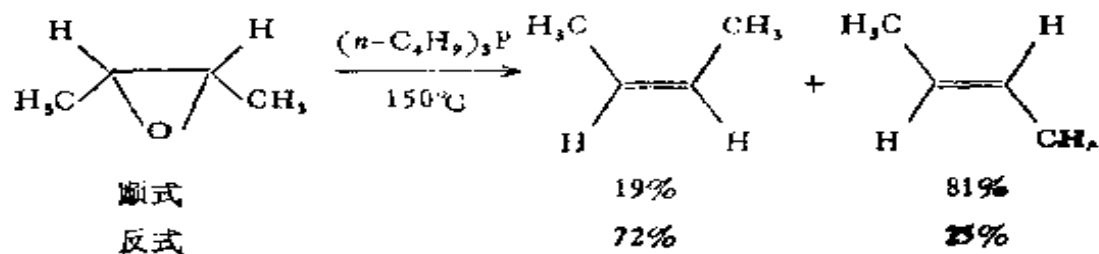


最常用的还原剂还有WCl₆-LiAlH₄(1:1)和TiCl₃-LiAlH₄(4:1),但是这两者都不是立体专一的催化剂。

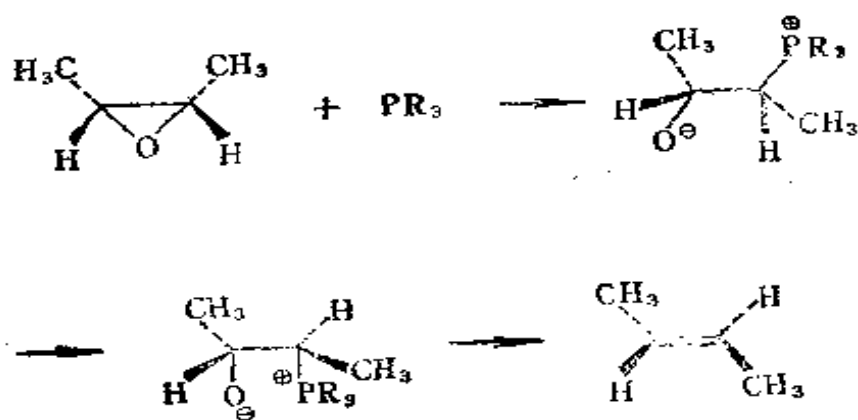
在三苯基膦的钯络合物催化下,1,3-二烯-1,2-环氧化合物转变成二烯醇化合物,产率很好。



如果不是用金属络合物为催化剂,而是直接用烃基膦化物与环氧化合物反应,则产物不是被还原的醇,而是发生了消除反应,生成相应的烯。如:

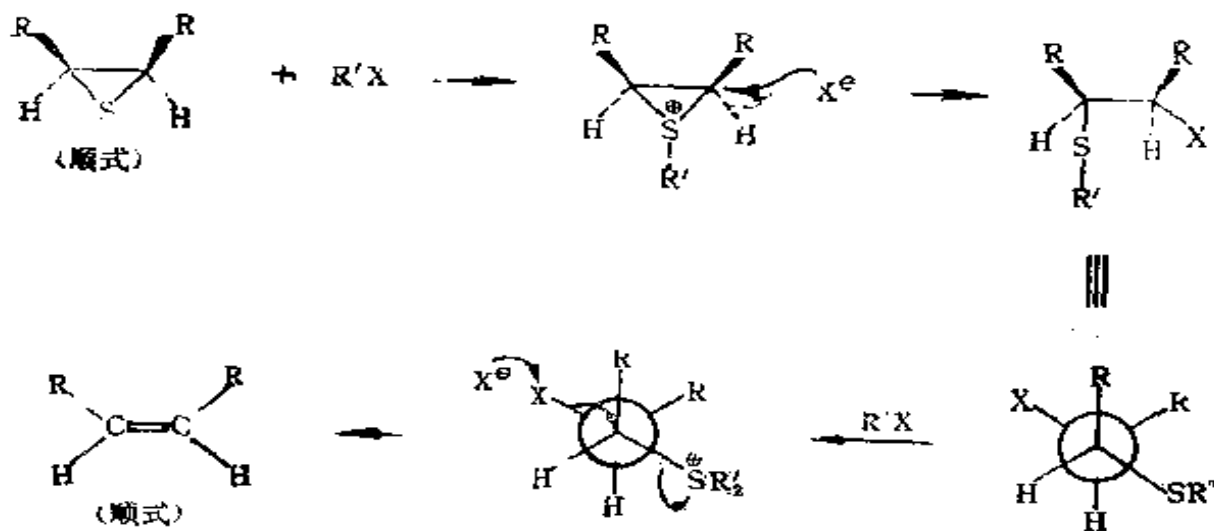


这个消除反应的机制,可能是通过下列方式进行的:



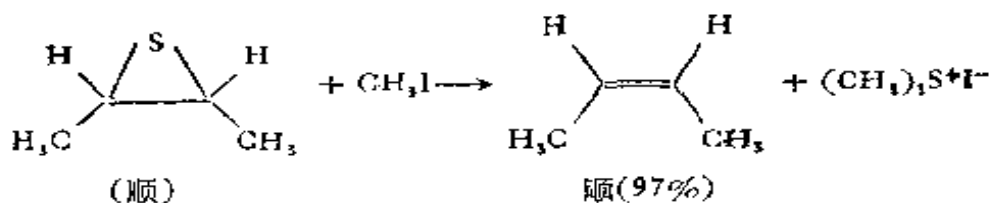
所以,对于顺式的环氧化物,主要的消除产物为反式的烯。反之,反式的环氧化物则生成顺式的烯。

三元环的硫化物远不如环氧化合物稳定,容易发生催化脱硫而生成烯,而且一般地说,在消除反应过程中,能保持其几何构型不变,因为在这里,催化剂不是首先进攻环碳原子,而是先与杂原子硫结合,生成中间体硫盐,这个过程可用下式表示:



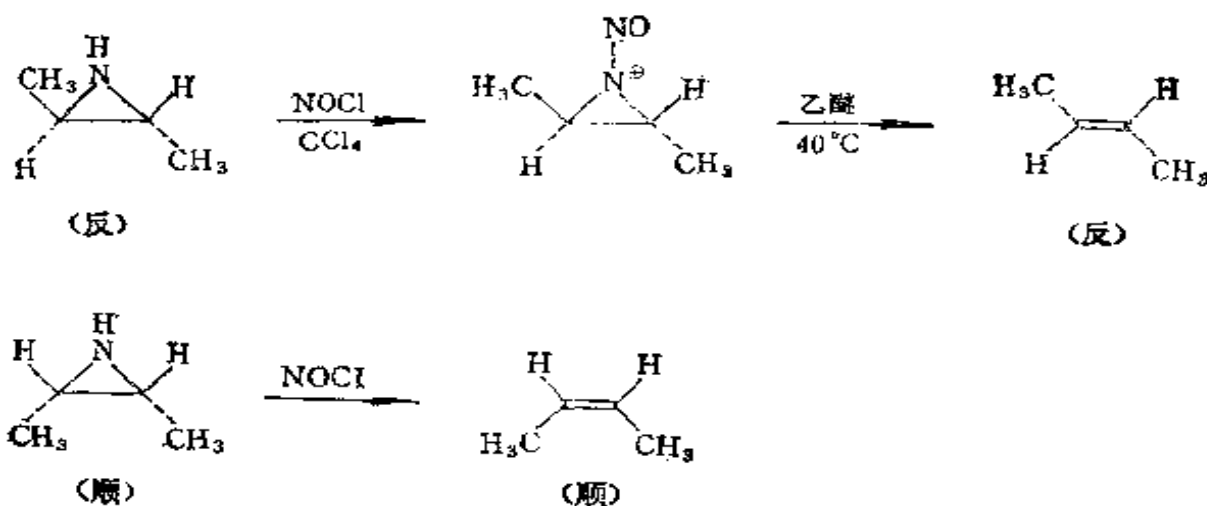
由上式可见, X^\ominus 进入体系的方向和离开体系的方向是不变的,而且是在与硫盐基团成对位交叉的方向上,因为 X^\ominus 和 $\text{S}^\oplus\text{R}'_2$ 都是离去基团,并同时离去(协同的),所以只是电子对的转移。显

然， X^{\ominus} 和 $S^{\oplus}R_2$ 处在一个平面上的位置，即电荷的分布对于电子对的转移是最有利的。一个典型的例子是：



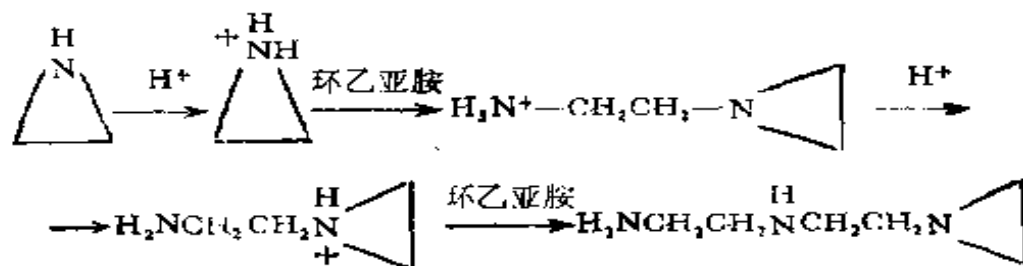
用 $(\text{RO})_3\text{P}$ 等作为催化剂，也能实现环硫化合物的消除反应。

环乙亚胺衍生物与亚硝酰氯反应，生成相应的烯，并保持原构型，产率很好，例如：



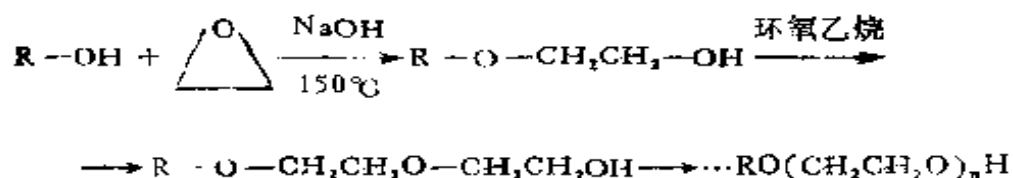
5. 聚合反应

聚合反应，本质上是一种特殊形式的开环反应，即自身开环反应。纯净的环乙亚胺在干燥状态是稳定的。但在有痕量的水和酸存在下，则易发生聚合。如：



环氧乙烷在酸催化下，也能发生聚合作用，通常是用一个酚来首先

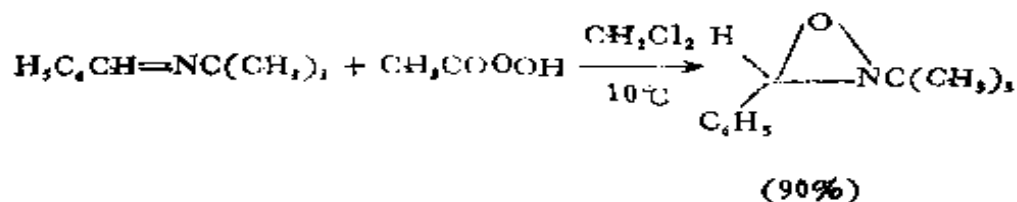
打开环氧乙烷开始的,如下式所示。式中 $R = C_6H_5$ 或其它取代



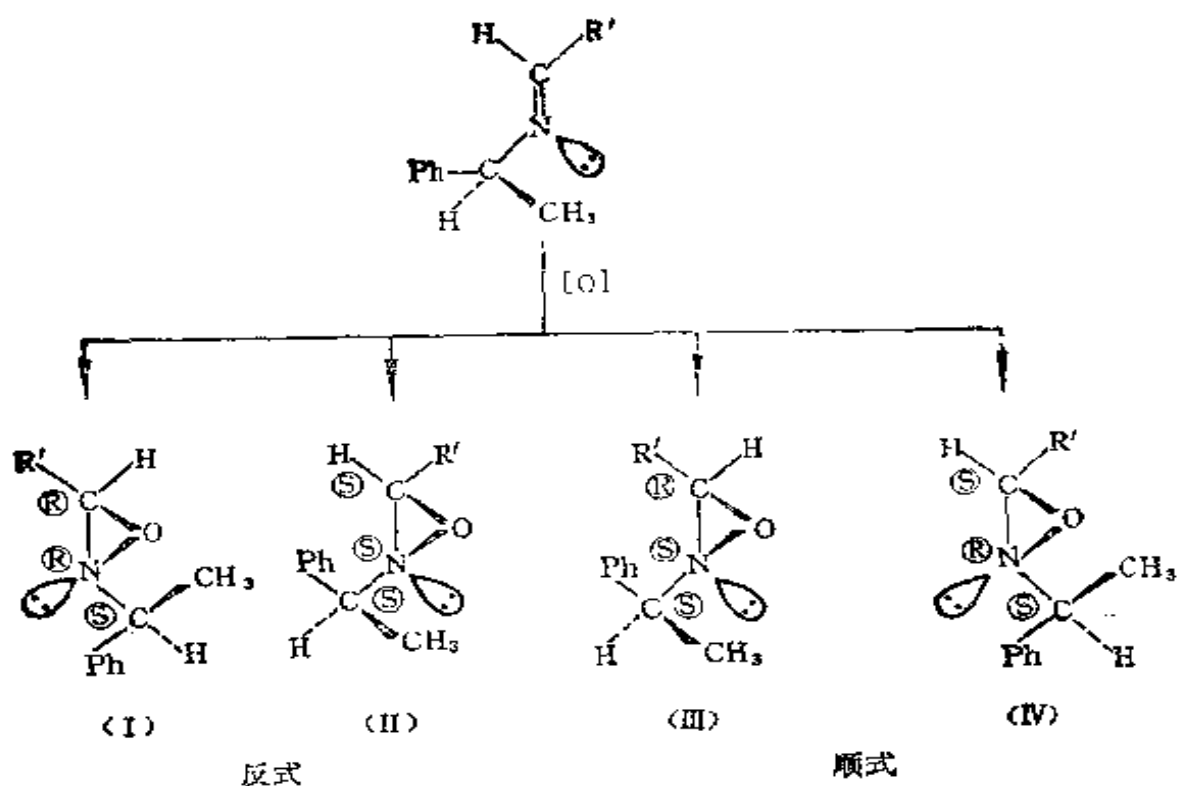
芳基。产物是一个含有较长侧链的含氧化合物,一般 $n = 6-12$ 。在这种分子中,一端是芳基,如苯、萘等,是疏水性基团,或者叫油溶性基团。侧链含有多个氧,是亲水性的,这种分子称为皂型分子,是一大类优良的洗涤剂。不过这类表面活性剂分子,与肥皂或者胺型、磺酸型的表面活性剂分子不同,是非离子型的表面活性剂。它们在化工、纺织等工业上或者日常生活中都有着极其广泛的用途。

§ 2 含两个杂原子的三元杂环化合物

第一次合成含有两个杂原子的三元杂环,噁吡啶 (Oxaziridine) 衍生物是 W. D. Emmons 在 1956 年完成的。像是在碳碳双键中插入一个氧原子而生成环氧乙烷一样, Emmons 利用过氧乙酸,在二氯甲烷中氧化 Schiff 碱的方法,在碳氮双键中插入了一个氧原子,得噁吡啶衍生物,如式中所示。在噁吡啶环中,氮原



子的翻转更加困难,在对称取代的 Schiff 碱插入氧原子后往往得到混合物,例如,由对溴苯甲醛和 α -苯乙胺生成的 Schiff 碱,用过酸氧化后得到四种光活性的氧化产物^[21]。

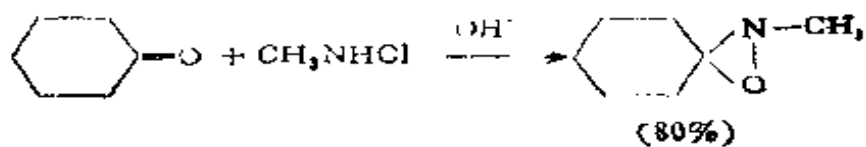


式中 $R' = \text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-$, \oplus , \odot 表示该原子的构型。这四个光学异构体在混合产物中的含量和它们的某些常数见表 2-4。

表 2-4 取代咪唑啉光学异构体常数

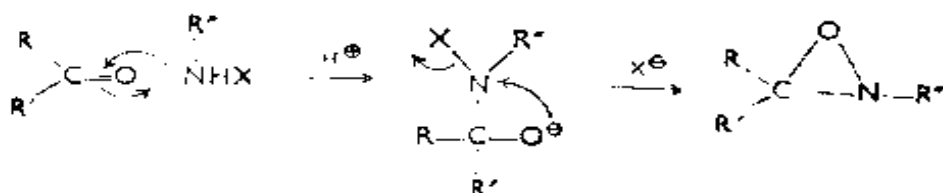
	熔点 $^{\circ}\text{C}$	$[\alpha]_D^{25}$	$\delta(\text{ppm})$	含量(%)
(I)	128—129	+128.6	4.325	58.5
(II)	58—59	-60.4	4.380	20.7
(III)	84—85	-224.6	5.000	15.9
(IV)	109.5—110.5	-292.6	5.150	4.9

咪唑啉环系还可以通过碳氧双键上插入一个氮原子的方法合成。例如：



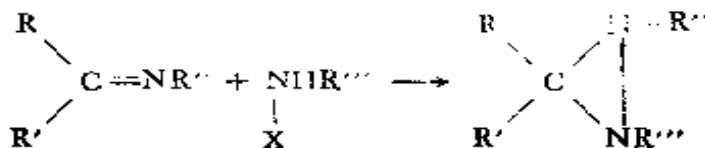
利用硫酸单羟胺酯 ($\text{CH}_3\text{NHOSO}_3\text{H}$) 代替氯胺, 同样也能实现上述反应。

上述反应的过程是通过两步反应完成的, 先是对羰基的加成, 第二步是消除掉质子并同时关环而生成噁吡啶。

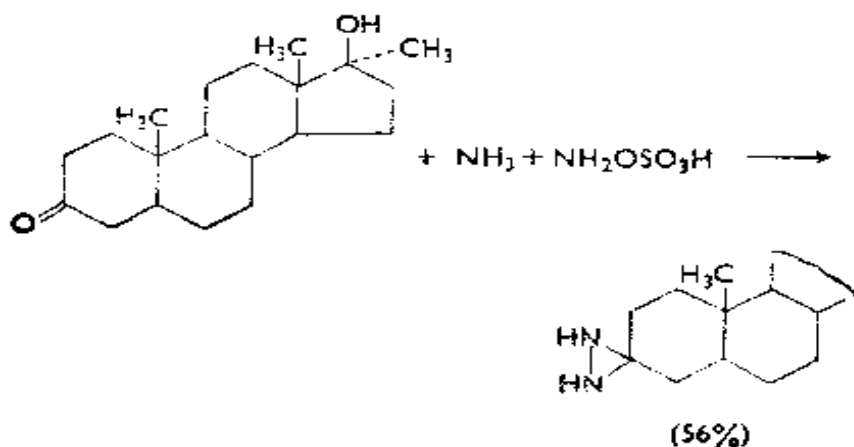


在制备噁吡啶的方法中, 前者是在酸性条件下完成的, 而后者是在碱性条件下进行的, 显然, 碱性条件对第二条合成路线是有利的。总之, 根据所须合成的产物的结构要求, 可以选择最为适宜的路线。

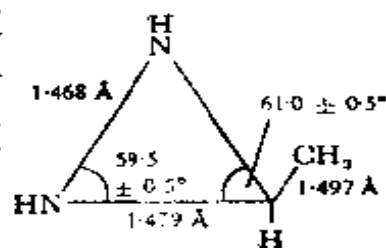
在 Schiff 碱的碳氮双键上再插入一个氮原子则生成二氮丙啶 (Diaziridine):



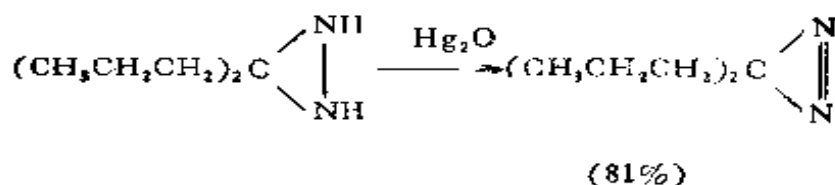
在用酮与硫酸单羟胺酯反应时, 加入氨, 产物是二氮丙啶, 而不是噁吡啶, 就是通过上述方式反应的结果^[39], 如:



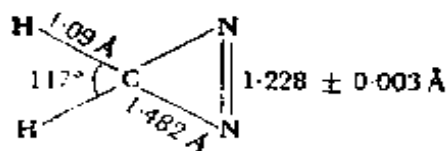
二氮丙啶可以看成是肼的衍生物。肼分子是线型的，其N—N键长1.449 Å，但是在二氮丙啶分子中N—N键长为1.468 Å。电子衍射法测得二氮丙啶的结果如式中所示。这是一个具有很大环张力的分子，在这类分子中，氮原子失去了自由翻转的能力，右式这分子在低温时其翻转活化能为88 kJ/mol。而且它的N—N键键长也变长了(1.468 Å)。



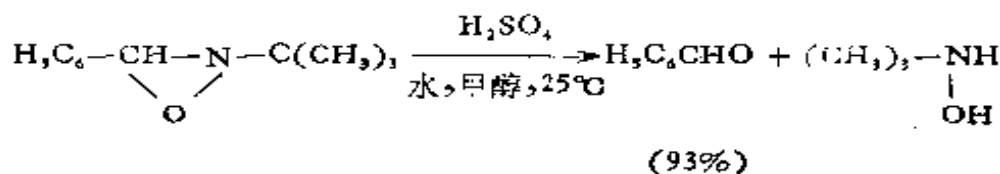
二氮丙啶，在氧化剂 CrO_3 、 CrO^- 或 Ag_2O 等作用下，生成相应的不饱和三元环，Diazirene 例如：



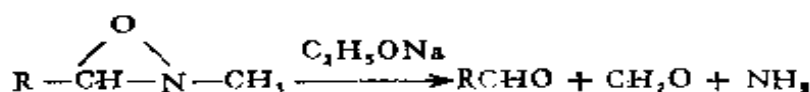
Diazirene，是1961年由 E. Schmitz 第一次合成的^[20]。它是稳定的无色气体，沸点 -14°C ，偶极矩为1.59D。其结构式如式中所示。



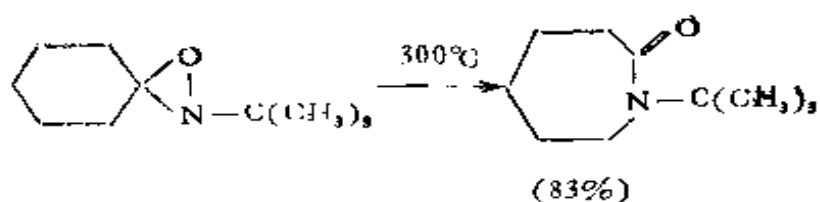
这些含两个杂原子的三元环化合物，都是碱性的，它们在酸的作用下，都会分解生成相应的羰基化合物和胺，如：



在一般情况下，这些三元环分子对于碱是稳定的，但在某些无水强碱(如醇钠等)作用下也能发生分解反应：

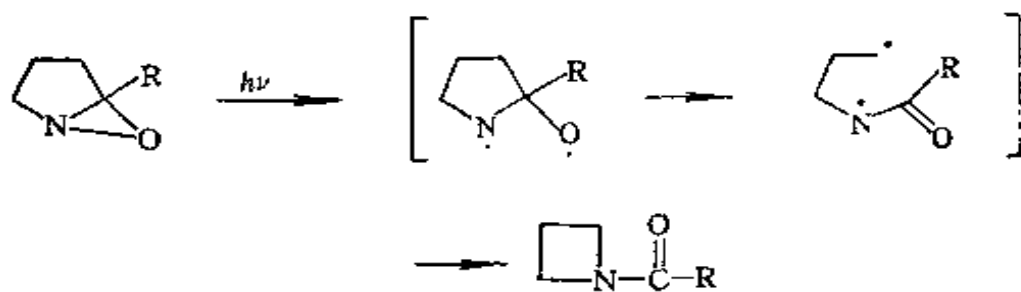


在加热或光照下，这些分子能发生分子内的重排反应，如：

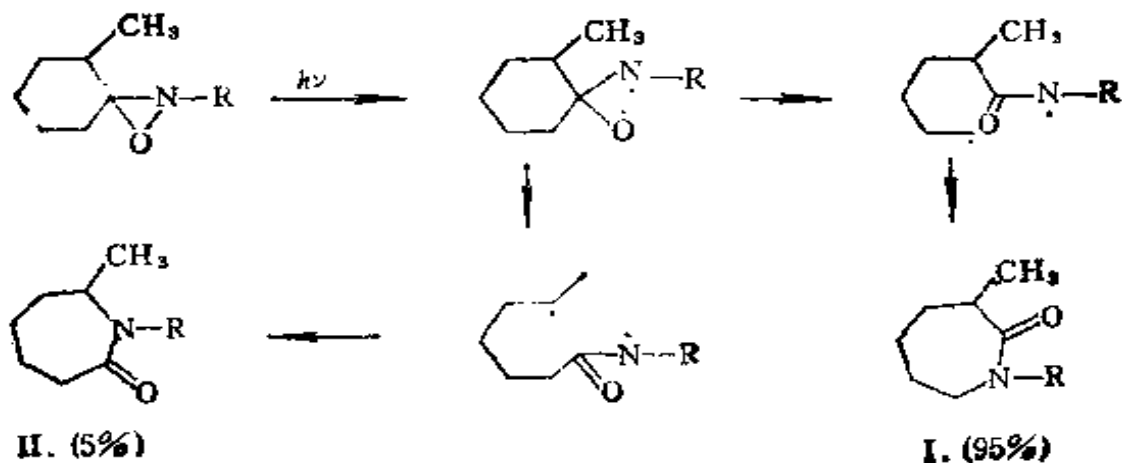


产物是一个内酰胺，这是一类很重要的高聚物单体。从表面上看，这个反应很像肟的拜克曼重排，但是后者是在酸催化下的离子反应过程，而三员杂环的热解和光解反应是通过游离基方式进行的。

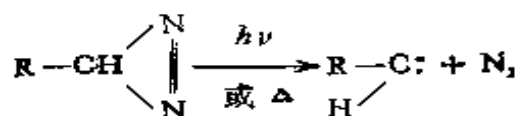
E. Oliveros 等研究了噁吡啶的反应历程后指出^[21]，在光解反应中，分子中的N—O键是以均裂方式进行的，即生成双游离基过渡态，例如：



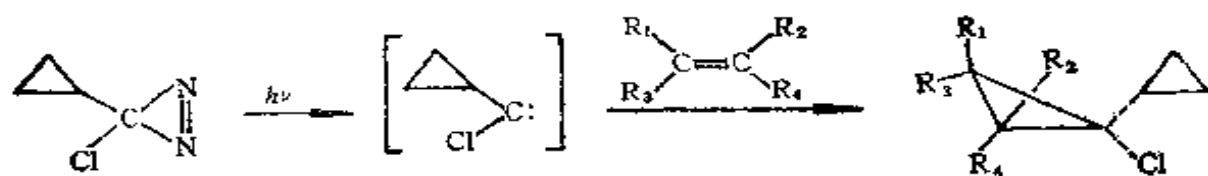
对于各种不同结构的三员杂环化合物，能够生成不同结构的双游离基过渡态，从而得到不同产物。也就是说，这个重排反应是有立体选择性和区域选择性的 (regioselective)。但是，这种立体选择性并不是唯一的，有时还是得到混合产物。例如：



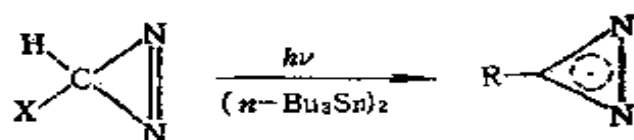
但是, Diazirene 光解或热解时并不发生扩环反应,而是脱去一个分子的氮,生成十分活泼的卡宾,如:



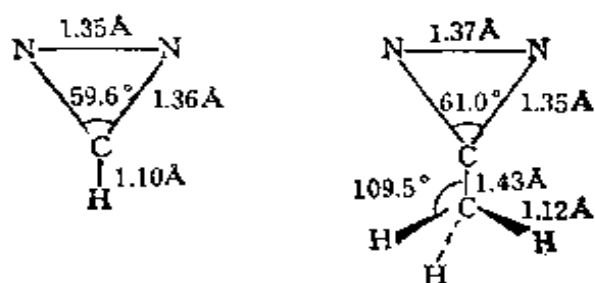
R. A. Moss 等^[22](1978 年)利用烯来捕获卡宾并得到了环丙烷衍生物,从而证实了卡宾的生成,即:



Y. Maeda 等(1979 年)利用顺磁共振方法证实, 卤代 Diazirene 光解时生成了下列形式的游离基^[23]:



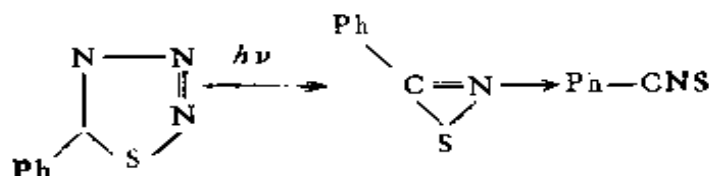
式中 R = 烷基、芳基、烷氧基等。同时还测定了 $\text{HCN}_2 \cdot$ 和 $\text{CH}_3\text{CN} \cdot$ 这两个游离基的键参数值,例如:



在这两个分子中, N—N 键和 C—N 键的键长都比相应的非游离基分子中的要短了,这个结果与上面的 Diazirene 游离基结构是一致的。

Thiazirine 至今尚未合成得到,但是它的苯基衍生物是某些

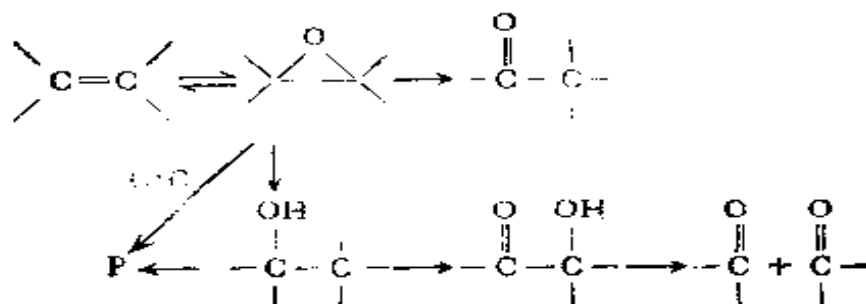
反应的中间体,这是肯定的(1978年)^[24],如:



§ 3 天然存在的一些三元杂环化合物


一、含氧三元杂环化合物

环氧乙烷与1,2-环氧丙烷及其衍生物,在有机合成和工业上的应用,是人们早就熟悉的.早年人们对它们的研究工作,只是较多的注意到这些基团的特殊结构及其活泼的反应性,并通过它们来阐明一些反应的机制.但是最近十几年来发现,在许多类型的天然产物中,都含有1,2-环氧基团.而且这一结构单元对于这些天然产物的生物活性起着十分重要的作用.通过对于环氧化合物的形成和反应性的研究,曾提出一种设想,生物体中可能存在如下面图式所示的生物合成途径:

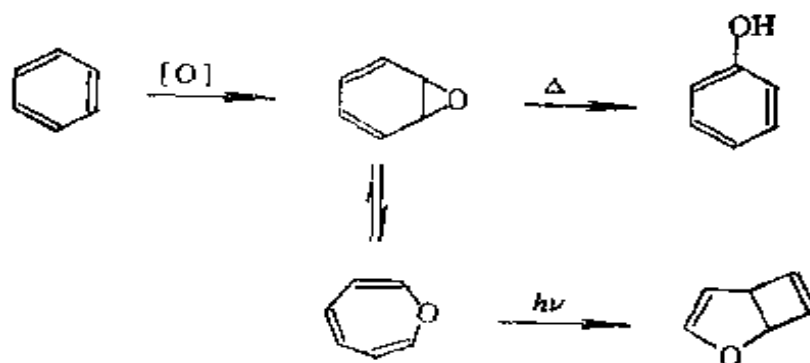


P = 环化产物,如呋喃型环或吡喃型环。

早先人们较多地注意糖分子中的环氧化合物结构单元的生成和反应.近年来发现,动植物体中具有芳香结构的分子,在水解过程

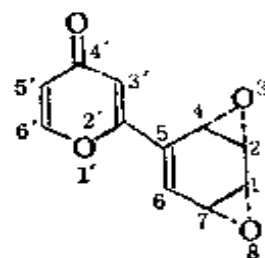
中生成一种中间体环氧化苯^[25]: . 这个结构不太稳定,

受热即重排生成酚或异构化为氧杂环庚三烯(Oxepine):



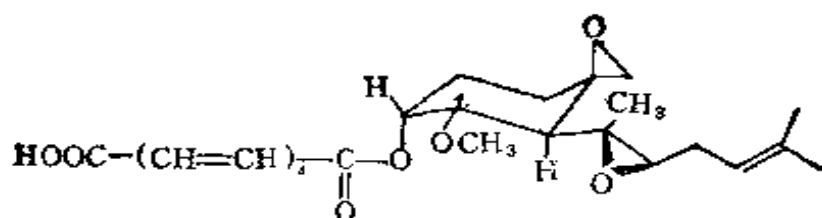
氧杂环庚三烯是在 1964 年第一次合成得到的橘黄色液体，沸点 $38^{\circ}\text{C}/30\text{mmHg}$ 。

从普通蘑菇中得到的一种新型抗生素——LL-21220 即 2-(3,8-二氧三环[5,1,0,0^{2,4}]-辛-5-烯-5-基)- γ -吡喃酮是生物中芳香化合物的代谢产物。这是第一个从生物中发现的具有二氧化苯结构的分子^[26]。式中的两个 1,2-环氧基团容易发生扩环反应生成对称的二氧杂环辛三烯:



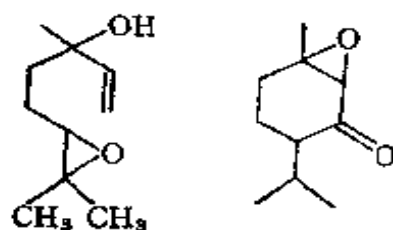
最简单的双环氧乙烷即  ，有抑制恶性肿瘤的作用。

抗生素,烟曲霉素 (fumagillin) 是在环己烷的侧链上含有两个 1,2-环氧基团的分子,其结构式为^[27]:

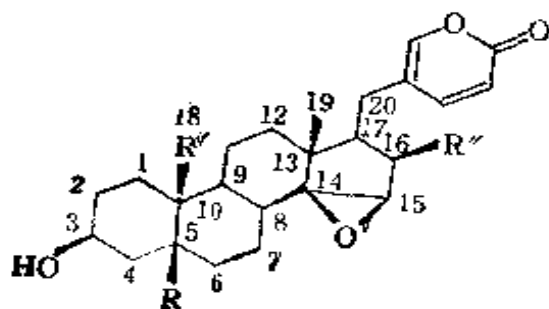


黄色针状结晶，熔点 $194 \sim 195^\circ\text{C}$ ， $[\alpha]_D^{25} -26.6^\circ$ ($C = 1$) 是从发霉的曲霉烟菌中分离出来的，是一个有强烈作用的抗生素，抗原虫菌素，但同时也有致癌的性质，所以一般不用。烟曲霉素在结构上可以看成是倍半萜的环氧化物，可能是由烯氧化生成的。

近代分子生物学研究证明，萜类化合物是植物种属分类的一个重要依据。各种不同的萜烯环氧化物正是在这种研究过程中发现的。沉香醇环氧化物，胡椒酮环氧化物等都是属于单萜烯的环氧化物：

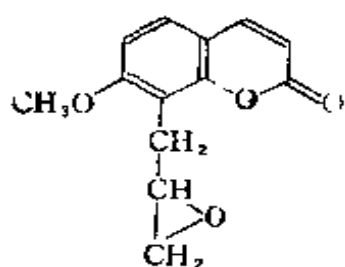


更大的分子还有三萜烯的环氧化物和甾族环氧化物。例如 Meyer 等(1959年)从蟾蜍毒液中分离得到海洋蟾蜍精 (Marinobufagin) 和残蟾蜍配基 (resibufogenin) 等一类化合物，它们都是含有环氧基的分子^[28]：

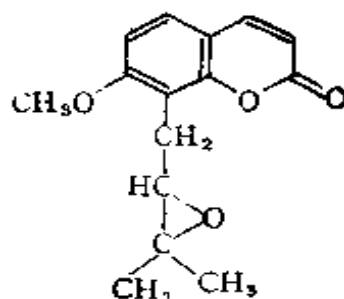


	R	R'	R''
a	OH	CH ₃	H 海洋蟾蜍精
b	H	CH ₃	H 残蟾蜍配基
c	H	CH ₃	CH ₃ COO
d	OH	CH ₃	CH ₃ COO
e	OH	CHO	H

香豆素的一个侧链环氧衍生物是人们发现的第一个天然存在的环氧化合物即金皮素 (Auraptin)。它的二甲基同系物叫金皮烯 (Aurapten)，是从橘皮油中提取得到的。

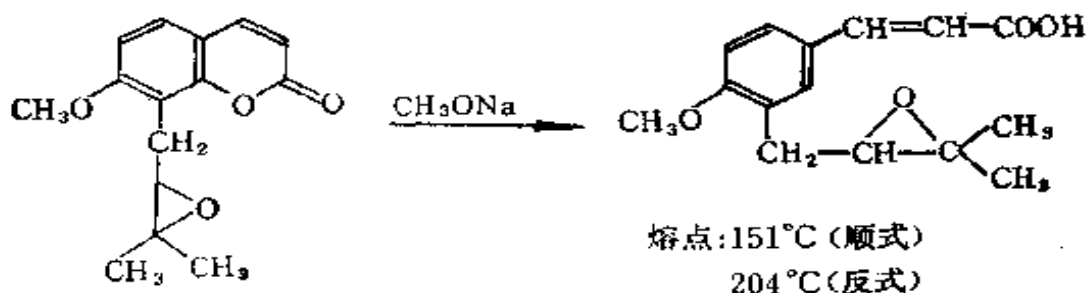


金皮素

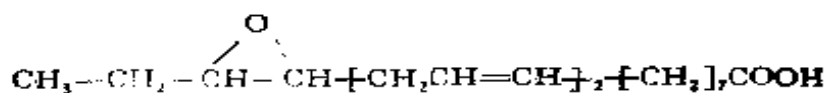


金皮烯
熔点: 98°C

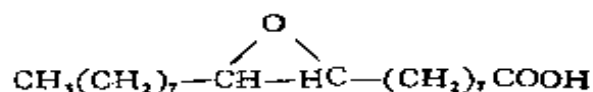
金皮烯与甲醇钠反应, 内酯环即被打开了, 生成金皮酸:



在生物体中存在有多种不饱和的长链脂肪酸, 它们也能被氧化成含环氧基的长链酸, 如亚麻荠油中提取得到的 15, 16-环氧亚麻酸:

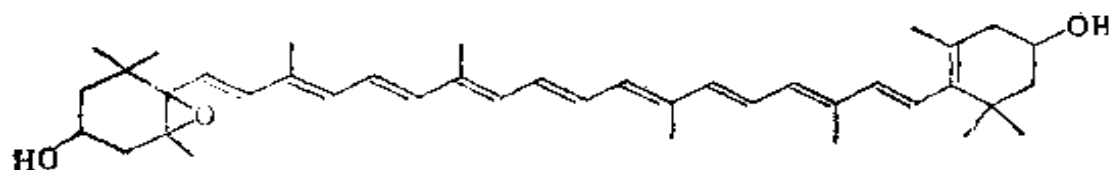


以及从 tragopogon 油中分离出来的顺式-9, 10-环氧硬脂酸等。

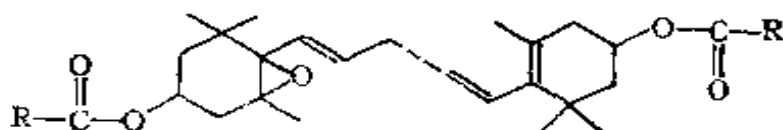


在多种植物花粉中含有相当量的花药黄质 (antheraxanthin),

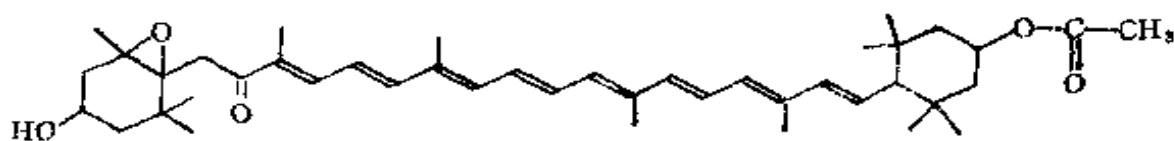
它是类胡萝卜素型的结构:



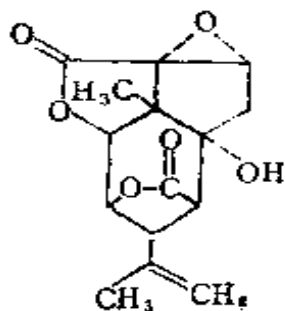
在花粉中,它也可以其脂肪酸酯的形式存在,即:



有时也能分离得花药黄质的脂肪酸单酯,如岩藻黄质 (fucoxanthin):

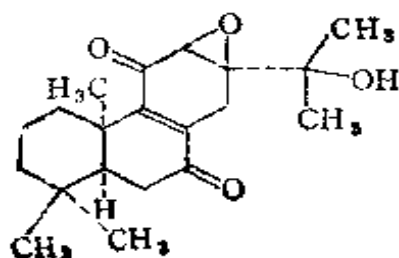


从多种灌木类植物的浆果中分离出一种苦素(苦毒),其中有效的活性成分叫苦毒宁(picROTOXIIN)也称为印防己内酯,如左式所示,是一个具有倍半萜结构的化合物.这种物质专门对于某些鱼有毒,所以也称含有这类物质的植物为鱼毒植物.

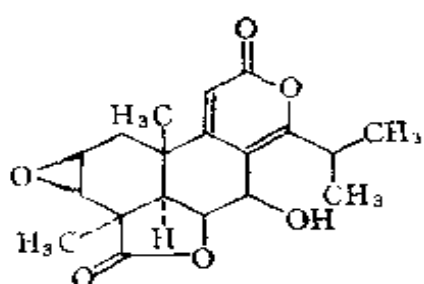


熔点: 209.5°C
 $[\alpha]_D^{25} + 4.4 (C = 4.28)$

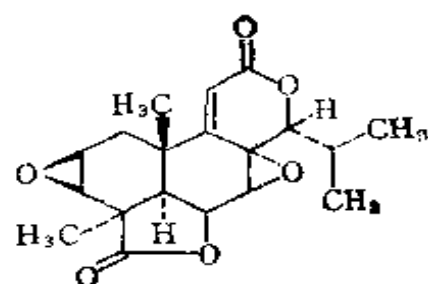
另一种杀鱼性物质,是从紫珠草中分离出来的紫珠草酮 (callicarpone), 也是一个含有环氧结构的分子:



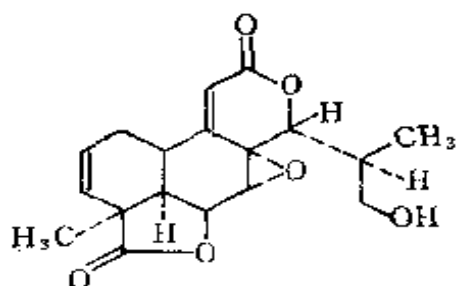
在罗汉松科植物竹柏中发现有一类具有抑制生长的活性物质，它使得在它周围的草木皆不能生长发育，这种现象叫异株克生现象。从竹柏中分离出的活性物质为竹柏内酯 A、B、C、D、E、F 等，这些物质的分子中都(除 A 和 F 外)含有氧杂环丙烷的结构。这些物质在低浓度时就能阻碍细胞分裂、扩大，能抑制吲哚乙酸(生长刺激素)的诱发生长，阻碍种子发芽等。



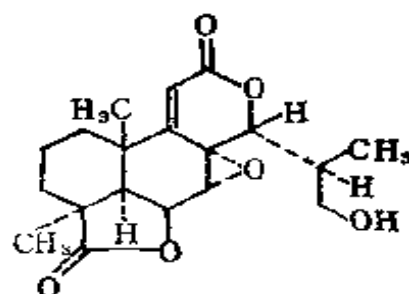
竹柏内酯B



竹柏内酯C



竹柏内酯D

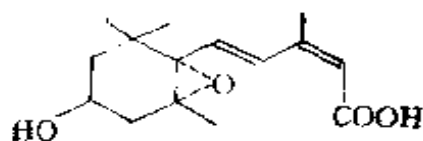


竹柏内酯E

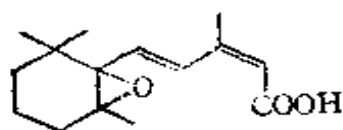
另一类植物活性物质，是能够促进植物果实幼期脱落。1965年 Addicott 等从棉花中分离得到促使棉桃幼期脱落的化学物质，叫做脱落酸 (abscisic acid, ABA)，后又得到了类似化合物叶黄氧化素、叶黄氧化酸和环氧芷香叉乙酸等，这些化合物在植物组织中都能转变成脱落酸，而且，叶黄氧化素本身的活性比脱落酸还要强。



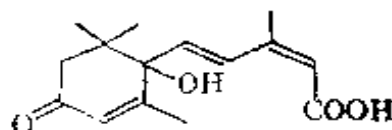
叶黄氧化素



叶黄氧化酸



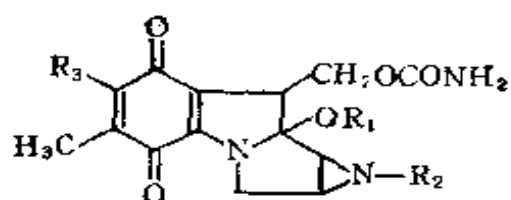
环氧正香叉乙酸



S-(+)-脱落酸

二、含氮三员杂环化合物

天然存在的、具有生理活性的环乙亚胺衍生物是非常多的，有的是疗效很好的药物。



丝裂霉素，是一类含有环乙亚胺结构的新的抗生素，它们是与链霉素丛生的。Hata 等从土壤中分离得到了三种丝裂霉素（1956年），即丝裂霉素 A、丝裂霉素 B 和丝裂霉素 C。

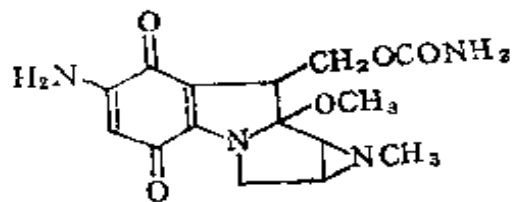
它们都具有共同的基本结构骨架，性质也比较相近，其主要物理性质如表 2-4 所示^[29]。临床上用得较多的是丝-C 和 N-甲

表 2-5 丝裂霉素

名称	结 构			状态	熔点 (°C)	溶解性	生理活性	毒 性
	R ₁	R ₂	R ₃					
丝-A	CH ₃	H	OCH ₃	紫红色结晶	159—161	水和多种有机溶剂	有抗肿瘤作用	LD ₅₀ 2.0mg/kg
丝-B	H	CH ₃	OCH ₃	紫色结晶	182—184	同上		LD ₅₀ 10mg/kg
丝-C	CH ₃	H	NH ₂	蓝紫色结晶	>360°	同上	有抗癌作用	LD ₅₀ 5mg/kg

基丝-C, 是一种广谱的抗癌药物。

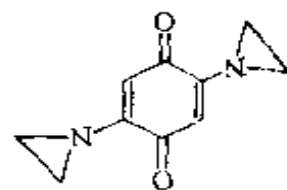
1960年 Herr 等从发酵肉汤中又分离出一种与丝裂霉素结构类似的抗生素, 称为紫菜霉素 (Porgiromycin)^[30], 为暗紫色结晶, 其熔点为 201°C (分解), $[\alpha]_D^{25}$ 为 $+275 \pm 55^\circ$, 微溶于水,



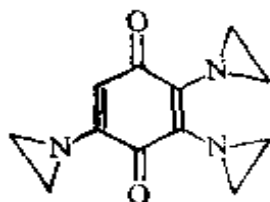
不溶于烃。具有抗菌和抗肿瘤活性。其分子结构如上式所示。

环乙亚胺是一个非常活泼的环系, 很容易与许多官能团反应而发生开环。比如, 它很容易和蛋白质分子中的蛋氨酸残基、丝氨酸等反应, 使得在蛋白质肽链上接上了一个含氨基基团的侧链, 从而破坏了蛋白质的原来的活性结构, 使得蛋白质的功能出现异常。也就是说, 环乙亚胺结构对于生物体中的蛋白质有毒性作用。某些氮芥化合物的毒性作用, 可能就是由于它在生理条件下形成了环乙亚胺型的结构所造成的。

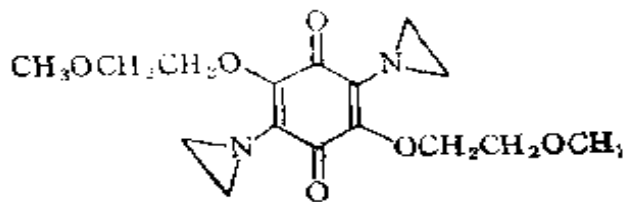
根据丝裂霉素和紫菜霉素的结构和药理性能的关系, 人们受到启发, 合成了一系列含有醌式与环乙亚胺的各种模型化合物, 有的已作为临床用药。例如: 亚乙基亚胺醌 (2, 5-二环乙亚胺对苯醌, Ethylouciminc), 为橘黄色结晶, 熔点为 205°C, 由环乙亚胺与对苯醌在乙醇溶剂中合成得到的^[31]。它在动物实验中有抗肿瘤活性, 对人体有较大的毒性, 对于人的眼睛和鼻子的粘膜有强烈的刺激作用。



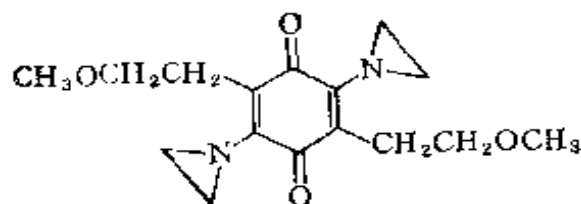
相关的同系化合物还有三环乙亚胺醌 (Triaziquone)、癌抑散、Notably 等多种。



熔点: 162.5°C
(具有抗肿瘤活性)



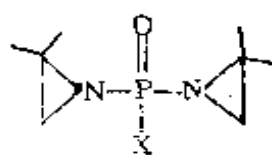
熔点: 77-78°C
癌抑散



Notably

(有抗血瘤药效)

根据环乙基亚胺的抗癌作用机理，人们合成了许多含多个环

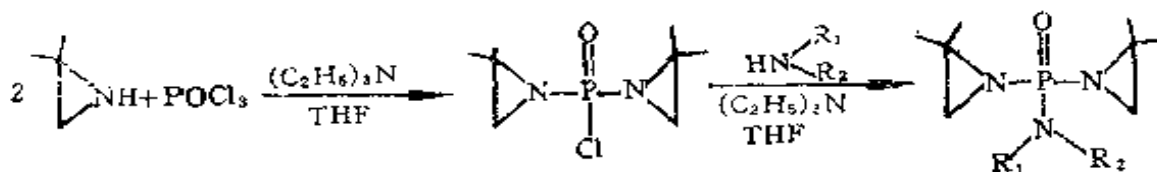


乙亚胺基的化合物，其中一类较新的抗肿瘤药

物是将环乙亚胺基接到磷酰基化合物上^[32]。左

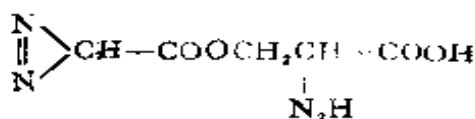
式中 X 为 NH—R, R 可以是各种基团。它们的

一般合成方法为：

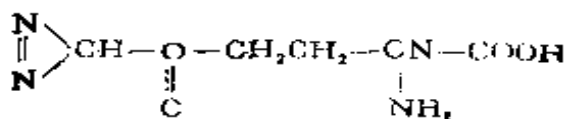


三嗪的环乙亚胺衍生物，又称特里塔明 (Tretamine)，粒状结晶，熔点 139°C (分解)，临床上用作抗白血病药和治某些癌症。还可以用作昆虫不育剂，能杀死昆虫的生殖细胞，效果较好，且不污染环境。

近年来还从自然界发现一些含氮杂三员环的氨基酸^{[33][34]}。它们大都具有明显的生理活性，有的还有重要药物价值，例如氮丝氨酸，6-重氮-5-羰基正亮氨酸等。氮丝氨酸是由链霉菌属 sp 产生的一种抗菌素，具有明显的抗肿瘤活性。



氮丝氨酸



6-重氮-5-羰基-正亮氨酸

参 考 文 献

- [1] A. Hassner et al., *J. Org. Chem.*, **29**, 3640(1964).
- [2] W. D. Marss et al., Ger. Offen 2704199; C. A. **89**, 163381, (1978).
- [3] P. N. Dycn, Ger. Offen 2746812; C. A. **89**, 43091, (1978).
- [4] a. N. Shimizu et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4193(1976).
b. P. D. Bartlett et al., *Tetrahedron Letters*, No. 33, 2983 (1978).
- [5] G. Rauleder et al., Ger. Offen 2734242; C. A. 168429, (1979).
- [6] J. P. Schirrmann et al., *ibid.* 2752626, 2803791; C. A. 59832, 163380, (1978).
- [7] T. Itoh et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 421(1976).
- [8] D. W. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 404(1978).
- [9] M. Hedayatullah et al., *J. Heterocyclic chem.*, **16**, 201(1979).
- [10] E. J. Corey et al., *J. Am. Soc.*, **87**, 1345, 1353(1965).
- [11] C. D. Gutsche; *Org. React.*, **8**, 364(1954).
- [12] F. Reelants et al., *Tetrahedron*, **34**, 2229(1978).
- [13] a. V. Mark, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 18884(1963).
b. M. S. Newmann et al., *ibid.*, **86**, 5589(1964).
- [14] P. A. Bartlett et al., *J. Org. Chem.*, **44**, 1625(1979).
- [15] A. Padwa et al., *Tetrahedron Letters*, No. 5, 433(1978).
- [16] a. H. Alper et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4330(1977).
b. A. Padwa et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 789(1975).
- [17] Marek Zaidlewicz, *Synthesis*, No. 1, 62(1979).
- [18] M. Bogucka-Ledochowska et al., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1025(1976).
- [19] R. F. R. Church et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2665(1965).
- [20] a. E. Schmitz, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2**, 83(1963).
b. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **3**, 333(1964).
- [21] J. P. Malrieu et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 318(1979).
- [22] R. A. Mosset et al., *ibid.*, **100**, 6788(1978).
- [23] Y. Marda et al., *ibid.*, **101**, 837(1979).
- [24] A. Holm, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 746(1978).
- [25] J. W. Daly et al., *Experientia*, **28**, 1129(1972).
- [26] D. B. Borders et al., *J. Org. Chem.*, **39**, 435(1974).
- [27] S. T. Yoang et al., *ibid.*, **28**, 928(1963).
- [28] Von N. Linde and Meyer; *Helv. Chem. Acta.*, **42**, 807(1959).
- [29] T. Hata et al., *J. Antibiot.*, **9A**, 141(1956).
- [30] a. Herr et al., *Antimicrob. Ag. Ann.*, 23(1960).
b. C. Lewis et al., *ibid.*, 27(1960).
- [31] S. Peterson, *Angew. Chem.*, **67**, 226(1955).
- [32] J. E. Macdiarmid et al., *J. Med. Chem.*, **28**, 1685--1691(1985).
- [33] a. Q. R. Bartz et al., *Nature*, **173**, 72(1954).
b. T. Iwasa et al., *J. Antibio.*, **23**, 595(1970).
- [34] Henry W. Dion et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3075(1956).

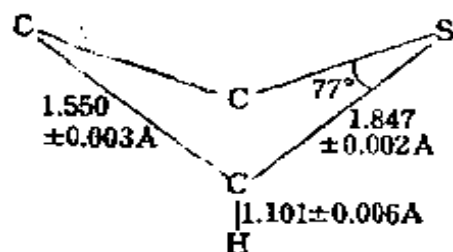
第三章 四员杂环化合物

早在 1899 年, 人们就合成了最简单的一个四员杂环化合物, 氮杂环丁烷。但是, 直到 1942 年以后, 由于在青霉素的结构测定中发现 β -内酰胺对于青霉素的活性起着十分重要的作用, 从而引起了对于四员杂环化合物的研究的广泛兴趣。尔后的二十年, 特别是近些年来, 许多天然存在的活性四员杂环化合物的发现, 更有力地刺激了关于四员杂环体系的结构、生物活性和化学合成等研究工作的进展。

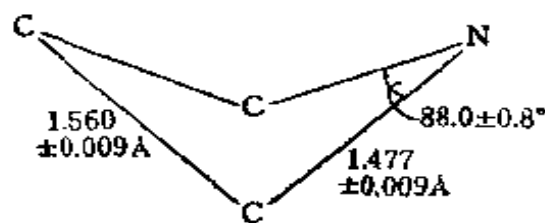
§ 1 饱和四员杂环化合物

一、结构和物理性质

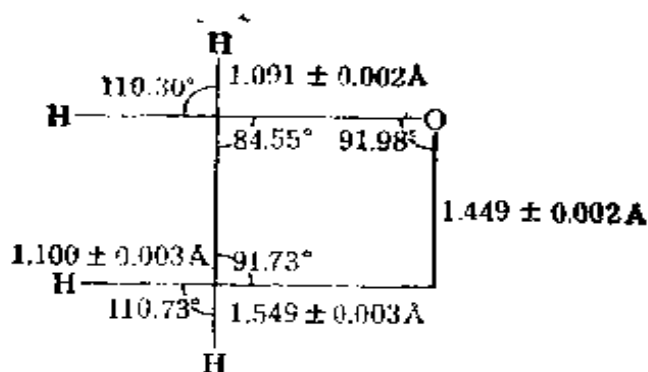
四员杂环也像三员杂环一样, 是一种张力环。但是一般说来, 它的环张力要比三员杂环的小, 也就是说, 它们的张力能比相应的三员杂环低。因此, 四员杂环的反应性也就比三员杂环的反应性小。比如对于相同的开环试剂, 打开四员杂环要比打开三员杂环需要更强烈的条件。这可能主要是由于在四员杂环分子中, 键角改变比三员杂环中的要少, 它们的结构与键角参数列于表 3-1。



硫杂环丁烷
(噻丁烷)
沸点: 95°C



氮杂环丁烷
(吡丁烷)
沸点: 61°C



氧杂环丁烷
1,3-环氧丁烷
沸点: 47-48°C

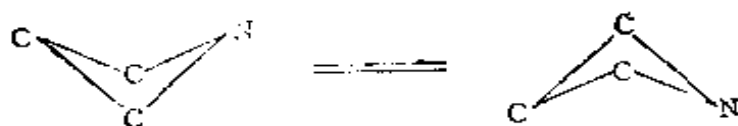
从上面的结构式可以看到，噁丁环和吡丁啉分子并不是一个平面，而是成机翼形结构，两个翼平面之间的夹角分别为：

表 3-1 键角对照表

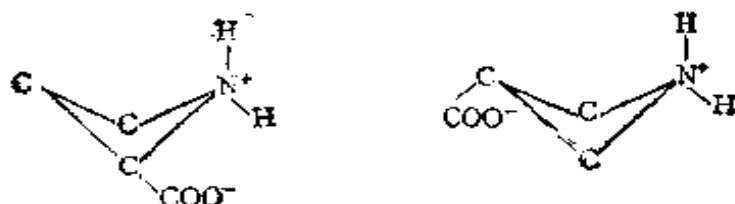
键角差		环状化合物	分子结构	三元杂环			四元杂环		
开链物	键角	键角	60.25°	61.4°	48.4°	88°	91.89°	77°	
	108°		47.75°			20°			
	111°			49.6°			19.11°		
	105°				56.2°			28°	

噁丁环中(即平 C—O—C 与平 C—S—C 之间)为 $26 \pm 4^\circ$ ，张力能为 18.9kcal/mol (79kJ/mol)；吡丁啉中(即平 C—C—C 与平 C—N—C 之间)为 37° 。对于吡丁啉，其“两翼”能够发生翻转。

翻转能垒为 5.3kJ/mol 。



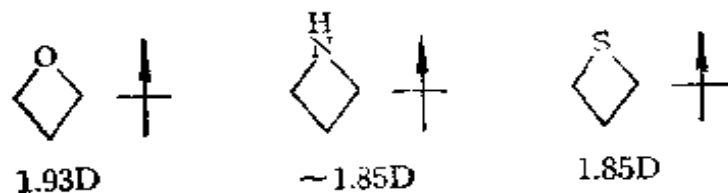
不难想像,当噁丁环、吡丁啉分子中连有取代基时,由于基团相互作用,使得它们的“两翼”平面之间的夹角将随取代基的不同而各异,比如吡丁啉分子中, $\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 与 $\text{C}-\text{N}-\text{C}$ 这两个平面之间的夹角为 37° , 而吡丁啉-2-甲酸中这两个平面的夹角只有 11° , 吡丁啉-3-甲酸中“两翼”平面夹角还不到 1° 。这两个分子全是两性分子或内盐。分子中的两性基团的作用,几乎把分子



“拉”成平面了,特别是 3-甲酸衍生物,这种效应更特出。显然,在这样的分子中翻转就更容易了。

氧杂环丁烷是个平面分子,但是,从上面的结构式可以看见,它的四个内角并不是相等的,即不是一个正方形。

这三个四员杂环的物理性质十分相近。都是无色液体,吡丁啉是碱性的 ($\text{p}K_b = 11.9$),其它两个是中性分子。三个分子都是偶极分子。它们的偶极矩数值如下式所示。



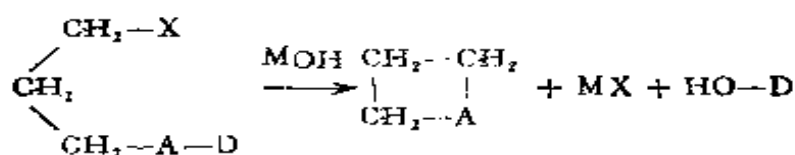
二、合成方法

1. 链状化合物的环化反应

饱和四员杂环虽然其环张力较三元杂环的小,但是,通过直链

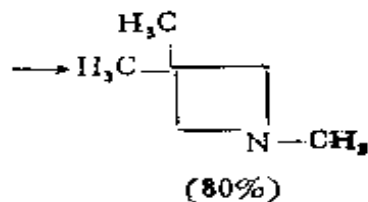
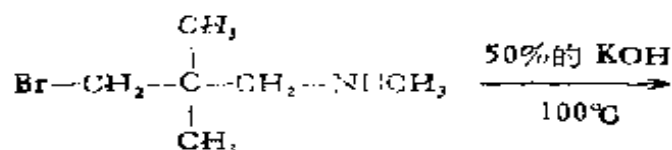
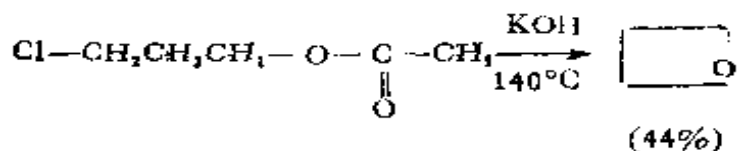
分子直接环化来合成还是很困难的。这可能是由于直链分子在热运动过程中,环化成键的两个反应中心(部位),必须要“运动到”一个合适的位置时才能结合成键。例如,用 2-溴代乙胺和 3-溴代丙胺进行环化,前者很容易生成环乙亚胺,而后者很难环化。

通常由链状分子直接环化制备四员杂环时是先将其制成相应的 β -卤代衍生物,然后再行环化。这些衍生物多为醋酸、硫酸或磺酸的酯(或硫酸酯)或它们的酰胺。它们的环化反应如下式所示:



式中 $\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$ 等, $\text{A} = \text{O}, \text{N}, \text{S}$, $\text{D} = \text{CH}_3\text{CO}-, -\text{SO}_3\text{H}, -\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-, -\text{C}=\text{NH}_2(\text{NH}_2)$, $\text{M} = \text{Na}, \text{K}$ 。

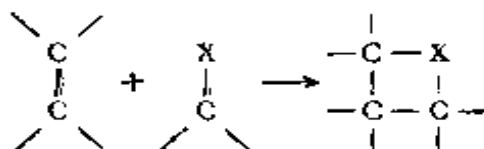
当 $\text{A} = \text{N}$ 时, D 可以是烷基或芳基, X 可以是 $-\text{SO}_3\text{H}$ 。例如, β -氯代丙醇在 KOH , 140°C 条件下直接环化时,只能得 20% 产率的氧杂环丁烷。若先将其制成醋酸酯后,再在同样条件下反应,则产率可提高到 44%:



制备噻丁烷的最好方法是用 β -氯代溴丙烷先与硫脲反应,然

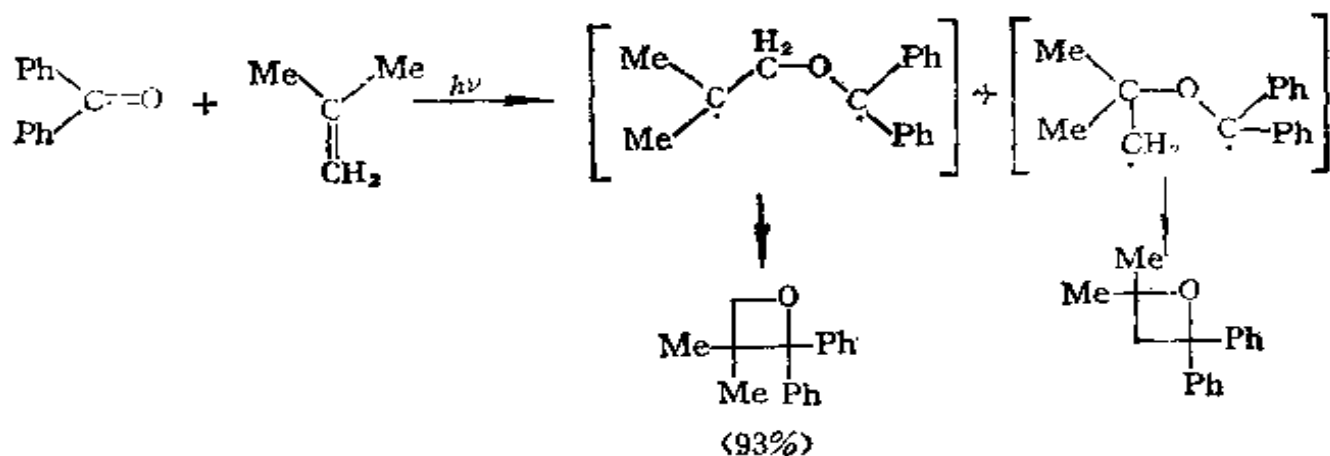
2. [2 + 2]型的环加成反应

一个含碳—碳双键(或叁键)的化合物,与一含杂原子的不饱和分子发生环化反应,以很好的产率生成四员杂环。可用下列通式表示:



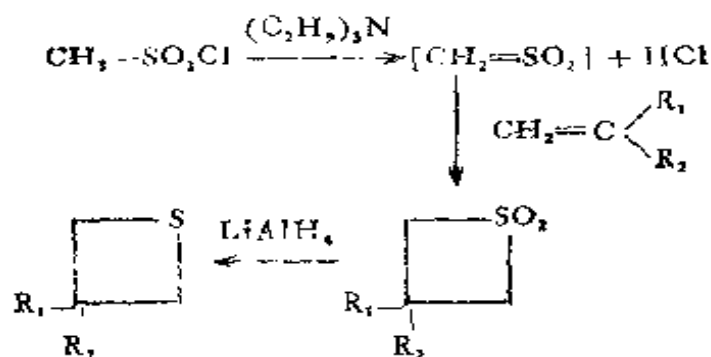
式中 X = O, S, NH 等。

这一类型的环加成有的是协同反应,有的则不一定是协同的,随反应物的结构和反应条件而异,但都是[2 + 2]型的。例如,二苯酮与异丁烯在光照下的加成反应,就是一个协同反应,一步生成氧杂环丁烷^[3]。显然,这个反应还可能生成另一个产物,即2,2-二甲基-4,4-二苯基氧杂环丁烷。因为在光照下能形成两种双游离基:



如果反应物是甲基-2-丁烯与乙醛,在光照射下,得多种异构体的混合物^[4]。

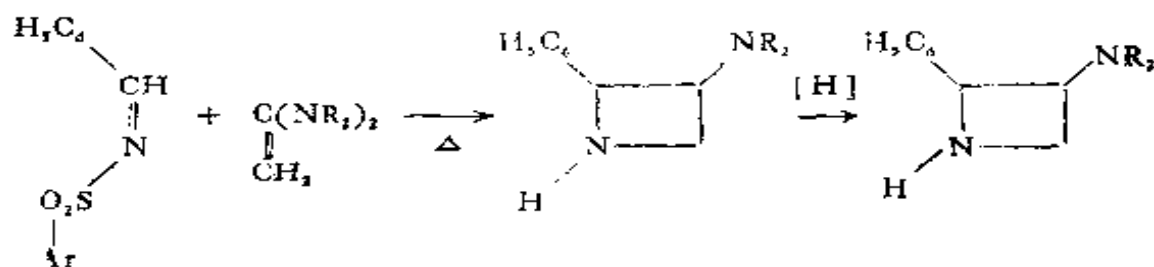
甲磺酰氯在三乙胺作用下,能失去一个分子的 HCl,生成中间体 [CH₂=SO₂], 如果在这个溶液体系中加入含碳—碳双键的化合物,这时则立即发生[2 + 2]型的环化反应而生成噻丁环衍生物。例如:



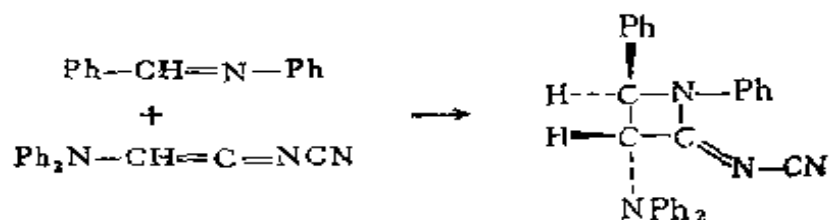
式中 R_1, R_2 为烷基、芳基、烷氧基等等。

如果 R_1 和 R_2 为二级胺基时, 则产物很容易发生脱胺化反应, 结果得不饱和的噻丁环二氧化物^[6]。

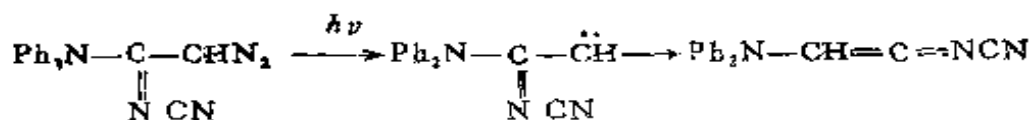
用类似的方法, 通过相应的含氮化合物的反应, 得吡丁啉衍生物^[6]:



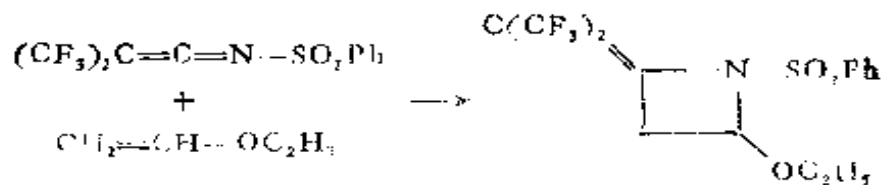
用一个 Schiff 碱与一具烯酮亚胺结构的分子反应, 可直接加成得吡丁啉衍生物^[7], 如:



氨基烯酮化合物是由相应的重氮化合物制得的:

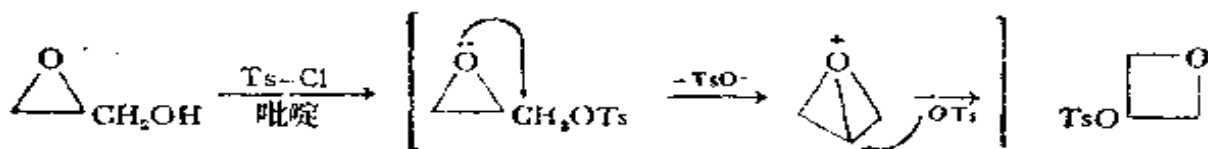


用乙烯基醚作为碳—碳双键组分亦可得吡丁啉衍生物^[8]:

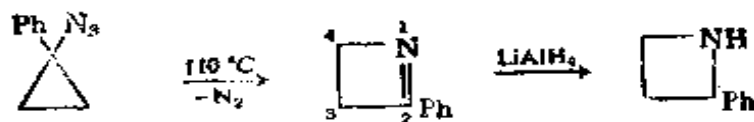


3. 缩环和扩环重排反应

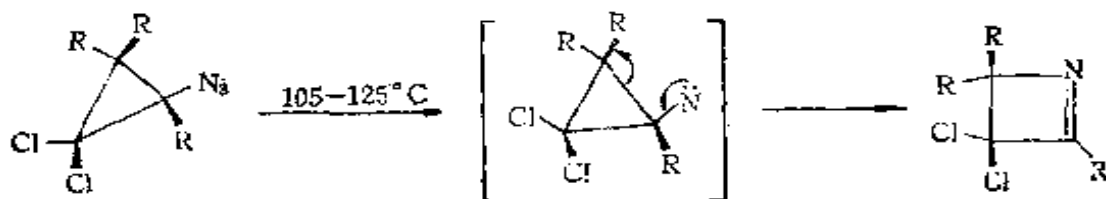
由低一级的环扩环，或由高一级的环缩环来制备相应的四员杂环反应，实际上都是分子中的电子重排过程。例如，羟甲基环氧乙烷，在吡啶中用对甲苯磺酰氯处理，通过一个桥环过渡态，最后生成氧杂环丁烷^[9]：



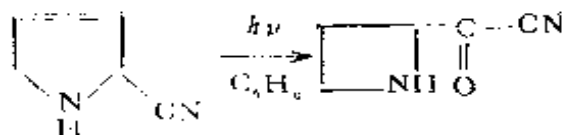
由 1-苯基叠氮基环丙烷在 110°C 条件下加热则发生热解重排反应，结果经扩环生成四员杂环，吡啶^[10]：



类似的一般性反应为：



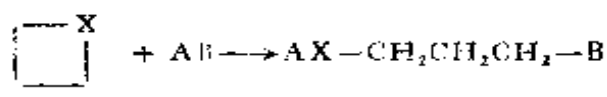
某些五员环分子，在适合条件下重排，能使环缩小变为一个四员环，当然环杂原子必须留在产物环上。Black 等人近年发现^[11]，用波长为 254nm 的光照射二氢吡咯衍生物，结果得到重排产物吡啶衍生物，例如：



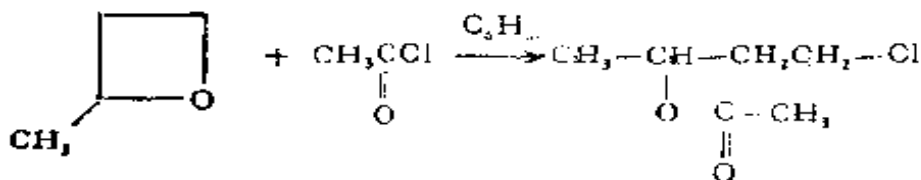
三、化学性质和反应

在含氧、氮、硫这三类主要四员杂环化合物中，吡丁啉是一个碱性的二级胺，具有一般脂肪胺的性质和反应。噻丁环和氧杂环丁烷都是醚，除有一般链状醚(和硫醚)的性质外，由于这些分子有环张力，所以还能发生一些一般链状醚不易发生的反应。主要有下列几种反应：

1. 酸催化开环反应

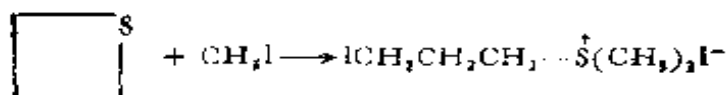
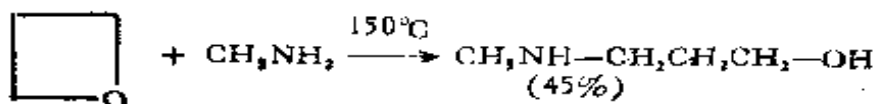


式中, $\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$, $\text{AB} = \text{HCl}, \text{CH}_3\text{COCl}, \text{AlCl}_3, \text{BF}_3$, 酚和硫酚等。例如：



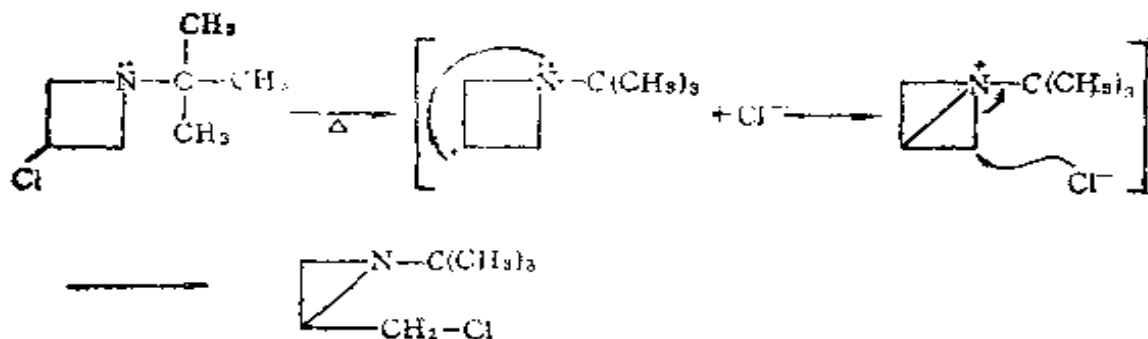
2. 碱催化开环反应

各种类型的碱或碱性亲核试剂,都能使四员杂环打开,生成相应的链状化合物。它们是 NaOH, KOH , 胺, 以及格氏试剂、金属锂化物和碘代烷等。例如：

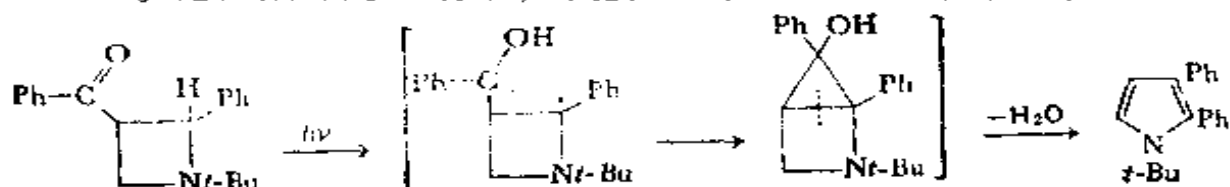


3. 环重排反应

这是制备四员杂环反应的逆反应。环丙烷扩环可以生成吡丁啉，吡丁啉也能缩环形成环丙啉。例如：



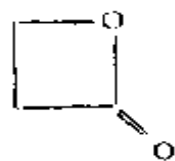
吡丁啉在紫外光照射下，也能扩环形成五员的吡咯环，例如：



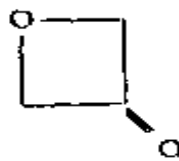
因为四员杂环的制备一般比较困难，所以企图利用上述诸反应，以四员杂环为原料进行制备目的是不适宜的。但是，这些反应对于结构理论研究和反应机制的阐明是有价值的。

四、四员杂环的酮式衍生物

含 O、S、N 的饱和的四员杂环的酮式衍生物，主要有下列几种结构类型：



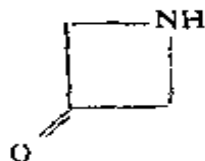
氧杂环丁烷-2-酮，(β-内酯)



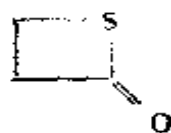
硫杂环丁烷-3-酮



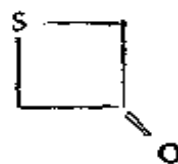
吡丁啉-2-酮(β-内酰胺)



吡丁啉-3-酮



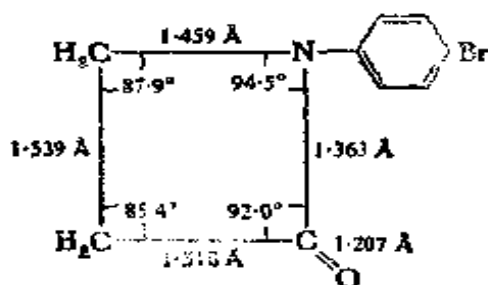
噻丁环-2-酮



噻丁环-3-酮

其中最重要的是 β -内酯和 β -内酰胺和它们的衍生物。

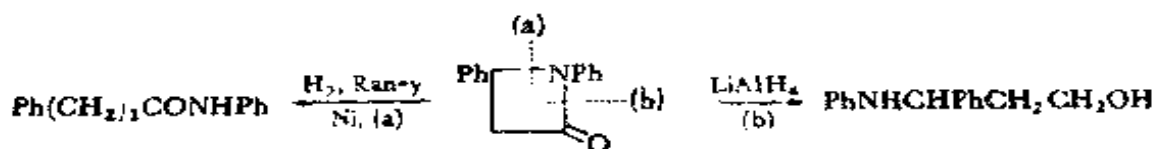
β -内酰胺是在 1949 年由 R.W. Holley 等第一次合成的^[12]。



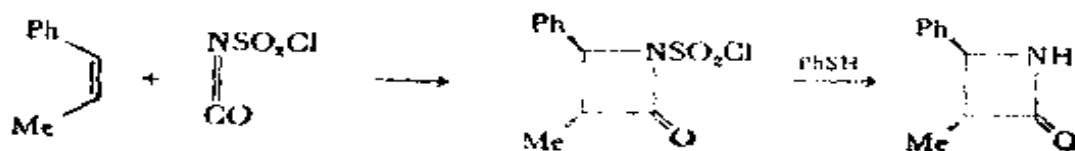
它是无色固体，熔点 73—74°C。

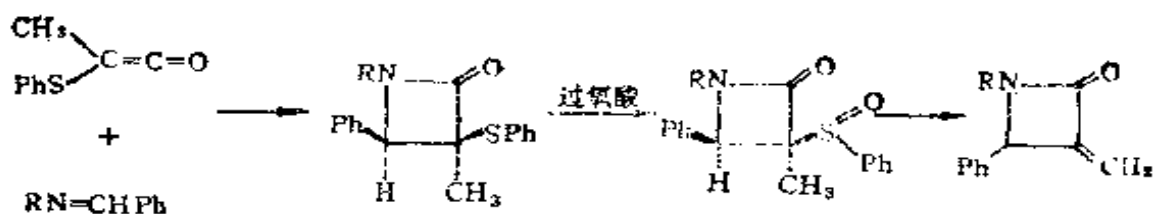
1973 年 J.A. Kartha 等报道了 N-对溴苯基吡丁啉-2-酮的 X 衍射法结构测定结果，如式中所示。由式可见， β -内酰胺基本上不是正方形的，而是一个平面，能发生链状酰胺

的所有反应。但因它是个有环张力的分子，所以它比链状酰胺要活泼得多。因受羰基影响， β -内酰胺比吡丁啉更易开环，生成相应的氨基酸。不同的开环试剂，能使 β -内酰胺采取不同的路线开环，例如：



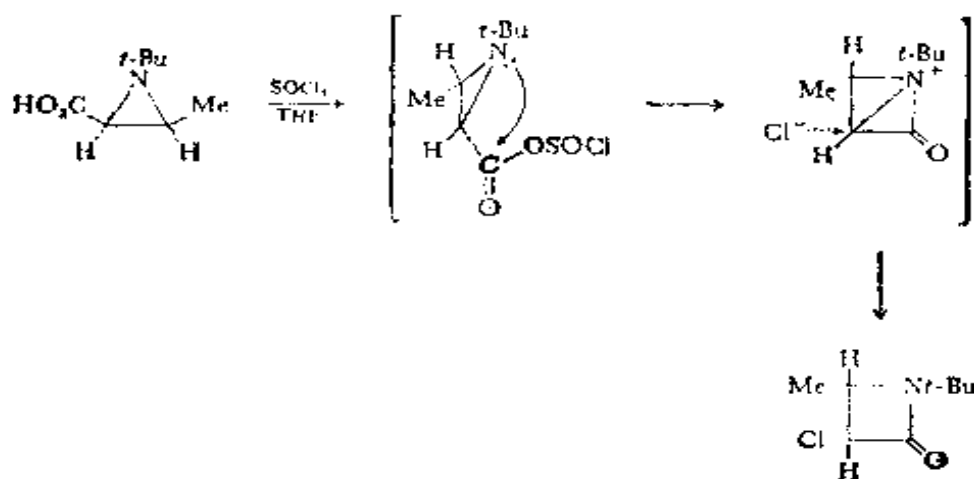
β -内酰胺环是青霉素分子中的关键结构部分。为了改良青霉素的治疗性能和研究它的生理作用机制，所以合成了大量的模拟的 β -内酰胺衍生物。各种 β -内酰胺衍生物的合成方法是一般性的^[13]。但是根据预先设计的结构，要精心选择适当的原料，例如：



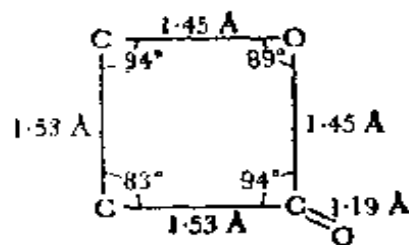


这是制备亚甲基 β -内酰胺的一个较好方法。

通过氮丙啶甲酸酯的扩环反应，能一步合成相应的 β -内酰胺。例如：

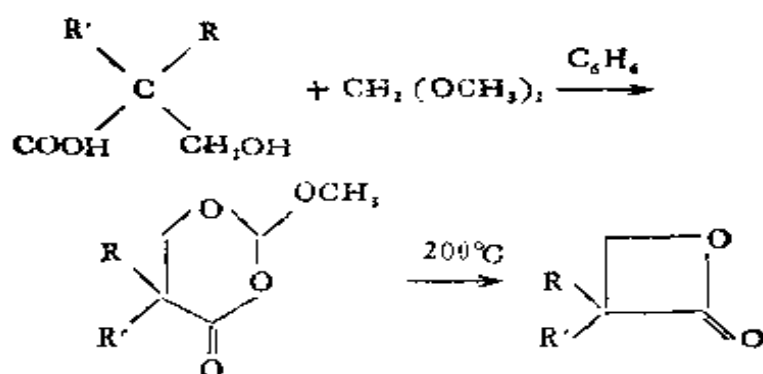


由某些五员杂环缩环重排也可得 β -内酰胺，但一般产率较低。
 β -内酯，和 β -内酰胺一样，也不是一个正方形，而是个平面分子。1955年测得其结构参数如右式所示^[44]，这是一个对角相等和邻边相等的平行四边形。 β -内酯为无色液体，沸点： $51^\circ/10\text{mmHg}$ ，溶于水，偶极矩为 3.10D 。 β -内酯一般不能像 β -内酰胺那样，用相应的 β -羟基酸直接脱水来制备，因为容易发生聚合和生成丙烯酸。通常是用 Na_2CO_3 ， NaHCO_3 或 Ag_2O 处理 3-位溴代或碘代酸，能得到很好产率的 β -内酯。但是催化剂碱的用量必须是当量的，过量的碱会使产物发生水解，或生成别的副产物。

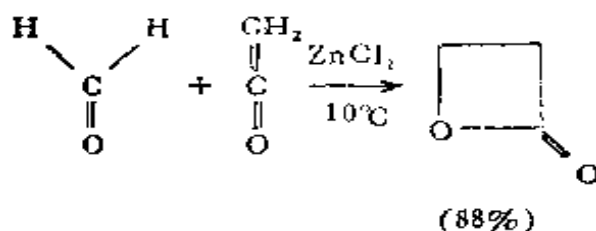


较新的一般方法是将 β -羟基酸与甲缩醛反应，然后热解而得

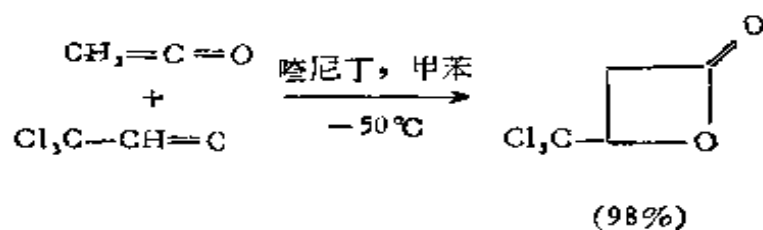
相应的 β -内酯:



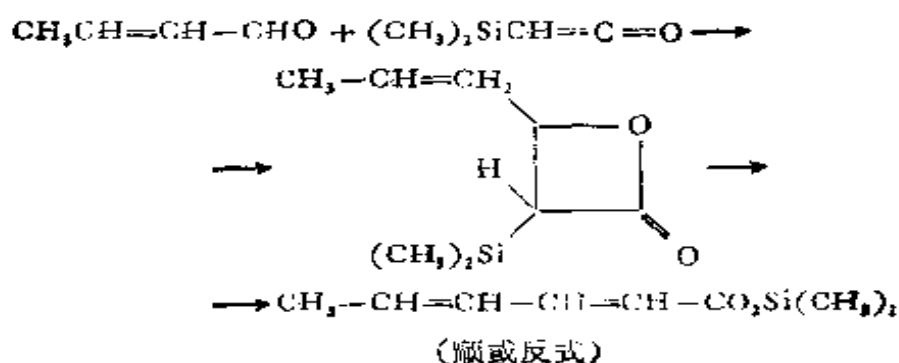
工业上合成 β -内酯是用[2 + 2]环加成的方法, 如:



最近(1982年) Wynberg 等用三氯乙醛与乙烯酮反应, 以极高的产率合成了三氯甲基取代的 β -内酯^[15]:

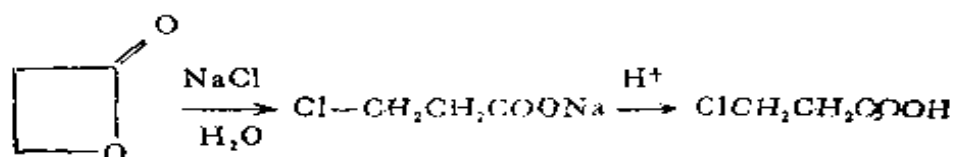


W. T. Brady 等人^[16]利用这种方法来合成1,3-丁二烯, 例如:

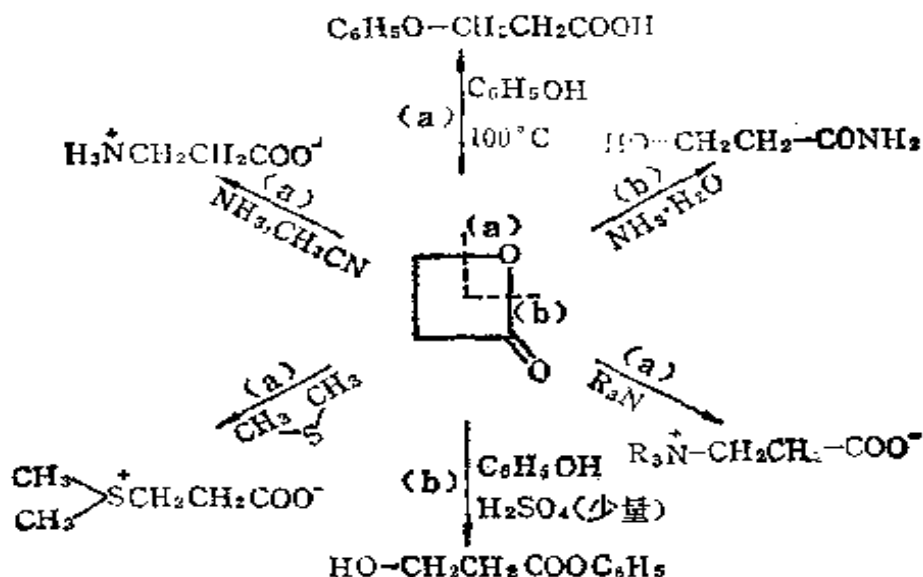


乙烯酮自身进行双分子环合生成亚甲基 β -内酯, 后者与乙醇发生开环反应得乙酰乙酸乙酯, 这是工业上制备乙酰乙酸乙酯的方法。

像 β -内酰胺一样, β -内酯既可以酸开环, 也可以碱开环, β -内酯比 β -内酰胺更活泼一些, 即使在中性条件下(盐)也能够发生开环反应, 例如:



β -内酯的开环反应, 随所用试剂和反应条件不同也可以有烷氧断键开环和酰氧断键开环两种方式, 从而生成完全不同的产物。其主要开环反应如下图所示:

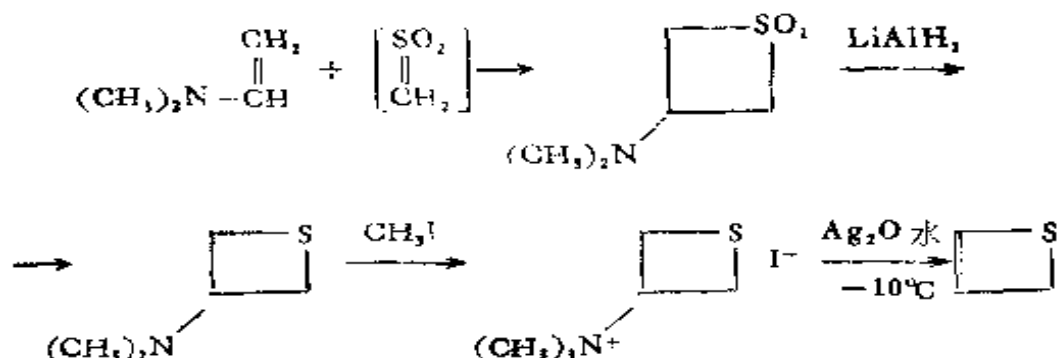


§ 2 不饱和四员杂环化合物

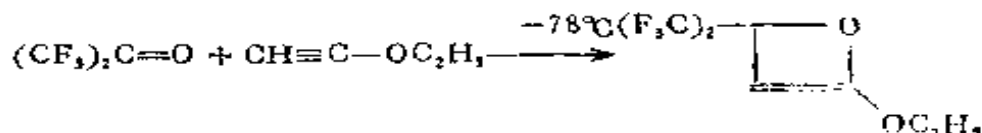
不饱和的四员杂环分子, 应该是平面结构, 共有下列几种类型:



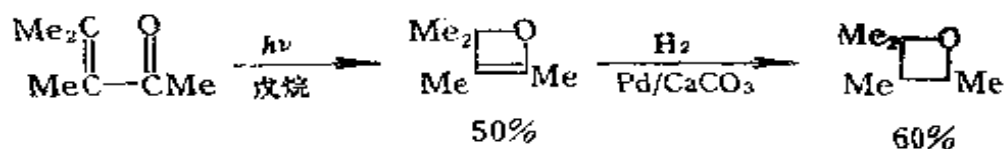
D. C. Pitman 等(1967 年)通过环加成的方式第一次合成了硫杂环丁-2-烯^[17], 如:



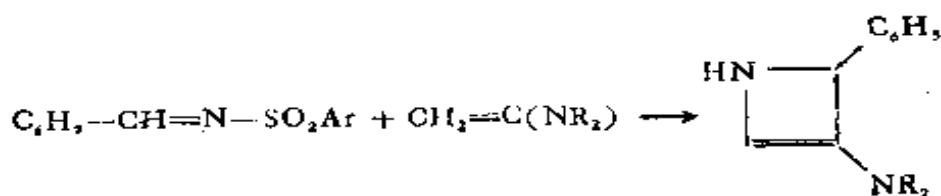
其它四个不饱和的四员杂环分子, 至今还尚未合成成功。但是, 都已分别合成了它们的多种取代衍生物。例如, 用三氟丙酮与炔乙醚加成, 一步就可合成 2-乙氧基-4-二(三氟甲基)氧杂环丁-2-烯^[18]:



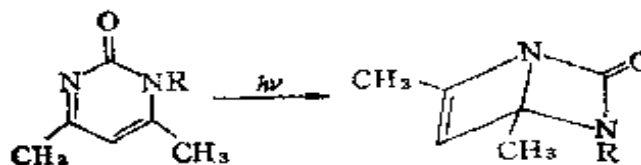
利用 3,4-二甲基- α, β -不饱和戊酮在戊烷溶剂中进行自身光催化环合反应, 则得四甲基氧杂环丁烯^[19]:



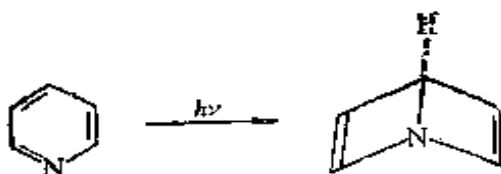
氮杂环丁烯是用一取代的 Schiff 碱与烯胺反应制得的, 如:



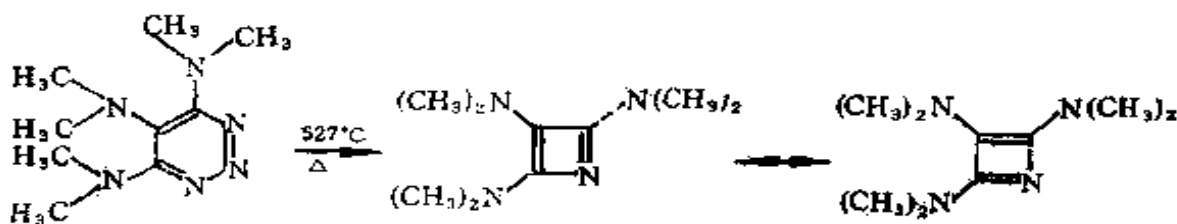
NishiO 等(1978 年)用嘧啶衍生物进行光激发的环合反应来制备相应的氮杂环丁烯的化合物^[19]:



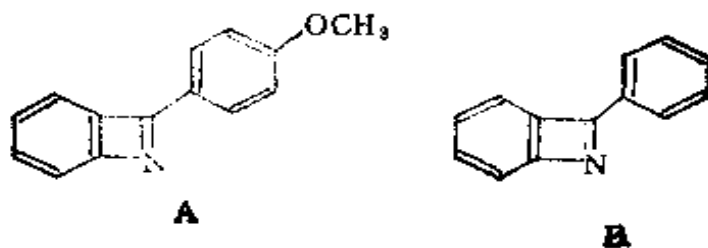
式中 $R = -CH_3, -C_6H_5$, 等。这是一个普遍性的反应,吡啶也能发生这个反应:



三嗪衍生物发生这个反应时则得氮杂环丁二烯衍生物^[20]:



这后一个反应与前面两个反应不同,得到的产物氮杂环丁二烯分子,虽然是具有平面结构,但是它与环丁二烯一样,是一个反芳香性体系。根据量子力学计算,它的反芳香性去稳定化能比环丁二烯少 10kJ/mol 。氮杂环丁二烯本身是不稳定的,但是连有三个二甲胺基的这个衍生物是稳定的。这是因为三个强给电子基团作用的结果。氮杂环丁二烯是属 $4q$ 体系(不是 $4q + 2$ 体系),所以给电子取代基有利于它的稳定性,例如,化合物 A 的稳定性就大于 B。



§ 3 天然存在的活性化合物

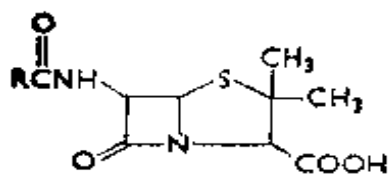
一、含 β -内酰胺的抗生素

在整个药物生产中，抗生素的生产占有很大的分量，而 β -内酰胺型的抗菌素，又是占全部抗生素年生产量的 75% 以上。

自青霉素被发现以来，至今已有 50 多年了，但对于 β -内酰胺类抗菌素的研究工作仍然方兴未艾。这主要是因为这类抗菌素大都具有高效、低毒等优良性能。直到现在，仍然是临床使用的理想药物。近些年来，不断有各种新型的 β -内酰胺类抗菌素被发现。通过合成和半合成的方法制备 β -内酰胺类抗菌素就更多了。但是，从结构上看，所有 β -内酰胺型抗菌素大致可以分为三大类，即青霉环型，头孢环型和单环型。青霉环型又可分为烷型和烯型两种，如表 3-2 所示。

1. 青霉素

1929 年，英国医生 A. Fleming 发现^[21]，“有一类青霉菌在培养过程中产生了一种强有效的制菌物质”，1932 年 P. W. Clutterbuck 等从人工培养基中得到了这种制菌物质。11 年后，E. Chain 和 H. W. Florey 对这种制菌物质的化学性质和药理性能进行了系统的研究，并拿到了这种制菌物质的浓缩体。一系列研究结果证明，这种制菌物质是青霉菌的代谢产物，被命名为青霉素。它对于



于传染性疾病有十分突出的疗效。特别是对于因链球菌、葡萄球菌等感染的一些炎症病，如肺炎、脑炎等疗效尤为显著。而且毒性甚微。

青霉素的特殊疗效引起许多科学家的重视，经过用化学降解和 X 光分析证明，青霉素是具有式中结构的一元酸。式中四员环 β -内酰胺和氢化噻唑环的骈合结构，是青霉素分子中的关键有效结构。各种不同的青霉素主要是在 6-位酰胺基上的 R 取代基不

同。到目前为止，从天然霉菌培养液中已经取得了多种不同的青霉素。

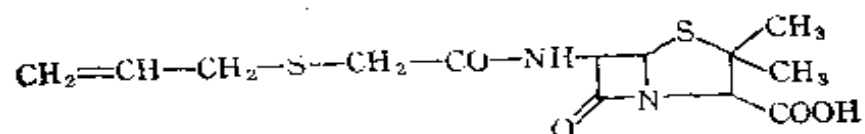
在利用霉菌来合成青霉素时，当向培养液中加入与生成青霉素分子中的 R 基团相应的酸时，能够大大提高这种青霉素的产率。比如在发酵时加入苯乙酸，则能使生成的苯基青霉素产量提高很多。从而人们发现，霉菌有一种十分奇特的本领，它能够把一些“外来物”移接到产物分子中。因此，人们可以选择各种不同的酰基化合物放到生产青霉素的发酵液中，让霉菌将它们接到青霉素分子中取代基 R 的位置上，这种合成青霉素的方法，叫半合成法。加入的相应的酰基化合物，称为合成青霉素的前体化合物。

用半合成的方法合成的青霉素种类非常之多。通过这个方法，可以根据临床的需要，筛选出各种特殊的青霉素。

Lilly 和 Behrens 等人利用这种方法曾制得了近三十种青霉素^[2]，而且它们或多或少都是有药效的。

苯基青霉素，是一种普遍易得的青霉素，通常把它的生物活力定为 1.00，然后用它和各种青霉素对照，从而得到各种青霉素的相对活力数值。


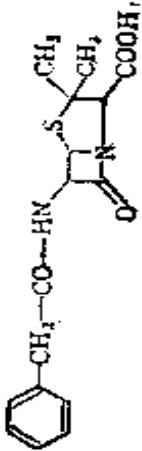

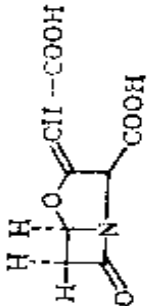

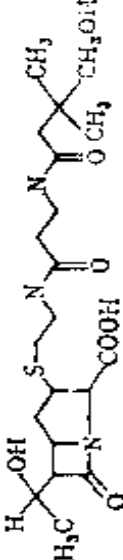

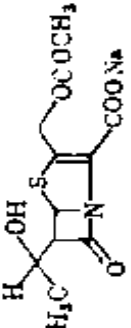
近 20 年来，关于青霉素的合成研究的目的是希望找到各种临床特殊需要的青霉素。例如，青霉素 G，对于许多病人有严重的过敏现象发生。如果在霉菌的生物合成中，以烯丙基羟乙基硫



醚或者烯丙基乙酸基硫醚为前体化合物，则得到青霉素 O，这种青霉素，对于大多数人能避免过敏现象发生。此称烯丙基硫甲基青霉素。

最近也有认为青霉素引起过敏的原因是由于非青霉素杂质造成的(1985年)。即在青霉菌发酵过程中，产生了一种噬啞多肽。

表 3-2 β-内酰胺型抗菌素

名称	通式	代表化合物
青霉素 (Penam)		 <p>青霉素G</p>
青霉素衍生物 (Oxapenam)		 <p>棒酸</p>
青霉素衍生物 (Carbapenam)		 <p>OA-6129D</p>
青霉素衍生物 (Penem)		 <p>FCF-22101</p>

青霉素衍生物

(续)

名称		通式	代表化合物
青霉烯	氧化青霉烯 (Oxapenem)		
	碳化青霉烯 (Cabapenem)		
头孢环型	头孢烯 (Cephem)		
	氧代头孢烯 (Oxacephem)		

(续)

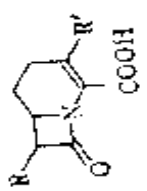
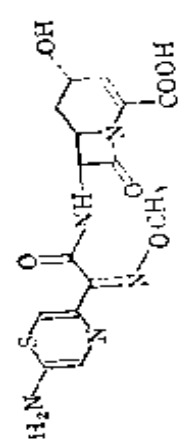

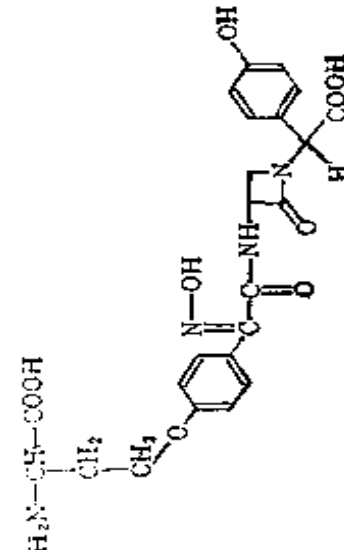
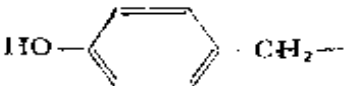
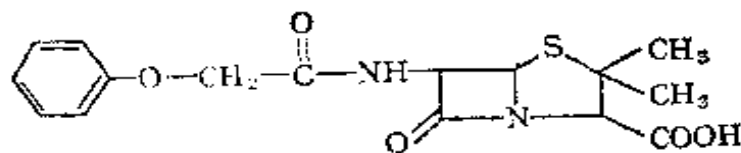
名称	通式	代表化合物
头孢环型 碳代头孢烯 (Carbacephem)	  KCT-947	
单环型 monobactam	  诺卡菌素 A	

表 3-3 部分青霉素的结构和名称

化学名称	结构 (R 基部分)	俗 名
苄基青霉素	$C_6H_5-CH_2-$	青霉素 G
对羟基苄基青霉素		青霉素 X
Δ^2 -戊烯基青霉素	$CH_3CH_2CH=CH-CH_2-$	青霉素 F
n-庚基青霉素	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$	青霉素 K
Δ^1 -戊烯基青霉素	$CH_3CH=CH-CH_2CH_2-$	
n-戊基青霉素	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$	青霉素二氢 F
α -氨基戊酸基青霉素	$HOOC-CH(NH_2)-CH_2CH_2CH_2-$	黄色灰菌素 N

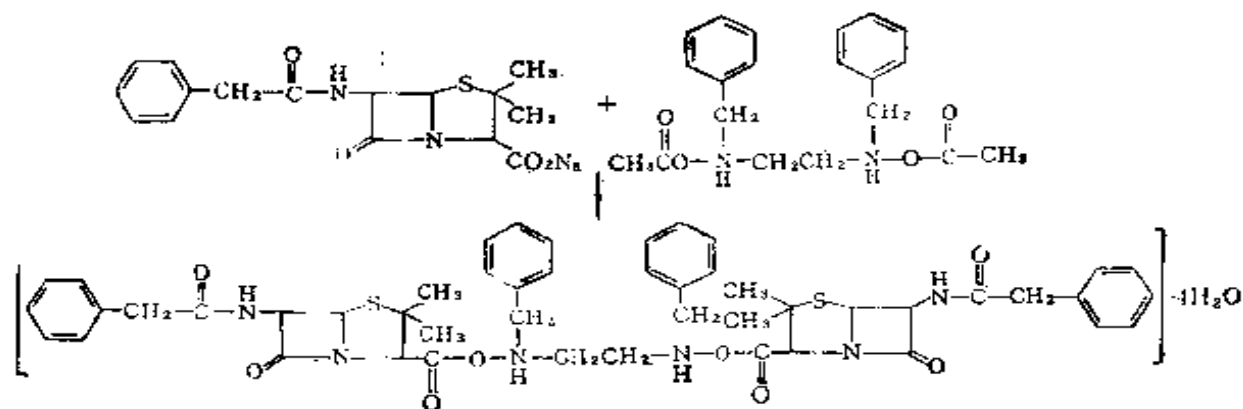
并提出用共沸结晶的方法能够除掉这种杂质，从而青霉素就安全了。但是，这种看法还需要有更长一些的时间考验。所有的青霉素对于酸都是不稳定的。甚至可被胃酸所分解，所以一般不宜用作口服剂。

以 2-苯氧基乙酸为前体化合物时制得的青霉素 V^[23]，亦称苯氧甲基青霉素，它对于酸有较高的稳定性，在 pH = 0.7—3 时都是稳定的，因此可以制成口服剂。分子结构为



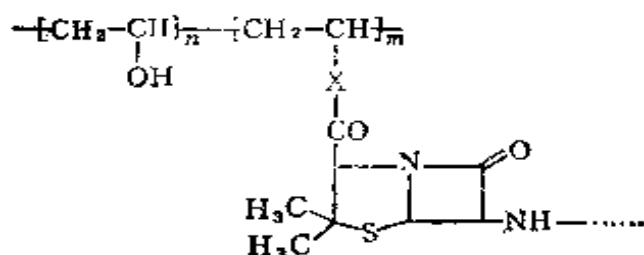
在青霉素的分子中，除了可以改变侧链 R 外，6-氨基青霉烷酸的羧基部分，也可制成各种不同的盐或酯，从而具有各种不同的疗效。例如二苄乙二胺苄基青霉素，是一种具有长效性质的青霉素，俗称长效西林^[24]。由苄基青霉素钠盐与二苄乙二胺二醋酸盐作用

制得：



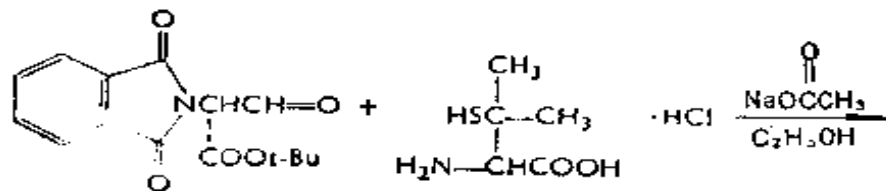
白色结晶，熔点，123—124°C

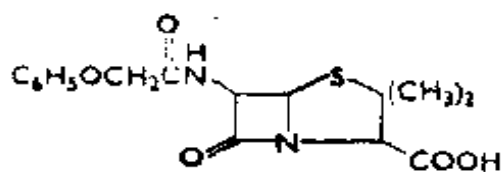
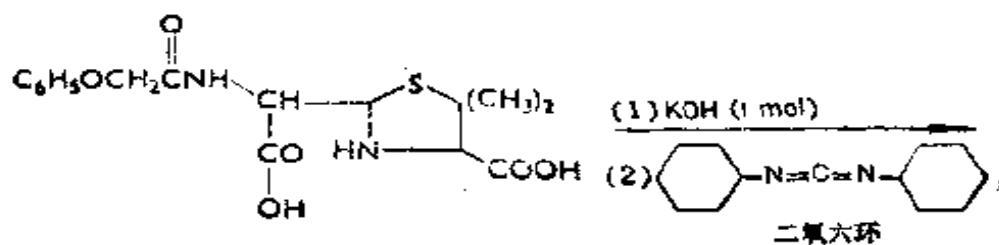
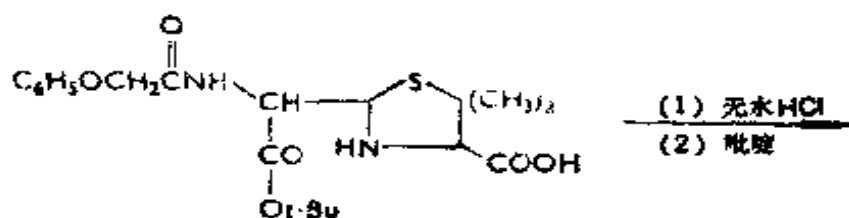
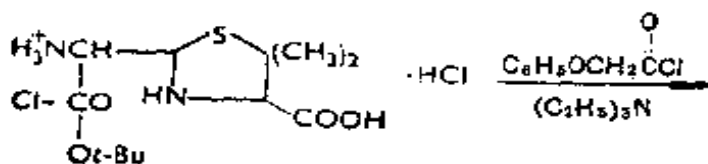
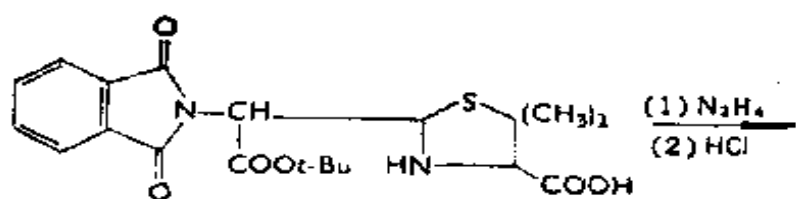
Ushakov 发现^[25]，将青霉素分子接到一种高聚物链上，如聚乙烯和2%的聚乙烯胺的共聚体上，其抗菌活性要比游离的青霉素长30—40倍。这也是属于通过青霉素结构中的羧基部分的变化来改进其活性。其结构为



式中 X = NH, NH—NH.

青霉素分子是一个环状二肽结构。即由半胱氨酸和缬氨酸生成的二肽，然后再环化成β-内酰胺和氢化噻唑。但是，直接用这两个氨基酸来合成青霉素，显然是困难的。Sheeham 等用D-青霉胺和醛基缩合第一次完成了青霉素的全合成（1957年）^[26]。这个方法是合成氢化噻唑后再用羰二亚胺法接肽关环，形成β-内酰胺的结构：





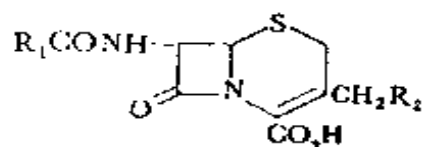
青霉素V

从青霉素分子结构中可以看到,它含有4个不对称原子,理论上应有8个异构体,但只有其中一个是具有活性的。这也是青霉素的化学合成十分困难的一个原因。青霉素分子中的 β -内酰胺,除了易被酸水解开环外,还有一种青霉素水解酶也能打开 β -内酰胺环。人们通过改变R取代基,能筛选出一些具有抗青霉素水解酶

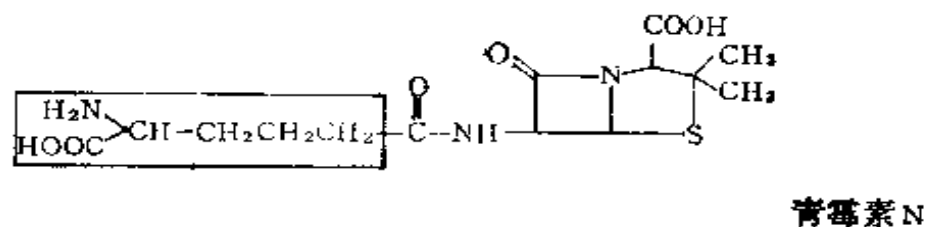
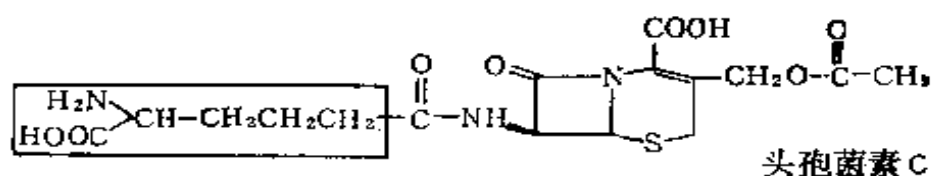
的合成青霉素。

2. 头孢菌素

在意大利撒丁岛附近的污水中，曾发现一种细菌(叫做假头状孢子头 SP)，它能够产生一种对革兰氏阳性、阴性菌都有效的抗菌素，Brotzu 将其命名为头孢菌素(1948年)^[27]。这也是一类 β -内酰胺型抗菌素。有头孢菌素 C、N、P₁、P₂、...P₅ 等等。



头孢菌素 C 的侧链 R₁ 与青霉素 N 的 R 基团相同，都是 α -氨基戊酸基，但它们的基本结构部分是不同的：



头孢菌素 C, 经化学方法水解后得 7-氨基头孢菌素酸 (即 7-ACA):

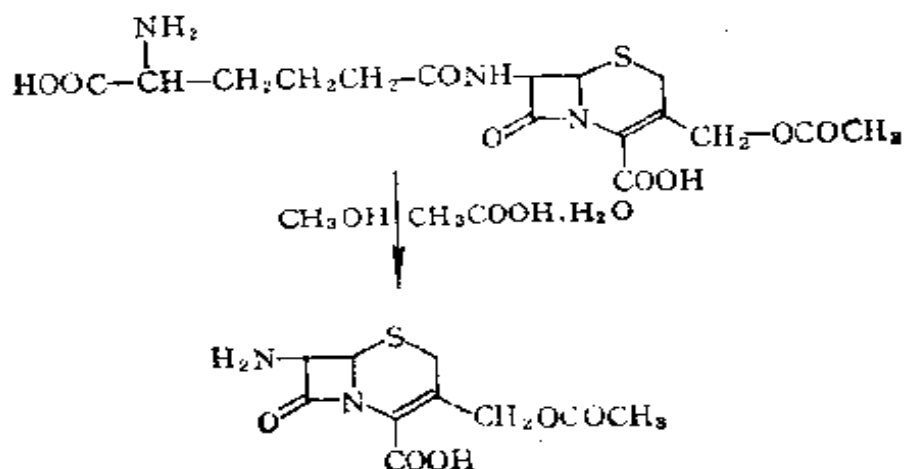
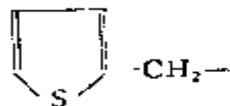
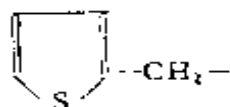
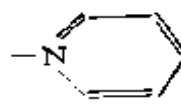
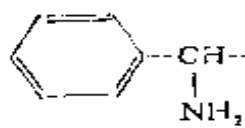
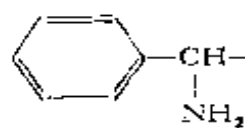
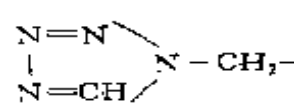
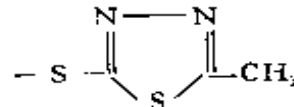
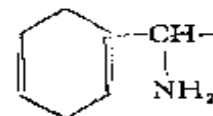
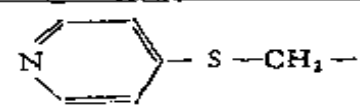
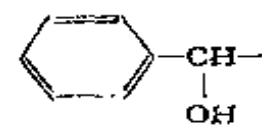
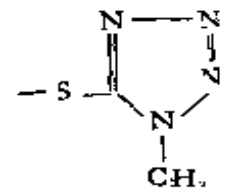
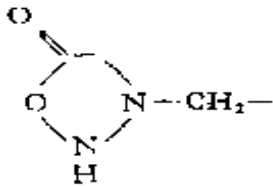
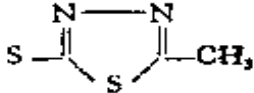
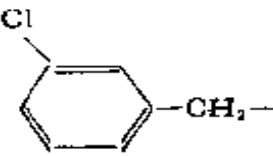
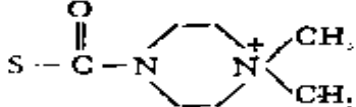
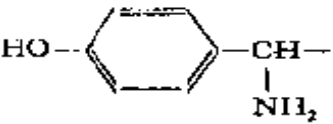
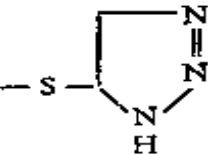
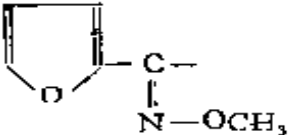


表 3-4 头孢菌素

名 称	R ₁	R ₂
头孢菌素 C	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	-OCOCH ₃
头孢金素(先锋霉素 I)		-OCOCH
头孢利定(先锋霉素 II)		
先锋霉素 III		-OCOCH ₃
头孢力新(先锋霉素 IV)		--H
头孢唑啉		
先锋霉素 VII		--H
先锋霉素 VIII		-OCOCH ₃
噻发先令	N≡C-CH ₂ -	-OCOCH ₃
噻发曼多 (羟苄四唑头孢菌素)		 (第二代头孢菌素)

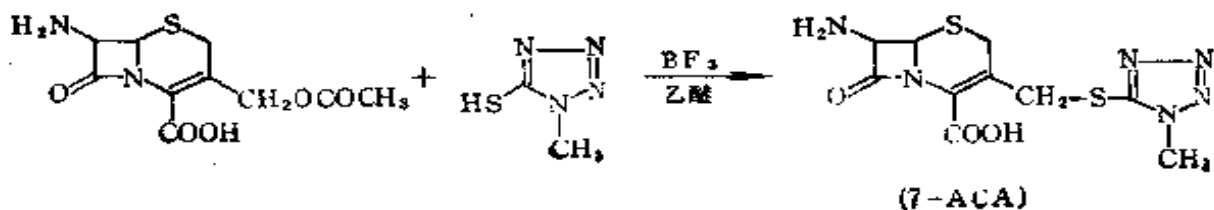
(续)

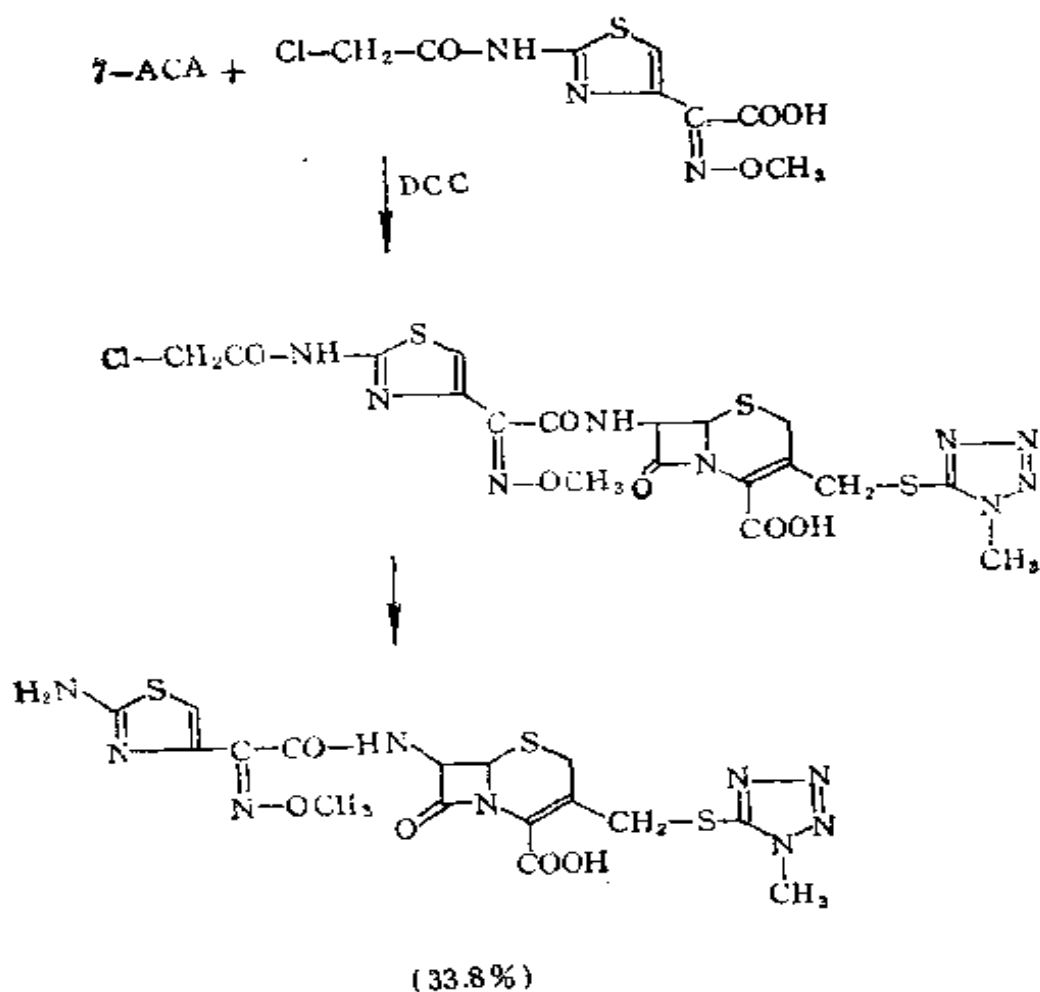
名称	R ₁	R ₂
噻发酮		
Cephachlomezine		
Cephatrizine		
Cefuroxime		-OCONH ₂

3-位上的乙酰氧基也可以置换成其它各种基团。

以水解产物, 7-ACA 为原料, 可制得多种头孢菌素类抗菌素 (见表 3-4), 其中用得最多的为先锋霉素 1、头孢唑啉和头孢力新等。

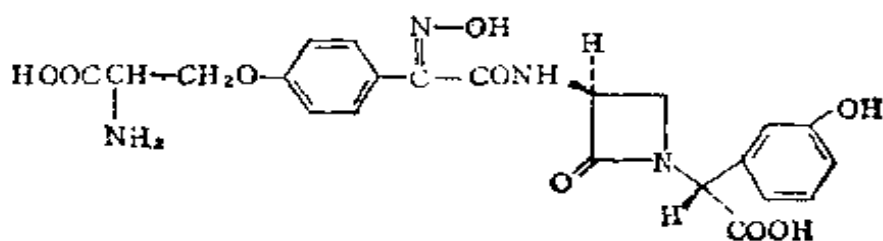
最近, 通过半合成方法制得了一种高效、低毒、广谱和能耐 β -内酰胺酶的第三代头孢菌素——氨噻肟头孢菌素(cefotaxime)^[28], 简称 CTX, 它是由 7-ACA 开始合成的:



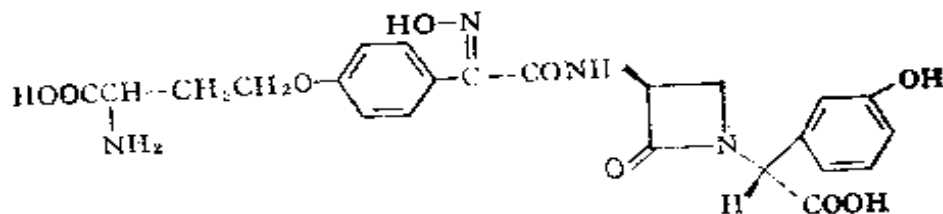


3. 诺卡菌素

近年从诺卡菌属菌中发现一类只含有 β -内酰胺环系的单环抗菌素，称为诺卡菌素^[29]。它是一种多组分的 β -内酰胺型抗菌素。现在已经知道的有诺卡菌素A、B、C、D、E、F、G等。其中主要是A和B两种，它们是一对异构体。诺卡菌素A，熔点214—216℃(分解)， $[\alpha]_D -135.0^\circ$ (水)，结构式为：



诺卡菌素 B 的熔点为 262—264°C, $[\alpha]_D^{20} -162.0^\circ$ (水) 其结构式为:



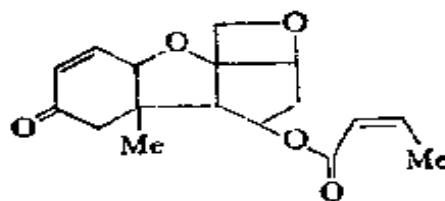
诺卡菌素 A 的活性较强, B 较弱。

诺卡菌素类抗菌素都有一个共同的母核结构, 即 3-氨基诺卡菌酸 (3-ANA)。最近找到了一种诺卡菌素 C 的酰化酶, 从而制得了 3-ANA。这样, 就为通过半合成的方法生产抗菌素提供了一个新的母核(合成原料)。现在, 单环 β -内酰胺型的抗菌素的研究, 已经成为最重要的和最热门的研究课题。不久定会有临床效果更理想的新的 β -内酰胺型的抗菌素问世!

二、含氧杂环丁烷结构的天然药物

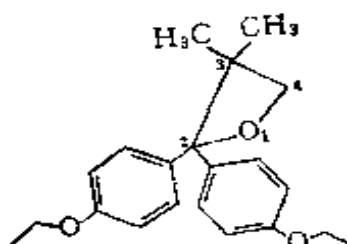
1. 单端孢素

从植物花粉中提出(石油醚)一种具有杀菌作用的药物, 它含有一个氧杂环丁烷的结构, 叫单端孢素。针状结晶, 熔点 118°C, $[\alpha]_D^{25} + 44^\circ$, 能溶于苯、氯仿、乙醇等多种溶剂。其分子结构为:



2. 2,2-双(对乙氧苯基)-3,3-二甲基氧杂环丁烷

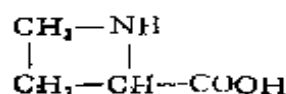
它是一种高效杀虫剂^[30], 无色片状结晶, 熔点 74°C, 其杀虫活性比 DDT 要大 25 倍。Holan 等用 X 衍射法测其结构为:



在这个分子中，氧杂环丁烷中的两个碳氧键长分别为 1.47 \AA 和 1.48 \AA ，都比正常碳氧键长些。由于双取代基的影响，氧杂环丁烷扭曲程度增大了。实验证明， $O_1C_2C_3$ 是一个平面， $O_1C_4C_3$ 为另外一个平面，两个平面扭成 V 形，其夹角为 16.0° 。

三、吡丁啉衍生物

从植物铃兰中提取出一种含吡丁啉环的天然物，它是一个氨基酸，可用作强心剂和利尿剂^[31]。其结构为：



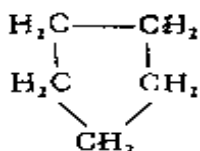
参 考 文 献

- [1] F. G. Bordwell et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 572(1955).
- [2] a. R. A. Classen et al., *Chem. Comm.*, 2890(1966).
b. Pyates et al., *Tetrahedron Letters*, No. 9, 483(1965).
- [3] D. R. Arnold et al., *ibid.*, **22**, 1425(1964).
- [4] L. E. Friedrich et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7204(1969).
- [5] R. H. Hasek et al., *J. Org. Chem.*, **28**, 2496(1963).
- [6] F. Effenberger et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **5**, 46(1966).
- [7] B. Arnold et al., *ibid.*, **18**, 320(1979).
- [8] Демцова д. п., *Известия академии наук СССР, серия химическая*, 880(1978).
- [9] H. G. Richey et al., *Tetrahedron Letters*, 2505(1969).
- [10] G. Szeimies et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **12**, 161(1973).
- [11] D. Se, C. Black et al., *Tetrahedron Letters*, No. 2, 175(1973).
- [12] R. W. Holley et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2129(1949).
- [13] T. Minami et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1**, 12(1978).
- [14] J. Bregman, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1955(1955).
- [15] H. Wynberg et al., *ibid.*, **104**, 166(1982).
- [16] W. T. Brady et al., *J. Org. Chem.*, **44**, 733(1979).

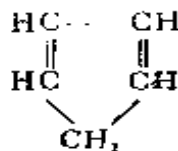
- [17] D. C. Pitman et al., *ibid.*, **37**, 1116(1967).
- [18] W. J. Middleton, *ibid.*, **30**, 1307(1965).
- [19] T. Nishio et al., *Tetrahedron Letters.*, 1543(1978).
- [20] G. Seybold et al., *Angew. Chem. Int. ed.*, **12**, 847(1973).
- [21] A. Fleming, *Brit. J. Exptl. pathol.*, **10**, 226(1929).
- [22] a. O. K. Behrens, *In the Chemistry of Penicillin*, Chapter, **19**, 657, 672. (1949).
 b. O. K. Behrens et al., *J. Biol. Chem.*, **175**, 793(1948).
- [23] a. F. Brandl et al., *Osterreichische Chemikerzeitung.* **55**, 11(1954).
 b. E. Wolfert; *Miinch. Med. Wochschr.*, **97**, 367(1955).
- [24] Szabo et al., *Antibiot. and Chemother.*, **1**, 499(1951).
- [25] C. H. ушakov, *Доклады ан СССР.*, **147**, 1102(1962)., **149**, 334(1963).
- [26] J. C. Sheehan et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1262(1957); *ibid.*, **81**, 3089 (1959).
- [27] G. Brotzu, "Lavoti Deilistituto D'igiene Cagliari", p. 30, 1948.
- [28] a. 李明华等, *抗菌素*; **3**, 184(1985).
 b. B. Loder et al., *J. Biochem.*, **79**, 403(1961).
- [29] a. Masashi Hashimoto et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3023(1976).
 b. 第3回有机合成化学特别总合研究发表讲演会, *要旨集*, **17**(1977).
- [30] G. Holan et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **2**, 34(1973).
- [31] E. Lecte; *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3162(1964).

第四章 单杂原子五员杂环化合物

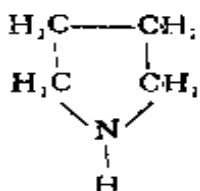
五员碳环体系主要有两类化合物。环戊烷和环戊二烯以及它们的衍生物。单杂原子的五员环，可以看成是环戊烷和环戊二烯分子中的一个环亚甲基被一个杂原子所置换的产物。一类是环戊烷型的饱和五员杂环体系，如四氢吡咯 (I)、四氢呋喃(II)等；另一类是环戊二烯型的不饱和五员杂环体系，如呋喃(III)、吡咯 (IV)、噻吩(V)等等。



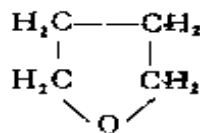
环戊烷(沸点:49.5°C)



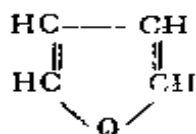
环戊二烯(沸点:41.5°C)



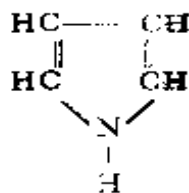
I (沸点:88.5°C)



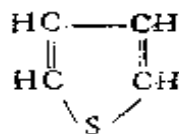
II (沸点:66°C)



III(沸点:32°C)



IV(沸点:130°C)



V(沸点:84.4°C)

四氢呋喃和四氢吡咯也像环戊烷一样，是一个张力很小的稳定分子，是优良的溶剂。呋喃等环戊二烯型的不饱和五员杂环，是具有特殊稳定性的分子，它们广泛存在于生物体中，是生命现象

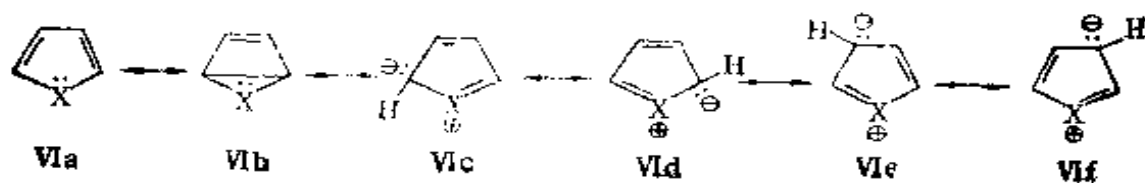
的基础物质之一。对于这类化合物的结构与性能的关系的研究，无论是对现代立体化学和理论化学的发展，还是对于生命科学的研究都具有极其重要的意义。特别是从 60 年代以来，许多具有重要生理活性的天然存在的五员杂环化合物的发现，使得这一领域的研究工作更加发达起来了。例如其中仅吡咯化合物的研究论文，每年就有几百篇（仅据 C. A. 记载），有人称之为吡咯化学的复兴时代。但是在本章中，我们只能通过一些重要例子的讨论，来说明这一大类化合物的结构特点和一般性质，为有志于在这一领域进行深入学习的读者砌好前进的第一个阶梯。

§ 1 环戊二烯型杂环体系

一、结构和物理性质

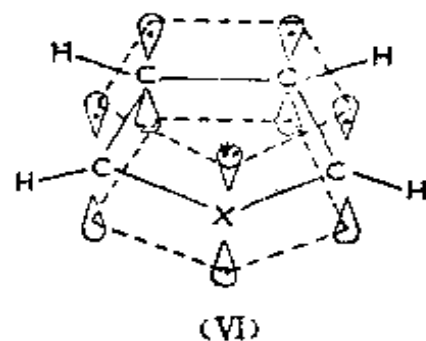
在呋喃、吡咯和噻吩等环戊二烯型杂环分子中，虽然也有一个顺式共轭双烯键，但是它们的许多性质却和环戊二烯分子大不相同。

首先，环戊二烯是个很不稳定的分子，在空气中会自动聚合成为二聚体，而呋喃、吡咯、噻吩等杂环分子却是比较稳定的化合物，它们不但能在通常条件下蒸馏和纯化，而且能够在比较强烈的环境中发生许多反应，如亲电取代反应，并且能保持环体本身不被破坏。实验证明，这些杂环分子实际测得的生成热都要比其计算值低。也就是说，它们的真实的分子结构比预想结构之间有一个能量差值，即分子的稳定化能。按照价键理论的观点，由于呋喃、吡咯、噻吩分子中的杂原子上未共享电子对的离域作用，使得这些分子像苯分子一样，分别形成了一系列结构组分的共振杂化体。



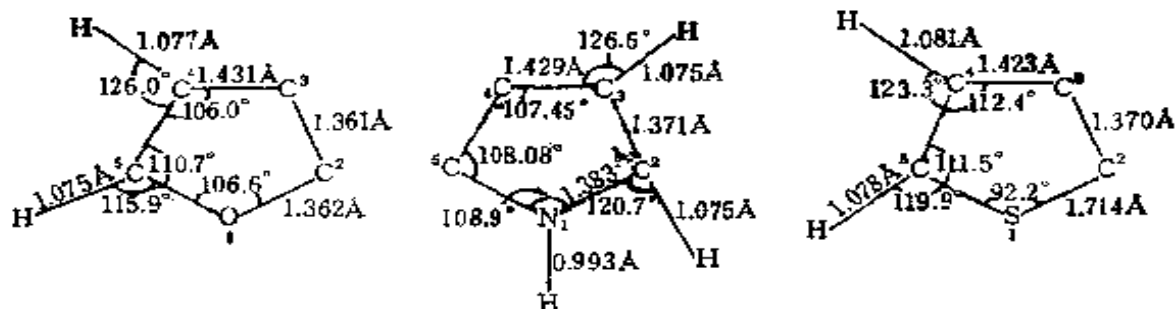
式中, $X=O, S, NH$. 这些分子由于结构共振杂化, 而使其内能降低, 降低的这部分能量叫共振能. 但是上述的七种共振结构式, 对于组成共振杂化体的贡献并不是等同的. 其中贡献最大的是电荷不分离的 VI_a 式. 它们不能像苯分子那样有两个完全等价的克劳勒结构式. 比如, 当 $X = NH$ 时, VI_a 式约占 62%, VI_c 和 VI_b 占 29%, VI_e 和 VI_f 占 8% 左右, VI_d 式是极少量的.

按照现代分子轨道理论的观点, 吡喃等分子可用左图式表示, $X=O, S, NH$. 式中四个碳原子和一个杂原子组成一个平面五边形, 四个碳原子是以 sp^2 杂化成键的, 所以每个碳原子上还保留一个 p_z 电子, 它们与杂原子的一对未共享电子一起组成一个封闭的相互交叠的大 π 键, 即所谓芳香六隅体. 这样一来, 杂原子的未共享电子对具有最大程度的离域, 所以整个分子的内能就大大降低了.



第二, 通过现代 X 衍射方法测得吡喃、吡咯、噻吩等杂环分子中的键长, 与正常的双键和单键的键长是不同的. 其双键要比普通碳碳双键的键长 (1.35 Å) 略长些, 其单键要比普通碳碳单键的键长 (1.54 Å) 略短些. 它们的键长键角数值如下图所示. 这些结

果表明, 在这些杂环分子中, 其键长是趋于平均化的. 杂原子与碳原子之间的单键, 同样也比正常的醚或胺中相应单键的键长要短些. 这种键长平均化的现象, 是由于分子中的六个 p 电子 (包括杂

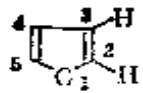
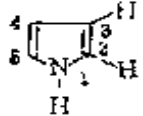
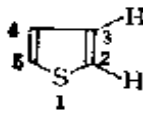
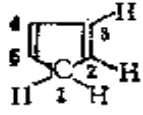




果表明, 在这些杂环分子中, 其键长是趋于平均化的. 杂原子与碳原子之间的单键, 同样也比正常的醚或胺中相应单键的键长要短些. 这种键长平均化的现象, 是由于分子中的六个 p 电子 (包括杂

原子上的未共享电子) 充分离域而形成 一个整体性的大 π 键。但是, 这些分子与苯分子不同, 其中的五个键并不是完全相等的(苯分子中的六个碳碳键是完全等同的)。也就是说, 这里的键长是部分平均化的, 因为杂原子的电负性与碳原子是不相等的。

第三, 在电磁场中, 呋喃等五员杂环分子也与环戊二烯分子有完全不同的性质。如前所述, 在这些环分子中, 六个 p 电子组成了一个连续封闭的大 π 键, 这种大 π 键在外磁场的作用下产生一个沿分子骨架流动的环电流, 这种环电流产生的感应磁场, 对于环上的氢原子在外加磁场中的行为起去屏蔽的作用。也就是说, 使得这些氢原子的吸收峰向低场方向移动, δ 值在 7ppm 左右, 如表 4-1 所示。

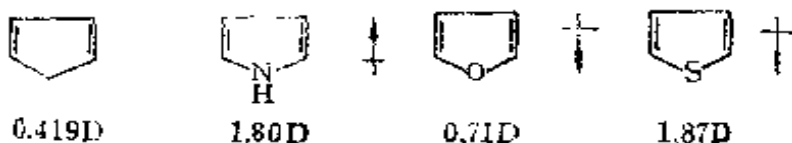
表 4-1 环氢原子的化学位移 (δ , ppm)

化合物结构式	1-H	2-H	3-H	最大差值
		7.39	6.30	1.09
	7.48	6.60	6.03	0.58
		7.20	6.96	0.24
	1.90	5.66	5.60	3.76
	7.27	7.27	7.27	0
	7.27	7.27	7.27	0

综上所述, 呋喃、吡咯、噻吩等五员杂环, 是具有芳香性征的化合物, 即由 sp^2 杂化键构成的一个平面分子骨架, 环上总的 p 电子

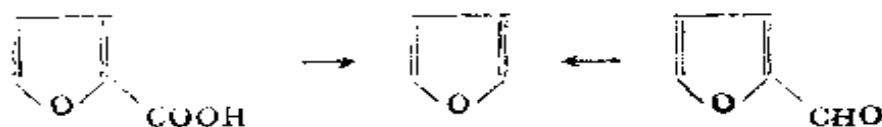
数目符合 $4n + 2$ 的规则,而且这六个 p 电子形成连续封闭的共轭体系,从而产生了足以影响分子中质子在外加磁场中的行为的感应磁场。所以通常把这一类的杂环化合物称为芳香性杂环。后面将会看到,它们也能像苯分子一样发生一系列的芳香性分子特征反应——亲电取代反应。但是,它们的芳香性征不如苯那样典型。由上表也可看出,苯分子上的六个氢原子的化学位移是相等的,而呋喃等杂环分子中,由于各个环原子上的电子云密度不是完全相等的,所以环上的氢原子的化学位移也是不全相等。它们之间差值越大,则说明其芳香性征越小。

此外,呋喃、吡咯和噻吩分子中,由于 O、N、S 等杂原子的电负性都比碳原子大,所以它们都是具有偶极的分子,而且偶极矩值都比环戊二烯的偶极矩值大。同时,在这些杂环分子中,电子是沿着 σ 键方向偏向杂原子的,但另一方面,杂原子上的未共享电子对又是参与环中双键的共轭的,这种共轭作用与杂原子诱导作用方向正好是相反的。不过其强弱程度是不等的,所以整个分子的表征偶极的大小和方向,是这两种作用的综合效果。这些分子的偶极矩值如图所示。



二、一般合成方法

呋喃、吡咯、噻吩环系,广泛存在于各种生物体中,所以可从天然产物中制得这些杂环化合物。例如,从稻草、玉米棒等植物茎料中制取呋喃衍生物糠醛、糠酸等,并由此获得呋喃本身:

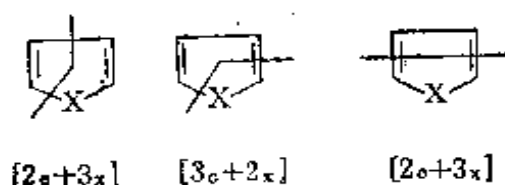


工业上分馏煤焦油能得到噻吩和吡咯。但是，更常用的方法是从某些工业产品和化学试剂开始人工合成这些杂环化合物。

合成呋喃、吡咯和噻吩的方法很多，但是可以从这些分子的骨架构成上，将其合成方法按组合式分为几种类型来进行讨论。

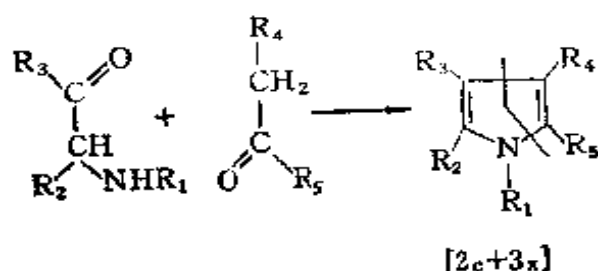
1. [2 + 3]型的环合反应

按照杂原子在结构单元(2或3)中的位置不同，可有三种情形，如下示意图。无论是哪种情形，参加反应的两个分子，除了含

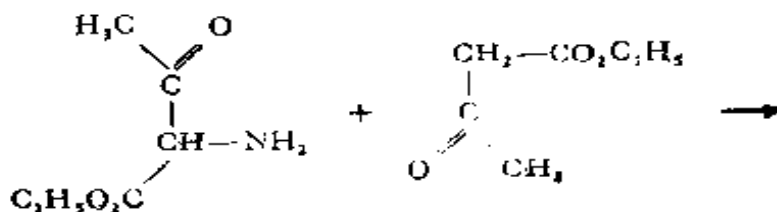


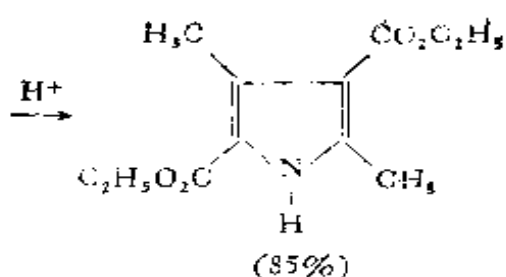
有杂原子的取代基之外，它们必须至少含有两个活泼的反应中心，如活泼的亚甲基或羰基等。一般情况下，它们多数是活泼的羰基化合物。下面举一些例子说明。

(1) α -氨基酮和含活泼亚甲基的羰基化合物的缩合反应(Knorr 反应):

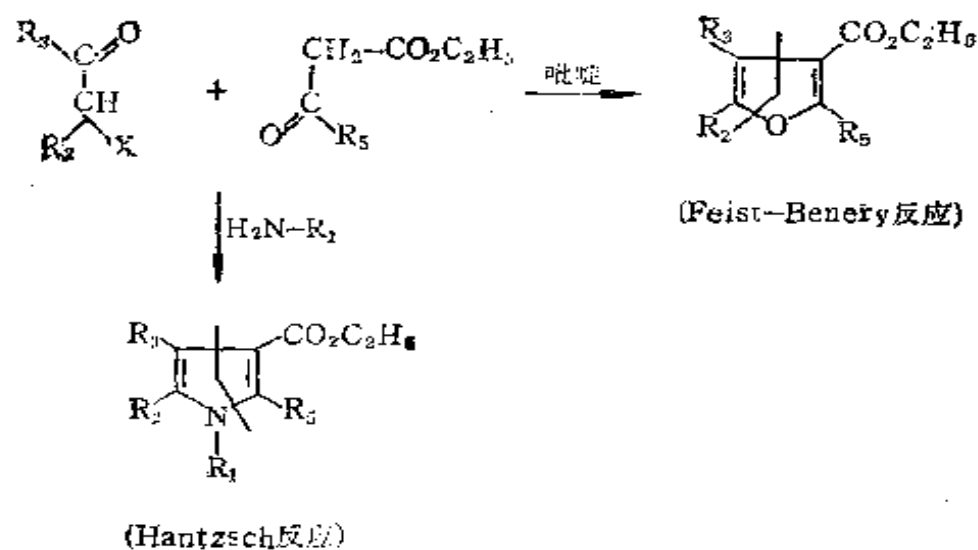


式中 $R_1 = H$ 、烷基、芳基等，例如:

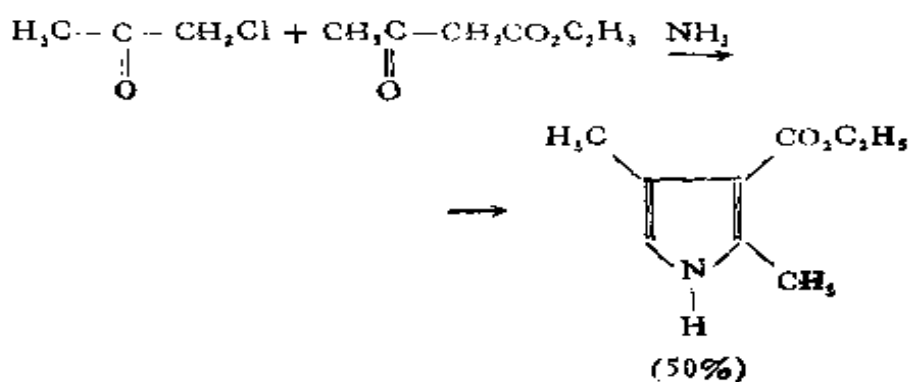




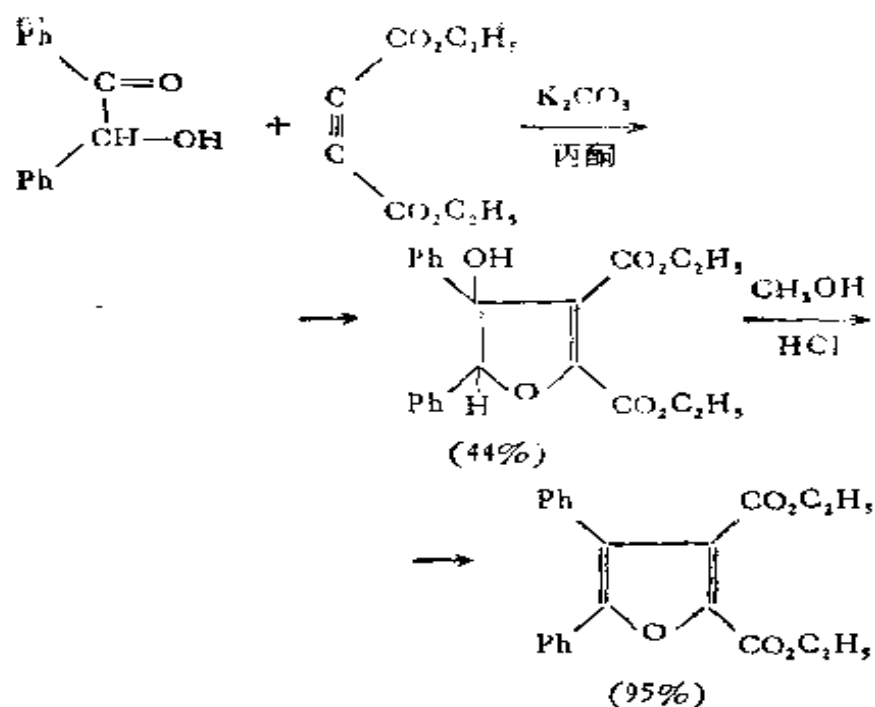
(2) α -卤代醛(或酮)与 β -羧基酯的缩合反应:



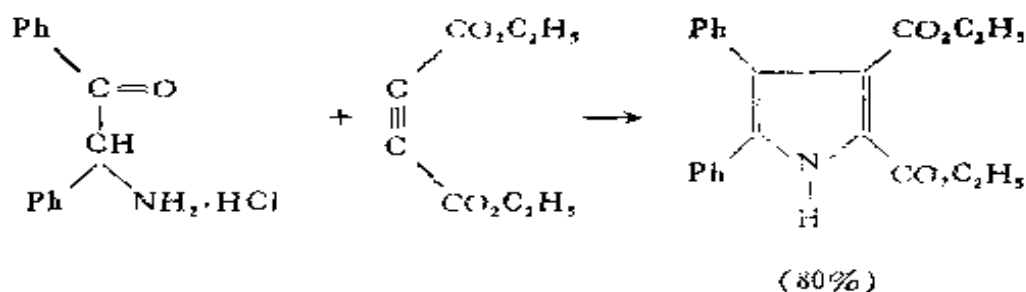
式中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_5 = \text{H}$, 烷基或芳基, $\text{X} = \text{Cl}$ 或 Br . 例如:



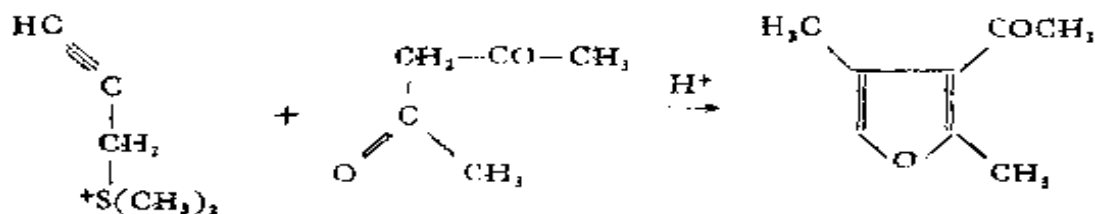
(3) α -羟基酮与炔二酸酯的缩合反应^[1]:



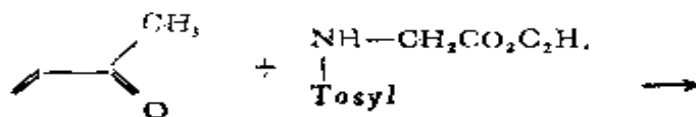
同样条件下, α -氨基酮与炔二酸酯反应, 得相应的吡咯衍生物:

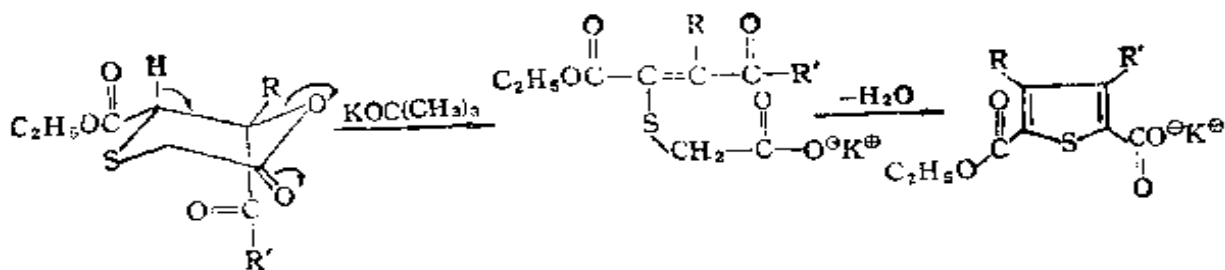


近年来^[2], 直接用 β -二羰基化合物与含巯基的炔化物反应, 顺利地制得了相应的取代吡喃:



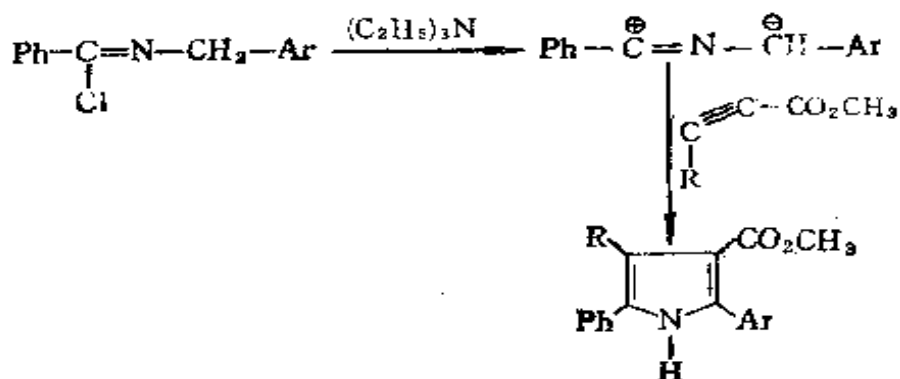
(4) α, β -不饱和酮或醛与 α -氨基酸酯, 在醇碱催化下反应生成吡咯^[5], 如:



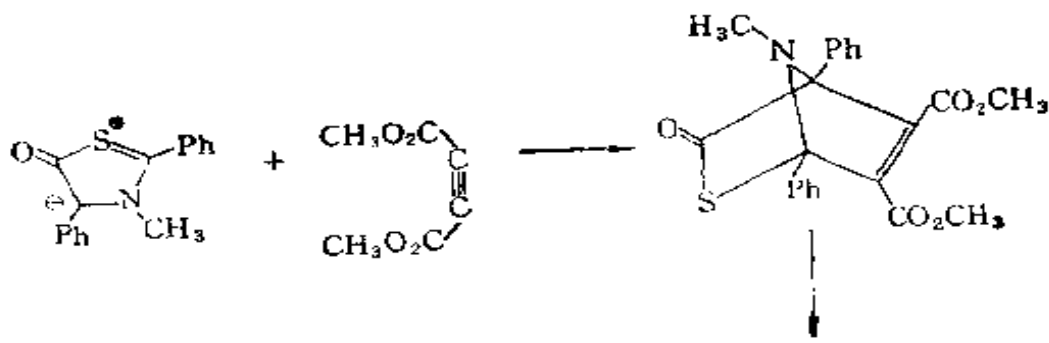


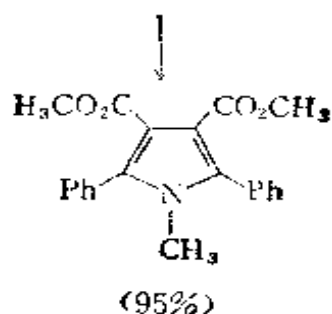
式中 R 和 R' 为烷基、芳基、烷氧基、羟基、羧基和氢原子等。当 R = R' = C₆H₅ 时产率为 93%。由上式可见，这个反应是硫醚分子中的两个活泼亚甲基对 α-二羰基的两次亲核的加成消除反应。就这一点，它与 Paal-Knorr 反应相仿，但是，它是属于 [2 + 3] 型的环合反应。

1,3-偶极化合物与活泼的炔化合物的加成反应也属于 [2 + 3] 型的环合反应，例如：



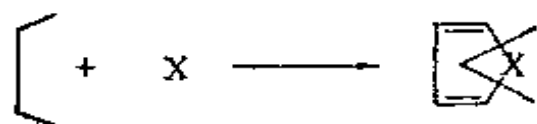
这里的 1,3-偶极化合物，也可以是环状分子^[5]，如式中所示。





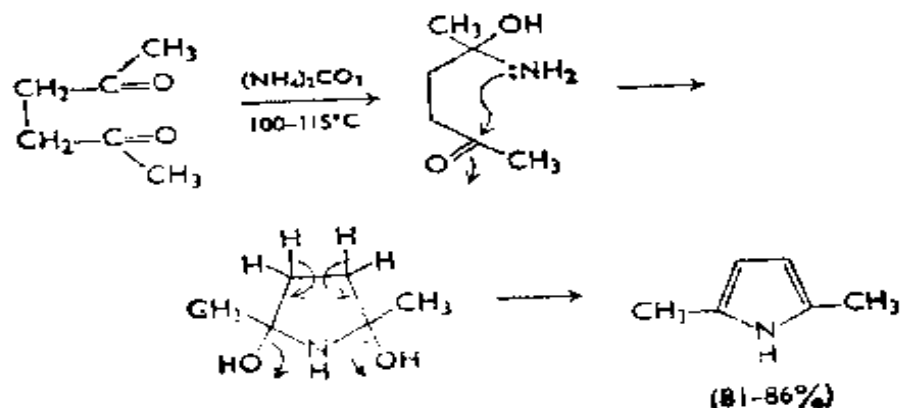
2. [1 + 4]型的环合反应

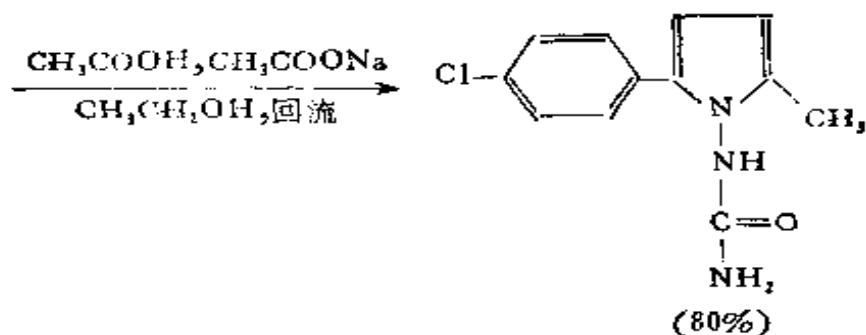
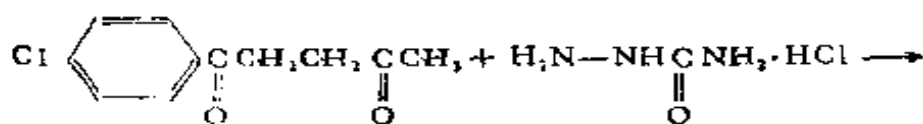
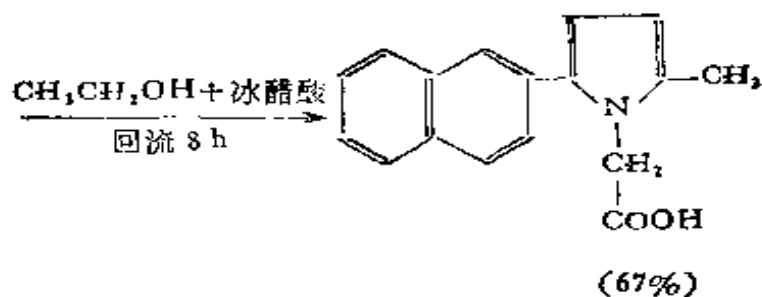
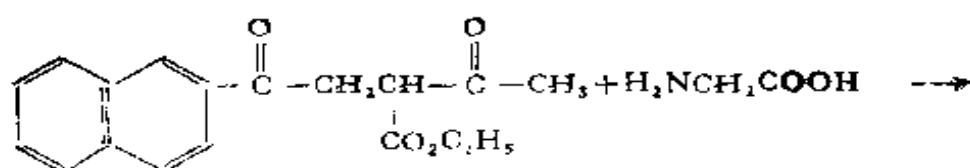
这一类型的合成方法，是一个杂原子或含杂原子的官能团与含四个碳原子的链状化合物发生关环反应，可以用图示意。这是



合成单杂原子不饱和五员环的最重要的一个方法。式中四碳原子链，可以是丁烯、丁二烯、丁烷、丁二酸钠盐、丁二醇、丁二炔和各种1,4-二羰基化合物等。其中最重要的是各种类型的1,4-二羰基化合物，即 Paal-Knorr 反应。这个反应的产率高、条件温和，不但是合成各种类型的吡咯、咪唑、噻吩的实验室好方法，而且对于生源合成研究也有很重要的意义。

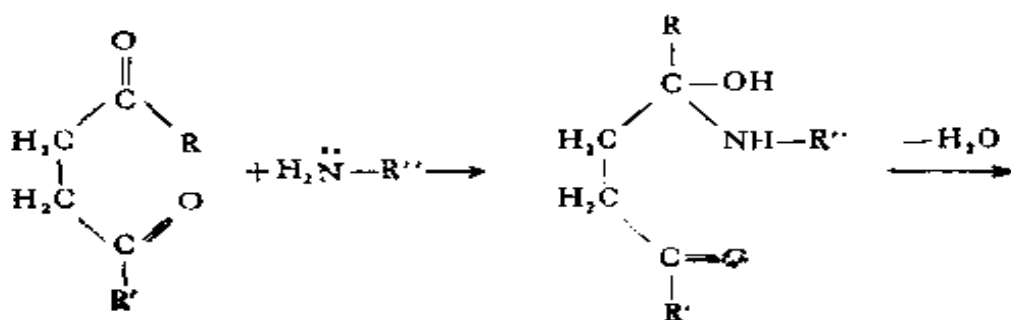
(1) 1,4-二羰基化合物与氨、碳酸铵、烷基伯胺、芳胺、杂环取代伯胺、胍、取代胍和氨基酸等许多含氮化合物，都能发生关环得相应的吡咯或取代吡咯^[6]。例如：

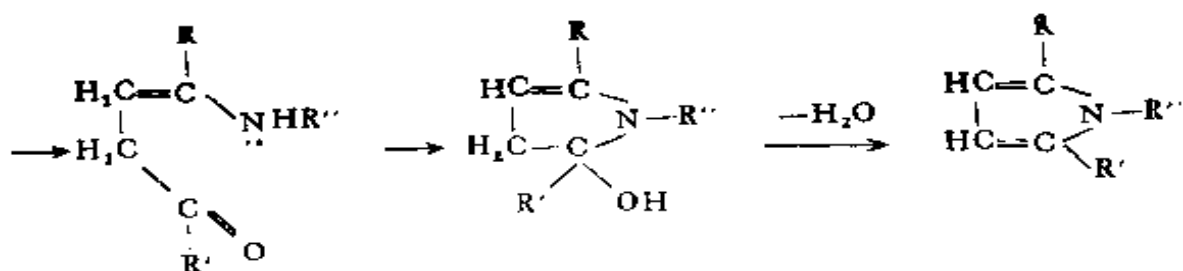




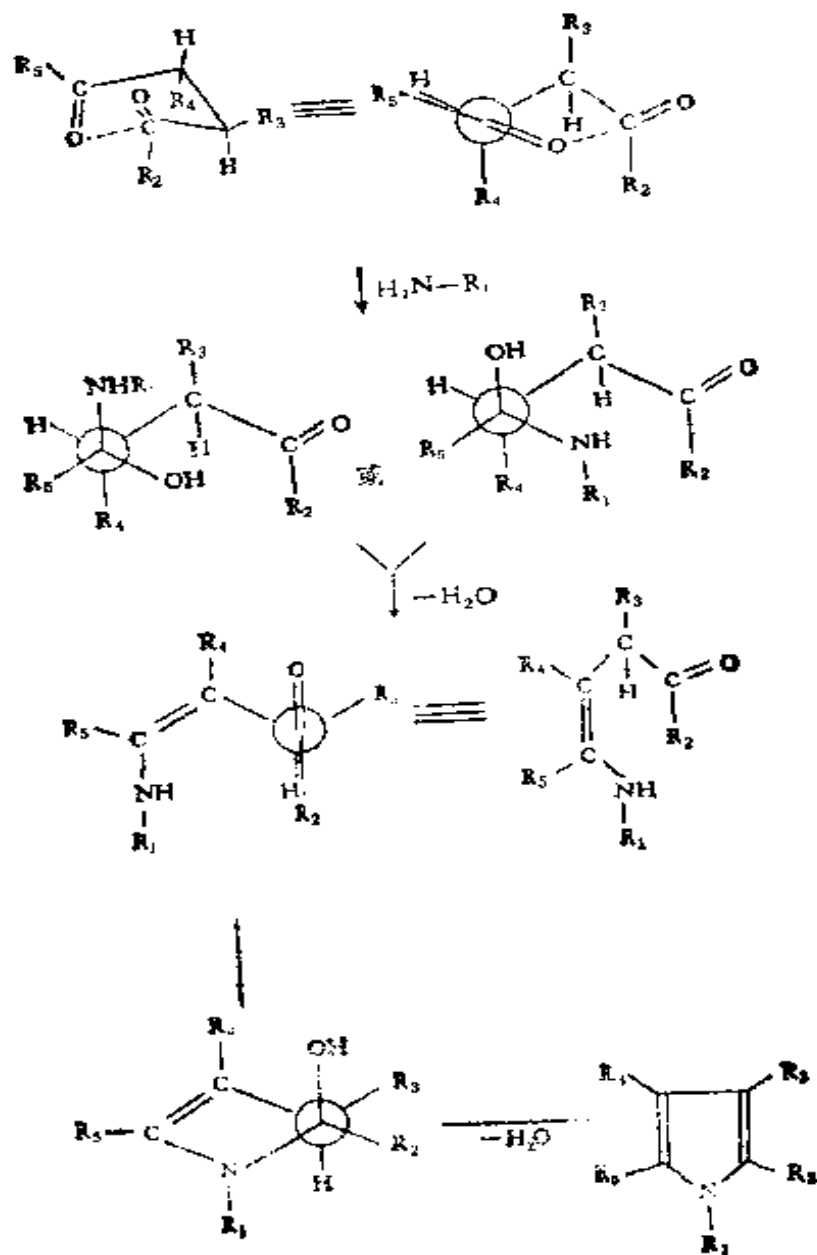
关于 Paal-Knorr 反应的机制至今仍不十分清楚，早期认为是 1,4-二羰基化合物先形成烯醇，然后脱水关环的。

近年来认为不是通过烯醇式，而是通过“加成-消除”机制进行的^[7]，即：



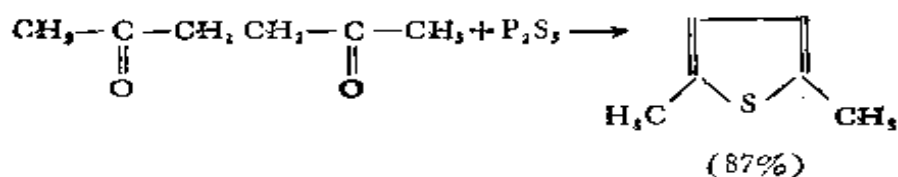


实验证明^[8],在1,4-二羰基化合物中,由于邻位基团之间的相互作用(邻基效应),羰基双键的力常数明显地变小了,也就是说碳



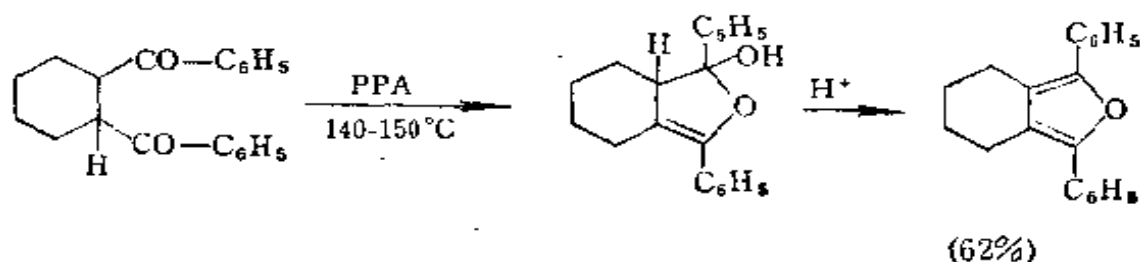
氧双键增长了。同时，由于这种邻基效应，使得 1,4-二羰基化合物的分子采取上式有利的构象。

(2) 1,4-二羰基化合物与 P_2S_5 反应生成相应的噻吩^[9]。例如：



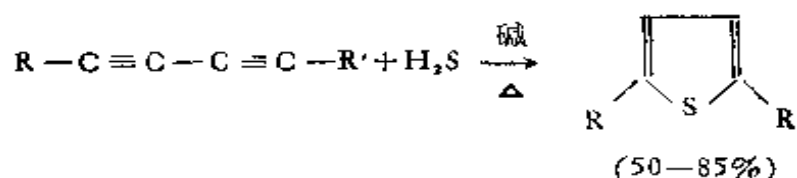
1,4-丁二醛、 γ -羰基戊酸和丁二酸盐等都能与 P_2S_5 反应，生成相应的噻吩。

1,4-二羰基化合物本身，在浓硫酸等脱水剂的作用下，生成相应的呋喃衍生物^[10]：



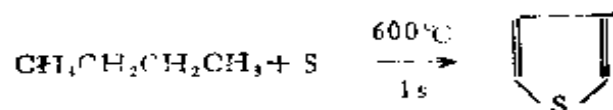
(3) 其它含四个碳原子的链状化合物与杂原子或含杂原子的基团的反应^[11]。

二炔化物与 H_2S 在弱碱催化下关环，生成相应的取代噻吩：



式中 R , R' 为氢、烷基、芳基或羧基。这是工业上合成噻吩的方法。

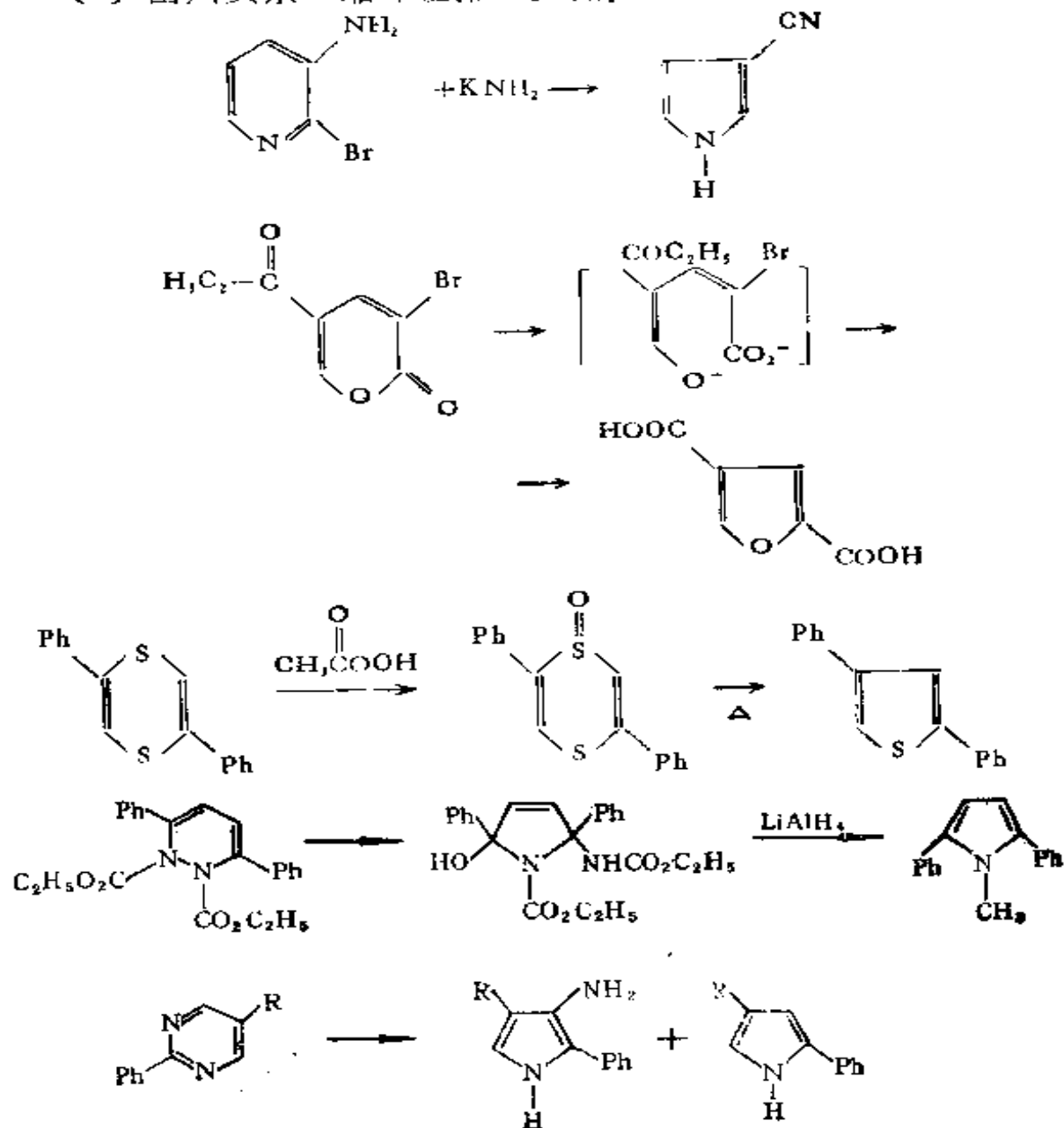
工业上还可以用丁二烯、丁烯、丁烷等原料与硫粉，在高温下反应，以大约 99% 的纯度生成噻吩。如：



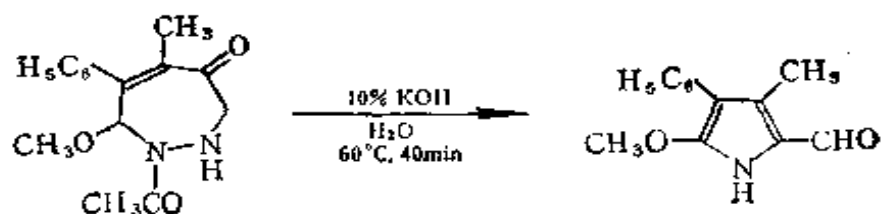
3. 通过环重排反应生成五员杂环

由小环的扩环重排或大环的缩环重排能形成相应的吡咯、呋喃或噻吩等衍生物。

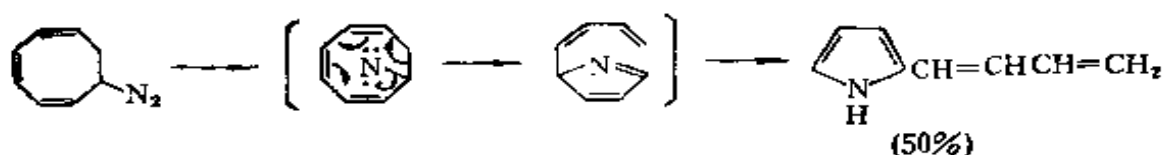
(1) 由六员杂环缩环重排^[12]。如：



(2) 由七员杂环缩环重排^[13], 例如:



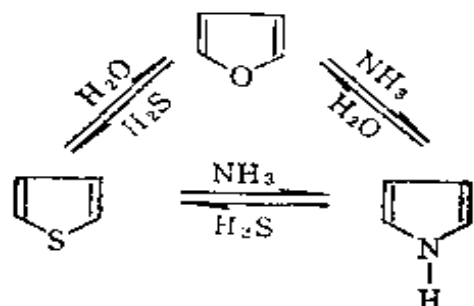
(3) 由八员环缩环重排^[14], 例如:



(4) 近年发现, 某些三员杂环在加热或催化剂作用下, 能发生扩环重排反应, 生成相应的吡咯等五员杂环。

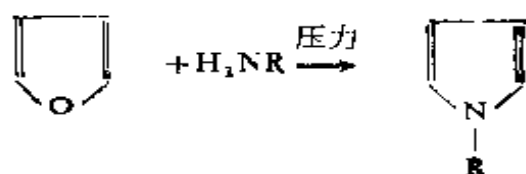
4. 尤里耶夫反应

呋喃、吡咯、噻吩在适当条件下能够互相转化:



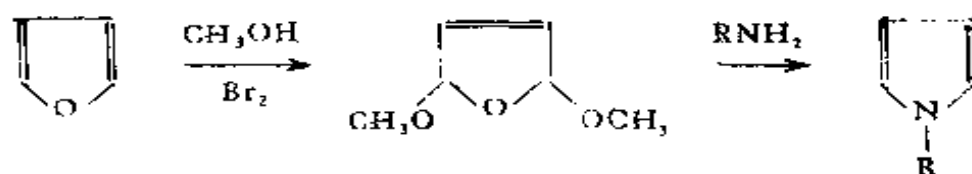
但是, 比较有价值的制备方法, 是由呋喃形成吡咯或噻吩。

呋喃或烷基取代呋喃在压力下与氨或伯胺反应, 能直接转化成吡咯或 N-取代吡咯。这是利用某些易得的呋喃衍生物来制备取代吡咯的一个较好方法。例如:



式中, R = H, 烷基。

也可以经过两步实现转化:

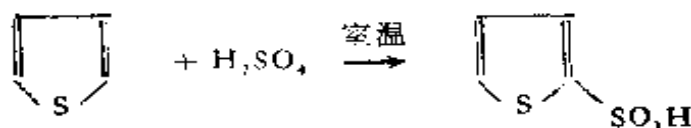


但是对于有吸电子取代基的呋喃,这个转变就是很困难的,一般产率都很低。

三、化学性质和反应

1. 芳香性与亲电取代反应

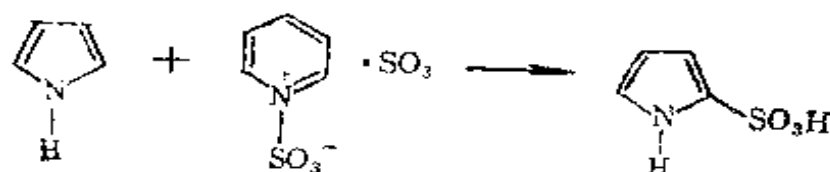
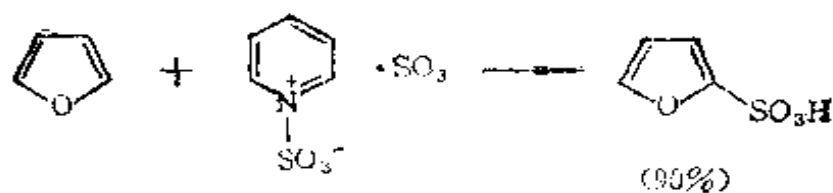
环戊二烯是典型的不饱和烃,具有烯烃的一切性质和反应。但是在呋喃、吡咯和噻吩分子中,由于杂原子氧、氮、硫上的未共用电子对参与组成六隅体的共轭体系,所以呋喃等杂环体系是芳香性的。它们能像苯一样发生一系列的芳香化合物的特征反应。如亲电取代反应、傅氏反应等。而且,如前文所述,由于杂原子上的参与环体系共轭的电子是“流向”环碳原子的,所以这些杂环分子的亲电取代反应性比苯还要大些,即比苯更活泼些。例如,噻吩在室温下就能与硫酸发生磺化反应,生成噻吩-2-磺酸。但是,在相



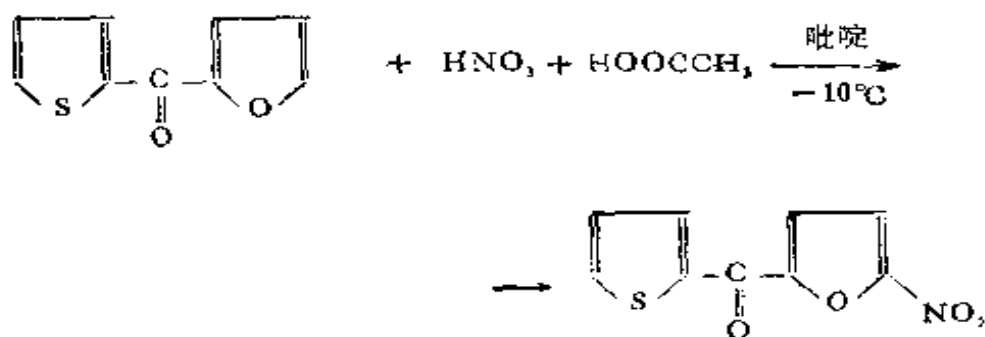
同条件下,苯就很难发生这一反应。因此,常利用这个性质上的差别来除去苯中所夹杂的少量噻吩,以制备无噻吩苯(由于噻吩燃烧时产生腐蚀性气体二氧化硫,所以航空用苯必须除去噻吩)。

呋喃和吡咯的反应性比噻吩还要大些,在浓硫酸中是不稳定的,不能直接用硫酸进行磺化反应。通常用一种温和磺化剂吡啶磺酸,例如:

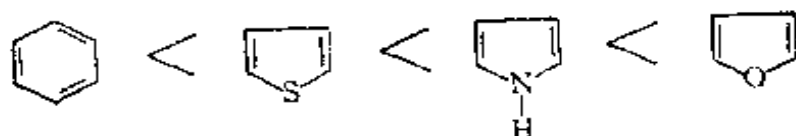
说明呋喃环比噻吩环更活泼的另一个例子,是 2-噻吩甲酰呋喃的



硝化反应，即在呋喃环上反应而不在噻吩环上。



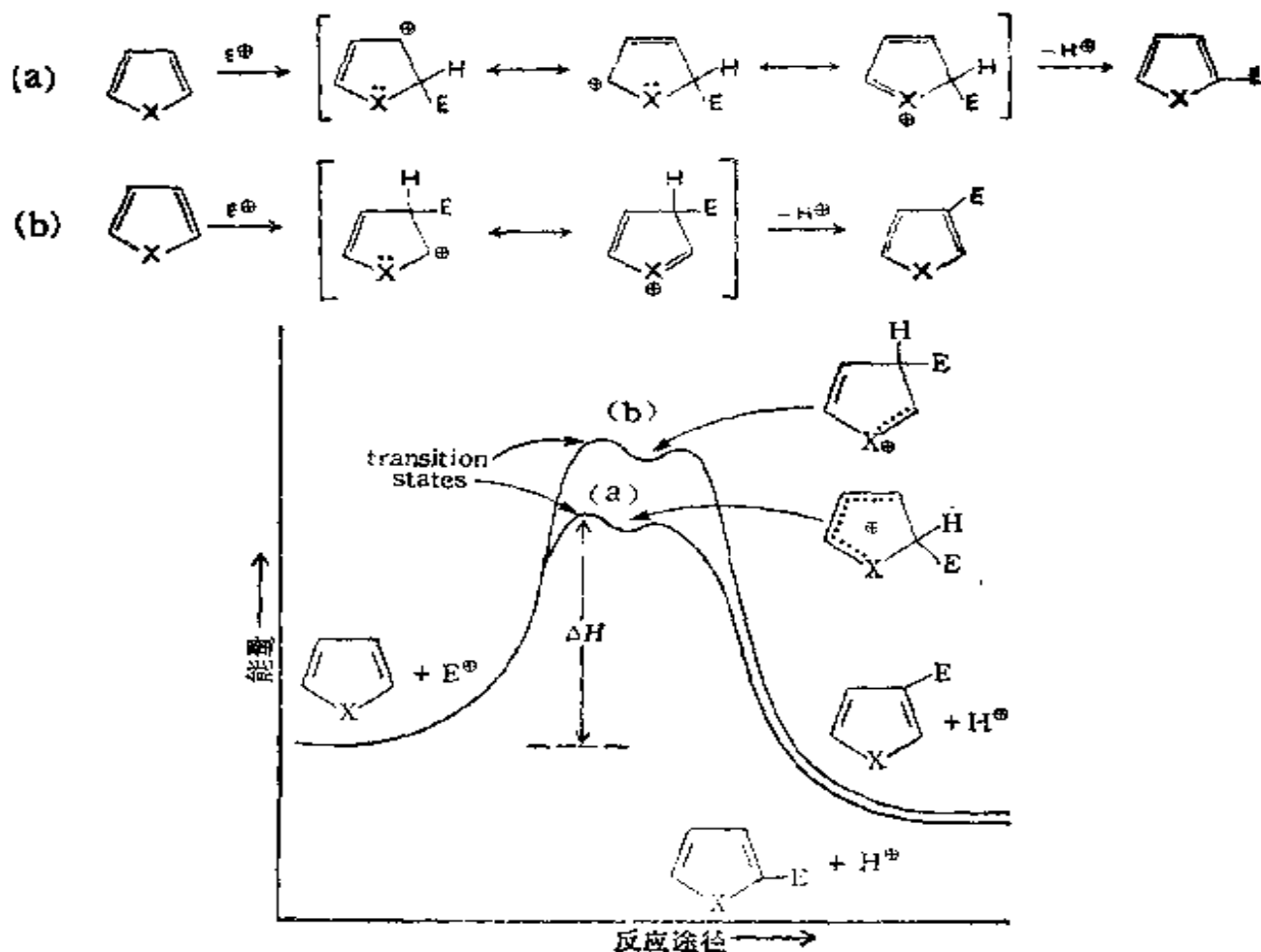
根据这些化合物发生亲电取代反应的难易程度不同，其反应性有下列顺序：



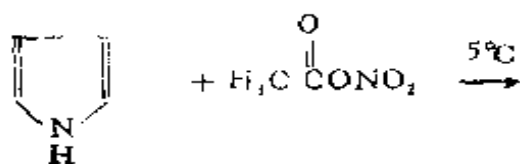
这个反应性顺序，与它们的环氮原子的化学位移顺序是一致的(见表 4-1)。

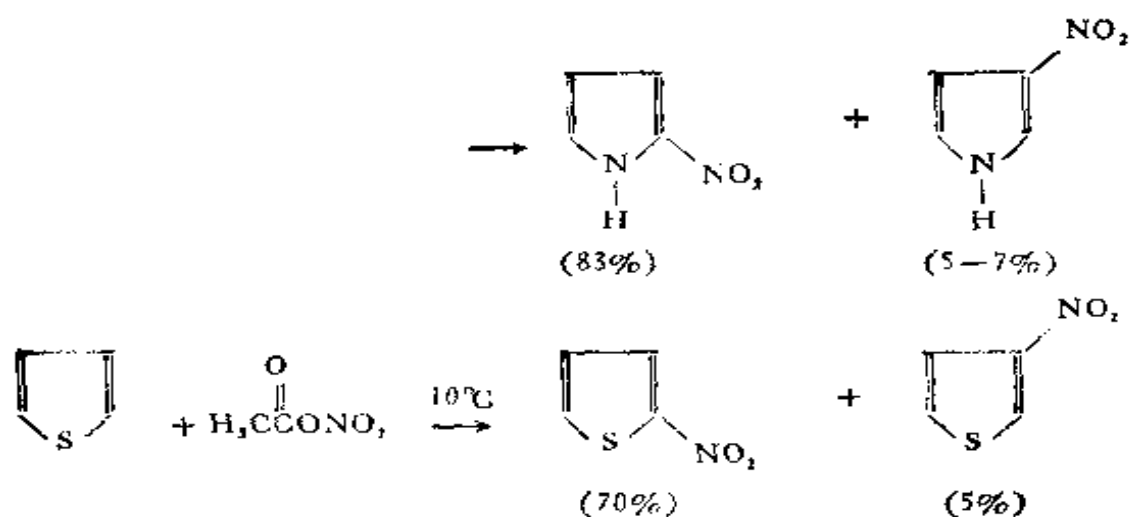
在苯分子中，六个氢原子的化学位移是完全相等的，这表明六个环碳原子上的电子云分布是均匀的。但是，在呋喃、吡咯和噻吩环中由于杂原子的掺入，四个环碳原子上的电子云分布是不均匀的。在杂原子的两个 α -位碳原子上，电子云密度比两个 β -位的要相对高些。因此在亲电取代反应中，占优势的是在 α -位上发生。同时， α -位的亲电取代反应的过渡态中，电荷的离域分布状况好，

所以共振稳定性较高即过渡态的位能较低，如图所示。

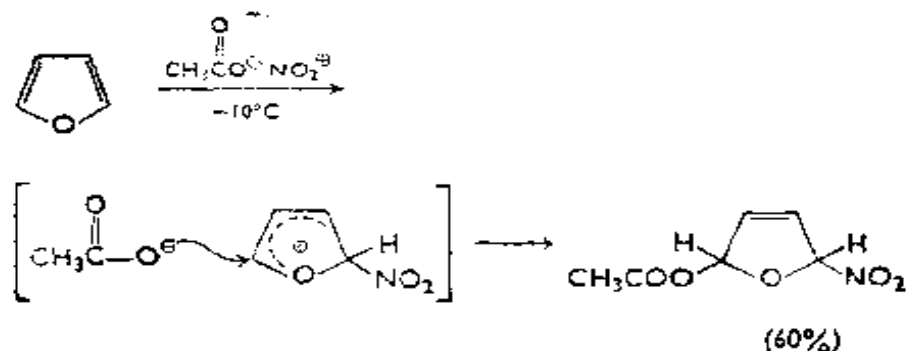


咪喃、吡咯和噻吩在亲电取代反应中的活泼性及其部位活性差异现象，与苯酚和苯胺中的情形十分相像。 2,5-位，可以看成是杂原子的邻位，是环上的两个负电性中心，所以优先受到亲电试剂的进攻。它们的易氧化性也与苯酚和苯胺相似。例如，咪喃、吡咯与强氧化剂硝酸反应，不能得到预想的有用产物，这时环本身被破坏而生成焦油。所以它们的硝基衍生物需要在温和的条件下，用弱硝化试剂—硝酸乙酰酯来制备：

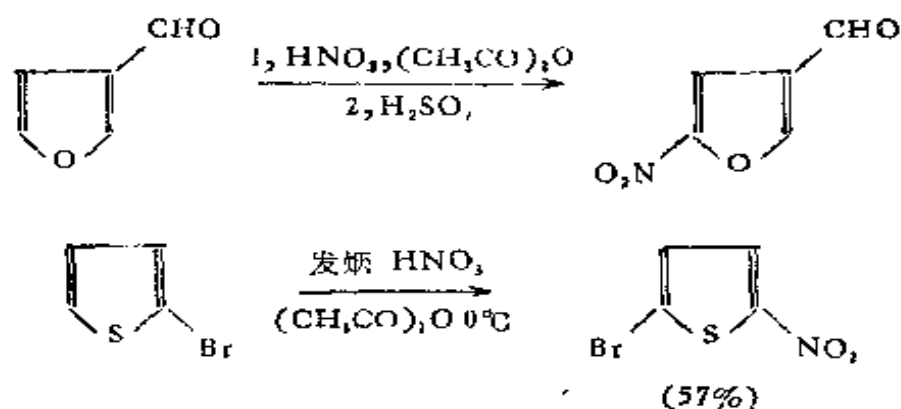




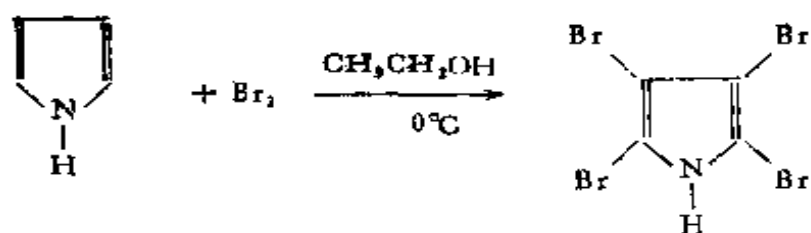
呋喃与硝酸乙酰酯反应，首先生成 2, 5-位的加成产物。加成产物在吡啶作用下，脱去醋酸根，同时发生芳构化得 2-硝基呋喃。



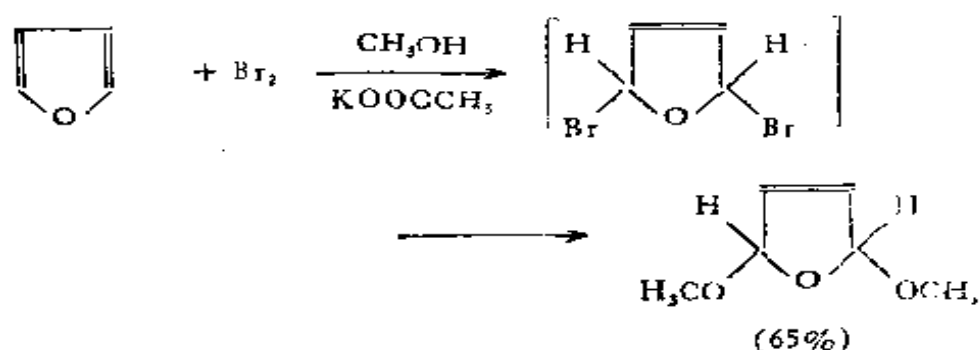
但是，当环上已有一个吸电子取代基时，则环被钝化而稳定了，这时，可以用硝酸直接进行硝化反应，如：



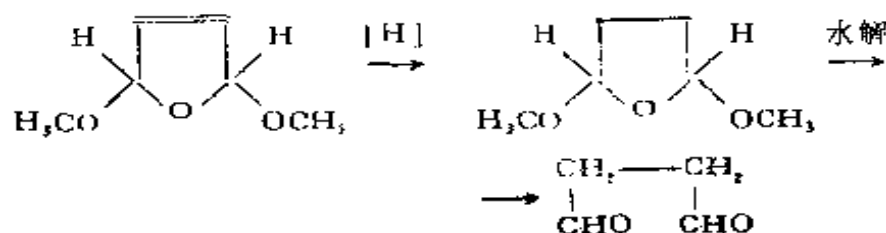
像苯酚一样，呋喃、吡咯和噻吩也很容易发生卤化反应，而且往往得到多卤化物。如：



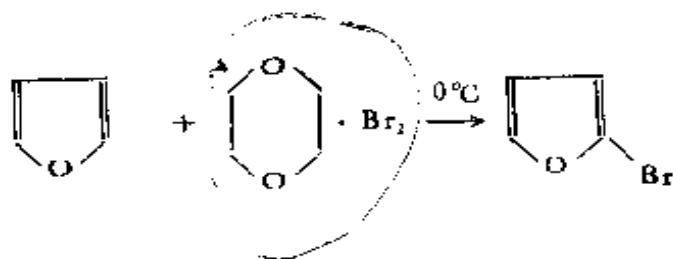
咪唑与 Br₂ 反应十分剧烈，一般不能得到正常的溴化产物。即使在非常温和的条件下，产物也主要是加成中间体，显然，这是一个不稳定的、含两个活泼的丙烯型溴的分子，后者将迅速与溶剂分子反应，生成环戊烯醚的衍生物：



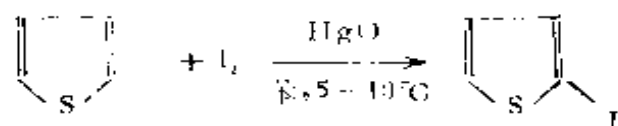
产物是缩醛型结构，经氢化和水解，则得 1,4-二醛。这是近年来制备丁二醛的一个较好方法。1,4-二醛是进行鲁宾逊反应合成托品的重要原料。



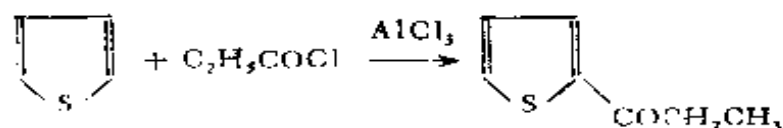
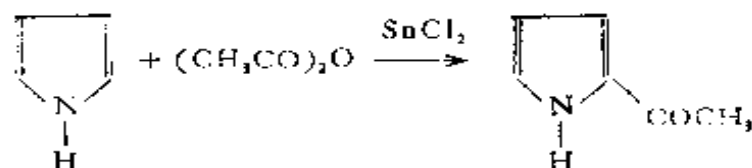
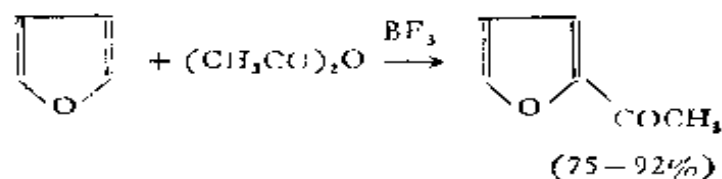
α -溴代咪唑，是用温和溴化试剂二氧六环溴化物在低温时反应制得的：



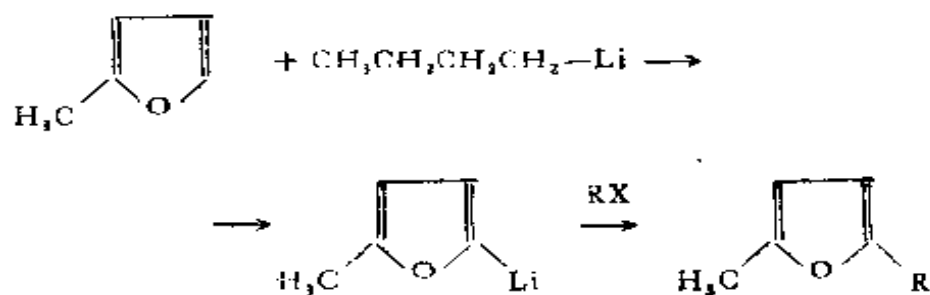
2-碘代噻吩是在 HgO 存在下合成的：



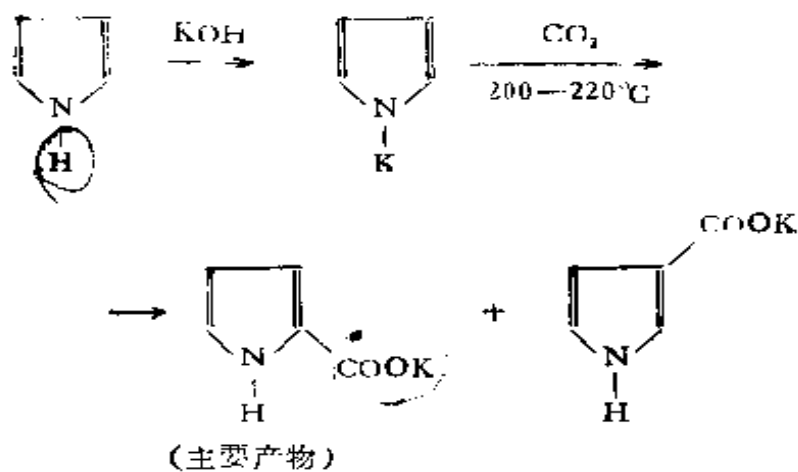
呋喃、吡咯、噻吩也能像碳环芳香体系一样发生傅氏反应，如酰基化反应：



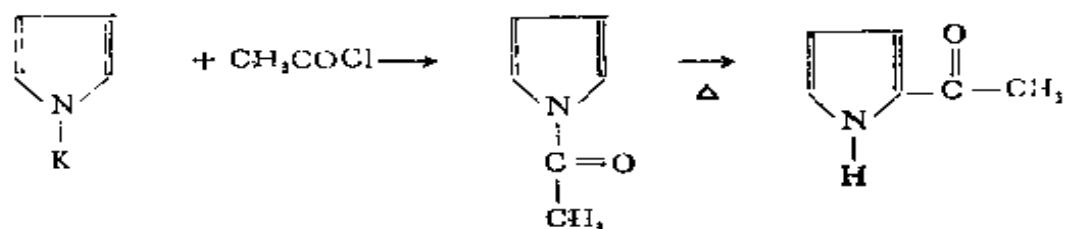
但是，烷基化反应却很难得到单一的一烷基化产物，总是得多烷基产物和混合烷基化产物，而且在酸性催化剂的作用下，五员杂环本身往往容易发生聚合作用。有时烷基化反应时只是产生焦油状混合物。某些特殊的烷基化产物，可以通过间接方法制备^[15]如：



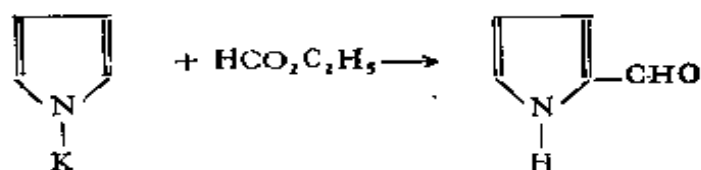
吡咯具有弱的酸性，它更像苯酚，能与 KOH 生成盐，吡咯盐也与酚盐相似，能发生许多类似傅氏反应型的一些反应，例如：



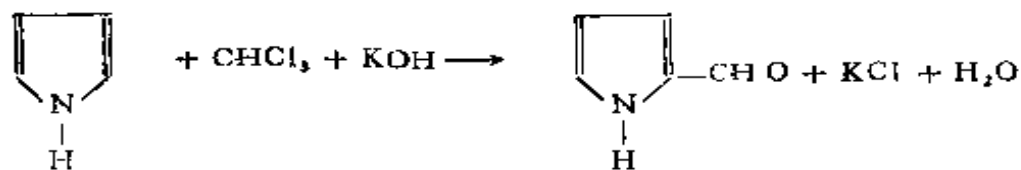
钾盐与酰氯反应,经热重排能得酰基化产物:



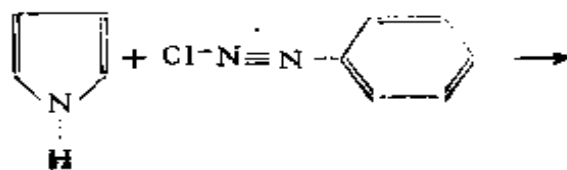
钾盐与甲酸乙酯反应,发生甲酰基化:

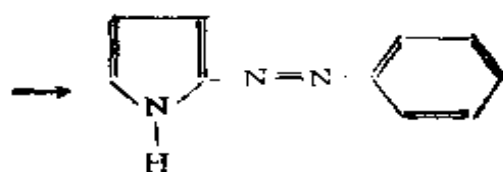


吡咯本身也能像苯酚一样,发生类似瑞曼-悌曼反应:

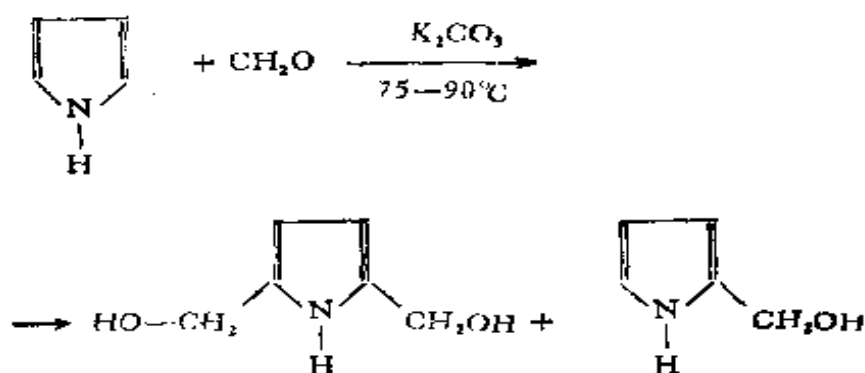


吡咯与重氮盐反应(偶联反应),生成偶氮化合物:

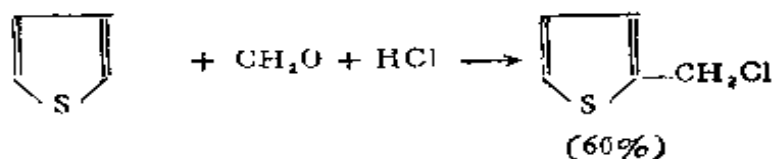




与甲醛作用,发生羟甲基化反应:



噻吩与甲醛和 HCl 作用,发生氯甲基化反应:



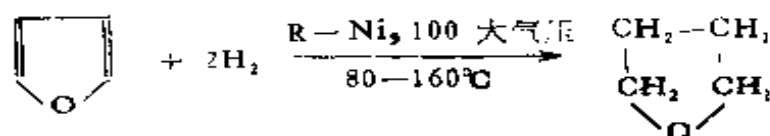
2. 不饱和性与加成反应

呋喃、吡咯、噻吩的分子中都有一个顺式的丁二烯型结构,因此,这些分子又都有不饱和性质。如果用这些分子的共振能值来代表它们的芳香性征的大小,那么这与它们的不饱和烯键性质的强弱正好有相反的顺序,如下表所示。加成反应是标志烯键不饱

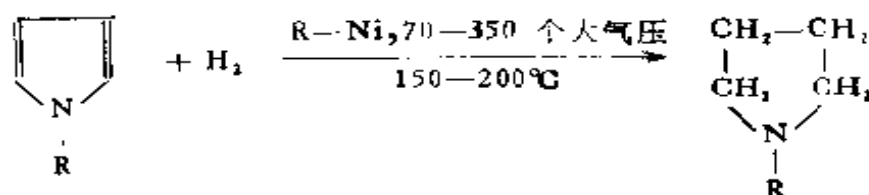
	芳香性征				
化合物					
共振能 (cal/mol)	36	29	21	16	~3
	烯键性征				

和性的最典型的反应，呋喃、吡咯和噻吩都能像环戊二烯分子一样发生 Diels-Alder 反应和加氢反应等。这些反应在许多重要的天然活性化合物的合成中都是十分有价值的。

(1) 催化加氢反应 由上表可见，在这几个杂环分子中，呋喃的共振能是最低的，它与环戊二烯的共振能差值最小，所以它的烯键性征也是最为鲜明的。在常压下，将呋喃蒸气和氢气通过加热的催化剂(钯)层，或者在 $R-Ni$ 作用下加氢都能顺利地生成四氢呋喃，如：

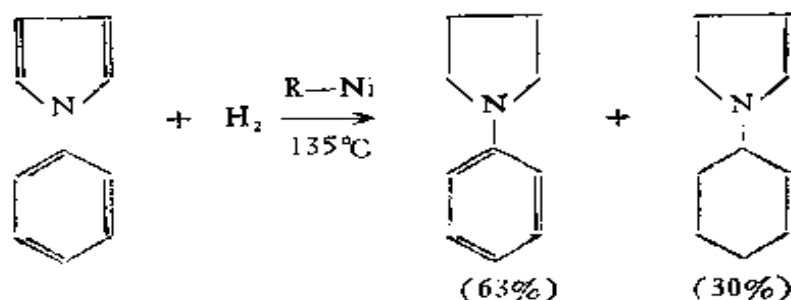


同样方法，用 $R-Ni$ 催化氢化吡咯及其烷基衍生物，则得四氢吡咯或其衍生物，但反应条件要比氢化呋喃时更强烈些，如：



式中 $R=H$ 或烷基。

吡咯的共振能比苯的共振能小得多，所以它比苯环更容易被氢化。例如：

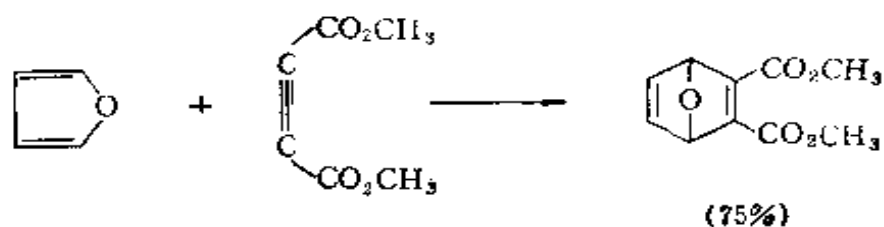


当反应的温度提高到 $180^\circ C$ 时，1-环己基四氢吡咯的得率可以提高到 84%，这说明吡咯环比苯环具有更大的一般烯键的性质。

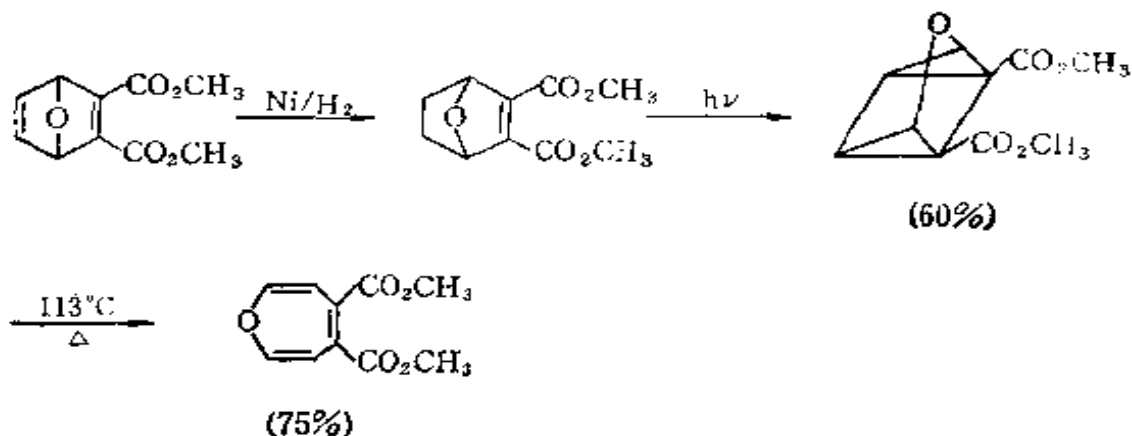
噻吩环也可以催化氢化,但一般催化剂容易被硫中毒而失效,因此需要用某些特殊的催化剂,如二硫化钼等。

某些化学还原剂也能将呋喃、吡咯等环还原成二氢或四氢化合物。如锌加醋酸体系和锌加盐酸体系等,但一般都比较困难。

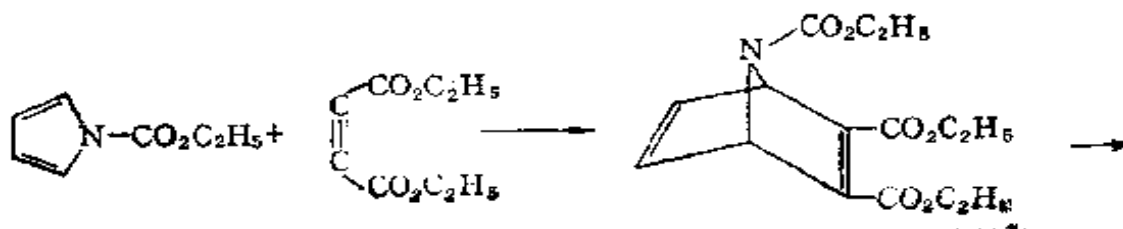
(2) [4 + 2] 型的环加成反应 呋喃、吡咯分子中的“顺丁二烯”部分,能作为双烯组分与嗜双烯分子,发生 Diels-Alder 加成反应,即[4 + 2]型的环加成,生成一个含氧桥的六员环化合物,例如:

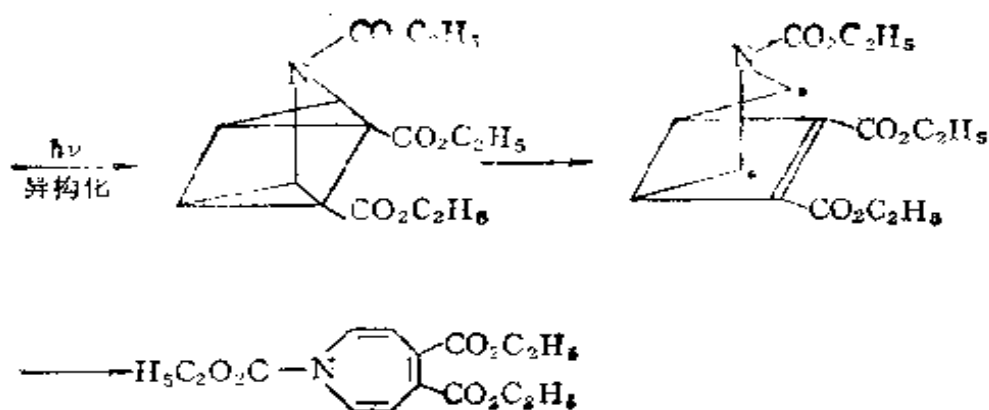


加成产物经氢化、重排以后,生成稳定的氧杂萜衍生物^[16]:



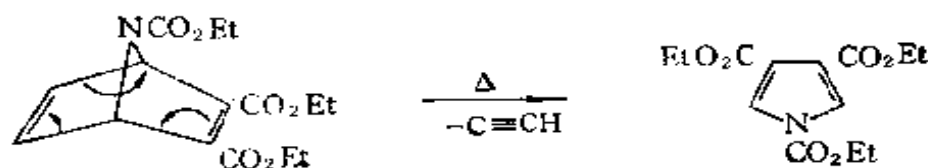
吡咯环系也能发生类似的反应^[17]:



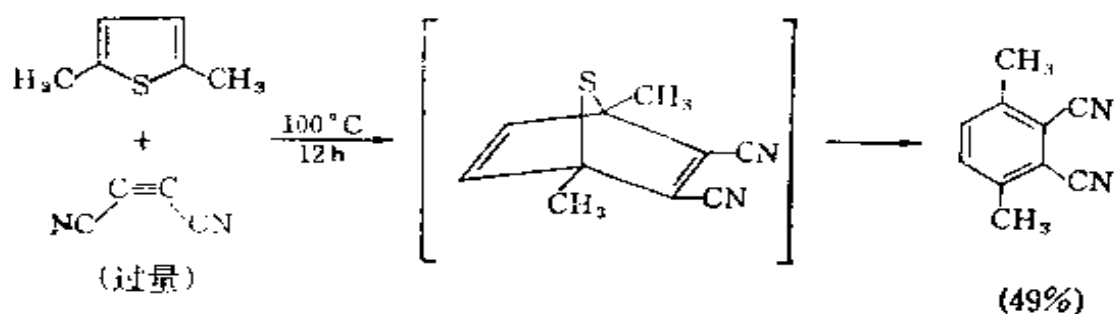


(1,4,5-三乙氧羰基氮杂莰)

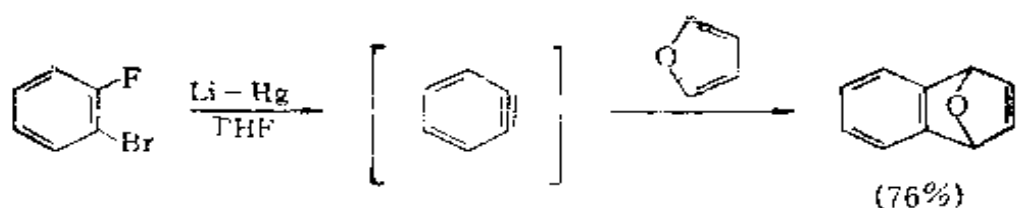
加成产物若不进行光催化异构化反应,而是直接加热时,能够脱去一个分子的乙炔而得吡咯衍生物:



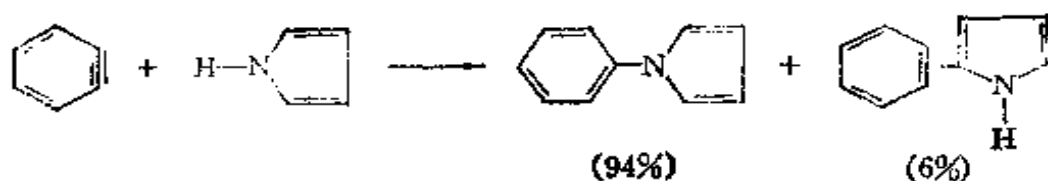
噻吩环与特别活泼的炔化物也能发生类似的加成反应,但结果只得到取代苯,中间是如何消除掉硫的,现尚不清楚。



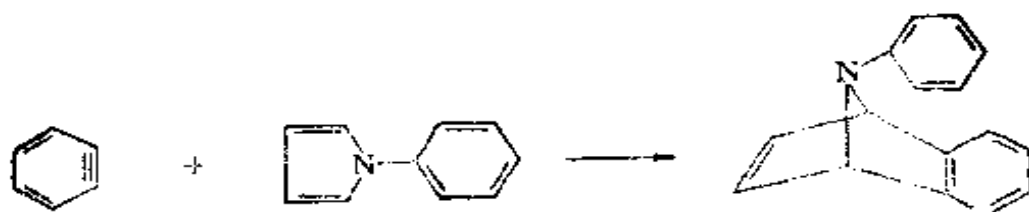
苯炔,是非常活泼的嗜双烯分子,它很容易和呋喃发生[4+2]型的加成反应。因为苯炔太活泼,存在寿命极短,通常是让它在反应过程中产生,所以常用呋喃作为苯炔的俘获剂,用以证明苯炔的存在。



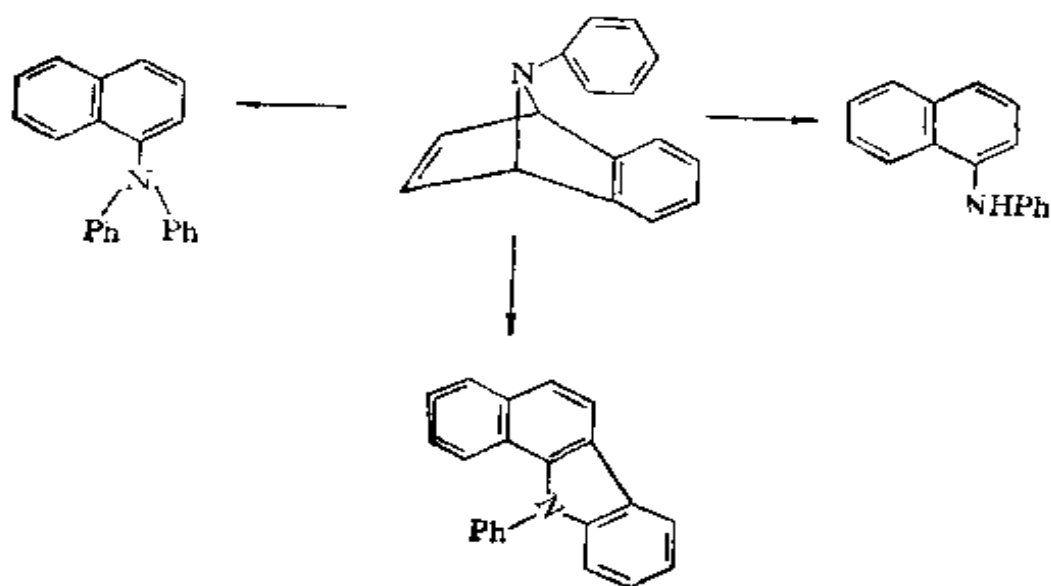
吡咯与苯炔反应，首先生成 1-苯基吡咯和 2-苯基吡咯：



接着，产物再与过量的苯炔反应，则生成 7-氮杂-2,3-苯并-双环[2,2,1]庚-2,5-二烯：



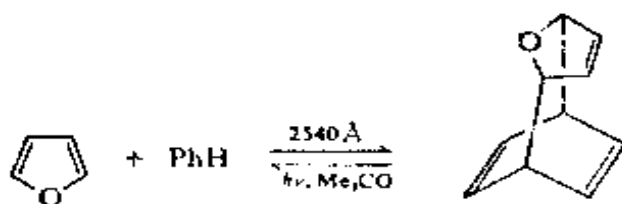
但是，这个加成产物不如苯炔和咪唑的加成产物稳定。它能进一步反应，生成几种 α -萘胺的衍生物^[38]：



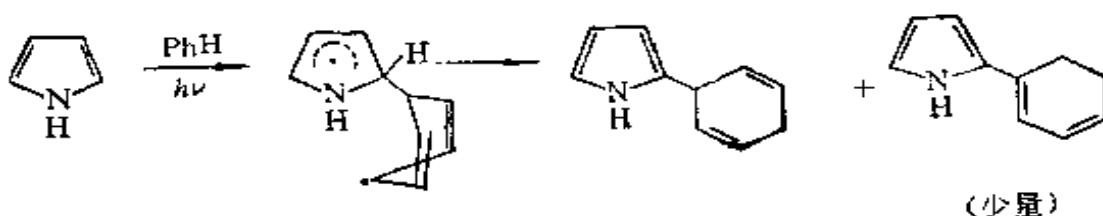
用 N-甲基吡咯、N-苄基吡咯与苯炔反应,亦能得类似上述的产物。

噻吩,一般不能与苯炔发生类似的加成反应,非常活泼的四氟苯炔可以与噻吩发生加成反应^[19]。

(3) 光激加成反应 在光照下,呋喃能和苯分子发生加成反应,这叫做 1,4-光加成反应。

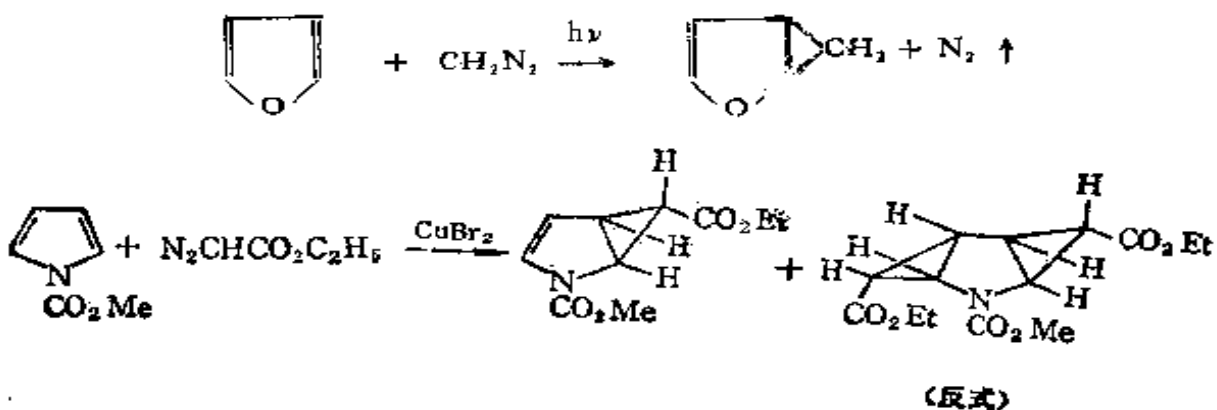


在紫外光照射下,吡咯与过量的苯反应,主要生成苯环1,4-加成产物^[20]:



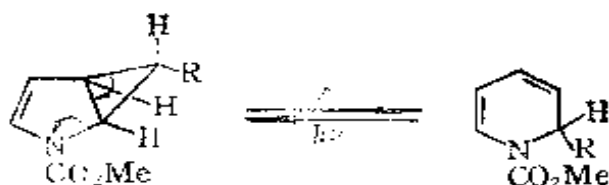
吡咯与萘环也能发生类似的加成反应。

(4) [2 + 1] 型的环加成反应 呋喃或吡咯分子中的一个双键部分与活泼的卡宾或氮宾化合物,发生 1,2-加成,即在双键上插入一个碳原子或氮原子,从而形成一个三元环^[21]。例如:

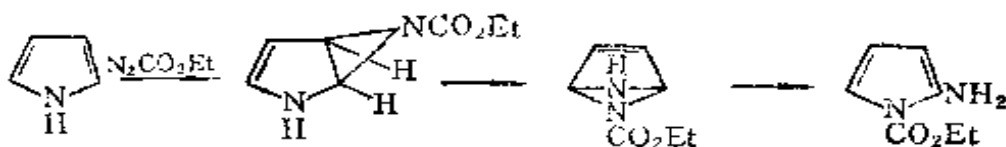


产物反-2-氮杂三环[4,1,0,0^{3,5}]庚烷中三环的立体化学已通过NMR谱证明了。

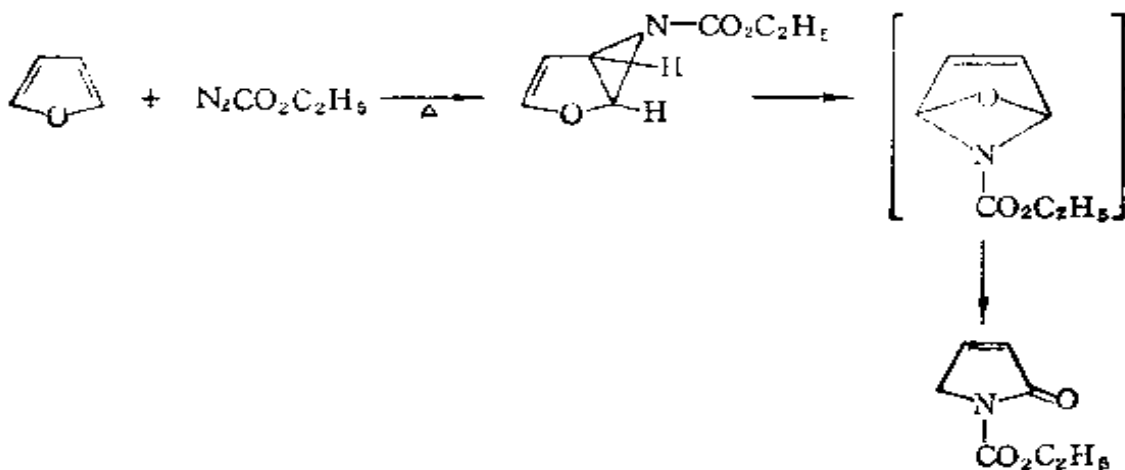
2-氮杂双环(3,1,0)己-3-烯在260°C左右时加热,则重排成取代的1,2-二氢吡啶,而后者在紫外光(350nm)照射下,又能环合为2-氮杂双环[3,1,0]己-3-烯,即(式中R=H或CO₂C₂H₅):



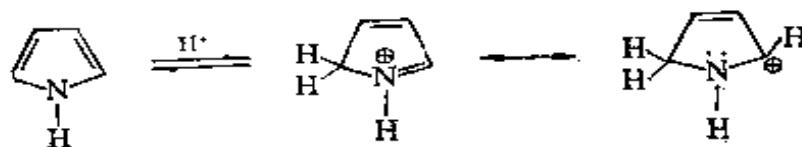
重氮甲酸乙酯与吡咯反应,首先得含氮三元环,但它很容易发生异构化,变成为1,4-加成物,并进一步重排,得1-乙氧羰基-2-氨基吡咯^[22]:



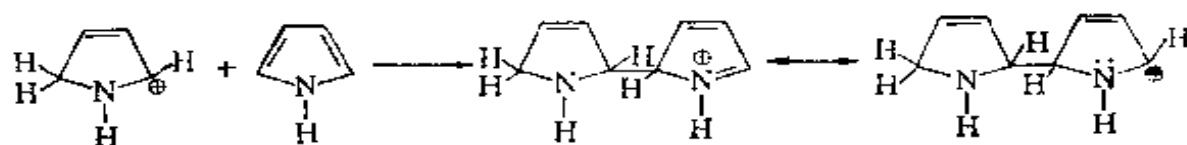
呋喃亦能发生类似的反应:



(5) 自身加成——聚合反应 吡喃、吡咯、噻吩都能与无机酸发生质子化反应。吡咯质子化以后，则破坏了它的芳香体系，形成了一个十分活泼的带正电荷的离子分子：

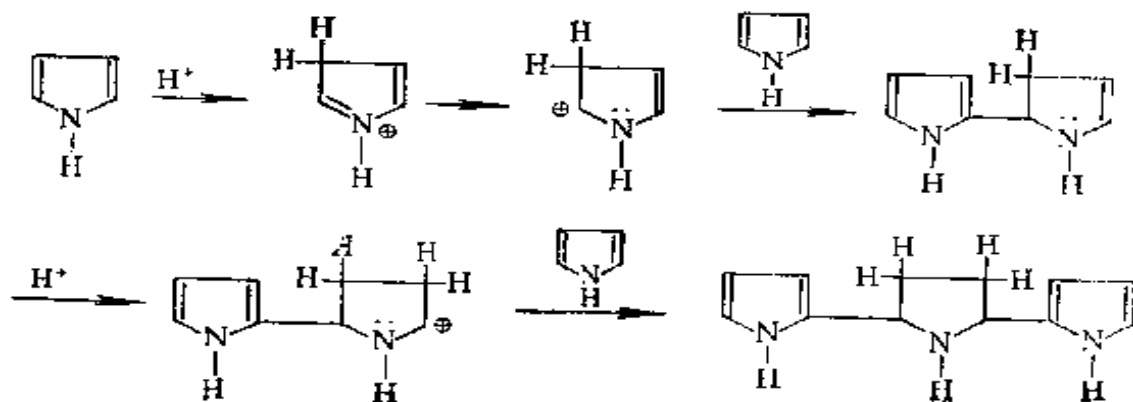


这个正离子分子有很强的亲电性质，与过量的吡咯分子中的双键部分能发生亲电加成反应，如下式所示：

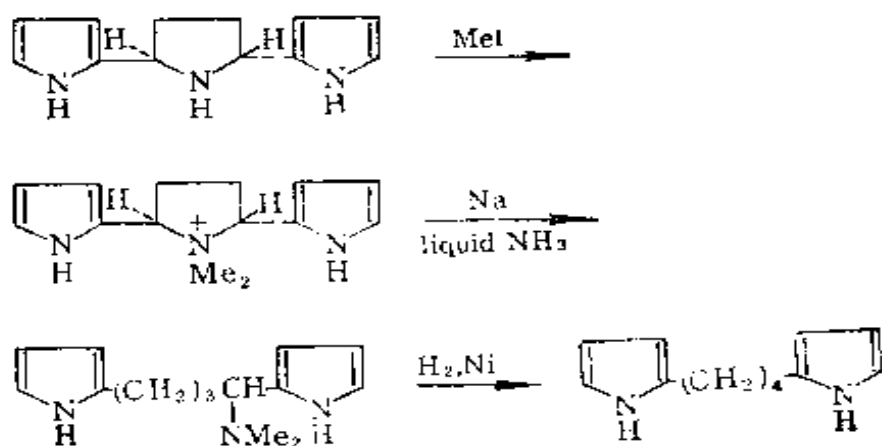


二聚体，仍然是个活泼的带正电荷中心的分子，所以能继续与吡咯分子加成，这个过程连锁地进行，则生成一个多聚体。

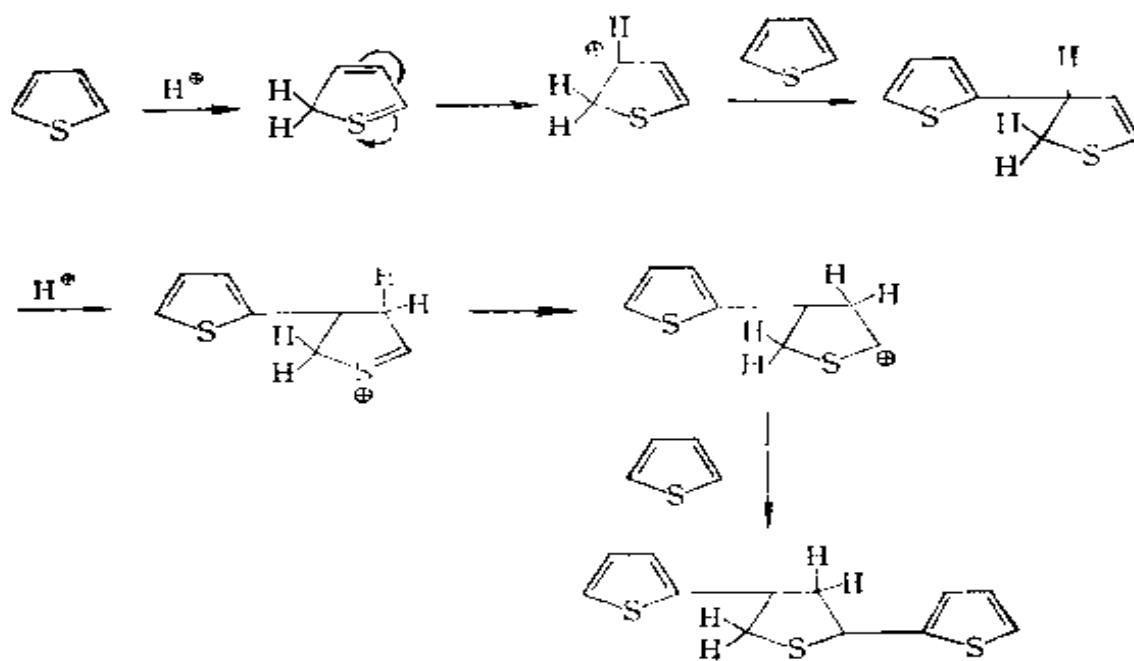
在 0°C 时，用 5.5 mol/L 的盐酸处理吡咯，能得到结晶状的三聚体，其反应过程为：



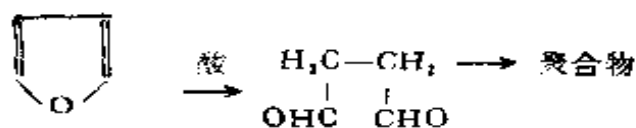
产物是一典型的二级胺，用碘代甲烷进行彻底甲基化后再还原，则得 1,4-双-2-吡咯基丁烷：



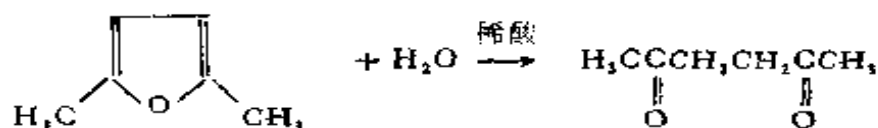
噻唑在温和条件下，与磷酸作用也能得到三聚体产物，但是在结构上与吡咯三聚体不同。噻吩三聚体是首先由 2-位质子化噻吩引起的，如：



呋喃在酸作用下，容易发生开环，生成不稳定的丁二醛，并接着变成树脂化的聚合物。

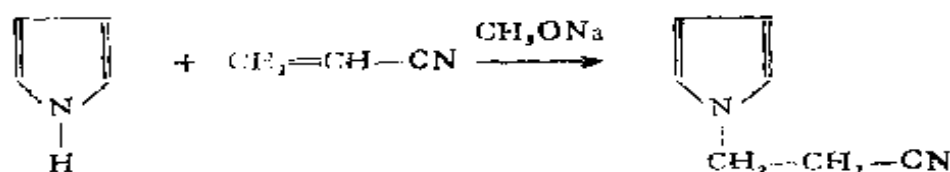


2,5-二烷基呋喃与酸反应生成1,4-二酮,如:

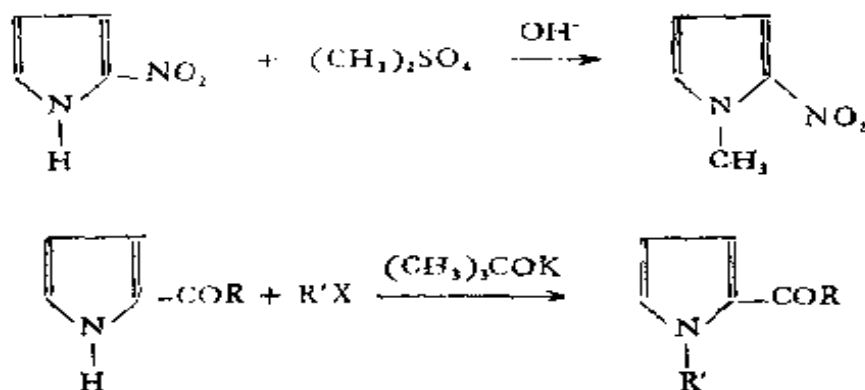


但是2-乙酰基呋喃与硫酸或盐酸一起回流,呋喃环仍然不被破坏。

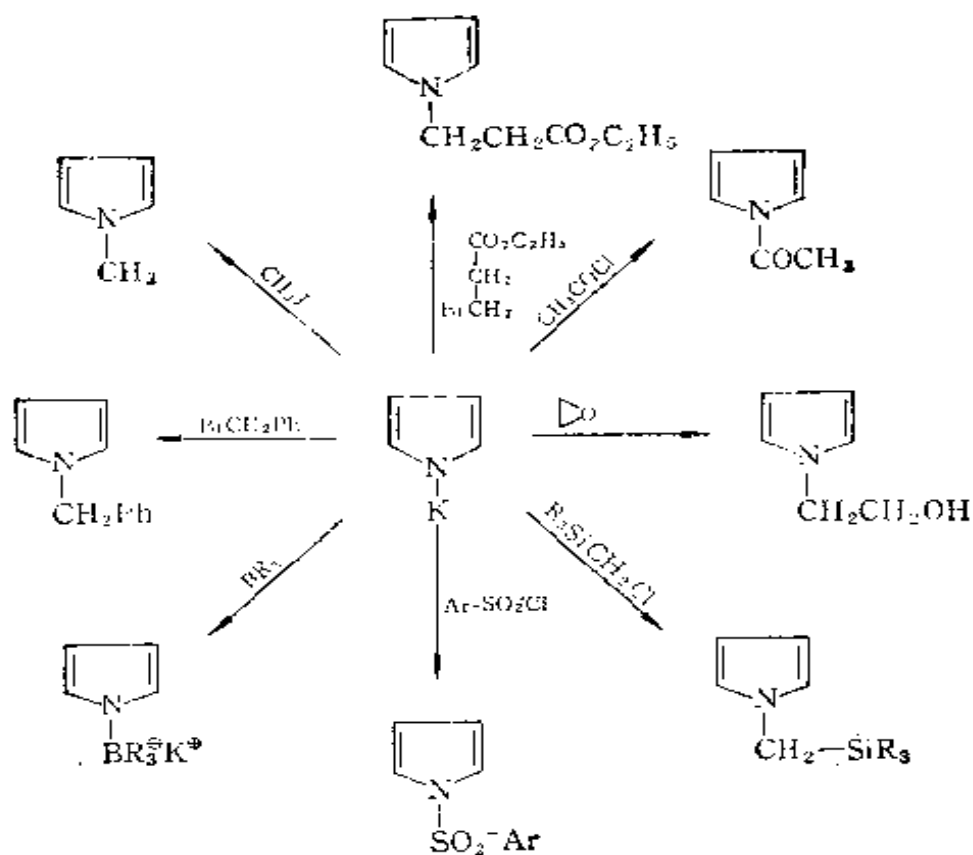
吡咯分子中氮上相连的氢是活泼的,与丙烯腈能发生迈克加成反应:



如果吡咯环上连有吸电子取代基团时,氮上的氢变得更加活泼,迈克加成反应会更容易进行。同时还能发生许多烷基化的反应,例如:



吡咯与KOH反应生成更加活泼的吡咯钾,这个化合物与酚盐一样,能发生一系列N-取代反应,如下图所示:



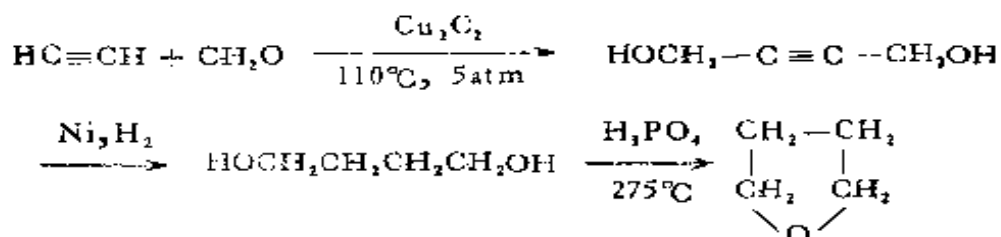
§ 2 环戊烷型饱和杂环体系

四氢呋喃、四氢吡咯和四氢噻吩，可以看成是环戊烷分子中的一个亚甲基被 O, S 或 NH 置换的产物。它们也与环戊烷分子一样，是非常稳定的分子。但是它们毕竟与环戊烷不同，都含有一个电负性强的杂原子，所以是极性分子。它们不但能与水相混溶，同时也与醇、烃、醚等多种类型的有机溶剂相溶，因此它们都是优良的溶剂。

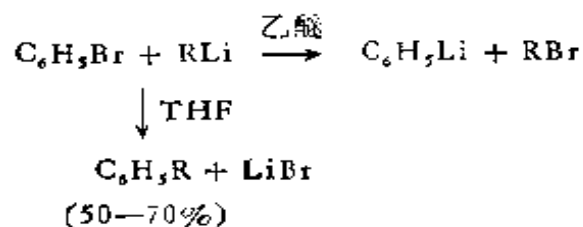
一、四氢呋喃

它是无色透明的液体，沸点 66℃，是一个环状的醚，具有醚的特性。易燃，在空气中很容易生成爆炸性的过氧化物。工业上以

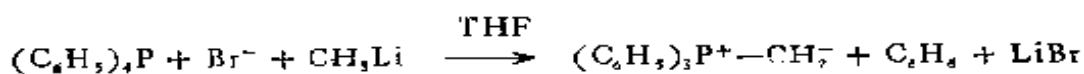
前多用糠醛路线合成。近代多采用石油路线，即由乙炔、甲醛制得：



四氢呋喃最主要的用途是作为溶剂。有的还是专用溶剂，例如，乙烯型卤化物和芳基氯化物在乙醚溶剂中不能发生正常的格式反应，但是用四氢呋喃为溶剂时，则可以顺利地实现这个反应。芳基溴化物和烷基锂在乙醚溶剂中反应时，只能得到卤素和金属的交换产物。而在四氢呋喃中，则发生芳基与烷基的偶联反应，如式中所示。四氢呋喃作为溶剂的另一个特点，是它对于一些离子化合物有较大的溶解性能。例如在丙二酸酯类的合成反应中，因为四氢呋喃能够溶解丙二酸酯的钠化物，所以可大大促进这个反应的进行。

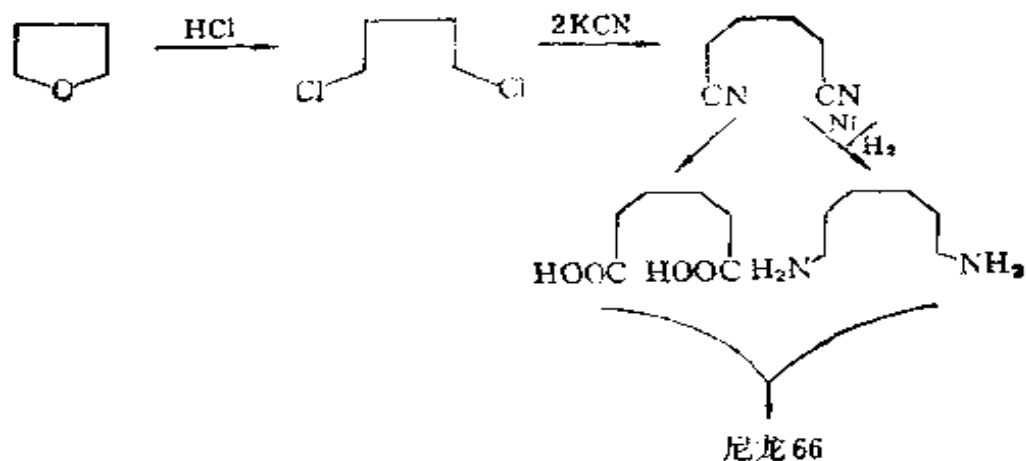


甲基锂化物在四氢呋喃中的反应性要比在乙醚中大得多。例如，甲基锂与四苯基磷溴化物在乙醚中反应非常慢(约须四个月)，而且只能得到混合物。但是在四氢呋喃中进行，这个反应能很快就完成了。而且生成的苯几乎是定量的，产物磷伊立德的产率也在70%以上(通过环己酮测定)。

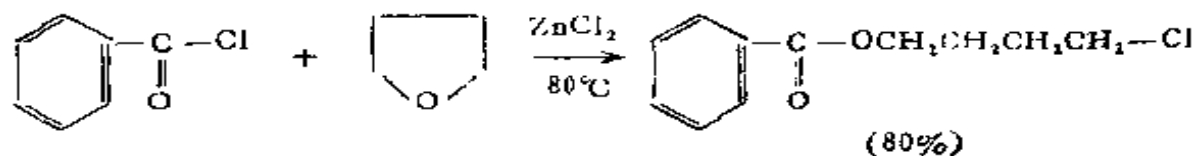
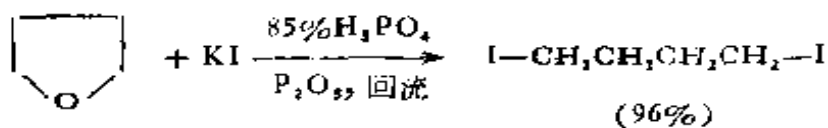


四氢呋喃不但是优良的溶剂，而且也是重要的试剂和合成原

料。工业上用它来合成 1, 4-丁二酸、1, 3-丁二烯和尼龙 66 等。如：

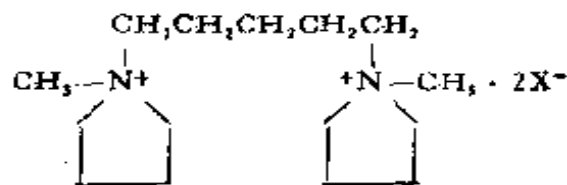


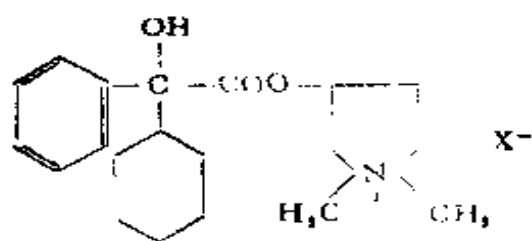
四氢呋喃还能与 KI、酰氯等试剂发生开环反应：



二、四氢吡咯

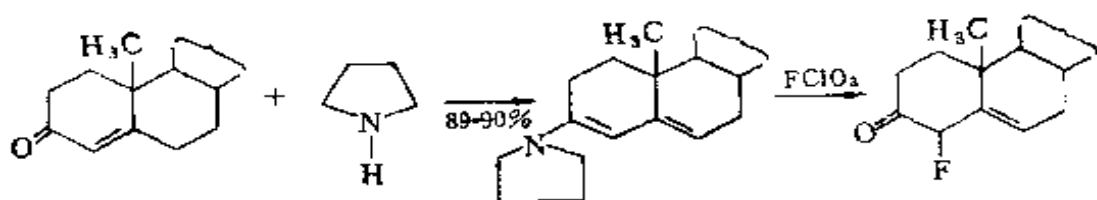
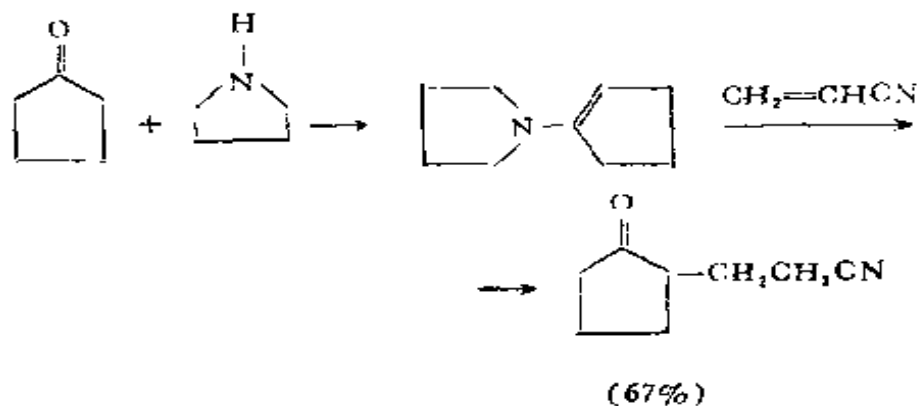
又称吡咯烷，无色液体，沸点 88°C，是一个环状的二级胺， $pK_b = 2.9$ 。具有一般的胺的性质和反应。是合成药物、杀虫剂和杀菌剂的重要原料。例如在合成药物五吡咯烷(降压)和治溃疡药胃长宁等分子中都含有四氢吡咯环系。



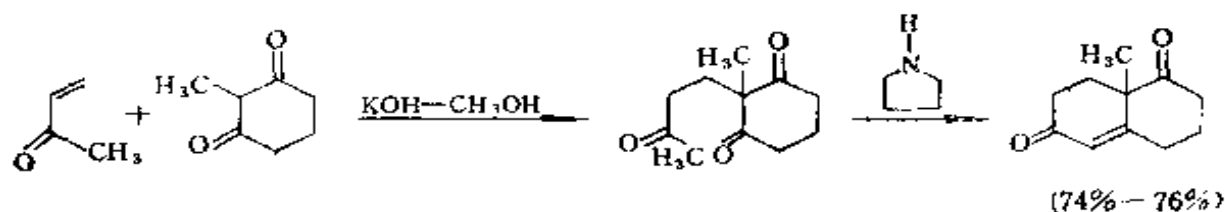


图长一

四氢吡咯在合成中的一个重要用途，是与各种醛、酮反应，生成烯胺。这是醛、酮化合物进行烷基化和酰基化反应的中间体，例如：



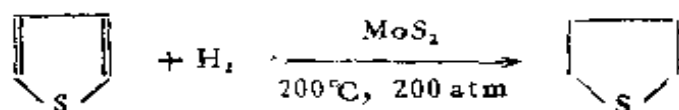
在某些环化反应中，四氢吡咯还能起环化催化剂的作用^[23]。例如：



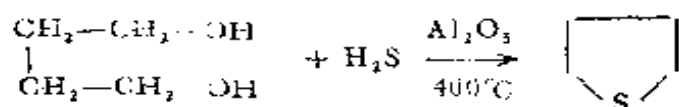
在有的反应中，需要加入多于 1mol 的吡咯烷，这可能是由于生成了烯胺中间体。

三、四氢噻吩及其衍生物

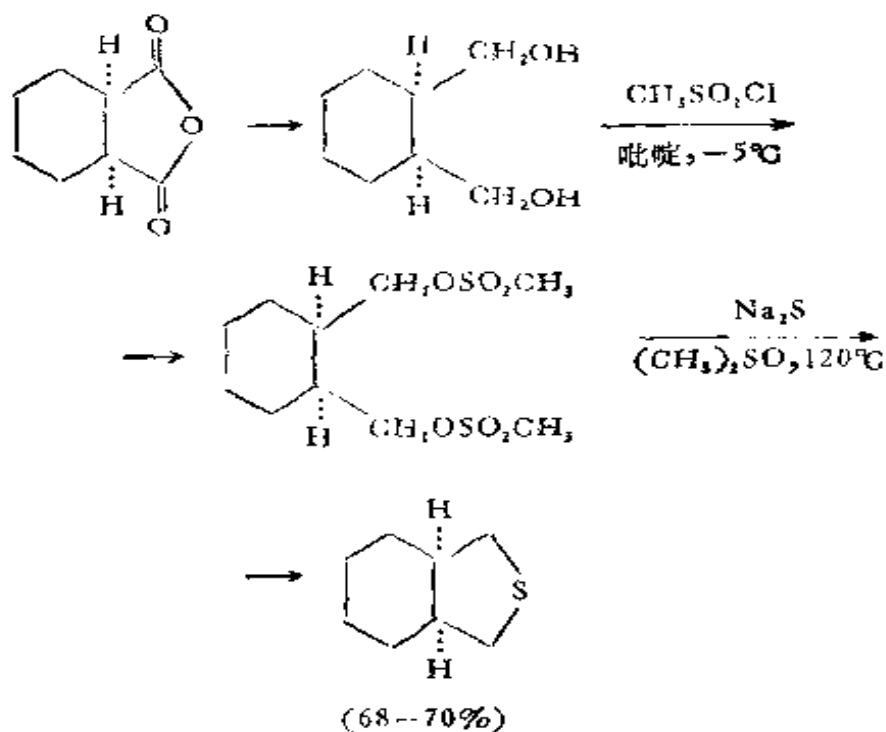
四氢噻吩, 无色液体, 沸点 121.1°C。可用特殊催化剂, 在高压下氢化噻吩制得:



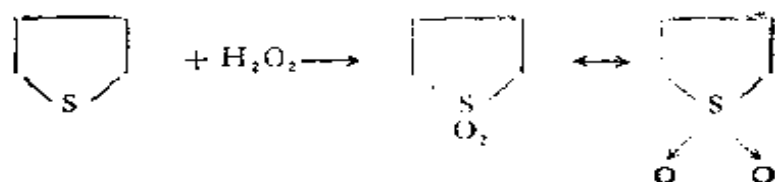
使用非常过量的钨-碳催化剂, 也可以完成上述反应。还可以由 1,4-二氯丁烷或 1,4-丁二醇制得:



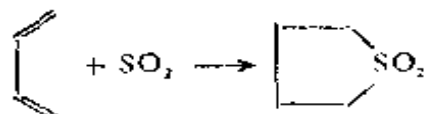
在比较复杂的 1,4-丁二醇型分子中, 常是先将其转变为磺酸酯, 然后与 Na_2S 反应^[24]。例如:



用双氧水氧化四氢噻吩, 生成 1,1-二氧化合物, 即环丁砜:



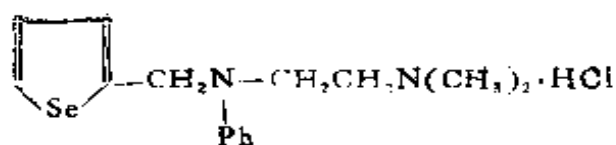
工业上是用了二烯与 SO_2 反应制得的：



环丁砜，无色液体，沸点 285°C ，偶极矩为 4.69D ；介电常数为 42 ，与水能混溶，是溶解性能非常大的优良溶剂，尤其是对芳烃溶解度很大，所以工业上用它作为萃取芳烃的溶剂。因为它的介电常数很大，故用作制备四级胺盐反应的溶剂。与其它非质子溶剂相比，环丁砜有许多突出的优点；沸点高，可在 $230\text{—}240^\circ\text{C}$ 下回流；热稳定性好，化学稳定性高，可得高产率的结晶状产物；离子溶剂化作用很小，所以对于四级胺化反应的动力学研究也十分有益。

§ 3 含其它杂原子的五员杂环化合物

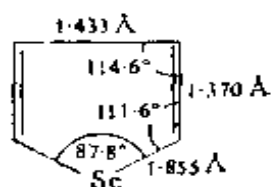
前面讨论的三种五员杂环，其杂原子氮、氧是周期表第五族和第六族的第一个元素。同一族的各个元素都具有相同数目的价电子数，所以理论上，这两族的其它元素也应能生成各自相应的杂环化合物。但是，多年来只对含 N 、 S 、 O 的杂环化合物的结构和性质研究得比较多，而对含其它元素的杂环研究得很少。其主要原因可能是其它类型的杂化合物合成比较困难。例如，早在 100 年前 (1885 年)，Paal 就第一次合成了硒吩。但是直到近代，由于物理技术和合成技术的进步，人们才对它们的结构和性质进行了较充分的研究^[25]，而且还发现了一些很有价值的、具有生理活性的硒吩。如具有显著的抗阻胺活性的 α -取代硒吩：



近年来,不但对于含第五族、第六族和与碳同族的元素 P、As、Te、Si 等杂环的合成和性质,进行了广泛的研究,而且对于第三族元素的杂环化合物的研究也有极迅速的发展。关于这些杂环化合物的结构、化学反应性和实用价值都有专门论著。本书只能举一些简单的例子以窥一斑。

一、硒吩




液体,沸点 $110^{\circ}/758\text{mmHg}$, 光谱测定结果表明, 硒吩分子



具有平面结构,其键长、键角如图所示。从结构上看,硒吩与噻吩是十分相似的,具有相近的键长和键角, 硒吩中的氢原子在核磁共振谱中的化学位移也向低场移动 ($\delta = 7\text{ppm}$), 即有一个较强的环电流, 所以它也是个芳香性的环状分子。但是, 它的 α -位氢和 β -位氢

的化学位移差值比噻吩中的要大些, 这说明硒吩的芳香性不如噻吩的大。

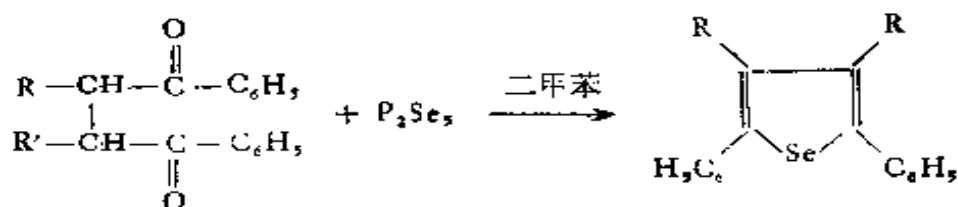
表 4-2 环氢原子的化学位移 (ppm)

化合物	α -位 H	β -位 H	差值
	7.20	6.96	0.24
	7.88	7.23	0.65
	8.85	7.72	1.13

硒吩及其衍生物的合成方法主要有两种类型:

1. 环合法

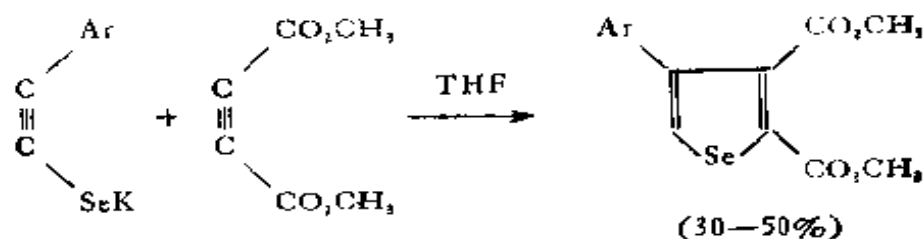
(1) [4 + 1] 型环合法 像合成噻吩一样，利用 1,4-二羰基化合物与磷化硒反应，能直接生成硒吩^[26]，如：



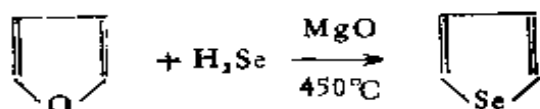
式中，R = H, CH₃。

1,3-丁二烯和 1,3-丁二炔与硒化氢或硒反应，链状炔或烯炔与元素硒反应，都可生成硒吩及其衍生物。

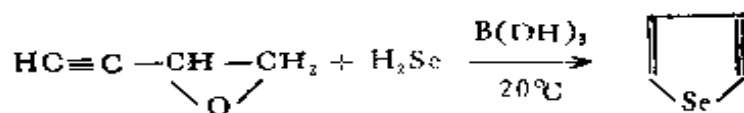
(2) [3 + 2]型的 1,3-偶极环合



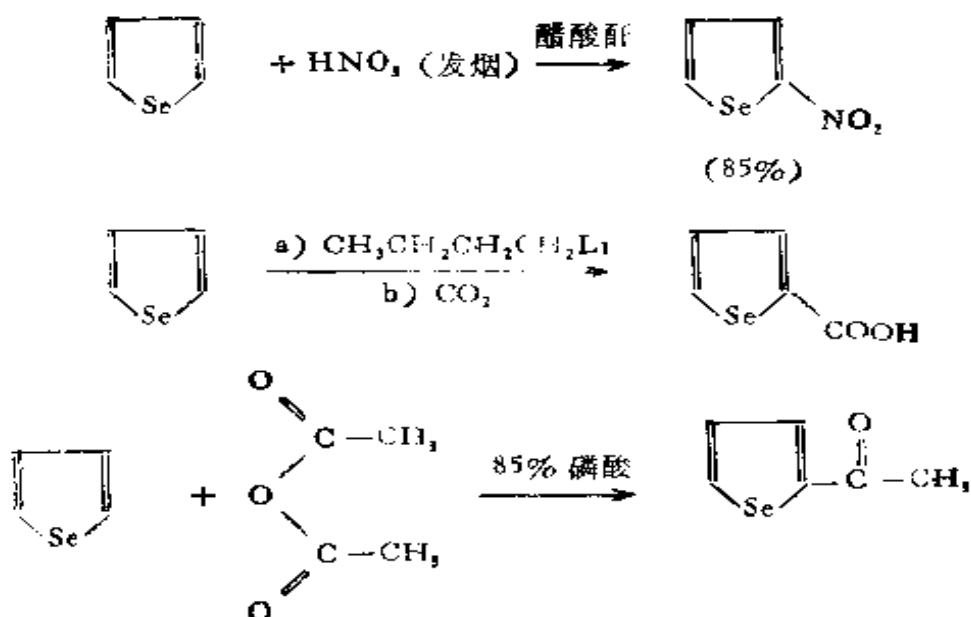
2. 由其它杂环化合物转化为硒吩



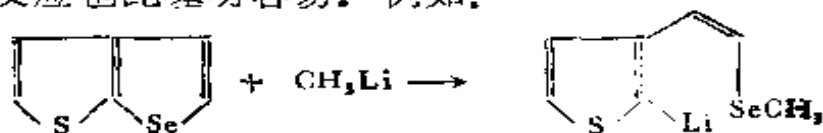
Perver 发现，由取代的环氧乙烷与硒化氢反应，能以很好的产率制得硒吩及其衍生物。环氧乙烷上的取代基除乙炔基外，也可以是乙烯乙炔和羟烷基等。



硒吩的化学反应与噻吩很相似。可以发生硝化、磺化、卤化、氯甲基化、氨甲基化、酰化和甲酰基化等。反应主要发生在 α-位上。例如：

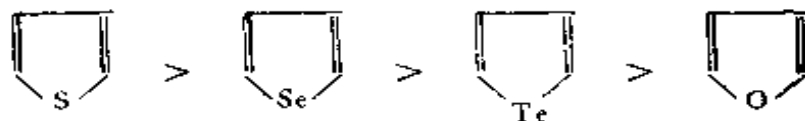


碲吩发生亲电取代反应的反应性，一般要比噻吩大，与烷基锂的开环反应也比噻吩容易。例如：

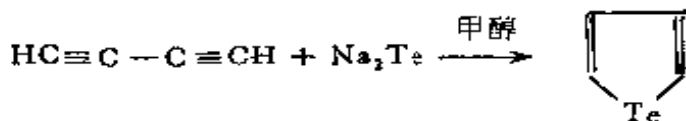


二、碲吩

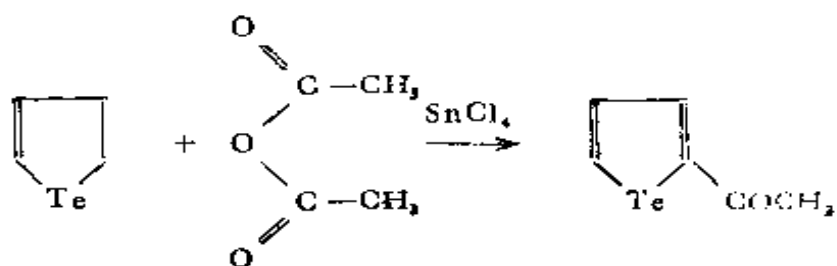
液体，沸点 $90^\circ/100\text{mmHg}$ ，由表 4-2 可见，碲吩的化学位移差值最大，所以其芳香性应该比噻吩更小。它们的芳香性顺序为：



碲吩环很容易与酸作用而水解，所以通常制备碲吩时要在无水、无氧的情况下进行^[27]：

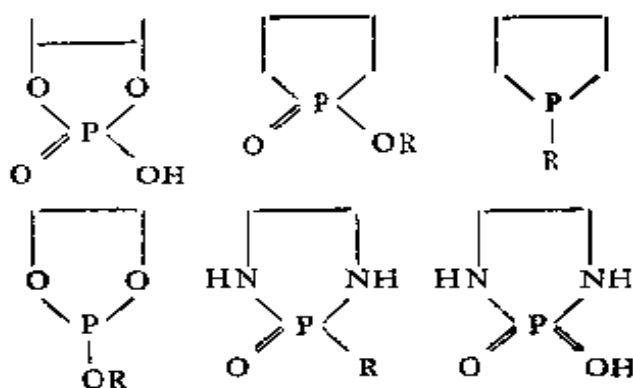


碲吩也能发生亲电取代反应和酰化反应，例如：

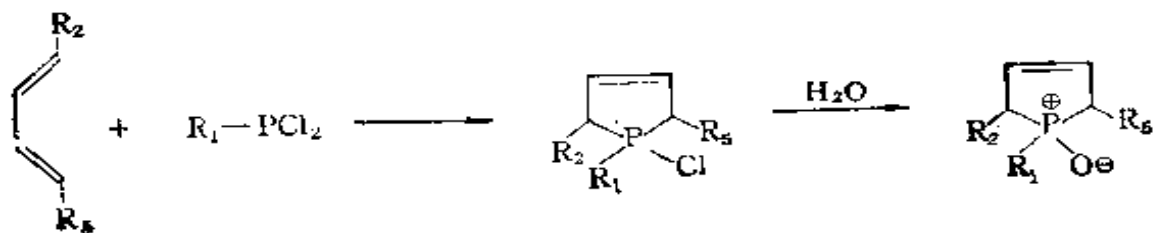


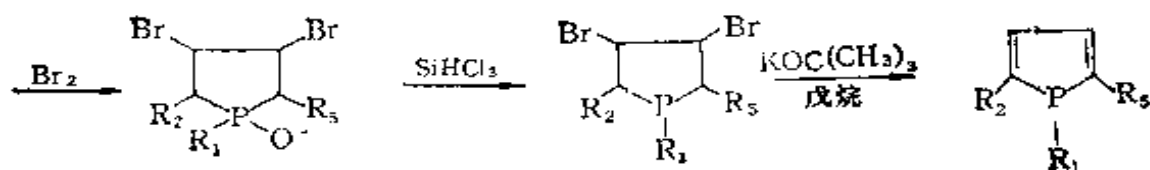
三、甲基磷吩^[28]

含磷的五员杂环有环状磷酸酯、环状亚磷酸酯、环状磷酰胺等。这些化合物的性质与一般的磷酸酯和磷酰胺类化合物的性质基本相同。如下式所示：



1-甲基磷吩与上述化合物是不同的。磷吩中的P是替换了环戊二烯分子中的亚甲基，形式上是与N-取代吡咯相似。近年来已经合成了各种1-取代的磷吩，例如通过1,4-丁二烯类化合物与相应的磷化物反应，得到很好产率的磷吩：





当 $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_5 = \text{H}$ 时, 为甲基磷吩。无色液体, 沸点 $82-83^\circ\text{C}/317\text{mmHg}$, 产率 87%。当 $R_1 = R_2 = R_5 = \text{C}_6\text{H}_5$ 时, 为 1,2,5-三苯基磷吩, 黄色固体, m.p. $187-188^\circ\text{C}$, 产率 50—60%。

磷原子的最外层只有三个 $3p$ 电子, 是否有一对 p 电子离域而与两对环碳上 π 电子形成如吡咯那样的封闭的共轭大 π 键, 至今尚不十分清楚。最近, 通过光电子能谱测定表明, 1,2,5-三取代磷吩中各类键的键长, 与相应的开链化合物的键长非常相近, 结果见表 4-3。

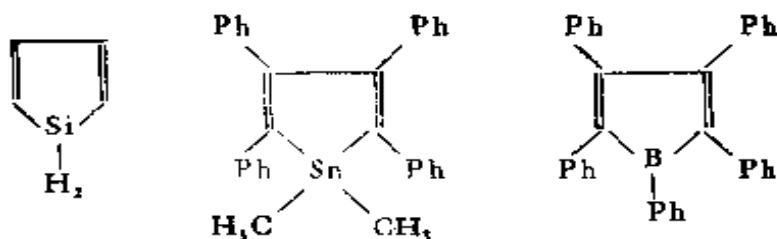
表 4-3

化合物	键长 (Å)		
	C—C	C=C	C—P
1,2,5-三取代磷吩	1.44	1.35	1.82
相应开链化合物	1.54	1.35	1.84
差 值	0.10	0	0.02

上表结果似乎说明, 在磷吩型分子中, p 电子的离域倾向是很小的。但是, 这个结果是由于取代苯基的影响, 还是由于磷吩中的磷原子上的 p 电子并不参与环碳体系的共轭作用, 这还有待进一步证实。

四、含硅、锡、硼的五员杂环化合物

Si、Sn、B 等原子都能与碳原子构成相应的五员环状分子.如:



这些化合物,在电子结构、化学反应和合成方法等方面,都有许多各自的特点,对于它们的合成和结构研究,曾是一代化学家开拓有机合成艺术和理论化学的新天地的重要跳板。所有这些内容都已超出了本书的应有负载,有兴趣的读者可去查阅有关专著。

§ 4 天然存在的生物活性物质

一、吡咯化合物

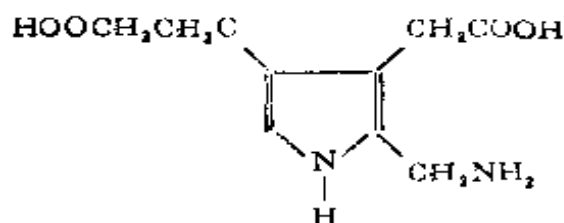
吡咯本身是于 1858 年第一次从骨焦油中分馏出来的。近年又从某些烘烤食品中发现它是烤香成分之一。吡咯的各种形式的衍生物广泛地存在于整个自然界。在生物体的发育、生长、能量贮存和转换、生物之间的各种信息传递和自身防御,乃至死亡腐烂等各个过程的化学作用物质中,几乎无不有吡咯衍生物参与。可以说,吡咯衍生物,是生命过程的一个重要要素。天然存在的、具有生物活性的吡咯衍生物的数量是非常庞大的,本章只能按照不同的结构类型,分别举一些例子加以说明。

1. 单吡咯环化合物

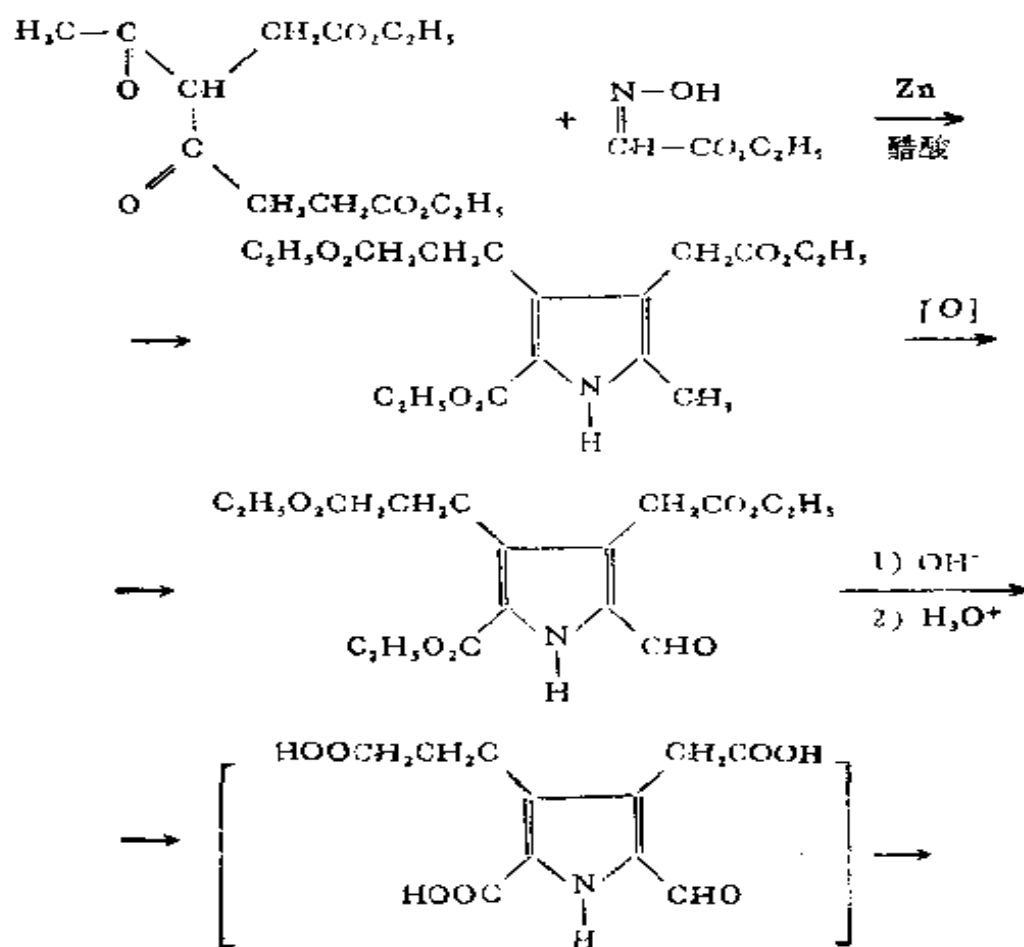
在自然界和生物体中发现的活性单吡咯环化合物,几乎涉及到各种类型的取代吡咯,如烷基取代吡咯、卤代吡咯、吡咯醛、酮、吡咯羧酸及其酯,以及羟甲基、羟乙基吡咯等。这些化合物一般都

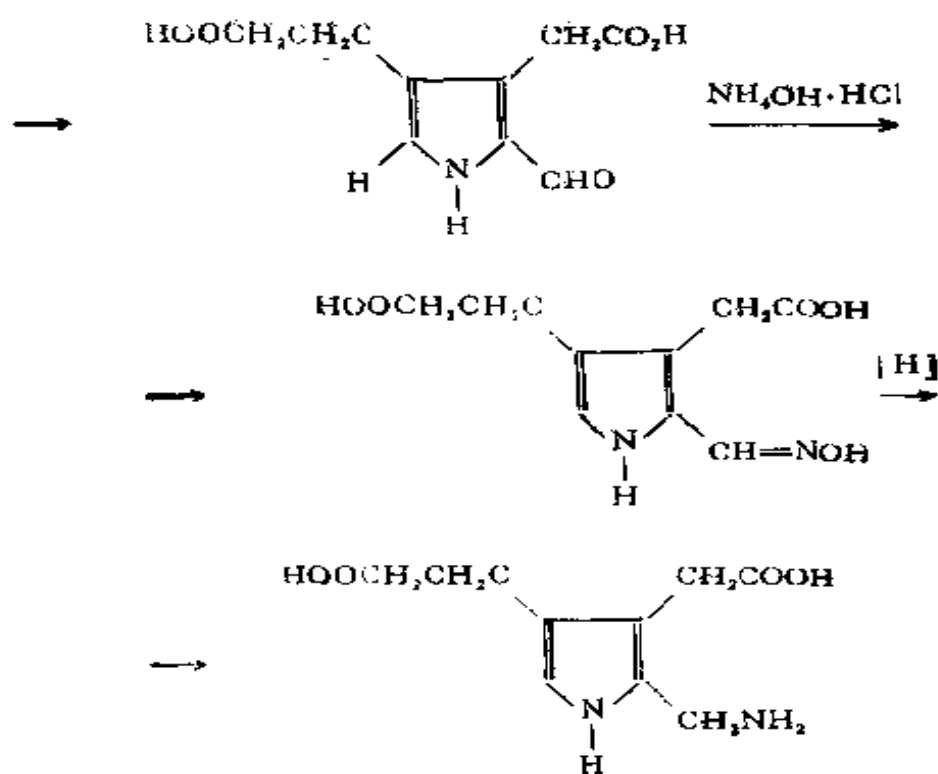
是比较小的分子,但却具有很强的生物活性或有特殊用途,如有特殊的药效或可作为香料等等。

(1) 卟吩胆色素原(Porphobilinogen) 这是迄今为止人们所知道的最重要的天然存在的单吡咯化合物。其化学结构为:

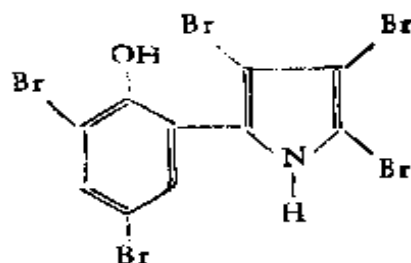


在生物体中,通过各种专门酶的作用,卟吩胆色素原能转变成卟啉、叶绿素、维生素 B₁₂ 等。它可以用化学方法合成^[29]。

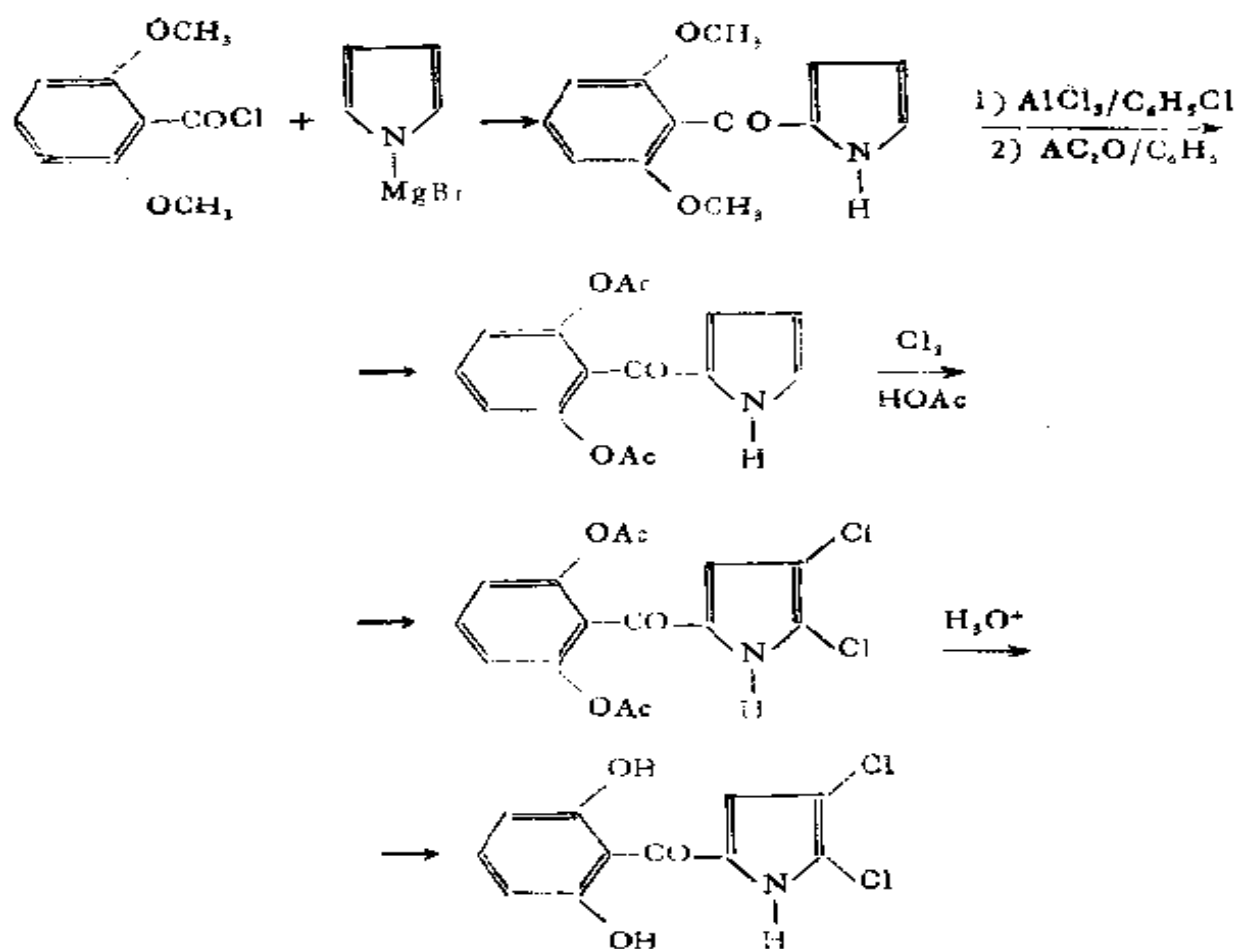




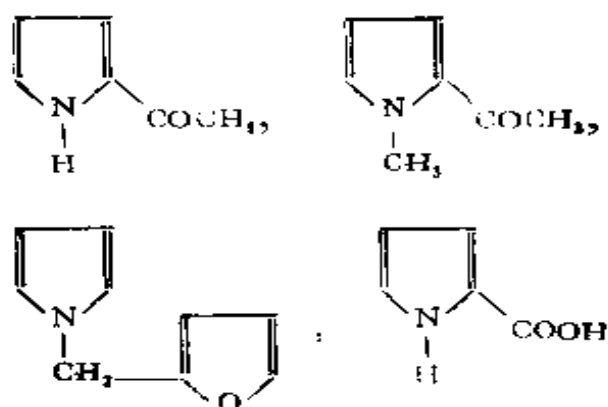
(2) 具有抗菌活性的单环取代吡咯 近二十年来,人们在研究海洋生物过程中,发现了各种卤代吡咯,其中绝大多数都具有抗菌作用,例如从海洋细菌中得到的溴代吡咯衍生物——Pyrrolonitrin^[30],是有抗真菌活性的化合物,其结构式为:



近年从假单胞菌铜绿中得到的藤黄绿脓菌素 (Pyoluteorin)^[31],也是一种有效的抗菌素.这个化合物,可以方便地从吡咯合成它.



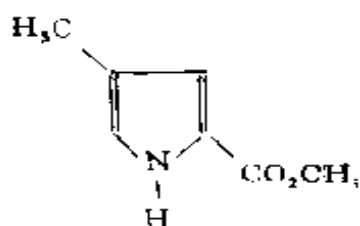
(3) 吡咯香料 60年代中期，人们从一些食品中发现了五十多种吡咯衍生物，有的现已正式作为食品香料使用^[32]，它们大多是些 N-取代和 2-取代吡咯，如：



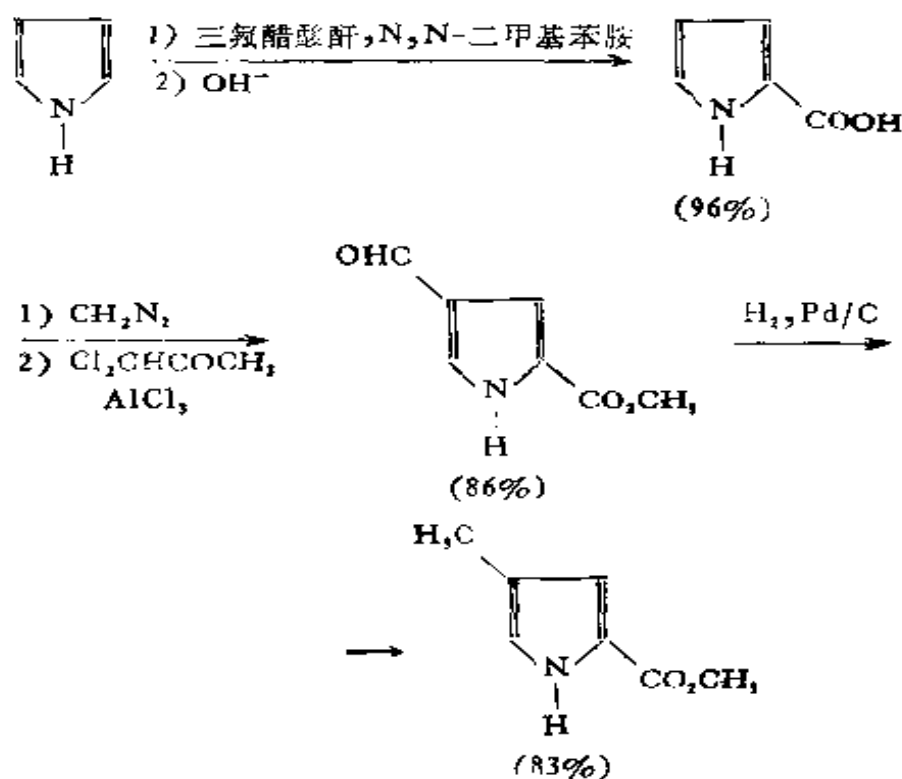
这些化合物主要是在咖啡、烤花生、玉米花和烟草中发现的，

属于烤香型香精。特别是 N-取代吡咯衍生物已得到较广泛的应用。

(4) 昆虫激素 有的昆虫激素是一个极简单的吡咯衍生物，例如，切叶蚁激素，这是它外出行动的信息标记，是蚂蚁世界的一种“导航路标”。所以称之为追踪激素^[23]。它是一个结晶状的固体，熔点 73℃，其结构如下式所示。



这个化合物虽然早就能够合成，但一般产率较低，近年 Sonnet 提出一个合成方法，产率较好。即：



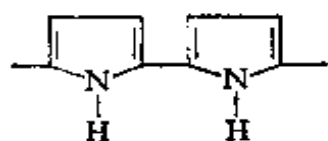
从雄性斑蝴蝶中得到一种吡咯嗪酮，是现今唯一确定了昆虫

虫催淫物质^[24],其结构式为:



pyrrolizin

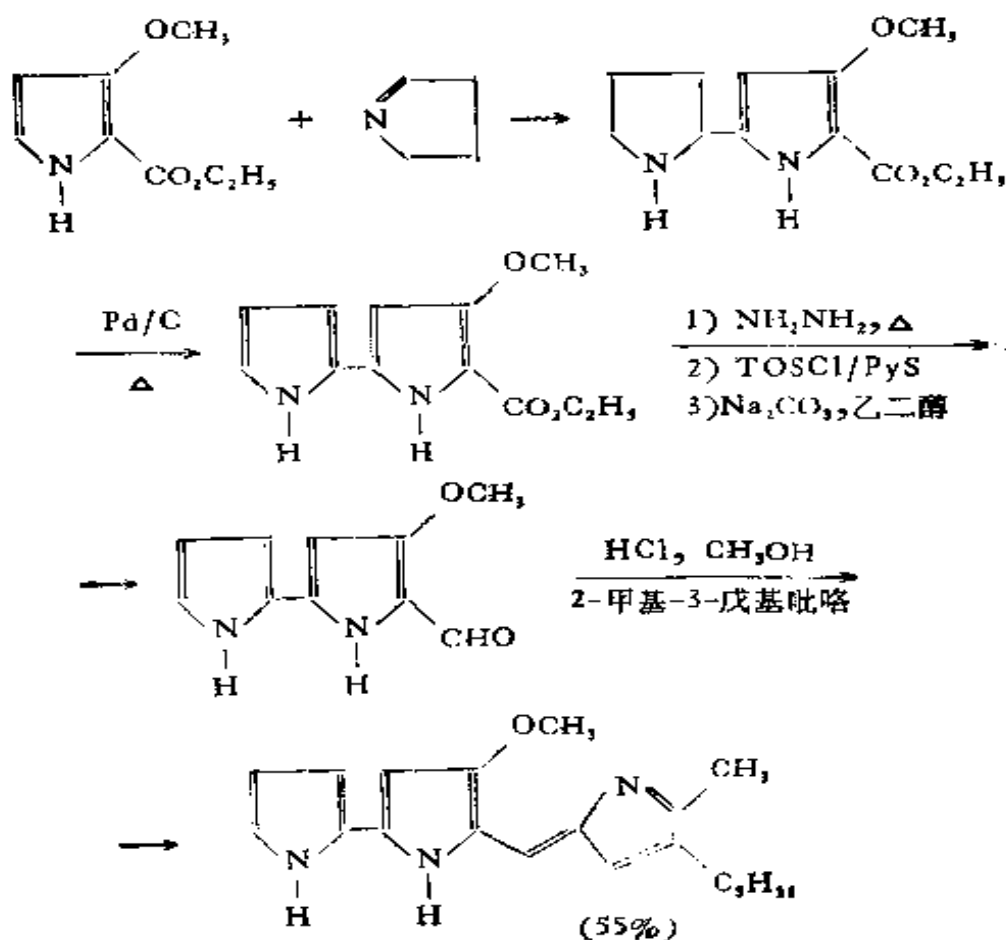
2. 联吡咯化合物



灵菌红素,是从土壤中分离出来的一种红色抗菌素,有显著的抗真菌能力。它是一系列的 α -联吡咯中的一种,其基本结构骨架

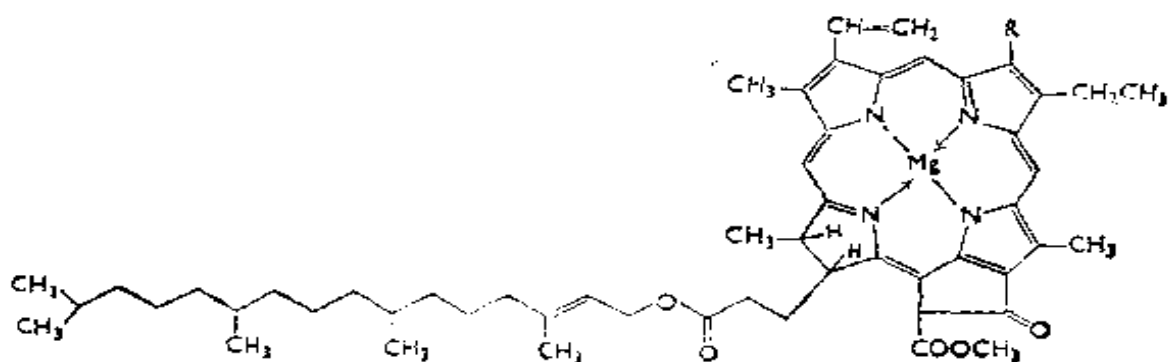
如上式所示^[25]。

一个人工合成灵菌红素的方法如下式所示^[26]:



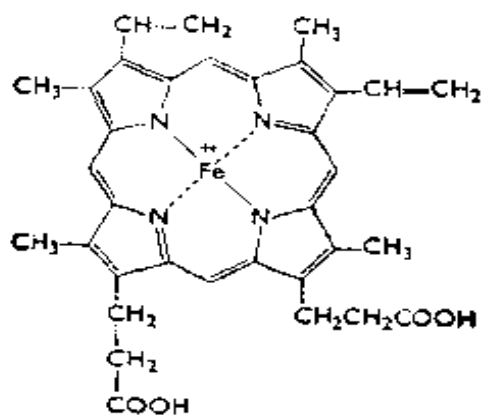
3. 多吡咯化合物

天然存在的多吡咯衍生物中，最重要的化合物是绿色植物中的光合作用催化剂——叶绿素 (I) 和动物血液中输送氧和二氧化碳的载体——血红蛋白 (II)，以及由动物肝脏中提取得到的一种深红色结晶——维生素 B₁₂ (III) 等。它们的结构式分别为：

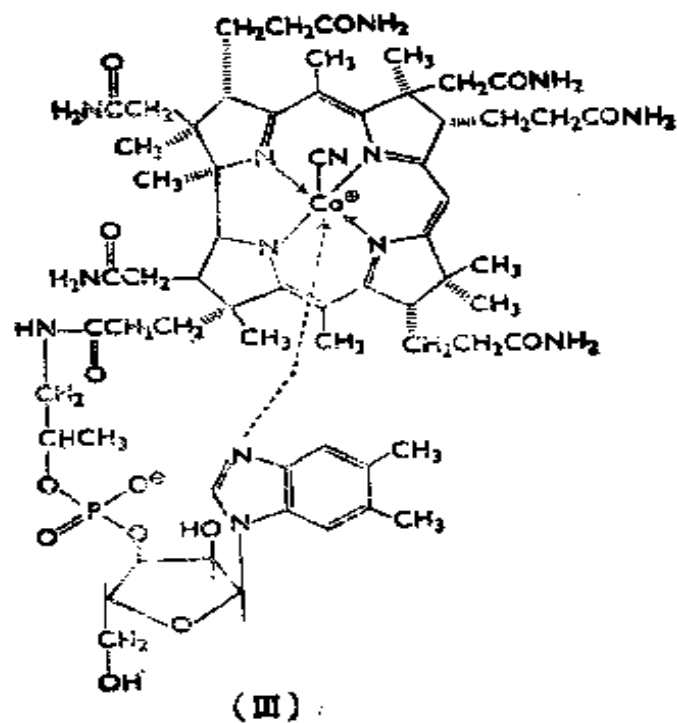


(I) 叶绿素

式中，R = CH₃，叶绿素 a；R = CHO，叶绿素 b。

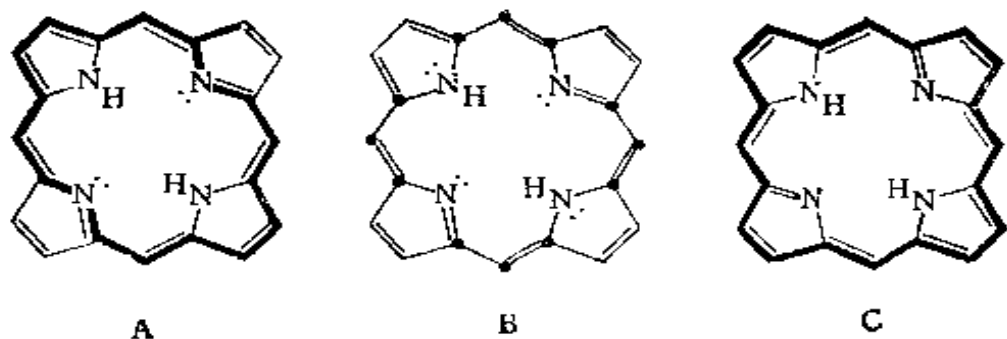


(II) 血红蛋白



以上三种化合物，都是生物体中维系生命现象的重要活性物质。虽然它们分别存在于植物和动物体中，但是在分子结构上竟有如此之大的相似性。即都有一个由四个五员杂环连成的封闭的氮穴结构。穴中都有一个金属离子。也许就是这些原因，几十年来吸引着许多科学家企图以这类物质为窗口来窥视生命现象的奥秘。

为了深入研究这些大环吡咯色素的结构，人们通过X衍射、核磁共振等近代物理手段，测定了作为它们的分子的共同核心骨架的卟吩的结构。这是一个由四个吡咯环连成的平面分子，具有封闭的连续的共轭体系。所以在整个大环中，20个碳原子上都有 p 电子，因此沿着20个碳原子的“外环”存在一个环电流。在每个氮原子上还有未共享的电子对，它们也是可以参加共轭的。因此，卟吩的电子结构，理论上可以有三种表示方式^[37]，即如A、B、C三式所示：

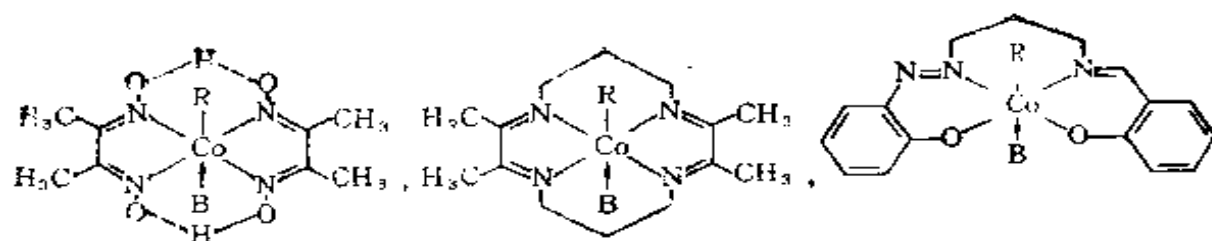


通常认为,以 A 式表示较为合理, C 式一般是不太可能的。

在维生素 B₁₂ 的分子中,卟啉环被部分地还原了,而且也少了一个次甲基的桥,所以连续封闭的共轭体系也被破坏了。

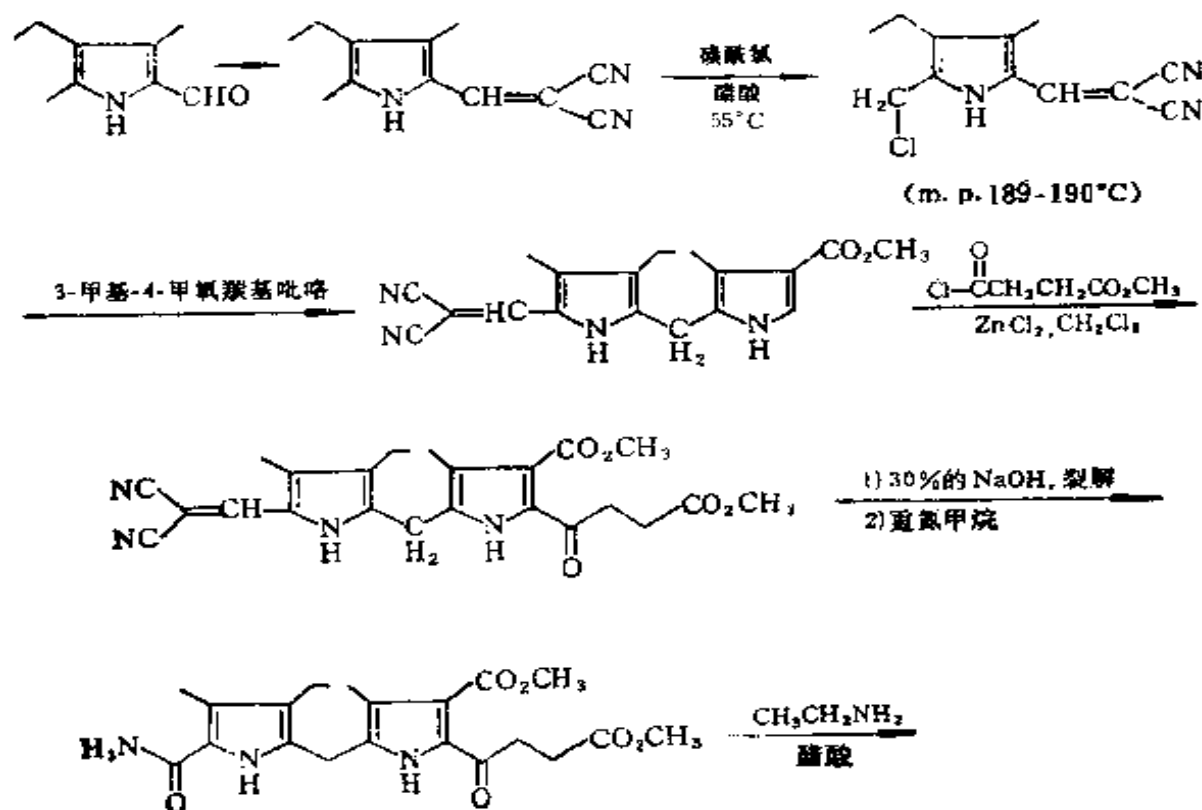
B₁₂ 分子是由三部分组成的,一是类氢化卟啉环系、一个带苯骈咪唑碱基的核糖磷酸酯和一个氰化钴离子。这是到目前为止,人工合成的最大的一个天然存在的非高聚物活性分子。整个分子像一个花篮,咕啉环及其边角上的取代基组成蓝底和边口,碱基核糖磷酸酯带像是这个花篮的“提手”。

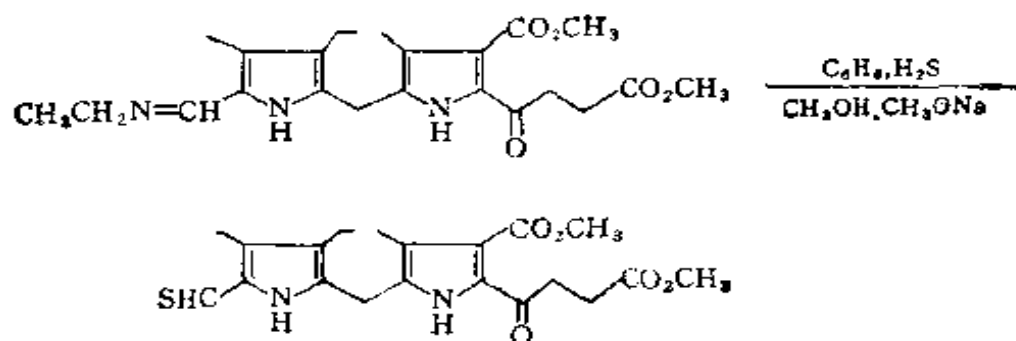
B₁₂ 分子,从 1948 年由肝脏中分离得到了它的晶体,尔后通过化学降解和各种物理方法弄清它的结构,并在 1960 年利用天然产物科吡酸实现了半合成,到 1972 年由 Woodward 等人完成了人工全合成,历时二十余年。B₁₂ 的全合成成功,是有机合成艺术舞台上非常精采的一幕。正是在合成 B₁₂ 的基础上,加之对以往的有机合成化学的总结,特别是在光和热的作用下,环合反应的专一性规律的发现,Woodward 等人提出了分子轨道对称守恒定则。但是,对于具有重要药物价值的 B₁₂,目前还只能用生物合成方法生产。因此,人们想到可否简化这个大分子,企图找到一个较为简单的合成分子,而且能保留 B₁₂ 的原有活性不变,以往的工作重点几乎都是集中在对咕啉环的改造上,例如曾合成了下列一些化合物:



绿色植物的叶子用酸处理,即可去掉结合蛋白而得叶绿素,叶绿素有 ab 两型,前者是蓝绿色的,后者是黄绿色的。b 和 a 的差别只是分子中的一个甲基换成 CHO 基。在整个叶绿素中,b 含量很少,主要是叶绿素 a。

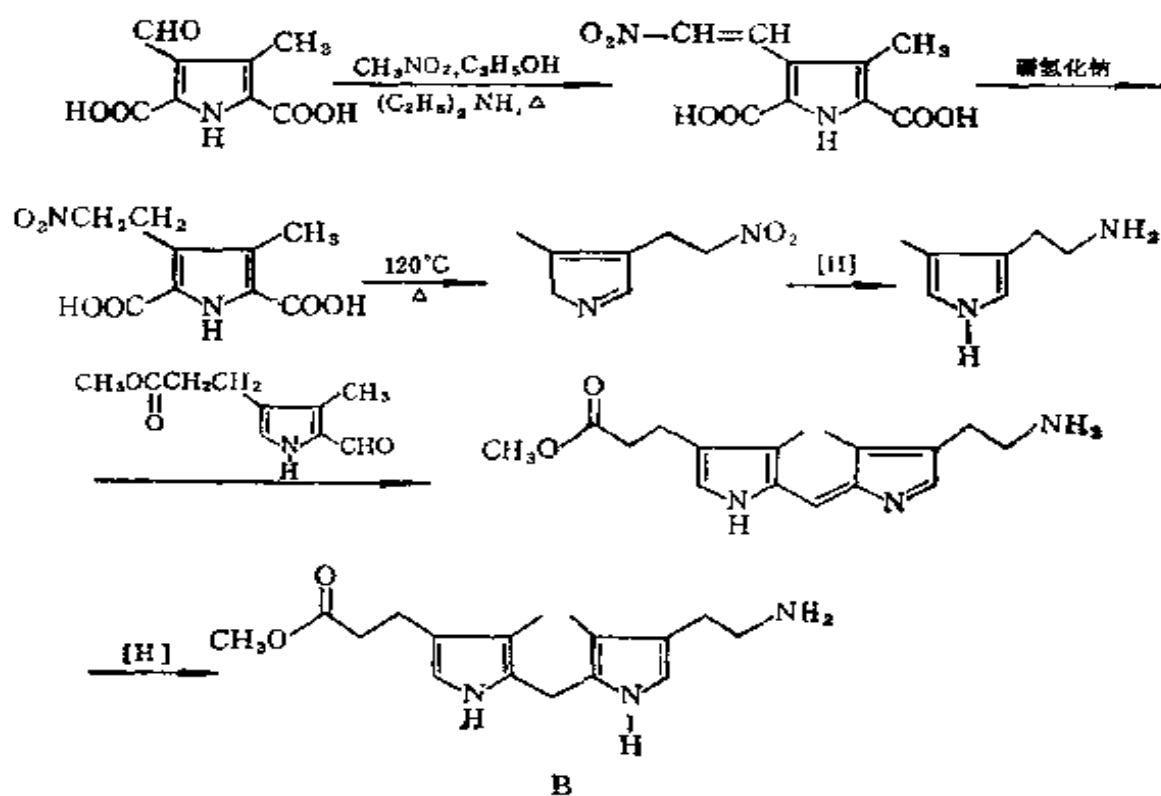
叶绿素 a 已在 1960 年人工合成了^[38],这是近代天然有机合成中的辉煌成就之一。这个庞大的合成是从简单的小分子取代吡咯开始的,共用近 20 步反应,下面只是摘其要者列出:



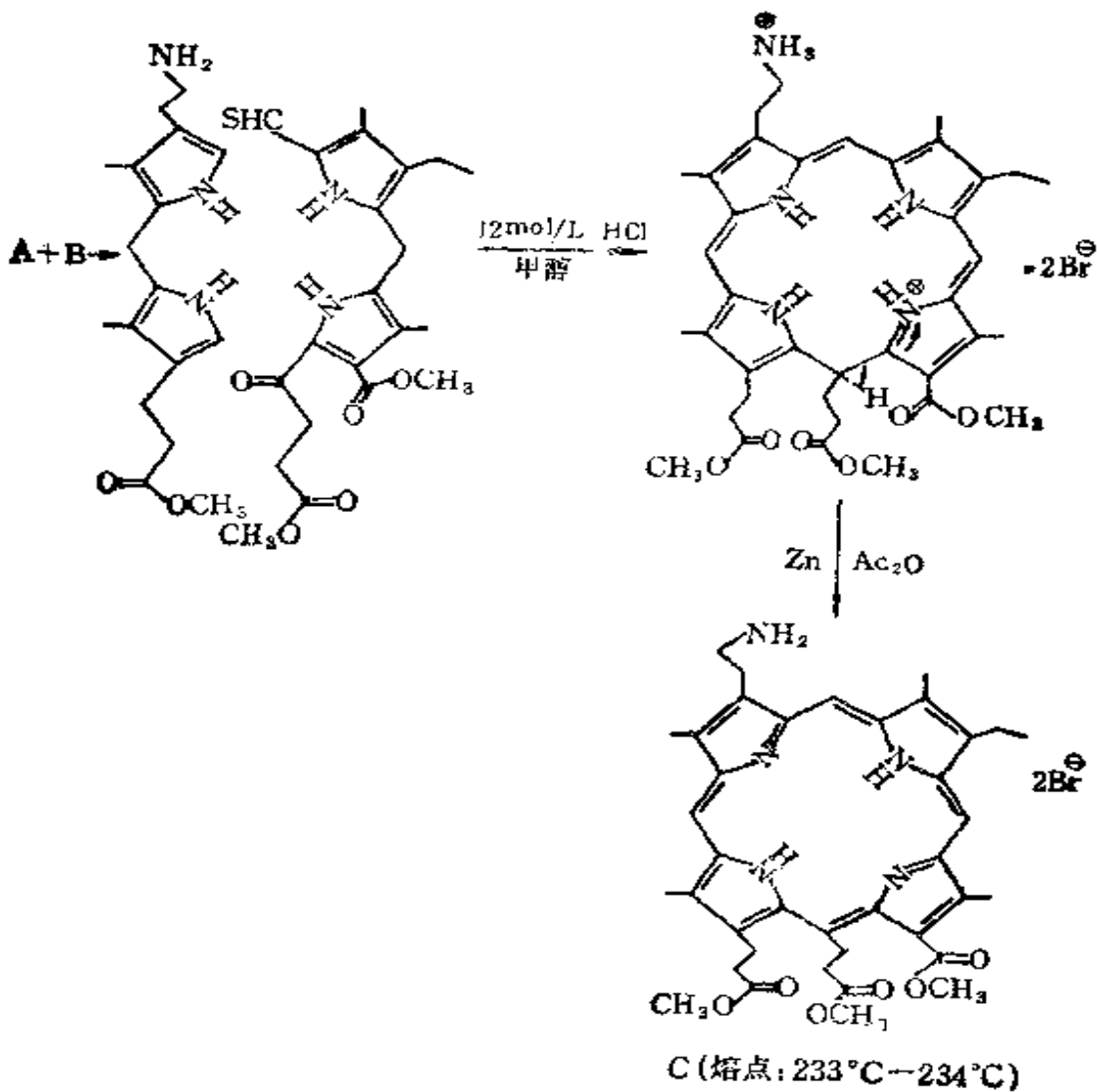


A
(m. p. 145-146°C)

A 为第一部分合成中间体。B 部分是从 2,5-二羧酸吡咯开始的:



用 12mol/L 氯化氢甲醇溶液处理中间体 A 和 B, 即得叶绿素 a 的基本骨架 C, 即卟啉环系(总产率在 50% 左右)。再经若干步反应, 则得最后产物叶绿素 a。



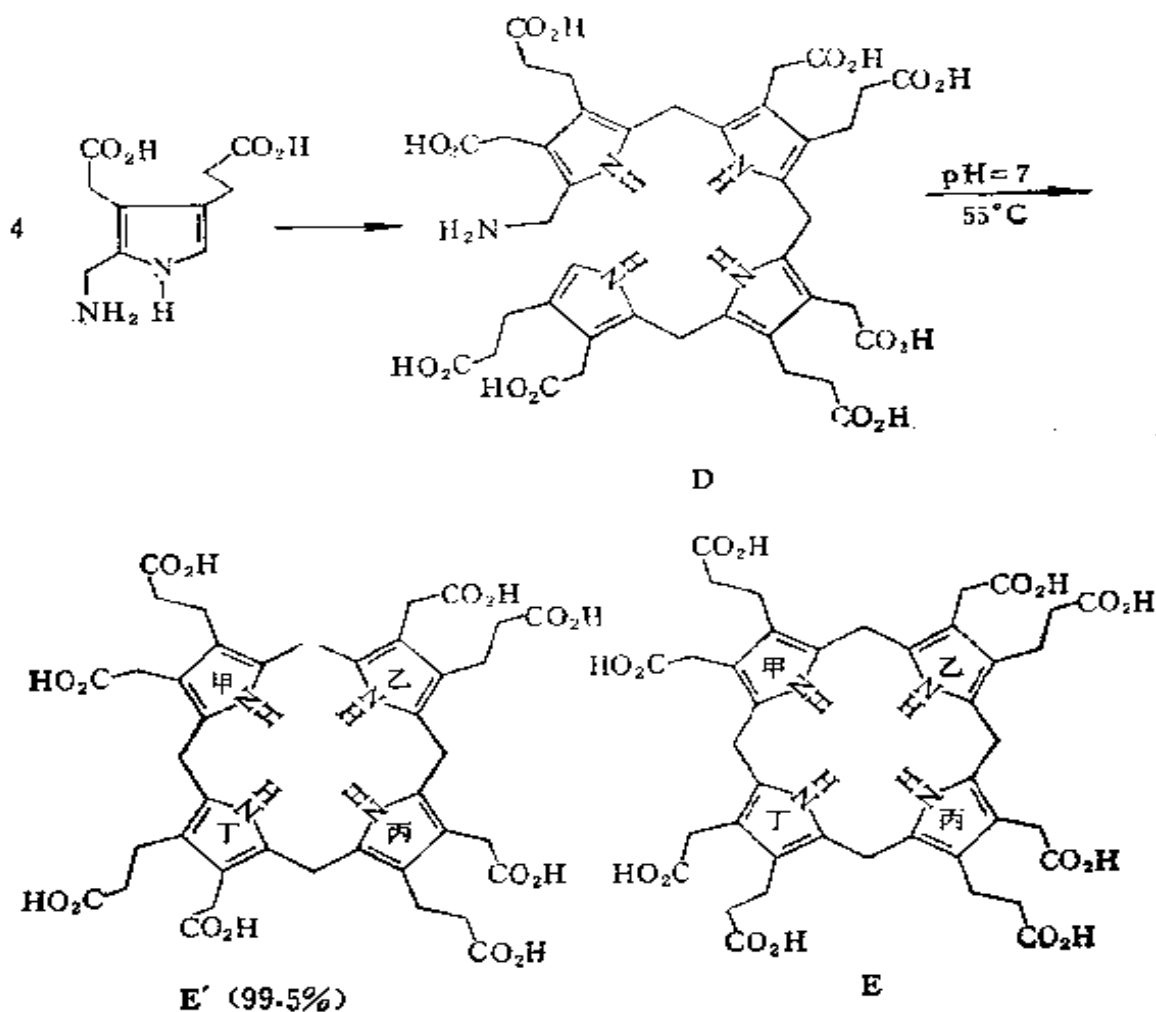
血红素的结构比叶绿素要简单一些,早在 1929 年就完成了全合成^[39]。

在研究卟啉环系的合成时,用四个胆色素原分子进行头尾相接,较容易地就制得了氨甲基胆色素核 D。D 在 $\text{pH} = 7.2$ 的环境下,进行化学环化,则能顺利地生成化合物 E^[40]。但是,自然界的叶绿素、血红素、维生素 B₁₂ 和细胞色素 C 等的基本结构是与 E 相当的,而不与 E' 相当。显然,要想用化学方法由 D 合成 E 是困难的。那末,大自然是怎样实现这个转化的呢? 长期以来这是非常

吸引人的问题。

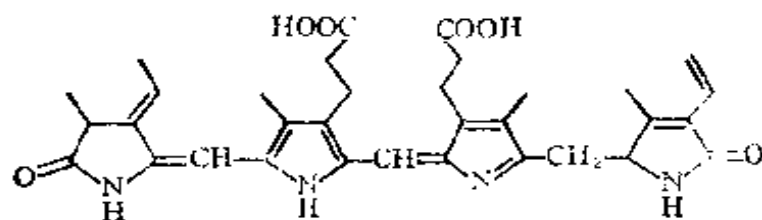
A. R. Battersby 近年来通过生物合成的方法发现,胆色素原在脱氨酶和辅合成酶的共同作用下,能以很高的比率(70%)生成正型结构的卟啉原(还原卟啉)。

Battersby 还通过标记元素证明,这个酶促重排反应并不是在形成胆色素核开始阶段发生的,而是在生成了胆色素核之后,在其丁环上发生的一个分子内的重排。但是,脱氨酶和辅酶是如何协同实现这个奇怪重排的,这正是需要研究的课题。

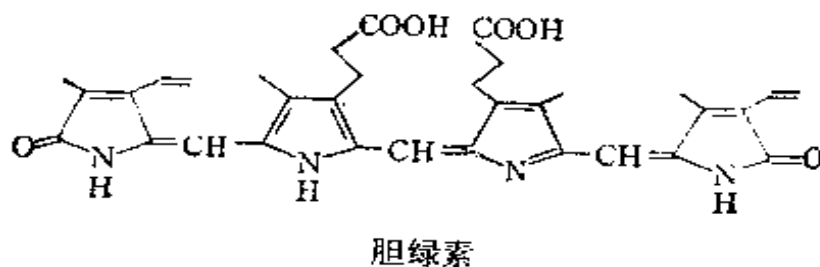
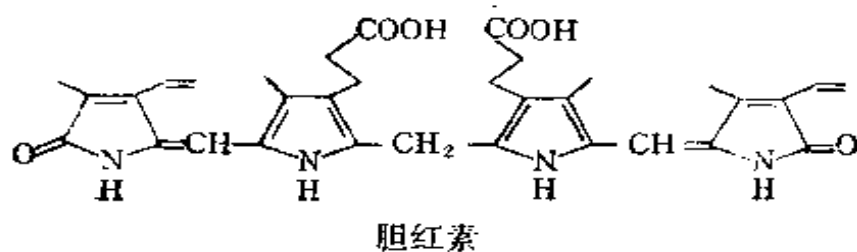


类似胆色素核 D 这样的线型四吡咯化合物也可单独存在于动植物体中,它们的基本结构都是以吡咯环的 α -位通过亚甲基或次

甲基连接起来的。胆色素类的线型四吡咯的两端是两个酮式吡咯环。例如从藻类中分离得到的藻蓝胆素其结构为：



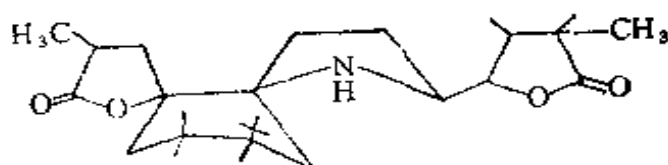
动植物体中的这些线型四吡咯色素，大都有其特殊的生理活性和功能。存在于植物中的线型四吡咯可能起着传递光能的作用，因此能直接影响植物的生长和发育。现代医学研究结果证实，黄疸病可能就是由于体内胆红素不正常积结造成的^[41]。胆红素和胆绿素是现在已知的最重要的天然线型四吡咯化合物，它们的分子结构分别为：



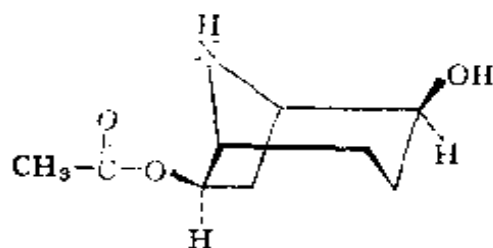
4. 氮化吡咯化合物

氮化吡咯都是碱性的，具有一般胺的性质。在自然界氮化吡咯衍生物也是广泛存在的，是许多生物碱分子结构的一部分。

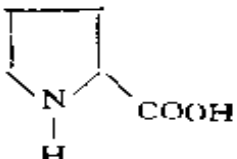
从我国云南植物大叶百部的茎中提取得到一种生物碱，叫异滇百部碱 (Isostemotinine) 是一个含有四氢吡咯结构的双螺环化合物，其结构为：



由旋花科植物丁公藤中提取得到的丁公藤碱 II，也具有如莨菪碱类似的结构骨架^[42]：

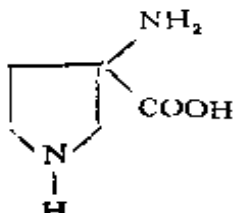


该化合物具有较强的缩瞳效能，临床上用它来治疗青光眼有较显著的疗效。

脯氨酸， 是蛋白质中常见的 20 种氨基酸之一。

天然存在的是 L-型的，熔点：222℃， $[\alpha]_D^{20} - 52^\circ$ (C = 0.58, 0.5 mol/L NH₄Cl)，最早是从小麦水解后的麦醇溶蛋白中提取得到的。

近年从南瓜子中发现一种新的氨基酸，叫南瓜子氨酸，

 天然存在的是 L-型的，对血吸虫的生长有明显的抑

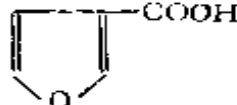
制作用。所以长时间多量地吃南瓜子对于血吸虫患者是有益的。

二、呋喃化合物

自然界存在的活性呋喃衍生物，比活性吡咯衍生物相对要少些，所以过去对它们的研究工作也少些。近些年来，发现了不少天然存在的呋喃或氢化呋喃衍生物，具有十分明显的生物活性或药用价值。

迄今发现的活性呋喃衍生物，无论是从动物体(如海绵)中得到的，还是从植物体(如甘薯)中产生的，从结构上看都具有萜型分子骨架。所以有时也把这类分子称为呋喃萜。

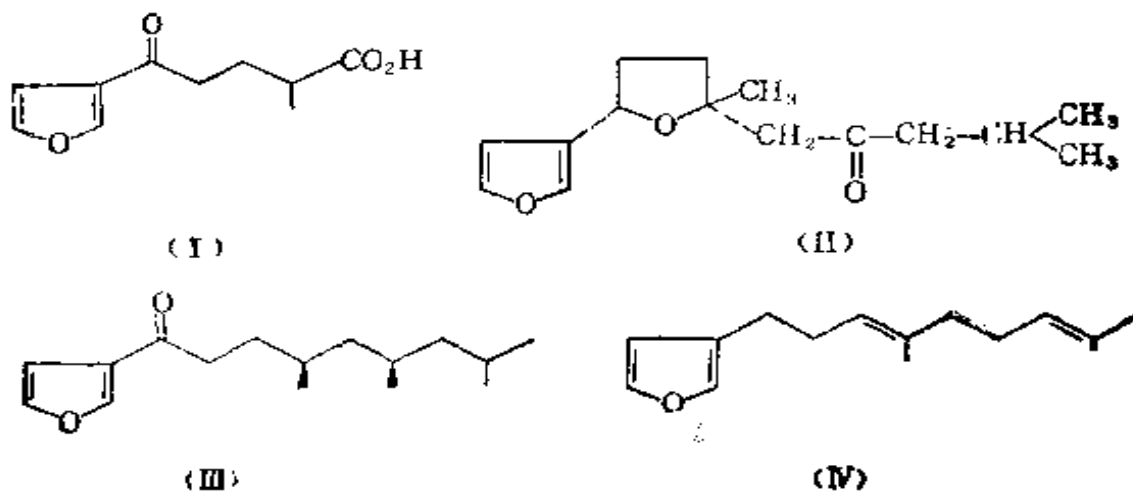
1. 异戊二烯型的活性小分子

例如， β -呋喃甲酸 ，这是最简单的一个活性呋喃衍生物。

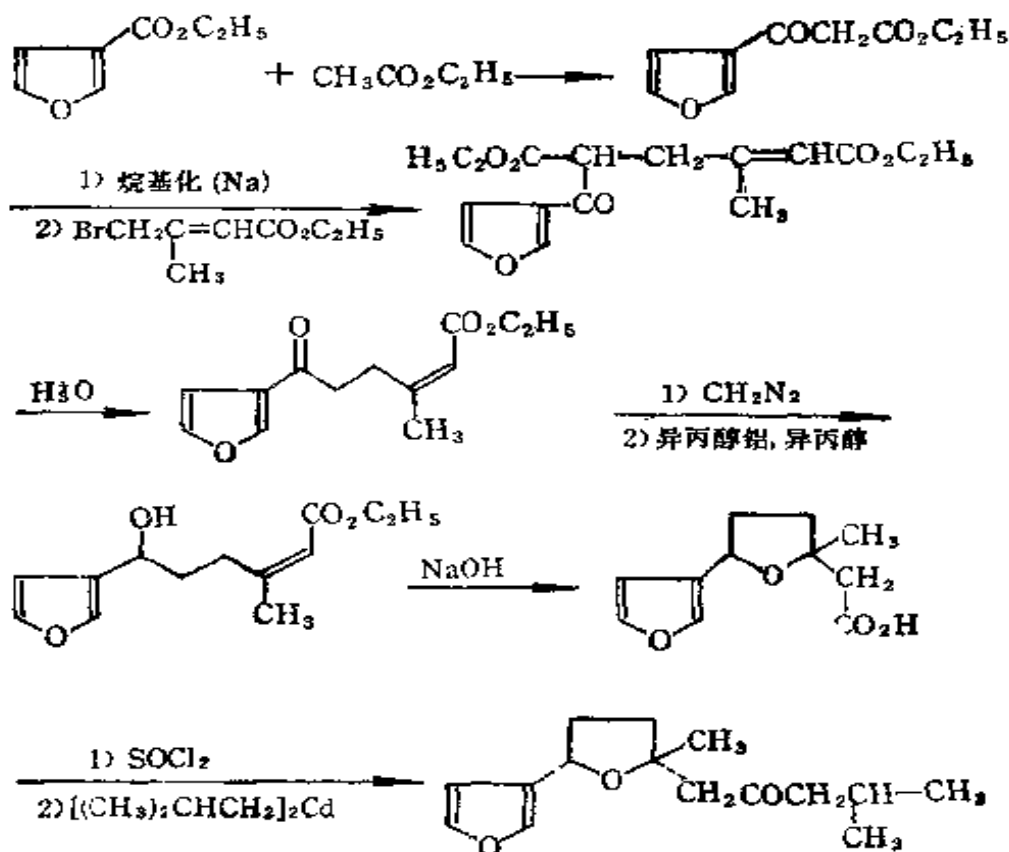
它是从受感染了的山芋类植物的块根中分离出来的苦味成分之一^[43]。

2. 链状呋喃萜

在黑斑病感染的山芋等块根分泌物中，除了 β -呋喃甲酸外，同时还分离得到多种链状呋喃萜。它们都是生物体自身防御性的抗毒素。如单萜巴他酸(batatic acid) (I)^[44]、倍半萜蕃薯酮(II)^[45]、二氢咪喔波隆(III)和 Dendrolasin(IV)等：

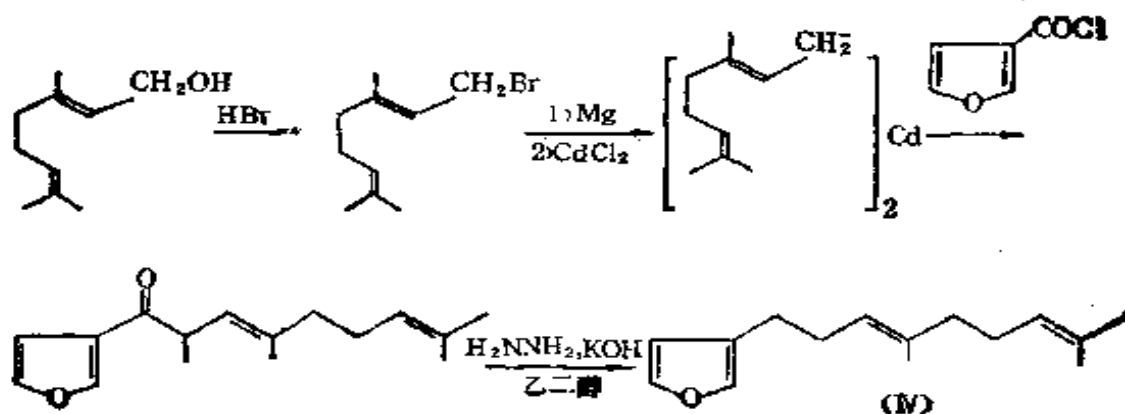


所有这些化合物都有明显的抗菌作用。它们还可以从豌豆、大豆等豆科植物中产生。现在都能用化学方法合成。例如蕃薯酮可由 β -呋喃甲酸乙酯开始合成：

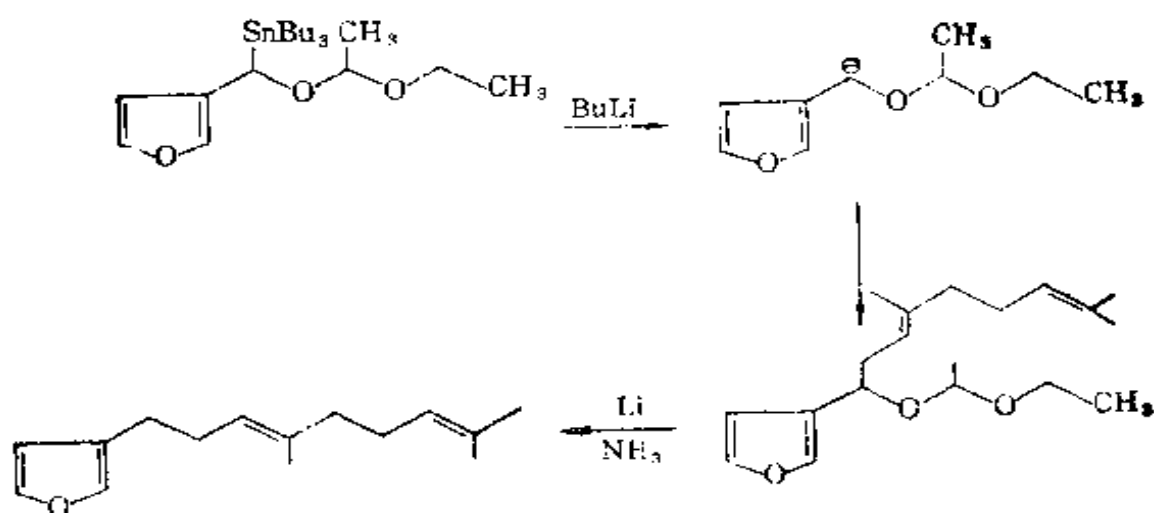


(II)

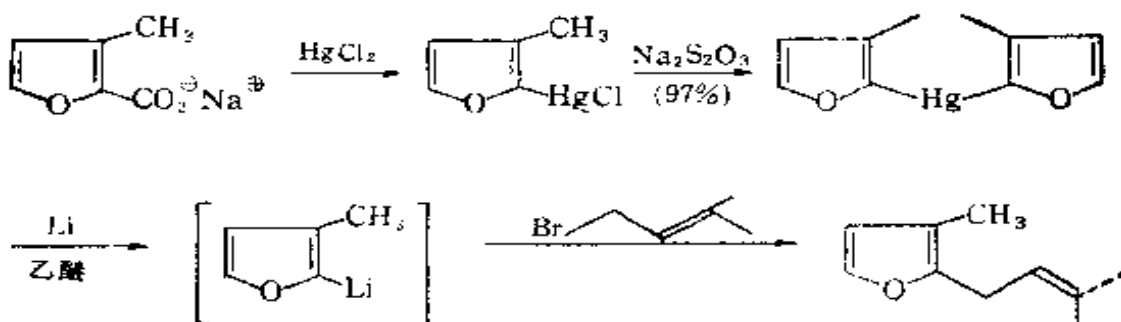
Dendrolasin, 可以由牻牛儿醇开始合成:



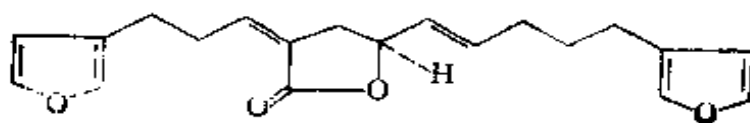
另一个新的合成方法是近年通过锡化合物来完成的，如下式所示：



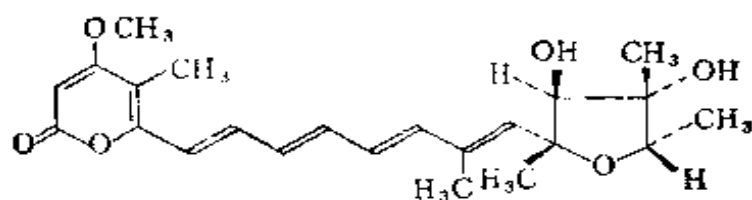
另一个单萜呋喃，叫玫瑰呋喃，是精馏玫瑰油时得到的。它是 α, β -双取代呋喃衍生物，近年也已人工合成，作为高级香料使用^[46]。



近年(1971年)还从海绵中分离出一系列链状呋喃萜，它们多为双萜，链的两端接两个呋喃环。如 Nitenin：

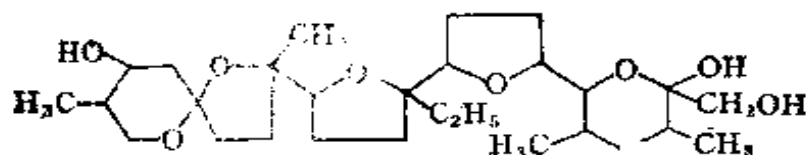


黄绿青霉中含有一种毒性很强的毒素，是一个含氢化呋喃环的多烯分子，类似双萜结构，叫做黄绿霉毒素 (citreoviridin^[47])：



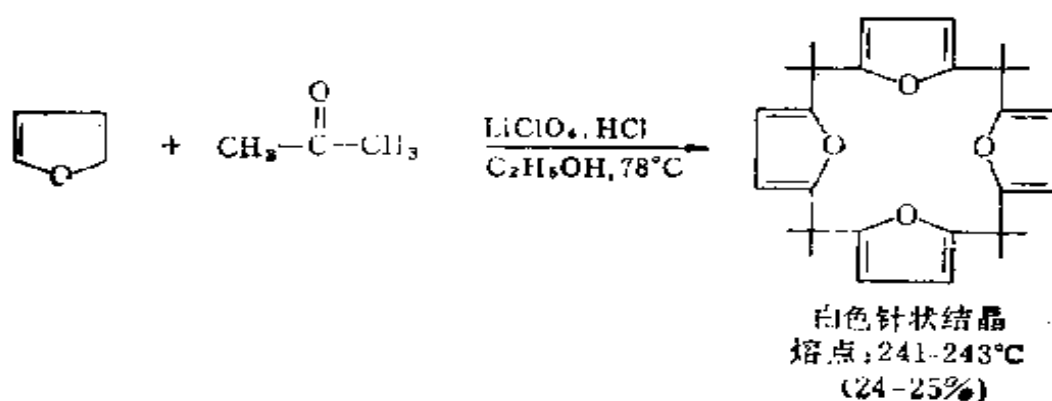
这是一个黄色结晶状固体，熔点 107—111℃。LD₅₀ = 7.2mg/kg。

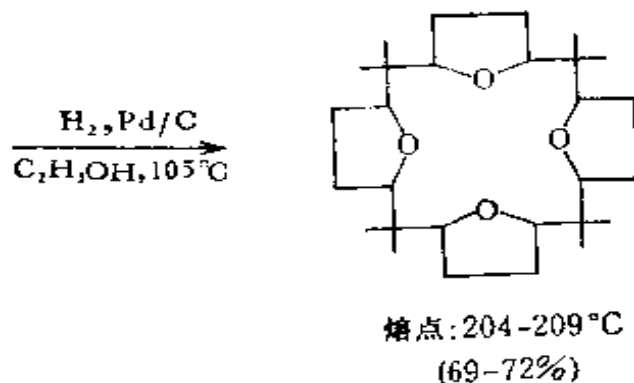
具有螺环结构的莫能菌素 (monensin)，又称念珠菌素，是从链霉菌属肉桂地菌 (*Streptomyces cinnamonensis*) 中得到的^[49]。是一种抗真菌和抗原虫菌素。同时也还可以作为食品添加剂。结晶状固体，熔点为 103—105℃， $[\alpha]_D^{20} + 47.7^\circ$ ，其化学结构为：



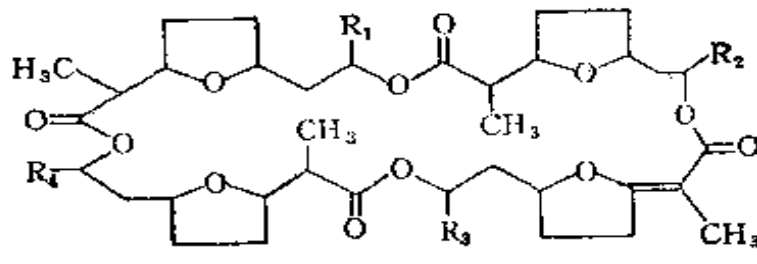
3. 大环醚型化合物

呋喃与醛或酮反应，也能合成像卟啉一样的大环衍生物，如：

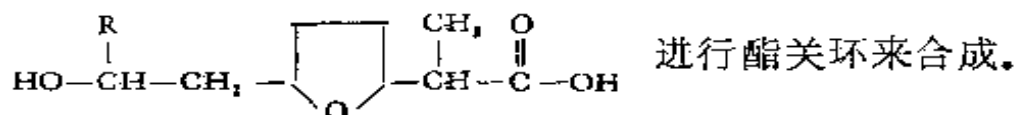




天然存在的活性呋喃的环状衍生物, 多是醚型结构, 形式上像环状砜。不过链中不全是碳原子。例如, 从链丝菌中分离得到的四抗菌素就是一含 32 个原子的大环醚^[49]。环中串连了四个四氢呋喃环, 其结构为:



式中, $R_1 = R_2 = R_4 = -\text{CH}_2\text{Cl}$, 当 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = -\text{CH}_3$ 时, 无活性。这是第一个被用作杀虫剂的抗菌素, 其特点是对人畜的毒性都很小。用于防治茶叶、苹果等树上的壁虱, 用作杀螨剂效果甚好。由四个相应的 2, 5-二取代四氢呋喃分子——

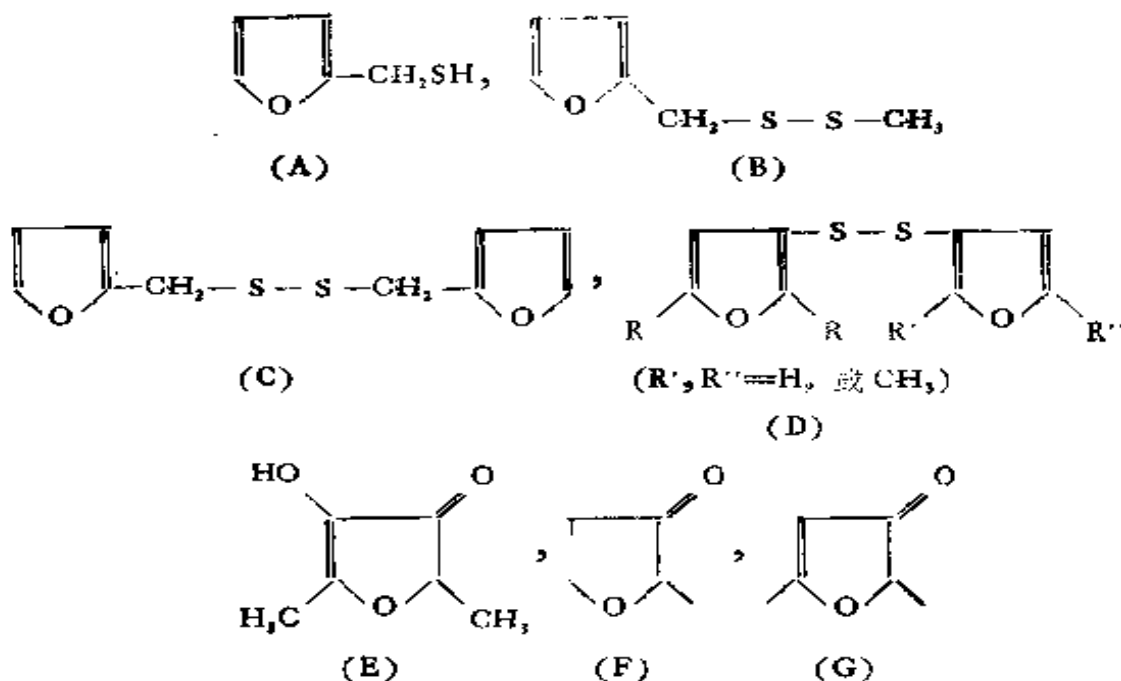


4. 呋喃香料

各种类型的食品中, 大都含有呋喃衍生物, 现已知道有几十种呋喃衍生物用作食品和饮料的香味添加剂。如从焙烘咖啡的香气

中发现有呋喃甲硫醇(A),它也是新鲜面包中的特征香味成分.还有 α -呋喃亚甲基甲基双硫醚(B), α,α' -连二硫亚甲基呋喃(C),烤肉香味成份是 β,β' -呋喃双硫醚(D)等.

α 或 β -呋喃酮更是使用广泛的具有焦甜香味的香料.如呋喃-3-酮(E),2-甲基四氢呋喃酮(F)和2,3-二甲基呋喃酮(G)等等.



从上面举出的一些简单的呋喃香料的分子结构可以看出,这些化合物可能都是从动植物体中的糖和氨基酸衍生而来的.开始,人们是从肉类、果实、面粉等食品加工过程中(焙烧、烘烤、蒸炒等)发现和析离得到这些香味化合物,现在用已经清楚了的一些化合物,加到各种食品和饮料中,同样也收到了美味如初的效果.所以更经济地人工合成杂环香料将会得到更迅速的发展.

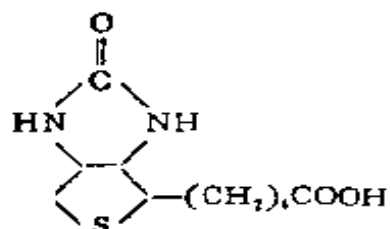
三、噻吩化合物

已经发现的天然活性噻吩衍生物,虽然不如吡咯衍生物多,但是就其生物活性和实际用途来说,仍不失为十分重要的一类.它

们包括噻吩衍生物和四氢噻吩衍生物。例如，人们发现，有多种植物只要是和万寿菊一起混种时，就不会有伤害植物的线虫存在，后来从万寿菊的根中提取出一种化合物，叫三噻噁^[50]：



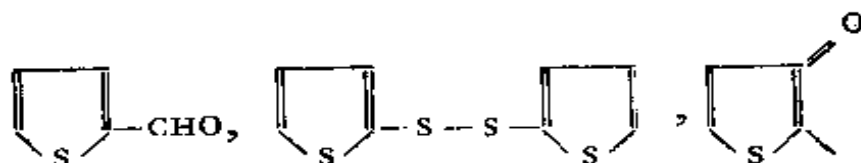
实验证明，它有显著的杀线虫的作用。印第安产的金盏草的花中也含有三噻噁。



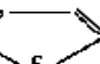
最重要的四氢噻吩衍生物是生物素 (biotin)，其结构如左式所示。1936年 Kōgl 从 250 kg 的鸭蛋黄粉中提取出 1.1mg 的生物素甲酯。结构测定证明，生

物素分子中含有三个不对称碳原子，所以它应有八个光学异构体，但天然存在的活性生物素只有一个 (+)-生物素。它的合成和性质见第五章。

近年来也发现在洋葱、芦笋和某些肉类食品中，同样存在有一些小分子的噻吩衍生物，如式中所示，和吡咯、呋喃一样，这些噻吩



衍生物虽然含量很少，但是具有浓郁的香味，可作为各种食品香料和调味剂。这些噻吩衍生物大多具有特别的洋葱气味，最适于用作调料。例如，只要在烤肉香料中加入 0.15 ppm 的 α, α' -噻吩二硫醚，就会使烤肉香味中带有淡淡的洋葱味。

天然存在的噻吩类化合物，还有链状不饱和烃的噻吩，从自然界得到的第一个带炔键侧链的噻吩化合物 (1955 年)，称为 Gunipal^[51]。其结构式为： $H_3C-C \equiv C-$  $-CHO$ 。

参 考 文 献

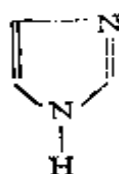
- [1] J. B. Hendrickson et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 107(1964).
- [2] M. Hallk, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 65(1973).
- [3] W. G. Terry, *J. Chem. Soc.*, 4389(1965).
- [4] H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **37**, 1739(1965).
- [5] K. T. Potts et al., *J. Org. Chem.*, **39**, 3619(1974).
- [6] a. 花文廷, 化学通报; **11**, 22(1980).
b. 花文廷等, 北京大学学报; **2**, 35(1984).
- [7] H. Smith Broadbent et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 757(1968).
- [8] 花文廷, 化学通报; **10**, 3(1981).
- [9] D. E. Wolf et al., *Org. React.*, **6**, 410(1951).
- [10] G. Nowlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5754 (1950).
- [11] a. O. Attanasi et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 25(1986).
b. S. Murahashi et al., *Chem. Comm.*, 93(1974).
- [12] a. H. N. M. Van Der Lans et al., *Tetrahedron Letters*, No. 21, 1875(1971).
b. W. A. Roelfsma et al., *ibid.*, No. 50, 5089(1967).
c. J. L. Longridge et al., *J. Chem. Soc.*, (c), 1658(1970).
- [13] R. L. Winchell et al., *J. Org. Chem.*, **31**, 48(1966).
- [14] M. Kroner, *Chem. Ber.*, **100**, 3112(1967).
- [15] Steven M. Weinreb et al., *Tetrahedron Letters*, No. 13, 1233(1972).
- [16] H. Prinzbach et al., *Angew Chem.* **78**, 1057(1966).
- [17] H. Prinzbach et al., *ibid.*, **7**, 67(1968).
- [18] T. C. Blaziejewski et al., *Tetrahedron Letters*, No. 6, 363(1975).
- [19] G. Wittig, *Chem. Ber.*, **96**, 2851(1963).
- [20] M. Bellas et al., *Chem. Comm.*, 263(1967).
- [21] F. W. Fowler, *Chem. Comm.*, 1359(1969).
- [22] K. Halner et al., *Tetrahedron Letters*, No. 32, 2185(1964).
- [23] S. Ramachandran and M. S. Newman; *Org. Syn.* **41** 38(1961).
- [24] *ibid.*, **57**, 53(1977).
- [25] A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry* Vol. **30**, p. 127.
- [26] S. Gronowitz et al., *Chem. Scr.*, **12**, 11(1977).
- [27] F. Fringuelli et al., *J. Chem. Soc.*, perkin, **1**, 199(1972).
- [28] F. G. Mann, *Heterocyclic Derivatives of Phosphorus, Arsenic, Antimony and Bismuta* Int. Ed., Wiley-Interscience, New York, 1970.
- [29] a. G. W. Kenner et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 43(1973).
b. H. Pleuing et al., *Chem. Ber.*, **101**, 240(1968).
- [30] Stephen Hanessian et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4509(1966).
- [31] A. J. Birch et al., *J. Chem. Soc.*, 2641(1954).
- [32] J. A. Maga, *J. Agric. Food Chem.*, **29**, 691(1981).
- [33] J. H. Tumlinson et al., *Nature.*, **234**, 348(1971).

- [34] M. C. Birch, *Pheromones* North-Holland Pub. Co. Amsterdam, 135-160 (1974).
- [35] F. Wrede et al., *Z. Physiol Chem.*, **215**, 67(1933).
- [36] H. Rapoport et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 635(1962).
- [37] L. E. Webb, *ibid.*, **87**, 667(1965).
- [38] R. B. Woodward et al., *ibid.*, **82**, 3800(1960).
- [39] H. Fischer et al., *Ann. Chem.*, **468**, 98(1929).
- [40] A. 图特等, 有机化学的再度展望(论文集中译本), 37(1984).
- [41] D. A. Lightner et al., *Acc. Chem. Res.*, **17**, 417(1984).
- [42] 广东省植物研究所, 海南植物志, **3**, 447(1974).
- [43] T. A. Geissman et al., *Organic Chemistry of secondary Plant Metabolism*, Freeman, Cooper, San Francisco; 1969, p. 271.
- [44] 纳谷, 久保里, 日化, **77**, 252(1956).
- [45] a. T. Kabota et al., *Chem. and Industry*, 521(1956).
b. W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 148(1978).
- [46] G. Buclli, *J. Org. Chem.*, **1227**(1968).
- [47] N. Sakabe et al., *Tetrahedron Letters*, No. 27, 1825(1964).
- [48] A. Agtarap et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5737(1967).
- [49] S. Yoshida et al., *Agr. Biol. Chem.*, **41**, 849(1977).
- [50] C. Zechmeister et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 273(1947).
- [51] S. Gronowitz; in *Adv. Heter. Chem.*, **1**, 117(1963).

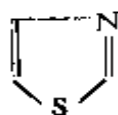
第五章 唑及其相关杂环体系

含有两个或两个以上数目杂原子的五员杂环体系。根据其结构和性质的不同又可分为三类，即唑、氢化唑和只含硫或氧原子的非唑化合物。其母体结构式如下：

唑类：



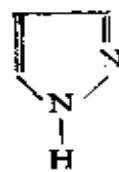
咪唑
(imidazole)



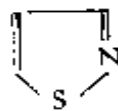
噻唑
(thiazole)



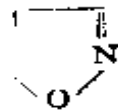
噁唑
(oxazole)



吡唑
(pyrazole)

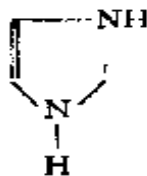


异噻唑
(isothiazole)

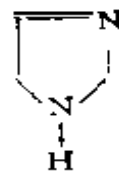


异噁唑
(isoxazole)

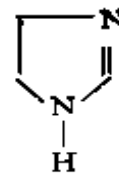
氢化唑类：



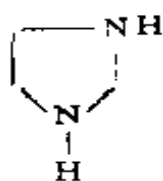
4-咪唑啉
(4-imidazoline)



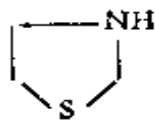
3-咪唑啉
(3-imidazoline)



2-咪唑啉
(2-imidazoline)

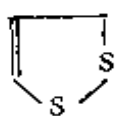


咪唑烷
(imidazolidine)

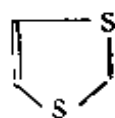


噻唑烷
(thiazolidine)

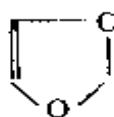
非唑类:



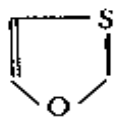
1,2-二噻茂
(1,2-dithiole)



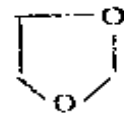
1,3-二噻茂
(1,3-dithiole)



1,3-二噁茂
(1,3-dioxole)

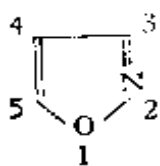


1,3-氧硫杂环戊烯
(1,3-oxthiole)

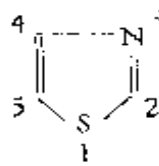


二噁茂烷
(dioxolane)

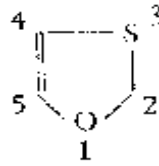
这些含有多个杂原子的杂环的系统命名方法,是先将所有杂原子的位置标出来,通常是按氧、硫、氮的顺序编号,并使每个杂原子都具有尽量小的号数,如:



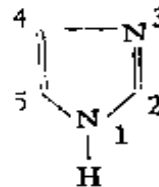
1,2-氧氮杂茂



1,3-硫氮杂茂

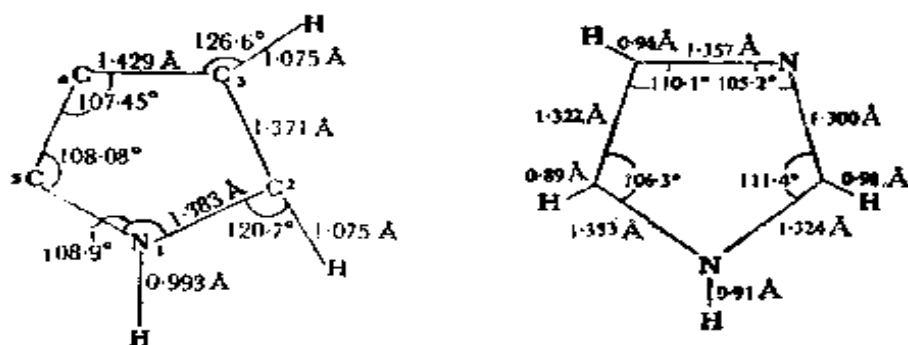


1,3-氧硫杂环戊烯



咪唑

在比较简单的分子中,一般不用系统命名而用其英文的音译名,如咪唑(imidazole)、噁唑(oxazole)、噻唑啉(thiazoline)等。



—碳键的键长也比吡咯分子中的氮—碳键键长要短 0.056 \AA 。在咪唑分子中, 2, 3-氮—碳双键的键长只有 1.3 \AA , 比吡啶分子中氮—碳双键键长 (1.34 \AA) 也要短。这些数据说明, 在咪唑分子中, 两个氮原子的作用使得咪唑分子比吡咯分子有更大的形变。咪唑和吡咯分子的表征参数偶极矩和共振能值的相差悬殊, 与上述的分子微观测定值之间的差异是完全一致的。它们的主要物理性质见表 5-1。

表 5-1 咪唑与吡咯的一些物理性质

化合物	沸点 $^{\circ}\text{C}$	状态	碱性($\text{p}K_{\text{a}}$)	偶极矩	共振能
吡咯	129	无色液体	-3.8	1.8D	24kcal/mol
咪唑	256	结晶状固体	7.2	3.84D	14.2kcal/mol

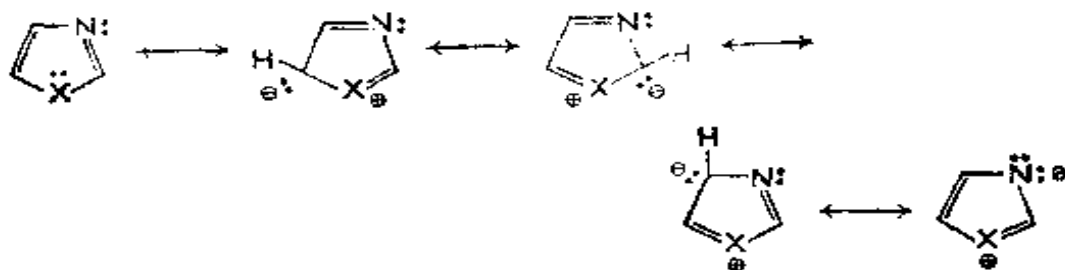
表 5-2 中的数值说明, 唑分子中存在着明显的环电流, 这种环电流使得它们的氢原子在磁场中的化学位移显著地向低场移动 (与相应碳环分子相比)。这种现象是这类化合物的一种芳香性征。从表 5-2 中同时还可看到, 在唑环分子中不同位置上的氢在相同的磁场中, 其化学位移值是不相等的。这说明唑环的不同位置上的电子云密度不是相等的, 所以它们的去屏蔽作用的大小也就各不相同。不同位置上的氢原子的化学位移的差值越大, 说明其芳香性征越小。

按照价键理论的观点, 唑分子不是一个单一的价键结构, 而是

表 5-2 唑环上氢的化学位移值 (δ_{ppm})

化合物	2-H	3-H	4-H	5-H	1-H	最大差值
	7.70	—	7.14	7.14	—	0.56
	—	7.55	6.25	7.55	—	0.30
	7.95	—	7.09	7.69	—	0.86
	8.88	—	7.98	7.41	—	1.47
	5.66	5.60	5.60	5.66	1.90	3.76
	7.27	7.27	7.27	7.27	7.27	0

一系列共振结构的杂化体,如式中所示.由此可见,在唑环分子中,各个碳原子上的电子云密度并不是相等的,所以各个碳原子上的



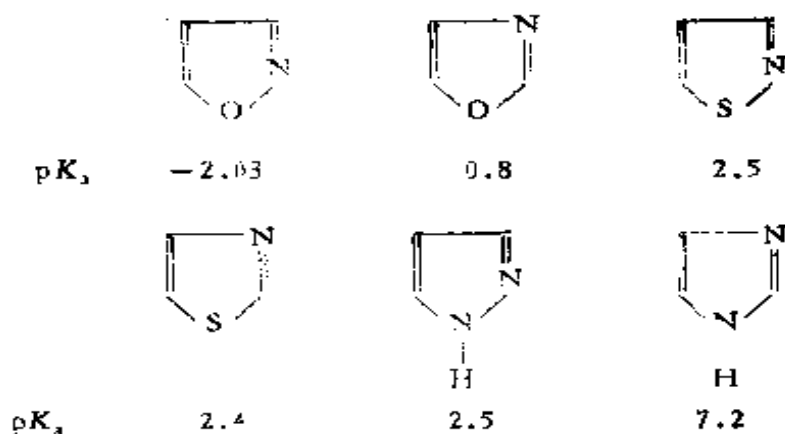
氢原子在外磁场中的化学位移值也就不可能是相等的了。

呋喃和噻吩是中性分子,吡咯是弱酸性的。当这些分子中的一个次甲基被氮原子置换以后,氮原子上就有一对未共享的电子对占据着一个伸向分子平面外面的 sp^2 空轨道,如右式所示。



这个氮原子,与吡啶分子中的氮原子相似,能与质子结合,所

以是碱性的，但是，因为受到环中的第一个杂原子的影响，其碱性都比较弱。其 pK_b 值如下式所示。



二、化学性质和主要反应

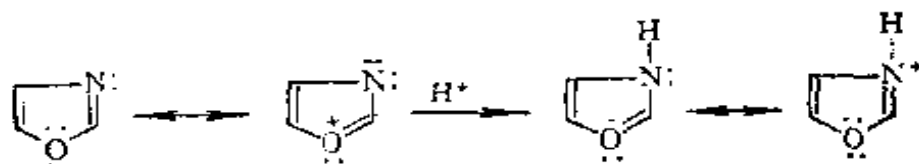
唑环分子，虽然含有两个电负性很强的杂原子，但是它们仍然是一个稳定的芳香体系，它们对于一般的氧化剂和还原剂都是稳定的。例如苯基或呋喃基取代的咪唑在催化还原时，通常是苯环或呋喃环首先被还原，而咪唑保持不变。苯骈咪唑在用高锰酸盐、重铬酸盐或过氧化氢等氧化剂氧化时，也是苯环首先被氧化，这都说明咪唑环是很稳定的，它的热解温度为 590°C 。

但是，正像上面所看到的那样，在唑分子中，每个环原子上的电子云密度是不相等的。与典型的芳香活性分子相比，唑环的共振杂化体中，离子共振结构占有相当重要的分量，因此这就大大地增加了它们的化学反应性。它们不但能与各种亲电试剂反应，而且也和亲核试剂乃至游离基试剂反应；不但在环碳原子上能发生取代反应，而且在氮原子上也能发生许多重要的反应。

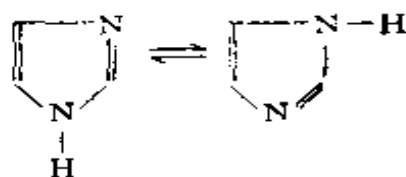
1. 在环氮原子上的反应

(1) 质子化反应 唑分子中都有一个三级氮原子，所以它们都是弱碱性的，都能与酸生成结晶状的盐，故常利用这个反应来纯化唑系化合物。

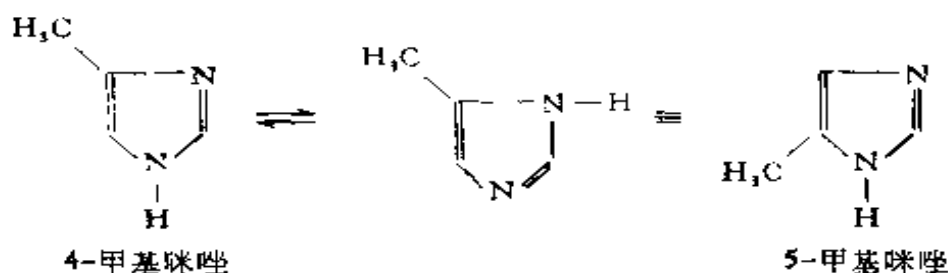
如上所述,咪唑环是一个共振杂化体. 在这些杂化体中,“离子”型的共振结构对于质子化反应是有利的. 如咪唑分子:



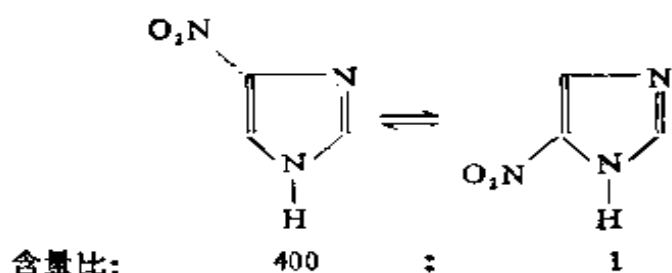
在咪唑分子中,它既含有一个“吡啶型”的三级氮原子,又含有一个“吡咯型”的二级氮原子,所以它既是质子接受体,又是质子给予体. “吡咯型”氮原子上的氢能够“跳到”“吡啶型”的氮原子上,也就是说,咪唑分子是一个互变异构体:



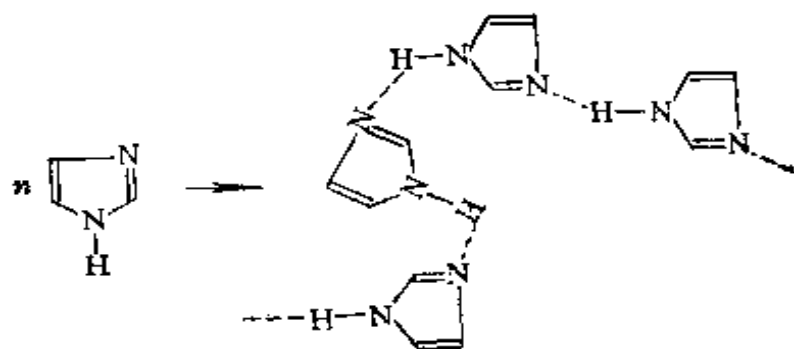
例如 4-甲基咪唑和 5-甲基咪唑就是一个分不开的平衡混合体:



所以上面的甲基咪唑通常是写成 4(5)-甲基咪唑. 但是,在有的情况下,这两个位置上的取代咪唑是可以分开的,因为这两个互变异构体在混合体中的含量随取代基的不同是可以不相等的. 例如,硝基咪唑:

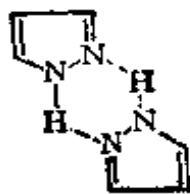


咪唑分子间的缔合现象实际上是一种特殊形式的质子授受反应。



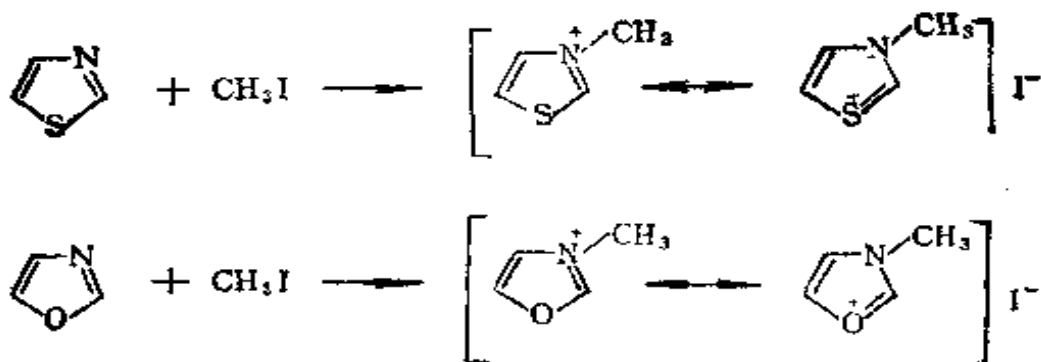
实验证明,这种缔合分子一般是 20 个咪唑环连成的链状结构。正是这个原因,所以咪唑的沸点是吡咯沸点的两倍(256℃),而 1-甲基咪唑的沸点则与吡咯的沸点相当(127℃)。

吡唑,也能发生缔合作用。但一般是生成二聚物:

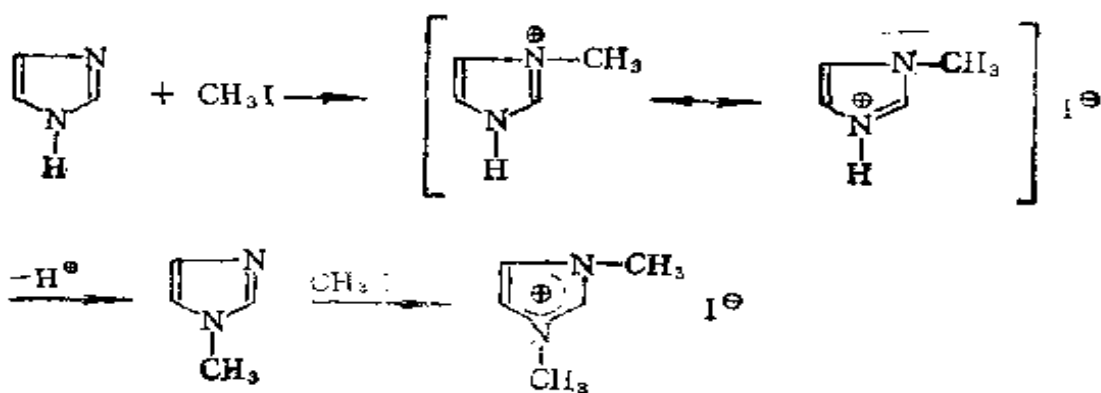


咪唑环系能够“授受”质子而形成氢键的这种性质,在生理过程中是十分重要的。这方面的内容将在下面讨论。

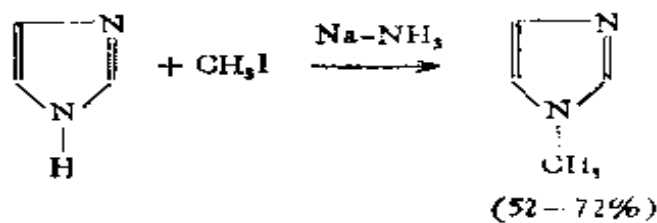
(2) 烷基化反应 唑与卤代烷反应，在三级氮原子上生成四级胺盐。如：



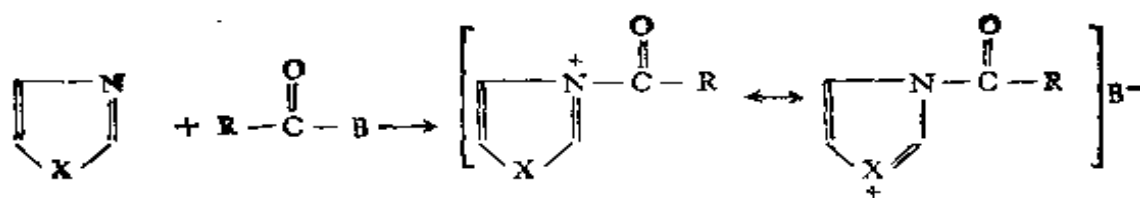
在同样条件下，用咪唑反应时得 1-甲基咪唑和 N-二甲基咪唑的混合物：



R. M. Acheson 发现，在金属钠溶于液氨的条件下，用碘代甲烷与咪唑反应，能得产率很好的纯的 1-甲基咪唑：

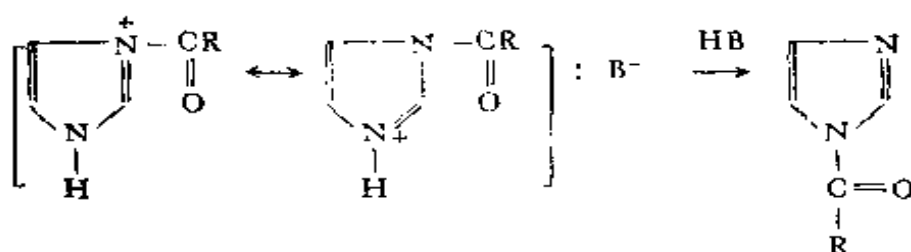


(3) 酰基化反应 咪唑与酰卤或酸酐反应都能生成 N-酰化产物:

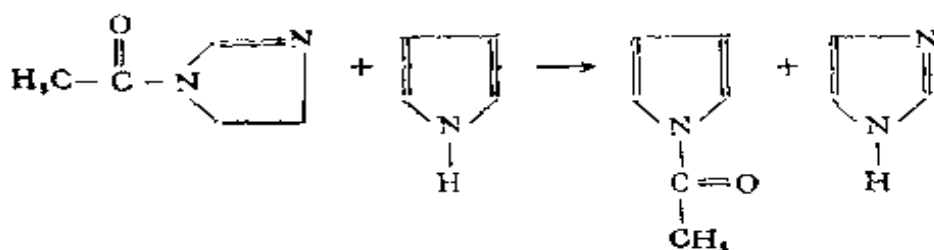


式中 $X = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$; $\text{B} =$ 卤素 ($\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) 或 $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}$.

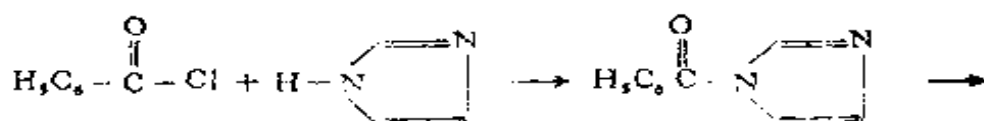
当 $X = \text{NH}$ 时, 生成的酰基化盐经脱质子化后则得一个十分活泼的酰胺:

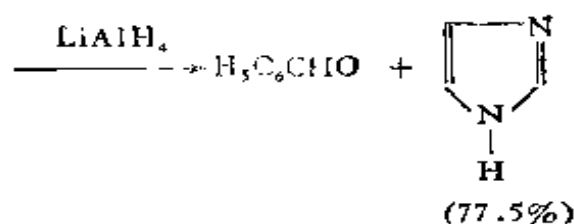


这种活泼酰胺在生理过程中十分重要, 同时在有机合成中也常利用活泼的 N-酰化咪唑作为酰化试剂^[2]. 例如:

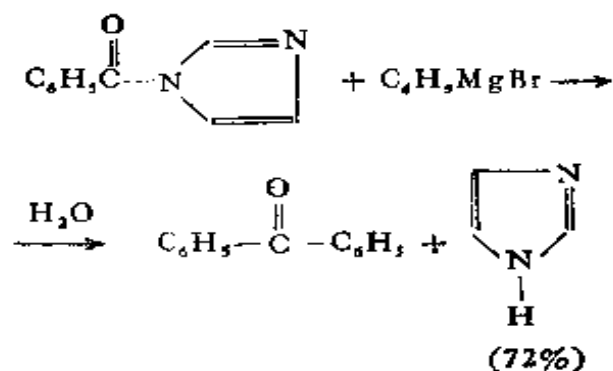


若将 N-酰化咪唑直接催化加氢, 则分解放出咪唑, 同时生成相应的醛:

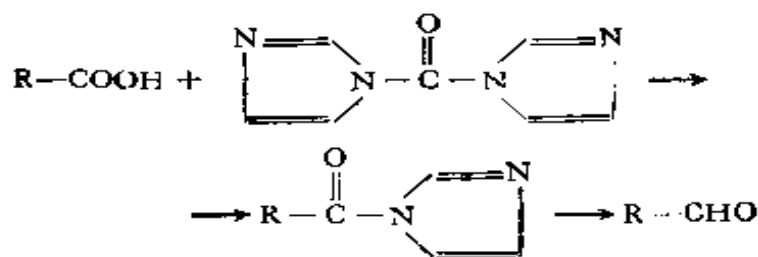




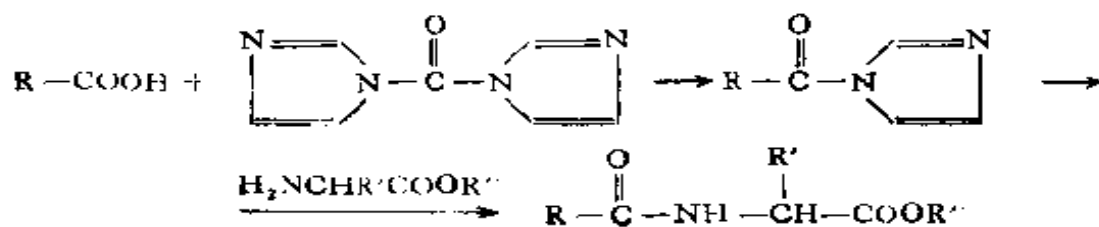
N-酰化咪唑如果不是用 LiAlH_4 还原,而是与格氏试剂反应,则生成相应的酮:



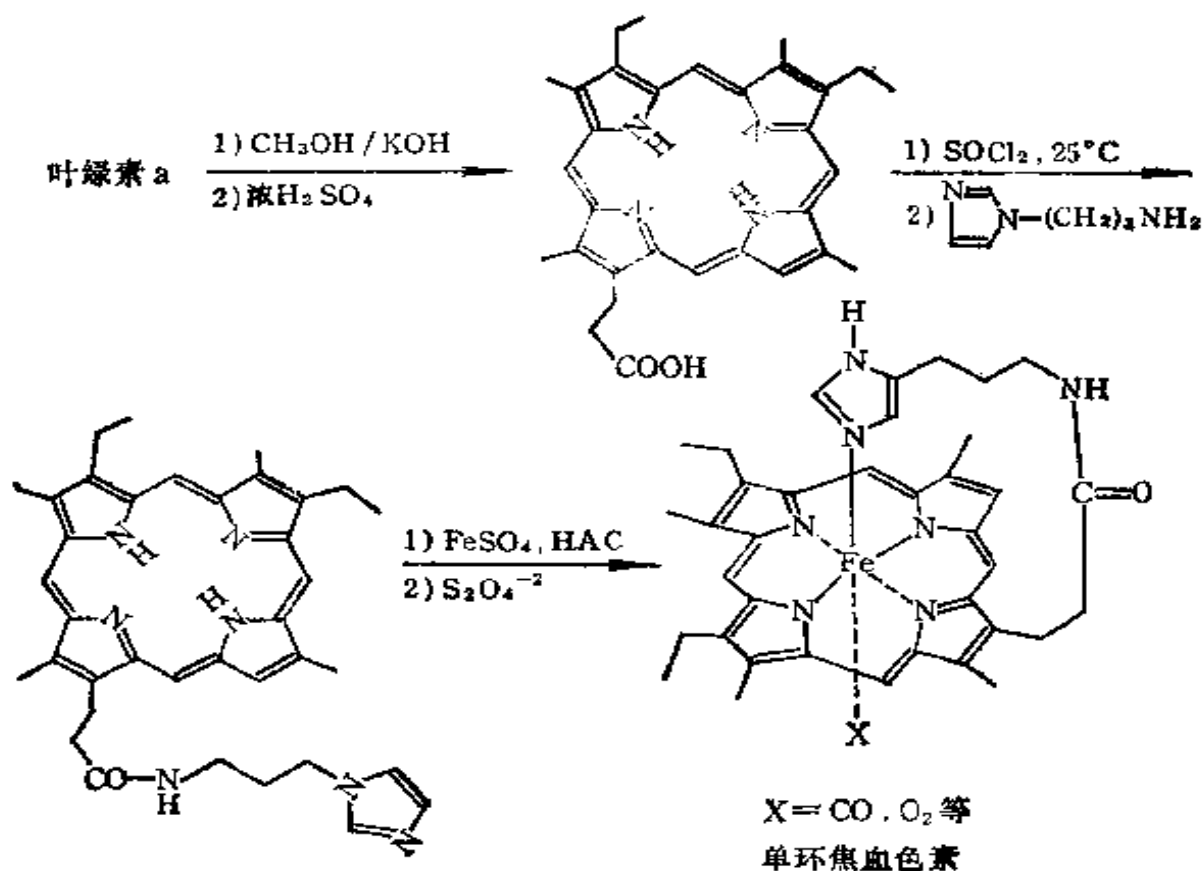
N,N'-羰基-二咪唑能直接与羧酸反应,生成 N-酰基咪唑,从而制得相应的羰基化合物:



这个试剂的重要价值,更在于它与分子中的羧基反应后所生成的酰化产物,能继续作为酰化试剂与氨基反应,使后者酰化形成酰胺键。这种性质用于多肽合成,可以连续地将肽链延长:

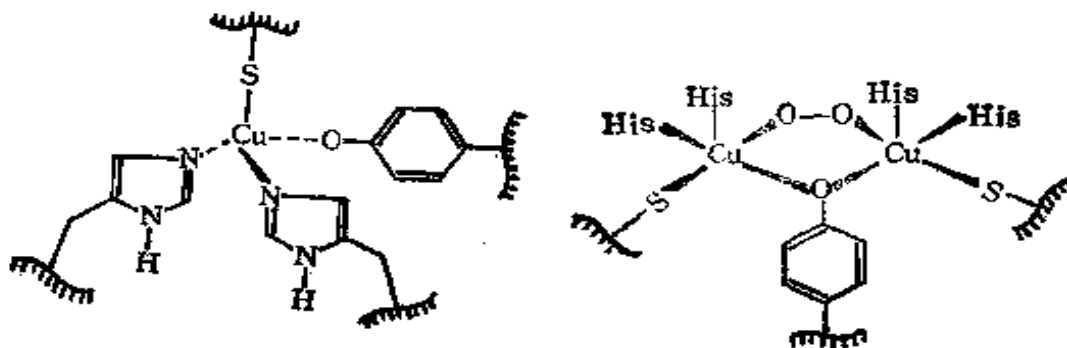


(4) 和金属离子的络合反应 咪唑环上的三级氮原子因为有一对未共享的电子对,所以很容易与金属离子形成配价键。如 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Zn^{2+} 等等。作为配体,最主要的是咪唑环系,如含有这个环系的维生素 B_{12} 、红蛋白、血红蛋白、细胞色素丙等都存在有与金属离子的络合结构。这些络合结构部分对上述活性大分子的生理功能起着极重要的作用。为了研究这类天然活性分子的生理功能与结构的关系和作用机理,近年来人们合成了许多类似物和模型化合物^[3]。例如 T. G. Traylor (1978 年) 合成了肌红蛋白分子的活性片断:



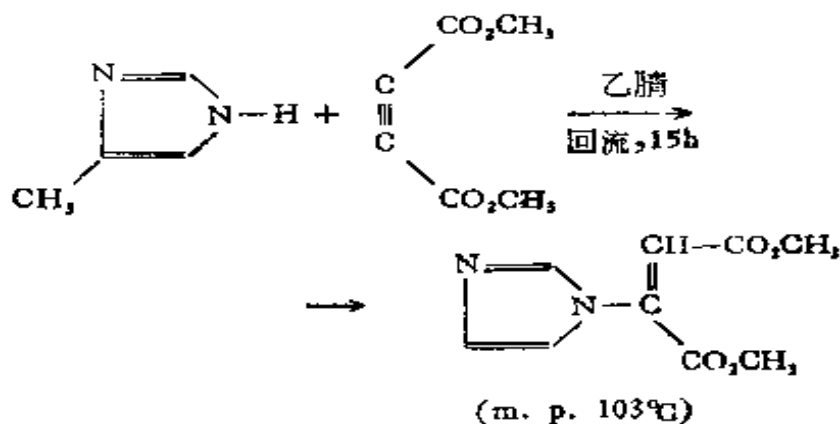
在某些海生动物中,如章鱼和蟹等,它们的血液中含有与铜离子络合的血清蛋白和氧络血清蛋白(分子量 $> 10^6$),所以这些动物的血液是蓝色的。结构分析证明,其中含有大量的组氨酸、蛋氨酸

和半胱氨酸，它们都与铜离子形成各种配位的络合结构，如式中所示。式中 His 为组氨酸。这些铜络合蛋白体，像铁卟啉体一样，在血液中是作为氧的运载体存在的。



(5) 氮上的活泼氢原子的反应 吡咯分子中氮原子上的氢是弱酸性的，能发生多种活泼氢型的反应。咪唑分子中的 1-位氢也能发生类似的反应。例如，能与金属钾或苛性钾、苛性钠以及格氏试剂反应，生成相应的盐。

咪唑的 1-位上的氢还能与炔、丙烯酸酯等活泼的不饱和键发生加成反应。生成 1-位取代的咪唑衍生物^[4]。如：

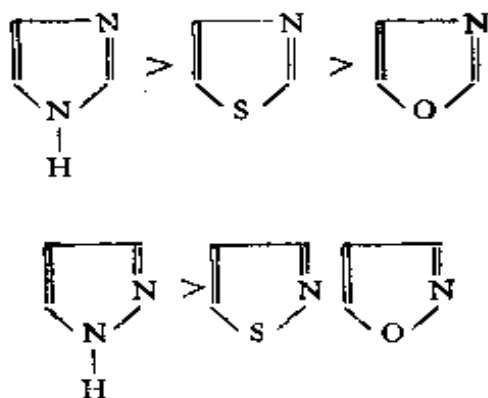


2. 在环碳原子上的取代反应

(1) 亲电取代反应 在咪唑环分子中，由于氮原子的强的电负性作用，所以它的各个环碳原子上的电子云密度都比相应的单杂原子五员环的要低，因此它们对于亲电试剂的反应性就比呋喃、吡

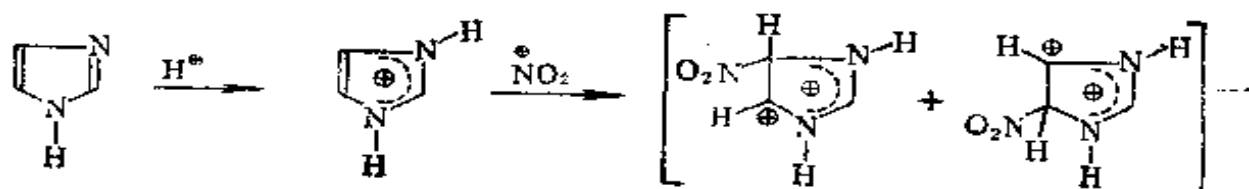
咯和噻吩中的要低。但是，由于在唑分子中 N、O 或 S 原子上的 p 电子参与唑环的共轭体系，这样就使唑环碳原子上的电子云密度比吡啶的要高些。所以总的结果，唑环对于亲电试剂的反应性大致处于吡啶和单杂原子五员环之间。

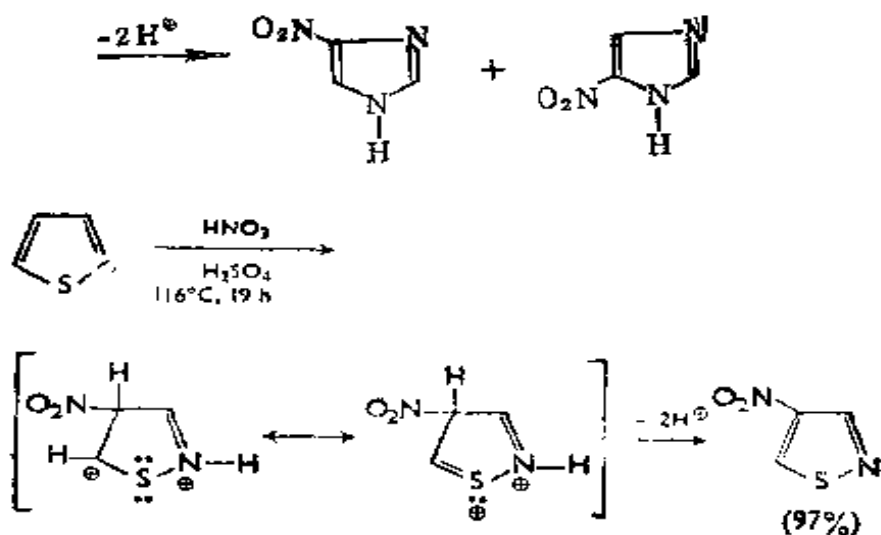
在几种类型的唑环分子中，除了都含有一个共同的三级氮原子外，所不同者是还含有一个 O、N、S 原子，这三个原子对于电子的亲合力顺序为： $O > S > N$ ，所以，这几种不同唑的亲电取代反应性顺序为：



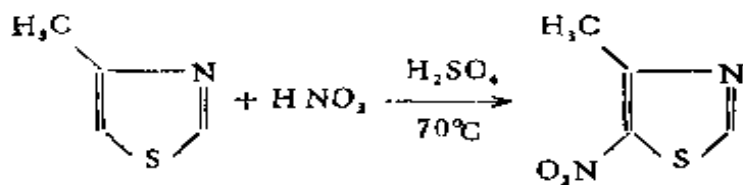
唑环上发生亲电取代反应的位置，与吡啶环的情形很类似，一般是在三级氮原子的间位上发生。也就是说，对于唑系，通常是在 5-位碳原子上优先发生取代反应；在异唑系中，则在 4-位上优先反应。这个结果是与它们的反应过渡态的离子型共振结构式的稳定性有关。

(2) 硝化反应和磺化反应 动力学研究表明，咪唑、吡唑、异噻唑等分子发生硝化反应时，首先是与酸生成盐。然后这些盐进一步再反应生成硝化产物^[5]：

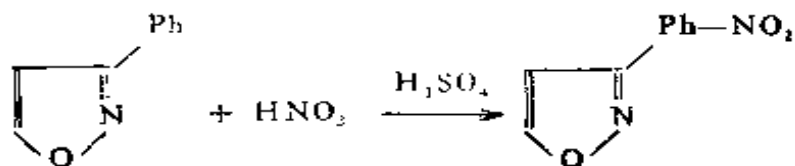




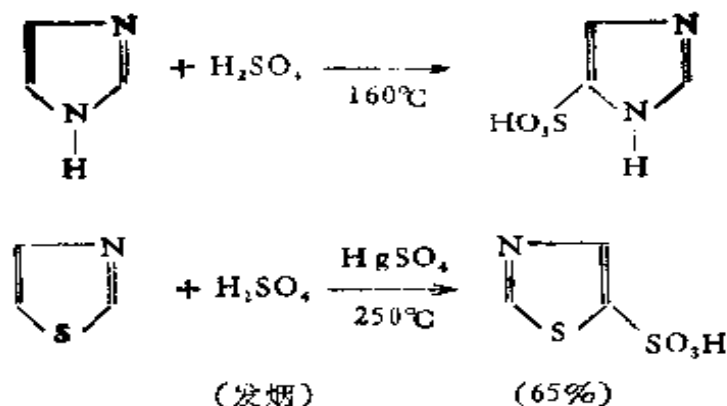
在同样条件下，噻唑不能发生硝化反应，即使用发烟硝酸在高温下也很难得到预期的产物。但是，4-甲基噻唑在温和条件下则可得到4-甲基-5-硝基噻唑：



在这样的条件下，甲基异噻唑也能发生类似的硝化反应。但是，苯基取代的异噻唑进行硝化反应时，硝基进到苯环上，而不到噻唑环上。这说明噻唑环的反应性要比苯环的低。

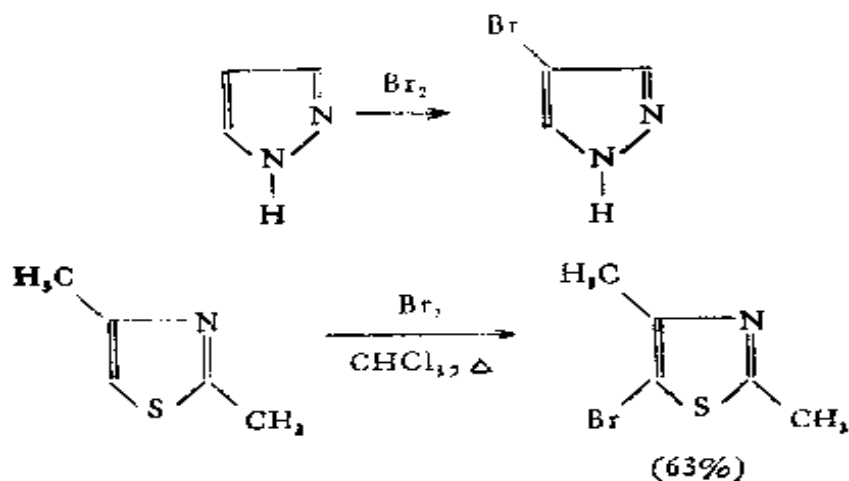


磺化反应与硝化反应相似，噻唑要比咪唑困难些，如：

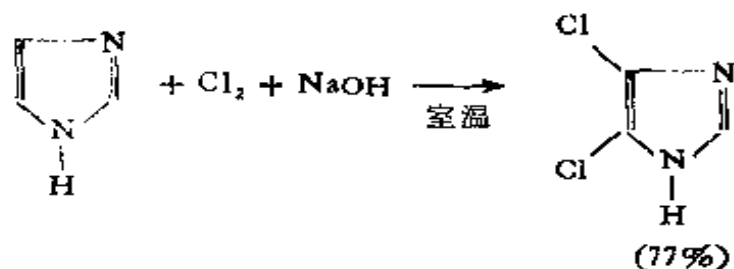


但是,2-氨基噻唑进行磺化反应就容易得多了(100°C)。这些例子说明,在唑的亲电取代反应中,先在基团对于第二个进入基团的作用与一般芳香体系中的规律是一致的。即先在基团为给电子基时,能活化唑环,相反,先在基团如果是吸电子基,则会使唑环钝化,甚至不能发生亲电取代反应。一些弱的亲电试剂,一般不能与唑环发生取代反应,如傅氏反应等。

(3) 卤化反应 唑的卤化反应非常复杂,随着所用试剂和反应条件的不同,卤素能与唑发生不同类型的反应。卤素不同,所得产物也各异。例如,吡唑与溴反应得4-溴吡唑,2,4-二甲基噻唑在氯仿中溴化生成5-溴产物,这些都是正常的亲电取代反应:

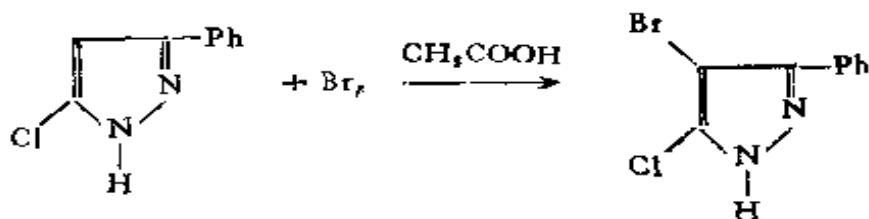


但是,氯和碘与咪唑的反应必须在苛性碱的存在下才能发生:

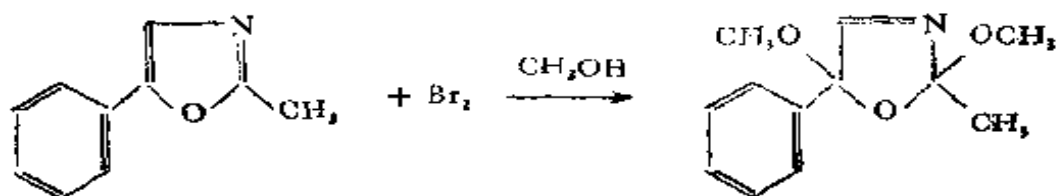


用氰化溴 (BrCN) 与咪唑反应，不是在 4-位和 5-位上溴化，而是得 2-溴化合物。

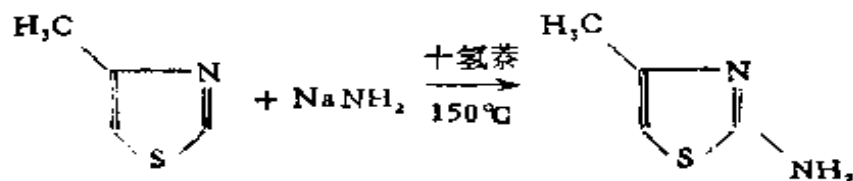
唑环进行卤化一般比苯还要容易些，通常不需要加入像苯卤化时那样的催化剂。例如，3-苯基-5-氯代吡唑溴化时并不在苯环上发生，而是首先在吡唑环上反应，这与它们在硝化和磺化反应时的情形正好相反。



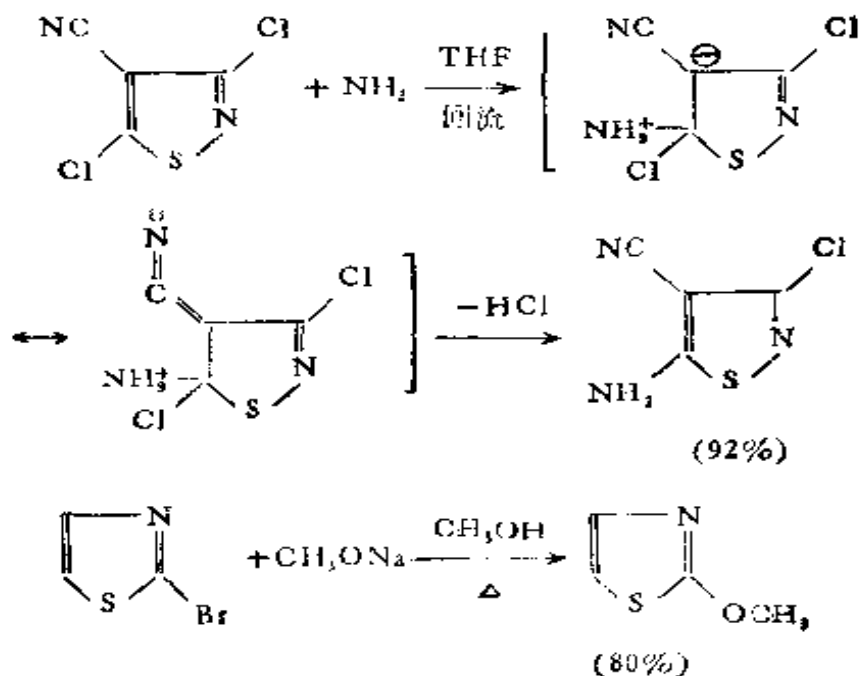
在甲醇溶液中，噁唑与溴反应能够发生类似呋喃一样的加成反应：



(4) 亲核取代反应 唑环分子含有“吡啶型”的氮结构，这种相似的结构使之也能发生吡啶分子中的某些反应，如亲核取代反应。4-甲基噻唑与钠氨能发生类似齐齐巴宾反应：

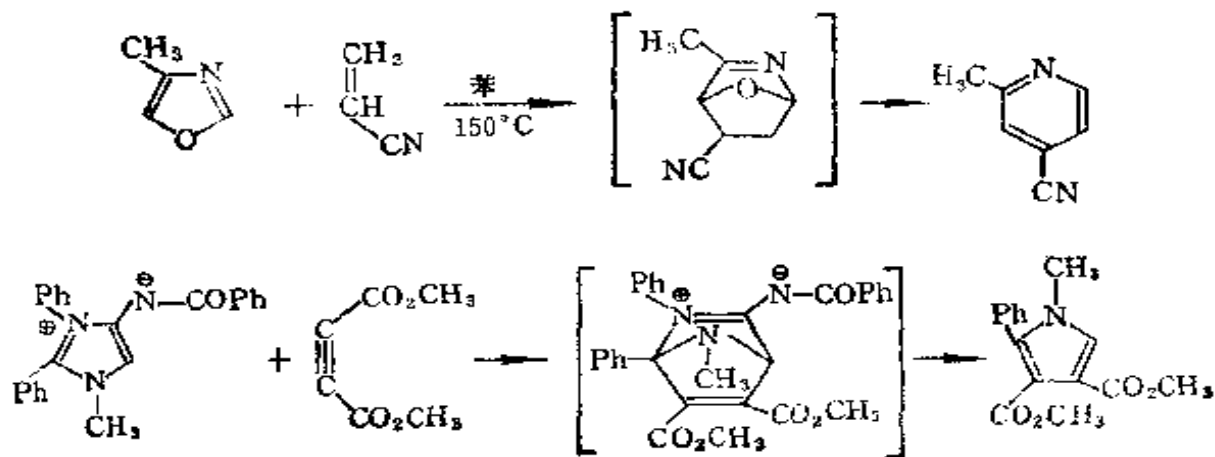


一些强的亲核试剂,如 NH_3 、 RO^- 、 RS^- 等,能取代卤代噻中的卤原子^[6]。如:



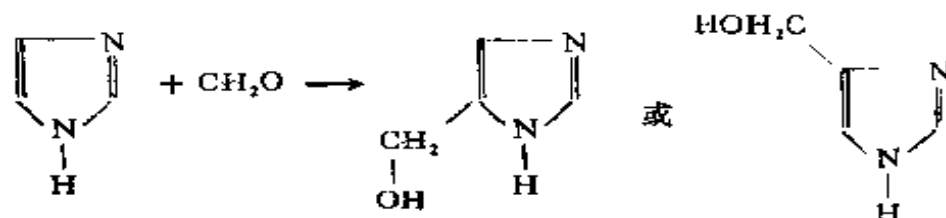
3. 加成反应

噻系环状结构都是较弱的芳香体系,像呋喃、吡咯分子一样,分子中有一个类环戊二烯型的不饱和键,所以也能与活泼的嗜双烯分子发生 Diels-Alder 型的加成反应,最后生成吡啶或吡咯衍生物:

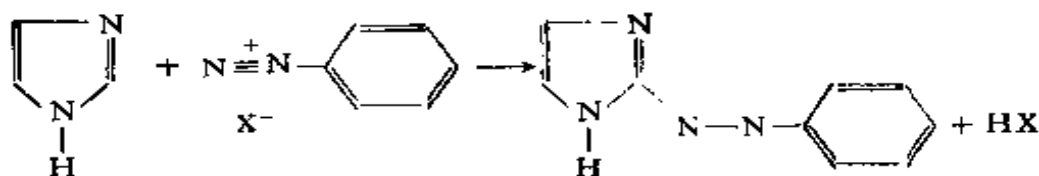


4. 其它反应

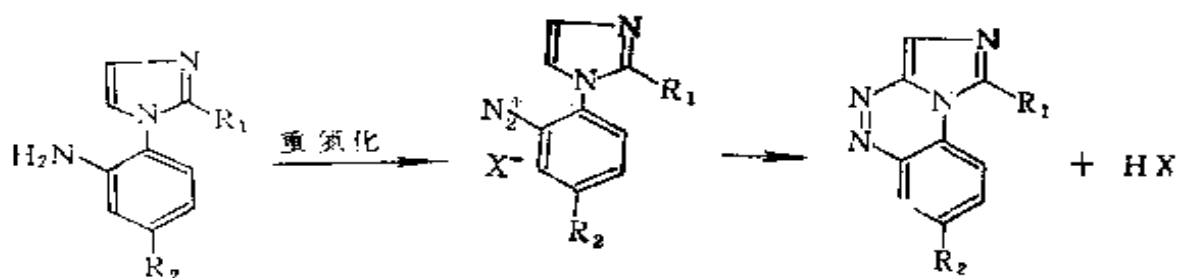
咪唑环系在结构上更类似于吡咯环，所以能发生一些与吡咯类似的反应。例如，咪唑与甲醛能发生羟甲基化反应。但是，如咪唑环上带有钝化基团时，则环的活泼性下降，羟甲基化反应很难，甚至不能发生，因为实质上这也是一个亲电取代反应。



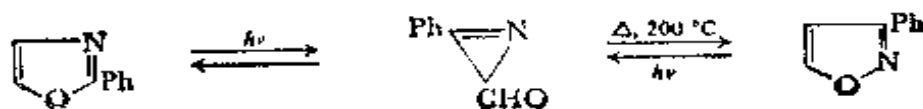
咪唑也能像吡咯一样，与重氮盐发生偶联反应：



Simonov 近年发现，这个反应也可以在分子内进行，如：



咪唑、吡唑和噁唑环系在紫外光照射下，能发生异构化反应，这可能是通过电环合的过程实现的。噁唑环经光照反应后能得到异噁唑：



同时也得到 5-位苯基取代噁唑：

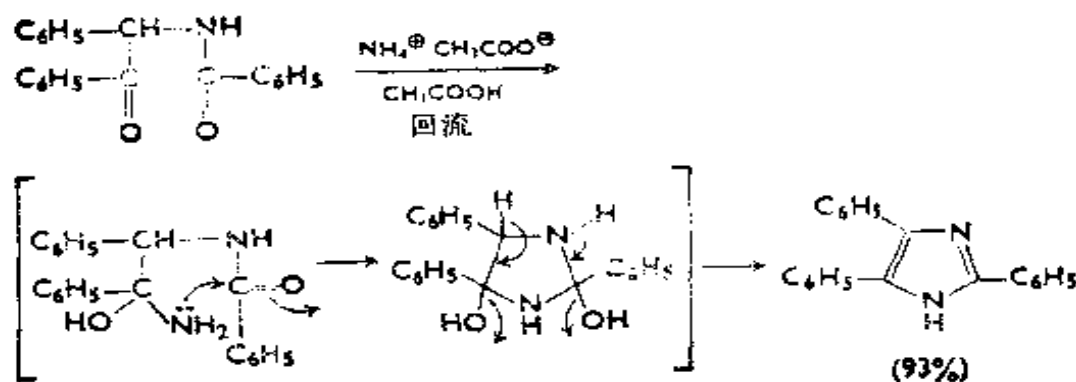


三、一般合成方法

利用两个相应分子的缩合环化，是制备唑及其衍生物的最通用的方法。根据所用原料的不同，可以将这些重要合成方法分为四种类型：

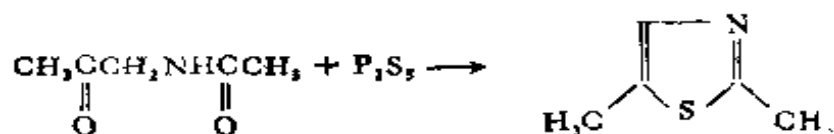
1. [4 + 1]型环化方法

由链状含氮原子的 1, 4-二羰基化合物进行类似 Paal-Knorr 型的环化反应，这是合成咪唑、噻唑、噁唑及其衍生物的最好方法。这种方法操作简便，产率较高，其主要原料 α -酰基胺基酮也容易制得^[7]。例如：

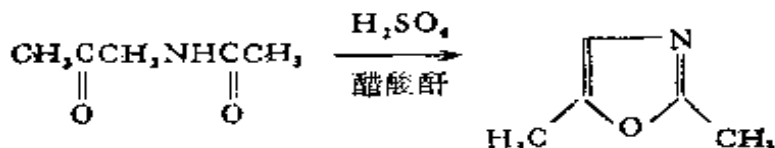


像合成吡咯的过程一样，这个反应是通过加成——消除机制实现的。

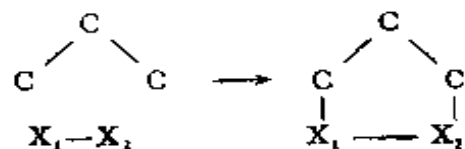
1, 4-二羰基化合物（其中含氮原子）与 P_2S_5 反应则得相应的噻唑：



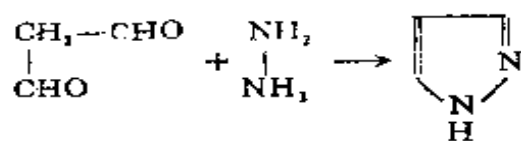
上述二羰基化合物直接与脱水剂反应得噻唑:



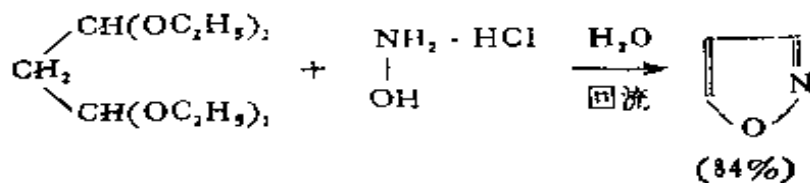
2. [3_C + 2_X] 型环合反应



X₁ 和 X₂ 为相同或不同的杂原子。这是合成异噻系的通用方法。式中的 3_C 为 1,3-二羰基化合物或 α,β-不饱和的羰基化合物。如 1,3-二酮、1,3-二醛、β-羧基酸酯等等；式中的 2_X 为肼、氨基脲、羟胺及其盐等。例如:



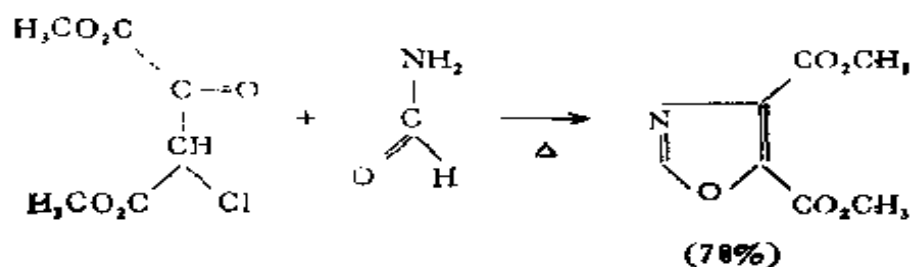
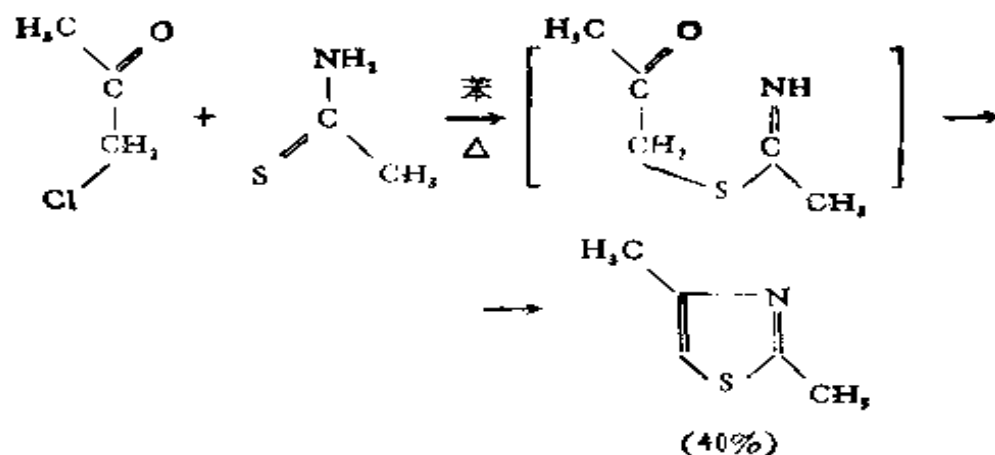
1,3-二醛,通常用其二缩醛,在酸性溶液中它首先游离出二醛再与肼反应。若用羟胺反应则得异噻唑^[8]:



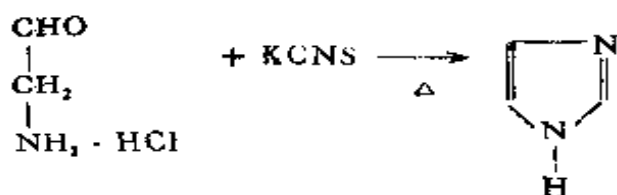
3. [2_C + 3_X] 型环合反应

这里的 2_C 组分,通常为 α-取代的活泼羰基化合物^[9]。如下面

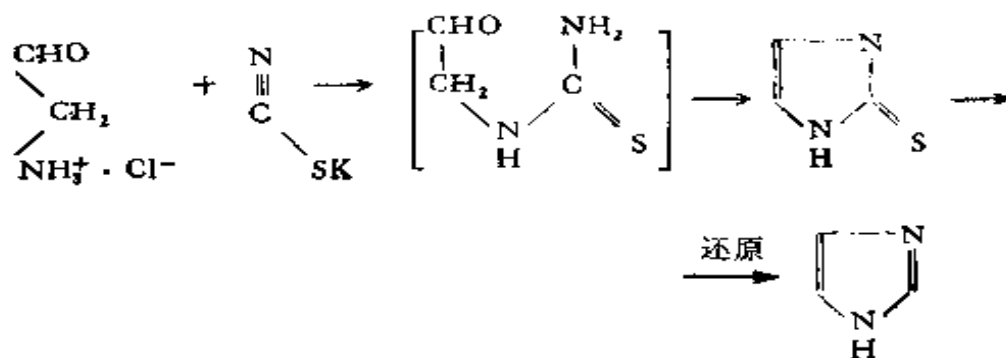
的例子所示:



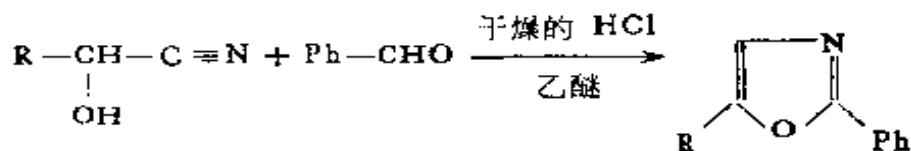
Oliver 发现,利用 α -氨基酮或醛与硫氰酸钾共热,能以很好的产率生成相应的咪唑:



这个反应,在形式上似乎与上述的 $[2c + 3x]$ 型反应相似,但实际上在这个反应中的 $2c$ 为 $2c-x$,其反应过程为:

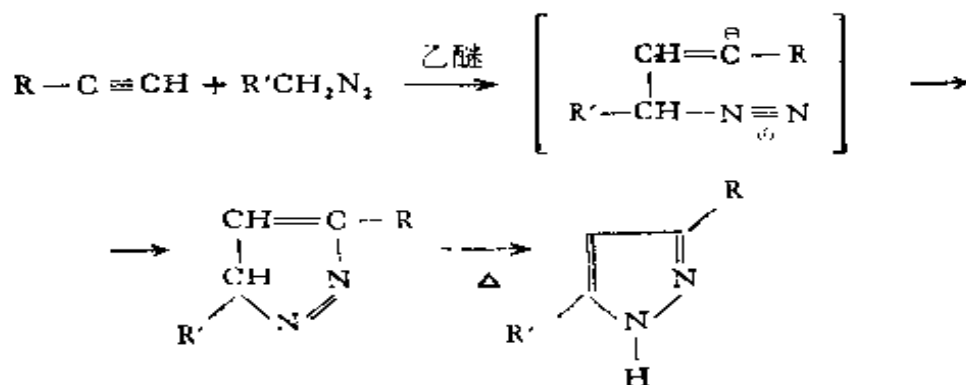


Fischer 噁唑合成法,也是属上述这种类型的反应。不过这里的 2c-x 部分不是氰基,而是一个醛基。例如:

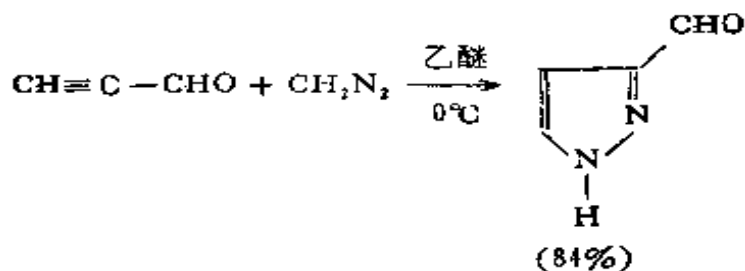


4. 佩希曼 (Pechmann) 吡唑合成法

炔与重氮键加成生成吡唑及其衍生物。反应过程如下:



式中 R=H、烷基、芳基、醛基、羧基或酯基; R'=H、烷基、芳基、酯基等。例如:



§ 2 氢化唑及其酮类化合物

唑,是具有芳香性的分子,氢化以后则就失去了原来的芳香性征,而变成普通的环胺、环醚和环硫醚,是脂肪族性质的化合物,它们的各种衍生物,广泛地应用于合成染料药物和某些功能性材

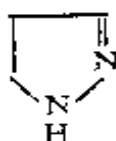
料。

一、二氢吡唑及其酮类化合物

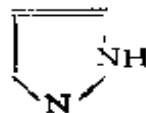
二氢吡唑，又叫吡唑啉，有三个异构体：



1-吡唑啉

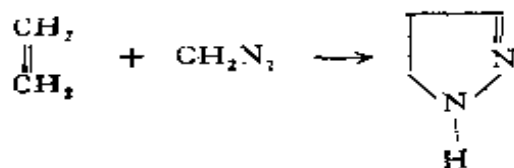


2-吡唑啉

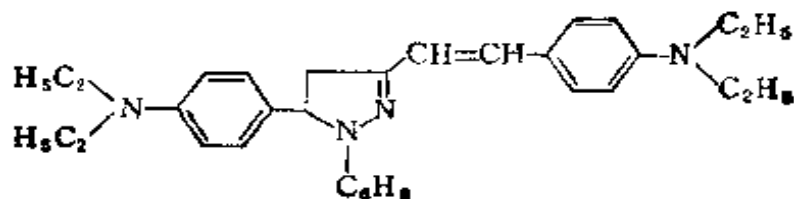
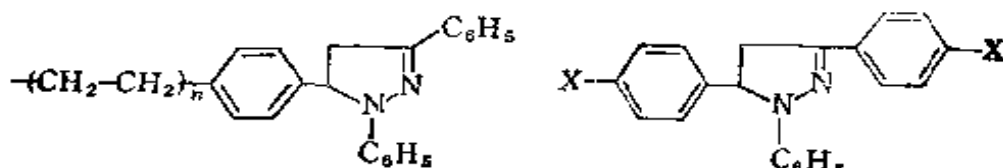


3-吡唑啉

2-吡唑啉，无色液体，沸点 144℃。由烯与重氮甲烷通过偶极加成方法制备：

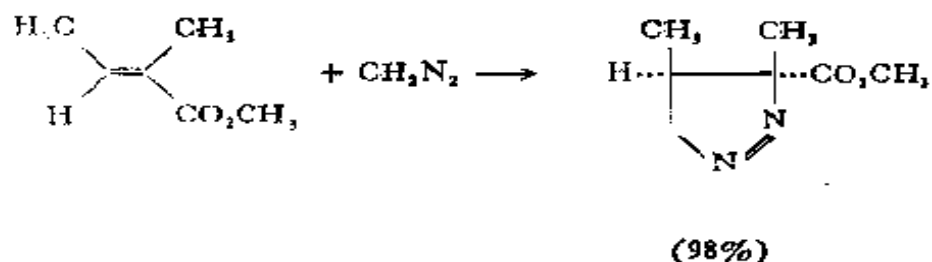


近代发现，某些芳香基取代的吡唑啉化合物，具有优良的光电导性质，可以用于电子照相技术中的感光材料。现在通用的复印机中的感光材料就是由某些吡唑啉衍生物分散在高分子材料（如聚酯、聚磺酸酯等）中，从而组成光生载流子输送层。这些吡唑啉化合物如：

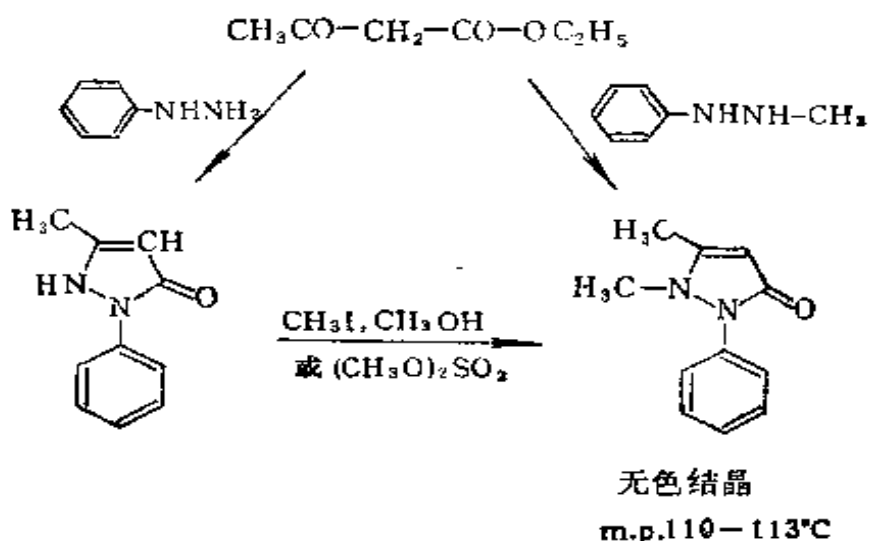


式中 X=H, N(C₂H₅)₂, OCH₃ 等。

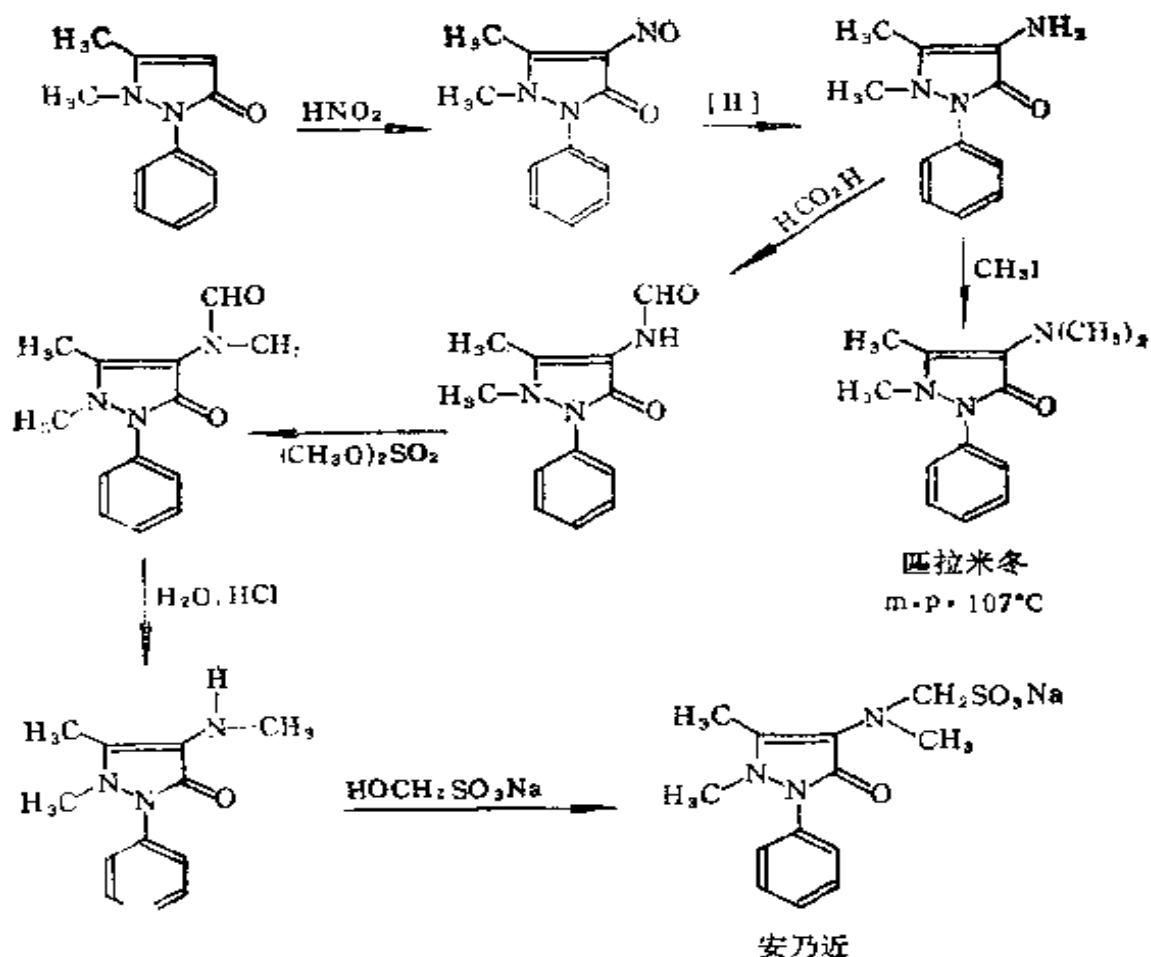
多取代的烯与重氮甲烷反应生成 1-吡唑啉衍生物，这是个协同的加成反应，产物是立体专一的。例如顺-2-甲基丁-2-烯酸酯与重氮甲烷作用，得顺-3,4-二甲基吡唑啉碳酸酯：



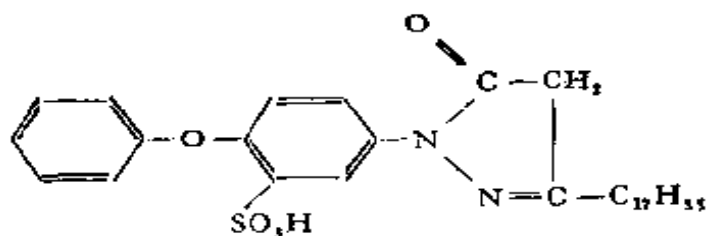
二氢吡唑的最重要的酮类衍生物是安替比林，它是一个较好的退烧镇痛药，至今尚在使用。可用苯肼或甲基苯肼与乙酰乙酸乙酯合成：



安替比林经亚硝基化和还原，得同系药物匹拉米冬和安乃近：

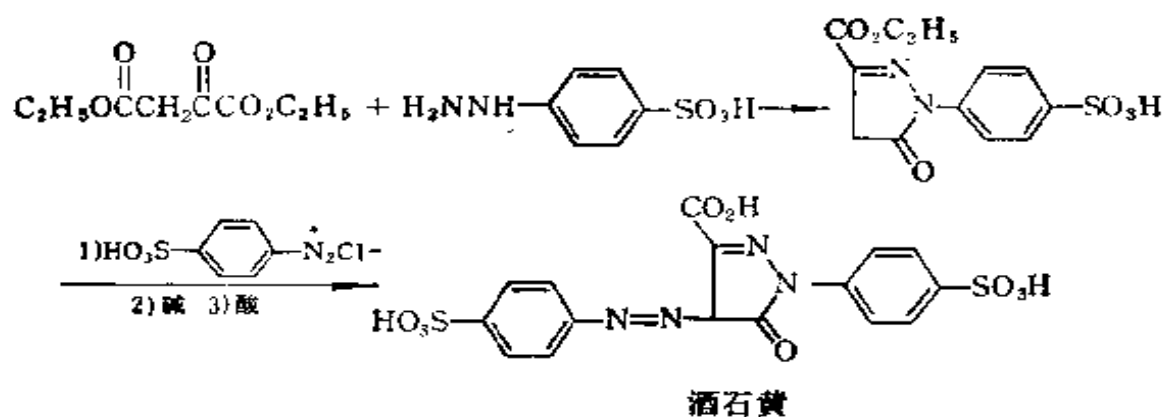


芳基取代的吡唑酮都是含有生色基团的结构，各有其特定的颜色，可以作为染料。例如品红成色剂就是在 1-位上有一个二苯醚取代基的吡唑酮，如下式所示。

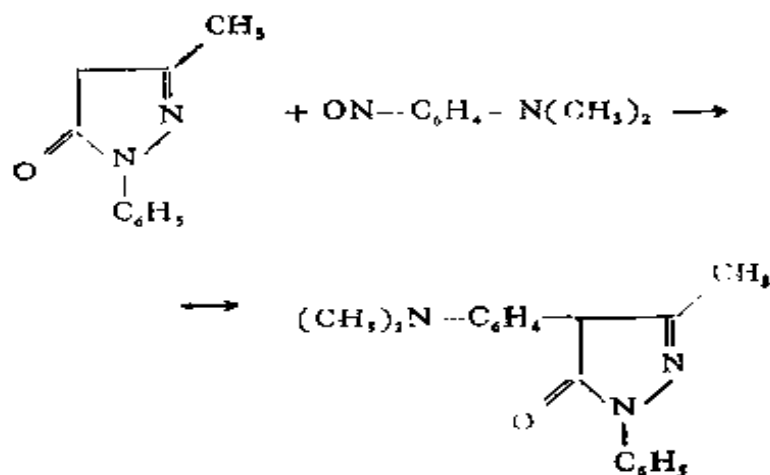


羊毛染料酒石黄也是具有类似结构的化合物，它含有两个苯磺酸基和一个偶氮基，是一种黄色染料。可由乙氧酰基丙酮酸乙

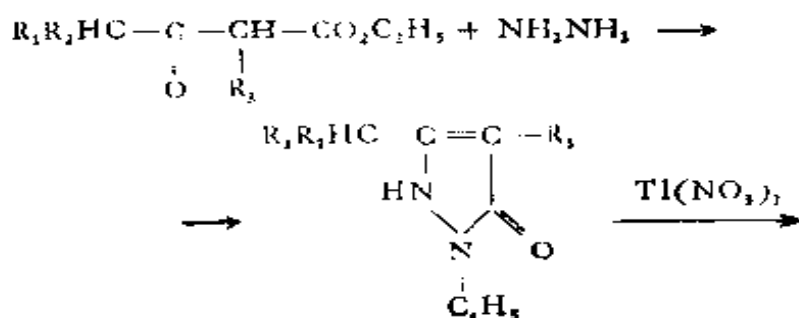
酯起始合成:

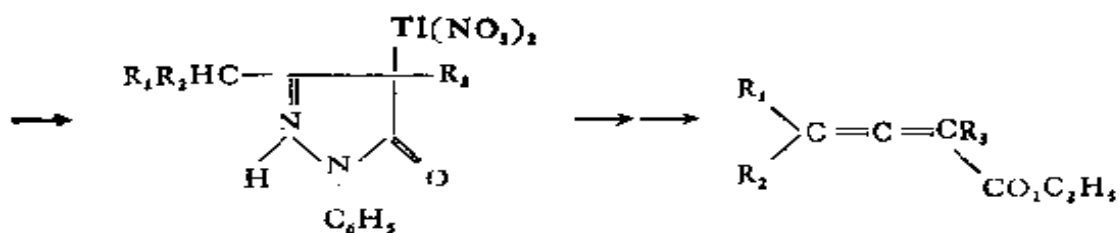


另一个绿黑色染料分子是由安替比林中间体合成的:



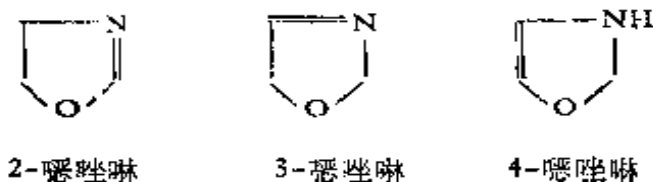
多取代的 β -酮酯与肼反应得 3-吡唑酮衍生物, 然后再用硝酸铈处理, 然后开环, 生成链状的丙二烯型衍生物:



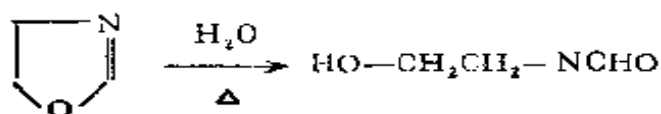


二、噁唑啉及其酮类化合物

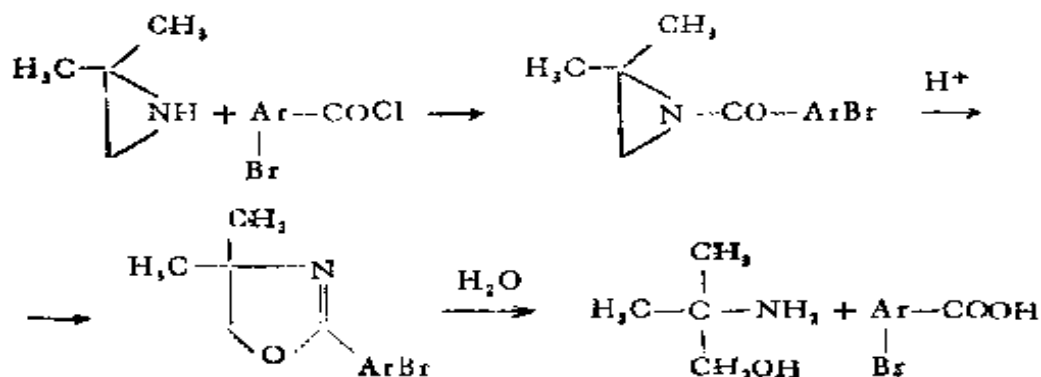
噁唑啉，随分子中双键的位置不同有三种结构异构体：



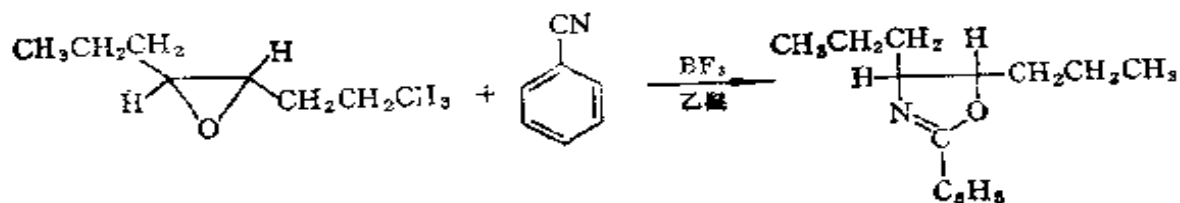
但是，实际上只有 2-噁唑啉是有意义的。液体，沸点 98℃，具有亚胺基醚的结构，不太稳定。在水中煮沸即可分解开环：



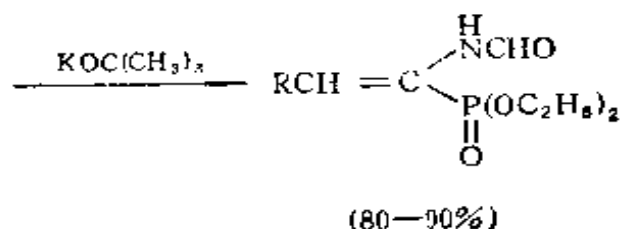
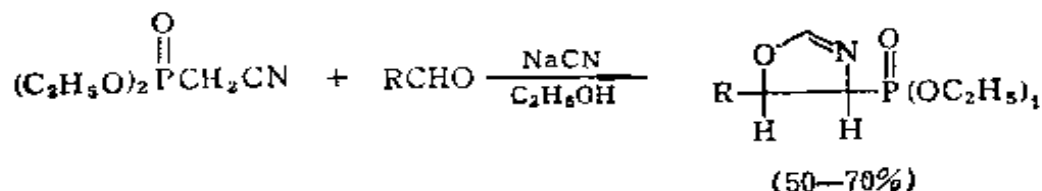
近年来^[10]，利用它的这一性质将其作为许多合成中间体使用。例如，溴代苯甲酸不能直接形成格氏试剂。一个办法就是先将其变成噁唑啉而保护起来，待进行格氏反应后，再用水解的方法将其除去。例如：



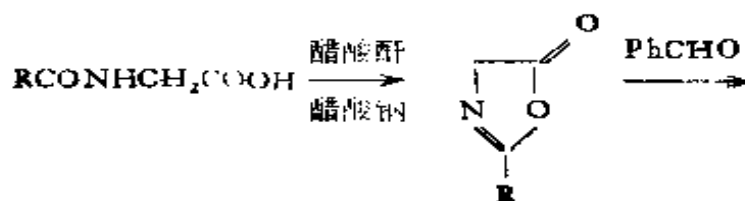
利用环氧化合物也可制得 2-噁唑啉。如：

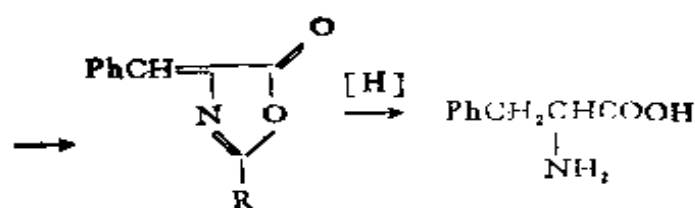


另一个以 2-噁唑啉环为中间体的例子是用取代的异氰酸酯和醛的反应：

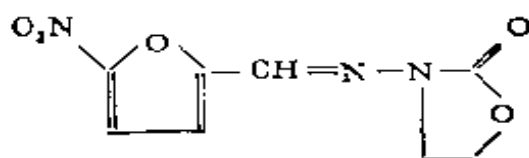


氢化噁唑的酮类衍生物有噁唑-5-酮、噁唑-2-酮和噁唑烷-2-酮等。噁唑-5-酮的一个重要用途是作为合成氨基酸的中间体。如用 N-酰基甘氨酸在醋酸酐和醋酸钠作用下关环生成 2-取代的噁唑-5-酮。利用生成的杂环酮为原料，与各种醛反应，接着再还原开环则得所期望的氨基酸。例如：

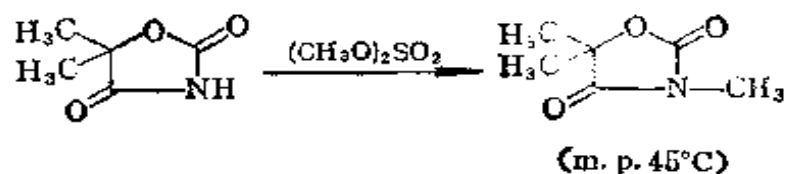




某些噁唑烷-2-酮是疗效显著的常用药物。例如痢特灵就是含有 N-取代的噁唑烷-2-酮的化合物，如下式所示：

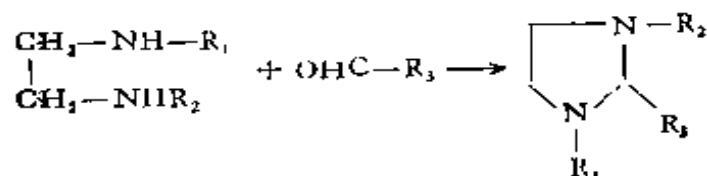


三甲基-噁唑烷-2,4-二酮是一种抗惊厥药物，常用于治疗癫痫病，由二甲双酮甲基化制得。



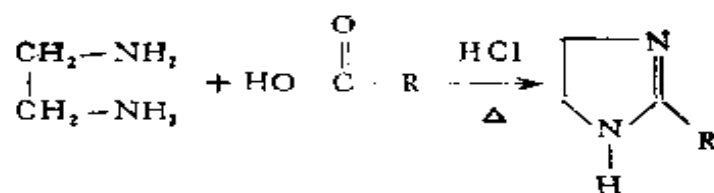
三、氢化咪唑及其酮类化合物

咪唑氢化即得咪唑烷，而乙二胺与醛缩合可合成咪唑烷：



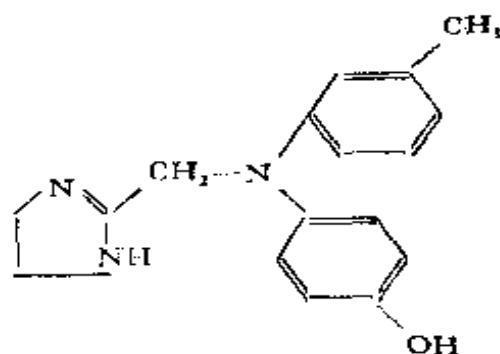
咪唑烷有很类似于缩醛的结构，非常容易被稀酸水解而开环。

二氢咪唑，不能用咪唑氢化的方法制备。通常是由乙二胺与羧酸反应合成，例如：

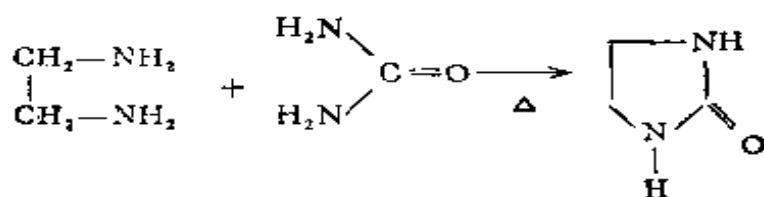


当上式中的 $\text{R} = \text{CH}_2-\text{N}(\text{Ph})_2$ 时, 所得咪唑啉是一种常用的

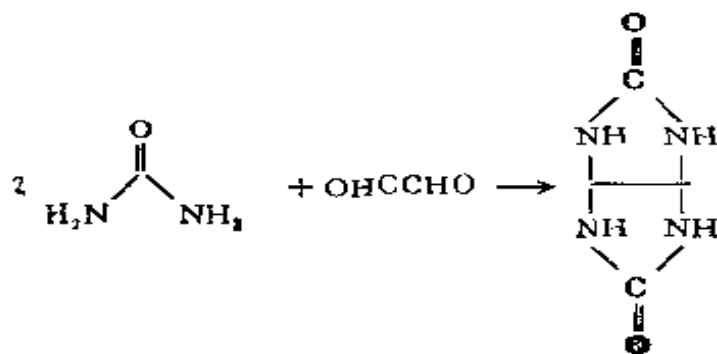
抗组胺药物。近年用于治疗血管痉挛和休克的一个新药酚妥拉明 (Phentolaminum), 它的分子中的 R 为取代的甲胺基, 其结构为:



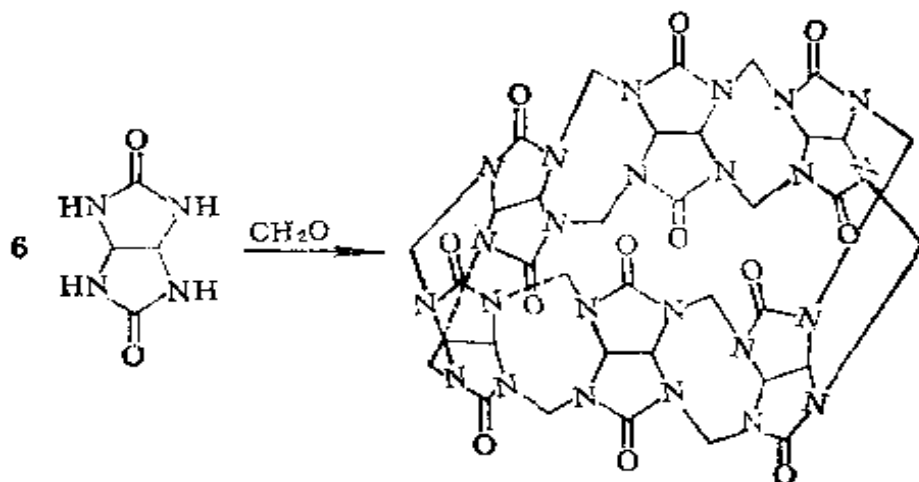
咪唑烷酮比较稳定。咪唑烷-2-酮具有环脲结构:



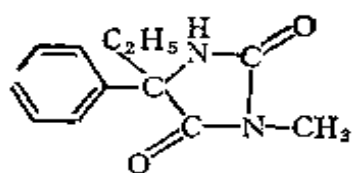
用两个分子的脲和一个分子的乙二醛缩合则生成 4, 5-脒咪唑烷酮:



后者在与甲醛反应时，生成六角晶系的对称的笼状分子葫芦脲 (Cucurbituril)^[11]；



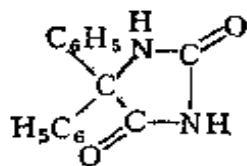
这种笼状分子对于某些反应有显著的催化作用，例如 β -叠氮基乙胺盐与炔化合物的 1,3-偶极加成反应，在葫芦脲的催化下，反应速度要增快 10^4 倍左右。



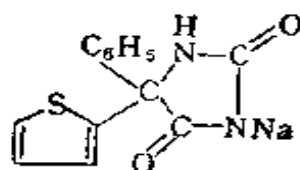
(m. p. 136-138°C)

咪唑烷-2,5-二酮，即乙丙酰脲，存在于某些天然物中(甜菜汁)，同时也是一大类合成药物的有效结构单元。例如，治癫痫病的甲妥英，1-甲基-4-乙基-4-苯基咪唑烷-2,5-二酮。

类似的化合物还有：4,4-二苯基-咪唑烷-2,5-二酮和4-苯基-4- α -噻吩基-咪唑烷-2,5-二酮的钠盐等等。



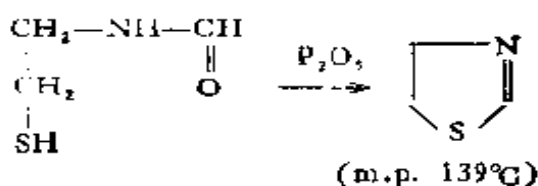
(m. p. 295-298°C)



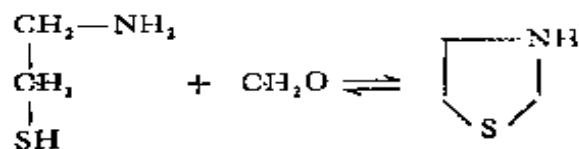
(m. p. 236-237°C)

四、噻唑及其酮类化合物

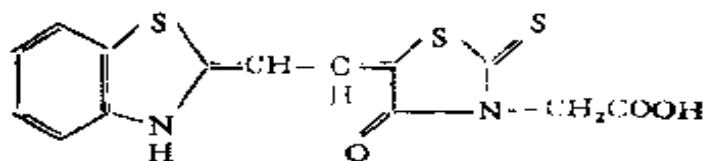
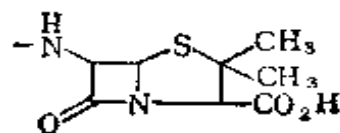
二氢噻唑在理论上也有三种结构异构体，但实际上只有亚胺基乙硫醚，即 2-噻唑啉是已知的。由 N-甲酰基-β-巯基乙胺在五氧化二磷作用下关环制得：



2-噻唑啉很不稳定，极易水解开环生成 β-巯基乙胺和醛，所以在有机合成中有时利用这个性质，以 2-噻唑啉为中间体来制备某些难以制备的醛。β-巯基乙胺与甲醛反应得噻唑烷：



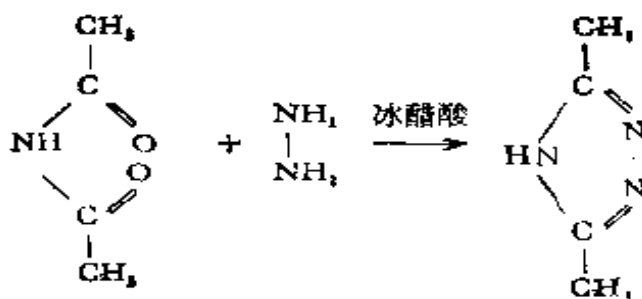
噻唑烷也是不稳定的。但是当其带有吸电子取代基时，这个结构就是稳定的，它的最主要的衍生物就是青霉素(Penicilline)，其中最关键的活性结构如式中所示。噻唑烷的酮类化合物却是稳定的。近年来研制的一种太阳能电池——部花菁类电池，就是含有取代的 4-巯基噻唑烷-2-硫酮结构的化合物：



§ 3 多唑化合物

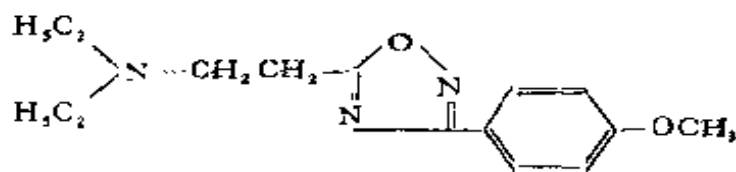
胍与二乙酰胺在酸性催化剂作用下脱水，很容易生成含三个

氮原子的五员杂环,叫做三唑:



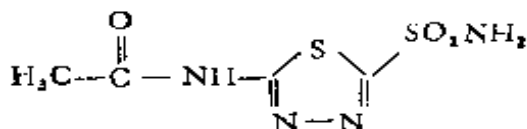
3,5-二甲基-1,2,4-三唑

三唑分子的杂原子,也可以是氧或硫,例如一种具有抗炎和止痛疗效的药物,3-对甲氧苯基-5-β-二乙胺基-1,2,4-噁二唑 (mexolamine)。



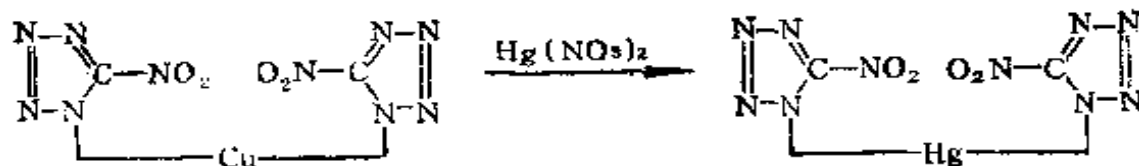
(沸点: 148°C/0.1 mmHg)

某些含硫的多唑更是具有广泛疗效的药物,例如,醋唑磺胺是非汞利尿剂,也用它治疗青光眼和脏性水肿。它是由双硫脲为原料合成的。

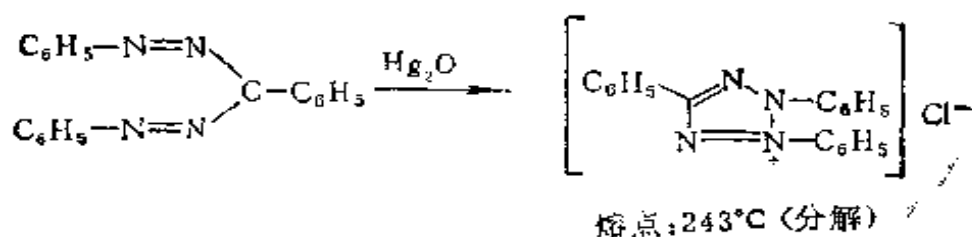


(白色结晶,熔点: 257°C)

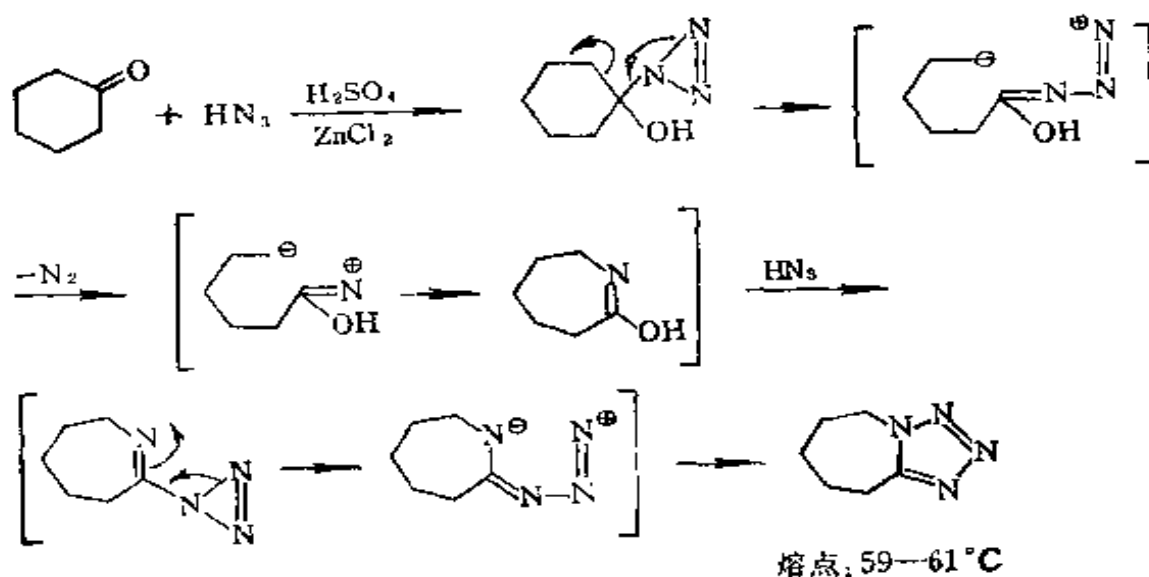
四氮唑是一种高氮杂环分子,它们都有些特别的用途。例如,5-硝基四氮唑的双分子汞化物常作为起爆剂使用。它是由其铜化物制得的:



由偕苯偶氮苯环化能生成三苯基四唑氯化物，又称红色四唑盐，它是区别醛和 α -酮醇的分析试剂：

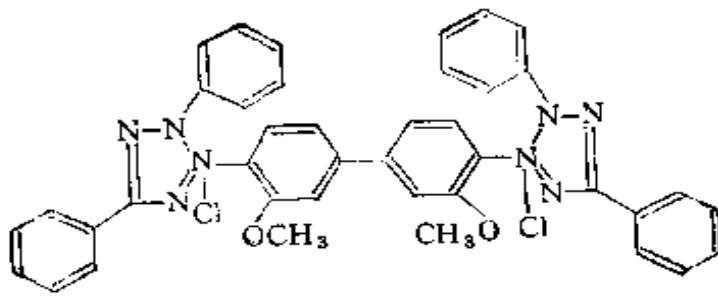


以叠氮酸为起始原料，也能合成四氮唑衍生物——卡他阿唑 (Carazolam)：



这是一种刺激呼吸和血液循环的药物。

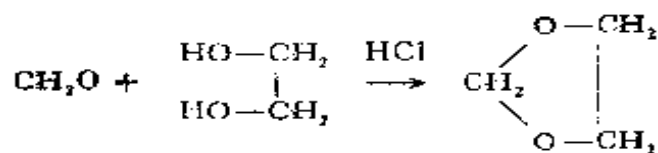
另一个三苯取代四唑盐型的化合物，称为四唑蓝 (Tetrazolium Blue)。是柠檬黄色结晶，在生物化学研究中用作细菌和霉菌的着色剂。可由苯撑苯基脲和邻甲氧基联苯二偶氮化合物制备，其结构式为：



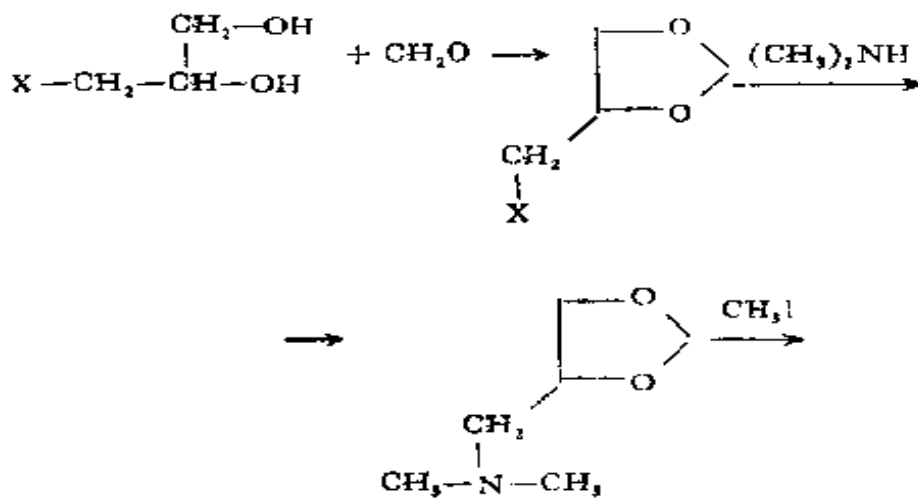
熔点: 242—245°C 分解

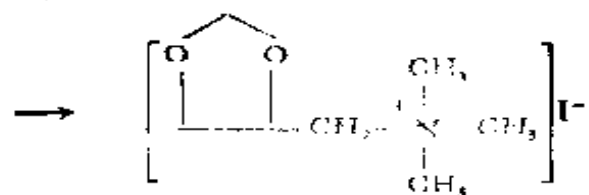
§ 4 非唑五员杂环体系

醛或酮与乙二醇,在干燥的盐酸气作用下脱水,生成缩醛或缩酮。这是一个饱和的五员氧杂环,可以看成是咪唑烷中的NH被



O置换的产物,也叫1,3-二噁茂烷。四甲基胺盐取代的1,3-二噁茂烷,是一种类胆碱性能的药物,由下列方法合成:

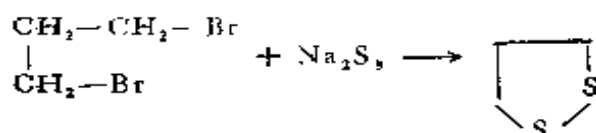




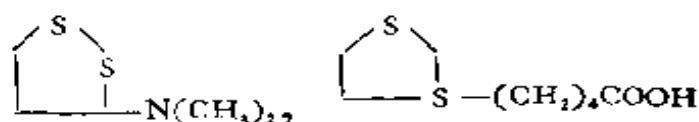
熔点: 158--160°C

(游离胺的沸点: 68°C)

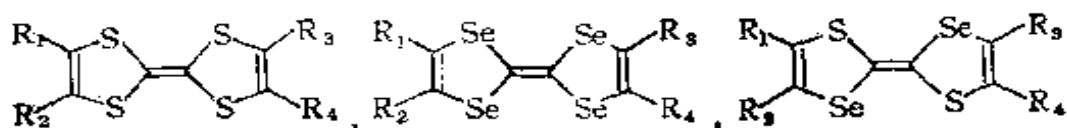
与异噁唑相对应的是 1,2-二噁茂烷, 即环状的过氧化物, 显然它是个不稳定的分子。但是, 1,2-二硫茂烷却是稳定的, 很容易由 1,3-二溴丙烷制得:



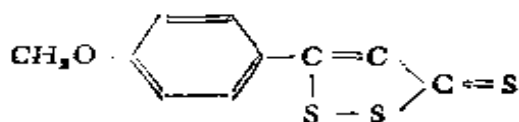
这是一个黄色油状液体, 它的某些衍生物是很有效的杀虫剂, 重要的天然生理活性物质。例如:



近年还发现, 一些双二硫五员杂环和双硫硒五员杂环 (称为四硫(硒)代富瓦烯) 具有较高的电导率, 可作为有机导体。例如:



胆维他 (Anetholi Trithionum) 能促进胆汁素的排出^[12], 实验证明, 它能增加胆色素、胆酸和胆固醇的分泌量。常用于治疗胆囊炎、胆结石和治疗肝炎时的利胆药物。其化学结构为:



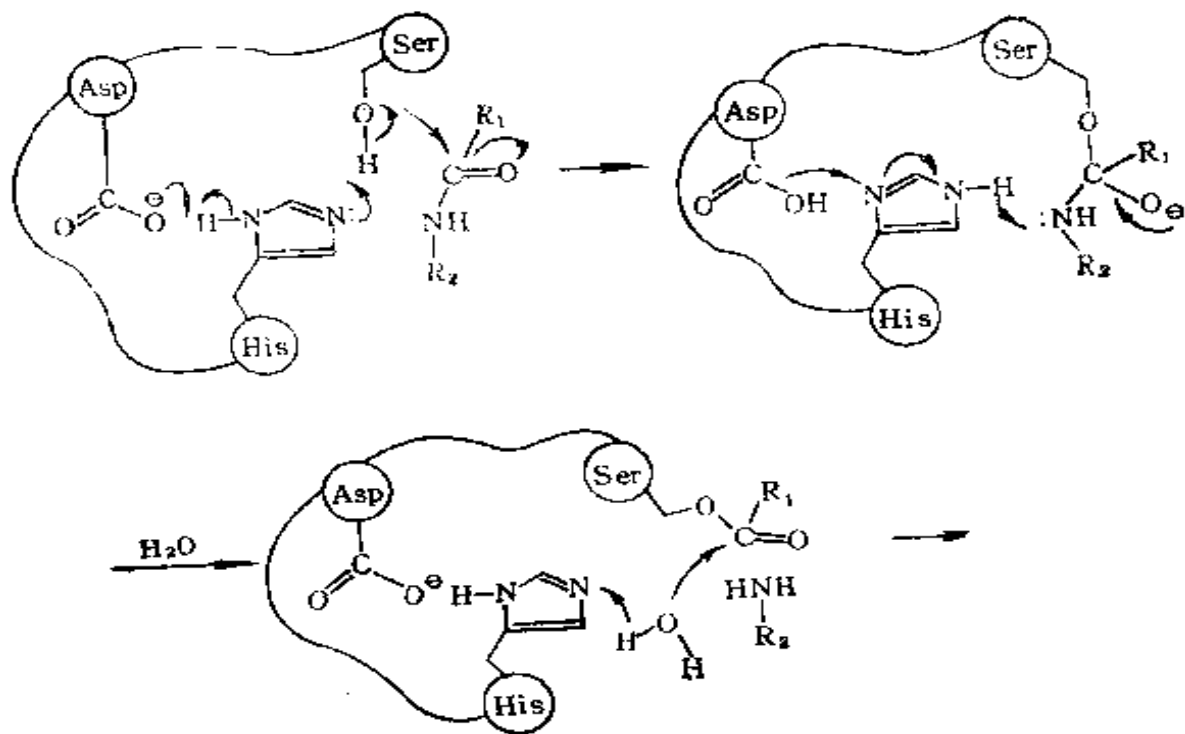
§ 5 天然存在的重要的生物活性化合物

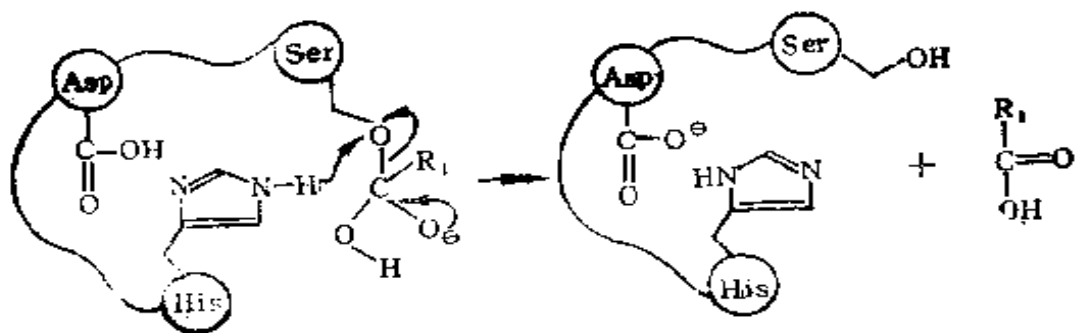
一、咪唑化合物

1. 组氨酸及其相关化合物

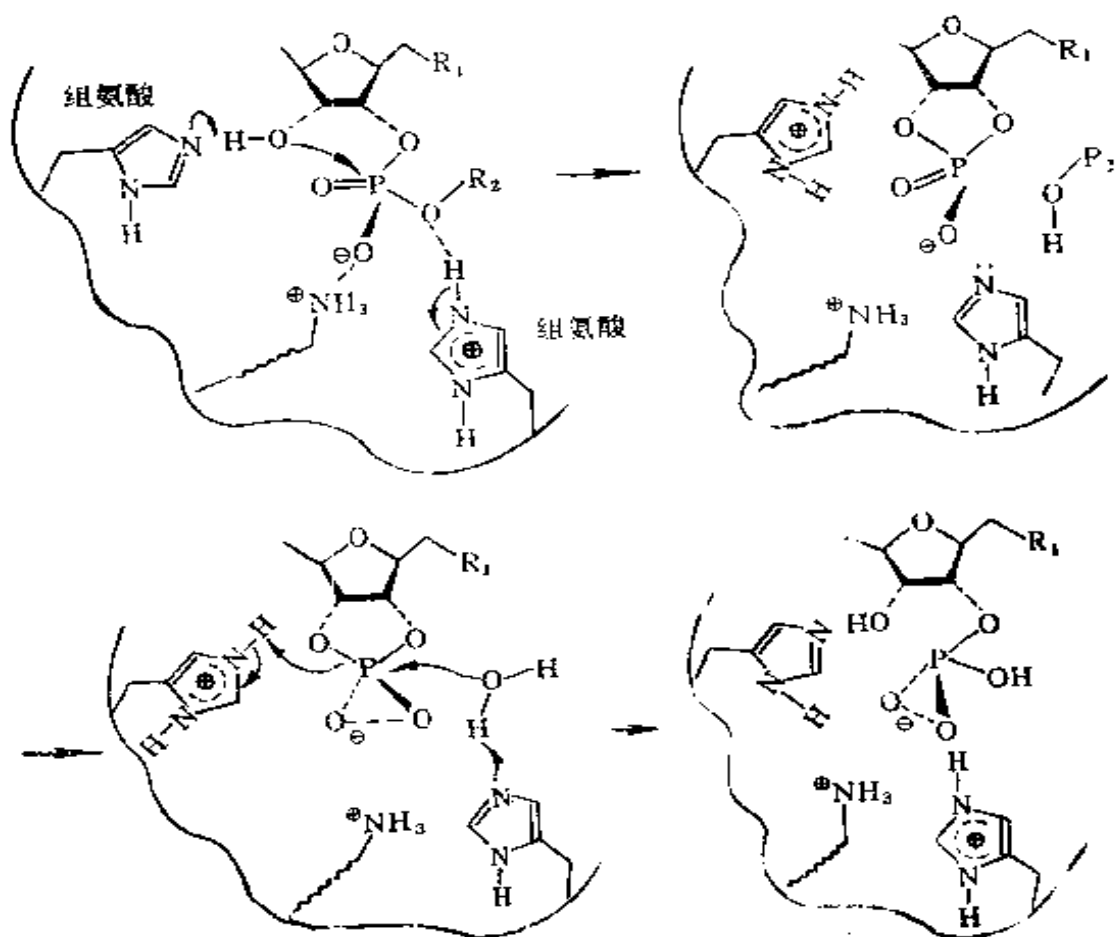
组氨酸,是生物体中最必须的氨基酸之一,它是许多酶和功能蛋白质的重要组成部分。例如,胰凝乳蛋白酶、过氧化物歧化酶、血红蛋白等。组氨酸的咪唑基不但与蛋白质分子在空间的特定结构有关,更主要的,它还往往是酶和蛋白质的活性中心。例如在核糖核酸酶对于RNA的催化水解作用和胰凝乳蛋白酶对于肽链的催化水解反应等。

胰凝乳蛋白酶对于肽链的水解作用,包括酰胺键和酯键断裂两个步骤,可用下图示意^[13]:

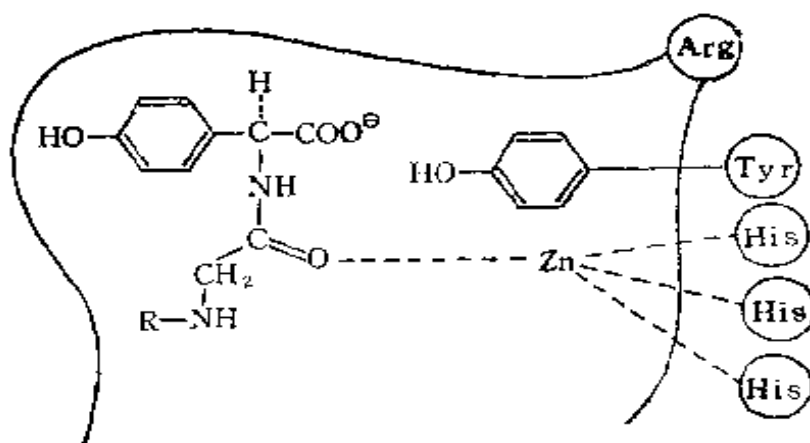




核糖核酸酶催化水解 RNA 的过程，是其分子中多个活性中心协同作用结果^[10]。如下图示意：

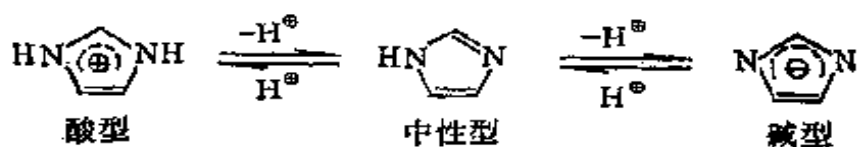


组氨酸中的咪唑环也是一些蛋白质链与金属离子络合的关键基团。例如在羧肽酶中，一个重要的活性中心就是由组氨酸的咪唑基与锌螯合的部位。可用下图示意^[15]：



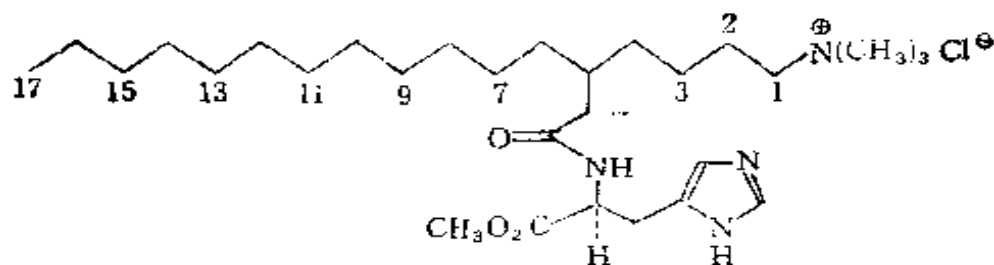
组氨酸与铜离子的络合作用已在前面提到过，海生的蓝血动物就是因其血中含有铜络合的血清蛋白。在人体中，组氨酸起着吸收和转送 Cu⁺⁺ 的作用，铜是人体中不可缺少的微量元素之一。由上面的例子中至少可以得到两点启发：

其一，组氨酸中的咪唑环，既可作为碱接受质子，又可作为酸给出质子，所以在其催化反应中，它是又能“接”又能“送”的多功能“媒”质。在不同的 pH 值的溶液中，咪唑环可以三种型式出现：酸型、碱型和中性型。阴离子型和中性型的咪唑基，通常具有碱和亲



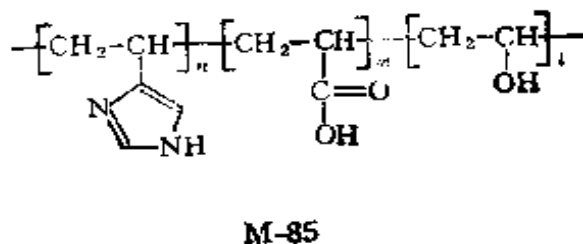
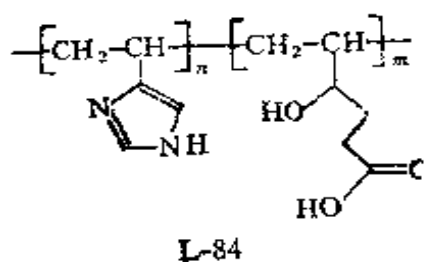
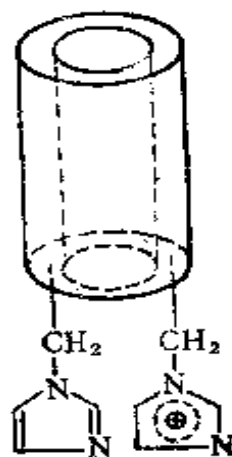
核试剂的催化作用。用咪唑基催化的酯水解反应，一般是在 pH=7—10 的条件下进行为最适宜。由此，人们想到，只要在一个长链中接上两个咪唑基团的侧链，它也应该能够像酶一样起到很好的催化作用。例如，合成聚 4(5)-乙烯咪唑和带有组氨酸侧链的

含十七个碳原子的长链季胺盐等，对于对硝基苯酯的水解反应都具有很好的催化作用^[16]。后一种组氨酸衍生物，还能进行不对称的催化水解反应，得光活性的产物。

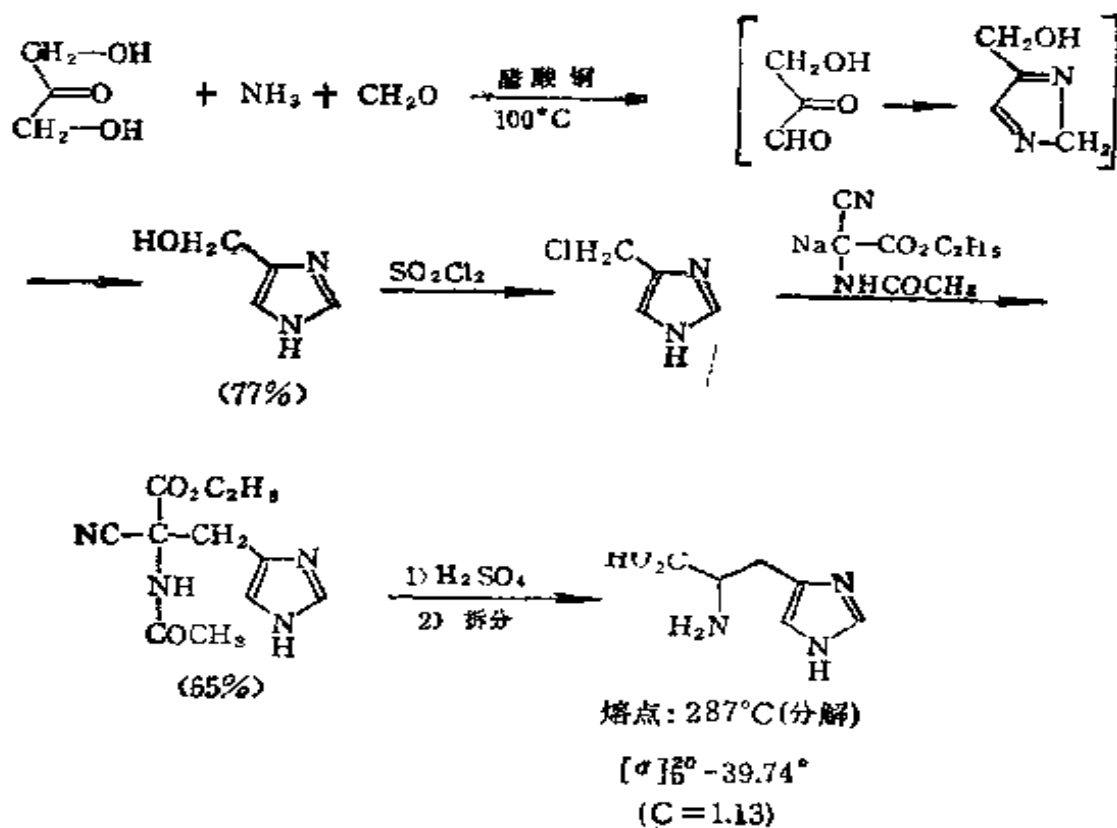


人们还模拟核糖核酸酶的结构，在环糊精上接上两个咪唑基，称为咪唑-β-环糊精^[17]。实验证明，在水溶液中它能很好地催化水解酰胺键。

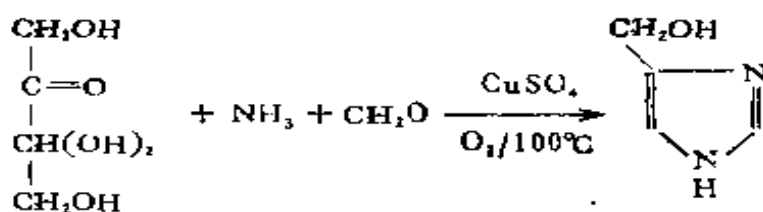
第二，在胰凝乳蛋白酶的催化反应中，组氨酸的咪唑基是与天冬氨酸的羧基和丝氨酸的羟基同时发生催化作用的。这是一个协同催化过程。因此，人们模拟这些天然酶，合成了L-84和M-83型的共聚物，用这些共聚物催化水解反应，其效率可提高十倍乃至几十倍^[18]。实验证明，咪唑基和羟基之间的协同催化作用效果最好。



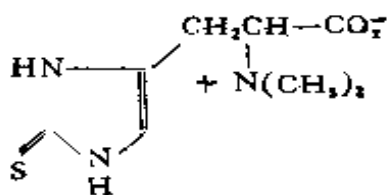
在实验室里，组氨酸是由1,3-二羟基丙酮合成的。



天然果糖中含有 1,3-二羟基丙酮的结构,所以在类似的条件下,由果糖也能制得 4-羟甲基咪唑:



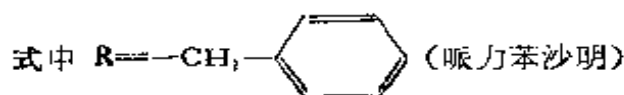
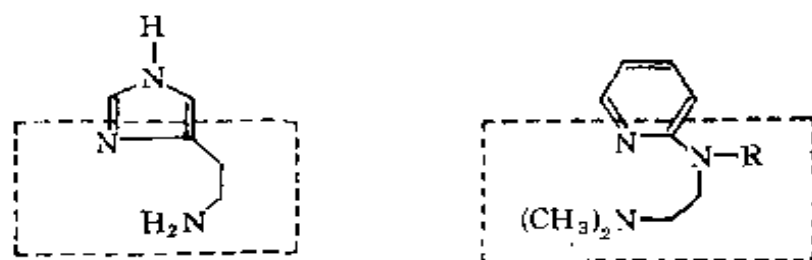
在动物的组织和血液中,还存在一种类似组氨酸的成分,叫做硫组氨酸三甲内盐:



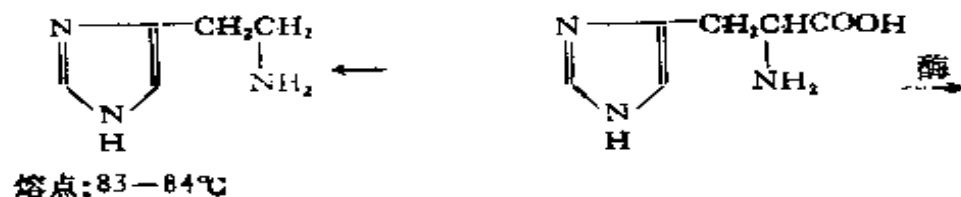
但是关于它的生理活性功能，现在还不清楚。

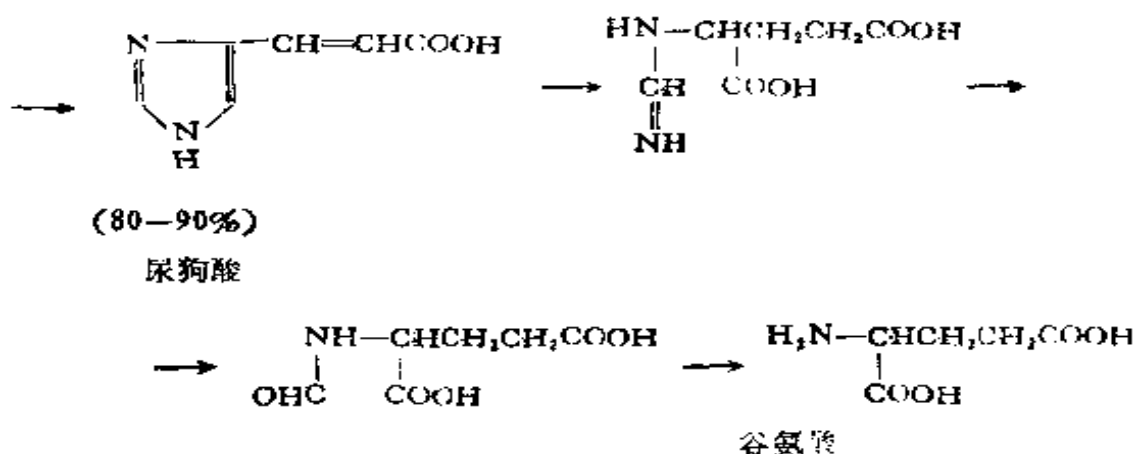
2. 组胺

组胺，是组胺酸的一个降解产物，也是具有强的生理活性的物质，它广泛存在于动植物的组织中和血液中，具有扩张血管的功能，医药上用其促进胃分泌作用来检查胃的分泌功能。在动物体中，它是以 N-乙酰基或 N-甲基衍生物的形式，由尿中排出体外的。人体中，当组胺以游离状态释出时，会发生各种过敏性疾病，如花粉病、风疹、过敏性鼻炎和各种药物过敏等。一般的治疗方法是服用一些在结构上与组胺相似的药物，称抗组胺药，例如 α -氨基吡啉衍生物：



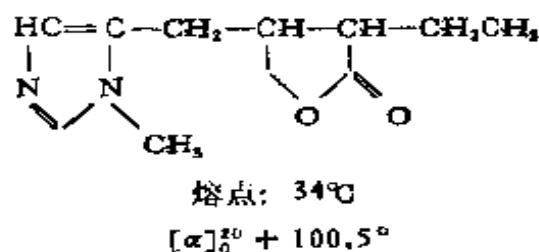
组氨酸降解，除生成组胺外，同时还生成尿狗酸 (urocanic acid) 和开环产物谷氨酸：



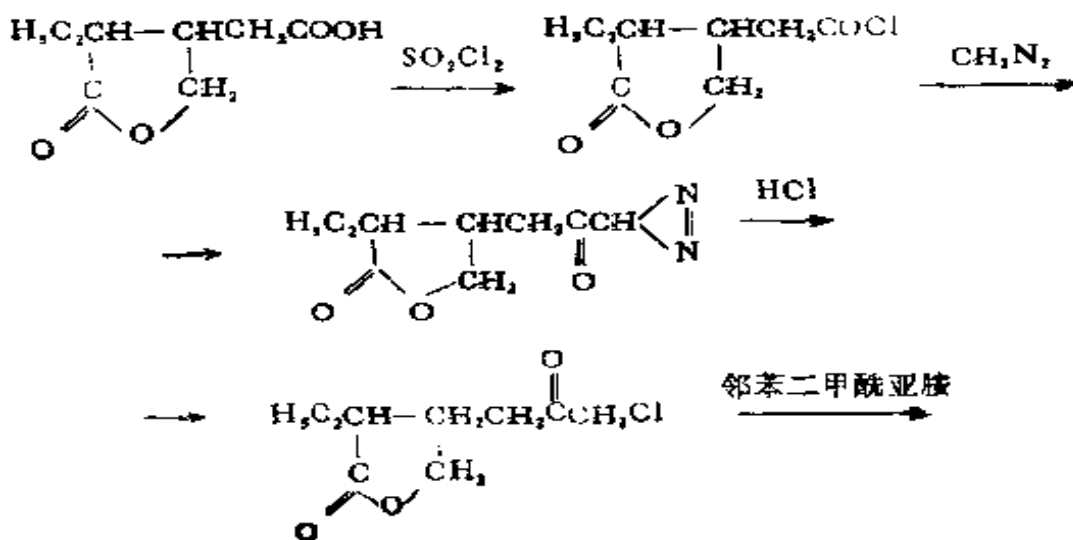


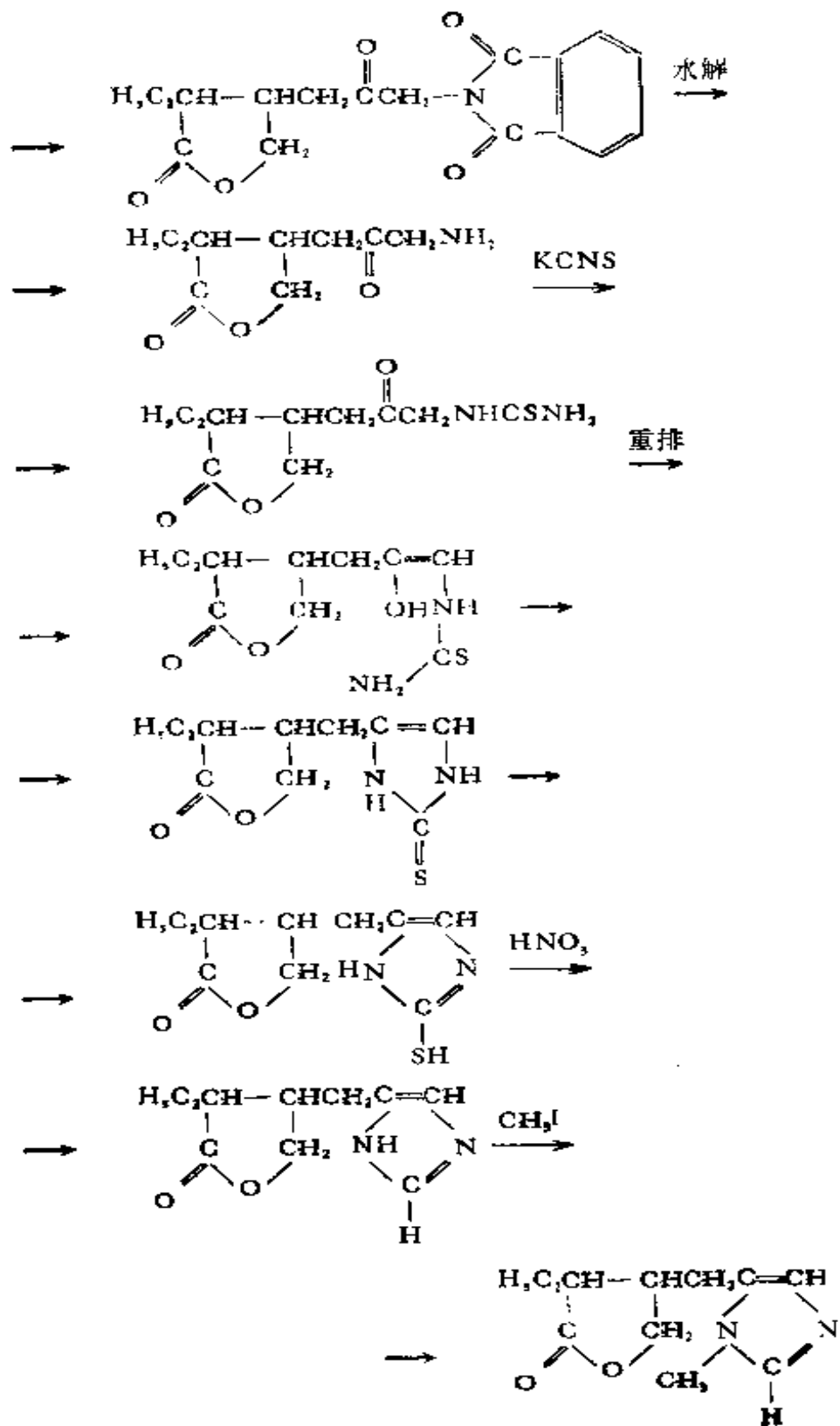
3. 毛果芸香碱

从植物，毛果芸香的叶子中提取得到的一种最重要的生物碱，1,5-二取代咪唑衍生物^[19]：



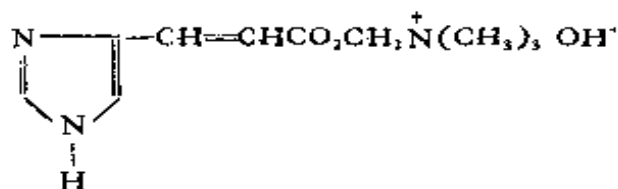
毛果芸香碱是重要药物，常用于治疗青光眼和用以排除体内的汞、铅等盐类毒物。可用下式合成^[19-61]：





4. 尿狗酸胆碱^[20]

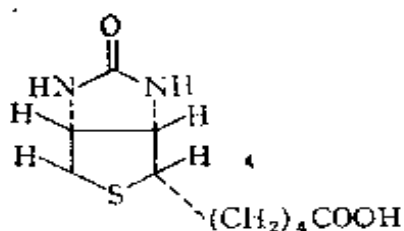
鱼贝类的海生动物,为了逃避外来侵害,往往对于侵敌放出的某种物质有十分敏感的反应,从而即时逃避,以免受害。例如,一种食肉性卷贝,在其鳃下腺中能释出尿狗酸的衍生物,尿狗酸胆碱(urocanyl choline),作为它的捕食对象的一些贝类,收到这种“警



报”后就立即采取逃避行动。尿狗酸胆碱的结构式如上式所示。能引起食饵逃避的物质很多,其中多数是甾体糖甙类化合物。

5. 氢化咪唑衍生物

在生物的活细胞中含有一种生长因素,叫做生物素,又称为维生素H或辅酶R,它是咪唑啉酮的衍生物。主要存在于动物的肝、肾、胰、乳和酵母中,以肝中含量最丰富(0.0001%)。在恶性肿瘤中的含量要比正常组织中高得多。鸡蛋黄中含量也很高,第一次制得的生物素,就是Kögl从鸭蛋黄中提取出来的(由0.5kg干的

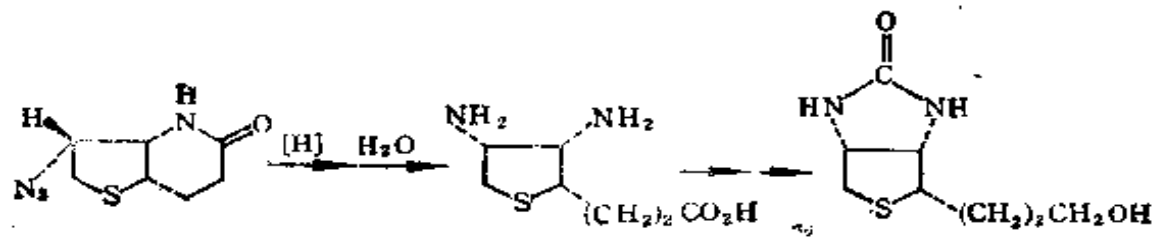
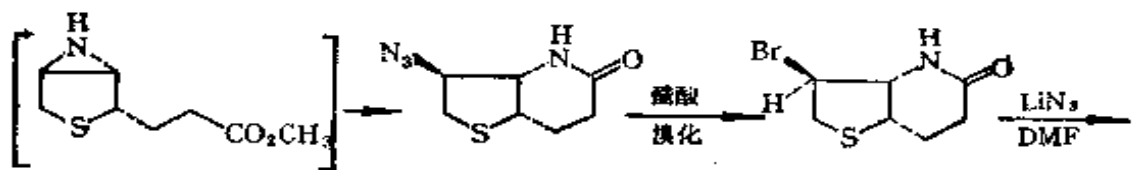
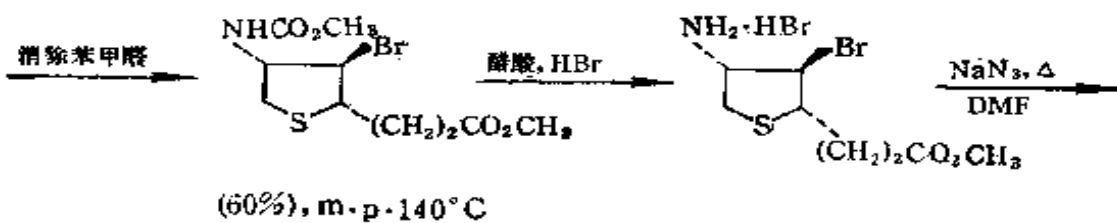
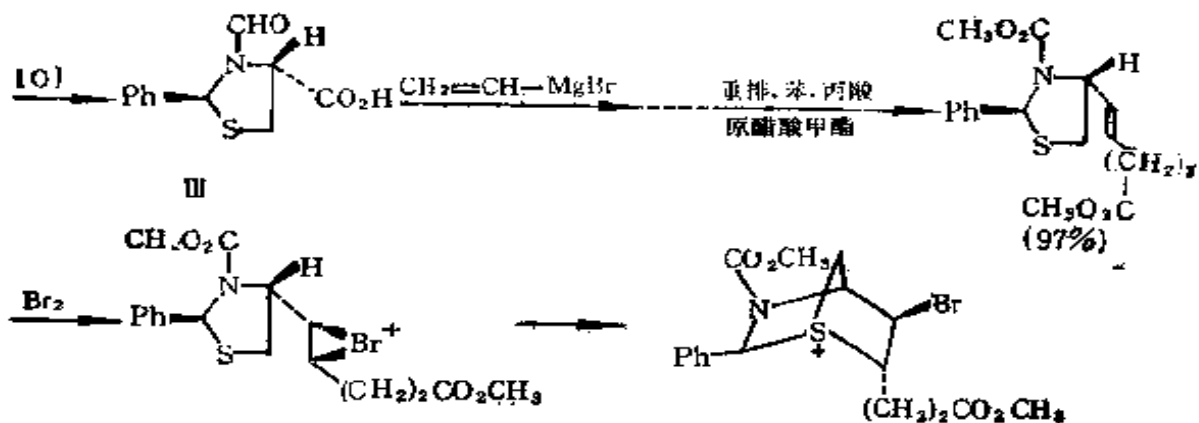
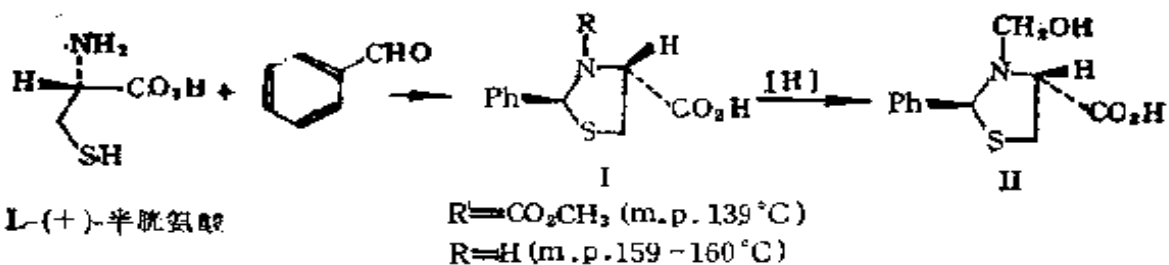


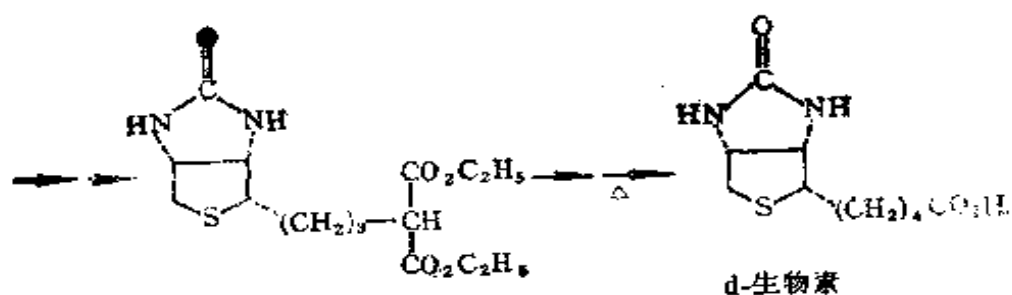
针状结晶,熔点: 232-3°C
 $[\alpha]_D^{25} + 91^\circ$ (C=1)

鸭蛋黄中分出 1.1mg)。所以,当长期使用配有大量生鸡蛋清喂养动物(鼠、鸡等)时,这些动物容易产生皮肤病,因为生蛋清中含有一种抗生物素蛋白。如果在饲料中加入适量的生物素,则能防止动物发生上述病症。从牛奶和肝脏中提取得到

的是β-生物素,其结构式如式中所示。Harris(1945年)由氢化噻吩酮起始,合成了外消旋的生物素^[21]。

近年(1975年)从L-(+)-半胱氨酸出发,能够直接合成光活性的d-生物素,主要反应为^[22]:



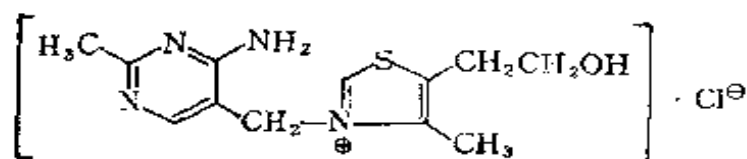


二、噻唑化合物

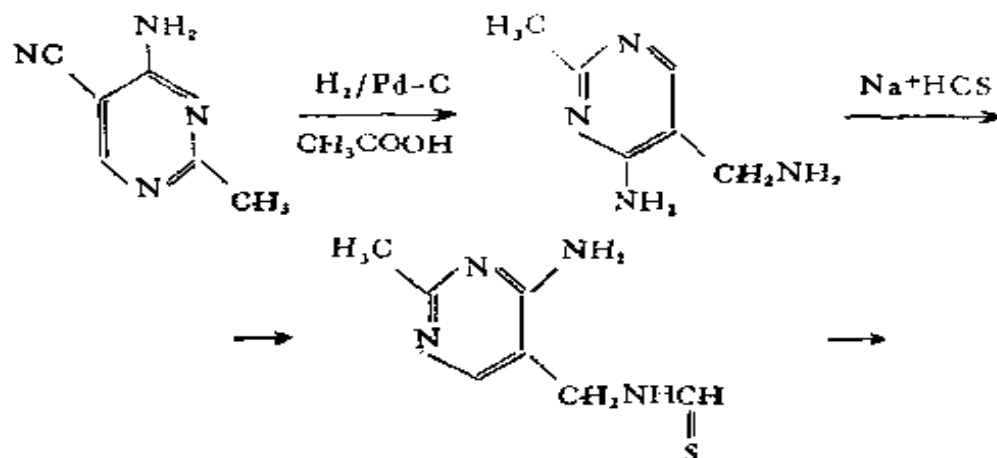
1. 硫胺素

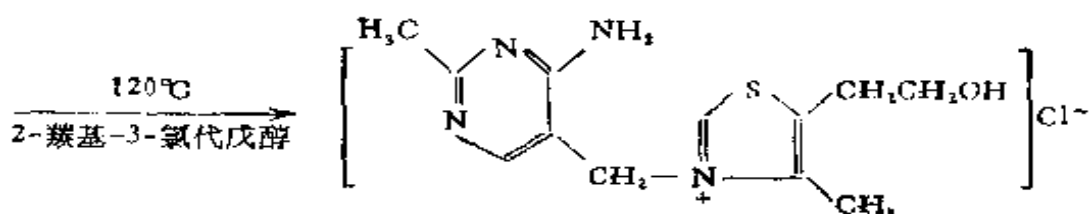
从米糠里曾提取出一种含噻唑的活性物质叫硫胺素，即维生素 B_1 ^[23]。脚气病就是因为人体中缺少维生素 B_1 造成的，它还可以用来治疗多发性神经炎，所以又称抗神经炎素。

硫胺素广泛存在于动植物体的组织中，如肝、乳、蛋、酵母、植物的绿叶、根、块茎以及花生、黄豆、瘦肉等食品中。通常医用的硫胺素是它的盐酸盐：



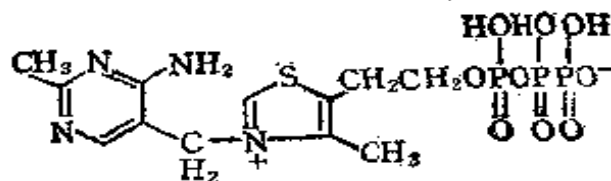
可以从嘧啶衍生物开始合成：





试剂 α -氯代- γ -羟基戊-2-酮可由乙酰乙酸乙酯和溴乙醇酯酸酯 $[\text{Br}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3]$ 制得。

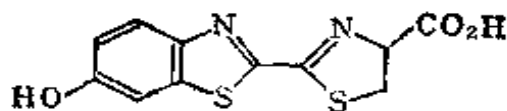
硫胺素的焦磷酸酯是一个辅酶，叫脱羧辅酶。由酵母中分离得到的，它是一个有强烈吸湿性的晶体，结构式为：



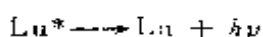
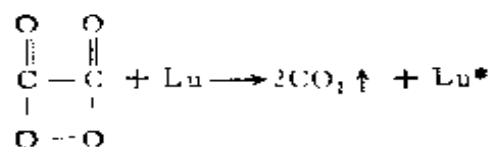
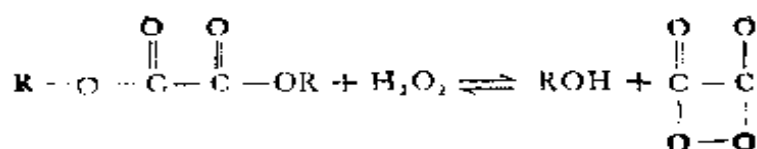
熔点：330-332°C(分解)

2. 荧光素

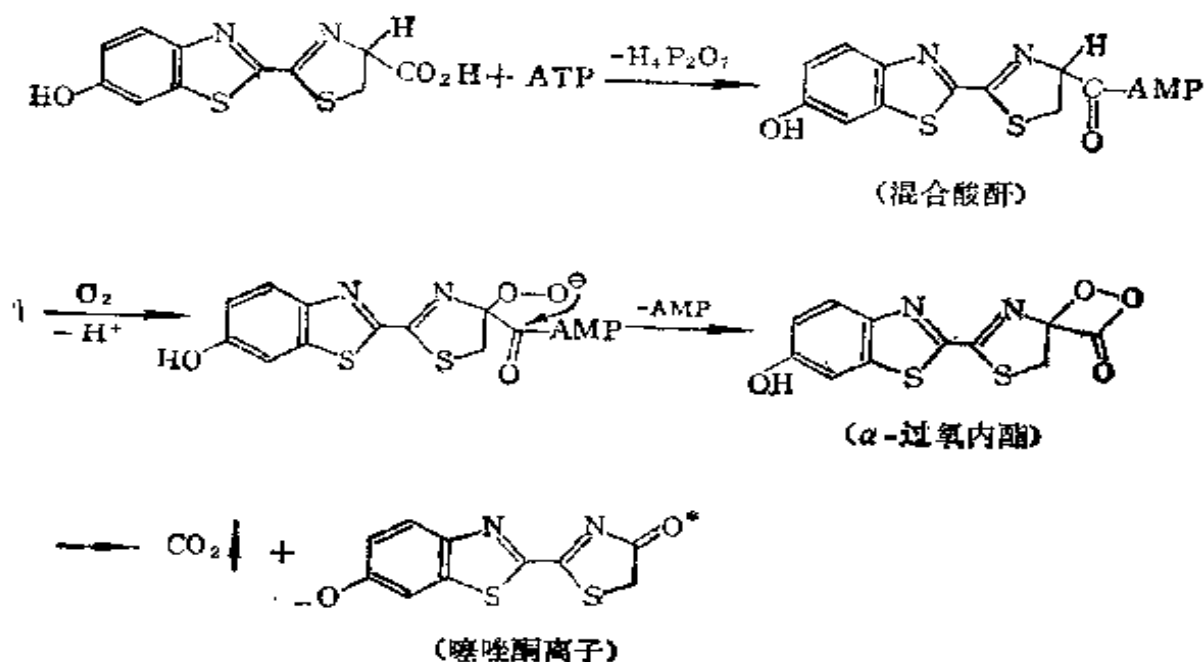
由萤火虫中分离提取得到的一种生物发光物质。结构式如式中所示。生物发光，本质上也是一种化学发光。即通过化学反应释放出能量并变成一定波长的光，因为它不伴随着有热量发生，所以又叫“冷光”。



近年来，人们已经能够制出实用的化学发光灯。化学发光的机理，现在认为是先由一个释放能量体系将荧光体激发到高能态。当这种高能态的荧光体回到低能态时，即发出一定波长的光。如：



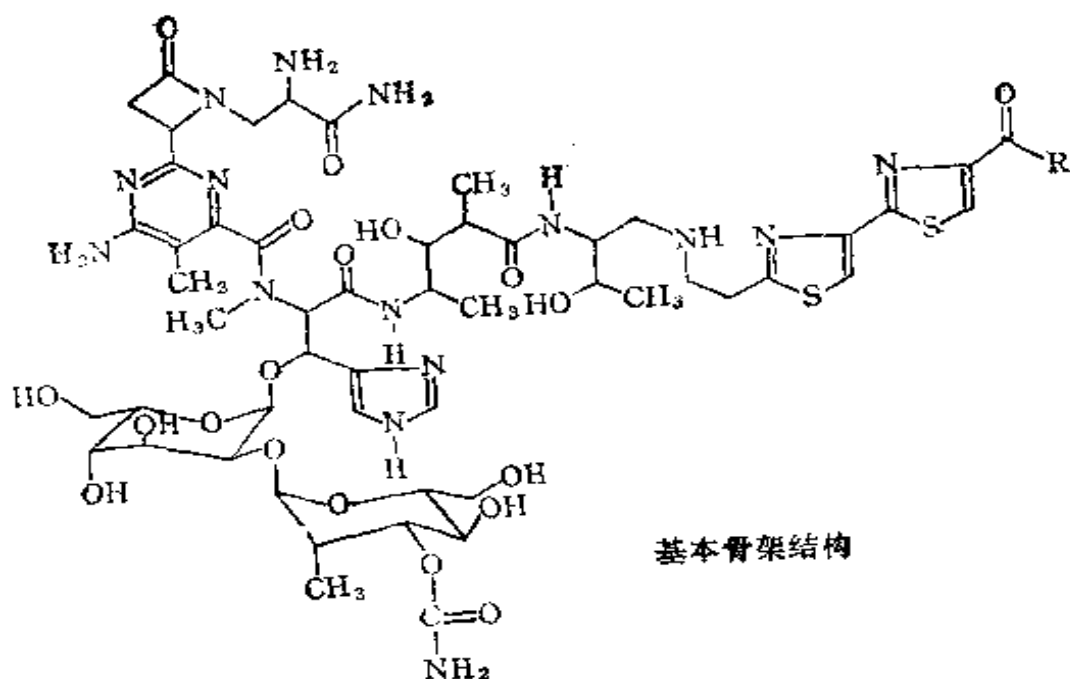
式中，Lu 为荧光体，在四员环过氧化二酰的作用下变为激发态 Lu*。生物发光机理，可能有类似的过程。不过在生物体中，充当氧化剂的是酶。例如萤火虫的发光功能，可能是通过下面的过程实现的^[24]：



所以实际上萤火虫发光的物质，是激发体噻唑酮离子。

3. 博莱霉素 (bleomycin)^[25]

博莱霉素，是一组含有配糖肽结构的抗菌素，现已知有十几种，其基本骨架结构为：



根据式中R基团的类型,博莱霉素大致有三类,即博莱霉素A、博莱霉素B和博莱霉素酸,如表5-3所示。

博莱霉素是从链霉菌属的菌丝轮(*Verticillus*)中分离得到的,具有抗恶性肿瘤的性质,它与DNA结合能阻断DNA合成的物质。

4. 噻唑香精^[26]

近年来从某些蔬菜、干果、粮食和肉类等食物中,发现了几十种具有特殊香味的噻唑衍生物。有的已用于市售的一些罐头、食品中,作为调味的添加剂。例如,2-异丁基噻唑就是从蕃茄中发现的。它具有怡人的清香,在蕃茄酱中只要加入极少量(20ppm),则食用时顿觉味道格外鲜美。

从牛肉中发现的2-乙酰基噻唑,具有爆米花的香味。熟肉的香味,其主要成分是4-甲基-5-羟乙基噻唑,等等。它们的结构式如下:

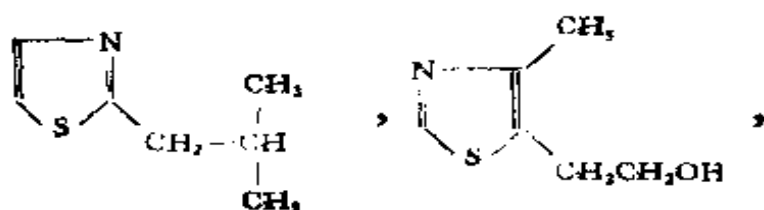
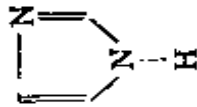
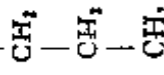
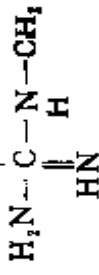
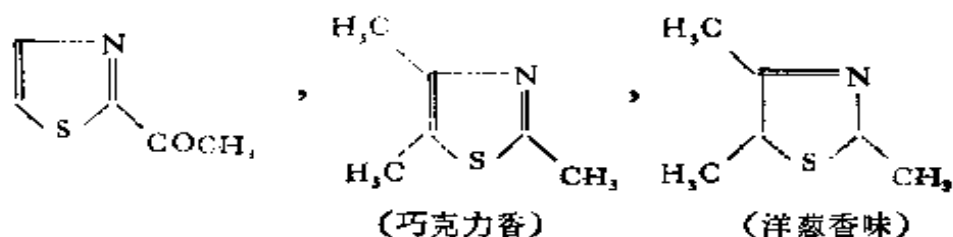


表 5-3 博萊霉素

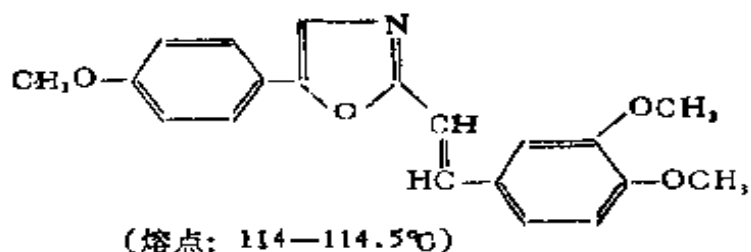
博萊霉素 A	博萊霉素 B	博萊霉素酸
<p> $A_1, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_3$ $A_2, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_3\overset{+}{S}(\text{CH}_3)_2 X^-$ $A_3, \text{---}a, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ $A_4, \text{---}b, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ $A_5, \text{---}c, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_2$  $A_6, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ $A_7, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ </p>	<p> $B_1, R = \text{---NH}_2$ $B_2, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{---NH}_2$ $B_3, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{NH})\text{---NH}$  $B_4, R = \text{---NH}(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{NH})\text{---NH}$  </p>	<p>$R = \text{---OH}$</p>



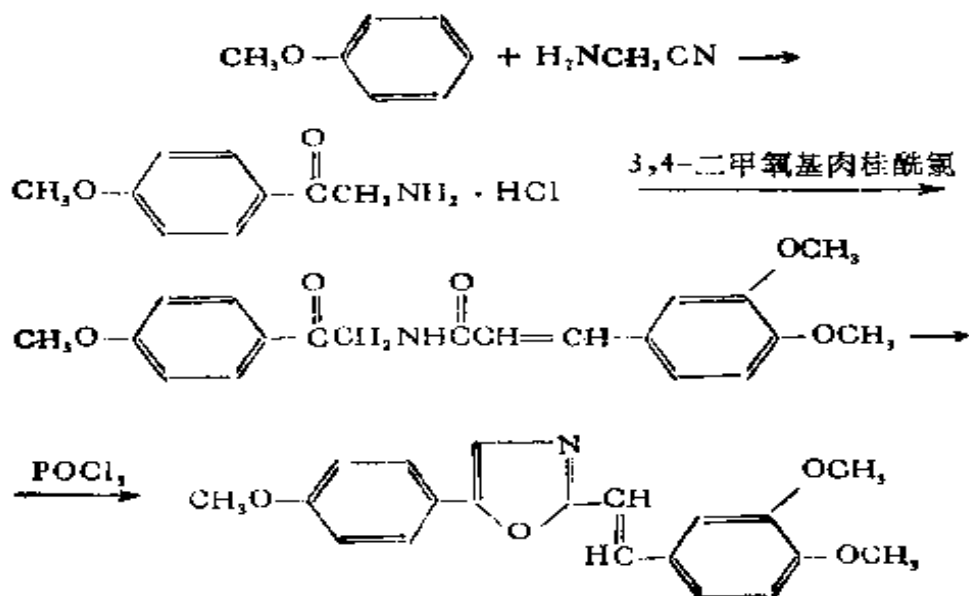
三、噁唑化合物

1. 安纽洛林 (Annuloline)^[27]

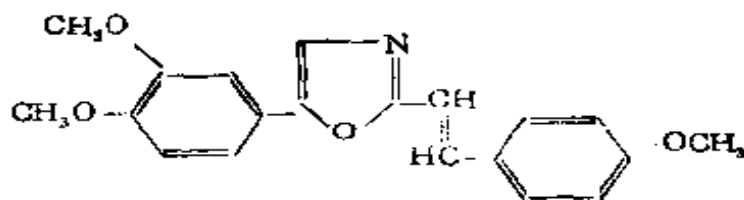
这是从一年生的黑麦的根中提取得到的一种有荧光的生物碱。它是第一个被阐明有生物活性的天然噁唑衍生物。其结构式为：



活性分子是反式结构，即 2-(反-3,4-二甲氧基苯乙烯基)-5-(4-甲氧基苯基)-噁唑，已可用下列方法合成：

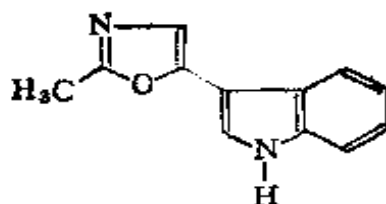


它的一个结构异构体 5-(3,4-二甲氧苯基)-2-(反-对甲氧苯乙烯基)-噁唑,可用类似方法合成。



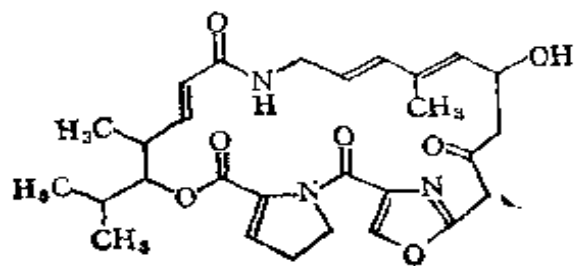
(熔点: 110--111°C)

安纽洛林的模型代谢产物,也是一种噁唑衍生物,即 2-甲基-5-(β-吲哚基)-噁唑。

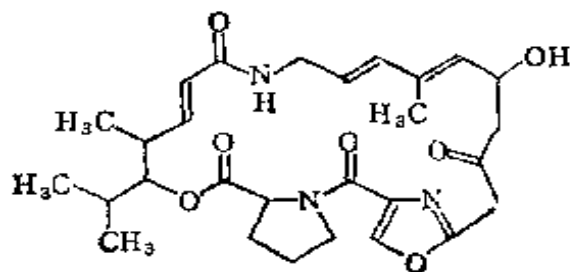


2. 蛎灰菌素 (Ostreogrycin)^[28]

这是从链霉菌属的牲蛎灰霉菌的固体培养物中分离出来的。它属于美加霉素类的抗菌素,美加霉素群的抗菌素的生物活性是能够促进动物的生长。从牲蛎灰菌培养物中共分离出六种抗菌素: A、G、B、B₁、B₂ 和 B₃,它们都是环状的肽链结构。可分为两种类型: 蛎灰菌素 A、G,和蛎灰菌素 B。用降解的方法,已测得 A 和 G 的结构为:



蛎灰菌素 A



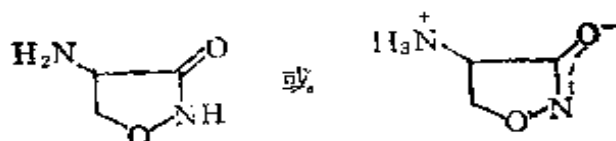
蛎灰菌素 G

四、异噁唑化合物

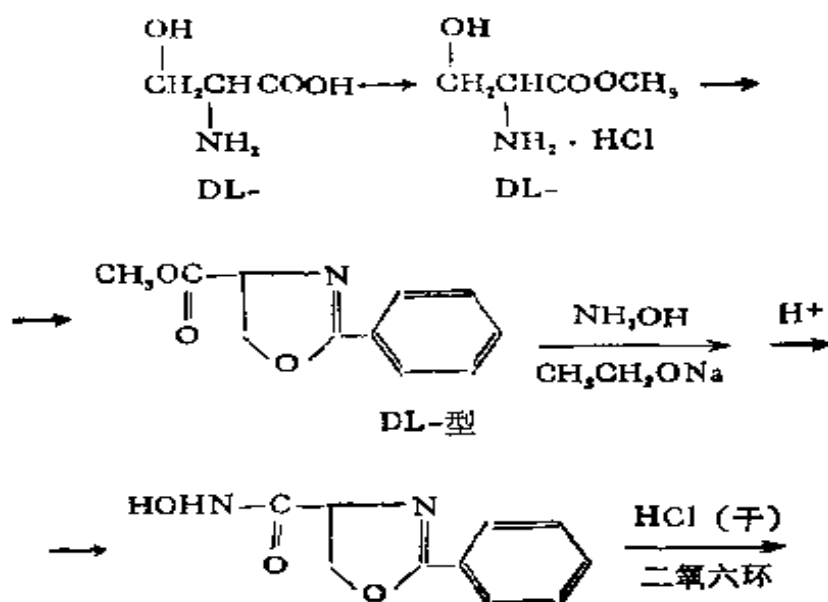
到目前为止,已经发现的天然存在的活性异噁唑衍生物很少,具有重要的生理效应和医药价值的就更少见。但是近年来人们从某些菌类生物中找到了一些异噁唑衍生物,它们大多是属于一些新的氨基酸。

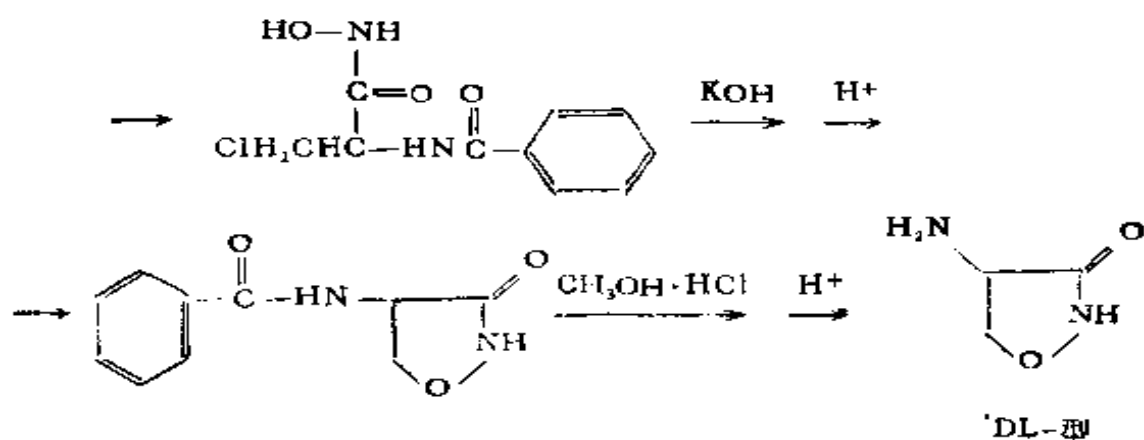
1. 氧霉素 (Oxamycin)

这是由链霉菌属的环丝氨酸菌中产生的,又叫环丝氨酸^[29],具有抗结核菌能力,对革兰氏阳性和阴性细菌有抑制作用。其化学结构为:



结晶状固体,熔点 155—156℃(分解), $[\alpha]_D^{25} = +116^\circ (C = 1.17)$
工业上是由丝氨酸起始合成的:

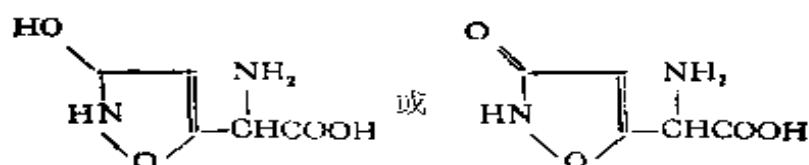




用 D-型酒石酸能将 DL-型的环丝氨酸拆分而得 D-环丝氨酸。

2. 鹅膏蕈氨酸 (Ibotenic acid)^[30]

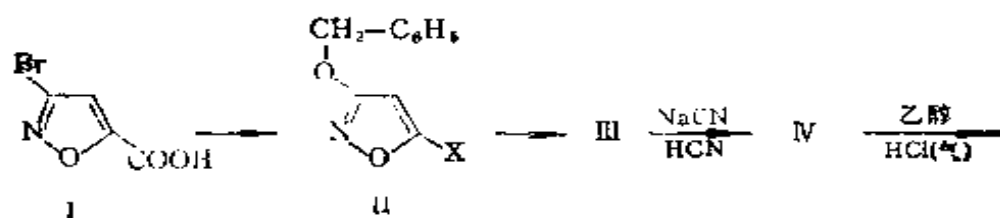
这是从蛤蟆菌中提取出来的一种含异噁唑环的氨基酸。其化学结构式为：

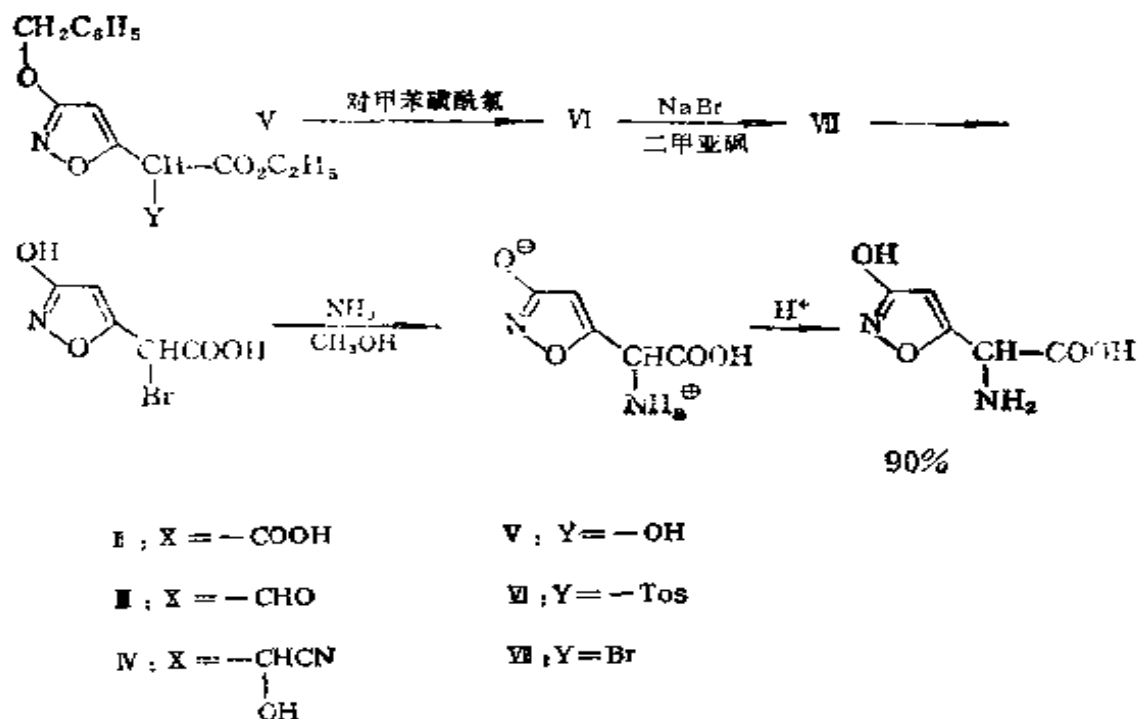


熔点：151—152°C

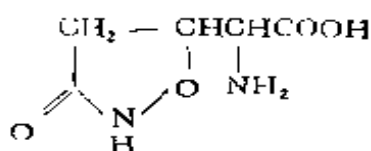
它是捕蝇口蘑中能杀死苍蝇的有效成分。味虽鲜美，但有毒，能损伤消化道，对人还有致幻作用。可作为麻醉增效剂使用。

1965年，A. R. Gagneux 等从异噁唑酸起始，完成了它的化学合成：





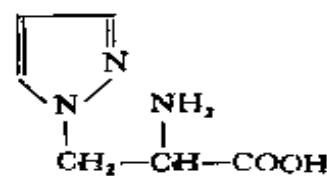
二氢鹅膏蕈氨酸，是鹅膏蕈氨酸的异构化合物，也是由捕蝇口蘑中提取得到的，称为口蘑氨酸 (Tricholomic acid)，其化学结构式如式中所示。近年来还从某些植物中发现了一些异噁唑衍生物的存在，它们多为 N-取代衍生物。

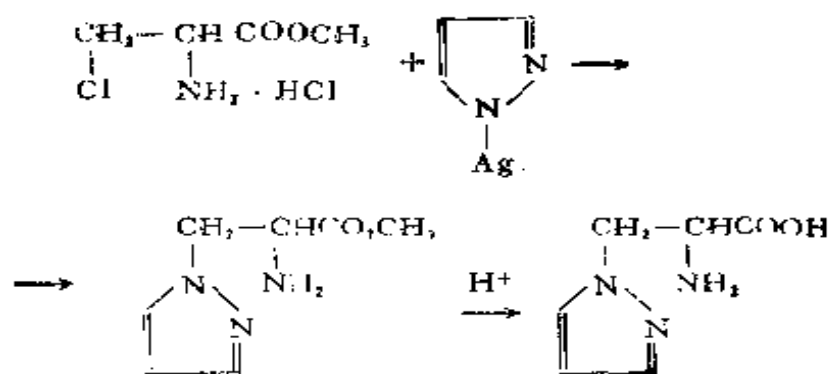


物的存在，它们多为 N-取代衍生物。

五、吡唑化合物

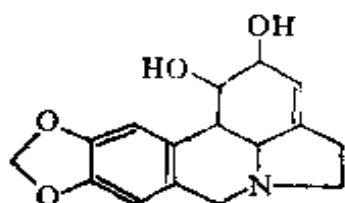
人们认识的第一个天然存在的吡唑衍生物是 β -(N-吡唑基)- α -氨基酸，如右式。熔点：236—238°C， $[\alpha]_D^{20} - 73^\circ$ (水，C=3.4)。它是从西瓜种子中提取得到的^[31]。在干的西瓜子中含游离的西瓜子氨酸的量为每 kg 约 1g。由此，第一次证明了生物体中能够合成吡唑环系。实验室中是由 β -卤代氨基酸开始合成的：





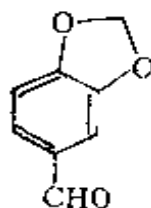
六、非唑型五员杂环化合物

天然存在的非唑类五员杂环化合物是很多的，尤其是1,3-二氧杂五员环衍生物，在植物体中存在很广泛，而且一般都有明显的生理活性，或有重要实用价值。例如，从石蒜科植物中提取得到的石蒜碱，由樟脑油中分离出来的黄樟素等等。



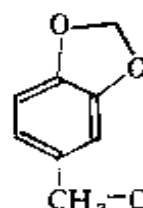
石蒜碱

熔点: 275-280°C



胡椒醛

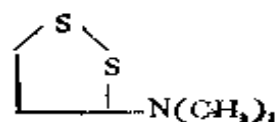
熔点: 36°C



黄樟素(香精)

熔点: 234°C

含硫的杂环相对要少些，但近代在海洋生物中发现了不少含硫五员杂环化合物，例如早期曾从多毛蠕虫杂巴丹沙蚕中分离出含二硫环的沙蚕毒素 (noreistoxin)，可作为农业杀虫剂使用。其分子结构为^[21]：



- [15] R. Breslow et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 7096(1971).
- [16] M. J. Brown et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **23**, 969—970 (1974).
- [17] R. Breslow, *Adv. Chem. Ser.*, **100**, 21- 43 (1971).
- [18] a. C. G. Overberger et al., *Chem. Soc.*, **89**, 623(1967).
b. T. Shimidzu, *Makromol. Chem.*, **175**, 119(1974).
- [19] a. Polanovaki et al., *Bull. Soc. Chem* (3), **17**, 557(1897).
b. B. Laroune et al., *Tetrahedron*, **28**, 467(1972).
- [20] D. F. Laurensen, PhD. Thesis, University of Auckland., 1970.
- [21] S. A. Hattis et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 2096(1945).
- [22] Pat, N. Confalone, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5936(1975).
- [23] R. M. Acheson, *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds.*
3rd. Ed., 1977, p. 381.
- [24] E. H. White et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2178(1969).
- [25] T. Takita et al., *J. Antibiot.*, **26**, 254(1974); *Ibid*, **31**, 801(1978).
- [26] R. Viani et al., *Helv. Chem. Acta*, **52**, 887(1969).
- [27] R. S. Karimoto et al., *Phytochemistry*, **3**, 349(1964).
- [28] G. R. De'pierre et al., *J. Chem. Soc.*, 1653(1966).
- [29] C. H. Starbom, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2346(1955).
- [30] A. R. Gagneux et al., *Tetrahedron Letters*, No. 25, 2081 (1965).
- [31] F. F. Noe and L. Powden. *J. Biochem.*, **77**, 543(1966).
- [32] C. J. Craven et al., *Biochem. Biophys. Acta*, **317**, 277(1973).
- [33] a. Reed et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1267(1953).
b. Schmidt et al., *Advan. Enzymol. relat. Areas. Mol. Biol.*, **32**, 423(1969).

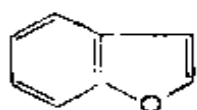
§ 1 苯骈单杂原子五员杂环体系

最常见的单杂原子五员杂环有吡咯、呋喃和噻吩。它们的苯环稠合物为苯骈吡咯(即吲哚)、苯骈呋喃(氧茚)和苯骈噻吩(硫茚)。本节主要讨论这三类化合物的结构和性质。

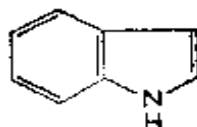
一、结构和物理性质

按照近代分子轨道理论的观点,吲哚[I]、苯骈[b]呋喃[II]和苯骈[b]噻吩 [III] 的结构,是由十个 p 电子组成的一个连续封闭的共轭体系,其中两个 p 电子是由杂原子提供的,如图所示。

这些分子在外加磁场中,都呈现出显著的环电流效应,从而使得环上的质子在核磁共振谱中的吸收位置明显地向低场飘移。但是,如表 6-1 所示,环上的各个质子的化学位移值不是完全相等。这说明分子中的 10 个 π 电子在几个环节原子上的分布是不均匀的。



(I)



(II)



(III)

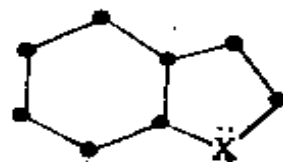
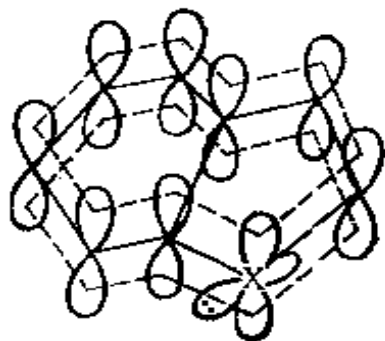
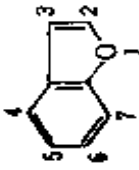

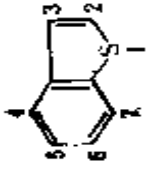
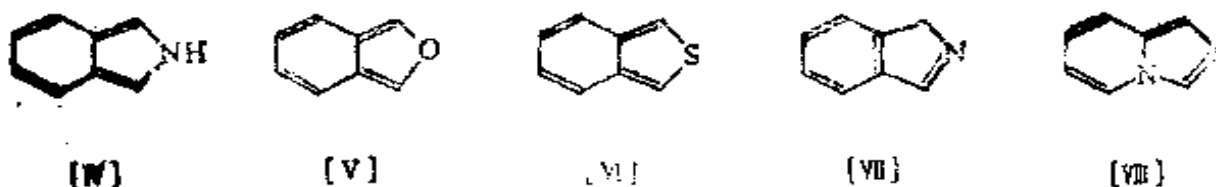
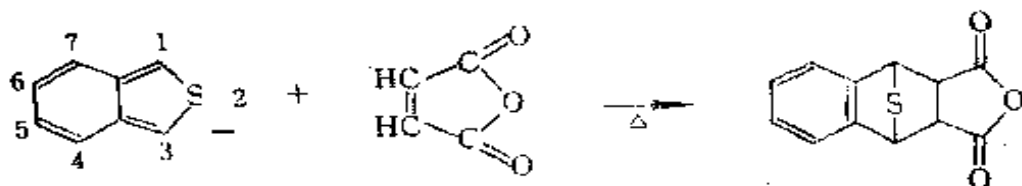


表 6-1 物理常数和化学位移

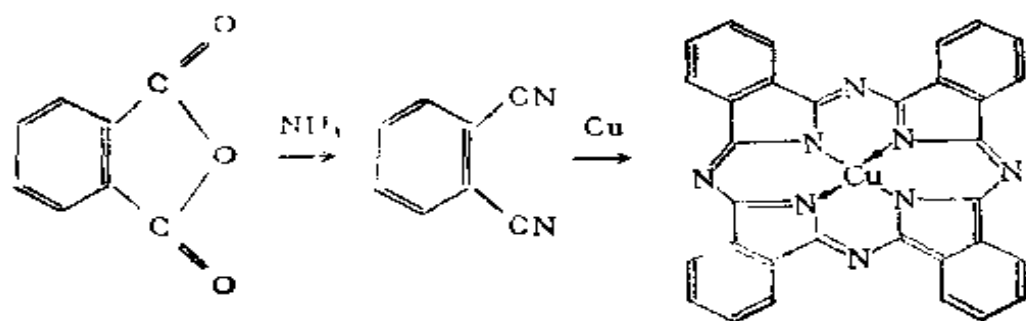
化合物	状态	熔(沸)点 (°C)	共振能 (kcal/mol)	氢质子的化学位移 δ (ppm)							最大差值	
				H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇		
	无色液体	173		7.47	6.59	7.45	7.15	7.45	7.15	7.45	7.15	0.88
	无色结晶	52	47--49	7.04	6.46	6.38	7.50	7.03	7.03	7.50	7.50	1.12
	无色固体	31.4		7.40	7.18	7.80	7.30	7.30	7.30	7.80	7.80	0.62



当属于六员氮杂环的系列。化合物[IV]、[V]、[VI]、[VII]的取代衍生物早就合成了，近年来也已经能够合成这些化合物母核本身。但是，它们都是很不稳定的分子，除[VII]以外，在它们的分子中并不存在一个完整的苯环结构部分。即使人们可以写出它们带有完整苯环的共振结构式，它也是带有不稳定的电荷结构的。所以，这些分子体系的芳香稳定性大大下降了。同时在这些分子中，杂环部分的顺丁二烯性征却显著地增大了。例如它们和一些嗜双烯分子很容易发生 Deils-Alder 加成反应，并且比它们的相应的耦合前的杂环分子还要容易。比如，噻吩本身不能与顺丁烯二酸酐发生加成反应，但是异硫茛却能顺利地反应得相应加成物：



异吡啶和假吡啶是酞菁环系的基本结构单元。这是一大类活性染料的母体化合物，近年来还发现利用酞菁及其衍生物能制成太阳能电池，称为酞菁太阳能电池。酞菁环系可以通过下列路线合成：

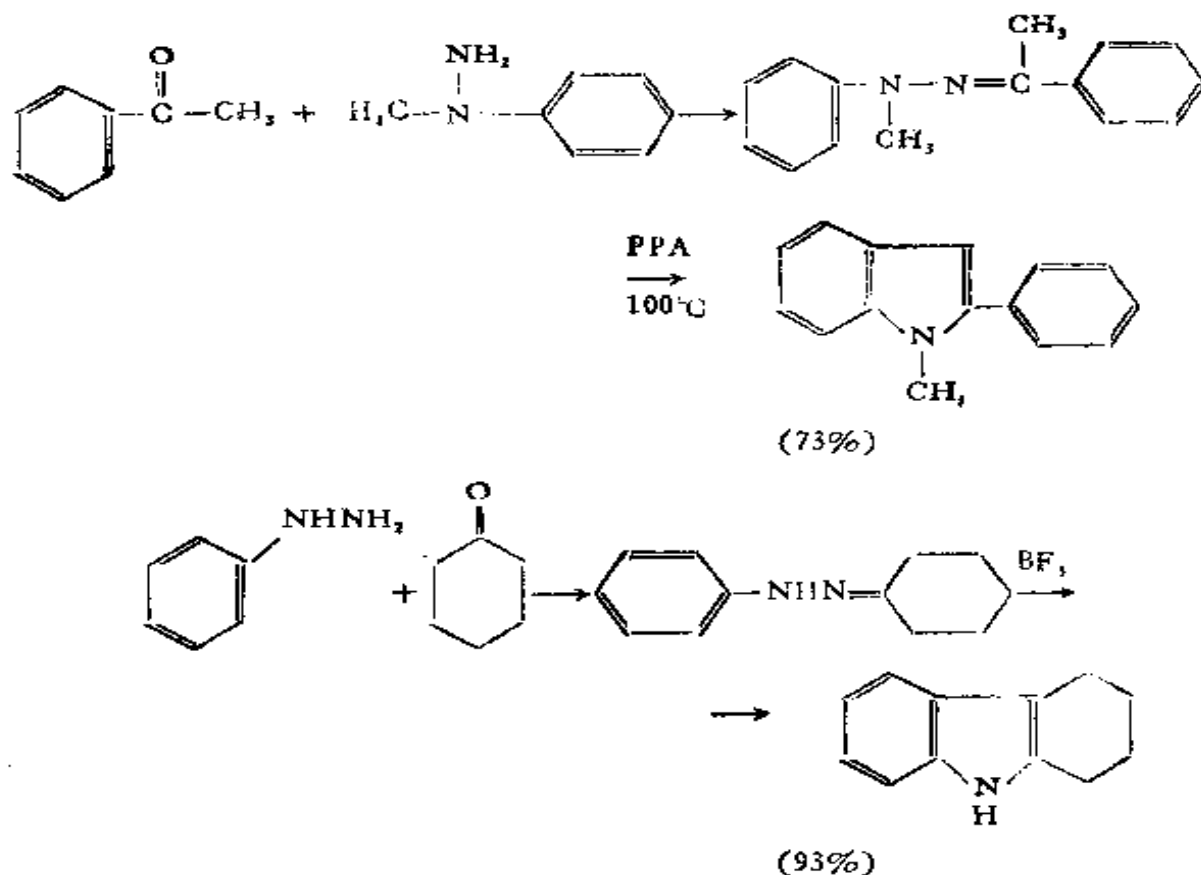


对于化合物 [V] 和 [VI], 虽然已有不少关于它们的结构和化学反应性方面的研究, 但现在还没有发现它们有什么较重要的有价值的衍生物。

二、一般合成方法

1. Fischer 吡啶合成法

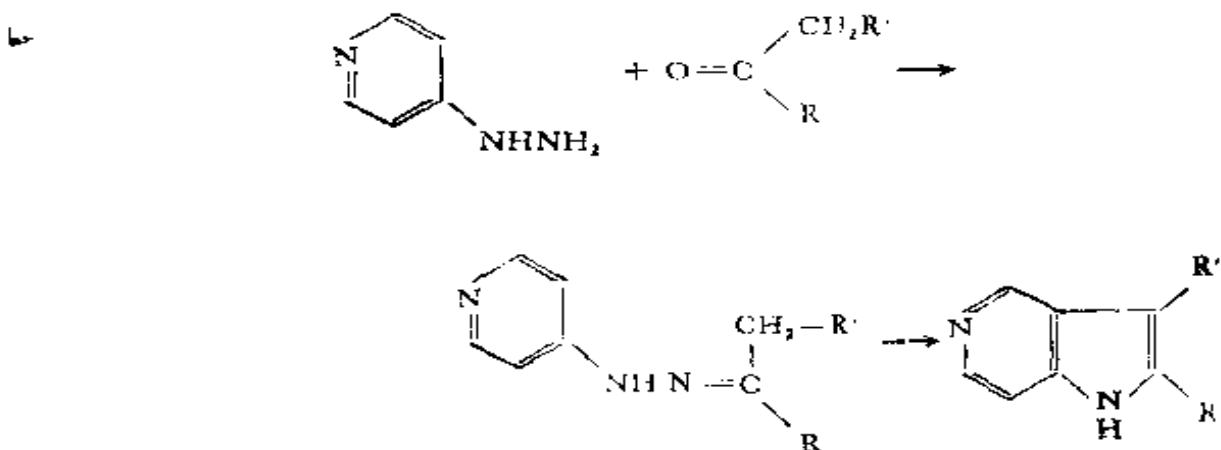
原先的 Fischer 合成法是指用某些醛或酮的苯腙在酸催化剂 (二氯化锌、三氟化硼和多聚磷酸等) 存在下加热, 得到吡啶的取代衍生物^[2], 例如:



这个反应十分简便, 使用非常广泛, 通过选取不同的腙, 能够制备各种吡啶衍生物, 主要的条件是:

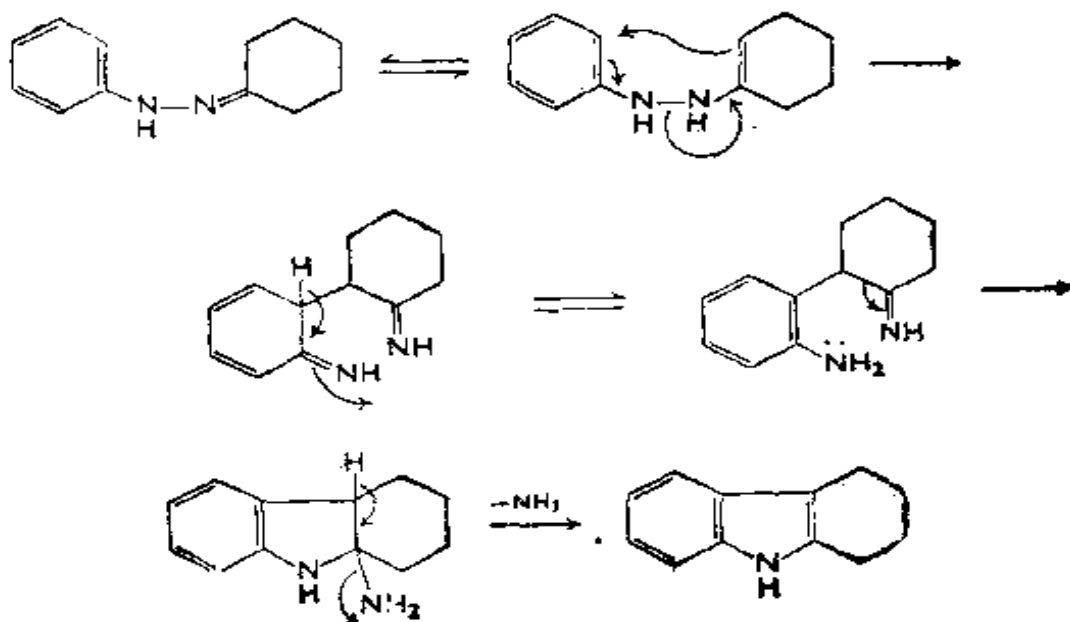
(1) 羰基化合物必须是在其 α -位至少要有一个氢原子。羰基化合物可以是醛、酮和醛酸、酮酸以及它们的酯,

(2) 用以形成脲的脒，必须是芳香基取代的脒，芳香环上可以有各种不同的取代基，但是吸电子取代基对反应是不利的。多核稠环和杂环的脲也能发生环化生成相应的环化产物，但不是吲哚衍生物了。如：

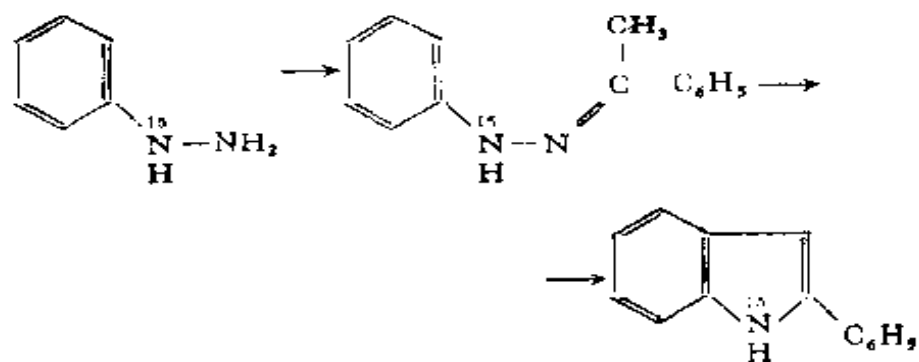


(3) 多种酸和 Lewis 酸都能催化这个环化反应，如多聚磷酸、浓盐酸、氯化锌、氯化亚铜和三氟化硼等等。

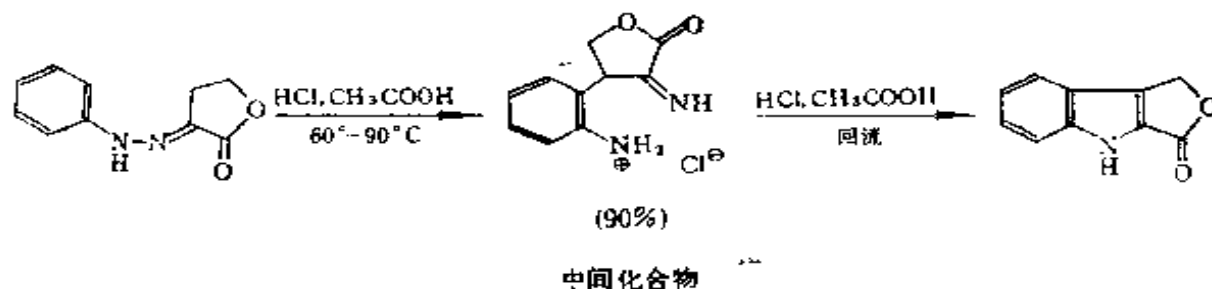
Fischer 吲哚合成法的关键一步是环化反应，一般认为这步反应是按照下列机制进行的：



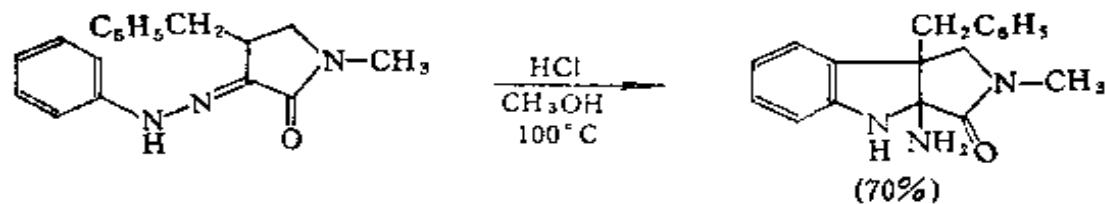
实验证明,这是一个分子内的重排反应。例如,在这种反应体系中,当加入另外一种芳香胺时,发现后者与反应的预想产物无关,即它不会进入到所得产物取代吲哚的分子结构中去。另外当用 N^{15} 标记的苯肼来进行上述这个反应时,结果证明是苯肼中与苯环直接相连的氮原子留在产物吲哚分子中,如式中所示。后来,



人们通过下列反应直接拆离得到了 Fischer 反应的一个重排中间化合物,从而准确无误地证实了上述反应机制的正确性。



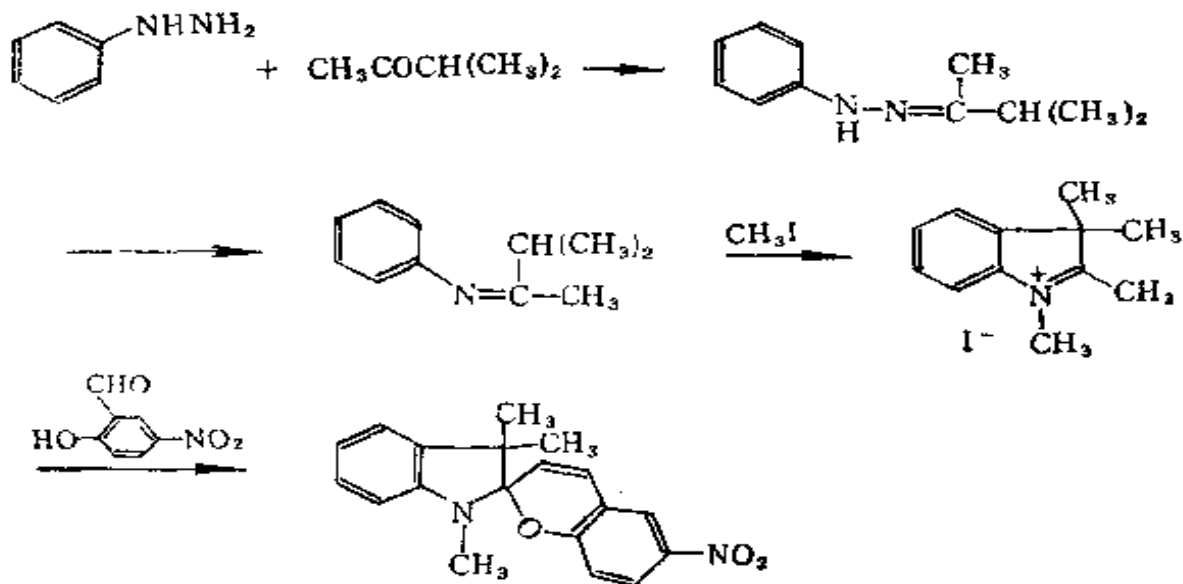
在某些 Fischer 反应中,还拆离得到了环合以后的中间化合物,例如:



长期以来,认为乙醛是不能用于 Fischer 反应来制备吲哚的。事实上,这可能是因为在反应中发生了强烈的氧化和聚合作用造成的。Nakazaki 等(1976 年)^[3]利用乙醛的苯肼在惰性气体保护下

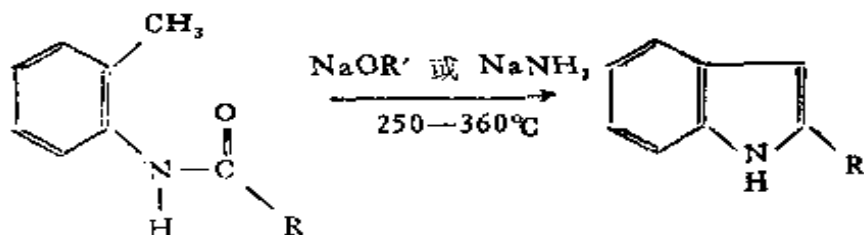
进行 Fischer 反应,成功地得到了吲哚本身。

最近(1985 年)合成的一种光信息贮存材料, 6'-硝基吲哚啉螺苯骈呋喃^[4], 是利用 Fischer 反应的一个很好的例子。这个化合物在苯溶液中, 在暗处是无色的, 光照以后即变为蓝色。其合成路线如下式所示:



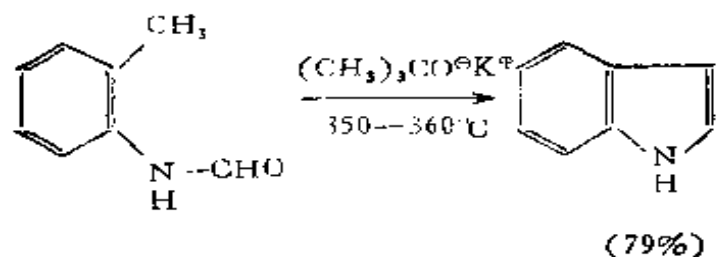
2. 其它吲哚合成法

(1) Madelung 合成法 从形式上看, Madelung 反应是用 N-酰基邻甲苯胺在强碱作用下进行高温脱水, 一步环化生成吲哚的, 如式中所示。但是, 实际上这个反应不是那么简单的。反应过

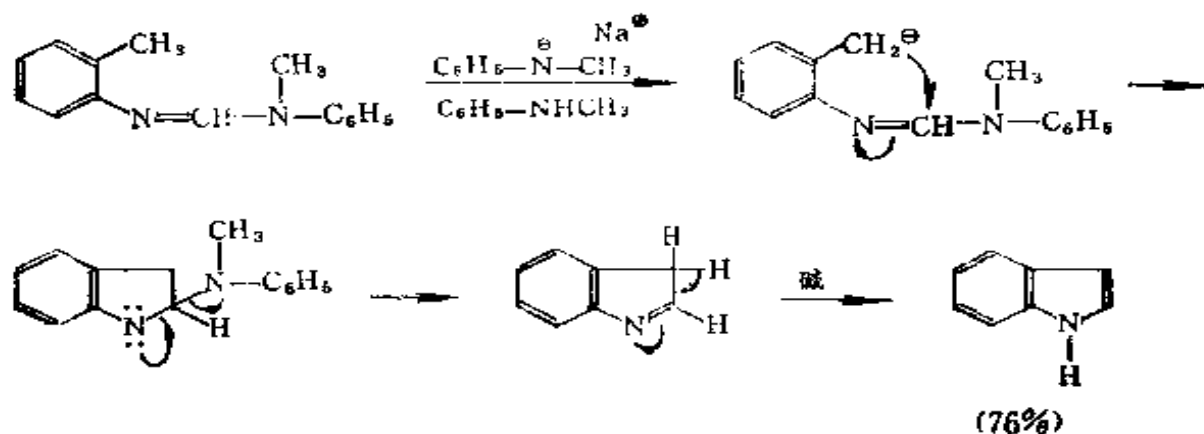


程中不但有脱水作用,而且还放出一氧化碳,有人曾经向反应混合物中加入适量的甲酸钾,企图用以抑制一氧化碳的产生,但结果相反。当氮上带有取代基时,生成的吲哚的产率则显著下降。总之,关于这个反应的机制,现在还是不太清楚的。

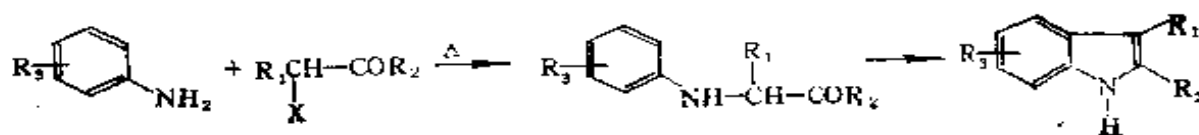
Madelung 反应由于是在高温下进行的，所以必须要隔绝空气，而且它也只是适用于合成一些较稳定的吲哚衍生物，如烷基取代吲哚等。如果使用 N-甲酰基邻甲苯胺为原料，在三级丁醇钾催化下关环，则得吲哚本身^[5]。近年来，对于 Madelung 吲哚合成



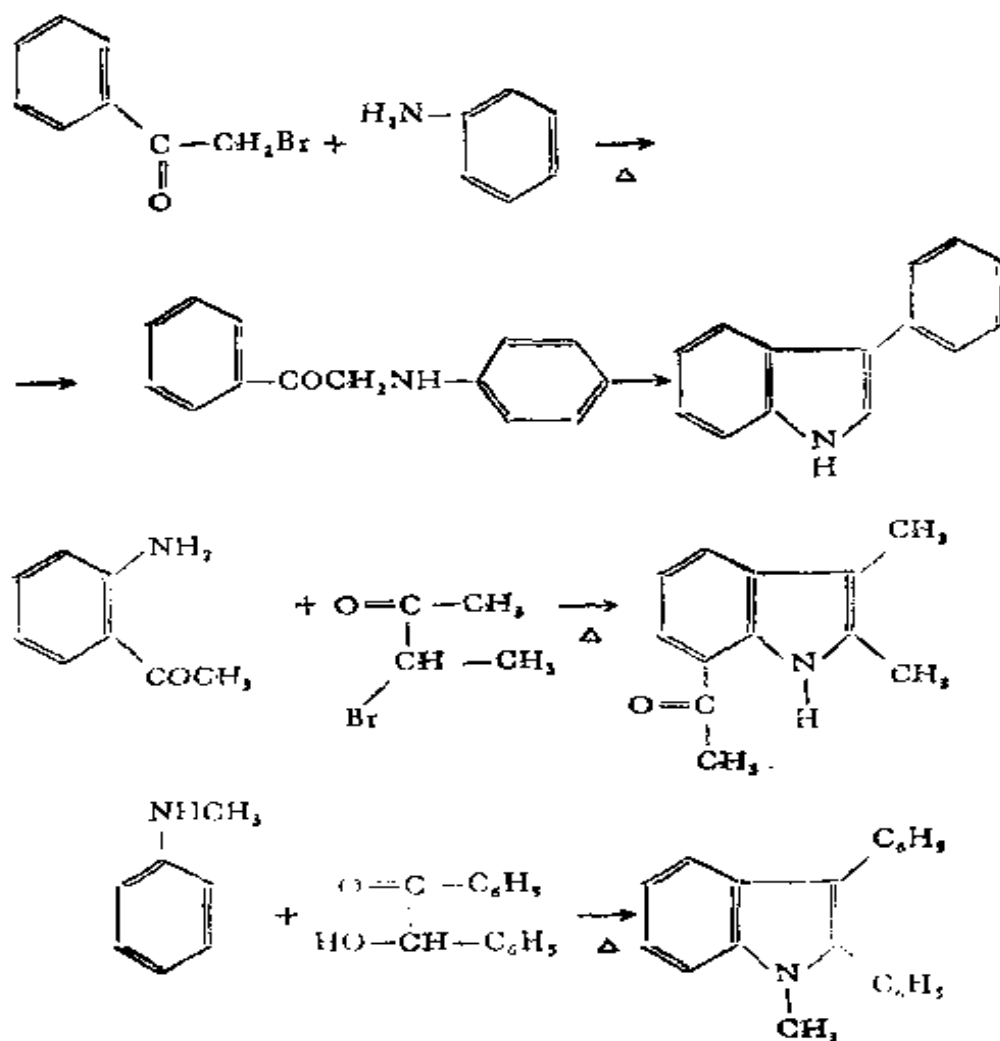
法提出了某些改良方案^[6]，其中之一是将邻位酰胺基换成取代的 schiff 碱与 N-甲基苯胺和 N-甲基苯胺的钠化物一起回流，从而环化生成相应的吲哚衍生物：



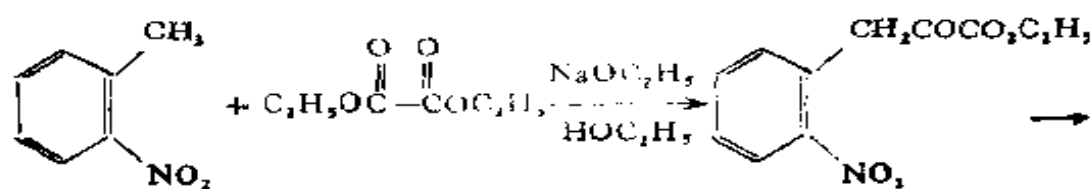
(2) Bischler-Möhlau 合成法^[7] 这也是一个一般性的合成方法。它是由一个 α- 卤代酮和一个芳香胺一起加热，先生成 α- 氨基酮中间体，最后环化得相应的吲哚衍生物：

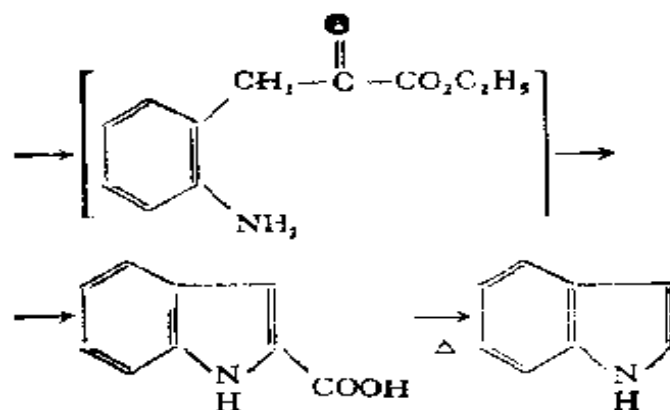


式中 R_1R_2 为各种烷基或芳基；X 为 $Br, Cl, OH^-, NH-C_6H_5$ 等。
例如：

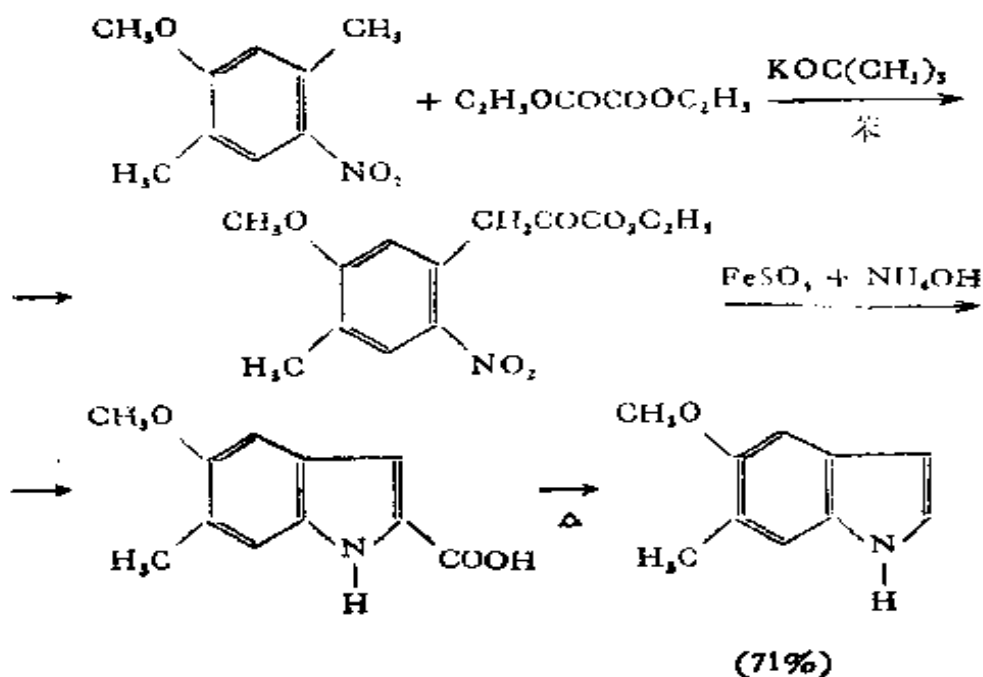


(3) Reisset 合成法^[8] 这个方法是由邻硝基甲苯与草酸酯反应，先得邻硝基苯基丙酮酸酯，然后在还原剂的作用下硝基被还原为氨基，同时发生脱水作用而关环生成相应的吲哚化合物，如式中所示。此处的还原剂可以用锌加醋酸；硫酸铁-氢氧化铵；锌汞齐-盐酸等。这个方法非常适合于合成苯环上带有取代基的吲哚化合

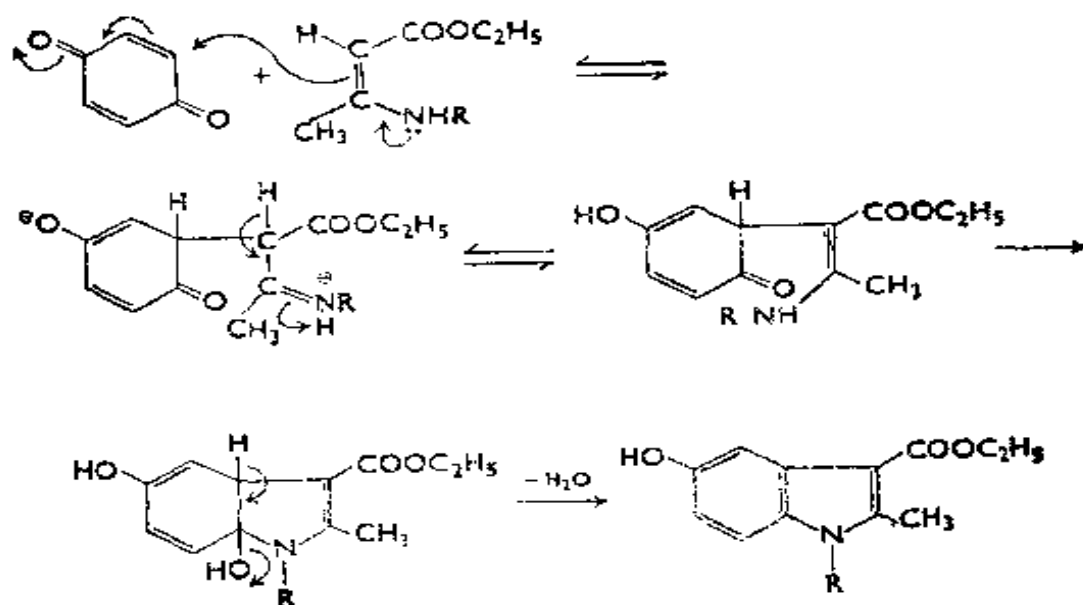




物,因为它的前体化合物芳基丙酮酸酯很容易制备。例如:



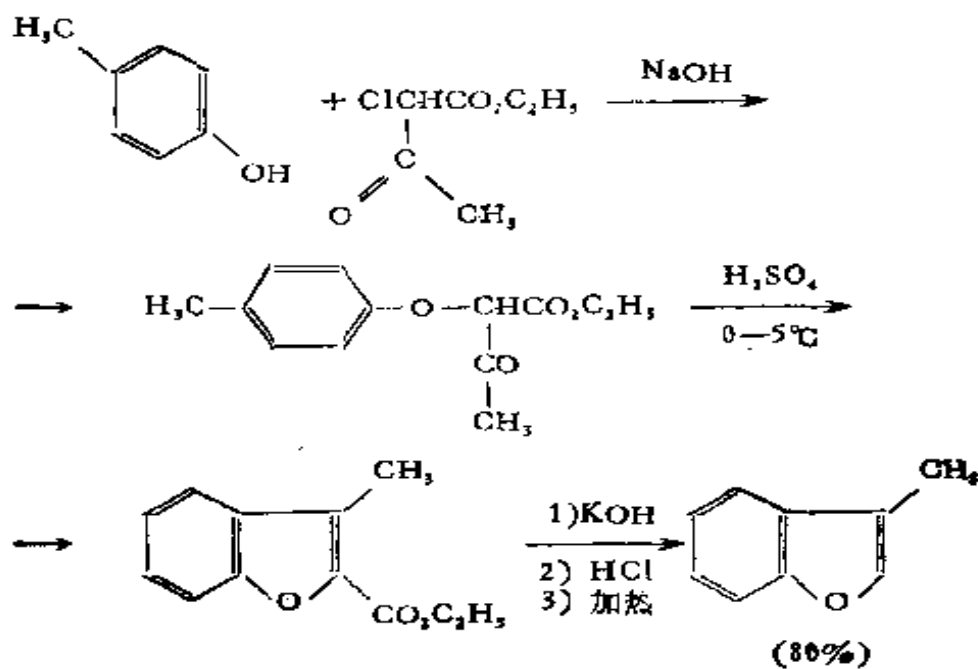
(4) Nenitzescu 合成法^[9] 对苯醌与 β -氨基巴豆酸酯在丙酮等溶剂中回流,生成相应的吲哚衍生物。这个反应可能是按下列方式进行的:



式中R为烷基、芳基或氢。醌分子中也可以有各种取代基。

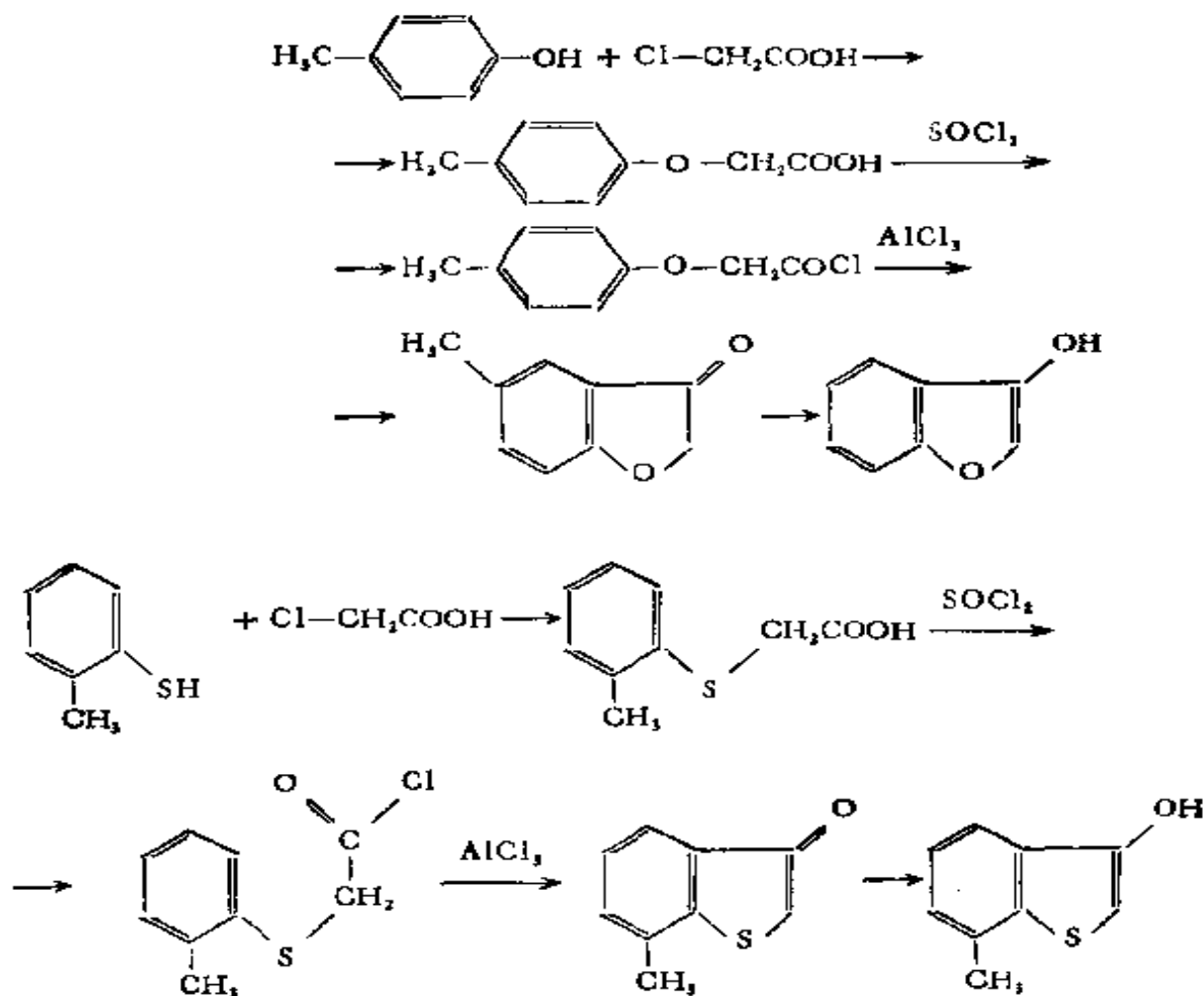
3. 苯骈[b]咪唑和苯骈[b]噻吩合成法^[10]

苯酚或硫酚与 α -卤代羰基化合物作用,然后环化得相应的氧茚或硫茚衍生物。例如:

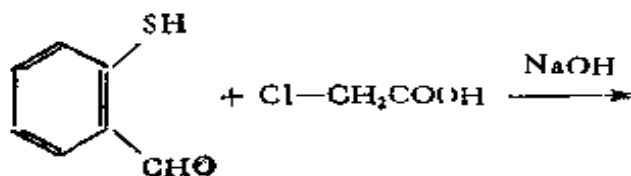


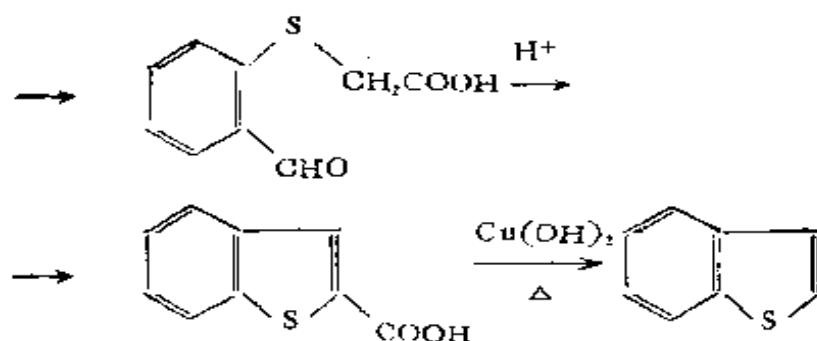
用同样的方法,可以由硫酚制得相应的硫茛化合物。

如果采用 α - 卤代乙酸与酚或硫酚反应,然后可在傅氏反应的条件 下关环生成相应的氧茛或硫茛。例如:

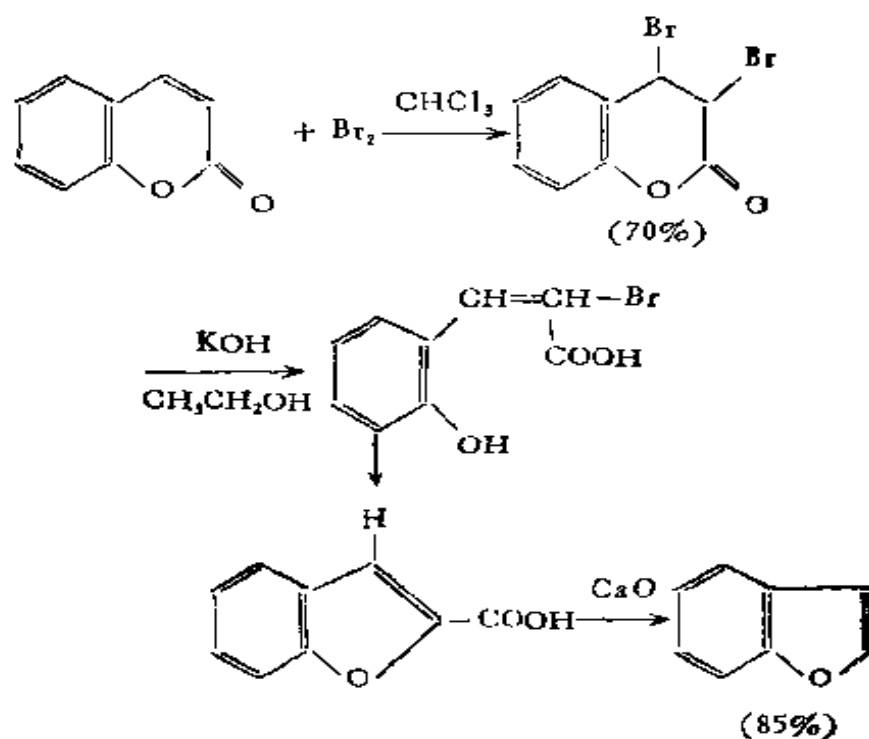


利用 α -羟基(或巯基)芳醛或酮与 α -卤代羧基化合物反应,然后缩合脱水,也能生成相应的氧茛或硫茛。例如:





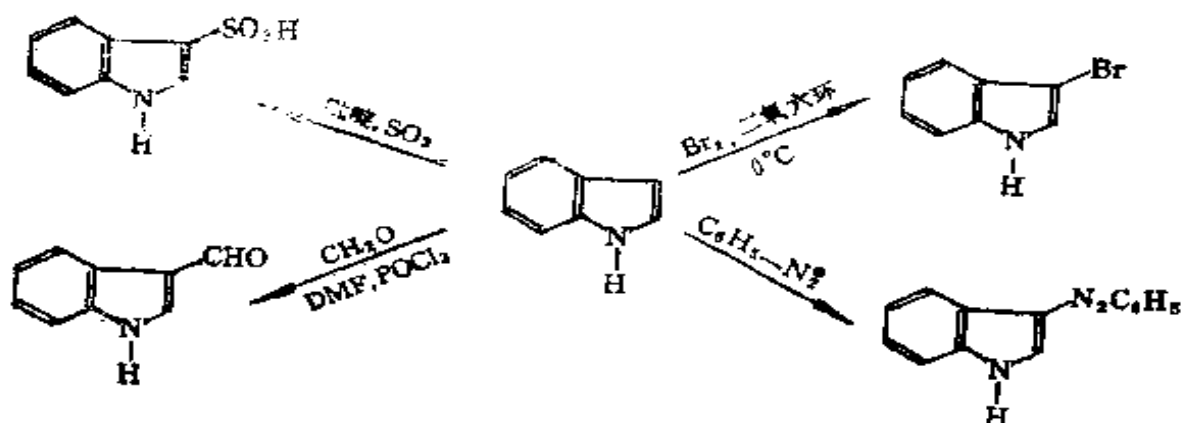
以水杨醛为原料时，则得氧茛。氧茛还可以香豆素为原料合成：



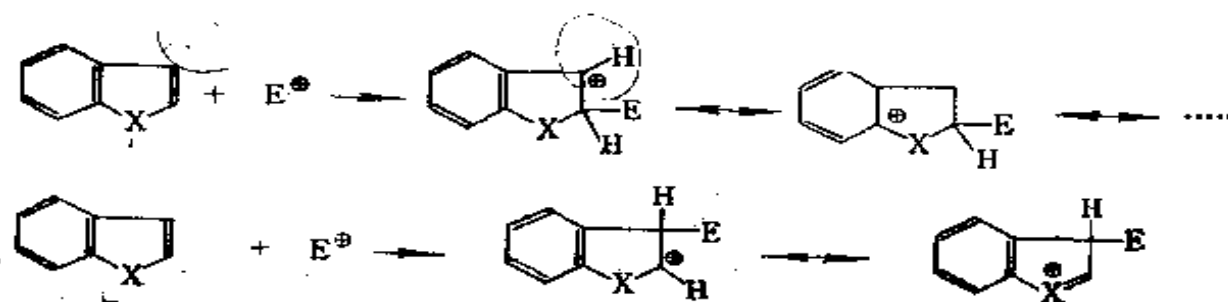
三、化学性质和主要反应

1. 亲电取代反应

吲哚、氧茛和硫茛分子中的杂原子 N、O、S，像在吡咯、咪唑和噻吩分子中一样，它们都是提供两个 π 电子参加整个分子环系的共轭作用，所以这三个稠合环系也是属于超 π 电子环系，这种环系有利于发生亲电取代反应，例如吲哚能够顺利地发生卤化、磺化、偶联等一系列反应^[1]。

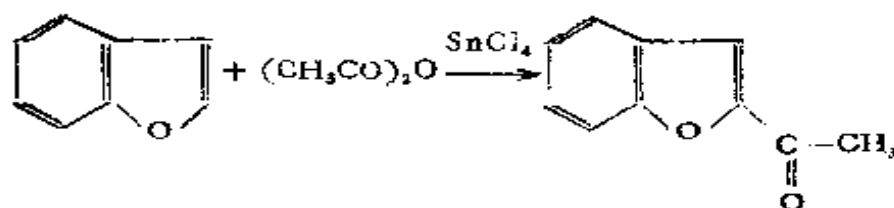


在吡咯等五员杂环中,亲电取代反应都是优先在 2-位上发生的。但是在苯并吡咯等稠合体系中,情况就变得复杂化了。对于吲哚和硫茚,在亲电取代反应中,亲电基团主要是进到 3-位上而不是 2-位上,其原因可能与反应中生成的过渡态的稳定性有关。亲电基团(E^\oplus)进到 2-位或 3-位时所生成的可能过渡结构如下式所示:



从上式中可以看到,当 E^\oplus 进到 3-位时,能够产生两个含有完整苯环结构的过渡中间态,而当 E^\oplus 进到 2-位时却只能形成一个具有完整苯环结构的过渡态,其它所有可能的过渡共振结构式都破坏了苯环的完整性,因而能量都是比较高的,所以只有 E^\oplus 进到 3-位时对于亲电取代反应的发生才是最有利的。

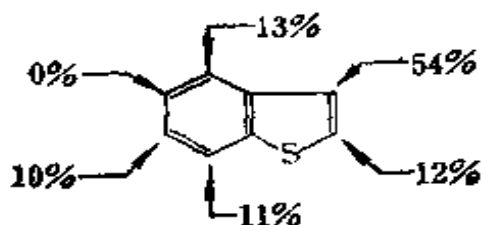
但是,对于氧茚环系,它在亲电取代反应中,亲电基团一般是进到2-位上的,3-位取代产物反而较少见^[32],例如:



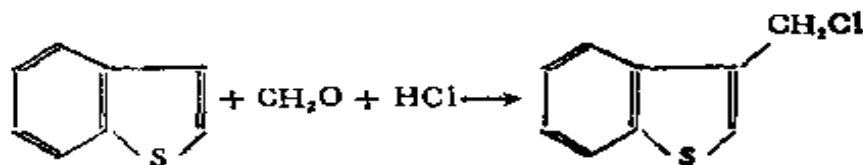
产生这种“异常”结果的原因，可能是由于氧原子的电负性比较大，因而它能在一定程度上“约束” π 电子的“自由极化”趋势，并保持其邻位有较高密度的电子云。

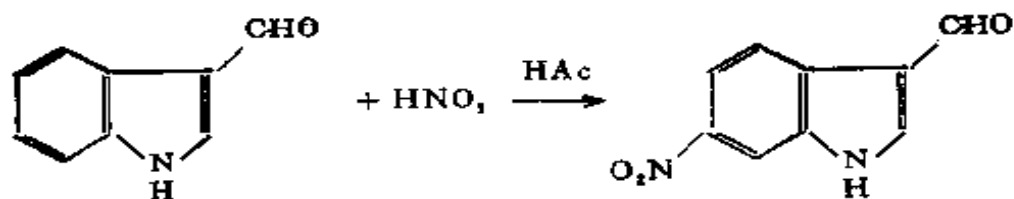
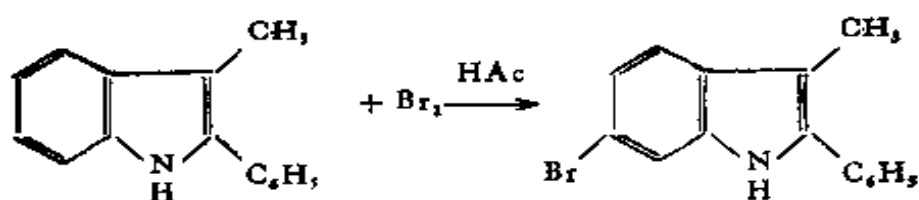
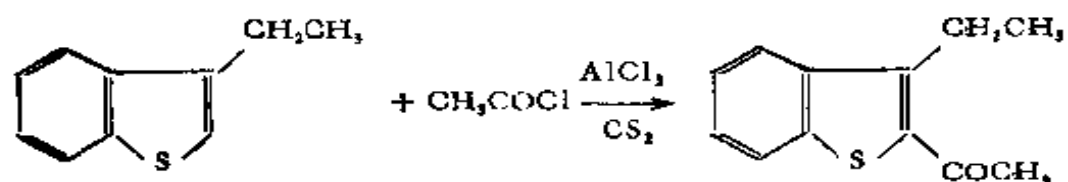
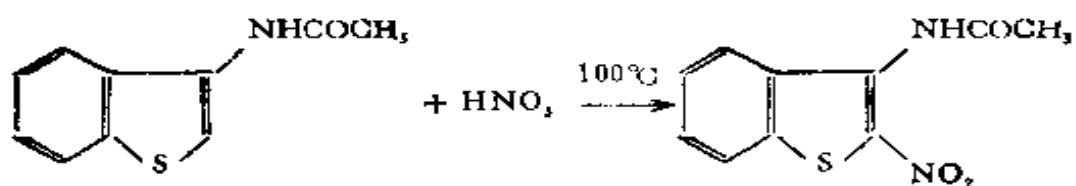
在亲电取代反应中，化合物 [I]、[II]、[III] 的共同特点是当它们的第一活泼位置(3-位或 2-位)已被一个基团占据时，后进入的亲电基团，都进到分子中杂环部分的另一个环碳原子上(2-位或 3-位)。如果分子中的杂环部分两个环碳原子位置都已有基团占据时，反应则在分子中的苯环部分发生。或者，在分子的 2-位或 3-位上虽然还有一个空位置，但是先在基团是一个吸电子基，这时，第二个亲电基团也是进到苯环部分，即分子的 4,5,6,或 7-位上。所有这些原则，与一般的芳香环系是相似的。

Armstrong (1969 年)曾通过硫茛的硝化反应，测定了它的环上每个位置的反应性顺序为 $2 > 3 > 6 > 5 > 4 > 7$ ，它的硝化反应的产率分布情况如式中所示。

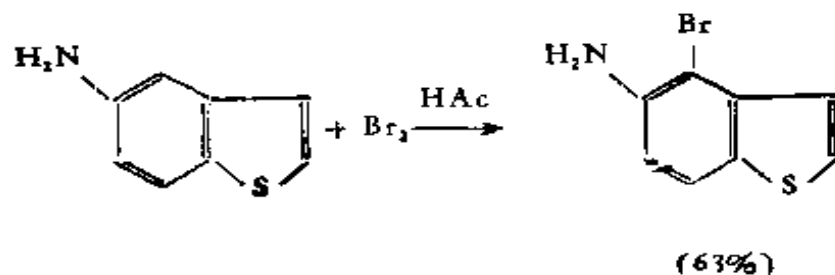


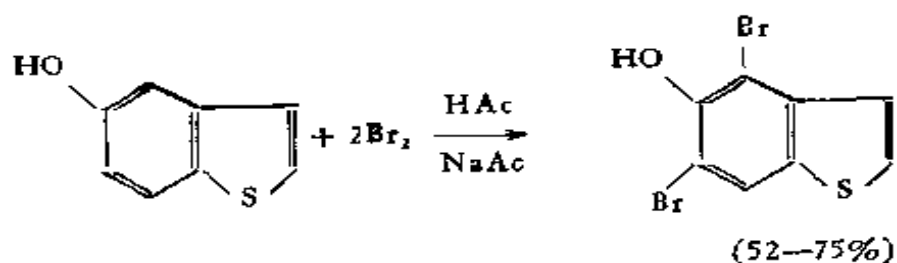
下面是一些亲电取代反应的例子：



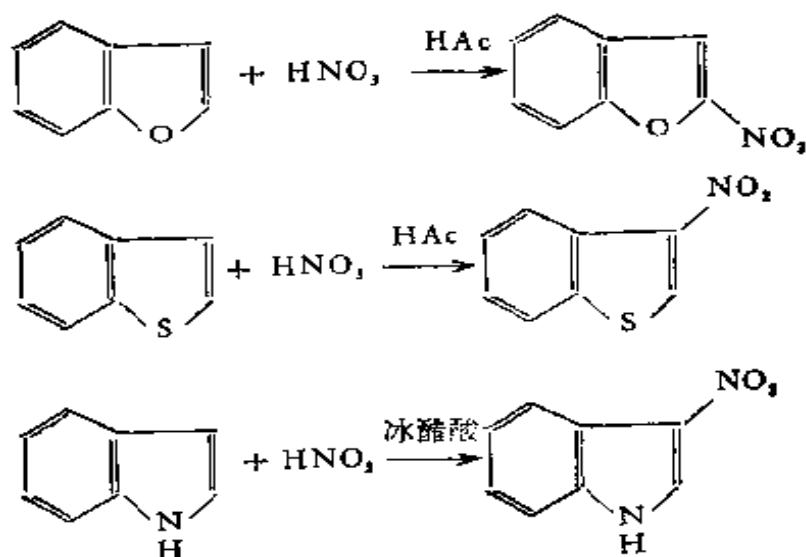


同样道理,如果在吲哚、氧茛和硫茛的分子中的苯环上,已有一个诸如氨基、羟基这样一些强的给电子基团时,即使在 2-位或 3-位上可能还空着,亲电基团也是主要进到苯环部分,例如:

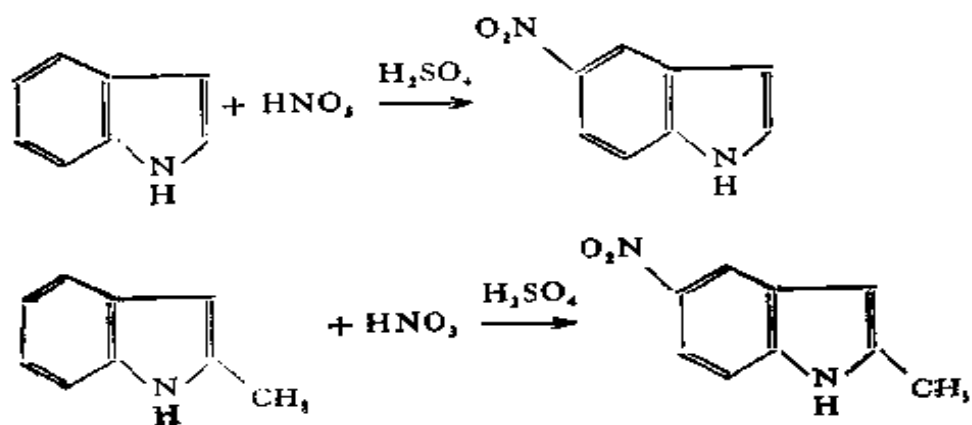




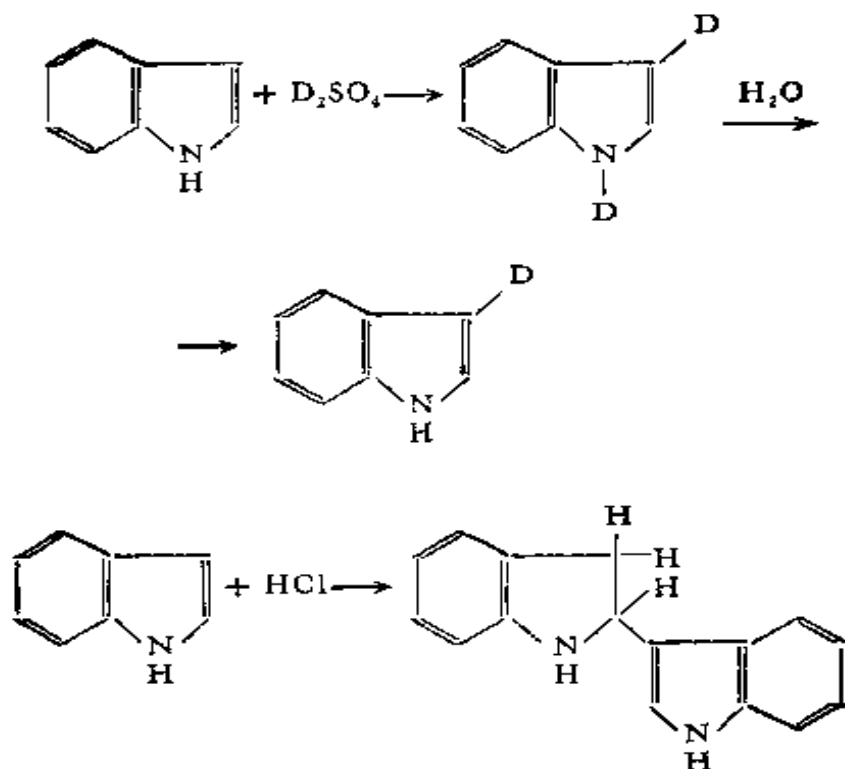
化合物 [I][II][III] 进行硝化反应时，受反应介质的影响很大，一般在醋酸介质中用硝酸进行硝化反应，得正常的硝化产物：



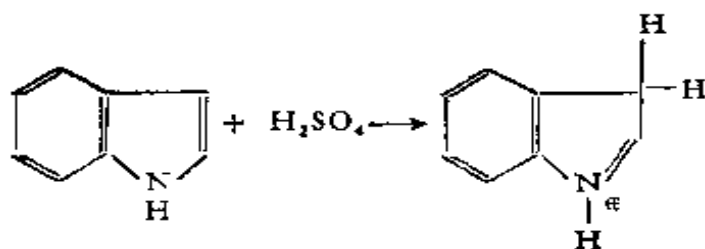
但是，当吲哚在硫酸介质中用硝酸进行硝化反应时，硝基进到苯环上，而不是到杂环部分：



吲哚在硫酸中进行硝化反应得到“反常”结果的原因，现在还不清楚，但是有一个事实是值得思考的，即通过光谱测定和重氢交换反应已经证实，吲哚能发生下列两个反应^[13,14]：

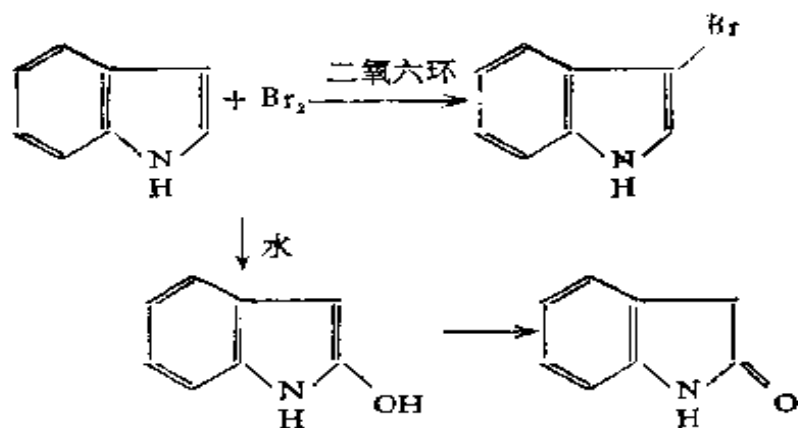


这两个反应似乎说明，吲哚在强酸作用下能够生成它的共轭酸：

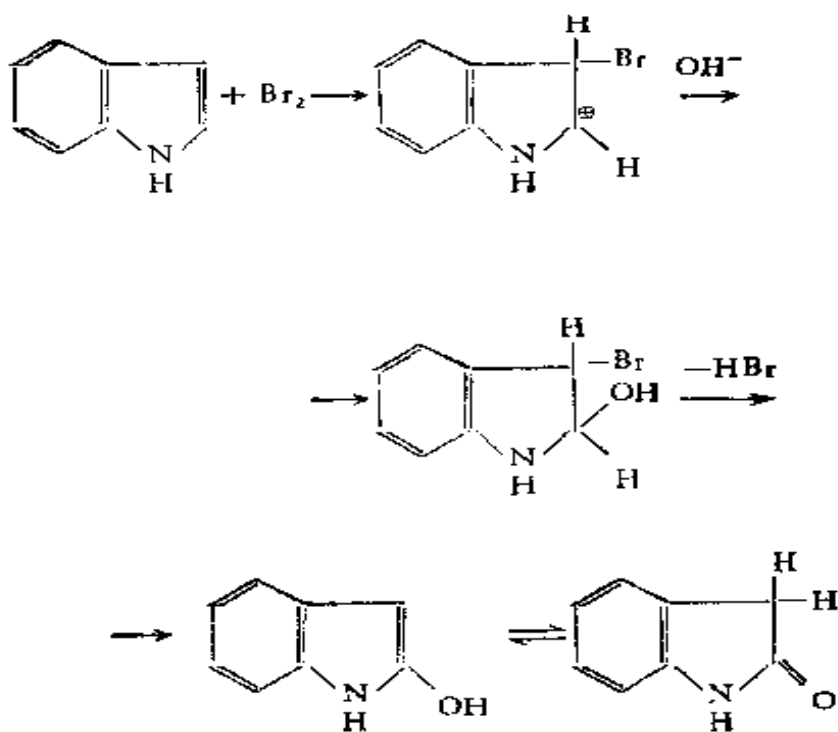


显然，如果生成了这种共轭酸，则亲电的硝基正离子 (NO_2^+) 就不易进到分子的杂环部分。

在卤化反应中，吲哚也比氧茛和硫茛要复杂一些，吲哚卤化时的产物与反应介质也有很大关系^[15]，例如：



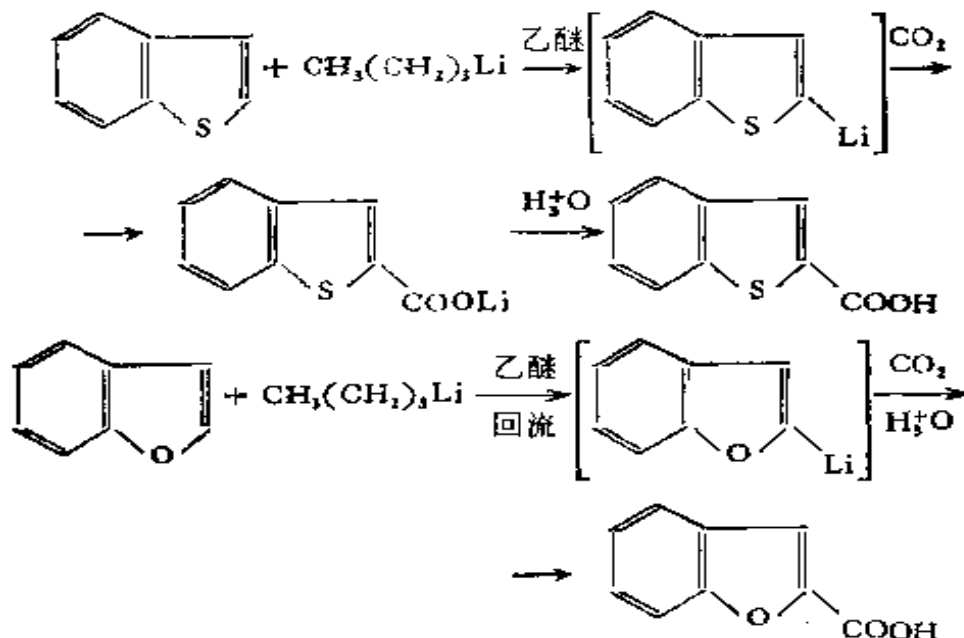
在这里,可能是因为卤化反应是按照加成—消除机制进行的,当中间生成 2-位带有正电荷的过渡态时,介质中的亲核基团就立即与其反应,结果生成了含氧化合物:



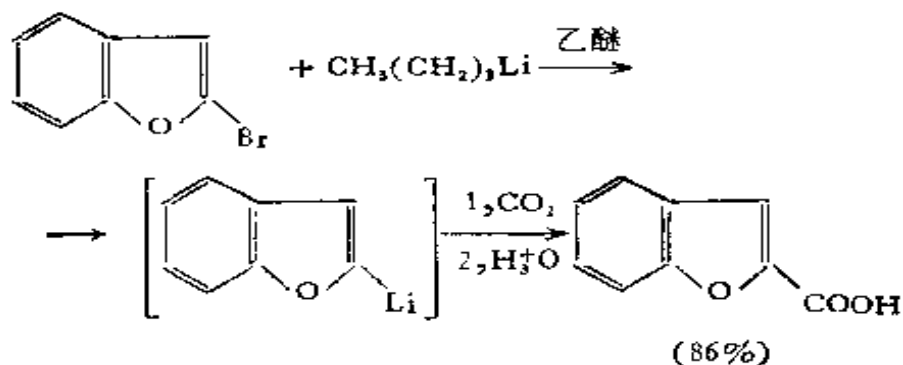
当然,这是一个竞争反应,中间加成物脱水(或脱 H⁺) 则得卤代产物;脱 HBr, 则得氧化产物。显然,在水溶液中反应时,是有利于生成氧化产物的。

2. 与金属化合物的反应

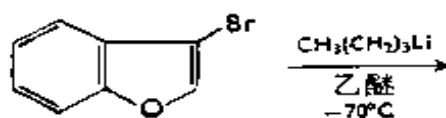
吲哚、氧茛和硫茛，都能和烷基锂反应，生成相应的锂化物。后者与羧基化合物加成则得酸或醇，例如：

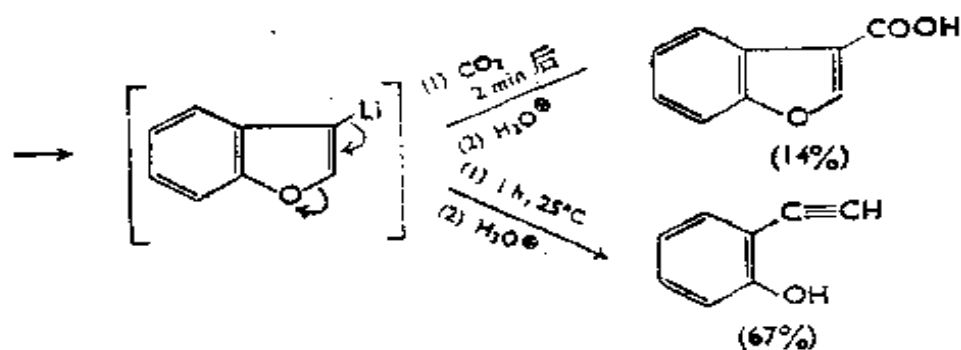


2-溴代氧茛和烷基锂反应时，不是生成 3-位取代的锂化物，而是锂置换了 2-位的溴。但是用 3-位溴代氧茛进行这个反应

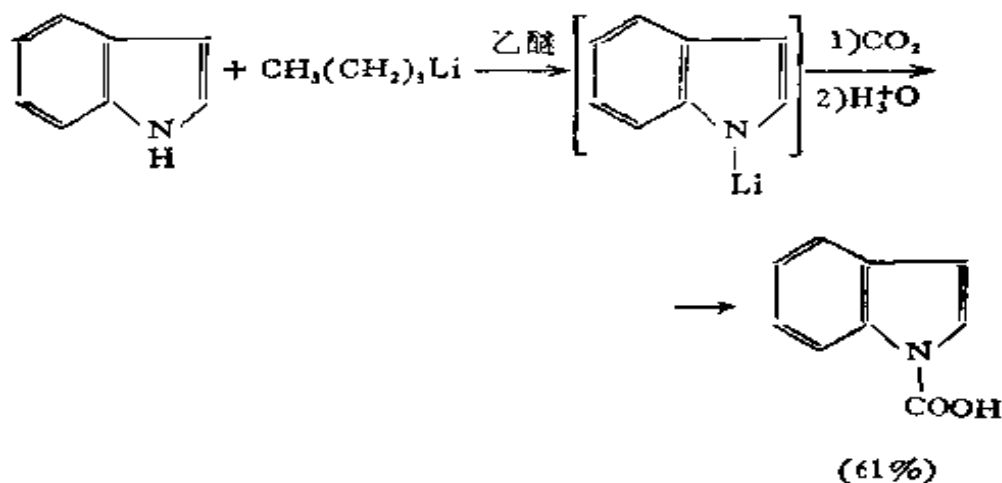


时，却只能得到很少量的3-位锂化物，而得到的主要产物是分子的杂环部分被打开了的苯的衍生物^[16]：

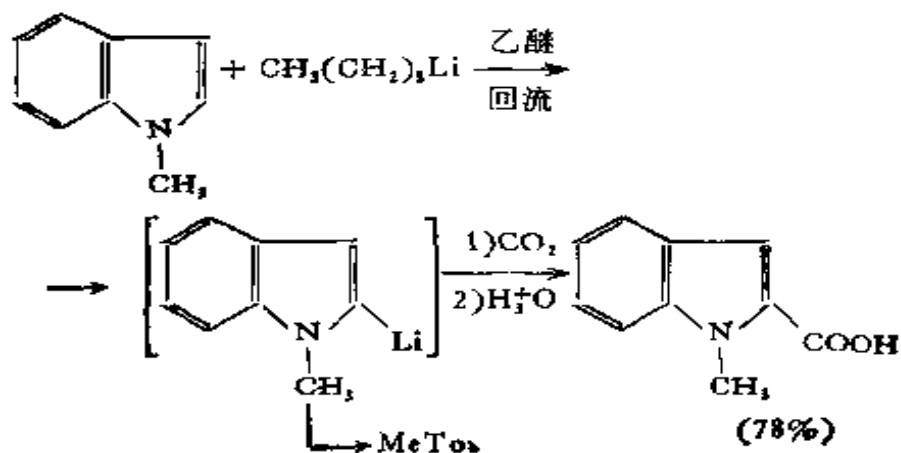


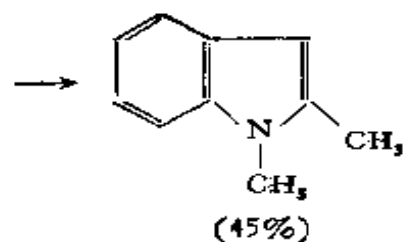


吲哚与金属锂化物的反应也有较复杂的情形，即不是生成碳—锂键化合物，而是生成氮—锂键化合物，所以最后得到的是 N-取代的吲哚衍生物^[17]。

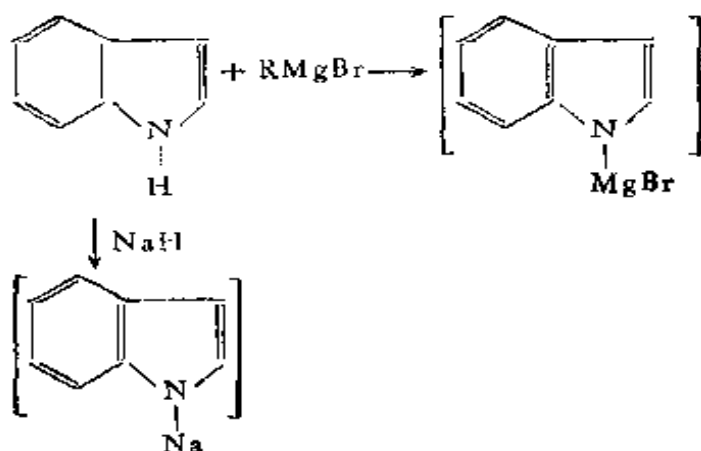


如果吲哚分子中的氮上已经被烷基取代了，则它与烷基锂化物反应得 2-位锂化物^[18]，例如：

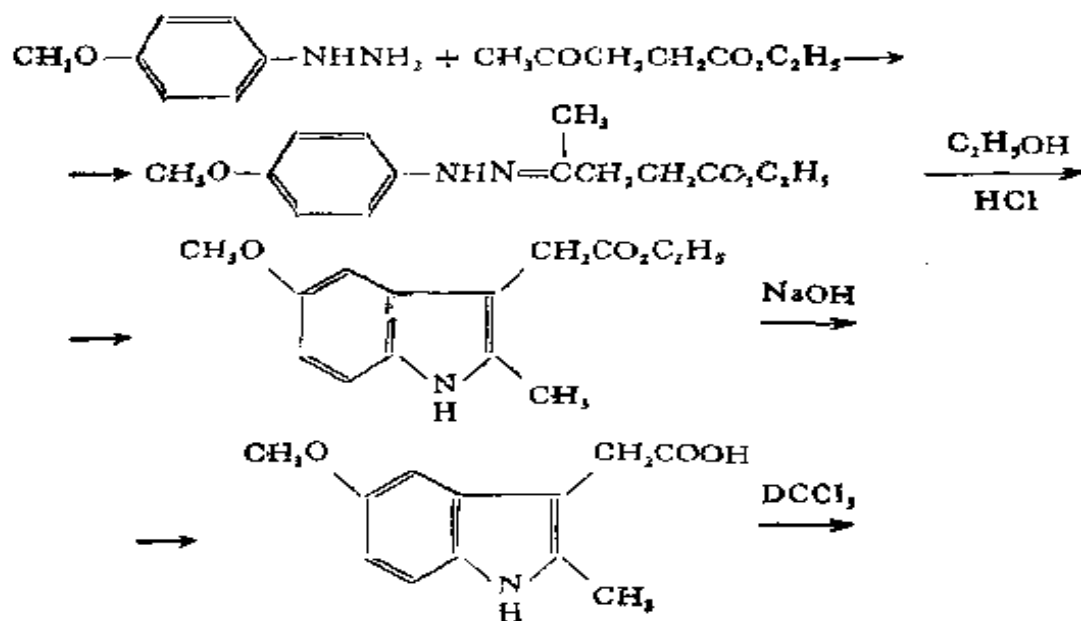


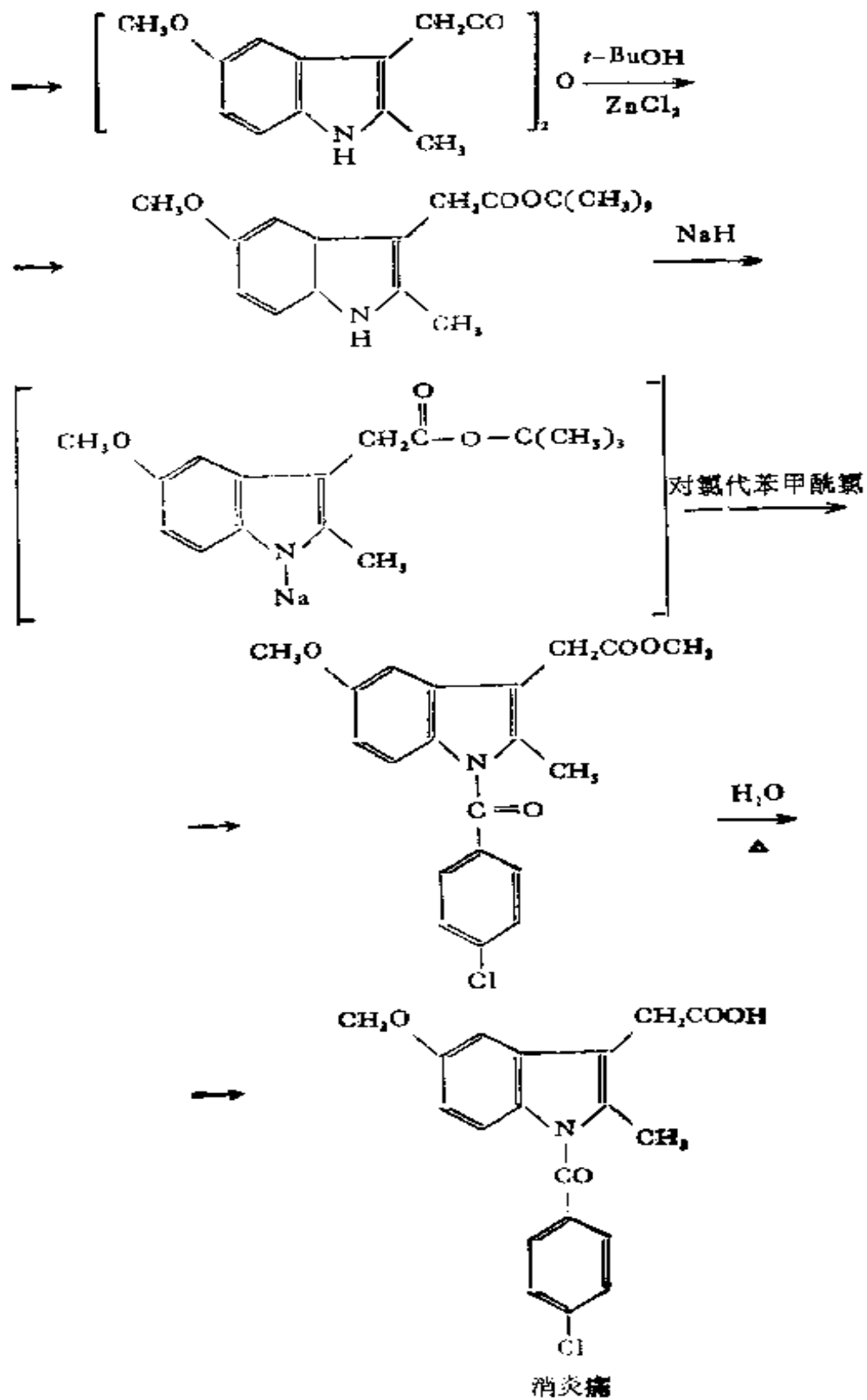


吲哚同样也能和格氏试剂、氢化钠等金属有机化合物反应,例如:



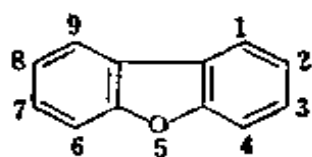
这些金属化合物都是十分重要的试剂和中间体,通过它们能合成各种有用的化合物,例如,一个较好的合成消炎镇痛药——消炎痛的方法(1963年),就是从对甲氧基苯肼开始,中间经过吲哚钠化物来制得 N-取代产物的,其合成路线如下式所示:



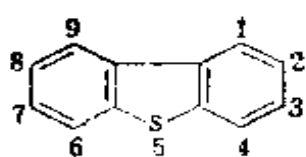


§ 2 二苯骈单杂原子五员杂环体系

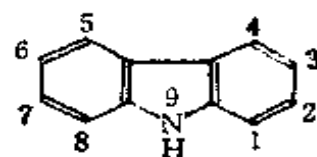
呋喃、吡咯和噻吩的 2,3-位之间和 4,5-位之间两个边键,与两个苯环骈合而成的稠环体系,称为杂蒽类环系,其分子结构为:



氧杂蒽

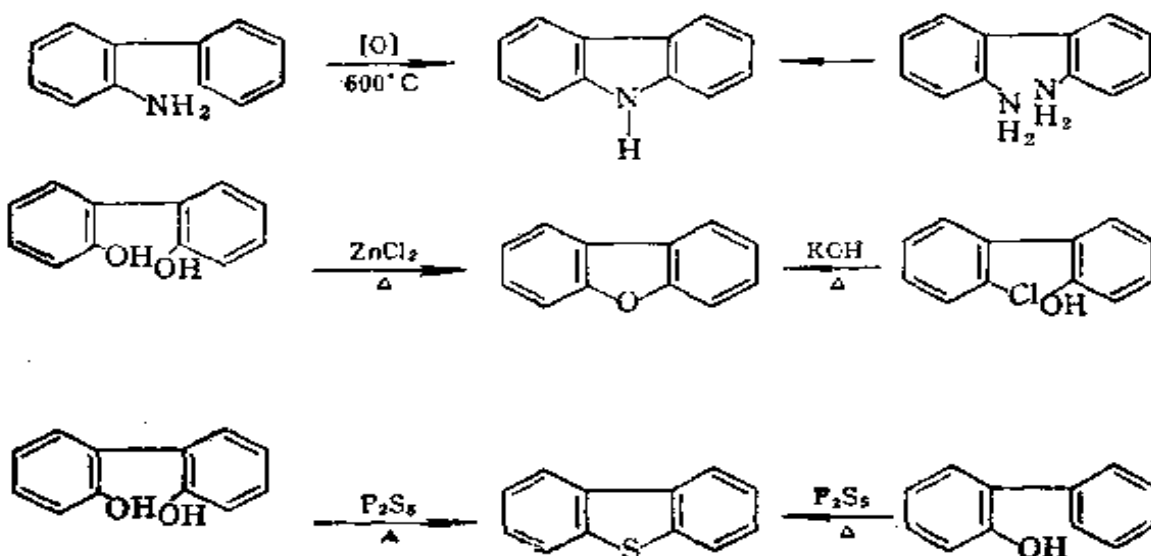


硫杂蒽



氮杂蒽(咪唑)

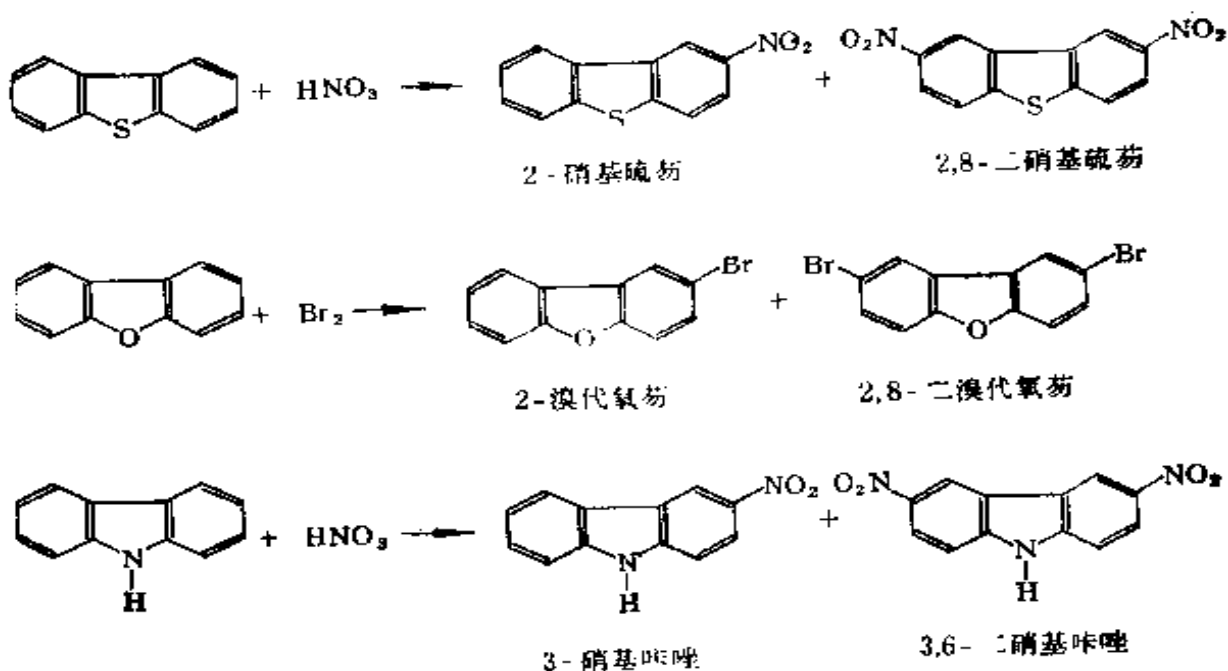
这三个化合物的合成方法十分相似,通常都是从相应的联苯衍生物开始制备的,例如:



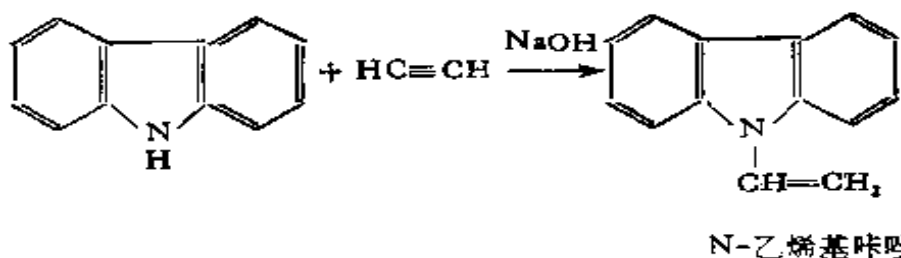
直接用联苯和硫粉混合,在催化剂作用下加热,同样也能生成硫杂蒽^[19]。

在这三种杂蒽分子中,原来的三个杂环上的环碳原子已经完全被湮没了,成了两个苯环的一部分。所以也就不存在这种环碳

原子上的取代反应问题了，这三种杂蒽的化学性质，基本上与联苯、二苯醚和二苯硫醚雷同。比如杂蒽分子发生亲电取代反应的能力和定位效应等都与相应的苯系化合物大致相同，也就是说，这里的杂原子 N、O、S 等只相当于苯环上的一个取代基而起着定位基的作用。显然，在这些杂蒽分子中，杂原子的邻位和对位是相对活泼的部位，亲电取代反应应当首先在这些位置上发生，例如：



但是在吲唑分子中，氮原子上还有一个氢原子，所以它也能像吡咯一样发生各种反应，例如：

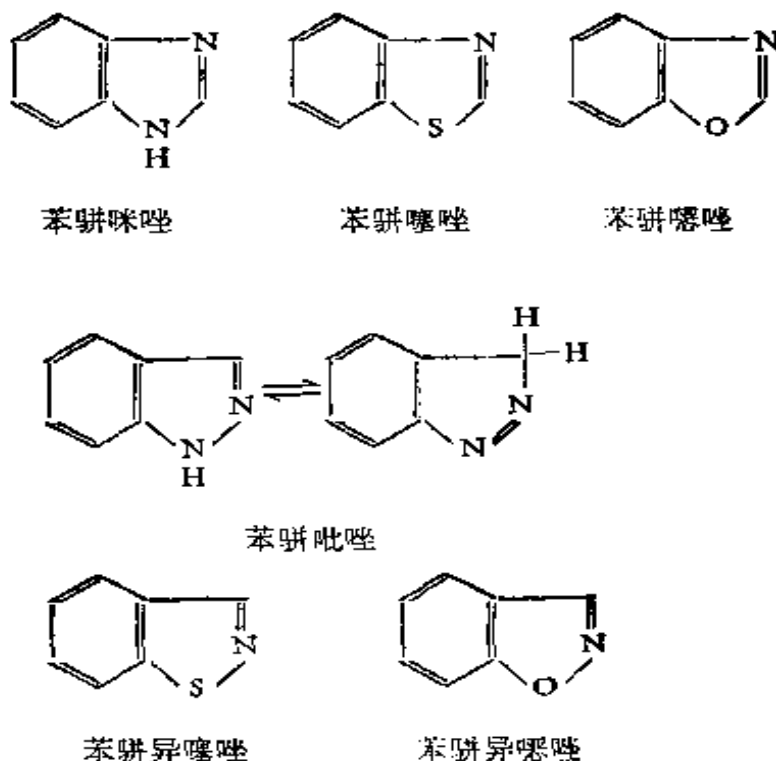


N-乙烯基吲唑，是一种特殊的高分子单体，它的聚合体有优良的电学性能^[20]，低分子量的聚乙烯吲唑，在静电复印技术中用作有机

光导板的盖层,可大大提高增感效果。

§ 3 苯骈单唑环体系

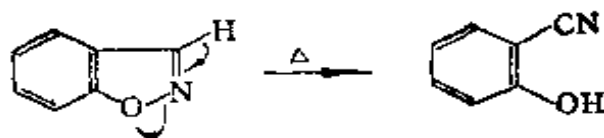
含两个杂原子的五员唑环与苯环稠合时只可能有一种方式,就是在唑环的 3,4-位间的碳—碳边上骈合,所以主要是下列六种稠环体系:



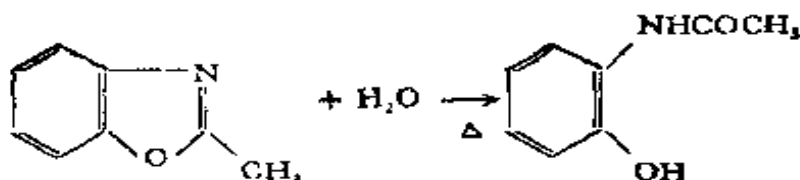
一个苯环和一个唑环的其它稠合方式,势必要破坏苯环的结构完整性,即不具有苯环的克库勒结构,虽然有的稠合结构可能存在,但一般说它们是不会稳定的。这六种苯骈唑环的化学性质,基本上与原唑环的性质相同,所不同的无非是程度上有些增减而已。

这些唑环,由于和苯环稠合,从而构成了更大范围内的 π 共轭体系,所以它们的碱性略有下降。同样原因,在苯骈咪唑这样含有N—H的分子中,其酸性也应是略有些增强。其次,对于异噻唑分子,它本来就是活泼性很高的化合物,它不太稳定,很容易发生

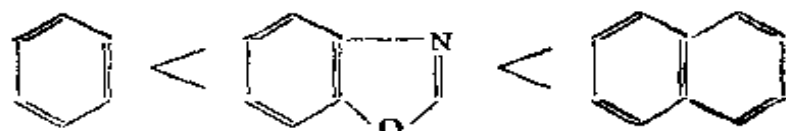
开环反应。在苯骈异噁唑分子中，杂环部分因受苯环的影响而变得更加不稳定了，3-位上的氢质子好像苄基上的氢一样，稍微加热，噁唑环就会被打开，结果生成邻羟基苯腈：



苯骈噁唑中的噁唑环，也很容易发生水解开环，例如：

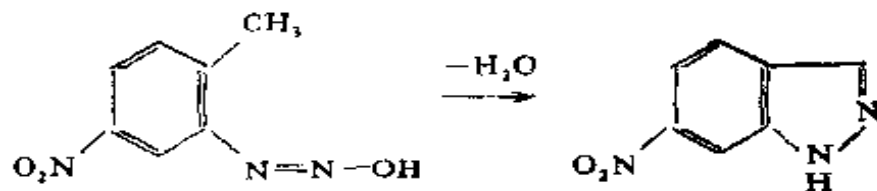


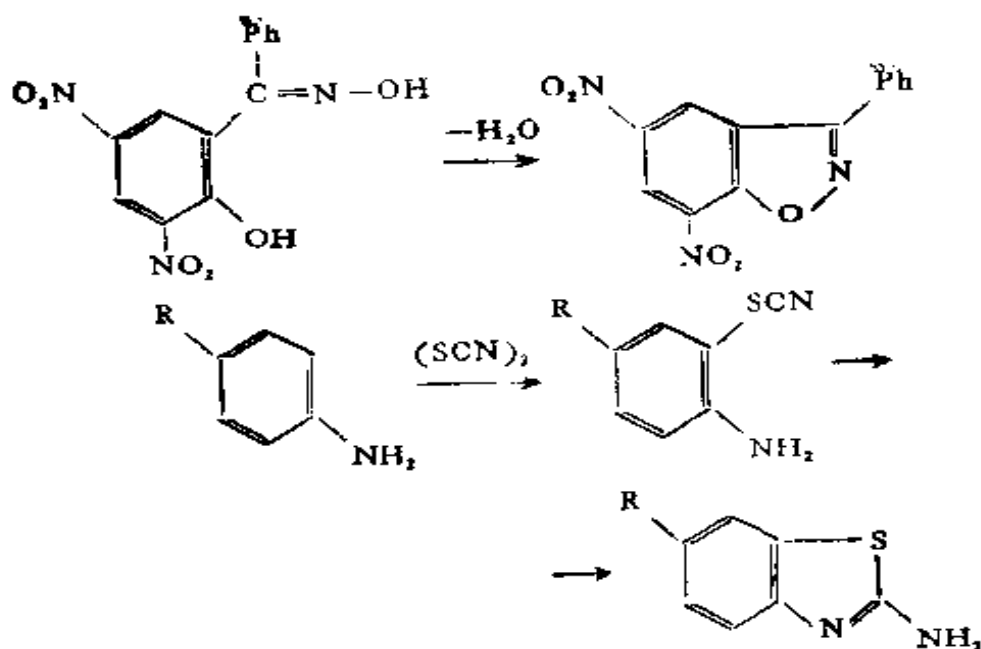
在任何事物中，它的各个组成部分之间的作用总是相互的，上面讨论的是在苯骈噁唑环分子中，由于骈合上去一个苯环而产生的对于其杂环部分的性质的影响。在另一方面，由于噁唑环的稠合，也使得分子中的苯环部分失去了原有的高度对称性。而且，由于 N、O、S 等原子与苯环直接相连，这些原子都是带有未共享电子对的，显然它们能增加苯环的活泼性。一般说，能使苯环上的亲电取代反应比苯本身要容易一些。比如在苯骈噁唑中，苯环的活泼性大体上在孤立苯环和萘环之间，即



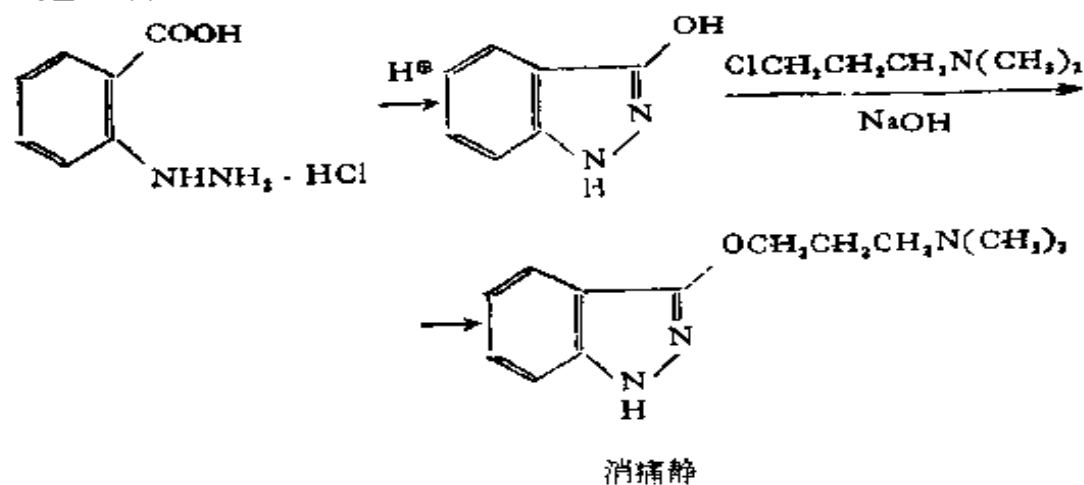
苯骈单噁唑的合成方法，几乎都可以从相关的取代苯化合物环化生成，就其起始原料和反应方式来说，大致可以分成三类：

1. 由邻位二取代苯的两个取代基之间发生反应并同时脱掉一个小分子而关环^[21a]，例如：

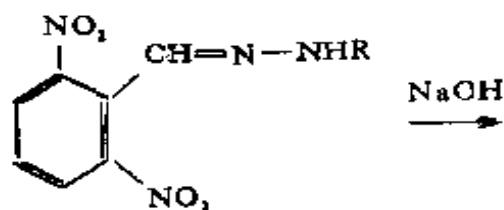


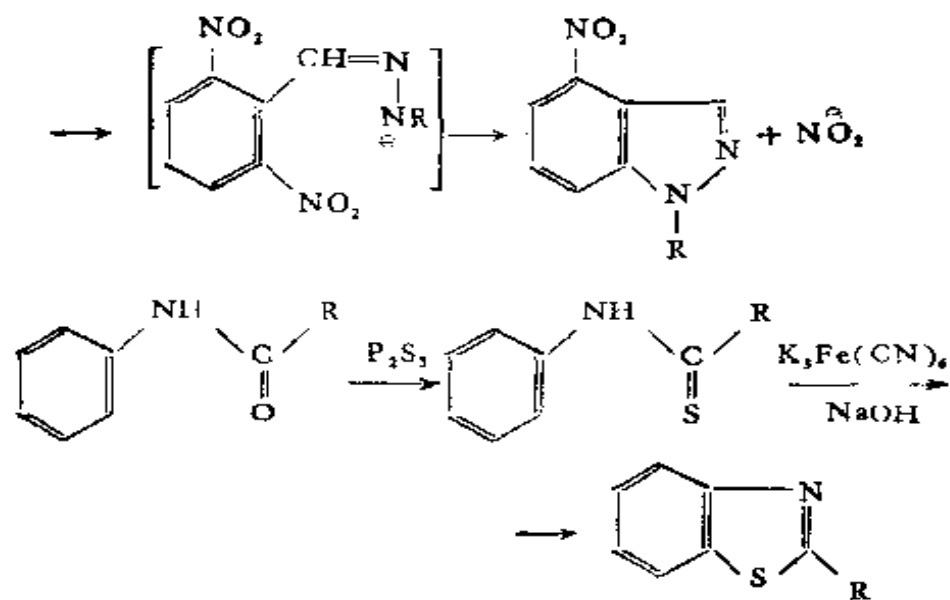


这类合成方法的一个实际应用是消痛静(镇痛剂)的合成:

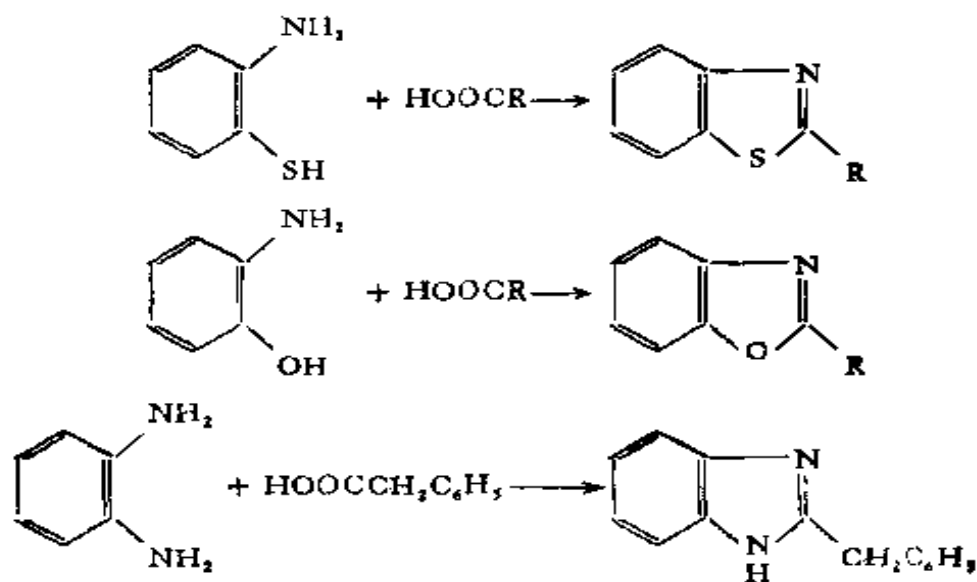


2. 由取代的苯发生分子内的亲核或亲电取代环化反应, 例如:





3. 由邻位二取代苯和另外一个分子反应，从而插入一个环碳原子生成相应的苯咪唑系化合物^[21b]，例如：

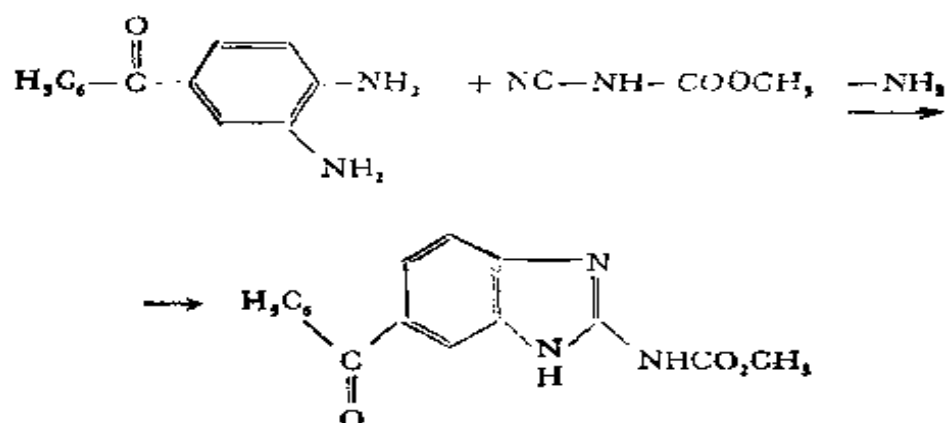


这后一个产物，2-苄基苯咪唑，俗称地巴唑，是一种合成的降血压药物。

选择适当的邻二取代苯和各种不同的羧酸反应是合成苯咪唑正

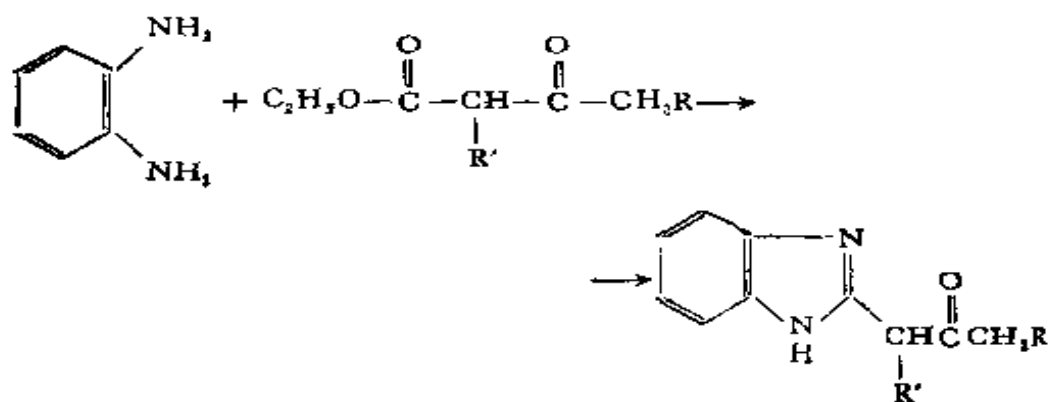
系唑化合物的一个广泛使用的简便方法。

邻二氨基化合物与 N-氰基取代胺化合物反应,也能生成苯并咪唑类衍生物,例如:



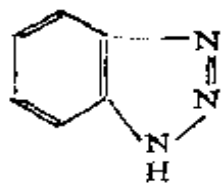
产物是一种驱虫药,俗称甲苯咪唑 (Mebendazole)。

羧酸的酯也能像羧酸一样与邻苯二胺类化合物缩合,生成相应的苯并咪唑类化合物^[21c], 例如:

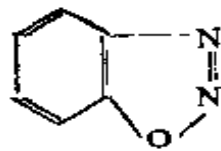


§ 4 苯并三唑和苯并非唑五员杂环体系

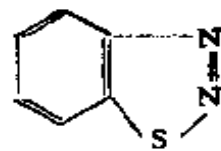
含有三个杂原子的五员环与苯环稠合以后还能保持苯环结构的完整性者,唯有 1,2,3-连三唑,其中包括含有一个氧原子或者硫原子的噁二唑或噻二唑,它们的结构式为:



苯骈三唑

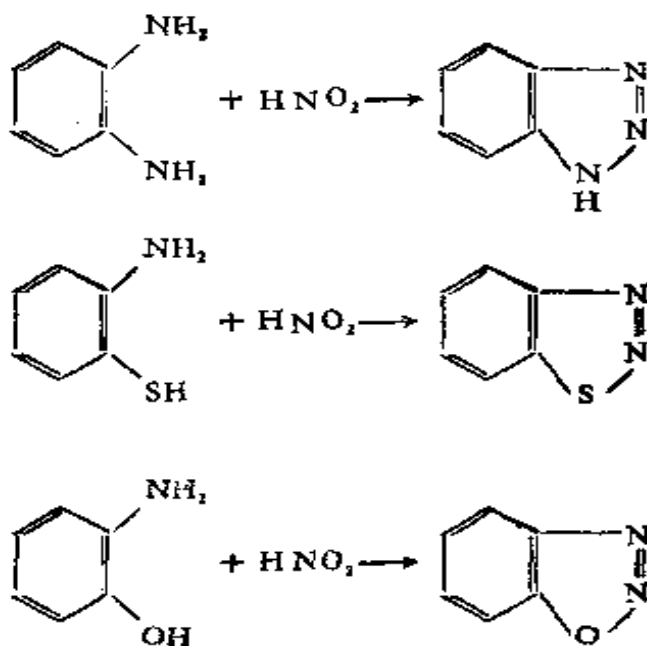


苯骈 1,2,3-噁二唑



苯骈 1,2,3-噻二唑

这类化合物的合成方法与苯骈三唑的合成方法相似，也可以由相应的邻二取代苯为起始原料，不过这里用以成环的酸分子不是羧酸，而是亚硝酸，如下式所示：



苯骈三唑类化合物的性质与相应的三唑化合物的性质基本相似。

§ 5 天然存在的活性苯骈五员杂环化合物

在自然界，特别是在各类的生物体中，有许多贯穿整个生命全过程的活性物质，具有苯骈五员杂环结构单元的化合物就是其中的一大类。在这一类天然物中，又以含咪唑环系的化合物最为重要，因而也是研究得最多的。近年来还发现了一些含有二苯骈五

员杂环类结构的活性物质,尤其是吲哚类衍生物,有些不但具有强烈的生物活性,而且还是特别疗效的药物,这些都正在引起许多研究者的广泛重视。

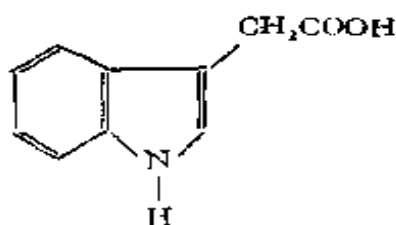
一、含有吲哚环系的活性化合物

吲哚环系是许多天然产物的基本结构骨架或重要组成部分,它的最主要的存在形式,是以各种类型的衍生物存在于许多生物碱中。1957年出版的“生物碱大全”中共收集了4030种化合物,其中含有吲哚结构的生物碱就占五分之一。

对于如此庞大的、天然存在的吲哚衍生物,如果进行系统的分类讨论是很困难的,一般只是挑选出一些有代表性的天然分子来讨论。事实上,对于所有天然存在的衍生物,除了简单的吲哚链状取代衍生物外,全是多环体系。如果设想将其脱氢以后,它们的分子就可以看成是由吲哚环与其它各种环骈合而成的稠环体系。比如吲哚骈吡啶、吲哚骈喹啉、吲哚骈吡咯和吲哚骈氮杂萘等。这样就可以将所有天然存在的吲哚衍生物,从结构上按照人们习惯的方式分成各种类型来进行讨论。

1. 简单吲哚衍生物

到目前为止,人们从生物体中得到的最简单的一个吲哚衍生物是 β -吲哚乙酸,如式中所示。这是一种植物生长刺激素,俗称

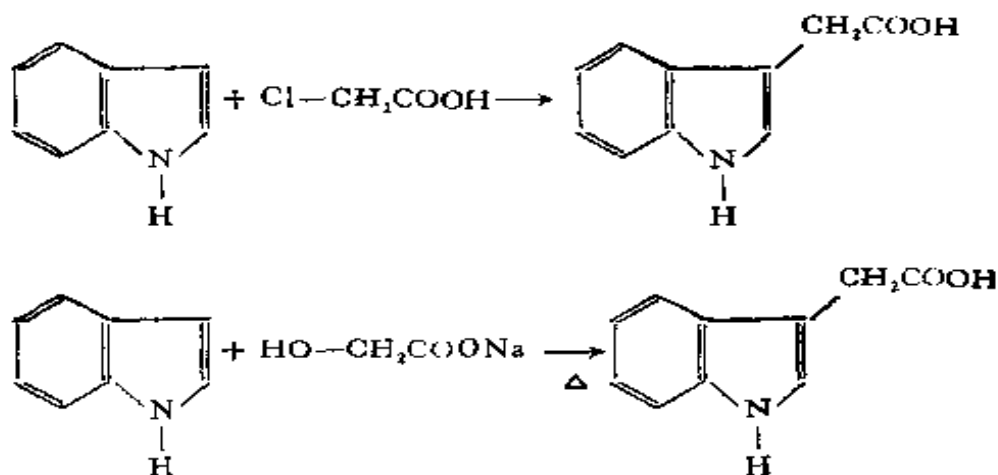


熔点: 168—170°C

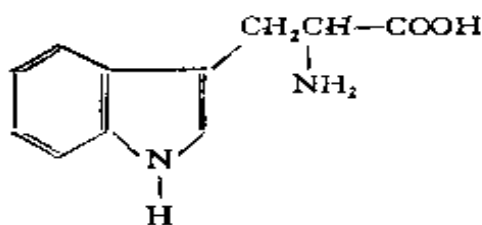
茁长素,广泛存在于各种生物体内,是促进植物生长发育的要素,尤其对于植物插枝生根效果显著。 β -吲哚乙酸在植物生理上的作用机制还不太清楚,但近年的研究证明,它与RNA和蛋白质的

合成有关^[22]。

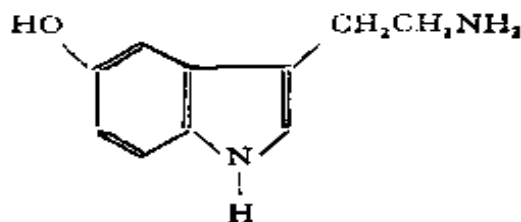
β -吲哚乙酸是所有天然茁长素的代表，至今已发现的吲哚类的天然茁长素有 20 种左右^[23]，多数都是 β -取代吲哚。所有这些天然茁长素现在也都可以人工合成，例如 β -吲哚乙酸有多种合成方法(它的结构是由 Kögl 在 1940 年确定的)，从吲哚开始是较方便的一个方法，如：



另一个重要的天然存在的简单吲哚衍生物是色氨酸：

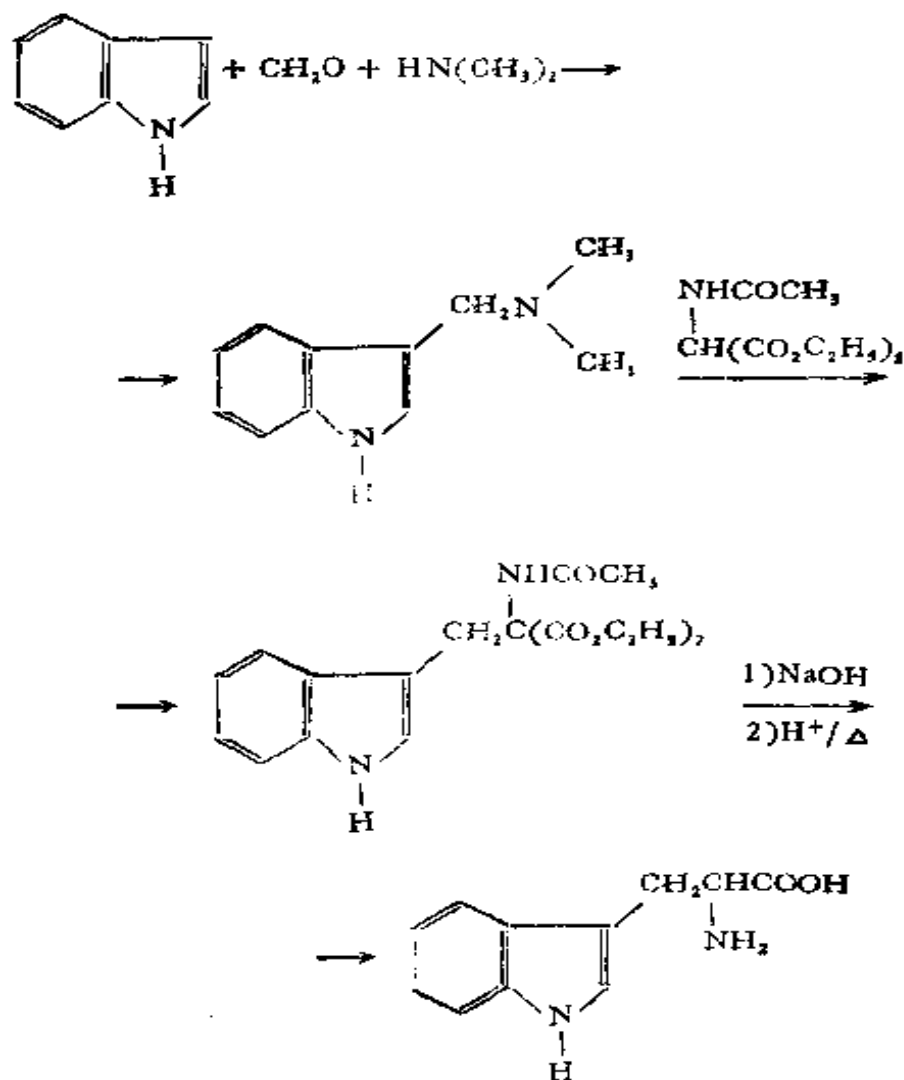


它广泛存在于天然蛋白质中，但是哺乳动物自身在体内并不能合成 L-色氨酸，而是必须要通过饮食从体外吸取。色氨酸在体内经过代谢以后主要生成 5-羟基色胺(Serotonin)，如式中所示。现代



研究初步证明，5-羟基色胺在人的神经活动过程中起重大作用，所以也称它为神经物质。当人的头脑中的5-羟基色胺的含量突然改变时，人就会表现出神经失常现象，所以也常把5-羟基色胺称为神经营养物质。

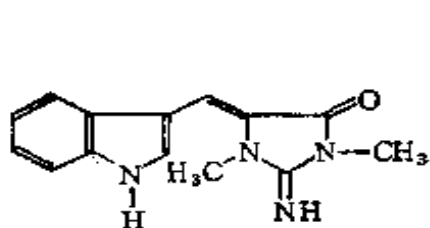
色氨酸可以通过多种途径进行人工合成，一个最一般的方法是以吲哚为起始原料进行的^[24]。



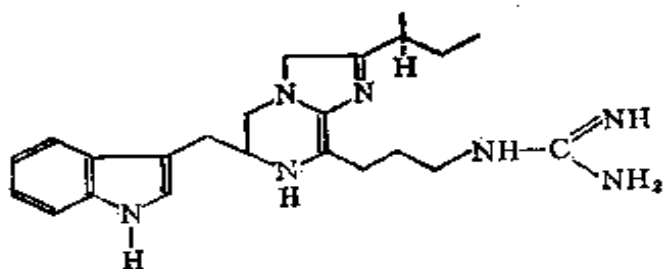
近年来从海洋生物中发现了一系列的新的生物色素、生物发光物质和具有自卫功能的生物毒素，它们中有些也是属于结构不太复杂的吲哚-3-位取代衍生物^[25]，例如从海绵中分离得到的黄色

毒素 (Aplysinopsin), 它是在侧链上带有一个胍基的分子。

从某些发光的海洋生物中提取出来的有效物质 Cypridina, 这是一种荧光素:

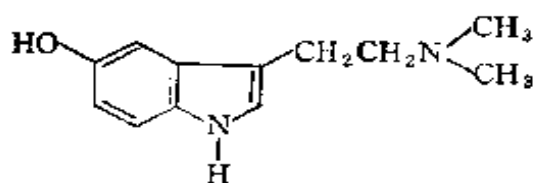


Aplysinopsin



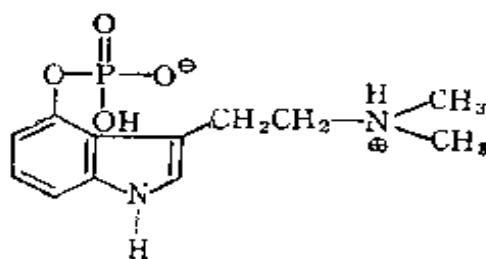
Cypridina

另外, 从某些真菌和某些植物种子中, 提取得到一些有毒的成分^[26a-c], 其中多种是属于简单的吲哚衍生物, 如蟾毒色胺 (Bufotenine)、裸盖菇素 (Psilocybin) 和从大麦芽中分离得到的芦竹碱 (Gramine)^[27] 等。



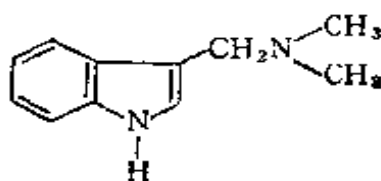
蟾毒色胺

熔点: 146-147°C



裸盖菇素

熔点: 220-228°C

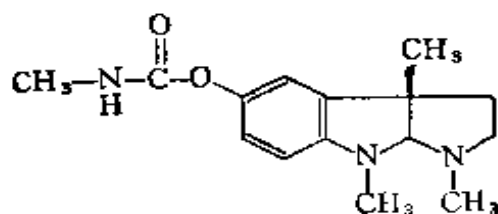


芦竹碱

熔点: 138-139°C

2. 吲哚骈五员杂环类生物碱

所谓吲哚骈五员杂环,大多数情况是以 2,3-位与一个五员杂环稠合的形式最为常见.例如毒扁豆碱(Eserine)如式中所示.

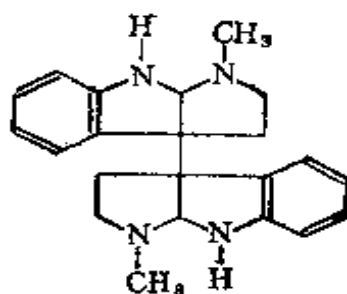


熔点:105-106°C

这是一大类生物碱,毒扁豆碱是其中最具有代表性的一个化合物,是由毒扁豆中提取得到的^[28].毒扁豆碱是毒扁豆酚碱的甲氨基甲酸酯,毒扁豆酚碱没有生物活性,变成甲氨基甲酸酯后就表现出强烈的抗胆碱酯酶的功能.人们从这里得到启发,模拟合成了一系列抗胆碱酯酶类药物,其中有的效果很好,已在临床使用.但是它们大多不属于吲哚衍生物,所以这里就不作介绍了.

乙酰胆碱是一种神经物质,在神经末梢部位,乙酰胆碱放出时,会遭到乙酰胆碱酯酶的水解从而破坏了它的功能.抗乙酰胆碱酯酶药,就是先于胆碱而与胆碱酯酶结合的药物.

山蜡梅碱(Chimonanthine)是从一种植物山蜡梅的叶子中提取得到的生物碱(1961年)^[29],它有与毒扁豆碱相同环体系,不过它是成“工”字形的二聚体,如式中所示.

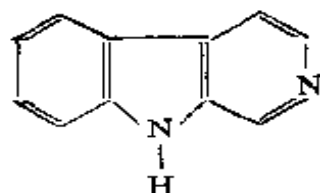


山蜡梅碱

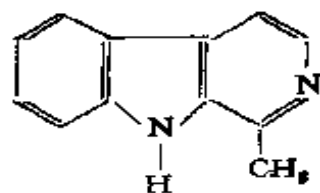
熔点:188-189°C

3. 咪啉类生物碱

咪啉环系, 可以看成是吲哚环与六员杂环吡啶骈合而成的. 显然, 随着吡啶环部分氮原子所处的位置不同, 可以有多种结构异构的咪啉环. 但是现在已知的天然存在的咪啉类生物碱, 大多是 β -咪啉衍生物^[20], 其基本骨架结构如式中所示.

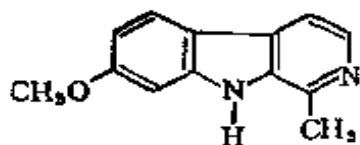


最简单的含咪啉的一种生物碱, 是哈尔满碱 (Harman), 最早它是由蘑菇的培养液中分离得到的(1973 年). 其分子结构为:

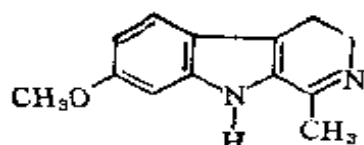


哈尔满碱
熔点: 237—238°C

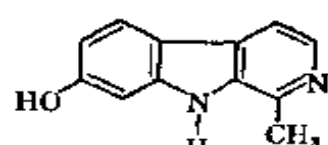
从植物骆驼蓬的种子中曾分离得到三种结晶状生物碱, 它们是骆驼蓬碱 (Harmine)、骆驼蓬灵碱 (Harmaline) 和骆驼酚碱 (Harmalol):



骆驼蓬碱
熔点: 261°C



骆驼蓬灵碱
熔点: 229—231°C

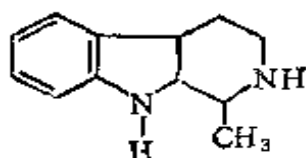


骆驼蓬酚碱
熔点: 212°C

骆驼蓬碱可用作兴奋剂; 骆驼蓬酚是一种麻醉剂和驱虫剂; 骆驼

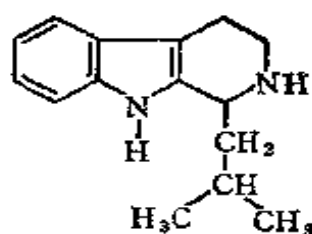
蓬灵也可以作为兴奋剂,同时还可作为胺氧化酶的抑制剂。

胡椒子属的某些植物,早就发现它们有止咳、收敛的药效,后来从角花胡椒子等植物中提取出了它们的有效成分胡椒子碱及其同系物,它们都具有 β -咪啉环结构,例如:近代研究证明,这些咪



胡椒子碱

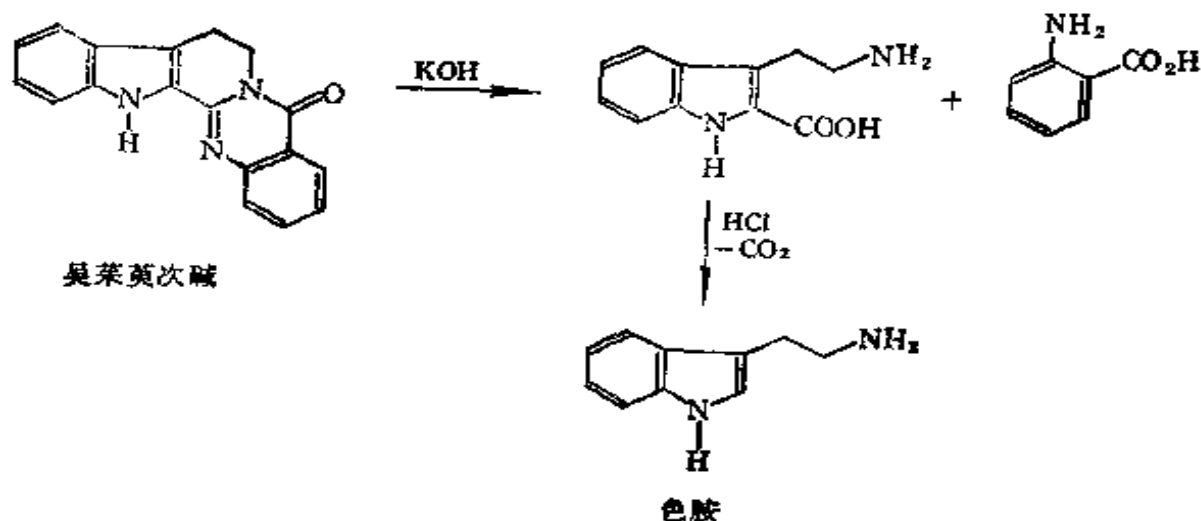
熔点:178-180°C



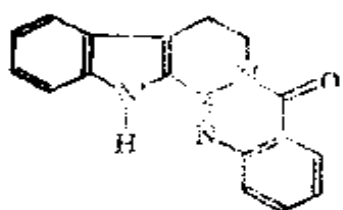
1-异丁基- β -咪啉

熔点:257-259°C(盐酸盐)

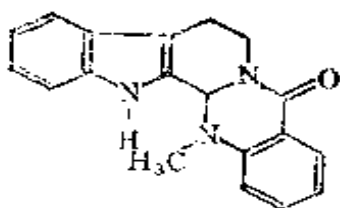
啉类的生物碱,在生物体内可能是由色胺或色氨酸衍生来的。一个间接的证明是含有 β -咪啉环的吴茱萸次碱,经降解后得到的是色胺:



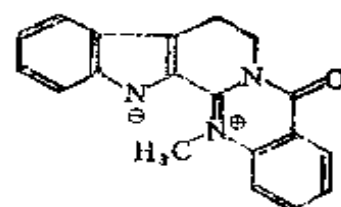
吴茱萸是用于治疗呕吐、头痛和急性肠炎等病的一种草药,从中提取出来的咪啉类生物碱还有吴茱萸碱 (Evodiamine) 和去氢吴茱萸碱等^[31]:



吴茱萸碱
熔点: 62°C
[α]_D²⁰



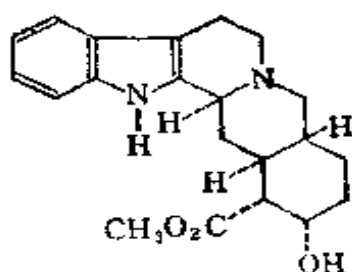
吴茱萸碱
熔点: 278°C
[α]_D²⁰ + 352°



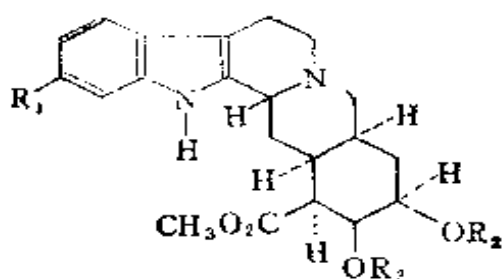
去氢吴茱萸碱
熔点: 290°C

吴茱萸碱是含五个环体的多环化合物。这一类的含有吲哚环结构的天然化合物还有很多种，从茜草科植物中提取出来的育亨宾碱 (Yohimbine) 和从萝芙木属植物中分离得到的利血平碱 (Neserpine) 是这类生物碱中最典型的代表。现在医药上应用极为广泛的治高血压病药“降压灵”，是从我国云南两广等地的中国萝芙木中提取出来的、含多种结构的利血平类生物碱的混合物，其中主要是含利血平碱、利血胺、萝尼生碱和坎尼生碱等。

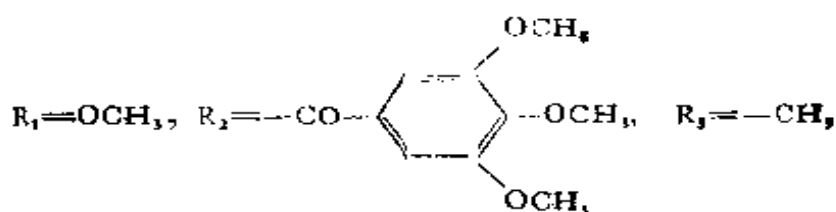
从萝芙木中还分离出一些E环为六员氧杂环的吲哚类生物



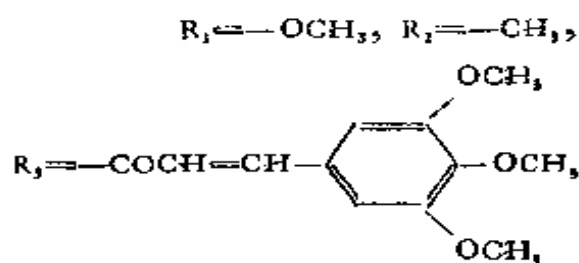
育亨宾碱
熔点: 234°C
[α]_D²⁰ + 108° (吡啶)



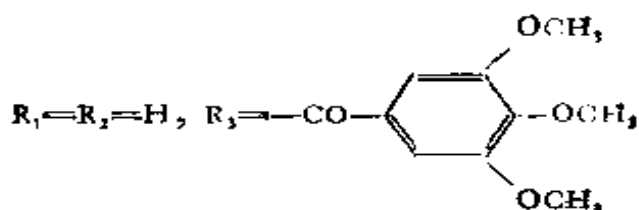
(1) 利血平碱, 熔点: 266°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 118^{\circ}$



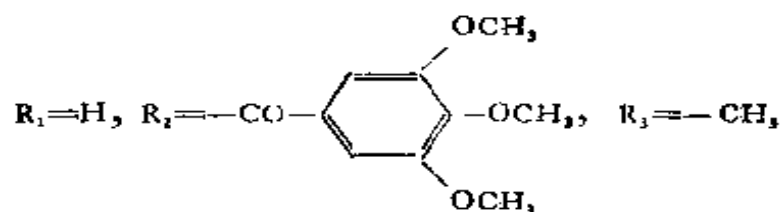
(2) 利血胺, 熔点: 238°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 97^{\circ}$



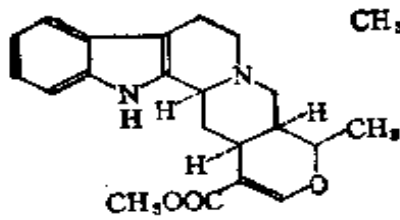
(3) 罗尼生碱, 熔点: 160°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 74^{\circ}$



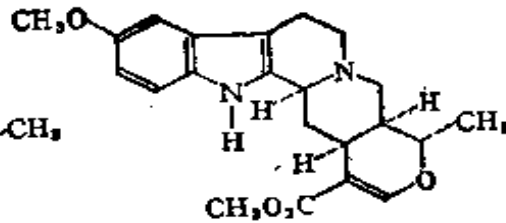
(4) 坎尼生碱, 熔点: 232°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 137^{\circ}$



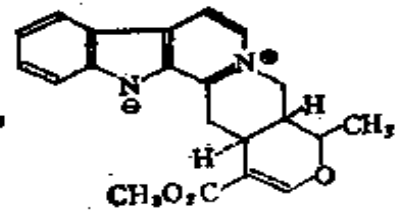
碱, 如阿马里辛碱 (Ajmalicine)、阿里辛碱 (Aricine)、蛇根双碱 (Serpentinine)。从印度草药蛇根草中分离得蛇根碱 (Serpentine) 等等。



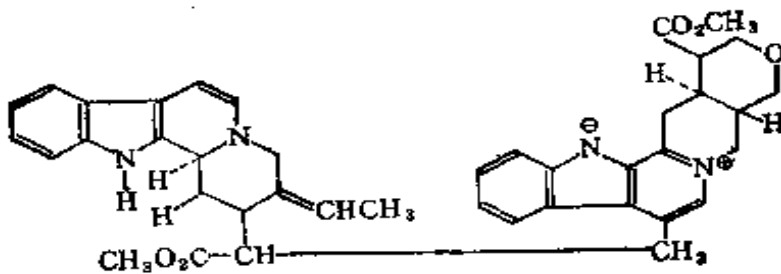
阿马里辛碱
熔点: 257°C
[α]_D²⁰ - 60°



阿里辛碱
熔点: 188°C
[α]_D²⁰ - 91°

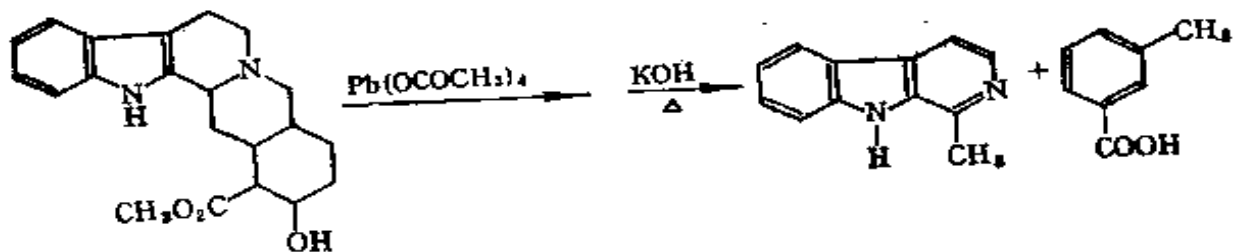
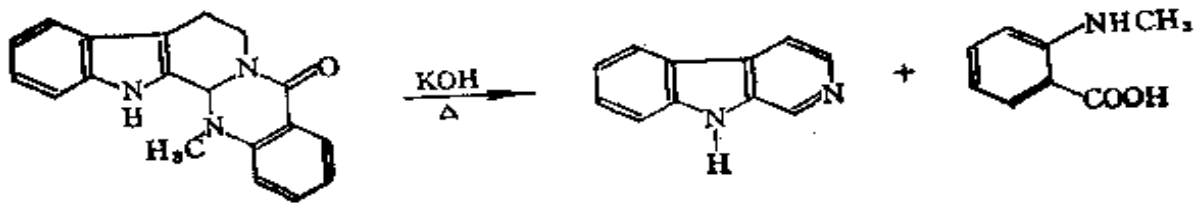


蛇根碱
熔点: 158°C
[α]_D²⁰ + 292°



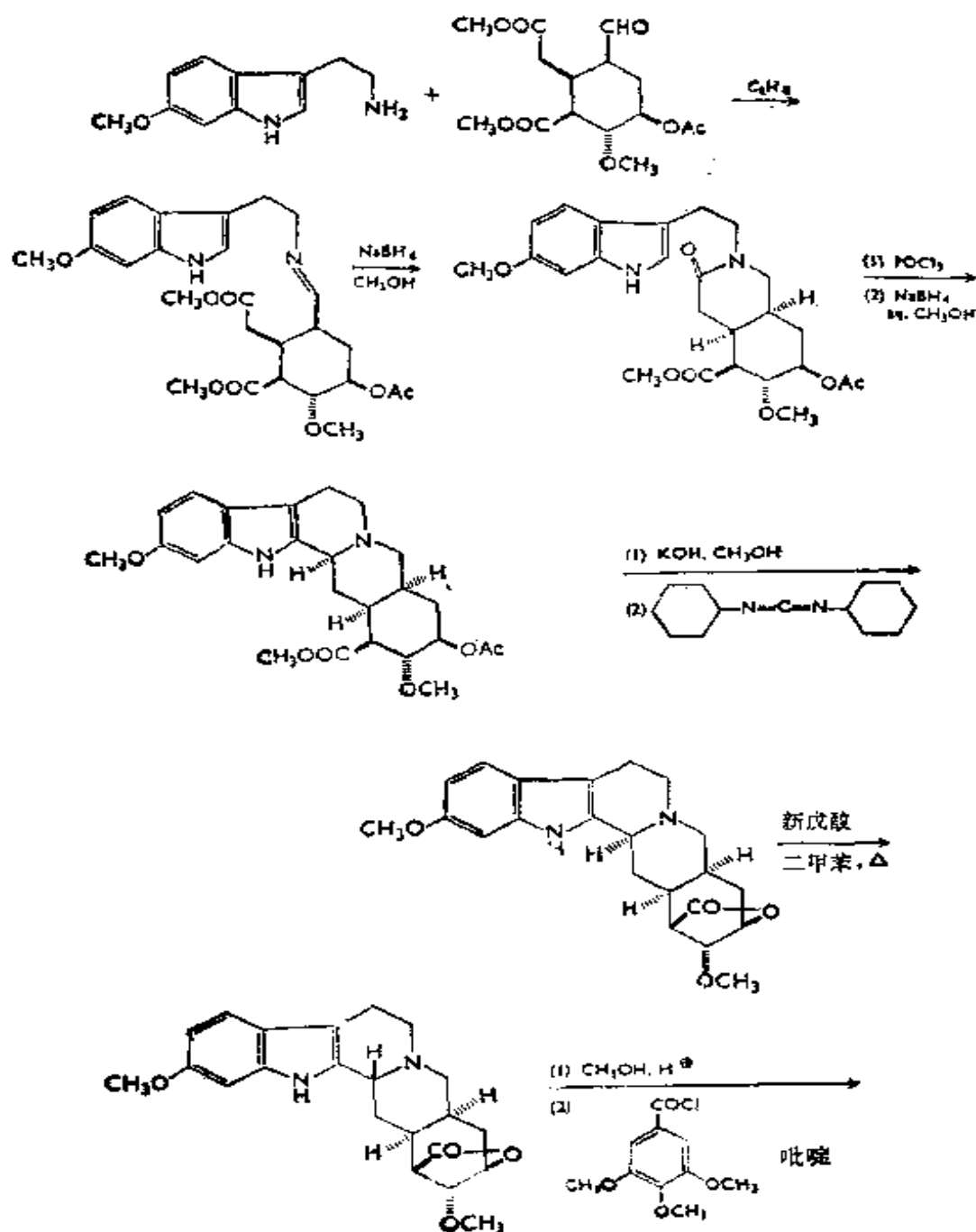
蛇根双碱
熔点: 263°C, [α]_D²⁰ + 52°

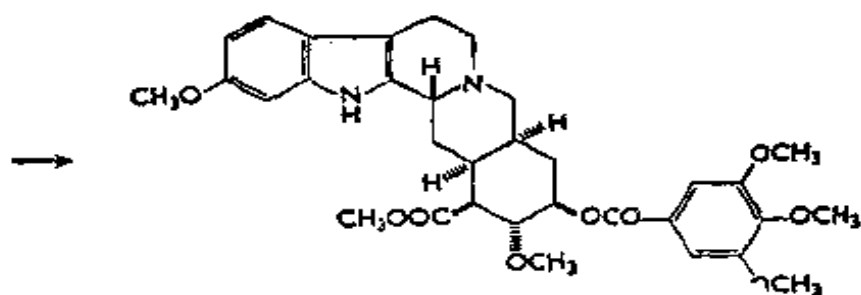
上述这些含五环的咪啉类生物碱，经降解后都能生成它们共同的基本环系——β-咪啉环，如：



正是在这些天然物的降解和结构研究的基础上，人们成功地实现了这些复杂类型的生物碱的人工合成。而这些合成工作反过来又

对关于生物体内的生物活性分子的形成过程的推测，给出了某种程度的验证和新的启示，从而推进了人们对于生物合成的认识进程，最后达到彻底揭示其全部奥秘的目的。降压镇静药利血平碱的合成是以 6-甲氧基色胺为起始原料进行的^[32]，如下式所示：

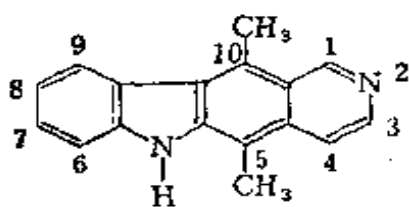




4. 吲哚与氮杂或氧杂萜稠合型生物碱

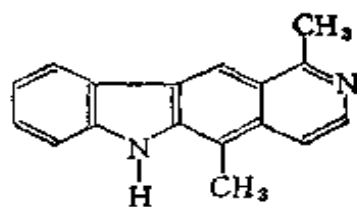
在天然存在的吲哚类生物碱中，有一类化合物在分子结构上可以看到是由吲哚与喹啉、异喹啉或者氧杂萜及其它们的相应氢化合物骈合而成的四环化合物。在这些四环生物碱中，许多都是具有重要的药用价值的，根据它们分子中骈合结构的不同，又可分为下列几种类型。

(1) 椭圆玫瑰树碱类 这一类生物碱的代表化合物是由 *Ochrosia elliptica* Labill 和 *Sandwicensis* 中分离得到的椭圆玫瑰树碱 (Ellipticine) 和奥里法辛碱 (Olivacine)，它们都是具有显著抗癌作用的物质。其结构式分别为：



椭圆玫瑰树碱

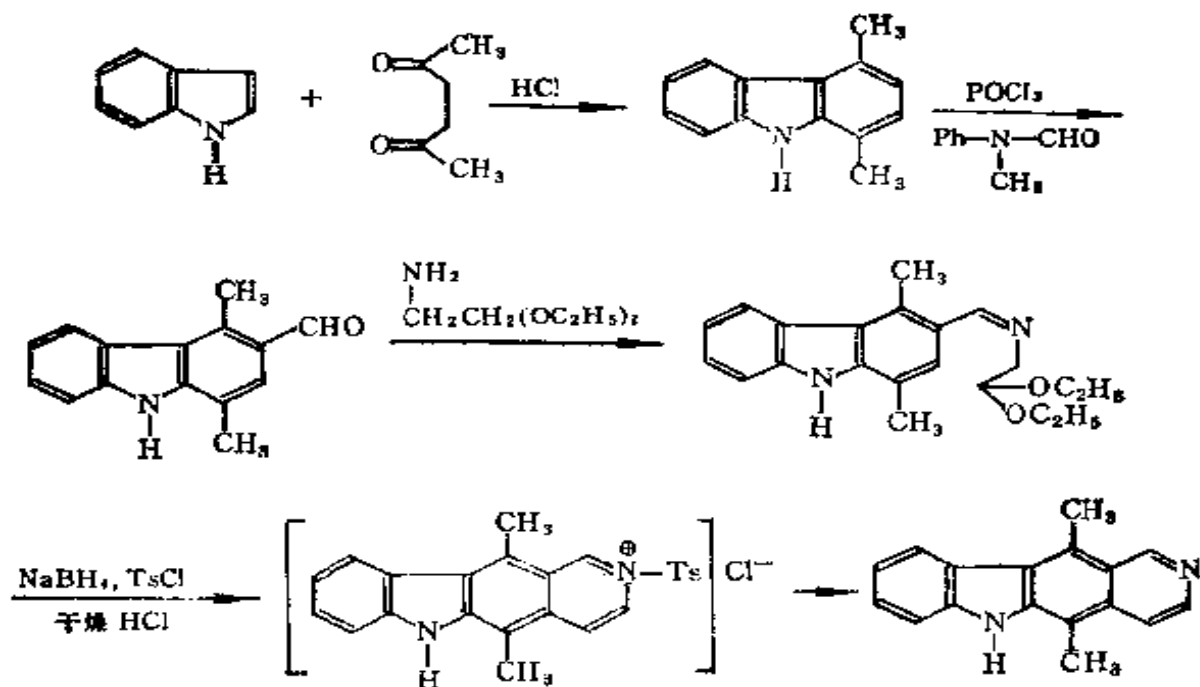
熔点: 311 - 315°C



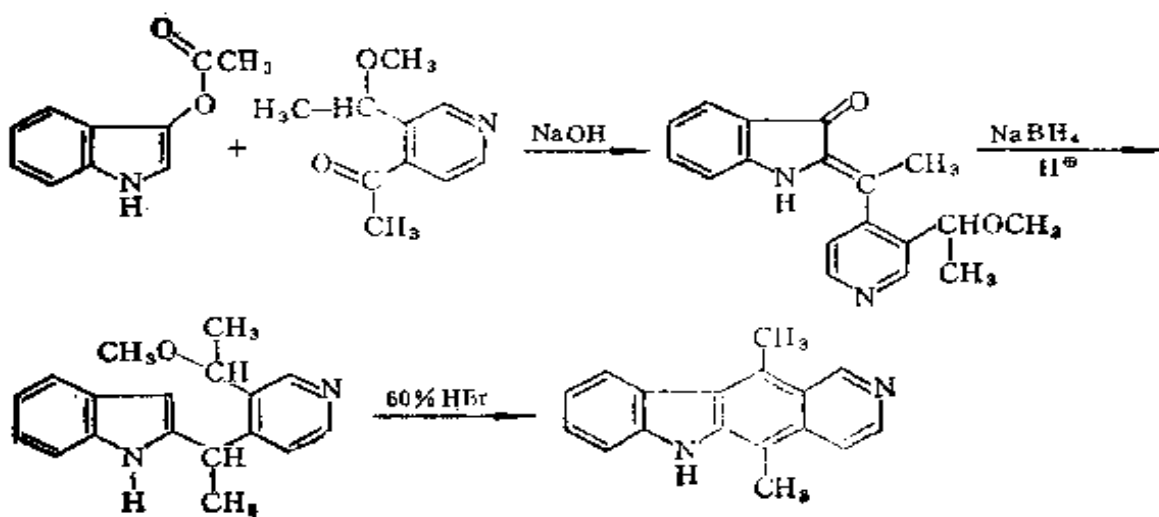
奥里法辛碱

熔点: 317 - 325°C

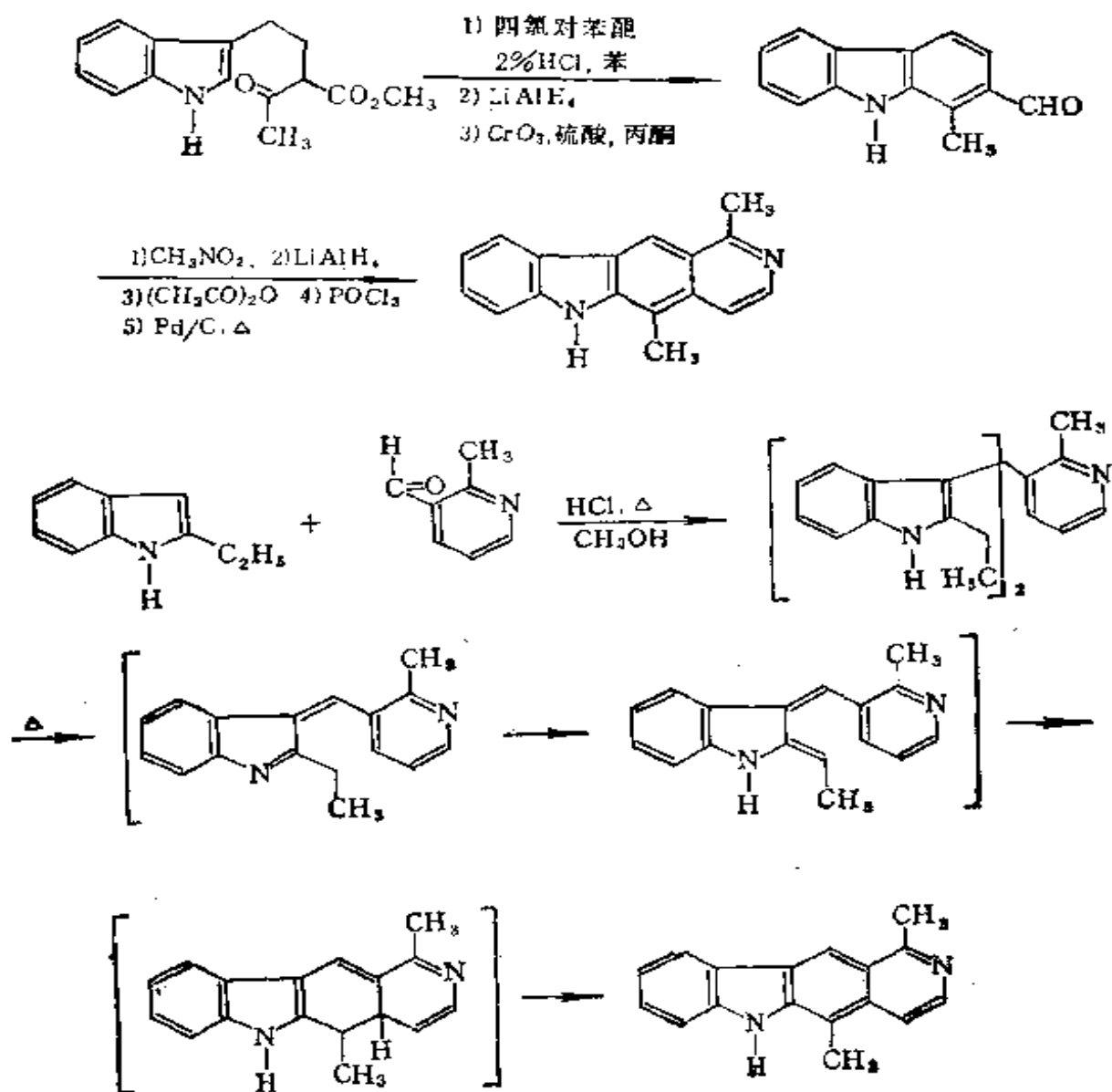
椭圆玫瑰树碱最早是由 R. B. Woodward 从吲哚开始合成的 (1959 年)^[33]，这个合成方法虽然产率不够高，但是第一次用合成方法证实了椭圆玫瑰树碱的结构，所以是很有意义的。合成路线如下：



近年来,许多研究者又提出了各种合成椭圆玫瑰树碱的方法,这些方法大都是通过吲哚的 α -位或 β -位取代衍生物和适当的取代吡啶缩合来完成 C 环的环合反应的^[24],例如下面的反应:



奥里法辛碱的合成方法,也有两种途径,即由吲哚或取代吲哚先合成C环,然后再关D环;或者用适当的取代吡啶与吲哚环缩合形成C环,如下式所示¹³⁵:



(2) 麦角酸类生物碱 麦角是从寄生在黑麦或其它禾本科植物中的一种菌类里分离得到的。这是一大类生物碱,到目前为止,人们从麦角中已经提取出几十种活性有效成分,它们都是吲哚衍

生物，其基本分子骨架也可以看成是吲哚和氢化喹啉或氢化异喹啉的稠合体。不过这里不是以吲哚的 [b] 边的横向骈合，而是以吲哚的 [c] 边再连同苯环部分的一个边与氢化喹啉环形成三点共环的纵向骈合。在这一类生物碱中，结构最简单的一个化合物是麦角酸 (Lysergic acid)。所有含吲哚环的麦角生物碱，都是麦角酸的衍生物，如麦角胺 (Ergotamine)、田麦角碱 (Agroclavine)、野麦角碱 (Elymoclavine) 麦角新碱 (Ergonovine) 和麦角酰胺等等。它们的分子结构上的差别只是 8-位上取代基不同：

当：R = -COOH 时，为麦角酸，熔点：240°C，

$[\alpha]_D^{25} + 40^\circ$ (吡啶)

R = -CH₃，田麦角碱，熔点：205—206°C；

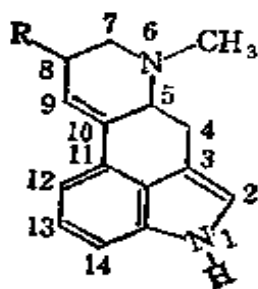
$[\alpha]_D^{25} - 155^\circ$ (CHCl₃)

R = -CH₂OH，野麦角碱，熔点：248°C；

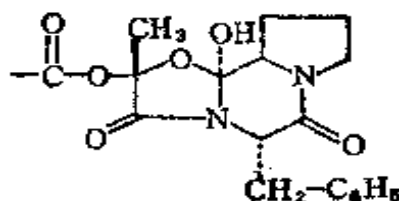
$[\alpha]_D^{25} - 59^\circ$ (乙醇)

R = -COO-CH(CH₃)-CH₂OH，

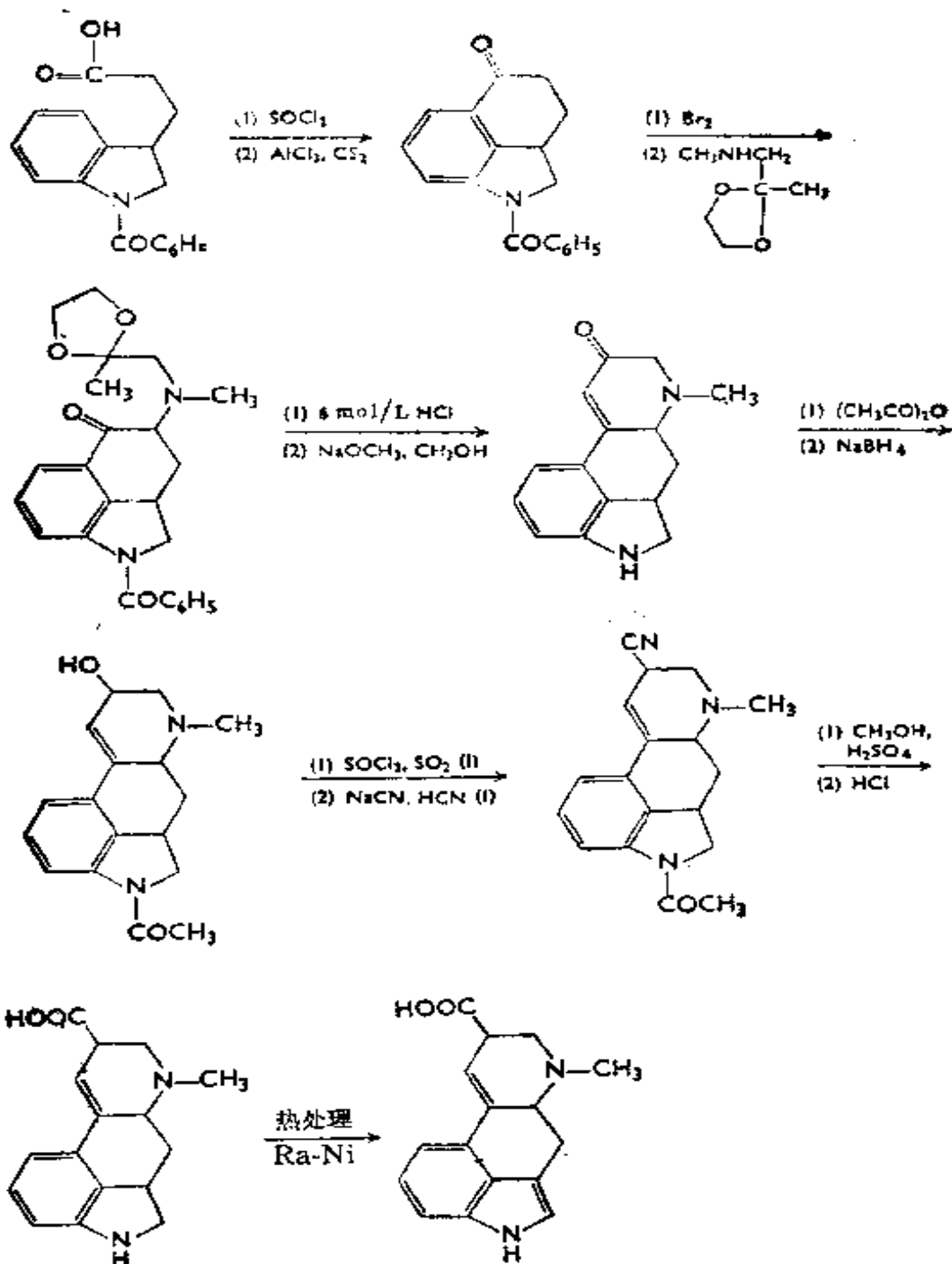
麦角新碱，熔点：162°C。



麦角胺是麦角酸的酯衍生物，酯基部分是一个复杂的三环稠杂环，结构如式中所示。麦角胺和麦角新碱等麦角酸的衍生物，都



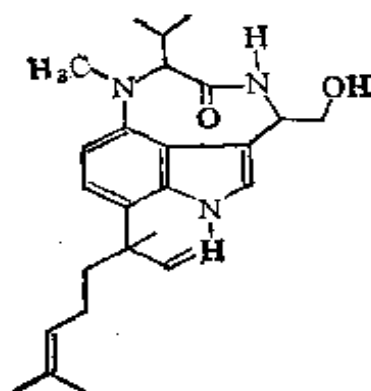
是妇科临床必备药物，它们能抑制产后出血和促进子宫复原。由于麦角的产量有限，所以人们一直在寻求各种人工合成麦角酸的方法，最早实现人工合成麦角酸的方法是在 1956 年^[36]，合成的路线如下式所示：



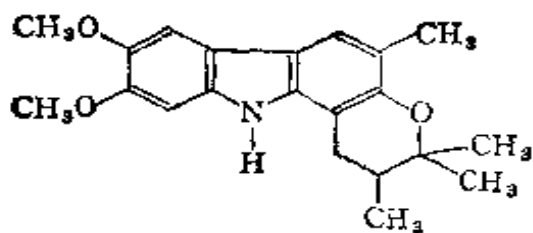
一种人工合成的 N,N-二乙基麦角酰胺,称为 LSD^[37], 这是一种致幻剂。它能使人的意识产生某种幻觉, 这可能是因为它能

使人脑中 5-羟基色胺的浓度改变而造成的。

最近,从某些海藻中曾分离得到一种吲哚类生物碱,称为鞘丝藻毒素 (Lyngbyatorin), 有明显的抗癌活性。它也可属于三点共环的纵向骈合的吲哚衍生物, 但与麦角酸类不同的是其和吲哚骈合的环, 不是喹啉环系, 而是一个含氮八员环, 其结构式如式中所示^[38]。

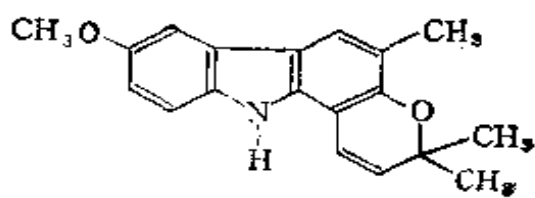


(3) 九里香生物碱 九里香的叶和根都可入药, 具有止痛、活血等功能。现已从中分离出十几种生物碱, 它们的分子中大多含有一个咪唑环, 另外还骈合一个四氢吡喃。所以, 实际上可以看成是吲哚骈氧杂萘环系。例如柯九里香碱 (Koenigine)、柯九里香次碱 (Koenimbin)、吉九里香碱 (Girinimbine) 和马汉九里香碱 (Mahanimbine) 等。它们的结构式分别为:



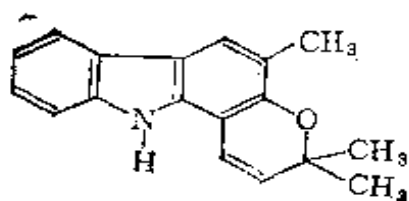
柯九里香碱

熔点: 183—185°C

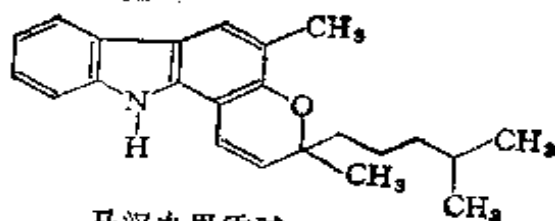


柯九里香次碱

熔点: 194—195°C



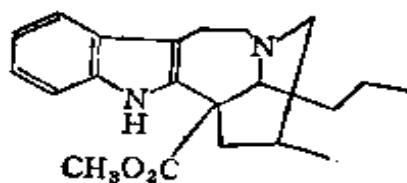
吉九里香碱
熔点: 173°C



马汉九里香碱
熔点: 94—95°C

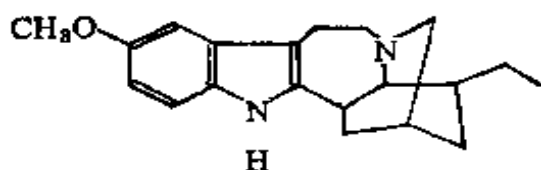
5. 吲哚骈七员杂环类生物碱

很早人们就发现，夹竹桃科植物长春花具有许多重要的药用价值，如止血、止痛和治糖尿病等等^[39,40]。后来人们从中陆续提取出几十种生物碱，例如从长春花的叶、根中分离出长春花碱（Catharanthine），它具有降低血糖的活性，其基本分子骨架为吲哚环的[b]边与一个氢化氮杂萜环联合。



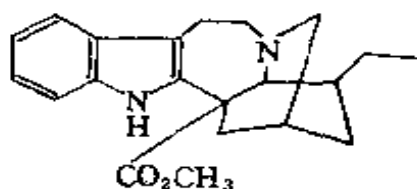
长春花碱
熔点: 126—128°C
[α]_D + 29.8°(CHCl₃)

这种含吲哚骈氢化氮杂萜环系的生物碱，也在其它一些植物中发现其存在。例如从一种灌木 Tabernanthe iboga baill 中曾分离得到伊波因碱（Ibogaine），它是一种抗抑郁病的药。



伊波因碱
熔点: 152—153°C
[α]_D - 53°(乙醇)

从狗牙花类植物中也分离出具有同系结构的狗牙花碱(Coronaraine)，它有降低血压和止痛等作用。

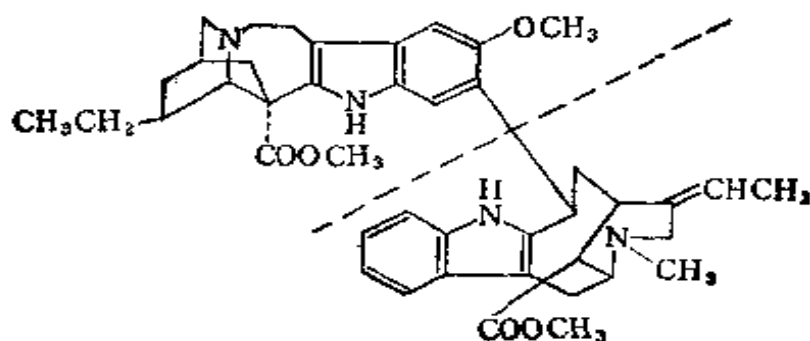


狗牙花碱

熔点: 92—93°C

$[\alpha]_D^{20} - 34^\circ$

从灌木 *Voacanga africana stopf* 中曾分离得老刺木胺 (Voacamine), 其分子结构为:

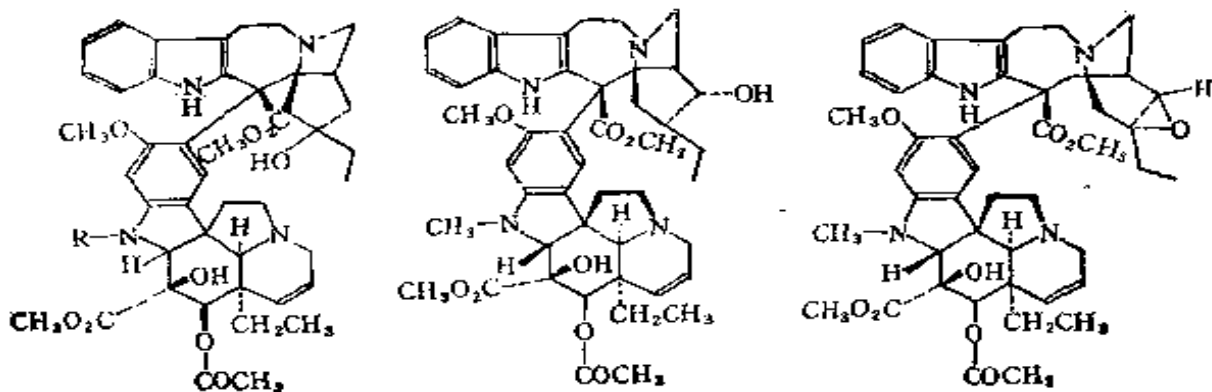


老刺木胺

熔点: 223°C (分解)

$[\alpha]_D^{25} - 52^\circ (\text{CHCl}_3)$

这个分子的上半部分, 是一个比狗牙花碱多一个甲氧基的同系物, 叫老刺木碱, 熔点: 136—137°C; $[\alpha]_D^{20} - 42^\circ (\text{CHCl}_3)$. 分子的下半部分, 也是属于吲哚类生物碱, 可以把它看成是在吲哚的 [b] 边上联合一个大杂环 (在这里是十员氮杂环). 这种吲哚骈大杂环化合物, 在长春花的叶和根中也有存在, 它们与长春花碱同时被分离得到了. 特别重要的是, Noble (1958 年) 从 55 种吲哚生物碱中发现了四种具有显著抗癌作用的化合物, 这四种化合物都是具有吲哚骈大杂环结构的复杂分子, 它们是: 长春碱 (Vinblastine VLB)、长春新碱 (Vincristine VCR)、白诺生碱 (Vincosine) 和白诺西丁碱 (Vincosidine).



长春碱, R = -CH₃,

熔点: 211—216℃

[α]_D + 42°(CHCl₃)

长春新碱, R = -CHO

熔点: 218—220℃

[α]_D + 17°(CHCl₃)

白诺西丁碱

熔点: 208—211℃

[α]_D + 55.8°(CHCl₃)

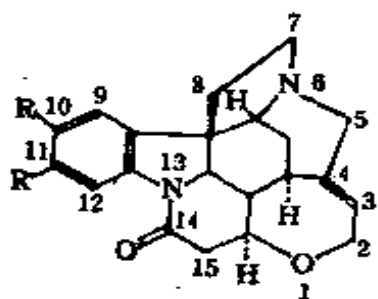
白诺生碱

熔点: 202—205℃

[α]_D + 72°(CHCl₃)

6. 吡啶型多边稠合类生物碱

在已经发现的天然存在的含有吡啶环结构的生物碱中,除了上述各种类型以外,还有一些结构更为复杂的化合物,它们是多个不同的碳环和杂环多边稠合的化合物。其中最具有代表性的如马钱子碱 (Strychnine)、番木鳖碱 (Brucine) 和番木鳖次碱 (Vomicine)。另外,从老刺木中分离得到的 Vobtusine 和 Voafolidine,以及从葫芦箭毒中提取出来的箭毒碱 (Curarine) 等等都是属于这一类型的生物碱,它们的分子结构如下式所示:

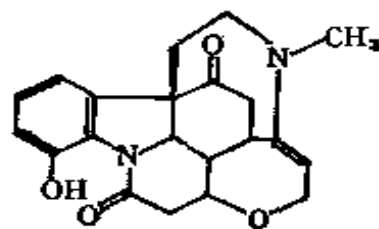


马钱子碱, R = H, 熔点: 268—290℃

[α]_D - 139.3°(CHCl₃)

番木鳖碱, R = OCH₃, 熔点: 178℃

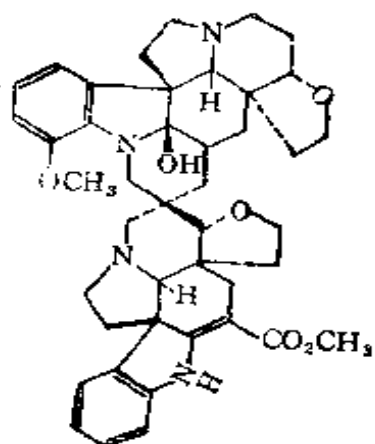
[α]_D - 127°(CHCl₃)



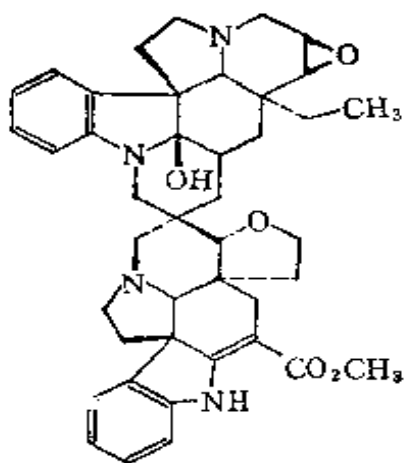
番木鳖次碱

熔点: 284℃

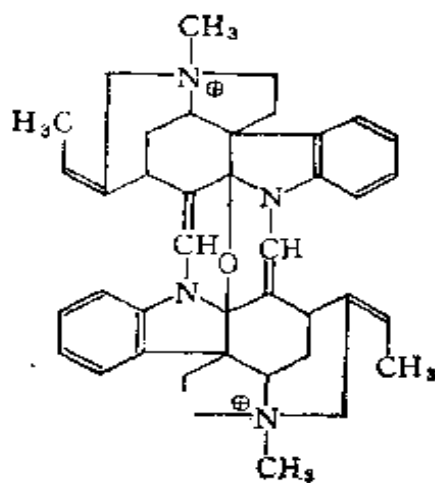
[α]_D²⁵ + 80° (乙醇)



Vohtusine



Voafolidine

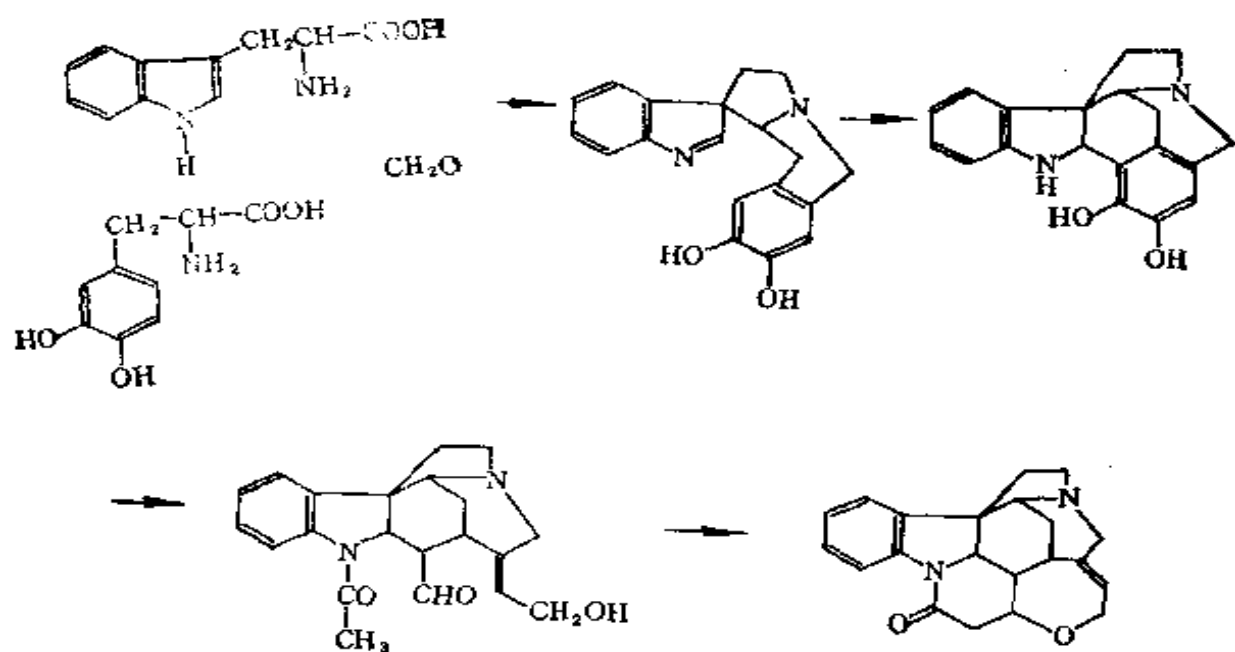


c-箭毒碱 1

上述这些含有吲哚环结构的生物碱,虽然来源不同,分子结构的复杂程度也有较大差异,但是都有一个共同的基本结构——咪唑环。其中最具有代表性的马钱子碱,是至今研究得最多的一个,一百余年来,它经过了许许多多卓越的有机化学家之手,终于在 1954 年完成了它的全合成^[41]。

马钱子碱,最早是从马钱子科植物的成熟了的种子中分离得到的。但是,它在生物体中是如何合成的,现在还不甚清楚。很可

能也是由色氨酸衍生出来的。根据这种推测，Woodward 曾经设想用色氨酸和双羟基苯基丙氨酸反应，中间利用甲醛将它们连接起来。实验证明，通过这个途径是可能形成马钱子碱的基本结构的，但是这毕竟是实验室里的途径。其合成反应式如下图：



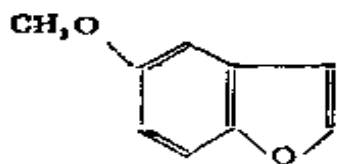
马钱子碱类化合物的一个突出用途，是作为光学异构体的有机化合物的拆分试剂，同时它们还可作为药用，常用作中枢神经兴奋剂。临床使用的是其盐酸盐，其商品名称叫盐酸土的宁。

二、含苯骈咪喃环系的化合物

迄今已经发现的天然存在的苯骈咪喃类化合物，分布也极为广泛。其中有不少是具有生物活性的化合物，有的有重要的药用价值。为了便于讨论，可以就其结构上的差异分为四个类型：

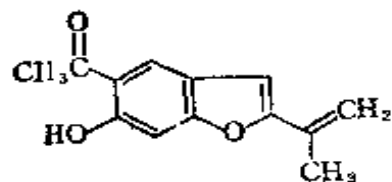
1. 简单的取代苯骈咪喃

这是天然存在的苯骈咪喃化合物中数量最大的一类，其中最简单的一个化合物是 5-甲氧基苯骈咪喃^[42]：

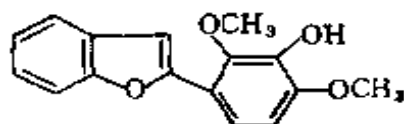
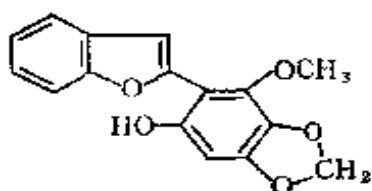


天然存在的 5-甲氧基苯呋喃是由一种真菌产生的 (*Stereum Subpileatum* Berk et Curt.). 有的啤酒中产生的怪味就是因为杂有5-甲氧基苯呋喃引起的。

这类化合物中, 较普通的还有从紫红泽蓝的根中提取得到的泽蓝素 (Euparin); 由面包酵母中分离出来的 2-(6-羟基-2-甲氧基-3,4-二氧亚甲基苯基)-苯呋喃和从紫檀中分离得到的蝶呋喃等等。

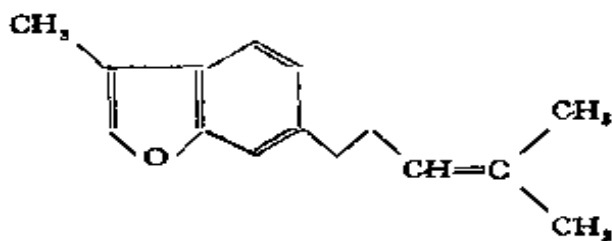


泽蓝素

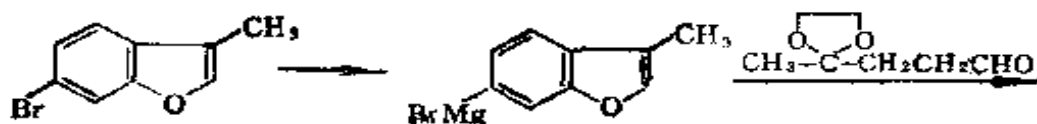


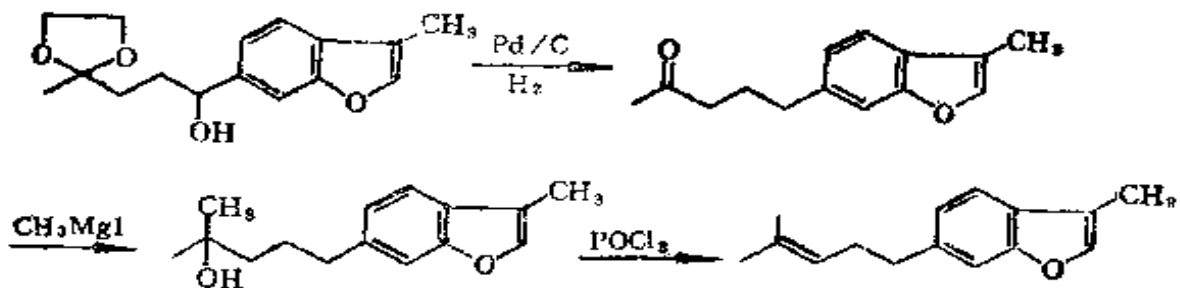
蝶呋喃

近年从海洋生物 *Seafan*, *Gorgonia ventalina* 中分离出一种新的具有非脂链结构的液态 C_{15} -异戊二烯型化合物 (Furoventalene), 它是苯呋喃衍生物, 如式中所示。这个化合物可用下



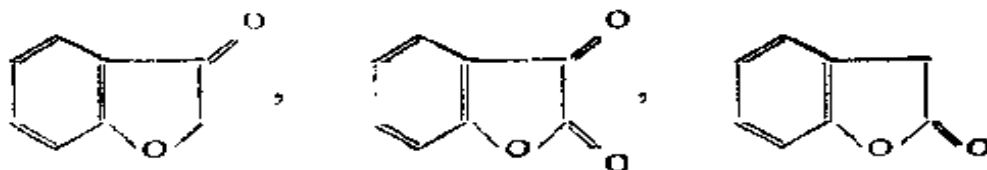
列方法合成:



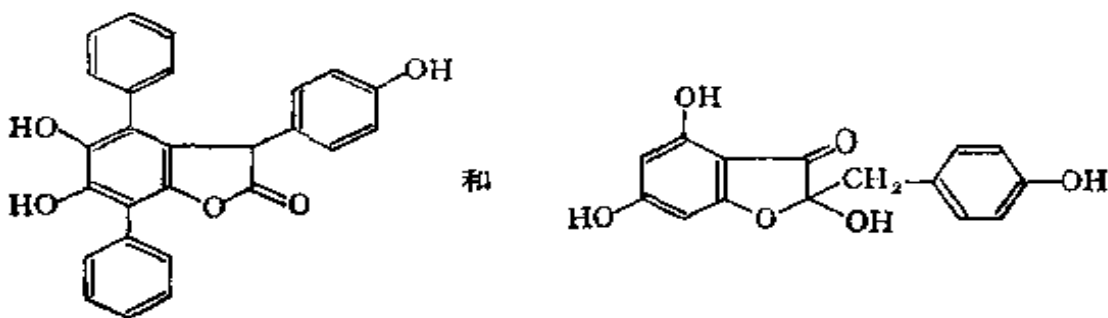


2. 苯骈呋喃酮类化合物

在理论上,苯骈呋喃酮的母体结构应有三个不同的系列,如式
 中所示。事实上,在自然界只发现有两种含单酮的环系存在。例

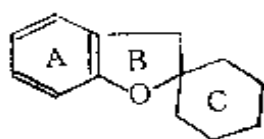


如,从霉菌腐蚀过的腐木中提取出一种霉菌色素 Xylerythrin; 从
 非洲木材 Musizi 的木心质中分离得到的 2-苯基-2,4,6,4'-四羟
 基-3(2H)-苯骈呋喃酮等,其分子结构分别为:

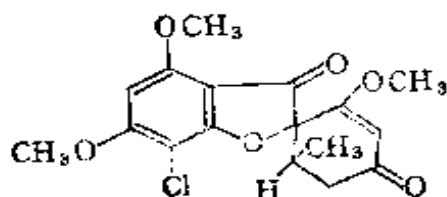


3. 螺苯骈呋喃化合物

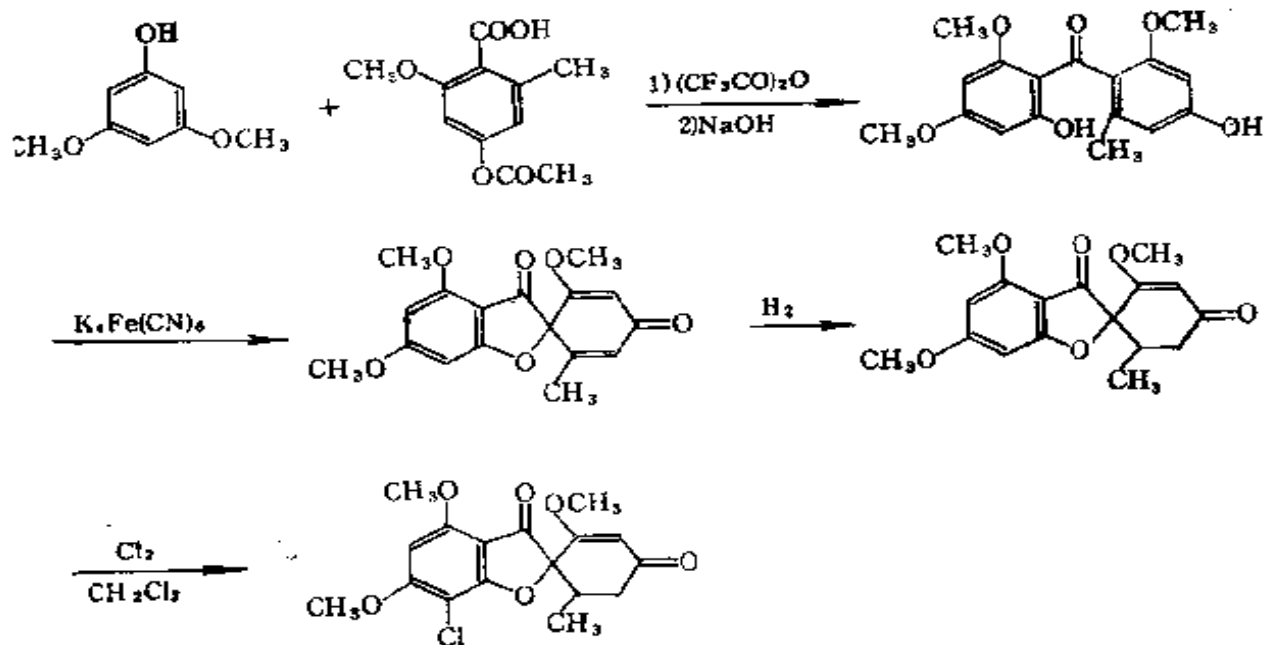
天然存在的螺苯骈呋喃环系,主要是指在 2-位碳原子上连有
 一个六员或五员碳环,其基本结构如式中所示。A、B、C₂三个环
 上可有各种不同的取代基,B环可以是酮式的,C环也可以是醌式
 的等等。这类化合物中最突出的代表是灰黄霉素(Griseofulvin),



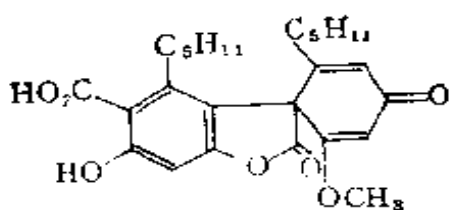
最初它是由 *Penicillium Griseofulvum* Dierckx 的菌丝体中分离得到的^[43]，并且发现它有极好的生物活性。它的基本结构骨架是一个螺苯骈呋喃酮。



灰黄霉素，可以通过下列路线合成^[44]：



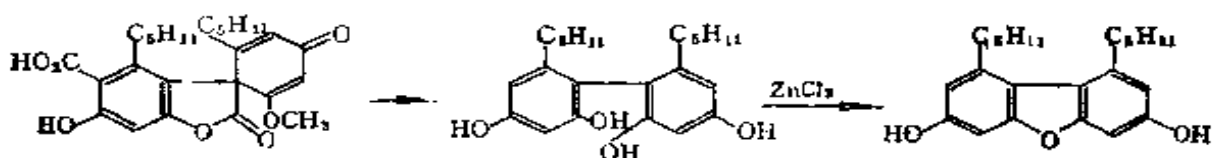
在自然界中，也还发现一些 3-位螺苯骈呋喃类化合物如苦地衣酸 (Picrolichenic acid)：



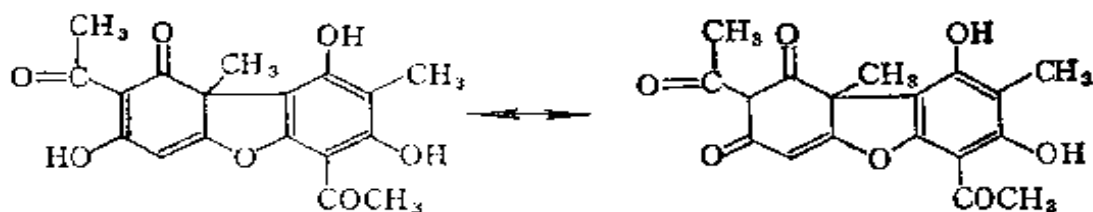
苦地衣酸
熔点: 180°C

4. 氧蒽型化合物

当用氢溴酸处理(加热)苦地衣酸时,分子中的呋喃环部分即被打开了,生成联苯酚的衍生物,后者经氯化锌脱水,即得一个含二苯骈呋喃结构的分子,即氧蒽衍生物:

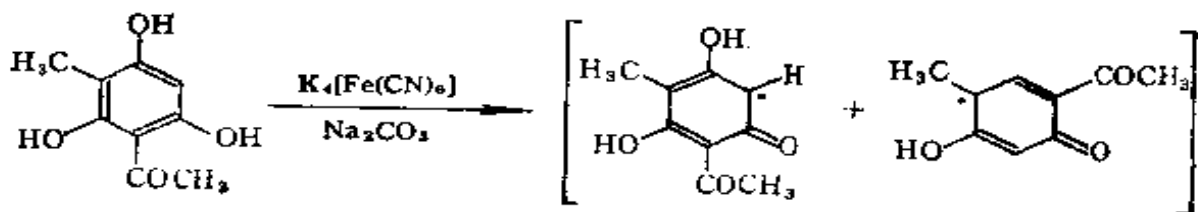


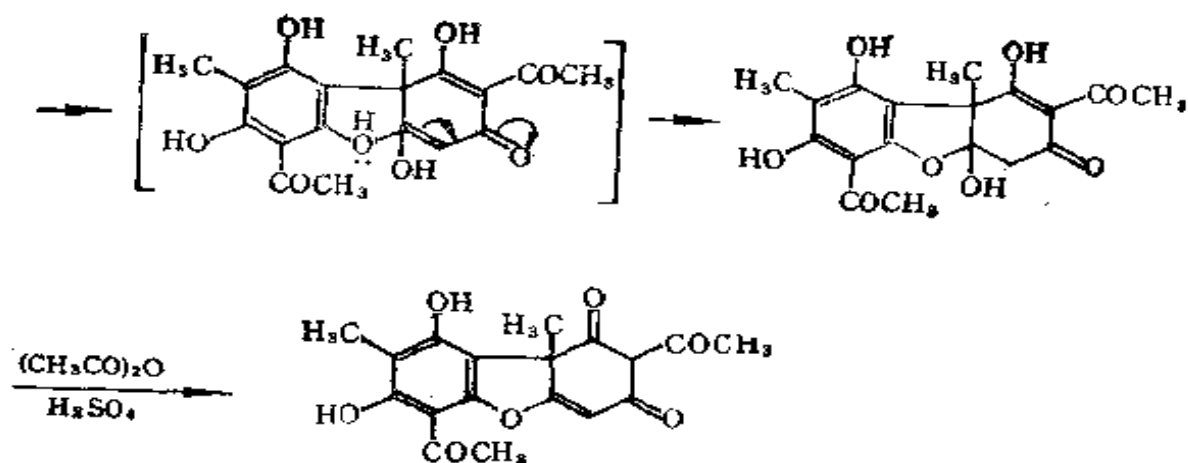
近些年陆续发现,这种具有二苯骈呋喃型结构的化合物,同样也存在于自然界,从地衣中分离得到的地衣酸是这类天然物中的一个代表性化合物,它是一种抗菌素,其结构式为:



地衣酸

地衣酸可由下列的方法合成^[45]:





参 考 文 献

- [1] H. M. Kissman et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3948(1952).
- [2] B. Robinson; *Chem. Rev.*, **69**, 227(1969); *ibid.*, **63**, 373(1963).
- [3] Nakazaki, et al., *Ann. Rep.* Vol. **73B** 248(1976).
- [4] 李仲杰, 化学通报; **1**, 49(1985).
- [5] F. T. Tyson, *Org. Syn. Coll.*, Vol. **3**, 479(1955).
- [6] R. R. Lorentz et al., *J. Org. Chem.*, **30**, 2531(1965).
- [7] P. E. Verkade et al., *Rec. Trav. Chem.* **65**, 912(1946).
- [8] a. A. Reissert, *Chem. Ber.*, **30**, 1030(1897).
- b. G. R. Allen, *J. Org. Chem.*, **30**, 2897(1965).
- [9] G. R. Allen, *Org. React.* Vol. **20**, Wiley, New York, 1973.
- [10] R. C. Elderfield et al., *Heterocyclic Compounds*, Vol. **2**, Wiley, New York, 1951.
- [11] a. H. F. Hodson et al., *J. Chem. Soc.*, 3546(1957).
- b. J. C. Powers; *J. Org. Chem.*, **31**, 2627 (1966).
- c. M. Moussero-Canat et al., *Bull. Soc. Chim.*, 1294(1967).
- d. G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 3842(1954).
- [12] pspagnolo et al., *J. Chem. Soc. Persia.*, **1**, 556(1972).
- [13] R. L. Hinman et al., *J. Org. Chem.*, **29**, 2437(1964).
- [14] R. L. Smith, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 287(1963).
- [15] R. L. Hinman et al., *J. Org. Chem.*, **29**, 1206(1964).
- [16] H. Gilman et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1655(1949).
- [17] D. A. Shirley et al., *ibid.*, **75**, 375(1953).
- [18] *ibid.*, **75**, 375(1953).
- [19] B. D. Tilak, *Tetrahedron.*, No. **9**, 76(1960).
- [20] 冈木健一, 高分子半导体, 第 5 章, 1977.

- [21] a. R. M. Acheson, *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3rd. Ed. P. 372.
 b. *ibid.*, p. 363, 381.
 c. Von A. Brossi et al., *Helv. Chem. Acta*, **43**, 1046(1960).
- [22] T. Yamaki et al., *Plant Growth Substances*, Tokyo, P. 44, 1973.
- [23] 柴田承二等编, 杨本文译, “生物活性天然物质”, 1984.
- [24] E. Baciocchi et al., *J. Chem. Soc.*, (B) 401(1968).
- [25] a. M. S. Fish et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5892(1955); *ibid.*, **78**, 3668 (1956).
 b. P. K. Gessner et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **130**, 126(1960).
 c. P. K. Gessner et al., *Nature*, **190**, 179(1961).
- [26] a. A. Hofmann, et al., *Experientia*, **14**, 107(1958).
 b. A. Hofmann, *Bull. Narcotics*, **23**, 3(1971).
 c. H. Wieland et al., *Ann.*, **513**, 1(1934).
- [27] a. Irwin J. Pachter et al., *J. Org. Chem.*, **24**, 1285(1959).
 b. D. Gross et al., *Tetrahedron Letters*, 4047(1971).
 c. L. Overland., *Am. J. Botany*, **53**, 423(1966).
- [28] a. O. Hesse, *Liebig Ann. Chem.*, **192**, 175(1878).
 b. T. J. Petcher, P. Pauling, *Nature*, **241**, 277(1973).
- [29] a. H. F. Hodson et al., *Proc. Chem. Soc.*, 465(1961).
 b. E. S. Hall et al., *Tetrahedron*, **23**, 413(1967).
- [30] a. Vol F. Goebel, *Ann.*, **38**, 363(1984).
 b. F. Elger, *Helv. Chem. Acta*, **11**, 162(1928).
 c. O. Walfe et al., *Arch. Pharm.*, **266**, 188(1928).
 d. F. A. Hochstein et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5735(1957).
- [31] Asabima et al., *J. Pharm. Soc., Japan*, 1293 (1915).
- [32] R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2023(1956), *Tetrahedron*, **2**, 1(1958).
- [33] R. B. Woodward et al., *ibid.*, **81**, 4434(1959).
- [34] M. Sainsbury et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 639(1981); *ibid.*, 540 (1975).
- [35] J. Bergmann et al., *Tetrahedron Letters*, 4055(1978).
- [36] E. D. Kornfeld et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3087(1956); *ibid.*, **76**, 5236 (1954).
- [37] a. F. Arcamone et al., *Proc. Roy. Soc., (London)*; **155B**, 26(1961).
 b. Hoffer, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **6**, 183(1956).
- [38] R. E. Moore, *Pure and Appl. Chem.*, **54**, 1919(1982).
- [39] F. H. Meyers et al., *Review of medical Pharmacology* 5Th. Ed. P. 481, 1976.
- [40] P. G. Waser et al., *Specialist Periodical Reports., The Alkaloids*, Vol. 1, P. 333, 1971.
- [41] a. R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4749(1954).

- b. R. B. Woodward et al., *Tetrahedron*, **19**, 247(1963).
- [42] J. H. Birkinshaw et al., *Biochem. J.*, **66**, 188(1957).
- [43] Oxford et al., *Biochem. J.*, **33**, 240(1939).
- [44] Von A. Brossi et al., *Helv. Chim. Acta.*, **43**, 1444, 2071(1960).
- [45] Barten D, H. R. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 530(1956).

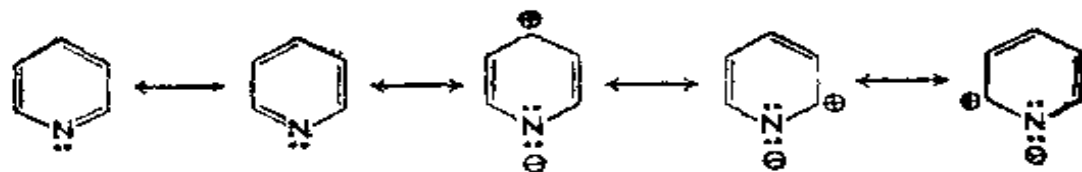
第七章 含一个氮原子的六员杂环化合物

含一个氮原子的六员杂环，包括吡啶、氧化吡啶、氢化吡啶及其酮式化合物。所以，本章内容主要是讨论吡啶及其相关化合物。

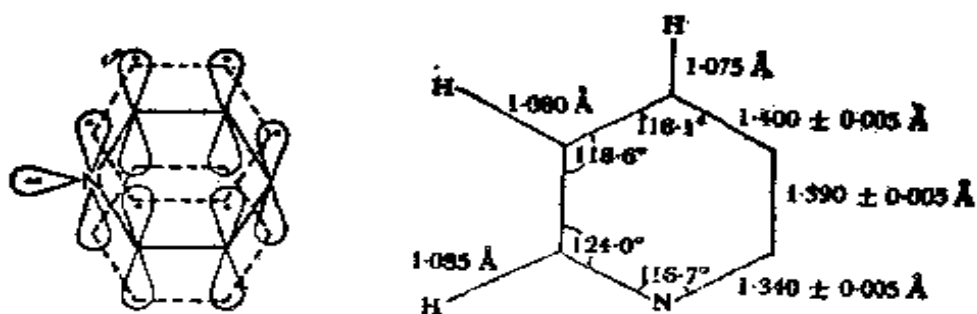
§ 1 吡啶的结构和物理性质

吡啶，最早是从蒸馏骨焦油的过程中得到的 (Anderson, 1849)。吡啶分子本身在自然界并不存在，但是它的各种衍生物却是许多天然药物、染料、维生素和生物碱的基本组成部分。

吡啶，是一种具有讨厌气味的无色液体，沸点 115°C ，它既能溶于水，又能溶于多种有机溶剂，所以是实验室常用的一种高沸点溶剂。吡啶分子在形式上与苯分子十分相似，是苯分子中的一个 CH 被置换为 N 。但是，分子的对称性却大大降低了。按照价键理论的观点，吡啶分子是由五个主要的共振结构组成的共振杂化体，其中有三个是两性离子结构，如式中所示。



按照近代分子轨道理论的观点，吡啶分子中五个碳原子和一个氮原子以六个 $p-\pi$ 电子组成离域轨道，像苯分子那样，是一个平面的、连续封闭的芳香性共轭体系，其共振能为 31.9 kcal/mol ，比苯的共振能略低一些。它的键长键角值^[1]如下图所示：



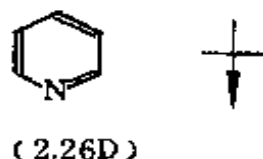
由上式可见，吡啶分子中的碳—碳和碳—氮键长都是在相应的单键和双键键长之间。也就是说，像所有芳香环系一样，其键长是平均化了。吡啶分子中，也像苯分子一样存在一个环电流。所以环上的质子在核磁共振谱中的化学位移也明显地向低场偏移。但是，从表 7-1 中也可看到，吡啶分子中的五个氢质子的化学位移并不是完全相等的（苯分子中的六个质子的化学位移是完全相等的）。

表 7-1 氢质子的化学位移

结构式	δ 值 (ppm)			
	α -H	β -H	γ -H	最大差值
	8.16	7.25	7.64	0.52
	7.27	7.27	7.27	0
	6.60	6.03		0.57

吡啶分子中的氮原子上,还有一对未共享电子,如上式所示,这对电子是与分子共平面的,但是它不参于分子的 $p-\pi$ 共轭体系(这与吡咯分子中的不同),所以它能像通常的三级胺一样,与强酸作用生成稳定的盐,但是它的碱性不如一般的三级胺强,是一个弱碱, $pK_a = 5.23$.

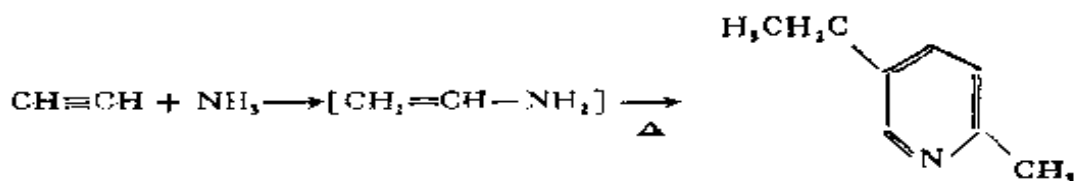
苯分子是一个完全对称的正六边形。而在吡啶分子中由于电负性强的氮原子置换了一个碳原子,这使得吡啶分子中的各个键长变得不完全相等了,它的环内角也不是 120° 。也就是说,吡啶分子不具有苯分子那样的正六边形结构,而是具有较大偶极的偶极分子,如式中所示。



§ 2 一般合成方法

一、工业方法

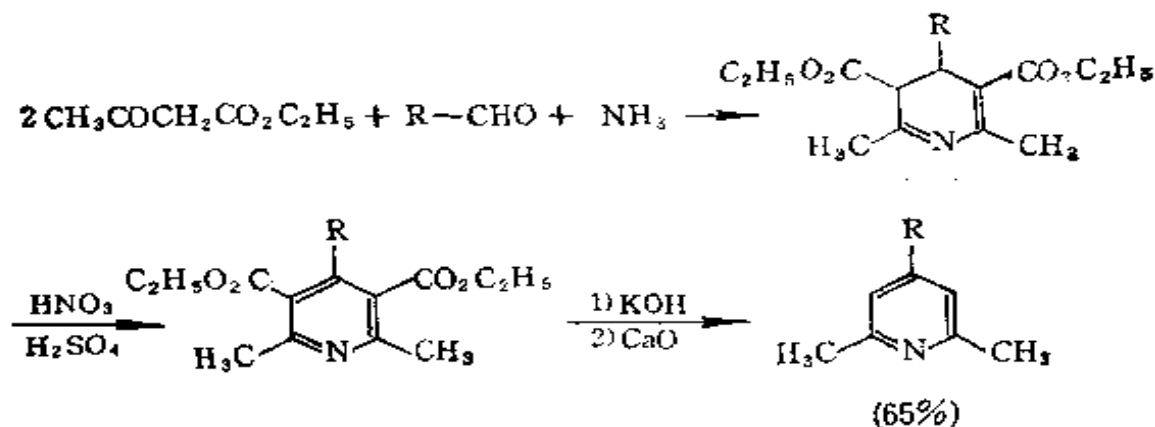
吡啶的主要工业来源是从煤焦油的分馏中得到的,但是近年随着石油工业的发展,吡啶及其取代衍生物主要是以石油产品为原料,通过合成方法制备的。一些重要的工业方法,如用乙炔和氨反应的方法,是制工业用的烷基取代吡啶的好方法。另一个通用



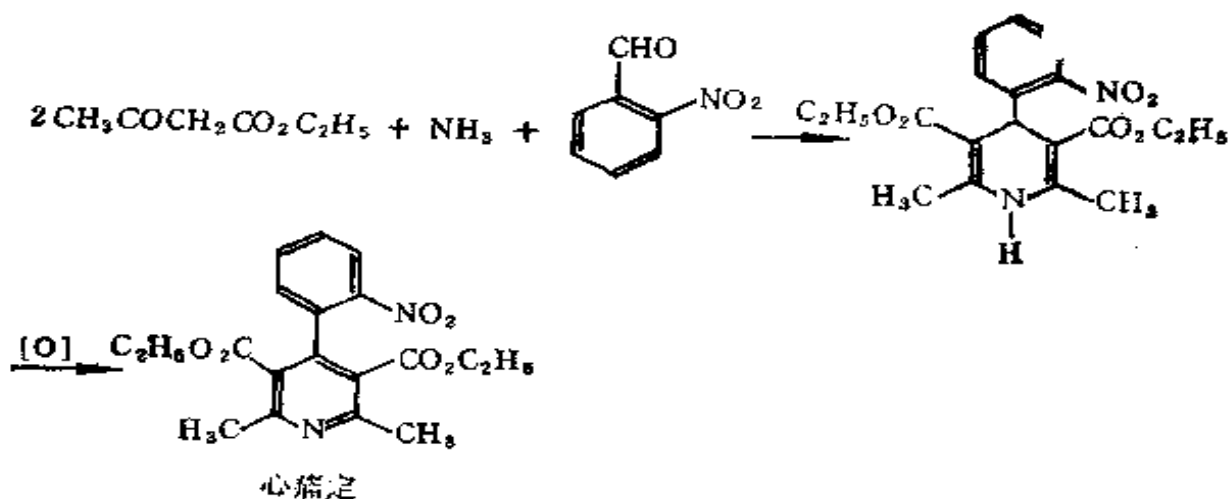
工业合成法,是用丁烯酸、甲醛、水蒸汽、空气和氨一起在 SiO_2 、 Al_2O_3 催化作用下,在 400°C 时进行气相反应,收率可达 60% 到 70%。

二、韩奇 (Hantzsch) 反应及其类似合成法

韩奇反应^[2]是由两个分子的 β -酮酸酐与一个分子的醛和一个分子的氨进行缩合, 先得二氢吡啶环系, 再经氧化脱氢, 即生成一个相应的对称取代的吡啶, 如:

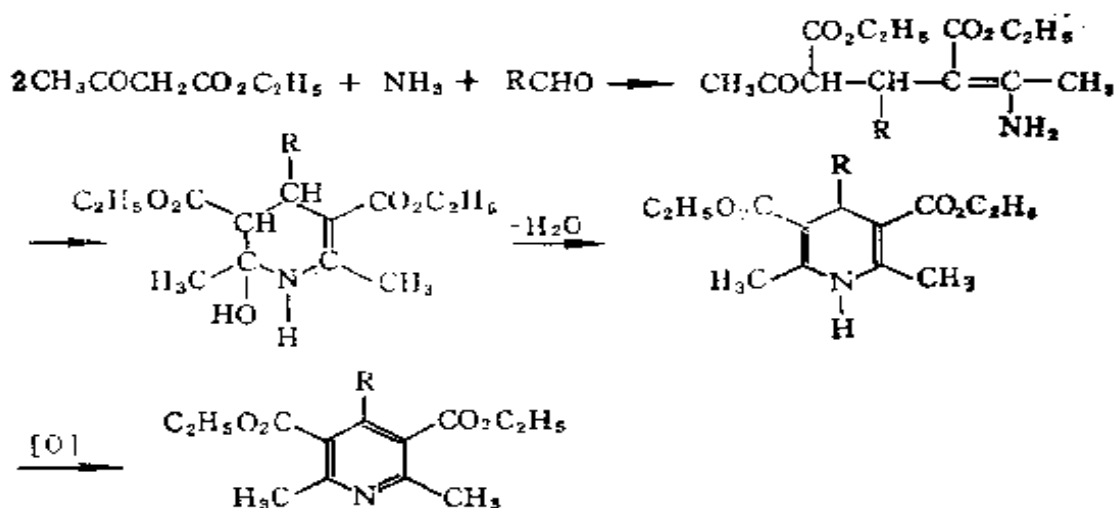


韩奇反应应用非常广泛, 是合成各种取代吡啶的最简便的一个方法。由邻硝基苯甲醛开始合成治疗心脏病药——心痛定, 是将韩奇反应用于药物合成工业的很好例子。



实验证明, 韩奇反应的过程, 首先是形成链状的 δ -氨基羰基化合物, 然后再通过分子内的加成-消除反应发生环化, 最后在氧

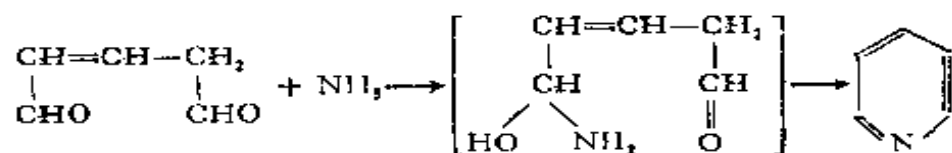
化剂作用下生成芳构化的吡啶环,即:



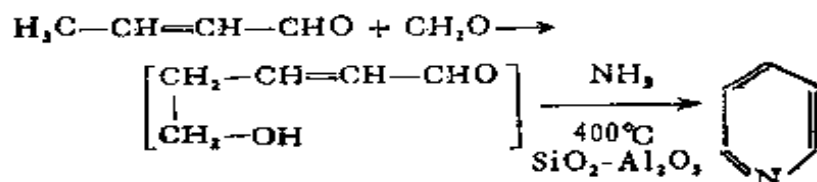
韩奇反应的反应原理是具有典型性的,以各种不同的羰基化合物为原料,可有多种合成吡啶环系的方法,这些合成方法都与韩奇反应具有相类似的反应机制,例如:

1. 1,5-二羰基化合物和氨的反应^[3]

中间可能就是通过 δ -氨基羰基化合物阶段,然后发生加成-除消反应完成的,如:

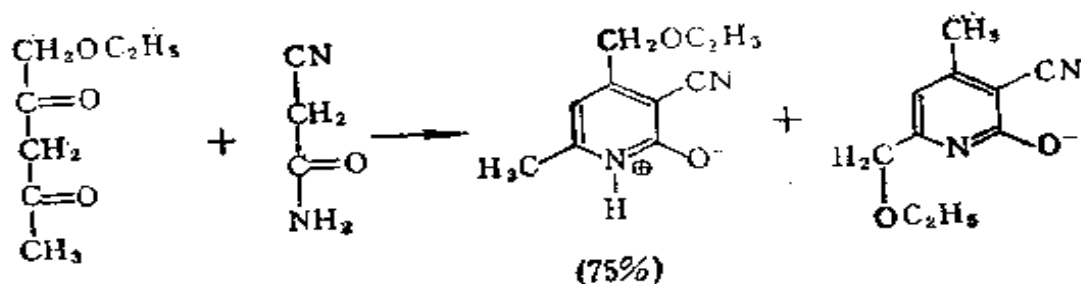


与此类似的,用含四个碳原子以上的链状 α, β -不饱和醛与甲醛缩合,然后在催化剂作用下,再和氨反应则得吡啶或相应的取代吡啶,如:



2. β -二羰基化合物与 α -氟基乙酰氨反应^[4]

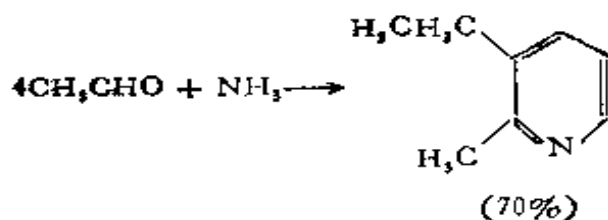
脱去两个分子的水以后,则环化生成吡啶环系化合物:



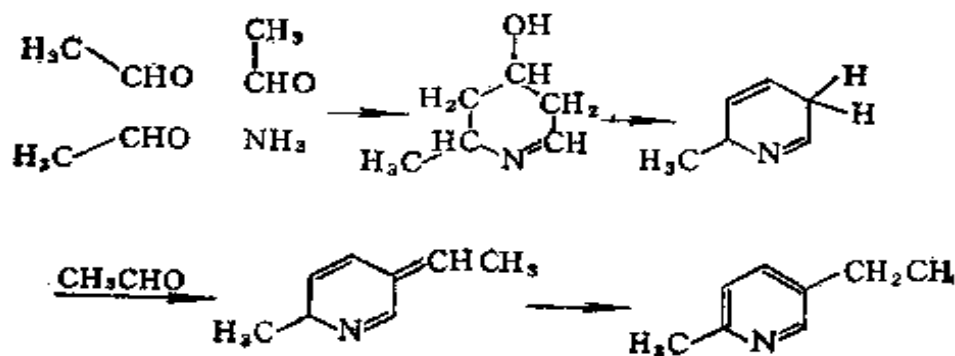
这个反应，曾是合成维生素 B₆ 的一种方法。

3. 直接用乙醛与氨反应

可以以很好的产率生成烷基取代吡啶。此反应必须要用四个



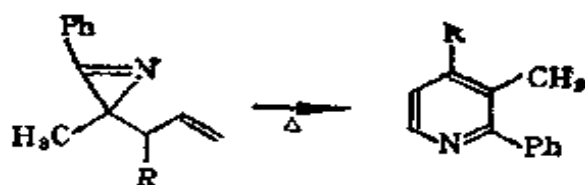
乙醛分子和一个氨分子作用，但是实际上只有三个乙醛分子进入到产物烷基吡啶的环结构中，第四个乙醛分子的作用现在还不是不清楚的。如果设想这个反应是按下述机制进行的，则第四个乙醛分子的作用可能有利于环的芳构化过程：



三、扩环重排合成法

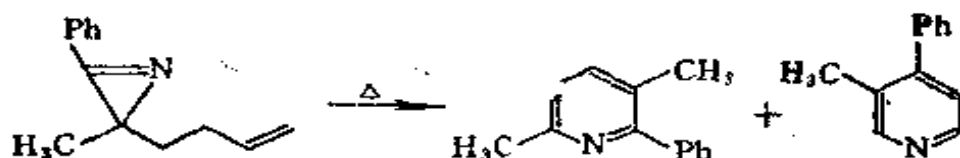
含氮的三员或五员杂环经分子内重排，能扩大环节生成六员

吡啶环系,例如带有烯丙基侧链的氮杂环丙烯,发生分子内重排能生成各种相应的取代吡啶,这是近年来实验室中合成杂环化合物的一个新方法^[5],如:

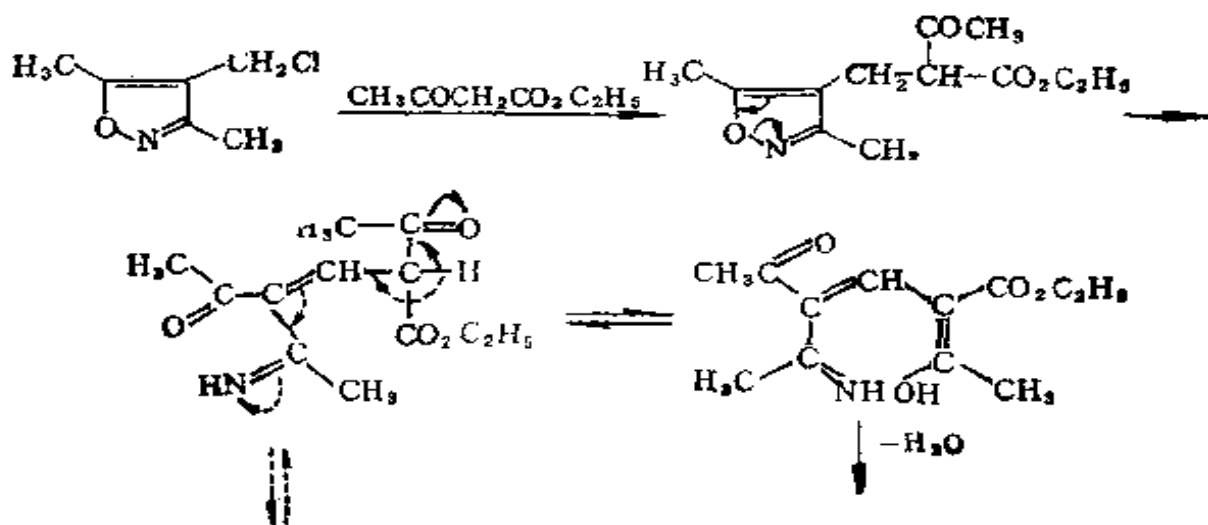


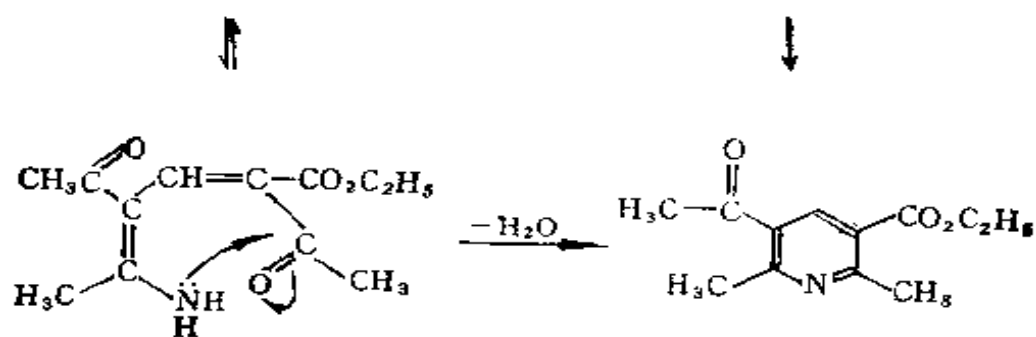
式中, R = H, CH₃. 带有炔丙基侧链的氮杂环丙烯加热时同样能发生这样的扩环重排反应.

烯丁基氮杂环丙烯经扩环重排反应得两个取代吡啶的混合物^[6]:

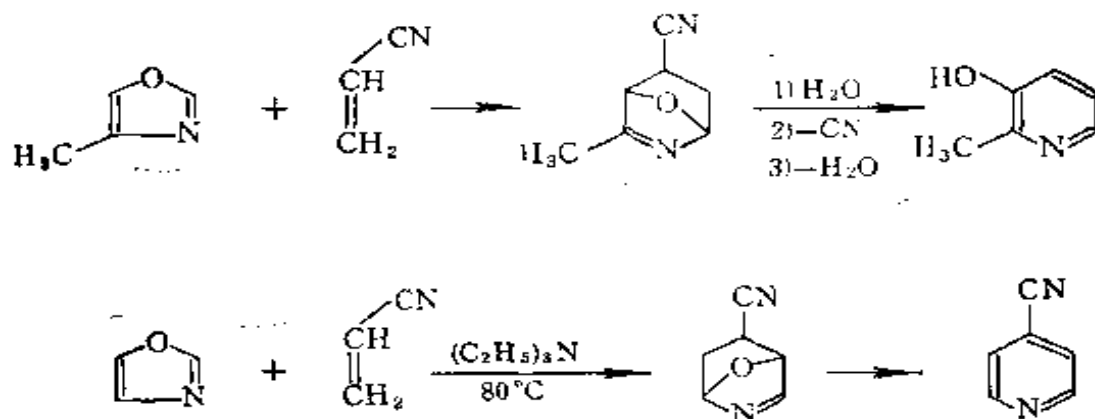


异噁唑分子中含有一个类似于环状脒型结构,它在发生分子内重排以后,N—O键断裂了,但同时随即又重新发生一个关环反应,从而生成吡啶衍生物,这是目前制备取代吡啶的一个较好方法.重排过程如下式所示^[7]:

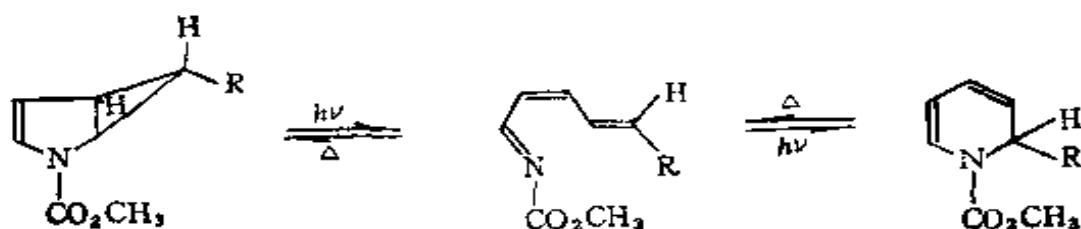




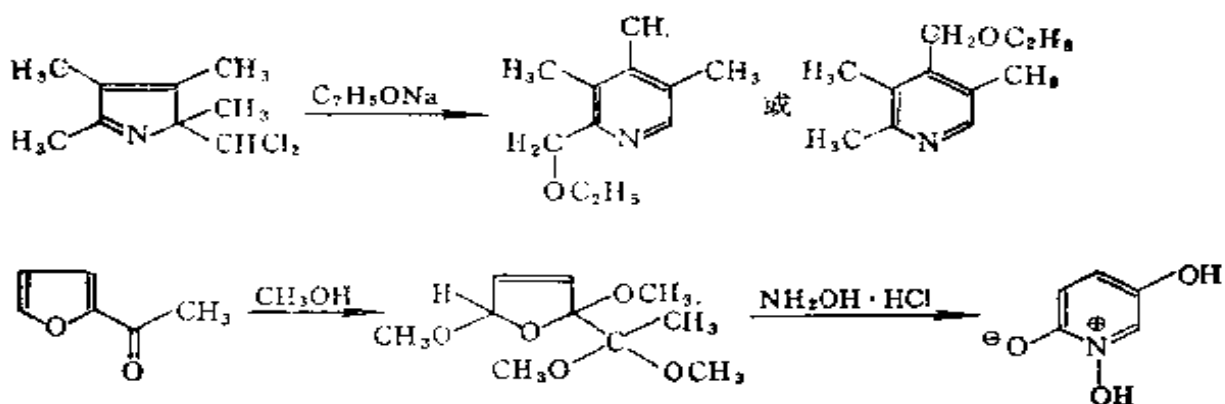
噁唑环中的双烯能与一个嗜双烯发生 Diels-Alder 反应，加成物可以看成是二氢噁唑与四氢呋喃联合的杂环，后者经扩环重排，公用氧桥断裂了，结果生成吡啉衍生物，列如：



通过选择适当的取代噁唑和嗜双烯，可以用其重排反应合成维生素 B₆^[6]，某些含单杂原子的五员杂环，也能通过扩环重排反应生成吡啉衍生物^[9]：



式中，R = H, CO₂C₂H₅ 等。



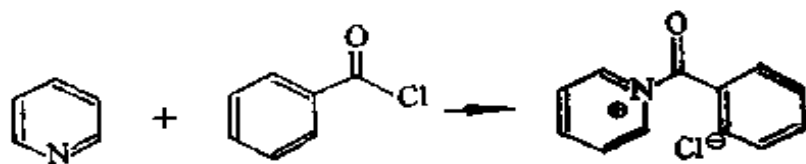
§ 3 吡啶的化学性质和主要反应

一、环氮原子上的反应

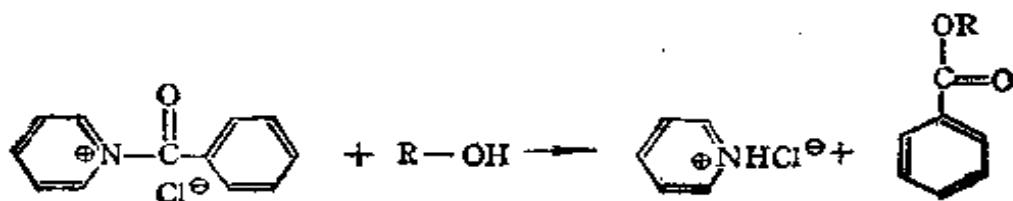
1. 成盐反应

吡啶分子中的环氮原子,具有三级胺的结构,所以是一个碱,能与各种酸生成盐。实验室中经常利用吡啶的这个性质来洗除反应体系中的酸。

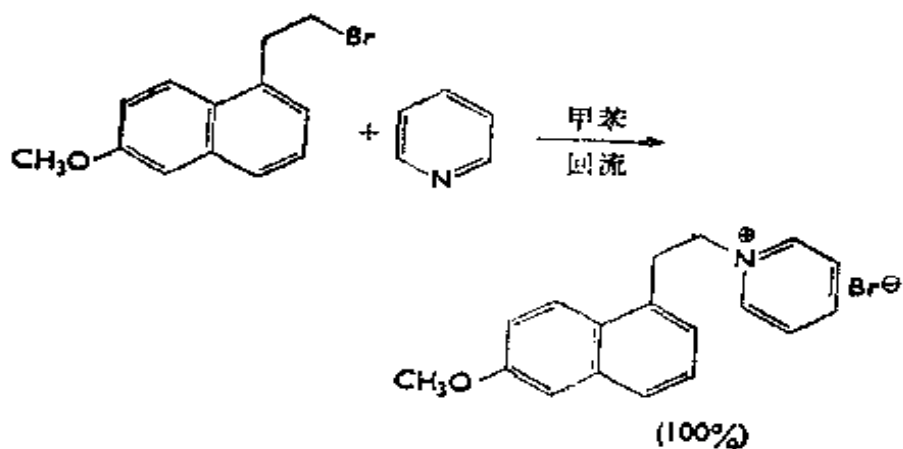
某些强的路易斯酸也能和吡啶反应,生成相应的络合盐,例如:



但是,这种络合盐很不稳定,甚至能被醇分子中的氢所交换:

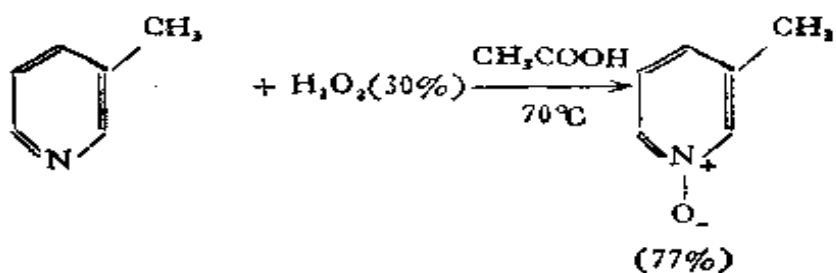


吡啶还能与卤代烷反应，产物是类似于四级胺盐的共轭酸，如：



2. 氧化反应

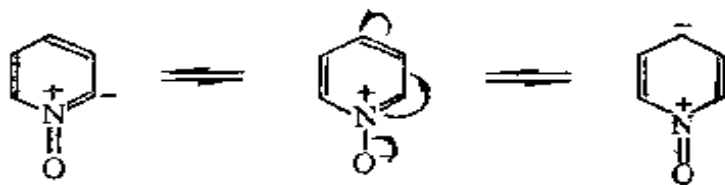
如前面的结构中所看到的那样，在吡啶分子中的环氮原子上，还有一对未共享电子，如同其它的胺一样，它很容易被氧化而生成吡啶氧化物^[10]。其反应性是很特殊的。表面上看，吡啶环氮原子



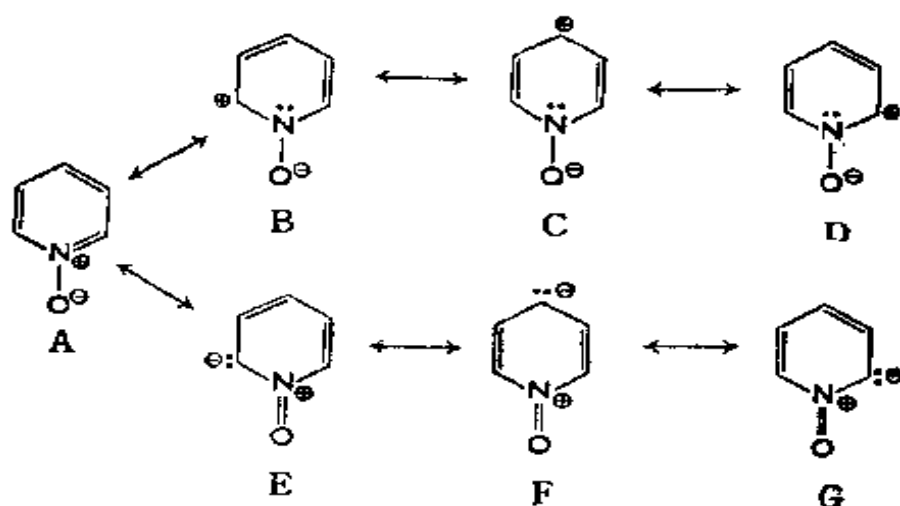
上的未共享电子对被氧化以后，氮原子上带有相应的正电荷，因此整个环分子应该变得更加钝化了；其二，分子也应当具有更大的偶极矩。但是事实正好相反，N-氧化吡啶分子中2-位和4-位上的电子云密度反而大于吡啶分子本身，因而在其亲电取代反应中，主要生成2-位和4-位取代产物，尤其是4-位取代物更多些。同时，N-氧化吡啶的偶极矩也只有2.02D，比吡啶分子本身的还要小一些。

对于上述的N-氧化吡啶分子所表现出来的“反常”性质，现在多数研究者认为是N-氧化吡啶分子中氧原子上的电子对是向

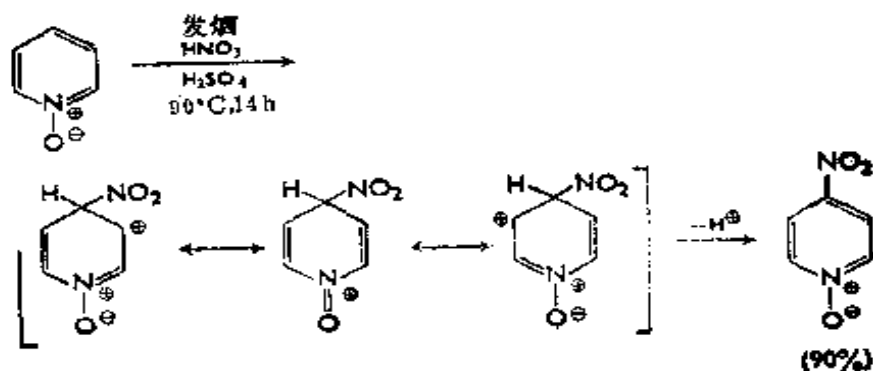
吡啶环上转移的，因而造成其 4-位碳原子上的电子云密度不但不降低反而增加了。可用下式示意：



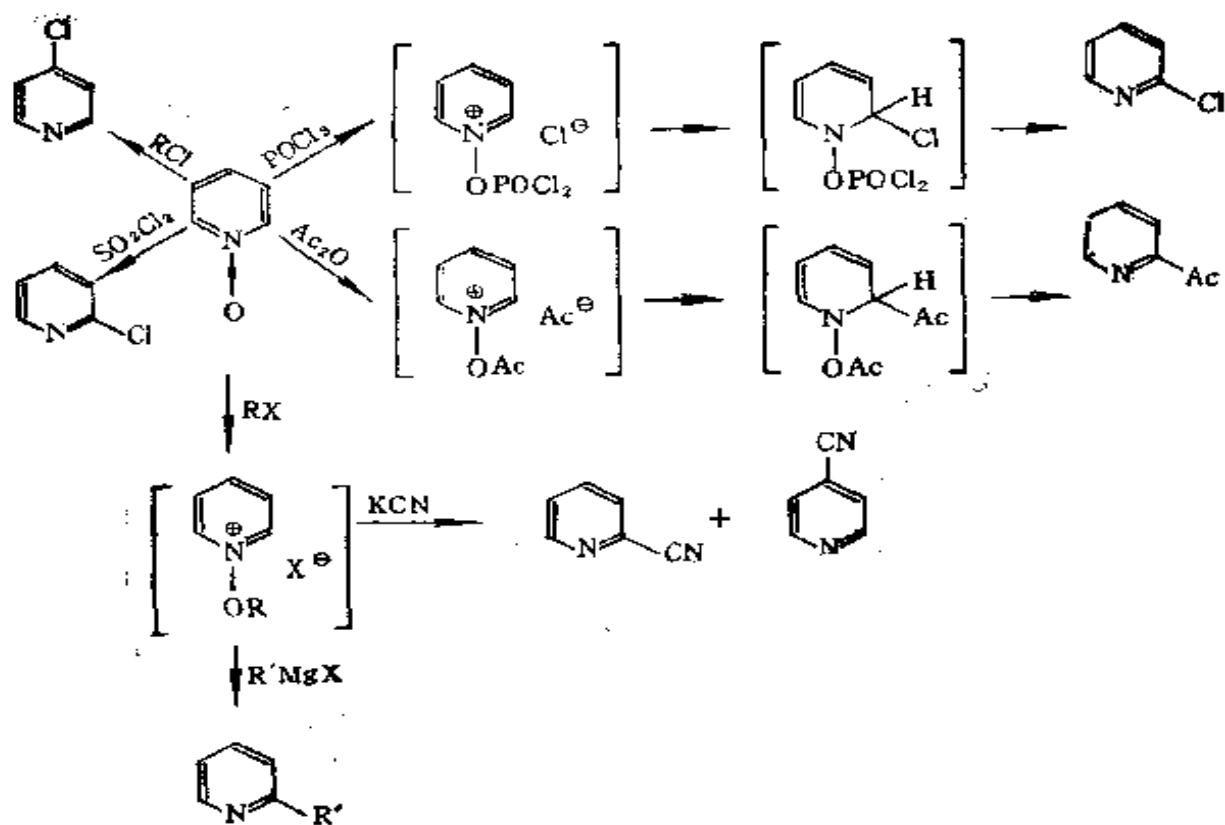
根据价键理论，N-氧化吡啶是具下列七种共振结构式组成的一个共振杂化体，即：



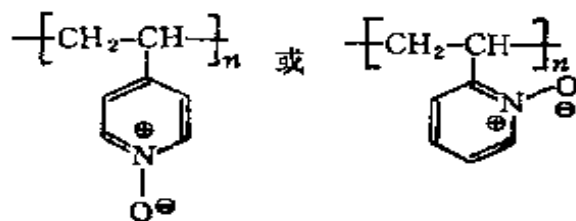
在这些共振杂化体中，E、F、G 三种共振结构体应该是主要成分，尤其是结构 F 更应是占绝对多数的。所以在亲电取代反应中，4-位取代的 N-氧化物总是主要产物。例如：



N-氧化吡啶能与多种亲电试剂和亲核试剂发生反应^[11]，这可用下面的图式表示：



N-氧化吡啶也能像吡啶一样发生其它各种反应。目前临床通用的一种治疗矽肺的药物——克矽平 (PVNO) 是在一个聚烯烃的链上接上一个 N-氧化吡啶分子，如：

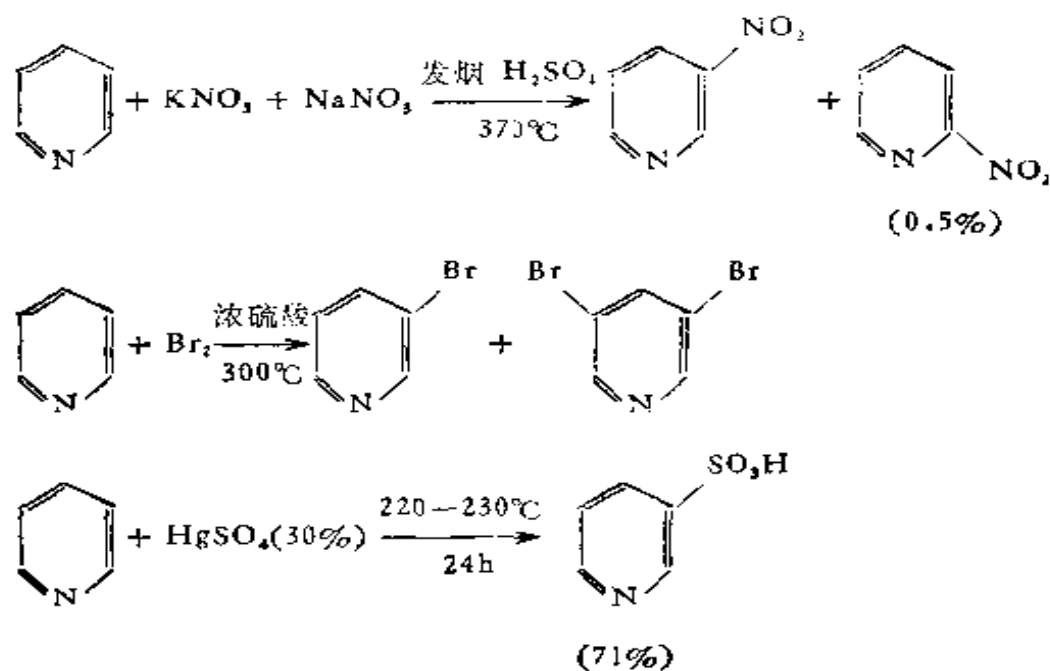


二、环碳原子上的反应

1. 亲电取代反应

吡啶,是具有芳香性征的环状分子,它能像苯等芳香化合物一样发生卤化、硝化、磺化等一系列亲电取代反应,从而生成相应的卤代吡啶、硝基吡啶和吡啶磺酸.但是,吡啶环系和吡咯环系不同,它是一个缺 π 电子环系,环碳原子上的 π 电子是“流向”环氮原子的,事实上它更像硝基苯,即由于环氮原子强吸电子作用,使吡啶分子从整体上来说是被钝化了.

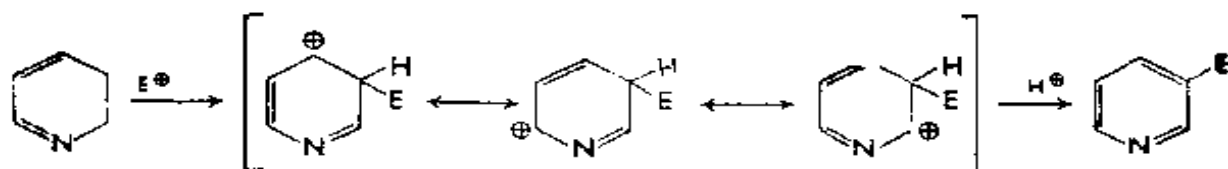
其次,由于所有亲电取代反应都是在酸催化下进行的,吡啶分子首先与酸形成盐,也就是说,环氮原子上带上了正电荷(共轭酸离子),这种带有正电荷的氮原子更加大了它的吸电子能力,所以亲电取代反应也就变得更加困难了.有的亲电取代反应甚至根本不能发生,例如傅氏反应等.即使是卤化、硝化和磺化等反应,也必须要在更为强烈的条件下方能发生,例如:



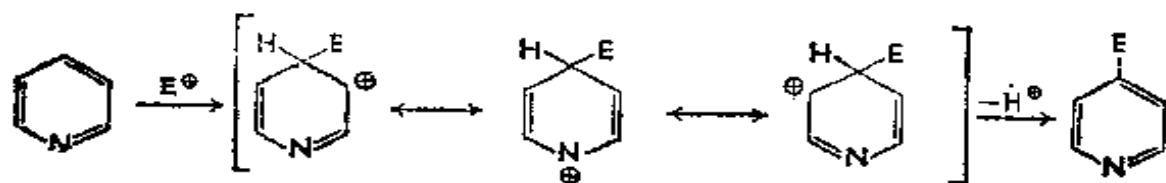
由上式可见,这些亲电取代反应,主要都是在吡啶的 3-位或 5-位

上发生，因为在这些位置上电子云密度相对地较高些。在吡啶的亲电取代反应中，当亲电试剂 E^{\oplus} 进攻吡啶上不同位置时，其过渡状态可以用下式表示：

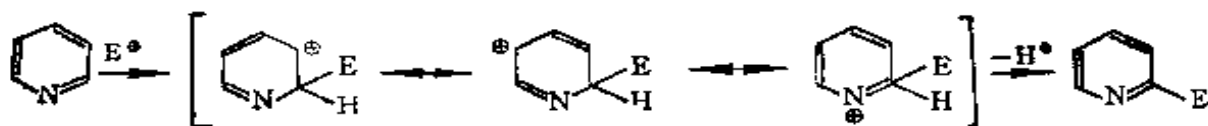
当 E^{\oplus} 进攻 3-位或 5-位时：



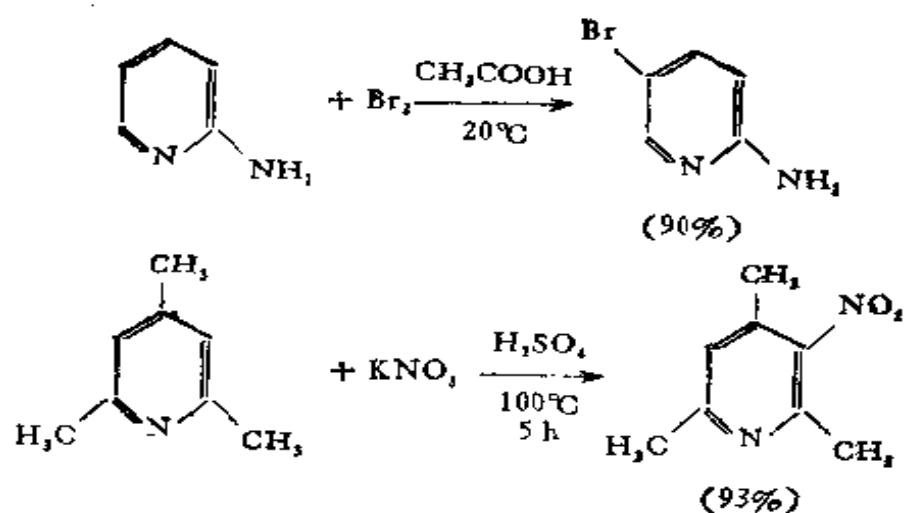
当 E^{\oplus} 进攻 4-位时：



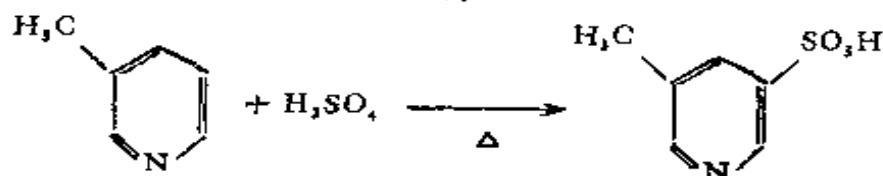
当 E^{\oplus} 进攻 2-位时：



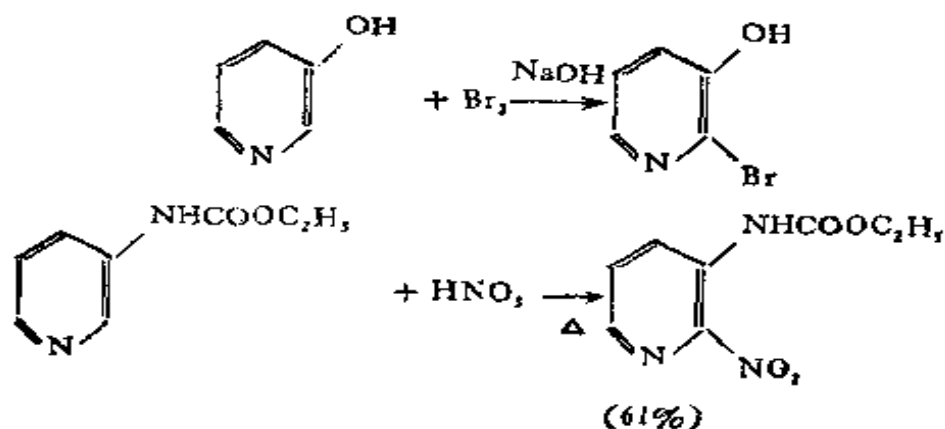
决定一个亲电取代反应能否顺利发生的重要因素，就看反应体系中产生的过渡态是否有利于即时分散反应过程中产生的正电荷。显然，当 E^{\oplus} 进攻吡啶环的 2-位或 4-位时，过渡态的共振结构式中，正电荷将要出现在氮原子上，这样的过渡态远不如正电荷落在环碳原子上的稳定。在 E^{\oplus} 进攻 3-位时，正电荷只出现在环碳原子上，所以吡啶在发生亲电取代反应时，主要产物是 3-位取代吡啶。如果在吡啶环上已经连有一个给电子取代基团时，像其它芳香体系一样，能使吡啶环活化，因此它们的亲电取代反应可以在较温和的条件下发生。例如：



在吡啶环系中，先在基团的定位效应，与在苯环中的情形是一样的。不过在吡啶环中要更复杂一些，因为吡啶环中的环氮原子实际上也能起到一个先在基团的作用。特别是对于先在基团为邻对位指示基时，则它与环氮原子的“定位”作用就有竞争性选择。比如在烷基吡啶中，当第二个亲电基团进到吡啶环上时，环氮原子的“定位”作用仍然是起决定作用的：



但是，当先在基团为氨基、羟基等这样一些强邻对位指示基时，则它们的指示作用是占主导地位的。如：



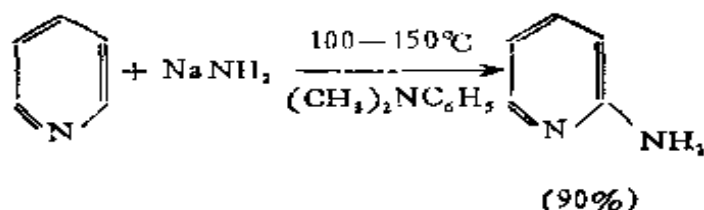
当然,在这些基团的定位作用与环氮原子的作用方向一致时,亲电取代反应会得到更加满意的结果。

2. 亲核取代反应

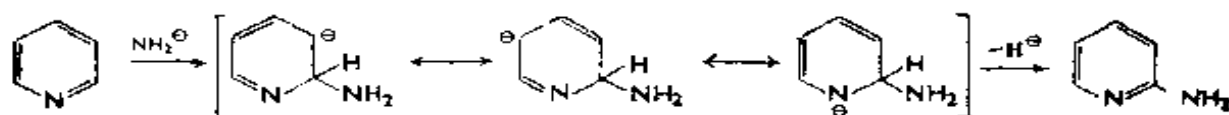
吡啶环系和苯系化合物在分子结构上的不同,不但使其在亲电取代反应中反应能力有显著差异,并且吡啶还能发生苯分子在通常形势下所不能发生的亲核取代反应。也许这是一个重要的补偿,使得不太活泼的吡啶环系大大扩展了它的应用途径。

吡啶环上的亲核取代反应,可以分为两种类型:其一是通过加成-消除过程进行的^[12],如氨化反应;其二是首先生成吡啶炔化物中间体,也可以说是通过消除-加成的机制进行的^[13]。如吡啶卤化物与亲核试剂的反应。

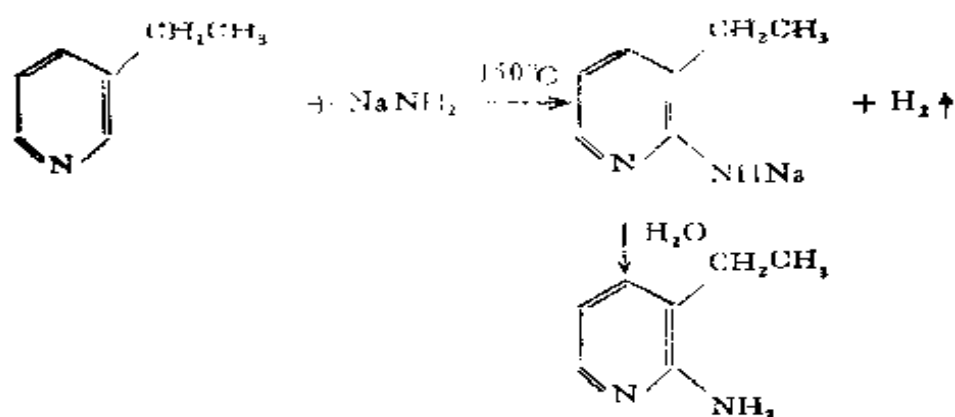
(1) 氨化反应(齐齐巴宾反应) 吡啶和碱金属的氨基化合物共热生成氨基吡啶的反应称为氨化反应:



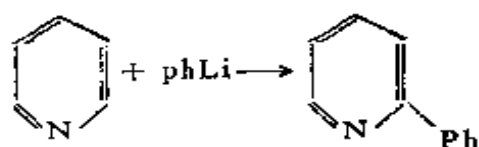
氨基钾和氨基钡同样也可作为氨化试剂。这是一个典型的亲核取代反应,在这类反应中,亲核试剂总是进攻吡啶环的 2-位或 4-位碳原子(尤其是 2-位)。其反应机制可能是按照下列方式进行的:



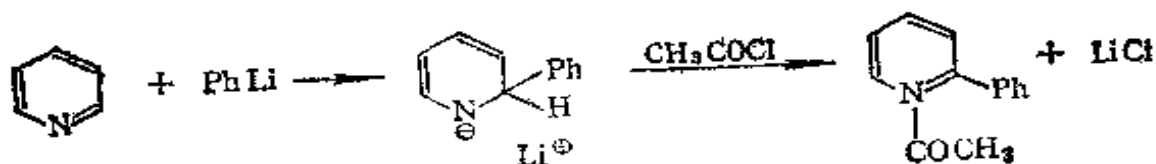
这是一个加成-消除机制。作为这个反应机制的一个证明,是在以 3-乙基吡啶进行氨化反应时能够折离得到中间的钠化物并放出氢气^[14]。



苯基锂与吡啶能发生类似的反应,如:

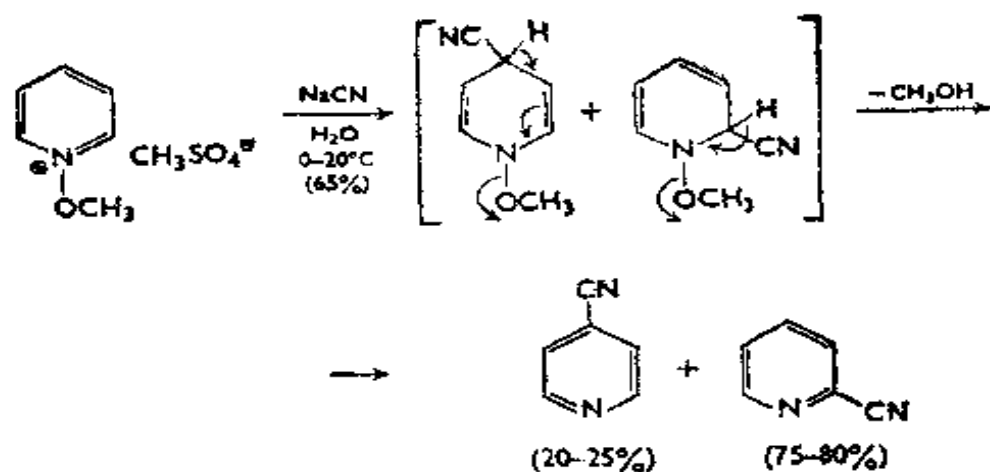


若在这个反应中加入酰氯,则得 N-酰基化的 α -苯基取代吡啶. 这个结果进一步说明吡啶发生亲核取代反应的机制是第一步发生加成反应,先生成一个 N 上带有负电荷的中间体:

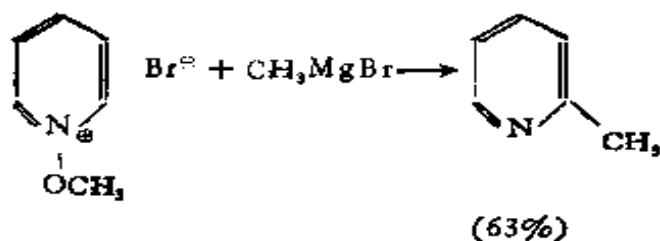


用烷基锂与吡啶反应,还能得到 2,6-二取代吡啶, 在强烈的条件下,甚至可以得到 2,4,6-三取代产物, 对于像 ^-OH 、 ^-Cl 、 ^-CN 等一些较弱的亲核基团, 在一般条件下很难与吡啶发生上述反应.

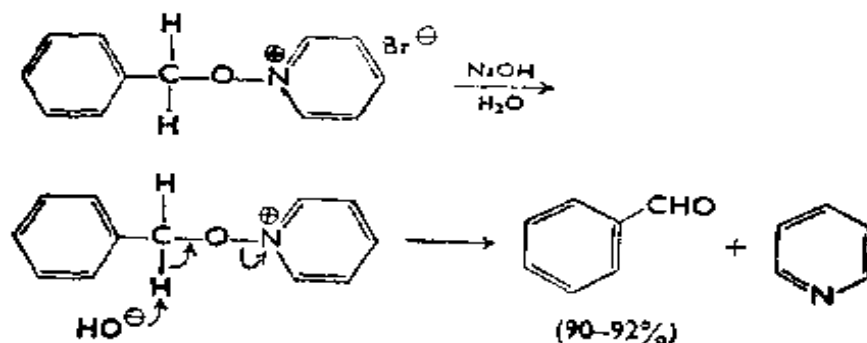
但是, N-烷氧基取代吡啶却能与含氰根的试剂反应, 得到很好产率的 2-位或 4-位氰基取代吡啶. 不过这里被置换下来的不是氢负离子, 而是生成相应的醇分子. 这个反应可能有下式所示的过程:



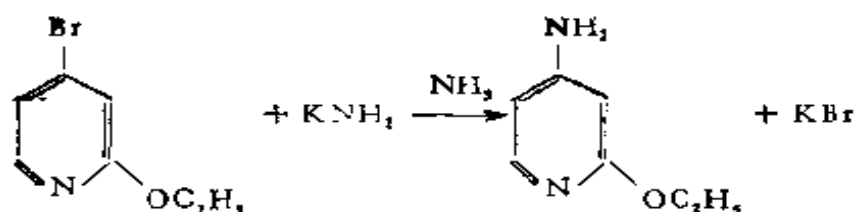
与格氏试剂也能发生类似的反应：



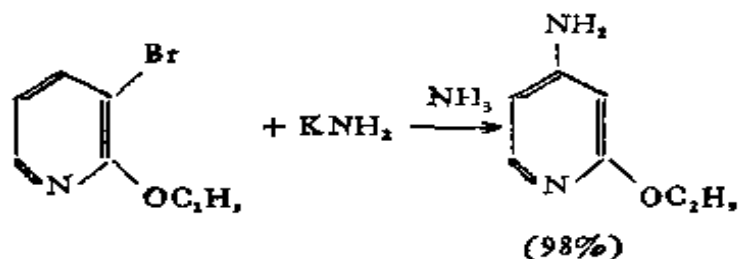
然而用 NaOH 进行上述反应,却很难得到预想的结果,这可能因为羟基离子往往更容易和质子反应,例如:



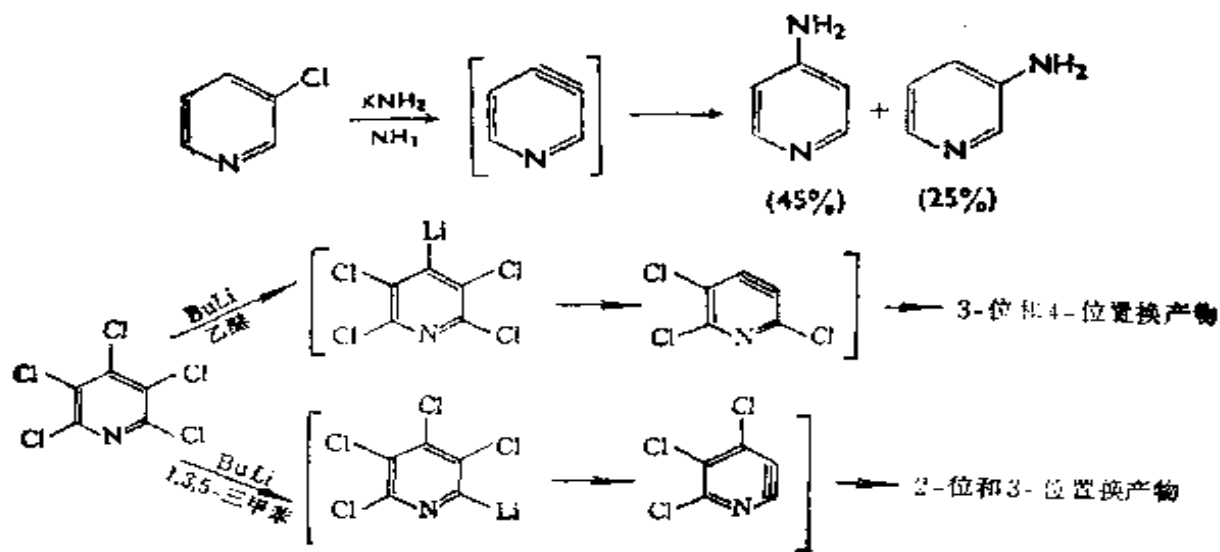
(2) 卤代吡啶与亲核试剂的反应,如:



从形式上看,这是一个强亲核基团 (NH_2^-) 置换弱亲核基团 (Br^-) 的反应,但实际上不是那么简单的过程。在上面这个反应中,除了得到主要产物 4-氨基-2-乙氧基吡啶外,同时还得到 2—3% 的乙氧基-3-氨基吡啶。更重要的是用 2-乙氧基-3-溴代吡啶在同样条件下与 KNH_2 反应时也得到 98% 的 2-乙氧基-4-氨基吡啶:



用 3-氯代吡啶与 KNH_2 在液氨中反应,其主要产物也是 4-氨基吡啶。这些实验结果说明,上述反应不是简单的置换反应,而是通过消除-加成两步机制进行的,其间生成了中间体吡啶炔^[15]。如:

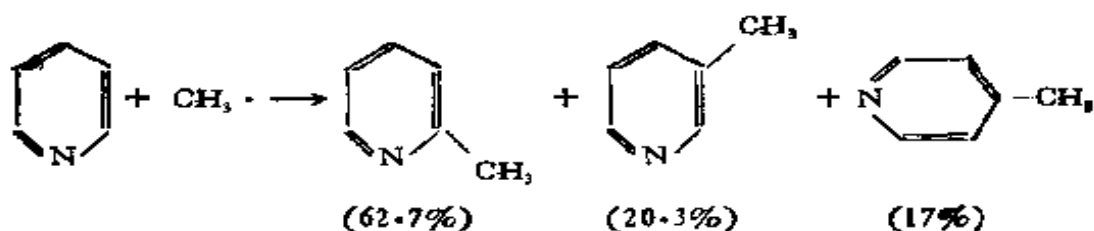


为了证明吡啶炔的存在,在反应体系中加入一个双烯组分,能够成功地俘获到吡啶炔中间体:



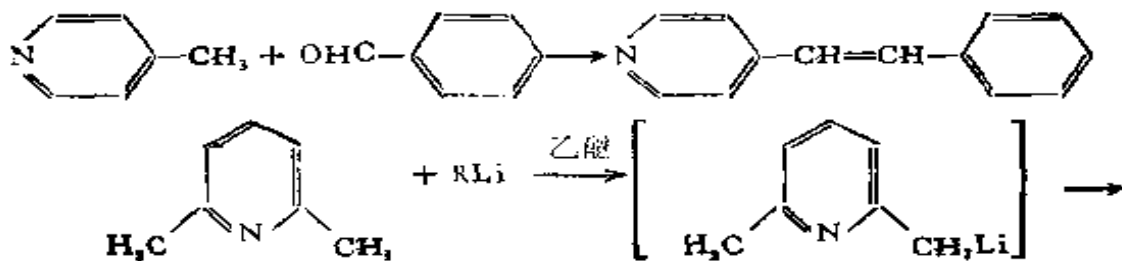
3. 游离基取代反应

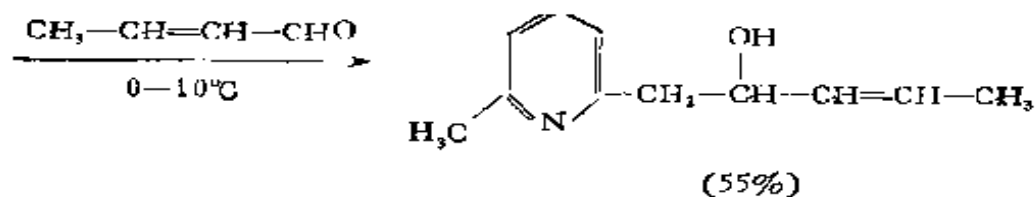
苯游离基和烷基游离基都能与吡啶反应生成相应的取代产物。但是因为定位效应较差,一般都得 2-位、3-位和 4-位取代的混合物,所以用于制备的价值不太大。例如:



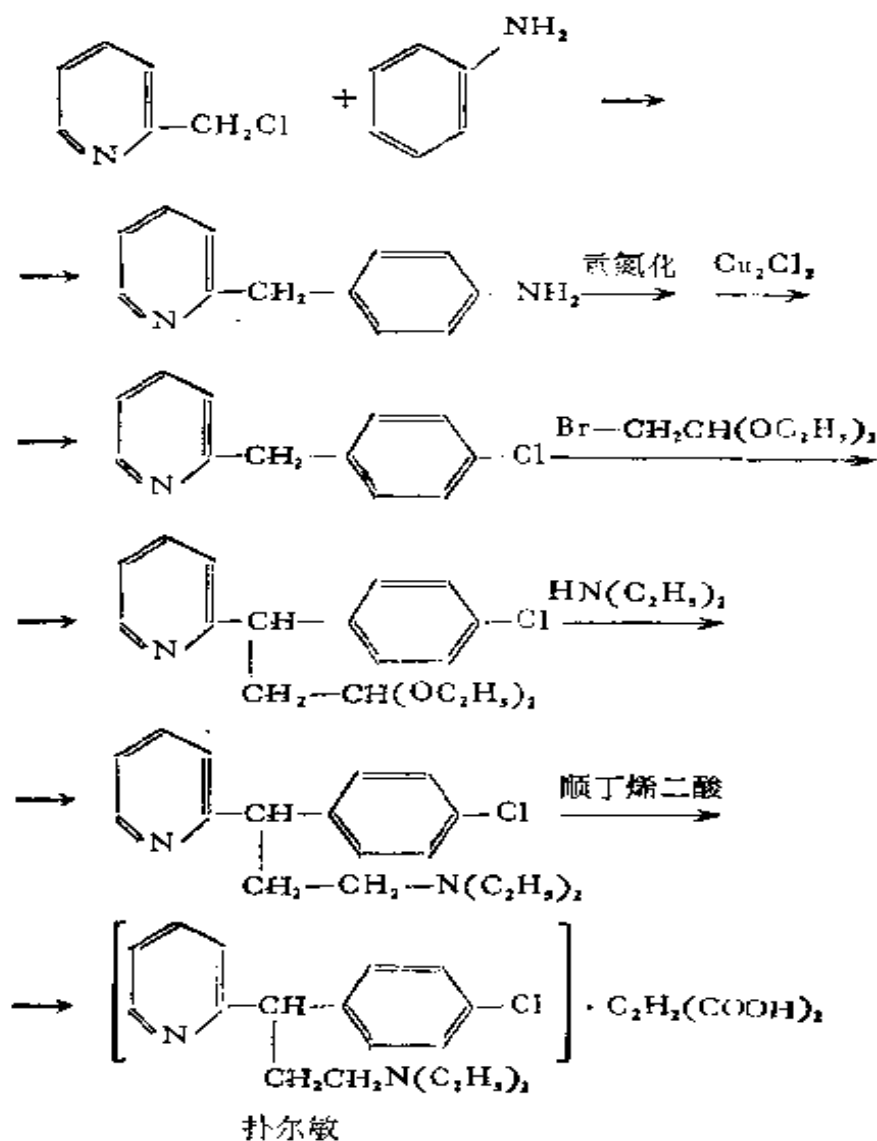
三、侧链上的反应

吡啶的烷基侧链,像苯系的烷基侧链一样, α -位碳原子上的氢是活泼的。由于吡啶环是一个缺 π 电子的芳香体系,所以 α -位碳原子上的氢比苯基位的氢更活泼,尤其是 2-位和 4-位上相连的 α -位氢能够发生甲苯和苯基化合物的一切相当的反应^[16],例如:

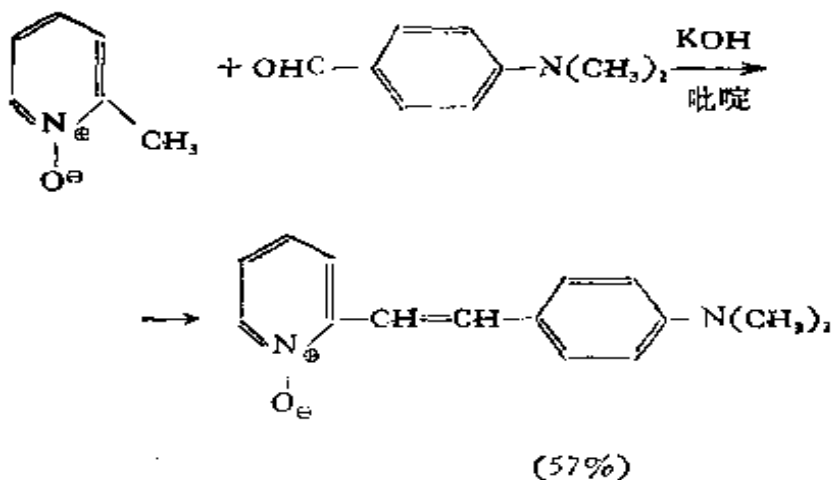
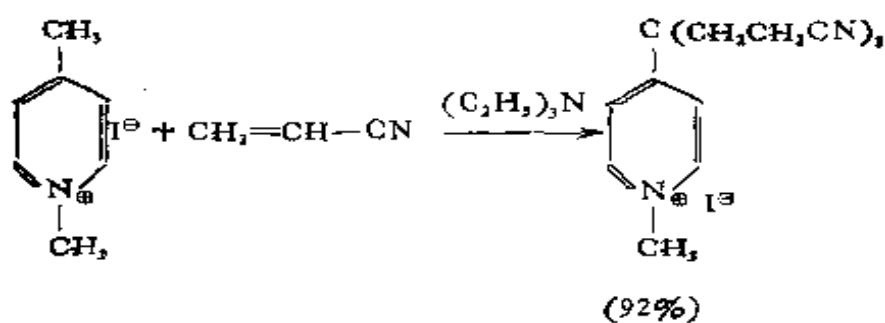




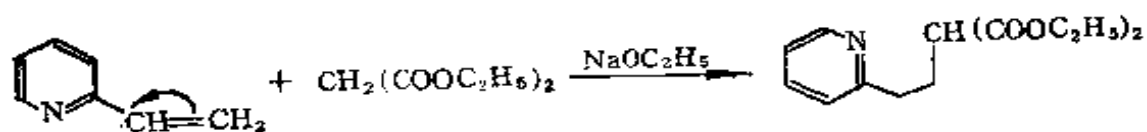
α -氯甲基吡啶, 像氯化苄一样能发生许多重要反应, 例如, 由它开始与苯胺反应, 是合成抗组织胺药扑尔敏的重要方法之一, 反应过程如下式所示:



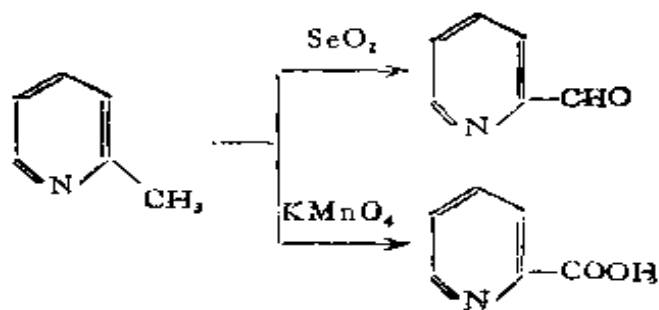
N-烷基吡啶的盐和 N-氧化吡啶的 2-位或 4-位烷基取代衍生物, 也能发生类似的反应, 如:



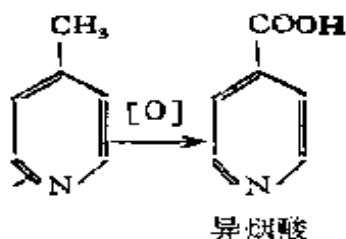
4-位烯基取代的吡啶,由于环氮原子的吸电子作用,使侧链烯键也活化了,能与含活泼氢的分子发生加成反应。例如:



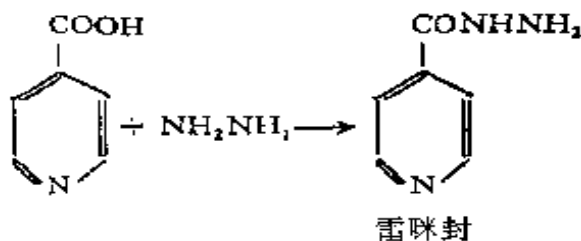
吡啶环上的烷基侧链,像烷基苯一样,在氧化剂作用下, α -位的氢最容易被氧化。例如, α -甲基吡啶在二氧化硒作用下能生成相应醛^[17];在强氧化剂作用下,则得 α -吡啶甲酸:



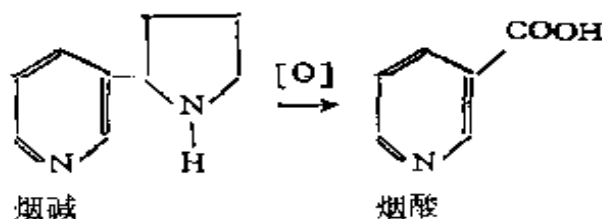
4-甲基吡啶氧化后得 γ -吡啶甲酸^[18], 即异烟酸:



异烟酸与肼反应生成异烟肼, 这是治疗结核病的常用药, 俗称雷咪封:



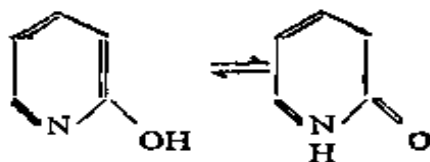
吡啶环上的任何烷基侧链, 在强氧化剂作用下, 最后都得吡啶甲酸, 如烟碱经催化氧化后, 生成烟酸:

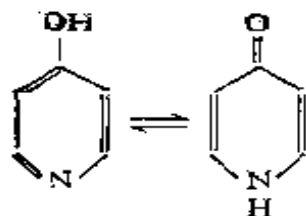


烟酸与二乙胺反应, 得 N-二乙基烟酰胺, 这是一种人工合成药, 称为可拉明 (Coramine), 它广泛用作心脏兴奋剂。

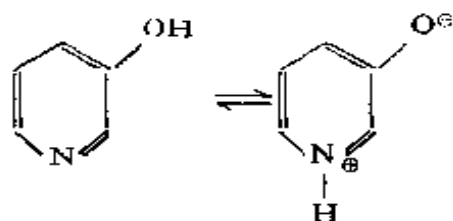
四、吡啶的酮类化合物

吡啶环本身是不易被氧化的, 像硝基苯一样, 可以作为十分稳定的反应溶剂使用, 但是 2-位和 4-位的羟基吡啶却很容易发生互变异构化, 生成吡啶的酮式衍生物^[19]:

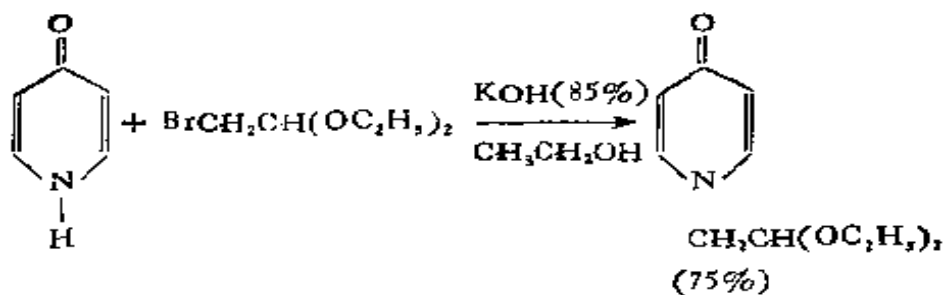
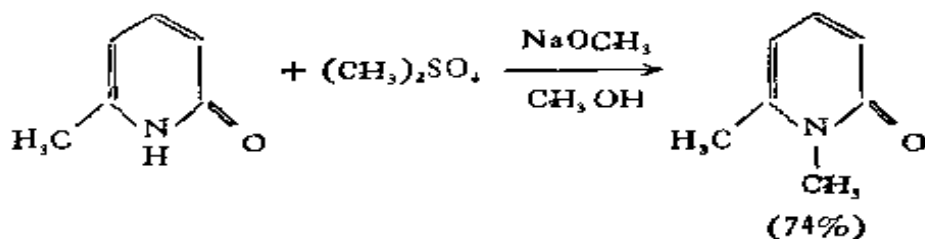




3-位羟基吡啶尚未见到有酮式存在的互变异构体，主要表现为“酚”式的性质，不过通常它总是以两性离子的形式存在的，只有在低介电常数的溶剂中时，才以“酚”式存在：



2-位和 4-位羟基吡啶主要以酮式存在，当它在碱金属盐作用下进行烷基化反应时，它们却主要生成 N-烷基化产物。例如：



然而，如果使用银盐代替碱金属盐来进行 4-位吡啶酮的烷基化反应时，则主要得到 O-烷基化产物。因为在碱金属盐中的烷基化反应，是以 S_N2 方式进行的，所以亲核中心是环氮原子。相反，在银盐存在下的反应，是烷基化试剂的正碳离子进攻电负性的氧，这时基本上与 S_N1 的情形相当。

吡啶酮这样一些既能生成 N-烷基化产物，又能生成 O-烷基

化产物的分子,亦即它们可能同时含有两种不同性质的离子状态,通常把这类化合物称为“两可离子”(Ambident)。

五、氢化反应

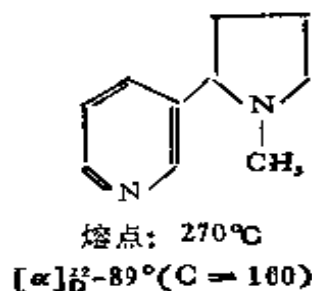
如前所述,吡啶分子中由于环氮原子的强吸电子作用,从而造成了分子的对称性下降(与苯分子相比);环碳原子上的氢的化学位移值不相等以及分子的偶极增加等一系列的分子结构上的不均匀性,作为这种不均匀性的另一个表现,就是吡啶环比苯环更容易发生加氢反应,它甚至能与某些化学还原剂作用而生成二氢吡啶、四氢吡啶和六氢吡啶。

§ 4 含吡啶环或氢化吡啶环的天然活性化合物

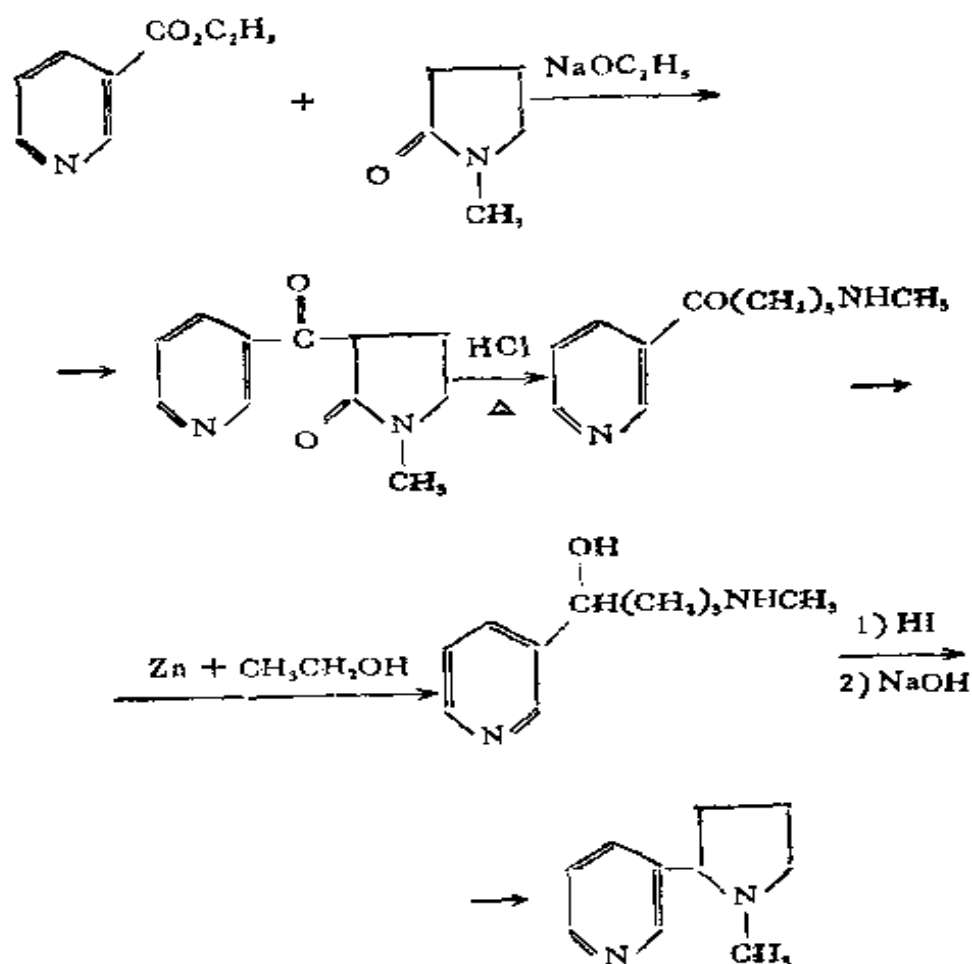
吡啶本身在自然界并不以游离状态存在,但是它的各种衍生物广泛存在于生物体中,并且大都具有强烈的生物活性,虽然目前已被充分研究了化合物并不多,但是,它们在包括人自己在内的生物体的生长、发育等全过程中,起着极为重要的作用,下面仅就几个最具代表性的化合物作为例子,来说明关于含吡啶环天然产物研究中的成就、问题和重要意义。

一、烟碱

俗称尼古丁,它是一个已经研究得十分清楚了普通生物碱。是烟草的主要生物碱成分。最早是在黄色烟油中蒸馏得到的。后来(1935年)Spath通过合成确定了它的正确结构式是一个含两个三级氮原子的吡啶衍生物,如右式所示。有毒!吸入量多了能使心脏麻痹而致死,可以用作植物的杀虫剂,烟碱的人工合成,是以烟酸乙酯为起始原料进行的^[20],反应



过程如下式所示:

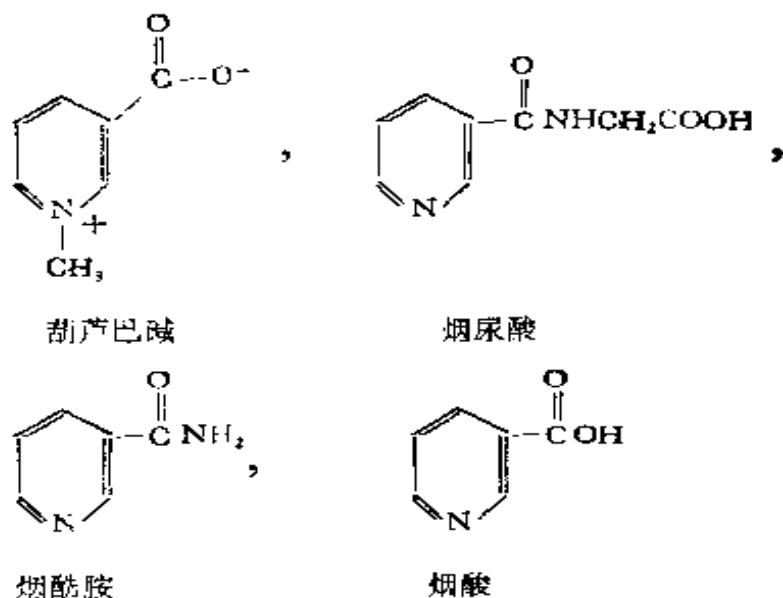


烟碱氧化即得烟酸,烟酸脱羧则生成吡啶,这是实验室制备纯净的吡啶的一个很好方法。烟酸最早是从米糠和酵母中分离得到的(1912年),以后从某些辅酶中也能得到,它存在于人体的肝、肾等组织中。

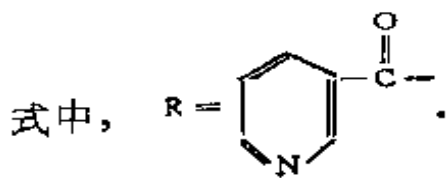
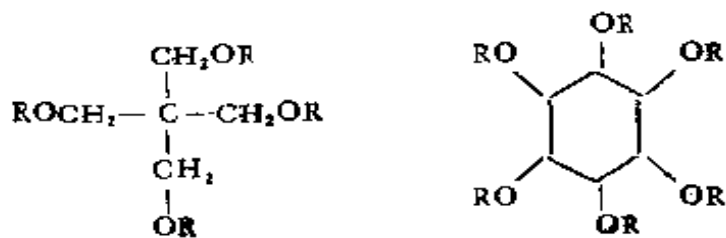
烟酰胺是从肝脏中提取出来的(1937年),它也可以由烟酸和氨反应,通过合成方法制得。烟酸和烟酰胺都是人体中不可缺少的维生素,属B族维生素类。医药上用于治疗糙皮病和其它类似的维生素缺乏症。

近年来,关于烟酸的生物合成过程的研究证明,在生物体中,烟酸是由色氨酸衍生而来的。它参与动物体中的组织的氧化还原

过程,有促进细胞新陈代谢的功能。在人体代谢中,烟酸是以葫芦巴碱(N-甲基烟酸的内盐)、吡啶酮和烟尿酸(烟酸与甘氨酸缩合产物)等形式排泄出来的。近年来的研究还证明,烟酸对于降血脂

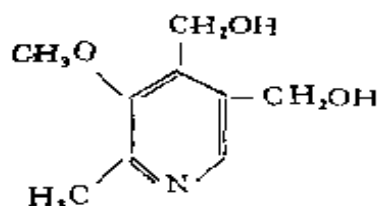


有较明显的功效。尤其是降低血液中的甘油三脂作用更好,同时对于降低血液中的胆固醇含量也有作用。但是,大剂量地服用烟酸对于人的胃和皮肤都有不好的副作用,这可能主要是由于它的结构中含有一个强酸性的羧基。所以人们合成各种烟酸酯来代替烟酸,企图既保持烟酸的药效又能免除患者的痛苦。临床使用证明,烟酸肌醇酯和烟酸季戊四醇酯疗效最好。



二、维生素 B₆

维生素 B₆ 是 1934 年发现的，开始是发现它对于老鼠身上的皮肤病有抑制作用，1938 年在实验室中拿到了它的纯品，次年即

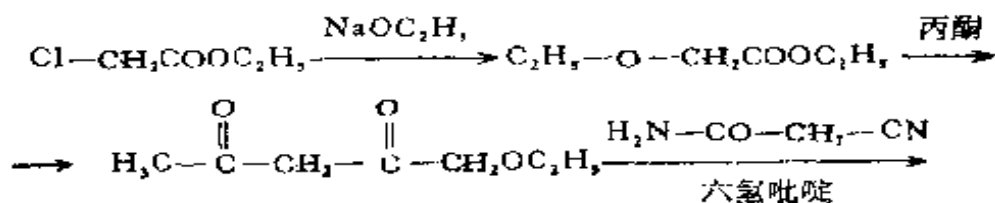


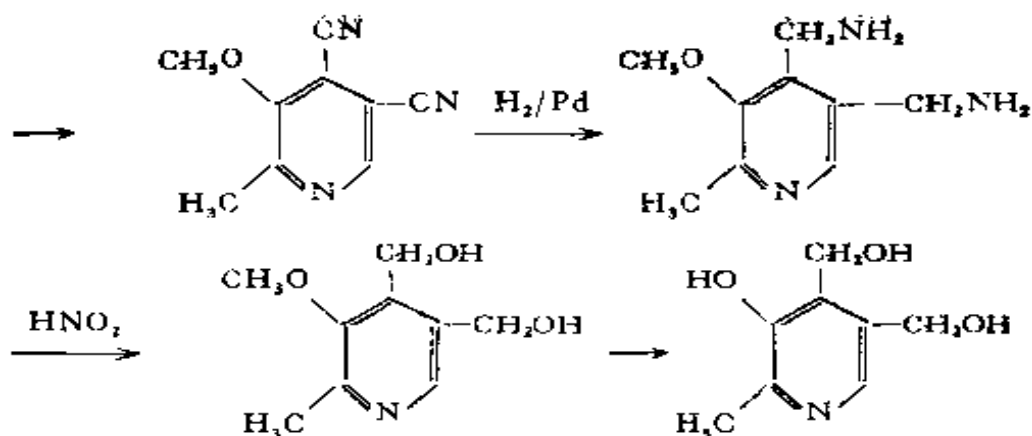
通过一系列化学降解的方法得到了已知化合物 2-甲基-3-甲氧基吡啶，从而确定了它是一个具有所列结构的吡啶衍生物，称为吡哆醇 (Pyridorine)。人体中如果缺少维生素 B₆，体内代谢就会受到

阻碍，也能引起像缺乏烟酸一样的病症，甚至造成神经系统的紊乱。维生素 B₆ 广泛存在于鱼、肉、谷物和蔬菜之中，人体每天都从这些食品中吸收一定量的维生素 B₆，以维持正常的代谢作用。

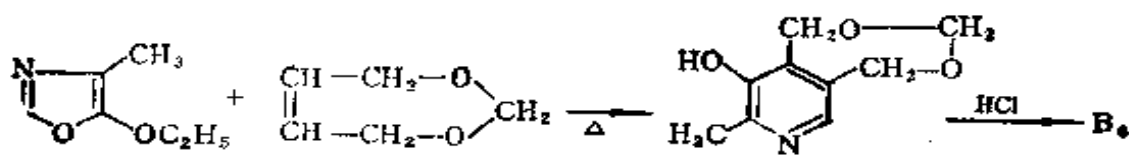
在生物体内，除了含有吡哆醇以外，同时还有吡哆醛和吡哆胺。吡哆醇和吡哆胺在体内主要是以 3-磷酸酯的形式存在的，吡哆醛是以什么样的结合体形式存在，目前还不是十分清楚的。有人认为是以 5-磷酸酯的形式存在，但是现在已经知道，它们在生物体中都是作为一种辅酶的功能起作用的。例如，它们和氨转移酶和氨基酸脱羧酶结合，作用于 α -氨基酸，则产生 α -酮酸和吡哆胺磷酸酯，或者是二氧化碳和一级胺。接着吡哆胺又能再和另外一个 α -酮酸反应，从而生成一种新的氨基酸。所以说它是一种帮助转氨和脱羧的辅酶。磷酸吡哆醛对于脂肪的代谢还有明显的作用，例如能使亚油酸转变成花生四烯。

目前临床使用的维生素 B₆ 是人工合成的吡哆醇的盐酸盐。白色或微黄色结晶，熔点 205—209°C (分解)。合成维生素 B₆ 的方法很多，但基本上都还是利用合成吡啶的经典方法^[21]，例如：

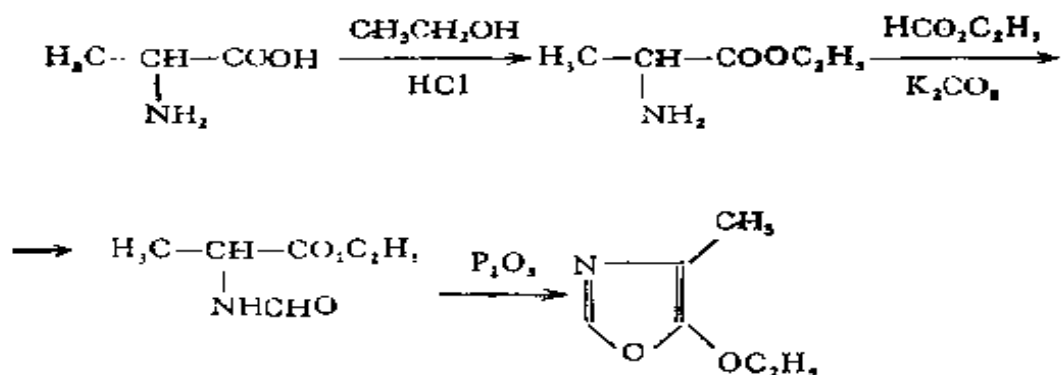




60年代曾提出一种新的合成维生素B₆的方法,这是以取代噁唑为原料的,该法只有两步主要反应,产率很好^[23]。

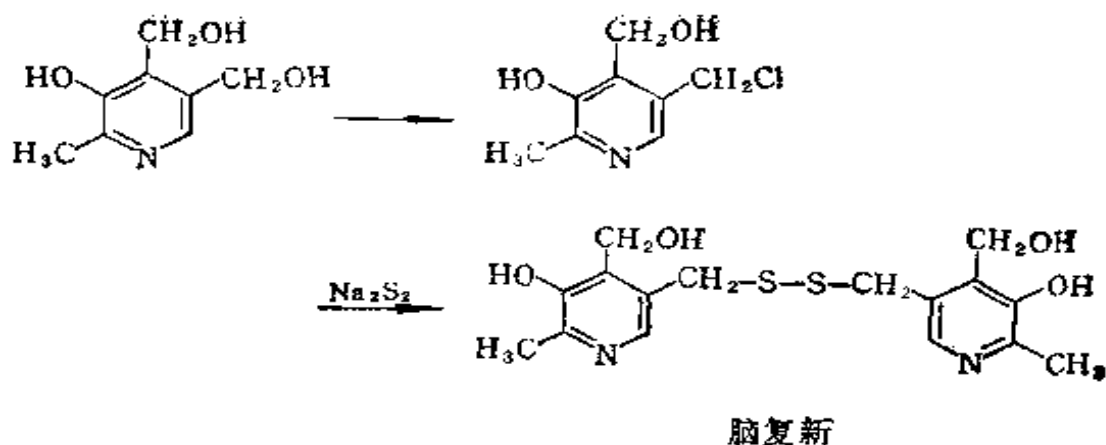


取代噁唑可由下法制得:



另一个原料是由相应的炔化物制得的。

吡哆醇的5-位羟甲基用卤素取代以后再经双硫化反应则得一种合成药物脑复新:

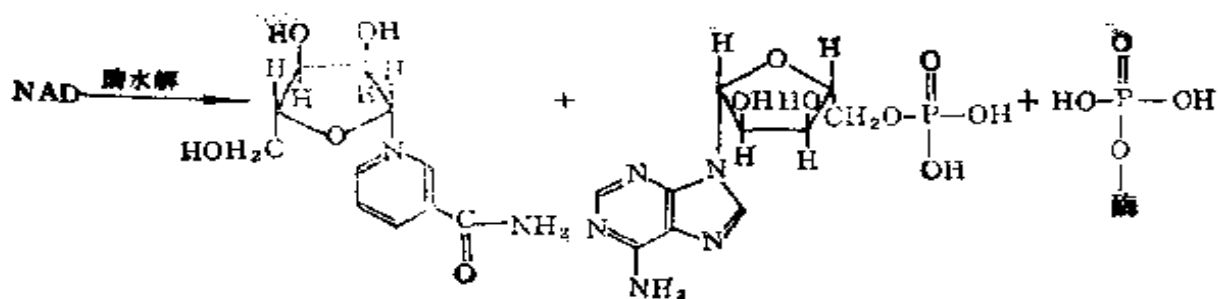


脑复新完全没有维生素 B₆ 的作用，但具有促进脑内葡萄糖和氨基酸代谢的功能。它对由于脑外伤、脑震荡和脑炎等引起的后遗症有一定疗效。

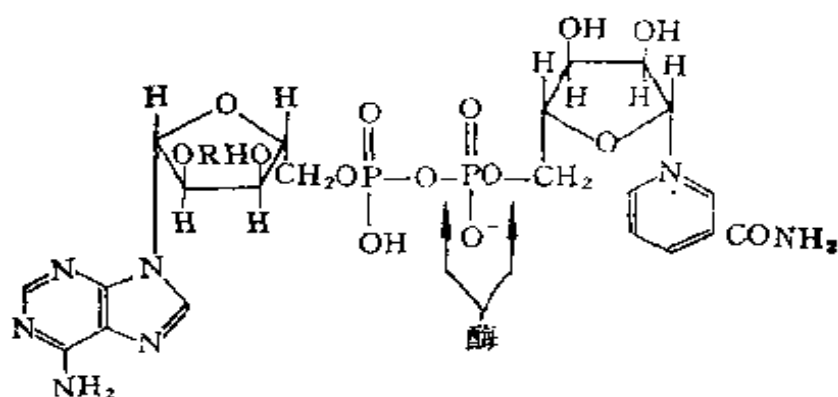
三、辅酶 NAD 和 NADP

酶，就是生物触媒，是一种生物催化剂，催化生物体内的化学反应。它本身也是一种蛋白质大分子，但是大多数的酶，在它行使其催化作用的时候，往往必须要和一个简单的有机小分子结合在一起才能显示其催化功能。这些简单的有机小分子称为辅酶。酶和辅酶的结合是可逆的。事实上在大多数的情况下，辅酶分子对于反应的催化功能往往比酶分子的还要大。所以，在论及酶催化反应的时候重点讨论辅酶的作用并不是“喧宾夺主”，而是“论功行赏”。

辅酶 NAD 经水解降解，得到腺嘌呤、核糖-5-磷酸酯和烟酰胺。如果用冷的碱水解 NAD，则得烟酰胺和分子的其余部分；用磷酸单酯和磷酸双酯酶进行水解，则得烟酰胺核糖苷、腺苷和磷酸酶，即：

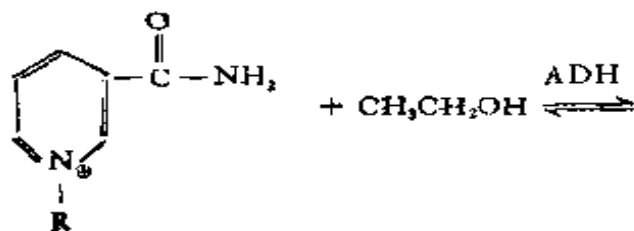


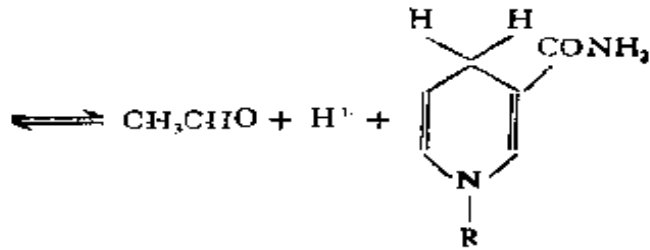
由此可以推断：NAD 的结构应该是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸：



式中 $R = H$ 时即 NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide), $R = PO_3H_2$ 时, 即 NADP (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate).

NAD 能与多种酶结合, 在生物体内, 它的重要功能是参与组织中的氧化还原过程。通过自身的变化来促进反应中电子转移过程。例如 NAD 与醇脱氢酶结合, 能促进乙醇氧化为乙醛的过程, 而 NAD 变成了 NADH, 可用下式示意:



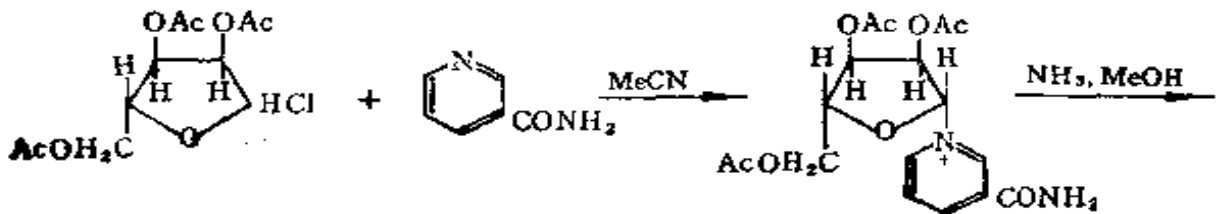


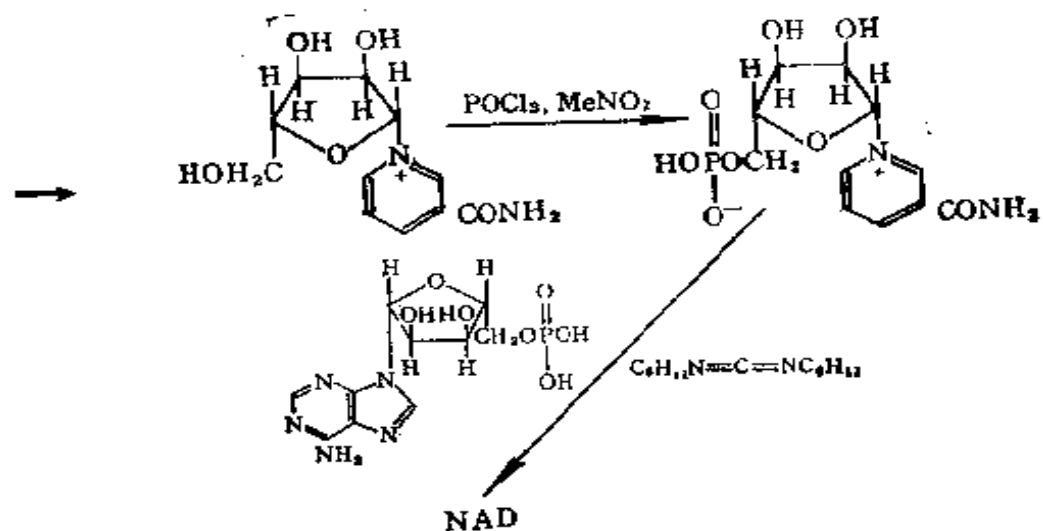
NADH 烟酰胺

所以在这个酶促氧化过程中，NAD 是作为一个电子和一个氢离子的受体。如果用 D 标记的乙醇来进行上述反应时就会发现，随着所标记的醇的不同的光学异构体 ($\text{CH}_3-\overset{*}{\text{C}}\text{HDOH}$)，可以是 D 转移到 NAD 上，或者是 H 转移到 NAD 上，介质中的氢不参与这个过程，这说明 NAD 的氢转移反应是有高度的立体选择性的。

与 NAD 十分相似的另一个辅酶是 NADP，即烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸酯，也就是在 D-核糖的 C-3-位上，再接上一个磷酸基。NAD 和 NADP 在结构上的差别并不十分大，而且几乎都同时存在于所有的生物细胞内，但是它们却有着十分不同的生物化学功能，它们是不能相互替代的。NADP 虽然也是一个氢转移酶，但是，它的功能主要是在生物合成过程中，促进在光合成的隐蔽期中形成葡萄糖。

NAD 可以由核糖开始合成^[24]，主要反应程序如下：

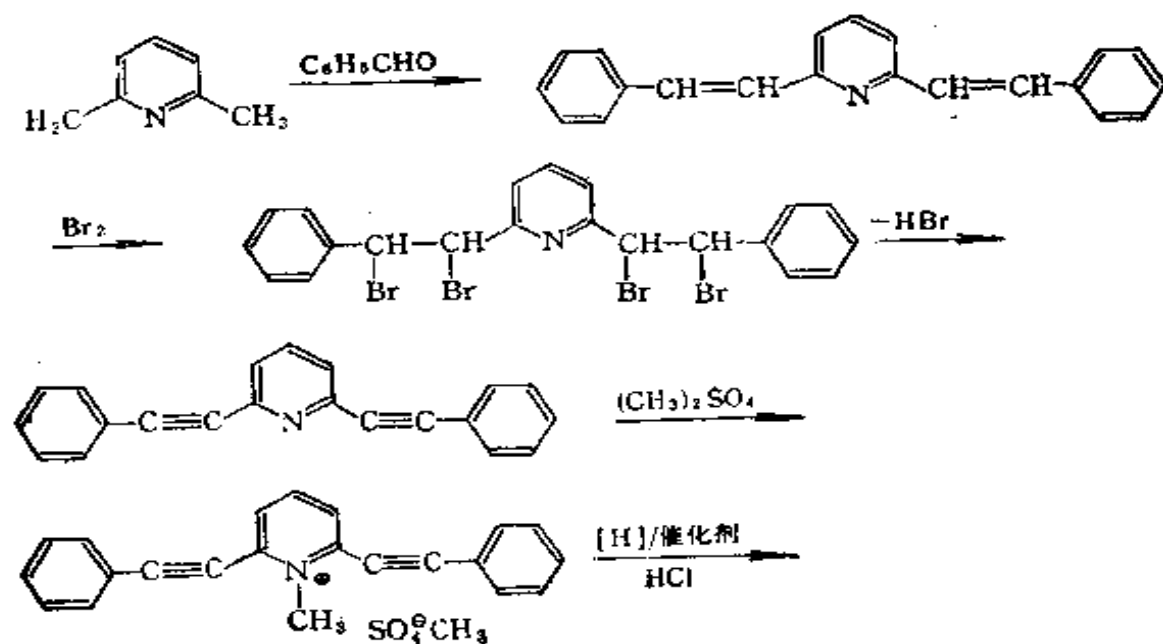


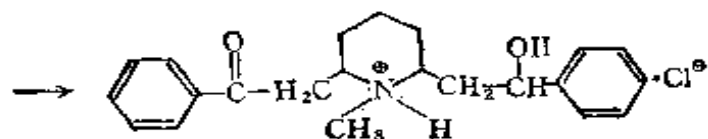


四、含六氢吡啶环生物碱

1. 山梗菜碱 (Lobeline)

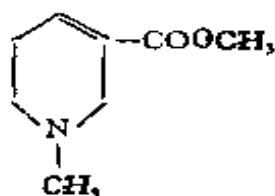
由山梗菜中提取出来的,是一种中枢神经兴奋剂,常用作治疗呼吸衰竭的急救药。其基本结构为 2, 6-二取代的 N-甲基六氢吡啶。临床上使用的是它的盐酸盐。可用下列方式合成^[25]:





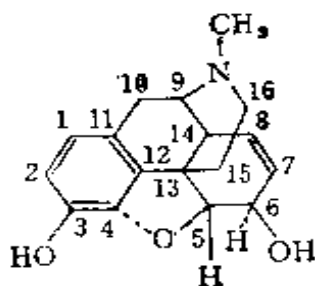
2. 槟榔碱 (Arecoline)

存在于植物槟榔中，是一种作用于胆碱受体的拟胆碱。现在医药上使用的是人工合成制剂^[26]。分子结构很简单，是 N-甲基取代的四氢吡啶：

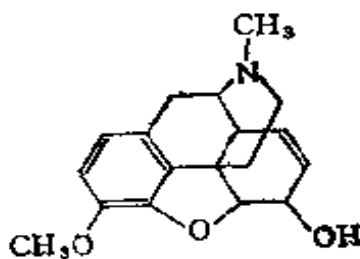


3. 吗啡类生物碱

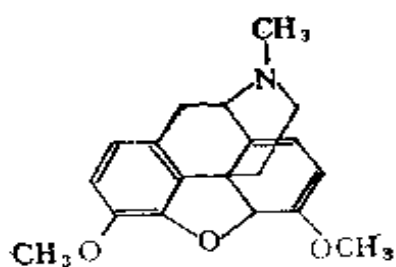
现在已经知道，鸦片中含有二十几种生物碱，其中一些是含有氢化菲型的结构，被称为菲型生物碱(另一类为异喹啉类)，如吗啡碱 (Morphine)、可待因碱 (Codeine)、蒂巴因碱 (Thebaine)、青藤碱 (Sinomenine) 等：



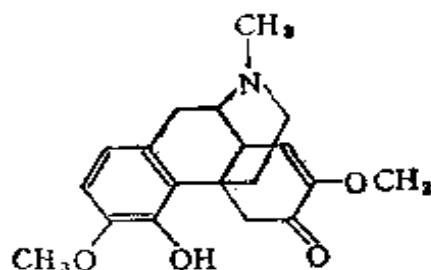
吗啡碱



可待因碱

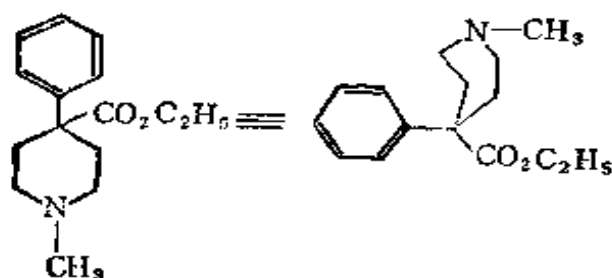


蒂巴因碱

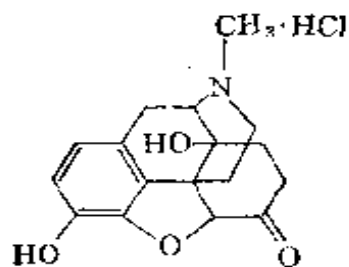


青藤碱

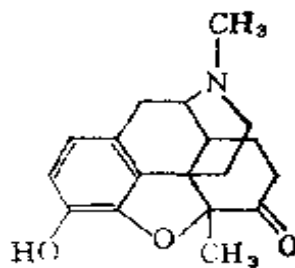
上述这些生物碱都是很好的镇痛麻醉药。在它们的分子中都含有一个氢化吡啶环,更确切地说,都含有哌替啶环。哌替啶,是Eisleb和Schaumann由苄基胍开始合成的一种止痛剂。现在临



床上使用的吗啡碱制剂,是其含三个结晶水的盐酸盐。主要用作中枢神经抑制剂,具有镇痛、镇静、镇咳和抑制肠蠕动等作用。吗啡碱作为镇痛药是优良的,但最大的缺点是容易成瘾、呕吐和产生耐药性等。



14-羟基二氢吗啡酮

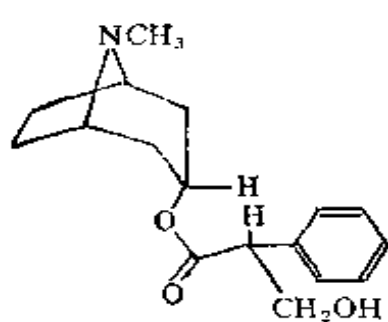


梅托潘

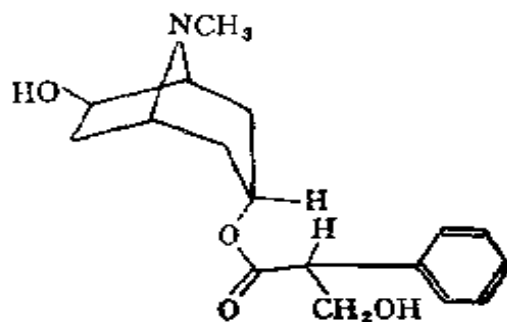
可待因碱,成瘾性较小,有优良的镇咳功能,但镇痛作用较弱,只有吗啡碱的十分之一.蒂巴因碱,有强烈的惊厥作用,毒性极大,一般不宜作为药用.吗啡碱,从1805年第一次得到纯品,到1952年完成了人工全合成^[27],中间经历了一百多年的艰苦历程,这一方面说明吗啡碱分子的复杂性,另一方面也说明了吗啡碱的重要医用价值.直到现在,人们还在为寻找既有高效的镇痛麻醉作用,而又具有极小的成瘾等副作用的吗啡碱类药物进行着大量的研究工作.在合成的一系列改造了的吗啡碱中,14-羟基二氢吗啡酮和梅托潘等是较好的吗啡类合成药物,它们的镇痛作用比天然吗啡强三倍,而副作用、成瘾性较小,并且可供口服,但是合成过程都还比较困难,所以不易扩大生产.

4. 颠茄生物碱

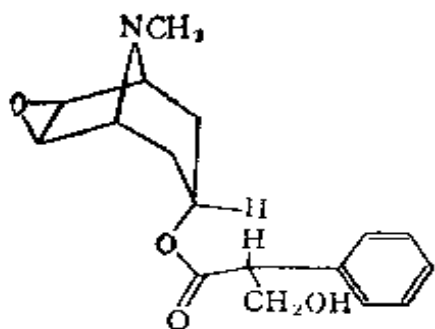
由颠茄科植物(如颠茄、莨菪、曼陀罗等)中提取得到的一类含有六氢吡啶环系的生物碱,例如:从莨菪中提取得到的莨菪碱和阿托品(Atropine);从我国青海省产的唐古特莨菪中分离得到的山莨菪碱(Anisodamine)和樟柳碱(Anisodine);由茄科植物了公藤中得到的了公藤碱 II (见第四章)等.



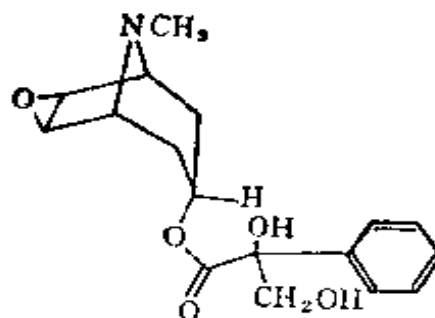
阿托品



山莨菪碱

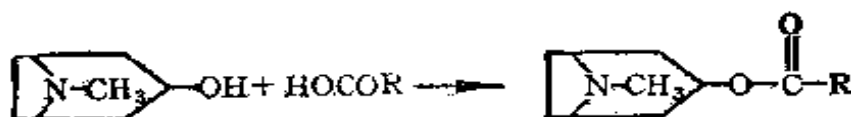


东莨菪碱



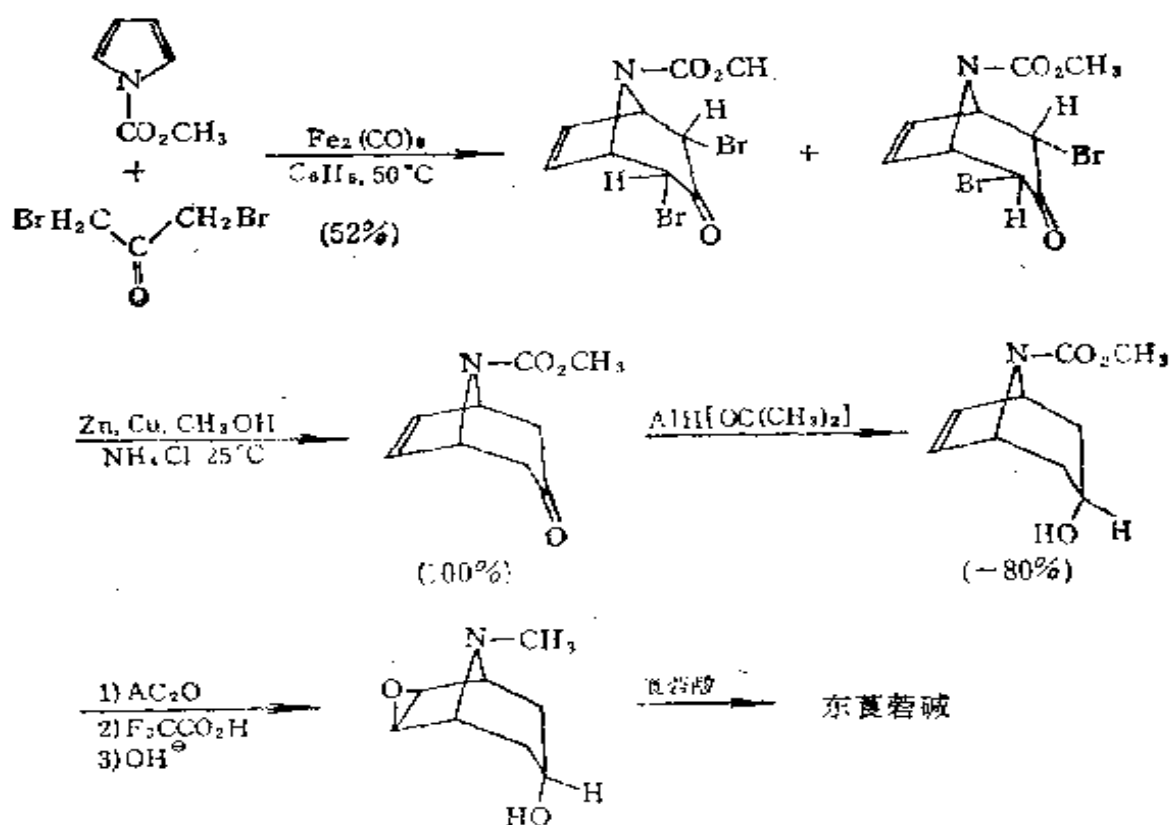
樟柳碱

上述这些生物碱都具有显著的抗胆碱功能，可用作胆碱受体阻断药。从分子结构上看，这类生物碱都是由两部分组成的：一部分是托品烷的醇衍生物(即取代的六氢吡啶环)；另一部分是有有机酸，两者以酯的形式结合起来：



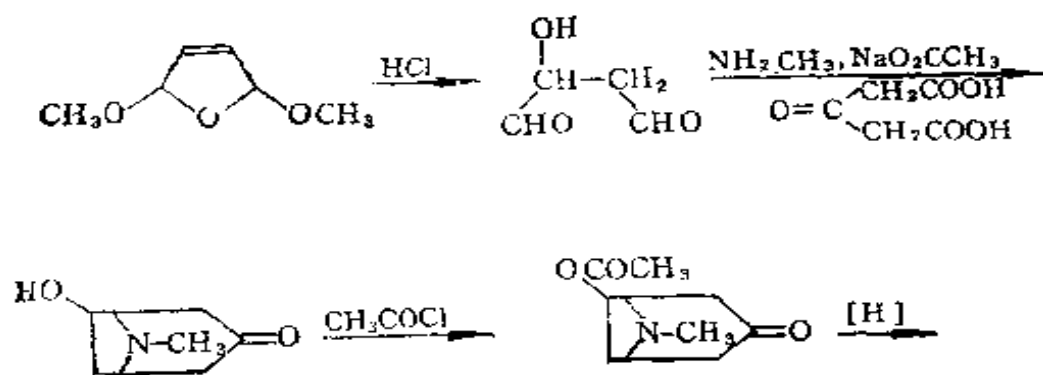
但是，各个化合物的结构也有显著的差异，正是这种差异使其显示了不同的药理性能。东莨菪碱的分子中，有一个含氧三元环，它对于中枢神经的抑制作用最强，这也正是它在中药中起麻醉作用的关键结构。而在山莨菪碱中，这个环结构被打开了，成了一个羟基，所以几乎没有一点麻醉效用，临床上不能作为麻醉剂用。药物化学家就是根据诸如此类的分子结构和药理作用的关系，去设计和合成一些具有新的功效的麻醉药。

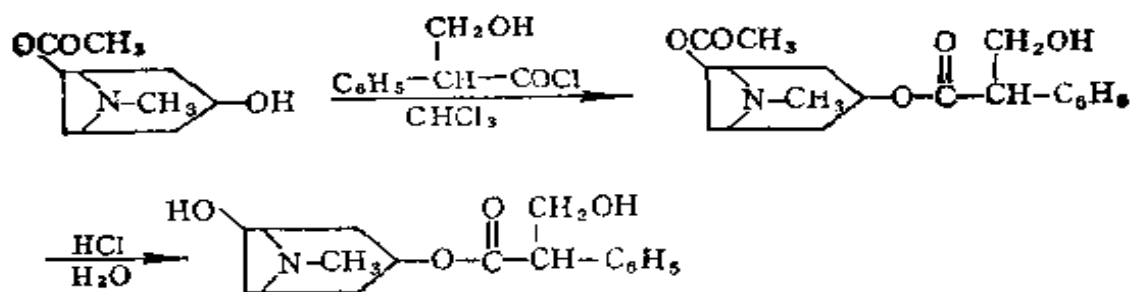
上述这些天然的颠茄类生物碱，现在都已经能够用人工方法合成了。例如东莨菪碱，可由吡咯衍生物开始来合成^[28]：



临床使用的东莨菪碱是它的氢溴酸盐，人工合成的主要是莨菪醇部分。莨菪醇，通常是一个粘稠的液体，熔点 59°C (含一个结晶水)； $[\alpha]_D^{20} -28^\circ$ ($C = 2.7$)。

山莨菪碱为 3,6-二羟基莨菪烷与(±)-莨菪酸形成的酯，临床使用的也是其氢溴酸盐，白色结晶，熔点 $176-181^\circ\text{C}$ ； $[\alpha]_D^{25} -9^\circ$ 至 -11° (10%，水)。具有扩大瞳孔和改善微循环的功能用于治疗中毒性休克和眩晕病等。可以通过鲁宾逊反应来合成^[29]：





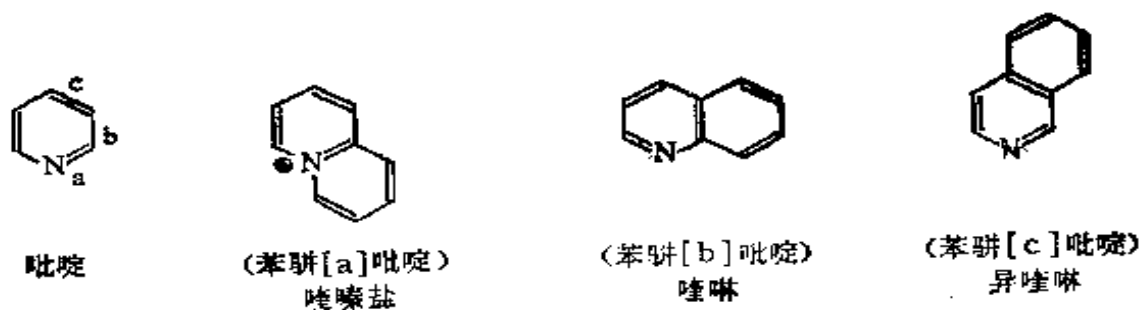
参 考 文 献

- [1] B. Bak et al., *J. C. Phys.*, **22**, 2013(1954).
- [2] A. Hantzsch, *Ann. Chem.*, **251**, 1(1882).
- [2] a. Yu. I. Chumakov et al., *Tetrahedron Letters*, No. 2, 129(1965).
 b. J. Epsztajn et al., *Pol. J. Chem.*, **54**, 341(1980).
 c. G. Caccia et al., *Sym. Commun.*, **11**, 71(1981).
- [4] R. P. Mariella, *Org. Syn. Coll.*, Vol. 4, 210(1963).
- [5] A. Padwa et al., *J. Org. Soc.*, **43**, 2029, 3757(1978).
- [6] 见第二章参考文献16. b.
- [7] G. Stork et al., *J. Org. Chem.*, **36**, 2784(1971).
- [8] R. A. Firestone et al., *Tetrahedron*, **23**, 943(1967).
- [9] a. S. R. Tanny et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6495(1972).
 b. R. L. Jones et al., *J. Chem. Soc.*, (c), 2255(1969).
 c. P. Possard et al., *Adv. Heterocyclic Chem.*, **7**, 277(1966).
- [10] E. C. Taylor, *J. Org. Syn. Coll.*, Vol. 4, 654(1963).
- [11] a. R. A. Abramovitch et al., *J. Org. Chem.*, **37**, 1690 3384(1972)
 b. J. Kavalko et al., *Coll. Czech. Chem. Commun.* **41**, 67(1976).
- [12] a. R. A. Abramovitch et al., *Adv. Heterocyclic Chem.*, **6**, 229(1966).
 b. G. Illuminati, *ibid.*, **3**, 289(1964).
- [13] a. T. Kauffmann et al., *Angew. Chem.*, Int. Ed. **10**, 20(1971).
 b. W. Adam et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2590(1969).
 c. P. Possard et al., *Adv. Heterocyclic Chem.*, **7**, 377(1966).
 d. H. J. Den Hertog et al., *Adv. Heterocyclic Chem.*, **4**, 121(1965).
- [14] M. M. Robison et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 457(1955).
- [15] a. M. Poterse et al., *Riv. Trav. Chim.*, **80**, 1376(1961).
 b. J. D. Cook et al., *J. Chem. Soc.*, (c), 2727(1968).
- [16] a. V. Bockelheide et al., *Tetrahedron*, **20**, 33(1964).
 b. H. C. Brown et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3308(1951).

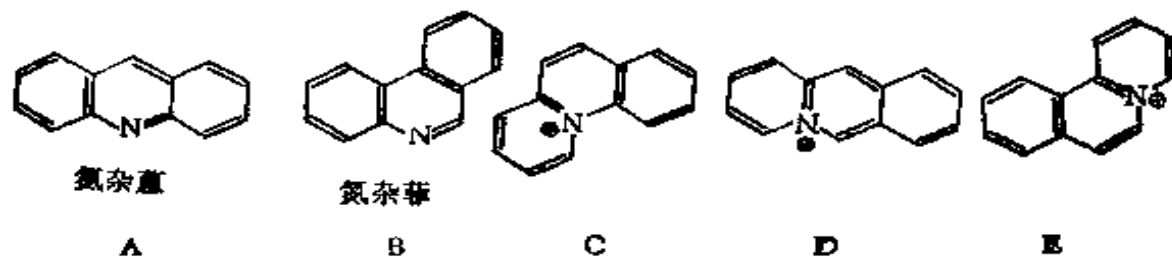
- [17] A. Markovac et al., *J. Org. Chem.*, **35**, 841(1970).
- [18] H. P. Stephenson et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2050(1957).
- [19] R. M. Acheson *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds*, 3rd. Ed., P. 261.
- [20] I. Spath et al., *Chem. Ber.*, **61**, 327(1928).
- [21] S. A. Harris et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1245(1939).
- [22] R. A. Kuhn et al., *Naturwissenschaften.*, **27** 469(1939).
- [23] R. A. Firestone et al., *Tetrahedron.*, **23**, 943(1967).
- [24] N. A. Hughes et al., *J. Chem. Soc.*, 3733(1957).
- [25] H. Wielan, *Ber.*, **54**, 1784(1921).
- [26] Ger. Pat, 485139.
- [27] Gates Tschadi, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1109(1952).
- [28] a. H. King, *J. Chem. Soc.*, **115**, 476(1919).
b. G. Fodar et al., *ibid.*, 322(1961).
c. Polonovski, *Compt. Rend.*, **180**, 1755(1925).
- [29] 谢晶曦等;科学通报,**20**,197(1975).

第八章 苯骈吡啶环体系

吡啶环和苯环骈合而成的稠环体系，从结构上可分为两大类，即一苯骈吡啶类和二苯骈吡啶类。由于吡啶环上有三个不同性质的边，即 a 边、b 边和 c 边，所以和一个苯环骈合，理论上应有三种情形，即应有三类一苯骈吡啶环系。



二苯骈吡啶类也有两种方式；线型二苯骈吡啶和角型二苯骈吡啶。这两种类型的二苯骈吡啶，理论上有多种复杂的耦合环系（与吡啶的不同的边骈合成的），但实际上只有下列五种：

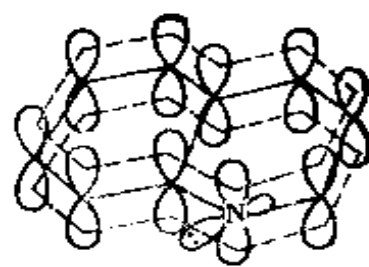
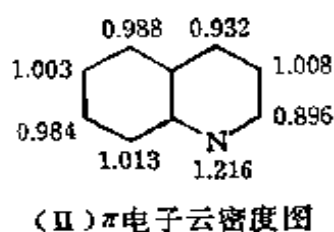
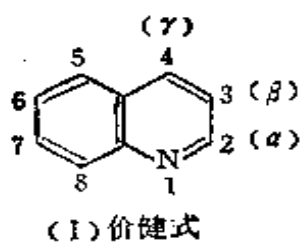


在 C, D, E 三个离子型的结构中，都只有一个完整的苯环结构，所以严格地说，它们也不应算做二苯骈吡啶类化合物。因此，本章将着重讨论喹啉、异喹啉、氮杂蒽和氮杂菲等四种类型的苯骈吡啶环系。

§ 1 喹 啉

一、结构和物理性质

喹啉，最早是 Rungl 从煤焦油中分离得到的 (1834)。后来通过加热辛可宁生物碱也得到了一个性质相似的化合物，40 年



后才证明，由这两种不同途径得到的物质是同一种化合物，称为喹啉 (quinoline)。它具有萘一样的分子结构，只是在 1-位上，N 代替了 CH，所以也可以叫氮杂萘或苯并 [b] 吡啶。按照分子轨道理论的观点，喹啉像萘一样，分子中的十个 p 电子是互相交叠的。但是，由于在环中有一个电负性强的氮原子，所以它更像吡啶分子，环上的电子云密度下降了，它发生亲电取代反应的能力比萘要小得多，它的共振能值也比萘的小，不过比吡啶的共振能还是大很多，这也说明在喹啉分子中吡啶环部分和苯环部分的所有环上 π 电子 (包括氮上 p 电子) 是存在一个相互交叠的大 π 键的。

根据价键学说，喹啉分子则是由下列一些共振结构组成的共振杂化体：

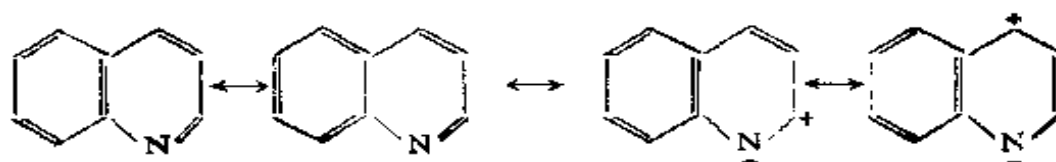
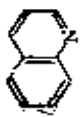
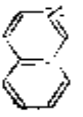
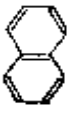


表 8-1 物理常数

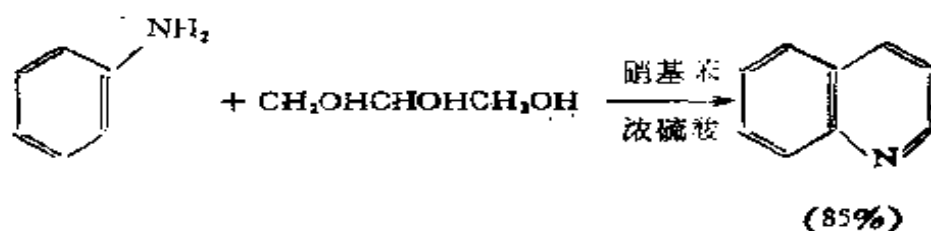
化合物	pK _a	偶极矩(D)	共振能 (kcal/mol)	H的化学位移 (δ -ppm)					
				1-H	2-H	3-H	4-H	5,6,7,8H	最大差值
	4.94	2.10	47.3		8.84	7.13	7.25-8.30	7.25-8.30	1.71
	5.14	2.60		7.18-7.89		8.43	7.18-7.89	7.18-7.89	1.25
			61.0	2.68	7.38	7.38	7.60		0.30
	5.23	2.26	31.9		8.51	7.14	7.55		1.37

显然,上式中的电荷分离状态的共振结构不是主要的,而且也像萘一样,分子中的双键位置远不像苯那样,是有一定程度的“定域化”的,就像式(II)中表示的那样,环上各点的电子云密度是不相等的.在外磁场中,各个位置上的氢质子的化学位移值也是不等的,而且比萘分子的有更大的差值,如表 8-1 所示。

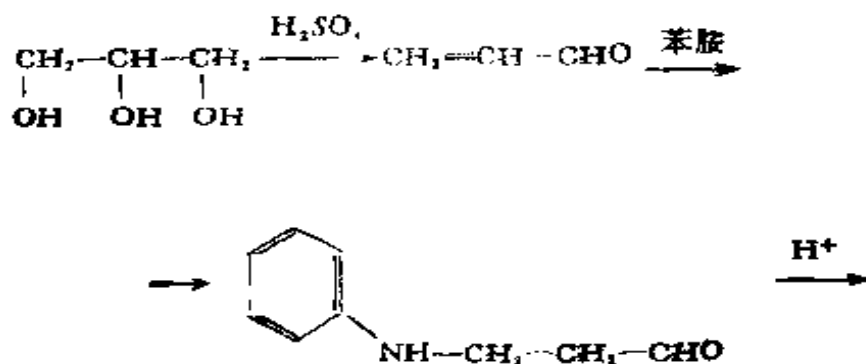
二、一般合成方法

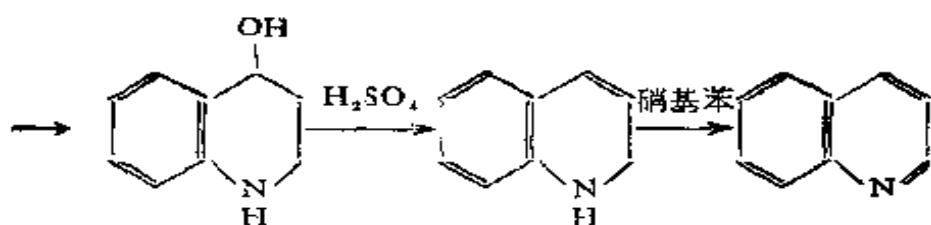
1. Skraup 喹啉合成法

将苯胺、甘油的混合物与硝基苯和浓硫酸一起加热生成喹啉的反应,称为 Skraup 反应^[1],如下式所示:

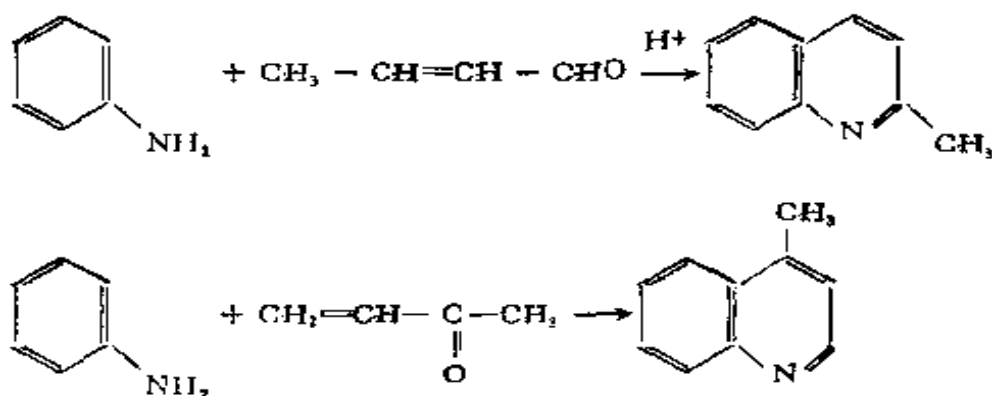


这个反应的过程,首先是甘油在浓硫酸的作用下脱水形成丙烯醛,这是 α, β -不饱和的醛,生成后立即与体系中的苯胺发生 Michael 加成,加成物在酸作用下关环,然后脱氢生成最终产物喹啉,即:





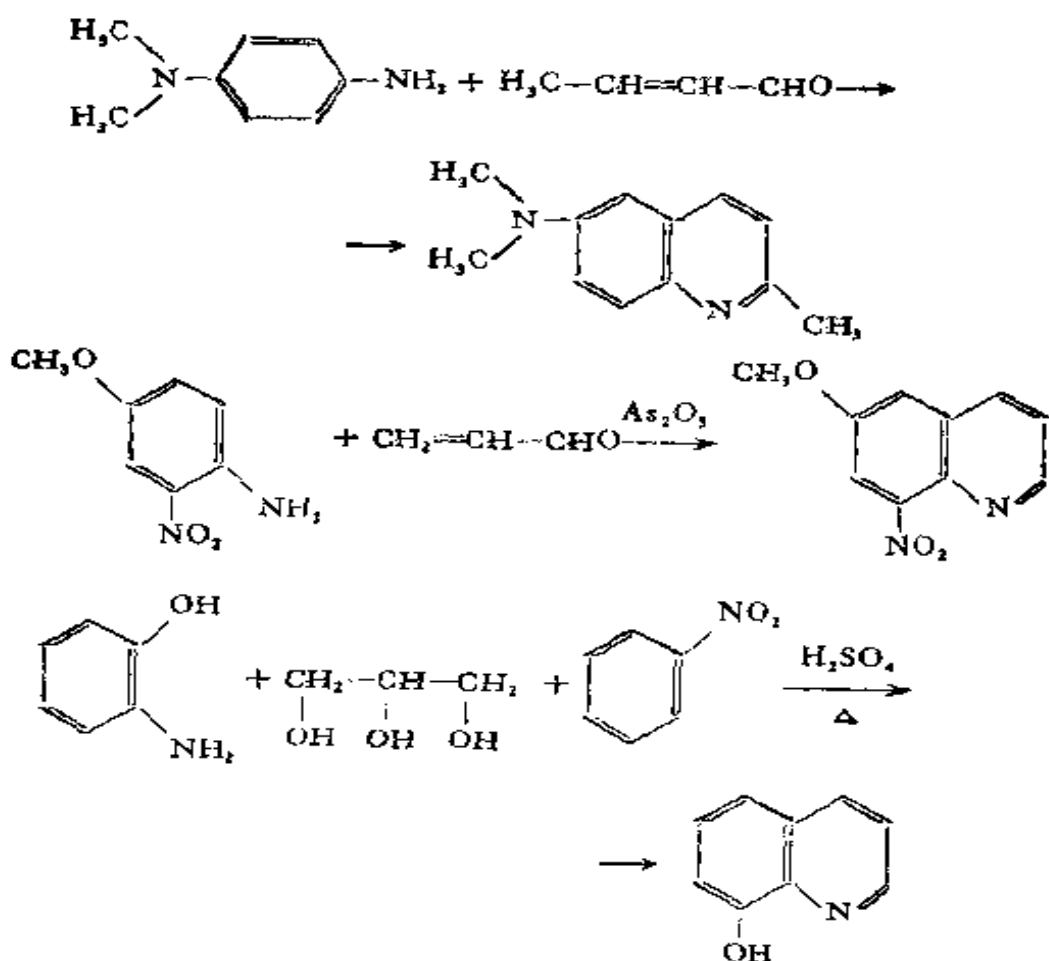
由上式可见，Skraup 反应的直接反应物是苯胺和 α, β -不饱和醛。因此，下面的两个反应应当能够顺利地生成相应的喹啉化合物：



这两个反应说明，在 Skraup 反应中，芳胺与 α, β -不饱和羰基化合物是发生 Michael 加成而不是生成西佛碱的^[2]。

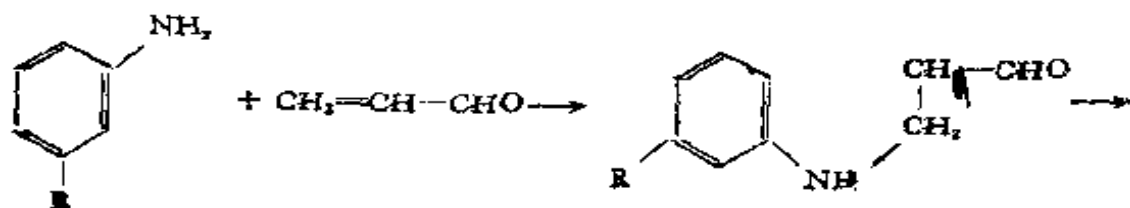
实验证明，硝基苯在这个反应中只是一个脱氢氧化剂，根据不同的反应物，也可以选用其它试剂来实现这一步反应，例如四氯化锡、氧化砷、碘、氧化铁、三氯化铁和硝基苯磺酸等等。Skraup 反应在开始的一步是十分激烈的。操作时要特别小心，不过，反应若不激烈，则会大大地影响喹啉的产率。为了使反应不致于因为过于激烈而冲出反应器，常在体系中加入一些硫酸亚铁。另外，在反应体系中同时加入适量的硼酸，还可以提高产物的产率。但是，它们的作用机制是什么，现在还不很清楚。

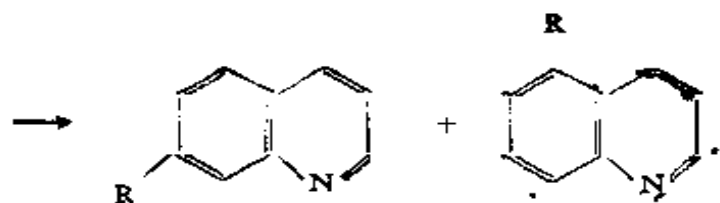
Skraup 反应，是一个应用十分广泛的反应。通过选择不同的芳香胺和取代的 α, β -不饱和羰基化合物，能够合成各种取代喹啉和含喹啉环结构的稠环化合物，例如：



8-羟基喹啉, 是分析化学中常用的一种螯合剂, 同时它还有很强的杀精子作用, 所以也可以用作外用避孕药。8-羟基喹啉的卤代衍生物, 如双碘喹啉、氯碘喹啉、喹碘仿等等都是很好的杀原生动物的药物。

当采用间位取代的芳香胺进行 Skraup 反应时, 产物为 5-取代或 7-取代的喹啉化合物。在这种情况下, 原芳香胺上的取代基的性质对于分子内发生环化的方向是有影响的, 例如:

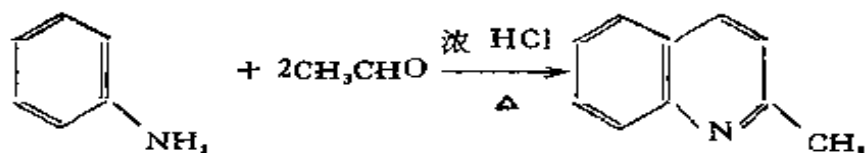




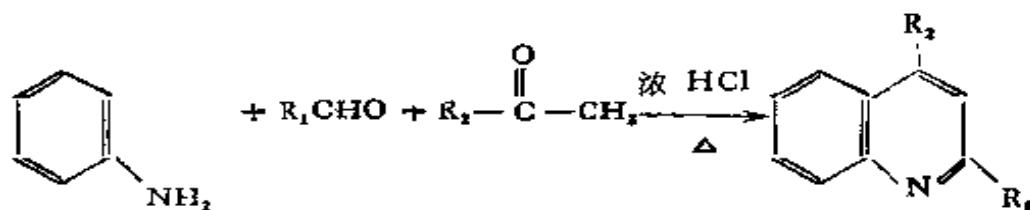
当 R 为给电子取代基， $-\text{OH}$ ， $-\text{CH}_3$ ， $\text{CH}_3\text{O}-$ 时，主要生成 7-位取代喹啉；R = $-\text{NO}_2$ ， $-\text{COOH}$ 时，主要产物是 5-位取代喹啉；当 R = $-\text{Cl}$ ， $-\text{Br}$ 等取代基时，得 5-位和 7-位取代喹啉的混合物。

2. Doebner-Von Miller 反应^[3]

在形式上，这个反应与 Skraup 反应十分相似，即用芳香伯胺和一个醛在浓盐酸存在下共热，无须加入任何氧化剂就能生成相应的取代喹啉。例如：



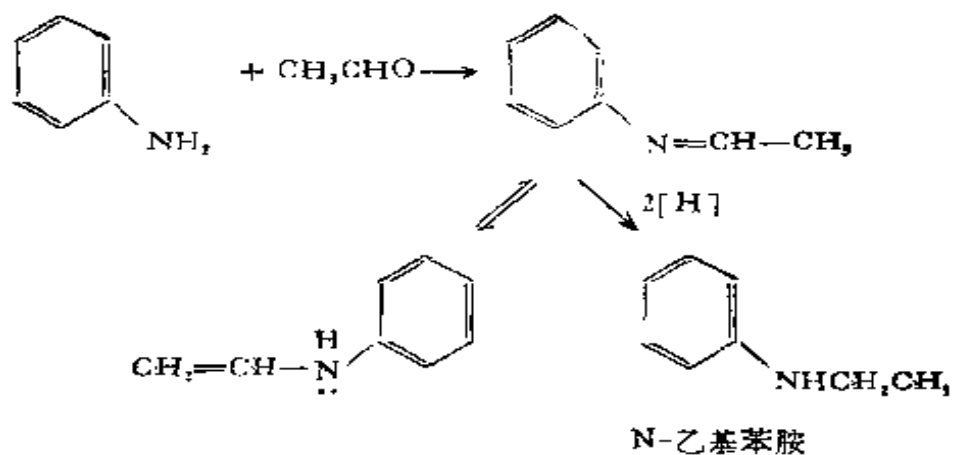
在同样条件下，改用一个分子的醛和一个分子的甲基酮进行上述反应，则得 2,4-二取代喹啉 (Beyer 改进法)：



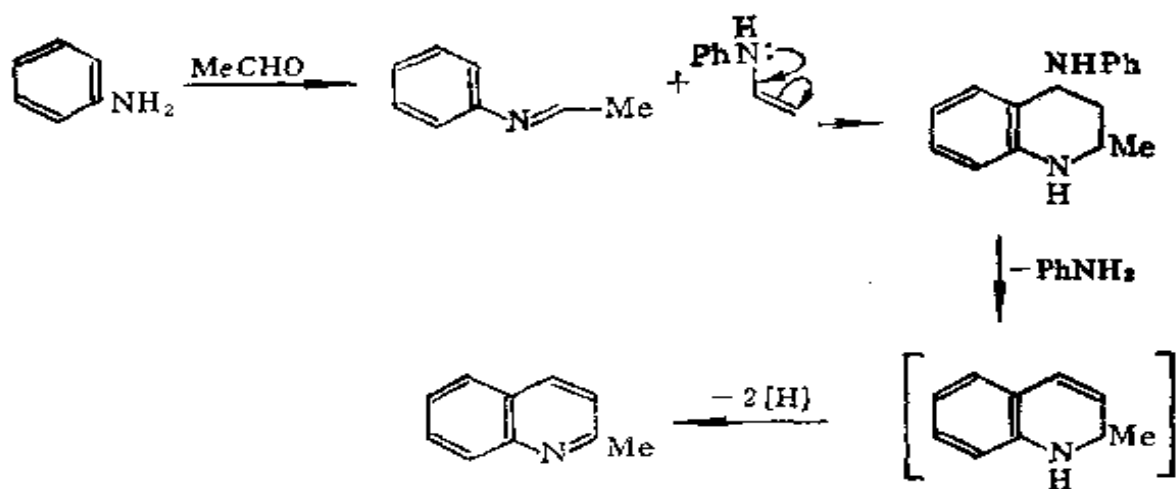
Riehm 利用两个分子的甲基酮和一个分子的芳胺反应也能生成 2,4-二取代喹啉化合物^[4]。

Doebner-von Miller 反应的机制现在还不十分清楚，但是它与 Skraup 反应的机制不同是肯定的。实验证明，当这个反应在 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OD}$ 中进行时，D 并未进入反应产物的分子结构中，所以，似乎乙醛并不是先生成巴豆醛，然后再与苯胺反应的。同时，

在这个反应中还得到了副产物 N-乙基苯胺，这些结果都说明，Doebner-von Miller 反应很可能是首先生成了中间产物 Schiff 碱：

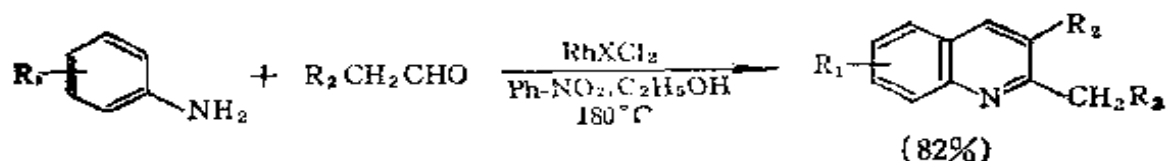


中间产物 Schiff 碱再发生自身的加成缩合反应环化，最后经芳构化得到取代喹啉，如下式所示：



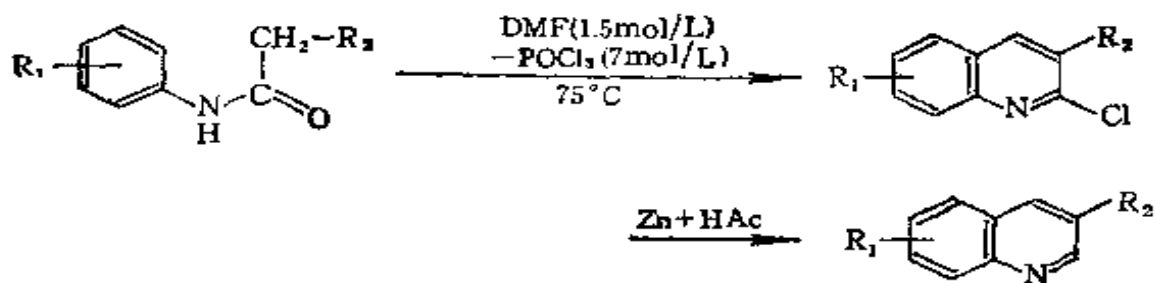
近年(1979年), Watanabe^[5] 利用铈络合物作为催化剂,使用

芳胺和一个脂肪醛反应,以很好的产率合成了取代喹啉,例如:



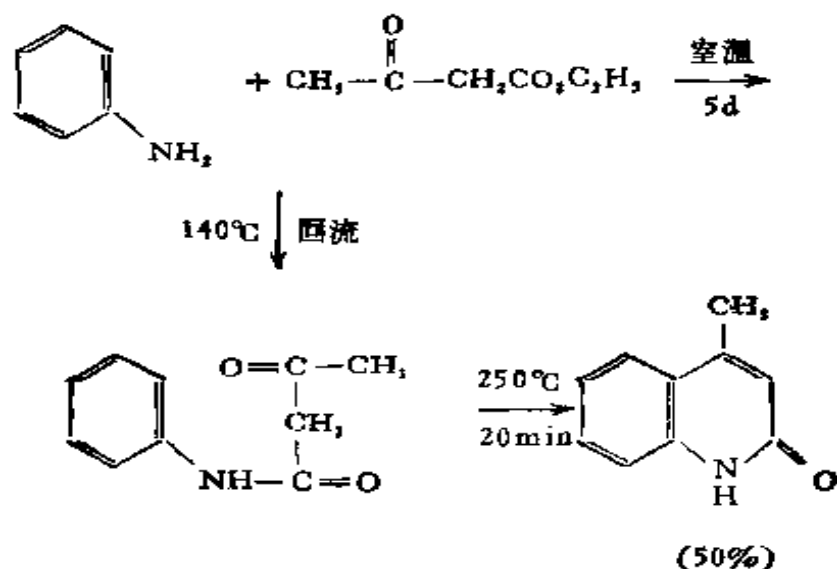
式中 X 为降冰片二烯。

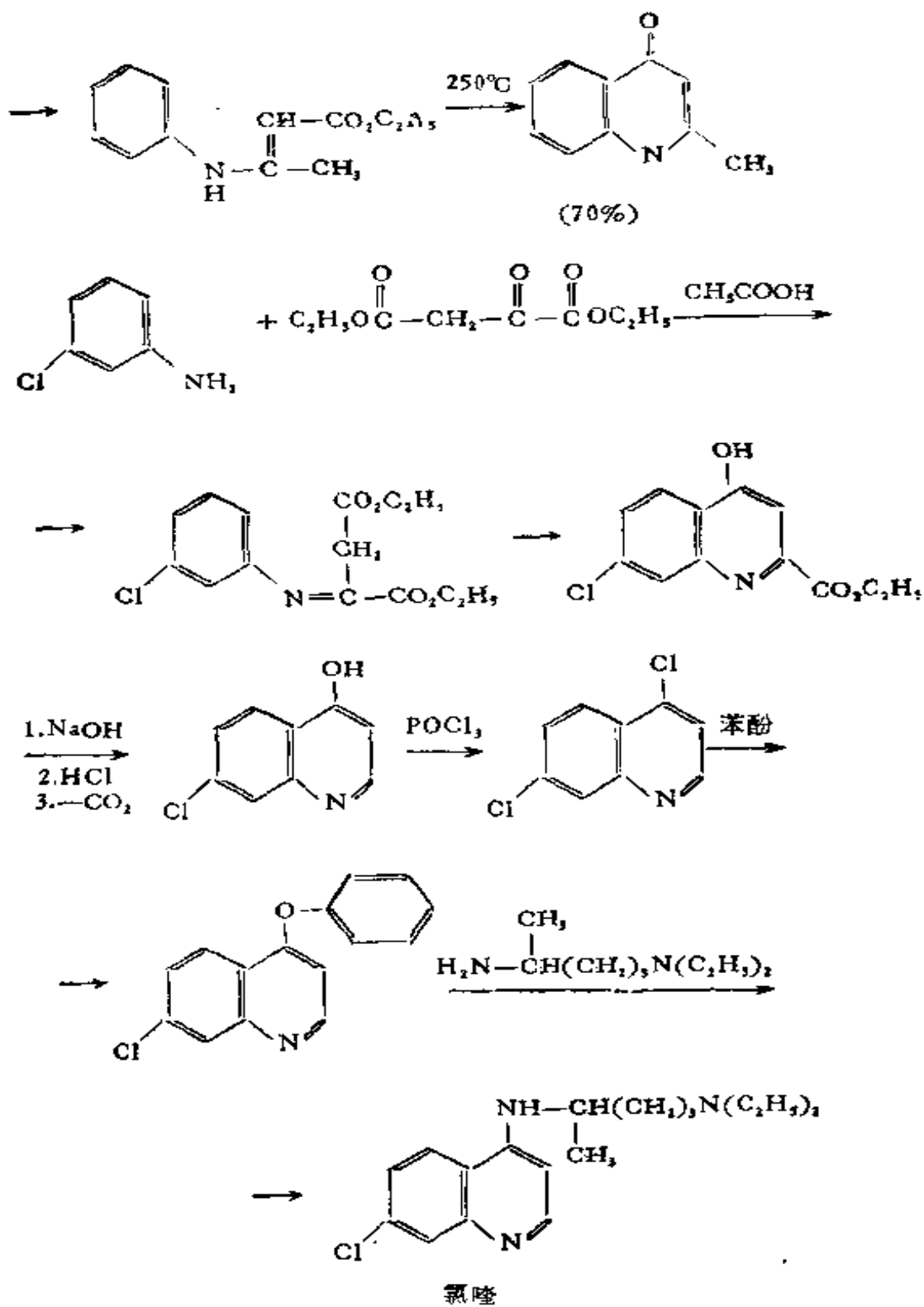
另一个新的合成 3-取代喹啉的方法是用饱和的羧酸芳酰胺,在催化剂作用下关环,如下式所示:



3. 芳胺与 β -二羰基化合物缩合

此反应缩合后发生分子内关环,芳构化同样能够生成各种取代喹啉^[6],例如:

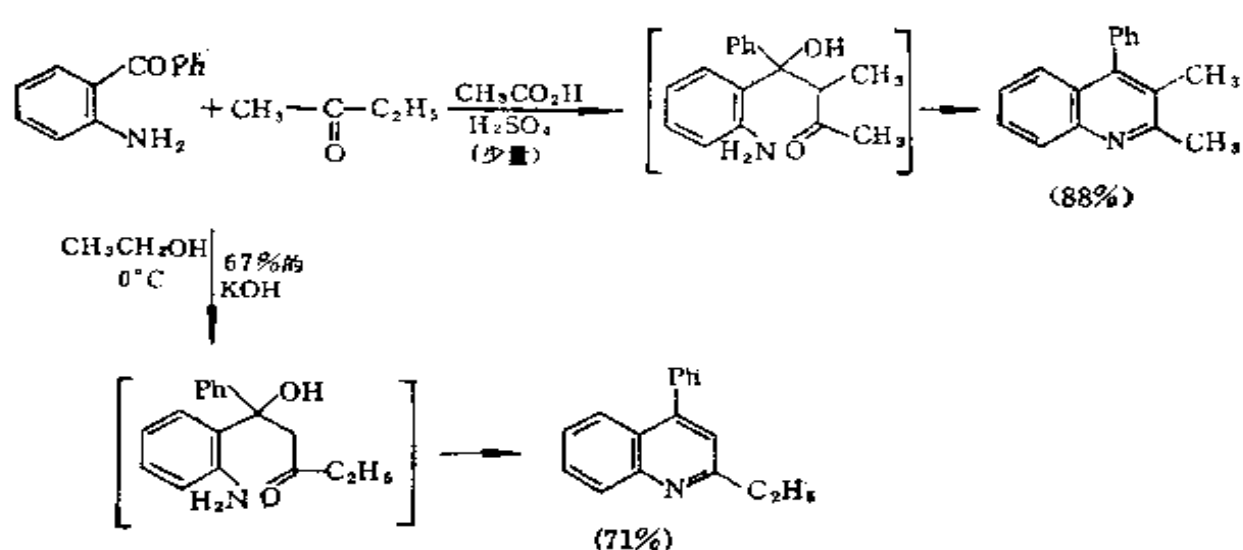




氯喹是现在临床上常用的一种优良抗疟药物。

4. Friedlander 合成法^[7]

邻氨基苯甲醛或酮和一个含有 $-\text{CH}_2-\overset{\ominus}{\text{C}}=$ 结构单元的化合物反应,得 2-,3-或 4-位带有取代基的喹啉化合物。例如:

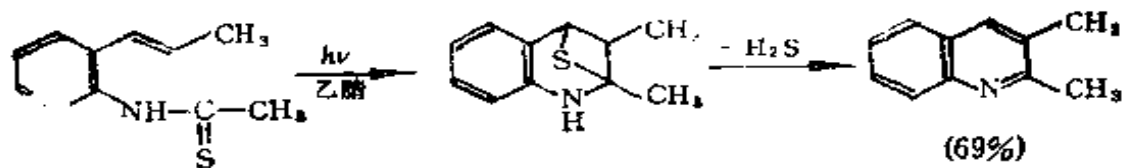


由上式可以看到, Friedlander 反应的特点是在不同的介质中能生成不同结构的过渡态和产物。在酸性介质中,脂肪酮或醛容易生成烯醇式,后者与芳胺反应时,占优势的方向是亚甲基碳原子进攻芳胺的邻位羰基,所以得式中的前面一个取代喹啉;而在碱性条件下,则是甲基酮部分的甲基形成的负碳离子优先进攻芳胺中的羰基,所以主要生成后一个取代喹啉。

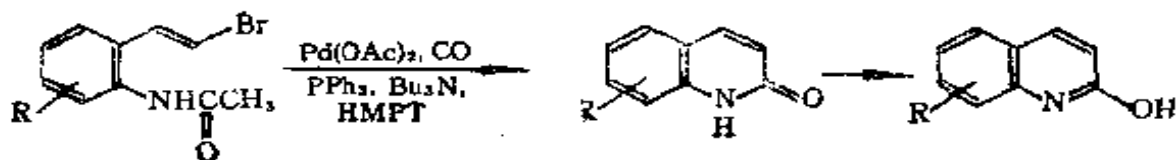
环状的脂肪酮也能发生 Friedlander 反应。Friedlander 反应与前面的几个合成喹啉的方法的主要差别在于环化方式不同。前面方法是通过环化反应的前体化合物在芳环上发生分子内的亲电取代反应而关环的,而 Friedlander 反应则是通过芳环的邻位两个取代基上的官能团之间的反应而关环的,首先是活泼亚甲基与羰基发生亲核加成,然后是芳胺中的氨基再与链上的羰基进行“加成-消除”过程的反应。

近年(1980年)发现^[8],利用 N-取代的邻烯基苯胺为前体化

合物，能顺利地发生分子内关环而形成相应的取代喹啉，例如：

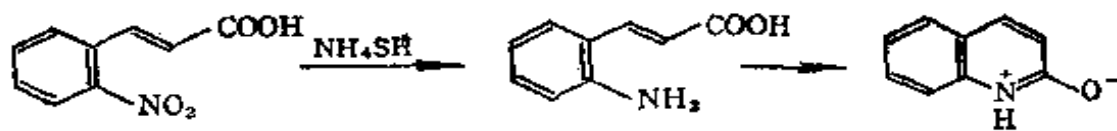


M. Mori 等(1979 年)用 N-乙酰基-邻位溴乙烯芳胺在钯催化剂作用下关环，合成了 2-位羟基喹啉^[9]：



邻位氰基的芳胺也能发生类似的关环反应^[10]，生成 4-位氨基的喹啉化合物(1979 年)。

另一种通过邻二取代基官能团反应而关环的方式是在 C—N 之间闭环^[11]，这是更方便的有广泛用途的反应，例如：



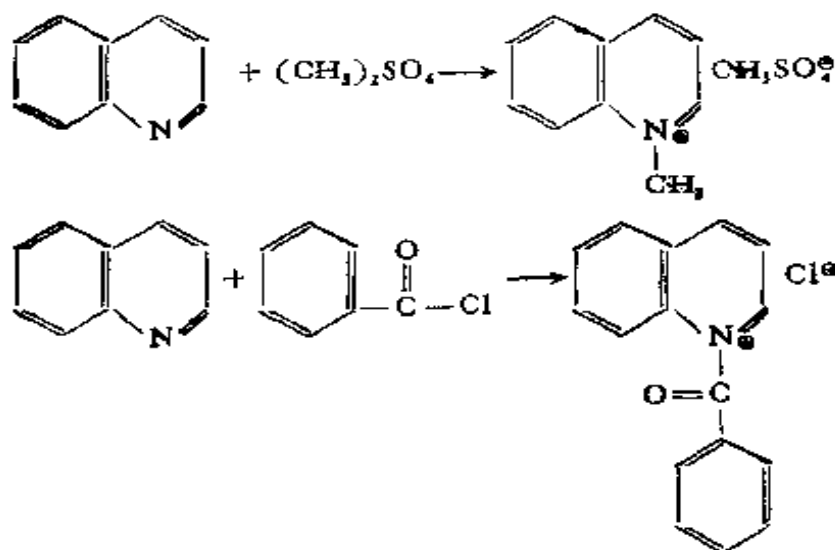
由邻硝基苯甲醛与丙酮缩合，然后在 $\text{Sn} + \text{HCl}$ 条件下关环得 2-甲基喹啉。

三、化学性质

喹啉在结构上是吡啶和苯的稠合体；但在化学反应中的行为却像是吡啶和萘的“混血儿”，所以它的化学性质，几乎处处都看得出吡啶和萘的“影子”。

1. 碱性

喹啉,像吡啶分子一样,含有一个三级氮原子,所以也是一个碱 ($pK_b = 4.94$).但是由于稠合上一个碳环,使其碱变得比吡啶



的碱性($pK_b = 5.23$)弱了,然而它仍能 and 强酸生成盐,同时它也能和某些试剂形成季胺盐.这些季胺盐与强碱反应则生成“季胺碱”.在这种季胺碱的分子中,原来氮原子上的一对未共用电子与试剂中的共轭酸结合,这个过程也可看成是氮被氧化了,形成带有正电荷的氮,因而使得整个吡啶环上的 π 电子云更倾向于氮原子,带正电荷的环氮原子的这种强吸电子作用,能使2-位环碳原子带有足够的正电性,其结果是这样的“季胺碱”能互变异构为中性的(非离型的)羟基化合物.后者,有人称之为假碱(Pseudobase),即:

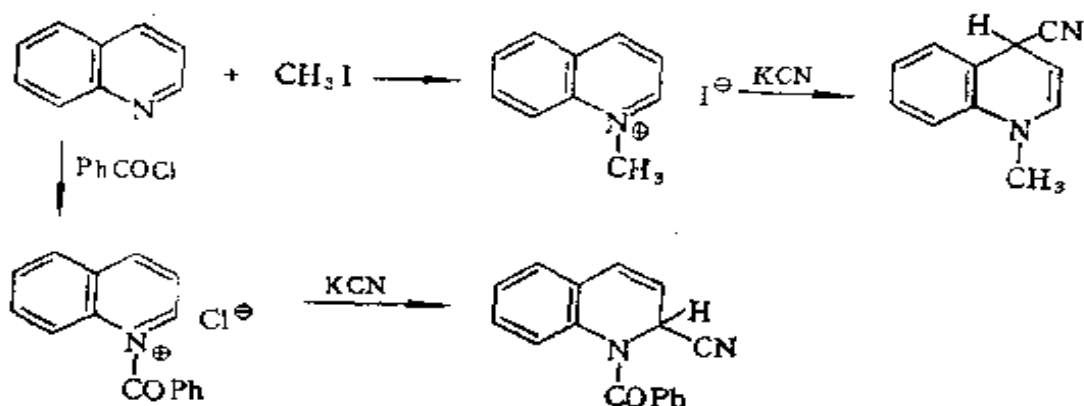


在假碱分子中,吡啶环部分已经失去了芳香环的特征,而且在2-

位碳原子上同时连有两个官能团 ($-OH$ 和 $-N-CH_3$), 所以这种结构不太稳定, 能进一步发生电子转移并开环而形成邻二取代苯:



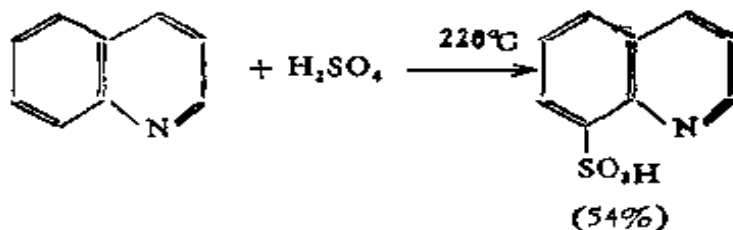
喹啉季胺盐与氰化钾反应, 随着体系中原来的共轭酸的不同, 能生成两种不同结构的“假碱”, 例如:



后面生成的这个化合物, 通常称为 Reissert 化合物^[12].

2. 取代反应

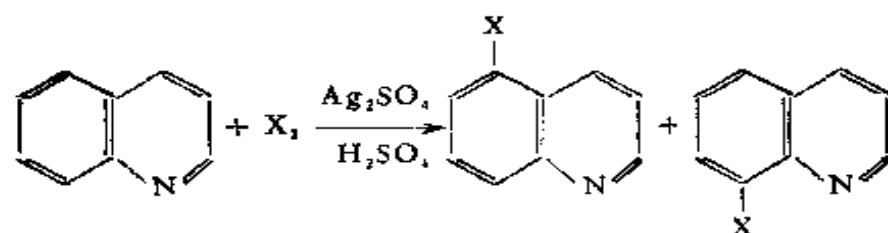
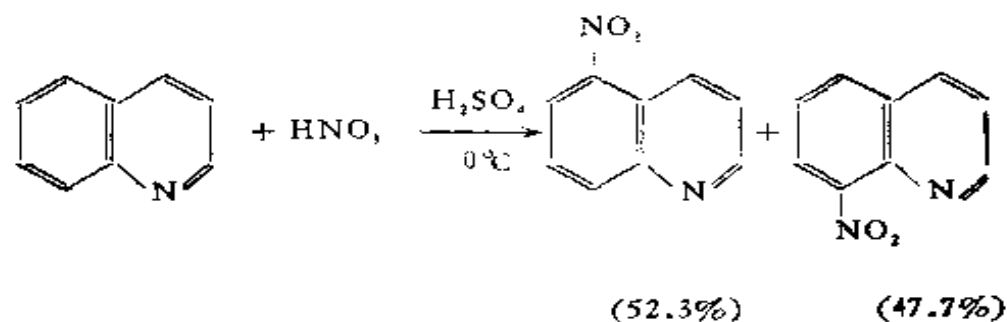
如前所述, 喹啉分子具有萘分子一样的结构, 所以还能发生类似于萘一样的亲电取代反应, 但是由于环氮原子的影响, 喹啉分子中苯环部分的 π 电子云密度要比吡啶部分的 π 电子云密度高, 所以在通常情况下亲电取代反应总是优先在苯环部分的碳原子上发生, 而且像萘一样, 主要是生成 5-位和 8-位取代产物。例如:



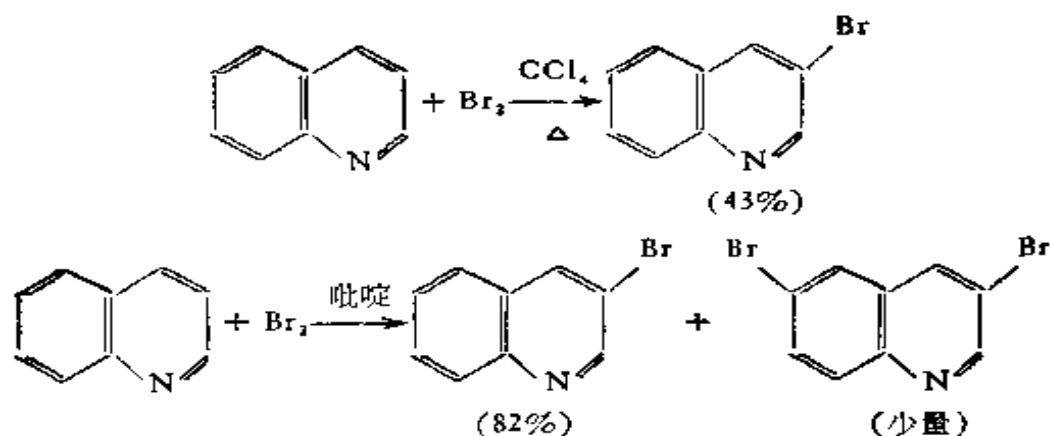
当用发烟硫酸磺化时, 得 5-, 7- 和 8-位取代的混合物。因为磺

化反应是可逆的,所以当反应温度在 300℃ 以上时,则主要得 6-位取代产物。

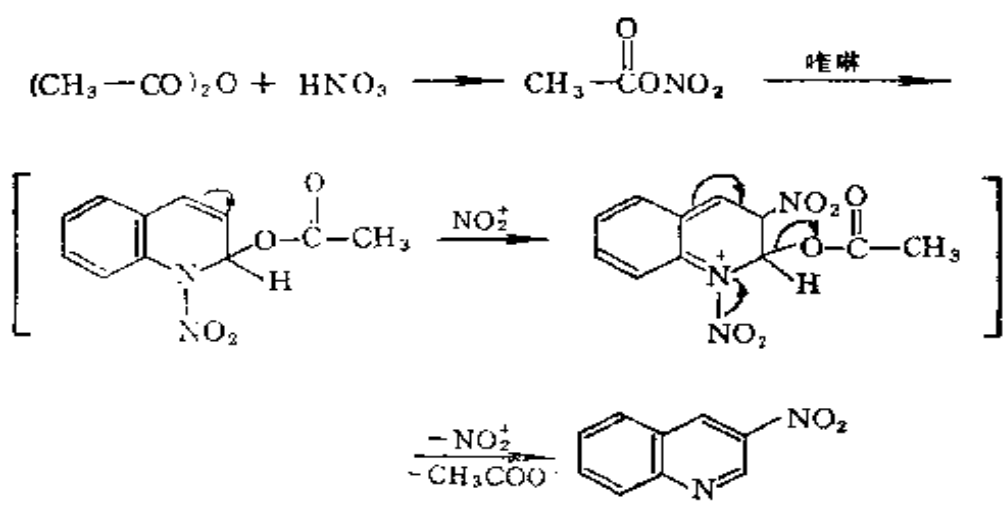
硝化反应和卤化反应一般也是主要生成 5-位和 8-位取代喹啉,如:



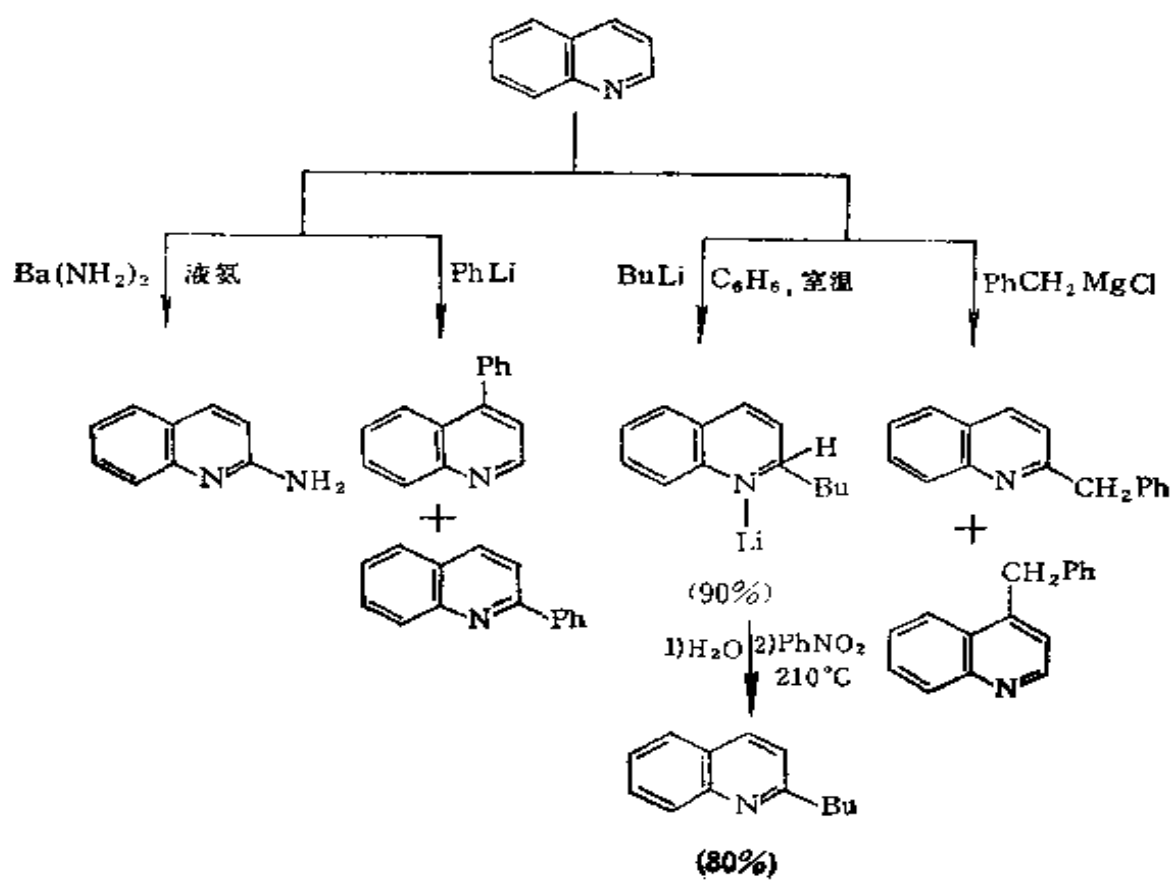
式中 X = Cl, Br, I. 当 X = Br 时,两个溴代产物几乎是等量的. 但是,溴化反应所用的溶剂对于溴代方向有很大的影响,例如:



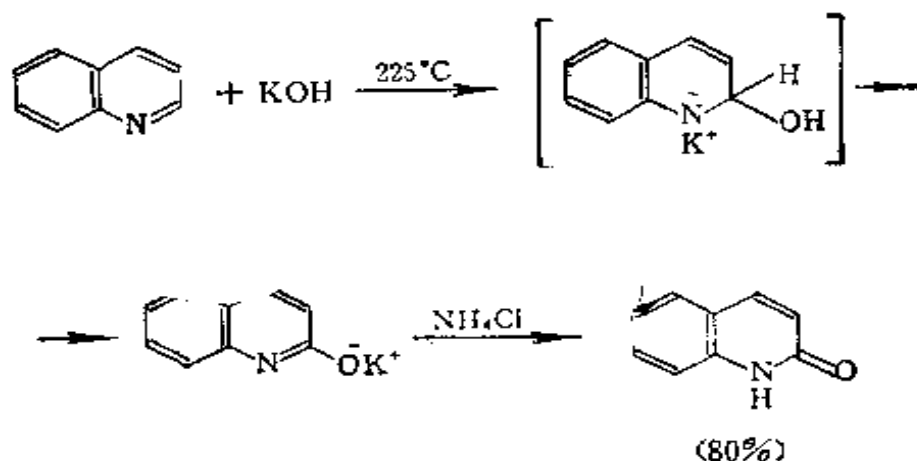
喹啉的硝化反应也有类似的情形,例如,当喹啉在醋酸酐存在下(不加入硫酸)进行硝化反应时,则得 3-硝基喹啉. 产生这种反常结果的原因,可能是在醋酸酐存在下硝化反应有完全不同的反应机制:



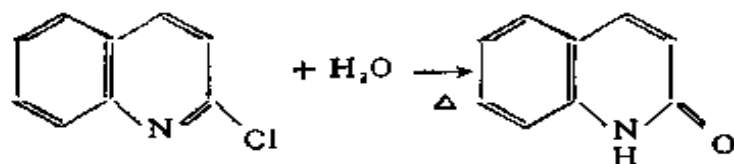
喹啉，也能像吡啶那样发生亲核取代反应，这在其共振结构式中可以看出，亲核试剂主要是进攻喹啉分子中的 2-位或 4-位环碳原子，例如：



喹啉与苛性碱共热，能生成 2-羟基化合物的盐，后者再与 NH_4Cl 反应，则得喹啉酮：

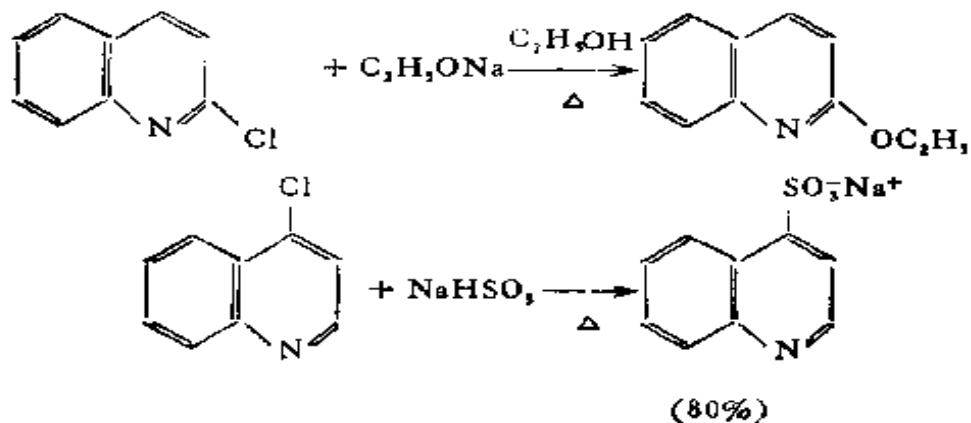


喹啉-2-酮，也可以由 2-氯代喹啉水解制得：



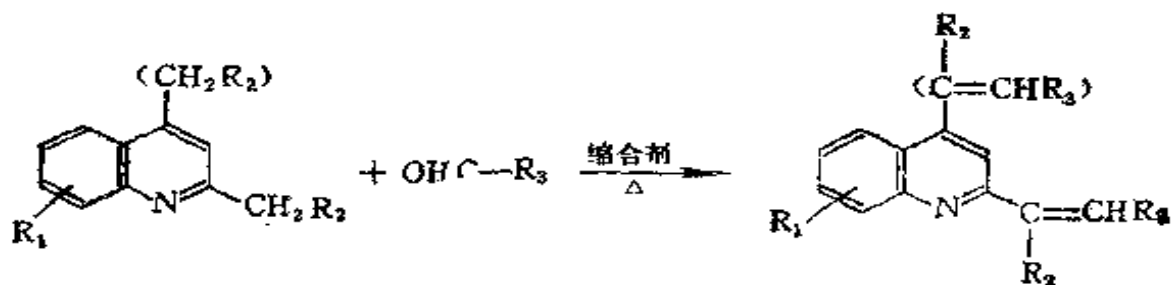
这个反应也是一种亲核取代反应，是“OH”置换“Cl”的反应，生成物互变异构为更稳定的喹啉-2-酮。

2-位和 4-位上的卤素也能被其它一些亲核试剂取代，如下式所示：

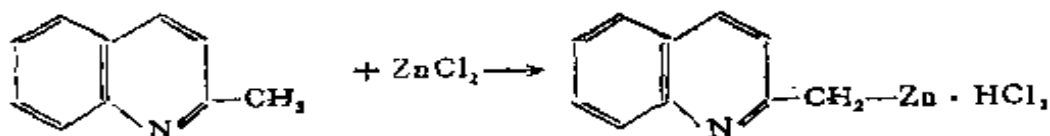


3. 侧链烷基的反应

烷基取代喹啉的侧链反应，主要是侧链中 α -碳原子上的活泼氢的反应，像苯系中的苄基一样，尤其是吡啶环部分的 2-位和 4-位上的烷基由于受环氮原子的影响，这里的侧链 α -碳原子上的氢比苄基氢更活泼，可用下面的图式表示：

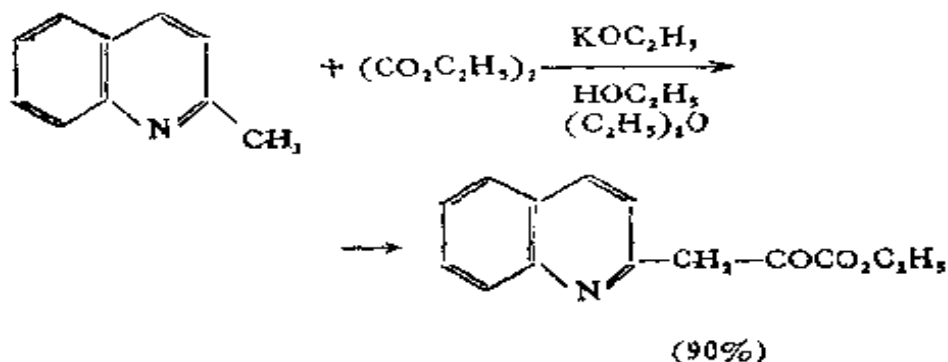


$ZnCl_2$ 是常用的一种缩合剂，它的作用可能是首先与喹啉侧链上的活泼甲基或亚甲基形成络合物，然后再与醛反应的。如：



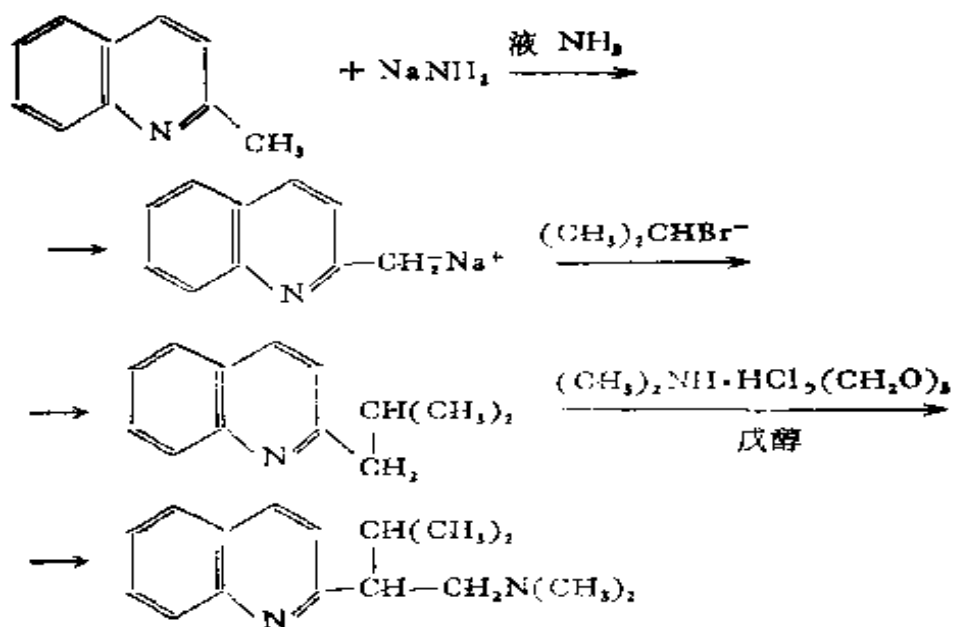
这是决定整个反应速度的一步，据初步测定，它的活化能为 22.2 kcal/mol。

在 Claisen 缩合反应的条件下，喹啉环上的 2-位或 4-位甲基或亚甲基也能与各种酯反应，一般产率都很好，如：



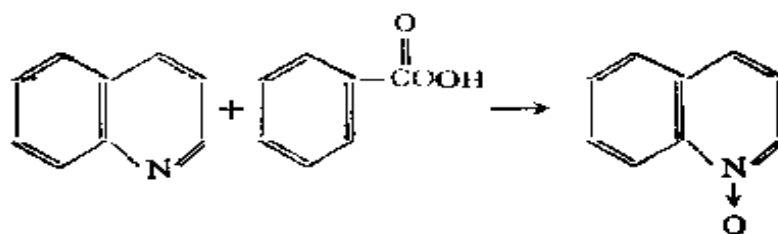
2-甲基喹啉在液氨中还能与氨基钠反应，生成钠化物，甚至也

能像苯甲基一样发生满尼赫反应,例如:

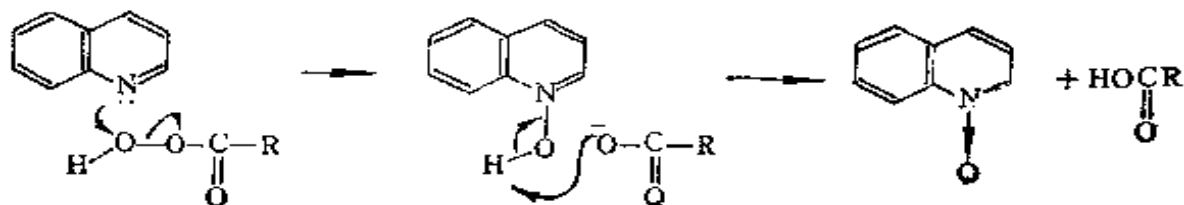


4. 氧化反应

(1) N-氧化喹啉 喹啉分子中的环氮原子上的未键电子对,很容易被氧化而生成 N-氧化物。Meisenheimer 利用过氧化苯甲酸氧化喹啉,第一次合成^[13]喹啉的 N-氧化物:

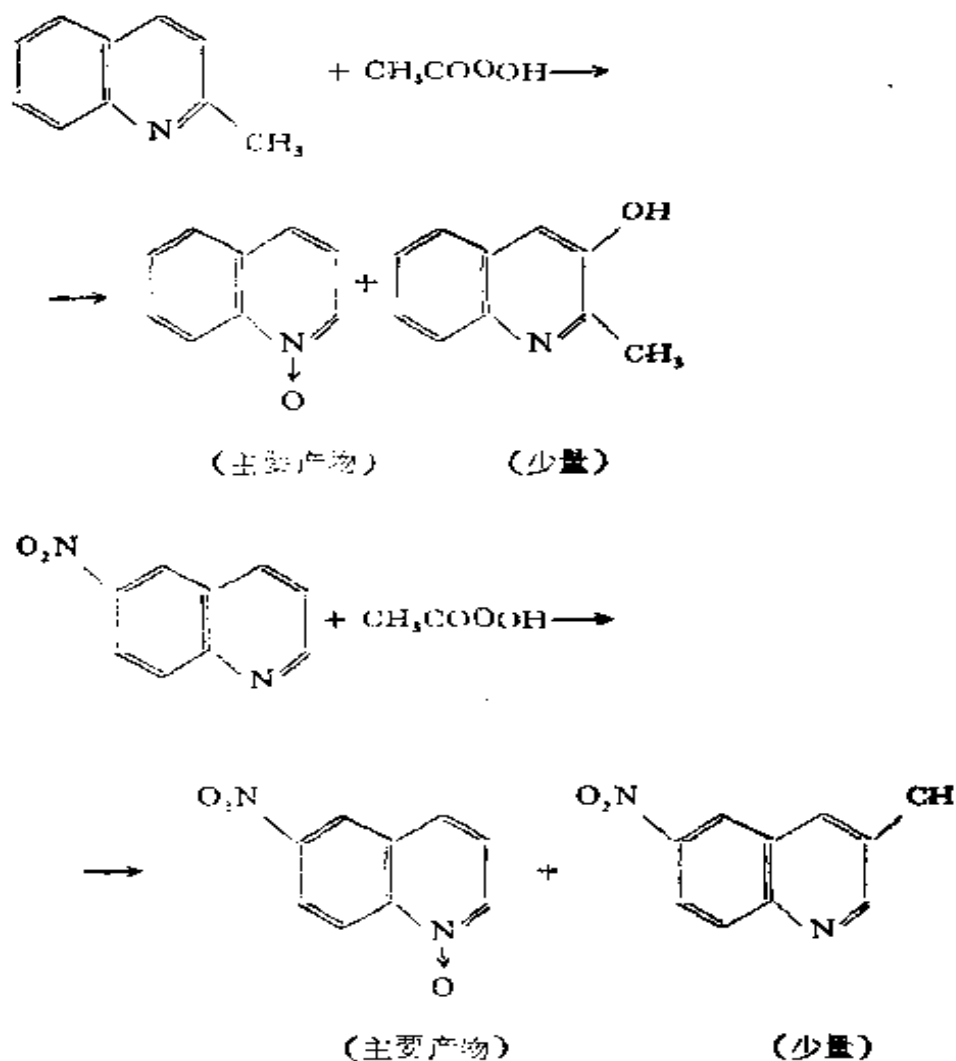


这个反应的机制显然是按下式进行的:



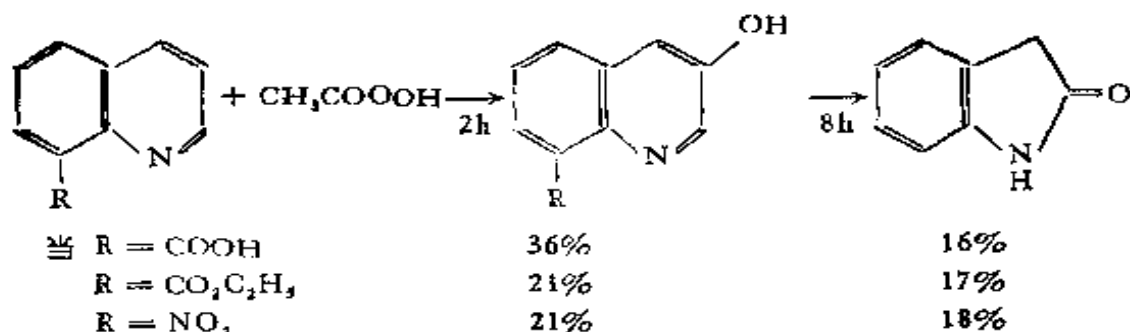
在这个反应中所用的过氧化物还可以是过氧化氢、过氧醇和各种取代过氧苯甲酸等，在反应过程中有时还加入一些金属化合物，如钨酸、五氯化钼等，这些化合物往往能提高生成喹啉的N-氧化物的产率。

各种取代的喹啉化合物在进行上述氧化反应时，往往有较复杂的情形，即会同时生成其它氧化产物^[14]。如下式所示：

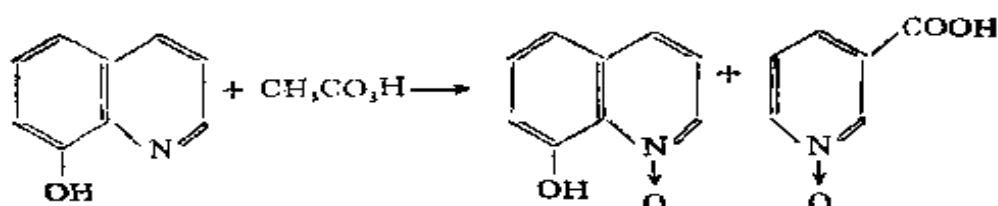


当 8-位取代喹啉与过氧化物反应时，有更复杂的情况，即除了得 3-羟基喹啉化合物外，还会生成缩环化合物和开环化合物

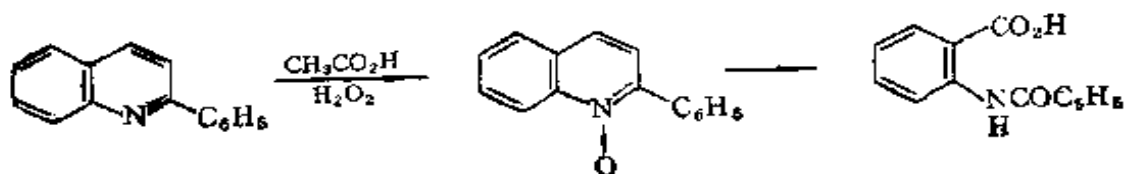
等,例如:

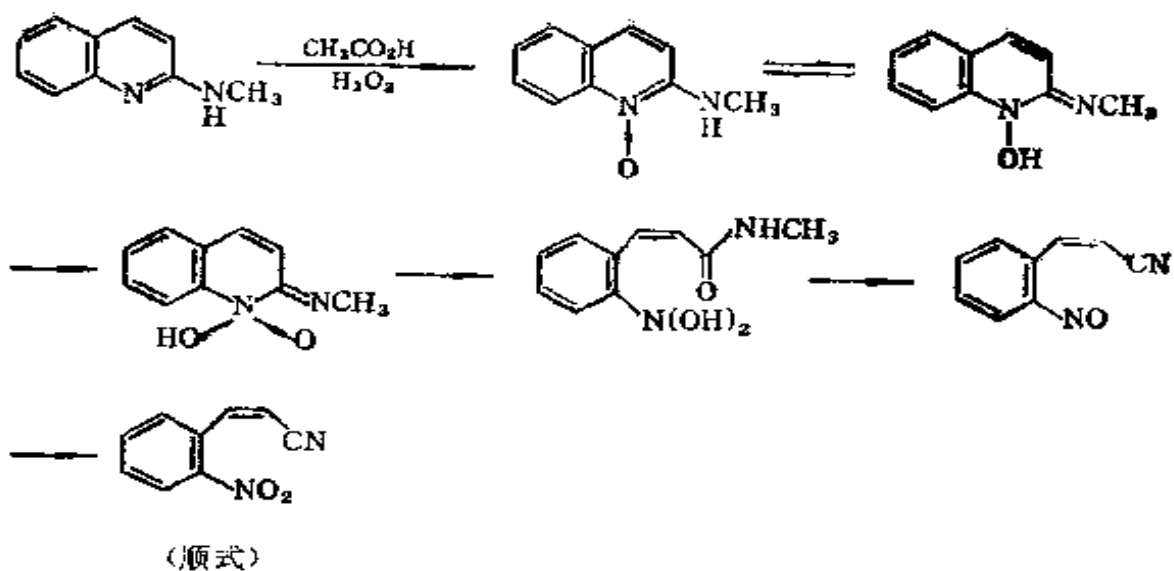


但是当 R = CH₃ 时,则延长过氧化反应时间也得不到缩环产物; R = OH、F 等体积较小的基团时,一般也只得到相应的 N-氧化喹啉。可见 8-位取代基的空间效应对于反应产物是很有影响的。8-羟基喹啉若与过氧乙酸进行充分氧化则能生成开环产物,烟酸的 N-氧化物。如下式所示:

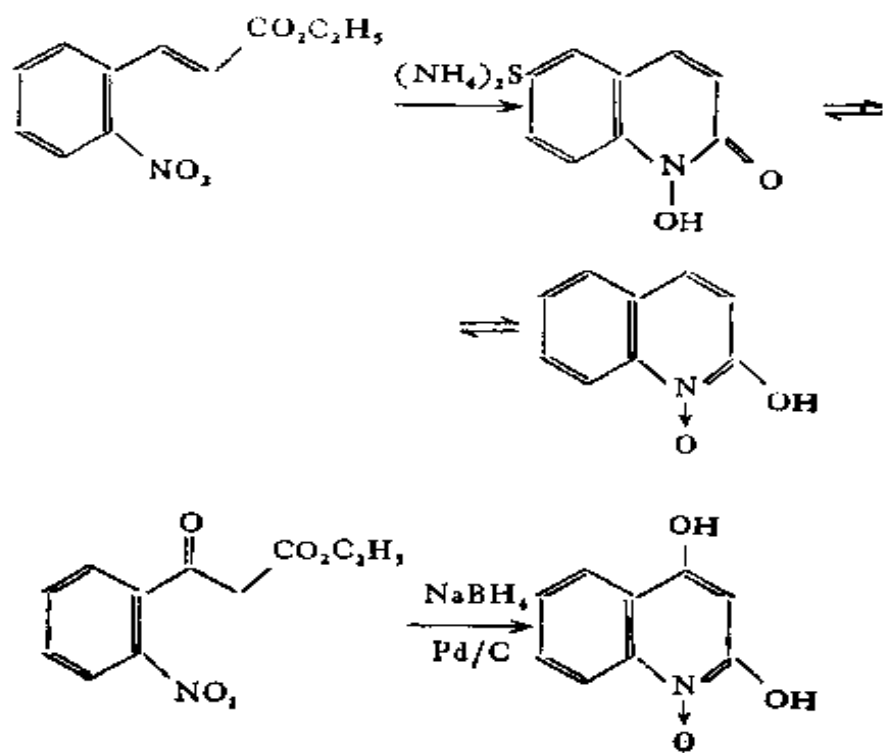


对于 2-取代喹啉,在与过氧化物反应时则很难停留在生成 N-氧化物这一步,它还会继续反应,最终生成另一类开环产物,即打开含氮环生成苯衍生物^[15],例如:

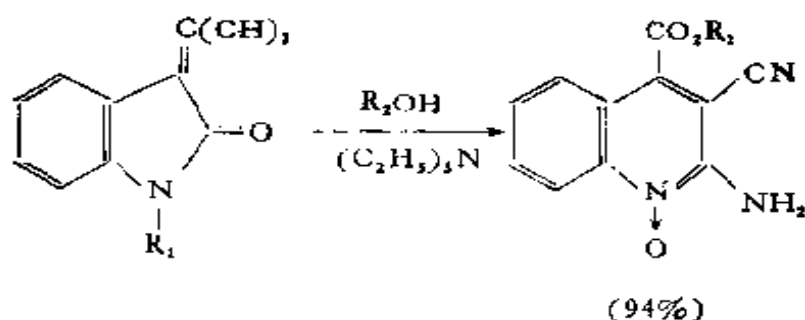




选用适当的邻硝基取代苯化合物进行环化反应，也能合成相应的 N-氧化喹啉，这个反应可以看成是上述的开环反应的逆过程，称为还原环化法。例如：

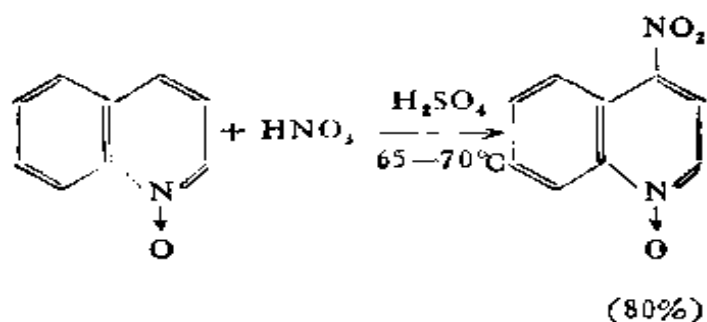


第三种合成 N-氧化喹啉的方法是苯骈五员杂环的扩环重排反应,例如:

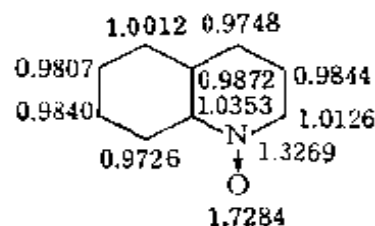


式中 $R_1 = \text{OCONHCH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$.

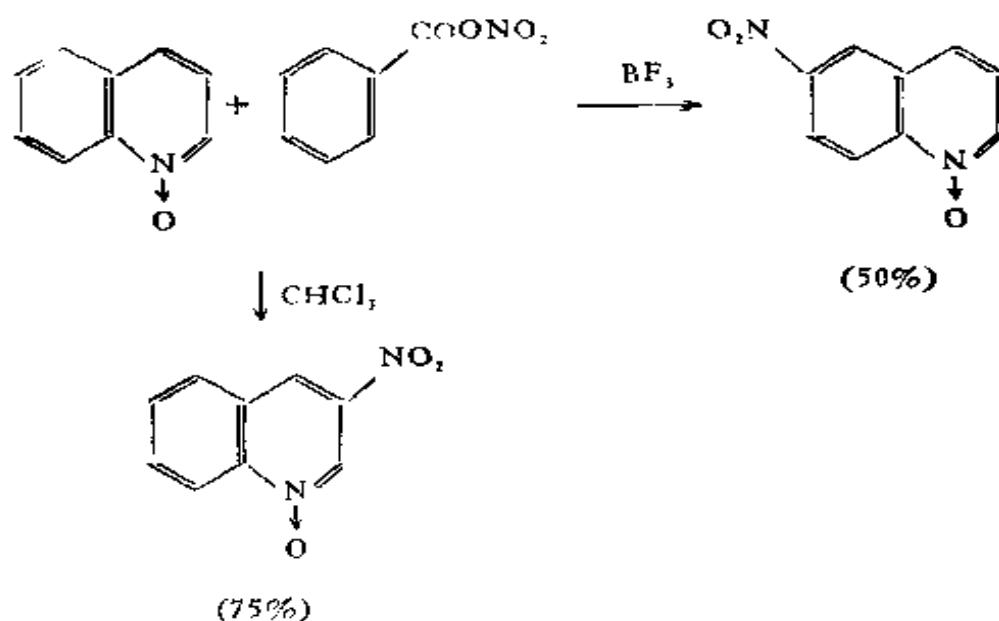
N-氧化喹啉,像 N-氧化吡啶化合物一样,含氮环部分是被活化了, $-\text{N} \rightarrow \text{O}$ 基团像苯环上的邻对位指示基一样,使其在亲电取代反应中,亲电基团优先进到 N-氧化喹啉分子的 2-位和 4-位上. 例如:



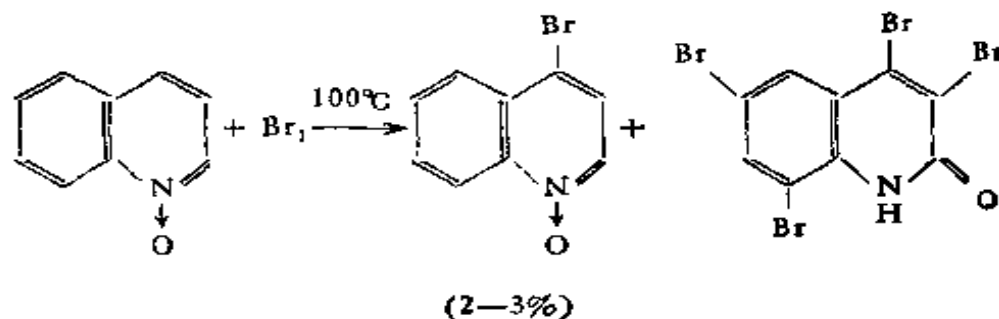
N-氧化喹啉分子中各个环节原子上的电子云密度分布情况,与上述反应的结果是一致的,如下图所示. 但是, N-氧化喹啉在



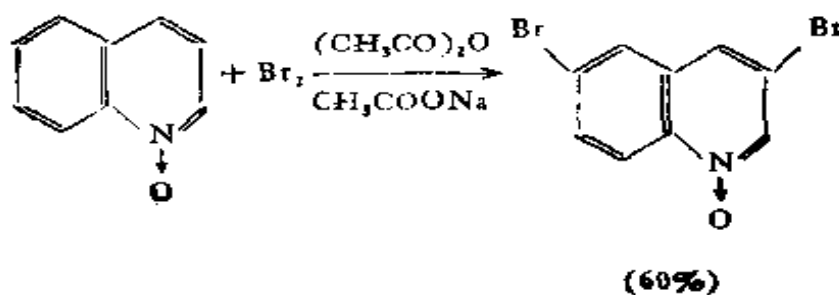
结构上毕竟与 N-氧化吡啶不同,前者分子中还有一个骈合的苯环,它仍然还具有萘型的基本结构,所以在 N-氧化喹啉的亲电取代反应中就会出现比较复杂的情形. 例如在硝化反应中,随着反应条件的不同,能生成不同的硝化产物:



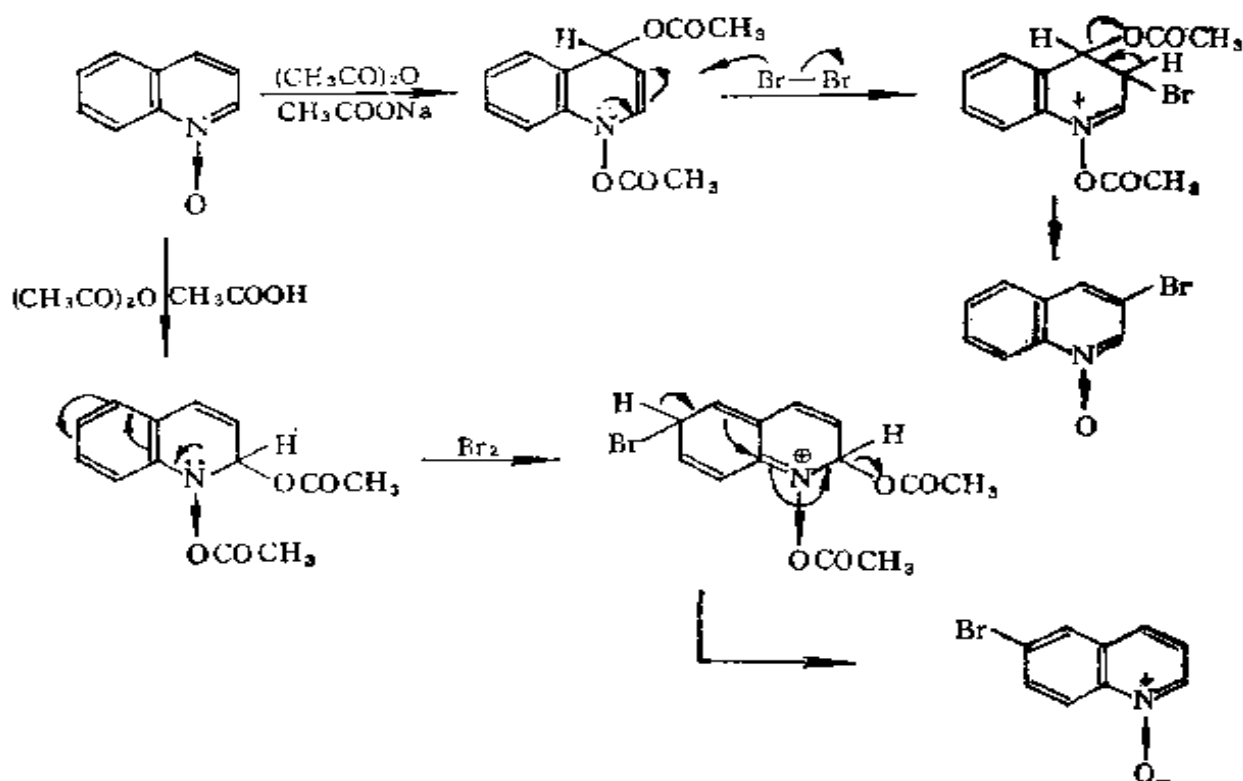
N-氧化喹啉的卤化反应情况就更复杂了。例如，当用溴水与N-氧化喹啉反应时，只能得到少量的4-溴代N-氧化喹啉，主要产物是3,4,6,8-四溴代喹诺酮：



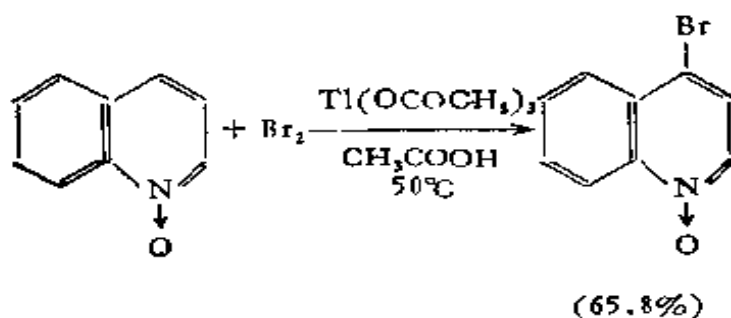
如果上述的溴化反应是在醋酸酐和醋酸钠存在下进行，则主要产物是3,6-二溴代N-氧化喹啉：



同时还发现,在这个条件下,若用 3-溴代喹啉的 N-氧化物和 6-溴代喹啉的 N-氧化物分别进行溴化反应时,都能生成 3, 6-二溴代喹诺酮.所以上述的溴化反应可能是首先发生醋酸酐的加成反应,如下式所示:



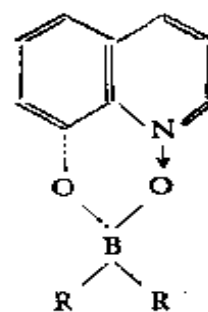
近年发现(1979年),4-溴喹啉的 N-氧化物,还可以在铊盐催化下合成^[16]:



N-氧化喹啉化学,近年已有专著出版.这类化合物的研究不

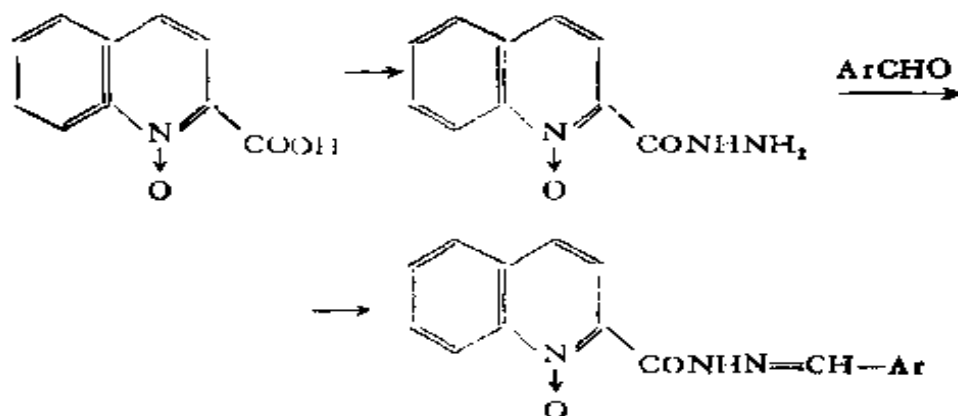
但具有理论意义,而且有许多应用价值。

喹啉及其衍生物的 N-氧化物, 都能作为配位体和金属离子形成络合物, 例如: Q_2CuCl_2 、 $2-CH_3-QCuCl_2$ 、 $Q_6Zn(ClO_4)_2$ 、 $Q_3LuCl_3 \cdot H_2O$ 、 Q_2TiF_6 、 $Q_6Fe(ClO_4)_3$ 、 $(6-NO_2-Q)_6-NiX_2$ 等等。式中 Q 为喹啉 N-氧化物; X 为卤素。对于各种不同的金属离子, 能形成一配位的或多配位的络合物。8-羟基喹啉 N-氧化物与硼形成的螯合物结构如右式所示。式中 $R = F, C_6H_5$ 等。这些络合物都有其稳定的络合常数, 在分析化学中常用它们作为螯合剂。例如 8-羟基喹啉的 N-氧化物和它的 5,7-二氯或 5,7-二溴衍生物都是用作测定 Fe^{++} 、 Ce^{+++} 、 Th^{++} 、 Ru^{+++} 和 U^{+6} 的有效试剂。



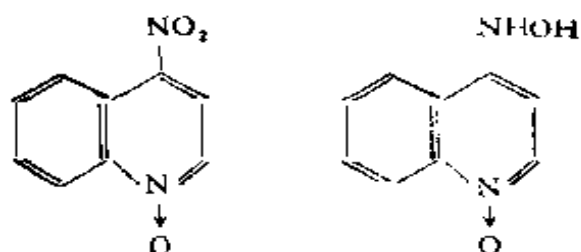
许多取代的喹啉 N-氧化物还是重要的药物。例如 4-氨基-5-硝基喹啉 N-氧化物有抑制肿瘤生长的作用; 甲基喹啉 N-氧化物和它的 4-硝基、3-氯-4-硝基衍生物, 苯乙烯喹啉 N-氧化物, 喹哪啶酸 (Quinaldic acid) N-氧化物等等都有明显的抗细菌和抗真菌的药效。

喹哪啶酸的酰肼化合物对于分支菌结核病 (Mycobacterium tuberculosis) 有抑制作用, 它是由喹哪啶酸合成的, 如:



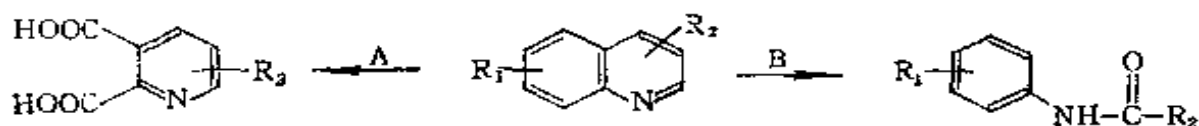
当式中 Ar 为对羟基苯基时, 产物的熔点高于 $250^{\circ}C$, 产率为 70% 左右; Ar 为对二甲氨基苯基时, 产物的熔点为 $228^{\circ}C$, 产率

为 60%。但是,近年也发现,有的喹啉 N-氧化物是危险的致癌物质。例如 4-硝基喹啉 N-氧化物和 4-羟氨基喹啉 N-氧化物等。这些分子致癌的机理现在还不太清楚,有人认为它们作为一

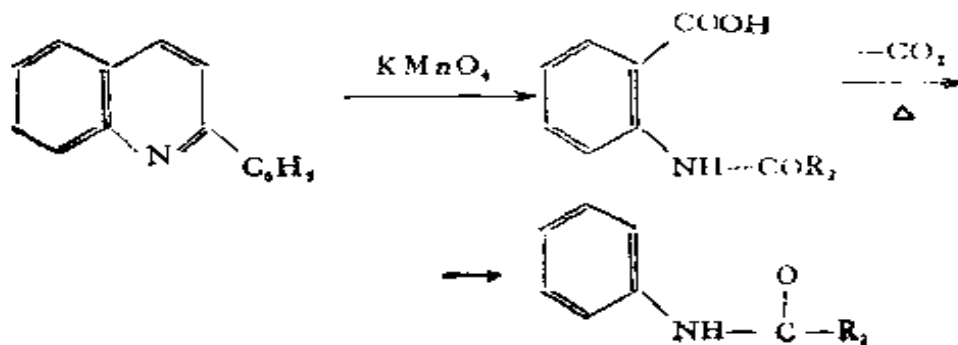


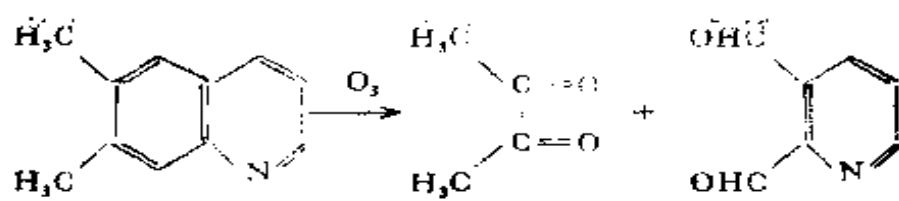
种电子转移的受体能和蛋白质、RNA、DNA 形成氢键的性质在致癌作用中可能是一个重要的原因。

(2) 氧化开环反应: 喹啉环系, 也像萘一样在强氧化剂的作用下, 能发生开环反应。开环的部位取决于环上取代基的性质, 对于喹啉本身, 在强氧化剂 (KMnO₄) 作用下, 首先开环的部位是分子中的纯碳环部分, 产物是邻位吡啶二甲酸(70%)。但是, 对于取代的喹啉, 氧化时就会有不同的情况:



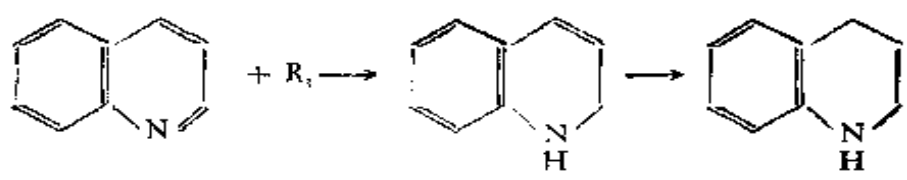
当 R₁ = R₂ = H 或烷基时, 按照 A 方向开环; 当 R₁ = H, R₂ = 2-烷基、2-芳基或羟基等基团时, 按照 B 方向开环。例如:





5. 还原反应

喹啉,在发生还原反应时,一般是分子中的含氮环首先被还原氢化,这与氧化时的情形正好相反.例如,利用金属氢化物、催化氢化和金属加酸等方法,都能将喹啉顺利地还原成为 1,2-二氢喹

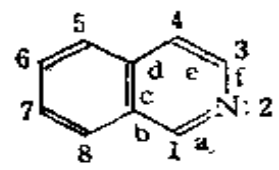


啉和 1,2,3,4-四氢喹啉. 式中 R_t 可为 $LiAlH_4$ 、 Ni/H_2 和 $Sn + HCl$ 等还原剂.

§ 2 异 喹 啉

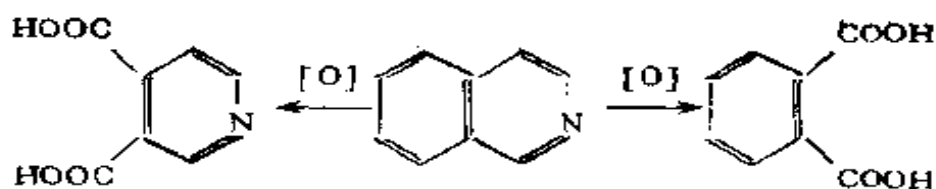
一、结构和性质

异喹啉,是苯骈[c]吡啶,或称 3,4-苯骈吡啶. 异喹啉具有和喹啉相似的物理性质和化学性质. 但是由于它的分子中的环氮原子比起喹啉来,较远离于苯环,环氮原子上的一对未共享电子距离分子中心更远了一些,所以异喹啉有比喹啉大的偶极矩值 (2.60D),碱性也比喹啉要强一些 ($pK_b = 5.14$),几乎与吡啶的 ($pK_b = 5.23$) 相当.

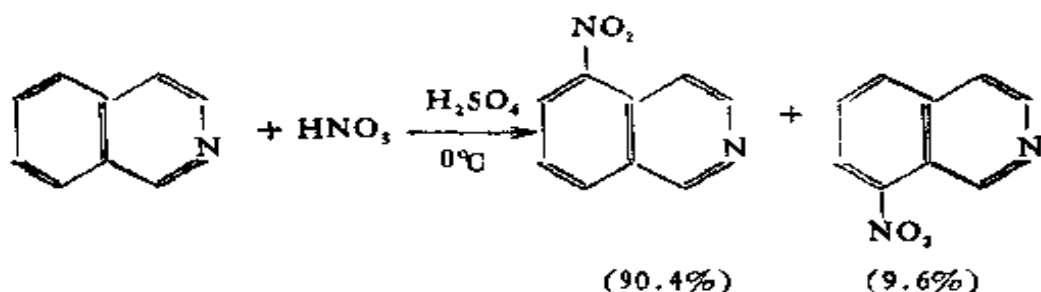


在异喹啉分子中,就环氮原子与苯环的关系看,有点和苯甲醛中氧原子与苯环的关系相类似. 由此可以推断,在异喹啉分子中,含氮环部分要比喹啉中的更活泼一些. 例如,异喹啉本身,氧化时就能先生成 3,4-吡啶二羧酸,同时,还能得到等量的邻苯二甲

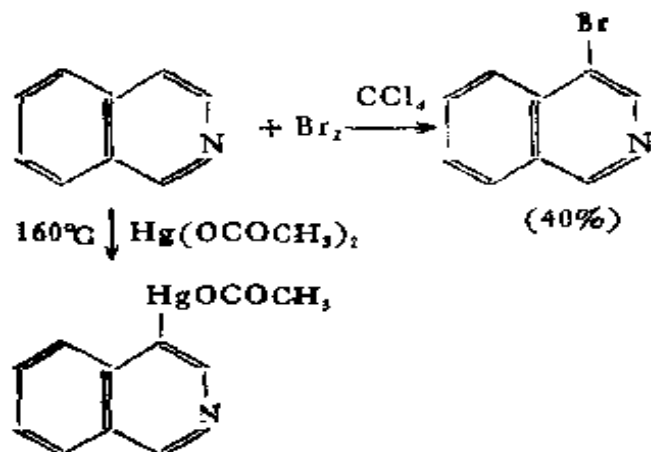
酸：



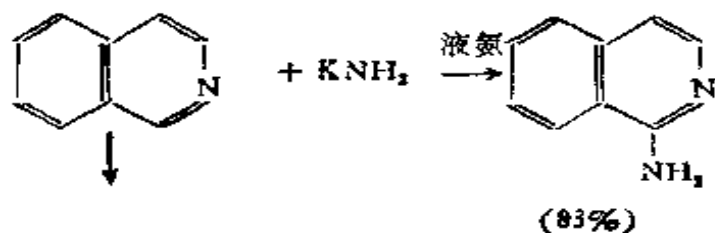
异喹啉，也能发生各种亲电取代反应和亲核取代反应，例如：

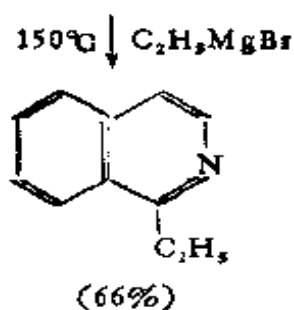


在酸性介质中进行溴化反应时，主要产物也是 5-溴和 5,8-二溴异喹啉。但是，如果是在中性介质中反应时，则主要得 4-位取代产物，如：

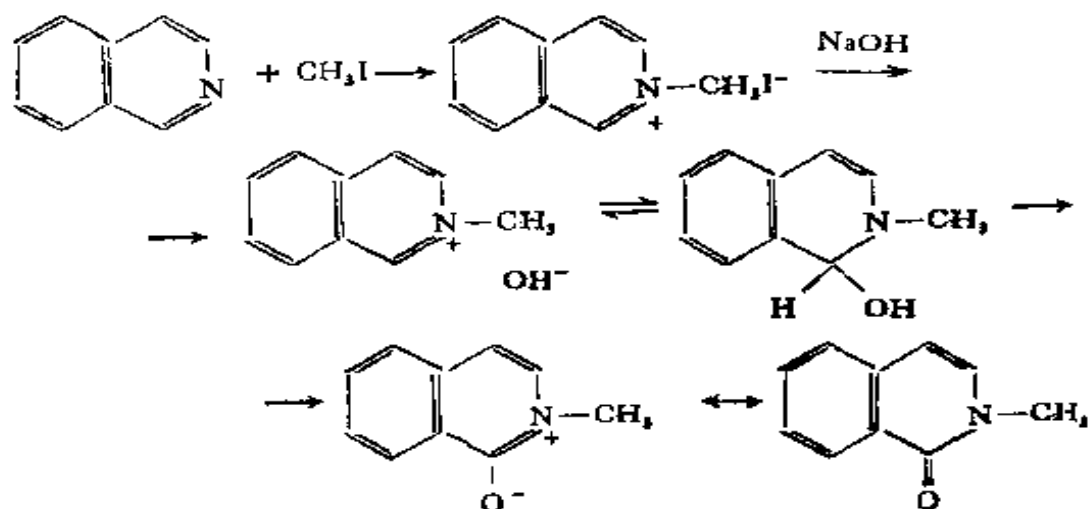


异喹啉的亲核取代反应主要是在 1-位上发生，例如：

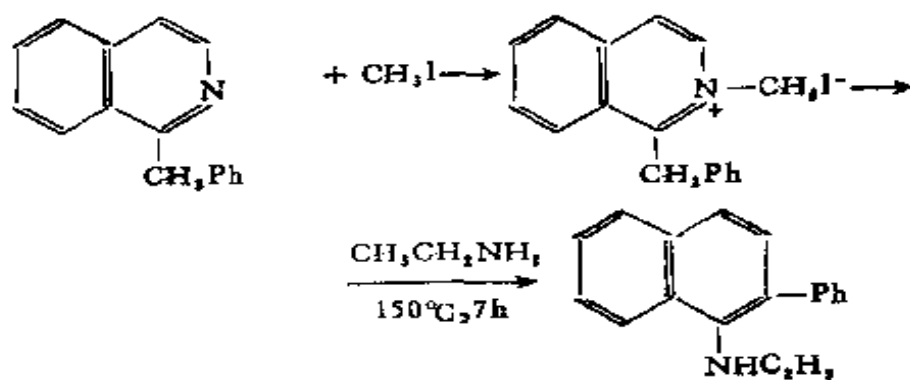




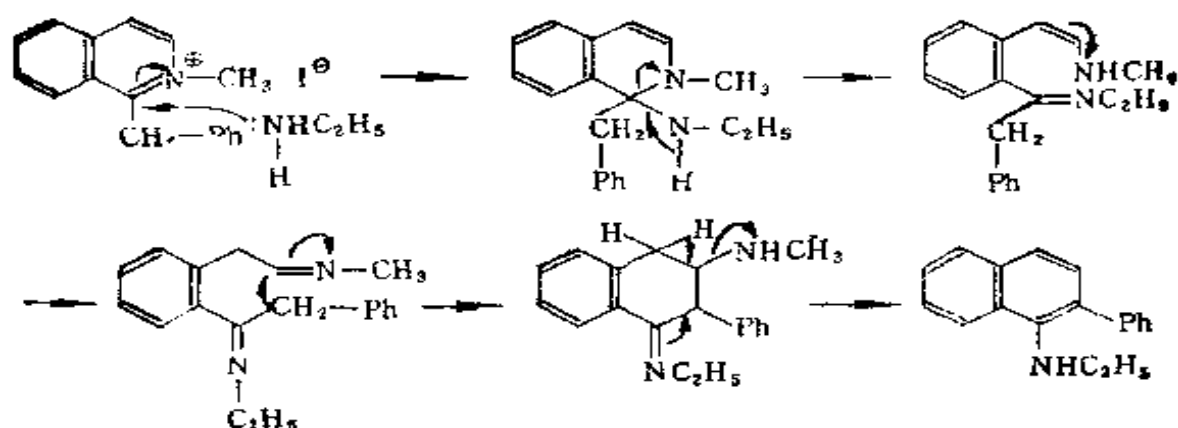
异喹啉和烷基卤化物反应,生成季胺盐。后者在强碱作用下,先得季胺碱,再经一系列电子转移后生成异喹啉酮:



近年发现^[17],某些 1-位取代的季胺盐,经碱处理后,异喹啉则转变为萘环体系了,如:



这个反应的机制可能是经过一系列的重排过程实现这种环骨架转变的:

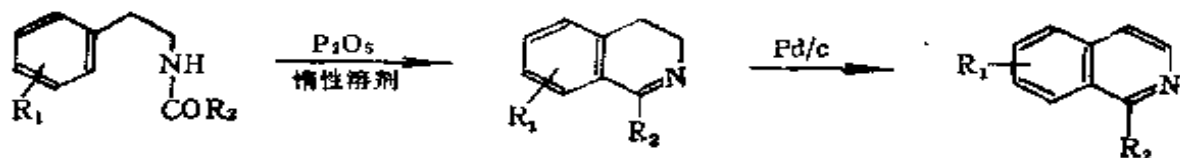


二、一般合成方法

在所有的合成喹啉的方法中,都是以苯胺型结构为基本原料,与此相似,异喹啉环系可以由苯乙胺型的结构为起始原料来合成。

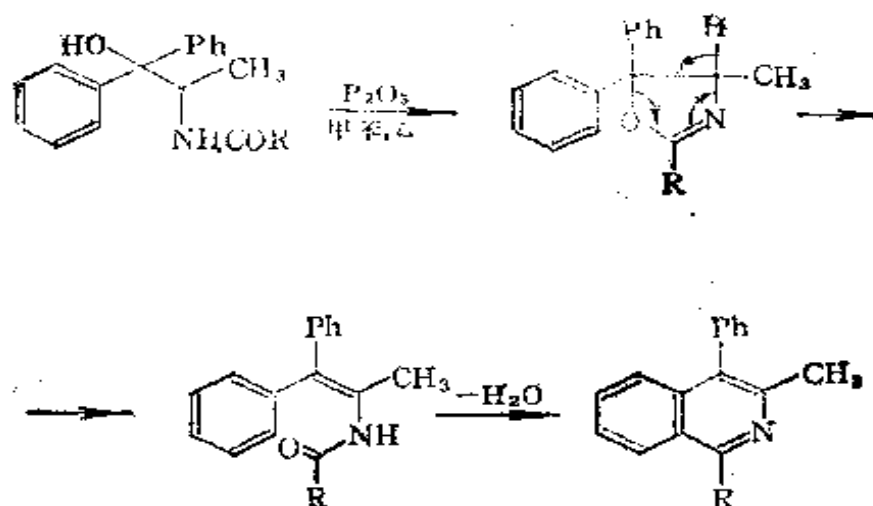
1. Bischler-Napieralski 合成法^[18]

β -苯乙胺的酰基化衍生物,在五氧化二磷、三氯氧磷或氯化锌等缩合剂的存在下加热,则发生分子内的缩合环化反应,然后脱氢芳构化即得异喹啉化合物:

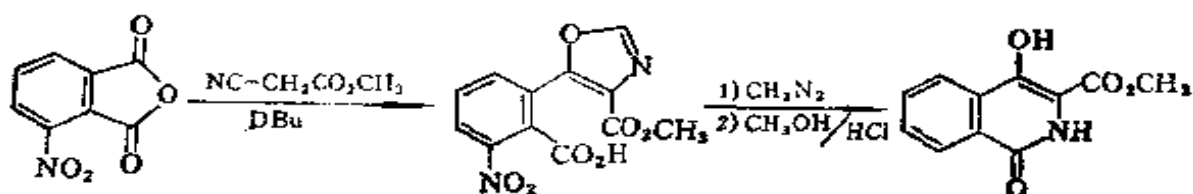


式中 $R_1 =$ 氢、烷基、烷氧基等; $R_2 =$ 氢、烷基、芳基等。所用的惰性溶剂为苯、甲苯、氯仿、硝基苯、四氢呋喃、吡啶等。

近年来,对于 Bischler-Napieralski 反应有许多新的改进方法。例如, Pictet 和 Gams (1973 年)^[19]利用 α -羟基- β -苯乙胺的酰基化合物在 P_2O_5 作用下,无须加入另外的脱氢或氧化剂,就能够直接生成异喹啉环系,反应的中间过程是经过咪唑环的重排反应进行的:

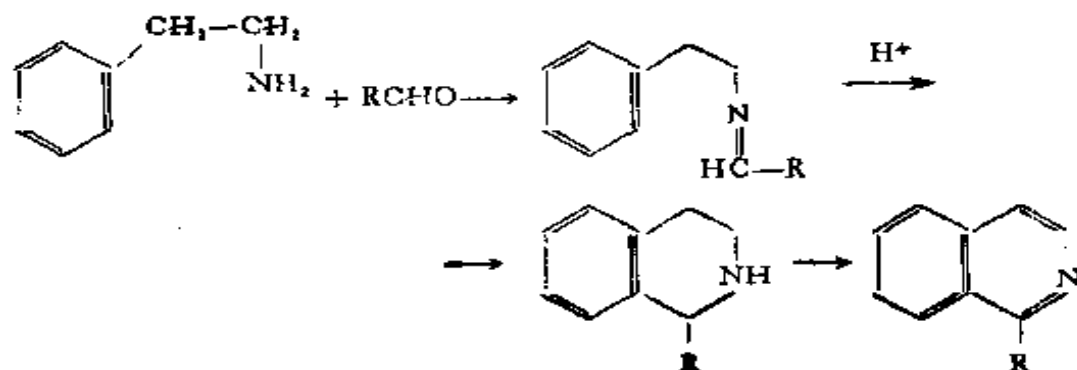


另一个经过咪唑环的重排反应而生成异喹啉的方法是 K. Nunami 等人最近提出来的(1979 年),反应如下:

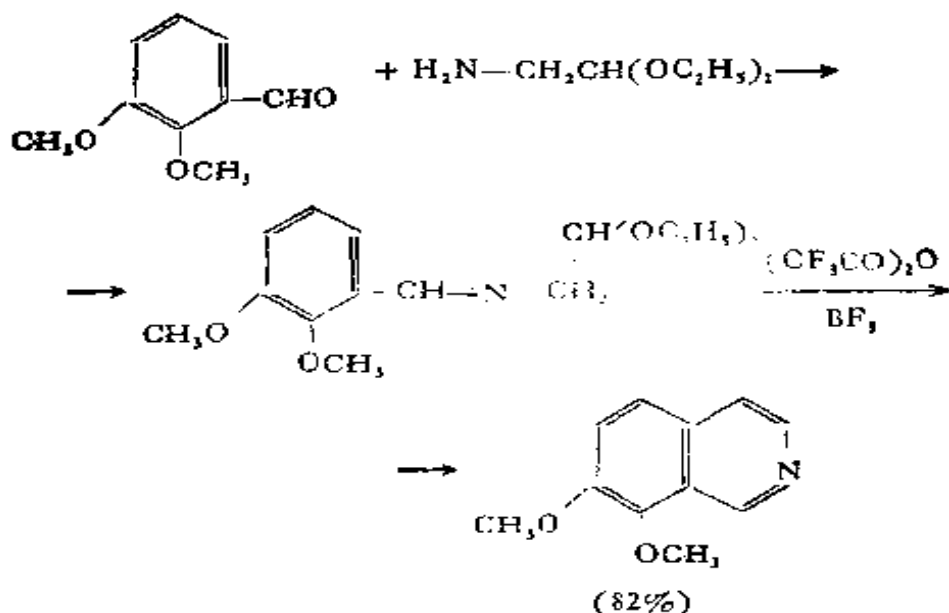


2. 以 Schiff 碱为前体化合物的环化反应

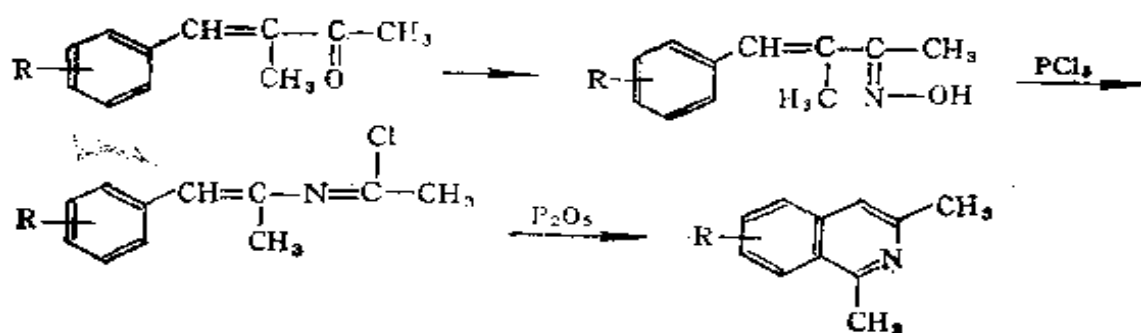
这是合成各种特殊取代的异喹啉的一个较好方法。因为 Schiff 碱的合成方法十分方便,既可以由 β -苯乙胺、苄胺等与羰基化合物反应,又可以由苯基取代的醛、酮与一个氨反应来制得,尤其对于 1-位取代的异喹啉,这更是一个一般性的通用合成方法^[20]。例如:



用各种取代的芳香醛与胺反应,经过 Schiff 碱中间体, 然后关环得相应的碳环取代的异喹啉化合物^[21]:

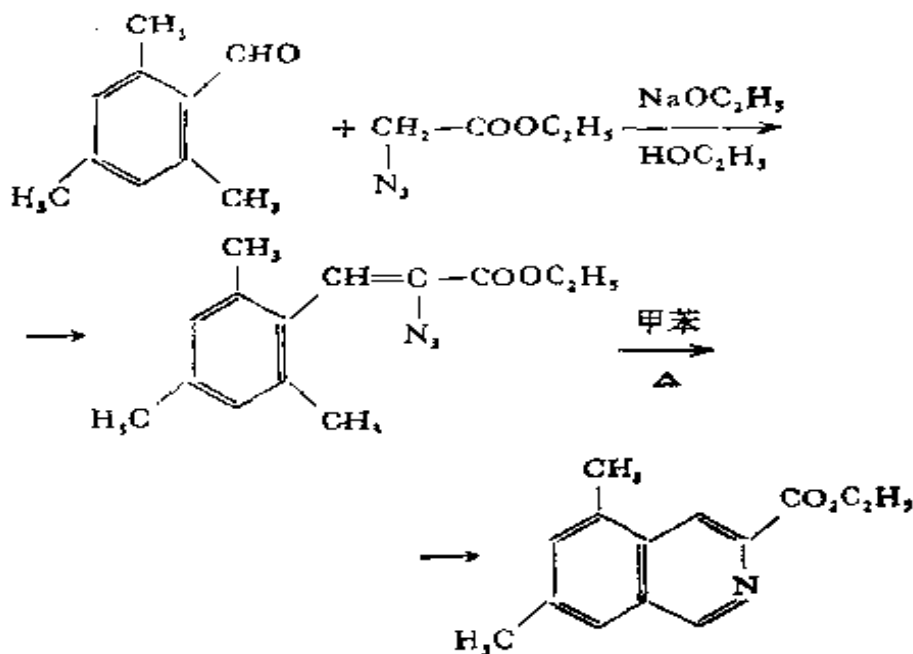


近年(1980年), W. Zilinski 等用 β -苯基丙烯醛或苯乙烯基酮的肟,在五氯化磷的作用下,发生 Beckmann 重排,生成氯代 Schiff 碱,后者在五氧化二磷的作用下关环即得相应的异喹啉化合物:

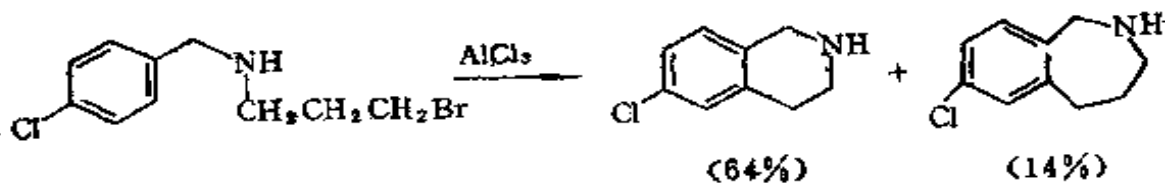


3. 其它合成方法

用邻位带有一个烷基的苯甲醛和叠氮基醋酸酯缩合, 然后经热解即环化生成异喹啉化合物, 这是一个一般性的合成异喹啉环的方法^[21]。例如:

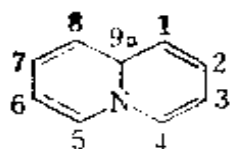


近年(1980年)还发现^[22],一个苯胺的丙基卤化物,在氯化铝的作用下也能环化得1,2,3,4-四氢异喹啉:

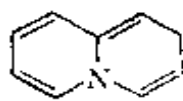


§ 3 喹啉和喹啉盐

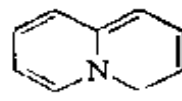
喹啉 (Quinoline), 又称吡啶啉可啉 (Pyridocoline), 即苯并 [a] 吡啶。理论上应有三种互变异构体。在这样的分子中, 有八个环碳原子的 p 电子, 两个环氮原子的未共享电子, 因此也是一个具有十个 p 电子的环状体系。但是, 分子中还有一个 sp^3 杂化的



9_aH-喹啉

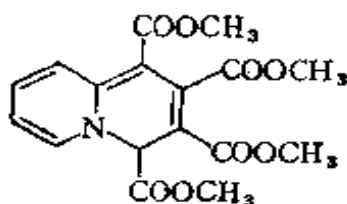
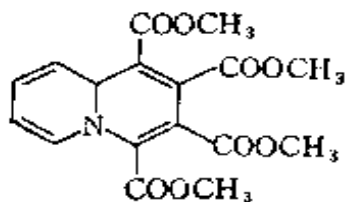


2H-喹啉

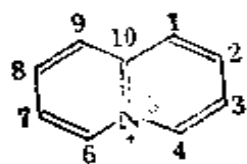
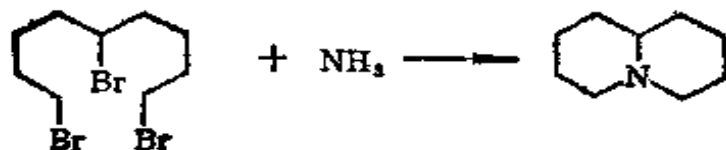


4H-喹啉

环碳原子，因而整个环上的 p 电子轨道是不连续的。所以它不是一个完整的芳香体系，不应有芳香性征。多年来，许多企图合成喹啉分子的尝试都没有成功。不过它们的某些衍生物是可以合成的，例如，9_aH-喹啉-1,2,3,4-四羧酸酯和 4H-喹啉-1,2,3,4-四羧酸酯等。

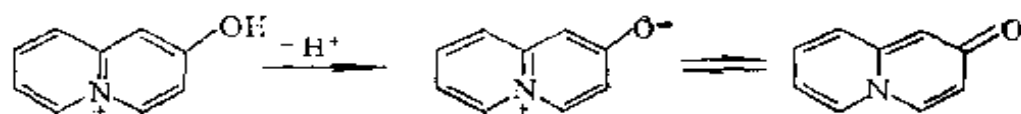


喹啉的全氢化产物叫喹诺里西啉 (Quinolizidine)，这是一个典型的脂肪族环状三级胺，可用一般性的方法合成，例如由相应的卤化物与氨反应制得：

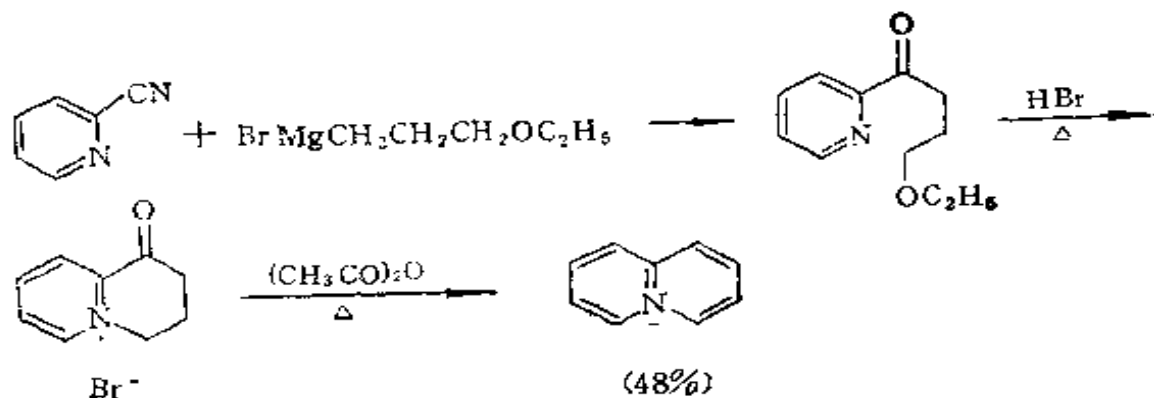


喹啉盐正离子，是与萘等电子的环状体系。在这个分子中，环上的所有 p 电子是连续共轭的，所以喹啉盐正离子是个具有芳香性征的环系，像萘一样，它的羟基化合物是酸性的(酚型)。而且，由于分子中带有正电荷，它的酸性应当比萘酚还要强，所以，它比

茶酚更易于失去质子而变成一个两性分子，后者也易于变成醌式结构，如下式所示：

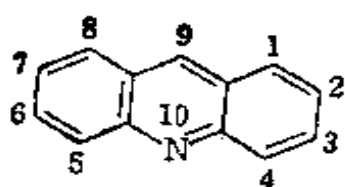


喹啉盐正离子，可用多种方法合成，但是基本途径都与形成季胺盐的方法相似，一般大多是从 2-取代吡啶开始，然后关环成盐^[23]：



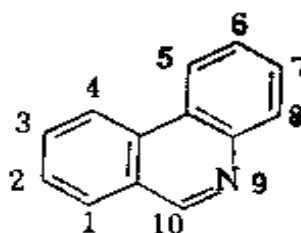
§ 4 二苯吡啶——吡啶和菲啶

两个苯环和一个吡啶环骈合的分子可以有多种不同的形式，但其中最重要的有两种：即二苯骈 [b,e] 吡啶(2,3;5,6-二苯骈吡啶)和二苯骈 [b,d] 吡啶(2,3;4,5-二苯骈吡啶). 它们分别具有蒽型结构和菲型结构，所以又称为氮杂蒽和氮杂菲，根据 IUPAC 的规定，它们的结构分别为：



氮杂蒽

熔点: 111°C



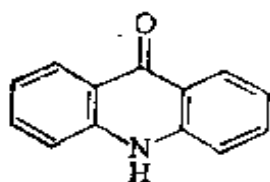
氮杂菲

熔点: 108°C

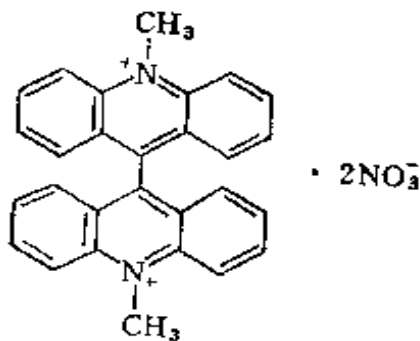
根据上式中的编号顺序, 这两个化合物的正确名称叫做 10-氮杂蒽和 9-氮杂菲, 俗称吡啶 (Acridine) 和菲啶 (Phenanthridine).

一、吡啶的性质和合成方法

吡啶, 是一种淡黄色的固体, 易升华, 蒸气和溶液都有强烈的刺激作用, 稀溶液呈现蓝色的荧光。而且, 它的荧光的颜色随着体系的 pH 值的改变而改变, 所以常用它作为荧光 pH 指示剂。例如, 当体系的 pH 值在 4.5—5.5 时, 它的颜色能从绿色变为蓝



9-吡啶酮

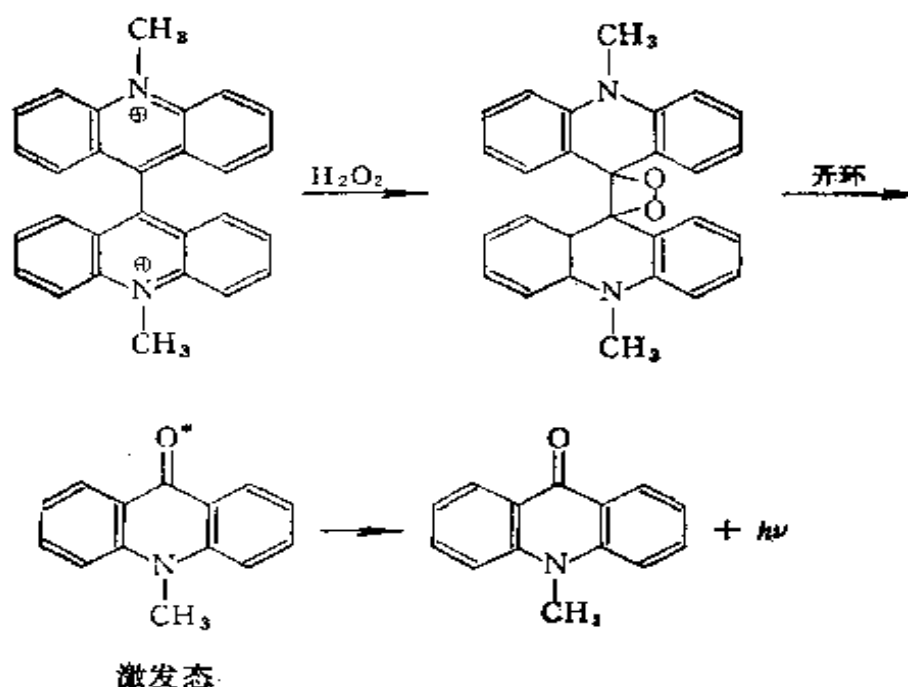


二吡啶盐

色。吡啶的许多衍生物常用作化学发光物质, 例如 9-吡啶酮 (9-Acridanone) 和二吡啶季胺盐 (biacridinium salt) 等。

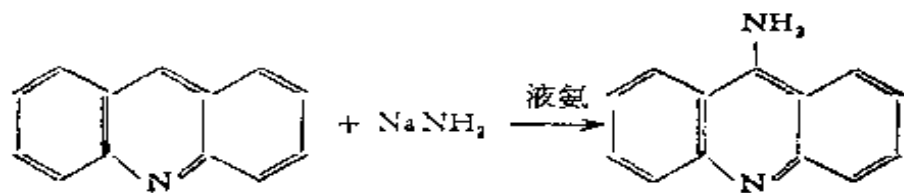
二吡啶盐, 是目前已知的这类物质中最强的化学发光物质之一。它在双氧水的作用下, 能发出很强的绿色荧光, 其发光原理可

能也是通过四员过氧环的反应，如下式所示：

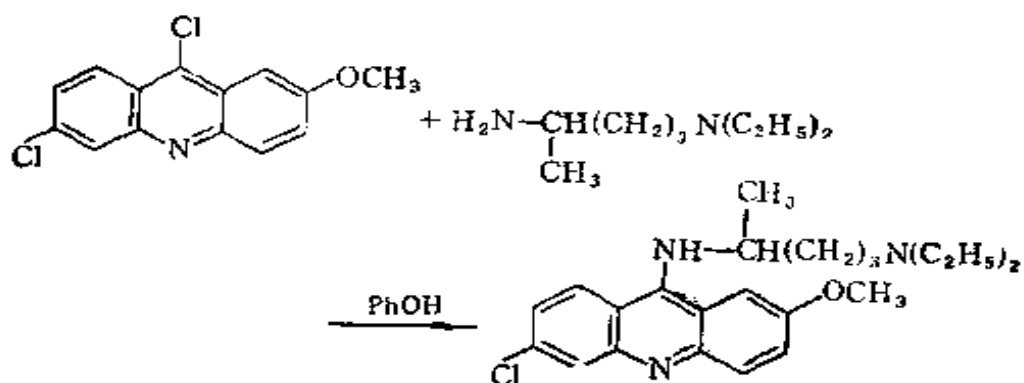


吡啶，也可以看成是苯并 [b] 喹啉，所以它的许多性质和化学反应都与喹啉很相似。不过吡啶分子中的吡啶环部分，只有 9-位是能够发生反应的，所以它的所有亲电取代反应，只能在苯环部分发生，而且在这里取代反应的可能部位要比喹啉中的多一倍，因此，一般很难通过取代反应的方法来合成单一的吡啶衍生物。例如，在硝化和卤化反应中，只能得 2,7-二取代和 2,4,5,7-四取代吡啶。

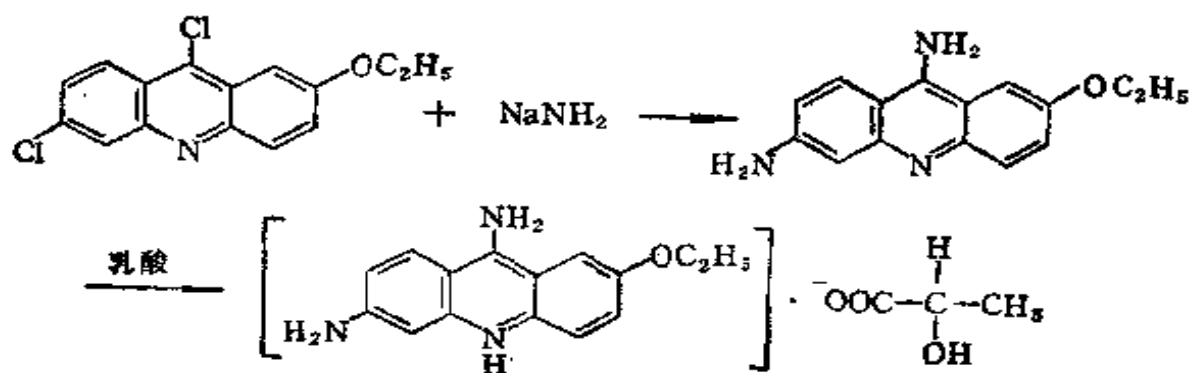
吡啶的亲核取代反应是在 9-位上发生的，因为在 9-位环碳原子上 π 电子密度相对较低，所以比较容易受到亲核试剂的进攻。例如：



吡啶分子中的 6-位上的 π 电子云密度也是比较低的,也能发生亲核取代反应。但是,由于受到环氮原子影响,9-位比 6-位更易优先受到亲核试剂的攻击,利用它们之间的这种反应性上的差别,能够有选择地合成所需要的产物,例如,在抗疟药阿的平的合成中,就是利用这个性质进行选择性氯化反应的^[24],



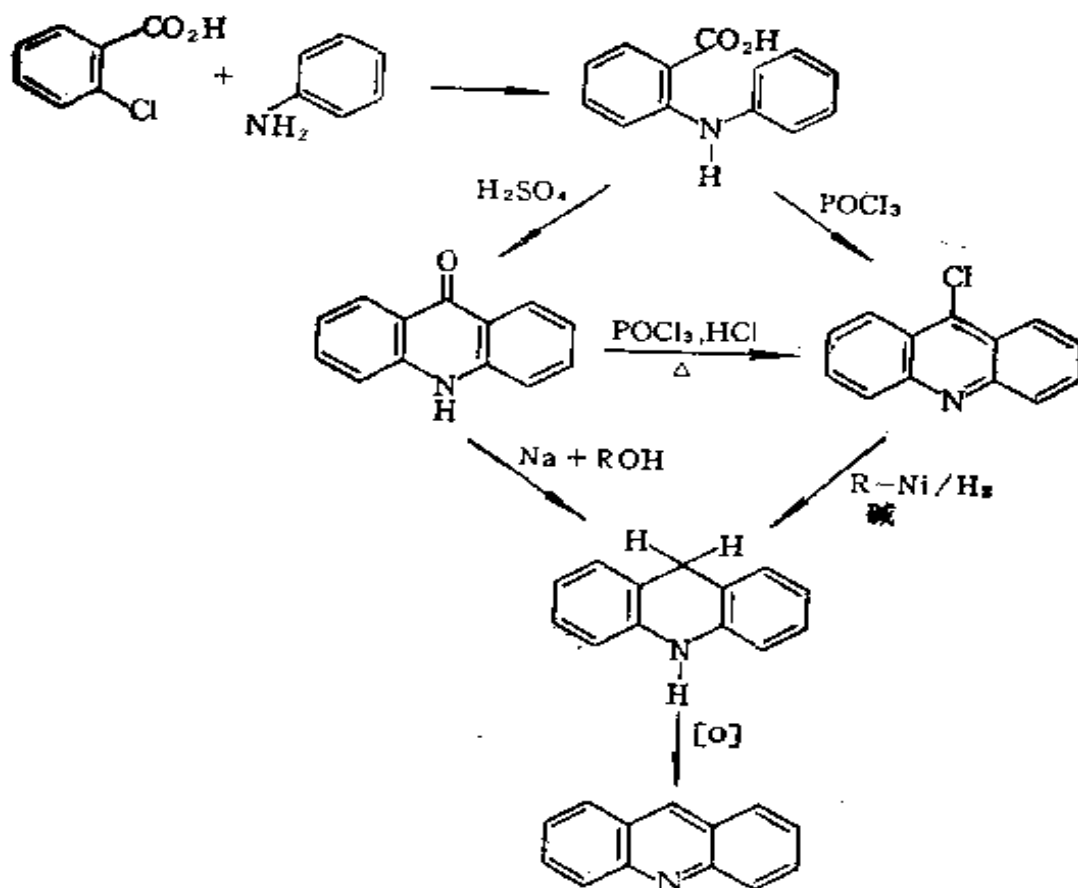
但是,在更强的亲核试剂的作用下,上式中的 6-位氯也能被取代,例如:



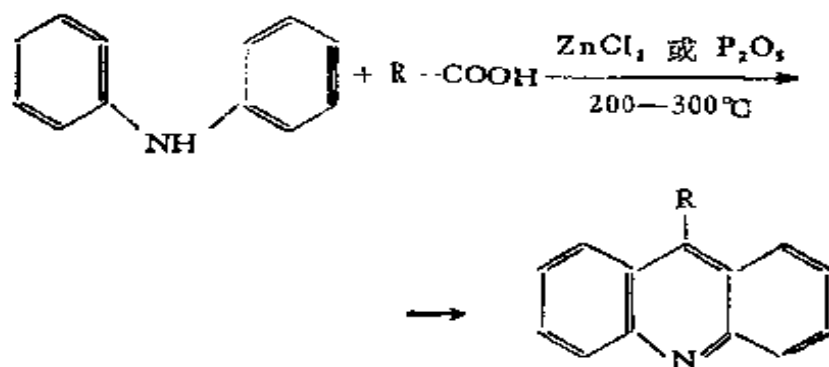
产物是一种抗菌剂和消毒防腐剂雷佛奴耳 (Rivanol), 是常用的治疗阿米巴痢疾的有效药物,最早是从吡啶类染料中发现的。

吡啶及其取代衍生物的最主要的合成方法,是用联苯胺-2-羧酸的环化反应,后者经还原和芳构化则得相应的吡啶化合物。例

如：

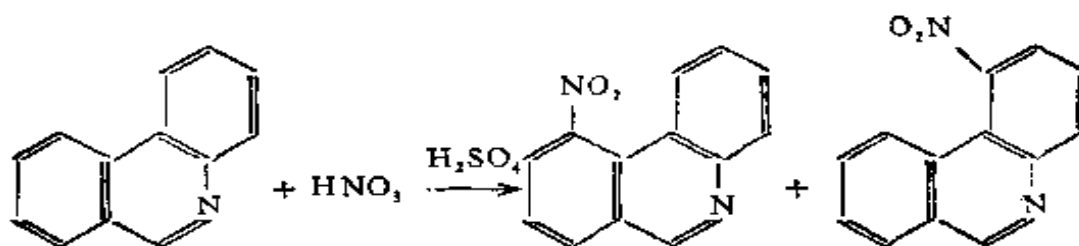


Berthsen 反应是合成 9-位取代吡啶的一个简便方法，它是用二苯胺和羧酸或酸酐为原料，在催化剂的作用下，能一步生成 9-位取代吡啶，如：



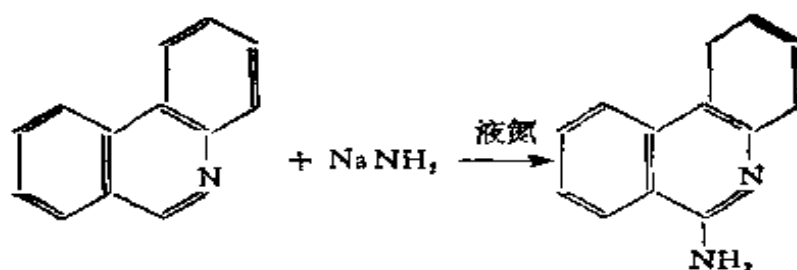
二、菲啶的性质和合成方法

菲啶，无色结晶状固体。在形式上，它是菲环中的 9-位或 10-位上的 CH 换成 N 的结果，所以称为氮杂菲。菲中的 9-位和 10-位是最活泼的，但在菲啶中，由于环氮原子的吸电子作用，它的亲电取代反应，主要是在两个苯环上发生。菲啶，还可以看成是苯骞 [c] 喹啉或苯骞 [c] 异喹啉，所以它的 4-位和 5-位上的亲电取代反应应当更容易进行。菲啶在硫酸中进行硝化反应时主要产物就是 4-硝基菲啶和 5-硝基菲啶。

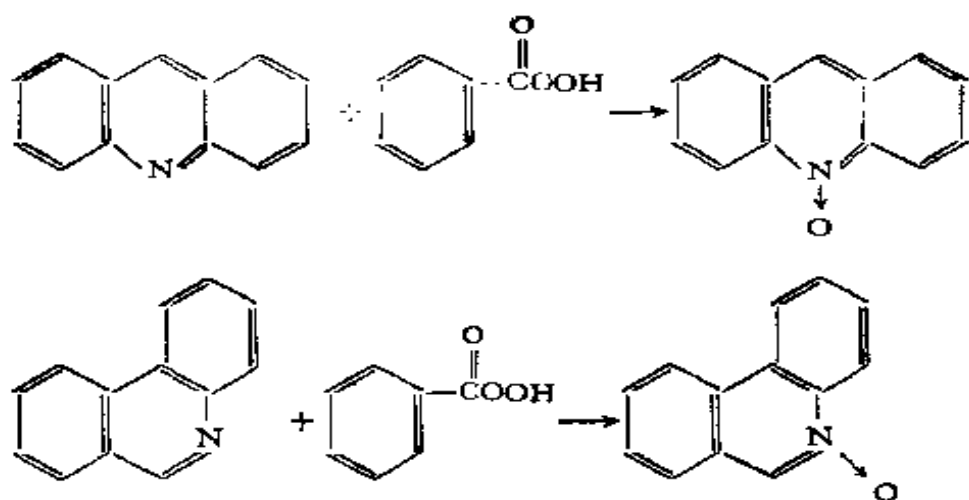


菲啶的卤化反应和其它亲电取代反应的位置选择也都很差，一般只能得到它们的混合物。

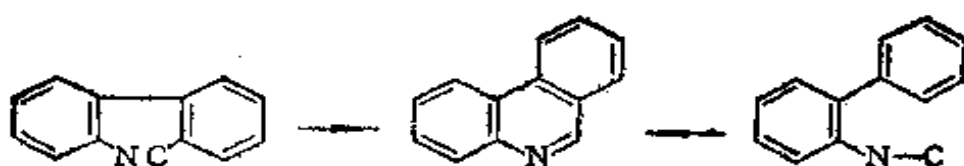
菲啶在亲核取代反应中的位置选择性较好，通常都生成 10-位取代产物，如：



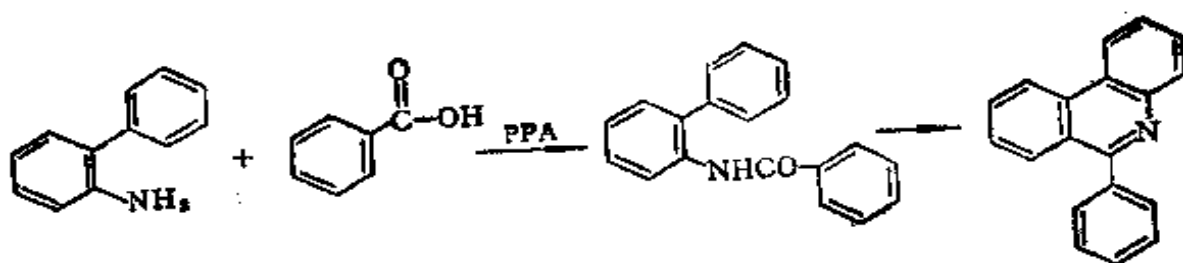
菲啶和吡啶都具有碱性，能和强酸形成盐，也都能与卤代烷生成季胺盐。它们也都能像吡啶一样和过氧化物反应生成相应的 N-氧化物：



菲啶的合成方法与合成喹啉的方法相似，可以由适当的联苯的邻氨基化合物环化制得，可用下面的图式示意：



例如：



§ 5 天然存在的活性苯吡啶化合物

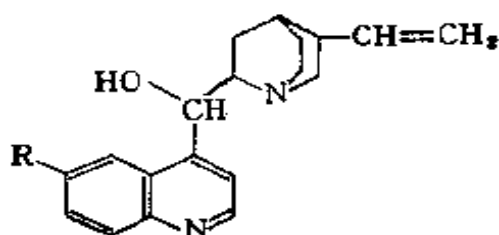
一、喹啉类生物碱

在生物体中，喹啉类化合物主要是以生物碱的形式存在的，其

中许多具有重要的药用价值,如杀虫药、心血管药和抗癌药等。从化学结构上看喹啉生物碱可分为下列三种类型:

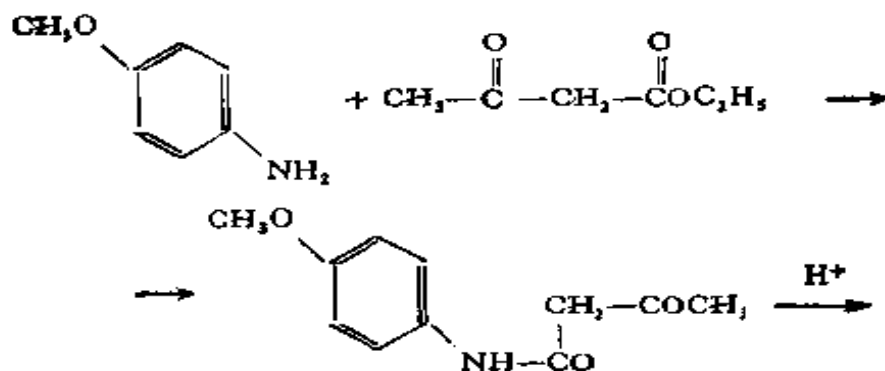
1. 取代喹啉衍生物

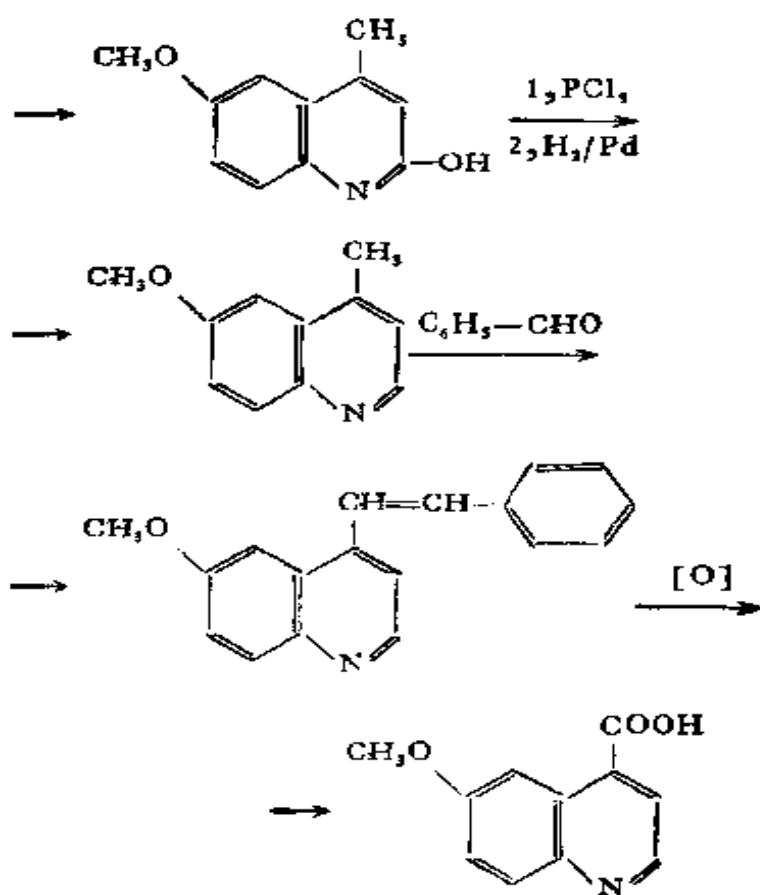
南美人很早就发现, Cinchona 属植物的皮、根等有抗疟和解毒作用, 后来人们从这样一些有药效的植物中先后分离出几十种含有喹啉环的生物碱, 其中最重要的是从金鸡纳树皮中得到的奎宁碱和辛可宁碱, 它们有共同的基本结构, 只是取代基有所不同, 如下式所示:



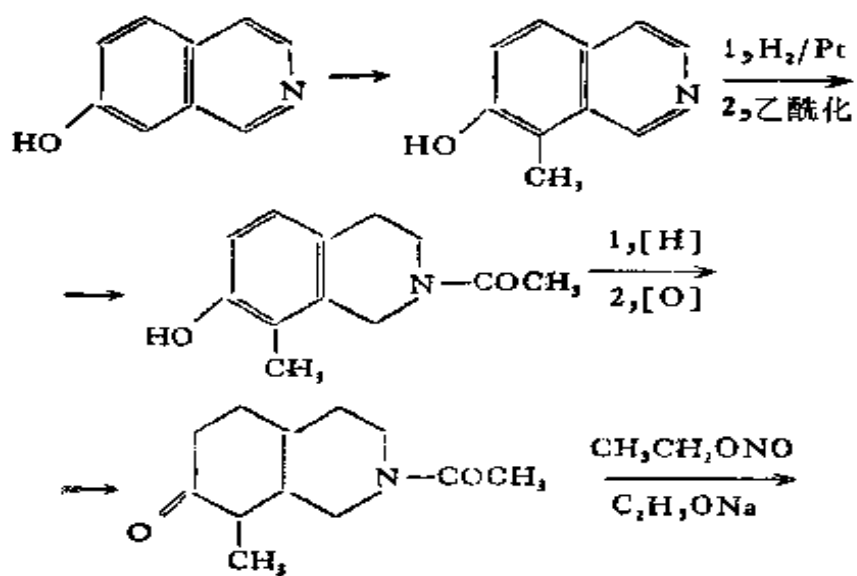
当 $R = \text{CH}_3\text{O}$, 为奎宁, 熔点: 175°C ; $[\alpha]_D - 168^\circ(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$,
 $R = \text{H}$, 为辛可宁, 熔点: 264°C ; $[\alpha]_D + 229^\circ(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$.

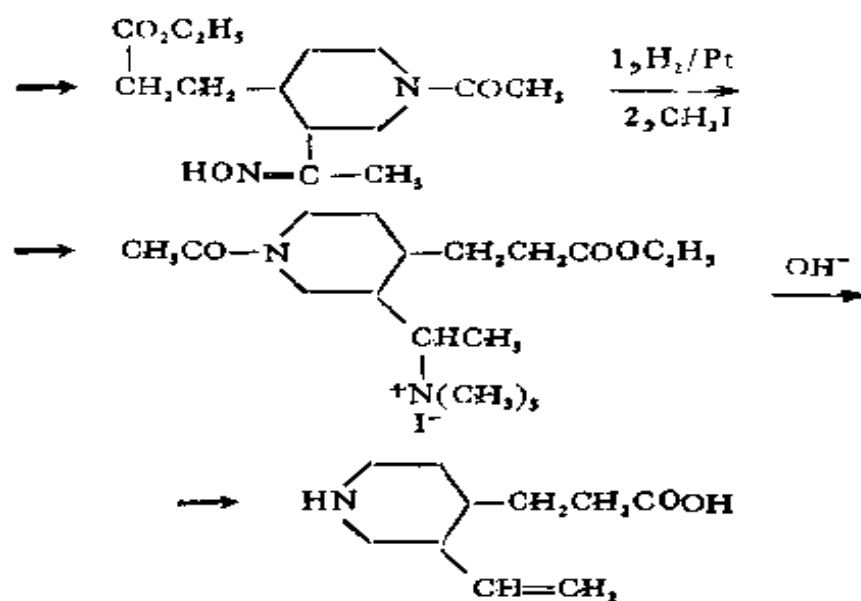
奎宁, 作为最早, 也是最重要的抗疟药物, 至今仍广泛用于临床, 奎宁的化学结构是 1908 年测定清楚的, 1944 年由 Woodward 和 Doering 最后完成了它的人工全合成^[25], 首先, 是由对甲氧基苯胺开始合成分子的喹啉环部分:



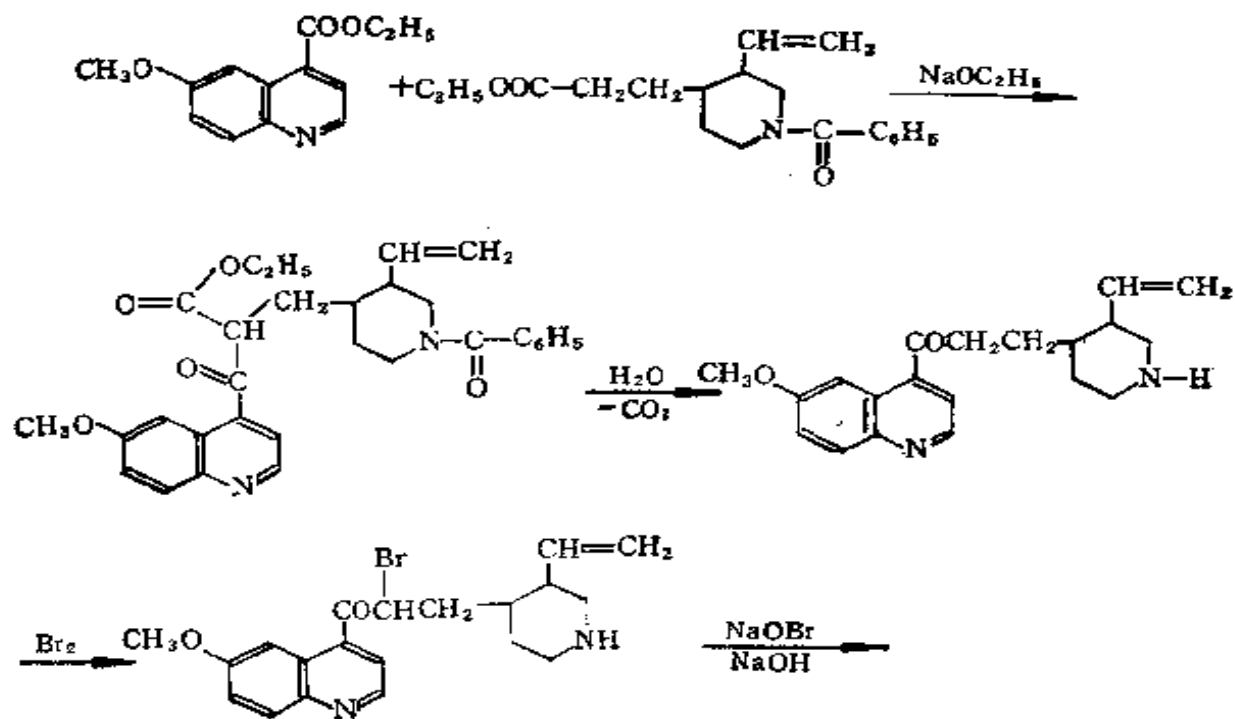


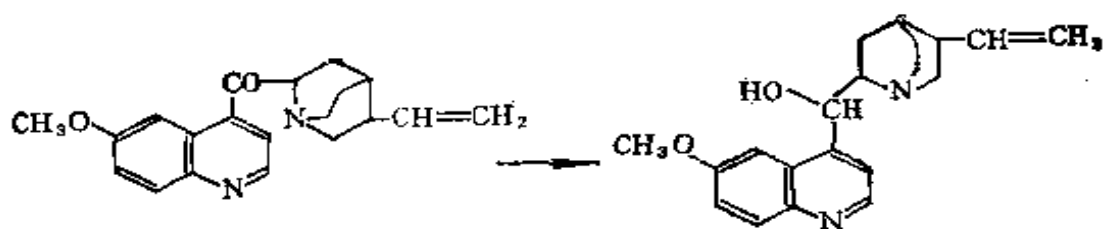
Woodward 从 7-羟基异喹啉出发,合成了分子的另外一半:



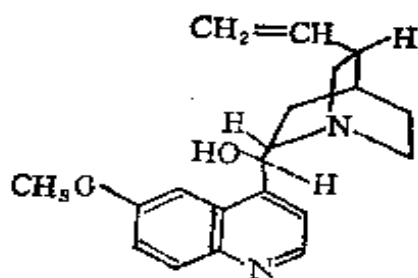


最后,通过酯缩合的方法将两部分连接起来:

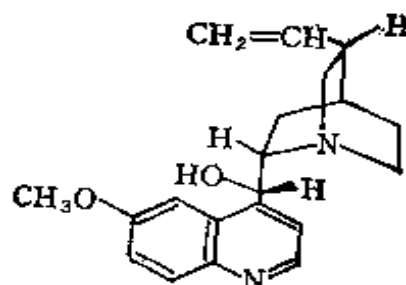




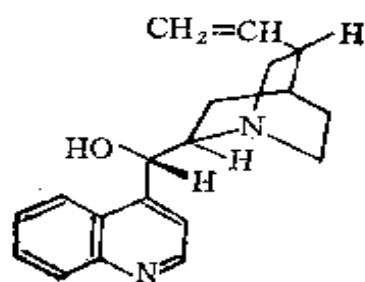
奎宁和辛可宁的立体异构体,也都有基本相同的药理作用.它们的结构式分别为:



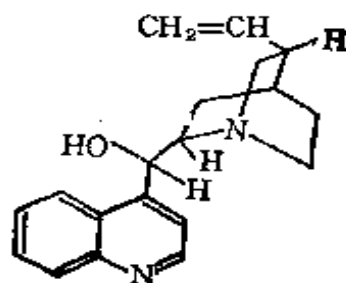
奎宁



奎尼丁

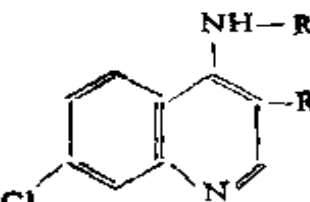
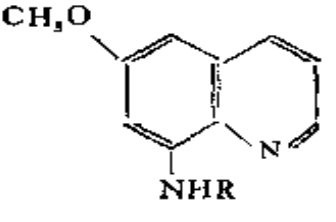


辛可宁



辛可尼丁

通过研究奎宁的结构和药物活性的关系,筛选出了一系列喹啉类药物(主要是抗疟药),其中药效较好的有 4-氨基喹啉和 8-氨基喹啉两大类,即:

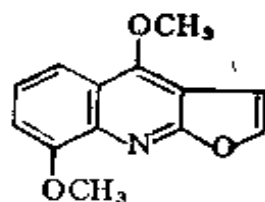
	<p>a. 氯喹 (Chloroquine)</p> $R = \begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \\ R' = \text{H} \end{array}$
	<p>b. 羟氯喹 (Hydroxychloroquine)</p> $R = \begin{array}{c} \text{---CH}(\text{CH}_2)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \\ R' = \text{H} \end{array}$
	<p>c. 氯甲喹啉 (Sontoquine)</p> $R = \begin{array}{c} \text{---CH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \\ R' = \text{---CH}_3 \end{array}$
	<p>d. 按酚喹 (Amodiaquin)</p> $R = \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{OH} \\ R' = \text{H} \end{array}$
	<p>a. 扑疟喹啉 (Plasmoquine)</p> $R = \begin{array}{c} \text{---CH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	<p>b. 戊烷喹啉 (Pentaquine)</p> $R = \text{---}(\text{CH}_2)_5\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$
	<p>c. 伯氨喹啉 (Primaquine)</p> $R = \begin{array}{c} \text{---CH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	<p>d. 异戊烷喹啉 (Isopentaquine)</p> $R = \begin{array}{c} \text{---CH}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$

2. 杂环稠合喹啉

在许多复杂的喹啉类生物碱中，除了在喹啉环上有各种不同的取代基外，还与一个或多个杂环骈合，形成较复杂的杂环骈喹啉。

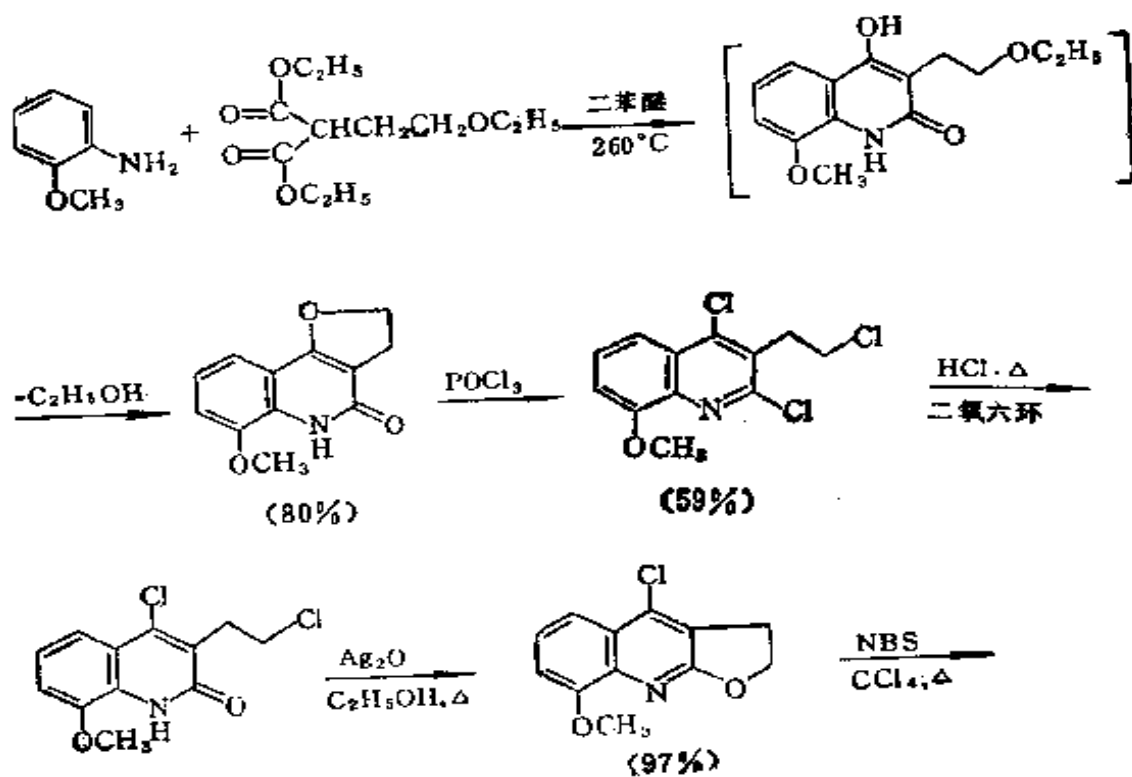
的稠环结构。

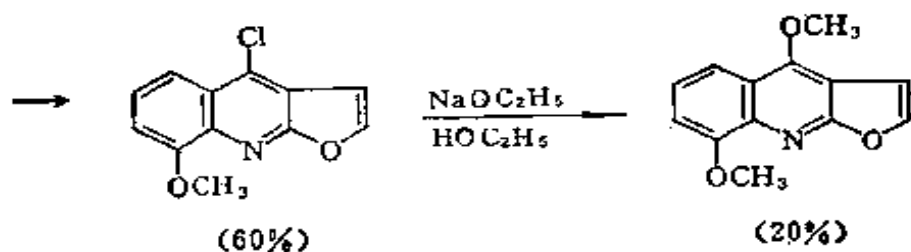
由 Fagara COCO 中分离得到一种片状结晶化合物,叫做 γ -



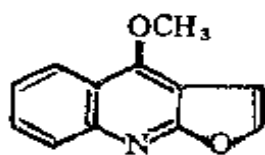
γ -崖椒碱
熔点:142°C

崖椒碱 (γ -Fagarine)^[26], 它具有抗疟和抗心律不齐的作用,结构测定表明,它是喹啉并[b]呋喃的衍生物。 γ -崖椒碱,可以由邻甲氧基苯胺开始合成,如下式所示:

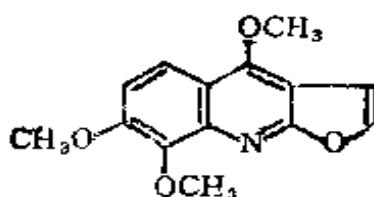




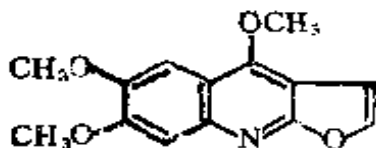
从某些芸香科植物中,也曾分离出一些具有喹啉并[b]呋喃环系的生物碱^[27],如白藜碱 (Dictamnine)、茵芋碱 (Skimmianine)、可库沙吉宁碱 (Kokusaginine) 和常山碱 (Orixine) 及山刘碱 (Confusameline) 等:



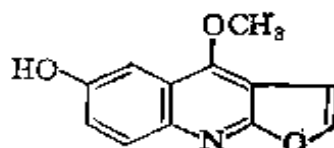
白藜碱
熔点: 133°C



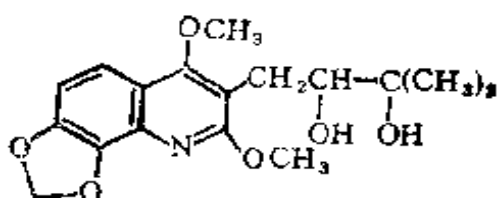
茵芋碱
熔点: 194°C



可库沙吉宁碱
熔点: 171°C



山刘碱
熔点: 239°C

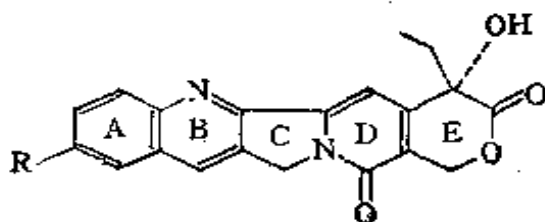


和常山碱

熔点: 152.5°C

$[\alpha]_D + 80^\circ (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$

我国的一种特产植物喜树,属珙桐科乔木,其根、叶、木和果实都有显著的抗癌作用,临床使用对多种癌症都有疗效。从喜树中分离得到若干种有效成分,都是喹啉并[c]焦可林环系:

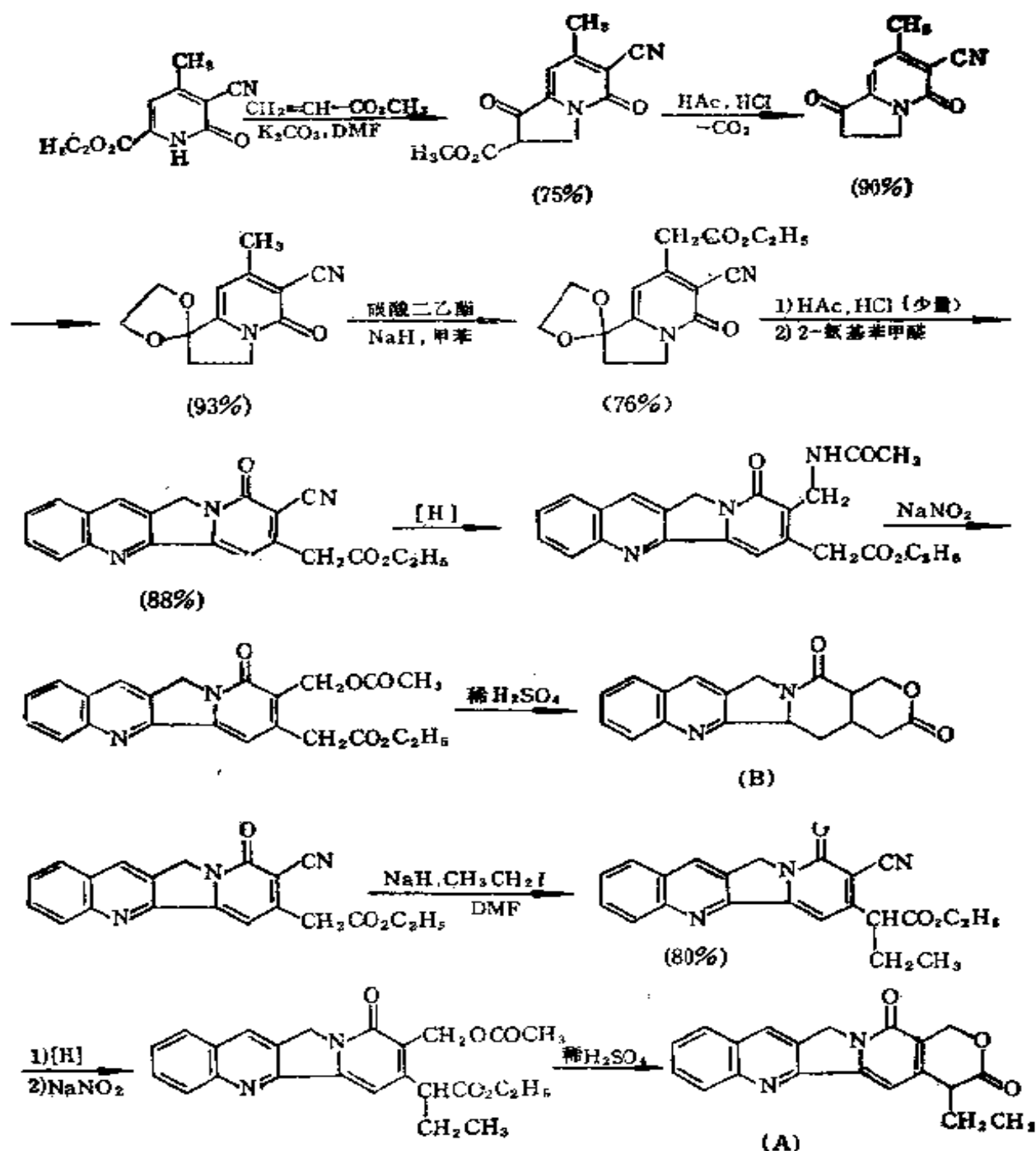


式中, $R=H$ 时, 喜树碱, 熔点: 264—267°C; $[\alpha]_D + 31.3^\circ$ (CHCl_3), $R=OH$, 10-羟基喜树碱(10-Hydroxycamptothecine), 熔点: 266—270°C, $R=OCH_3$, 10-甲氧基喜树碱(10-Methoxycamptothecine), 熔点: 254—255°C。

喜树碱,对于肠癌、胃癌和白血病疗效较好,但毒性较大。10-羟基喜树碱毒性较小些,也可用于临床。结构研究表明,喜树碱是由喹啉和内酰胺、内酯五环线型联合体系,其中E环,即 α -羟基内酯环对于它的抗癌活性是不可缺少的,如果打开这个内酯环,其抗癌活性就明显下降了。

喜树碱,有许多合成方法,我国学者近年提出一种合成路线^[28],各步反应产率都较好。起始原料是 3-氰基-4-甲基-6-乙氧羰

基-二氢吡啶-2-酮,反应步骤如下:

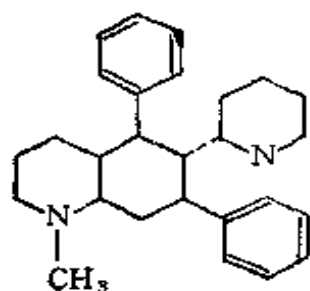


最后由 (A) 或 (B), 通过一般方法都可顺利地制得喜树碱。

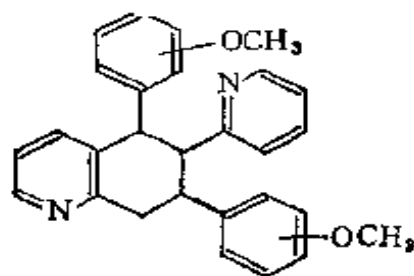
3. 氢化喹啉环类生物碱

天然生物碱中还有一类含氢化喹啉环体系的活性化合物, 也

可以称为含喹啉类生物碱。例如,从某些半边莲属植物, *Lobelia Cardinalis* L. 中分离出诺贝纳林 (Lobinaline) 由 *L. Syphilical* 中提取得西夫诺宾 F (Syphilobine F)^[29], 它们的结构式分别为:



诺贝纳林
熔点: 108-110°C
[α]_D²⁰ + 38° (CHCl₃)



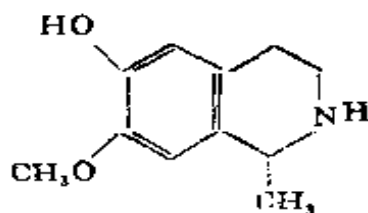
西夫诺宾 F
熔点: 222-223°C
[α]_D²⁰ - 1.64° (CHCl₃)

二、异喹啉类生物碱

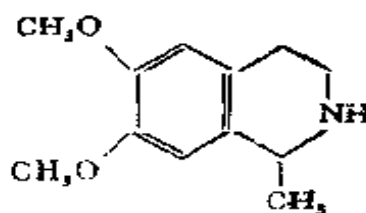
含有异喹啉或氢化异喹啉的生物碱种类很多, 大多数都有强烈的生物活性, 结构比较复杂, 大体可分为下列几种类型:

1. 简单的取代异喹啉

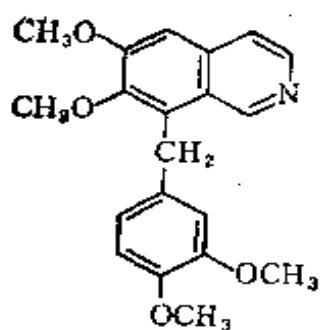
最简单的一个异喹啉类生物碱, 是从猪毛菜中分离得到的萨苏林 (Salsoline) 和萨苏里丁 (Sasolidine), 都是降血压药。前者是通过抑制神经中枢而引起降血压作用的, 后者则是抑制延髓血管运动中枢而使血压降低的。它们在分子结构上的差别只是 6-位上的取代基不同而已^[30]。



萨苏林
熔点: 218-221°C
[α]_D²⁵ + 34.5°



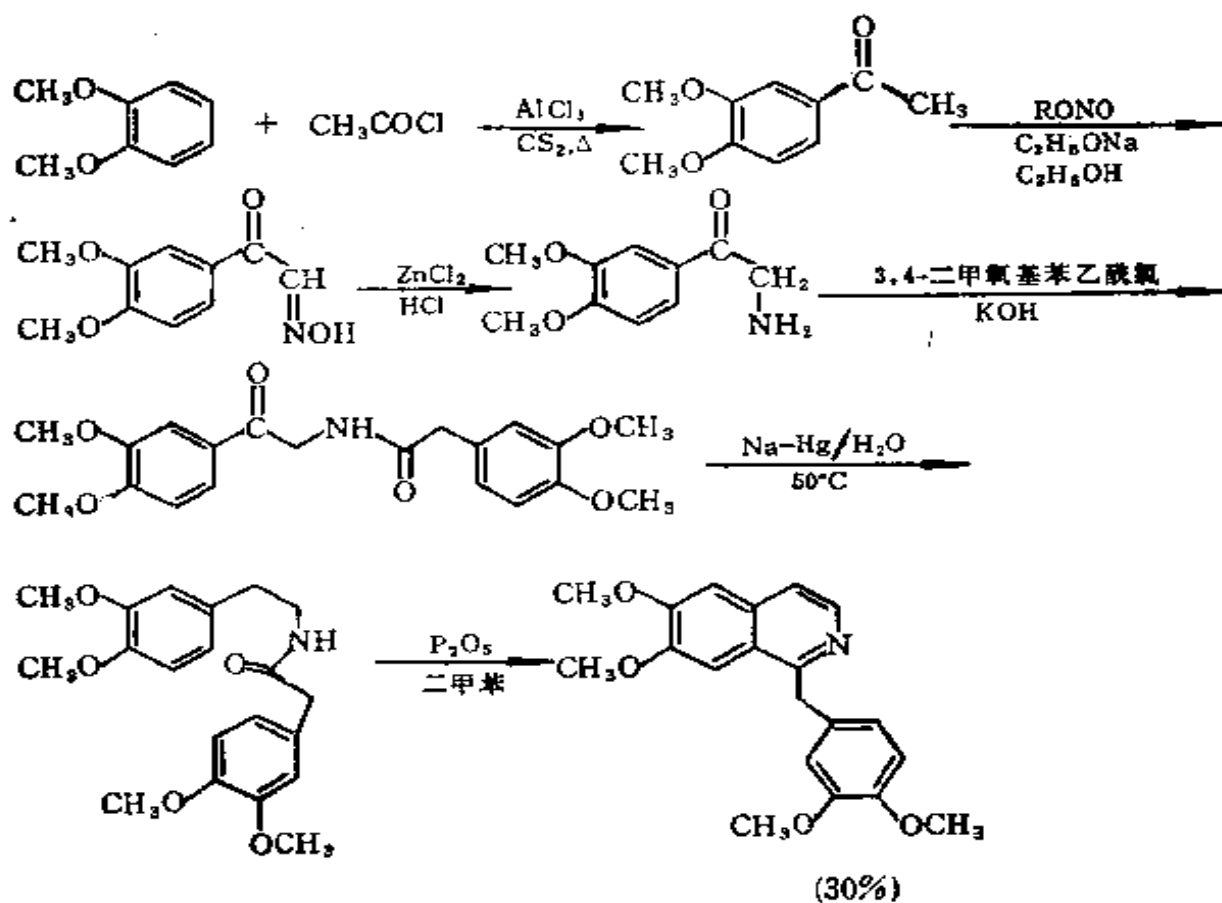
萨苏里丁
熔点: 60-61°C
[α]_D - 52.9°



罂粟碱
熔点: 147--148°C

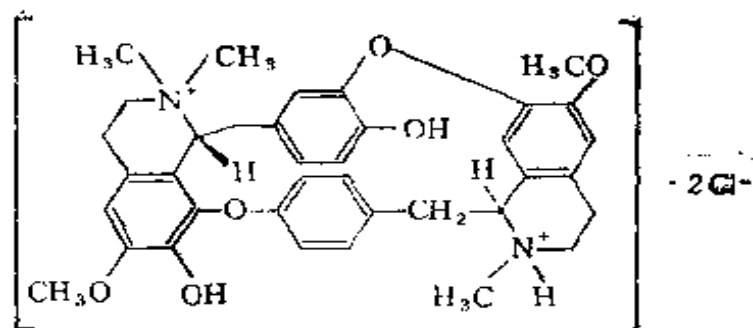
鸦片中含有二十几种生物碱，主要是两类，一类是非型生物碱，如吗啡碱；另一类是异喹啉类生物碱。后一大类的代表化合物是罂粟碱 (Papaverine)，它存在于罂粟的各个部分，尤其是果实中含量最高，是一种很好的解疼药物。对于平滑肌能起松弛作用，常用作冠状血管舒张剂 (Coronary Vasodilator)^[31]。其结构式如图所示。它可以由邻苯二甲醚开始合成：

始合成：



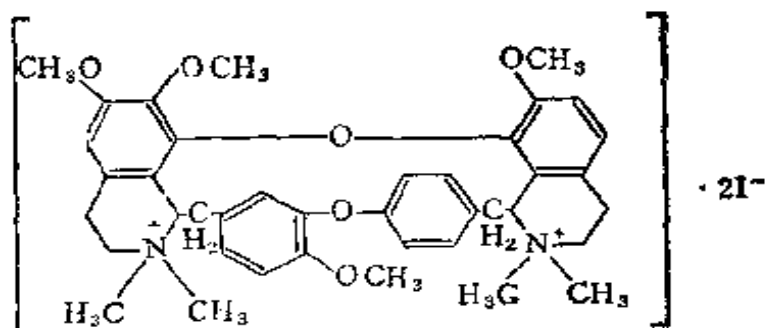
2. 由防己科植物中分离得到的筒箭毒碱 (Tubocurarine)

这是一种肌肉松弛药，它的结构是由两个分子的异喹啉环通过两个氧桥连接起来的圆筒状分子，如下式所示：



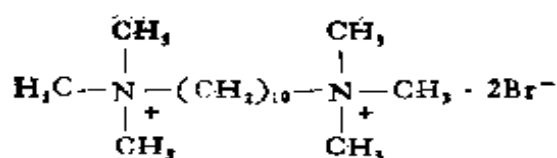
d-筒箭毒碱盐酸盐
 熔点: 274-5°C(分解)
 $[\alpha]_D^{25} +190^\circ (C=0.5)$

近年来,从具有肌肉松弛作用的中草药中,也分离得到一些有类似筒箭碱结构的化合物。只是氧桥的连接位置有些不同。例如,临床使用的肌肉松弛药,汉肌松,就是甲基汉防己碱的碘化物,其结构式为:



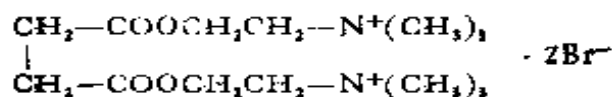
汉肌松

这些异喹啉生物碱的结构特点是分子中都含有季铵离子,在 d-筒箭碱中,两个氮原子之间的距离为 14 Å,而且中间沿两个方向所含的环节原子都是 10 个^[32]。由此,人们得到启示,合成了一系列简单的二季铵离子化合物,并从中筛选出了一些结构简单的肌肉松弛药物。例如,十甲鎓 (decamethonium Bromide) 和琥珀酰胆碱等,这些都已经作为商品用作骨骼筋松弛剂。



十甲铵

熔点: 268—270°C(分解)

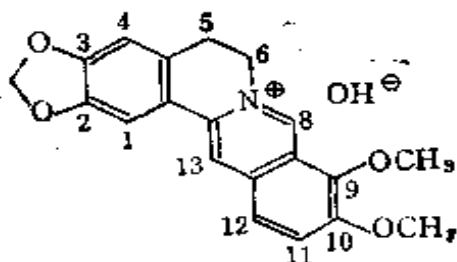


琥珀酰胆碱

熔点: 225°C

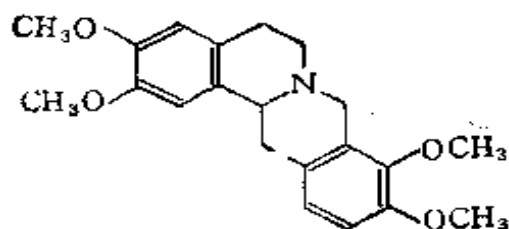
3. 1,2-单边稠合异喹啉生物碱

含有稠环异喹啉体系的生物碱有各种不同的形式, 其中在自然界分布最为广泛的, 是在异喹啉的 1, 2-位间稠合的四环体系。这一类中又有两种结构类型: 季铵型和叔胺型。其中最具有代表性的化合物是小藜碱 (Berberine)^[33] 和延胡索乙素 (Tetrahydropalmatine)^[34]:



小藜碱

熔点: 145°C (游离碱)



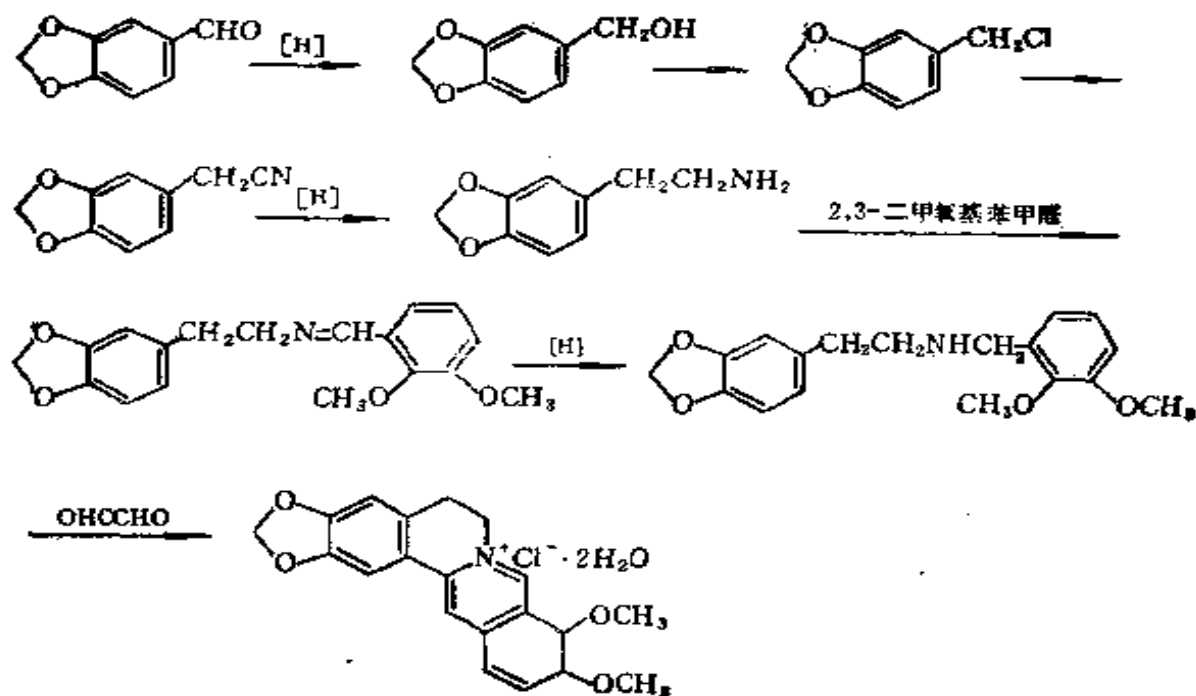
dl-延胡索乙素

熔点: 148—149°C

延胡索乙素, 是从紫堇科多年生植物延胡索的块茎中提取出来的有效成分, 具有镇痛、镇静和安眠作用, 镇痛作用虽不如吗啡强, 但成瘾性小, 适于用作内脏疼痛和头痛等病症。

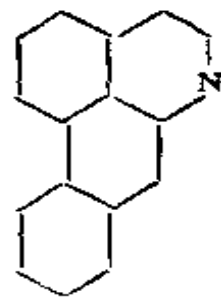
小藜碱存在于多种植物中, 主要是从黄连和黄柏中提取得到的, 所以又称黄连碱或黄连素。是治疗细菌性痢疾的优良抗菌素。

临床上使用的是其含两个结晶水的盐酸盐。现在已经可以用人工方法生产，其中一种较好的合成方法是以胡椒醛为原料的：



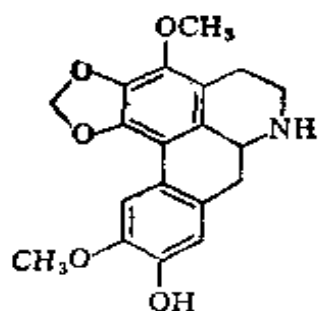
4.1,8-位双边稠合异喹啉类生物碱

这是另外一种类型的稠环异喹啉类天然化合物，其基本分子骨架可以看成是萘环和异喹啉环在 1,8-位间双边稠合体系，成“T”字形，又称为阿朴吗啡（apomorphine）衍生物，分子骨架如式中所示。

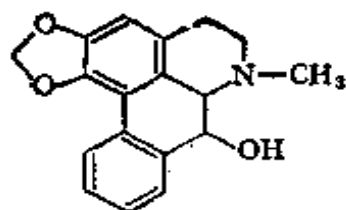


我国台湾省产的 *Cassytha filiformis* L, 是一种治疗肾炎水肿和尿结石的药，其中主要有效成分多为具有上述基本骨架结构的生物碱，含量最多的是无根藤碱（Cassythine Cassyfiline)^[35]。在我国各地分布很广的含笑属植物，白兰和黄兰，都可作为清热消炎的草药使用，从它们的皮中分离出来的主要生物碱白兰碱（Michalalbine）和含笑碱

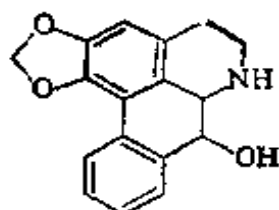
A (Micheline), 都和无根藤碱有相似的分子结构:



无根藤碱
熔点: 217°C
[α]_D²⁰ + 24° (CHCl₃)

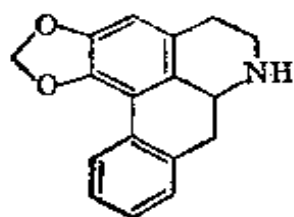


含笑碱 A
熔点: 180-181°C
[α]_D²⁰ - 117° (CHCl₃)

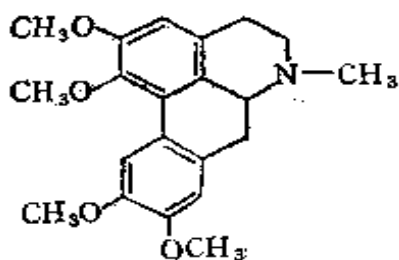


白兰碱
熔点: 205-207°C
[α]_D²⁰ - 105.2° (CHCl₃)

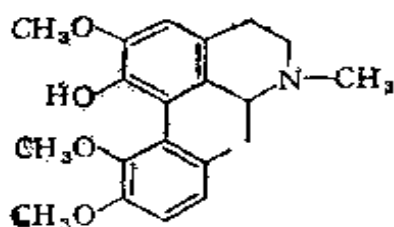
我国广东、云南等地种植的番荔枝，果实可食用，其枝叶有抗癌活性。曾经从中分离得到一系列具有萘啶异喹啉结构的生物碱，如番荔枝碱 (Anonaine)、海罂粟碱 (Glaucine) 和紫堇啡碱 (Corydine) 等，其中紫堇啡碱是其抗癌活性的有效成分。



番荔枝碱
熔点: 122-123°C
[α]_D²⁰ - 52° (CHCl₃)

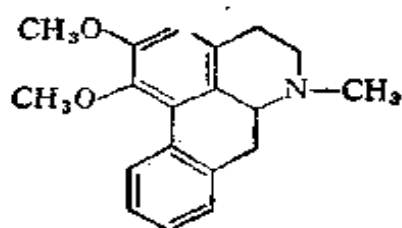


海罂粟碱
熔点: 120°C
[α]_D²⁰ + 115° (C₂H₅OH)

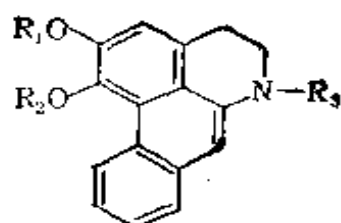


紫堇啡碱
熔点: 148°C
[α]_D²⁰ + 198° (CHCl₃)

早年，人们从荷叶中曾分离出一种荷叶碱，也具有“丁”形结构，近年，又从中分出一些相应的去氢生物碱，例如去氢荷叶碱 (Dehydronuciferine)、去氢番荔枝碱 (Dehydroanonaine) 和去氢绕袂碱 (Dehydrorolmerine) 等。

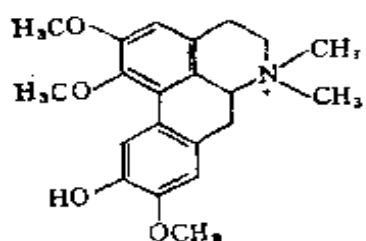


荷叶碱
熔点: 165.5°C
[α]_D²⁰ -157.5°

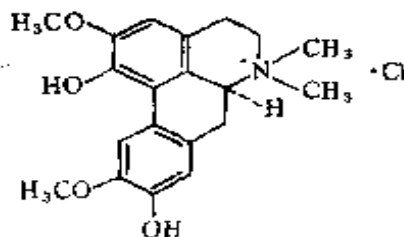


去氢荷叶碱 (R₁=R₂=R₃=CH₃)
去氢番荔枝碱 (R₁, R₂=-CH₂-, R₃=H)
去氢莨菪碱 (R₁, R₂=-CH₂-, R₃=CH₃)

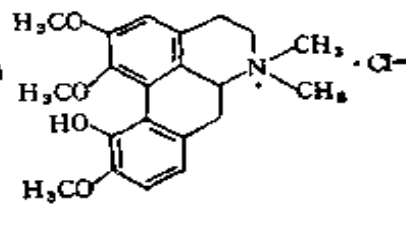
另一种“T”形异喹啉生物碱是含季铵盐结构。例如从毛茛菪中分离得到的蔓生木茛菪碱 (Coccarmine); 从乌药的根中分离出乌药啡碱 (Laurifoline) 以及从山豆根中分出的蝙蝠葛碱 (Menispermine) 等。



蔓生木茛菪碱
熔点: 205-207°C
[α]_D²⁰ +27.9°(CH₃OH)



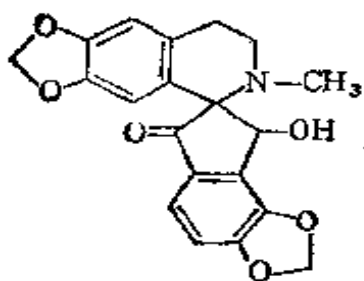
乌药啡碱
熔点: 253°C(分解)



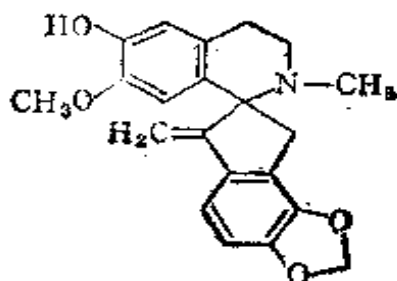
蝙蝠葛碱
熔点: 225°C
[α]_D²⁰ +136°(H₂O)

5. 螺环异喹啉类生物碱

这是近年来发现的一类新型的异喹啉类生物碱^[36]。它们都在异喹啉的 1-位上有一个螺环结构。例如,从西伯利亚延胡索中分离出来的西伯利亚紫堇碱 (Sibiricine) 和从 *C. Ochotensis* 中提取得到的奥紫堇碱 (Ochotensine) 等,都是属于这一类型的。其分子结构为:

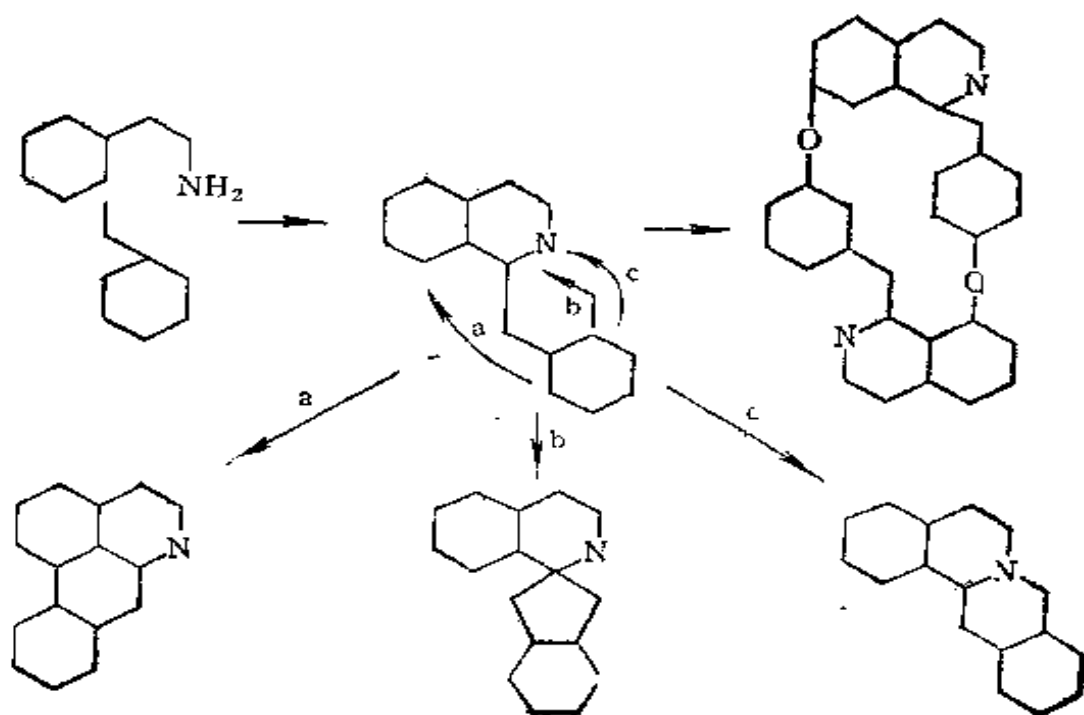


西伯利亚紫萹碱
熔点: 225°C

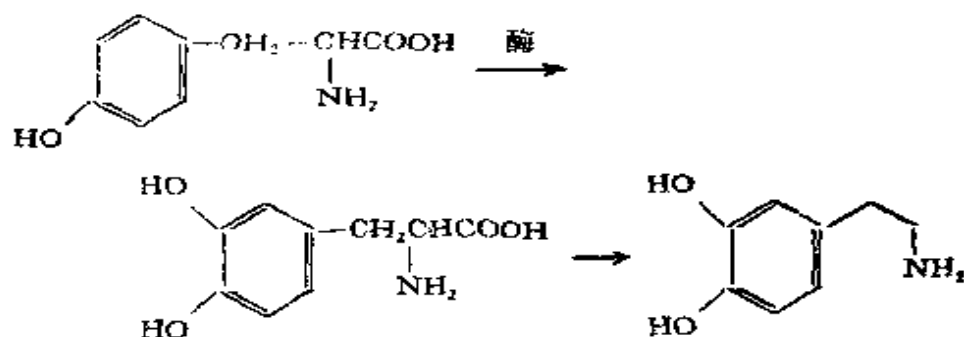


奥紫萹碱
熔点: 252°C

当我们在考查上述这些种类繁多的异喹啉类生物碱的结构特点和生物来源时,发现有的在同一种属植物中能够分离得到具有不同结构骨架的异喹啉生物碱,例如从山豆根中就能分离出山豆根碱(含一个氧桥)、汉防己碱(含两个氧桥的筒型结构)、蝙蝠葛碱(“T”形结构)和斯替复里啉(小藜碱型的)等等.而另一方面,从不同种属的植物中有时又能得到同一种结构类型的异喹啉生物碱.这些事实说明,各种分子骨架不同的异喹啉类生物碱,可能有一个大体相同的生物合成途径,可以用下面的图式示意:



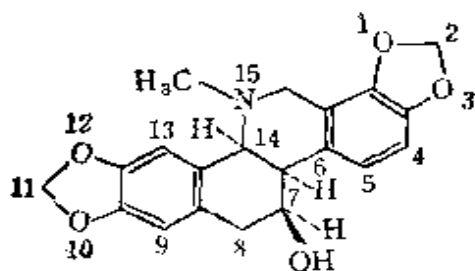
图式中的前体化合物，苯乙胺类分子可能是由酪氨酸经酶氧化生成的：



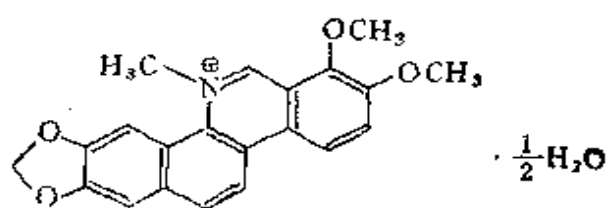
三、氮杂菲类生物碱

延胡索乙素和黄连素，也可以看成是氮杂菲类化合物，但是，考虑到它的生成过程更接近于 1-位取代异喹啉类生物碱，所以放在前节中讨论更合适些。这里所说的氮杂菲是指具有苯骈 [c] 异喹啉(或苯骈 [c] 喹啉)的化合物。

到目前为止，已经发现的天然存在的氮杂菲类生物碱大都是苯骈氮杂菲和杂环骈氮杂菲等多环体系。例如，从中草药白屈菜的根中曾分离得到两个生物碱，白屈菜碱 (Chelidonium) 和白屈菜红碱 (Chelerythrine)^[37]。白屈菜是用于治疗溃疡病的一味药，也有镇痛作用，白屈菜碱就是其镇痛作用的有效成分，毒性很小，而且还发现它也有抗癌的作用。其结构式如图中所示。

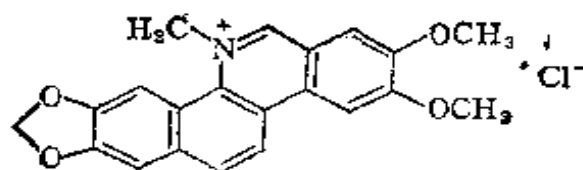


(+)-白屈菜碱
熔点: 135-136°C
[α]_D²⁵ +115° (C₂H₅OH)



白屈菜红碱
熔点: 207°C

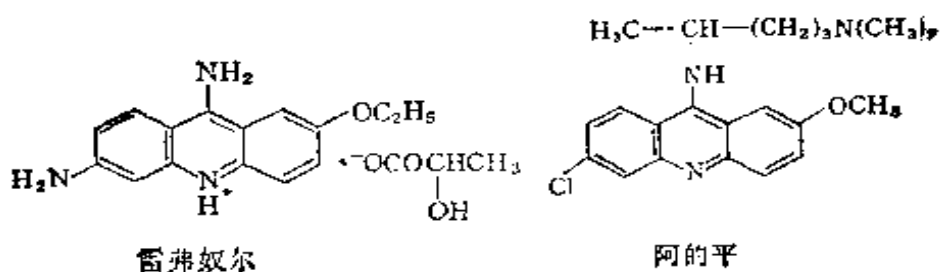
从野花椒的根和皮中，也曾分离出一种与白屈菜红碱十分相似的生物碱，叫做两面针碱 (Nitidine)，临床上常用作消肿解毒剂，也有镇痛作用，其结构式为：

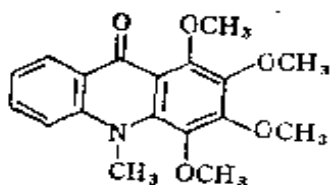


两面针碱
熔点：240°C

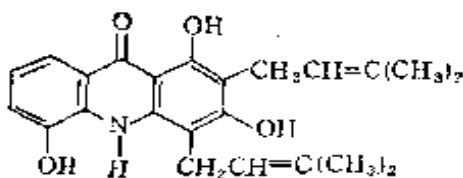
四、氮杂萘类生物碱

自从发现吡啶类染料具有抗菌作用以后，相继合成了一系列吡啶类药物，例如消毒防腐剂雷弗奴尔和抗疟药阿的平等。但是，在生物体中还很少发现含吡啶环的天然化合物。不过，吡啶酮类生物碱是人们早就知道了的，如从 *Melicope fareana* Engl 树皮和叶子中提取出密莱莢碱 (Melicopine)、从东风桔中分离得到的具有清热、化痰作用的酒饼筋碱 (Atalaphylline) 等，近年还从 *Acronychia bauer* 树中得到一种具有抗癌作用的药物，山油柑碱。它们的分子结构分别为：

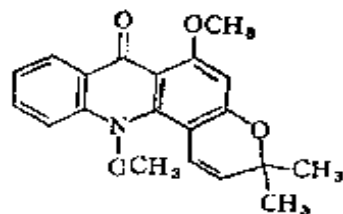




密茛菪碱
熔点: 178.5-179.5°C



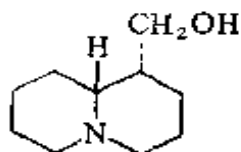
酒饼茄碱
熔点: 246°C



山油柑碱
熔点: 175-176°C

五、氢化喹啉类生物碱

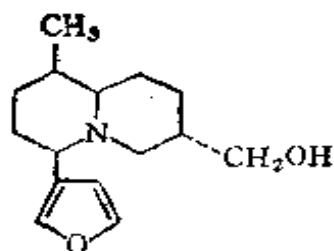
含有喹啉环本身的生物碱, 至今还尚未发现, 但是它的氢化衍



羽扇豆碱
熔点: 68.5°C
[α]_D -25.9°(C₂H₅OH)

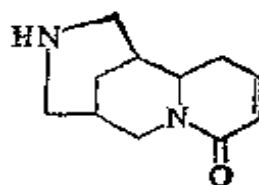
生物却存在于多种生物体中, 其中最简单的一个化合物, 是从 *Lupinus LuLeus* L. 类植物中分离出的羽扇豆碱 (Lupanine), 如上图所示。

从动物海狸中也分离出类似的生物碱即海狸碱 (Castoramine)。我国西北地区生长的牧马豆(又称为苦豆), 它含有的生物碱成分中, 主要是带有骈合的三环内酰胺结构的化合物, 也可以说它是氢化喹啉环的酮式衍生物, 叫做金雀儿碱 (Cytisine):



海狸碱

沸点: 125-135°C/0.08mmHg



金雀儿碱

熔点: 152-153°C, $[\alpha]_D^{20}$

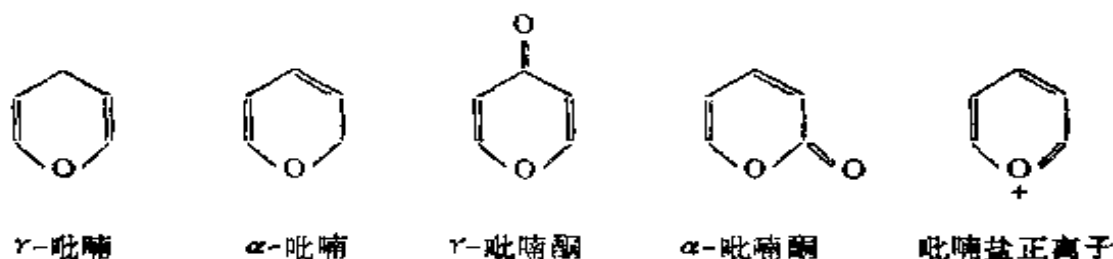
参 考 文 献

- [1] a. Z. H. Skraup, *Chem. Ber.*, **13**, 2086(1880).
 b. Review Reviewed, *Org. React.*, **7**, 59(1953).
- [2] a. G. M. Badger et al., *Aust. J. Chem.*, **16**, 814(1963).
 b. C. M. Leir, *J. Org. Chem.*, **42**, 911(1977).
- [3] O. Dpebner and W. Von Millet, *Chem. Ber.*, **16**, 2464(1883).
- [4] E. J. Robain et al., *J. Org. Chem.*, **29**, 584(1964).
- [5] Y. Watanabe et al., *Chem. Lett.*, 1025(1979).
- [6] a. S. Tamura et al., *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **21**, 2105(1973).
 b. J. C. Jutz et al., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **11**, 315(1972).
- [7] a. P. Friedlander, *Chem. Ber.*, **15**, 2572(1882).
 b. E. A. Fehnel, *J. Org. Chem.*, **31**, 2899(1966).
- [8] P. Demayo et al., *J. Org. Chem.*, **45**, 1549(1980).
- [9] M. Mori et al., *Heterocyclic Chem.*, **13**, 329(1979).
- [10] H. Schafet et al., *J. Prakt. Chem.*, **321**, 695(1979).
- [11] L. Chiozza, *Ann. Chem.*, **83**, 117(1852).
- [12] P. D. Popp, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1(1968).
- [13] J. Meissenheimer, *Ber.*, **59**, 1848(1926).
- [14] E. Ocbial et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 126(1960); *ibid.*, **5**, 188(1957).
- [15] a. A. Risaliti, *C. A.*, **49**, 15902(1955).
 b. H. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 350(1964).
- [16] H. Saito et al., *Heterocycles*, **12**, 475(1979).
- [17] A. H. Кост; *Химия Четероуниклический Соединение* 1386(1979).
- [18] N. Itoh et al., *Tetrahedron*, **1**, 45(1957).
- [19] a. A. Pictet, *Chem. Commun.*, 889(1973).
 b. K. Nunami et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1373(1979); *J. Org. Chem.*, **44**, 1887(1979).
- [20] a. W. M. Whaley et al., *Org. React.*, **6**, 151(1951).

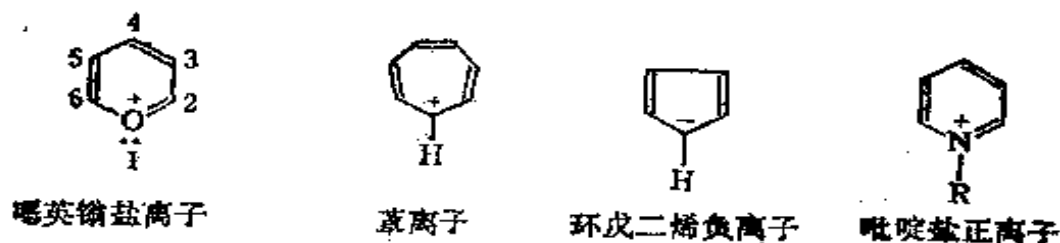
- b. W. J. Genster, *ibid.*, **6**, 191(1951).
- [21] T. L. Gilchrist et al., *J. Chem. Soc.*, 627(1979).
- [22] Carl D. Perchonock et al., *J. Org. Chem.*, **45**, 2000(1980).
- [23] E. E. Glover et al., *Chem. Ind.*, 1456(1956).
- [24] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds*; 3rd. Ed. P. 334.
- [25] a. R. B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 849(1944), **67**, 860(1945).
b. G. Greche et al., *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1485(1973).
- [26] V. Deulofet, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2326(1942).
- [27] 桑田智等, 药学杂志; **61**, 413(1941).
- [28] 上海第五制药厂, 中国科学, 625(1966).
- [29] M. M. Robison et al., *J. Org. Chem.*, **31**, 3206(1966).
- [30] a. Proskurnina, *Ber.*, **66**, 841(1933).
b. Kovács et al., *Ber.*, **84**, 795(1951).
c. S. Tektel et al., *J. Med. Chem.*, **17**, 134(1974).
- [31] a. Preimnger in the alkaloids, **15**, P. 209, 223(1975).
b. A. Pictet et al., *Ber.*, **42**, 2943(1909).
- [32] a. A. J. Everett et al., *Chem. Commun.*, 1020(1970).
b. P. W. Coddington et al., *ibid.*, 1174(1972).
- [33] E. H. Hahn et al., In *Antibiotics*; **3**, 577, 584 (1975).
- [34] C. K. Bradsher et al., *J. Org. Chem.*, **26**, 2231(1961).
- [35] 芦盛德, 药学杂志; **85**, 827(1966).
- [36] S. Mclear, *Tetrahedron Letters*, No. 50, 3819(1964); *ibid.*, No. 2, 185 (1966).
- [37] a. F. V. Bruchhausen, *Ber.*, **63**, 2520(1930).
b. W. Oppolizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3836(1971).

第九章 含氧六员杂环及其稠环体系

含氧六员杂环体系，照理应该与吡啶及其同系物相当，即氧原子顶替六员碳环中的一个环碳节单位。然而，由于氧原子是两价的，它只能以两个 σ 键与环碳原子相连，所以在这样的分子中，不存在像吡啶和苯分子那样的连续封闭的 π 电子共轭体系。在吡喃分子中，还有一个 sp^3 杂化的碳原子。在吡喃酮分子中，虽然所有环碳原子都是 sp^2 杂化了的，但是这些 π 电子是分布在相互垂直

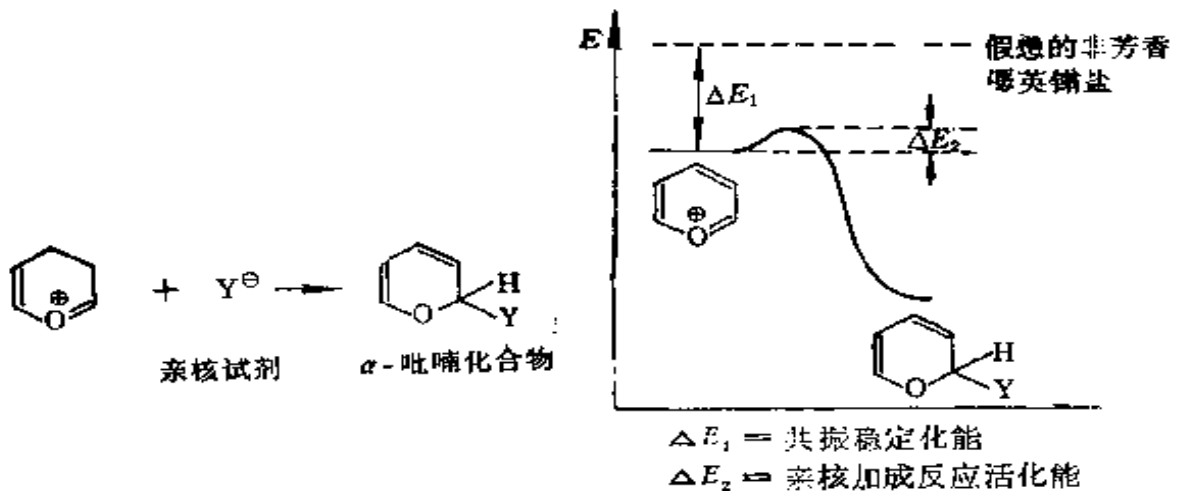


的两个平面上的，因此它们都不是芳香环系。吡喃盐正离子，又称噁英鎓盐，它与碳环中的葶离子和环戊二烯离子相似，也是芳香环系，在结构上它也像吡啶的季铵盐离子。



在这些离子分子中，唯有噁英鎓盐离子的 1-位氧上还有一对未键电子，其它分子的 1-位原子上都是连有一个基团或氢原子，也许正是这个原因，噁英鎓盐正离子中的正电荷作为分子的整体共有性要差得多，因而它的芳香性征就远不如其它几个分子离子

的显著。事实证明，噁英鎓盐的化学活泼性非常高，很容易和任何一个亲核试剂反应而生成去芳香性化合物，如下图所示：

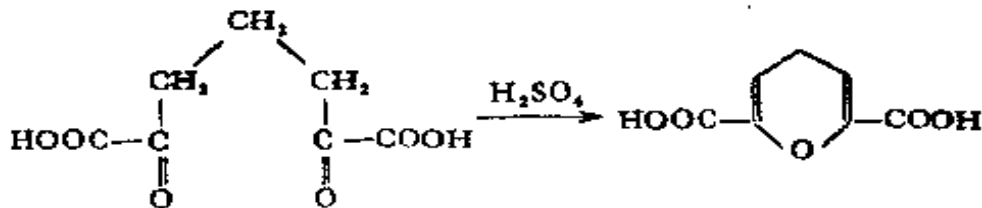


但是，噁英鎓盐还是十分稳定的化合物，例如，它的高氯酸盐在 275°C 的高温下仍然不会分解。

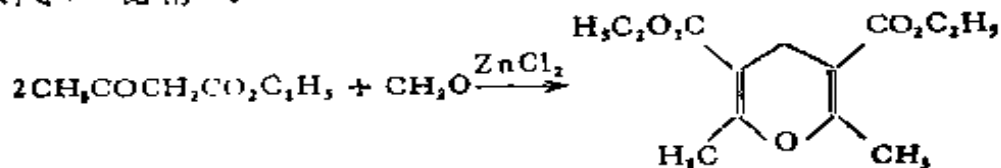
§ 1 吡喃和吡喃盐

一、吡喃的合成方法和化学性质

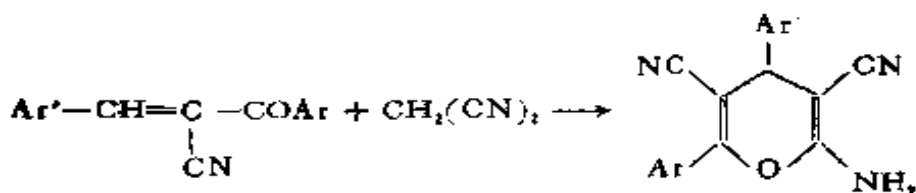
吡喃，是指含有两个碳—碳双键的氧杂六员环，随着两个双键的位置不同而有 α -吡喃和 γ -吡喃两种异构体。 γ -吡喃是无色液体，沸点 84°C 。可以由相应的链状化合物环化生成，例如：



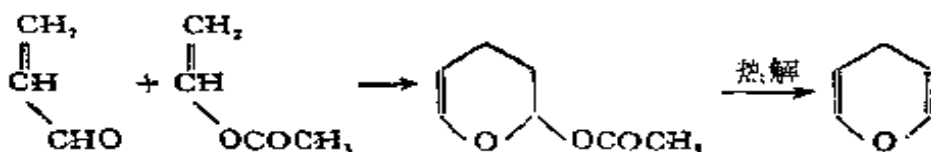
利用乙酰乙酸乙酯和甲醛反应，在催化剂氯化锌的作用下，生成相应的取代 γ -吡喃^[1]：



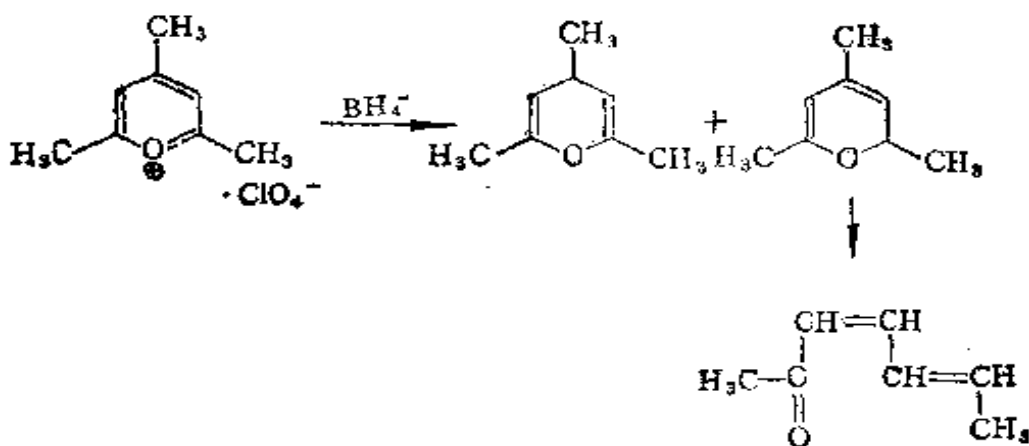
近年 Quinteiro 等人用一个 α, β -不饱和酮和丙二腈反应也能制得取代的 γ -吡喃化合物^[2]：



γ -吡喃本身可以通过下列方法合成：



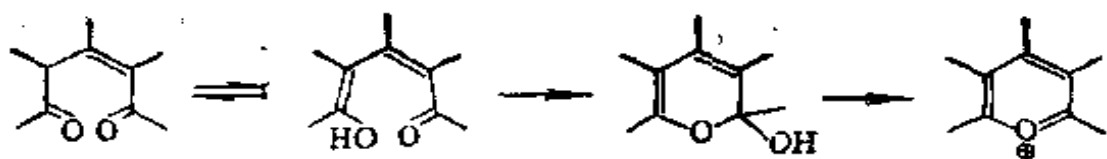
α -吡喃，现在还不能合成，但是它的取代衍生物是可以制得的。不过一般它们都不太稳定，很容易开环而生成相应的链状化合物。例如，均三甲基吡喃盐还原能生成 2, 4, 6-三甲基- γ -吡喃和 2, 4, 6-三甲基- α -吡喃，但后者迅速发生开环反应，产物是一个链状的不饱和酮：



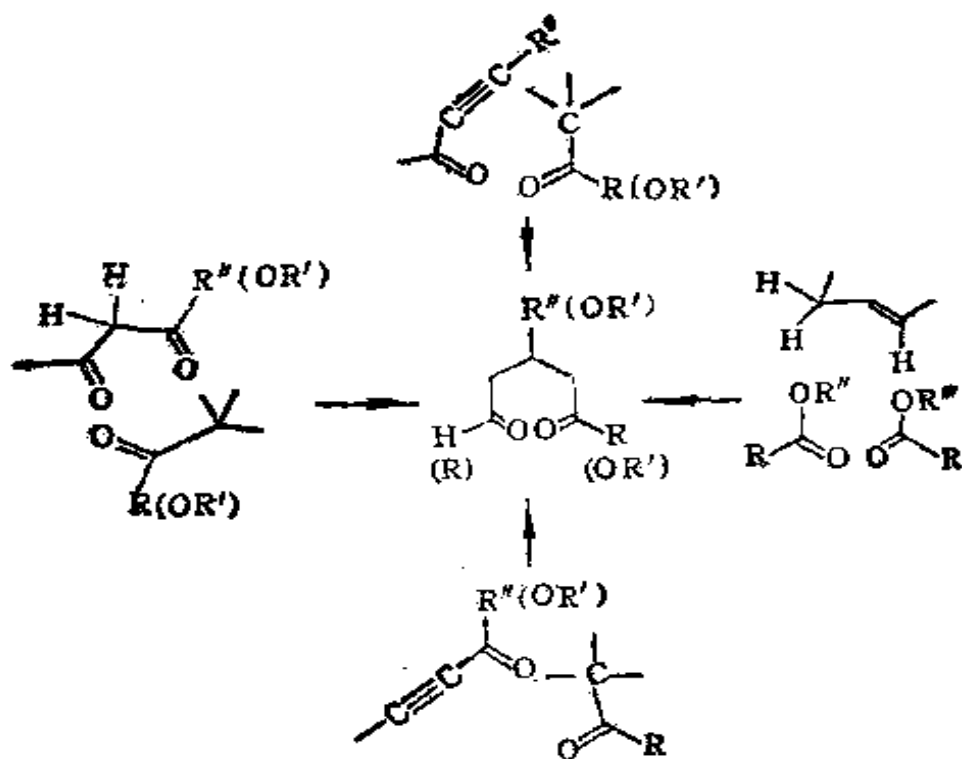
二、吡喃盐的合成方法和主要反应

1. 一般合成方法

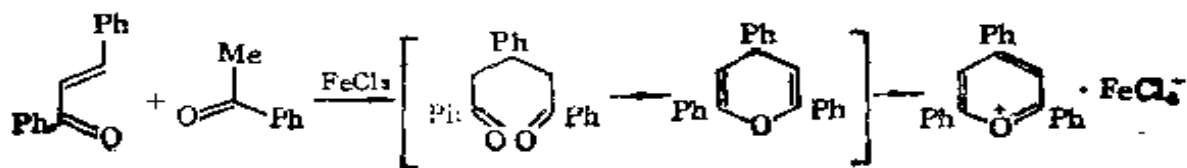
最常用的合成吡喃盐的方法是 1, 5-二羰基化合物的环化法，可用下面的图式表示：

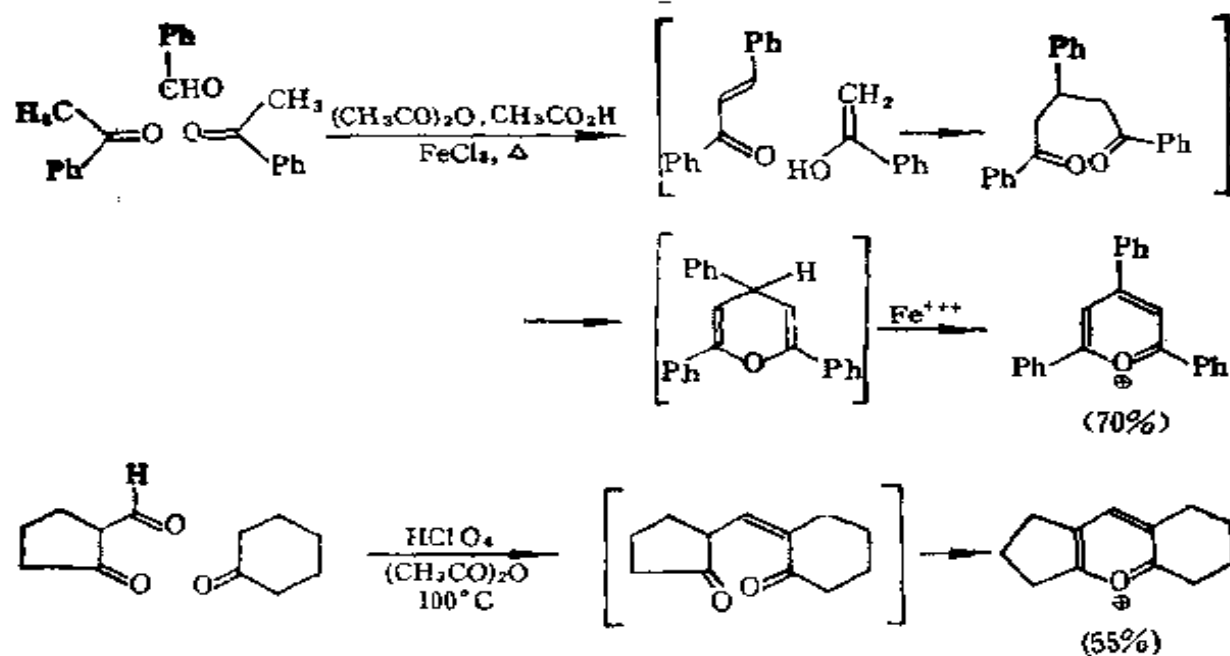


实际上,在大多数的情况下,是用 1,5-二羰基化合物的前体化合物为基本原料开始合成的,根据要合成的吡喃盐的取代基的不同,选择相应的羰基化合物,首先进行缩合反应,所用的羰基化合物可以是相同的,也可以是不同的,如下面的通式所示:



下面是一些合成吡喃盐的实际例子:

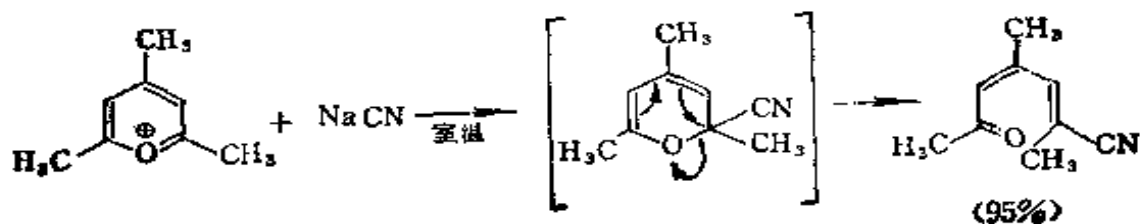




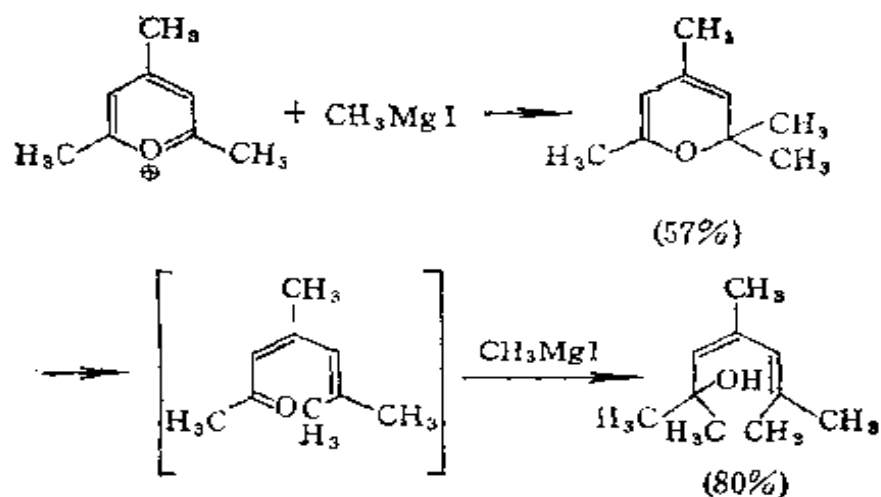
2. 化学性质和反应

吡喃盐虽然是很稳定的，但是十分活泼，特别是很容易和各种亲核试剂反应，从而打开了吡喃盐正离子环，生成相应的链状化合物或随后形成完全不同的新的环系。这说明吡喃盐正离子中的电荷离域程度是不大的，所以它与亲核试剂的反应主要是在环中碳氧双键上发生加成反应。这些加成物一般是很不稳定的中间体，紧接着就会发生一系列的电子转移，最后重排成各种不同的产物。下面是吡喃盐正离子与几种典型的亲核试剂反应的例子：

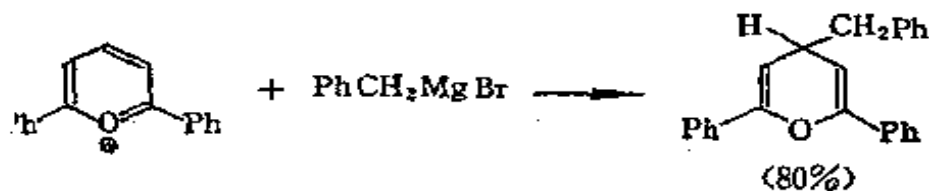
(1) 与氰根的反应 吡喃盐与氰化钠(钾)在室温下反应，亲核基团 CN^- 加到 α -位上，如：



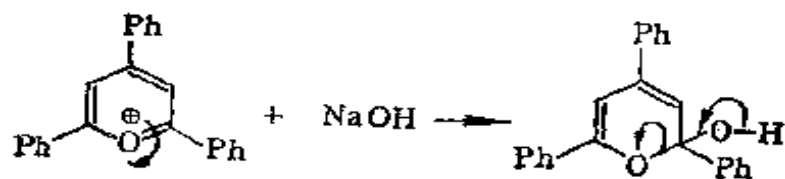
(2) 与格氏试剂反应 格氏试剂与吡喃盐的反应，很像它与羰基的加成反应那样，在 α -位环碳原子上引入一个 R 基团。中间产物是取代的 α -吡喃，可以析离出来。但是过量的格氏试剂会立即与中间体继续反应，最后生成相应的醇，如：

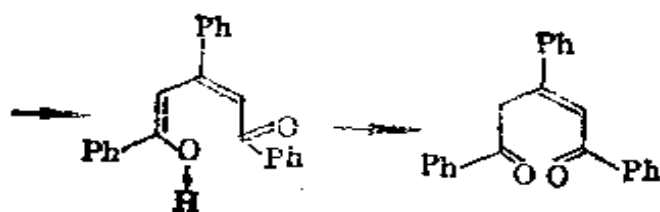


如果在吡喃盐分子的 4-位上没有取代基，当它与格氏试剂反应时，格氏试剂中的 R 基团不是进到 α -位碳原子上而是优先上到 4-位上，得相应的 4-位取代的 γ -吡喃化合物。如：

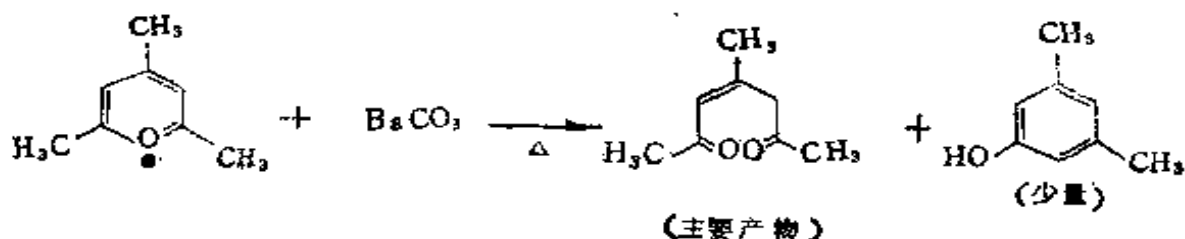


(3) 水解反应 亲核试剂 OH^- 与吡喃盐的反应也是在 α -位上发生，最后开环生成 1,5-二羰基化合物，所以这是合成吡喃盐的逆反应。如：

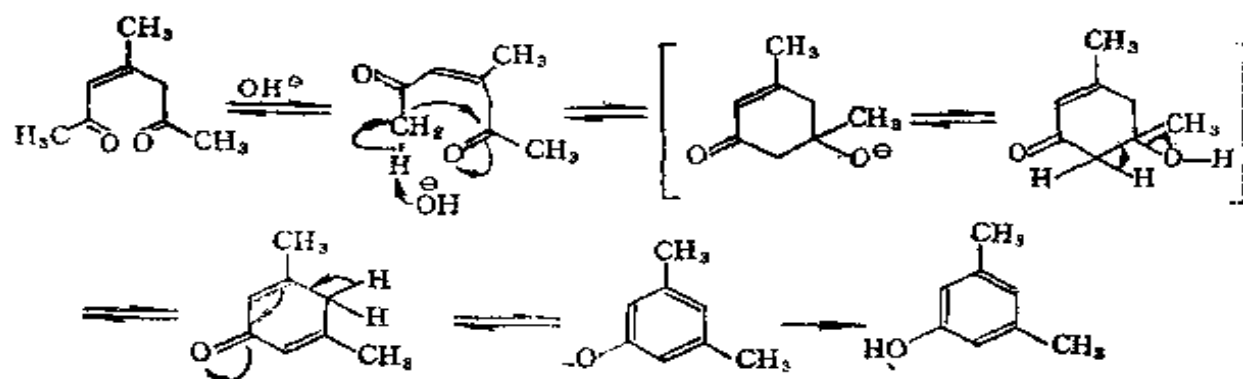




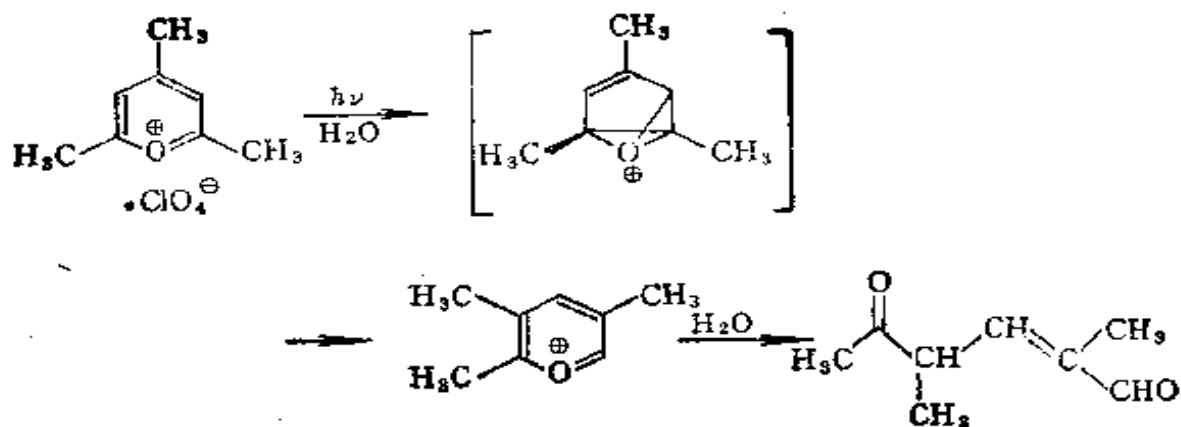
当用碳酸钡来进行水解反应时，除了生成 1,5-二羰基化合物外，还能得到少量的二甲基苯酚。



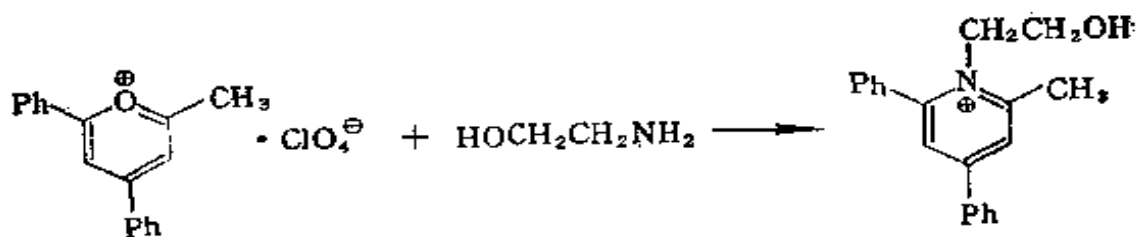
反应中生成二甲基苯酚，可能是由于按下式反应过程产生的：



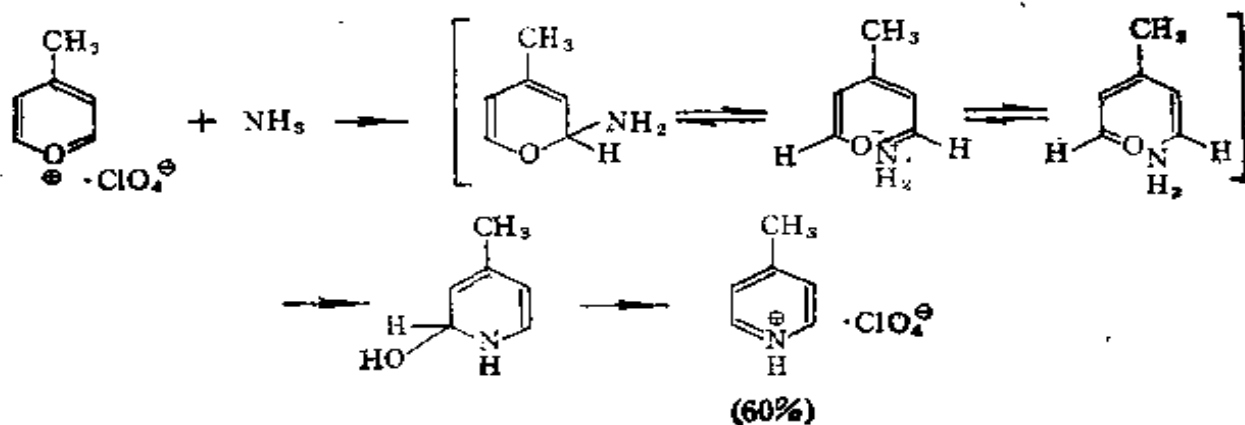
Oae 还发现，当 2,4,6-三甲基吡喃盐在紫外光照射下进行水解反应时，产物既不是 1,5-二酮，也不是二甲基苯酚，而是一个开链的 δ -羰基- α, β -不饱和醛，反应机制现在还不清楚，可能中间经过复杂的环重排反应^[3]：



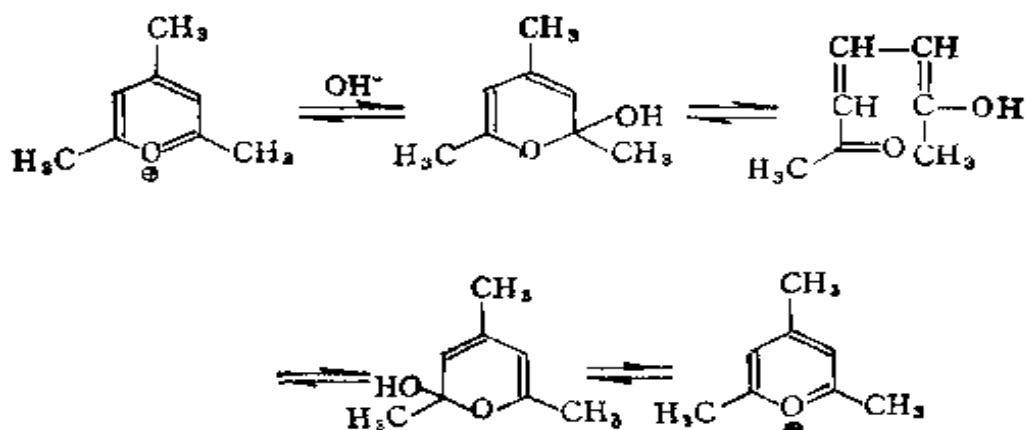
(4) 与胺的反应 亲核试剂一级胺与吡喃盐正离子反应，不是得开链的酰胺化合物，而是生成取代的吡啶盐^[4]。



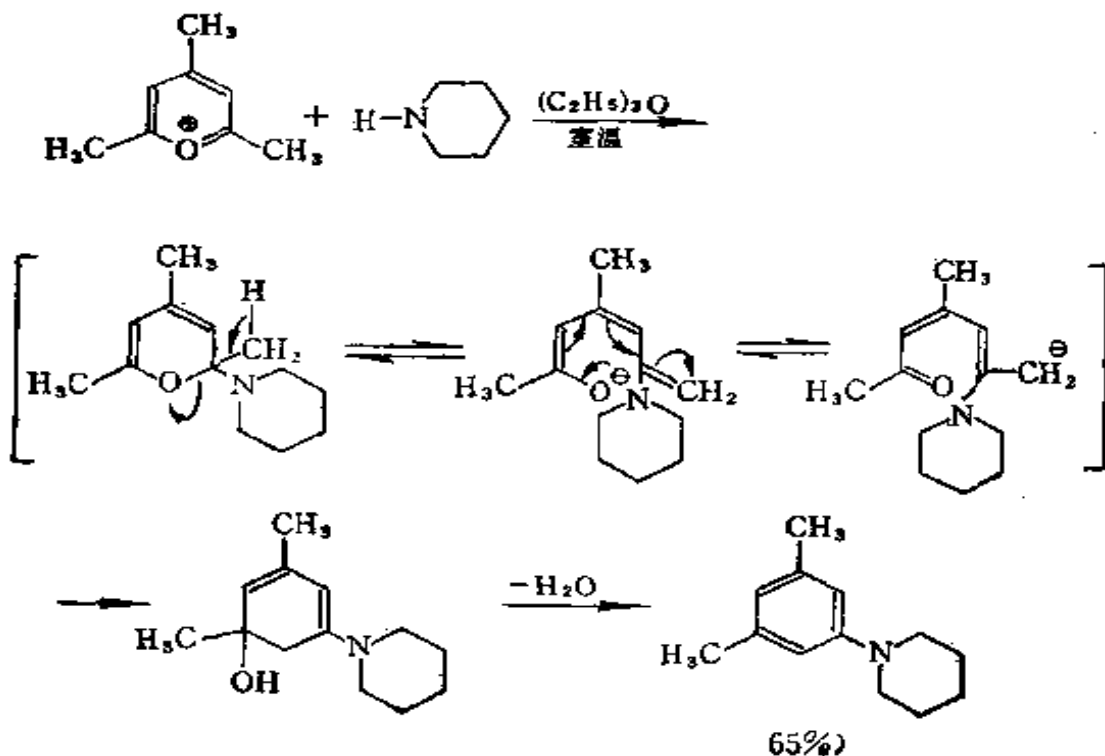
得到这个产物的原因是中间开环生成的化合物仍然含有亲核基团氨基，后者与分子中的羰基再发生亲核加成反应，从而关成吡啶环，如式中所示。这个反应的反应机制与吡喃盐和 OH^- 反应的机



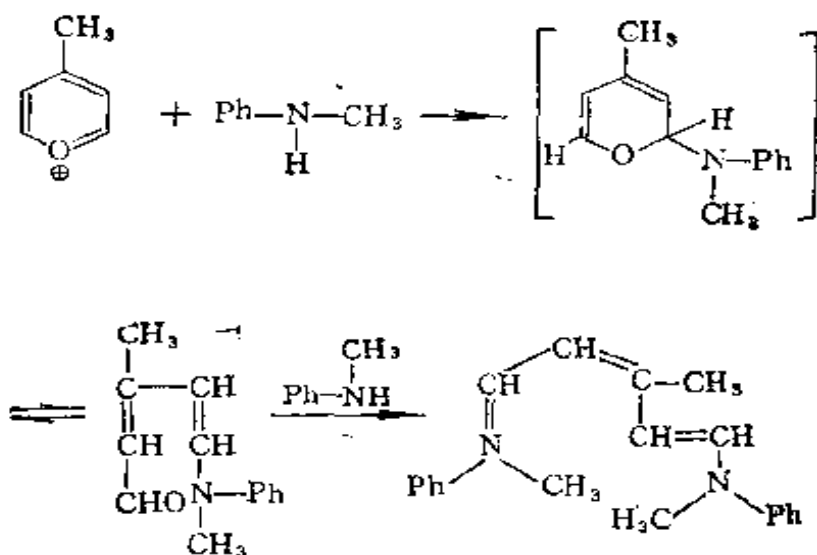
制是一样的,不过后者是生成开链的二酮化合物,这里的烯醇羟基不易与分子中的另一个羰基发生亲核加成,即使发生这样的加成,其结果是得回原料的吡喃盐正离子:



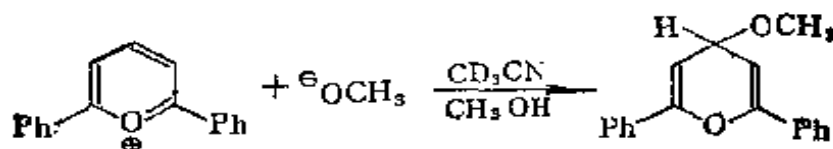
二级胺与吡喃盐反应,加成物不能经电子转移生成亚胺基,而是形成烯胺基(如果原来的 2-位上有一个烷基取代基的话),所以结果不是带有未键电子对的亚胺进攻分子中的羰基,而是烯胺中的负碳离子与羰基加成,生成物是取代苯化合物。



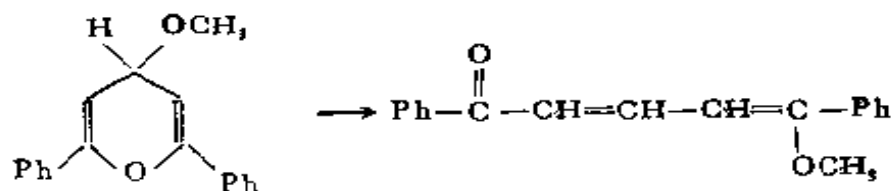
如果在吡喃盐分子中的 2-位上没有烷基取代基, 这时与二级胺反应的产物只能是一个开链化合物; 当二级胺过量时, 则得含两个氮的链状共轭体系。



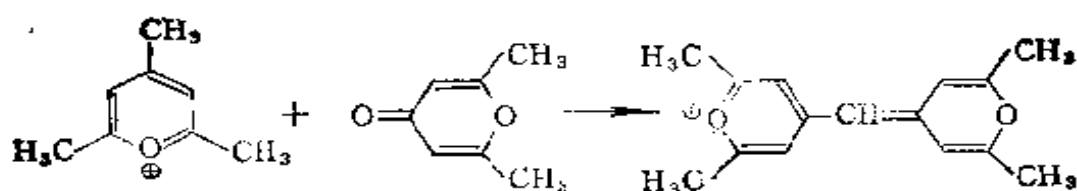
在吡喃盐的分子中, 如果 2, 6-位上有较大的取代基时, 则亲核取代反应优先在其 4-位上发生^[9], 例如:



近年发现, 若只用甲醇作为溶剂进行上述反应, 则生成的 γ -甲氧基吡喃, 能迅速发生重排, 得开链的二烯酮化合物:

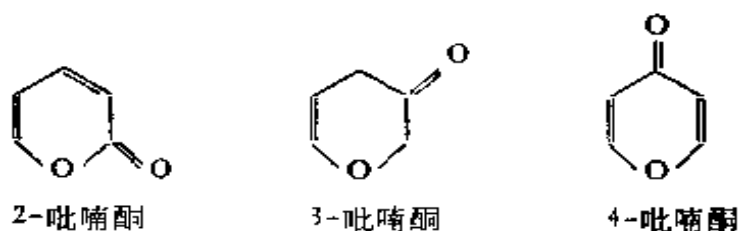


吡喃盐的另一类有用反应是其侧链烷基的活泼氢反应^[6], 例如:



§ 2 吡喃酮

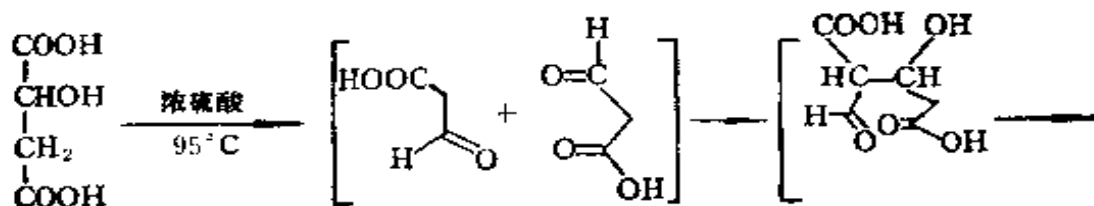
吡喃酮有三个结构异构体，其中 2-吡喃酮(也称 α -吡喃酮)，

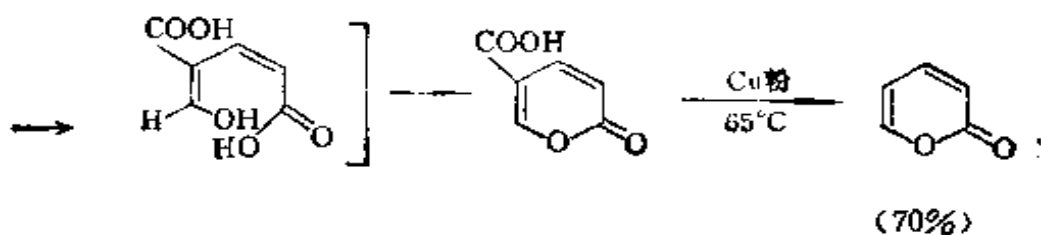


实际上是不饱和内酯，它本身是不太稳定的，但是它的衍生物在自然界是存在的，3-吡喃酮和 4-吡喃酮(又称 γ -吡喃酮)则具有典型的环酮性质。2-吡喃酮和 4-吡喃酮的苯衍生物是广泛存在的重要天然产物。

一、一般合成方法

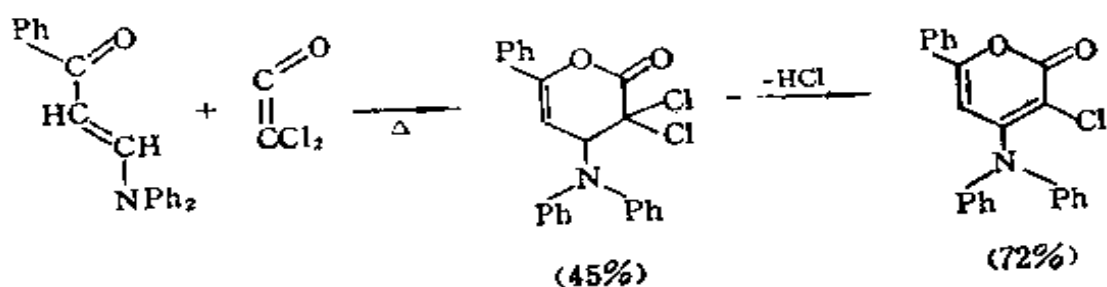
α -吡喃酮的一个最方便的制备方法，是用苹果酸失水先生成甲酰基醋酸，随后再发生双分子缩合而得阔马酸(Coumalic acid)，最后脱羧得 α -吡喃酮。这个反应，中间可能是先生成 1,5-二羰基化合物，然后再经分子内关环实现的：



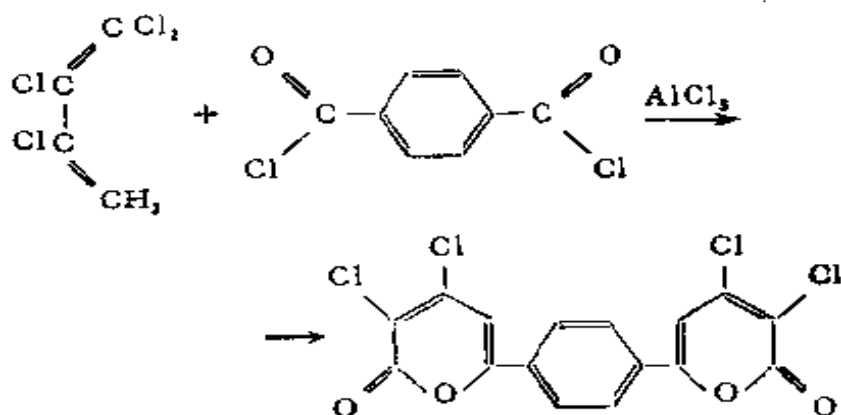


近年来直接用二乙酰基戊烯二酸二甲酯进行分子内脱醇环化，顺利地得到 α -吡喃酮化合物。

通过 Diels-Alder 反应是合成 α -吡喃酮的另一类方法，例如，以二氯化烯酮为嗜双烯组分，和各种取代的 α, β -不饱和酮加成后再脱去一个分子的氯化氢，则得相应的 α -吡喃酮^[7]。

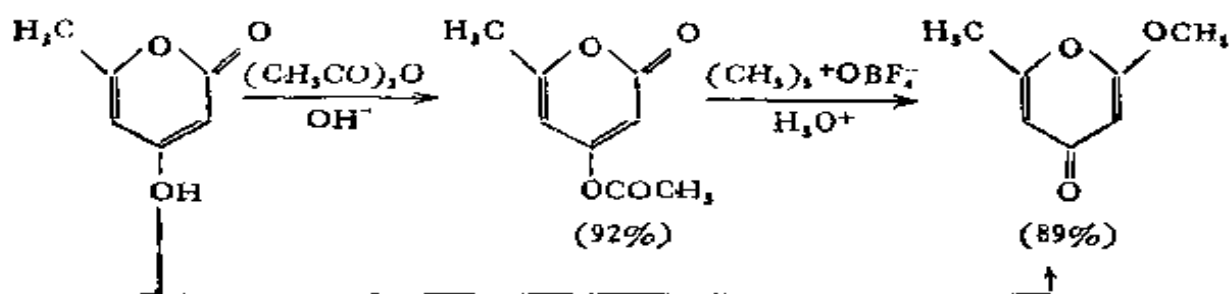


近年，Akopyan 等^[8]用对苯二甲酸双酰氯与多氯代 1,3-丁二烯反应，以很高的产率一步合成含两个 α -吡喃酮的化合物，即：

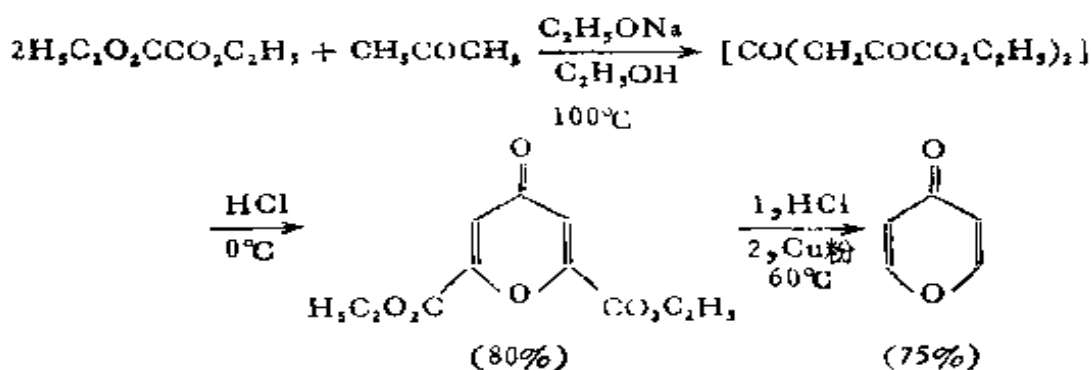


上述反应很可能也是通过 Diels-Alder 加成进行的。

α -吡喃酮能够重排成为 γ -吡喃酮^[5]，如下面的图式所示：

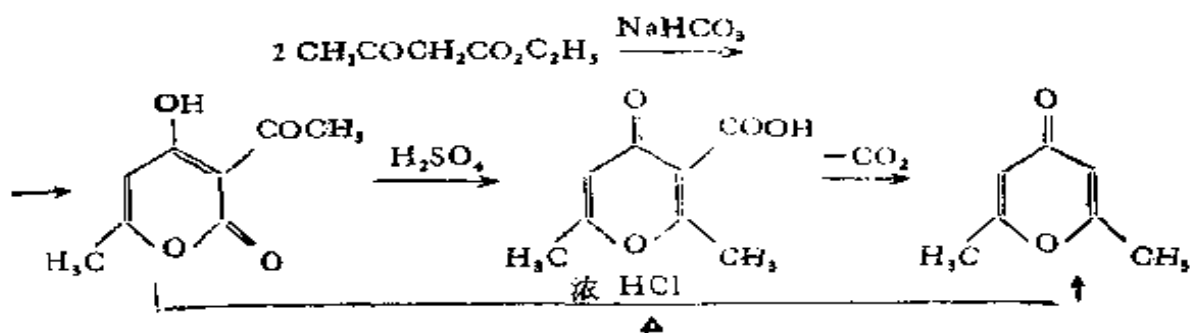


γ -吡喃酮最常用的合成方法,是由羰基化合物缩合环化反应。例如,丙酮和两个分子的草酸乙酯在醇钠作用下缩合,接着再用浓盐酸关环则得 γ -吡喃酮。

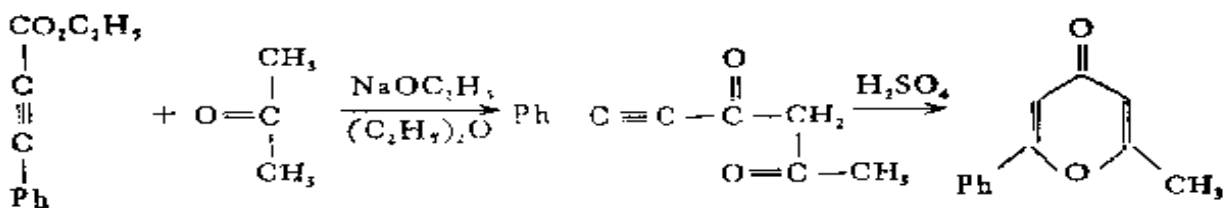


用醋酸或醋酸酐和多聚磷酸一起加热,也能以70%的产率一步生成2,6-二甲基 γ -吡喃酮^[10]。这是最简单的一个合成 γ -吡喃的方法。但是关于它的反应机制现在还不清楚,一个可能的反应过程是在多聚磷酸作用下,醋酸或醋酸酐首先自身缩合成为乙酰乙酸,后者再经双分子缩合环化而生成2,6-二甲基 γ -吡喃酮。

实验证明,直接用乙酰乙酸乙酯在碳酸氢钠的作用下反应,可以得到在3-位上有一个乙酰基的 α -吡喃酮,然后再在硫酸作用下重排,也能顺利制得 γ -吡喃酮:



不对称的 2, 6-二取代- γ -吡喃酮, 可以用丙酮和一个炔酸酯反应制得, 如:



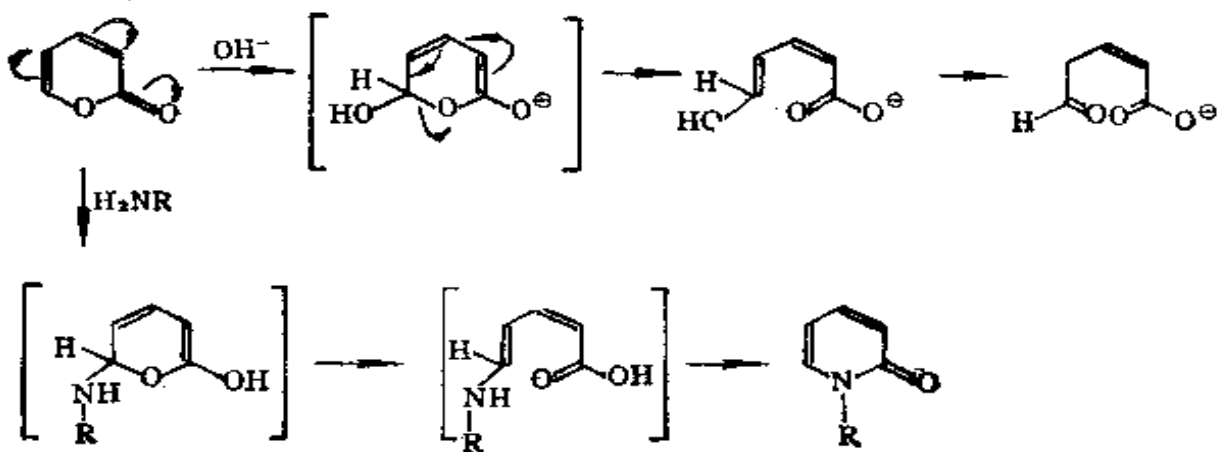
用取代的乙酰乙酸乙酯和二乙烯酮在六甲基磷酰胺中反应, 能生成不对称取代的 γ -吡喃酮, 但产率不大好。

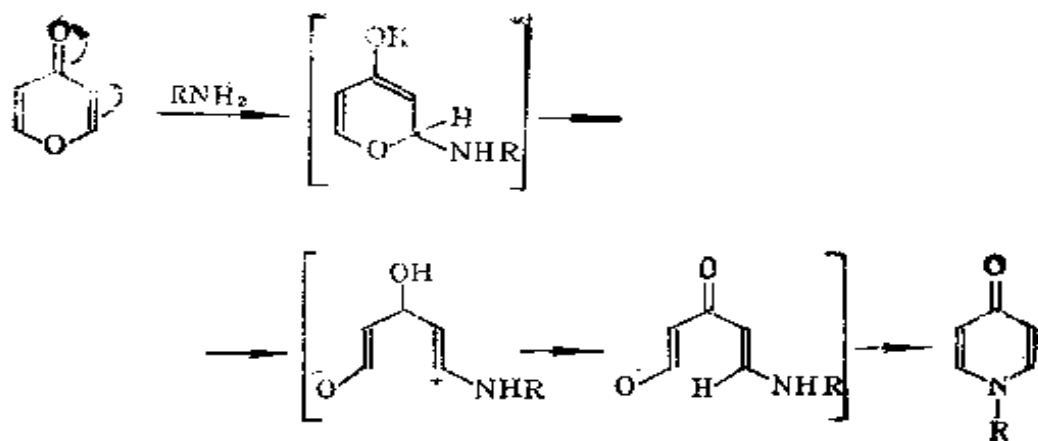
二、吡喃酮的性质和反应

吡喃酮, 除了具有一般的 α, β -不饱和羰基化合物的性质和反应之外, 它们的分子中还显示有环状不饱和内酯或环状烯醚的性质, 所以, 它们在和各种试剂反应时比起一般的 α, β -不饱和羰基化合物的反应要更复杂一些。

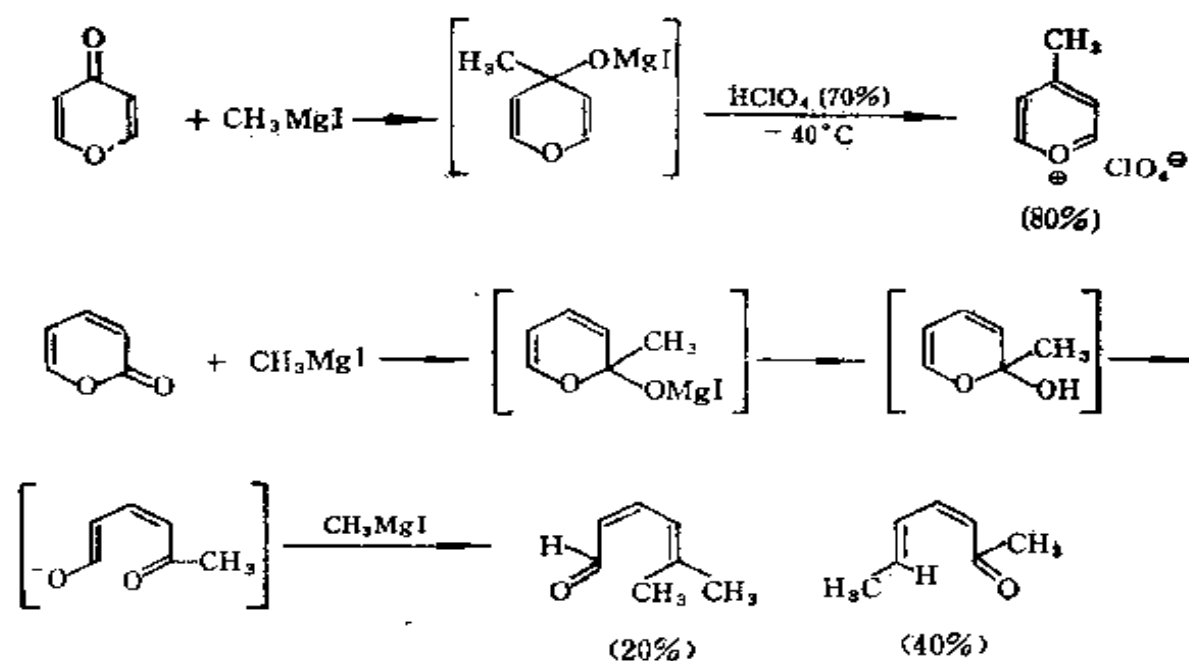
1. 与亲核试剂的加成反应

α -吡喃酮和 γ -吡喃酮, 都很容易和多种亲核试剂反应, 通常可用下式表示:



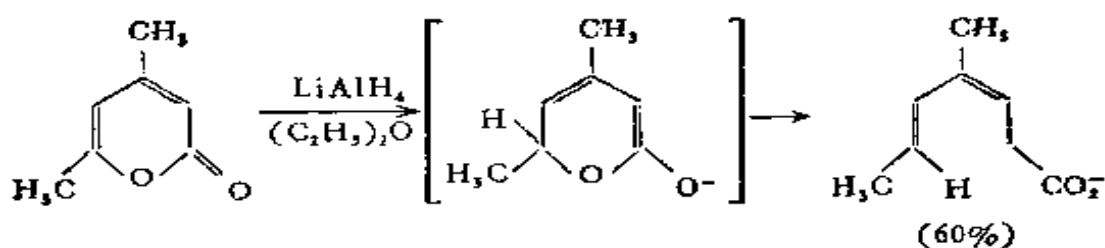


α -或 γ -吡喃酮与格氏试剂反应时,都是在羰基上加成,但是,最后得到的产物是绝然不同的类型。 α -吡喃酮的加成物,经水解后生成开链产物;而 γ -吡喃酮的加成物在酸作用下水解后则得吡喃盐,如:



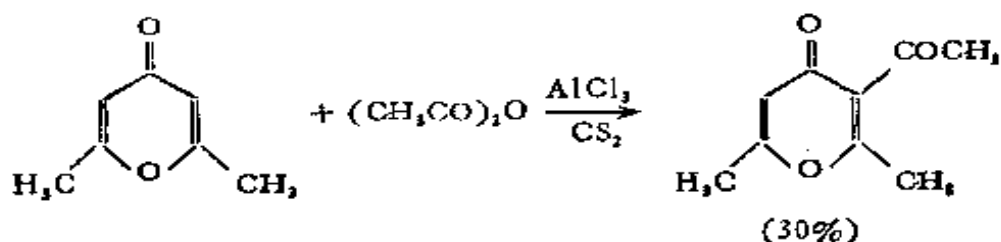
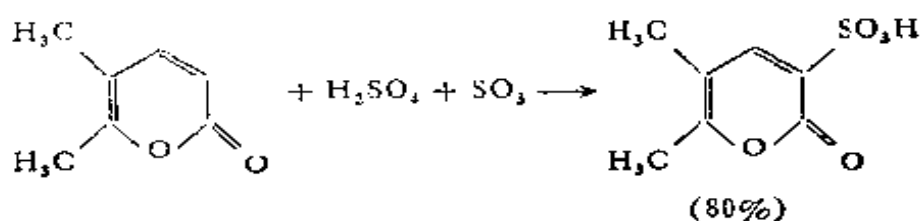
γ -吡喃酮与四氢锂铝反应,也有类似的过程。

α -吡喃酮与四氢锂铝反应则发生共轭加成,最后得开链的不饱和酸:

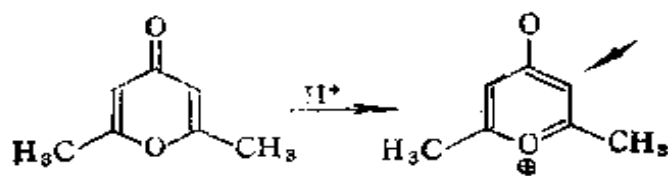
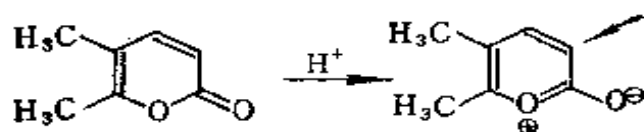


2. 与亲电试剂的反应

α -和 γ -吡喃酮，不是一个完整的连续封闭的共轭体系，不具有芳香环的特性。但是，它们与某些典型的亲电试剂反应时，也能够生成相应的取代产物，例如：



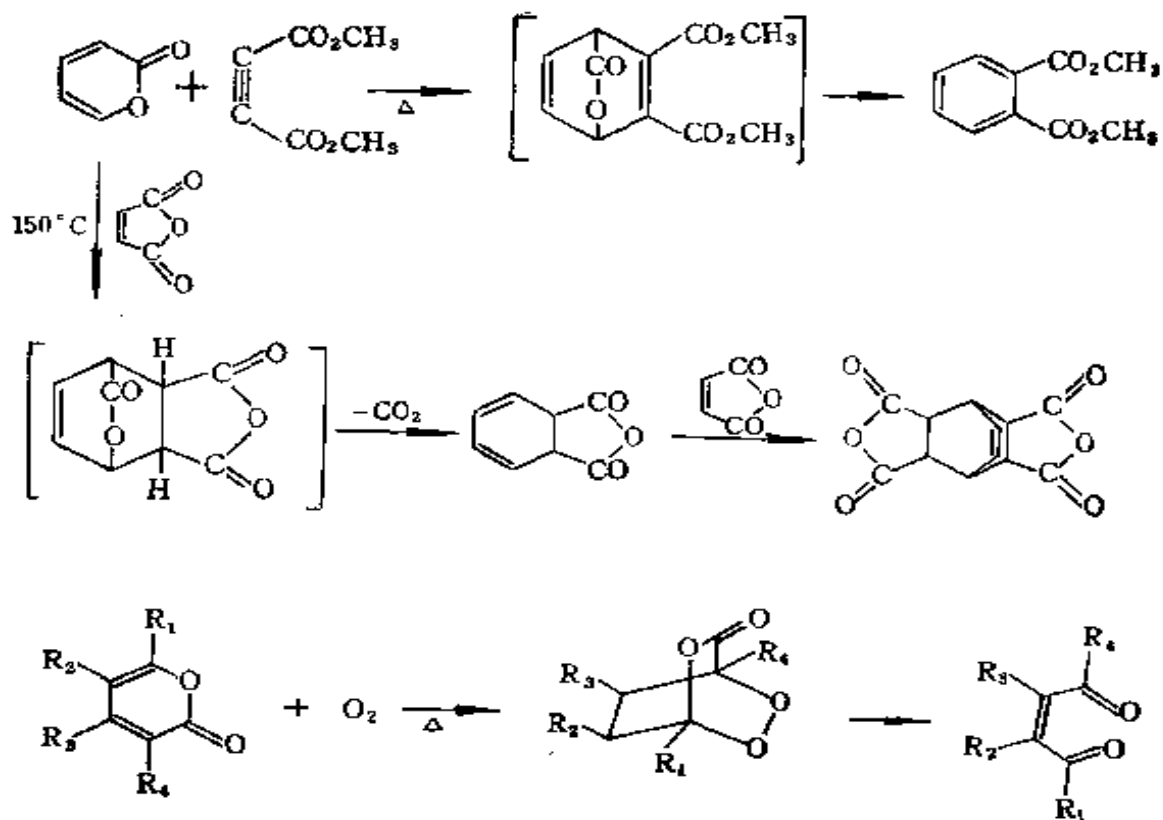
在这里，亲电基团都是进到羰基的邻位上，这似乎是很难理解的。实际上，可能是因为在酸性介质中，吡喃酮首先是形成吡喃盐结



构,这样带正电荷的环氧原子和侧链氧负离子的作用是一致性的,使原羰基邻位变得相对地活泼了,如式中所示。

3. 碳—碳双键的加成反应

α -吡喃酮的分子中含有一个共轭的双烯结构,它能像呋喃一样与嗜双烯分子发生 Diels-Alder 加成反应^[10],例如:

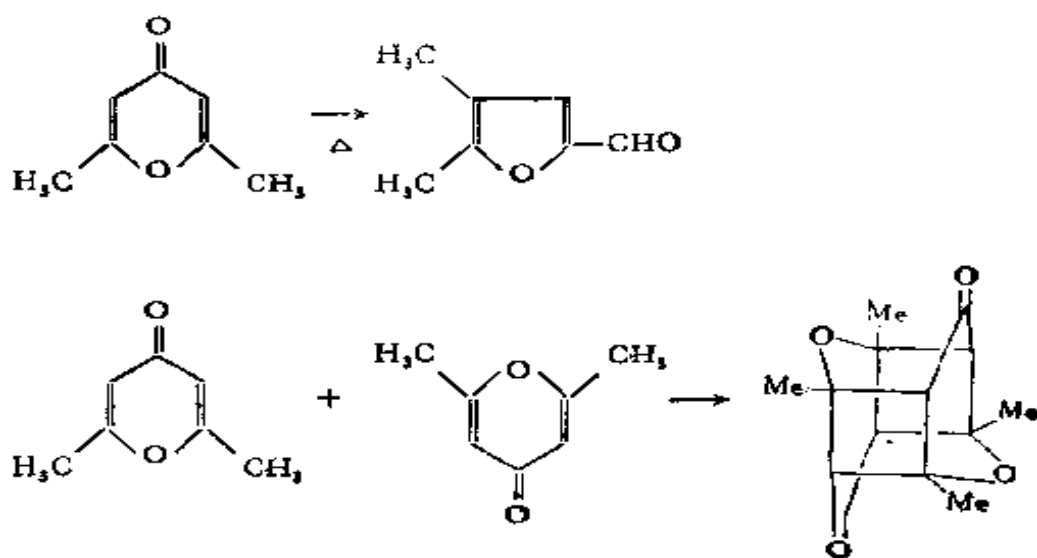


α -吡喃酮在紫外光照射下能发生分子内的环加成反应,最后生成张力分子环丁二烯^[11],这是一个具有重要理论意义的反应:



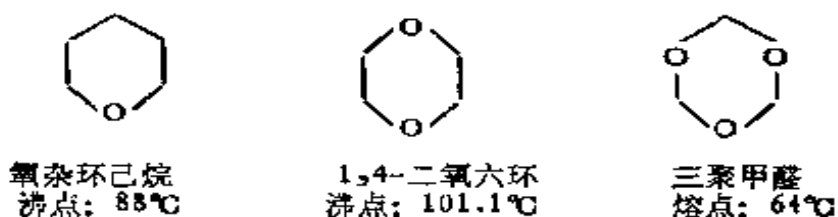
γ -吡喃酮发生分子内的环加成反应,最后生成糠醛化合物,如果是两个分子的 γ -吡喃酮发生双分子加成后得立方烷型的二聚

化合物^[12],如下式所示:

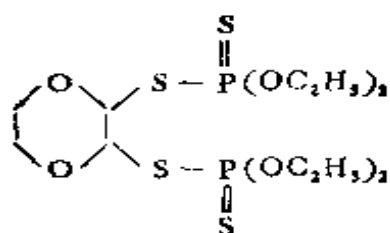


§ 3 饱和含氧六员杂环化合物

常见的饱和含氧六员环,主要有三种类型,即:



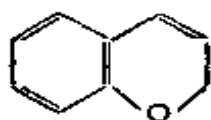
氧杂环己烷即四氢吡喃,可以作为溶剂和合成中间体,但是更重要的是它的各种衍生物,尤其是它的大分子稠合体系,是近年来发现的重要天然产物。1,4-二氧六环,是饱和含氧六员环中最常用也是最重要的一个化合物,它与水和有机溶剂都有极好的互溶性,是最优良的溶剂之一。它也可以用于有机合成,某些化合物分子中若含有1,4-二氧六环结构,能大大增加其水溶性。例如近年合成的含磷杀虫剂 Dioxathion,具有下式结构:



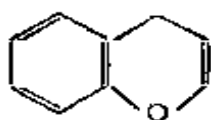
1,4-二氧六环，工业上是以乙二醇或环氧乙烷为原料合成的。

§ 4 苯骈六员氮杂环体系

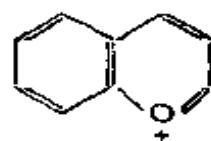
上述各类含氧六员环分子，都有其相应的苯骈化合物，主要有下列各种结构类型：苯骈吡喃和苯骈吡喃盐；苯骈吡喃酮及其二苯骈化合物等。它们的母体结构式分别为：



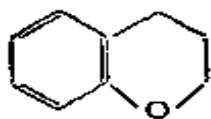
α -色烯



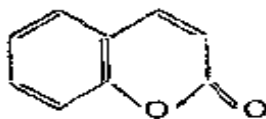
γ -色烯



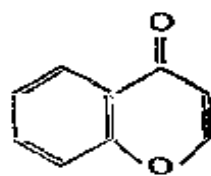
苯骈噁英鎓盐



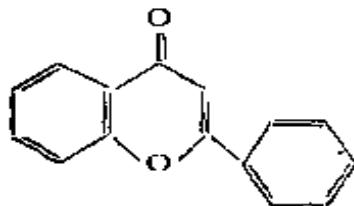
色满



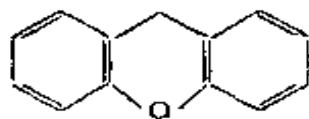
香豆素



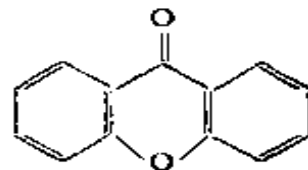
色酮



黄酮



咕吨



咕吨酮

一、苯骈吡喃和苯骈吡喃盐

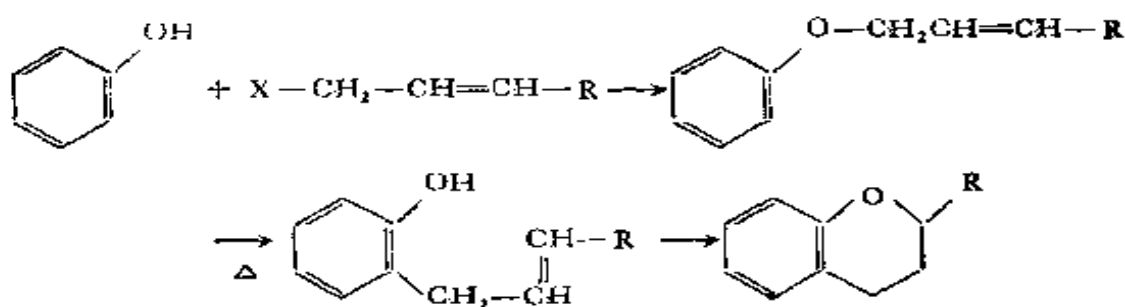
α -吡喃和 γ -吡喃的分子中都有两个碳—碳双键。理论上，它

们都应有两种可能的苯骈化合物。对于 γ -吡喃, 苯骈 [2, 3] 吡喃和苯骈 [5, 6] 吡喃是同一个化合物; 对 α -吡喃, 3, 4-位苯骈化合物和 5, 6-位苯骈化合物是不一样的, 不过通常所说的苯骈 α -吡喃是指 5, 6-位上的骈合化合物, 称为 α -色烯 (α -Chromene)。 α -色烯和 γ -色烯的不同, 主要是其分子的 sp^3 杂化的环碳原子的位置不同, 前者在环氧原子的 α -位, 后者在 γ -位。但是, 它们的脱氢铕盐只有一个, 即苯骈噻英铕盐 (Benzopyrylium salt)。

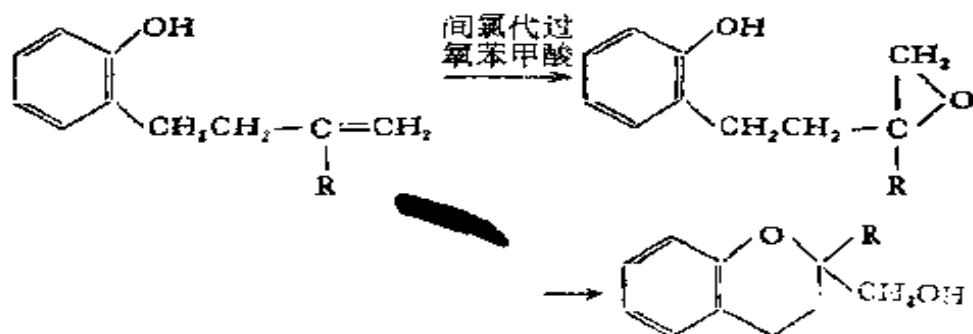
α -色烯和 γ -色烯的二氢化合物也是同一个化合物, 叫做色满 (Chromane), 具有环状酚醚的结构。

1. 合成方法

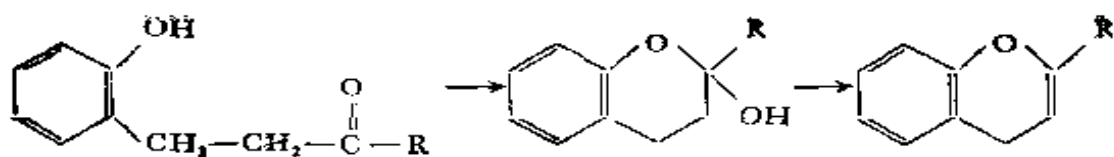
苯酚的丙烯基醚, 经克莱森重排得邻烯丙基苯酚, 后者环化即生成色满:



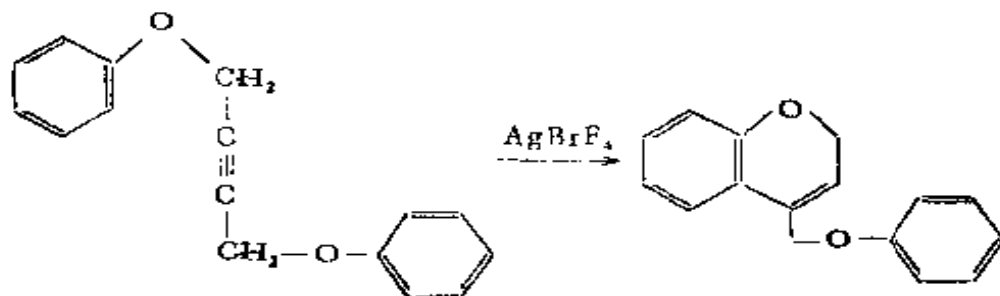
近年, Brovo 等通过侧链环氧化合物和邻位羟基发生亲核加成, 从而关环生成色满化合物^[13]:



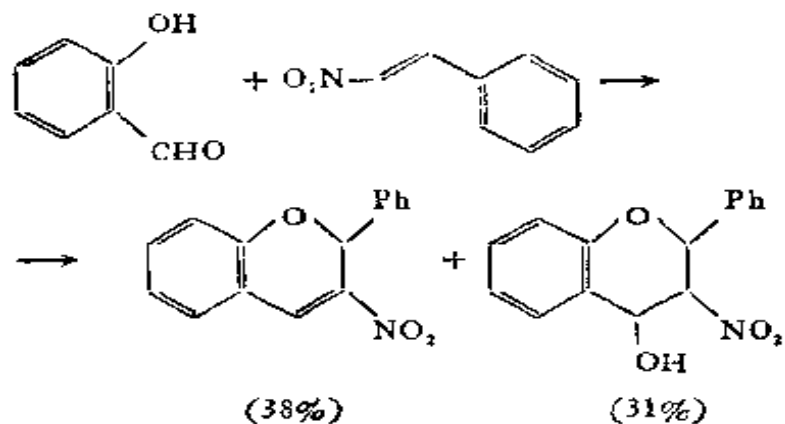
如果上述分子中的环氧基变成一个羰基, 同样能发生这个加成反应, 不过得 α -羟基取代色满, 后者脱水, 即得 α -色烯:



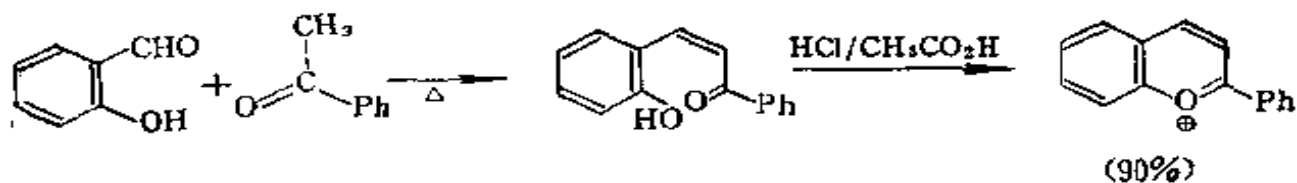
α -色烯可以通过苯酚的炔丙基醚关环生成。例如，用丁炔二苯酚醚在温和的条件下关环，即得4-取代的 α -色烯化合物^[14]：



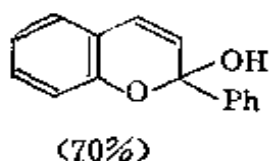
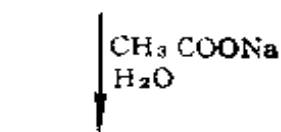
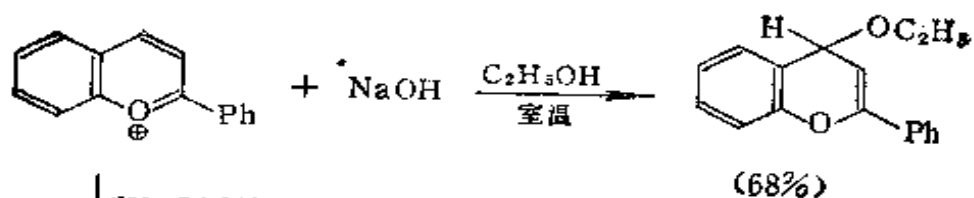
β -硝基苯乙烯与水杨醛缩合也生成相应的 α -色烯，同时还能得到色满化合物^[15]：



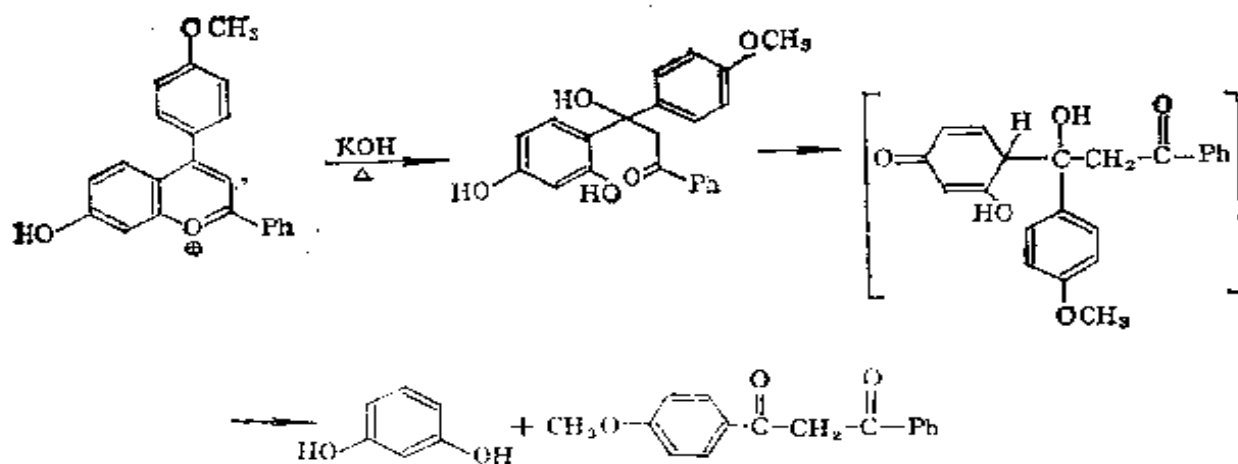
若用苯乙酮和水杨醛反应，则得苯骈噁英鎓盐：



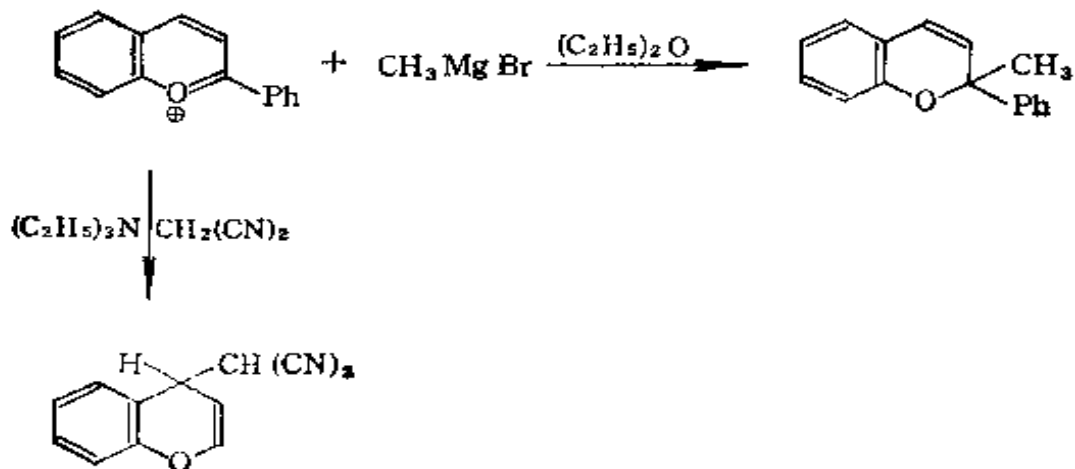
苯骈噁英鎓盐，还可以用苯酚和 β -二酮(醛)或乙炔基苯基酮缩合制得，例如：



苯吡啶鎓盐在强碱作用下能发生开环反应，如下式所示：



苯吡啶鎓盐离子与格氏试剂反应时，主要是在2-位环碳原



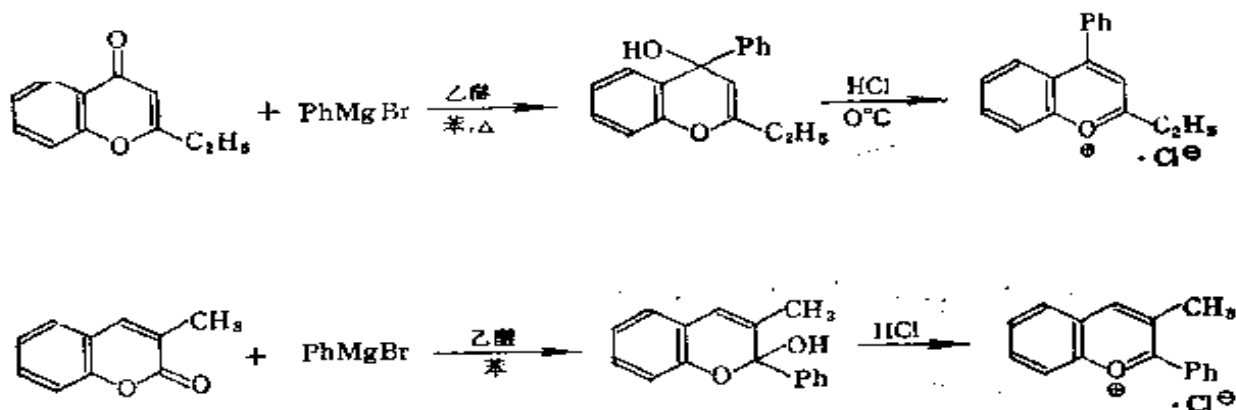
子上加成,若是和一个具有中等强度的负碳离子反应,则主要是在4-位环碳原子上发生。这种情形似乎与 α, β -不饱和酮的相应反应是相当的。

二、苯骈吡喃酮

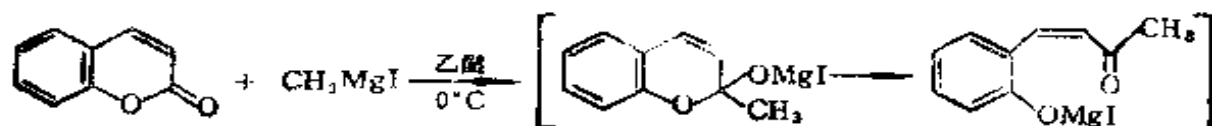
苯骈吡喃的酮式化合物主要有两种类型的结构,即苯骈[e]吡喃-2-酮和苯骈[e]吡喃-4-酮。它们中最简单的化合物为香豆素(Coumarin)和色酮(Chromone)。前者实际上是一个苯骈不饱和内酯,而后者则含有一个环状的 α, β -不饱和酮。它们虽然属于两种不同结构类型的分子,但是都含有一个羰基、环状烯键和一个稠合的苯环,所以它们的化学性质是十分相似的。

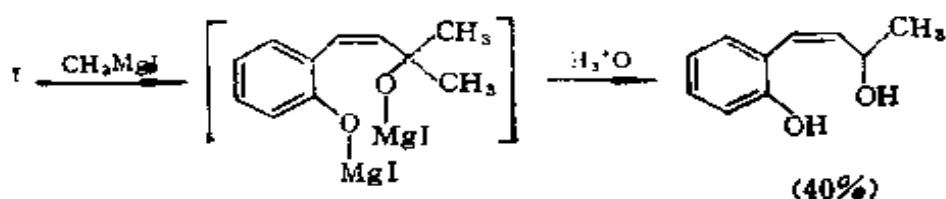
1. 羰基上的反应

(1) 苯骈吡喃酮分子中的羰基,也能像普通羰基化合物一样与格氏试剂发生加成反应,如:

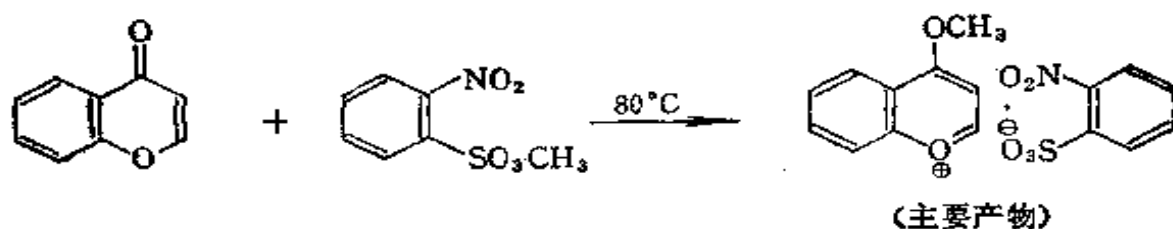


香豆素本身与格氏试剂反应时,若所用格氏试剂过量时,则生成物能进一步反应,最后发生开环而得苯酚衍生物:

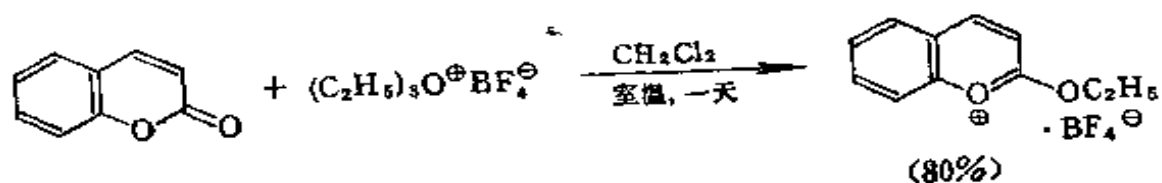




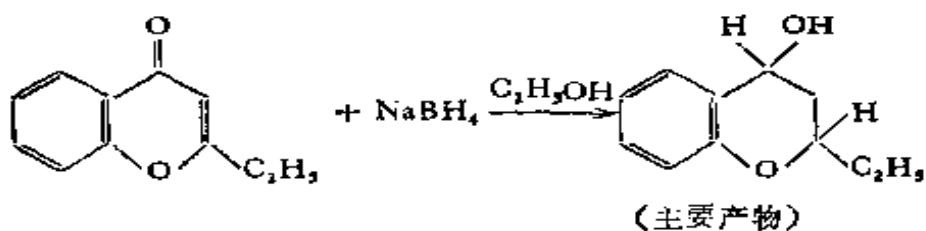
(2) 与强烷基化试剂反应,能生成氧烷基化产物,例如:



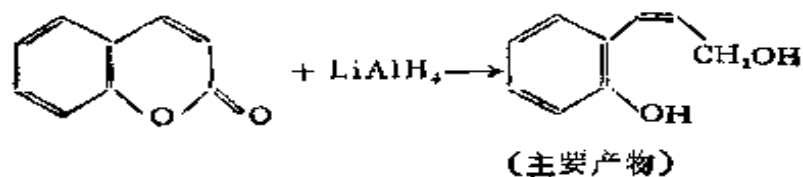
香豆素和 Meerwein 试剂作用,生成相应的乙氧基鎓盐



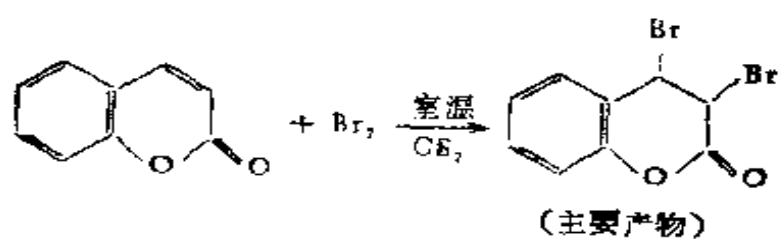
(3) 和还原剂的反应: 硼氢化钠与色酮反应, 能将吡喃环上的碳-氧和碳-碳双键全部氢化, 如



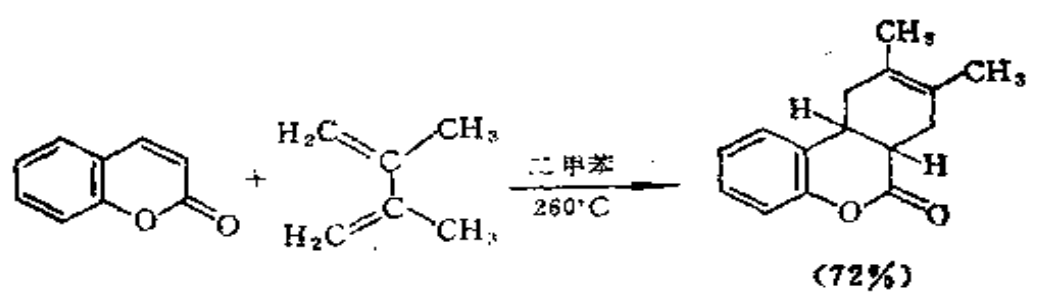
香豆素与还原剂反应,能生成开环产物肉桂醇:



2. 吡喃酮部分的烯键能发生一般的加成反应
 例如香豆素在室温下与溴反应得二溴加成物:



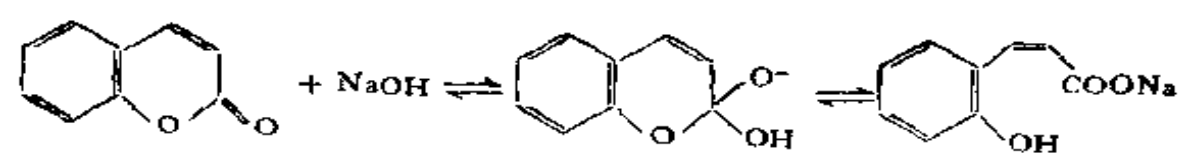
香豆素中的双键也能作为嗜双烯分子与丁二烯发生 Diels-Alder 加成反应:



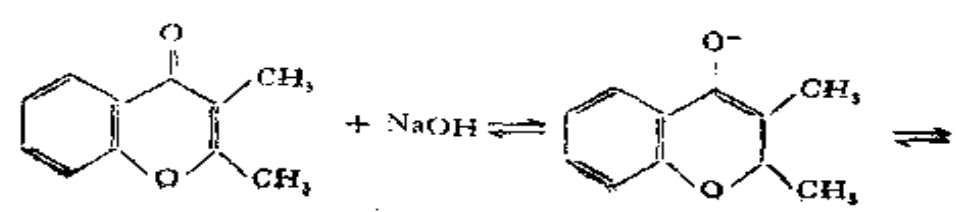
色酮, 能像普通的 α, β -不饱和酮一样, 与亲电试剂反应, 生成 1, 4-加成产物.

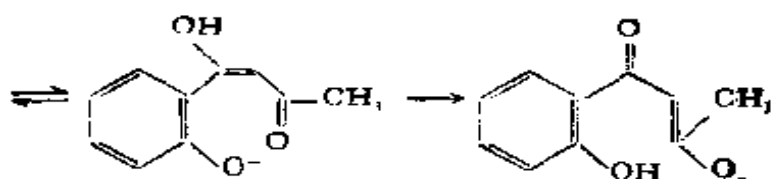
3. 香豆素分子中的内酯开环

香豆素也像普通内酯化合物一样, 在强碱作用下, 则水解生成开环产物:



色酮在强碱作用下也能发生水解开环反应, 如:

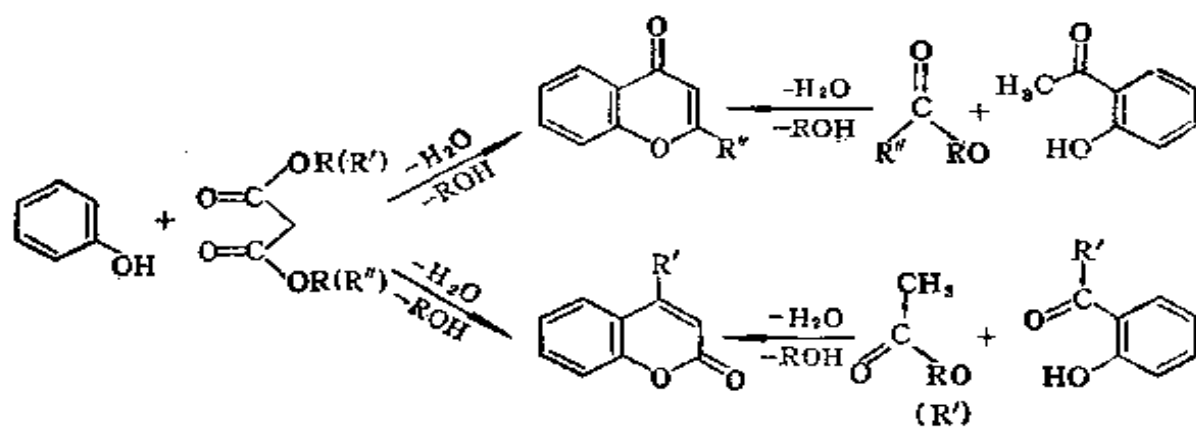




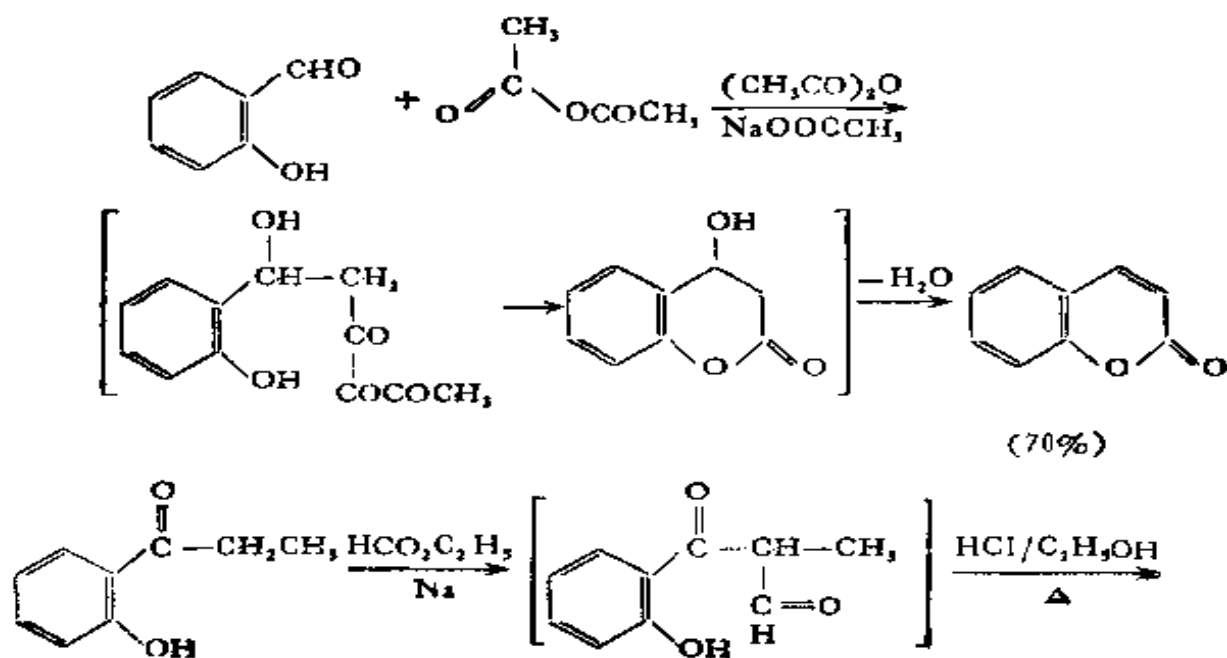
4. 色酮和香豆素与普通亲电试剂的取代反应

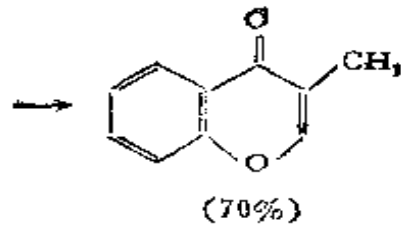
此反应主要是在苯环上发生。

苯吡喃酮的基本合成方法，可用下面的图式表示：

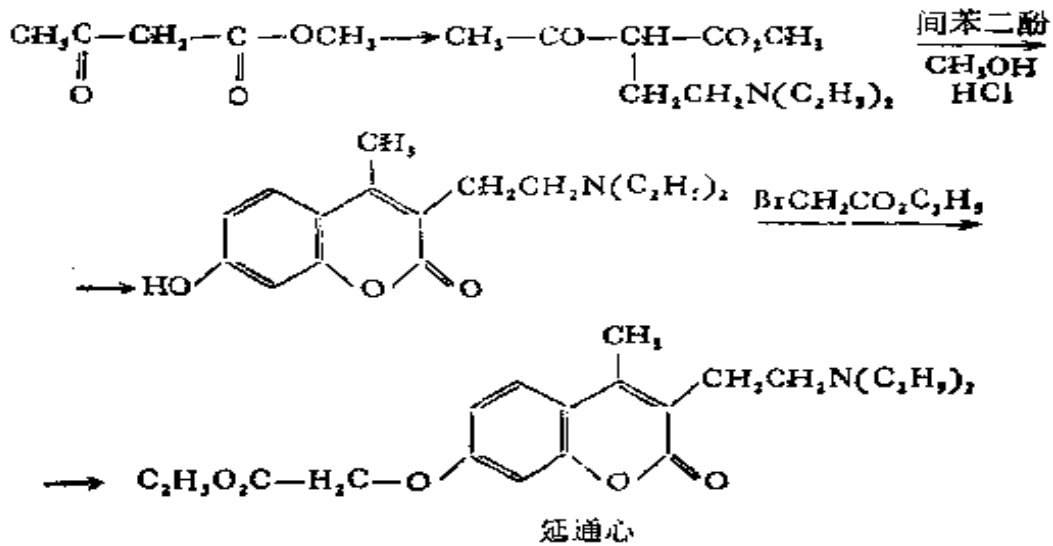


下面是合成这些化合物的最简单的例子^{[16][17]}：

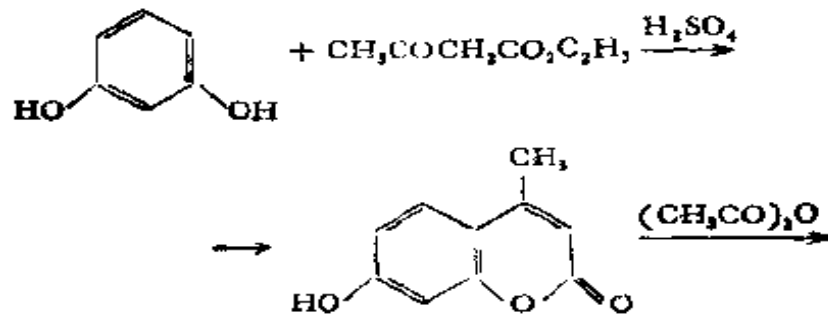


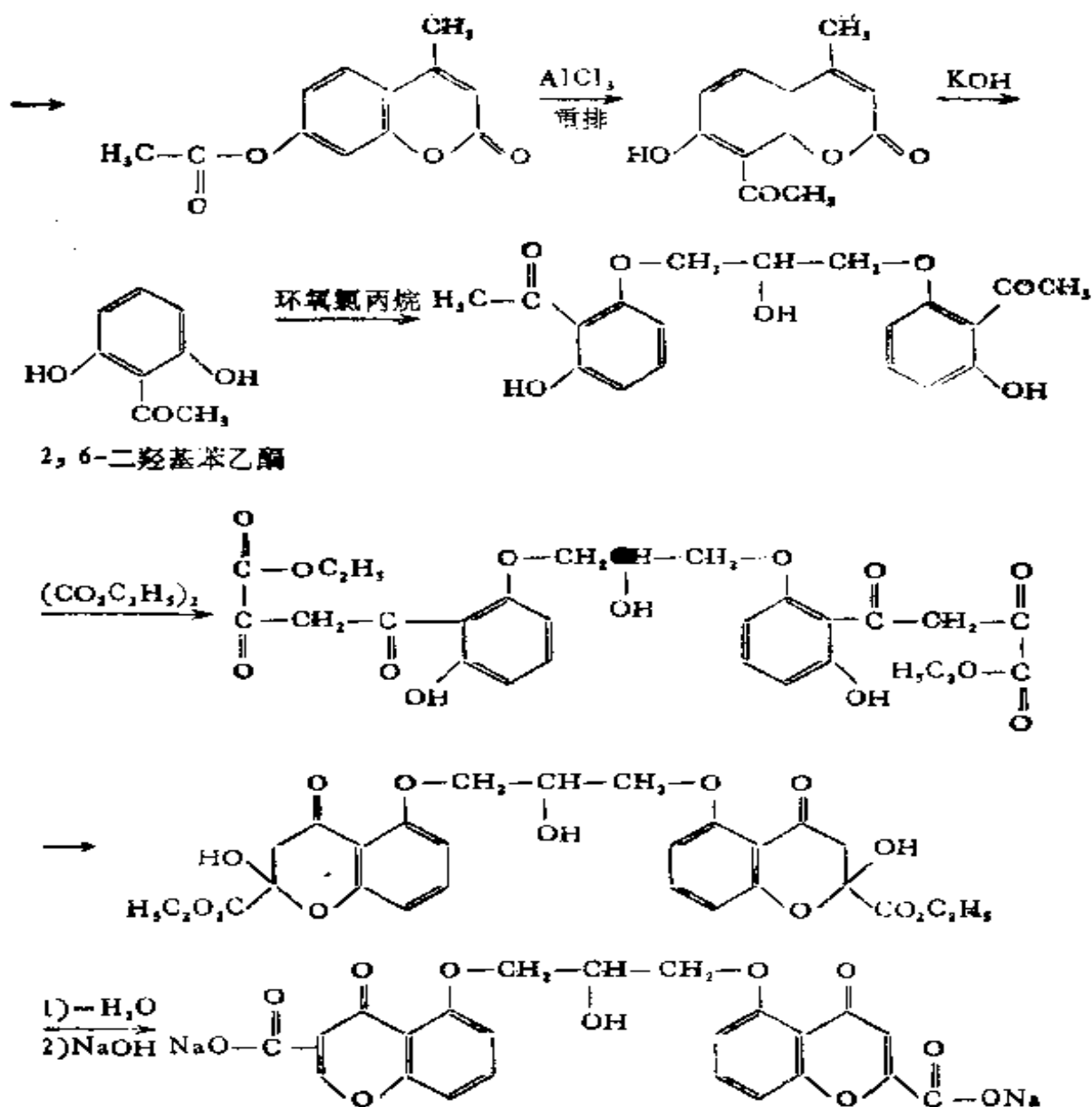


临床上使用的合成药物延通心,是一种冠状动脉扩张剂,它是香豆素的衍生物。通用的合成方法是由间苯二酚和 β -羧基酯反应生成的,如下式所示:



色甘酸钠,是一种新型的抗支气管哮喘药,它的作用机理不是抗炎和使支气管扩张,而是通过抑制抗原体间的反应来抑制释放使哮喘发作的物质的。其分子结构是一个双色酮化合物,它的现行合成方法,也是以间苯二酚和乙酰乙酸乙酯为原料,先合成取代香豆素分子,然后经降解制得2,6-二羟基苯乙酮,后者才是合成色甘酸钠的直接原料。全部反应过程如下式所示:

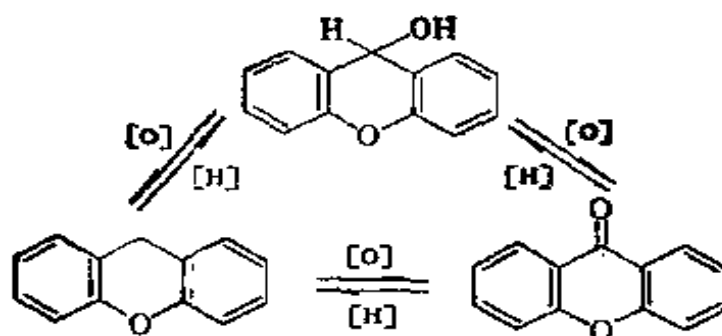




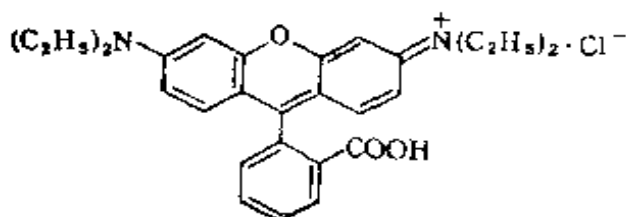
三、二苯骈六员氧杂环系

和吡啶与吡啶酮相对映的含氧杂环为咕吨 (Xanthene)、9-羟基咕吨和咕吨酮 (Xanthone)。

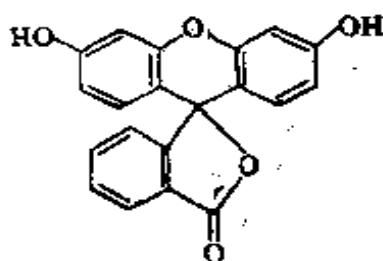
这几个化合物中咕吨是基本结构，其它两个是它的不同程度的氧化衍生物，它们可以互相转换：



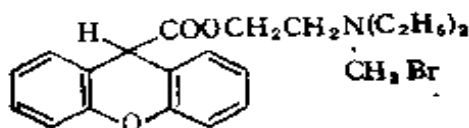
咕吨分子本身，没有什么特别用途。但是，它是一大类染料（咕吨染料）和荧光物质的母体化合物，也是一些合成药物的基本分子骨架。其中较常见的和有代表性的化合物如：



罗丹明-B
(染料)

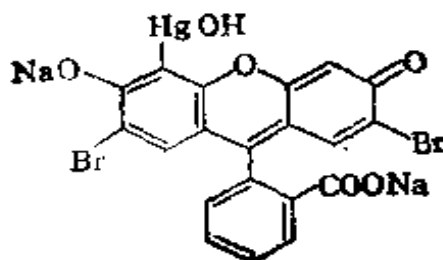


荧光素

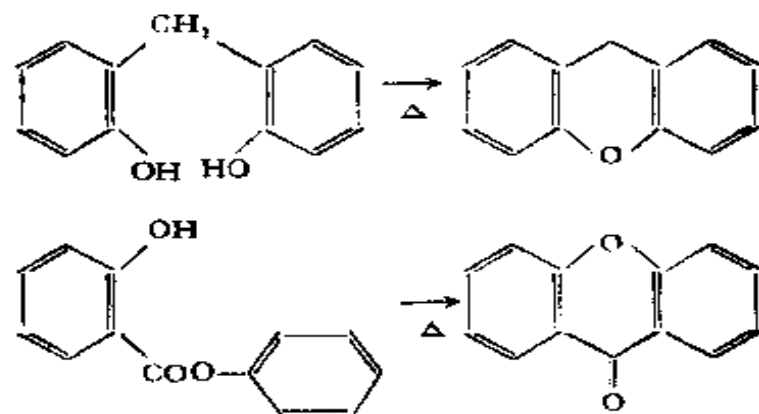


溴苯辛
(抗胆碱药)

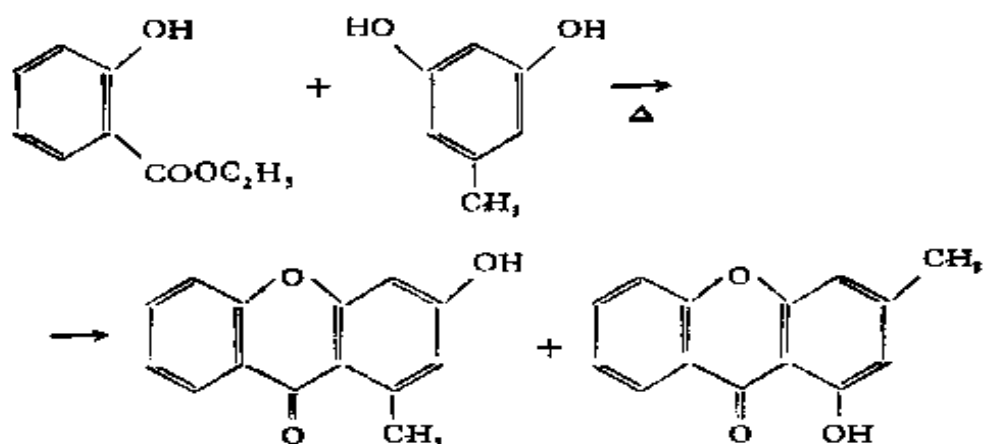
日常用于伤口消毒的红药水(红汞)也是咕吨衍生物：



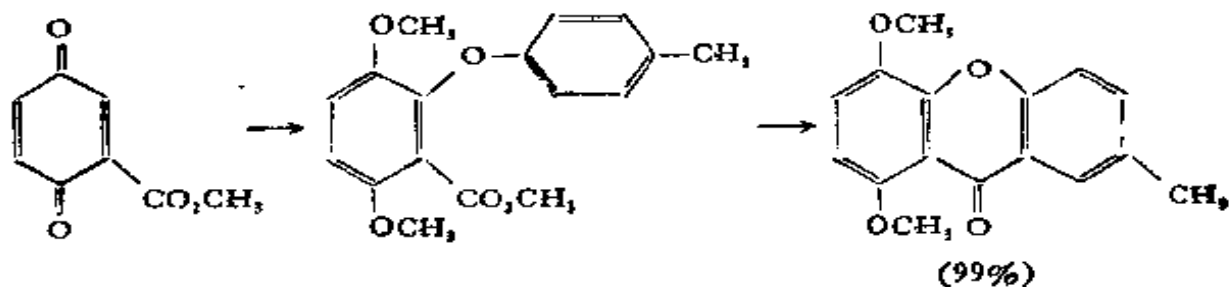
咕吨和咕吨酮的通用合成方法,是用适当的苯酚衍生物环化,如:



用 2-羟基苯甲酸乙酯与 5-甲基间苯二酚一起加热,能以很好的产率一步生成咕吨酮^[18]:



近年, Wade^[19] 从对苯醌甲酸甲酯开始,两步合成了取代的咕吨酮:

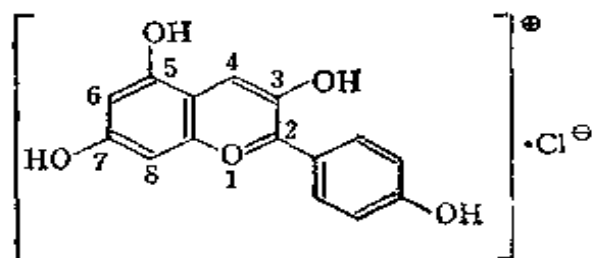


§ 5 天然产物中的氧杂六员环化合物

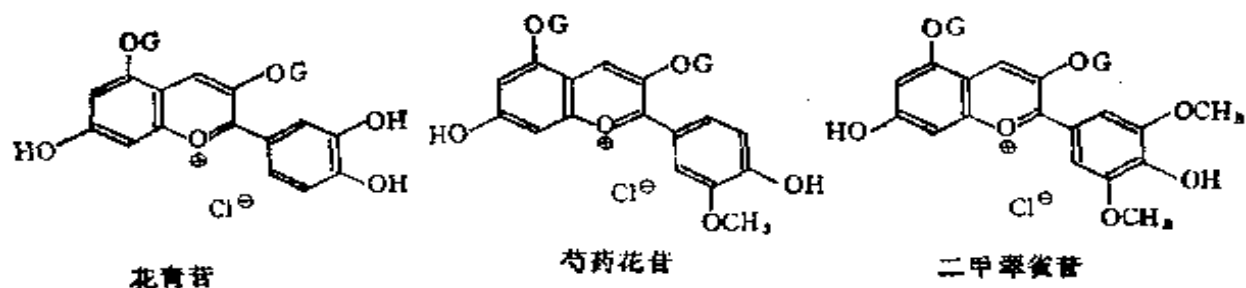
含有氧杂六员环的化合物，是自然界分布最广的杂环化合物之一。其中最为重要的有三类化合物，即苯骈吡喃类、吡喃酮与苯骈吡喃酮类和四氢吡喃及其稠合环系等。

一、苯骈吡喃类

苯骈吡喃环系是各种植物花卉颜色的关键结构单元，花的不同颜色，是由于它含有各种不同的苯骈吡喃衍生物决定的，这类化合物称为花色素。从天竺葵属植物，金鱼草的花中分离得到的天竺葵色素，是它们中具有代表性的、比较简单的一个花色素，称为花葵素。它是红棕色的棱状结晶，其氯化物的熔点为 350°C。

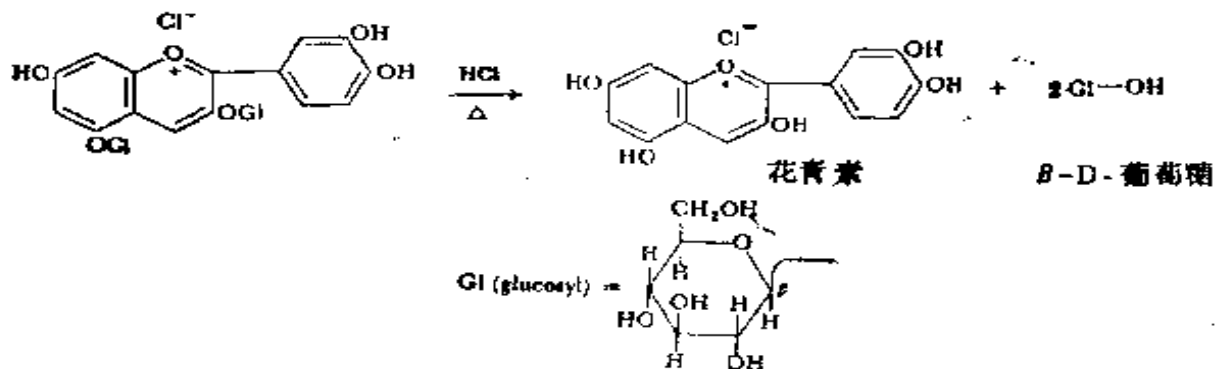


花色素在植物中的存在形式，都是作为一种配糖体与一个或多个糖分子结合成糖苷，叫做花色素苷。与之结合的糖，一般为葡萄糖、半乳糖、鼠李糖等等，它们与花色素分子中的羟基结合，通常是 3-位和 5-位酚羟基。例如，从玉米花和玫瑰花中分离得到的花青苷 (cyanin, 又称矢车菊色素苷)；从芍药花中分得的芍药花苷和从报春花属植物中得到的二甲翠雀苷 (malvin, 又称锦葵色素苷)等，它们都是含有两个糖分子的苷：

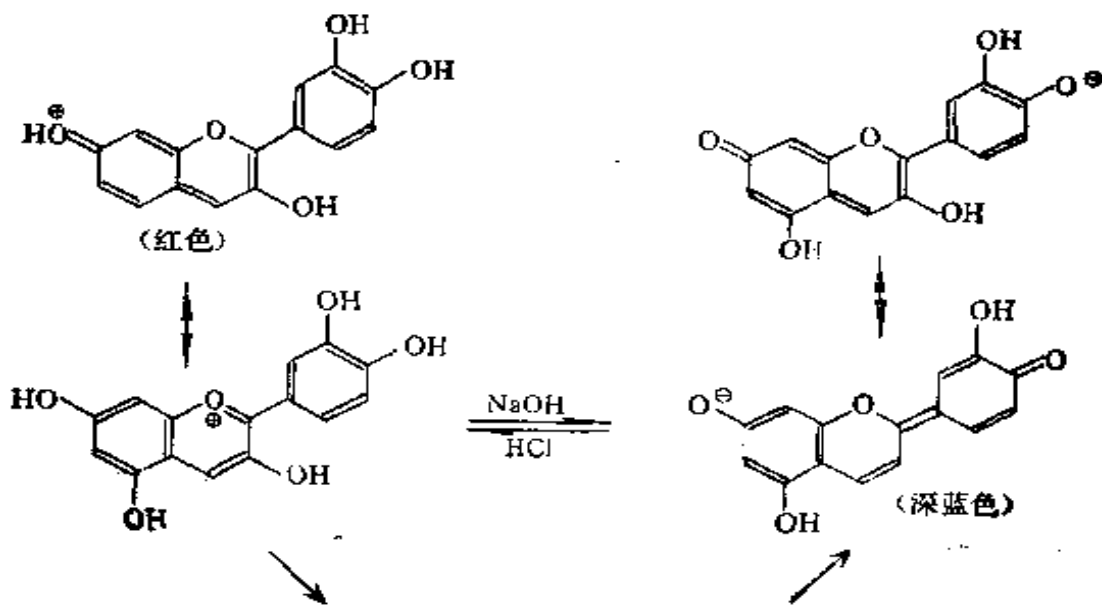


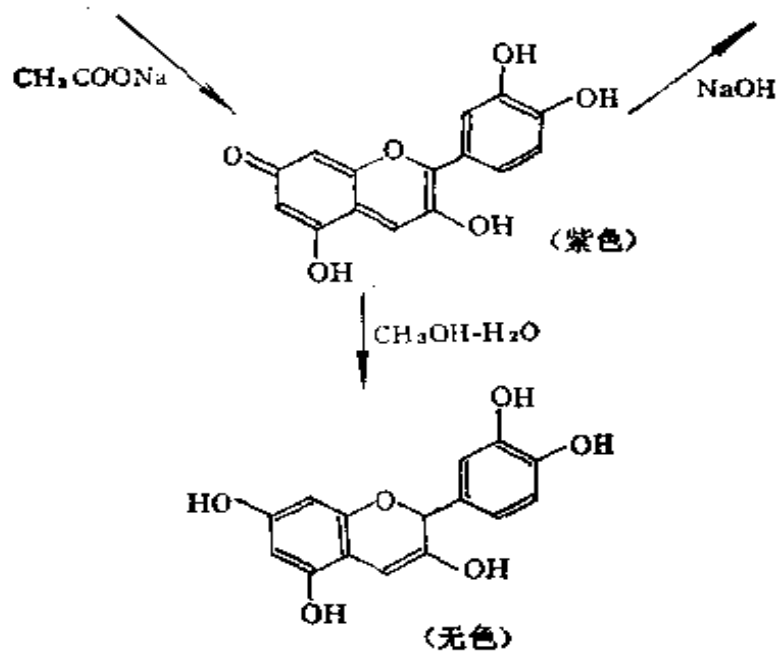
式中G为 β -D-葡萄糖。

从各种花瓣中提取出来的花色素苷是深色的固体（通常是用冷的1%的盐酸-醇溶液萃取），将其与盐酸一起煮沸，苷则被水解成相应的花色素和糖：

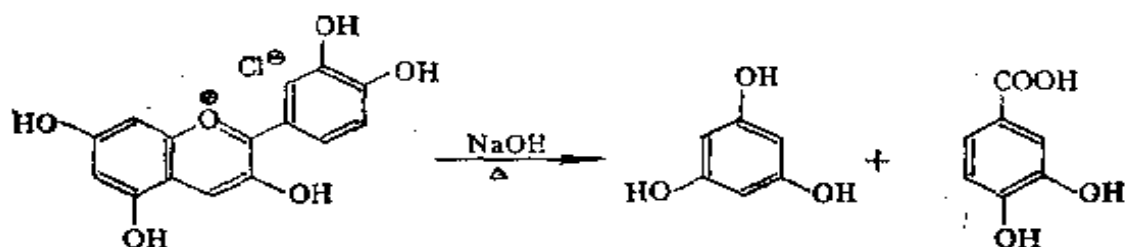


得到的结晶状的花青素是取代吡喃的盐，能溶于水，其稀的水溶液呈深红色（ $\text{pH} \approx 3$ 左右），可能是因为这时的体系中有其共轭杂化体醌式盐。当用醋酸钠中和并使溶液变为碱性（ $\text{pH} \approx 8$ ）时，体系呈紫色，再加氢氧化钠，则溶液变为深蓝色（这时 $\text{pH} \approx 11$ 左右）。如果不加入氢氧化钠而只将其放在甲醇-水中加热，则体系变成无色的。因为在这种条件下，生成了中性分子苯骞吡喃。上述这种一系列的颜色变化，可以用下面的反应图式表示：

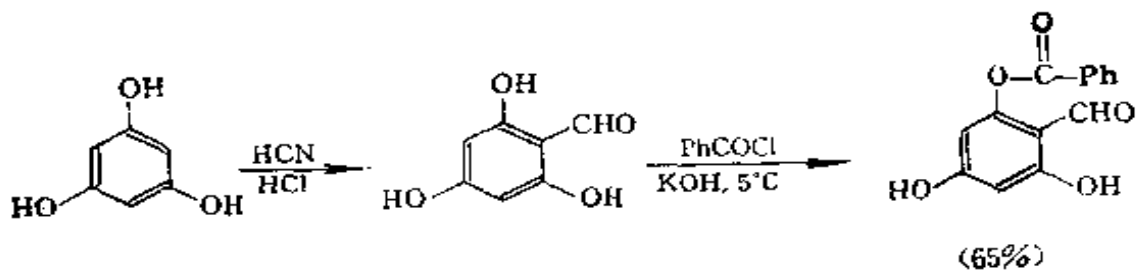


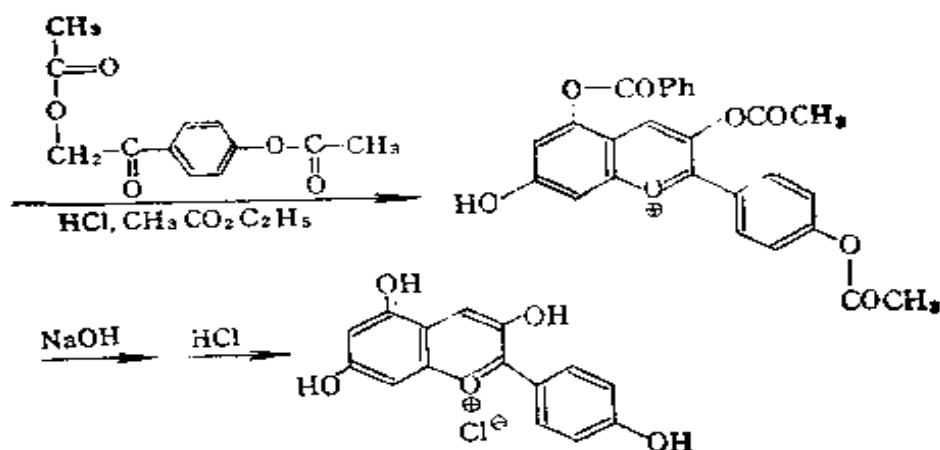


花青苷用盐酸水解得花青素和糖，若将花青素与苛性碱共熔，则能进一步裂解，主要产物是均苯三酚和原儿茶酸：



天竺葵色素的人工合成就是从均苯三酚开始的，如下式所示：

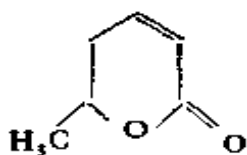




二、吡喃酮和苯吡喃酮化合物

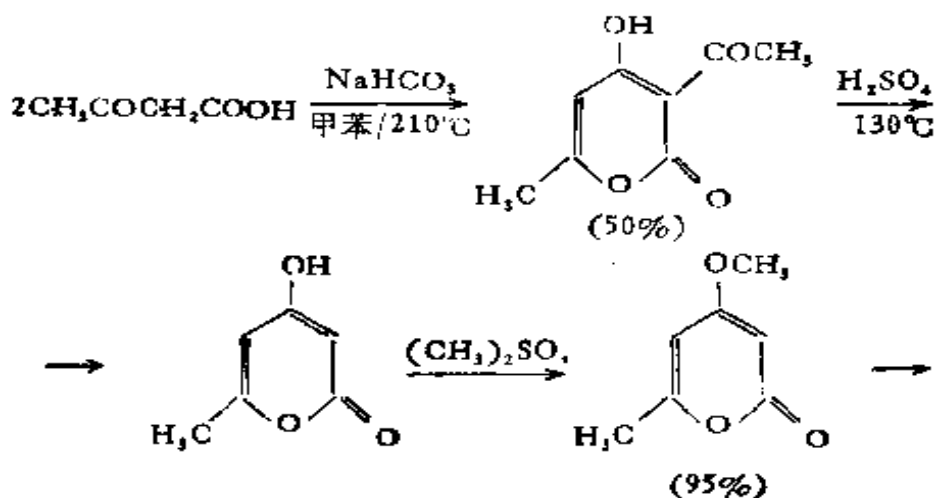
1. α -吡喃酮及其稠合化合物

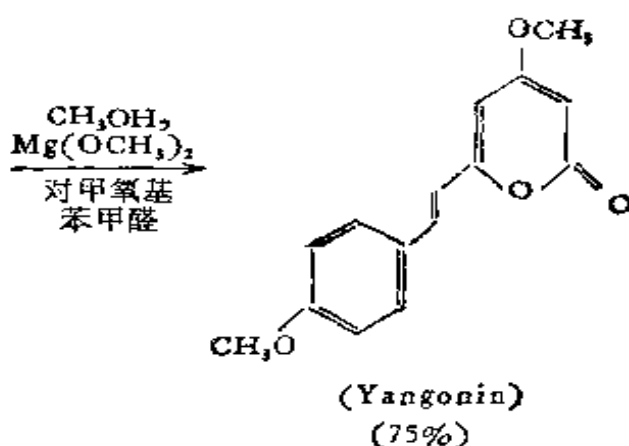
自然界中存在的最简单的 α -吡喃酮类化合物，是由山梨树的成熟浆果的汁液中分离得到的类山梨酸。这是一种带有芳香气味的油状液体，略有些刺激性。是一种植物抗菌素，分子结构式如左式所示。



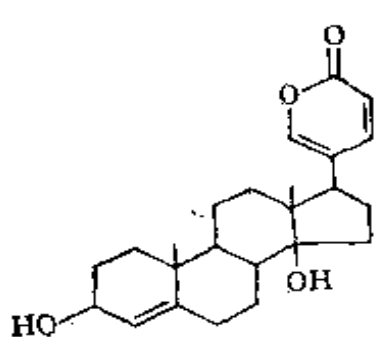
沸点: 104—105°C/14mmHg
 $[\alpha]_D^{25} + 49.3^\circ$

真正的天然存在的简单的 α -吡喃酮化合物，是从一种灌木，醉椒的根中分离得到的，称为 Yangonin，熔点 155—157°C，能使人致醉，可作为局部麻醉剂使用。可由 β -酮酸开始合成：

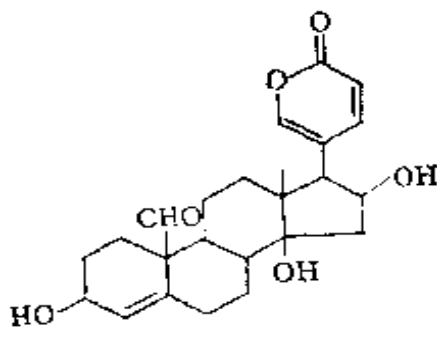




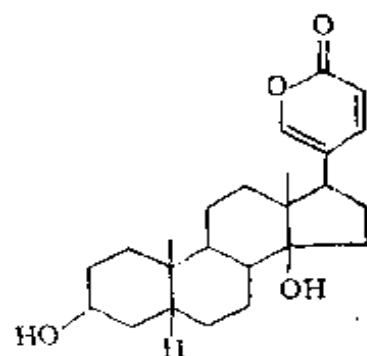
在夹竹桃科、百合科和十字花科等一些有毒的植物中，曾分离出一种具有甾体基本环系的化合物，它们大多有增强心律的药效，是现在临床使用较多的一种强心剂，因此这类化合物又称为“强心甙环”。这类强心药的有效成分在植物体中也是以糖苷形式存在的，称为强心苷。现已知的强心苷有甲乙两种结构类型，其差别就在于强心甙环部分的 17-位上连接不同的不饱和内酯环。甲型结构的分子中连接一个五员环 γ -内酯，而乙型分子则是六员的 δ -内酯，即 α -吡喃酮。例如，从海葱中分离出来的海葱苷宁、从 *Bersama abssinica* 的果实中得到的具有抗癌活性的布斯苷原以及从蟾蜍的腺分泌液中提取得到的有毒成分蟾毒配基类等。



海葱苷宁
 熔点: 232—238°C
 $[\alpha]_D^{25} -16.8^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$



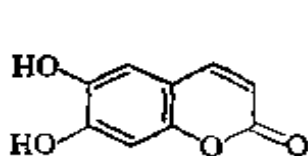
布斯苷原



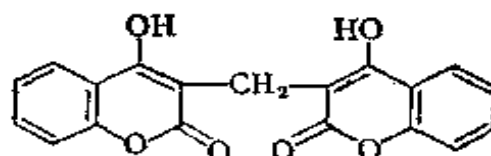
蟾毒配基-B
 熔点: 210—223°C
 $[\alpha]_D^{25} +30^\circ (\text{二氧六环})$

天然存在的苯骈 α -吡喃酮类化合物中,最重要的是香豆素衍生物.它们在植物界分布十分广泛,其中许多化合物都是草药的有效成分.从分子结构角度看,可以将含苯骈 α -吡喃酮的天然产物大体上分为三类,即香豆素的各种取代衍生物、呋喃环骈香豆素和吡喃环骈香豆素等.

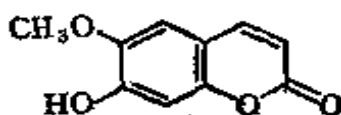
(1) 香豆素本身在自然界尚未发现其存在,但是各种取代衍生物是十分广泛存在的.例如,从秦皮中得到的七叶亭(Aesculetin)是副作用很小的一种优良抗菌素;从香苜蓿腐烂的翘翘中分离得到的败坏翘翘素,它有很好的抗凝血作用,是由两个香豆素分子连接起来的,又叫双香豆素;由满山红中分离得到的茛菪亭,临床上用作祛痰剂等等.



七叶亭
熔点: 268-272°C

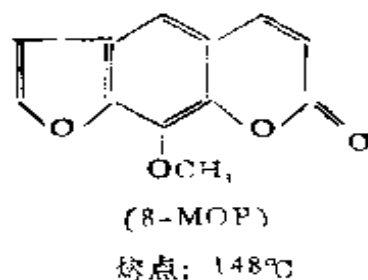
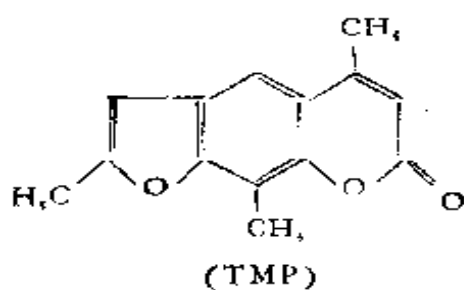


3,3'-亚甲基-4,4'-双羟香豆素
熔点: 288-289°C



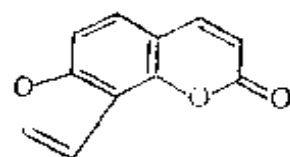
茛菪亭
熔点: 204-205°C

(2) 呋喃环骈香豆素 俗称补骨脂素,是从热带植物果实中分离得到的,现在已经知道的有一百多种,其中约有半数是天然存在的,其余一半是人工合成的. 目前认为临床疗效好的有两种: 4,5,8-三甲基呋喃环骈香豆素(TMP)和8-甲氧基呋喃环骈香豆素(8-MOP)^[26];



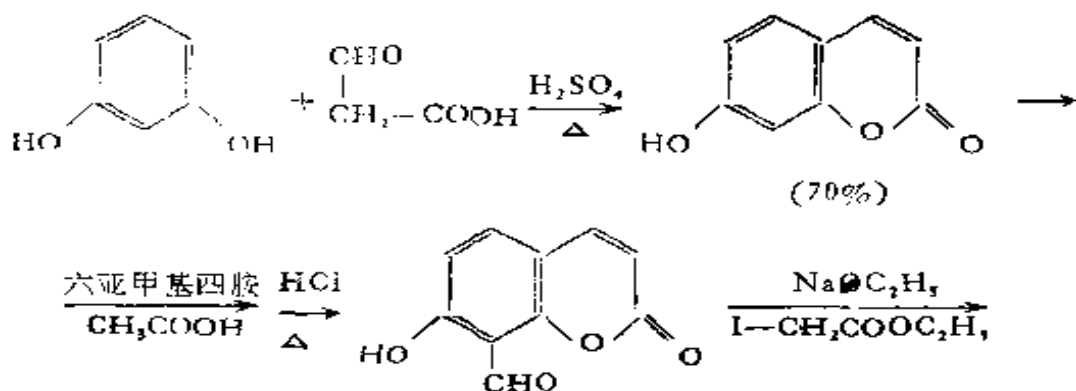
根据呋喃环与香豆素环联合的位置不同,这类天然产物又有两种结构,即线型稠合分子和角型稠合分子。

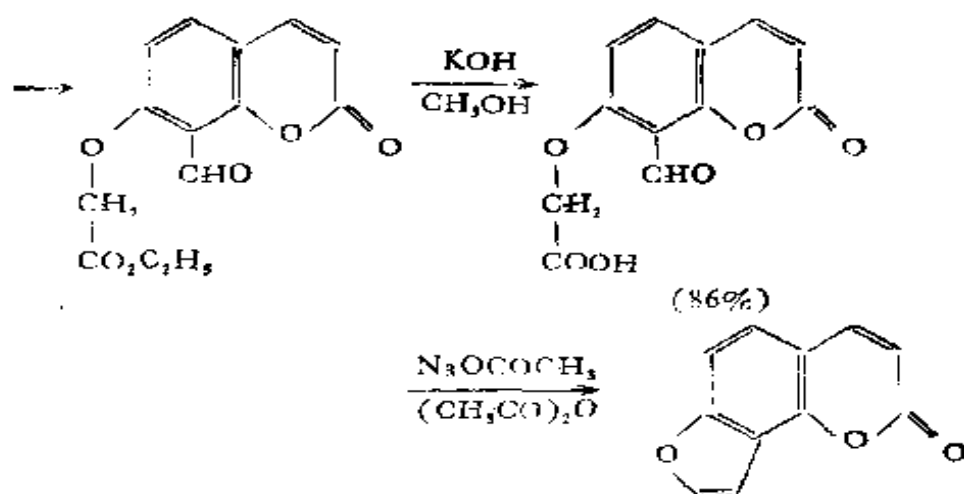
最简单的线型呋喃骈香豆素,是从食用补骨脂中得到的补骨脂内脂(Psoralen)^[21],它对于种子发芽有一定的抑制作用.在感染了芹菜中分离得到的是它的8-位甲氧基取代衍生物,即8-MOP.它是一种植物抗毒素,临床上用于帮助除去皮肤上的色素。



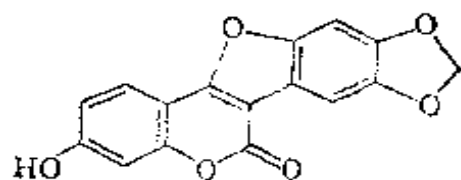
当归素
熔点: 138-140°C

在某些草药中发现的另一类呋喃骈香豆素是角型结构或其它更复杂的稠合分子,例如从中药白芷中曾分离得到一个最简单的非线型呋喃骈香豆素,叫做当归素(Angelicine),它是在香豆素的7,8-位上联合一个呋喃环.当归素有很强的亲脂作用,常用作杀虫剂,可以用间苯二酚与醛酸反应来合成它:

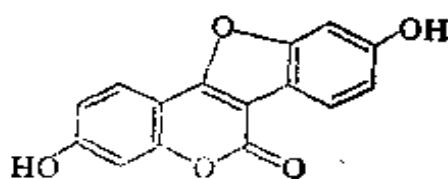




从紫花苜蓿中还分离得到两种含香豆素环的稠环化合物，叫做苜蓿内脂 (Medicagol) 和拟雌内脂 (Coumestrol)。它们是在香豆素的内脂环部分，即 3, 4-位上并合的复杂环系：



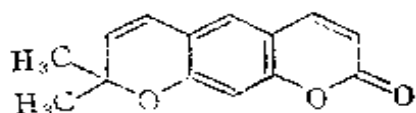
苜蓿内脂
熔点：326-327℃



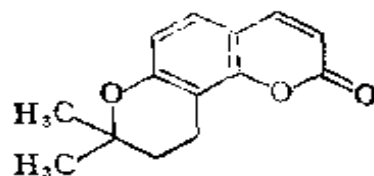
拟雌内脂
熔点：385℃

这两个化合物都具有雌性激素的活性。

(3) 吡喃并香豆素 含氧六员环与香豆素环稠合的天然产物，许多也是重要的药物。例如，从花椒树皮中提取得到的花椒内酯 (Xanthyletin) 和邪蒿内酯 (Seselin)，是这一类型的天然产物中结构最简单的例子，其中一个为线型稠合体，另一个是角型稠合体，它们都具有显著的抗菌作用。



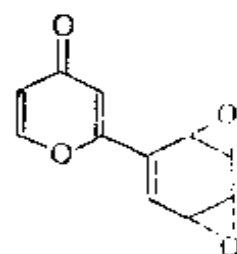
花椒内酯
熔点：129℃



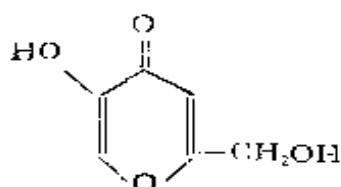
邪蒿内酯
熔点：119-120℃

2. γ -吡喃酮及其稠合化合物

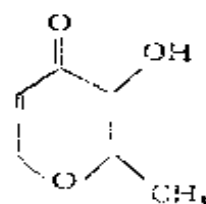
从自然界中得到的简单的 γ -吡喃酮化合物不太多，近年从菌类植物中分离出一种新型抗菌素 LL-Z 1220，它是在 γ -吡喃酮的 2-位上连有一个二氧杂苯分子^[22]，如右图所示。



早年，在酿酒工业的曲霉中曾分离出一种酸性物质，称为曲酸，它也是一个简单的 γ -吡喃酮化合物。有趣的是它能转变为结构不同的麦芽酚，而后者同时还存在于松树和菊苣等植物中，它们都可以用作增香剂。

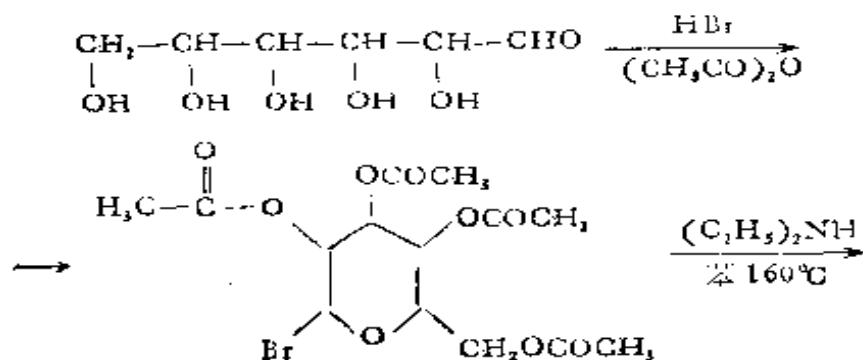


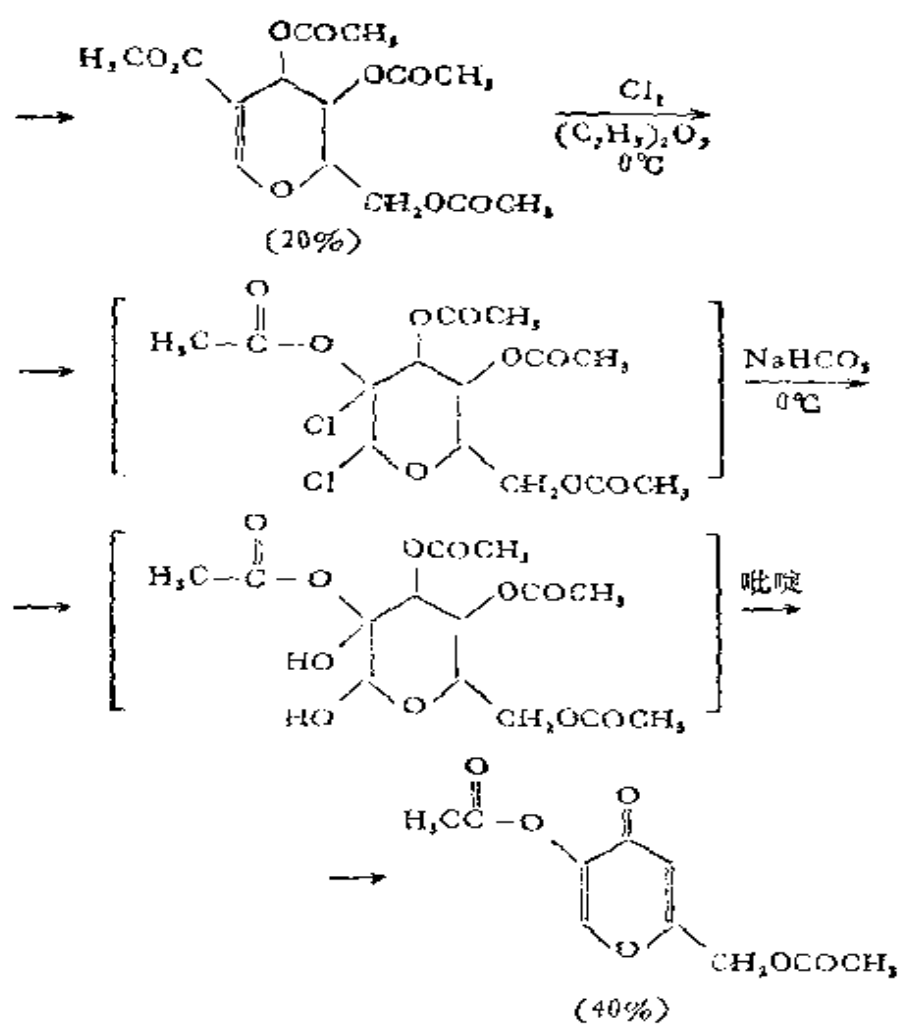
曲酸
熔点：153--154℃



麦芽酚
熔点：161--162℃

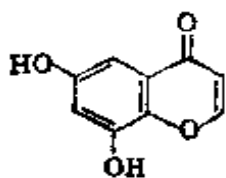
最近，还从生姜中分离出一些甜味有效成分，其中也有麦芽酚和它的类似化合物。这些结果说明，在生物体中简单的羟基取代的 γ -吡喃酮，可能都是由糖分子氧化生成的。实验证明，使用化学处理方法，能够由葡萄糖开始，人工合成曲酸乙酰酯，如下式所示：



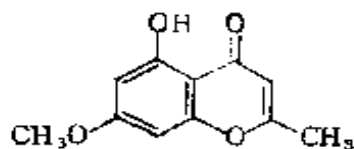


自然界中存在量最大、也是最重要的 γ -吡喃酮类化合物是苯骈 γ -吡喃酮，即色酮和它的衍生物。色酮本身至今还未从天然物中分离得到，但是它的衍生物，特别是羟基取代色酮、2-苯基（酚基）取代色酮（即黄酮）、3-苯基（酚基）取代色酮（即异黄酮）和稠合色酮等在自然界是广泛存在的。

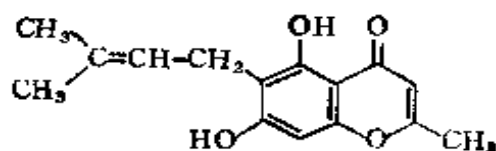
(1) 非芳基取代色酮 天然存在的非芳基取代色酮中，最常见的是一个或多个羟基取代的色酮。例如从花生壳中提取得到的 5, 7-二羟基色酮；由丁香中得到的丁香色酮和由 *Peucedanum ostruthium koch* 中分离出的前胡色酮等等。所有这色酮衍生物都是相应中药的有效成分。



5,7-二羟基色酮
熔点: 272-273°C



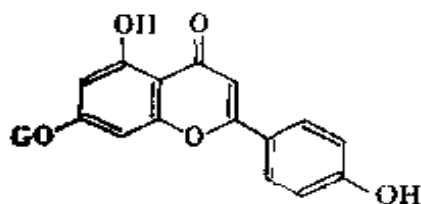
丁香色酮
熔点: 119-120°C



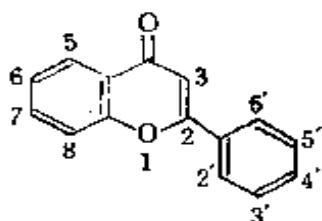
前胡色酮
熔点: 210-212°C

(2) 芳基取代色酮 在芳基取代色酮中, 最重要的是 2-苯基取代色酮, 通常称为黄酮。黄酮类化合物是各种天然存在的色酮化合物中数量最大、分布最广的。

黄酮本身是从报春花属植物的粘液中分离得到的, 但是更重要的是它的各种取代衍生物, 特别是羟基取代衍生物, 它们大都具有显著的生理活性或药物价值。其中数量最大的是在 5, 7-位上连有羟基的黄酮衍生物, 例如, 从芹菜中分离得到的 5, 7, 4'-三羟基黄酮, 它是芹菜素的配糖体; 由黄檗草、洋金花等植物中提取出来的毛地黄黄酮等。它们的结构式分别为:

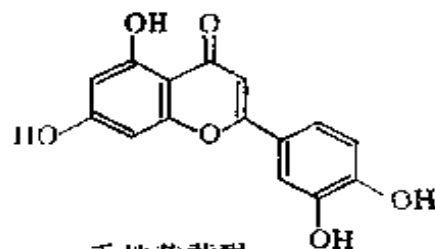


芹菜素



黄酮

熔点: 99-100°C

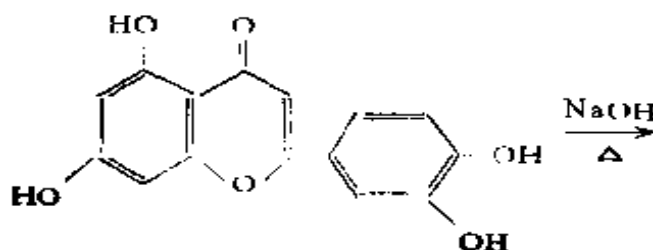


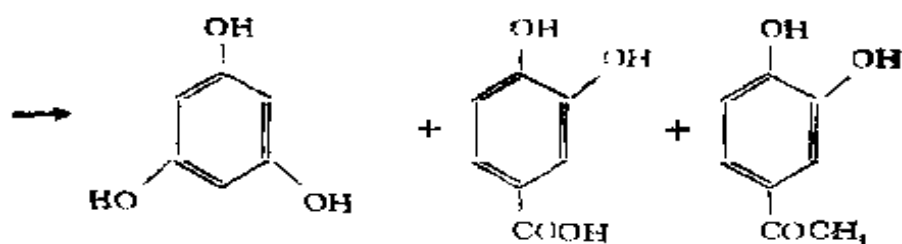
毛地黄黄酮

熔点: 330°C

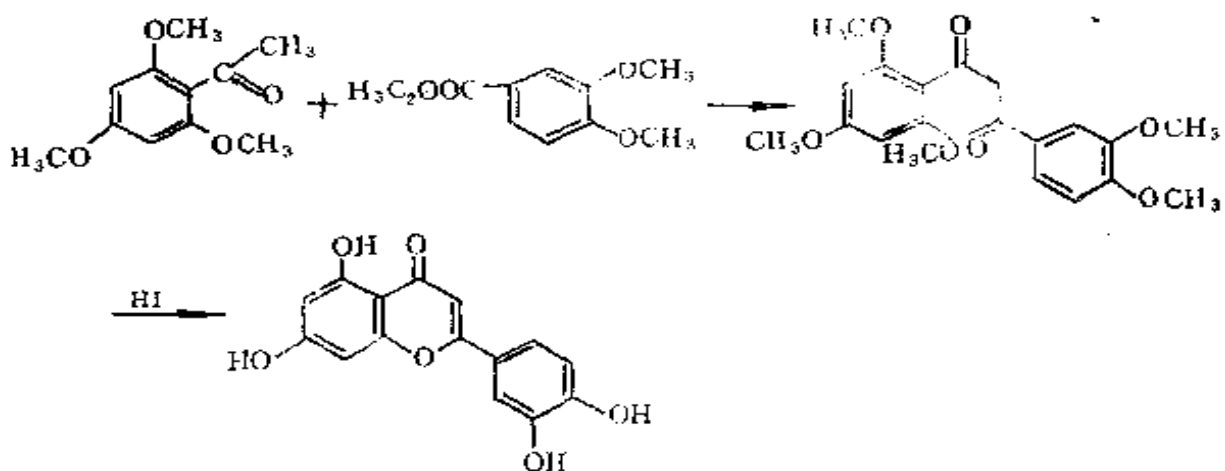
式中 G = 芹菜糖基-β-D-葡萄糖基。

毛地黄黄酮(也称黄色黄素)的结构, 最早是通过苛性碱熔融

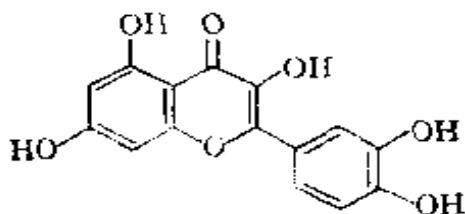




法确定的。这个降解反应可能是先生成 2, 4, 6-三羟基苯甲酸, 或 2, 4, 6-三羟基苯乙酮, 最后进一步降解为均苯三酚的。下面的合成反应或许能作为这一设想的证明:



另一个在植物中分布广泛的黄酮化合物是五羟基黄酮, 又叫槲皮黄素和栲精 (Quercetin), 它是许多植物中的重要黄色色素:

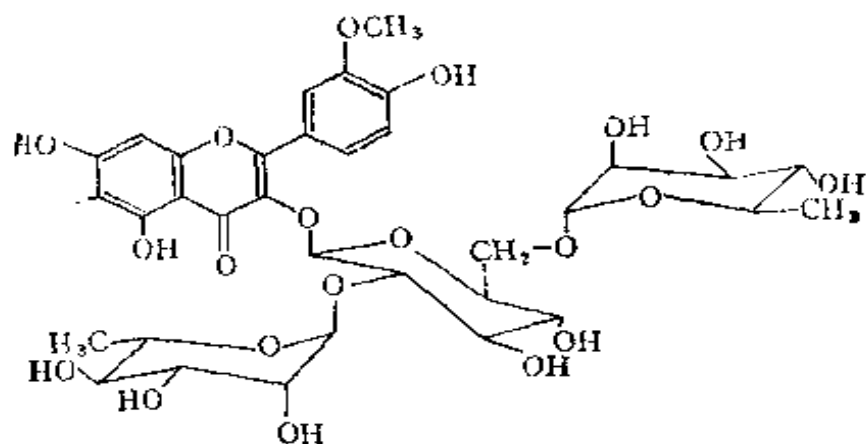


槲皮黄素
熔点: 316-318°C

黄酮类化合物在植物体中大多数都是以糖苷的形式存在的, 在不同种属的植物中, 有时还以不同的糖苷存在。例如, 栲精在玉

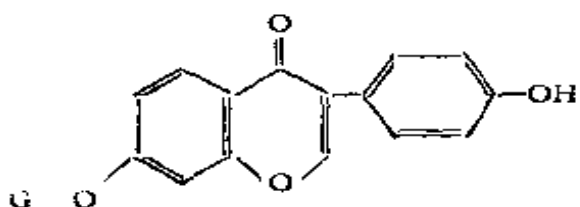
米中是以 3-葡萄糖苷存在的，而在槲皮中则是以 3-鼠李糖苷（又叫栲素或槲皮苷）存在，在槐花米和荞麦叶中是以 3-芸香糖苷（又称芦丁）存在等。槲皮苷和芦丁都是重要的药物，用作治心血管病和抑制胆碱酯酶药等。毛地黄黄酮的 7-D-葡萄糖苷是临床上常用的清热解药。

最近(1986年)^[23]，从香蒲科植物，狭叶香蒲的干燥花粉中分离出一个新的黄酮苷，称为香蒲新苷，中药中称为蒲黄，是一种止血、坠胎药。它的分子结构是含有两个鼠李糖和一个葡萄糖的三糖与黄酮形成的苷，如下式所示：

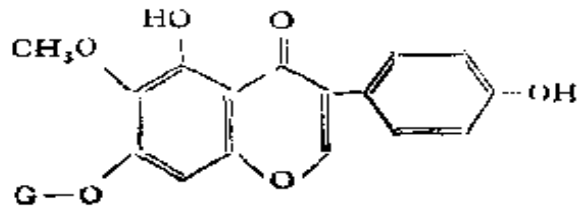


香蒲新苷
熔点: 148—150°C
[α]_D²⁰ - 58°(CH₃OH)

黄酮的一种结构异构体，异黄酮，是 3-位芳基取代的色酮。和黄酮一样，异黄酮也是以糖苷形式存在于植物的茎、根、叶、花和果实之中。例如，从大豆中分离出大豆黄苷 (Daidzin)；从鸢尾的根、茎中分离出鸢尾苷等。



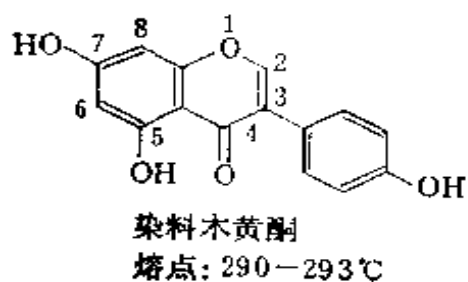
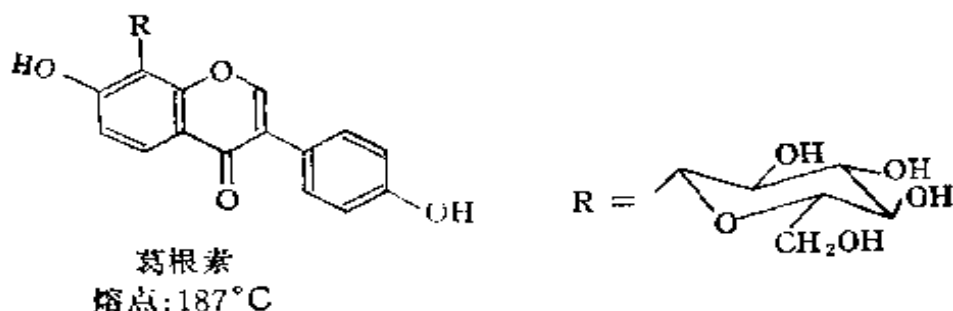
大豆黄苷
熔点: 234—236°C



鸢尾苷
熔点: 257—258°C

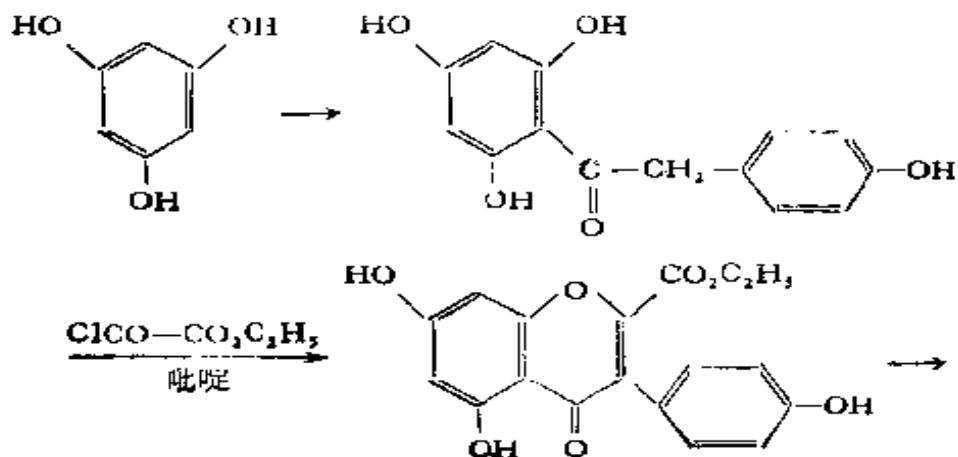
式中 G 为葡萄糖基。

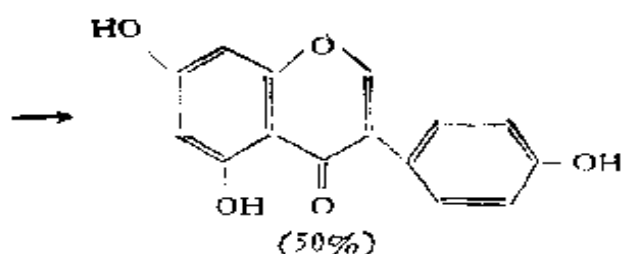
临床上使用的治疗心绞痛的一种中草药葛根，其中所含的有效成分叫葛根素，又称葛根黄素 (Puerarin)，它具有扩张冠脉，增加冠脉血流量和脑血流量的作用。它是异黄酮的衍生物，其分子结构为：



澳洲人曾发现，绵羊在吃了大量的三叶草以后常易得不孕症。其原因是由于三叶草中含有一种活性物质染料木黄酮 (Genistein，又称金雀异黄酮)。结构测定表明，它是异黄酮的衍生物，结构式如左式所示。

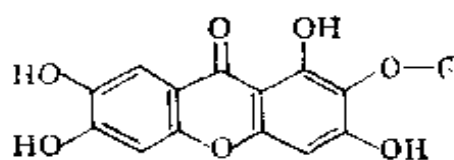
染料木黄酮，具有雌酮一样的生理活性，可以通过下式合成：



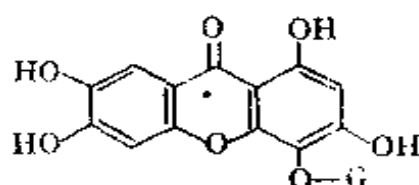


(3) 耦合色酮类化合物 在某些植物的根、叶和花果中还分离得到另外一类色酮化合物，它们是各种环状分子与色酮耦合而成的复杂体系。其中一种是苯骈色酮类，即咕吨酮衍生物；另一种是各种杂环骈色酮体系。

由芒果的叶子中提取得到的芒果素(Mangiferin)和异芒果素是苯骈-2,3-色酮的多羟基衍生物的葡萄糖苷，它就是芒果的叶子所以能作为强心和利尿药用的有效成分。

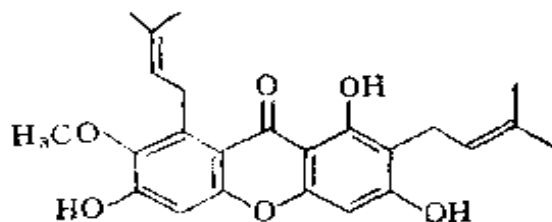


芒果素
熔点: 264°C

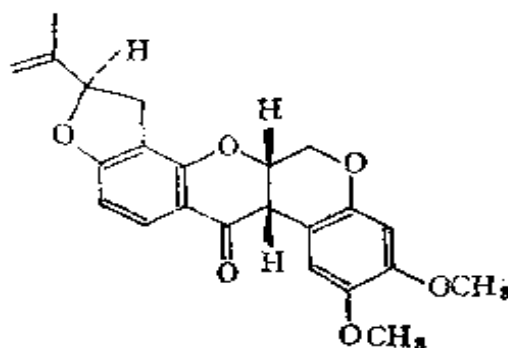


异芒果素
熔点: 260°C(分解)

早年从草药倒捻子树中得到的有效成分曼果斯廷(Mangostin)，也是属于多羟基苯骈色酮类化合物，但它不是糖苷，而是有两个异戊二烯侧链的分子：



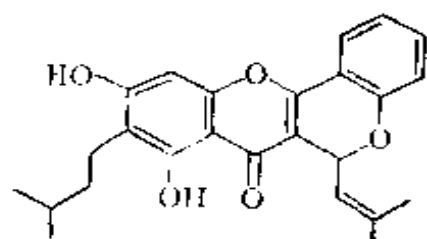
曼果斯廷
熔点: 181-182°C



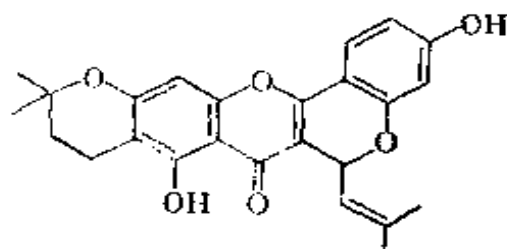
鱼藤酮
熔点: 165-166°C
[α]_D²⁰ -228°(苯)

鱼藤，是一种可以用来捕鱼鱼毒植物。从它的根中曾分离出一种毒性有效成分，现在鱼藤酮（Rotenone）常用作为杀虫剂。因为它能杀死昆虫，但对于热血动物毒性很小。鱼藤酮是一个复杂的多环化合物。

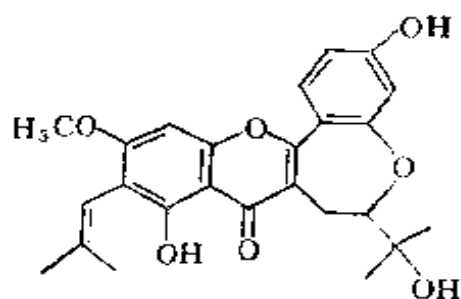
近年从桑科草药和菠萝密中也分离出一些六员氧杂环和七员氧杂环联合的色酮化合物，例如：



环桑皮黄素



环桑皮烯黄素



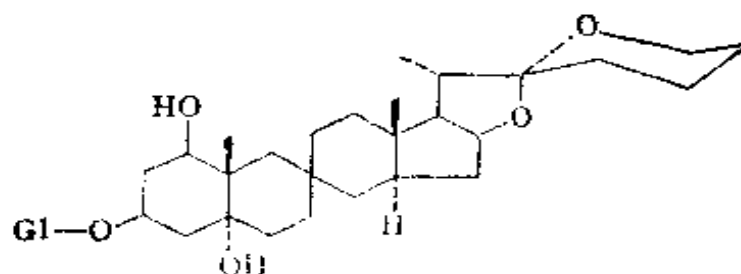
卡普拉黄素

三、四氢吡喃及其稠合环系

自然界分布最广的含四氢吡喃环的化合物要算是糖，即吡喃糖，但是通常不把糖归入杂环化合物系列。

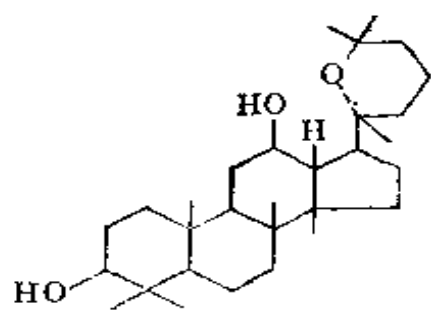
皂甙是广泛存在于植物界的含有四氢吡喃环的化合物，它是许多中药的主要成分。皂甙的配糖体部分是属于甾体环系，只是在分子中的D环上又连接或骈合一个含氧杂环。例如，从铃兰中得到的铃兰皂甙，它是在D环上骈一个氧杂五员环，后者又与一个氧

杂六员环螺连, 结构如式中所示。

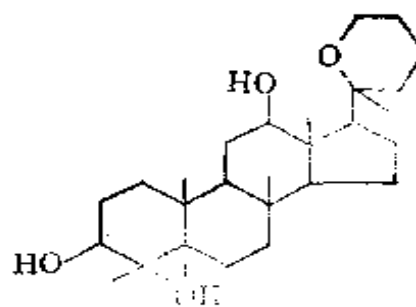


玲兰皂甙A
熔点: 230~240°C
GI = 葡萄糖基

人参中所含的皂甙, 叫三萜皂甙, 它们在 C_{17} 上连有一个四氢吡喃环^[24], 例如人参萜二醇 (Panaxadiol) 和人参萜三醇 (Panaxatriol):

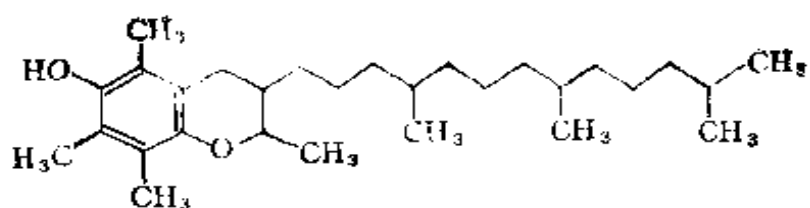


人参萜二醇

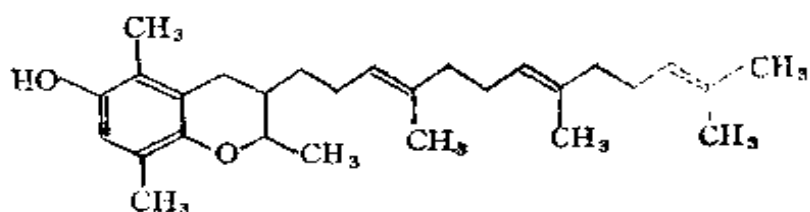


人参萜三醇

更重要的天然存在的氢化吡喃化合物, 是它的各种类型的稠合环系和螺环环系。典型的含苯骈氢化吡喃环结构的活性天然物是维生素 E, 又称生育素或生育酚。广泛存在于肉类、蛋黄和谷物中, 它对于动物的生长和生育起重要作用。现已知的维生素 E 有十几种, 从分子结构上, 可以把它们分为两种类型: 即生育酚型和生育三烯酚型。它们的共同结构特点是在 2-位上都连有一个长的侧链。根据它们分子中苯环上取代基的不同, 又可将其分为 α -型、 β -型、 γ -型等。

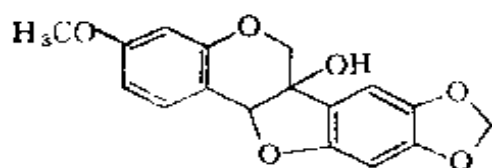


α -型生育素
熔点: 2.5—3.5°C

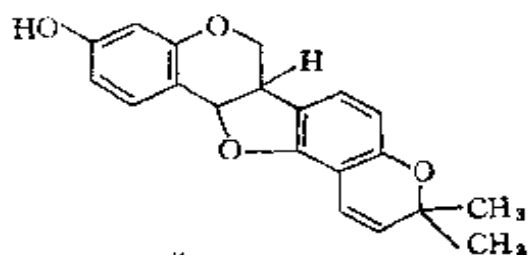


β -型生育三烯酚

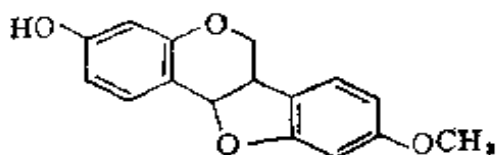
另一类型的含多环结构的苯骈氢化吡喃化合物，最早是从感染了豌豆中分离得到的，称为豌豆素 (Pisatin)^[25]，它对于非病原菌有非常强的抗菌力，但对病原菌的抗菌效力较低。类似结构的苯骈氢化吡喃化合物，从其它豆科植物中也曾分离得到一些，如菜豆素、紫苜蓿素等等。



豌豆素



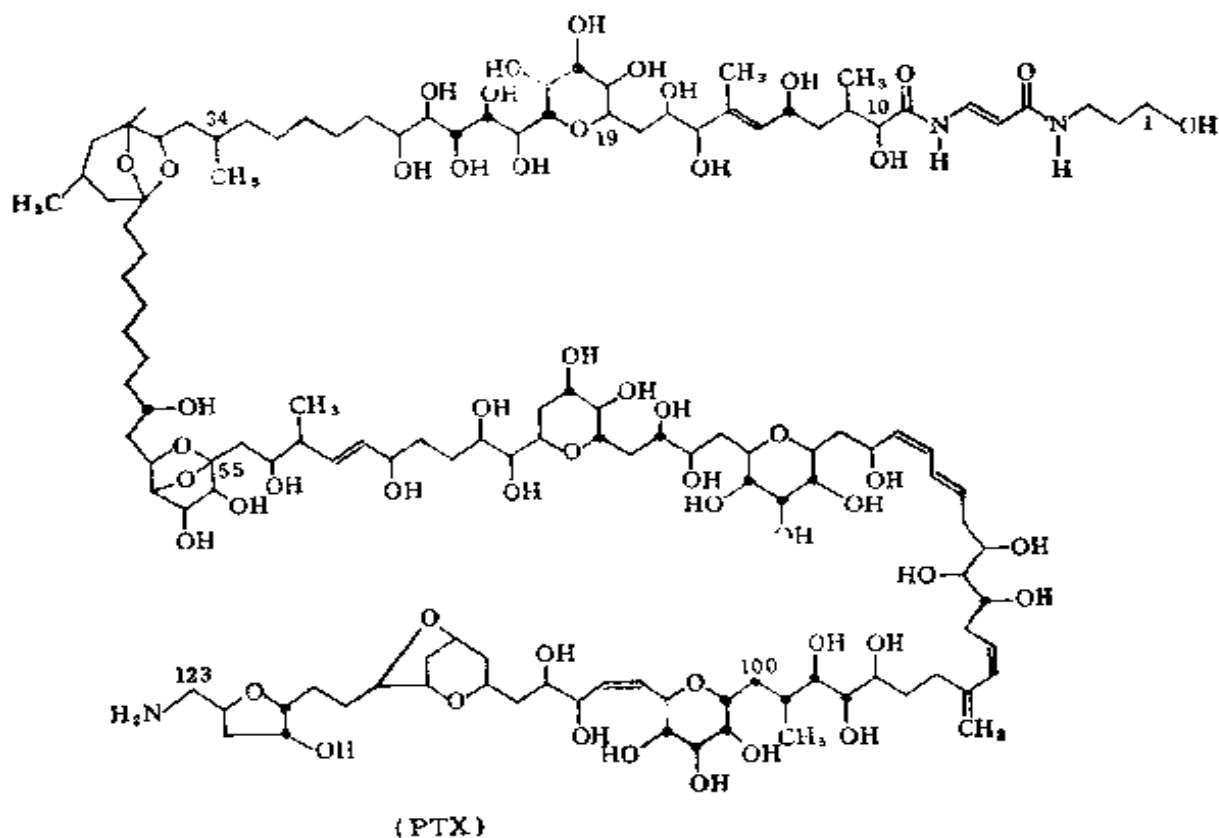
菜豆素



紫苜蓿素

近年，从海洋生物中发现了一些毒性大分子化合物，它们大都

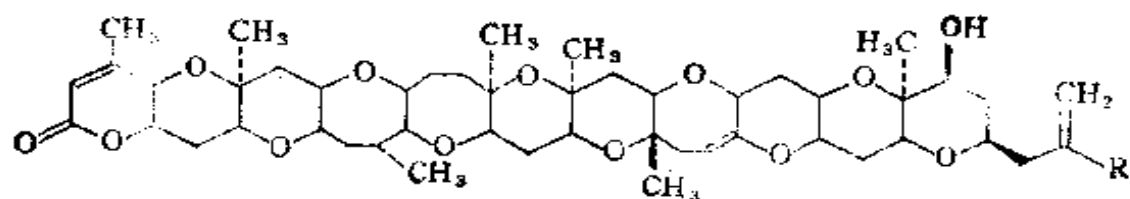
具有复杂的多氢化吡喃结构。其中最突出的是 Moore^[26] 从沙海葵属腔肠动物中分离得到的沙海葵毒素 (Palytoxin)，它有使血管强烈收缩和使冠状动脉痉挛的作用，同时也还有抗癌活性。但



是毒性特别大，是目前已知的非蛋白类质毒素中毒性最大的一个天然有机化合物。1981年，Moore^[26] 和 Uemura^[27] 分别各自独立地确定了它的分子结构，如式中所示。

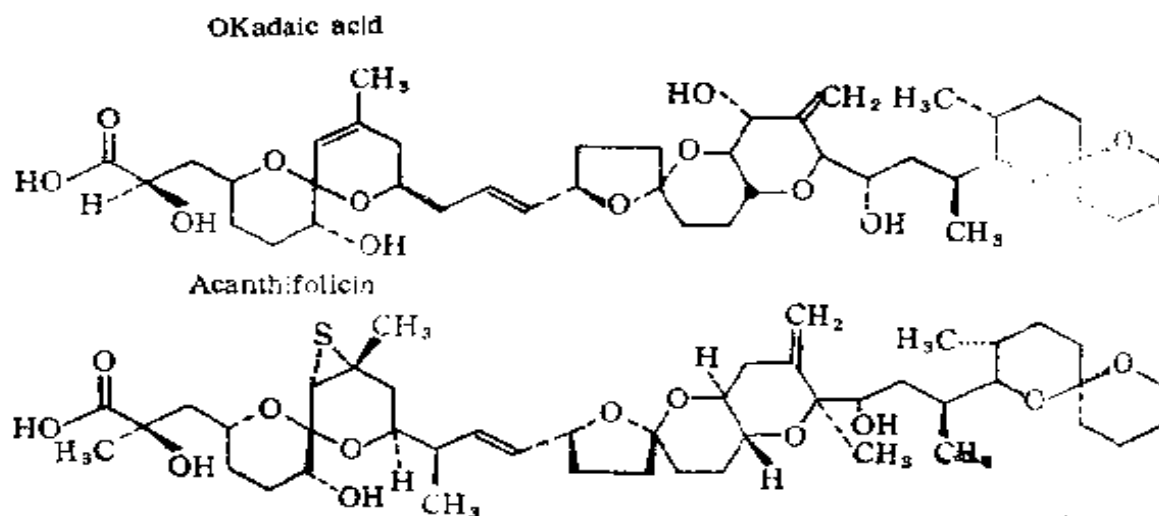
PTX 的分子量为 2645，这是迄今人们从天然物中分离得到的除多糖和多肽之外分子量最大的有机化合物。Kishi 研究组正在进行关于它的立体化学和片断合成研究^[28]。

另一类天然多氢化吡喃化合物，是它的线型稠合分子，其中最具有代表性的化合物是从短裸甲藻中分离出来的一类新的生物毒素，叫 Brevetoxin (BTX)^{[29][30]}，其基本结构式如下：



式中 $R=CHO$, BTX-B; $R=CH_2Cl$, BTX-C.

第三类天然多氢化吡喃化合物,是从软海绵中提取得到的 Okadaic acid^[31] 和 acanthifolicin^[32], 它们都具有显著的抗癌活性,但是,也像 PTX 一样,对人体的毒性太大,从而降低了它们的应用价值。这一类型的多氢化吡喃毒素的结构十分特别,每个氢化吡喃环之间主要是以螺型结构相互连接的,如下式所示:



参 考 文 献

- [1] J. Wolinsky et al., *J. Org. Chem.*, **34**, 3169(1969).
- [2] M. Quinteiro et al., *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 57(1978).
- [3] S. Soac, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3362(1962).
- [4] A. R. Katritzky et al., *J. Chem. Res.*, (S), 395(1978); (m), 4783 (1978).
- [5] S. Bersani et al., *J. Org. Chem.*, **43**, 4112(1978).

- [6] G. A. Reynolds et al., *J. Heterocycle Chem.*, **15**, 1225(1978).
- [7] A. Bargagna et al., *J. Heterocycle Chem.*, **16**, 193(1979).
- [8] А. Н. Акопян ж. орг. хим., **15**, 505(1979).
- [9] T. D. Cyr et al., *Can. J. Chem.*, **56**, 1796(1978).
- [10] E. B. Mullock et al., *J. Chem. Soc.*, (c), 828(1967).
- [11] O. L. Chapman et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 614(1973).
- [12] P. Yates et al., *ibid.*, **85**, 2956(1963).
- [13] P. Bravo et al., *J. Heterocycle Chem.*, **15**, 1051(1978).
- [14] D. K. Bates et al., *J. Org. Chem.*, **43**, 3856(1978).
- [15] T. Sakakibara et al., *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **51**, 3095(1978).
- [16] Sethna et al., *Chem. Rev.*, **36**, 1(1945).
- [17] G. J. P. Becket et al., *J. Chem. Res.*, (s), 47, (m), 865(1978).
- [18] R. J. Patolia et al., *Chem. Ind. (London)*, No. 7, 235(1978).
- [19] L. G. Wade, *J. Org. Chem.*, **44**, 3724(1979).
- [20] J. E. Hears, *Ann. Rev. Biophys. Biochem.*, **10**, 69(1981).
- [21] B. V. Milborrow et al., *J. Exp. Bot.*, **24**, 537(1973).
- [22] D. B. Borders et al., *J. Org. Chem.*, **39**, 435(1974).
- [23] 刘永禧等, *药化学报*, **6**, 441(1986).
- [24] 藤田路一等, *药誌*, **82**, 1634(1962).
- [25] N. Kondo et al., *Chem. Pharm. Bull. (tokyo)*, **18**, 1558(1970).
- [26] a. R. E. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 249(1981).
b. R. E. Moore, *Pure Appl. Chem.*, **54**, 1919(1982).
- [27] D. Uemura, *Tetrahedron Letters*, No. 29, 2781(1981).
- [28] a. Kishi et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2369(1982).
b. Kishi et al., *Tetrahedron*, **24**, 2243, 1463(1983).
- [29] Y. Y. Lin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6773(1981).
- [30] J. Golik et al., *Tetrahedron Letters*, No. 25, 2535(1982).
- [31] K. Tachibana et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2469(1981).
- [32] F. J. Schmitz et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2467(1981).

第十章 七员杂环化合物

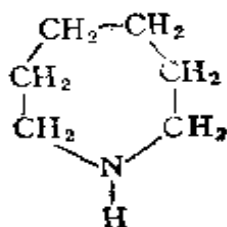
天然存在的七员杂环化合物比六员杂环和五员杂环要少得多，但是它们大多数也是有强烈的生物活性和药用价值的分子，尤其是对于它们的环结构的立体化学研究有重要的理论意义。像前面各章一样，本章也只是主要讨论含 N、S、O 等七员杂环化合物和它们的苯骈稠环体系。

七员杂环化合物，也有含单杂原子的、多杂原子的；同种杂原子的、不同种杂原子的；饱和的与不饱和的等各种复杂的环系结构。但是，所有这些环系都是不具有芳香性征的，也就是说，本质上，它们都可以视为相应的脂肪族环胺、环醚、环硫醚等，因而也具有与之大体相类似的化学性质和反应性。对于各种不同类型的七员杂环化合物，其化学性质和反应性主要取决于它们分子中的键型、张力能大小和电子云分布状况等，因而就很难像五员和六员杂环那样，列出所有七员杂环在反应中的带有标志性的共同性征。所以，本章将不把它们化学性质和用途单独分开讨论，而只是择其要者放在各类化合物的结构和制备中一并阐述。

§ 1 氮杂七员环体系

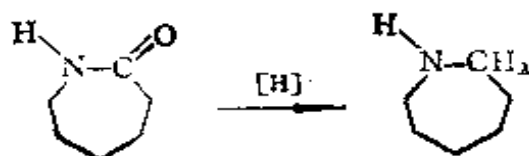
一、含一个氮原子的七员杂环体系

氮杂七员环，可以看成是环庚烷中的一个 CH_2 被 NH 置换的结果，如左图所示。这是最简单的一个氮杂七员环化合物。它是一个环状二级胺（六亚甲基亚胺），因此具有所有二级胺的一般性质。可以由己内酰胺还



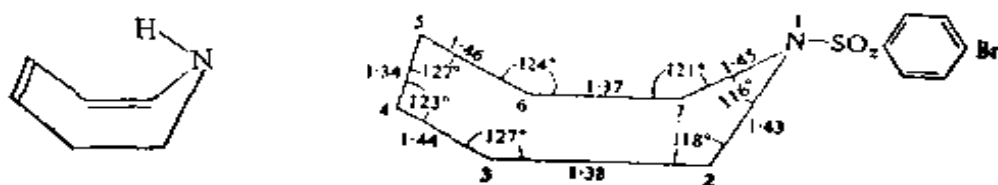
氮杂环庚烷

原制得:



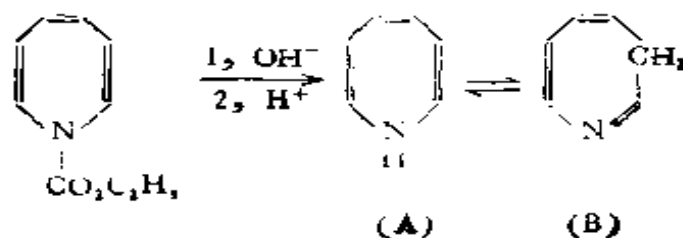
己内酰胺，也可以看成是氮杂环庚烷的酮式衍生物。工业上是由环己酮的脞经重排制得的，也可以直接用 ω -氨基己酸进行分子内关环生成。

不饱和的氮杂环庚三烯，是萘的对应杂环化合物，所以称为氮杂萘 (Azepine)。它像萘分子一样有环状多烯结构，但是并不具有芳香性征。因为氮杂萘环上的 π 电子不符合 $4n + 2$ 的规则，而且也不是一个平面分子，通常是采取船型构象，Paul (1968 年)^[1] 用 X 衍射方法测定了 N-对溴苯磺酰基氮杂萘分子的键角数值如

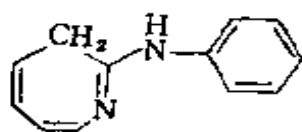


图中所示。环中，2, 3, 6, 7-位的四个环节原子基本上是在一个平面之内(差约 0.02 \AA)，氮原子和其它碳原子与这个平面差 $0.5 - 0.6 \text{ \AA}$ ，3, 4 和 5, 6 之间的键长比一般的碳—碳单键(1.54 \AA)要短些，其余碳—碳键长与普通碳—碳烯键键长差不多，氮—碳键键长与三甲胺的 (1.47 \AA) 差不多。

氮杂萘分子很不稳定，现在还不能直接合成它，但是能由 N-乙氧羰基氮杂萘水解制得：

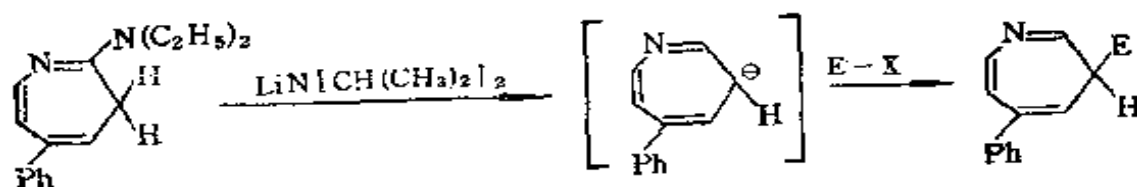


A和B为互变异构体,这是现在尚无法分开的混合物,但是,B式的存在可以由2-苯胺基取代氮杂萘的光谱测定结果证明,如左图



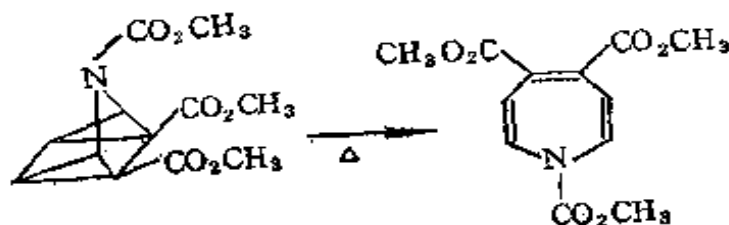
所示。在这个化合物的红外光谱中,只有一个N—H吸收峰,这只能是环外氨基,所以萘环上的1,2-位间必定是双键。

在B型的氮杂萘分子中,有一个亚甲基,而且是丙烯位的活泼亚甲基,在强碱作用下能生成负碳离子,因而可以与亲电基团反应形成各种3-位取代的氮杂萘化合物,例如:

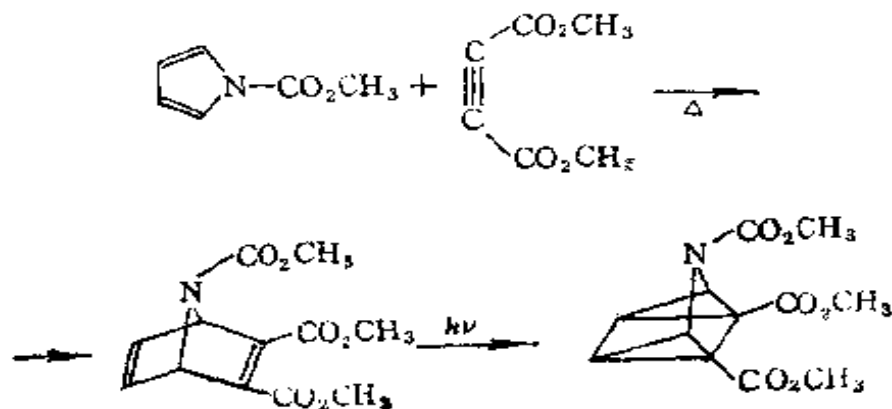


式中, X = 卤素; E = $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{SCH}_3$ 等等。

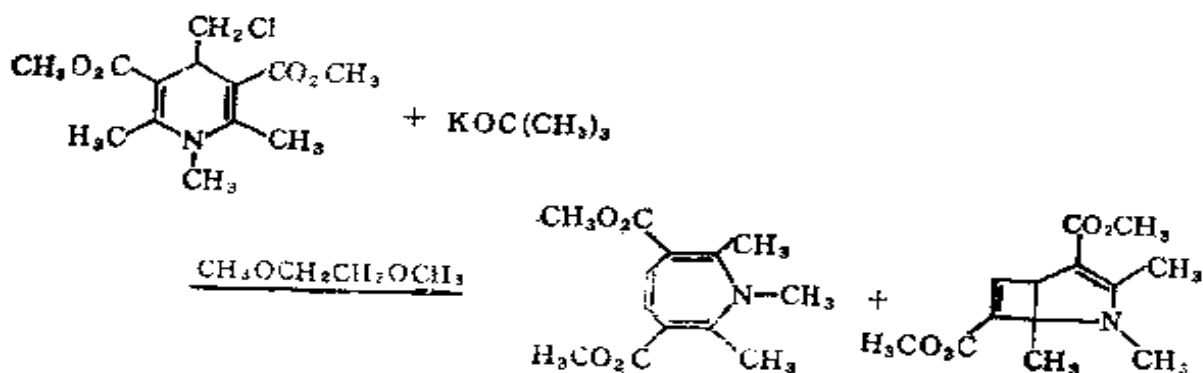
近年来有许多合成氮杂萘类化合物的方法^[2],其中多数都是通过各种不同的含氮杂环分子扩环重排反应进行的,例如:



其原料含氮桥杂环是由N-取代吡咯和乙炔化合物反应生成的:



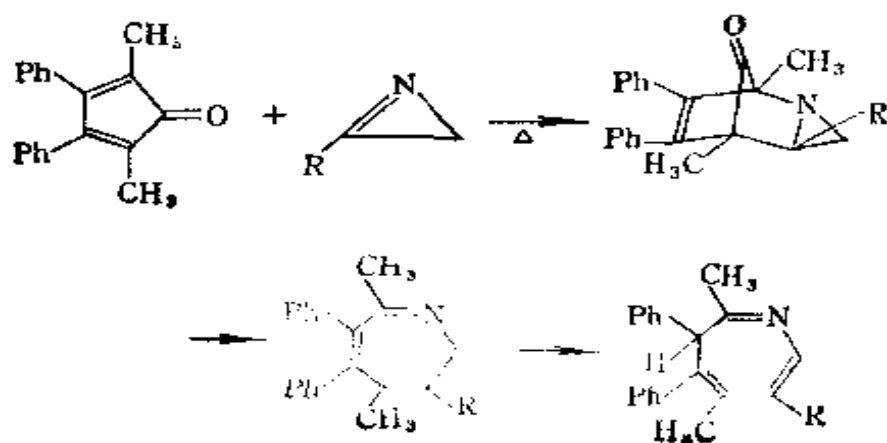
二氢吡啶化合物在强碱作用下重排得两种环系的产物:



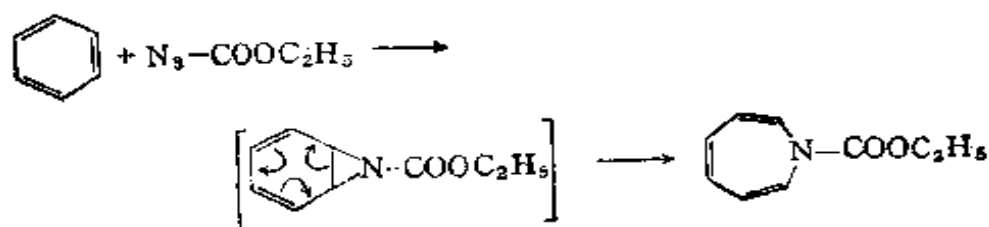
Christl (1979年)等人用 N-取代的稠合三唑环系,在光照下反应,先生成 N-取代的环乙亚胺化合物,然后加热重排以很高的产率得 N-取代氮杂萘^[3]:



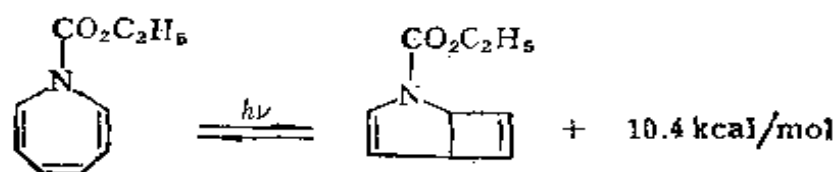
由环戊二烯酮和 Azirine 反应,生成氮杂萘的过程,也是通过氮杂三元环的扩环重排进行的^[4]:



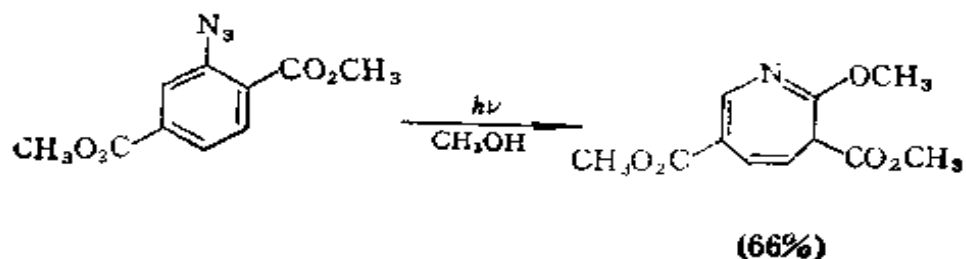
用叠氮酸酯和苯反应生成 N-乙氧羰基氮杂萘,可能也是通过环乙亚胺中间体的扩环重排实现的^[2]:



N-乙氧羰基氮杂萘,是一类十分重要的化合物,在紫外光照射下,它能重排成吡咯骈环丁烯型结构,后者还能发生逆向重排得到原来的氮杂萘,同时将放出约 10 kcal 左右的热量。利用这个可逆重排反应,有希望将 N-乙氧羰基氮杂萘用作太阳能电池的储能材料^[6]。

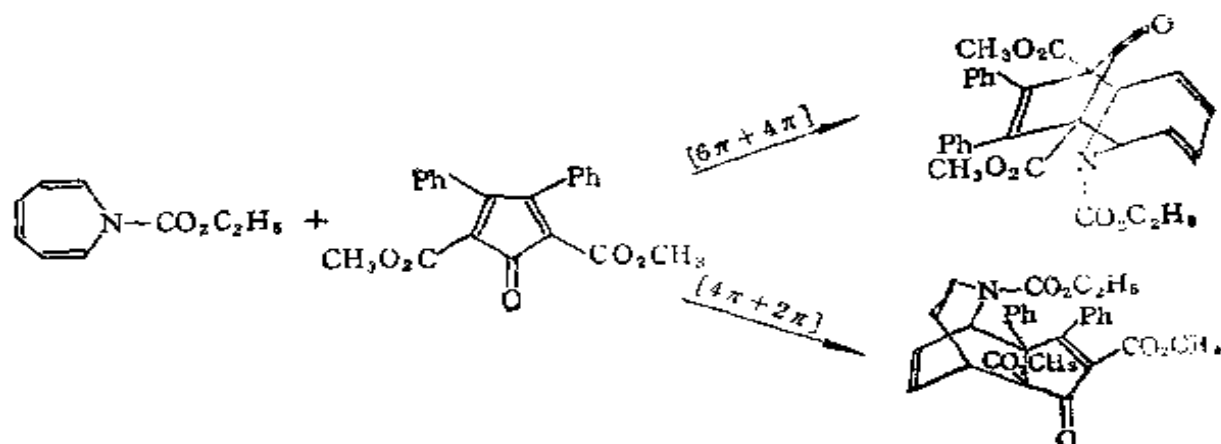


当叠氮基是连接在苯环上作为取代基时,在光照下可以重排成 B 型氮萘环衍生物^[7],如:



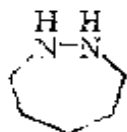
所有这些氮杂萘化合物,它们分子中的不饱和键,都能像环状烯烃一样发生加成反应,在发生 Diels-Alder 反应时,既可以作为双烯

组分，又可以作为嗜双烯组分，例如在与 2,5-二甲氧羰基-3,4-二苯基环戊二烯酮反应时，能得到外型的 $[6\pi + 4\pi]$ 和反内型的 $[4\pi + 2\pi]$ 两种加成产物^[6]：



二、含两个和两个以上氮原子的七员杂环体系

含两个氮原子的饱和七员杂环，随着环氮原子的相对位置不同，理论上可能有三种结构：



1,2-二氮杂环庚烷



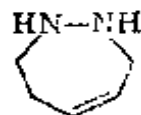
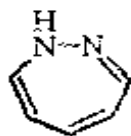
1,3-二氮杂环庚烷



1,4-二氮杂环庚烷

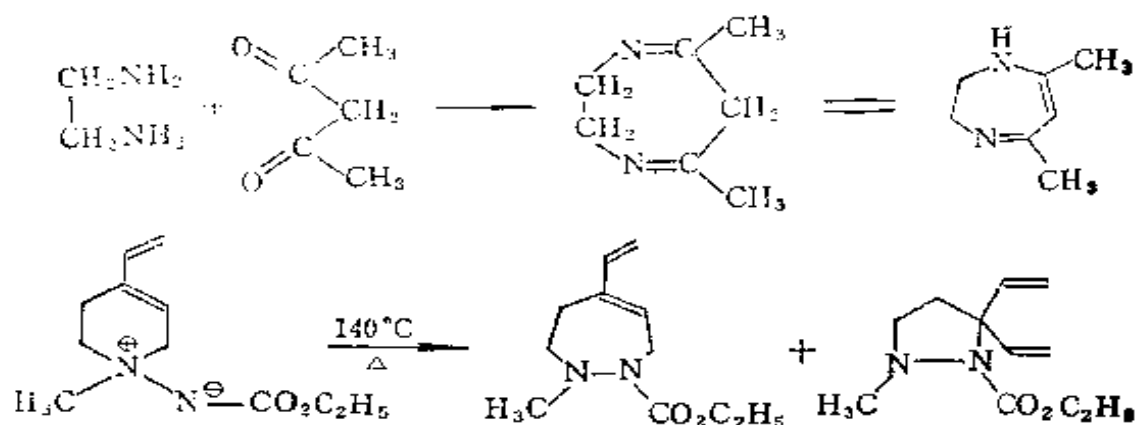
这三类化合物的化学性质都与其相应的链状化合物相似。

不饱和的含两个氮原子的七员杂环，除了由于两个环氮原子的相对位置不同而有不同结构的环系外，分子中的双键数目和位



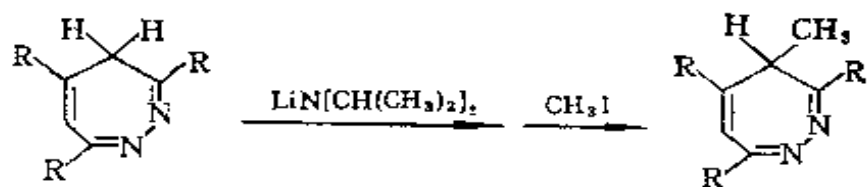
置还可以是各不相同的，所以应该有多种不同类型的二氮杂萘。二

二氮杂萘和四氮杂萘等等。但是，它们的合成方法，主要也还是有两条途径，一是由链状分子环合的方法（分子内的或两个分子间的），二是用扩环重排反应。例如：

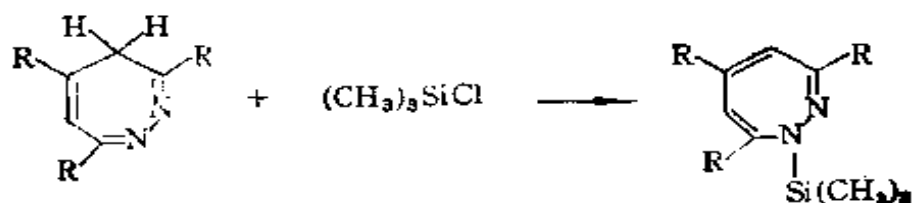


这是一个特殊的例子^[9]，一般情况下，不宜用扩环重排方法来制备单环氮杂萘化合物，因为往往易生成混合物。另外，对于不同结构的氮杂萘，重排反应有时还会是可逆的。

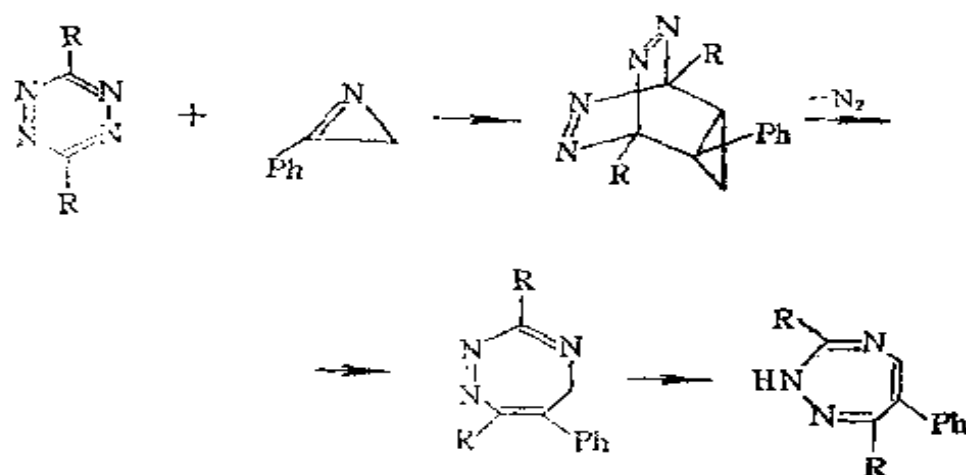
二氮杂萘分子中的活泼亚甲基，像 B 型氮杂萘一样，能在强碱作用下形成碳负离子，从而与亲电试剂反应生成相应的取代二氮杂萘^[10]，例如：



1, 2-二氮杂萘与亲电试剂反应，也能生成 N-取代产物。例如，当上式化合物与三甲基氯硅烷反应时，主要产物是 N-取代二氮杂萘：

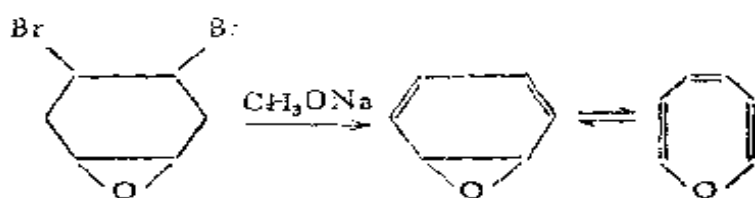


三氮和多氮杂葑，过去只是作为反应的中间体被证明其存在的。近年来一些取代的多氮杂葑已经能够作为合成产物被制备出来了，例如，Anderson (1974年)用1,2,4,5-四嗪和氮杂环丙烷反应，生成三氮杂葑化合物：



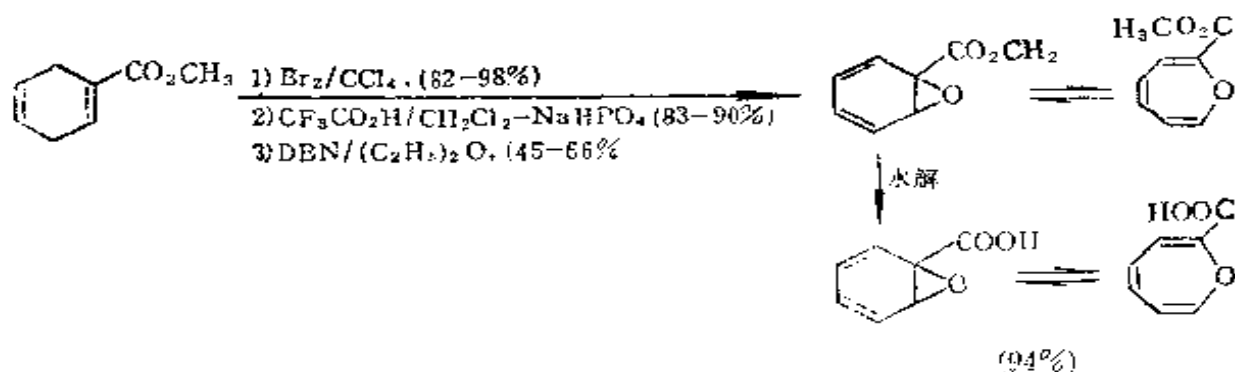
§ 2 氧杂七员环体系

氧杂葑（氧杂环庚三烯），最早是由二溴代氧化环己烯合成的^[12]：

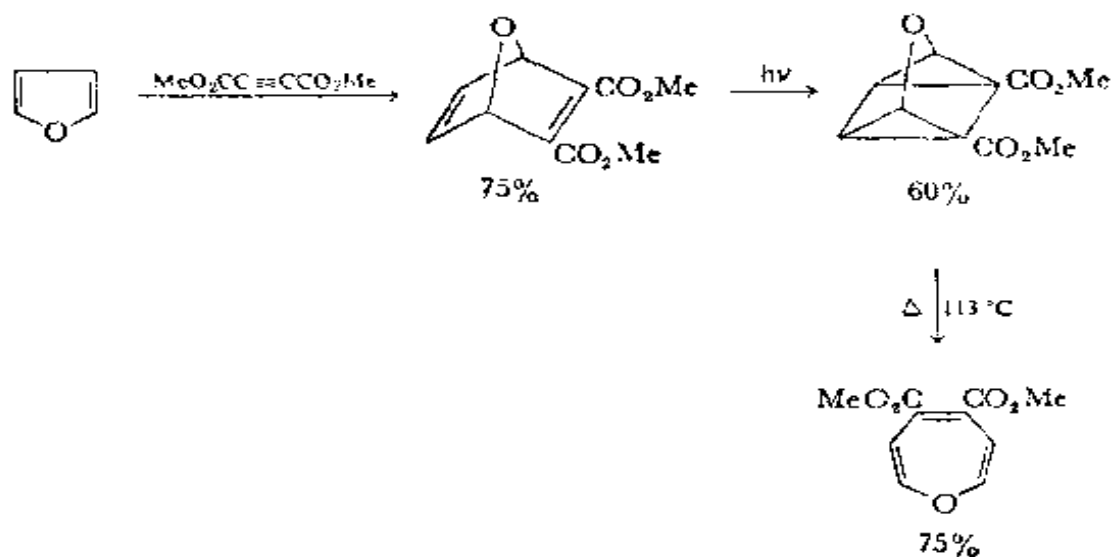


氧杂葑，橘黄色液体，沸点：38°C/30 mmHg。与氮杂葑相似，氧杂葑分子也不是一个平面，环节原子上的八个 π 电子有环辛四烯一样的电子结构。

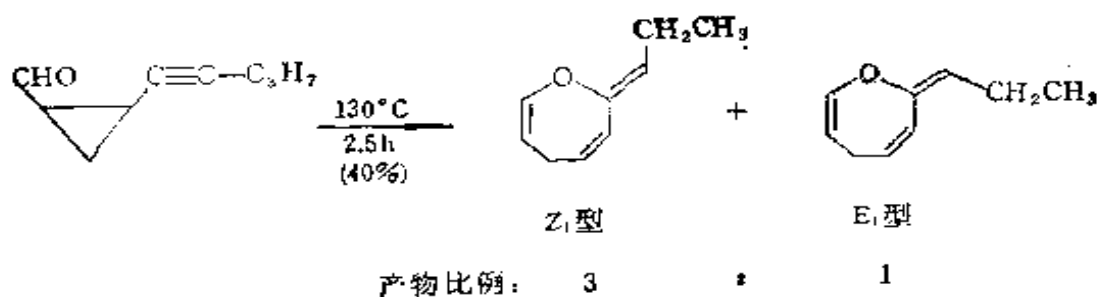
氧杂葑与环氧化苯是互变异构体，所以当以取代环己二烯为起始原料合成氧杂葑时，总是得到它和氧化苯衍生物的混合物，例如：

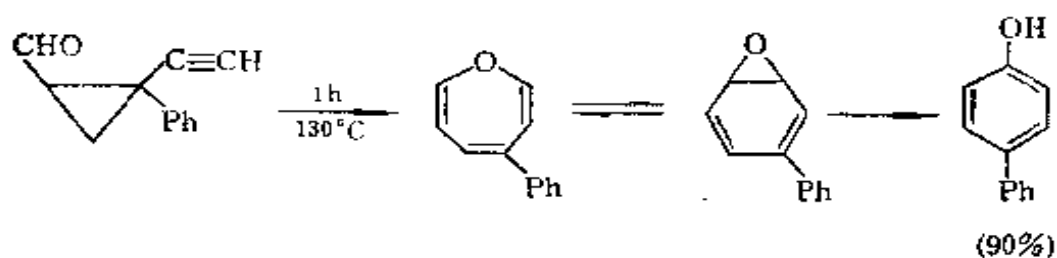
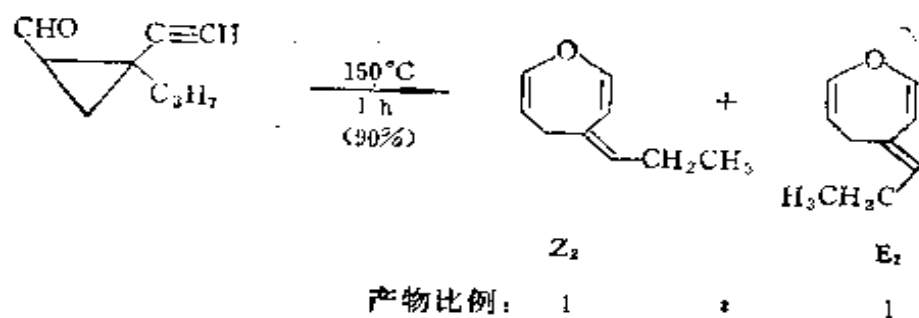


用呋喃和丁炔二酸甲酯加成物扩环重排，是制备取代氧杂萜较方便的一个方法^[12]：

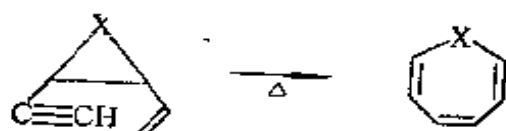


近年发现(1980年)，甲酰基乙炔基环丙烷衍生物，在130--150℃下进行热裂解反应，经[1,3]氢迁移过程，能生成各种不同结构的氧杂七员环化合物^[12-a]，如下式所示：



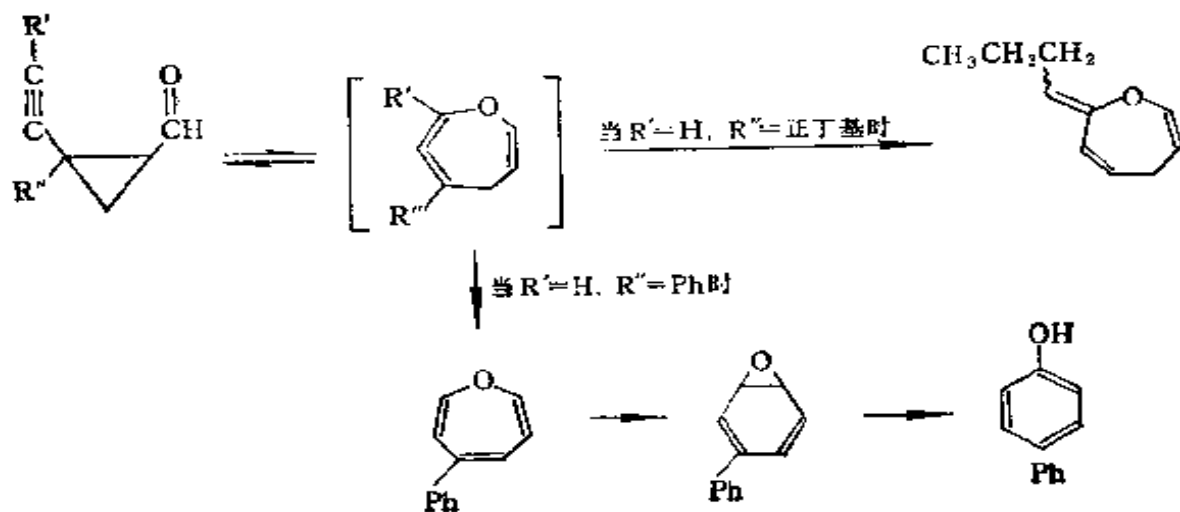


乙炔基三元杂环热重排时也能生成相应的七员杂环化合物^[12-3]。



式中, $X = O, N-C(CH_3)_3$ 。

这些[1,3]氢迁移反应的反应机制中,可能是按下面的过程进



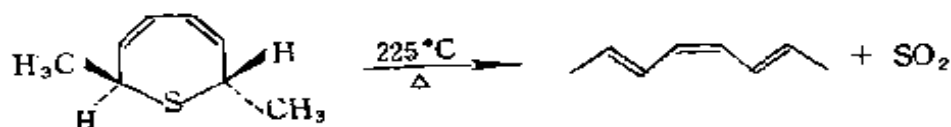
行的^[13-14]，即中间生成了不稳定的环状集二烯，但是还没有太多的证据。

§ 3 硫杂七员环体系

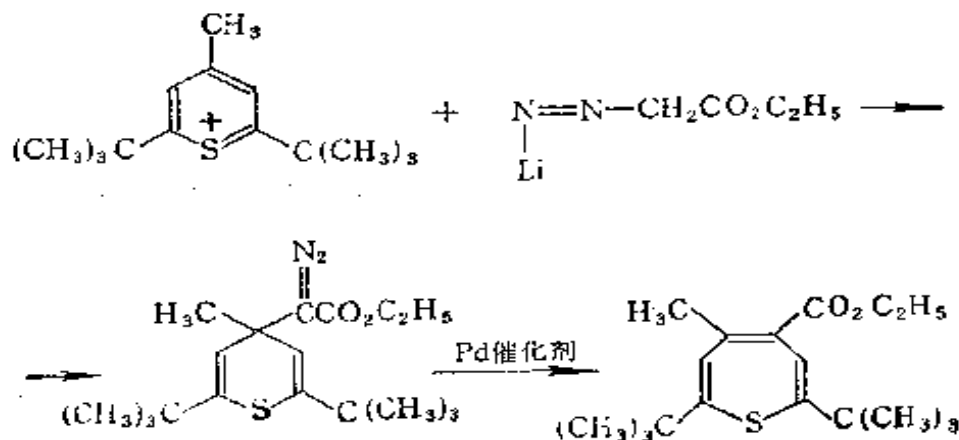
单环硫杂葑不太稳定，很容易发生分子内重排而将硫原子挤到环外去，变成其同分异构体——二环化合物：



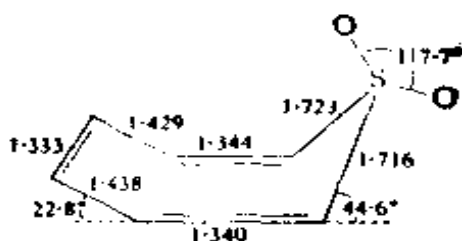
有的含硫七员环受热时则易脱掉 SO_2 ，生成一个相应开链化合物，如：



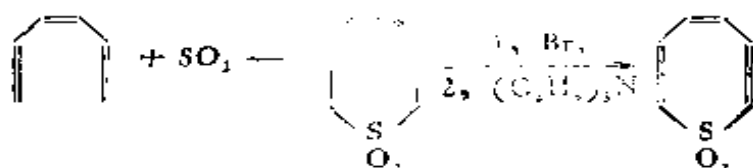
但是，当环上的取代基有足够大的体积时，就能阻碍这些转变的进行，因而可以得到相当稳定的取代硫杂葑。例如 Nishino 发现 (1980 年)^[14]，当上式中的 R 为三级丁基时有下面的反应：



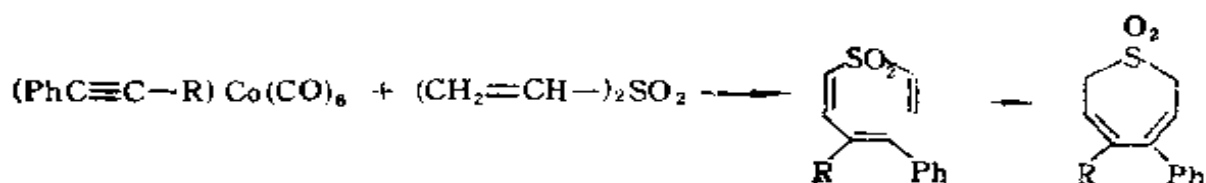
硫杂七员环的砷式化合物是稳定的，熔点为 117—118℃，具有下式结构^[15-a]：



可以通过下式形成：



Khand 等^[15-b]用二乙烯基砷和苯基炔的钴络合物反应能顺利制得线型的三烯化合物，后者环合则生成硫杂七员环的二氧化物，如下式所示：



硫杂砷受热也容易分解，生成苯和二氧化硫。全饱和的硫杂环庚烷，像链状硫醚一样，可以由相应的 ω-二卤化物与硫化钠反应制得。

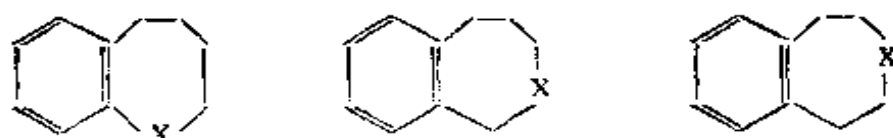
§ 4 含七员杂环的稠环体系

七员杂环是多边环，它的每个边都可以和它的环状分子联合，而且它又有含一个杂原子的和含多个杂原子的、含相同杂原子

的和含不同种杂原子的、饱和的和部分饱和等多种不同结构。与它骈合的环也可以有各种类型：该环的和各类杂环、饱和的和不饱和的等等。因此，含七员杂环的稠环体系是数目众多的一大类化合物。不过，也像其单环体系一样，它们的化学性质一般都与其相关的胺、醚(硫醚)等类化合物相似，只是随着分子结构上的不同而更复杂了。

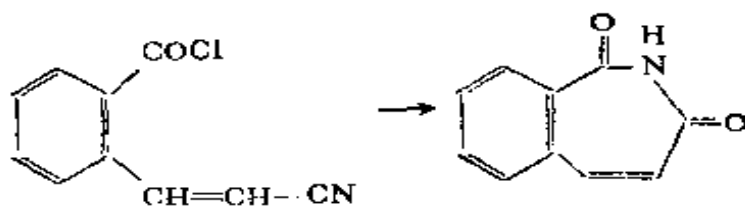
一、苯骈七员杂环体系

单杂原子的苯骈七员杂环，理论上三种基本骨架结构类型，即：

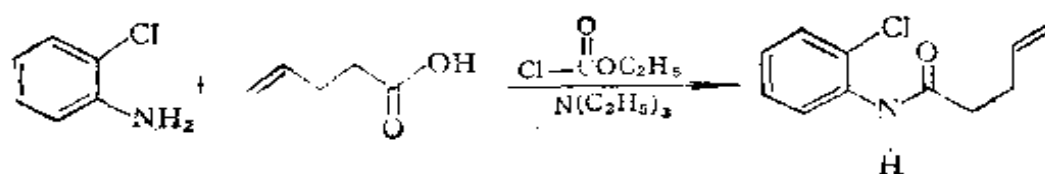


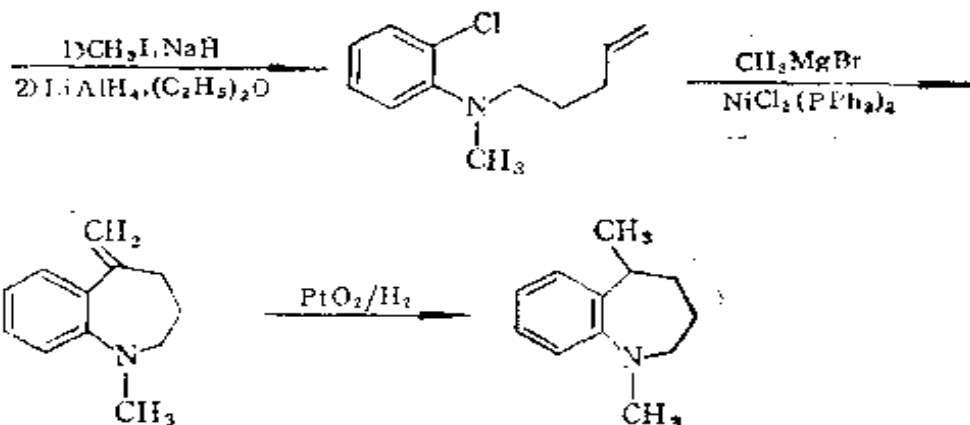
式中 $X = O, NH, S$ 等。这三种类型中又各有其不同程度的脱氢化合物，如苯骈氮杂萘等。苯骈七员杂环，通常有两种合成方法：取代苯环化方法和由适当的前体环状化合物扩环重排方法。

取代苯的环合方法是最常用的一个方法。此法的关键是制备带有活泼官能团的苯衍生物作为前体化合物，例如：

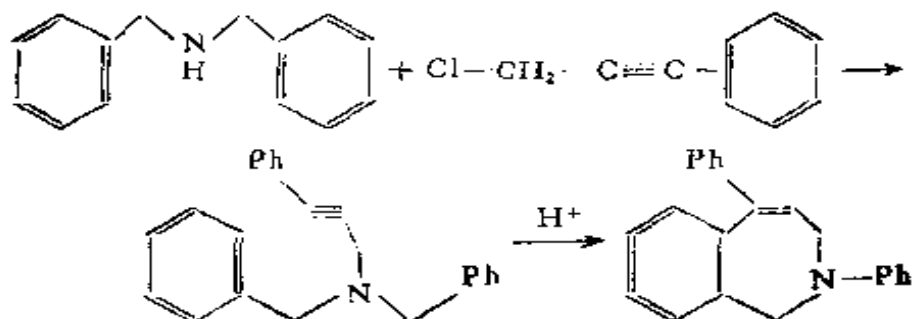


MoMri 等(1979年)以邻氯苯胺为原料，合成 N-甲基苯骈七员环^[16]：

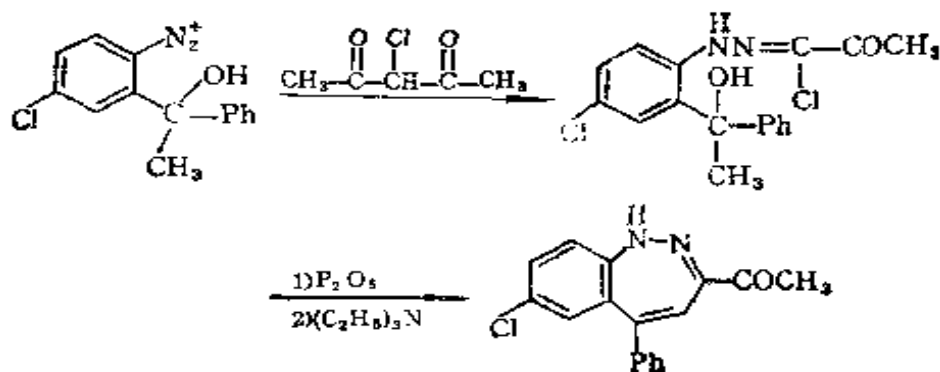


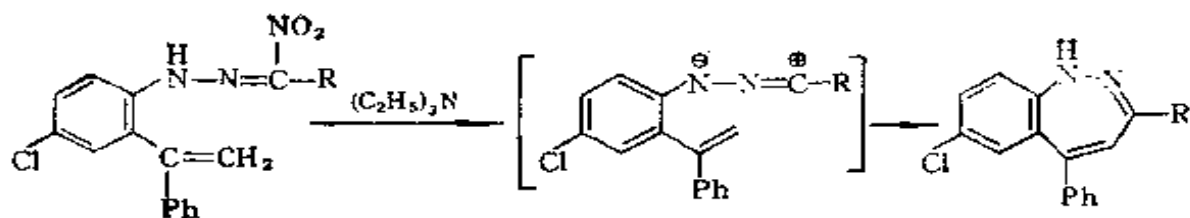


N-炔丙基取代苯胺在酸性催化剂作用下，发生分子内的亲电取代作用，能直接生成二氢-2-苯并氮杂萘化合物^[17]，如下式所示：



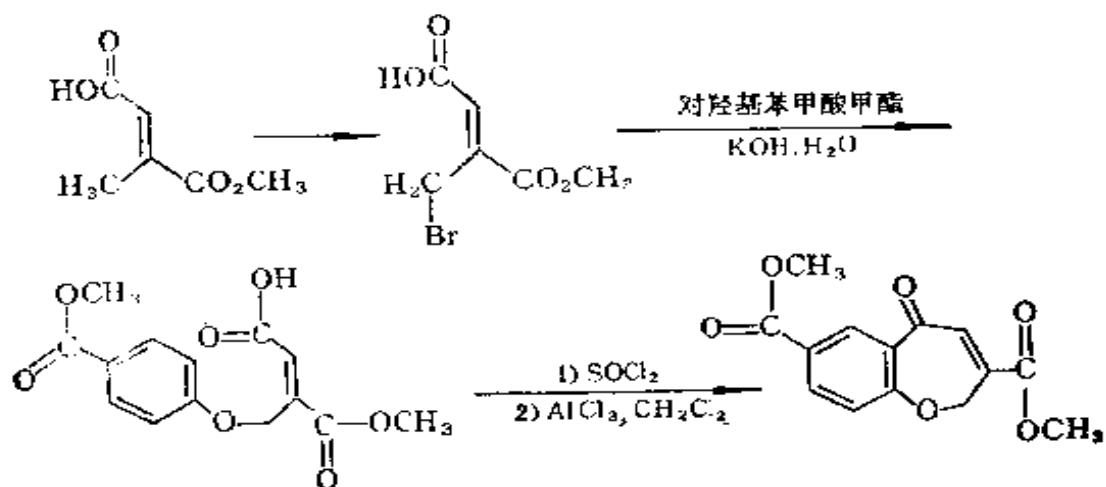
苯并二氮杂萘化合物，也可以通过邻位取代的偶氮化合物或苯胺等前体分子环化制得^[18]，例如：



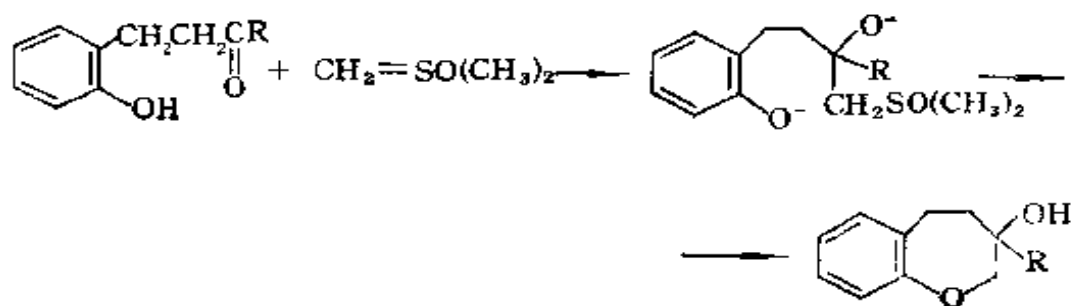


这里的环化反应是通过 1, 3-偶极加成进行的。

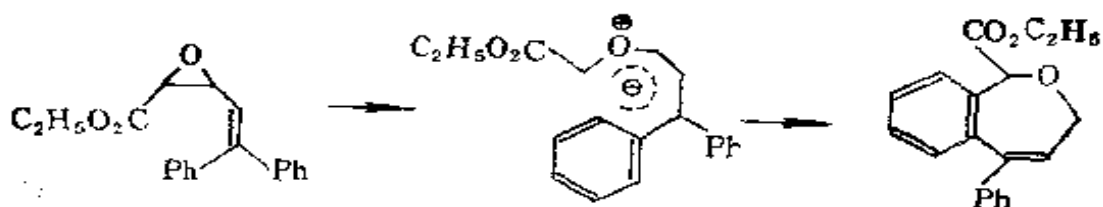
苯骈氧杂萘类化合物的常用合成方法，是用各种取代酚的环化反应^[19]。例如：



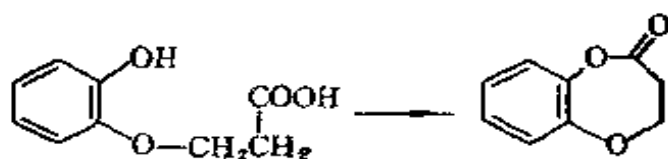
以邻位羟基的 γ -羰基取代苯为原料，通过硫伊立德中间体关环，是一种较方便的合成苯骈氧杂七员环的方法^[20]，如下式所示：



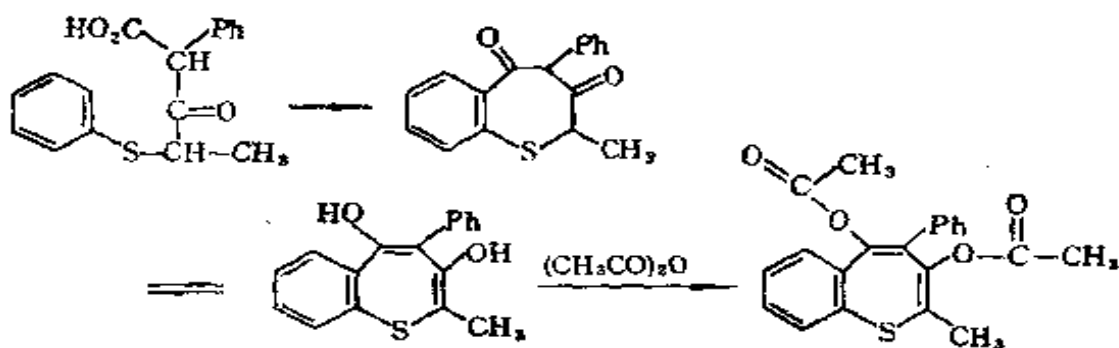
一个类似的合成方法，是通过氧伊立德中间体的 [1, 5] 氢迁移过程进行的^[21]，起始原料是 β -环氧基取代的苯乙烯型化合物，如下式所示：



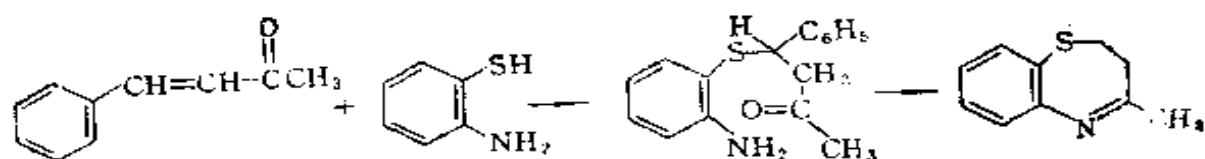
如果用邻羟基酚醚型的化合物发生分子内的环化反应，则得苯骈-1, 5-二氧杂七员环^[22]，最简单的一个例子是合成苯骈-1, 5-二氧杂二氢萘酮：



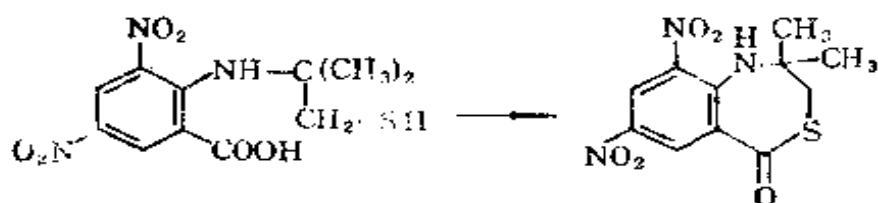
显然，当用硫酚醚化合物进行关环时，则得相应的苯骈硫杂七员环的酮式化合物或苯骈硫杂萘等等^[23]，例如：



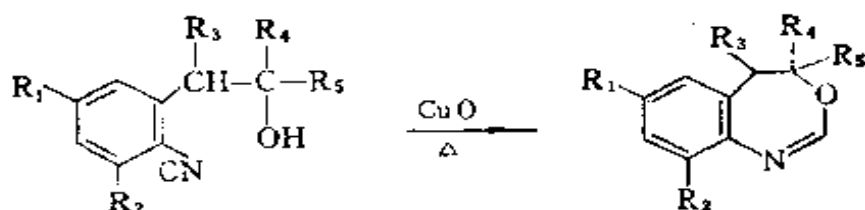
含有不同杂原子的七员杂环的苯骈化合物，也可以通过取代苯的环化方法合成。例如由邻氨基硫酚与 α, β -不饱和酮反应生成邻氨基硫酚醚，进而合成一系列苯骈二氢硫氮杂萘^[24]。例如：



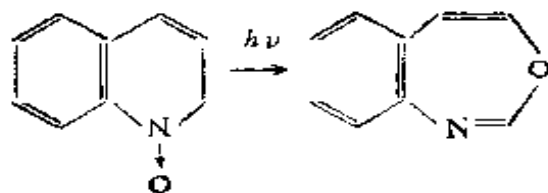
苯骈四氢硫氮杂葑，可以用 N-β-巯基邻氨基苯甲酸和二环己基羰二亚胺反应制得，如：



Ito 提出 (1978 年)^[25]，用邻位异氰基苯乙醇型化合物为原料，在氧化亚铜催化下能一步合成苯骈二氢氧氮杂葑的衍生物，即：

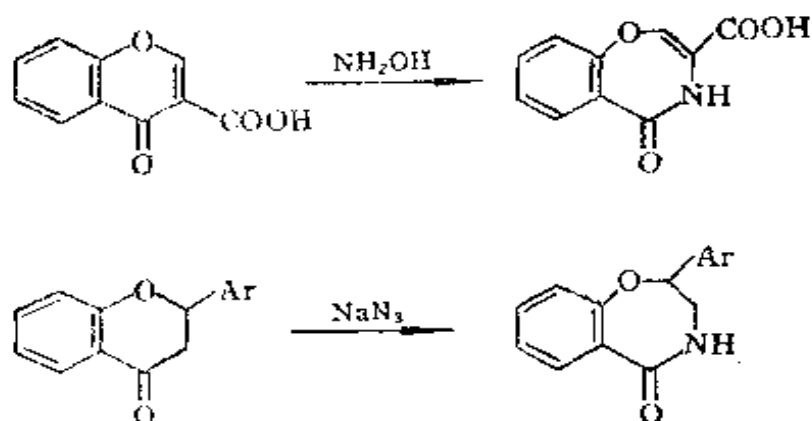


合成苯骈七员杂环的另一类方法，是通过扩环重排反应进行的。近年来常用的扩环重排反应的前体化合物，是各种类型的取代苯骈六员杂环。例如，喹啉 N-氧化物在无水条件下用紫外光照射能发生光解反应，结果生成苯骈氧氮杂葑：

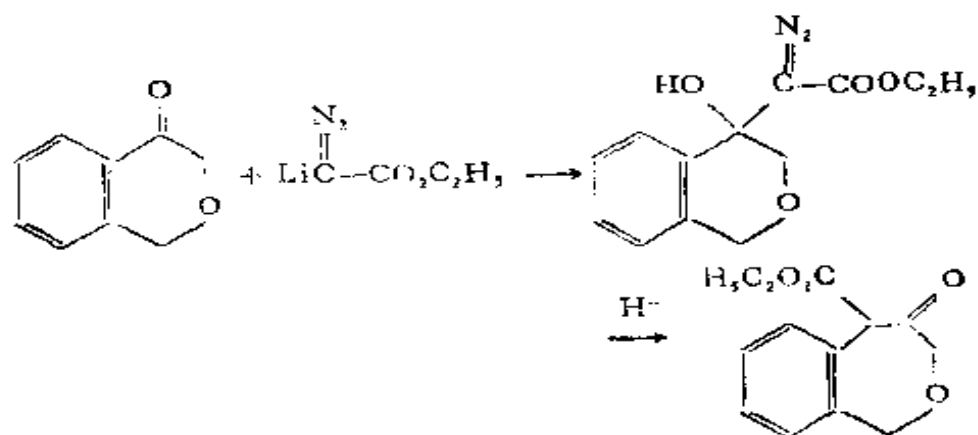


在同样条件下,异喹啉的 N-氧化物也能发生重排,产物是苯骈-1,3-氧氮杂萘。但是它很不稳定,只能用氨加成的方法俘获它或者用光谱方法证明它的存在^[26]。

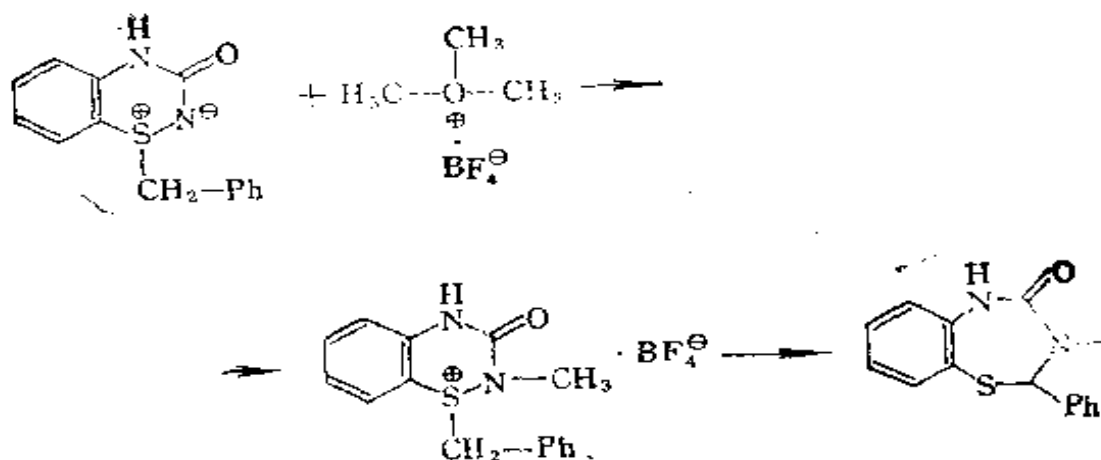
色满酮和羟氨或叠氮酸钠在光照下反应,然后经扩环重排,则生成相应的苯骈氧氮杂萘化合物,例如:



异色满-4-酮和偶氮醋酸乙酯的锂化物反应所生成的中间体,在酸作用下重排能顺利生成苯骈四氢氧杂萘^[27]:



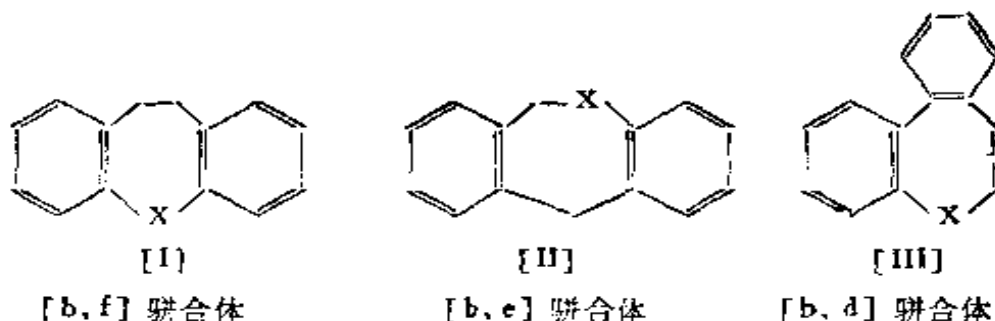
Gilchrist 等^[28]在用三甲基锌盐作为甲基化试剂,对苯骈硫亚胺环状分子的 N 上进行甲基化时发现,发生了类似 Pummerer 重排反应,生成相应的苯骈四氢硫氮杂萘化合物:



产物不太稳定,在酸的作用下很容易重排生成苯骈噻唑。

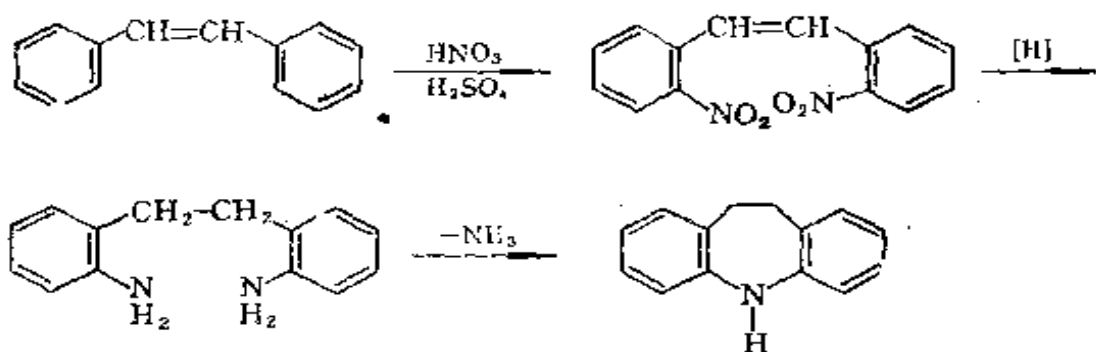
二、二苯骈和三苯骈七员杂环体系

含一个杂原子的七员杂环和两个苯环的稠合体,理论上可以有多种结构类型,但是实际上研究得较多、也较有意义的化合物主要是三类,它们的基本结构环体为:

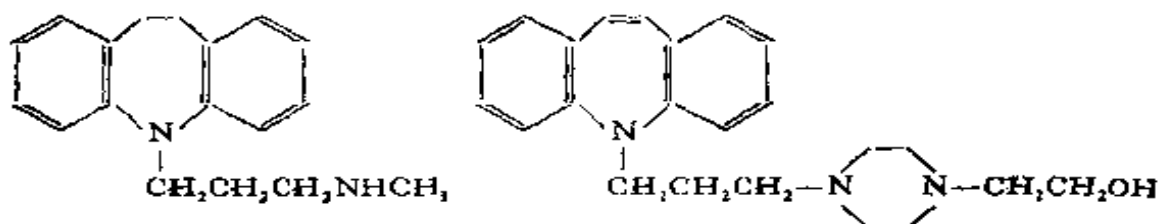


I 和 II 为线型稠合式(即蒽型式), III 为角型稠合式(即菲型式), 式中 X 为杂原子,通常是 O、N 或 S 等。

二苯骈七员杂环,也像它们的单环体一样,可以通过分子中环化和扩环重排的方法合成。例如,二苯骈 [b, f] 二氢氮杂草,可以由 1, 2-二苯乙烯合成:



二苯胼氮杂萘和二苯胼二氢氮杂萘的取代衍生物，许多都有很重要的生理作用和药物价值，近年来研究得较多的是它们的 N-取代化合物，例如，抗抑制剂药物 Desipramine IV 和 Opiptamol V 等，都是现在临床使用的一类合成药物。其分子结构式为：



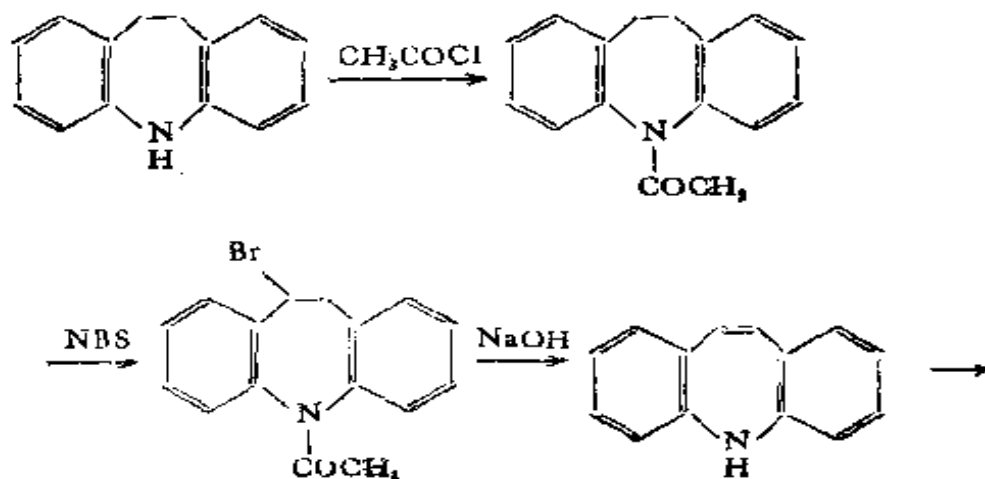
[IV]

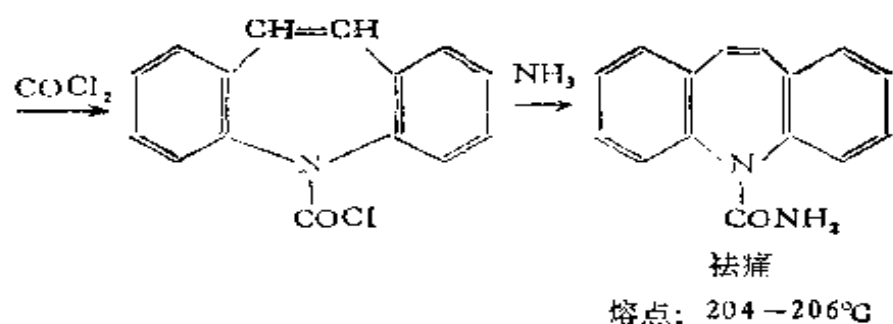
熔点：214—218℃

[V]

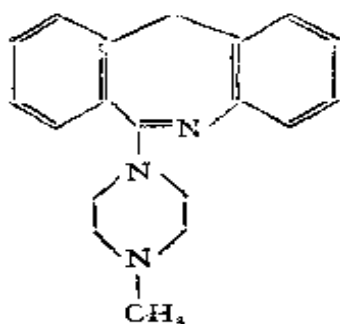
熔点：100—101℃

临床使用的一种抗痉挛药，是一种更为简单的 N-取代二苯胼氮杂萘类化合物，可用下式合成：

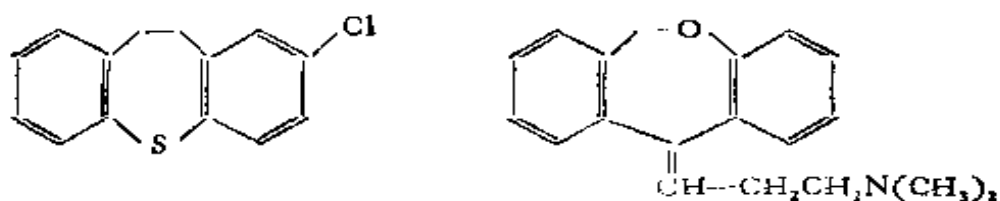




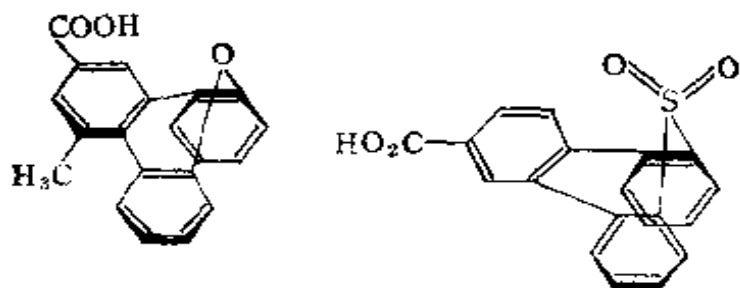
合成的安眠药 Perlapine 是在环碳原子上取代的 [b, e] 骈合型二苯骈氮杂萘化合物, 黄色结晶状固体, 熔点: 136—158°C。



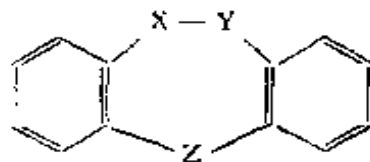
一些二苯骈硫杂萘和二苯骈氧杂萘化合物也都有相似的生理活性。例如, 近年来新合成的 2-氯-二苯骈 [b, f] 二氢硫杂萘, 是治疗精神病的药物^[29]; 二苯骈 [b, e] 二氢氧杂萘的 C-取代衍生物 Doxepin 是具有优良的抗抑制剂药物:



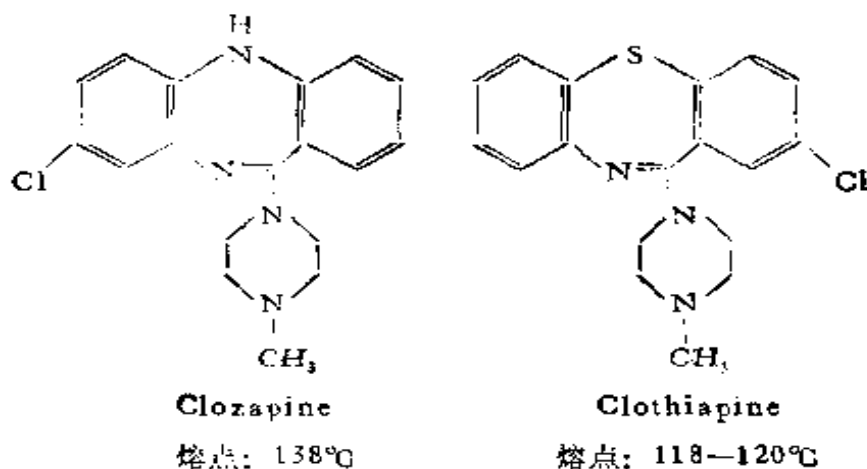
三苯骈杂萘类的化合物也能够合成。它们大都是具有光活性的分子, 并都很容易发生外消旋化, 例如三苯骈氧杂萘化合物, 在室温即能迅速发生外消旋, $\Delta F = 87.0 \text{ kJmol}^{-1}$, 20°C ; 相应地硫杂化合物为 134 kJ/mol 。通过用番木鳖碱的盐来拆分的方法, 制得了 7-羧基-三苯骈 [b, d, f]-硫杂萘的二氧化物, 它们的构象式^[30]如图中所示。



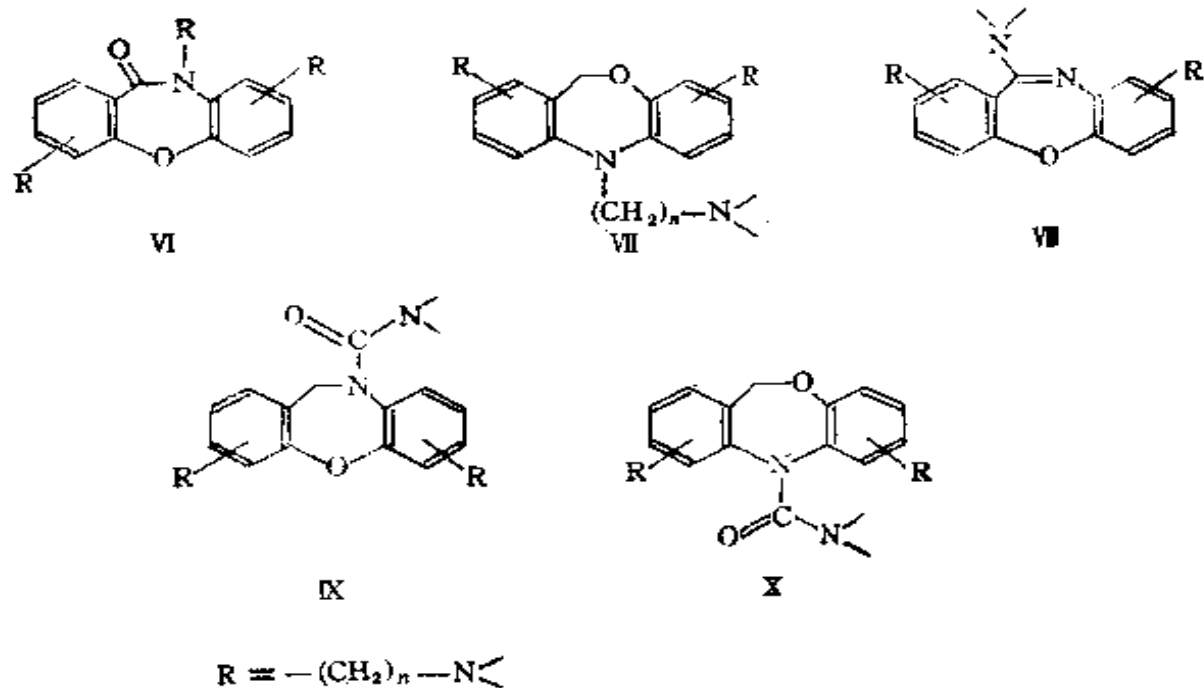
近年来的一个新的趋势是对各种二苯骈多杂原子七员环的研究,为了研究它们的药理和结构的关系,合成了大量的二苯骈多杂萘型化合物,其基本结构骨架如式中所示。式中 X、Y、Z 可以是 O、N、S 等,



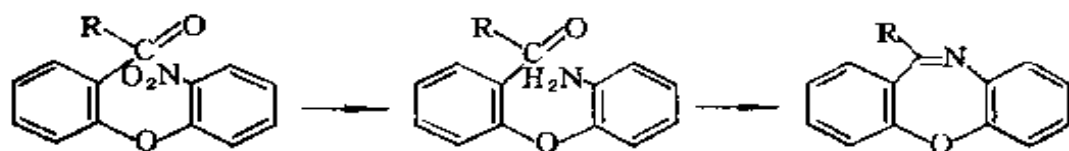
例如,结构较简单的氯代二苯骈二氮杂萘和氯代二苯骈硫氮杂萘,都是一种安神剂,其结构式为:



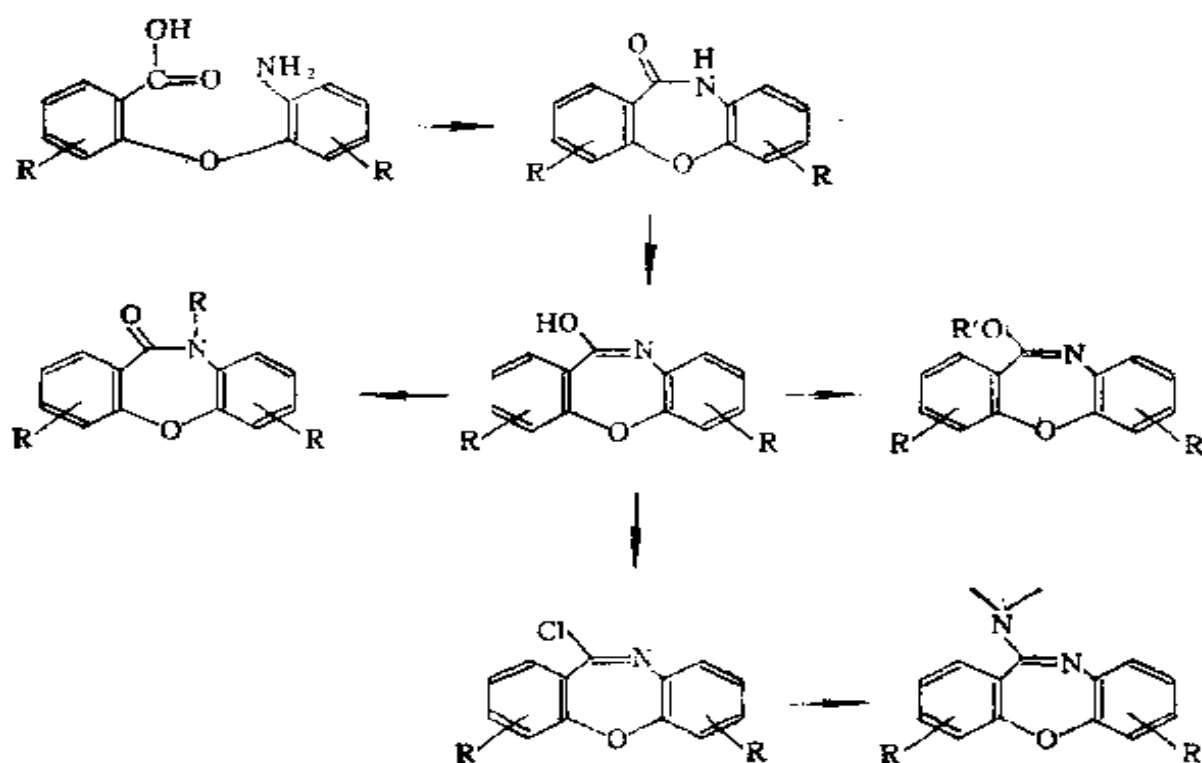
这类化合物的生理活性和结构关系的研究结果表明,结构 VI 和 VII 系列的化合物,具有很高的抗抑郁剂作用 (Antidepressant); 结构 VIII 系列呈现出强的中枢神经镇静活性;含有尿素结构单元的结构 IX 和 X,在治疗癫痫类疾病中作为抗惊厥剂有显著疗效。



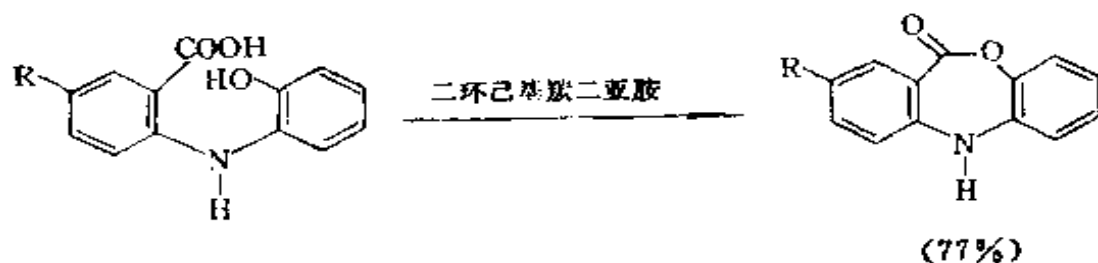
合成这些化合物最方便的方法,是由相应的二苯衍生物环化,利用各种 2, 2'-二取代的二苯醚为前体化合物进行关环,可得相应的二苯吡氮氧杂萘。例如:



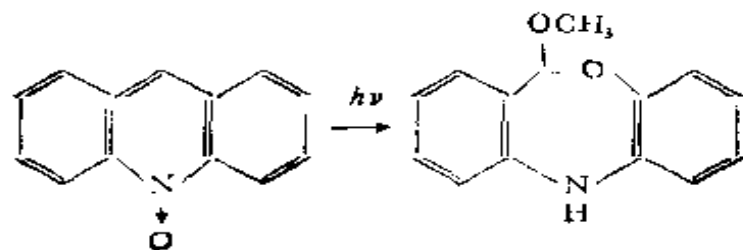
用 2-氨基-二苯醚-2'-羧酸衍生物脱水,则生成含内酰胺的二苯吡二氢氧氮杂萘酮,由此可以制得各种二苯吡氧氮杂萘化合物,如下式所示:



由 2, 2'-二取代的二苯胺关环, 则得二苯骈 [b, f]-[1, 4]-氧氮杂萘, 如:

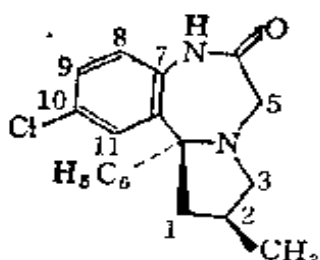


制备二苯骈多杂萘化合物的另一个方法, 也像制其单杂萘化合物一样, 可以通过扩环重排反应. 例如, 吡啶的 N-氧化物, 在紫外光照射下反应, 能生成二苯骈 [b, f]-[1, 4]-氧氮杂萘:



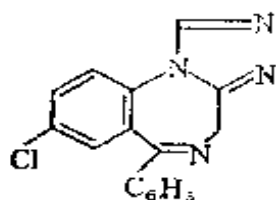
三、其它稠合七员杂环体系

上述讨论的稠合七员杂环体系都是苯并体系，其它碳环和杂环也都能与七员杂环拼合成稠环体系。可以想见，这样将会有多种复杂的含有七员杂环的稠环体系。例如，安神药 Oxazolam 是由二氢二氮杂萘酮和一个苯、一个五员环拼合而成的三环化合物。

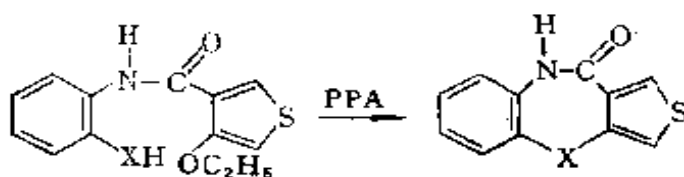


熔点: 186-188°C

安眠镇痛药 Estazolam 与 Oxazolam 有相似的结构，只是其中的五员环部分为三唑环系。近年 (1980 年) Press 等通过 N-苯基噻吩-3-羧酰胺的衍生物在多聚磷酸作用下关环，合成了一系列含噻吩环的稠杂环化合物：



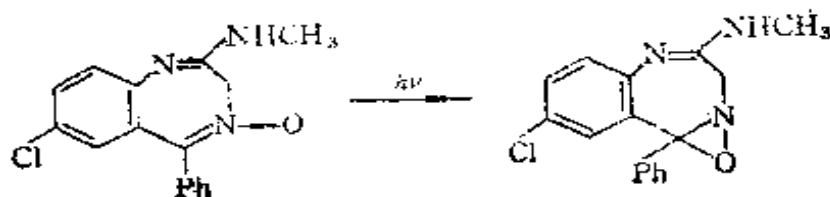
熔点: 178-180°C



X = O, S 等

上述这些稠杂环化合物，都是由一个五员环、一个六员环和一个七员环拼合的三环体系，所以又称之为 5, 6, 7-稠环体系。

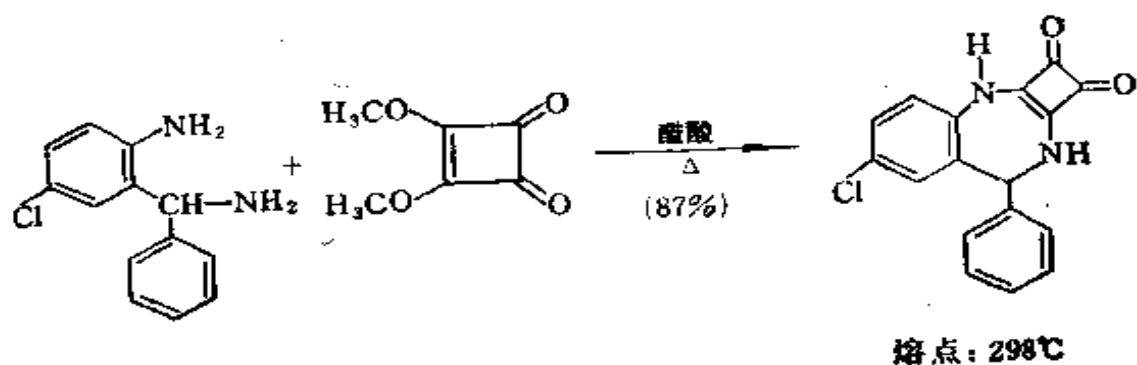
Sternbach 等将氯代二氮杂萘的氧化物溶在异丙醇中，用漫射日光照射 (12 天)，得到的主要产物是含一个三元环的稠杂环：



按照上述原则,这类化合物称为 3, 6, 7-稠环体系。显然,随着分子中所含环系和联合位置的不同,这种含七员杂环的三环稠合化合物,可以有多种多样的结构,其中很多现在都已经能够合成了。下面是另外一些典型的例子。

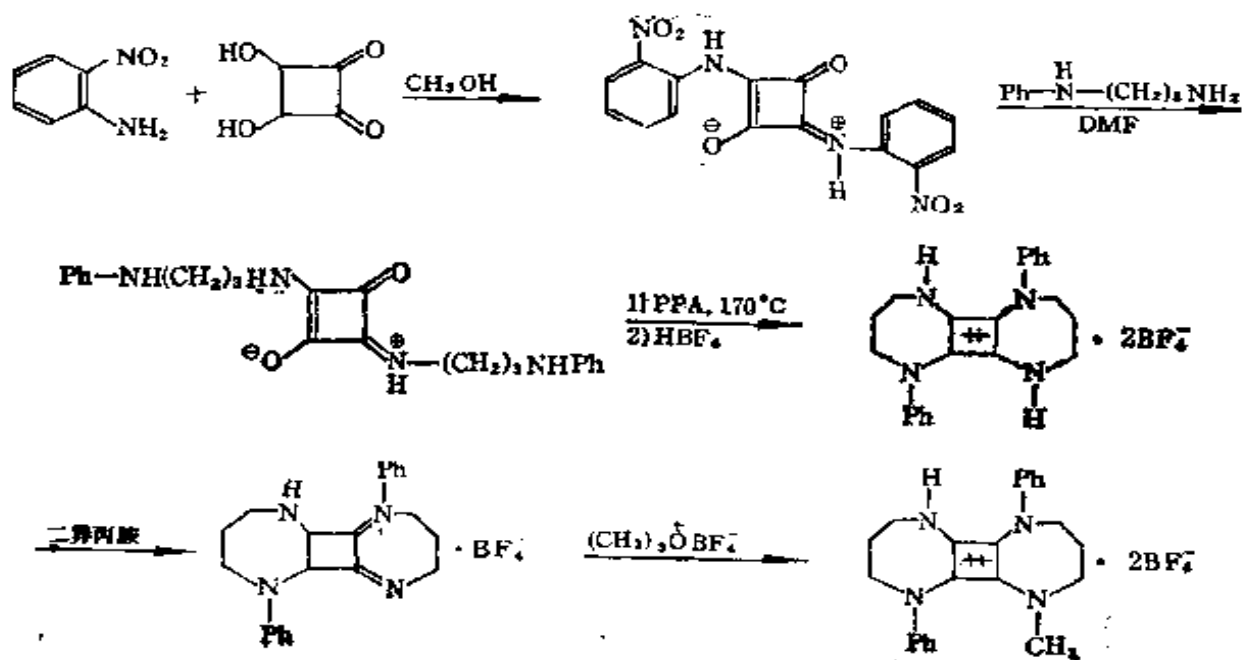
1. 4, 6, 7-稠合环系

如:



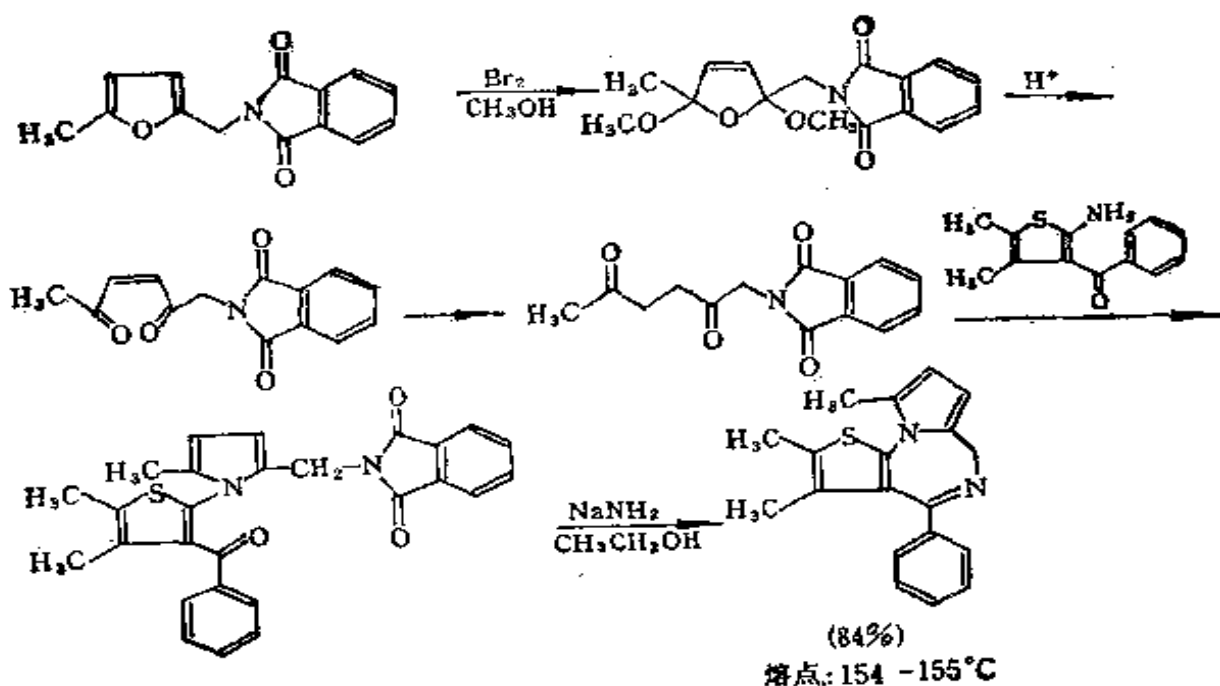
2. 4, 7, 7'-稠合环系

如:



3. 5, 5, 7-稠合环系

如:



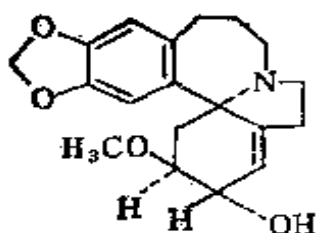
§ 5 天然存在的七员杂环化合物

一、含氮杂七员环的天然物

近年来,随着天然药物有效成分研究工作的进展,陆续发现了不少以往很少见的天然含氮七员杂环化合物。结构研究证明,这些化合物大多是以生物碱的形式存在于生物体中,它们中多数都是具有特别功效的药物,有的已广泛应用于临床,如止痛药、消炎药和抗肿瘤药等。就分子结构而言,现在已经研究得较多的活性化合物,绝大多数都是多环体系,亦即含氮七员环与其它环系的联合化合物。而且,随着联合环的类别、多少和位置不同,有多种复杂的结构类型。

1. 苯骈氮杂葑类

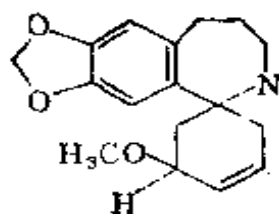
从刺桐属植物中,曾经分离得到一系列后莫刺桐类生物碱,如谢汉莫碱 (Schelhammerine)、谢汉莫次碱和谢汉莫异次碱等等。临床上一一直用作为驱虫剂和止吐药。它们的基本结构是苯骈 [c] 二氢氮杂葑。



谢汉莫碱

熔点:173-174°C

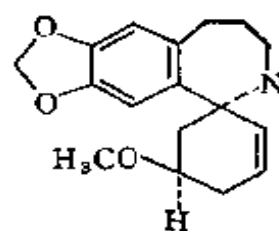
$[\alpha]_D^{25} + 186^\circ (\text{CHCl}_3)$



谢汉莫次碱

熔点:116°C

$[\alpha]_D^{25} - 108^\circ (\text{CHCl}_3)$

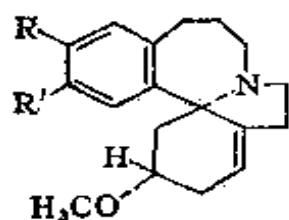


谢汉莫异次碱

熔点:76-77°C

$[\alpha]_D^{25} + 122^\circ (\text{CHCl}_3)$

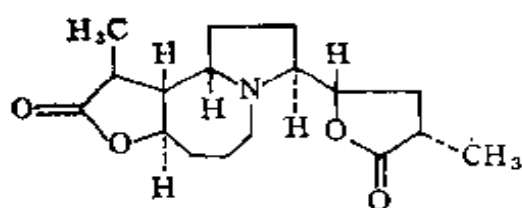
我国产的粗榧中,也含有结构为苯骈 [c] 二氢氮杂葑型的生物碱,它有优良的抗肿瘤作用。这是结构相近的一组化合物,它们的通式为:



$$\left\{ \begin{array}{l} \text{a. } R = R' = -\text{OCH}_3 \\ \text{b. } R = -\text{OCH}_3, R' = -\text{OH} \\ \text{c. } R, R' = -\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}- \end{array} \right.$$

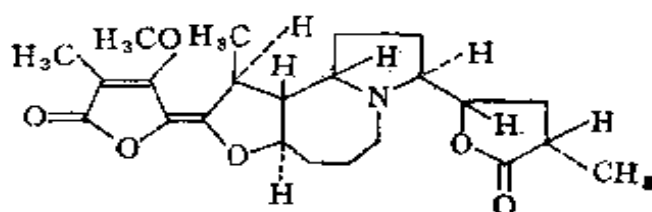
近年发现,在我国广东产的三尖杉的茎和叶子中,台湾产的 *C. Wilsoniana* Hayata 的叶子中,也都含有苯骈 [c] 二氢氮杂葑型生物碱。同时,从三尖杉和粗榧属植物中还分离得到另一类生物碱,它们具有苯骈 [d] 二氢氮杂葑结构,也有抗肿瘤药效。例如粗

氮杂萜或氢化氮杂萜的稠合物是最多的，它们大多是具有多个手性原子的复杂分子，而且有突出的生理活性。例如，百部是用于止咳定喘和作为杀虫剂的中草药，在百部属植物中都含有结构相似的一类生物碱，这就是它们的药理作用的主要有效成分，这类生物碱的结构类型就是属于包括氮杂七员环在内的多个非芳香性杂环的稠合体系，其代表性化合物如从对叶百部中提取得到的百部碱 (Stemonine) 和由直立百部中分离得到的原百部碱 (Protostemonine)。



百部碱

熔点: 151°C
 $[\alpha]_D^{25} - 113.84^\circ$



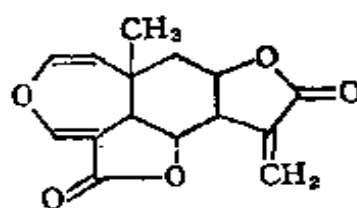
原百部碱

熔点: 172°C
 $[\alpha]_D^{25} + 147.8^\circ$

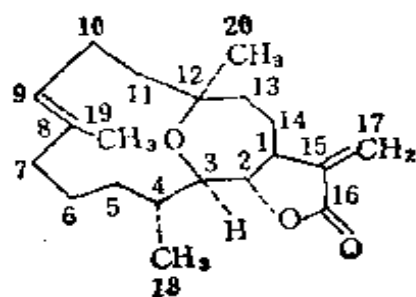
二、含氧杂七员环的天然物

这类化合物的一个典型代表是由蕨甘菊中分离得到的蕨甘菊素 (miscandenin)，它是属于萜烷类的含氧衍生物，具有双内酯的结构。

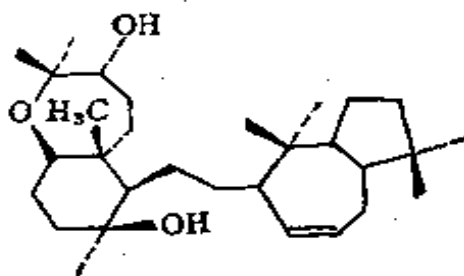
近年 (1982 年)，从柳珊瑚中提取出来的具有抗肿瘤活性的西伯利亚交酯 (Jeunicin)，也是一个既含有五员环的内酯，又含有氧杂七员环结构的化合物^[32]：



熔点: 232—235°C
 $[\alpha]_D^{25} - 181.4^\circ (\text{CHCl}_3)$

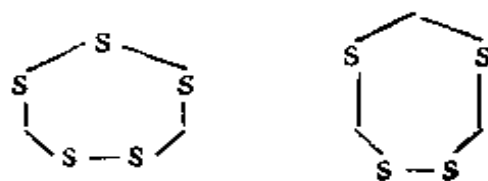


Garmely 等人 (1983 年)^[33] 从海洋中分离得到的含氧七员环化合物,是有多个不对称碳原子的三萜,其结构式为:



三、含硫杂七员环的天然物

在生物体中含硫化合物是不少的,而含硫杂七员环结构的活性化合物现在还知道得很少。但是,这类环系的分子在生物体的存在是确定无疑的。1976 年, Faulkner 成功地从软骨藻中分离出了一系列简单的环状多硫化合物及其氧化衍生物。其中主要有两种,即 1, 2, 3, 5, 6-五硫杂环庚烷 (Pentathiepane) 和 1, 2, 4, 6-四硫杂环庚烷 (Tetrathiepane) 等。



熔点: 60—61℃

参 考 文 献

- [1] I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5023(1968).
- [2] a. H. Prinzbach et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* **7**, 67(1978).
b. R. C. Bansal et al., *Can. J. Chem.*, **47**, 2391(1969).
- [3] M. Christl et al., *Tetrahedron Letters*, No. 18, 1553(1979).
- [4] A. Hassner et al., *J. Org. Chem.*, **39**, 3070(1974).
- [5] a. W. Lwowski et al., *Tetrahedron Letters*, 891(1969).
b. W. Lwowski et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **8**, 3630 (1965).
- [6] R. Patvis et al., *J. Chem. Soc., Perkin trans.*, **1**, 191 (1978).
- [7] L. A. Paquette et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1718(1966).
- [8] K. Harano et al., *Tetrahedron Letters*, No. 18, 1599(1979).
- [9] T. Tsuchiya et al., *Heterocycles*, **12**, 1453(1979).
- [10] L. Beml et al., *Synthesis*, No. 2, 130(1979).
- [11] E. Vogel, *Angew. Chem.*, **76**, 535(1964).
- [12] H. Prinzbach et al., *Chimia*, **21**, 469(1967); *Angew. Chem.*, **78**, 1057(1966).
- [13] a. F. Bourelle-Wargnier et al., *J. Org. Chem.*, **45**, 428(1980).
b. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 584(1979).
- [14] K. Nishino, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5059(1979); *C. A.* **92**, 180972(1980).
- [15] a. W. L. Mock, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1281(1967).
b. U. Khand et al., *Heterocycles*, **11**, 59(1978).
- [16] M. Mori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 771(1979).
- [17] Hiroaki Takeyama et al., *Chem. Letter*, 865(1978).
- [18] L. Garanti et al., *Synthesis*, No. 8, 603(1978); No. 5, 380(1979).
- [19] J. K. Holtroyde, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1490(1978).
- [20] P. Bravo et al., *Gazz. Chim. Ital.*, 137(1979).
- [21] W. Eberbach et al., *Tetrahedron Letters*, No. 42, 4049(1979).
- [22] F. Eiden et al., *Arch. Pharm.*, **312**, 741(1979).
- [23] H. Hofmann, et al., *Z. Naturforsch., Teil B.* **34**, 1145(1979).
- [24] 邢其毅等, *有机化学*, **93**(1983); 212(1985).
- [25] Y. Ito, *Tetrahedron Letters*, No. 3, 208 (1978).
- [26] A. Albini et al., *ibid.*, No. 4, 376(1979).
- [27] R. Pellicciari et al., *J. Chem. Res., (s)*, 142(1979).
- [28] J. L. Gilchrist et al., *ibid.*, **2** 14(1979).
- [29] Karel Sindelan et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **43**, 47(1978).
- [30] a. W. Techtermann et al., *Chem. Ber.*, **101**, 3122(1968).
b. *ibid.*, **104**, 2923(1971).
- [31] P. S. Steyn, *Tetrahedron Letters*, No. 36, 3331(1971).
- [32] A. J. Weinheimer, *Acta. Cryst.*, **B.** **38**, 580(1982).
- [33] S. Garmely et al., *J. Org. Chem.*, **48**, 3517(1983).

第十一章 含两个以上杂原子的六员杂环及其稠环体系

含有两个以上氮原子的六员杂环化合物，统称为噁；环中既含有氮原子，又含有氧原子的六员环，称为噁噁；既含氮又含硫的叫噁噁。这些环系，有的是以其单环衍生物存在于生物体中，有的是以各种稠合环的形式存在的，其中最重要的如嘧啶、嘌呤、蝶啶等，都是决定生物体的各种生物功能的天然化合物中的最关键的结构单元。

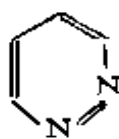
§ 1 二噁和苯骈二噁环系

一、结构和物理性质

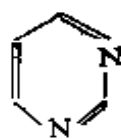
二噁，可以看成是吡啶分子中的一个“CH”环节被“N”置换的结果。随着它的分子中的两个氮原子的相对位置不同，有三个异构体：即相互为邻位、间位或对位关系。这三种异构体分别称为哒噁、嘧啶和吡嗪。X衍射方法测定结果表明，二噁分子中的键



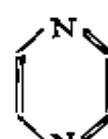
吡啶



哒噁

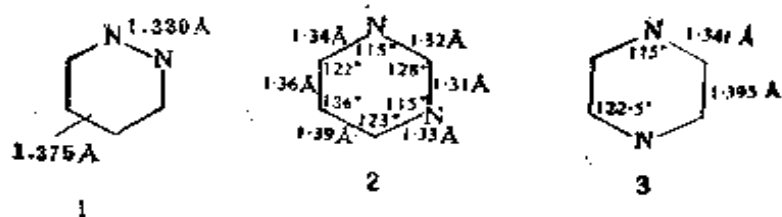


嘧啶



吡嗪

长和键角与吡啶很相似，环节原子之间的键长，都相对地平均化了。如下式所示：



按照价键理论, 哒嗪应有两个主要的共振结构式:



但是, 实验表明, 式中N—N键基本上是单键, 也就是更接近于 a 式, 因此式中两个环氮原子应该都是以 sp^2 杂化键分别与碳原子相连的。这样, 两个环氮原子上都有较高的电子云密度。所以哒嗪分子的极化程度, 不但比其它两个二嗪分子的高, 而且也比吡啶的高。并且有很大程度的缔合。因此哒嗪的沸点比吡嗪和嘧啶的高 80—90°C。但是, 它们的基本结构和性质还是与吡啶十分相似的, 分子中都有一个连续封闭的共轭体系, 都具有一般的芳香性征, 但是它们的共振能比吡啶的要低; 它们也都有环状三级胺的结构和性质, 但其碱性也比吡啶的弱。如表 11-1 所示。

表 11-1 二嗪的物理常数

化合物	状态	熔点°C	沸点°C	偶极矩	碱性 (pK_b 值)	共振能 (kcal/mol)
吡啶	无色液体		115	2.2D	5.19	31
哒嗪	液体		208	3.94D	2.33	12.3
嘧啶	无色液体	20—22	123—4		1.30	26
吡嗪	固体	53	115—8	0	0.65	24.3

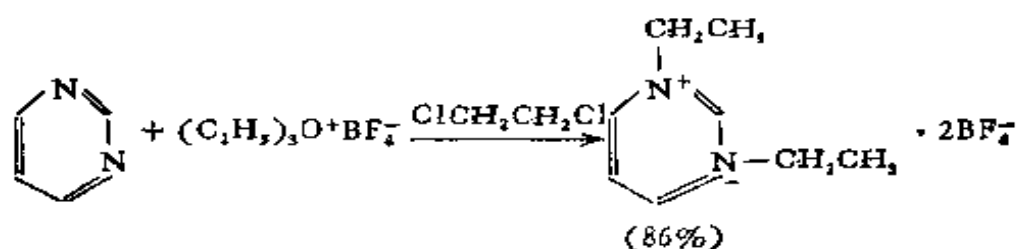
二、化学性质和反应

二嗪的重要的化学反应有三种类型: 环氮原子上的反应、环

碳原子上的反应和侧链反应。

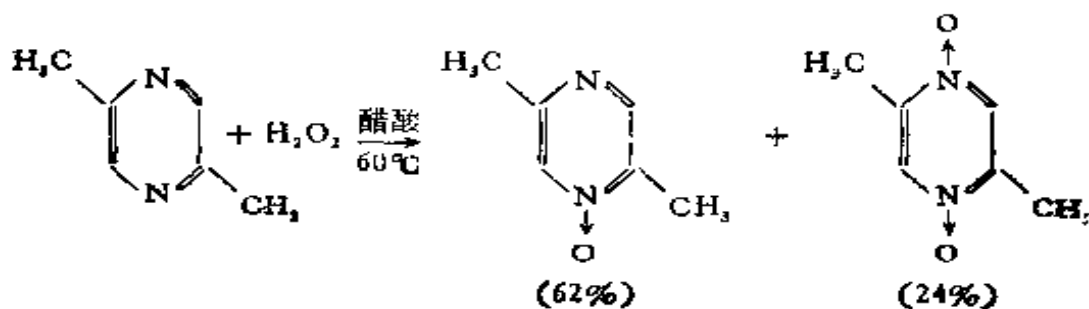
1. 环氮原子上的反应

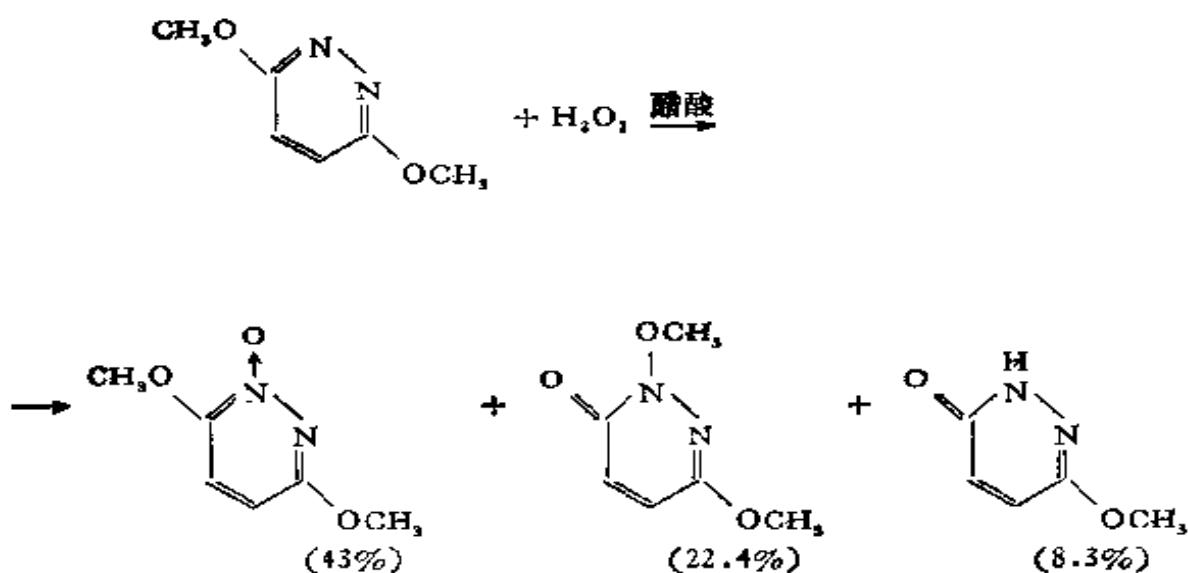
二嗪分子中的两个环氮原子上，都还有一对未键电子，所以是碱性的，很容易发生质子化和烷基化反应。但是，在第二个环氮原子上继续进行质子化和烷基化反应就十分困难了。因为分子中的环季胺离子的强吸电子作用，使得第二个环氮原子上的电子云密度大大下降。例如，咪啉的 pK_a 值只有 -6.9，所以通常不能和卤代烷生成双季胺盐化合物。但是，使用反应性特别强的三乙基氟硼酸铵盐作为烷基化试剂时，可以在咪啉的两个环氮原子上，同时发生烷基化而生成双季胺离子^[1]：



吡嗪也能发生类似的反应。但是，哒嗪不能发生这个反应而得相应的双季胺盐产物，也不能生成双质子化哒嗪。显然，这只能是由于哒嗪分子中的两个环原子是相连的，第一个氮原子上的正电荷的作用足以阻止第二个氮原子上的质子化反应。

二嗪，也能像吡啉一样，在过氧化氢等氧化剂作用下生成 N-氧化物，例如：

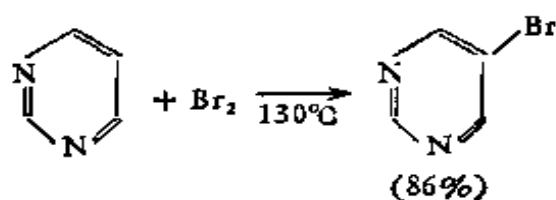




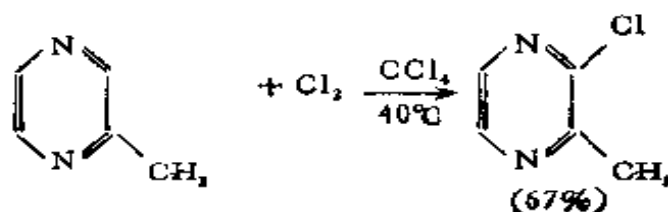
二嗪的 N-氧化物,像吡啶的 N-氧化物一样,能够发生各种取代反应。

2. 亲电取代反应

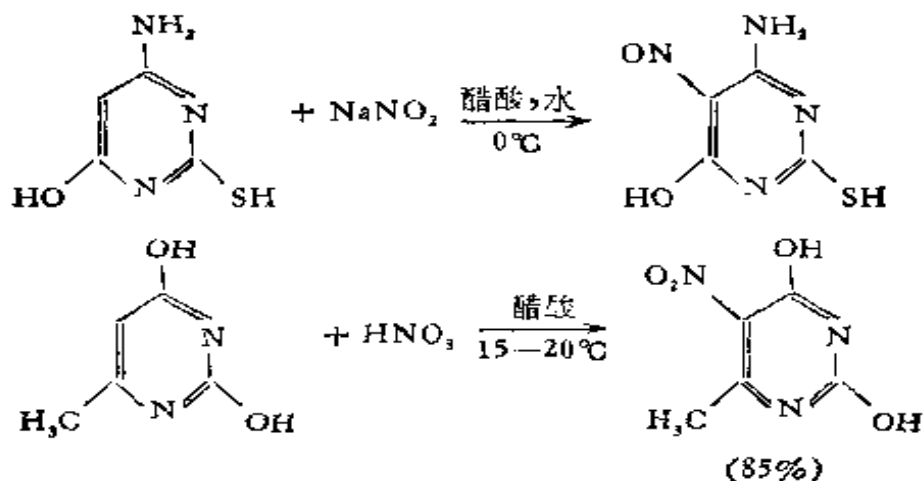
由于在二嗪分子中,比吡啶多一个三级环氮原子,所以它与亲电试剂的取代反应变得更加困难。例如在高温下吡啶环上能够发生硝化和磺化反应,但是二嗪在同样条件下则得不到预想的产物。二嗪虽然还能够发生卤化反应,但需要有比吡啶反应时更加强烈的条件。例如:



如果在二嗪分子中,带有给电子的 OH^- , NH_2^- , OR^- 和烷基等活化基团时,则在二嗪碳环上的亲电取代反应就变得容易了^[2],如:



当二噻环上已有多个活化噻环的取代基时，它的硝化和亚硝基化反应甚至可以在低温条件下发生，如：

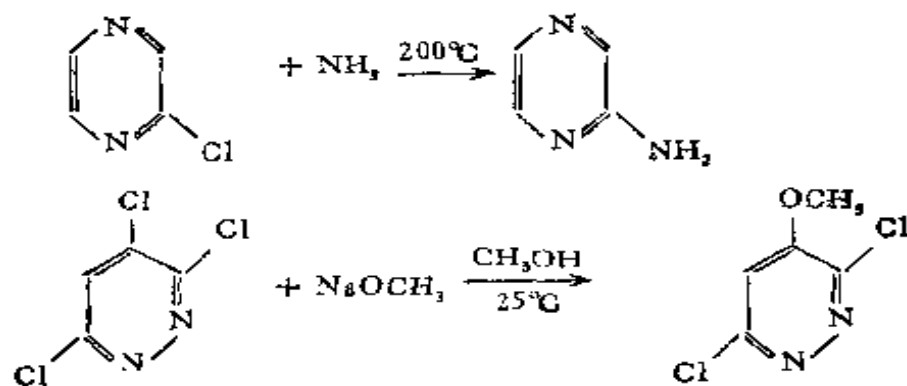


二噻的 N-氧化物，也比二噻本身容易发生亲电取代反应^[9]。

3. 亲核取代反应

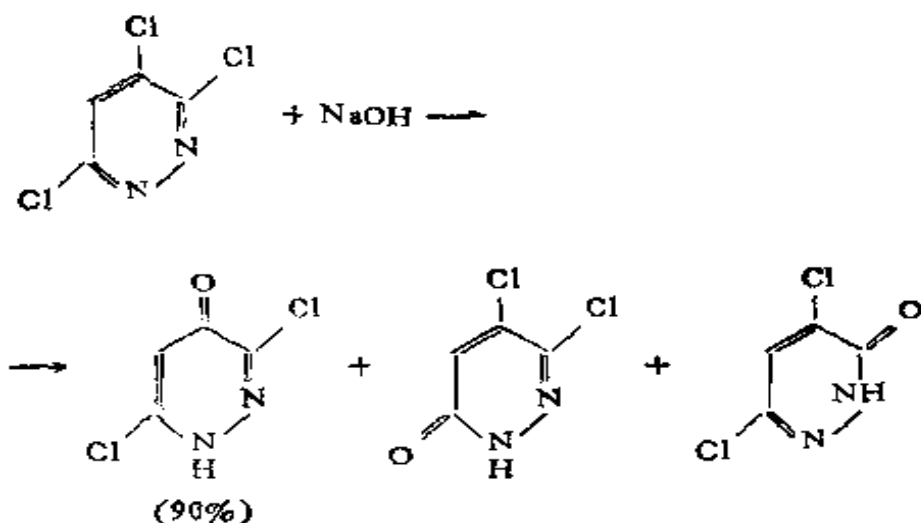
像吡啶一样，二噻与亲核试剂反应，主要是在环氮原子的 α -位和 γ -位上发生，例如，在齐齐巴宾反应的条件下，能够得到 α -氨基取代二噻，不过一般产率都较低。

某些取代二噻，由于环氮原子的强吸电子作用，使得一些取代基变得很活泼，因而很容易和亲核试剂发生置换反应，生成新的更稳定的取代二噻，例如：

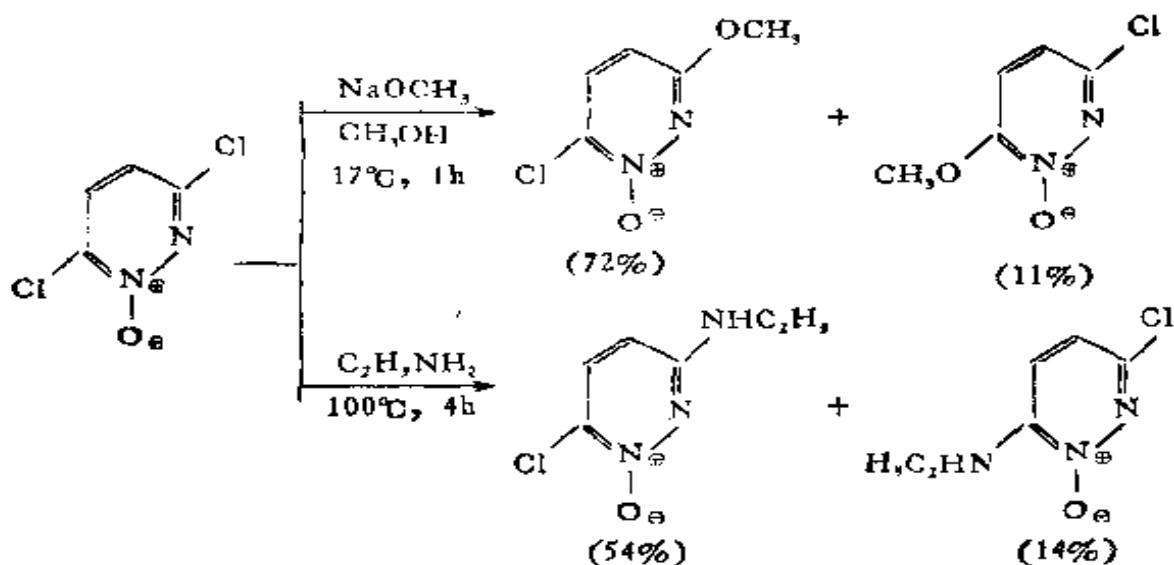


苛性碱，能与二噻发生类似亲核取代的反应，但是产物往往会

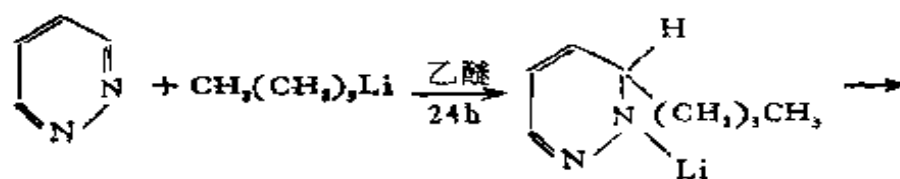
发生互变异构而得相应的酮式衍生物^[4],如:

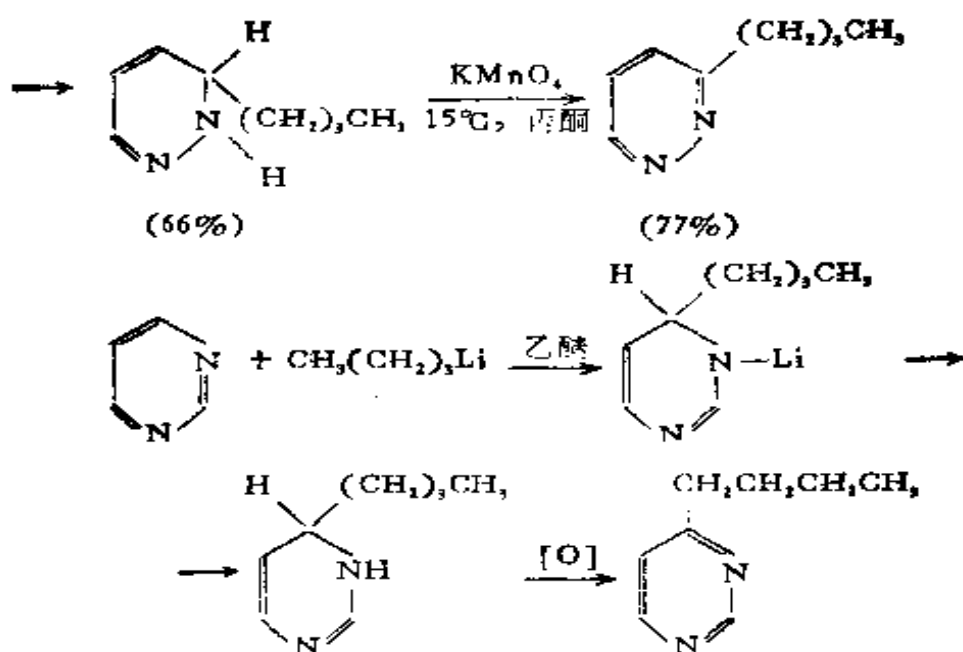


二嗪的 N-氧化物与亲核试剂能发生置换反应,而且一般容易一些^[5],如:



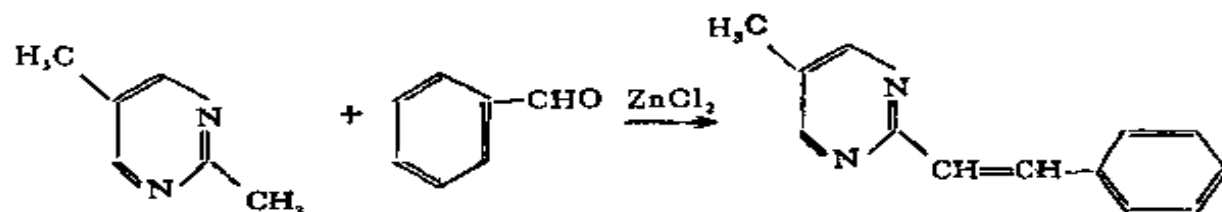
二嗪和烷基金属化合物反应时,通常也是在氮原子的 α -位上发生,而且可以析离出中间的非芳香性加成产物。后者在氧化剂的作用下,芳构化为相应的取代二嗪^[6]:



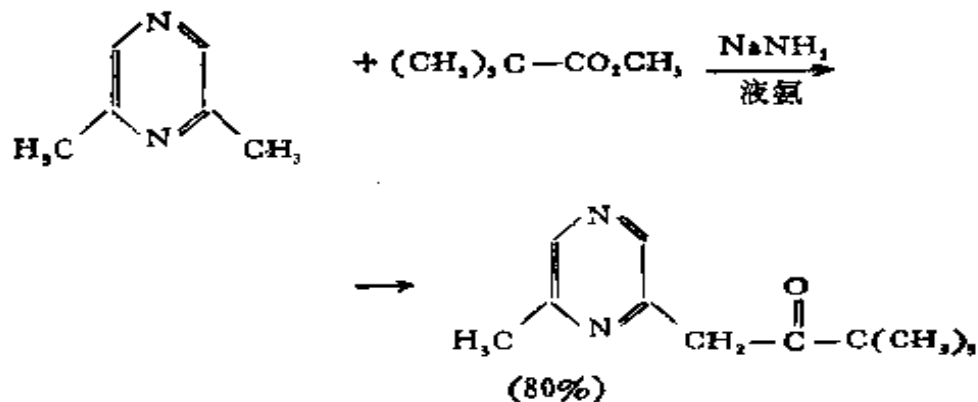


4. 侧链上的反应

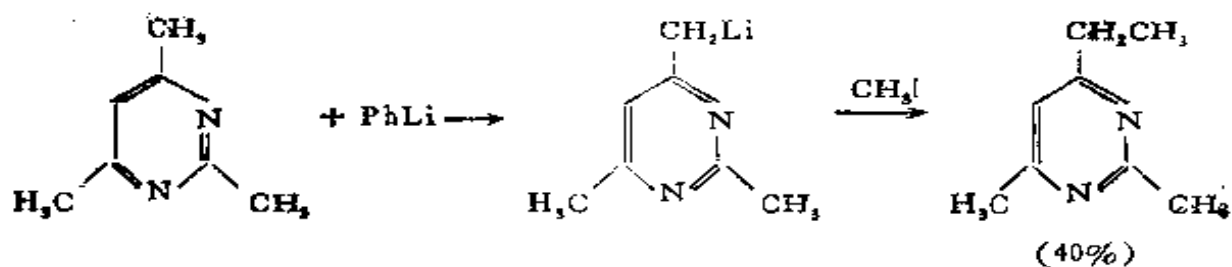
二嗪分子中环氮原子的 α -位和 γ -位上的甲基或亚甲基都十分活泼,能像苄基一样发生各种相应的反应^[7]。例如,和羰基化合物的缩合反应:



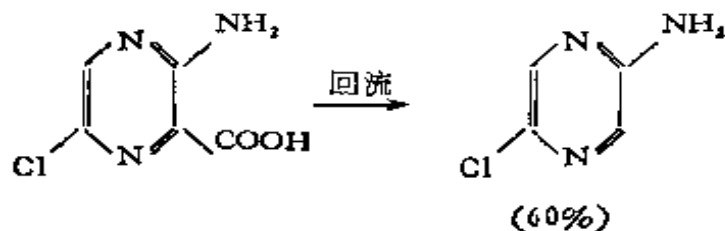
和酯的缩合反应:



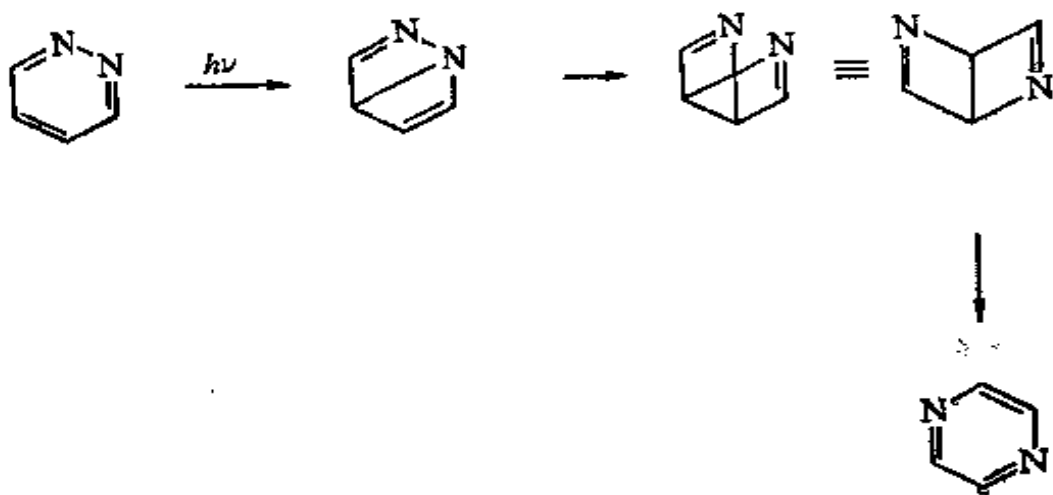
和金属有机化合物的反应:



脱羧反应:

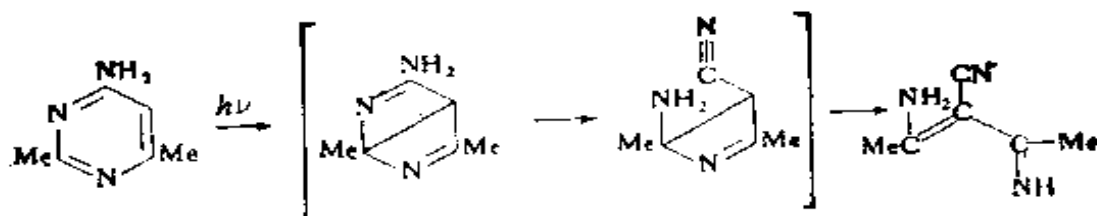


上述各种类型的反应表明，三个单环二嗪的化学性质是基本相同的，但是由于分子结构的差异，它们各自也有些特别的性质。例如，吡嗪分子是高度对称的，它的共振能也最高，四个环碳原子上的反应性是相等的。从表 11-1 中可以看到，哒嗪分子的极化程度是最高的，式中的氮—氮键基本上是单键，其共振能也是三者中最低的一个。哒嗪在光照下能发生光致重排，最后生成较稳定的吡嗪^[8]，如下式所示：

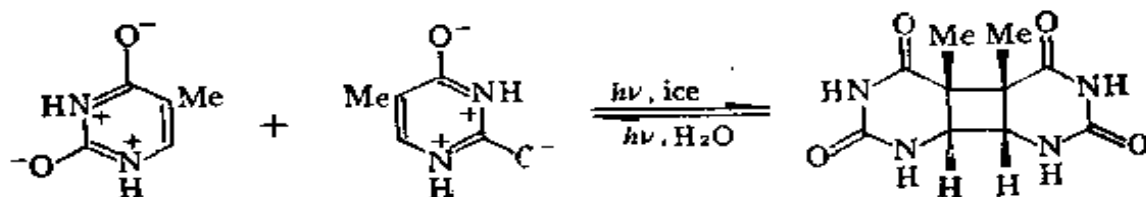


噁啉在光照下有类似的反应，但最终产物是一个开链化合物。

例如 4-氨基-2,6-二甲基嘧啶, 光致反应后能定量地生成 2-氨基-3-氰基-戊-2-烯-4-亚胺:



胸腺嘧啶在光照下生成对称的顺式二聚体:

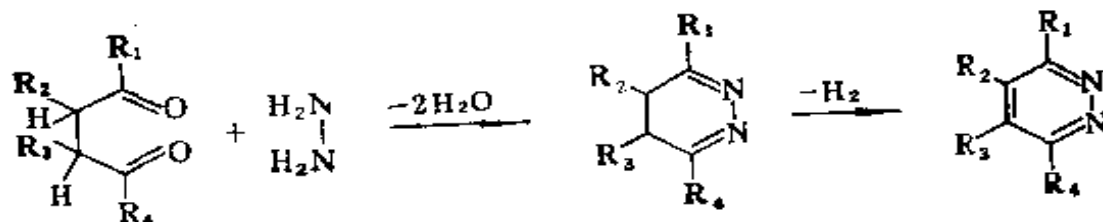


胸腺嘧啶是核糖核酸中的一个重要碱基。这种光致可逆反应, 可能是 DNA 链中发生错误复录和产生异变的原因^[9]。

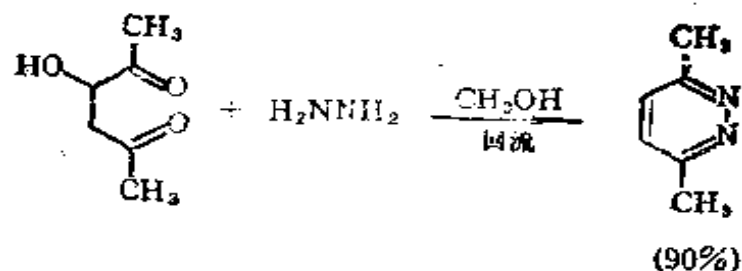
三、一般合成方法

1. 哒嗪

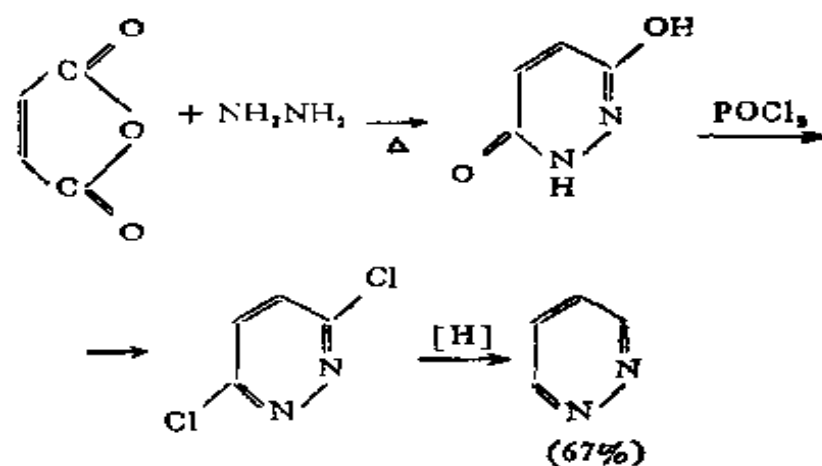
哒嗪和哒嗪的衍生物都可以用相应的 1,4-二羰基化合物和肼缩合制得。从构成形式上看, 称为 [4 + 2] 型环合方法。可以用下面的通式表示:



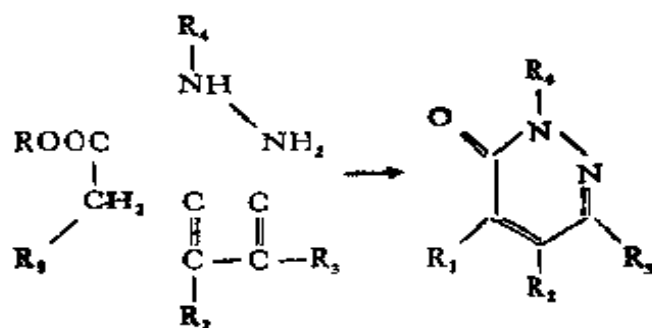
式中 R_1-R_4 为 H、烷基、芳基等, R_1 和 R_2 还可以是 OR、OH 等等^[10], 例如:



实验室方法合成吡嗪时, 是用马来酸酐与肼反应:

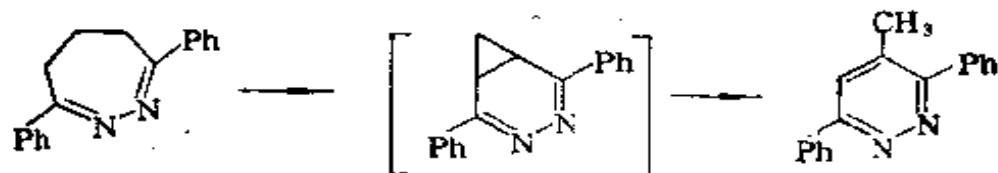
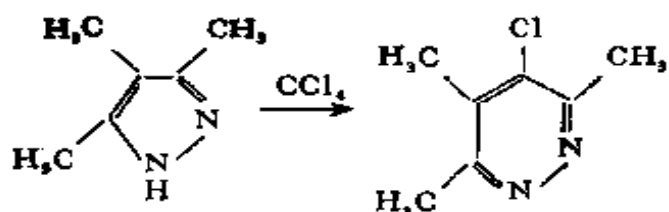
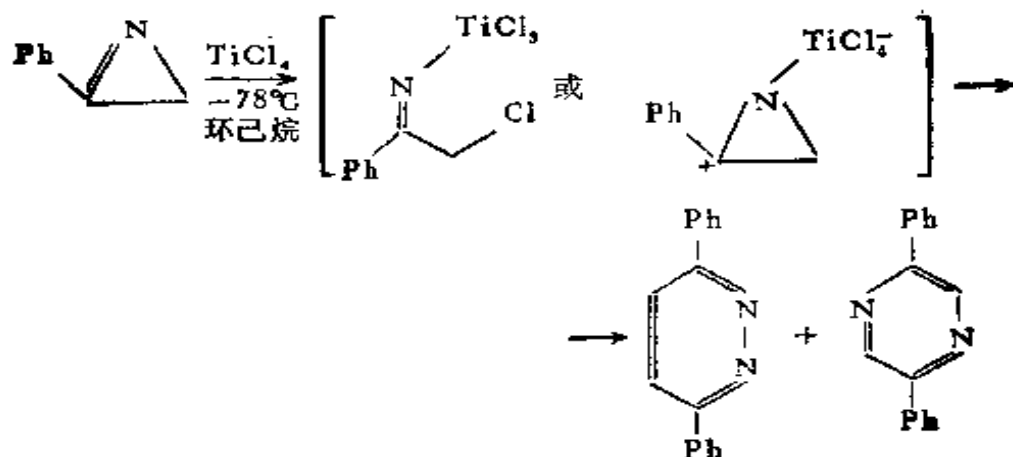


在上面的反应中, 首先生成的是吡嗪酮。吡嗪酮也可以由 1, 2-二羰基化合物、肼和任何一个带有 α -活泼氢的羰基化合物发生三组分缩合作用而生成, 一般产率都很好。如下式所示。



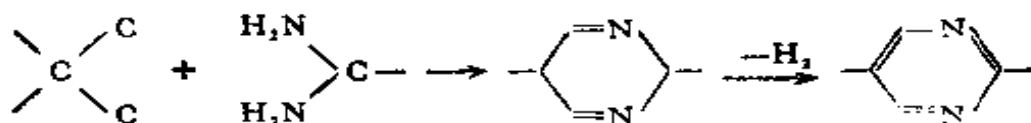
利用扩环重排^[11]和缩环重排^[12]反应合成吡嗪化合物, 这是近

些年采用的一类新方法，例如：



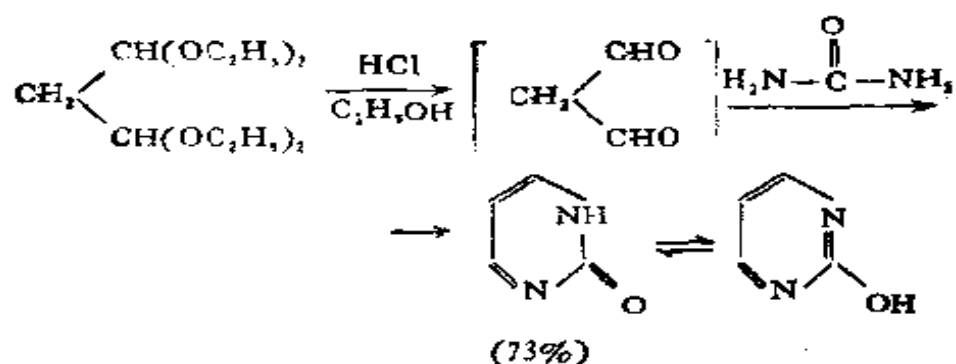
2. 嘧啶

嘧啶分子中的两个环氮原子是处于 1、3-位的，所以合成嘧啶最方便的方法，是采取 [3 + 3] 型的环合方法，即由一个含三碳链单位和含一个 N—C—N 链单位缩合而成，可用下面的通式表示：

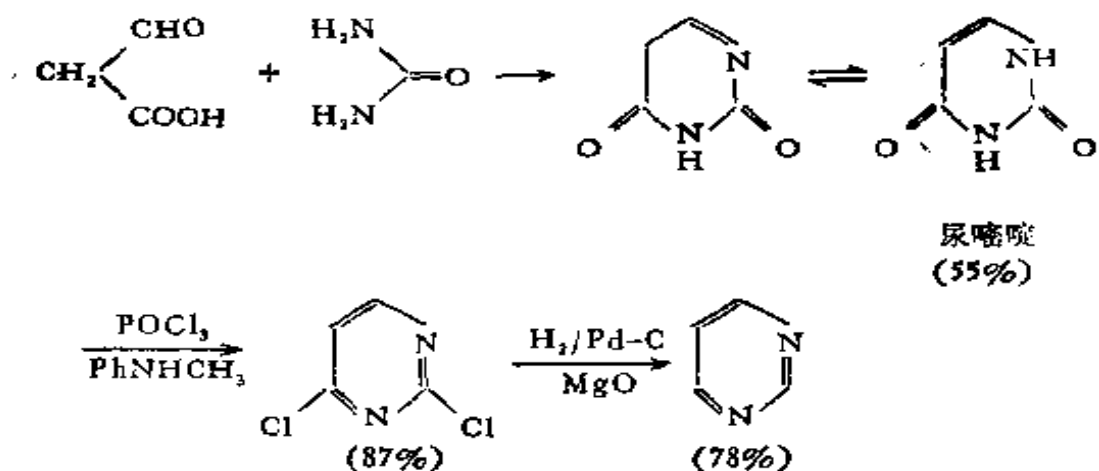


通常用于合成嘧啶的三碳链段化合物有 1,3-丙二醛、 β -酮醛、 β -酮酯、 β -酮腈、丙二酸酯、丙二腈等等，含氮部分为尿素、硫

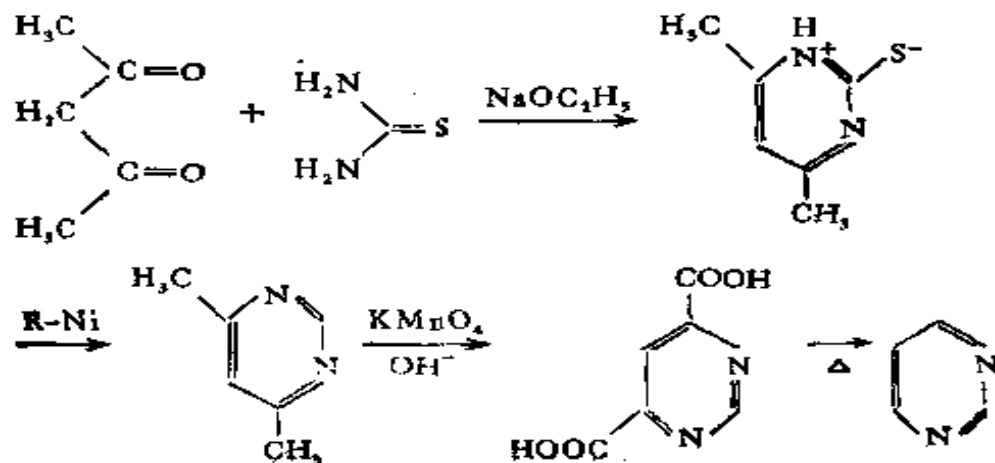
脲、胍、脘等。例如：



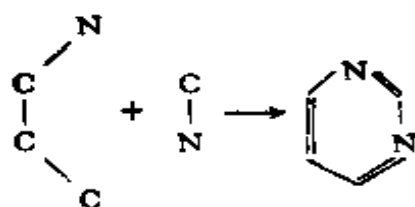
嘧啶本身，只是近代才合成成功的^[13]。实验室中合成嘧啶用的是 β -羧基酸和尿素缩合，然后经卤代、氢化脱卤的方法制得的：



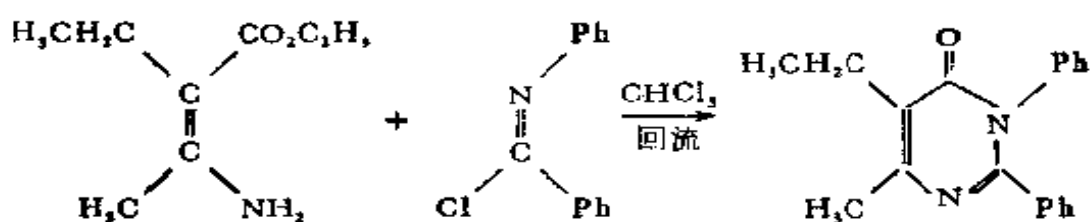
用戊二酮和硫脲缩合，再经脱硫和脱羧以后也能制得嘧啶：



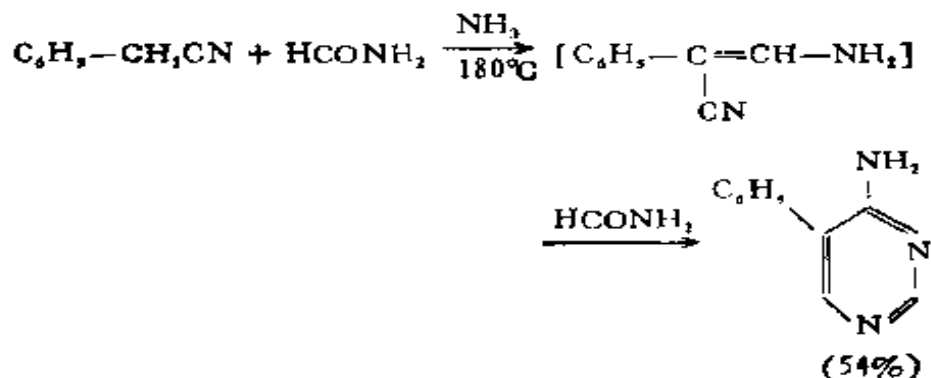
第二种合成嘧啶的方法是 [4 + 2] 类型的,可用下式示意:



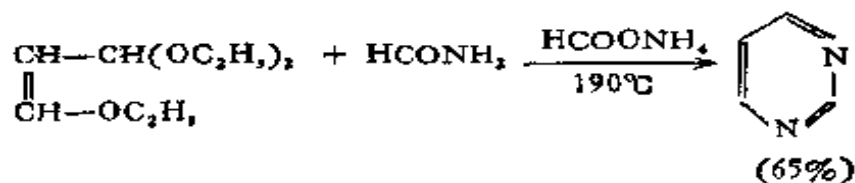
这里的“4”和“2”两个组分,可以有各种不同结构类型的分子^[14],例如:



苯乙腈与甲酰胺缩合能生成 α -氰基- β -氨基苯乙烯,后者再与一个分子甲酰胺反应则得取代嘧啶:



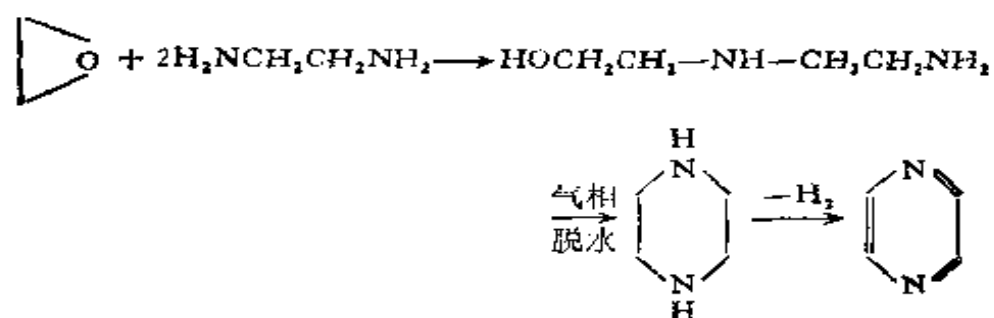
甲酰胺在高温下与 1,3-二羰基化合物反应,也能生成相应的取代嘧啶,但是这类反应的机制现在还不太清楚。



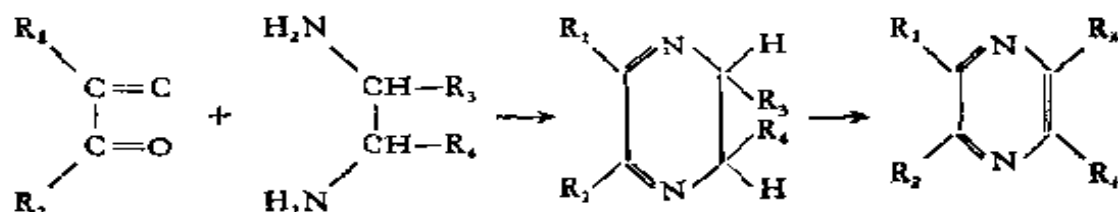
3. 吡嗪

比嗪本身用实验室方法不太好合成,工业上是由吡嗪气相脱

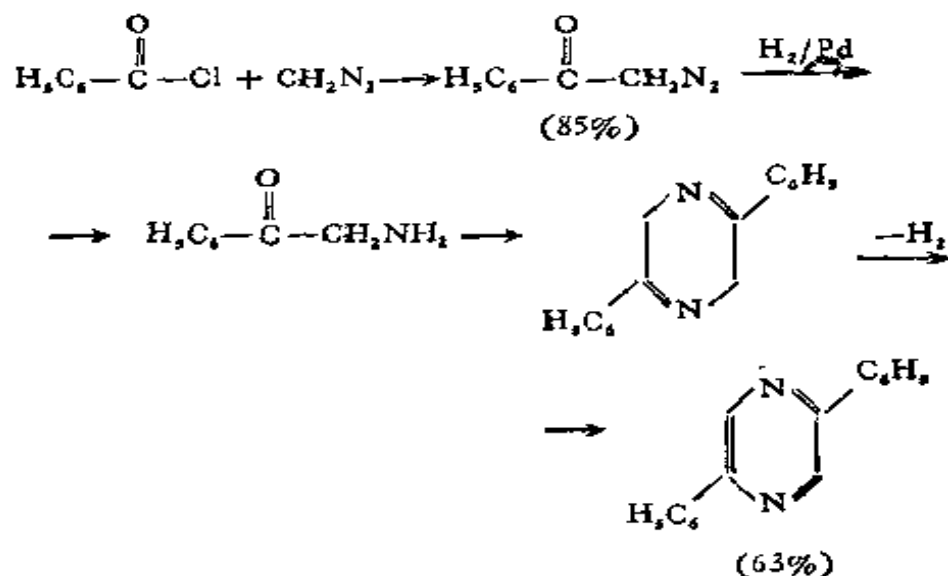
氢制得的。哌嗪，可以用环氧乙烷和乙二胺在高温下反应生产，即：



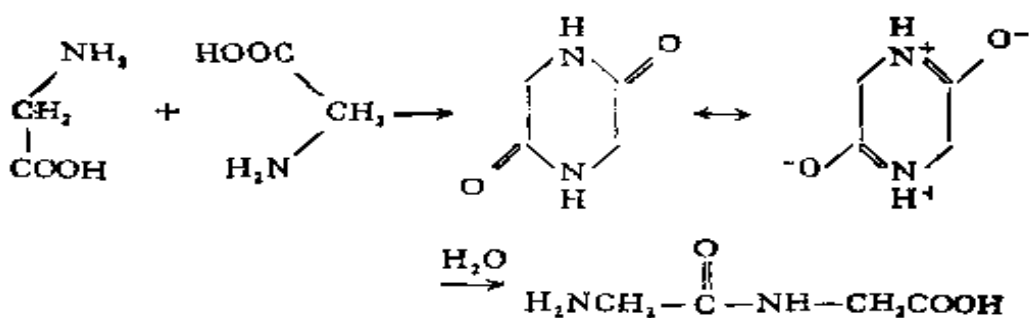
各种取代吡嗪，是用相应的 1, 2-二羰基化合物与乙二胺缩合制备的^[15]，如下面通式所示：



更方便的一个合成方法，是用 α -氨基羰基化合物的自身缩合反应，这是合成对称取代吡嗪的较好方法。例如：

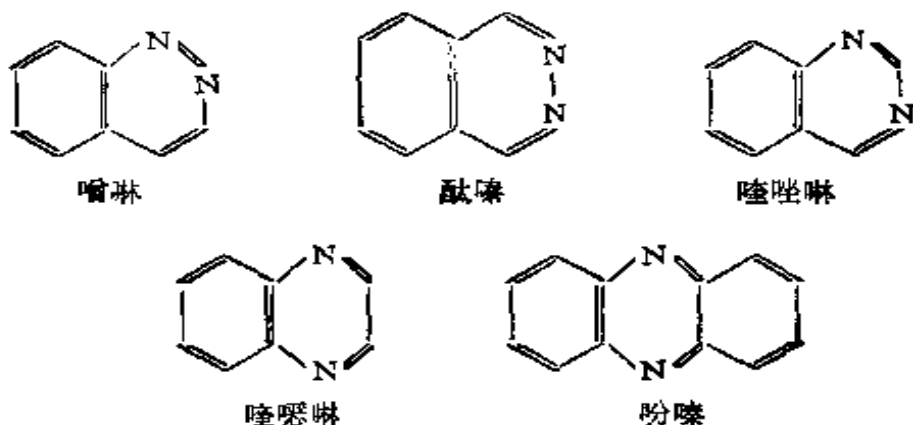


用 α -氨基酸直接加热脱水，则发生自身缩合生成哌嗪酮，后者再进行水解开环能得到一个开链的二肽，如

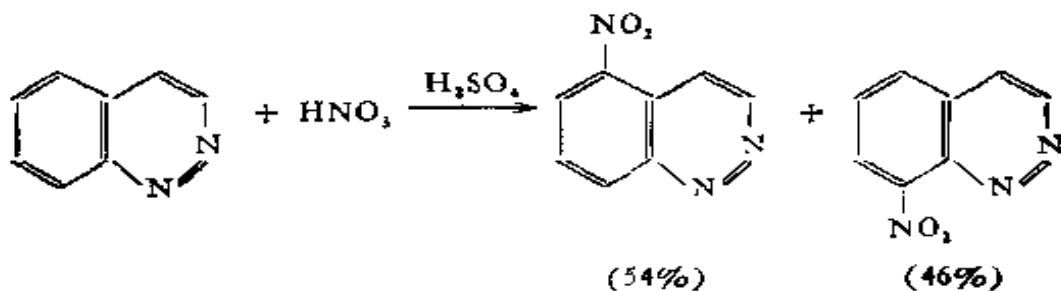


四、苯并二噁环系

苯环与二噁环系的母体环系，最主要的有下列几种：1, 2-苯并噁啉 (Cinnoline, 又叫噌啉)、2, 3-苯并噁啉 (Phthalazine, 又叫酞嗪)、苯并嘧啶 (Quinazoline, 又叫喹啉啉)、苯并吡嗪 (Quinoxaline, 又叫喹喏啉)和二苯并吡嗪(又叫吩嗪)等。

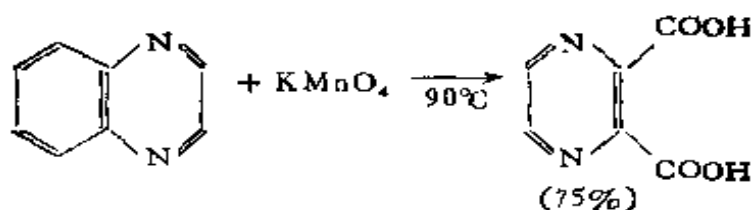


这些苯并二噁化合物，其中含氮环部分像单环二噁一样是不活泼的，比如在与亲电试剂反应时，首先是在“苯环”部分发生。如：

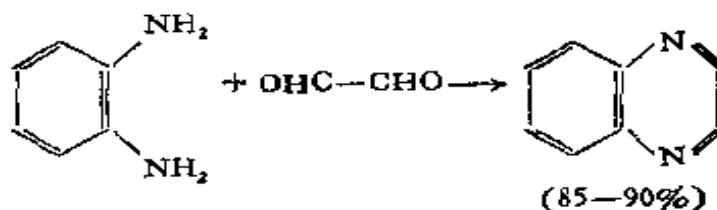


苯并二噁与高锰酸钾反应时，也是苯环部分首先被氧化，而含

氮环能保持不被破坏,如:

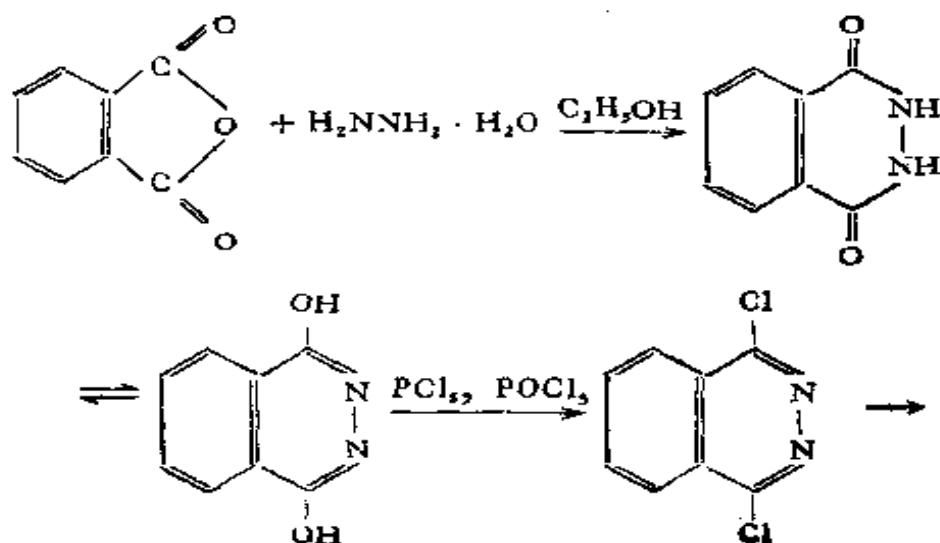


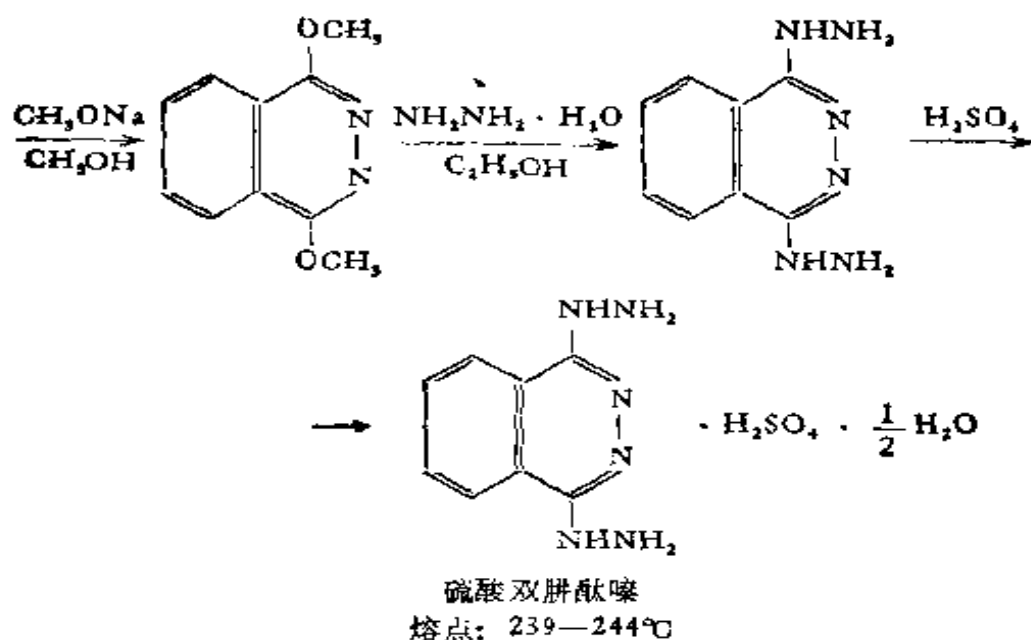
苯骈二嗪,可以用合成单环二嗪时相类似的方法制备。例如,喹啉,是用邻苯二胺和乙二醛反应制得的^[16]。



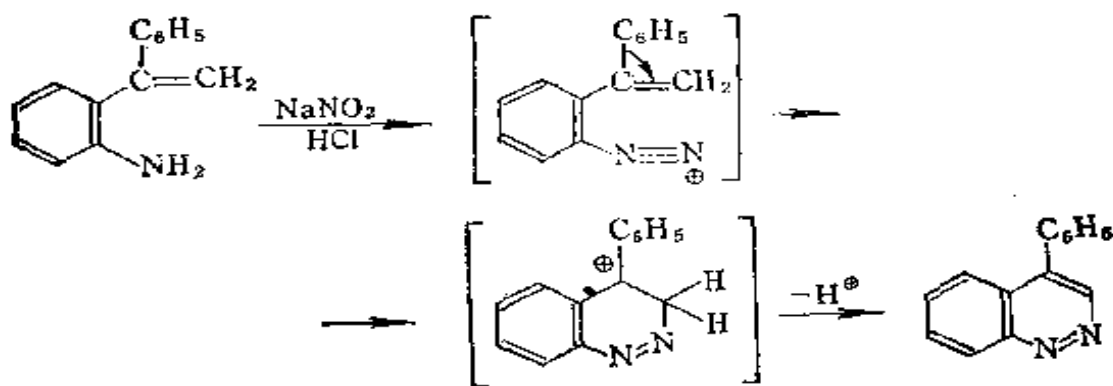
任何一个 1, 2-二羰基化合物,都能和邻苯二胺反应生成各种相应的取代产物。所有喹啉化合物几乎都是熔点很敏锐的结晶状固体,所以在分析化学上,常用邻苯二胺作为检定 1, 2-二羰基化合物的试剂。反之,也可以用乙二醛或邻二酮来检定芳香邻二胺的存在。

合成吡嗪的方法,是以胍为基本原料的。例如,现在临床使用的一种起扩张血管作用的降压药——硫酸双胍吡嗪是用下列方法合成的:

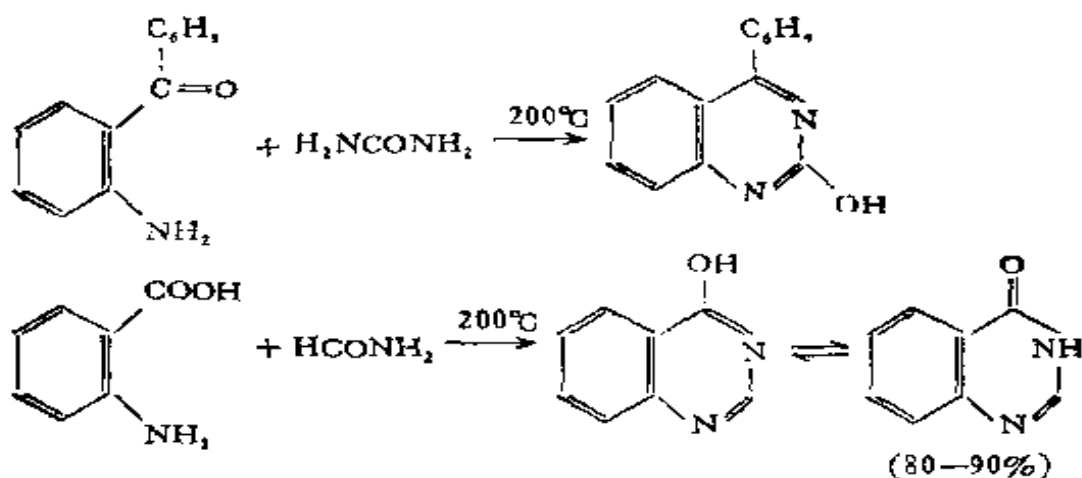




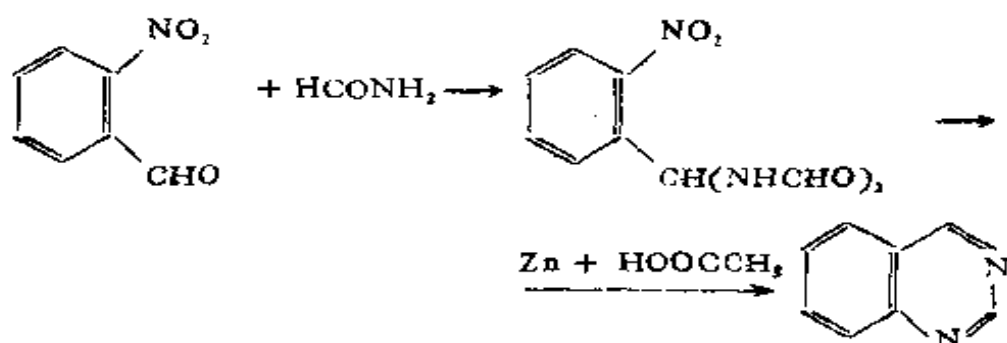
1,2-二氮杂萘, 可以由邻位取代的芳香胺与亚硝酸盐反应制得^[17], 这里的“邻位取代基”, 通常是指含有和芳环相连的碳碳重键, 因为这个反应的机制可能是通过重氮基对重键的加成反应进行的。如下式所示:



和合成嘧啶的方法相似, 用邻氨基苯甲酸或邻氨基苯基酮与一个含有 C—N 键官能团分子反应, 是制备苯并嘧啶 (1,3-氮杂萘) 的一个较好方法^[18], 例如:

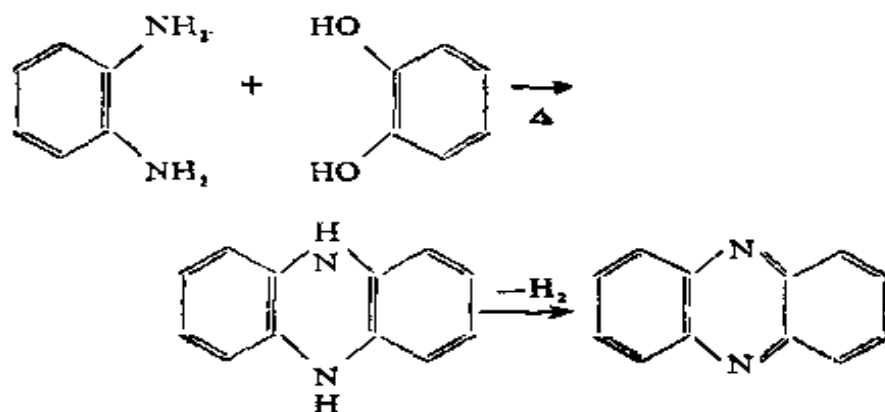


如果采用邻硝基苯甲醛和甲酰胺反应，则得无取代的喹啉本身：



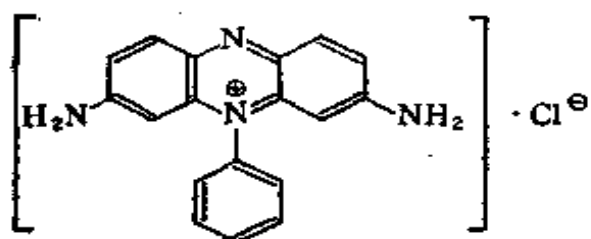
这个反应机制现在还不很清楚。喹啉对于一般的冷的酸和碱是稳定的，但在酸或碱中加热时则易开环，生成邻氨基苯甲醛类化合物。

对称二苯并吡嗪，又叫吩嗪或夹二氮杂蒽。最简单的一个合成方法是用邻苯二胺和邻苯二酚共热，然后氧化脱氢制得：



直接用苯胺通过红热的管子,也能生成吩嗪。

当吩嗪的环上带有羟基、氨基或取代氨基等活泼基团时,这样的

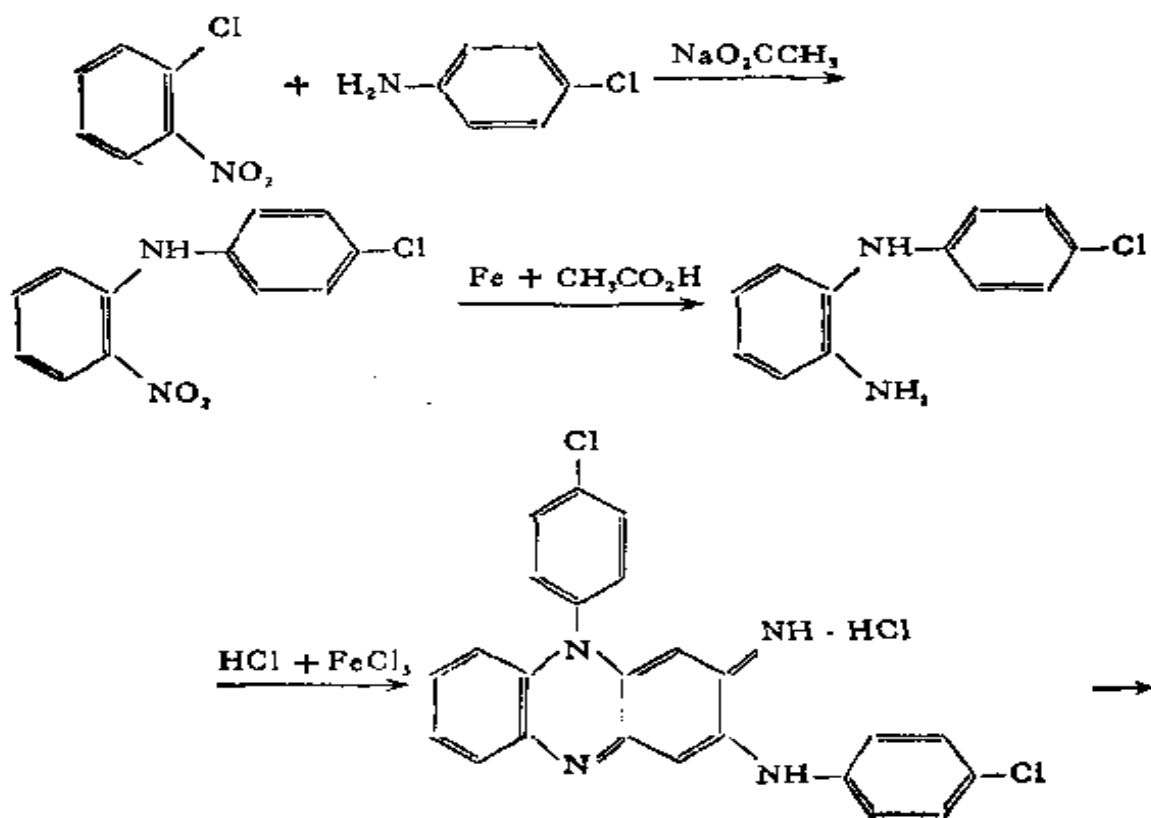


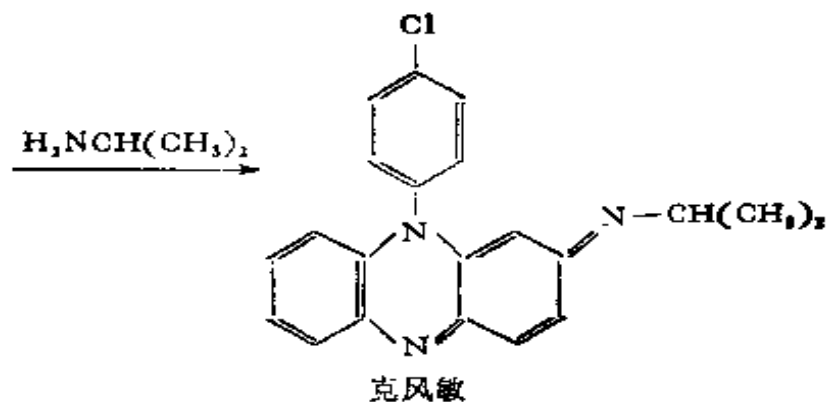
酚酞花红

吩嗪化合物一般都很容易被氧化,从而生成具有醌式结构的离子,并有各种特别的颜色,可以用作染料,通常称为吩嗪染料。某些吩嗪染料可以用作生物学中的染色剂,叫生物

染色。例如酚酞花红,它在醇溶液中显绿-黄色的荧光。

有些取代吩嗪化合物,同时还有强烈的生物活性和药用价值。例如,2-异丙胺基-3,10-二对氯苯基吩嗪,是一种治疗麻疯病的常用药,俗称克风敏,又叫氯苯吩嗪(Clofazimine),工业上是按照下式路线合成的:



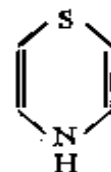


§ 2 噁嗪和噻嗪环系

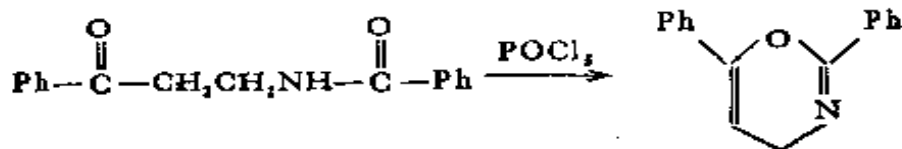
含一个氮原子和一个氧原子的六员杂环,称为噁嗪,或氢化噁嗪。但是与二嗪不同,噁嗪分子不具有连续封闭的 π 键,如下式所示:



含一个硫原子和一个氮原子的六员杂环叫噻嗪:



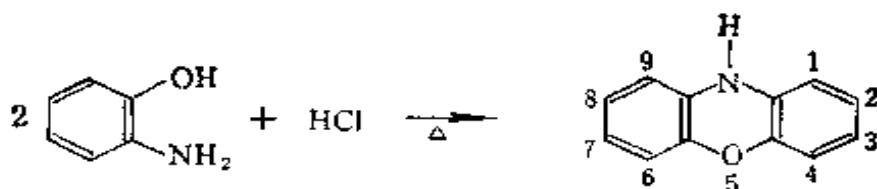
(4H-1,4-噻嗪),它们都可以由相应的链状化合物环化生成,例如:



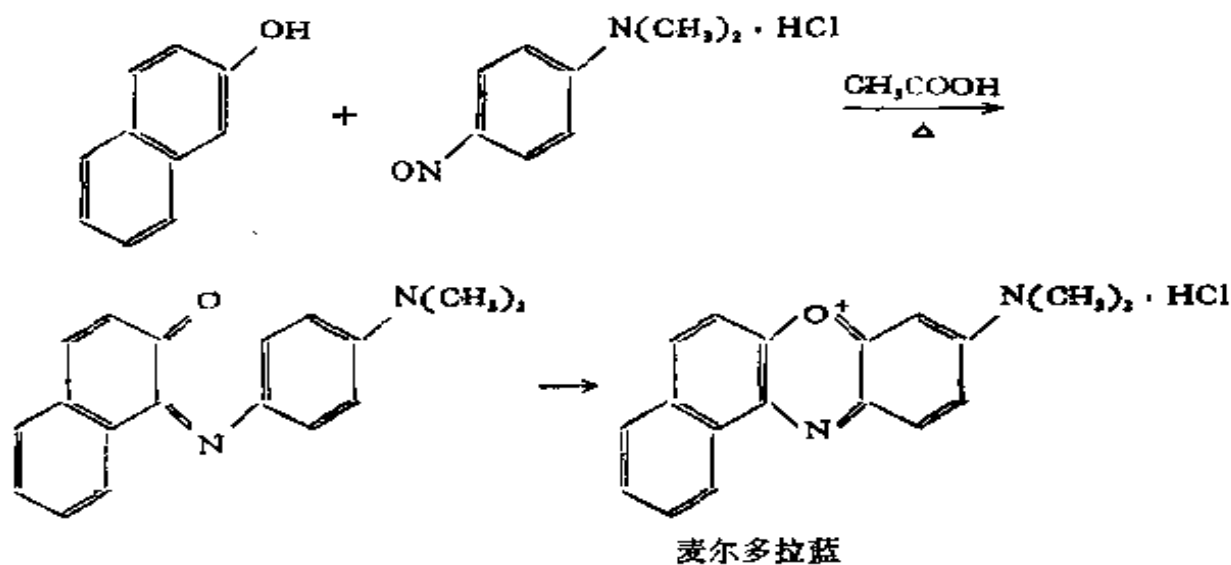
但是,单环的噁嗪和噻嗪,现在一般还只是作为合成中间体,对于它们的性质和用途研究得还很不够。近年来关于头孢菌素的结构与活性关系的研究,似乎预示着噻嗪环系化合物将会有尚未被发

现的重要用途。

邻氨基苯酚在盐酸存在下热解,则得二苯骈噁嗪,又称吩噁嗪(Phenoxazine):

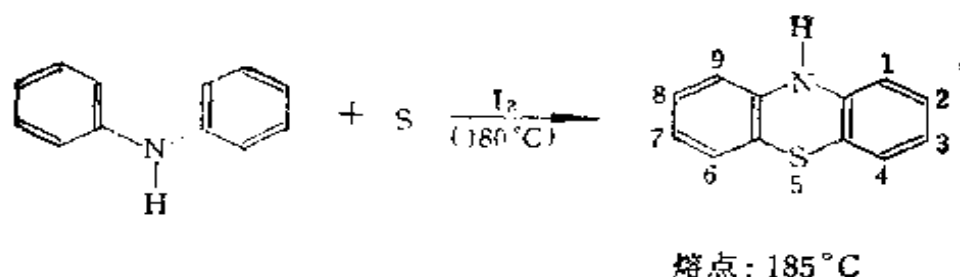


吩噁嗪本身是无色固体,但它很容易被氧化,生成带正离子的盐或带游离基的分子,而这些状态的分子都有各种特殊的颜色,所以可以用作染料。含有吩噁嗪结构的染料都统称为噁嗪染料。例如,由萘酚和对亚硝基-二甲基苯胺缩合而成的吩噁嗪盐^[19]是苯骈吩噁嗪化合物,俗称麦尔多拉蓝(Meldola's blue)。式中的正电荷

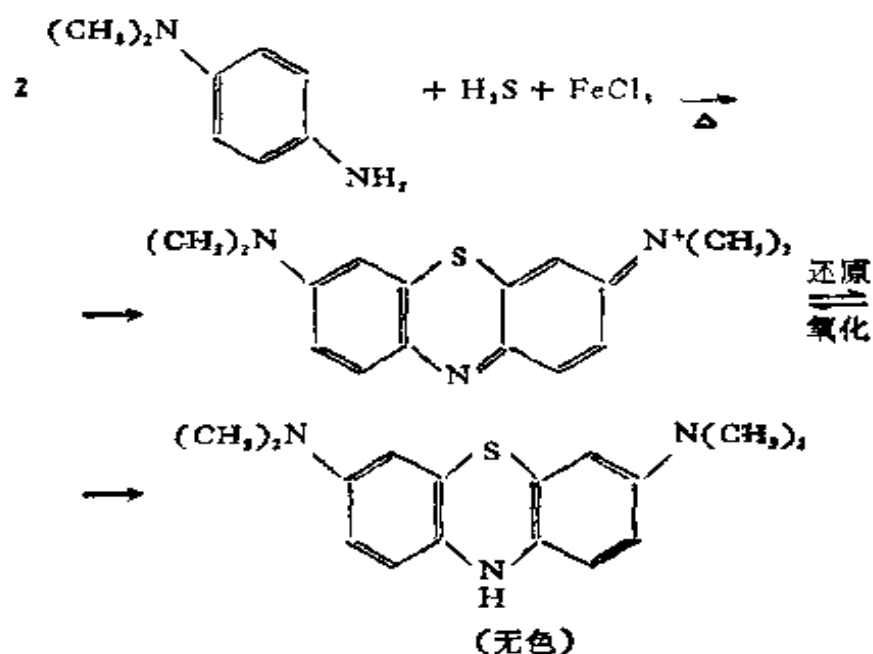


并不是定域在氧原子上的,这种盐可能是一个复杂的共振杂化体。

联苯胺和硫粉共热,则生成吩噁嗪:

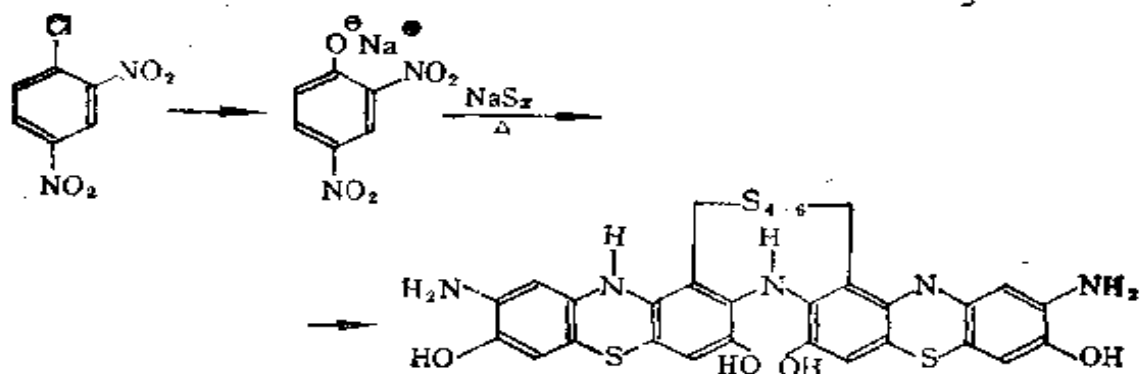


中性的吩噻嗪分子也是无色的固体，但是像吩噻嗪一样，它也很容易被氧化成为麦尔多拉蓝型的盐，下面的反应能直接生成吩噻嗪盐：

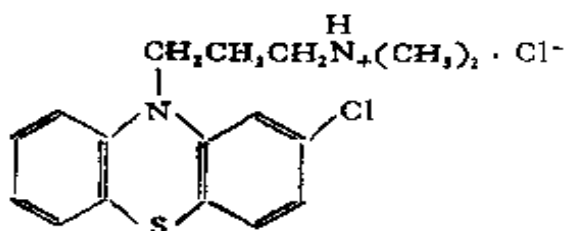


式中的正电荷也不是定域的。这个化合物的商品名字叫碱性湖蓝 BB，俗称亚甲基蓝。工业上是将其与氯化锌一起制成复盐，用作棉、麻织品和纸张的染料。

凡是含有吩噻嗪结构的染料，称为噻嗪染料，有的也称为硫化染料。生产量最大的一种硫化染料是硫化黑，它广泛应用于各种棉麻纤维的染色。它是由 2, 4-二硝基氯苯开始合成的：



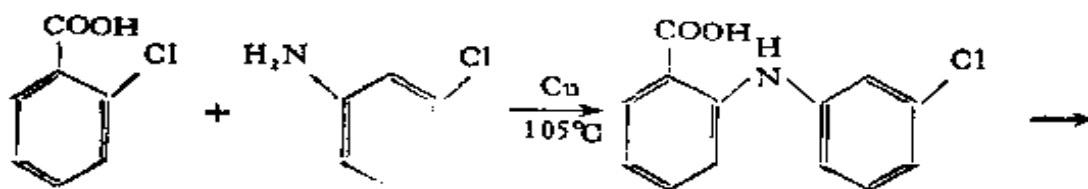
吩噻嗪、吩噻嗪和吩噻嗪类化合物，不但是一大类重要的染料（统称为吩噻嗪染料），而且有的还有显著的生理活性和药用价值。例如，亚甲基蓝，临床上用于治疗磺胺过敏症，同时它对于硝酸盐中毒和氰化物中毒也有解毒作用。盐酸氯丙噻嗪，又称冬眠灵，是最常用的一种强安定药，有强的抗组织胺作用。对于神经分裂症有显著疗效。它的发现开辟了神经化学治疗的新天地。它是2-氯代吩噻嗪的衍生物，如图中所示。

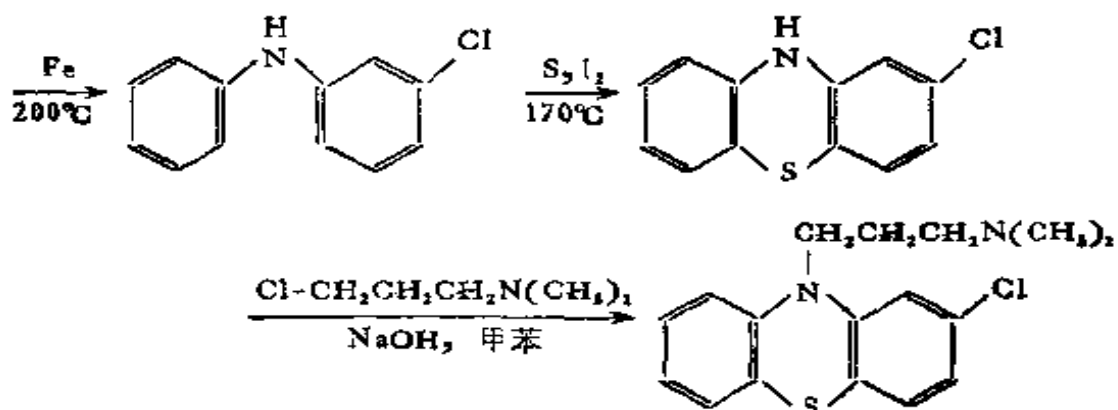


熔点：190—196℃

由冬眠灵开始，找到了一系列吩噻嗪类神经镇静药。通过研究这类药物的构效关系发现，取代基只有在2-位上时是有药效的，而且链上的N—N之间的距离是三节碳链，这是十分关键的结构，这些可能是由于分子的空间取向决定着它和受体结合的难易，从而影响其药效。通用的合成氯丙噻嗪的方法如下式所示：

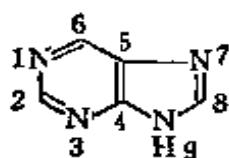
由冬眠灵开始，找到了一系列吩噻嗪类神经镇静药。通过研究这类药物的构效关系发现，取代基只有在2-位上时是有药效的，而且链上的N—N之间的距离是三节碳链，这是十分关键的结构，这些可能是由于分子的空间取向决定着它和受体结合的难易，从而影响其药效。通用的合成氯丙噻嗪的方法如下式所示：



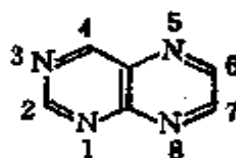


§ 3 嘌呤和蝶啶环系

嘌呤和蝶啶，是最重要的两个杂环并杂环环系。前者是嘧啶并咪唑，后者是嘧啶并吡嗪。它们都以各种衍生物的形式存在于生物体中，并在生物的生命发展过程中起着重要作用。



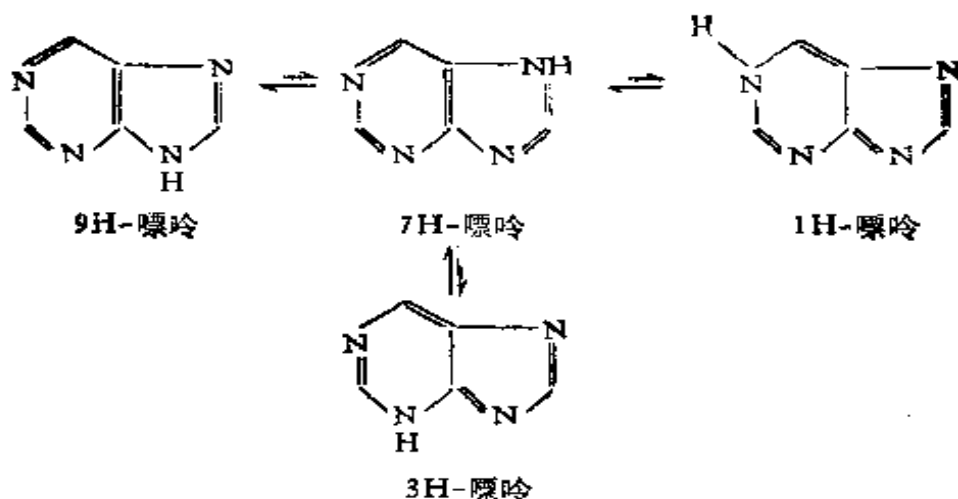
嘌呤
熔点: 212°C



蝶啶
熔点: 139°C

一、嘌呤环系

嘌呤本身是无色固体，分子中含有三个三级氮原子，一个二级氮原子。这个二级氮原子的位置，理论上有四种可能性，如下式所示：

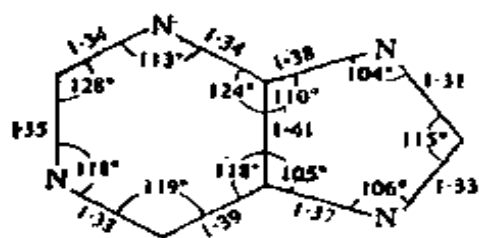


但是，实际上，9H-咪唑是最主要的。1H-咪唑和3H-咪唑现在还没有直接鉴定它们的存在。也就是说，在咪唑分子中，氮原子上的一个质子是在“咪唑环部分”的，但是由于受到分子中“嘧啶环”部分的影响(吸电子作用)，这个质子所表现出来的酸性，要比单咪唑环中的质子的酸性大。相反，咪唑的碱性应该比咪唑弱，但比嘧啶要强。如表 11-2 所示。

表 11-2

酸碱性	嘧啶	咪唑	咪唑
碱 pK_b	1.3	7.2	2.5
酸 pK_a		14.5	8.9

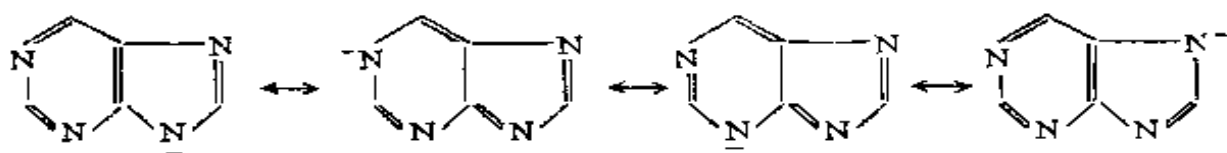
咪唑，也可以看成是一种多氮杂茛，它的环氮原子和环碳原子



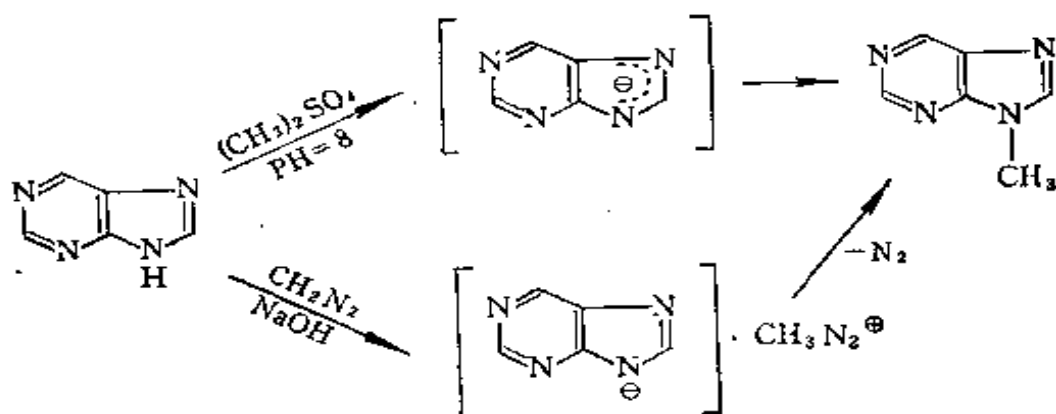
上的 p 电子也有相当大的离域性，也像茛和吡啶一样，是具有芳香性的稠环体系。X 衍射法测定咪唑分子中的键长键角数值也表明，分子中的碳—碳键和碳—氮键的键长都相对地平均化了，即在 $1.30 \text{ \AA} - 1.40 \text{ \AA}$ 之间，如式中所示。在这个芳香环系

均化了，即在 $1.30 \text{ \AA} - 1.40 \text{ \AA}$ 之间，如式中所示。在这个芳香环系

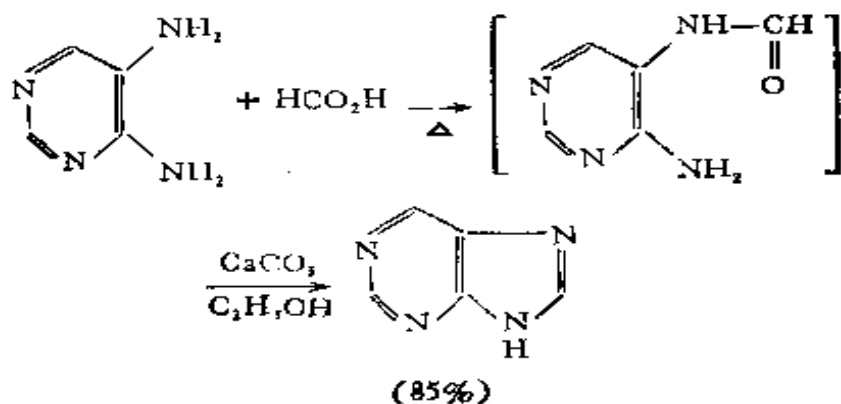
中，由于含有多个强电负性的环氮原子，所以在环碳原子上很难（尚未见到）发生芳香环的特征性反应，如与亲电试剂的取代反应。但是，嘌呤是具有一定的酸性的分子，其酸性比苯酚还要强些，失去质子后的嘌呤负离子有下列共振结构式：

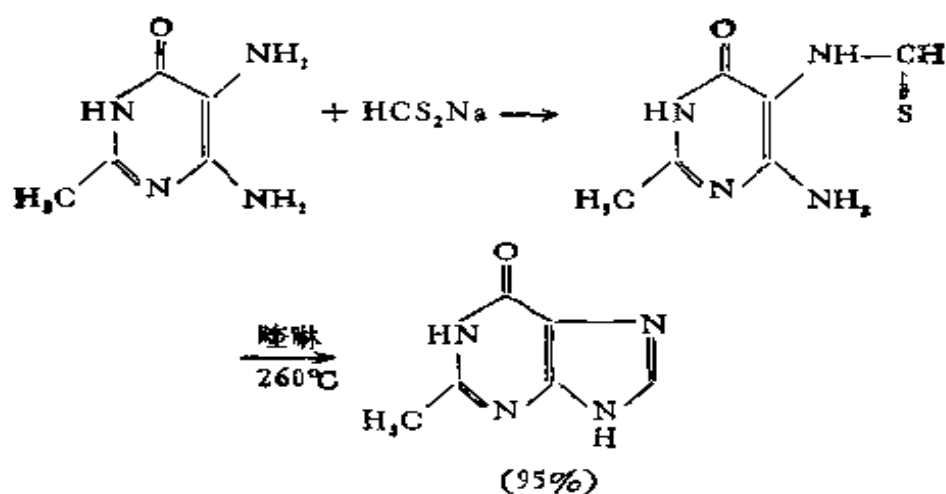


实验证明，在这个共振杂化体中，贡献最大的是负电荷在 9-位氮原子上的共振结构体，比如，在甲基化反应中，主要产物是 9-甲基嘌呤：

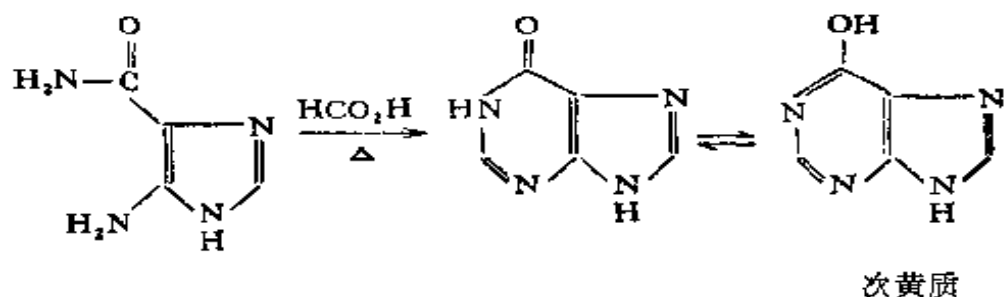


嘌呤及其取代衍生物的一般性合成方法，是由嘧啶二氨基化合物和甲酸或硫代甲酸反应^[20]，下面是两个典型的例子：



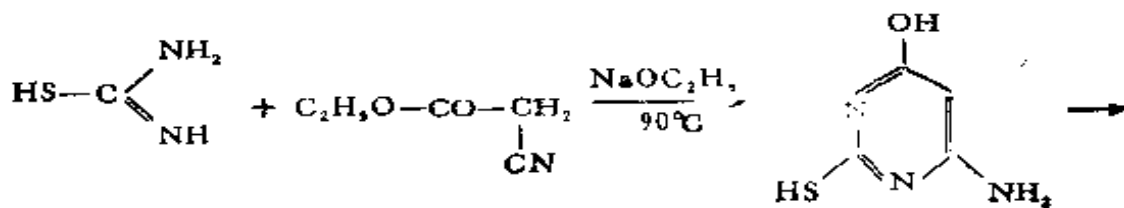


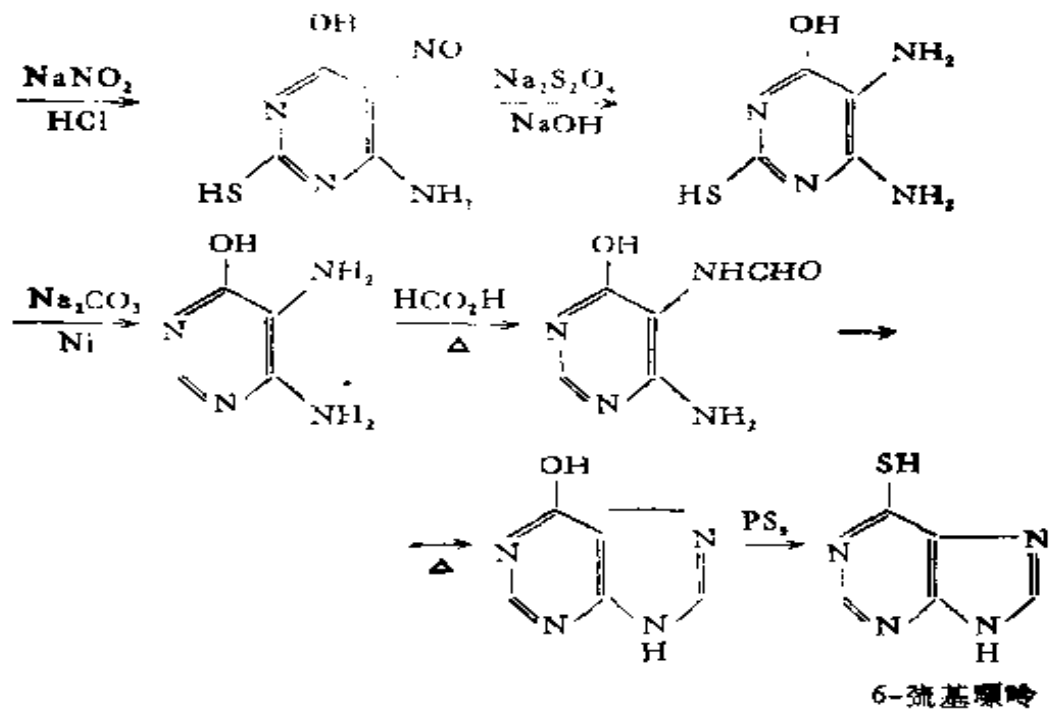
但是，嘌呤环系的生物合成过程可能是另外一个途径，首先由甘氨酸和甲酸衍生物反应生成咪唑环系，第二步再关环形成嘧啶环。例如，6-羟基嘌呤(次黄质)在生物体中似乎就是按照这样的方式产生的：



在生物体中，由次黄质再进一步生成其它各种嘌呤化合物，如腺嘌呤、鸟嘌呤和黄嘌呤等等^[1]。

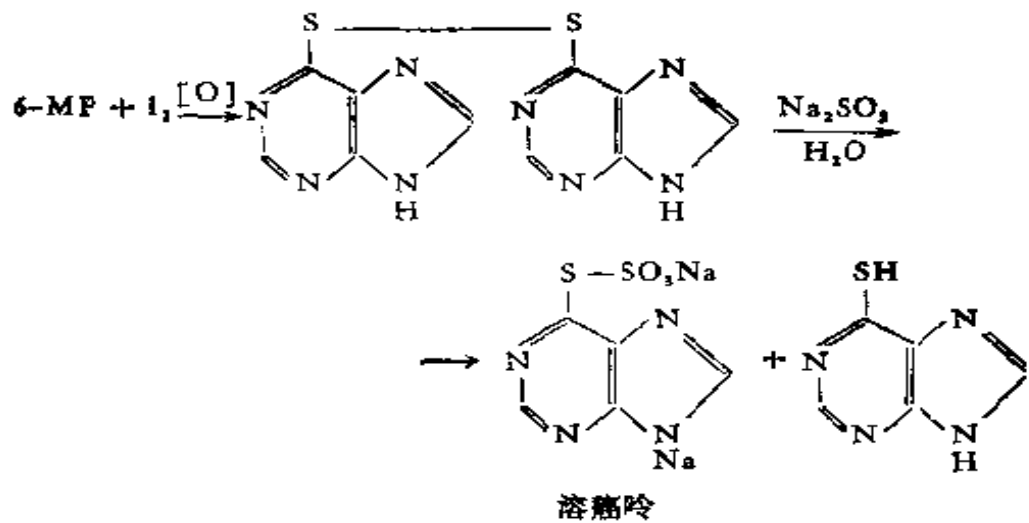
4, 5-二氨基嘧啶可以有各种合成方法。例如，最早使用的一个含嘌呤环的合成抗癌药，乐疾宁，即 6-巯基嘌呤是下面的路线合成的。6-巯基嘌呤 (6-Mercaptopurine, 6-MP) 在生物体内能



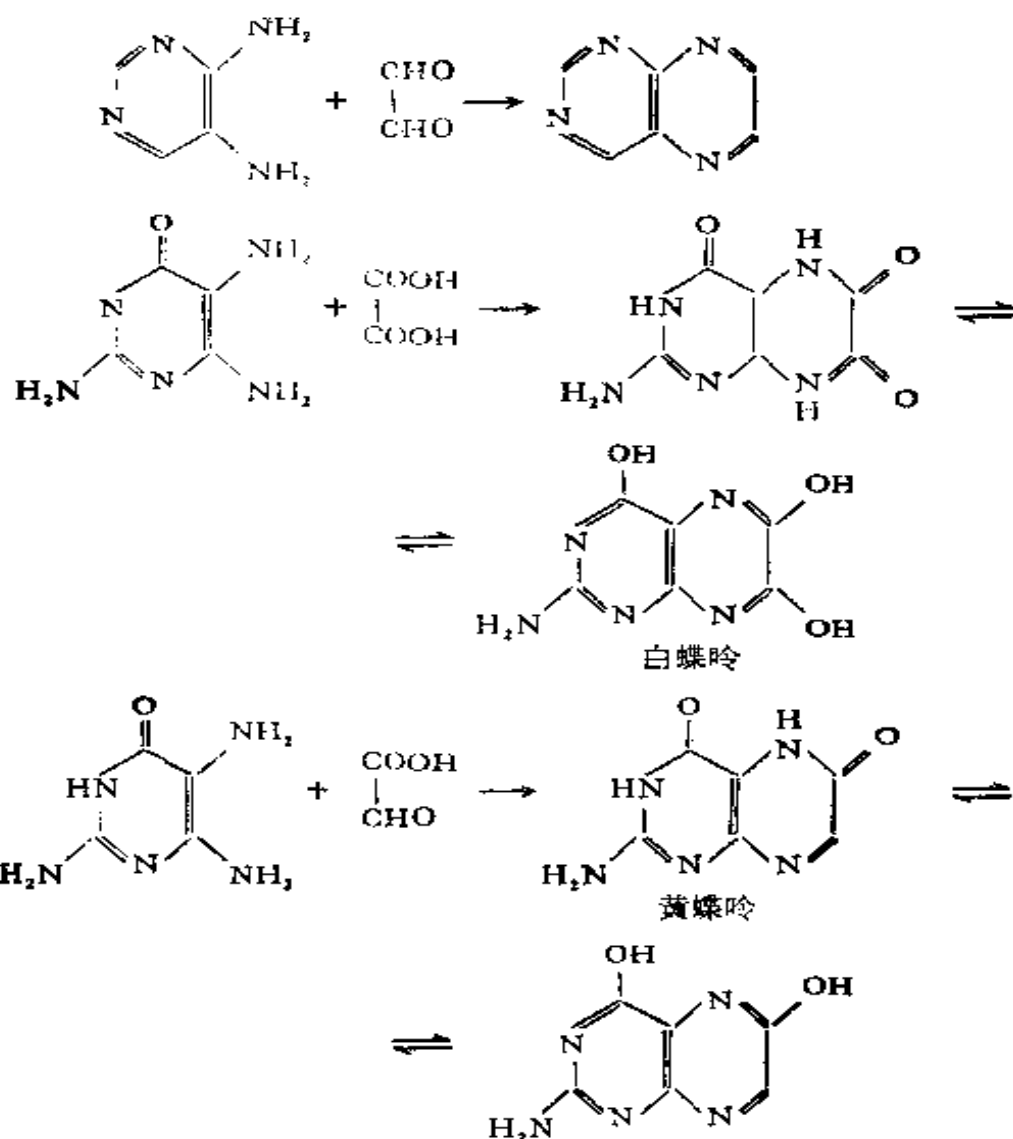


抑制 DNA 和 RNA 的合成，临床上多用来治疗恶性葡萄胎和绒毛膜上皮癌。

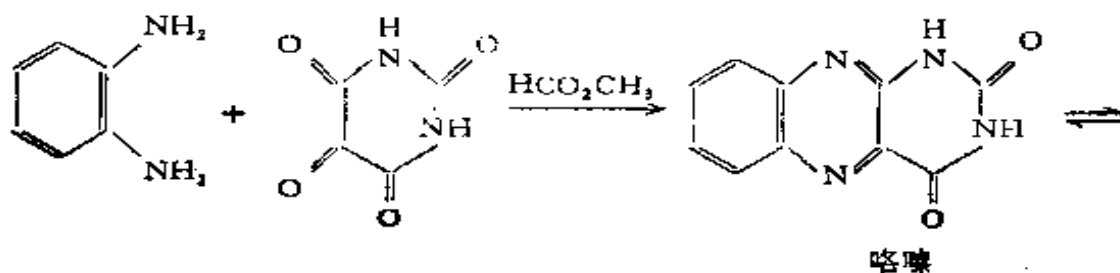
6-MP 在碘存在下氧化，得双硫键二聚 6-MP，后者在亚硫酸作用下水解，则生成 6-巯基嘧啶钠-S-磺酸钠，俗称溶癌呤。溶癌

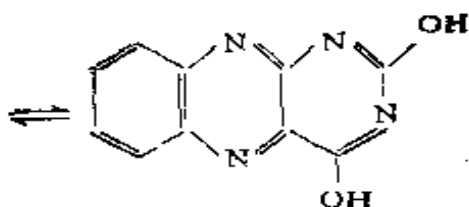


呤是水溶性的钠盐，它遇酸水解生成 6-MP，但比 6-MP 本身使用方便，而且毒性小、显效快，因为一般肿瘤组织里的 pH 值较低，所



如果使用 4, 5-二羟基嘧啶(酮式)和相应的 1, 2-二氨基化合物缩合, 也能生成蝶啶环系。例如, 用邻苯二胺和 2-氧代丙二酰脲 (Alloxan) 缩合, 得 2, 4-二羟基苯并蝶啶亦称咯嗪 (Alloxazine):

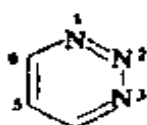




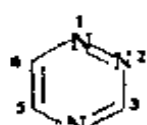
咯嗪,是核黄素等重要天然化合物的基本骨架环系。

§ 4 三 嗪 环 系

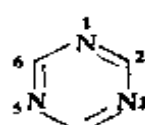
含有三个氮原子的六员杂环称为三嗪。随着环氮原子间的相互位置不同,有三种结构异构体,即:



1,2,3-三嗪

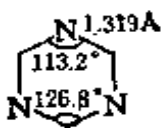


1,2,4-三嗪

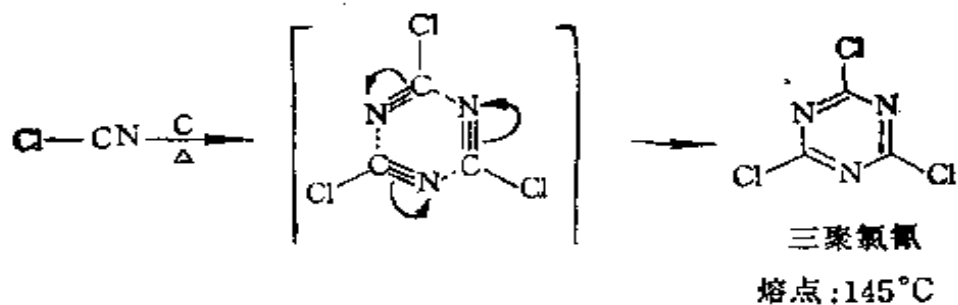


1,3,5-三嗪

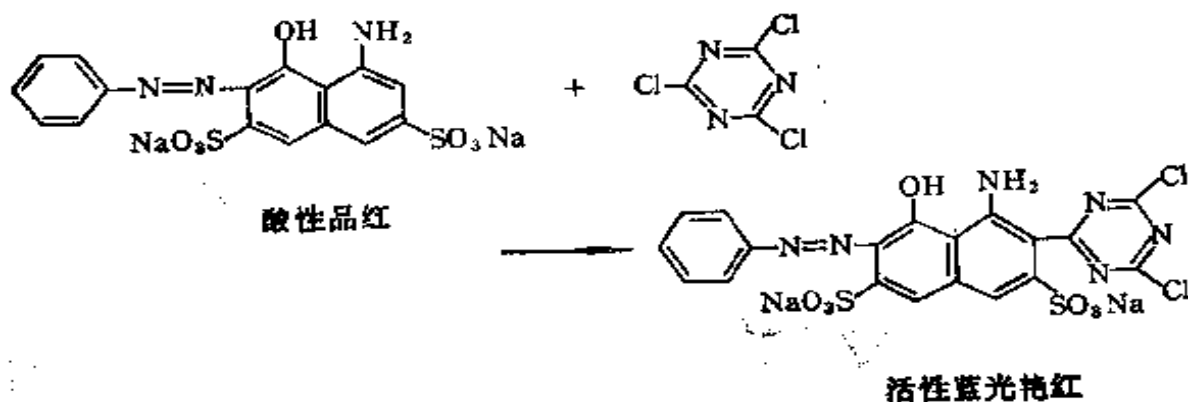
其中最重要的是 1, 3, 5-三嗪环系,亦称均三嗪环系。X 衍射法测定结果表明,在均三嗪分子中,所有的碳—氮键的键长都是相等的。六个环原子都是在一个平面上,但是它并不是一个正六边形,它们的内角并不是全相等的。



均三嗪,可以由甲脒盐酸盐热解得到,但是它并不像嘧啶那么稳定,很容易被酸碱作用而开环,生成甲酸和氨。2, 4, 6-三氯均三嗪(又称三聚氯氰)的重要性远远大于均三嗪本身,因为这里的三个氯相当于酰氯中的氯,十分活泼,能与许多试剂反应,所以它是制备许多均三嗪衍生物的中间体。例如作为活性染料中间体,制造炸药和各种表面活性剂等。三聚氯氰本身,在工业上是由氯化氰在木炭载体上进行气相聚合生成的。

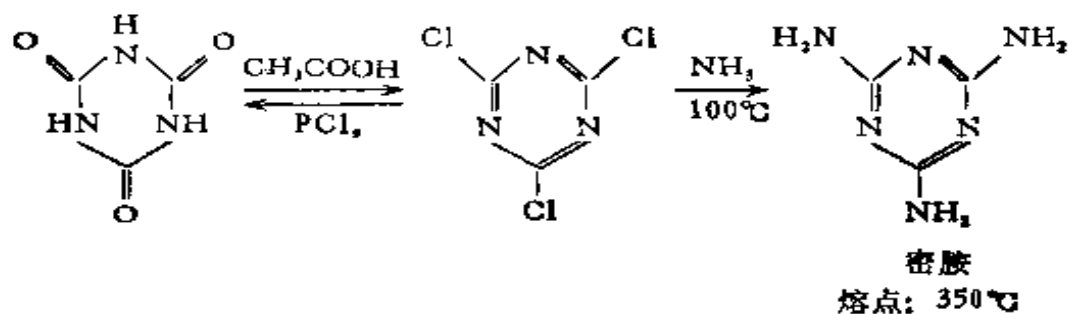


三聚氯氰是最常用的一种活性染料的活性基, 例如, 它与酸性品红结合生成的活性染料, 叫活性蓝光艳红。活性蓝光艳红中的



氯十分活泼, 能与被染织物的纤维发生化学结合, 从而大大增加染料结合的牢固性。

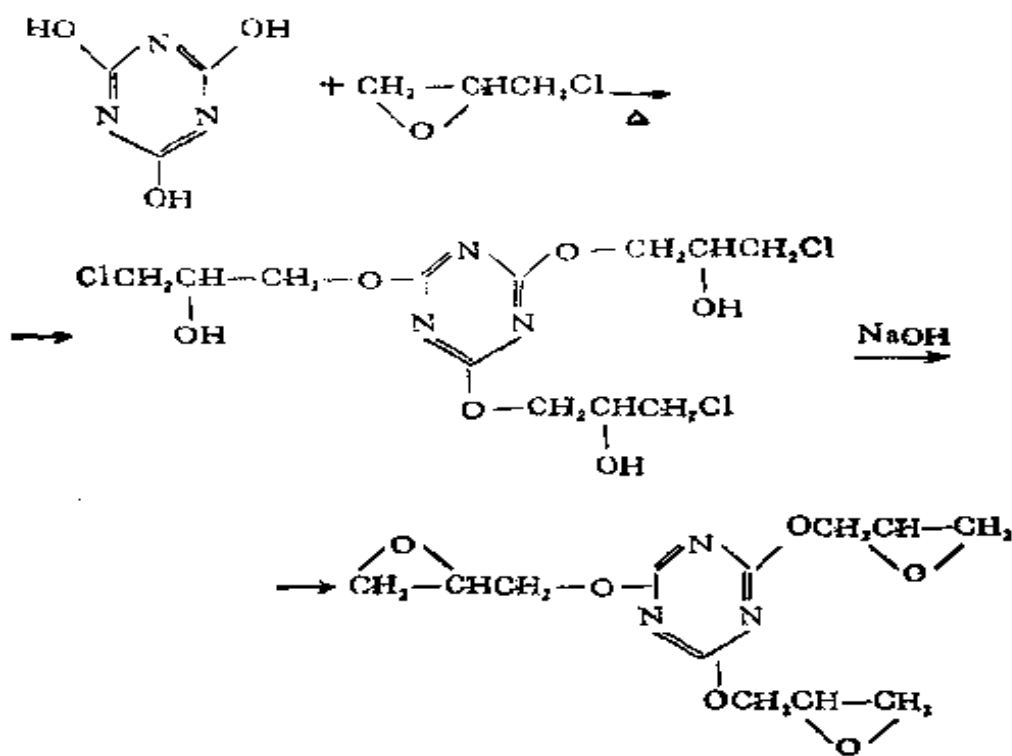
三聚氯氰水解能生成三聚氰酸, 氨解则得 2, 4, 6-三氨基均三嗪, 即三聚氰酰胺, 又称为密胺 (Melamine)^[23]。工业上生产密



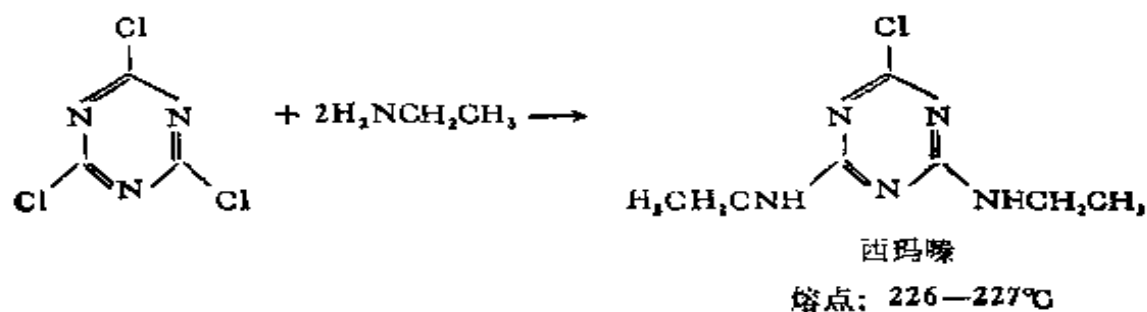
胺的一个重要方法是尿素热解法。密胺和甲醛缩聚生成密胺甲醛

树脂,这是一种优良的电绝缘材料,也用它制成各种台面制品。

三聚氰酸和环氧氯丙烷反应,生成三聚氰酸环氧树脂,这是一种新型的灌浆材料,它有优良的防老化和耐候性,亲水性能也优于其它灌浆材料,所以很适合用作水库底孔补漏材料。

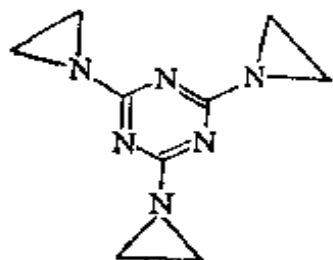


三氯均三嗪在低温下氨解时,能控制在只生成一氨代和二氨代产物阶段。例如,用一分子的三氯均三嗪和两分子的乙胺反应,得二乙胺基取代产物:



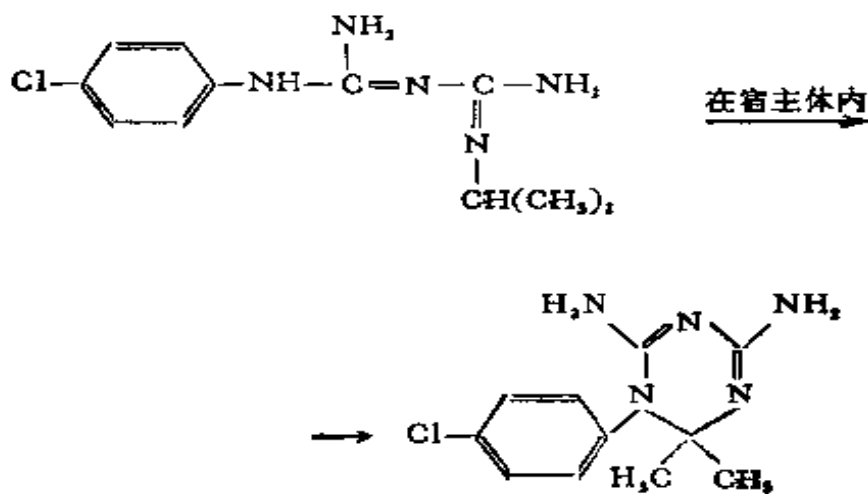
西玛嗪，白色固体，是一种优良的除草剂，尤其适用于玉米田除草，因为它对玉米本身几乎没有伤害，它对人和牲畜的毒性也很小。

近代还发现一些重要的三嗪类药物，最简单的一个是三环丙



胺取代的均三嗪，俗称特里塔明，如式中所示。特里塔明对于血癌和其它癌症都有明显疗效。还是一种无污染的除虫剂，它的作用机制是杀死昆虫的生殖细胞而使昆虫不育。

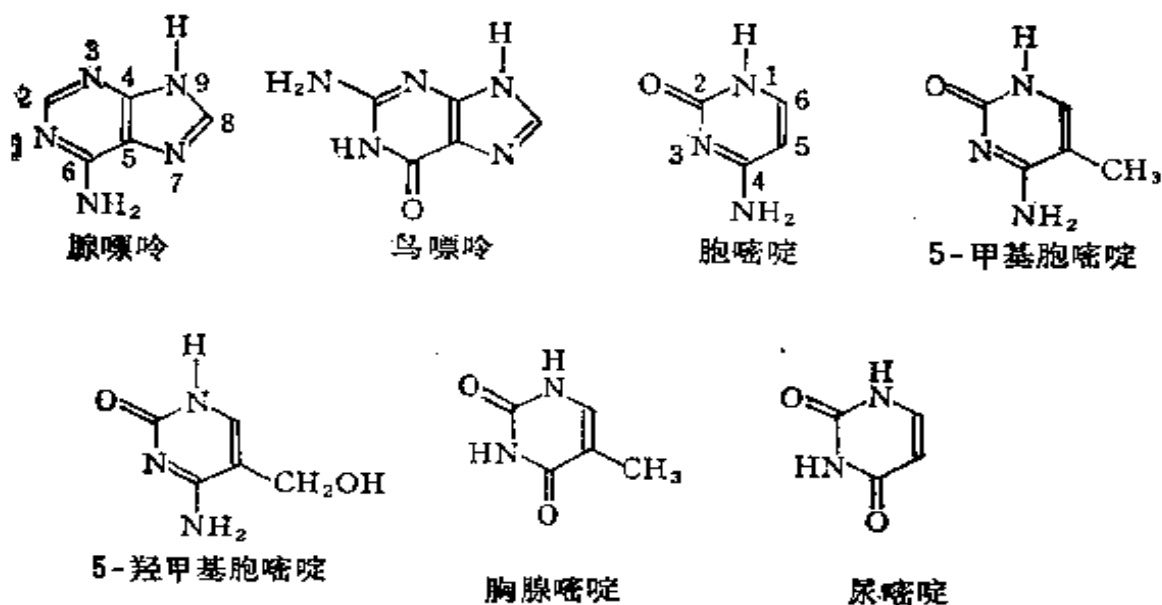
一种合成的抗疟药物氯胍 (Proguanil)，是对氯苯胺的衍生物，它的抗疟药效实际上并不是氯胍本身，而是因为氯胍在疟原虫的宿主体内转变成一个含有均三嗪环系的化合物，后者才是真正的抗疟活性物质^[23]。



§ 5 天然存在形式和作用

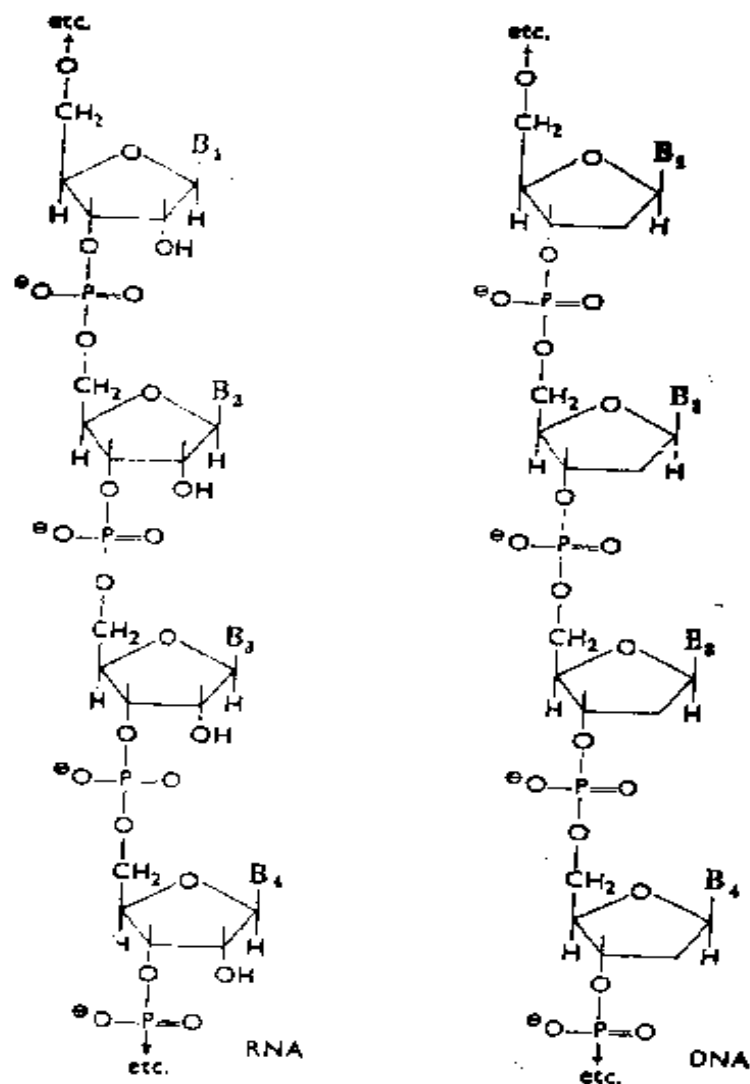
一、核酸

嘧啶环系和嘌呤环系在生物体中的主要存在形式是作为核酸的碱基。核酸包括核糖核酸 (RNA) 和脱氧核糖核酸 (DNA)。RNA 主要存在于细胞质中, DNA 主要存在于细胞核中, RNA 和 DNA 在化学组成上的差异, 除了核糖和脱氧核糖外, 主要是



它们所含的碱基的类别和顺序不同, 大多数的 RNA 中的碱基, 是腺嘌呤(通用代号为 A)、鸟嘌呤(代号为 G)、胞嘧啶 (C) 和尿嘧啶 (U), 有的 RNA 分子中还同时含有 5-甲基胞嘧啶和 5-羟甲基胞嘧啶; DNA 分子中的碱基主要是腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和胸腺嘧啶。

碱基在核酸分子中位置如下图所示:

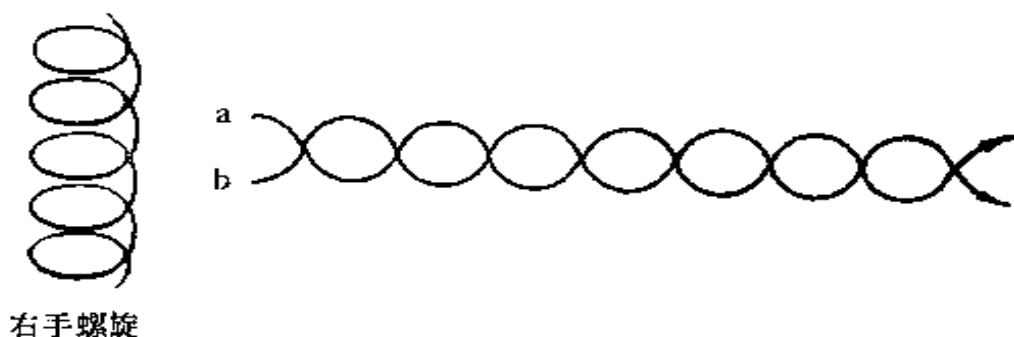


式中 B_1, B_2, \dots 代表不同的碱基。

在核酸分子中，嘌呤类碱基是以 9-位环氮原子上的氢和核糖（或脱氧核糖）1-位碳原子上的 β -构型的羟基脱水而形成 β -糖苷键；嘧啶类碱基是以其 1-位环氮原子上的氢和糖分子中的 1-位碳原子上的羟基脱水生成 β -糖苷键。

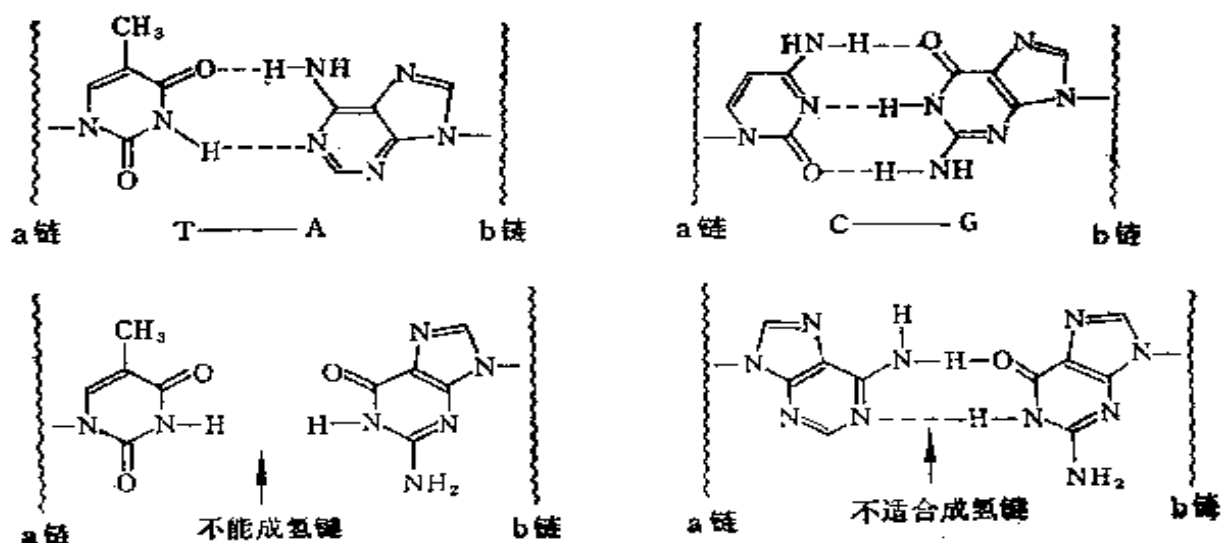
一个分子的核糖（或脱氧核糖）和一个碱基连成的链段，称为核苷，在核酸分子中，核苷与核苷之间是靠两个磷氧键连接起来的。每一个碱基、糖、磷酸连成的链段，叫核苷酸。核酸，就是由这

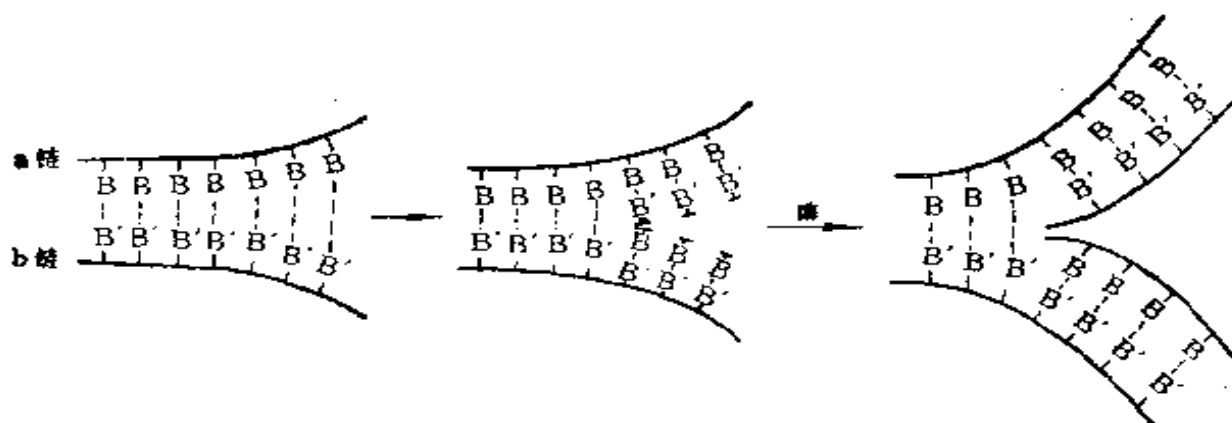
些核苷酸链段相互连接而成的巨分子。一般的 DNA 分子，最少是由 300 万个单核苷酸链段(单位)组成的，其分子量大约在 1 亿到 40 亿之间。结构测定结果表明，所有的 RNA 和 DNA 分子，在空间的排布是以右手螺旋的构型存在的，而且两条链之间又是以同向旋进的方式组成“双股”螺旋，如图中所示。a, b 两条链之



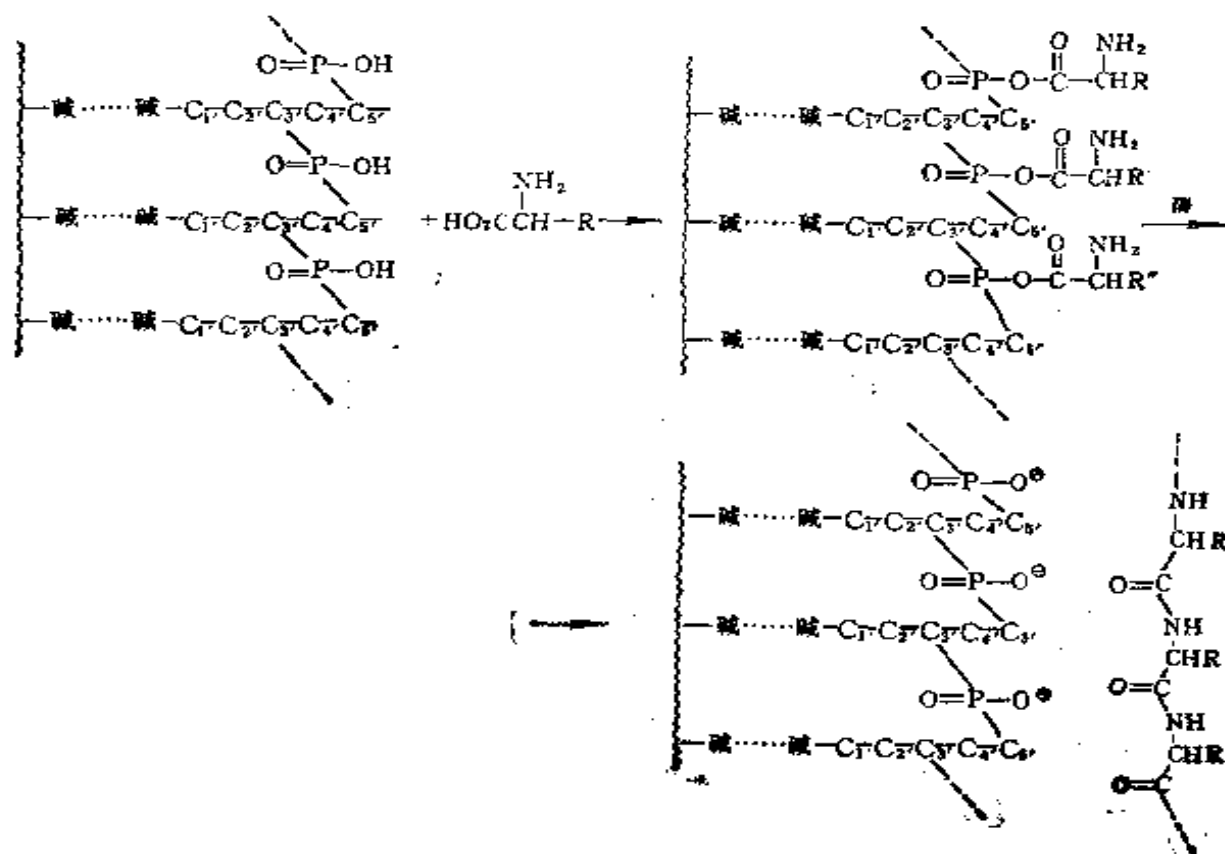
间的距离在 20 \AA 左右，每一个“链圈”约含有 10 对核苷酸残基。这两条核苷酸链就是靠链上的碱基之间的氢键“拉”起来的，从而以特定的空间构型构成核酸在生物体中的高级结构状态。

降解实验结果表明，在 DNA 中，碱基的含量有下列关系：A 和 T 是等量的，G 和 C 也是等量的。因此可以推断，DNA 中的两





DNA 的第二个功能是合成新的蛋白质链。如上所述，在双股螺旋的 DNA 链中，外围是磷酸基。这些磷酸基能和游离的氨基酸形成混合酸酐，接着在酶的作用下，这些新接上去的氨基酸，就可以彼此以肽键连接起来形成新的蛋白质链：



新生成的蛋白质链中的氨基酸顺序，是由信使 RNA 完成的，不同的转移 RNA，能将不同的氨基酸“运”到各自适当的位置上。

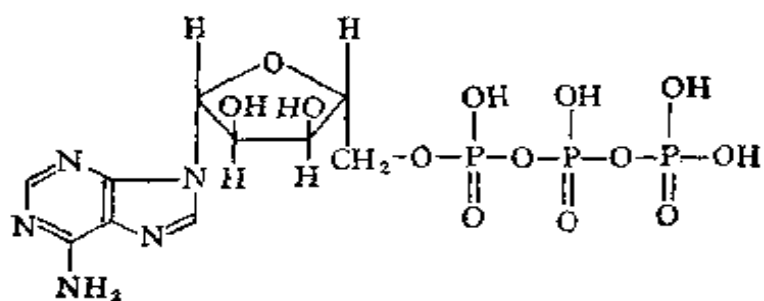
关于在生物体中形成新的蛋白质链的这种设想，在模拟的合成树脂链上已经得到了证实，并形成了一种新的接肽方法——固态接肽法。当然，生物体内的实际过程可能是十分复杂的，不会像上述纸面上写的那么简单。但是，有一点是可以肯定的，核酸链上碱基的结构和排列顺序，对于核酸在生物遗传中的功能是起决定作用的。

二、单核苷和单核苷酸类化合物

除了核酸大分子外，在生物体中还发现了各种具有特殊生物功能的单核苷和单核苷酸类小分子化合物。

1. 三磷酸腺苷 (ATP)

从肌肉中曾分离出以腺嘌呤为碱基的核苷酸，通过酸碱滴定法测得，这种核苷酸中含有三个一级电离的质子和一个二级电离

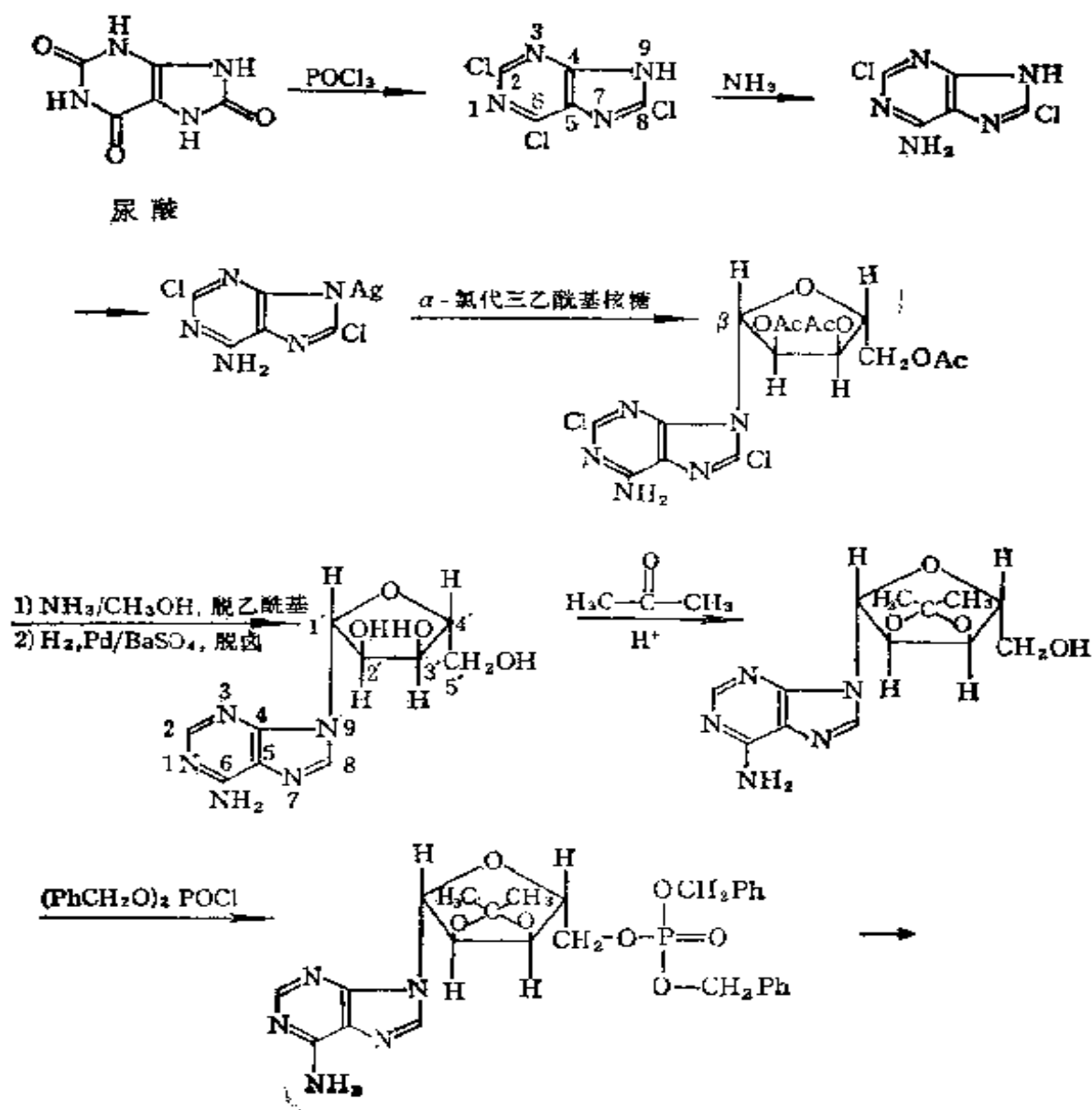


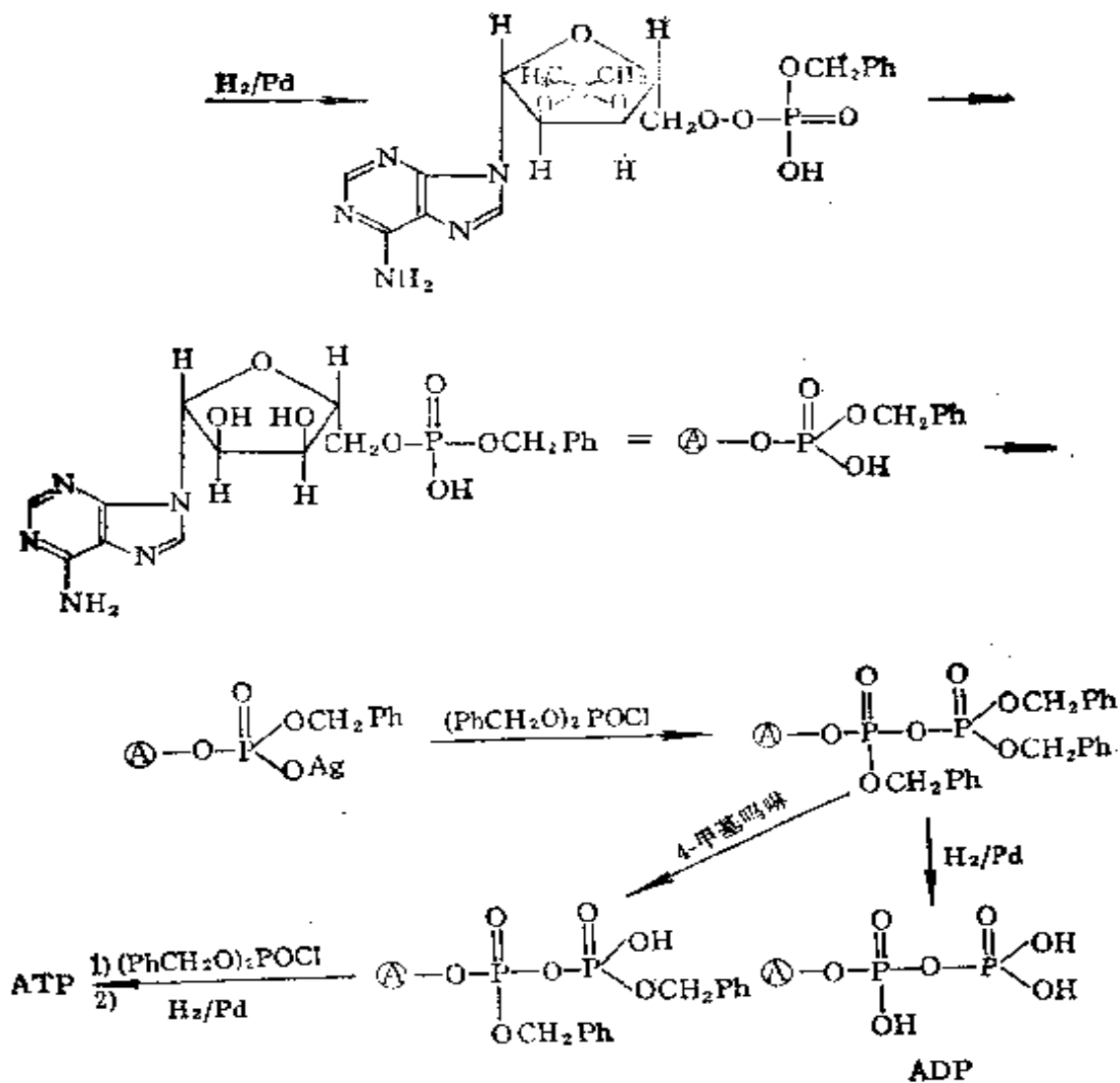
ATP
 $[\alpha]_D^{25} - 26.7^\circ (C = 3.095)$

的质子的四元酸；用酸水解降解，生成一个分子的腺嘌呤和一个分子的核糖-5-磷酸酯；经碱水解降解则得腺苷-5-磷酸和一个分子的焦磷酸。所以，ATP 应具有式中结构。

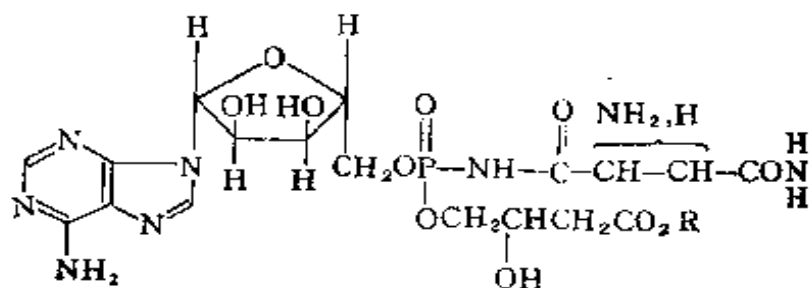
ATP 是一种辅酶，它是生物体中细胞在新陈代谢过程中合成

蛋白质和核糖核酸的基本原料之一，俗称为肌体同化作用和维持生命活动的能源。临床上常作为药物使用，有增强体质和抗疾机能，可供肝炎、肌肉萎缩病人和有心肌病患者使用。药用的 ATP 是生物提取制品，现在也可以通过合成制得^[24]。





近年^[25]，从背点单线鲷的成熟卵中分离出一种鱼毒成分叫线鲷卵毒素 (Dinogunellin)，其结构与 ATP 有点类似，是腺嘌呤

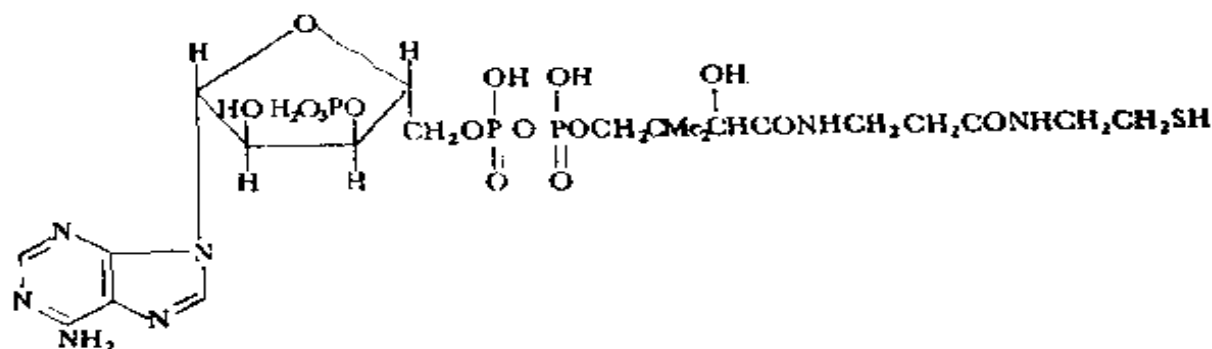


线鲷卵毒素 (R=脂肪酸基)

核苷脂质，它只存在于成熟卵中，其主要生物活性是促进鱼卵的胚胎发育。

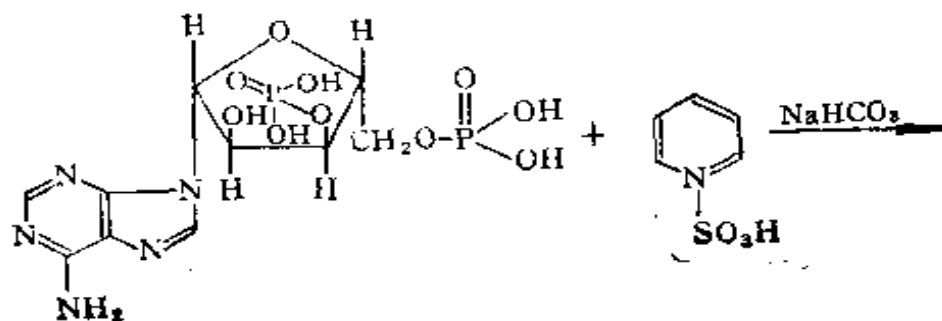
2. 双磷酸化腺苷辅酶

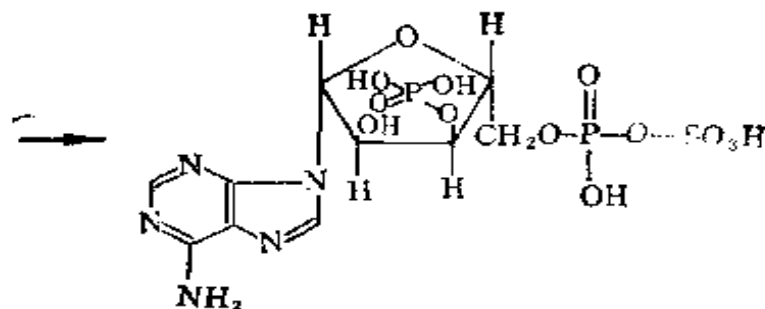
辅酶 ATP, ADP, NAD (见第七章)等，都是核糖-5'-磷酸的腺苷。另一类辅酶，是核糖的二磷酸腺苷类化合物，它们的代表性化合物是辅酶 A。它是在核糖的 3', 5'-二位磷酸基化的腺



苷^[26]。辅酶 A，是从链霉菌属的细菌中和某些动物体中提取得到的。它在生物体中的主要功能负责乙酰基和其它酰基的转移。

另一个腺苷 3', 5'-二磷酸酯型辅酶，叫磷腺苷磷酸酯 (phosphoadenosinephosphosulphate)，它在生物体内的作用，是将酚转变为硫酸酚酯。最初是从生物体中提取出来的，现在可以由中间体腺苷-3', 5'-二磷酸酯和温和的磺化剂、吡啶磺酸在碳酸氢钠存在下反应制得。

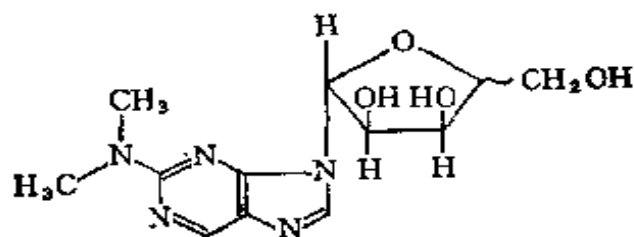




NADP, 也是一种含腺苷-二磷酸酯的辅酶。不过, 这里的磷酸基是连在核糖的 2, 5-位上的(见第七章)。

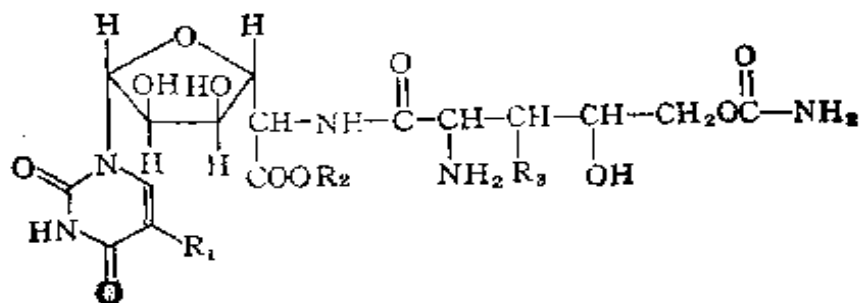
3. 核苷类化合物

现在已经证明, 核苷也能以简单衍生物的形式存在于生物体中。目前已经分离得到了一系列这一类型的活性化合物, 其中最



简单的一个是从盘基网柄菌的孢子中分离出来的, 它是抑制孢子发芽的活性物质^[27]。有淡黄色的荧光它是 N, N-二甲基鸟嘌呤和核糖形成的苷。

多氧菌素 (Polyxin) 是另一类含核苷基的天然活性化合物,

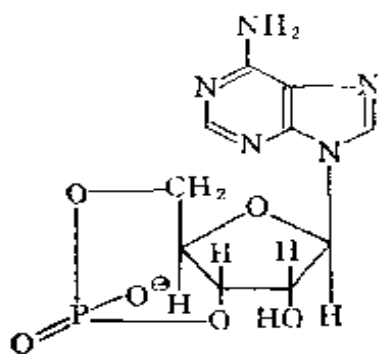


多氧菌素 B, $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$.

多氧菌素 D, $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$.

这是由土壤中的放线菌产生的一种抗菌素，它的主要作用是能破坏植物病原菌的细胞壁的形成，而人和动物的细胞是没有细胞壁的。所以，这种抗菌素对于人、牲畜和鱼类都是无害的。多氧菌素的基本结构是尿嘧啶的核糖苷。随着分子中取代基的不同，可以有十几种多氧菌素。某种多氧菌素，只对于一定的一种或几种植物的菌感染病有较强的抗菌活性。例如，多氧菌素 B，对于梨树的

黑斑菌病和苹果树的斑点落叶病比较有效。而多氧菌素 D，则对稻纹枯病菌有效。



3',5' - cAMP

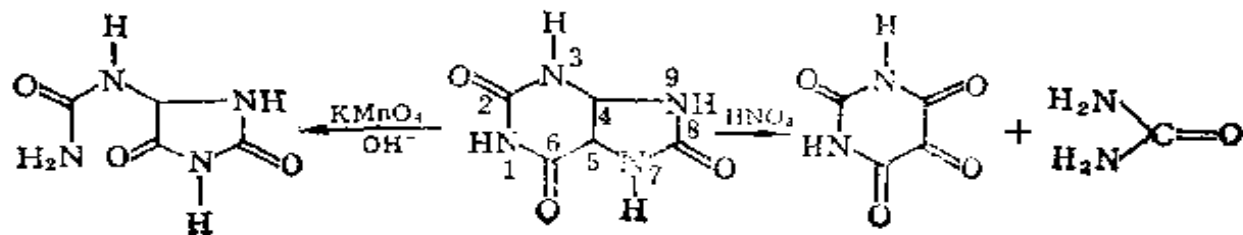
另一种类型的简单核苷化合物，叫双磷酸腺苷 (cAMP)^[28]。cAMP，是一种诱导蘑菇生长的活性成分，它能参与子实体原基的形成。近年还发现，cAMP 具有扩张冠脉血管、增强心肌收缩力和增强心排血量的作用，

所以可以用于临床。

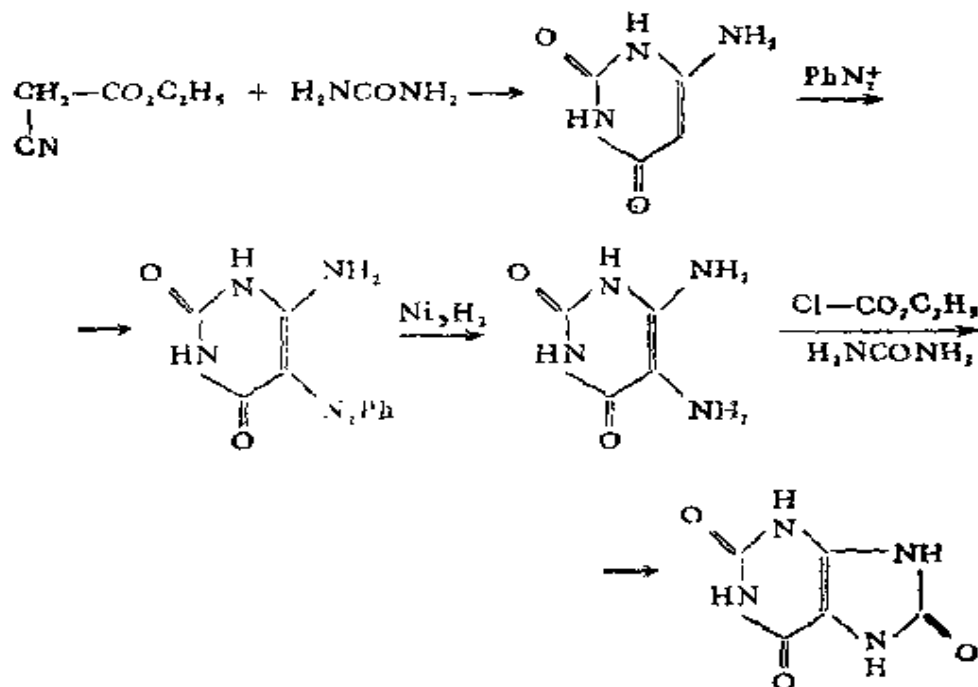
三、简单的嘌呤化合物

1. 尿酸

白色结晶，无嗅无味。最早 (1776 年) 是从人排泄出的尿中分离得到的，正常人每天约排出 600 mg 的尿酸，是一种代谢产物，也是鸟类和鳞状爬行动物和所有食肉动物的主要含氮排泄物。通过降解确定其结构为 2, 6, 8-三羰基嘌呤：

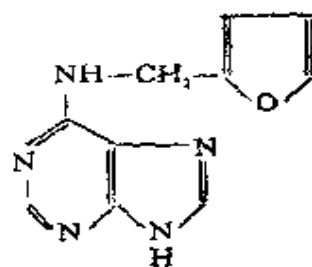


尿酸的一个重要用途是作为合成辅酶 ATP 的原料。而尿酸本身可以通过下面方法合成：



2. 细胞分裂素

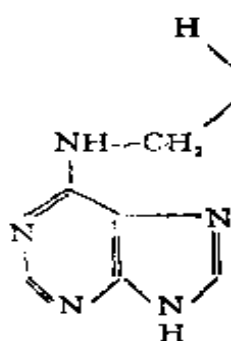
人们在研究植物的人工组织培养时，从酵母提取液和椰子汁中发现一种具有促进组织培养植物细胞分裂的作用。1955年，Miller 首先从高压灭菌后的 DNA 处理液中分离出了一种物质，命名为激动素 (Kinetin)，结构测定证明，它是嘌呤的衍生物。这是 DNA 的一种代谢产物，它能使一些容易形成多核的细胞发生胞质分裂。



1963年，Lethan 等^[29]又从未成熟的玉米种子中分离出一种激动素即玉米素，其分子结构也是 6-氨基取代嘌呤。后来，人们不但从一些高等植物中，而且从一些植物的病原菌培养液中，又陆续分离得到了一系列具有植物激动素性质的物质，它们都有促进植物细胞分裂的活性，所以统称为细胞分裂素 (Cytokinin)。这些

细胞分裂素大多数都是嘌呤衍生物。

因为细胞分裂的发现还只是近些年的事情，所以关于它们在



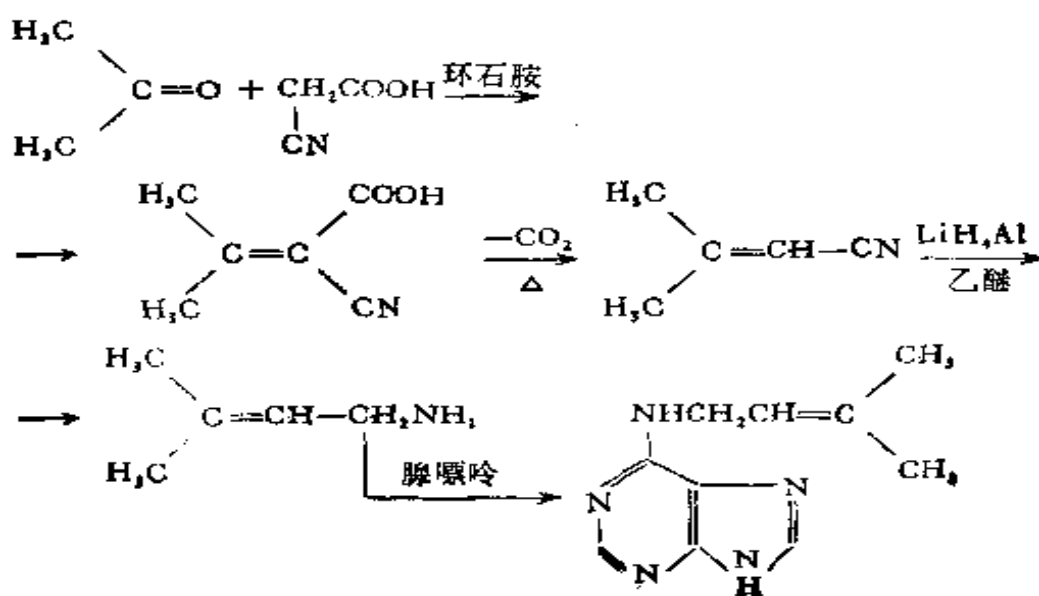
玉米素

生物体中的合成过程和存在部位、它们的生理作用机制和代谢过程以及分子结构和活性的关系等等，现在虽然有各种说法，但还是不十分清楚的。因此，从理论研究和实际应用目的出发，人们合成了几十种天然的和模拟的细胞分裂素类化合物。

例如玉米素和示踪原子标记的玉米素的合成、异戊烯基氨基嘌呤的合成等等。

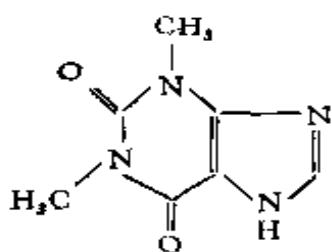
异戊烯基氨基嘌呤，也是植物体内存在的一种细胞分裂素，它可能是以核苷形成位于 *t*-RNA 反密码子 3'-末端附近，对于 *t*-RNA 的传递功能有重要影响。通过烟草愈伤组织分析法测定，它的活性比激动素大约大十倍，所以它是现在已知的细胞分裂素活性较高的一个^[36]。

异戊烯基氨基嘌呤有多种合成方法，多数都是从腺嘌呤开始的。例如：



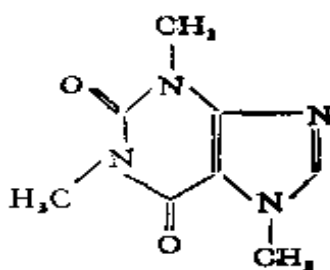
3. 其它简单嘌呤化合物

许多简单嘌呤化合物,是以生物碱的形式存在于生物体中的。尤其是在某些植物的叶子和果实中,如茶叶、可可豆等。在茶叶中已知含有多种简单的嘌呤生物碱,主要的有茶叶碱(Theophylline)、咖啡碱(Caffeine)、黄嘌呤(Xanthine)、次黄质(6-Hypoxanthine)等。从可可豆中曾分出可可碱(Theobromine),从中药地龙(蚯蚓)中分出次黄质和从车前子里分离出6-氨基嘌呤等等。



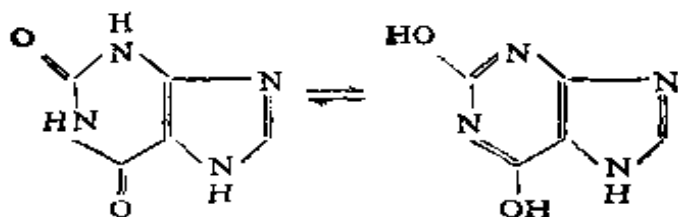
茶碱

熔点: 270—274℃

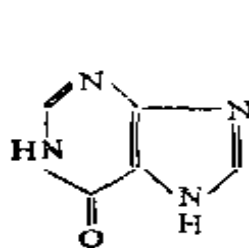


咖啡碱

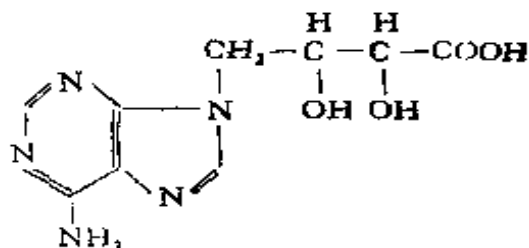
熔点: 234—237℃



黄嘌呤



次黄质



香菇嘌呤

熔点, 261—262℃

这些嘌呤生物碱都有显著的生理活性,而且大多能作为药物用于临床。例如茶碱和可可碱都有利尿作用,常用于治疗各种水肿病,水杨酸钠、可可碱是主治心脏肌水肿的临床用药;茶碱还有

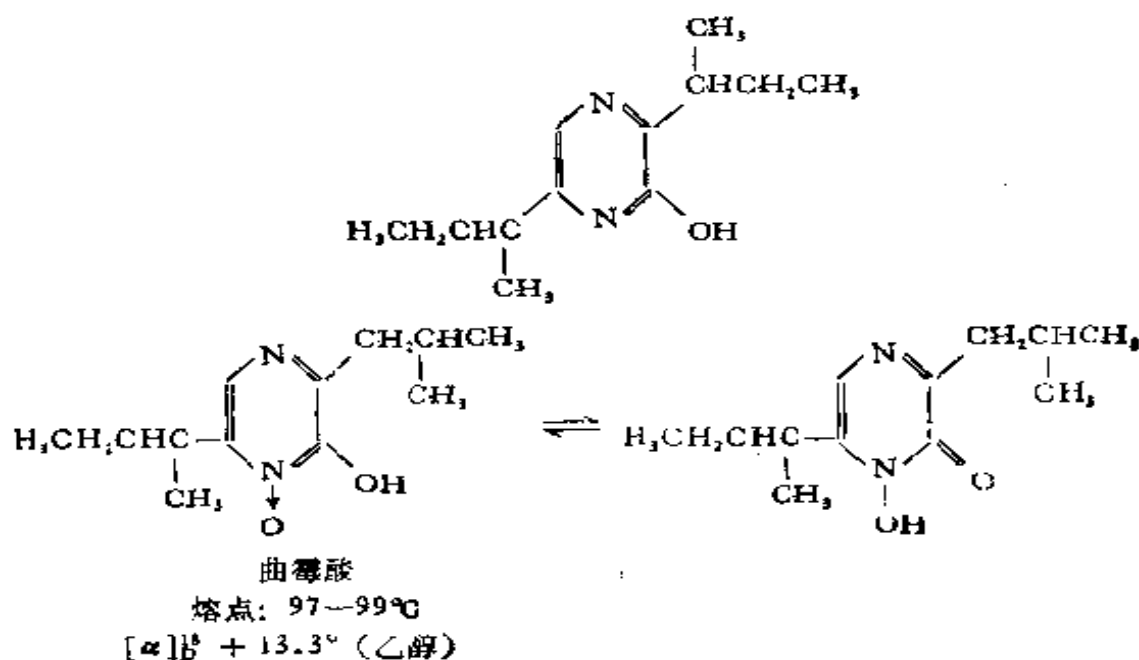
松弛平滑肌作用,医药上用它来治疗支气管痉挛等病;咖啡碱有兴奋大脑皮层的作用,它与苯甲酸钠可制成临床使用的中枢神经兴奋剂。

近年从某些香菇中提取出一些嘌呤类化合物,如香菇嘌呤(Lentinacin),它有降低胆固醇含量的活性。在结构上,这是一类新的天然嘌呤化合物,9-位环氮原子上不是与核糖相连,而是一个羟基酸。

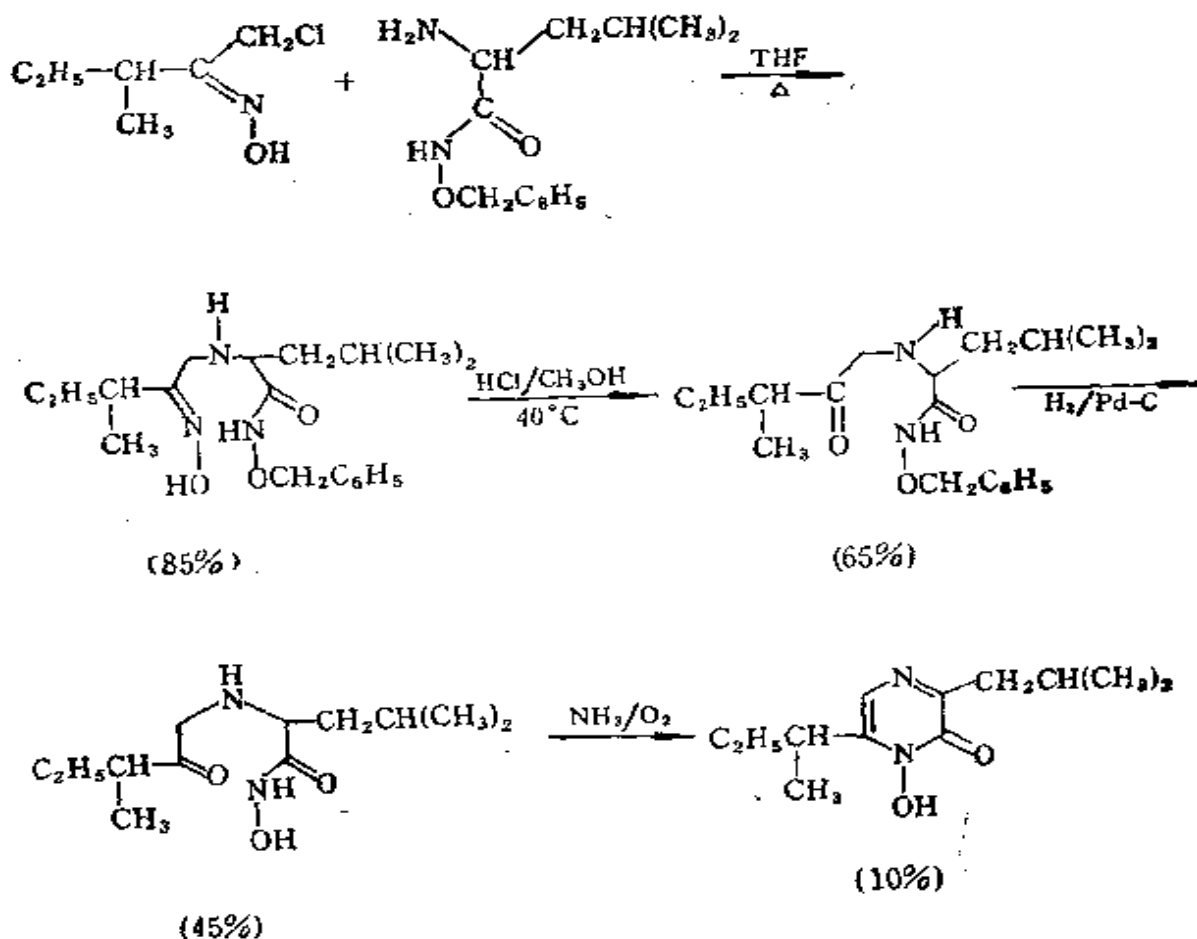
四、二嗪类化合物

天然存在的二嗪类化合物,除了上面提到的复杂分子外,还从植物、动物和某些菌类中发现了一些分子量较小的具有重要生理活性的取代嘧啶、取代吡嗪和它们的苯骈衍生物。但是,天然存在的吡嗪类化合物,至今还尚未发现。

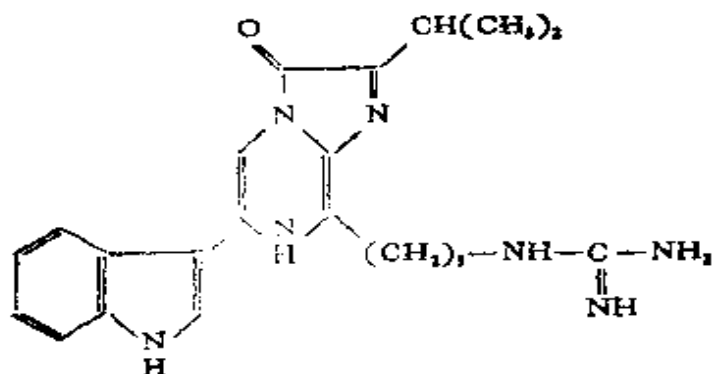
White 发现,黄曲霉能产生出一种具有抗菌作用的物质,后来他从中分离出两个化合物,其一是 2-羟基-3,6-二异丁基吡嗪,其二是曲霉酸(Aspergillic acid),后者是一种抗菌素,它的分子结构有 a 型和 b 型,并为互变异构体。



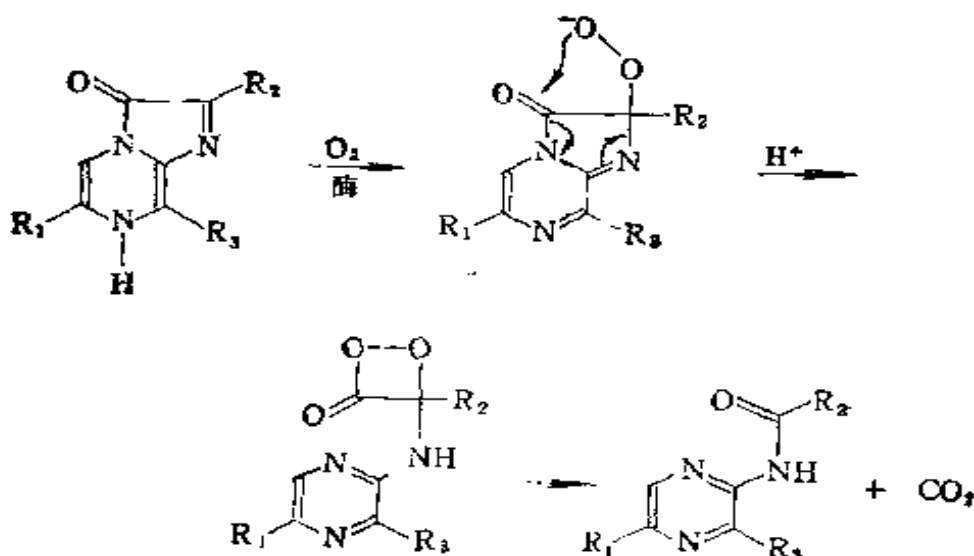
曲霉酸可以用下面的方法合成^[11]：



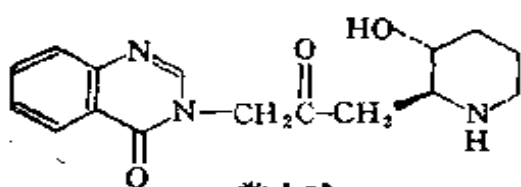
在研究某些生物的发光功能时发现，有的生物体中的发光物质是吡嗪的衍生物，例如，一种介形亚纲动物（Ostracod）的发光原因是由于它含有一种发光物质荧光素（Cypridina），结构测定



表明,它是取代的二氢吡嗪化合物,如图所示,荧光素的发光机理,可能和萤火虫中的情形相似,首先也是在酶作用下产生激发态的氧,如下列所示:



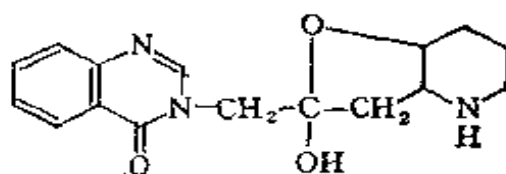
最重要的天然存在的取代嘧啶化合物,是维生素 B_1 , 即硫胺素。它是人和动物饮食中不可缺少的营养成分。中药常山是一种抗疟药物,其中的有效成分是常山碱和异常山碱。它们都是苯骈嘧啶类化合物。



常山碱

熔点: $139-140^{\circ}C$

$[\alpha]_D^{25} + 28^{\circ}(C_2H_5OH)$

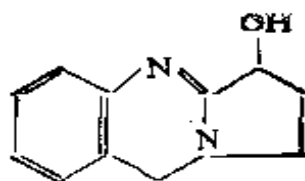


异常山碱

熔点: $129-130^{\circ}C$

$[\alpha]_D^{25} + 31^{\circ}(C_2H_5OH)$

我国云南的栽培植物鸭嘴花,其叶可入药,对于治疗气喘很有效,其有效成分叫做鸭嘴花碱。也是苯骈嘧啶环系的化合物,

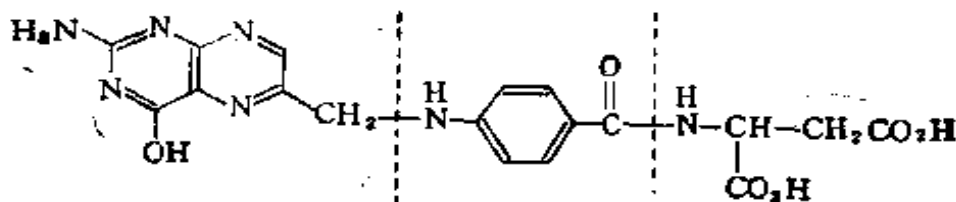


鸭嘴花碱
熔点: 210℃

五、蝶啶化合物

1. 叶酸

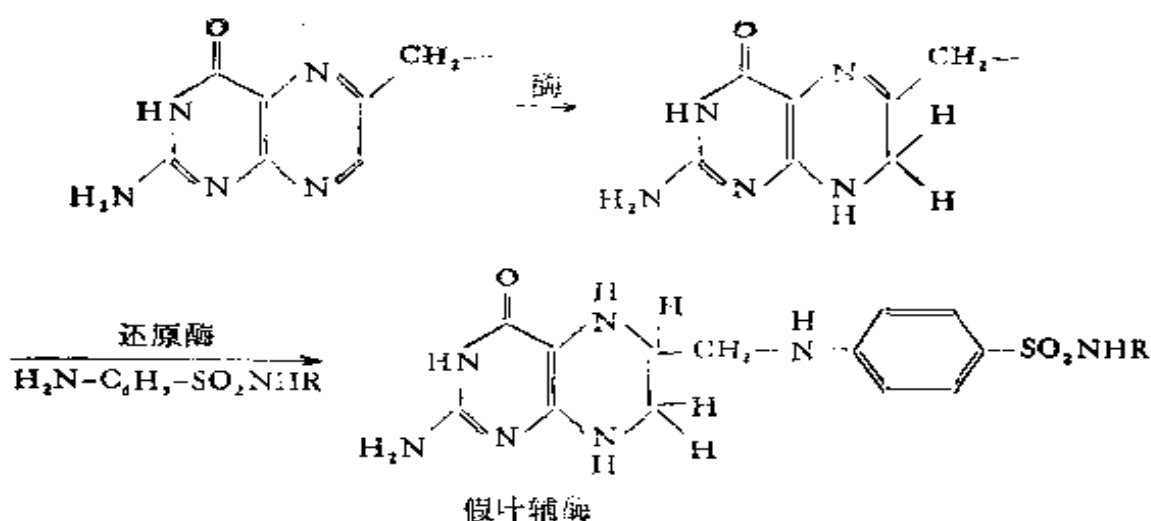
它是最重要的天然蝶啶化合物之一。广泛存在于菠菜等绿色蔬菜中,人和动物的肝、肾中也有相当的含量。属B族维生素,是人体必需的营养成分之一。临床可用作抗贫血药物。叶酸分子是由三部分组成的,蝶啶环、对氨基苯甲酸残基和谷氨酸残基。



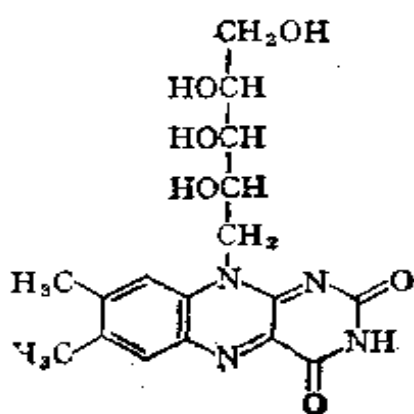
叶酸

$$[\alpha]_D^{25} + 23^\circ (0.1\text{mol/L NaOH})$$

叶酸在生物体内的转化过程,首先是在细胞内被酶还原为二氢叶酸,然后再进一步被二氢叶酸还原酶还原,生成四氢叶酸。四氢叶酸才是真正的起辅酶作用的维生素,叫做叶辅酶。关于叶酸的这个生化过程的揭示是异常重要的,因为通常人体的内叶酸是通过饮食吸入的,但是细菌内的叶酸是靠自身合成的。因此,可以设法加入一些类似结构的小分子化合物,使之合成一系列假叶辅酶,从而使细菌缺少真正的生长因子叶辅酶而死亡,这就是各种磺胺药的抗菌作用机理。显然,当所选择的异物结构与对氨基苯甲酰胺基部分越相似(指形状和大小),其效果就会越好,这就是筛选一



系列磺胺药的化学依据。



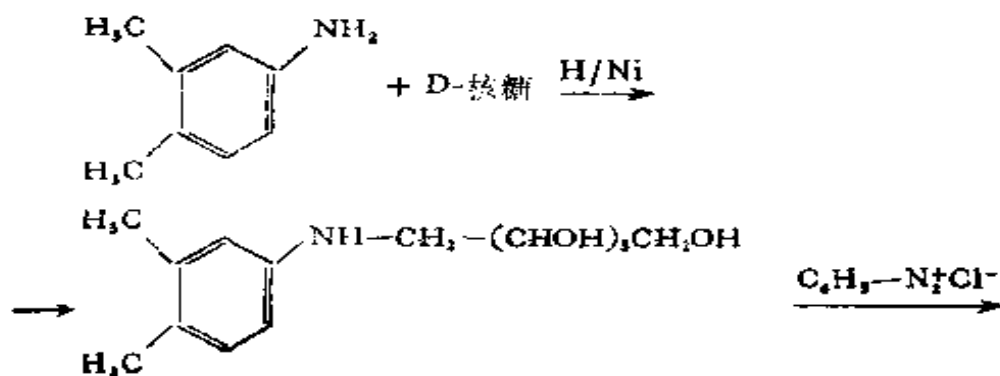
核黄素

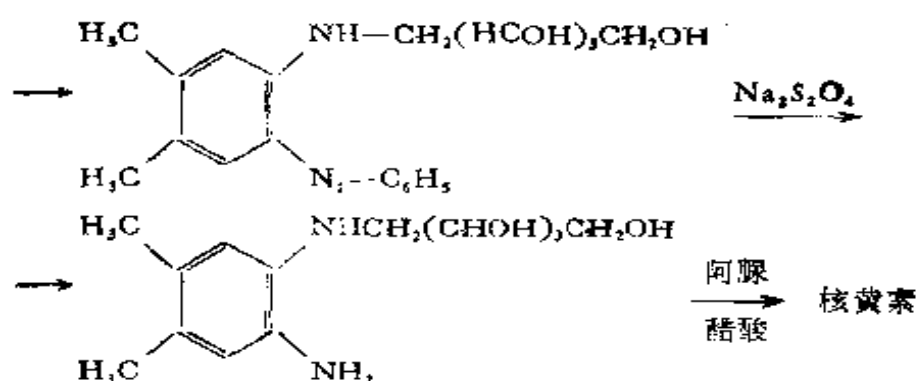
2. 核黄素

核黄素，又称维生素 B₂，是一种有荧光色素的固体。熔点 280°C (分解)，广泛存在于生物细胞组织中，小米、大豆和鸡蛋中含量较多，是蛋黄的黄色色素。最早是从麦粒发酶液中提取出来的。核黄素能参与动物体内的氧化还原过程，人体中缺少核黄素会发生口角炎、结膜炎等病症。核黄素是咯嗪的衍生物。

核黄素是咯嗪的衍生物。

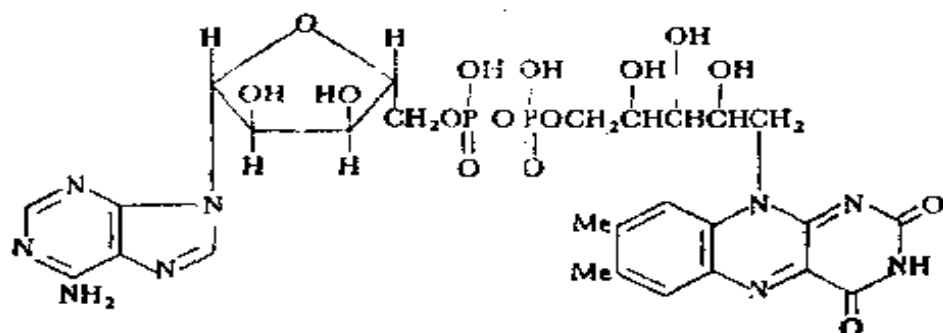
核黄素可以由 3, 4-二甲基苯胺开始合成^[32]：





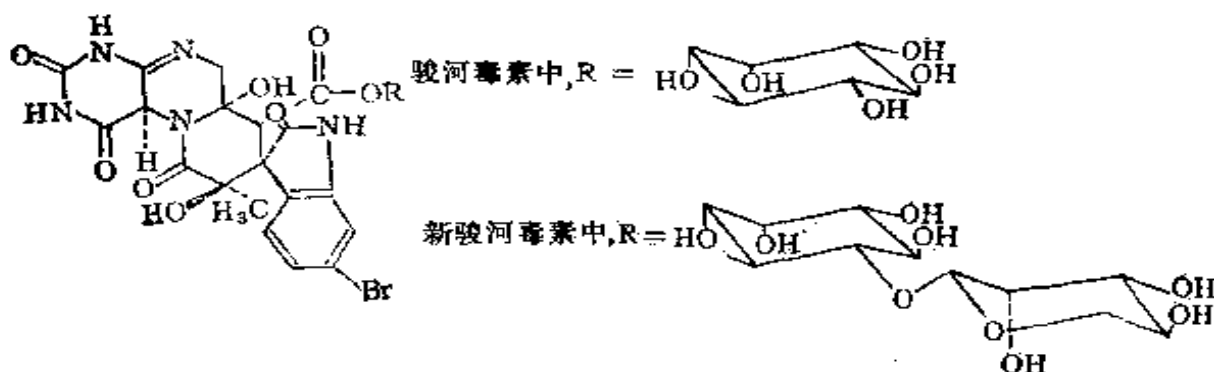
3. 酶辅基 FAD

又叫黄色素腺嘌呤二核苷酸 (Flavin-Adenine Dinucleotide) 是生物体中氧化还原过程的催化剂, 它也是咯嗪的衍生物:



4. 骏河毒素 (Surugatoxin)

近年 (1981 年), 从日本东风螺中分离出两种毒素, 名为骏河毒素和新骏河毒素¹³³¹。它们都是带有螺环和联合的蝶啶环的复杂



分子。新骏河毒素有抗胆碱的活性, $0.003 \mu\text{g}$ 就能引起散瞳作用。

考 文 献

- [1] T. J. Carphill, *Ann. Chem. Soc.*, **87**, 105 (1965).
- [2] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **91**, 37 (1958).
 b. A. Hirschberg et al., *J. Org. Chem.*, **26**, 2756 (1961).
 c. A. Albert et al., *J. Chem. Soc.*, 1054 (1954).
- [3] a. T. Nakagome, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 105 (1963).
 b. B. Klein et al., *J. Org. Chem.*, **28**, 1682 (1963).
- [4] British Patent, 794870 (1958).
- [5] S. Sako, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 269 (1966).
- [6] a. R. L. Letsinger et al., *J. Org. Chem.*, **21**, 812 (1956).
 b. D. Bryce-Smith et al., *Chem. Ind. (London)*, 495 (1964).
 c. T. D. Heyes et al., *J. Chem. Soc.*, 328 (1951).
- [7] A. Holland, *Chem. Ind. (London)*, 786 (1954).
- [8] R. D. Chambers et al., *J. Chem. Soc., Perkin*, **1**, 1130 (1975).
- [9] a. G. M. Blackburn et al., *J. Chem. Soc.*, (c); 2239 (1966).
 b. E. Ben-Hur et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **148**, 355 (1967).
- [10] J. Levisailles, *Bull. Soc. Chim. France*, 1004 (1957).
- [11] R. L. Jones et al., *J. Chem. Soc.*, (c) 2251 (1969).
- [12] a. E. J. Volker et al., *J. Org. Chem.*, **35**, 3615 (1970).
 b. R. G. Amiet et al., *Aust. J. Chem.*, **21**, 1279 (1968).
- [13] a. R. R. Hant et al., *J. Chem. Soc.*, 525 (1959).
 b. N. Whittaker, *ibid.*, 1646 (1953).
- [14] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **90**, 942 (1957).
 b. W. H. Davies et al., *J. Chem. Soc.*, 347 (1948).
- [15] J. P. Marion et al., *Chimia*, **21**, 510 (1967).
- [16] a. R. G. Jones et al., *Org. Syn.*, **30**, 86 (1950).
 b. A. Zmujdzin, *Pol. Pat.*, 69644 (1974).
 c. C. A. **81**, 77966z (1974).
- [17] a. K. Schofield et al., *J. Chem. Soc.*, 2393 (1949).
 b. J. M. Bruce, *ibid.*, 2366 (1959).
 c. L. S. Bestord et al., *ibid.*, 4037 (1964).
- [18] a. W. L. F. Armarego, *J. Appl. Chem.*, **11**, 70 (1961).
 b. K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 1927 (1952).
- [19] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds*, 3rd, Ed. P. 413.
- [20] W. Traube, *Chem. Ber.*, **33**, 1371 (1900).
- [21] J. Sarasin et al., *Helv. Chim. Acta.*, **7**, 713 (1924).
- [22] O. Isay, *Chem. Ber.*, **39**, 250 (1906).
- [23] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds*, 3rd, Ed. P. 434.
- [24] *ibid.*, P. 421; 426.

考 文 献

- [1] T. J. Carphill, *Ann. Chem. Soc.*, **87**, 100 (1965).
- [2] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **91**, 37 (1958).
 b. A. Hirschberg et al., *J. Org. Chem.*, **26**, 2756 (1961).
 c. A. Albert et al., *J. Chem. Soc.*, 1054 (1954).
- [3] a. T. Nakagome, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 105 (1963).
 b. B. Klein et al., *J. Org. Chem.*, **28**, 1682 (1963).
- [4] British Patent, 794870 (1958).
- [5] S. Sako, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 269 (1966).
- [6] a. R. L. Letsinger et al., *J. Org. Chem.*, **21**, 812 (1956).
 b. D. Bryce-Smith et al., *Chem. Ind. (London)*, 495 (1964).
 c. T. D. Heyes et al., *J. Chem. Soc.*, 328 (1951).
- [7] A. Holland, *Chem. Ind. (London)*, 786 (1954).
- [8] R. D. Chambers et al., *J. Chem. Soc., Perkin.*, **1**, 1130 (1975).
- [9] a. G. M. Blackburn et al., *J. Chem. Soc.*, (c); 2239 (1966).
 b. E. Ben-Hur et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **148**, 355 (1967).
- [10] J. Levisailles, *Bull. Soc. Chim. France.*, 1004 (1957).
- [11] R. L. Jones et al., *J. Chem. Soc.*, (c) 2251 (1969).
- [12] a. E. J. Volker et al., *J. Org. Chem.*, **35**, 3615 (1970).
 b. R. G. Amiet et al., *Aust. J. Chem.*, **21**, 1279 (1968).
- [13] a. R. R. Hant et al., *J. Chem. Soc.*, 525 (1959).
 b. N. Whittaker, *ibid.*, 1646 (1953).
- [14] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **90**, 942 (1957).
 b. W. H. Davies et al., *J. Chem. Soc.*, 347 (1948).
- [15] J. P. Marion et al., *Chimia.*, **21**, 510 (1967).
- [16] a. R. G. Jones et al., *Org. Syn.*, **30**, 86 (1950).
 b. A. Zmujdzin, *Pol. Pat.*, 69644 (1974).
 c. C. A. **81**, 77966z (1974).
- [17] a. K. Schofield et al., *J. Chem. Soc.*, 2393 (1949).
 b. J. M. Bruce, *ibid.*, 2366 (1959).
 c. L. S. Bestord et al., *ibid.*, 4037 (1964).
- [18] a. W. L. F. Armarego, *J. Appl. Chem.*, **11**, 70 (1961).
 b. K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 1927 (1952).
- [19] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds.*, 3rd, Ed. P. 413.
- [20] W. Traube, *Chem. Ber.*, **33**, 1371 (1900).
- [21] J. Sarasin et al., *Helv. Chim. Acta.*, **7**, 713 (1924).
- [22] O. Isay, *Chem. Ber.*, **39**, 250 (1906).
- [23] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds.*, 3rd, Ed. P. 434.
- [24] *ibid.*, P. 421; 426.

考 文 献

- [1] T. J. Carpien, *Ann. Chem. Soc.*, **87**, (1965).
- [2] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **91**, 37(1958).
 b. A. Hirschberg et al., *Org. Chem. J.*, **2756**(1961).
 c. A. Albert et al., *J. Chem. Soc.*, (1954).
- [3] a. T. Nakagome, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 65(1963).
 b. B. Klein et al., *J. Org. Chem.*, **28**, 1682(1963).
- [4] British Patent, 794870(1958).
- [5] S. Sako, *Chem. Pharm. Bull* (Tokyo), **16**, 269(1966).
- [6] a. R. L. Letsinger et al., *J. Org. Chem.*, **21**, 812(1956).
 b. D. Bryce-Smith et al., *Chem. Ind* (London), 495(1964).
 c. T. D. Heyes et al., *J. Chem. Soc.*, 328(1951).
- [7] A. Holland, *Chem. Ind* (London), 786(1954).
- [8] R. D. Chambers et al., *J. Chem. Soc., Perkin.*, **1**, 1130(1975).
- [9] a. G. M. Blackburn et al., *J. Chem. Soc.*, (c); 2239(1966).
 b. E. Ben-Hur et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **148**, 355(1967).
- [10] J. Levisailles, *Bull. Soc. Chim. France.*, 1004(1957).
- [11] R. L. Jones et al., *J. Chem. Soc.*, (c) 2251 (1969).
- [12] a. E. J. Volker et al., *J. Org. Chem.*, **35**, 3615(1970).
 b. R. G. Amiet et al., *Aust. J. Chem.*, **21**, 1279(1968).
- [13] a. R. R. Hant et al., *J. Chem. Soc.*, 525(1959).
 b. N. Whittaker, *ibid.*, 1646(1953).
- [14] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **90**, 942(1957).
 b. W. H. Davies et al., *J. Chem. Soc.*, 347(1948).
- [15] J. P. Marion et al., *Chimia.*, **21**, 510(1967).
- [16] a. R. G. Jones et al., *Org. Syn.*, **30**, 86(1950).
 b. A. Zmujdzin, *Pol. Pat.*, 69644 (1974).
 c. C. A. **81**, 77966z (1974).
- [17] a. K. Schofield et al., *J. Chem. Soc.*, 2393(1949).
 b. J. M. Bruce, *ibid.*, 2366(1959).
 c. L. S. Bestord et al., *ibid.*, 4037 (1964).
- [18] a. W. L. F. Armarego, *J. Appl. Chem.*, **11**, 70(1961).
 b. K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 1927(1952).
- [19] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds.*, 3rd, Ed. P. 413.
- [20] W. Traube, *Chem. Ber.*, **33**, 1371(1000).
- [21] J. Sarasin et al., *Helv. Chim. Acta.*, **7**, 713(1924).
- [22] O. Isay, *Chem. Ber.*, **39**, 250(1906).
- [23] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds.*, 3rd. Ed, P. 434.
- [24] *ibid.*, P. 421; 426.

考 文 献

- [1] T. J. Carpien, *Ann. Chem. Soc.*, **87**, 105 (1965).
- [2] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **91**, 37(1958).
 b. A. Hirschberg et al., *J. Org. Chem.*, **26**, 2756(1961).
 c. A. Albert et al., *J. Chem. Soc.*, 1054(1954).
- [3] a. T. Nakagome, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 105(1963).
 b. B. Klein et al., *J. Org. Chem.*, **28**, 1682(1963).
- [4] British Patent, 794870(1958).
- [5] S. Sako, *Chem. Pharm. Bull* (Tokyo), **16**, 269(1966).
- [6] a. R. L. Letsinger et al., *J. Org. Chem.*, **21**, 812(1956).
 b. D. Bryce-Smith et al., *Chem. Ind* (London), 495(1964).
 c. T. D. Heyes et al., *J. Chem. Soc.*, 328(1951).
- [7] A. Holland, *Chem. Ind* (London), 786(1954).
- [8] R. D. Chambers et al., *J. Chem. Soc., Perkin.*, **1**, 1130(1975).
- [9] a. G. M. Blackburn et al., *J. Chem. Soc.*, (c); 2239(1966).
 b. E. Ben-Hur et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **148**, 355(1967).
- [10] J. Levisailles, *Bull. Soc. Chim. France.*, 1004(1957).
- [11] R. L. Jones et al., *J. Chem. Soc.*, (c) 2251 (1969).
- [12] a. E. J. Volker et al., *J. Org. Chem.*, **35**, 3615(1970).
 b. R. G. Amiet et al., *Aust. J. Chem.*, **21**, 1279(1968).
- [13] a. R. R. Hant et al., *J. Chem. Soc.*, 525(1959).
 b. N. Whittaker, *ibid.*, 1646(1953).
- [14] a. H. Brederer et al., *Chem. Ber.*, **90**, 942(1957).
 b. W. H. Davies et al., *J. Chem. Soc.*, 347(1948).
- [15] J. P. Marion et al., *Chimia.*, **21**, 510(1967).
- [16] a. R. G. Jones et al., *Org. Syn.*, **30**, 86(1950).
 b. A. Zmujdzin, *Pol. Pat.*, 69644 (1974).
 c. C. A. **81**, 77966z (1974).
- [17] a. K. Schofield et al., *J. Chem. Soc.*, 2393(1949).
 b. J. M. Bruce, *ibid.*, 2366(1959).
 c. L. S. Bestord et al., *ibid.*, 4037 (1964).
- [18] a. W. L. F. Armarego, *J. Appl. Chem.*, **11**, 70(1961).
 b. K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 1927(1952).
- [19] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds.*,
 3rd, Ed. P. 413.
- [20] W. Traube, *Chem. Ber.*, **33**, 1371(1000).
- [21] J. Sarasin et al., *Helv. Chim. Acta.*, **7**, 713(1924).
- [22] O. Isay, *Chem. Ber.*, **39**, 250(1906).
- [23] R. M. Acheson, *An Introduction to the chemistry of heterocyclic compounds.*,
 3rd. Ed, P. 434.
- [24] *ibid.*, P. 421; 426.