



回顾：羰基亲核加成反应小结

羰基亲核加成反应小结

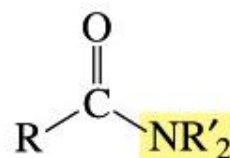
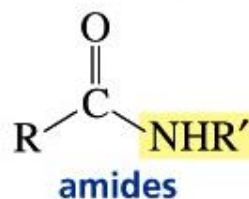
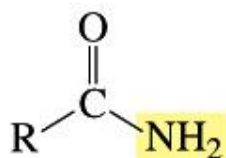
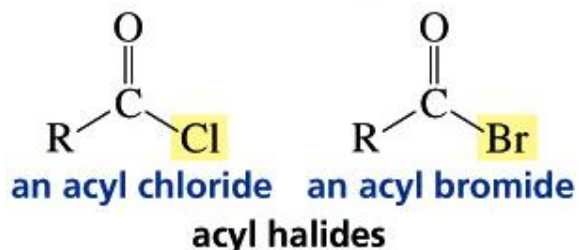
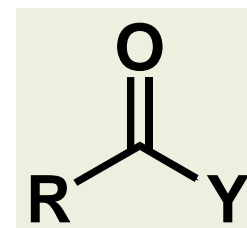
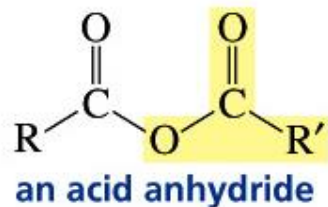
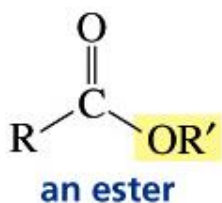
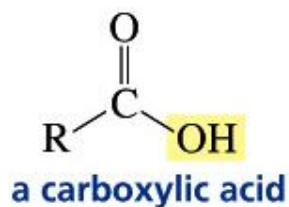
1. 概述--- 结构、机理、反应活性、立体化学

各种含羰基的化合物

(1) Class I --- 醛和酮

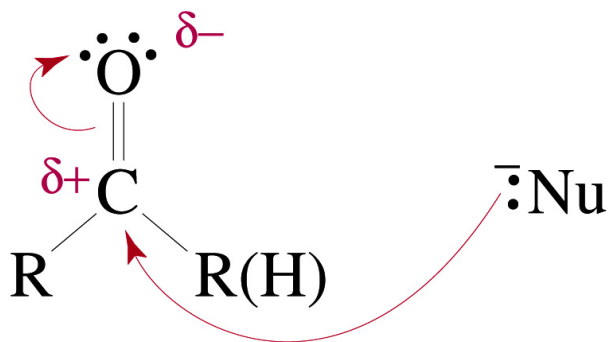
主要发生亲核加成反应。

(2) Class II --- 羧酸及其衍生物，主要发生亲核取代反应。

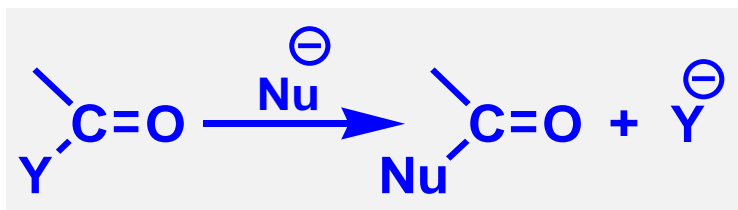
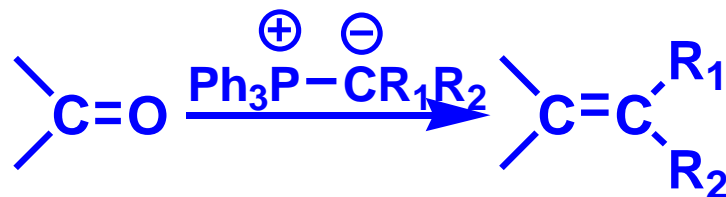
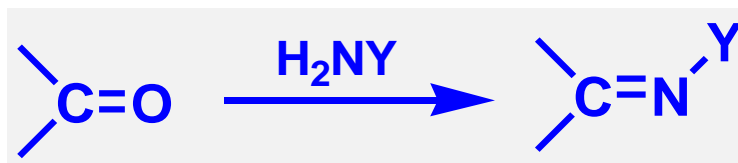
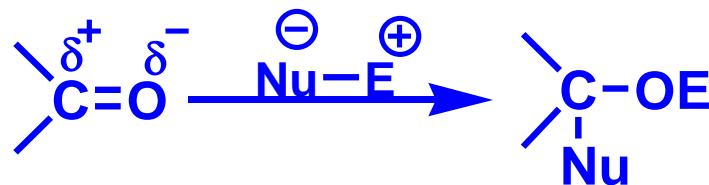


羰基化合物的结构特征之一：

- 羰基 $C=O$ 可以接受亲核试剂的进攻，发生亲核加成反应、亲核取代反应。



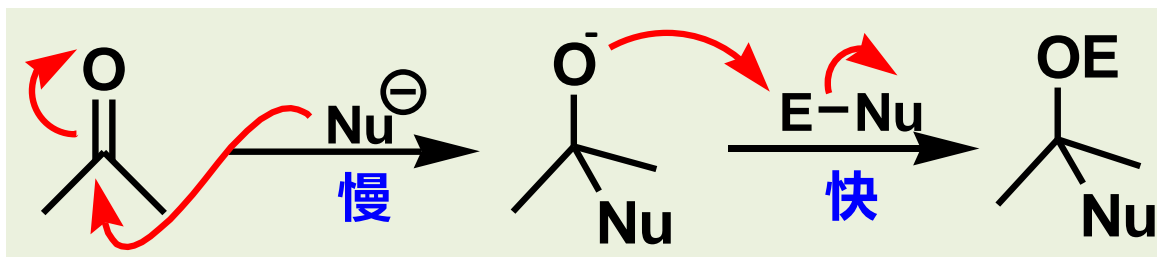
➤ O、S、C、N亲核试剂



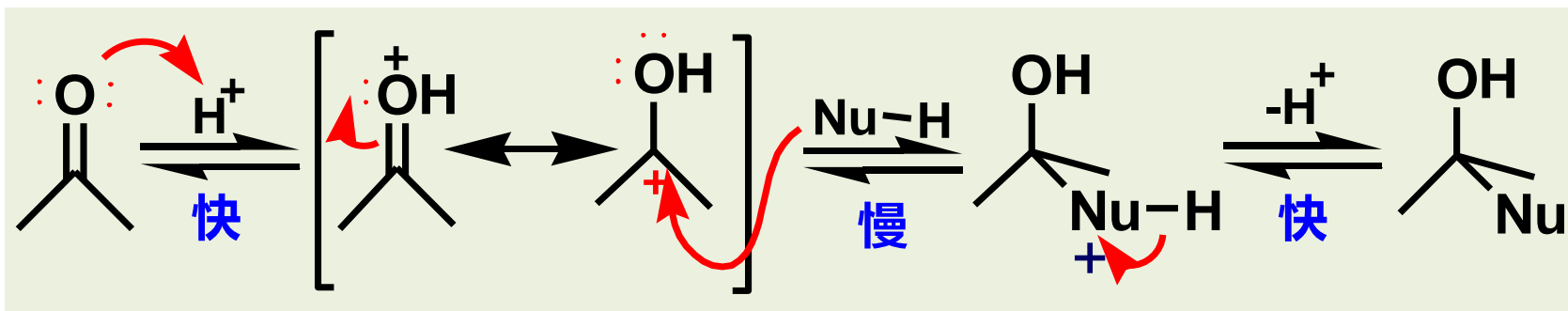
羰基亲核加成反应小结

1. 概述--- 结构、机理、反应活性、立体化学

● 碱性条件下

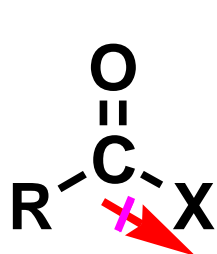


● 酸性条件下

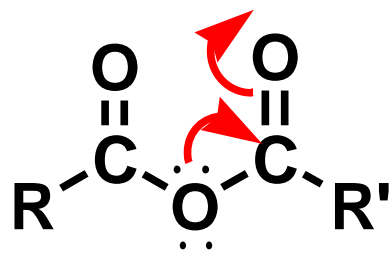


羰基亲核加成反应小结

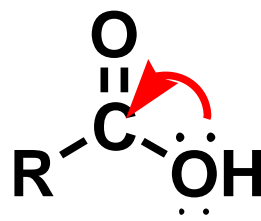
1. 概述--- 结构、机理、**反应活性**、立体化学



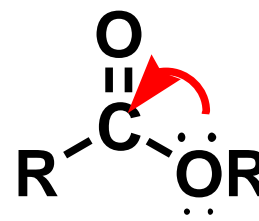
酰卤



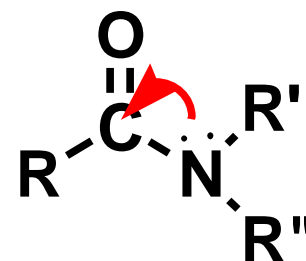
酸酐



羧酸



酯



酰胺

酰卤 > **酸酐** > **醛** > **酮** > **羧酸** ~ **酯** > **酰胺**

➤ 取决于与羰基相连基团的电子效应。

羰基亲核加成反应小结

1. 概述--- 结构、机理、反应活性、立体化学

2. 含 O、S 亲核试剂

包括 H_2O , ROH , RSH 和 NaHSO_3

缩硫酮

羰基的保护

醛酮的分离纯化

3. 含 N 亲核试剂

(1) RNH_2 and NH_2Z

(2) R_2NH

亚胺及其衍生物的形成

烯胺的形成

4. 含 C 亲核试剂 ---- C-C 键的形成

(1) CN^-

α -羟基腈、 α -羟基酸和 β -氨基醇

(2) $\text{C}\equiv\text{CR}$

炔醇

(3) 有机金属试剂

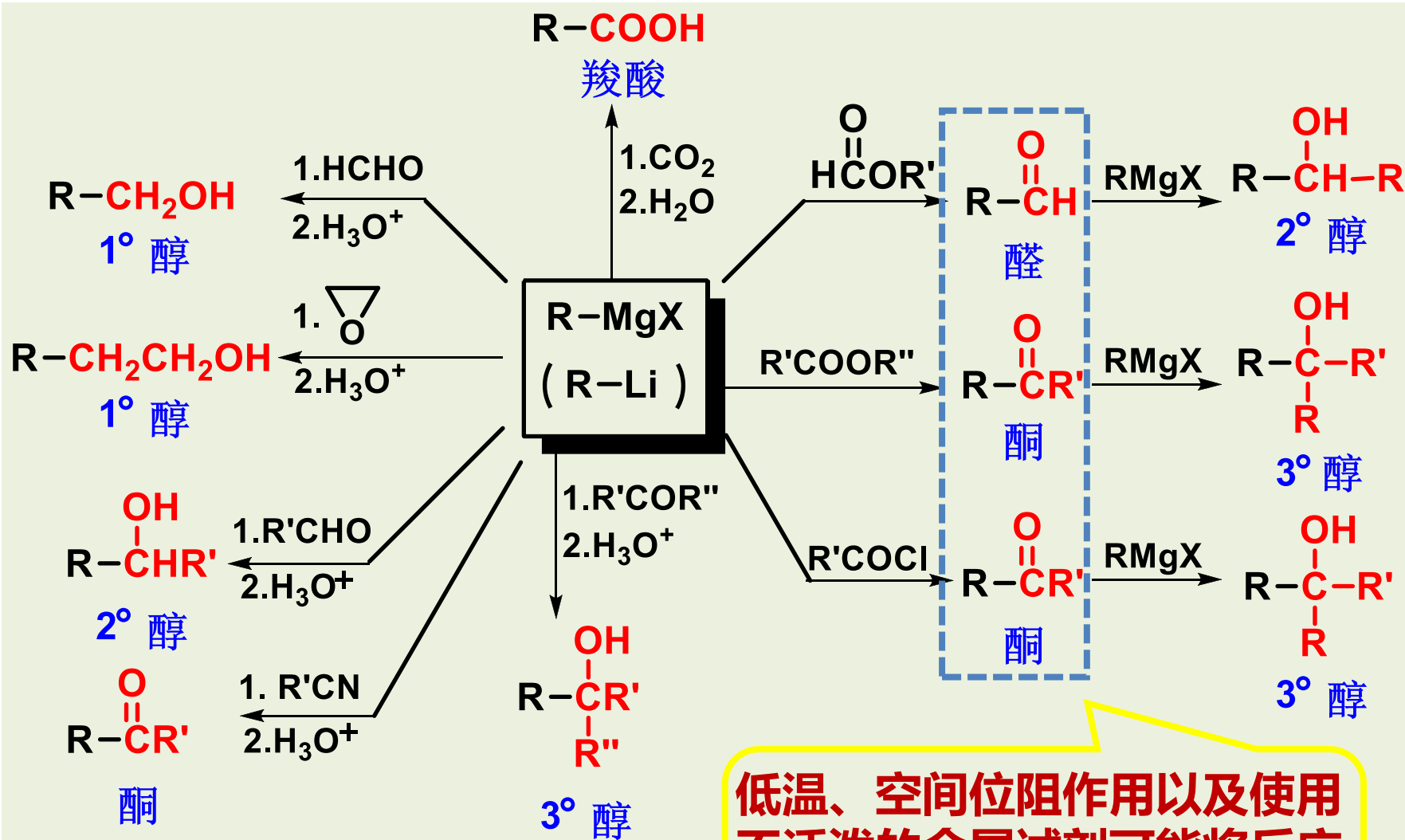
各级醇、醛酮

与醛、酮、环氧、 CO_2 、
酯、酰卤、 CN^-

(4) Ylide 试剂

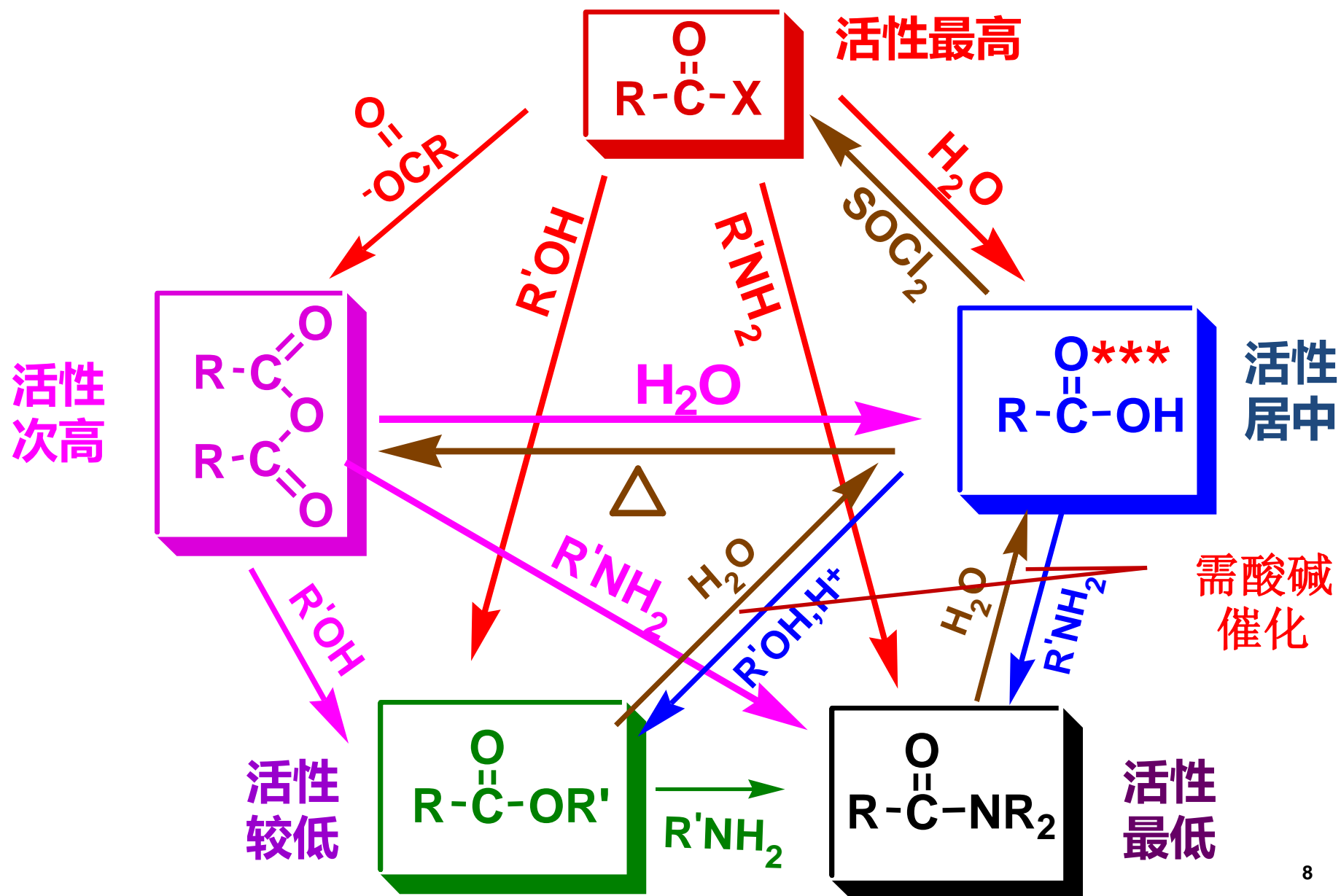
$\text{C}=\text{C}$

格氏试剂的应用总览



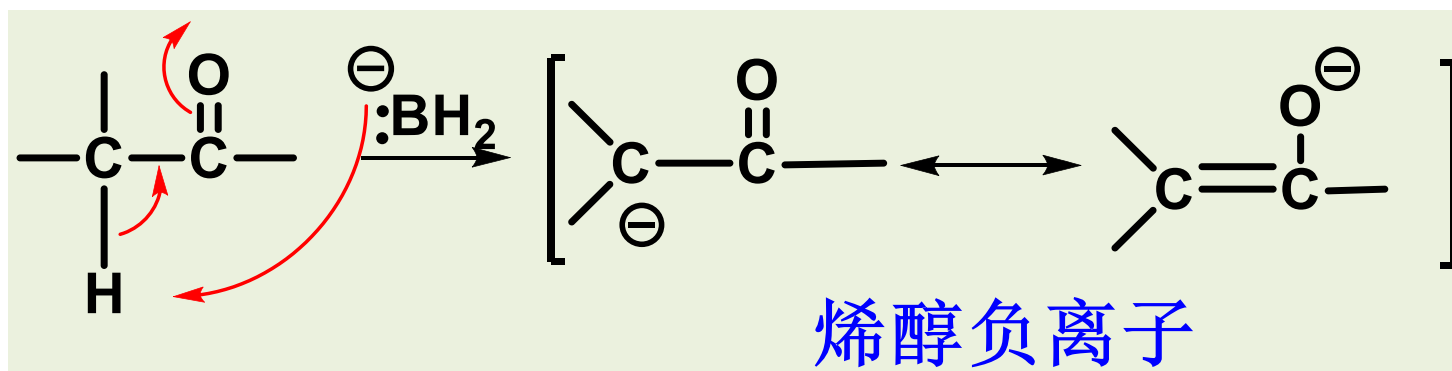
低温、空间位阻作用以及使用不活泼的金属试剂可能将反应控制在酮的阶段。

羧酸衍生物的相互转化



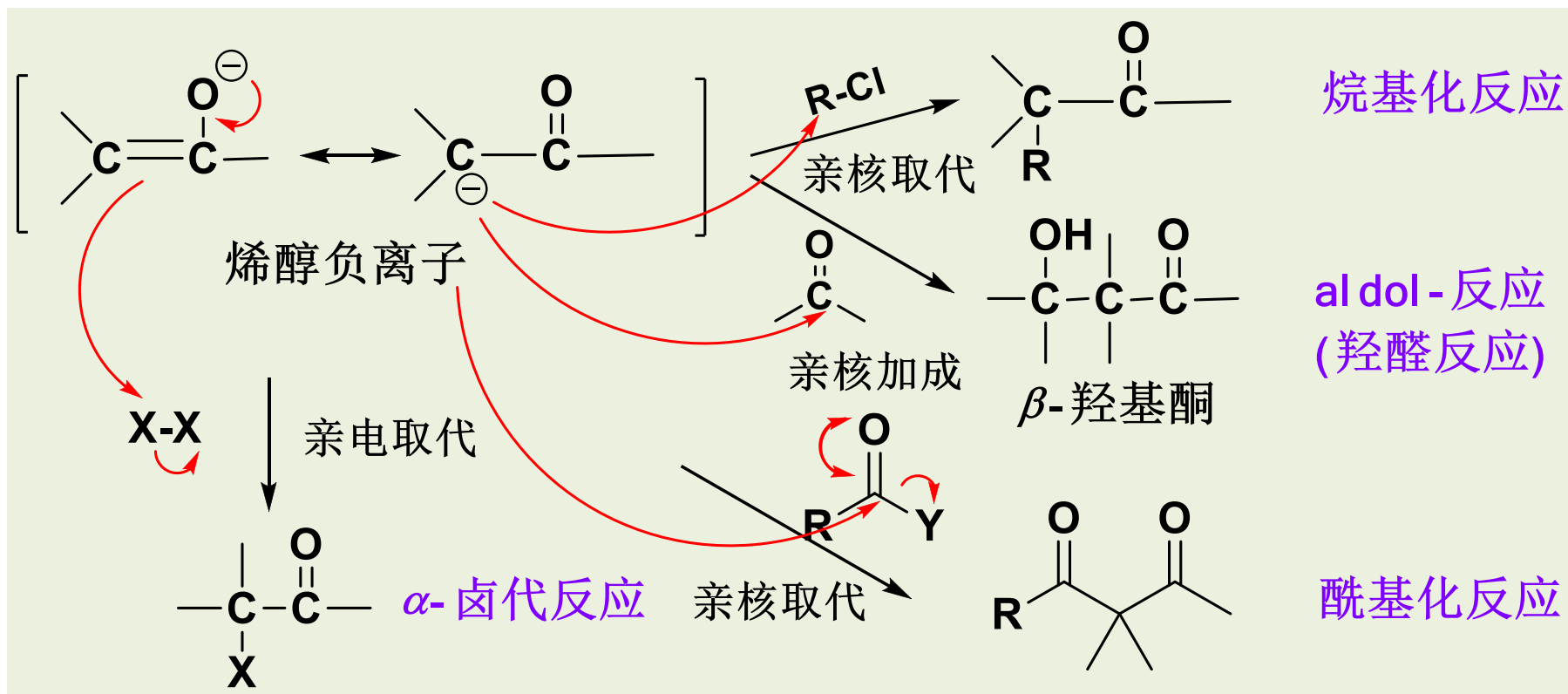
羰基化合物的结构特征之二：

- 羰基 $\text{C}=\text{O}$ 的吸电子作用使得 $\alpha\text{-H}$ 具有明显的酸性，在碱性条件下可以解离，生成烯醇负离子，从而成为亲核试剂，进攻羰基碳或卤代烃，发生亲核加成反应、亲核取代反应。

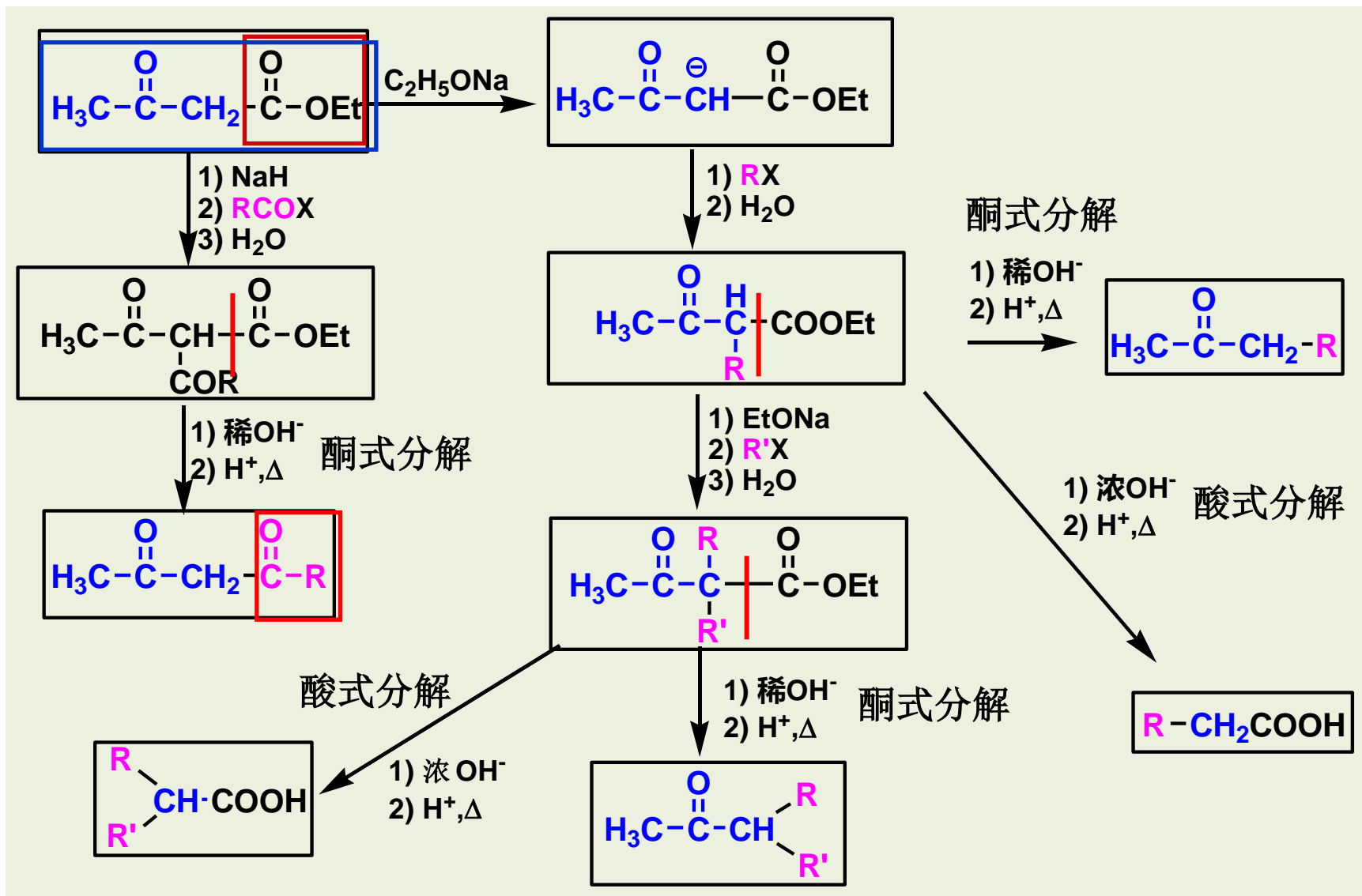


- 烯醇负离子由于羰基的共轭作用得以稳定。

- 烯醇中的 $C=C$ 双键接受亲电试剂进攻，发生 α -卤代反应。醛酮、羧酸和酰卤可以发生该反应。
- 烯醇负离子作为亲核试剂，进攻卤代烃的缺电子碳，则发生亲核取代反应；进攻羰基碳则发生亲核加成反应。



β - 二羰基化合物的反应与应用





期中考试情况分析

	人数	平均分	最高分	最低分	90以上	80-90	70-80	60-70	50-60	50以下
A班	60	62.2	93.5	18	1	6	15	12	17	9
B班	59-1	65.5	94.5	37.5	3	8	15	13	6	13



中山大學
SUN YAT-SEN UNIVERSITY

SUN YAT-SEN UNIVERSITY SUN YAT-SEN UNIVERSITY

第十四章 有机含氮化合物

Nitrogen containing compounds

主讲教师：鲁桂 教授

中山大学药学院

E-mail: lugui@mail.sysu.edu.cn



- **有机含氮化合物**：分子中N原子和C原子直接相连的有机化合物，也可以看成是烃分子中的一个或几个**氢原子**被**含氮的官能团**所取代的衍生物。



硝基化合物



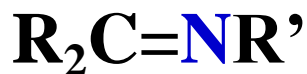
胺



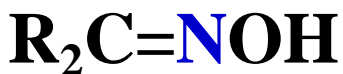
酰胺



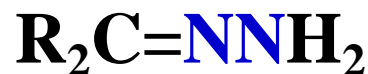
腈 Jing



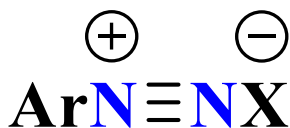
亚胺



肟



腙



重氮化合物



偶氮化合物

chong



第一节

- 硝基化合物

第二节

- 胺类化合物

- 一、结构、分类和命名

- 二、物理性质

- 三、化学性质

- 四、胺的制备

第三节

- 季铵盐和季铵碱

- 一、季铵盐

- 二、季铵碱

第四节

- 重氮化合物和偶氮化合物

第五节

- 卡宾



第一节

• 硝基化合物

第二节

• 胺类化合物

• 一、结构、分类和命名

• 二、物理性质

• 三、化学性质

• 四、胺的制备

第三节

• 季铵盐和季铵碱

• 一、季铵盐

• 二、季铵碱

第四节

• 重氮化合物和偶氮化合物

第五节

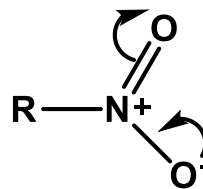
• 卡宾



一、结构、分类和命名

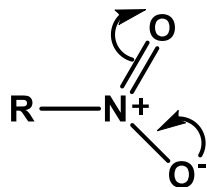
1. 结构 烃分子中的氢原子被 **硝基 (-NO₂)** 取代的化合物。

通式: R-NO₂ 或 Ar-NO₂

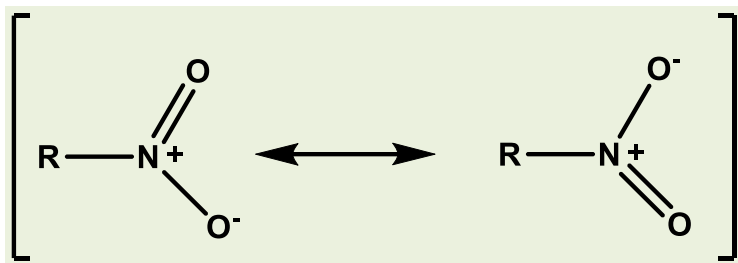


硝基化合物的结构

通式: $R-NO_2$ 或 $Ar-NO_2$



硝基化合物的结构

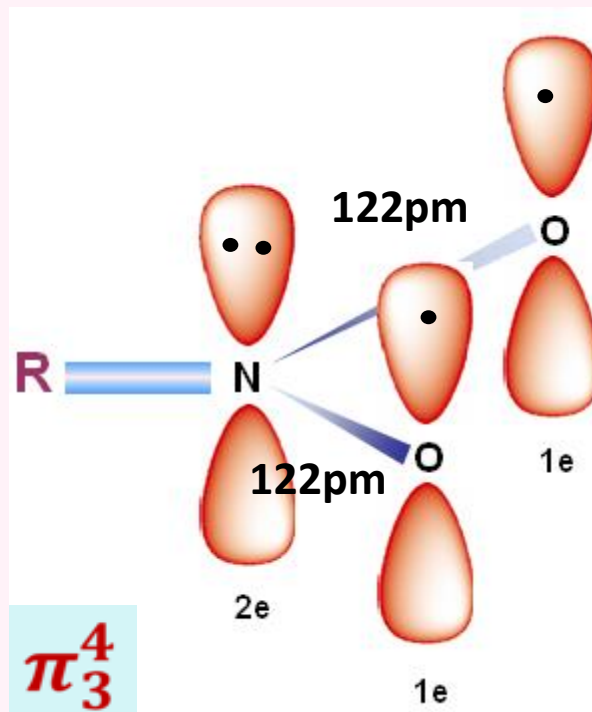


硝基化合物的共振式

等价

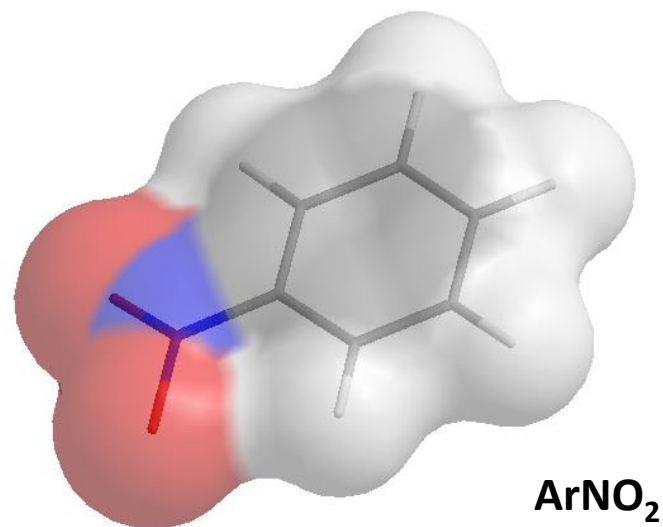
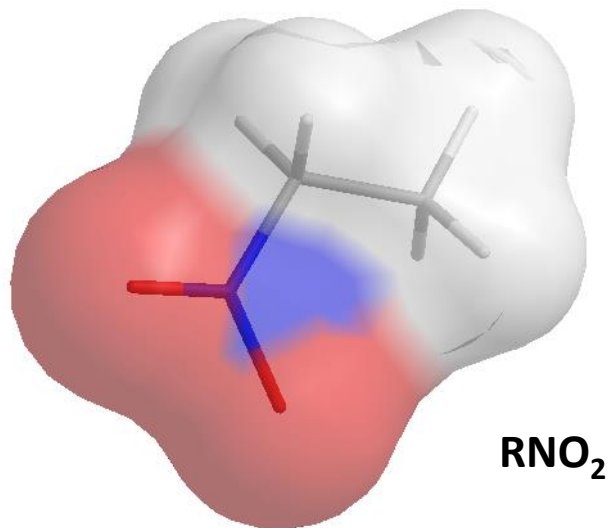
现代观点

$N : sp^2$ 杂化



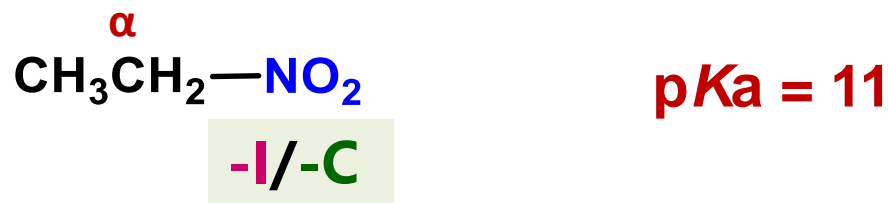
2、物理性质

- 硝基化合物分子的极性较大，沸点较高，**相对密度大于1**。硝基越多，密度越大。
- 大部分芳香族硝基化合物为淡黄色固体，大多具有**苦杏仁气味**。
- 一般难溶于水，易溶于有机溶剂。
- 多硝基化合物在受热时**易分解爆炸**，可作为炸药使用。



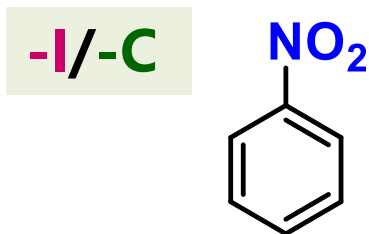
3、硝基化合物的化学性质

● 脂肪族硝基化合物 ($R-NO_2$) α -H 的酸性



吸电子诱导
吸电子共轭

● 芳香族硝基化合物 ($Ar-NO_2$) π - π 共轭

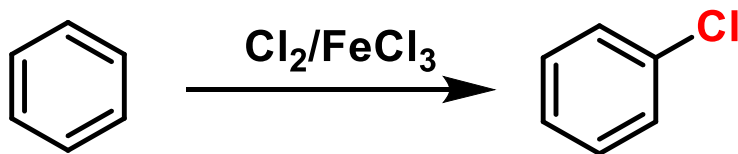


- 硝基使苯环的电子云密度大大降低，在亲电取代反应中，硝基是一个致钝的间位定位基。无法再进一步发生傅克烷基化和酰基化反应。

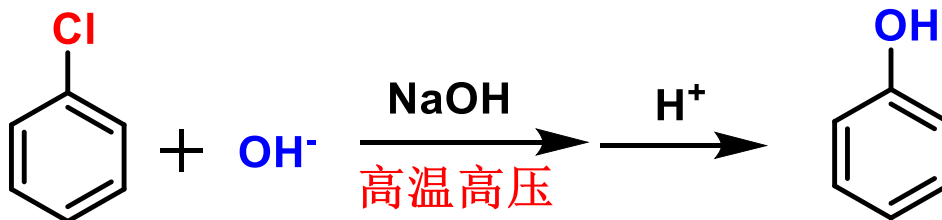
(1) 芳环的亲核取代反应

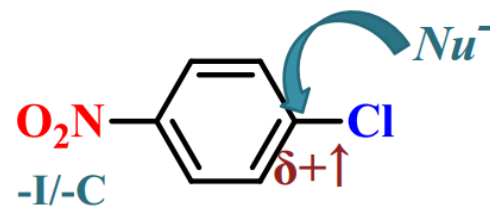
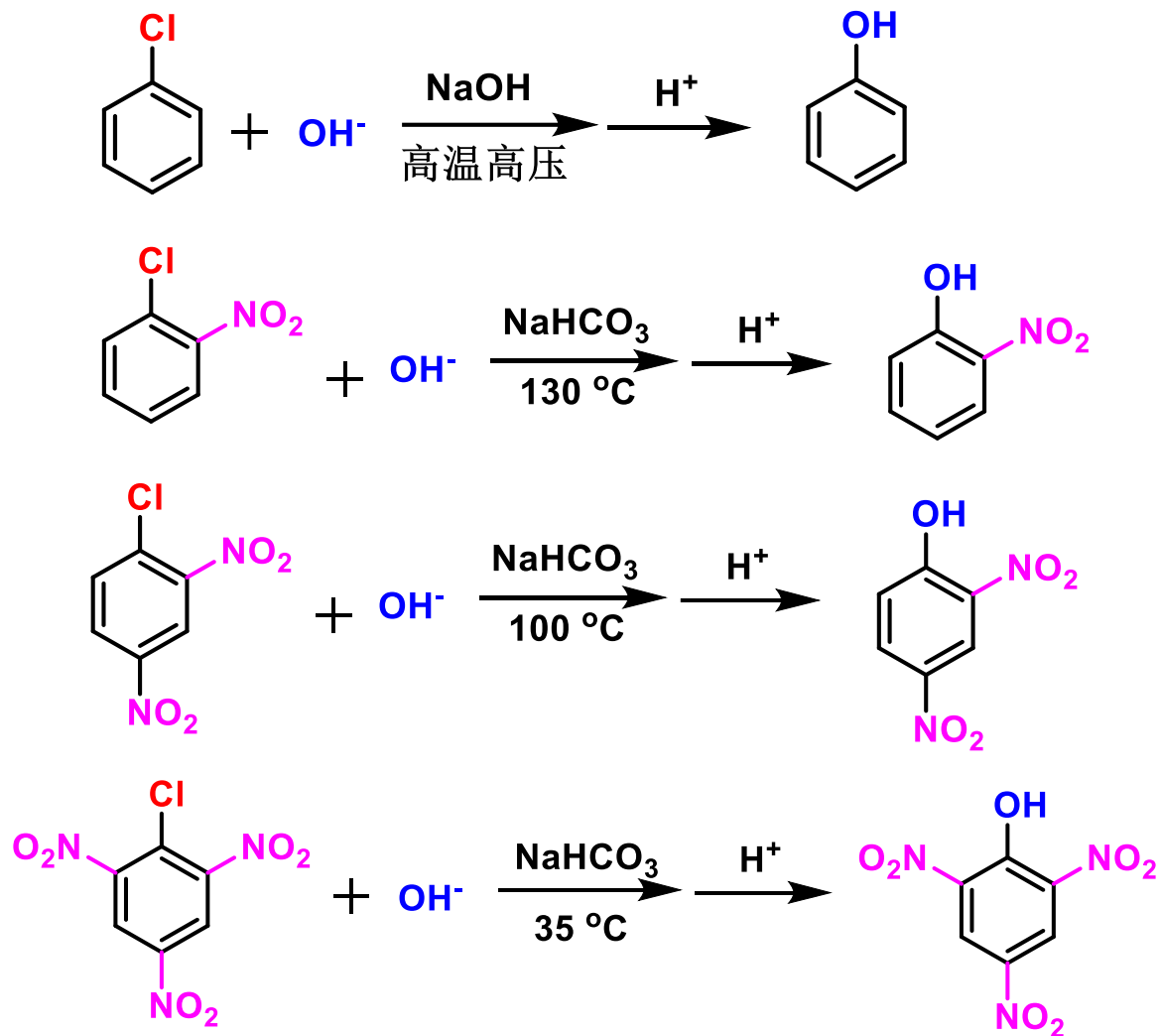
卤代，硝化，磺化、F-C反应等

◆ 芳环易发生亲电取代反应



◆ 卤代苯难以直接发生亲核取代反应

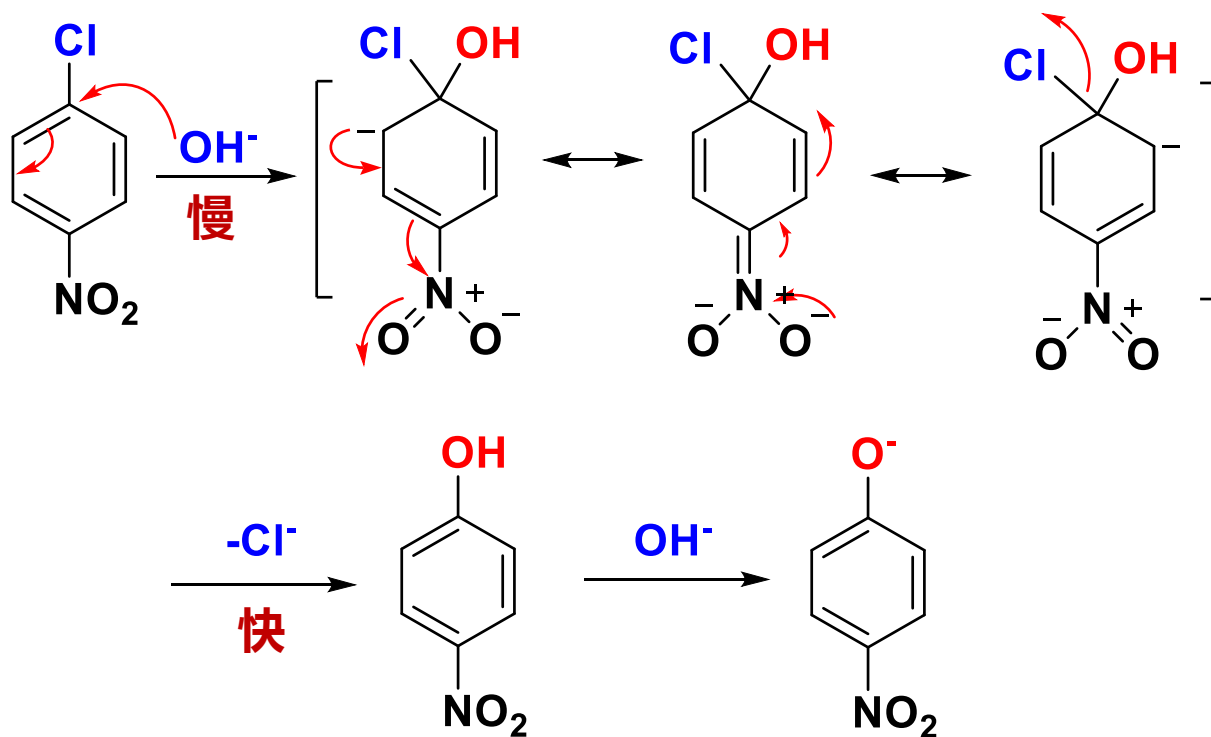




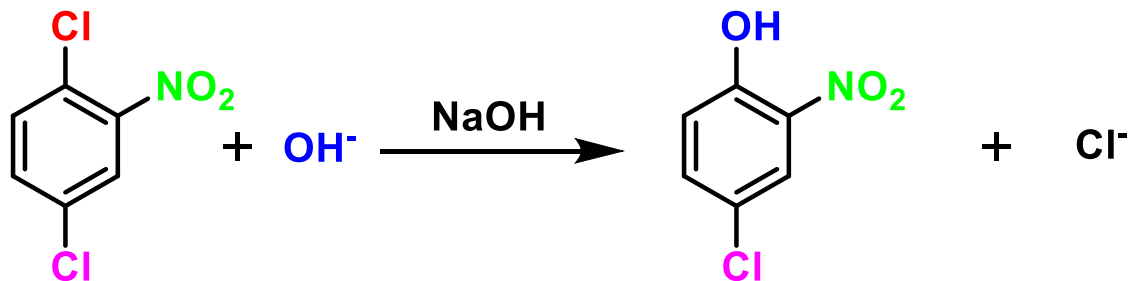
- 硝基的**强吸电子**诱导效应和共轭效应，使氯原子 α -C 上**电子云密度降低**，有利于亲核取代反应的进行。
- 由于硝基的吸电子效应具有**加和性**，硝基取代基越多，越容易发生亲核取代反应。

亲核取代反应的机理

分步，亲核加成-消去机理



双分子芳香亲核取代反应 (S_N2Ar)



◆ 硝基处于离去基团的邻、对位，有利于亲核取代反应；

◆ 硝基在间位时，对于亲核取代反应影响不显著。



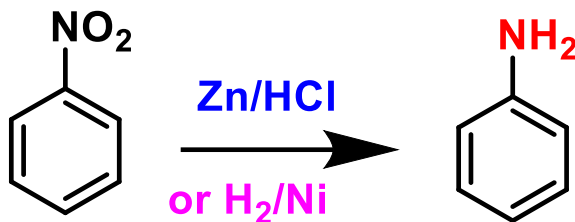
(2) 硝基化合物的还原

- 还原为氨基
- 还原为羟胺
- 双分子还原

1. 还原为氨基

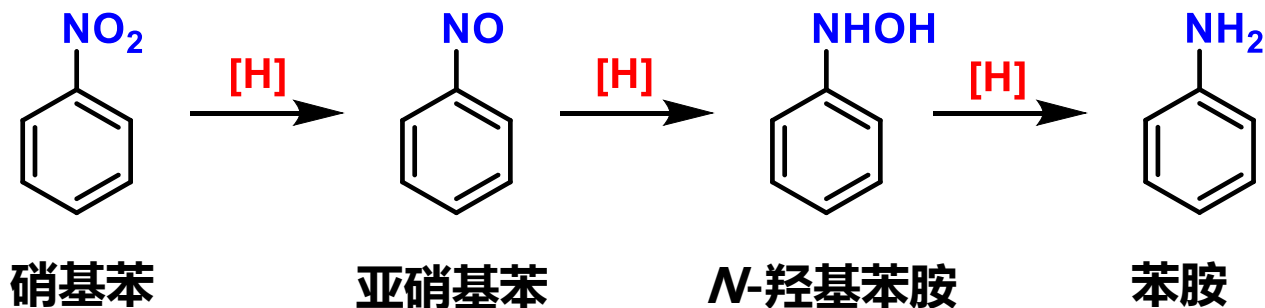
◆ 在酸性介质中 (常用盐酸, 硫酸或乙酸), 以金属 Zn、Fe 或 Sn 还原剂

◆ 催化氢化



➤ 制备芳香胺的典型手段

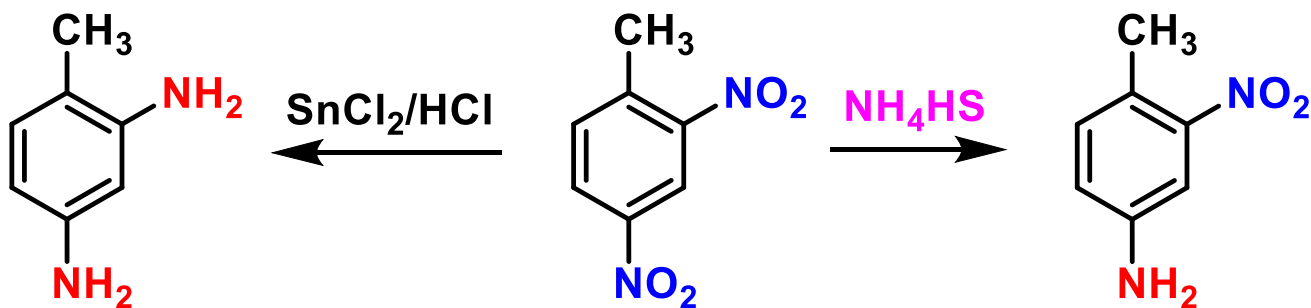
➤ 酸性还原时, 有许多中间体生成, 但最终得到苯胺。





● 还原单个硝基

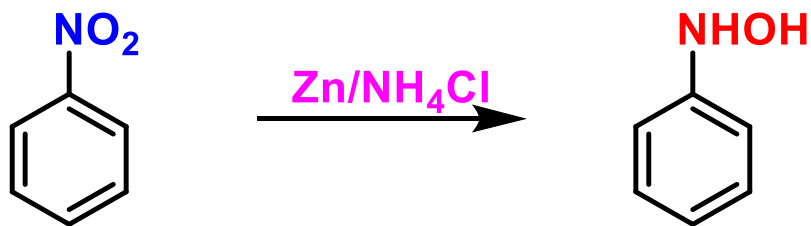
➤ 化学计量的 Na_2S 、 NaHS 、 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ 或 NH_4HS ，控制反应温度





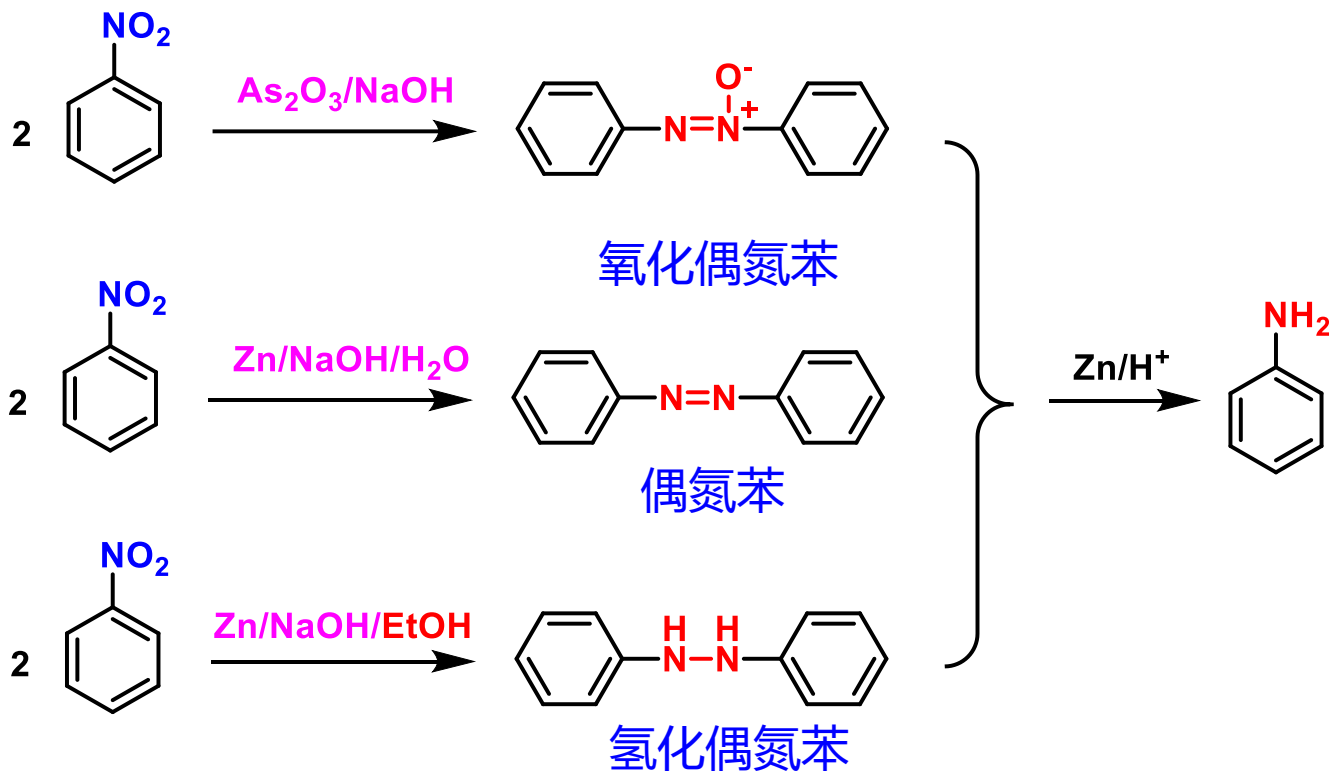
2. 还原为羟胺

在中性或弱酸性条件下，以金属 Zn、Fe 或 Sn 为还原剂

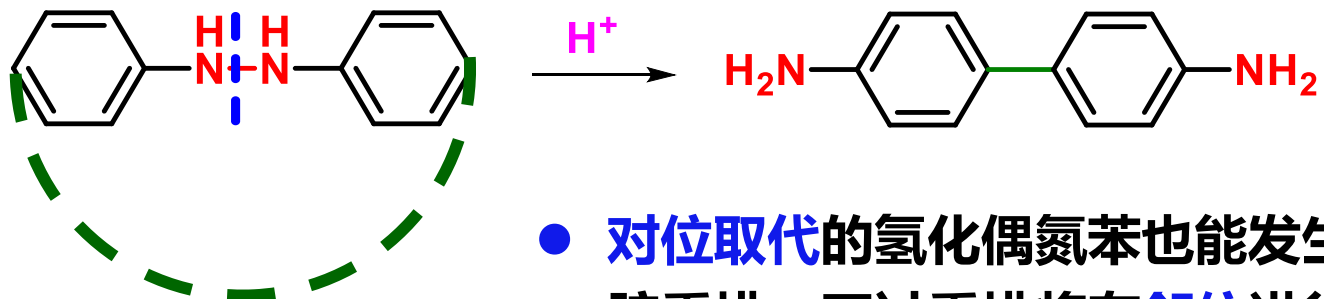


3. 双分子还原

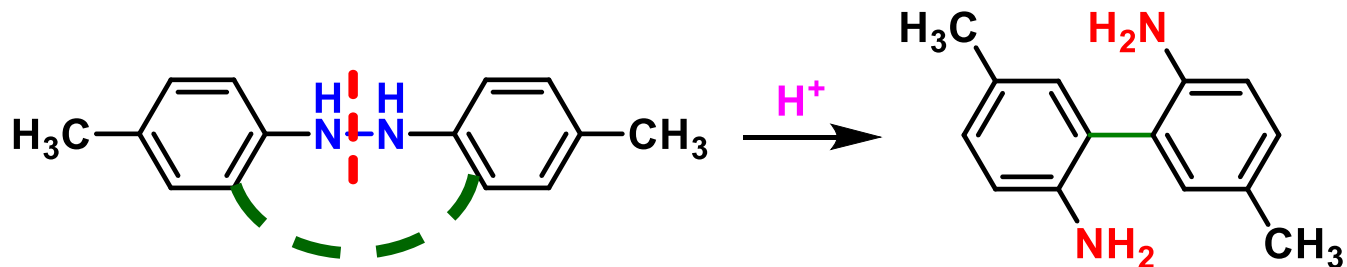
- 金属还原剂在碱性介质中，主要发生**双分子还原 (特殊)**。
- 还原剂不同，产物不同，但经酸性条件下进一步还原，最终形成**苯胺**。



- 氢化偶氮苯可发生联苯胺重排



- 对位取代的氢化偶氮苯也能发生联苯胺重排，不过重排将在邻位进行。





第一节

- 硝基化合物

第二节

- 胺类化合物

- 一、结构、分类和命名

- 二、物理性质

- 三、化学性质

- 四、胺的制备

第三节

- 季铵盐和季铵碱

- 一、季铵盐

- 二、季铵碱

第四节

- 重氮化合物和偶氮化合物

第五节

- 卡宾



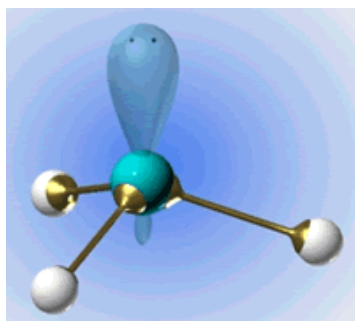
一、结构、分类和命名

1. 结构

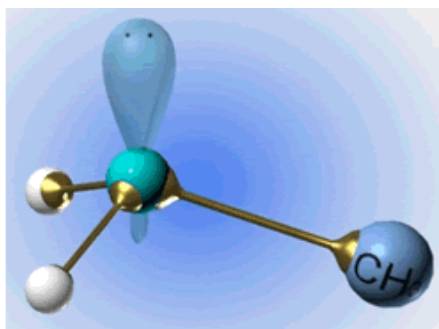
氨分子中氢原子被**烃基**取代的一类化合物

通式： $R-NH_2$ 或 $Ar-NH_2$

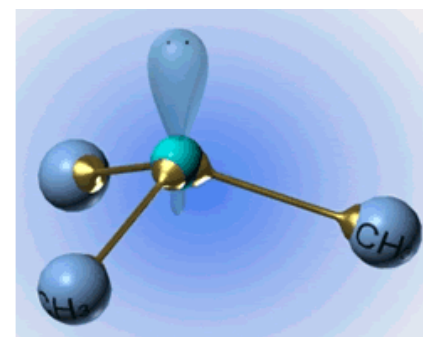
脂肪胺的结构



NH_3



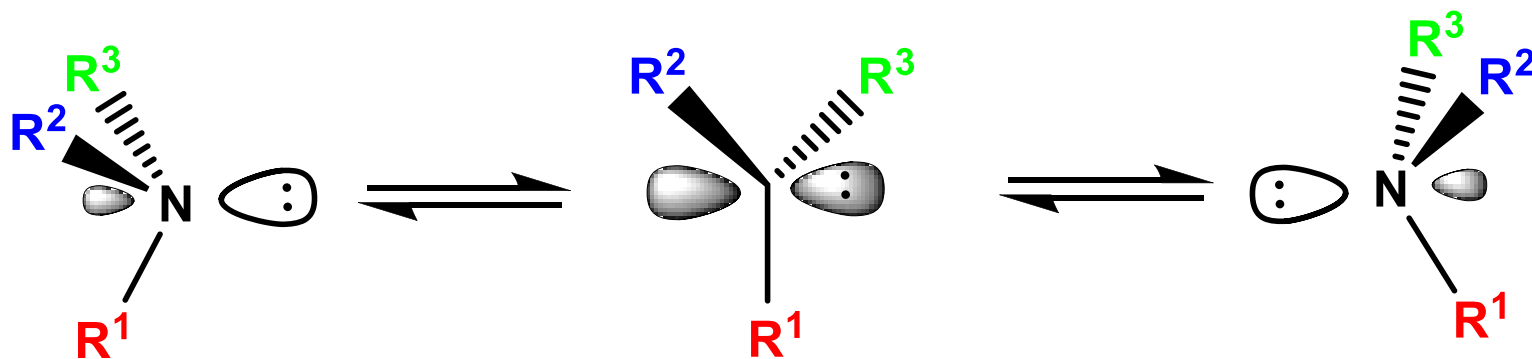
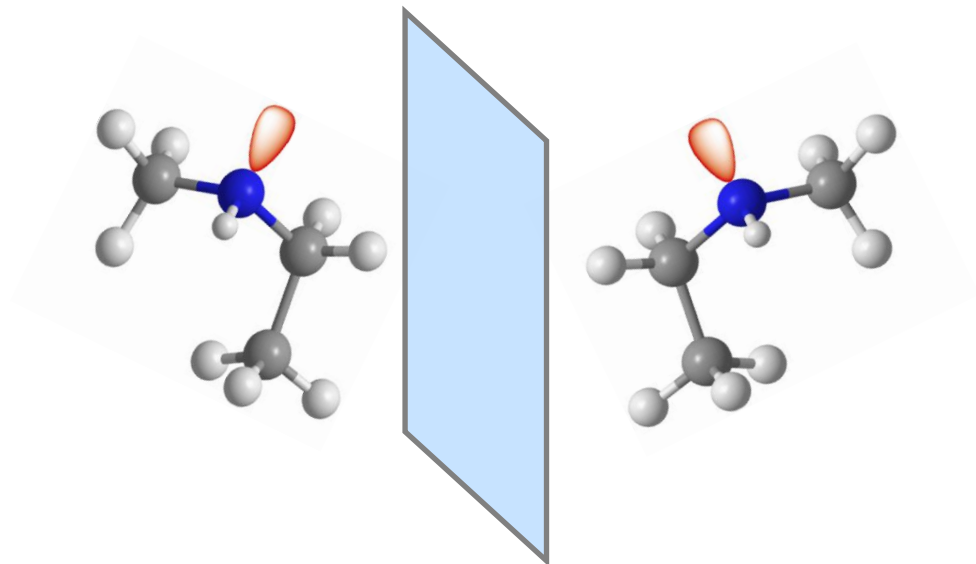
NH_2CH_3



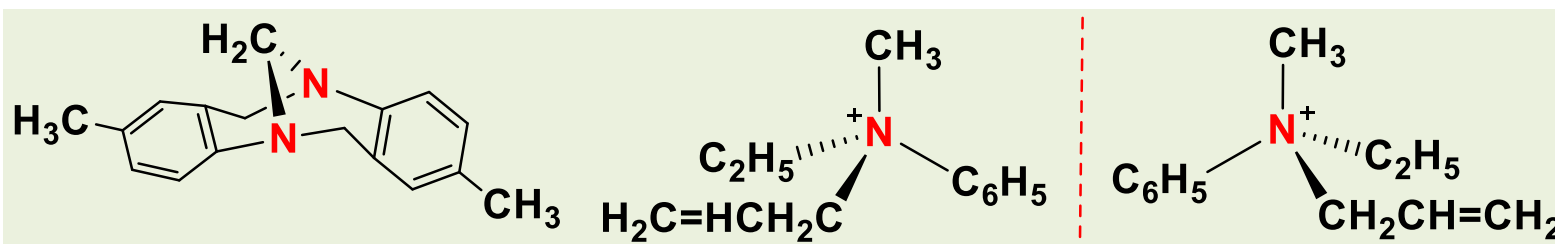
$(\text{CH}_3)_3\text{N}$

- ◆ 无机 NH_3 的N处于不等性 sp^3 杂化状态，具有四面体结构；
- ◆ 有机胺的结构和 NH_3 相似，具有四面体结构，但不是正四面体。
- ◆ 胺结构中的孤对电子决定其性质：碱性和亲核性。

胺的对映异构



- 室温下对映异构体可相互转化，不可拆分。



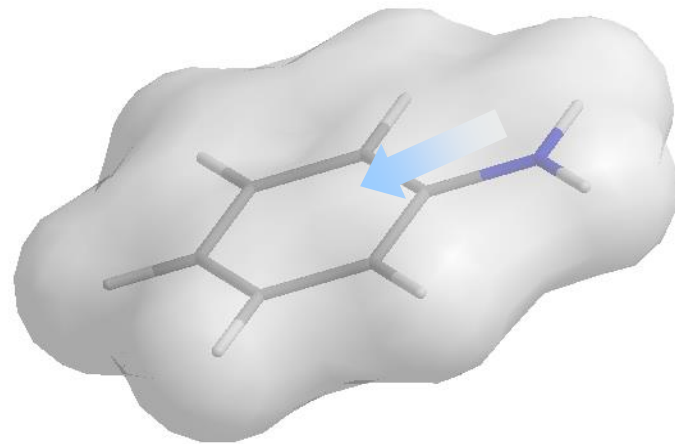
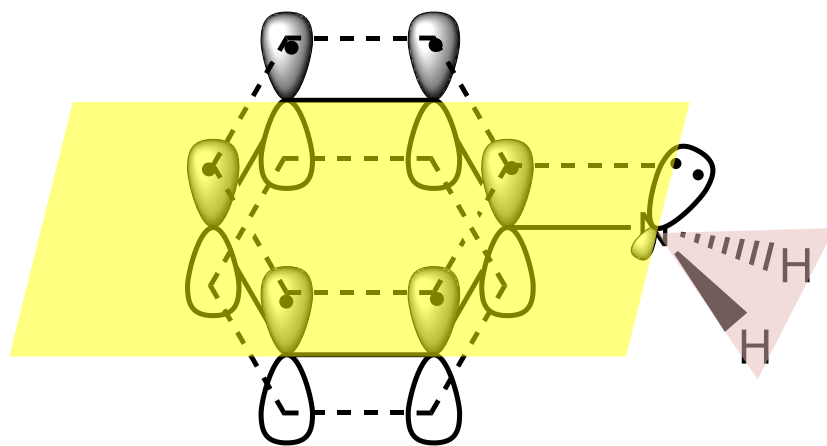
特勒格碱

- N无法翻转，对映异构体**可拆分**。

季铵盐的对映异构体

- 季铵盐N上**无孤对电子**，无法翻转，对映异构体**可拆分**。

芳香胺的结构



- ◆ 苯胺结构与胺相似，尽管苯胺分子不是一个平面型分子，但氮原子的孤对电子仍与苯环的大 π 键电子发生一定程度的互相重叠，形成共轭体系。

介于 sp^3 与 sp^2 之间



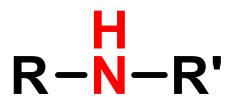
2. 分类

按氮原子上取代的烃基数目分：



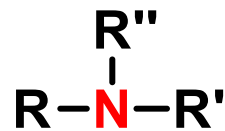
伯胺
1°胺

(primary amines)



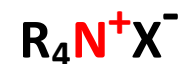
仲胺
2°胺

(secondary amines)



叔胺
3°胺

(tertiary amines)

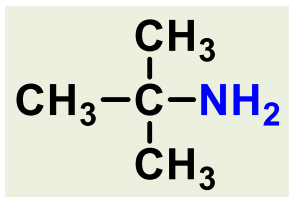


季铵盐
4°铵盐

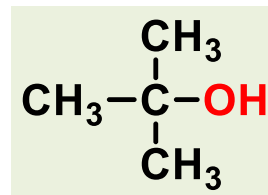
(quaternary amines)



注意：伯、仲、叔胺与伯、仲、叔醇的**区别**



叔丁基胺（**伯胺**）



卤代烃

叔丁基醇（**叔醇**）



铵正离子



季铵正离子



季铵盐



季铵碱

思考题： $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$ 是季铵盐吗？

不是，是铵盐。



氨

作为取代基时，用“氨”

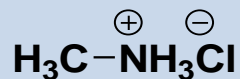


氨基

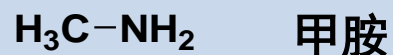


甲氨基

氮上带正电荷时，用“铵” 铵

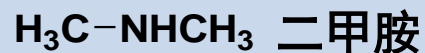


氯化甲铵



甲胺

胺

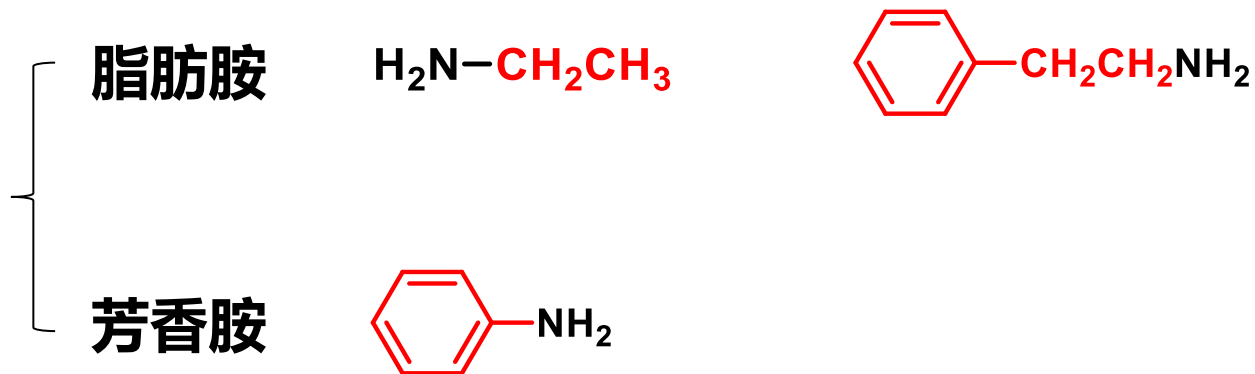


二甲胺

作为母体时，用“胺”



按烃基不同分类:



按氨基数目的不同分类:

一元胺、二元胺和多元胺



3. 命名

(1) 简单的胺以**胺**作**母体**，称“**某胺**”。



乙(基)胺



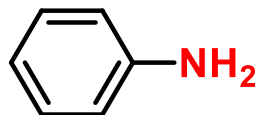
二甲(基)胺



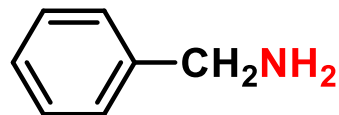
乙基甲基胺



乙二胺

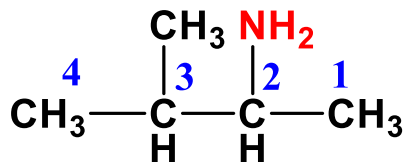


苯胺



苄胺

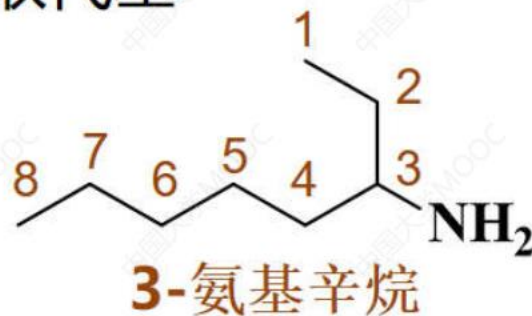
(2) 烃基较复杂的胺，“母体氢化物（烃）+胺”命名。



3-甲基丁-2-胺



- 烃基较复杂或有更优先官能团的胺，氨基作为取代基



2-氨基乙醇



对氨基苯磺酸



- N上连有多个烃基胺的命名



二乙胺



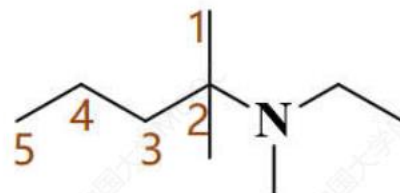
三甲胺



乙基甲基胺



N,N-二甲基乙胺



N-乙基-*N,2*-二甲基-2-氨基戊烷

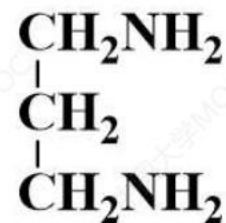


- 多元胺的命名



1,4-苯二胺

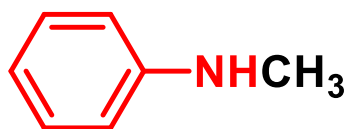
对苯二胺



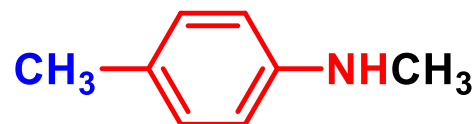
1,3-丙二胺



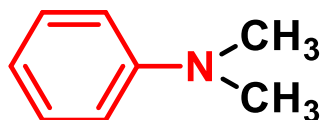
(3) 芳香族仲胺和叔胺，芳香胺作母体，在烃基前加“N”。



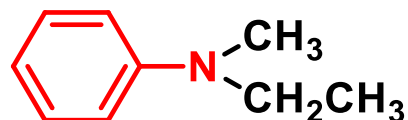
N-甲基苯胺



N,4-二甲基苯胺



N,N-二甲基苯胺



N-乙基-*N*-甲基苯胺



二、胺类化合物的物理性质

1、沸点

◆ 伯胺、仲胺的沸点比烷烃高，但比醇或羧酸低。

原因：胺是极性化合物。除叔胺外，都能形成分子间氢键，但氢键 $\text{N-H}\cdots\text{N}$ 比 $\text{O-H}\cdots\text{O}$ 弱。

◆ 伯胺、仲胺 > 叔胺（碳原子数相同的胺）

原因：叔胺的氮原子上没有氢原子，叔胺分子间不能生成氢键。



2、水溶性

六个碳原子以下的低级胺易溶于水，高级胺难溶于水。

原因：氨基能与水分子形成氢键；但随着烃基在分子中的比例增大，溶解度迅速下降。

3、毒性

- 芳香胺具有一定的毒性；
- 苯胺吸入或食入0.25mg后就会产生中毒；
- 联苯胺和 β -萘胺有致癌作用。



三、胺类化合物的化学性质

(一) 碱性和铵盐的形成

1. 碱性 胺与氨一样，分子中氮原子上的**未共用电子对**能接受**质子**，因而呈现**碱性**。胺能与大多数的**酸**作用生成**盐**。

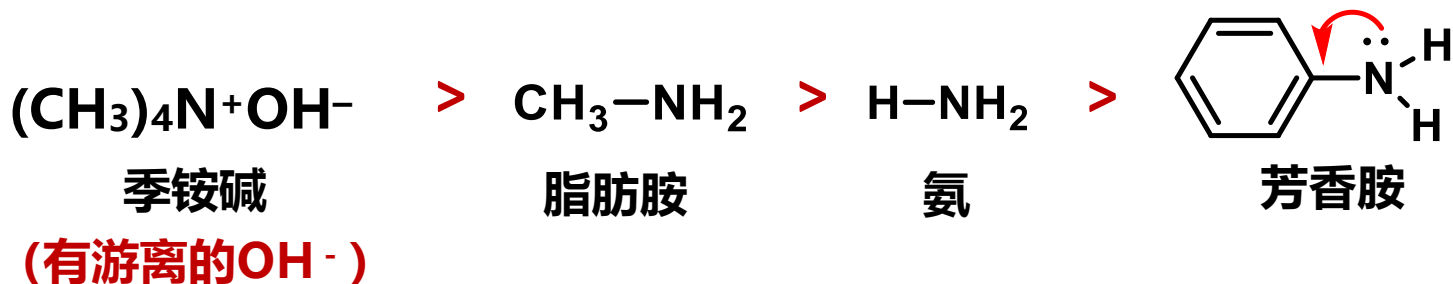


铵正离子

- 胺在水溶液中碱性的强弱通常用胺的共轭酸的电离平衡常数**K_a**或**pK_a**值来表示，**K_a**值越小或**pK_a**值越大，表示该胺的碱性越强。

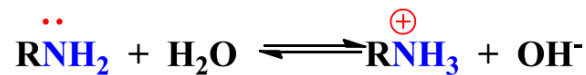


- 胺的碱性强弱与N上的电子云密度有关。N上的电子云密度越大，碱性越强。



- 脂肪胺：烷基的给电子效应，使得N上电子密度增加
- 芳香胺：N上的未共用电子对与苯环的 π 电子相互作用，形成一个稳定的共轭体系。

碱性：季铵碱 > 脂肪胺 > 氨 > 芳香胺



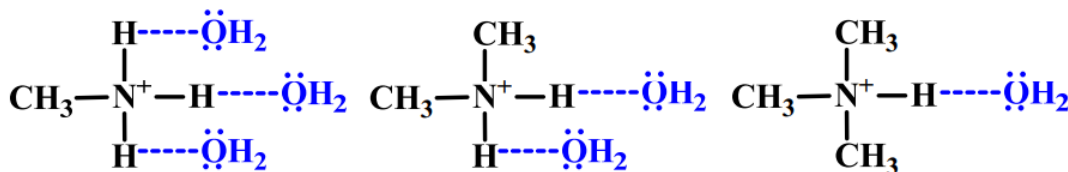
脂肪胺的碱性顺序:

- ◆ **电子效应:** N上给电子基越多, N原子上电子云密度越大, 碱性越强。

碱性 (气相): 叔胺 > 仲胺 > 伯胺

- ◆ **溶剂化作用:** N上氢越多, 与水形成氢键的数目越多, 铵正离子的稳定性越强, 碱性越强。

伯胺 > 仲胺 > 叔胺



- ◆ **空间效应:** N上烷基越多、越大, 位阻越大, 质子越不易与氨基接近, 碱性越弱。

伯胺 > 仲胺 > 叔胺

碱性 (水相): 仲胺 > 叔胺/伯胺

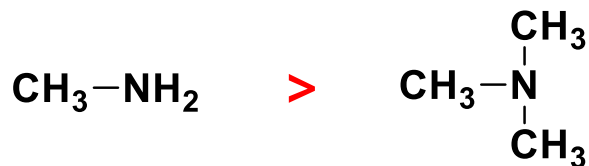


电子效应
溶剂化作用
空间效应

} 综合考虑

碱性（气相）：叔胺 > 仲胺 > 伯胺

碱性（水相）：仲胺 > 叔胺/伯胺



在水溶液中，伯胺 > 叔胺

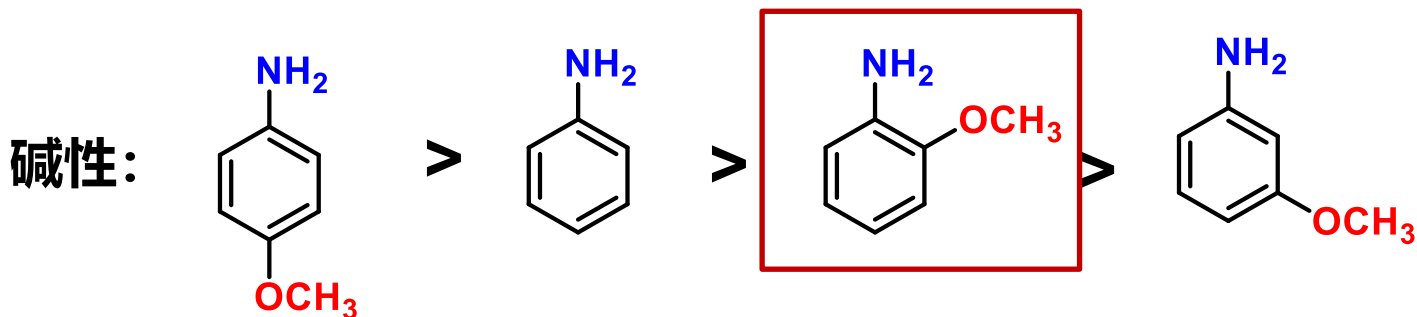


在水溶液中，伯胺 < 叔胺

伯胺与叔胺？
跟烃基结构有关

取代芳香胺的碱性顺序：电子效应和空间效应等综合作用的结果

1. 给电子基团：如 -OH, -OR, -OCOR, -NH₂, -NHR, -NHCOR 等基团。

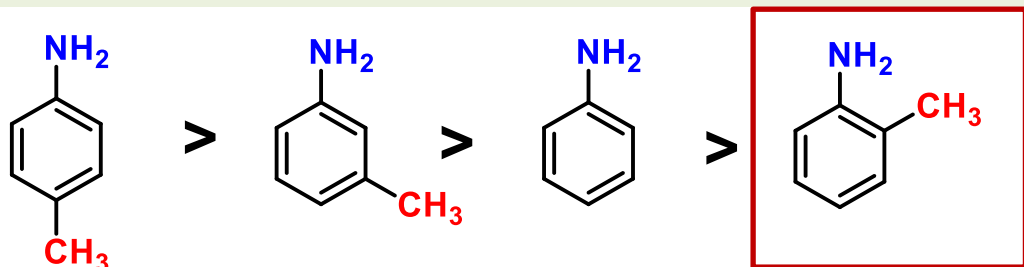


- ◆ 给电子的共轭效应大于吸电子的诱导效应，使取代基的邻、对位电子云密度增加，使苯胺的碱性增强。
- ◆ 间位主要是吸电子的诱导效应，使苯胺的碱性减弱。
- ◆ “邻位效应”（位阻）使苯胺的碱性减弱。



取代芳香胺的碱性顺序：电子效应和空间效应等综合作用的结果

2. 烷基

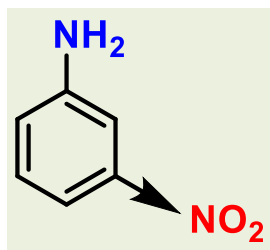
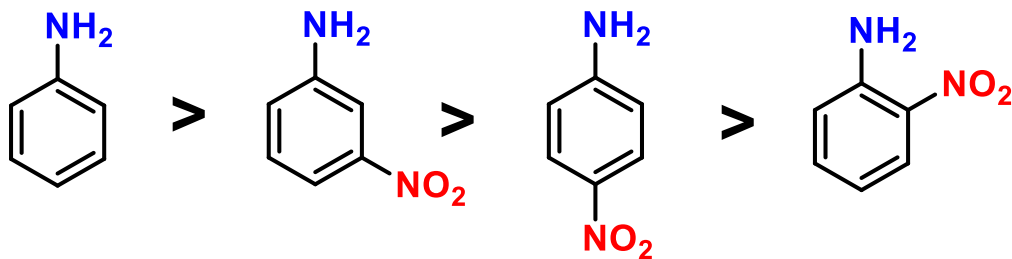


➤ 烷基有给电子的诱导效应与超共轭效应，但这种效应对碱性影响不大。
邻甲苯胺，由于空间位阻，碱性比苯胺还弱。



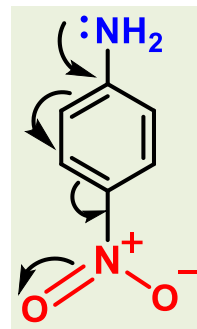
取代芳香胺的碱性顺序：

3. 吸电子基团：如 $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{X}$ 等。

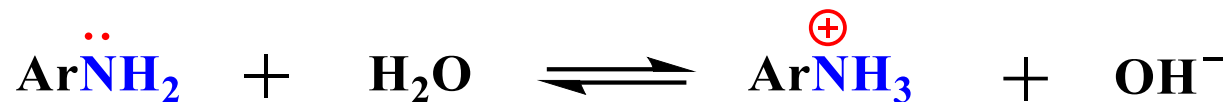


pKa

4.30



5.30



N与芳环共轭
N上电子云密度下降

N与芳环共轭消失

碱性：NH₃ > 苯胺 > 二苯胺 > 三苯胺

	苯胺	二苯胺	三苯胺
pKa	4.62	0.8	-5.0
			接近中性



- 如果芳香胺的N连接的不是其他芳基而是烷基，需要结合烷基的给电子效应讨论。

	氨	苯胺	<i>N</i> -甲基苯胺	<i>N,N</i> -二甲基苯胺
<i>pK</i> _a	9.24	4.60	4.85	5.06

碱性：NH₃ > *N,N*-二甲基苯胺 > *N*-甲基苯胺 > 苯胺



胺的碱性小结:

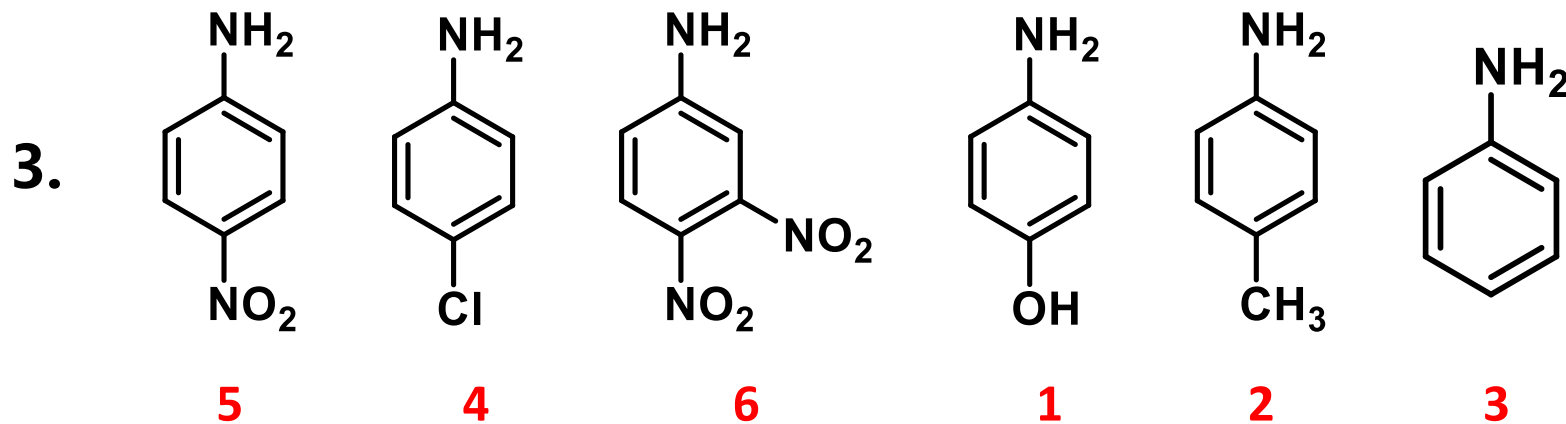
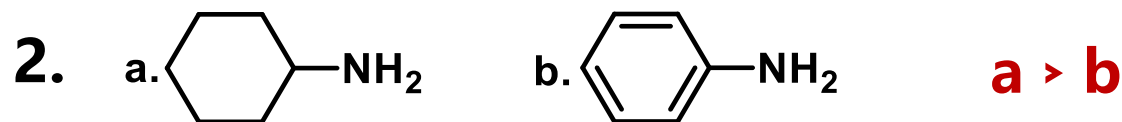
- (1) 水的溶剂化效应 伯胺 > 仲胺 > 叔胺
- (2) 电子效应 脂肪叔胺 > 仲胺 > 伯胺 > NH_3 > 芳香胺
- (3) 空间效应 伯胺 > 仲胺 > 叔胺

★ 综合考虑，胺的碱性结果:

季铵碱 > 脂肪仲胺 > 脂肪伯胺/脂肪叔胺 > NH_3 > 芳香叔胺 > 芳香仲胺 > 芳香伯胺



练习：碱性大小





胺的碱性：成盐反应

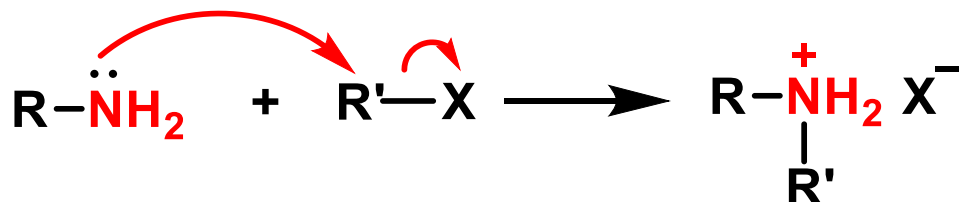


Procaine 普鲁卡因

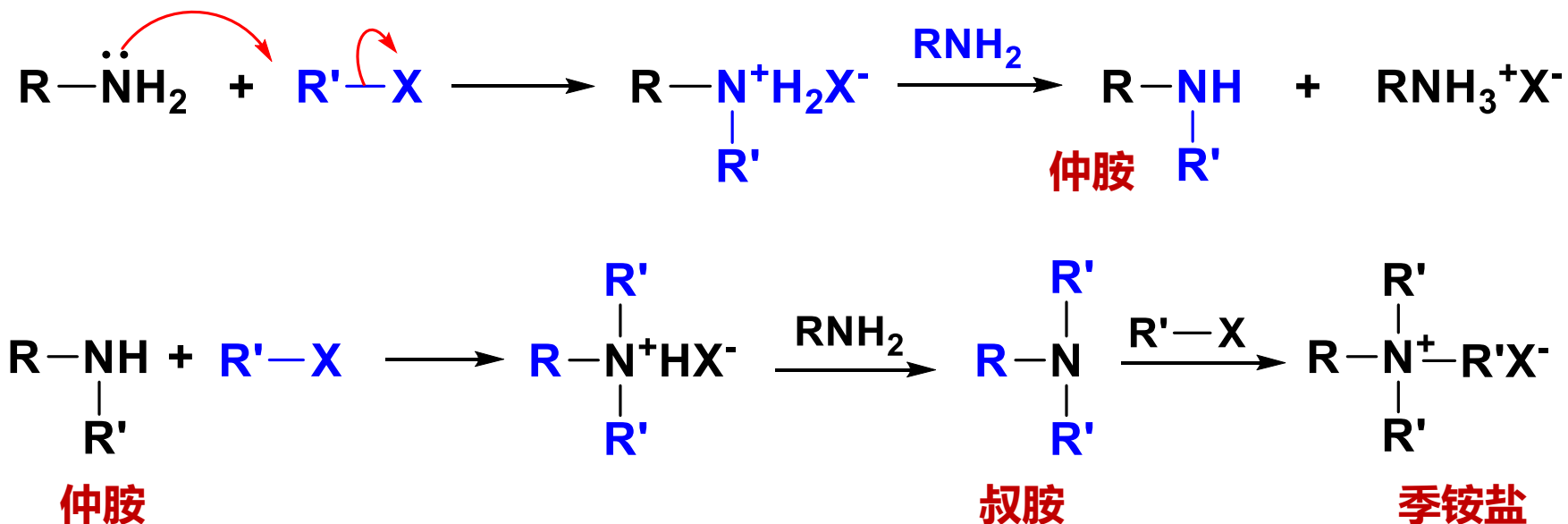


(二) 胺的烃基化反应

- 胺类化合物中氮原子上有一对未共用电子，它可以与卤代烷发生亲核取代反应，反应一般按 S_N2 机理进行。
- 如伯胺与卤代烷反应得仲铵盐：



卤代烷的活性为：RI > RBr > RCl



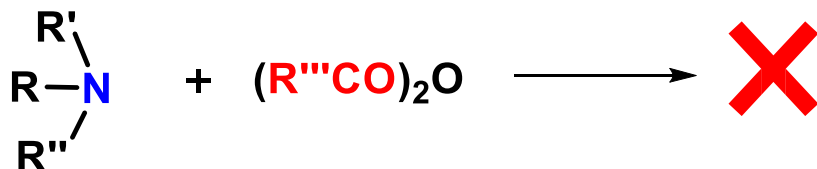
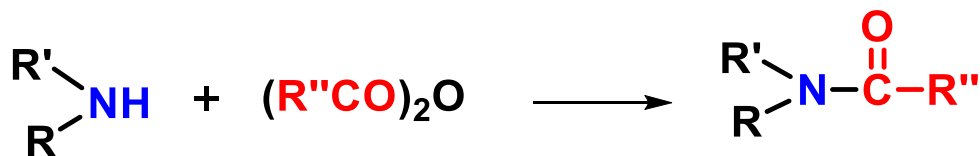
- 仲胺可作为亲核试剂继续反应，得到叔胺。叔胺还可再与卤代烷反应得到季铵盐，最后得到的是**复杂的混合物**。
- 如果投入的卤代烃大大过量，最终基本都会生成**季铵盐**。
- 氯代烃的反应可以添加**少量的 KI**，使反应更容易进行。因为 **I⁻** 既是好的亲核试剂，又是好的离去基团。



(三) 胺的酰化和磺酰化反应

- **酰化反应**：伯胺和仲胺与酰卤或酸酐能发生亲核取代反应得到酰胺。

其反应通式为：



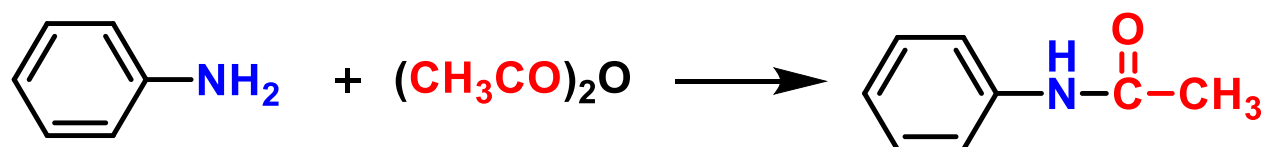
常用的碱：

氢氧化钠、三乙
胺、吡啶

缚酸剂

注意：叔胺因为氮上没有氢原子，不能发生此反应。

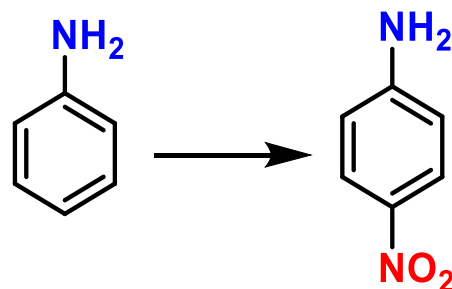
- 脂肪胺可与酰卤、酸酐甚至酯等发生反应生成酰胺。
- 芳胺因其亲核性较弱，一般需要用酰卤、酸酐进行酰化。



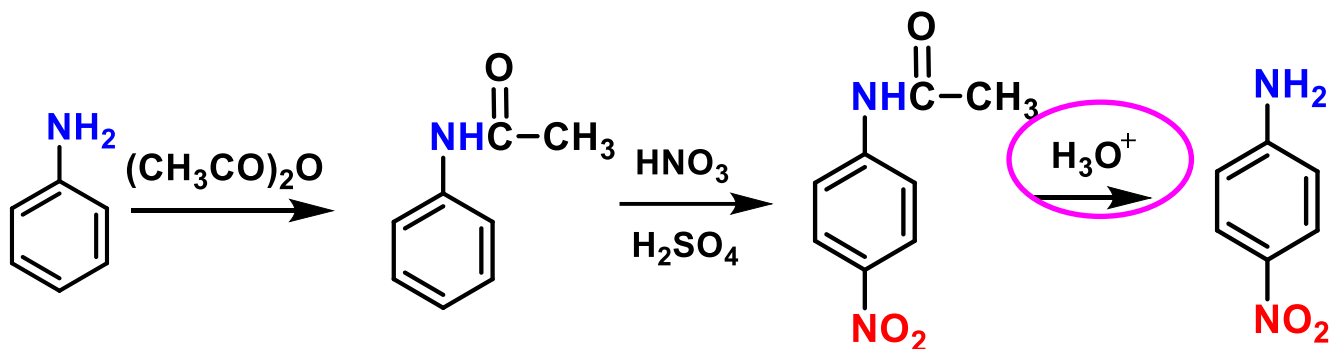
应用:

- 可用于鉴别伯胺、仲胺和叔胺，生成的酰胺是中性质物质，均为有固定熔点的晶体（区分伯、仲胺），叔胺无此反应。
- 常利用酰化反应对氨基进行保护，使其不易被氧化。酰胺可以通过酸或碱水解再游离出氨基。

例：如何由苯胺制备对硝基苯胺？

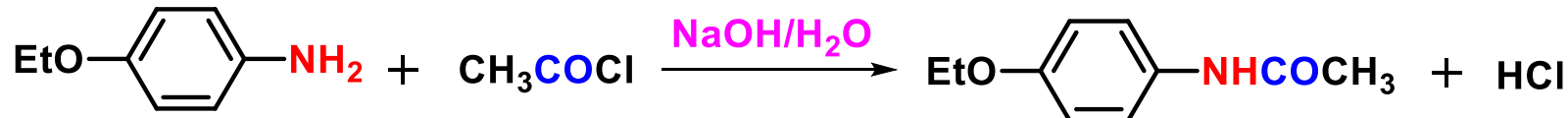


直接硝化？
氨基会被氧化

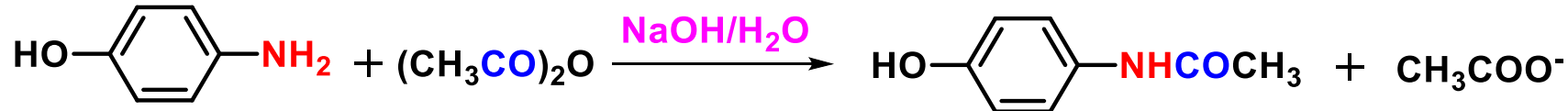




药物合成中的应用

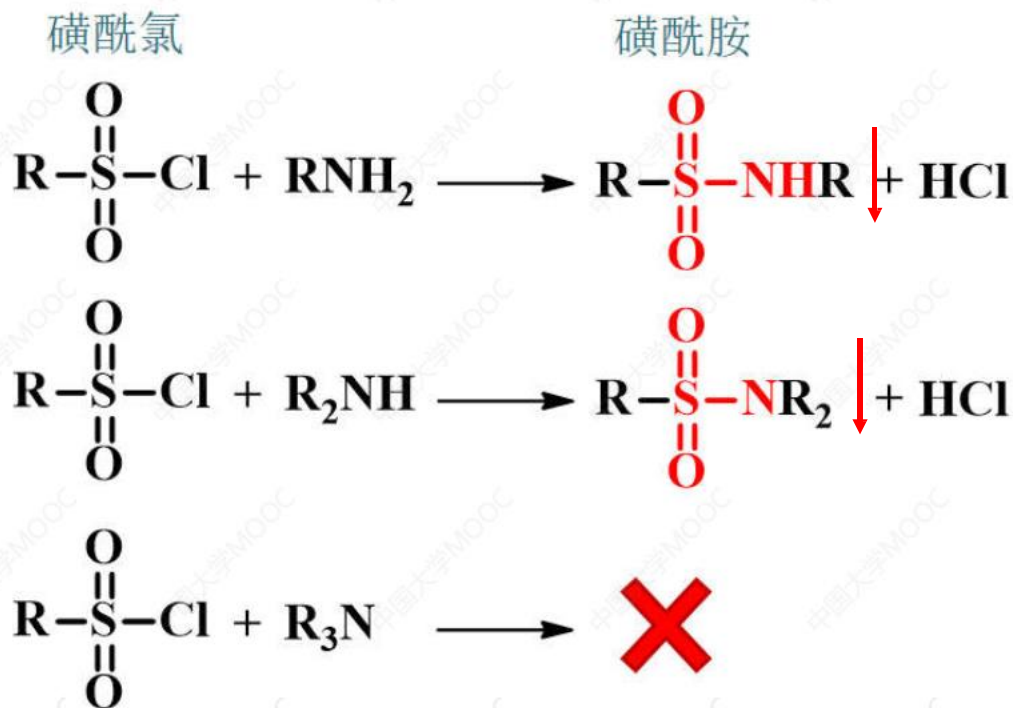


非那西丁



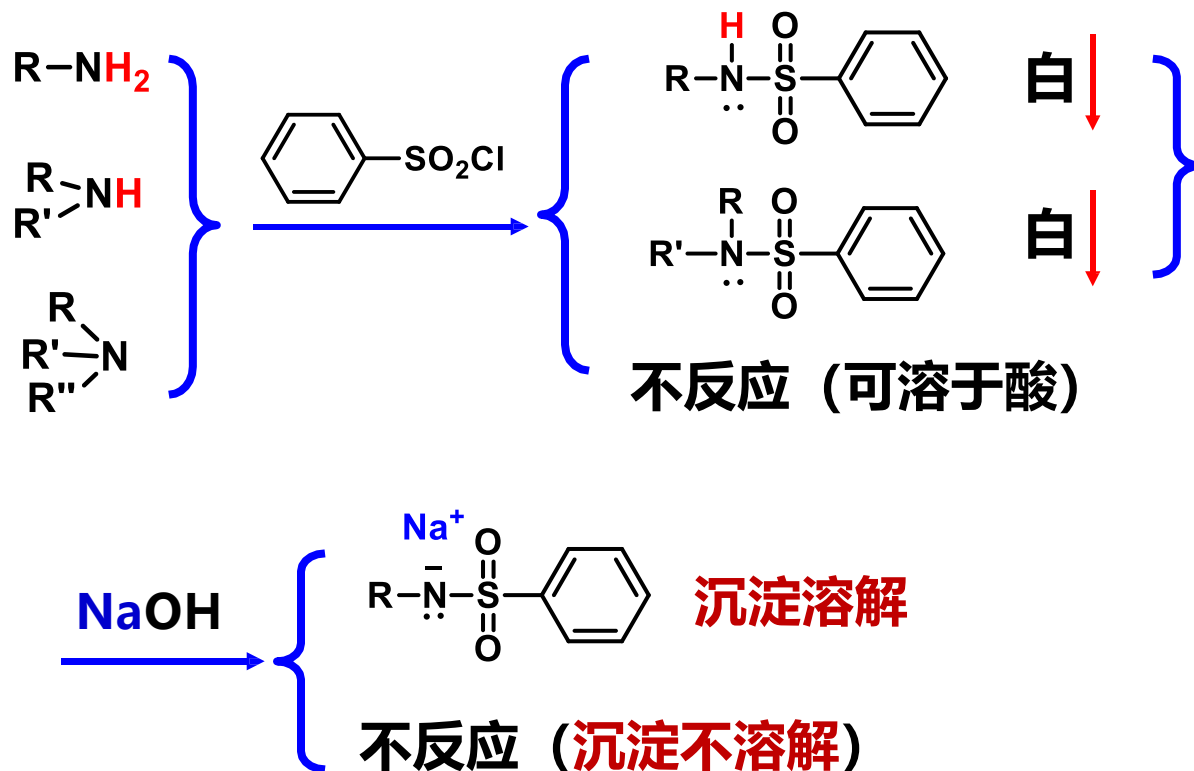
扑热息痛

- 伯胺和仲胺也能与**磺酰氯**作用生成磺酰胺，磺酰胺一般不溶于水，但可缓慢水解游离出原来的胺。



叔胺无法发生酰化/磺酰化反应

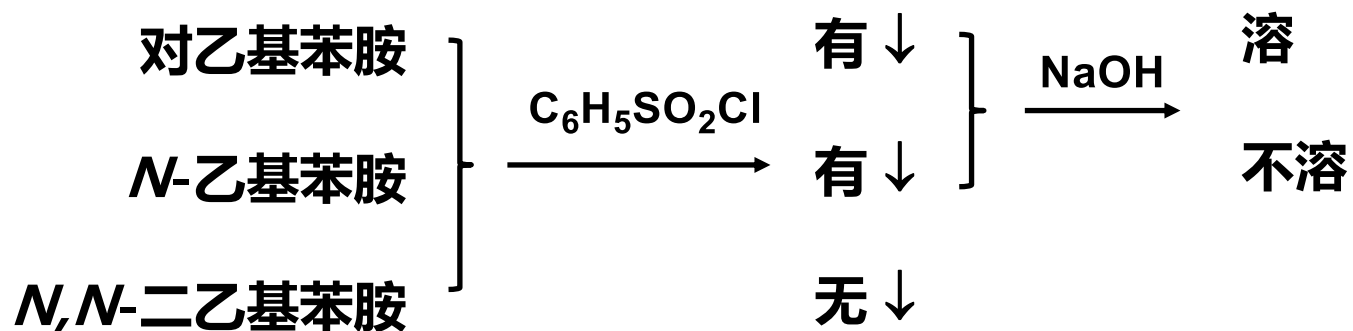
兴斯堡 (Hinsberg) 反应



◆ 常用于分离鉴别 伯胺、仲胺和叔胺。



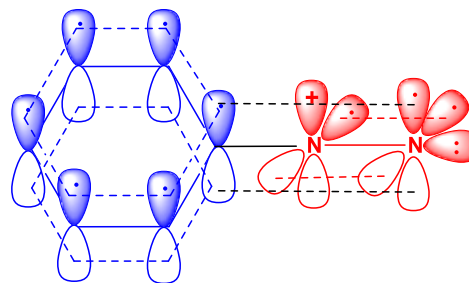
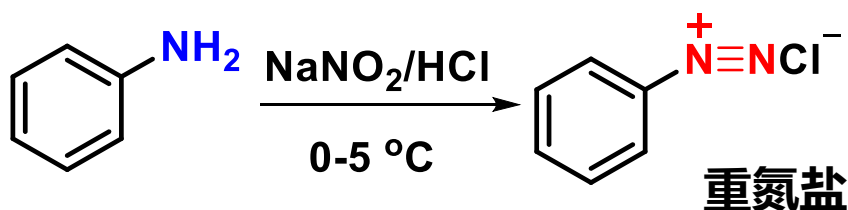
鉴别： 对乙基苯胺、*N*-乙基苯胺、*N,N*-二乙基苯胺



(四) 胺与亚硝酸反应

1. 伯胺

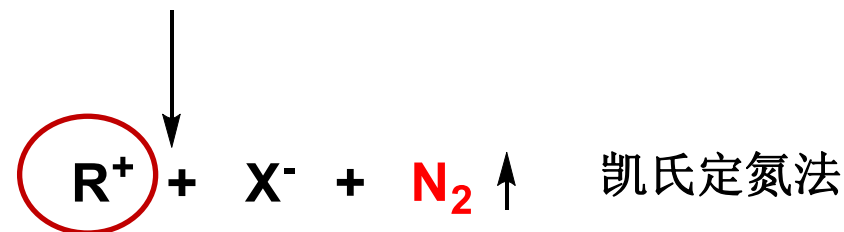
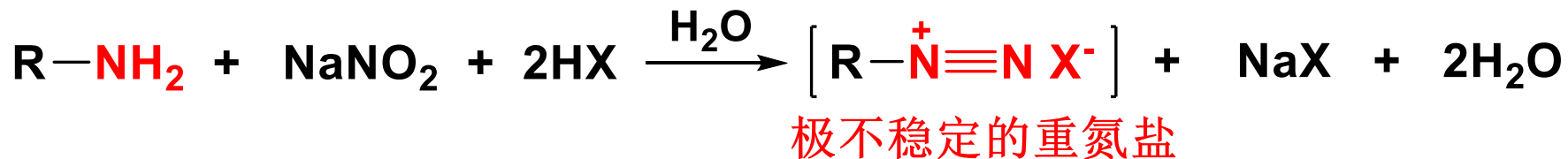
重氮化反应：芳香伯胺与亚硝酸在低温下反应生成重氮盐。



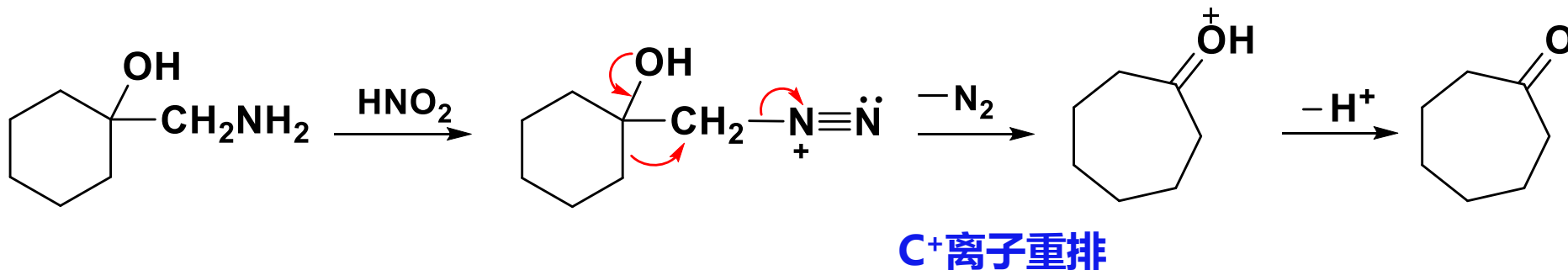
- (1) **亚硝酸**不稳定，一般用**亚硝酸钠**与**盐酸或硫酸**反应产生；
- (2) 伯、仲、叔胺与 HNO_2 反应生成的产物和现象不同，可以用来鉴别不同类型的胺。
- (3) 反应产物重氮盐是**易溶于水的固体**。干燥的重氮盐很不稳定，容易爆炸，只有在低温下或在水溶液中才稳定。所以**重氮盐**一般保存在**冰水中**。

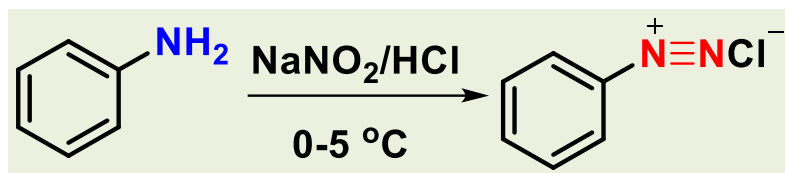


脂肪伯胺



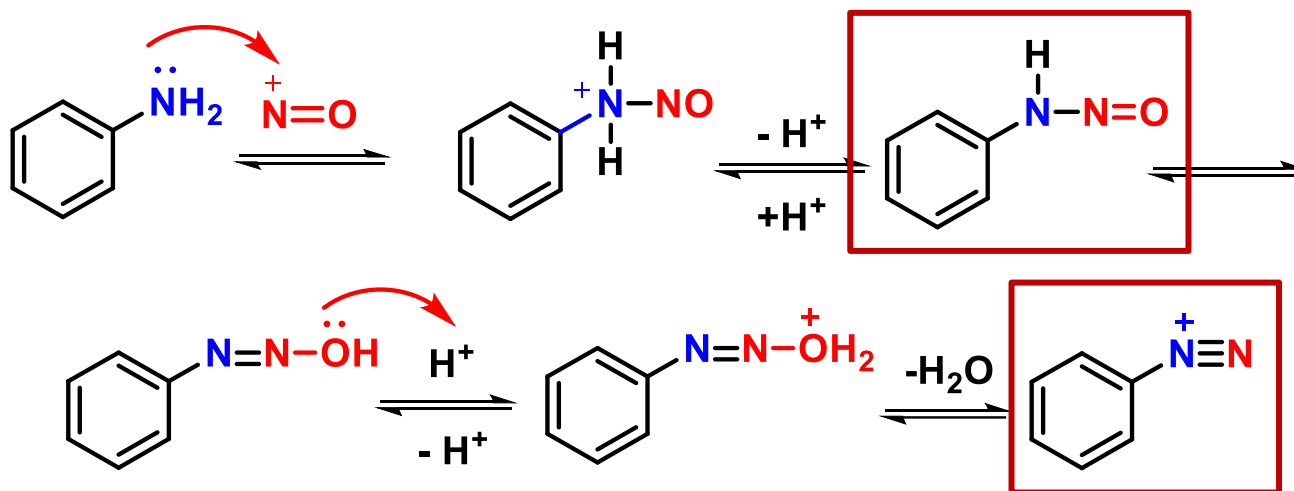
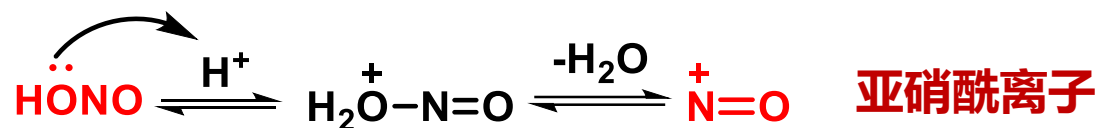
- 该反应能定量地放出氮气，可根据氮气的量来测定分子中-NH₂的数目。
- 脂肪族胺与亚硝酸的反应可适用于扩环反应，可制备五至九元的环酮*。





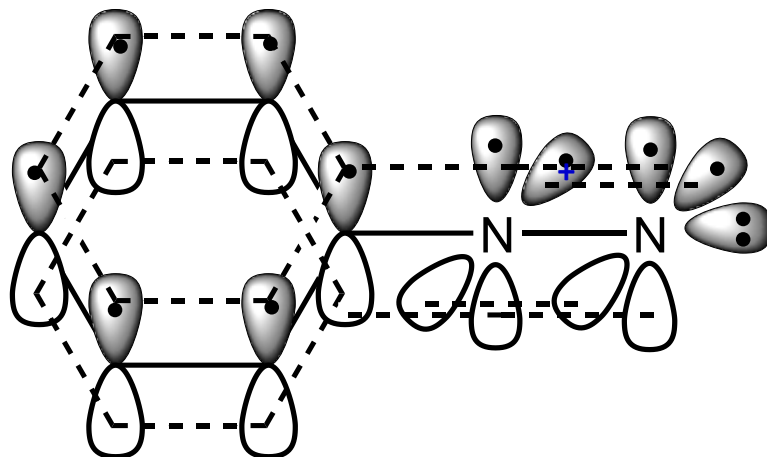
重氮盐

反应历程**： $\text{NaNO}_2 + \text{HCl} \rightleftharpoons \text{HONO} + \text{NaCl}$



苯基重氮离子的结构

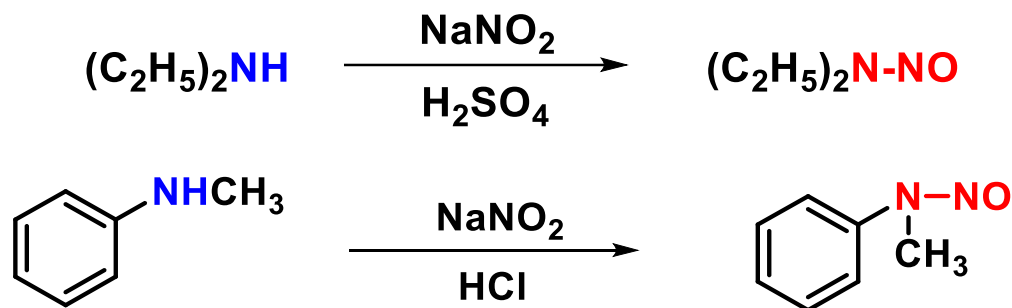
芳香族重氮盐稳定性比脂肪族重氮盐强的多！



重氮化反应

2. 仲胺

- 脂肪仲胺和芳香仲胺与亚硝酸反应的结果基本相同，都是生成 *N*-亚硝基胺。



应用：

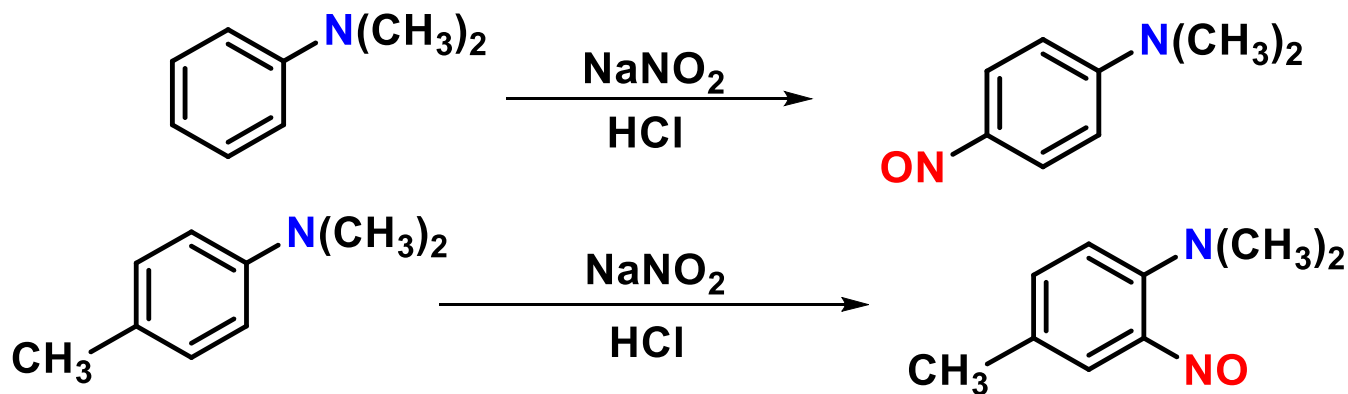
- (1) *N*-亚硝基仲胺是**中性的黄色固体或液体**，可用于**鉴别仲胺**；有一些*N*-亚硝基仲胺是致癌物质。
- (2) 该亚硝基化合物可经水解或还原得到原来的胺，可用作**仲胺的精制**。

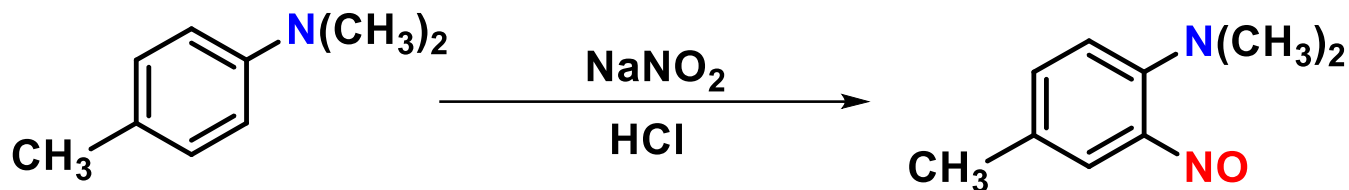
3. 叔胺

- **脂肪叔胺**与亚硝酸反应后形成一个不稳定的盐，遇强碱又重新析出叔胺。

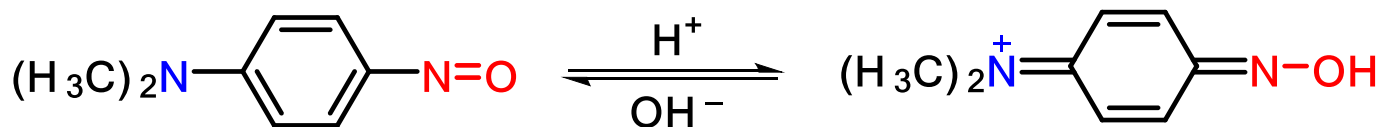


- **芳香叔胺**与亚硝酸反应得对亚硝基化合物。若对位有取代基，则亚硝基进入邻位。这属于**亲电取代反应**，**亚硝基正离子** ($^+\text{N}=\text{O}$) 是一个亲电试剂。





- 芳香胺的亚硝基化合物都有**明显的颜色**，可用于鉴别芳香叔胺，如：



翠绿色

桔黄色

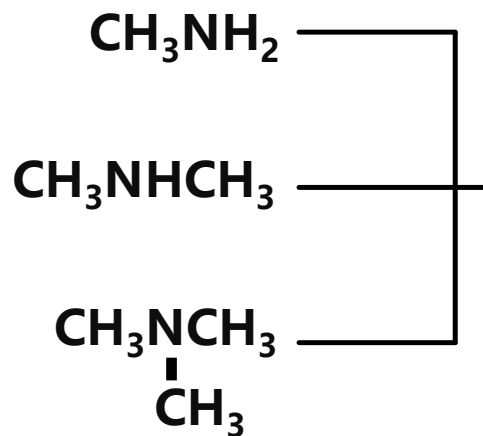


	伯胺	仲胺	叔胺
脂肪胺	脂肪重氮盐 不稳定迅速分解	N-亚硝基化合物 黄色油状物或固体	亚硝酸盐
芳香胺	芳香重氮盐 低温下较稳定		芳环亚硝基取代 绿色晶体



例: 用化学方法区别下列各组化合物

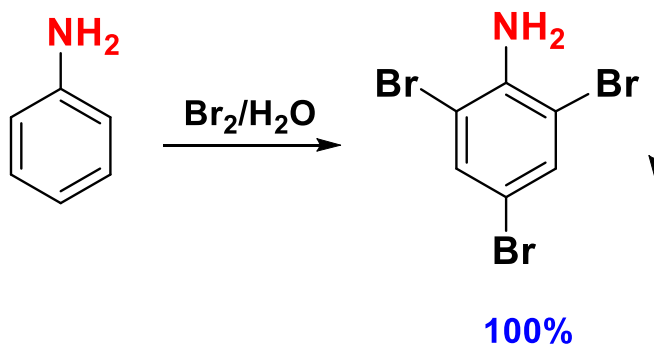
甲胺 二甲胺 三甲胺



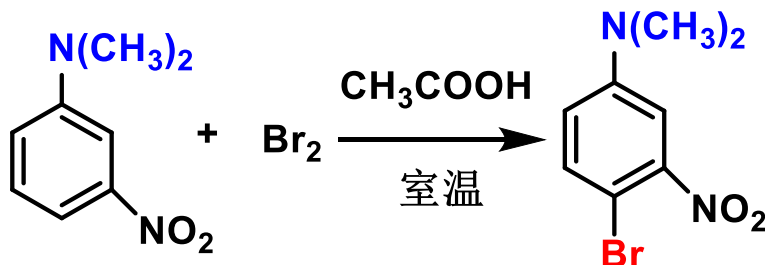
(五) 芳胺芳环上的取代反应

1. 卤代反应

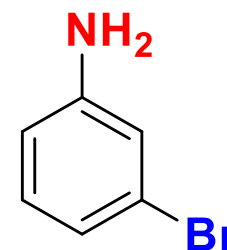
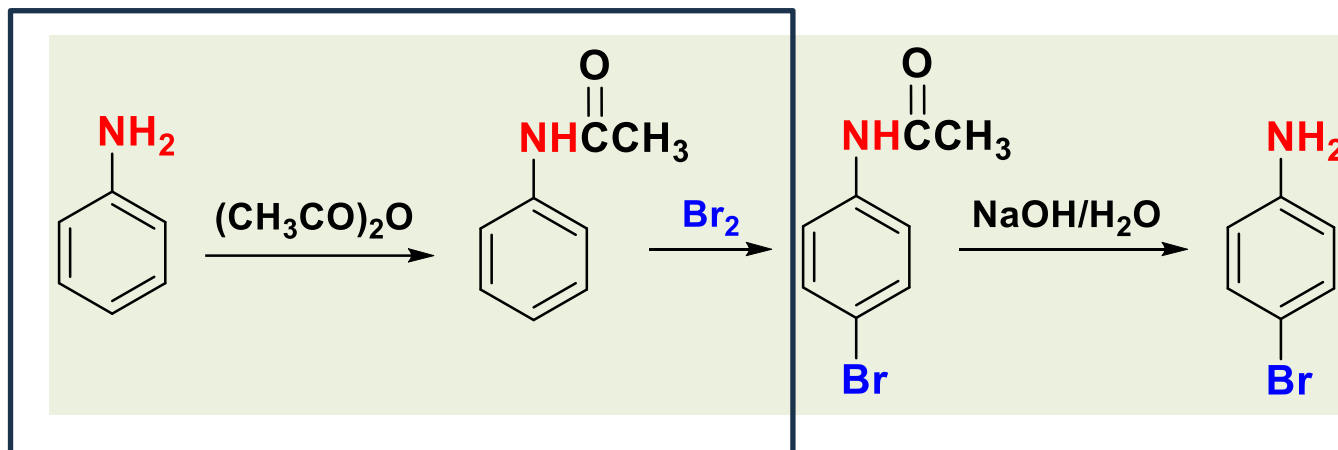
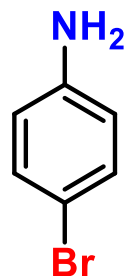
$-\text{NH}_2$ 是强给电子基，邻、对位定位基



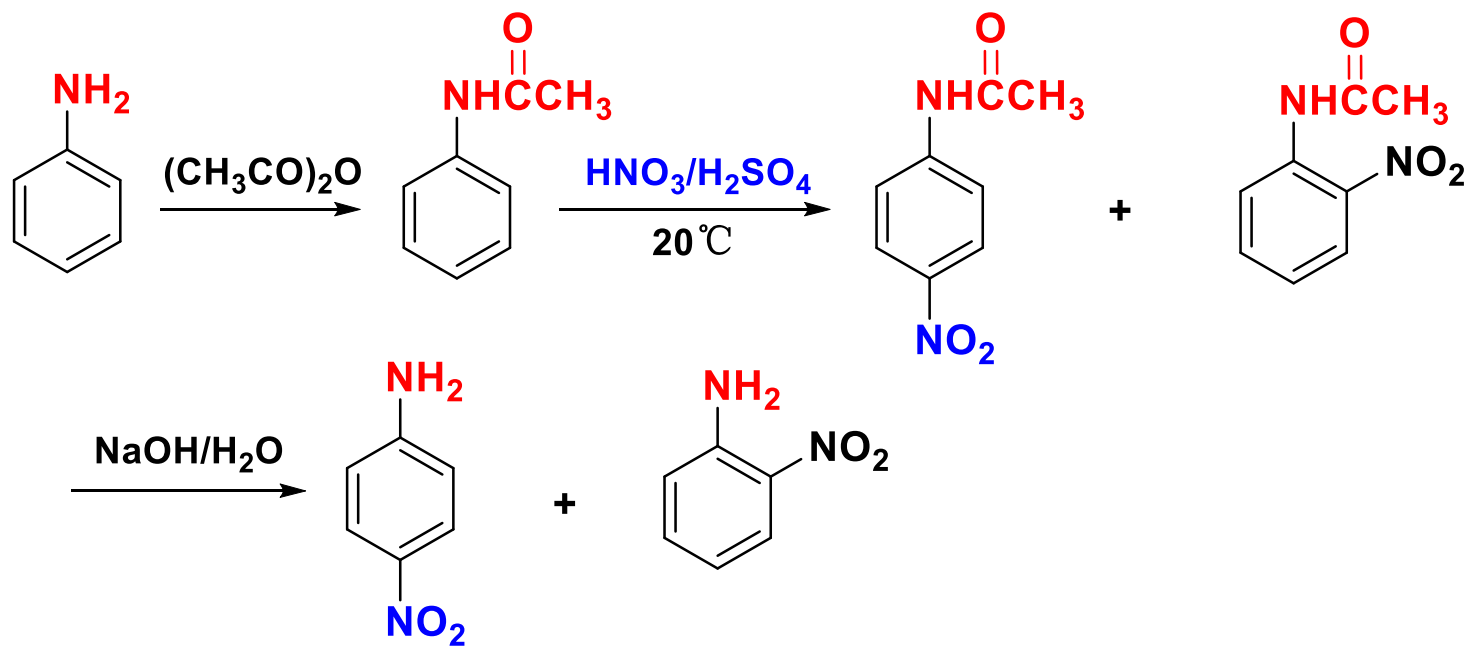
苯胺的定性定量分析



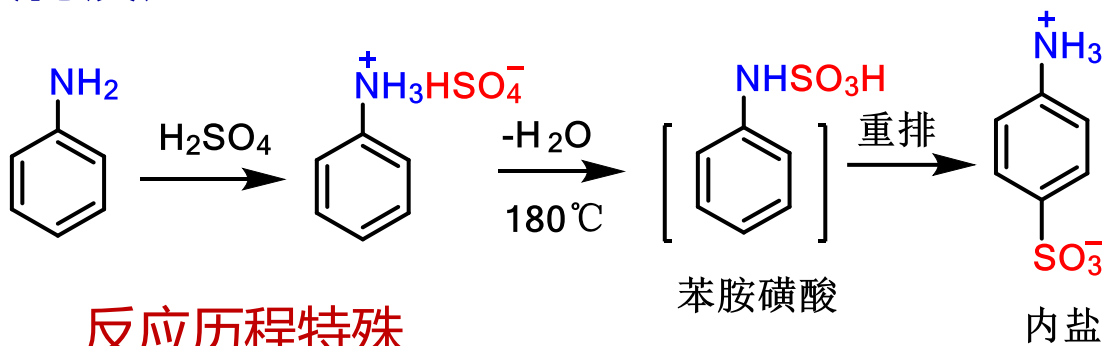
如何制备对溴苯胺?



2. 硝化反应



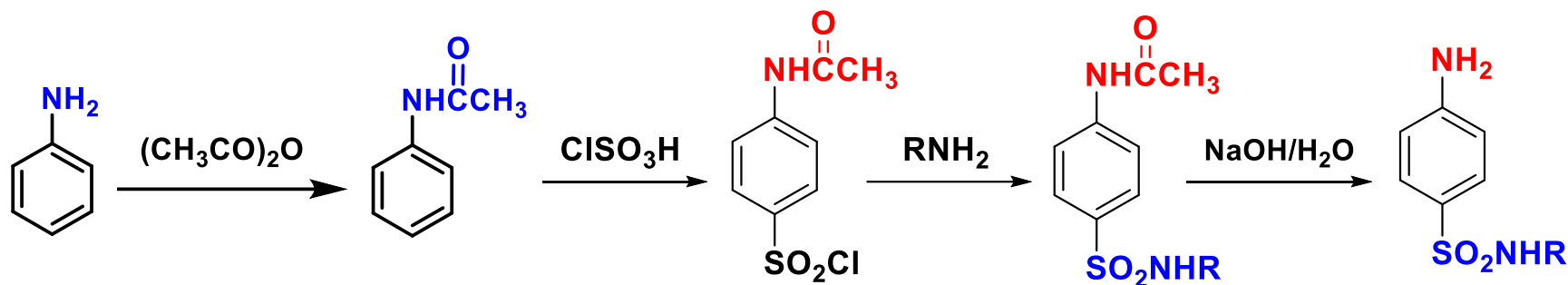
3. 磺化反应



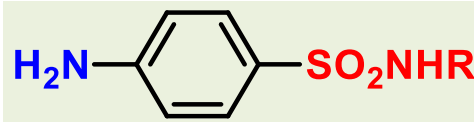
- **内盐**：同一分子中既含有碱性基团又含有酸性基团，相互自行结合而形成的盐。熔点高、不易溶于水。

- 对氨基苯磺酰胺是最简单的磺胺类药物，也是其他磺胺药物的母体。

它的合成如下：

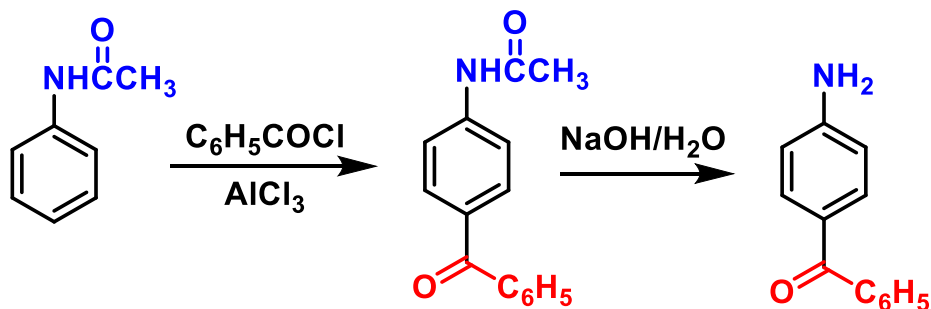


各种磺胺类药物的通式：

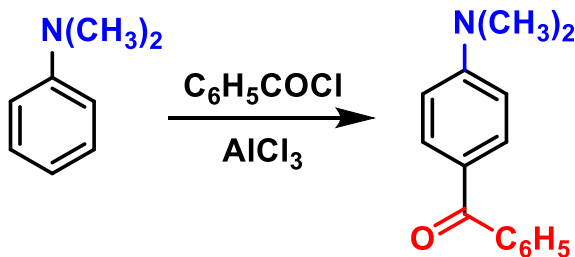


4. 傅-克 (Friedel – Crafts) 反应

- 需要氨基保护，否则产率低。一般为对位产物。



- 叔胺在温和的条件下，可直接进行傅-克反应。





芳胺芳环上的取代反应小结:

- ◆ 氨基会强烈活化苯环
- ◆ 采取酰化的方式来保护氨基，以提高后续反应的选择性

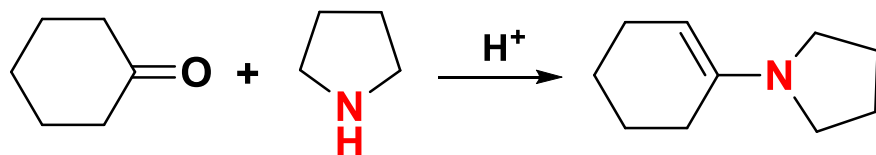
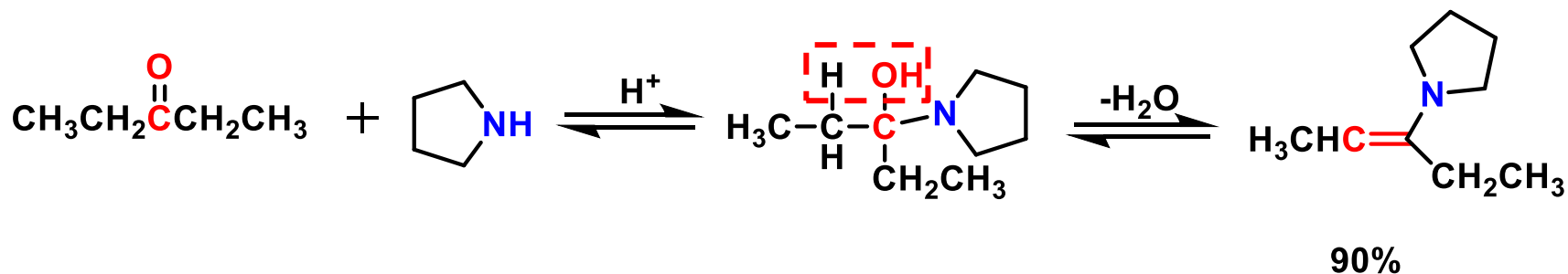
(六) 烯胺的烷基化和酰基化

1. 伯胺:

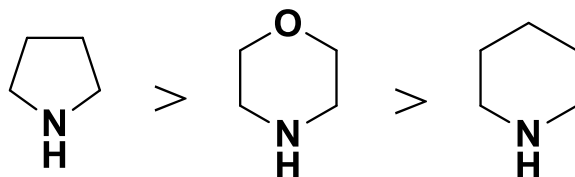
- 在酸催化下，伯胺与醛、酮缩合可生成亚胺（席夫碱）。

2. 仲胺

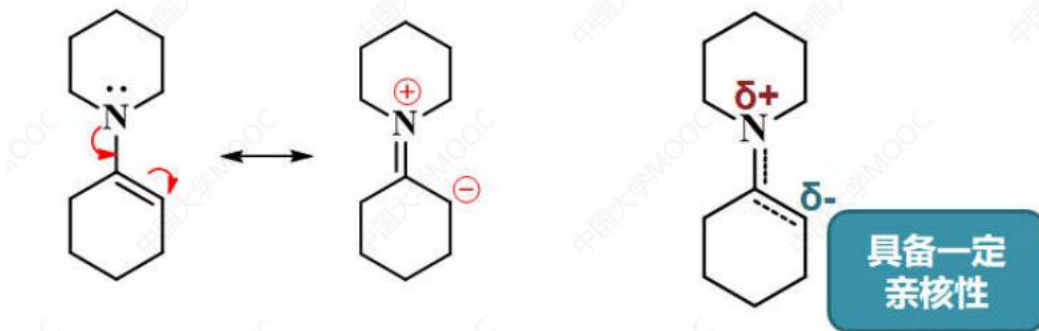
- 在酸催化下，仲胺与含有 α -H 的醛、酮反应生成烯胺（enamine）。



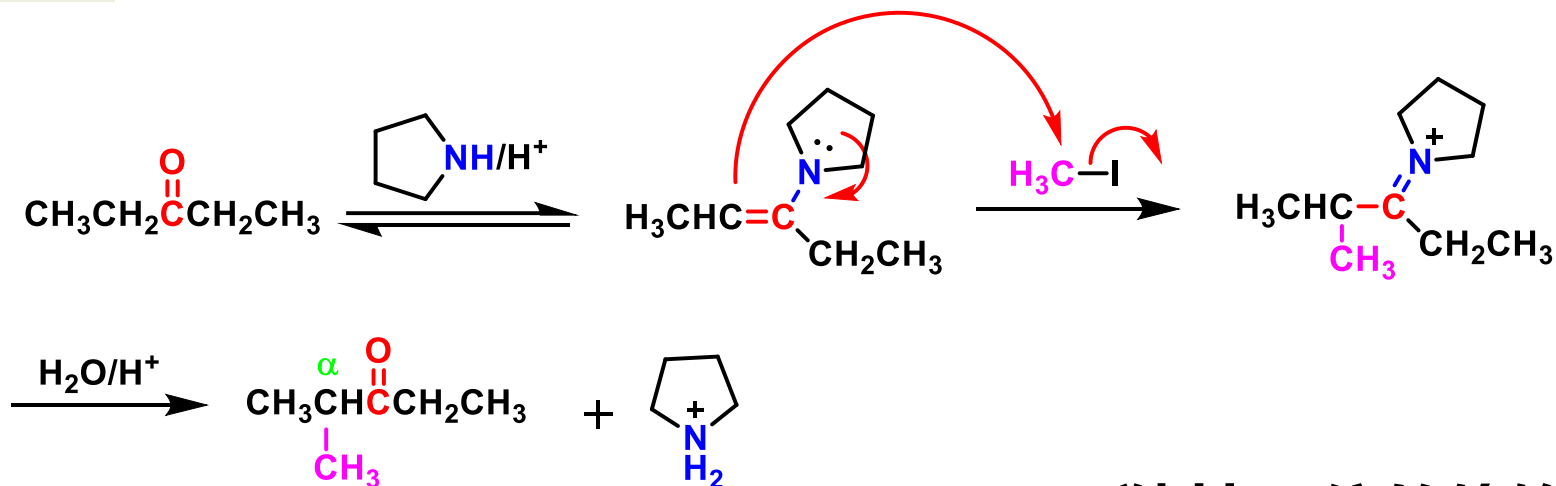
- 形成烯胺的反应需要在**酸** (如对甲苯磺酸) **催化下**进行, 仲胺多采用**环状胺**, 如六氢吡啶 (哌啶)、四氢吡咯 (吡咯烷)、吗啉等。



- 烯胺的结构可用共振式表示如下, 烯胺具碳负离子的结构特点, 具有亲核性, 可与卤代烷发生亲核取代反应, 生成**烷基化产物**; 与酰卤经亲核加成-消除反应生成**酰基化产物**。

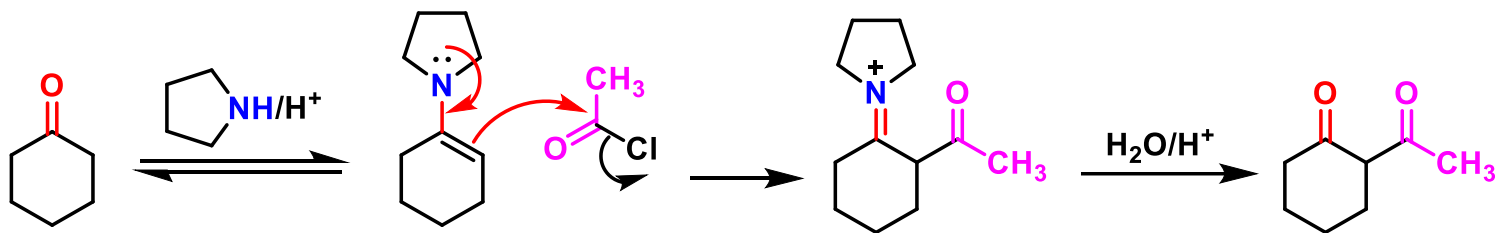


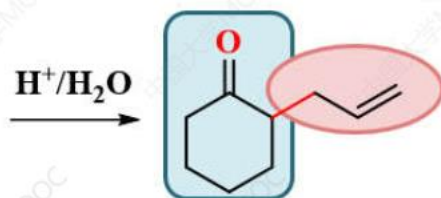
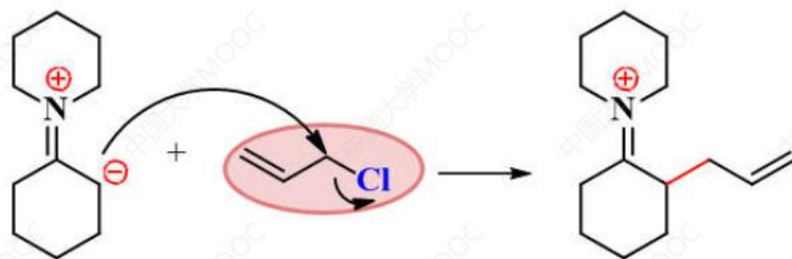
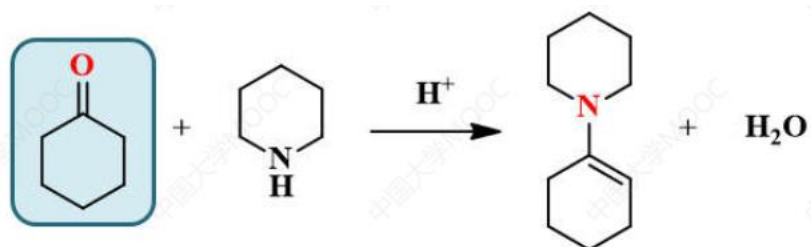
烷基化



可用于羰基 α -位的修饰

酰基化



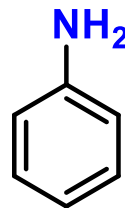


常用于羰基 α 位的修饰

- 烯胺的亲核能力不算特别强。
- 碘甲烷，烯丙基氯， α -卤代酸酯等。

(七) 芳胺的氧化反应

- 芳胺，尤其是**芳伯胺**极易氧化。



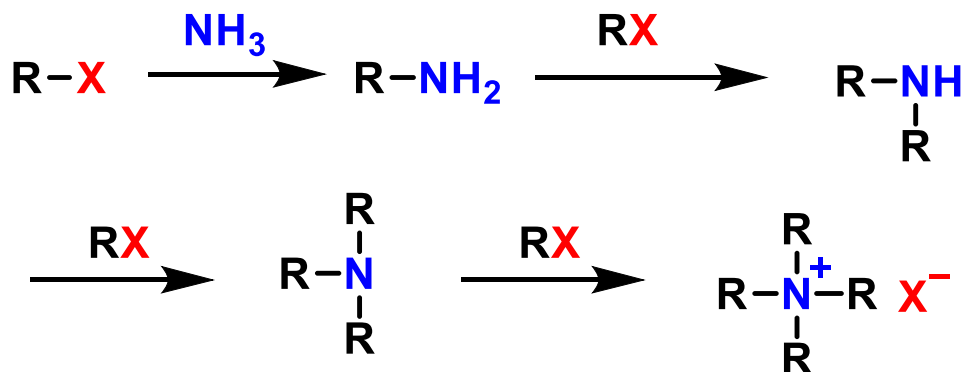
- 刚蒸馏出来的是无色的液体，久放变为黄，浅棕，至红棕色，反应复杂。
- 氧化剂不同则产物不同。



四、胺的制备

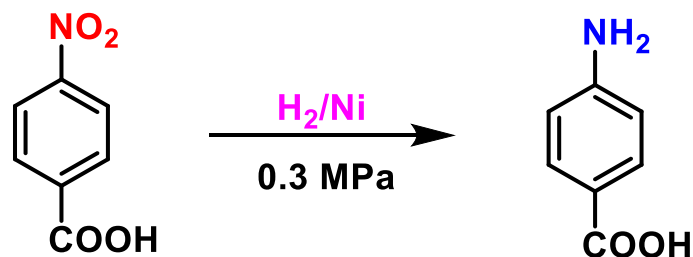
(一) 氨或胺的烃基化

氨或胺与脂肪族卤代烃反应

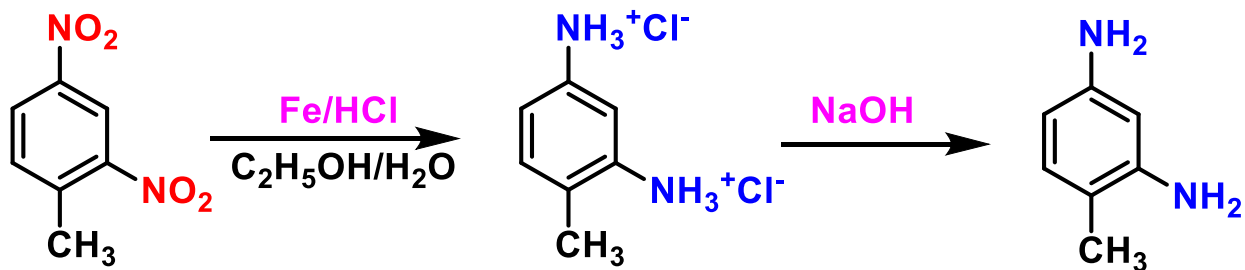


(二) 硝基化合物的还原

1. 催化氢化



2. 金属/酸还原法，常用的金属是 Fe、Zn 和 Sn 等。



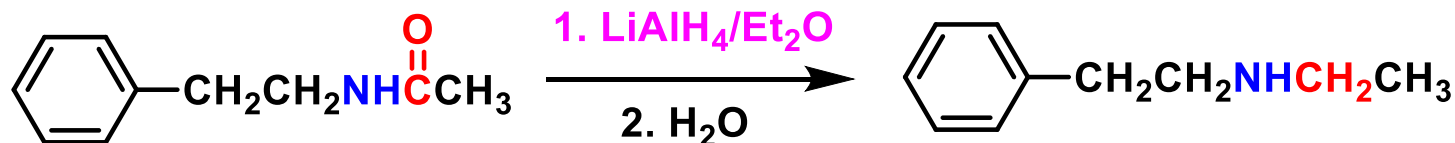


(三) 腈、肟、叠氮化合物和酰胺的还原

1. 腈、肟、叠氮化合物**催化氢化**或**化学试剂还原** (LiAlH_4) 生成**伯胺**。



2. 酰胺用 **LiAlH_4 还原**，适合制备**各种胺**。

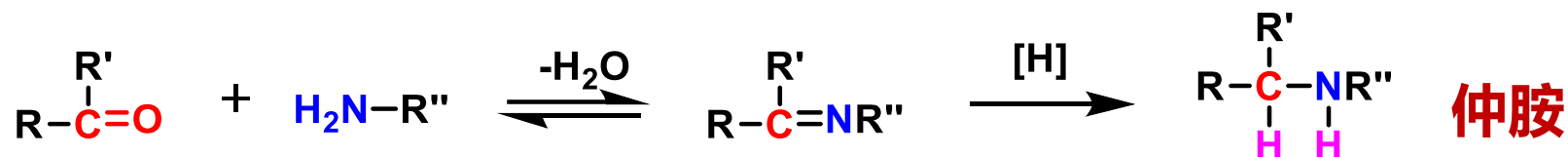




(四) 醛酮的还原胺化 (reductive amination)

- 分两步：1. 氨或胺与醛或酮反应得**亚胺或烯胺**；
2. 用 Ni/H_2 或 NaBH_4 (LiAlH_4) **还原**得胺。

以伯胺为例：





(五) 酰胺的霍夫曼降解

- 酰胺与次卤酸钠溶液共热，失去羰基，可生成减少一个 C 的伯胺。



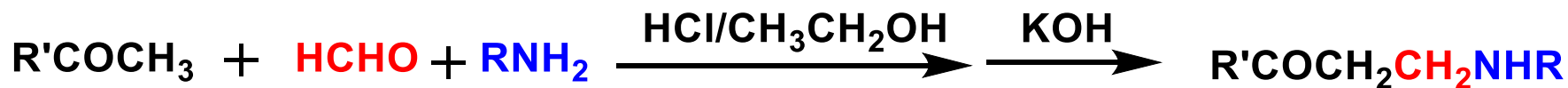
小结:

- 通过腈的还原，得到增加一个碳原子的胺；
- 通过酰胺还原，生成同碳数的胺；
- 通过酰胺的Hofmann降解，得到少一个碳的胺。
- 三种方法在一定程度上刚好互为补充。我们可以根据合成需要灵活选择。



(六) 胺甲基化反应

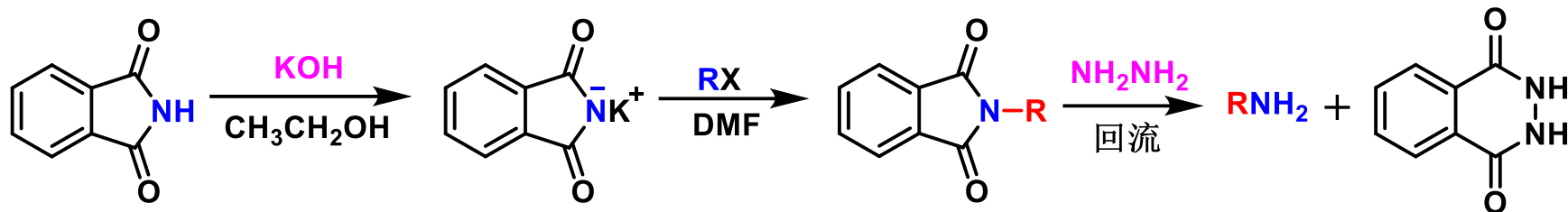
- 通过曼尼希反应，可以在醛、酮的 α -碳原子上引入氨基。





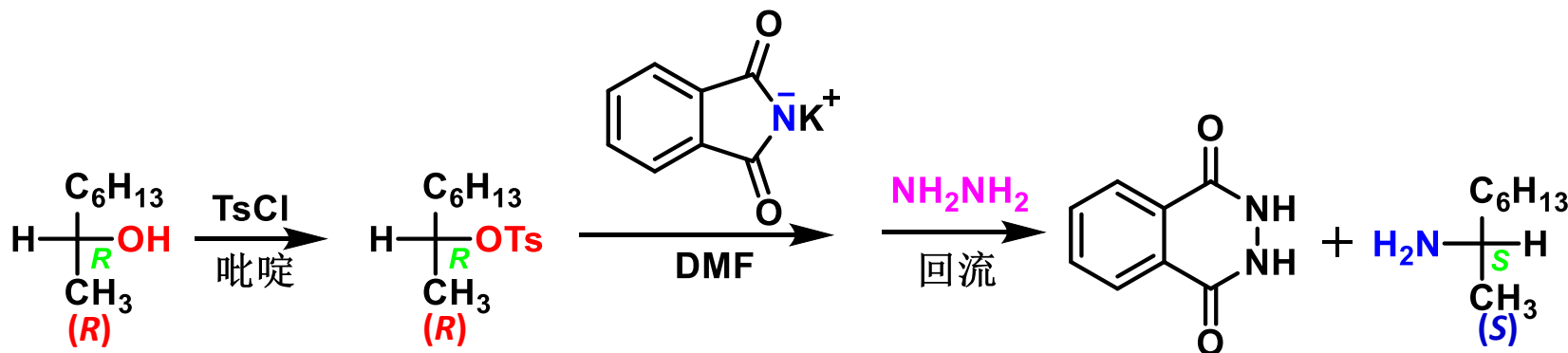
(七) 加布瑞尔 (Gabriel) 合成法

制备较纯净的伯胺



亲核取代反应按 S_N2

构型反转





第一节

- 硝基化合物

第二节

- 胺类化合物

- 一、结构、分类和命名

- 二、物理性质

- 三、化学性质

- 四、胺的制备

第三节

- 季铵盐和季铵碱

- 一、季铵盐

- 二、季铵碱

第四节

- 重氮化合物和偶氮化合物

第五节

- 卡宾

第三节 季铵盐和季铵碱

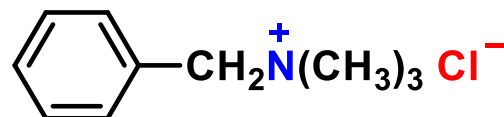
一、季铵盐



季铵盐的命名：按无机盐的方式



溴化四丁基铵



氯化苄基三甲基铵

- ◆ 季铵盐一般为白色结晶，具有盐的性质，溶于水，不溶于非极性有机溶剂。
- ◆ 加热时分解为叔胺和卤代烷。

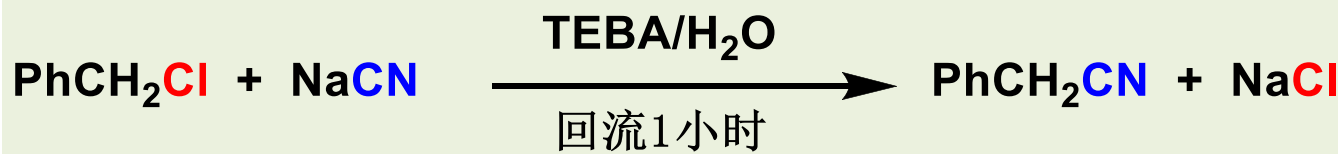


季铵盐的应用:

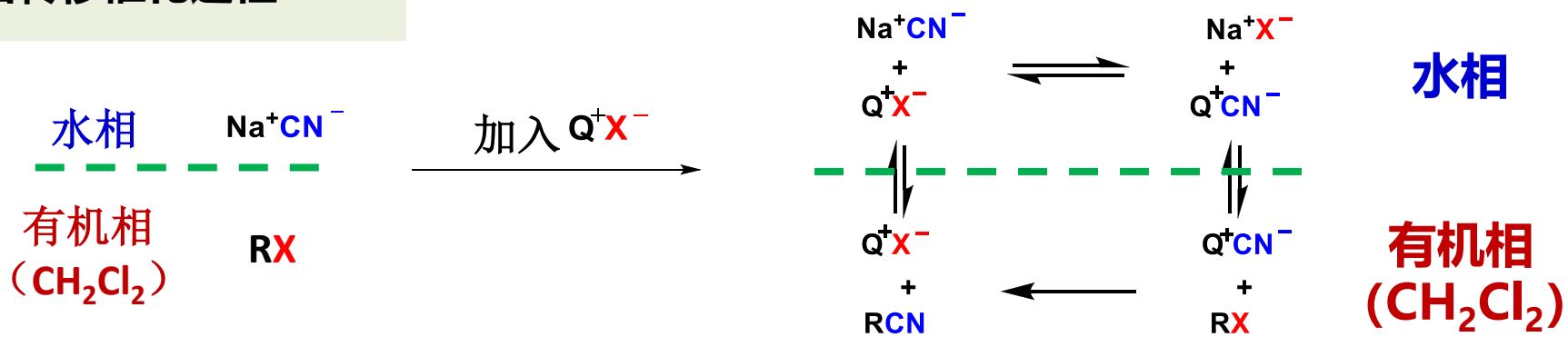
1. 具有长碳链的季铵盐既溶于水，又溶于有机溶剂，常用作**阳离子表面活性剂**，这些表面活性剂还有**杀菌消毒**作用。

2. 常用作**相转移催化剂**。

TEBA: 氯化苄基三乙基铵



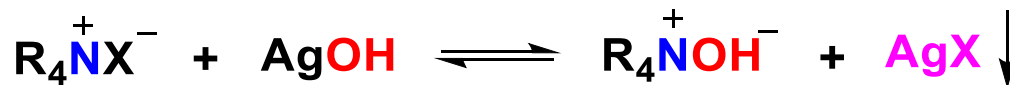
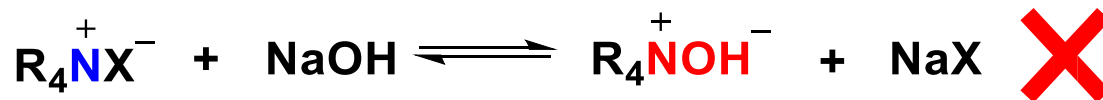
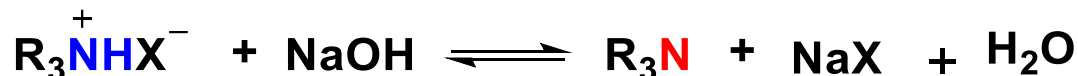
相转移催化过程:





二、季铵碱

季铵离子的氢氧化物



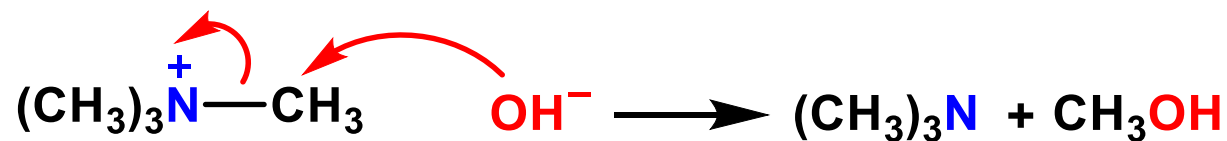
季铵碱的碱性

- 季铵碱是**强碱**，碱性与NaOH、KOH相当。
- **具有碱的性质**：如易吸潮和溶于水，易吸收空气中的CO₂，受热时发生分解反应。通常使用其溶液。实验室最常接触的是彻底甲基化的季铵碱。

季胺碱热分解反应

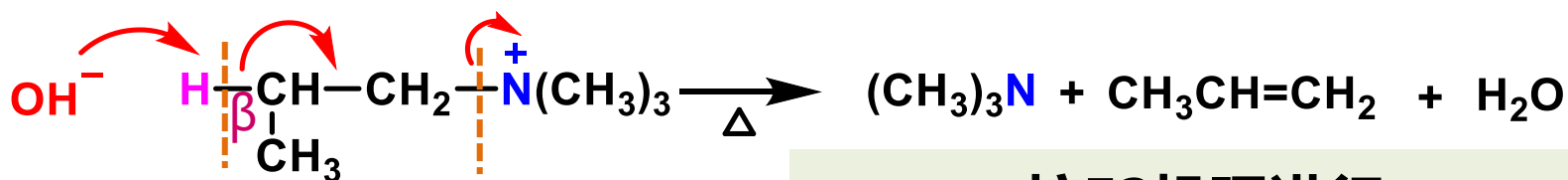


机理：分子内的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核取代



霍夫曼 (Hofmann) 消除反应

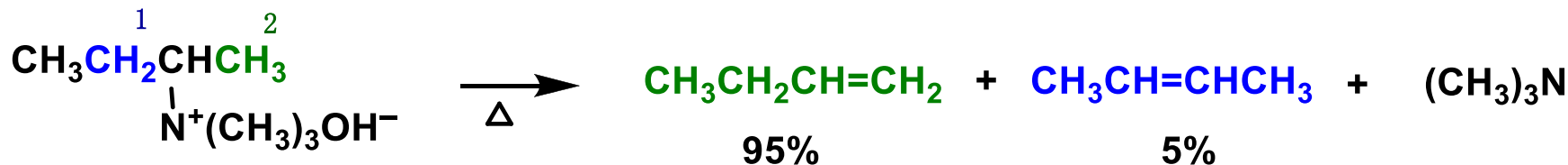
- 当季铵碱中 **N** 有 **β -H** 时，则羟基负离子可进攻并**夺取 β -H**，同时 **C-N 键断裂**，发生**消除反应**，生成叔胺、烯烃和水。



按E2机理进行
立体化学：**反式共平面消去**



- **区域选择性**：遵循霍夫曼规则，即从**含氢较多的**β-C上消除氢，主要产物是**双键上取代较少的**烯烃。



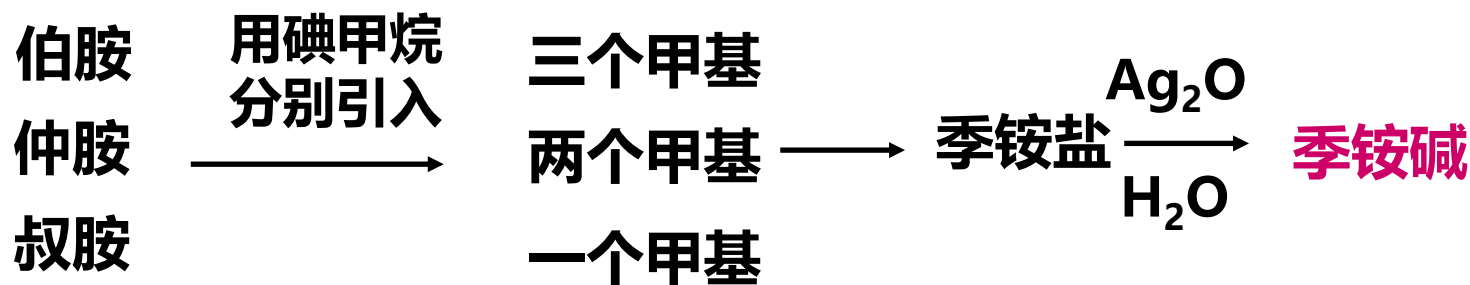
消除结果与查依采夫规则恰好相反！

原因： ① **β-H的立体位阻**：β-C₁上连有烷基 (-CH₃)，-CH₃的**空间位阻**影响 OH⁻对 β-H原子的进攻。

② **β-H的酸性**：β-C₁上连的-CH₃的**给电子诱导效应**，使β-H的酸性相应降低，所以C₁上的β-H不易受OH⁻的进攻。

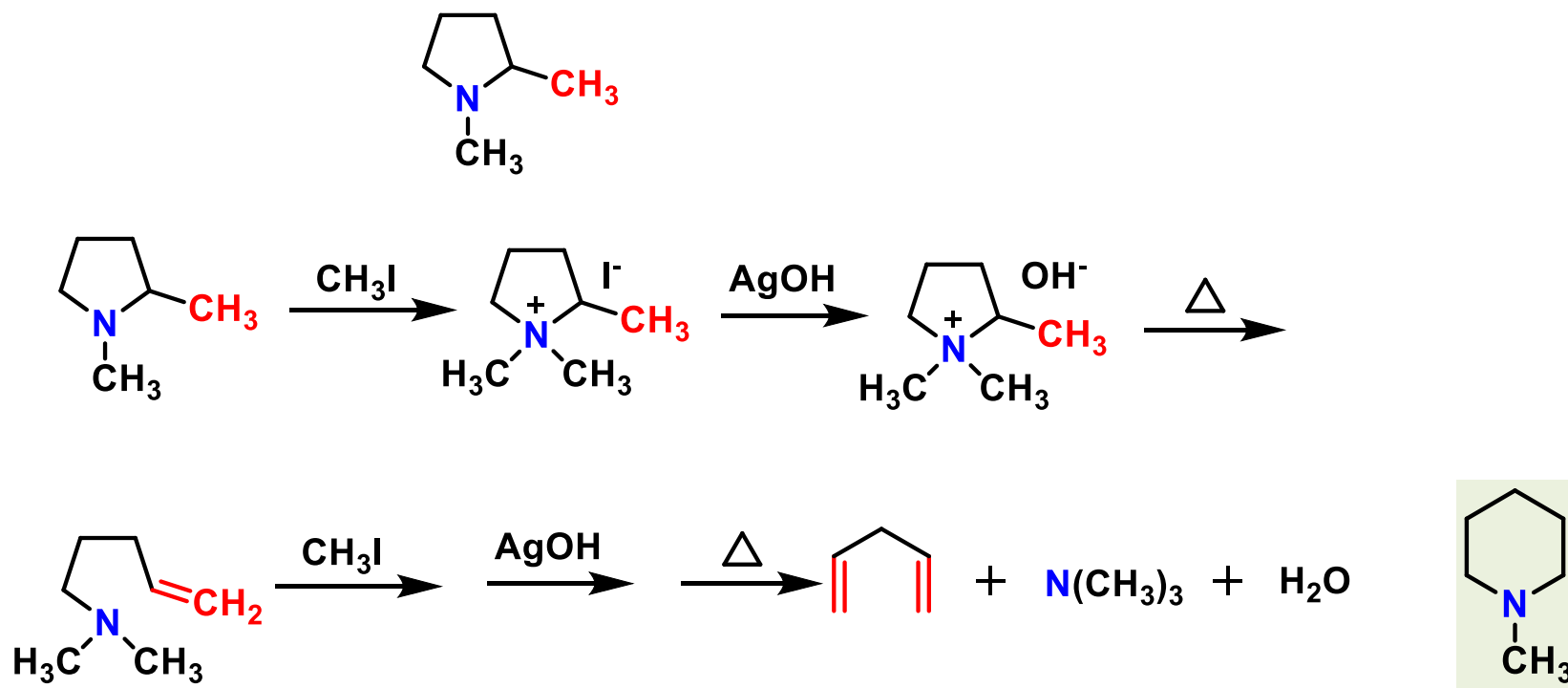


● 季铵碱霍夫曼消除反应的应用——测定胺的结构



1. 将胺引入-CH₃最大可能数目的过程称为**彻底甲基化**;
2. 用湿的氧化银处理季铵盐, 转化为**季铵碱**;
3. 根据季铵碱受热分解生成的**烯烃**结构, 可**推测原来胺的结构**。

例如：某胺分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}$ ，制得季铵盐时，只消耗等摩尔的碘甲烷，经两次霍夫曼消除，生成1,4-戊二烯和三甲胺，推测原胺可能的结构。



□ 请大家思考还有没有其他可能的结构，并写出反应历程。



第一节

- 硝基化合物

第二节

- 胺类化合物

- 一、结构、分类和命名

- 二、物理性质

- 三、化学性质

- 四、胺的制备

第三节

- 季铵盐和季铵碱

- 一、季铵盐

- 二、季铵碱

第四节

- 重氮化合物和偶氮化合物

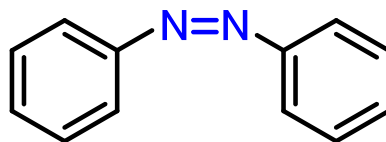
第五节

- 卡宾



- 重氮和偶氮化合物都含有 $\text{-N}_2\text{-}$ （氮氮重键）。
- 偶氮化合物： $\text{-N}_2\text{-}$ 的两端都与烃基相连， -N=N- 叫偶氮基。

通式为： R-N=N-R'



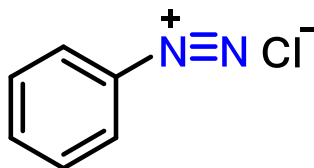
偶氮苯



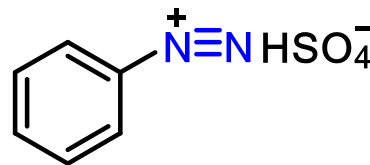
偶氮甲烷

- 重氮化合物： $\text{-N}_2\text{-}$ 的一端与烃基相连，而另一端与非碳（如X等）相连，含有重氮基（ $\text{-N}^+\equiv\text{N}$ ）。

通式为： $\text{R-N}^+\equiv\text{N X}^-$



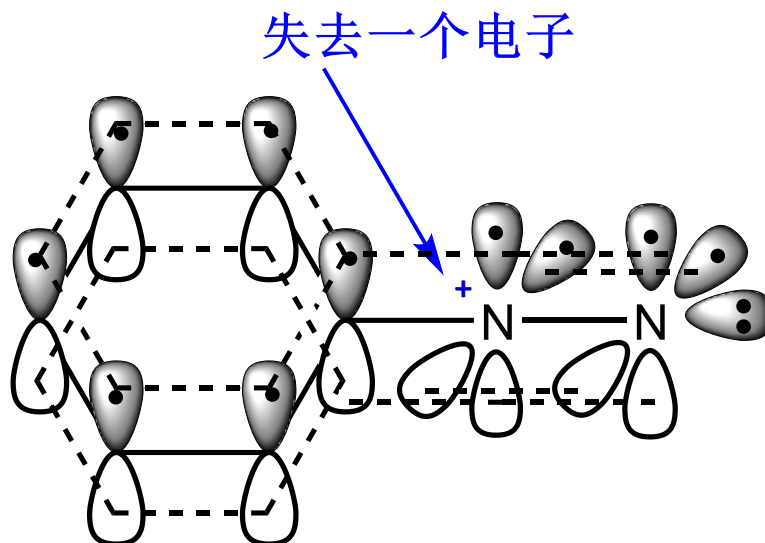
氯化重氮苯
(重氮苯盐酸盐)



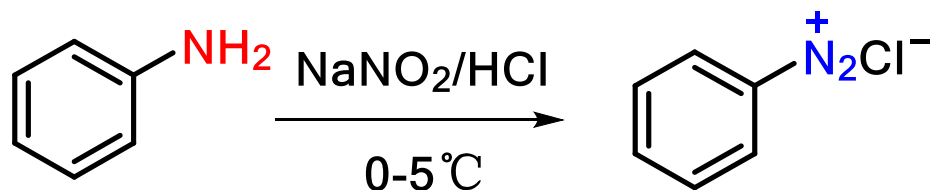
硫酸重氮苯
(重氮苯硫酸盐)

一、芳香重氮盐的反应

重氮盐的结构:



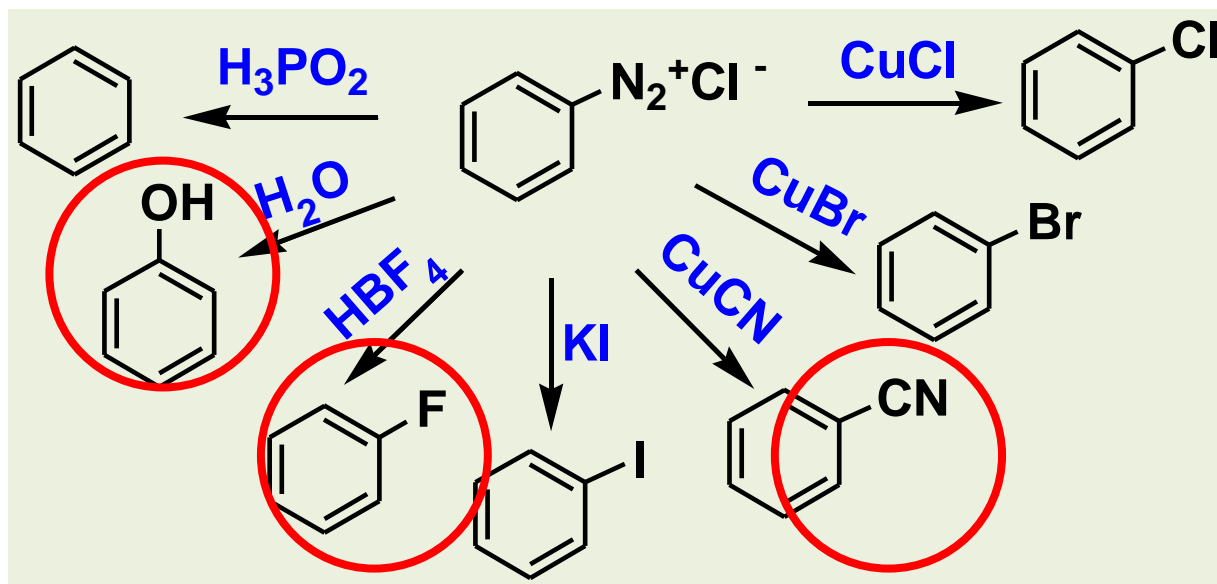
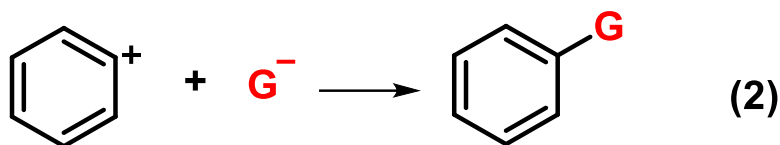
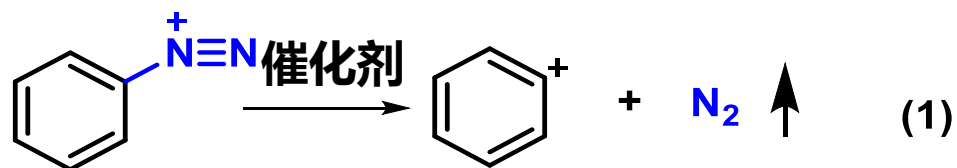
重氮化反应:



芳香重氮盐比脂肪族重氮盐稳定，0—5℃水溶液中可保存一段时间。

(一) 取代反应

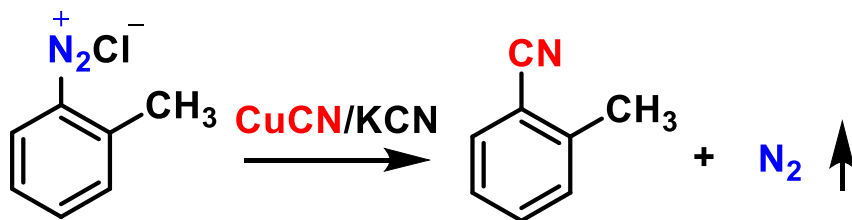
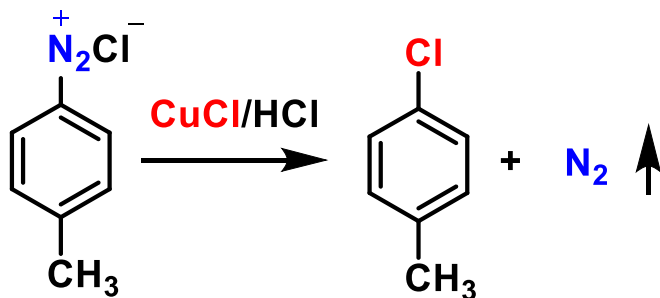
特征：放氮反应



1. 被卤素或氰基取代

桑德迈尔 (Sandmeyer) 反应

- 重氮盐在亚铜盐催化下，重氮基被 **-Cl**、**-Br** 或 **-CN** 取代的反应。

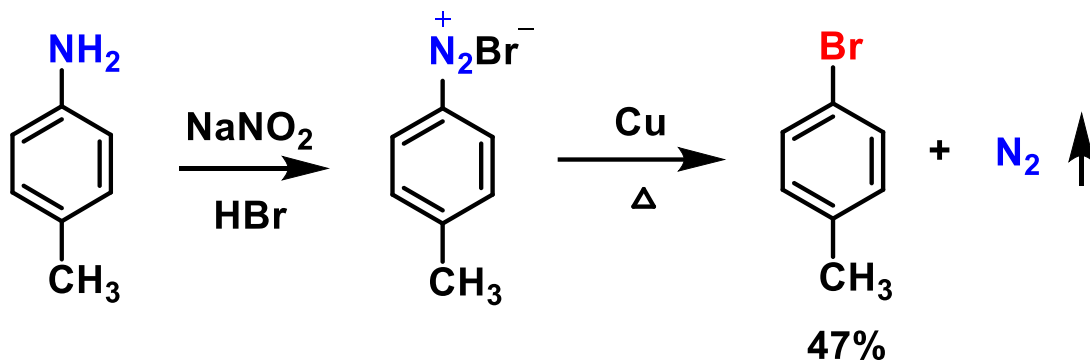


- 在苯环上直接引入 **-CN** 较难，这是一个在**苯环**上引入 **-CN** 的好方法。



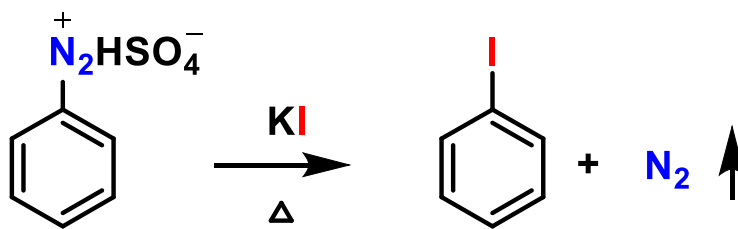
盖特曼 (Gatterman) 反应

铜粉取代亚铜盐



氯代、溴代

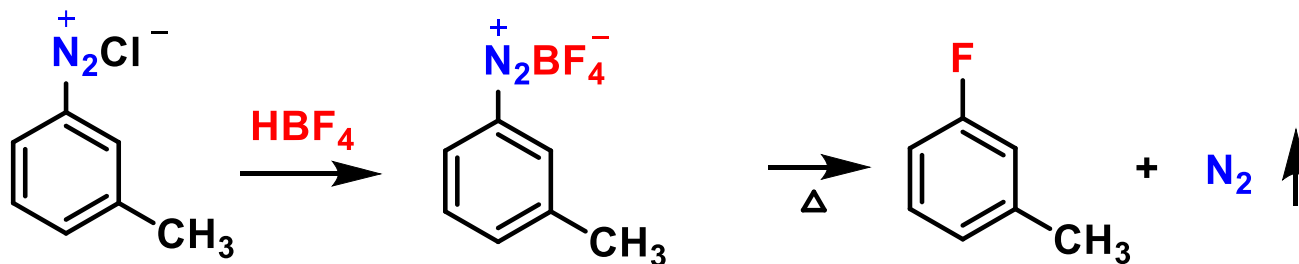
碘代反应



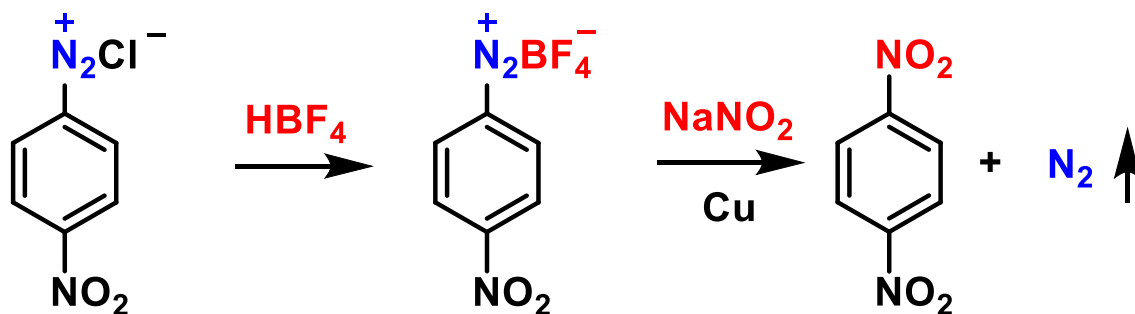
氟代反应

席曼 (Schiemann) 反应:

- 将重氮盐先制成**氟硼酸重氮盐**，然后小心加热，使之分解，得到**氟代芳烃**。



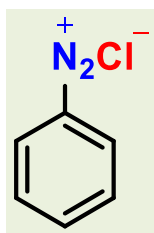
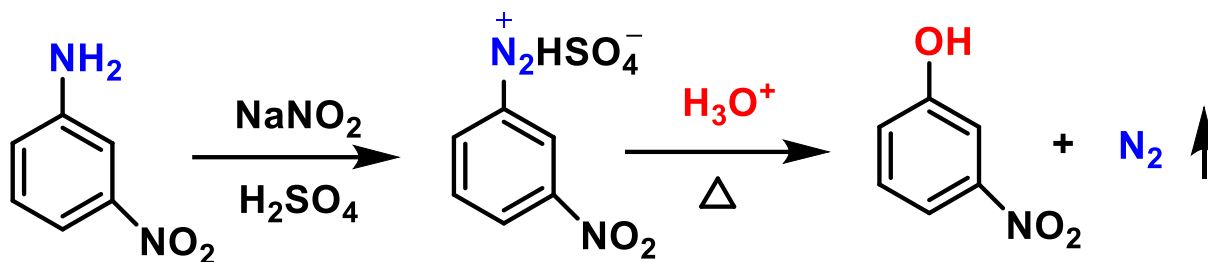
2. 被硝基、磺酸基和硫氰基取代



- 此法可用于那些**不能直接用硝化反应**制备的多硝基化合物。

3. 被羟基取代（水解反应）

一般用**重氮硫酸盐**



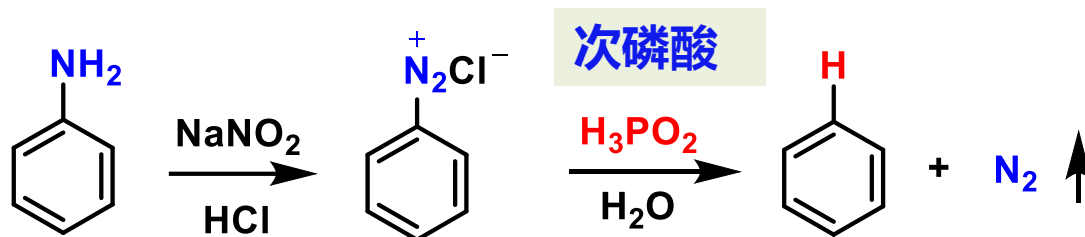
X

- 由于卤素有较强的亲核性，会与芳基正离子结合； HSO_4^- 亲核性较弱。

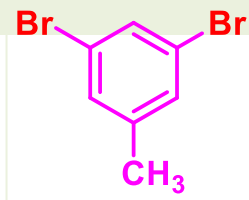
合成上的应用：

- 将苯环上- NH_2 通过重氮化反应变成- OH 来制备酚类。

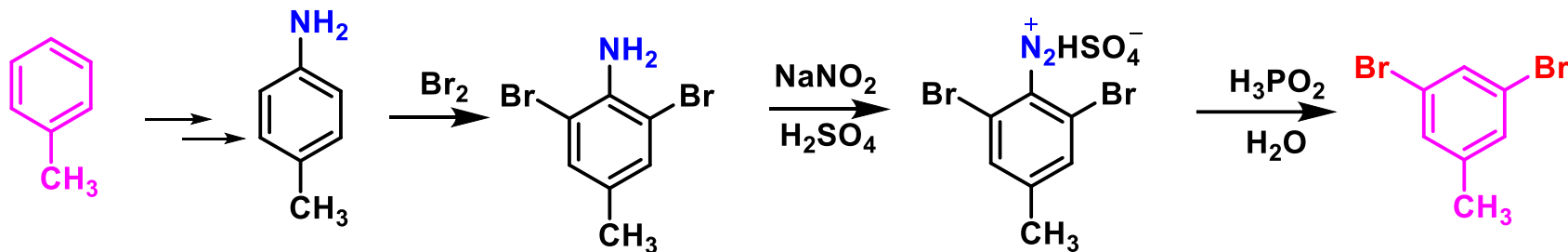
4. 被氢原子取代 从芳环上除去-NH₂ 的方法，又叫脱氨反应。



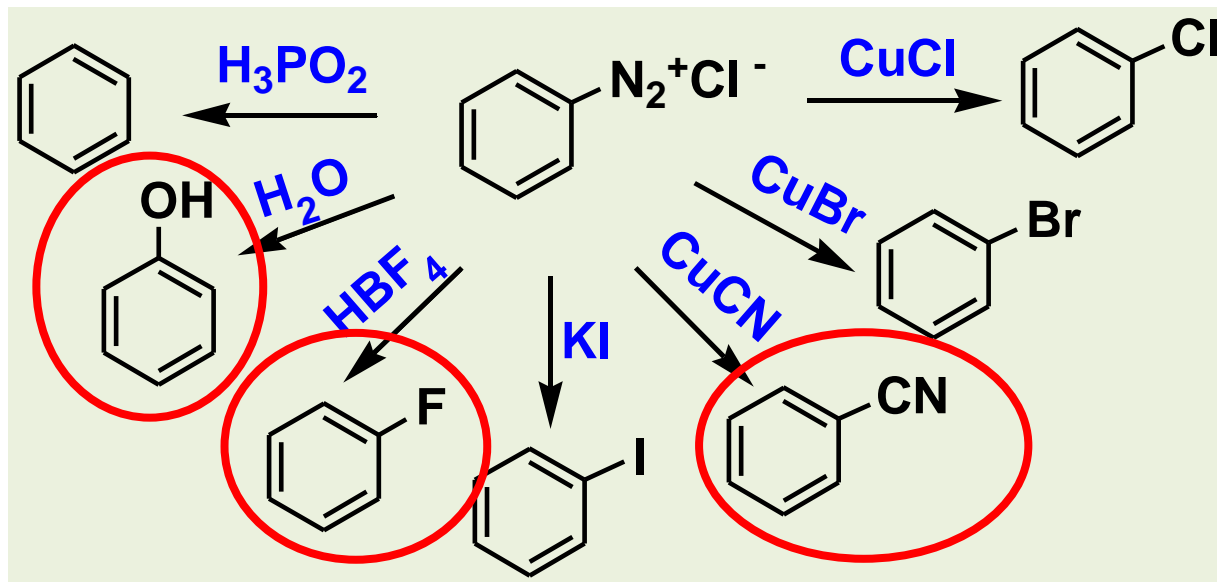
- 巧妙利用该反应，结合氨基的定位作用，合成直接取代不能得到的产物。



例如：3,5-二溴甲苯的合成



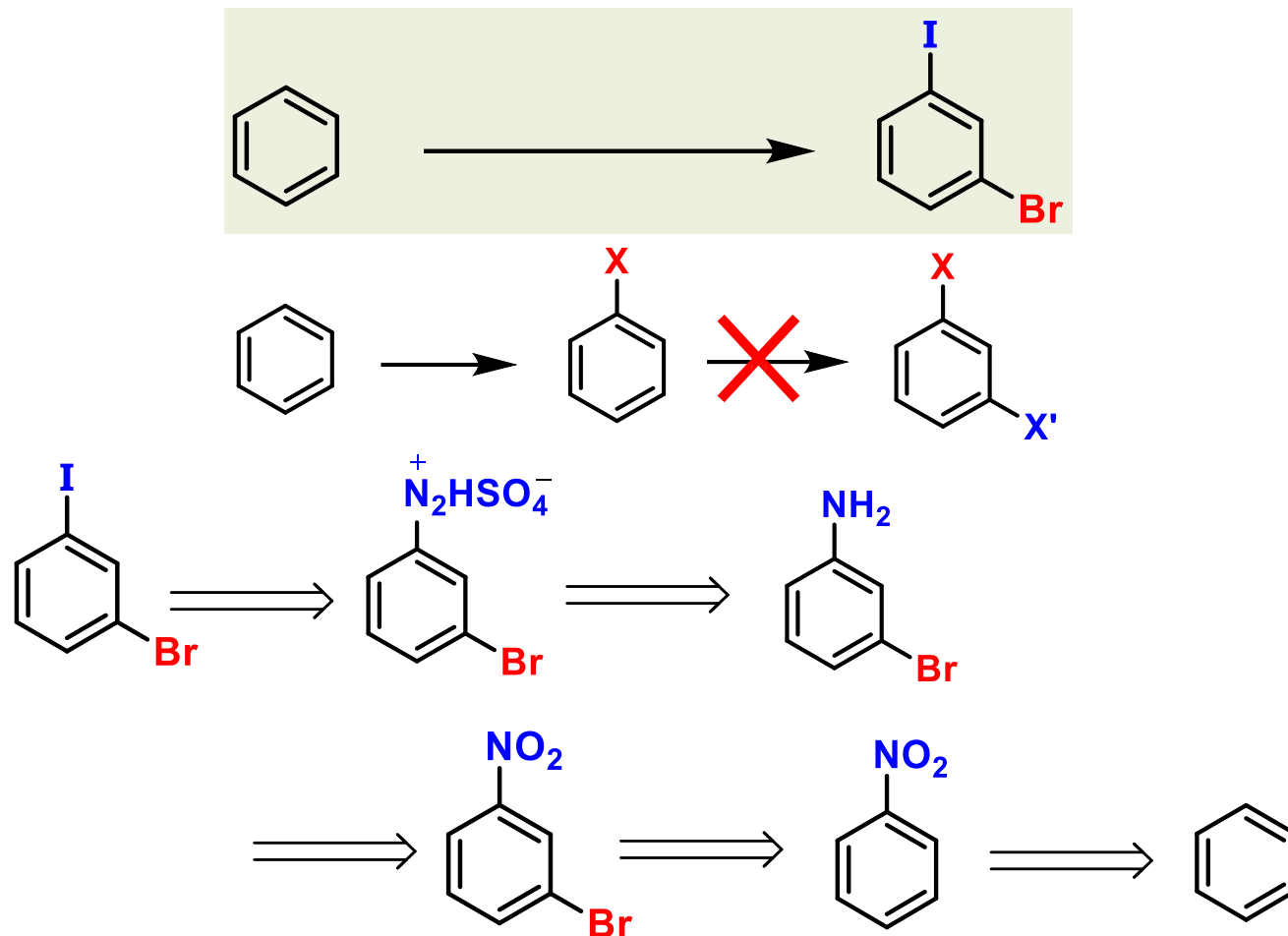
5. 芳香重氮盐取代反应的应用



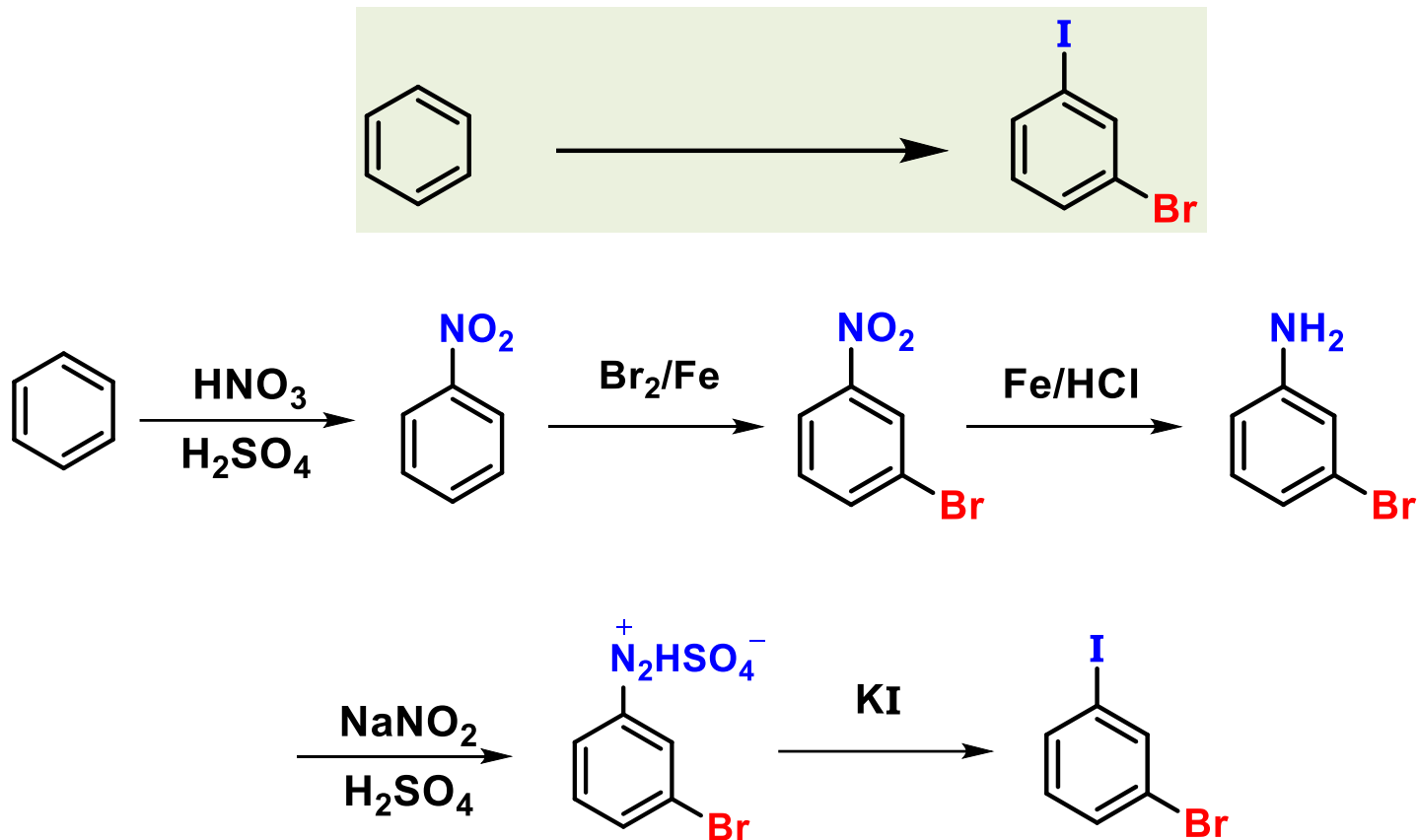
卤代
硝化
磺化
F-C酰基化
F-C烷基化

- 在苯环上引入氨基后，利用氨基的活化作用和邻、对位定位作用，可以根据需要在芳环的某些位置上引入相关基团，然后氨基又可通过形成重氮盐而转变成其他基团或除去。

◆ 引入亲电取代无法直接连接的基团 (F, I, CN)

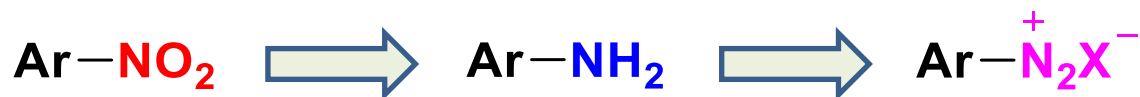


◆ 引入亲电取代无法直接连接的基团 (F, I, CN)





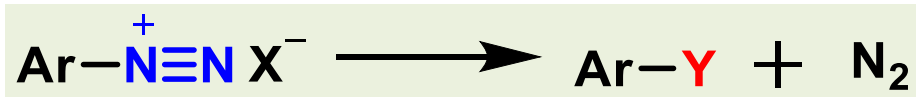
◆ 突破亲电取代等常规方法定位规则的限制



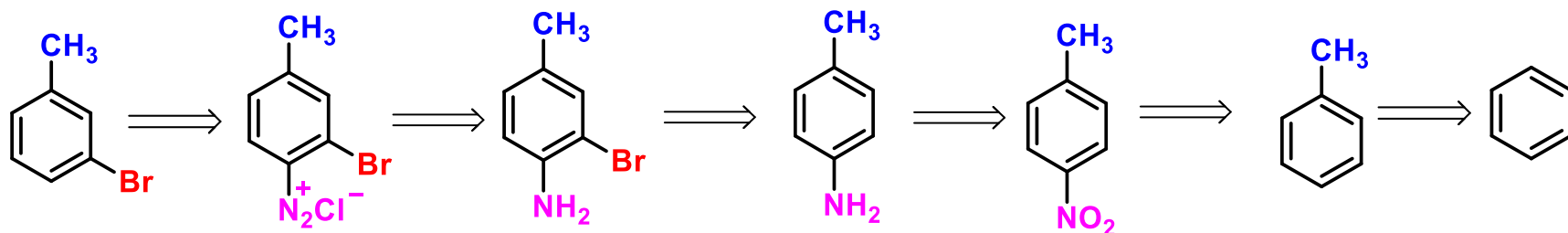
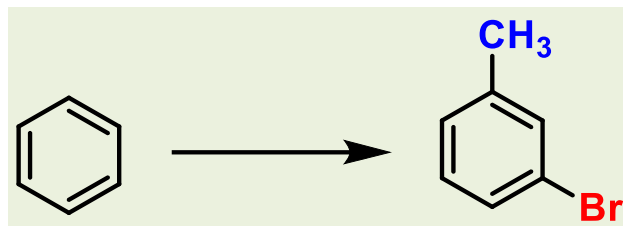
吸电子
间位定位基

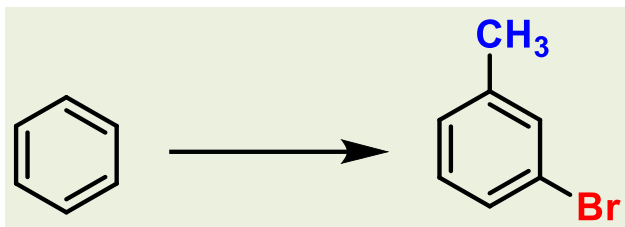
给电子
邻、对位定位基

可转化为其他
基团

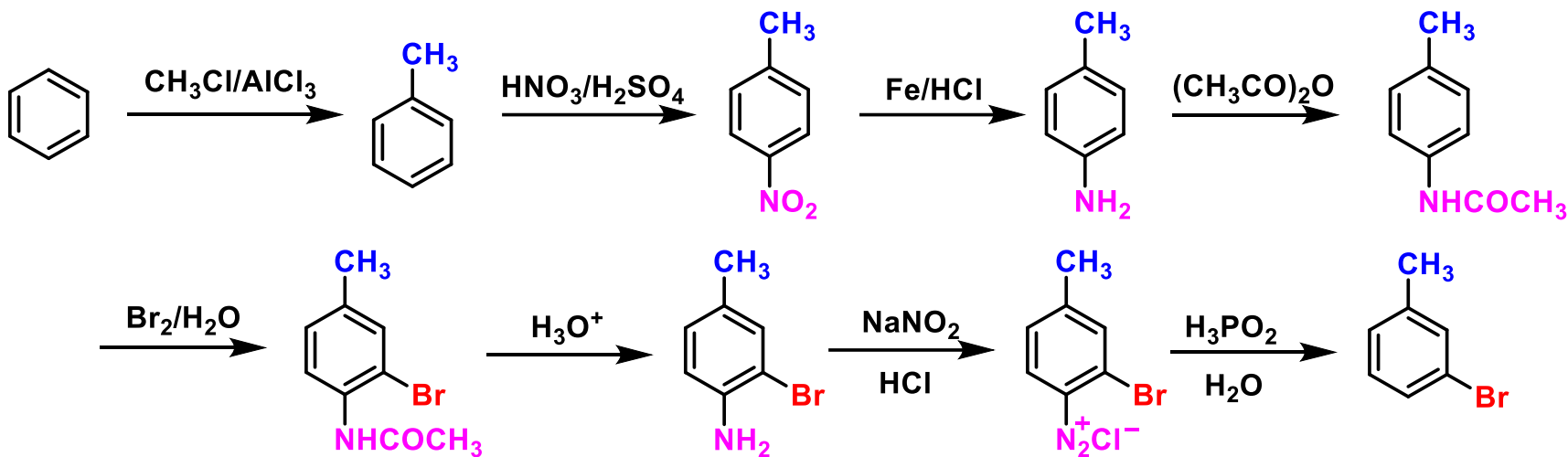


◆ 突破亲电取代等常规方法定位规则的限制

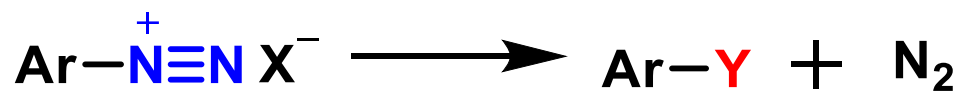




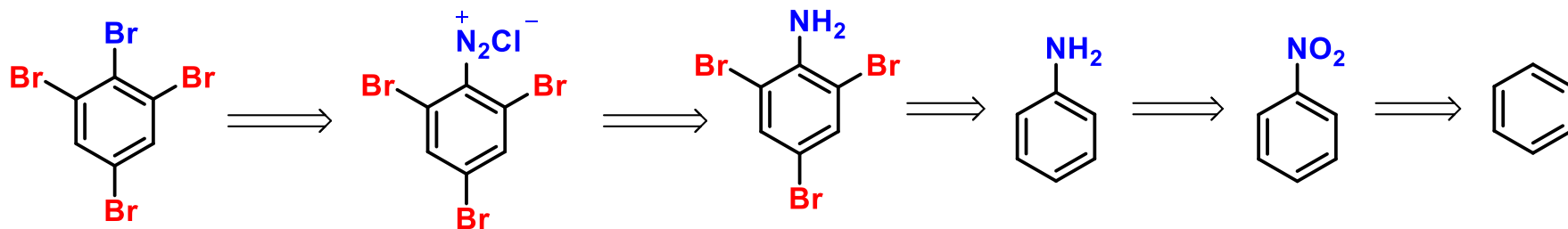
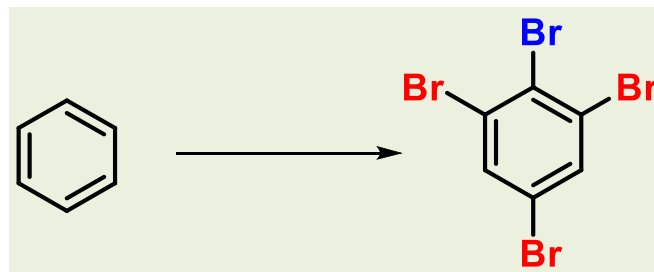
提高反应的
选择性



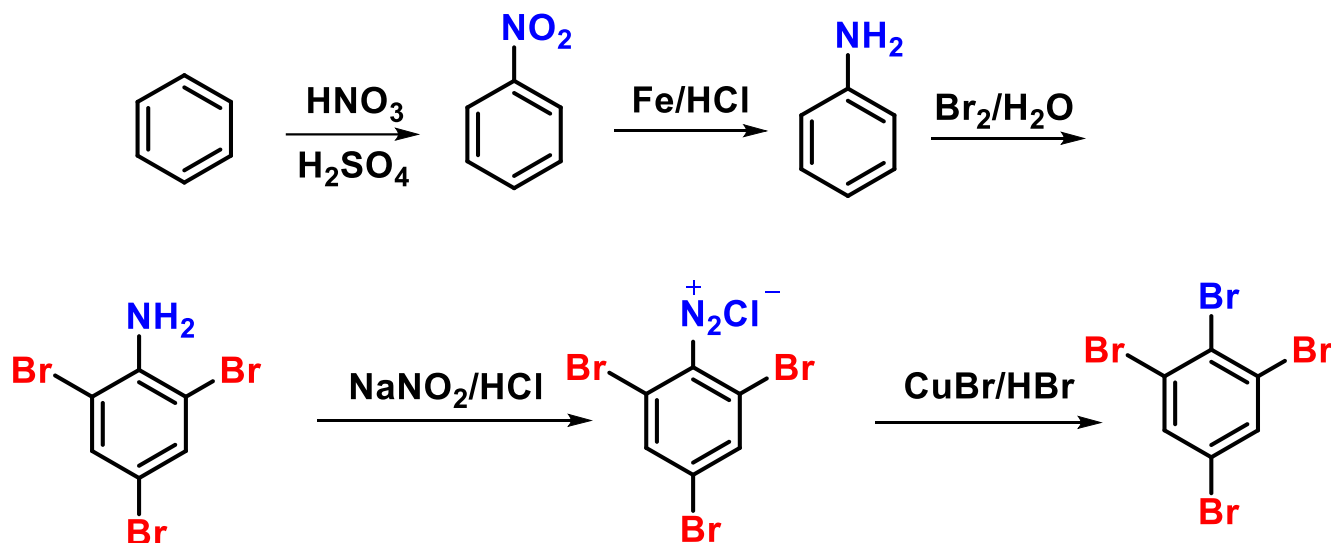
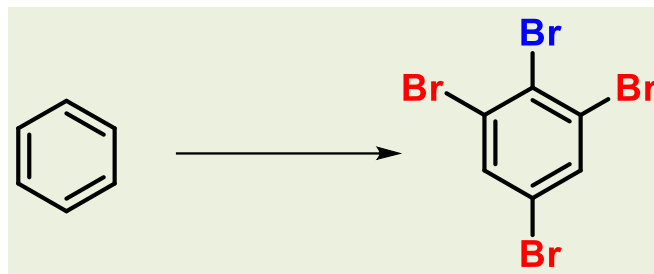
◆ 引入**氨基**或者**硝基**作为辅助基团帮助定位



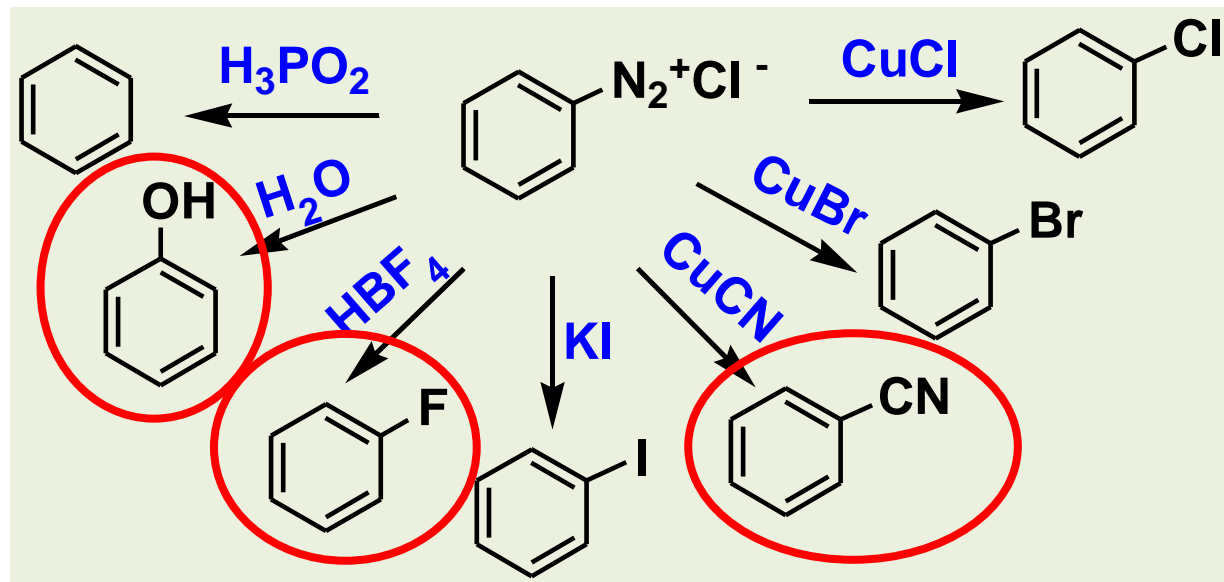
◆ 利用基团的转化，完成多取代芳烃的合成



◆ 利用基团的转化，完成多取代芳烃的合成



5. 芳香重氮盐取代反应的应用



芳环的亲电取代反应

卤代

硝化

磺化

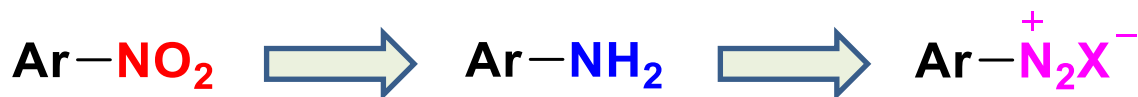
F-C 酰基化

F-C 烷基化

- 在苯环上 **引入氨基** 后，**利用氨基** 的活化作用和邻、对位定位作用，可以根据需要在芳环的某些位置上 **引入相关基团**，然后氨基又可通过形成重氮盐而 **转变成其他基团或除去**。



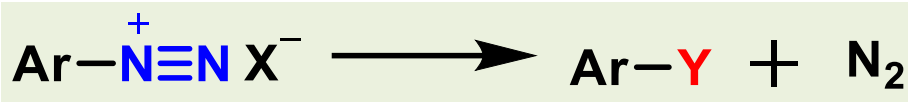
◆ 突破亲电取代等常规方法定位规则的限制



吸电子
间位定位基

给电子
邻、对位定位基

可转化为其他
基团



芳环的亲电取代反应

卤代

硝化

磺化

F-C 酰基化

F-C 烷基化



芳香重氮盐取代反应的应用小结：

- ◆ 引入亲电取代无法直接连接的基团
- ◆ 突破亲电取代等常规方法定位规则的限制
- ◆ 引入氨基或者硝基作为辅助基团帮助定位
- ◆ 利用基团的转化，完成多取代芳烃的合成

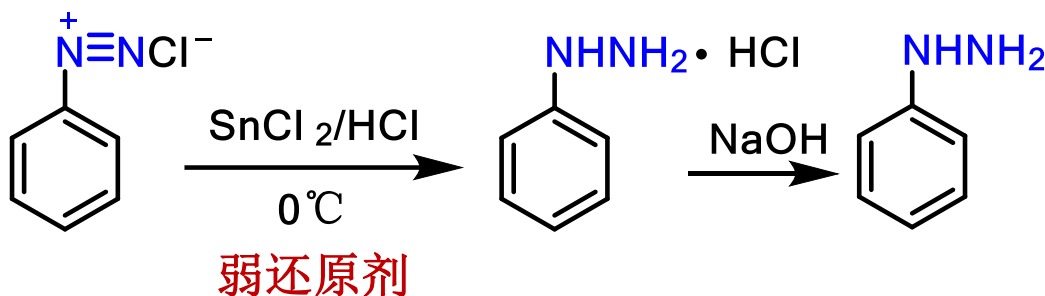
注意：

- ◆ 功能强大，常规亲电取代的重要补充。
- ◆ 成本昂贵，切勿滥用

(二) 还原反应

特征：留氮反应

- ◆ 芳香重氮盐在还原剂的作用下，其重氮基可被还原成肼。
- ◆ 常用的还原剂为 SnCl_2 、 Na_2SO_3 、 NaHSO_3 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 等。



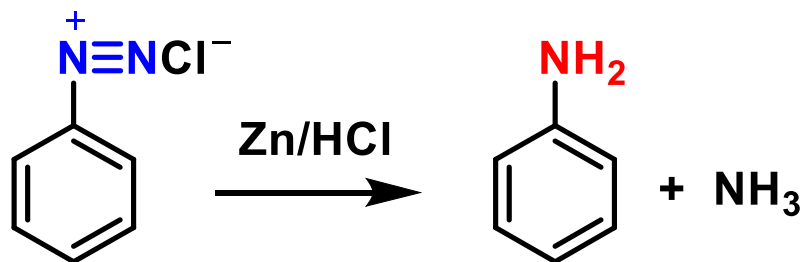
- 实验室及工业生产苯肼的方法。

- 苯肼是无色晶体或油状液体，沸点 243.5°C ，微溶于水和碱溶液，易溶于酸；
- 苯肼具有还原性，有毒；
- 实验室常用于鉴定醛、酮和糖类化合物，也是合成药物和染料的原料。



(二) 还原反应

强还原剂

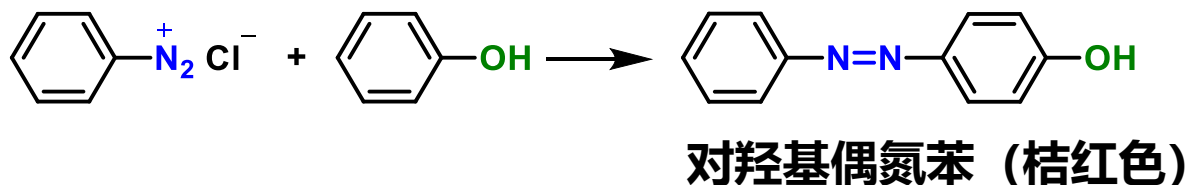


(三) 偶联反应 (diazonium coupling reaction)

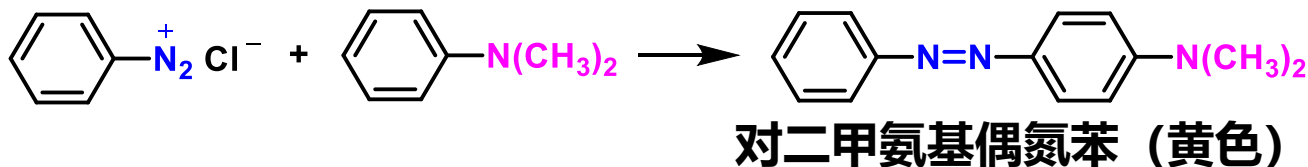
特征：留氮反应

- 芳香重氮盐正离子 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+$) 是一种较弱的亲电试剂，它只能进攻一些很活泼的芳香烃（如酚、芳胺等）发生亲电取代反应，生成有颜色偶氮化合物。

与酚的偶联反应：

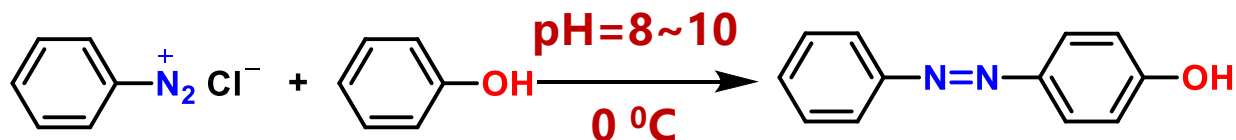


与芳胺的偶联反应：



偶氮基是一种发色基

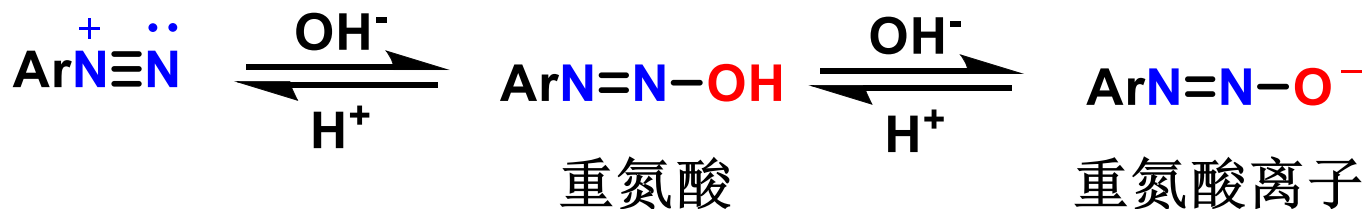
1. 与酚的偶联反应



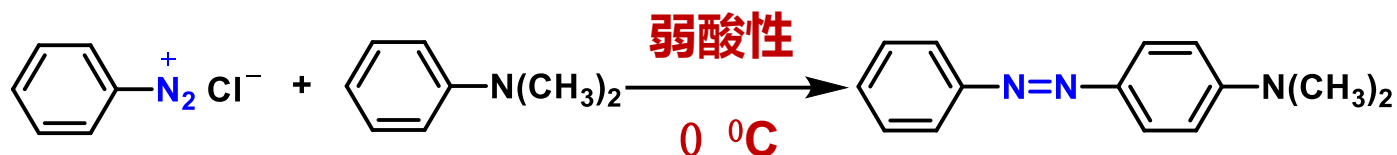
对羟基偶氮苯（桔红色）

◆ 在弱碱性 (pH=8~10) 介质中，酚以 ArO^- 形式存在，活化了苯环，对偶联反应有利。

◆ 但在强碱介质中，重氮正离子会生成重氮酸或重氮酸离子，都不能进行偶联反应。



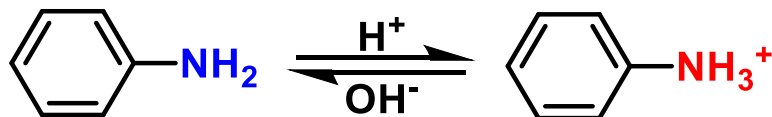
2. 与芳胺的偶联反应



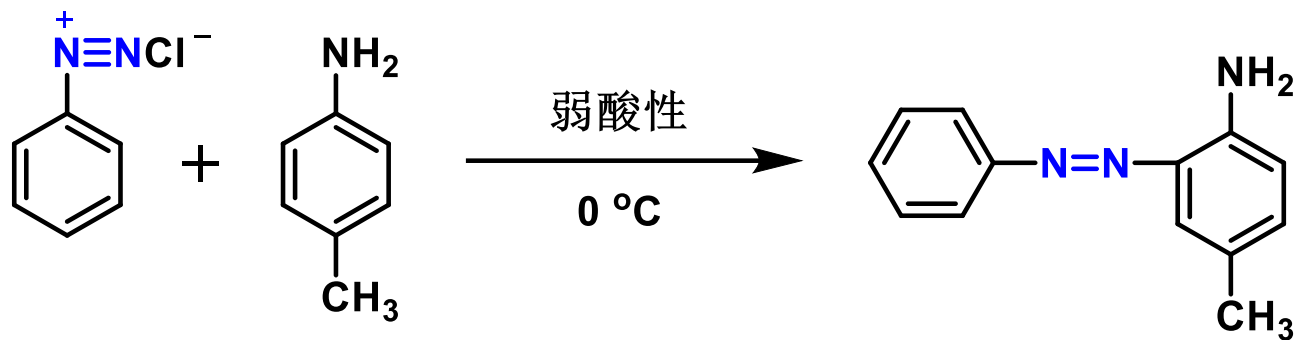
对二甲氨基偶氮苯（黄色）

◆ 在弱酸性 ($\text{pH}=5\sim7$) 介质中，芳香重氮正离子的浓度最高，有利于偶联反应；芳香叔胺可因形成铵盐而增大溶解度，对偶联反应有利。

◆ 但在强酸介质中，芳香胺生成铵盐钝化了苯环。不利于偶联反应。



- ◆ 偶联反应发生在**羟基或氨基的对位**（受电子效应和空间效应的影响）
- ◆ 如**对位被占据**，则偶联反应发生在**邻位**。
- ◆ 如**邻、对位都被占据**，则**不发生偶联**。



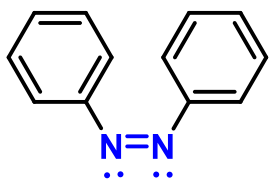
5-甲基-2-氨基偶氮苯

- 实验室及工业合成偶氮化合物的重要方法。

二、偶氮化合物

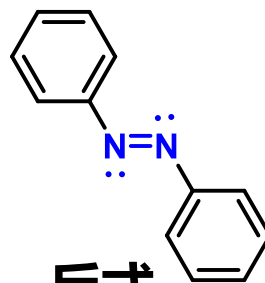
偶氮化合物：偶氮基 -N=N- 的两端都与烃基相连的化合物。

- 分子中氮原子是 sp^2 杂化,
- 存在顺、反几何异构体, 反式比顺式稳定,
- 两种异构体在光照和加热条件下可互相转换。



顺式

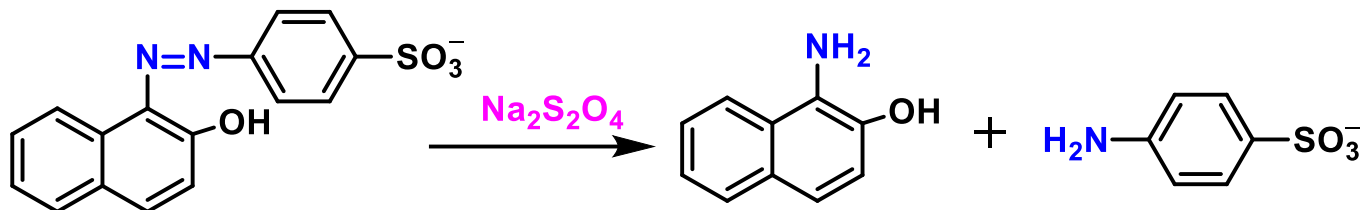
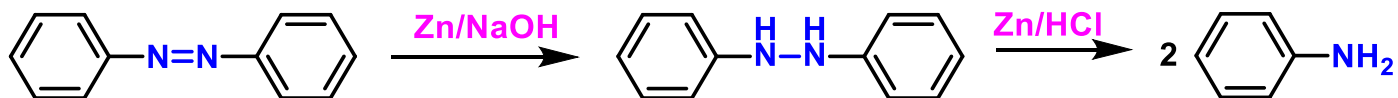
mp 71.4 °C



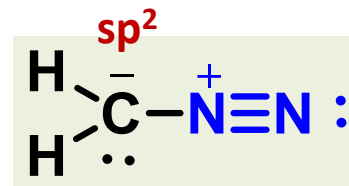
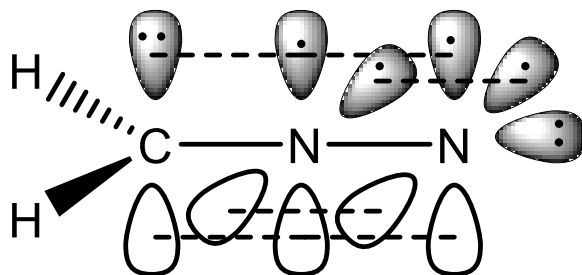
反式

68 °C

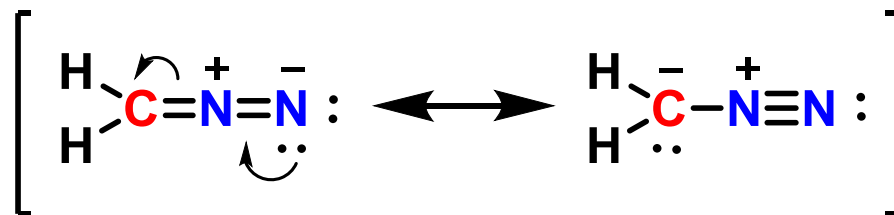
- 偶氮苯在碱性条件下与锌粉作用，可被还原为氢化偶氮苯，在酸性条件下还原，可使偶氮键断裂，成为合成芳胺的一种方法。



三、重氮甲烷 (CH_2N_2)



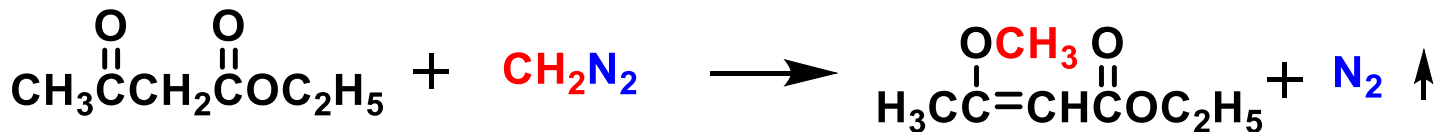
重氮甲烷 (CH_2N_2)：一个线性分子，一种黄色**有毒**气体，**具有爆炸性**，一般使用其乙醚溶液。一种重要的有机合成试剂。



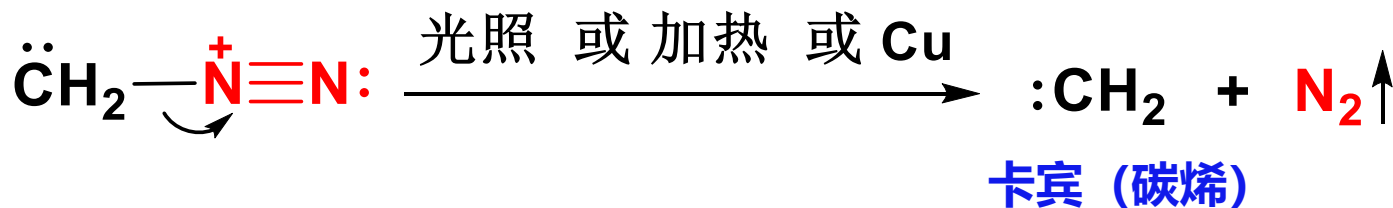


(一) 与含活泼氢化合物反应

重氮甲烷是重要的甲基化试剂!

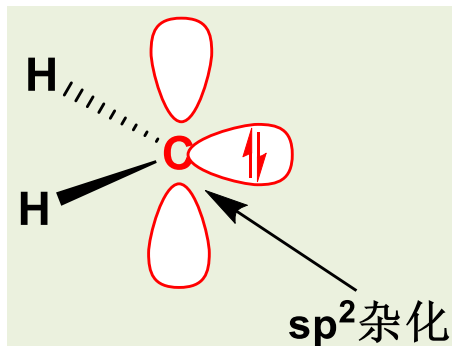


(二) 分解成卡宾 (carbene) 的反应

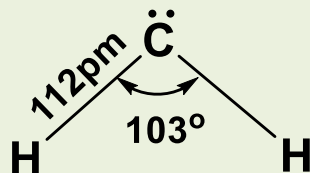


卡宾结构

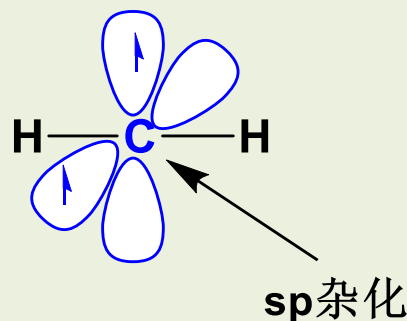
具有自由基反应活性



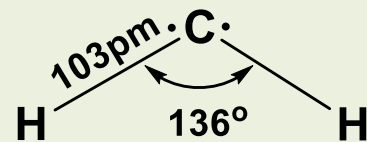
单线态卡宾结构



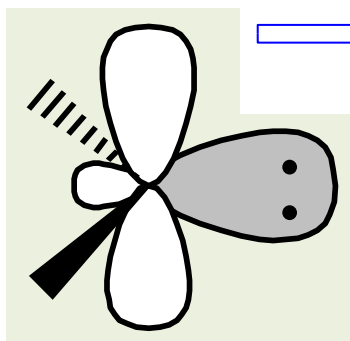
单线态卡宾



三线态卡宾结构

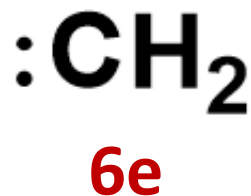


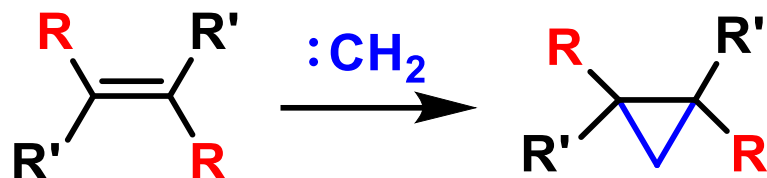
三线态卡宾



容易与富电子基团反应

容易与缺电子基团反应

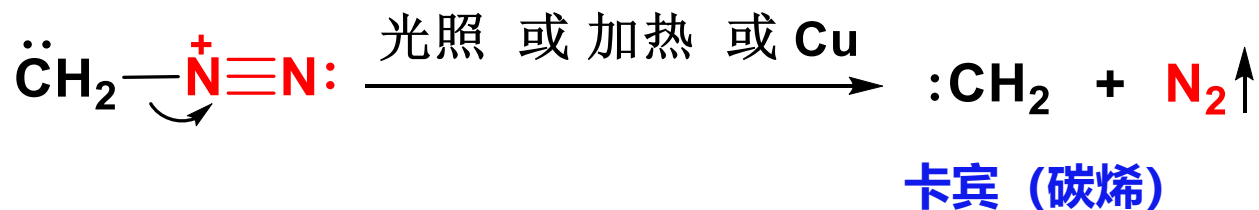
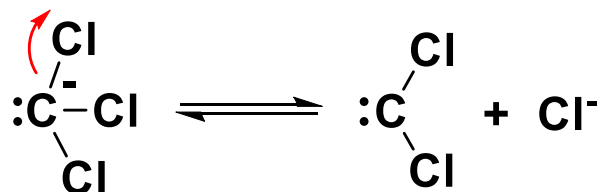
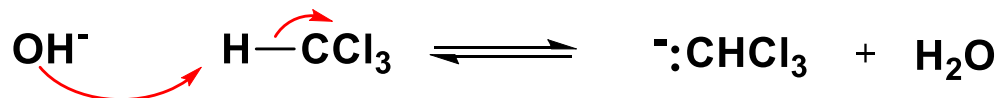




- 卡宾为活性的**亲电试剂**，很容易与烯、炔烃的 π 键发生加成而生成**环丙烷**衍生物。反应具有**立体专一性**。



- 制备卡宾最常用的方法：通过多卤代烃的 α -消除反应。另一种方法是重氮甲烷的分解。





第十四章 基本要求

重点:

1. 掌握: 硝基对苯环邻、对位上卤原子烃甲基反应性的影响; 硝基化合物的还原反应; 联苯胺重排及在合成上的应用; 胺的分类、命名及结构; 胺的化学性质 (包括碱性及成盐, 烃基化反应, 酰化和磺酰化, 亚硝化反应, 环上的取代反应, 烯胺在合成上的应用); 季铵盐和季铵碱 (Hofmann消除反应及在胺的结构测定中的应用); 重氮盐的偶合反应; 重氮盐的置换反应及其在合成中的应用; 胺的制备 (包括胺的烃基化、硝基还原、醛酮的还原胺化、腈与酰胺的还原、Hofmann降解及Gabriel合成法)。

2. 熟悉: 硝基的结构; 硝基化合物及胺的物理性质。

难点: 频哪醇重排反应; Claisen 重排机理; 重氮甲烷结构和性质; 卡宾



本章作业

P362 练习题14.2, P374 练习题14.8

P393 习题2, 3, 5, 6, 8(1)(2)(3)(5)

要求: 6月9日前拍照并合并成1个PDF文件上传到课堂派。



Thank you very much!

