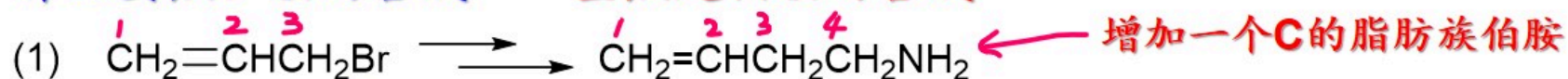
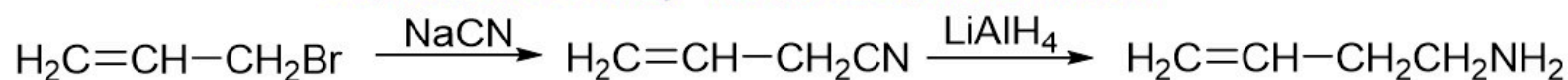


## 回顾和作业点评

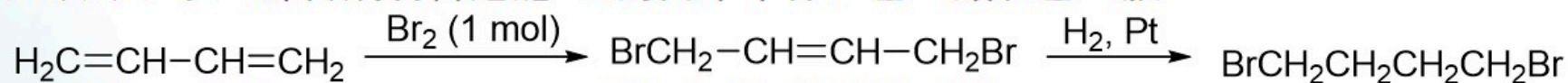
作业要点：胺的合成——重点是伯胺的合成



烯丙基的C-X键，容易发生亲核取代反应

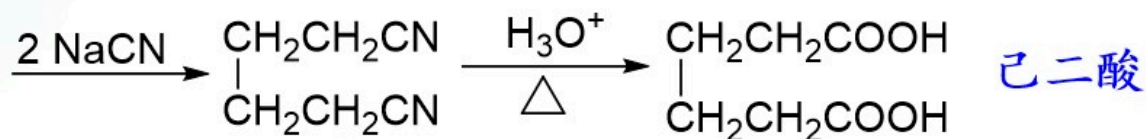


(2) 从1, 3-丁二烯合成制备尼龙-66的两个单体：己二酸和己二胺

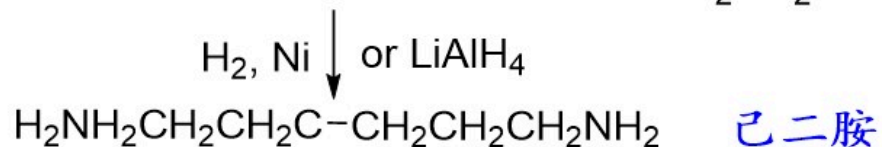


共轭二烯烃

1,4-加成（共轭加成）



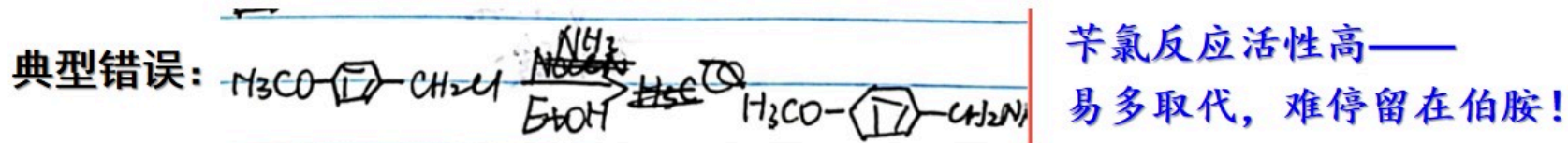
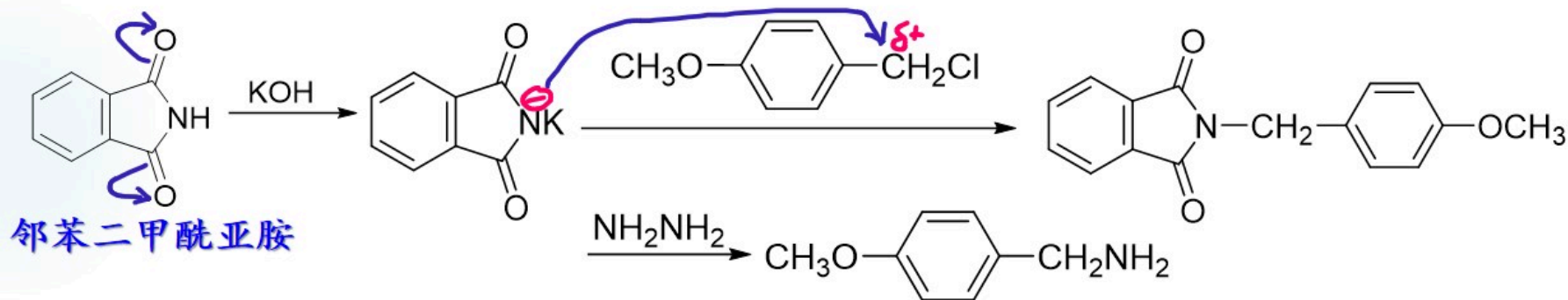
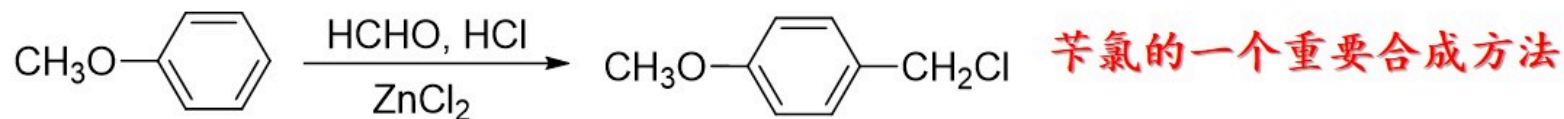
己二酸



己二胺

## 回顾和作业点评

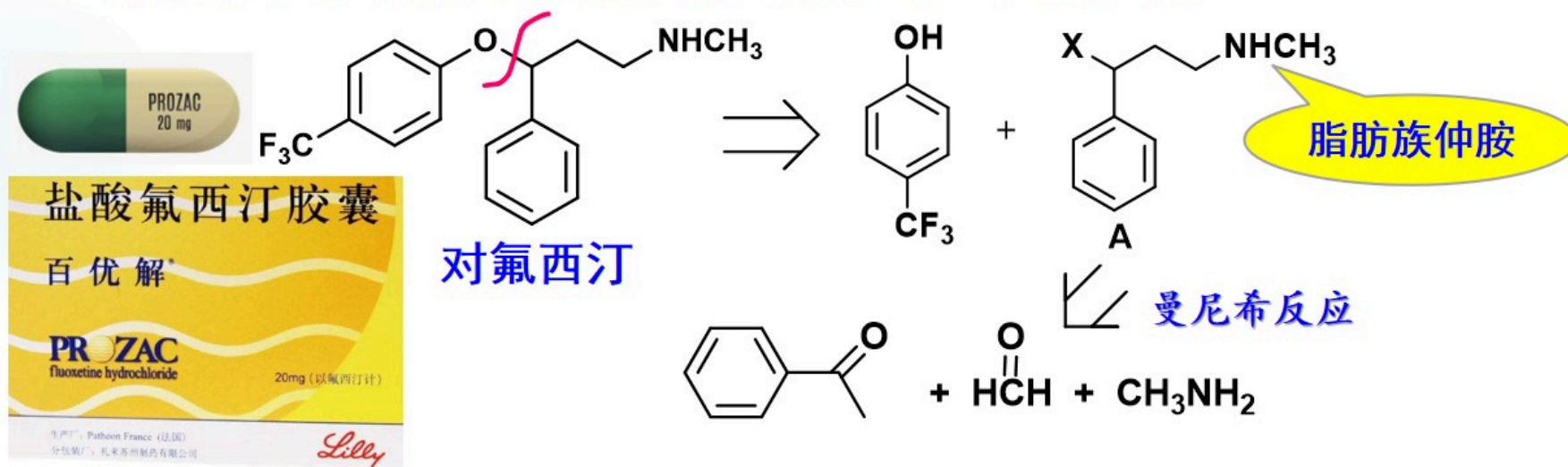
脂肪族伯胺的合成，除了前面的“-CN法”，还有盖布瑞尔合成法。



## 对氟西汀 (Prozac) 的合成

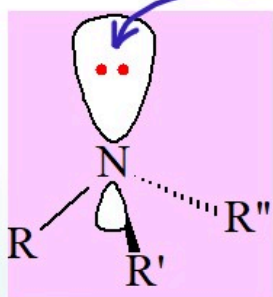
抑郁症在人类常见的疾病中已经排到第四位，而且在今后**20**年内，抑郁症有可上升为全球第二大常见疾病。

礼来公司的革命性抗抑郁药物——对氟西汀(**fluoxetine**, 百忧解, **Prozac**) **1986**年在比利时获得上市批准，美国**FDA**随后于**1987**年批准其上市。对氟西汀的问世，在当时被誉为世界药物开发史上的一个里程碑。



## 14. 含氮化合物 14.2 胺

### 14.2.4 胺的化学性质



氮原子上的孤对电子

**Basicity**  
碱性，成盐

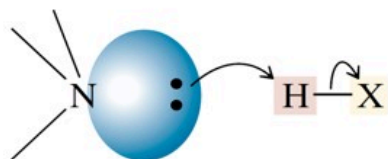
**Nucleophilicity**  
亲核性，烷基化

**Electrophilic Substitution**  
芳香环的亲电取代反应

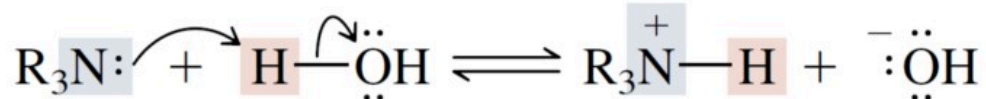
亲核性  
碱性

## 14. 含氮化合物 14.2 胺

### 14.2.4.1 胺的碱性——与H<sup>+</sup>的作用



胺的碱性



$$K_b = \frac{[R_3NH^+][HO^-]}{[R_3N]} \quad \text{and} \quad pK_b = -\log K_b$$

➤ 脂肪胺的碱性强度

主要决定于氮上电子密度

增高N上电子云密度 → 碱性增强  
降低N上电子云密度 → 碱性减弱

## 14. 含氮化合物 14.2 胺

考虑因素 { 电子效应: 叔胺 > 仲胺 > 伯胺  
溶剂化效应: 伯胺 > 仲胺 > 叔胺  
位阻效应: 伯胺 > 仲胺 > 叔胺

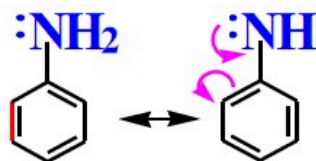
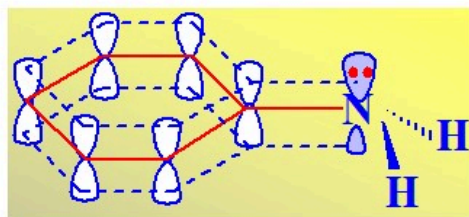
从综合效应看, 室温水溶液中 (一般): 仲胺 > 伯胺 > 叔胺

Amines	pK <sub>b</sub>
NH <sub>3</sub>	4.75
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3.34
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	3.27
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	4.19

- 脂肪胺的碱性比氨的略强。
- 不同脂肪胺的碱性强弱差别很小。

## 14. 含氮化合物 14.2 胺

### ➤ 芳香胺的碱性强度



注意——N:  $sp^3-sp^2$

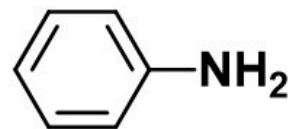
p- $\pi$ 共轭

不是典型的p- $\pi$ 共轭

使得N上电子云密度下降

碱性：芳香胺 < 脂肪胺

练习：比较下列化合物的碱性强弱

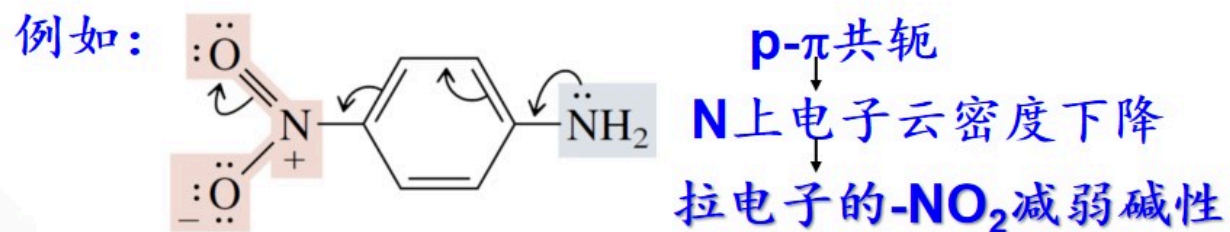


答：碱性由强到弱的顺序是：

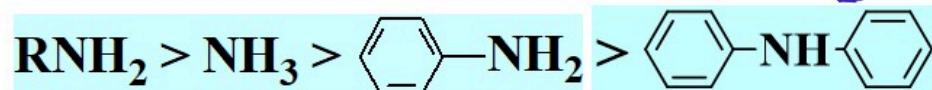


## 14. 含氮化合物 14.2 胺

- 芳香胺的电子效应——给电子基团使碱性增强；  
拉电子基团使碱性减弱。



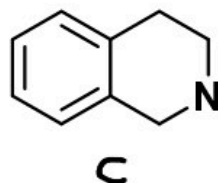
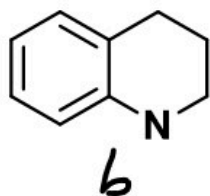
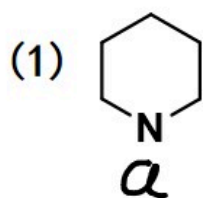
- 胺的碱性小结：所有的胺均是弱碱



共轭体系越大，电荷越分散，导致碱性降低

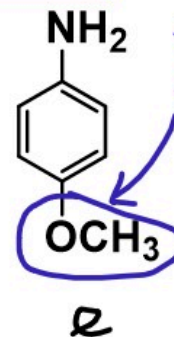
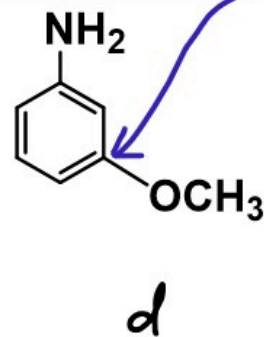
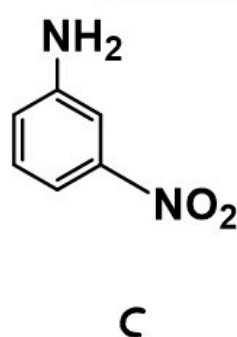
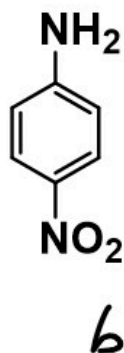
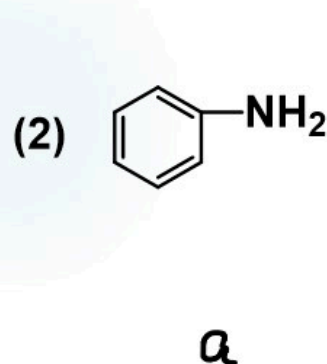
## 14. 含氮化合物 14.2 胺

练习——比较下列各组化合物的碱性强弱：



$a > c > b$

电负性:  $C_{sp^2} > C_{sp^3}$   
 $N > C$



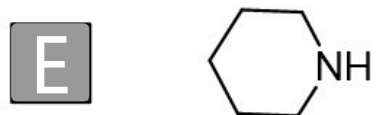
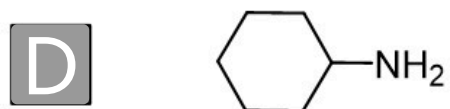
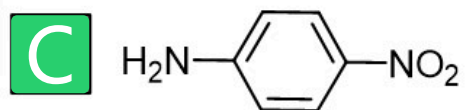
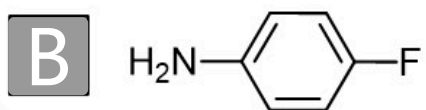
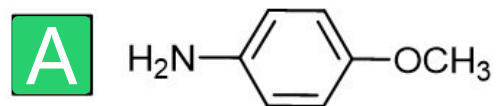
间位取代基仅显示诱导效应

对位取代:  
诱导效应——拉电子;  
共轭效应——给电子;  
净效应——给电子

$e > a > d > c > b$

多选题 2分

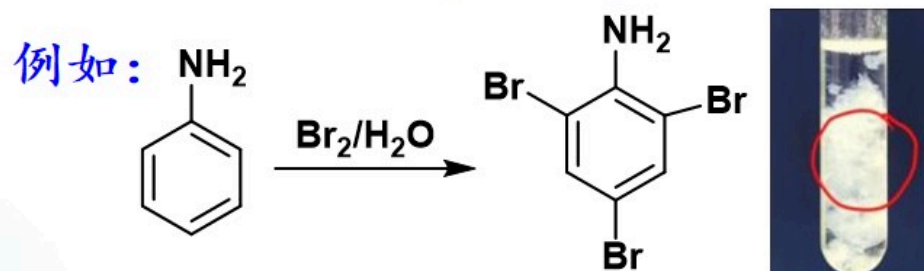
下列化合物中，碱性最弱的是（ ），最强的是（ ）。



## 14. 含氮化合物 14.2 胺

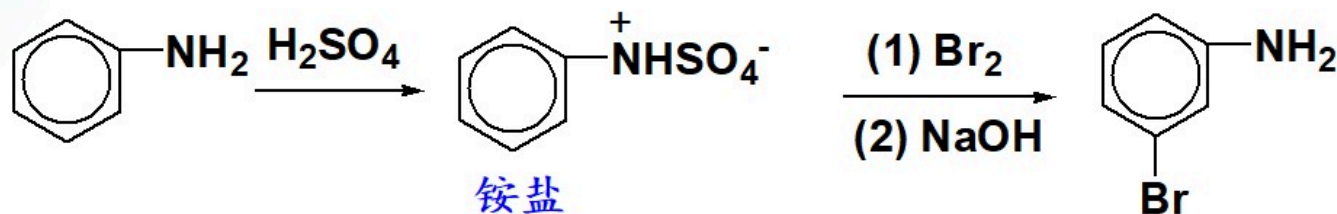
➤ 胺碱性的合成应用——改变氨基的定位效应

◆ 在亲核取代反应中，**-NH<sub>2</sub>**是强给电子的邻、对位定位基团



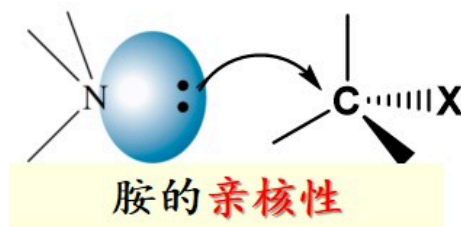
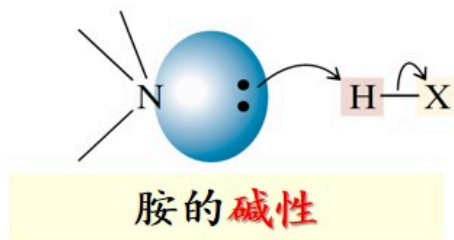
此反应可用于鉴别苯胺

◆ 将**-NH<sub>2</sub>**转变为带正电荷的**-NH<sup>+</sup>SO<sub>4</sub><sup>-</sup>**，则变为拉电子的间位定位基团



## 14. 含氮化合物 14.2 胺

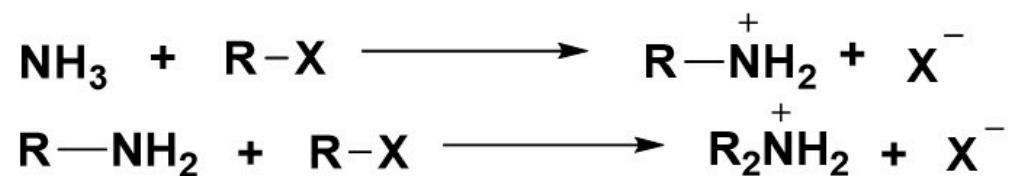
### 14.2.4.2 胺的亲核性



- 胺作为碱，可以与氢质子反应，生成铵盐。
- 胺也可作为亲核试剂，通过 $sp^3$ 杂化轨道上的孤对电子进攻带正电荷的碳原子。

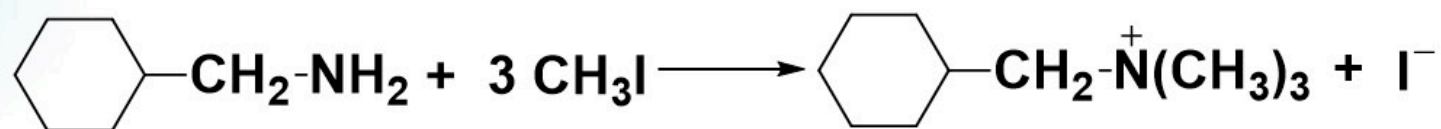
## 14. 含氮化合物 14.2 胺

- 氨或者胺作为亲核试剂，可与烷基伯卤代烃通过亲核取代 ( $S_N2$ ) 反应发生烃基化；随后会再次烃基化，直至生成季铵盐。



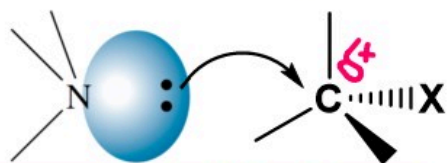
局限性——胺的烃基化一般得到混合物！

- 胺与过量烷基卤代烃反应，可直接生成季铵盐。

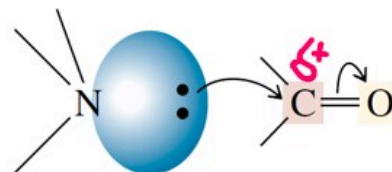


## 14. 含氮化合物 14.2 胺

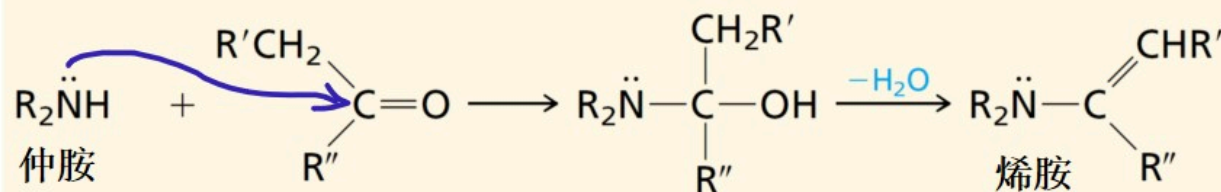
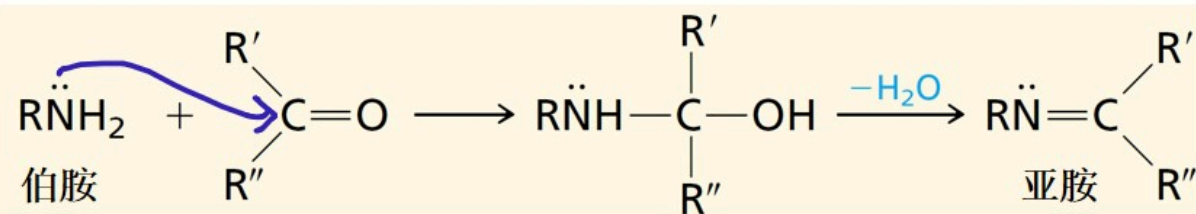
► 胺作为亲核试剂，还可与醛、酮发生亲核加成反应。



胺的亲核性



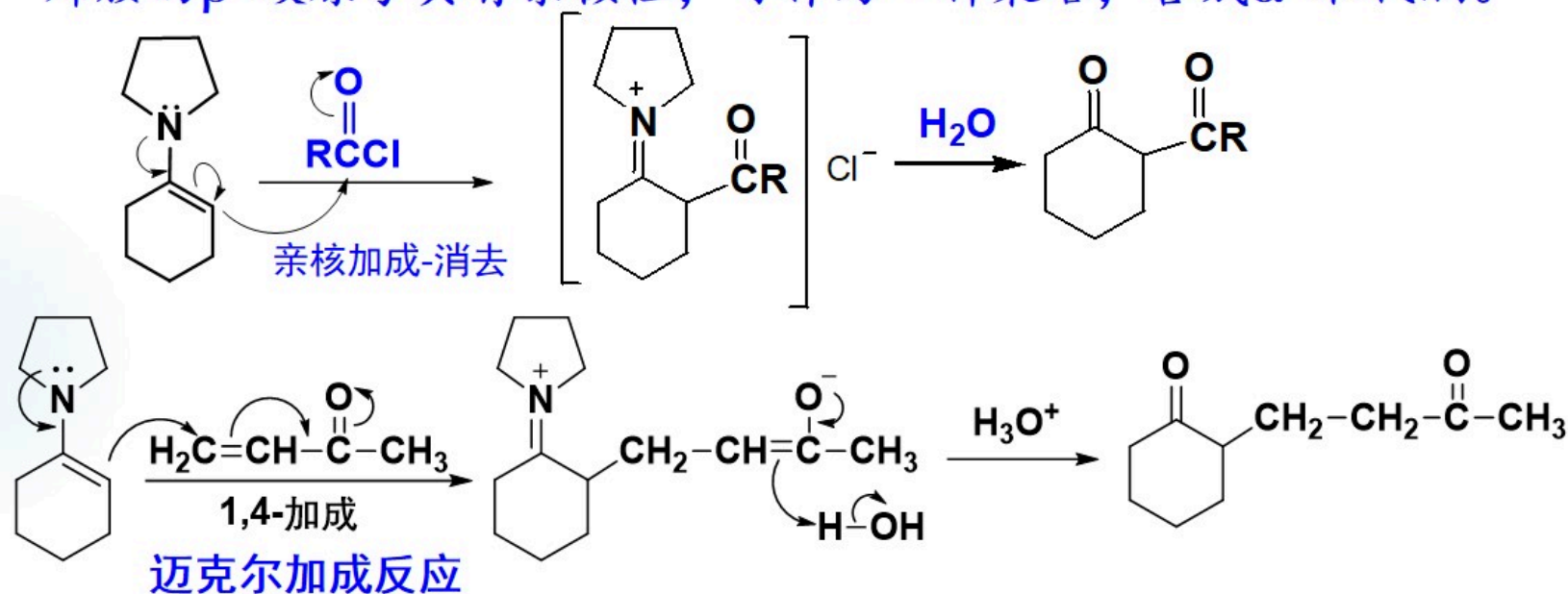
胺的亲核性



## 14. 含氮化合物 14.2 胺

### ◆ 烯胺的应用:

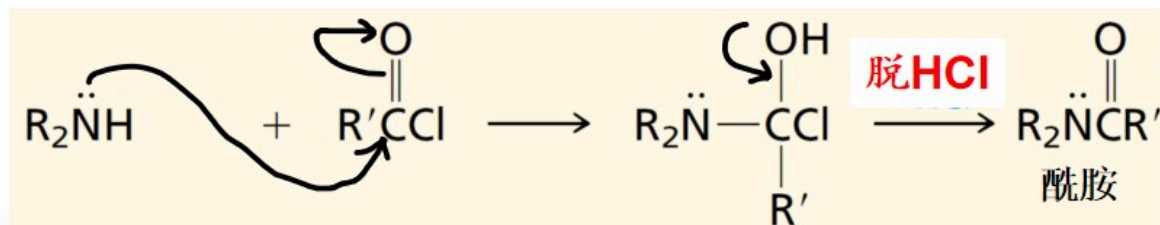
烯胺的 $\beta$ -碳原子具有亲核性, 可作为一种策略, 合成 $\alpha$ -取代酮。



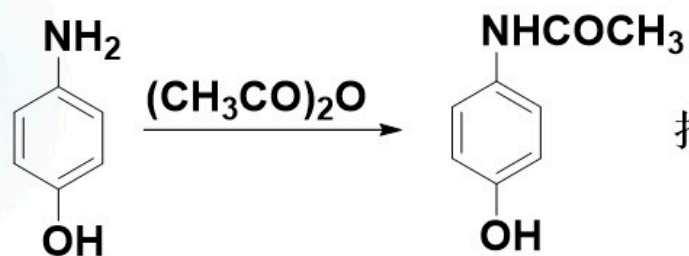
## 14. 含氮化合物 14.2 胺

► 胺作为亲核试剂，还可与羧酸衍生物发生亲核取代反应。

反应历程：亲核加成-消去的过程，例如：



合成酰胺的重要方法

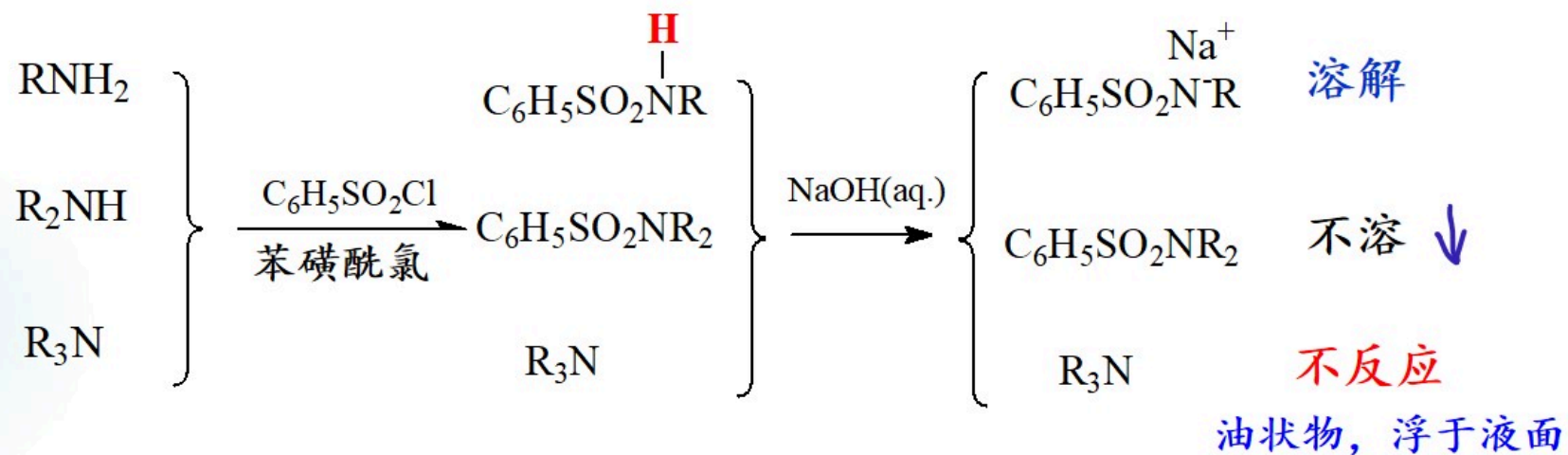


扑热息痛 (paraspen)



## 14. 含氮化合物 14.2 胺

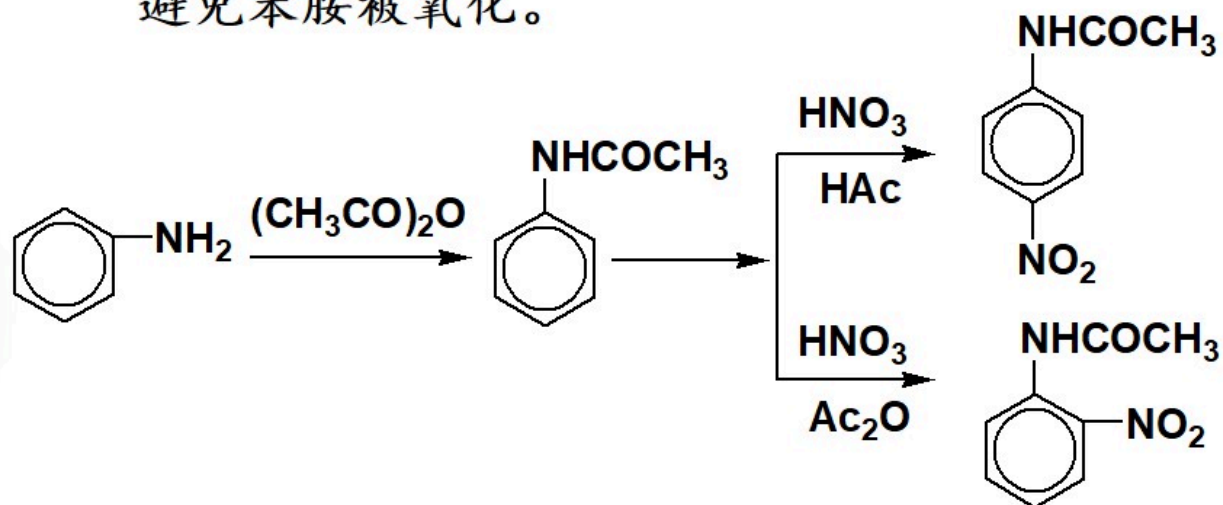
◆应用 (1) : 兴斯堡试验 (Hinsberg Reaction) —— 用于胺的分离和鉴定伯胺、仲胺和叔胺。



## 14. 含氮化合物 14.2 胺

### ◆应用 (2) 乙酰氨基化——氨基的保护与脱保护策略

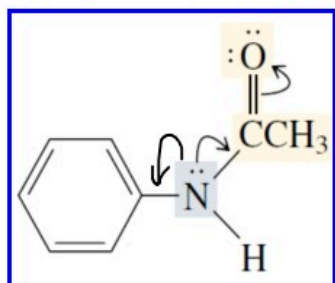
例如：苯胺容易氧化，**硝酸具有氧化性**，硝化前先保护，避免苯胺被氧化。



**-NHCOR**仍是给电子基团，是邻、对位定位基团

## 14. 含氮化合物 14.2 胺

### ◆应用 (3) 乙酰氨基化——降低苯胺的亲电取代反应活性



乙酰化后降低给电子能力

亲电取代反应活性:

