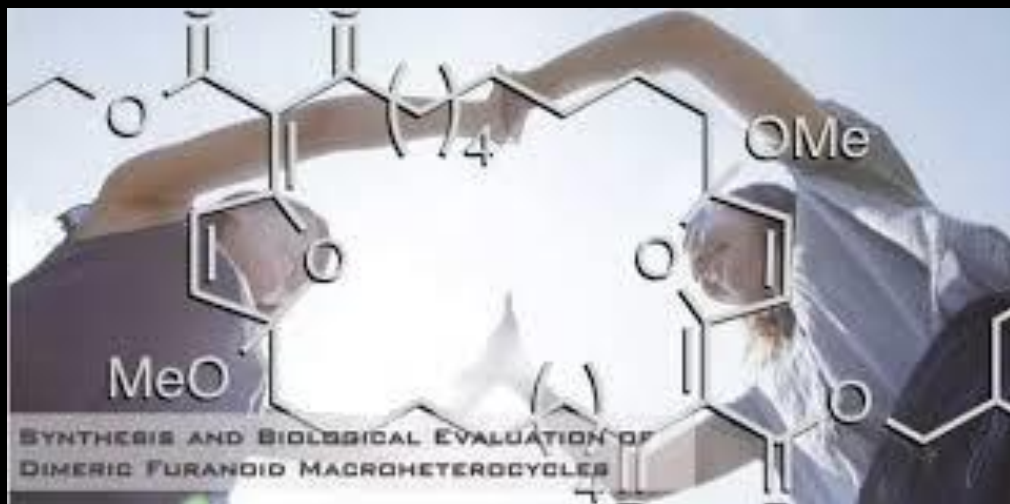


有机化学



白若鹏
重庆大学化学化工学院
理科楼LC220
ruopeng@cqu.edu.cn

第十六章 杂环化合物

本章主要内容：

- 一、杂环化合物的**分类和命名**
- 二、杂环化合物的**结构和芳香性**
- 三、五元杂环化合物的**化学性质**
- 四、六元杂环化合物的**化学性质**
- 五、稠杂环化合物的**化学性质**
- 六、杂环化合物的**制备**

定义：环状化合物，环上除碳，还有杂原子（N,O,S等）
环具有芳香结构和一定的稳定性（闭合共轭体系）

 开链化合物（脂肪族）
碳环化合物（脂环和芳香族）
杂环化合物

根据定义，酸酐，环氧，内酯，内酰胺**不属**杂环化合物

※ 芳香杂环化合物：

较稳定的**平面环状**体系；

$(4n + 2)$ π 电子；芳香性

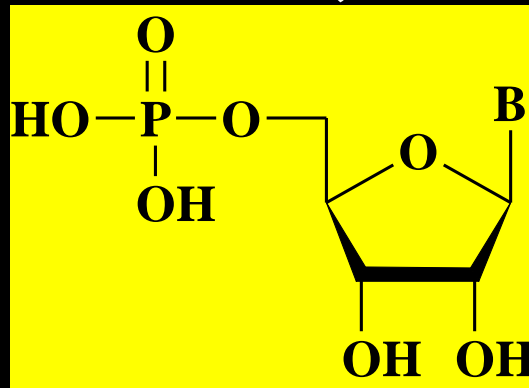
杂环化合物是一大类有机物，占已知
有机物的三分之一。

杂环化合物在自然界分布很广、功用很多。

例如，中草药的有效成分生物碱大多是杂环化合物；
动植物体内起重要生理作用的血红素、叶绿素、
核酸的碱基都是含氮杂环；部分维生素，抗菌素；
一些植物色素、植物染料、合成染料都含有杂环。

自然界分布

核酸碱基，



血红素，叶绿素

生物碱，天然或合成药成分

维生素，植物色素，植物染料

一、杂环化合物的分类和命名

一、分类

* 按杂环的骨架分类

单杂环

五元杂环

六元杂环

稠杂环

苯环并杂环

杂环并杂环

* 按杂原子上碳原子的电子云密度

富电子芳杂环

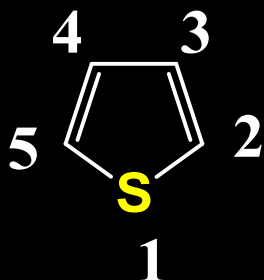
缺电子芳杂环

二、命名

▲音译法要点：

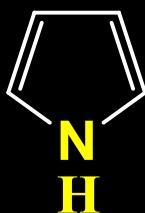
按外文名词音译成带“口”字旁的同音汉字

1、母体



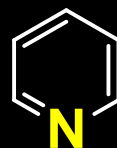
thiophene

噻吩



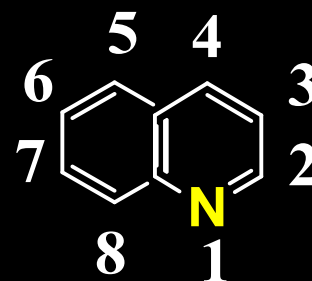
pyrrole

吡咯



pyridine

吡啶

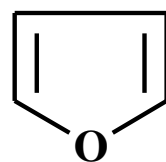


quinoline

喹啉

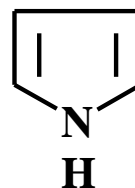
五元环

含一个杂原子



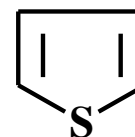
Furan

呋喃



Pyrrole

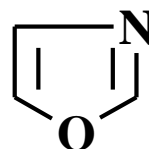
吡咯



Thiophene

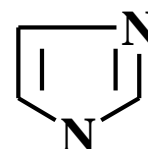
噻吩

含两个杂原子



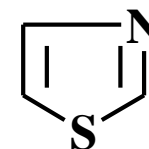
Oxazole

噁唑



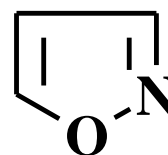
Imidazole

咪唑

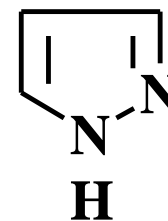


Thiazole

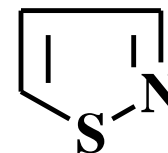
噻唑



异噁唑



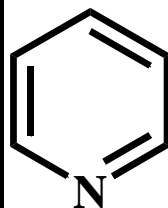
吡唑



异噻唑

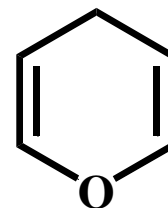
六元环

含一个杂原子：



Pyridine

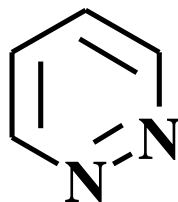
吡啶



Pyran

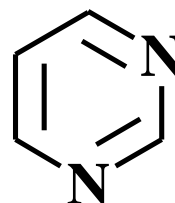
吡喃

含两个杂原子：



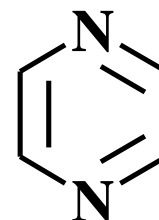
Pyridazine

哒嗪



Pyrimidine

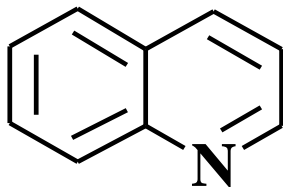
嘧啶



Pyrazine

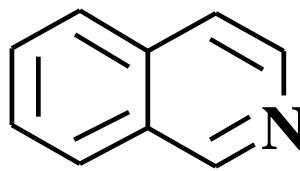
吡嗪

稠杂环



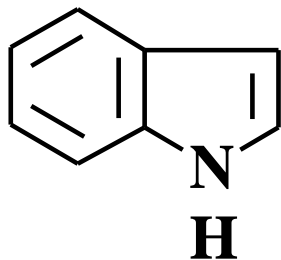
Quinoline

喹啉



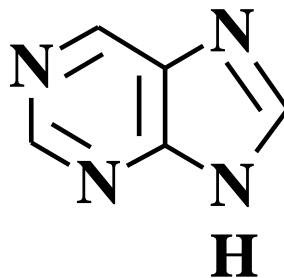
Isoquinoline

异喹啉



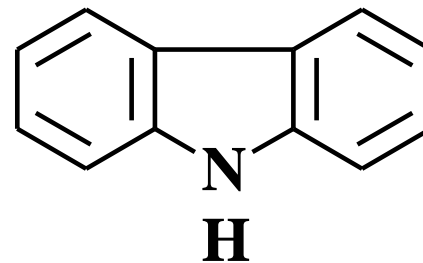
Indole

吲哚



Purine

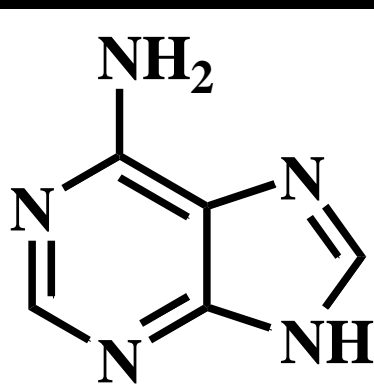
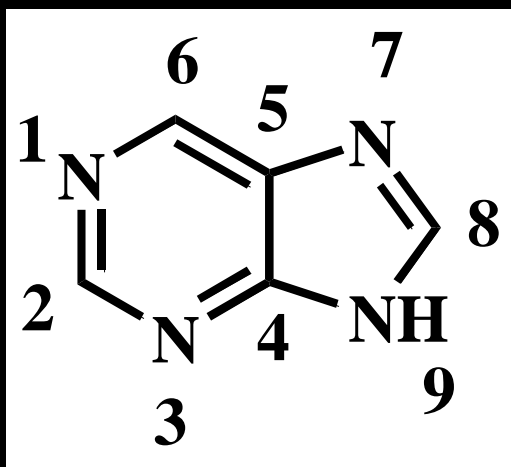
嘌呤



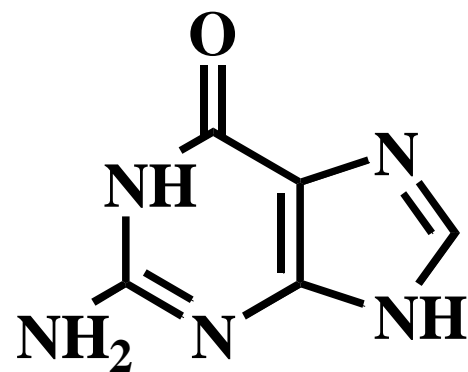
Carbazole

咔唑

嘌呤：核酸的碱基中的含氮杂环



腺嘌呤



鸟嘌呤

核酸DNA中的两种碱基

2、环上有取代基的化合物

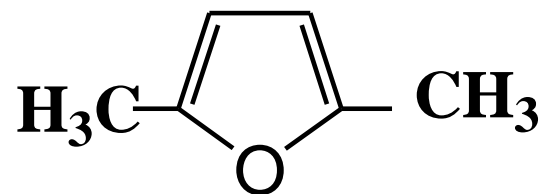
杂环为母体，取代基按最低系列原则。

取代基的位次从**杂原子算起**依次用1,2,3,... (或 $\alpha, \beta, \gamma \dots$)编号。

如杂环上不止一个杂原子时，则从O、S、N顺序依次编号。编号时杂原子的位次数字之和应最小。

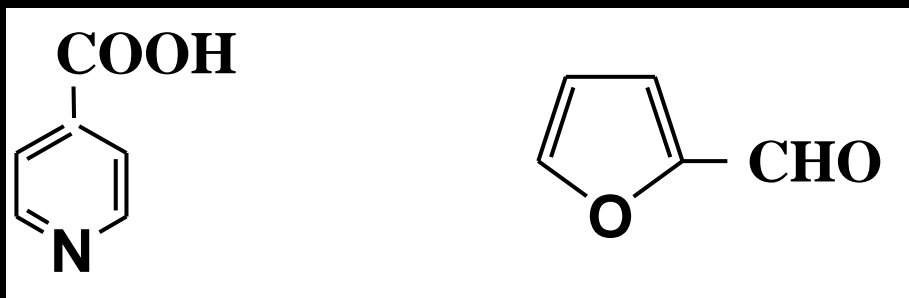


3-甲基吡啶



2, 5-二甲基呋喃

环上有官能团时，杂环作取代基



γ -吡啶甲酸

α -呋喃甲醛

3、含两个或以上相同杂原子，编号从连有取代基或含氢的杂原子开始，另一杂原子位次尽可能小。



4-甲基咪唑

4-氨基嘧啶

二、杂环化合物的结构和芳香性

判别单环化合物是否有芳香性的规则

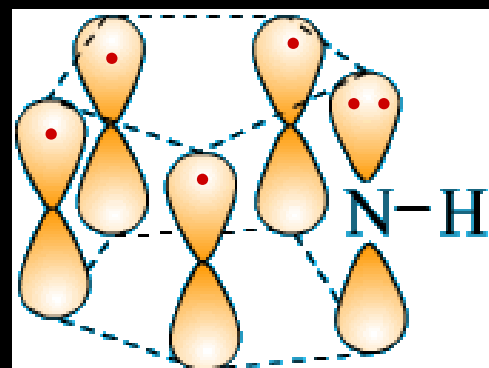
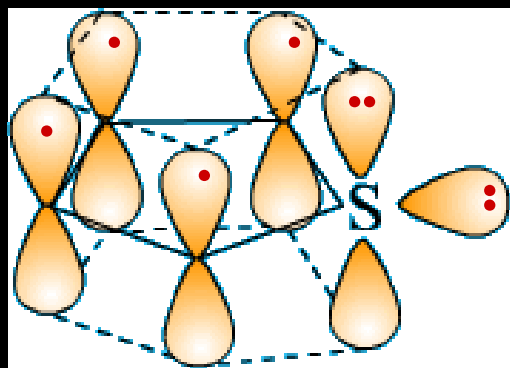
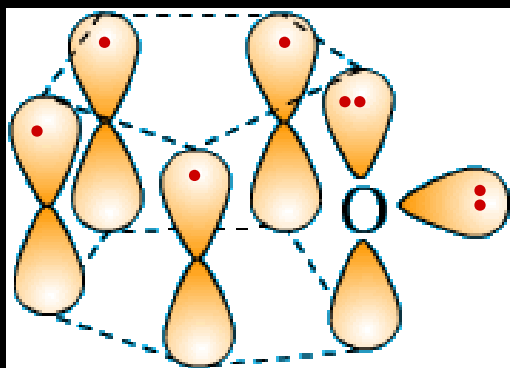
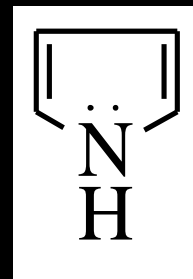
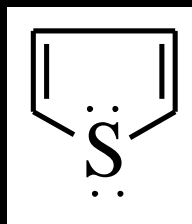
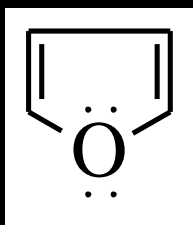
休克尔规则：

含有 $4n + 2$ ($n = 0, 1, 2, \dots$) 个 π 电子的

单环的、平面的、封闭共轭多烯具有芳香性

一. 五元杂环化合物的结构和芳香性

1. 呋喃、噻吩、吡咯的结构



* 结构特点：平面环状
环上原子均为 sp^2 杂化
 π 电子数6 ($4n+2$)
键长一定程度平均化

环状大 π 键
——富电子芳杂环
芳香性



杂原子的电负性：O > N > S

(3.5) (3.0) (2.6)

∴ 芳香性的大小顺序：苯 > 噻吩 > 吡咯 > 呋喃

杂原子电负性比C大，周围电子云密度较大。环上电子云分布不均，芳香性不如苯。O电负性最大，呋喃上电子云最不均匀，芳香性最差。硫原子电负性最小，又在第三周期，原子半径较大，原子核对共轭 π 电子的吸引力较小，固噻吩环上电子分布较为平均，芳香性较强环的稳定性较强。

2. 呋喃、噻吩、吡咯的物理性质

呋喃为无色液体， b.p为32℃， **难溶**于水，而易溶于机溶剂， 存在于松木焦油中。

吡咯为无色油状液体， b.p为131℃， **微溶**于水，易溶于有机溶剂。 存在于煤焦油。

噻吩为无色有特殊气味液体， b.p. 84.2℃，**不溶**于水， 与苯共存于煤焦油中。

3. 呋喃、噻吩、吡咯的鉴定

呋喃遇盐酸浸湿的松木片，成**绿色**，叫松木片反应。

吡咯遇盐酸浸湿的松木片，成**红色**，叫松木片反应。

噻吩和靛红在浓硫酸作用下，发生**蓝色**反应。

4. 呋喃、噻吩、吡咯的红外光谱

呋喃、吡咯、噻吩的C—H伸缩振动： **$3077\sim3303\text{cm}^{-1}$** 。

吡咯的N—H伸缩振动：

非极性稀溶液中在 3495cm^{-1} 有一尖锐的峰，

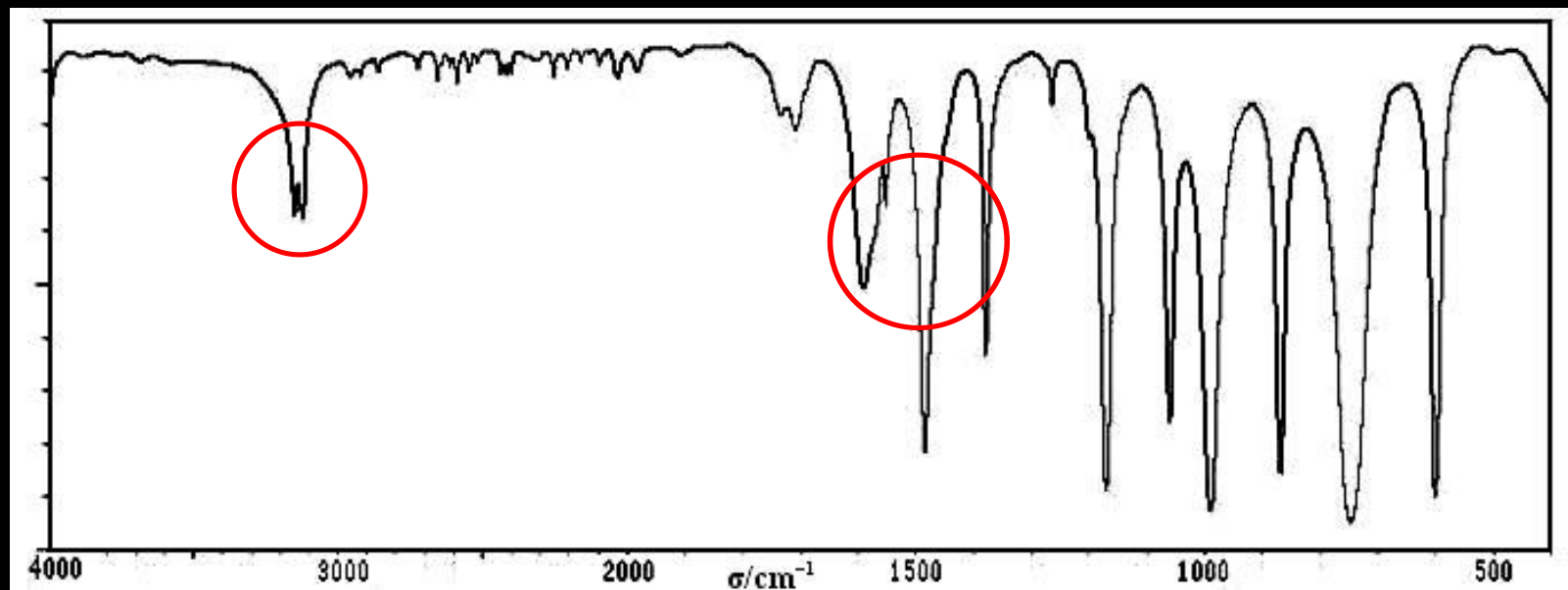
浓溶液中在 3400cm^{-1} 出现一宽峰。

环伸缩振动(骨架振动)：

$1600\sim1300\text{cm}^{-1}$ 处出现2~4个峰。

❖**核磁共振谱**：吡咯的 α -氢化学位移值为6.68， β -氢为6.22，氮上的氢为8.0。

❖呋喃的红外光谱:

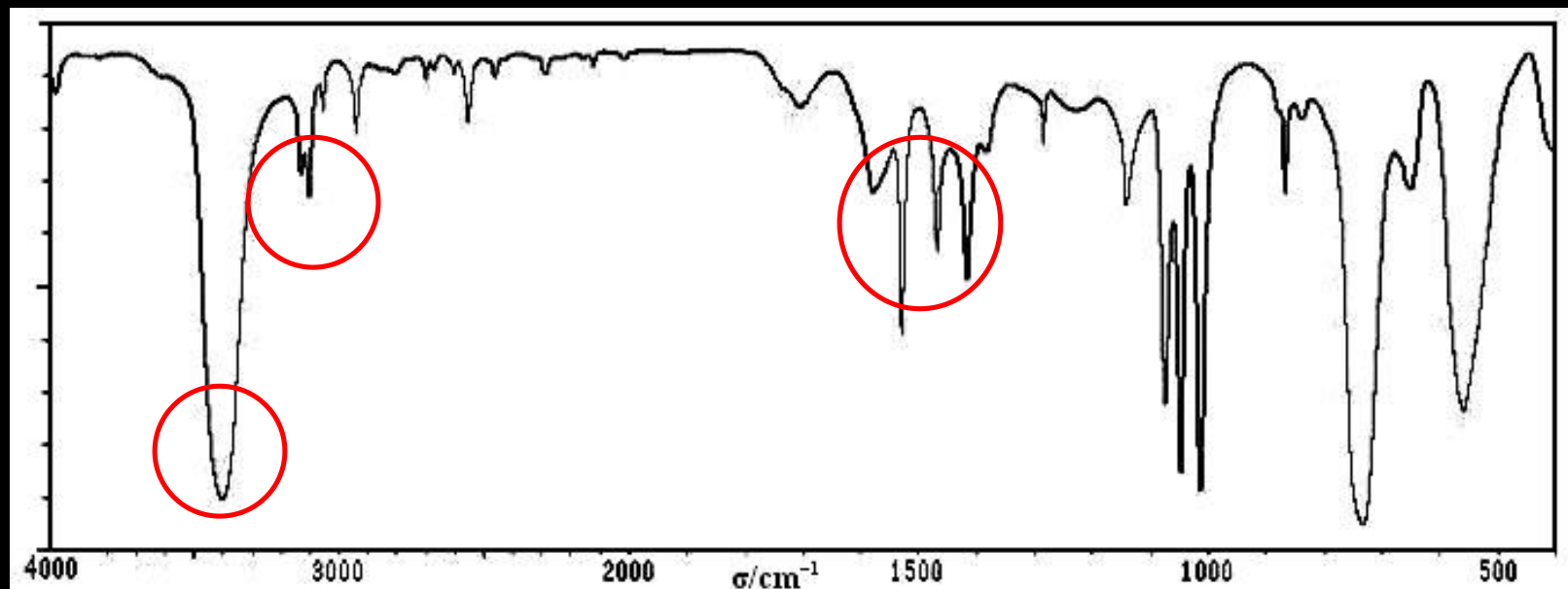


C—H伸缩振动: 3160cm^{-1}

环伸缩振动:

1692cm^{-1} 、 1663cm^{-1} 、 1485cm^{-1} 、 1380cm^{-1}

❖吡咯的红外光谱:



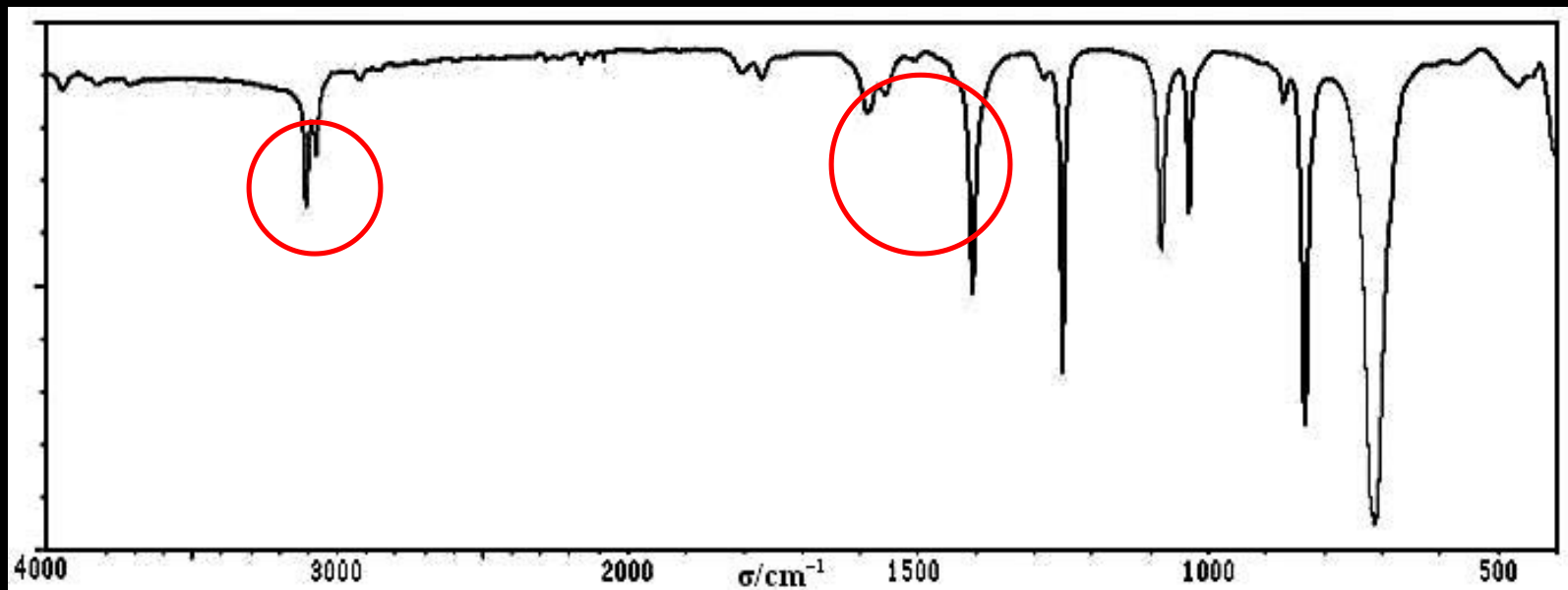
N—H伸缩振动: 3400cm^{-1}

C—H伸缩振动: 3100cm^{-1}

环伸缩振动:

1630cm^{-1} 、 1580cm^{-1} 、 1470cm^{-1} 、 1420cm^{-1}

❖ 噻吩的红外光谱:

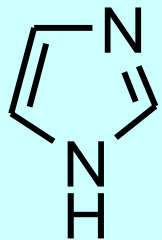


C—H伸伸缩振动: 3100cm^{-1}

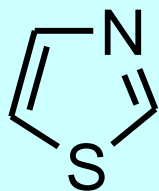
环伸伸缩振动:

1690cm^{-1} 、 1666cm^{-1} 、 1410cm^{-1}

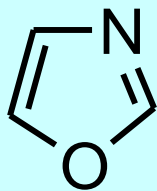
5 噻唑和咪唑



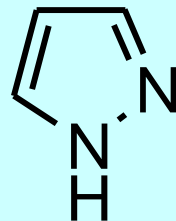
咪唑



噻唑



噁唑

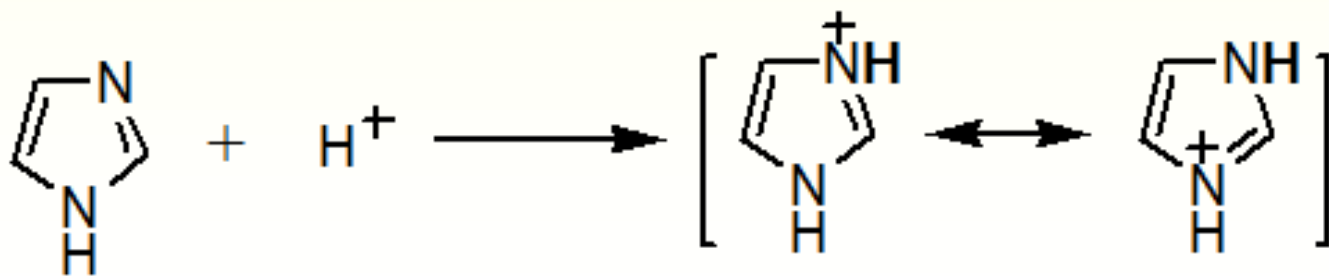


吡唑

属吡咯系杂环

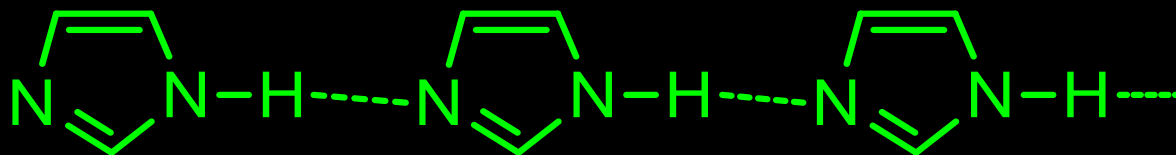
新增加的一个氮原子上的孤电子对在环平面上, 与环内 π 电子不共轭, 提供了接受质子的位置, 因此吡咯系杂环碱性都比吡咯强。

吡咯系杂环中除咪唑是中等强度的碱外, 其它为弱碱, 因为:



咪唑和吡唑具有较高的沸点,这是因为:

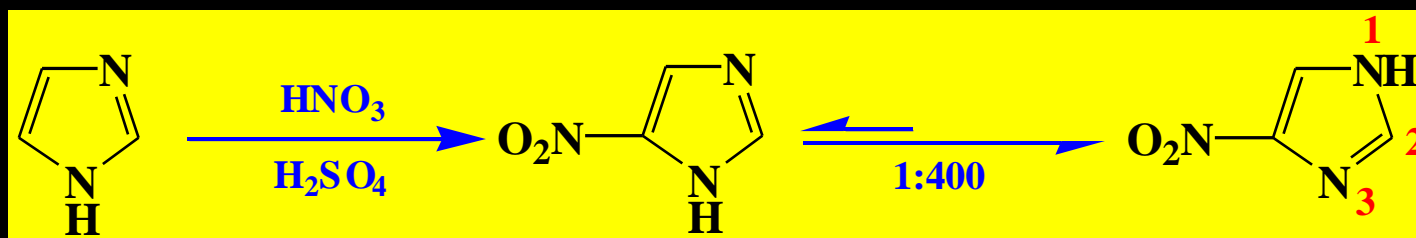
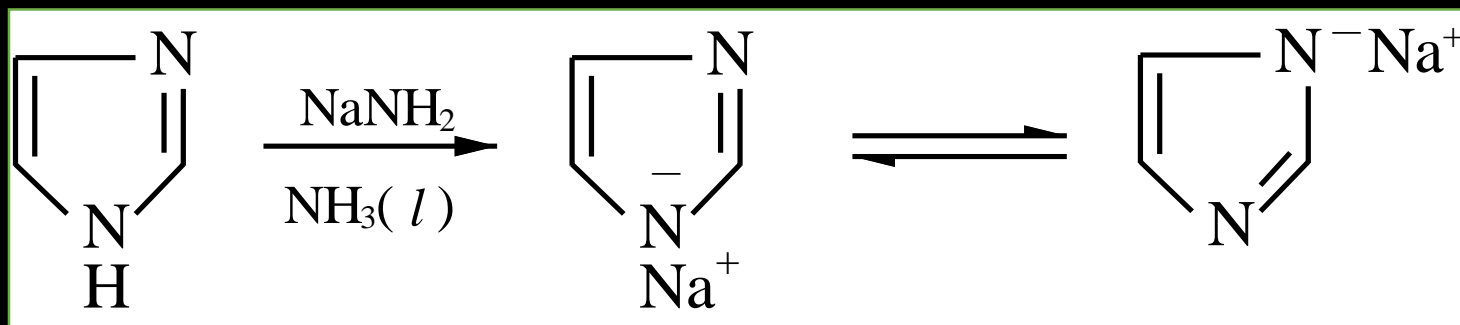
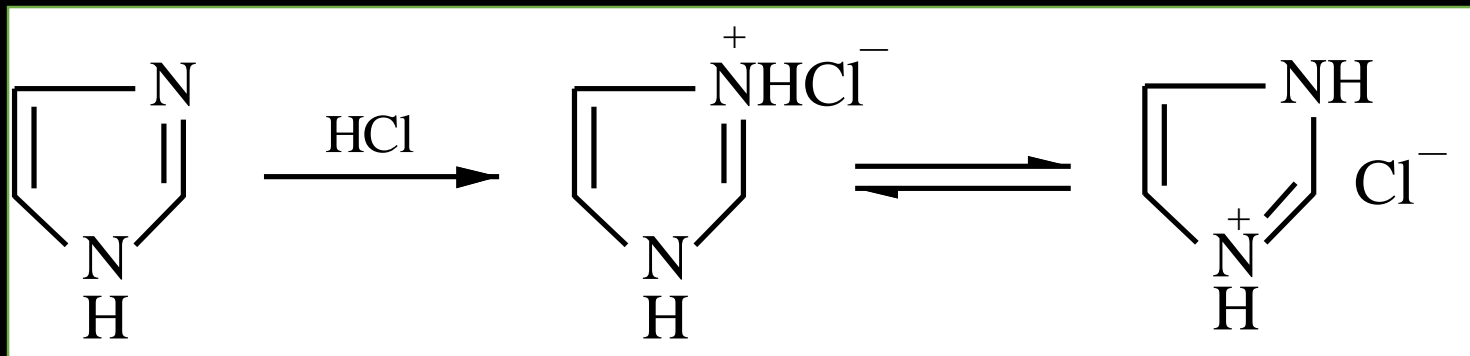
咪唑分子间可形成氢键：



**吡唑通过氢
键可缔合成二
聚体：**



❖咪唑易溶于水，碱性比噻唑强，也有弱酸性，它氮上的氢像吡咯一样，能和碱金属作用生成盐。

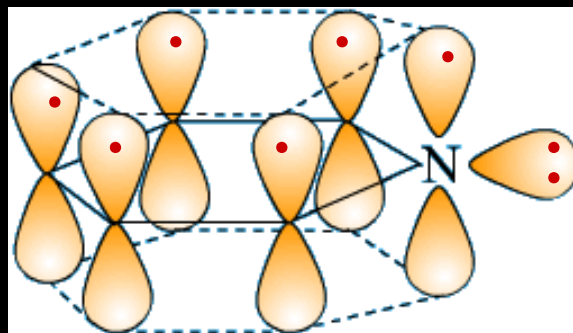
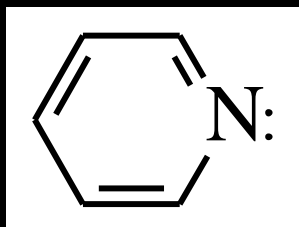


5-硝基咪唑

4-硝基咪唑

二. 六元杂环化合物的结构和芳香性

1、吡啶的结构



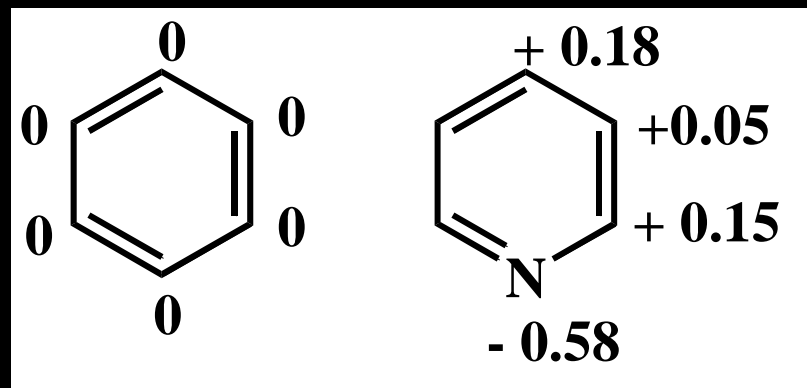
平面环状体系

6原子均 sp^2 杂化

6中心6电子环状大 π 键，
具有芳香性



吡啶环的键长也不再平均化，C-C键虽与苯相似，但C-N键变化很大，因此，其芳香性比苯差



① N的一对未成键电子在 sp^2 杂化轨道上，未参与形成环上共轭体系，可接受 H^+ 成盐——碱性。

N的电负性 $>$ C，吸电子使环上电子云密度降低
(性质与硝基苯相似)

②可发生亲电取代，但活性不如苯，且主要在间位

③比苯难氧化，但易还原

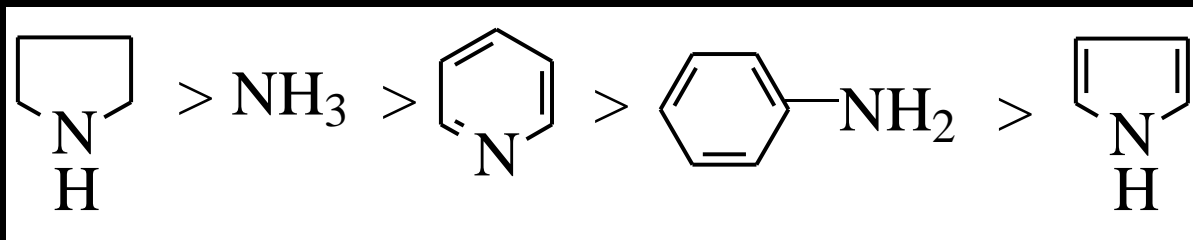
2、吡啶的物理性质

1.碱性

吡啶存在于煤焦油及页岩油中。是一种弱碱。

吡啶氮原子上有一对孤对电子（ sp^2 杂化电子）没有参与共轭，可与质子结合，因此具有碱性。

不同化合物的碱性大小顺序为：



四氢吡咯

氨

吡啶

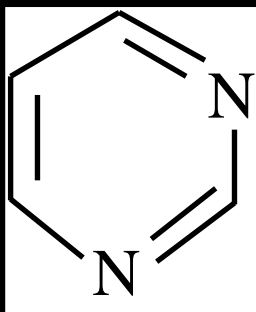
苯胺

吡咯

3、嘧啶

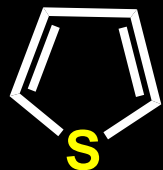
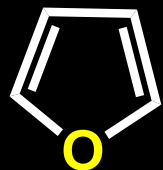
嘧啶及其衍生物

❖嘧啶是1,3-位各为一个氮原子的六元杂环化合物。

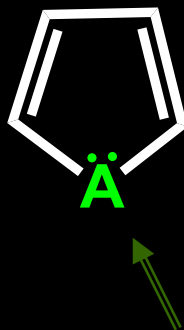


嘧啶是含有二个氮原子的六元杂环，易溶于水，嘧啶中的氮是 sp^2 杂化，都以一个p电子参与共轭，性质与吡啶类似。由于体系中氮的吸电子作用，碱性比吡啶弱得多，其亲电取代反应比吡啶困难，亲核取代则比吡啶容易。

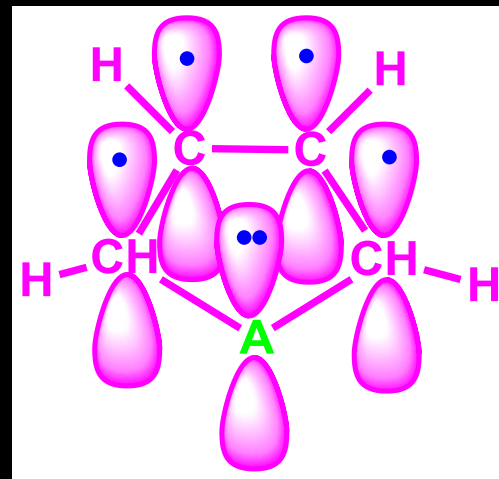
三、五元杂环化合物的化学性质



- 芳香性
- 共轭二烯性质
- 不饱和性

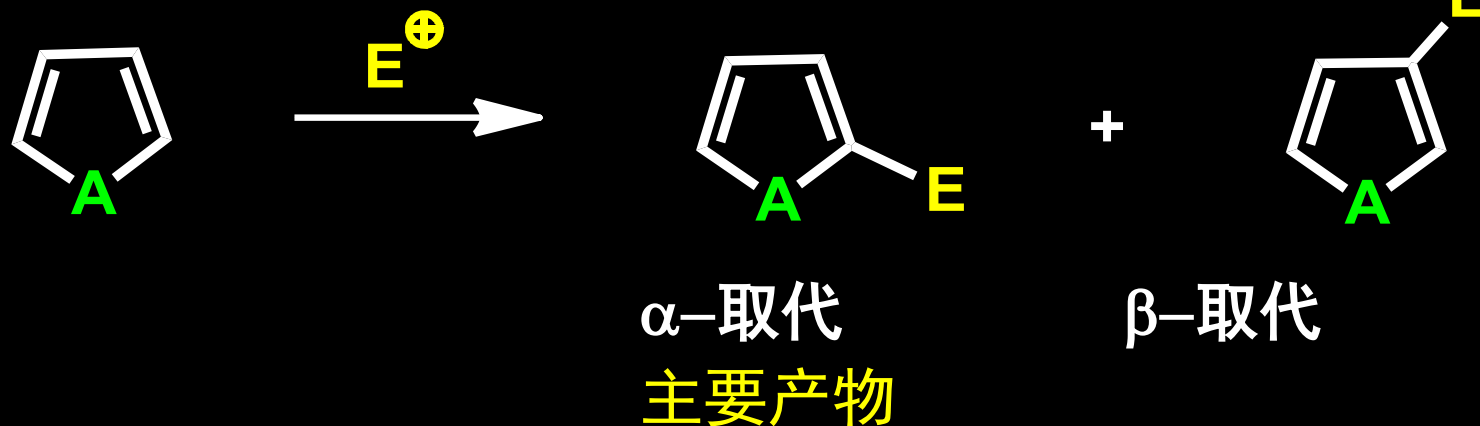


- 杂原子的性质
- 杂原子对环的影响

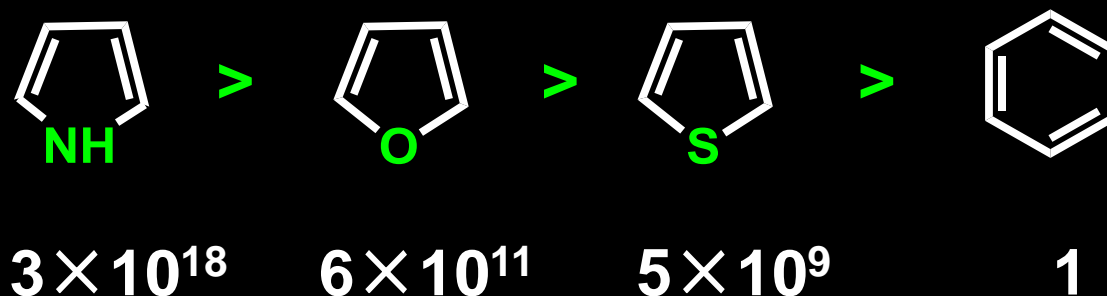


1. 五元芳杂化化合物的亲电取代反应

■ 取代位置

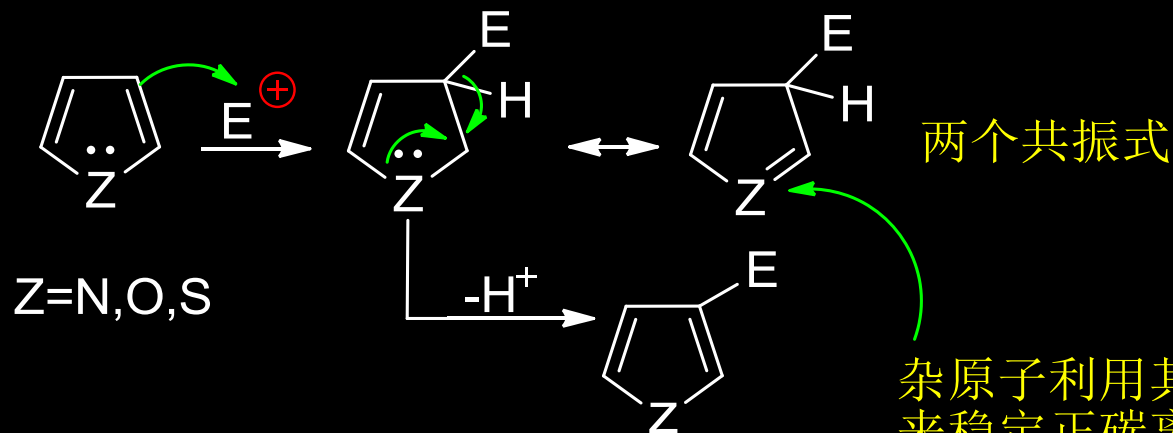


■ 亲电取代反应相对活性



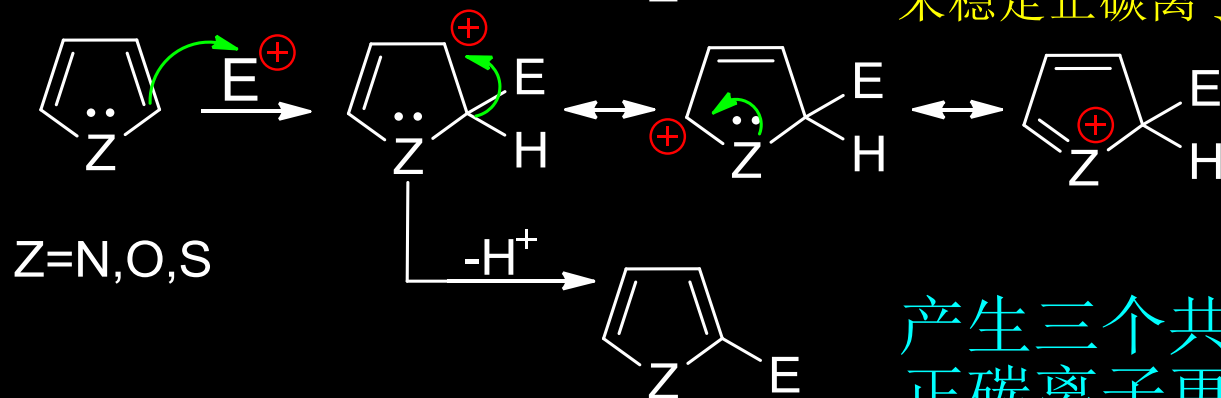
五元杂环化合物的亲电取代反应机理：

亲电试剂进攻3,4-位



杂原子利用其孤对电子来稳定正碳离子

亲电试剂进攻2,5-位

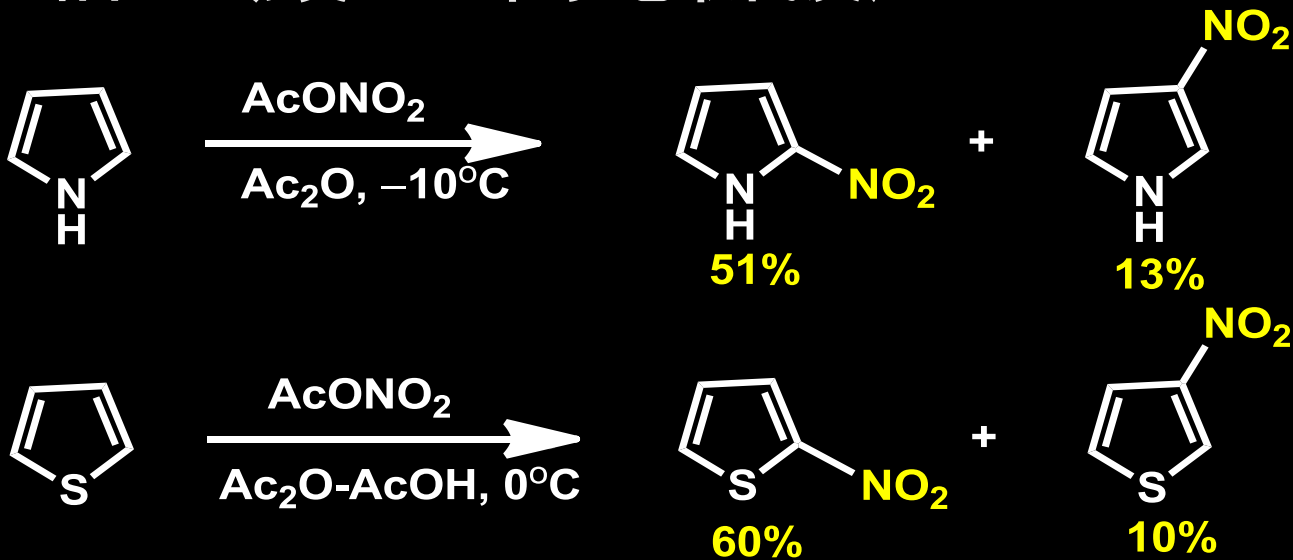


① 五元杂环的硝化反应

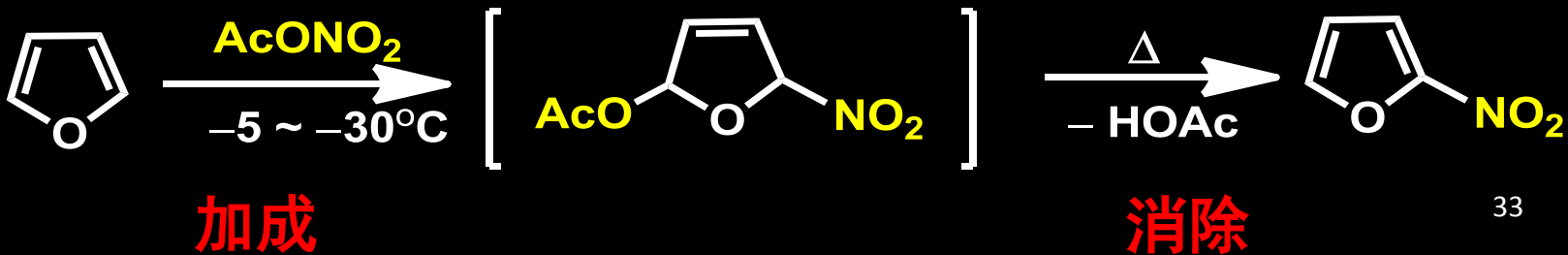
硝化试剂



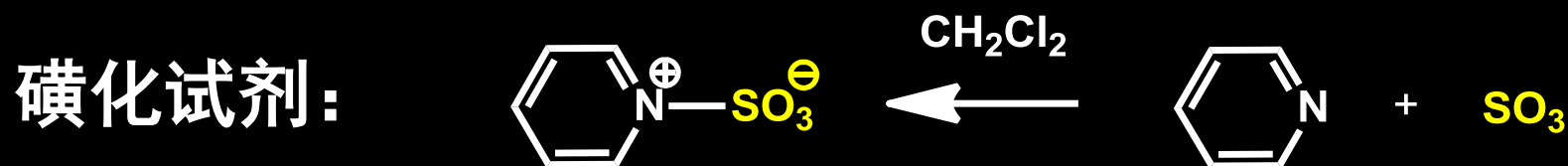
- 吡咯和噻吩发生正常亲电取代反应



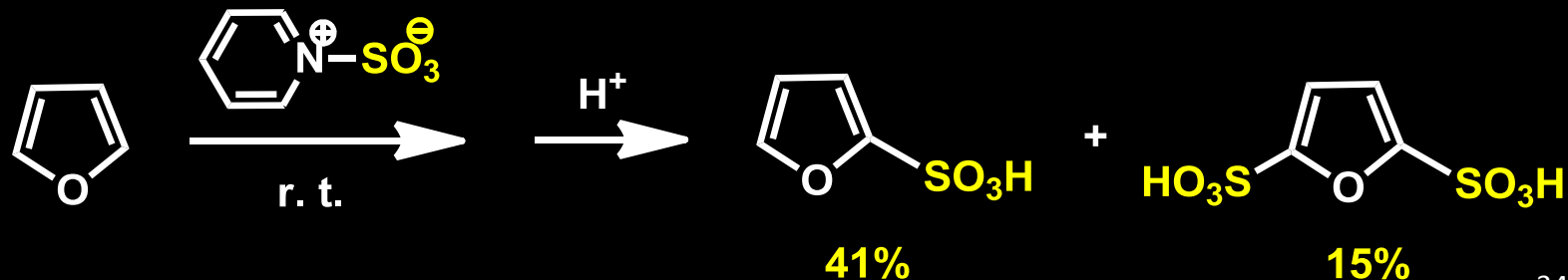
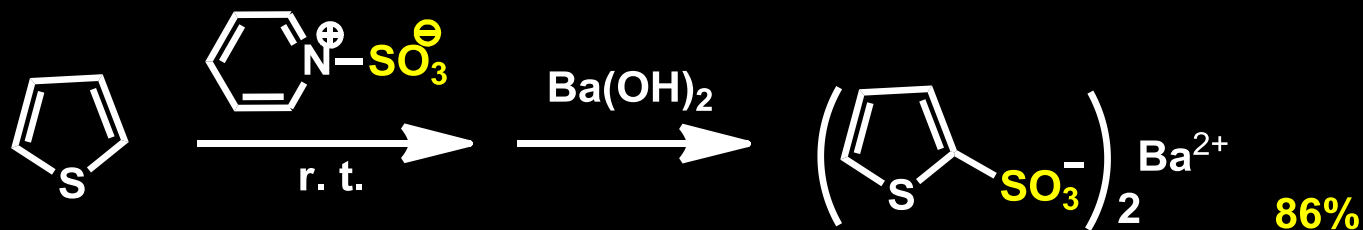
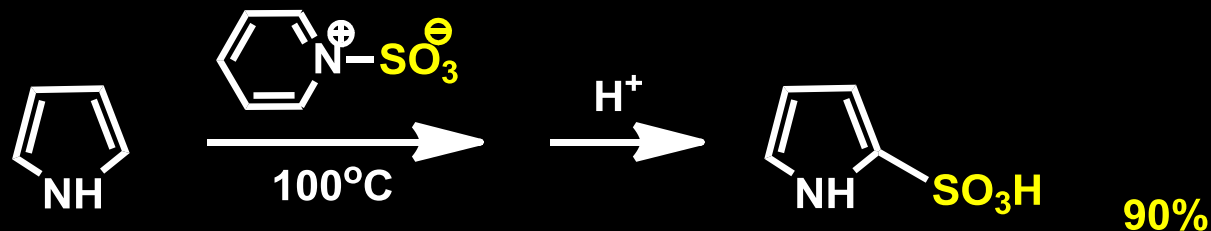
- **呋喃发生加成反应（呋喃的特殊性：共轭烯烃性质）**



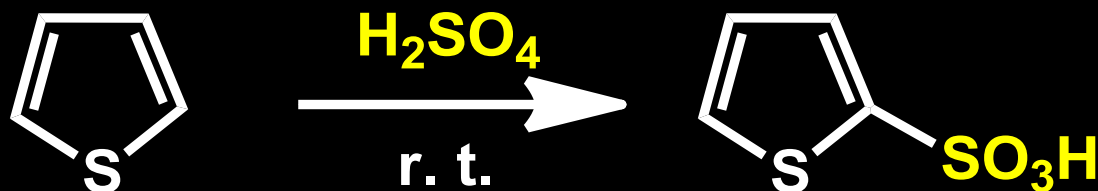
② 五元杂环的磺化反应



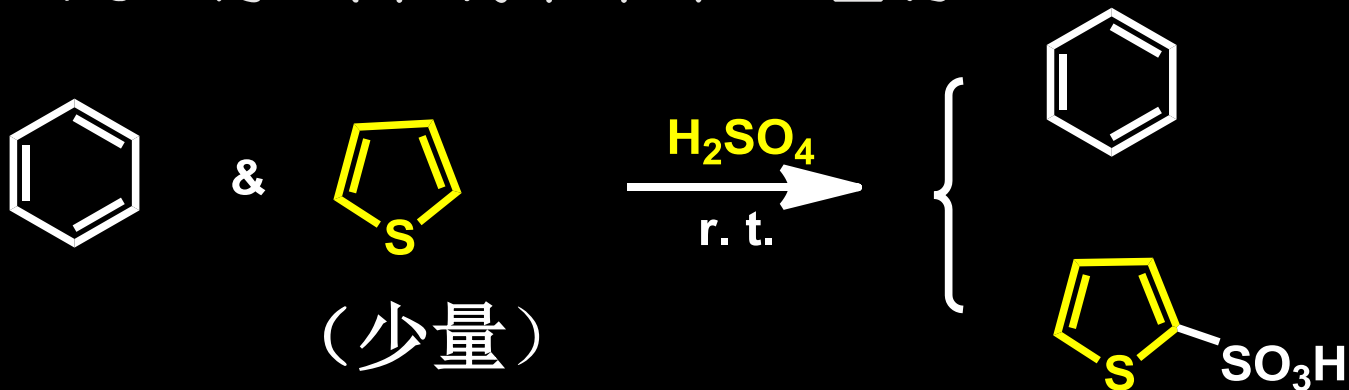
吡啶- SO_3 加合物



- 噻吩还可直接用硫酸磺化（活性大，较稳定）



应用：除去苯或甲苯中的噻吩

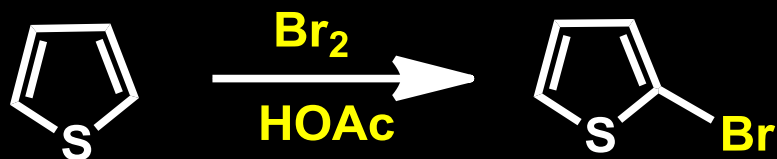
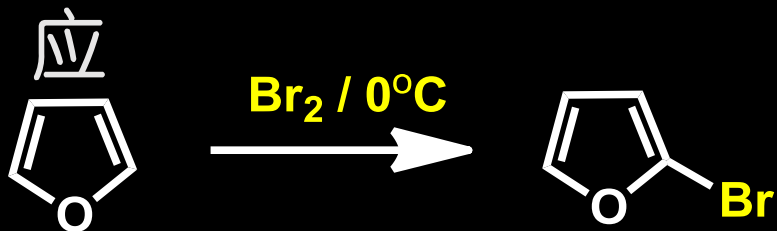


反应快

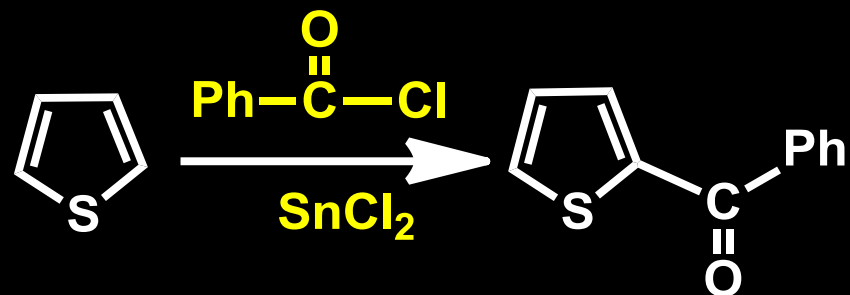
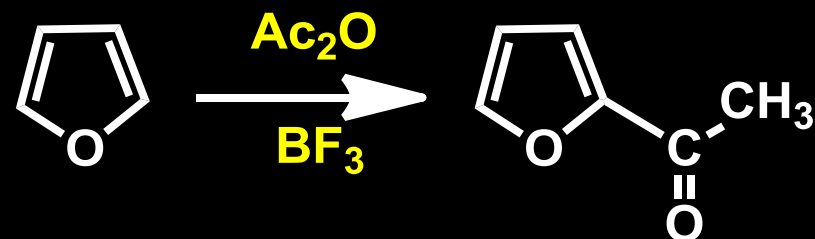
溶解于硫酸中

③ 其它亲电取代

• 卤代反应



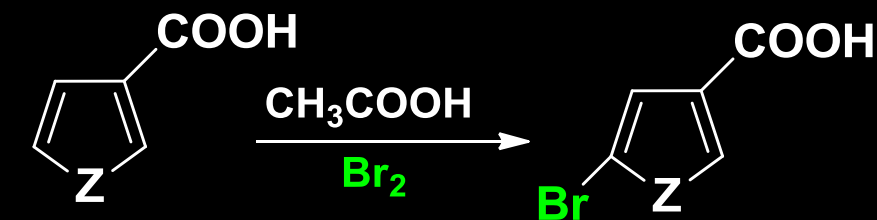
• Friedel-Crafts反应



较弱的Lewis酸

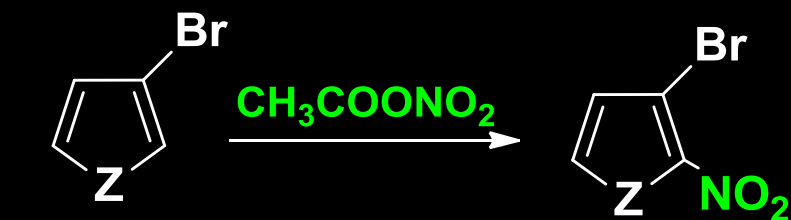
2. 五元杂环化合物的基团定位效应

A. β 位有取代基



Z=N,O,S

β 位有第二类定位基，后续基团进入不相邻的 α 位；

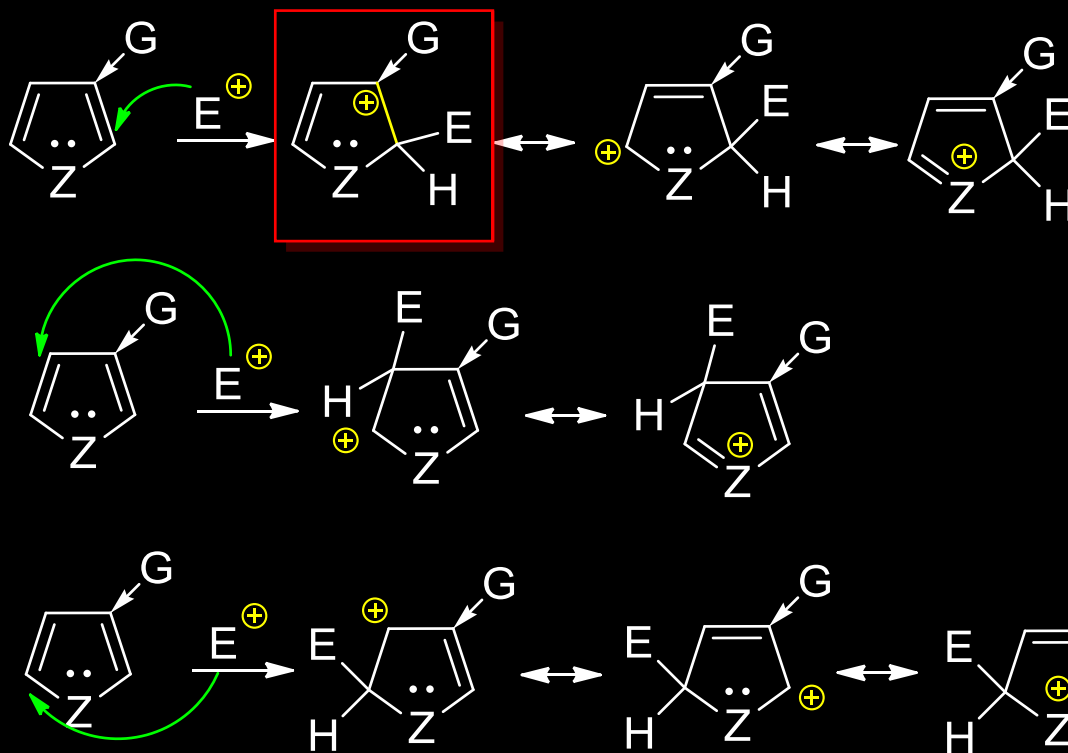


Z=N,O,S

β 位有第一类定位基，后续基团进入相邻的 α 位。

定位效应反应机理1:

G为第一类定位基 Z=N,O,S



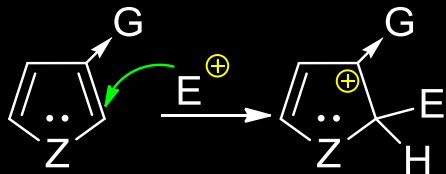
亲电试剂进攻2-位，导致正碳离子直接与推电子基团相连，这样正碳离子稳定。

亲电试剂进攻这两个位置，则无这样一个稳定的共振式

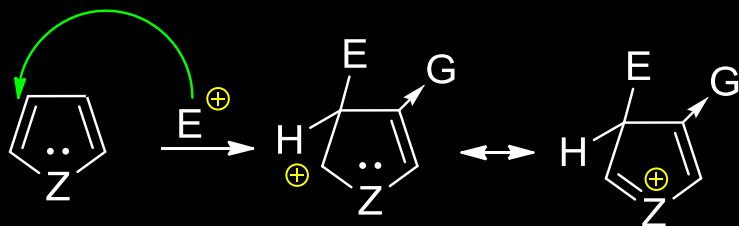
定位效应反应机理2:

G为第二类定位基

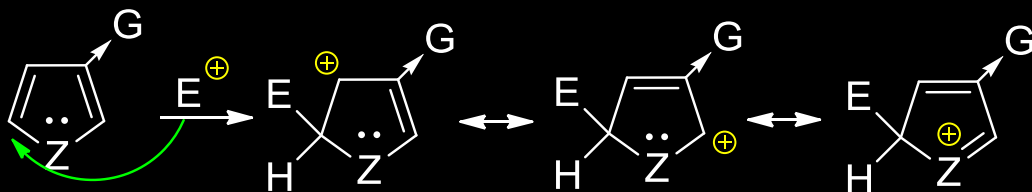
Z=N,O,S



亲电试剂进攻2-位，导致正碳离子直接与吸电子基团相连，不稳定



如果进攻4-位，不仅其本身活性低，而且也不如进攻5-位时产生的共振式多。



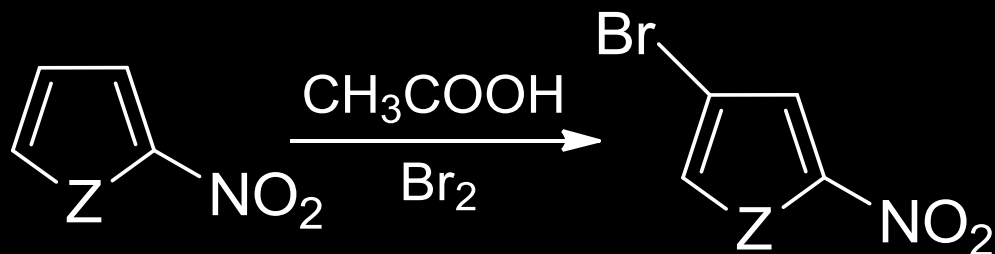
进攻5-位最有利。

B. α 位有取代基

(当Z=O时)

不论呋喃的 α 位是何种类型定位基，则后续基团均进入另一 α 位。

(当Z=N,S时)



α 位有第二类定位基，后续基团进入不相邻的 β 位

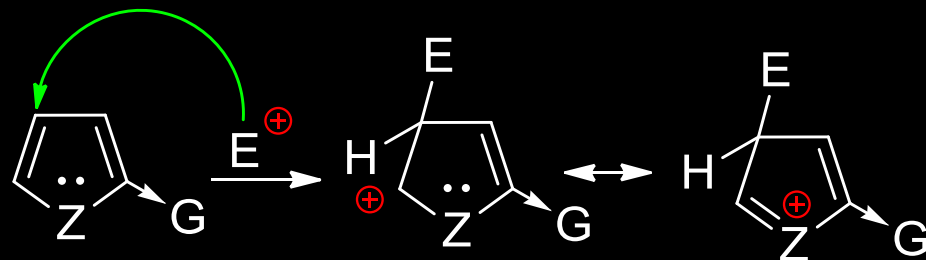
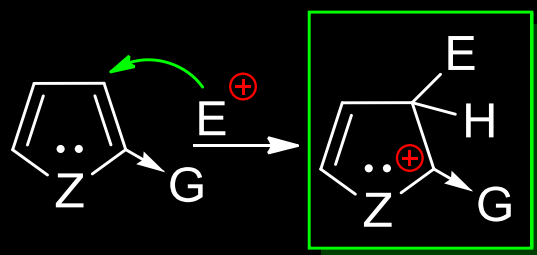


α 位有第一类定位基，后续基团进入另一 α 位

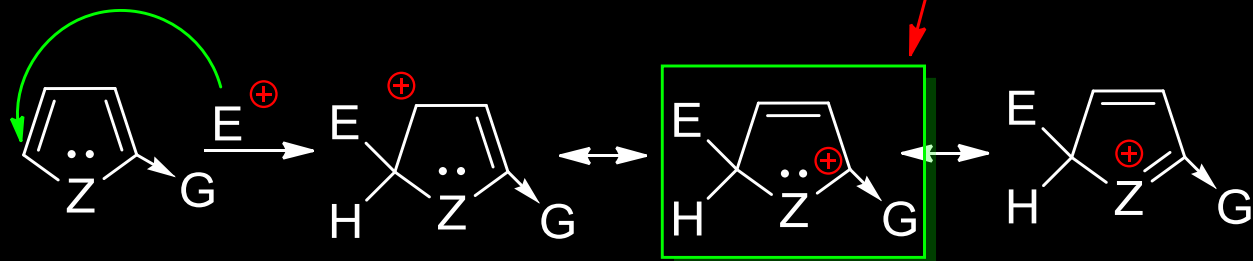
定位效应反应机理3:

G位第二类定位基 Z=N,O,S

亲电试剂进攻3-位，导致正碳离子直接与吸电子基团相连，这样的正碳离子不稳定。

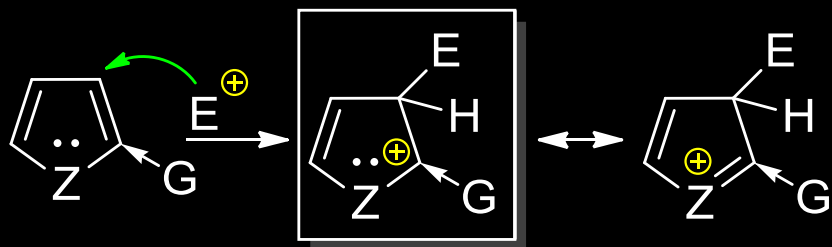


只有进攻4-位时方可避免这种情况，所以，当2-位为吸电子基团时，后续基团进入4-位。

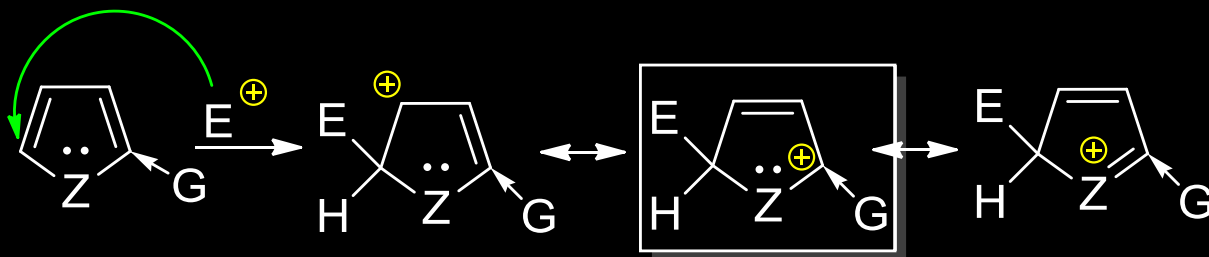
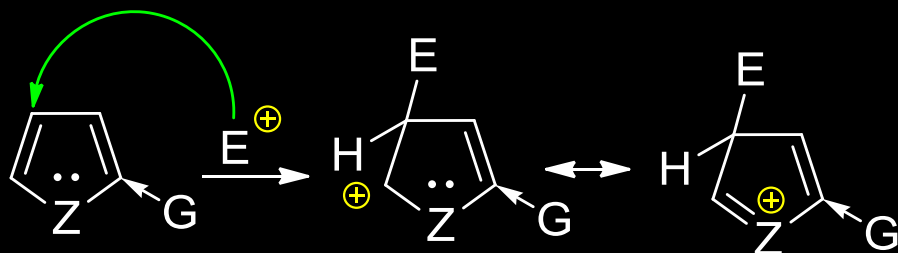


定位效应反应机理4:

G位第一类定位基 $Z=N,O,S$

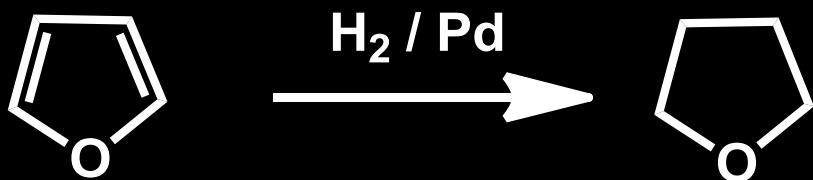


虽然亲电试剂进攻3-位和5-位均能产生正碳离子与推电子基相连，但是进攻5-位时产生三个共振式，而且5-位的反应活性比3-位高。

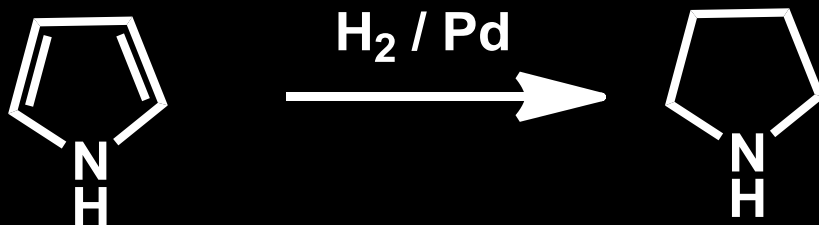


3. 五元杂环化合物的其它反应

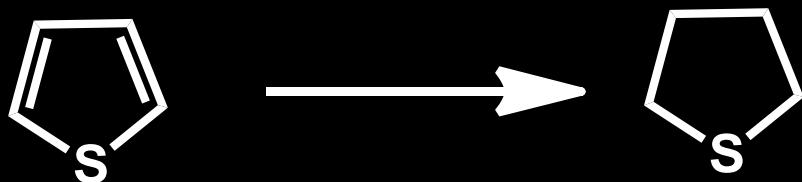
① 还原成饱和杂环化合物



THF (常用溶剂)



吡咯烷

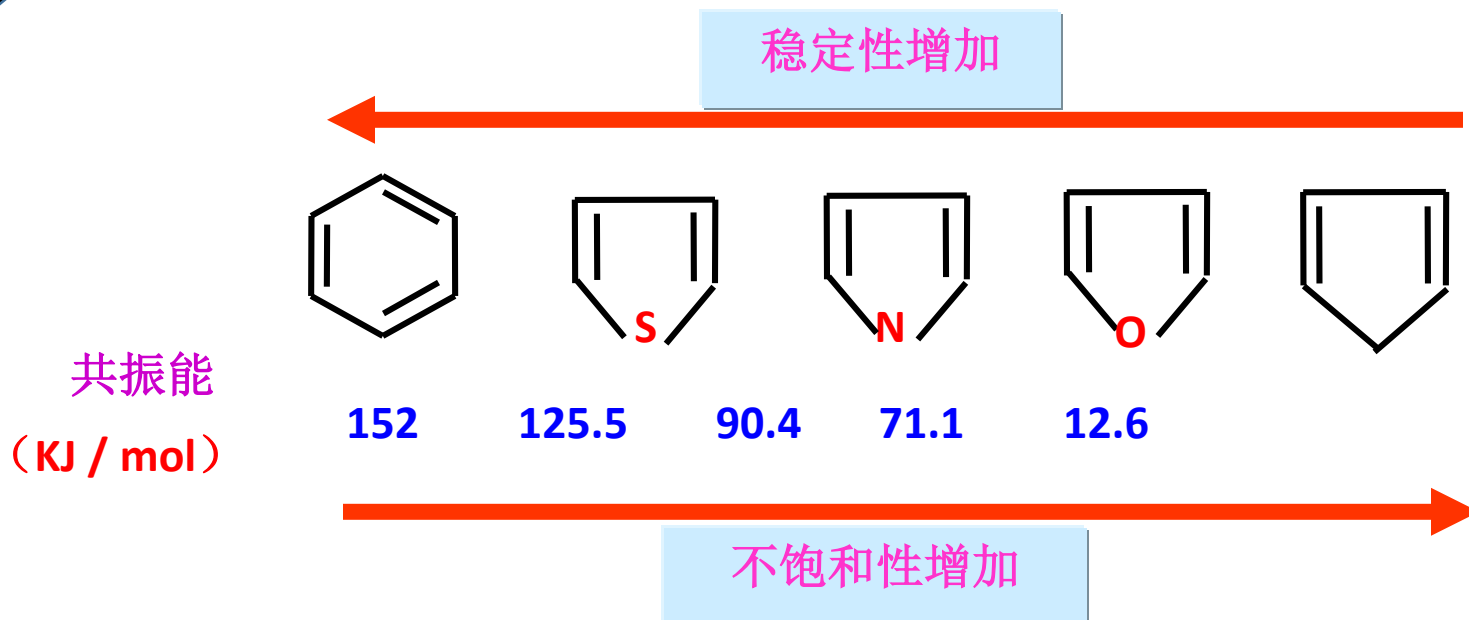


使用特殊催化剂

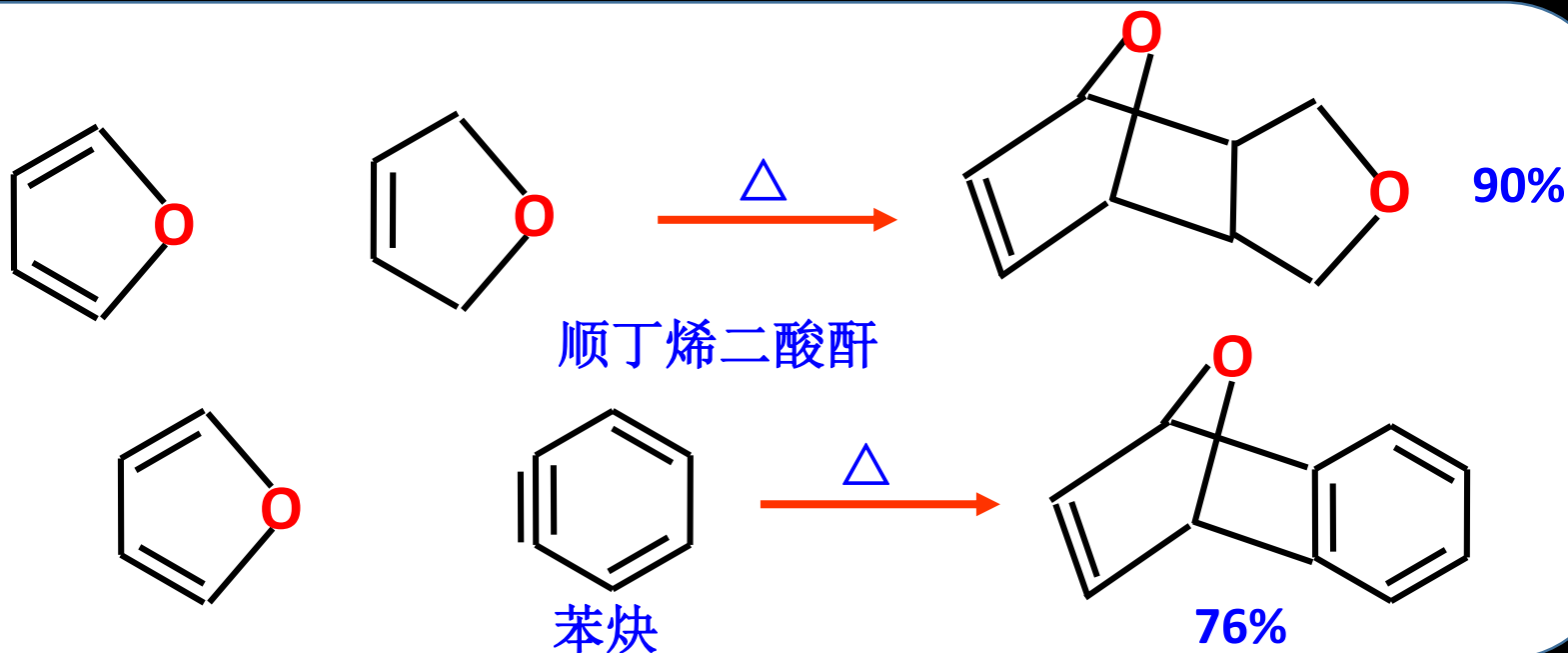
- 噻吩能使常用氢化催化剂中毒
- C-S键易还原脱硫

② Diels-Alder反应（共轭二烯性质）

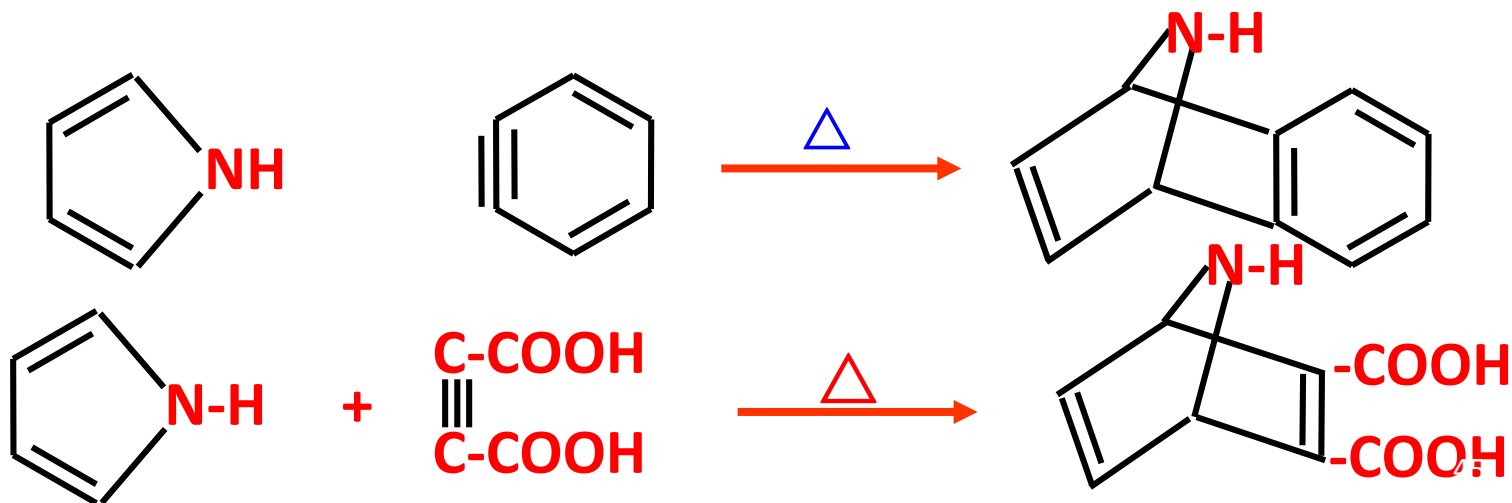
呋喃、噻吩、吡咯分子中都有一个顺丁二烯型结构，因此它们又具有不饱和性质，用共振能值来衡量。它们的稳定性和不饱和性有如下顺序：



呋喃由于芳香性最小，环的稳定性也较低，能发生双烯合成。

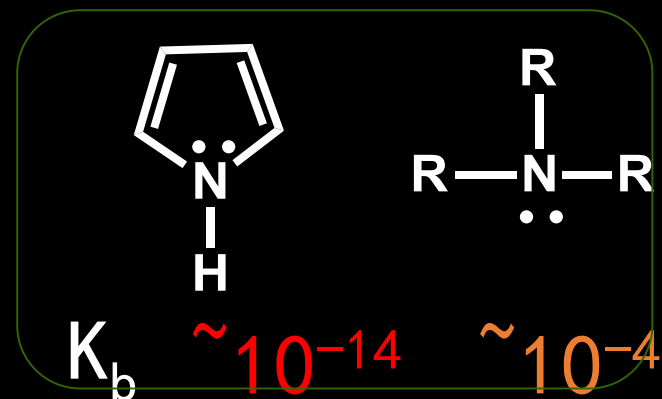


吡咯也可以与苯炔、丁炔二酸发生类似的反应

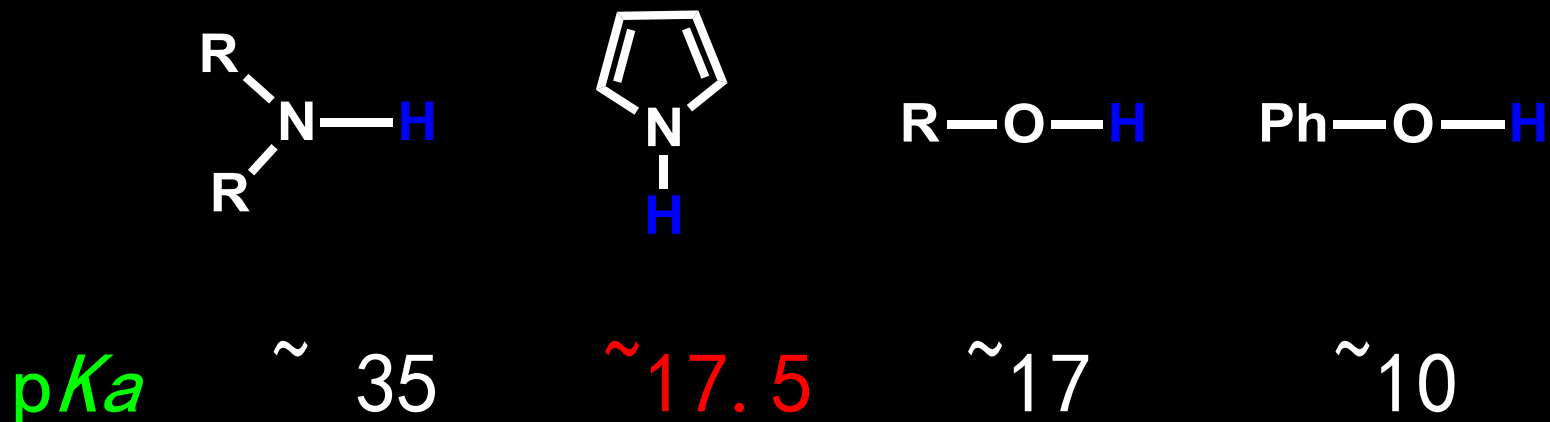


③ 吡咯的一些特殊性质

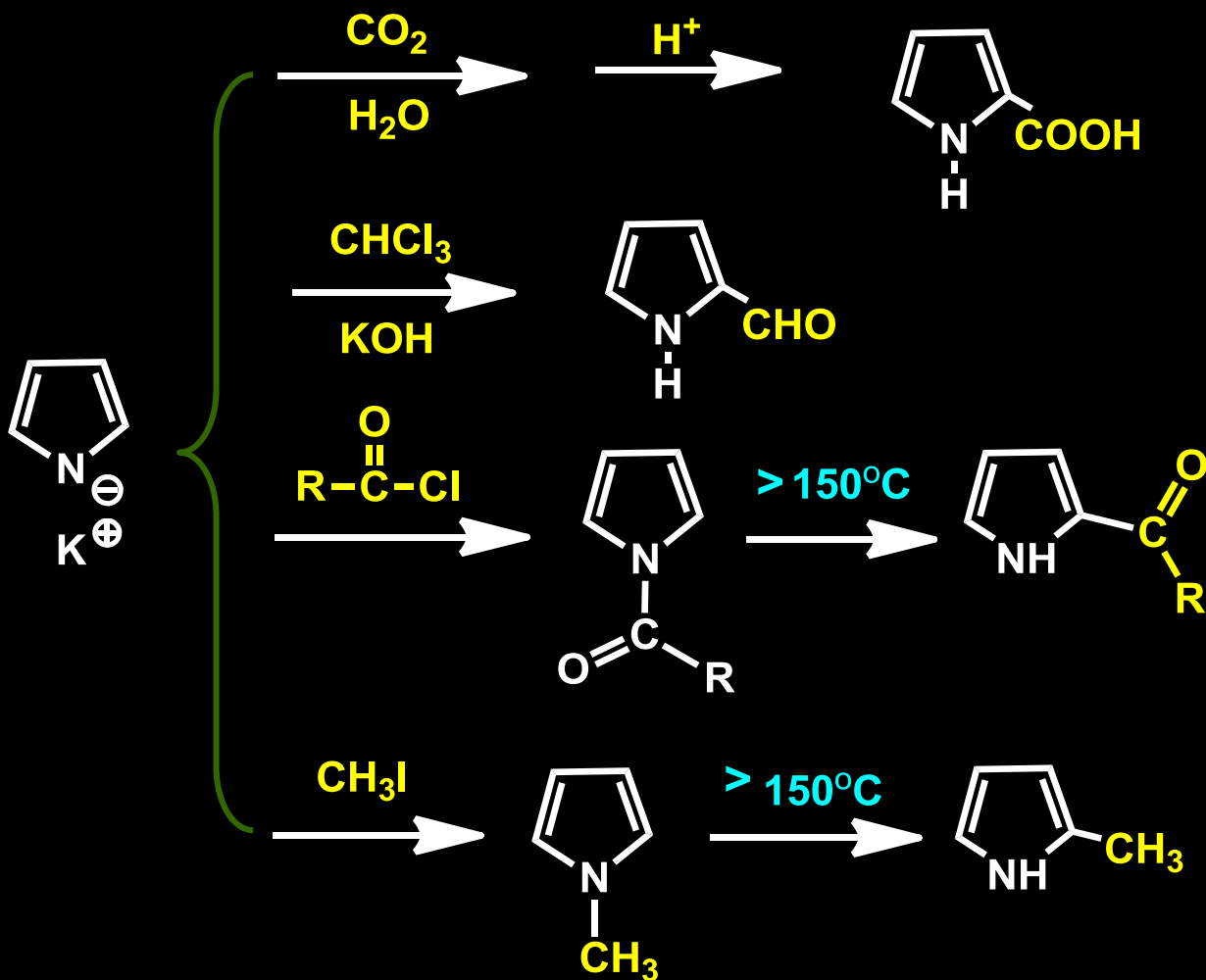
■ 吡咯N的碱性很弱



■ 吡咯N-H的弱酸性



■ 吡咯负离子的一些典型反应



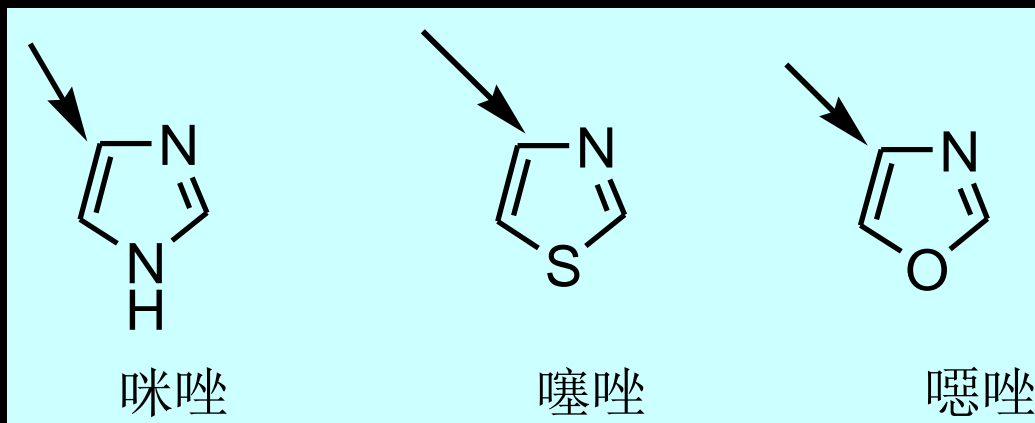
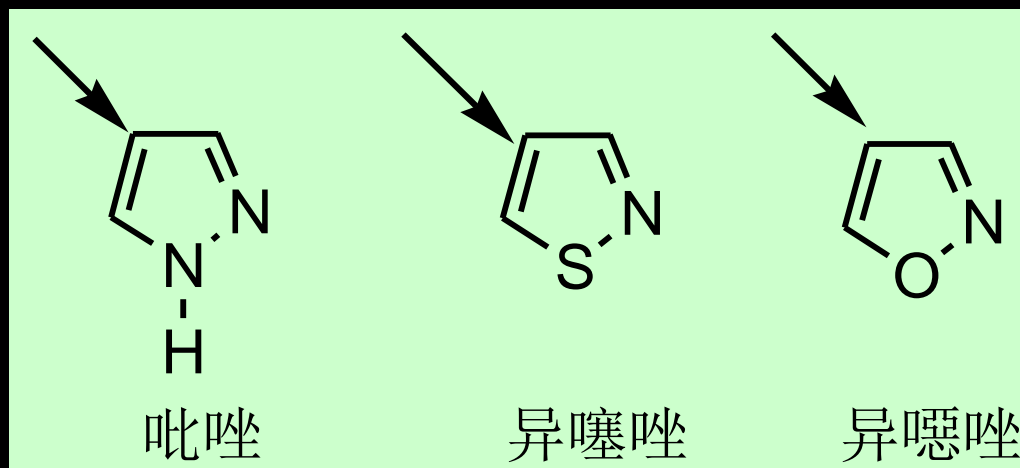
这三个反应与哪些反应相似？

酚类化合物：

- Kolbe-Schmitt反应
- Reimer-Tiemann反应
- Fries重排

4. 唑的亲电取代反应

吡咯系杂环亲电取代反应活性小于吡咯、呋喃和噻吩。



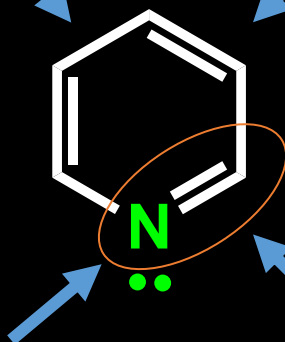
四、六元杂环化合物的化学性质

与苯相似
有芳香性
可亲电取代

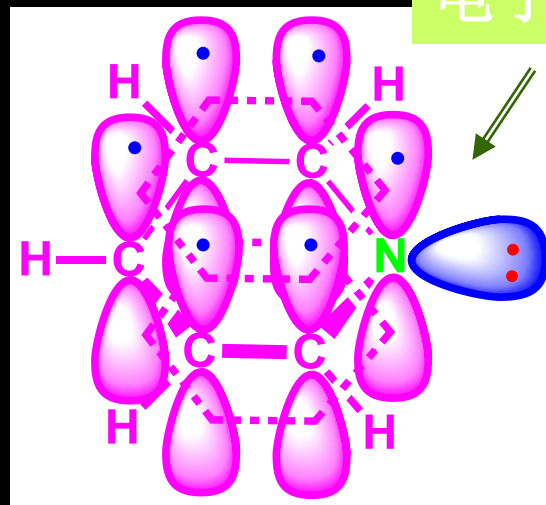
不饱和性
可加氢还原

像叔胺
有亲核性和碱性
N可被氧化

有亚胺片断
有亲电性
与亲核试剂反应

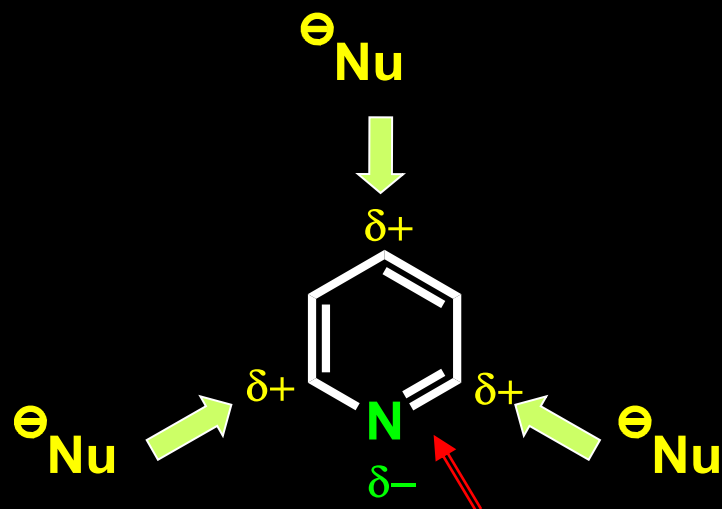


sp^2 轨道
有未共用
电子对



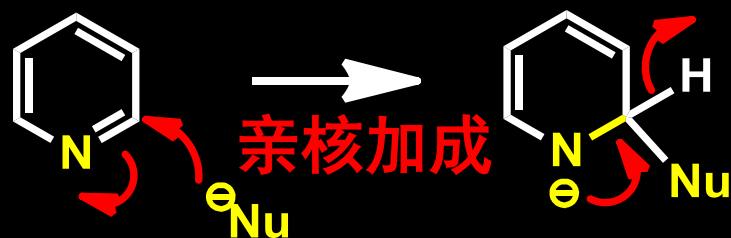
共振能: 23 kcal/mol

- 吡啶的亲电性



亚胺结构

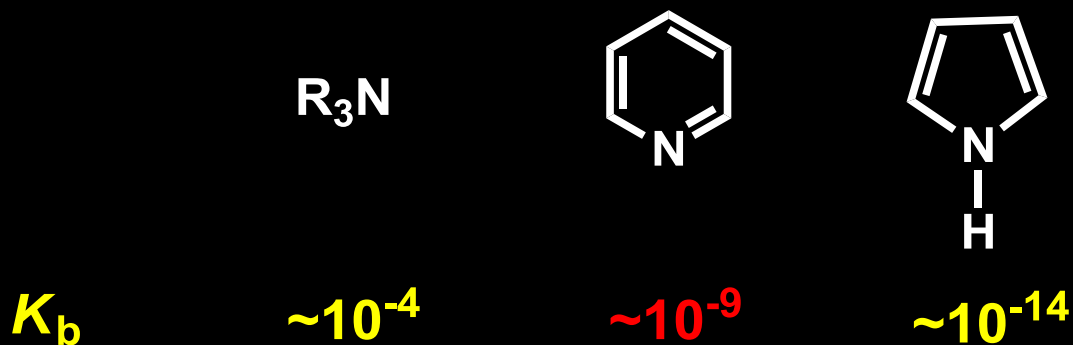
- 吡啶的亲核取代通式



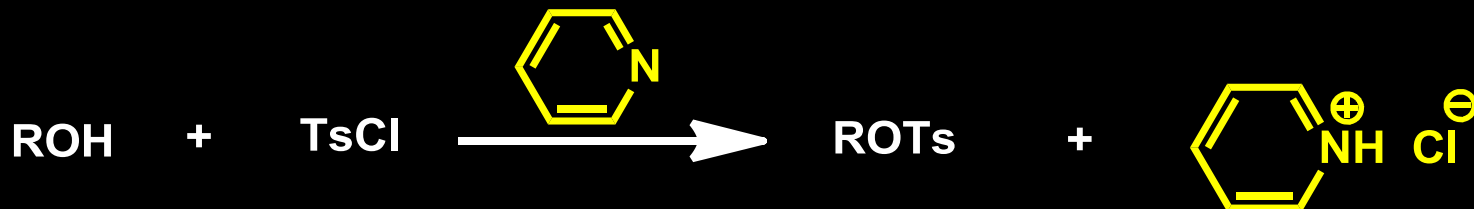
通过氧化去氢
或其它途径

1. 吡啶的碱性和亲核性

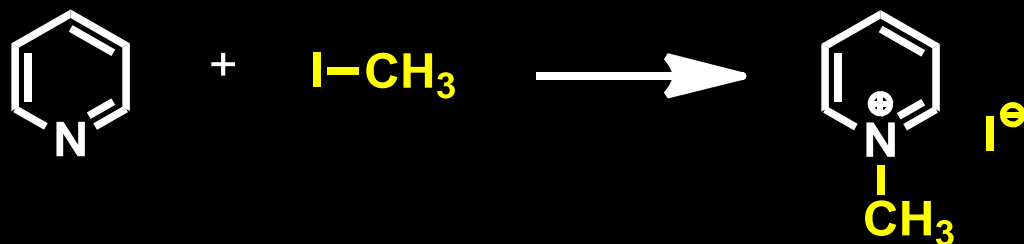
1. 吡啶的碱性



➤ 合成上作为有机碱



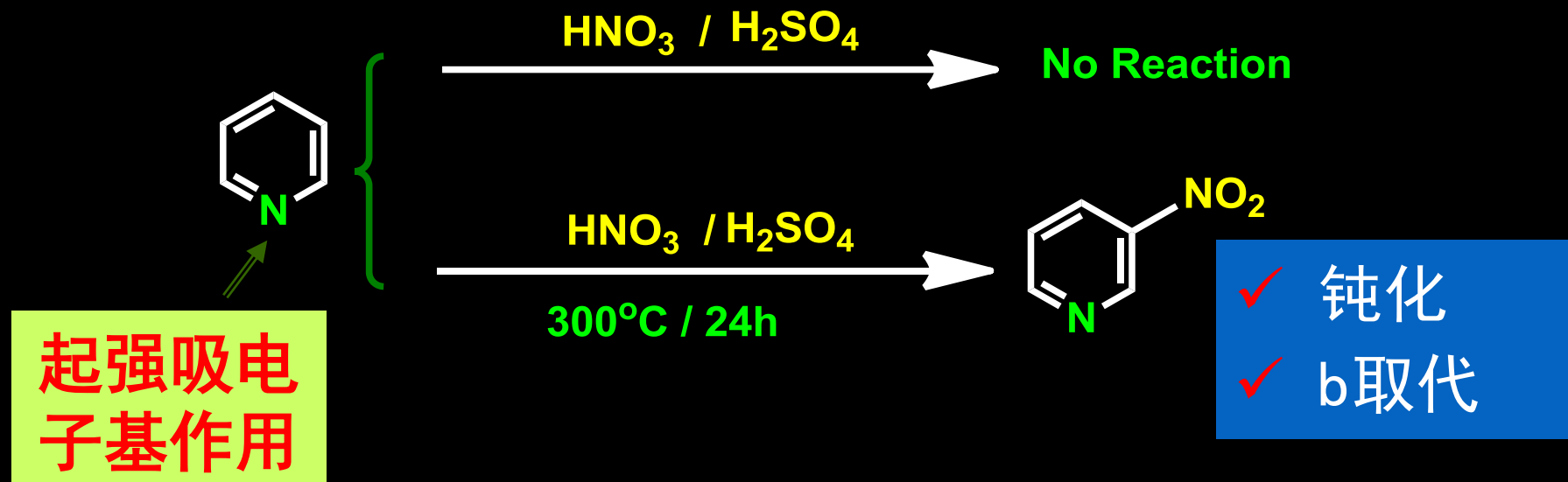
2. 吡啶的亲核性



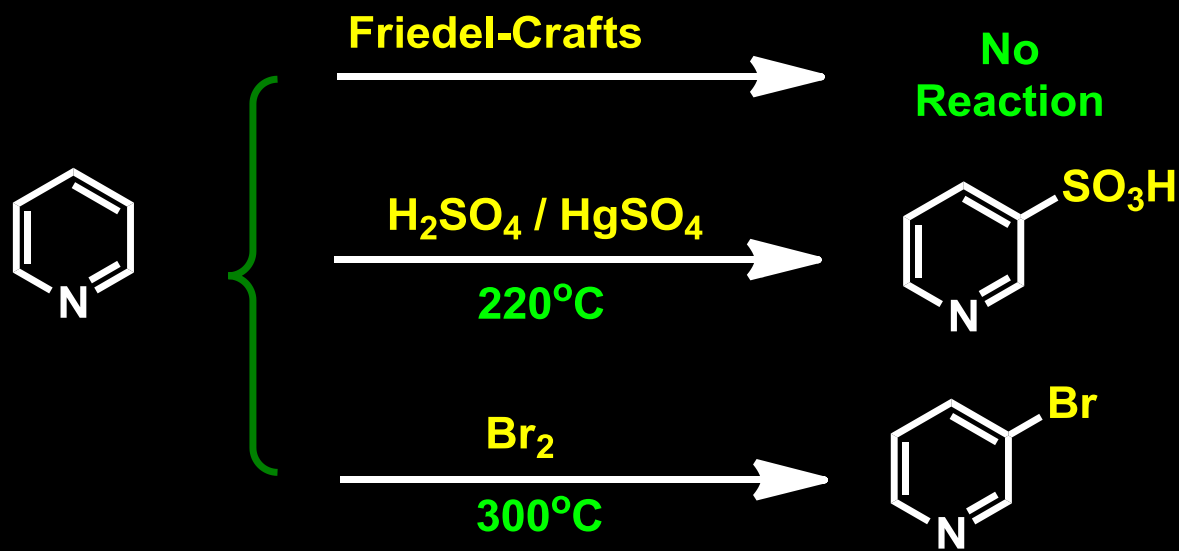
➤ 吡啶的烷基化

N-甲基吡啶盐

2. 吡啶环上的亲电取代

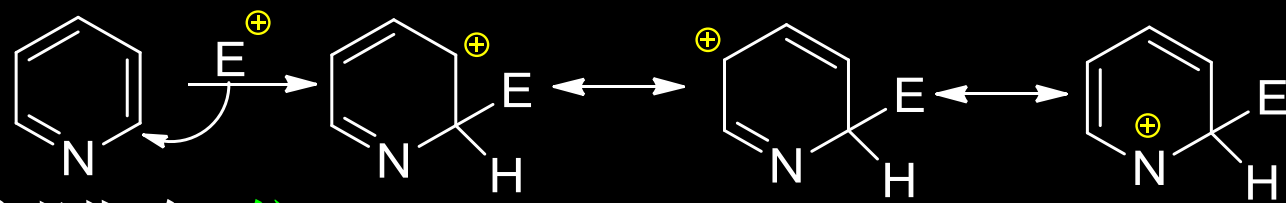


➤ 其它亲电取代反应

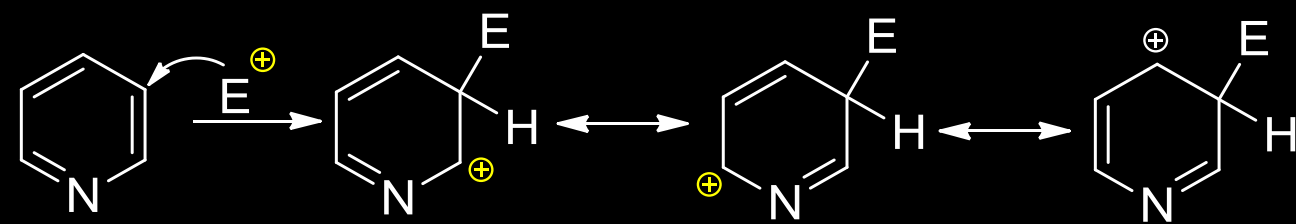


亲电取代反应机理——比苯活性低

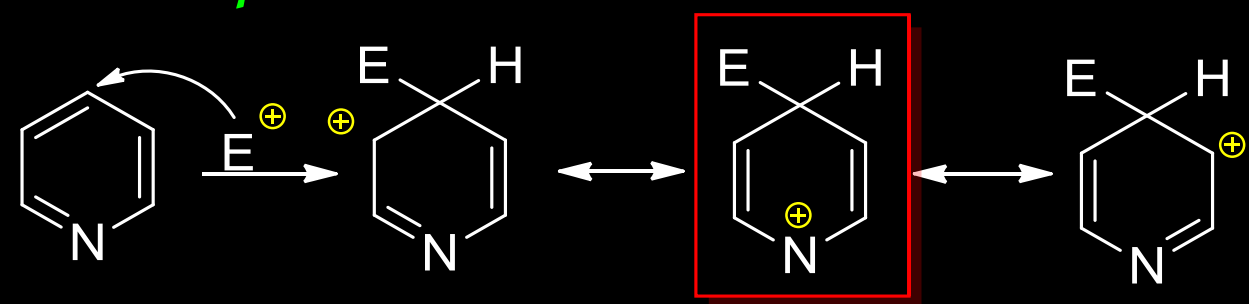
- 亲核试剂进攻 α 位



- 亲核试剂进攻 β 位

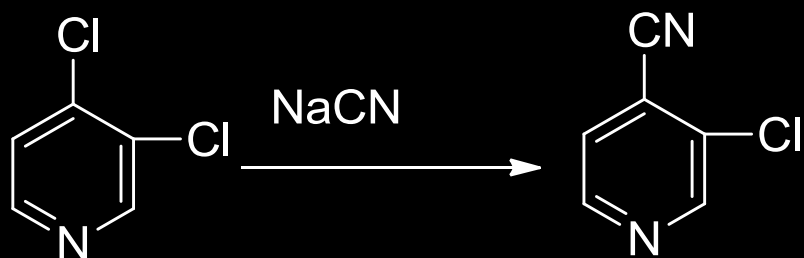
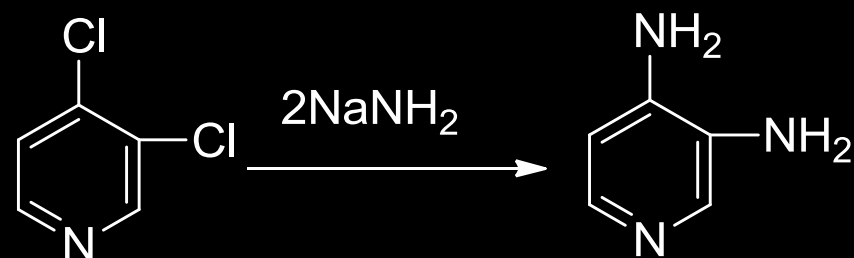
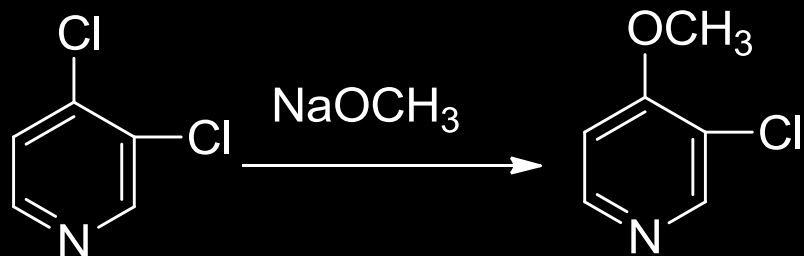


- 亲核试剂进攻 γ 位



电负性大的N原子连有正电荷，很不稳定，只有取代 β 位时，方可避免这种情况

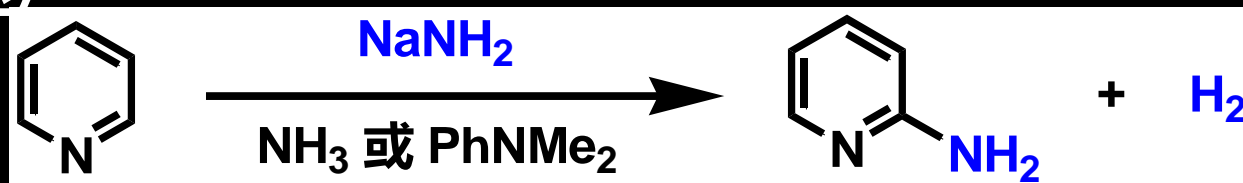
3. 吡啶环上的亲核取代反应



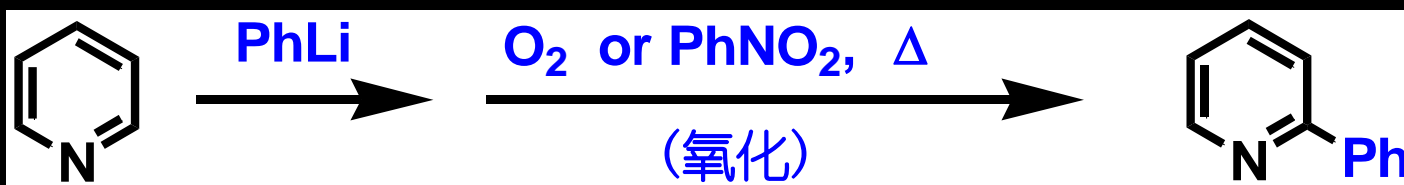
■ 吡啶的亲核取代反应
发生在 α 位 γ 位

■ 吡啶的亲电取代反应
发生在 β 位

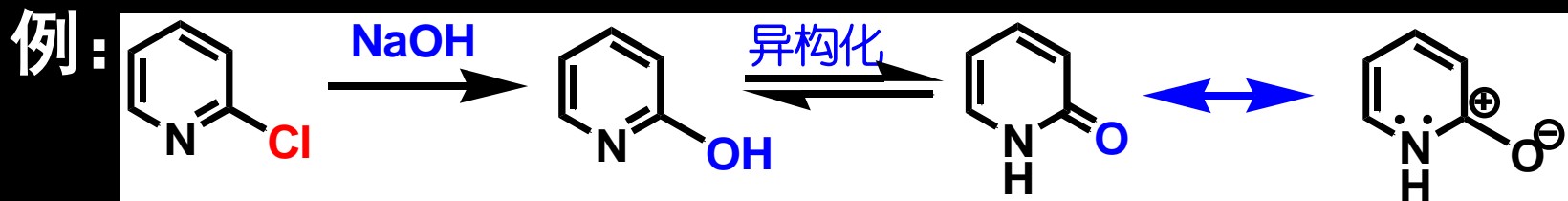
1. NaNH_2 与吡啶的亲核取代 —— Chichibabin 反应



2. PhLi 与吡啶的亲核取代



3. a 或 g 卤代吡啶的亲核取代 (加成消除机理)

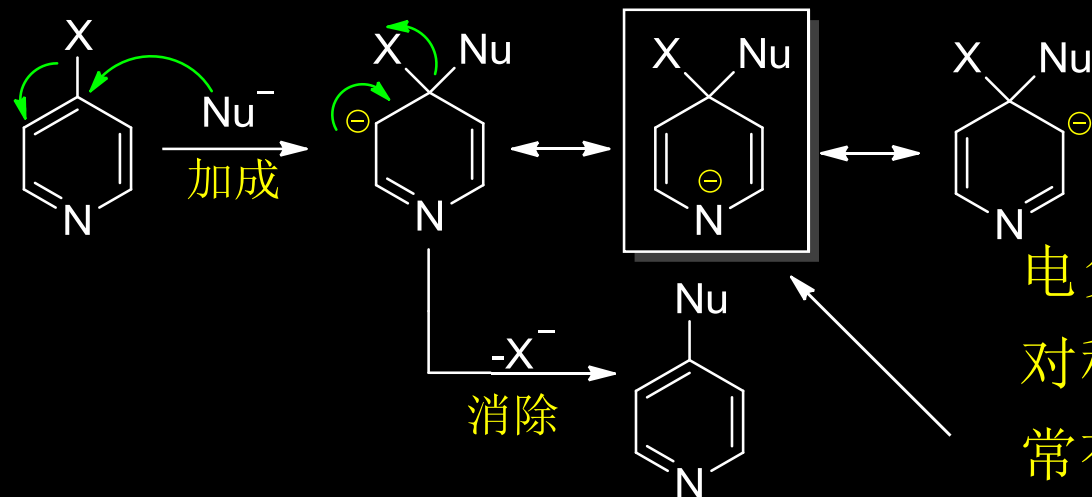


反应易进行

a-吡啶酮

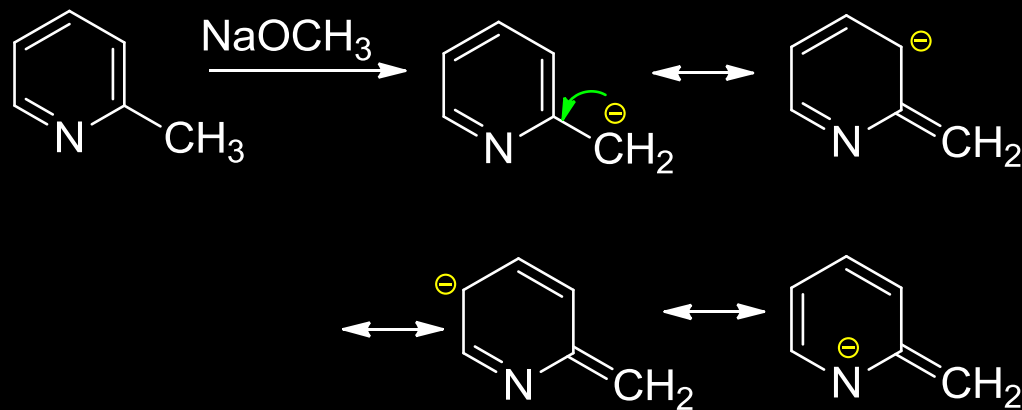
(仍有芳香性)

亲核取代反应机理:



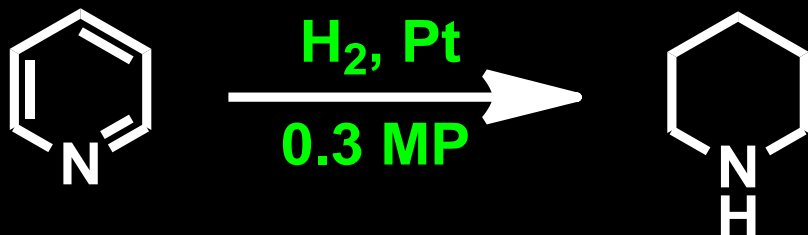
电负性大的N原子带有负电，对稳定中间体—负碳离子非常有利，而且只有取代2-和4-位时才能出现这种情况。

以上性质可导致在 α 位和 γ 位生成苺基负离子，生成的苺基负离子可以通过共振分散到吡啶环上：



4. 吡啶的还原和氧化

1. 吡啶的还原



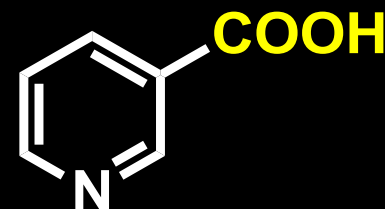
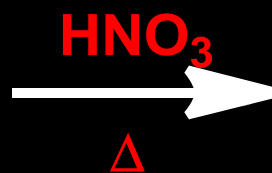
吡啶环比苯环易
被还原

2. 吡啶的氧化

- 氧化在侧链上

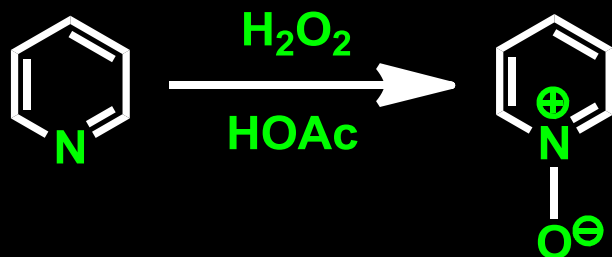


尼古丁 (烟碱)

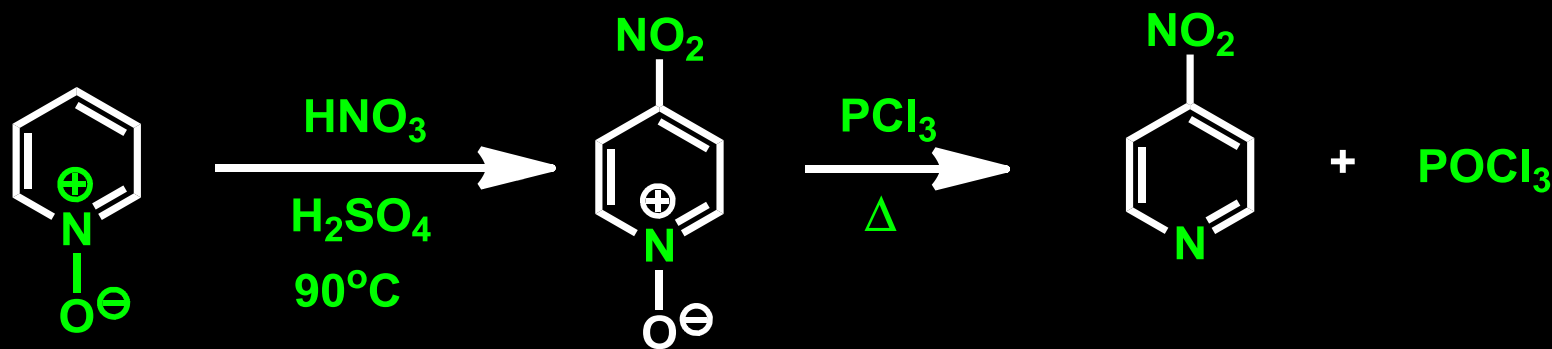


烟酸

- 氧化在 N 上



N-氧化吡啶



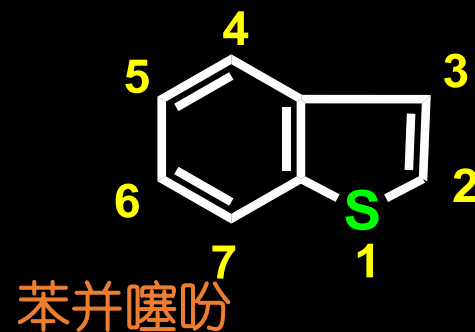
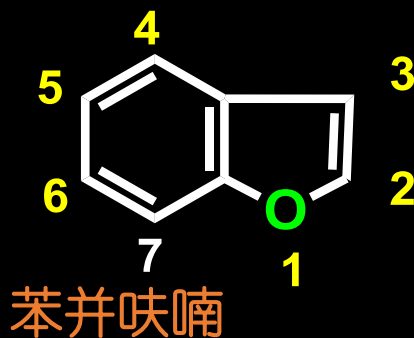
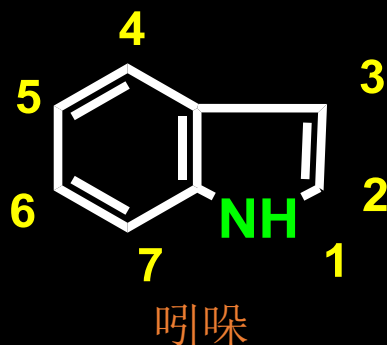
主要产物

- 反应活性不同
- 取代位置不同

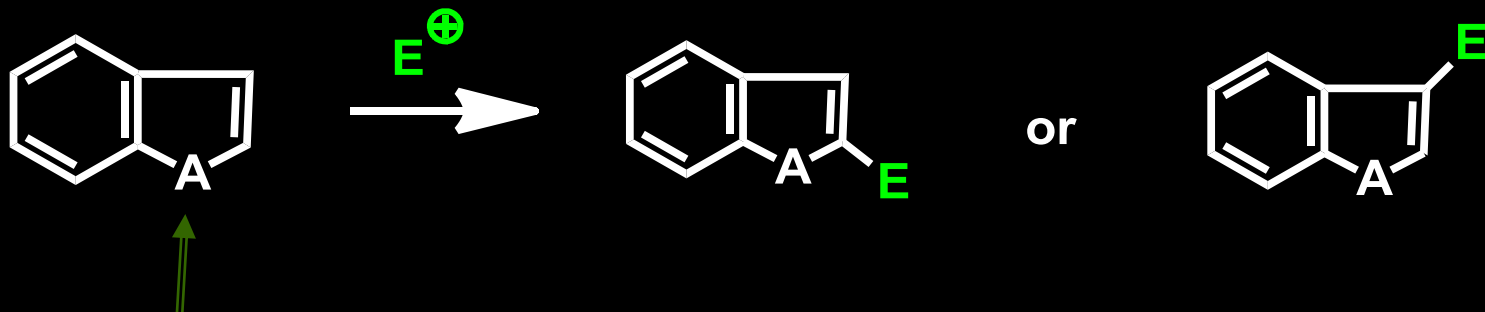
五稠环杂环化合物的化学性质

一、含一个杂原子的苯并五元杂环体系

■ 三种苯并五元杂环体系、

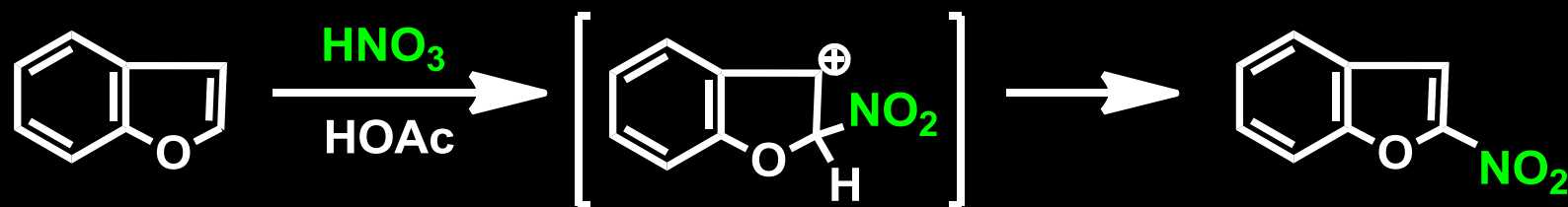
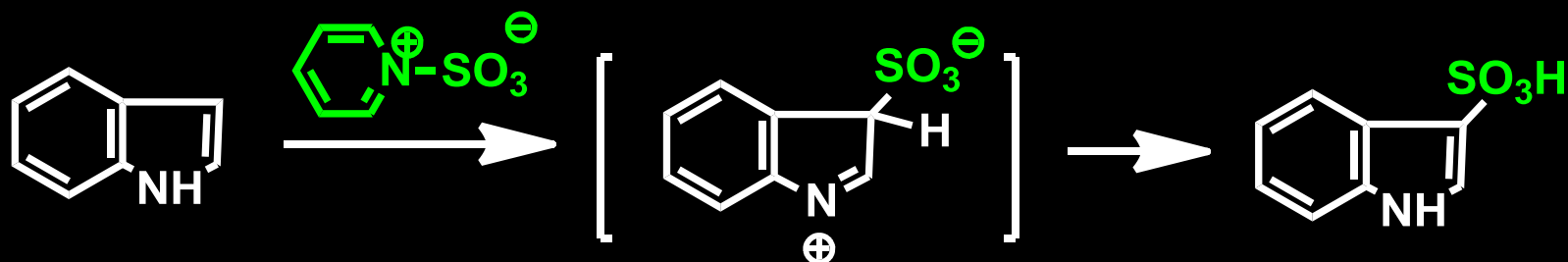


■ 亲电取代反应：



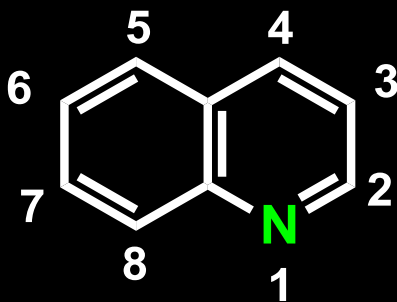
亲电取代在杂环上，为什么？

■ 亲电取代反应举例：

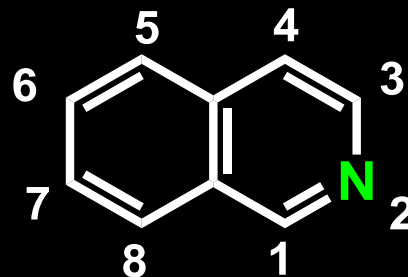


二、含一个杂原子的六员杂环苯并体系

■ 喹啉和异喹啉



喹啉



异喹啉

■ 结构和性质分析

• 杂环部分像吡啶

碱性和亲核性

亲电取代

亲核取代

氧化和还原反应

支链上的反应

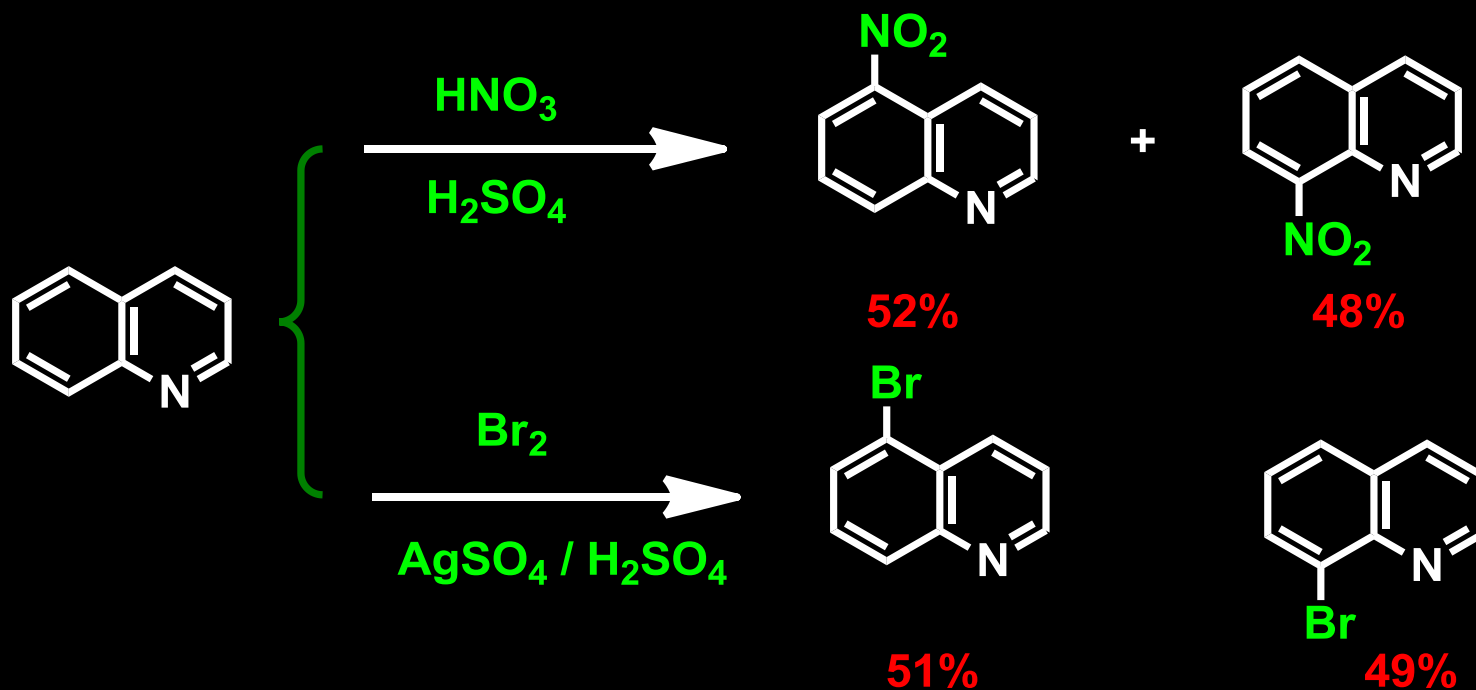
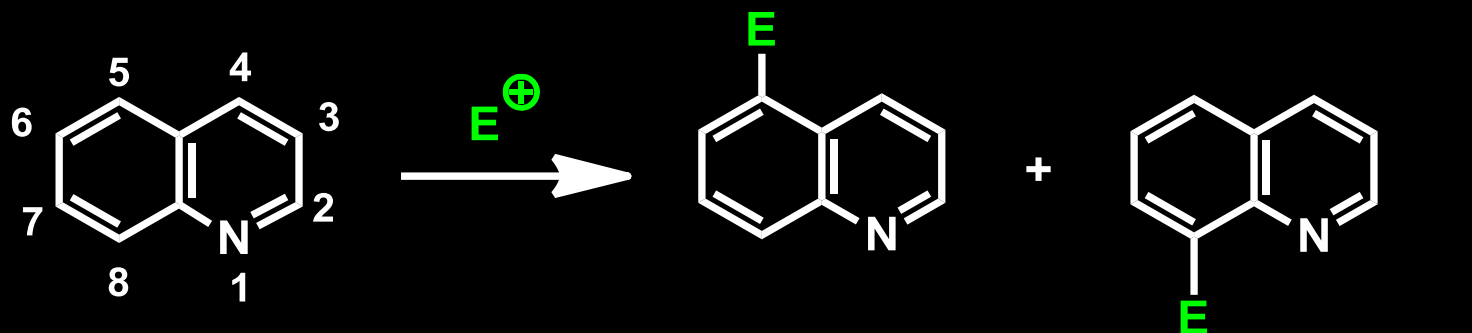
• 碳环部分像萘

亲电取代

氧化和还原反应

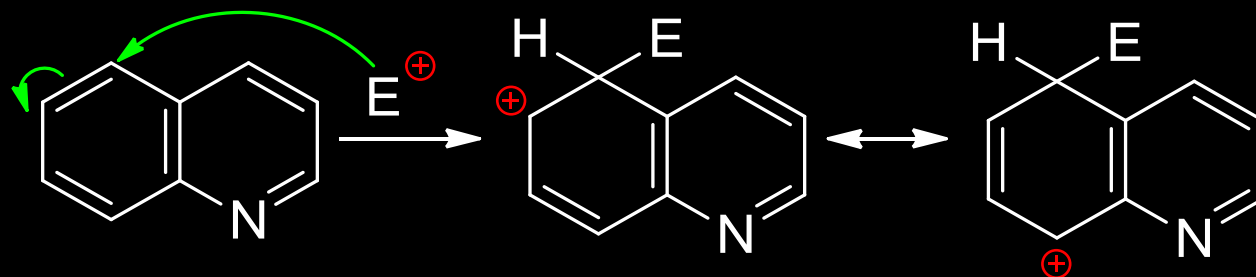
1. 喹啉的化学性质

(1) 喹啉的亲电取代反应



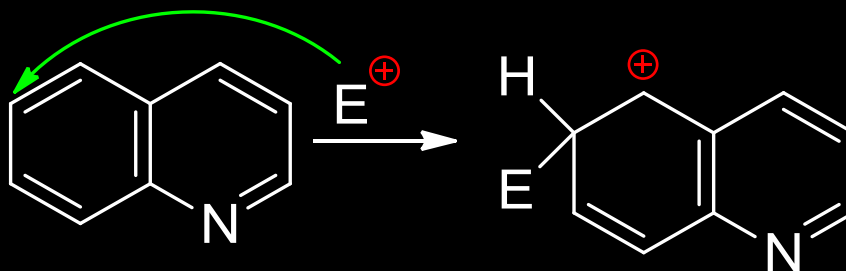
反应机理:

亲电试剂进攻5, 8-位



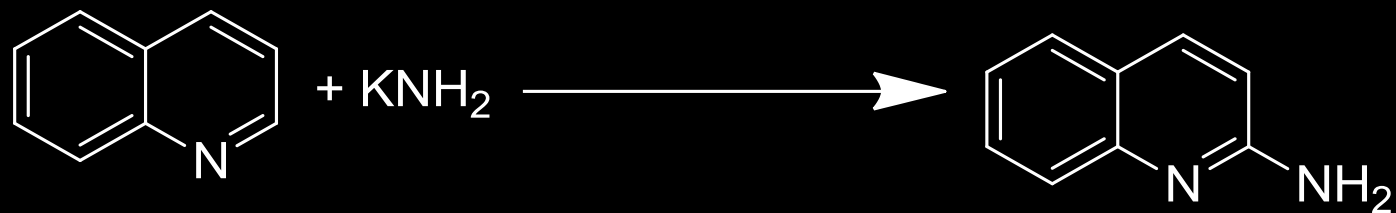
产生两个共振式

亲电试剂进攻6, 7-位

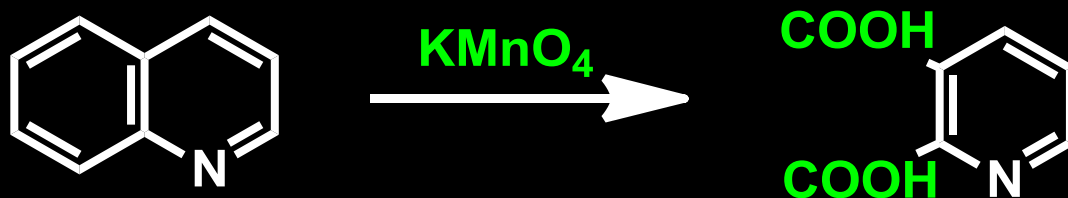


产生一个共振式

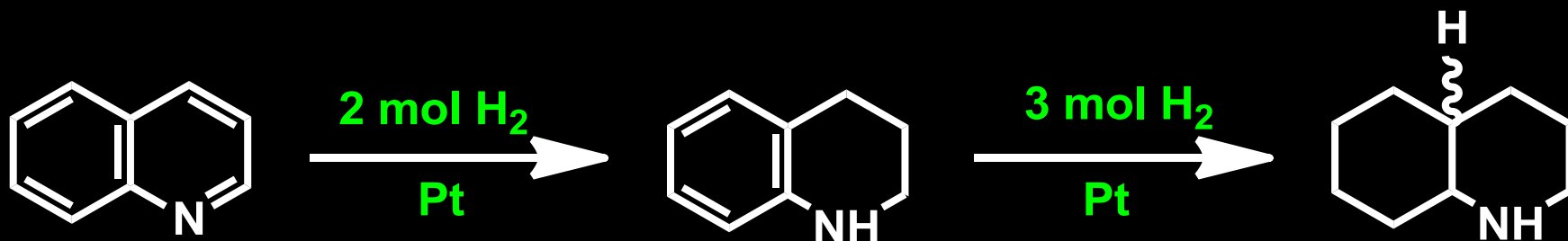
(2) 喹啉的亲核取代



(3) 喹啉的氧化和还原



氧化：在负电荷密度大的环上

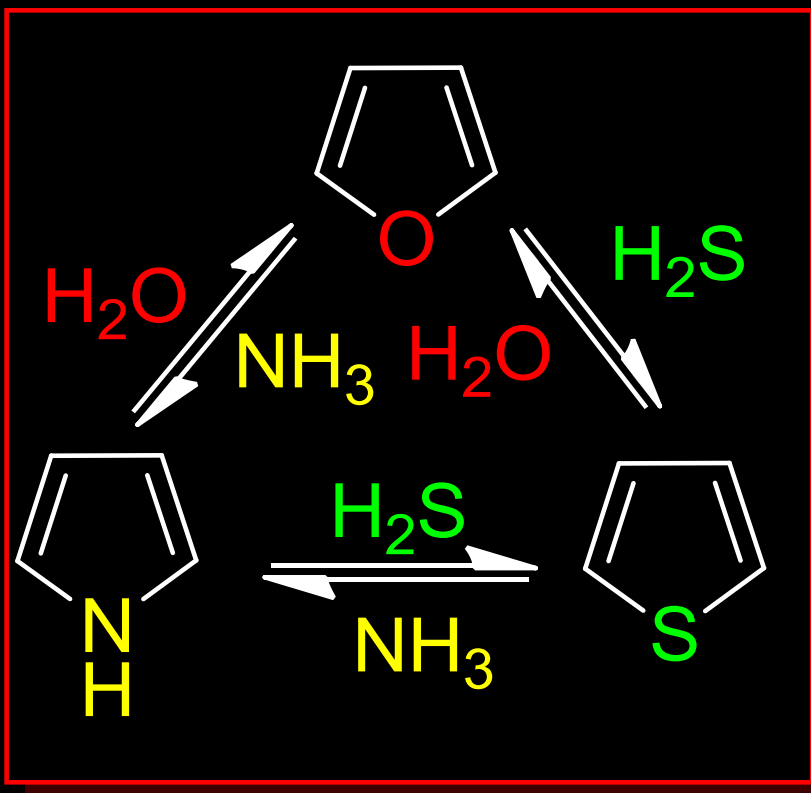


还原：在较不稳定的环⁶上

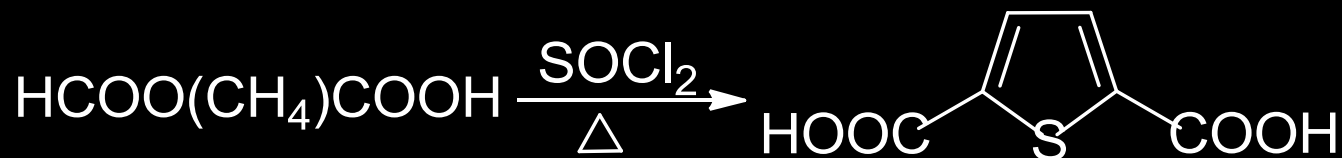
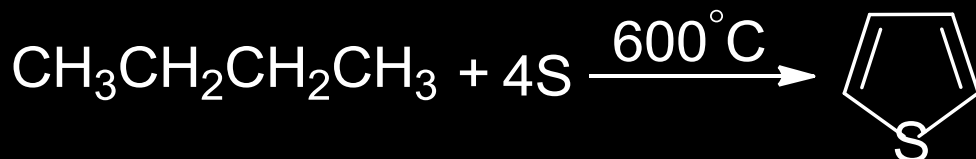
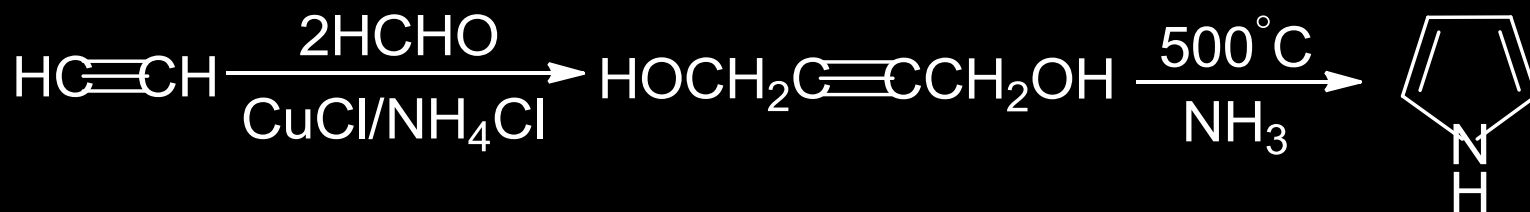
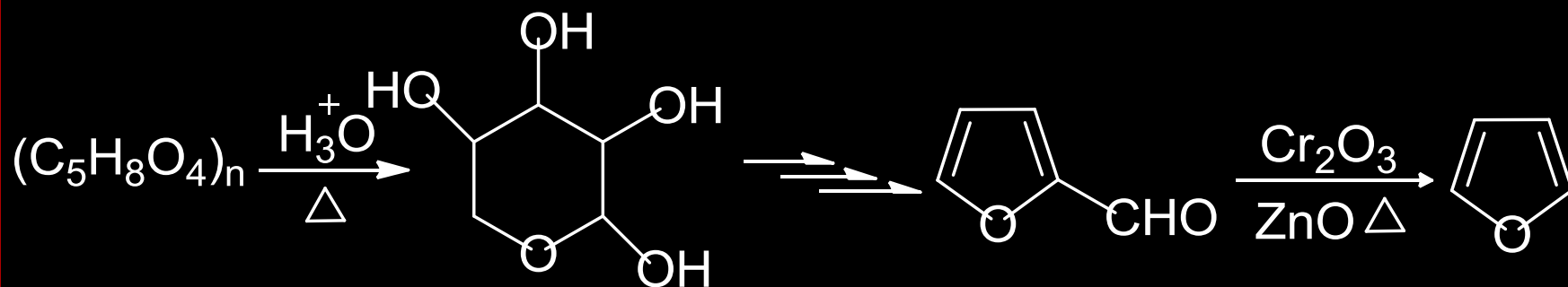
六、杂环化合物的制备

一、五元杂环化合物的合成

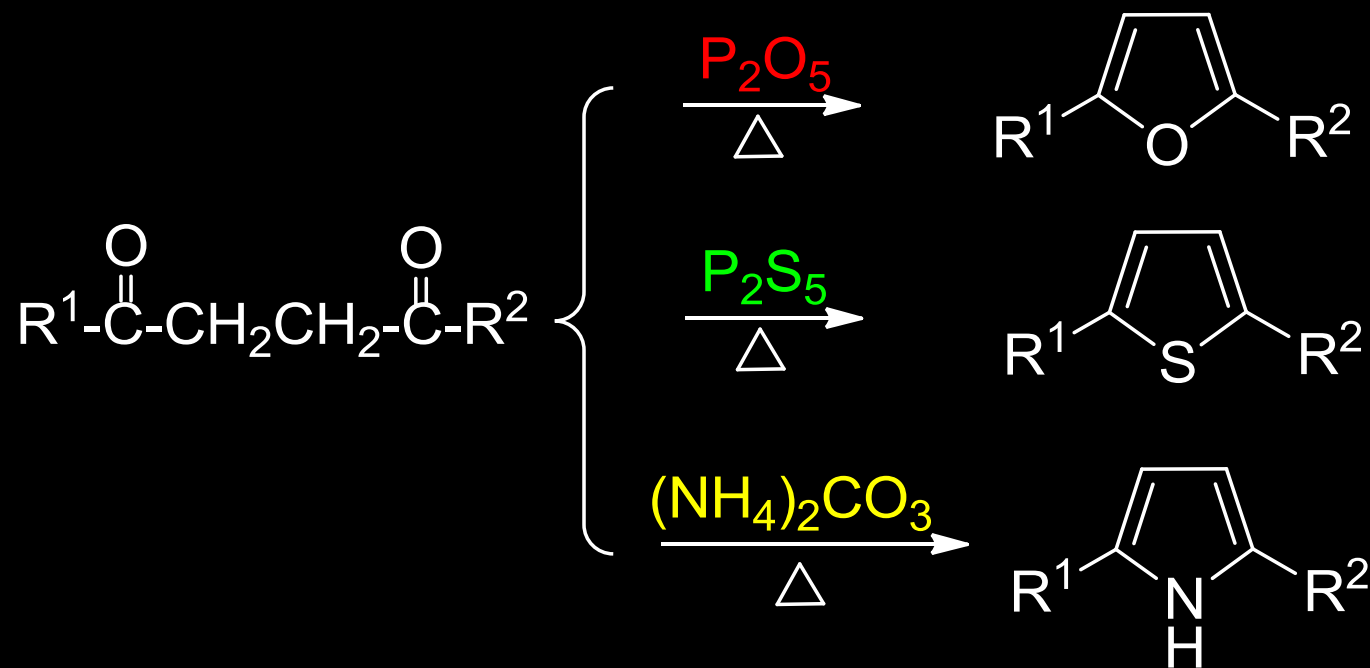
1. 五元杂环的相互转化



2. 无取代基的五元杂环的合成



3. β 位有两个取代基



■ 1,4-二酮的合成要用到“负碳例子反应”的内容

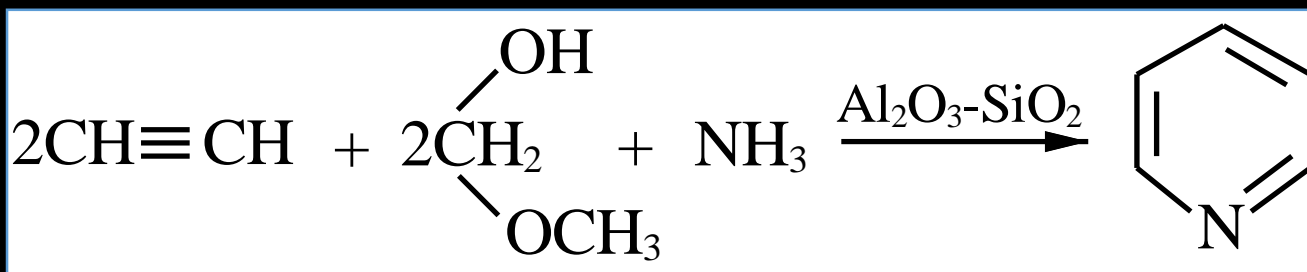
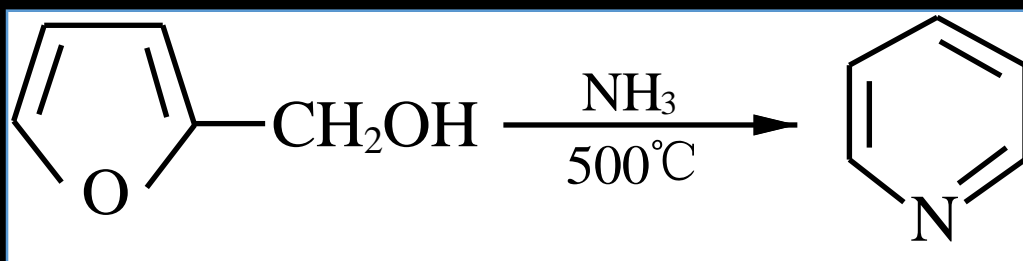
二、六元杂环化合物的合成

1 吡啶的来源和制法

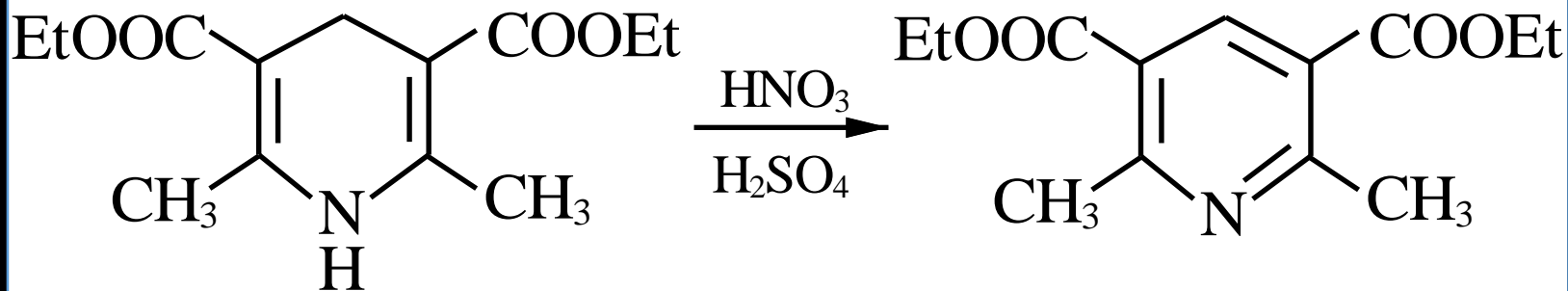
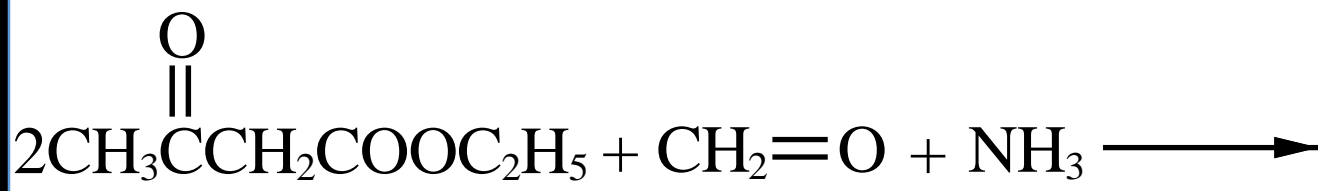
吡啶存在于煤焦油、页岩油和骨焦油中，它的衍生物广泛分布于自然界，如植物碱、维生素、辅酶Ⅰ和Ⅱ中都存在吡啶环。

❖许多生物碱、维生素、辅酶Ⅰ及辅酶Ⅱ都含有吡啶环。

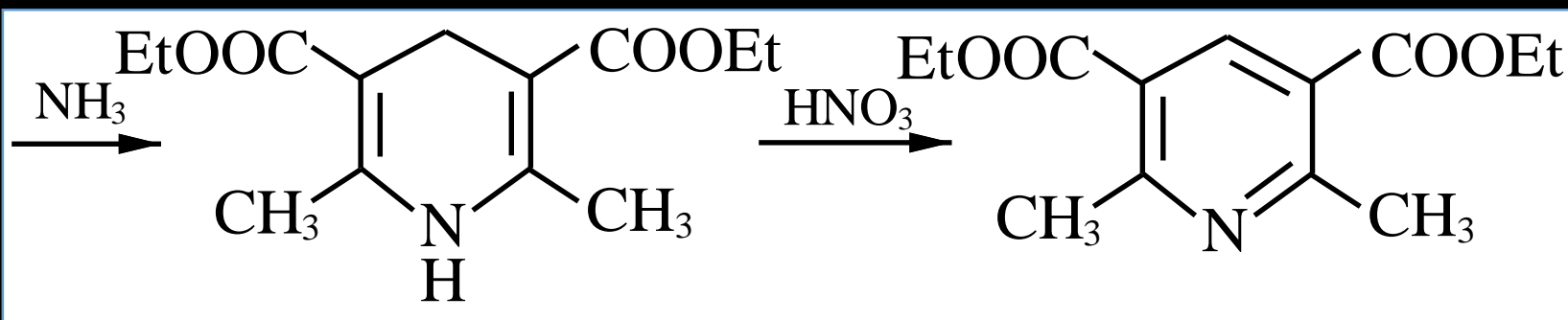
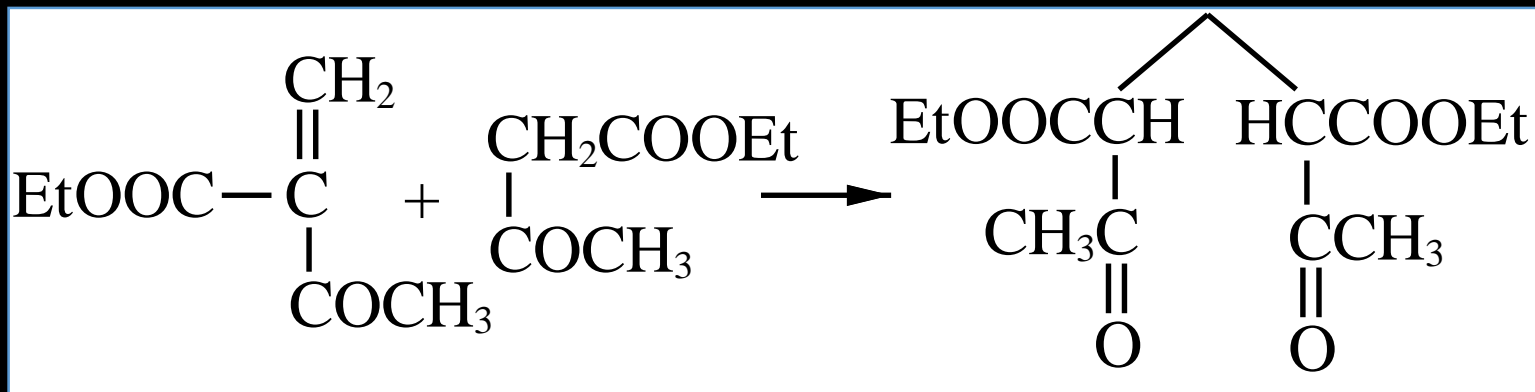
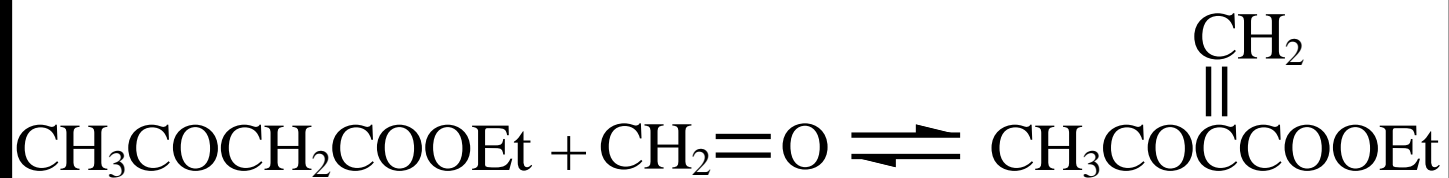
工业上吡啶主要有从糠醛制备法和乙炔制备法中制得。



❖ 实验室制法: **Hantzsch** 汉茨施合成法。



❖ 反应过程（类似羟醛缩合）



三、稠杂环化合物的合成

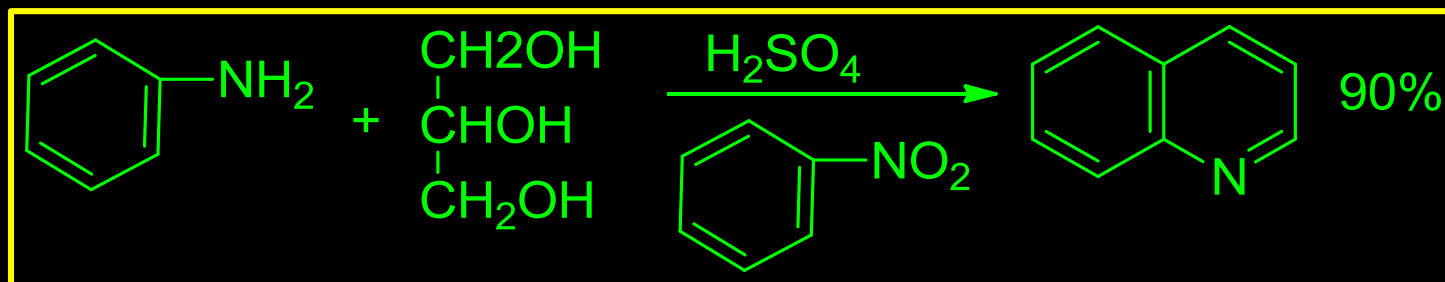
❖ 喹啉及其衍生物的合成，常用Skraup斯克劳普法。

❖ 原料：苯胺和甘油；

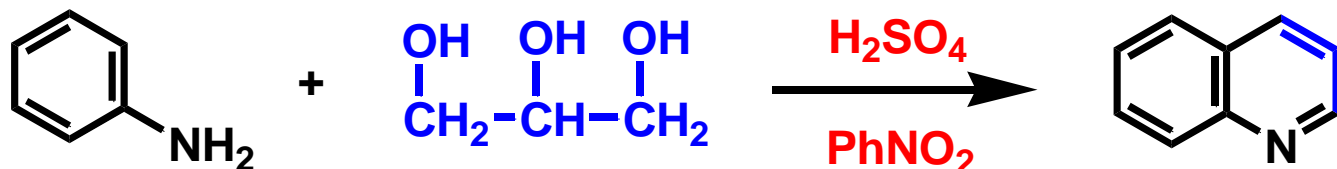
脱水剂：浓硫酸；

氧化剂：硝基苯。

❖ 实际操作作为一次投料，但反应是分步进行的。

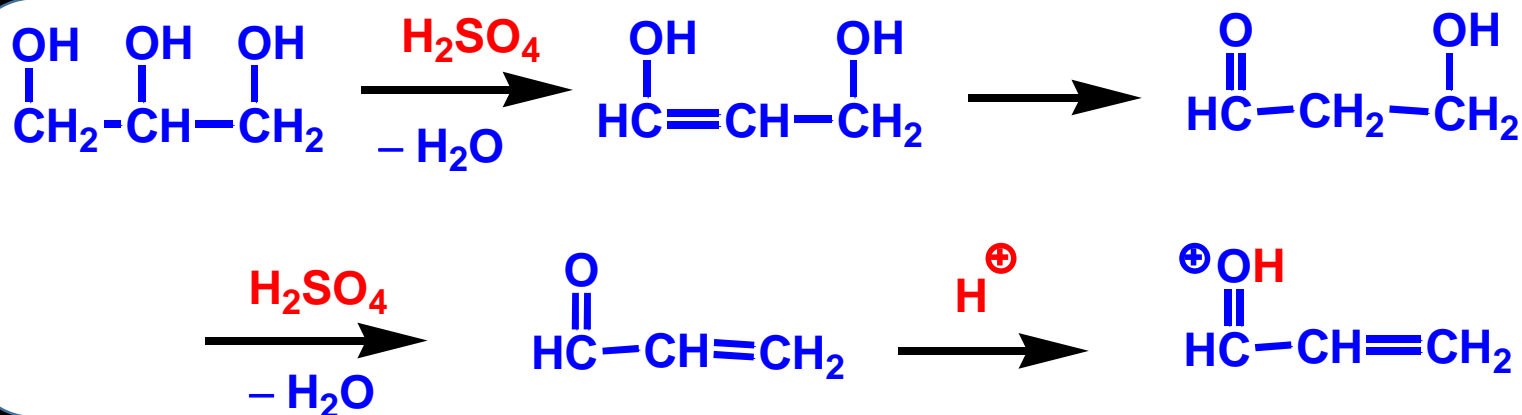


喹啉的合成 —— Skraup喹啉合成法



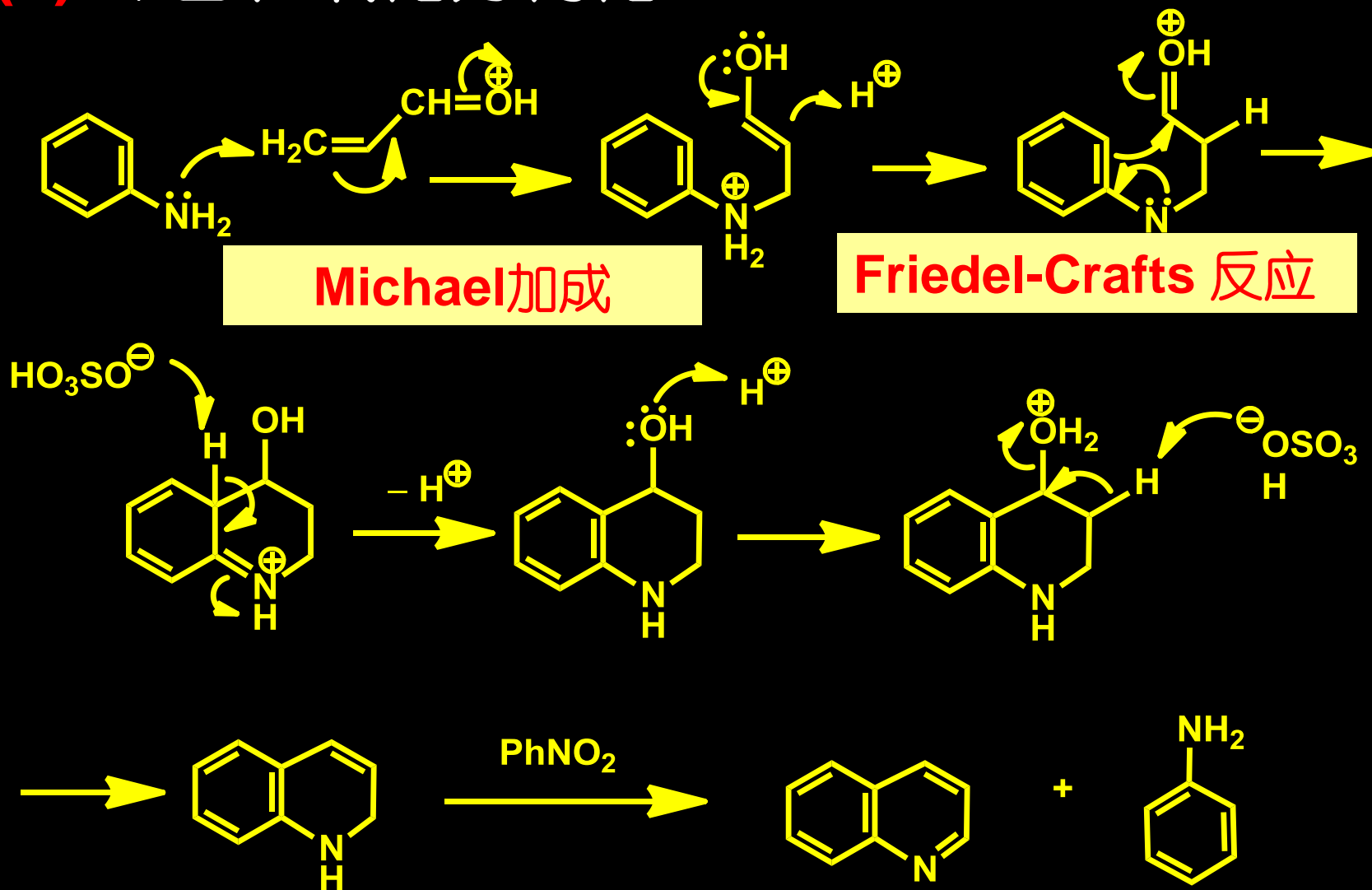
反应机理

(i) 甘油脱水成丙烯醛



丙烯醛

(ii) 环合和氧化芳构化



PhNO₂: 溶剂和弱氧化剂

可进一步参与反应

小结

知识点

- 杂环化合物的概念和命名

- 杂环化合物的性质（重点掌握芳香性）

杂环化合物的碱性及杂原子的成盐方式；

芳香亲电取代反应：反应活性的分析及反应类别和反应机理；杂原子及取代基的定位效应；

芳香亲核取代反应：反应活性的分析及反应类别和反应机理；杂原子及取代基的定位效应；

杂环N-氧化物的生成（吡啶的氮氧化）；氧化反应和还原反应；侧链 α -氢的反应等。

- 杂环化合物的重要合成方法

杂环母核的合成方法，如 农副产品（多糖成分）制取呋喃，呋喃、吡咯和噻吩Yure' v法环系互变，Hantzsch A(韩奇)法制备吡啶环系，用二羰基化合物志趣唑类；Skraup法合成喹啉及其衍生物等。