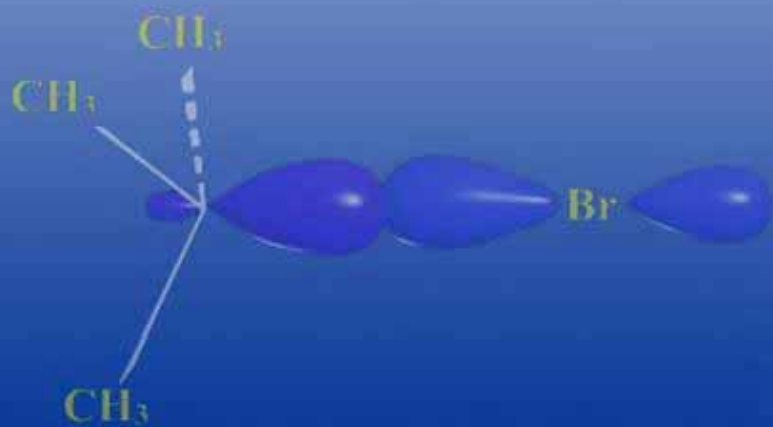


第十六章 杂环化合物



第一节 杂环化合物的分类和命名

一、分类

以芳香性分类：一类是无芳香性的，如THF，二噁烷；另一类是有不同程度的芳香性的，如吡咯，嘌呤。

以芳香性杂环化合物的分子骨架结构分：

单杂环：五元杂环：呋喃 (furan)



六元杂环：吡啶 (pyridine)



稠杂环： (acridine) (quinoline)

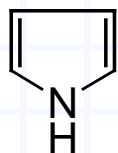
五元杂环：含一个杂原子 (pyrrole) 吡咯

含两个杂原子 (isoxazole) 异噁唑

含三个杂原子 (thiadiazole) 噻二唑

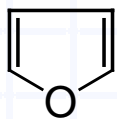
二、命名

杂环的命名常用音译法，是按外文名词音译成带“口”字旁的同音汉字。



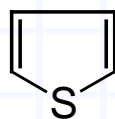
(pyrrole)

吡咯



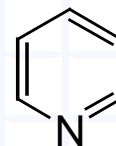
(furan)

呋喃



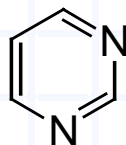
(thiophene)

噻吩



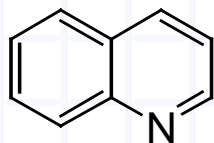
(pyridine)

吡啶



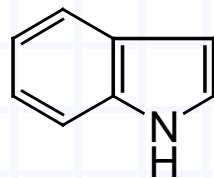
(pyrimidine)

嘧啶



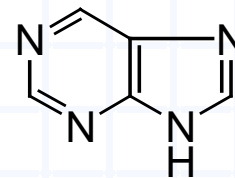
(quinoline)

喹啉



(indole)

吲哚



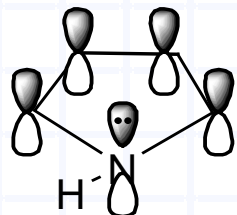
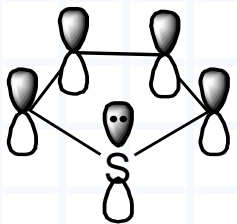
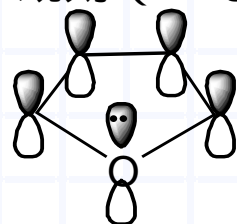
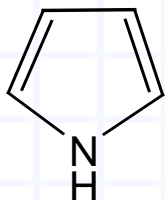
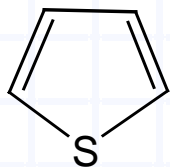
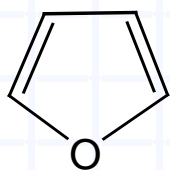
(purine)

嘌呤

第二节 五元杂环化合物

一、呋喃、噻吩、吡咯杂环的结构

呋喃、噻吩、吡咯在结构上具有共同点，即构成环的五个原子都为 sp^2 杂化，故成环的五个原子处在同一平面，杂原子上的孤对电子参与共轭形成共轭体系，其电子数符合休克尔规则（电子数 = $4n+2$ ），所以，它们都具有芳香性。



为 Π_5^6 共轭体系

π 电子 = 6

符合 $4n+2$

具有芳香性

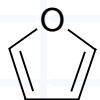
富电子芳环

碱性低，为弱酸

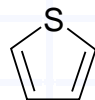
二、呋喃、噻吩、吡咯的性质

(一) 物理性质与光谱性质

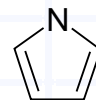
吡咯，呋喃，噻吩均为无色液体，由于有杂原子的存在，都有偶极矩。



0.7D

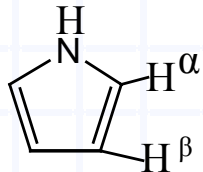


0.51D



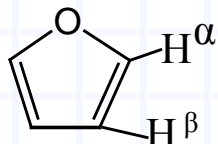
1.81D

核磁数据：



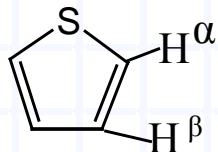
$$\sigma_{\alpha} = 6.22\text{ppm}$$

$$\sigma_{\beta} = 6.68\text{ppm}$$



$$\sigma_{\alpha} = 6.24\text{ppm}$$

$$\sigma_{\beta} = 7.29\text{ppm}$$



$$\sigma_{\alpha} = 6.99\text{ppm}$$

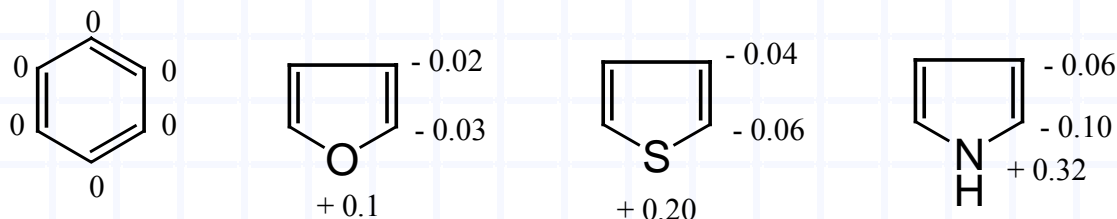
$$\sigma_{\beta} = 7.18\text{ppm}$$

由于双键的作用，使
的化学位移与苯环上
的氢位置相近。

(三) 化学性质

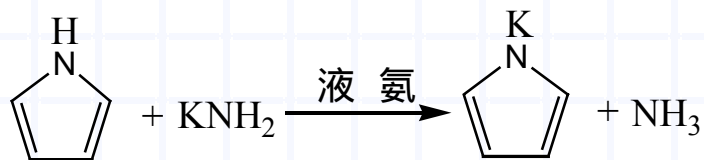
1. 亲电取代反应

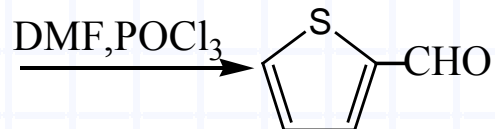
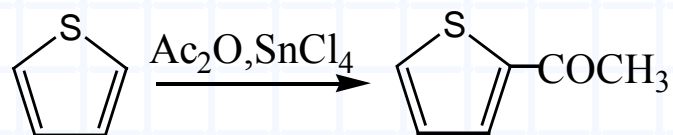
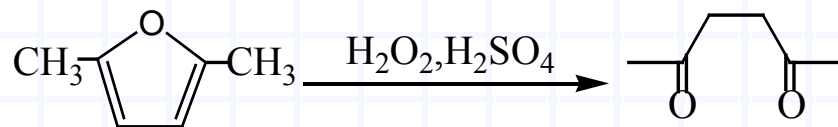
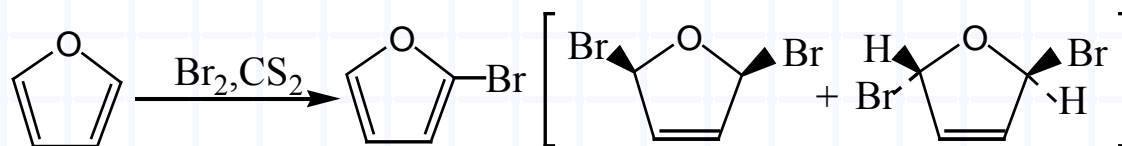
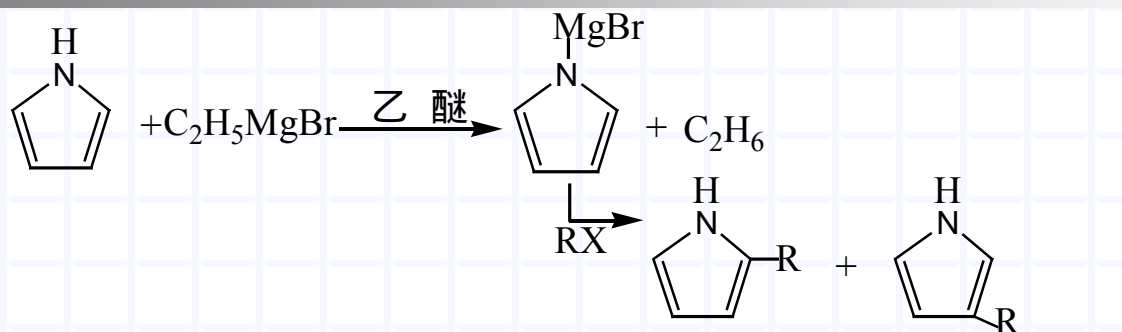
从结构上分析，五元杂环为 56 共轭体系，电荷密度比苯大，如以苯环上碳原子的电荷密度为标准（作为 0），则五元杂环化合物的有效电荷分布为：



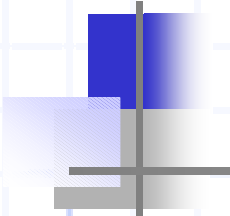
亲电取代反应的活性为：吡咯 > 呋喃 > 噻吩 > 苯，主要进入 -位。
说明：吡咯、呋喃、噻吩的亲电取代反应，对试剂及反应条件必须有所选择和控制。

(1) 杂原子上的取代反应

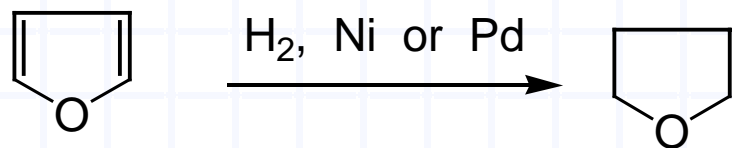




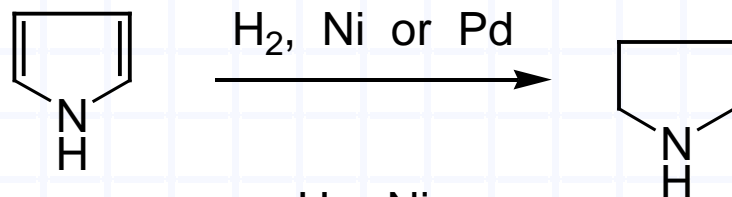
Professor Shang Yongjia

- 
- 卤代反应 不需要催化剂，要在较低温度和进行。
 - 硝化反应 不能用混酸硝化，一般是用乙酰基硝酸酯($\text{CH}_3\text{COONO}_2$)作硝化试剂，在低温下进行。
 - 磺化反应 呋喃、吡咯不能用浓硫酸磺化，要用特殊的磺化试剂——吡啶三氧化硫的络合物，噻吩可直接用浓硫酸磺化。

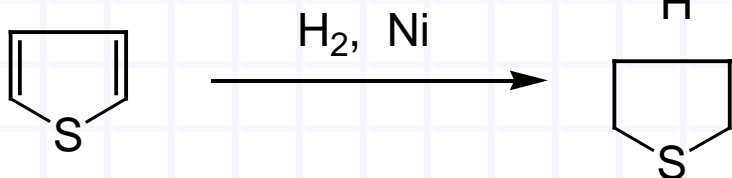
2. 加氢反应



四氢呋喃 (THF)



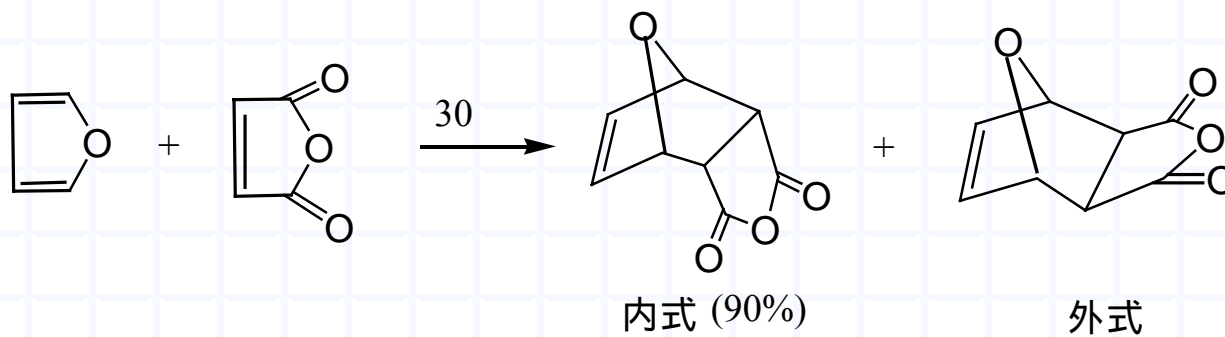
四氢吡咯



不能用 Pd 催化
因噻吩能 Pd 使中毒

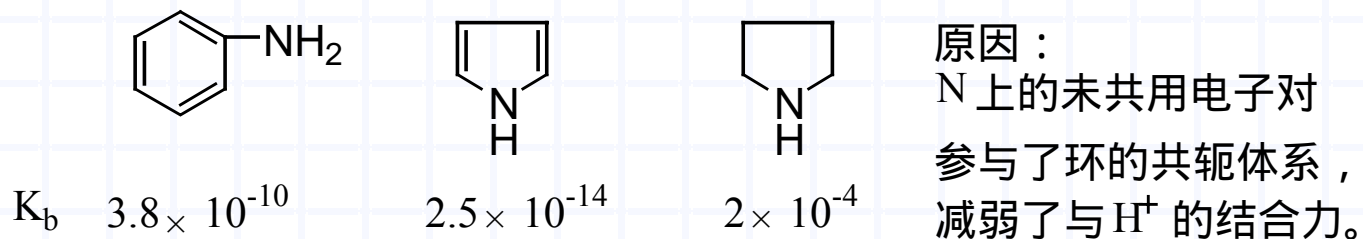
3. 呋喃、吡咯的特性反应

(1) 呋喃易起D-A反应

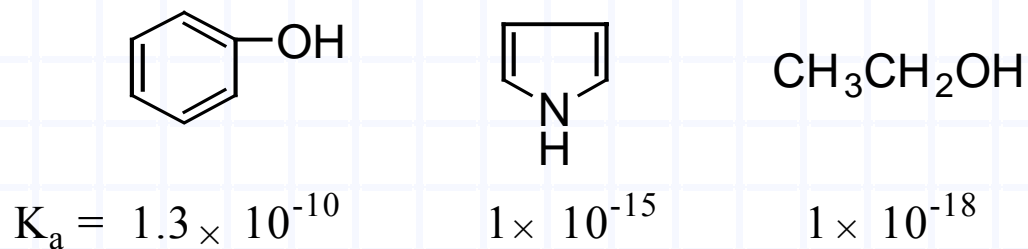


(2) 吡咯的弱酸性和弱碱性

吡咯虽然是一个仲胺，但碱性很弱。



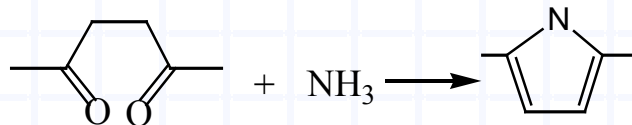
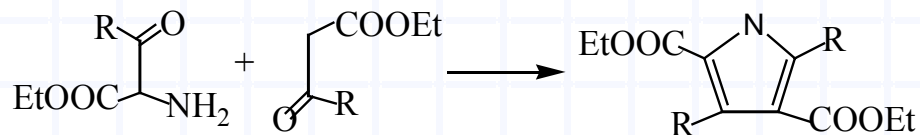
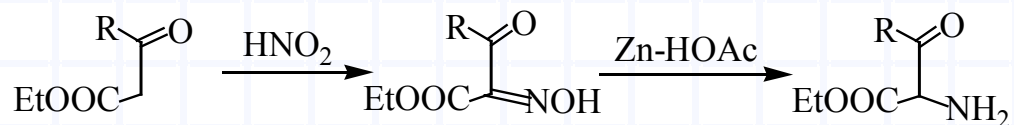
吡咯具有弱酸性，其酸性介与乙醇和苯酚之间。



4 呋喃，噻吩，吡咯的制备

(1) 吡咯环的合成法

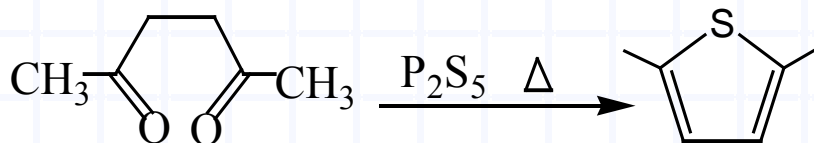
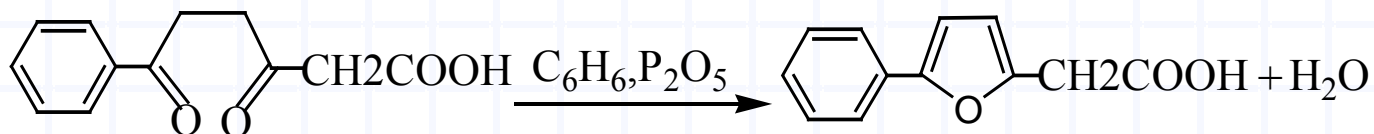
克诺尔 (Knorr) 合成法是合成吡咯环的重要方法， α -氨基酮与一个含活性亚甲基的 β -二羰基化合物缩合



(帕尔 - 克诺尔)合成法

(2) 呋喃，噻吩环的合成

1,4 - 二羰基化合物在硫酸，五氯化磷，氯化锌，强酸型离子交换树脂等催化下缩合生成呋喃环，与五硫化磷一起加热生成噻吩环。

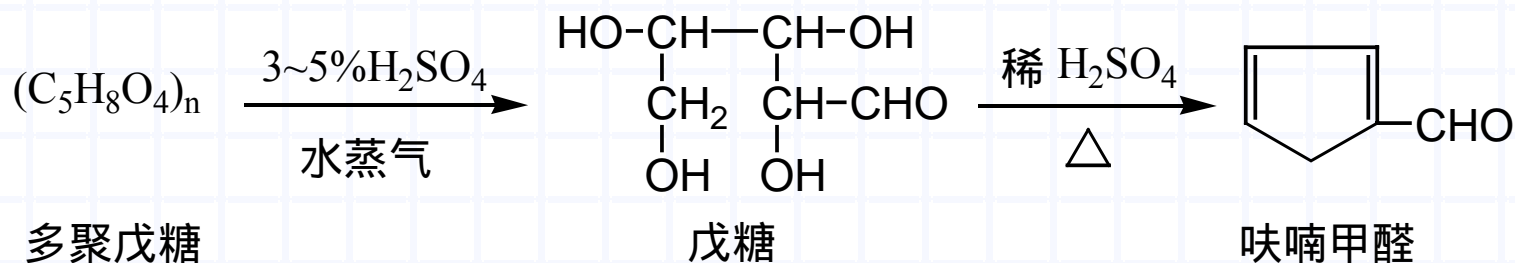


三、重要的五元杂环衍生物

(一) 糠醛 (- 呋喃甲醛)

1. 制备

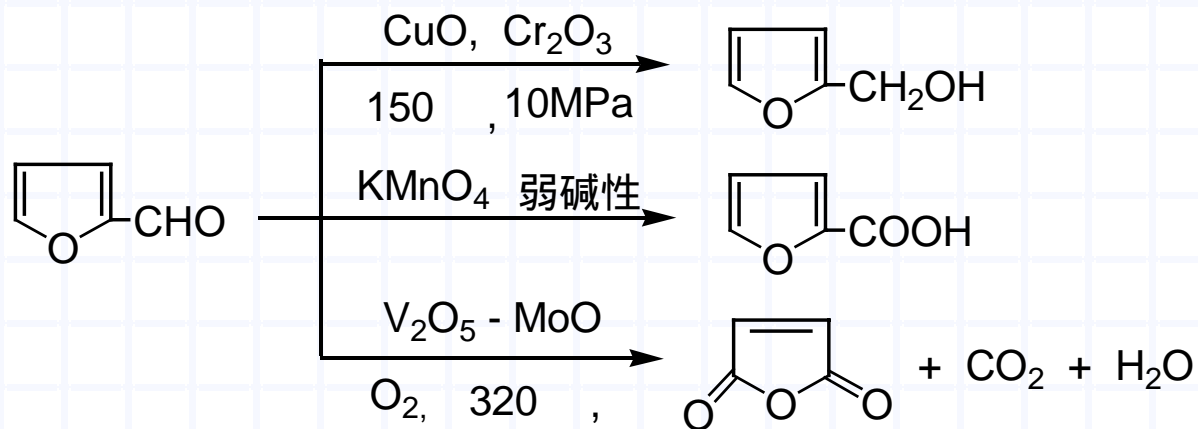
由农副产品如甘蔗杂渣、花生壳、高粱杆、棉子壳.....用稀酸加热蒸煮制取。



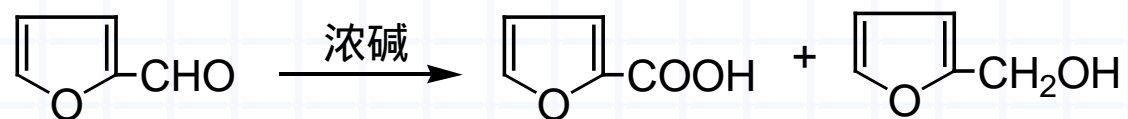
2. 糠醛的性质

同有 $-H$ 的醛的一般性质。

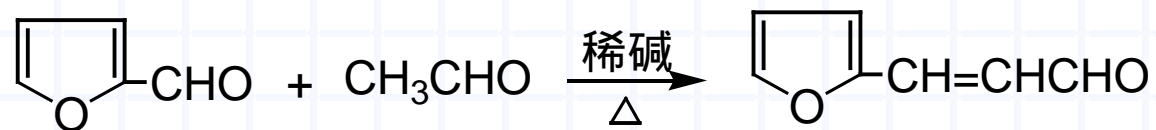
(1) 氧化还原反应



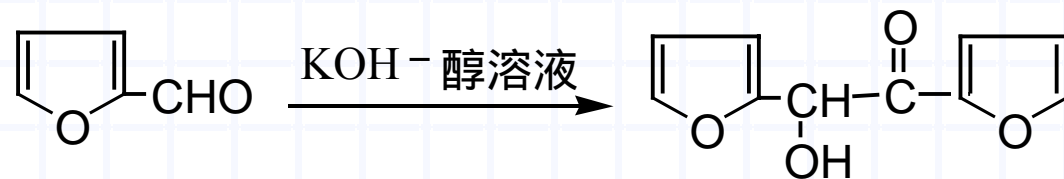
(2) 歧化反应



(3) 羟醛缩合反应



(4) 安息香缩合反应



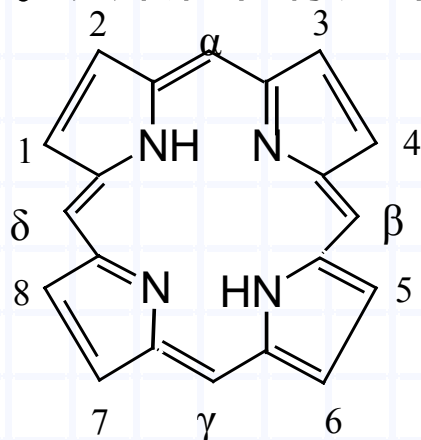


3 . 糠醛的用途

糠醛是良好的溶剂，常用作精练石油的溶剂，以溶解含硫物质及环烷烃等。可用于精制松香，脱出色素，溶解硝酸纤维素等。糠醛广泛用于油漆及树脂工业。

(二) 吡咯的重要衍生物

最重要的吡咯衍生物是含有四个吡咯环和四个次甲基(-CH=)交替相连组成的大环化合物。其取代物称为卟啉族化合物。



卟啉族化合物广泛分布与自然界。血红素，叶绿素都是含 环的卟啉族化合物。在血红素中 环络合的是Fe，叶绿素 环络合的是Mg。

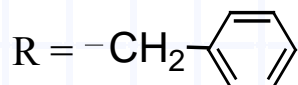
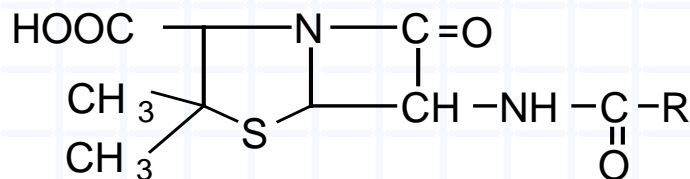
四、噻唑和咪唑

1. 噻唑

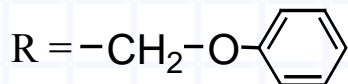
噻唑是含一个硫原子和一个氮原子的五元杂环，无色，有吡啶臭味的液体，沸点117℃，与水互溶，有弱碱性，是稳定的化合物。

一些重要的天然产物及合成药物含有噻唑结构，如青霉素、维生素B₁等。

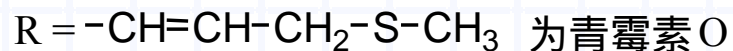
青霉素



为青霉素 G

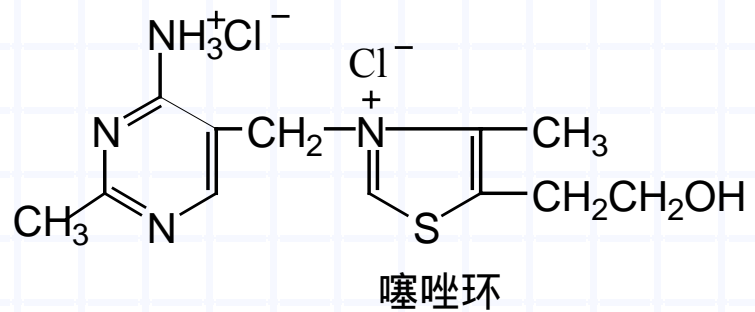


为青霉素 V



常用青霉素

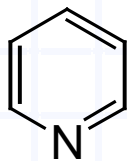
维生素B₁ (VB₁)



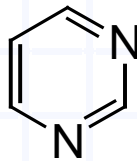
对糖类的新陈代谢有显著的影响，人体缺乏时可以引起脚气病

第三节 六元杂环化合物

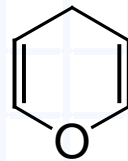
六元杂环化合物中最重要的有吡啶、嘧啶和吡喃等。



吡啶



嘧啶



吡喃

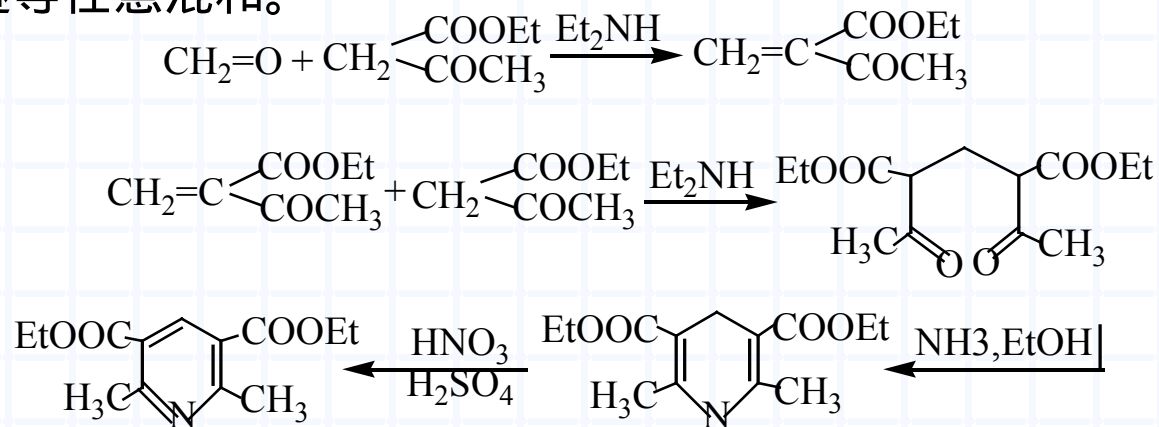
一、吡啶

(一) 来源、制法和应用

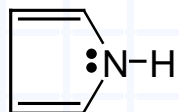
吡啶存在于煤焦油页岩油和骨焦油中，吡啶衍生物广泛存在于自然界，例如，植物所含的生物碱不少都具有吡啶环结构，维生素PP、维生素B₆、辅酶I及辅酶II也含有吡啶环。吡啶是重要的有机合成原料（如合成药物）、良好的有机溶剂和有机合成催化剂。

吡啶的工业制法可由糠醇与氨共热（500℃）制得，也可从乙炔制备。

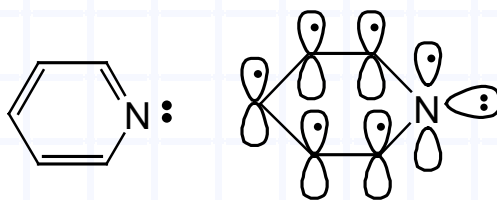
吡啶为有特殊臭味的无色液体，沸点115.5℃，相对密度0.982，可与水、乙醇、乙醚等任意混和。



(二) 吡啶的结构



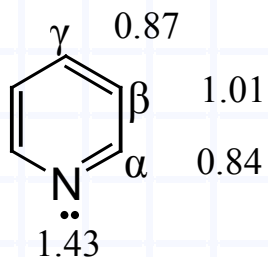
N 上的孤电子对在 P 轨道上，参与环内共轭，为富电子芳环。



N 上的孤电子对在 sp^2 轨道上，在环外未参与环内共轭。

$C-sp^2$
 $N-sp^2$
 成环原子 } Π_6 体系
 共平面

由于吡啶环的N上在环外有一孤对电子，故吡啶环上的电荷分布不均。



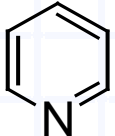
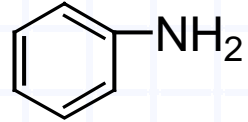
电荷分布 $N > \beta > \alpha > \gamma$
 亲电取代 β 位
 亲核取代 α, γ 位

(三) 吡啶的性质

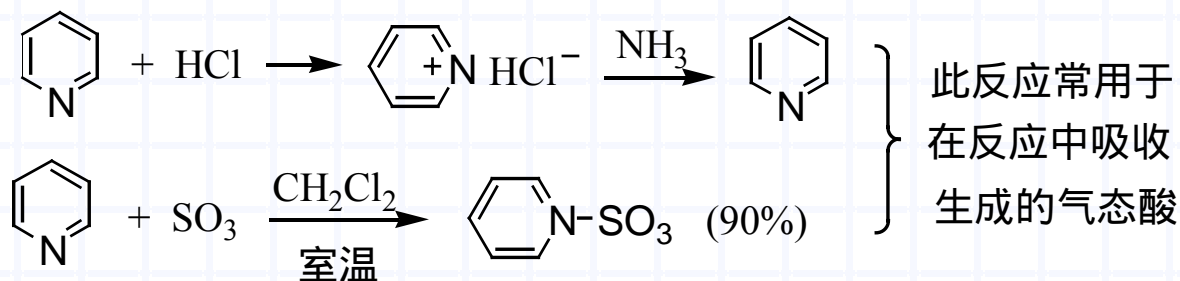
1. 碱性与成盐

吡啶的环外有一对未作用的孤对电子，具有碱性，易接受亲电试剂而成盐。

吡啶的碱性小于氨大于苯胺。

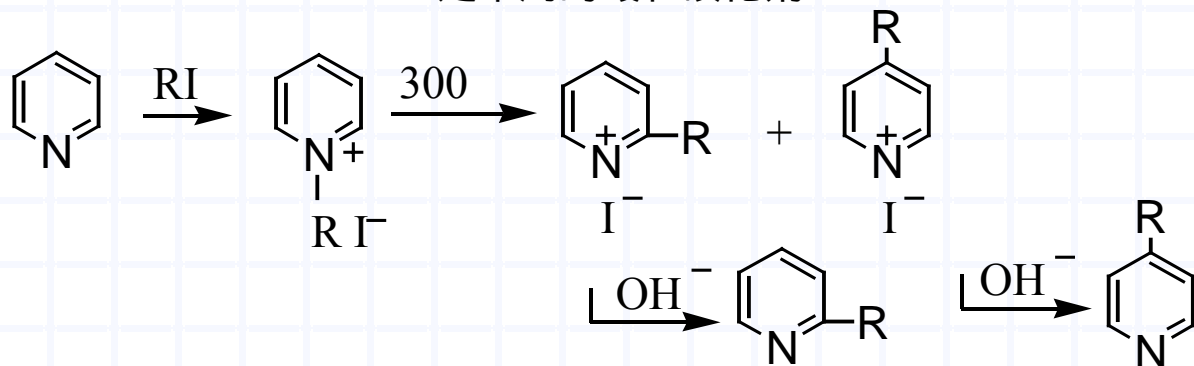
	CH_3NH_2	NH_3		
pK_b	3.38	4.76	8.80	9.42

吡啶易与酸和活泼的卤代物成盐。



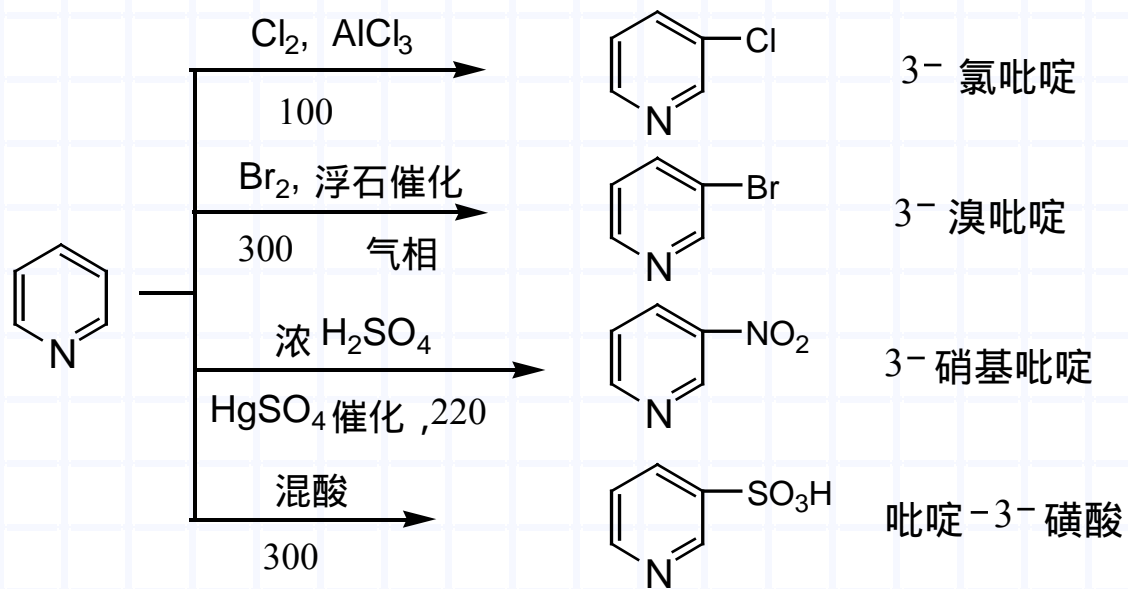
此反应常用于
在反应中吸收
生成的气态酸

吡啶三氧化硫络合物
是常用的缓和磺化剂



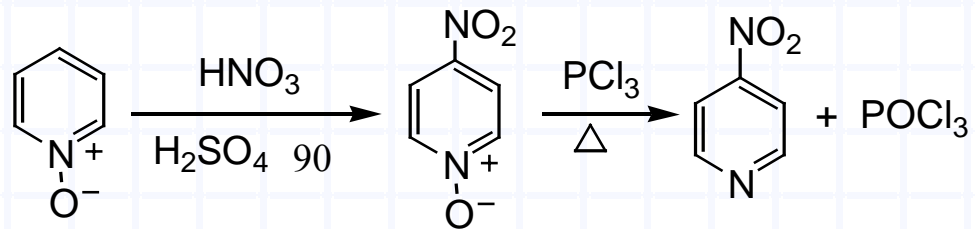
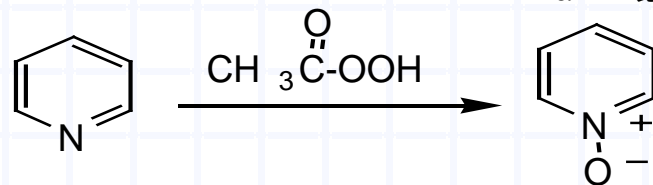
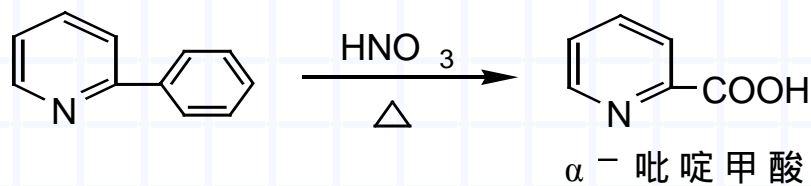
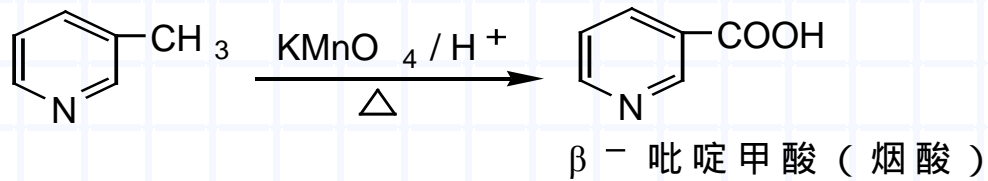
制取烷基吡啶的一种方法

2. 亲电取代反应



3. 氧化还原反应

(1) 氧化反应

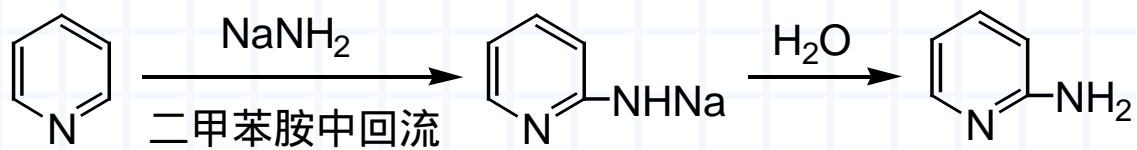




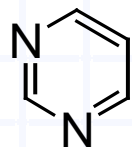
(2) 还原反应

吡啶比苯易还原，用钠加乙醇、催化加氢均使吡啶还原为六氢吡啶（即胡椒啉）。

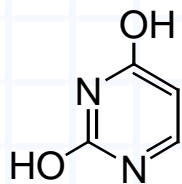
4. 亲核取代



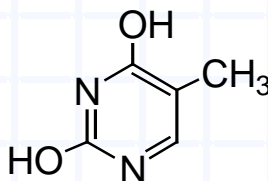
二、嘧啶及其衍生物



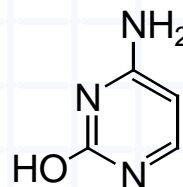
嘧啶本身不存在于自然界，其衍生物在自然界分布很广，尿嘧啶、胞嘧啶、胸腺嘧啶是遗传物质核酸的重要组成部分，维生素B₁也含有嘧啶环。合成药物的磺胺嘧啶也含这种结构。



尿嘧啶 (U)



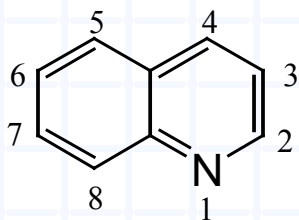
胸腺嘧啶 (T)



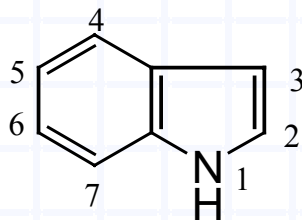
胞嘧啶 (C)

第四节 稠杂环化合物

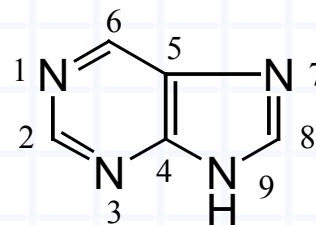
稠杂环化合物是指苯环与杂环稠合或杂环与杂环稠合在一起的化合物。常见的有喹啉、吲哚和嘌呤。



喹啉 (Quinoline)



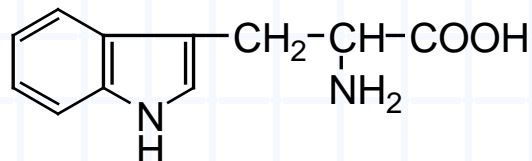
吲哚 (indole)



嘌呤 (Purine)

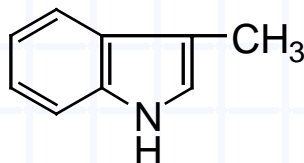
一、吲哚

吲哚是白色结晶，熔点52.5。极稀溶液有香味，可用作香料，浓的吲哚溶液有粪臭味。

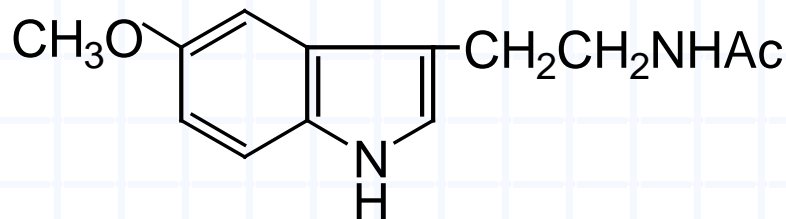


色氨酸
构成蛋白质的重要成分

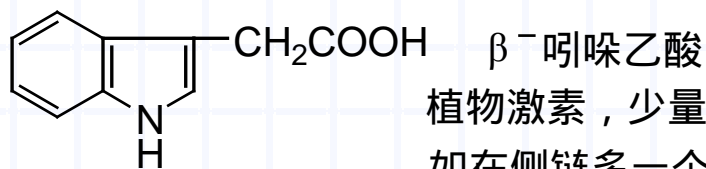
分解



β -甲基吲哚 (粪臭素)
很稀时有茉莉香味



Melatonine
脑白金

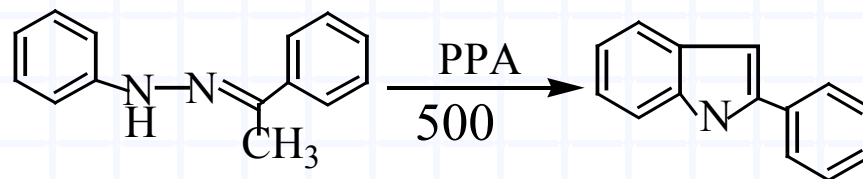


植物激素，少量能调节植物生长，量大则杀伤植物。
如在侧链多一个 $-\text{CH}_2-$ 就失去生理效能。

吲哚的性质与吡咯相似，也可发生亲电取代反应，取代基进入 3-位。

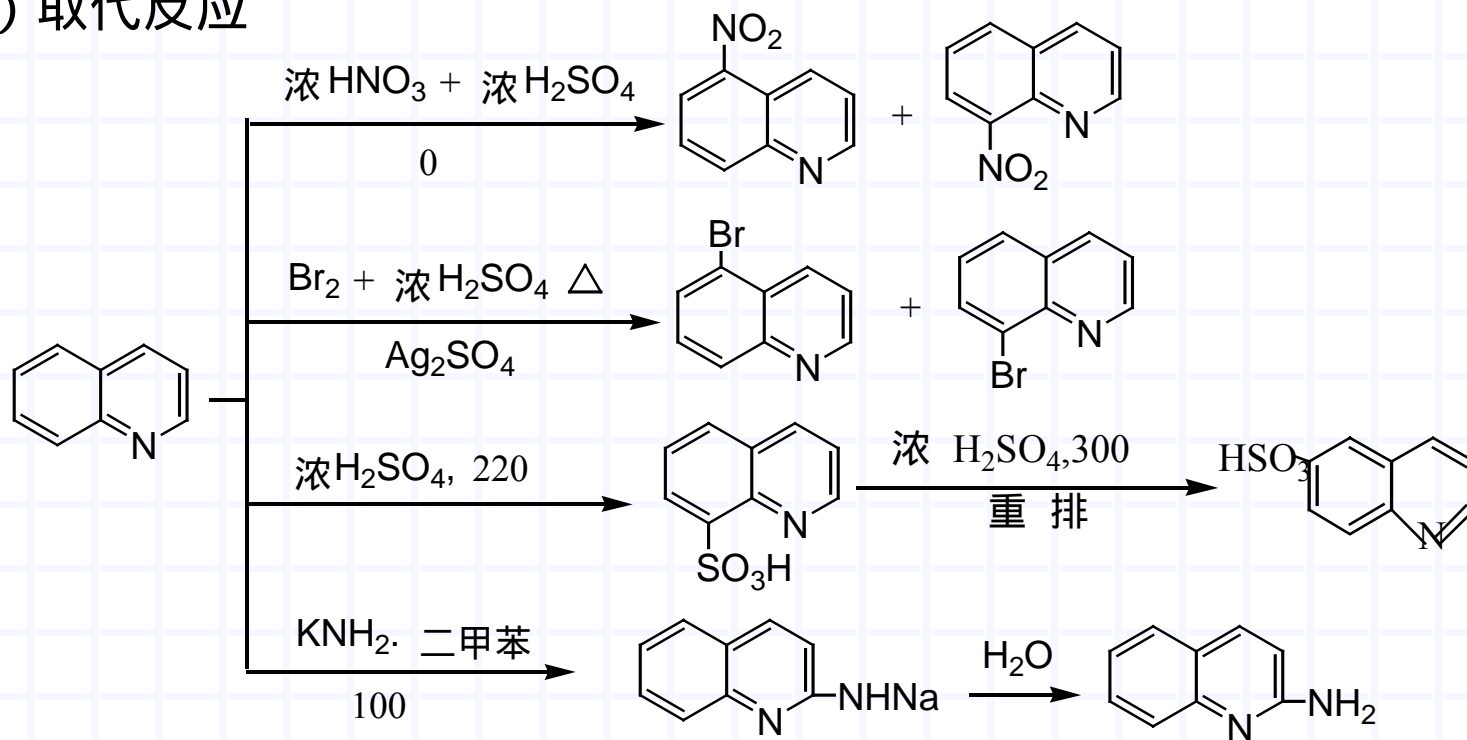
吲哚合成（费歇尔合成法 Fischer）

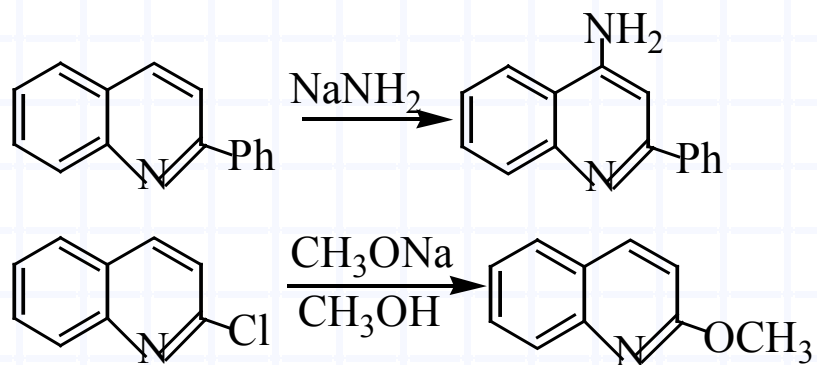
醛，酮，酮酸，酮酸酯或二酮的芳香取代胺在氯化锌，聚磷酸，二氟化硼等Lewis acid存在下加热。



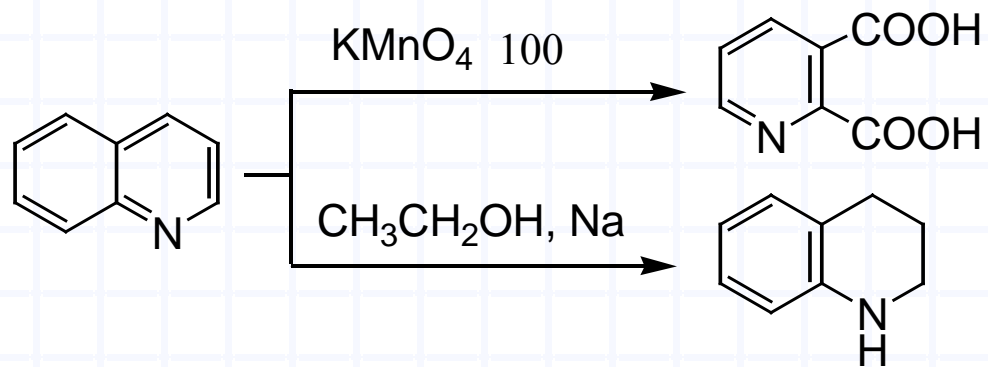
二、喹啉

1. 喹啉的性质 (1) 取代反应



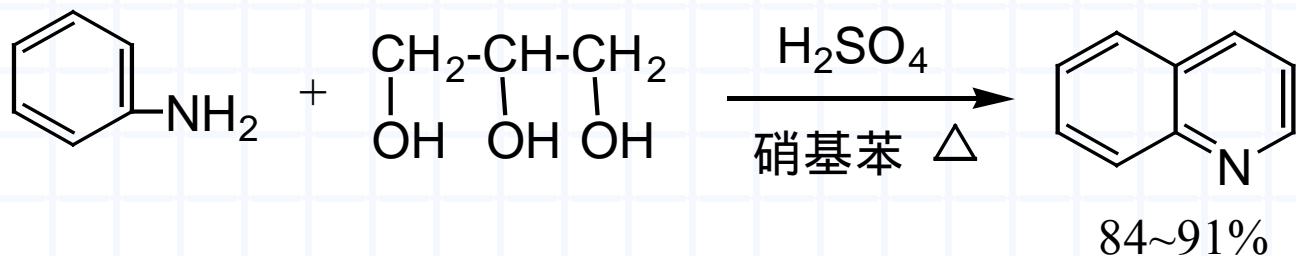


(2) 氧化还原反应

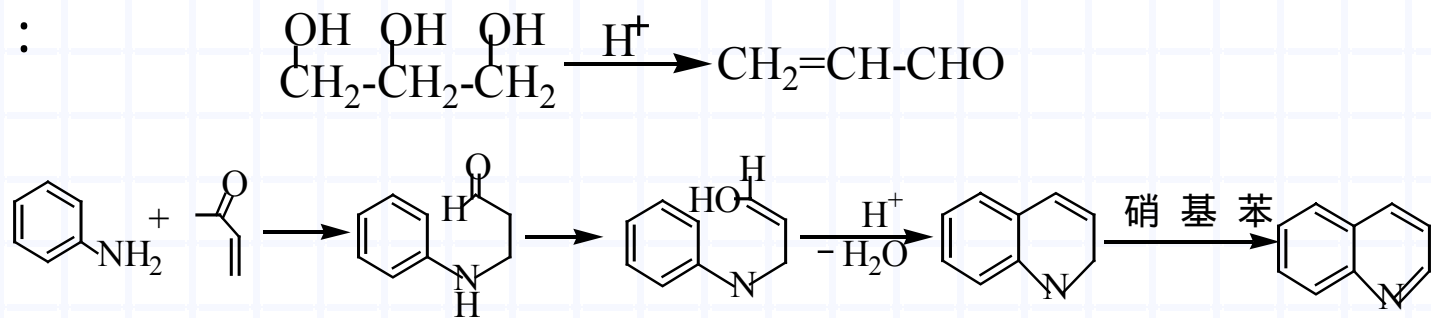


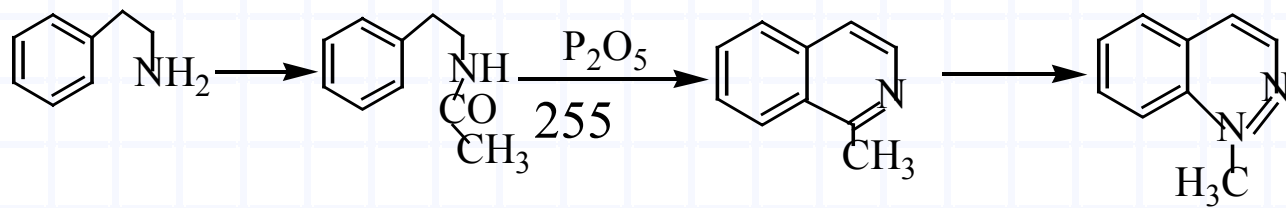
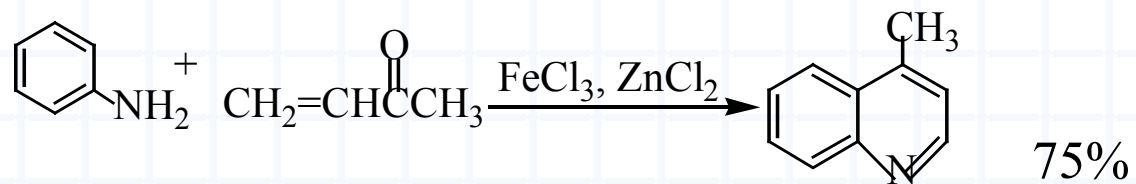
2. 喹啉环的合成法——斯克劳普 (Skraup) 法：

喹啉的合成方法有多种，常用的是斯克劳普法。是用苯胺与甘油、浓硫酸及一种氧化剂如硝基苯共热而生成。



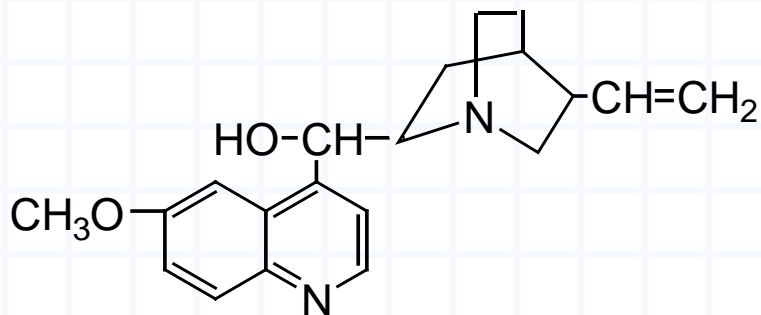
机理：



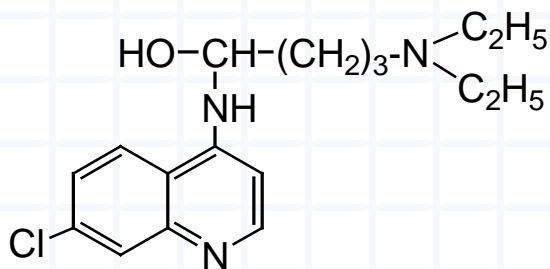


3. 喹啉的衍生物

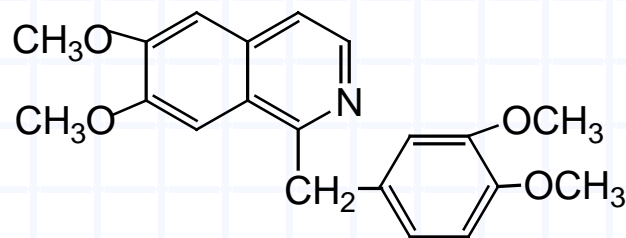
喹啉的衍生物在自然界存在很多，如奎宁、氯喹、罂粟碱、吗啡等。



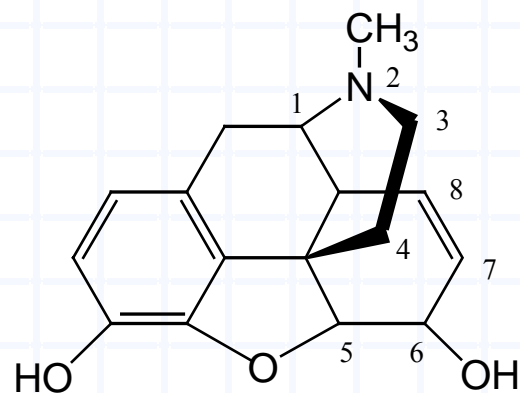
奎宁（金鸡钠碱）存在于金鸡钠树皮中，有抗疟疾疗效



氯喹（合成抗疟疾药）



罂粟碱



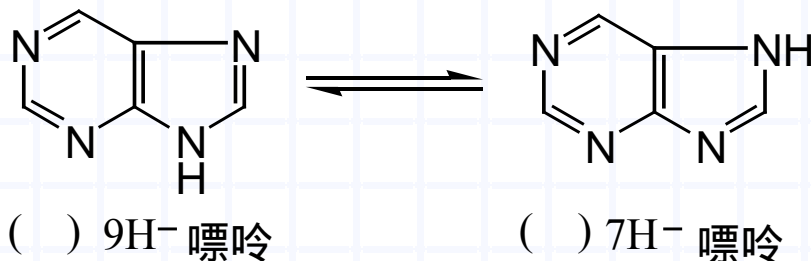
吗啡

含一个被还原了的异喹啉环，是从鸦片中提取出来的。

吗啡的盐酸盐是很强的镇痛药，能持续6小时，也能镇咳，但易上瘾。

将羟基上的氢换成乙酰基，即为海洛因，不存在于自然界。海洛因比吗啡更易上瘾，可用来解除晚期癌症患者的痛苦。

三、嘌呤

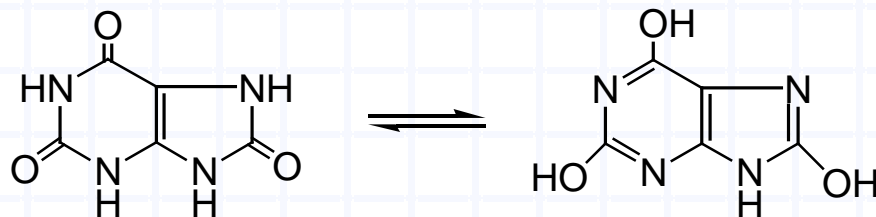


嘌呤为无色晶体，m.p.216~217，易溶于水，其水溶液呈中性，但能与酸或碱成盐。

纯嘌呤环在自然界不存在，嘌呤的衍生物广泛存在于动植物体内。

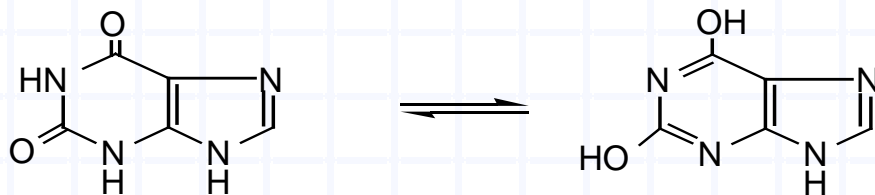
1. 尿酸

存在于鸟类及爬虫类的排泄物中，含量很多，人尿中也含少量。



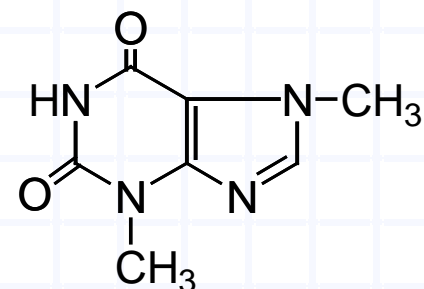
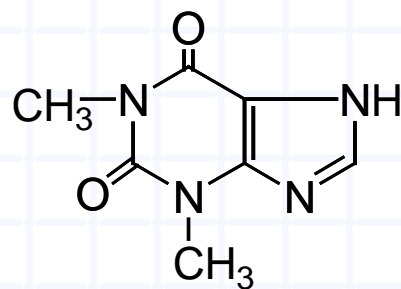
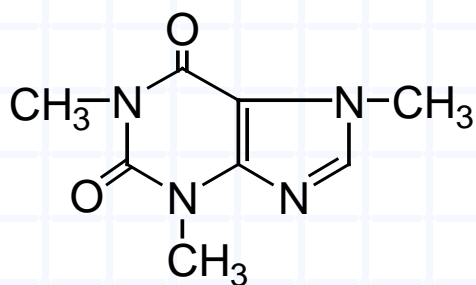
2. 黄嘌呤

存在于茶叶及动植物组织和人尿中。



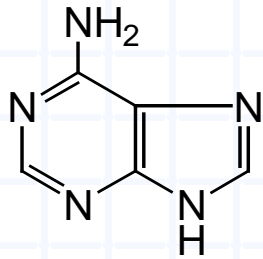
3. 咖啡碱、茶碱和可可碱

三者都是黄嘌呤的甲基衍生物，存在于茶叶、咖啡和可可中，它们有兴奋中枢作用，其中以咖啡碱的作用最强。

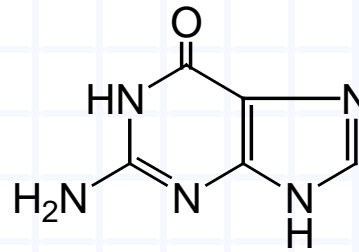


4. 腺嘌呤和鸟嘌呤

它是核蛋白中的两种重要碱基。



腺嘌呤 (A)



鸟嘌呤 (G)



THANK

YOU!



Professor Shang Yongjia