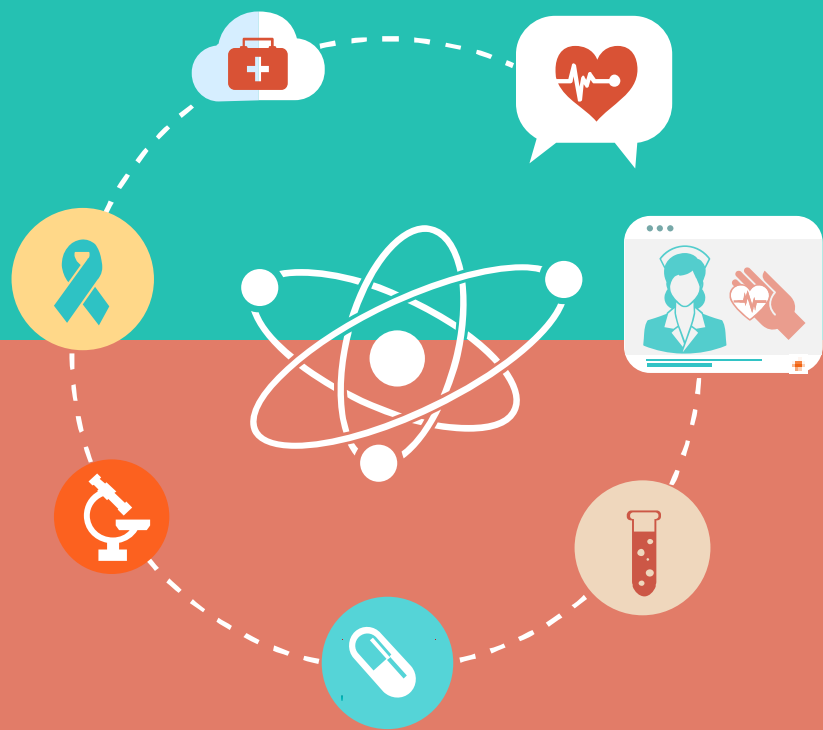


第十章

羧酸及取代羧酸



主讲人：杨司坤

目录



第一节 羧酸



第二节 取代羧酸



第三节 应用于医药中的化合物



小结

学习目标

掌握

羧酸及取代羧酸的结构；羧酸酸性及成盐反应、取代生成衍生物、脱羧反应；羧基和羟基的化学性质。

熟悉

羧酸的命名与分类；应用于医药中的羧酸化合物。

了解

羧酸及取代羧酸的物理性质。

第一节 羧酸



一、结构、分类和命名



二、物理性质



三、化学性质

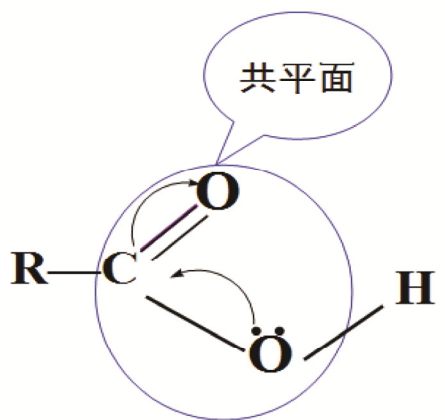


一、羧酸的结构、分类和命名

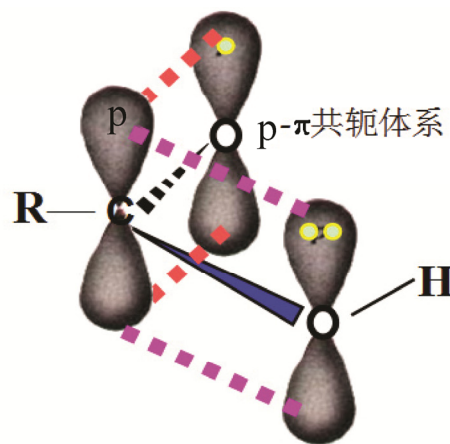
(一) 羧酸的结构

羧酸：分子中含有羧基($-\text{COOH}$)，并且具有酸性的一类有机化合物。

通式： RCOOH



羧酸的结构



(二) 羧酸的分类

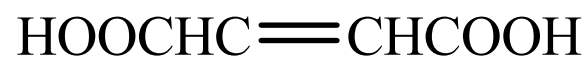
根据烃基结构：脂肪族羧酸、脂环族羧酸、芳香族羧酸。

根据烃基饱和程度：饱和羧酸、不饱和羧酸。

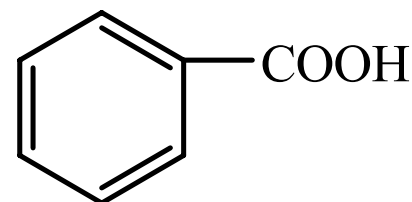
根据羧基数目：一元羧酸、二元羧酸、多元羧酸。



饱和脂肪酸
一元酸



不饱和脂肪酸
二元酸

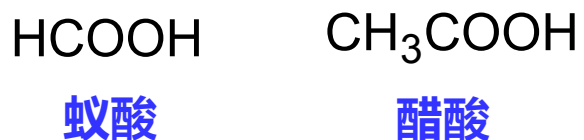


芳香酸
一元酸

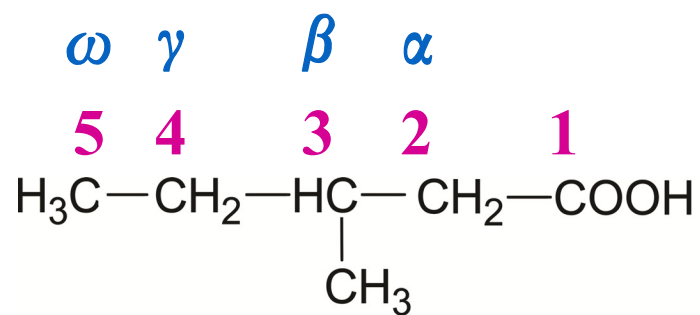


(三) 羧酸的命名

1. 俗名：根据来源命名。

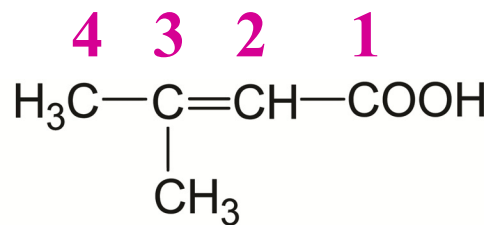


2. 系统命名：原则与醛相同。



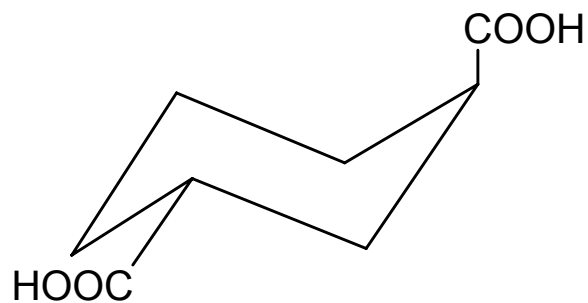
3-甲基戊酸

β -甲基戊酸

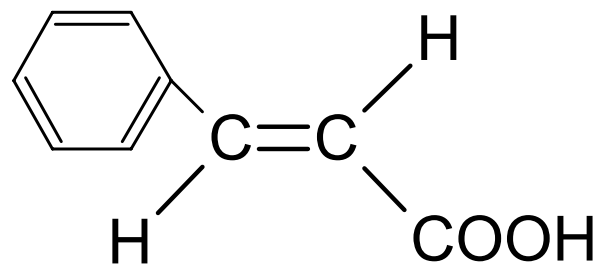


3-甲基-2-丁烯酸





(1*R*,3*R*) -1,3-环己烷二羧酸



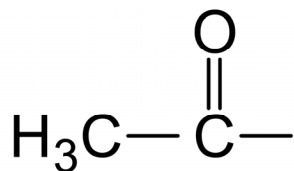
反-3-苯基-2-丙烯酸(肉桂酸)

当主链碳原子数目在10以上时，应根据碳原子的个数用中文数字命名为“**某碳酸**”，如 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 为十八碳酸，俗称硬脂酸。

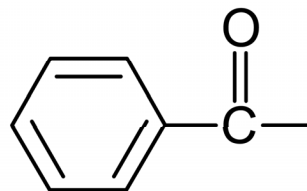


在有机化学命名中，对于官能团优先次序的选择一般为羧基—COOH > 醛基—CHO和酮基—COR > 羟基—OH > 烯键C=C和炔键C≡C > 烷基—R > 卤素—X和硝基—NO₂。

3. 酰基：羧酸分子中除去羧基中的羟基后，所余下的部分称为酰基 (acyl)。



乙酰基

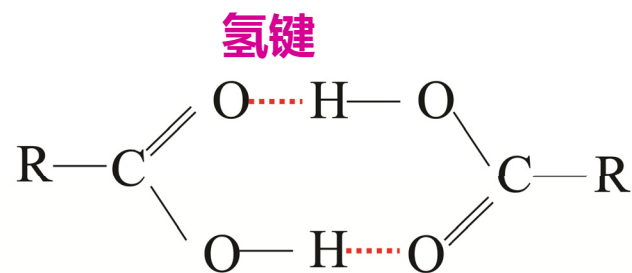


苯甲酰基



二、羧酸的物理性质

1. 沸点



因此羧酸的沸点高于相对分子质量相当的醇。

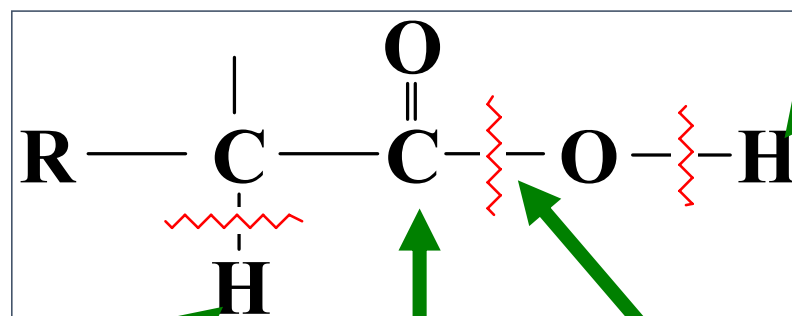
2. 熔点

随碳原子数的增加而呈锯齿形上升，偶数碳原子的羧酸比相邻两个奇数碳原子的羧酸的熔点高。

3. 溶解性

甲酸至丁酸与水混溶，随碳原子数增加而迅速降低。
低级二元酸可溶于水，而芳香族羧酸水溶性较小。

三、羧酸的化学性质



酸性

α -活泼H的反应

羰基的亲核加成，还原

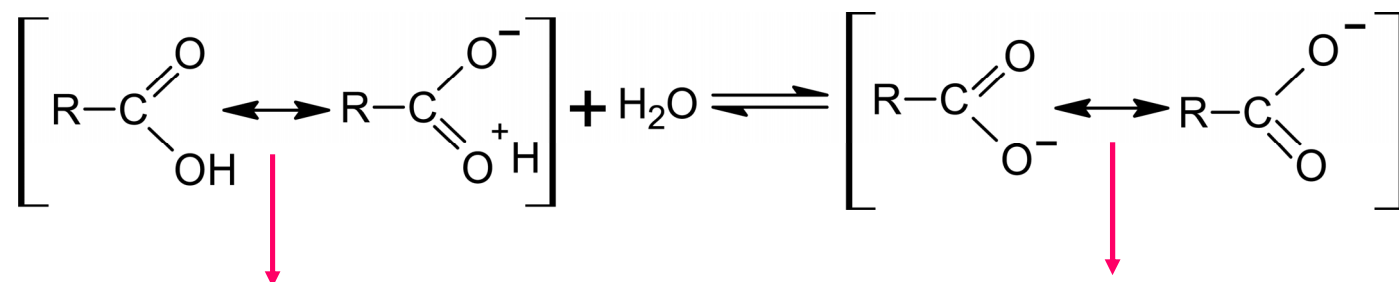
羰基的亲核加成，然后再消除(表现为羟基的取代)

- ① P- π 共轭增强了O—H 键极性，有利于氢的离解，且离解后的负离子更稳定——酸性。
- ② P- π 共轭降低了羰基碳的正电性，羧基不发生典型羰基的亲核加成反应———OH易被代，形成羧酸衍生物。
- ③ P- π 共轭使羧基碳的电子云密度可从羟基氧得补充—— α -H 活性较醛、酮弱。
- ④ 还原反应。（略）
- ⑤ 脱羧反应。



(一) 羧酸的酸性

(1) P- π 共轭增加氧氢键极性，使易离解。



两个氧带有相反电荷，能量高，不稳定。

等性共振，稳定作用大；
C=O和C—O键长相等。

(2) 形成负离子后，其p- π 共轭作用更强，负电荷平均分配于两个氧原子上，两个C—O键长相等；负电荷通过p- π 共轭而得到分散，使负离子更为稳定。



(1) 取代基对酸性的影响



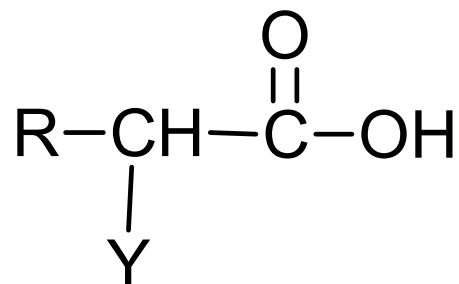
若取代基有利于负电荷分散，羧酸根稳定，酸性增强。



若取代基不利于负电荷分散，羧酸根不稳，酸性减弱。

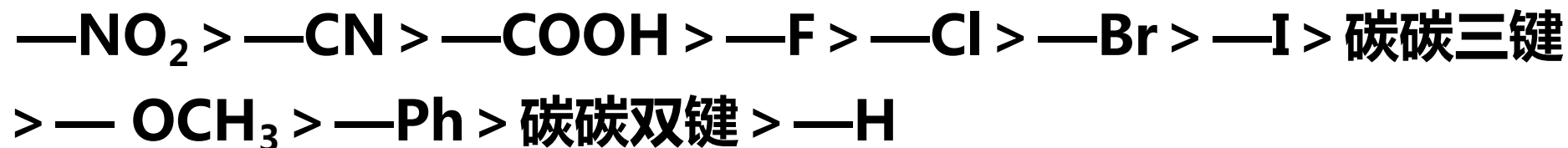


(2) 诱导效应对酸性的影响

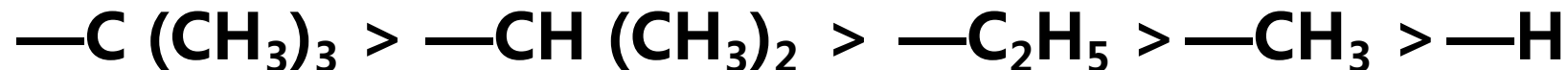


Y为—X、—NO₂、—CN、—OH等电负性大的基团。

吸电子诱导效应(—I)相对强弱：



给电子诱导效应(+I)相对强弱：



① 取代基吸电性诱导效应越强，对酸性影响就越大。



② 取代基数目越多，对酸性影响就越大。



③ 取代基离羧基越近，对酸性影响越大。



(3) 二元酸的酸性

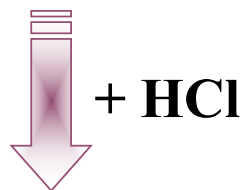
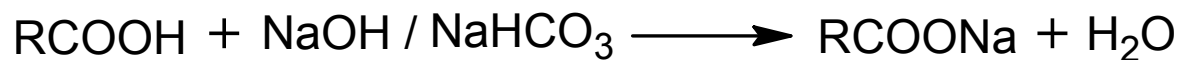
二元羧酸酸性强弱与两个羧基的相对距离有关。二元羧酸的电离分为两步进行：第一步电离时，要受另一个羧基吸电子诱导效应影响，两个羧基相距越近，影响愈大。如乙二酸的酸性 ($pK_{a1} = 1.23$) 强于磷酸 ($pK_{a1} = 1.59$)。当一个羧基电离后，由于羧酸根对另一端羧基产生了给电子的诱导效应影响而使第二个羧基不易解离。因此，一些低级二元羧酸 pK_{a2} 总是大于 pK_{a1} 。



(二) 成盐反应

羧酸酸性较盐酸、硫酸弱；而较碳酸、苯酚强。

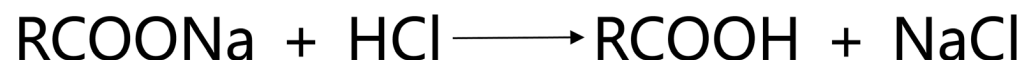
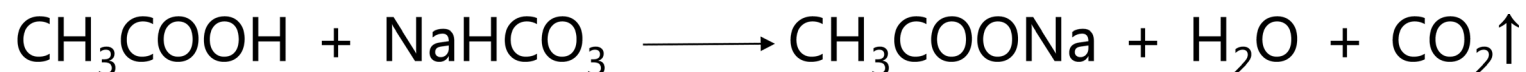
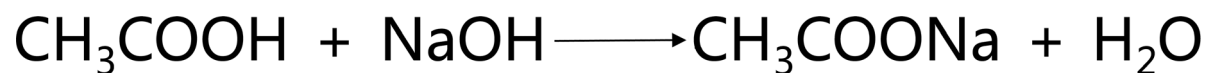
用于分离羧酸与
非酸性化合物



析出原来的羧酸

证明了羧酸的酸性比无机酸弱



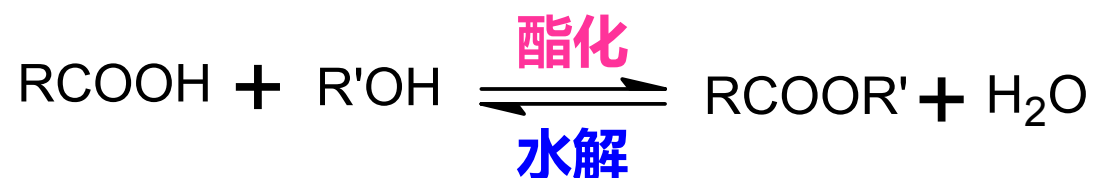


低级羧酸的钠盐、钾盐和铵盐一般易溶于水。成盐可以增大药物的水溶性，医药上常将含羧基而难溶于水的药物制成易溶于水的盐，如将含有羧基的青霉素和氨苄青霉素制成钾盐注射剂，便于临床使用。此外，硬脂酸钠可用作表面活性剂；苯甲酸钠具有杀菌防腐作用。



(三) 取代反应

1. 酯化反应——羧酸和醇作用生成酯和水的反应称酯化反应。



反应特点

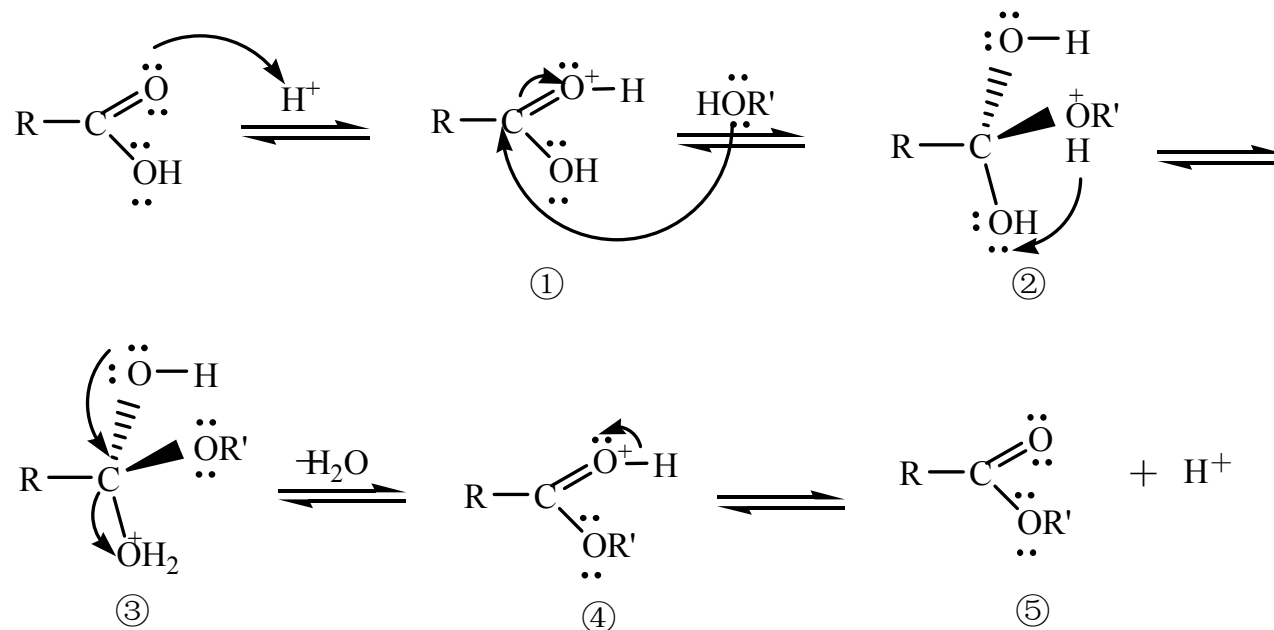
- (1) 反应可逆(酯化和水解都不能进行完全)。
- (2) 反应速度慢，催化剂同时加速酯化和水解反应。

增大产率：1) 增加反应物；

2) 减少生成物水(分水装置、带水剂)。



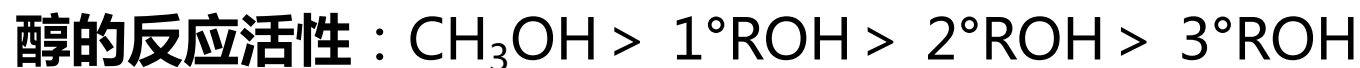
2. 反应机理



羧酸的羰基接受来自强酸催化剂的一个质子 (H^+)，结合成质子化的羧酸①，增加了羰基碳原子的正电性，使醇容易与之发生亲核加成，碳氧之间的 π 键打开形成一个四面体中间体②，此步反应是决定反应速度的一步；然后②质子转移生成中间体③，③失去一分子水，得到质子化酯④；最后，④再失去 H^+ 形成酯⑤。总的结果是，羧基中的羟基被烷氧基取代，可看做是羰基上的亲核取代反应。



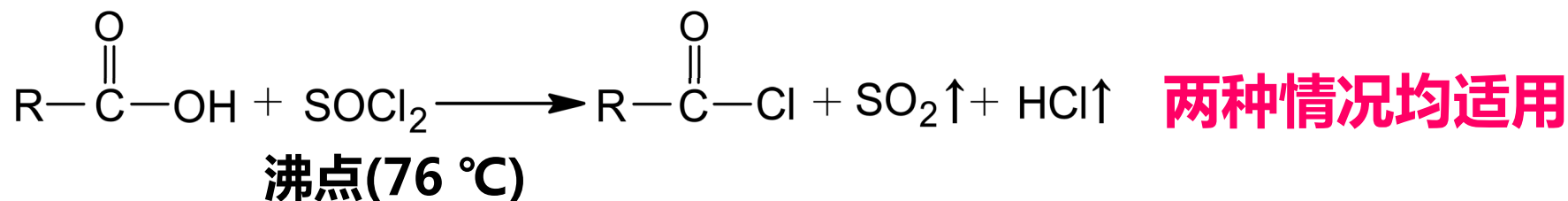
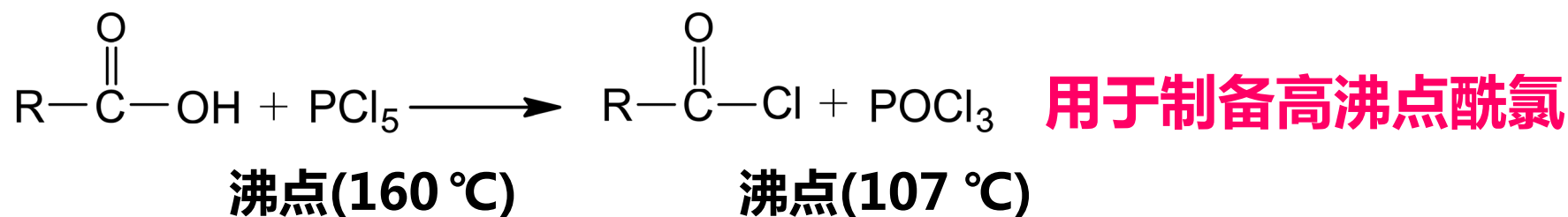
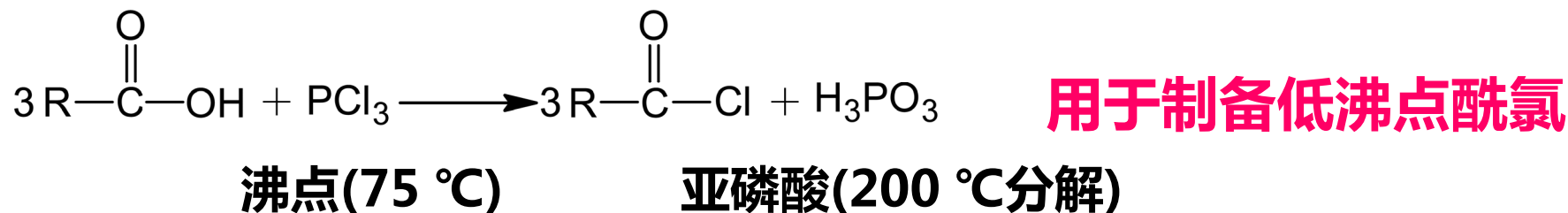
按照这个机制，反应中间体是一个四面体结构，比反应物更拥挤，故空间位阻对反应速度的影响很大。不同的羧酸和醇进行酯化反应的活性一般有如下的顺序：



酯化反应是一重要的反应，在药物合成中常利用酯化反应将药物转变成前药，以改变药物的生物利用度、稳定性及克服多种不利因素。

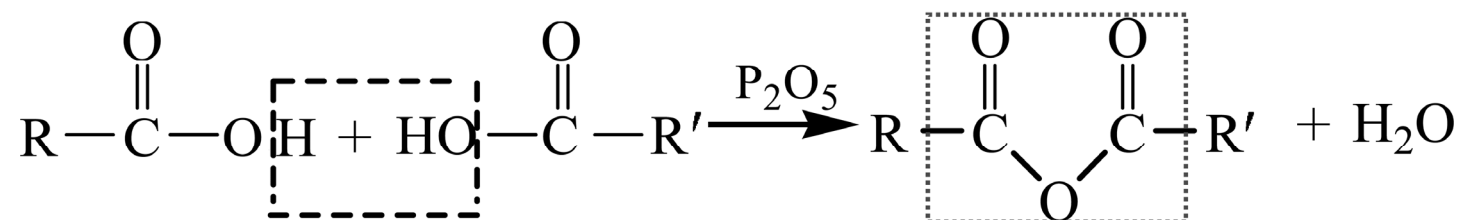


3. 酰卤的生成

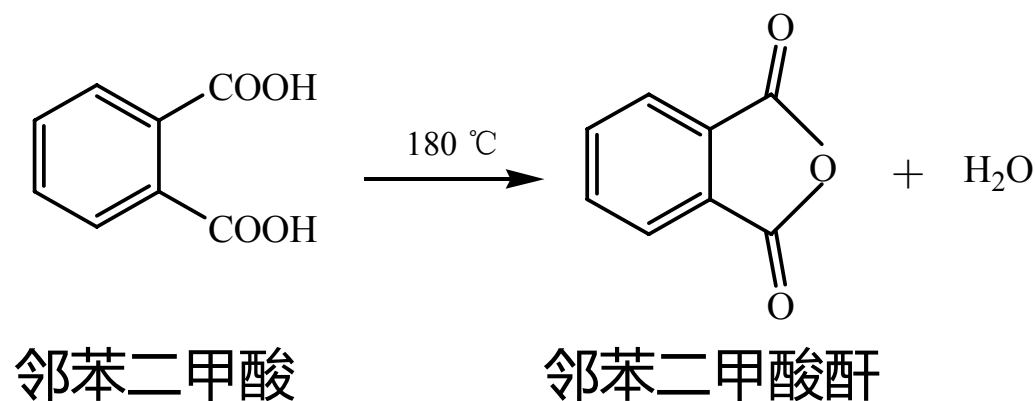


4. 酸酐的生成

羧酸（甲酸除外）在脱水剂（乙酰氯、乙酸酐、 P_2O_5 等）存在下加热，发生分子间脱水生成酸酐（[acid anhydride](#)）。

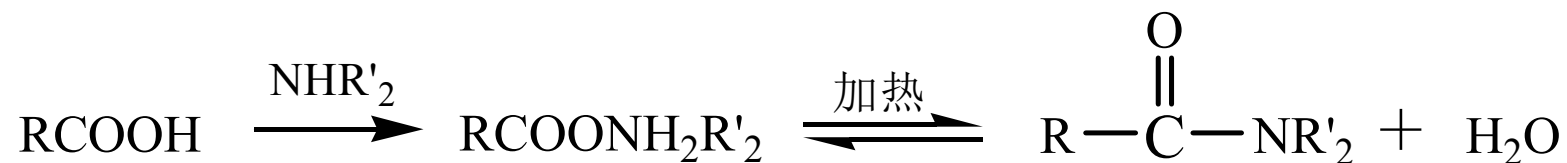
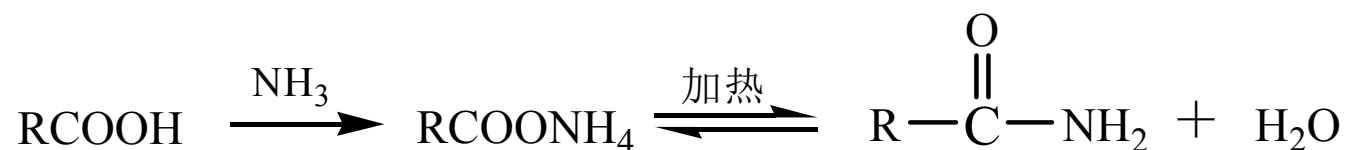


二元酸分子内脱水可生成环状酸酐。



5. 酰胺的生成

羧酸可以与氨（或胺）反应形成酰胺（amide）。将羧酸与氨或胺反应生成的铵盐加热失水可得酰胺。



酰胺是一类重要的有机化合物，很多生物活性分子都属于酰胺，许多药物中也都含有酰胺的结构。



(四) 脱羧反应

羧酸分子中脱去羧基并放出二氧化碳的反应称为脱羧 (decarboxylation) 反应。羧酸脱羧时所需活化能较高, 因此较难进行。一般而言, 在 α 碳上连有吸电子基 (如硝基、卤素、酰基和氰基等) 的羧酸容易脱羧, 生成少一个碳原子的烃, 常用于有机合成中。



人体内的脱羧反应是在脱羧酶的催化作用下进行的, 它是一类非常重要的生化反应。



第二节 取代羧酸



一、羟基酸



二、羧基酸

羧酸分子中烃基上的氢原子被其他原子或基团取代生成的化合物叫做**取代羧酸**。

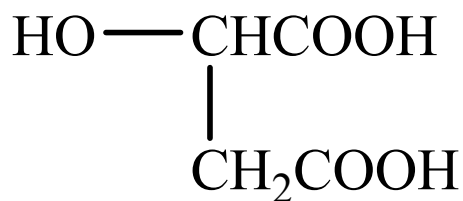
根据取代基种类可分为**卤代酸**，**羟基酸**(醇酸和酚酸)，**氨基酸**，**氧代酸(羧基酸)**。



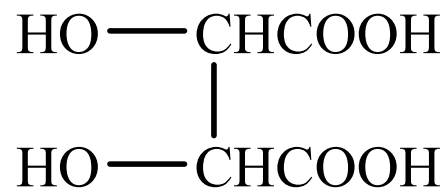
一、羟基酸

(一) 命名

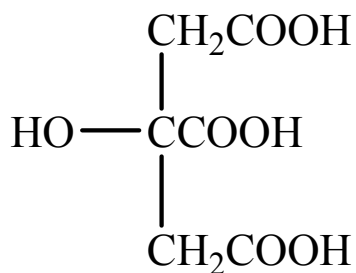
羟基酸的命名是以羧酸为母体，羟基作为取代基，并用阿拉伯数字或希腊字母 α 、 β 、 γ 等标明羟基的位置。有些羟基酸常用俗名。而对于酚酸的命名，以芳酸作为母体，根据羟基在芳环上的位置给出相应的名称。



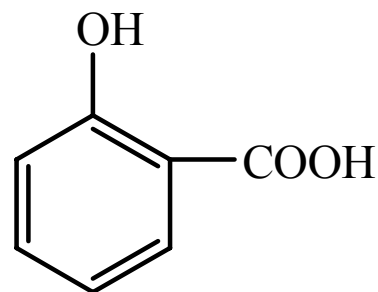
2-羟基丁二酸 (苹果酸)
malic acid



2,3-二羟基丁二酸 (酒石酸)
tartaric acid



3-羧基-3-羟基戊二酸 (柠檬酸)
citric acid



邻-羟基苯甲酸 (水杨酸)
salicylic acid

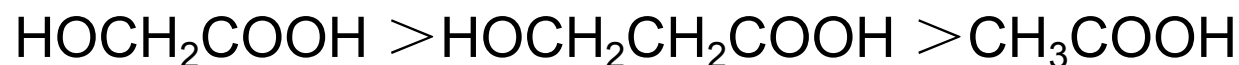
(二) 物理性质

羟基酸一般是黏稠的液体或晶体，易溶于水，其溶解度都大于相应脂肪酸。这是由于分子中同时含有羟基和羧基两个极性基团，都能与水形成氢键的缘故。醇酸不易挥发，在常压下蒸馏会发生分解。酚酸大多为晶体，其熔点比相应的芳香酸高。有些酚酸易溶于水，如没食子酸；有些微溶于水，如水杨酸。



(三) 化学性质

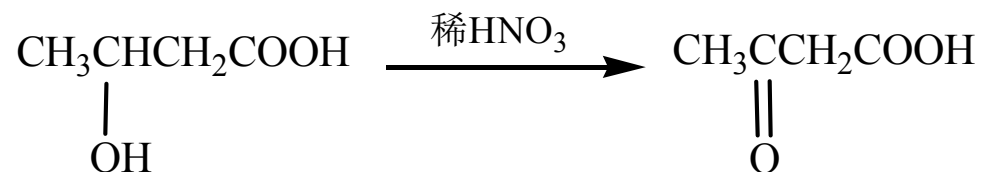
1. 酸性



由于羟基的吸电子诱导效应，因此醇酸的酸性强于相应的羧酸。羟基距离羧基越近，酸性越强，通常相距3个碳原子以上时，吸电子诱导效应就很弱了。

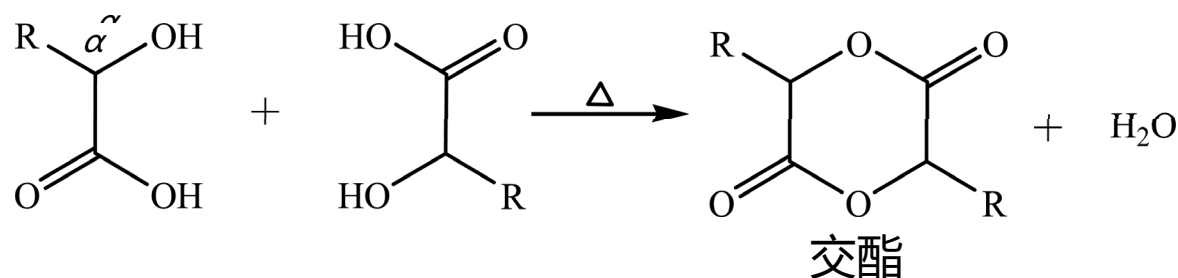
2. 氧化反应

受吸电子诱导效应的影响，醇酸中的羟基比醇中的羟基更易被氧化。如稀硝酸不能氧化醇，但可以氧化醇酸。如：

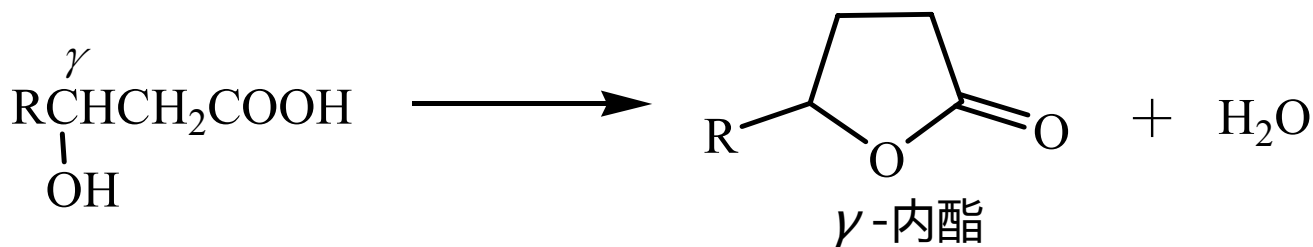


3. 脱水反应

羧酸对热敏感，受热易脱水，产物因羟基与羧基相对位置不同而异。 α -羧酸受热时两分子间交叉脱水形成交酯（lactide）。



β -羧酸受热发生分子内脱水生成 α, β -不饱和酸； γ -羧酸受热发生分子内脱水生成 γ -或 δ -内酯。

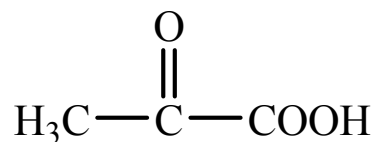


二、羧基酸

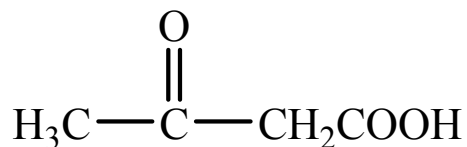
分子中同时含有羧基和羰基的有机化合物称为羧基酸，又名氧代羧酸，可分为醛酸和酮酸。由于醛酸实际应用少，所以，此部分只讨论酮酸。

(一) 命名

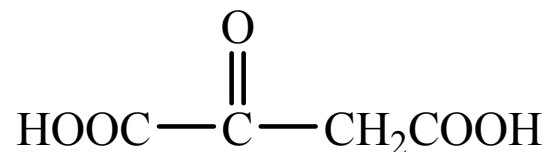
根据酮基与羧基的相对位置，酮酸可分为 α -酮酸， β -酮酸等。酮酸的系统命名与羧酸类似，选择含酮基和羧基的最长链为主链，称为“某酮酸”，并标明酮基的位次。医学中也常采用俗名或习惯命名。



α -丙酮酸
 α -pyruvic acid



β -丁酮酸 (乙酰乙酸)
 β -butanone acid



丁酮二酸 (草酰乙酸)
butanone diacid

(二) 化学性质

羧基酸也是双官能团化合物，醛酸具有醛和羧酸的典型性质；酮酸除具有一般酮和羧酸的典型性质外，还有一些特性。

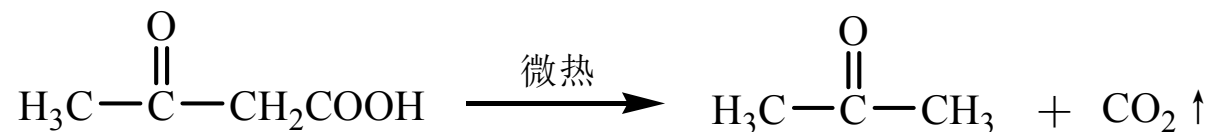
1. 酸性

羰基的吸电子能力比羟基强，因此，酮酸的酸性比相应的醇酸强，更强于对应的羧酸，且 α -酮酸比 β -酮酸强：



2. 脱羧反应

α -酮酸和 β -酮酸都容易进行脱羧反应， β -酮酸在室温或微热时脱羧生成酮。



第三节 应用于医药中的化合物



一、重要的羧酸



二、重要的羟基酸



三、重要的羰基酸



(一) 重要的羧酸

1. 甲酸

甲酸俗称蚁酸，最初发现于蚂蚁体内，是最简单的脂肪酸。存在于蜂类、蚁类及毛虫的分泌物中，同时也广泛存在于植物界，如荨麻、松叶。甲酸沸点为 $100.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，能与水、乙醇、乙醚混溶，有刺激性气味。蚁酸的腐蚀性很强，能刺激皮肤起泡，被蚂蚁、蜂类蛰咬后引起痒、肿、痛，可用稀氨水或小苏打溶液涂抹，减轻疼痛。

甲酸分子中既有羧基的结构，又有醛基的结构，因此，它既有羧酸的性质，又有醛类的性质。如甲酸的酸性比它的同系物强，甲酸能与托伦试剂作用生成银镜，甲酸还能使高锰酸钾溶液褪色。



2. 乙酸

乙酸俗称醋酸，是食醋的主要成分，乙酸有刺激性气味。纯乙酸具有吸湿性，沸点为 $118\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，在低于熔点 $16.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时无水乙酸就成冰状结晶析出，又称冰醋酸。乙酸是常用的有机试剂，也是染料、香料、塑料及制药工业的原料。

乙酸可做消毒防腐剂，如医药上常用 $5\sim 20\text{ g/L}$ 的乙酸溶液洗涤烧伤感染的创面， 30 g/L 的乙酸溶液可用于治疗甲癣，室内通过食用醋熏蒸，预防流行性感冒。

3. 草酸

草酸，即乙二酸，常以钾盐或钙盐的形式存在于植物中，几乎所有的植物都含有草酸盐。草酸是无色透明结晶，常见的草酸含有两分子结晶水，熔点为 $101.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，对人体有害，会使人体内的酸碱度失去平衡，影响儿童的发育。

4. 苯甲酸

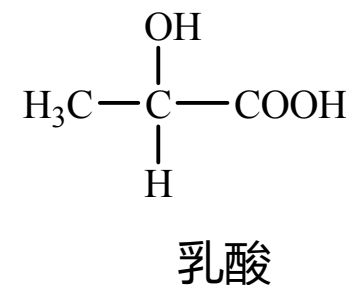
苯甲酸是最简单的芳香酸，苯甲酸以酯的形式存在于安息香胶中，又名安息香酸。苯甲酸为针状结晶，熔点为121.7 °C，微溶于水。受苯环吸电子影响，苯甲酸的酸性比一般脂肪酸的酸性强。

苯甲酸常用于制备药物、染料、香料。苯甲酸具有抑制防腐的能力，其钠盐用作食品防腐剂。

(二) 重要的羟基酸

1. 乳酸

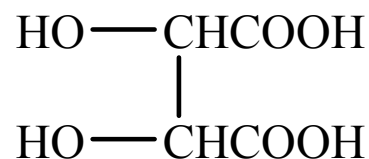
乳酸(lactic acid)，2-羟基丙酸，是一种 α -羟基酸，分子式是 $C_3H_6O_3$ 。乳酸为无色黏稠液体，溶于水，吸湿性强，具有旋光性。乳酸的用途主要为：消毒防腐，食品添加剂，乳酸钙盐补钙，乳酸钠用作酸中毒的解毒剂。



2. 酒石酸

酒石酸(tartaric acid), 2,3-二羟基丁二酸, 存在于多种水果中, 如葡萄和罗望子, 也是葡萄酒中主要的有机酸之一。作为食品中添加的抗氧化剂, 可以使食物具有酸味。酒石酸最大的用途是饮料添加剂, 也是制药原料。

酒石酸可用作酸味剂, 酒石酸锑钾盐又称吐酒石, 为白色结晶粉末, 临床上用作催吐剂, 也具有抗血吸虫病作用; 酒石酸钾钠用于配制斐林 (Fehling) 试剂。

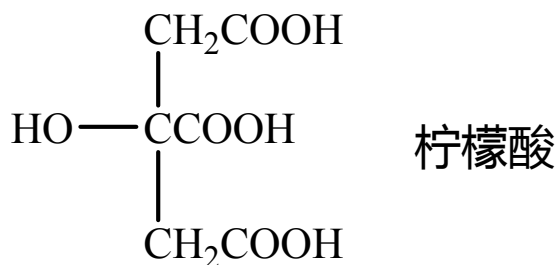


酒石酸

3. 柠檬酸

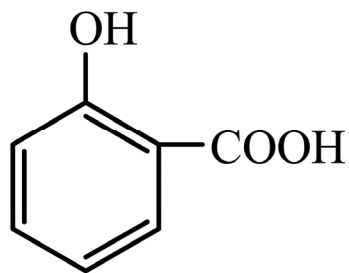
柠檬酸(citric acid)是一种重要的有机酸，又名枸橼酸，无色晶体，常含一分子结晶水，无臭，有很强的酸味，易溶于水，主要存在于多种植物的果实中和动物组织与体液中。

医药上柠檬酸铁铵作补血剂，柠檬酸钙作抗凝血剂。在凝血酶原激活物的形成及以后的凝血过程中，必须有钙离子参加。枸橼酸根与钙离子能形成一种难于解离的可溶性络合物，因而降低了血液中钙离子浓度，使血液凝固受阻。常在在输血或化验室血样抗凝时，用作体外抗凝药。

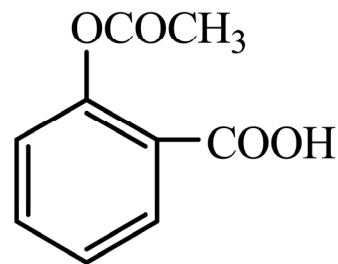


4. 水杨酸及其衍生物

水杨酸(salicylic acid), 分子式为 $C_7H_6O_3$, 是植物柳树皮提取物, 是一种天然的消炎药, 常用的解热镇痛药阿司匹林就是水杨酸的衍生物乙酰水杨酸钠。



水杨酸



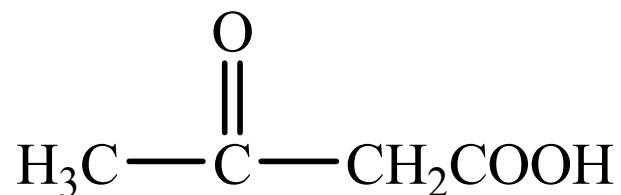
乙酰水杨酸

水杨酸(又名邻-羟基苯甲酸)具有杀菌和解热镇痛作用, 可外用; 乙酰水杨酸即阿司匹林(Aspirin), 有解热、镇痛作用, 能抑制血小板凝聚, 防止血栓的形成。

(三) 重要的羧基酸

1. 乙酰乙酸

乙酰乙酸，又名 β -丁酮酸，酸性比乙酸强，性质不稳定，常用于有机合成，是脂肪代谢中间产物。糖尿病人脂肪代谢障碍， β -丁酮酸及分解产物丙酮在体内积聚，易导致酸中毒。



乙酰乙酸

2. 酮体

酮体(ketone body)是脂肪酸氧化分解的中间产物乙酰乙酸 (β -丁酮酸)、 β -羟基丁酸及丙酮三者的统称。在饥饿期间酮体是包括脑在内的许多组织的燃料，因此具有重要的生理意义。

酮体其重要性在于，由于血脑屏障的存在，除葡萄糖和酮体外的物质无法进入脑为脑组织提供能量。饥饿时酮体可占脑能量来源的25%~75%。

长期饥饿或患糖尿病，代谢发生障碍，血液和尿中的酮体含量会升高。酮体呈酸性，如果酮体的升高超过了血液的抗酸缓冲能力，就会使血液的pH值小于7.35，有可能发生酸中毒。因此，检查酮体含量可以帮助对疾病的诊断。

本章小结

一、羧酸是分子中含有羧基，并具有酸性的有机物。羧酸可以分为脂肪羧酸与芳香羧酸，饱和羧酸与不饱和羧酸，一元羧酸与多元羧酸。羧酸的系统命名规则与醛相似，将“醛”改成“酸”字即可。

二、化学性质主要表现为酸性，其强弱受电子效应，溶剂化效应因素的影响；与醇反应成酯；羟基被取代，生成酰卤、酸酐、酯或酰胺等羧酸衍生物；脱羧反应；二元羧酸热解反应。

三、羟基酸同时含有羟基和羧基，因而具有可被氧化、酯化和酰化的性质。羧基酸也是双官能团化合物，醛酸具有醛和羧酸的典型性质；酮酸除具有一般酮和羧酸的典型性质外，还有一些特性。