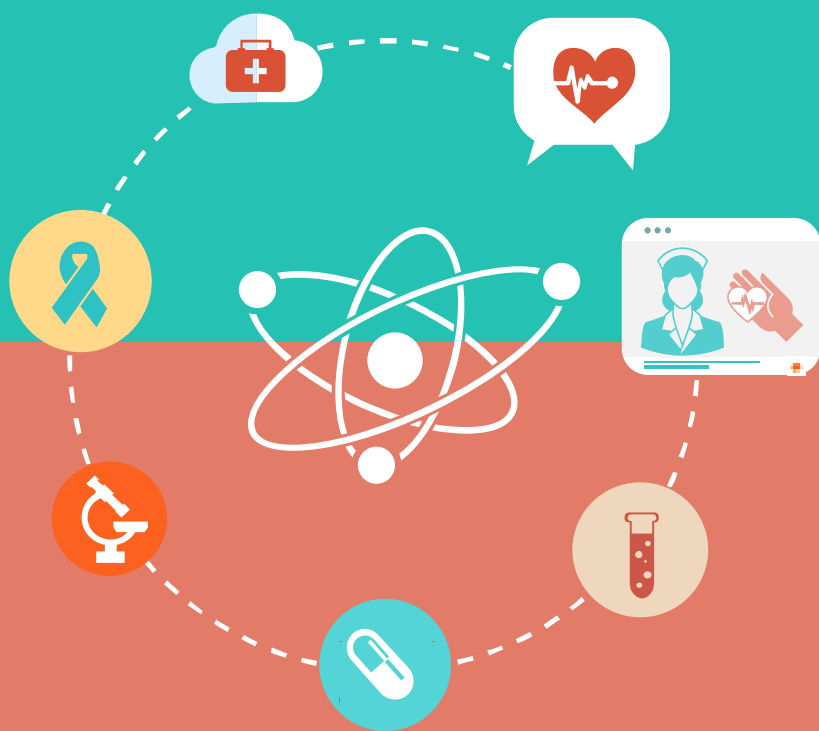


第十一章

羧酸衍生物

主讲人：杨司坤



目录



第一节 命名



第二节 物理性质



第三节 化学性质



第四节 碳酸衍生物



第五节 应用于医药中的化合物

学习目标

掌握

羧酸衍生物的结构、命名；羧酸衍生物的水解、醇解、氨解反应；酯的缩合反应；酰胺的特性反应。

熟悉

羧酸衍生物的物理性质；一些碳酸衍生物的结构与性质。

了解

医药学中的相关羧酸衍生物；乙酰乙酸乙酯在合成中的应用。

第一节 命名



一、酰卤的命名



二、酸酐的命名



三、酯的命名

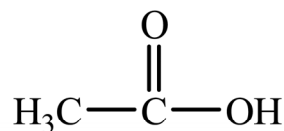


四、酰胺的命名

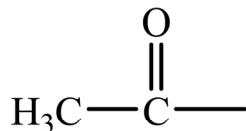


一、酰卤的命名

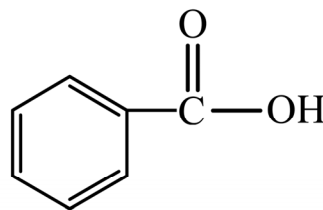
羧酸分子去掉羟基剩余的部分称为酰基 (acyl group)，酰基的名称是根据相应的羧酸而来，在“某酸”后面加上酰基两字，并把“酸”字去掉，例如：



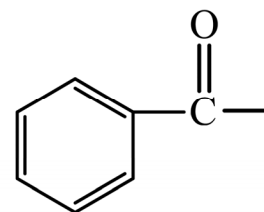
乙酸
acetic acid



乙酰基
acetyl

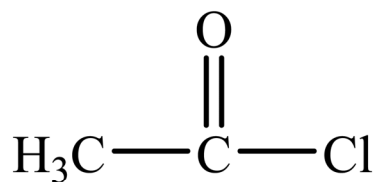


苯甲酸
benzoic acid

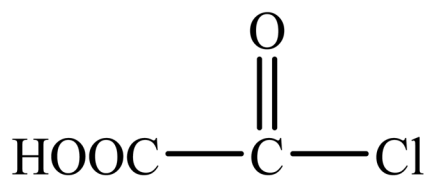


苯甲酰
benzoyl

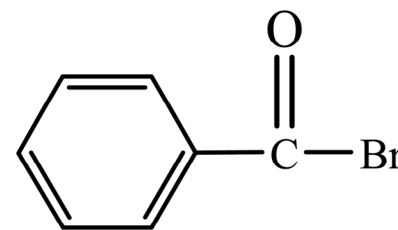
酰卤(acid halide)是卤素取代羧酸中羟基而成，常根据酰基的名称进行命名，在酰基后面加上卤素名，称为“某酰卤”，其中以酰氯最为重要，例如：



乙酰氯
acetyl chloride



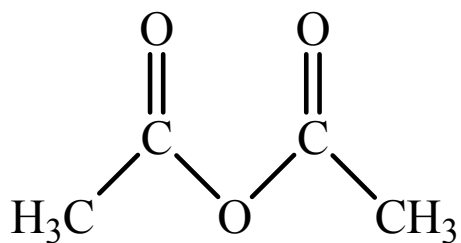
草酰氯
oxalyl chloride



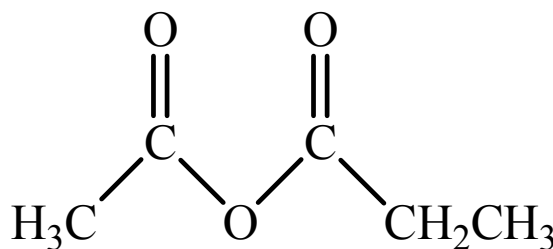
苯甲酰溴
benzoyl bromide

二、酸酐的命名

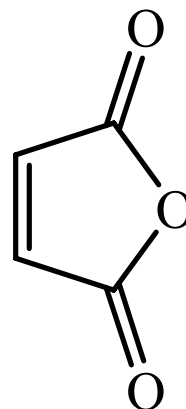
酸酐(anhydride)是羧酸分子脱水的产物，可分成单酐和混酐。单酐是由一种羧酸脱水而成的酸酐，命名“某酸酐”或“某酐”。混酐为不同羧酸脱水而成的酸酐，命名时小的羧酸写在前，大的羧酸写在后，把“酸”字去掉，称为“某某酐”。例如：



乙(酸)酐
acetic anhydride



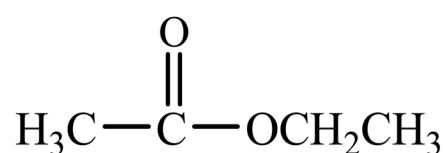
乙丙酐
acetic propanoic anhydride



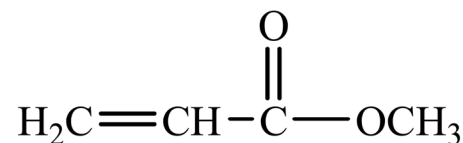
丁烯二酸酐
butylene anhydride

三、酯的命名

酯(ester)是羧酸和醇（或酚）分子间脱水的产物，可分为醇酯和酚酯。由一元羧酸和一元醇生成的酯，称为“某酸某醇酯”，其中“醇”字常省略。

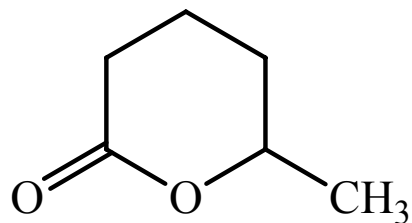


乙酸乙酯
ethyl acetate

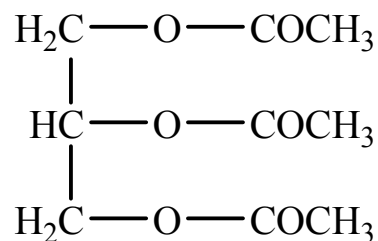


丙烯酸甲酯
methyl acrylate

内酯（lactone）是将相应的“酸”字变为“内酯”，用数字或希腊字母标明原羟基位置，且省略“羟基”二字。而由二元羧酸和醇生成的酯称为“某二酸某酯”。



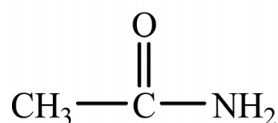
5-己内酯
5-caprolactone



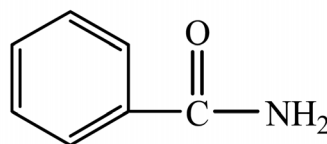
丙三醇三乙酸酯
glyceryl triacetate

四、酰胺的命名

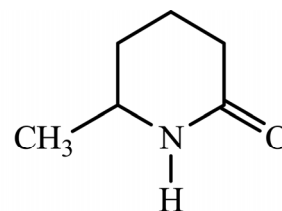
酰胺(amide)与酰卤类似，称为“某酰胺”，环状的酰胺称为内酰胺(lactam)，内酰胺命名类似于内酯。例如：



乙酰胺
acetamide

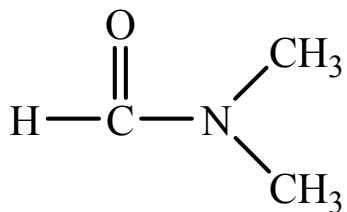


苯甲酰胺
benzamide



5-己内酰胺
5-caprolactam

若酰胺的N原子上H原子被烃基取代，可用“N”标示烃基的位置，表示烃基连在N原子上，用“N-某基”标示，命名时小基团在前，大基团在后。例如：



N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)
N,N-dimethyl formamide

第二节 物理性质



一、沸点



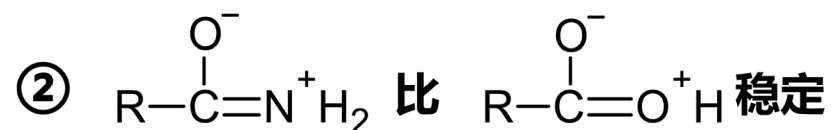
二、溶解性

一、沸点

- (1) 酰卤和酯的沸点较相应的羧酸低；
- (2) 酸酐的沸点较分子量相当的羧酸低，但比相应的羧酸高；
- (3) 未取代酰胺的熔沸点较相应的羧酸高。

为什么呢？

① 分子间形成氢键



因此酰胺分子间偶极作用力比羧酸大。



二、溶解性

- (1) 酰氯、酸酐难溶于水，低级的遇水分解；**
- (2) 低级酯在水中有一定溶解度，相对分子质量大的则难溶于水；**
- (3) 低级酰胺可溶于水(与水分子间形成氢键)。**

第三节 化学性质



一、水解、醇解和氨解反应



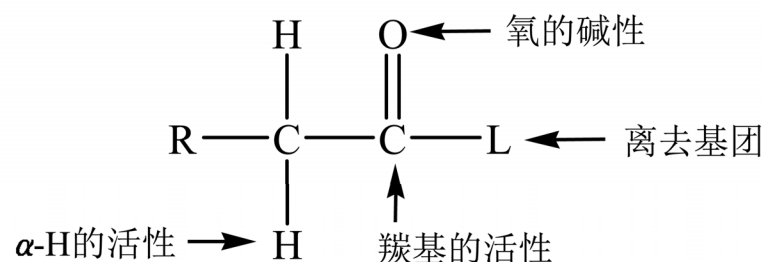
二、酯缩合反应



三、酰胺的特性



羧酸衍生物带部分正电荷的羰基碳容易受到亲核试剂的进攻，离去基团(—X、—OCOR、—OR、—NH₂等)被亲核试剂 (—OH、—OR、—NH₂等) 取代，此类反应称为羧酸衍生物的亲核取代反应(nucleophilic acyl substitution reaction)。

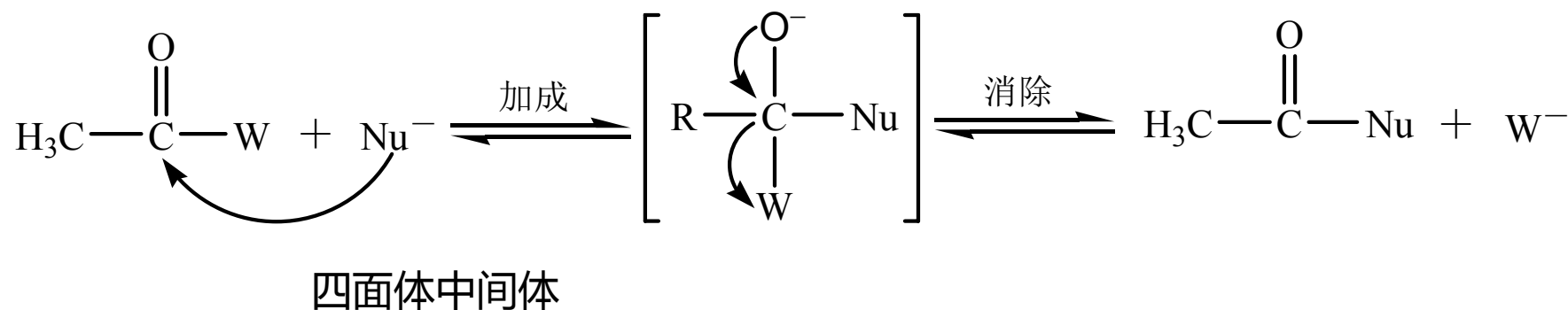


含有羰基的各类有机化合物(酰卤、酸酐、醛、酮、酯及酰胺)， $\alpha\text{-H}$ 活性、离去基团的离去能力、羰基的活性大小排序如下。



从左往右， $\alpha\text{-H}$ 活性依次减小；离去基团L的离去能力依次较弱；羰基活性依次减小。

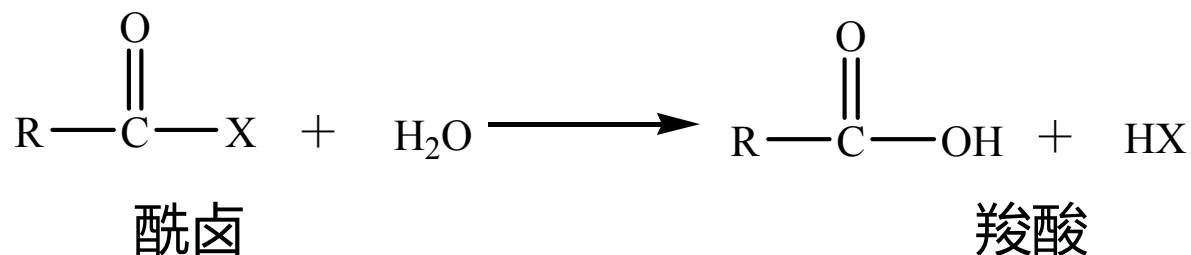
羧酸衍生物的亲核取代符合SN2机制，反应分两步进行：第一步，亲核试剂从背面进攻羰基碳，发生亲核加成，形成不稳定的过渡态；第二步，中间体发生消除，通过类似“瓦尔登(Walden)”翻转，离去基团离去，完成取代反应。羧酸衍生物在碱催化下的亲核取代反应表示如下：



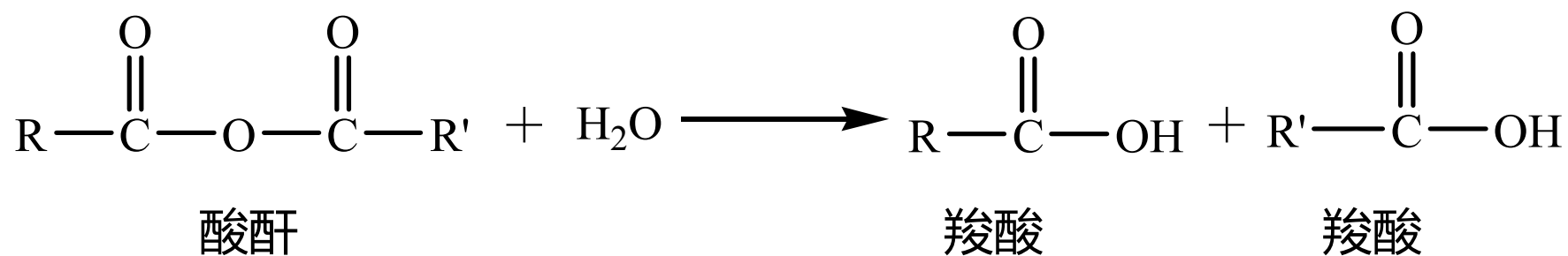
一、水解、醇解和氨解反应

(一) 水解反应

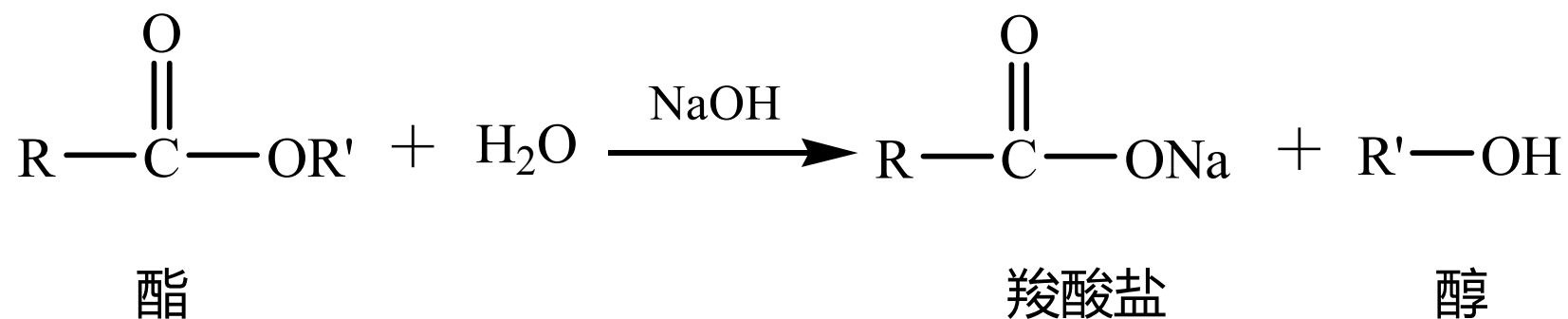
酰卤、酸酐、酯和酰胺都可与水发生水解反应（hydrolysis），生成相应的羧酸。



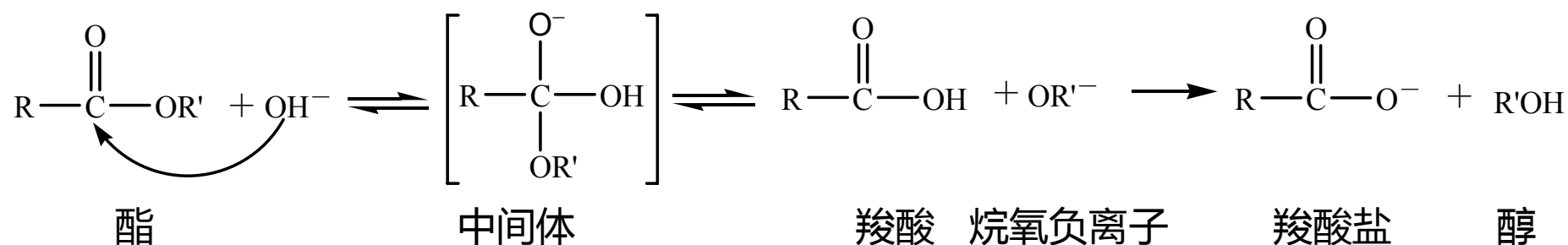
低级酰卤极易水解，酰氯的水解无需催化剂就能顺利进行，如乙酰氯在潮湿空气中会产生烟雾(水解产生盐酸)。此外，随着相对分子质量增大，水解速度减慢。



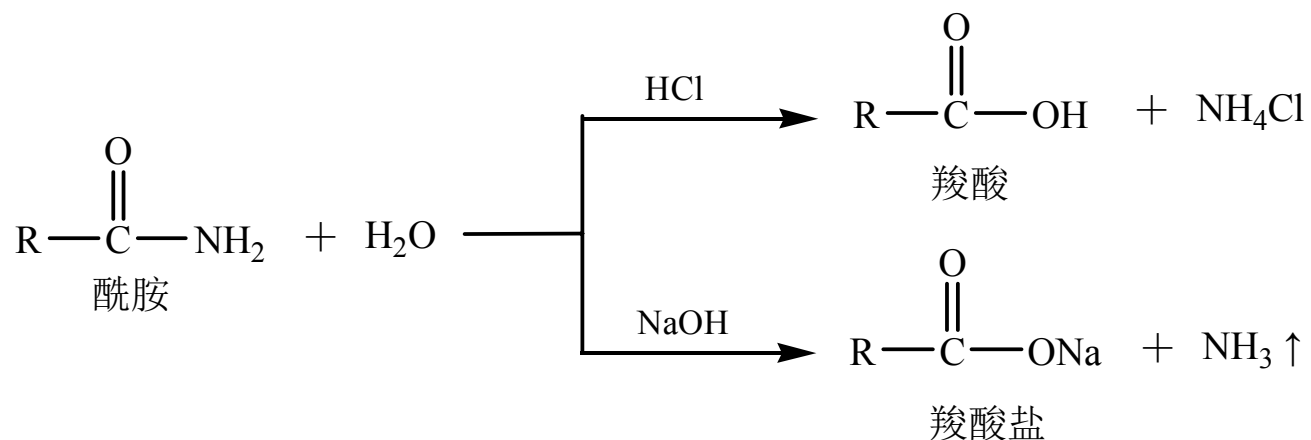
酸酐水解较酰卤慢，加热或酸碱催化可加速反应。该反应速率取决于水解后羧酸在水中的溶解度，选择合适溶剂使之成为均相可加速反应(酸酐不溶于水)。



酯在碱性溶液中的水解，又称皂化反应(saponification)。酯的碱性水解是由OH⁻先进攻酯的羰基碳发生亲核加成，形成四面体负离子(tetrahedron anion)中间体，这一步是速度最慢的一步，为整个反应的速控步(rate-determining step)。紧接着烷氧基—OR离去，形成羧酸和烷氧基负离子OR⁻，之后迅速发生不可逆的酸碱中和反应，生成酰氧基负离子RCOO⁻和醇。反应机制如下：



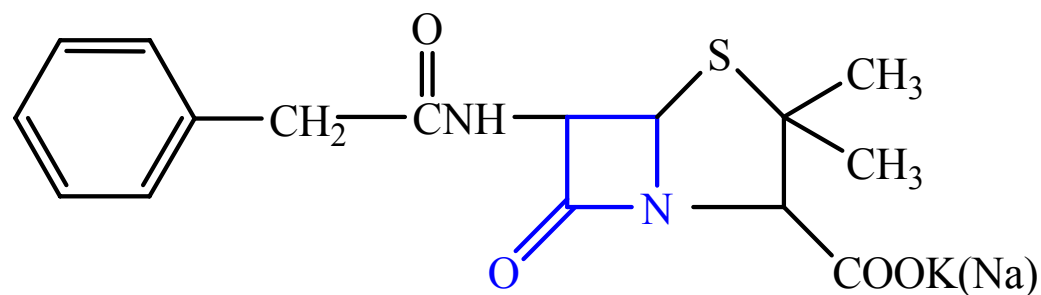
内酯(lactone)在一定条件下也能发生水解，水解反应伴随开环，内酯类药物开环之后往往失效。如抗肿瘤药——羟喜树碱(Hydroxyl camptothecine)，分子内含有 δ -内酯结构是抗肿瘤活性中心，在碱性条件下水解开环，形成的 δ -羟基酸盐无抗肿瘤活性。



因酰胺氮原子与羰基的p-π共轭，使得酰胺比酰卤、酸酐和酯更稳定。酰胺在酸或碱催化下可以水解为酸和氨（或胺），反应条件比其他羧酸衍生物强烈，需要强酸或强碱以及比较长时间的加热回流。酰胺水解机制与酯水解机制相似。

酰胺的水解反应，也可用于酰胺的鉴别，根据水解所得羧酸及氨（或胺），来判断酰胺的结构。

环状酰胺又称内酰胺(lactam)。许多天然抗生素都含有四元环的内酰胺（ β -内酰胺），由于 β -内酰胺环有较大的张力，很容易发生水解反应，导致开环、失效。如青霉素G钾或钠盐其分子结构中含有 β -内酰胺环，其水溶液在室温放置易失效，遇酸、碱、氧化剂等迅速失效。在临床上，为了增加青霉素G钾或钠盐的稳定性，通常使用粉针剂型，注射前临时配制注射液。



青霉素G钾(钠)

综上所述，酰卤、酸酐、酯、酰胺的水解活性次序：酰卤 > 酸酐 > 酯 > 酰胺。水解反应速率与离去基团W的碱性强弱有关，碱性越弱越易离去。离去基团W的离去倾向越大，水解速率越快。

由于羧酸衍生物能被水解，故在保存和使用过程中应注意防范。方法如下：

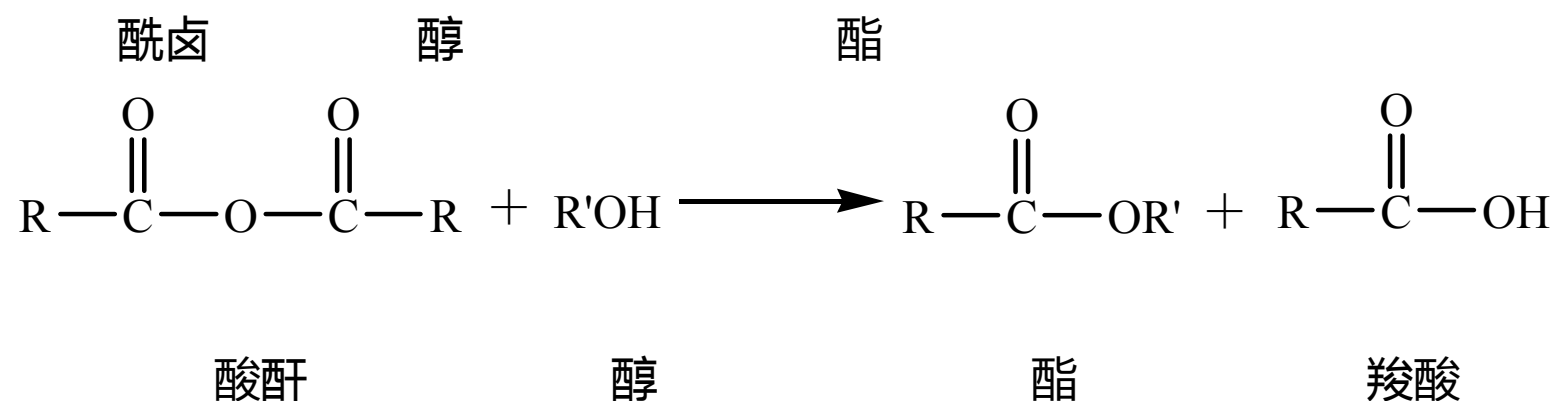
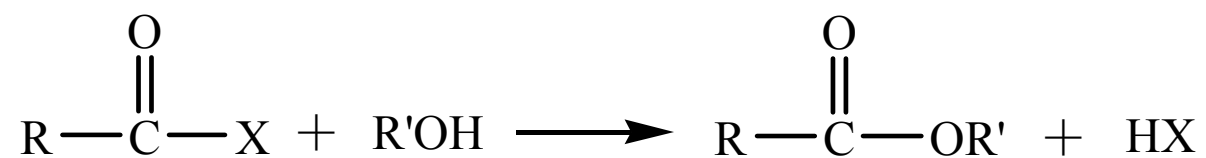
（1）某些易水解的药物，通常制成含水量控制在一定范围内的注射用制剂，临用时再加水配成注射液。例如注射用苄基青霉素钠的含水量规定在1%以内，配成水溶液后最好一次用完，或短时间内低温保存，切不可放置太久。

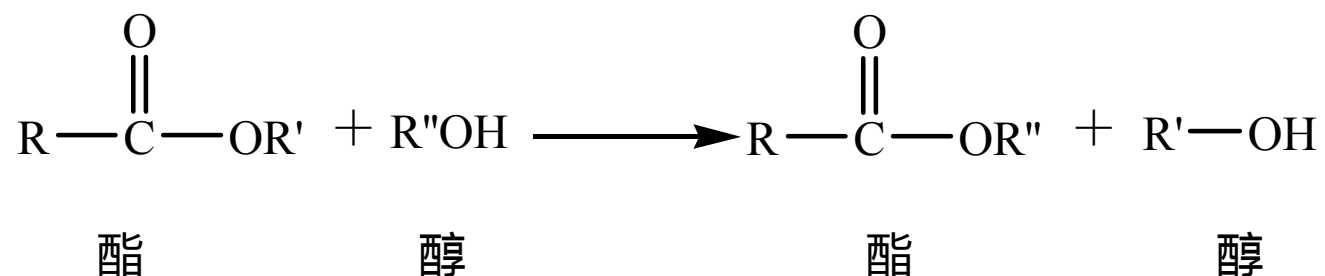
（2）许多酯类和酰胺类药物在一定pH范围内较稳定，偏酸或偏碱都会加速其水解。所以这些药物配成水溶液时，必须控制其pH在一定范围内。例如，盐酸普鲁卡因注射液的pH应在3.3 ~ 5.5之间。

（3）升高温度可加速水解，所以羧酸衍生物类药物的注射剂消毒灭菌时，都应控制温度和时间。

(二) 醇解反应

酰卤、酸酐、酯与醇发生醇解反应 (alcoholysis reaction), 生成的共同产物是酯。羧酸衍生物的醇解是合成酯的重要方法。



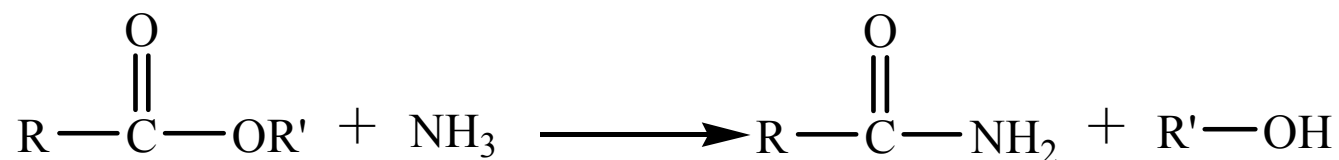
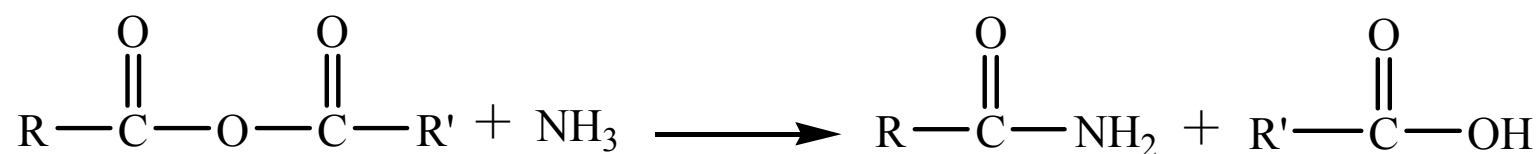
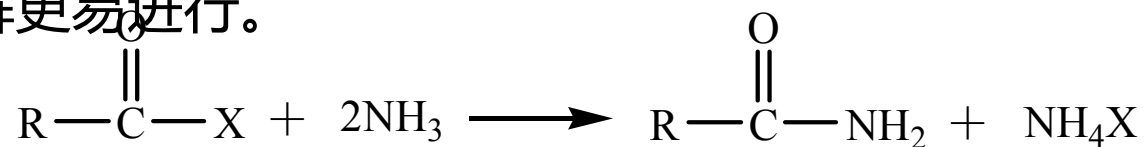


酸酐与酰卤一样，也很容易醇解。酸酐醇解产生一分子酯和一分子酸，因此是常用的酰化试剂（acylation agent）。医药上利用酰化反应可降低某些醇类或酚类药物的毒性，同时提高这些药物的脂溶性，改善人体对这些药物的吸收、分布，达到提高疗效的目的。

制药工业中，利用酯交换反应可将没有药用价值或药用价值较小的酯转变成有药用价值或药用价值更高的酯。例如，用对氨基苯甲酸乙酯合成局部麻醉药普鲁卡因。

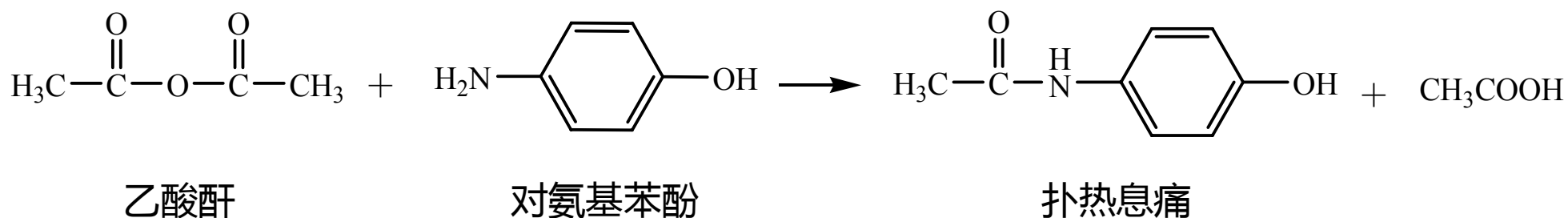
(三) 氨解反应

酰卤、酸酐和酯可以与氨发生氨解反应 (ammonolysis reaction) , 生成酰胺, 是制备酰胺的常用方法。由于氨具有碱性, 其亲核性比水强, 故氨解反应比水解更易进行。



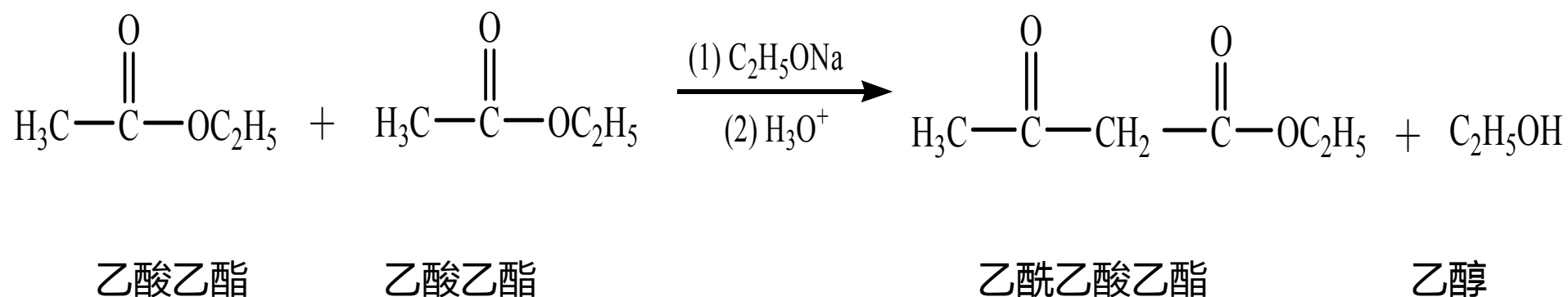
氨解反应进行容易程度：酰卤 > 酸酐 > 酯，酯的氨解反应活性远小于酰卤和酸酐。一般来说，采用酯的氨解来制备酰胺是不可取的。

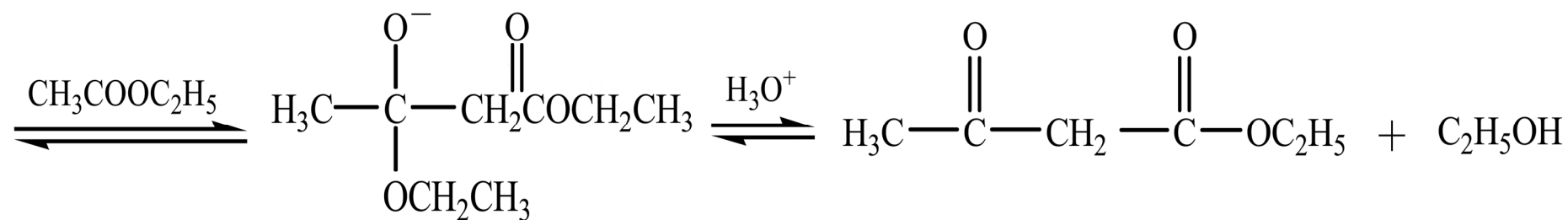
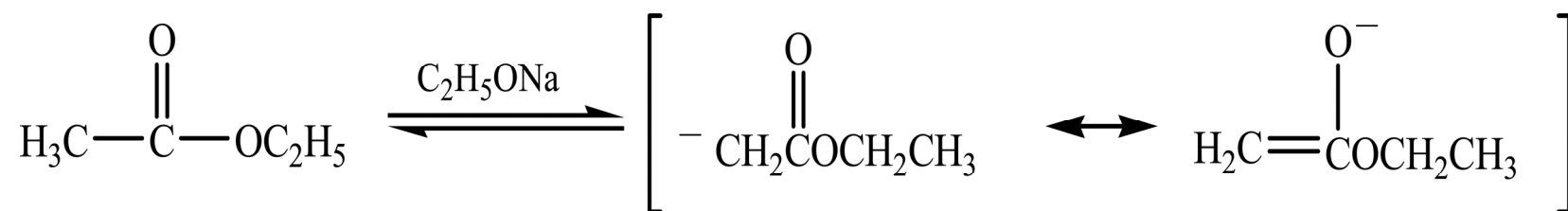
羧酸衍生物的氨解反应常用于药物合成，例如：对氨基苯酚有解热止痛作用，但毒性较大，将其与乙酸酐反应，可制得毒性很低的解热镇痛药——对乙酰氨基酚，又名扑热息痛（Paracetamol）。



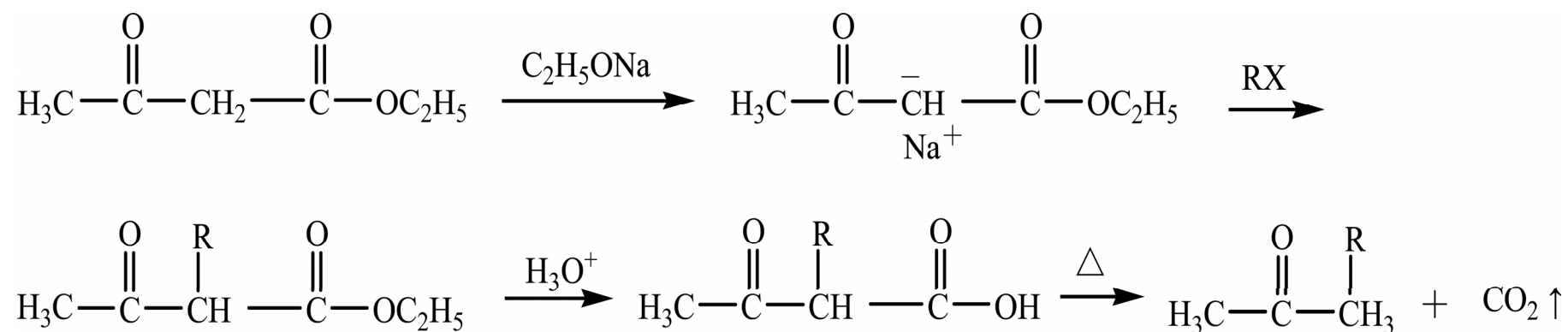
二、酯缩合反应

酯分子的 α -H具有弱酸性，在醇钠作用下可与另一分子酯发生类似于羟醛缩合的反应，结果一分子的 α -H被另一分子酯的酰基取代，生成 β -酮酸酯，该反应称为酯缩合反应或克莱森（Claisen）缩合反应。如乙酸乙酯在乙醇钠作用下缩合得到乙酰乙酸乙酯（ethyl acetoacetate）：





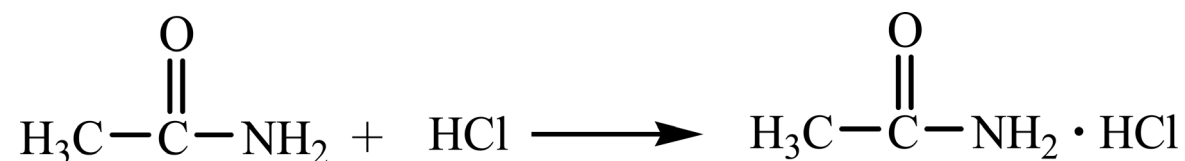
利用乙酰乙酸乙酯合成法，可以制备单取代或双取代的丙酮。例如：



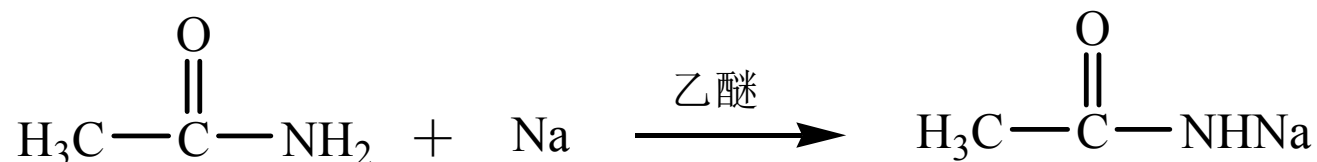
三、酰胺的特性

(一) 弱酸性与弱碱性

酰胺分子的氨基受酰基的影响，氮上的未共用电子对离域，电子云向羰基偏移，使得氮原子上的电子云密度降低，其氨基的碱性减弱。

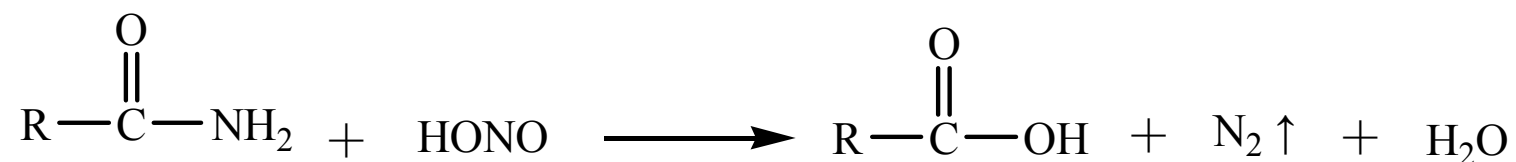


同时，氮氢键的极性有所增强，又表示出微弱的酸性，可与钠作用。



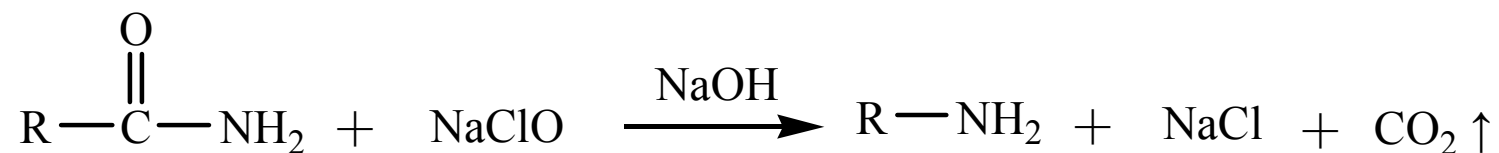
(二) 与亚硝酸反应

酰胺与亚硝酸反应，氨基被羟基取代，生成羧酸，同时放出氮气。



(三) 霍夫曼降解反应

氮上未取代的酰胺与溴或氯的碱性溶液反应时，脱去羰基生成少一个碳原子的伯胺，此类反应称为霍夫曼降解反应（Hofmann reaction）。常用来制备伯胺或氨基酸。



第四节 碳酸衍生物



一、脲



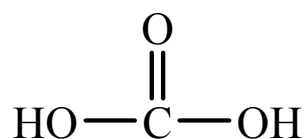
二、丙二酰脲



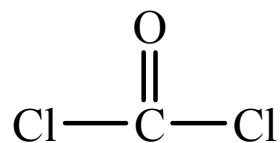
三、胍



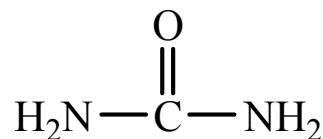
碳酸是两个羟基共用一个羰基的二元酸，极不稳定，不能游离存在。碳酸分子中的两个羟基被其他基团取代，所形成的化合物称为碳酸衍生物（derivatives of carbonic acid）。碳酸衍生物是有机合成、药物合成的重要原料，主要有以下几种：



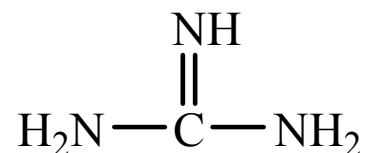
碳酸
carbonic acid



碳酰氯（光气）
carbonyl chloride



碳酰胺（脲）
carbon amide



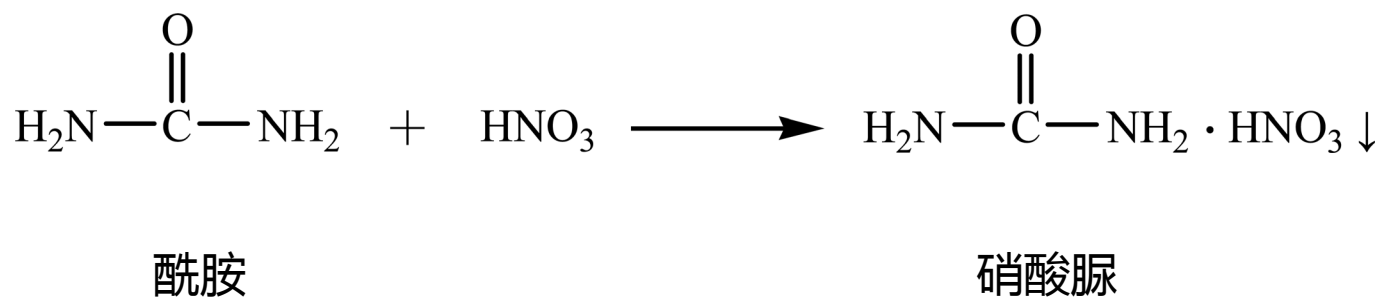
亚氨基脒（胍）
guanidine

一、脲

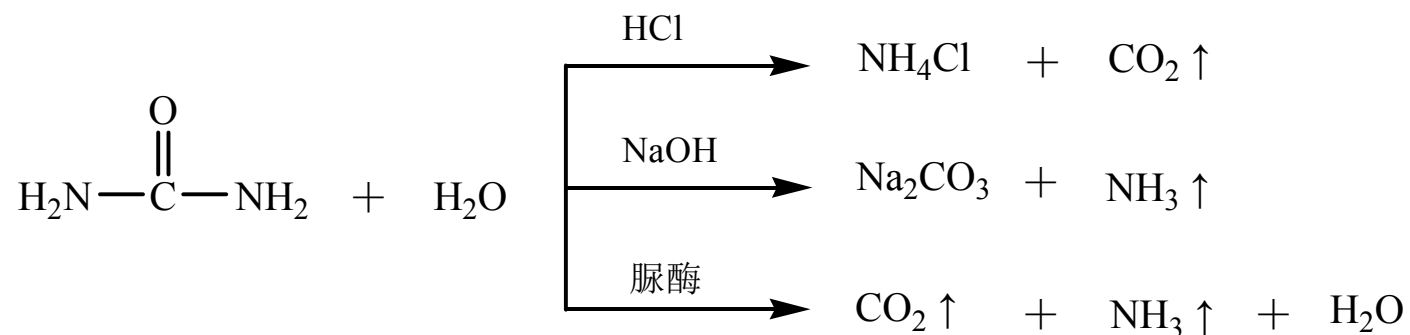
脲（urea）又叫碳酰胺，俗称尿素，为蛋白质在哺乳动物体内代谢最终产物。脲为无色棱形或针状结晶，有咸味，熔点为133℃，易溶于水和乙醇，不溶于醚。成人每天经尿排泄25~30 g脲。脲的用途很广，它是含氮量很高的氮肥。在医药上，可用于治疗急性青光眼和脑外伤引起的脑水肿等。脲具有的化学性质如下：

（一）弱碱性

脲具有弱碱性，它的水溶液不使石蕊变色。只能与强酸作用生成盐。

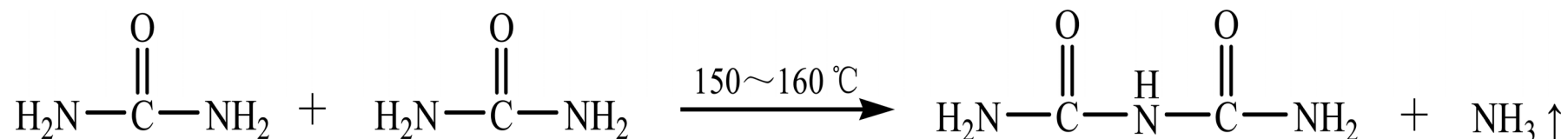


(二) 水解

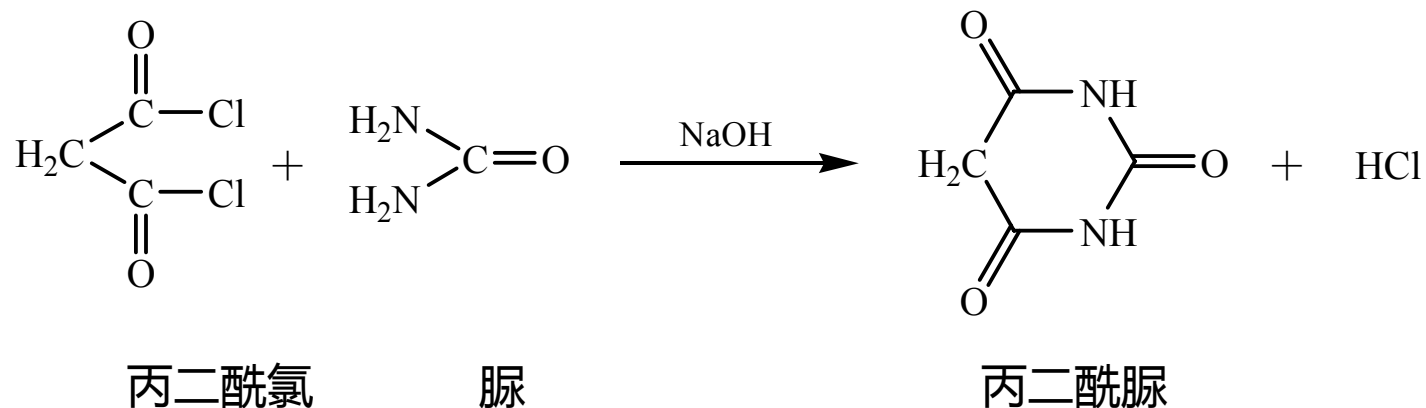


(三) 缩二脲反应

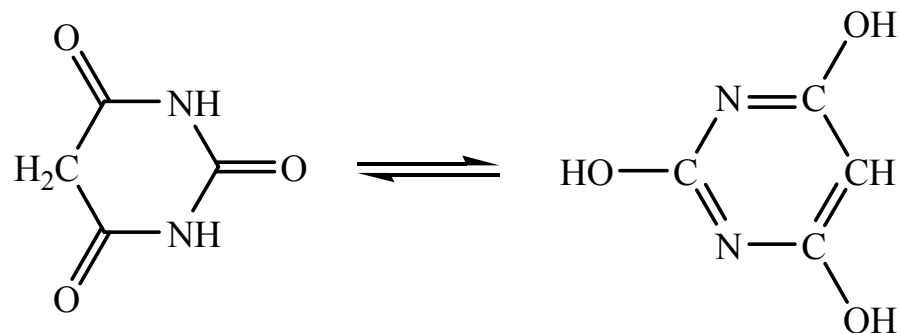
将固体脲缓慢加热至150~160 °C（温度过高时分解），两分子脲缩合成缩二脲，并放出一分子氨气。



二、丙二酰脲



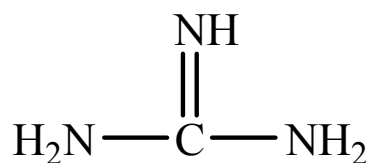
丙二酰脲 (malonyl urea) 为无色结晶，熔点为245 °C，微溶于水。丙二脲分子中亚甲基和氮上的氢受两边羰基的影响，存在酮式-烯醇式互变异构。



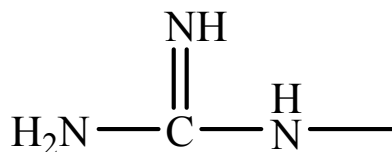
三、胍

脲分子中的氧原子被亚氨基取代生成的化合物，称为胍（guanidine），又称亚氨基脲。胍为无色晶体，熔点为50 °C，吸湿性强，易溶于水。

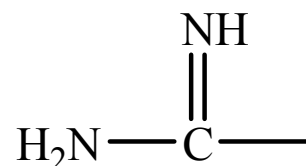
胍的碱性很强，其碱性（ $pK_a = 13.8$ ）与氢氧化钠相当，属于有机强碱。它能吸收空气中的二氧化碳生成稳定的碳酸盐。胍分子去掉氨基上一个氢原子剩下的基团称为胍基（guanidyl），去掉一个氨基后称为脒基（amidino）。



胍
guanidine



胍基
guanidyl



脒基
amidino

第五节 应用于医药中的化合物



一、乙酰乙酸乙酯



二、阿司匹林



三、普鲁卡因



四、扑热息痛



一、乙酰乙酸乙酯

乙酰乙酸乙酯 (ethyl acetoacetate) 又称 β -丁酮酸乙酯，具有清香气味的无色液体，沸点为180 °C，微溶于水，易溶于乙醇和乙醚等有机溶剂。乙酰乙酸乙酯是一种重要的有机合成原料，在医药上用于合成氨基吡啉、维生素B等，亦用于偶氮黄色染料的制备，还用于调合苹果香精及其他果香香精。

二、阿司匹林

阿司匹林 (Aspirin)，又名乙酰水杨酸，诞生于1899年，是一种历史悠久的解热镇痛药。阿司匹林常用于治感冒、发热、头痛、牙痛、关节痛、风湿病，还能抑制血小板聚集，预防和治疗缺血性心脏病、心绞痛、心肺梗塞、脑血栓形成，对血管形成术及旁路移植术也有效。阿司匹林已应用百年，成为医药史上三大经典药物之一，至今它仍是世界上应用最广泛的解热、镇痛和抗炎药，也是作为比较和评价其他药物的标准制剂。

三、普鲁卡因

普鲁卡因 (Procaine) 是白色结晶或结晶性粉末，易溶于水，毒性比可卡因低。局部麻醉药，临床常用其盐酸盐，又称“奴佛卡因”。普鲁卡因能使细胞膜稳定，降低其对离子的通透性，使神经冲动到达时，钠、钾离子不能进出细胞膜产生去极化和动作电位，从而产生局麻作用。普鲁卡因对黏膜的穿透力差，不适于表面麻醉，但毒性小，效果好，应用于浸润麻醉，亦可用阻滞麻醉，硬膜外麻醉等。

四、扑热息痛

扑热息痛 (Paracetamol) 又名对乙酰氨基酚，熔点为 $169 \sim 171\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，溶于乙醇、丙酮和热水，难溶于水，不溶于石油醚及苯，无气味，味苦。

扑热息痛适用于缓解轻度至中度疼痛，如感冒引起的发热、头痛、关节痛、神经痛以及偏头痛、痛经等。

本章小结

一、羧酸衍生物是羧基中的羟基被其他原子或基团取代后生成的化合物，主要分为酰卤、酯、酸酐和酰胺。酰卤在酰基后面加上卤素名，称为“某酰卤”；酸酐是羧酸分子脱水的产物，可分成单酐和混酐；酯是羧酸和醇分子间脱水的产物；酰胺与酰卤类似，称为“某酰胺”。

二、羧酸衍生物可以发生水解、醇解和氨(胺)解反应，反应机理经历亲核取代反应过程。此外，酯分子的 α -H具有弱酸性，在醇钠作用下可与另一分子酯发生酯缩合反应。酰胺具有弱酸性与弱碱性，能与亚硝酸反应，与氯的碱性溶液发生霍夫曼降解反应。

三、脲（尿素）具有弱碱性，能水解，发生缩二脲反应；丙二酰脲（巴比妥酸）亚甲基上的H容易被取代生成巴比妥类药物。