

# 第十二章 羧酸及其衍生物

## **Carboxylic acids and derivatives**

## 本章内容

1. 羧酸分类、结构
2. 羧酸的物理性质
3. 羧酸的酸性
4. 羧酸的化学性质
5. 羧酸的制备
6. 羧酸衍生物的物理性质
7. 羧酸衍生物的化学性质

# I 羧酸

(Carboxylic acids)

分子中含有-COOH的化合物，叫羧酸。

通式 :RCOOH

共同的官能团: COOH(Carboxyl group)

## § 12.1 羧酸分类和结构

### 一、分类：

- 根据分子中所含羧基的数目：

一元酸  $\text{CH}_3\text{COOH}$  乙酸

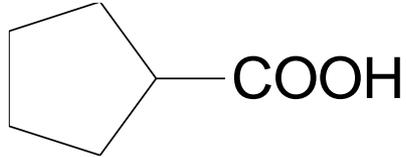
二元酸  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  丁二酸

多元酸  $\text{HO-C}(\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{COOH}$  柠檬酸

- 根据R的性质：

芳香羧酸  $\text{PhCOOH}$

脂肪羧酸  $\text{HCOOH}$

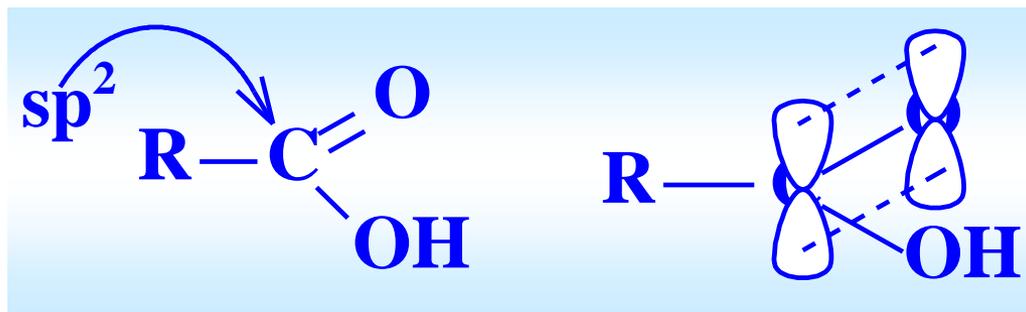
脂环羧酸 

饱和羧酸  $\text{CH}_3\text{COOH}$

不饱和羧酸  $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{COOH}$

## 二、结构

羧基C是 $sp^2$ 杂化，三个杂化轨道，分别与O, O, R成键，三个 $\sigma$ 轨道在一个平面上，键角大约是 $120^\circ$ ，碳上还剩下一个p轨道，与O上的p轨道侧面交盖，形成 $\pi$ 键。同时， $\pi$ 键又可以与羟基O的未共用电子对形成p- $\pi$ 共轭体系。共轭结果是键长部分平均化。



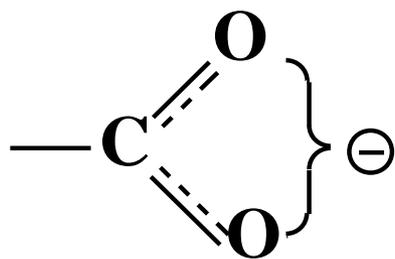
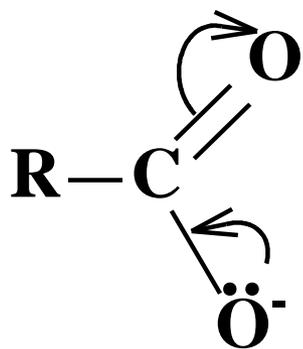
甲酸

C=O 123pm (120pm)

C-O 136pm (143pm)

两个碳氧键键长不同

当羧基离解成负离子后， $\text{O}^-$ 更容易提供电子和 $\pi$ 键发生共轭作用，三个原子各提供一个p轨道，形成一个三中心四电子的 $\pi$ 分子轨道。这样造成负电荷不是集中在一个O上，而是分散在两个O上，两个C-O键长相同，完全平均化。

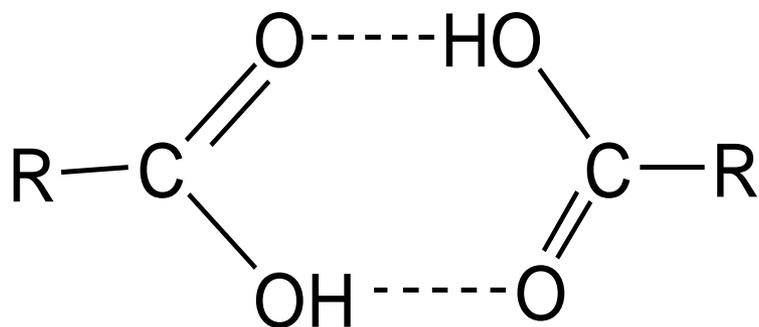


$\text{HCOO}^-$  - 两个C—O键长都是127pm，无单双键之分。

## § 12.2 羧酸的物理性质

### 一、沸点

沸点比分子量相近的醇高，这是因为羧酸分子间可以形成两个氢键而缔合成二聚体。



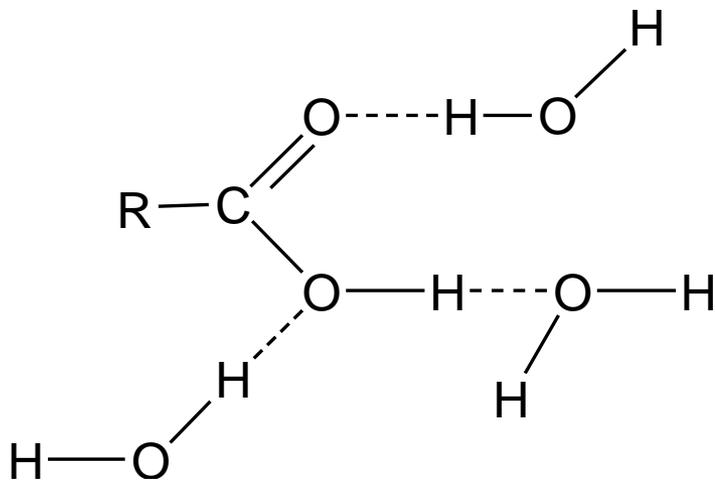
例如:  $M_{\text{甲酸}} 46$        $M_{\text{乙醇}} 46$

b.p  $100.7^{\circ}\text{C}$        $78.5^{\circ}\text{C}$

二聚体有较高的稳定性，在液态和固态时，羧酸以二聚的形式存在，甚至在气态，相对分子量小的羧酸如甲酸、乙酸仍以二聚体存在，由X-衍射证明。

所有的二元酸都是结晶化合物。

**二、溶解度：** 可与水形成氢键，C1—C4 的酸与水混溶，R增大，水溶性降低。

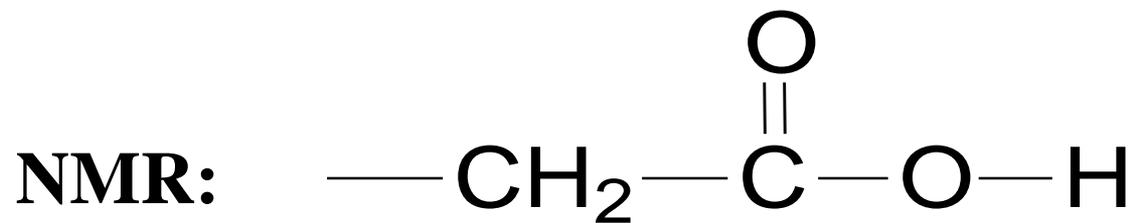


低级脂肪酸是液体，可溶于水，具有刺鼻气味。

中级脂肪酸也是液体，部分溶于水，具有难闻气味。

高级脂肪酸是蜡状固体。无味，在水中溶解度不大。





$^1\text{H}$ NMR      $\delta$      2~2.5                      10~12

$^{13}\text{C}$ NMR      $\delta$                       165~182

## § 12.3 羧酸的酸性

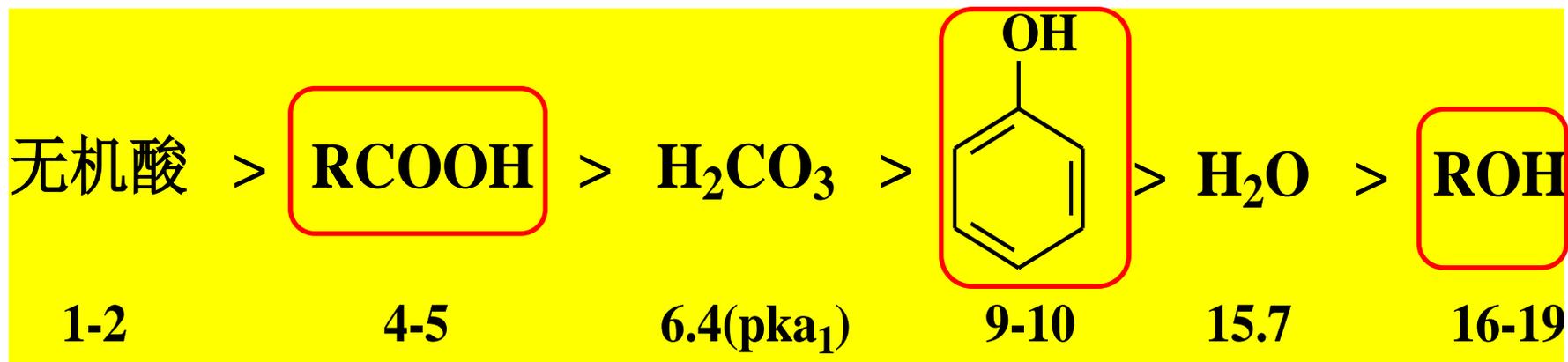
### 一、酸性

羟基氧的孤对电子与羰基的  $\pi$  电子共轭，增加了  $-\text{COO}^-$  的稳定性而显示酸性。



电离常数: 
$$K_a = \frac{[\text{RCOO}^-][\text{H}^+]}{[\text{RCOOH}]}$$
 
$$\text{p}K_a = -\log K_a$$

**$K_a$ 越大,  $\text{p}K_a$ 越小, 电离程度越大, 酸性越强**



除了无机酸，**RCOOH**在以上酸性中最强，可利用这一性质区别羧酸、苯酚和醇。

羧酸：溶于  $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaHCO}_3$

苯酚：溶于  $\text{NaOH}$

醇：都不溶

## 二、影响酸性强弱的因素

### 1、诱导效应



|     |                          |                            |                            |                           |
|-----|--------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|     | $\text{CH}_3\text{COOH}$ | $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ | $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$ | $\text{Cl}_3\text{CCOOH}$ |
| pKa | 4.76                     | 2.86                       | 1.26                       | 0.64                      |

诱导效应随距离增加迅速下降，超过三个碳忽略不计。

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{COOH}$ | $\text{CH}_3\overset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{CH}_2\text{COOH}$ | $\overset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ |
| 2.82   | 4.41   | 4.70   | 4.82   |

取代基诱导效应的强弱顺序有如下规律：

A. 与C直接相连的原子，同一主族从上往下吸电子诱导效应降低，同一周期自左向右诱导效应增加。

**-I: F > Cl > Br > I**

**OR > SR**

**F > OR > NR<sub>2</sub> > CR<sub>3</sub>**

**FCH<sub>2</sub>COOH > ClCH<sub>2</sub>COOH > BrCH<sub>2</sub>COOH > ICH<sub>2</sub>COOH > CH<sub>3</sub>COOH**

**pKa          2.66                          2.86                          2.90                          3.18                          4.76**

B. 与C直接相连的基团不饱和程度越大，吸电子能力越强，由于不同的杂化状态  $sp$ ,  $sp^2$ ,  $sp^3$ , 杂化轨道中s成分越多，吸电子能力越强。



|     |      |      |      |      |
|-----|------|------|------|------|
| pKa | 3.32 | 4.35 | 4.31 | 4.82 |
|-----|------|------|------|------|

C. 带正电荷的基团具有吸电子诱导效应，带负电荷的基团具有给电子诱导效应。



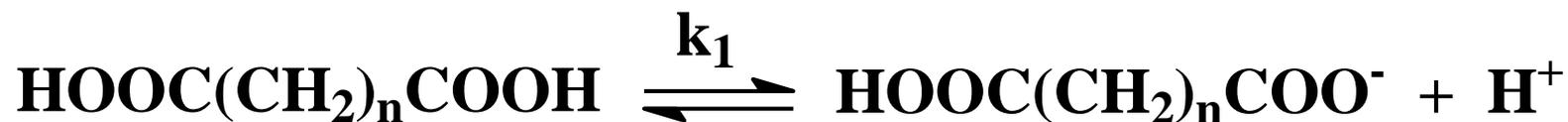
|     |      |      |      |
|-----|------|------|------|
| pKa | 5.70 | 4.88 | 1.83 |
|-----|------|------|------|

## D. 烷基具有给电子的诱导效应和超共轭效应。

|          |                      |                                      |  |                                       |
|----------|----------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|
| HCOOH    | CH <sub>3</sub> COOH | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOOH |
| pKa 3.77 | 4.76                 | 4.88                                 | 4.86                                   | 5.05                                  |

烷基取代羧酸的酸性变化不太规则，可能除了电子效应、溶剂化作用外，还有其它因素在起作用。

## • 二元羧酸的酸性

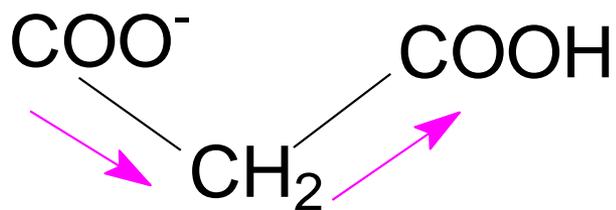


二元酸有两个离解常数 $K_1$ 和 $K_2$ ， $K_1$ 比 $K_2$ 大，因为 $\text{COOH}$ 有强吸电子效应，对另一个 $\text{COOH}$ 的离解产生影响，两个 $\text{COOH}$ 越近，影响越大。

|   | $\text{p}K_{a1}$ | $\text{p}K_{a2}$ |
|---|------------------|------------------|
| $\text{HOOC}\text{COOH}$                                | 1.27             | 4.27             |
| $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$            | 2.85             | 5.70             |
| $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 4.21             | 5.64             |
| $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ | 4.34             | 5.41             |

## 2、场效应

诱导效应是通过原子链的静电作用，还有一种空间的静电作用称为场效应，就是取代基在空间可以产生一个电场，对另一头的反应中心有影响。

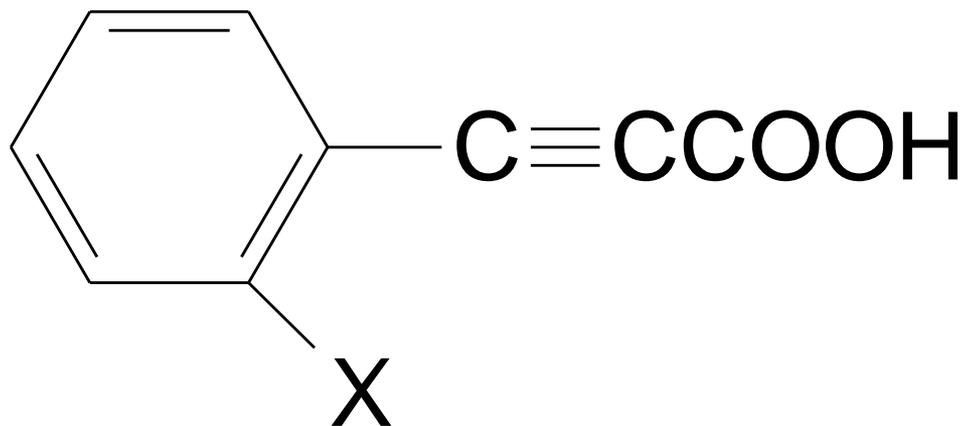


诱导效应 +I 给电子，质子不易离去；

场效应，质子不易离去；

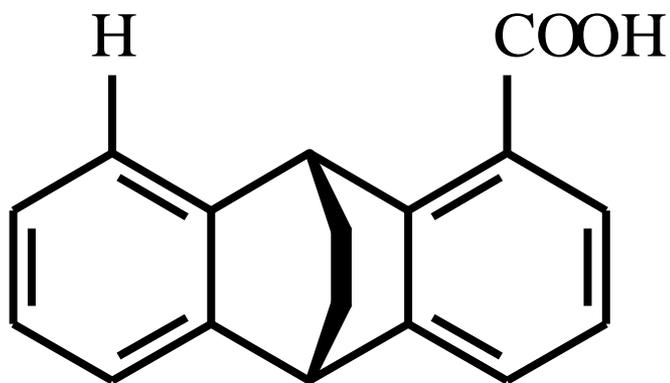
两种效应均使质子不易离去，酸性减弱。

场效应与距离的平方成反比，距离越远，作用越小；

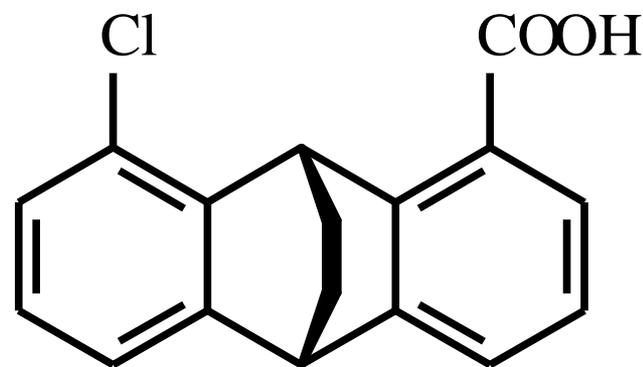


$\text{X}$ 为卤素时，诱导效应使酸性增强；

$\text{C-X}$ 偶极场效应，卤原子阻止 $\text{H}^+$ 的离去，使酸性减弱。



pKa : 6.04

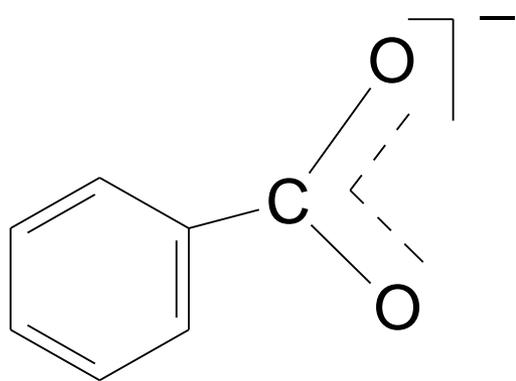


6.25

因为C-Cl键有极性，电负性较大的Cl与H距离较近，Cl<sup>δ-</sup>对H<sup>+</sup>的静电作用，使H<sup>+</sup>不易离去，降低酸性。

Cl与H的距离较远，-I很弱。

### 3、取代基对芳香酸酸性的影响



苯甲酸比一般脂肪酸酸性强（除甲酸外），它的pKa值为4.20，这是因为苯甲酸离解后，生成的 $\text{COO}^-$ 与苯环发生共轭，使负电荷分散，增加其稳定性。

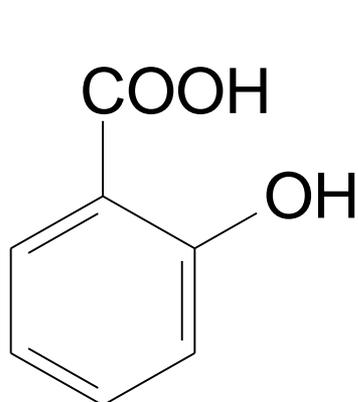
当苯环上引入取代基后，酸性将发生变化。

## 一些取代苯甲酸的pKa值

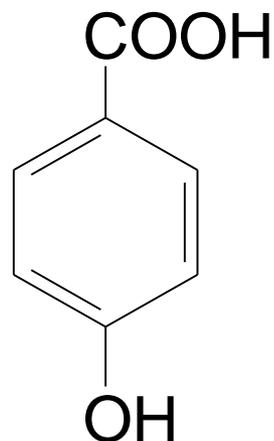
| 取代基              | pKa  |      |      |
|------------------|------|------|------|
|                  | o    | m    | p    |
| H                | 4.20 | 4.20 | 4.20 |
| CH <sub>3</sub>  | 3.91 | 4.27 | 4.38 |
| OH               | 2.98 | 4.08 | 4.57 |
| OCH <sub>3</sub> | 4.09 | 4.09 | 4.47 |
| Cl               | 2.92 | 3.83 | 3.97 |
| CN               | 3.14 | 3.64 | 3.55 |
| NO <sub>2</sub>  | 2.21 | 3.49 | 3.42 |

- 取代基在**对位**时，**共轭和诱导同时作用**，对位给电子基团使酸性减弱，吸电子基团使酸性增强。
- 取代基在**间位**时，**主要是诱导起作用**，除甲基表现为+I外，其取代酸酸性比苯甲酸弱，其余基团都表现为-I，使取代羧酸的酸性比苯甲酸强。
- 取代基在**邻位**时，**不论何种取代基都使酸性增强**，这种邻位基团对活性中心的影响称作**邻位效应**，此效应较复杂，可看作是空间效应、电子效应、氢键等总和。

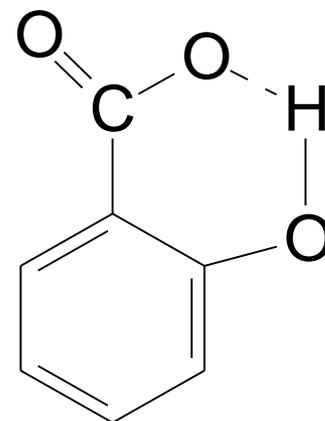
例:



pKa            2.98



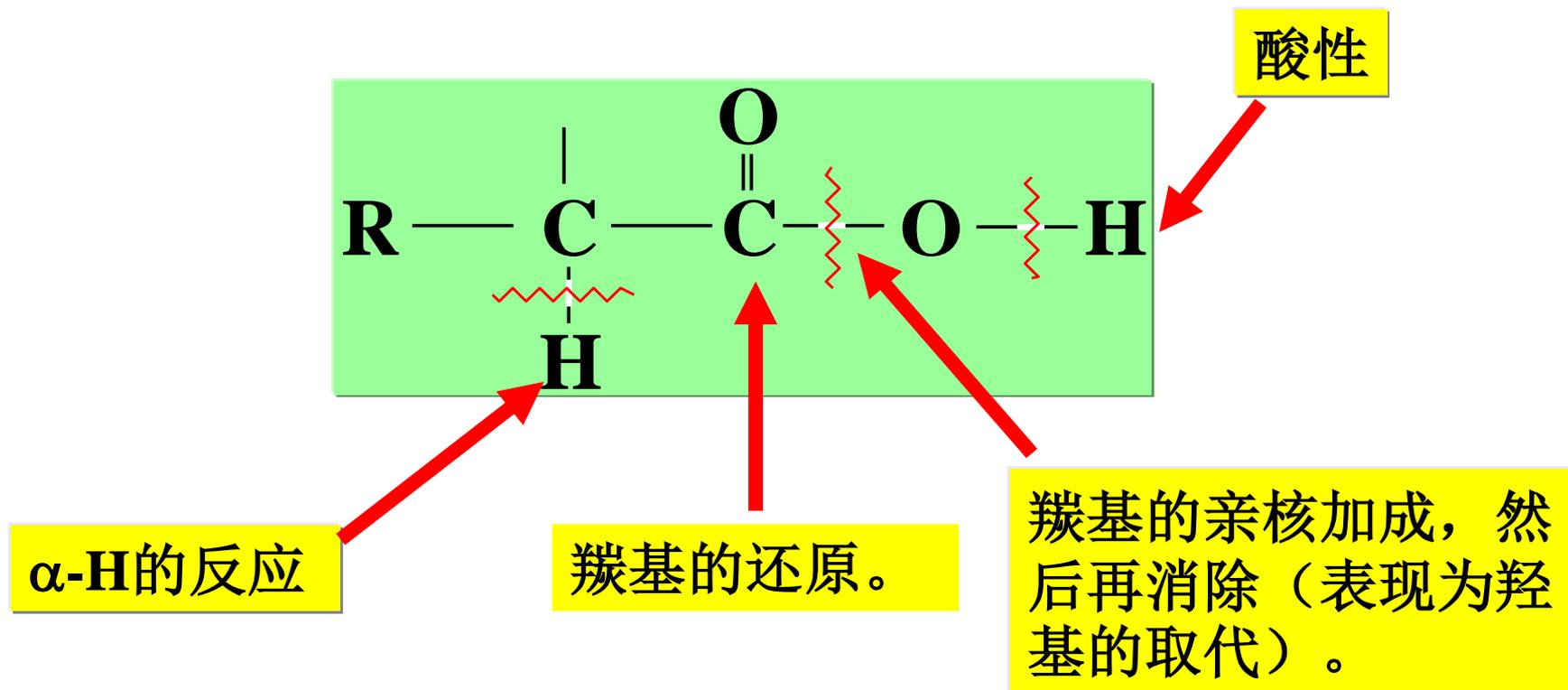
4.57



邻羟基苯甲酸的酸性比对羟基苯甲酸强得多，这是因为邻羟基苯甲酸离解后生成的 $\text{COO}^-$ ，可与OH形成分子内氢键，使 $\text{COO}^-$ 稳定。

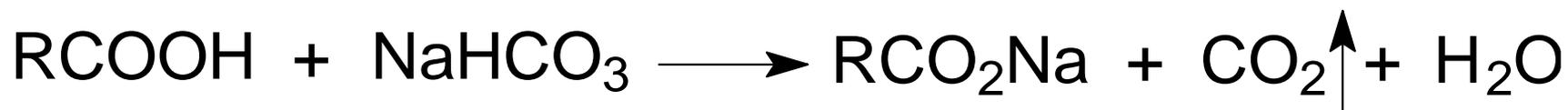
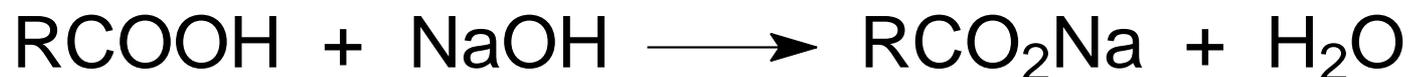
## § 12. 4 羧酸的化学性质

- 结构决定性质，**COOH**是反应中心

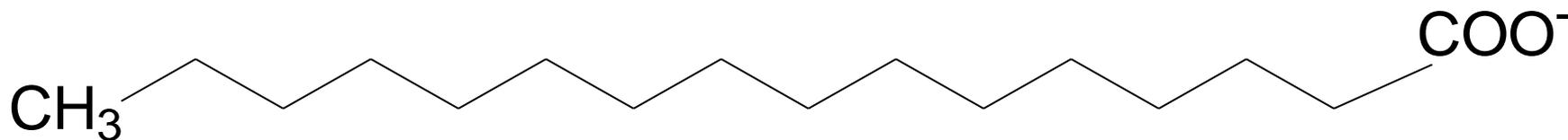


## 一、酸性:

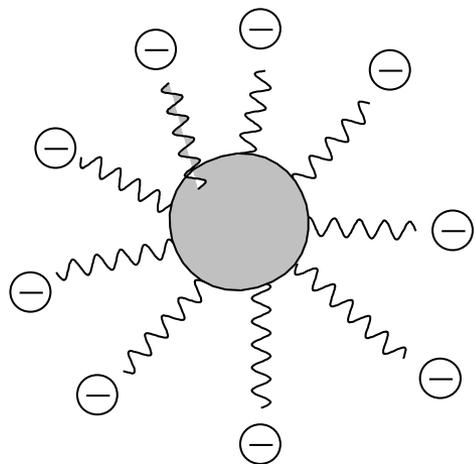
羧酸不但可与强碱反应，也可与弱碱反应成盐。



高级脂肪酸的钠盐，可用作肥皂。因为极性的 $\text{COO}^-$ 是亲水的，而长链烃基 $\text{R}$ 是亲油的。

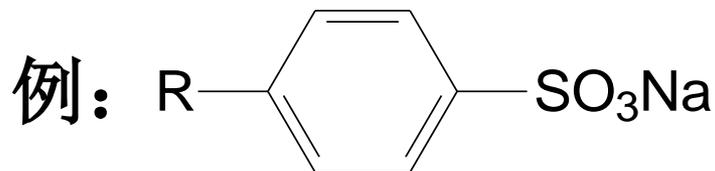


一般情况下，肥皂溶于水形成离子胶束，洗涤时，大的烃基伸入油污，亲水的 $\text{COO}^-$ 溶于水中，揉搓振动下使油污乳化达到清洁衣物的目的。

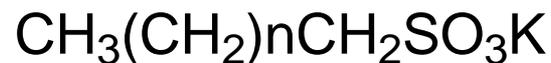


在**硬水**中洗涤不理想，因为可与水中的 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 等生成相应盐的沉淀。

人们合成了不与 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 生成沉淀的洗涤剂，它们都是**磺酸盐**类。



带支链烷基



直链烷基

## 羧酸盐的性质:

### A. 羧酸盐是固体

### B. 羧酸盐的溶解度

钠、钾、铵盐可溶于水，重金属盐不溶于水。

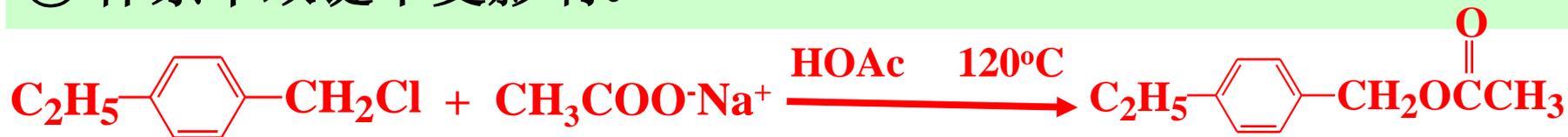
### C. 羧酸根具有碱性和亲核性, 能与活泼卤代烷发生取代反应



① 是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。适用于 $1^\circ$   $\text{RX}$ 和苄基型 $\text{RX}$ 。

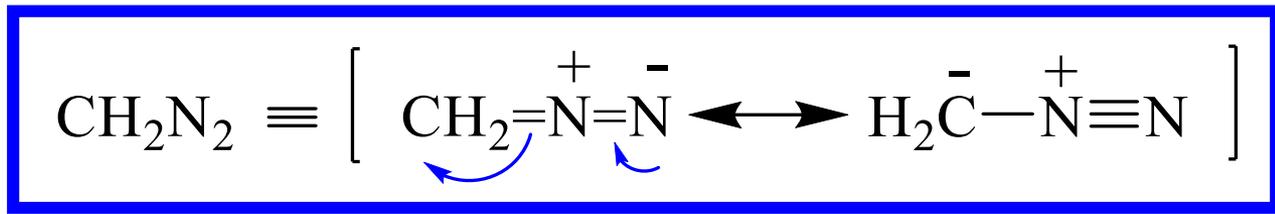
② 常用钠盐。(有时也用 $\text{Ag}$ 盐, 优点: 速率快。缺点: 太贵。)

③ 体系中双键不受影响。



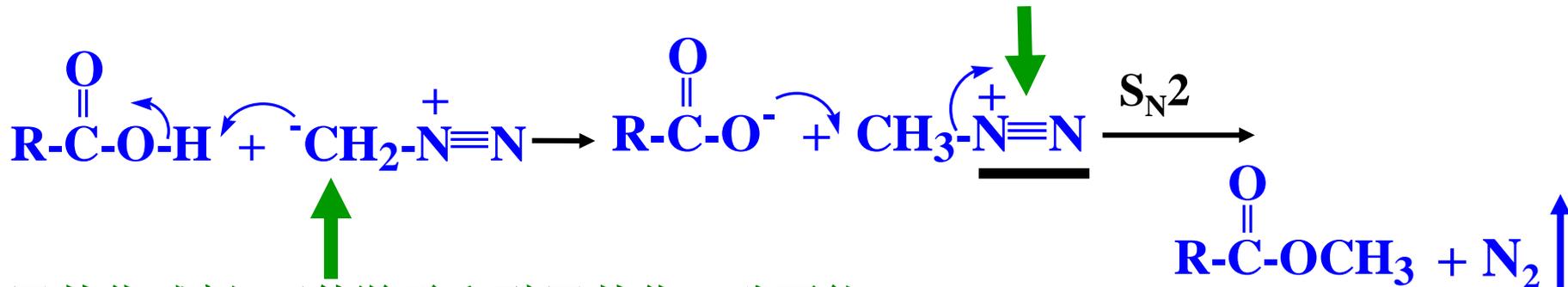
# 羧酸与重氮甲烷的反应

重氮甲烷的共振式:

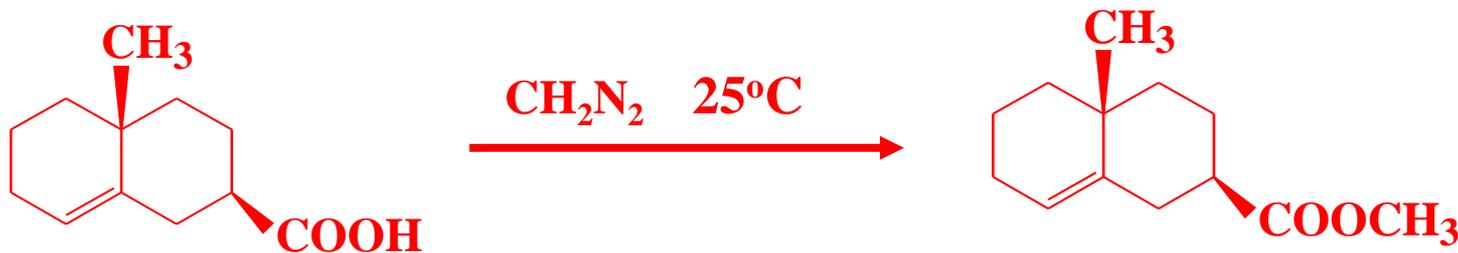


反应机理:

正性极强, 易发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 是最好的离去基团。



甲基化试剂, 可使羧酸和酚甲基化, 醇不能。



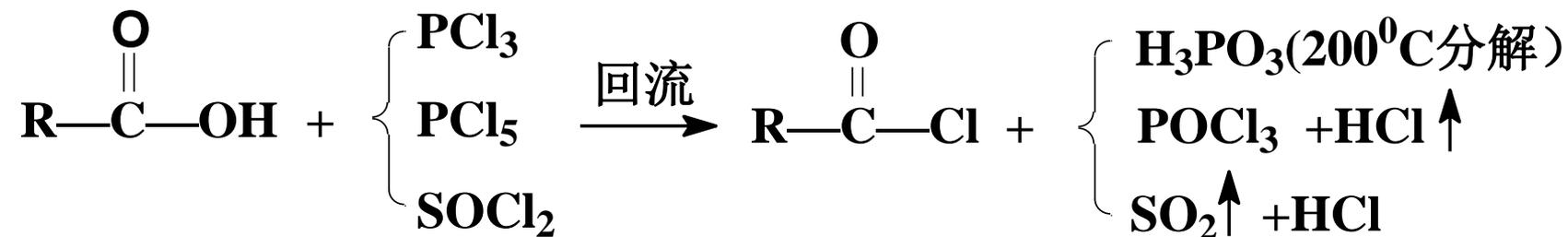
优点: 反应条件温和, 产率高 (几乎定量) 缺点: 贵、毒、易爆炸。

## 二、羧基的反应

### 1、羟基的取代:

羧酸具有羰基，由于羟基给电子性能，降低了羰基活性，不如醛、酮的羰基活泼，在一定条件下可被亲核试剂进攻，发生加成-消除反应，结果使C-O断裂，羟基被其它基团取代，生成羧酸衍生物。

### 酰卤:

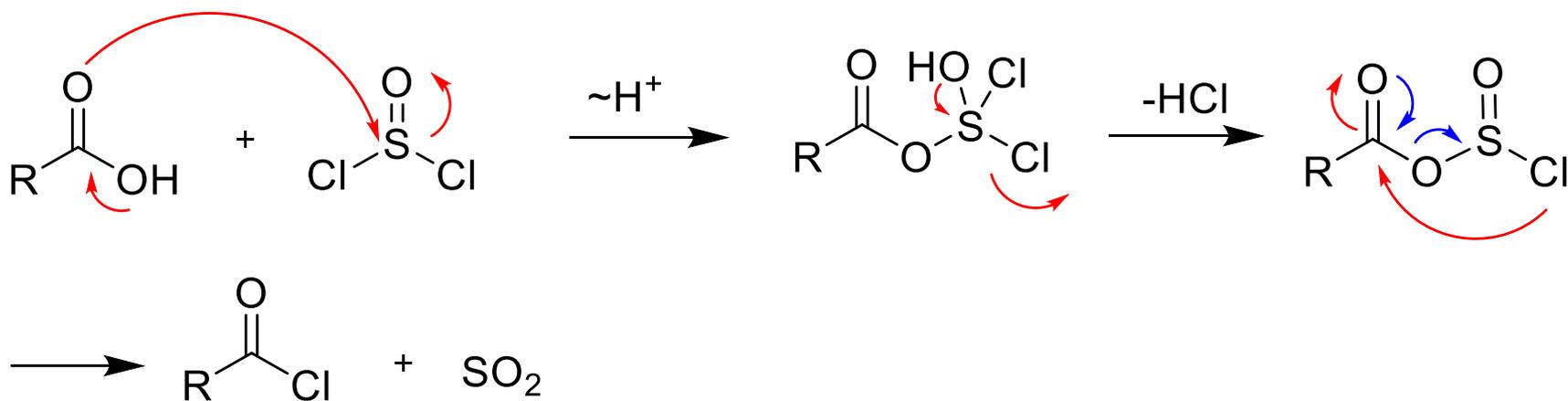


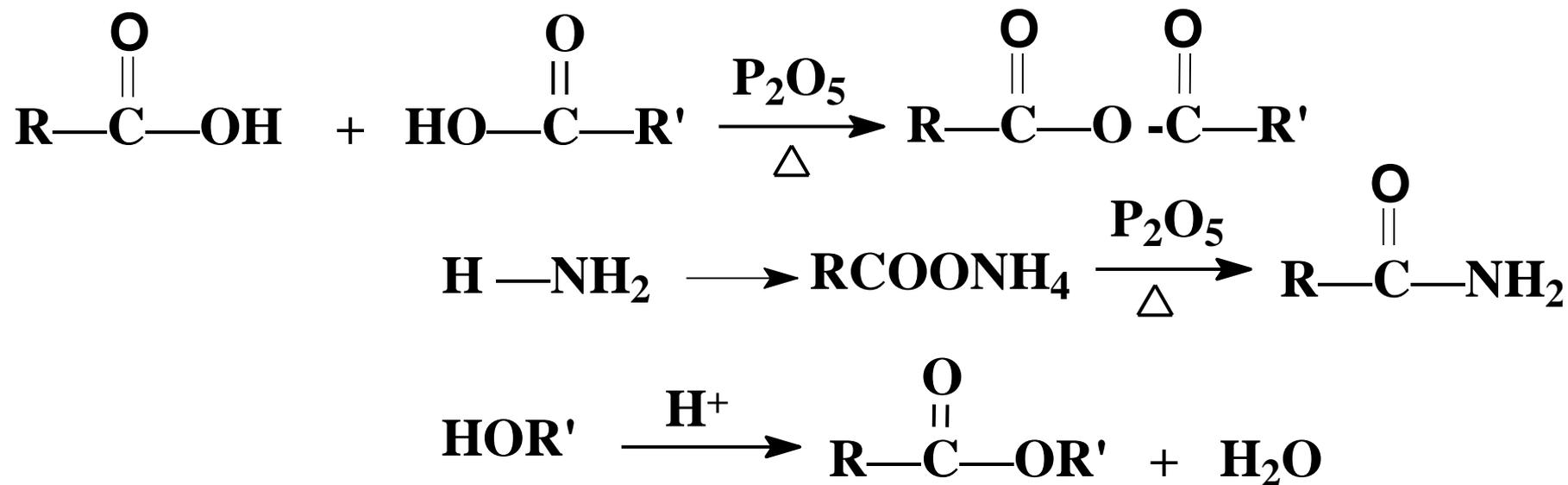
制备酰卤最方便方法是用 $\text{SOCl}_2$ , 副产物都是气体, 易分离, 并且过量 $\text{SOCl}_2$ 可以除去 $\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{RCOCl}$ 对 $\text{H}_2\text{O}$ 敏感)

制备分子量小的 $\text{RCOCl}$ 时, 用 $\text{PCl}_3$ , 产物酰氯可蒸出。

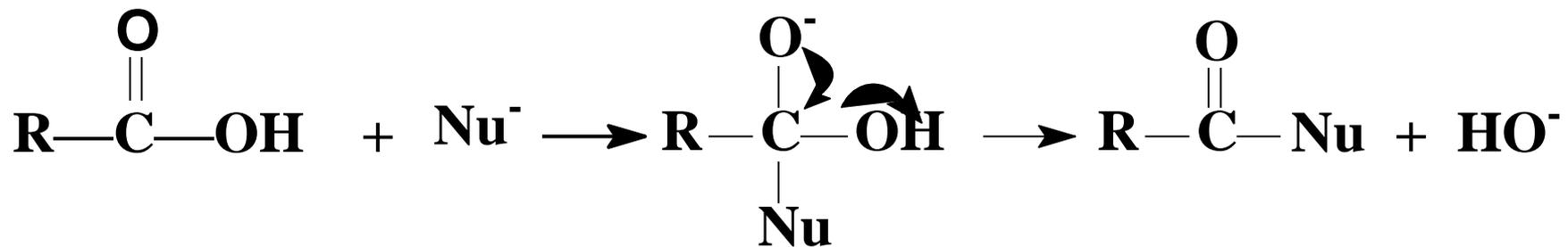
制备分子量大的 $\text{RCOCl}$ 时, 用 $\text{PCl}_5$ , 蒸馏去除副产物。

与 $\text{SOCl}_2$ 反应机理:





上述反应过程表示如下：（加成-消除历程）

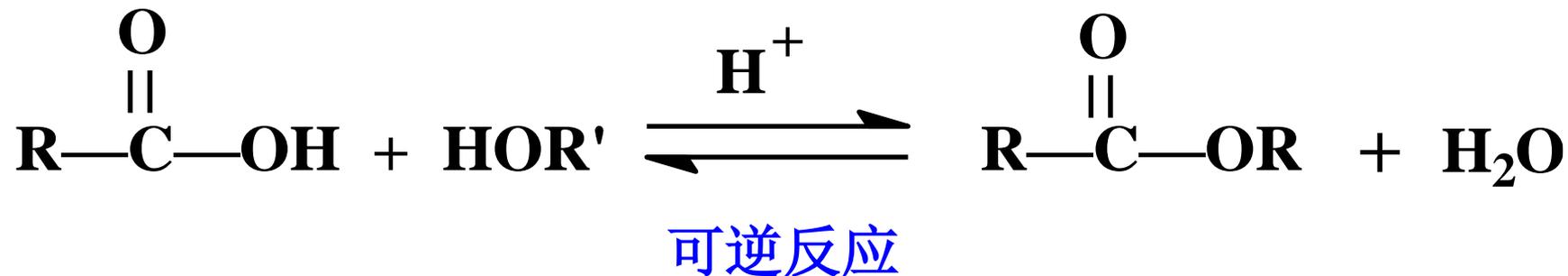


羧酸衍生物

**注意：**由于COOH的羰基与羟基共轭，降低了羰基碳的亲电能力，一些很容易与醛、酮反应的亲核试剂，都不易与羧酸反应，**需要酸或碱催化。**

重点讨论酯化反应。

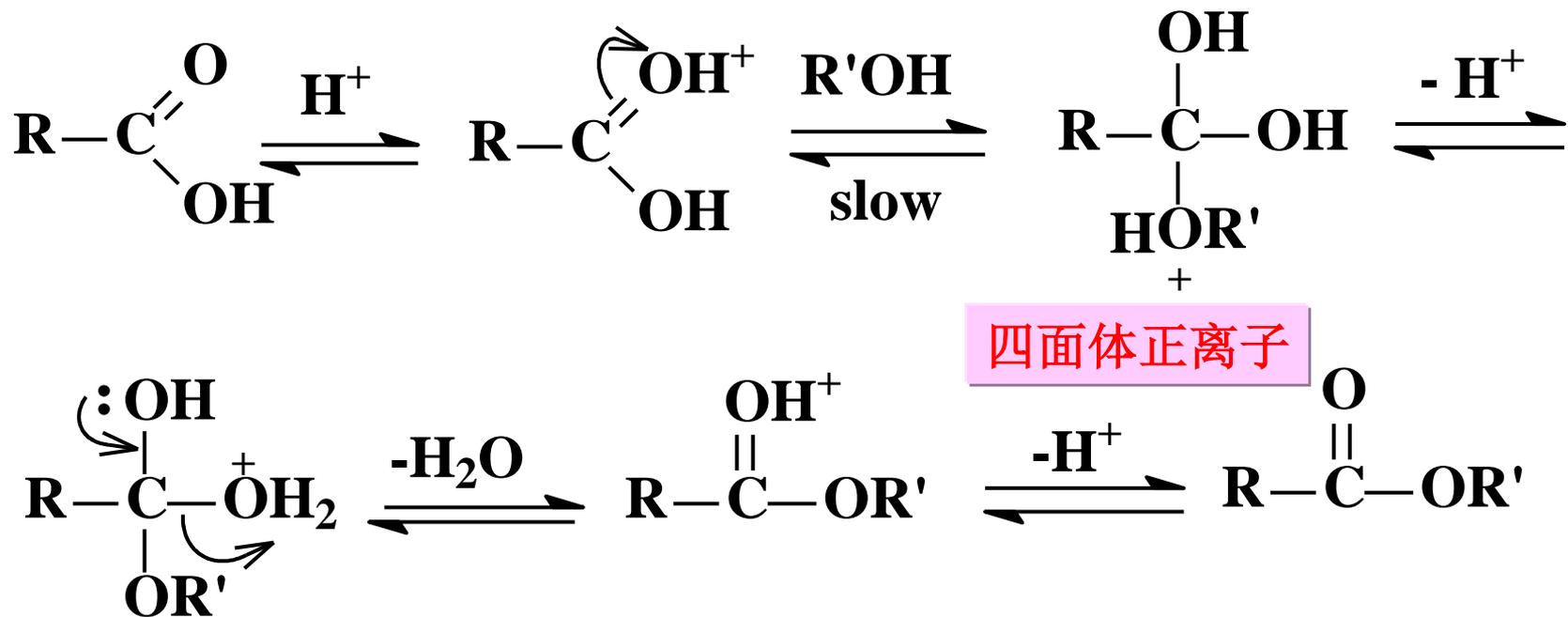
羧酸和醇在少量酸（ $\text{H}_2\text{SO}_4$ 或 $\text{HCl}$ ）存在下，反应生成酯，叫作酯化反应。



提高产率的方法：

- 1、原料过量（根据酸或醇的价格），
- 2、移走水（采用水份分离器）。

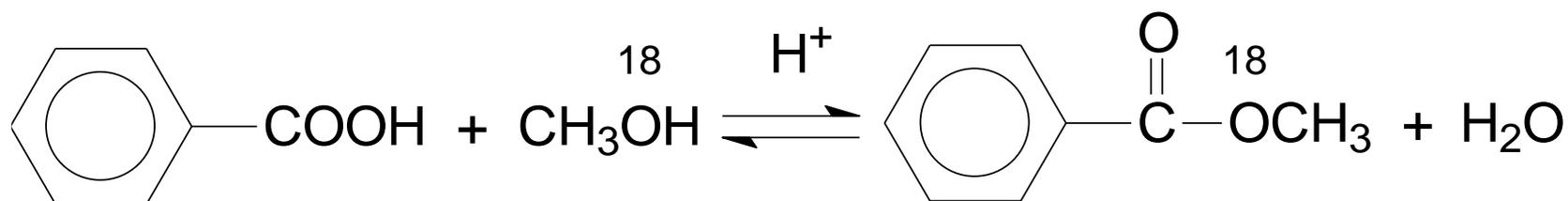
## 酯化反应的三种机理：A 加成-消除历程：



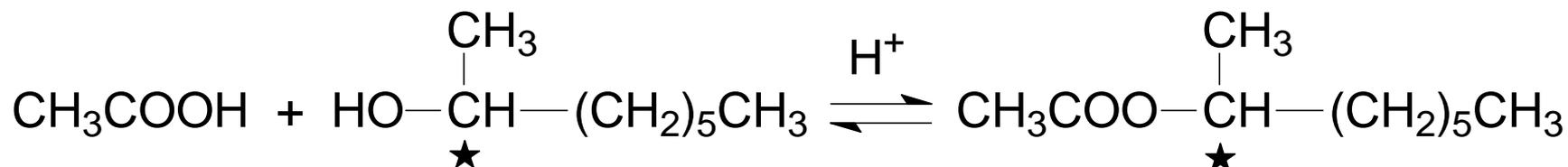
1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>醇酯化，羧酸提供的-OH。

决速步骤与酸和醇的浓度有关，类似S<sub>N</sub>2反应。

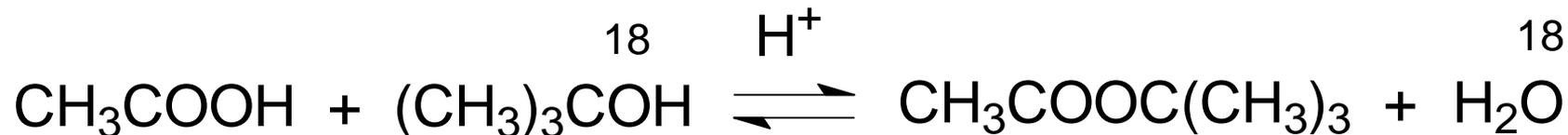
## 同位素标记实验:



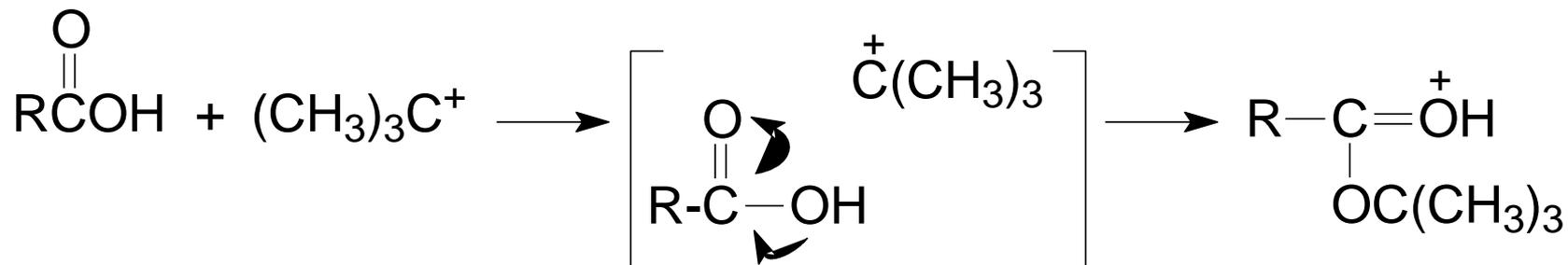
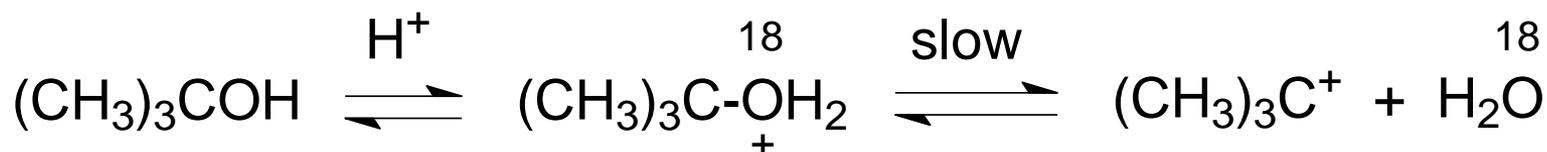
## 光活性的醇反应:



## B 碳正离子历程: 3°醇酯化时, 醇提供-OH



历程:



决速步骤只与醇的浓度有关, 类似S<sub>N</sub>1反应;

酯化速度与RCOOH和ROH的结构有关。

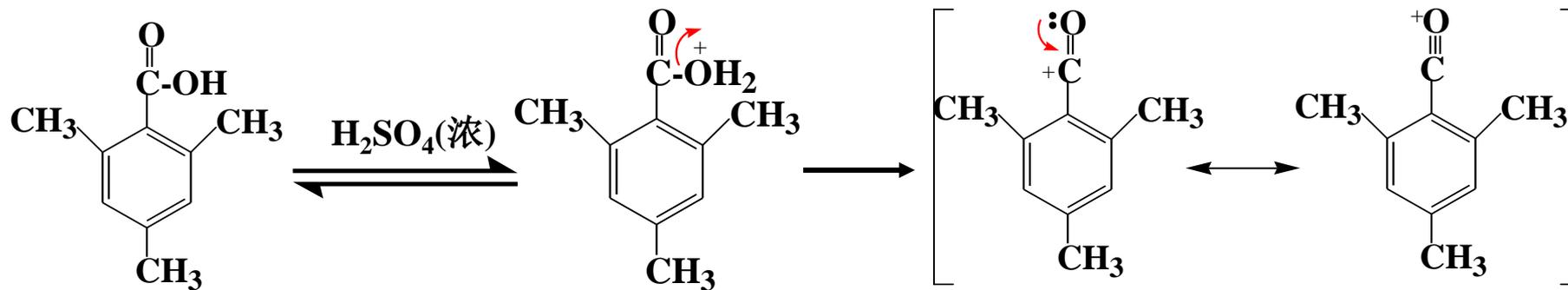
反应活性顺序：

相同的酸： $1^\circ\text{ROH} > 2^\circ > 3^\circ$

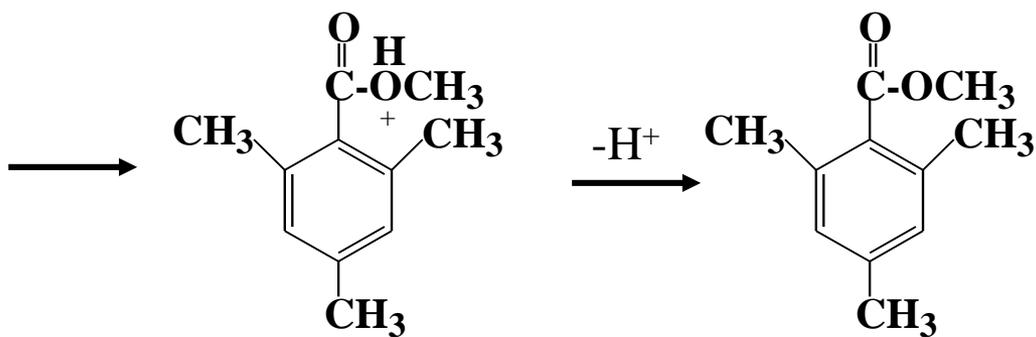
相同的醇：

$\text{CH}_3\text{COOH} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH} > (\text{CH}_3)_2\text{CHCOOH} > (\text{CH}_3)_3\text{CCOOH}$

## C 酰基正离子历程（消除加成历程）



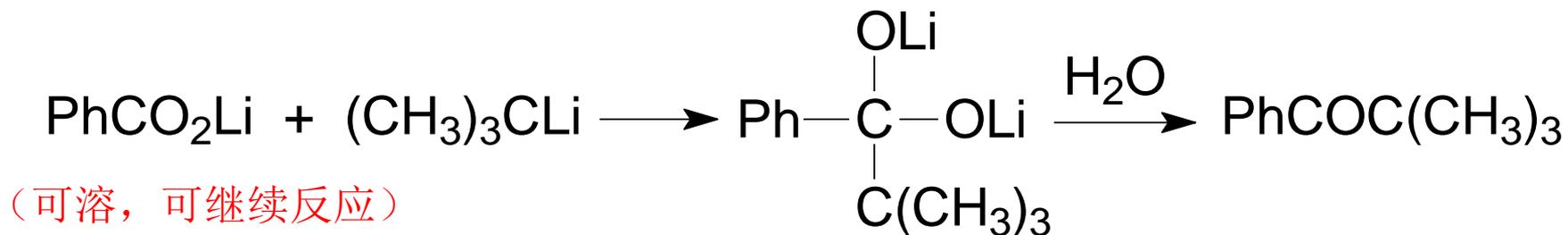
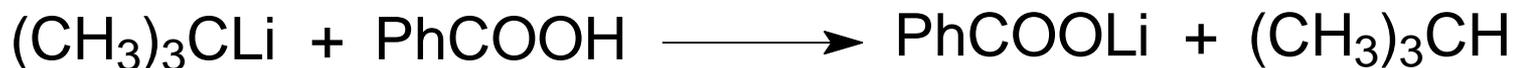
属于S<sub>N</sub>1机制。



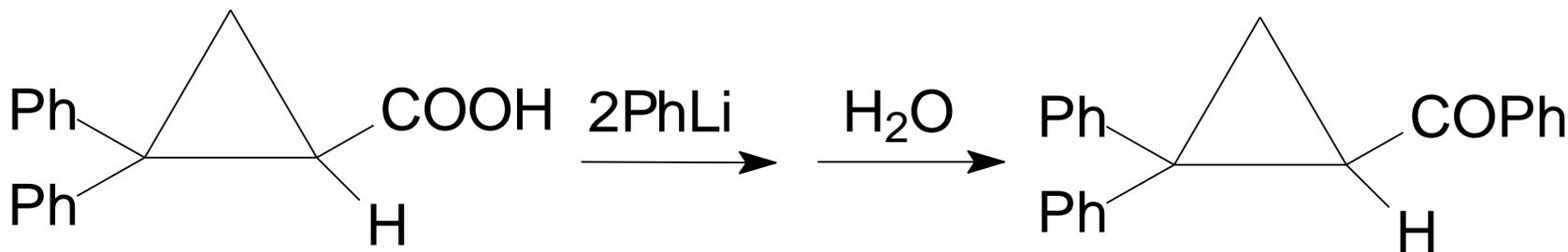
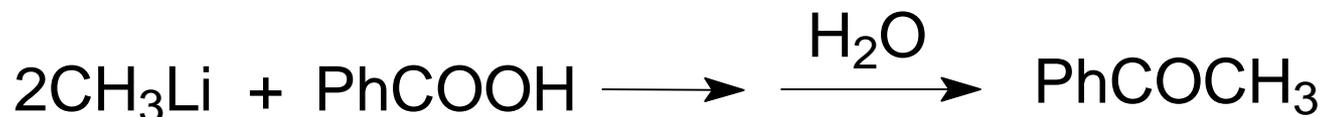
78%

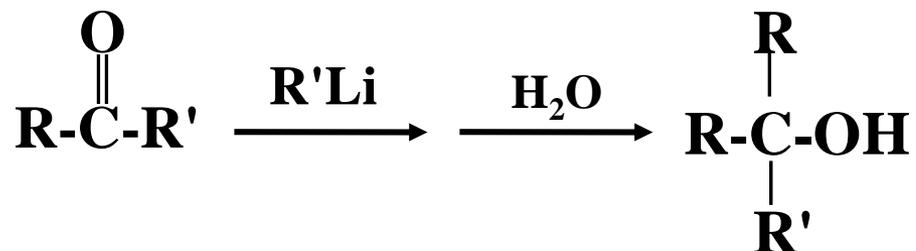
仅有少量空间位阻大的羧酸按此反应机理进行。

## 2、与金属化合物反应



有机锂是直接转化 $\text{RCOOH}$ 为 $\text{RCOR}'$ 的一种试剂。





羧酸与有机锂试剂可以形成稳定的中间体 $\text{RR}'\text{C}(\text{OLi})_2$ ，水解得到酮，过量有机锂可进一步反应得到三级醇。

酯、酰氯、酸酐与有机锂试剂反应时生成的中间体不稳定，在反应过程中即分解成酮，酮比酯活泼，所以在反应体系中常得到酮与 $3^\circ\text{ROH}$ 的混合物。

反应常用溶剂：乙醚、四氢呋喃、苯等。

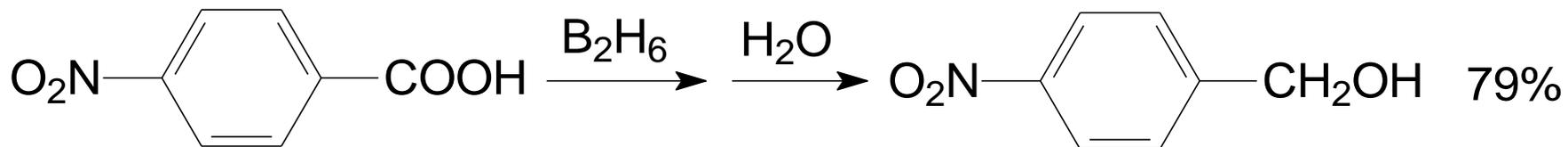
### 3、还原

一般的还原剂不易还原-COOH，但LiAlH<sub>4</sub>可以还原。



- ◆ 反应不能得到醛，因为醛比酸更易还原。
- ◆ LiAlH<sub>4</sub>还原时，常用无水乙醚、四氢呋喃做溶剂。
- ◆ LiAlH<sub>4</sub>不能还原孤立的C=C

乙硼烷也可还原羧酸。



双键可被还原。

乙硼烷与羰基化合物的反应活性顺序：

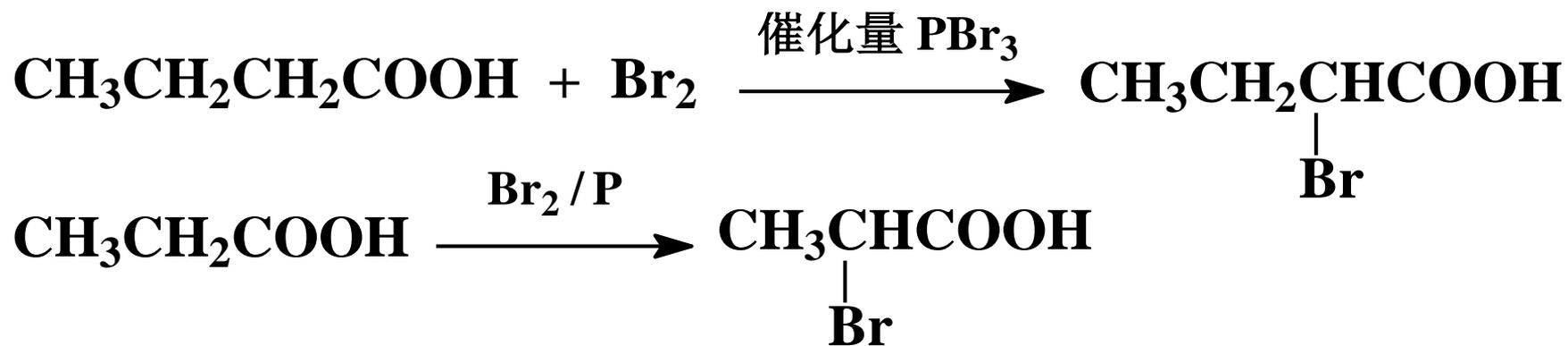


关键是硼烷与氧的络合，羰基氧的碱性越强，反应越容易。

### 三、 $\alpha$ -H的反应

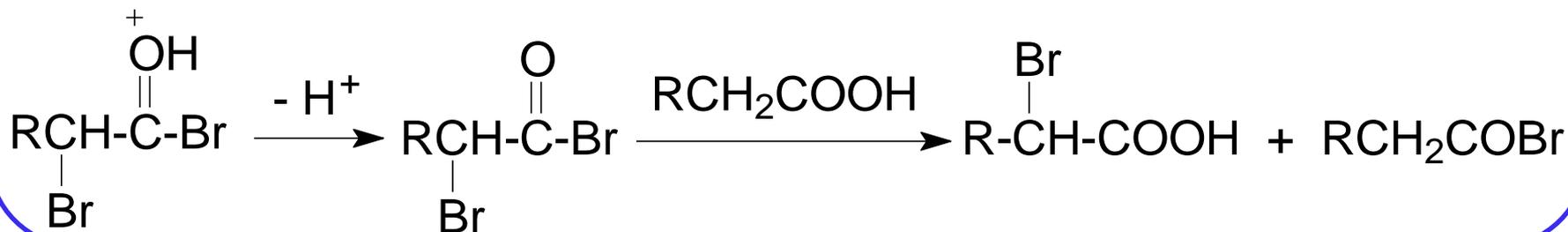
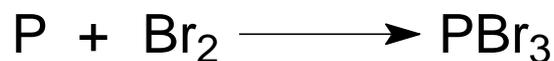
羧酸 $\alpha$ -H活性小于醛酮。

具有 $\alpha$ -H的羧酸在少量 $\text{PBr}_3$  或红磷(P) 催化下与 $\text{Br}_2$ 反应，得到 $\alpha$ -溴代产物。



赫尔-乌尔哈-泽林斯基反应  
(Hell-Volhard-Zelinski)

# 机理:

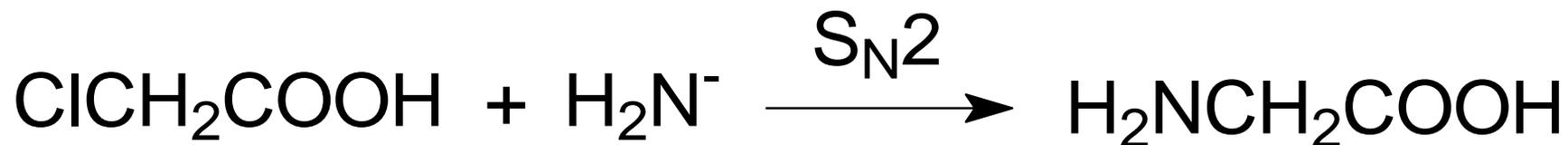


催化剂的作用是将羧酸转化为酰卤，酰卤的 $\alpha$ -H具有较高的活性而易于转变为烯醇式，从而使卤化反应发生。所以用10~30%的乙酰氯或乙酸酐同样可以起催化作用。

控制卤素用量可得一元或多元卤代酸。

碘代酸由 $\alpha$ -氯（或溴）代酸与KI反应来制备。

**应用：** 反应具有专一性——只在 $\alpha$ -位卤代并易发生，在合成上具有重要意义，卤代酸是合成其它化合物的重要中间体。

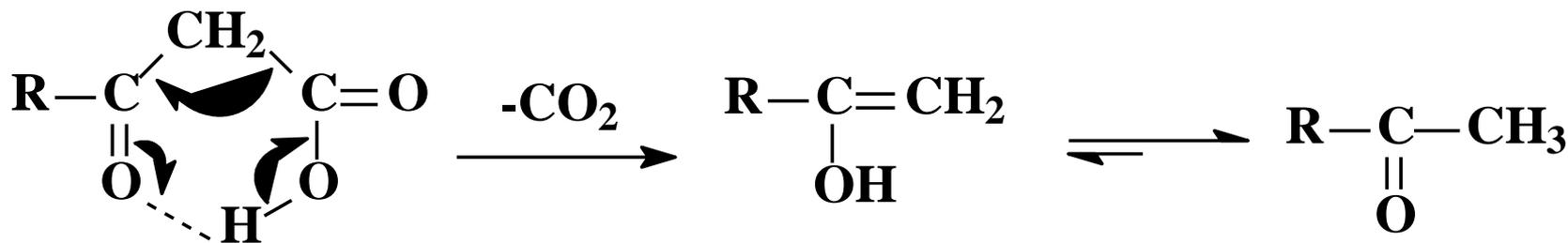
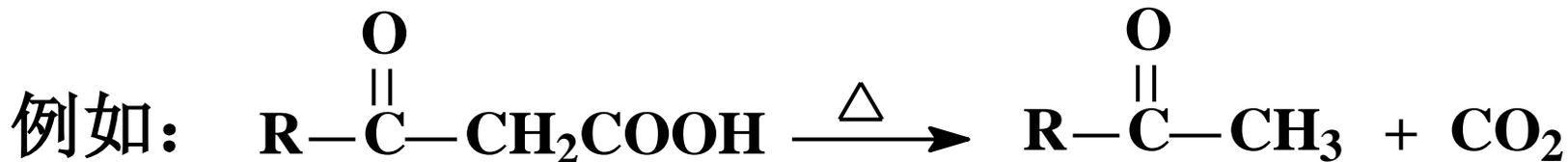


## 四、脱羧反应

### 1、羧酸的脱羧反应

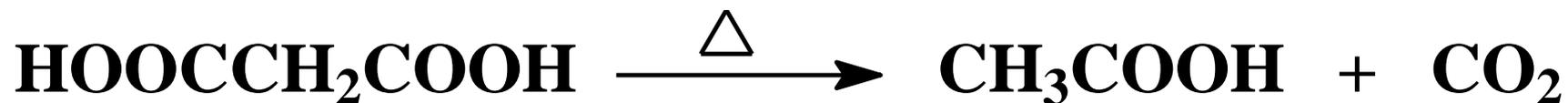
A. 脂肪酸脱羧：一般的脂肪酸不易脱羧

**a. 环状过渡态机理：**羧酸 $\alpha$ -C与不饱和碳相连。

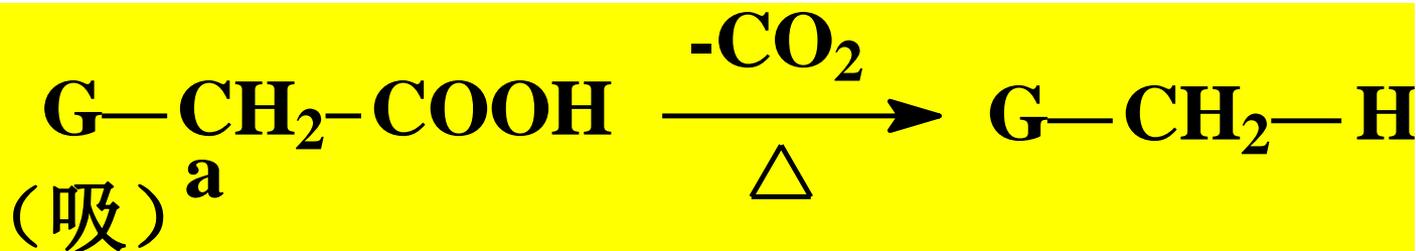


形成分子内氢键

环状过渡态机理

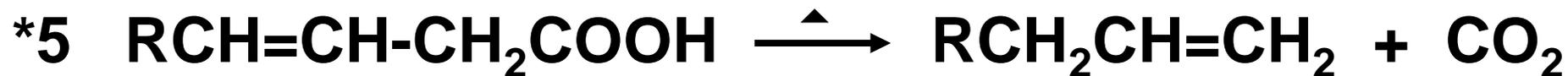
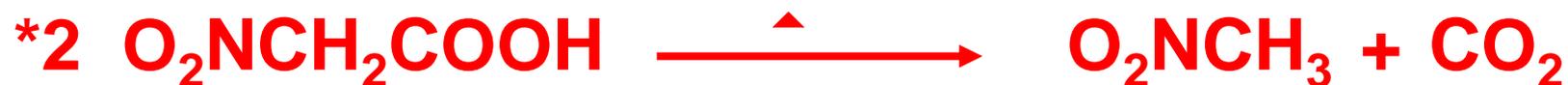


通式:

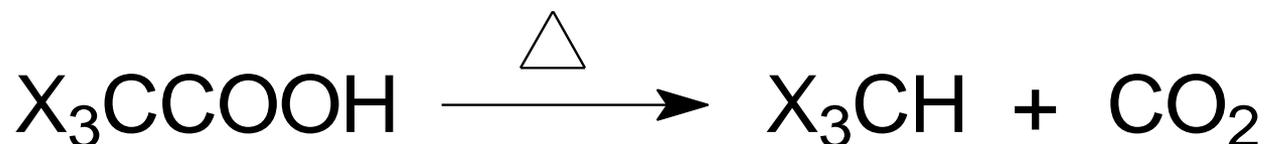


$\text{G} = \text{RCO}-, \text{HOOC}-, -\text{CN}, -\text{NO}_2, \text{Ar}-$

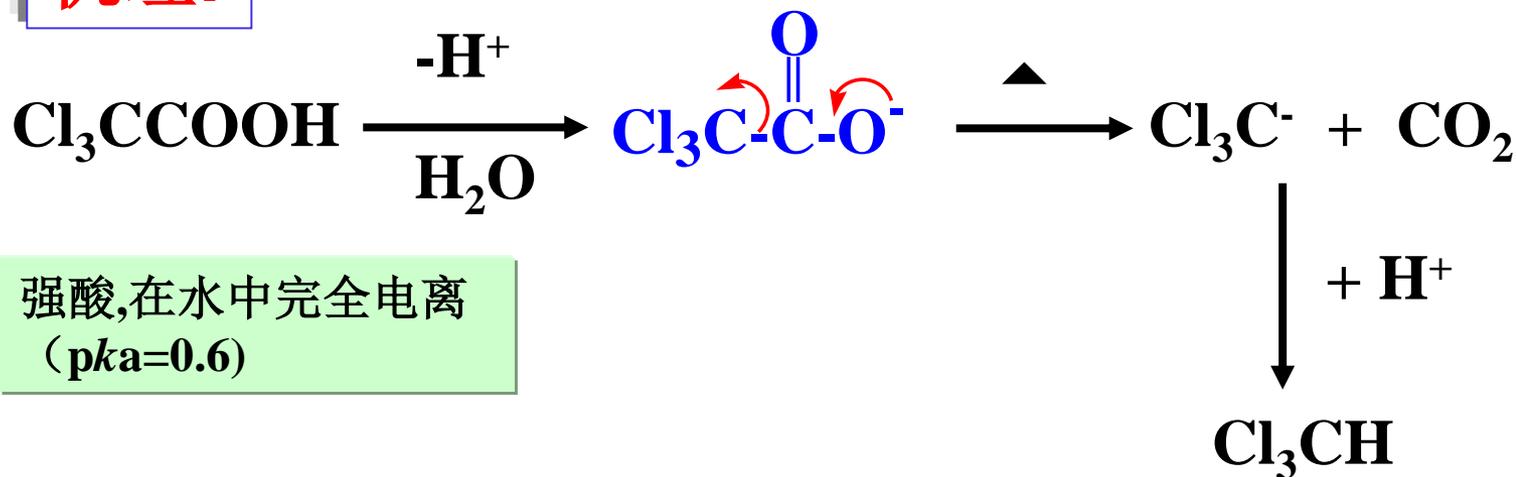
# 实 例



**b.负离子机理:** 羧基直接连有强吸电子基团。



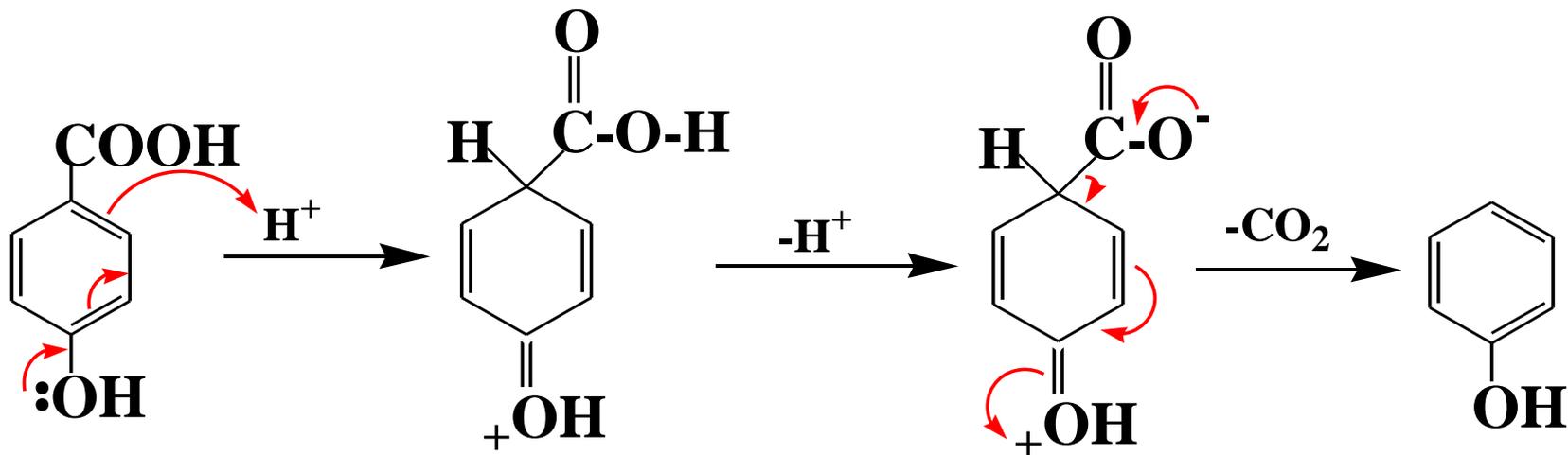
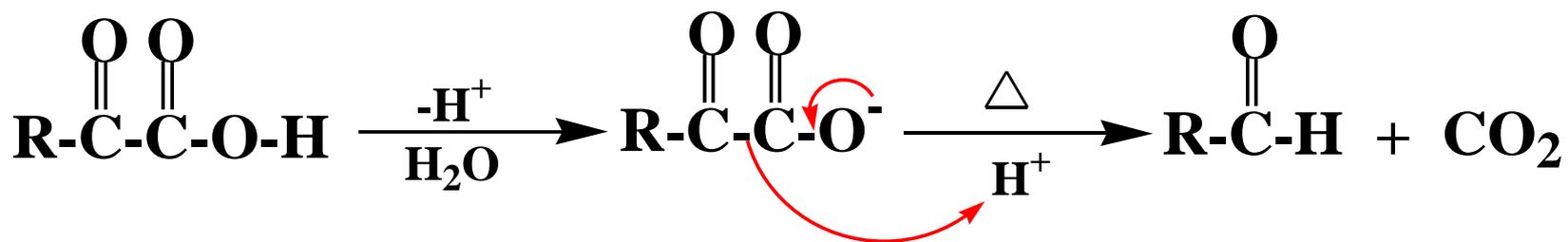
**机理:**



强酸,在水中完全电离  
( $pK_a=0.6$ )

强酸易通过负离子机理脱羧。

# 实 例

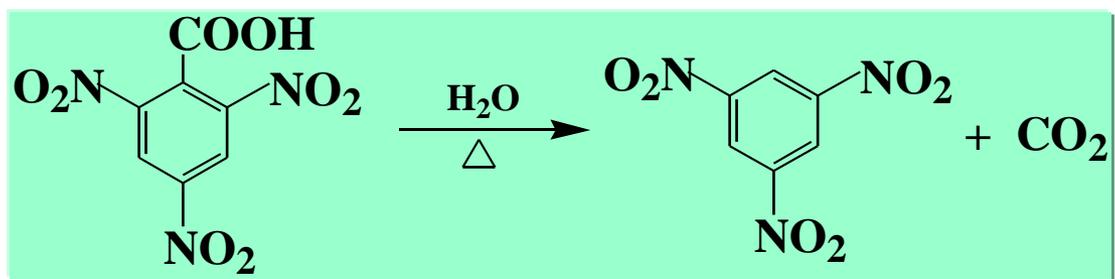


邻对位有给电子的芳香羧酸，在强酸( $\text{H}_2\text{SO}_4$ )作用下也能脱羧。

## B. 芳香羧酸脱羧

(1) 羧基邻对位有给电子基团的芳香羧酸，在强酸作用下按负离子机理脱羧。

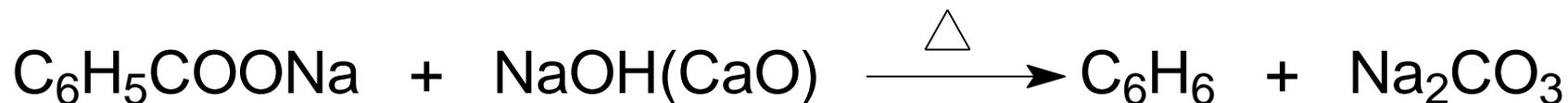
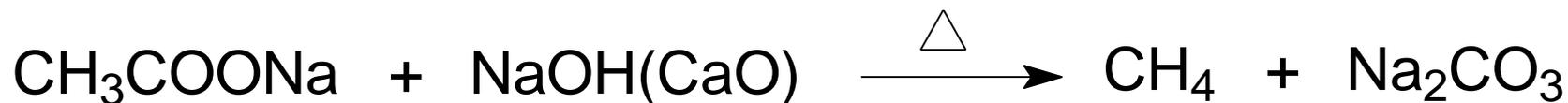
(2) 强的芳香酸不需要催化剂，在H<sub>2</sub>O中加热即可脱羧。



(3) 一般芳香羧酸脱羧需要用石灰或Cu做催化剂。

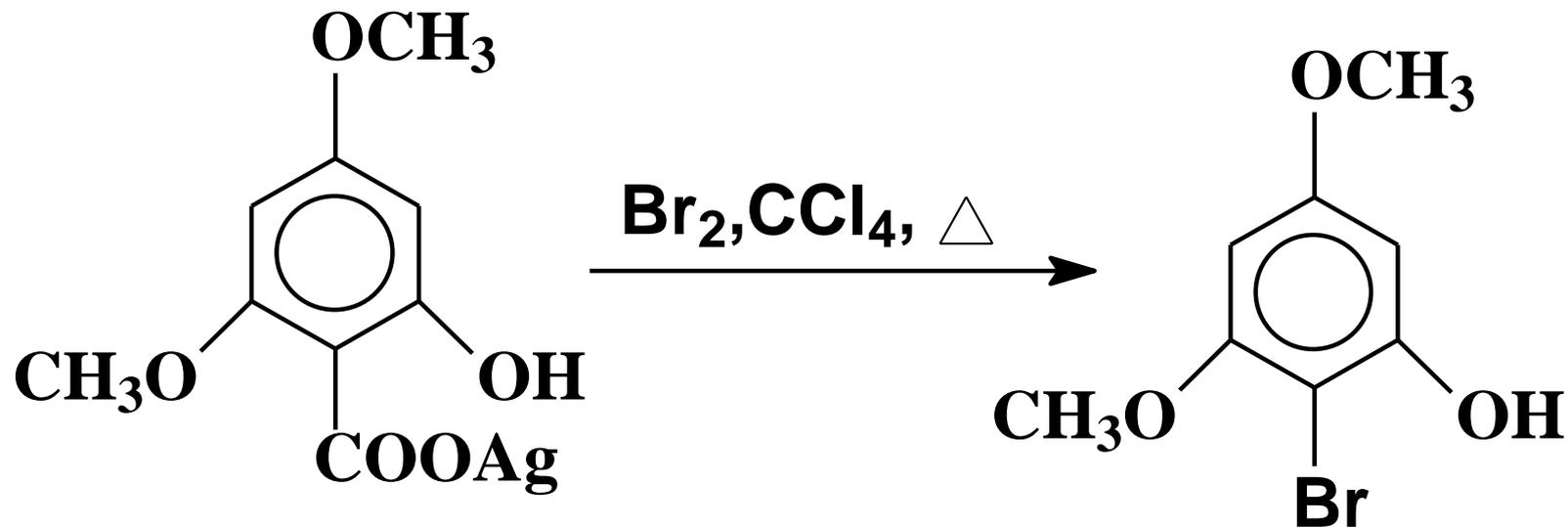
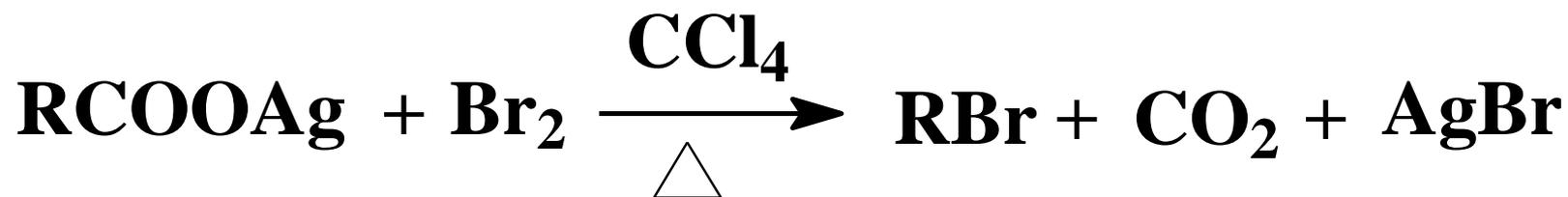
## 2、羧酸盐的脱羧反应

一般的脂肪酸不易脱羧，而羧酸盐在一定条件下却能完成这类反应。

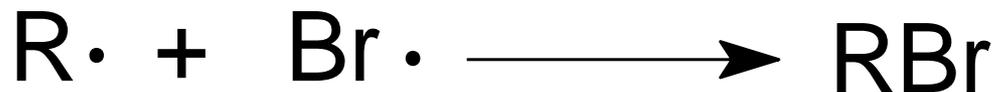
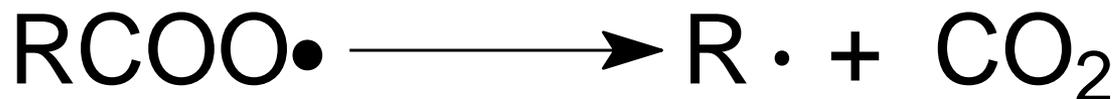
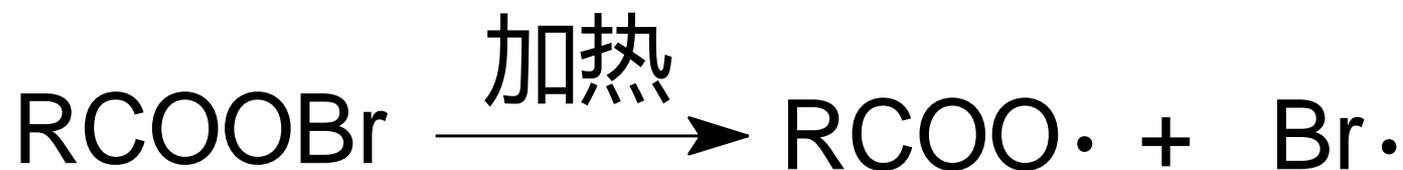
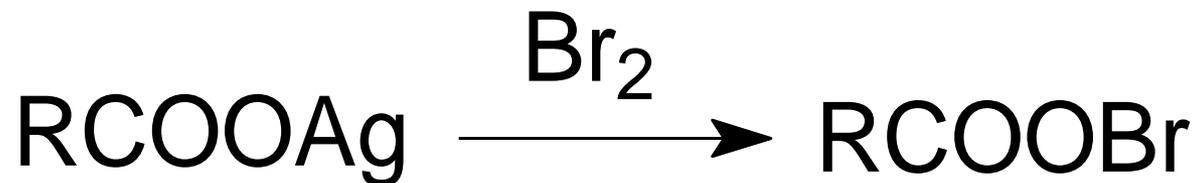


芳香酸盐比脂肪酸盐脱羧容易，因为苯基可以作为吸电子基，有利于C-C键的断裂。

一个在合成上有用的脱羧反应称为**Hunsdiecker**反应。



## 机理：游离基历程

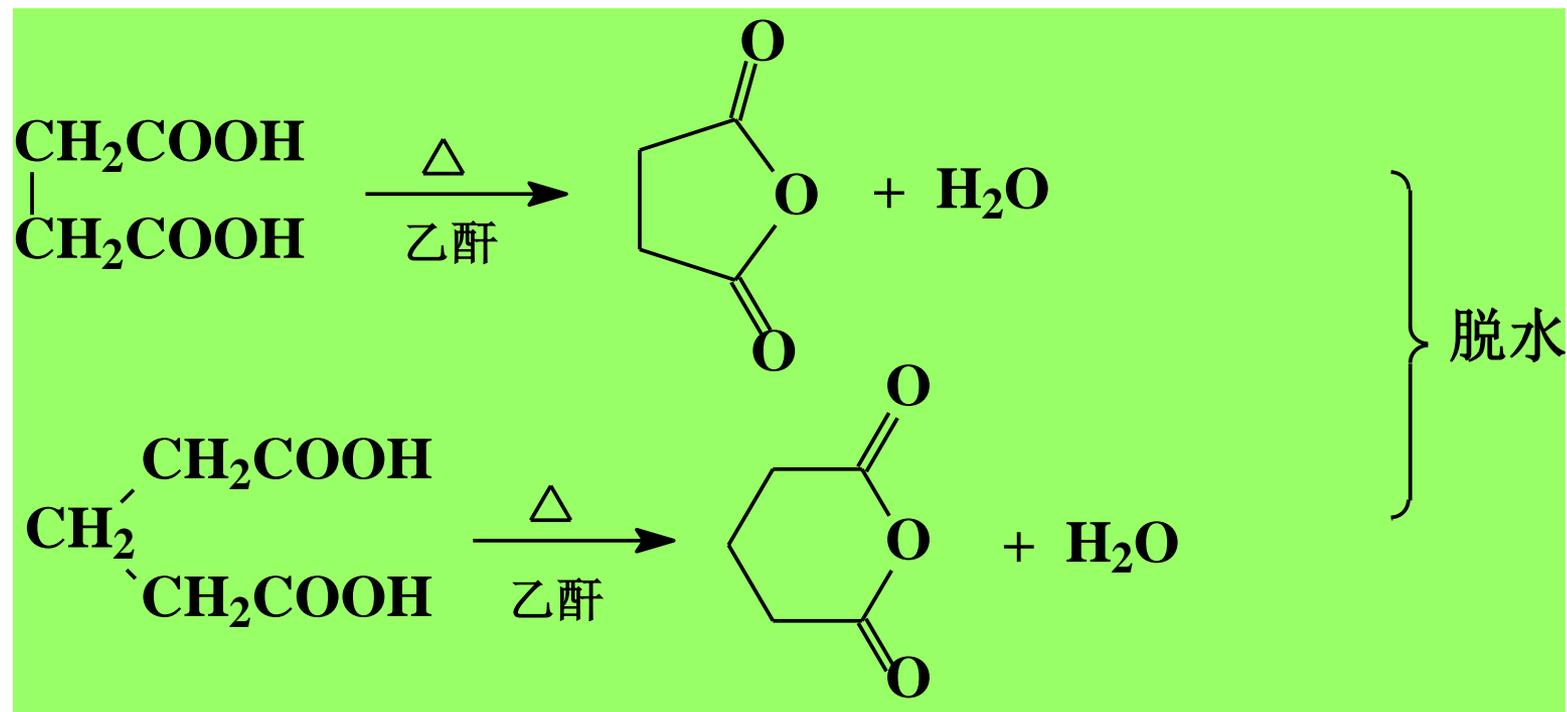
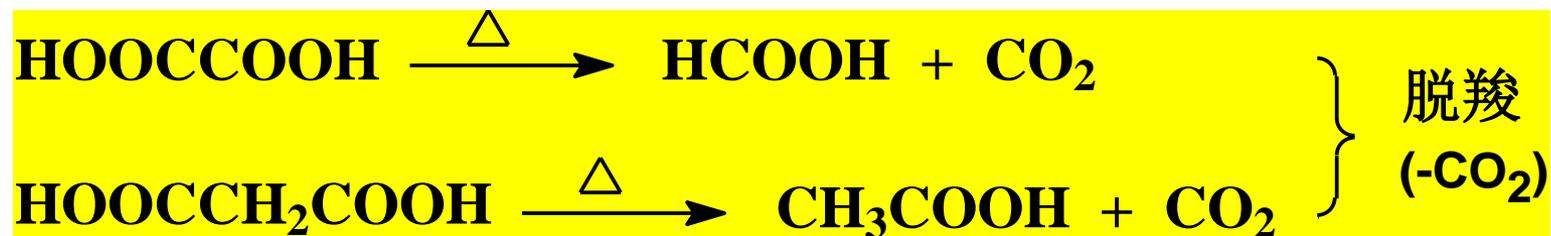


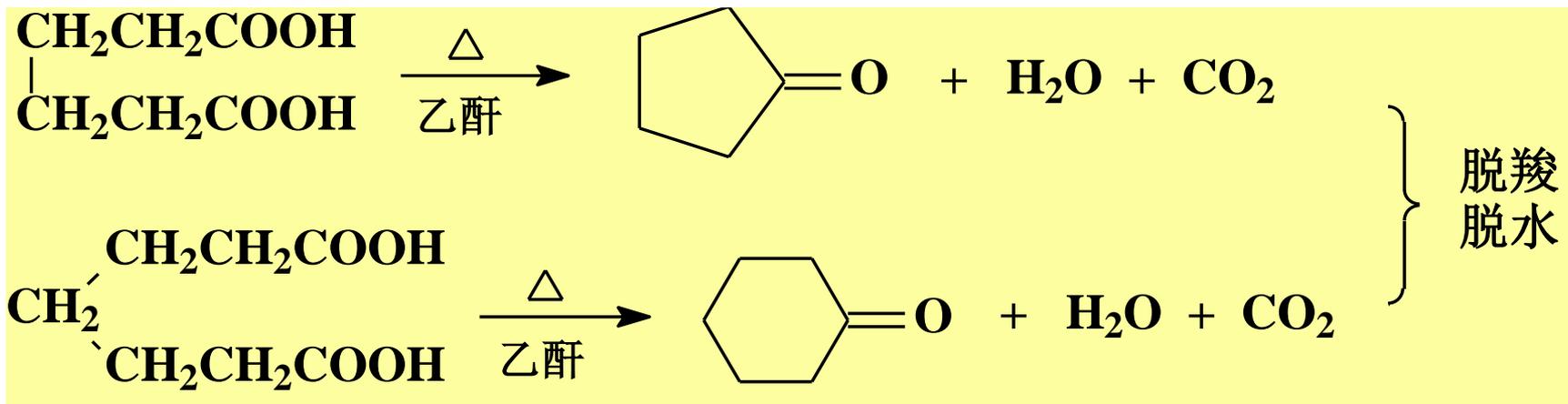
脂肪酸盐和芳香酸盐都是通过这个途径脱羧，用于制备比原料少一个碳的溴代烃。

## 羧酸盐的脱羧反应

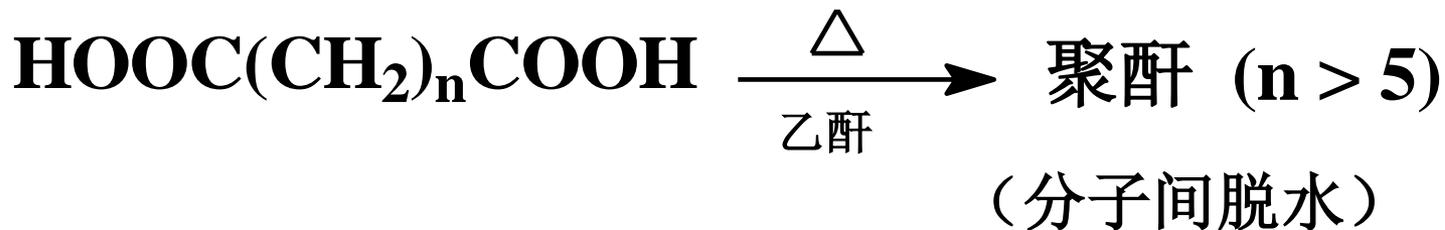
| 反应名称  | 反应式  | 适用范围                      |
|-------|--|---------------------------|
| 柯尔伯法  | $2\text{CH}_3\text{COONa} \xrightarrow[2\text{H}_2\text{O}]{\text{电解}} \text{C}_2\text{H}_6 + \text{CO}_2 + \text{NaOH} + \text{H}_2$                                      | 10C左右的羧酸最好                |
| 汉斯狄克法 | $\text{RCH}_2\text{COOH} \xrightarrow{\text{AgNO}_3 \text{ KOH}} \text{RCH}_2\text{COOAg}$ $\xrightarrow[\text{CCl}_4]{\text{Br}_2 \text{ } \Delta} \text{RCH}_2\text{Br}$ | 产率1°RX最好, 2°RX次之, 3°RX最低。 |
| 克利斯脱法 | $\text{RCH}_2\text{COOH} \xrightarrow{\text{HgO}} (\text{RCH}_2\text{COO})_2\text{Hg}$ $\xrightarrow[\text{CCl}_4]{\text{Br}_2 \text{ } \Delta} \text{RCH}_2\text{Br}$     | 产率1°RX最好                  |
| 柯齐法   | $\text{RCOOH} \xrightarrow{\text{Pb(OAc)}_4 \text{ I}_2} \text{RCOOPb(OAc)}_3$ $\xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_6]{\text{LiCl} \text{ } \Delta} \text{RCI}$                | 产率1°、2°、3°RX均很好。          |

### 3、二元酸的热分解反应





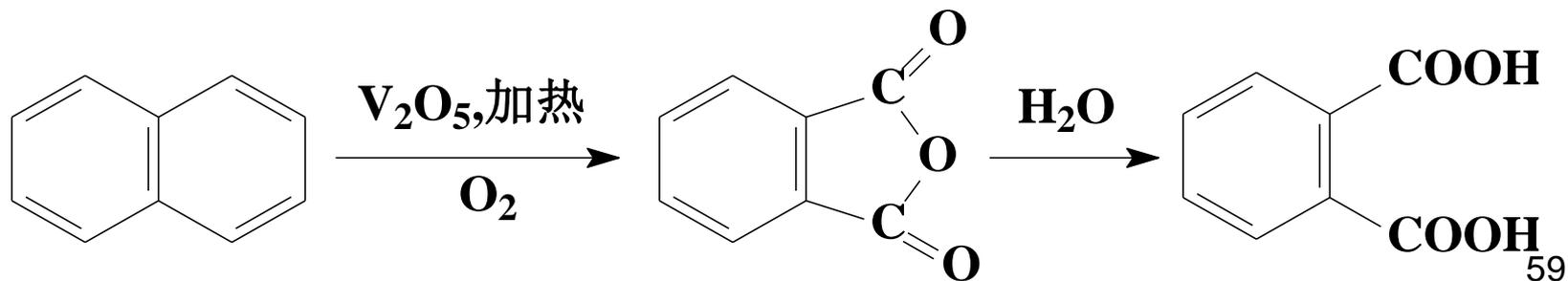
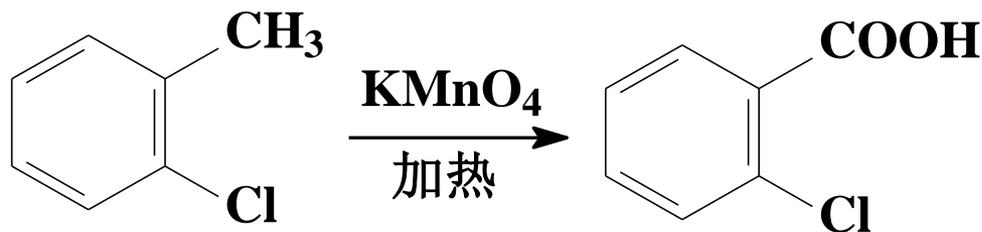
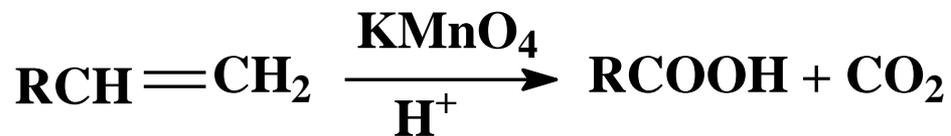
**Blanc规则:** 在可能形成环状化合物的条件下, 总是 (布朗克) 比较容易形成五元或六元环状化合物(即五、六元环容易形成)。



# § 12.5 羧酸的制备

## 一、氧化法:

### 1、烃的氧化



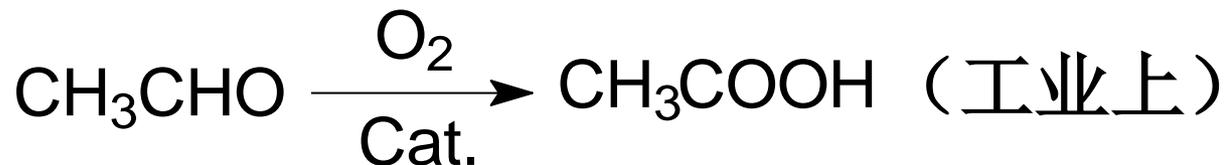
## 2、醇和醛的氧化

由醇氧化制备酸是最普遍的方法。

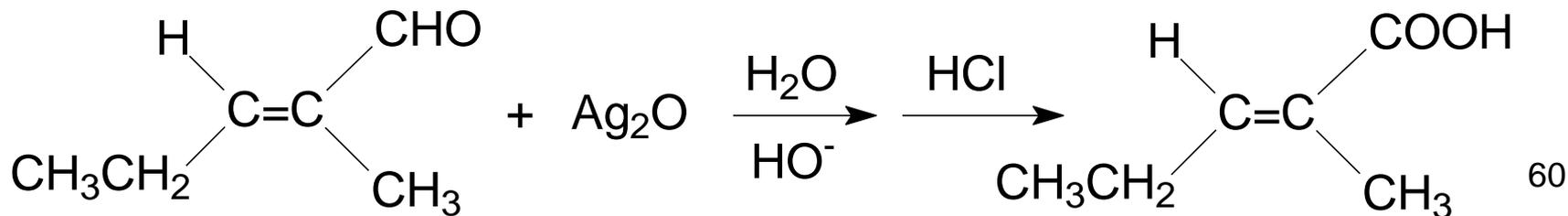


氧化剂:  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CrO}_3 + \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ 等;

由醛氧化制酸不常用, 但工业上会大规模用乙醛催化氧化制乙酸。

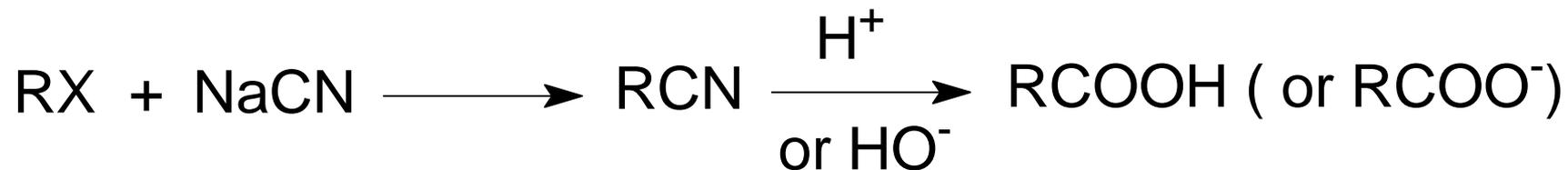


用 $\text{Ag}_2\text{O}$ 作催化剂, 将醛氧化成酸, 双键不受影响, 在合成上有价值。



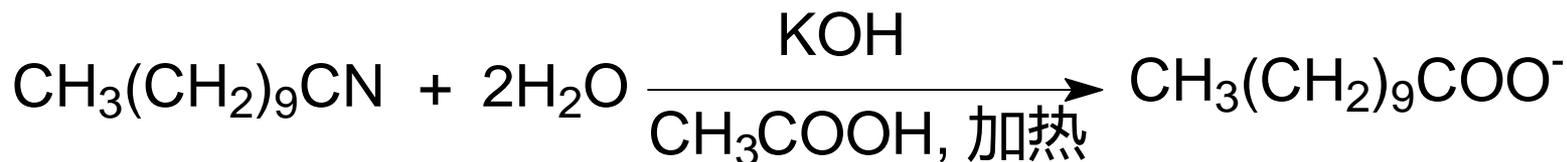
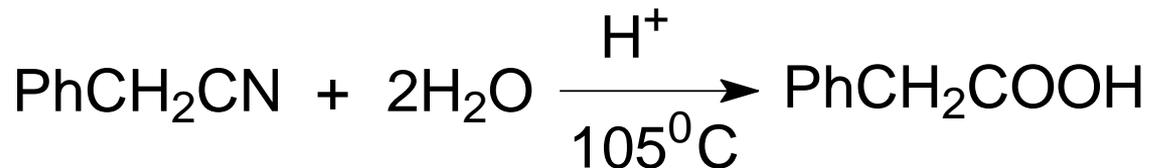
## 二、腈的水解

腈在酸性或碱性条件下水解，可以得到羧酸；



**R = 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 脂肪族卤代烃；**

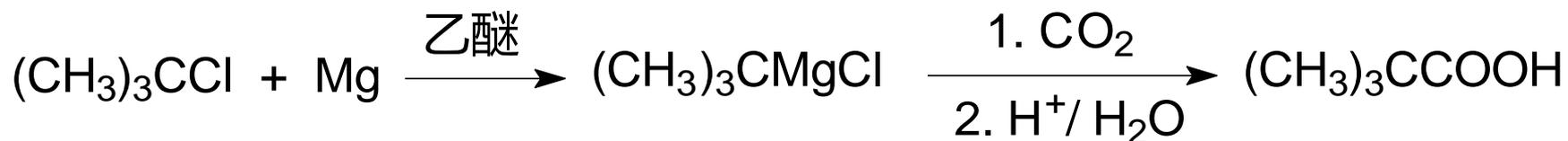
**(PhX与C=C-X不能进行此反应，但可通过格氏试剂方法弥补)**



### 三、由格氏试剂合成



制备羧酸的好方法，用腈水解受限的反应，可用此法。

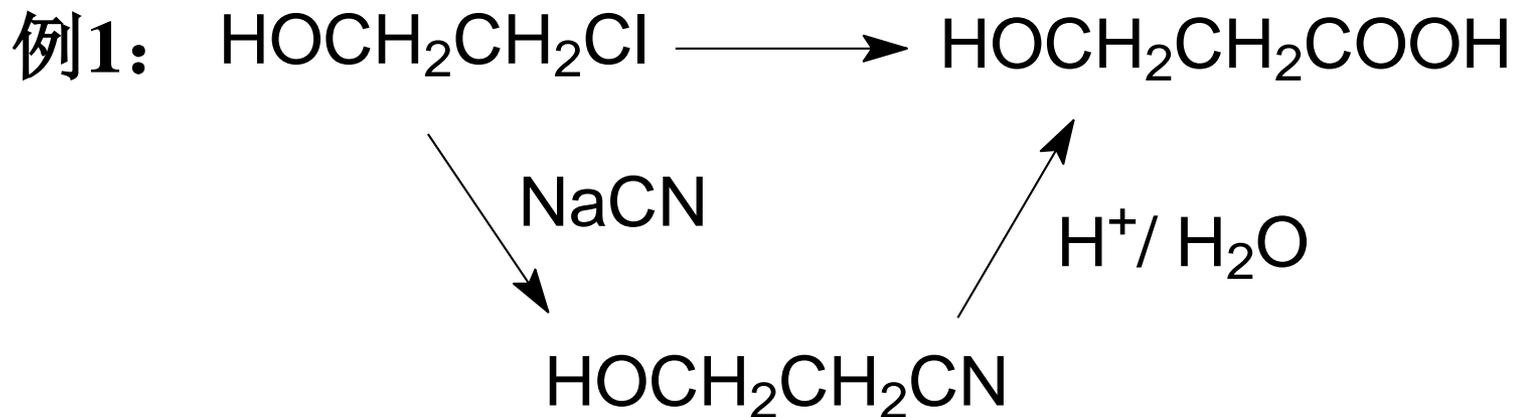


注意：

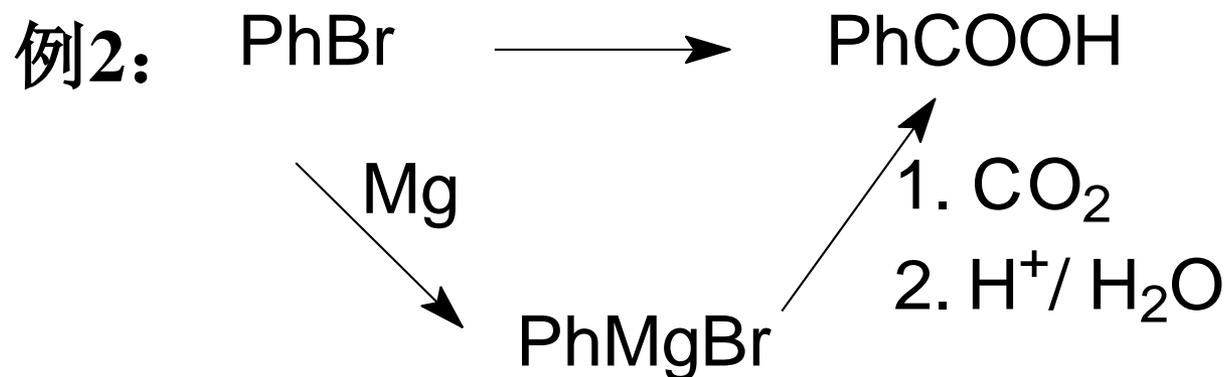
格氏试剂方法和腈水解方法都有局限性；

两种方法都以RX为原料，合成比原料多一个碳的羧酸；

两种方法可交替使用，根据反应特点和局限性做选择。



不可采用格氏试剂，因为存在活泼氢，格氏试剂不能与活泼氢共存。

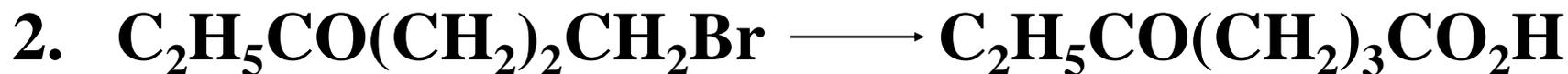


不可采用腈水解法， $\text{PhBr}$ 与 $\text{CN}$ 不发生亲核取代反应。

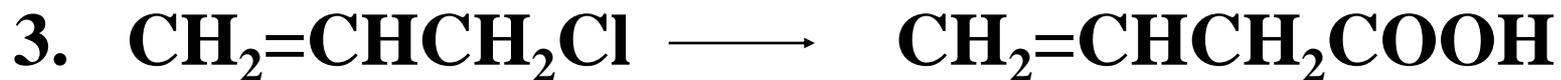
标出合成方法:



格氏试剂



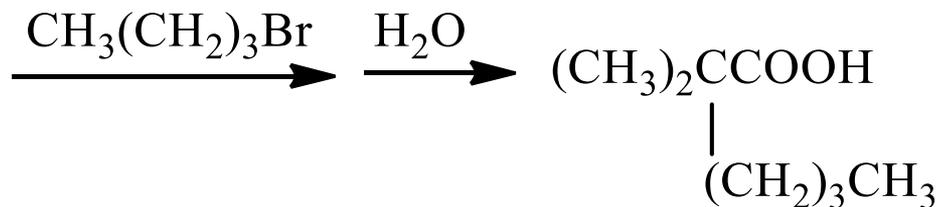
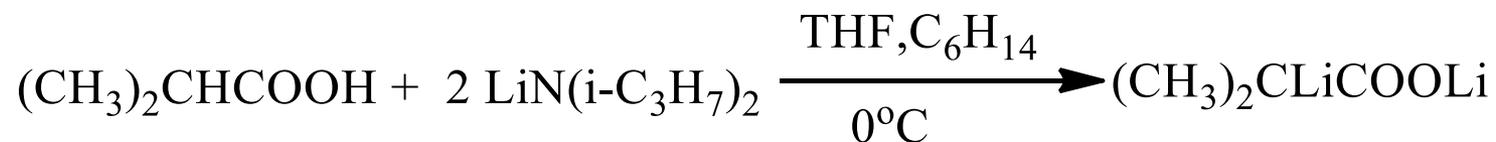
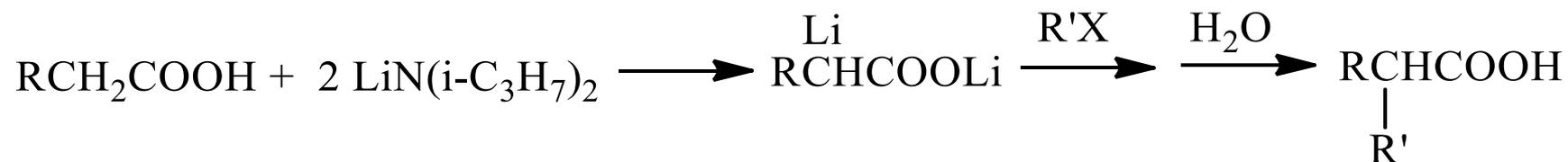
氰基水解



两种方法都可以

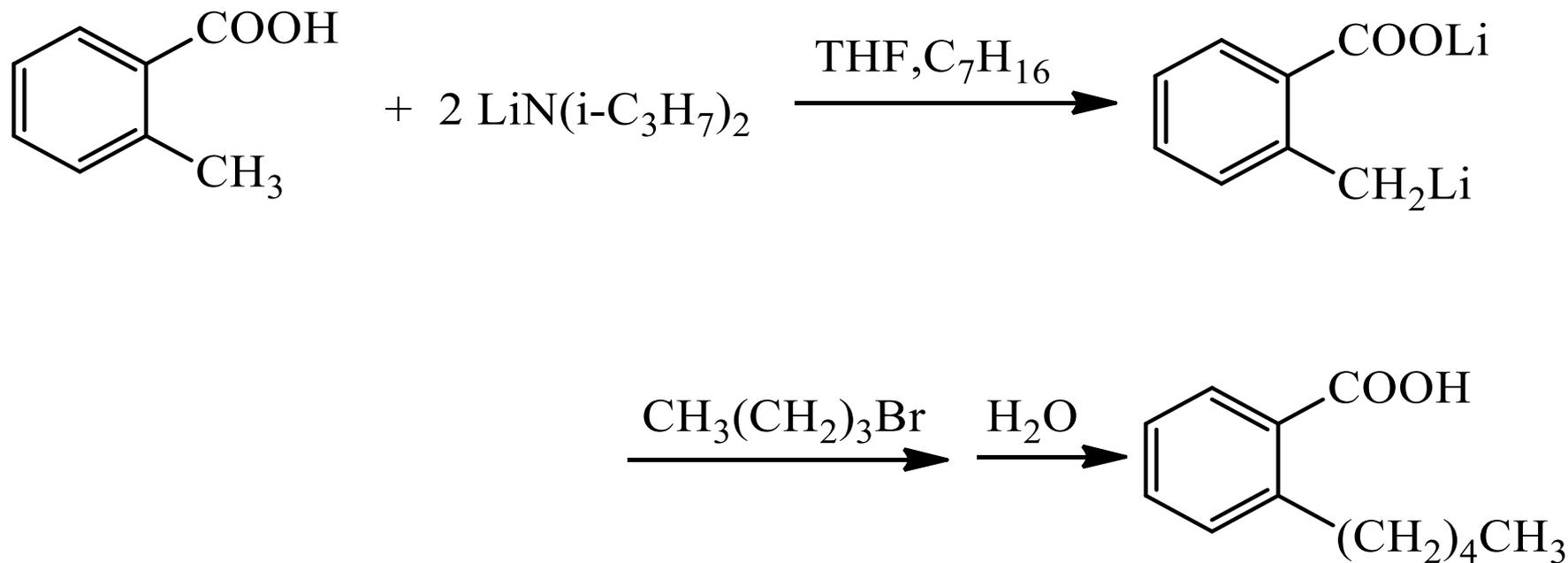
## 四、用羧酸的锂盐制备

复杂羧酸可以通过羧酸烷基化来制备。

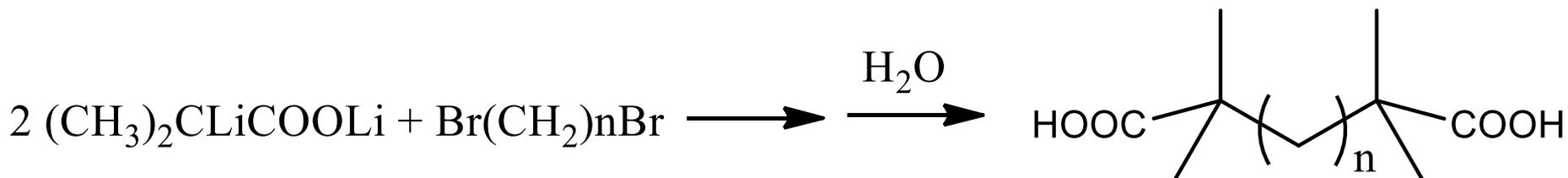


89%

如分子中其它碳上有活泼氢，也能发生类似反应。



二元羧酸也能用类似反应制备。

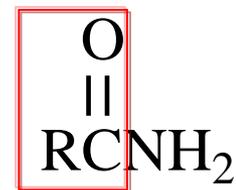
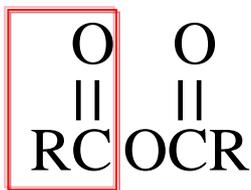
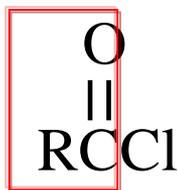
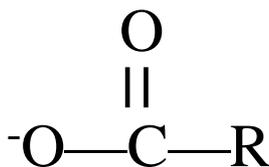
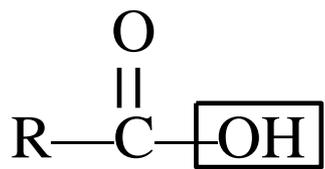


## § 12.6 羧酸衍生物的物理性质

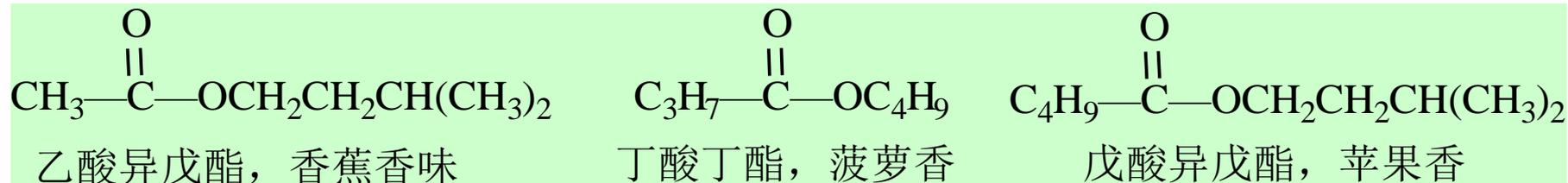
羧酸的羟基被不同基团取代所得的产物：

酰卤、酸酐、酯和酰胺等统称为羧酸衍生物。

羧酸衍生物都含有相同的基团--酰基



## 1、不少挥发性酯具有花果香气——可作香料：



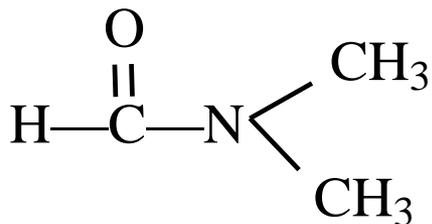
## 2、酰卤、酯和酸酐由于不存在氢键，沸点比相应的羧酸低；

酰胺分子间形成多个氢键，b.p (m.p)比相应羧酸还高。

除甲酰胺常温为液体(b.p:210°C, m.p:2-3°C)，其余均为固体。

N上的H被R取代，b.p↓

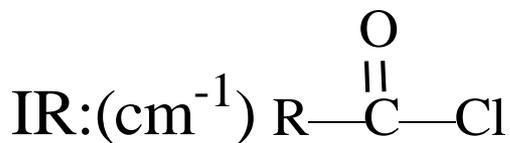
所有的羧酸衍生物均溶于有机溶剂。



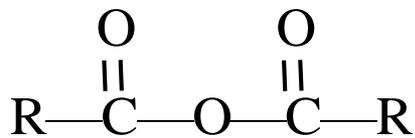
N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)

重要的非质子性溶剂。 (b.p:153°C)<sub>68</sub>

### 3、波谱性质:



$\nu_{\text{C=O}}$  **1800**

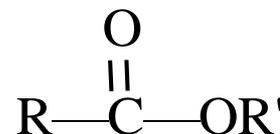


**1800~1750**

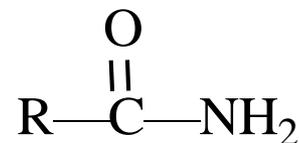
**1860~1800**

线型酸酐，高频强于低频

环型酸酐，低频强于高频



**1735**



**1690** 游离

**1650** 缔合



$\nu_{\text{C=O}}$  **1770**



**1720**

$\nu_{\text{N-H}}$  **3500**

游离 **3400**

缔合 **3350**

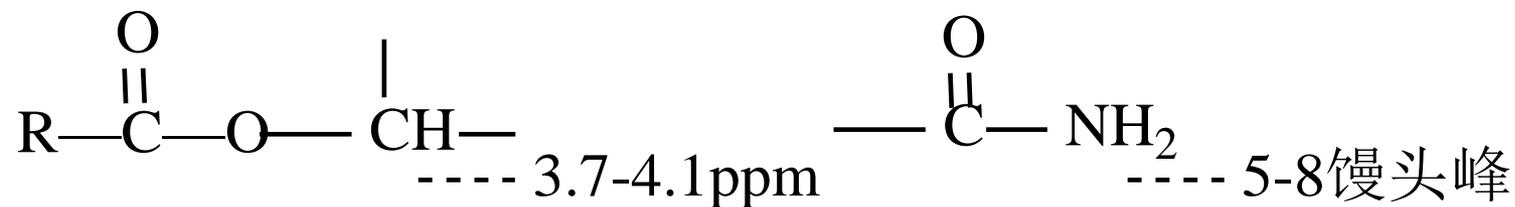
**3180**

**RCONHR'**  $\nu_{\text{C=O}}$  **1680** 游离 **1650** 缔合  $\nu_{\text{N-H}}$  **3400** 游离 **3300** 缔合

**RCONR'R''**  $\nu_{\text{C=O}}$  **1650**

**RCN**  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$  **2260-2220**

**NMR: RCH<sub>2</sub>COY      α-H δ = 2-3ppm**

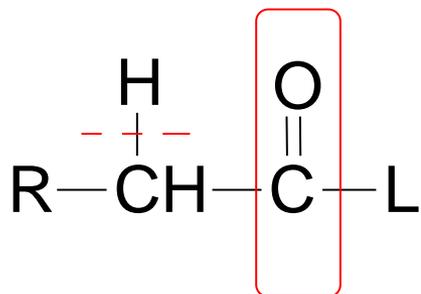


**羰基C δ = 155-185ppm      氰基C δ = 118ppm**

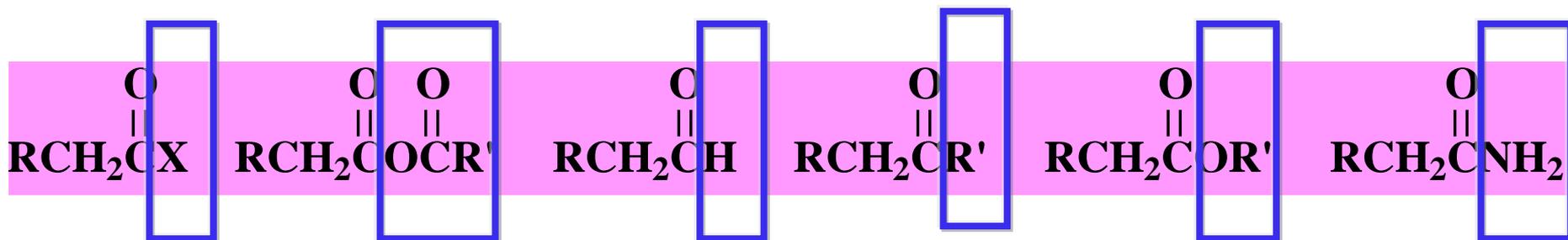
## § 12.7 羧酸衍生物的化学性质

3、 $\alpha$ -H活性

1、加成-消除



2、还原



从左往右

$\alpha$ -H的活性减小（ $\alpha$ -H的 *pka* 值增大）

离去基团的离去能力减小（离去基团的稳定性减小）

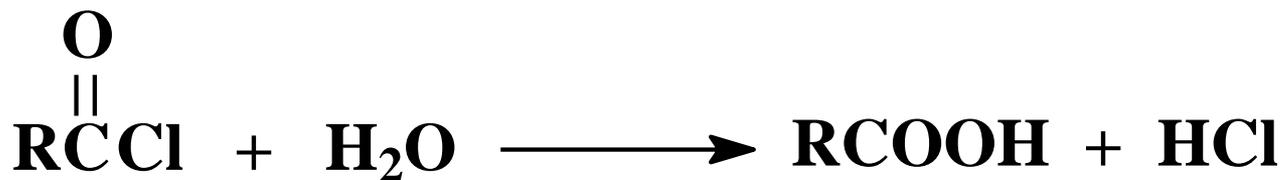
羰基的活性减小（取决于综合电子效应）

# 一、取代反应（加成-消除）

## 1、取代反应

### ①酰卤的取代反应

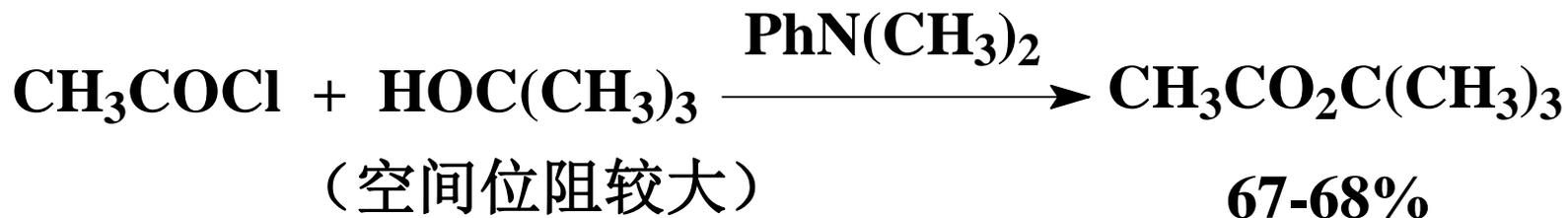
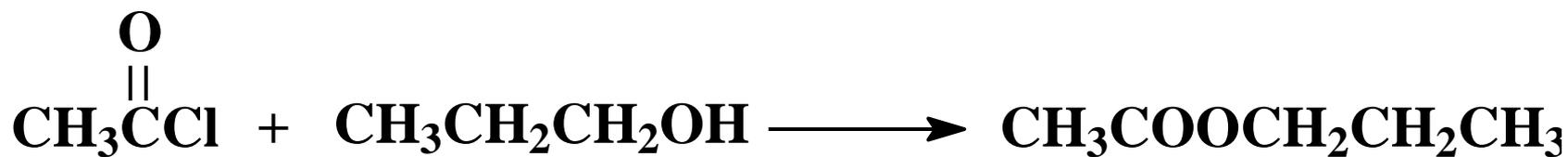
酰卤是极活泼的化合物，能迅速与 $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{NH}_3$ , 胺作用，分别叫作水解、醇解、胺解、酸解。



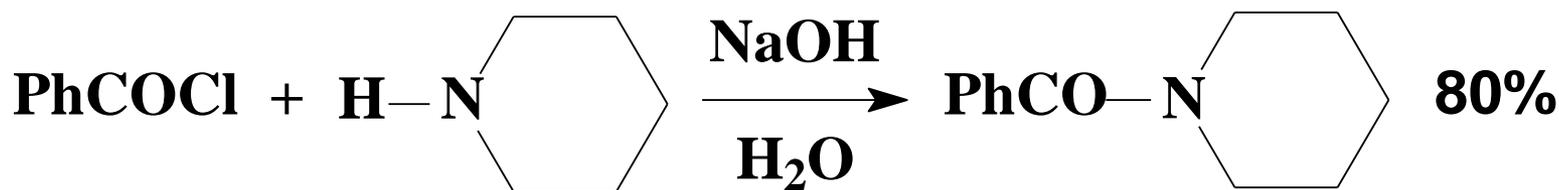
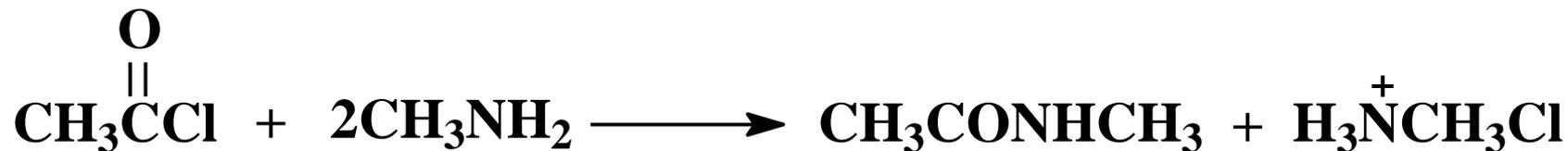
(得到平衡混合物，无制备价值)

反应结果：在亲核试剂上导入酰基，故酰卤是好的酰化剂。

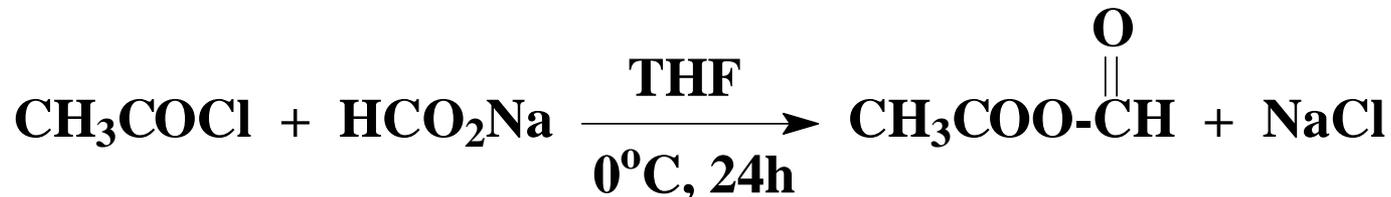
应用：利用这类反应能制备各种酯和酰胺。



酰胺制备一般用过量氨反应，如胺价格高，可用等摩尔投料，NaOH催化。



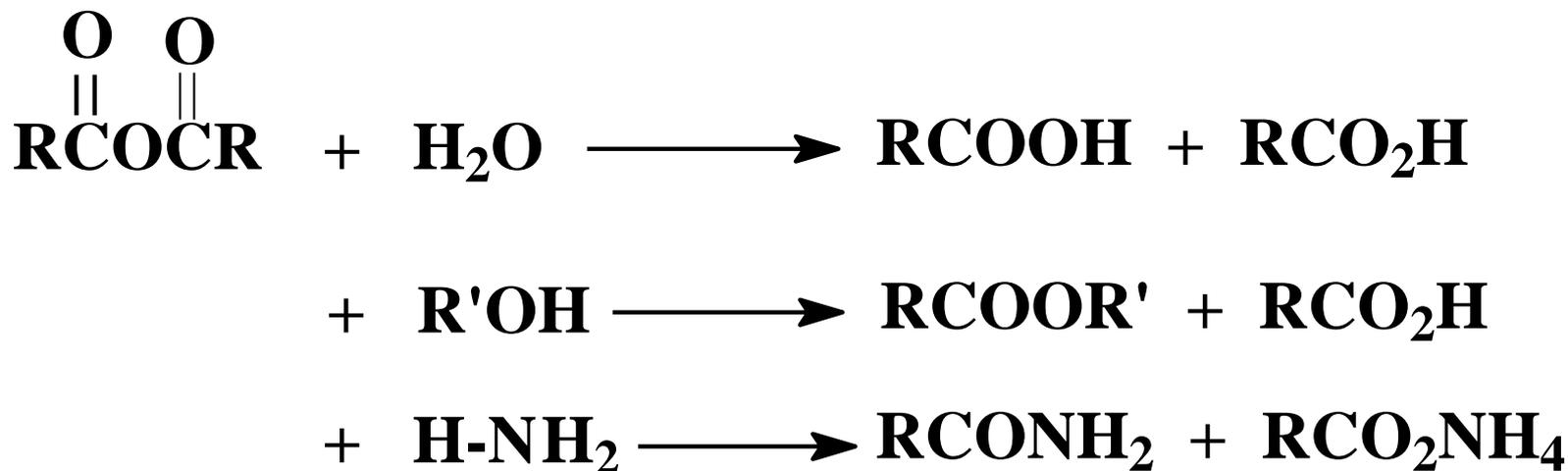
酸酐也可通过酰卤的取代反应制备。



这是制备对称或不对称酸酐的经典方法。

## ②酸酐的取代反应

酸酐也是非常活泼的化合物，易进行水解、醇解和胺解。

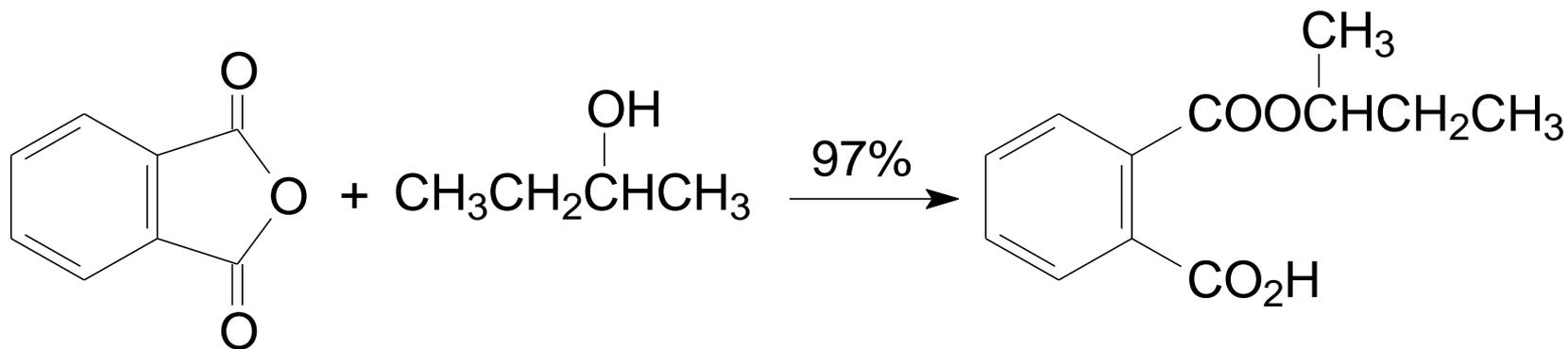


酸酐在合成上也是良好的酰化剂。

制备乙酸酯时，常采用乙酐与醇反应，因为用酸酐作酰化剂具有处理方便，反应中不产生腐蚀性的HCl，乙酐价格便宜等优点。



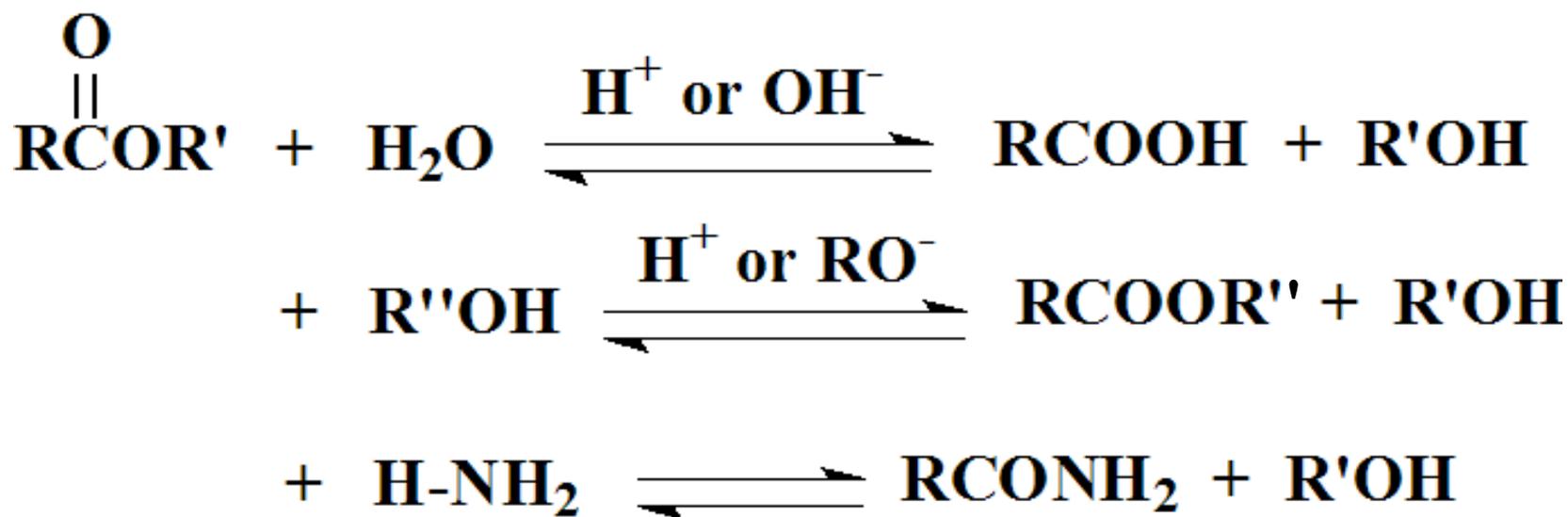
环酐作为酰化剂，反应中能**导入双官能团**。



### ③酯的取代反应

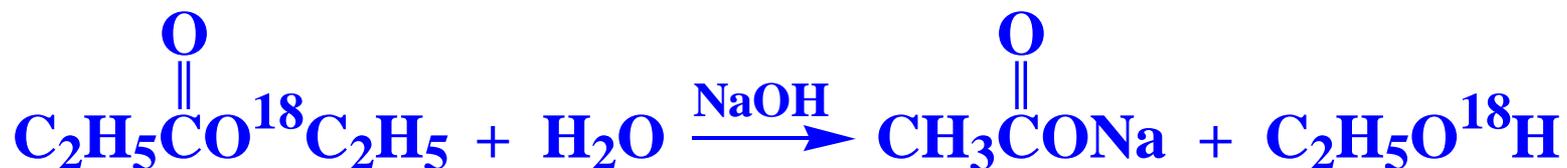
酯也可以发生水解、醇解和胺解，但反应性远不如酰卤和酸酐。

一般在酸或碱催化下发生上述取代反应，由于反应存在平衡，所以完成反应都采用过量试剂。



# 酯的水解反应

碱性水解:



同位素跟踪实验：碱性水解时，发生酰氧键断裂。

机理:

四面体中间体是负离子



# 碱性水解的讨论

1. 碱性水解速率与  $[\text{OH}^-]$ 成正比。
2. 羰基活性越大， $\alpha\text{-C}$ 空阻越小，酯基空阻越小，反应速率越快。



$V_{\text{相对}}$

0.002

0.01

1

296

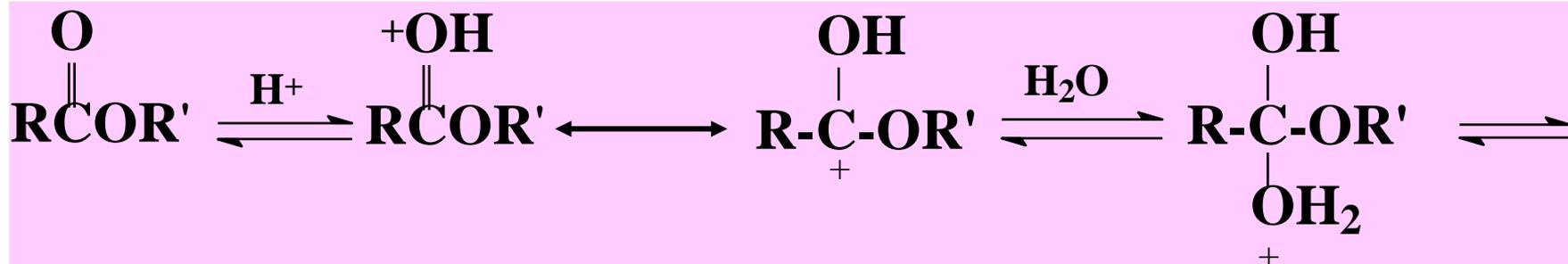
3. 形成的四面体中间体能量越低，反应速度越快。  
(能分散负电荷的取代基对反应有利)
4. 酯的碱性水解是不可逆的。
5. 碱的用量要超过催化量。

## 酸性水解:

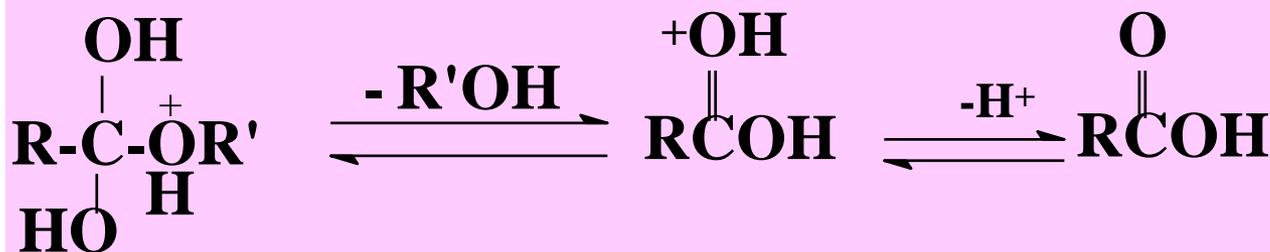


同位素跟踪结果: 酸性水解时, 也发生酰氧键断裂。

## 机理:



四面体中间体是正离子



# 酸性水解的讨论

1. 酸在反应中的作用有二个：

①活化酯羰基

②使OR形成 **𨮒** 盐而更易离去（活化离去基团）。

2. 在酯（RCOOR'）中，R为吸电子基团虽能活化羰基，但会使关键中间体正离子能量升高，R为给电子基团有两种相反的作用，故表现不出明显的影响。

3. 酯的酸性水解和酯化反应互为逆反应，平衡的移动取决于反应的条件。体系中有大量水存在，发生酯的水解。若有大量醇存在，并采取去水措施，则有利于酯化反应。

4. 在 $\text{RCOOR}^1$ 中,

R对速率的影响是: 一级 > 二级 > 三级

$\text{R}^1$ 对速率的影响是: 三级 > 一级 > 二级

$\text{CH}_3\text{COOR}^1$ 在盐酸中,  $25^\circ\text{C}$ 时水解的相对速率 $\nu$ 的实验数据如下:

|                |               |                        |                            |                           |
|----------------|---------------|------------------------|----------------------------|---------------------------|
| $\text{R}^1$ : | $\text{CH}_3$ | $\text{C}_2\text{H}_5$ | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| $\nu$ :        | 1             | 0.97                   | 0.53                       | 1.15(机理不同)                |

## 酯的酸性水解和碱性水解的异同点：

### 相同点

- 1、都是经过加成消除机理进行，增大空阻，对反应不利。
- 2、都发生酰氧键断裂

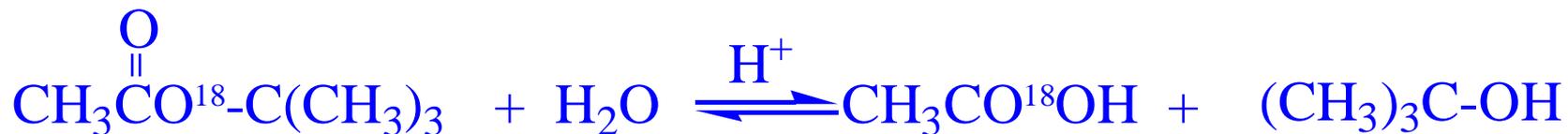
### 不同点

- 1、催化剂用量不同。碱大于1 mol，酸只需要催化量。
- 2、碱催化反应是不可逆的，酸催化反应是可逆的。
- 3、吸电子取代剂对碱性催化有利。对酸性催化没有明显影响。
- 4、碱性催化： $1^\circ\text{ROH} > 2^\circ\text{ROH} > 3^\circ\text{ROH}$   
酸性催化： $3^\circ\text{ROH} > 1^\circ\text{ROH} > 2^\circ\text{ROH}$

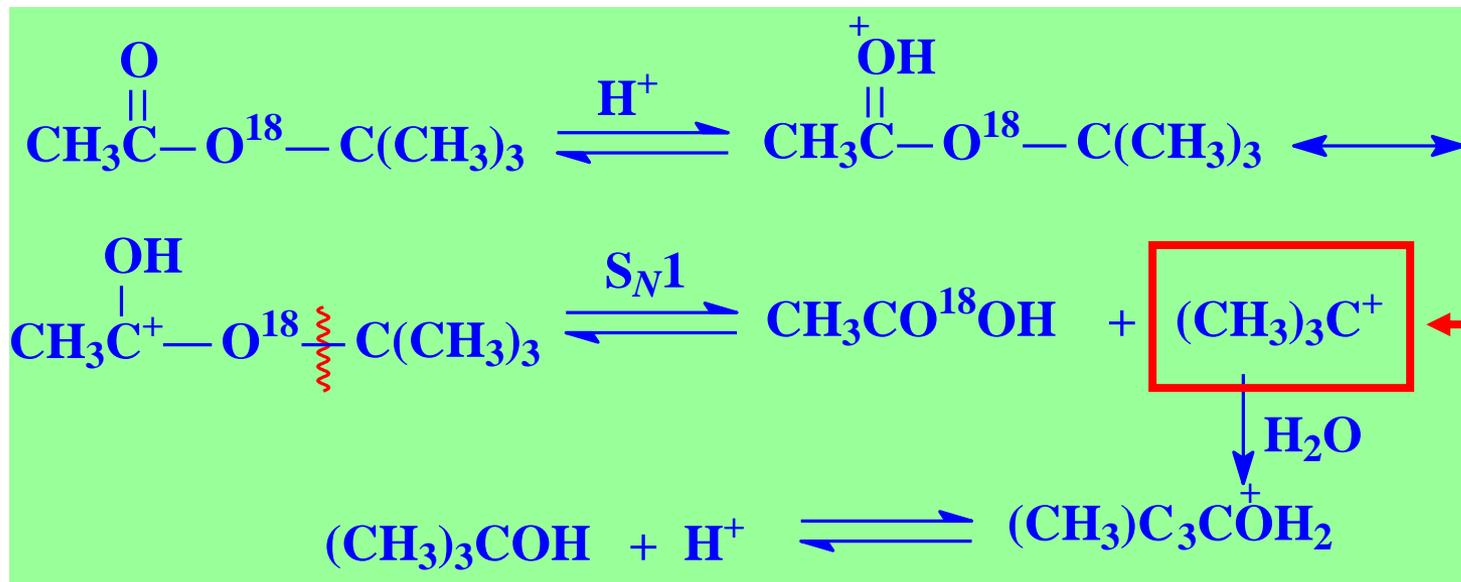
$3^\circ\text{ROH}$ 的水解只能用新的机理来解释。

# 3°醇酯的酸性水解历程

## 反应式



## 反应机理



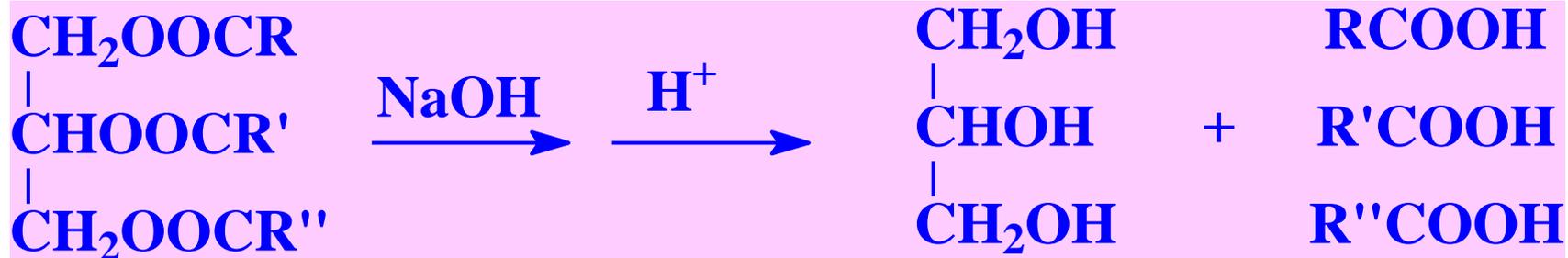
关键中间体

通过同位素跟踪可以证明上述反应机制

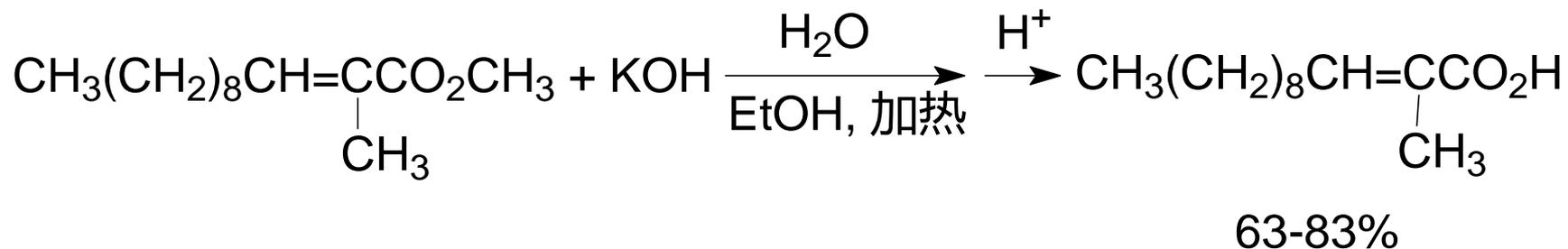
# 酯水解的应用

**A 制备羧酸和醇**

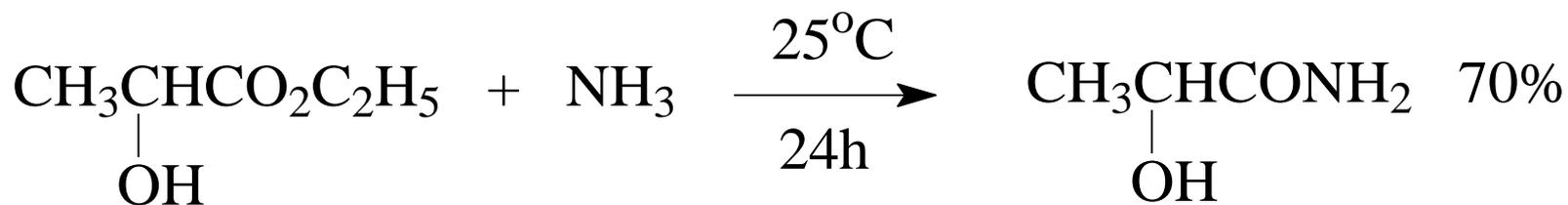
**B 测定酯的结构**



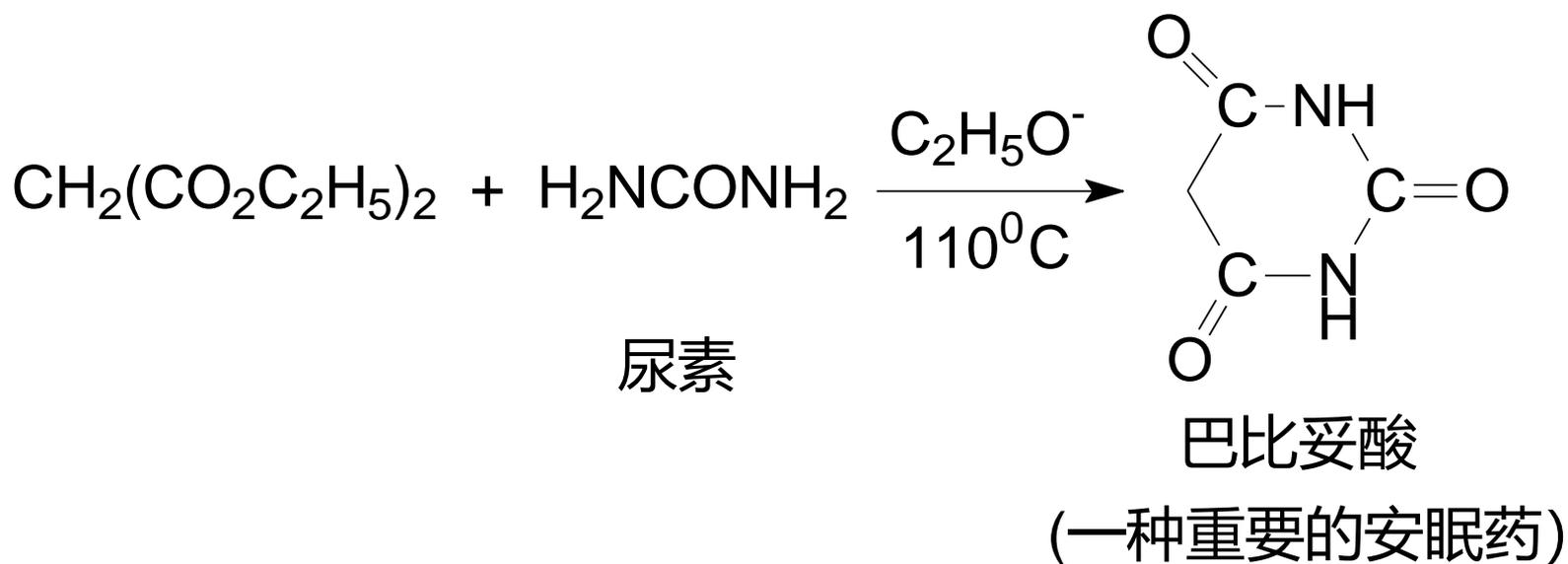
油脂水解得到高级脂肪酸是酯水解反应的重要应用。



酯的氨解反应较缓慢，当分子中存在对酰卤不稳定的官能团时，也用酯作氨的酰化剂。

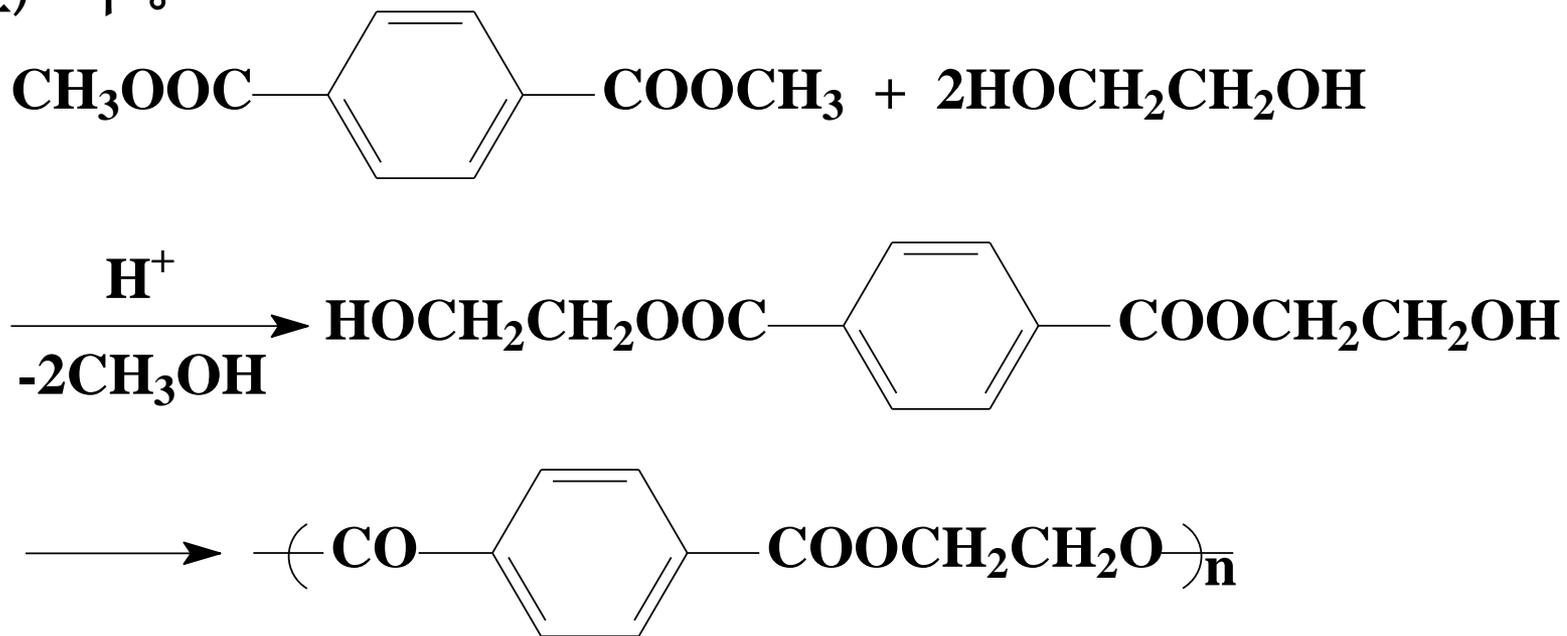


尿素是酰胺，但比一般酰胺碱性强，具有氨的性质，它与酯的反应相当于氨解反应。



酯醇解反应产生一个新的醇和一个新的酯，叫作**酯交换反应**。  
 酯交换用酸(HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 对甲苯磺酸)或碱(RONa)催化均可。  
 3°ROH的酯交换比较困难，因空阻太大。

反应中一般采用大分子醇置换小分子醇，以便于反应条件下蒸出被置换的醇使平衡移动完成反应。该反应被巧妙地应用于涤纶生产中。

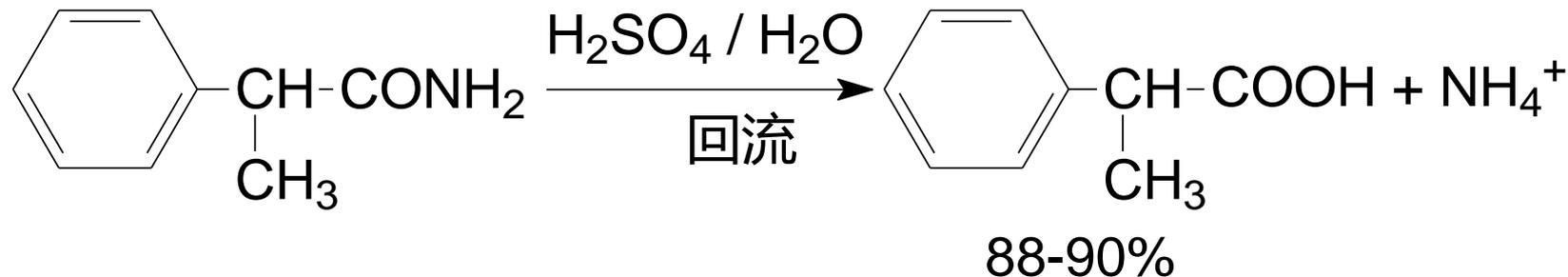


涤纶 (n= 80-130)

## ④酰胺的取代反应

酰胺在 $\text{H}^+$ 或 $\text{OH}^-$ 存在下加热回流水解生成酸和胺，  
反应缓慢且需较强烈的条件。

酰胺难以醇解。

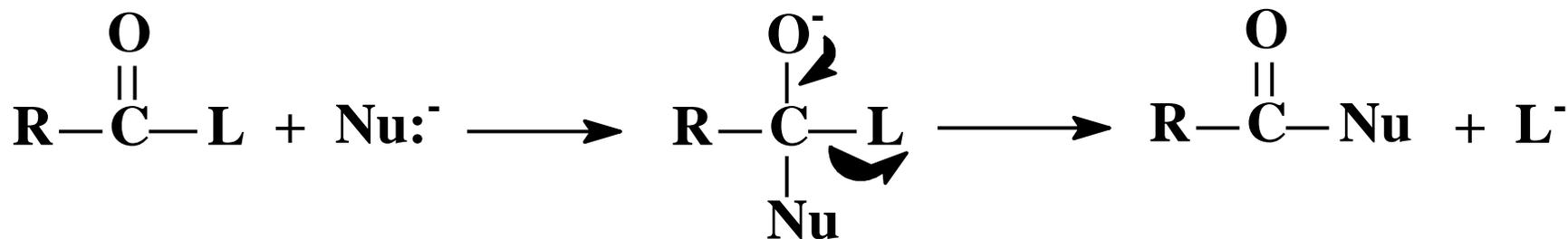




## 2、取代反应的机理和反应活性

### ①机理

取代反应的通式：

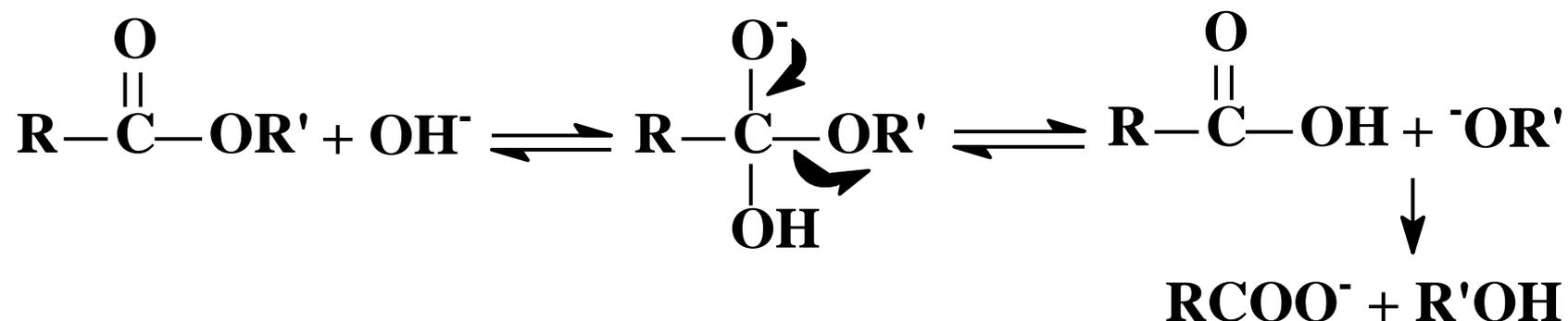


$\text{L} = -\text{Cl}, -\text{OOCR}, -\text{OR}', -\text{NH}_2(\text{R})$

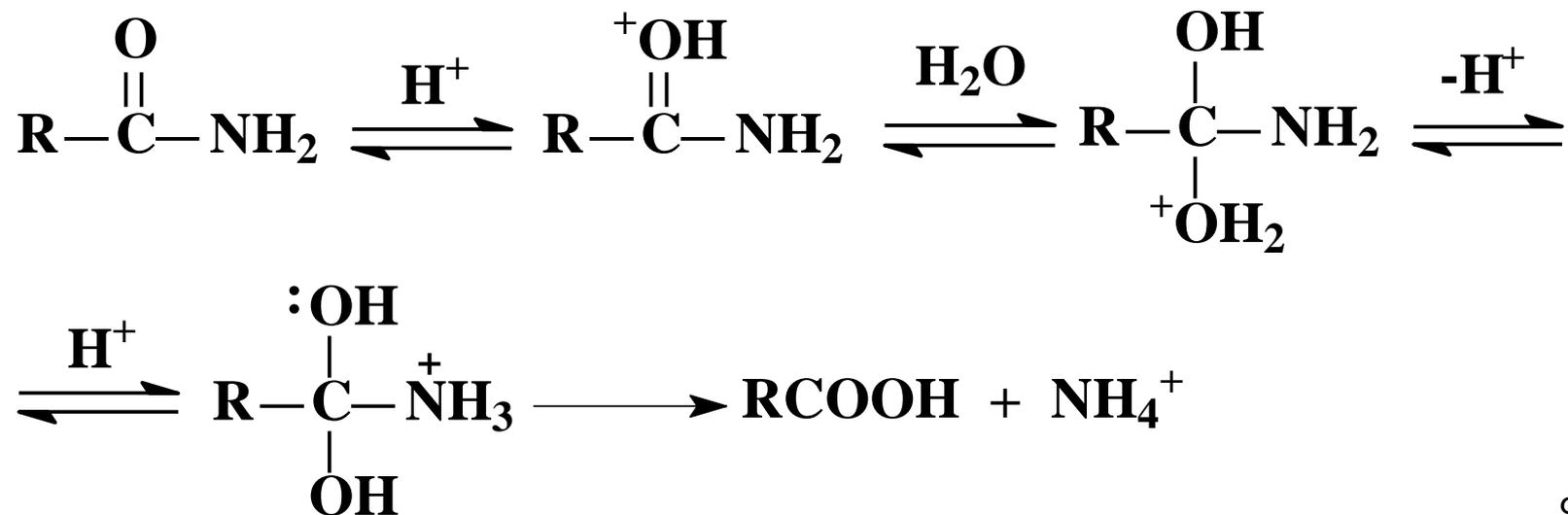
$\text{Nu} = \text{OH}^{-} (\text{H}_2\text{O}), \text{R}'\text{O}^{-} (\text{R}'\text{OH}), -\text{NH}_2, \text{R}'\text{COO}^{-} (\text{R}'\text{COOH})$

碱性条件下的机理，整个过程是亲核加成—消除历程，碱性条件体系中存在强亲核试剂利于反应完成。

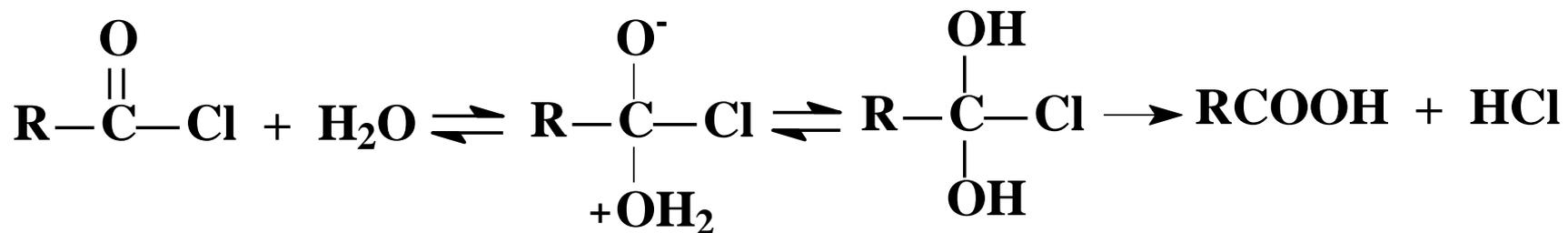
酯的碱性水解是这种机理的典型代表。



亲核取代反应还可采用酸催化，酰胺酸性水历程：

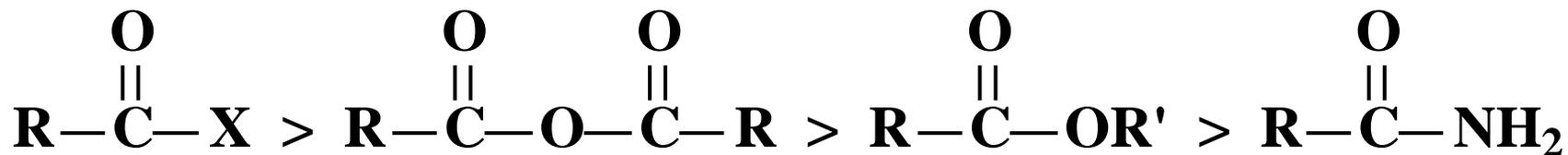


酰卤和酸酐可不用酸碱催化，同样通过加成-消除机理完成反应。



## ②反应活性

从实验上，知道它们的反应活性顺序：



这个反应性与结构有密切关系。

## A. 离去基团的影响

从取代反应的机理可知反应通过四面体离去L基团恢复羰基，离去基团越易离去，反应速度越快。

离去基团的离去顺序： $\text{Cl}^- > \text{RCO}_2^- > \text{RO}^- > \text{NH}_2^-$

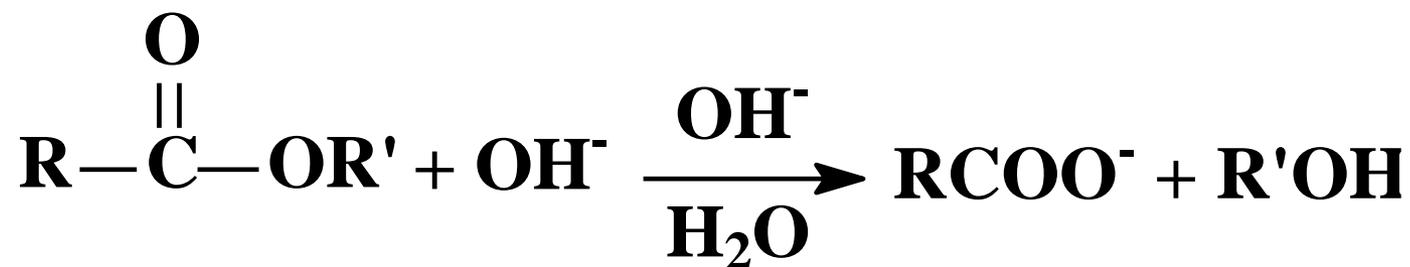
故取代反应的活性顺序：

$\text{RCOCl} > (\text{RCO})_2\text{O} > \text{RCOOR} > \text{RCONH}_2$

## B. 位阻效应的影响

取代反应的加成步骤是由棱锥形的反应物变为四面体中间体，因此位阻效应会明显影响反应速度。若四面体中间体中所连接的基团较大，拥挤程度增加，则该中间体能量高，不稳定，不易形成，反应速度会减小。

例：酯的碱性水解



反应速度  $\text{R} = -\text{CH}_3 > -\text{C}_2\text{H}_5 > -\text{CH}(\text{CH}_3)_2 > -\text{C}(\text{CH}_3)_3$

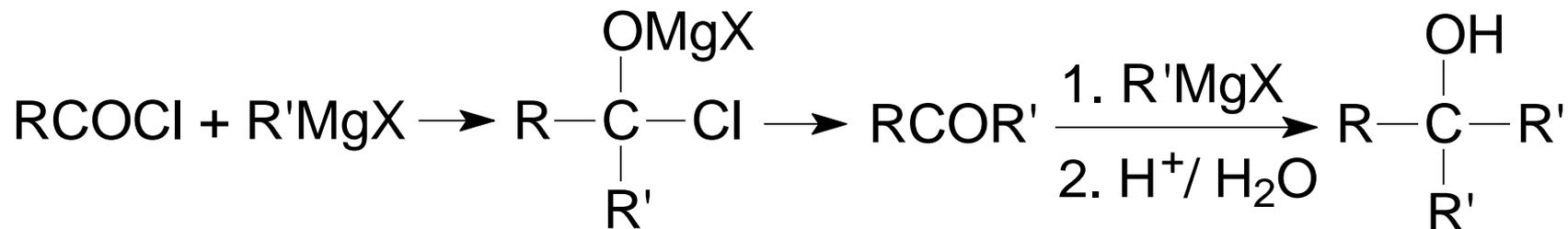
$\text{R}' = -\text{CH}_3 > -\text{C}_2\text{H}_5 > -\text{CH}(\text{CH}_3)_2 > -\text{C}(\text{CH}_3)_3$

## 二、与金属试剂的反应

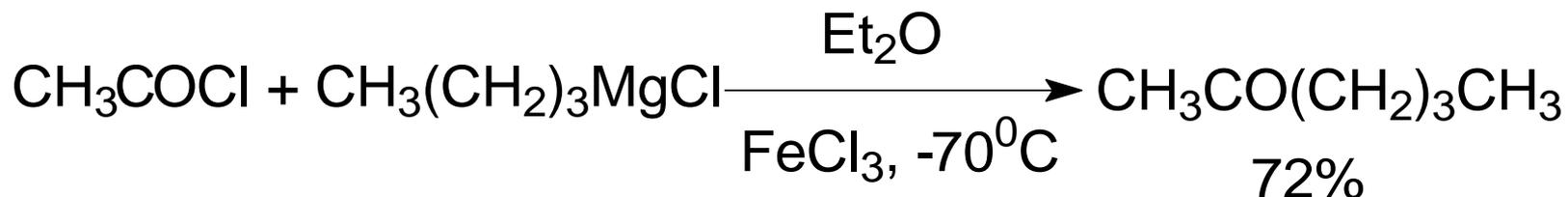
### 1、酰卤

酰卤的羰基非常活泼，可与各种金属试剂迅速发生亲核加成反应。

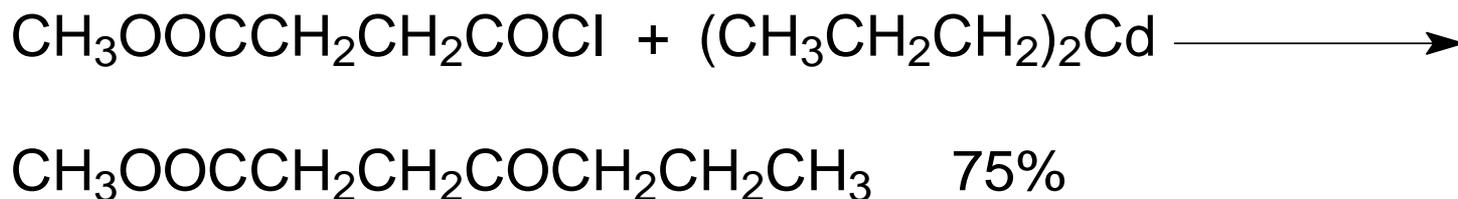
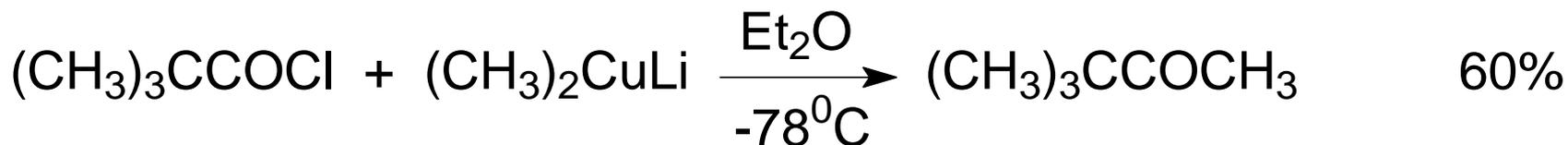
例如：



酰卤的羰基比酮活泼，酰卤过量且温度较低时，可以停留在酮阶段，用来制备酮。

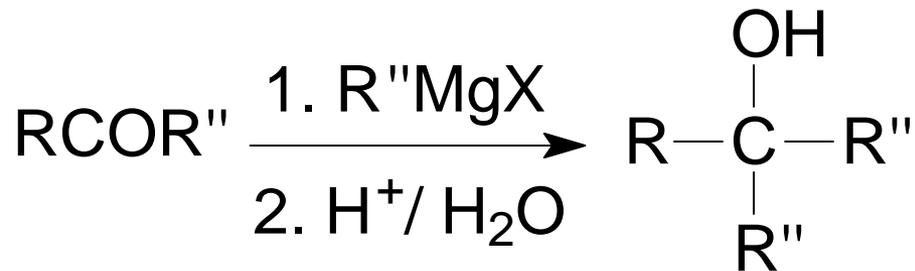
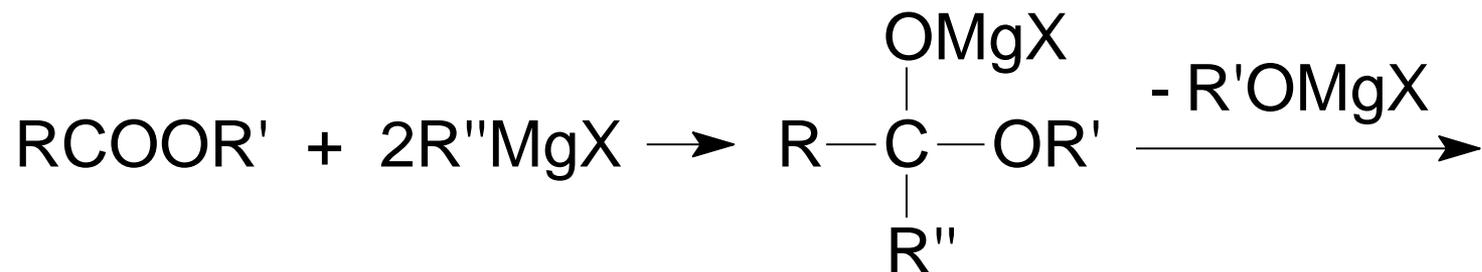


反应性比格氏试剂低的有机金属试剂也能迅速反应，产物一般为酮。

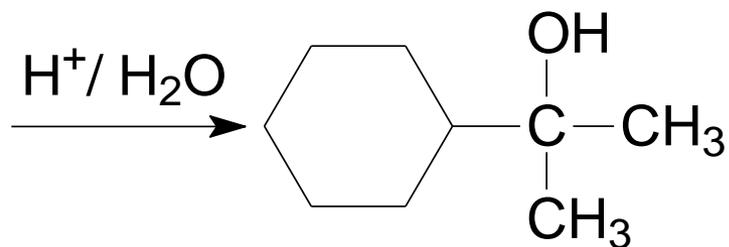
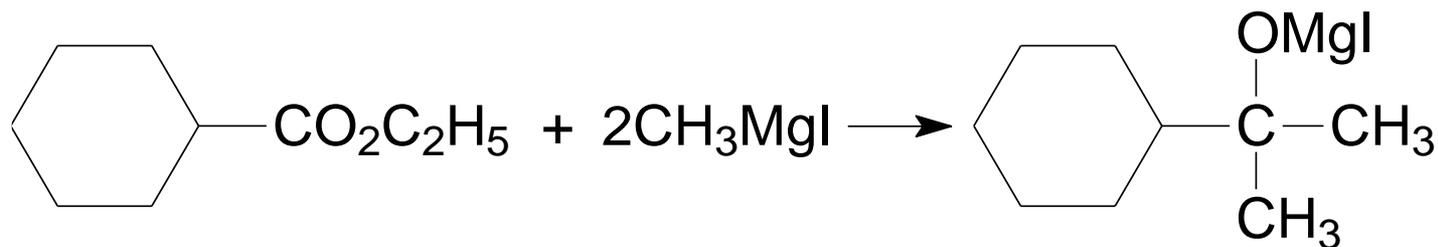


## 2、酯

酯也容易与活泼的格氏试剂或烷基锂反应，酯的羰基活性比酮差，故反应很难停留在酮的阶段，一般生成的酮会很快与体系中的金属试剂反应生成叔醇。

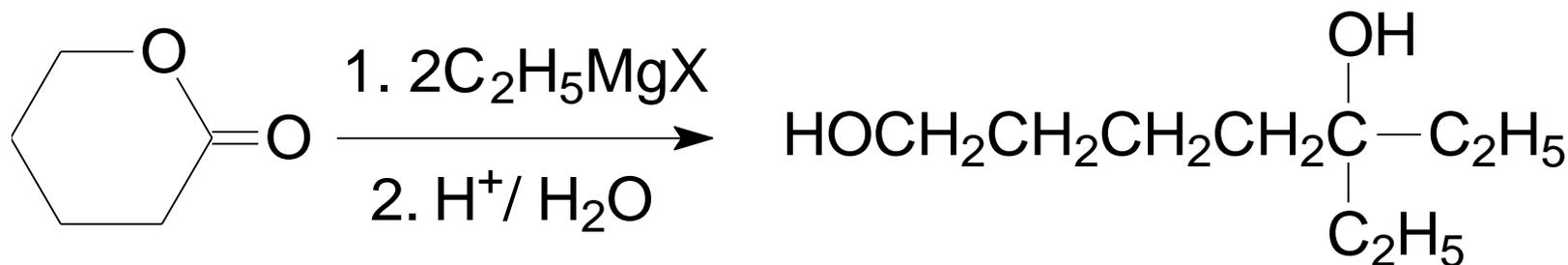


该反应常用于合成具有两个相同烃基的叔醇。

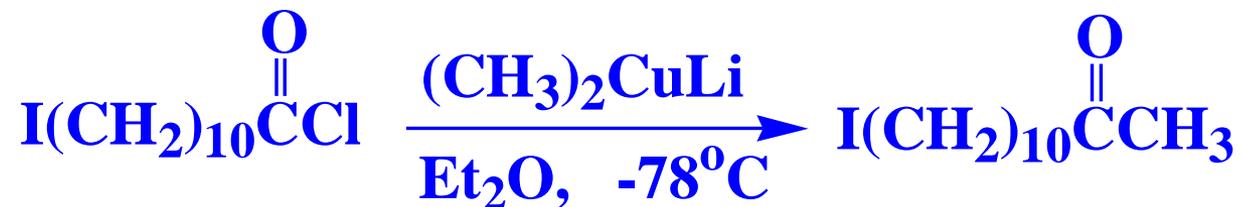


内酯也能发生类似的反应，产物为二醇。

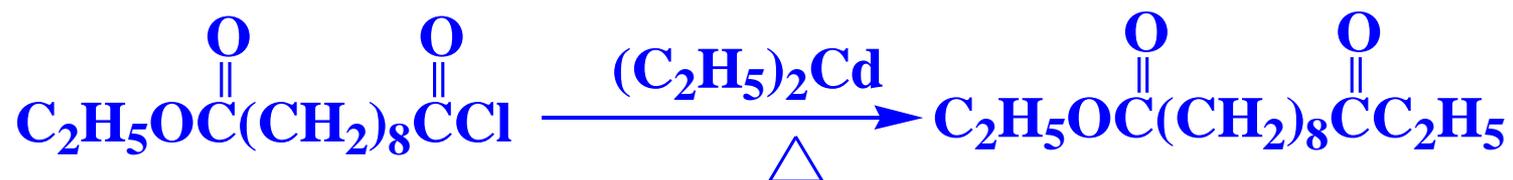
例：



反应性不如格氏试剂的有机金属试剂，一般不与酯反应：



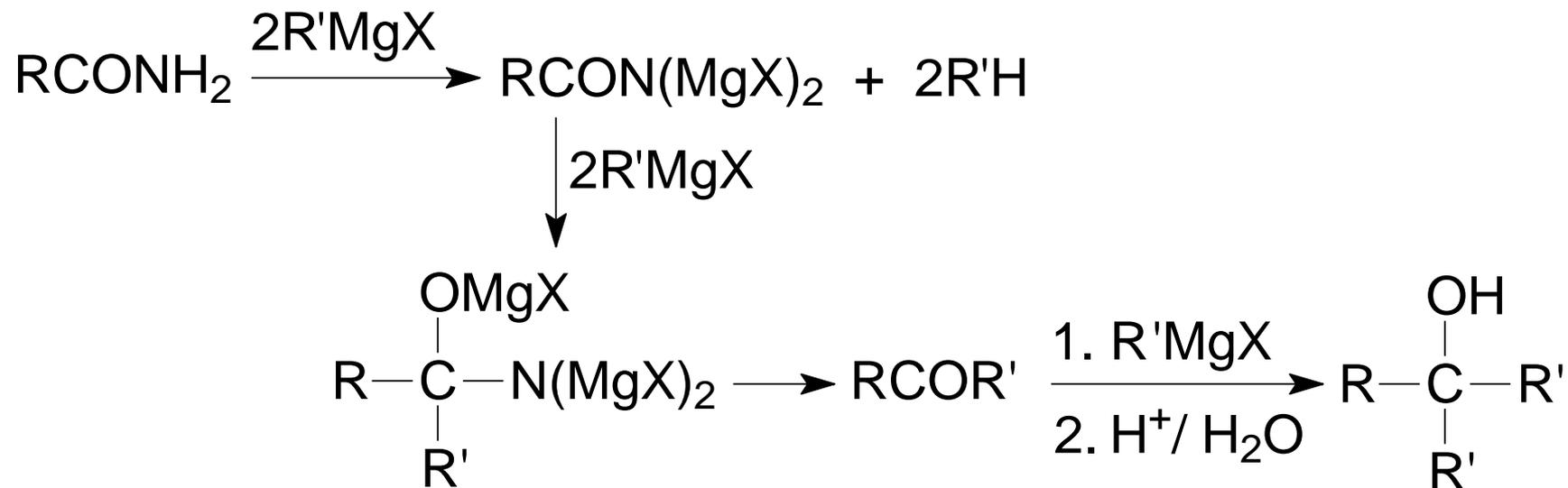
91%



88%

### 3、酰胺

酰胺分子中含有活泼氢，可使格氏试剂分解，因此要使1摩尔酰胺转变成3°醇，需4摩尔格氏试剂。



酸酐和酰胺也能与有机金属化合物反应，但消耗有机金属化合物较多，一般不用它们进行合成。

# 羰基化合物与有机金属化合物的反应归纳

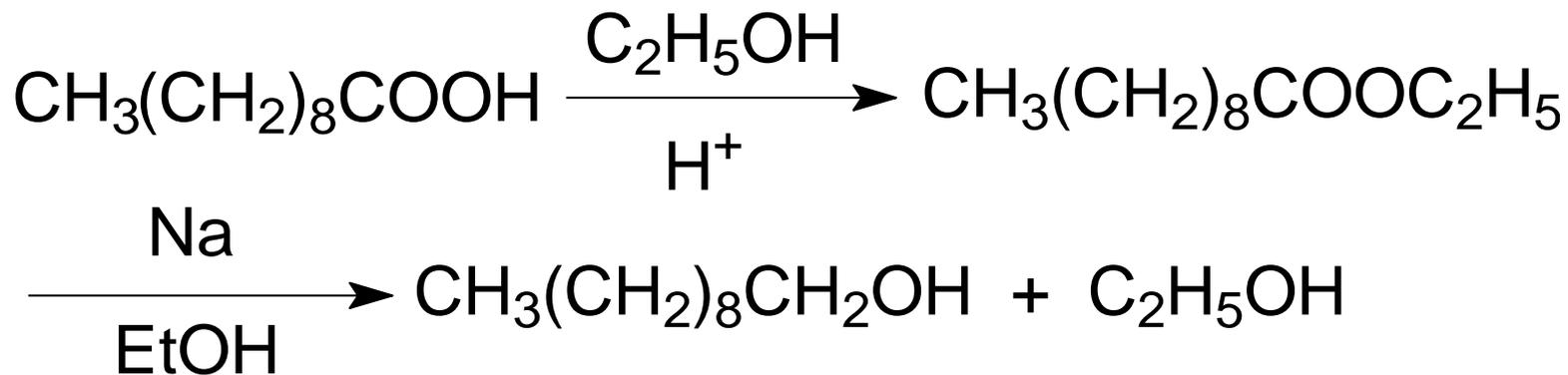
|            | $R'MgX$                        | $R'Li$                  | $R'_2CuLi$ | $R'_2Cd$ |
|------------|--------------------------------|-------------------------|------------|----------|
| $RCOOH$    | $RCOOMg$                       | $RR'C=O$                | —————      | —————    |
| $RCOX$     | $RR'_2C-OH$<br>$RR'C=O$        | $RR'_2C-OH$<br>$RR'C=O$ | $RR'C=O$   | $RR'C=O$ |
| $(RCO)_2O$ |                                |                         |            |          |
| $RCHO$     | $1^\circ ROH$<br>$2^\circ ROH$ | 同左                      | 同左 (慢)     | 同左 (慢)   |
| $R_2C=O$   | $3^\circ ROH$                  | 同左                      | 同左 (慢)     | 同左 (慢)   |
| $RCOOR''$  | $2^\circ ROH$<br>$3^\circ ROH$ | 同左                      | —————      | —————    |
| $RCN$      | $RR'C=O$                       | 同左                      | —————      | —————    |
| $RCONH_2$  |                                |                         |            |          |



## 2、酯

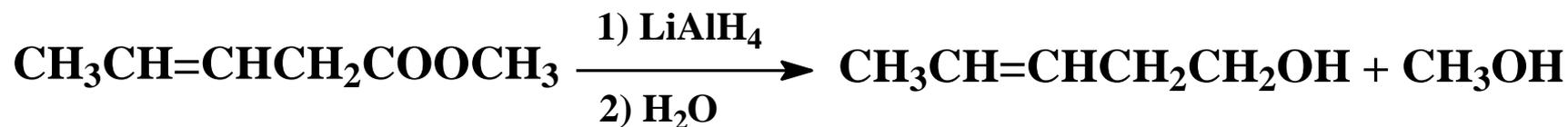
酯可用多种方法还原。

A. 单分子还原, 用**Na-ROH**处理, 可被还原为醇。



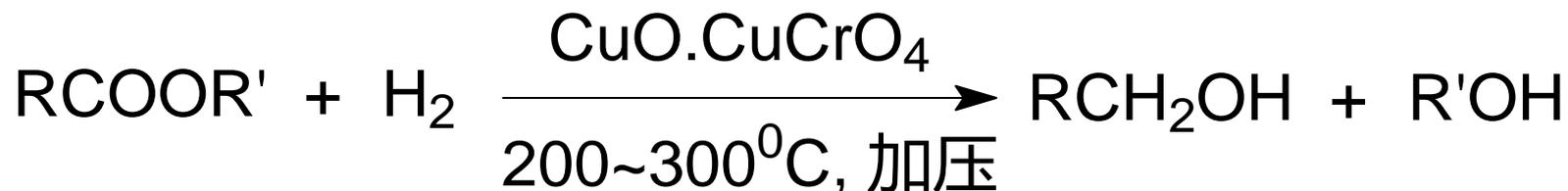
该方法称为**Bouveault-Blanc**还原法, 适用于大规模制备。

## B. 用LiAlH<sub>4</sub>还原



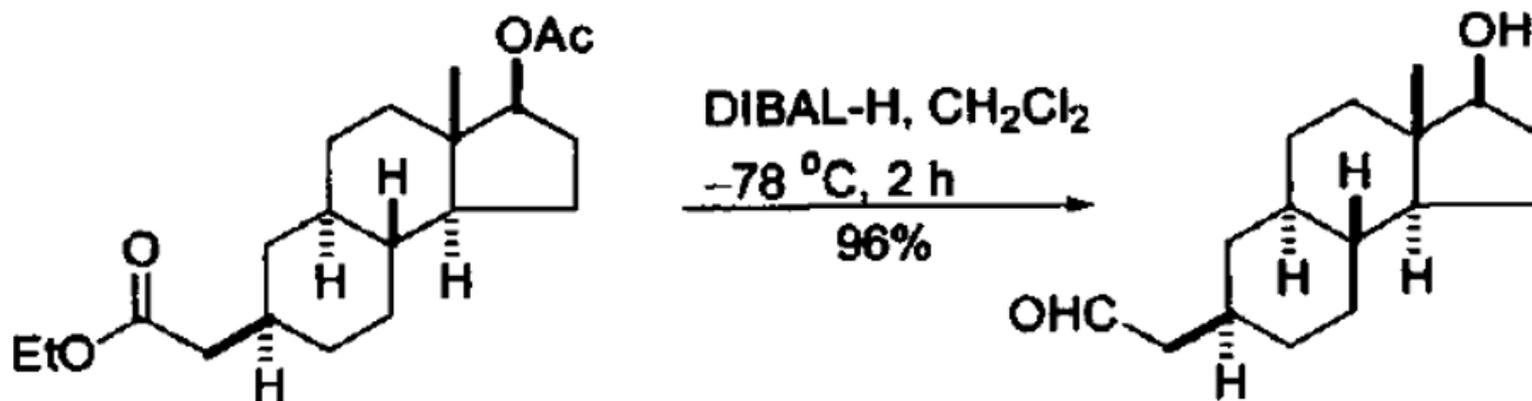
这是一个常用的实验室制备方法。

## C. 催化氢解



铜铬催化剂是应用较广的催化剂。反应过程中，双键可  
同时被还原，该反应大量用于催化氢解植物油和脂肪，  
以取得长链的醇，用来合成洗涤剂、化学试剂等。

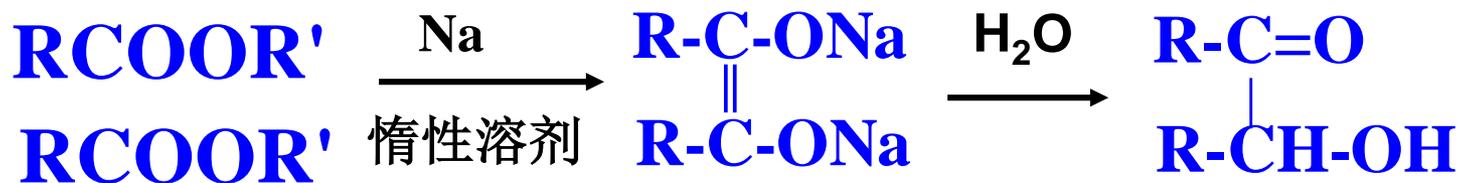
## D. 二异丁基氢化铝(DIBAL-H)还原



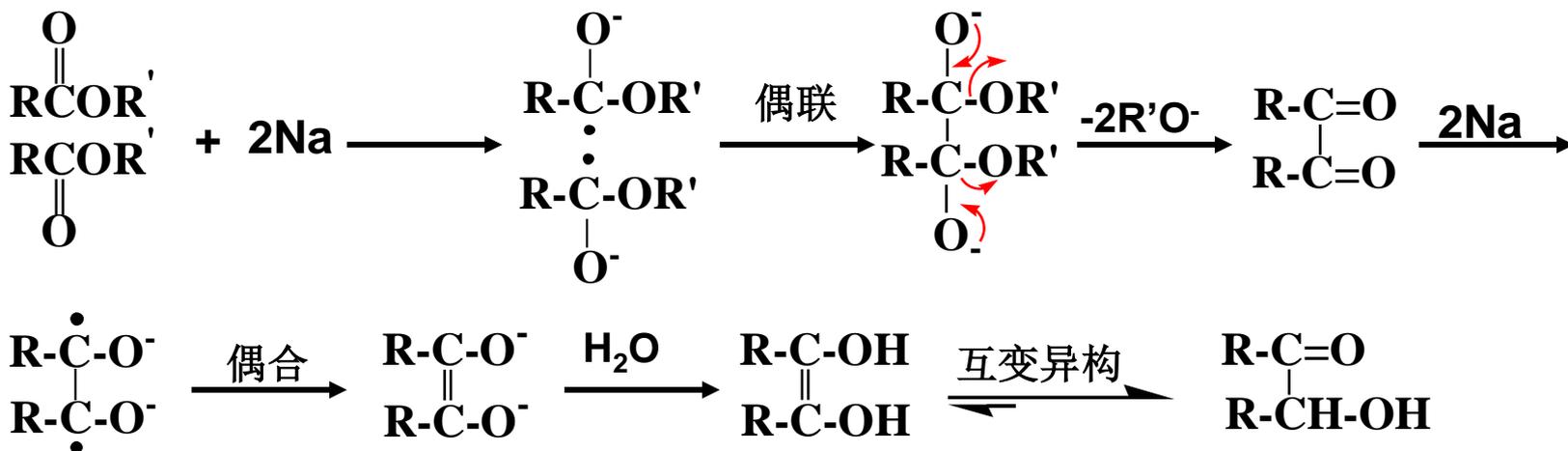
DIBAL-H 是一种实验室常备多功能还原剂，是典型的温控试剂，还原能力主要受到反应温度的影响，通过对反应温度的控制可以实现对官能团的高度选择性还原。

## E. 酯的双分子还原：酮醇反应（偶姻反应）

在**惰性溶剂**中，用金属钠将脂肪酸酯还原成 $\alpha$ -羟基酮的反应。



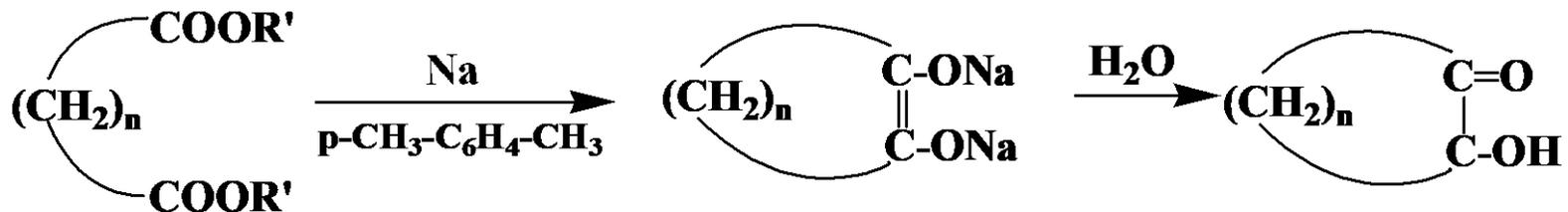
反应机理：



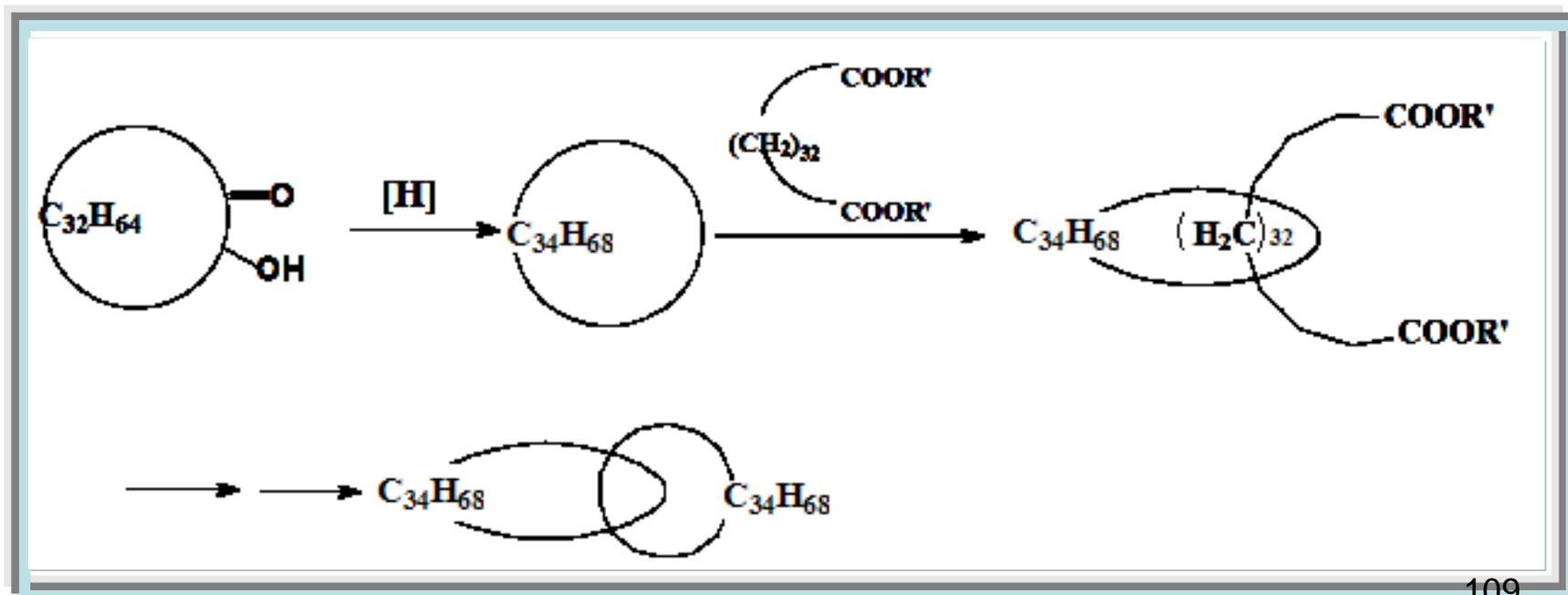
# 应用:

1) 制备 $\alpha$ -羟基酮

2) 制备 $\alpha$ -羟基环酮



3) 制备索烃

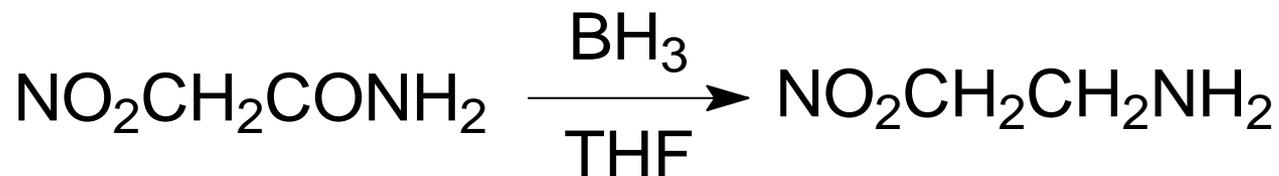


### 3、酰胺

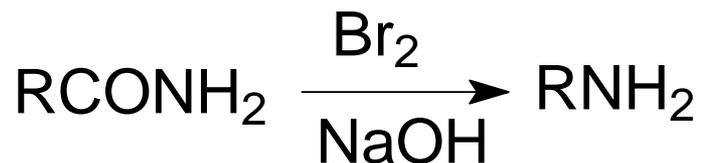
#### A. 酰胺可用LiAlH<sub>4</sub>还原成胺



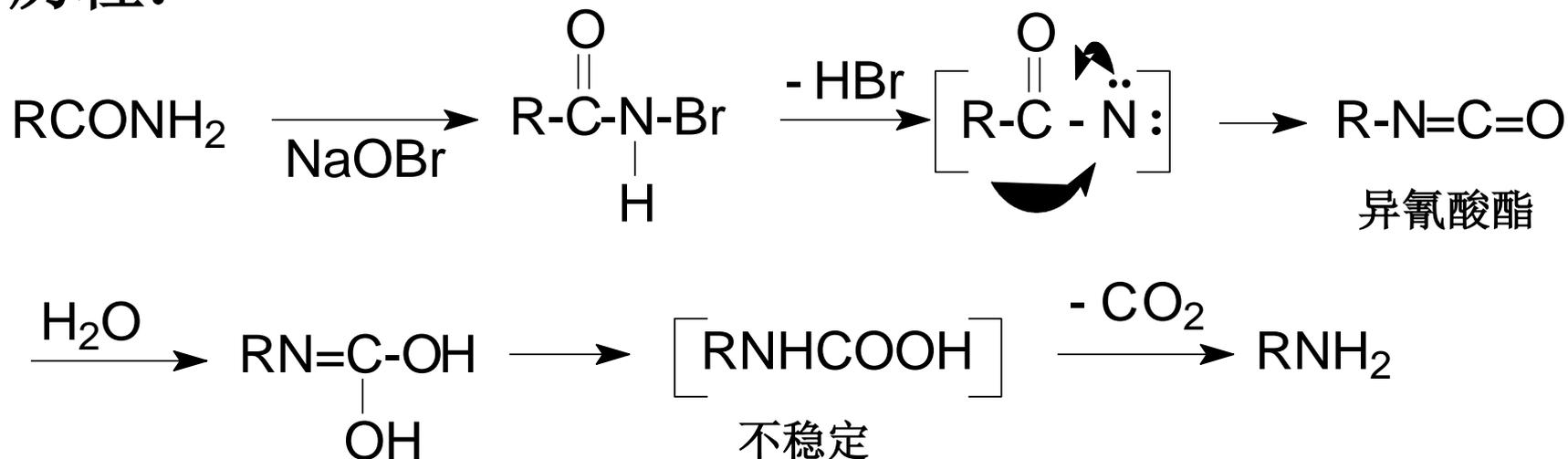
B. 如用BH<sub>3</sub>作还原剂比LiAlH<sub>4</sub>更优越，反应较快且具有选择性，-NO<sub>2</sub>等不受影响：



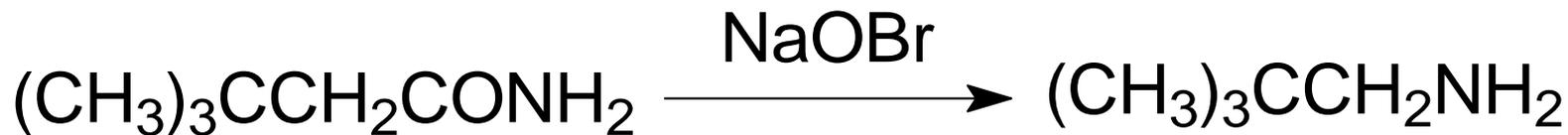
## C. Hofmann降解反应



历程:

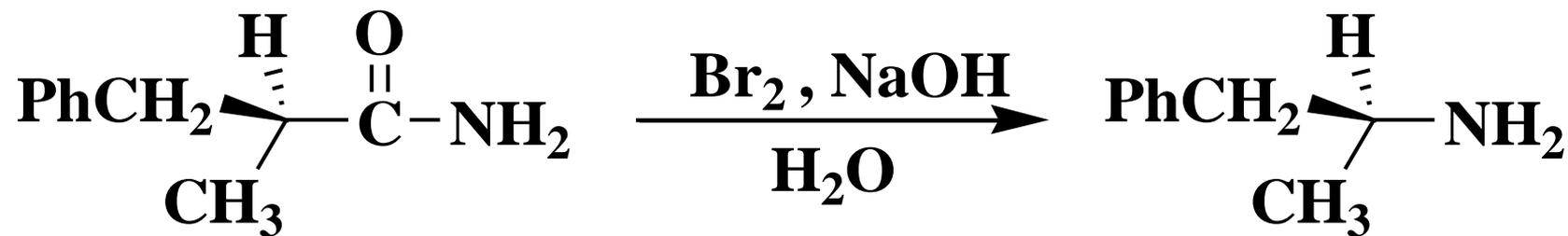


该反应产率较好，产物较纯。

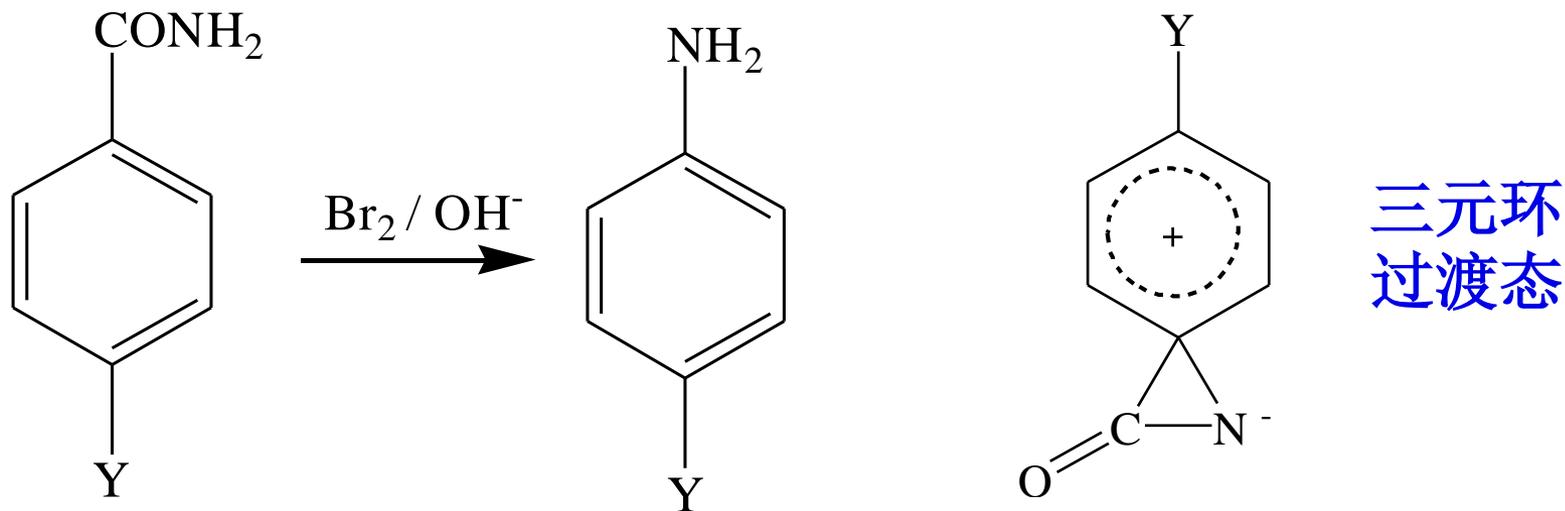


94%

当手性酰胺进行反应时，保持手性构型不变。



芳香酰胺重排得到芳香胺，当芳环上连有不同取代基时，重排速度受到影响。

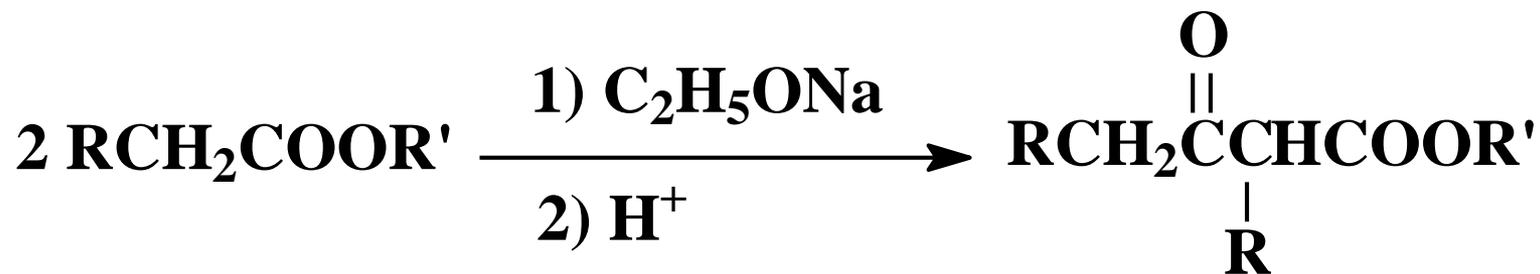


给电子基加速反应，吸电子基速度减慢

## 四、酯缩合反应

### 1、缩合反应

具有 $\alpha$ -H的酯呈现一定酸性，在RONa作用下生成 $\alpha$ -C负离子，该负离子对另一酯的羰基进行亲核加成-消去反应（取代反应）生成 $\beta$ -酮酸酯，这个反应叫作Claisen酯缩合。

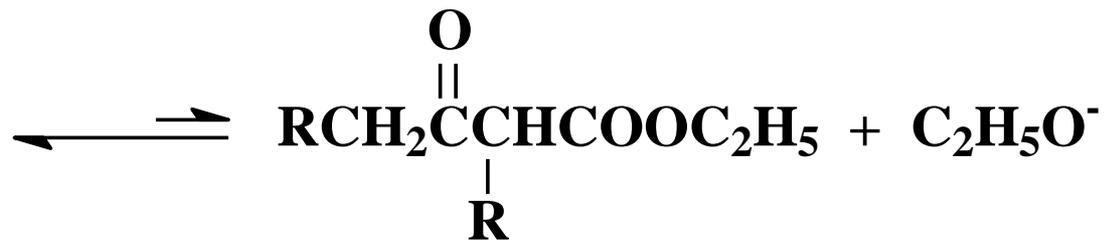
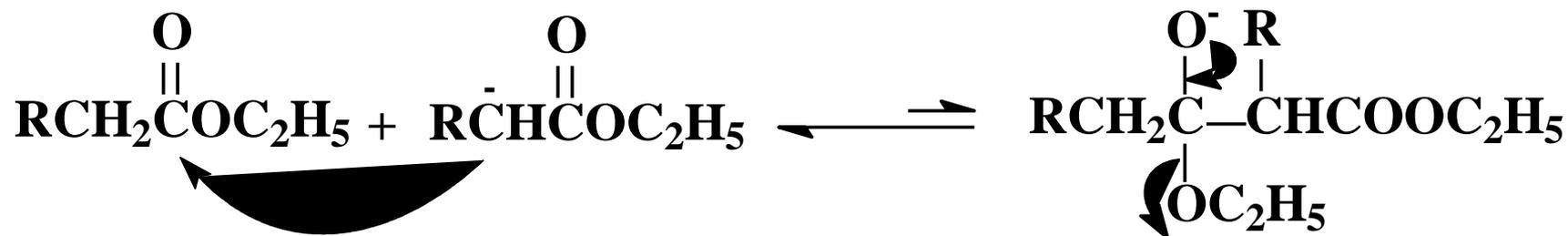


机理:



pKa ~24

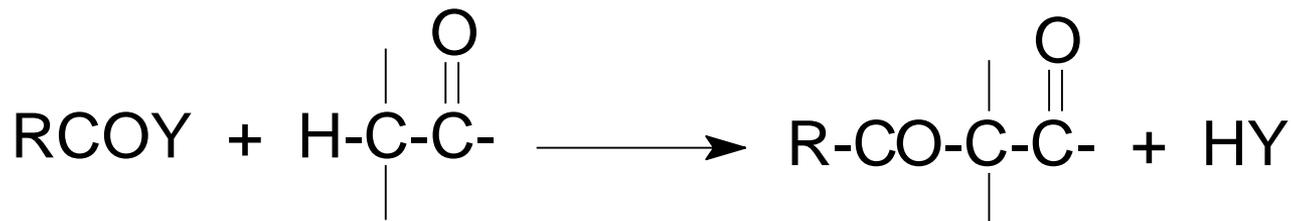
pKa 17



pKa ~11

酯缩合的本质是 $\alpha$ -H的反应，如用含 $\alpha$ -H的醛、酮、 $\text{RCOCl}$ 、 $(\text{RCO})_2\text{O}$ 代替酯，结果发生相同的反应。

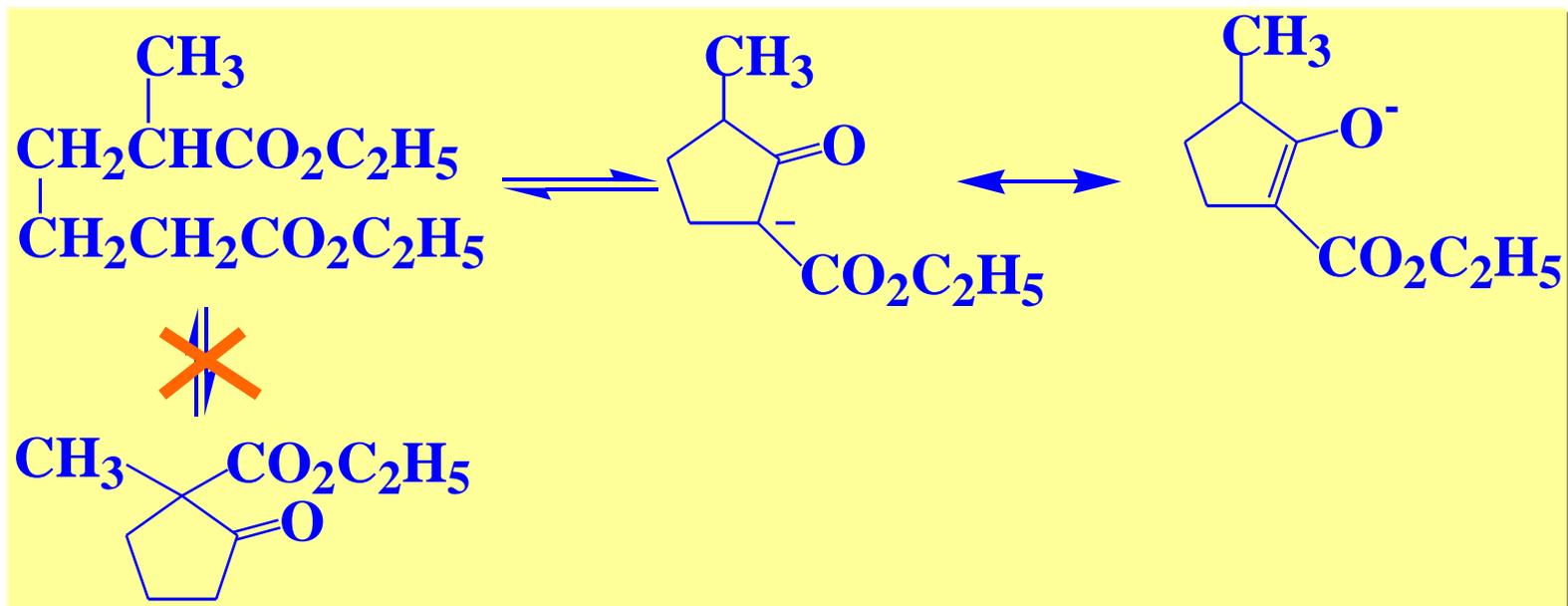
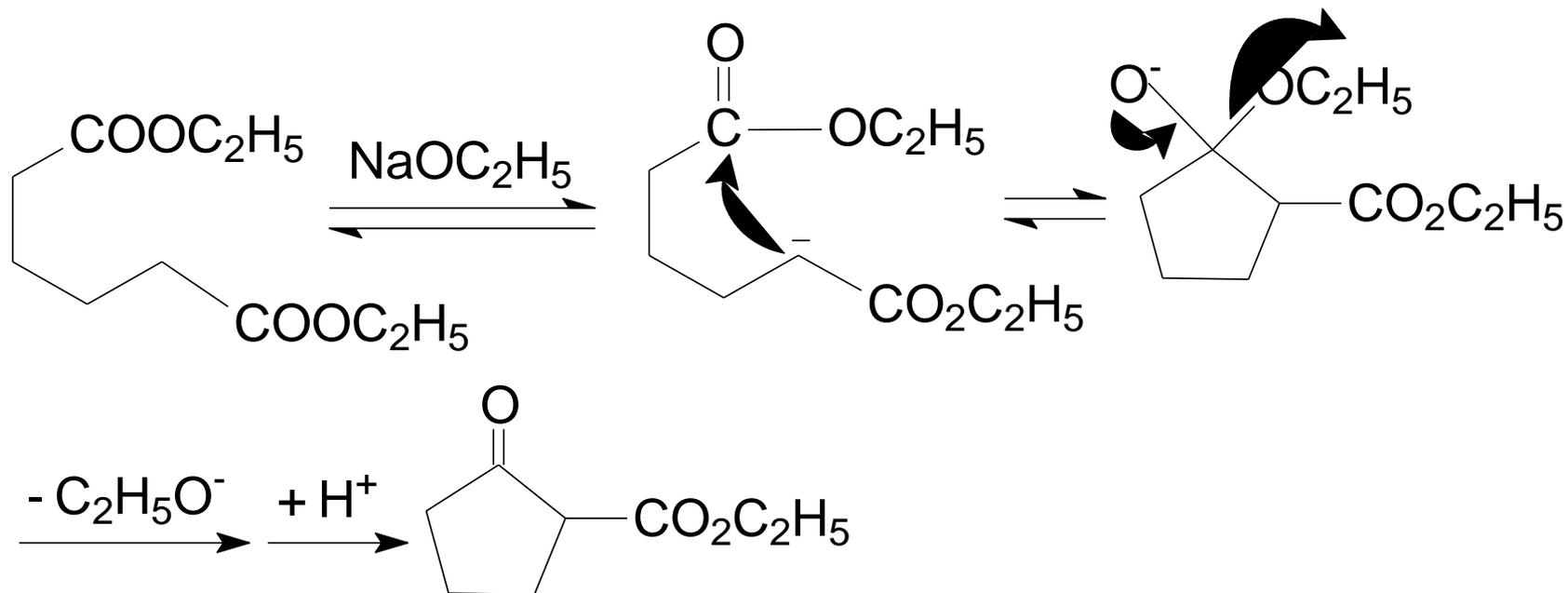
通式：

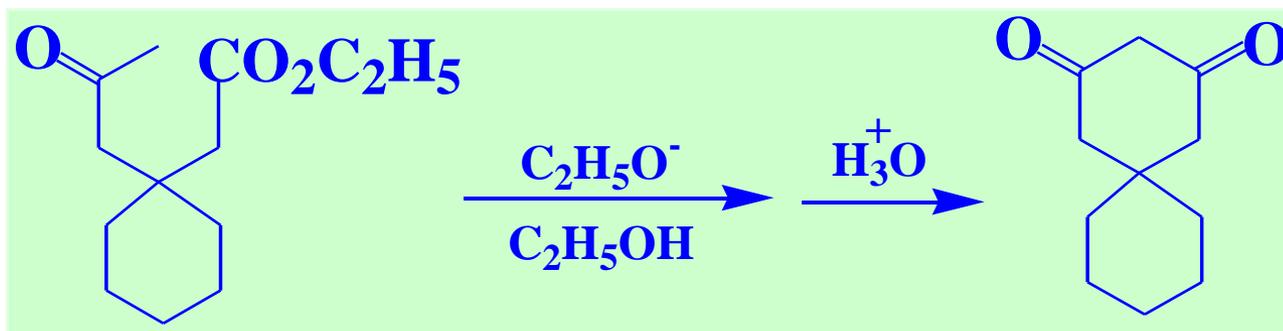
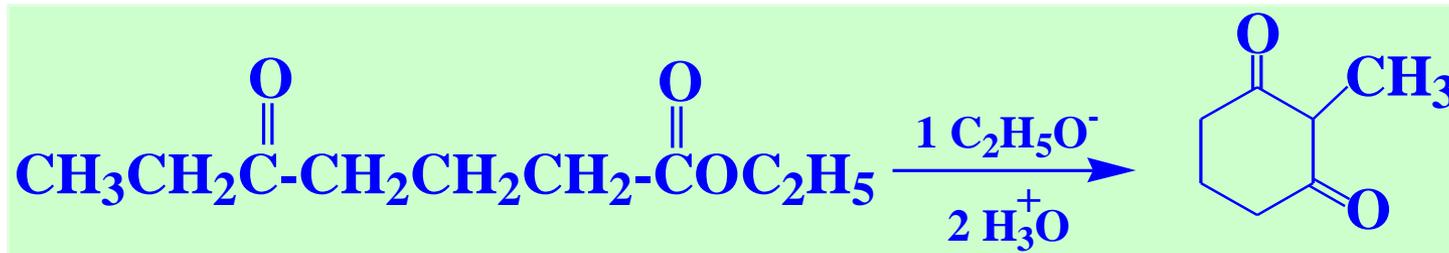


酯、酰卤、酸酐  
(提供酰基)

酯、醛或酮  
(提供 $\alpha$ -H)

应用：适当位置的开链双酯在 $\text{RONa}$ 存在下可以进行分子内酯的缩合，该反应叫作**Dieckmann缩合**，常用来合成**五、六元环化合物**。



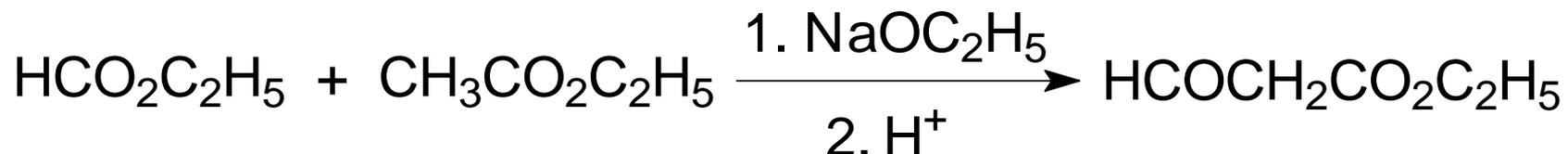


## 2、交叉酯缩合

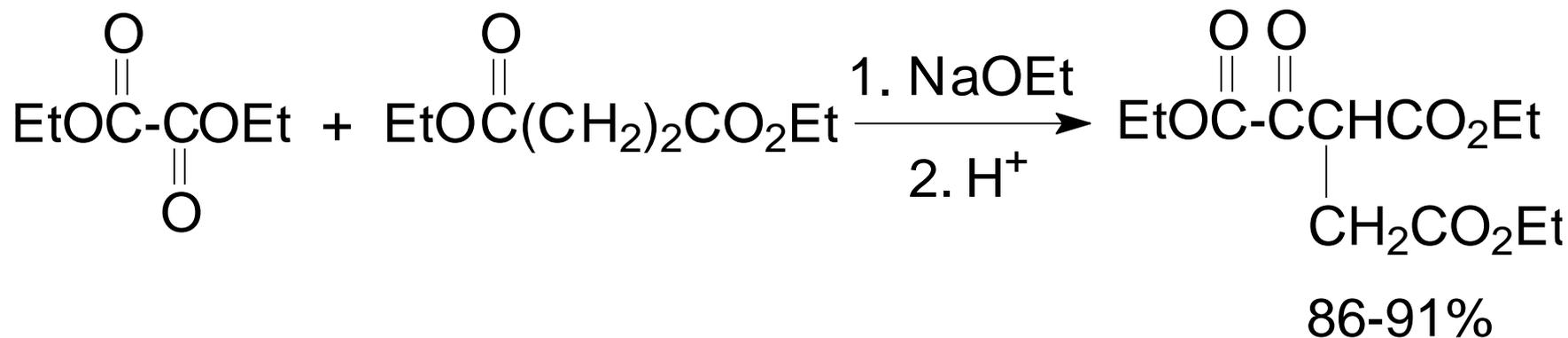
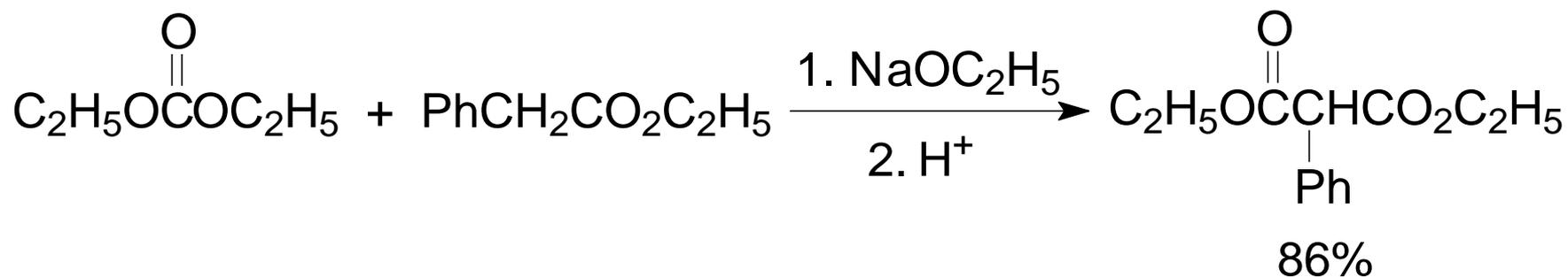
两个相同酯缩合，产物较单一。

两个不同且具有 $\alpha$ -H的酯缩合，得到四种缩合产物，无合成用途；

无 $\alpha$ -H的酯与一个有 $\alpha$ -H的酯缩合，产物只有两种，可控制只得一种产物，称为交叉酯缩合，合成上有用。

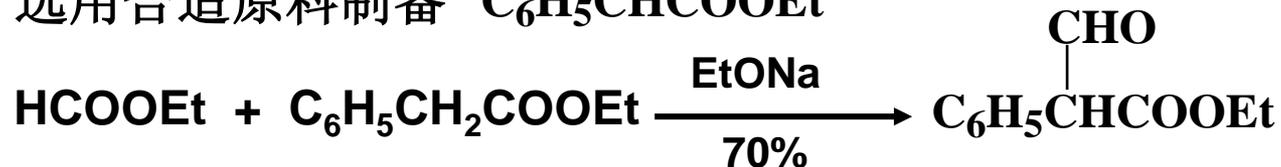


如无 $\alpha$ -H的酯：甲酸酯、苯甲酸酯、碳酸酯和草酸酯等  
 可与其它有 $\alpha$ -H的酯缩合，它们在反应中提供羰基，在  
 另一酯的 $\alpha$ -位导入相应酰基。

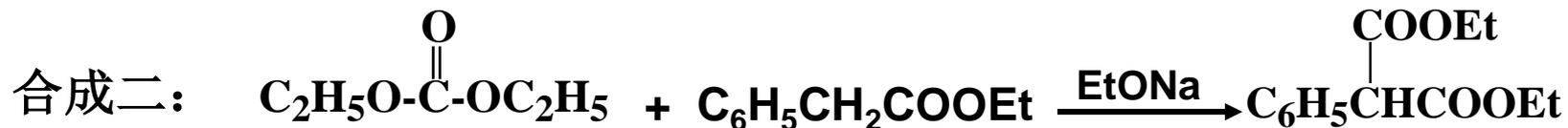
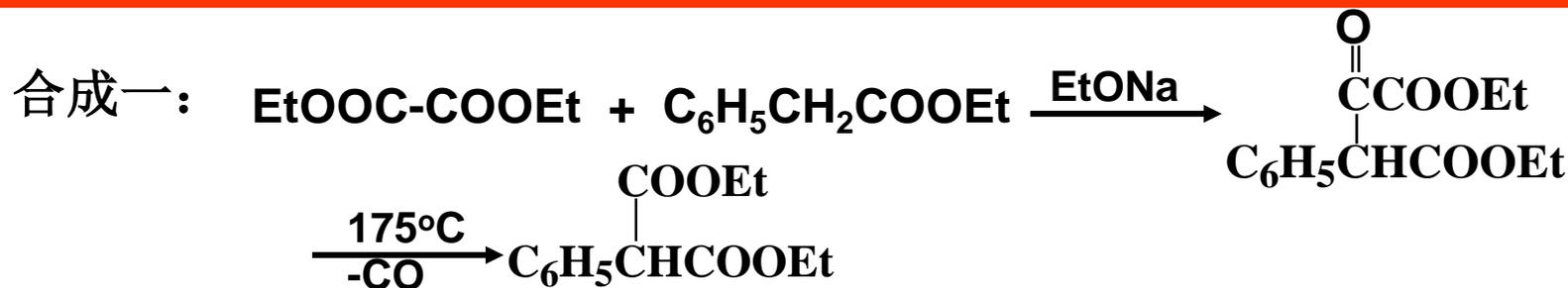


# 应用:

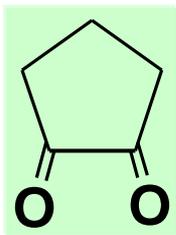
例1. 选用合适原料制备  $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{CHO}}{\text{CH}}\text{COOEt}$



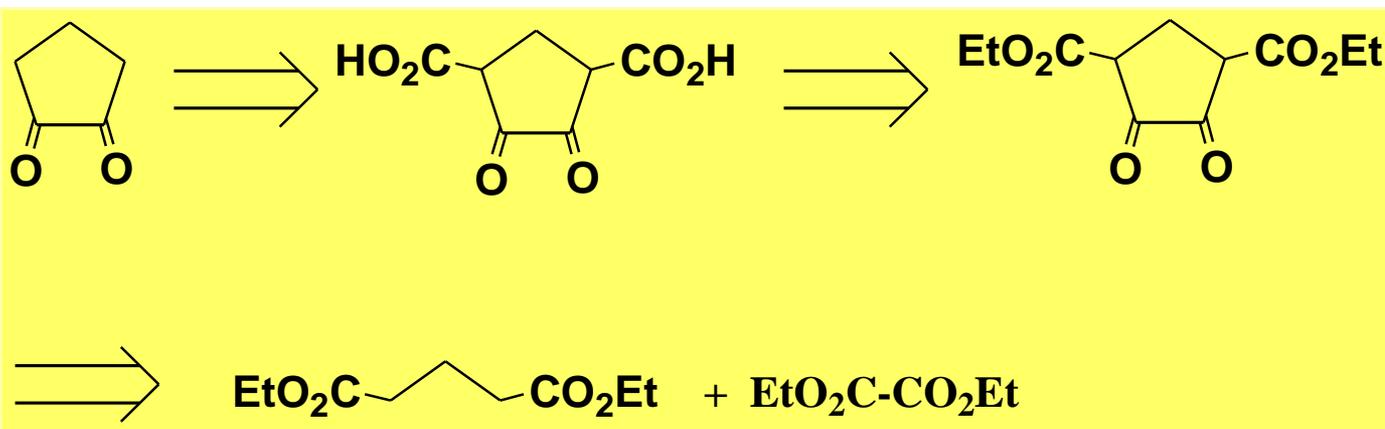
例2. 选用合适的原料制备  $\text{C}_6\text{H}_5\overset{\text{COOEt}}{\text{CH}}\text{COOEt}$



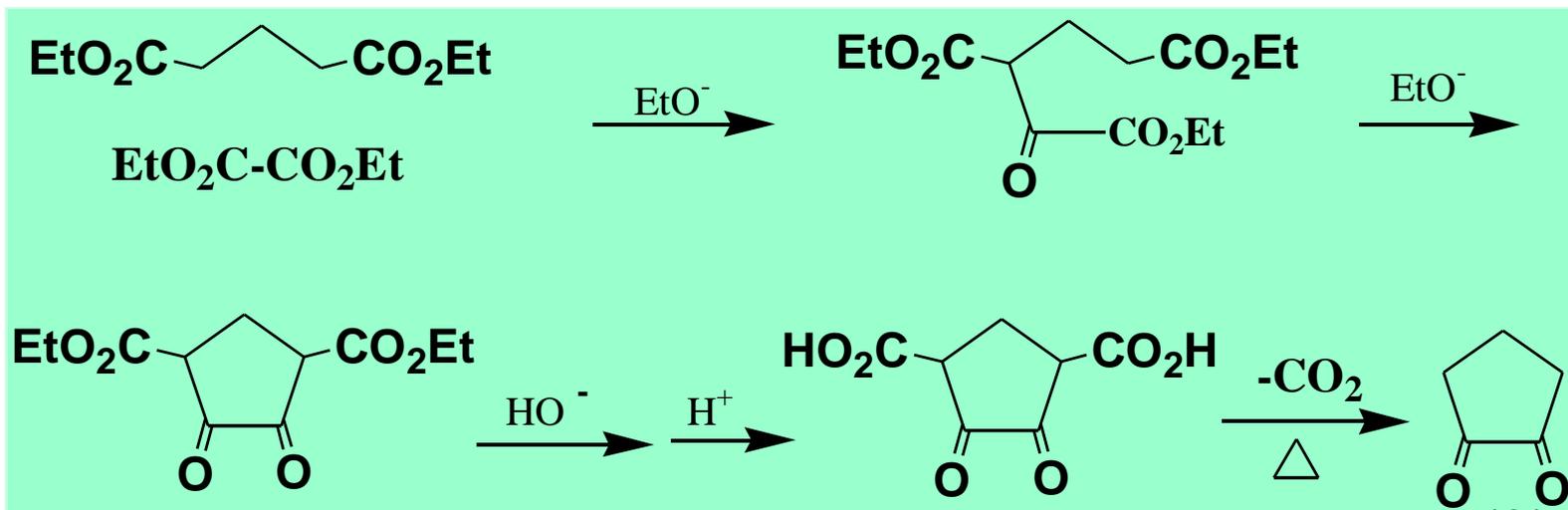
### 例3. 选用合适的原料合成



逆合成分析:

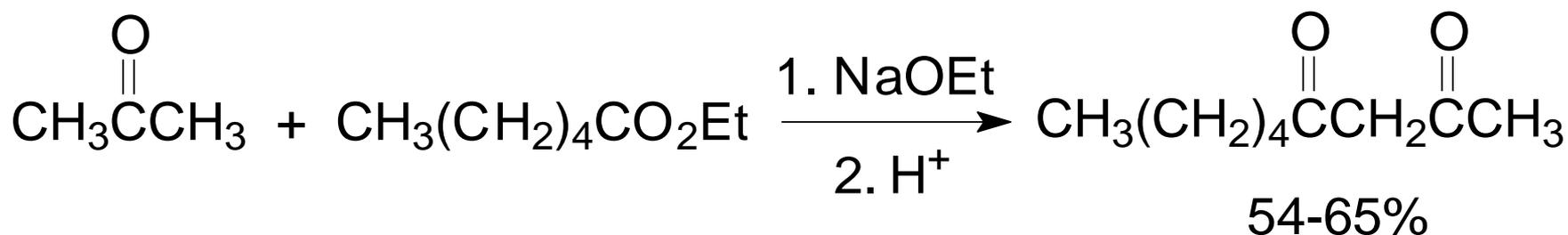


合成:

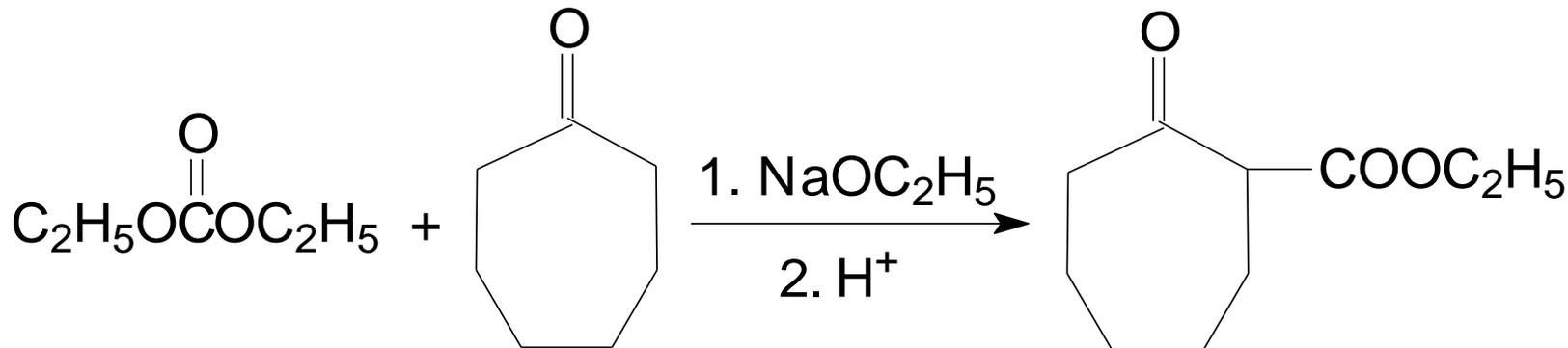


### 3. 酮酯缩合

具有 $\alpha$ -H的酯与酮用强碱处理，酮的 $\alpha$ -H酸性比酯强（ $pK_{a_{\text{酮}}}$  20,  $pK_{a_{\text{酯}}}$  24.5），故反应中酮生成 $\alpha$ -C，结果是酯酰基导入酮的 $\alpha$ -位。

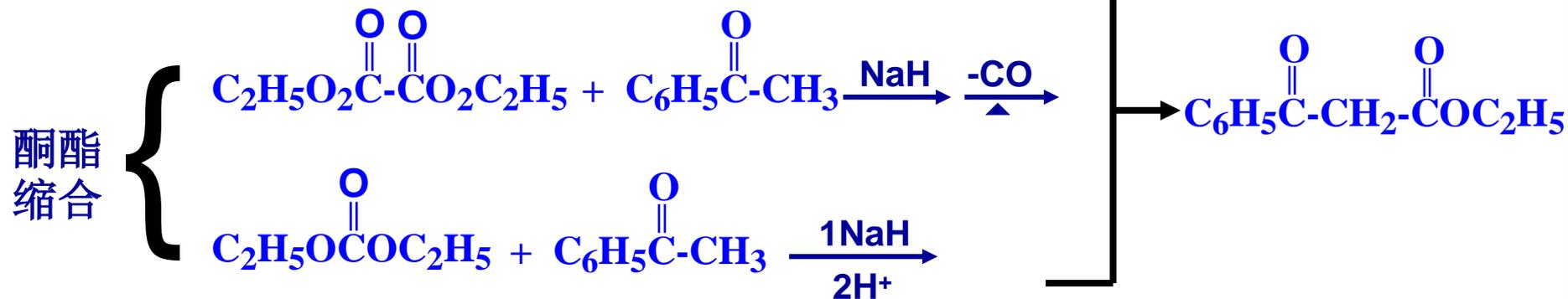
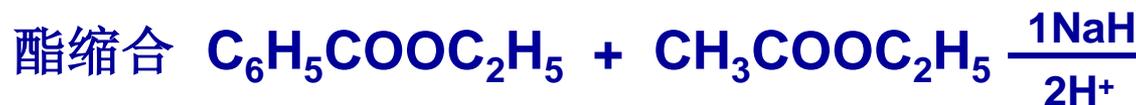
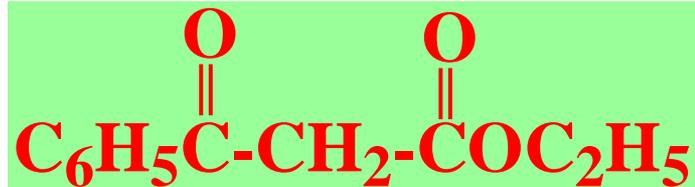


无 $\alpha$ -H的酯与酮缩合产物更为单一。



# 应用:

例 1. 选用合适的原料合成





## 五、烯酮的制备和反应

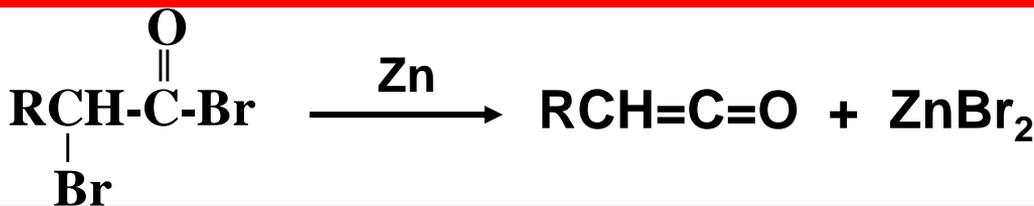
1、定义 羧酸分子内失水后的生成物称为烯酮。

最简单的烯酮是乙烯酮。

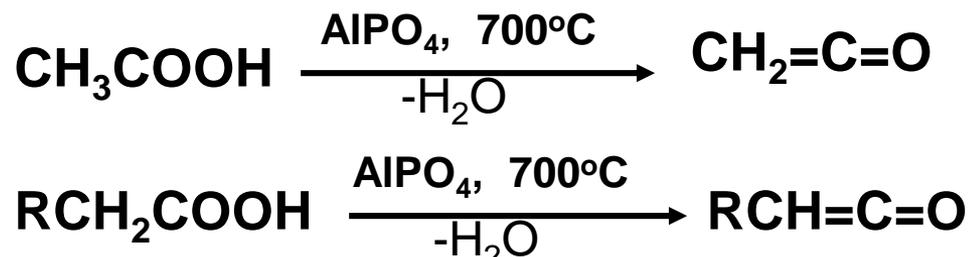


2 烯酮的制备方法:

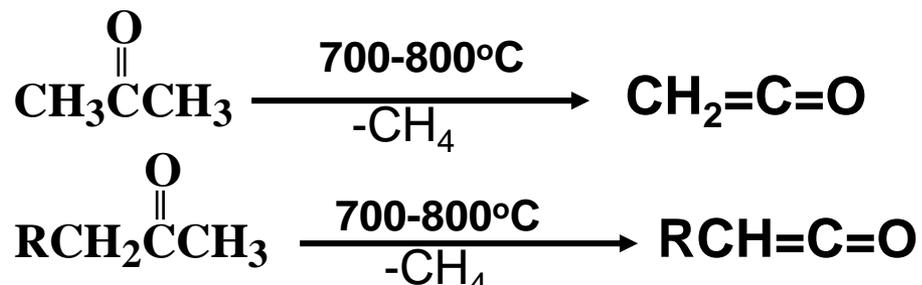
(1)  $\alpha$ -溴代酰溴脱溴



## (2) 羧酸的脱水

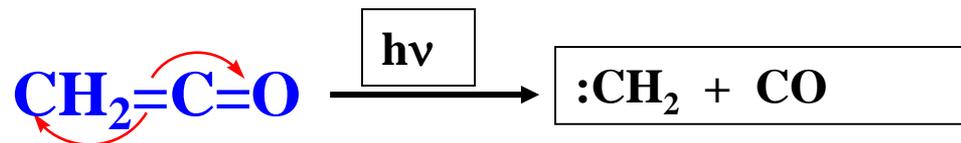


## (3) 甲基酮脱甲烷



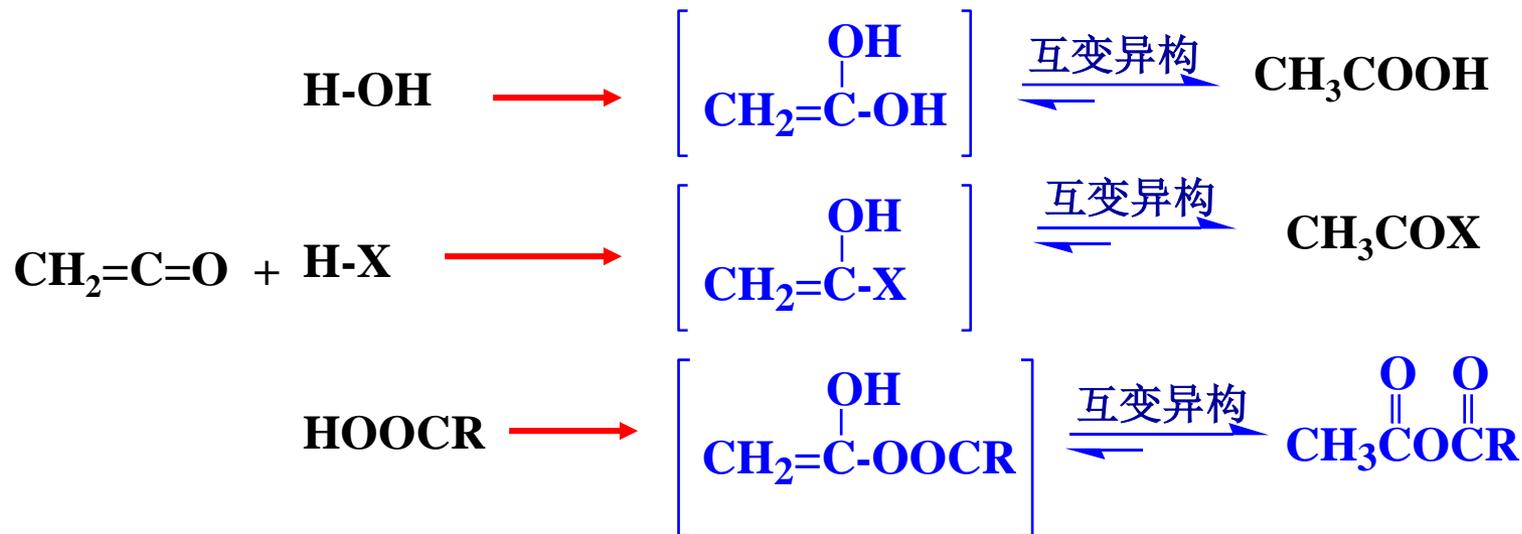
### 3. 烯酮的反应

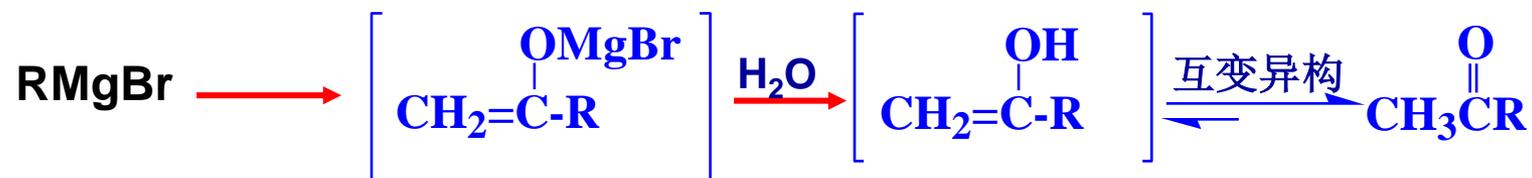
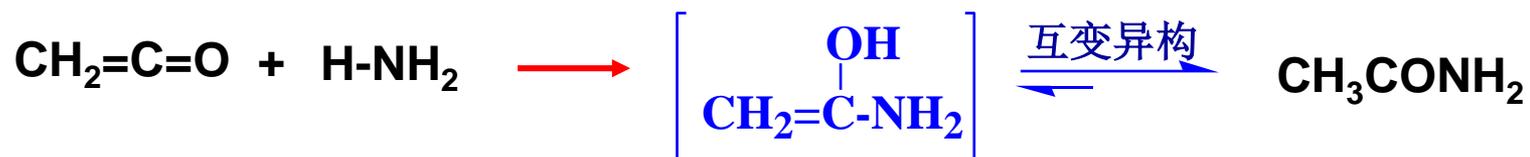
#### (1) 形成亚甲基卡宾的反应



#### (2) 发生羰基的一般反应。

(两个 $\pi$ 键垂直, 互不共轭, 可各自进行反应)



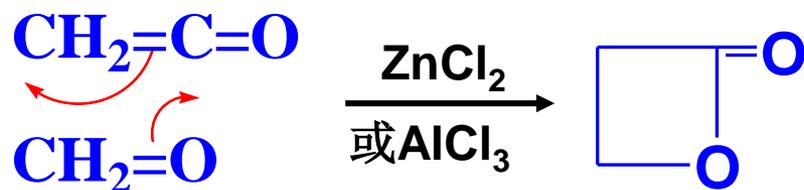


氢加在氧上，其余部分加在碳上。

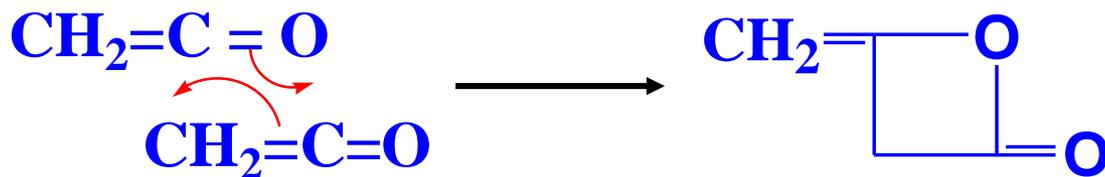
烯酮是一个理想的乙酰化试剂。

### (3) 烯酮和甲醛的反应和乙烯酮的二聚

#### A. 乙烯酮与甲醛反应形成 $\beta$ -丙内酯



#### B. 乙烯酮二聚形成取代的 $\beta$ -丙内酯



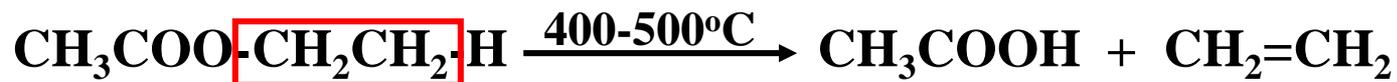
加热分解为乙烯酮，这也是乙烯酮的储存方式。

# 六 酯的热解（裂）

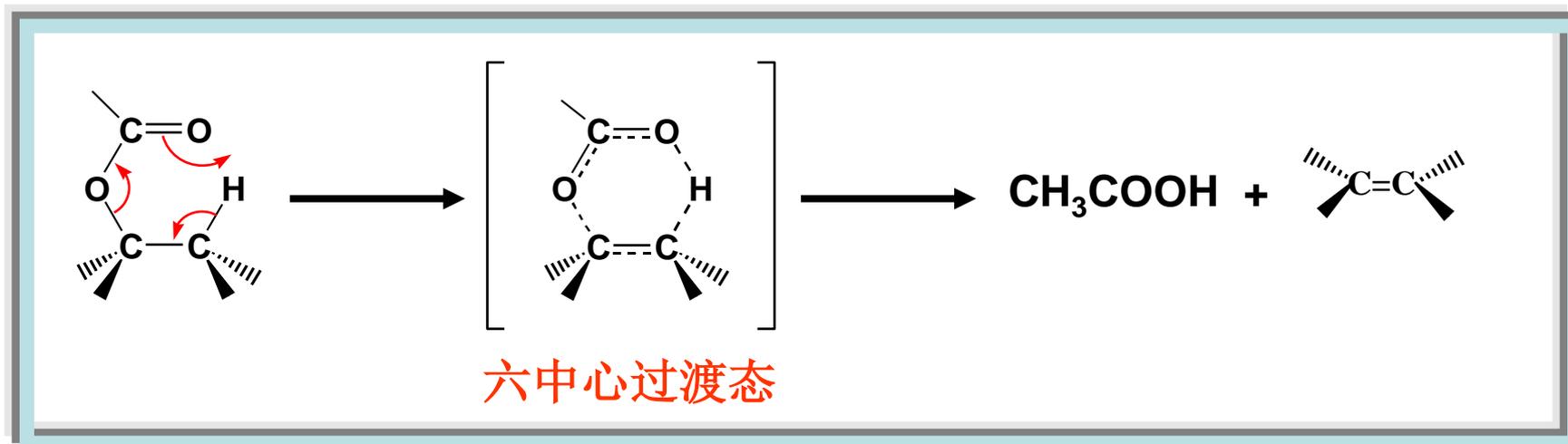
## 1 酯的热解

### (1) 定义:

酯在**400~500°C**的高温进行热裂，产生烯和相应羧酸的反应 称为酯的热解。

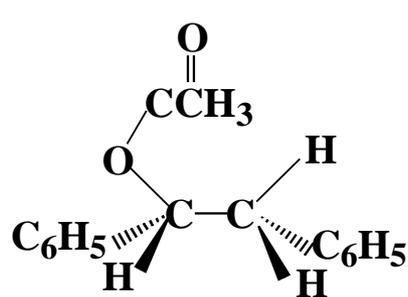
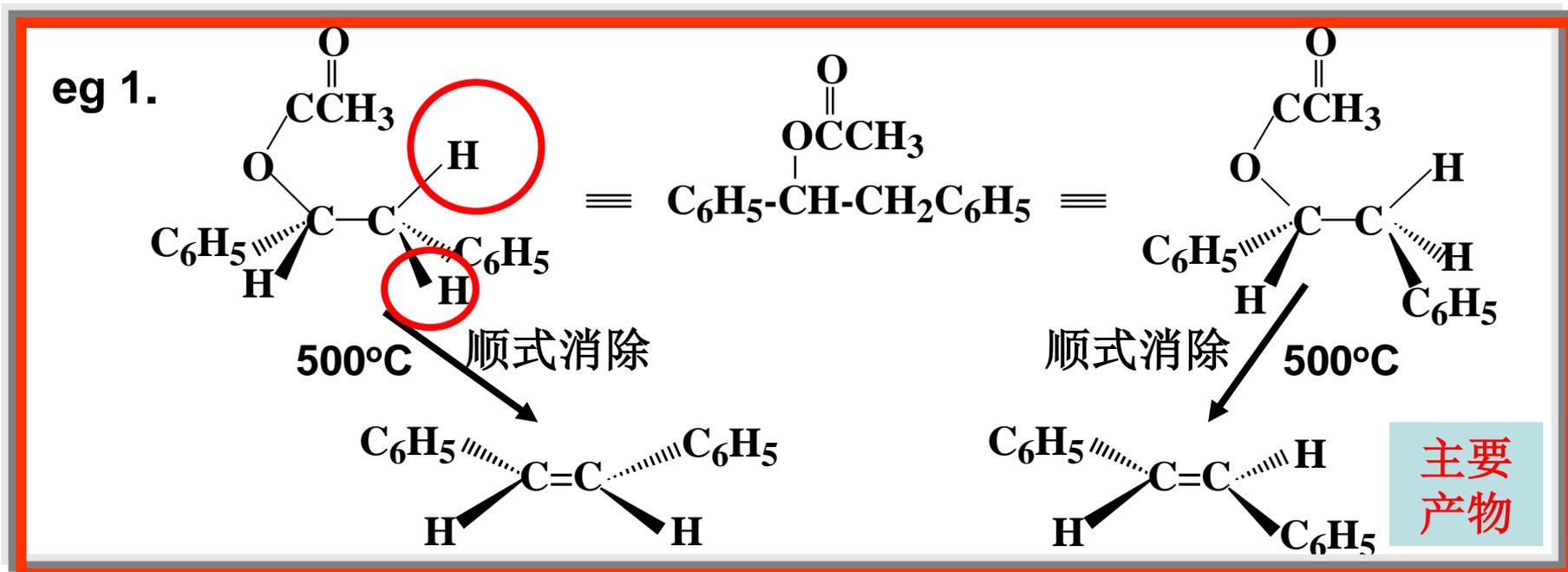


## (2) 反应机理:

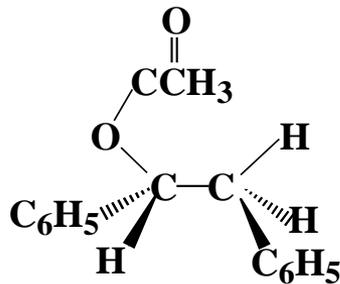


- \* 消除反应是通过一个**六中心过渡态**完成的。
- \* 反应机理说明：消除时，与 $\alpha$ -C相连的酰氧键和与 $\beta$ -C相连的H处在同一平面上，发生**顺式消除**。

\* 部分重叠式构象比全重叠式构象稳定，因此以部分重叠式构象进行顺式消除而得到的反型产物占多数。



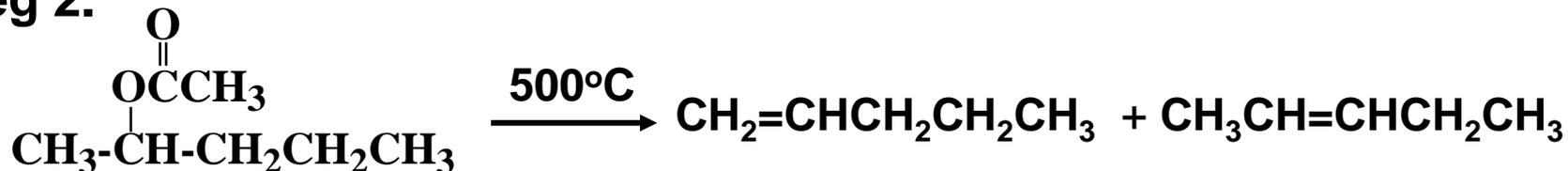
全重叠式



部分重叠式

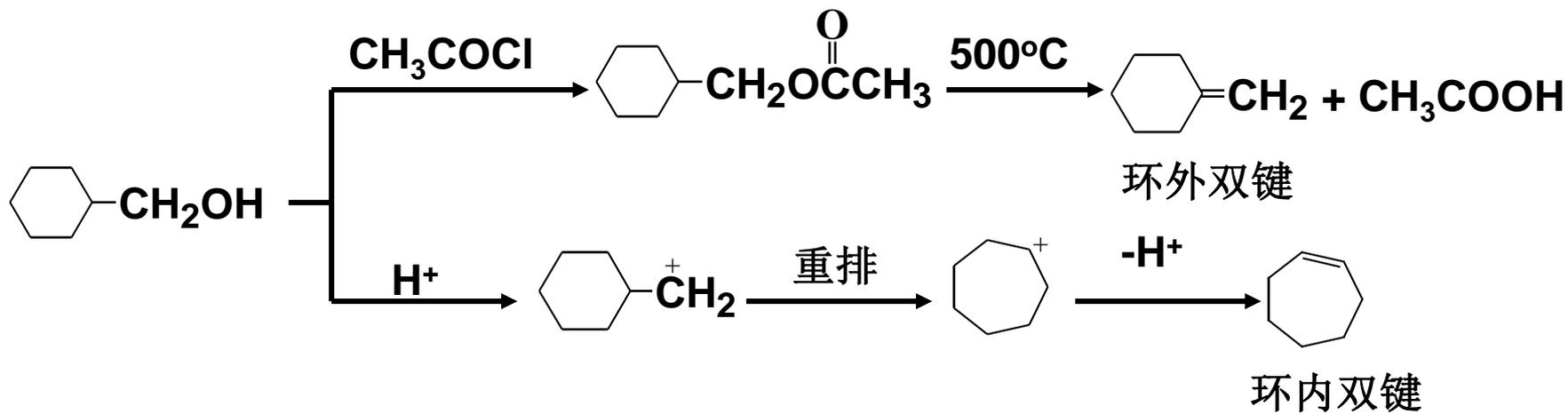
\* 当 $\alpha$ -C两侧都有 $\beta$ -H时，消除空阻小，酸性大的 $\beta$ -H为主产物。

eg 2.

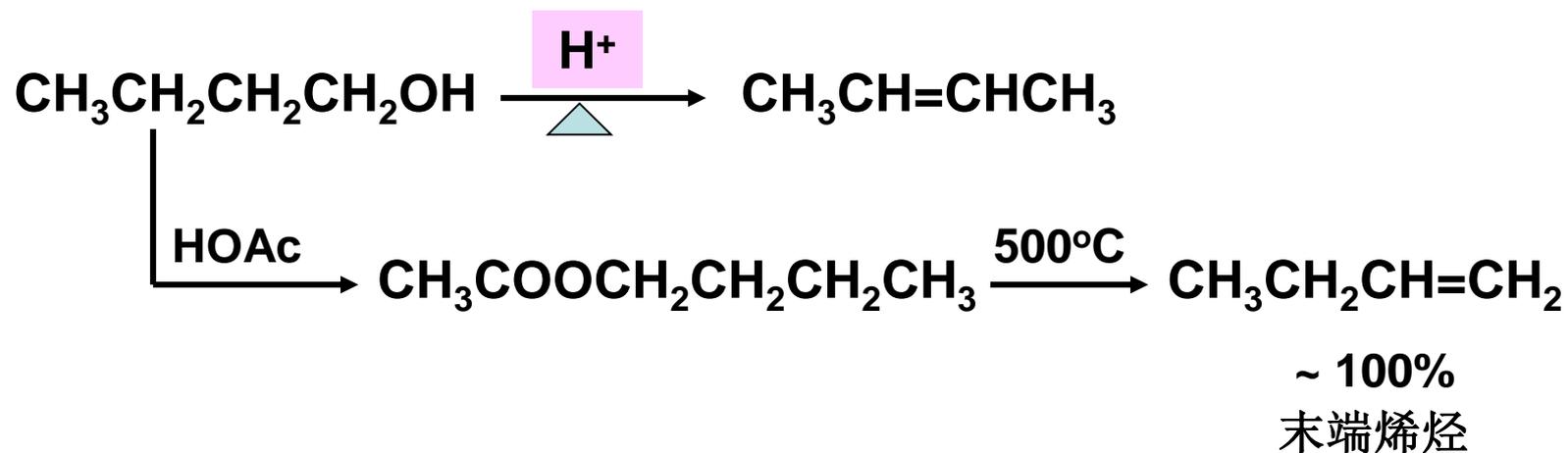


主要产物

eg 3. 以 C1CCCCC1CO 为起始原料, 制备 C1CCCCC1=C 和 C1=CCCCC1



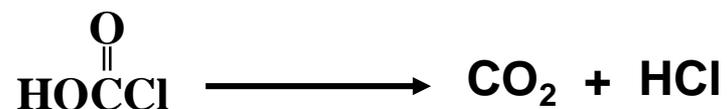
eg 4. 以 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 为原料合成 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$



## 2 碳酸，原(某)酸和黄原酸及其衍生物

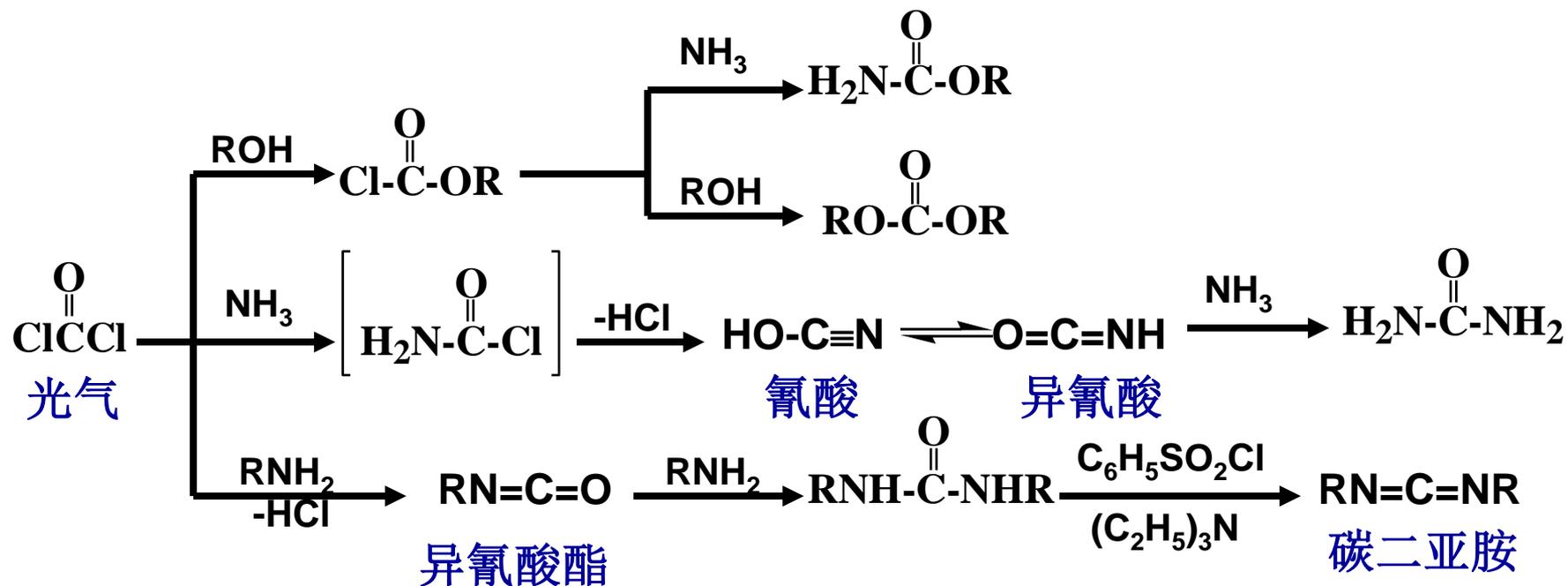
- (1) 碳酸及其衍生物；
- (2) 原（某）酸及其衍生物简介；
- (3) 黄原酸酯及其衍生物。

# (1) 碳酸及其衍生物



保留一个羟基的碳酸衍生物均不稳定，易分解。

# 碳酸衍生物的制备及介绍

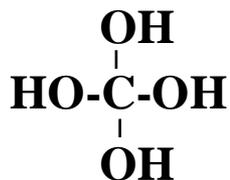


二个羟基均被取代的碳酸衍生物十分有用。

## (2) 原(某)酸及其衍生物简介



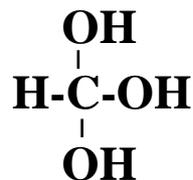
碳酸



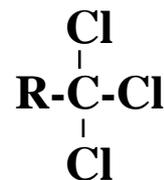
原碳酸



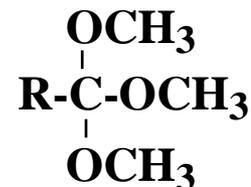
甲酸



原甲酸

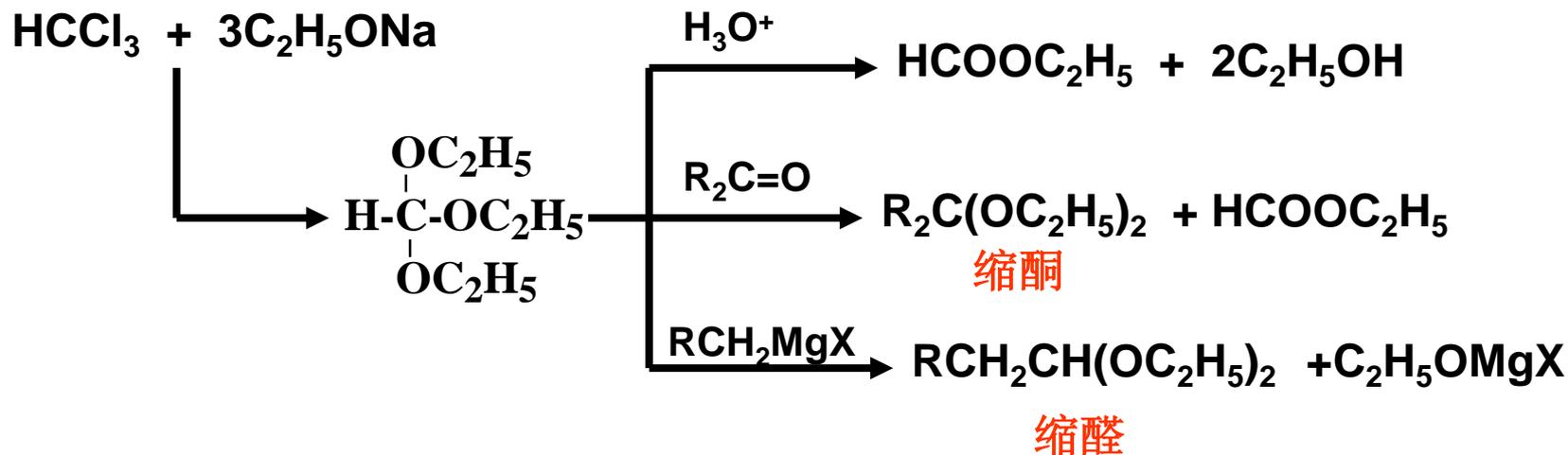


原(某)酸  
三酰氯



原(某)酸  
三甲酯

原甲酸三乙酯的制备和应用



### (3) 黄原酸酯及其衍生物

#### A. 黄原酸酯及其衍生物



黄原酸

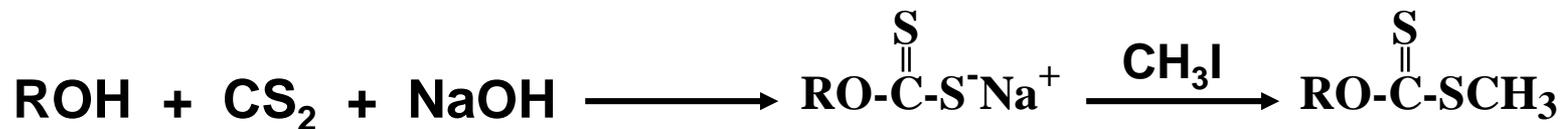


烷基黄原酸盐

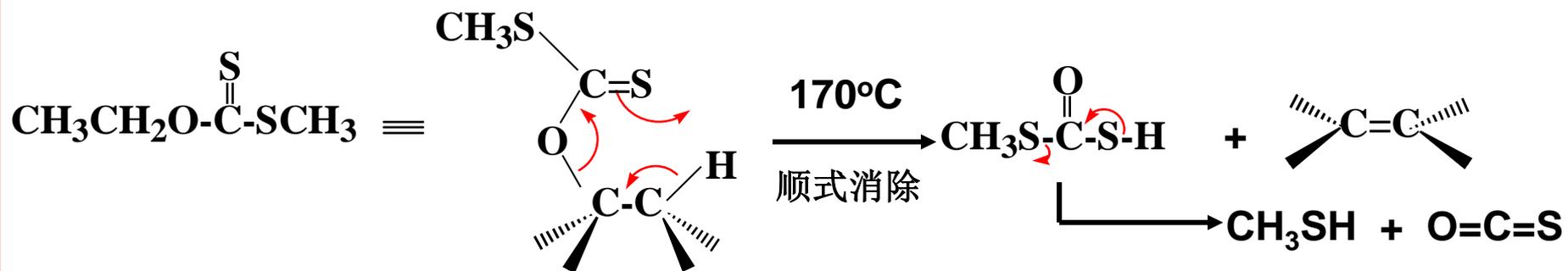


烷基黄原酸甲酯

#### B. 黄原酸酯的制备



### C、黄原酸酯的热裂



## D、实例

