

的质子和离去基团之间的反式共平面的构象,需要在 C4 甲基与庞大的三甲基氨基之间发生不利的空间相互作用。C2—C3 键最稳定的构象中有一个甲基处在反式共平面位置,阻碍了沿 C2—C3 的消除。

图 19-12 下部的一半给出了沿 C1—C2 键的构象。C1—C2 键的三个交叉构象中,任何一个都可以提供质子和离去基团之间的反式位置关系。因为 C1 质子之一的消除涉及到的过渡态比具有空间障碍的 Saytzeff (C2—C3) 消除的过渡态能量要低、要更稳定,所以 Hofmann 产物占优势。

Hofmann 消除经常可以通过将它们转变成较简单的胺,从而可以用来测定复杂胺的结构。消除的方向通常是可以预期的,生成的是最少取代的烯烃。图 19-13 中给出了用 Hofmann 消除来简化复杂胺的两个例子。

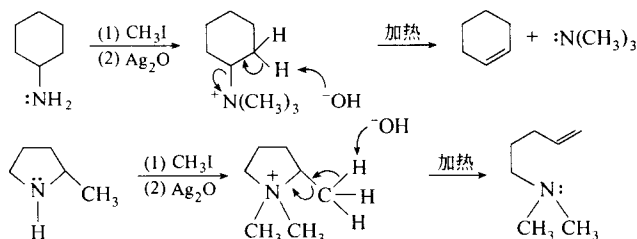
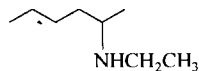
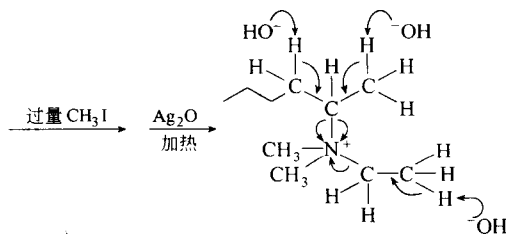


图 19-13 Hofmann 消除的例子; 最少取代的烯烃通常是有利的产物

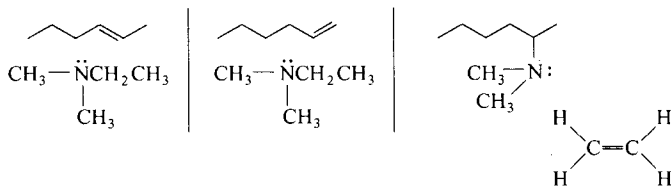
**【题解 19-2】** 当下列胺与过量碘甲烷一起被处理,接着与氧化银在一起被加热的时候,预测形成的主要产物。



**解** 解这一类问题需要寻找甲基化盐的每一种可能的消除反应。在这种情况下,盐有下列结构:



箭头表示三条可能的消除路径。对应的产物是:



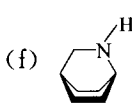
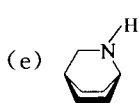
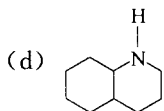
第一个烯烃有一个二取代的双键。第二个烯烃是一取代的,而第三个烯烃(乙烯)有一个没有取代的双键。我们预测第三个产物将会是有利的。

**【思考题 19-20】** 当下列胺发生彻底甲基化,再用  $\text{Ag}_2\text{O}$  处理,并且加热的时候,预测形成的主要产物。

(a) 2-己胺

(b) 2-甲基哌啶

(c) N-乙基哌啶

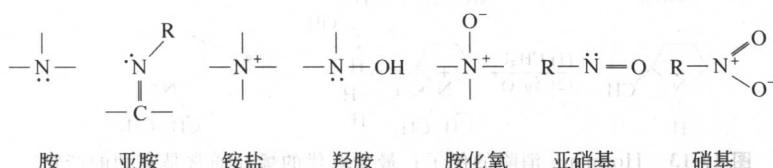


**解题提示** 解 Hofmann 消除问题的关键是找化合物能发生消除的所有可能的途径。然后, 选择给出取代最少的烯烃。

## 19-16 胺的氧化及Cope 消除反应

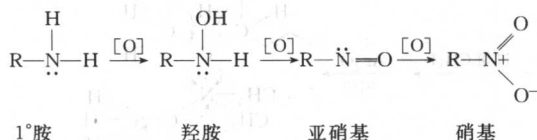
胺容易氧化是众人皆知的, 而且氧化通常是胺合成中的一个副反应。胺在储存期间也可与空气接触发生氧化。为了避免空气氧化, 是胺在储存或用作药物时将它转换成它们的盐的原因之一。

下面的一些结构显示了胺的一些化学键和氧化态:

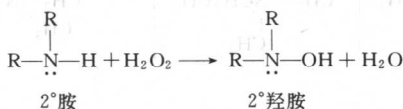


根据它们的特征结构, 当你从左边看到右边去的时候, 这些态通常是进一步氧化的(请注意氧的化学键数目在逐渐增加)。

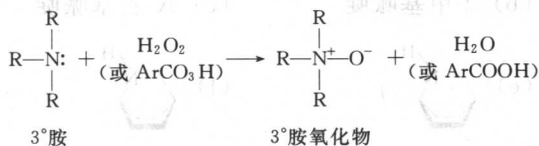
大多数胺能被普通的氧化剂, 像  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、高锰酸盐和过氧酸氧化。伯胺较容易氧化, 但是通常生成复杂产物的混合物。下面的顺序给出了伯胺逐渐氧化生成的不同产物, 从左边到右边氧化程度越来越大。 $[\text{O}]$  是一种普通的氧化剂。



仲胺容易氧化成羟胺。然而, 经常生成副产物, 而且收率可能较低。胺氧化的机理没有很好地被测定过, 部分原因是因为许多反应途径(尤其是那些包括自由基的)都是可能的。



叔胺可以氧化成氧化胺, 通常收率较好。 $\text{H}_2\text{O}_2$  或过氧酸都适用于这一氧化反应。请注意氧化胺一定要像硝基化合物中的那样, 在氮上标一个完整的正电荷并且在氧上标一个负电荷。因氧化胺的  $\text{N}-\text{O}$  键是由氮给予电子对形成的, 这一个化学键在老的文献中经常写成箭头 ( $\text{N} \rightarrow \text{O}$ )。

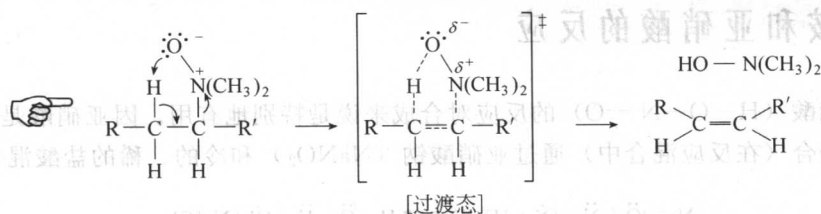


因氮上带有正电荷, 氧化胺可以发生类似季铵盐的 Hofmann 消除一样的 Cope 消除。通过环状过渡态时, 氧化胺的行为像一个内碱, 因此它不需要强碱。Cope 消除通常有如同 Hofmann 消除一样的取向, 生成最少取代的烯烃。

伯胺在体内被单胺氧化酶 (MAO) 氧化。单胺氧化酶将胺转变成一个亚胺, 它再水解产生醛和氨。单胺氧化酶的一个功能是调节神经递质血清素和去甲肾上腺素的水平。单胺氧化酶抑制剂阻止这些神经递质的氧化 (并钝化), 从而可改善心情。单胺氧化酶抑制剂是第一种情绪兴奋剂。但是因它们有很多副作用因而目前被保守地使用。

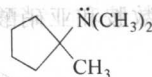


#### 机理 氧化胺的 Cope 消去

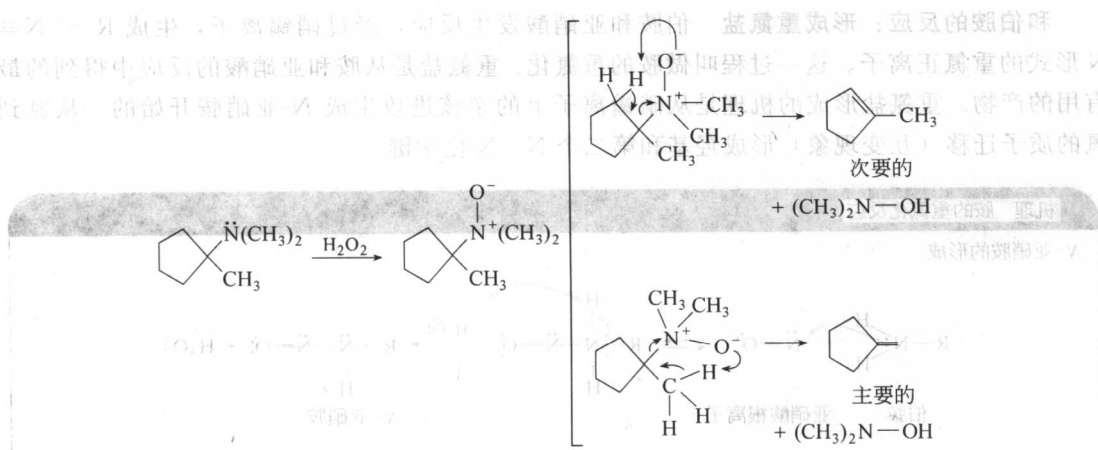


Cope 消除在比 Hofmann 消除更温和的条件下发生。当有一种敏感的或活泼的烯烃一定要用胺的消除来合成的时候, 它就特别地有用。因 Cope 消除包括环状过渡态, 所以它以顺式立体化学发生反应。

**【题解 19-3】** 当右侧的化合物用  $\text{H}_2\text{O}_2$  处理并加热的时候, 预测预期的产物。



**解** 氧化将三级胺转变成了氧化胺。Cope 消除能生成其中的两种烯烃。我们预测阻碍小的消除是有利的, 生成 Hofmann 产物。



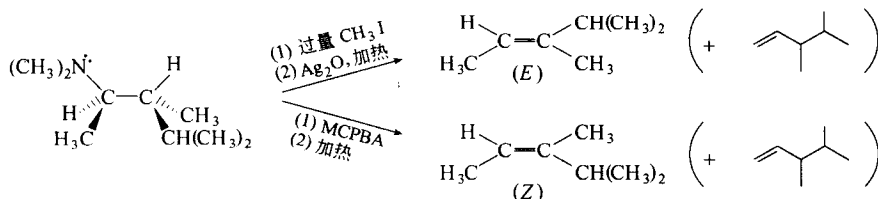
[思考题 19-21] 当下列叔胺与过氧酸在一起被处理并加热的时候, 给出预期的产物。

- (a) *N,N*-二甲基-2-己胺 (b) *N,N*-二乙基-2-己胺  
(c) 环己基二甲基胺 (d) *N*-乙基哌啶

[思考题 19-22] 当下面显示的胺的 (*R,R*) 异构体与过量碘化甲烷在一起被处理, 然后用氧化银处理, 然后再加热, 主要的产物是 Hofmann 产物。

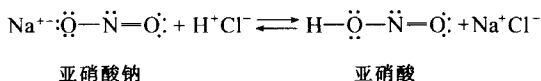
(a) 写出主要的 (Hofmann) 产物的结构。

(b) 也形成一些 Saytzeff 产物, 它有 (*E*) 构型。当相同的胺与 MCPBA 一起处理并加热的时候, Saytzeff 产物也有 (*Z*) 构型。用过渡态的立体化学来解释这些观察到的结果。

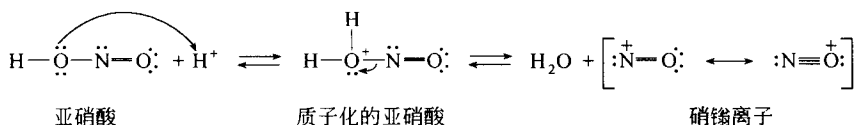


## 19-17 胺和亚硝酸的反应

胺和亚硝酸 ( $\text{H}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$ ) 的反应对合成来说是特别地有用。因亚硝酸是不稳定的, 它是在特定场合 (在反应混合中) 通过亚硝酸钠 ( $\text{NaNO}_2$ ) 和冷的、稀的盐酸混合生成的。



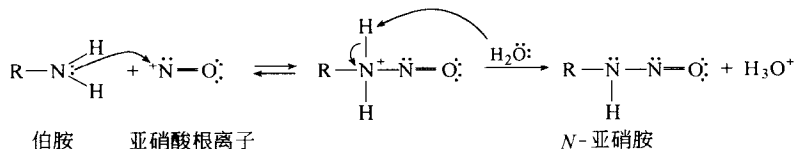
在酸性溶液中, 亚硝酸可以发生质子化并且失去水生成硝鎓离子  $^+ \text{N}=\text{O}$ 。硝鎓离子在大多数胺和亚硝酸的反应中似乎都是活泼中间体。



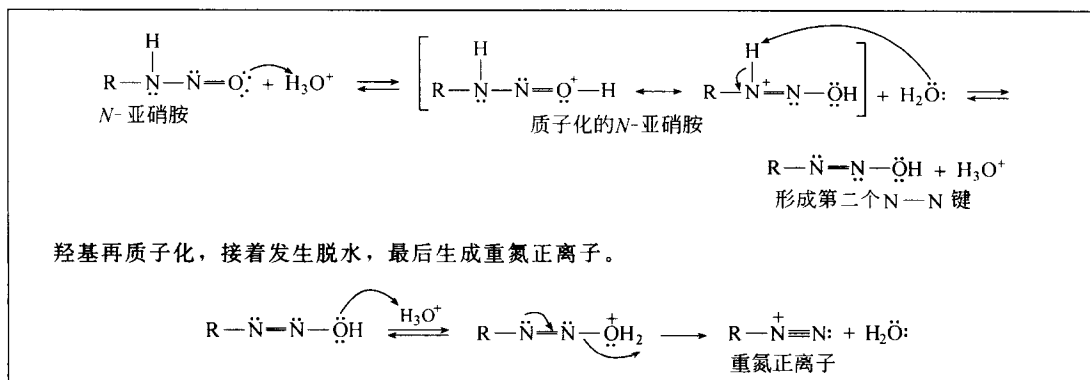
**和伯胺的反应: 形成重氮盐** 伯胺和亚硝酸发生反应, 经过硝鎓离子, 生成  $\text{R}-^+ \text{N} \equiv \text{N}$  形式的重氮正离子。这一过程叫做胺的重氮化。重氮盐是从胺和亚硝酸的反应中得到的最有用的产物。重氮盐形成的机理是从硝鎓离子上的亲核进攻生成 *N*-亚硝酸胺开始的。从氮到氧的质子迁移 (互变现象) 形成羟基和第二个  $\text{N}-\text{N}$  化学键。

### 机理 胺的重氮化反应

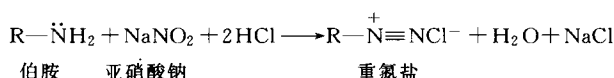
*N*-亚硝酸胺的形成



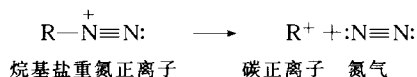




总的重氮化反应是:



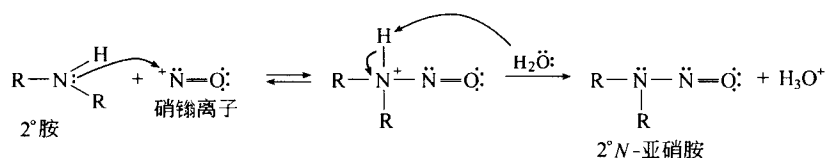
烷基盐重氮盐是不稳定的。它们容易分解生成氮气和碳正离子。



这个反应的驱动力是形成  $\text{N}_2$ ，它是一种特别稳定的分子。以这种方式产生的碳正离子的反应与我们已经见到的其他的碳正离子的一样，可以通过亲核进攻发生取代，通过失去质子发生消除，以及通过重排发生反应。因存在很多竞争反应途径，烷基盐重氮盐通常容易分解生成产物的复杂混合物。因此，伯烷基胺的重氮化并没有被广泛地用于合成上。

然而，芳基重氮盐（从芳胺形成的）是相对稳定的，而且它们在多种重要的合成反应中被用作中间体。这些反应在第 19-18 节中讨论。

**与仲胺的反应：N-亚硝酸胺的生成** 仲胺与硝鎓离子反应形成二级的 N-亚硝酸胺，有时也叫做亚硝酸胺。



在反应条件下，二级 N-亚硝酸胺是稳定的，因它们没有互变（上面有关伯胺的内容中显示过）形成重氮离子所需要的 N—H 质子。二级的 N-亚硝酸胺通常可以以油状液体从反应混合物中被分离出。

少量的 N-亚硝酸胺已经显示在实验动物身上有致癌作用。这些调查结果已经引起对使用亚硝酸钠来保护肉类，如做腌肉、火腿和热狗的常用食品做法的关注。

当肉被吃了以后，亚硝酸钠和胃酸结合形成亚硝酸，它能将食物中的胺转变成 N-亚硝酸胺。然而亚硝酸盐天然存在于许多其他的食物中，使用亚硝酸钠保护肉类究竟增加了多少危险并不清楚。在这一方面，正在做许多研究来评估危险情况。

胺和亚硝酸最有用的反应是芳香胺形成芳基重氮盐的反应。我们在下面会讨论这些重氮盐如何会用作合成中间体。

**【思考题 19-23】** 预测下列胺和亚硝酸钠在稀 HCl 中发生反应的产物。

(a) 环己胺

(b) 正乙基-2-己胺

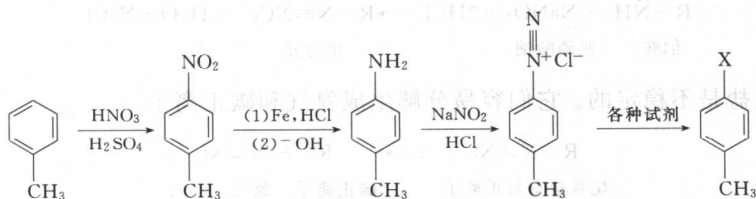
(c) 哌啶

(d) 苯胺

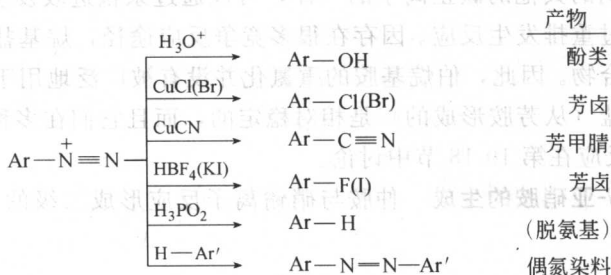
## 19-18 芳基重氮盐的反应

与烷基重氮盐相反, 芳基重氮盐在水溶液中从  $0 \sim 10^\circ\text{C}$  左右是相对稳定的, 高于这些温度, 它们就会分解, 而且如果它们被分离而且被干燥, 它们就可能会爆炸。重氮基 ( $-\text{N} \equiv \text{N}^+$ ) 能被许多不同的官能团取代, 包括  $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$  以及卤素。

芳基重氮盐是芳香族伯胺发生重氮化形成的。芳香族伯胺通常是通过硝化芳环, 然后再还原硝基成氨基 ( $-\text{NH}_2$ ) 来制备的。通过形成并重氮化胺, 一个活化的芳环位置就能有效地转变成各种各样的官能团。举例来说, 使用这一个过程甲苯可以转变成多种取代的衍生物:

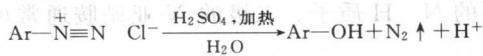


下面的反应图给出了一些能经过芳基重氮盐引入的官能团:

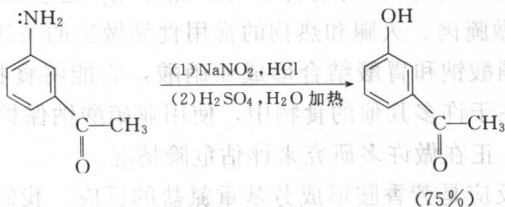


**解题提示** 这些重氮盐的反应对解芳香族合成题是极其有用的。

**重氮基团被羟基取代: 水解** 当重氮盐的溶液被强酸化 (通常是通过加入  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) 并且被温热的时候, 就会发生水解。水的羟基取代  $\text{N}_2$ , 形成酚。因 (不像芳香族亲核取代) 它不需要强吸电子取代基或者强碱和亲核试剂, 所以这是一个有用的实验室合成酚的方法。



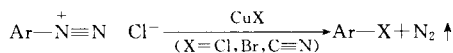
**实例:**



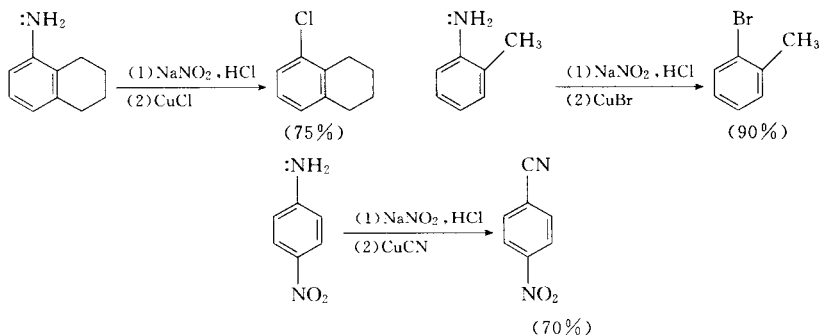
**重氮基团被氯、溴和氰基取代: Sandmeyer 反应** 铜 (I) 盐 (亚铜盐) 对重氮盐有一种特别的亲和力。氯化亚铜、溴化亚铜和氰化亚铜与芳基重氮盐反应可生成芳基氯、芳基溴

和芳基氰化物。反应混合物经常需要加热来促使这些反应的完成。使用亚铜盐取代芳香基的反应叫做 Sandmeyer 反应。Sandmeyer 反应 (使用氰化亚铜) 是一个优良的连接另外的碳原子取代基到芳环的方法。

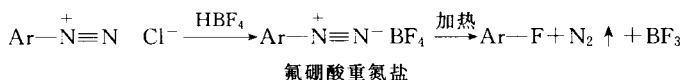
### Sandmeyer 反应



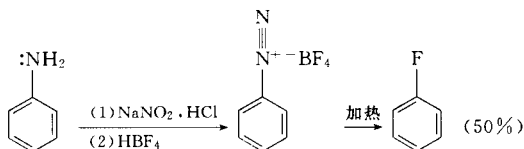
实例:



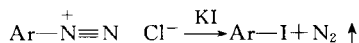
**重氮基团被氟和碘取代** 当芳基重氮盐用氟硼酸 ( $\text{HBF}_4$ ) 处理时, 氟硼酸重氮盐就会从溶液中沉淀出来。如果这种沉淀盐经过过滤并加热, 它将分解生成芳基氟。虽然这一反应需要分离并加热可能易爆的重氮盐, 但是如果采用适当的装置, 它是可以安全地进行的。只有少数其他方法可用来制备芳基氟。



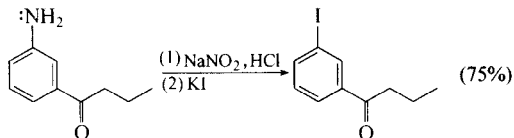
实例:



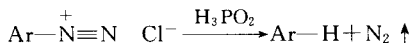
芳基碘可通过用碘化钾来处理芳基重氮盐来生成。这是制备碘苯衍生物最好的方法之一。



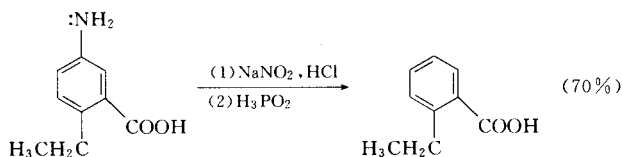
实例:



**还原重氮基成氢: 苯胺脱氨基** 次磷酸 ( $\text{H}_3\text{PO}_2$ ) 与芳基重氮盐发生反应, 一个氢可以替换重氮基, 这是芳基重氮离子一种有效的还原方法。



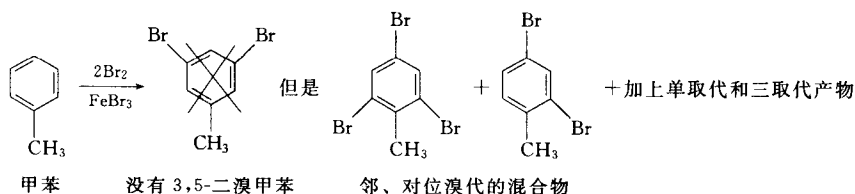
实例:



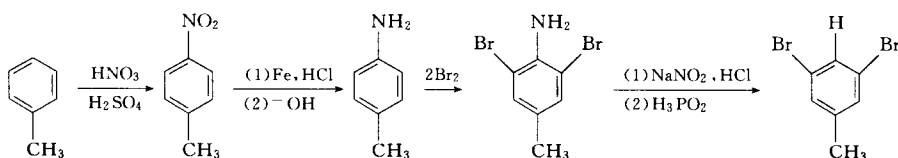
这一反应有时就用来移除芳环上活化环的氨基。题解 19-4 给出的化合物要利用这一技术。

**【题解 19-4】** 你会如何高收率地将甲苯转变成 3,5-二溴甲苯。

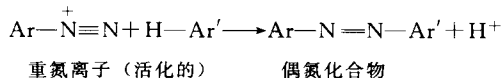
**解** 因甲基活化邻、对位位置，甲苯的直接溴化是不能够生成 3,5-二溴甲苯的。



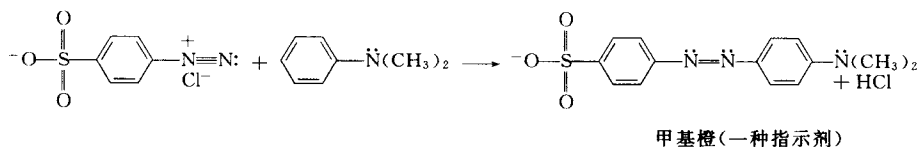
然而，从对甲苯胺（对甲基苯胺）开始，强活化的氨基将引导溴化到它的邻位上。再移除氨基（脱氨基），生成所需的产物。



**重氮盐作为亲电试剂：重氮偶合** 芳基重氮离子的行为像芳香族亲电取代中的弱亲电试剂。产物具有  $Ar-N=N-Ar'$  结构，包含  $-N=N-$  偶氮键。正因为这一原因，产物叫做偶氮化合物，并且这一反应叫做重氮偶合。因它们都是弱的亲电试剂，重氮盐只与强活化的环（如苯胺和酚的衍生物）发生反应。

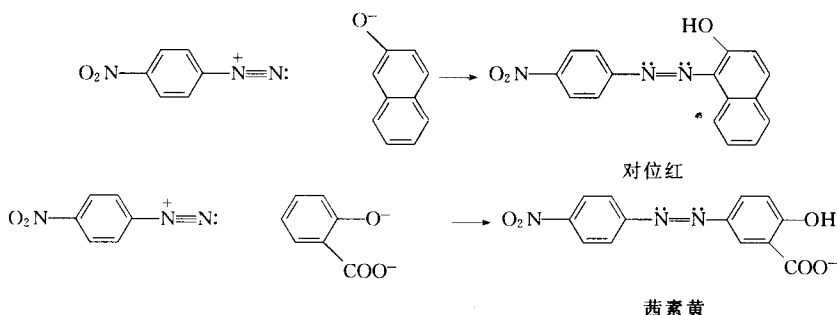


实例：



**【思考题 19-24】** 为甲基橙的合成提出一个机理。

偶氮化合物引起了两个取代的芳环与偶氮基的共轭，它是一种强的生色团。因此，大多数的偶氮化合物具有鲜艳的颜色，并且它们成为了优良的染料，即众所周知的偶氮染料。一些常见的偶氮染料的重氮偶合合成如下所示。



因酚羟基、磺酸以及羧酸基团脱去质子有助于芳环对芳香族亲电取代的活化，所以重氮

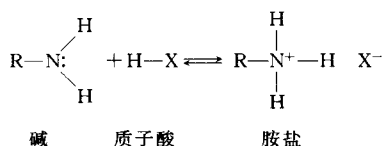
偶合通常在碱性溶液中进行。许多常见的偶氮染料在分子上有一或较多的磺酸根 ( $-\text{SO}_3^-$ ) 或羧酸根 ( $-\text{COO}^-$ ) 来提高水溶性, 并能有助于染料结合到棉花和羊毛等常见纤维的极性表面上。

[思考题 19-25] 你将如何将苯胺转变成下列化合物。

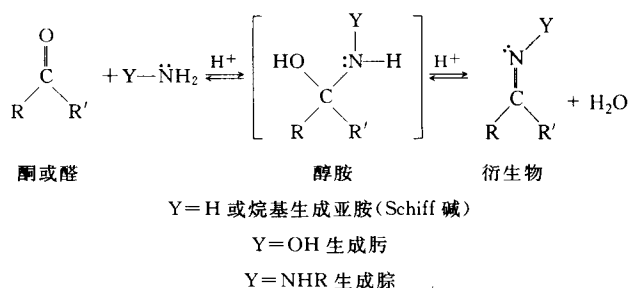
- (a) 氟苯                      (b) 氯苯                      (c) 1,3,5-三甲基苯  
(d) 溴苯                      (e) 碘苯                      (f) 氰苯  
(g) 酚                          (h)  (使用苯胺和间苯二酚)

## 小结 胺的反应

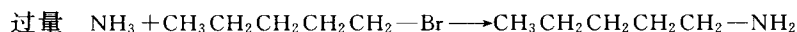
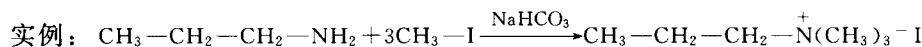
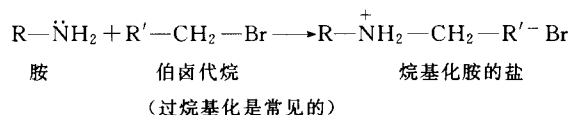
### 1. 作为质子碱的反应 (19-5 节)



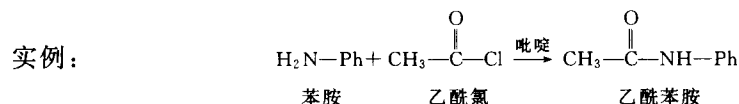
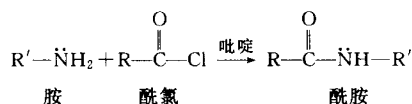
### 2. 与醛和酮的反应 (18-16 节和 18-17 节)



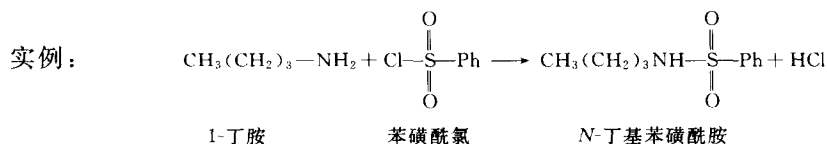
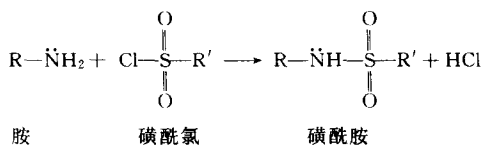
### 3. 烷基化 (19-12 节)



### 4. 酰基化生成酰胺 (19-13 节)

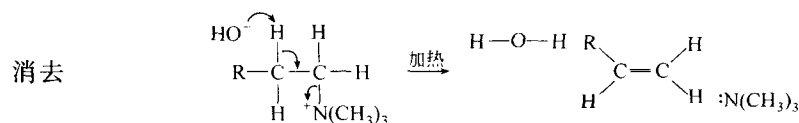
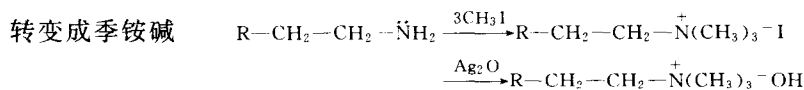


### 5. 与磺酰氯反应生成磺酰胺 (19-14 节)

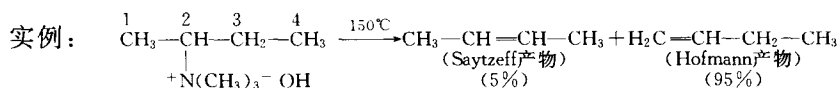


## 6. Hofmann 和 Cope 消去

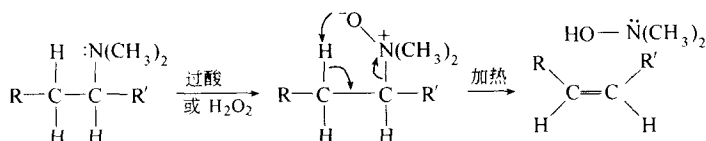
## a. Hofmann 消去 (19-15 节)



Hofmann 消去通常生成最少取代的烯烃



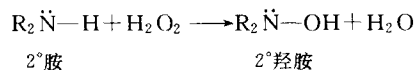
## b. 氧化叔胺的 Cope 消去 (19-16 节)



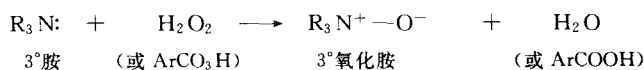
Cope 消去也生成最少取代的烯烃

## 7. 氧化 (19-16 节)

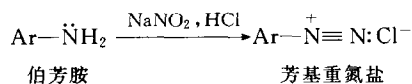
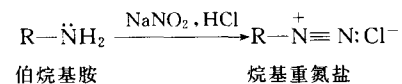
## a. 仲胺



## b. 叔胺

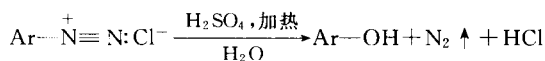


## 8. 重氮化 (19-17 节)

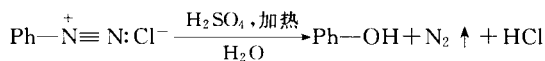


## a. 重氮盐的反应 (19-18 节)

## (I) 水解



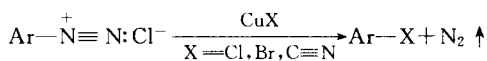
实例:



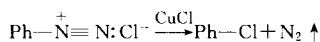
氯化重氮苯

苯酚

## (II) Sandmeyer 反应

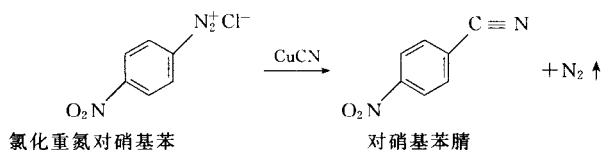


实例:



氯化重氮苯

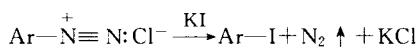
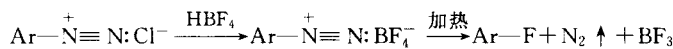
氯苯



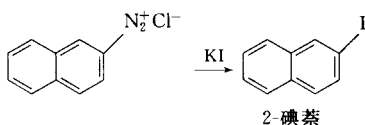
氯化重氮对硝基苯

对硝基苯腈

## (III) 被氟或碘取代

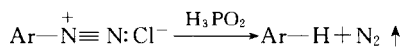


实例:

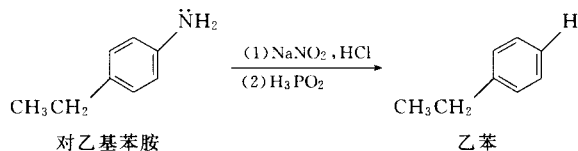


2-碘萘

## (IV) 还原成氢



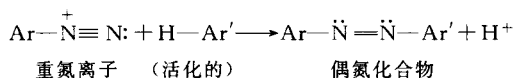
实例:



对乙基苯胺

乙苯

## (V) 重氮偶合

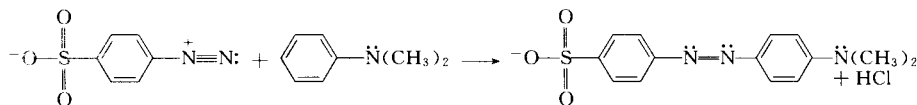


重氮离子

(活化的)

偶氮化合物

实例:



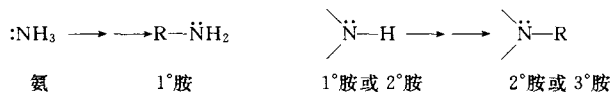
甲基橙

(一种指示剂)

## 19-19 胺的合成

许多方法可用来制备胺。这些方法大部分来自于前面章节中所涵盖的胺的反应。最常用

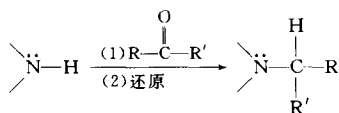
的胺合成方法是从氨或胺开始，并加上另外的烷基。在这样的步骤里可将氨转变成伯胺，或者伯胺转变成仲胺，或者仲胺转变成叔胺。



还原氨基化是最普通的技术，它能够把伯或仲烷基加到胺上。酰基化-还原仅能加上一个伯烷基，而且（像还原氨基化）它能形成有一个、两个或三个烷基取代的胺。最后，我们将讨论专门制备伯胺的一些特殊的合成方法。

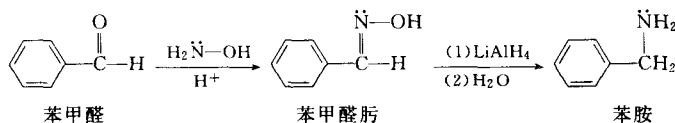
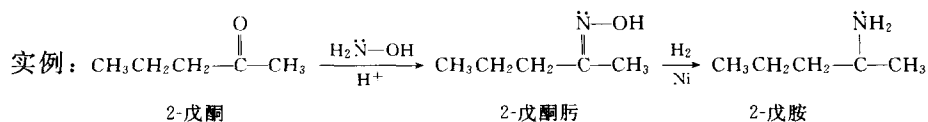
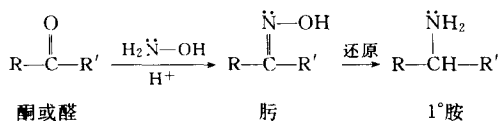
### 19-19A 还原氨基化

还原氨基化是合成胺最普通的方法。首先，生成酮或醛的亚胺或肟衍生物，然后还原成胺。还原氨基化能有效把烷基加入到氮原子上。根据用作起始原料的胺是否有零个、一个或两个烷基，产物可以是伯、仲或叔胺。

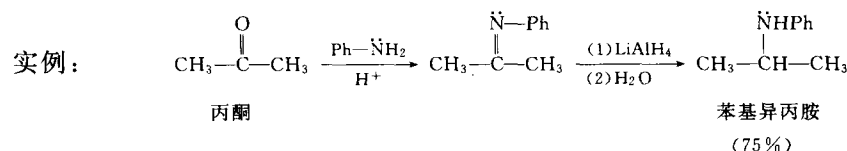
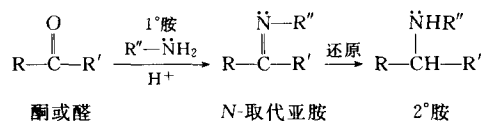


**伯胺** 伯胺来自于羟胺（零个烷基）和酮或醛发生缩合，接着肟发生还原的结果。

因大多数的肟是稳定又容易分离的化合物，所以羟胺可代替氨的使用。肟可使用催化还原，氢化铝锂或锌和 HCl 来进行还原。



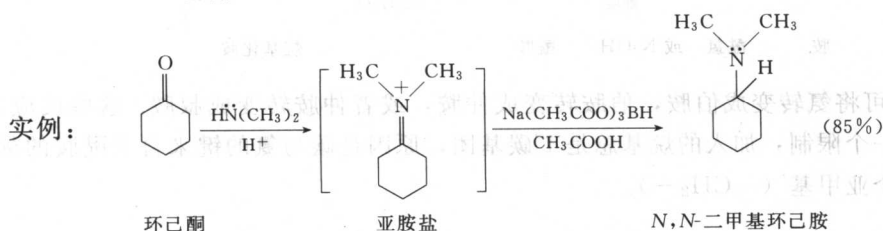
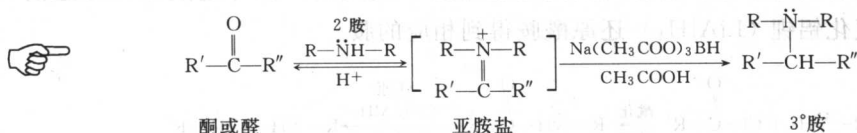
**仲胺** 酮或醛和伯胺的缩合形成 *N*-取代亚胺（一种席夫碱）。亚胺的还原可生成仲胺。



**叔胺** 酮或醛和仲胺的缩合生成亚胺盐。亚胺盐通常不稳定，因此，它们很少能被分离出。溶液中的还原剂能还原亚胺盐成叔胺。还原剂一定要能够还原亚胺盐，但是它一定不能还原酮或醛的羰基。三乙酸基硼氢化钠  $[\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}]$  或  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}]$  因它活性比



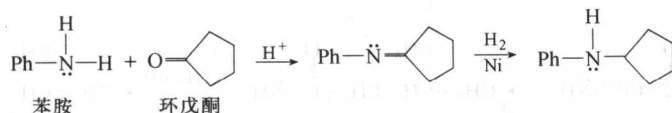
硼氢化钠低，而且它不还原羰基，所以它对这一反应的还原效果很好。对于亚胺盐的这些还原，三乙酸基硼氢化钠已经替代了大部分反应中的老试剂——氰基硼氢化钠 ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ )，它具有高毒性而且不是那么有效。



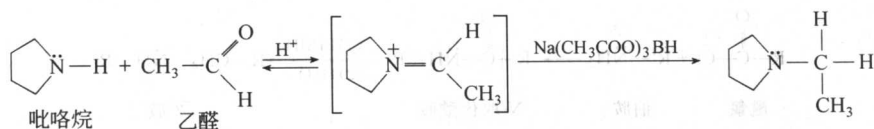
【题解 19-5】 该如何从给出的起始原料出发来合成下列胺。

- (a) 从苯胺合成 *N*-环戊基苯胺 (b) 从吡咯烷合成 *N*-乙基吡咯烷


解 (a) 这一合成需要把一个环戊基加到苯胺上(伯)来制备一个仲胺。环戊酮是羰基化合物。



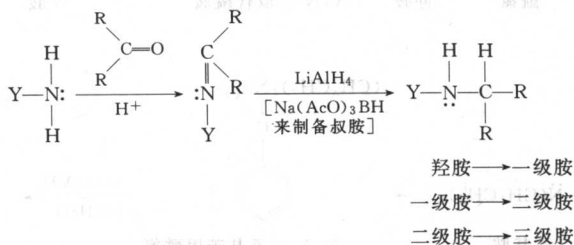
(b) 这一合成需要把一个乙基加入到一个仲胺上来制备一个叔胺。羰基化合物是乙醛。通过还原氨基化进行的叔胺合成涉及到一个亚胺盐中间体, 它可被  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$  还原。



〔思考题 19-26〕 该如何从指定的起始原料通过还原氨基化来合成下列胺。

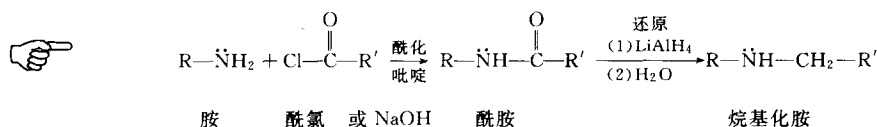
- (a) 从苯甲醛到苄基甲基胺
- (b) 从  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_3$  到  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\overset{\text{:NH}_2}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_3$   
1-苄基-2-丙酮 (±)-安非他明
- (c) 从哌啶到 *N*-苄基哌啶
- (d) 从环己酮到 *N*-环己基苯胺
- (e) 从环己酮到环己胺
- (f) 从不超过五个碳原子的化合物到 

解题提示 还原氨基化是最有用的胺合成方法：它把  $1^\circ$  或  $2^\circ$  烷基加入氮上。用醛加  $1^\circ$  基团，用酮加  $2^\circ$  基团。



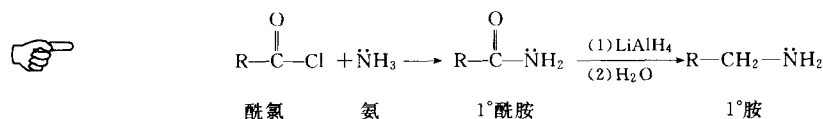
## 19-19B 酰化-还原

第二种普通的胺的合成方法是通过酰化-还原。像还原氨基化那样，酰化-还原可把一个烷基加入到起始胺的氮原子上。通过酰氯酰化起始胺生成酰胺，没有过酰基化的趋向（第19-13节）。通过氢化铝锂（ $\text{LiAlH}_4$ ）还原酰胺得到相应的胺。

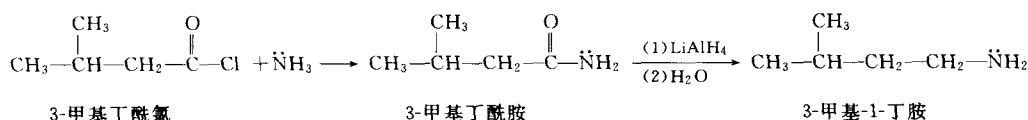


酰化-还原可将氨转变成伯胺，伯胺转变成仲胺，或者仲胺转变成叔胺。这些反应非常普通，只是有一个限制：加入的烷基总是 $1^\circ$ 碳基团，原因是碳与氮的键来自于酰胺的羰基，它被还原为一个亚甲基（ $-\text{CH}_2-$ ）。

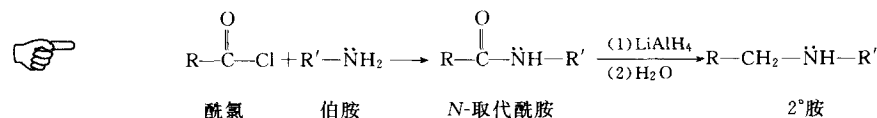
伯胺



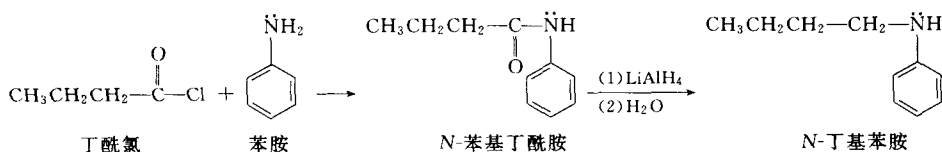
实例：



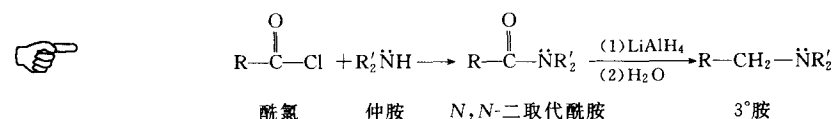
仲胺



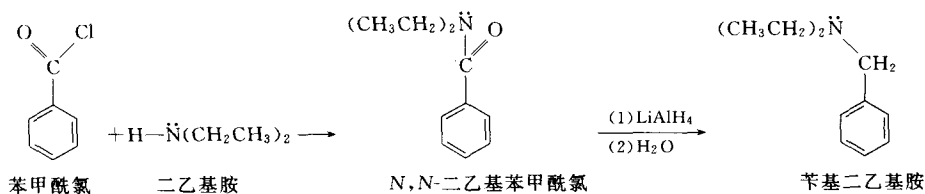
实例：



叔胺

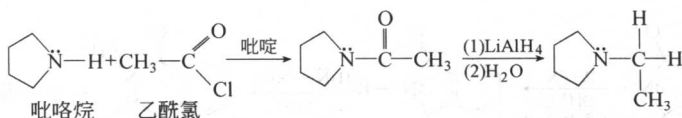


实例：



【题解 19-6】 该如何应用酰化-还原从吡咯烷来合成 *N*-乙基吡咯烷。

**解** 这一个合成需要把一个乙基加入到吡咯烷上来制备一个三级胺。所要的酰氯将是乙酰氯（乙酰基氯）。还原酰胺生成 *N*-乙基吡咯烷。



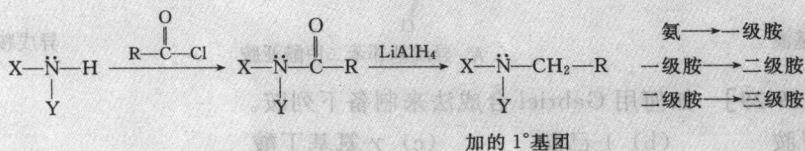
把这一合成与题解 19-5 (b) 作比较, 可说明为什么还原氨基化和酰化-还原能得到相同的结果。

〔思考题 19-27〕 如何从给出的起始原料通过酰化-还原来合成下列胺。

(a) 从哌啶合成 *N*-丙基哌啶

(b) 从苯胺合成 *N*-苄基苯胺

**解题提示** 像还原氨基化, 酰化-还原把一个烷基加入到氮上。但是, 它是高选择性的, 因为加上的基团总是  $1^\circ$ 。



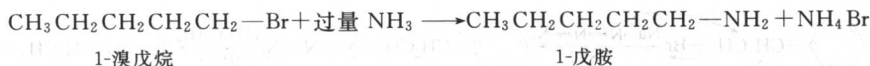
### 19-19C 伯胺的专门合成方法

伯胺是胺中最普通的类型，而且它们也用作仲胺和叔胺合成的起始原料。已经发展了许多制备伯胺的方法，从氨的简单烷基化到复杂的多步骤合成。我们将讨论一些比较常见的合成方法。

**直接烷基化和 Gabriel 合成法** 氨和卤代烷的  $S_N2$  反应，由于有因过烷基化而形成一种单烷基化和多烷基化产物混合物（第 19-12 节）的趋向，从而变得复杂了。然而，简单的伯胺能通过把过量氨加到卤化物或好  $S_N2$  底物对甲苯磺酸酯中来合成。因存在有过量氨存在，一分子卤化物烷基氨的概率将会比它过烷基化胺产物的概率大许多。



实例：



〔思考题 19-28〕 你将如何用氨的直接烷基化来合成 1-庚胺。

1887 年, Siegmund Gabriel (在柏林大学) 为了无过烷基化制备伯胺, 发展了 Gabriel 胺合成法。他用邻苯二甲酰亚胺负离子作为烷基化不超过一次的氨的保护形式。

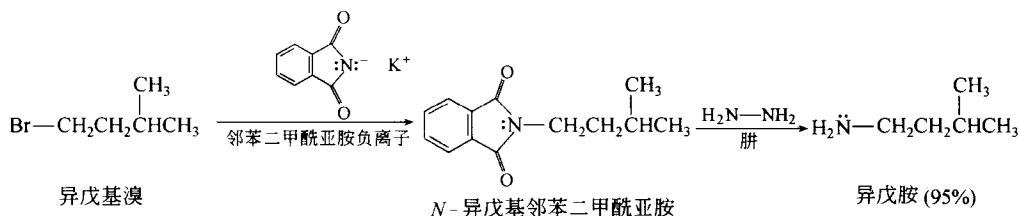
邻苯二甲酰亚胺有一个酸性的 N—H 质子 ( $pK_a 8.3$ )，它可以被氢氧化钾脱去生成邻苯二甲酰亚胺负离子。



邻苯二甲酰亚胺负离子是一种强的亲核试剂，可以取代来自好的  $S_N2$  底物中的卤离子或对甲苯磺酸根离子。加热  $N$ -烷基邻苯二甲酰亚胺和肼来取代伯胺，可生成非常稳定的邻苯二甲酰肼。



实例：

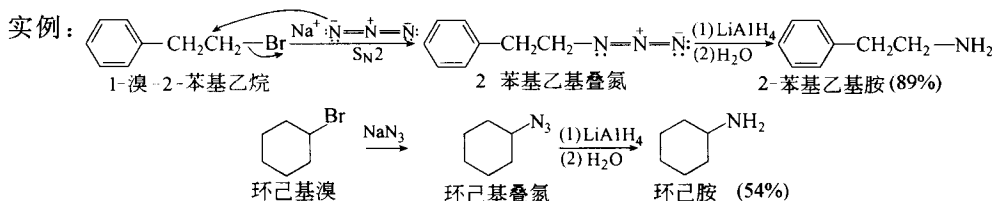
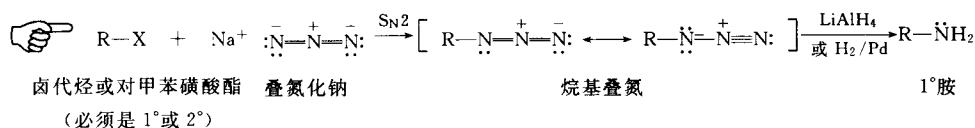


〔思考题 19-29〕 如何用 Gabriel 合成法来制备下列胺。

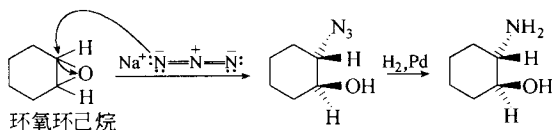
(a) 苯甲胺 (b) 1-己胺 (c)  $\gamma$ -氨基丁酸

**叠氮化物和肼的还原** 正如 Gabriel 用邻苯二甲酰亚胺的负离子把氮原子引入到一级胺上，我们也能使用其他的亲核试剂。我们需要一种仅能烷基化一次的好亲核试剂，并且它又容易转变成氨基。可导入氮原子的两个好亲核试剂是叠氮离子和氰根离子。叠氮离子可导入（在还原之后）一个  $-NH_2$  基，而氰根离子则可导入一个  $-CH_2-NH_2$  基团。

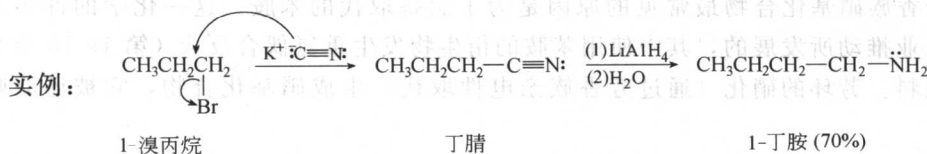
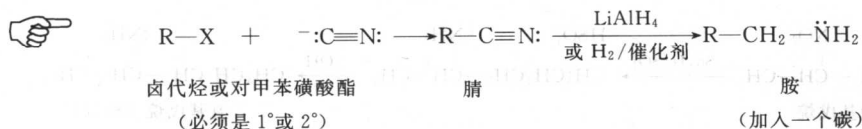
**叠氮化物的形成和还原** 叠氮离子 ( $N_3^-$ ) 是一种可以从无阻碍的伯卤代烷和仲卤代烷以及甲苯磺酸酯上取代离去基团的优良亲核试剂。产物是烷基叠氮 ( $RN_3$ )，它没有更进一步反应的趋向。叠氮化物用  $LiAlH_4$  或催化氢化都容易转变为伯胺。烷基叠氮可能是炸药，因此，它们不需要经提纯就可直接被还原。



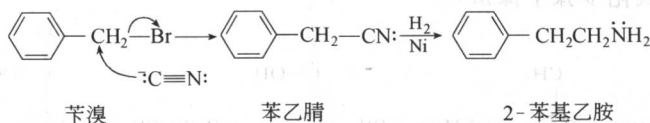
叠氮离子也与多种其他的亲电试剂反应。下面的例子显示了一个叠氮离子是如何打开一个环氧化物的（产物能转变为氨基醇）。



**腈的形成和还原** 与叠氮离子一样, 氰根离子 ( $:\text{C}\equiv\text{N}^-$ ) 也是一种好的  $\text{S}_{\text{N}}2$  亲核试剂, 它可以从未有位阻的伯卤代烷和仲卤代烷和对甲苯磺酸酯上取代离去基团。产物是一个腈 ( $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ ), 没有更进一步反应的趋向。腈可被氢化铝锂或催化氢化转变为伯胺。

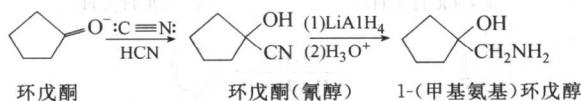


当氰基 ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ) 被加入并且被还原, 生成的胺增加了一个碳原子。氰化物取代-还原的过程能同样有效地增加一个  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 。下面的合成是为了制备 2-苯基乙基胺, 我们也可用叠氮化合物合成来制备它:



注意, 因为氰化物合成增加了一个碳和一个氮, 起始原料在此情况下要少一个碳原子。

我们已经见到过氰化物离子加到酮和醛上可生成氰醇 (第 18-15 节)。还原  $-\text{C}\equiv\text{N}$  经腈基团提供了一种合成  $\beta$  羟基胺的方法。

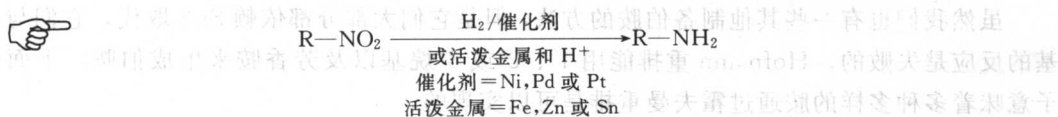


**[思考题 19-30]** 你将如何完成下列合成转变。

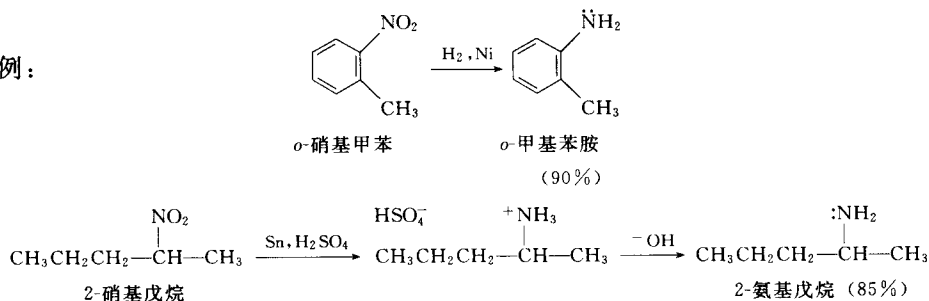
- (a) 苄基溴  $\longrightarrow$  苯甲胺      (b) 1-溴代-2-苯基乙烷  $\longrightarrow$  3-苯基丙胺  
 (c) 戊酸  $\longrightarrow$  1-戊胺      (d) 戊酸  $\longrightarrow$  1-己胺  
 (e) (R)-2-溴丁烷  $\longrightarrow$  (S)-2-丁胺      (f) (R)-2-溴丁烷  $\longrightarrow$  (S)-2-甲基-1-丁胺  
 (g) 2-己酮  $\longrightarrow$  1-氨基-2-甲基-2-己醇

**解题提示** 为了将一个卤代烷 (或醇, 经过对甲苯磺酸酯) 转变成为一个胺, 可形成叠氮化物并还原。为了将它转变成增加一个碳原子的胺, 可形成腈并还原。在任一情况下, 烷基一定要适合  $\text{S}_{\text{N}}2$  取代。

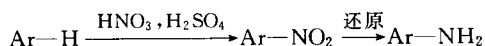
**硝基化合物的还原** 芳香族和脂肪族的硝基都容易还原成氨基。最通常的方法是用催化氢化以及活泼金属和酸的还原。



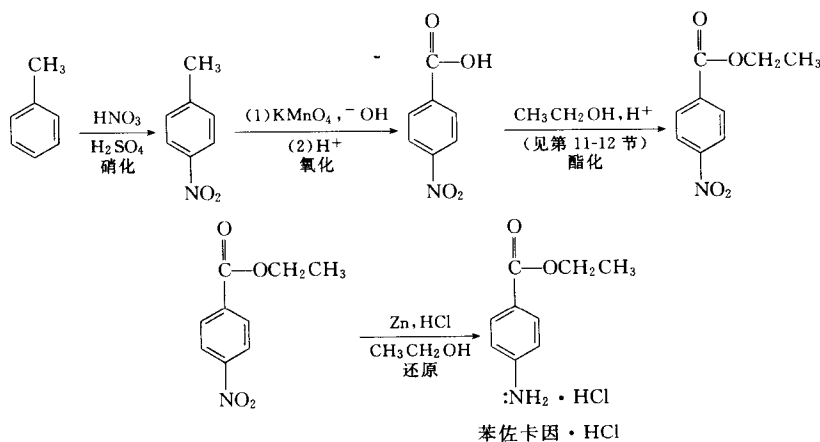
实例:



还原芳香族硝基化合物最常见的原因是为了制备取代的苯胺。这一化学的许多方面是被染料工业推动所发展的, 其中使用苯胺的衍生物发生重氮偶合反应(第 19-18 节)来制造苯胺染料。芳环的硝化(通过芳香族亲电性取代)生成硝基化合物, 它被还原则生成芳香胺。



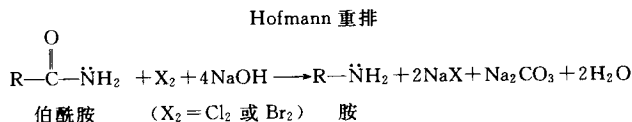
举例来说, 硝化并还原被用于苯佐卡因(一种局部麻醉剂)的合成, 路线图在以下给出。请注意稳定的硝基在氧化和酯化过程中是可以保留的。在最后步骤中还原硝基成相对敏感的胺(它无法在氧化步骤中保留)。



**[思考题 19-31]** 你将如何通过芳烃的硝化和还原来制备下列芳香族胺。你可以用苯和甲苯作为起始原料。

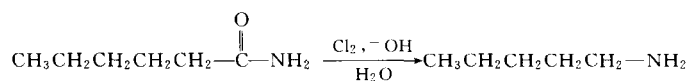
- (a) 苯胺      (b) 对溴苯胺      (c) 间溴苯胺      (d) 间氨基苯甲酸

**酰胺的 Hofmann 重排** 在强碱存在下, 伯酰胺与氯或溴发生反应形成失去羰基原子链缩短的胺。这一反应, 叫做 Hofmann 重排, 可用来合成伯烷基和芳香基胺。



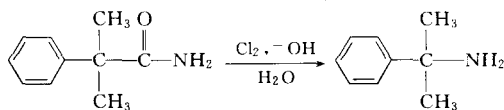
虽然我们也有一些其他制备伯胺的方法, 但是它们大部分都依赖 S<sub>N</sub>2 取代, 它们与 3° 烷基的反应是失败的。Hofmann 重排能用 1°、2° 或 3° 烷基以及芳香胺来生成伯胺。下面的例子意味着多种多样的胺通过霍夫曼重排是可以实现的。

实例:



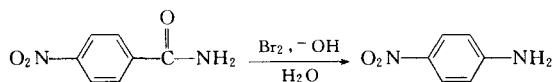
己酰胺

1-戊胺 (90%)



2-甲基-2-苯基丙酰胺

2-苯基-2-丙胺



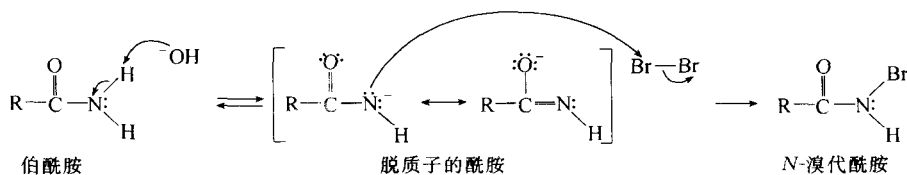
对硝基苯甲酰胺

对硝基苯胺

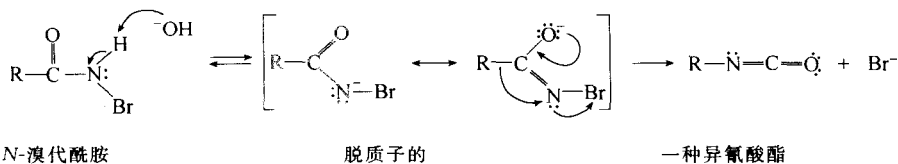
Hofmann 重排的机理特别有意思, 因为它涉及到了我们以前没有碰到过的一些中间体。第一步是卤素对氮上的一个氢的取代。这一步是可能的, 因为酰胺 N—H 的质子是弱酸性的, 而且强碱脱掉了酰胺分子中的一小部分质子。脱掉质子后的酰胺是一种强的亲核试剂, 它进攻溴则形成 N-溴代酰胺。

## 机理 Hofmann 重排反应

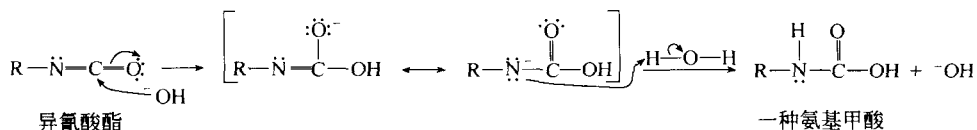
酰胺脱质子以及对溴发生亲核进攻



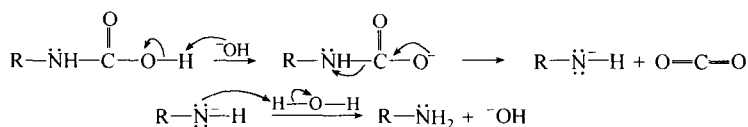
由于溴较大的电负性, N-溴代酰胺比最初的伯酰胺更容易脱掉质子。N-溴代酰胺脱掉质子生成了共振稳定的另外的正离子。脱掉质子的酰胺上有一个以潜在的离去基团出现的溴原子。然而, 为了使溴化物离去, 烷基(R—)必须迁移到氮上。这是实实在在的重排步骤, 生成了一种异氰酸酯中间体。脱第二个质子以及失去溴的重排



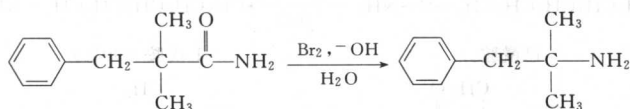
异氰酸酯快速地与水发生反应生成氨基甲酸



氨基甲酸的脱羧生成胺和二氧化碳



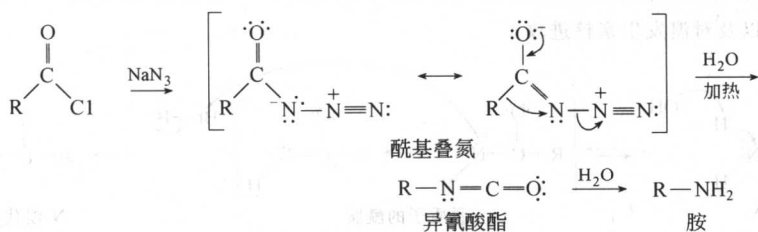
[思考题 19-32] 为下列应用在酚妥拉明——一种食欲抑制剂合成中的霍夫曼重排，提出一个机理。



[思考题 19-33] 当 (*R*)-2-甲基丁酰胺在强氢氧化钠的水溶液中与溴发生反应，产物是一种光学活性的胺。写出预测产物的结构，而且用你反应机理的知识来预测它的立体化学。

解题提示 霍夫曼重排机理很长而且复杂，但是它能被分开成：1. 脱质子以及溴化形成溴酰胺，然后发生另外的脱质子；2. 溴作为离去基团，重排生成一种异氰酸酯；3. 氢氧根进攻在异氰酸酯的羰基上；4. 氨基甲酸的脱羧（第2步中，如果你把它与思考题 19-34 中的 Curtius 重排做比较，实际上的重排可能是比较容易理解的）。

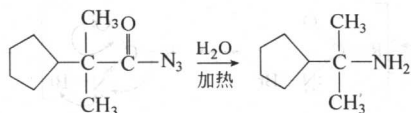
[\* 思考题 19-34] Curtius 重排可完成像霍夫曼重排那样的合成目标，而且它通过相似的机理来进行。酰氯与叠氮离子发生反应生成酰基叠氮，当它被加热时，就会发生 Curtius 重排。



(a) Curtius 重排是按一个比霍夫曼重排要短的机理来发生的。霍夫曼重排的哪一（些）步骤与 Curtius 重排相似？

(b) 溴作为霍夫曼重排的离去基团。Curtius 重排的离去基团是什么？

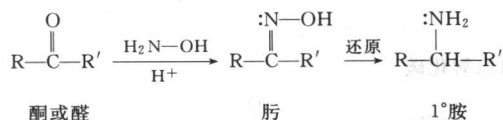
(c) 为下面的反应提出一个机理：



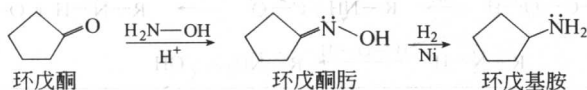
## 小结 胺的合成

### 1. 还原胺化 (19-19A 节)

#### a. 伯胺

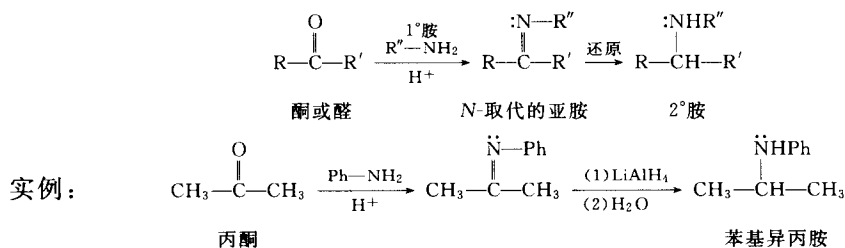


实例：

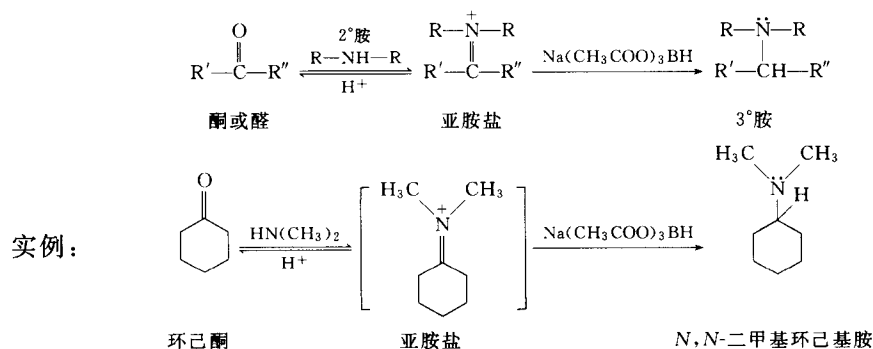




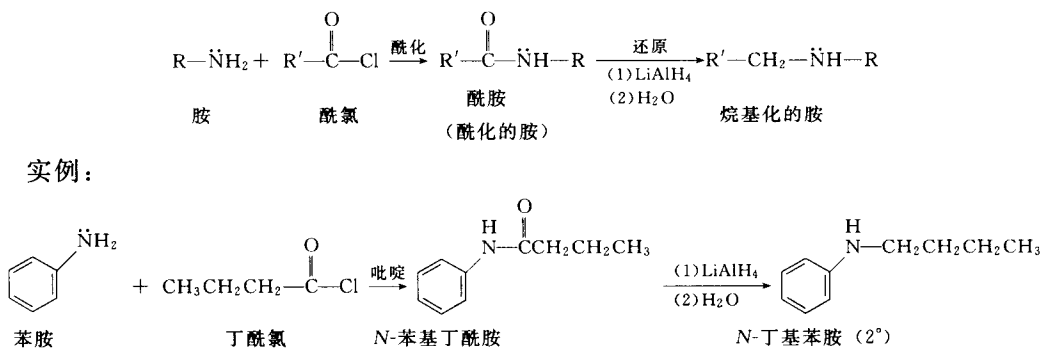
b. 仲胺



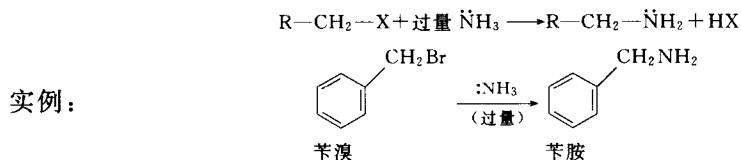
c. 叔胺



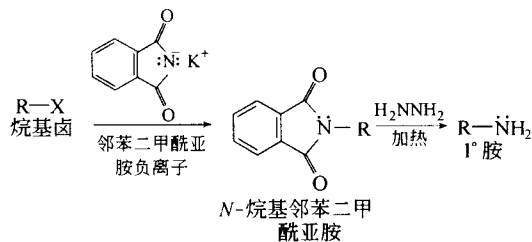
## 2. 胺的酰化-还原 (19-19B 节)



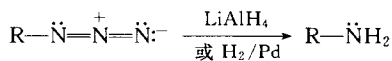
### 3. 氨的烷基化 (19-19C 节)



#### 4. 伯胺的 Gabriel 合成 (19-19C 节)



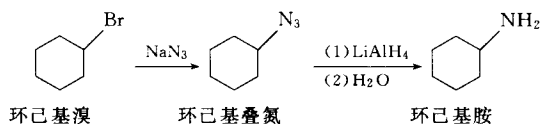
## 5. 叠氮化合物的还原 (19-19C 节)



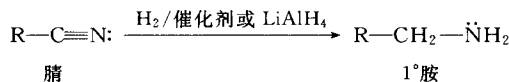
烷基叠氮

1°胺

实例:



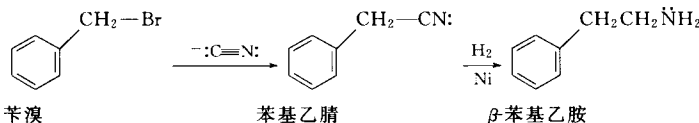
## 6. 腈的还原 (19-19C 节)



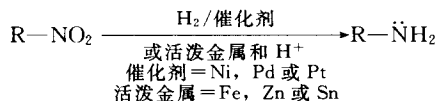
腈

1°胺

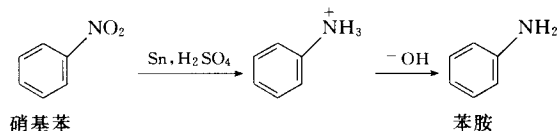
实例:



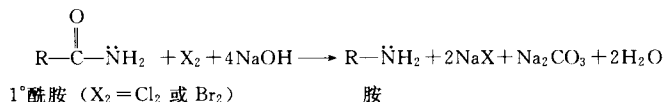
## 7. 硝基化合物的还原 (19-19C 节)



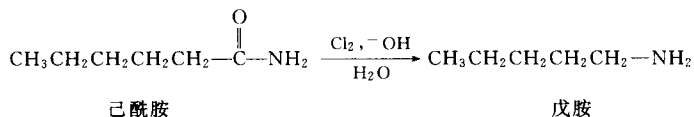
实例:



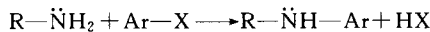
## 8. Hofmann 重排 (19-19C 节)



实例:

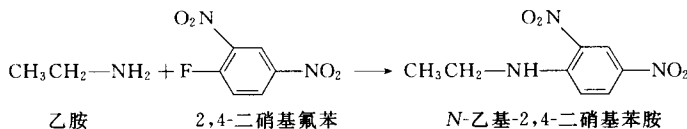


## 9. 芳香族亲核取代 (17-12 节)



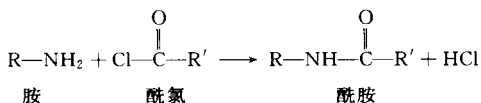
(芳环应该对亲核进攻活化)

实例:



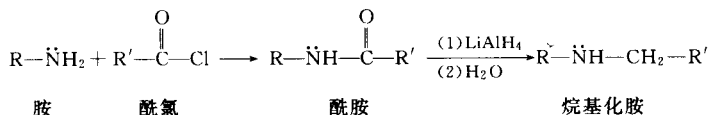
## 第 19 章 术语表

**酰化** 酰基 ( $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ ) 的加成, 通常取代一个氢原子。胺的酰化生成酰胺。



**乙酰化** 乙酰基 ( $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ) 的酰化。

**酰化-还原** 通过酰化氨或胺, 然后还原酰胺, 合成胺的一种方法。

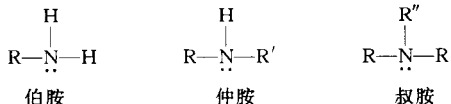


**胺** 有一个或多个烷基或芳基与氮原子成键的氮的衍生物。

**伯胺 (1°胺)** 有一个烷基键连到氮上。

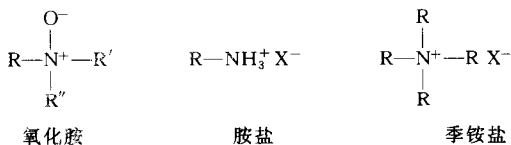
**仲胺 (2°胺)** 有两个烷基键连到氮上。

**叔胺 (3°胺)** 有三个烷基键连到氮上。



**氨基**  $-\text{NH}_2$  基团。如果发生烷基化, 它变成烷基氨基,  $-\text{NHR}$  或二烷基氨基,  $-\text{NR}_2$ 。

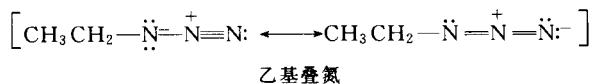
**氧化胺** 第四个化学键是与氧原子成键的胺。在氧化胺中, 氮原子带一个正电荷, 而氧原子带一个负电荷。



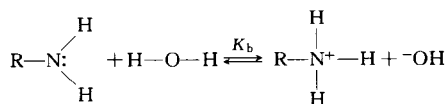
**铵盐 (胺的盐)** 带一个正电荷的氮原子上有四个化学键的胺衍生物。胺被酸质子化后生成铵盐。

**季铵盐** 有一个氮原子与四个烷基或芳香基成键的铵盐。

**叠氮化物** 一种有叠氮基团  $-\text{N}_3$  的化合物。

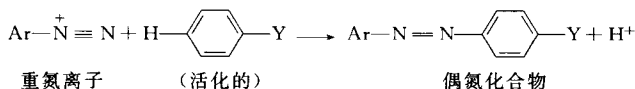


**碱-离解常数 ( $K_b$ )** 对化合物如胺碱性的一种衡量, 用下列反应平衡常数来定义。 $K_b$  的负  $\lg$  为  $\text{p}K_b$ 。



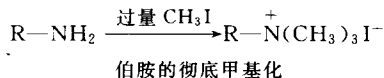
**Cope 消除 Hofmann** 消除的一种变形, 其中氧化叔胺中的羟胺作为离去基团发生消除生成烯烃。

**重氮偶合** 在芳香族亲电取代反应中使用重氮盐作为亲电试剂的。



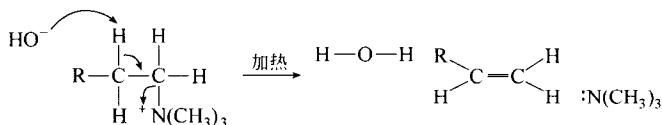
**胺的重氮化** 伯胺和亚硝酸形成重氮盐的反应。

**彻底烷基化** 用过量烷基化试剂 (通常是碘甲烷) 处理胺形成季铵盐。

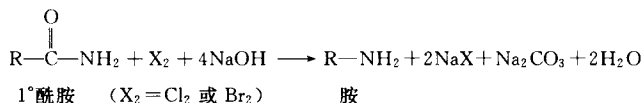


**Gabriel 胺合成** 用邻苯二甲酰亚胺的钾盐发生烷基化, 接着用肼取代胺来合成伯胺的方法。

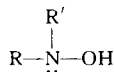
**Hofmann 消除** 一种胺作为离去基团的季铵碱的消除。Hofmann 消除通常生成最少取代的烯烃。



**酰胺的 Hofmann 重排 (Hofmann 降解)** 用氢氧化钠和溴或氯处理伯酰胺生成伯胺。



**羟胺** 化合物 H<sub>2</sub>NOH; 或三个与氮原子成键的取代基之一是羟基的胺类。



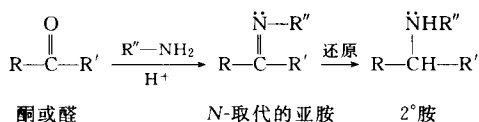
**腈** 一个分子式为 R-C≡N、含氰基—C≡N 的化合物。

**氮反转 (金字塔形反转)** 氮原子上孤对电子从分子的一面转移到另一面的构型反转。过渡态则是平面的, 孤对电子在 p 轨道上。

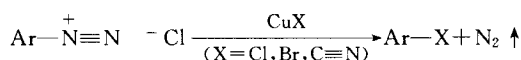
**N-亚硝胺 (亚硝胺)** 有一个亚硝基 (—N=O) 与胺的氮原子成键的胺。仲胺和亚硝酸发生反应生成仲 N-亚硝胺的反应。

**相转移催化剂** 一种溶解于水和有机溶剂并且能帮助试剂在有机相和水相之间移动的化合物 (如卤化季铵盐)。

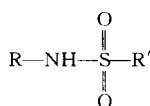
**还原氨基化** 酮或醛的亚胺或肟衍生物的还原。一种最普通的合成胺的方法。



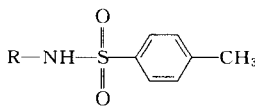
**Sandmeyer 反应** 用亚铜盐, 通常是氯化亚铜、溴化亚铜或氰化亚铜替换芳基重盐中 —<sup>+</sup>N≡N 基团的取代。



**磺胺** 一种磺酸的酰胺。磺酸酯的氮类似物。



磺酰胺



对甲苯磺酰胺

## 第 19 章基本解题技巧

1. 能命名胺并能根据它们的命名写出结构式。
2. 能解释胺的 IR、NMR 和质谱, 并能用光谱信息推断结构。
3. 能解释胺的碱性如何因杂化和芳香性而改变。
4. 能对比胺与它们盐的物理性质。
5. 能预测胺与下列类型化合物发生反应的产物; 并能提出采用的机理。
  - (a) 酮和醛
  - (b) 卤代烷和对甲苯磺酸酯
  - (c) 酰氯
  - (d) 氯化硫酰
  - (e) 亚硝酸
  - (f) 氧化剂
  - (g) 芳香胺和亲电试剂
6. 能举出重氮偶合反应以及芳基氯、溴、碘、氟和腈的合成中使用芳香重氮盐的例子。
7. 能举例说明 Hofmann 和 Cope 消除的使用和机理, 并且能预测主要产物。
8. 能用胺反应机理的知识提出你以前从未见到的类似反应机理和产物。
9. 能说出如何从其他的胺、酮和醛、酰氯、硝基化合物、卤烷、腈和酰胺来合成胺。
10. 能使用逆合成分析提出有效的以胺为中间体或产物的化合物的单步和多步合成, 如果有需要的话把胺保护成磺胺。

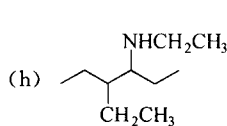
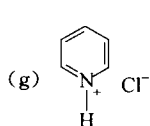
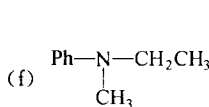
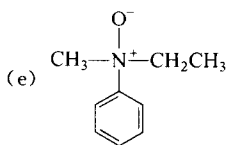
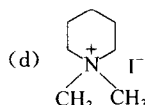
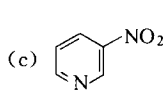
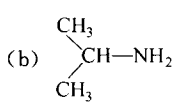
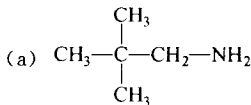
## 思考题

19-35 定义每个术语并且举出一个例子。

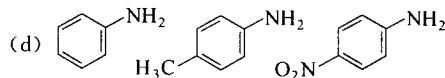
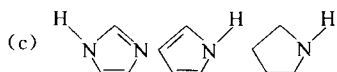
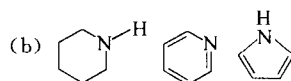
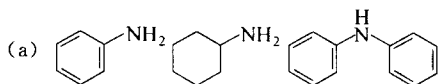
- |                   |                |                  |
|-------------------|----------------|------------------|
| (a) 胺的酰化          | (b) 1°胺        | (c) 2°胺          |
| (d) 3°胺           | (e) 芳香族杂环胺     | (f) 氧化叔胺         |
| (g) 脂肪族杂环胺        | (h) 季铵盐        | (i) 胺的重氮化        |
| (j) 重氮偶合反应        | (k) 完全甲基化      | (l) 磺胺药          |
| (m) 胺的 Gabriel 合成 | (n) Hofmann 消除 | (o) Hofmann 重排   |
| (p) N-亚硝基胺        | (q) 还原氨基       | (r) Sandmeyer 反应 |
| (s) 磺胺            | (t) 叠氮化物       | (u) 腈            |

19-36 对于每个化合物,

- (1) 分类含氮的官能团。 (2) 提出可以接受的名字。



19-37 按碱性增加的次序排列每组中的胺。



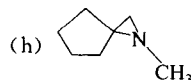
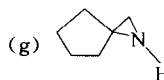
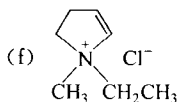
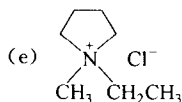
19-38 下列化合物中哪些能拆分成异构体？

(a) N-乙基-N-甲基苯胺

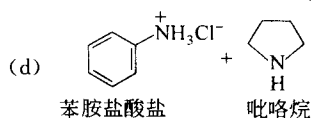
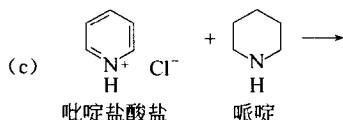
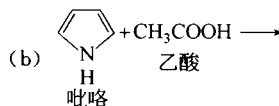
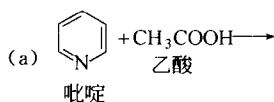
(b) 2-甲基哌啶

(c) 1-甲基哌啶

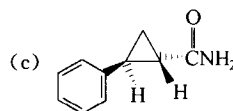
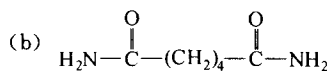
(d) 1,2,2-三甲基氮丙啶



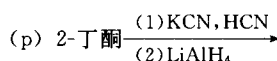
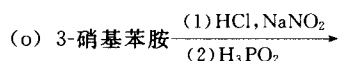
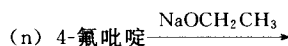
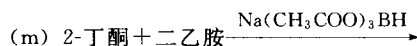
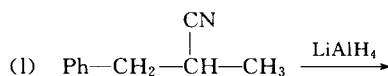
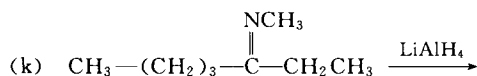
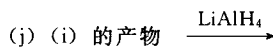
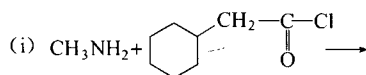
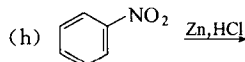
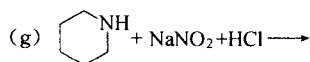
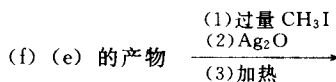
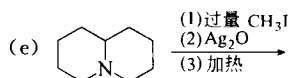
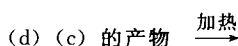
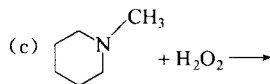
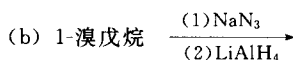
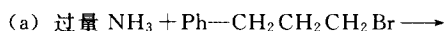
19-39 完成下列酸-碱反应，反应物或产物对反应是否有利并且预测产物。



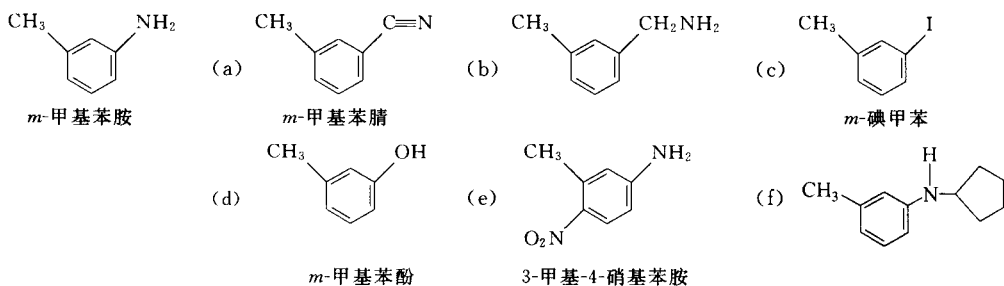
19-40 当下列酰胺用碱的溴水一起处理的时候，预测形成的有机产物。



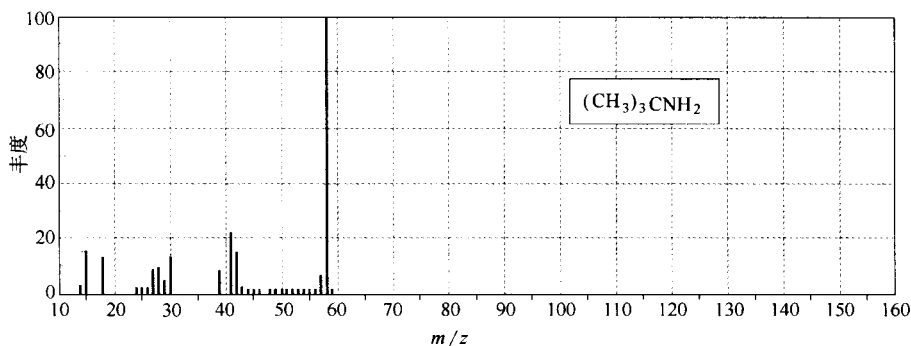
19-41 预测下列反应的产物。



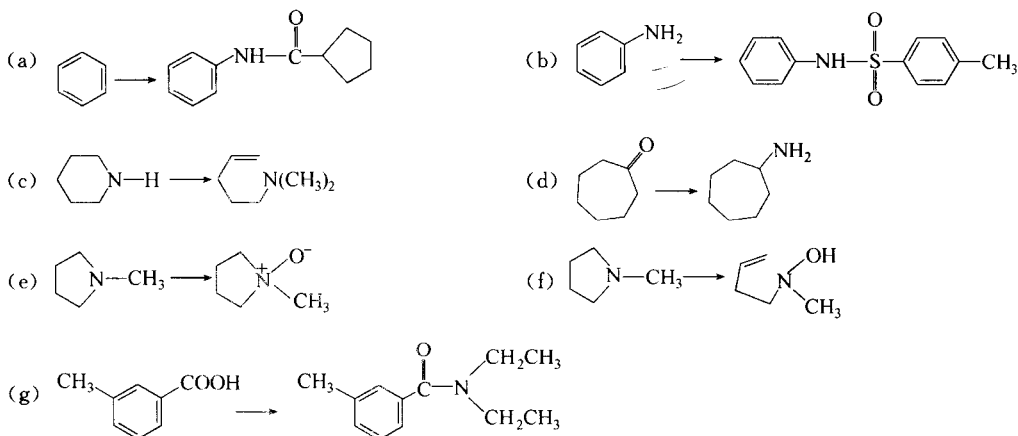
19-42 如何能将间甲苯胺转变成下列的化合物，可使用任何必需的试剂。



19-43 叔丁胺的质谱给出如下。用图来表示对应基峰的裂分。提示为什么没有在这一光谱中见到分子离子峰。

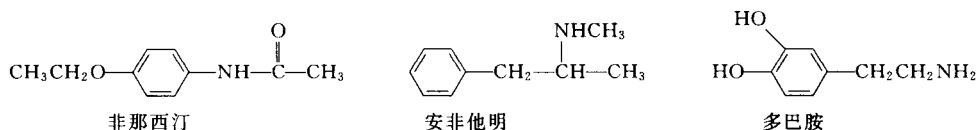


19-44 使用任何必需的试剂，你将如何来完成下列合成。

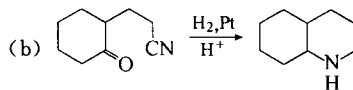
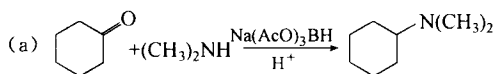


19-45 使用了这一章和前面章节中的方法，合成了下面的药物。为每个药物设计一个合成路线，从不超过六个碳原子的任何化合物开始。

- (a) 非那西汀与阿司匹林和咖啡因一起用于减轻痛苦的药物治疗。  
 (b) 安非他明曾经被认为是一种安全的减肥药丸，但现在众所周知是会上瘾的并且会损坏脑组织。  
 (c) 多巴胺，大脑的神经传递素之一。帕金森症被认为是多巴胺缺乏的结果。



19-46 为下列反应提出机理。



19-47 两种最普通的胺合成方法是酰胺的还原和羰基化合物的还原氨化。这些技术如何能用来完成下列合成。

- (a) 苯甲酸→苯甲胺 (b) 苯甲醛→苯甲胺  
(c) 吡咯烷→N-乙基吡咯烷 (d) 环己酮→N-环己基吡咯烷  
(e)  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH} \rightarrow 1,5\text{-戊二胺 (尸胺)}$

19-48 一些另外的胺合成方法能有效地专门来制备伯胺。叠氮化物和硝基化合物的还原以及 Gabriel 合成法留下的碳链将不变。腓的形成和还原增加一个碳原子而霍夫曼重排则消去一个碳原子。这些胺的合成法如何能用于下列转化。

- (a) 烯丙基溴→烯丙胺 (b) 乙苯→对乙基苯胺  
(c) 3-苯基庚酸→2-苯基-1-己胺 (d) 1-溴代-3-苯基庚烷→3-苯基-1-庚胺  
(e) 1-溴代-3-苯基庚烷→4-苯基-1-辛胺

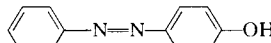
19-49 (a) 胍(在下面)是大约和氢氧根离子一样强的碱。解释胍为什么是比其他大多数胺碱性强的碱。

(b) 为什么对硝基苯胺是比苯胺弱的碱(弱 3 个  $\text{p}K_b$  单位)。

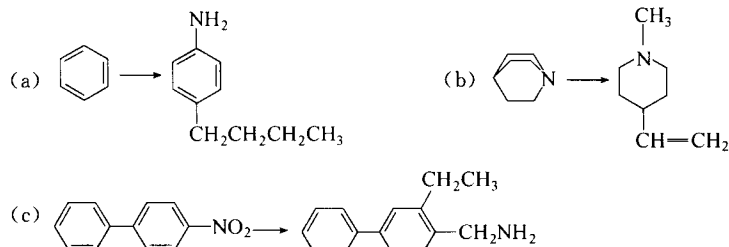
(c) 解释为什么 N,N,2,6-四甲基苯胺(在下面)是比 N,N-二甲基苯胺强的碱。



19-50 用甲苯和不超过四个碳原子的醇作为有机起始原料,你将如何高收率地合成出下列化合物。

- (a) 1-庚胺 (b) N-甲基-1-丁胺 (c) N-乙基-N-丙基-2-丁胺  
(d) 苄基正丙胺 (e) 

19-51 使用任何需要的试剂,你将如何完成下列多步骤合成:



19-52 生物碱毒芹碱已经从毒胡萝卜中分离得到并经提纯。它的分子式是  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$ 。用过碘化甲烷处理毒芹碱,接着用氧化银并加热,生成纯的 N,N-二甲基-7-辛烯-4-胺的 (S)-异构体。推断毒芹碱的完整结构,并说明这一反应如何生成观察到的产物。

19-53 一位化学家被派遣到一个抛弃废物的处理场来判断一个腐蚀的桶中泄漏的成分。那腐蚀的桶充满无法忍受的鱼腥味的恶臭。化学家戴口罩接近桶并且收集了一个试样,带到她的实验室进行分析。

质谱显示在  $m/z 101$  有一个分子离子峰,而且丰度最大的碎片是在  $m/z 86$ 。IR 光谱显示在  $3000\text{cm}^{-1}$  以上没有吸收,在  $2800\sim 3000\text{cm}^{-1}$  之间有许多吸收,在  $1500\sim 2800\text{cm}^{-1}$  之间没有吸收,并且有一个强的吸收在  $1200\text{cm}^{-1}$ 。质子 NMR 谱显示在  $\delta 1.0$  有一三重峰 ( $J=7\text{Hz}$ ) 而且显示在  $\delta 2.4$  有一四重峰 ( $J=7\text{Hz}$ ), 分别有 17 积分面积和 11 积分面积。

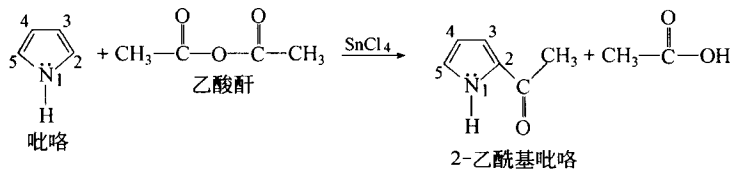
(a) 说明每种谱图提示着什么结构信息,并且为未知的有毒废物推断结构。



(b) 因它们容易泄漏出容器, 所以现在的环保署规定禁止液态废物的处理。提出一个将这一废物转变成一种相对无味、适合掩埋的固体的低成本方法。

(c) 建议化学家如何把鱼腥味从她的衣服上除掉。

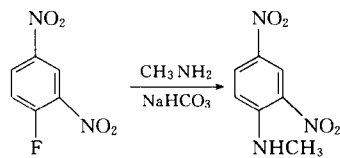
19-54 吡咯进行芳香族亲电取代比苯更容易, 而且温和的试剂和条件就足够了。这些反应通常在 2 号位上发生而不是在 3 号位, 如下面的例子所示:



(a) 为上面显示的吡咯乙酰化作用提出一个机理。你可能要从吡咯和乙酰基正离子  $\text{CH}_3\text{—C}\equiv\text{O}^+$  开始。小心地写出中间体的所有共振结构。

(b) 解释吡咯为什么反应比苯更容易, 以及取代为什么主要在 2 位发生而不是 3 位。

19-55 第 17-12 节介绍了芳香族亲核取代如何能生成芳香胺, 如果存在有强的吸电子基与取代位置是邻位或对位关系的话。考虑右面的例子:

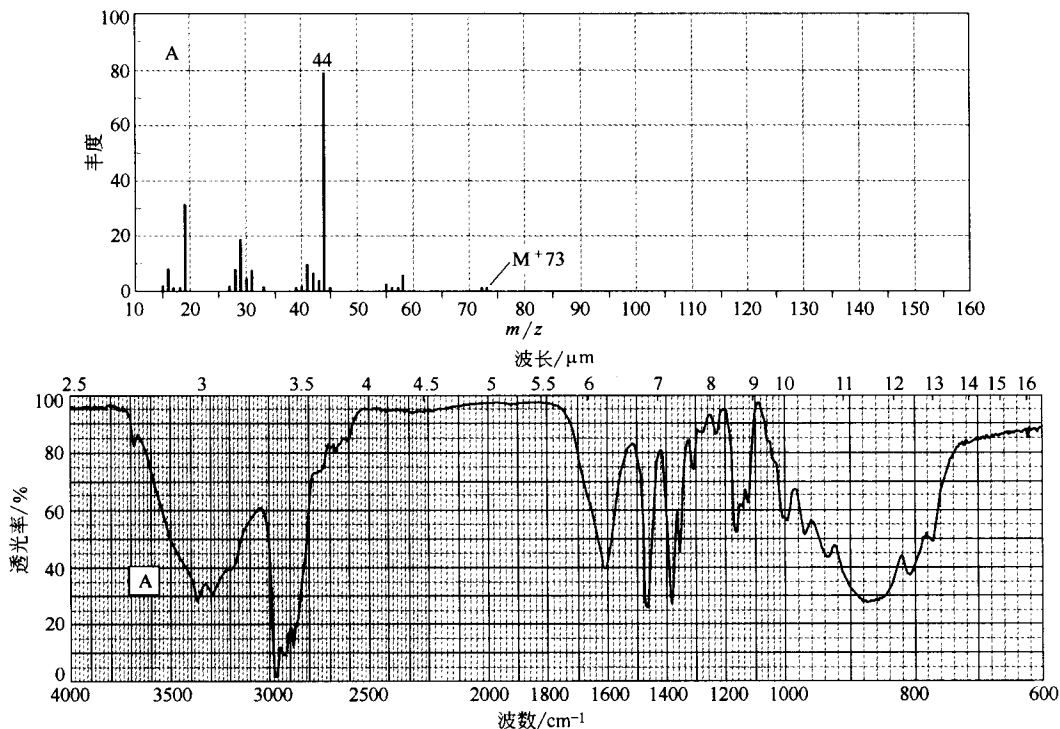


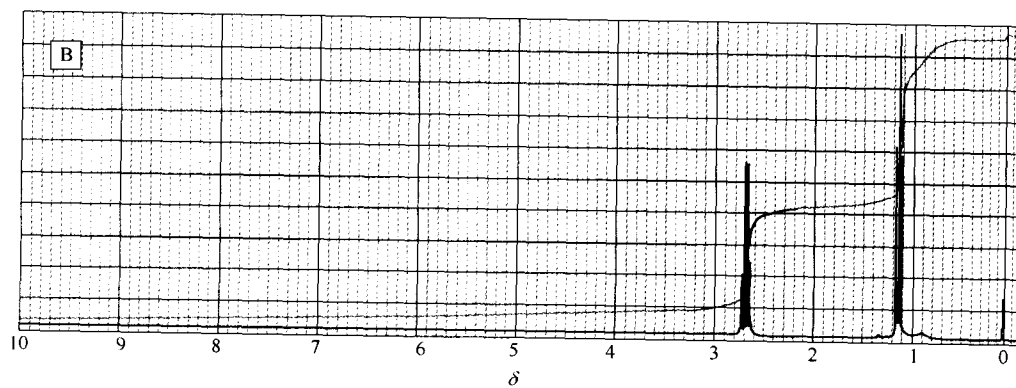
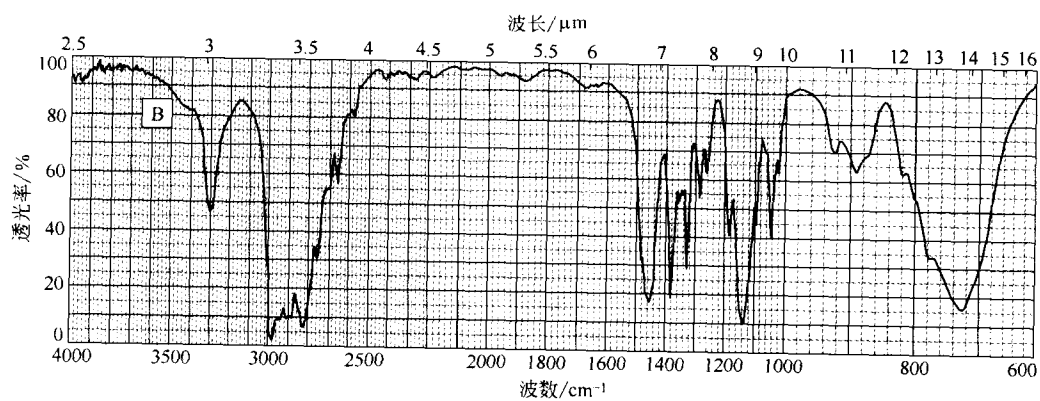
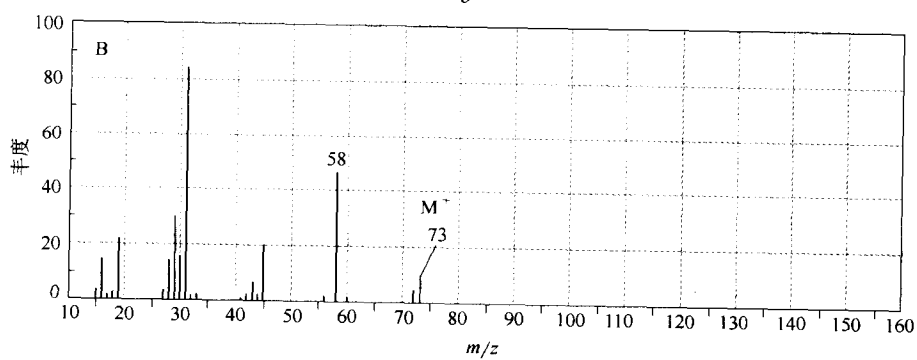
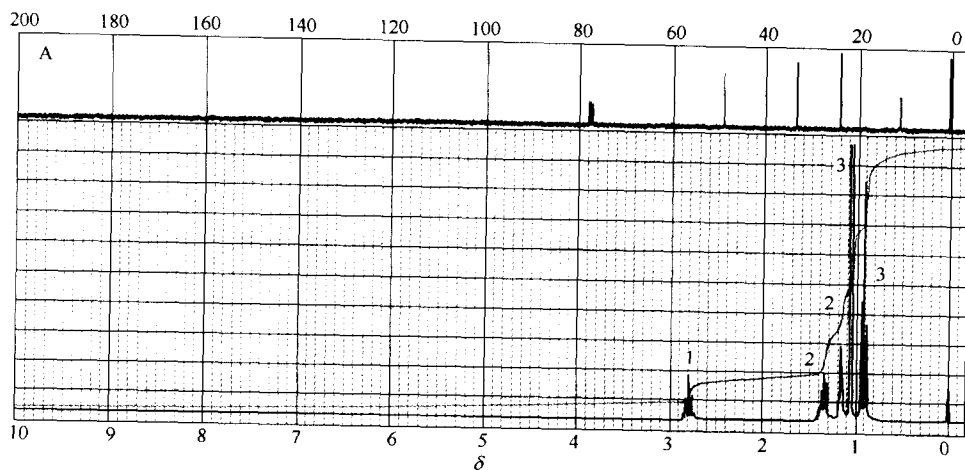
(a) 为这反应提出一个机理。

(b) 我们通常把氟离子当作一个差的离去基团。解释为什么这一反应容易取代作为离去基团的氟。

(c) 解释为什么这一反应停止在所需的产物上, 而不会与另外的二硝基氟苯发生反应。

19-56 下面的谱图 A 和 B 对应两个结构异构体。当试样与  $\text{D}_2\text{O}$  一起摇动的时候, A 谱图中在  $\delta 1.16$  的 NMR 单峰消失了。再与  $\text{D}_2\text{O}$  一起摇动的时候, B 谱图中  $\delta 0.6\text{ppm}$  的单峰消失了。提出这些异构体的结构, 并说明你的结构如何对应谱图。说明什么裂分是造成 A 质谱中在  $m/z 44$  基峰以及 B 质谱中在  $m/z 58$  显著峰的原因。



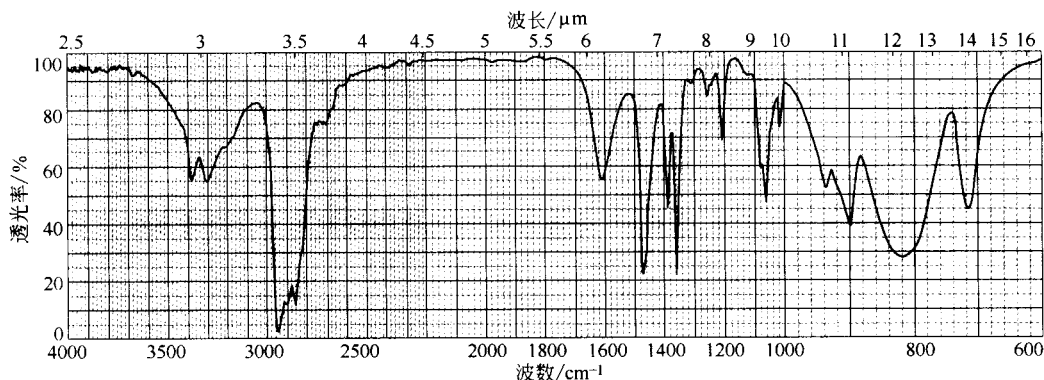


19-57 (一个真实的故事) 一位吸毒者注意到了一则由 DEA 发布者刊登在一本药文化杂志上的广告。他稍后从科罗拉多飞到了马里兰, 在那里他从发布者那里购买了一些 1-苯基-2-丙酮 (P2P)。警察等候嫌疑犯合成什么东西等了将近一个月, 然后获得了搜查证并且搜查了他的住宅。他们发现了没有开瓶的 P2P, 显然嫌疑犯不是一位好的化学家, 而且不能够按照发布者给他的指导。他们也发现了有大麻和古柯碱残留物的针管和烟枪, 以及一瓶甲胺盐酸盐、一些盐酸 (稀 HCl)、锌条、细颈瓶以及其他的仪器。

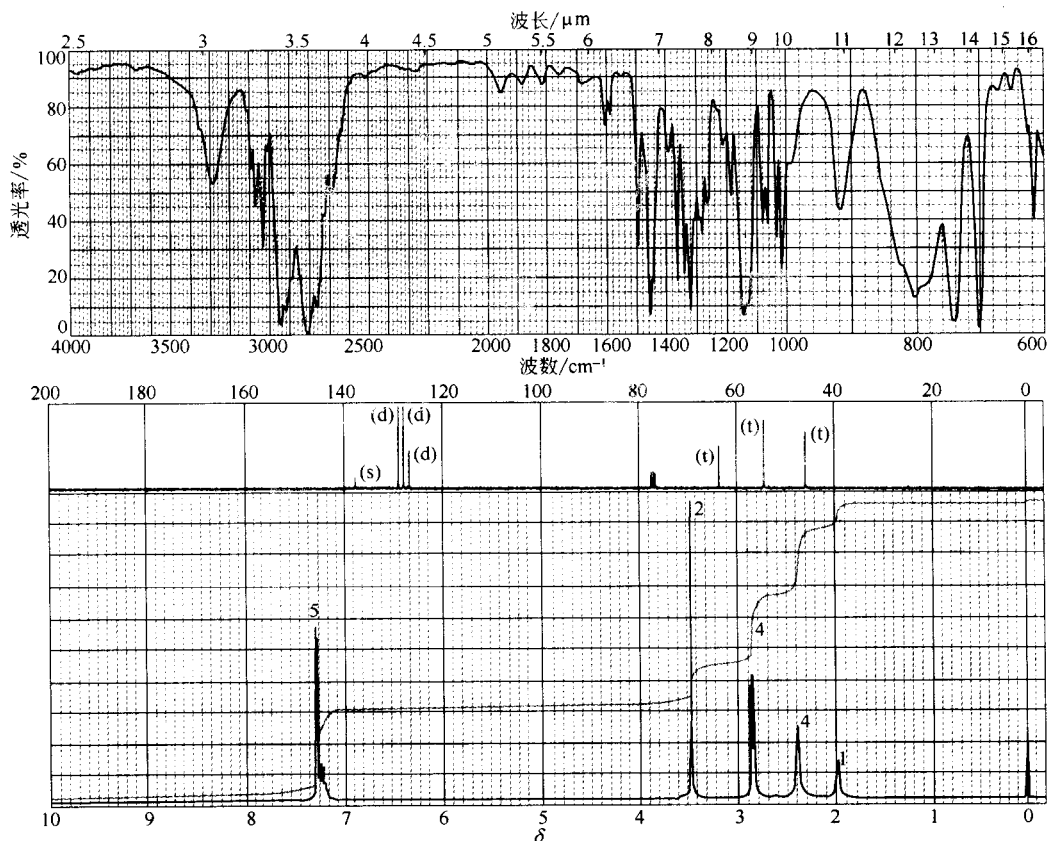
(a) 假定你正在受警察咨询。说明嫌疑犯准备进行什么合成, 提供可能指控试图制造控制化合物的理由。

(b) 假定你是陪审团的一个成员。你会判定试图制造控制化合物的被告有罪吗?

19-58 一个未知化合物显示在质谱的  $m/z$  87 有一弱的分子离子峰, 而且惟一的大峰是在  $m/z$  30。IR 光谱在下面。NMR 谱显示只有三个单峰: 一面积 9 的在  $\delta$  0.9, 一面积 2 的在  $\delta$  1.0, 以及一面积 2 的在  $\delta$  2.4。当它与  $D_2O$  摇动时, 在  $\delta$  1.0 的单峰消失了。推断化合物的结构, 并且说明适合的裂分来解释在  $m/z$  30 的离子峰。

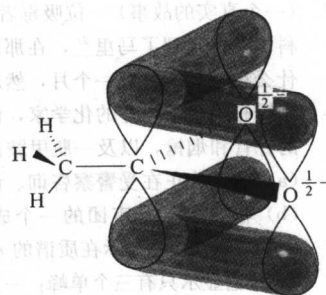


\* 19-59 一分子式为  $C_{11}H_{16}N_2$  的化合物给出在下面显示的 IR、 $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 谱。当它与  $D_2O$  摇动时, 在  $\delta$  2.0 的质子 NMR 峰消失了。推断这一个化合物的结构, 并说明你的结构如何能解释观察到的吸收。



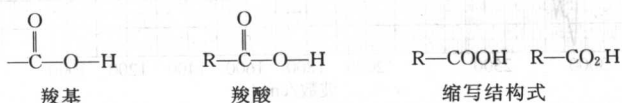
## 第 20 章

### 羧酸

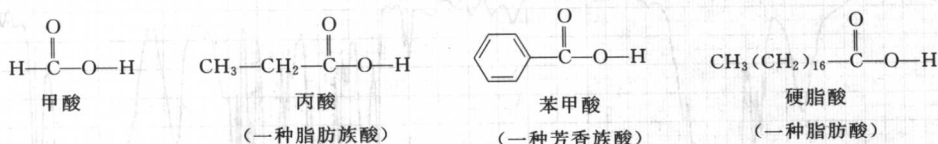


#### 20-1 导言

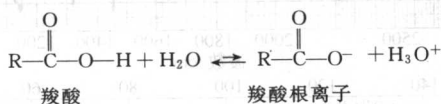
在同一个碳原子上，一个羰基和一个羟基形成的组合叫做羧基。含有羧基的化合物是明显酸性的，并被叫做羧酸。



羧酸按照与羧基成键的取代基来进行分类。脂肪族酸上有一个烷基与羧基成键而芳香族酸上则有一个芳香基团。最简单的酸是蚁酸，它只有一个质子与羧基成键。脂肪酸是从脂肪和油类的水解（第 20-6 节）得到的长链脂肪族酸。



羧酸通过酸性 O—H 键的异裂给出质子，生成一个质子和一个羧酸根离子。我们将在第 20-4 节中讨论酸性的范围以及影响羧酸酸性的因素。



#### 20-2 羧酸的命名法

##### 20-2A 普通命名

一些脂肪族羧酸被人们知道已经数百年了，而且它们的普通命名反映了它们的历史来源。蚁酸（formic acid）是从蚂蚁（拉丁文的 formica）中提取来的。醋酸（acetic acid）是从醋 [拉丁文叫做 acetum（“酸性的”）] 中分离得到的。丙酸（propionic acid）被认为是第一个脂肪酸，而且它的名字起源于希腊文的 protos pion（“第一脂肪”）。丁酸（butyric acid）

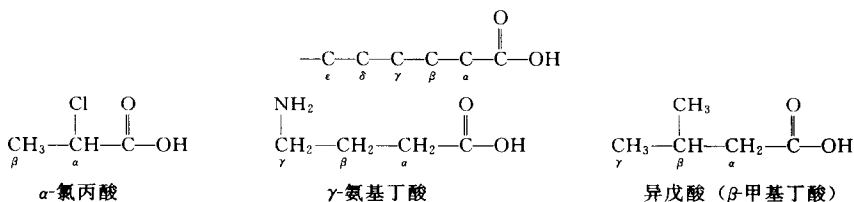
是丁醛氧化的产物，它是在奶油中（拉丁文 butyrum）被发现的。己酸（caproic acid）、辛酸（caprylic acid）和癸酸（capric acid）是在山羊（拉丁文 caper）皮肤的分泌物中被发现的。一些羧酸的名称和物理性质见表 20-1。

表 20-1 一些羧酸的名称和物理性质

IUPAC 命名	普通命名	分子式	mp /℃	bp /℃	溶解度 /(g/100gH <sub>2</sub> O)
甲酸 <sup>①</sup>	蚁酸	HCOOH	8	101	∞(互溶)
乙酸 <sup>①</sup>	醋酸	CH <sub>3</sub> COOH	17	118	∞
丙酸	丙酸	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	-21	141	∞
2-丙烯酸 <sup>①</sup>	丙烯酸	H <sub>2</sub> C=CH-COOH	14	141	∞
丁酸	丁酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	-6	163	∞
2-甲基丙酸	异丁酸	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH	-46	155	23
反-2-丁烯酸 <sup>①</sup>	丁烯酸	CH <sub>3</sub> -CH=CH-COOH	71	185	8.6
戊酸	戊酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	-34	186	3.7
3-甲基丁酸	异戊酸	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> COOH	-29	177	5
2,2-二甲基丙酸	叔戊酸	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-COOH	35	164	2.5
己酸	己酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	-4	206	1.0
辛酸	辛酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	16	240	0.7
癸酸	癸酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH	31	269	0.2
十二碳酸	月桂酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	44		i
十四碳酸	肉豆蔻酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> COOH	54		i
十六碳酸	棕榈酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH	63		i
十八碳酸	硬脂酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH	72		i
顺-9-十八碳烯酸 <sup>①</sup>	油酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	16		i
顺,顺-9,12-十八碳二烯酸 <sup>①</sup>	亚油酸	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	-5		i
环己基甲酸		c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> COOH	31	233	0.2
苯甲酸	苯甲酸	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -COOH	122	249	0.3
2-甲基苯甲酸	邻甲苯甲酸	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	106	259	0.1
3-甲基苯甲酸	间甲苯甲酸	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	112	263	0.1
4-甲基苯甲酸	对甲苯甲酸	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	180	275	0.03

① IUPAC 命名少有使用。

在普通命名中，取代的位置用希腊字母来表示。注意字母是从与羧基碳相邻的碳原子即 α 碳开始的。有时前缀“异”与普通命名在一起时，用来表示以 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 基团作为末端的酸。



## 20-2B IUPAC 命名

羧酸的 IUPAC 命名法用相应最长碳原子链的烷来命名，烷烃结尾的-烷字被后缀-酸代替。从羧基碳原子开始，给碳链标号，给出沿着碳链的取代基的位置。在命名方面，羧基优

先于先前讨论过的任何一个官能团。

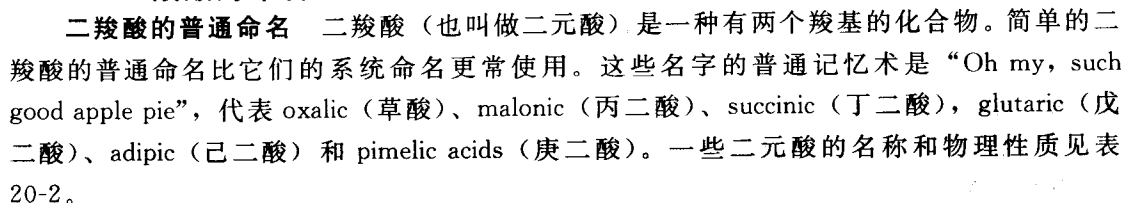
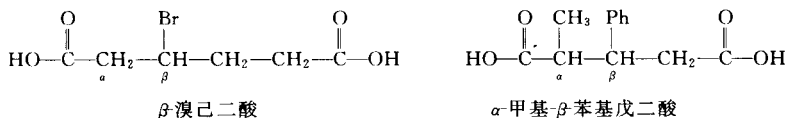


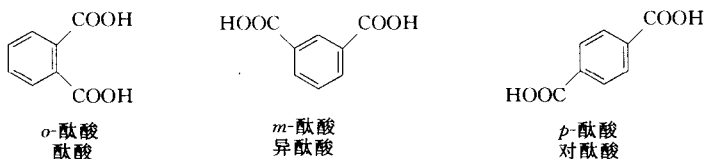
表 20-2 二元酸的名称和物理性质

IUPAC 命名	普通命名	分子式	mp /°C	溶解度 /(g/100g H <sub>2</sub> O)
乙二酸	草酸	HOOC—COOH	189	14
丙二酸	丙二酸	HOOCCH <sub>2</sub> COOH	136	74
丁二酸	琥珀酸	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	185	8
戊二酸	戊二酸	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	98	64
己二酸	己二酸	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	151	2
庚二酸	庚二酸	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH	106	5
顺-2-丁烯二酸	马来酸	<i>cis</i> -HOOCCH=CHCOOH	130.5	79
反-2-丁烯二酸	富马酸	<i>trans</i> -HOOCCH=CHCOOH	302	0.7
苯-1,2-二甲酸	酞酸	1,2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COOH) <sub>2</sub>	231	0.7
苯-1,3-二甲酸	异酞酸	1,3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COOH) <sub>2</sub>	348	
苯-1,4-二甲酸	对酞酸	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (COOH) <sub>2</sub>	300(升华)	0.002

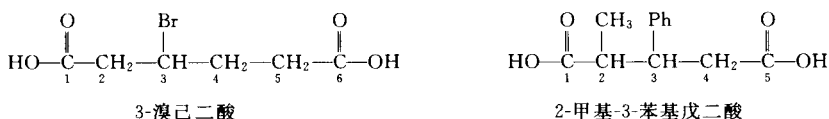
取代的二羧酸也使用希腊字母，像简单的羧酸那样，给出普通命名。希腊字母排列是从较靠近取代基的那个羧基的相邻的碳原子开始的。



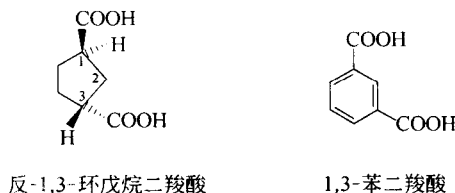
有两个羧基的苯环类型化合物叫做酞酸。酞酸本身是邻位异构体。间位异构体叫做异酞酸，而对位异构物叫做对酞酸。



**二羧酸的 IUPAC 命名** 脂肪族的二羧酸可通过简单地把后缀-二酸加到母体烷烃的名字后来命名。对于直链二羧酸，母体烷烃的名称是由含两个羧基的最长的碳链所决定的。碳链从较靠近取代基的羧基碳原子开始标号，而且这些数字用来表示取代基的位置。



环状二羧酸命名的系统方法是把羧基看成环结构上的取代基。



**[思考题 20-1]** 写出下列羧酸的结构。

- (a) α-甲基丁酸

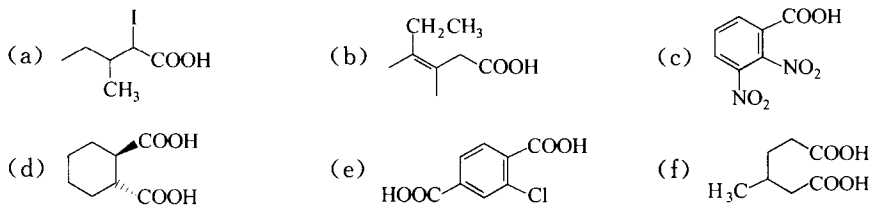
(b) 2-溴丁酸

(c) 4-氨基戊酸

(d) 顺-4-苯基-2-丁烯酸

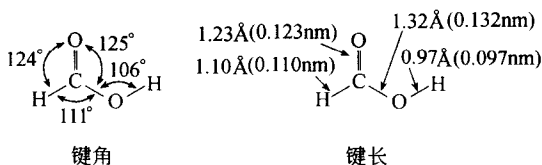
- (e) 反-2-甲基环己烷甲酸 (f) 2,3-二甲基富马酸  
 (g) 间氯苯甲酸 (h) 3-甲基酞酸  
 (i)  $\beta$ -氨基己二酸 (j) 3-氯庚二酸

[思考题 20-2] 命名下列羧酸 (如有可能的时候, 给出一个普通命名和一个系统命名)。

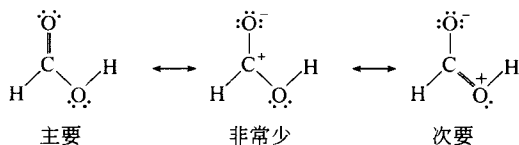


## 20-3 羧酸的结构和物理性质

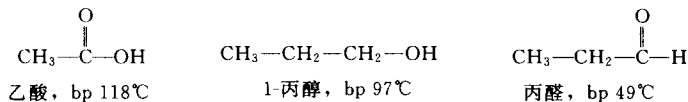
**羧基的结构** 甲酸最稳定构象的结构在下面显示出, 整个分子近似平面。 $sp^2$  杂化的羰基碳原子是平面的, 有几乎是三角形的键角。O—H 键也在这一平面中, 与 C=O 键重叠。



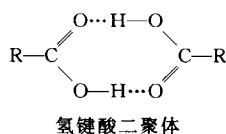
令人奇怪的是, 一种重叠式构象竟然是最稳定的。比较明显的是, 在氢氧根的氧原子上的孤对电子离域到了羰基的亲电性的  $\pi$  体系上。我们可以写出下列共振式来表示这种离域:



**沸点** 羧酸比起分子量相似的醇、酮或醛要在明显高的温度下才能沸腾。例如, 乙酸 ( $M_w 60$ ) 在  $118^\circ\text{C}$  沸腾、1-丙醇 ( $M_w 60$ ) 在  $97^\circ\text{C}$  沸腾, 而丙醛 ( $M_w 58$ ) 则在  $49^\circ\text{C}$  沸腾。

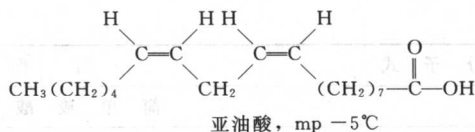
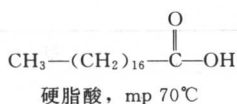


羧酸有高沸点的原因在于形成了一种稳定的氢键二聚体。这一二聚体含有一个由两个氢键形成的八元环, 有效地使离开液相的分子的分子量加倍。



**熔点** 一些常见羧酸的熔点见表 20-1。超过八个碳原子的酸通常是固体, 除非它们含有双键。一个长链中存在有双键 (尤其是顺式双键) 会妨碍形成一种稳定的晶格, 造成有较低的熔点。举例来说, 硬脂酸 (十八烷酸) 和亚油酸 (顺, 顺-9, 12-十八碳二烯酸) 都有 18 个碳原子, 但是硬脂酸在  $70^\circ\text{C}$  熔化, 而亚油酸在  $-5^\circ\text{C}$  熔化。





二羧酸的熔点(表 20-2 中)相对较高。由于每分子有两个羧基,在二元酸中的氢键力特别强,就需要高的温度来打破晶体的氢键晶格,从而熔化二元酸。

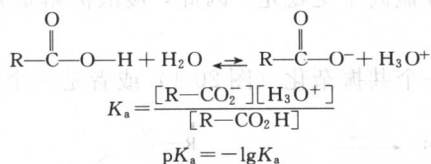
**溶解度** 羧酸可与水形成氢键,而且低分子量的羧酸(超过四个碳原子)可与水互溶。当碳氢链的长度增加时,水溶性便下降,直至超过 10 个碳原子的酸,根本在水中不溶解。一些简单羧酸和二元酸的水溶解度也在表 20-1 和表 20-2 中给出了。

因酸与醇可形成氢键,所以羧酸是很容易溶解在醇中的。同时,由于醇的极性不如水,因此,长链酸在醇中比它们在水中更容易溶解。大多数羧酸能较好地溶解在相对非极性的溶剂中,比如氯仿中,原因是酸可以继续以它的二聚体形式存在于非极性的溶剂中。因此,当酸溶解在一种非极性的溶剂中,它的环状二聚体的氢键不会被破坏。

## 20-4 羧酸的酸性

### 20-4A 酸性的度量

羧酸可以在水中发生电离生成一个质子和一个羧酸根离子。这一反应的平衡常数  $K_a$  叫做酸电离常数。酸的  $\text{p}K_a$  是  $K_a$  的负对数,而且我们普遍以  $\text{p}K_a$  作为不同酸的相对酸性(表 20-3 中)的指标。



**解题提示** 在水溶液中,如果 pH 值超过酸的  $\text{p}K_a$  (更高碱性),酸将会大部分电离,而如果 pH 值低于酸的  $\text{p}K_a$  (更高酸性),则大部分不电离。

表 20-3 羧酸和二羧酸的  $K_a$  和  $\text{p}K_a$  值

结 构 式	名 称	数 值
简 单 羧 酸		
		$K_a(25^\circ\text{C})$
HCOOH	甲酸	$1.77 \times 10^{-4}$
$\text{CH}_3\text{COOH}$	乙酸	$1.76 \times 10^{-5}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	丙酸	$1.34 \times 10^{-5}$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	丁酸	$1.54 \times 10^{-5}$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	戊酸	$1.52 \times 10^{-5}$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	己酸	$1.31 \times 10^{-5}$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	辛酸	$1.28 \times 10^{-5}$
		$\text{p}K_a$
		3.75
		4.74
		4.87
		4.82
		4.81
		4.88
		4.89

续表

分子式	名称	数值
简单羧酸		
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	癸酸	$K_a(25^\circ\text{C})$ $1.43 \times 10^{-5}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	苯甲酸	$6.46 \times 10^{-5}$
$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$	对甲苯甲酸	$4.33 \times 10^{-5}$
$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COOH}$	对氯苯甲酸	$1.04 \times 10^{-4}$
$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$	对硝基苯甲酸	$3.93 \times 10^{-4}$
		$\text{p}K_a$ 4.84 4.19 4.36 3.98 3.41
二羧酸		
$\text{HOOC}-\text{COOH}$	草酸	$K_{a1}$ $5.4 \times 10^{-2}$
$\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	丙二酸	$1.4 \times 10^{-3}$
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	丁二酸	$6.4 \times 10^{-5}$
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	戊二酸	$4.5 \times 10^{-5}$
$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	己二酸	$3.7 \times 10^{-5}$
$\text{cis-HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	马来酸	$1.0 \times 10^{-2}$
$\text{trans-HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	富马酸	$9.6 \times 10^{-4}$
$1,2\text{-C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$	酞酸	$1.1 \times 10^{-3}$
$1,3\text{-C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$	异酞酸	$2.4 \times 10^{-4}$
$1,4\text{-C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$	对酞酸	$2.9 \times 10^{-4}$
		$\text{p}K_{a1}$ 1.27 2.85 4.19 4.35 4.43 2.00 3.02 2.96 3.62 3.54
		$K_{a2}$ $5.2 \times 10^{-5}$ $2.0 \times 10^{-6}$ $2.3 \times 10^{-6}$ $3.8 \times 10^{-6}$ $3.9 \times 10^{-6}$ $5.5 \times 10^{-7}$ $4.1 \times 10^{-5}$ $4.0 \times 10^{-6}$ $2.5 \times 10^{-5}$ $3.5 \times 10^{-5}$
		$\text{p}K_{a2}$ 4.28 5.70 5.64 5.42 5.41 6.26 4.39 5.40 4.60 4.46

对于简单的羧酸,  $\text{p}K_a$  的数值大约为 5 ( $K_a = 10^{-5}$ )。举例来说, 乙酸的  $\text{p}K_a$  为 4.7 ( $K_a = 1.8 \times 10^{-5}$ )。虽然羧酸不像大多数的无机酸那样强, 但是它们仍然比我们已经学习过的其他官能团酸性要大很多。举例来说, 醇的  $\text{p}K_a$  值范围在 16~18。而乙酸 ( $\text{p}K_a = 4.74$ ) 酸性是大多数酸性醇的  $10^{11}$  倍! 事实上, 当浓乙酸接触到皮肤时, 它会引起酸烧伤。

酸或醇的电离都涉及到 O—H 键的断裂, 但是羧酸电离产生的是羧酸根离子, 其中负电荷平均分布在两个氧原子上, 而与之相比, 醇盐离子 (图 20-1) 中只是在一个氧上。电荷的离域造成羧酸根离子比醇盐离子更稳定。因此, 羧酸离解成羧酸根离子比起醇离解到醇盐离子需要较少的吸热。

羧酸根离子可以看成是一个共振杂化 (图 20-1) 或者是一个由三个 p 轨道包含四个电子

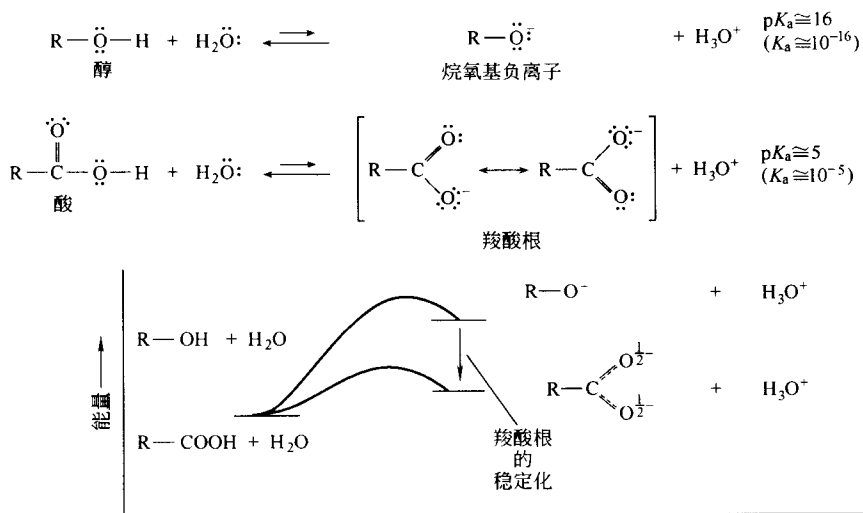


图 20-1 因羧酸根离子比醇盐离子更稳定, 所以羧酸比醇酸性强

的共轭体系。碳原子和两个氧原子是  $sp^2$  杂化, 并且每个都有一个未杂化的  $p$  轨道。这三个  $p$  轨道的重叠生成了一个三中心的  $\pi$  分子轨道体系。有一半的  $\pi$  键是在碳和每个氧原子之间, 并且有一半负电荷是在每个氧原子上(图 20-2)。

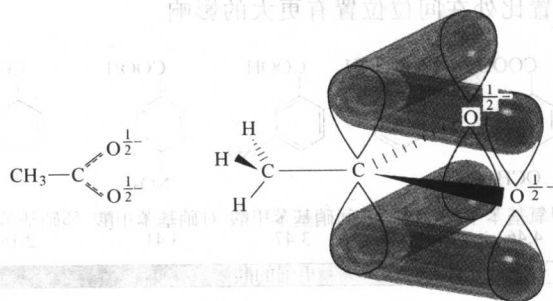
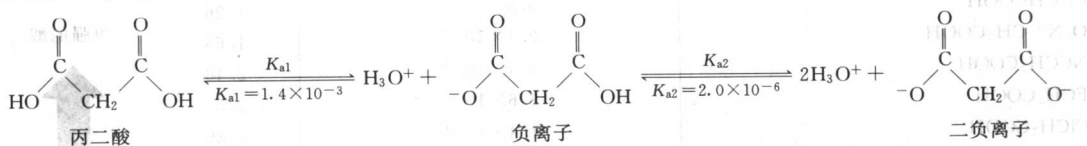


图 20-2 乙酸根离子的结构; 每个 C—O 键由一个  $\sigma$  键和半个  $\pi$  键形成  $3/2$  个键级; 每个氧原子带半个负电荷

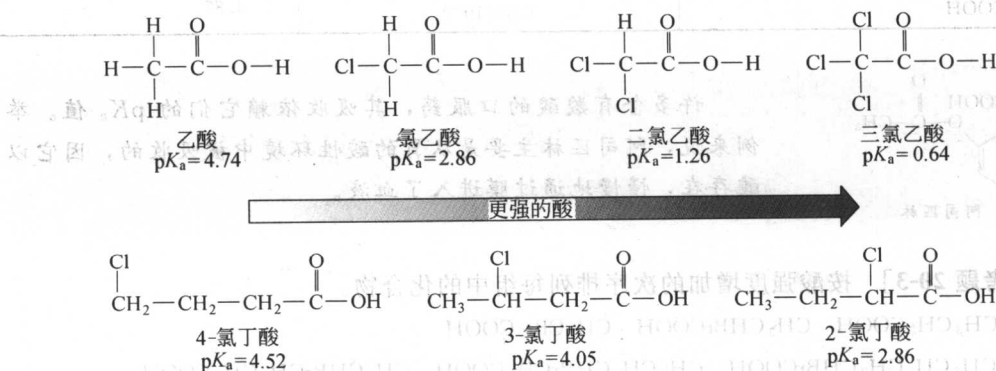
除了简单的羧酸之外, 表 20-3 中也给出了二羧酸的  $pK_a$  值。二元酸有两个离解常数:  $K_{a1}$  是第一个离解的, 而  $K_{a2}$  是第二个离解的, 生成了一个双阴离子。因要求额外的能量才能产生靠近第一个负电荷的第二个负电荷, 而它们是互相排斥的, 所以第二个羧基的酸性总是比第一个的要小 ( $K_{a2} \ll K_{a1}$ )。



#### 20-4B 取代基对酸性的影响

一种能稳定带负电荷的羧酸根离子的取代基, 就能提高离解并成为一种较强的酸。电负性大的原子可以这样来提高酸的强度。如果在  $\alpha$ -碳原子上存在有一或多个强吸电子基团, 这种诱导效应可能会相当大。例如, 氯乙酸 ( $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ ) 的  $pK_a$  为 2.86, 显示它是一个比乙酸 ( $pK_a = 4.74$ ) 强的酸。二氯乙酸 ( $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$ ) 仍然是比较强的, 它的  $pK_a$  为 1.26。三氯乙酸 ( $\text{Cl}_3\text{CCOOH}$ ) 的  $pK_a$  为 0.64, 在强度上可与一些无机酸相比较。

取代效应的大小依赖它与羧基之间的距离。 $\alpha$ -碳原子上的取代基在增加酸强度上的影响是最大的。比较远的取代基对酸性上影响较小, 显示诱导效应随着距离增大而快速下降。



取代的苯甲酸在酸性上显示出相似的趋势，吸电子基团提高酸强度而给电子的基团则降低酸强度。这些效应对于处在邻和对位置的取代基是最强的。在下面显示的例子中，请注意硝基取代基（吸电子的）增加酸的强度，而甲氧基取代基（给电子的）则降低酸强度。硝基基团处在邻位和对位位置比处在间位位置有更大的影响。

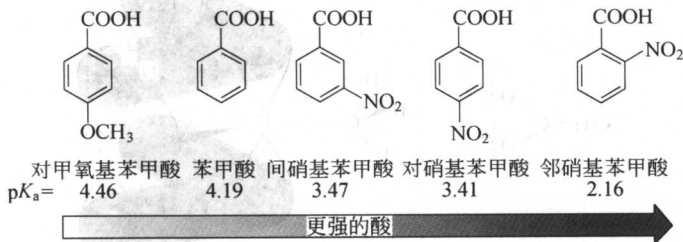
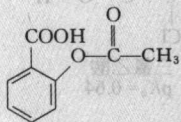


表 20-4 中列出了一些取代羧酸的  $K_a$  和  $pK_a$  值，表示了吸电子基团如何提高了酸的强度。

表 20-4 取代羧酸的  $K_a$  和  $pK_a$  值

酸	$K_a$	$pK_a$
$F_3CCOOH$	$5.9 \times 10^{-1}$	0.23
$Cl_3CCOOH$	$2.3 \times 10^{-1}$	0.64
$Cl_2CHCOOH$	$5.5 \times 10^{-2}$	1.26
$O_2N-CH_2COOH$	$2.1 \times 10^{-2}$	1.68
$NCCH_2COOH$	$3.4 \times 10^{-3}$	2.46
$FCH_2COOH$	$2.6 \times 10^{-3}$	2.59
$ClCH_2COOH$	$1.4 \times 10^{-3}$	2.86
$CH_3CH_2CHClCOOH$	$1.4 \times 10^{-3}$	2.86
$BrCH_2COOH$	$1.3 \times 10^{-3}$	2.90
$ICH_2COOH$	$6.7 \times 10^{-4}$	3.18
$HC \equiv CCH_2COOH$	$4.8 \times 10^{-4}$	3.32
$CH_3OCH_2COOH$	$2.9 \times 10^{-4}$	3.54
$HOCH_2COOH$	$1.5 \times 10^{-4}$	3.83
$CH_3CHClCH_2COOH$	$8.9 \times 10^{-5}$	4.05
$C_6H_5CH_2COOH$	$4.9 \times 10^{-5}$	4.31
$CH_2=CHCH_2COOH$	$4.5 \times 10^{-5}$	4.35
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	$3.0 \times 10^{-5}$	4.52
$CH_3COOH$	$1.8 \times 10^{-5}$	4.74
$CH_3CH_2CH_2COOH$	$1.5 \times 10^{-5}$	4.82
$CH_3CH_2COOH$	$1.3 \times 10^{-5}$	4.87

更强的酸



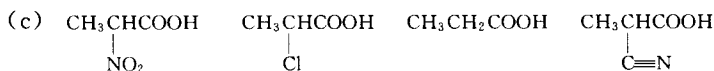
阿司匹林

许多含有羧酸的口服药，其吸收依赖它们的  $pK_a$  值。举例来说，阿司匹林主要是从胃的酸性环境中被吸收的，因为它以酸存在，慢慢地通过膜进入了血液。

【思考题 20-3】按酸强度增加的次序排列每组中的化合物。

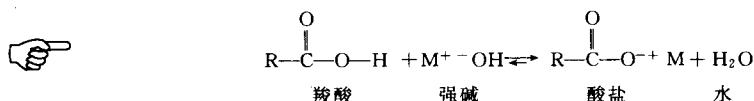
(a)  $CH_3CH_2COOH$      $CH_3CHBrCOOH$      $CH_3CBr_2COOH$

(b)  $CH_3CH_2CH_2CHBrCOOH$      $CH_3CH_2CHBrCH_2COOH$      $CH_3CHBrCH_2CH_2COOH$

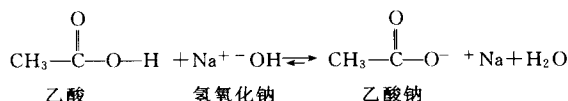


## 20-5 羧酸盐

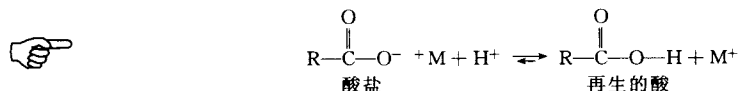
强碱可以完全地脱掉羧酸上的质子。产物是一个羧酸根离子、从碱保留来的正离子以及水。羧酸根离子和正离子形成的组合是一个羧酸盐。



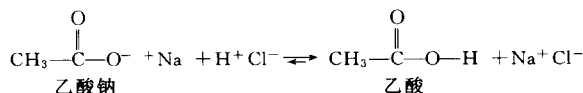
举例来说，氢氧化钠脱掉乙酸上的质子形成乙酸钠，即乙酸的钠盐。



因无机酸是比羧酸强的酸，加入无机酸可以转变羧酸盐回到最初的羧酸。

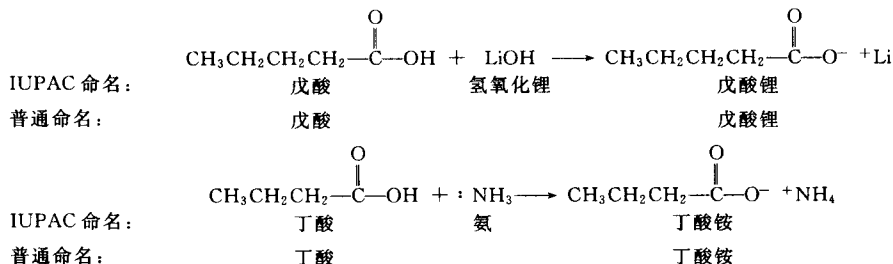


实例：



羧酸盐具有与酸非常不同的性质，包括水溶解度的提高和较少的气味。因酸和它们的盐容易互变，这些盐可以作为羧酸有用的衍生物。

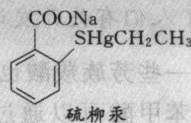
**羧酸盐的命名法** 羧酸盐可以通过首先命名阳离子，然后把羧酸的酸改成酸根来简单地命名。前面的例子中显示了氢氧化钠与乙酸反应形成乙酸钠。下面的例子给出了一些其他盐的形成和命名法：



**羧酸盐的性质** 与胺的盐（第19-7节）一样，羧酸盐是有一点点气味的固体。它们通常在高温熔化，而且它们通常在到达它们的熔点之前就会分解。碱金属（ $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ ）的羧酸盐以及羧酸铵（ $\text{NH}_4^+$ ）通常溶解于水，但相对不能溶于非极性的有机溶剂中。肥皂是一种羧酸盐的普通例子，它由长链脂肪酸（第25章）的钠盐组成。而大部分其他金属的羧酸盐是不能溶于水的。举例来说，当肥皂用于含有钙、镁或铁离子的“硬”水的时候，不溶的羧酸盐便以“硬水垢”沉淀下来。

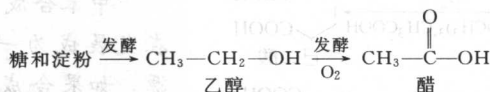


硫柳汞被用作一种典型的杀菌剂已经许多年了。它的杀菌作用主要是由于汞原子的毒性，它是被邻巯基苯甲酸的巯基束缚并稳定化的。使用羧酸的羧酸盐是为了提高这一有机汞化合物的溶解度。硫柳汞也被用作一些隐形眼镜溶液中的防腐剂。硫柳汞的敏感性，以及对它慢性曝光成汞的关注，已经促使了无硫柳汞防腐剂和隐形眼镜溶液的发展。

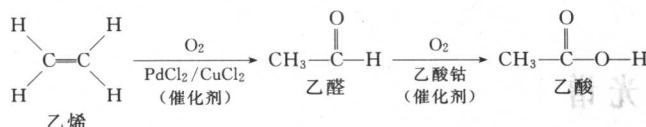


## 20-6 羧酸的工业来源

最重要的工业脂肪族酸是乙酸。醋是一种用于烹饪以及像是泡菜、番茄酱和沙拉调味料等食品加工的 5% 乙酸水溶液。醋是通过糖和淀粉的发酵来制造的。这一发酵的一个中间体是乙醇。当发酵了的酒精饮料诸如葡萄酒和苹果酒如果暴露在空气中，醇会氧化成乙酸。这就是“酒醋”和“苹果汁醋”的来源。



乙酸也是一种工业化学品。它被用作溶剂、合成起始原料以及许多化学反应的催化剂。一些工业乙酸是从乙烯来生产的，首先使用催化氧化生成乙醛，接着经过另外的催化氧化生成乙酸。



甲醇也能作为一种工业化合合成乙酸路线的原料。甲醇和一氧化碳的铑催化反应需要高压，因此，它不适合实验室的合成。

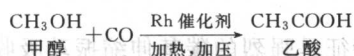


图 20-4 中显示了长链脂肪族酸是如何从脂肪和油类的水解获得的，反应将在第 25 章中讨论到。在脂肪和油类中发现的脂肪酸是普通的大约在  $\text{C}_6 \sim \text{C}_{18}$  之间偶数碳原子的直链酸。动物脂肪的水解生成的主要是饱和脂肪酸，而植物油类则生成大量有一或较多的烯双键的不

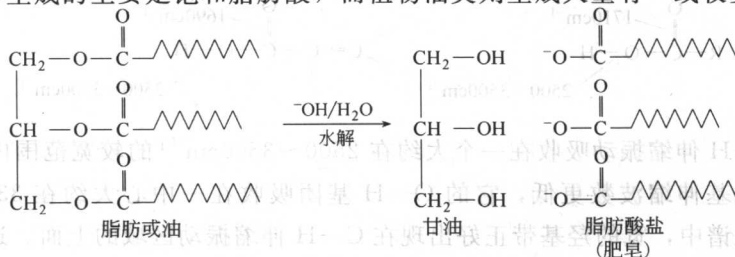


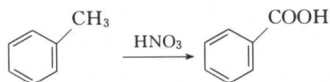
图 20-4 脂肪或油类的水解生成了直链脂肪酸盐的混合物；动物脂肪包含的主要是饱和脂肪酸，而大多数蔬菜油类是多不饱和的



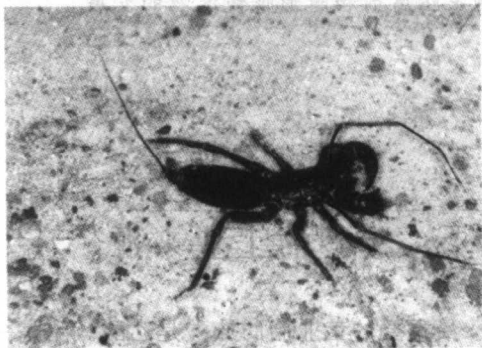
饱和脂肪酸。

蛾、蝇类以及其他的昆虫通常以脂肪酸以及它们的衍生物作为信息素来吸引配偶。引起了人们有关开发这些化合物作为一种昆虫控制方法方面的广泛兴趣。

一些芳族羧酸也具有工业重要性。苯甲酸用作药物的成分、食品防腐剂以及合成起始原料。苯甲酸可以通过用高锰酸钾、硝酸或其他的强氧化剂氧化甲苯来生产。



两个重要的工业二元酸是己二酸和邻苯二甲酸(1,2-苯二羧酸)。己二酸用于尼龙66的生成,而邻苯二甲酸用来制造多元酯。己二酸的工业合成是以苯作为起始原料。苯氢化成环己烷,它再氧化(使用一种钴/乙酸催化剂)生成己二酸。邻苯二甲酸是使用五氧化二钒催化剂直接氧化萘或二甲苯来生产的。



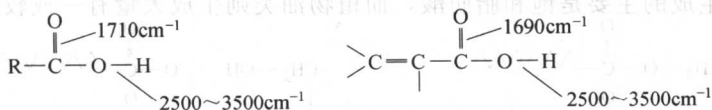
醋蝎(鞭尾蝎)喷出一种乙酸的水沫来逐退捕食者

甲苯合成己二酸的微生物转变正在发展成为一种己二酸的选择性来源。如果合成过程能做到经济上可行,它应该比从苯的化学合成要少造成环境影响。

## 20-7 羧酸的光谱

### 20-7A 红外光谱

羧酸红外光谱中最明显的特征是强烈的羰基伸缩振动吸收。在一个饱和的酸中,这一振动大约发生在  $1710\text{cm}^{-1}$ , 通常涉及到羰基的氢键变宽。在共轭酸中,羰基伸缩振动波数降到大约  $1690\text{cm}^{-1}$ 。



羧酸的 O—H 伸缩振动吸收在一个大约在  $2500\sim 3500\text{cm}^{-1}$  的较宽范围内。这一波数范围比水和醇的羟基伸缩波数更低,它的 O—H 基团吸收在一中心大约在  $3300\text{cm}^{-1}$  的区域中。在羧酸的光谱中,宽的羟基带正好出现在 C—H 伸缩振动区域的上面。这一吸收的重叠在  $3000\text{cm}^{-1}$  区域给出有一个尖峰(C—H 伸展振动)重叠在它上面的宽峰(O—H 伸展振动)上为特征的外观。



2-甲基丙烯酸（甲基丙烯酸）的 IR 光谱显示在图 20-5 中。把这个共轭的例子与己酸的光谱（图 12-12）作比较。注意羰基吸收的位置，并注意共轭的不饱和酸上有一个非常强的、大约在  $1630\text{cm}^{-1}$  的  $\text{C}=\text{C}$  伸缩振动吸收，它正好在羰基吸收的右边。

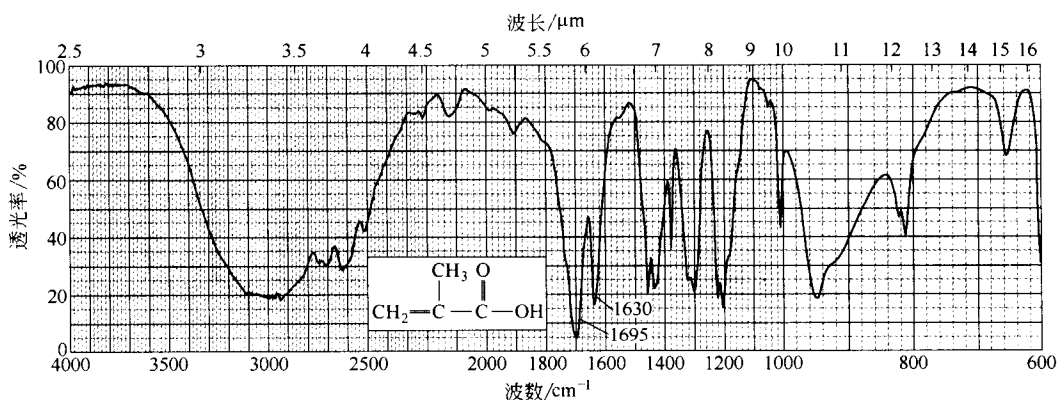
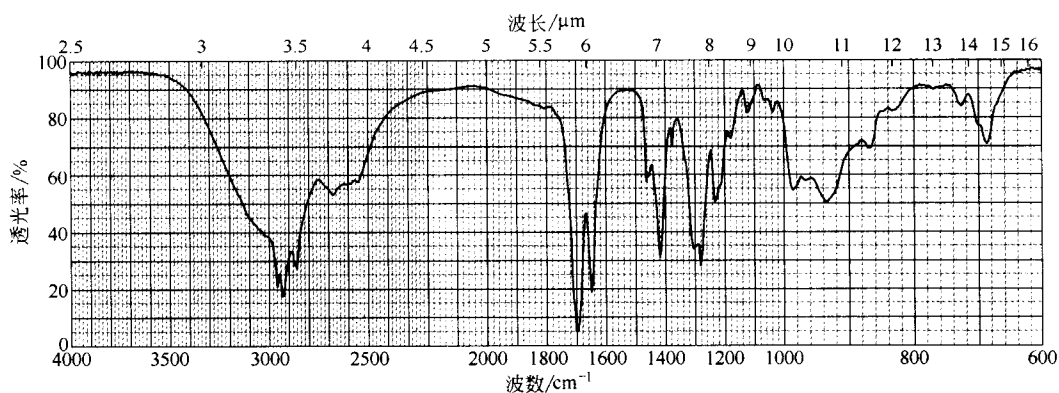


图 20-5 2-甲基丙烯酸的 IR 光谱

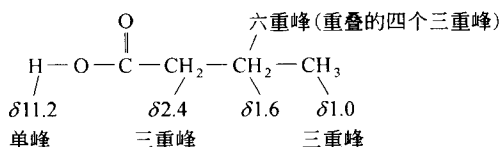
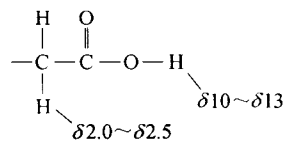
【思考题 20-7】 反-2-辛烯酸的 IR 光谱在下面显示出。指出哪些光谱特征允许你说这是一个羧酸，并且说出哪些特征引导你得出酸是不饱和并且是共轭的这个结论的。



### 20-7B NMR 谱

羧酸质子是我们已经遇到过的质子中最去屏蔽效应的质子，吸收在  $\delta 10 \sim \delta 13$  之间。根据溶剂和浓度不同，这一酸质子峰可能是尖的或者是宽的，但是因为质子交换，它总是不裂分的。

$\alpha$  碳原子上质子的吸收在  $\delta 2.0 \sim \delta 2.5$  之间，与在酮或醛的  $\alpha$  碳原子上的质子有大致相同的位置。丁酸的质子 NMR 谱显示在图 20-6 中。



羧酸的碳 NMR 化学位移与酮和醛类似。羰基碳原子的吸收在 180 左右，而且那个  $\alpha$ -碳

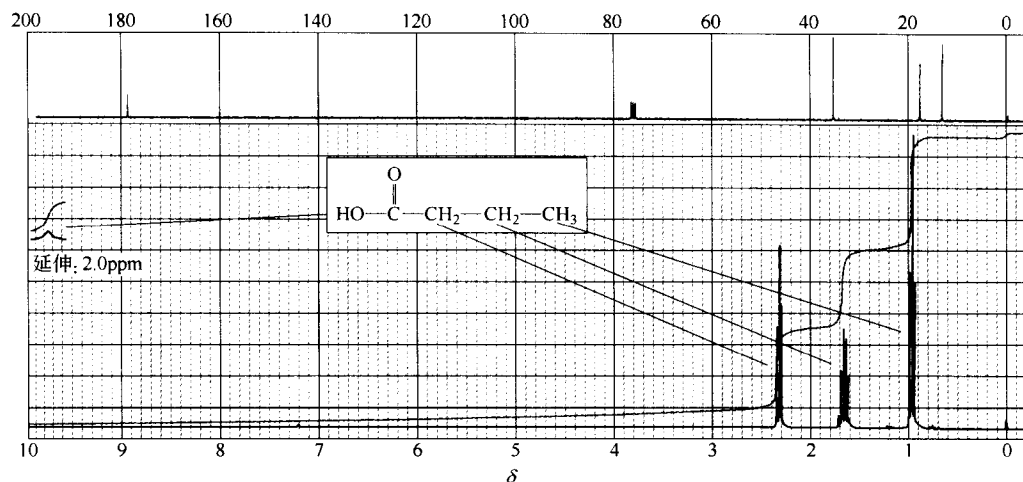
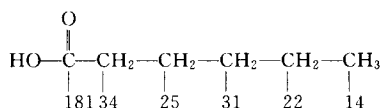


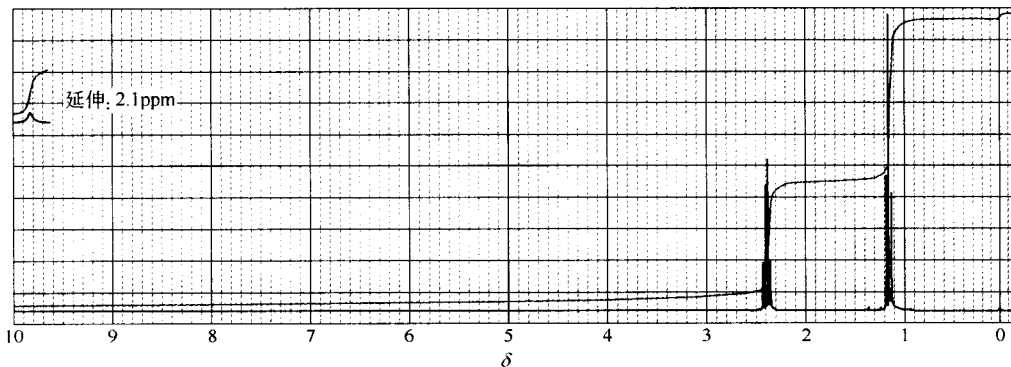
图 20-6 丁酸的质子 NMR 谱

原子的吸收在 30~40 左右。己酸碳原子的化学位移如下：



### [思考题 20-8]

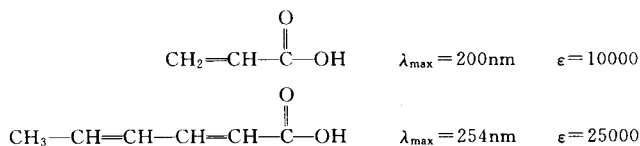
- 推断质子 NMR 谱出现的羧酸的结构。
- 写出你预期氧化会生成这一羧酸的对应该醛的 NMR 谱。
- 指出醛和羧酸光谱中两个显著的区别。



## 20-7C 紫外光谱

饱和的羧酸有一个弱的大约在 200~215nm 的  $n \rightarrow \pi^*$  跃迁的吸收。这一吸收对应酮和醛的光谱中在大约 270~300nm 的弱的跃迁。摩尔吸光系数非常小 (大约 30~100)，而且吸收通常不引人注意。

共轭的酸显示有非常强的吸收。一个  $\text{C}=\text{C}$  双键与羧基共轭导致  $\lambda_{\text{max}}$  仍然大约在 200nm 的光谱，但是摩尔吸光系数会大约为 10000。第二个共轭的双键则提高  $\lambda_{\text{max}}$  值到大约 250nm，下面的例子来说明：



### 20-7D 质谱

因为裂分有利的模式是可行的，所以羧酸的分子离子峰通常很小。最普通的裂分是失去一分子的烯烃（McLafferty 重排，在第 18-5D 节中讨论过）。其他的普通裂分是失去一个烷基自由基生成一个共振稳定的正离子，它的正电荷离域在一个烯丙型体系和两个氧原子上。

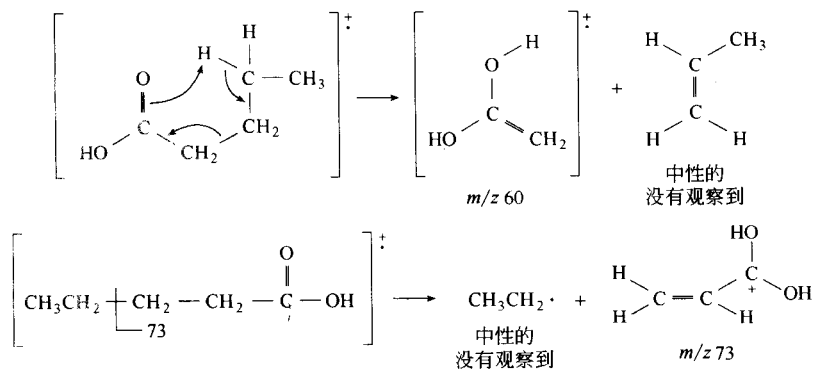
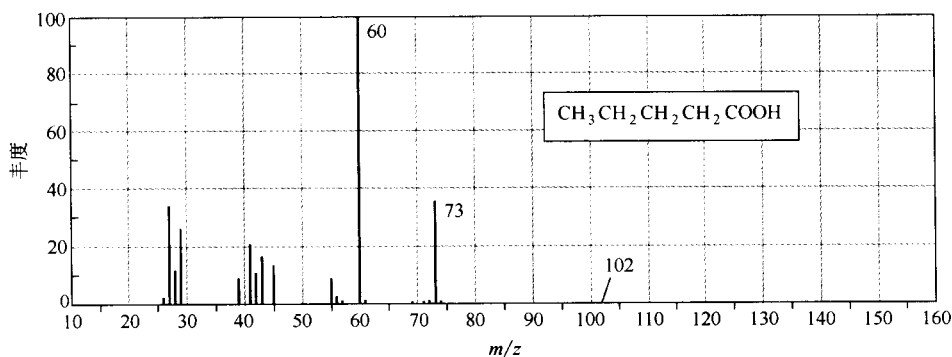
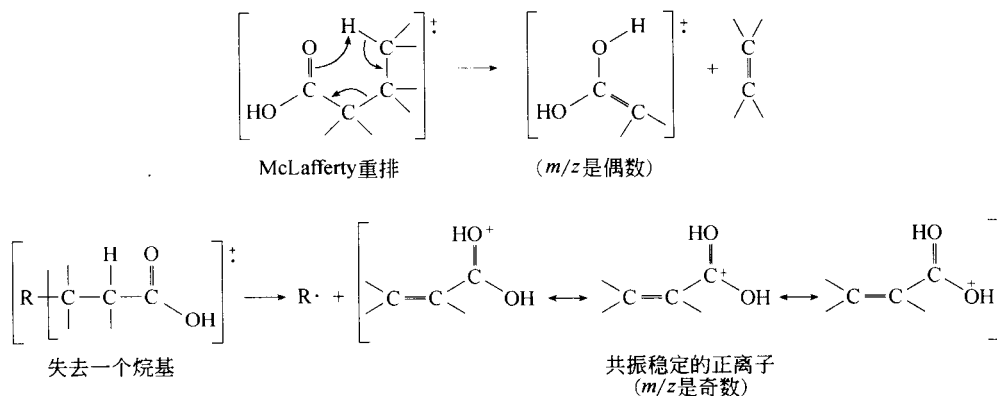
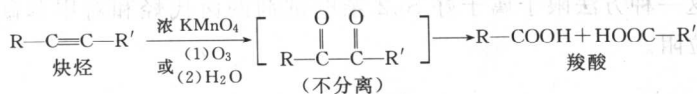


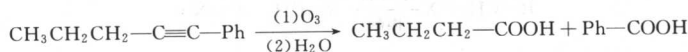
图 20-7 戊酸的质谱显示有一个弱的母峰，即一个来自 McLafferty 重排的基峰，以及其他的来自失去一个乙基自由基的强峰



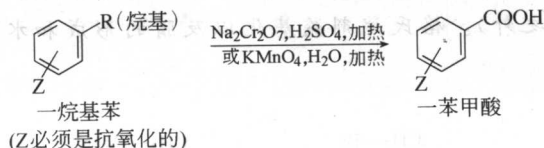
对于炔烃,无论是臭氧分解还是剧烈的高锰酸盐氧化都断裂叁键成羧酸(第9-10节)。



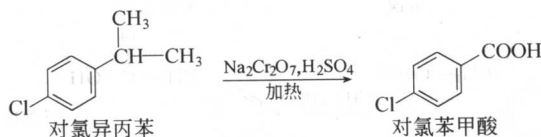
实例:



3. 烷基苯的侧链用热的高锰酸钾或热的铬酸处理可氧化成苯甲酸衍生物。因为这一氧化需要苛刻的反应条件,它仅仅对于制备没有可氧化官能团的苯甲酸衍生物是有用的。抗氧化的官能团,如 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 以及 $-\text{COOH}$ 可以存在(第17-14A节)。

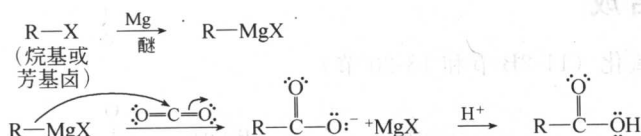


实例:

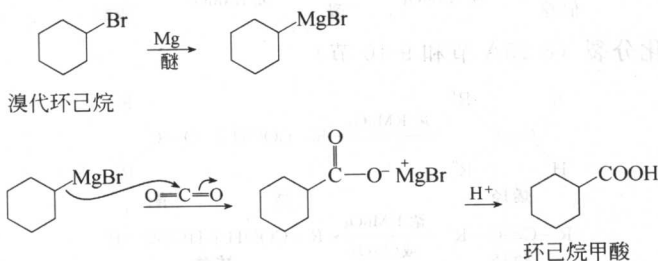


## 20-8B 格氏试剂的羧基化

我们已经见到过格氏试剂如何作为强亲核试剂,可以加成到酮和醛的羰基上(第10-9节)。同样格氏试剂也可以加成到二氧化碳上形成羧酸的镁盐。加入稀酸质子化镁盐则生成羧酸。因它将一个卤化物官能团转变成了增加一个碳原子的羧酸官能团,所以这一个方法是有用的。



实例:

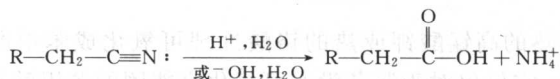


许多凝血蛋白质在特定的位置羧化生成了一种结合钙的改性蛋白质,这对凝结过程是必要的。缺少这一羧基化,血液凝结将不会发生。

## 20-8C 腈的形成和水解

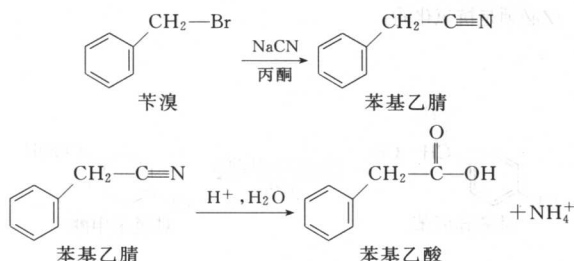
将一个卤代烷(或对甲苯磺酸酯)转变成增加一个碳原子的羧酸的其他方法是用氰化钠

取代卤化物。产物是增加一个碳原子的腈。腈的酸性或碱性水解可生成一种机理在第21章中讨论过的羧酸。这一方法限于属于好  $S_N2$  亲电试剂的卤代烃和对甲苯磺酸酯，它们通常是一级的并且无位阻。



**解题提示** 醇的氧化不会改变碳原子的数目。烯和炔的氧化断裂会减少碳原子的数目(除了环状结构的情况之外)。格氏试剂羧基化以及腈的形成和水解可增加一个碳原子数目。

实例:

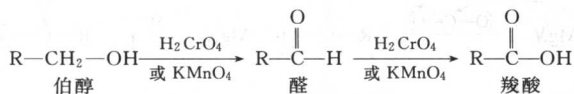


**[思考题 20-11]** 写出你将如何合成下列的羧酸，用哪些指定的起始原料。

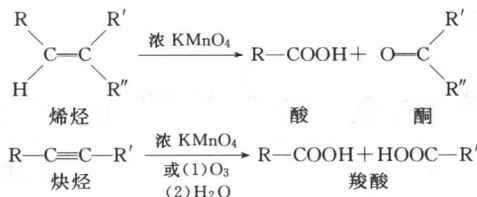
- (a) 4-辛炔→丁酸                      (b) 反环癸烯→癸二酸  
(c) 溴苯→苯乙酸                    (d) 2-丁醇→2-甲基丁酸  
(e) 对二甲苯→对酞酸                (f) 烯丙基碘→3-丁烯酸

## 小结 羧酸的合成

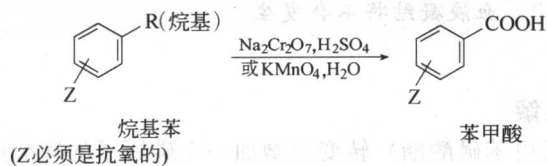
### 1. 伯醇和醛的氧化 (11-2B 节和 18-20 节)



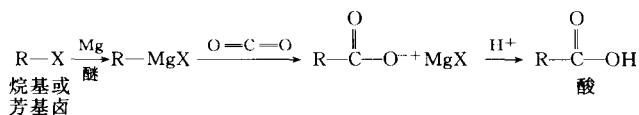
### 2. 烯和炔的氧化断裂 (8-15A 节和 9-10 节)



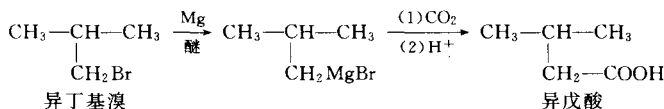
### 3. 烷基苯的氧化 (17-14A 节)



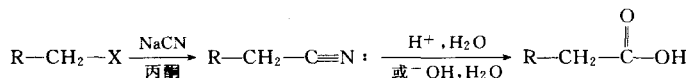
## 4. 格氏试剂的羧基化 (20-8B 节)



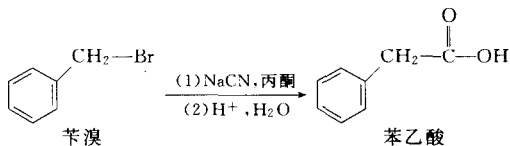
实例:



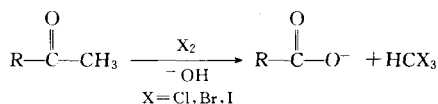
## 5. 腈的形成和水解 (20-8C 节)



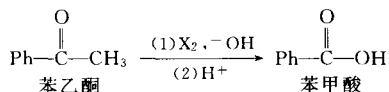
实例:



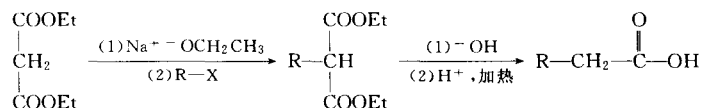
## 6. 卤仿反应 (转变甲基酮成酸和碘仿: 第22章)



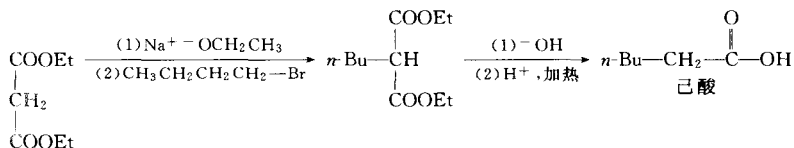
实例:



## 7. 丙二酸酯合成法 (制备取代的乙酸: 第22章)



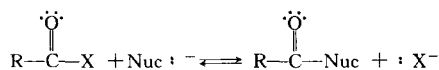
实例:

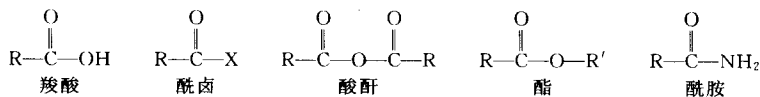


## 20-9 羧酸及其衍生物的反应: 酰基的亲核取代

酮、醛以及羧酸都包含羰基, 然而羧酸的反应却与酮和醛的非常不同。酮和醛通常以羰基的亲核加成来发生反应, 但是羧酸 (以及它们的衍生物) 更普遍的是以酰基的亲核取代来发生反应, 在这里一个亲核试剂从酰基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) 碳原子上取代了另外一个。

酰基的亲核取代



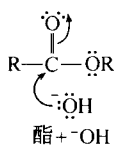


羧酸衍生物在与酰基碳成键的亲核试剂的性质上有所不同： $-\text{OH}$  在羧酸中， $-\text{Cl}$  在酰氯中， $-\text{OR}'$  在酯中，而 $-\text{NH}_2$ （或胺）在酰胺中。酰基的亲核取代是这些衍生物互相转换最常用的方法。这些取代反应的机理依赖反应是否发生在酸或碱中。

在基本情况下，一个强的亲核试剂可以加成到羰基上生成一个四面体的中间体，这个中间体然后脱掉离去基团。酯成酸的碱催化水解是这一机理的一个例子。因酰基的亲核取代是将羧酸衍生物互相转变的一个普通方法，更多的例子将在第 21 章（羧酸衍生物）中讨论到。

#### 机理 酯羰基的亲核取代反应

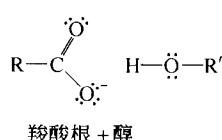
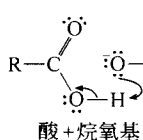
第一步：氢氧根的加成



第二步：烷氧基的消去



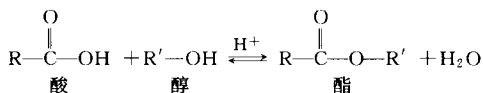
第三步：质子迁移



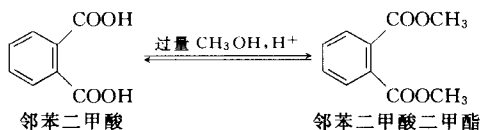
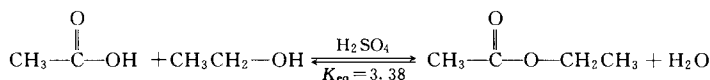
在酸性环境下，羰基首先质子化，使它对酰基亲核取代的反应活化。被一个（弱的）亲核试剂进攻生成一个四面体中间体。在许多情况下，离去基团在它离去之前，也先质子化，因而它以一个中性分子离去。我们现在来解开酸催化酰基亲核取代最有用的例子：Fischer 酯化。

## 20-10 羧酸和醇的缩合：Fischer 酯化

Fischer 酯化可以通过酸催化的酰基亲核取代将羧酸和醇直接转变成酯。净反应是酸的  $-\text{OH}$  被醇的  $-\text{OR}$  替换。



实例：



Fischer 酯化机理是一种酸催化的酰基亲核取代。羧酸的羰基没有足够的亲电性来被醇进攻。

酸性催化剂质子化羰基并使它向亲核的进攻活化。失去一个质子后生成酯的水合物。

从酯的水合物上失去水是以从酮的水合物上失去水（第 18-14 节）一样的机理来进行

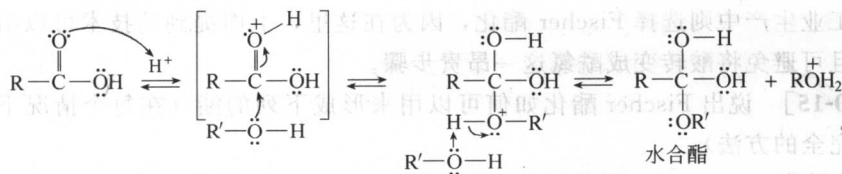


的。任一羟基的质子化，并允许它以水离开，形成一个共振稳定的阳离子。再从第二个羟基上失去一个质子生成酯。

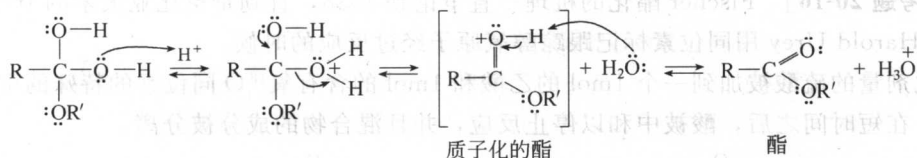
Fischer 酯化机理的第一步似乎很长而且复杂，但是可把它分解成两个阶段：(1) 醇对羰基的加成和 (2) 酸催化脱水，这就简单了。如果当我们碰到它们的时候，你已经学习了这些机理的组成，你就可以无须记住它就能写出整个机理。

### 重要机理 Fischer 酯化反应

#### (1) 醇到羰基的酸催化加成



#### (2) 酸催化脱水

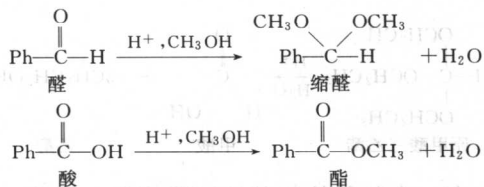


### [思考题 20-12]

(a) Fischer 酯化在上面显示的关键机理中，省略了一些在括号中显示的中间体的重要共振形式。写出这两个中间体的所有共振形式来完成机理。

(b) 提出一个乙酸和乙醇酸催化反应生成乙酸乙酯的机理。

[思考题 20-13] 大部分 Fischer 酯化机理与缩醛形成的机理是同样的。不同的地方是在最后的步骤中，在那里碳正离子失去一个质子生成了酯。写出下列反应的机理，用可比较的步骤直接写在每个的上面和下面。解释为什么酯化的最后步骤（失去质子）不能够发生在缩醛形成上，并且说出另外发生了什么。



**解题提示** Fischer 酯化机理是一种酸催化酰基亲核取代的理想例子。应该把这一个机理好好弄懂。

[思考题 20-14] 一个羧酸有两个氧原子，每个氧原子有两个孤对电子。

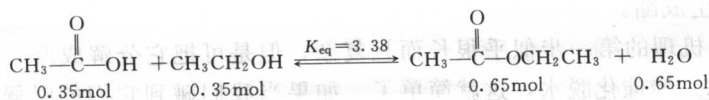
(a) 写出一个在羟基氧原子上发生质子化的羧酸的共振形式。

(b) 把共振形式与先前给出的在羰氧原子上发生质子化的酸作比较。

(c) 解释为什么羧酸的羰氧原子比羟基氧碱性大。

Fischer 酯化是一个平衡，而且酯化的典型平衡常数并不是很大。举例来说，如果 1mol 的乙酸和 1mol 的乙醇混合，平衡混合物中含有 0.65mol 乙酸乙酯和水，以及 0.35mol 乙酸

和乙醇。用仲和叔醇酯化将给出甚至更小的平衡常数。平衡混合物



酯化可通过使用过量一种反应物或通过除去一种产物来使平衡右移。举例来说，在形成乙酯时，经常用过量的乙醇来促进平衡尽可能移向酯。也可选择的是，通过蒸馏出或通过加入脱水剂，诸如硫酸镁或分子筛（脱水的、吸水的沸石晶体）来除去水。

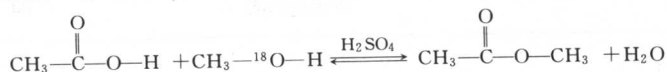
因促使 Fischer 酯化的完全不方便，我们可以选择用酰氯和醇反应来进行酯的实验室合成。然而，在工业生产中则选择 Fischer 酯化，因为在这里，上面提到的技术可以给出高收率的产品，并且可避免将酸转变成酰氯这一昂贵步骤。

**【思考题 20-15】** 说出 Fischer 酯化如何可以用来形成下列的酯（在每个情况下，建议一个促进反应完全的方法）。

- (a) 水杨酸甲酯      (b) 甲酸甲酯 (bp 32°C)      (c) 苯甲酸乙酯

**【思考题 20-16】** Fischer 酯化的机理一直争论到 1938，直到哥伦比亚大学的 Irving Roberts 和 Harold Urey 用同位素标记跟踪醇氧原子经过反应的时候。

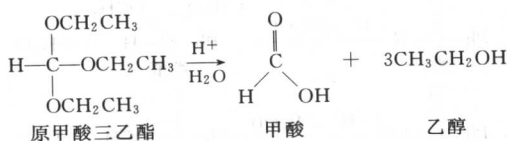
催化剂量的硫酸被加到一个 1mol 的乙酸和 1mol 的含有氧<sup>18</sup>O 同位素的特殊的甲醇的混合物中。在短时间之后，酸被中和以停止反应，并且混合物的成分被分离。



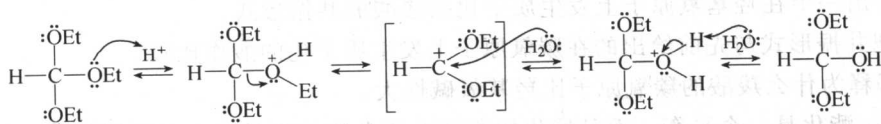
- (a) 为这反应提出一个机理。  
 (b) 跟随着标记<sup>18</sup>O 原子经过你的机理，并说出它将会在产物中的什么地方被发现。  
 (c) <sup>18</sup>O 同位素不是放射性。你将如何通过实验测定分离后混合物的成分中<sup>18</sup>O 的数量。

**解题提示** 在平衡反应中，要寻找使用过量一种试剂或除去一种形成的产物的方法。以试剂之一作为溶剂是可能的吗？我们能蒸馏走一种产品或赶走水吗？

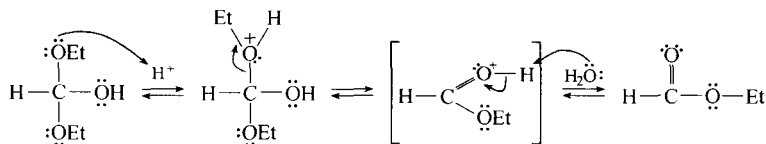
**【题解 20-1】** 原甲酸乙酯容易在稀酸中水解生成甲酸和三等份的乙醇。为原甲酸乙酯的水解提出一个机理。



**解** 原甲酸乙酯与一个有一个额外烷氧基的缩醛相似，因此，这一机理应该与缩醛的水解（第 18-18 节）相似。存在有三个相等的碱的位置：三个氧原子。这些位置之一发生质子化并允许乙醇离开，可生成一种共振稳定的正离子。水发生进攻生成一种与有一个额外烷氧基的半缩醛相似的中间体。



第二个乙氧基的质子化和失去，生成的中间体是一个质子化的酯。



甲酸乙酯的水解沿着 Fischer 酯化的逆反应途径。机理的这一部分留给你作为一个练习。

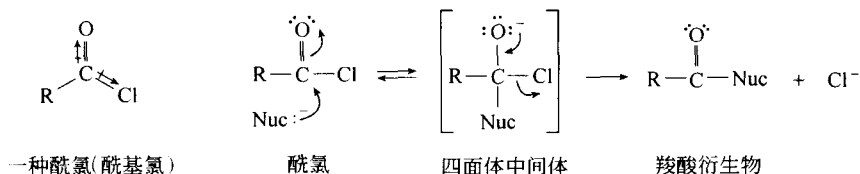
### [思考题 20-17]

(a) 思考题 20-1 的题解缺少了一些重要的在括号中显示的中间体的共振形式。写出这些中间体所有的共振形式来完成这一个机理。你的共振形式能帮助解释为什么这一反应发生在非常温和情况下吗?

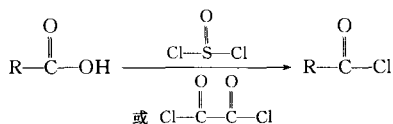
(b) 为甲酸乙酯的酸催化水解提出一个机理来完成思考题 20-1 的题解。微观可逆性原理提示着 Fischer 酯化机理应该给你一条途径来进行, 因为这一水解是 Fischer 酯化的逆反应。

## 20-11 酰氯的合成和应用

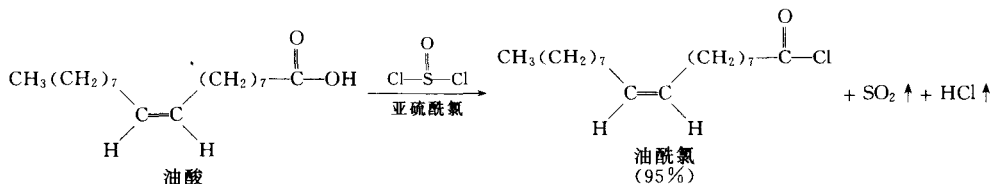
卤离子是酰基亲核取代优良的离去基团, 因此, 酰卤是制备羧酸衍生物特别有用的中间体。尤其是, 酰氯(酰基氯化物)容易制备而且普遍被用作一种羧酸的活化形式。羰基氧和氯原子从酰基碳原子上吸电子, 使它呈现强的亲电性。酰氯可以与多种亲核试剂发生反应, 通常经过酰基亲核取代的加成-消除机理。

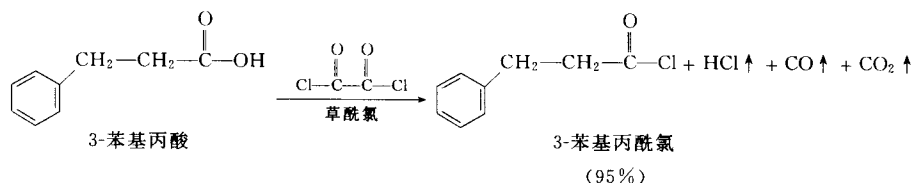


因它们形成不污染产物的气体副产物, 所以将羧酸转变成酰氯最好的试剂是亚硫酸酰氯( $\text{SOCl}_2$ )和草酰氯 $[(\text{COCl})_2]$ 。因为草酰氯在  $62^\circ\text{C}$  即沸腾而且任何过量部分都容易从反应混合物中蒸出来, 所以它特别容易使用。

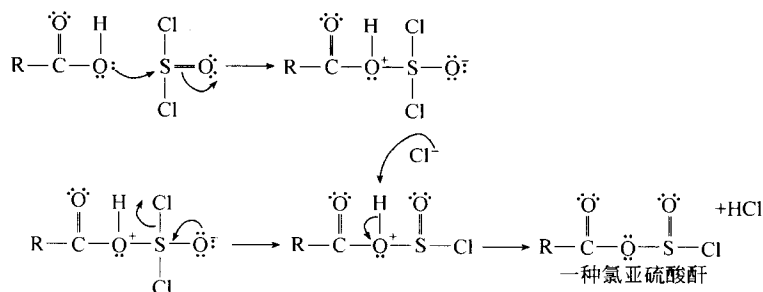


实例:

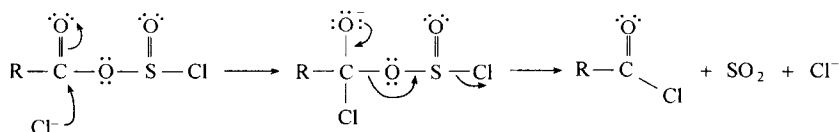




这些反应的机理像醇与亚硫酰氯的反应那样开始。酸上任一氧原子都能进攻硫，通过一个看起来像硫版本的酰基亲核取代的机理来取代氯原子。产物是一种有趣的活性氯亚硫酸酐。

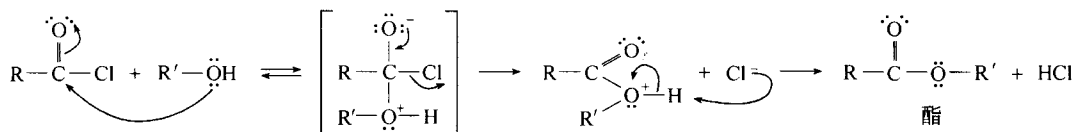


这一活性酸酐发生氯离子的酰基亲核取代生成酰氯。

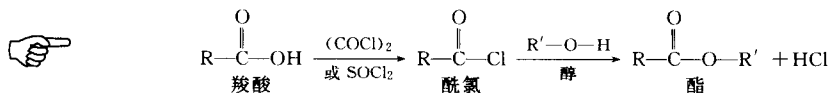


【思考题 20-18】 为苯甲酸和草酰氯的反应提出一个机理。这一个机理像亚硫酰氯的反应那样开始, 生成一个活性的混合酸酐。氯离子发生酰基亲核取代生成一种将要脱掉一个离去基团的四面体中间体, 然后再分解成二氧化碳、一氧化碳和氯离子。

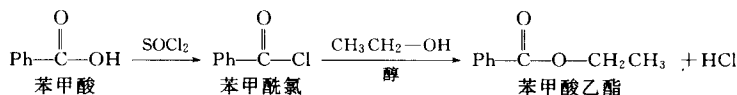
酰氯与醇的反应经过一种我们在前几页上讨论过的属加成-消除机理的酰基亲核取代生成酯。醇进攻亲电性的羰基生成一个四面体中间体。再脱掉氯、脱掉质子最后生成酯。



这个反应提供了一种两步将羧酸转变成酯的高效方法。羧酸首先转变成酰氯，它再与醇发生反应生成酯。

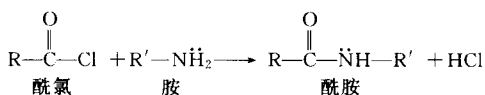


实例：

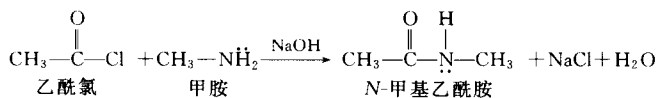


氨和胺与酰氯发生反应生成酰胺，同样也经过酰基亲核取代的加成-消除机理。通过形成酰氯，它再与胺发生反应生成酰胺，羧酸可以高效地转变成酰胺。经常要加入像吡啶或

NaOH 等碱来阻止 HCl 质子化胺。



实例:



【思考题 20-19】 写出前几页中出现过的形成苯甲酸乙酯和 N-甲基乙酰胺的酰基亲核取代机理。

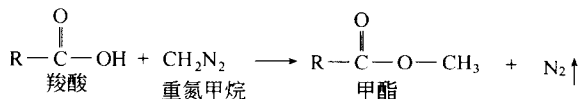
【思考题 20-20】 说出你将如何用酰氯作为中间体来合成:

(a) 从苯甲酸和苯胺合成 N-苯基苯酰胺 (PhCONHPh)

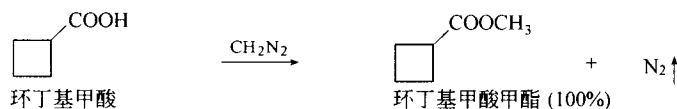
(b) 从丙酸和苯酚合成丙酸苯酯 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COOPh)

## 20-12 用重氮甲烷酯化

通过加入一种重氮甲烷的醚溶液, 羧酸可以非常简单地转变成它们的甲酯。惟一的副产物是氮气, 而且任何过量的重氮甲烷都可以被蒸掉。酯的提纯通常只要蒸干溶剂即可。在大部分情况下, 收率几乎是定量的。



实例:

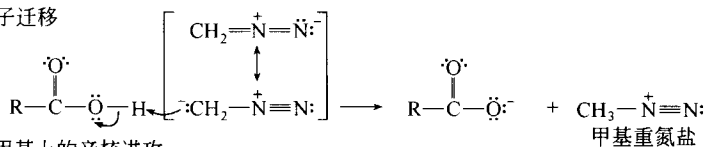


重氮甲烷是一种有毒、易爆炸的黄色气体, 它溶于醚中而且在醚溶液中使用是非常安全的。重氮甲烷与羧酸的反应可能涉及到酸性质子的迁移, 生成一种甲基重氮盐。这一重氮盐是优良的甲基化试剂, 它以氮气作为离去基团。

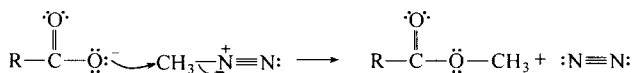
重氮甲烷经常被用来酯化那些作质谱分析的极性 or 活性化合物。举例来说, 可卡因的一种尿检中就可能用重氮甲烷来处理试样, 将它转变成苯酰芽子碱, 它是可卡因的主要尿代谢产物, 形成这样的挥发性甲酯可用于质谱分析。

### 机理 用重氮甲烷酯化

第一步: 质子迁移



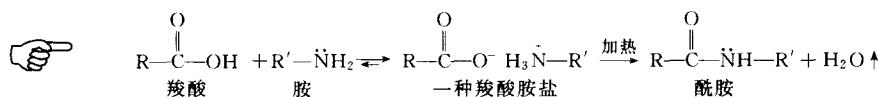
第二步: 在甲基上的亲核进攻



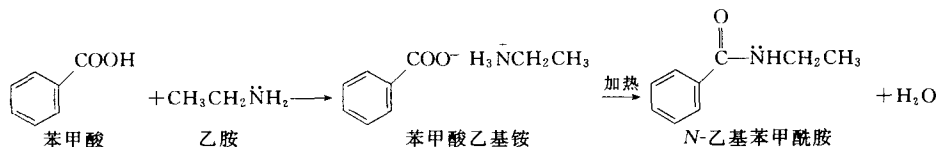
因重氮甲烷在量大的时候是危险的，它很少被用于工业或大规模的实验室反应。然而，甲酯的收率非常好，因此，重氮甲烷经常被用于高价值和精细品羧酸的小规模酯化。

## 20-13 酸和胺的缩合：酰胺的直接合成

酰胺也能从羧酸来直接合成，虽然酰氯过程使用了较温和的条件并且通常给出较好的收率。羧酸和胺的反应一开始生成一种羧酸胺盐。羧酸根离子是一种差的亲电试剂，而且铵离子不是亲核性的，因此，反应停在了这里。加热这一盐到 100℃ 以上可以赶走蒸气并形成酰胺。这种直接的合成方法是一种重要的工业方法，因为它可以避免制造酰氯所需的昂贵费用和危险的试剂。

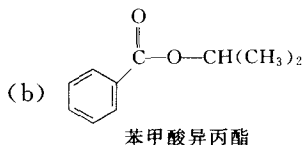


实例：



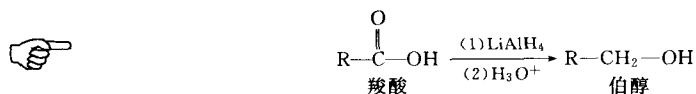
【思考题 20-21】 说明该如何合成下列化合物。

- (1) 使用苯甲酰氯和任何其他必需的试剂
- (2) 使用苯甲酸和任何其他必需的试剂

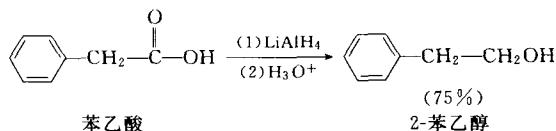


## 20-14 羧酸的还原

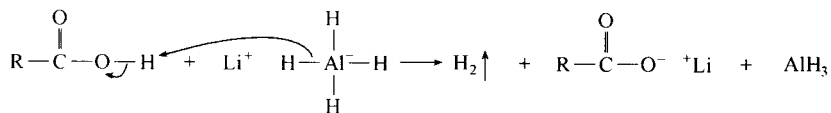
氢化铝锂 (LiAlH<sub>4</sub> 或 LAH) 可以还原羧酸成伯醇。醛是这一个还原的中间体，但是因它的还原比最初的酸更容易，所以它不能够分离出。



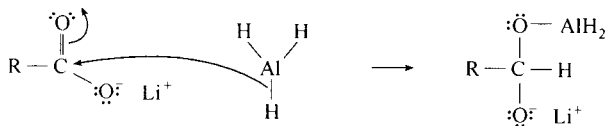
实例：



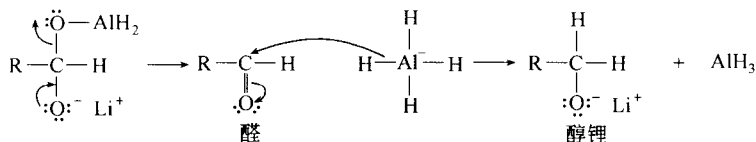
氢化铝锂是一种强碱，而且第一个步骤是酸发生脱质子，放出氢气，并且生成锂盐。



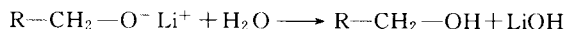
就机理的其他部分而言，有多种途径是可能的。在一种有可能的途径中， $\text{AlH}_3$  加成到了羧酸锂盐的羰基上。



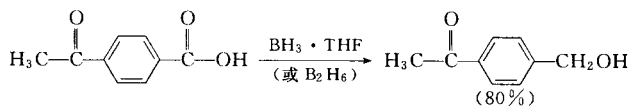
发生消除生成一种醛，它很快被还原为一种醇锂。



水被加到第二步骤中，使醇盐发生质子化生成伯醇。

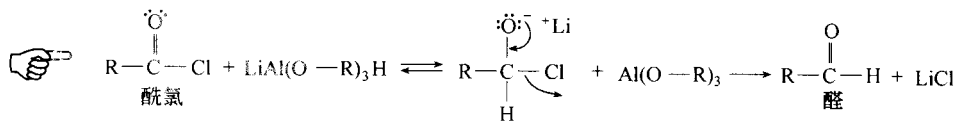


硼烷也可以还原羧酸成伯醇。硼烷（和 THF 的络合物，见第 8-7 节）与羧基的反应比与任何其他羰基官能团快。它通常给出优良的选择性，如下面的例子中所示的，这里的酮在不受影响的时候，羧酸则被还原了（ $\text{LiAlH}_4$  也会还原酮）。

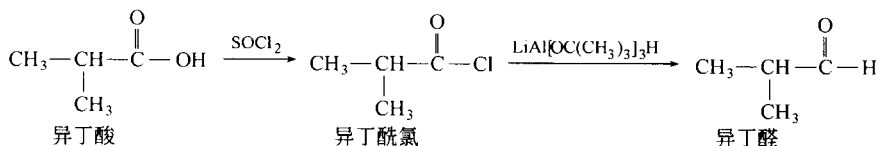


**还原成醛** 因醛对大多数还原剂的活性比羧酸高，所以羧酸还原成醛很困难。几乎任何能还原酸成醛的试剂也能还原醛成伯醇。所需要的是一种比醛活泼的羧酸衍生物。正如你可能猜到的，活泼的羧酸衍生物就是酰氯。

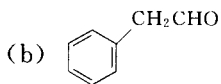
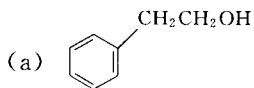
三(叔丁氧基)氢化锂铝  $\text{LiAl}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3\text{H}$  是一种比氢化铝锂弱的还原剂。因它们对氢化物离子的亲核加成是强活化的,所以它可以用来还原酰氯。在这些情况下,醛的还原比较慢并且容易分离出。



实例：

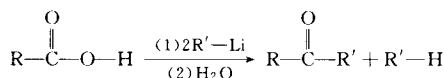


**[思考题 20-22]** 说出你将如何从适合的羧酸或羧酸的衍生物来合成下列化合物。

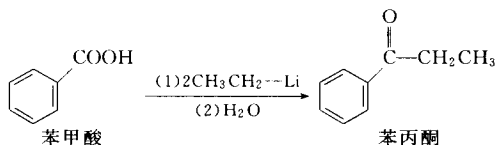


## 20-15 羧酸的烷基化形成酮

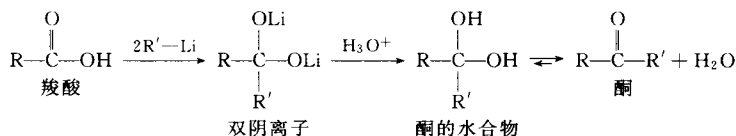
一种制备酮的普通方法中包括了羧酸与两份有机锂试剂发生的反应。这一反应在第 18-9 节中已经讨论过。



实例：



有机锂试剂的第一份只是去除酸上的质子。第二份则加成到羰基生成一种稳定的双阴离子。双阴离子发生水解（通过加水）生成酮的水合物。因酮是在一个分开的水解步骤中形成（而不是在有机锂存在下）的，所以没有观察到过烷基化情况。



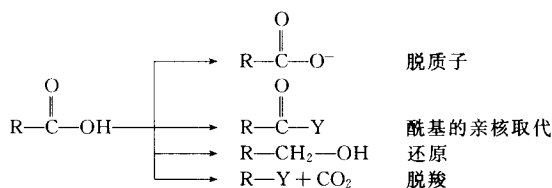
[思考题 20-23] 为在温和的酸性条件下，双阴离子转变为酮的反应提出一个机理。

[思考题 20-24] 说明下列酮如何能从指定的酸，使用任何必需的试剂，来合成得到。

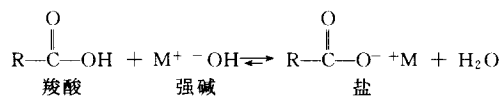
- 从丙酸到苯丙酮（两种方法，利用酸的烷基化并利用 Friedel-Crafts 酰基化）
- 从环己烷甲酸到甲基环己基酮

## 小结 羧酸的反应

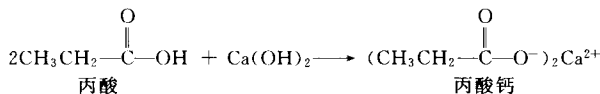
反应的一般类型



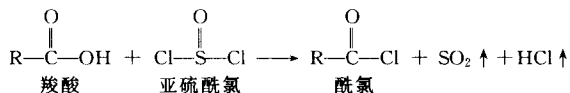
### 1. 成盐 (20-5 节)



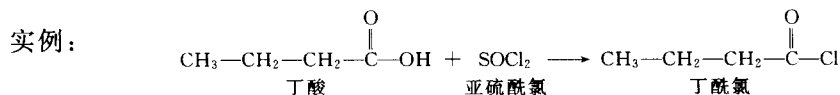
实例：



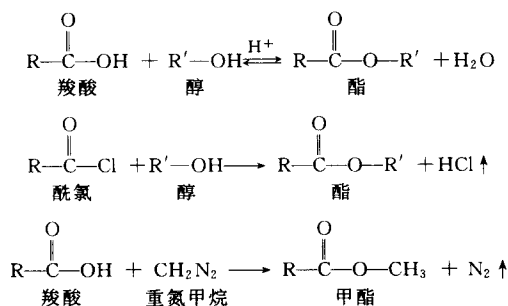
### 2. 转变成酰氯 (20-11 节)



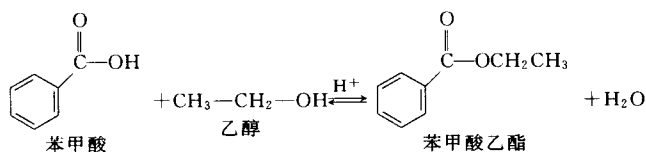




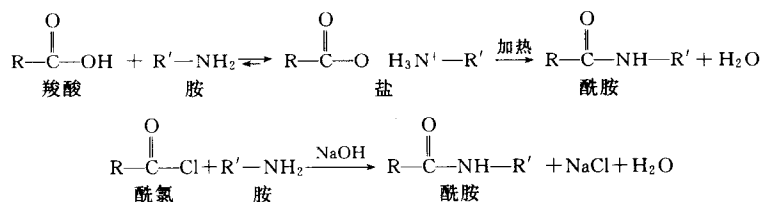
## 3. 转变成酯 (20-10 节、20-11 节和 20-12 节)



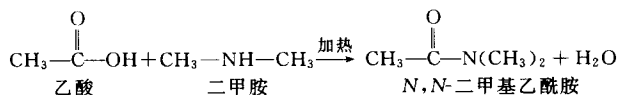
实例:



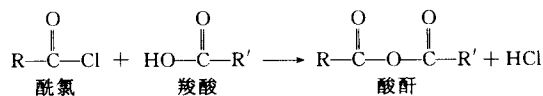
## 4. 转变成酰胺 (20-11 节和 20-13 节)



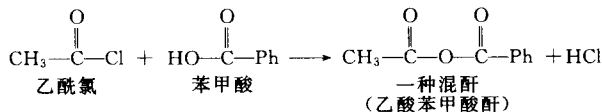
实例:



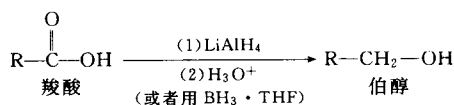
## 5. 转变成酸酐 (21-5 节)



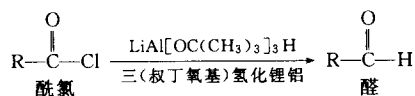
实例:



## 6. 还原成伯醇 (20-11 节和 20-14 节)



## 7. 还原成醛 (18-11 节和 20-14 节)



## 8. 烷基化生成酮 (18-9 节和 20-15 节)



化合物。羧酸盐通过酸和碱的反应形成。

### 第 20 章基本解题技巧

1. 能命名羧酸, 并且能根据它们的名称写出结构。
2. 能表示羧酸的酸性如何因它们的取代而改变。
3. 能比较羧酸和它们的盐的物理性质。
4. 能解释羧酸的 IR、UV、NMR 和质谱, 以及使用光谱信息推断结构。
5. 能说明该如何从醇和醛的氧化、Grignard 试剂的羧基化、腈的水解、烷基苯的氧化来合成羧酸。
6. 能说明以酰氯作为中间体, 羧酸如何能转变成酯和酰胺。能为这些酰基亲核取代提出机理。
7. 能给出 Fischer 酯化的机理, 并能说明平衡如何能促使朝向产品或反应物。
8. 能预测羧酸与下列试剂的反应产物并且给出合理的机理。
  - (a) 重氮甲烷
  - (b) 胺, 跟随着加热
  - (c) 氢化铝锂
  - (d) 过量烷基锂试剂

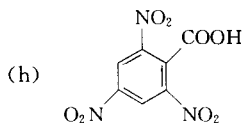
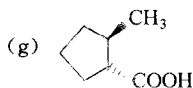
### 思考题

20-25 定义每个术语, 并且举出一个例子。

- |           |            |                |
|-----------|------------|----------------|
| (a) 羧酸    | (b) 羧酸根离子  | (c) 格氏试剂的羧基化   |
| (d) 酸离解常数 | (e) 酯      | (f) Fischer 酯化 |
| (g) 脂肪酸   | (h) 酰基亲核取代 | (i) 二羧酸        |
| (j) 羧酸盐   | (k) 酰氯     |                |

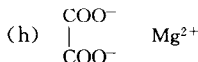
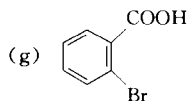
20-26 给出下列化合物的 IUPAC 命名。

- |  |   |
|--|---|
| (a) $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$                      | (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$     |
| (c) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHBrCOOH}$         | (d) $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COONa}$ | (f) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOOH}$                               |



20-27 给出下列化合物的普通命名。

- |  |   |
|--|---|
| (a) $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$      | (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$     |
| (c) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHBrCOOH}$         | (d) $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |
| (e) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COONa}$ | (f) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$             |



20-28 写出下列化合物的结构。

- |                                 |                  |         |
|---------------------------------|------------------|---------|
| (a) 乙酸                          | (b) 酞酸           | (c) 甲酸镁 |
| (d) 丙二酸                         | (e) 氯乙酸          | (f) 乙酰氯 |
| (g) 十一碳羧酸锌 (运动员用足粉)             | (h) 苯甲酸钠 (食品防腐剂) |         |
| (i) 氟乙酸钠 (化合物 1080, 一种有争论的土狼毒药) |                  |         |

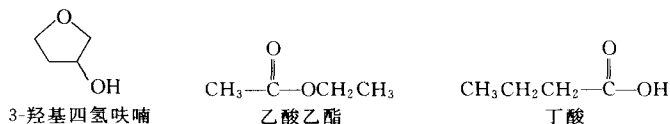
20-29 在每对化合物中, 谁是比较强的碱?

- (a)  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  或  $\text{ClCH}_2\text{COO}^-$  (b) 乙炔钠或乙酸钠 (c) 乙酸钠或乙醇钠

20-30 预测下列酸碱反应的产物 (如果任何的话)。

- (a) 乙酸 + 氨 (b) 酸 + 过量  $\text{NaOH}$  (c) 对甲苯甲酸 + 三氟乙酸钾  
(d)  $\alpha$ -溴代丙酸 + 丙酸钠 (e) 苯甲酸 + 苯酚钠

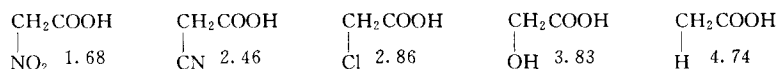
20-31 按沸点逐渐增加的次序排列下列同分异构体, 说出你排列的理由, 并且解释。



20-32 按酸性逐渐增加的次序排列每一组化合物。

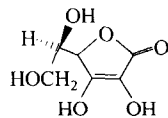
- (a) 苯酚, 乙醇, 乙酸 (b) 对甲苯磺酸, 乙酸, 氯乙酸  
(c) 苯甲酸, 邻硝基苯甲酸, 间硝基苯甲酸 (d) 丁酸,  $\alpha$ -溴代丁酸,  $\beta$ -溴代丁酸

20-33 你能从下列的化合物显示的  $\text{pK}_a$  值总结出什么结论?

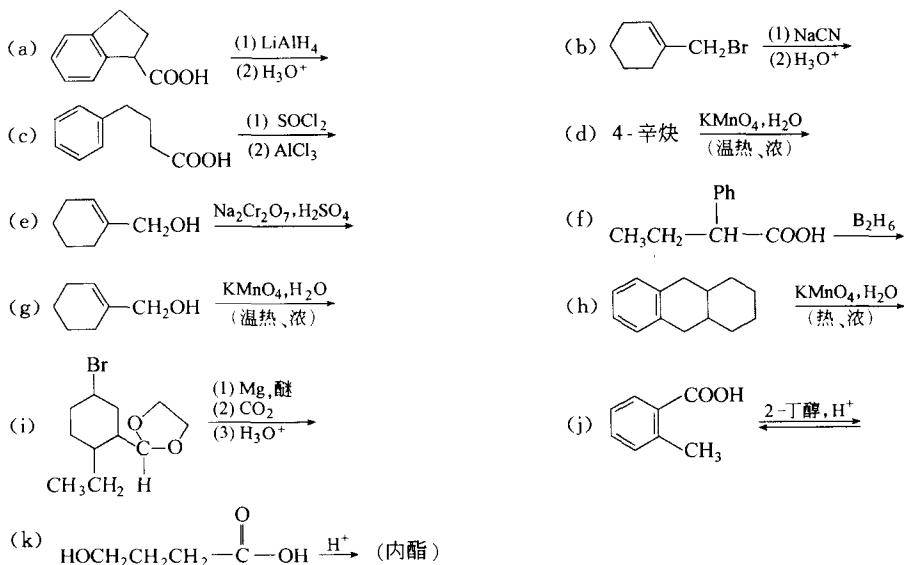


20-34 给出抗坏血酸 (维生素 C) 的结构:

- (a) 抗坏血酸是一种羧酸吗?  
(b) 把抗坏血酸 ( $\text{pK}_a = 4.71$ ) 的酸强度与乙酸作比较。  
(c) 预测抗坏血酸中哪一个质子是酸性最强的。  
(d) 写出在体内存在的抗坏血酸的形式 (水溶液, 酸碱值 = 7.4)。

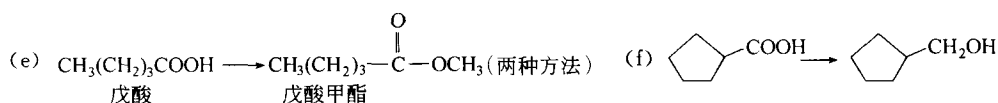


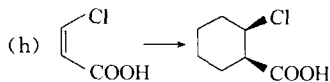
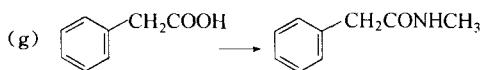
20-35 预测下列反应可能的产物。



20-36 说明你将如何有效地完成下列合成 (你可以使用任何必需的试剂)。

- (a) 反-1-溴-2-丁烯  $\rightarrow$  反-3-戊酸 (两种方法) (b) 3-己烯  $\rightarrow$  丙酸  
(c) 2-丁醛  $\rightarrow$  2-丁烯酸 (d) 己酸  $\rightarrow$  己醛

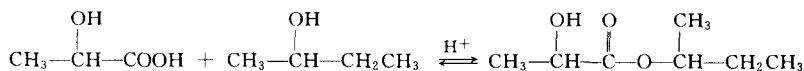




20-37 说明你将如何用分液漏斗的萃取来分离下列化合物的混合物。

苯甲酸      苯酚      苯甲醇      苯胺

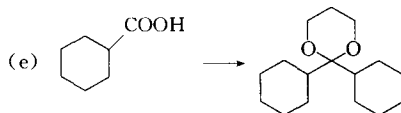
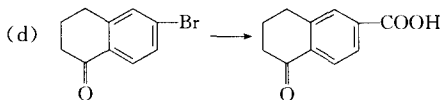
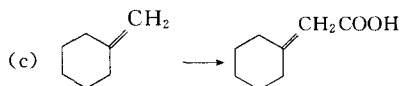
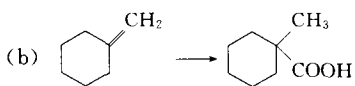
20-38 当纯的 (S)-乳酸用外消旋的 2-丁醇来酯化, 产物是 2-乳酸丁酯, 有下列的结构:



(a) 写出形成的两种立体异构体的三维空间结构, 在每个不对称碳原子上标出构型 (用对你可能有帮助的模式)。

(b) 推断你已经写出的两种立体异构体之间的关系。

20-39 说明你将如何完成下列多步合成。

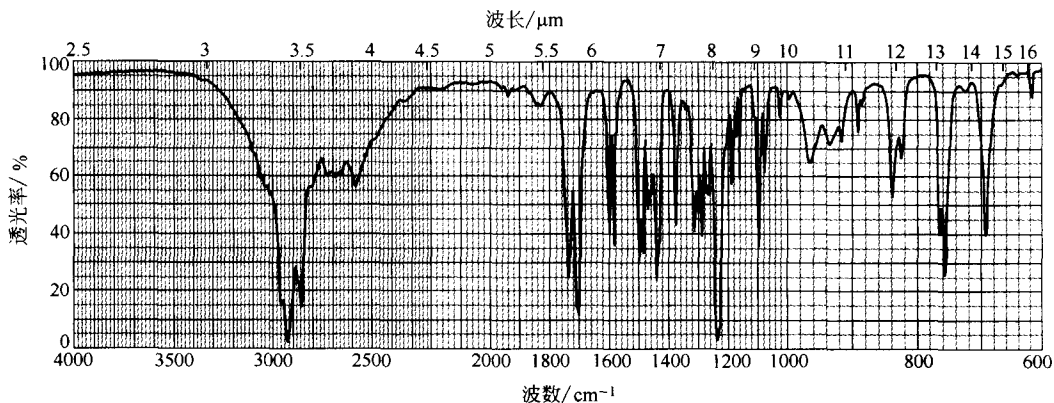
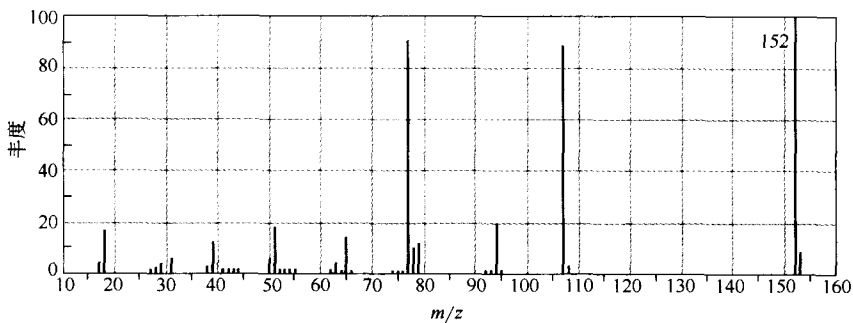


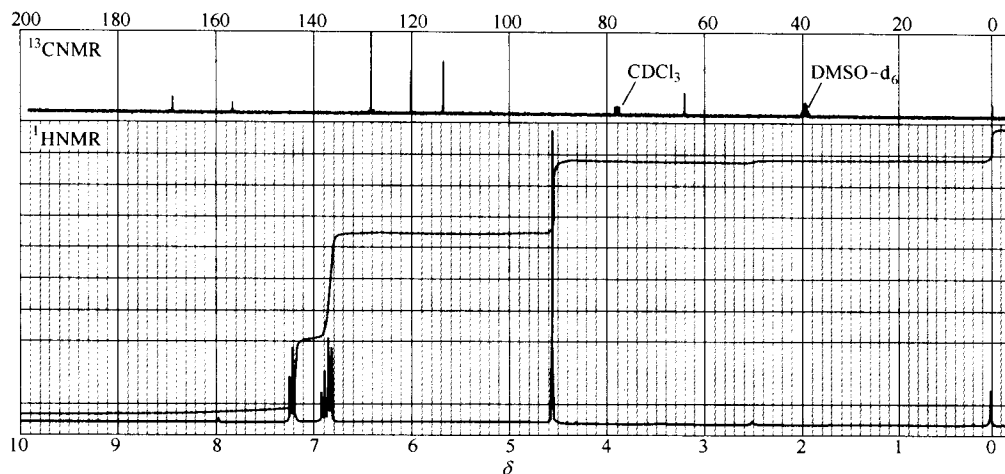
20-40 一个有机化合物提供了如下 IR、NMR 和质谱。

(a) 单独考虑每种波谱, 说出从波谱显现出分子的什么特性。

(b) 推测化合物的结构, 并说明你的结构如何适合光谱数据。

(c) 解释为什么一个重要的信号从质子 NMR 光谱中失去了。





20-41 在微量酸存在下,  $\delta$ -羟基戊酸形成了一个环状的酯(内酯)。

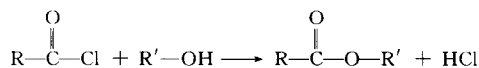


$\delta$ -羟基戊酸

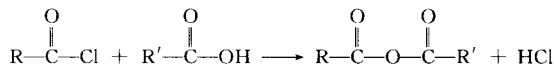
(a) 给出内酯——叫做  $\delta$ -戊内酯的结构。

(b) 为  $\delta$ -戊内酯的形成提出一个机理。

20-42 我们已经见到过酰氯与醇发生反应形成酯。



酰氯也与另外的羧酸分子发生反应。产物是一个酸酐。



酸酐

提出苯甲酰氯( $\text{PhCOCl}$ )和乙酸发生反应的机理, 并且写出生成酸酐的结构。

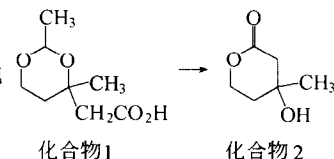
20-43 一位学生合成了如右侧所示的化合物1。为提纯化合物, 他把它萃取进入碱的水溶液中然后酸化溶液来质子化酸, 以便他可以把它萃取回到醚中。当他蒸干醚的时候, 他发现产品已经完全转变为化合物2。

(a) 化合物1中形成环的官能团是什么? 在化合物中2呢?

(b) 在化合物中有多少个碳原子? 在化合物中2呢? 其他碳原子跑到哪里去了?

(c) 什么时候发生反应的: 当学生加碱的时候, 还是加酸的时候?

(d) 为化合物1到化合物2的转变提出一个机理。



20-44 羧酸的相对酸性(并且可以推断它们的羧酸根离子的稳定性)已经被用来比较取代基的给电子和吸电子的性质。这些研究在区分对化合物和离子起稳定作用的诱导和共轭效应方面是特别有用。有一些例子。

(a) 苯基在芳香族亲电取代中是一种中等的邻、对位定位基。苯基芳香族亲电取代中是给电子的还是吸电子的?

(b) 苯乙酸的  $\text{p}K_a$  是 4.31, 表明苯基乙酸是一种比乙酸强的酸。在苯基乙酸的电离中, 苯基是给电子的还是吸电子的? 你如何解决出现的矛盾?

(c) 4-甲氧基苯甲酸是一种比苯甲酸弱的酸, 但是甲氧基乙酸是一种比乙酸强的酸。解释这一出现的矛盾。

(d) 甲基通常是给电子的, 而丙酸是一种比乙酸弱的酸。然而 2,6-二甲基苯甲酸是一个比苯甲酸强

的酸，2,6-二甲基苯酚是一种比酚较弱的酸。解释这些奇怪的实验结果。

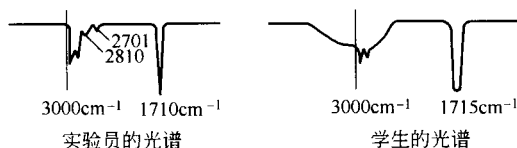
- 20-45 (一个真实的故事) 有机化学实验员准备了未知物“酮和醛”的实验，把两滴液体未知物滴加到试管中并且在试管中保存了一些天，直到用到它们的时候。然而，对未知物中的一个，每位学生都鉴别错了。这一个未知物是从一瓶标为“庚醛”的瓶中取出来的。实验员做了一个瓶中液体的 IR 光谱，并且发现在  $1710\text{cm}^{-1}$  左右有尖的羰基伸缩振动，而且在  $2710\text{cm}^{-1}$  和  $2810\text{cm}^{-1}$  左右有小的尖峰。

学生们抱怨他们的谱图在  $2710\text{cm}^{-1}$  或  $2810\text{cm}^{-1}$  没有出现峰，但是有一个中心超过  $3000\text{cm}^{-1}$  区域的宽吸收，并且有一个在  $1715\text{cm}^{-1}$  左右的羰基峰。他们也坚持他们的试样是溶于稀的氢氧化钠溶液的。

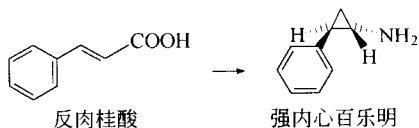
(a) 鉴别实验员瓶子中的化合物和学生试管中的化合物。

(b) 解释实验员的光谱和学生的结果之间的差别。

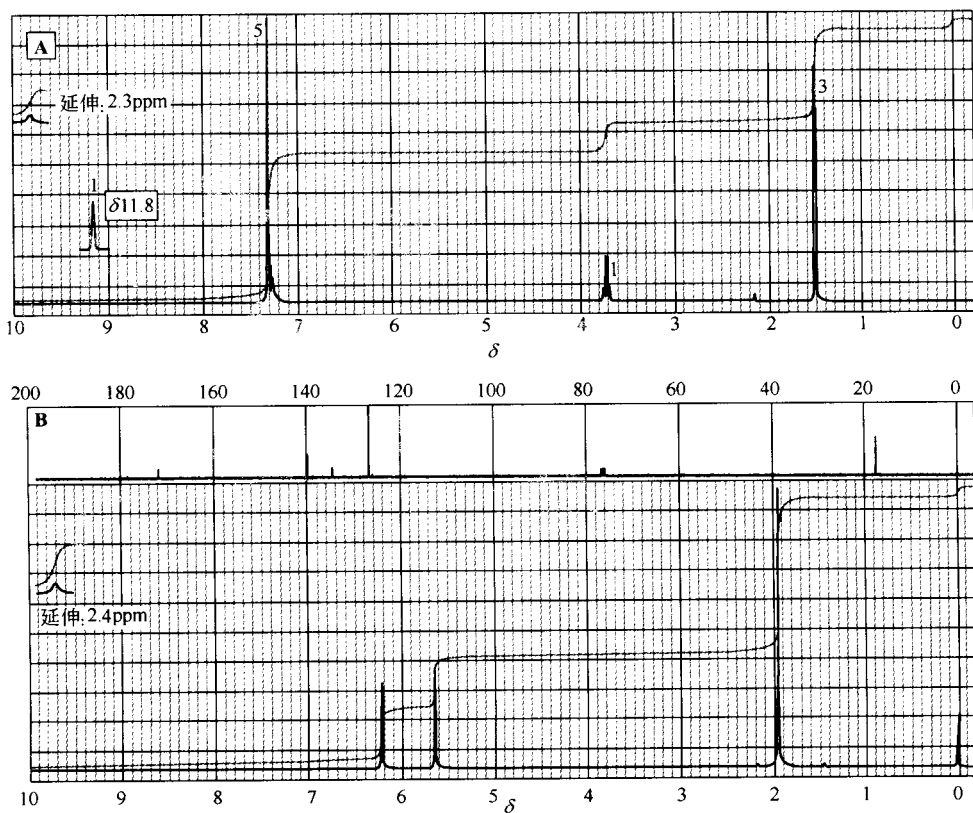
(c) 建议这一个误会如何能在将来被避免。

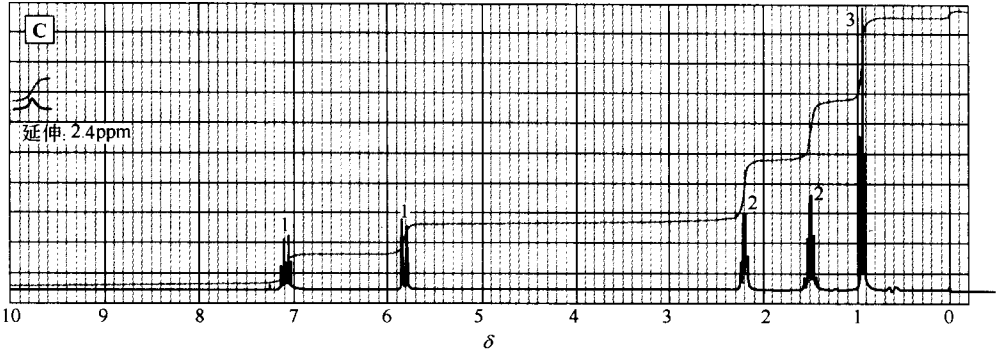


- 20-46 抗抑郁的药强内心百乐明是一种在环丙烷环上有氨基的伯胺。说明你将如何将反式肉桂酸转变成强内心百乐明 (提示：环丙基是一个差的  $\text{S}_{\text{N}}2$  底物，像一个叔基团。考虑能用叔烷基来制造伯胺的反应)。



- 20-47 下面的 NMR 谱分别对应分子式  $\text{A}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2)$ 、 $\text{B}(\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2)$  和  $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2)$  的化合物。提出结构，并说明它们如何与被观察的吸收一致。

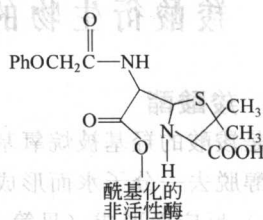






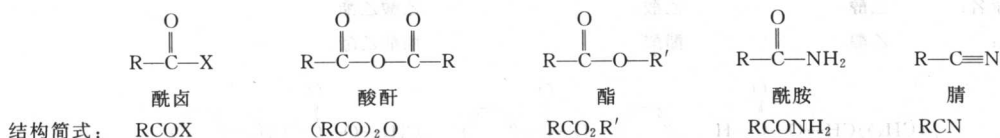
# 第 21 章

## 羧酸衍生物



### 21-1 导言

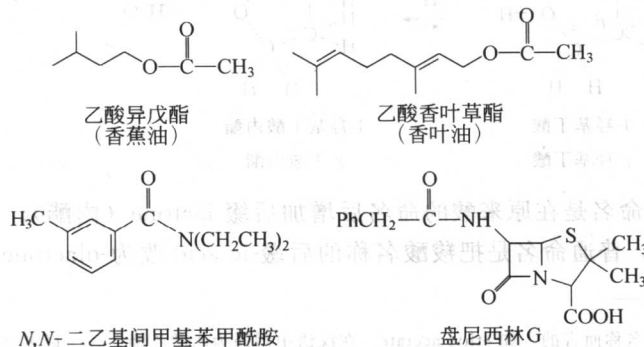
羧酸衍生物是一类含有可以通过简单的酸水解或碱水解而产生羧酸官能团的化合物。最重要的羧酸衍生物是酯、酰胺和腈。酰卤与酸酐也属于羧酸衍生物，尽管我们常把它们看作是母酸的活化形式而不是另一类完全不同的化合物。



有机化学的许多发展都涉及到羧酸衍生物的制造和使用。蛋白质即是由酰胺官能团键合而来的，化学家已经合成出一些可以效仿蛋白质某些特殊性质的酰胺类物质，例如：制造登山绳所用的尼龙就是一种合成的酰胺类物质。它是模仿某种蜘蛛网材料而制成的。另外，所有盘尼西林和先锋霉素都是酰胺类物质。而这些物质都是自然产生的抗生素、抗生剂的扩展。

和酰胺一样，在自然界和化学工业中，酯也很普遍。动物的脂肪和植物油都是酯的混合物，像蜂蜡和琼脂都是蜡状的酯。植物常常因为含有不同的酯而使其果实和花具有不同的气味和味感。除了使合成酯具有一定的味感、气味或润滑性外，化学家还合成出了很多的聚酯，例如在服装中使用的涤纶聚酯纤维和在磁带中使用的聚酯胶片。

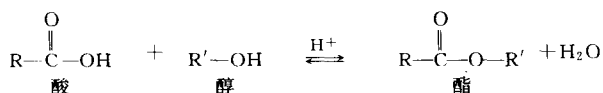
下面所示是一些自然界中存在的酯和酰胺类物质。乙酸异戊酯可使成熟的香蕉具有特殊的气味，乙酸香叶草酯存在于玫瑰、天竺葵和很多花类的油中。 $N,N$ -二乙基间甲基苯甲酰胺 (DE-ET) 是最好的驱虫剂之一，盘尼西林 G 是一种使现代医学发生革命性变化的抗生素。



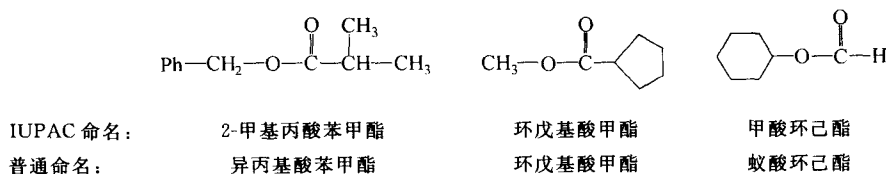
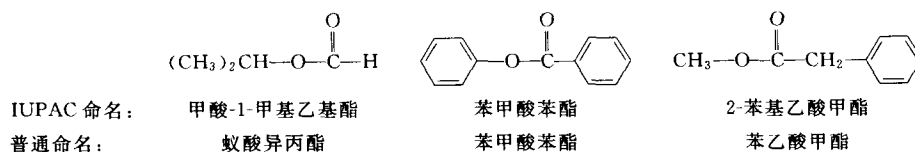
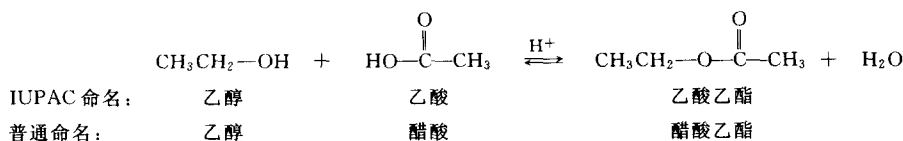
## 21-2 羧酸衍生物的结构和命名

### 21-2A 羧酸酯

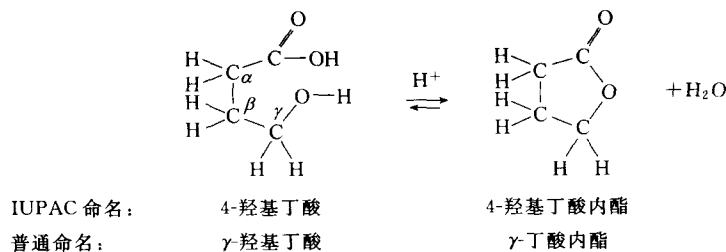
酯是羧酸的羟基被烷氧基（—OR）取代后生成的衍生物。一分子酯可由一分子羧酸和一分子醇脱去一分子水而形成。我们已经知道酯可由酸和醇通过费歇尔酯化（Fischer esterification）反应而形成（见第 20-10 节）



酯的名称由合成该酯所需的两种原料的名称组成。第一个词源自于醇的烷基部分，第二个词源自于羧酸的羧基部分<sup>❶</sup>。酯的 IUPAC 命名即由烷基部分和羧基部分的 IUPAC 名称衍生而来，普通命名则分别来源于其普通名称。下面是一些酯的 IUPAC 命名和普通命名。



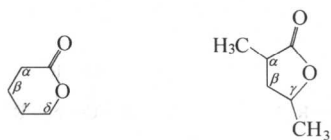
**内酯** 环状酯即为内酯。一个开链的含有羟基的酸，其羟基和羧基作用可以形成内酯。



内酯的 IUPAC 命名是在原来酸的命名后增加后缀 lactone（内酯）。内酯的普通命名比 IUPAC 命名更常用，普通命名是把羧酸名称的后缀 -ic acid 改为 -olactone，用希腊字母表明

❶ 此说是针对其英文名称而言的，如 ethyl acetate。在汉语中则译为乙酸乙酯。——译者注

成环羟基所连的碳原子的位置, 取代基按照其所处的母体酸取代基来命名。



IUPAC 命名: 5-羟基戊酸内酯

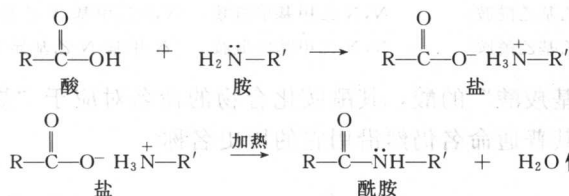
4-羟基-2-甲基戊酸内酯

普通命名:  $\delta$ -戊内酯

$\alpha$ -甲基- $\gamma$ -戊内酯

## 21-2B 酰胺

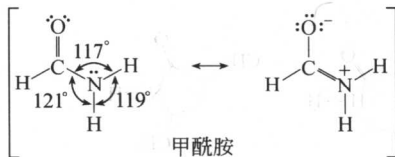
酰胺类化合物是由羧酸和氨或者胺合成的, 酸和胺类化合物发生反应生成羧酸铵盐, 当这种盐被加热到  $100^{\circ}\text{C}$  以上时, 就会放出水, 同时生成酰胺。



这种简单的酰胺结构显示出氮原子上有一对非成键电子。和其他的胺类化合物不同, 酰胺只是一个弱碱。我们认为酰氨基是中性的。高浓度的强酸才能将酰胺质子化, 而且质子化作用发生在酰基氧原子上而不是氮原子上, 这种酰胺没有碱性, 可以通过把酰胺想像为普通的共振杂化结构以及碳氮双键结构来解释。



这种共振描述正确地预测了平面结构的酰胺中氮原子是  $\text{sp}^2$  杂化的, 它可以和羰基碳原子形成  $\pi$  键。例如, 甲酰胺就像烯烃一样, 有一个平面构结构。C—N 键拥有部分双键的特征, 并且其旋转能垒为  $18\text{kcal/mol}$  ( $75\text{kJ/mol}$ )。

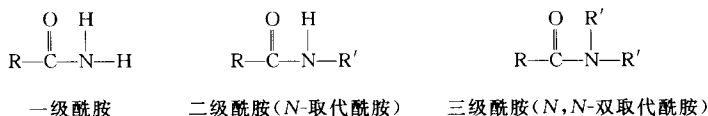


许多局部麻醉剂属于酰胺。此类药物的代表——利多卡因, 就是最常用的一种。

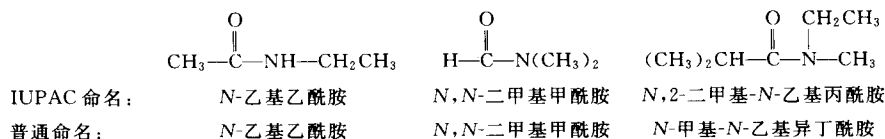


形如  $\text{R}-\text{CO}-\text{NH}_2$  的酰胺被称为一级酰胺, 因为它只有一个碳原子和酰胺的氮原子相连。酰胺中的氮原子若再和一个烷基相连 ( $\text{R}-\text{CO}-\text{NHR}'$ ), 则被称为二级酰胺或  $\text{N}$ -取代

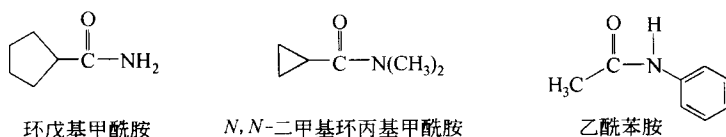
酰胺，若氮和两个烷基化合物相连 ( $R-CO-NR'_2$ )，则被称为三级酰胺或 *N,N*-双取代酰胺。



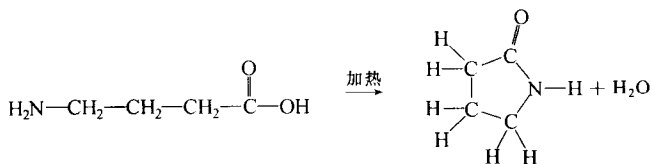
命名一级酰胺时，首先写出相应酸的命名，去除后缀 *ic acid* 或 *oic acid*，再添加后缀 *amide*。命名二级酰胺和三级酰胺时，将 *N* 上的烷基按取代基命名，并用“*N*-”前缀标明取代基的具体位置。



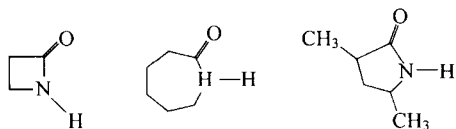
对于被命名为“烷基羧酸”的酸，其酰胺化合物的命名对应于“烷基酰胺”。有些酰胺化合物，像乙酰苯胺，其普通命名仍然沿用它的历史名称。



**内酰胺** 环状酰胺称做内酰胺。内酰胺由氨基酸形成，是氨基酸的氨基与羰基结合形成的一种酰胺。内酰胺的命名和内酯一样，通过在原来酸的后面加上后缀 *lactam*。内酰胺的普通命名，是直接将相应酸的普通命名中的 *-ic acid* 变成 *-olactam*。



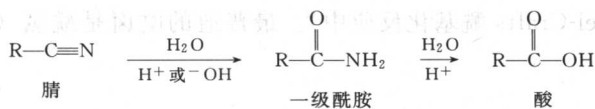
IUPAC 命名:	4-氨基丁酸	4-丁内酰胺
普通命名:	$\gamma$ -氨基丁酸	$\gamma$ -丁内酰胺



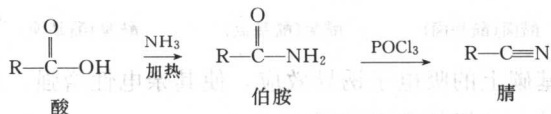
## 21-2C 腈

腈中含有氰基，即  $\text{C}\equiv\text{N}$ 。尽管腈不含有羧基中的羰基，它们仍然被定义为羧酸衍生物。因为它水解能形成酸并且能通过酰胺脱水来合成。

水解成酸



由酸合成



腈基中的碳原子和氮原子都是  $sp$  杂化，并且  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$  的键角为  $180^\circ$ （线性）。腈的结构类似于端炔，只不过腈中氮原子有一对孤对电子，区别于炔上的氢。图 21-1 对丙腈和丙炔的结构做了比较。

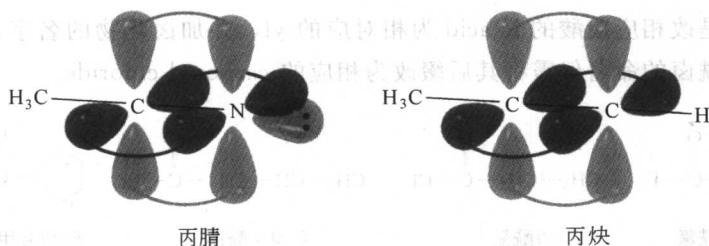
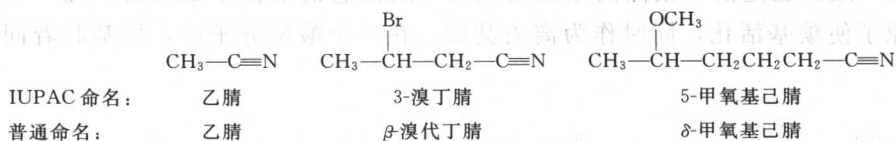


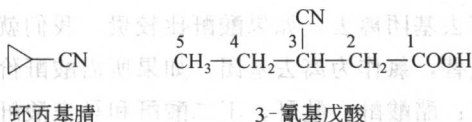
图 21-1 丙腈和丙炔（甲基乙炔）的电子结构对比；两种化合物中，叁键的端基原子均为  $sp$  杂化，键角均为  $180^\circ$ ；腈基 N 原子的  $sp$  轨道上的一对孤对电子，与端炔上的氢原子相对应

尽管腈在氮原子上有一对孤对电子，但它的碱性非常弱。一个典型腈的  $pK_b$  大约是 24，需要高浓度的无机酸才能把腈质子化。对其碱性弱的解释是：腈中的孤对电子存在于  $sp$  杂化轨道上， $s$  轨道的成分占 50%。 $sp$  轨道靠近原子核，电子被束缚得很牢固，反应活性相对较弱。

腈的系统命名是从羧酸命名法衍生而来的。其 IUPAC 命名是由链烷烃的命名加上后缀-nitrile 得来。普通命名是将相应酸的普通命名的-ic acid 改为后缀-onitrile。



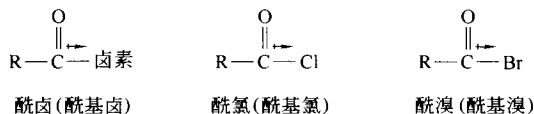
如果某些羧酸以烷基羧酸的形式命名，其相应的腈被命名为对应的烷基并加后缀-carbonitrile（腈）。 $-\text{C}\equiv\text{N}$  基团也可以被看作取代基-cyano group（氰基）。



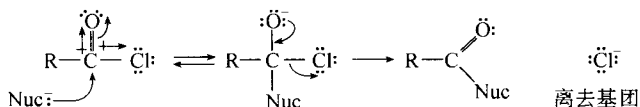
## 21-2D 酰卤

酰卤又称做酰基卤化物，是一类活性衍生物，常被用来合成其他的羧基化合物如酯、酰

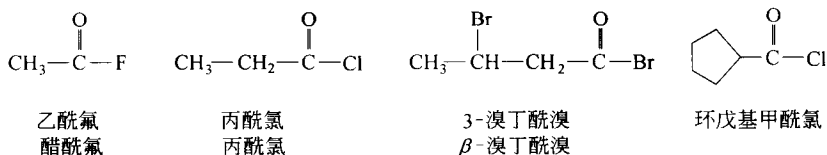
胺和酰基苯（在 Friedel-Crafts 酰基化反应中）。最普通的酰卤是酰氯（酰基氯），并且我们经常用酰氯作例子。



酰卤中卤原子在羰基碳上的吸电子诱导效应，使其亲电性增强，并使羰基上亲核取代反应的活性增加。卤离子是一个好的离去基团。

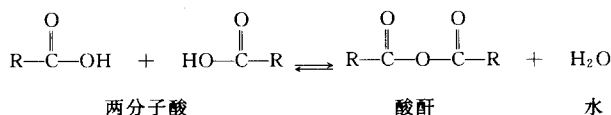


酰卤的命名是改相应羧酸的 *ic acid* 为相对应的 *-yl*，并加卤化物的名字。对那些以烷基命名的羧酸，酰卤的命名仅需将其后缀改为相应的 *-carbonyl chloride*。

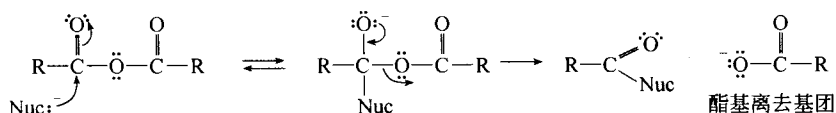


## 21-2E 酸酐

“酐”一词的意思是“无水”。两分子的羧酸失去一分子的水，可形成一分子的酸酐。一分子的酸酐加上一分子的水可再产生两分子的羧酸。

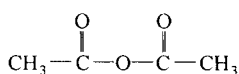
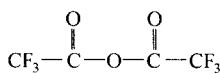


和酰卤类似，酸酐也是活性很高的羧酸衍生物，虽然它的活性不如酰氯。在一个酰氯分子中，氯原子使羰基活化，同时作为离去基团。在一个酸酐分子中，酯基起着同样的作用。

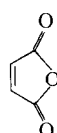
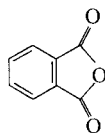


酸酐的 1/2 部分作为离去基团离去，如果酸酐比较贵，我们就用酸酐为原料制备其衍生物，而用更有效的酰氯代替，氯作为离去基团。如果所需酸酐价廉而且确实可用，酸酐仍是首选。一些常用的酸酐有：醋酸酐、酞酐、丁二酸酐和马来酸酐。二酸常形成环酐，尤其是当能够形成五元环或六元环时。

酸酐的系统命名很简单，只要把其普通命名和 IUPAC 命名（罕用）中的“酸”改为“酸酐”即可，下面给出了一些常用酸酐的名称。

(缩写为  $\text{Ac}_2\text{O}$ )

(缩写为 TFAA)



IUPAC 命名:

乙酸酐

三氟乙酸酐

1, 2-苯甲二酸酐 2-丁烯二酸酐

普通命名:

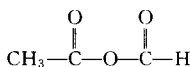
醋酸酐

三氟醋酸酐

酐酐

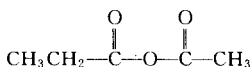
马来酸酐

两种不同的酸形成的酸酐叫混合酸酐, 它的命名分别用单个酸来命名。



IUPAC 命名:

甲乙酐



三氟乙酸丙酸酐

普通命名:

蚁酸醋酸酐

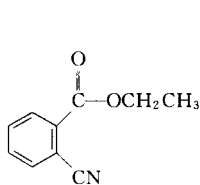
三氟醋酸丙酸酐

## 21-2F 多官能团化合物的命名

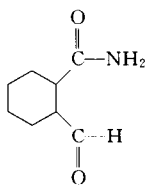
我们所学的各种官能团, 在多官能团化合物中哪一个官能团是“主要”的, 哪个官能团在命名时要看作取代基等, 并不总是一目了然。在选择主要官能团作为母体命名时, 我们按以下先后顺序选择:

酸 &gt; 酯 &gt; 酰胺 &gt; 腈 &gt; 醛 &gt; 酮 &gt; 醇 &gt; 胺 &gt; 烯 &gt; 炔

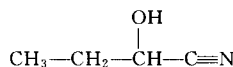
表 21-1 简要说明了这些先后顺序, 用后缀形式表示主要官能团, 用前缀形式表示取代基。下面这些例子说明在命名多官能团化合物时官能团的优先级。



邻氰基苯甲酸乙酯



2-醛基环己基甲酰胺



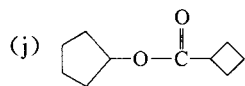
2-羟基丁腈

表 21-1 多官能团命名

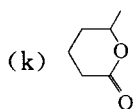
官能团	母体官能团命名	取代基命名	官能团	母体官能团命名	取代基命名
	母体官能团优先级依次降低			母体官能团优先级依次降低	
羧基	羧酸	羧基 <sup>①</sup>	氨基	胺	氨基
酯基	酯	烷氧羰基 <sup>①</sup>	烯基	烯	烯基
酰氨基	酰胺	酰氨基 <sup>①</sup>	炔基	炔	炔基
氰基	腈	氰基	烷基	烷	烷基
醛基	醛	甲酰基	醚基		烷氧基
酮基	酮	氧代	卤化物		卤
醇基	醇	羟基			

① 不常用。

[思考题 21-1] 命名下列羧酸衍生物, 如果可能, 同时给出 IUPAC 命名和普通命名。

(a)  $\text{PhCOOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (b)  $\text{PhOCHO}$ (c)  $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$ (d)  $\text{PhNHCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (e)  $\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ (f)  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CN}$ (g)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COBr}$ (h)  $\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$ (i)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOCHO}$ 

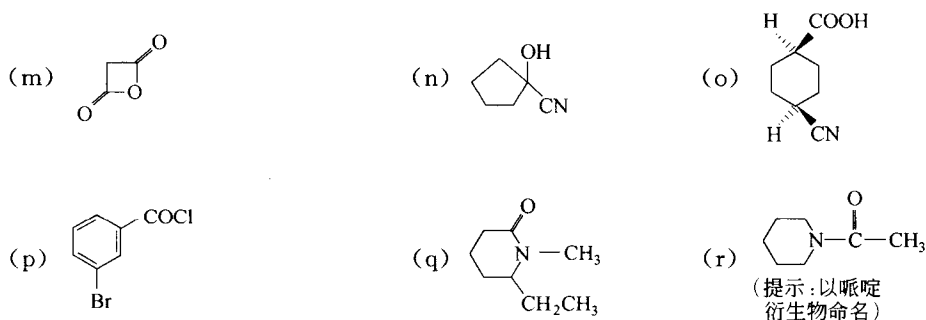
(j)



(k)



(l)



## 21-3 羧酸衍生物的物理性质

### 21-3A 沸点和熔点

图 21-2 是简单羧酸衍生物的沸点与相对分子质量关系。以正烷烃为基准。我们观察到酯与酰氯的沸点与分子量相近的直链烷烃的沸点相近，这些羧酸衍生物含有强极性的羰基，但羰基的极性对沸点的影响很小（见 18-4 节）。

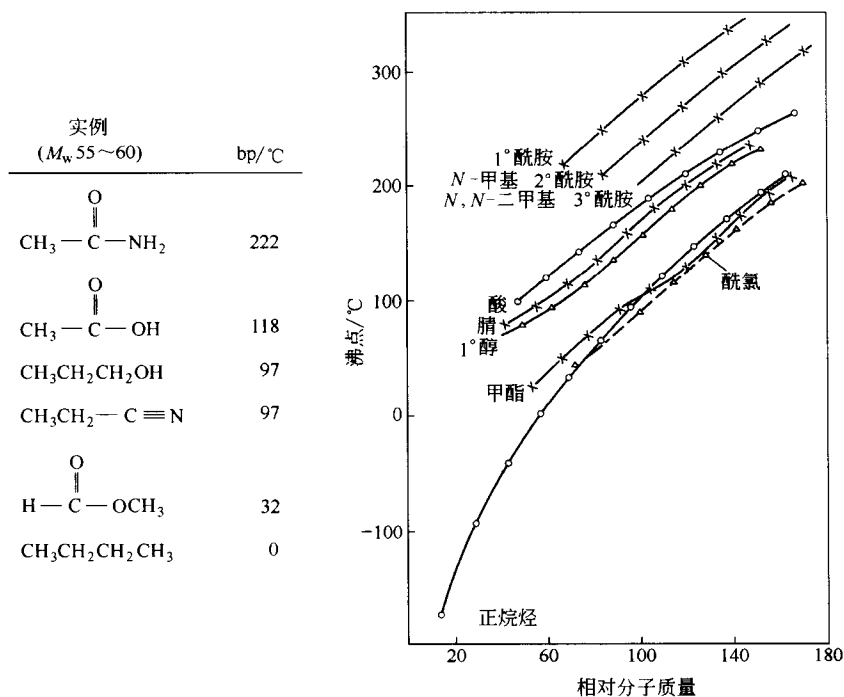
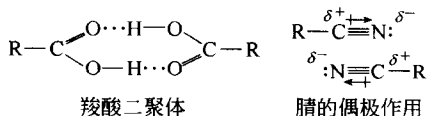


图 21-2 羧酸衍生物的沸点与相对分子质量关系，以醇和直链烷烃作参照

羧酸在液态时形成很强的氢键，结果使其沸点升高，那些稳定的氢键二聚物有很高的分子量和沸点。和分子量相近的酯和酰氯相比，腈也有较高的沸点，导致这种结果的原因是由于相邻氰基之间存在着强偶极作用。





与分子量相近的羧酸衍生物比较, 酰胺有着令人惊讶的高沸点和高熔点。一级酰胺和二级酰胺的结构中有着很强的氢键结合, 如图 2-13 所示。共振结构显示氧上有部分负电荷, 氮上有部分正电荷。由于氮的正电荷对 N—H 键的极化, 使 H 有很强的亲电性。负电荷氧上的孤对电子强烈倾向于与极性 N—H 键的氢形成氢键。

纯的三级酰胺缺少 N—H 键, 所以它们不能形成氢键 (虽然它们是优良的氢键的接受体)。然而, 它们的沸点仍然很高, 接近于那些分子量相近的羧酸。图 21-3 显示出两个分子之间是怎样通过强烈的吸引作用而达到稳定的液态的。蒸发时要破坏这种排列, 所以沸腾需要很高的温度。

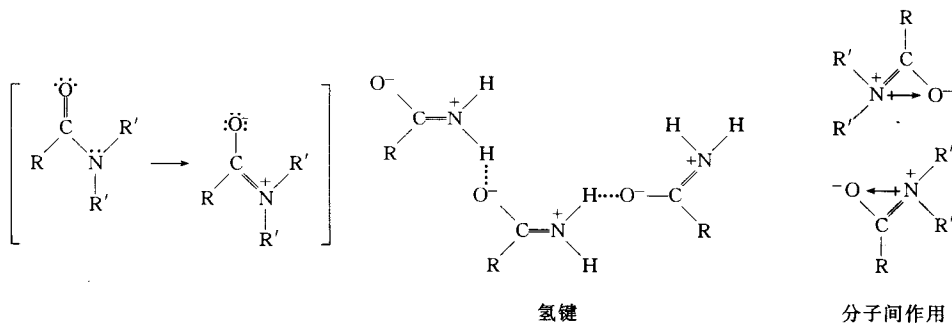
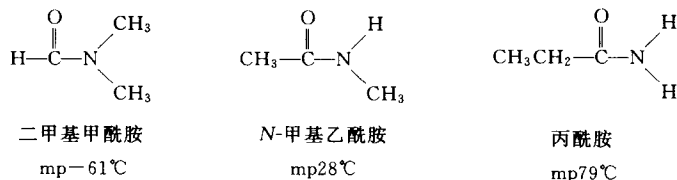


图 21-3 酰胺的共振结构显示的强极性特性; 氢键和偶极作用使液态稳定, 导致沸点升高

一级酰胺和二级酰胺中的强烈氢键作用导致了它的异乎寻常的高熔点。例如: N-甲基乙酰胺 (二级酰胺, 一个 N—H 键) 的熔点为 28℃, 比其同分异构体二甲基甲酰胺 (三级酰胺, 没有 N—H 键) 的熔点 (−61℃) 高 89℃。丙酰胺由于能形成两个氢键, 熔点为 79℃, 比它的异构体二级酰胺 N-甲基丙酰胺的熔点高大约 50℃。



### 21-3B 溶解度

羧酸衍生物 (酯、酰氯、酐、腈、酰胺) 能溶解在常见的有机溶剂中, 诸如: 醇、乙醚、氯化烷和芳香烃类。然而, 酰氯和酐不能用于亲核性溶剂如水和醇中, 因为它们会与这些溶剂发生反应, 许多较小的酯、酰胺及腈在水中有一定的溶解度 (表 21-2), 因为它们的高极性, 使得它们具有和水形成氢键的能力。

酯、三级酰胺和腈经常用作有机反应的溶剂, 因为它们能提供一个极性反应介质, 而没有 O—H 键或 N—H 键基团等供给质子或作为亲核基团。乙酸乙酯是一个中等极性的溶剂, 其沸点为 77℃, 可以很方便地从反应混合物中蒸发除去。乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF) 和二甲基丙酰胺是强极性溶剂, 可像水一样使溶质离子化, 但没有 O—H 键或 N—H 键等

反应性基团。这三种溶剂可与水互溶，因此经常和水混合作混合溶剂。

表 21-2 酯、酰胺、腈在有机反应中作为溶剂的情况

化 合 物	化合物名称	熔点/℃	沸点/℃	水 溶 性
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	乙酸乙酯	-83	77	10%
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺(DMF)	-61	153	易溶
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺(DMA)	-20	165	易溶
$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{N}$	乙腈	-45	82	易溶

## 21-4 羧酸衍生物的光谱分析

### 21-4A 红外光谱

在红外光谱中，不同类型的羰基化合物在不同位置有特殊的强吸收峰。因此，红外光谱经常被用来检测和区分这些羧酸衍生物。表 21-3 概括了羰基官能团的红外特征吸收峰。在第

表 21-3 羰基物的典型红外吸收峰

官能团	频 率	备 注
酮	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} \quad \text{C}=\text{O}, 1710\text{cm}^{-1}$	共轭则频率下降,反之则上升
酸	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH} \quad \text{C}=\text{O}, 1710\text{cm}^{-1}$ $\text{O}-\text{H}, 2500\sim 3500\text{cm}^{-1}$	共轭则下降 宽峰, C-H 伸展峰上
酯	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}' \quad \text{C}=\text{O}, 1735\text{cm}^{-1}$	共轭则下降,反之则上升
酰胺	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}' \quad \text{C}=\text{O}, 1640\sim 1680\text{cm}^{-1}$ $\text{N}-\text{H}, 3200\sim 3500\text{cm}^{-1}$	若为 $\text{RO}-\text{CO}-\text{NH}_2$ , 则有两尖峰 若为 $\text{RO}-\text{CO}-\text{NHR}'$ , 则有一尖峰
酰氯	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl} \quad \text{C}=\text{O}, 1800\text{cm}^{-1}$	高频率
酸酐	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} \quad \text{C}=\text{O}, 1800\text{cm}^{-1} \text{ 和 } 1750\text{cm}^{-1}$	双峰
腈	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \quad \text{C}\equiv\text{N}, 2200\text{cm}^{-1}$	$2200\text{cm}^{-1}$ 以上

12 章中, 我们把约  $1710\text{cm}^{-1}$  处的峰作为简单酮类、醛类的特征峰与酸进行了比较。附录 2 列出了一些更详细的红外特征频率。

**酯** 酯羰基的吸收峰出现在较高频率处, 约  $1735\text{cm}^{-1}$ 。除了一些有张力的环酮, 很少有别的官能团能在此区域内有强吸收。酯还在  $1000\sim 1200\text{cm}^{-1}$  处有 C—O 单键伸缩吸收峰。但很多其他分子在此也有吸收。我们不能把该吸收峰作为酯是否存在的依据, 但可以在某些情况下寻找它。

共轭作用能降低羰基的伸缩频率, 共轭酯的吸收峰出现在  $1710\sim 1725\text{cm}^{-1}$  之间, 这很容易与简单酮类混淆。在这一区域内有强的羰基吸收峰, 同时在  $1610\sim 1640\text{cm}^{-1}$  处有共轭 C=C 吸收峰, 表明有共轭酯的存在。比较图 21-4 中辛酸乙酯和苯甲酸甲酯的光谱图, 即可看出这些区别。

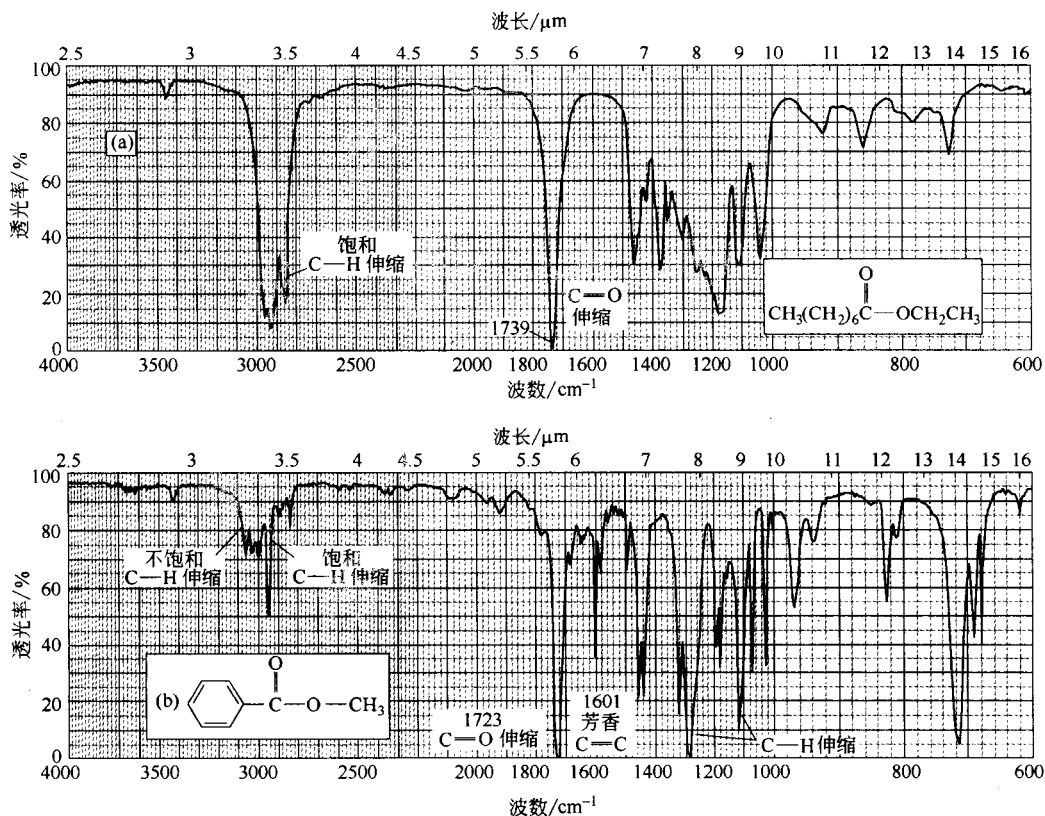
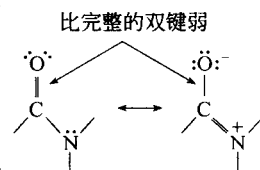


图 21-4 辛酸乙酯 (a) 和苯甲酸甲酯 (b) 的红外谱图, 简单酯的羰基的伸缩振动频率在  $1735\text{cm}^{-1}$  左右, 共轭酯在  $1710\sim 1725\text{cm}^{-1}$  之间

**[思考题 21-2]** 除醛基和羧酸官能团外, 苯甲酸甲酯谱图中还有哪些官能团在  $1723\text{cm}^{-1}$  有吸收峰?

**[思考题 21-3]** 在辛酸乙酯和苯甲酸甲酯的红外谱图上指出 C—O 单键伸缩吸收峰。

**酰胺** 简单的酰胺比羧酸衍生物有更低的羰基拉伸频率, 一般在大约  $1640\sim 1680\text{cm}^{-1}$  处有吸收 (通常是相邻双峰), 这种低频吸收与酰胺的共振结构一致, 酰胺羰基 C=O 的双键成分比一个完全的双键要小, 因为它不像一个简单酮或羧酸中的羰基



基那么强，酰胺中  $\text{C}=\text{O}$  有更低的拉伸频率。

一级酰胺和二级酰胺含有  $\text{N}-\text{H}$  键，在  $3200\sim 3500\text{cm}^{-1}$  的区域能产生吸收。这些吸收与醇类的宽  $\text{O}-\text{H}$  吸收在同一区域，但酸胺的  $\text{N}-\text{H}$  吸收峰通常更尖锐。一级酰胺 ( $\text{R}-\text{CO}-\text{NH}_2$ ) 中有两个  $\text{N}-\text{H}$  键，故在  $3200\sim 3500\text{cm}^{-1}$  区域有两个尖吸收峰。二级酰胺 ( $\text{R}-\text{CO}-\text{NHR}'$ ) 中只有一个  $\text{N}-\text{H}$  键，在光谱的  $\text{N}-\text{H}$  吸收区域中只出现一个峰。三级酰胺 ( $\text{R}-\text{CO}-\text{NR}'_2$ ) 中没有  $\text{N}-\text{H}$  键，故不会出现  $\text{N}-\text{H}$  吸收峰。

图 12-13 (a) 是丁酰胺的红外吸收光谱图。注意在  $1630\sim 1660\text{cm}^{-1}$  处是羰基的拉伸强吸收， $3350\text{cm}^{-1}$ 、 $3180\text{cm}^{-1}$  处是两个  $\text{N}-\text{H}$  键的拉伸吸收峰。

**内酯和内酰胺** 没有张力的内酯 (环酯) 和内酰胺 (环酰胺) 在酯和酰胺的特征频率处有吸收。环张力增加，则羰基的吸收频率亦相应增加。请回忆五元环酮或更小的环酮使得羰基拉伸频率增加的情景 (见第 18-5A 节)。图 21-5 显示了环的张力对内酯和内酰胺的  $\text{C}=\text{O}$  键拉伸频率的影响。

$\delta$ -戊内酯	$\gamma$ -丁内酯	$\beta$ -丙内酯	$\delta$ -戊内酰胺	$\gamma$ -丁内酰胺	$\beta$ -丙内酰胺
$1735\text{cm}^{-1}$	$1770\text{cm}^{-1}$	$1800\text{cm}^{-1}$	$1670\text{cm}^{-1}$	$1700\text{cm}^{-1}$	$1745\text{cm}^{-1}$
无张力	中等张力	强张力	无张力	中等张力	强张力

图 21-5 内酯和内酰胺中环张力对羰基拉伸频率的影响

**腈** 红外光谱中，腈类的  $\text{C}\equiv\text{N}$  的特征拉伸吸收出现在大约  $2200\text{cm}^{-1}$  处。这个吸收与炔的  $\text{C}\equiv\text{C}$  吸收有两个本质的区别：腈类的吸收频率通常比  $2200\text{cm}^{-1}$  稍高 (在  $2200\text{cm}^{-1}$  左侧)，而炔类的吸收频率通常低于  $2200\text{cm}^{-1}$ ；腈的吸收通常较强，因为其  $\text{C}\equiv\text{N}$  叁键的极性比炔的  $\text{C}\equiv\text{C}$  叁键的极性强。

图 12-14 是丁腈的红外光谱。注意  $2249\text{cm}^{-1}$  处是叁键的拉伸强吸收。己腈 (化合物 3，第 12-12 节) 的红外光谱中， $2246\text{cm}^{-1}$  处是  $\text{C}\equiv\text{N}$  的拉伸吸收峰。

**酰卤和酸酐** 酰卤和酸酐不会作为未知的化合物而单独存在；但是它们通常被用作试剂和中间体，而红外光谱能确认酸是否已经完全转变为酰氯或酸酐。酰氯的羰基的拉伸振动发

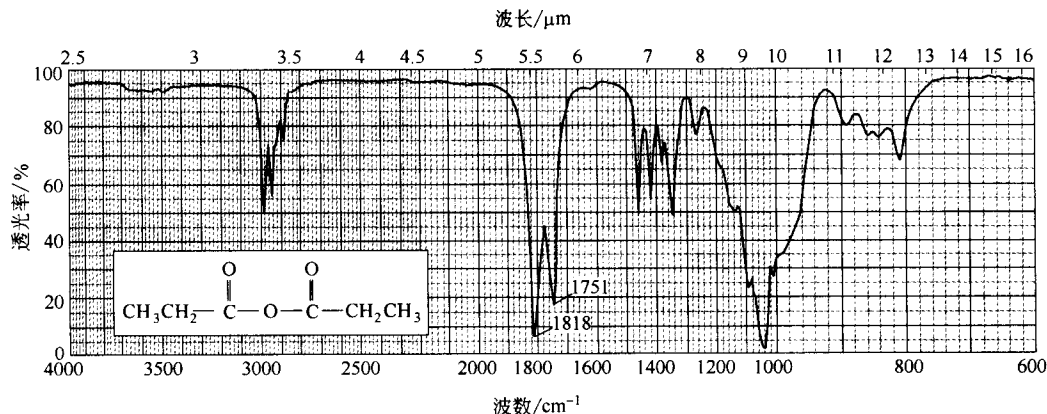


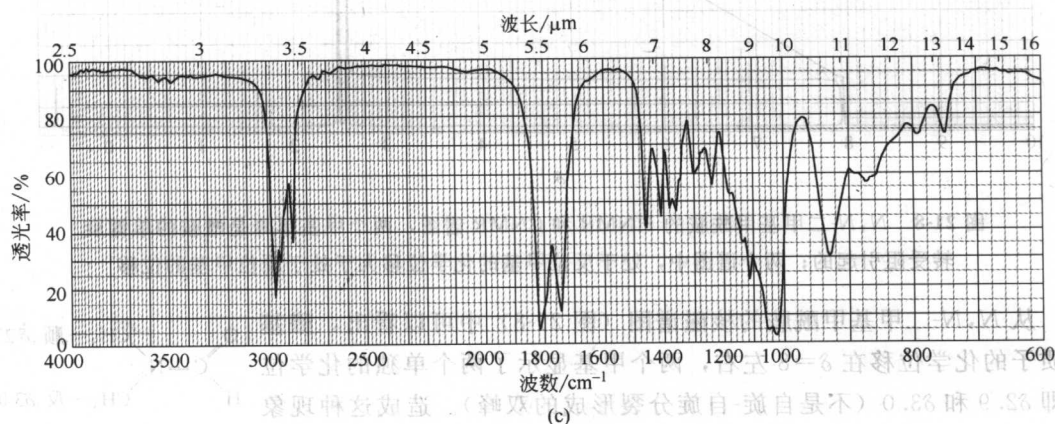
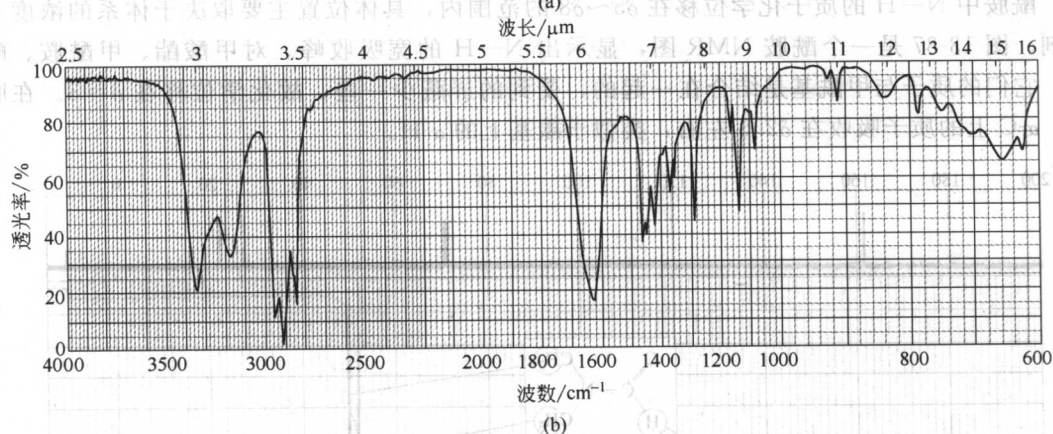
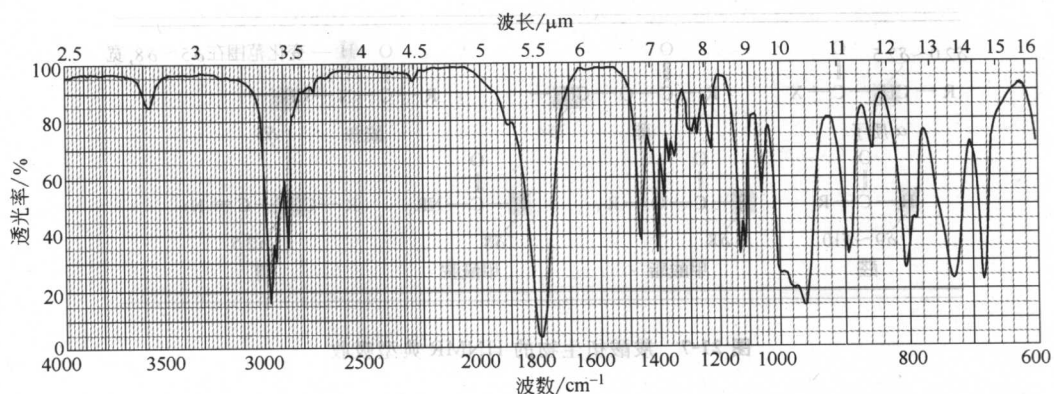
图 21-6 丙酐的红外光谱图， $1818\text{cm}^{-1}$  和  $1751\text{cm}^{-1}$  处是羰基的拉伸吸收峰

生在高频, 大约在  $1800\text{cm}^{-1}$  处。

酸酐的羰基能给出两个拉伸吸收峰, 一个是在  $1800\text{cm}^{-1}$  左右, 另一个是在  $1750\text{cm}^{-1}$  处。图 21-6 是丙酐的光谱图, 图中可以看到羰基在  $1818\text{cm}^{-1}$  和  $1751\text{cm}^{-1}$  处的两个吸收峰。

**解题提示** 表 21-3 列出了标准的吸收(峰)的信息, 可用来判断未知羧酸衍生物的官能团。

**[思考题 21-4]** 下面的红外谱图可能包括羧酸、酯、酰胺、腈、酰基氯或酸酐。根据所给的每一个光谱, 确定其官能团, 并列你得出结论时使用的特征频率。



## 21-4B 核磁共振

羧酸衍生物的核磁共振是对红外光谱的一个补充,在大多数情况下,红外光谱给出官能团的信息,而核磁共振则给出烃基的信息。在许多情况下,红外光谱与核磁共振的联用将提供足够的信息来判断某物质的结构。

**HNMR** 质子的化学位移在羧酸衍生物中很类似于酮、醛、醇、胺(图 21-7)。例如,羰基中  $\alpha$  质子的吸收发生在  $\delta 2.0$  和  $\delta 2.5$  处,羰基是酮、醛、酸、酯或酰胺的一部分。酯类中由醇部分衍生的质子,以及酰胺中由胺部分衍生的质子,其光谱吸收很类似于它们衍生物的原母体中的醇和酯的质子。

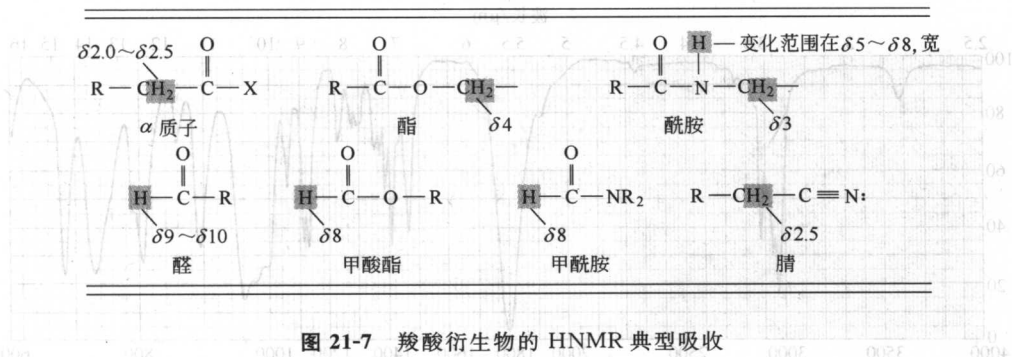


图 21-7 羧酸衍生物的 HNMR 典型吸收

酰胺中 N—H 的质子化学位移在  $\delta 5 \sim \delta 8$  的范围内,具体位置主要取决于体系的浓度及溶剂。图 13-37 是一个酰胺 NMR 图,显示出 N—H 的宽吸收峰。对甲酸酯、甲酰胺、醛等,它们的质子与甲酰基是结合在一起的,受到的屏蔽少一些,故化学位移在  $\delta = 8$ 。在腈中, $\alpha$ -C 上的质子吸收在  $\delta 2.5$  左右,类似于羰基上的  $\alpha$ -H。

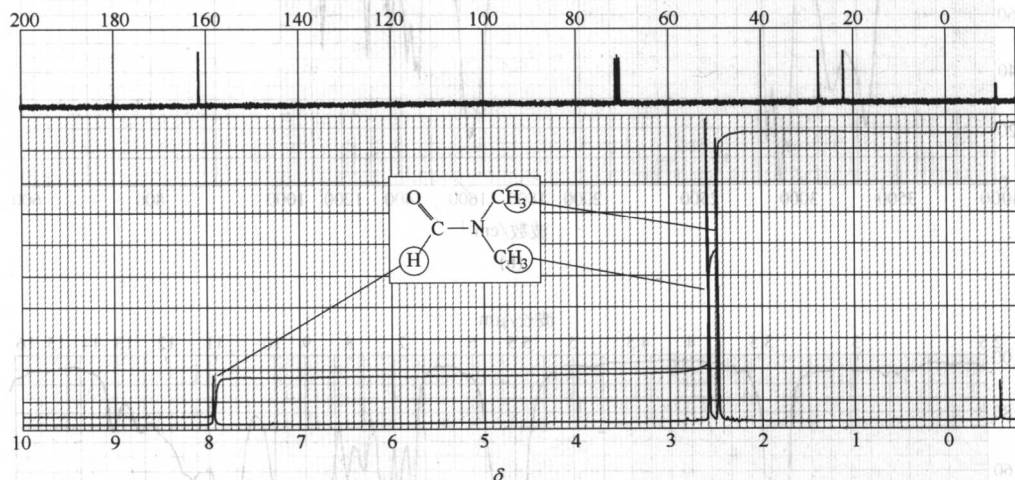
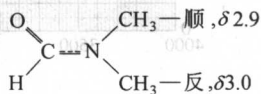


图 21-8  $N,N$ -二甲基甲酰胺的 HNMR 和 CNMR 谱图,两个甲基单峰是酰胺的单键旋转受阻引起的;两个谱图中,处于反位甲基的化学位移大于处于顺位甲基的位移

从  $N,N$ -二甲基甲酰胺的核磁谱图(图 21-8)中可以看出,羰基上质子的化学位移在  $\delta = 8$  左右,两个甲基显示了两个单独的化学位移即  $\delta 2.9$  和  $\delta 3.0$  (不是自旋-自旋分裂形成的双峰)。造成这种现象



的主要原因在于酰胺键旋转运动的受阻, 顺式和反式的两个甲基转换缓慢导致了 NMR 图中的现象。

**CNMR** 羧酸衍生物中羰基碳原子的化学位移在 170~180 之间, 略大于醛和酮羰基的化学位移。 $\alpha$ -C 原子的吸收在 30~40 之间。由于是  $sp^3$  杂化, 酯的烷氧基中和氧相连的 C 的吸收在 60~80 之间, 而在酰胺中和 N 相连的 C 的吸收则在 40~60 之间, 在腈中氰基碳的吸收在 120 左右。

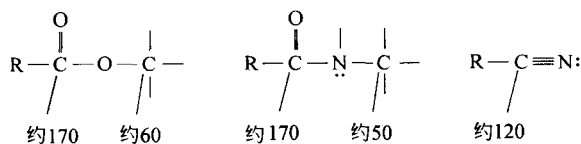
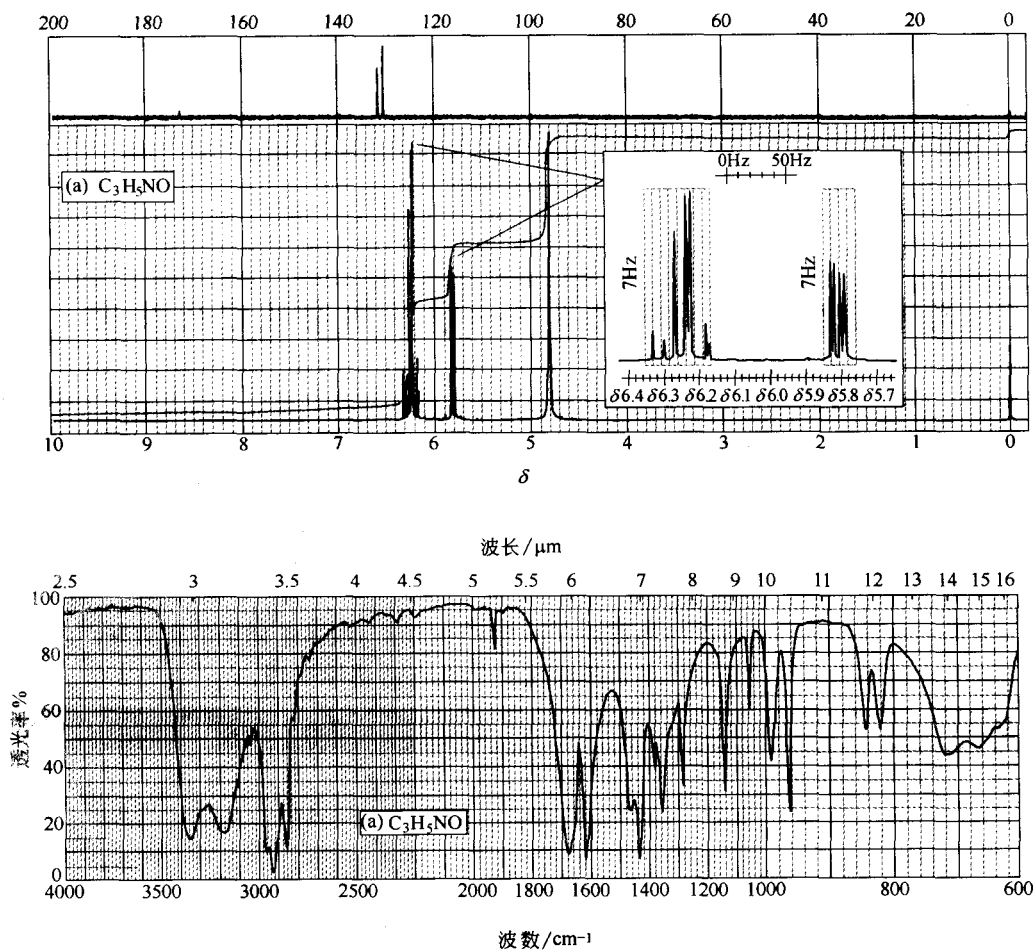
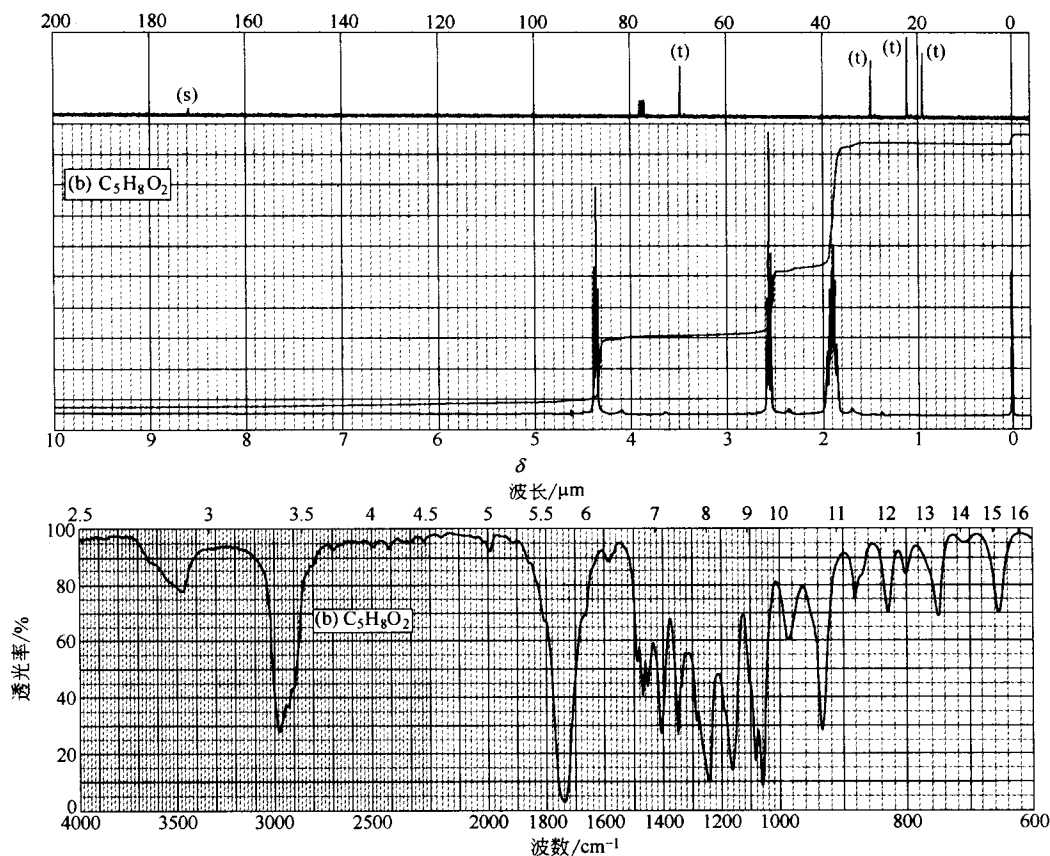


图 21-8 是 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 的碳核磁共振谱。羰基碳的吸收在 160 让。很明显, 顺式与反式甲基的吸收分别为 31 和 36。

**[思考题 21-5]** 依据每一个红外 (IR) 和核碳共振 (NMR) 光谱, 判断未知化合物的结构。并解析化合物结构与光谱的对应情况。

(a)  $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$  (b)  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$

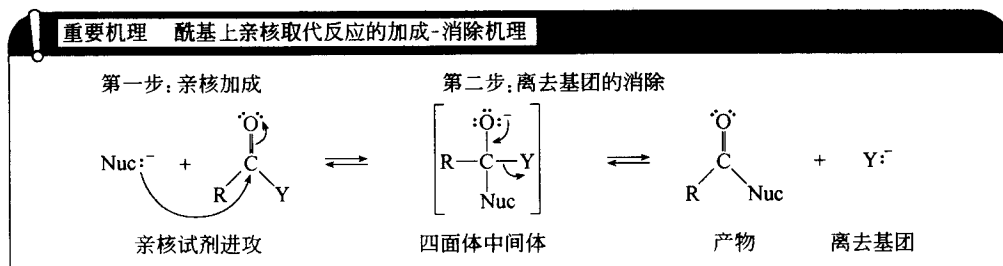




## 21-5 羧酸衍生物之间的转换——酰基的亲核取代反应

**前言** 在酸、碱条件下，羧酸衍生物可以和大多数亲核试剂反应。这类反应大多数属于酰基的亲核取代反应。这类反应有着相似的反应机理，在每种情况下，亲核试剂加成到羰基上，形成一个四面体形的中间体，离去基团离去后再形成羰基。经过这一加成-消除过程，亲核试剂取代了离去基团。在下面的几节中，我们将讨论一些关于这类反应的例子。首先讨论在碱性条件下的反应，然后讨论在酸性条件下的反应。在每个例子中，我们会注意到每一个反应都遵循着相似的加成-消除机理。

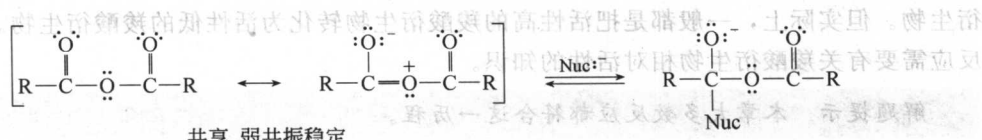
酰基的亲核取代也叫做酰基转换反应，因为亲核试剂与酰基基团上的离去基团发生了交换，下面是在碱性条件下广义的酰基亲核取代反应的加成-消除机理。







酐的共振稳定性与酯相似，但其稳定性由两个羰基共享，每个羰基的稳定性都低于酯。



共享, 弱共振稳定

羧酸衍生物的转化

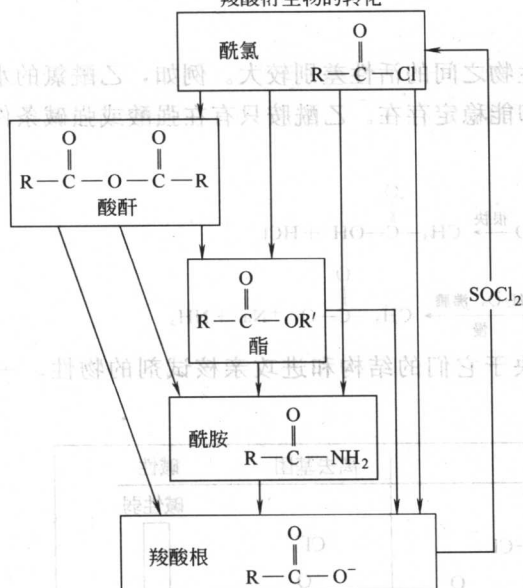


图 21-9 活性高的衍生物很容易转化成活性低的衍生物；

一般认为，从高活性的  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$  到低活性的

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}$  转化中， $\text{Z}^-$  和  $\text{H}-\text{Z}$  是酰基亲核取代的亲核试剂

酰氯的共振稳定性很弱，故其十分活泼。

一般地，我们很容易实现由高活性衍生物到低活性衍生物的酰基亲核取代反应。所以，酰氯很容易转化为酸酐、酯或者酰胺。酸酐很容易转化为酯或酰胺。酯很容易转化为酰胺，但是酰胺只能水解成酸或者羧酸阴离子（在碱性条件下）。图 21-9 用图的形式总结了这些转化。注意二氯亚砷（ $\text{SOCl}_2$ ）把酸转化成了它的最活泼的衍生物，即酰氯（第 20-11 节）。

酰氯是活性最高的羧酸衍生物，所以它能很容易地转化成其他一些羧酸衍生物。酰氯和羧酸（或它们的盐）反应形成酐。酸中的两个氧原子之一能攻击酰氯中强亲电子性的羰基形成四面体中间体，然后失去氯离子和一个质子形成酸酐。

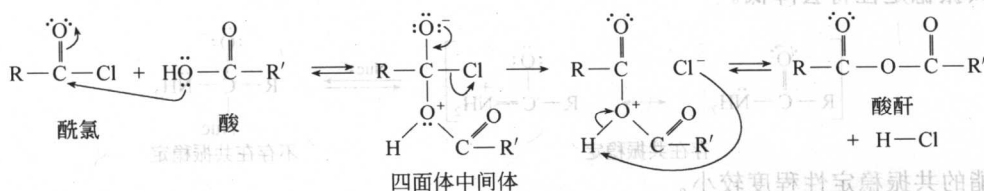
**解题提示** 这部分的所有机理都是不同的酰基亲核试剂的加成-消除机理。你应该能够写出这些机理而不用去记忆。

#### 机理 酰氯转化成酸酐

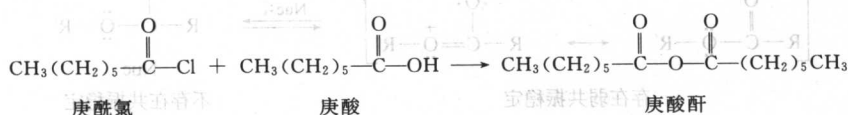
第一步：亲核加成

第二步：离去基团的消除

第三步：失去质子



实例：



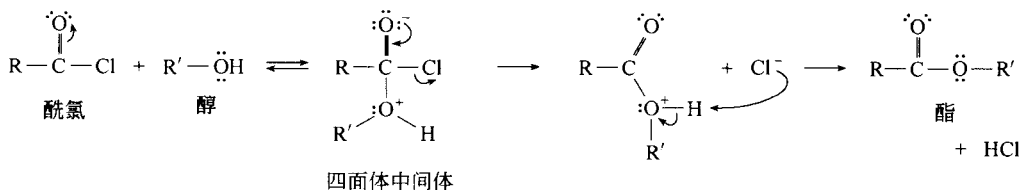
酰氯和醇能迅速反应生成酯，这是一个强烈的放热反应，通过激烈的强放热反应生成酯。所以必须小心控制在较低的温度下以免醇脱水。

#### 机理 酰氯转化成酯

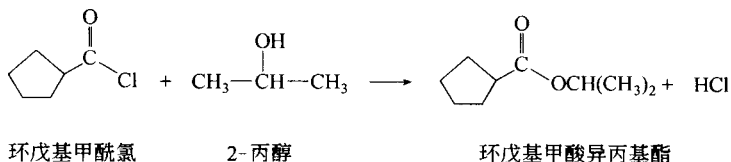
第一步：亲核加成

第二步：离去基团的消除

第三步：失去质子



实例：



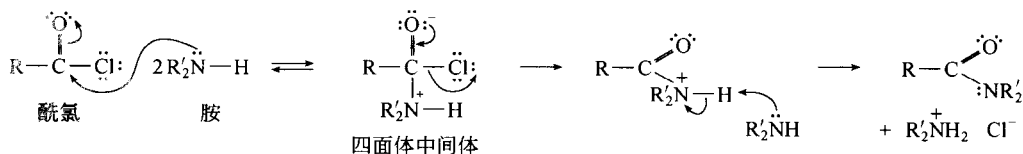
酰氯能够与氨和胺迅速反应生成酰胺。反应生成的 HCl 能使初始原料胺质子化，因此需要两倍的胺。也可以加入吡啶或 NaOH 之类的碱与胺来中和 HCl，从而避免加入过量的胺。

#### 机理 酰氯转化成酰胺

第一步：亲核试剂的加成

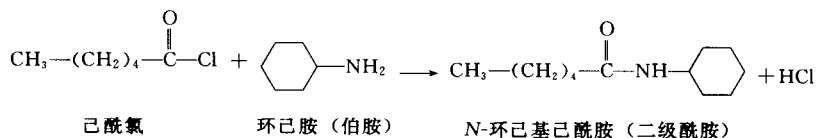
第二步：离去基团的消除

第三步：失去质子



酰氯与氨反应生成一级酰胺，与伯胺反应生成二级酰胺，与仲胺反应生成三级酰胺。

实例：



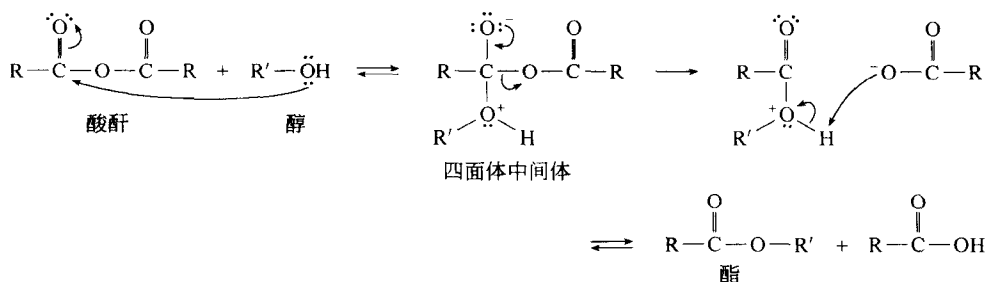
酸酐活性不如酰氯，但仍可与亲核试剂发生酰基取代反应。酸酐与醇反应生成酯。注意酸酐中两个羧基中的一个作为离去基团。

## 机理 酸酐转化成酯

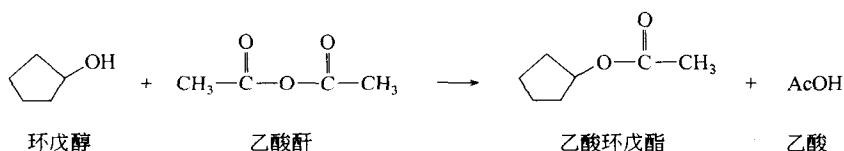
第一步: 亲核试剂的加成

第二步: 离去基团的消除

第三步: 失去质子



实例:



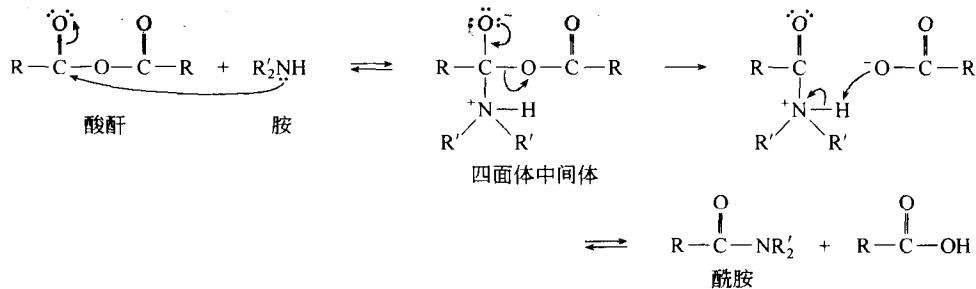
酸酐能与氨和胺迅速发生反应。酸酐与氨反应生成一级酰胺, 与伯胺反应生成二级酰胺, 与仲胺反应生成三级酰胺。

## 机理 酸酐转化成酰胺

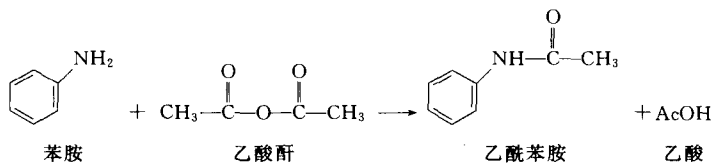
第一步: 亲核试剂的加成

第二步: 离去基团的消除

第三步: 失去质子



实例:



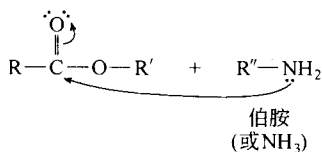
酯与氨或胺一起加热可转化为酰胺, 这一反应称为氨解, 即“被胺分解”之意。酯不如酰氯和酸酐活泼, 因此需要长时间的加热。

用氨水氨解酯生成一级酰胺, 用伯胺氨解酯生成二级酰胺, 用仲胺氨解酯生成三级酰胺 (通常很慢)。在每一种情况下, 酯酰基中原来为醇中的氧原子被胺中的氮原子所

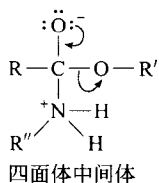
取代。

### 机理 酯转化成酰胺(酯的氨解)

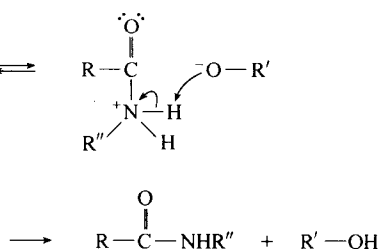
第一步:亲核试剂的加成



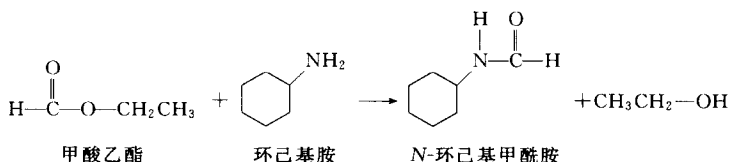
第二步:离去基团的消除



第三步:脱去一个质子



实例:

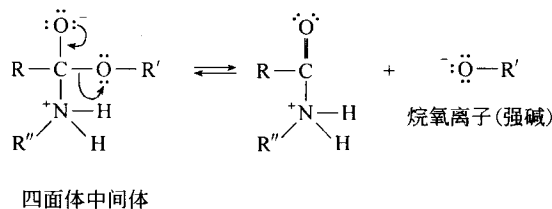


### [思考题 21-6]

- 设想苯甲醇与乙酰氯反应生成醋酸苯甲酯的反应机理。
- 设想苯甲酸与乙酰氯反应生成乙酸苯甲酸酐的反应机理。
- 设想苯甲酸与乙酰氯反应生成乙酸苯甲酸酐的另一反应机理。此机理中,指定苯甲酸的另一个氧原子作为亲核试剂,进攻乙酰氯的羰基。因为在这两个氧原子之间,质子的转移很快,所以很难通过实验区分这两个反应机理。
- 设想苯胺与醋酸酐反应生成醋酸苯胺的反应机理。
- 设想苯胺与乙酸乙酯反应生成乙酰苯胺的机理。指出在该反应机理中哪一个是离去基团?对一个  $\text{S}_{\text{N}}2$  反应来说,它是一个合适的离去基团吗?

## 21-5B 酰基亲核取代中的离去基团

在酯转化为酰胺的第二步中,烷氧离子作为一个离去基团脱去的现象,令人感到奇怪。



我们对羟基的取代反应与消去反应的 ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ,  $\text{S}_{\text{N}}2$ ,  $\text{E}1$ ,  $\text{E}2$ ) 研究发现,像氢氧根和醇盐这样的强碱,在这些反应中是弱的离去基团。图 21-10 比较了酰基的加成-消除机理与  $\text{S}_{\text{N}}2$  反应机理。这些机理的不同可以解释为什么强碱在酰基取代中可以作为离去基团,而在烃基

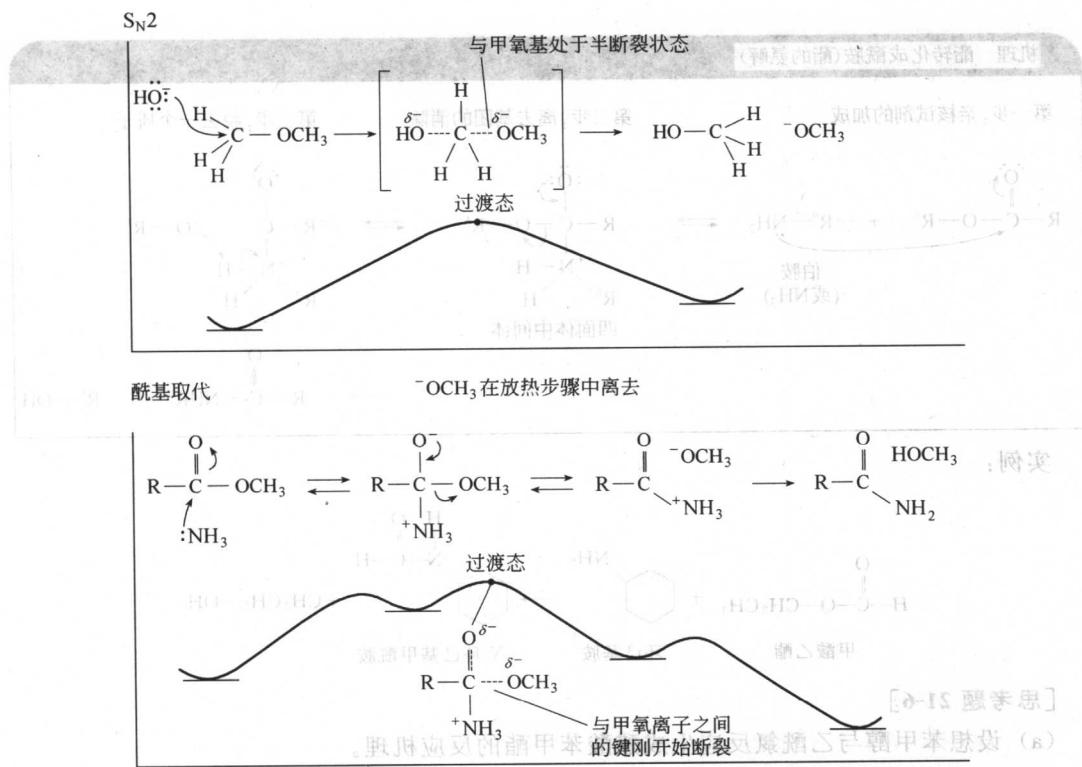


图 21-10 甲氧基作为离去基团在  $S_N2$  反应与酰基加成-消除反应中的比较；在  $S_N2$  中，甲氧基在一个轻微放热的步骤中离去，与它连接的化学键在过渡状态中已大部分断开；

在酰基取代中，甲氧基在一个放热步骤中离去，过渡状态与反应物相似；

在过渡状态中与甲氧基连接的化学键刚开始断裂

取代中则不行。

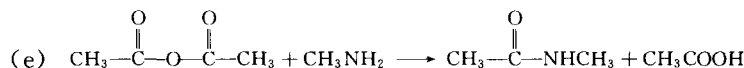
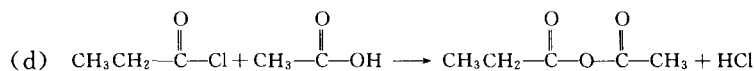
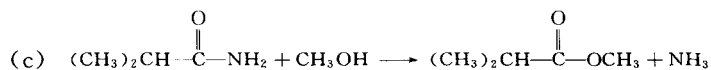
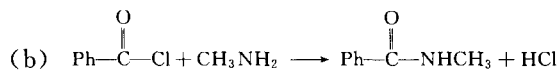
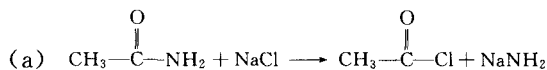
$S_N2$  反应是单步反应机理，不管是吸热还是放热都不强烈。与离去基团连接的化学键在过渡态中是半断裂的，所以反应速率受离去基团的影响很大。当离去基团很弱，如烷氧基时，反应速率就很慢。

在酰基取代反应中，离去基团是在一个单独的步骤即第二步中离去的。这一步放出大量热。Hammond 假设（第 4-14 节）预测，过渡状态与反应物很类似，是一个四面体形中间体。在这个过渡状态中，与离去基团连接的化学键几乎没有发生开裂，过渡状态的能量（当然也就是反应速率）对离去基团的性质不很敏感。

酰基亲核取代是我们提出的强碱作为离去基团反应的第一个例子。我们还会看到更多的例子。大体上说，强碱可以作为离去基团，它通常发生在一个大量放热的，由不稳定的、带负电的中间体生成一个稳定分子的步骤中。

**解题提示** 一般地，在一个大量放热，由不稳定的、带负电的中间体生成一个稳定分子的步骤中，强碱是可以作为离去基团的。

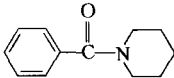
**【思考题 21-7】** 在温和条件下，下面这些假想的反应哪个会快速进行？



[思考题 21-8] 利用适当的酰氯和醇来合成下列酯类化合物。

(a) 丙酸乙酯 (b) 3-甲基己酸苯酯 (c) 苯甲酸苄酯 (d) 环己基甲酸环丙酯

[思考题 21-9] 利用合适的酰氯和胺类合成下列酰胺化合物。

(a) *N,N*-二甲基乙酰胺 (b) 乙酰苯胺 (c) 环己基甲酰胺 (d) 

[思考题 21-10]

(a) 利用醋酸酐和一种适当的醇或胺合成下列化合物。

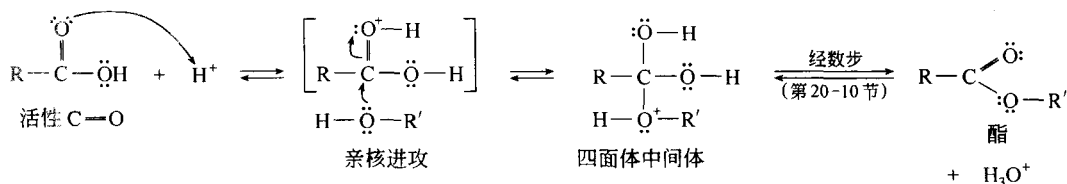
(i) 醋酸苄酯, (ii) *N,N*-二甲基乙酰胺

(b) 写出 (a) 中每个合成反应的反应历程。

[思考题 21-11] 写出甲胺与醋酸苄酯反应的机理。标出亲核试剂和离去基团, 写出离去基团离去时过渡态的结构。

## 21-6 酸催化下的酰基亲核取代

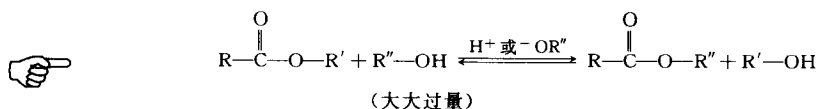
在 21-5 节所讨论的每个反应中, 亲核试剂进攻羰基形成一个四面体中间体。但是, 一些亲核试剂的亲核性太弱, 以至不能攻击一个不活泼的羰基。例如, 一个醇能攻击酰氯中的羰基, 但不攻击酸中的羰基。如果用强酸将羧酸中的羰基质子化, 这个羰基就可以很容易被醇攻击, 发生 Fischer 酯化反应 (第 20-10 节)。



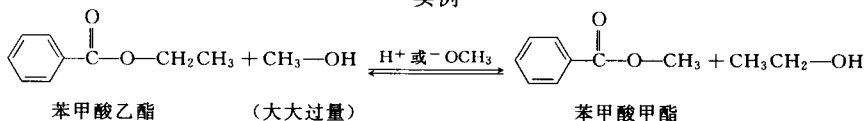
酸催化下的酯交换反应机理与此类似, 其中一种烷氧基可以取代另一种。当一个酯在酸催化作用下与一个醇反应时, 两个醇可以互换。利用加入过量需要的醇或移去另一个醇, 通过平衡原理, 可得到需要的酯。

同样, 碱性条件下, 如少量醇盐离子的催化下也可以发生酯交换反应。另外, 大量适当醇的存在可以提高反应的转化程度。

## 酯交换作用



实例



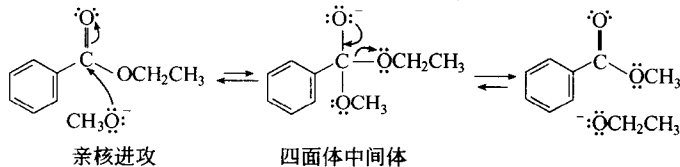
## 解题要点

## 设计反应机理

在设计反应机理时，不能简单写出酸催化或碱催化下的酯交换反应机理。而是要考虑怎样把它作为一个普遍问题写出这些机理。

## 碱催化酯交换反应

我们首先考虑碱催化下，甲醇与苯甲酸乙酯进行的酯交换反应。这是一个典型酰基亲核取代反应的加成-消除机理。甲氧基离子是一个有效的亲核试剂，它进攻酯羰基，乙氧基离子作为一个离去基团在强烈放热的第二步中离去。

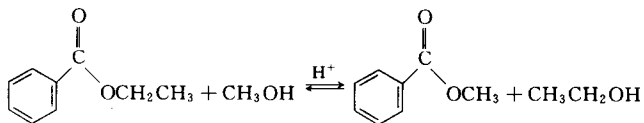


现在你自己可试着写出思考题 21-12 中的碱催化历程。

**[思考题 21-12]** 在微量碱催化剂（乙酸钠）存在下将 4-羟基丁酸乙酯加热，产物之一是一个内酯。写出形成该内酯的反应机理。

## 酸催化酯交换反应

酸催化下的酯交换反应的历程都比较类似，但更加复杂。因为它增加了质子的转移过程。我们逐步写出下面这个反应的机理，该反应中甲醇取代了乙醇。



1. 根据反应物和生成物中碳骨架的一致性，确定产物中的碳原子很可能是由反应物中的哪一个碳原子衍生过来的。

在本例中，甲氧基取代了乙氧基。

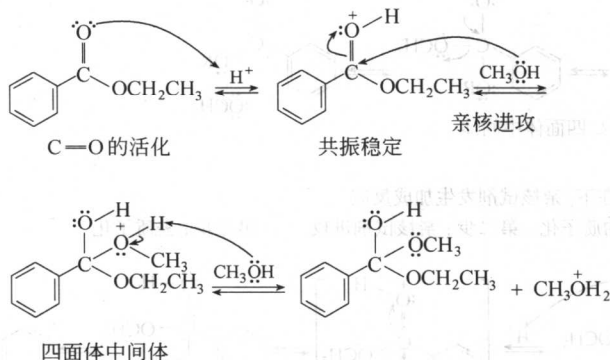
2. 考虑在没有被活化的情况下，每种试剂在反应时是否都是一个足够强的亲电子试剂。如果不是，考虑通过路易斯碱的被质子化后，哪种试剂是如何转变成一种强的亲电试剂的。

与甲醇反应时，酯羰基并不是一个足够强的亲电子试剂。质子化作用把它转变成一个强的亲电子试剂（见第三步）。

3. 考虑另一种反应物上的亲核位置是怎样攻击这个强亲电子试剂，以至在生成物中形成所需要的化学键的。



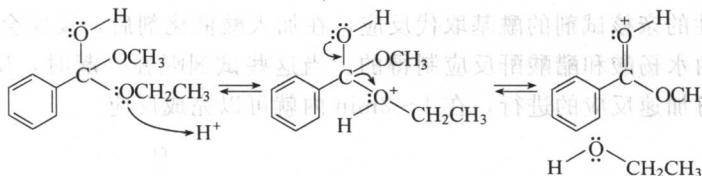
甲醇具有一个亲核性的氧原子，它可以攻击活化了了的羰基，在生成物中形成新的C—O键。



4. 考虑亲核试剂的进攻形成的中间体是怎样转变成最终产物的，或者是怎样形成产物所需要的化学键的。

这里的工作是断键而不是成键。乙氧基 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 必须去掉。在酸性条件下断掉一个基团最为通用的方法是把它质子化 (使它形成好的离去基团)，然后使它离去。事实上，断掉一个乙氧基与连接上一个甲氧基的过程正好是相反的。

质子化作用使乙氧基准备离去，当它离去后，简单的去质子化就得到最终产物了。



5. 写出机理的每一个步骤，用弯曲的箭头绘制电子的运动。

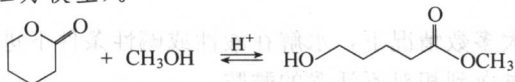
再次把这个小结留给你，以帮助你复习这个机理。

**解题提示** 在酸催化下的酰基亲核取代反应与在碱催化下的情况主要有两点不同：

- (1) 羰基必须被质子化后，所具有的活性才能被一个弱的亲核试剂攻击；
- (2) 离去的基团通常是被质子化了，随后以中性分子的形式离去。

**[思考题 21-13]** 写出在酸催化条件下，酯交换反应历程中的每一个独立步骤。并写出所有稳定中间体中重要的共振体。

**[思考题 21-14]** 写出下面这个开环酯交换反应的历程 (以思考题 21-13 中所用到的历程为模型)。

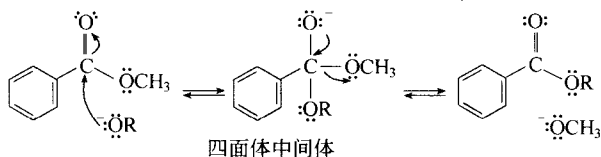


## 机理 酯交换反应

## 碱性催化

第一步: 亲核试剂加成

第二步: 离去基团离去



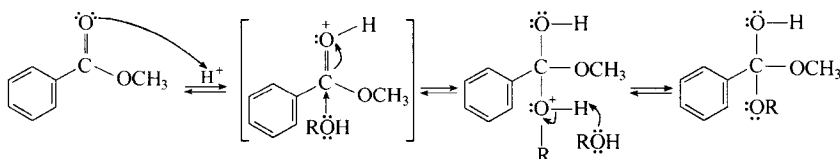
## 酸性催化

首先, 在酸性催化存在下, 亲核试剂发生加成反应

第一步: 羧基的质子化

第二步: 亲核试剂进攻

第三步: 去质子化

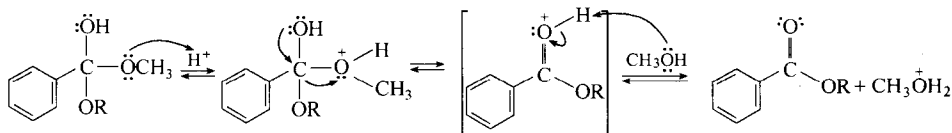


然后, 在酸性催化条件下, 除去离去的基团

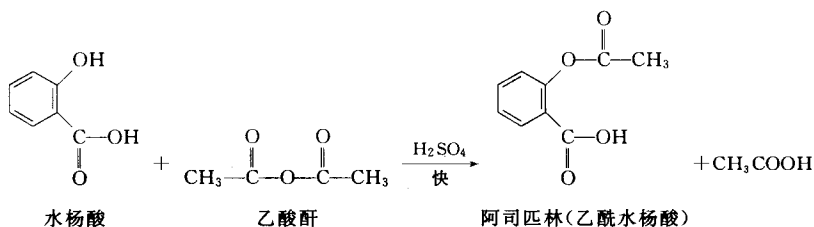
第一步: 离去基团的质子化

第二步: 离去基团离去

第三步: 去质子化



一些具有碱性的亲核试剂的酰基取代反应, 在加入酸催化剂后, 反应会进行得更好。例如, 阿司匹林是由水杨酸和醋酸酐反应制得的。当这些试剂混在一起时, 反应进行得很慢。加入一滴硫酸即可加速反应的进行, 在 1~2min 内就可以完成反应。



〔思考题 21-15〕 提出在酸催化下, 水杨酸和乙酸酐反应的机理。

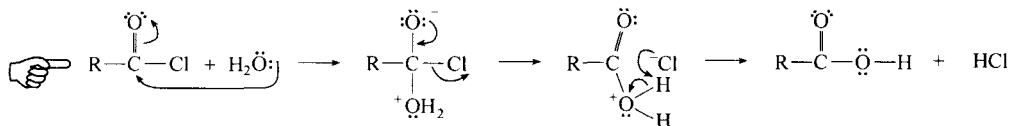
## 21-7 羧酸衍生物的水解

所有羧酸衍生物水解后都得到羧酸, 大多数情况下, 水解在酸性或碱性条件下进行。水解时, 羧酸衍生物的活性是从活泼性强的酰卤到相对不活泼的酰胺。

### 21-7A 酰卤和酸酐的水解

酰卤和酸酐非常活泼, 以至于在中性条件下即可水解。二者的水解反应通常是当暴露于

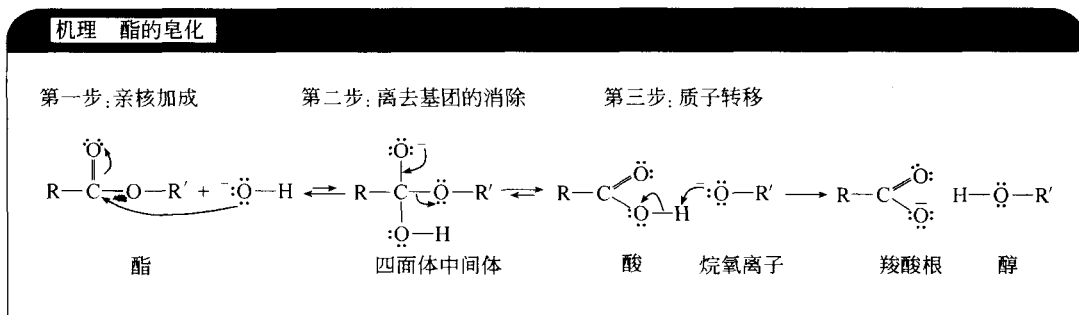
潮湿空气时，发生的令人讨厌的一个副反应，使用干燥的溶剂和试剂，或在干燥的氮气条件下存储，可以避免酸酐和酰卤水解。



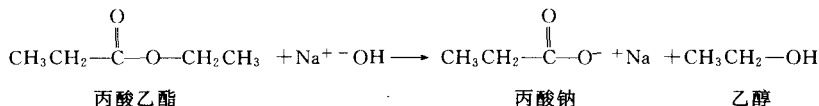
### 21-7B 酯的水解

酸性条件下酯的水解仅仅是 Fischer 酯化反应的逆反应，添加过量的水可使平衡向生成酸和醇的方向移动。

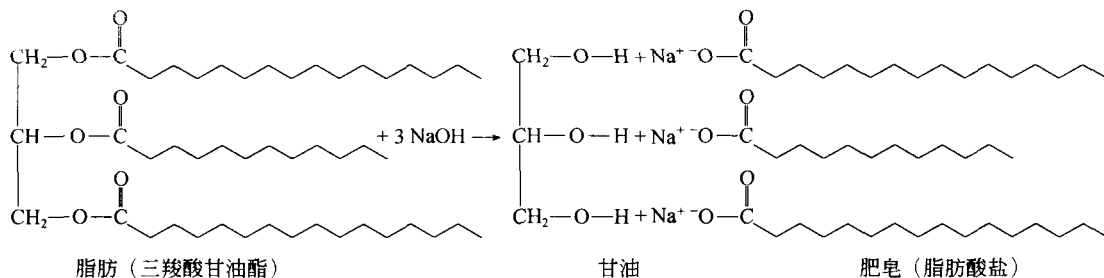
酯的碱性水解称做皂化反应，它避免了 Fischer 酯化的平衡反应，氢氧根离子进攻羰基得到四面体中间体。烷氧离子离去后得到酸，质子的快速交换得到羧酸根离子和醇。在这个强烈的放热过程中，质子的转移使皂化反应得以完成。酸的去质子化需要消耗整整 1mol 的碱。



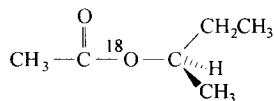
实例：



“皂化”(来自拉丁文 *saponis*, 肥皂之意)一词的字面意思是“制造肥皂”, 肥皂是由脂肪在碱性条件下水解得到的, 脂肪是一种长链羧酸(脂肪酸)与具有三个羟基的甘油形成的一种酯。当用氢氧化钠水解脂肪时, 最后得到的长链羧酸钠盐就是我们所说的肥皂。肥皂和洗涤剂将在第 25 章中进行详细讨论。



【思考题 21-16】 假设我们有一些光学纯的 (*R*)-乙酸-2-丁酯, 其中有一个氧原子已被氧的同位素  $^{18}\text{O}$  所标记, 如下图所示。



(a) 写出此化合物在碱性条件下的水解机理, 预测哪个产物中会含有标记的  $^{18}\text{O}$ , 并预测产物 2-丁醇是 *R* 型、*S* 型还是外消旋的。


(b) 如果是在酸性条件下水解, (a) 中的情况又会如何?

(c) 解释一下你如何判断  $^{18}\text{O}$  出现在哪个产物中 ( $^{18}\text{O}$  没有放射性)?

【思考题 21-17】

(a) 解释为何我们称酯的酸性水解为酸式催化, 但却说碱性水解为碱促活化水解。

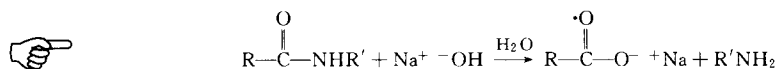
(b) 肥皂生产商经常用碱水解脂肪, 而不是用酸。给出选择碱进行水解的两个原因。

【思考题 21-18】 提出一个  $\gamma$ -丁内酯  的碱促水解的机理。

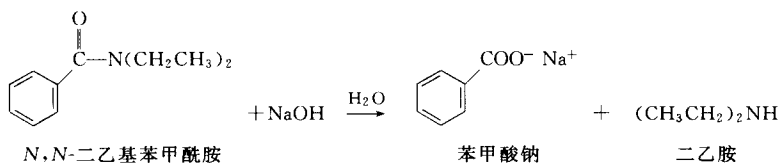
## 21-7C 酰胺的水解

在酸性或碱性条件下, 酰胺水解成羧酸, 酰胺是最稳定的羧酸衍生物, 水解条件比酯要强烈得多, 典型的水解条件是在 6mol/L HCl 或者 40% NaOH 水溶液中长时间加热。

碱性水解



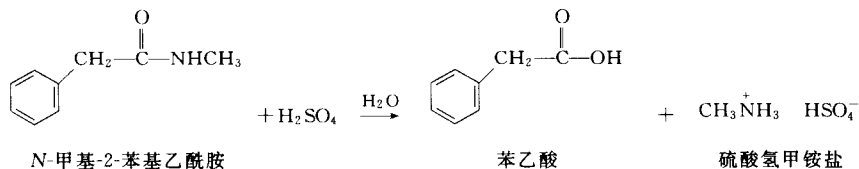
实例:



酸性水解



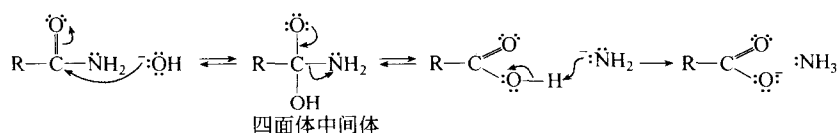
实例:



酰胺碱性水解的机理 (一级酰胺如下所示) 和酯的水解相似。 $-\text{OH}^-$  进攻羰基形成一个正四面体中间体, 然后除去一个铵离子得到一个羧酸, 羧酸迅速去质子化转变成羧酸盐和氨。

**机理 酰胺的碱性水解**

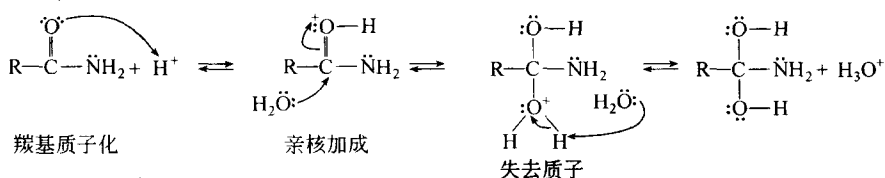
第一步: 亲核加成      第二步: 离去基团的去除      第三步: 质子的转移



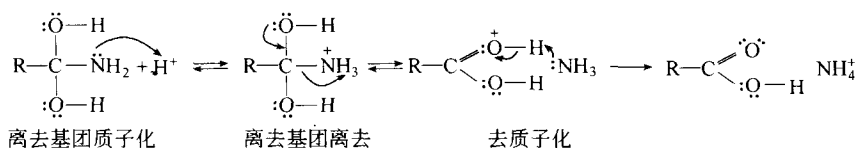
在酸性条件下, 酰胺的水解机理和酯的酸催化水解相似, 羰基的质子化使其活化, 使得水能够对其进行亲核进攻, 形成一个四面体中间体。氨基的质子化使得它以胺的形式离去, 快速放热的质子转移形成了酸和铵根离子。

**机理 酰胺的酸性水解**

首先, 酸催化下亲核试剂(水)加成



然后, 酸催化下离去基团离去



**[思考题 21-19]** 写出在酸催化下, 酰胺的水解机理中, 两个稳定正离子的重要共振体。

**[思考题 21-20]** 提出一个 *N,N*-二甲基乙酰胺在下列条件下的反应机理。

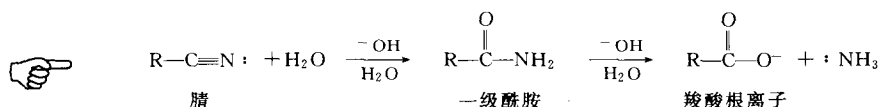
(a) 碱性条件下      (b) 酸性条件下

**[思考题 21-21]** 在酸性和碱性条件下, 酰胺的水解平衡有利于产物形成。根据你所写的 *N,N*-二甲基乙酰胺的反应机理, 说明哪一步能产生足够的热量, 从而促使反应的完成。

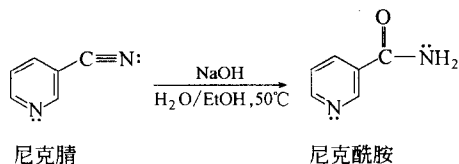
**21-7D 腈类的水解**

在酸性或碱性水溶液中, 通过加热可使腈类水解成胺, 进一步水解可成羧酸。温和的条件下只能使腈水解为酰胺, 剧烈条件下能使腈彻底水解生成羧酸。

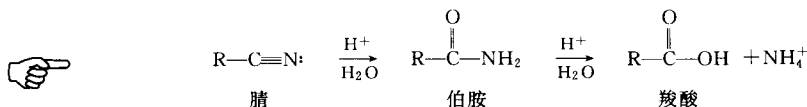
碱水解



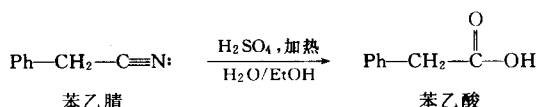
实例:



酸性水解



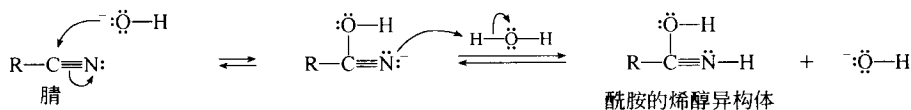
实例：



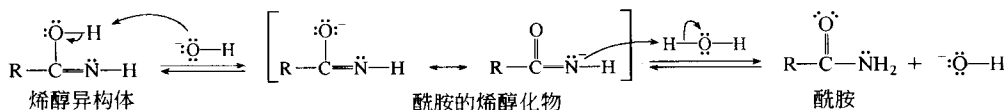
碱性条件的水解机理是，一开始由氢氧根进攻腈基中亲电性的碳原子，质子化形成酰胺的烯醇异构体，从氧上移去一个质子，再使氮质子化，最后形成酰胺。酰胺进一步水解形成羧酸盐的机理同前面的碱促机理相同。

#### 机理 腈的碱催化水解

氢氧根进攻与质子化



质子的去除和重置(互变)



〔思考题 21-22〕 提出苯基腈水解成苯甲酸根离子和氨的碱催化机理。

〔思考题 21-23〕 酸性条件下腈的水解机理同碱性条件下的水解类似，不同的是腈基首先被质子化所活化，然后由弱亲核试剂（水）对其进攻。在酸性条件下，质子的迁移（互变异构）包括氮上的质子化和随后氧上的去质子化。提出苯基腈水解成苯甲酰胺的酸催化机理。

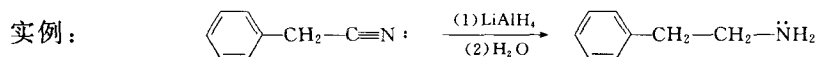
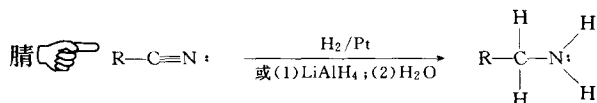
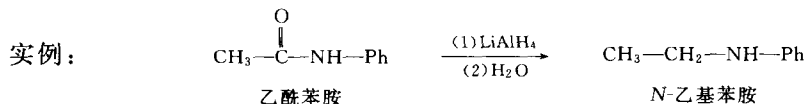
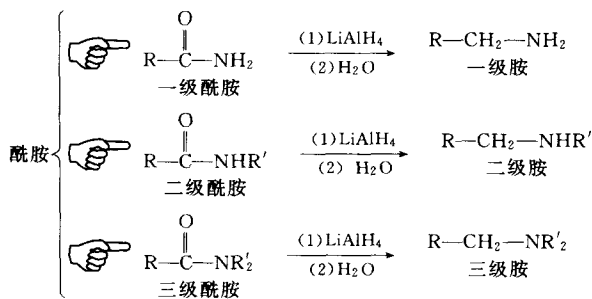
## 21-8 羧酸衍生物的还原

羧酸及其衍生物能够被还原成醇、醛和胺。因为它们相对难以被还原，羧酸衍生物需要强还原剂，如氢化铝锂等。

### 21-8A 还原成醇

氢化铝锂能把酸、酰卤和酯还原成伯醇。



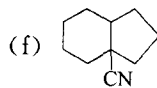
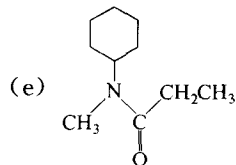
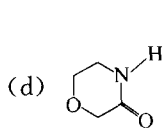


【思考题 21-25】 写出用  $\text{LiAlH}_4$  还原下列化合物的预期产物（还原后水解）。

(a) 丁腈

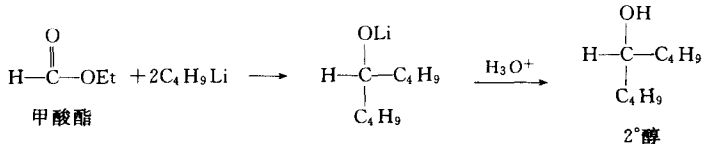
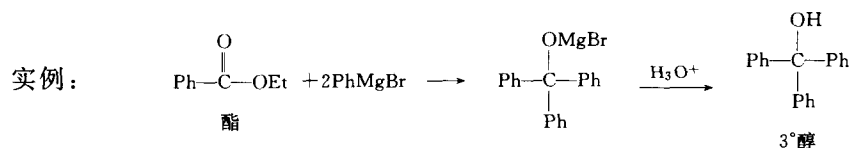
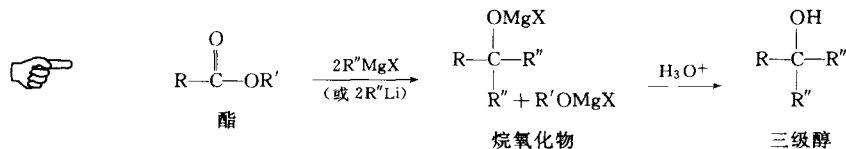
(b) N-环己基乙酰胺

(c)  $\epsilon$ -己内酰胺



## 21-9 羧酸衍生物和有机金属试剂的反应

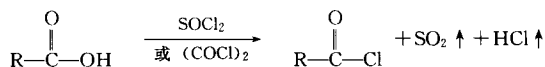
**酯和酰氯** 两分子的 Grignard 试剂或有机锂与一分子的酰氯和酯反应可生成一分子的醇化物（见第 10-9D 节）。醇化物经质子化即可得到醇。



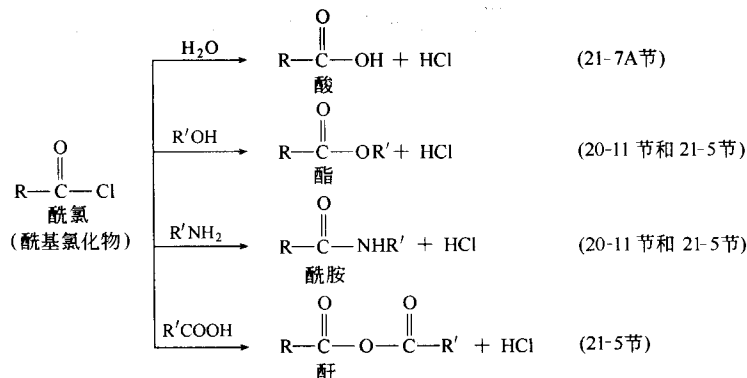




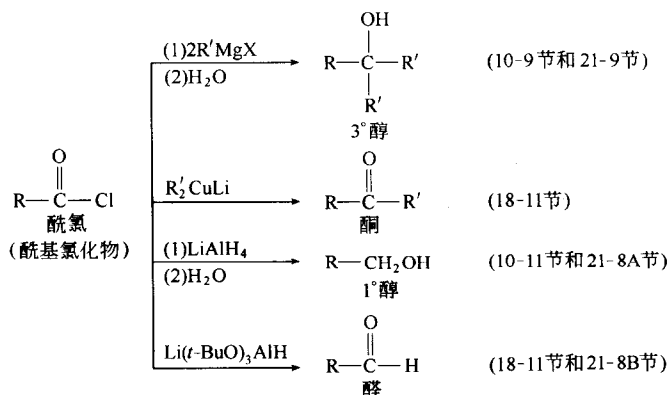
**酰氯的合成** 酰氯（酰基氯）由与之相应的羧酸和不同的试剂制成。亚硫酰氯（ $\text{SOCl}_2$ ）和乙二酰氯〔 $(\text{COCl})_2$ 〕是最普遍的试剂，因为它们的产物除目标产物外，只有气体产物（见第 20-21 节）。



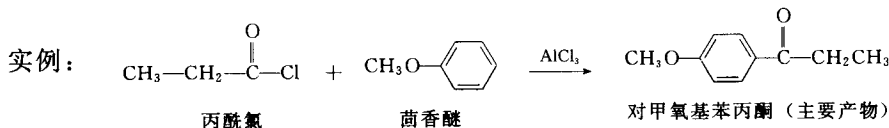
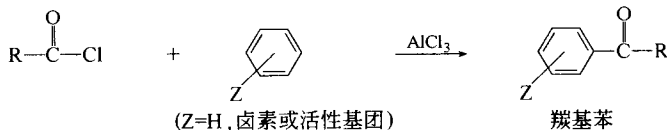
**酰氯的化学反应** 酰氯与水等亲核试剂迅速发生反应，因此很难找到天然的酰氯。酰氯是最活泼的羧酸衍生物，很容易转变成其他羧酸衍生物。通常，酯、酸酐、酰胺等的最佳合成路线均以酰氯为中间体。



两分子的 Grignard 试剂或有机锂试剂与一分子的酰氯反应，生成三级醇（水解后）。二烷基铜锂只需要一分子即可和一分子酰氯生成酮。氢化铝锂需两分子才能和一分子酰氯反应生成伯醇（水解后）。酰氯与更弱的还原剂  $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$  反应，生成醛。



**芳环的弗瑞德-克莱福特（Friedel-Crafts）酰化反应** 在氯化铝的存在下，酰卤可和苯、卤代苯以及活性苯的衍生物发生酰化反应。Friedel-Crafts 酰化反应已在第 17-11 节详细讨论过。

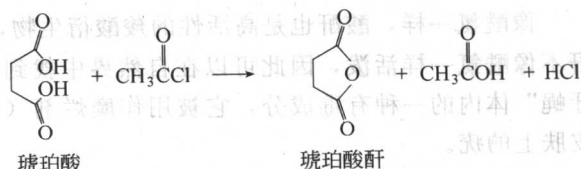
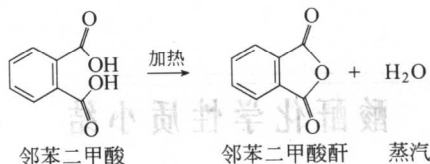




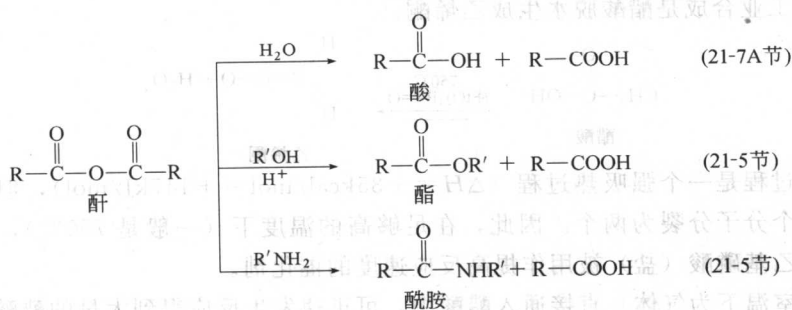
一些环酸酐的合成只需加热相应的二酸即可。一些脱水剂,例如,乙酰氯或酯酸酐,偶尔被用来加速这一反应。因为五元环或六元环的酸酐特别稳定,故平衡向生成环状产物的方向移动。



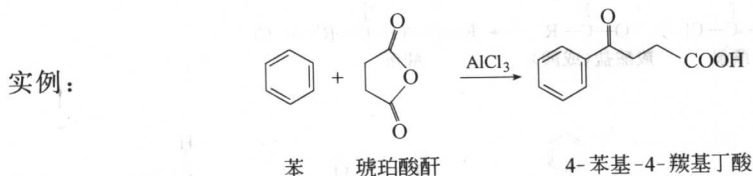
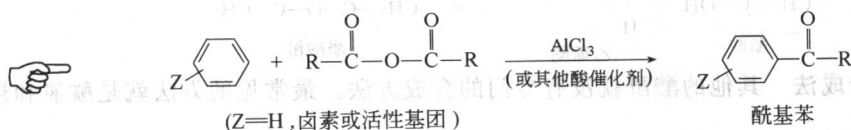
斑蝥分泌斑蝥素,它是一种很强的起泡剂。用手指捏碎一只斑蝥甲虫就会引起皮肤严重起泡。当马吃了有斑蝥甲虫的干草后,它们经常会死于胃肠炎和斑蝥的毒性引起的肾衰竭。



**酸酐的反应** 酸酐能发生和酰氯一样的反应。和酰氯一样,酸酐也很容易转变为稳定的羧酸衍生物。



像酰氯一样,酸酐也可发生 Friedel-Crafts 酰基化反应。催化剂可以是氯化铝、多磷酸(PPA)或其他酸性试剂。环酸酐还可生成侧链上有功能基团的芳香族产物。

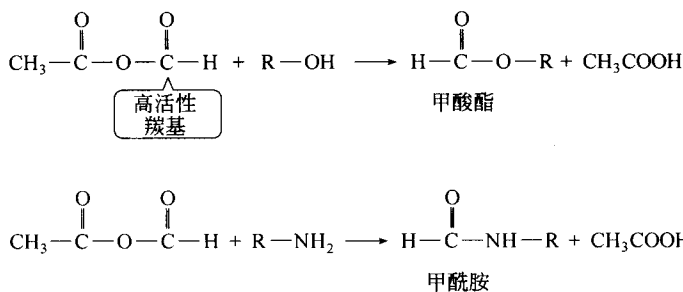


酸酐的大多步反应都涉及到两个酸分子中的一个作为离去基团,如果需要将昂贵的酸活化,将它转化为酸酐则只能使一半的酸性基团发生反应。而将此酸转化为酰氯会容易些,而且它能使所有的酸性基团都参与反应。在多数情况下,制备和使用酰氯将比制备和使用酸酐更加简便和有效。然而,有时会优先考虑制备和使用酸酐,下面即是三个

特例。

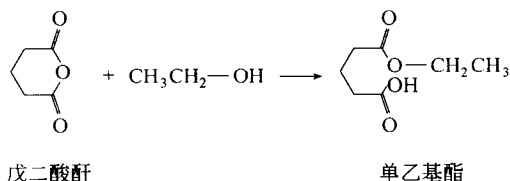
1. 使用醋酸酐。醋酸酐使用起来既廉价又方便, 而且它在乙醇的乙酰化 (生成醋酸酯)、胺的乙酰化 (生成乙酰胺) 中, 比使用乙酰氯常常有更高的收率。

2. 使用甲乙酐。甲酰氯 (甲酸的酰基化氯) 不能被用于甲酰化反应之中, 因为它会迅速分解为 CO 与 HCl。甲酸乙酸酐是由甲酸钠和乙酰氯制得的, 它的反应主要发生在甲酰基上。由于缺少一个体积大的供电子烷基, 甲酰基比乙酰基不仅在空间位阻上更小, 而且还更具有亲电子性。醇和胺被甲酸乙酸酐酰基化后, 分别生成甲酸酯和甲酰胺。



3. 使用环状的酸酐得到双官能团化合物。我们常常需要将二元酸中的一个羧基转化成酯或酰胺。使用环状的酸酐就很容易实现这种转化。

当一个醇分子或一个胺分子与一个环状酸酐分子发生反应时, 酸酐中的羰基只有一个会转化为酯或酰胺, 另一个则形成羧酸根离子, 结果就形成一个单官能团的衍生物。



### [思考题 21-31]

(a) 给出甲乙酐与下列化合物反应时的预期产品。

(i) 苯胺                      (ii) 苯甲醇

(b) 写出上述反应的机理。

[思考题 21-32] 写出合成下列化合物所需要的酸酐。对每一个反应, 说明为什么优先使用的是酸酐而不是酰氯。

(a) 甲酸正辛烷基酯

(b) 醋酸正辛烷基酯

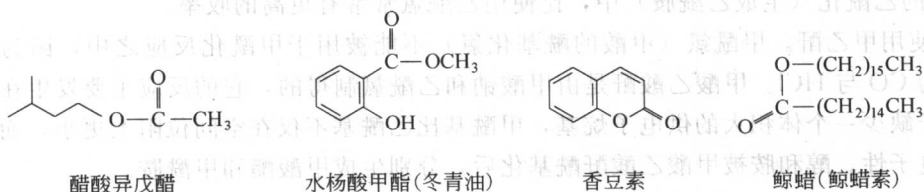
(c) 邻苯二甲酸单甲酰胺

(d) 琥珀酸单甲酯

## 21-12 酯化学性质小结

酯是最常见的羧酸衍生物。它们存在于植物油之中, 能散发出使人们联想到成熟水果的香味, 例如, 成熟香蕉的香味主要来自醋酸异戊酯, 冬青油中含有水杨酸甲酯, 它也可以作为药用。薰衣草油和草木樨中含有少量的香豆素, 它们的香气浓郁而持久, 抹香

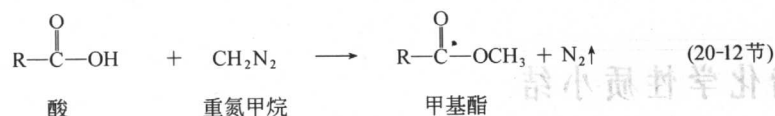
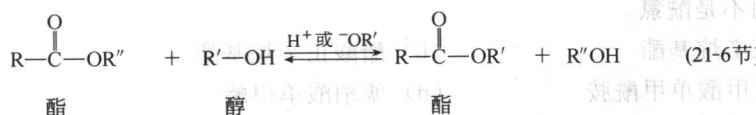
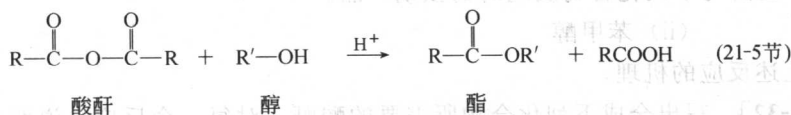
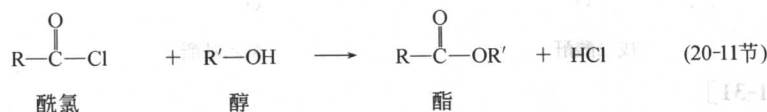
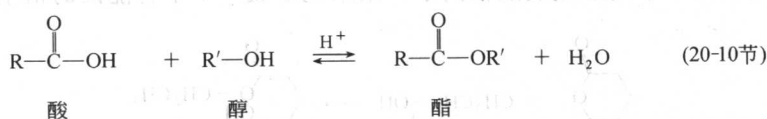
鲸使用鲸蜡，一种蜡状酯，来调节它们在水中的浮力，也有可能作为它们水下交流的共振腔。



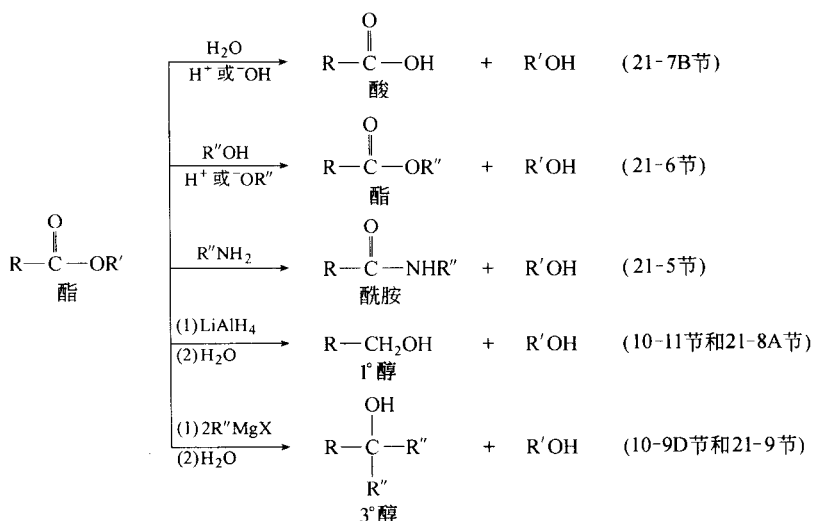
香豆素是一种抗凝结剂，它可以减缓血液的凝结，致使大量出血，它的香味近于香草黄，所以有时在进口的香草型香料中用作添加剂，摄食会产生致命后果。

在工业中酯被广泛用作溶剂，乙酸乙酯即是许多化合物的优良溶剂，而且与其他的溶剂相比，它的毒性较低。乙酸乙酯也应用于日用品中，如清洁剂、抛光剂、胶黏剂和喷涂涂饰剂，丁酸乙酯和丁酸丁酯也曾广泛用作油漆和涂料的溶剂，也作为“丁酸酯漆”喷在机翼纤维表面上使它们紧密而牢固，聚酯（在后面的第 26 章中介绍）是最常见的聚合物之一，用于织物（涤纶）、胶片（盒式录像机磁带）和固体塑料（软饮料瓶）。

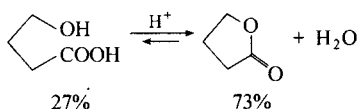
**酯的合成** 酯通常是通过酸和醇的费歇尔酯化反应或是酰氯化物（或酸酐）与醇的反应来合成的。甲基酯可以由酸和重氮甲烷作用而制得。酯中醇的基团可通过酯交换来改变，这个过程可被酸或碱催化。



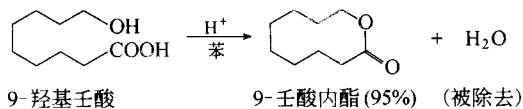
**酯的反应** 酯比酰氯和酸酐稳定。例如：在中性条件下，大多数酯在水中不发生反应。但它们在酸性或碱性条件下会水解，胺可取代酯中的烷氧基形成酰胺。四氢铝锂可以将酯还原为伯醇，而酯在 Grignard 试剂中会醇解为叔醇（水解后的产物）。



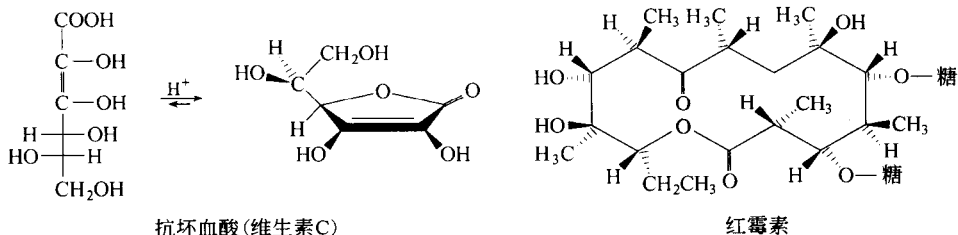
**内酯的形成** 简单的五元环或六元环的内酯往往比开链的羟基酸稳定，在酸性条件下，这些内酯的生成反应是自发的（通过 Fischer 酯化反应）。



较难合成的内酯可以通过控制反应的平衡来制备。例如：十元环的 9-壬酸内酯是在含有微量的对甲苯磺酸的大量苯溶剂中生成的。反应中要通过苯/水的共沸蒸馏以除去水，使平衡向正反应方向进行。

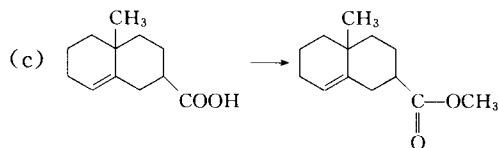
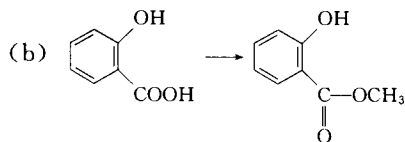
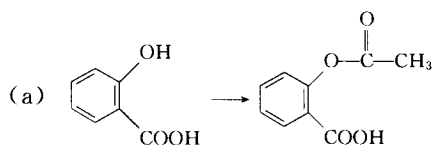


内酯在自然界中很常见。例如，抗坏血酸（维生素 C）是人类饮食所需的一种物质，它能够预防被称做坏血病的肌肉组织结缔疾病。在酸性溶液中，抗坏血酸是环状与非环状形式平衡的混合物，但是环状形式占主导地位。红霉素是大环内酯类抗生素（大环内酯）中的一种，它是从链霉菌中分离出来的，能抑制细菌的蛋白质合成，因而阻止细菌的生长。红霉素对于绝大多数疾病都有效，包括葡萄状球菌、链状球菌、衣原体等引起的疾病。

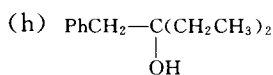
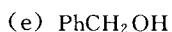
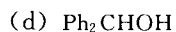
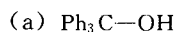


**[思考题 21-33]** 提出 9-壬酸内酯的形成机理。

**[思考题 21-34]** 选择适宜的试剂完成下列合成，并说明选择的理由。

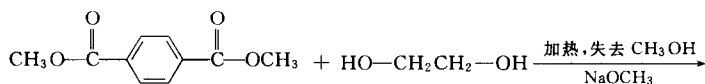


**[思考题 21-35]** 用不超过八个碳的酯和任何其他适宜的试剂为原料, 合成下列化合物。



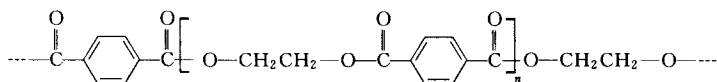
**聚酯** 也许现在你所用的东西中, 至少有五种是由聚酯做成的, 你的衣服也许是涤纶聚酯纤维做成的, 就连缝它们的线也是涤纶纤维制的。你的计算机软盘也许是聚酯薄膜做的, 你的录音机正在播放的磁带也是用聚酯薄膜制成的。就连你计算机中的一些电子组件也要用甘酞聚酯树脂来填充 (用于覆盖和填充防震)。你手中的软饮料的塑料瓶也是用由聚对苯二甲酸乙烯酯吹塑制成的, 即人们所熟知的 PET。

这些塑料中必不可少的是同一种化合物, 即对苯二甲酸和乙二醇的酯化产物。这种聚酯是由在碱催化下的酯交换反应: 对苯二甲酸二甲酯和乙二醇在  $150^\circ\text{C}$  下反应制得的。在此温度下, 甲醇以气体形式逸出, 驱动反应直至完成。我们会在第 26 章对聚酯和聚合物进行详细讨论。



对苯二甲酸二甲酯

乙二醇

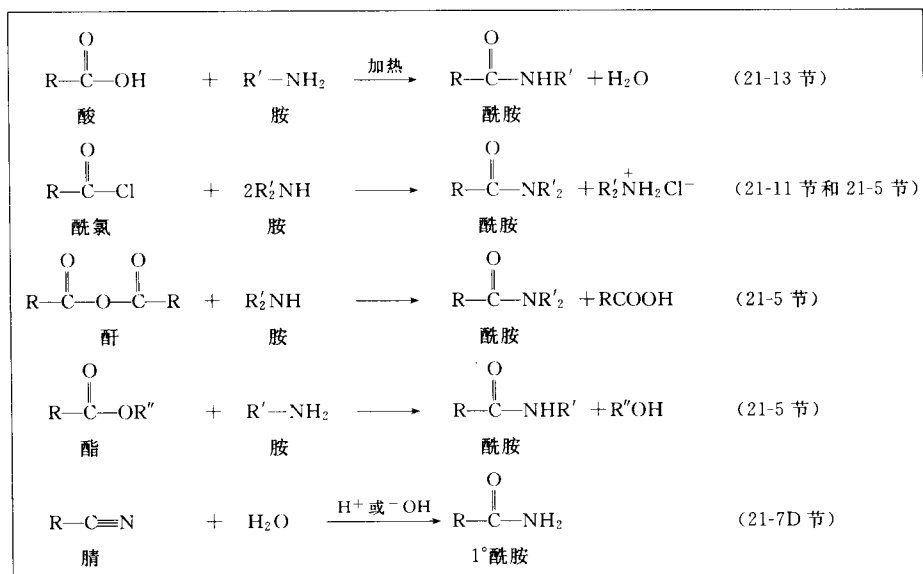


聚(对苯二甲酸乙基酯)或 PET, 也叫涤纶聚酯或聚酯薄膜

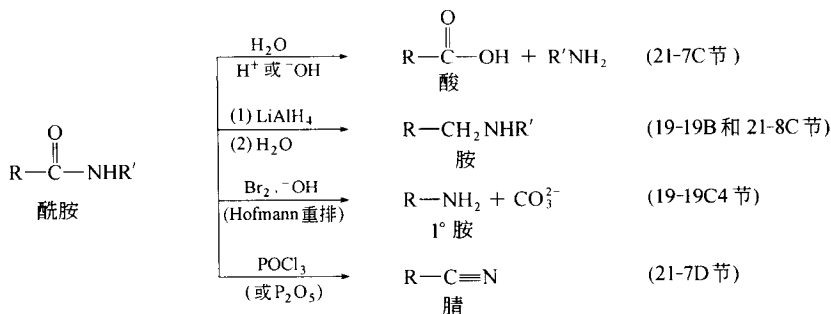
## 21-13 酰胺化学性质小结

**酰胺的合成** 酰胺是活性最低的羧酸衍生物, 它们可以由任何其他羧酸衍生物制得。在实验室, 酰胺一般由酰氯 (或酸酐) 和胺类反应制得。最常见的工业合成方法是: 将酸和胺加热, 除去生成的水促进反应。酯和胺及氨反应生成酰胺, 腈的部分水解也可生成酰胺。

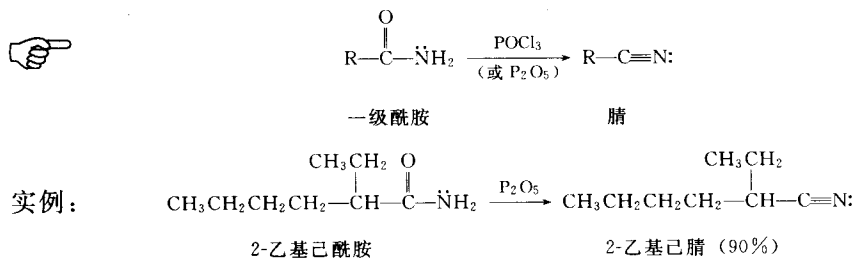




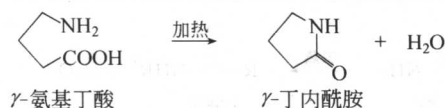
**酰胺的反应** 由于酰胺是较稳定的羧酸衍生物，它们不容易通过羰基的亲核取代反应转化为其他类型的羧酸衍生物。从合成的角度看，将酰胺还原是一类非常重要的反应。这是最好的合成酰胺的方法。Hofmann 重排（见第 19-19C 节）也可以将酰胺类转变成胺类，反应中伴随着一个碳原子的离去。酰胺可以在强酸或强碱的条件下水解。正如腈可水解为酰胺一样，酰胺脱水也可以生成腈。



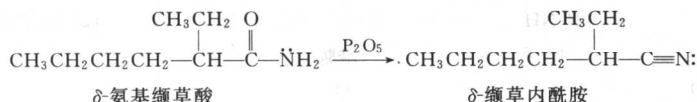
**酰胺脱水成腈** 强脱水剂可以从酰胺上移走水而使它变成腈。酰胺脱水是制腈的一个最常用的方法。 $\text{P}_2\text{O}_5$  是传统的脱水剂，但有时用三氯氧磷 ( $\text{POCl}_3$ ) 收率会更好些。



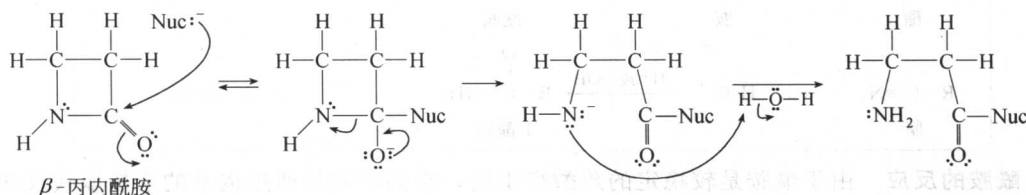
**内酰胺的合成** 五元环的内酰胺 ( $\gamma$ -内酰胺) 和六元环的内酰胺 ( $\delta$ -内酰胺) 常在加热或加入脱水剂的情况下，由相应的  $\gamma$ -氨基酸和  $\delta$ -氨基酸形成。小于五元环和大于六元环的内酰胺都不能用这种方法制备。



实例:



**$\beta$ -内酰胺的生物活性**  $\beta$ -内酰胺是一种极易发生亲核反应的酰基化试剂。四元环的张力相当大,导致  $\beta$ -内酰胺具有很高的反应活性。当  $\beta$ -内酰胺与亲核试剂发生酰化反应时,环被打开且环张力消除。



在三种重要的抗生素中都存在有  $\beta$ -内酰胺环,它们都是从真菌中分离出来的。青霉素含一个  $\beta$ -内酰胺环,它与含有一个硫原子的五元环稠合在一起。先锋霉素含一个  $\beta$ -内酰胺环,它与一个不饱和的含硫原子的六元环稠合在一起。氨基甲酰类药物 Carbapenems,有一个  $\beta$ -内酰胺环,并且此环与一个不饱和五元环稠合在一起,此环通过硫原子与氨基甲酰基连接。这三种抗生素的结构如下图所示。



具有抗药性的细菌通过水解内酰胺的环使抗生素失活。Augmentin 是由  $\beta$ -内酰胺和一种可以阻碍酶的水合作用的物质形成的药物。它可以使抗生素到达细胞壁内。

这些含  $\beta$ -内酰胺的抗生素有一个明显的作用,就是阻碍细菌的细胞壁生成。图 21-11 表明了  $\beta$ -内酰胺的羰基和羟基(来自于丝氨酸)发生酰化时的情况。此羟基位于用来合成细胞

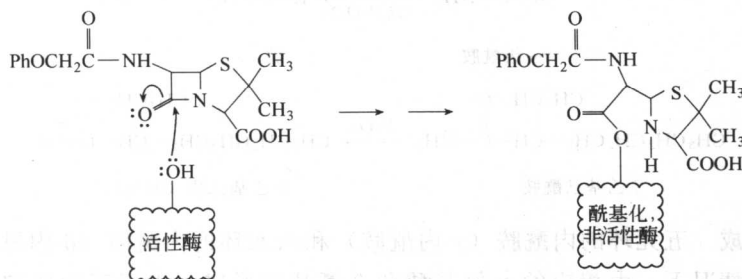


图 21-11  $\beta$ -内酰胺抗生素的功能主要是通过酰化来使生成细菌细胞壁的酶失活

壁的酶上。酰化酶在合成细胞壁的蛋白时并不积极参与。此时的酰化作用非同寻常，因为它把酰胺转变成了酯，是一个能量升高的反应。我们假设其为一种吸热反应。通过  $\beta$ -内酰胺四元环打开后放出的热量，可以使酰胺充分活化到足以与醇发生反应的程度，并生成酯。

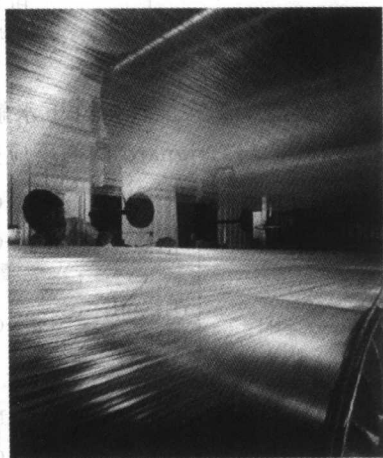
[思考题 21-36] 使用必要的试剂完成下列合成反应。

- (a) 苯甲酸  $\rightarrow$  二甲基苯基胺  
(b) 四氢吡咯  $\rightarrow$  *N*-甲基四氢吡咯

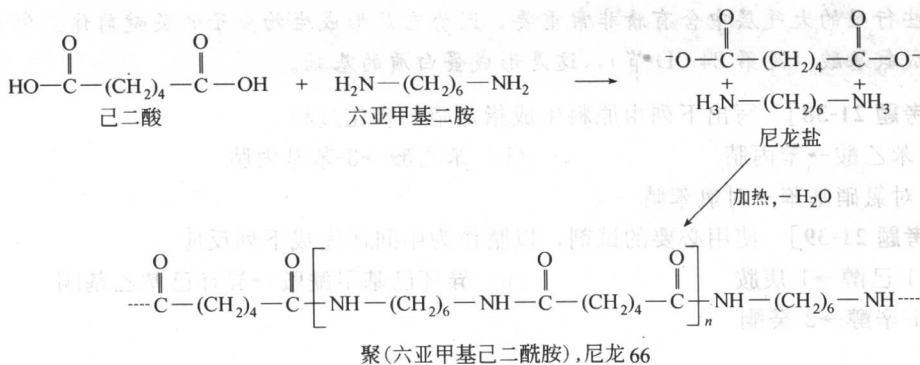
[思考题 21-37] 因为腈通常是由酸经酰胺转化而成的，故腈也被看成是羧酸衍生物。如何完成下列由羧酸到腈的转换？

- (a) 丁酸  $\rightarrow$  丁腈  
(b) 苯甲酸  $\rightarrow$  苯甲腈  
(c) 环戊基甲酸  $\rightarrow$  腈基环戊烷

**聚酰胺：尼龙** 1938 年尼龙的发现，使我们今天使用的一系列物质如：纤维、织物、塑料等成为现实。最普通的一种尼龙是尼龙 66，它的重复结构单元中是由六个碳的二酸和六个碳的二胺组成的。尼龙 66 的生产是把己二酸与 1,6-己二胺（普通名为六亚甲基二胺）混合生成尼龙的盐，接着将其加热使其脱水，形成酰胺键。把熔融的产品挤出成丝状并经拉伸使聚合物呈链状排列。聚合物链在纤维中成线状排列，加强了链之间酰胺键形成的氢键，从而使尼龙纤维非常结实，我们将在第 26 章对尼龙化学进行详细介绍。



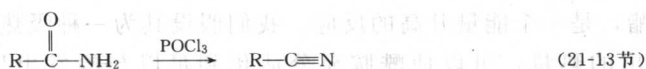
长丝轮胎帘布的生产



## 21-14 腈化学性质小结

尽管腈不包含酰基，但它们仍被称为羧酸衍生物，因为它们水解后生成酸。腈的制备，一般是由含同碳原子数的酸先制成酰胺，然后再脱水制得的，也可以使用一级卤代烃、甲基苯磺酸盐和  $\text{CN}^-$  发生亲核取代反应，最终可生成增加一个碳原子的腈。芳香族氰化物可以通过 Sandmeyer 反应即重氮盐与亚铜氰化物反应制得。 $\alpha$ -羟基腈（羟腈）是由酮类或醛类化

合物与 HCN 反应制得的。



一级酰胺

腈



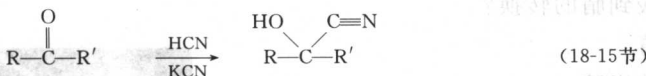
卤代烃

腈



重氮盐

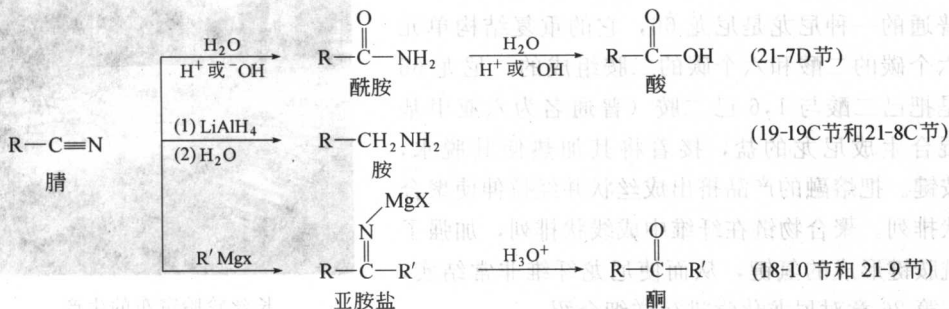
芳腈



酮或醛

羟腈

**腈的反应** 腈在酸性条件下水解生成酰胺，酰胺进一步水解生成羧酸；腈用氢化铝锂还原生成伯胺，与 Grignard 试剂反应生成亚胺，亚胺水解则生成酮。



一些行星的大气层中含有腈非常重要，因为它是形成生物分子的关键前体。例如，腈可以生成氨基酸（见第 24-5D 节），这是形成蛋白质的基础。

**【思考题 21-38】** 写出下列由原料生成指定腈的转化过程。

(a) 苯乙酸→苯丙腈

(b) 苯乙酸→3-苯基丙腈

(c) 对氯硝基苯→对氯苯腈

**【思考题 21-39】** 使用必要的试剂，以腈作为中间体完成下列反应。

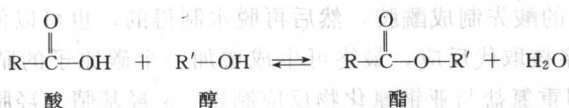
(a) 1-己醇→1-庚胺

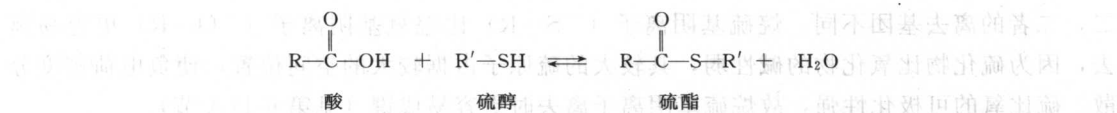
(b) 异环己基甲酰胺→异环己基乙基酮

(c) 1-辛醇→2-癸酮

## 21-15 硫酯

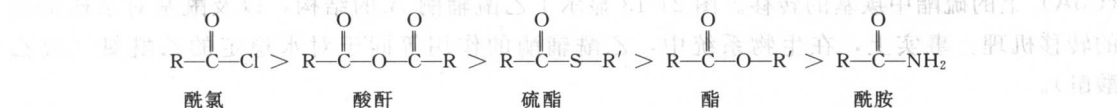
绝大多数羧酸酯由羧酸和醇形成。硫酯则由羧酸的硫醇反应制得，硫酯也叫硫醇酯，以强调它是硫醇的衍生物。





硫酯比酯更容易发生酰基的亲核取代反应，但活性低于酰氯和酸酐，考虑硫酯的反应活性，可得出如下顺序：

相对活性



造成硫酯高活性的原因主要有两点：第一，硫基酯的共振稳定性低。硫酯中，第二个共振体涉及碳原子的 2p 轨道和硫原子的 3p 轨道的重叠（图 21-12）。这些轨道大小不同且离核较远，重叠部分较小，相对来说效果较差，使得硫酯中的 C—S 键比酯中的 C—O 键弱。第

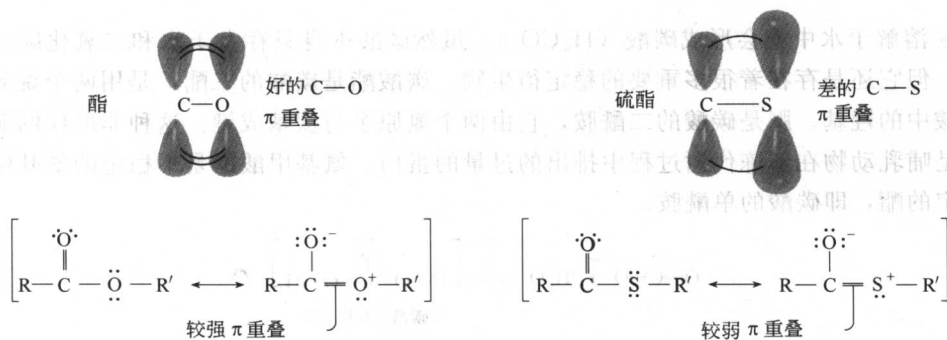


图 21-12 硫酯中的共振重叠的效果逊于酯

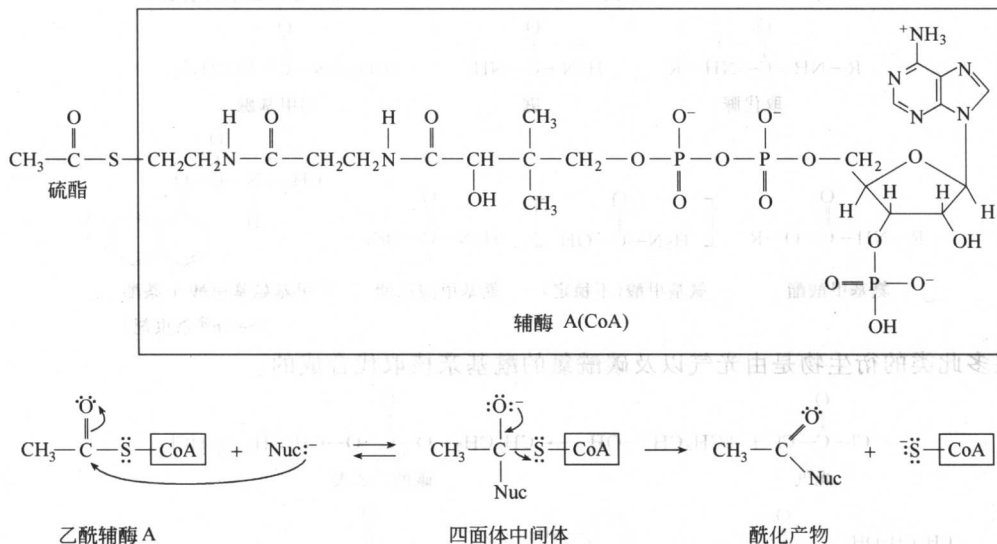


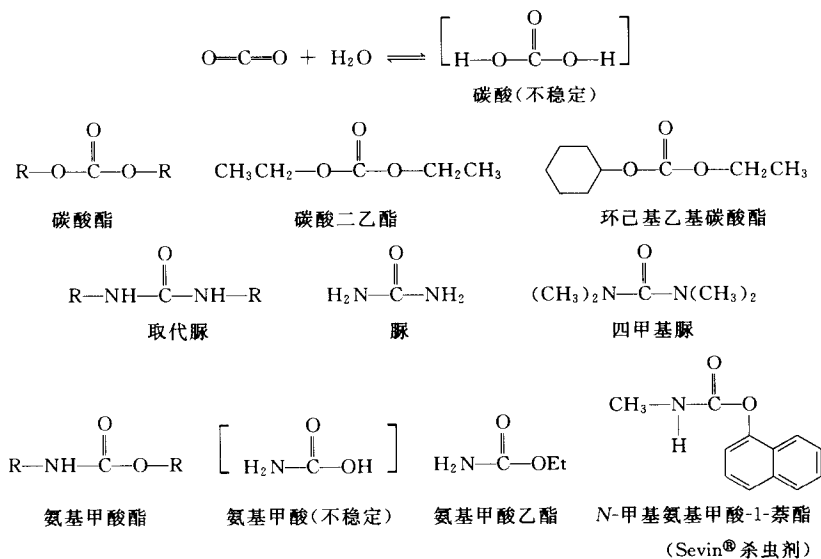
图 21-13 辅酶 A 是一个硫醇，它的硫酯可作为一个生化酰基转移基团；乙酰辅酶 A 将乙酰基转移给亲核试剂，辅酶 A 则作为一个离去基团

二，二者的离去基团不同。烷硫基阴离子 ( $\text{S}^-\text{R}$ ) 比烷氧基阴离子 ( $\text{O}^-\text{R}$ ) 更容易离去，因为硫化物比氧化物的碱性弱，其较大的硫原子占据较大的空间位置，使负电荷密度分散。硫比氧的可极化性强，故烷硫基阴离子离去时更容易成键（见第 6-11A 节）。

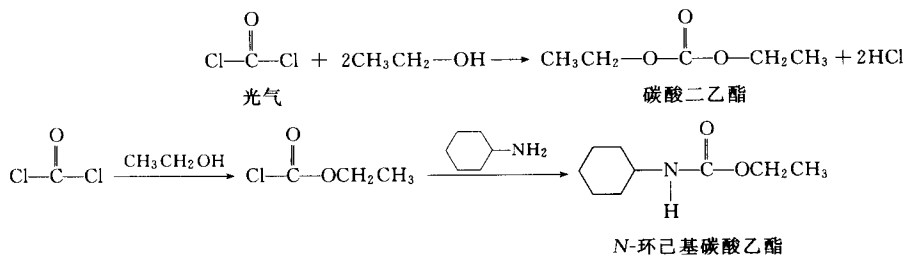
生物系统需要酰化试剂，但酰卤和酸酐对选择性酰化来说活性太高了。而且，它们在生物体系的水溶液条件下会发生水解，硫酯不易水解，而且是个选择性极高的酰基化试剂；因此，硫酯在生物体系内是常见的酰基化试剂。许多生物化学中的酰基作用涉及到辅酶 A (CoA) 上的硫酯中羰基的转移。图 21-13 显示了乙酰辅酶 A 的结构，以及酰基对亲核试剂的转移机理。事实上，在生物系统中，乙酰辅酶的作用等同于对水稳定的乙酰氯（或乙酸酐）。

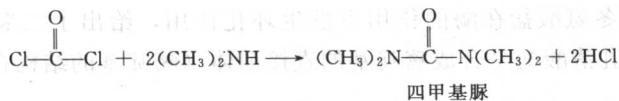
## 21-16 碳酸酯和碳酰胺

$\text{CO}_2$  溶解于水中就会形成碳酸 ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ )。虽然碳酸本身只存在于水和二氧化碳的平衡体系中，但它还是存在着很多重要的稳定衍生物。碳酸酯是碳酸的二酯，是用两个烷氧基取代了碳酸中的羟基。脲是碳酸的二酰胺，它由两个氮原子与羰基成键。这种非取代的脲简称尿素，是哺乳动物在新陈代谢过程中排出的过量的蛋白。氨基甲酸酯是不稳定的氨基甲酸形成的稳定的酯，即碳酸的单酰胺。



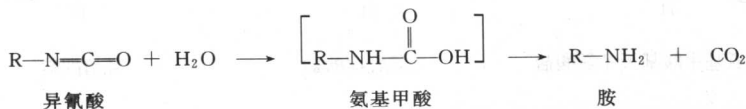
很多此类的衍生物是由光气以及碳酰氯的酰基亲核取代合成的。





### 四甲基脬

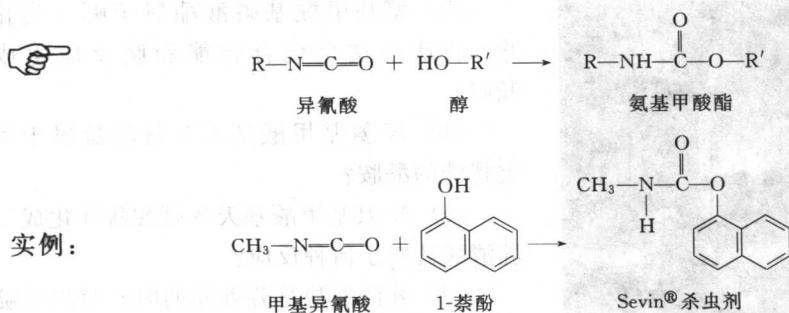
另一种制备氨基甲酸酯的方法是用一个异氰酸盐处理乙醇或苯酚，氰酸盐是一种氨基甲酸酐。尽管氨基甲酸不稳定，但氨基甲酸酯是稳定的。这是制备 Sevin® 杀虫剂的一种方法。



异氰酸

## 氨基甲酸

胺

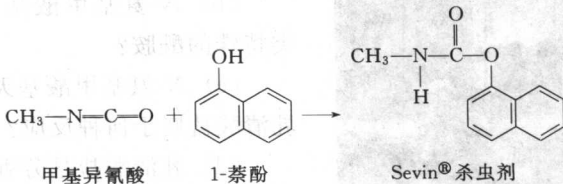


异氰酸

醇

## 氨基甲酸酯

实例：

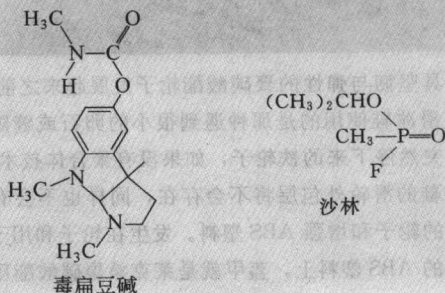


甲基异氰酸

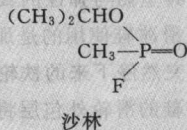
1-萘酚

Sevin® 杀虫剂

Sevin®及其相关杀虫剂的发展是毒扁豆生物碱研究发展的结果，毒扁豆生物碱含有氨基甲酸甲酯部分。这些研究同样导致了强效的神经性毒气的发展，例如沙林。



毒扁豆碱

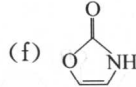
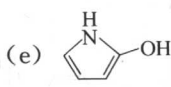
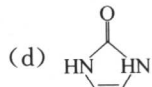
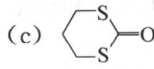
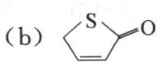
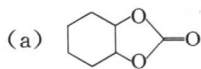


沙林

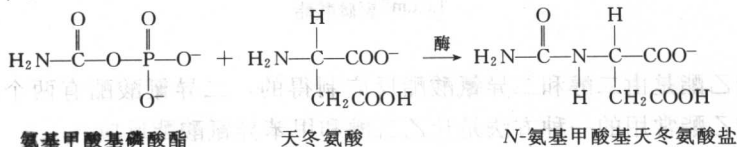
〔思考题 21-40〕 提出用甲基异氰酸和 1-萘酚反应制备 Sevin® 杀虫剂的反应机理。

**[思考题 21-41]** 对下列每种杂环化合物:

- (i) 解释属于何种类型的衍生物。 (ii) 写出彻底水解后的产物。  
(iii) 环具有芳香性吗？解释之。



【思考题 21-42】 DNA 中，嘧啶基的生物合成是通过 N-氨基甲酰基天冬氨酸盐来实现的，制备过程如下：

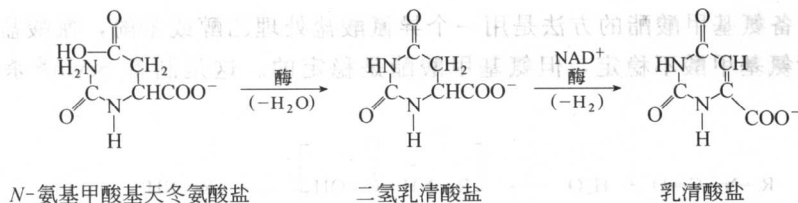


### 氨基甲酸基磷酸酯

天冬氨酸

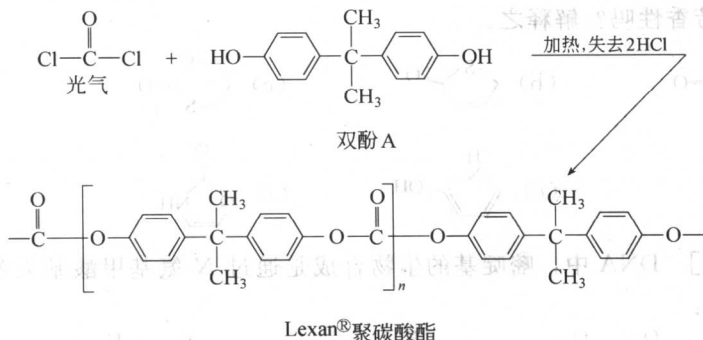
### N-氨基甲酰基天冬氨酸盐

*N*-氨基甲酰基天冬氨酸盐在酶的作用下发生环化作用，给出了二氢乳清酸盐，然后脱氢形成了乳清酸盐，乳清酸盐是合成嘧啶基的直接前体（嘧啶基的结构在 23-21 节中阐述）。



在兼具坚韧与弹性的聚碳酸酯轮子发展起来之前，街道滑冰鞋使用的是那种遇到很小的卵石或缝隙就会突然停下来的铁轮子，如果没有聚合体技术，溜冰鞋的滑轮外包层将不会存在，同样也不会有上述的轮子和增强 ABS 塑料。发生在轮子和用于鞋帮的 ABS 塑料上，盔甲就是莱克桑聚碳酸酯压模制成的

甲酸乙酯合成中常见的中间物。



聚氨基甲酸乙酯是由二醇和二异氰酸酯反应制得的，二异氰酸酯有两个异氰酸酯基团。合成聚氨基甲酸乙酯常用的一种方法是让乙二醇和甲苯异氰酸酯反应。

(a) 氨基甲酰基磷酸酯属于哪一类化合物？你认为这个化合物能和胺反应生成酰胺吗？

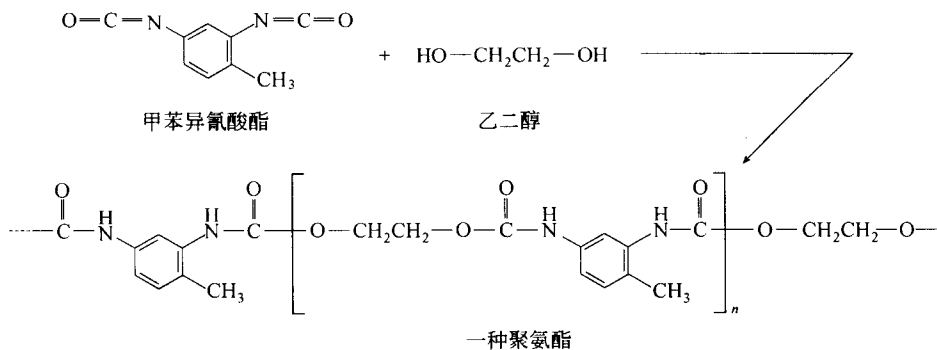
(b) *N*-氨基甲酰基天冬氨酸盐属于哪一类特殊的酰胺？

(c) *N*-氨基甲酰基天冬氨酸盐环化成二氢乳清酸盐属于何种反应？

(d) 乳清酸盐是芳香族的吗？写出嘧啶的结构，为什么乳清酸被称为“嘧啶碱”（提示：考虑互变构体）？

**聚碳酸酯和聚氨基甲酸乙酯** 碳酸衍生物的化学性质十分重要，因为两大类聚合物聚碳酸酯和聚氨基甲酸乙酯都含有它的功能基团。聚碳酸酯是由碳酸酯键合而成的，而聚氨基甲酸乙酯是由氨基甲酸键合而成的。Lexan<sup>®</sup>聚碳酸酯是一种坚韧的纯聚合物，常用于做防弹窗以及安全帽。用来做 Lexan<sup>®</sup>聚碳酸酯二醇的是一种叫双酚 A 的酚，它是聚酯及聚氨基甲酸乙酯合成中常见的中间物。



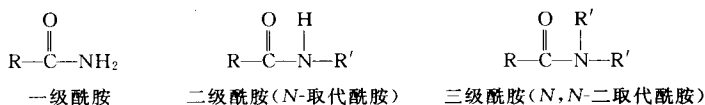


## 第 21 章 术语表

**酰卤 (酰基卤)** 一种活泼的羧酸衍生物, 酸的羰基部分被卤素取代, 通常由氯取代。

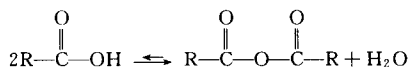
**酰基转移** 亲核性酰基取代的另一种形式, 这种说法更强调酰基从离去基团转移到亲核试剂。

**酰胺** 一种羧酸衍生物, 酸的羟基部分被氮原子取代, 氮上连有氢或烷基。酰胺由一分子的酸和一分子的胺组成。



**酯的氨解** 酯由氨或胺分解形成酰胺和醇。

**酐 (羧酸酐)** 由两个酸分子失去一分子水而形成的一种活泼羧酸衍生物。混合酸酐是由两种不同酸失水后形成的酐。



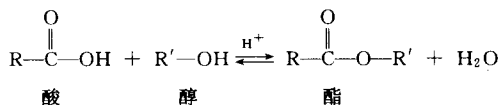
**氨基甲酸酯** 见氨基甲酸乙酯。

**碳酸酯** 碳酸二元酯。

**碳酸** 含有一个碳的二元羧酸  $\text{HOCOOH}$ 。碳酸通常存在于二氧化碳与水的平衡体系中, 但它的酯和酰胺是稳定的。

**酯** 一种羧酸衍生物, 酸的羰基被烷氧基取代, 酯由一分子羧酸和一分子醇组成。

**Fischer 酯化作用。**



**酰胺的 Hofmann 重排** 在溴水的碱溶液中使一级酰胺转化成胺 (失去一个碳) 的反应。 $\text{C}=\text{O}$  以  $\text{CO}_2$  的形式失去。

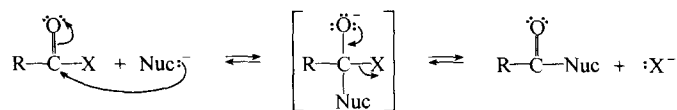
**异氰酸盐** 化学式为  $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  的化合物。

内酰胺 环状酰胺。

内酯 环状酯。

腈 含氰基 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) 的有机化合物。

**酰基亲核取代** 离去基团在酰基上的亲核取代反应。酰基亲核取代通常经历一个加成-消除机理。



酰基亲核取代的加成-消除机理

**聚合物** 由很多较小的结构单元(单体)键合成的大分子。

**聚酰胺(尼龙)** 由酰胺键将单体连接形成的聚合物。

**聚碳酸酯** 以碳酸酯为结构单元连接而成的聚合物。

**聚酯** 以酯为单体连接而成的聚合物。

**聚氨基甲酸乙酯** 以氨基甲酸乙酯为结构单体形成的聚合物。

**皂化(反应)作用** 碱性条件下把酯水解成醇和羧酸盐的反应。

**硫酯** 一种羧酸衍生物, 酸的羧基由硫原子取代, 硫原子连接烷基或芳基, 硫酯由一分子羧酸和一分子硫醇形成。

**酯交换作用** 酯中的烷氧基被另一种烷氧基所取代的反应。在碱性条件或酸性条件下都可以进行酯交换反应。

**尿素** 碳酸的二酰胺。

**乌拉坦(氨基甲酸酯)** 由氨基甲酸 ( $\text{H}_2\text{N}-\text{COOH}$ ) 形成的酯, 是一种单酰胺单酯基的碳酸衍生物。

## 第21章基本解题技巧

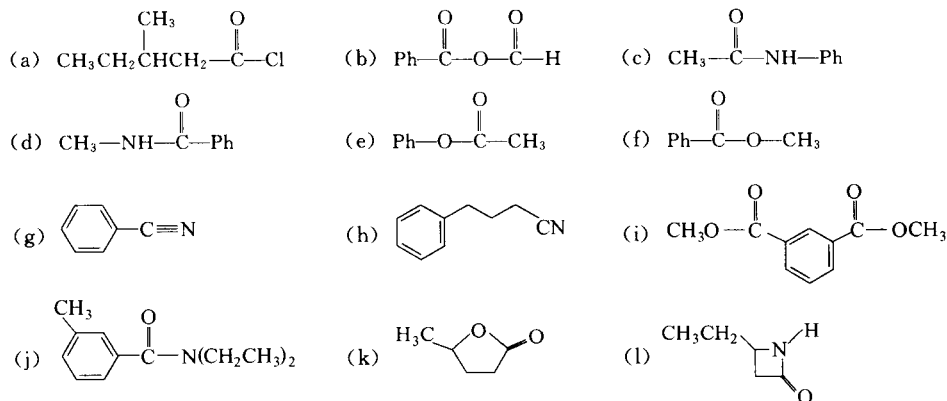
1. 给羧酸衍生物命名, 并根据名称推断其结构。
2. 比较羧酸衍生物的物理性质, 并解释酰胺具有反常的高沸点和高温点的现象。
3. 解析羧酸衍生物的光谱, 利用光谱信息判断物质结构。掌握在红外光谱中羧酸衍生物的结构是如何决定羰基的拉伸频率的。
4. 理解羧酸衍生物在酰基亲核取代中, 从活性较高的衍生物很容易转化为活性较低的衍生物的原理。理解以酰氯作为活性中间产物, 将羧酸转化为羧酸衍生物的原理。
5. 理解在 Fischer 酯化反应和酯交换反应中, 利用酸催化合成羧酸衍生物的原理。提出这些反应的机理。
6. 理解羧酸衍生物水解为羧酸衍生物的原理, 掌握在水解反应中酸和碱都能作为催化剂的原因, 写出水解反应的历程。
7. 指出用什么试剂来还原羧酸衍生物, 写出还原产物。
8. 指出 Grignard 试剂和有机锂试剂与羧酸衍生物发生加成反应的产物。并提出这些反应的机理。
9. 总结每种羧酸衍生物的重要性、用途和特殊反应。

## 思考题

21-43 解释下列名词, 举例说明。

- |                |                  |                         |
|----------------|------------------|-------------------------|
| (a) 酯          | (b) 内酯           | (c) Friedel-Crafts 酰化作用 |
| (d) 内酰胺        | (e) 三级酰胺         | (f) 伯酰胺                 |
| (g) 腈          | (h) 酰氯           | (i) 酐                   |
| (j) 混合酐        | (k) Fischer 酯化作用 | (l) 酰基亲核取代              |
| (m) 聚酯         | (n) 酯的氨解作用       | (o) 碳酸酯                 |
| (p) Hofmann 重排 | (q) 氨基甲酸乙酯       | (r) 皂化作用                |
| (s) 硫酯         | (t) 酯交换作用        | (u) 尿素                  |

21-44 命名下列化合物。

21-45 写出苯甲酰氯 ( $\text{PhCOCl}$ ) 与下列试剂反应的主要产物。

- |                       |             |
|-----------------------|-------------|
| (a) 乙醇                | (b) 醋酸钠     |
| (c) 苯胺                | (d) 苯甲醚和氯化铝 |
| (e) 过量的苯基溴化镁, 然后与稀酸作用 |             |

21-46 在酸催化下的酯交换作用与 Fischer 酯化作用的反应机理相似。酯交换作用也能在碱催化下发生, 但所有的在碱 (如用  $\text{OR}^-$ ) 催化下的 Fischer 酯化反应都归于失败, 解释 Fischer 酯化作用不能在碱催化下进行的原因。

21-47 写出下列反应的产物。

- |   |  |
|---|--|
| (a) 苯酚 + 醋酸酐  | (b) 苯酚 + 甲酸醋酸酐   |
| (c) 苯胺 + 邻苯二甲酸酐   | (d) 苯甲醚 + 琥珀酸酐和氯化铝   |
| (e) $\text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NH}_2 + 1\text{mol 的乙酐}$ | (f) $\text{Ph}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NH}_2 + \text{过量的乙酐}$ |

21-48 写出使下列合成以高收率完成的方法。

