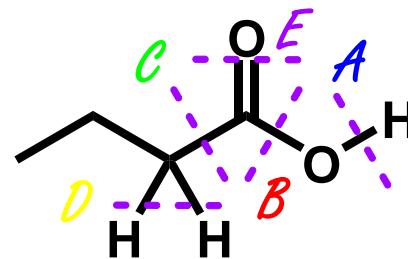


***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**

23. Химични свойства на карбоксилни киселини.  
Механизъм на ацилно нуклеофилно заместване (общо за присъединяване-елиминиране).  
Синтез на соли, естери, амиди, киселинни хлориди, анхидриди. Декарбоксилиране.  
Реакции с участие на въглеродородния остатък – халогениране, реакция на Иванов,  $S_E2$  реакция в ароматно ядро.

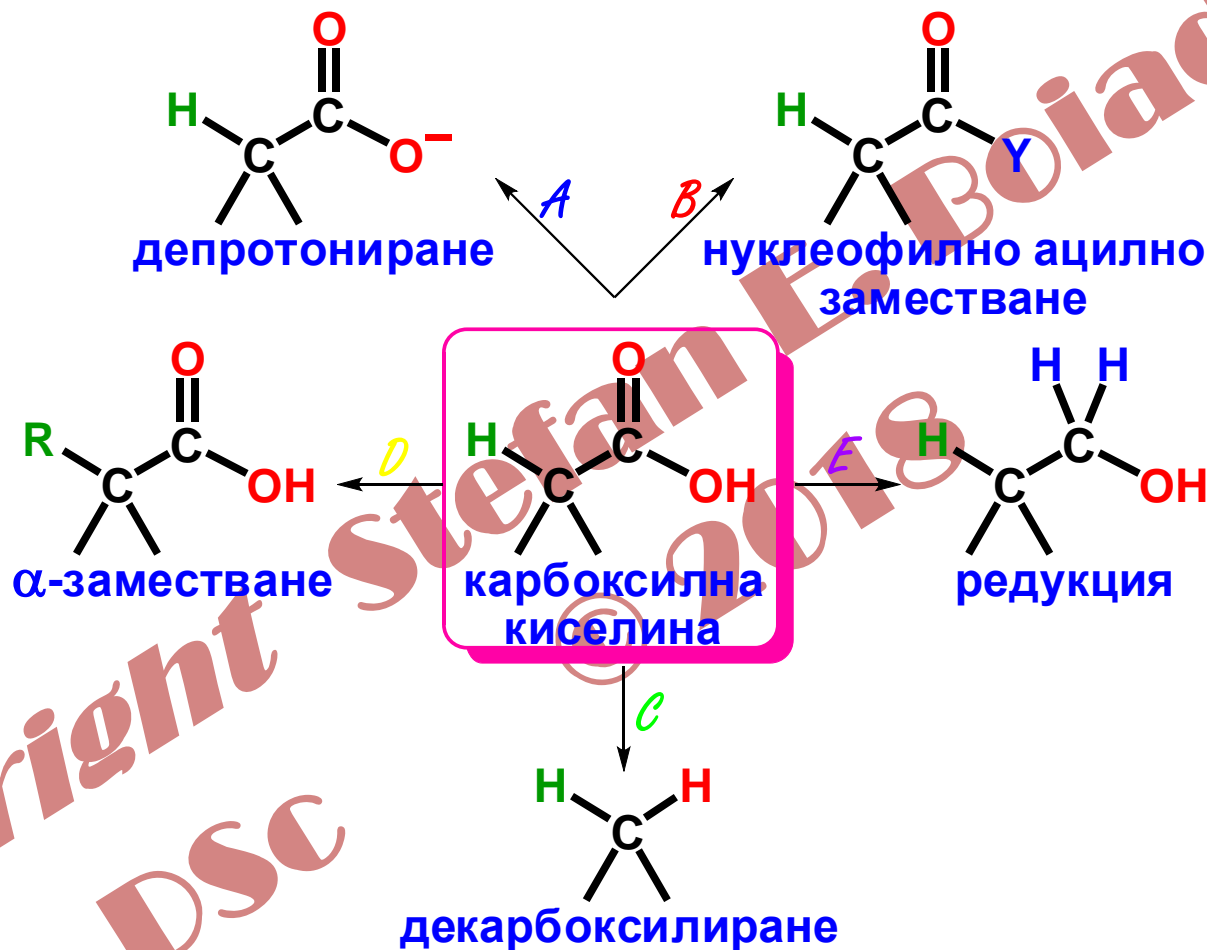
Реактантност на карбоксилна група

- ✓ **A** депротониране; соли
- ✓ **B** ацилно нуклеофилно заместване
- ✓ **C** декарбоксилиране
- ✓ **D** заместване на  $\alpha$ -въглероден атом
- ✓ **E** редукция



## Химични свойства на карбоксилни киселини

Обща илюстрация на продуктите, които могат да се синтезират от карбоксилни киселини:



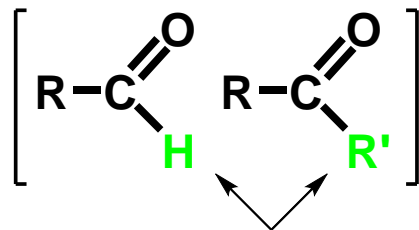
Получаването на производни на карбоксилни киселини ( $\text{Y} = \text{OR}$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{OCOR}'$ ) става по общ механизъм, **нуклеофилно ацилно заместване**, който е необходим и в следващата Тема 24.

Механизъм на ацилно нуклеофилно заместване (общо за присъединяване-елиминиране)

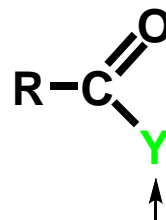
Присъединяването на **Nu** към полярната C=O връзка е възловата стъпка в ацилното нуклеофилно заместване. Както се запознахме, след **Nu** присъединяване към алдехид или кетон следва протониране на алкоксидния интермедиат.



Разликата между алдехиди/кетони и карбоксилни киселини е следствие от структурата на COOH и затова реакцията тръгва по друг път. От първоначално образувания тетраедричен интермедиат се елиминира една от оригинално свързаните с карбонилния въглерод групи водещо до продукт с C=O фрагмент.



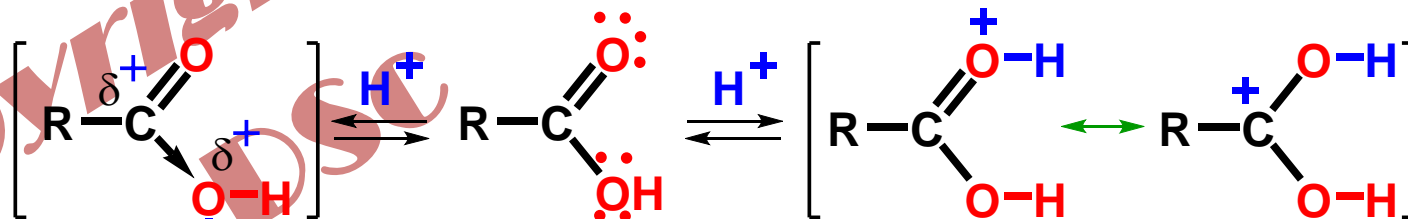
не е напускаща група  
в алдехиди и кетони



напускаща  
група в киселини и  
техни производни

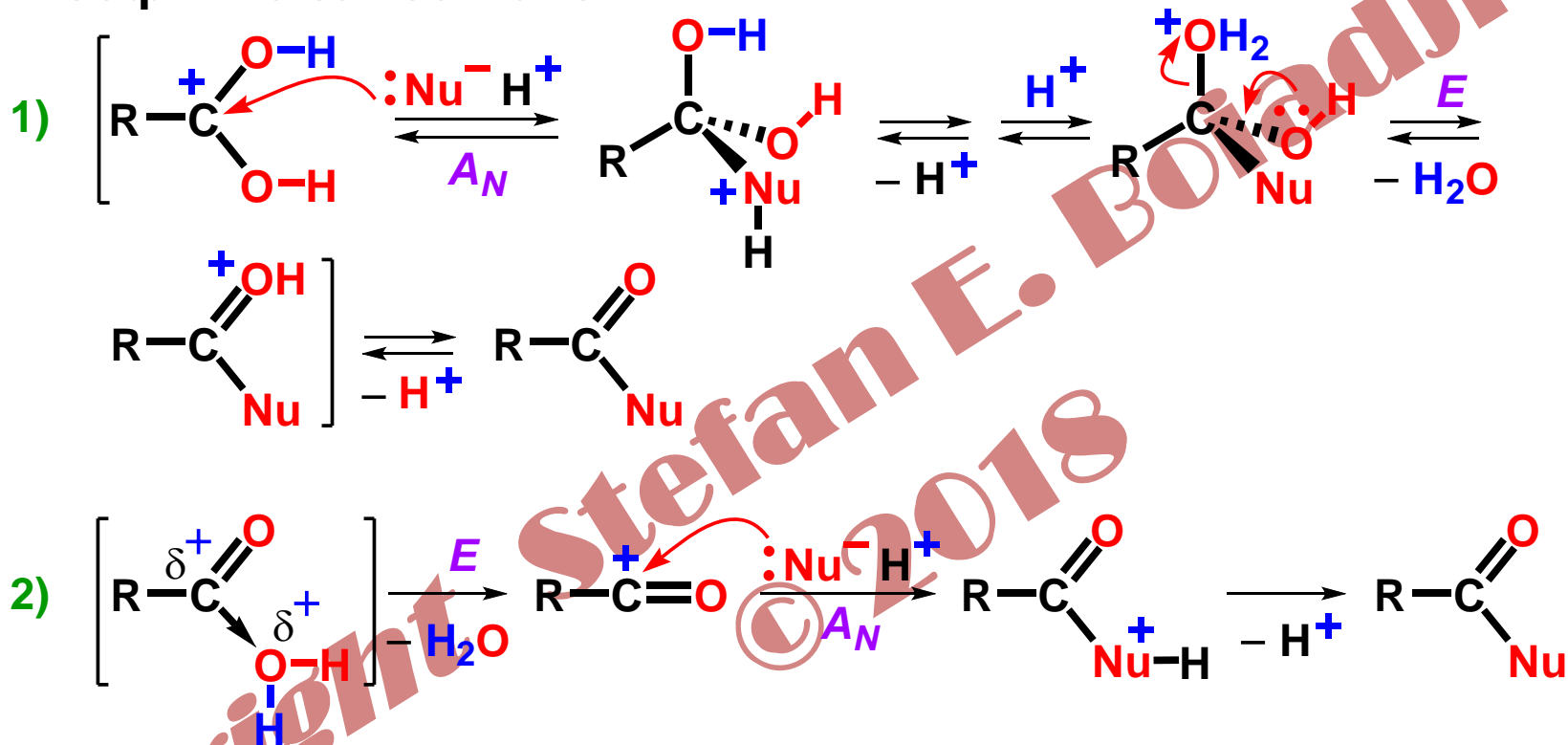
В карбоксилните киселини и техни производни ацилният С атом е свързан с групата **Y (OH, OR, Hal)**, която може да напусне, често като стабилен анион. Алдехидите и кетоните нямат такава напускаща група и затова не претърпяват заместване.

Ацилното нуклеофилно заместване се облагодприятства от протониране – киселинна катализа, която е успешна поради основните свойства на двата О атома в COOH.



оксониево - карбениеви йони

В зависимост от съдбата на междинната протонирана карбоксилна група се различават две разновидности на ацилно нуклеофилно заместване:



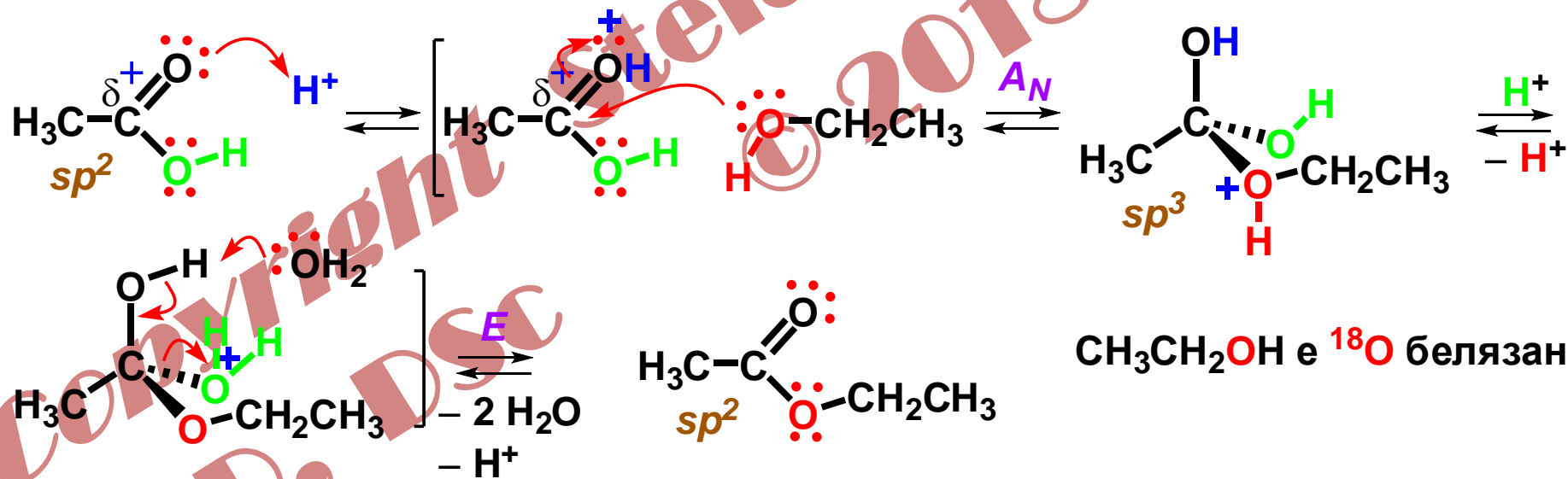
1) Присъединяване ( $A_N$ ) – елиминиране ( $E$ ); първо се присъединява нуклеофилът, след това се елиминира напускащата група ( $Y$ , в случая – вода);

2) Най-напред, подобно на  $S_N1$ , елиминиране на вода (скоростопределящ стадий) до ацилиев йон, към който се присъединява нуклеофилът ( $A_N$ ).

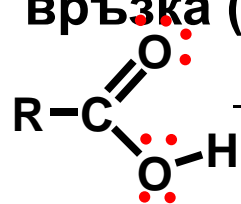
Двата пътя в предходната схема заедно се означават с ацилно (Ac) нуклеофилно ( $S_N$ ) заместване, катализирано от киселина (A, acid).

То, може да бъде бимолекулно (Ac- $S_N2$ -A, вероятно по-чест случай) по пътя 1) или мономолекулно в 2).

Най-типичният пример за нуклеофилно ацилно заместване е реакцията между карбоксилна киселина и алкохол – естерификация.

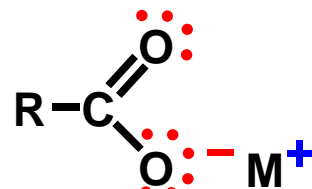
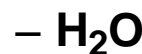
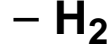


Обща схема на реакциите с разкъсване на O–H връзка, на O=C–O връзка (нуклеофилно ацилно заместване) и на C–C<sub>α</sub> връзка.



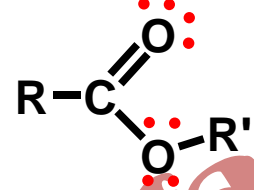
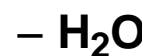
(R = алкил, арил)

A

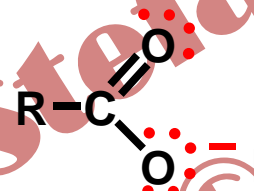


сол (напр.)  
натриев карбоксилат

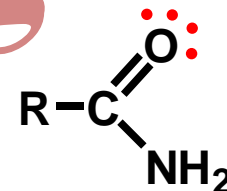
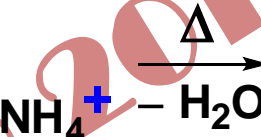
B



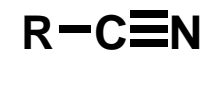
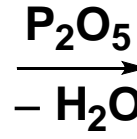
естер  
алкил карбоксилат



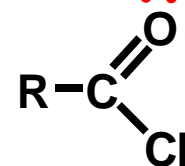
амониева сол



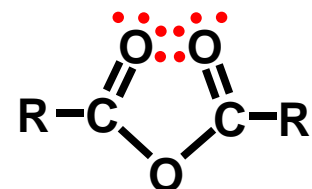
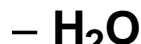
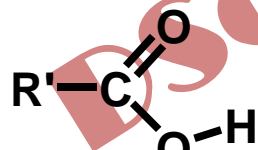
амид



нитрил



киселинен хлорид  
ацил халогенид



анхидрид



декарбоксилиране

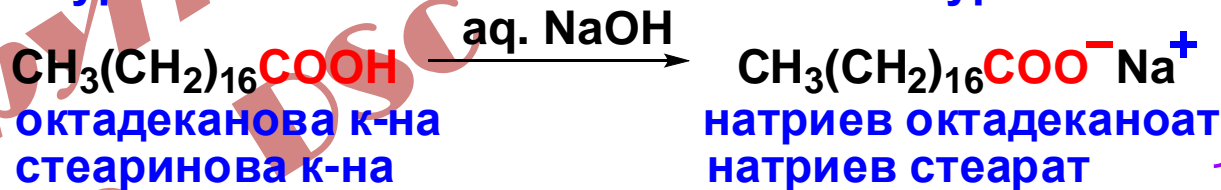
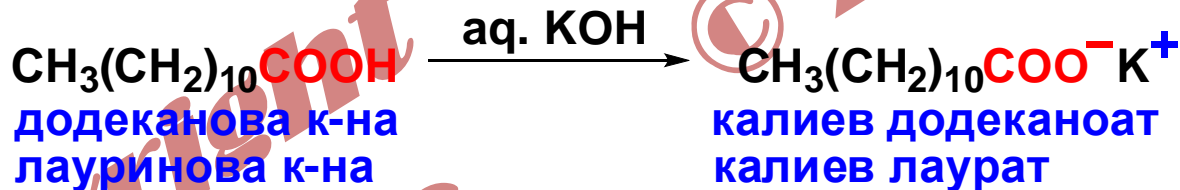
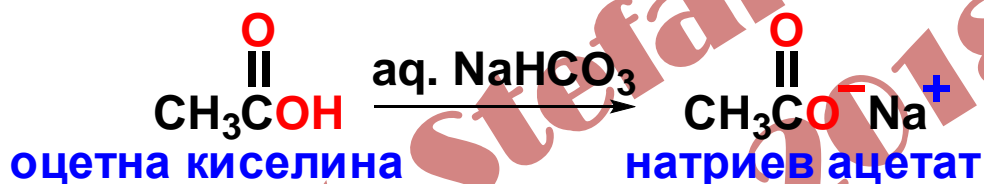
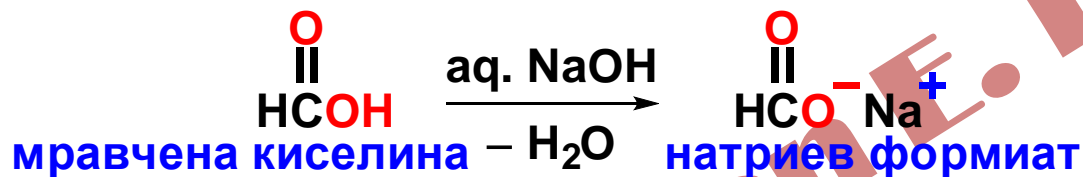
C



## Синтез на соли

Някои карбоксилни киселини са достатъчно силни за да реагират с воден разтвор на слаба основа, каквато е  $\text{NaHCO}_3$ .

Наименованията на солите се образуват като след името на катиона се добави наименованието на киселината с променено окончание **-оат** или **-ат**.



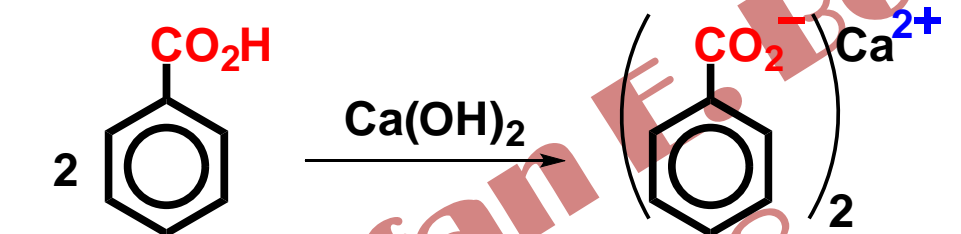
(-: няма “мръвкат”

в сапуни,  
шампоани

Общото наименование на солите е **карбоксилати**.

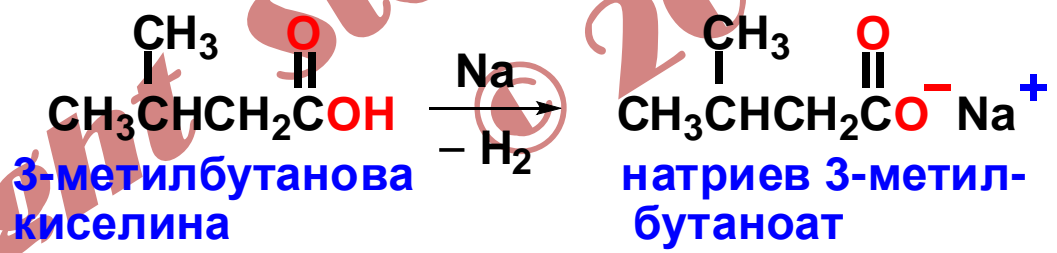
Анионът от киселината също се нарича общо **карбоксилатен анион** и в частност, както солта – **формиатен, ацетатен**.

В биохимията при физиологично рН (кръв 7.3-7.5, митохондриален матрикс 7.5) се предпочитат имената на анионите, вместо на съответните киселини – ацетат, лактат, пируват, аспартат.



бензоена киселина

калциев бензоат  
E213, консервант



3-метилбутанова  
киселина

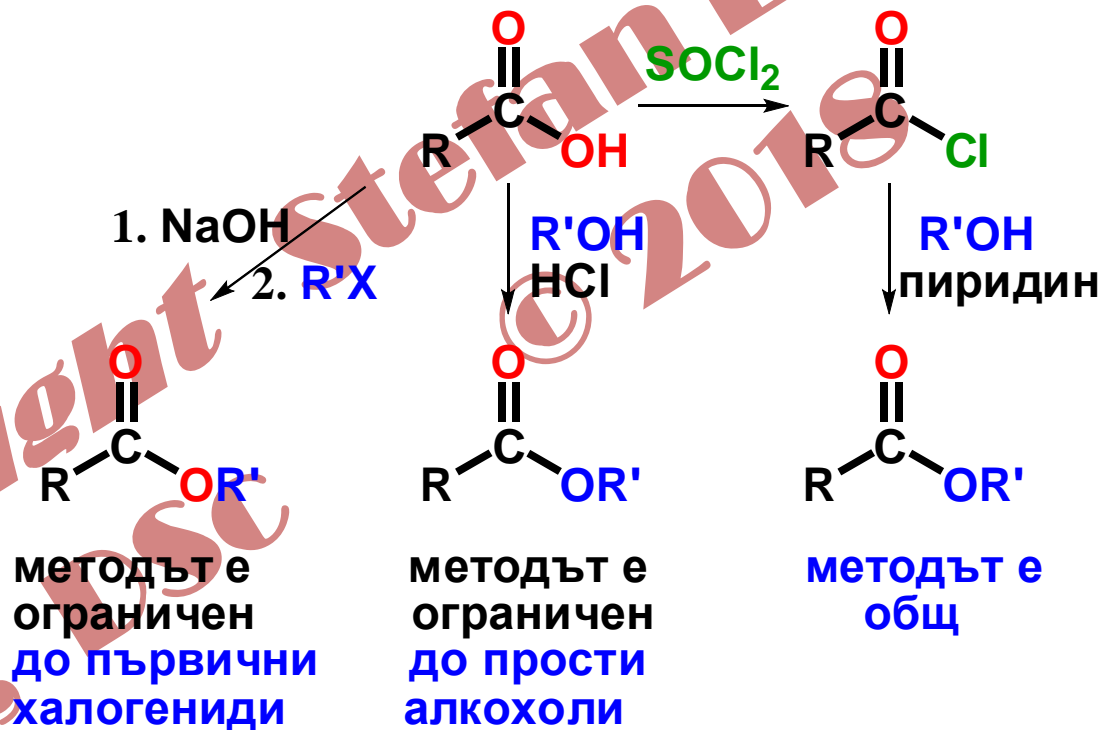
натриев 3-метил-  
бутаноат

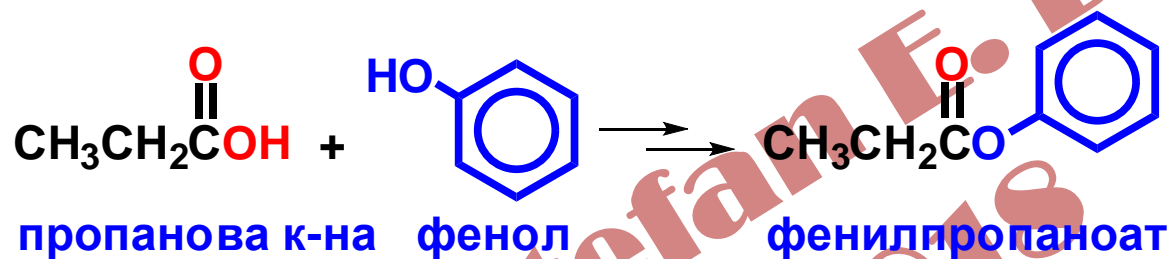
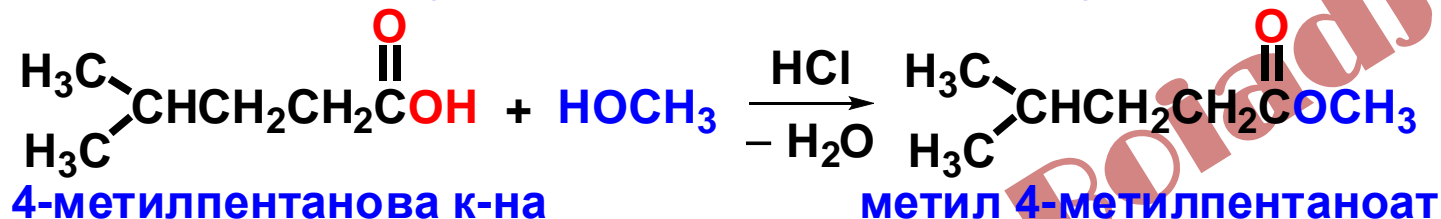
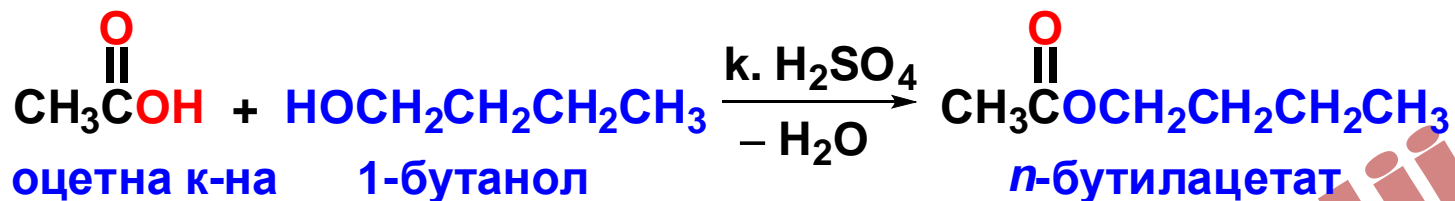
Карбоксилните киселини реагират с активни метали, с метални хидриди (NaH, CaH<sub>2</sub>) и с метални амиди (NaNH<sub>2</sub>, с отделяне на амоняк). Тези депротониращи агенти са скъпи и нямат директно приложение за получаване на карбоксилати.

## Синтез на естери

Една от най-често приложимите реакции на карбоксилни киселини. Основните методи за тяхното превръщане в естер са:

- директна естерификация по Фишер с алкохол в присъствие на киселина, обикновено конц.  $H_2SO_4$  или сух  $HCl$ ;
- алкохолиза на киселинен хлорид или на анхидрид;
- $S_N2$  реакция на карбоксилатен йон с първичен алкил халогенид.





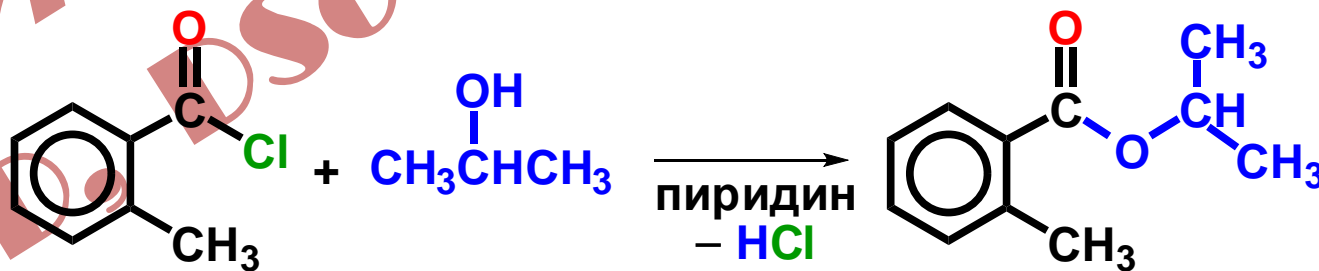
Естери се наименуват като се идентифицира първо алкохолният въглеродороден остатък и след него карбоксилната киселина с променено окончание **-оат** или **-ат**, метилметакрилат, вилацетат, бензил 4-метилбензоат.

Най-сериозният недостатък на директната естерификация по Фишер е нейната пълна обратимост. Методът е ограничен до прости, обикновено първични и евтини алкохоли за синтез на Me, Et, Pr и *n*-Bu естери. За постигане на висок добив се прилага:

- ✓ голям излишък алкохол;
- ✓ използване на дехидратиращ агент. Самата конц.  $H_2SO_4$  е не само катализатор, но и водоотнемащо средство.
- ✓ физично отстраняване на отделената от естерификацията вода – чрез азеотропна дестилация или с молекулно сито.

И трите подхода целят по-пълно изместване на равновесието към продукта.

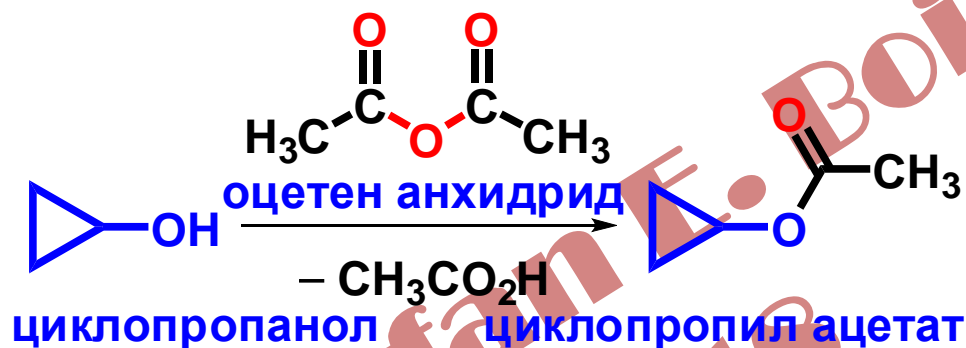
Този недостатък се избягва със скъпи и сложни карбоксилни киселини или алкохоли чрез използване на алкохолиза на киселинен хлорид. Реакцията с така активирана карбоксилна група е обща, необратима, с висок добив и приложима в повечето случаи.



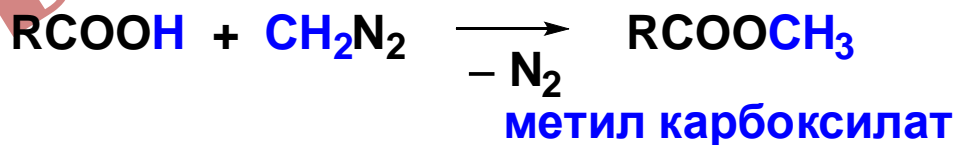
2-метилбензоилхлорид

изопропил 2-метилбензоат

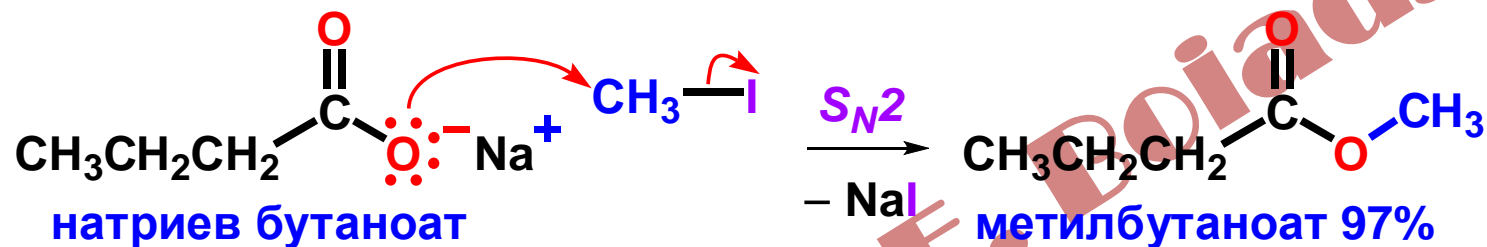
Освен киселинен хлорид, **добър ацилиращ алкохоли агент е анхидрид на киселина**. Когато анхидридът е достъпен и евтин, а алкохолът е със сложна структура, алкохолизата на такъв анхидрид е също предпочетен метод за синтез на естер.



Сложни и чувствителни карбоксилни киселини се превръщат бързо и количествено в **метилови естери с diazometan**. Методът има не само препаративна стойност, но се прилага върху микроколичества смес от карбоксилни киселини за газ-хроматографски анализ, тъй като Me естери са по-летливи от киселините.



Удобен метод за синтез на естер на първичен алкохол е нуклеофилното заместване на халоген с карбоксилатен йон.



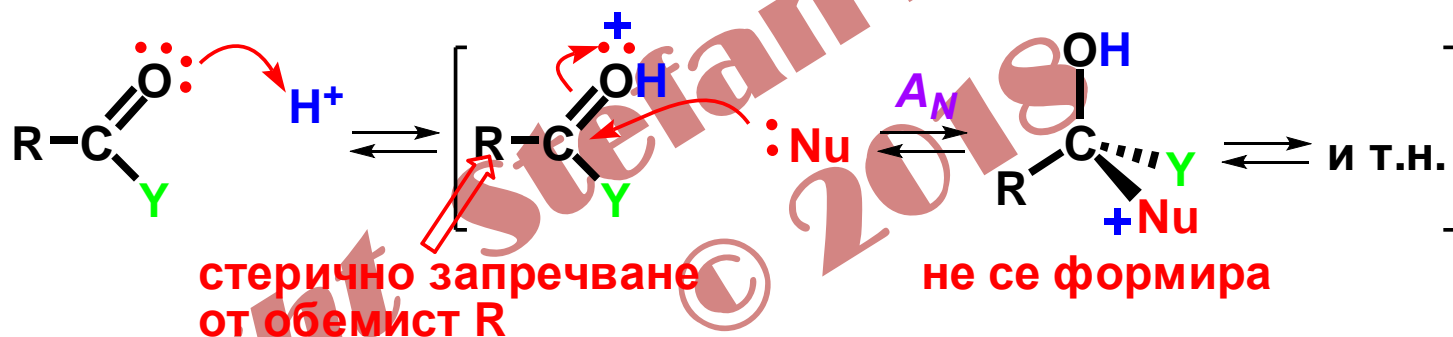
Методът е ограничен до първични алкилхалогениди. Възможно е използване на комбинацията алкилбромид и сребърен карбоксилат, която дава неразтворим  $\text{AgBr}$ .

Copyright  
PhD, DSC

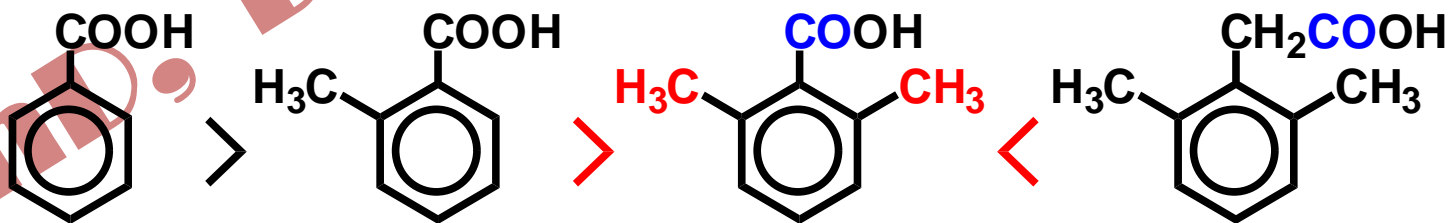


Естерификацията по Фишер не е успешна с 2,6-диметилбензоена киселина и метанол /  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Защо?

Често с въвеждане на основния механизъм на ацилно нуклеофилно заместване се набляга повече върху характера на **Y**, и не толкова върху **R**. Ако **R** има в непосредствена близост до карбонилния въглерод разклонения, заместителите упражняват силно пространствено пречене и тетраедричното преходно състояние и съответният му интермедиат не могат да се развият.

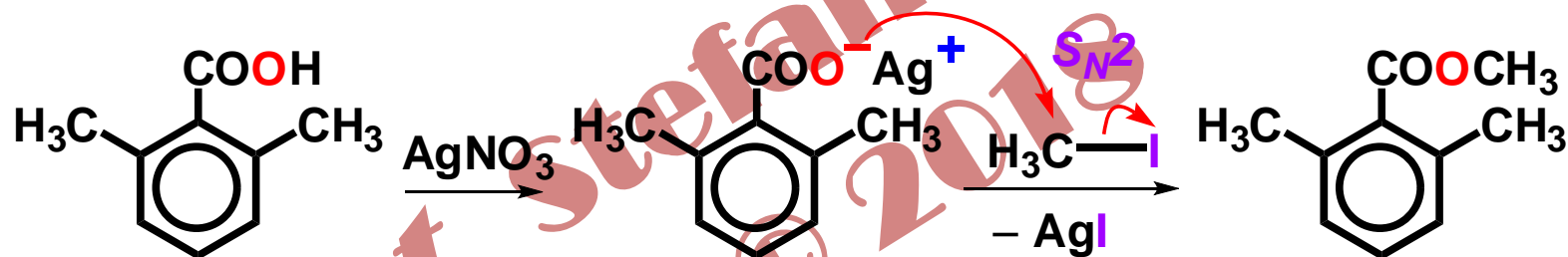


Двете *орто*-метилови групи не позволяват промяната до тетраедричен C в интермедиата. Когато този въглерод се отдалечи, както в (2,6-диметилфенил)оцетната к-на, реакцията протича.





Подобен проблем от пространствено пречене се избягва като се изнесе реакционният център по-далече от запречащите групи. Един подход в конкретния случай на 2,6-диметилбензоена киселина е нейният метилов естер да се синтезира по  $S_N2$ , в който метод реагира по-отдалеченият кислороден атом, вместо запреченият карбонилен въглероден атом.



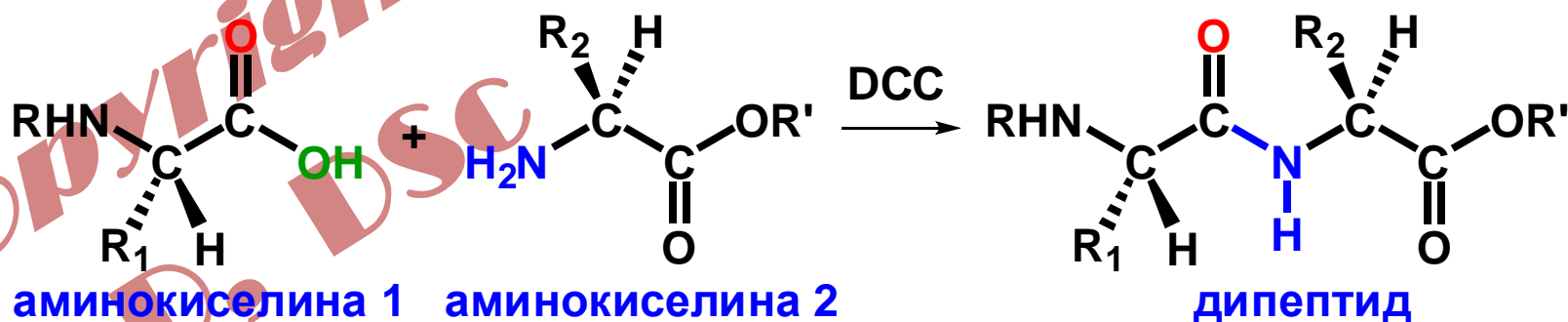
Copyright  
PhD, DSC

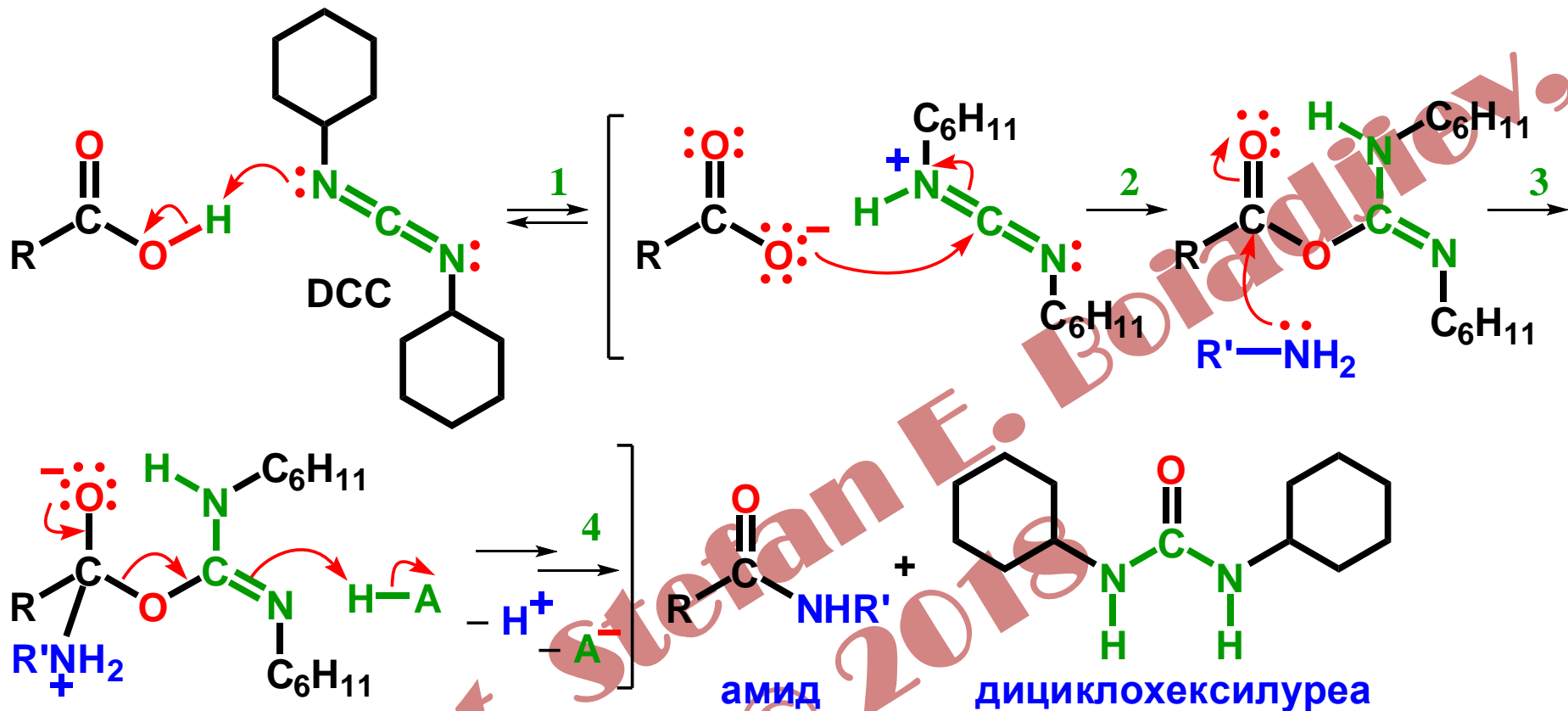
## Синтез на амиди

Амид НЕ СЕ синтезира директно от карбоксилна киселина и амин (въпреки споменатото термично дехидратиране на амониева сол до N-незаместен амид – твърди условия).

Реакцията между амин и карбоксилна киселина я превръща първо в nereактантен анион. Затова –ОН трябва да се измести чрез по-добра, некиселинна напускаща група.

Често прилаган реагент за синтез на амид от киселина и амин е дициклохексилкарбодиимид (DCC). Той активира карбоксилната група, която след това са атакува от амина. Реагентът е популярен в синтеза на пептидна връзка (Тема 46), затова примерът използва  $\alpha$ -аминокиселини.





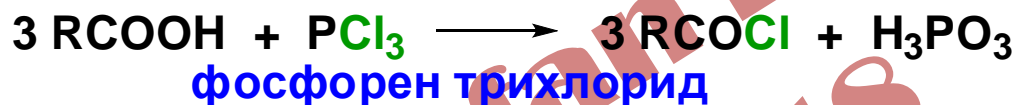
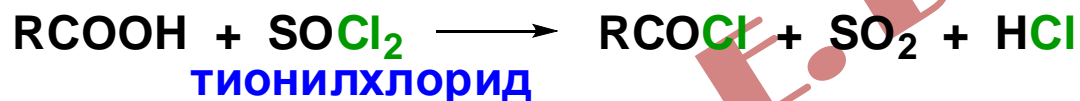
Механизмът на кондензацията с DCC включва:

1. протониране на DCC от киселината, с което DCC става по-добър акцептор;
2. присъединяване на карбоксилат към  $C=N^+$  давайки активиран ацилиращ агент;
3. нуклеофилна атака от амина до тетраедричен интермедиат;
4. той губи протон и дициклохексилуреа и води до амид.

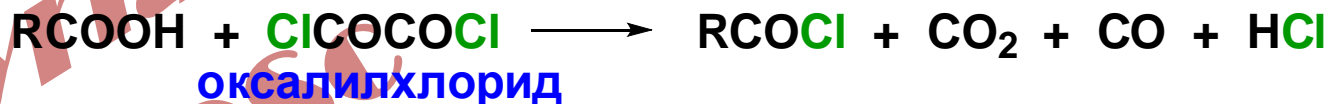
## Синтез на киселинни хлориди

Превръщането на карбоксилна киселина в киселинен хлорид се налага за да се увеличи реактантността на ацилната група, необходима за следващи превръщания.

Най-често използваните реагенти са тионилхлорид ( $\text{SOCl}_2$ ), фосфорен трихлорид ( $\text{PCl}_3$ ) и фосфорен пентахлорид ( $\text{PCl}_5$ ).

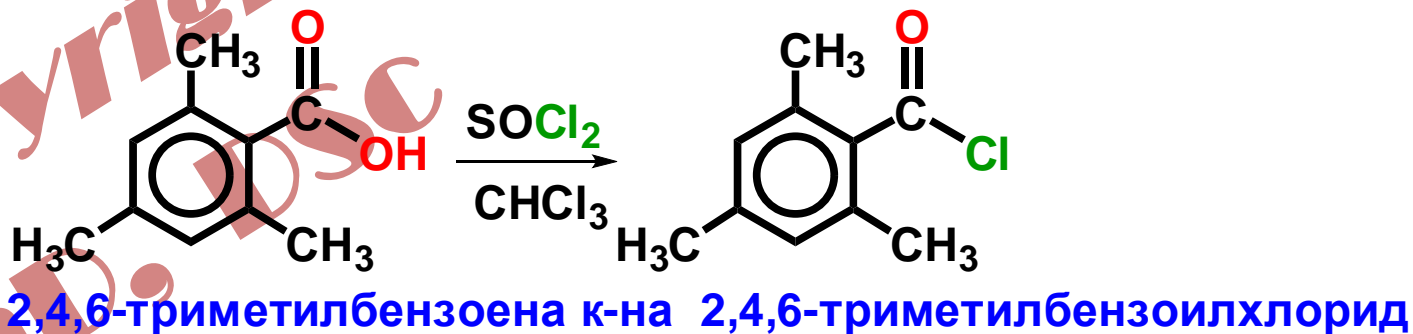
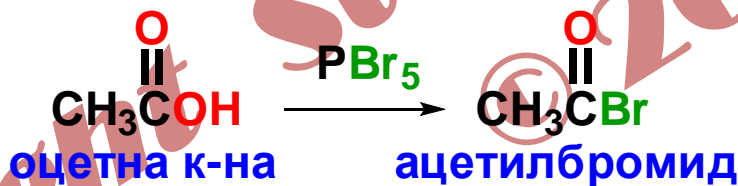
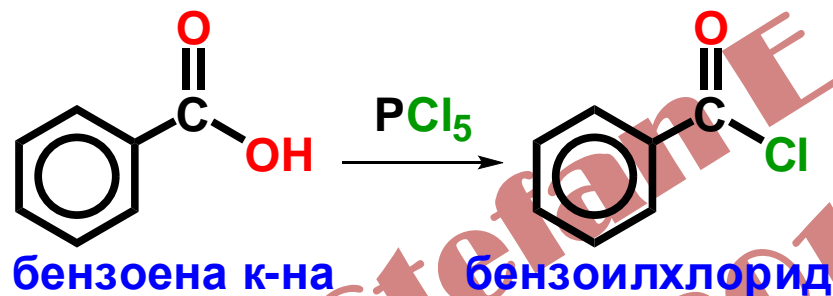
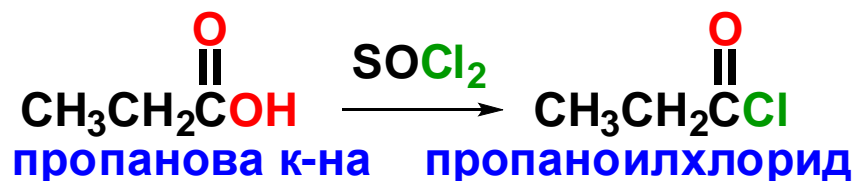


Чисто и с висок добив превръщане на скъпи субстрати се прави с по-скъпия оксалилхлорид (дихлорид на оксаловата киселина).

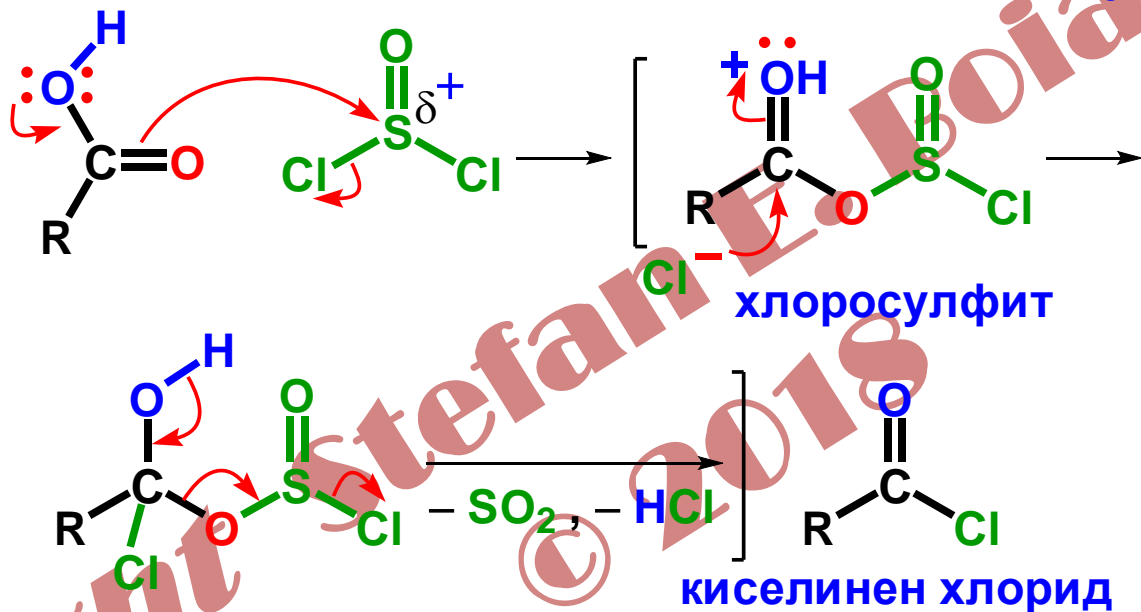


Реакциите с  $\text{SOCl}_2$  (много лесно се отстранява, т.к.  $75^\circ\text{C}$ ) и с  $\text{ClCOCOCI}$  се катализират от диметилформаид (DMF). И в двете реакции се генерират газове, които напускат сместа и това движи превръщането напред.

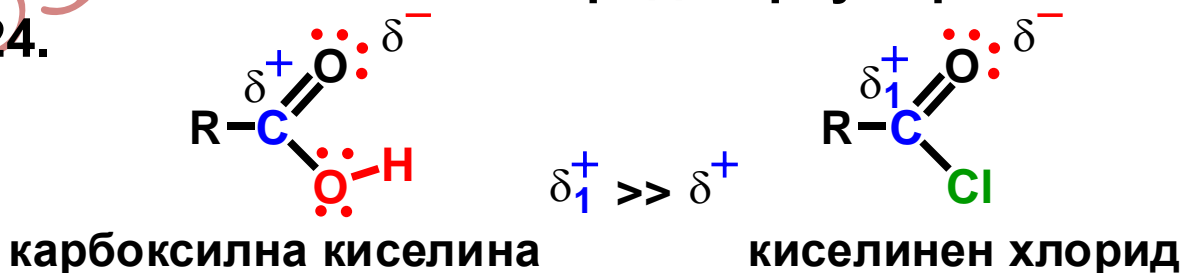
Наименованията на киселинните халиди се образуват от името на съответната киселина с променено окончание **-оил**, следвано от името на **аниона на халогена**.



Реакцията на карбоксилна киселина с тионилхлорид започва с електрофилна атака от S и включва нуклеофилно заместване от хлориден йон с напускане и разпадане на хлоросулфитна група. Същият механизъм оперира когато се използват  $\text{PCl}_3$  и  $\text{PCl}_5$ .

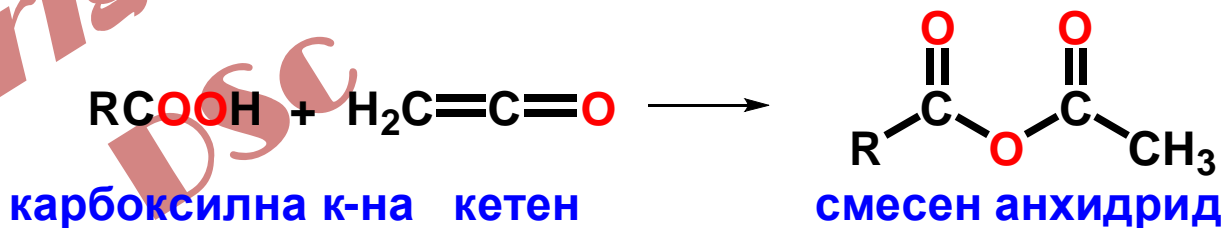
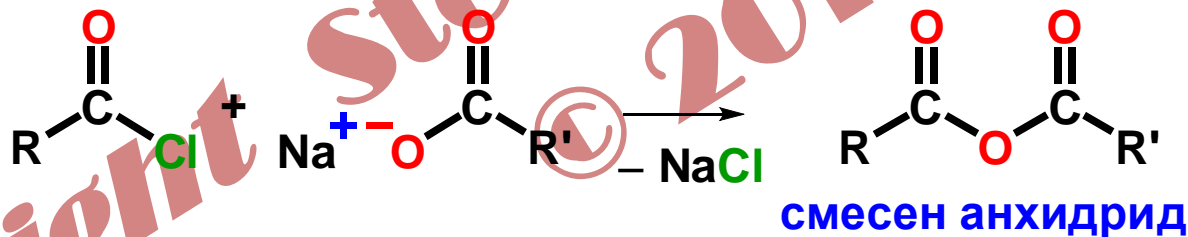
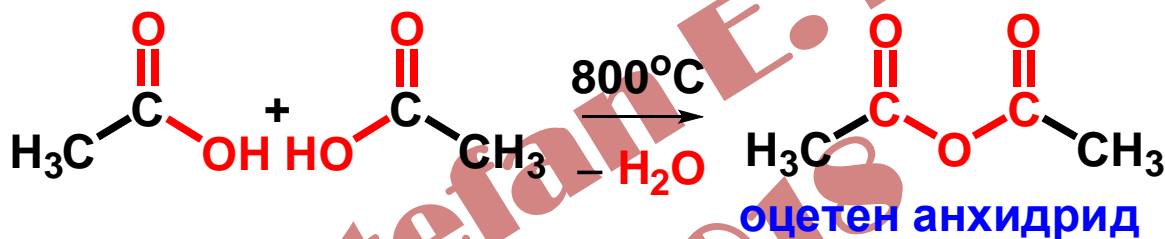


Повишената реакционната способност към нуклеофили на киселините хлориди спрямо съответните карбоксилни киселини се дължи на значително по-големия заряд върху карбонилния въглерод, Тема 24.

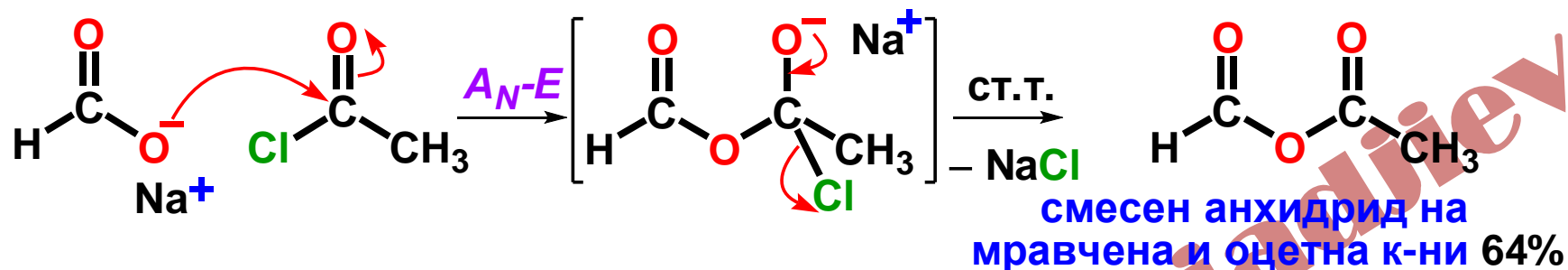


## Синтез на анхидриди

Няма изобилие на методи – термично дехидратиране на киселина, взаимодействие на киселинен хлорид с карбоксилат, реакция на кетен с карбоксилна киселина. Термичното дехидратиране на оцетна киселина е промишлен метод за производство на оцетен анхидрид. Той вероятно се добива в някои компании чрез карбонилиране на метилацетат.



Добър лабораторен дехидратиращ агент е  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Само оцетният анхидрид намира широко синтетично приложение.



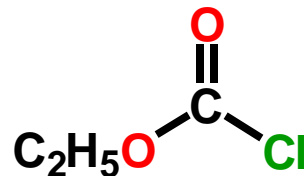
Анхидридите биват прости,  $(\text{RCO})_2\text{O}$ , и смесени  $\text{R}-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ . Наименованията им се образуват от името на съответната киселина и “анхидрид”;  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  – оцетен анхидрид,  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_2\text{O}$  – анхидрид на бензоената киселина,  $\text{HCOOCOCH}_3$  – анхидрид на мравчената и оцетната киселини.

**Анхидридите са мощни ацилиращи агенти; след киселинните халиди.**

Познати са и се използват циклени вътрешномолекулни анхидриди на дикарбоксилни киселини.

За активиране на карбоксилна група се използват *in situ* смесени анхидриди-естери на въглеродната киселина. Те се синтезират с използване на алкил хлороформиат:

естер на хлоромравчената к-на



Важни защитни групи на  $\text{NH}_2$  се въвеждат с бензил хлороформиат и *t*-Вос анхидрид  $(t\text{-Вос})_2\text{O}$ .



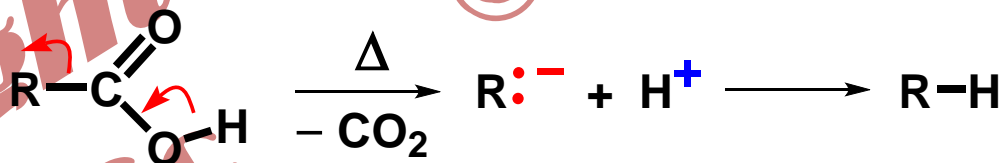
## Декарбоксилиране

Декарбоксилирането изисква разкъсване на връзката  $O=C-C_{\alpha}$ , път  $C$ .

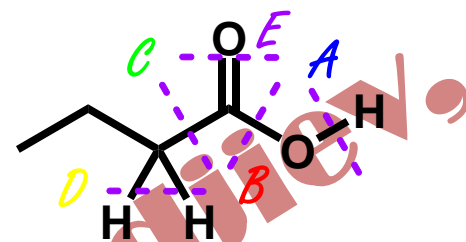
Реакцията не е обща за карбоксилни киселини.

Тя се извършва трудно в монокарбоксилни киселини, но се използва много често в съединения, които имат втора карбонилна група, отдалечена на втория C атом от  $-COOH$  ( $\beta$ -дикарбонилни съединения). Декарбоксилирането може да следва хетеролитично или хомолитично разкъсване на  $O=C-C_{\alpha}$ .

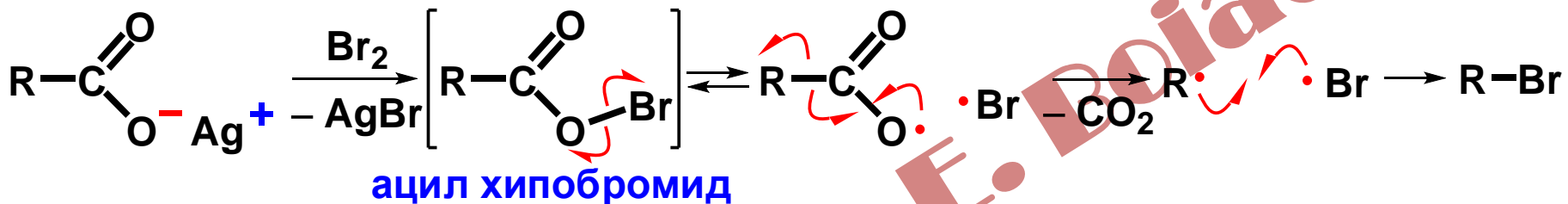
Хетеролитичното термично декарбоксилиране изисква висока активизираща енергия и става трудно:



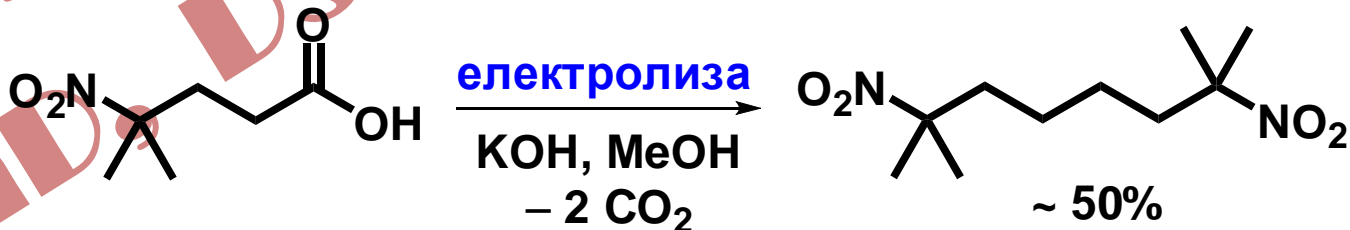
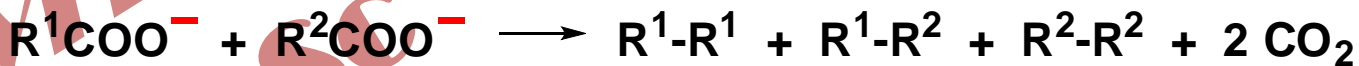
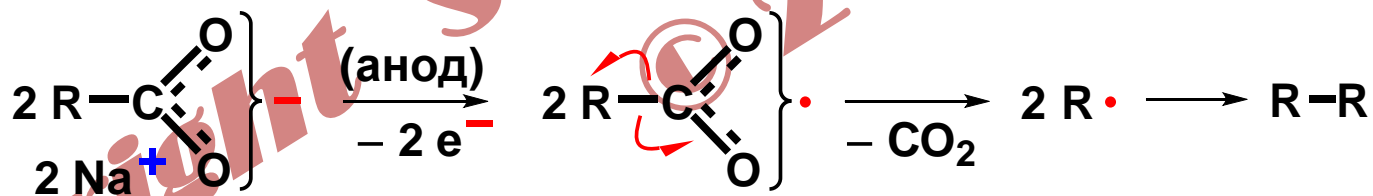
Когато R има електронакцепторен заместител, той стабилизира аниона и декарбоксилирането е облекчено.



Хомолитично декарбоксилиране се извършва в **реакцията на Хунсдикер**, която е третиране на сребърен карбоксилат с халоген ( $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ). Продуктът е алкилхалогенид от рекомбинация на наличните алкилов и халогениден радикали.



Също по радикалов механизъм протича **реакцията на Колбе – декарбоксилиране** чрез електролиза на соли на карбоксилни киселини, от която се получават алкани.

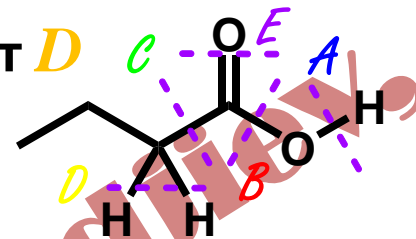


4-метил-4-нитропентанова к-на    2,7-диметил-2,7-динитрооктан

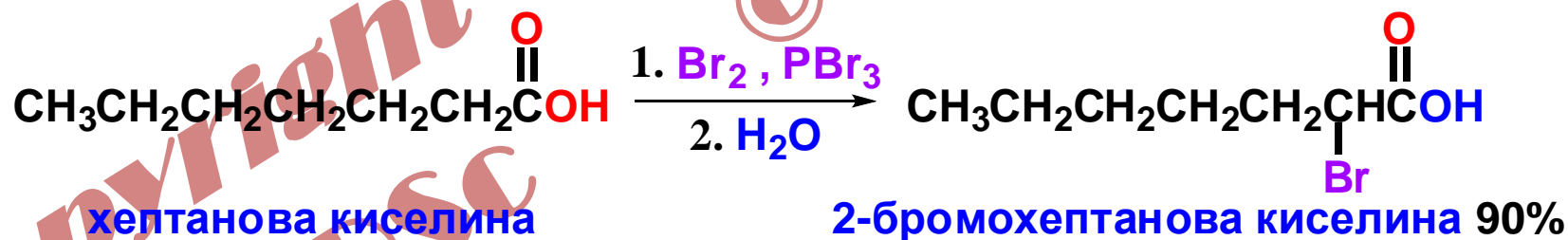
Реакции с участие на въглеродния остатък, път **D**

➤ халогениране

Бромирането с  $\text{Br}_2$  в кисела среда на  $\alpha$ -място спрямо  $\text{C}=\text{O}$  е ограничено до алдехиди и кетони защото карбоксилни киселини, естери и амиди не енолизират в достатъчна степен.

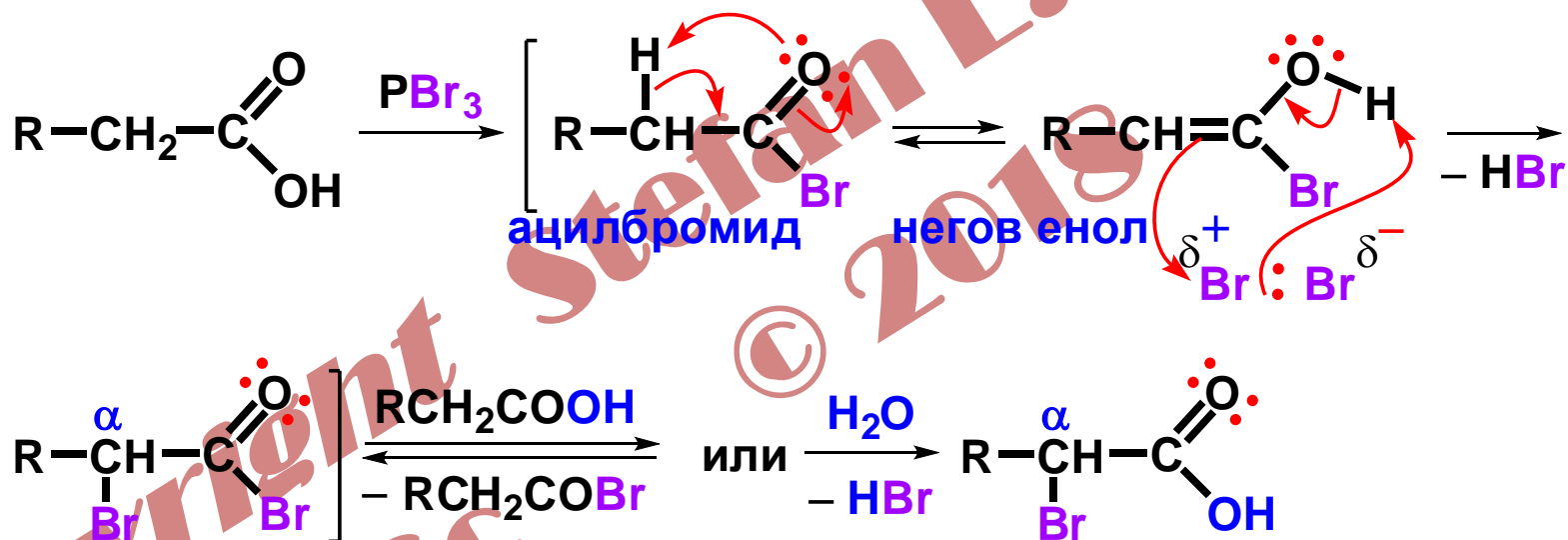


Карбоксилни киселини се бромират селективно по  $\alpha$ -въглеродния атом с 1 екв  $\text{Br}_2$  в присъствие на каталитично количество  $\text{PBr}_3$  (или  $\text{P}$ ) – **реакция на Хел-Фолхард-Зелински**, 1881-1887. По-голямо количество  $\text{PBr}_3$  ускорява реакцията и един еквивалент  $\text{PBr}_3$  е необходим в присъствие на вода.

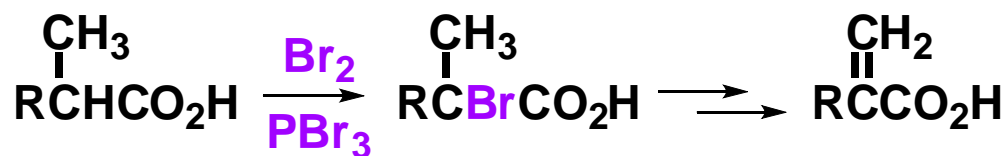


Бромирането по **Хел-Фолхард-Зелински** преминава през ацилбромид, който под катализа от отделения  $\text{HBr}$  тавтомеризира до **енолна форма**. Тя се бромира по **електрофилен механизъм**.

Полученият междинен  $\alpha$ -бромоацил бромид може да генерира нова молекула ацилбромид (затова бромирането протича, макар и бавно, с каталитично количество  $\text{PBr}_3$ ) или да се хидролизира с  $\text{H}_2\text{O}$  до крайната  $\alpha$ -бромокарбоксилна киселина.



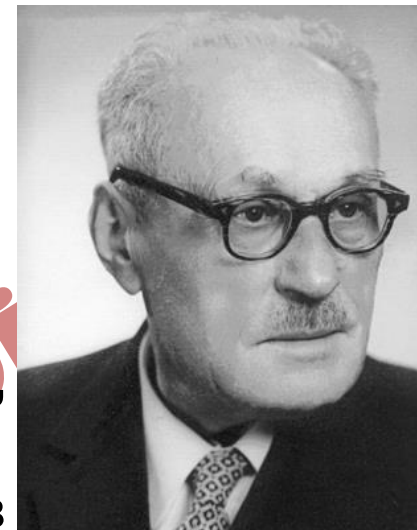
$\alpha$ -Метилени заместени карбоксилни к-ни може да се синтезират с тази реакция.



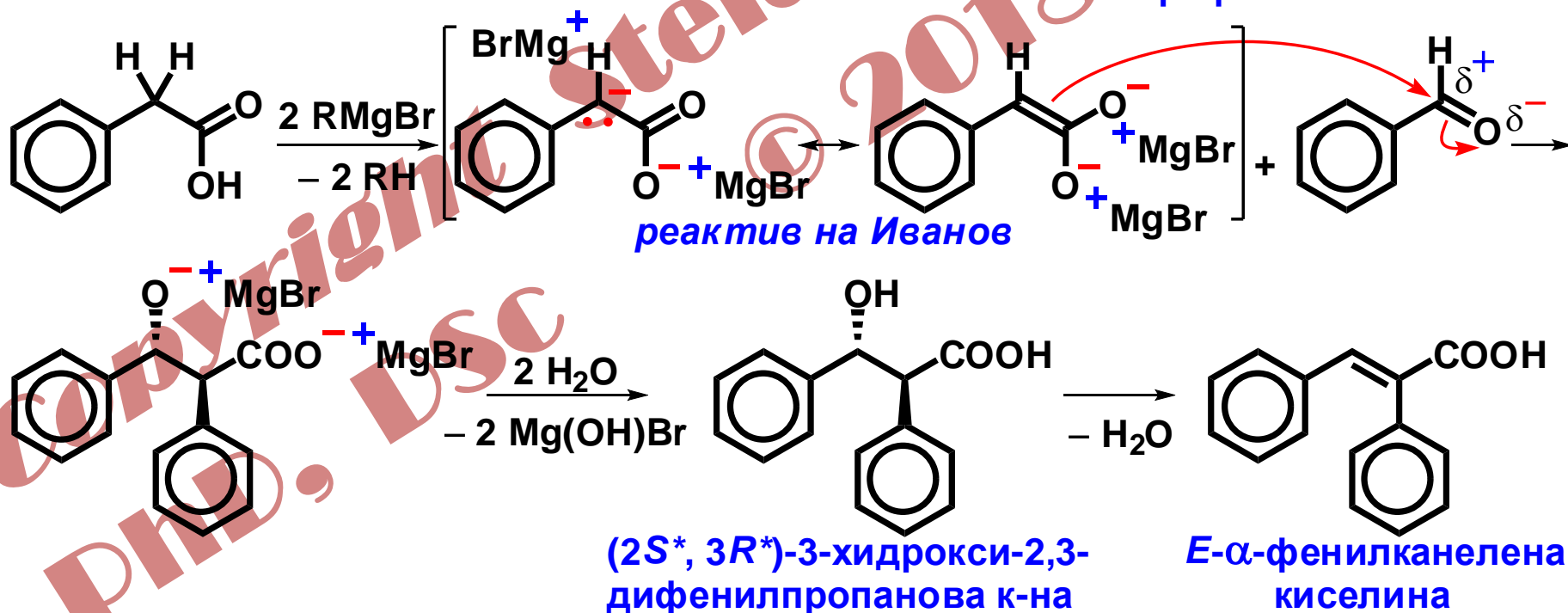
## ➤ реакция на Иванов 1931

Единствената класическа химична реакция, наречена на името на български химик.

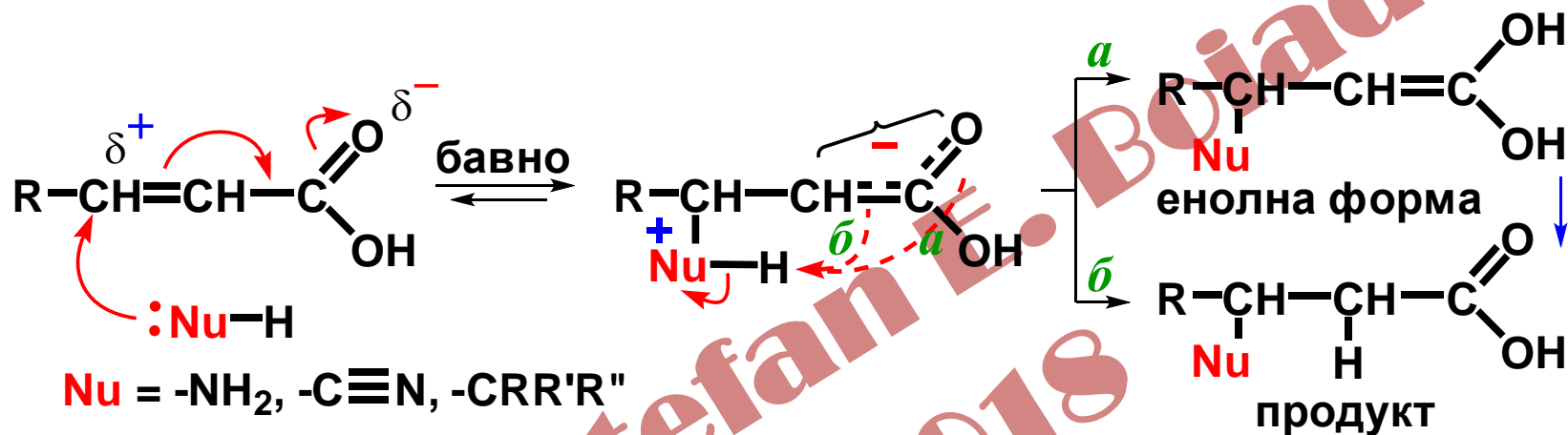
Арилоцетни киселини реагират с Гринярови реактиви, които откъсват един от киселинните  $\alpha$ -водороди. Получават се **реактиви на Иванов**, които могат да се присъединят към алдехиди и кетони в алдолна реакция. Реакцията на Иванов е метод за синтез на 2,3-заместени 3-хидрокси-алканови киселини и 2-алкенови киселини.



Акад. Димитър Иванов  
1894-1975  
проф. в ХФ-СУ 1937-1962



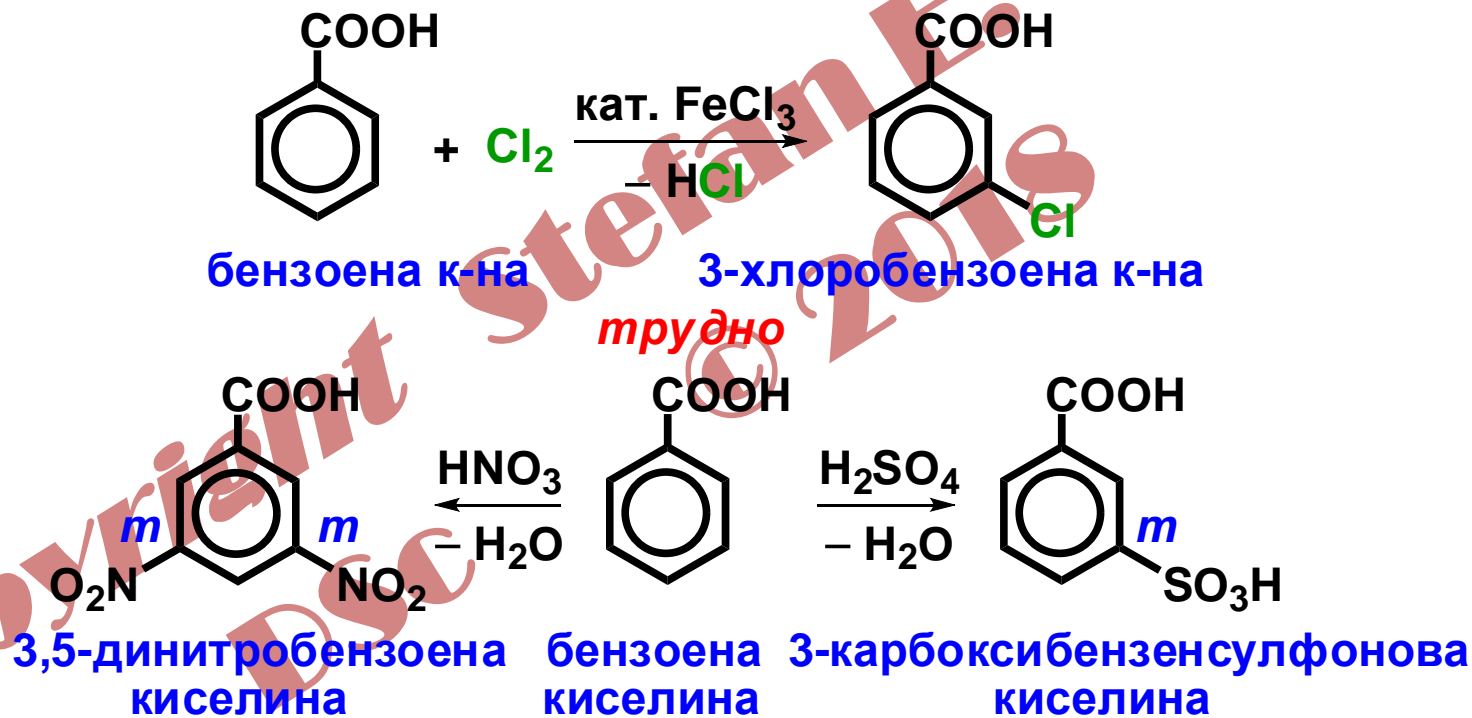
В  $\alpha,\beta$ -ненаситени карбоксилни киселини може да се извърши нуклеофилно присъединяване,  $A_N$ , по вече описания механизъм за спрегнато присъединяване.



Присъединяването на карбаниони към такива киселини е вид реакция на Михаел (Тема 21).

➤  $S_E2$  реакция в ароматно ядро ( $S_EAr$  както бе описано по-рано)

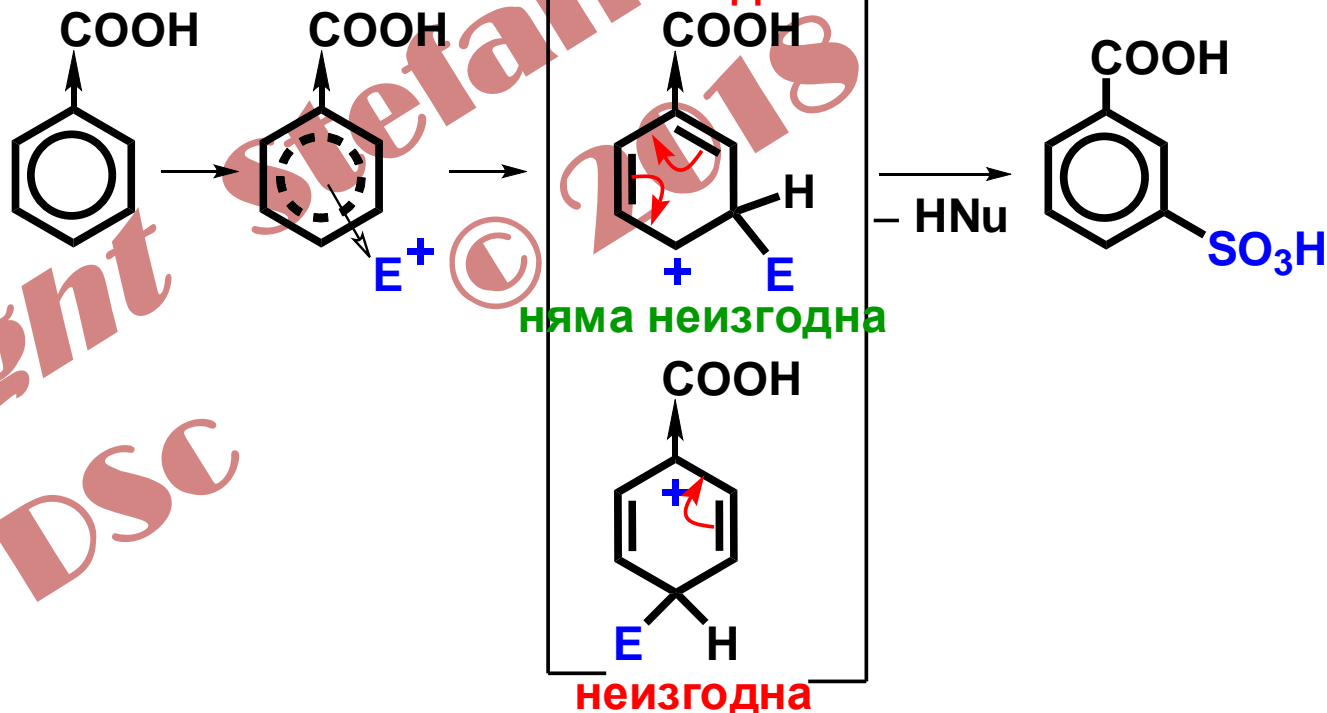
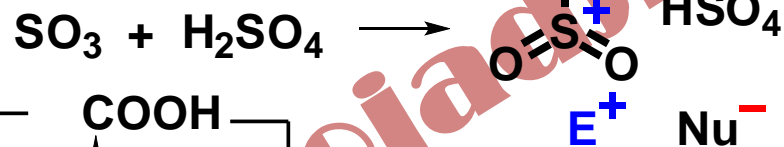
Карбоксилната група, свързана с ароматно ядро, е дезактивиращ заместител и *мета*-ориентант. Халогениране, нитриране, сулфониране и други  $S_EAr$  реакции в аренови киселини протичат по-трудно, отколкото в незаместени арени.



Припомняне на механизма на  $S_EAr$   
с пример – сулфониране на бензоена киселина:

образуване на електрофила

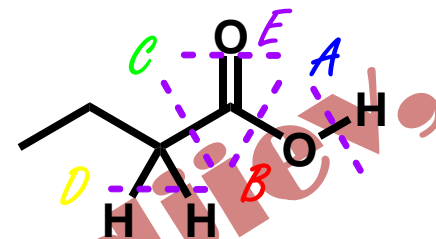
и неговата  
предпочетена  
атака върху  
бензеновото  
ядро:



една от възможните  
гранични структури

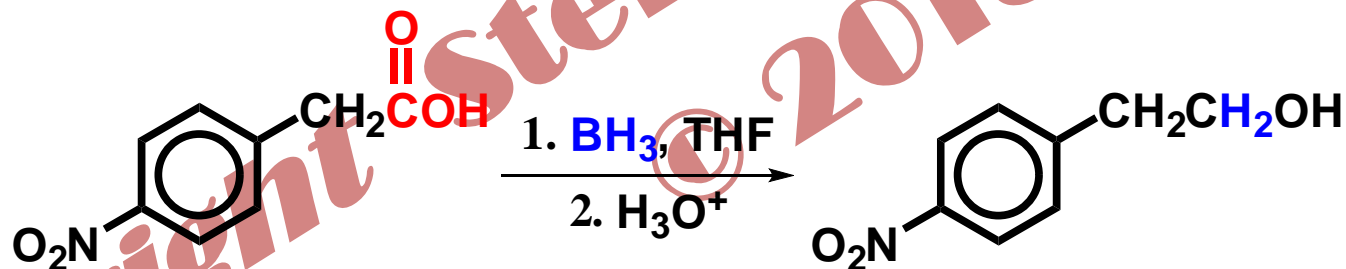
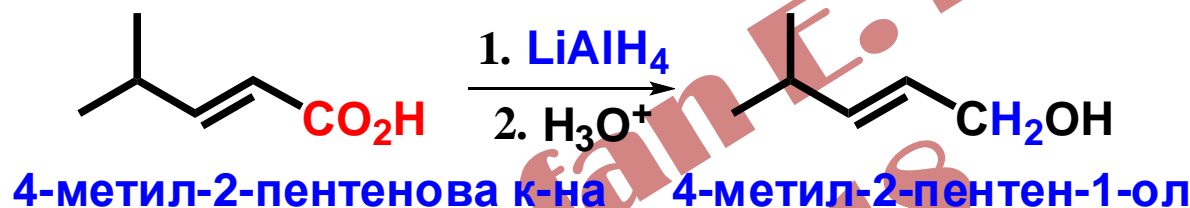


## Редукция на $-\text{COOH}$ група, път $E$



Карбоксилни киселини се редуцират от  $\text{LiAlH}_4$ , обикновено до първични алкохоли.

Натриев борохидрид,  $\text{NaBH}_4$ , не редуцира  $-\text{COOH}$  група.



Търговският боран-тетраhydroфуран комплекс,  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , е отличен селективен редуктор за  $-\text{COOH}$  група, който толерира дори естерна група. Диборан газ се получава от  $\text{NaBH}_4$  и  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ , бортрифлуорид етерат, и се прилага за същата цел.

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**