

Карбоновыми кислотами называются органические соединения, содержащие карбоксильную группу – COOH. В зависимости от количества карбоксильных групп в углеводородной цепи различают одно-, двух-, трех- и многоосновные кислоты.

### Одноосновные карбоновые кислоты

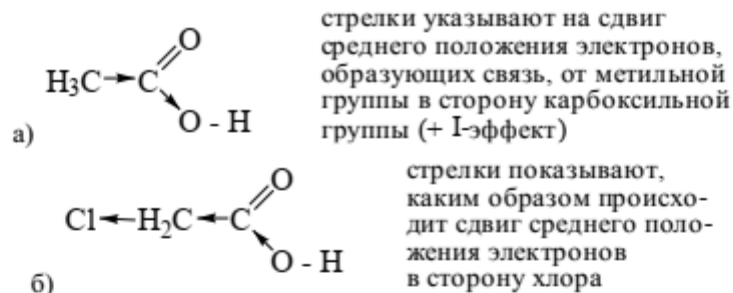
Общая формула одноосновных карбоновых кислот R-COOH, где R может быть предельным, непредельным или ароматическим радикалом.

Физические свойства ряда типичных карбоновых кислот приведены в таблице

Таблица– Физические свойства некоторых типичных карбоновых кислот

Кислота	Структура	Раствори- мость г/100 г H <sub>2</sub> O	T пл., °C	T кип., °C	K <sub>а</sub> (H <sub>2</sub> O) при 25°
Муравьиная	HCO <sub>2</sub> H	∞	8,4	100,7	1,77*10 <sup>-4</sup>
Уксусная	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	∞	16,6	118,1	1,75*10 <sup>-5</sup>
Пропионовая	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	∞	-22	141,1	1,3*10 <sup>-5</sup>
Масляная	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	∞	-8	163,5	1,5*10 <sup>-5</sup>
Изомасляная	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> H	20 <sup>20</sup>	-47	154,5	1,4*10 <sup>-5</sup>
Валериановая	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	3,3 <sup>16</sup>	-34,5	187	1,6*10 <sup>-5</sup>
Пальмитиновая	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO <sub>2</sub> H	Нераствор.	64	390	
Стеариновая	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO <sub>2</sub> H	0,034 <sup>25</sup>	69,4	360 (разл.)	
Хлоруксусная	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Раствор.	63	189	1,4*10 <sup>-3</sup>
Дихлоруксусная	Cl <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> H	8,63	5-6	194	5*10 <sup>-2</sup>
Трихлоруксусная	Cl <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H	120 <sup>25</sup>	58	195,5	1*10 <sup>-1</sup>
Трифторуксусная	F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H	∞	-15	72,4	Сильная <sup>а</sup>
α-хлормасляная	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHClCO <sub>2</sub> H	Раствор. При нагрев.		101/15 мм	1,4*10 <sup>-3</sup>
β-хлормасляная	CH <sub>3</sub> CHClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		44	116/22 мм	8,9*10 <sup>-5</sup>
γ-хлормасляная	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		16	196/22 мм	3,0*10 <sup>-5</sup>
δ-хлорвалерьяновая	ClCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H		18	130/11 мм	2,0*10 <sup>-5</sup>
Метоксиуксусная	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Раствор.		203	3,3*10 <sup>-5</sup>
Винилуксусная	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Раствор.	-39	163	3,8*10 <sup>-5</sup>
Циануксусная	N≡CCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Раствор.	66	108/15 мм	4*10 <sup>-3</sup>
Бензойная	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	0,27 <sup>18</sup>	122	249	6,5*10 <sup>-5</sup>
Фенилуксусная	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	1,66 <sup>20</sup>	76,7	265	5,6*10 <sup>-5</sup>

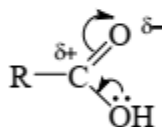
<sup>а</sup> Термин «сильная кислота» означает полную диссоциацию в водном растворе



#### Влияние природы групп на силу кислоты

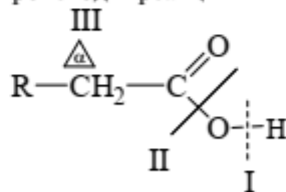
Высокая кислотность  $\alpha$ -галогензамещенных, например, хлоруксусной кислоты по сравнению с уксусной (таблица, рисунок) обусловлена большей электроакцепторностью (электроотрицательностью) заместителя – хлора по сравнению с атомом углерода, при котором находится заместитель. Разумеется, способность к оттягиванию электронов трех атомов галогена значительно больше, чем для одного атома галогена, поэтому трихлоруксусная кислота ( $K_A 3,0 \cdot 10^{-1}$ ) значительно сильнее, чем монохлоруксусная кислота ( $K_A 1,4 \cdot 10^{-3}$ ). Полярный эффект связей углерод – галоген вызывает сдвиг средних положений электронов, образующих связи, вдоль цепи атомов. Это приводит к последовательности сдвигов электронов, которая в случае электроакцепторных заместителей увеличивает диссоциацию вследствие стабилизации карбоксилат-аниона.

Необходимо обратить внимание также и на то, что взаимодействие неподеленных пар электронов атома кислорода гидроксильной группы и  $p$ -электронов двойной связи карбонильной группы (+M-эффект) уменьшают величину положительного заряда на углероде карбоксильной группы. Следовательно, практически исключаются реакции по карбонильной группе, так как известно, что активность последней зависит от величины положительного заряда на ее углероде:



+M- эффект OH-группы в карбоновых кислотах

С учетом вышесказанного, в карбоновых кислотах различают три (I, II, III) реакционных центра, по которым происходят реакции.



Реакционные центры в карбоновых кислотах

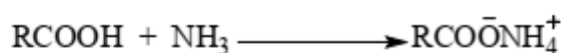
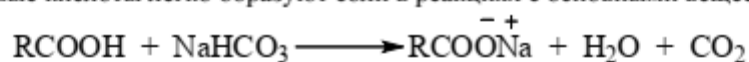
**I реакционный центр** связан с реакциями замещения атома водорода гидроксильной группы (образование солей);

**II реакционный центр** связан с проведением реакций нуклеофильного замещения по гидроксильной группе карбоновых кислот с получением их производных – ангидридов, галогенангидридов, амидов и сложных эфиров;

**III реакционный центр** связан с проведением реакций по подвижному атому водорода, находящемуся в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе карбоновых кислот

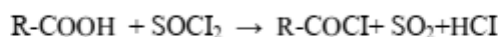
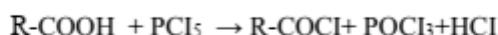
(получение галогенкарбоновых кислот).

Карбоновые кислоты легко образуют соли в реакциях с основными веществами



#### Реакции карбоновых кислот с основаниями

Галогенпроизводные карбоновых кислот, в частности их хлорангидриды, получают при взаимодействии карбоновых кислот с галогенидами фосфора, но наиболее удобным методом их получения является реакция с хлористым тионилем, так как при этом побочными продуктами являются газообразные вещества, не загрязняющие продукт реакции.

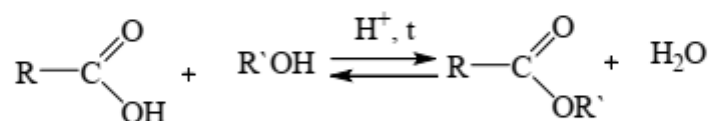


Хлорангидрид кислоты

Получение хлорангидридов карбоновых кислот

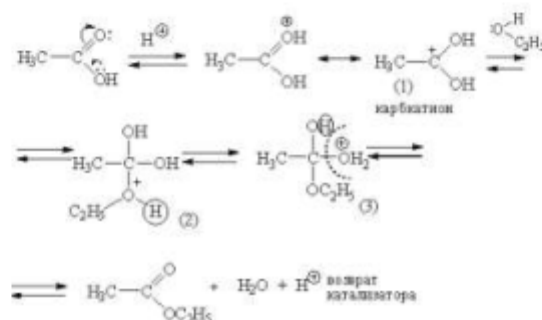
Ангидриды карбоновых кислот  $(\text{RCO})_2\text{O}$ , как и галогенангидриды, являются хорошими ацилирующими агентами в силу своей большой реакционной способности.

Классическим способом получения сложных эфиров является реакция этерификации, т.е. взаимодействие карбоновой кислоты со спиртом. Реакция этерификации протекает по механизму присоединения-отщепления или нуклеофильного замещения ( $\text{S}_\text{N}$ ).

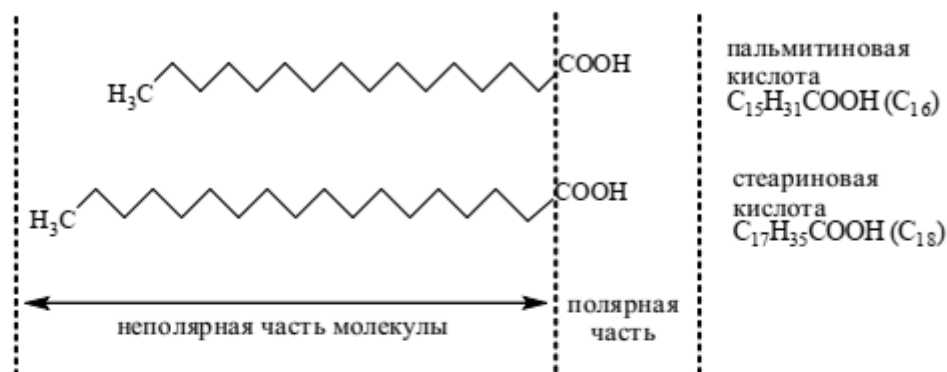


#### Реакция этерификации

Этилацетат получается при этерификации уксусной кислоты этиловым спиртом в результате замещения в карбоксильной группе гидроксид-иона на этоксид-ион (нуклеофильное замещение). Нужно помнить, что в уравнении общего вида «выделение»  $\text{H}_2\text{O}$  записывается таким образом, что гидроксил «берется» от кислоты, а водород от спирта.



природе насыщенным и ненасыщенным алифатическим обычно монокарбоновым (одноосновным), с четным числом атомов углерода кислотам, как правило, содержащим C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub> углеродных атомов в неразветвленной цепи. Вышеуказанные жирные кислоты в форме сложных эфиров с трехатомным спиртом глицерином входят в состав жиров, восков и масел растений и животных. К числу наиболее распространенных насыщенных кислот относятся пальмитиновая и стеариновая кислоты. Длинноцепочечный радикал этих кислот имеет зигзагообразную конформацию:



#### Строение пальмитиновой и стеариновой кислот

Важнейшие ненасыщенные высшие жирные кислоты приведены в нижеследующей таблице. Двойные связи в этих кислотах не сопряжены, так как они разделены метиленовыми (-CH<sub>2</sub>-) звеньями, поэтому их иногда называют «метиленразделенные кислоты». Ненасыщенные высшие кислоты всегда – цис-изомеры, так называемые ол-цис-изомеры (*от англ. all – все*).

Таблица – Природные высшие жирные кислоты (ненасыщенные)

Название кислоты и ее общая формула	Структурная формула	Расположение двойной связи	Температура плавления
Олеиновая C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> COOH		□ <sup>9</sup>	+16 □
Линолевая C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> COOH		□ <sup>9,12</sup>	-5 □ C
Линоленовая C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> COOH		□ <sup>9,12,15</sup>	-11 □ C
Арахидоновая C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> COOH		□ <sup>5,8,11,14</sup>	-49,5 □

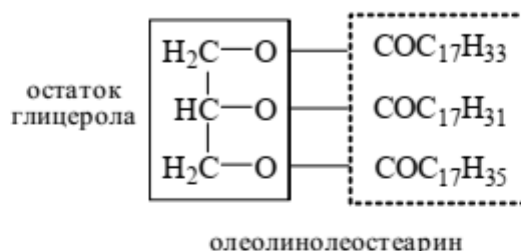
□ (дельта) – обозначение наличия двойной связи, а цифрой справа вверху – ее начало

Как видно из данных, представленных в таблице, температура плавления кислот понижается с увеличением числа атомов углерода в углеводородной цепи, а также при переходе от насыщенных кислот к ненасыщенным. В ненасыщенных кислотах содержатся цис-двойные связи, которые создают «петли» в углеводородных цепях и тем самым нарушают упаковку молекул.

Арахидоновая кислота особенно интересна тем, что она является предшественником

простагландинов, обладающих гормональной активностью. При образовании гормонов простагландинов происходит окисление и замыкание пятичленного цикла в середине цепи арахидоновой кислоты.

В оливковом масле содержатся ненасыщенные кислоты: олеиновая и линолевая. Статистическая общая формула триацилглицерина, входящего в его состав, может иметь следующий вид:



Формула триацилглицерина, входящего состав оливкового масла

По консистенции такой триацилглицерин будет жидким, так как в нем преобладают ненасыщенные кислоты, имеющие более низкие температуры плавления, чем насыщенные.

Таким образом, консистенция нейтральных липидов (жиры и масла) зависит от соотношения насыщенных и ненасыщенных кислот.

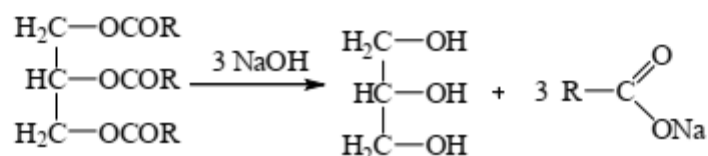
Таблица– **Жирнокислотный состав некоторых природных жиров и масел**

Жир или масло	Ниже C <sub>14</sub>	Миристиновая	Пальмитиновая	Стеариновая	Олеиновая	Линолевая	Линолевая
Сливочное масло	13	10	25	12	35	5	0
Жир человека	8	3	25	8	46	10	0
Оливковое масло	0	0	10	2	84	4	0
Кукурузное масло	0	2	10	3	34	51	0
Льняное масло	0	0	5	3	5	62	25
Масло печени трески	0	4	11	1	28		

Масло печени трески содержит также большое количество других ненасыщенных кислот (C<sub>20</sub> и выше), не перечисленных в таблице

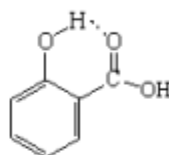
*Доказательством непередельности жирных кислот является обесцвечивание бромной воды, вызываемое присоединением брома по месту разрыва двойной связи их углеводородной цепи. Гидрированием из ненасыщенных жирных кислот получают насыщенные.*

Гидролизом триглицеридов в щелочной среде получают натриевые и калиевые соли высших карбоновых кислот, которые называются мылами



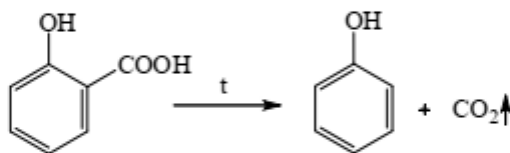
Свободные жирные кислоты выделяют из мыла при действии на него концентрированным раствором 2 н  $H_2SO_4$ .

**Ароматические карбоновые кислоты.** Гомологический ряд ароматических кислот начинается с применяемой в медицинской практике бензойной кислоты, получение которой основано на окислении толуола различными окислителями: азотной или хромовой кислотами, дихроматом калия, диоксидом марганца. Салициловая кислота или орто-гидроксибензойная кислота является родоначальником большой группы лекарственных средств и производится в крупном масштабе для нужд фармацевтической промышленности. Салициловая кислота значительно более сильная, чем бензойная. Это связано с образованием в ней внутримолекулярной водородной связи, которая способствует стабилизации карбоксилат-аниона, и, следовательно, приводит к возрастанию кислотности:



Салициловая кислота

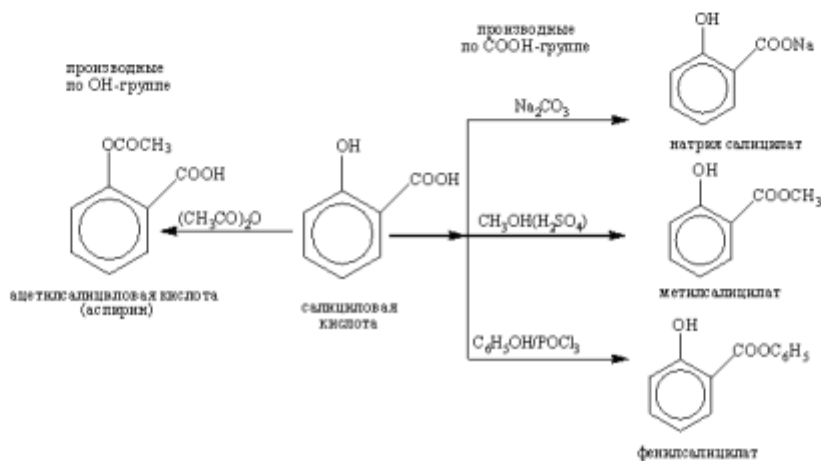
Салициловая кислота подобно другим гидроксикислотам при интенсивном нагревании легко декарбоксилируется с образованием фенола



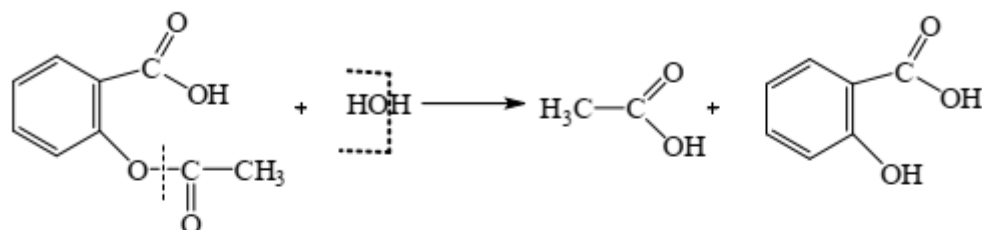
Салициловая кислота

фенол

На основе салициловой кислоты получают лекарственные средства (салицилаты), обладающие обезболивающим (анальгезирующим), противовоспалительным и жаропонижающим действием. С химической точки зрения салицилаты в основном являются сложноэфирными производными, полученными с использованием обеих функций салициловой кислоты:

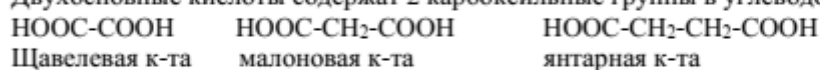


Наибольшее применение как лекарственное средство имеет аспирин. Ацилирование уксусным ангидридом фенольной гидроксильной группы салициловой кислоты приводит к образованию аспирина. Карбоксильная группа остается свободной, и она сообщает аспирину кислые свойства. Отсюда рациональное название аспирина – ацетилсалициловая кислота. Как сложный эфир ацетилсалициловая кислота очень легко подвергается гидролизу при кипячении с водой. При этом, как видно из уравнения реакции, образуется уксусная кислота и салициловая, содержащая свободную фенольную группу.



### Двухосновные кислоты

Двухосновные кислоты содержат 2 карбоксильные группы в углеводородной цепи:



*Двухосновные кислоты проявляют все свойства одноосновных, но из-за наличия двух электроноакцепторных карбоксильных групп имеют свои особенности:*

1. Индуктивный эффект одной карбоксильной группы, связанный с ее электроноакцепторным влиянием, приводит к увеличению кислотных свойств другой, и в соответствии с ожидаемым сила дикарбоновых кислот (на основании первой константы диссоциации  $K_1$ ) выше, чем сила уксусной кислоты ( $K_A = 1,5 \cdot 10^{-5}$ ) и уменьшается при увеличении расстояния между двумя карбоксильными группами.

2. Реакции могут идти по одной или по двум карбоксильным группам с получением продуктов полного и неполного замещения.



Соли щавелевой кислоты называются оксалатами, малоновой кислоты малонатами и т.д. Кристаллы оксалата кальция нередко наблюдаются при клиническом исследовании мочи и при микроскопическом исследовании напоминают почтовые конверты. Оксалат кальция не растворяется в  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , но в  $\text{HCl}$  растворяется полностью с образованием щавелевой кислоты и хлорида кальция.

3. Характер превращений, происходящих при нагревании двухосновных кислот, зависит решающим образом от длины цепи, разделяющей карбоксильные группы. Щавелевая, малоновая и алкилмалоновая кислоты при нагревании декарбоксилируются, так как в них у одного углеродного атома содержатся две сильные электроакцепторные группы.

4. В малоновой кислоте атомы водорода метиленовой группы подвижны из-за электроноакцепторного влияния, находящихся в  $\alpha$ -положении к ней двух карбоксильных групп. Для того, чтобы провести синтез на основе малоновой кислоты с использованием подвижности атомов водорода метиленовой группы, необходимо вначале блокировать или защитить водороды карбоксильных групп, не участвующих во взаимодействии, их этерификацией с получением диэтилового эфира малоновой кислоты – малонового эфира. При действии на малоновый эфир этилата натрия его нуклеофильная часть (этилат-анион) забирает подвижный протон у метиленовой группы исходного соединения и выделяется в виде этилового спирта, а из малонового эфира получается натрий малоновый эфир. При взаимодействии последнего с первичными или вторичными алкилгалогенидами в зависимости от цели синтеза при получении различных алкилуксусных кислот получают

алкилмалоновый эфир. Полученный алкилмалоновый эфир подвергают гидролизу для снятия блокирующих групп с получением алкилмалоновой кислоты, которая при нагревании декарбоксилируется и дает алкилуксусную кислоту.

Реакции с малоновым эфиром также важны для синтеза дикарбоновых кислот ( $RBr$  – галогензамещенный эфир), ненасыщенных кислот ( $RBr$  – ненасыщенный галогенид, лучше всего аллилгалогенид) и  $\beta$ -кетокислот ( $RBr$  – ацилхлорид). При получении диалкилуксусных кислот вторая алкильная группа вводится с большим трудом по сравнению с первой, особенно в тех случаях, когда алкильные группы являются объемистыми (рисунок 8.2.4).



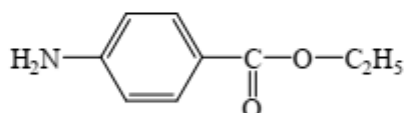
Синтез диалкилуксусной кислоты с алкилмалоновым эфиром

Кислоты, в которых две карбоксильные группы разделены цепью из шести и более углеродных атомов ( $n > 5$ ), в большинстве случаев не обладают какими-либо специфическими свойствами. В этих случаях свойства карбоксильных групп более или менее независимы друг от друга.

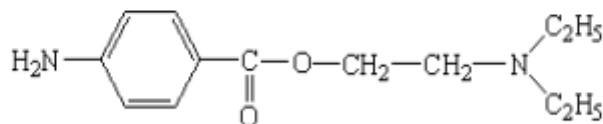
**Непредельные двухосновные кислоты.** Реакции различия между fumarовой и maleиновой кислотами, являющиеся транс- и цис-изомерами, заключаются их устойчивости.

#### Препараты ароматических кислот

Пара-аминобензойная кислота (ПАБК) является гетерофункциональным соединением. Некоторые сложные эфиры, полученные этерификацией ПАБК по  $COOH$ -группе, применяются в качестве местноанестезирующих средств – анестезин и новокаин.



Анестезин (этиловый эфир ПАБК)



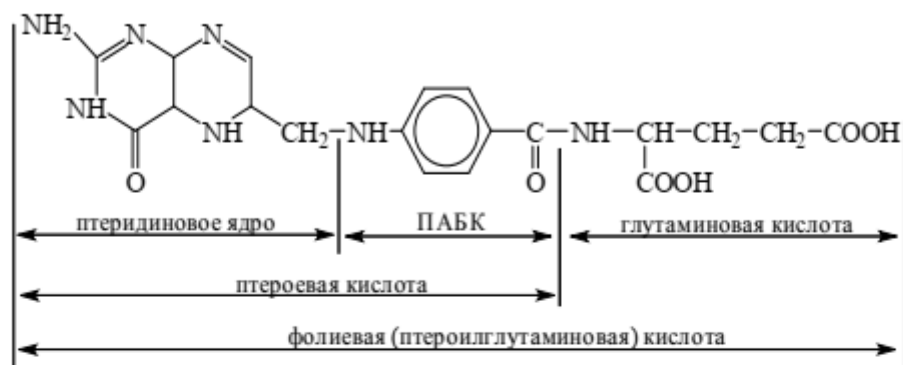
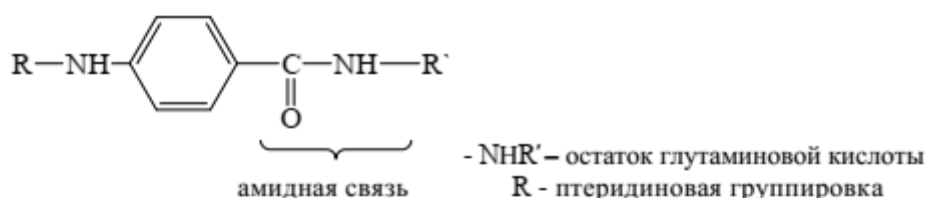
Новокаин (диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК)

Новокаин применяется в медицине в виде солянокислой соли.

Одним из важнейших производных ПАБК одновременно по двум функциональным группам является фолиевая кислота (витамин Н). Название произошло от источника ее выделения – листья шпината (*folium* – лист). ПАБК в фолиевой кислоте алкилирована по аминогруппе и образует амид по карбоксильной группе.

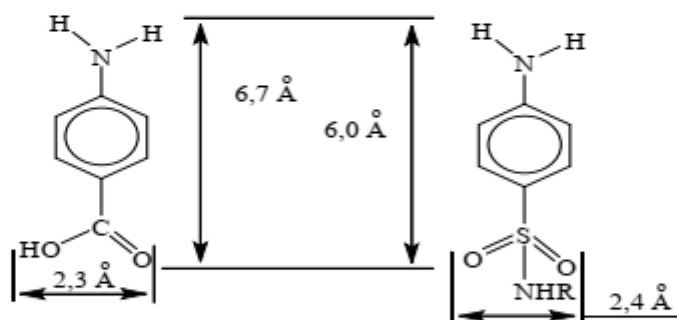
Как видно из рисунка, алкилированная часть по аминогруппе представляет собой птеридиновое ядро, которое является конденсированной системой двух шестичленных гетероциклов: пиримидина (1,3-диамина) и пиазина (1,4-диамина) и представляет собой 2-амино-4-оксо-6-метилптеридин. Амидная же связь образована между карбоксильной группой ПАБК и глутаминовой кислотой.





#### Фолиевая кислота

Амиды *p*-аминосulfобензойной (сульфаниловой) кислоты составляют группу бактериостатических, так называемых сульфаниламидных препаратов. ПАБК структурно подобна амиду сульфаниловой кислоты



#### Сопоставление *p*-аминобензойной и *p*-аминосulfобензойной кислот

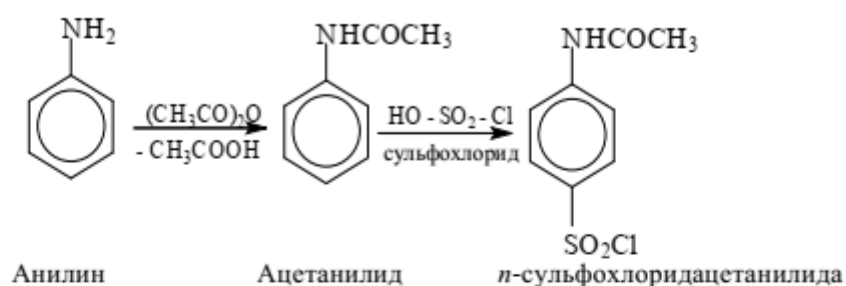
Такое сходство между карбонильными и сульфониловыми соединениями позволяет последним замещать соответствующие карбонильные соединения в некоторых живых системах. При наличии в бактериальной среде ПАБК и сульфаниламидов они конкурируют между собой на стадии образования птероевой кислоты. *Сульфаниламиды рассматриваются как антиметаболиты *p*-аминобензойной кислоты.*

**Антиметаболит** – молекула, обладающая структурным сходством с природным субстратом (метаболитом) и конкурирующая с ним за фермент. Образующиеся соединения не могут использоваться организмом.

Поскольку организм человека не способен синтезировать фолиевую кислоту и получает ее извне, то он мало подвержен действию сульфаниламидов в низких концентрациях. Простейший представитель сульфаниламидных препаратов – амид сульфаниловой кислоты называется стрептоцидом (от названия микроорганизмов – стрептококки).

Стрептоцид получают сульфированием анилина с последующим введением в него

амидной группы. Предварительно необходимо защитить реакционноспособную аминогруппу, например, ее ацилированием (уксусным ангидридом). Затем проводят сульфирование, используя при этом, как правило, хлорангидрид серной кислоты (сульфохлорид), (рисунок).



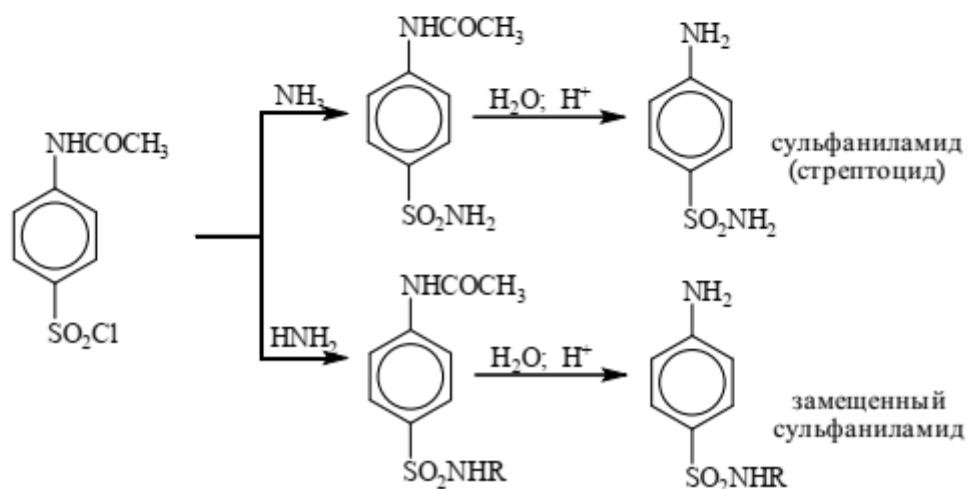
Синтез *p*-сульфохлоридацетанилида

В полученном соединении атом хлора может легко замещаться на амино- и алкиламиногруппы. После снятия защиты получают сульфаниламиды.

Антибактериальная активность и токсичность сульфаниламидов зависит от природы радикала R, связанного с амидным азотом. Синтезировано в общей сложности свыше 5000 аналогов сульфаниламидов, однако практическое применение из них нашло очень небольшое число препаратов, в которых радикал R содержит гетероциклическое кольцо.

Амиды *o*- и *m*-аминосulfобензойных кислот бактериостатической активности не проявляют.

Таким образом, сульфаниловая кислота и ее N-замещенные амиды являются антиметаболитами по отношению к *p*-аминобензойной кислоте и проявляют антибактериальное действие.



Получение сульфаниламидных препаратов