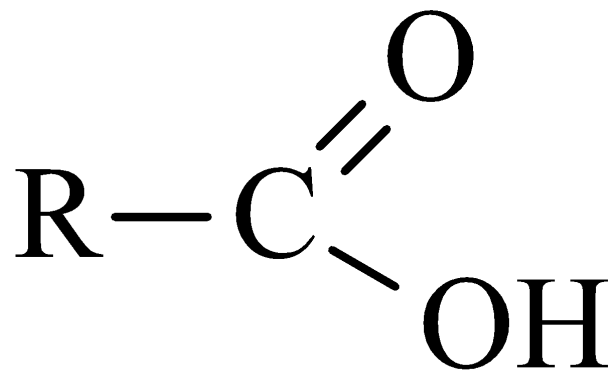


**№ 8. Нуклеофильное замещение у  
карбоновых кислот и их  
функциональных производных,**



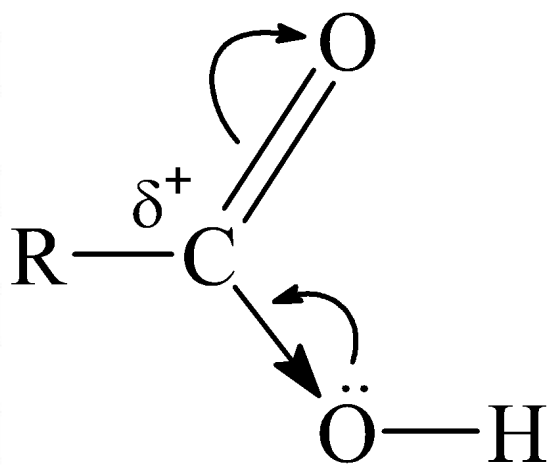
**ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И  
РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ  
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ  
МОНОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ**

# Классификация



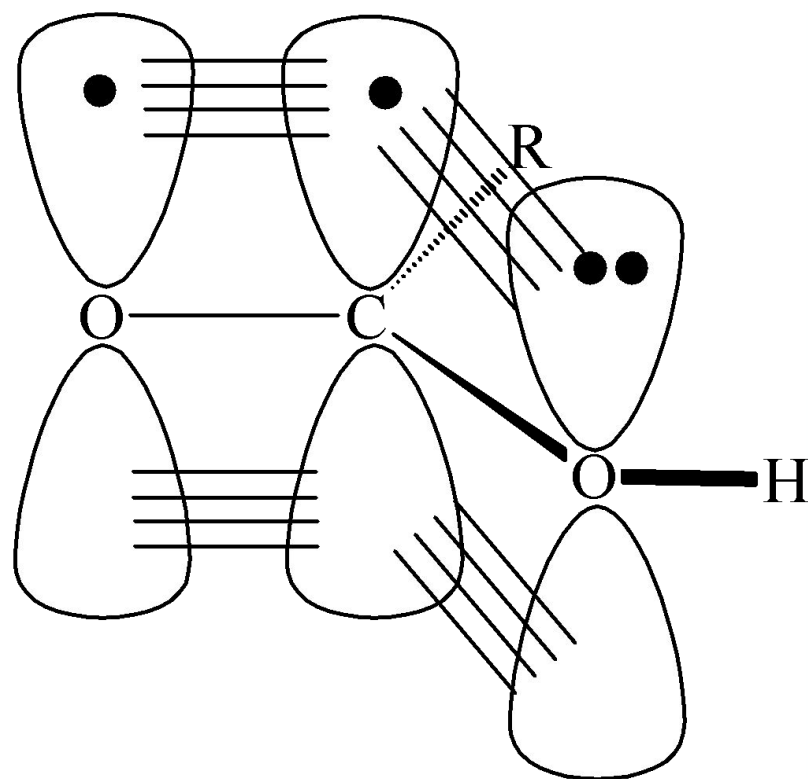
1. Карбонильная группа  $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$
2. Карбоксильная группа  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$
3. Ацильная группа  $\text{R}(\text{C}=\text{O})-$

# Строение карбоксильной группы

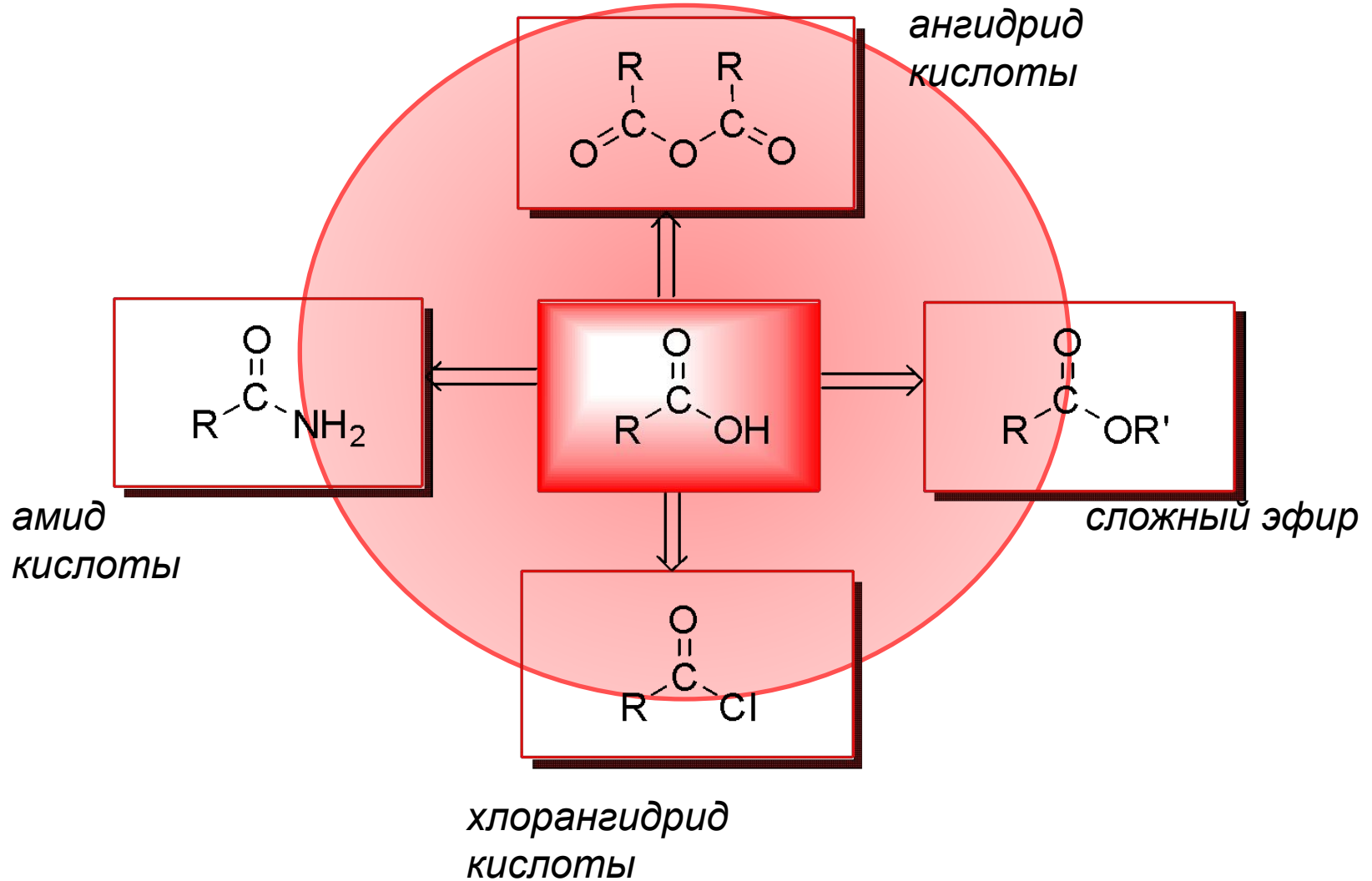


-M, -I

+M > -I

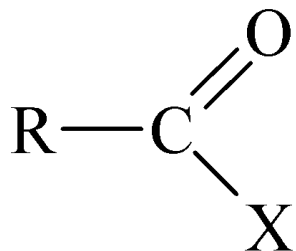


# Карбоновые кислоты и их производные. Взаимопревращения

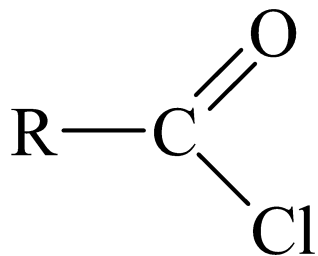


# Монокарбоновые кислоты

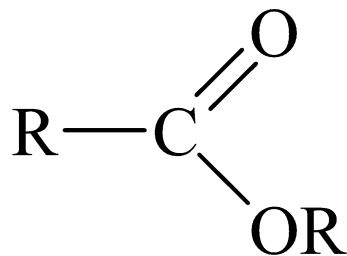
## Функциональные производные карбоновых кислот



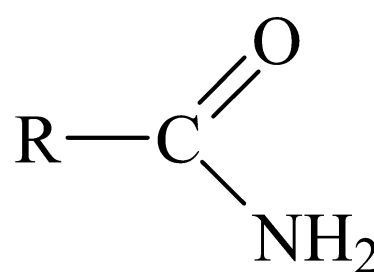
Общая формула функциональных производных карбоновых кислот



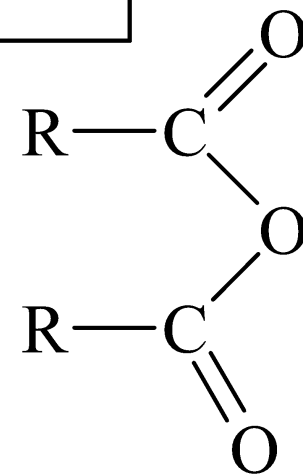
хлорангидрид



сложный эфир



амид

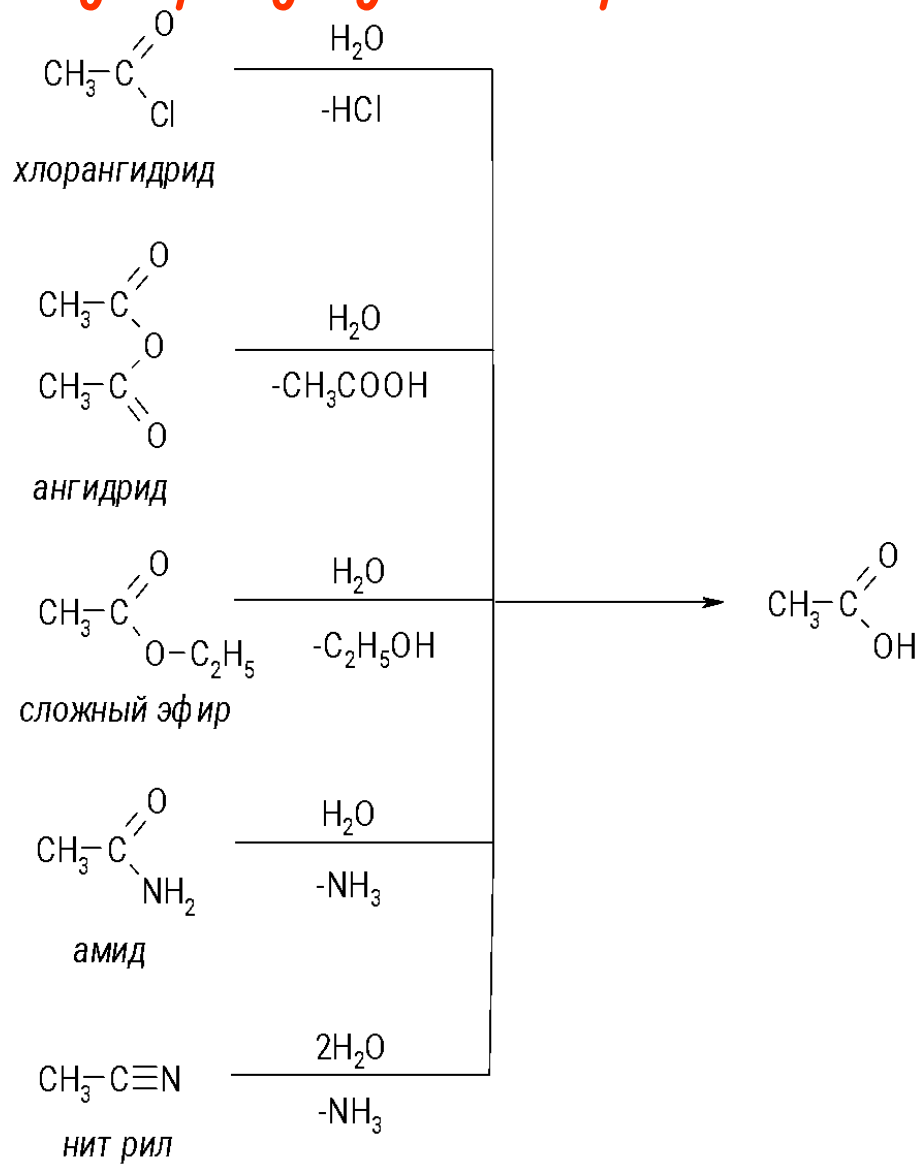


ангидрид

$\text{R-CN}$

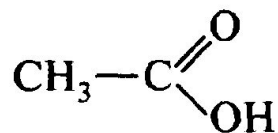
**НИТРИЛЫ**

# Гидролиз производных карбоновых кислот



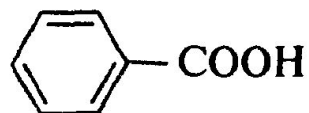
# Классификация

Алифатические



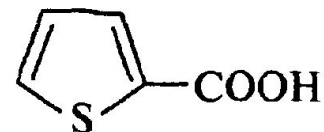
уксусная кислота

Ароматические



бензойная кислота

Гетероциклические

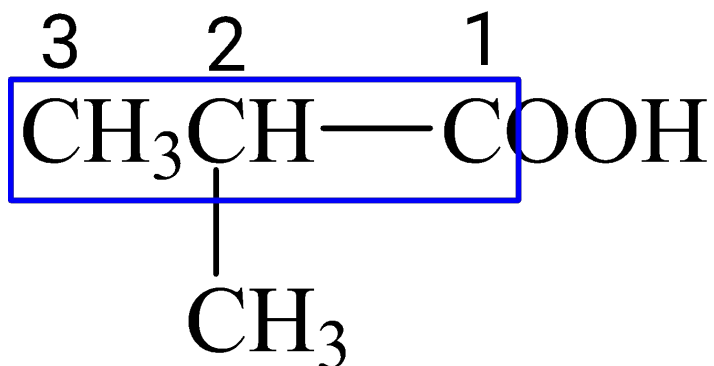
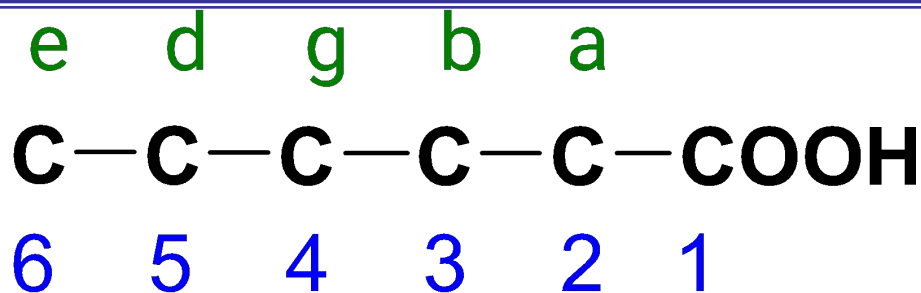


2-тиофенкарбоновая кислота



# Монокарбоновые кислоты

## Номенклатура и изомерия

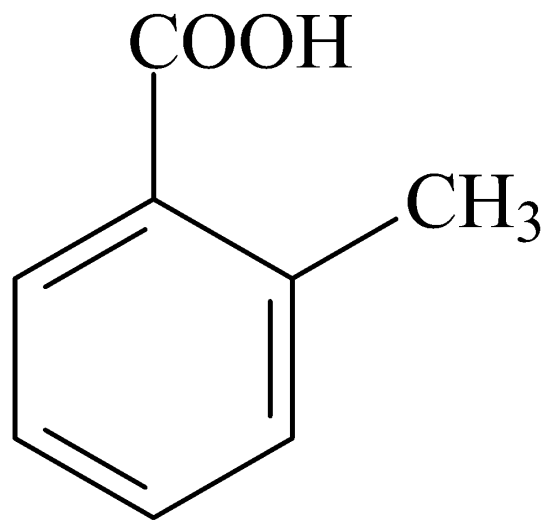


**2-метилпропановая кислота**

# Монокарбоновые кислоты

## Номенклатура и изомерия

---



**2-метилбензойная кислота**

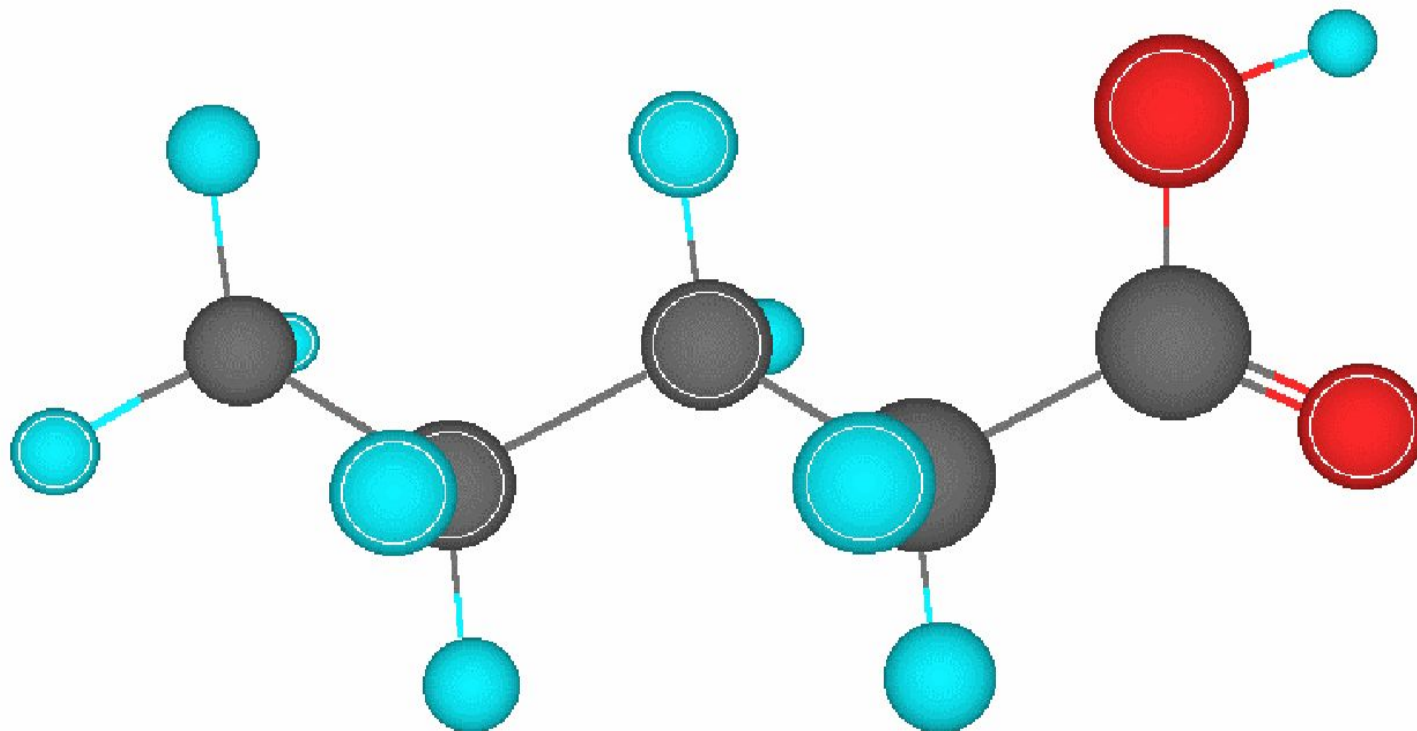
# Номенклатура и изомерия

## Систематические и тривиальные названия монокарбоновых кислот C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

Формула	Систематическое название	Тривиальное название
$\text{HCOOH}$	метановая кислота	муравьиная кислота
$\text{CH}_3\text{COOH}$	этановая кислота	уксусная кислота
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	пропановая кислота	пропионовая кислота
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	бутановая кислота	масляная кислота
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	пентановая кислота	валериановая кислота
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	гексановая кислота	капроновая кислота

# Монокарбоновые кислоты

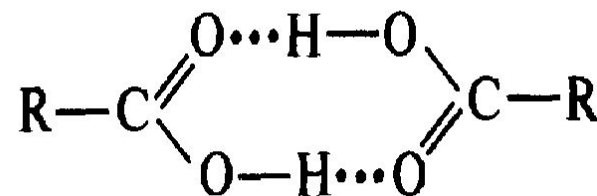
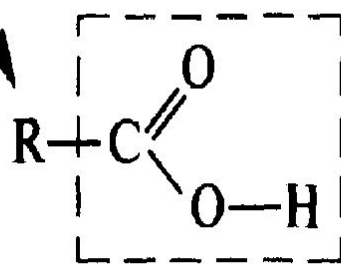
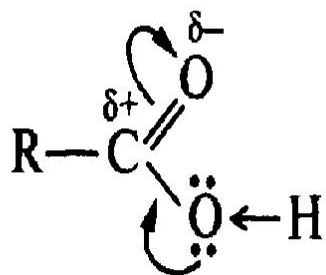
## Физические свойства



# межмолекулярная ассоциация

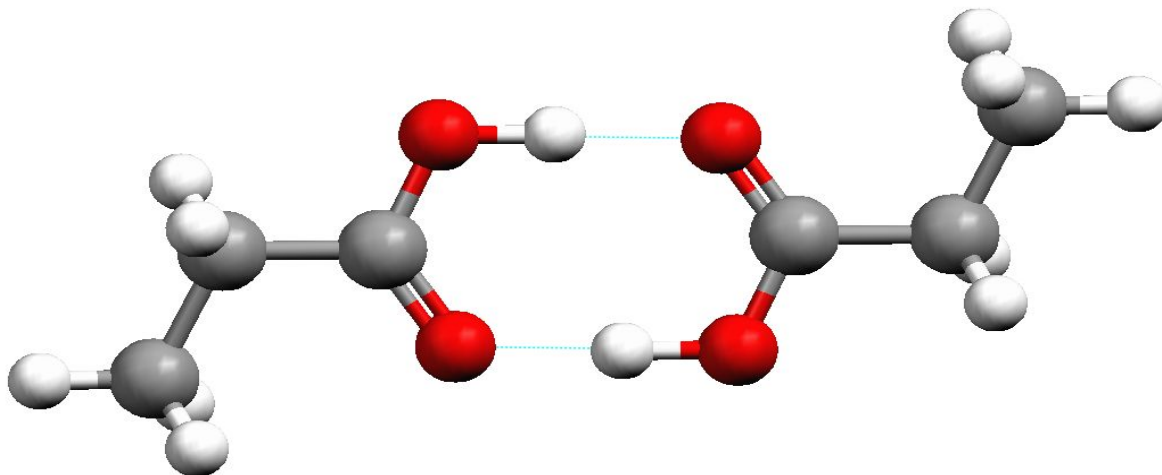
гидрофобная  
часть молекулы

гидрофильная  
часть молекулы



карбоновая кислота

димер муравьиной кислоты



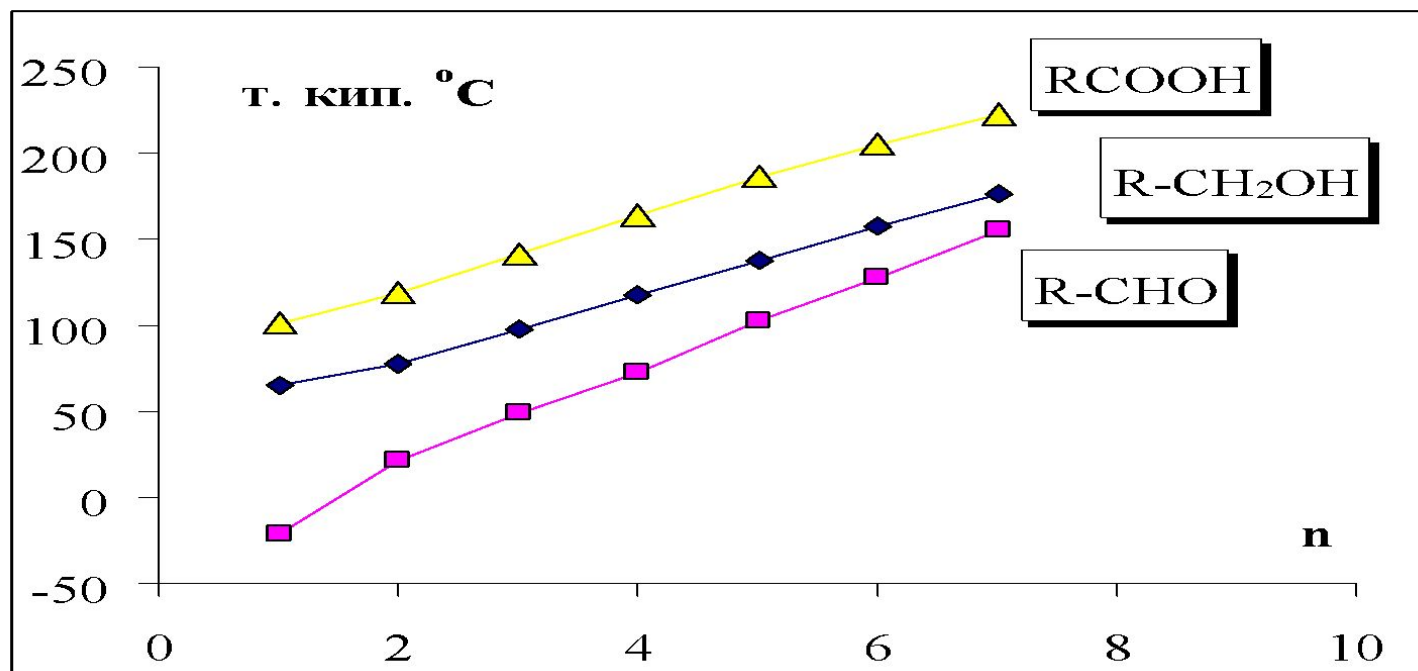
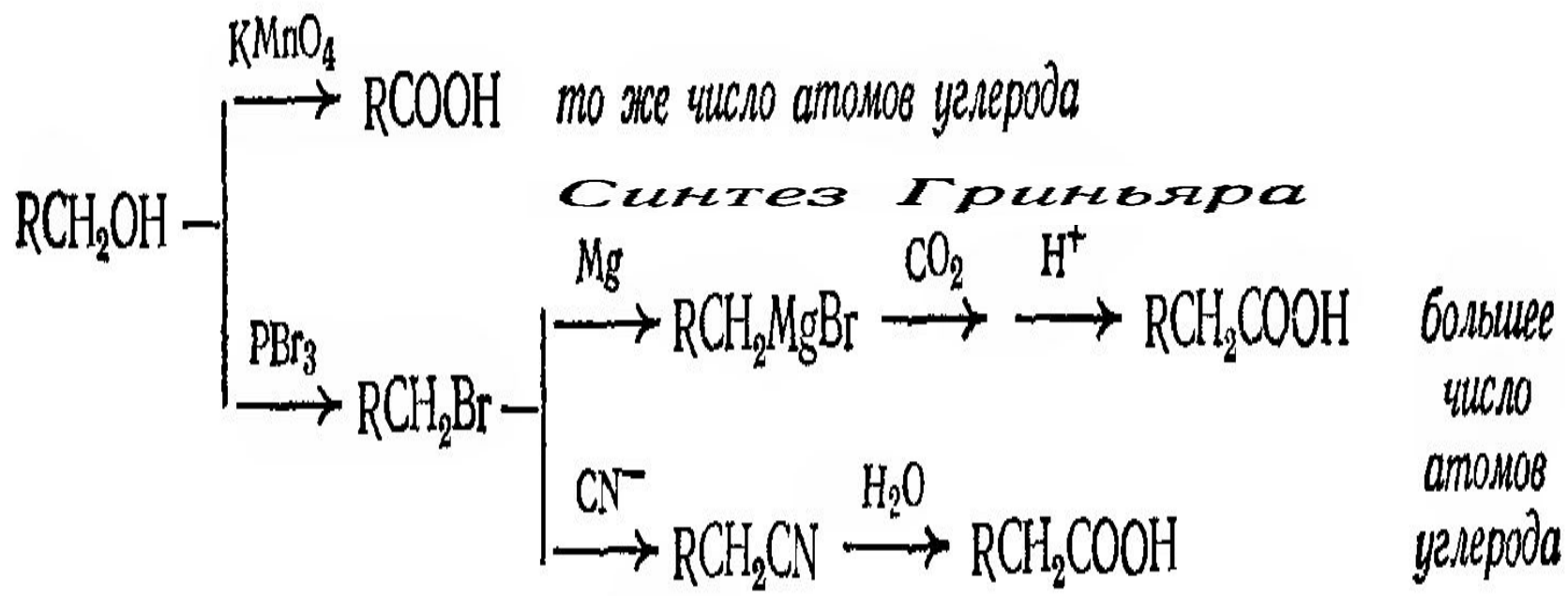


Рис. 2. Температуры кипения в гомологическом ряду карбоновых кислот, альдегидов и спиртов.

	Альдегид	Спирт	Кислота
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \backslash \\ \text{H} \end{matrix}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{matrix}$
Молекулярная масса	58	60	60
Т. кип., °C	49	97	118

# МЕТОДЫ СИНТЕЗА КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ



*Нитрильный синтез*

# Монокарбоновые кислоты

## Химические свойства

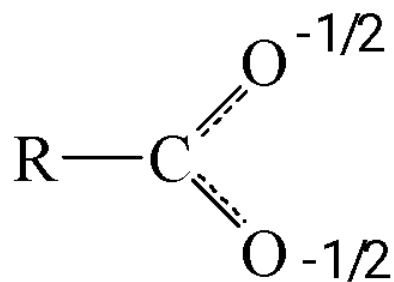
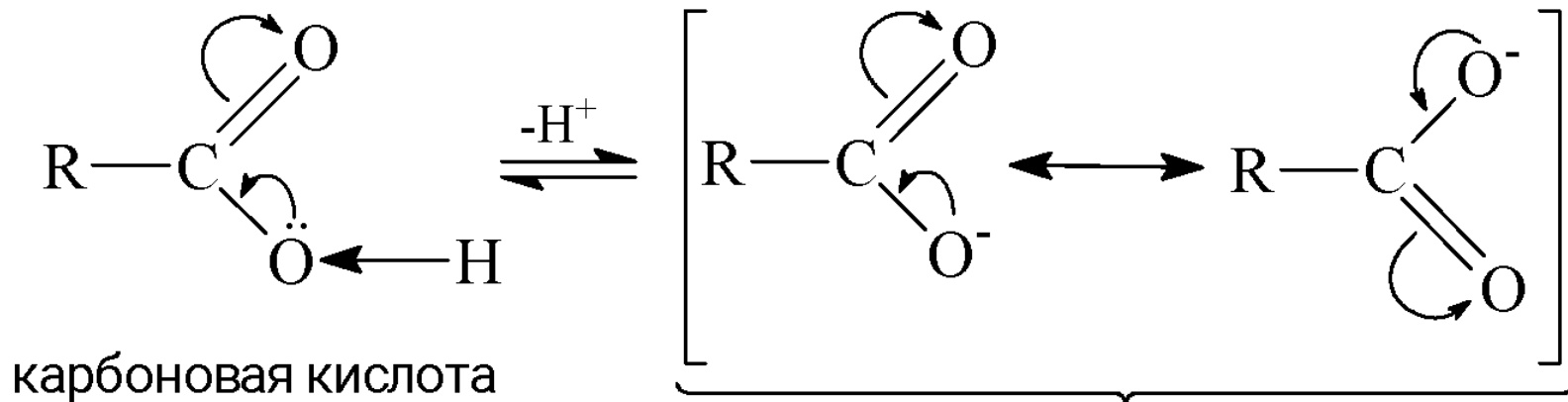




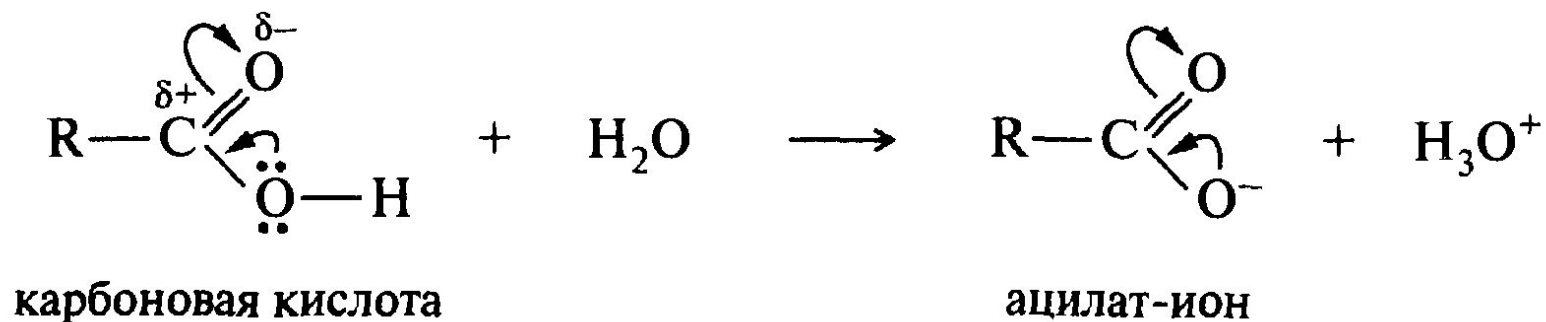
# Монокарбоновые кислоты

## Химические свойства

### 1. Кислотные свойства



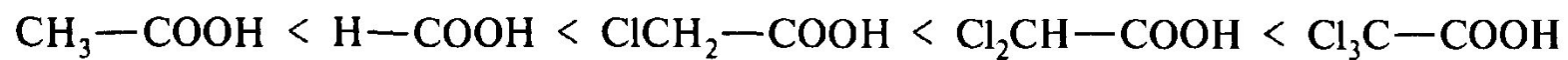
карбоксилат-ион



$pK_a$  4,7 – 4,9



Увеличение кислотности

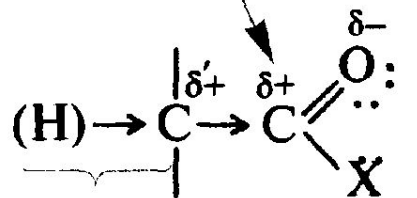


+I-эффект

$I_{\text{H}} = 0$

-I-эффект

Электрофильный центр



Основной центр

СН-Кислотный центр

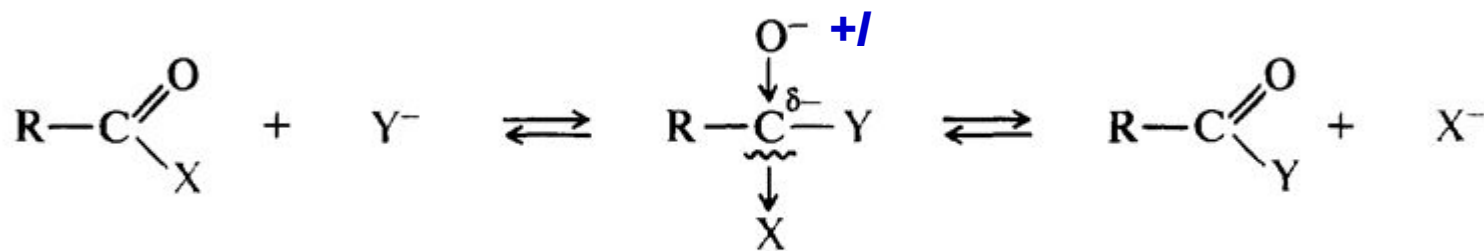
Потенциальная уходящая группа

## 2. Реакции нуклеофильного замещения

 $S_N$ 

### Схема механизма

Тетраэдрический механизм



субстрат

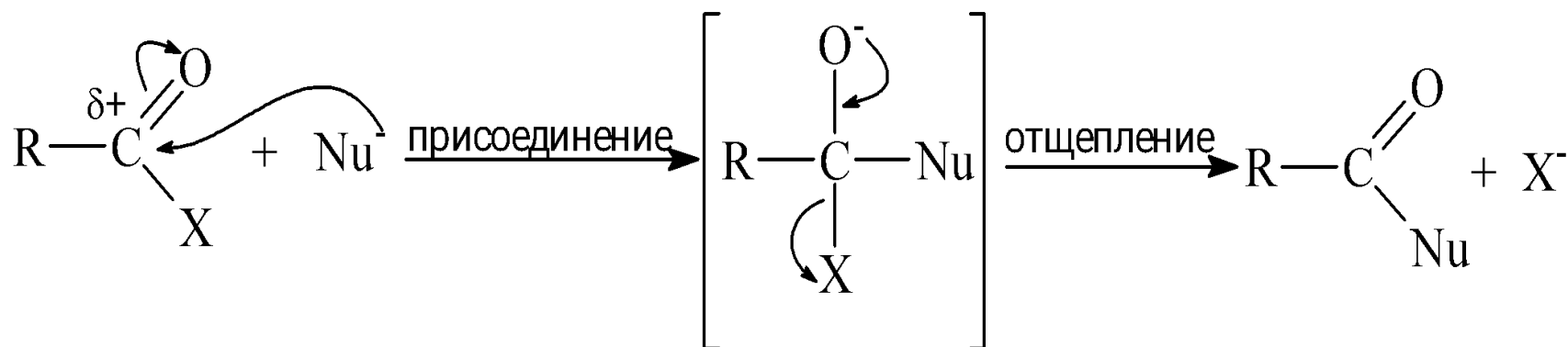
реагент  
(нуклеофил)

нестабильный  
продукт  
присоединения

продукт  
нуклеофильного  
замещения

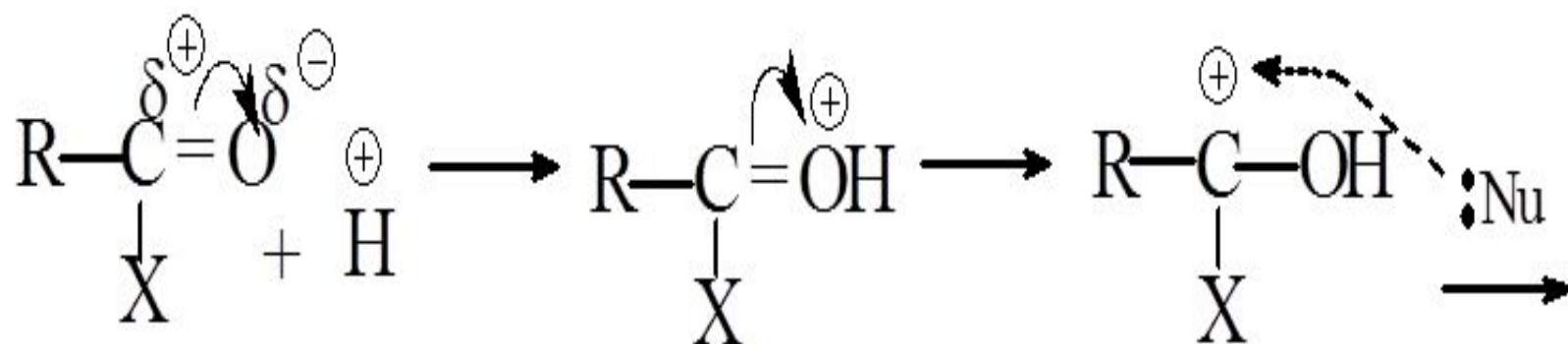
уходящая  
группа

# Реакции нуклеофильного замещения

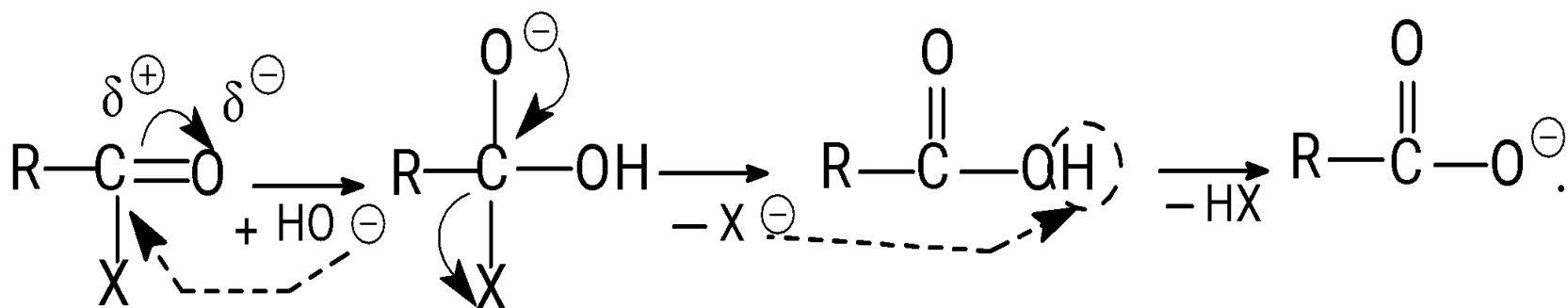


1. Сильный нуклеофил
2. Хорошая уходящая группа
3. Величина + заряда на  $>C=O$

# • КИСЛОТНЫЙ КАТАЛИЗ



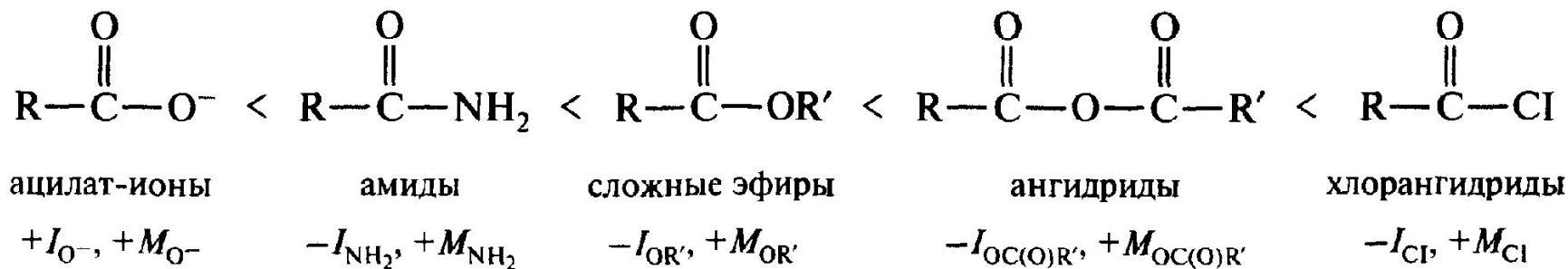
# • Щелочной катализ





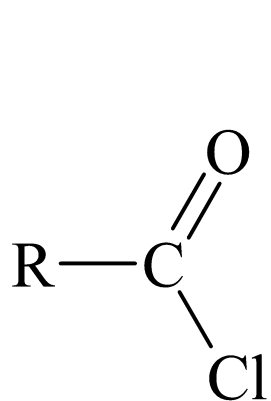
# способность подвергаться нуклеофильной атаке

Увеличение  $\delta+$  на карбонильном атоме углерода



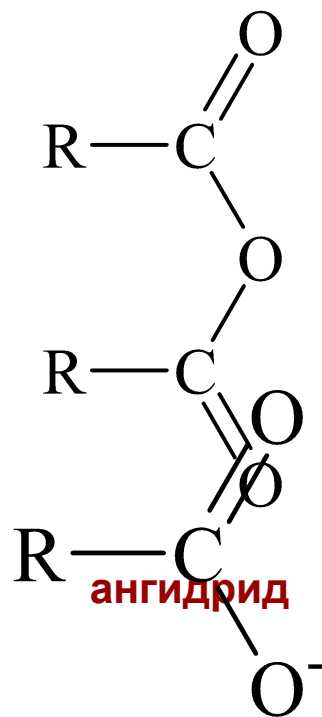
# Монокарбоновые кислоты

## Ацилирующая способность функциональных производных карбоновых кислот



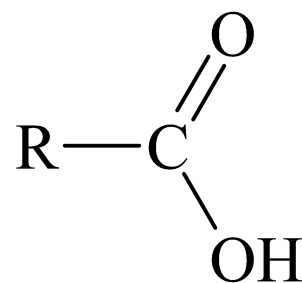
$\text{Cl}^-$   
хлоранидрид

хлорид-ион



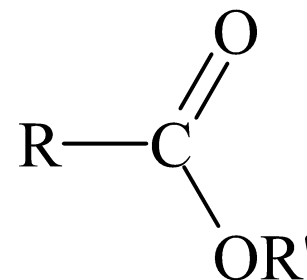
$\text{O}^-$   
ангидрид

карбоксилат-ион



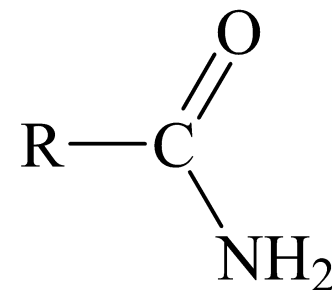
$\text{OH}^-$   
карбоновая кислота

гидроксид-ион



$\text{R}'\text{O}^-$   
сложный эфир

алкоксид-ион

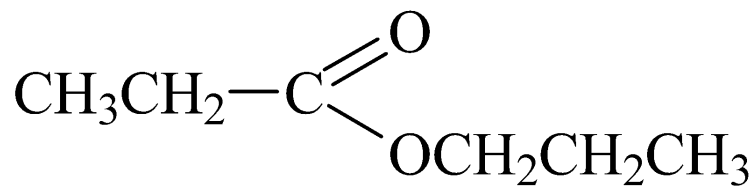
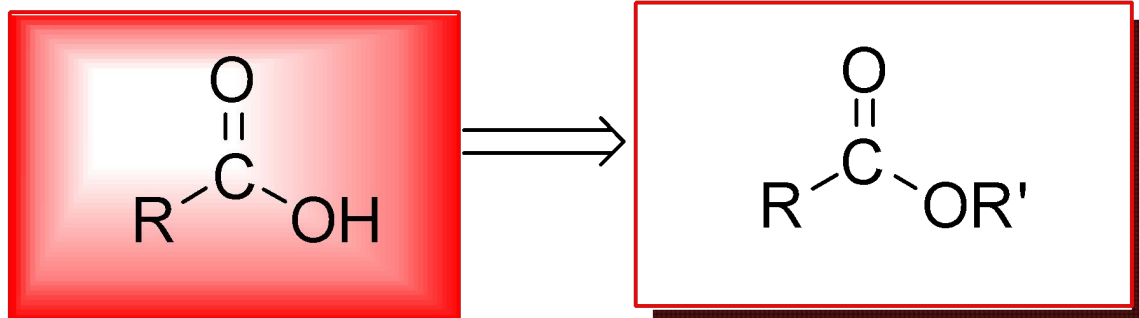


$\text{NH}_2^-$   
амид

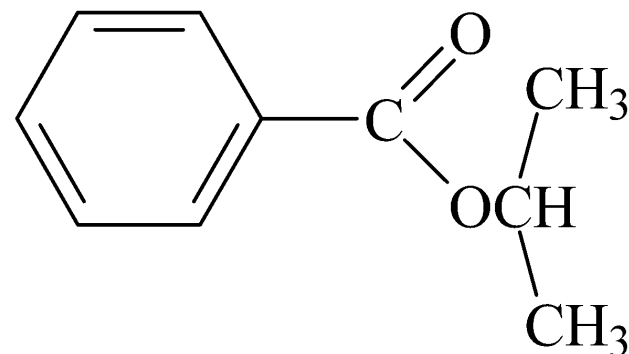
амид-ион

Уменьшение стабильности уходящего иона,  
снижение ацилирующей способности

# Сложные эфиры



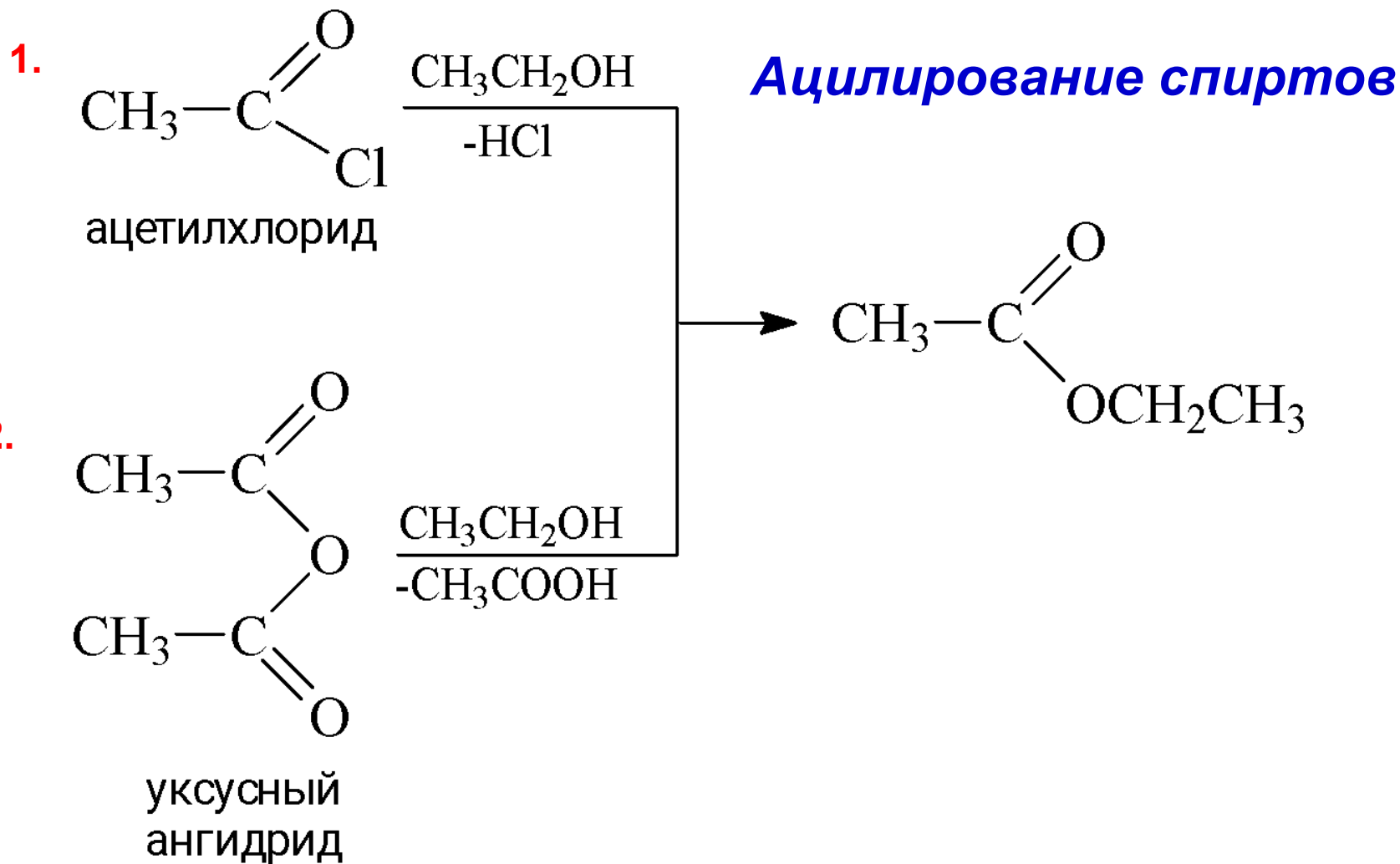
пропилпропаноат



изопропилбензоат

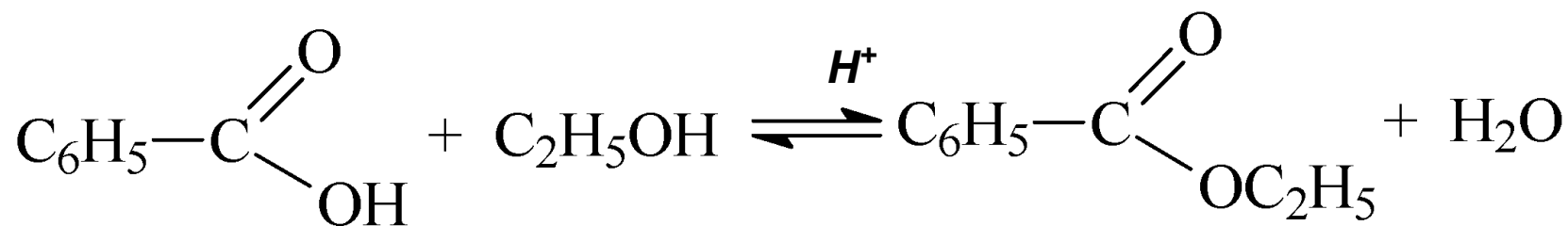
# Реакции нуклеофильного замещения

## Получение сложных эфиров.



## Реакции нуклеофильного замещения

### 3. Реакция этерификации по Фишеру

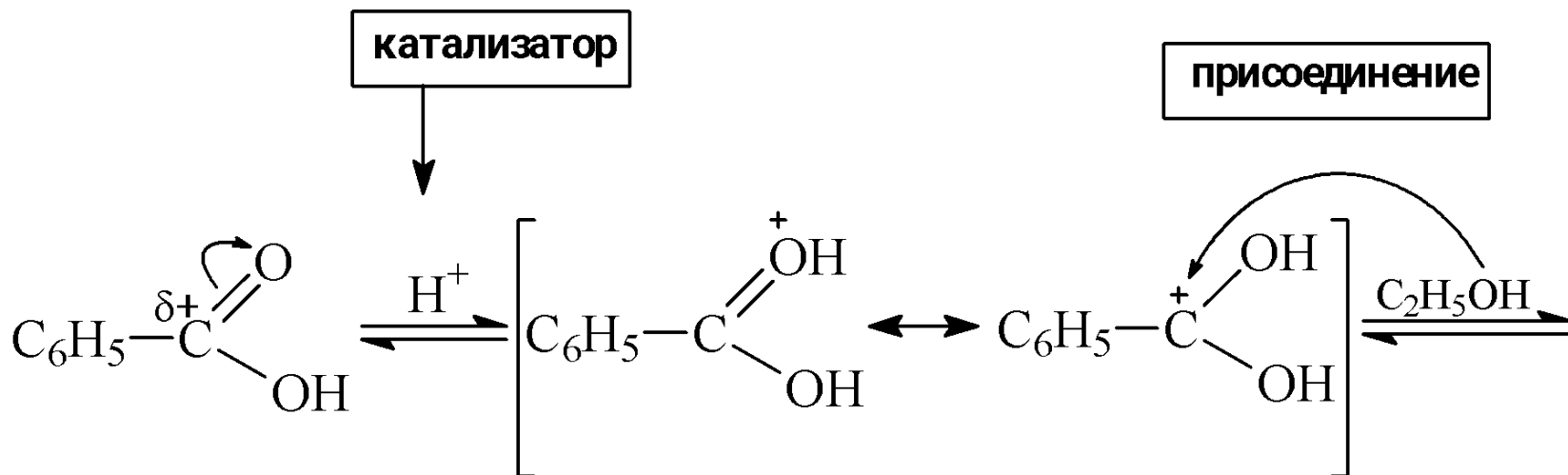


бензойная кислота

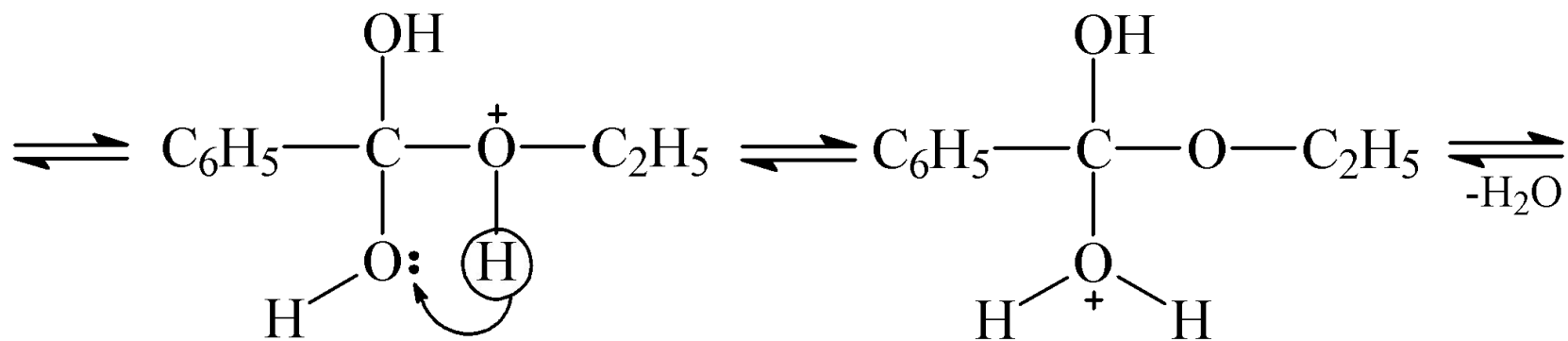
этилбензоат

# Реакция этерификации по Фишеру

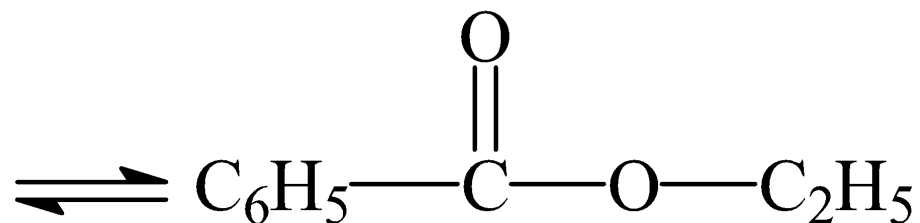
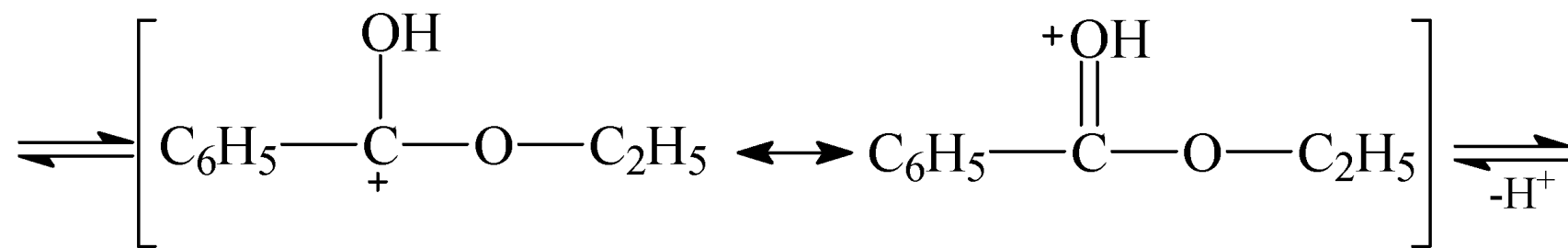
## МЕХАНИЗМ:



## Реакция этерификации



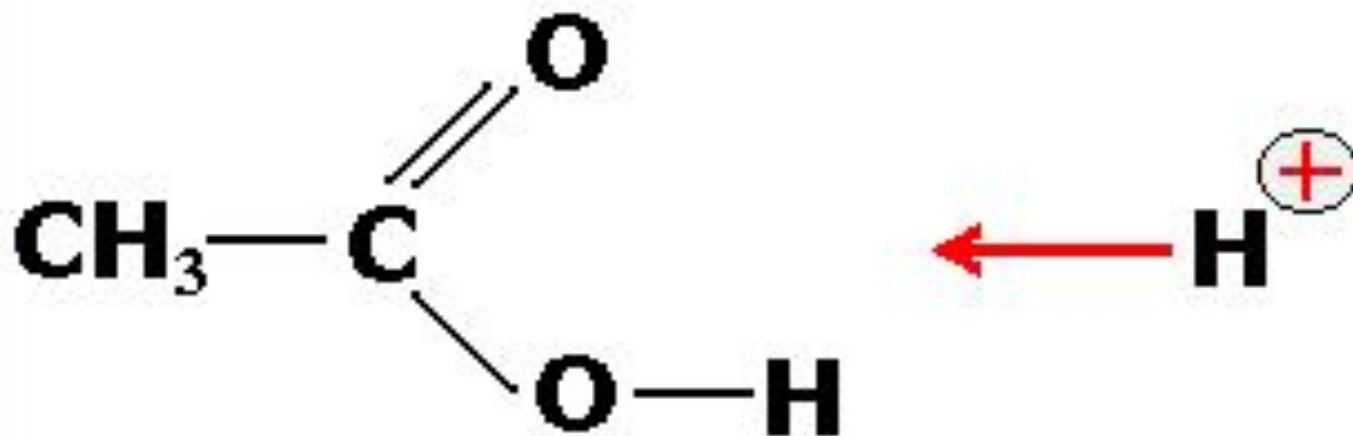
## Реакция этерификации





# Реакция этерификации по Фишеру

Собственность сайта <http://schoolchemistry.by.ru>



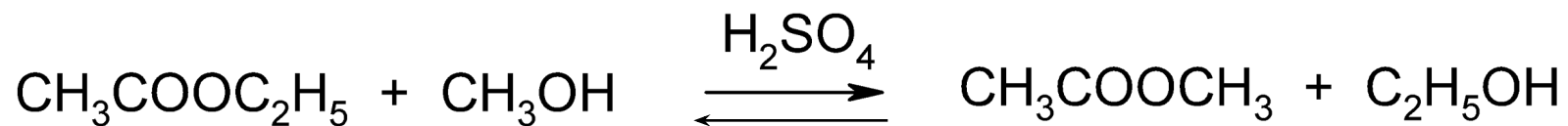
Дизайн: Дмитрий Перов. e-mail: [dimarperov@km.ru](mailto:dimarperov@km.ru)

## *пространственные препятствия*

Реакционная способность в этерификации:  $\text{CH}_3\text{OH} > \text{первичные} >$   
 $> \text{вторичные} (> \text{третичные})$

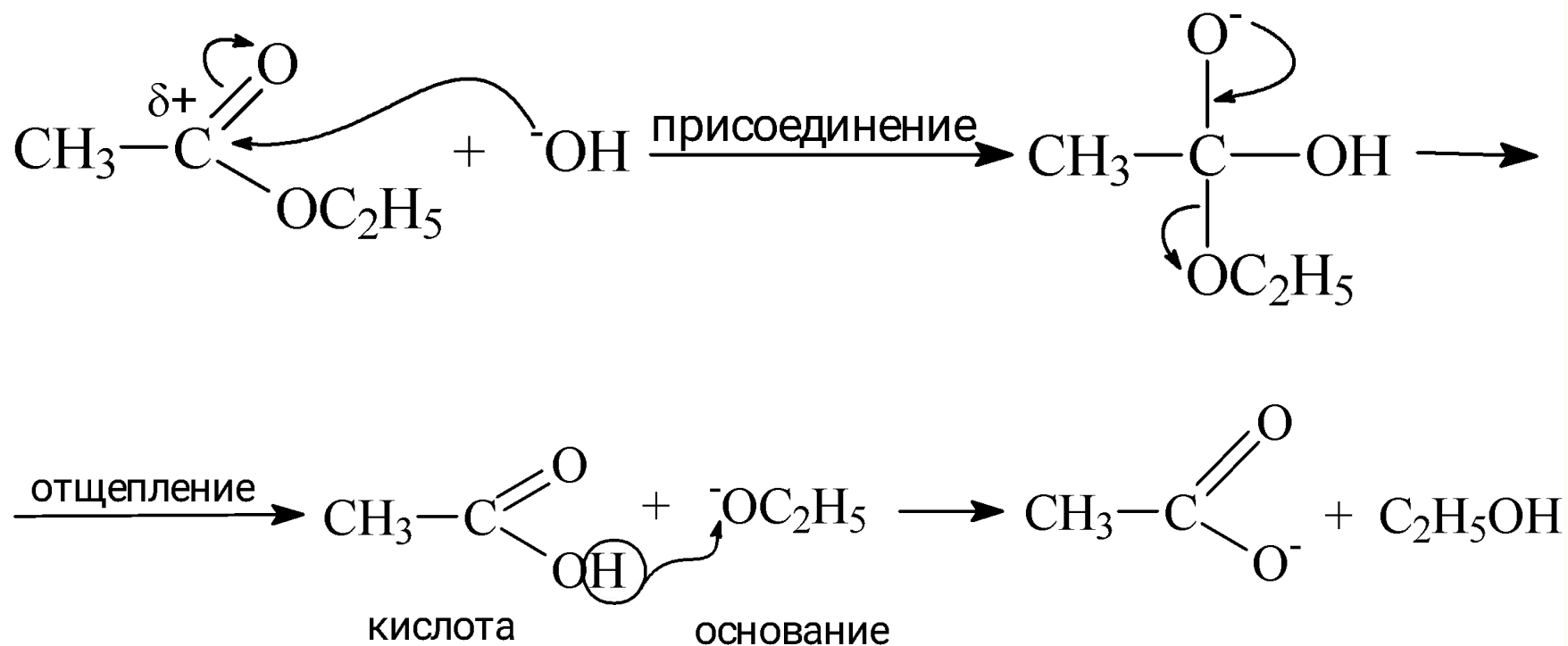
$\text{HCOOH} > \text{CH}_3\text{COOH} > \text{RCH}_2\text{COOH} > \text{R}_2\text{CHCOOH} > \text{R}_3\text{CCOOH}$

# Переэтерификация





# Механизм щелочного гидролиза



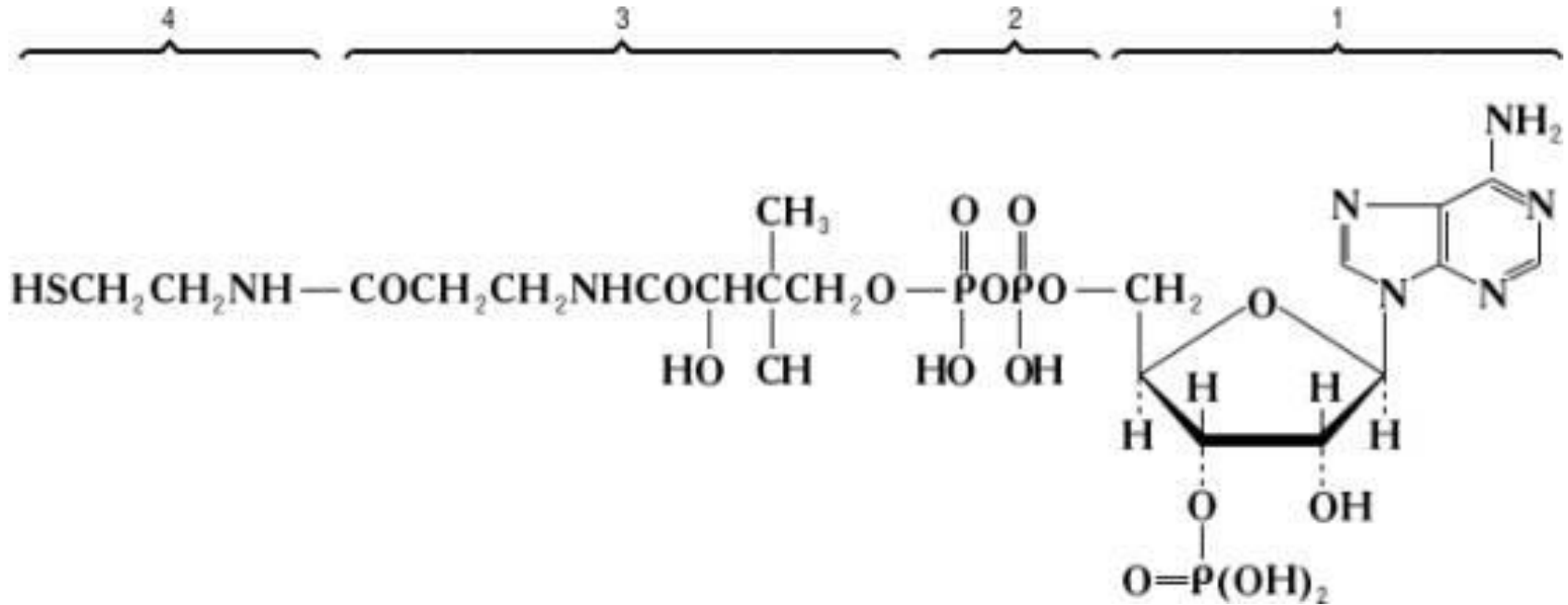
**необратимость гидролиза**

 **Биологическое значение тиоэфиров карбоновых кислот.**

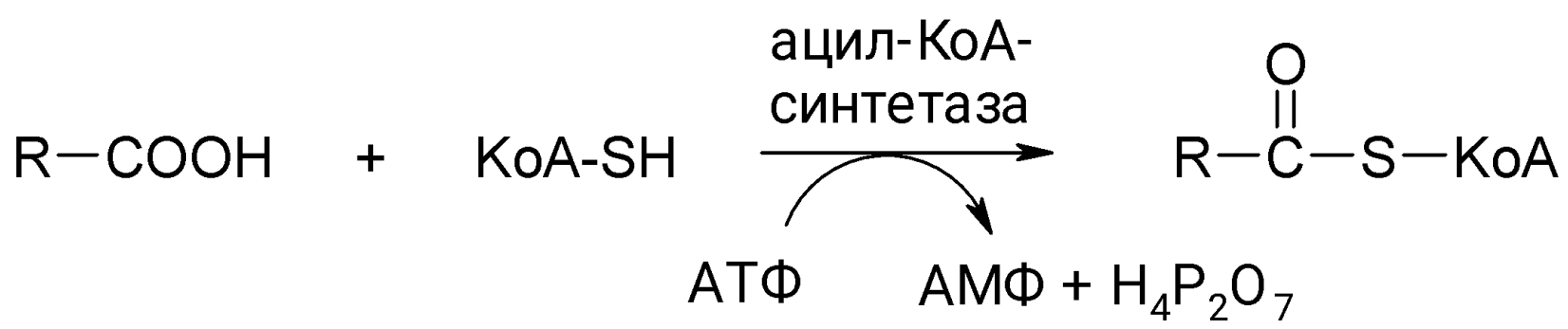
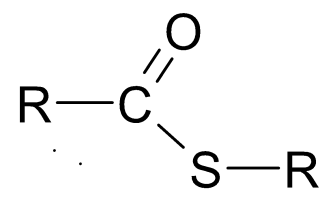
**Кофермент А, КоА, кофермент ацетилирования (или ацилирования),, принимает участие в реакциях переноса ацильных групп.**

**HSCoA**

# Молекула CoA



состоит из остатка **адениловой кислоты (1)**, связанной **пирофосфатной группой (2)** с остатком **пантотеновой кислоты (3)**, которая соединена пептидной связью с остатком  **$\beta$ -меркаптоэтаноламина (4)**

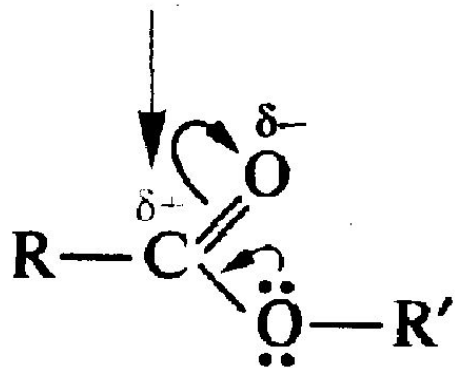




# ацетилкофермент А (кофермент ацетилирования)

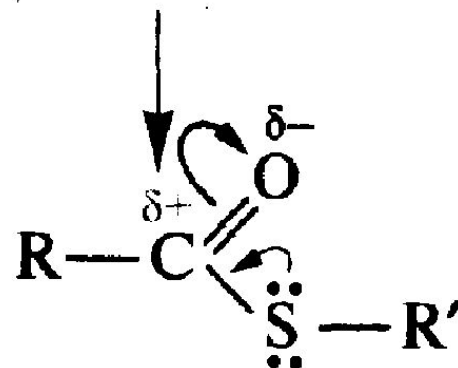


заряд меньше



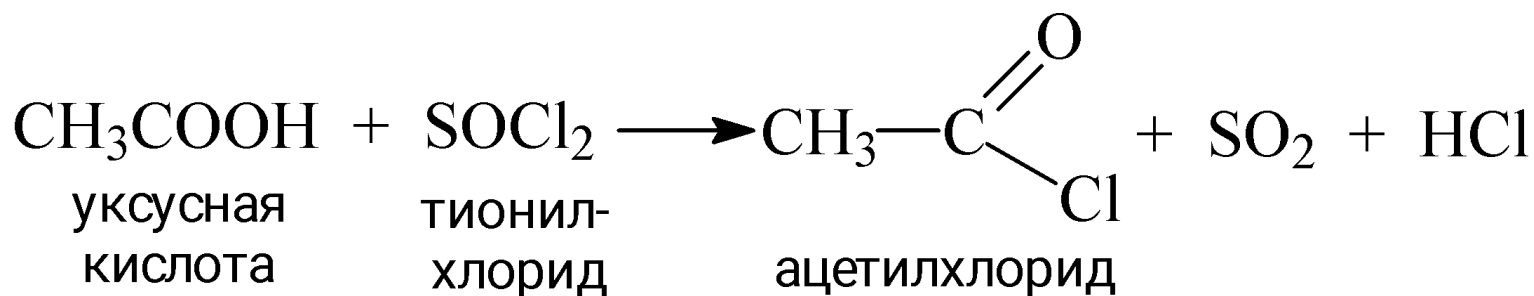
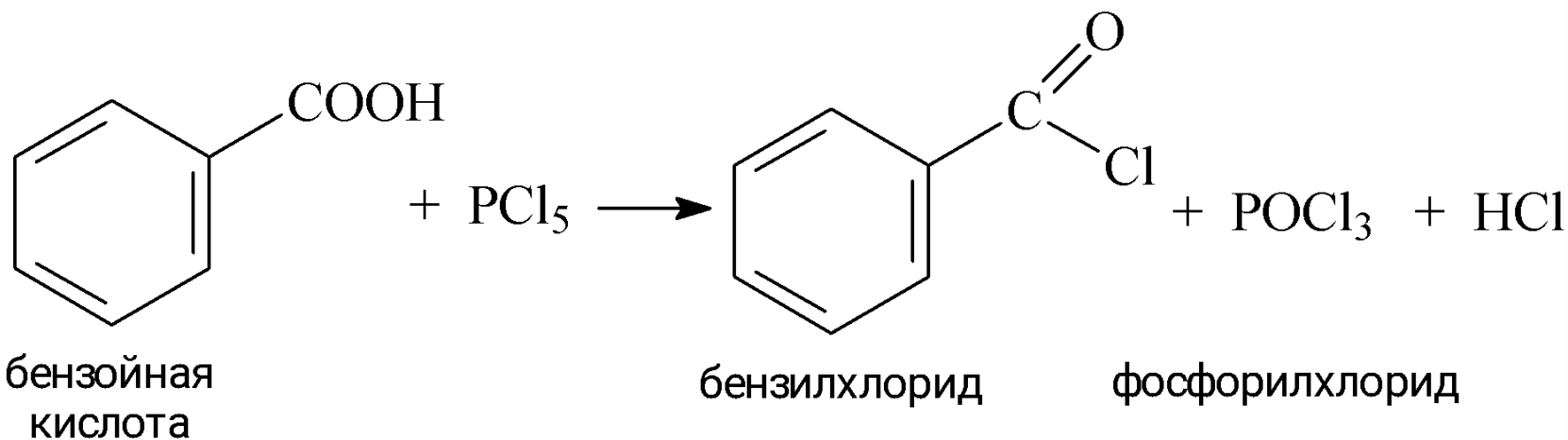
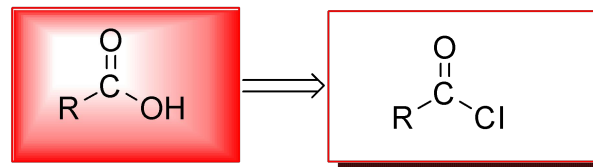
сложный эфир

заряд больше

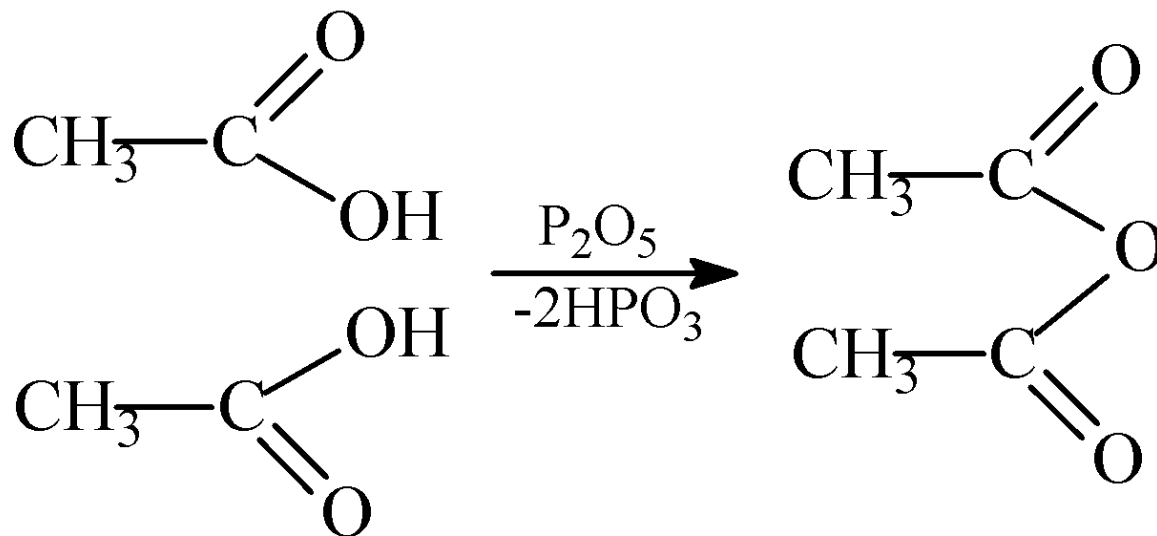
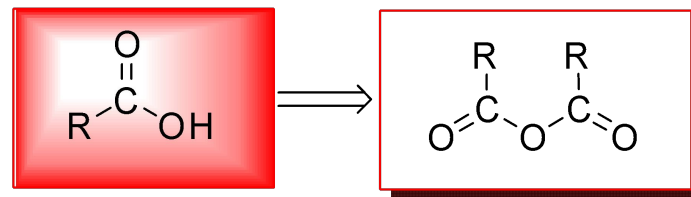


сложный тиоэфир

# Образование галогенангидридов

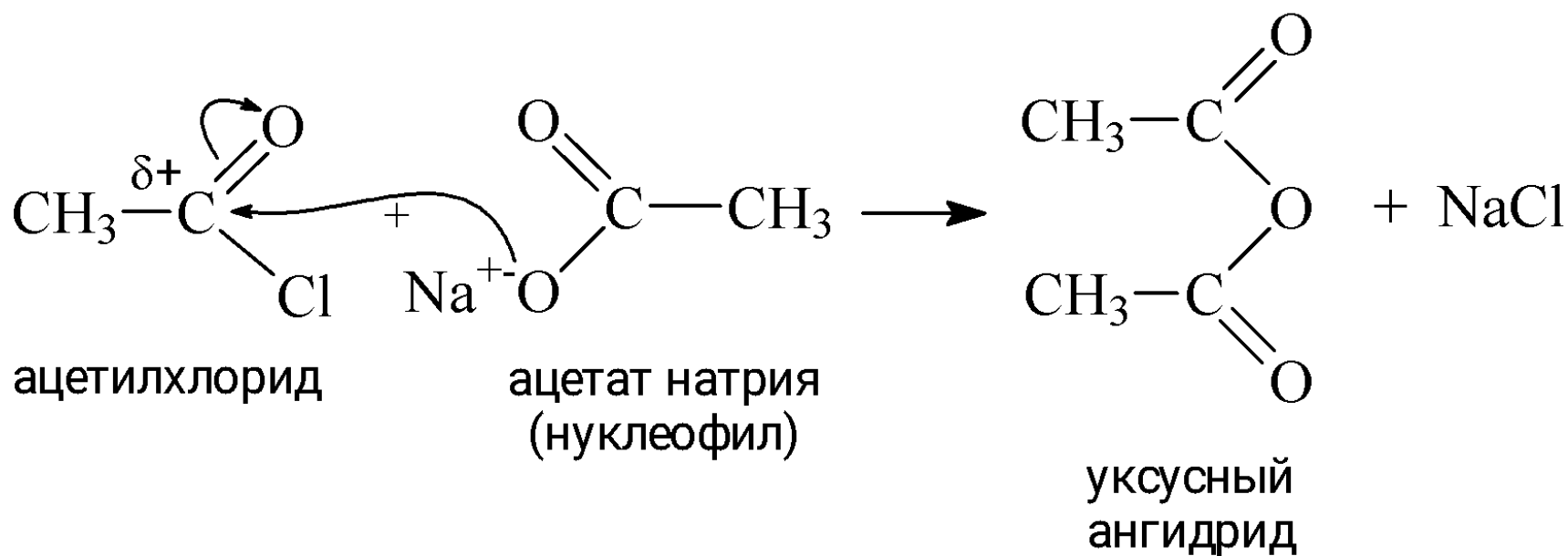


# Образование ангидридов кислот 1.

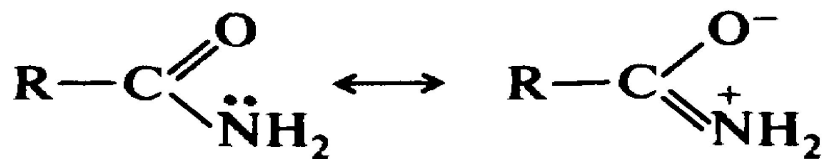
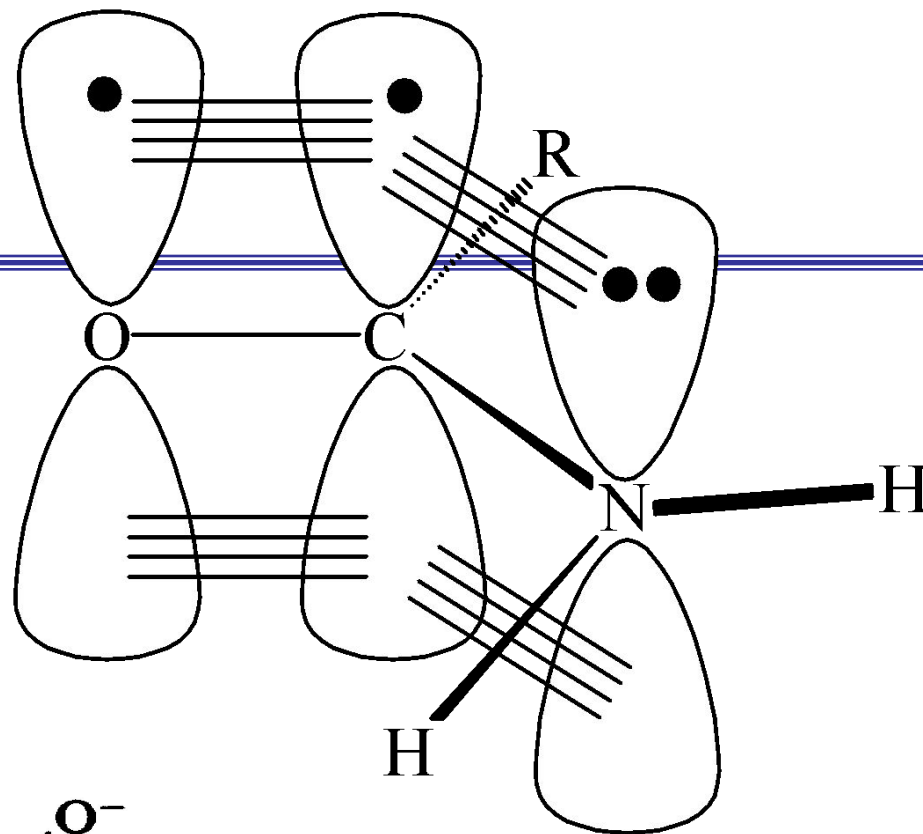


óêñoñí û é àí ãëäðèä

## Образование ангидридов кислот 2.



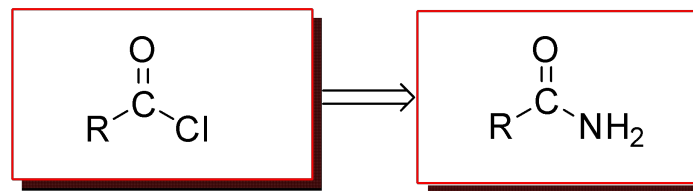
# Амиды



имеет строение, близкое к плоскому,

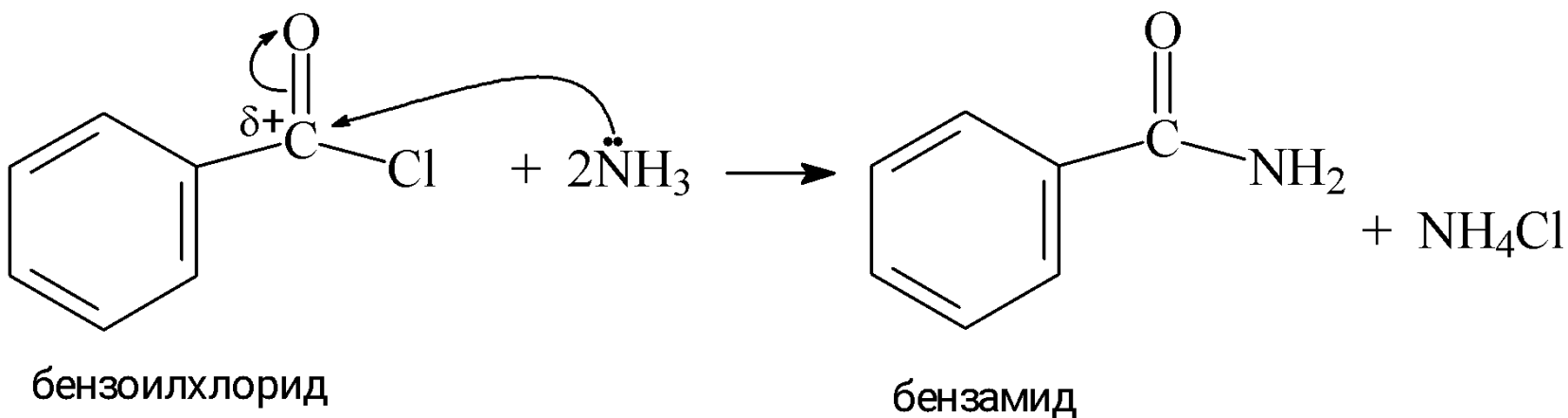
понижение основности амидов по сравнению с аминами.

# Амиды



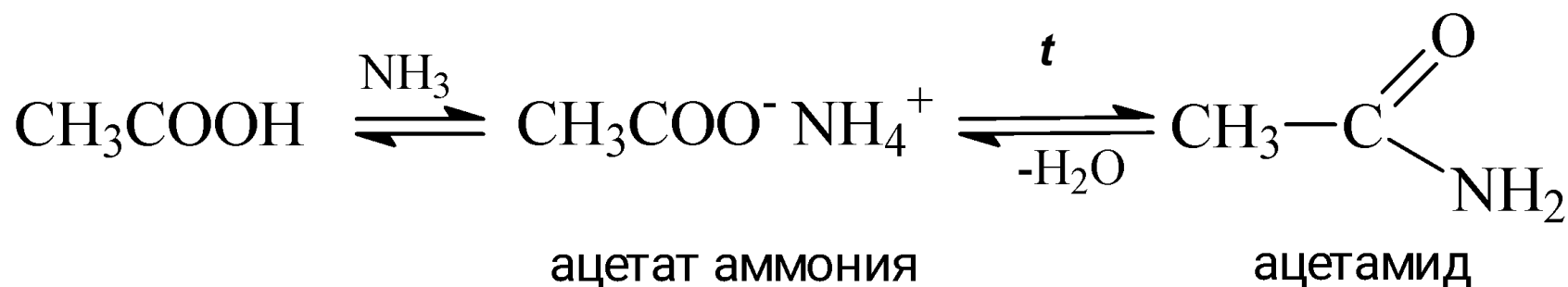
## Образование амидов.

### 1. Аммонолиз галогенангидридов.



## Образование амидов.

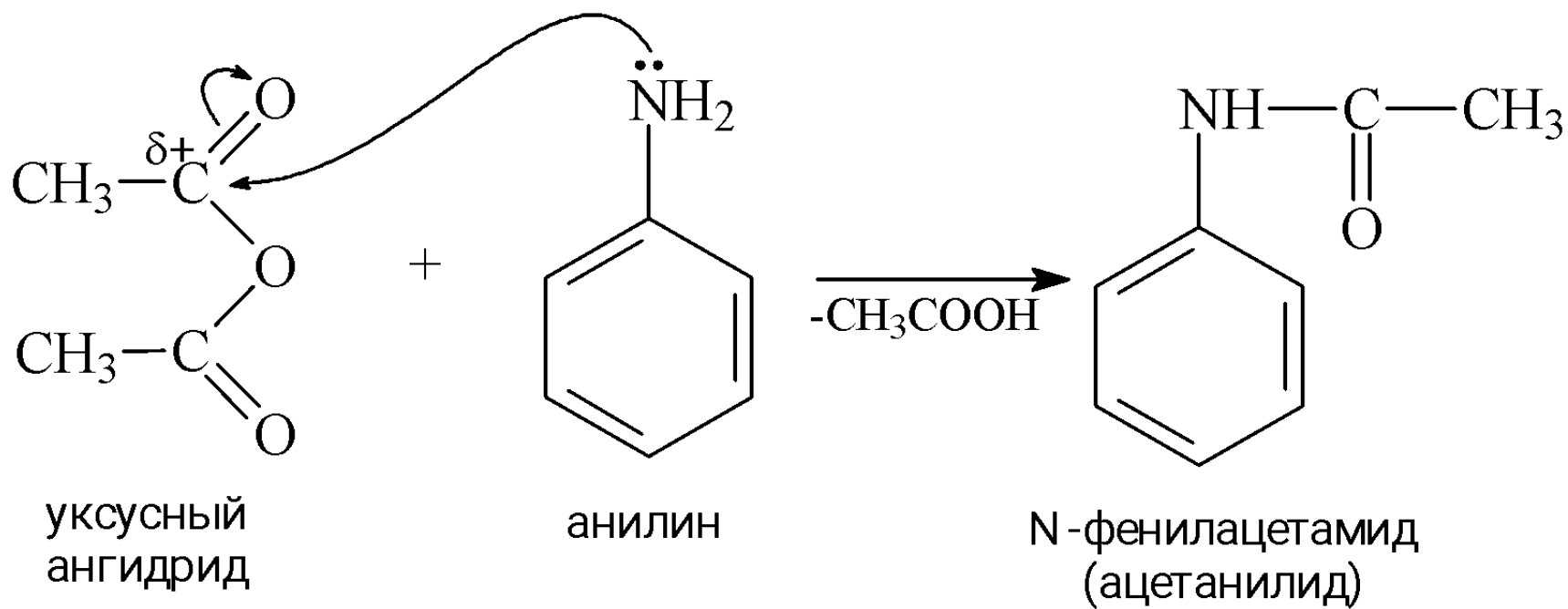
### 2. Аммонолиз карбоновых кислот



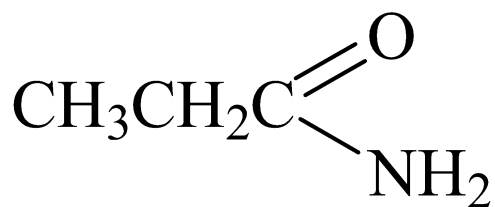
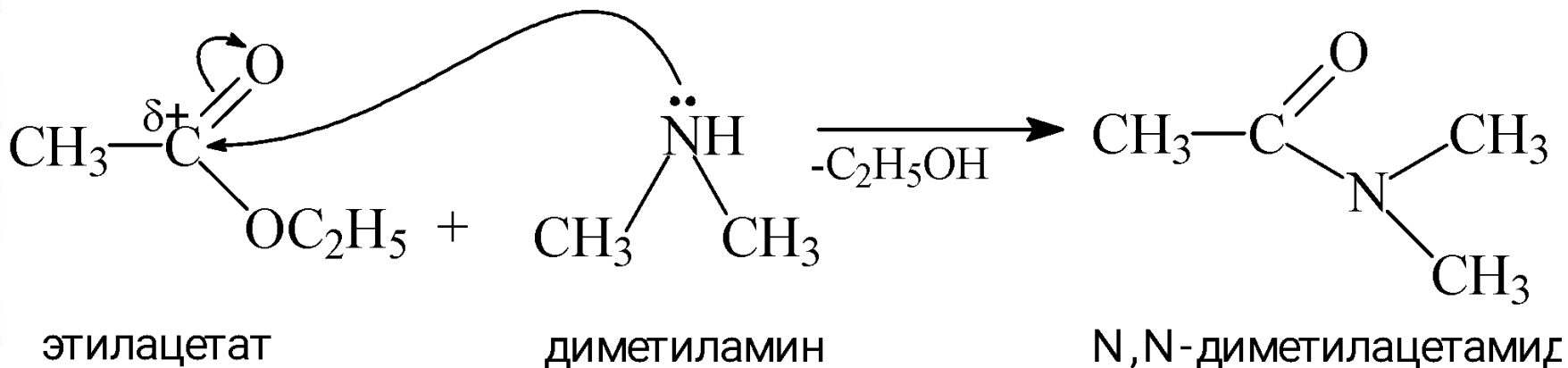
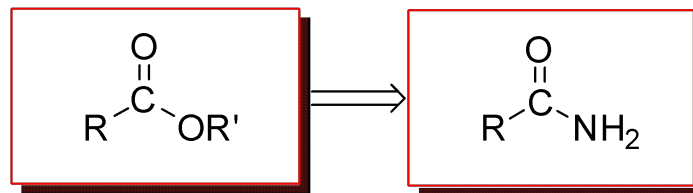


# Образование амидов.

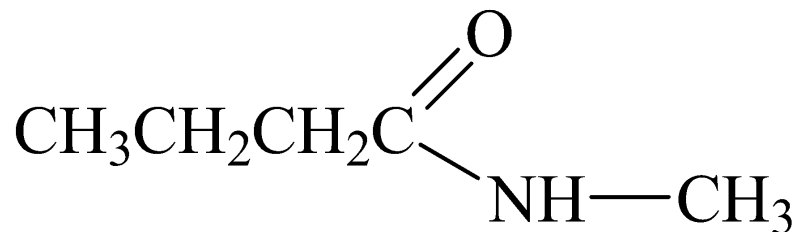
## 3. Аминолиз ангидридов кислот.



# 4. Аминолиз сложных эфиров

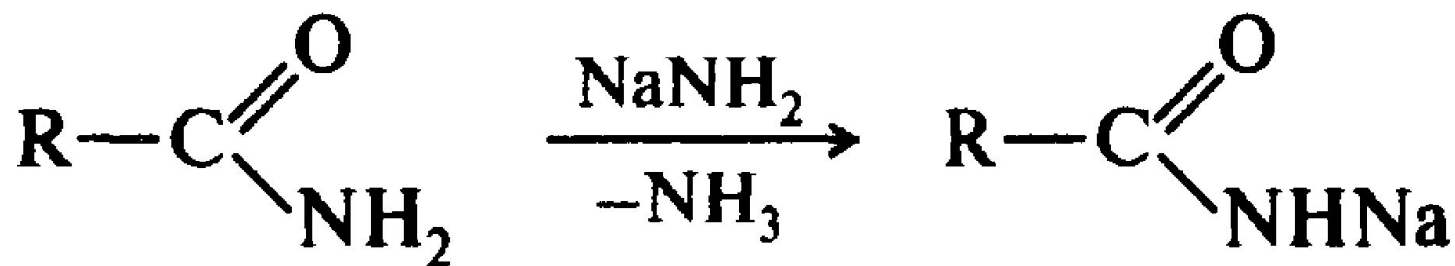


**пропанамид**

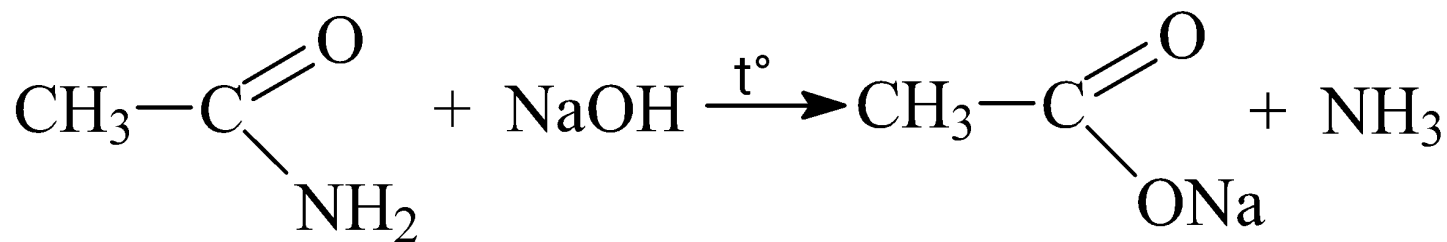
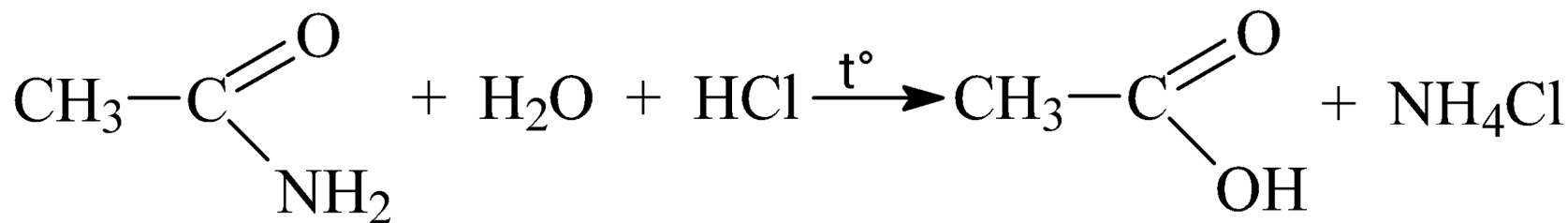
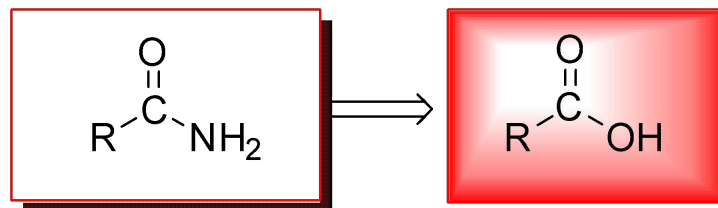


**N-метилбутанамид**

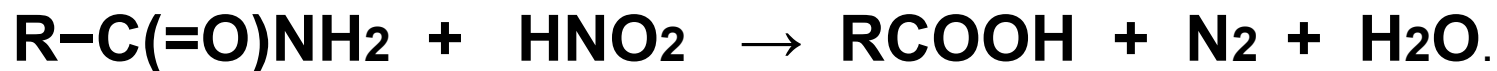
Амиды проявляют амфотерные свойства.



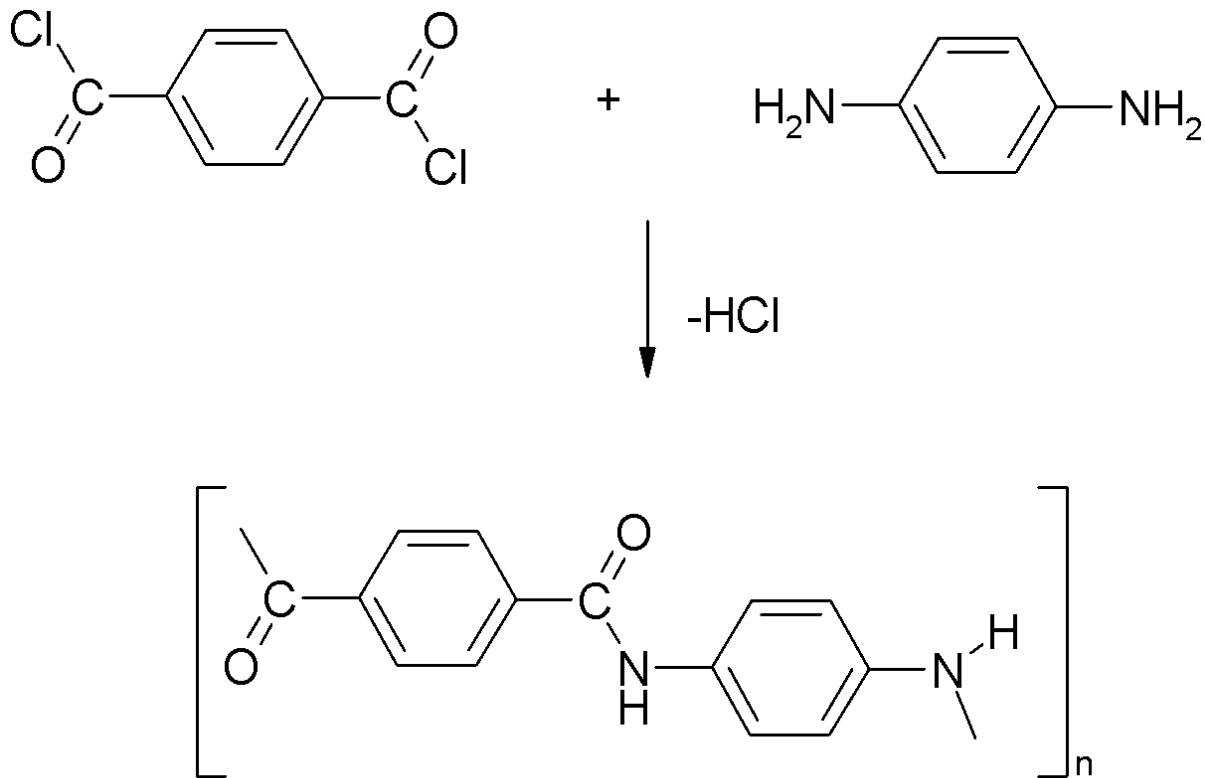
# Амиды. Гидролиз



- Альтернативным вариантом превращения амидов в карбоновые кислоты является их обработка азотистой кислотой:

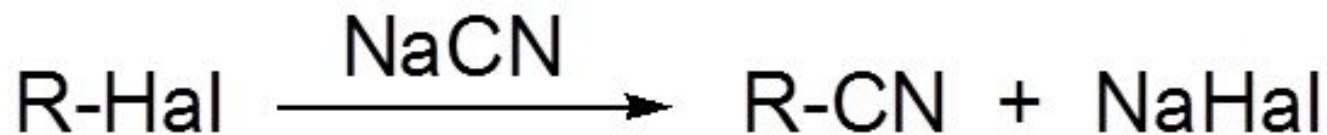


Конденсация хлорангидрида терефталевой кислоты с п-фенилендиамином приводит к **кевлару**:

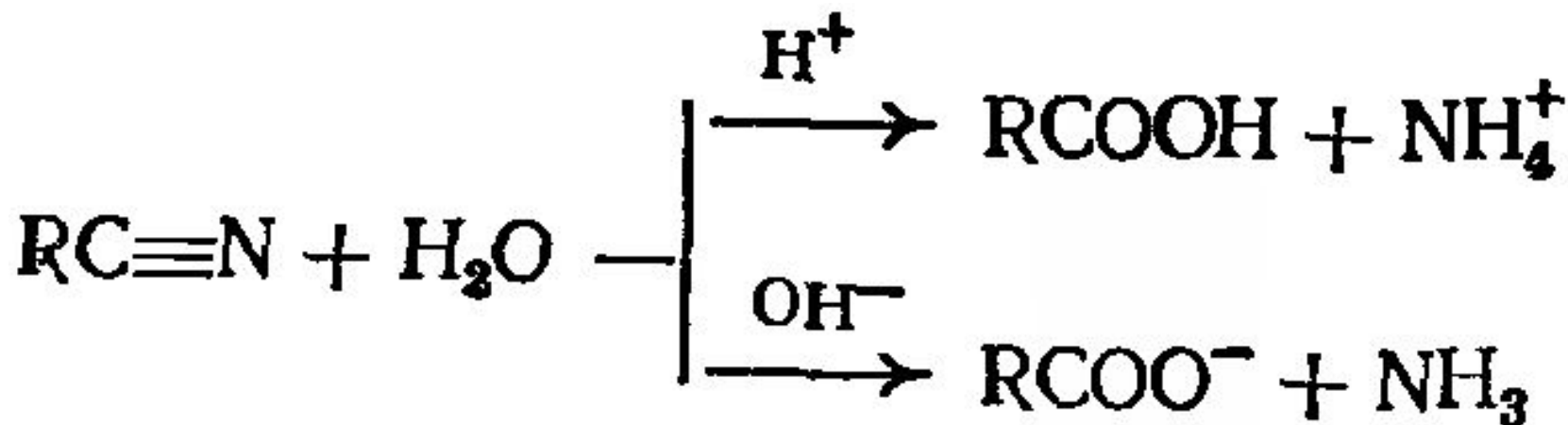


Прочность кевлара в пять раз выше, чем у стали и в 10 раз выше, чем у алюминия. Из кевлара изготавливают пуленепробиваемые жилеты, паруса для гоночных яхт, арматуру для пневматических шин и каски для гонщиков

# Синтез нитрилов



# Гидролиз нитрилов

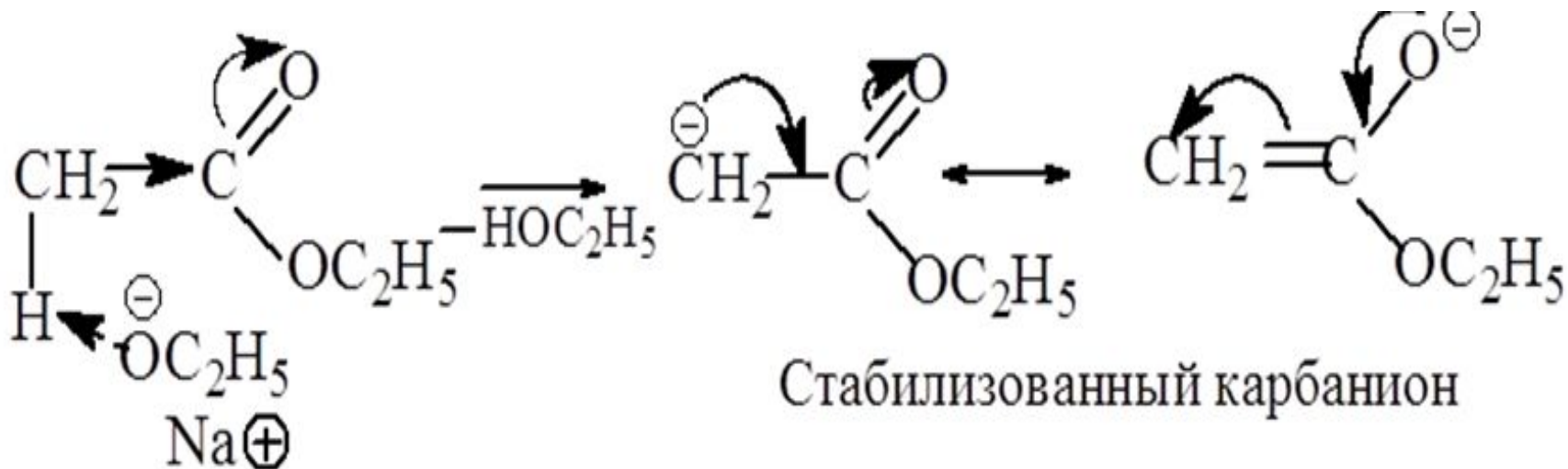


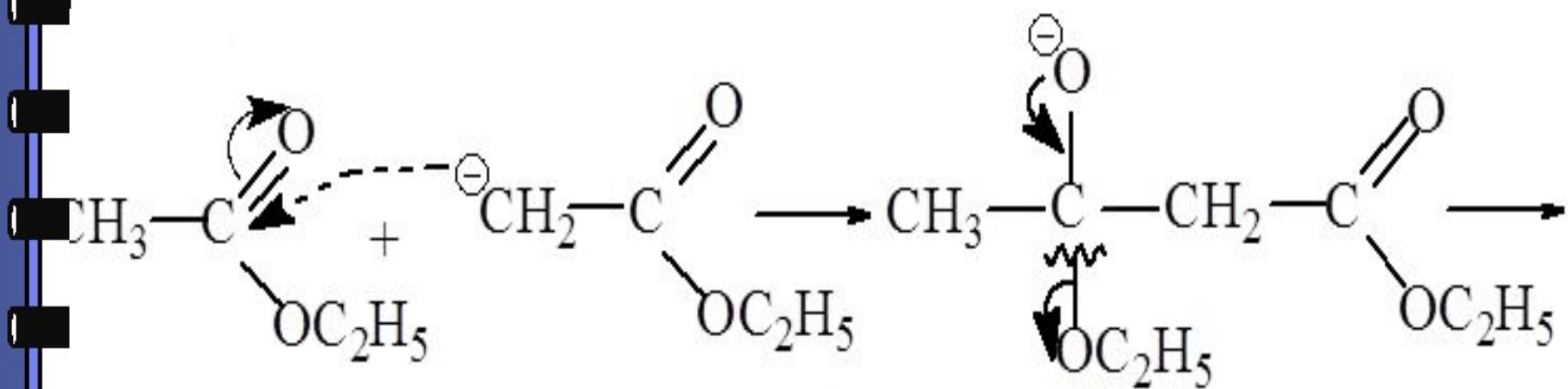


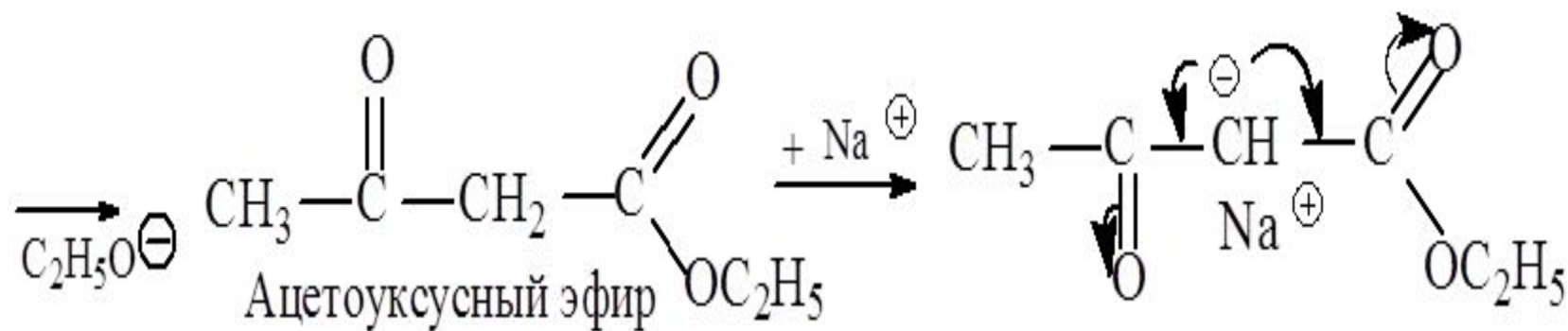
Взаимодействие с карбанионами.

# Сложноэфирная конденсация Клайзена

Механизм:



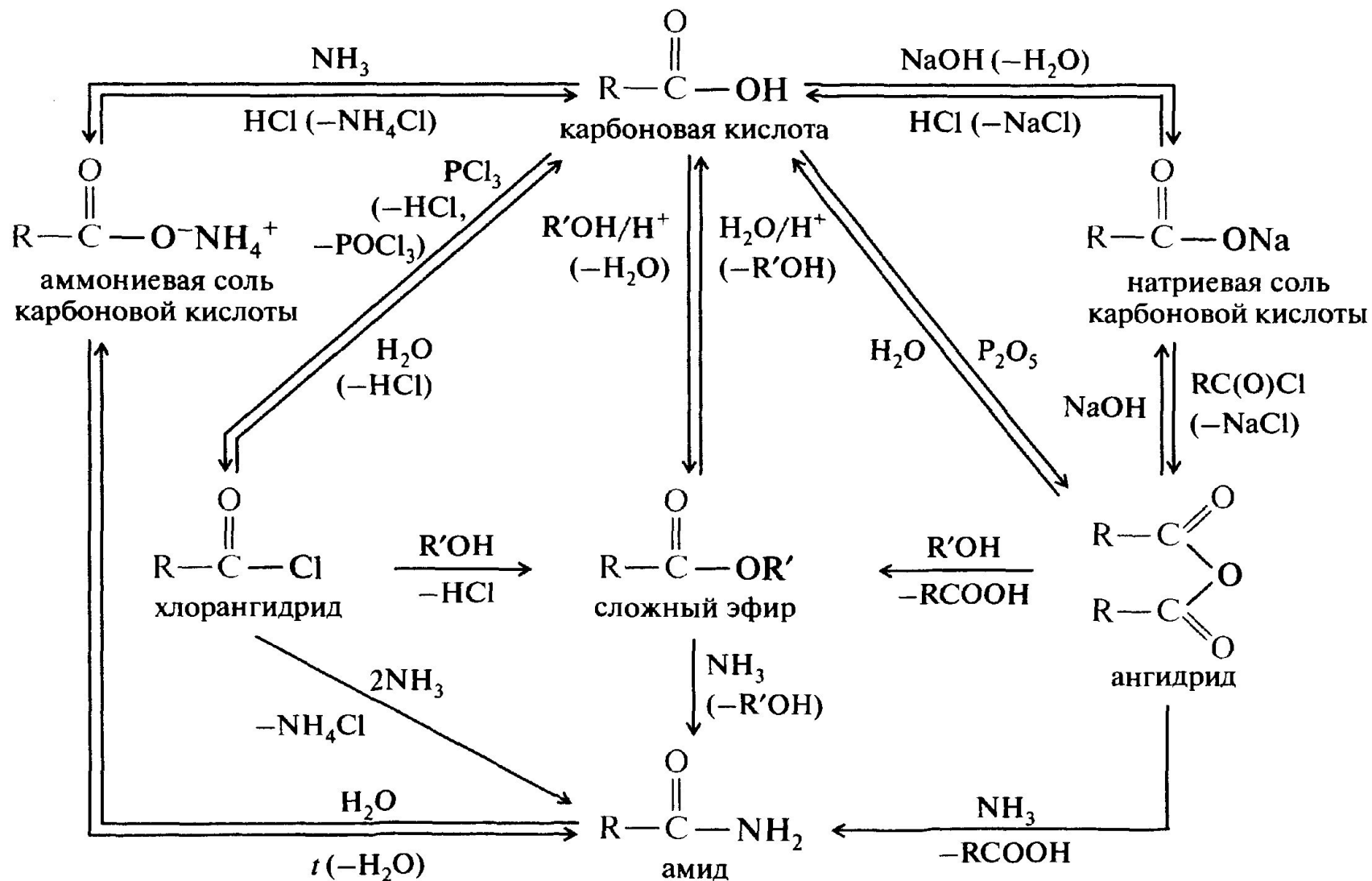


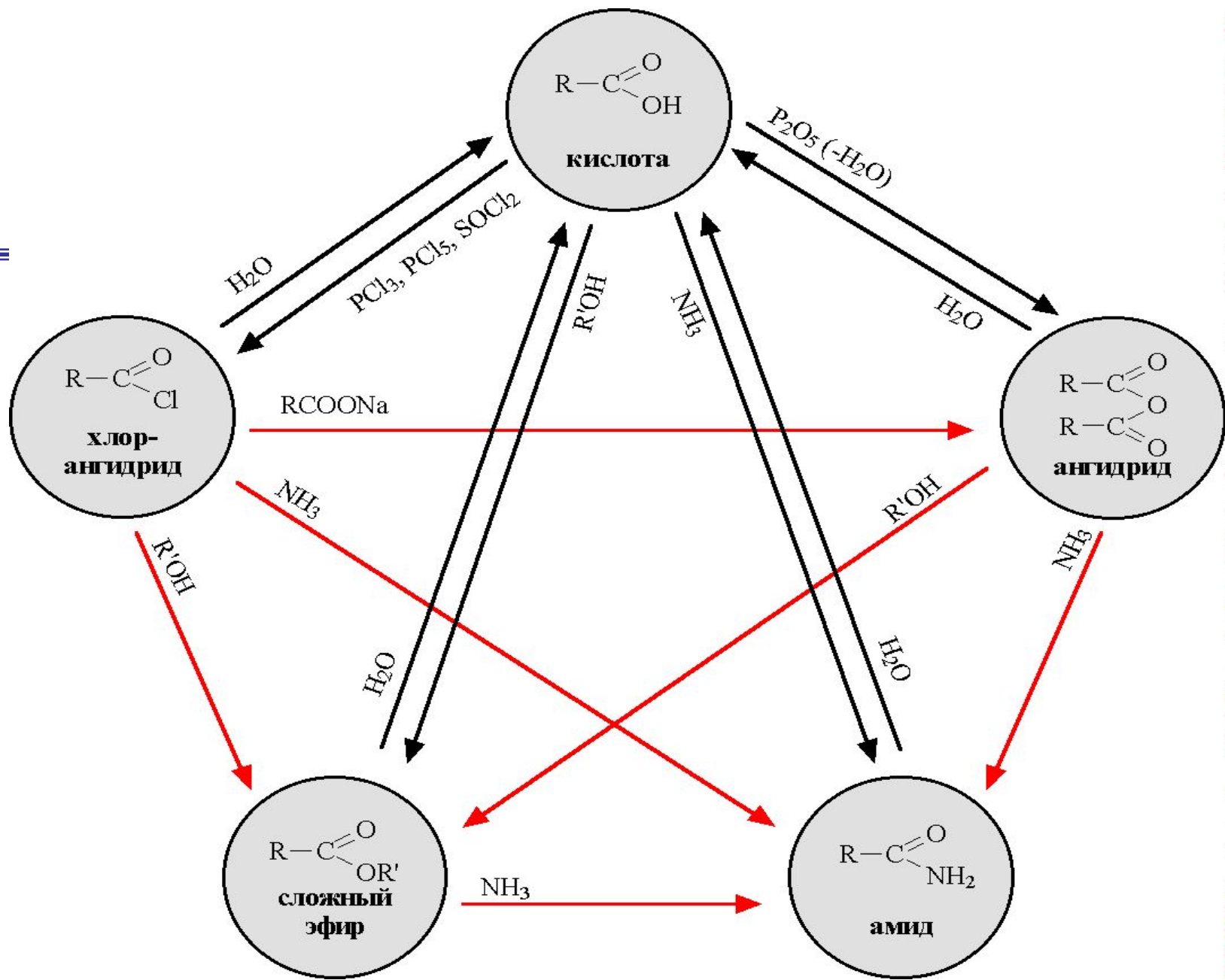




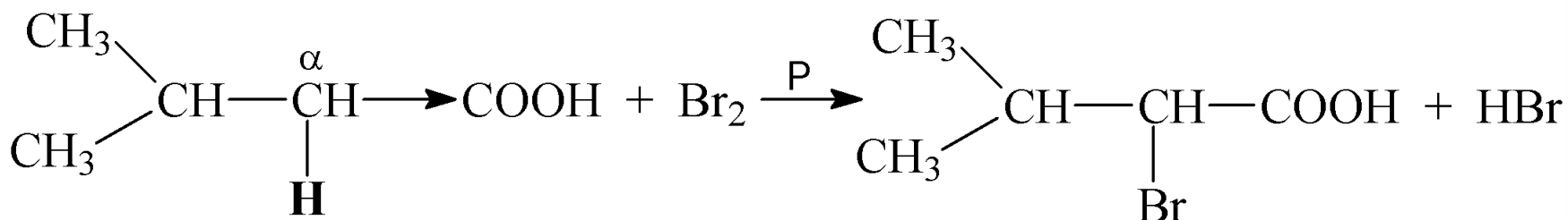
**Людвиг Кляйзен  
(1851-1930)**

# Схема 8.1. Взаимопревращения карбоновых кислот и их функциональных производных



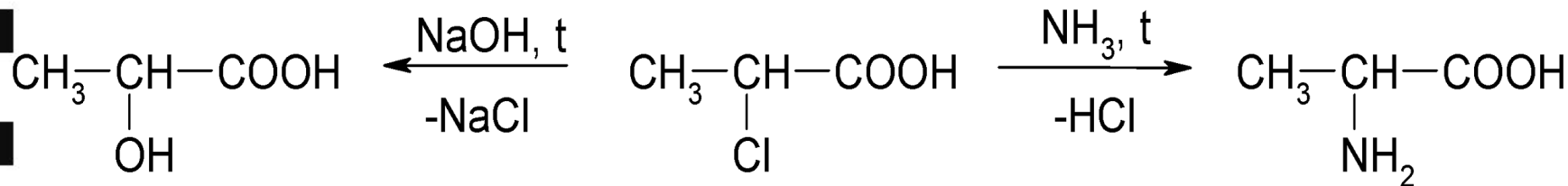


# Галогенирование насыщенных алифатических кислот (реакция Гелля—Фольгарда—Зелинского)



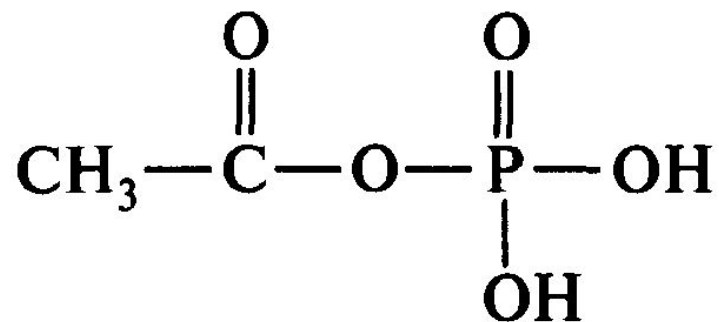
изовалериановая кислота  
(3-метилбутановая кислота)

$\alpha$ -бромизовалериановая кислота  
(2-бром-3-метилбутановая кислота)



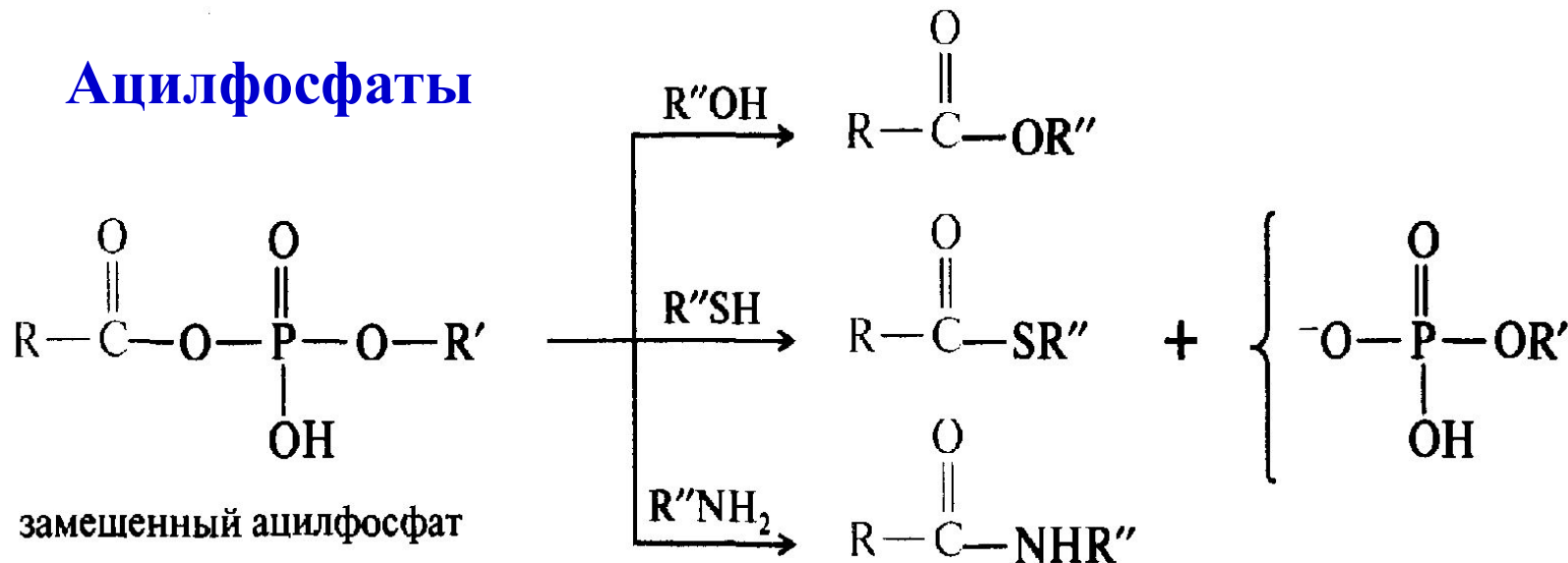


## Перенос ацильных групп.



ацетилфосфат

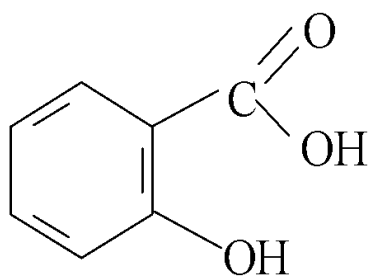
### Ацилфосфаты



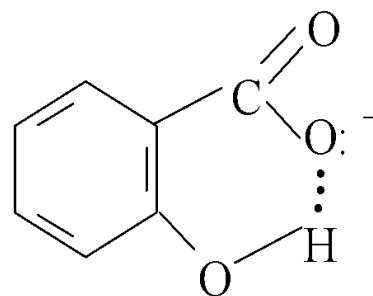
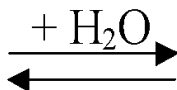


**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОЛЬНОГО И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДОВ,  
МЕТАБОЛИТЫ И БИОРЕГУЛЯТОРЫ**

# САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ФЕНОЛОКИСЛОТ



салициловая кислота

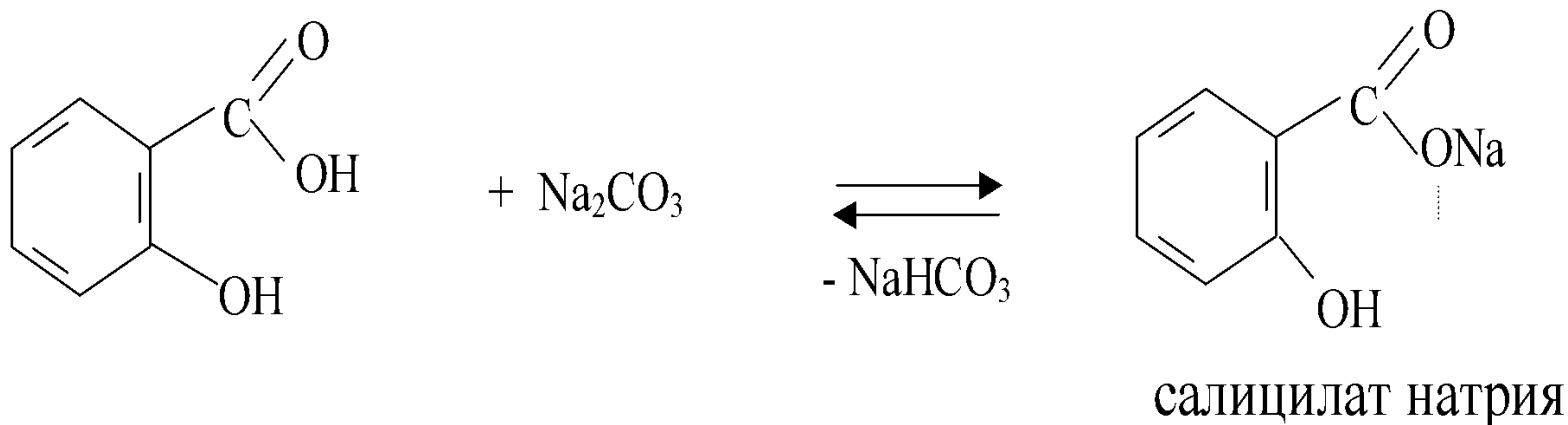


$pK_a = 2,98$



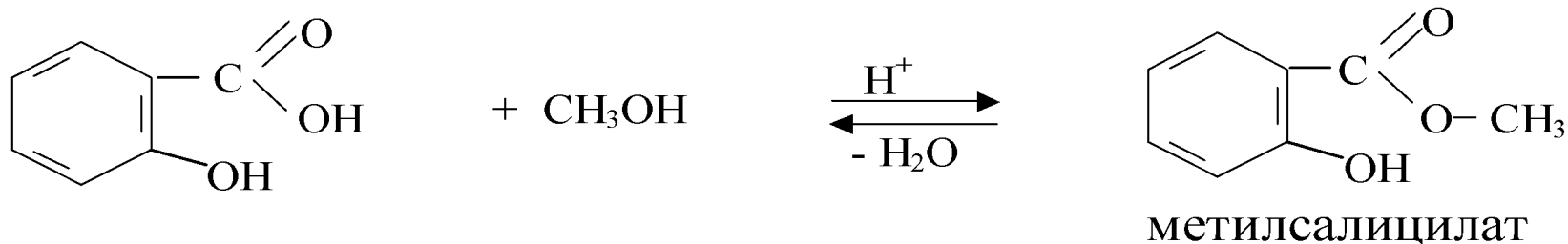
Она обладает антиревматическим, жаропонижающим и антигрибковым действием, но поскольку является сильной кислотой, применяется только наружно (**салипод**).

# ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, ИХ СТРОЕНИЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ.



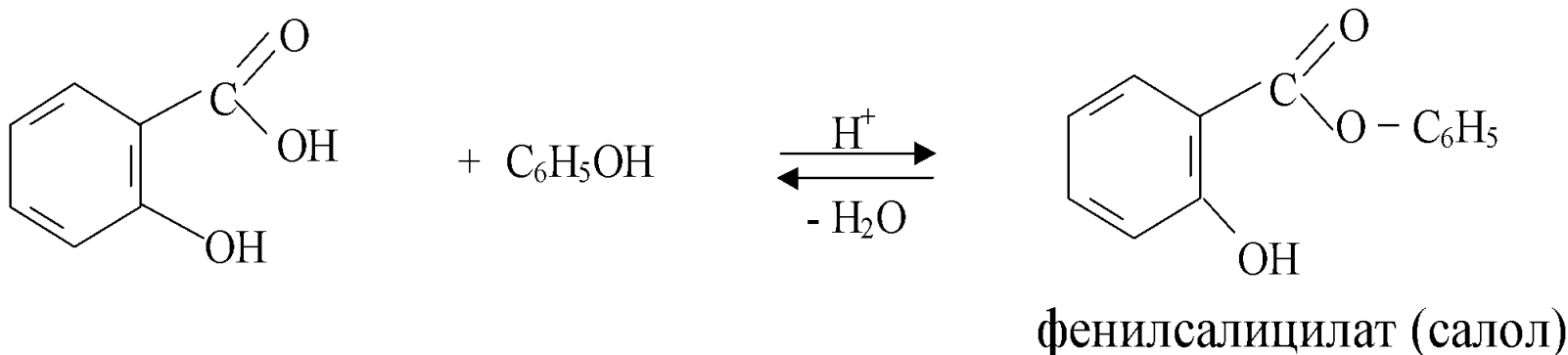
**Салицилат натрия** обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием.

# Метилсалицилат



- **Метилсалицилат** из-за раздражающего и токсического действия используется только наружно; входит в состав мазей и натирок.

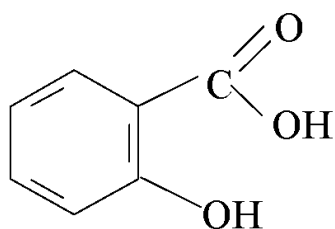
# Фенилсалицилат



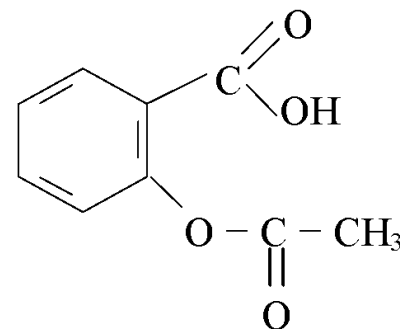
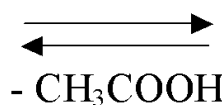
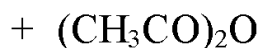
- **Фенилсалицилат** в кислой среде желудка не гидролизуеться, а распадается только в кишечнике. Применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях, используется также в качестве материала для защитных оболочек некоторых лекарственных средств, которые нестабильны в кислой среде желудка.

# Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

- Ацетилсалициловая кислота (аспирин) обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием, а также используется как антиагрегант (препятствует агрегации тромбоцитов и тромбообразованию).



1835



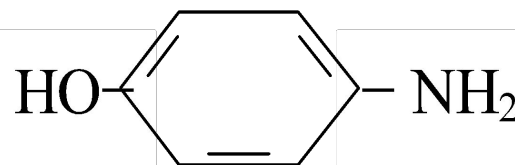
1853

ацетилсалициловая кислота

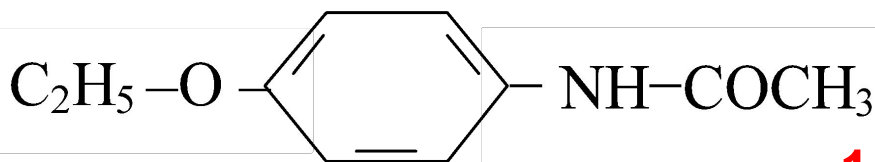
Салициловая кислота впервые была получена путем окисления салицилового альдегида, содержащегося в растении таволге (род *Spireae*). Отсюда и ее первоначальное название — спиrowая кислота, с которым связано название аспирин (начальная буква «а» обозначает ацетил). Ацетилсалициловая кислота в природе не найдена.

# *n*-АМИНОФЕНОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

- n*-Аминофенол менее токсичен, чем анилин, но действует разрушающе на эритроциты и не обладает жаропонижающим действием. Его производные — фенацетин и парацетамол обладают жаропонижающим и болеутоляющим действием:

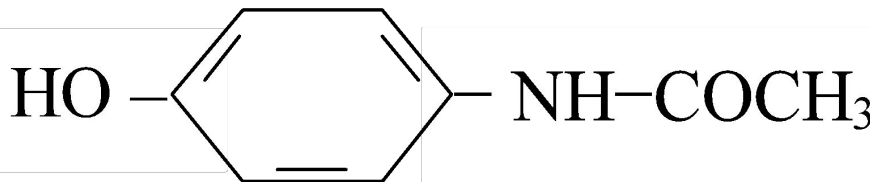


*p*-аминофенол



**фенацетин**

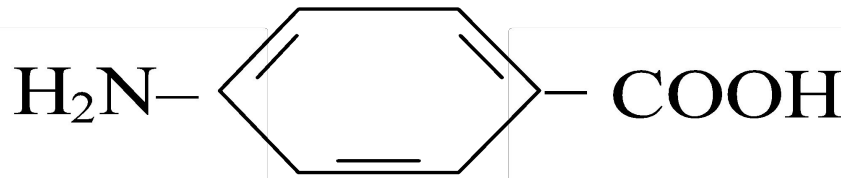
**1-этоксип-4-ацетаминобензол**



**парацетамол**  
***p*-ацетаминифенол**

# n-АМИНОБЕНЗОВОЙНАЯ КИСЛОТА

## И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ



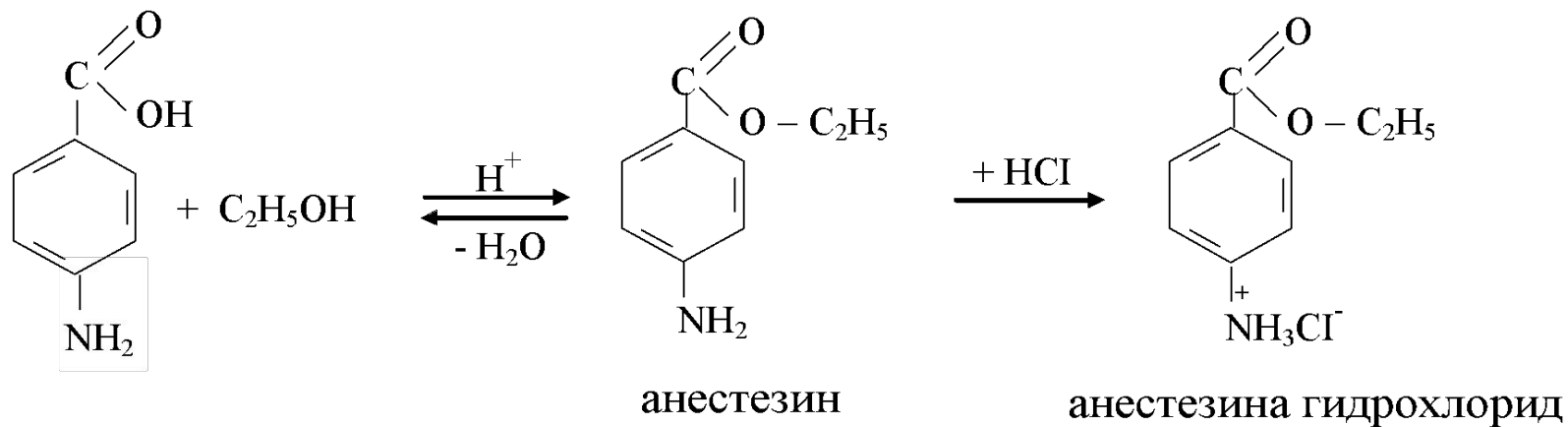
(ПАБК)

- **Фактор роста микроорганизмов** - участвует в синтезе фолиевой кислоты (витамина B<sub>9</sub>). При недостатке или отсутствии последней микроорганизмы теряют способность к росту и размножению.

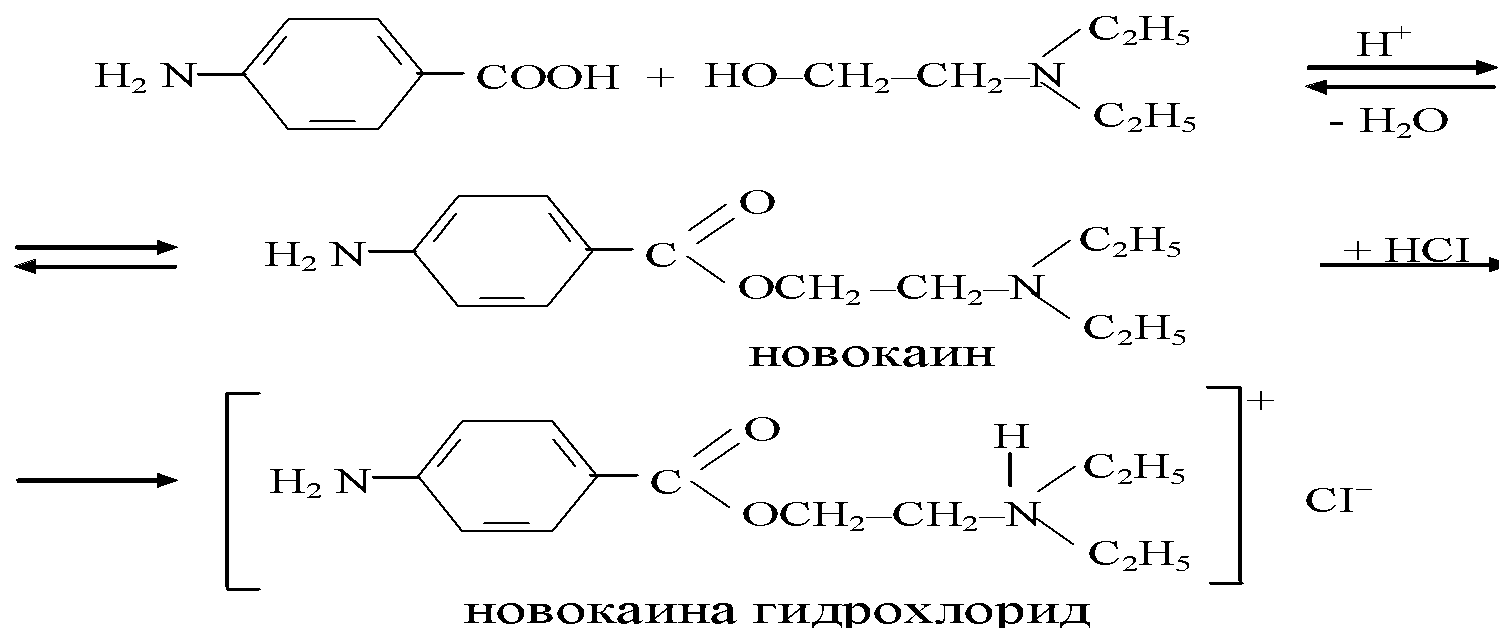


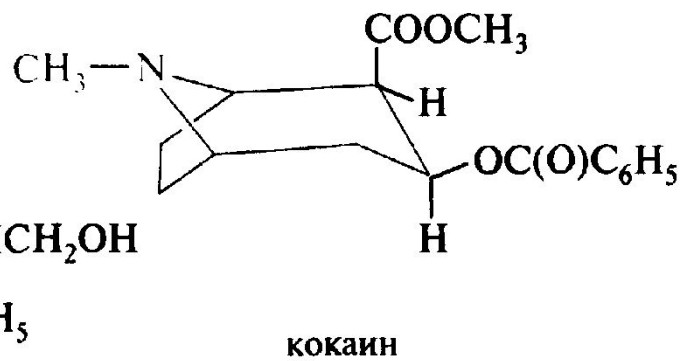
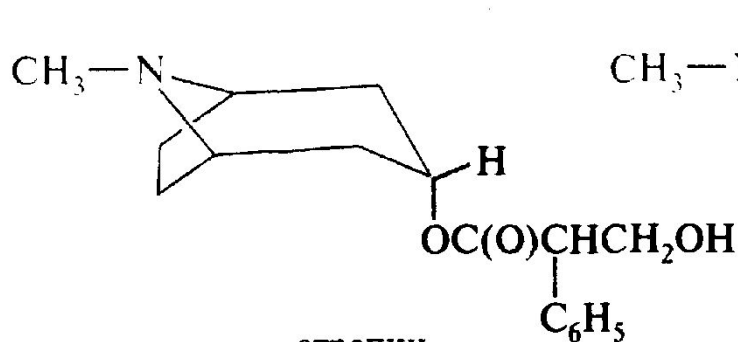
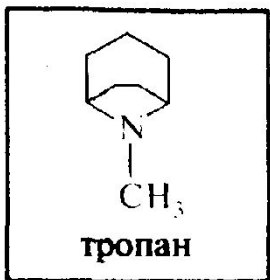
Эфиры ПАБК вызывают местную анестезию.

## Анестезин

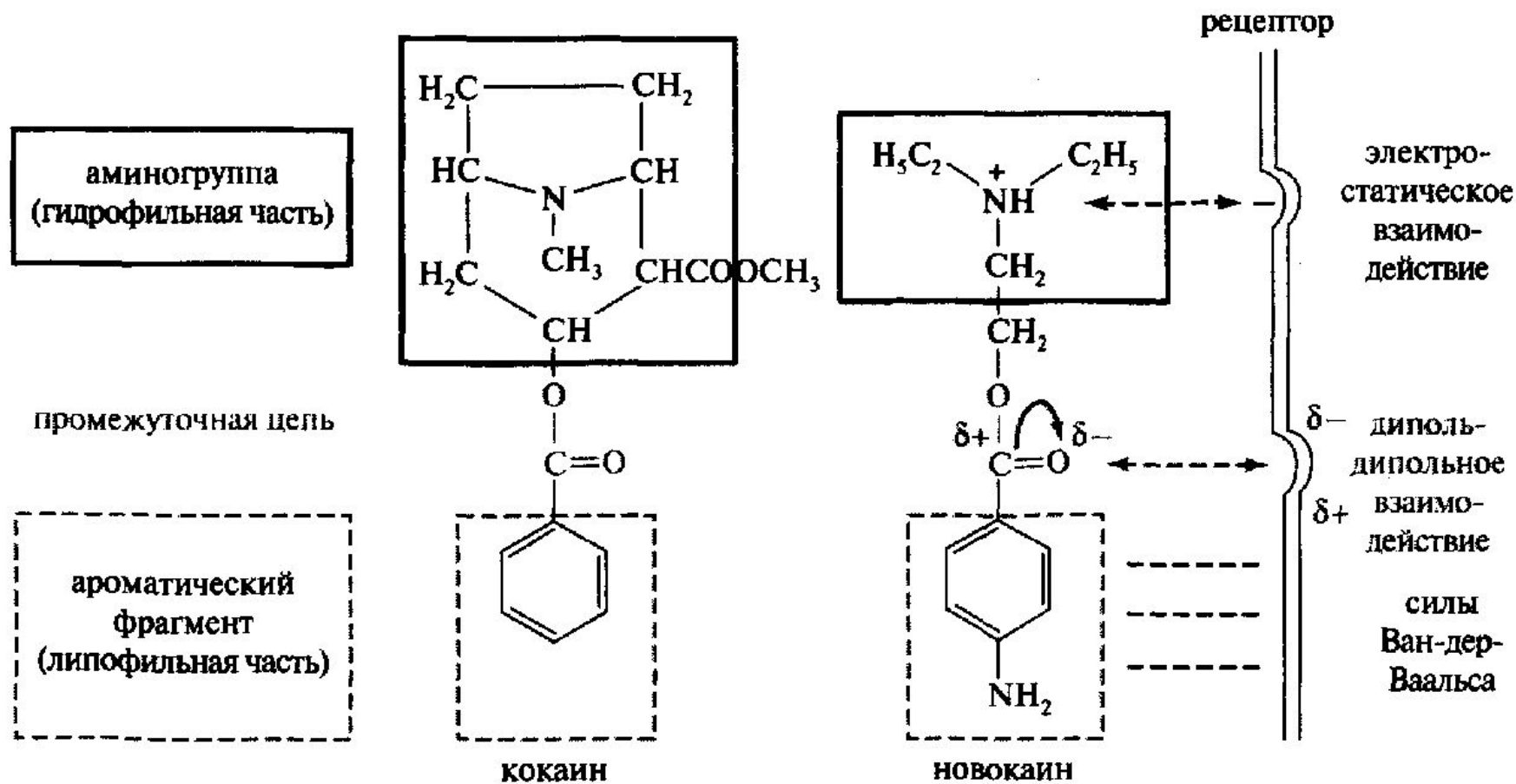


# Новокаин









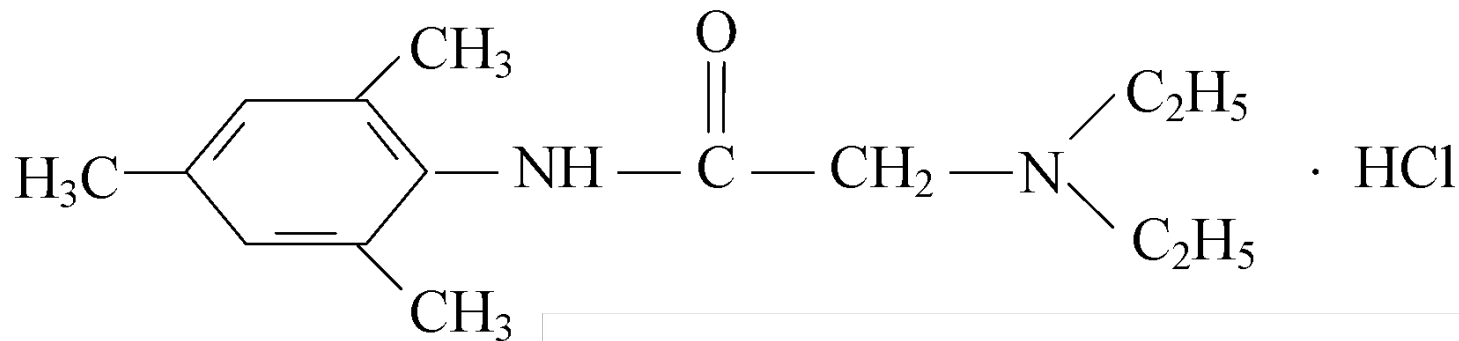
**Рис. 10.1.** Сравнительная схема взаимодействия структурных фрагментов кокаина и новокаина с рецептором

## Химическая структура местных анестетиков.

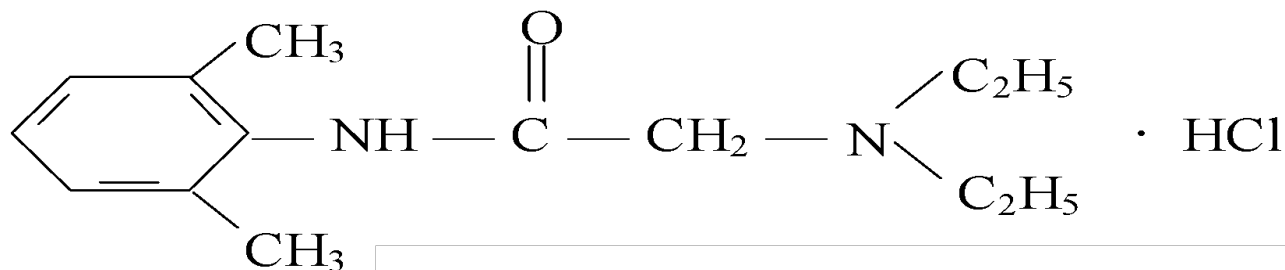


- 1. липофильный центр** (ароматическая группа или тиофеновое кольцо), координирующий пассивную диффузию соединения через мембрану нервного волокна;
- 2. гидрофильный центр** (ионизированный, содержащий вторичный или третичный атом азота), который взаимодействует с белком-рецептором, расположенным на внутренней поверхности мембраны нервного волокна;
- 3. промежуточная группа** - алифатическая цепочка, соединяющая липофильную и гидрофильную части молекулы .

## Ряд новых местных анестетиков

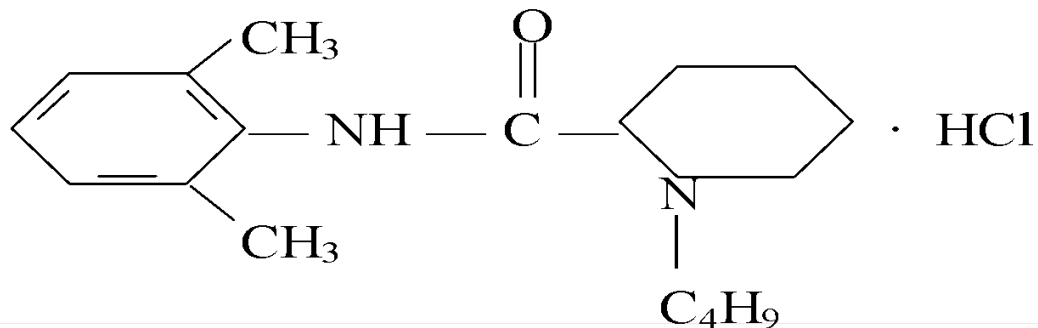


тримекаина гидрохлорид

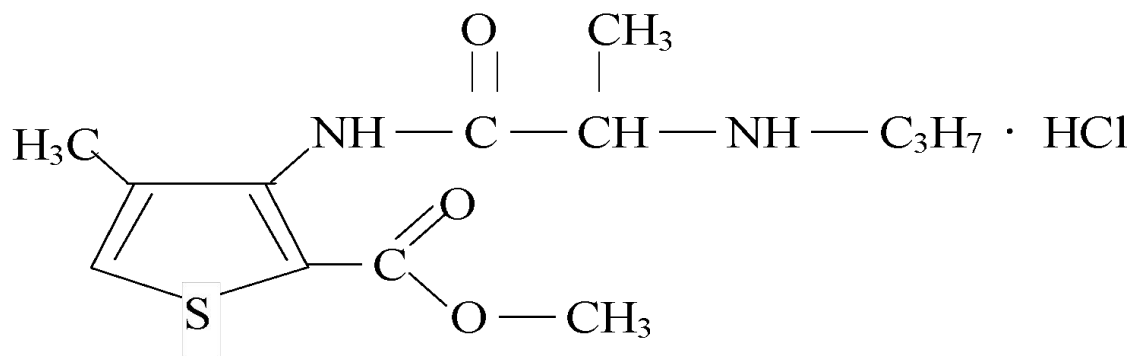


лидокаина гидрохлорид

## Бупивакаин и артикаин (ультракаин)



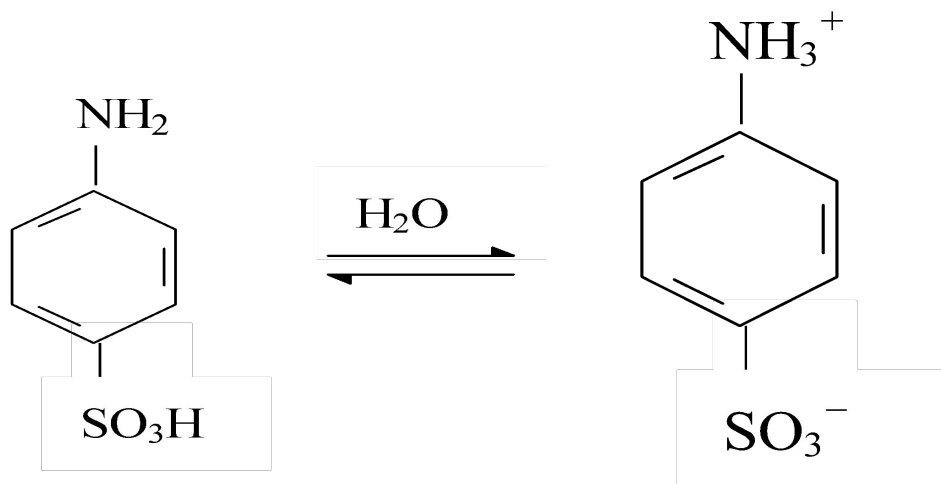
бупивакаина гидрохлорид (маркаин А)



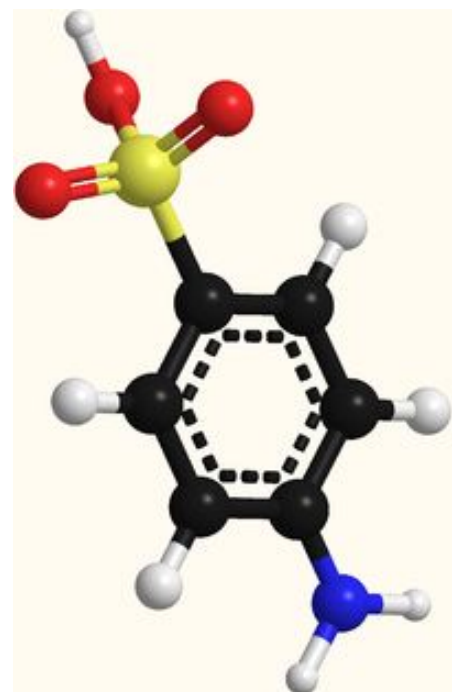
ультракаина гидрохлорид



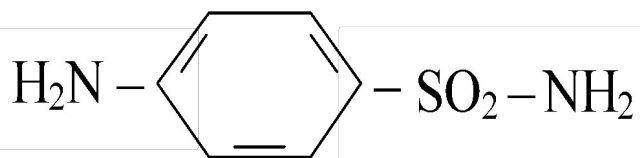
# СУЛЬФАНИЛОВАЯ КИСЛОТА.



СУЛЬФАНИЛОВАЯ КИСЛОТА



**СУЛЬФАНИЛАМИДЫ                    КАК  
p-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ.**



амид сульфаниловой кислоты  
(стрептоцид)

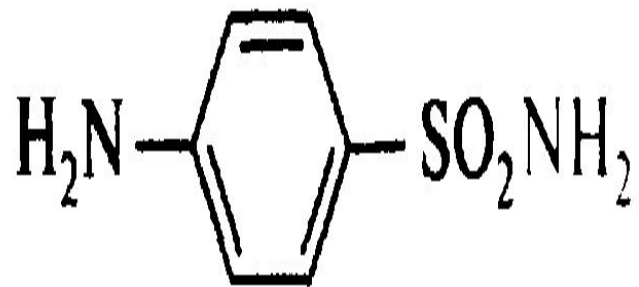
**1908**

**Антибактериальное действие**

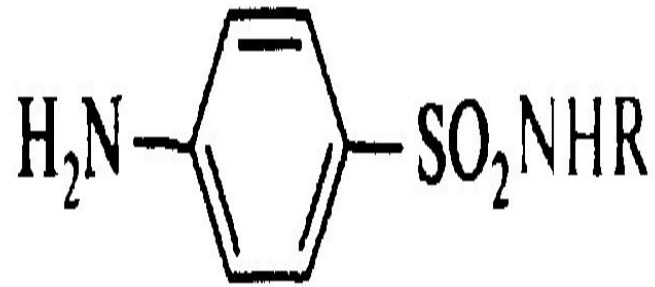
**АНТИМЕТАБОЛИТЫ**

**1935**



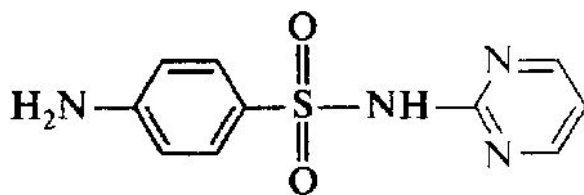


сульфаниламид (стрептоцид)



замещенный сульфаниламид

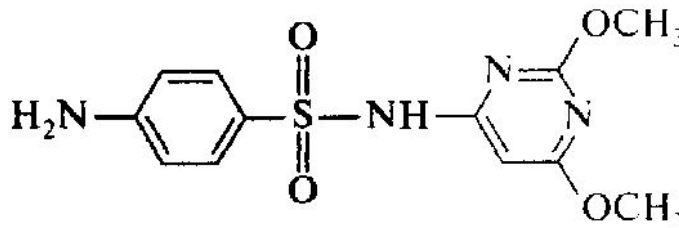
## Некоторые сульфаниламидные лекарственные средства



сульфазин

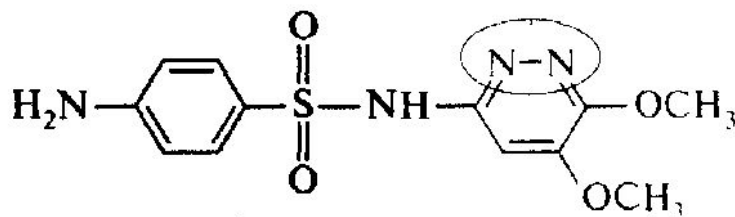
гетероцикл

пиримидиновый



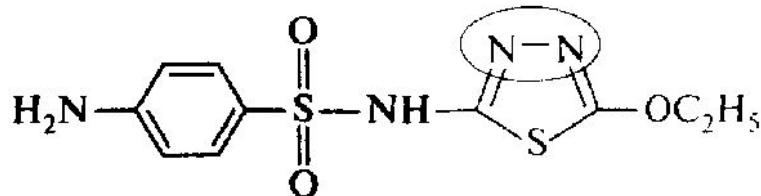
сульфадиметоксин

пиримидиновый



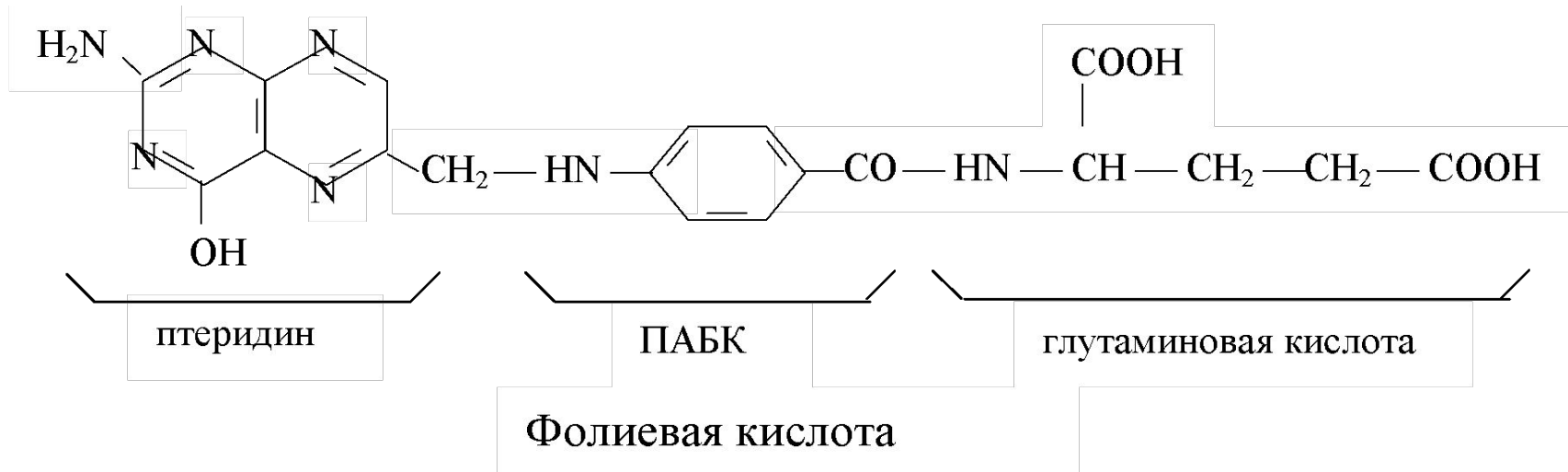
сульфепиридазин

пиридазиновый



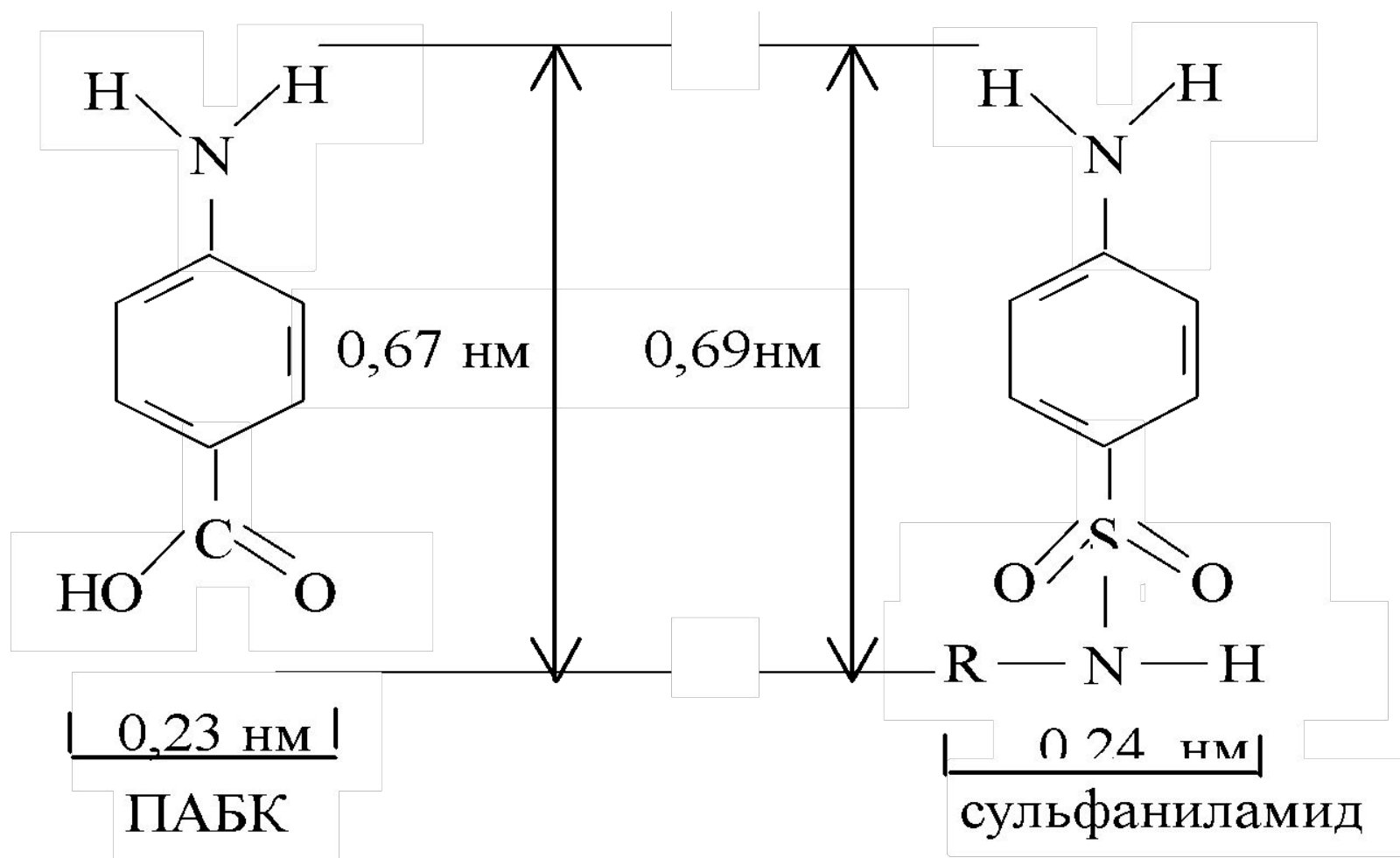
этазол

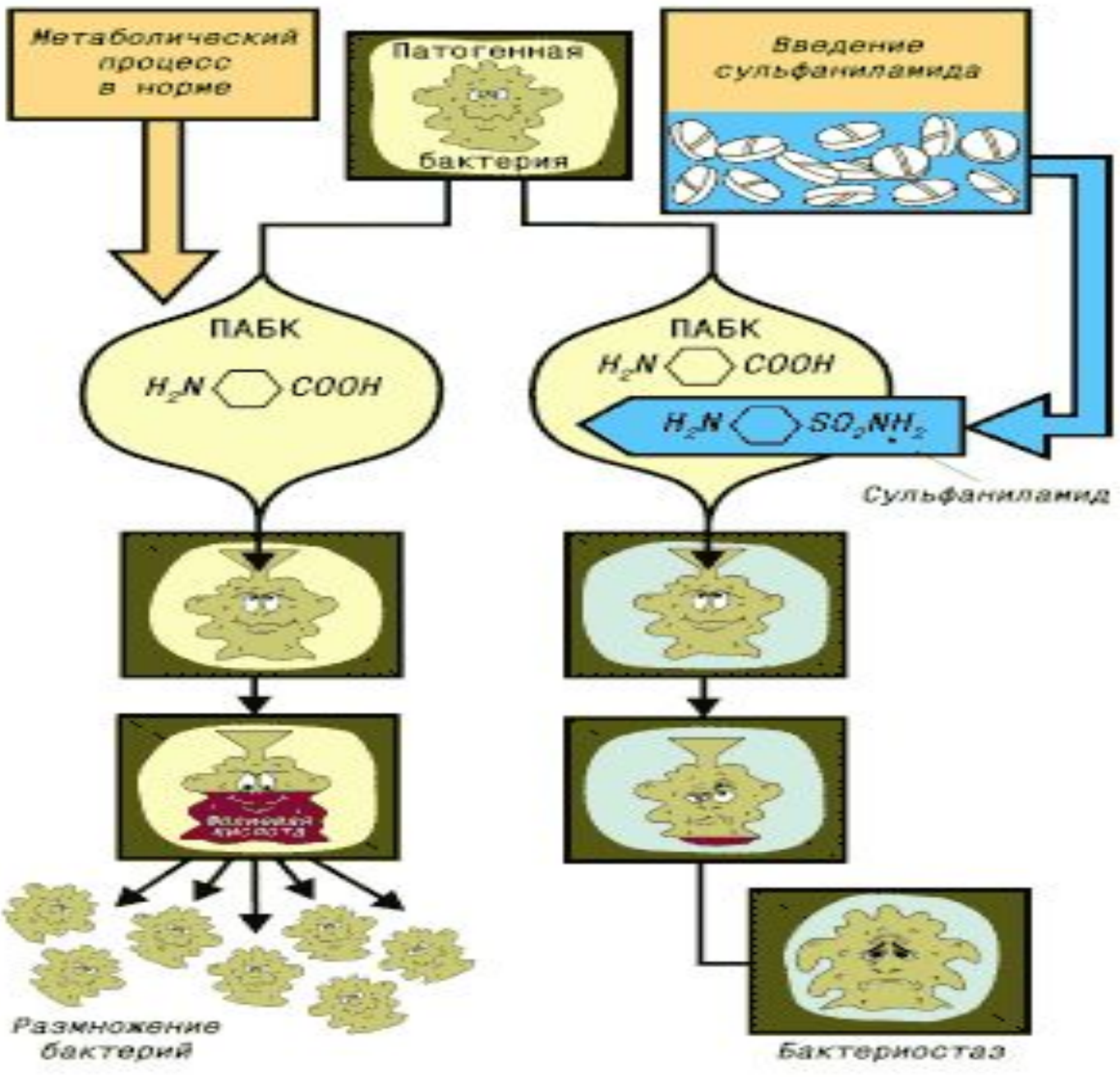
тиадиазольный



**Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются антиметаболитами по отношению к п-аминобензойной кислоте, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах.**

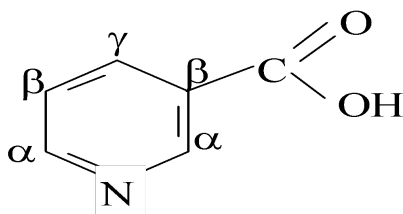
**Амид сульфаниловой кислоты имеет строение сходное с ПАБК.**



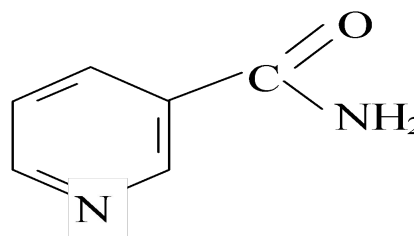


# НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

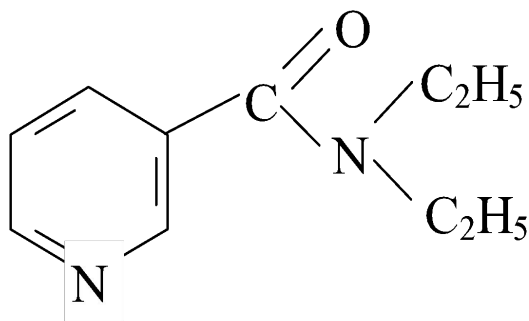
- Никотиновая кислота и ее амид известны как две формы витамина РР и применяются при лечении пеллагры.



НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



НИКОТИНАМИД



КОРДИАМИН

**Кордиамин** — является эффективным стимулятором центральной нервной системы (дыхательного и сосудодвигательного центров).



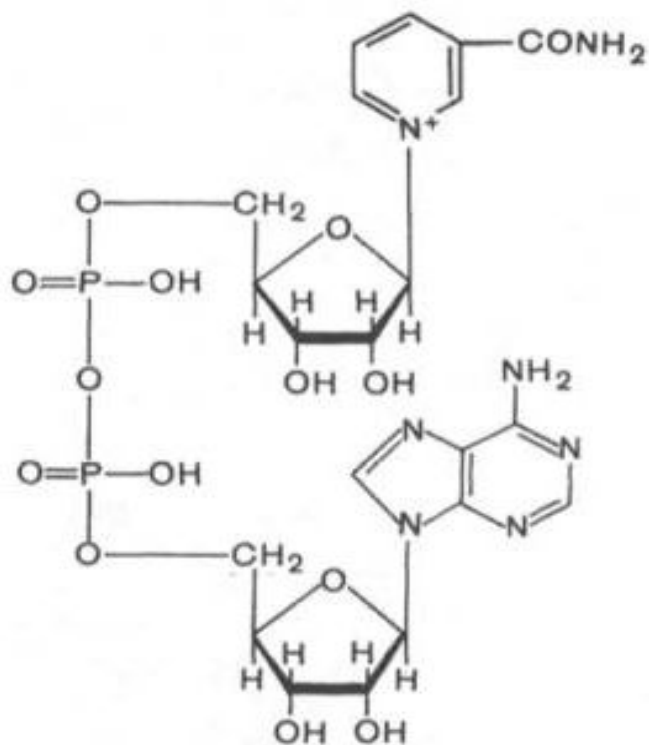
**Характерные симптомы пеллагры – поражения кожи, желудочно-кишечного тракта и нервной системы: дерматит, диарея, деменция.**



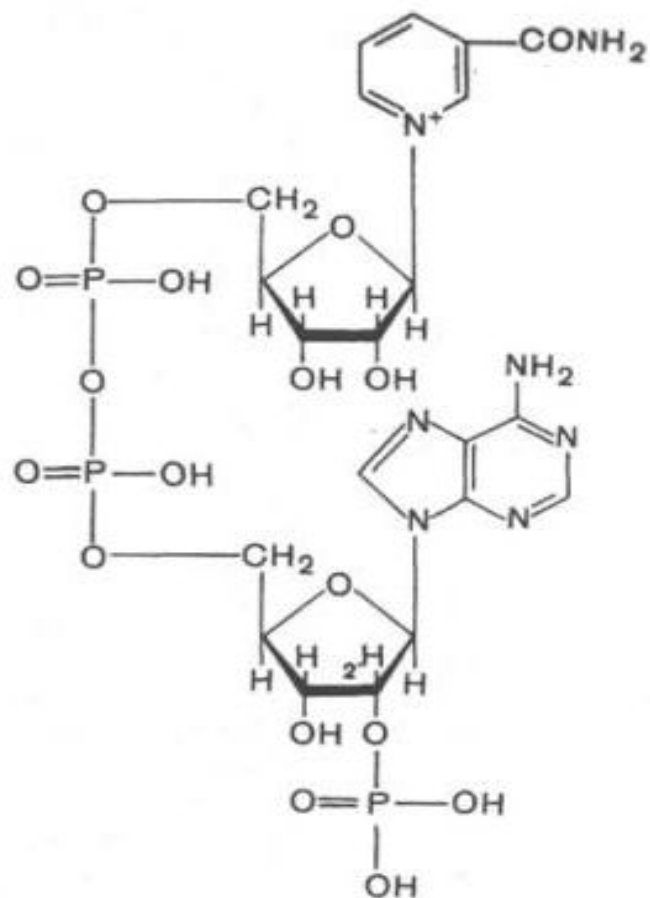
*Пеллагра - авитаминоз  
(недостаток витамина PP  
и Trp)*



Никотинамид входит в состав никотинамидных коферментов НАД<sup>+</sup>, НАДН<sub>2</sub>, НАДФ<sup>+</sup> и НАДФН<sub>2</sub>.

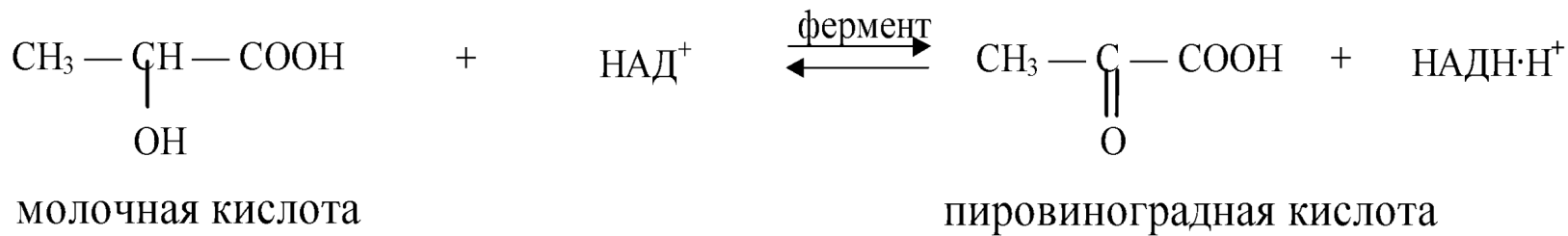


Никотинамидадениндинуклеотид  
(НАД<sup>+</sup>)

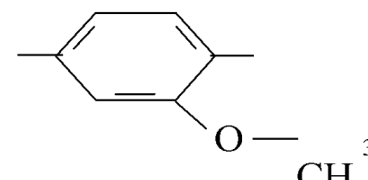
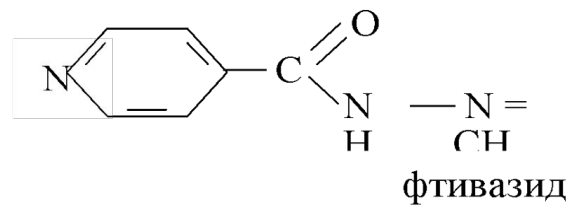
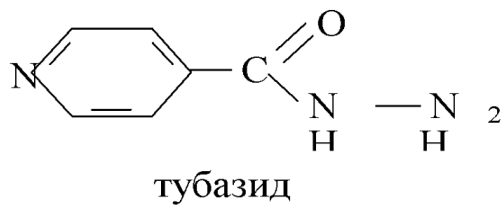


Никотинамидадениндинуклеотид-  
фосфат (НАДФ<sup>+</sup>)

**В организме человека с участием НАД<sup>+</sup> происходит окисление гидроксилсодержащих соединений:**



# ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ



применяются для лечения туберкулеза

**Спасибо за внимание!**

