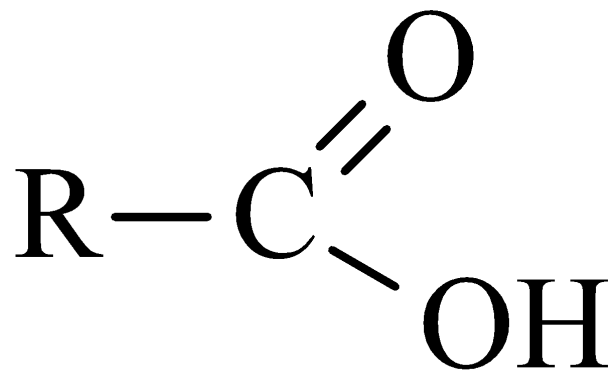


**№ 8. Нуклеофильное замещение у
карбоновых кислот и их
функциональных производных,**



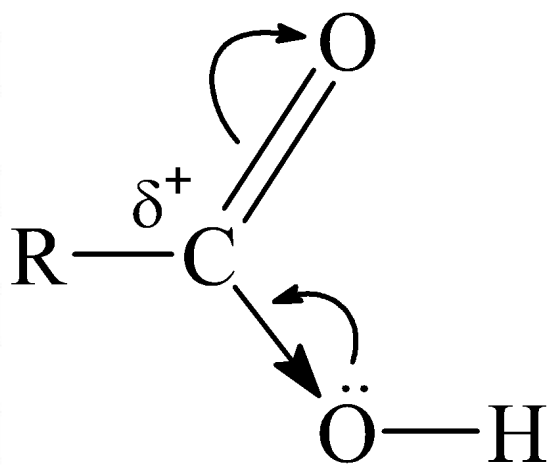
**ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И
РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ
МОНОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ**

Классификация



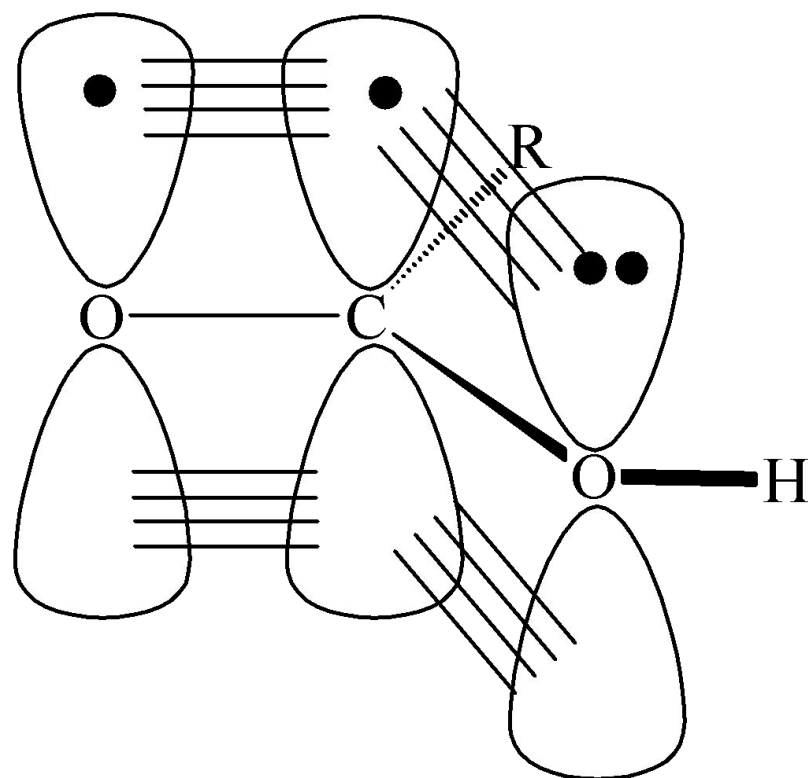
1. Карбонильная группа $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$
2. Карбоксильная группа $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$
3. Ацильная группа $\text{R}(\text{C}=\text{O})-$

Строение карбоксильной группы

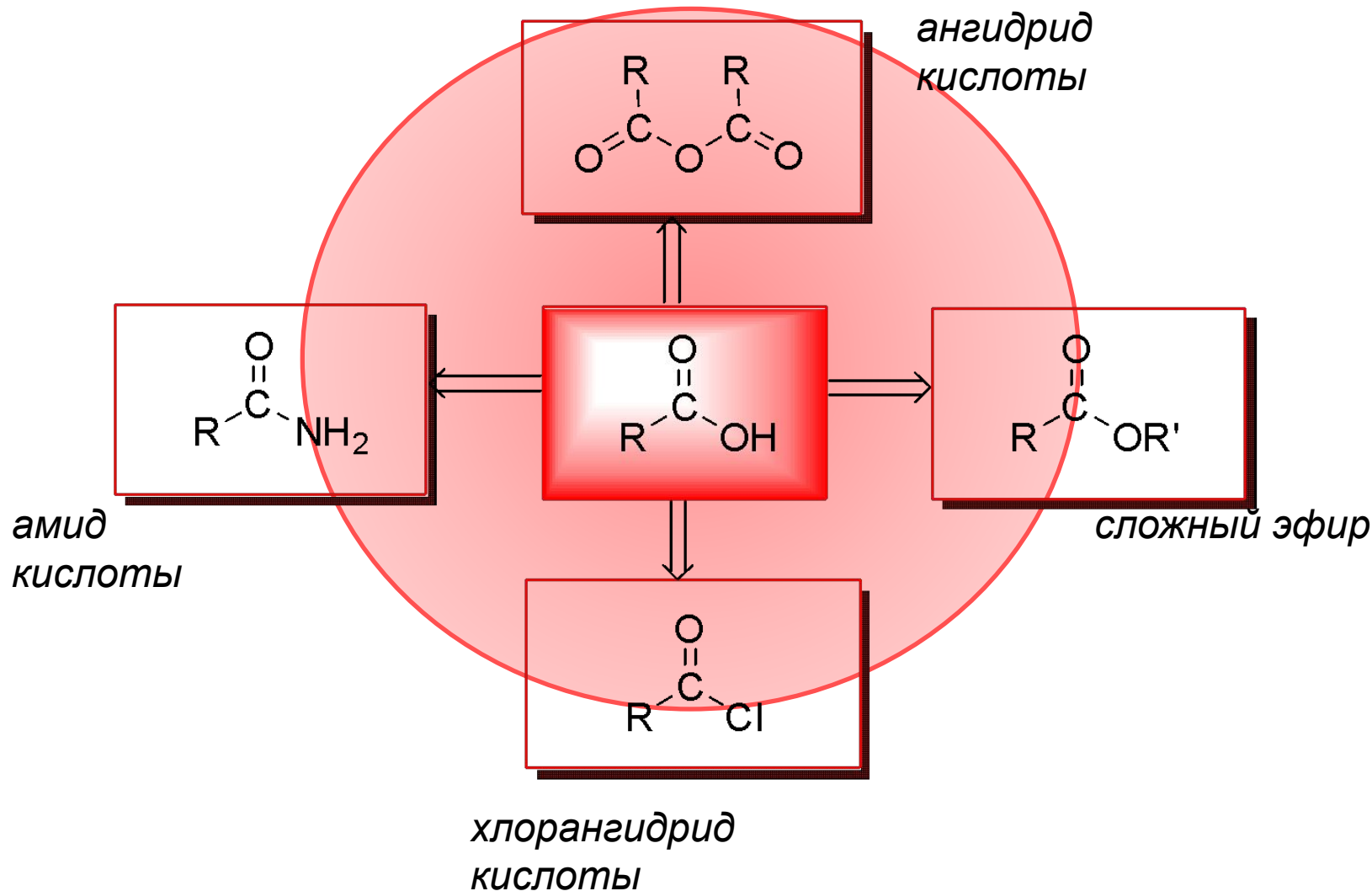


$-\text{M}, -\text{I}$

$+\text{M} > -\text{I}$

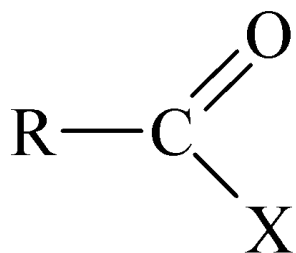


Карбоновые кислоты и их производные. Взаимопревращения

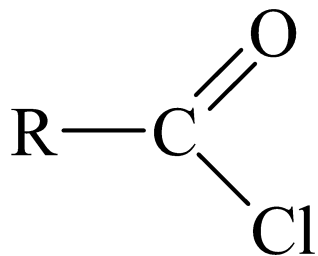


Монокарбоновые кислоты

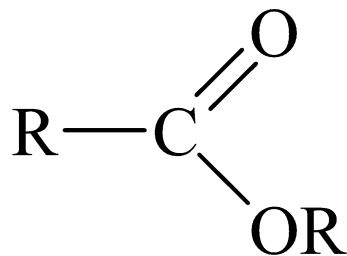
Функциональные производные карбоновых кислот



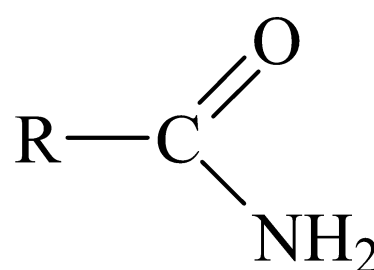
Общая формула функциональных производных карбоновых кислот



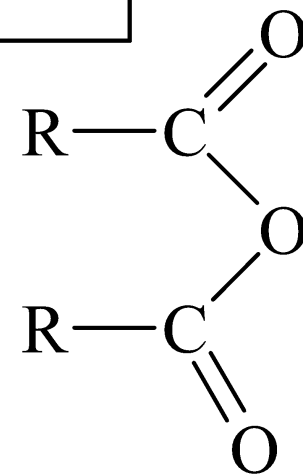
хлорангидрид



сложный эфир



амид

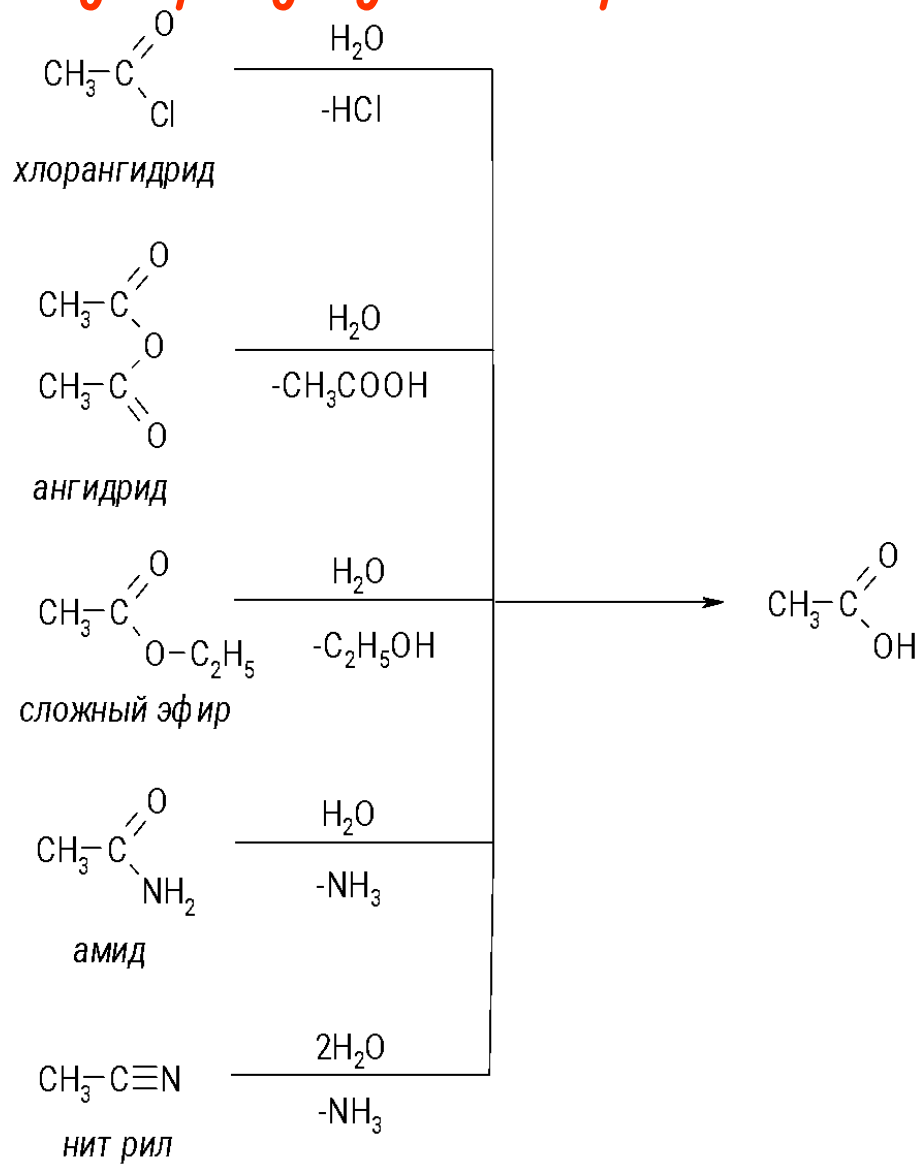


ангидрид

R-CN

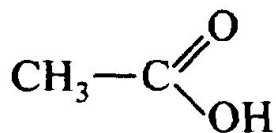
НИТРИЛЫ

Гидролиз производных карбоновых кислот



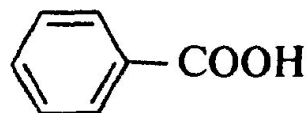
Классификация

Алифатические



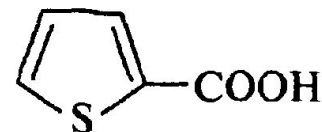
уксусная кислота

Ароматические



бензойная кислота

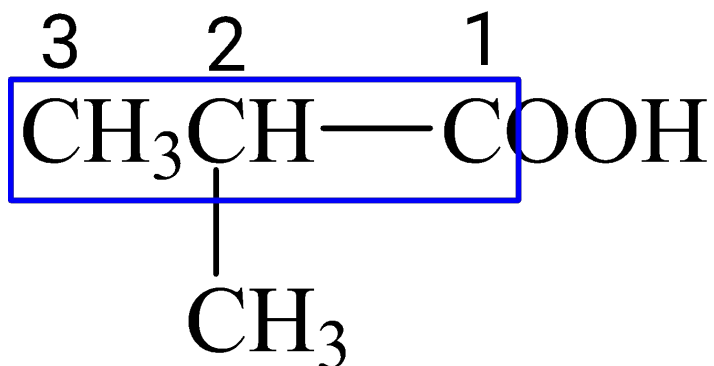
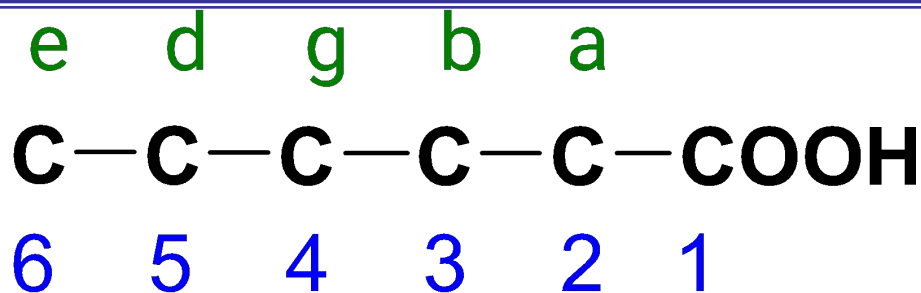
Гетероциклические



2-тиофенкарбоновая кислота

Монокарбоновые кислоты

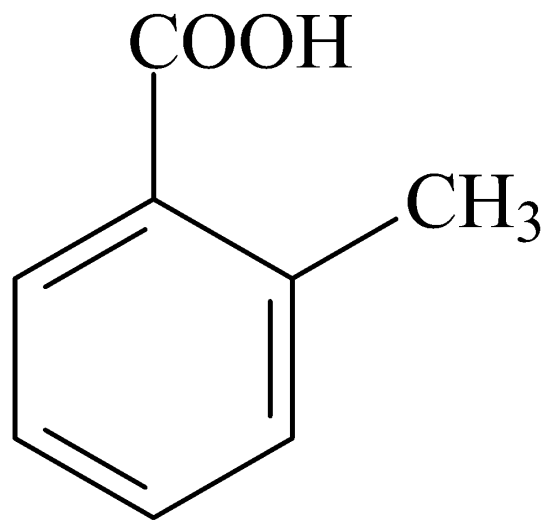
Номенклатура и изомерия



2-метилпропановая кислота

Монокарбоновые кислоты

Номенклатура и изомерия



2-метилбензойная кислота

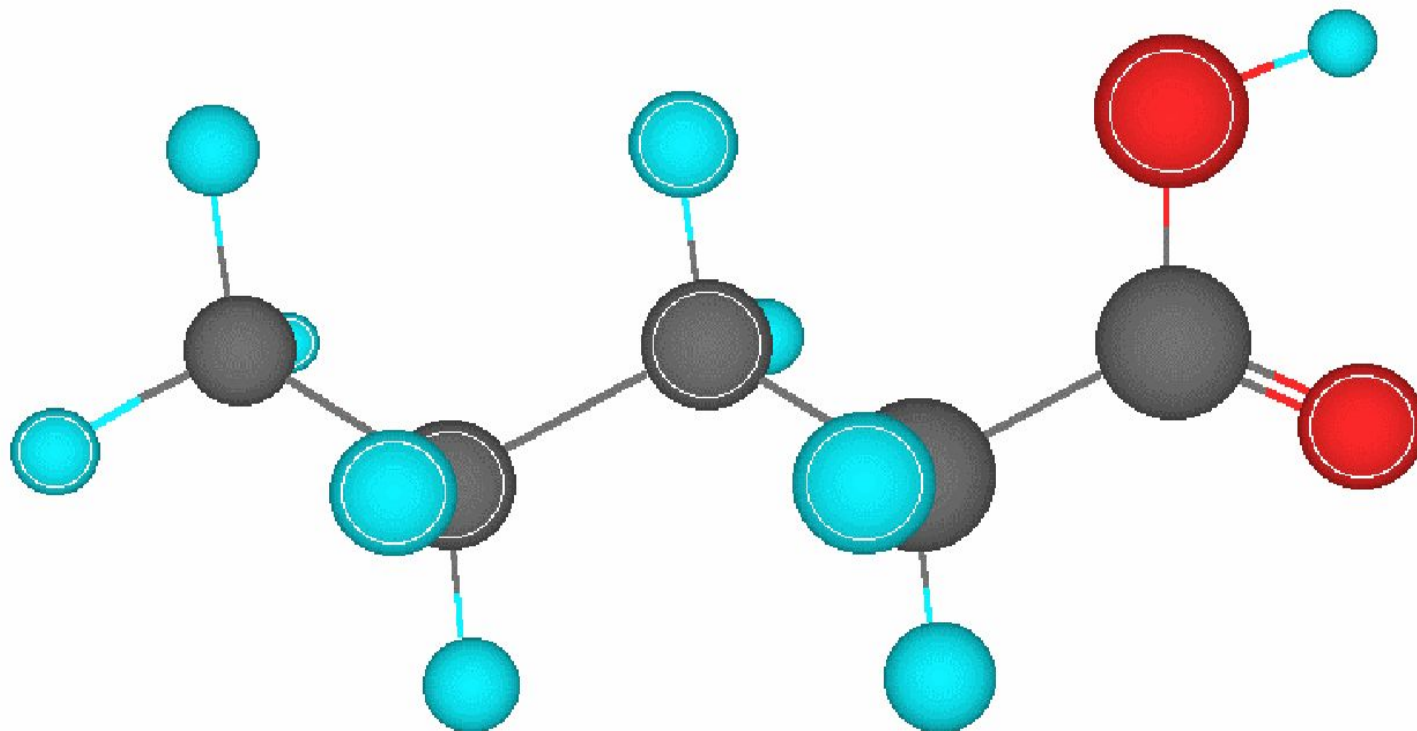
Номенклатура и изомерия

Систематические и тривиальные названия монокарбоновых кислот C₁-C₆

Формула	Систематическое название	Тривиальное название
HCOOH	метановая кислота	муравьиная кислота
CH_3COOH	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

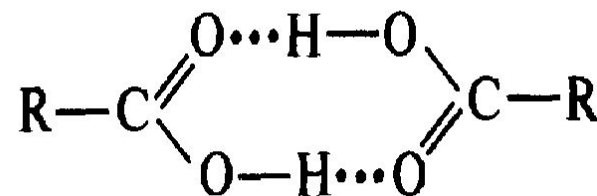
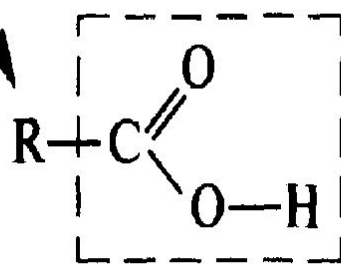
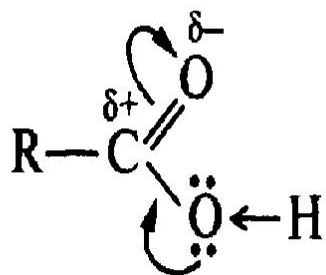
Физические свойства



межмолекулярная ассоциация

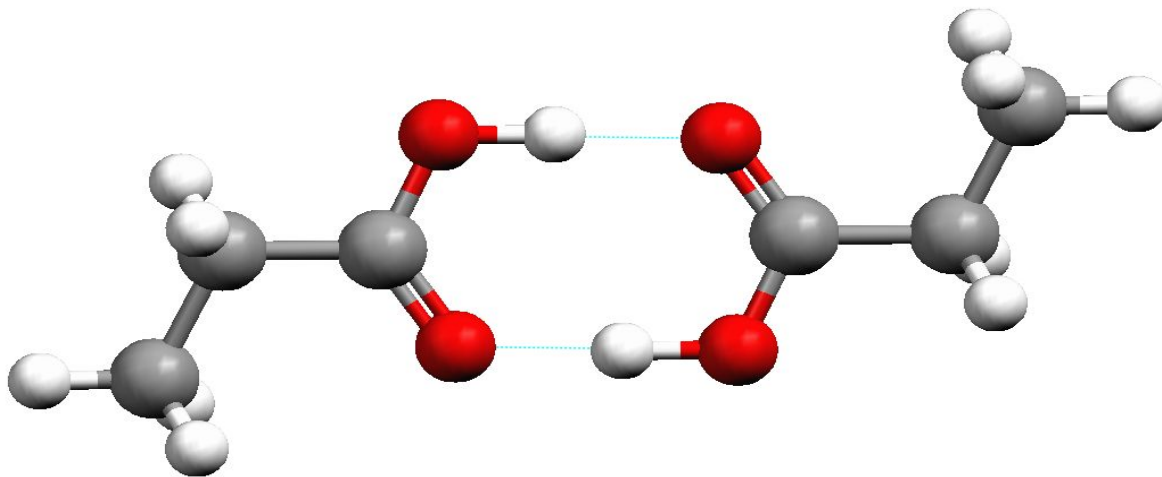
гидрофобная
часть молекулы

гидрофильная
часть молекулы



карбоновая кислота

димер муравьиной кислоты



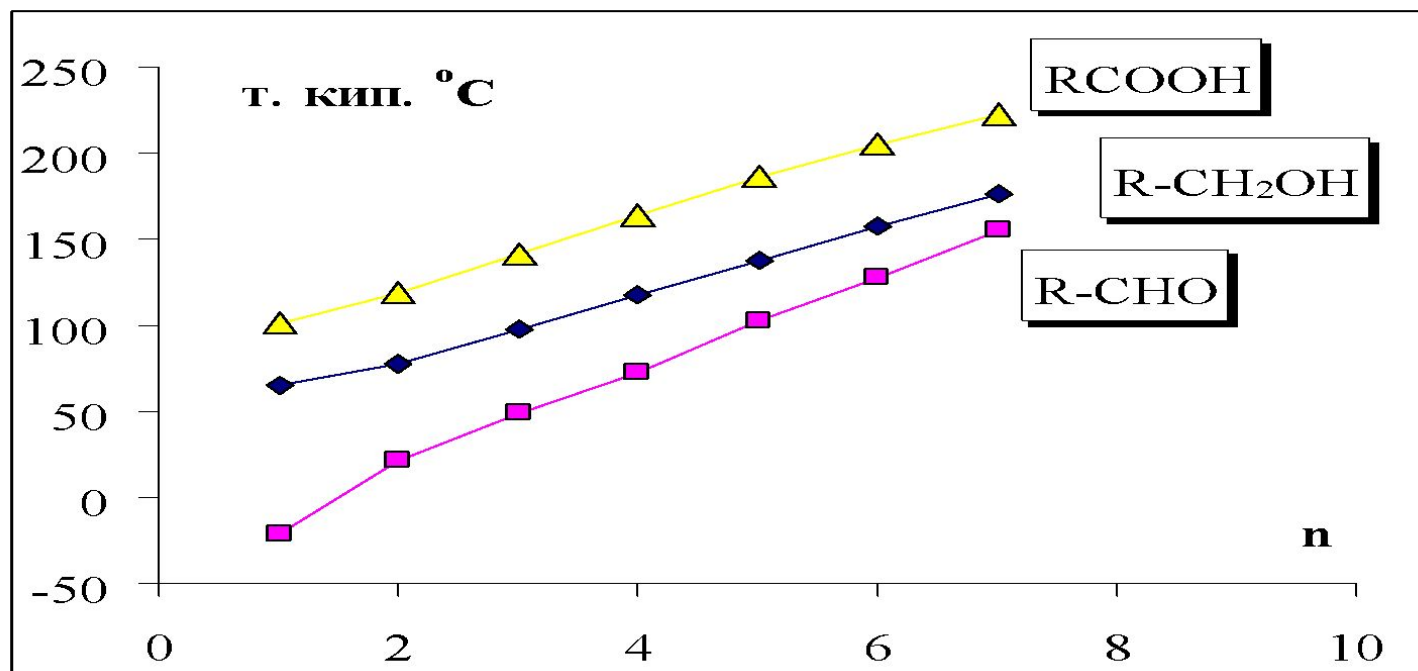
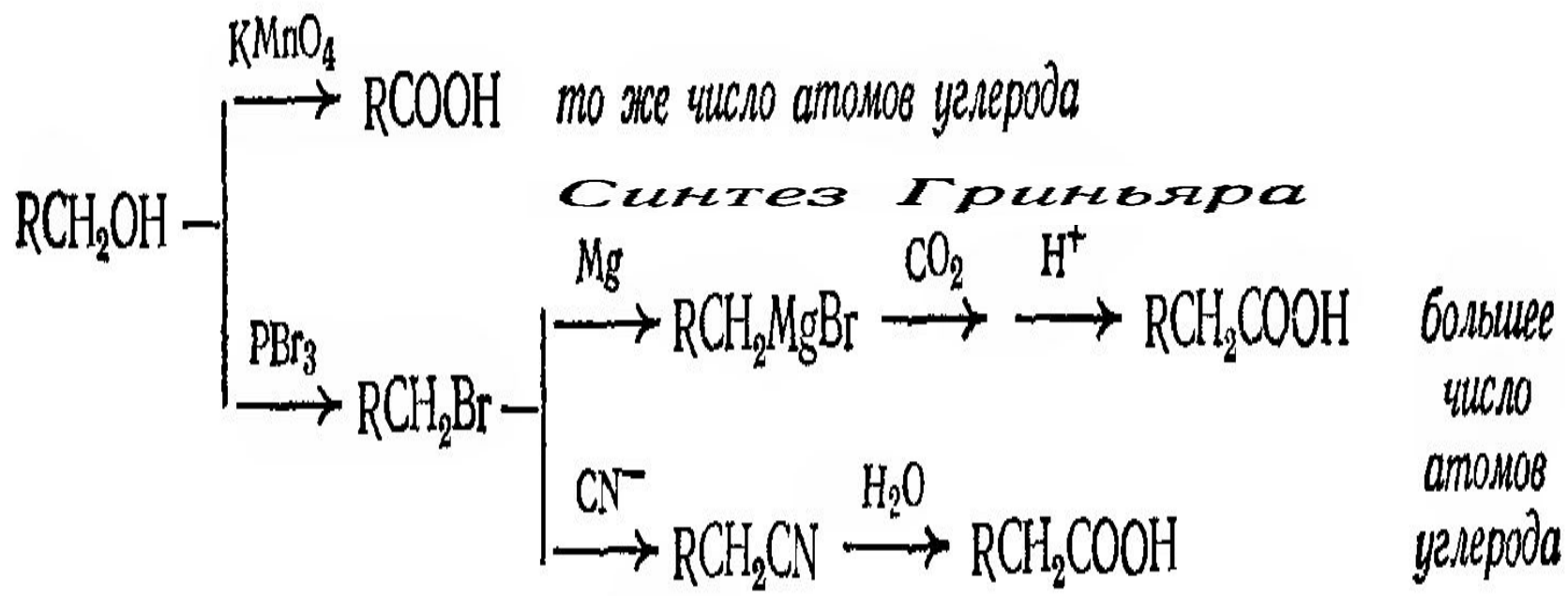


Рис. 2. Температуры кипения в гомологическом ряду карбоновых кислот, альдегидов и спиртов.

	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

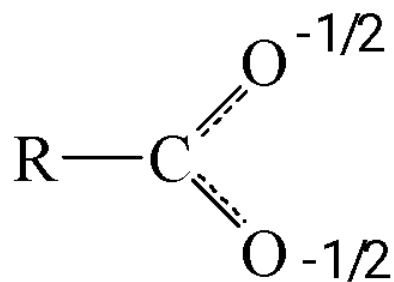
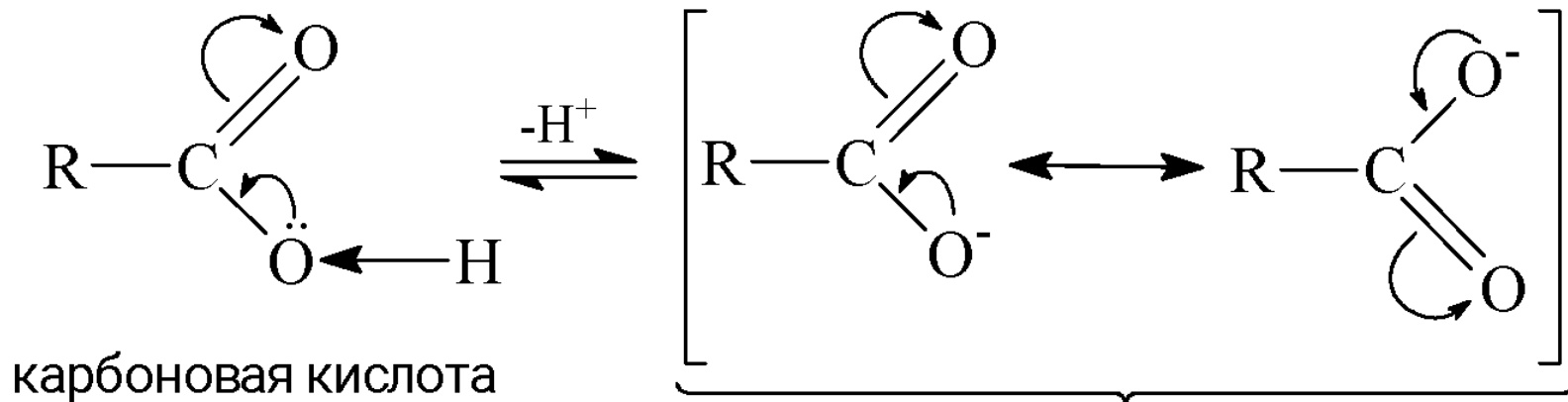
Химические свойства



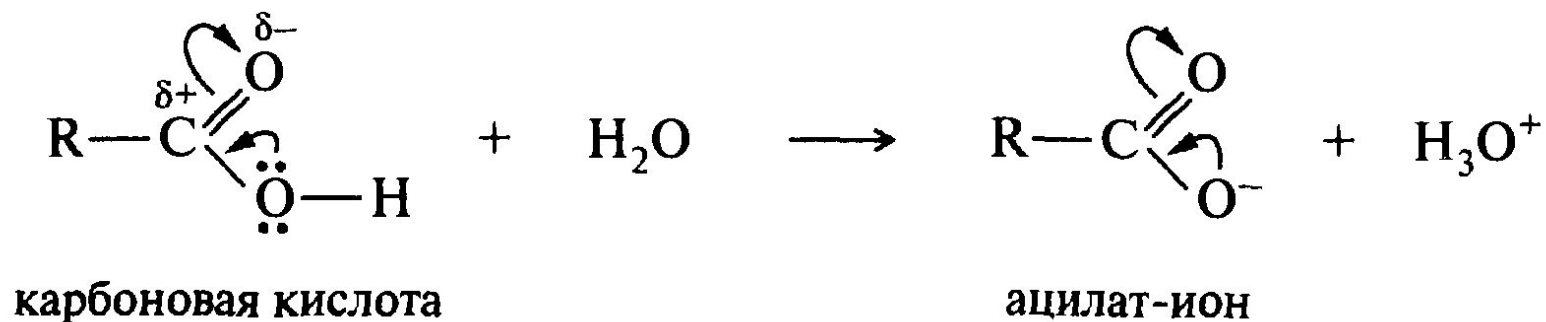
Монокарбоновые кислоты

Химические свойства

1. Кислотные свойства



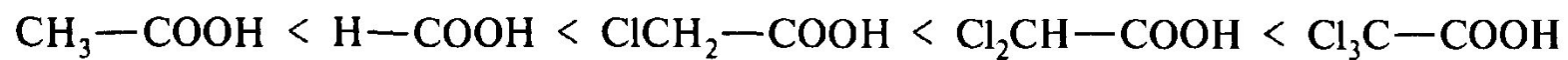
карбоксилат-ион



pK_a 4,7 – 4,9



Увеличение кислотности

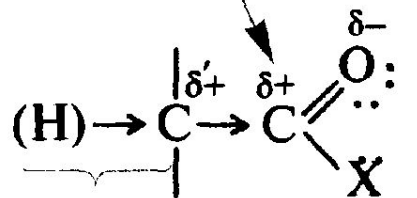


+I-эффект

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

-I-эффект

Электрофильный центр



Основной центр

СН-Кислотный центр

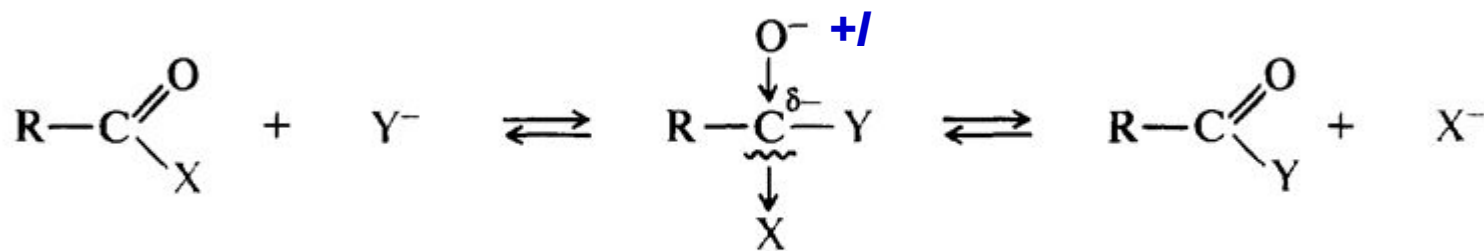
Потенциальная уходящая группа

2. Реакции нуклеофильного замещения

 S_N

Схема механизма

Тетраэдрический механизм



субстрат

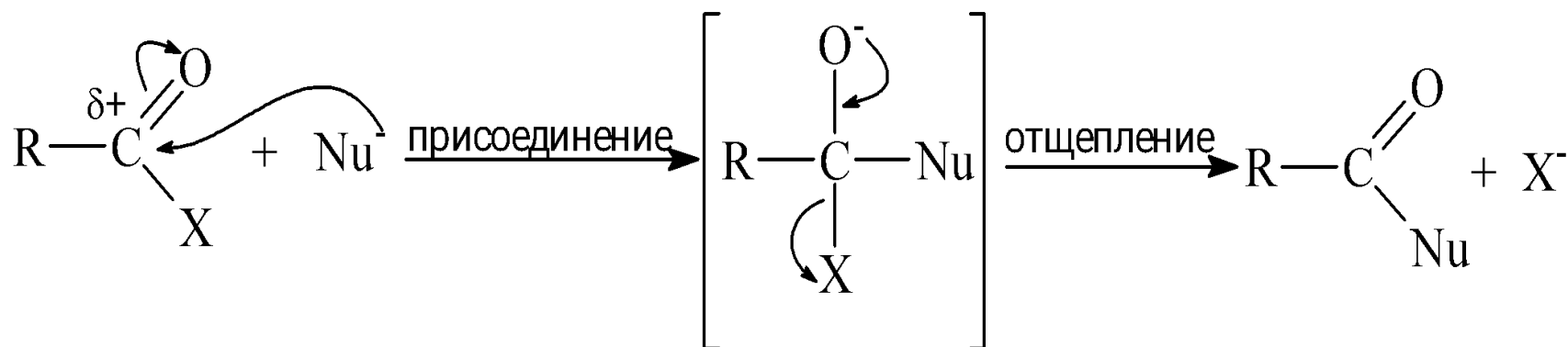
реагент
(нуклеофил)

нестабильный
продукт
присоединения

продукт
нуклеофильного
замещения

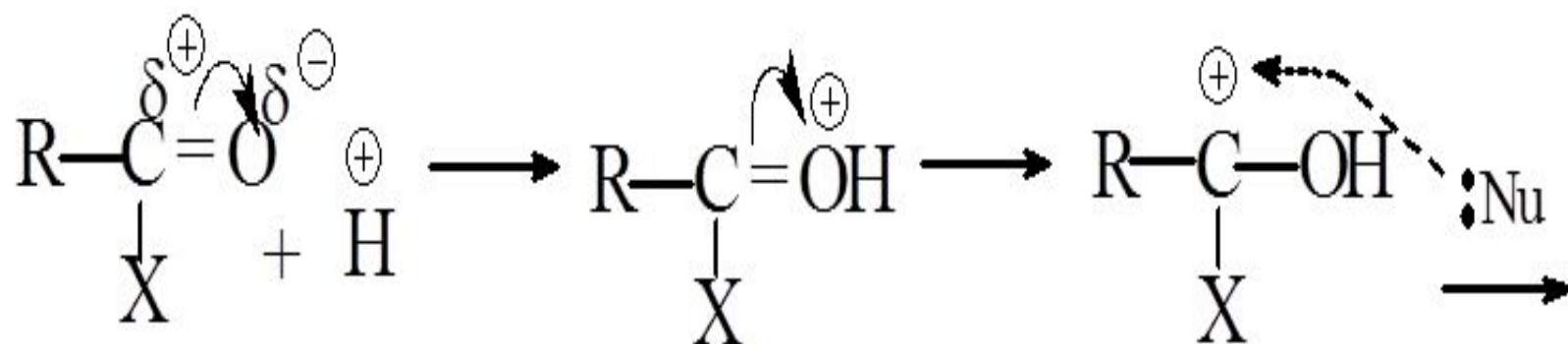
уходящая
группа

Реакции нуклеофильного замещения

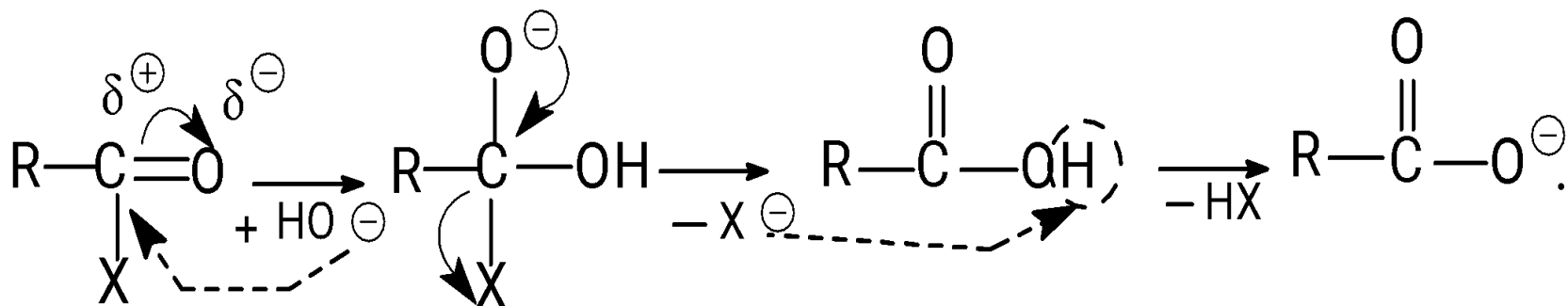


1. Сильный нуклеофил
2. Хорошая уходящая группа
3. Величина + заряда на $>C=O$

• КИСЛОТНЫЙ КАТАЛИЗ

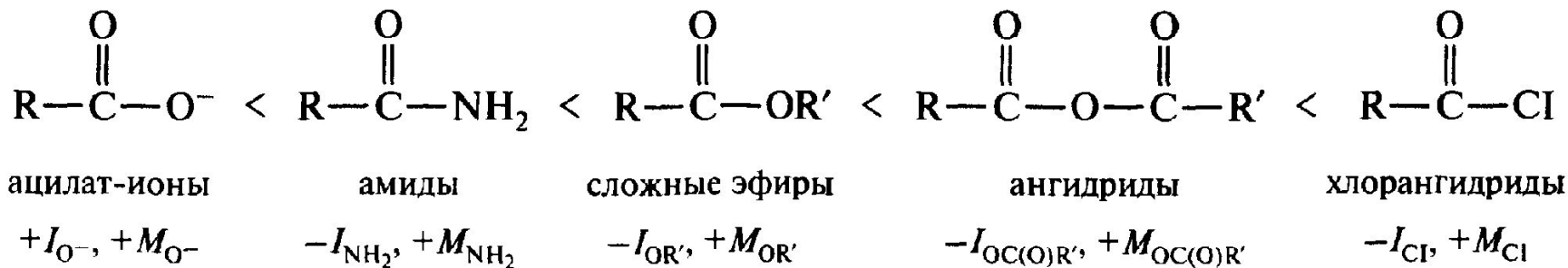


• Щелочной катализ



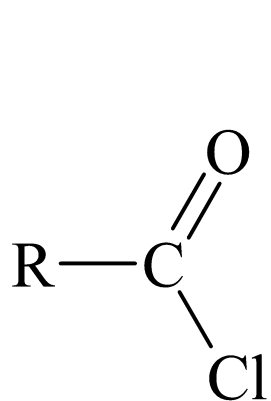
способность подвергаться нуклеофильной атаке

Увеличение $\delta+$ на карбонильном атоме углерода



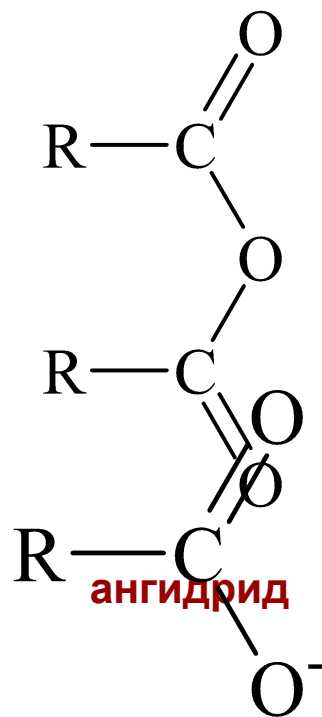
Монокарбоновые кислоты

Ацилирующая способность функциональных производных карбоновых кислот



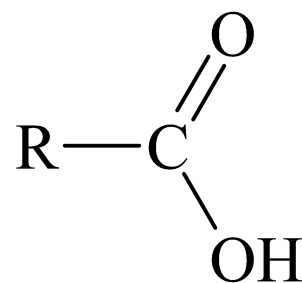
Cl^-
хлоранидрид

хлорид-ион



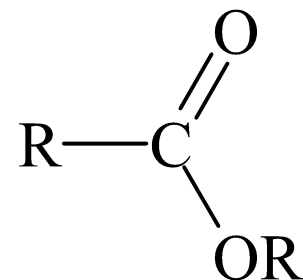
O^-
ангидрид

карбоксилат-ион



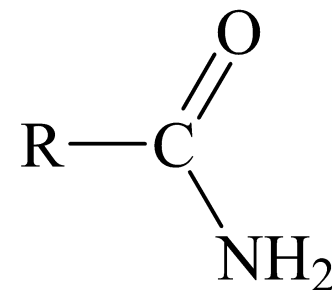
OH^-
карбоновая кислота

гидроксид-ион



$\text{R}'\text{O}^-$
сложный эфир

алкоксид-ион

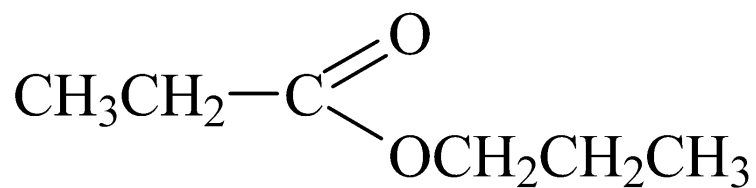
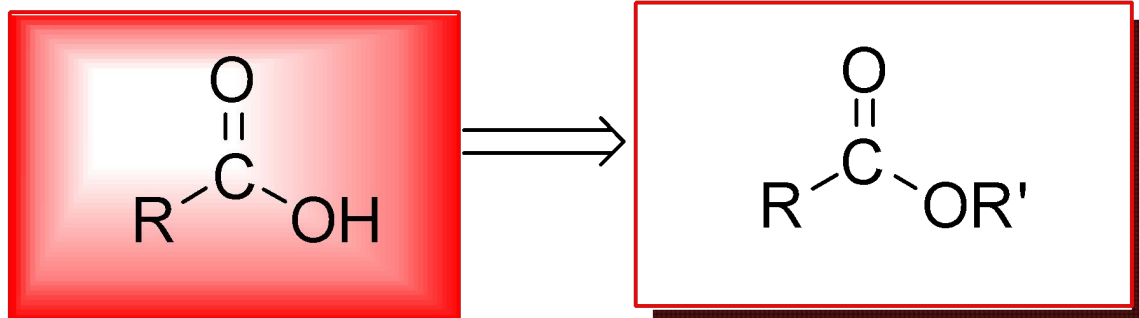


NH_2^-
амид

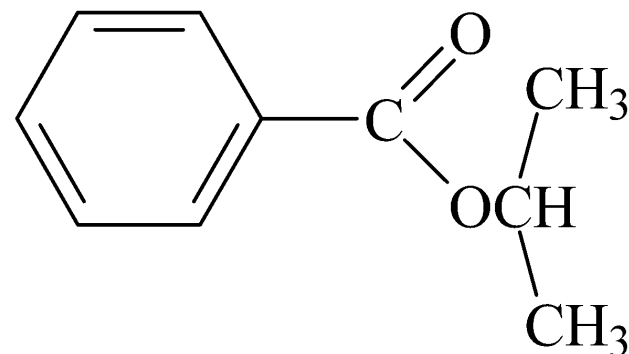
амид-ион

Уменьшение стабильности уходящего иона,
снижение ацилирующей способности

Сложные эфиры



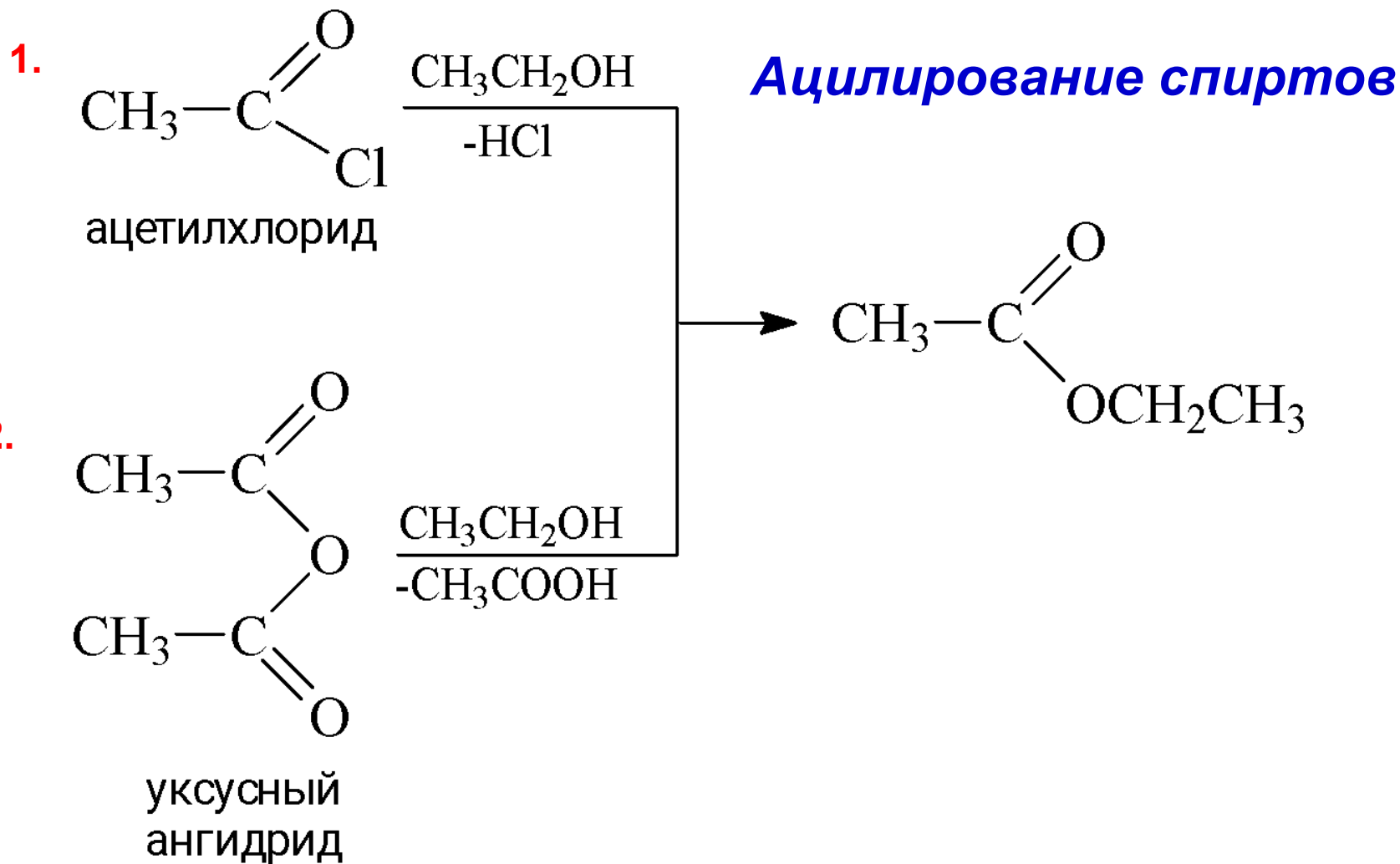
пропилпропаноат



изопропилбензоат

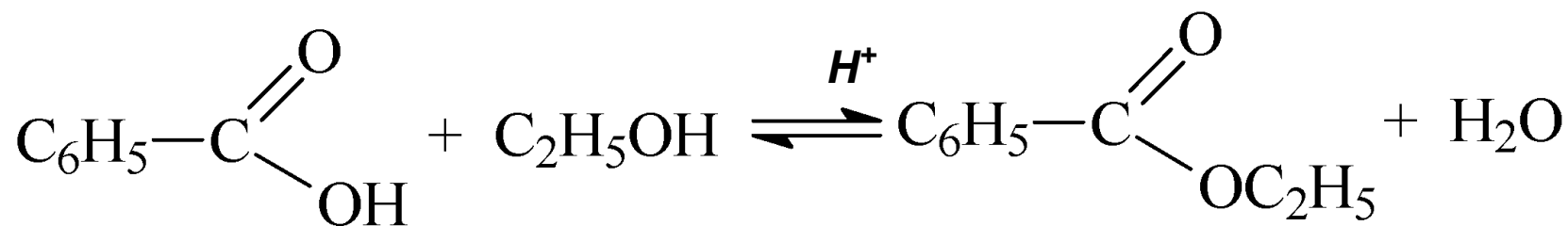
Реакции нуклеофильного замещения

Получение сложных эфиров.



Реакции нуклеофильного замещения

3. Реакция этерификации по Фишеру

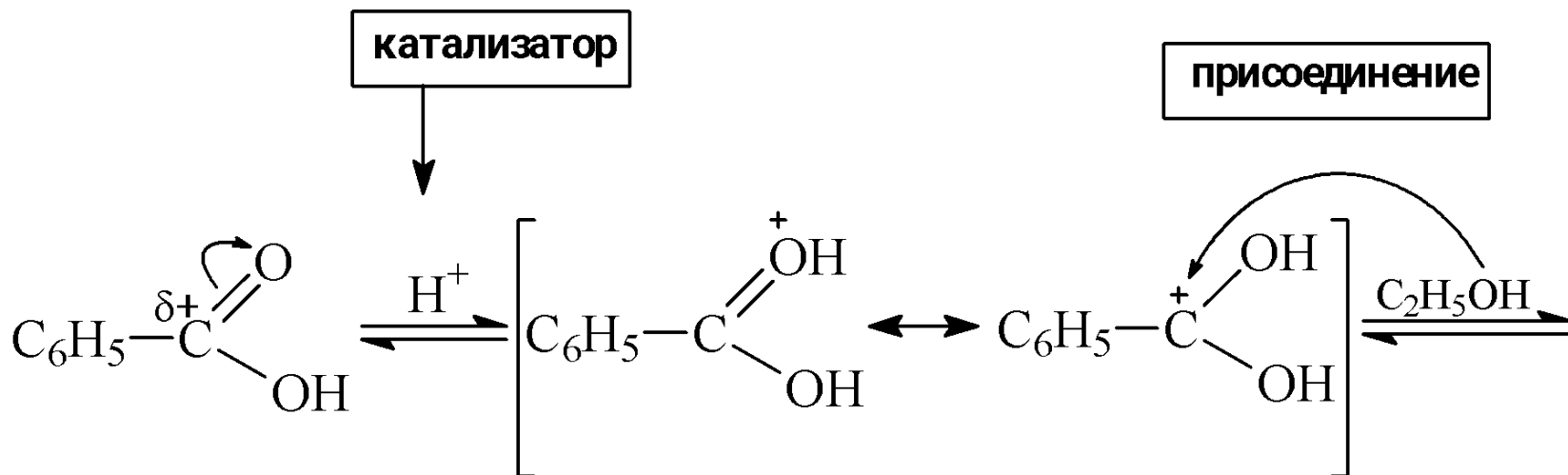


бензойная кислота

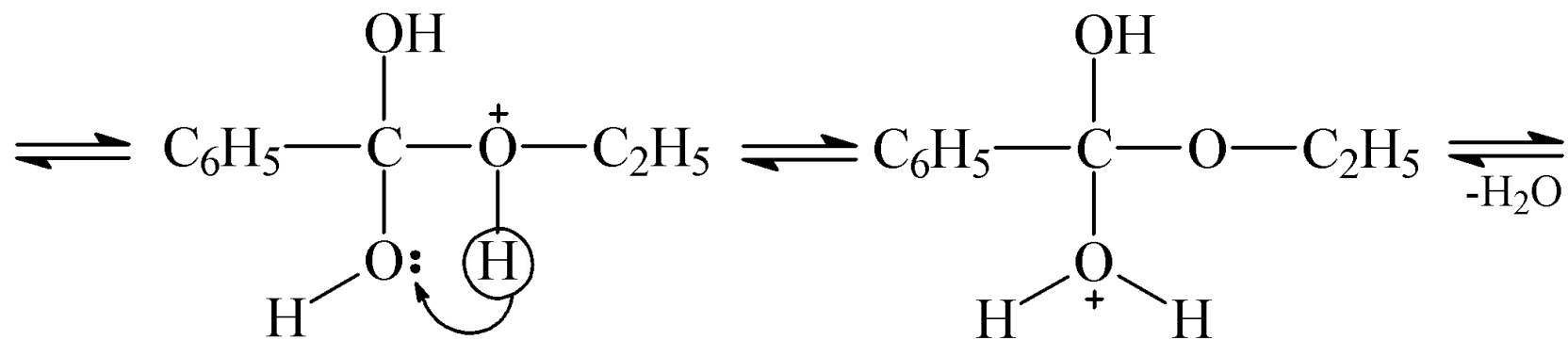
этилбензоат

Реакция этерификации по Фишеру

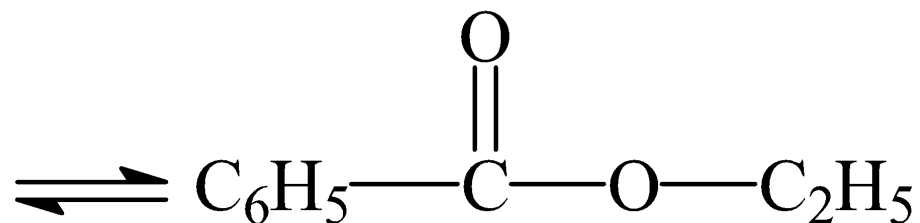
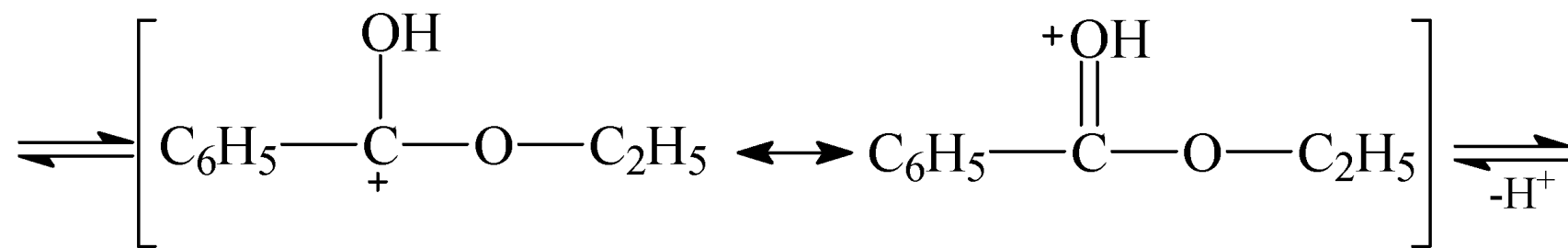
МЕХАНИЗМ:



Реакция этерификации

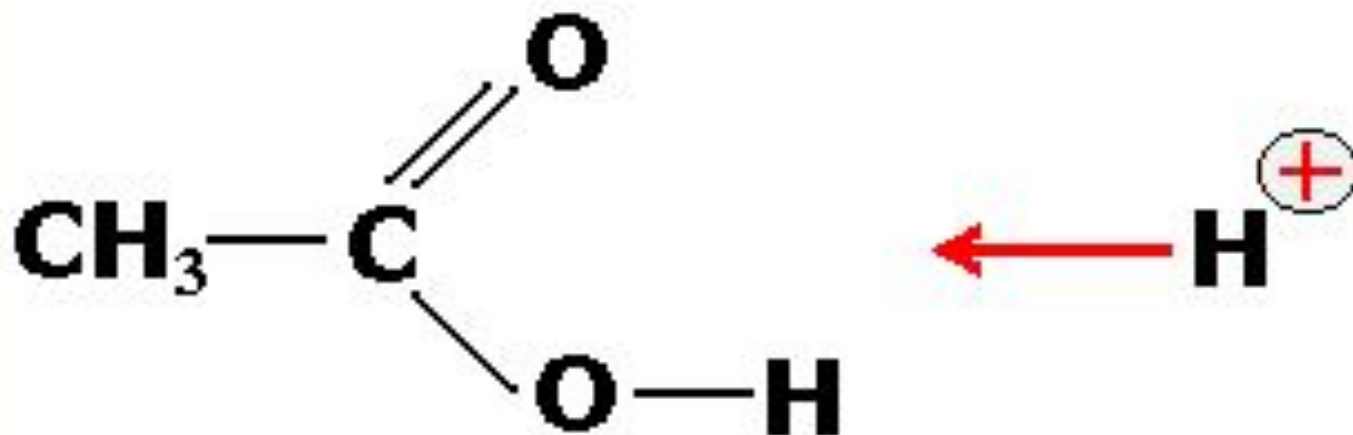


Реакция этерификации



Реакция этерификации по Фишеру

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



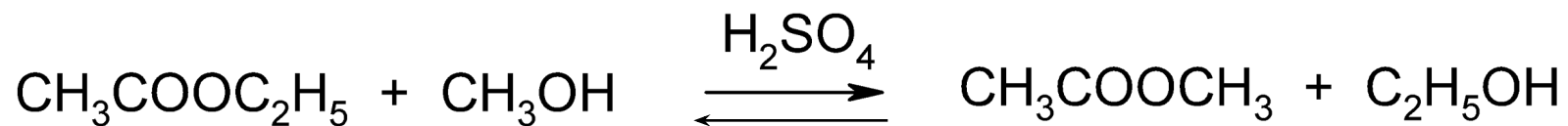
Дизайн: Дмитрий Перов. e-mail: dimarperov@km.ru

пространственные препятствия

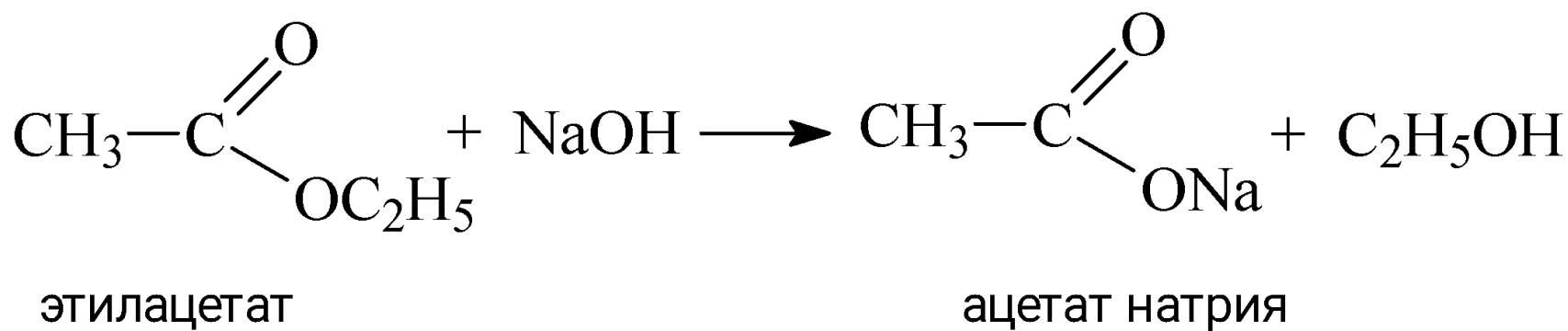
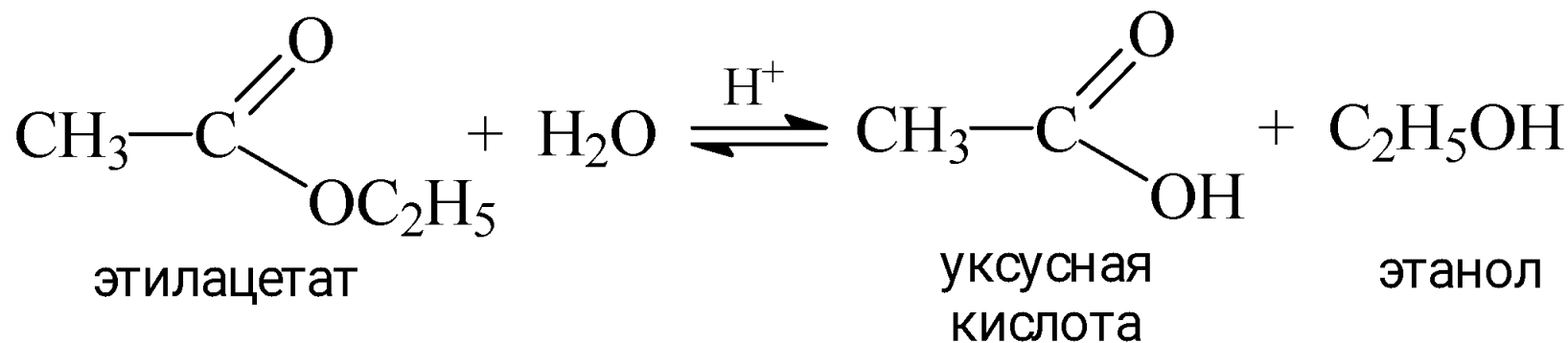
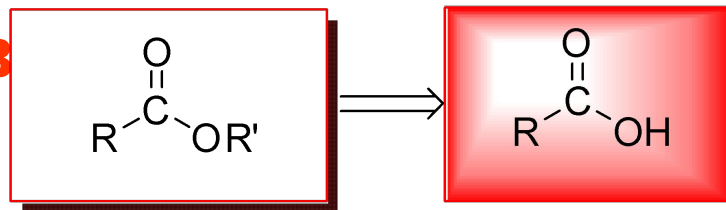
Реакционная способность в этерификации: $\text{CH}_3\text{OH} > \text{первичные} >$
 $> \text{вторичные} (> \text{третичные})$

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

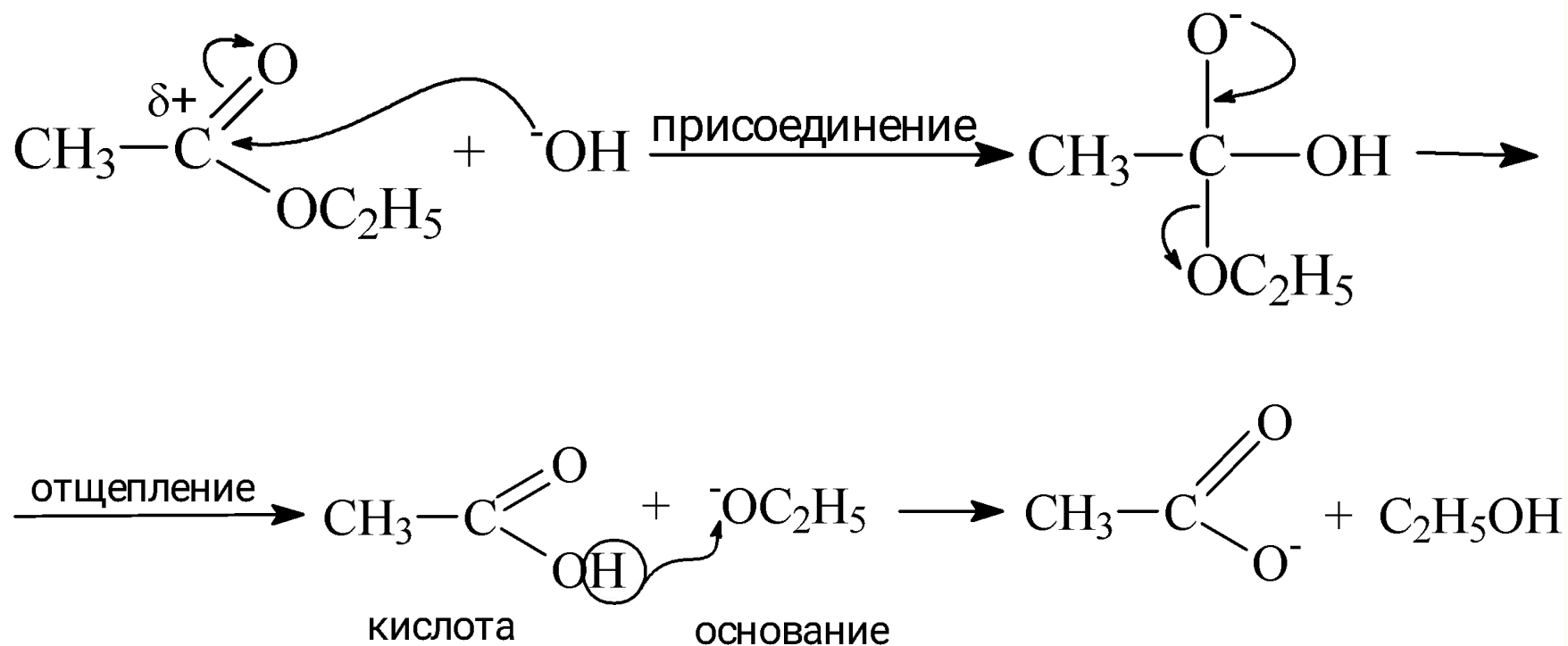
Переэтерификация



Гидролиз сложных эфиров



Механизм щелочного гидролиза



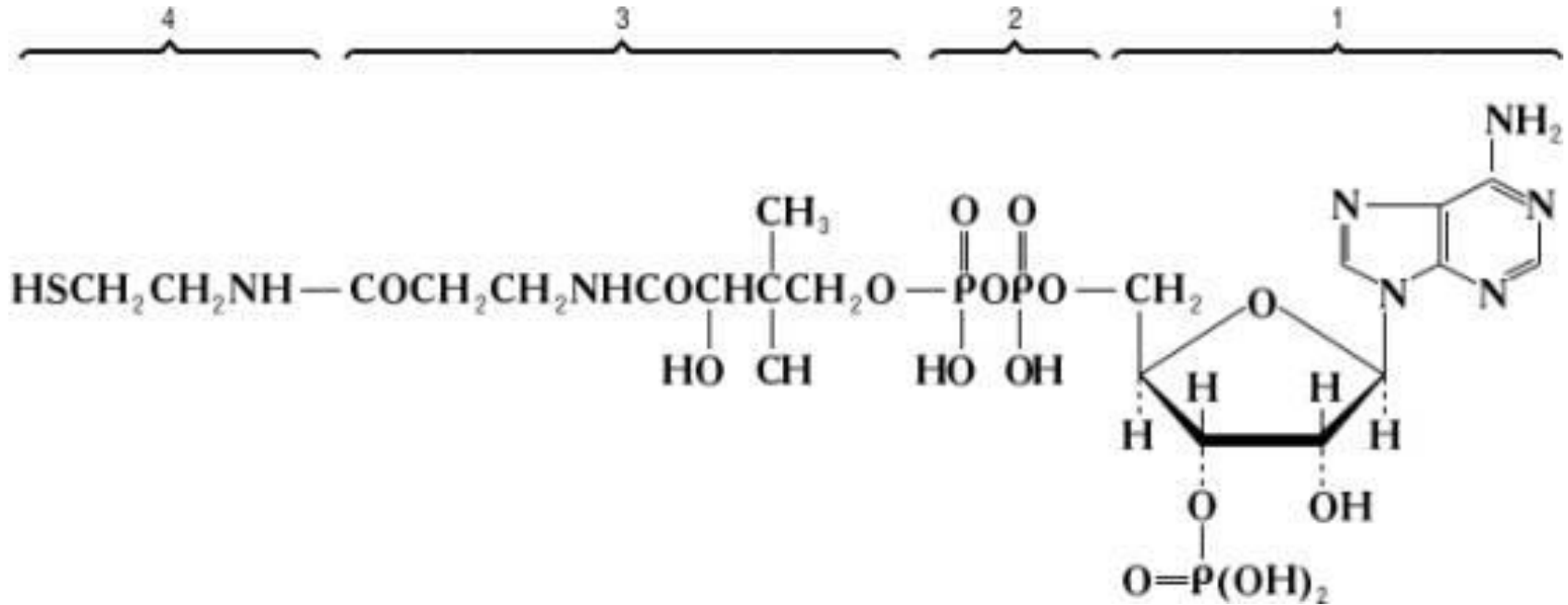
необратимость гидролиза

 **Биологическое значение тиоэфиров карбоновых кислот.**

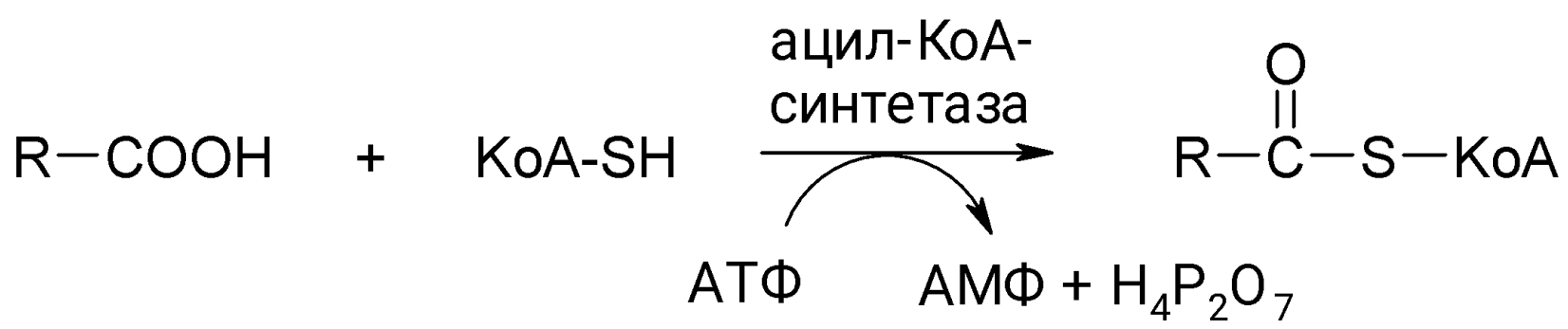
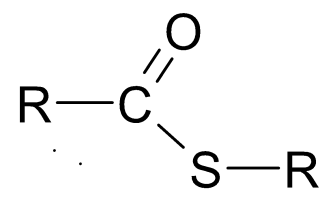
Кофермент А, КоА, кофермент ацетилирования (или ацилирования),, принимает участие в реакциях переноса ацильных групп.

HSCoA

Молекула CoA



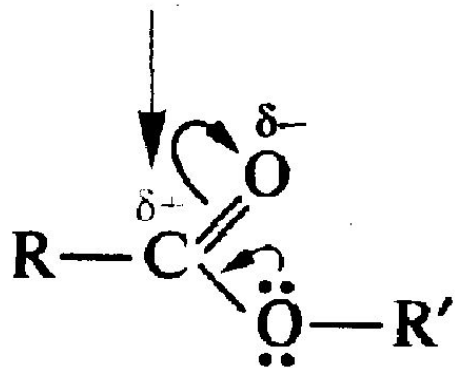
состоит из остатка **адениловой кислоты (1)**, связанной **пирофосфатной группой (2)** с остатком **пантотеновой кислоты (3)**, которая соединена пептидной связью с остатком **β -меркаптоэтаноламина (4)**



ацетилкофермент А (кофермент ацетилирования)

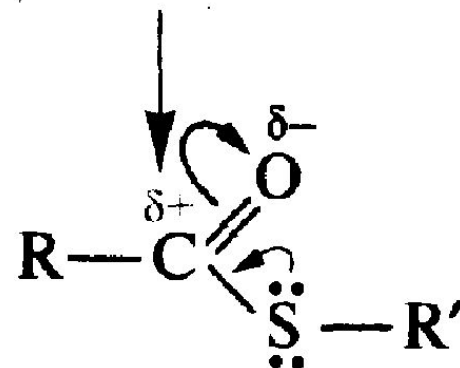


заряд меньше



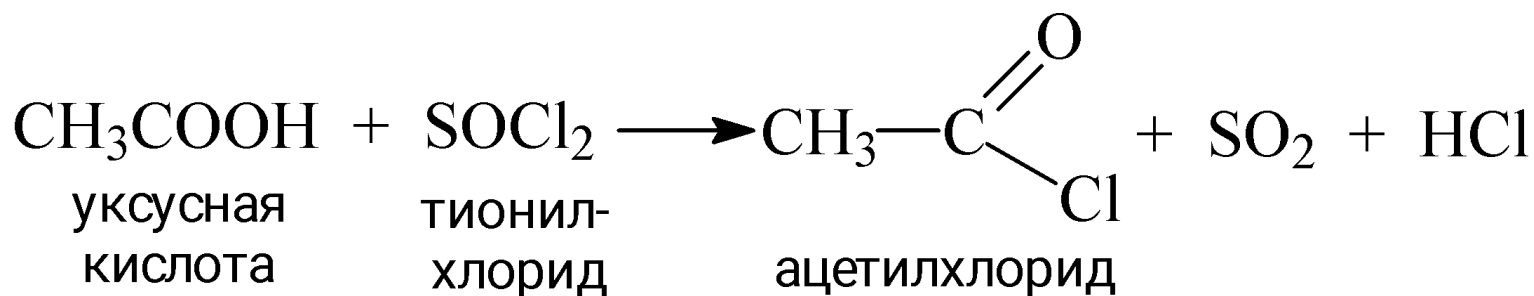
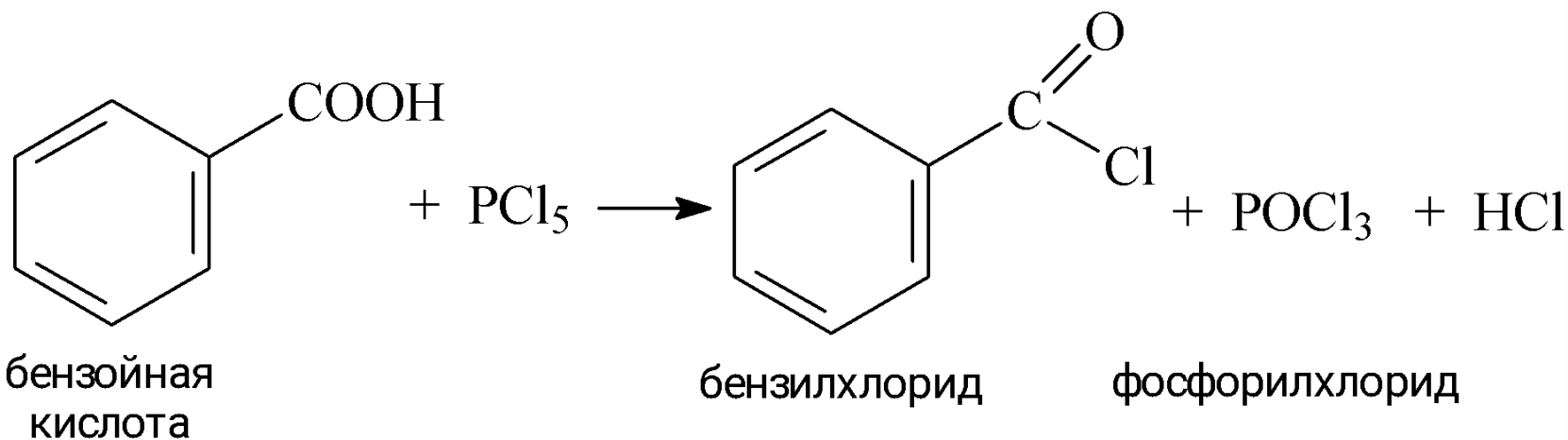
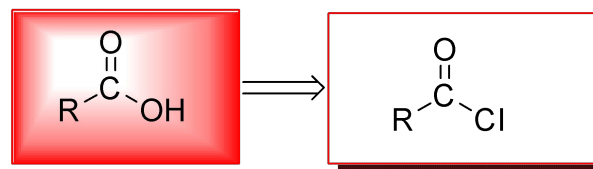
сложный эфир

заряд больше

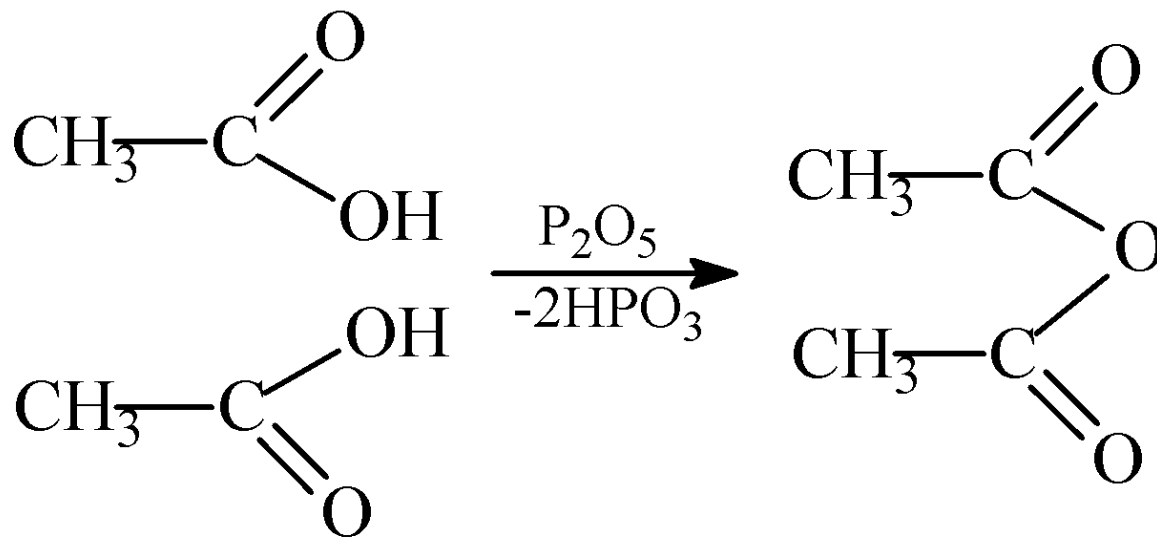
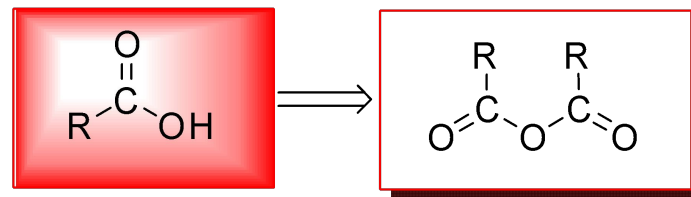


сложный тиоэфир

Образование галогенангидридов

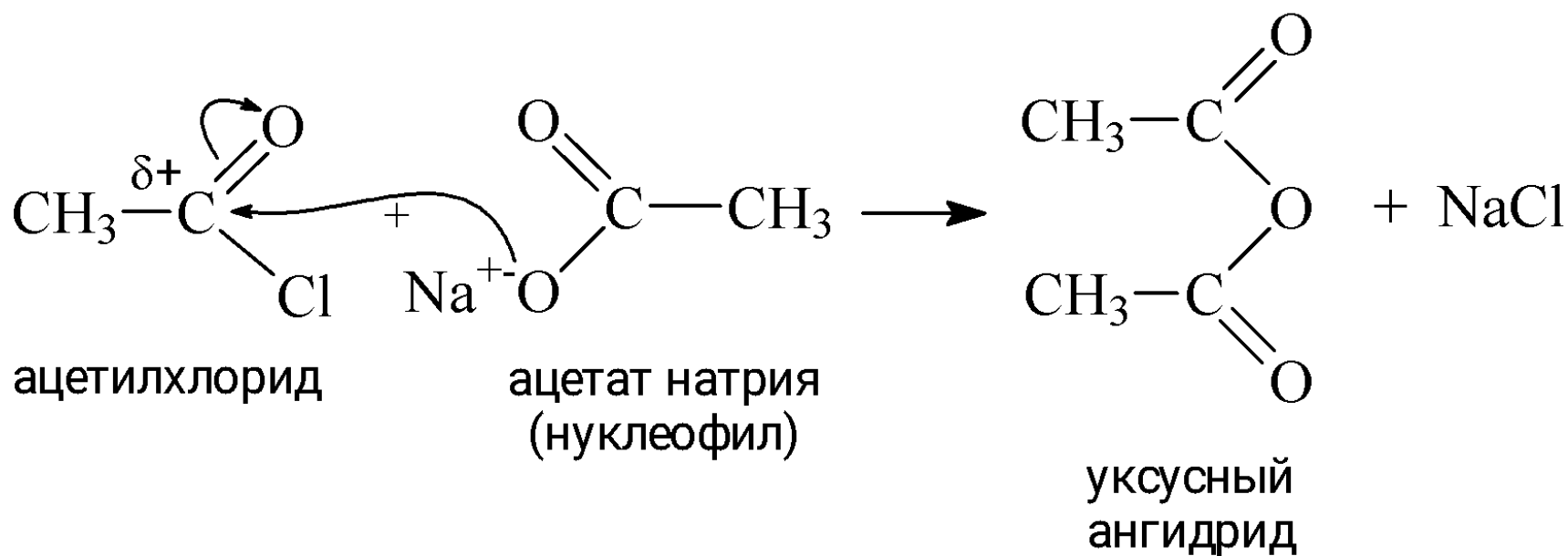


Образование ангидридов кислот 1.

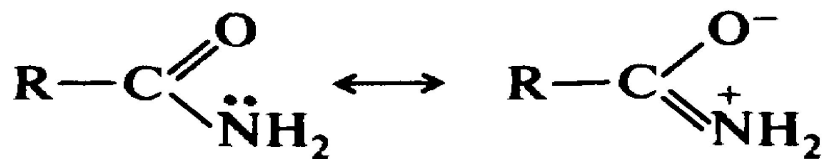
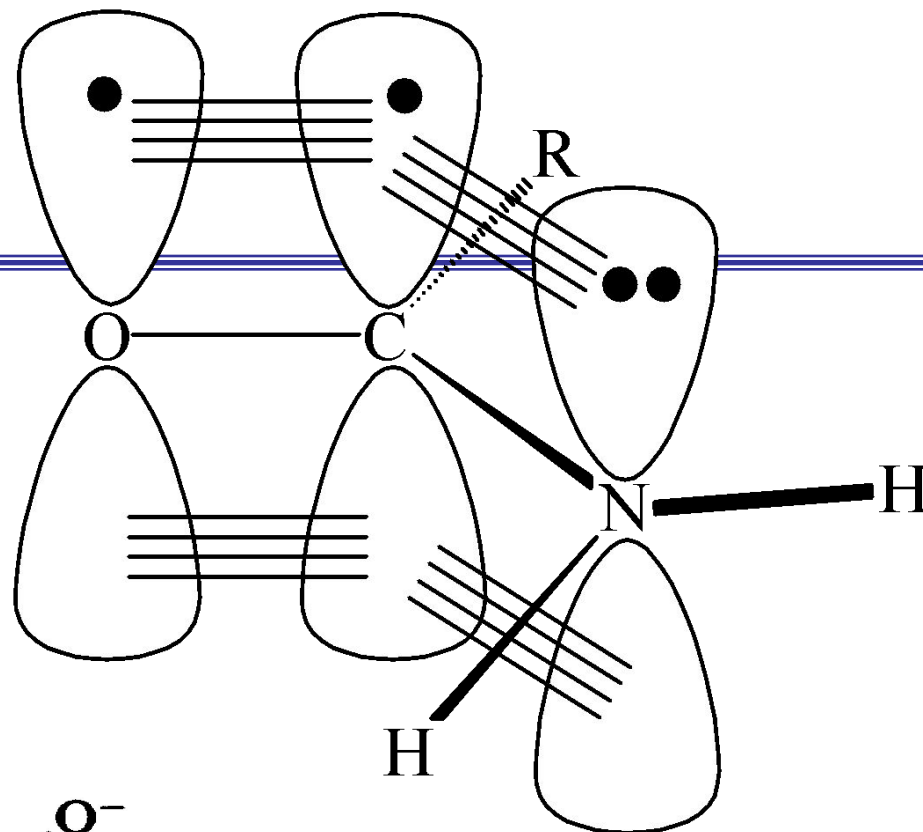


óêñoñí û é àí ãëäðèä

Образование ангидридов кислот 2.



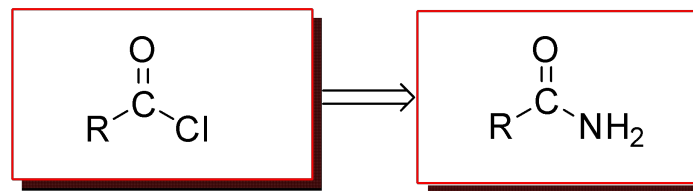
Амиды



имеет строение, близкое к плоскому,

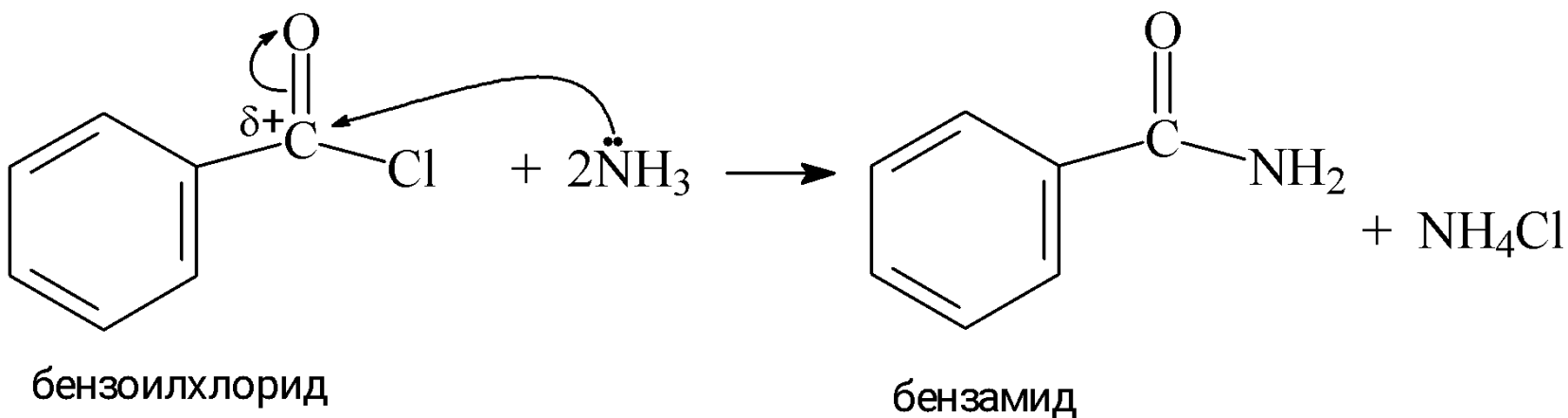
понижение основности амидов по сравнению с аминами.

Амиды



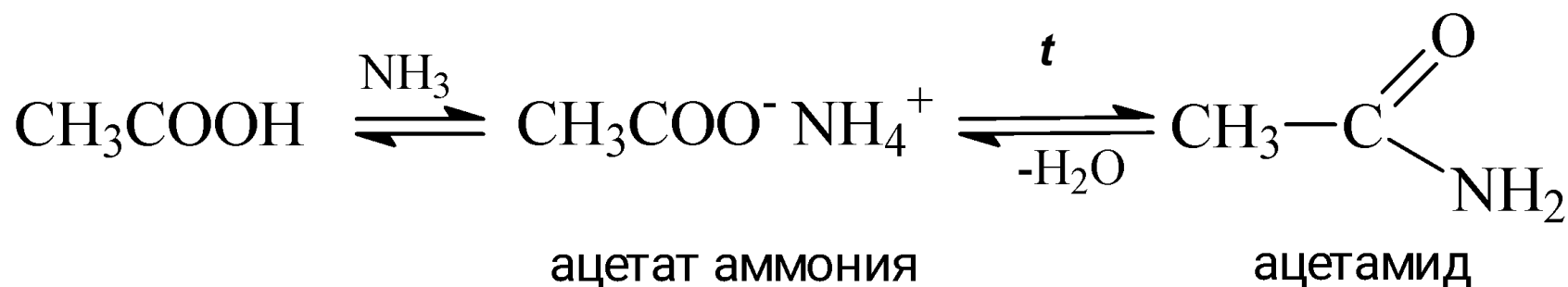
Образование амидов.

1. Аммонолиз галогенангидридов.



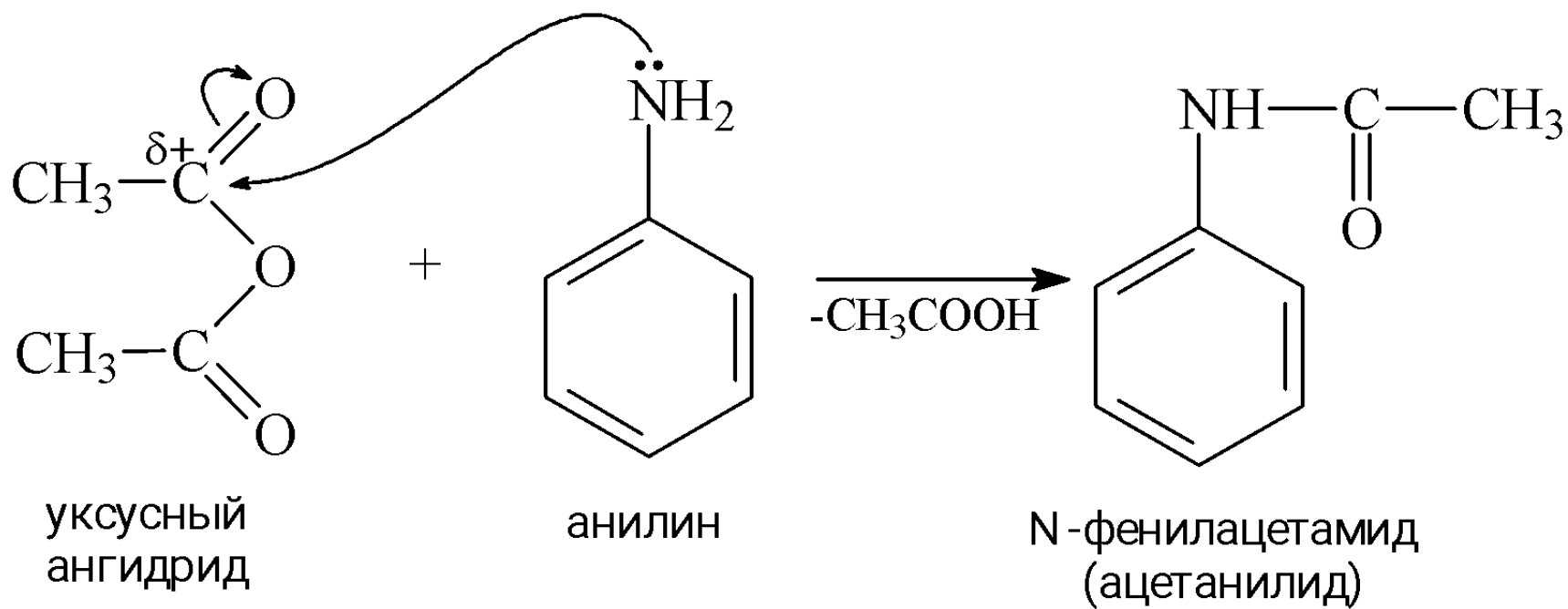
Образование амидов.

2. Аммонолиз карбоновых кислот

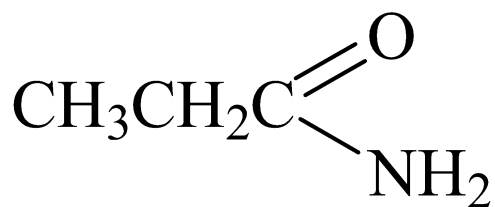
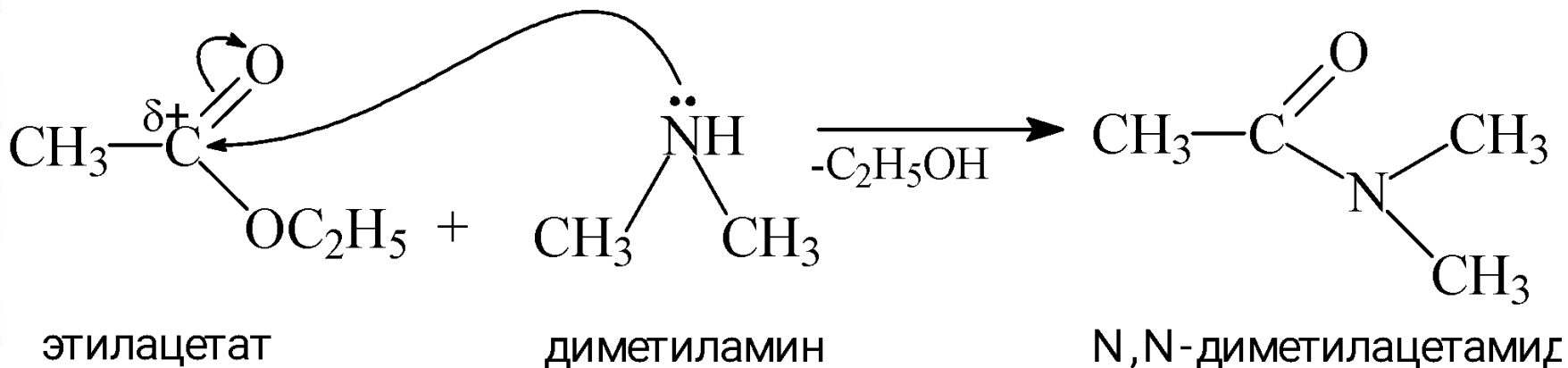
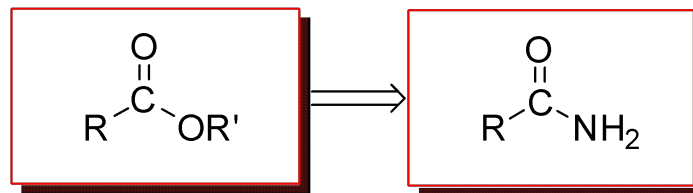


Образование амидов.

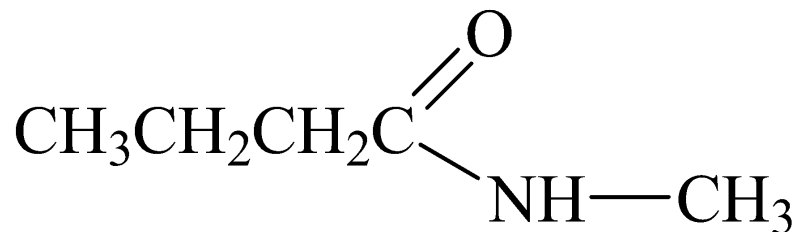
3. Аминолиз ангидридов кислот.



4. Аминолиз сложных эфиров

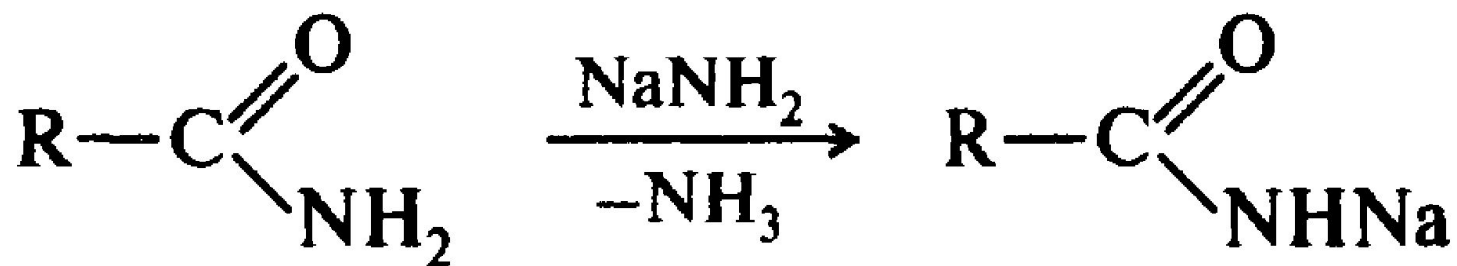


пропанамид

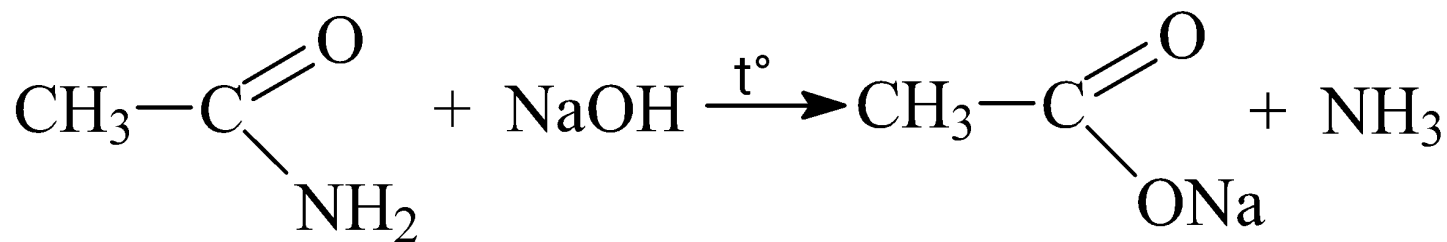
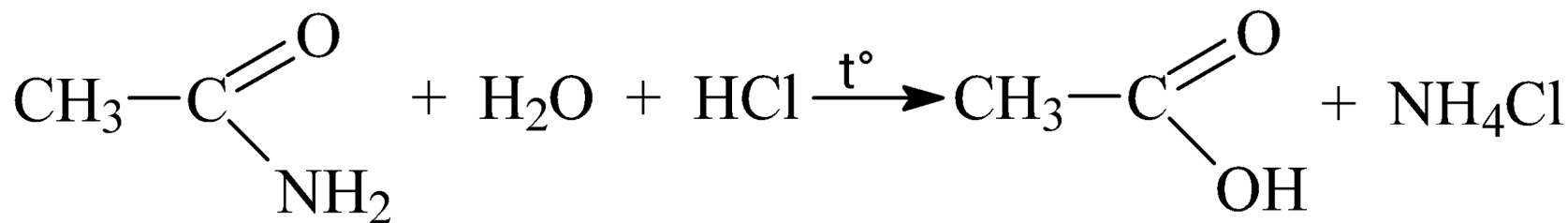
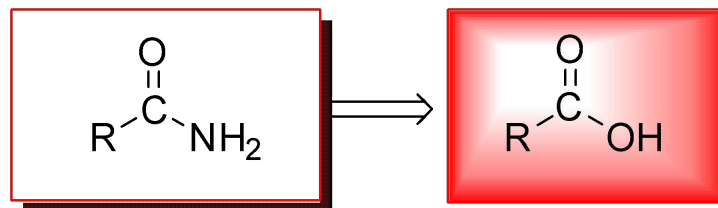


N-метилбутанамид

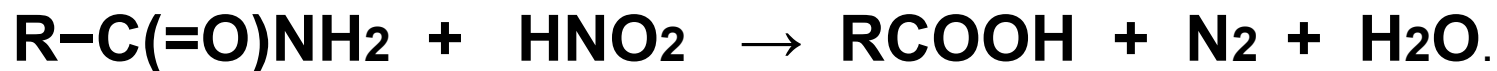
Амиды проявляют амфотерные свойства.



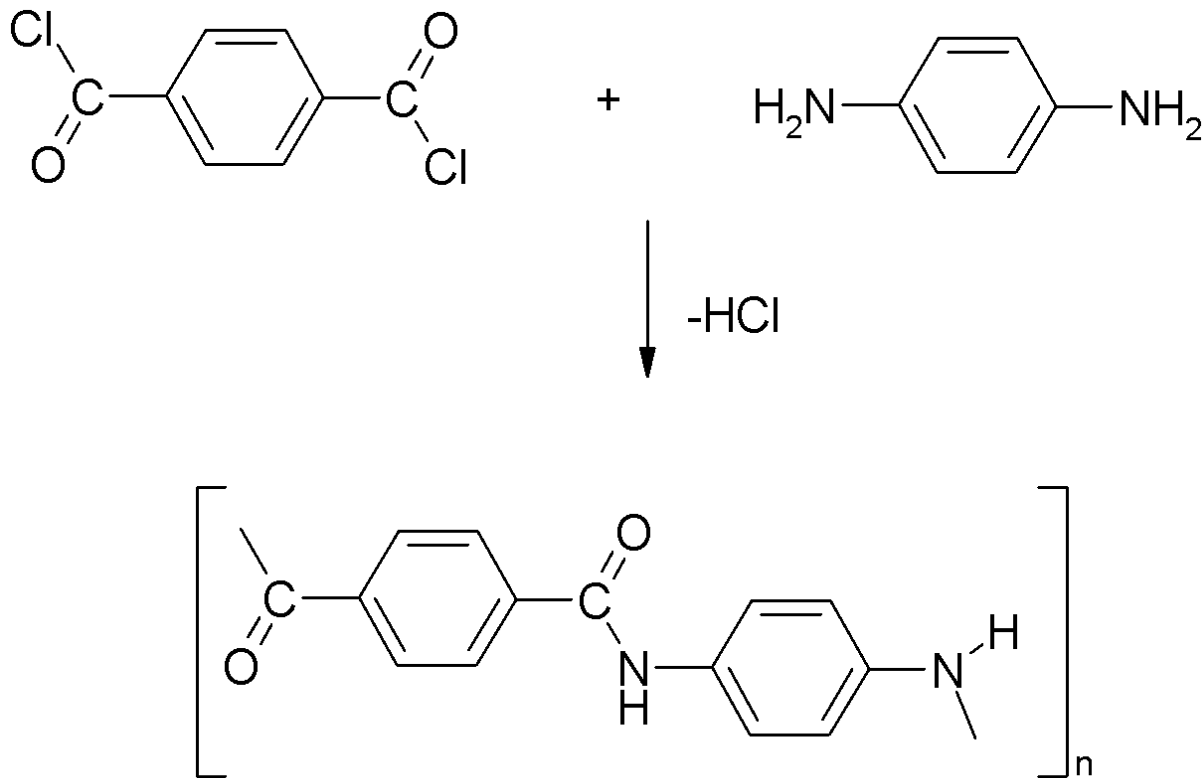
Амиды. Гидролиз



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

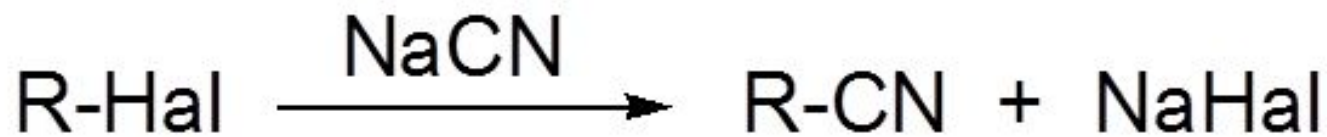


Конденсация хлорангирида терефталево́й кислоты с п-фенилендиамином приводит к **кевлару**:

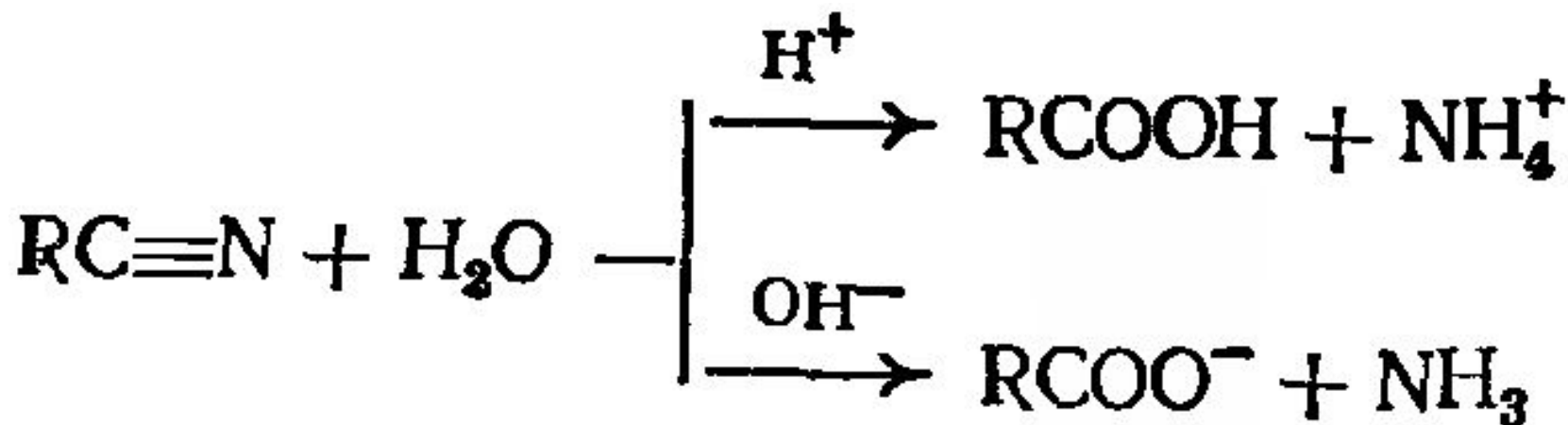


Прочность кевлара в пять раз выше, чем у стали и в 10 раз выше, чем у алюминия. Из кевлара изготавливают пуленепробиваемые жилеты, паруса для гоночных яхт, арматуру для пневматических шин и каски для гонщиков

Синтез нитрилов



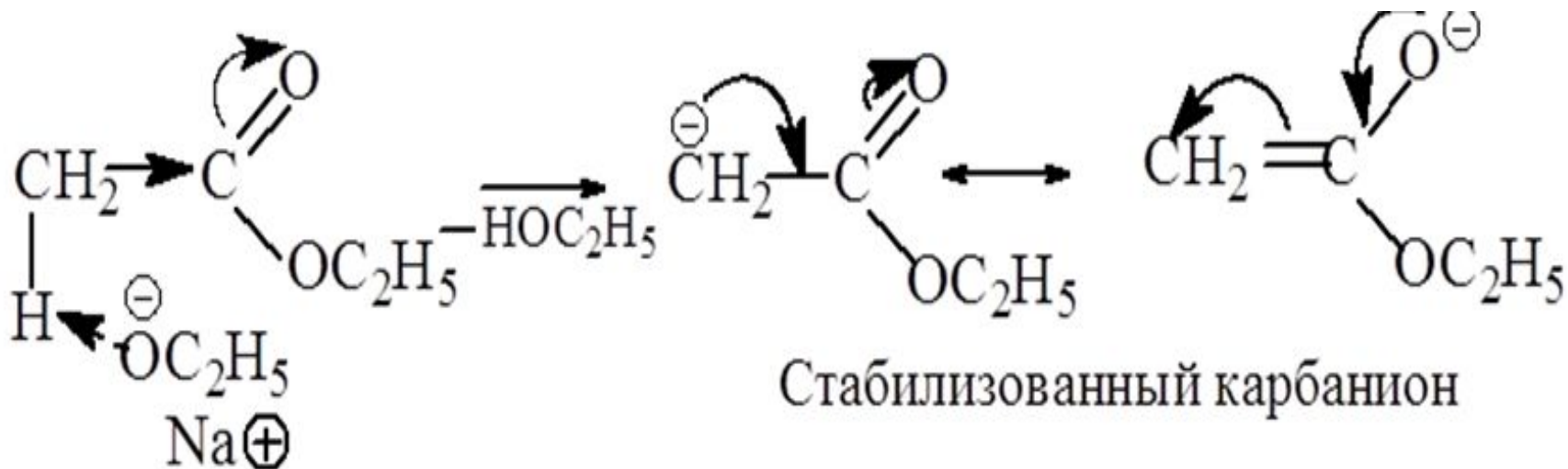
Гидролиз нитрилов

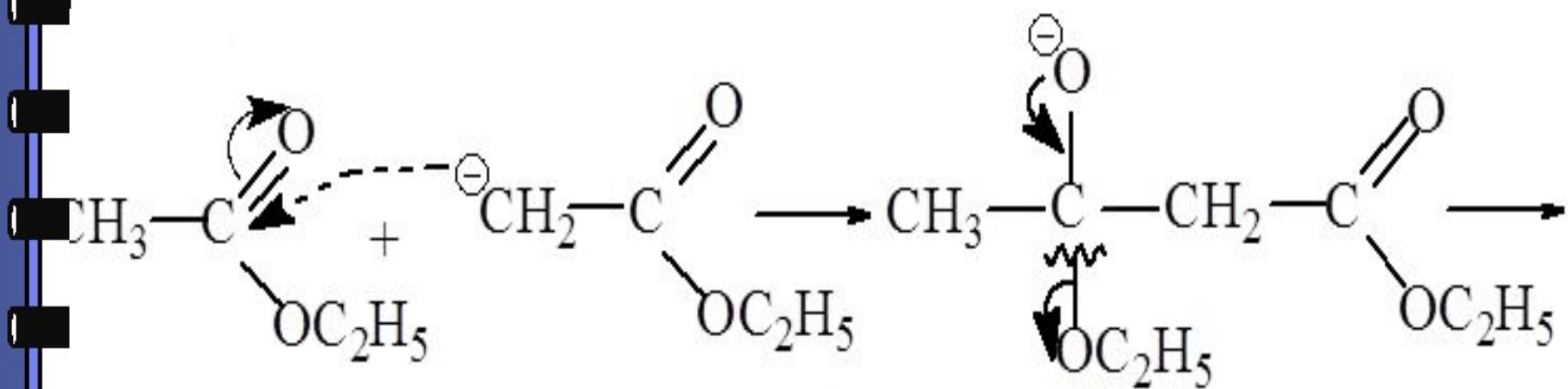


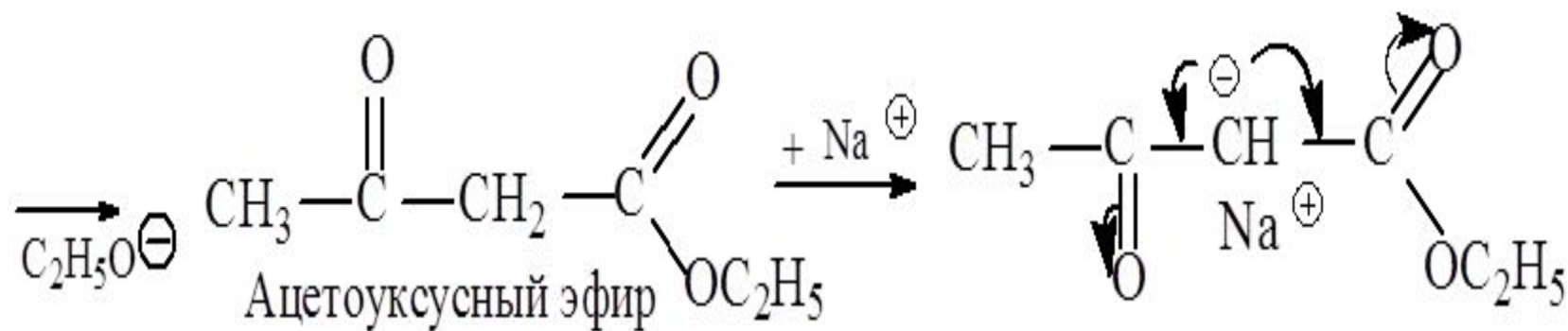
Взаимодействие с карбанионами.

Сложноэфирная конденсация Клайзена

Механизм:



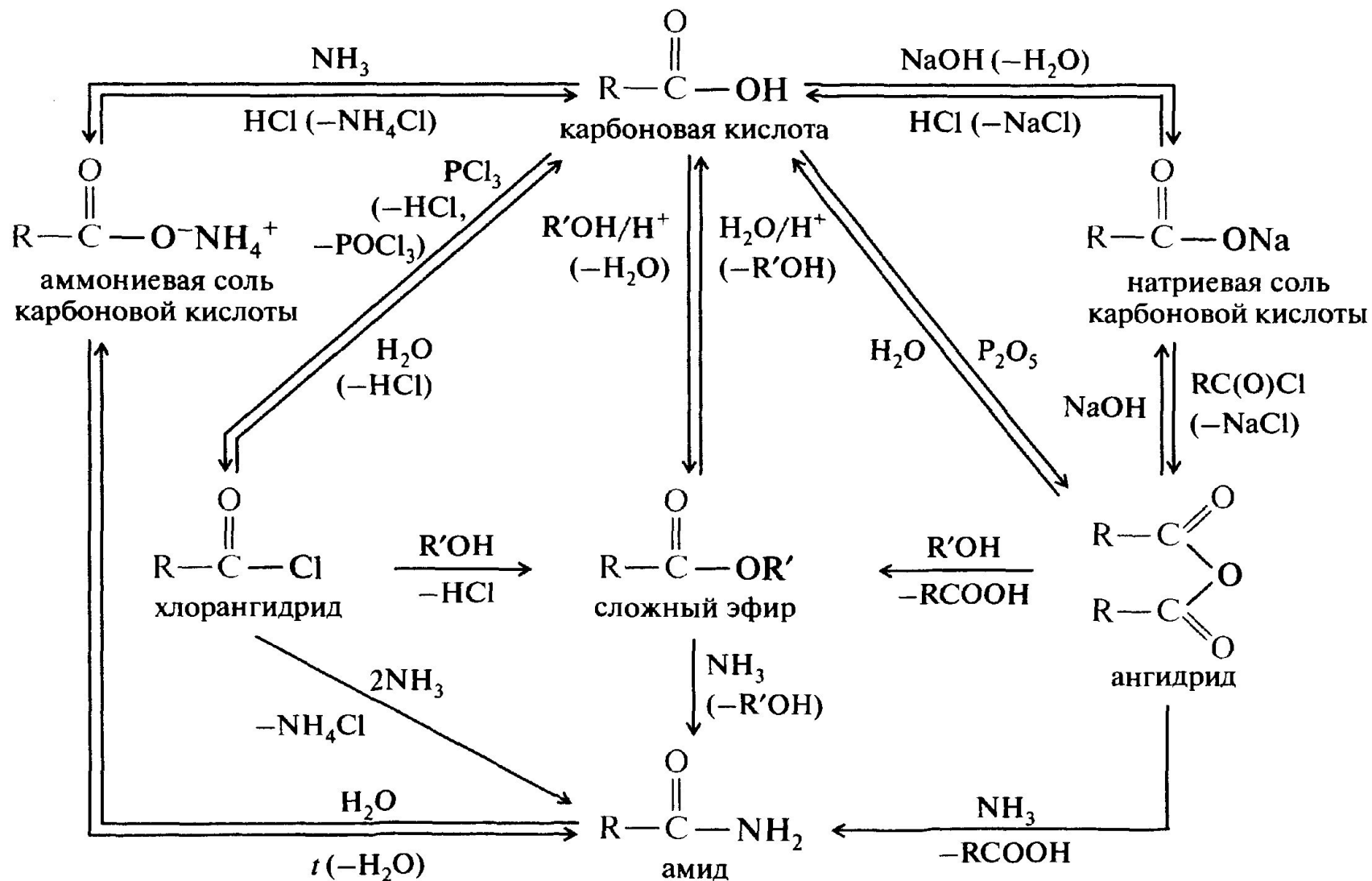


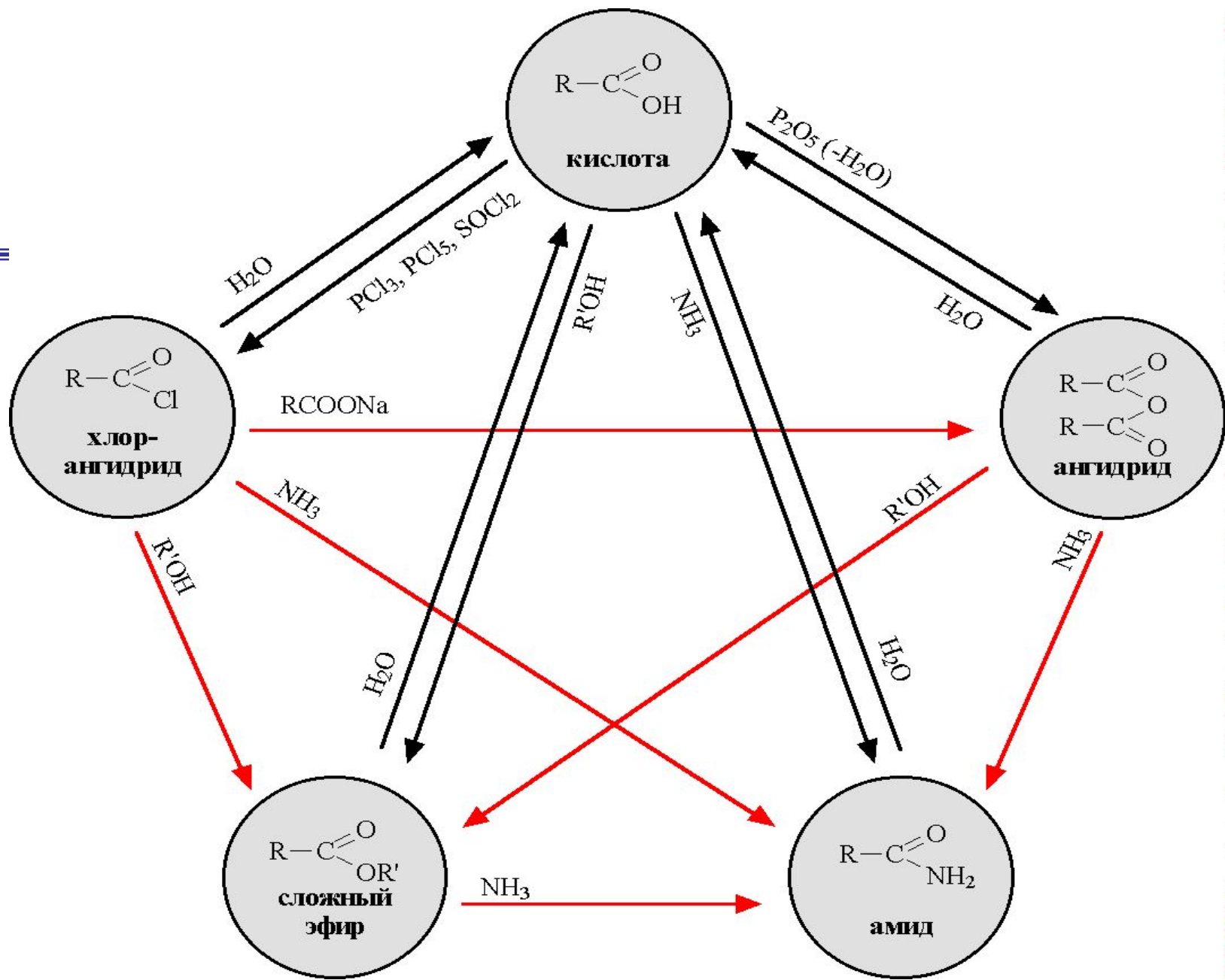




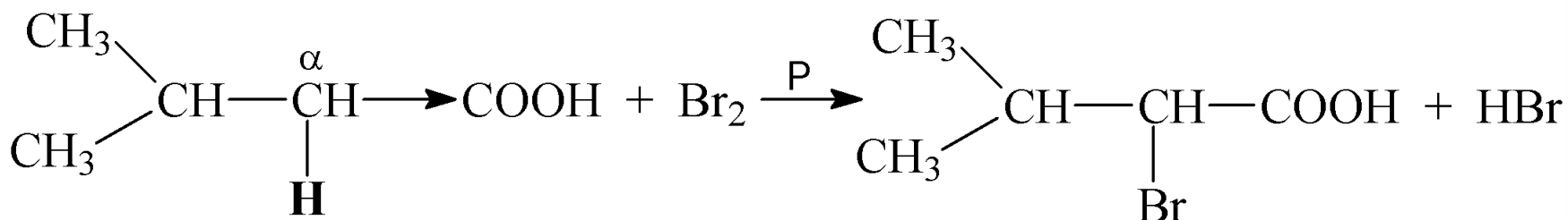
**Людвиг Кляйзен
(1851-1930)**

Схема 8.1. Взаимопревращения карбоновых кислот и их функциональных производных



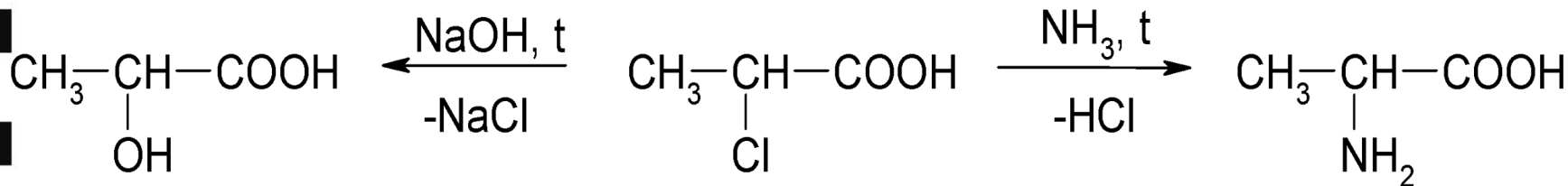


Галогенирование насыщенных алифатических кислот (реакция Гелля—Фольгарда—Зелинского)



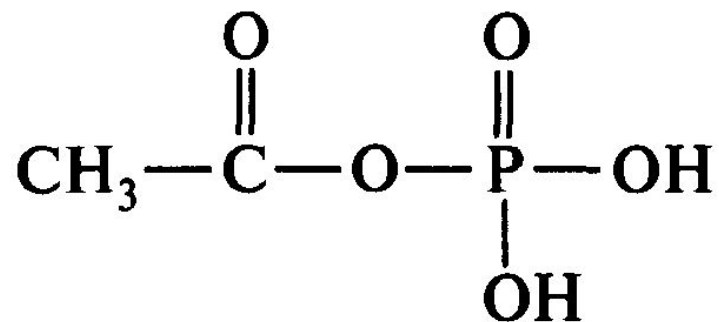
изовалериановая кислота
(3-метилбутановая кислота)

α -бромизовалериановая кислота
(2-бром-3-метилбутановая кислота)



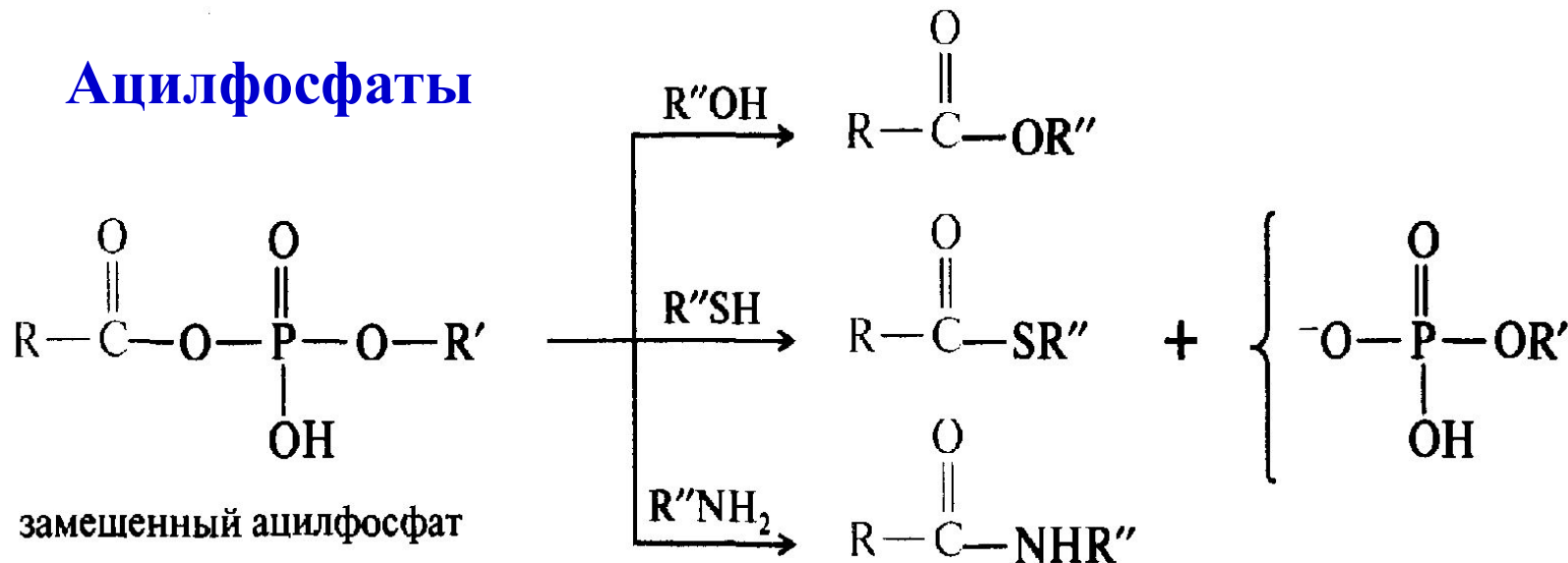


Перенос ацильных групп.



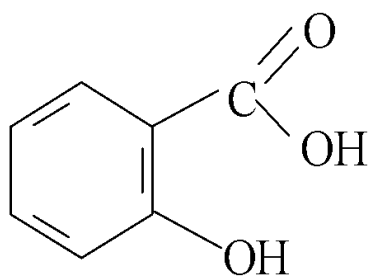
ацетилфосфат

Ацилфосфаты

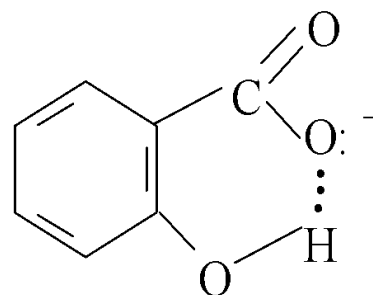
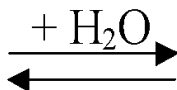


**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОЛЬНОГО И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДОВ,
МЕТАБОЛИТЫ И БИОРЕГУЛЯТОРЫ**

САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ФЕНОЛОКИСЛОТ



салициловая кислота

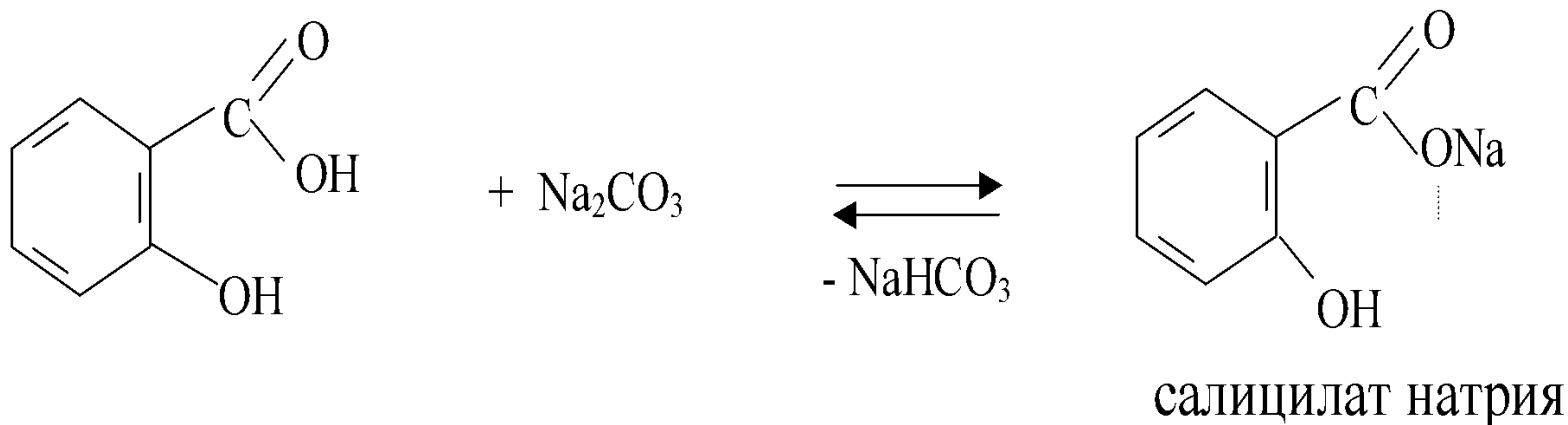


$pK_a = 2,98$



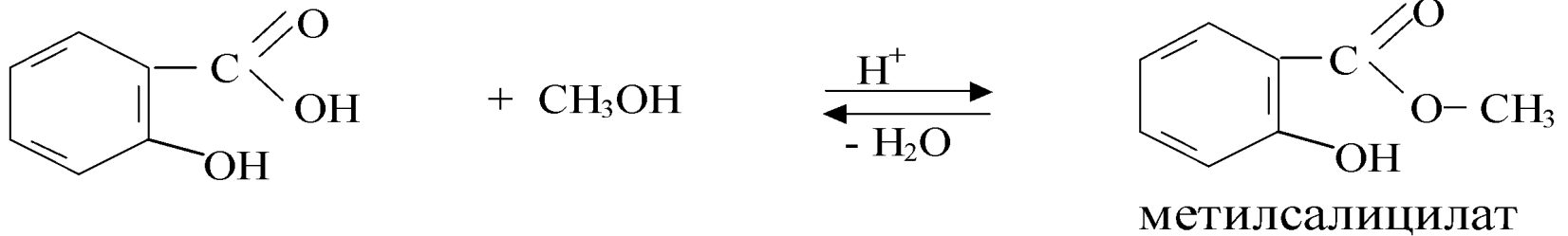
Она обладает антиревматическим, жаропонижающим и антигрибковым действием, но поскольку является сильной кислотой, применяется только наружно (**салипод**).

ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦЛОВОЙ КИСЛОТЫ, ИХ СТРОЕНИЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ.



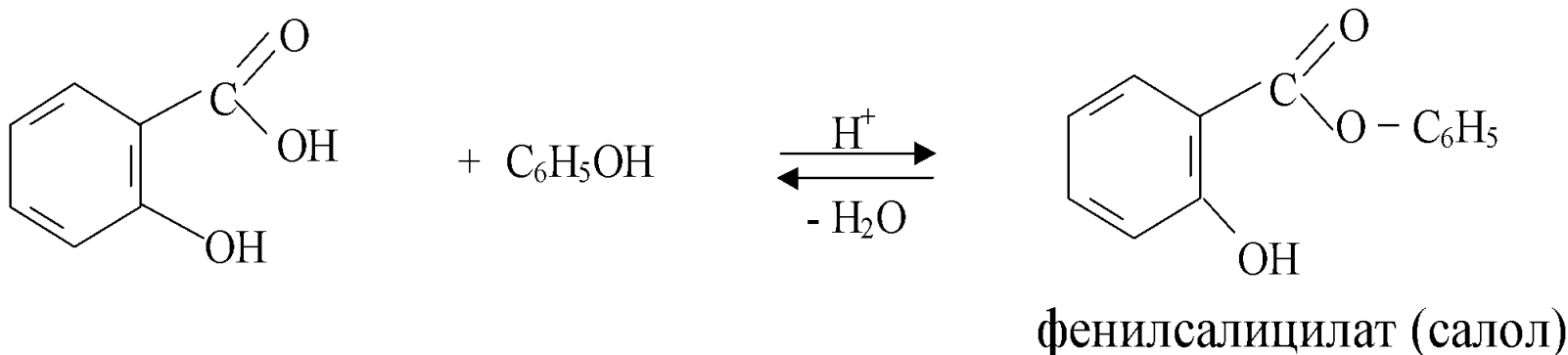
Салицилат натрия обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием.

Метилсалицилат



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

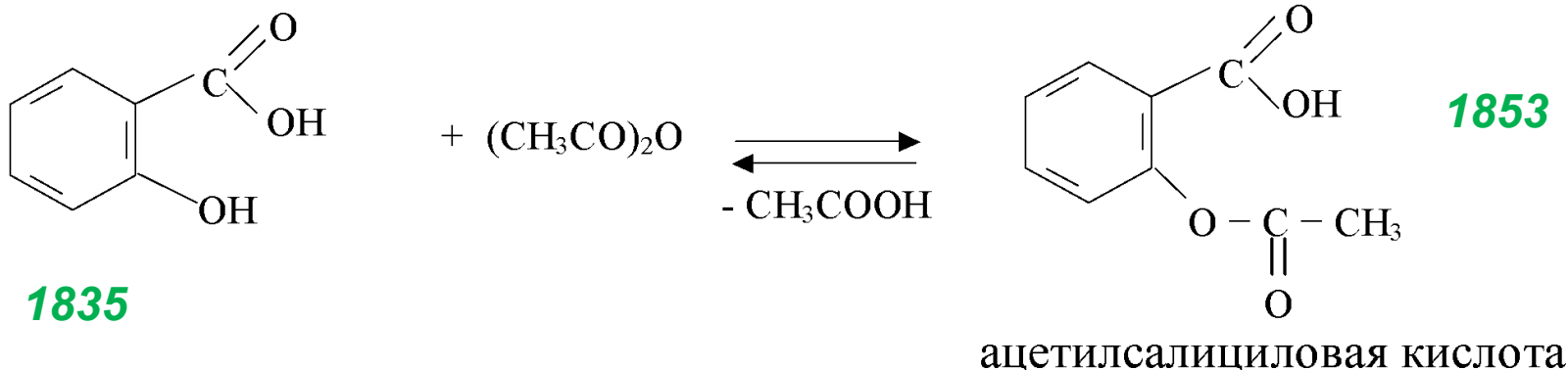
Фенилсалицилат



- **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)

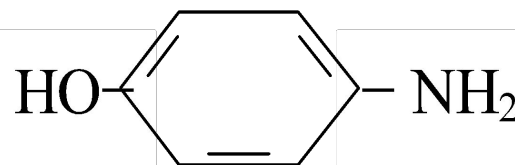
- Ацетилсалициловая кислота (аспирин) обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием, а также используется как антиагрегант (препятствует агрегации тромбоцитов и тромбообразованию).



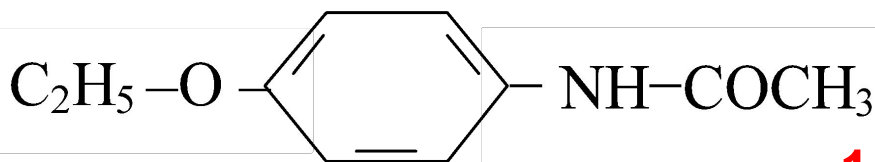
Салициловая кислота впервые была получена путем окисления салицилового альдегида, содержащегося в растении таволге (род *Spireae*). Отсюда и ее первоначальное название — спиновая кислота, с которым связано название аспирин (начальная буква «а» обозначает ацетил). Ацетилсалициловая кислота в природе не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

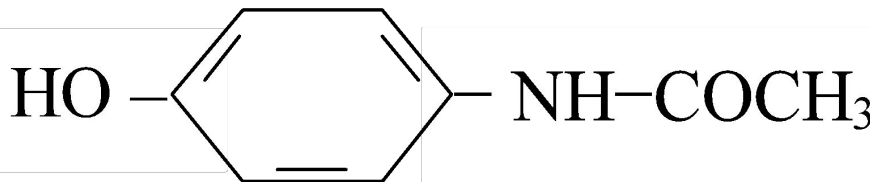


p-аминофенол



фенацетин

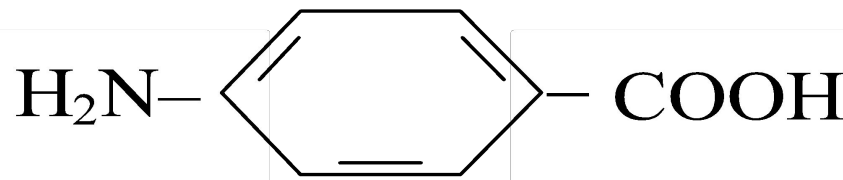
1-этоксид-4-ацетаминобензол



парацетамол
***p*-ацетаминофенол**

n-АМИНОБЕНЗОВОЙНАЯ КИСЛОТА

И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

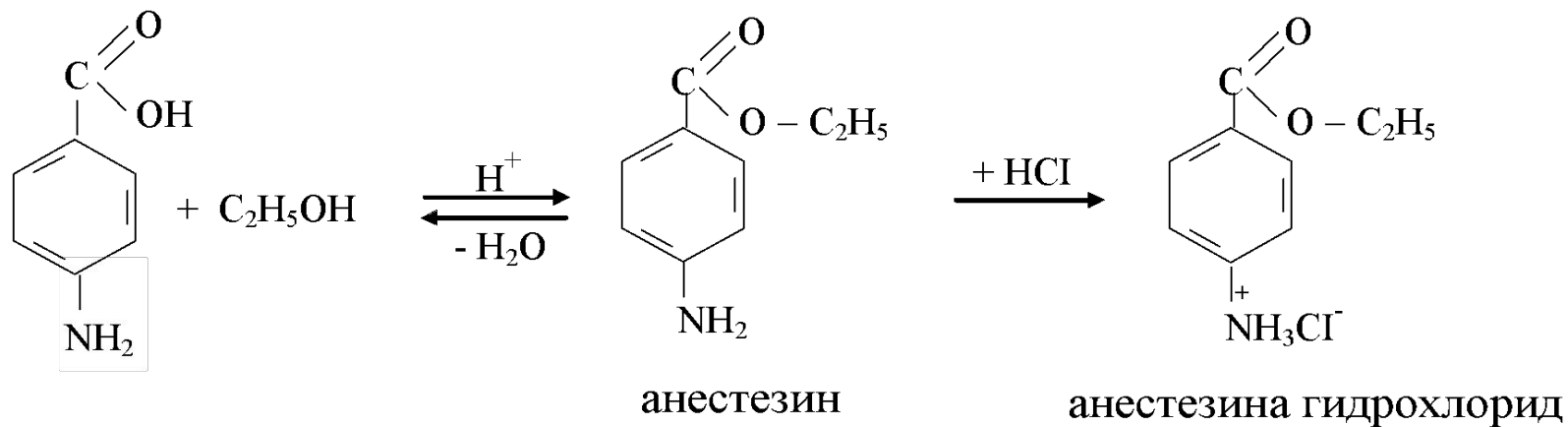


(ПАБК)

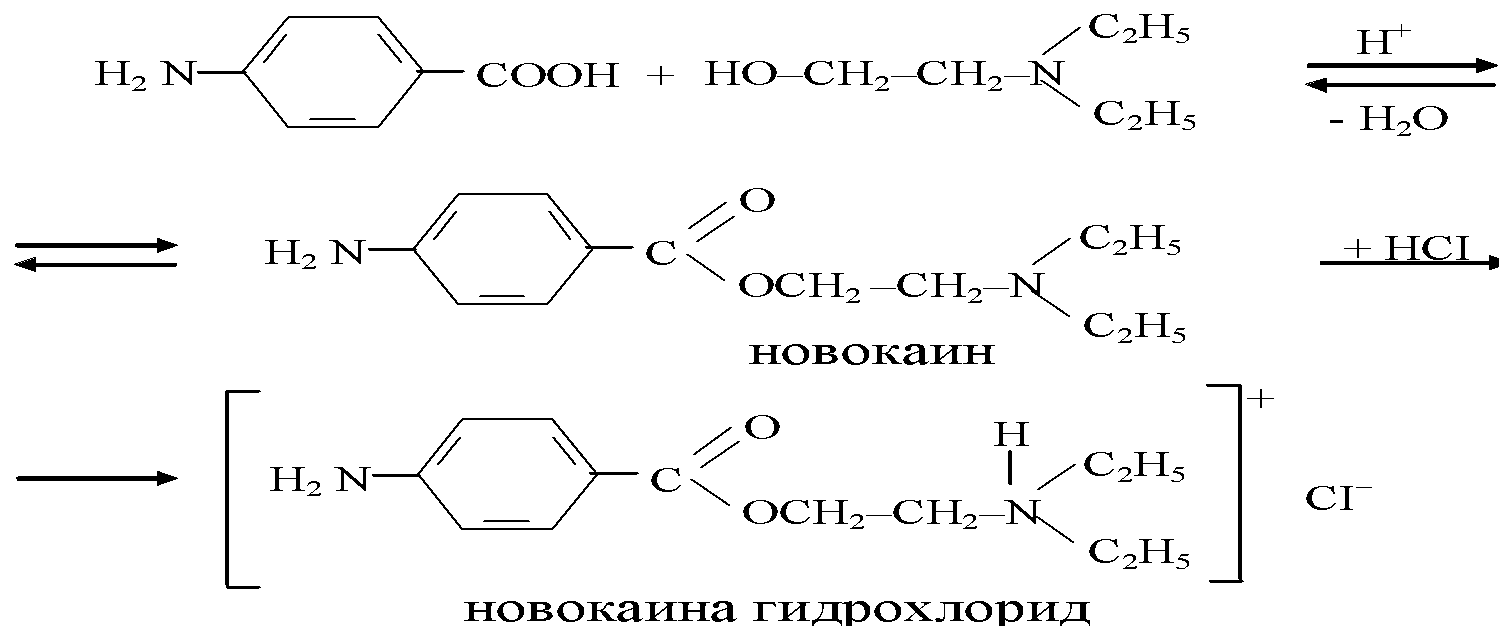
- **Фактор роста микроорганизмов** - участвует в синтезе фолиевой кислоты (витамина В₉). При недостатке или отсутствии последней микроорганизмы теряют способность к росту и размножению.

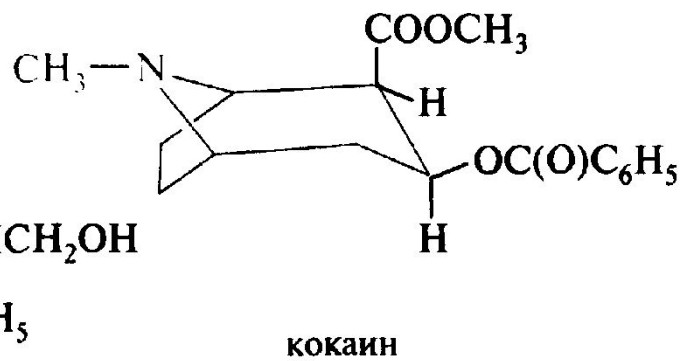
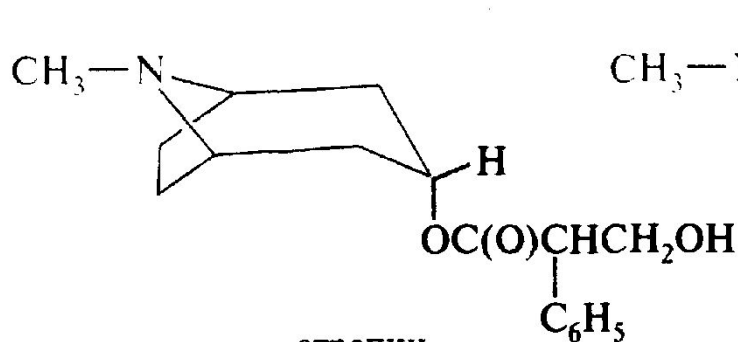
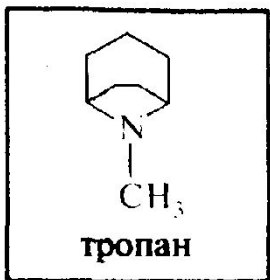
Эфиры ПАБК вызывают местную анестезию.

Анестезин



Новокаин







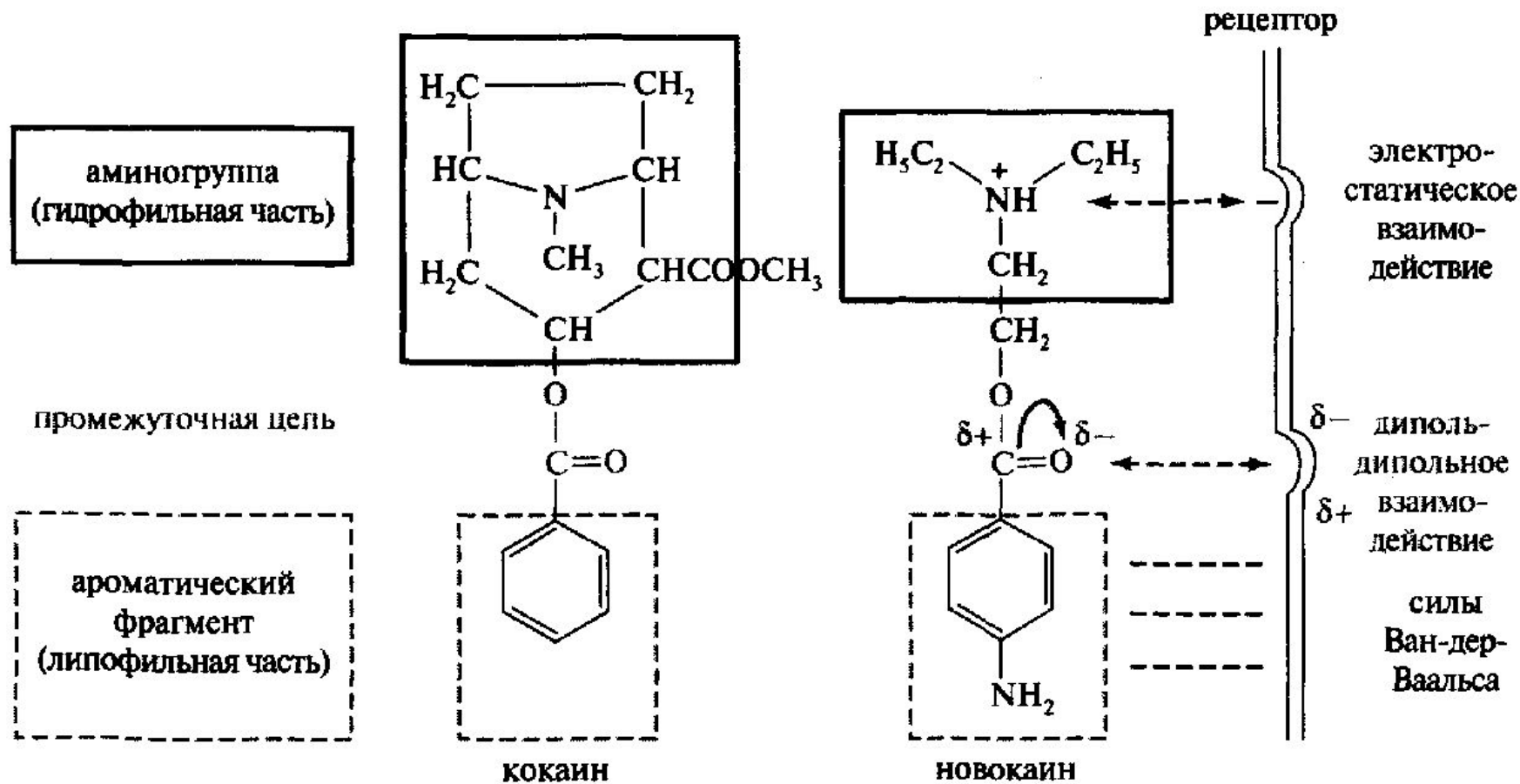


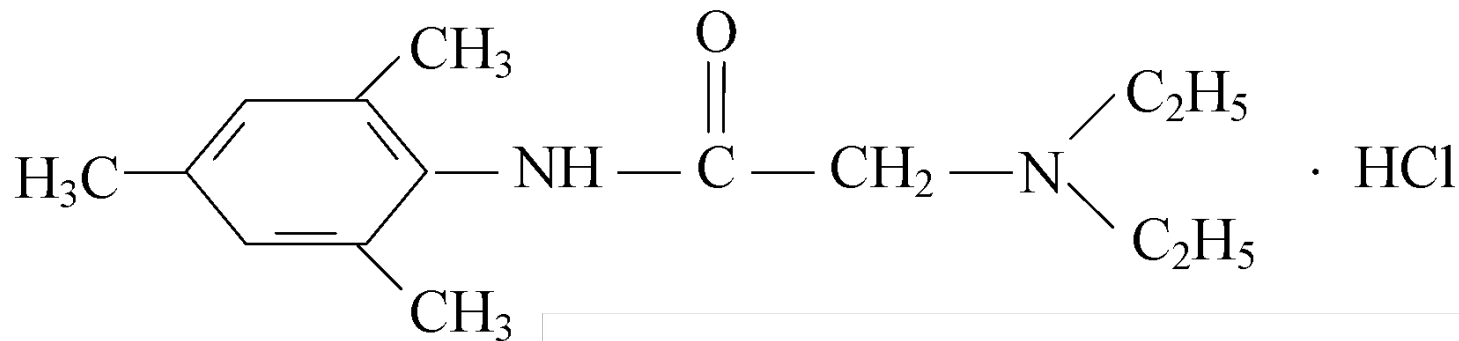
Рис. 10.1. Сравнительная схема взаимодействия структурных фрагментов кокаина и новокаина с рецептором

Химическая структура местных анестетиков.

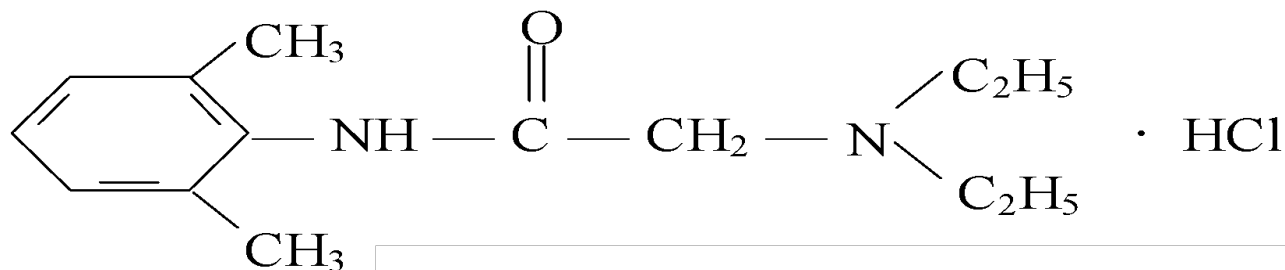


- 1. липофильный центр** (ароматическая группа или тиофеновое кольцо), координирующий пассивную диффузию соединения через мембрану нервного волокна;
- 2. гидрофильный центр** (ионизированный, содержащий вторичный или третичный атом азота), который взаимодействует с белком-рецептором, расположенным на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

Ряд новых местных анестетиков

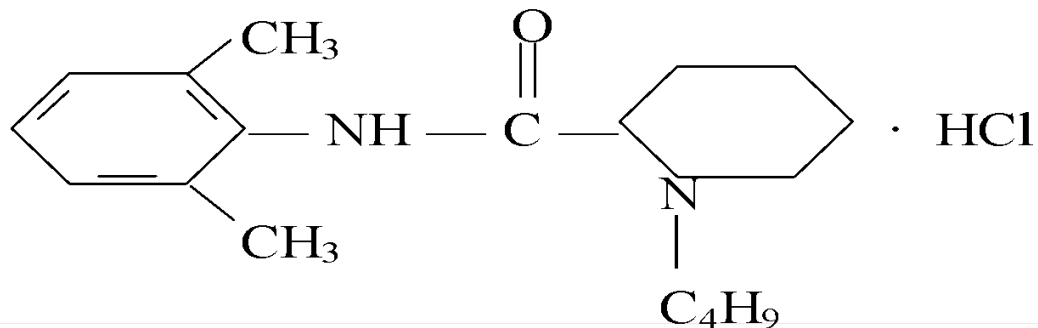


тримекаина гидрохлорид

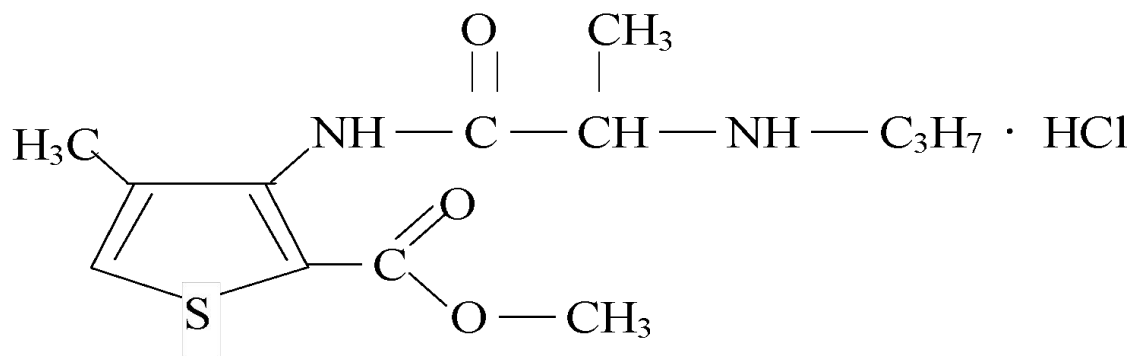


лидокаина гидрохлорид

Бупивакаин и артикаин (ультракаин)

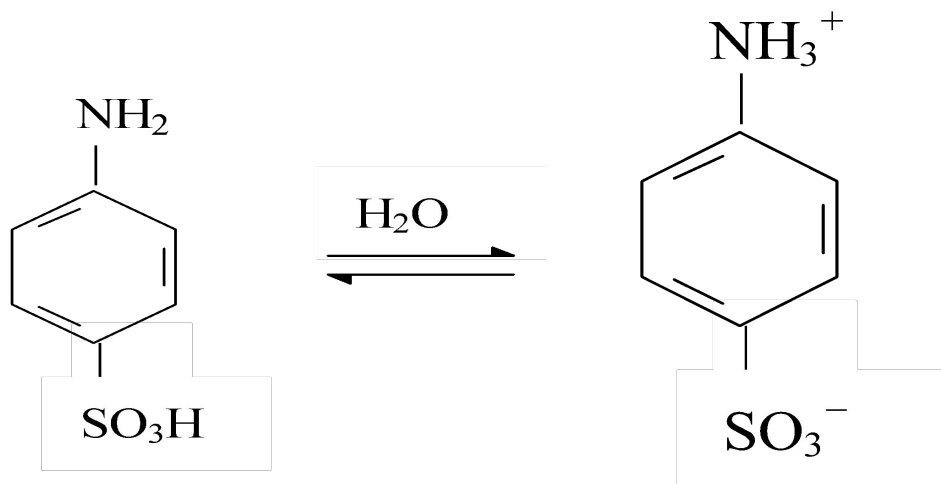


бупивакаина гидрохлорид (маркаин А)

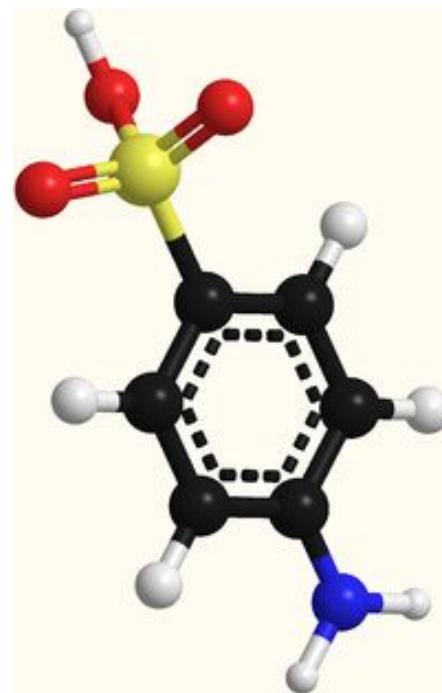


ультракаина гидрохлорид

СУЛЬФАНИЛОВАЯ КИСЛОТА.

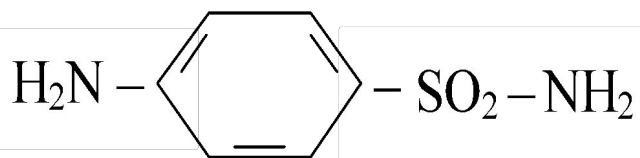


СУЛЬФАНИЛОВАЯ КИСЛОТА



**СУЛЬФАНИЛАМИДЫ КАК
p-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ.**

АНТИМЕТАБОЛИТЫ



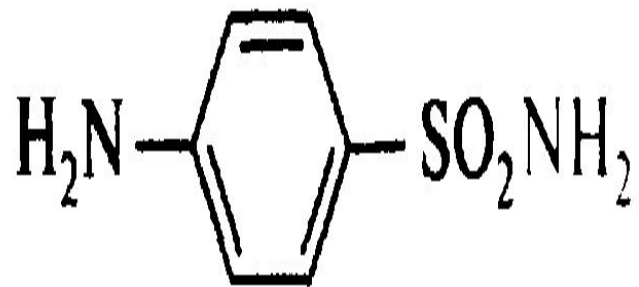
амид сульфаниловой кислоты
(стрептоцид)

1908

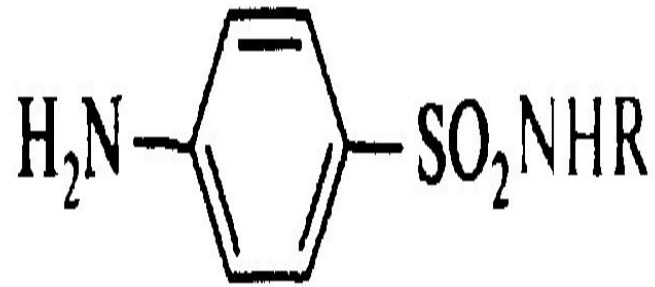
Антибактериальное действие

1935



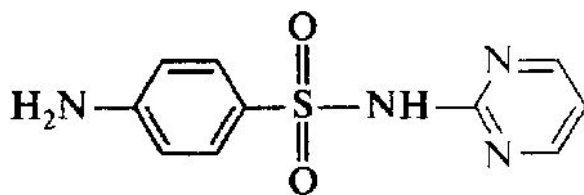


сульфаниламид (стрептоцид)



замещенный сульфаниламид

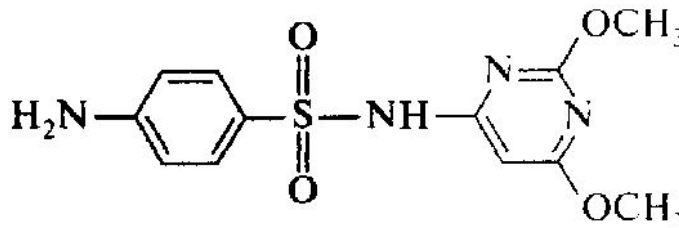
Некоторые сульфаниламидные лекарственные средства



сульфазин

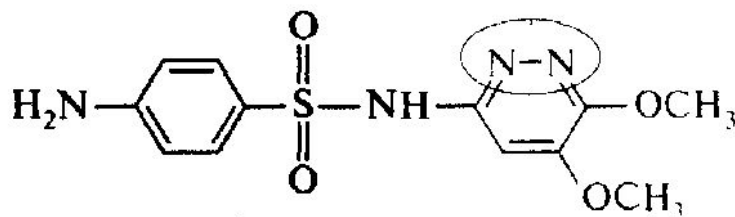
гетероцикл

пиримидиновый



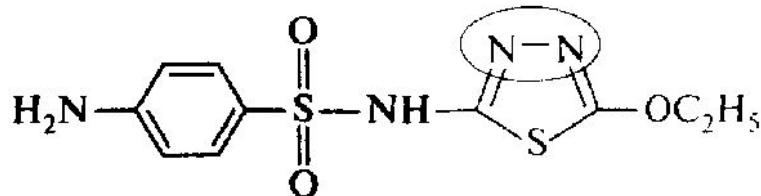
сульфадиметоксин

пиримидиновый



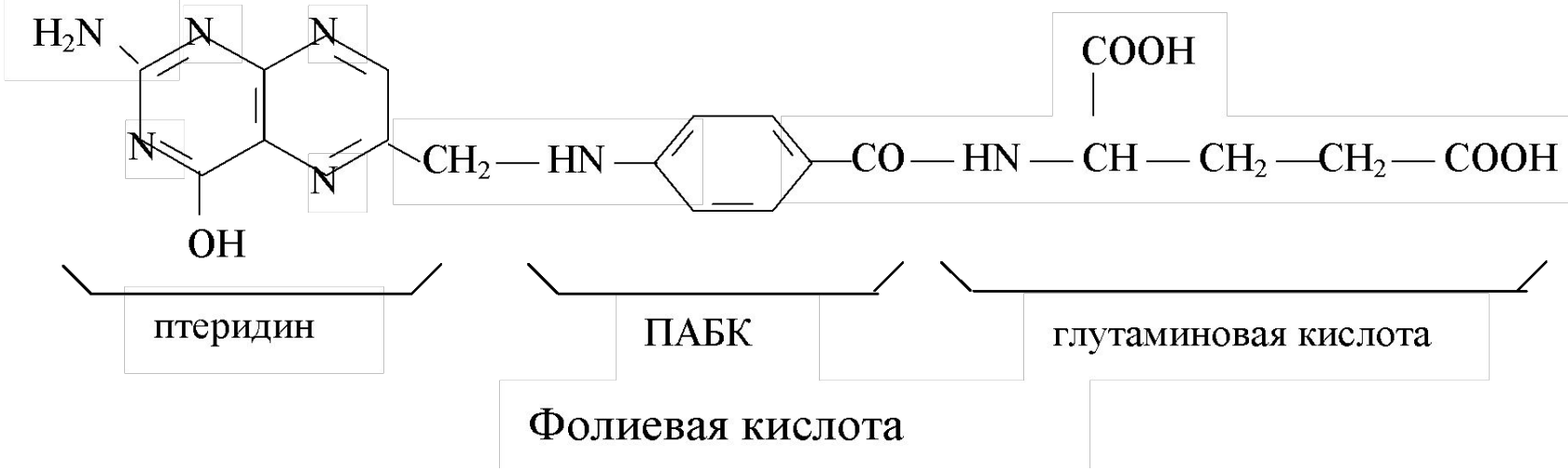
сульфапиридазин

пириазиновый



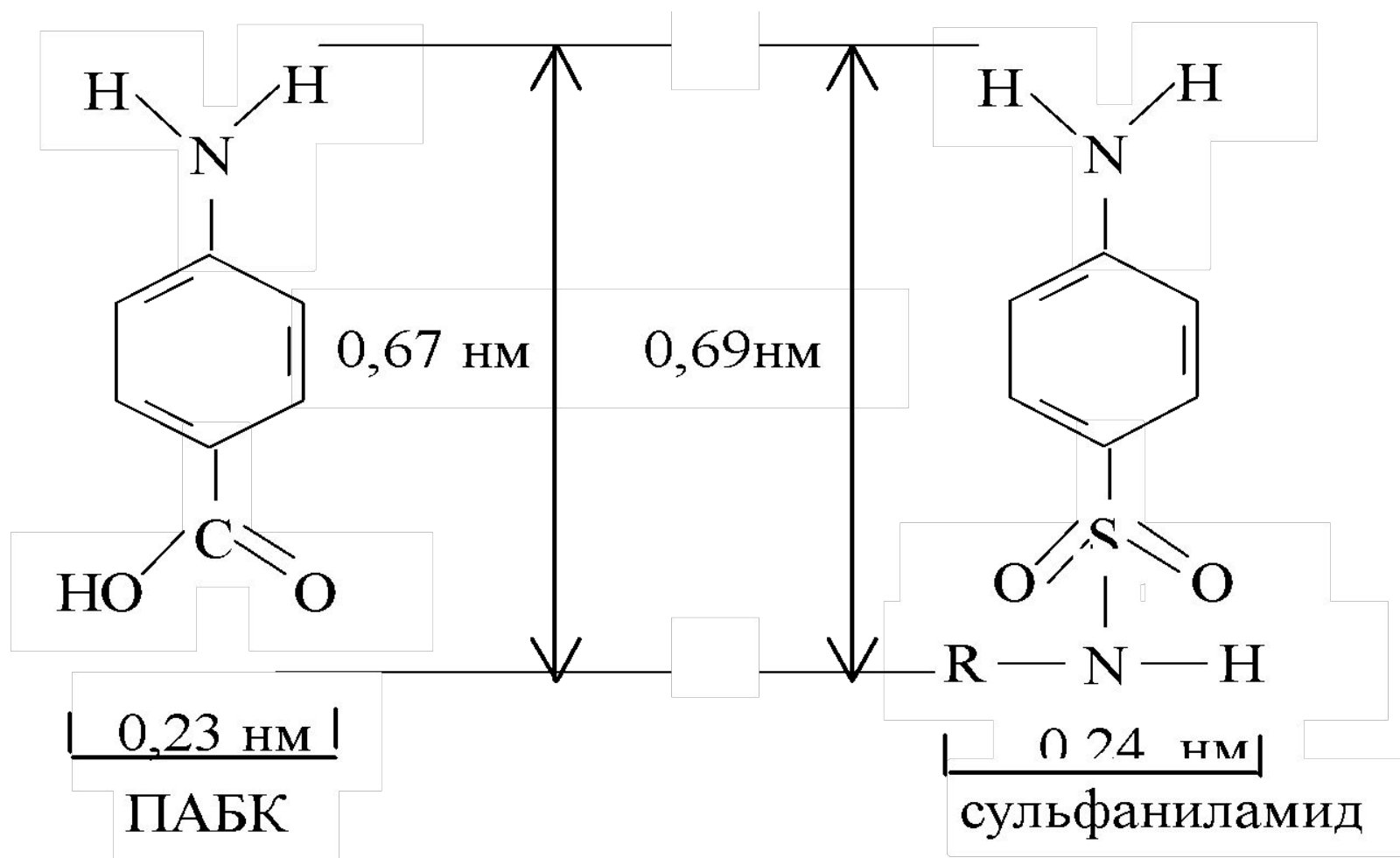
этазол

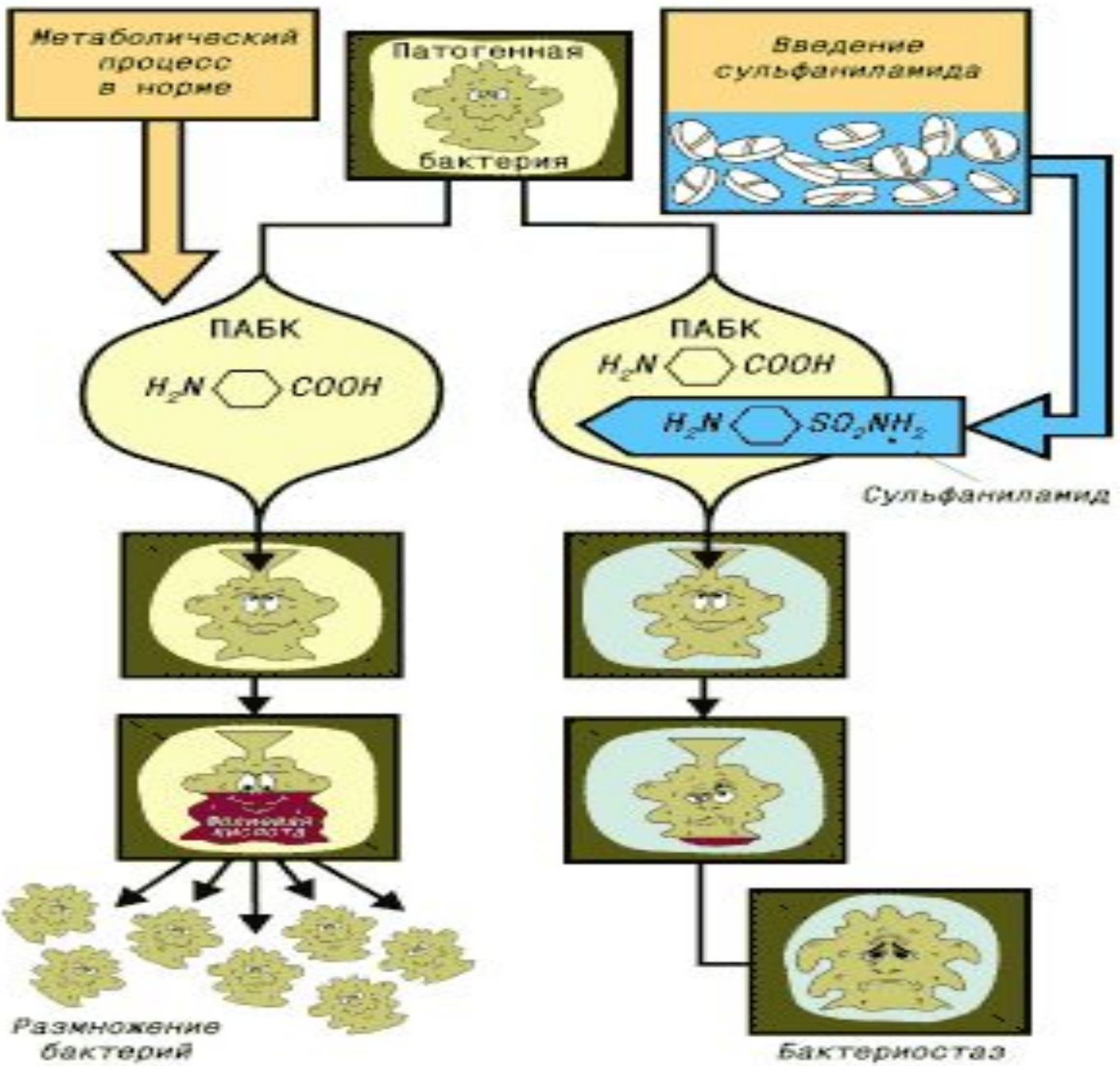
тиадиазольный



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

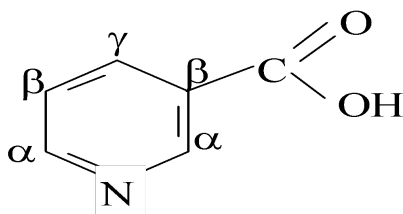
Амид сульфаниловой кислоты имеет строение сходное с ПАБК.



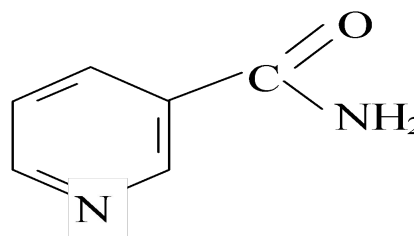


НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

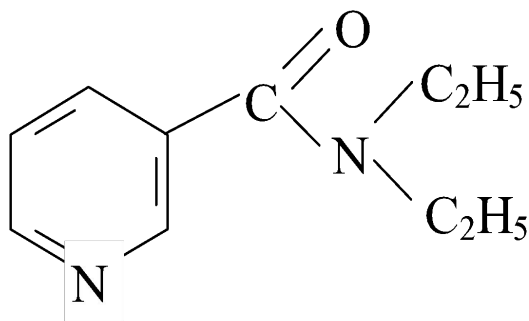
- Никотиновая кислота и ее амид известны как две формы витамина РР и применяются при лечении пеллагры.



НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



НИКОТИНАМИД



КОРДИАМИН

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

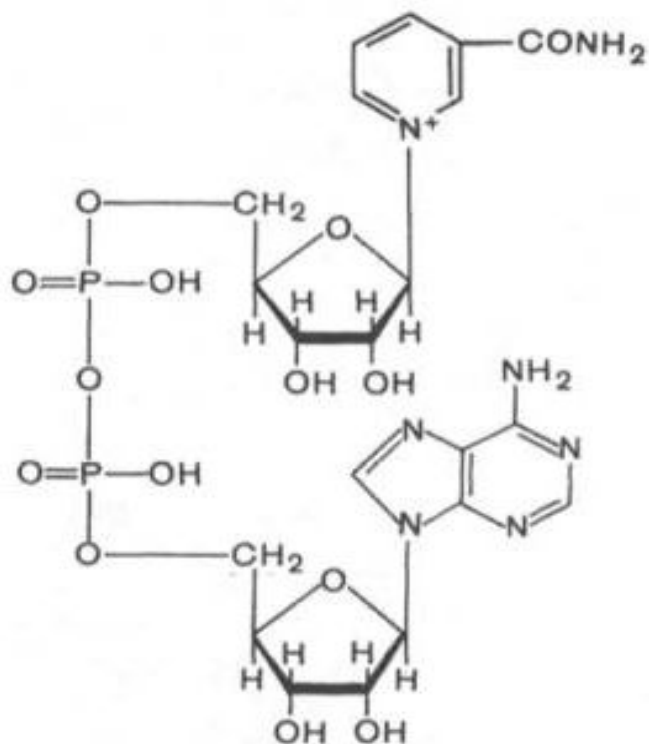
Характерные симптомы пеллагры – поражения кожи, желудочно-кишечного тракта и нервной системы: дерматит, диарея, деменция.



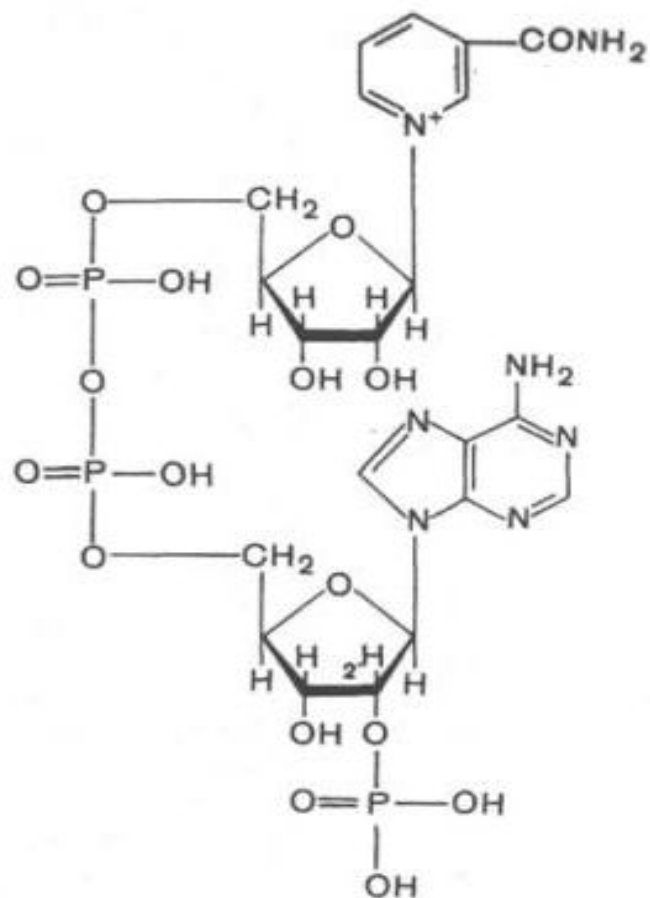
*Пеллагра - авитаминоз
(недостаток витамина PP
и Trp)*



Никотинамид входит в состав никотинамидных коферментов НАД⁺, НАДН₂, НАДФ⁺ и НАДФН₂.

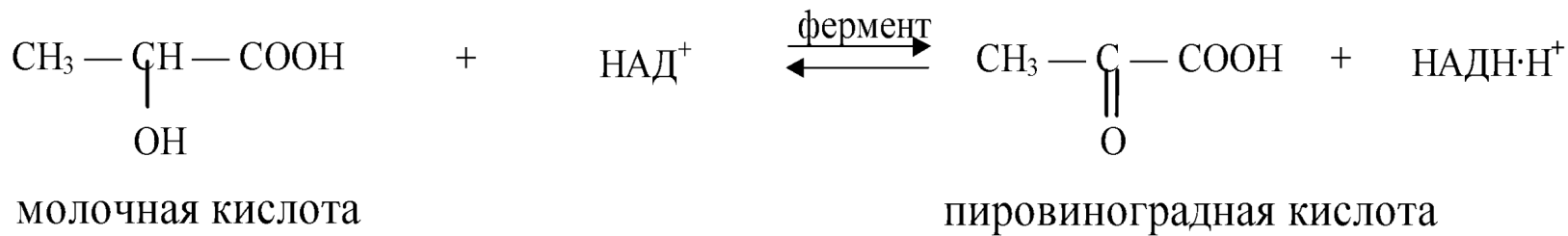


Никотинамидадениндинуклеотид
(НАД⁺)

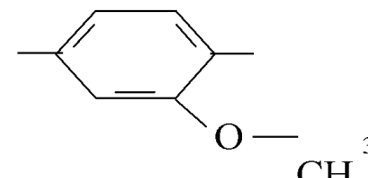
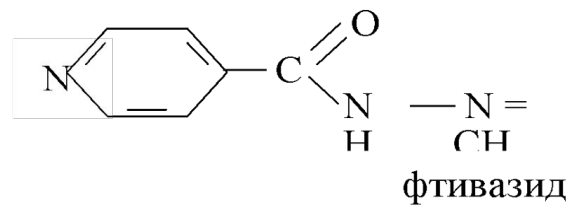
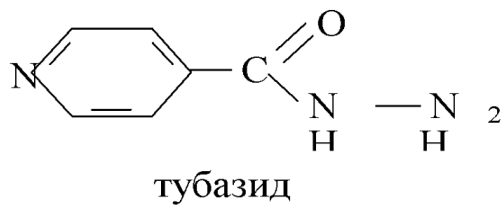


Никотинамидадениндинуклеотид-
фосфат (НАДФ⁺)

В организме человека с участием НАД⁺ происходит окисление гидроксилсодержащих соединений:



ИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ



применяются для лечения туберкулеза

Спасибо за внимание!

