БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ МОНОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ СПИРТОВ, ФЕНОЛОВ, ТИОЛОВ, АМИНОВ

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОЛЕКУЛ. ЛЕКЦИЯ 4.

План

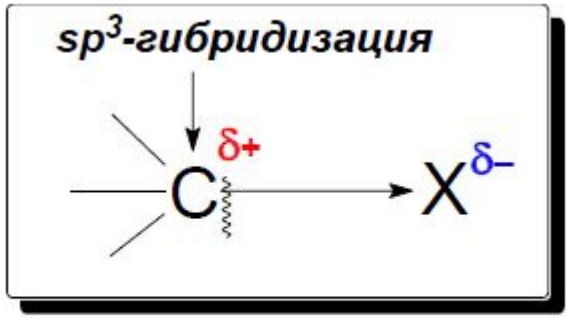
1. Общие свойства монофункциональных молекул
2. Галогенопроизводные
3. Спирты, фенолы
4. Тиолы, амины

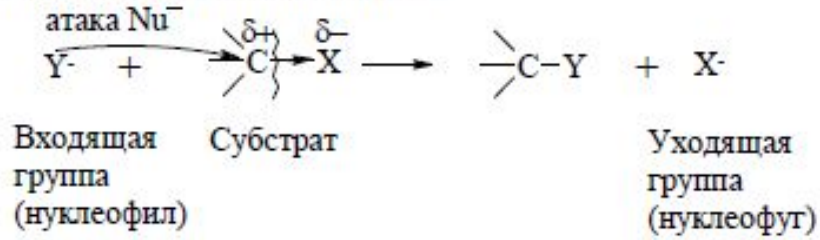
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Основные классы монофункциональных производных углеводородов с сигма-связью углерод–гетероатом

R–Hal (F, Cl, Br, I) – **галогенопроизводные**
R–OH – **спирты**
R–SH – **тиолы**
R–NH_2 – **амины**

В галогенопроизводных, спиртах, тиолах и аминах алифатического ряда *тетрагональный sp^3-гибридизованный атом углерода* связан одинарной σ-связью с гетероатомом функциональной группы. Гетероатом более электроотрицателен, чем углерод, и электроны σ-связи смещены в его сторону. Поэтому данные соединения являются **субстратами в реакциях нуклеофильного замещения S_N**.



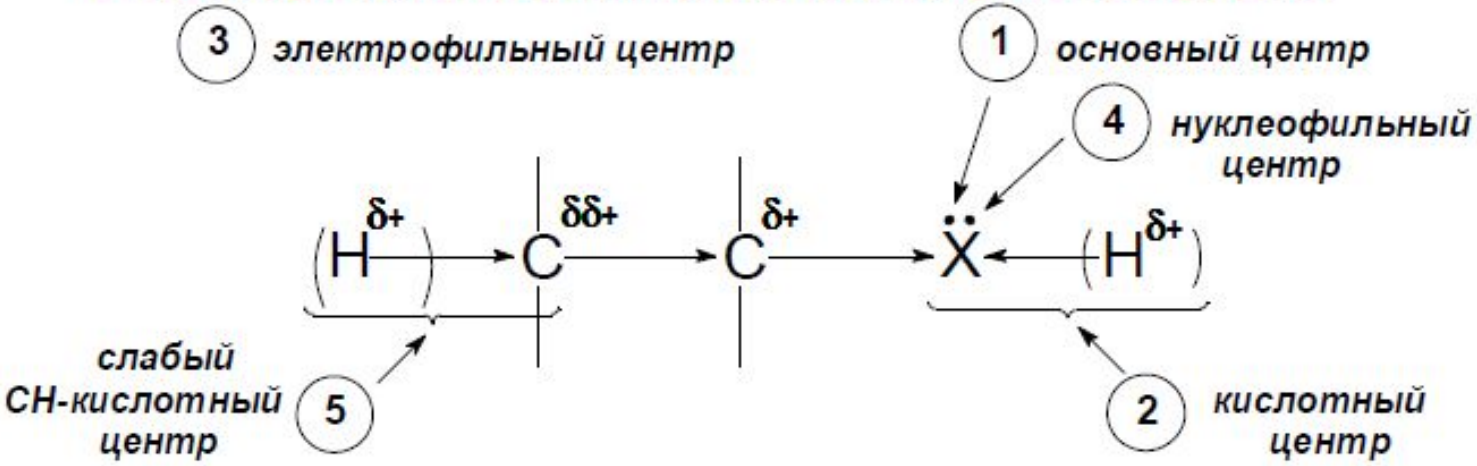


X = Hal, OH, SH, NH_2

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

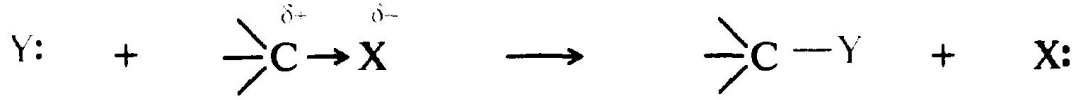
Общие закономерности реакционной способности монофункциональных производных углеводородов

Распределение электронной плотности в монофункциональных производных углеводородов



1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

В ходе реакции нуклеофильного замещения атакующий реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою пару электронов, за счет которой образуется связь между атомом углерода субстрата и нуклеофилом, а уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется со своей парой электронов. Данный процесс можно рассматривать также как *алкилирование* нуклеофила.



реагент (нуклеофил) | субстрат (алкилирующее средство) | продукт алкилирования | уходящая группа (нуклеофуг)

В приведенном уравнении реакции намеренно не обозначены заряды: нуклеофил и нуклеофуг могут быть заряжены отрицательно или быть нейтральными, а субстрат и продукт — либо нейтральными, либо заряженными положительно.

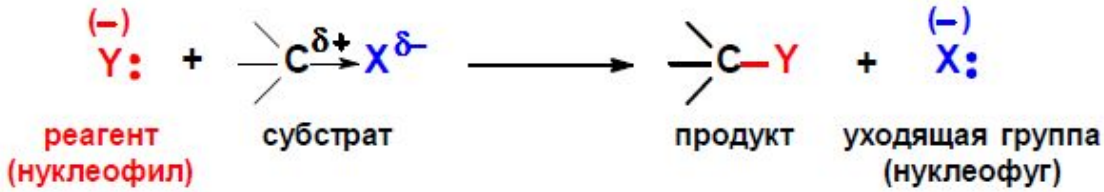
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Реакции алкилирования * как реакции нуклеофильного замещения S_N

Реагент (нуклеофил)		Субстрат (алкилирующее средство)		Продукт алкилирования		Уходящая группа (нуклеофуг)
HO^-	+	$R-Cl$	$\longrightarrow$	$R-OH$	+	Cl^-
Cl^-	+	$R-\overset{+}{O}(H)(H)$	$\longrightarrow$	$R-Cl$	+	H_2O
$H_3\ddot{N}$	+	$R-Br$	$\longrightarrow$	$R-\overset{+}{N}H_3$	+	Br^-
$R_3\ddot{N}$	+	$CH_3-\overset{+}{S}(R')(R')$	$\longrightarrow$	$CH_3-\overset{+}{N}(R)(R)(R)$	+	$R'-S-R'$

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Общая схема реакций нуклеофильного замещения



Концепция хороших и плохих уходящих групп

Плохие уходящие группы	Промежуточные	Хорошие уходящие группы
HO^-, RO^-, RS^-	$RC(O)O^-$	HaI^-, $H_2\ddot{O}$, $R\ddot{O}H$
H^-, R^-	$R_3\ddot{N}$	$R\ddot{S}R$, $(HO)_2P(O)O^-$
Сильные нуклеофилы		Слабые нуклеофилы

Как отличить?

$H{-}Y \rightleftharpoons H^+ + :Y^-$ $\qquad$ $H{-}X \rightleftharpoons H^+ + :X^-$

Уменьшение способности к замещению в реакциях S_N

$R{-}\overset{+}{N}{\equiv}N$ $\quad$ $R{-}I$ $\quad$ $R{-}Br$ $\quad$ $R{-}\overset{+}{O}H_2$ $\quad$ $R{-}Cl$ $\quad$ $R{-}\overset{+}{S}R'_2$ $\quad$ $R{-}\overset{+}{N}R'_3$

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

(!) Для успешного осуществления реакции нуклеофильного замещения необходимо, чтобы уходящая группа (нуклеофуг) была более стабильной и имела меньшую энергию по сравнению с атакующим нуклеофилом.

Лучшие уходящие группы — наиболее слабые основания (а соответствующие им сопряженные кислоты — наиболее сильные). К хорошим уходящим группам относятся галогенид-ионы (реакции (7.1)—(7.4), (7.7)—(7.9)).

В отличие от галогенид-ионов сильные основания, например гидроксид-ион HO^-, алкоксид-ион RO^-, амид-ион NH_2^-, являются плохими уходящими группами. Поэтому их прямое нуклеофильное замещение осуществить не удается. В таких случаях используют общий прием, заключающийся в преобразовании плохой уходящей группы в хорошую уходящую группу. Для этого обычно переводят в субстрате уходящую группу (нуклеофуг) в ониевую, чтобы в дальнейшем она отщепилась в виде нейтральной молекулы.

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

- Нуклеофил, несущий отрицательный заряд, как нуклеофил

$HO^- > H_2O$ $\quad$ $F^- > HF$ $\quad$ $HS^- > H_2S$

Увеличение основности и нуклеофильности $\longrightarrow$ $\quad$ *Увеличение нуклеофильности* $\longrightarrow$

$F^- < HO^- < NH_2^-$ $\quad$ $HF < H_2O < NH_3$ $\quad$ $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$

Замена галогена на группу OH

$$NaOH + R{-}Cl \xrightarrow{H_2O} R{-}OH + NaCl$$

$$HO^- + R{-}Cl \xrightarrow{S_N} R{-}OH + Cl^-$$

ассоциативный механизм S_N2

Нуклеофильность можно определить как способность к взаимодействию с атомом углерода, несущим частичный или полный положительный заряд (т. е. как сродство к углероду). В первом приближении нуклеофильность изменяется параллельно основности

Замена группы OH на галоген

$$HCl + R{-}OH \xrightarrow{H^+} R{-}Cl + H_2O$$

$$R{-}\ddot{\underset{..}{O}}H \overset{H^+}{\rightleftharpoons} R{-}\overset{+}{O}{<}^{H}_{H}$$

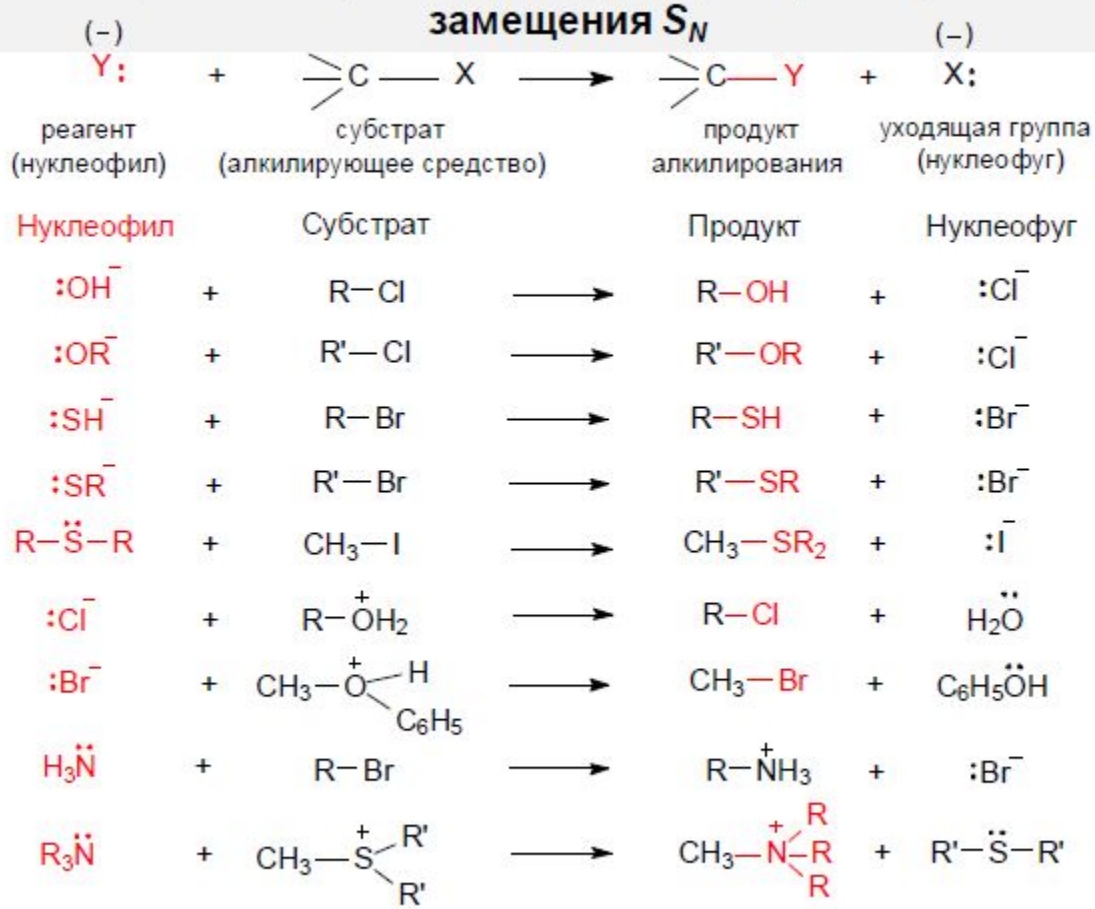
$$Cl^- + R{-}\overset{+}{O}{<}^{H}_{H} \overset{S_N}{\rightleftharpoons} R{-}Cl + H_2O$$

субстрат

- Превращение *плохой уходящей группы* в *хорошую уходящую группу* достигается

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Реакции алкилирования как реакции нуклеофильного замещения S_N



реакции алкилирования

Оценить относительную силу нуклеофилов и нуклеофугную способность уходящих групп в реакциях алкилирования (реакции (7.1)—(7.10)) и тем самым предсказать их направление можно на основании величины кислотности сопряженных им кислот (см.

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Механизм реакций нуклеофильного замещения

Нуклеофильное замещение может протекать по двум основным механизмам:

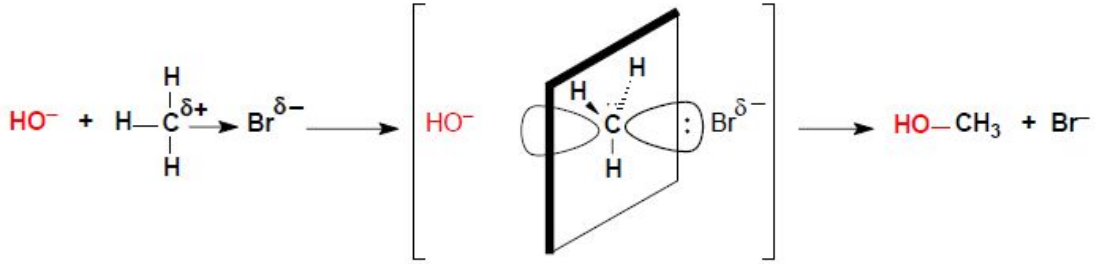
- бимолекулярному (ассоциативному);
- мономолекулярному (диссоциативному).

При бимолекулярном механизме атакующая частица постепенно вытесняет уходящую группу. Образование новой и разрыв старой связи происходят одновременно (синхронно). При мономолекулярном механизме сначала происходит медленная ионизация связи углерод—гетероатом в субстрате, а затем быстрая атака реагентом по атому углерода в образовавшейся положительно заряженной частице.

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Механизмы реакций нуклеофильного замещения (S_N1 и S_N2)

$$CH_3{-}Br + NaOH \xrightarrow{H_2O} CH_3{-}OH + NaBr$$



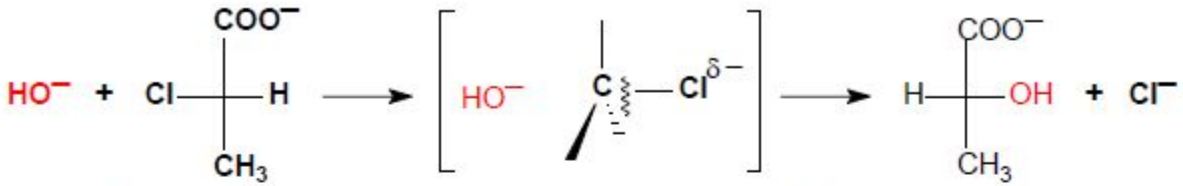
Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2. По этому механизму обычно происходит образование спирта при обработке первичного алкилгалогенида водным раствором гидроксида натрия средней концентрации.

Атакующая нуклеофильная частица — гидроксид-ион HO^- — постепенно вытесняет уходящую группу — бромид-ион Br^-. Скорость реакции зависит от концентрации как субстрата C_2H_5Br, так и реагента NaOH. Образование новой связи C—O и разрыв старой связи C—Br происходят одновременно. Процесс является синхронным и включает переходное состояние, отрицательный заряд в котором распределяется между атакующей и уходящей группами.

По S_N2-механизму протекают описанные выше реакции алкилирования (реакции (7.1)—(7.10)) с участием первичных и вторичных субстратов, а также ферментативные реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода в организме.

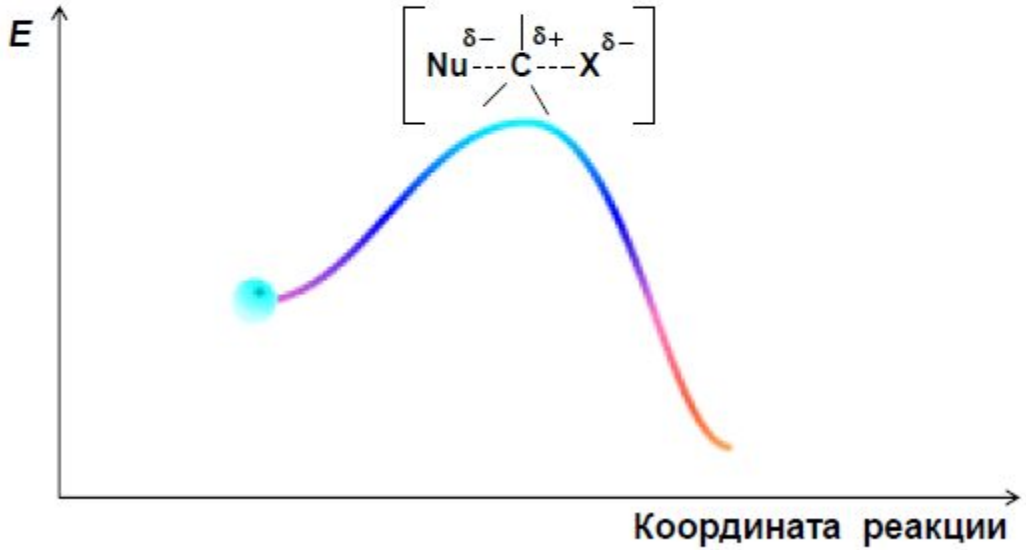
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Стереохимический результат реакции –



L-2-хлоропропионат

D-2-гидроксипропионат
(D-лактат)

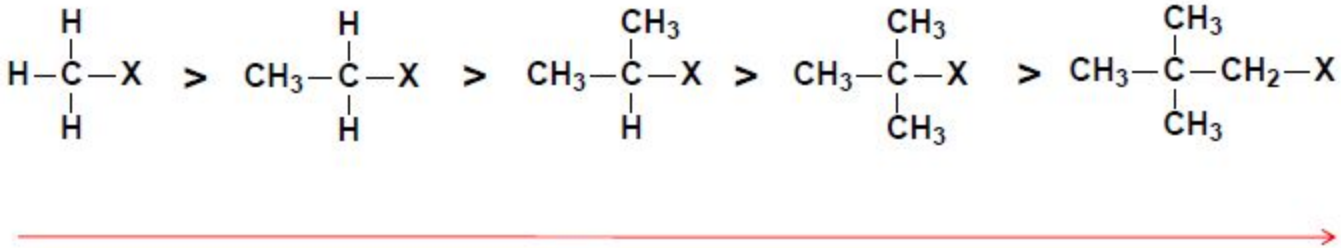


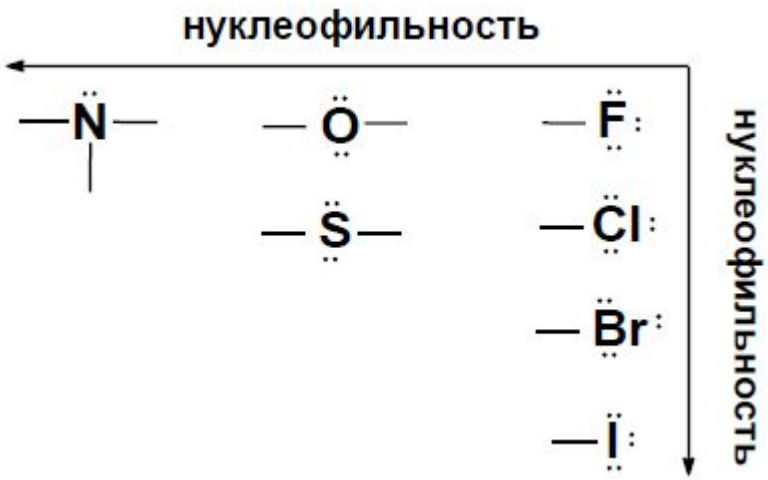
Энергетическая диаграмма реакции S_N2

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Влияние различных факторов на реакции S_N2

Строение субстрата

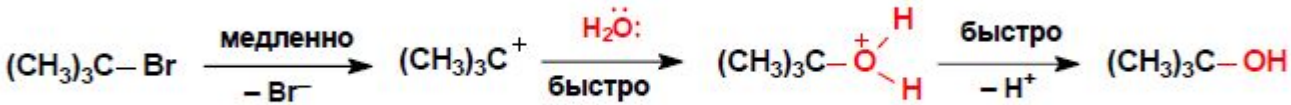




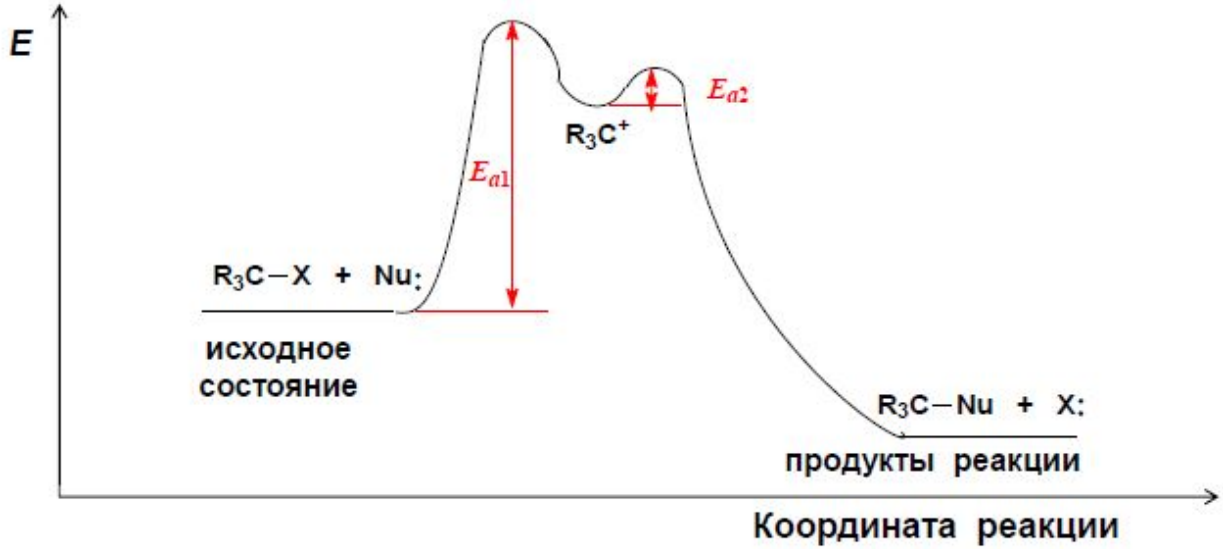
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1

трет-бутилбромид *трет*-бутиловый спирт



Энергетическая диаграмма реакции S_N1



1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1. По этому механизму происходит нуклеофильное замещение в третичных алкилгалогенидах и спиртах. Реакция типа S_N1 не является синхронным процессом и состоит из двух основных стадий. В первой стадии, определяющей скорость процесса в целом, участвует только молекула субстрата, которая относительно медленно диссоциирует (под воздействием среды) с образованием карбокатиона и уходящей группы. Поэтому скорость реакции не зависит от концентрации нуклеофила. В последующей стадии нуклеофил быстро атакует карбокатион, образуя конечный продукт. Примером может служить гидролиз *трет*-бутилхлорида избытком воды.

$$(CH_3)_3CCl + H_2O \longrightarrow (CH_3)_3COH + HCl$$

трет-бутилхлорид — *трет*-бутиловый спирт

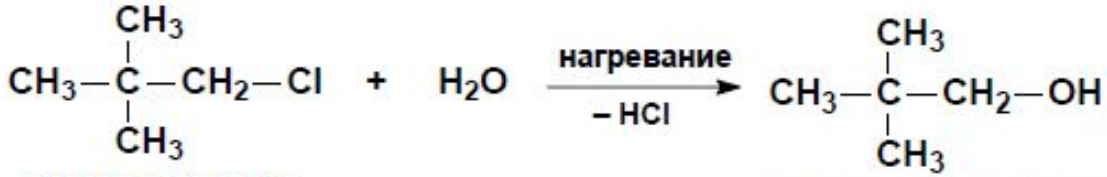
$$(CH_3)_3C{-}Cl \xrightarrow[-Cl^-]{\text{медленно}} (CH_3)_3C^+ \xrightarrow[\text{быстро}]{H\ddot{O}} (CH_3)_3C{-}\overset{+}{O}\begin{matrix}H\\H\end{matrix} \xrightarrow[-H^+]{\text{быстро}} (CH_3)_3C{-}OH$$

промежуточный ион оксония

Протеканию реакций по механизму S_N1 способствуют пространственные затруднения при реакционном центре (препятствующие подходу нуклеофила с противоположной стороны в S_N2-процессе), увеличение сольватирующей способности растворителя, а также стабилизация образующегося карбокатиона за счет электронных факторов. С учетом последнего обстоятельства способность соединений R—X вступать в S_N1-реакцию в случае одной и той же уходящей группы X соответствует ряду стабильности образующихся из них карбокатионов (см. 4.3).

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Перегрупировки карбокатионов

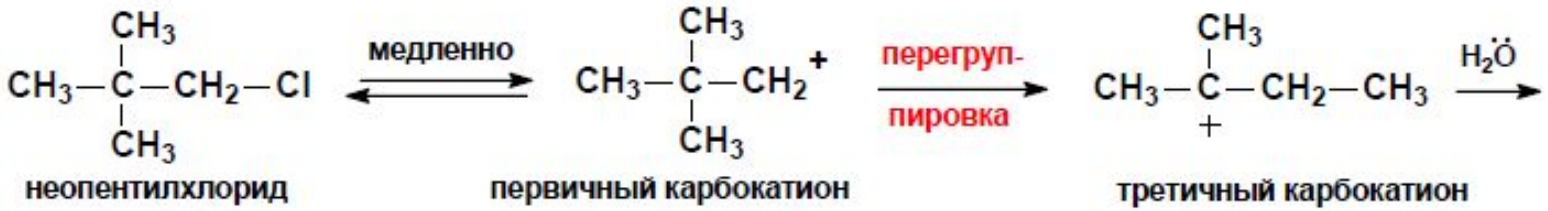


неопентилхлорид

неопентиловый спирт

не образуется

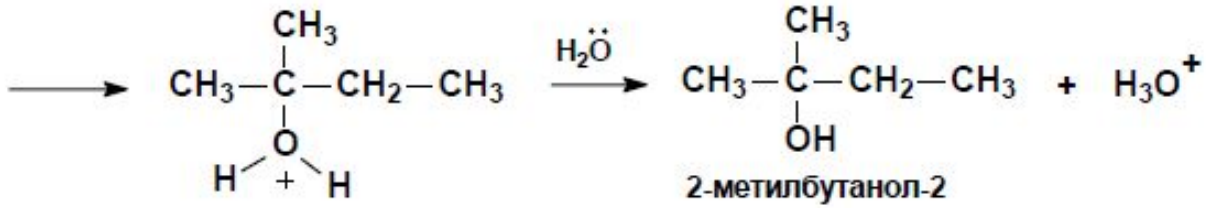
Схема механизма



неопентилхлорид

первичный карбокатион

третичный карбокатион



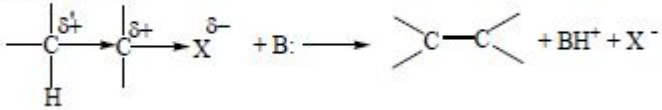
2-метилбутанол-2

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Реакция отщепления

Наличие слабого СН-кислотного центра в монофункциональных производных углеводородов типа H—C—C—X (где X — галоген, OH, NR_3^+ и т. п. группы) предопределяет возможность его атаки основанием. Поскольку каждый нуклеофил в то же время является и основанием, в субстратах, содержащих β-водородные атомы, с реакцией нуклеофильного замещения конкурирует реакция отщепления (элиминирования).

Схема реакции Е.



$$CH_3 - CH_2 - Br + NaOH \xrightarrow[\text{спирт}]{} CH_2{=}CH_2 + NaBr + H_2O$$

$$H - \overset{\delta+}{C}H_2 - \overset{\delta+}{C}H_2 - \overset{\delta-}{Br} + OH^- \longrightarrow \left[HO^-...H - CH_2 - CH_2...Br^{\delta-} \right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow H_2O + CH_2{=}CH_2 + Br^-$$

Реакция элиминирования заключается в отщеплении двух атомов или групп, входящих в состав одной молекулы.

Различают α-, β- и γ-элиминирование.

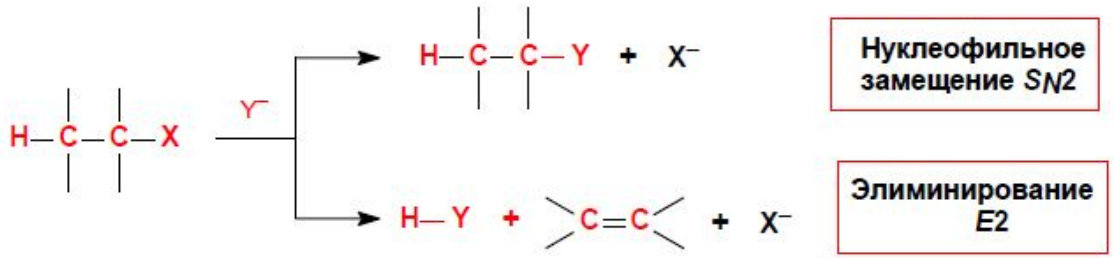
α-элиминирование — отщепление двух атомов или групп атомов происходит от одного и того же атома углерода.

β-элиминирование — отщепление двух атомов или групп атомов происходит от соседних атомов углерода.

β-элиминирование — наиболее распространенный тип элиминирования, протекающий в живых организмах и приводящий к образованию кратной связи.

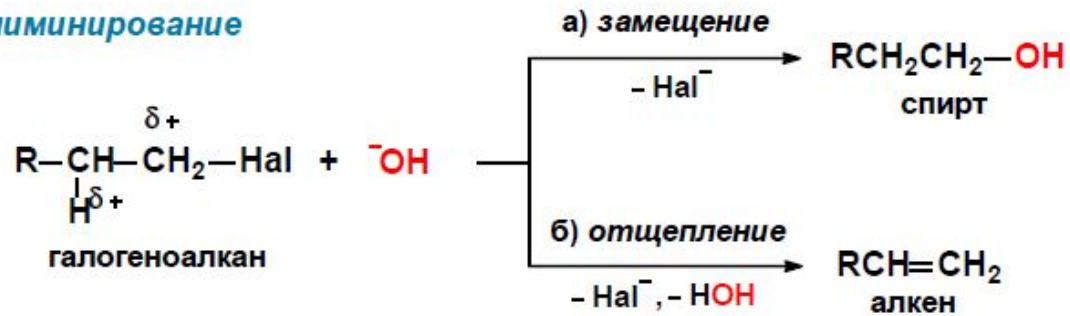
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

конкуренция реакций замещения и отщепления

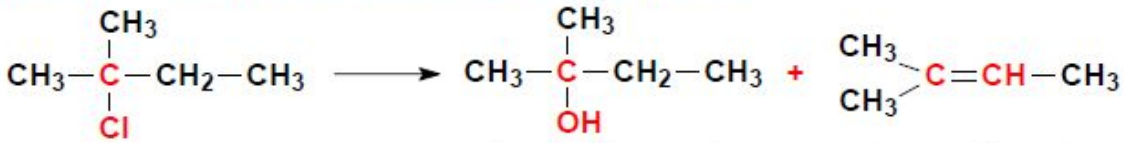


Реакции элиминирования (отщепления)

β-элиминирование



Пример — гидролиз 2-метил-2-хлоробутана



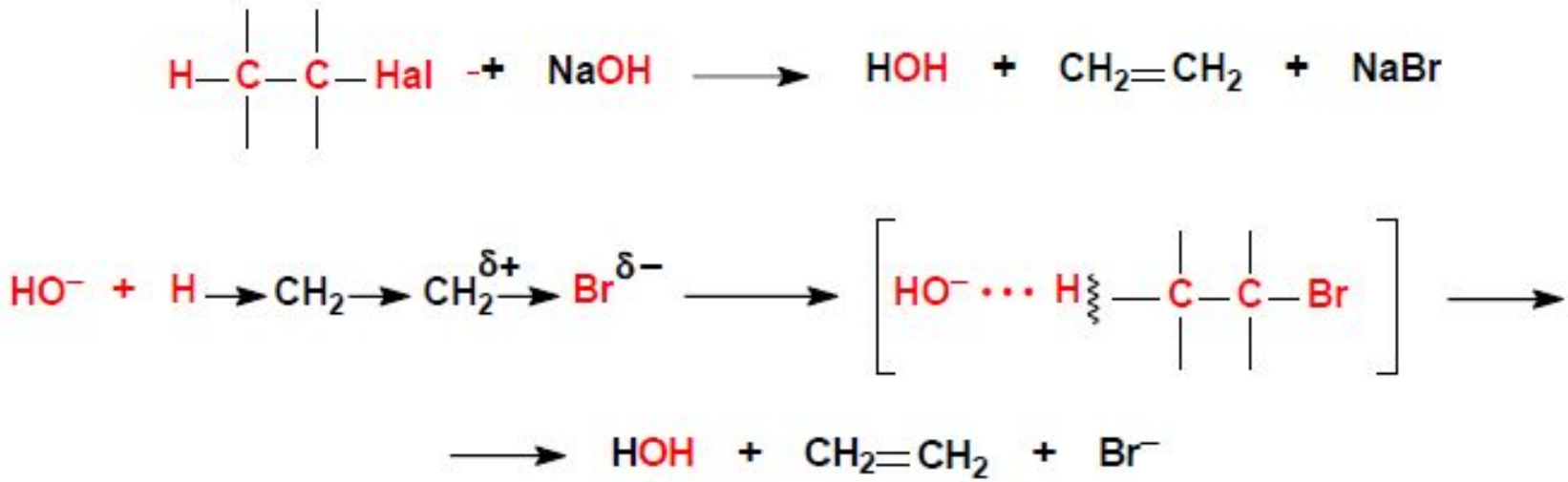
	2-метил-2-хлоробутан	2-метилбутанол-2	2-метилбутен-2
H_2O в диоксане		65%	35%
1%-й NaOH в H_2O		25%	75%

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Механизмы реакций элиминирования (*E*2 и *E*1)

Бимолекулярное отщепление (элиминирование) *E*2. С процессами S_N2-типа часто конкурирует реакция элиминирования *E*2. Протеканию реакции отщепления благоприятствуют повышенная температура и использование нуклеофилов, являющихся сильными основаниями. Такие нуклеофилы способны атаковать не только электронодефицитный атом углерода субстрата, связанный с электрофильным центром, но и СН-кислотный центр, находящийся у соседнего атома углерода, на котором за счет $-I$-эффекта гетероатома возникает частичный положительный заряд (слабый СН-кислотный центр). Примером *E*2-процесса служит образование этилена из этилбромида при действии концентрированной щелочью или спиртовым раствором алкоксида щелочного металла при нагревании.

Реакция элиминирования *E*2 становится преобладающей при взаимодействии вторичных, а тем более третичных алкилгалогенидов с нуклеофилами — сильными основаниями.



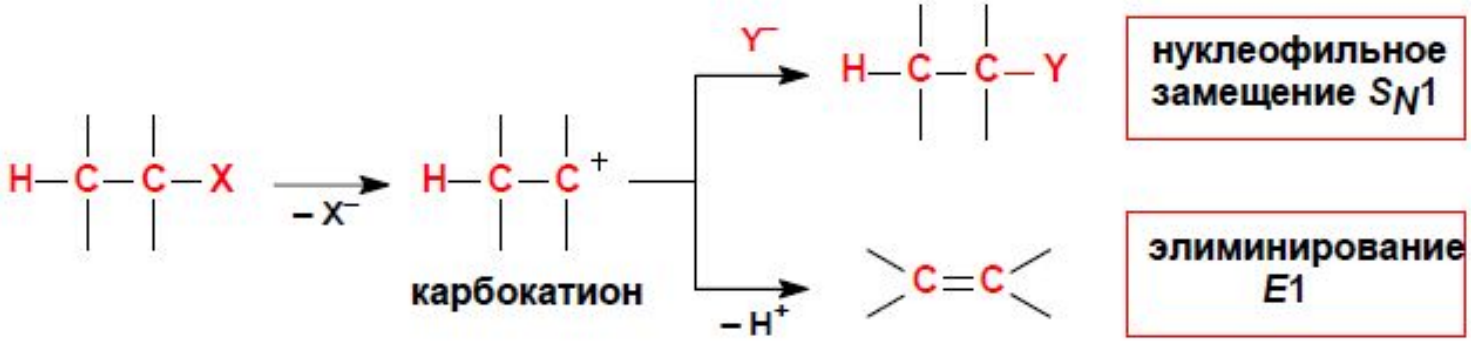
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Механизмы реакций элиминирования (*E*2 и *E*1)

Мономолекулярное отщепление (элиминирование) *E*1. Многим процессам S_N1-замещения обычно сопутствуют реакции элиминирования *E*1. Это обусловлено возможностью стабилизации возникающего промежуточного карбокатиона (сильной СН-кислоты) иным путем — элиминированием протона от соседнего атома углерода. Реакции элиминирования *E*1 обычно протекают при повышении температуры.

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

- Процессы S_N1 и $E1$ имеют общую стадию

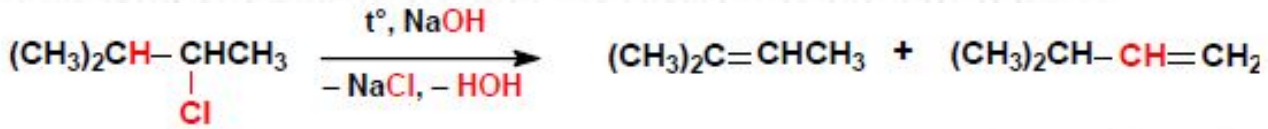


1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

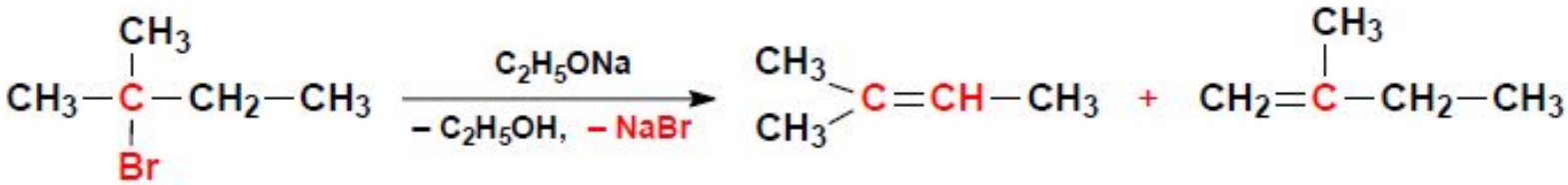
Конкуренция реакций нуклеофильного замещения и элиминирования

Правило Зайцева (1875)

В реакциях отщепления галогеноводорода от алкилгалогенида или воды от спирта наблюдается преимущественное отщепление протона от атома углерода, содержащего минимальное число атомов водорода, т. е. от *наименее гидрогенизированного атома углерода* (правило Зайцева).



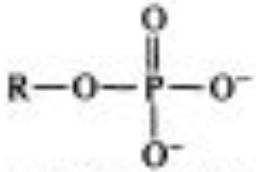
3-метил-2-хлоробутан 2-метилбутен-2 3-метилбутен-1



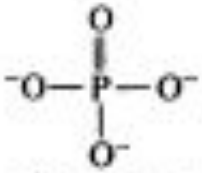
2-бромо-2-метилбутан 2-метилбутен-2, 70% 2-метилбутен-1, 30%

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

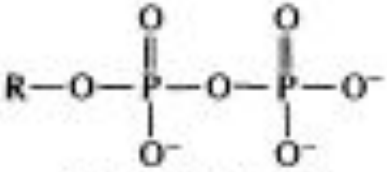
Замещение спиртовой группы в организме осуществляется, как правило, после ее превращения в эфиры фосфорной, дифосфорной (пирофосфорной) или трифосфорной кислот, поскольку анионы этих кислот являются весьма легко уходящими группами, что связано с высокой стабильностью фосфат-ионов (см. 5.1.1).



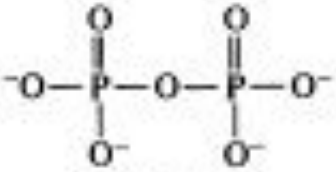
эфир фосфорной кислоты



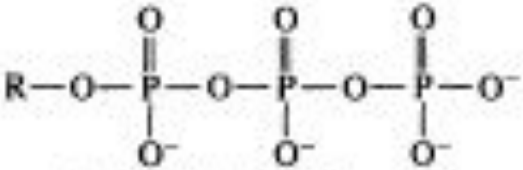
фосфат-ион (уходящая группа)



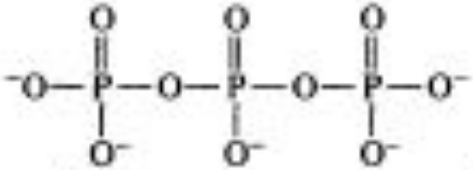
эфир дифосфорной (пирофосфорной) кислоты



дифосфат-ион (уходящая группа)



эфир трифосфорной кислоты



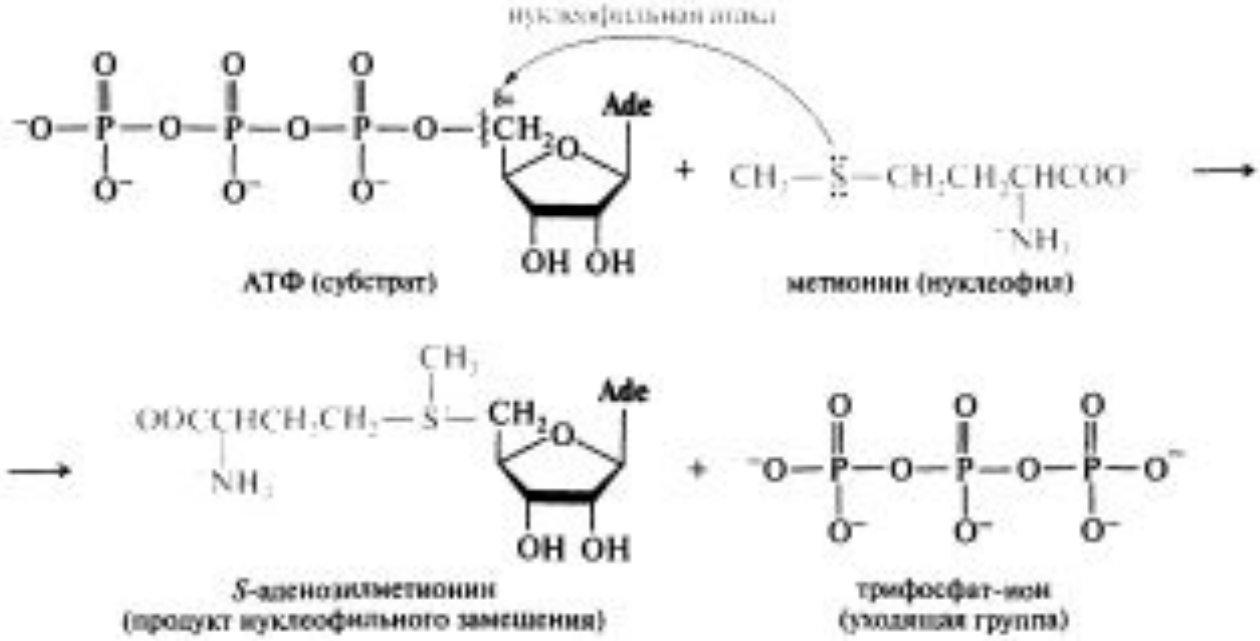
трифосфат-ион (уходящая группа)

Эфиры фосфорных кислот и фосфат-ионы приведены выше в ионизированной форме, т. е. в том состоянии, в котором они преимущественно существуют в физиологических условиях.

1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Примером замещения спиртовой группы (после ее превращения в трифосфатную группу) на сульфониевую может служить синтез *S*-аденозилметионина (SAM) из аминокислоты метионина (см. 12.1.1) и АТФ (см. 14.3).

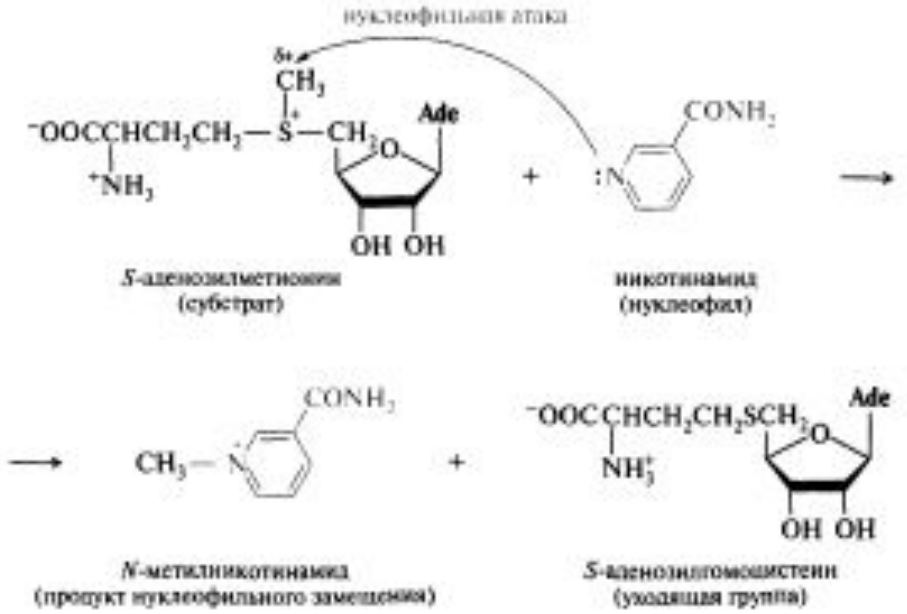
Синтез *S*-аденозилметионина



где **Ade** — остаток аденина, см. 14.1.

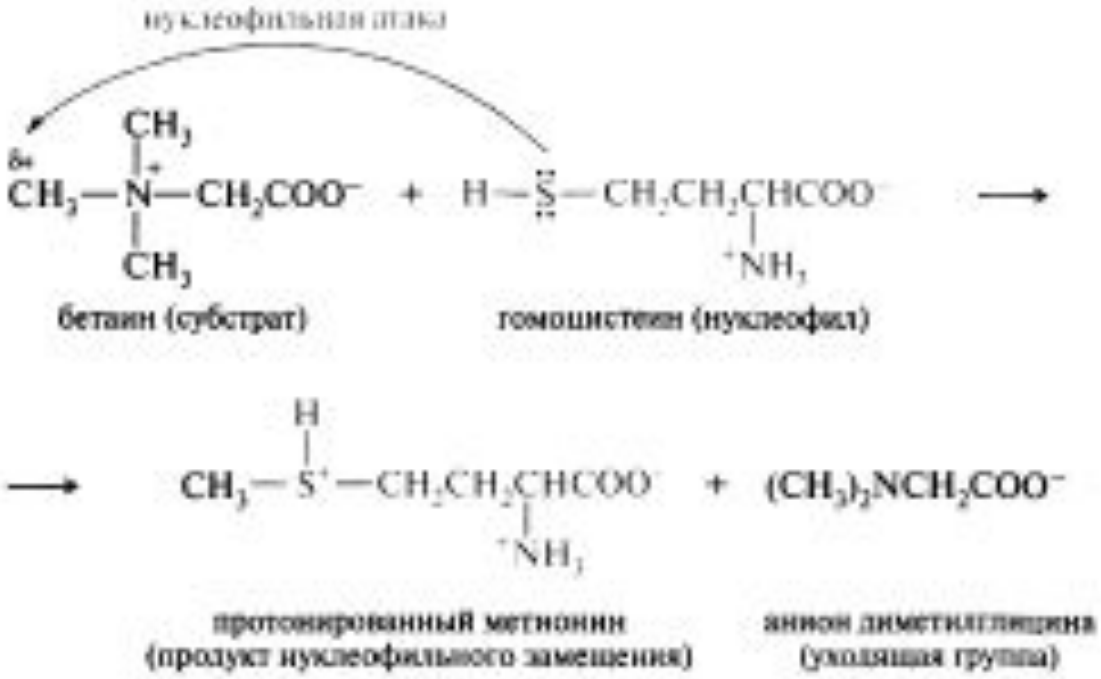
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Эти реакции имеют чрезвычайно важное биологическое значение. Так, биологическое метилирование часто осуществляется при помощи *S*-метилсульфониевых солей. Наиболее универсальным донором метильных групп в организме является уже упоминавшийся *S*-аденозилметионин (SAM). С его участием проходит метилирование аминов, например коламина, норадреналина (см. 10.3.5). В приведенном ниже примере с помощью *S*-аденозилметионина метилируется пиридиновый атом азота в никотинамиде.



1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

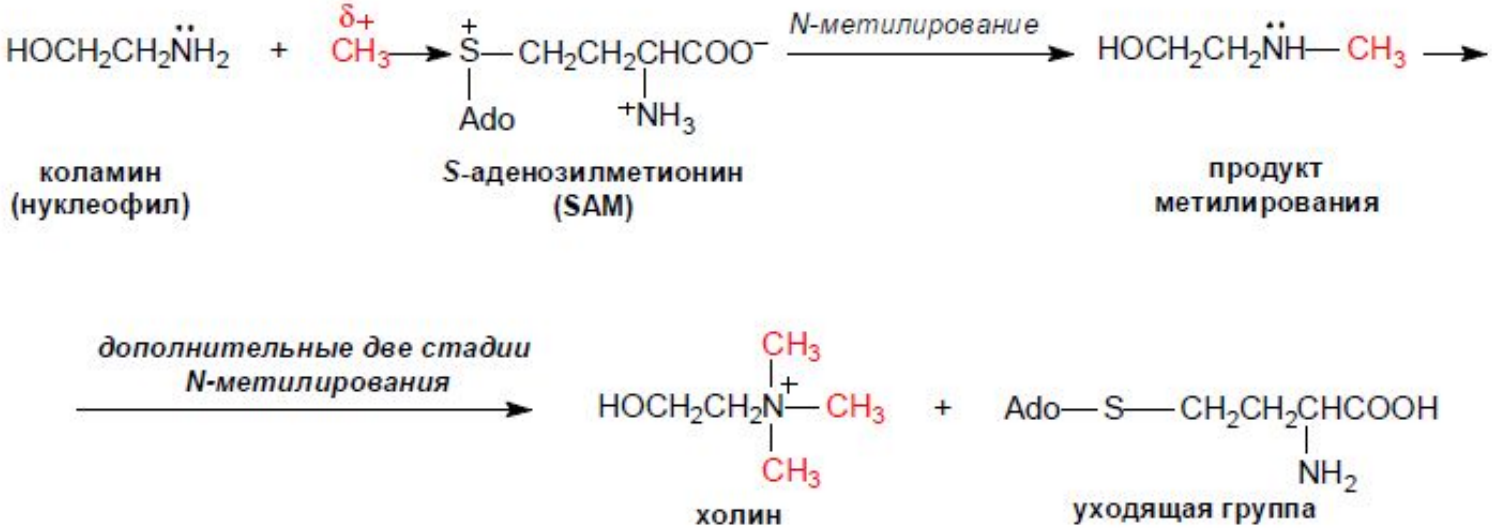
Один из путей биосинтеза аминокислоты метионина, в свою очередь, включает перенос метильной группы от четвертичного атома азота бетаина — продукта окисления холина (см. 10.3.5).



1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Алкилирование *S*-аденозилметионином биологического субстрата

нуклеофильная атака

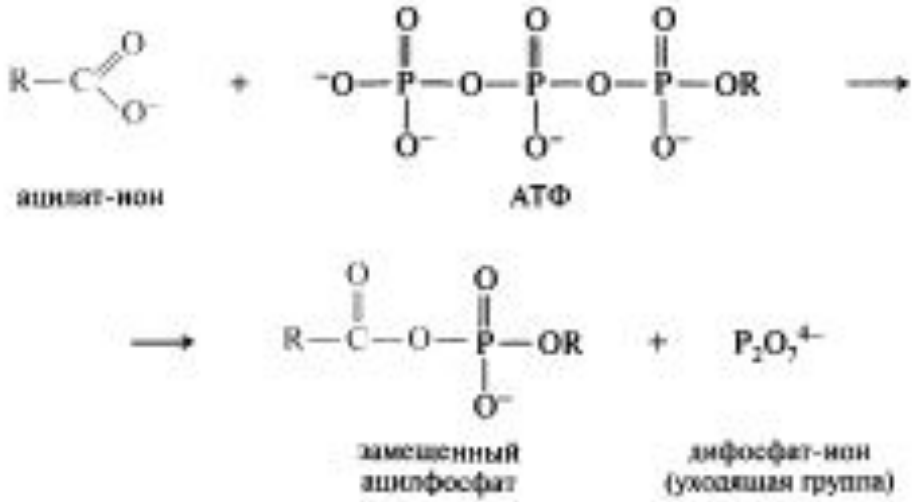


Ado — фрагмент аденозина;

нуклеофильное замещение серы на азот

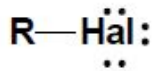
1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Примером нуклеофильной реакции с участием ацилат-иона in vivo может служить образование замещенных ацилфосфатов в результате расщепления связи P—O в нуклеотиде АТФ (см. 14.3) под действием ацилат-иона (нуклеофильное замещение у атома фосфора).



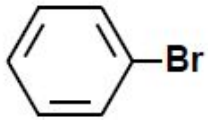
2. Галогенопроизводные

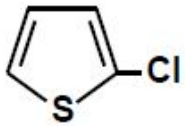
Моногалогенопроизводные *



R—F	R—Cl	R—Br	R—I
фториды	хлориды	бромиды	иодиды

CH_3CH_2Cl

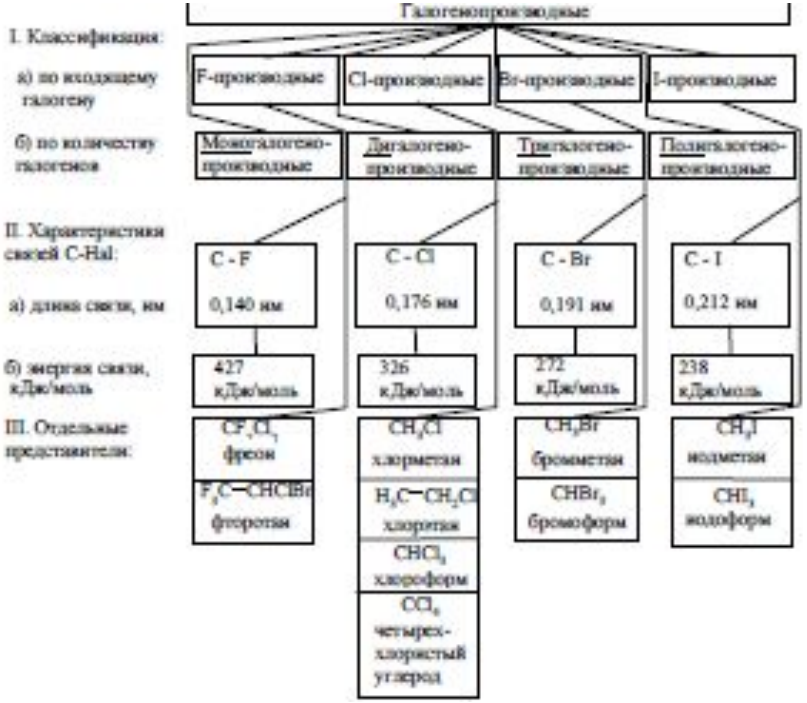




- Дипольный момент (μ) R–Hal ≈ 1.25–1.45 D (для сравнения μ R–H ≈ 0.4 D).
- Нерастворимость в воде.

Высокая полярность и поляризуемость связи углерод—галоген обусловливает возможность ее гетеролитического разрыва и высокую реакционную способность алкилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения (S_N) галогена. Поэтому галогенопроизводные широко используются в качестве субстратов в реакциях, ведущих к получению различных классов органических соединений.

2. Галогенопроизводные



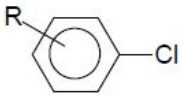
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Моногалогенопроизводные			
Хлорометан (метилхлорид)	CH_3Cl	–97	–24
Бромометан (метилбромид)	CH_3Br	–94	4
Иодометан (метилиодид)	CH_3I	–66	42,5
Хлороэтан (этилхлорид)	CH_3CH_2Cl	–139	13
Бромоэтан (этилбромид)	CH_3CH_2Br	–119	38
1-Хлоропропан (пропилхлорид)	$CH_3CH_2CH_2Cl$	–123	47
2-Хлоропропан (изопропилхлорид)	$CH_3CH(Cl)CH_3$	–117	36
Хлороэтилен (винилхлорид)	$CH_2{=}CHCl$	–154	–13
1-Хлоропропен-2 (аллилхлорид)	$CH_2{=}CHCH_2Cl$	–136	45
2-Хлоробутадиен-1,3 (хлоропрен)	$CH_2{=}C(Cl)CH{=}CH_2$	–130	59
Хлоробензол	C_6H_5Cl	–46	132
Бензилхлорид	$C_6H_5CH_2Cl$	–41	179
Дигалогенопроизводные			
Дихлорометан	CH_2Cl_2	–96,5	40
1,2-Дихлороэтан	$ClCH_2CH_2Cl$	–35	84
Тригалогенопроизводные			
Трихлорометан (хлороформ)	$CHCl_3$	–63,5	62
Трииодометан (иодоформ)	CHI_3	123	218
Трихлороэтилен	$CCl_2{=}CHCl$	–73	87
Тетра- и полигалогенопроизводные			
Тетрахлорометан	CCl_4	–23	76,5
Тетрахлороэтилен	$CCl_2{=}CCl_2$	–19	121
Тетрафторэтилен	$CF_2{=}CF_2$	–131	–76
2-Бромо-1,1,1-трифторо-2-хлороэтан (фторотан)	$CF_3CH(Cl)Br$		50

2. Галогенопроизводные

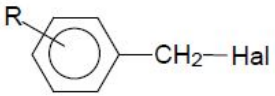
Медико-биологическое значение галогенопроизводных

- Введение галогена в алифатический углеводород сильно влияет на физиологическую активность (часто – наркотическое действие).
  - **Этилхлорид** CH_3CH_2Cl – местноанестезирующее средство.
  - **Хлороформ** $CHCl_3$ – средство для ингаляционного наркоза (невоспламеняемость, быстрое действие).
  - **Иодоформ** CHI_3 – антисептическое (обеззараживающее) средство.
  - **Фторотан** $CF_3CH(Cl)Br$ – эффективное средство для общего наркоза.
  - **Трихлороэтилен** $CCl_2{=}CHCl$ – мощное наркотическое средство (кратковременный наркоз).
  - **Тетрафтороэтилен** $CF_2{=}CF_2$ при полимеризации образует инертный полимер – **тефлон**, применяемый для изделий медицинской техники.
  - **Перфтороуглеводороды** (перфторан, «голубая кровь») C_nF_{2n+2}
    – продукты исчерпывающего фторирования улеводородов;
    – обладают спобностью растворять и переносить кислород по кровяному руслу (кровезаменитель).

- Введение галогена в ароматическое ядро и боковую цепь.

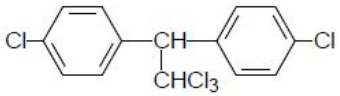


увеличение токсичности

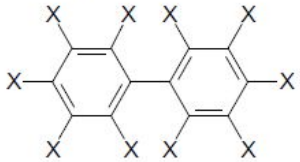


слезоточивые свойства (лакриматоры)

Полигалогенопроизводные
– инсектициды (химические средства для уничтожения насекомых – вредителей сельского хозяйства)



ДДТ

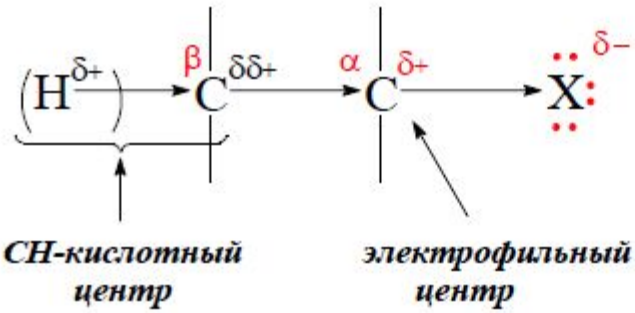


«арохлоры» (X = Cl, Br)
присутствуют в промышленных отходах, представляют экологическую опасность, т.к. способны накапливаться в живых организмах

2. Галогенопроизводные

Основы реакционной способности моногалогенопроизводных

- Один из наиболее важных в синтетическом отношении классов органических соединений



- Наличие электрофильного центра

- Наличие слабого СН-кислотного центра

2. Галогенопроизводные

Реакции нуклеофильного замещения у sp^3-гибридизованного атома углерода

C–I > C–Br > C–Cl > C–F

- Входящая группа может быть анионным нуклеофилом (Nu^- – HO^-, RO^-, HS^-, RS^-) или входить в состав нейтральной молекулы в качестве гетероатома с неподеленной парой электронов (Nu: – H_2O, NH_3, R_3N, R_2S).

2. Галогенопроизводные

Примеры реакций нуклеофильного замещения

Кислородсодержащие нуклеофилы

$$R{-}Cl + NaOH \xrightarrow{H_2O} R{-}OH + NaCl$$

спирты

$$R{-}X + R'ONa \xrightarrow{R'OH} R{-}OR' + NaX$$

простые эфиры

Серосодержащие нуклеофилы

$$R{-}Br + NaSH \longrightarrow R{-}SH + NaBr$$

тиолы

Азотсодержащие нуклеофилы

$$R{-}Br + 2\,NH_3 \longrightarrow R{-}NH_2 + NH_4Br$$

первичный амин

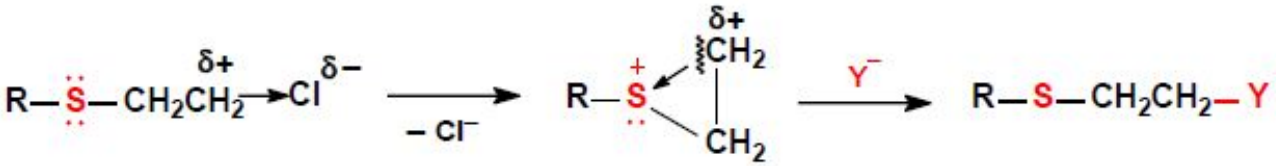
Галогенсодержащие нуклеофилы

$$R{-}X + Hal^- \rightleftharpoons R{-}Hal + X^-$$

2. Галогенопроизводные

Нуклеофильное замещение с участием соседних групп

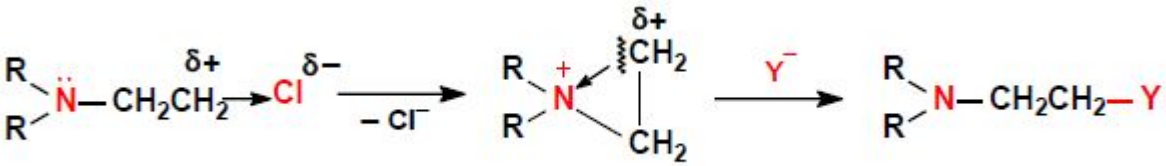
Замещение в β-хлорэтилсульфидах



$Cl—CH_2—CH_2—S—CH_2—CH_2—Cl$

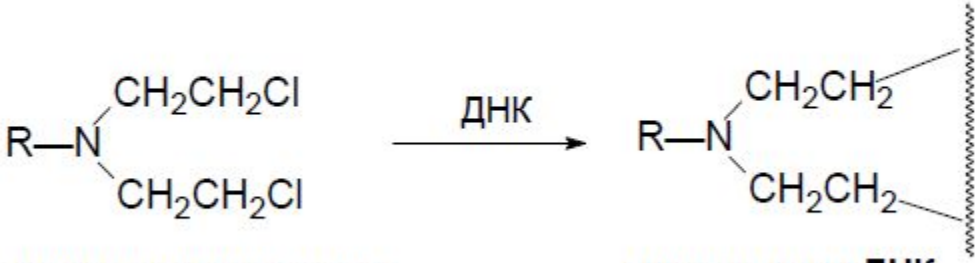
β,β'-дихлородиэтилсульфид
(иприт, горчичный газ)

Кожно-нарывное действие



2. Галогенопроизводные

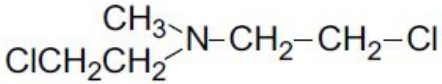
Алкилирование как химическая основа физиологического действия некоторых противоопухолевых средств



алкилирующий агент- производное азотистого иприта

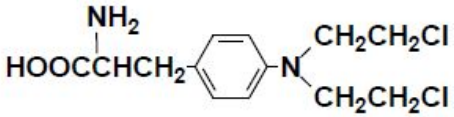
сшитые цепи ДНК

Алкилирующие противоопухолевые средства

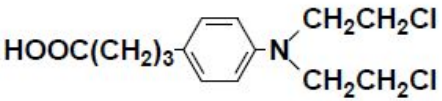


эмбихин

Первое лекарственное вещество из класса алкилирующих агентов



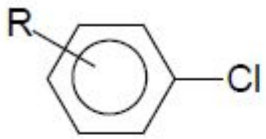
L-сарколизин

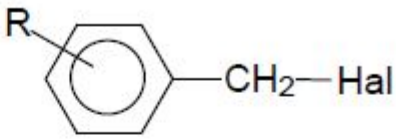


хлорбутин

2. Галогенопроизводные

- Введение галогена в ароматическое ядро и боковую цепь.



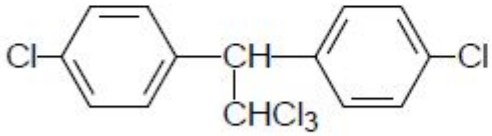


увеличение токсичности

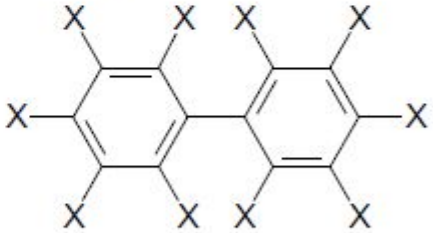
слезоточивые свойства (лакриматоры)

Полигалогенопроизводные

– инсектициды (химические средства для уничтожения насекомых – вредителей сельского хозяйства)



ДДТ

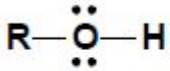


«арохлоры» (X = Cl, Br)

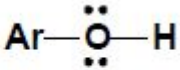
присутствуют в промышленных отходах, представляют экологическую опасность, т.к. способны накапливаться в живых организмах

3. Спирты, фенолы

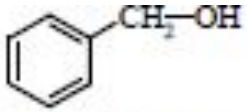
Производные алифатических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода замещены на гидроксильную группу, называют спиртами; аналогичные производные моноядерных ароматических углеводородов называют фенолами,



спирты



фенолы



Бензиловый спирт (группа OH в боковой цепи)

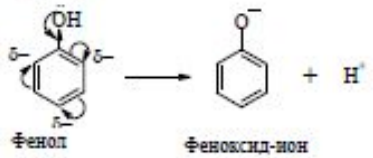
- **Спиртовая группа — одна из наиболее распространенных функциональных групп.**

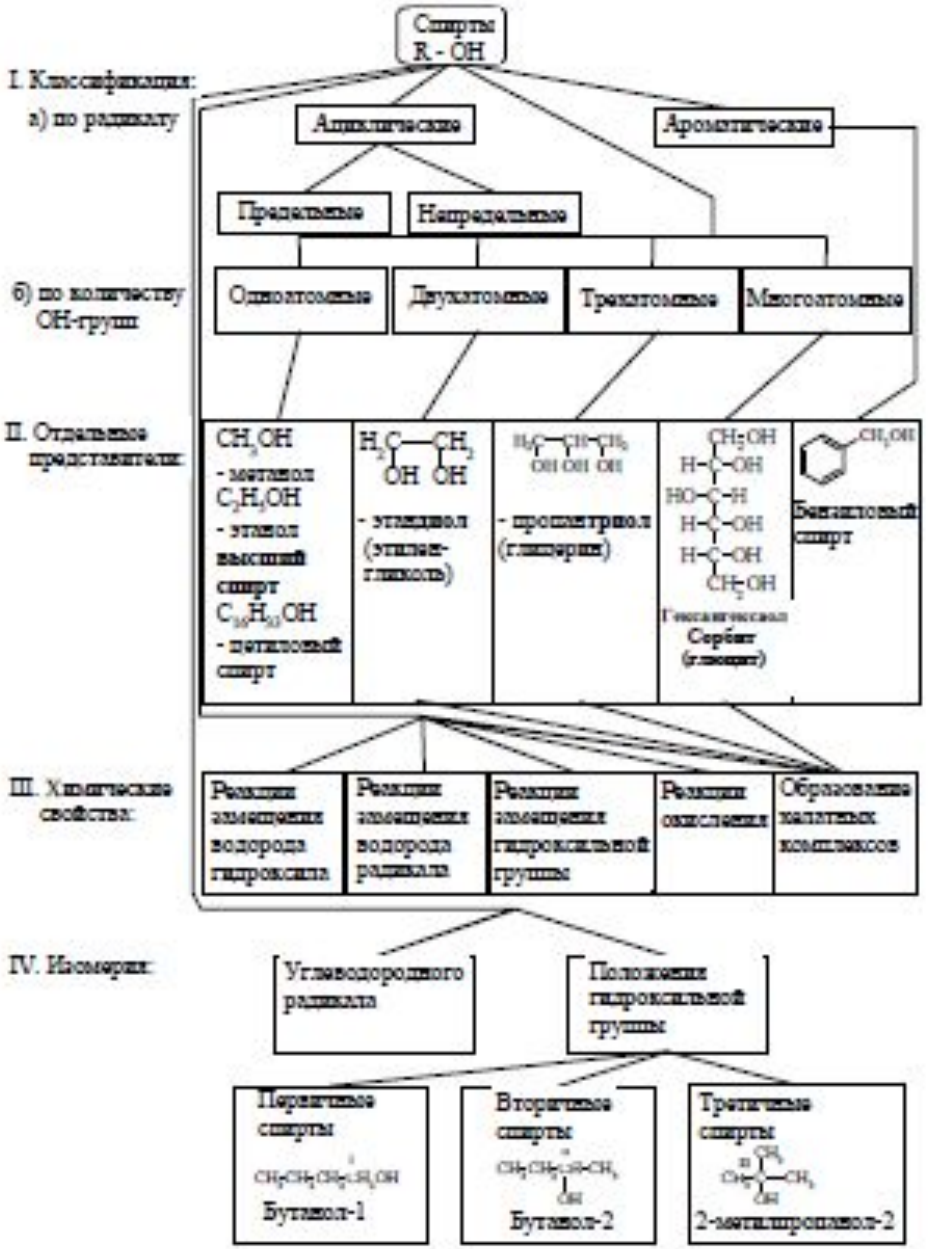
3. Спирты, фенолы

Группа ОН ведет себя по-разному в зависимости от радикала, с которым связана:

ОН: -I - эффект $\overset{\delta+}{C}H_3 \rightarrow \overset{\delta+}{C}H_2 \rightarrow \overset{\delta-}{O} \leftarrow H$

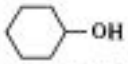
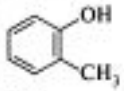
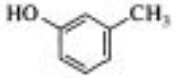
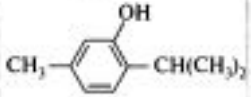
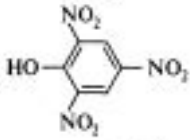
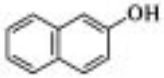
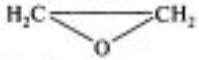
ОН: +М - эффект





3. Спирты, фенолы

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Насыщенные одноатомные спирты			
Метанол	CH_3OH	−94	64,5
Этанол	CH_3CH_2OH	−115	78
Пропанол-1 (*н*-пропиловый)	$CH_3CH_2CH_2OH$	−127	97
Пропанол-2 (изопропиловый)	$CH_3CH(OH)CH_3$	−89,5	82,5
Бутанол-1 (*н*-бутиловый)	$CH_3(CH_2)_2CH_2OH$	−80	118
2-Метилпропанол-1 (изобутиловый)	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108
Бутанол-2 (*втор*-бутиловый)	$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$	−114	99,5
2-Метилпропанол-2 (*трет*-бутиловый)	$(CH_3)_3COH$	25,5	83
н-Пентиловый (амиловый)	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	−78,5	138
Цетиловый	$CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$	49	178*

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Циклогексанол		24	161,5
Бензиловый	$C_6H_5CH_2OH$	−15	205
Ненасыщенные одноатомные спирты			
Аллиловый	$CH_2{=}CHCH_2OH$	−129	97
Коричный	$C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$	33	257,5
Пропаргиловый	$HC{\equiv}CCH_2OH$	−48	115
Одноатомные фенолы			
Фенол	C_6H_5OH	41	182
2-Метилфенол (*о*-крезол)		31	191
3-Метилфенол (*м*-крезол)		11	201
4-Метилфенол (*п*-крезол)		32	202
Тимол		51	232
2,4,6-Тринитрофенол (пикриновая кислота)		122	195**
β-Нафтол		122	295
Простые эфиры			
Диэтиловый	$C_2H_5OC_2H_5$	−116	36
Фенилэтиловый (фенетол)	$C_6H_5OC_2H_5$	−29,5	172
Этиленоксид (эпоксиэтан)		−112	11
Тетрагидрофуран		−108	65
Бутилвиниловый	$CH_2{=}CHOC_4H_9$	−113	94

* При давлении 12 мм рт. ст.
** При давлении 2 мм рт. ст.

3. Спирты, фенолы

Классификация спиртов

по числу гидроксильных групп –

Одноатомные спирты

C_2H_5-OH $CH_2=CH-CH_2-OH$ $(C_6H_5)_3C-OH$

этанол

Многоатомные спирты

$CH_2(OH)-CH_2(OH)$ $CH_2(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$

в зависимости от строения радикала –

Первичный спирт

$CH_3CH(CH_3)CH_2OH$

Вторичный спирт

$CH_3CH_2CH(OH)CH_3$

Третичный спирт

$(CH_3)_3COH$

3. Спирты, фенолы

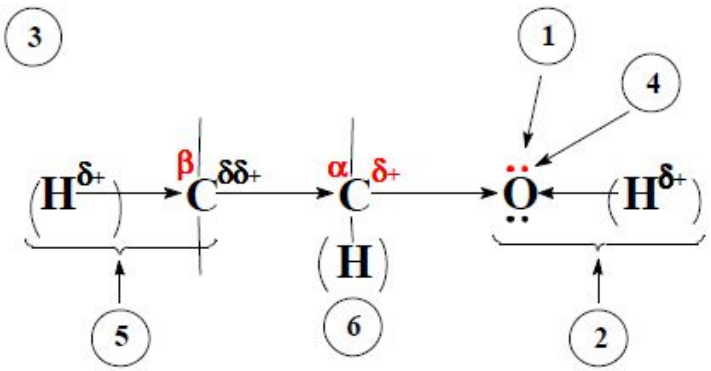
Физические свойства

- За счет межмолекулярных водородных связей спирты ассоциированы и гидратированы в водных растворах; низшие спирты (метанол, этанол, пропанолы) хорошо растворимы в воде.

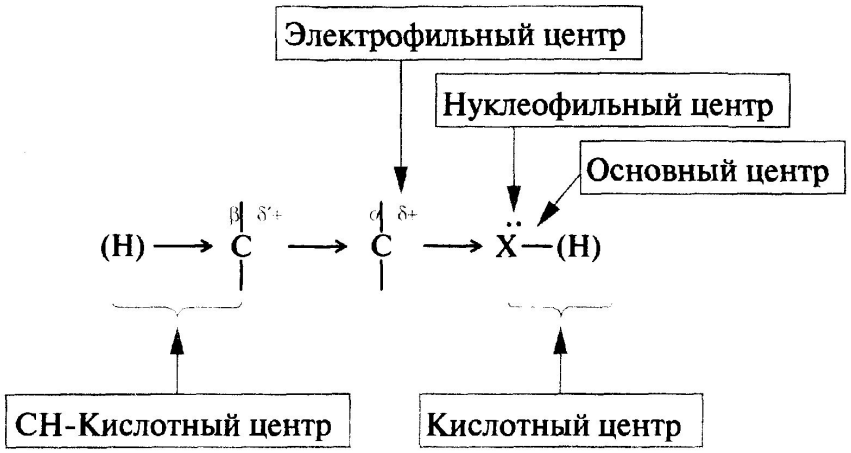
- Т. кип. этанола C_2H_5OH (78,3°С) значительно выше, чем у имеющего одинаковую с ним молекулярную массу диметилового эфира CH_3OCH_3 (–24°С), не ассоциированного за счет водородных связей.

3. Спирты, фенолы

Основы реакционной способности спиртов



1. Основные свойства
2. Кислотные свойства.
3. Субстраты в S_N реакциях
4. Реагенты в S_N реакциях
5. Реакции элиминирования (*E*)
6. Атом H,



3. Спирты, фенолы

Кислотно-основные свойства спиртов *

Спирты как слабые ОН-кислоты

-
- Электроноакцепторные заместители в органическом радикале

	$(CH_3)_3COH$	CH_3CH_2OH	CH_3OH	CCl_3CH_2OH	$(CF_3)_3COH$	CH_3COOH
pK_a	18.0	16.0	15.5	12	6.5	4.76

$$\underset{\text{спирт}}{R{-}OH} + NaOH \not\longrightarrow \underset{\text{алкоголят (алкоксид) натрия}}{R{-}ONa} + H_2O$$

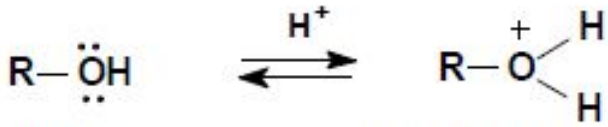
$$2\,C_2H_5OH + 2\,Na \longrightarrow \underset{\text{этоксид натрия}}{2\,C_2H_5ONa} + H_2$$

	C_2H_5OH	$HOCH_2CH_2OH$	$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$
pK_a	16.0	14.8	13.5

3. Спирты, фенолы

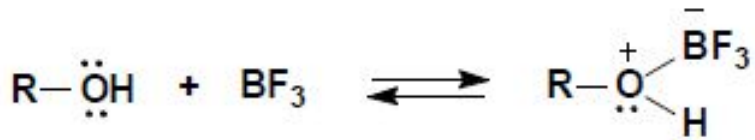
Спирты как n-основания

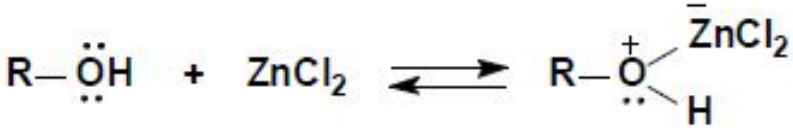
– при действии сильных минеральных кислот



спирт ион алкилоксония

– при взаимодействии с кислотами Льюиса





❖ Таким образом спирты, проявляя слабые кислотные и слабые основные свойства, являются

3. Спирты, фенолы

Спирты как реагенты–нуклеофилы в реакциях нуклеофильного замещения

О-Алкилирование

– синтез

$$CH_3OH + (CH_3)_3C{-}Br \longrightarrow (CH_3)_3C{-}OCH_3 + HBr$$

метанол

О-Ацилирование

- Реакции с карбоновыми кислотами и их производными

$$CH_3OH + C_6H_5COOH \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} C_6H_5C(=O)OCH_3 + H_2O$$

бензойная кислота метилбензоат

$$(CH_3)_2CHOH + (CH_3)_2CHC(=O)Cl \rightleftharpoons$$

изопропанол изобутирилхлорид

3. Спирты, фенолы

Реакции с участием электрофильного центра (реакции нуклеофильного замещения)

- **Связь С—О в спиртах**

$$\underset{\text{спирт}}{R{-}OH} \longrightarrow \underset{\text{алкилгалогенид}}{R{-}Hal}$$

- **Типичный пример S_N-реакции –**

$$\underset{\text{алкилгалогенид}}{R{-}Hal} \longrightarrow \underset{\text{спирт}}{R{-}OH}$$

$$R{-}Cl + NaOH \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{спирты}}{R{-}OH} + NaCl$$

3. Спирты, фенолы

Синтез алкилгалогенидов из спиртов

– взаимодействие спиртов с галогеноводородами или их концентрированными водными растворами

$$R{-}OH + HCl \xrightarrow{H^+} R{-}Cl + H_2O$$

$$R{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}H \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R{-}\overset{+}{O}\begin{matrix} H \\ H \end{matrix}$$

$$Cl^- + R{-}\overset{+}{O}\begin{matrix} H \\ H \end{matrix} \longrightarrow R{-}Cl + H_2O$$

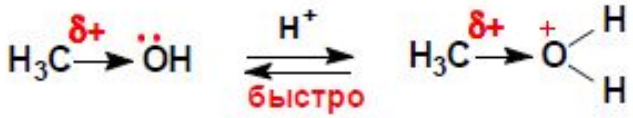
- HO^- – плохая уходящая группа;
- H_2O – хорошая уходящая группа;

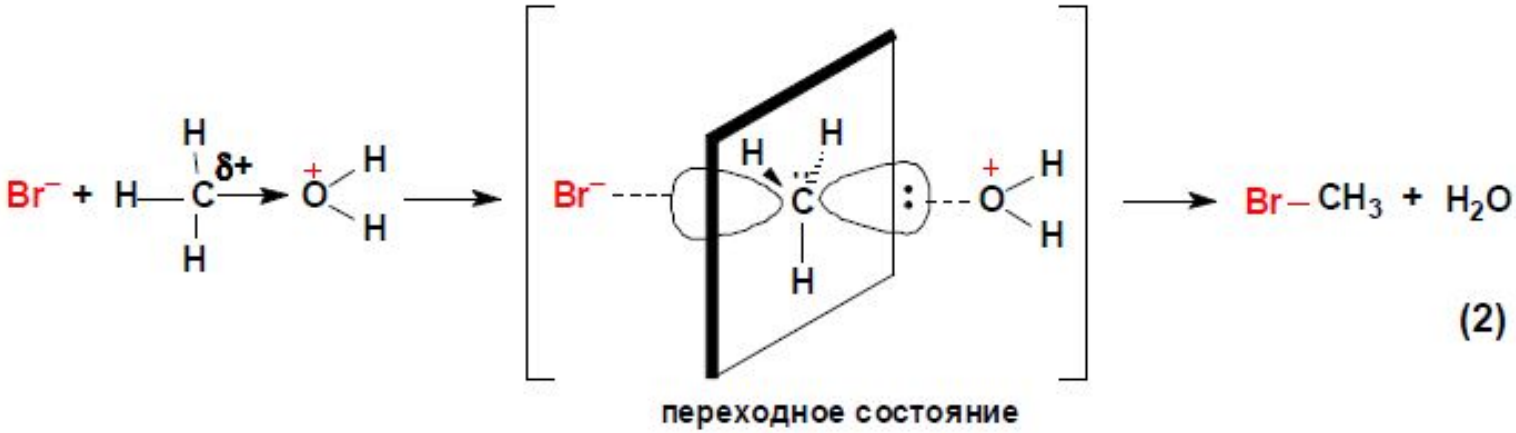
Схемы механизма реакций спиртов с HHal (S_N1 и S_N2)

при любом механизме первая стадия –

Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2

$$CH_3OH + HBr \xrightarrow{H^+} CH_3Br + H_2O$$





3. Спирты, фенолы

Примеры S_N2 реакций спиртов

$$CH_3CH_2CH_2OH + HBr \xrightarrow{H_2SO_4,\ \text{кипячение}} CH_3CH_2CH_2Br + H_2O$$

пропанол-1 (конц.) 1-бромопропан, 80%

$$CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH + HBr \xrightarrow{100\ ^oC} CH_3(CH_2)_{10}CH_2Br + H_2O$$

додециловый спирт (газ) додецилбромид, 99%

$$CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH + HCl \xrightarrow[160\ ^oC,\ 12\ \text{час}]{ZnCl_2} CH_3(CH_2)_{10}CH_2Cl + H_2O$$

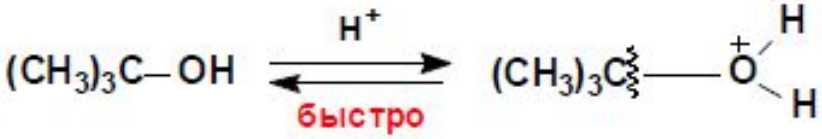
додециловый спирт додецилхлорид, 80%

3. Спирты, фенолы

Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1

$$(CH_3)_3COH + HBr \longrightarrow (CH_3)_3CBr + H_2O$$

трет-бутиловый спирт → *трет*-бутил-бромид



(1)

(2)

карбокатион

(3)

3. Спирты, фенолы

Примеры S_N1 реакций спиртов

$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}OH + HCl \xrightarrow{H^+(H_2SO_4)} CH_2{=}CH{-}CH_2{-}Cl + H_2O$$

аллиловый спирт — аллилхлорид

$$(CH_3)_2CHOH + HBr \xrightarrow{\text{кипячение}} (CH_3)_2CHBr + H_2O$$

пропанол-2 — HBr (конц.) — 2-бромопропан, 80%

Перегрупировки карбокатионов

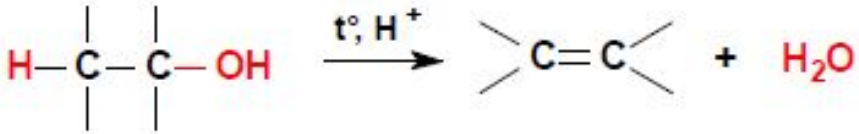
$$CH_3{-}\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}{-}CH_2{-}OH + HBr \xrightarrow[-H_2O]{\text{нагревание}}$$

неопентиловый спирт

3. Спирты, фенолы

Реакции с участием СН-кислотного центра (реакции элиминирования)

Дегидратация спиртов *



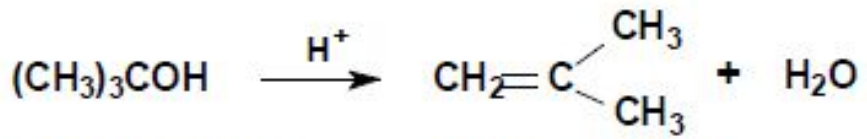
- Реакции отщепления (элиминирования) могут протекать как по мономолекулярному *E*1, так и по бимолекулярному *E*2 механизму.

–

- По механизму *E*1 протекает отщепление воды от третичных спиртов в сильнокислой среде (например в присутствии H_2SO_4 или H_3PO_4).

3. Спирты, фенолы

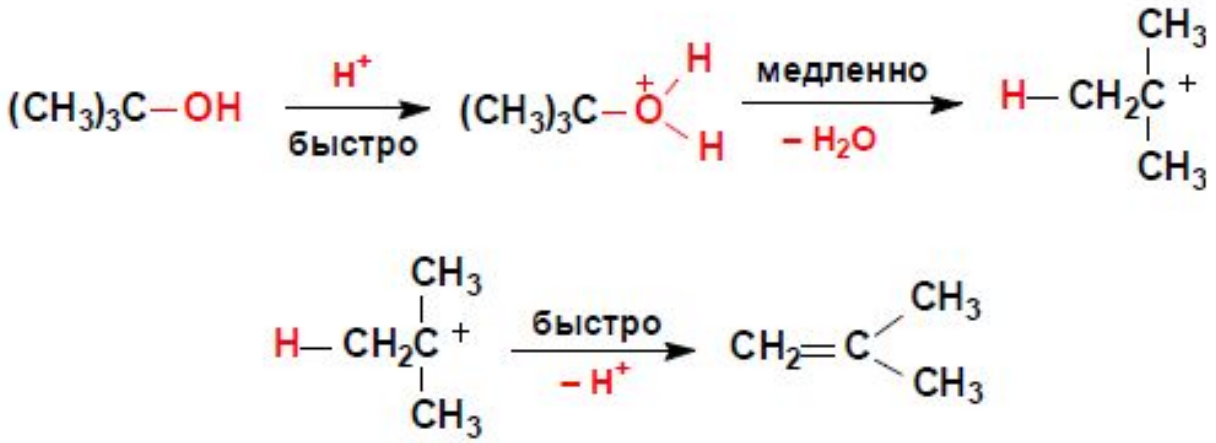
Мономолекулярное элиминирование E1



трет-бутиловый спирт

2-метилпропен (изобутилен)

схема механизма



3. Спирты, фенолы

Бимолекулярное элиминирование E2

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4\ (конц.),\ 175\ ^oC} CH_2{=}CH_2 + H_2O$$

- побочные продукты –

Соблюдение правила Зайцева

- В реакциях отщепления воды от спирта наблюдается

$$CH_3CH_2\overset{H}{\overset{|}{C}}H-\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow{50\%\ H_2SO_4,\ 100\ ^oC} CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 + H_2O$$

пентанол-2 пентен-2, 80%

3. Спирты, фенолы

Окисление спиртов

- Более мягкие условия окисления по сравнению с

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow{H_2Cr_2O_7} CH_3-C(=O)H \xrightarrow{H_2Cr_2O_7} CH_3COOH$$

этиловый спирт — уксусный альдегид — уксусная кислота

- При окислении первичных спиртов нужно

❖ *Дегидрирование* – особый случай окисления;

$$R-CH_2OH \xrightarrow{\text{катализатор}} R-C(=O)H + H_2$$

первичный спирт — альдегид

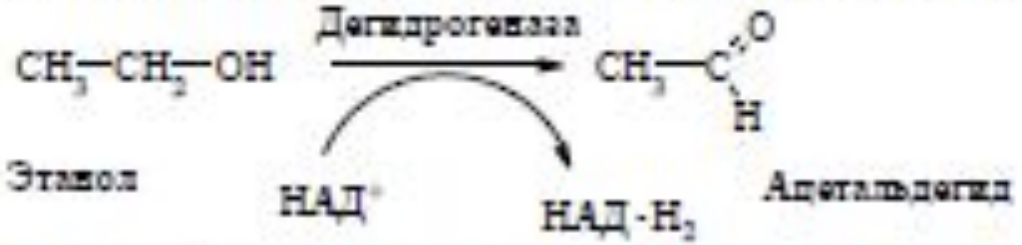
$$R_2CH-OH \xrightarrow{\text{катализатор}} R_2C=O + H_2$$

вторичный спирт — кетон

Катализаторы – металлическая медь или смесь оксидов меди и хрома (330–350 °С).

3. Спирты, фенолы

Окисление спиртов в организме осуществляется при участии ферментов дегидрогеназ и системой НАД (никотинамидадениндинуклеотид) путем отнятия водорода (**дегидрирования**). При этом спирт окисляется до альдегида, а НАД восстанавливается, превращаясь в НАД·H_2 (НАД·H + H^+):

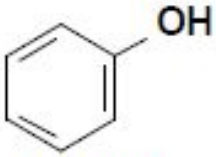


Возможно дальнейшее окисление ацетальдегида до ацетилкофермента А и превращение его в цикле Кребса до CO_2 и H_2O с образованием 12 молекул АТФ.

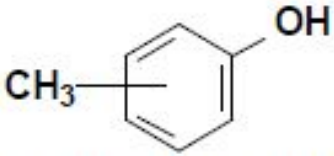
3. Спирты, фенолы

Фенолы и их производные

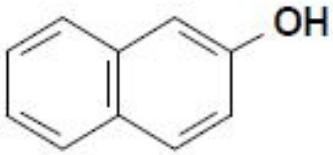
– *одноатомные фенолы*



фенол
(карболовая кислота)



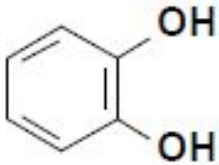
о-, *м*-, *п*-крезолы
("трикрезол")

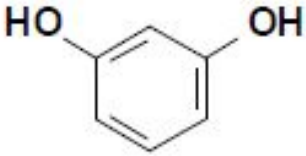


β-нафтол

антисептики (бактерицидное действие)

– *многоатомные фенолы*

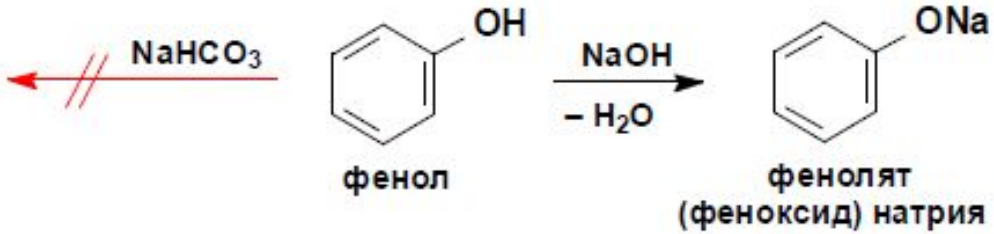




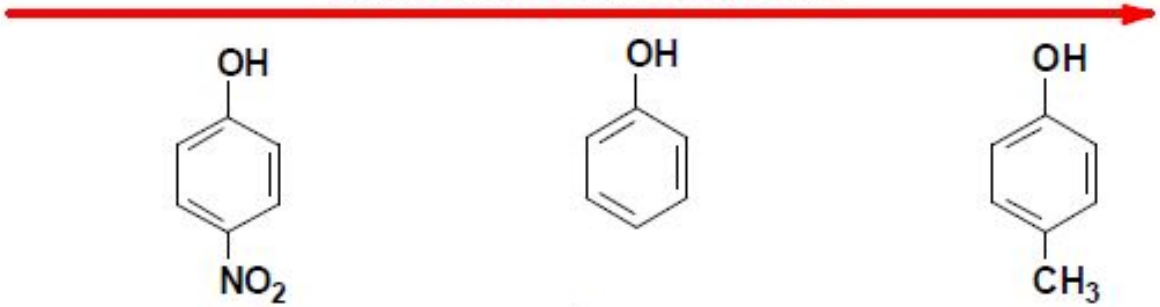
3. Спирты, фенолы

Кислотные свойства фенолов

- Фенолы по сравнению со спиртами более сильные кислоты.



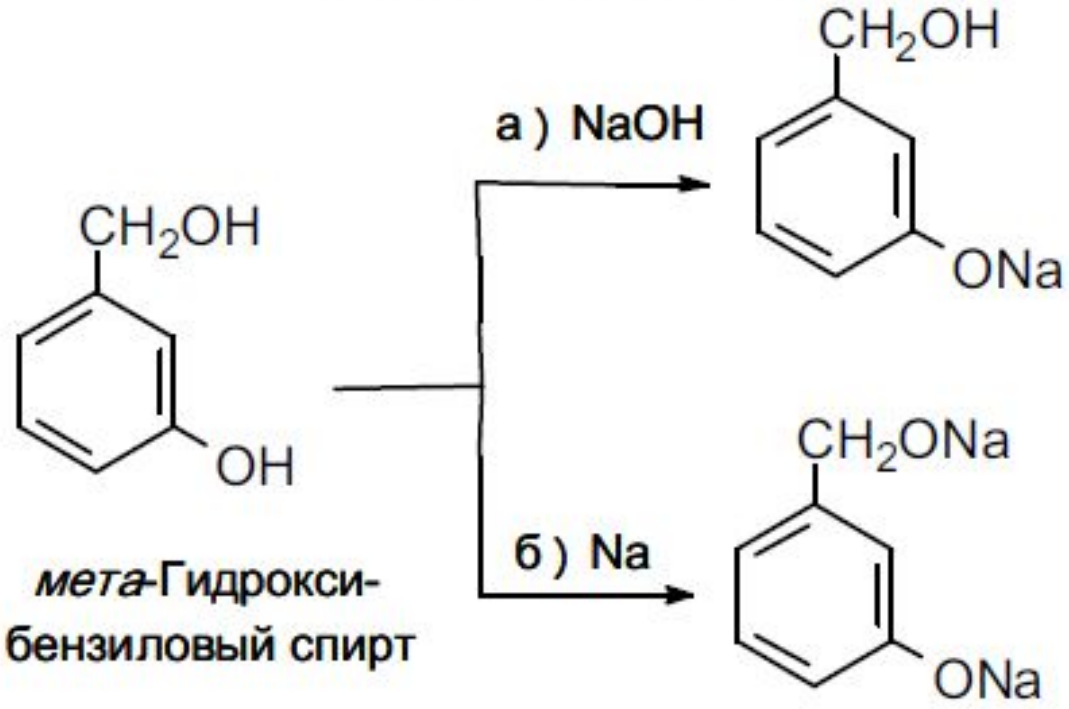
Уменьшение кислотности



	п-нитрофенол	фенол	*п*-крезол
p*K*a	7,1	10,0	10,2

3. Спирты, фенолы

Сравнение реакционной способности ОН-группы в спиртах и фенолах



мета-Гидрокси-бензиловый спирт

3. Спирты, фенолы

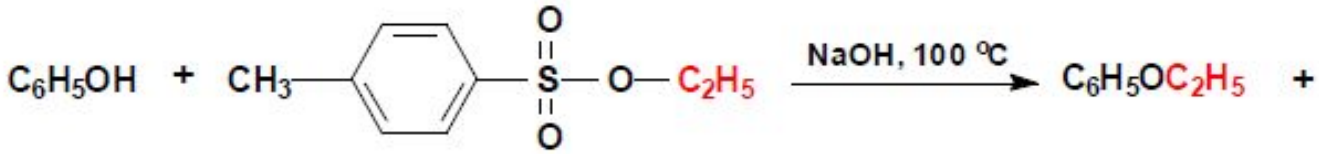
Реакции с участием нуклеофильного центра

- **Фенолы –**

О-Алкилирование

$$C_6H_5OH + CH_3CH_2Br \xrightarrow{NaOH} C_6H_5OC_2H_5 + NaBr$$

фенол — фенилэтиловый эфир



О-Ацилирование

- **Осуществляется под действием активных ацилирующих агентов –**

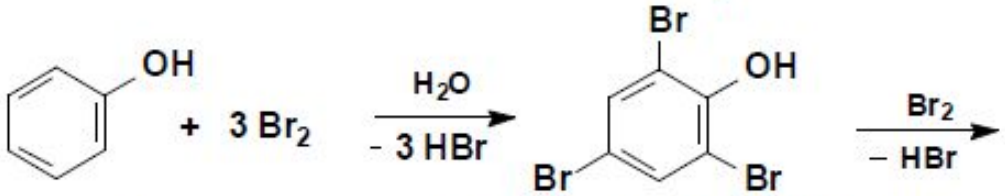
$$C_6H_5OH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{H_2SO_4,\ 90\ ^\circ C}$$

фенол

3. Спирты, фенолы

Реакции электрофильного замещения

Галогенирование

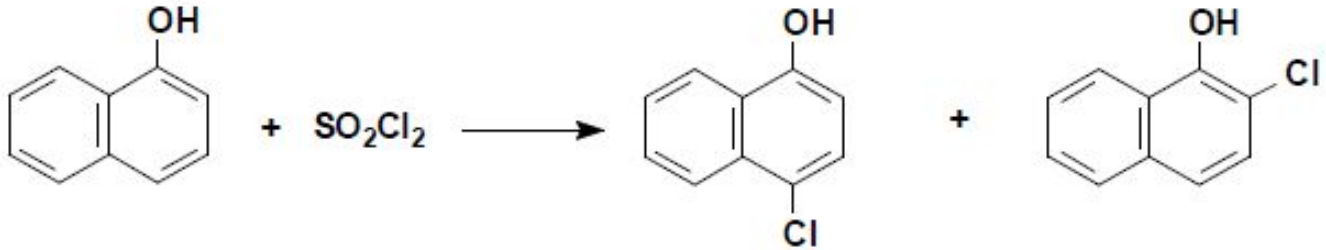


фенол

2,4,6-трибромофенол, 100%
(осадок белого цвета)

2,4,4,6-тетрабромо-
циклогексадиен-2,5-он
("тетрабромфенол")
осадок белого цвета

- **Обнаружение фенола**



нафтол-1

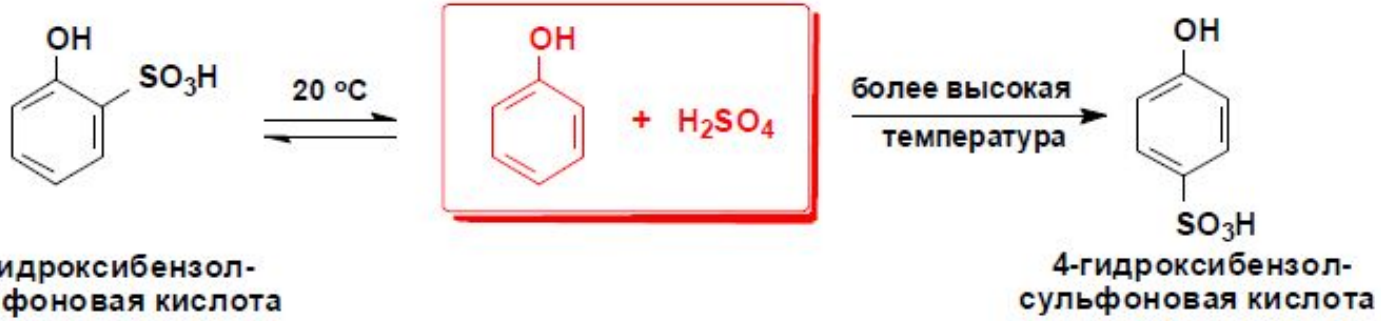
сульфурил-
хлорид

4-хлоронафтол-1
(основной продукт)

2-хлоронафтол-1

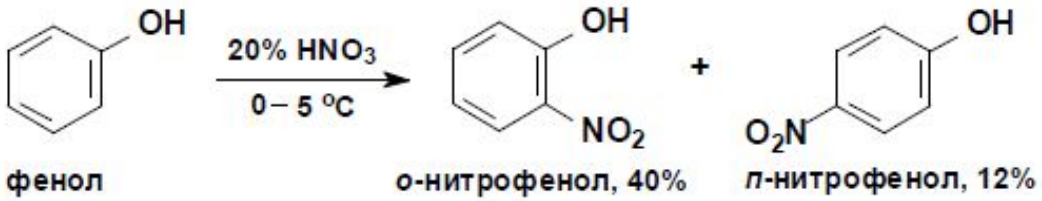
3. Спирты, фенолы

Сульфирование



Нитрование

- **Осложняется**



3. Спирты, фенолы

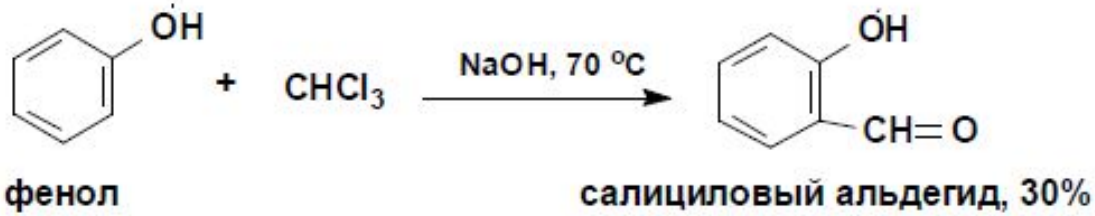
Карбоксилирование

реакция Кольбе (1860)

- **Основной способ получения салициловой кислоты.**

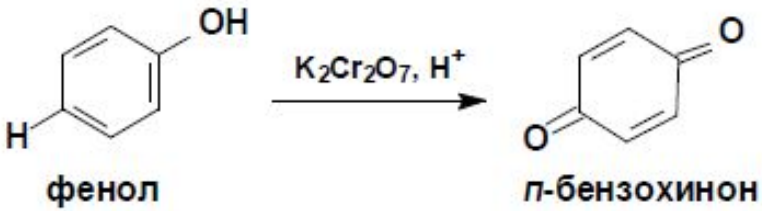
Формилирование

реакция Раймера–Тимана (1876)

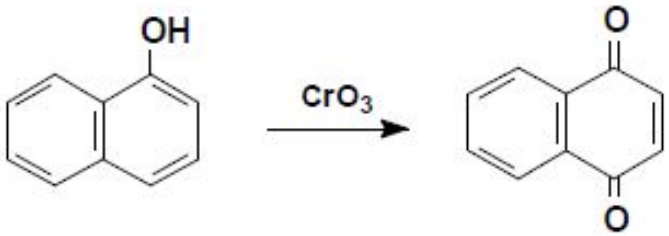


3. Спирты, фенолы

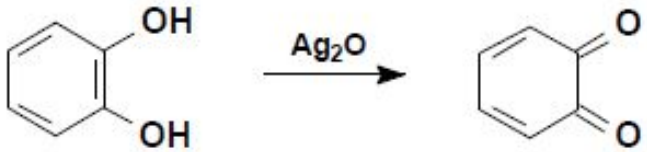
Окисление фенолов



(наряду с другими продуктами)

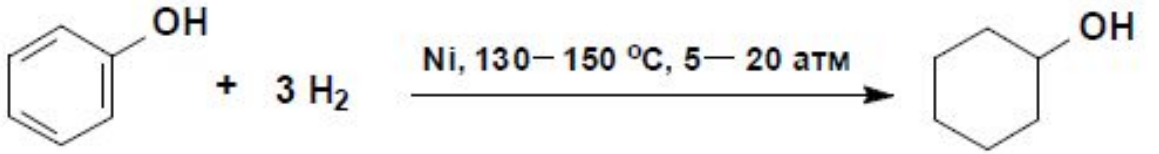
- 

- **Еще легче окисляются двухатомные фенолы – пирокатехин и гидрохинон.**



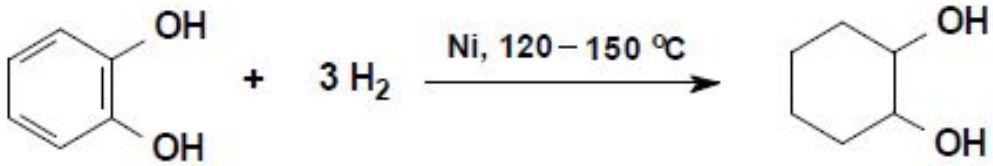
3. Спирты, фенолы

Восстановление фенолов



фенол

циклогексанол



пирокатехин

Производные спиртов или фенолов, в которых атом водорода гидроксильной группы замещен на углеводородный радикал, называют простыми эфирами.

Простые эфиры

$R-\ddot{\underset{..}{O}}-R'$

3. Спирты, фенолы

Основы реакционной способности простых эфиров

Расщепление эфирной связи по реакции нуклеофильного замещения *

–

$$CH_3-OC_6H_5 + HBr \xrightarrow{H^+} CH_3-Br + C_6H_5OH$$

метилфениловый эфир — метилбромид — фенол

$$CH_3-\ddot{\underset{..}{O}}-C_6H_5 \overset{H^+}{\rightleftharpoons} CH_3-\overset{+}{O}(H)-C_6H_5 \xrightarrow{Br^-} CH_3-Br + C_6H_5OH$$

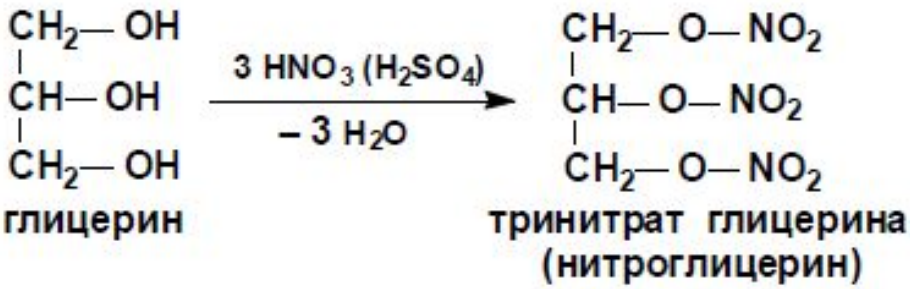
плохая уходящая группа — промежуточный ион метилфенилоксония — хорошая уходящая группа

$$(CH_3)C-O-CH_3 + HBr \xrightarrow{CH_3COOH,\ 20\ ^\circ C} (CH_3)_3CBr + CH_3OH$$

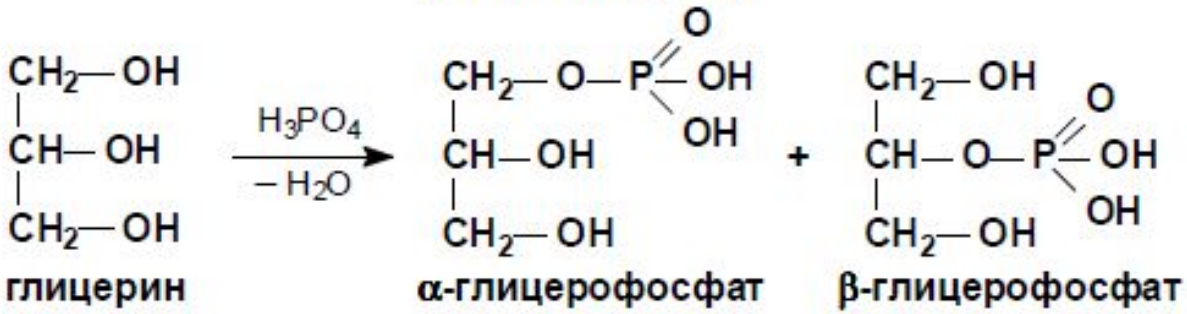
трет-бутилметиловый эфир — *трет*-бутилбромид, 100%

3. Спирты, фенолы

Реакции многоатомных спиртов с минеральными кислотами



сосудорасширяющее средство;
динамит – А. Нобель, 1861



3. Спирты, фенолы

Медико-биологическое значение спиртов, фенолов, простых эфиров

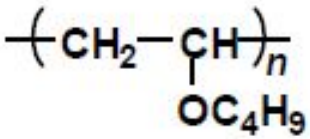
- Введение ОН-группы повышает растворимость вещества в воде и увеличивает его физиологическую активность.
  - Метанол CH_3OH – сильный яд.
  - Этанол CH_3CH_2OH – антисептическое средство, используется в качестве обеззараживающего средства и для приготовления настоек.
  - Бутиловые и амиловые спирты – основные компоненты сивушных масел.
- Введение ОН-группы в ароматическое ядро приводит к появлению антисептических свойств.
  - Фенол (карболовая кислота) – применяется как дезинфицирующее средство (первый антисептик, введенный в хирургию) .
  - Крезолы (смесь 2-, 3- и 4-метилфенолов) – применяются как дезинфицирующие средства.

3. Спирты, фенолы

- **Диэтиловый эфир** $(C_2H_5)_2O$ – средство для ингаляционного наркоза, используется для приготовления настоек и экстрактов; при хранении на воздухе образует взрывчатый гидропероксид (см. лекцию 03).

- **Эпоксиды** предполагаются в качестве промежуточных продуктов при ферментативном окислении кислородом связей C=C.

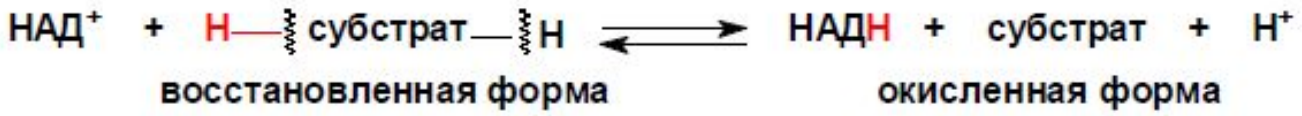
- **Бутилвиниловый эфир** $CH_2{=}CH{-}O{-}C_4H_9$ используется для получения полимера, применяемого как ранозаживляющее средство (винилин, «бальзам Шостаковского»).

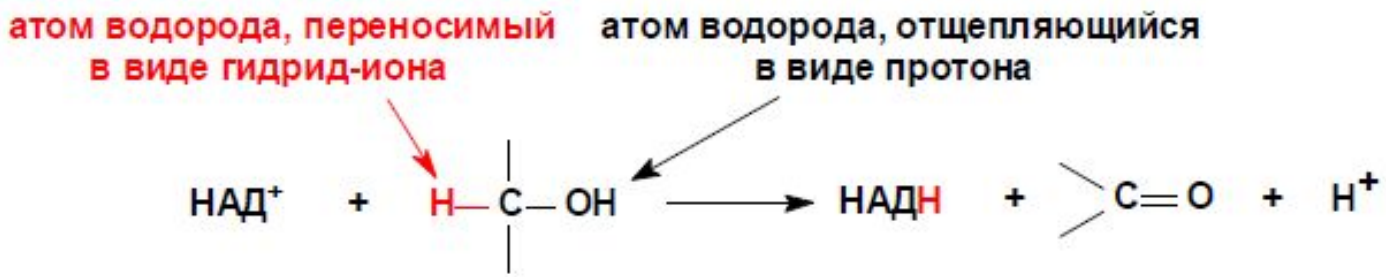


3. Спирты, фенолы

Окисление спиртов в организме

- Субстрат теряет два атома водорода, что эквивалентно потере двух протонов и двух электронов ($2H^+$ и $2e^-$) или протона и гидрид-иона (H^+ и H^-).



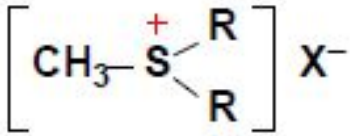


4. Тиолы, амины

Серосодержащие аналоги спиртов или фенолов называют тиолами, серосодержащие аналоги простых эфиров и органических пероксидов называют сульфидами и дисульфидами соответственно.

Тиолы		Сульфиды	Дисульфиды
R—SH	Ar—SH	R—S—R	R—S—S—R

- **Серосодержащие аналоги простых эфиров – *сульфиды*; органических пероксидов – *дисульфиды*.**



4. Тиолы, амины

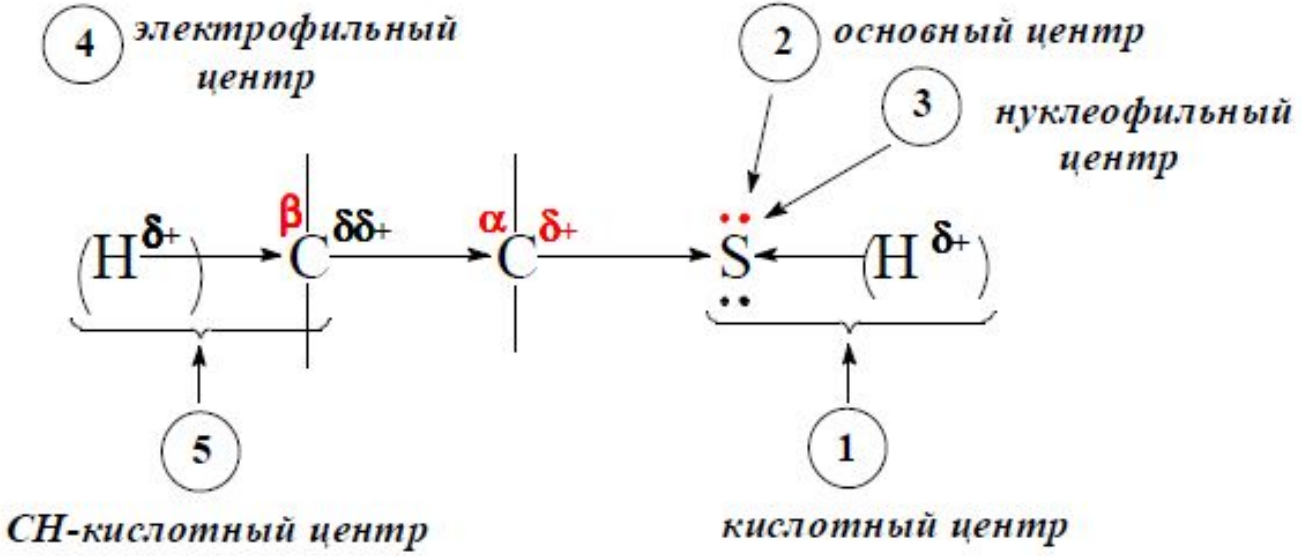
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Метантиол	CH_3SH	−123	6
Этантиол	CH_3CH_2SH	−144	35
Тиофенол	C_6H_5SH	−15	169
Диметилсульфид	CH_3SCH_3	−83	38
Диметилдисульфид	CH_3SSCH_3	−85	108

Тиолы и их производные обладают крайне неприятным запахом. На этом свойстве основано использование низших тиолов в качестве пахучей добавки к природному газу, не имеющему собственного запаха.

4. Тиолы, амины

Химические свойства тиолов и сульфидов

Реакционные центры в молекулах тиолов



4. Тиолы, амины

Кислотно-основные свойства тиолов и сульфидов

❖ **Тиолы**

	ROH	ArOH	RSH	ArSH	CH_3COOH
pK_a	~16.0	~10.0	10–11	6–8	4.76

Причины:

1) RS^- стабильнее RO^-;

2) связь $-\overset{\delta-}{O}\leftarrow\overset{\delta+}{H}$ – полярна; связь $-S-H$ – неполярна

$$C_2H_5SH + NaOH \longrightarrow C_2H_5S^-Na^+ + H_2O$$

этантиол — этантиолят натрия

•

4. Тиолы, амины

Окисление и восстановление сероорганических соединений

Окисление

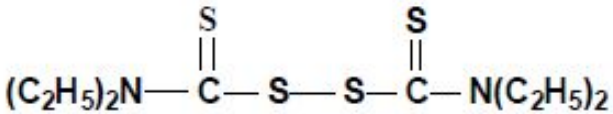
- Особенность тиолов и сульфидов – окисление

– *превращение тиолов в дисульфиды*

$$2\,R{-}SH \underset{[H]}{\overset{[O]}{\rightleftharpoons}} R{-}S{-}S{-}R$$

$$2\,C_6H_5SH + I_2 \xrightarrow{25\,^{o}C} C_6H_5{-}S{-}S{-}C_6H_5 + 2\,HI$$

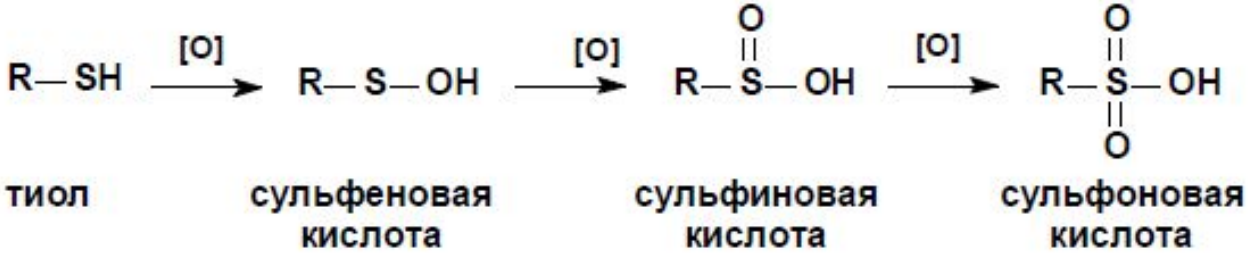
тиофенол дифенилдисульфид, 85%



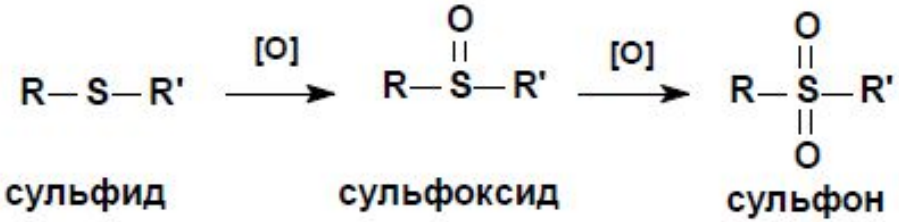
тетурам

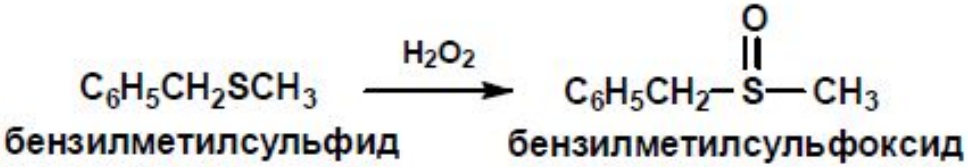
4. Тиолы, амины

– *жесткое окисление тиолов*



– *окисление сульфидов*

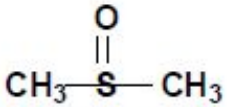




4. Тиолы, амины

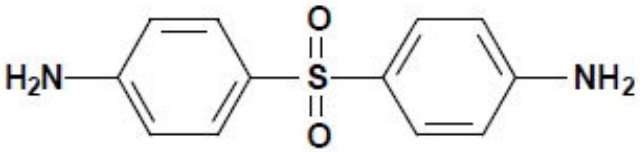
Примеры наиболее важных тиолов, сульфоксидов и сульфонов

Кофермент А
(CoA–SH)



диметилсульфоксид
(ДМСО)

диполярный апротонный растворитель;
легко проходит через кожные покровы, используется как компонент лекарственных и косметических средств



4,4'-диаминодифенилсульфон
(ДДС)

противолепрозное средство

4. Тиолы, амины

Пример биохимической реакции с участием системы дисульфид – тиол

– *восстановление*

$$\underset{\text{гидропероксид}}{R{-}O{-}O{-}H} + \underset{\text{глутатион}}{2\ R{-}SH} \longrightarrow \underset{\text{спирт}}{R{-}O{-}H} + \underset{\text{дисульфид}}{R{-}S{-}S{-}R} + H_2O$$

Восстановление тиолов

–

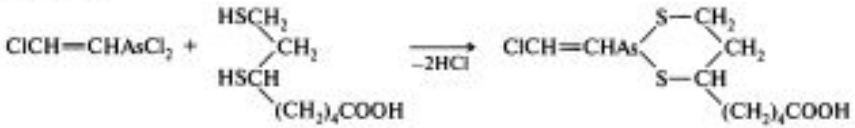
$$RSH \xrightarrow{H_2,\ Ni,\ 300\ ^\circ C} RH + H_2S$$

– *восстановление дисульфидов в биологических условиях*

$$\underset{\text{диалкилдисульфид}}{R{-}S{-}S{-}R} \xrightarrow{2\ [H]} \underset{\text{тиол}}{2\ RSH}$$

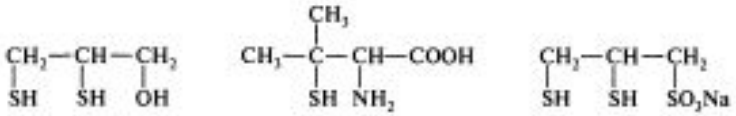
4. Тиолы, амины

Тиоловые антидоты. Тяжелые металлы — ртуть, мышьяк, свинец, кадмий, сурьма и другие могут выступать в роли так называемых *тиоловых ядов* в связи со способностью реагировать с тиольными группами ферментов и тем самым инактивировать последние. В частности, действие известного в годы Первой мировой войны отравляющего вещества люизита связано с ингибированием кофактора оксидазных ферментов — дигидролипоевой кислоты (см. 9.3).



люизит дигидролипоевая кислота

Основываясь на такой схеме отравляющего действия, был проведен поиск противоядий (антидотов) среди веществ с двумя близко расположенными тиольными группами (или тиольной и аминогруппами). Одним из первых антидотов был 2,3-димеркаптопропанол-1, получивший название *британского антилюизита* (БАЛ). Это вещество способно связывать не только молекулы люизита, но и высвобождать дигидролипоевую кислоту из циклического соединения с люизитом.



БАЛ пеницилламин унитиол

На образовании прочных комплексов с ионами тяжелых металлов основано использование и других поли- и гетерофункциональных тиолов, в частности 2-амино-3-меркапто-3-метилбутановой кислоты (**пеницилламин**) и 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (**унитиол**) в качестве противоядий при отравлении соединениями тяжелых металлов.

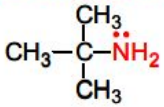
4. Тиолы, амины

Амины

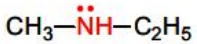
- *Амины* –

Производные аммиака, в котором один, два или три атома водорода замещены на органические радикалы, называются аминами.

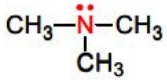
Первичный амин



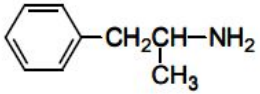
Вторичный амин



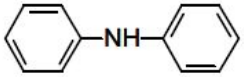
Третичный амин



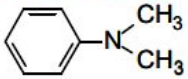
Алифатический



Ароматический

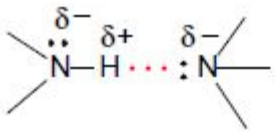


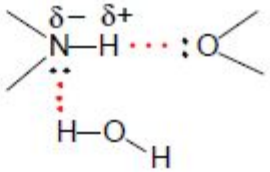
Смешанный жирно-ароматический



Основные свойства аминов

- **Способность к межмолекулярной ассоциации аминов выражена в гораздо меньшей степени, чем у более полярных спиртов.**



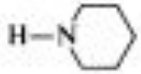
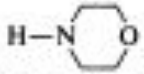
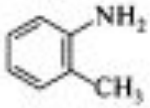
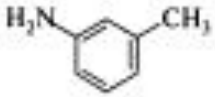


- **Амины – типичные слабые органические основания.**

$$R\ddot{N}H_2 + H_2O \rightleftharpoons R\overset{+}{N}H_3 + OH^-$$

(интервал pK_{BH^+} для алифатических 10–11, ароматических 4–5)

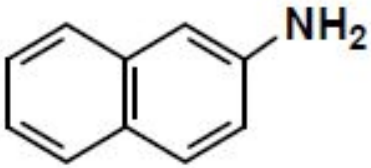
4. Тиолы, амины

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Алифатические			
Метиламин	CH_3NH_2	−92	−6
Этиламин	$CH_3CH_2NH_2$	−80	17
Бензиламин	$C_6H_5CH_2NH_2$		185
Диметиламин	$(CH_3)_2NH$	−92	7,5
Диэтиламин	$(C_2H_5)_2NH$	−48	55
Триметиламин	$(CH_3)_3N$	−117	3
Триэтиламин	$(C_2H_5)_3N$	−115	89
Пиперидин		−9	106
Морфолин		−6	129
Гидроксид тетраметиламмония	$(CH_3)_4N^+OH^-$	135	
Ароматические			
Анилин	$C_6H_5NH_2$	−6	184
2-Аминотолуол (*o*-толуидин)		−13	200
3-Аминотолуол (*м*-толуидин)		−30	203
4-Аминотолуол (*п*-толуидин)		44	200
Дифениламин	$(C_6H_5)_2NH$	53	302
Трифениламин	$(C_6H_5)_3N$	127	365
Смешанные			
N-Метиланилин	$C_6H_5NHCH_3$	−57	196
N,N-Диметиланилин	$C_6H_5N(CH_3)_2$	3	194

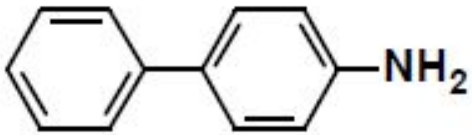
4. Тиолы, амины

Токсические свойства аминов

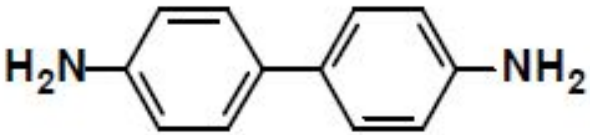
- Анилин и другие ароматические амины – кровяные и нервные яды.



2-нафтиламин



4-аминобифенил
канцерогенность



бензидин

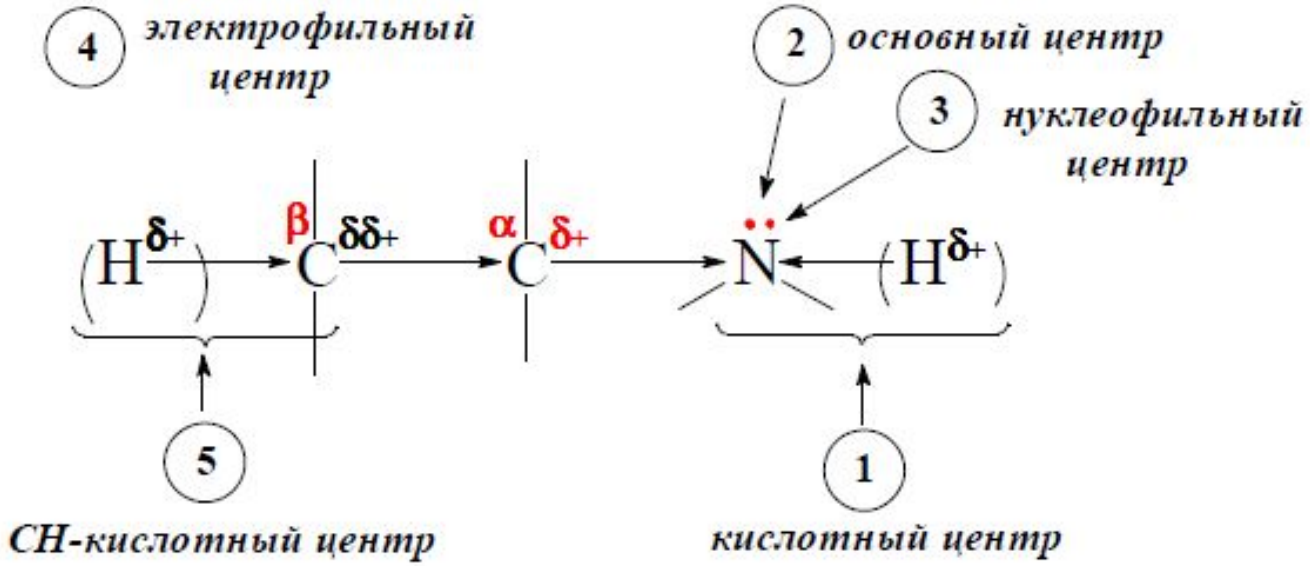
- *Биогенные* амины –

$R{-}NH_3^+$ *рецептор*

4. Тиолы, амины

Химические свойства аминов

Реакционные центры в молекулах аминов



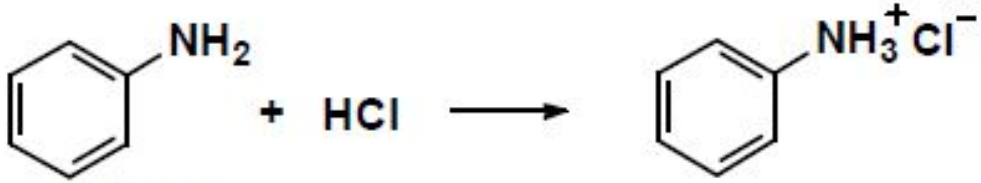
4. Тиолы, амины

Основные свойства аминов*

- Амины –

$$R\ddot{N}H_2 + H_2O \rightleftharpoons R\overset{+}{N}H_3 + OH^-$$

- Большинство аминов образует соли с минеральными кислотами



анилин
(фениламин)

- Лекарственные средства, относящиеся к аминам, часто применяют в виде солей.

Амины и аммиак как реагенты-нуклеофилы в реакциях нуклеофильного замещения

Реакции с алкилгалогенидами

$$2\,NH_3 + R{-}Br \longrightarrow R{-}NH_2 + NH_4Br$$

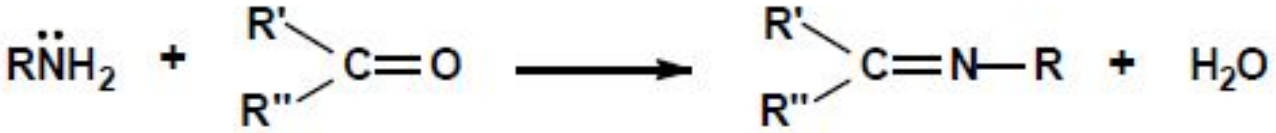
Основные стадии реакции

$$\ddot{N}H_3 + R{-}Br \longrightarrow \left[R{-}\overset{+}{N}H_3\right]Br^- \qquad (1)$$

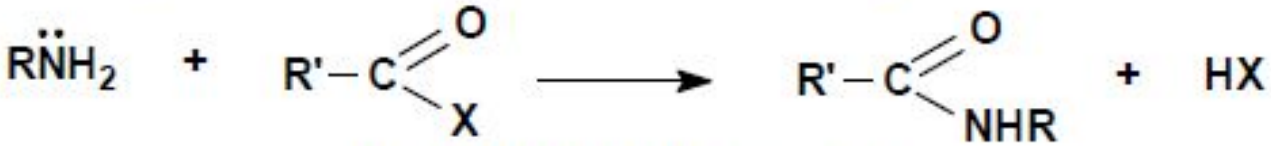
$$\left[R{-}\overset{+}{N}H_3\right]Br^- + NH_3 \longrightarrow R{-}NH_2 + NH_4Br \qquad (2)$$

4. Тиолы, амины

Взаимодействие с карбонильными соединениями



Ацилирование производных карбоновых кислот



(X = Hal, OC(O)R' и другие)