

**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

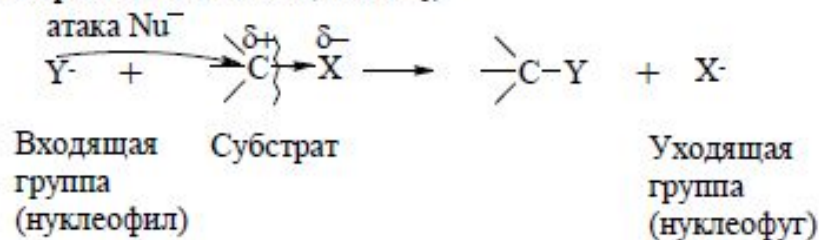
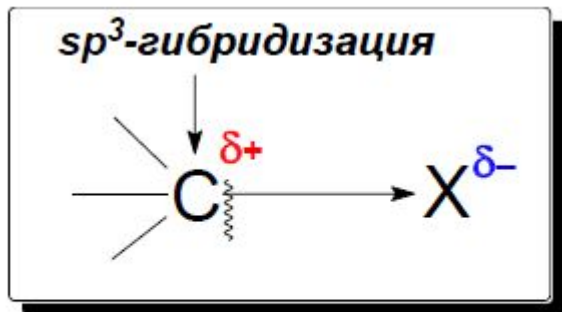
R-Hal (F, Cl, Br, I) – галогенопроизводные

R-OH – спирты

R-SH – тиолы

R-NH<sub>2</sub> – амины

В галогенопроизводных, спиртах, тиолах и аминах алифатического ряда *тетрагональный sp<sup>3</sup>-гибридизованный атом углерода* связан одинарной  $\sigma$ -связью с гетероатомом функциональной группы. Гетероатом более электроотрицателен, чем углерод, и электроны  $\sigma$ -связи смещены в его сторону. Поэтому данные соединения являются субстратами в реакциях нуклеофильного замещения S<sub>N</sub>.

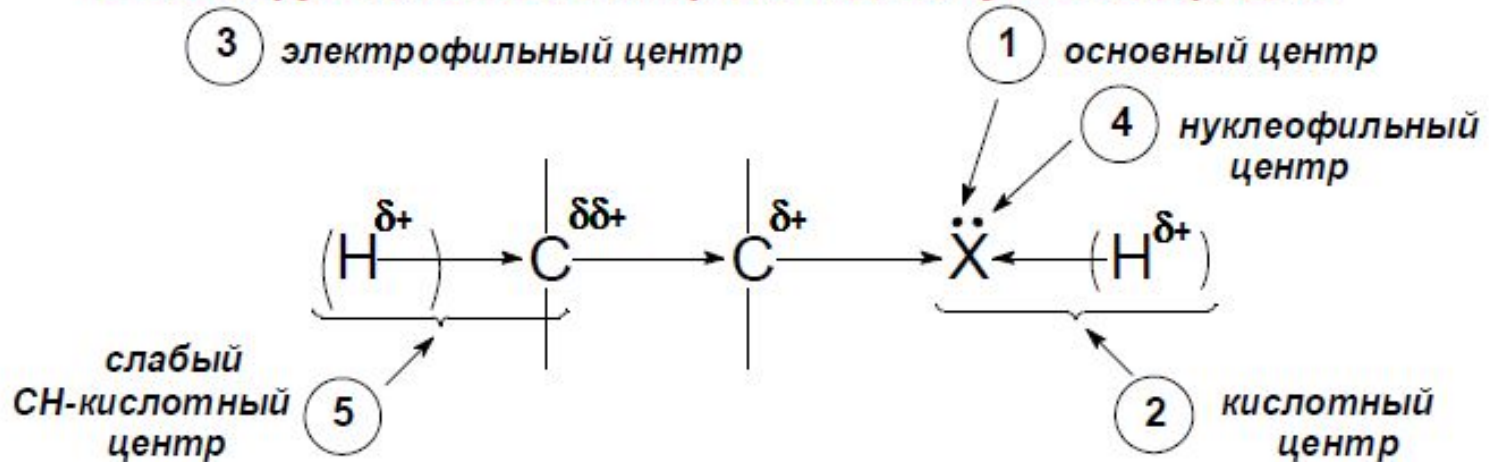


X = Hal, OH, SH, NH<sub>2</sub>

# 1. Общие свойства моnofункциональных биомолекул

## Общие закономерности реакционной способности моnofункциональных производных углеводов

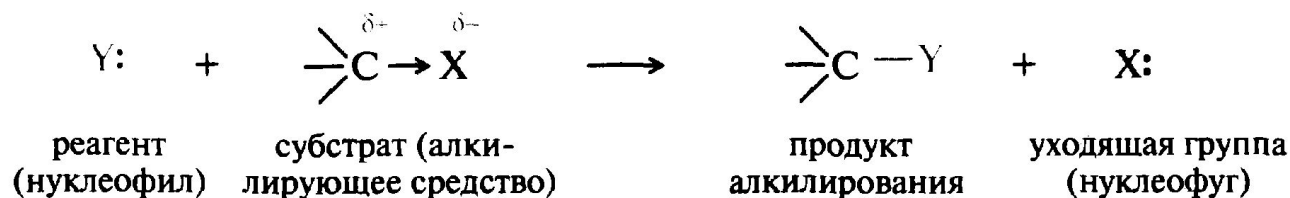
### Распределение электронной плотности в моnofункциональных производных углеводов



# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

---

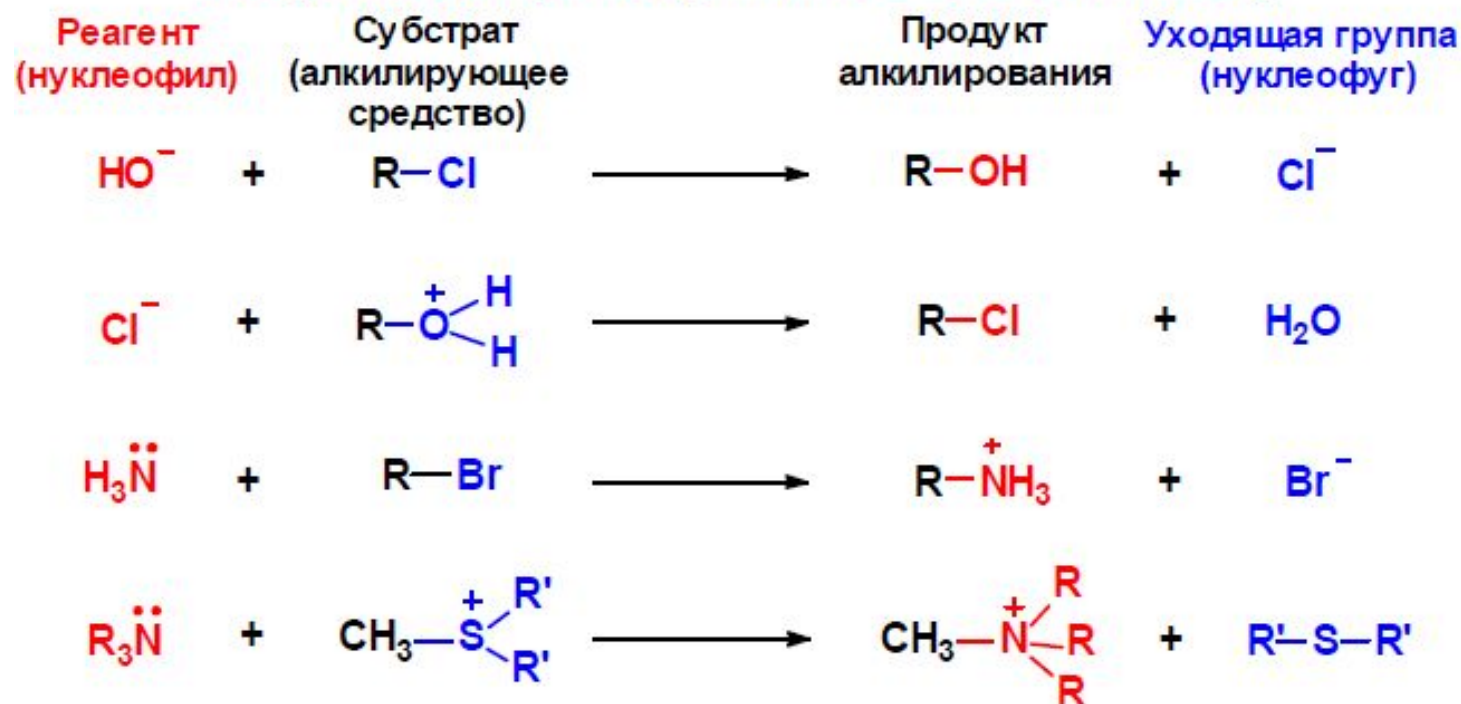
В ходе реакции нуклеофильного замещения атакующий реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою пару электронов, за счет которой образуется связь между атомом углерода субстрата и нуклеофилом, а уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется со своей парой электронов. Данный процесс можно рассматривать также как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



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.

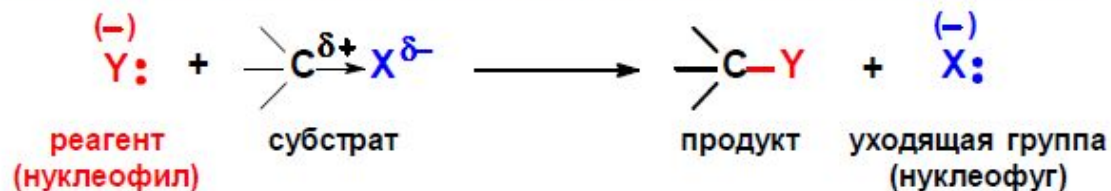
# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Реакции алкилирования \* как реакции нуклеофильного замещения $S_N$

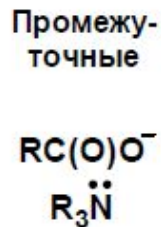


# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

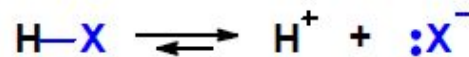
Общая схема реакций нуклеофильного замещения



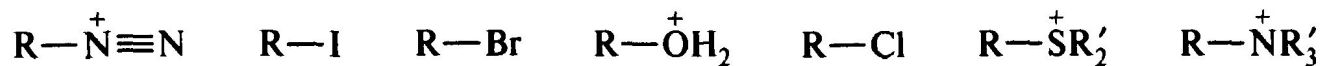
Концепция хороших и плохих уходящих групп



Как отличить?



Уменьшение способности к замещению в реакциях  $S_N$



# 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.

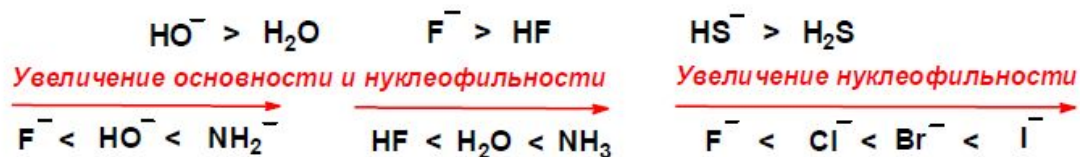
Лучшие уходящие группы — наиболее слабые основания (а соответствующие им сопряженные кислоты — наиболее сильные). К хорошим уходящим группам относятся галогенид-ионы (реакции (7.1)—(7.4), (7.7)—(7.9)).

В отличие от галогенид-ионов сильные основания, например гидроксид-ион  $\text{HO}^-$ , алкоксид-ион  $\text{RO}^-$ , амид-ион  $\text{NH}_2^-$ , являются плохими уходящими группами. Поэтому их прямое нуклеофильное замещение осуществить не удастся. 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.

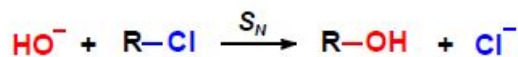
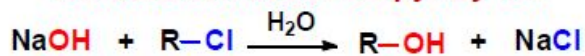


# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

❖ Нуклеофил, несущий отрицательный заряд, как нуклеофил



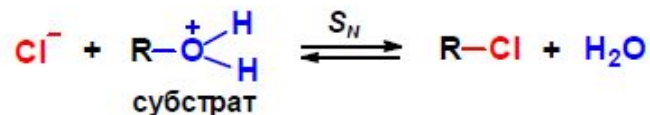
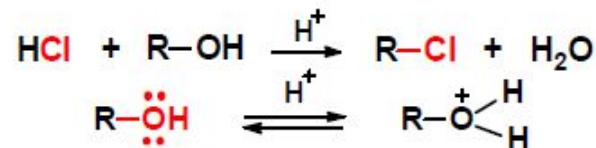
**Замена галогена на группу OH**



ассоциативный  
механизм  $\text{S}_N2$

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

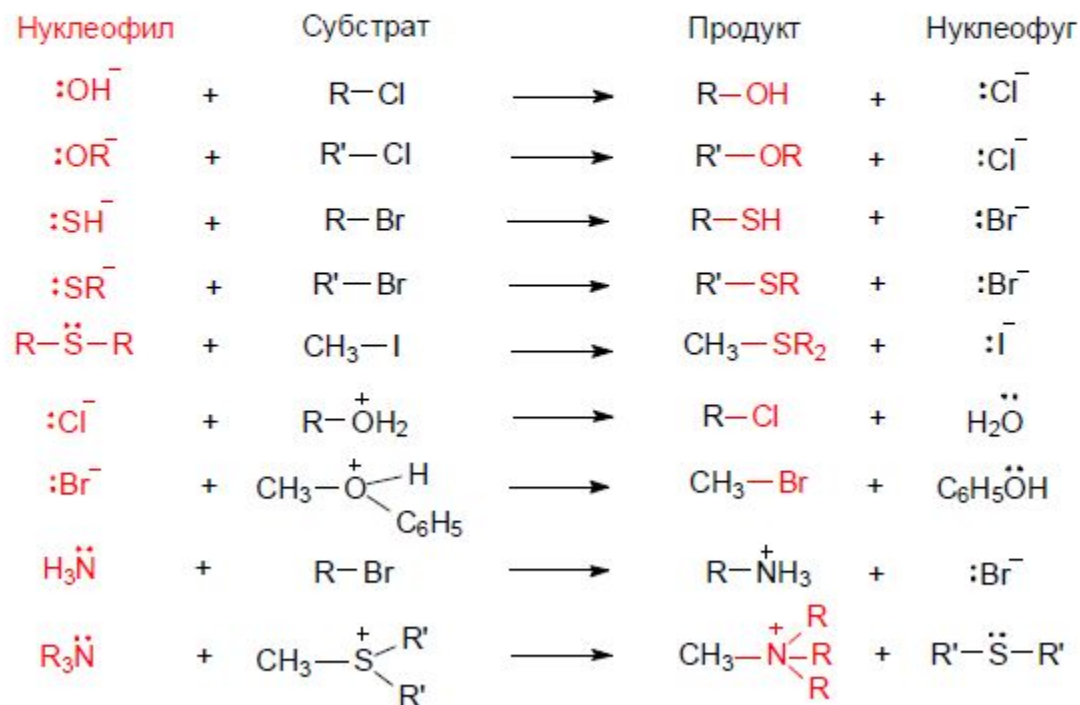
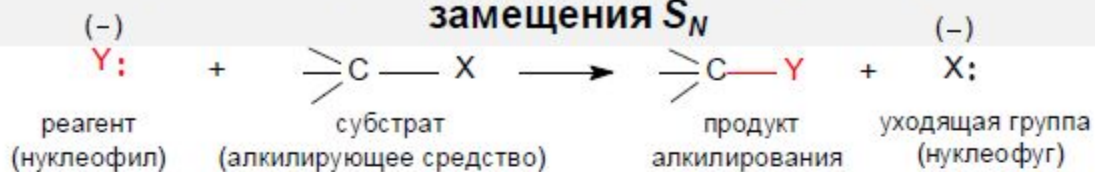
**Замена группы OH на галоген**



❖ 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

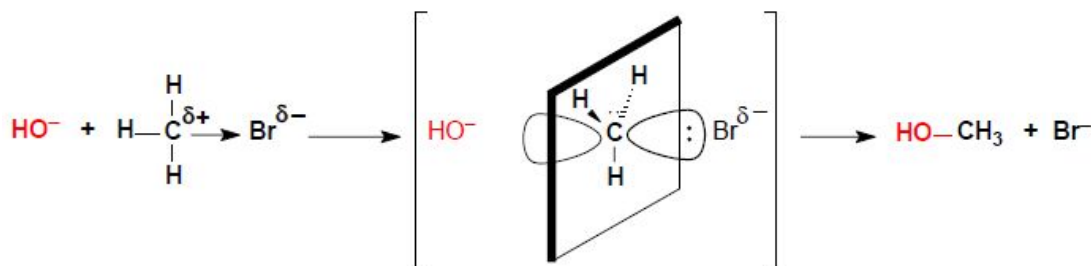
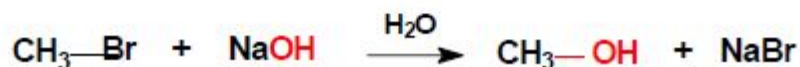
Нуклеофильное замещение может протекать по двум основным механизмам:

- 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 $S_N2$ )



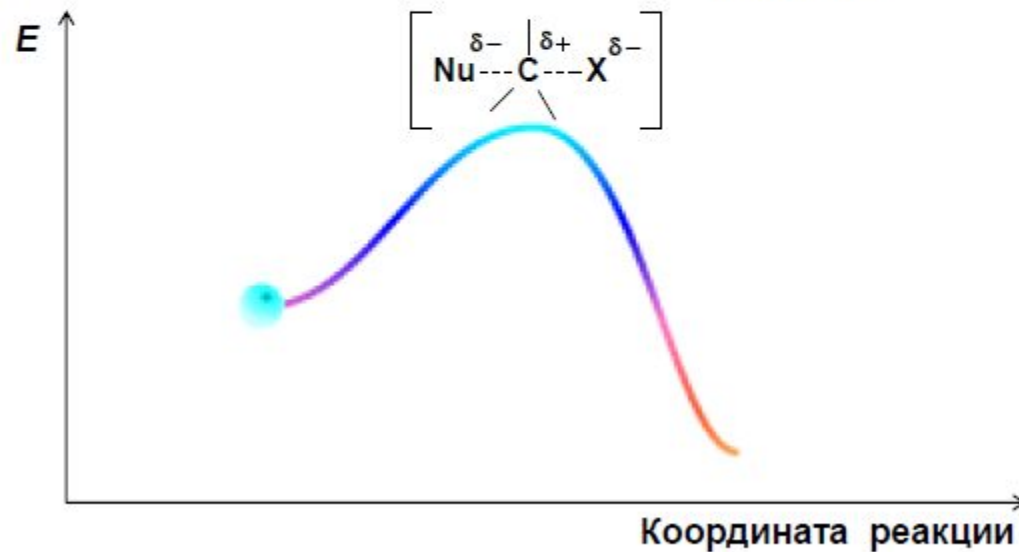
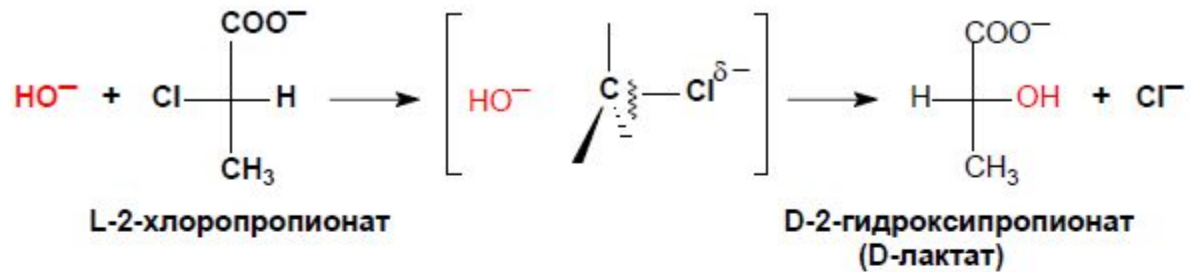
**Бимолекулярное нуклеофильное замещение  $S_N2$ .** По этому механизму обычно происходит образование спирта при обработке первичного алкилгалогенида водным раствором гидроксида натрия средней концентрации.

Атакующая нуклеофильная частица — гидроксид-ион  $\text{HO}^-$  — постепенно вытесняет уходящую группу — бромид-ион  $\text{Br}^-$ . Скорость реакции зависит от концентрации как субстрата  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ , так и реагента  $\text{NaOH}$ . Образование новой связи  $\text{C—O}$  и разрыв старой связи  $\text{C—Br}$  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

Сtereoхимический результат реакции –

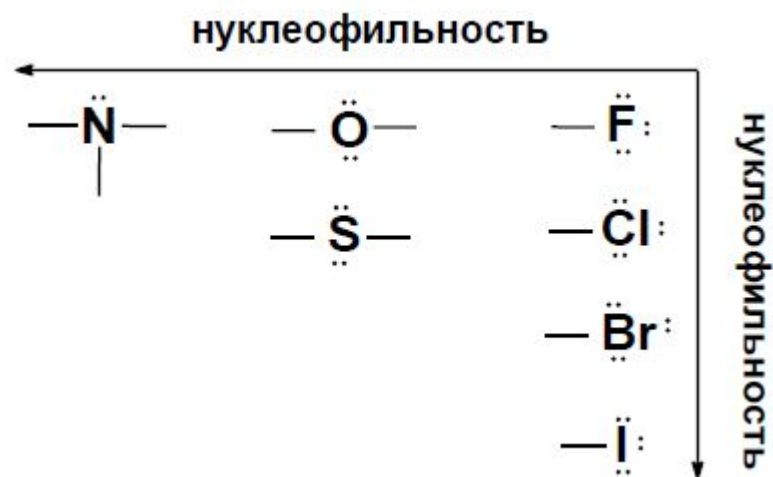
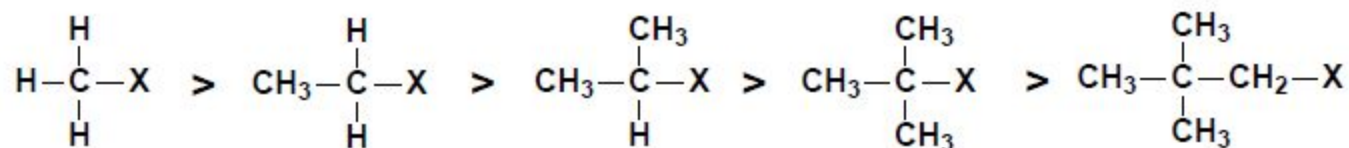


Энергетическая диаграмма реакции  $S_N2$

# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Влияние различных факторов на реакции $S_N2$

### Строение субстрата

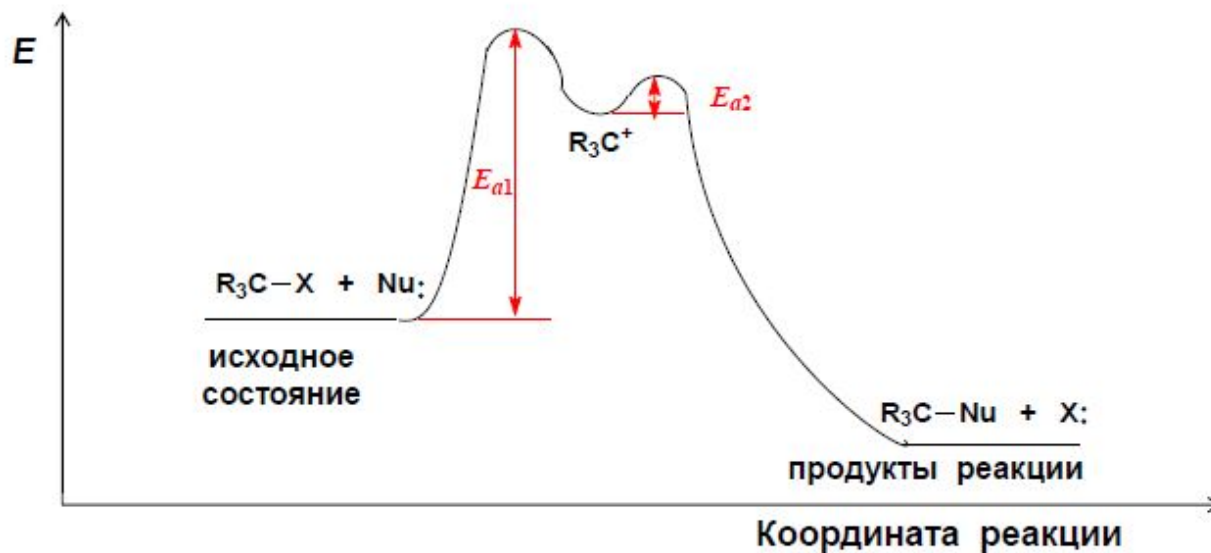


# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Мономолекулярное нуклеофильное замещение $S_N1$

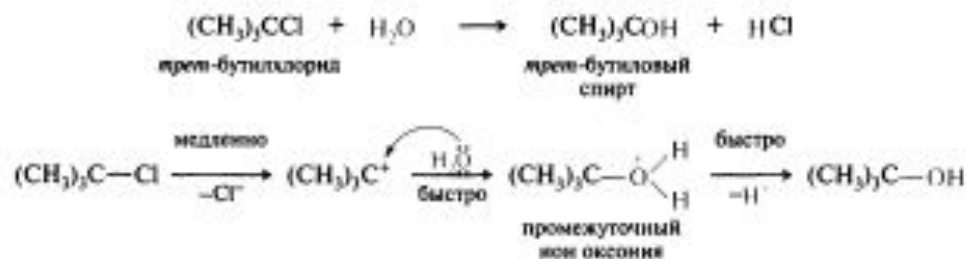


## Энергетическая диаграмма реакции $S_N1$



# 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.

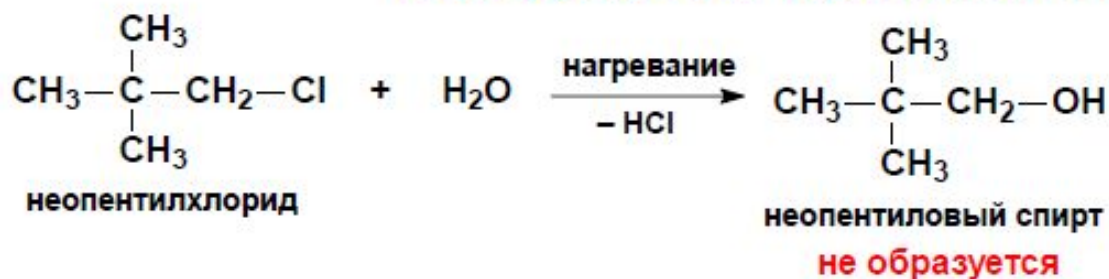


Протеканию реакций по механизму  $S_N1$  способствуют пространственные затруднения при реакционном центре (препятствующие подходу нуклеофила с противоположной стороны в  $S_N2$ -процессе), увеличение сольватирующей способности растворителя, а также стабилизация образующегося карбокатиона за счет электронных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

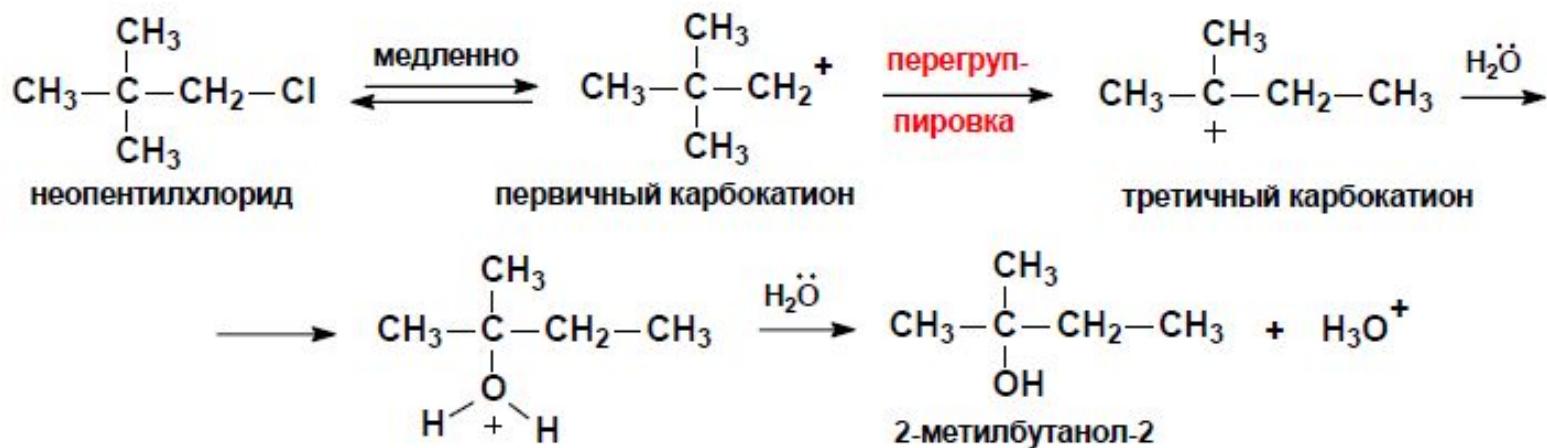


# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Перегруппировки карбокатионов



## Схема механизма

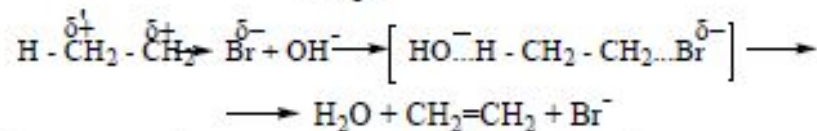
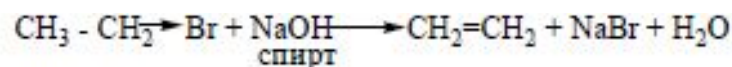
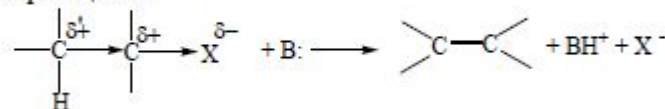


# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Реакция отщепления

Наличие слабого СН-кислотного центра в монофункциональных производных углеводородов типа  $\text{H}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{X}$  (где X — галоген, OH,  $\text{NR}_3^+$  и т. п. группы) предопределяет возможность его атаки основанием. Поскольку каждый нуклеофил в то же время является и основанием, в субстратах, содержащих  $\beta$ -водородные атомы, с реакцией нуклеофильного замещения конкурирует реакция отщепления (элиминирования).

Схема реакции E.



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

Различают  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -элиминирование.

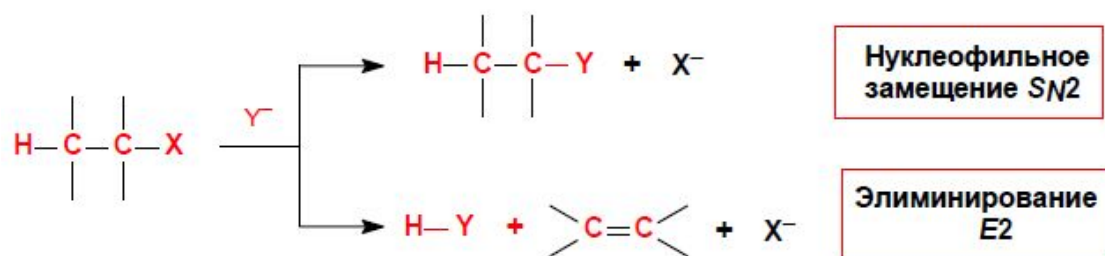
$\alpha$ -элиминирование — отщепление двух атомов или групп атомов происходит от одного и того же атома углерода.

$\beta$ -элиминирование — отщепление двух атомов или групп атомов происходит от соседних атомов углерода.

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

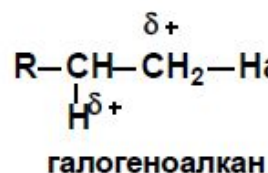
# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

конкуренция реакций замещения и отщепления

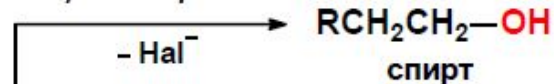


## Реакции элиминирования (отщепления)

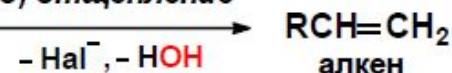
*β-элиминирование*



а) замещение



б) отщепление



*Пример — гидролиз 2-метил-2-хлоробутана*



$\text{H}_2\text{O}$  в диоксане  
1%-й NaOH в  $\text{H}_2\text{O}$

65%  
25%

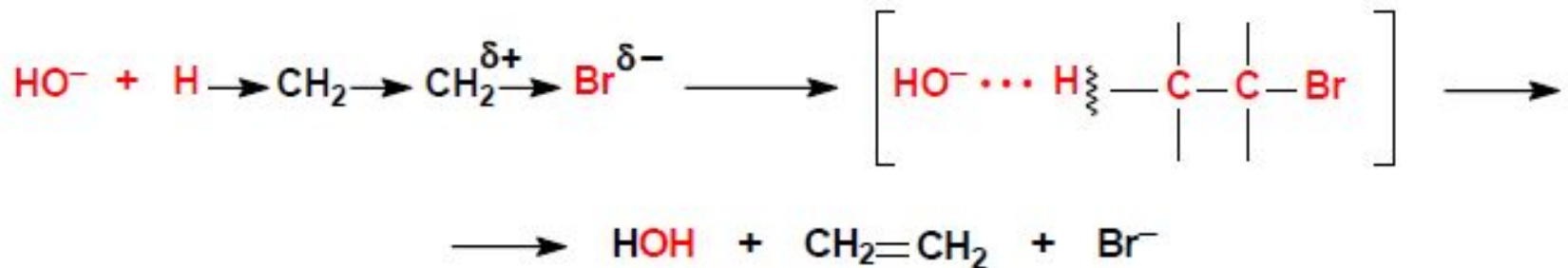
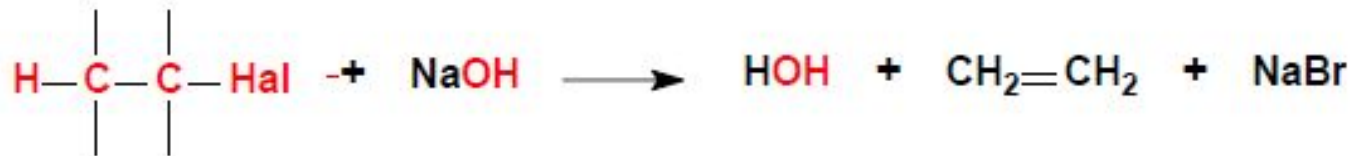
35%  
75%

# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Механизмы реакций элиминирования (E2 и E1)

**Бимолекулярное отщепление (элиминирование) E2.** С процессами  $S_N2$ -типа часто конкурирует реакция элиминирования E2. 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 E2-процесса служит образование этилена из этилбромидов при действии концентрированной щелочи или спиртовым раствором алкоксида щелочного металла при нагревании.

Реакция элиминирования E2 становится преобладающей при взаимодействии вторичных, а тем более третичных алкилгалогенидов с нуклеофилами — сильными основаниями.



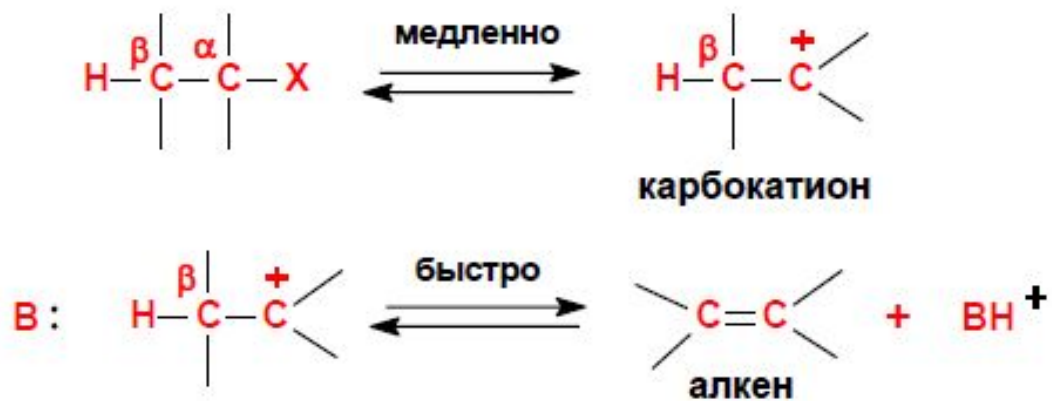
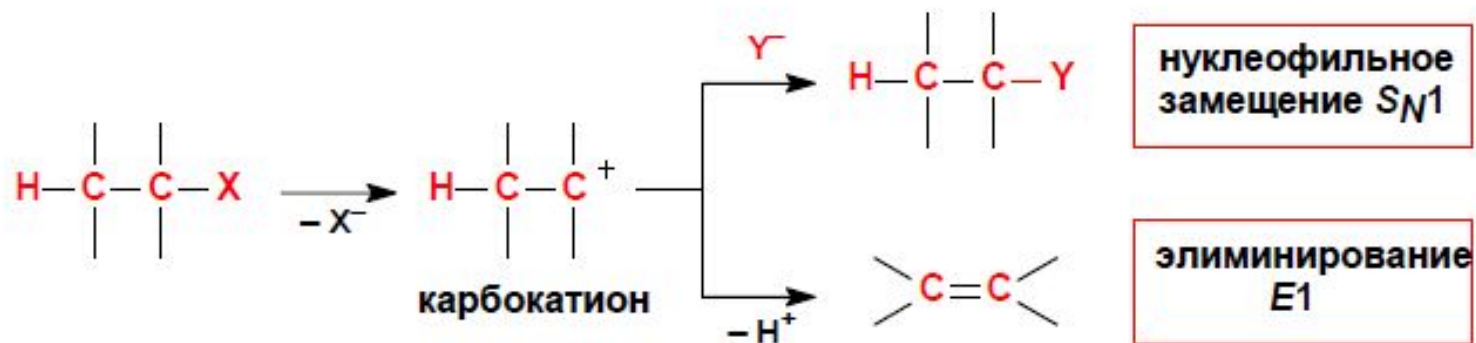
# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Механизмы реакций элиминирования (E2 и E1)

**Мономолекулярное отщепление (элиминирование) E1.** Многим процессам  $S_N1$ -замещения обычно сопутствуют реакции элиминирования E1. Это обусловлено возможностью стабилизации возникающего промежуточного карбокатиона (сильной СН-кислоты) иным путем — элиминированием протона от соседнего атома углерода. Реакции элиминирования E1 обычно протекают при повышении температуры.

# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

❖ Процессы  $S_N1$  и  $E1$  имеют общую стадию

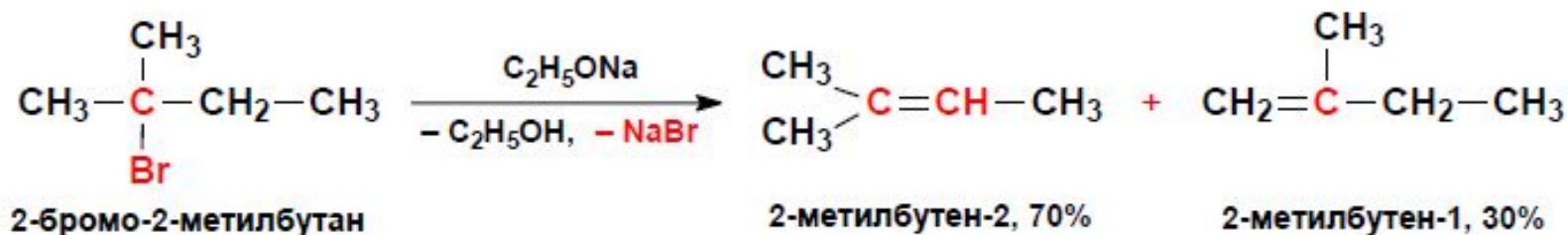
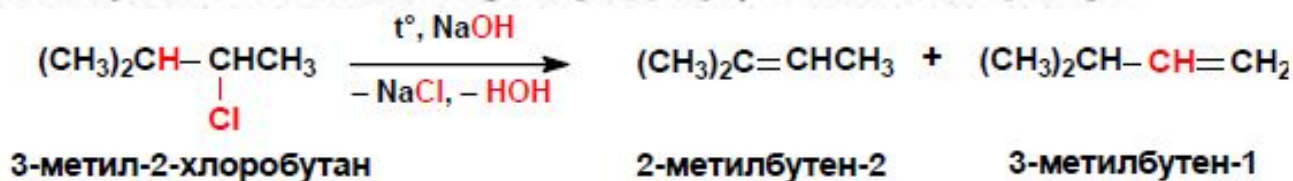


# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

## Конкуренция реакций нуклеофильного замещения и элиминирования

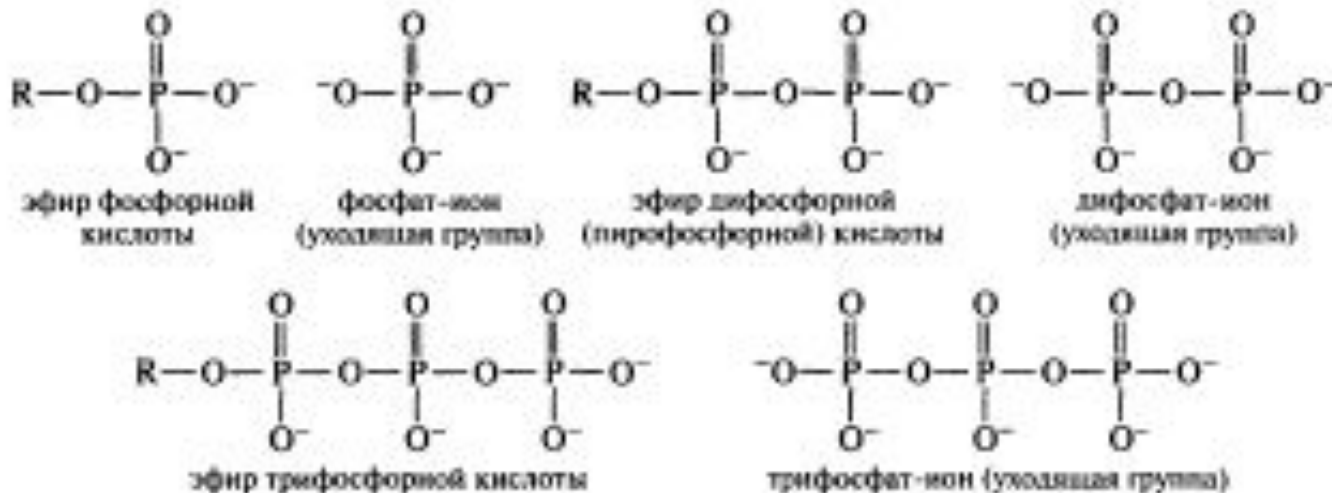
### Правило Зайцева (1875)

ⓘ 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).



# 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).

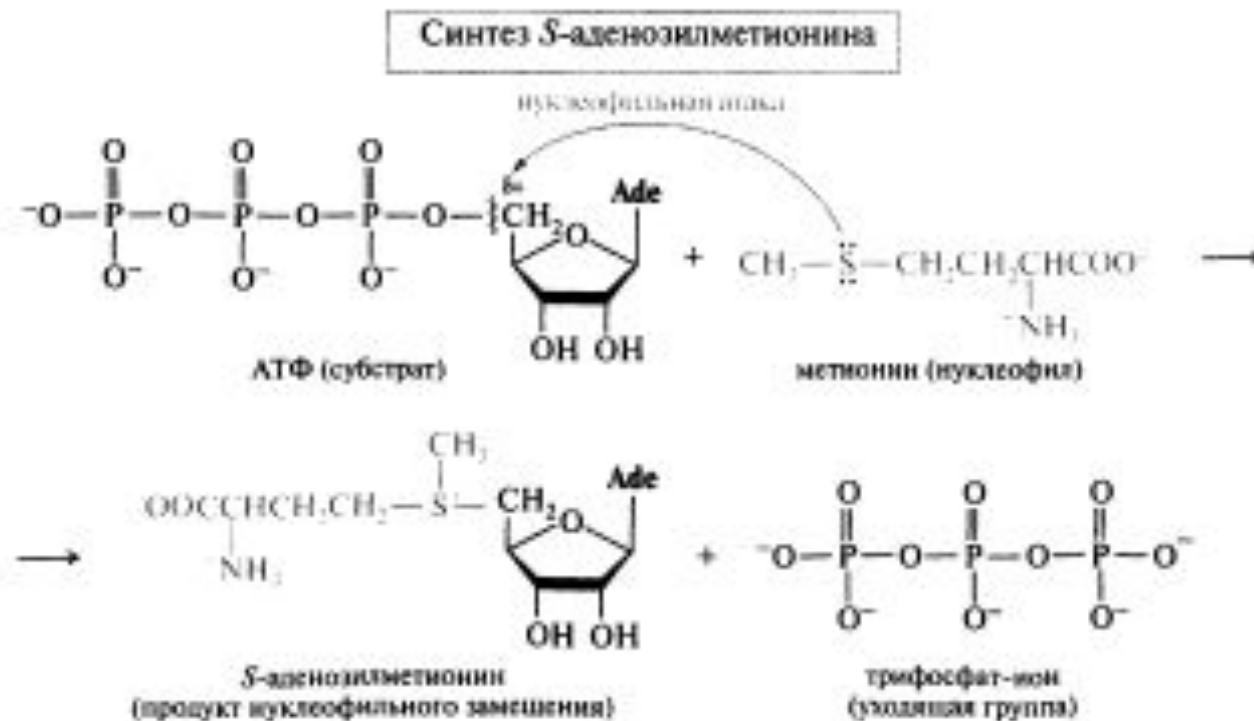


Эфиры фосфорных кислот и фосфат-ионы приведены выше в ионизированной форме, т. е. в том состоянии, в котором они преимущественно существуют в физиологических условиях.



# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

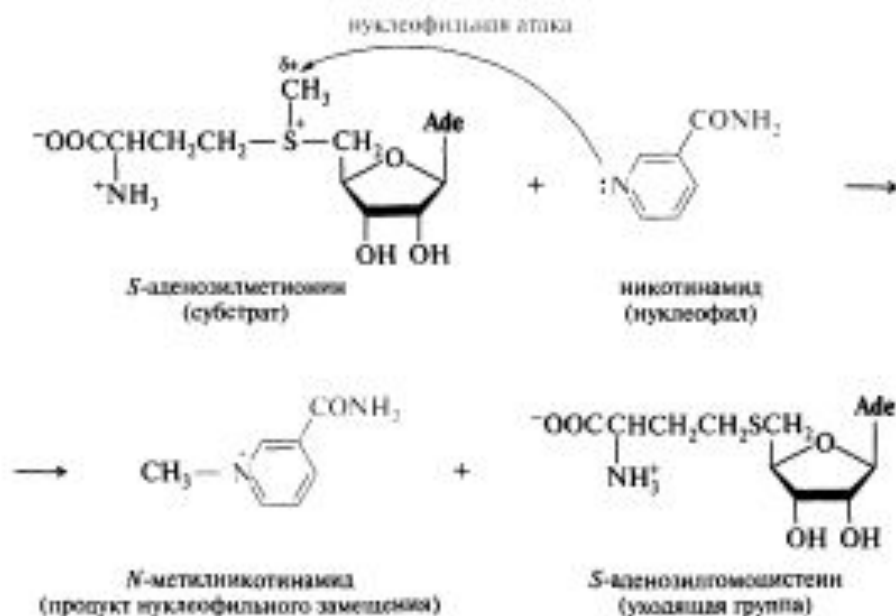
Примером замещения спиртовой группы (после ее превращения в трифосфатную группу) на сульфониевую может служить синтез *S*-аденозилметионина (SAM) из аминокислоты метионина (см. 12.1.1) и АТФ (см. 14.3).



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

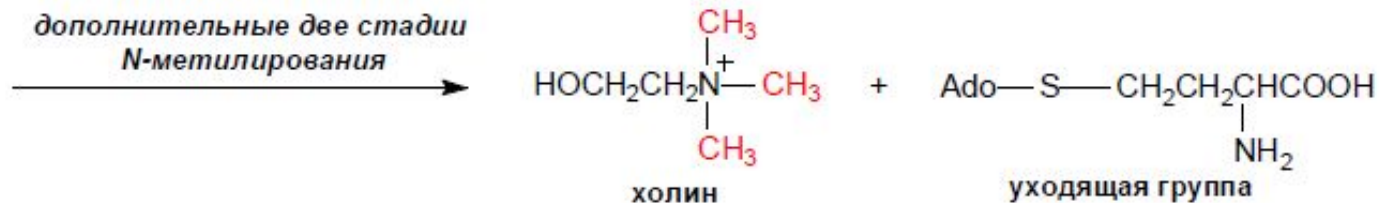
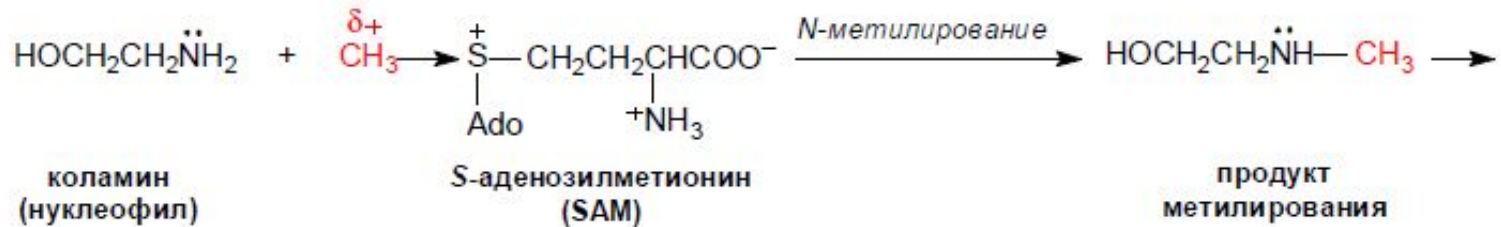
Один из путей биосинтеза аминокислоты метионина, в свою очередь, включает перенос метильной группы от четвертичного атома азота бетаина — продукта окисления холина (см. 10.3.5).



# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

Алкилирование S-аденозилметионином биологического субстрата

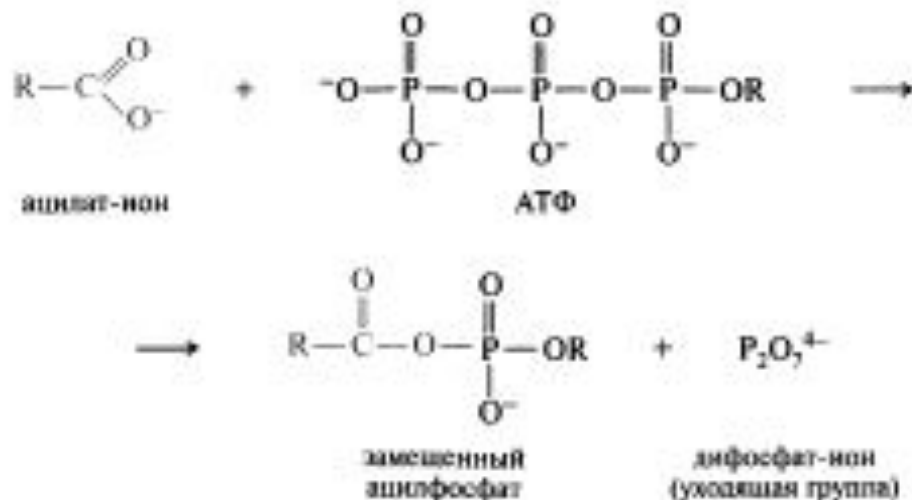
*нуклеофильная атака*



Ado — фрагмент аденозина;  
*нуклеофильное замещение серы на азот*

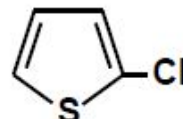
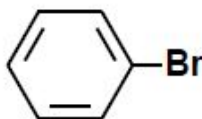
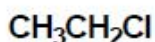
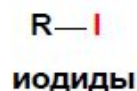
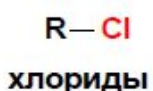
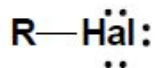
# 1. Общие свойства монофункциональных биомолекул

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

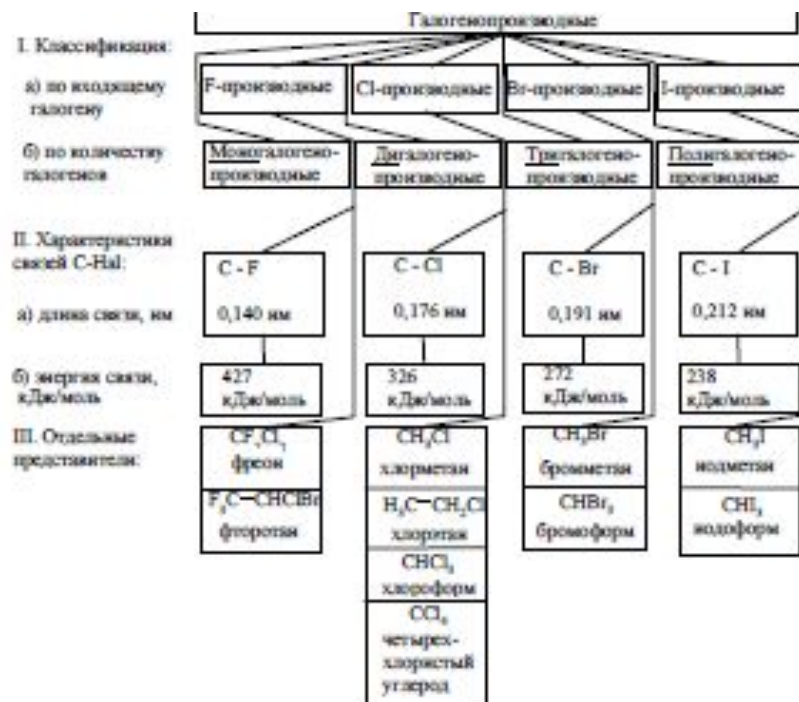
### Моногалогенопроизводные \*



- Дипольный момент ( $\mu$ )  $\text{R}-\text{Hal} \approx 1.25\text{--}1.45 \text{ D}$  (для сравнения  $\mu \text{R}-\text{H} \approx 0.4 \text{ D}$ ).
- Нерастворимость в воде.

Высокая полярность и поляризуемость связи углерод—галоген обуславливает 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



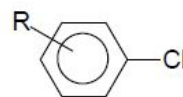
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
<b>Моногалогенопроизводные</b>			
Хлорометан (метилхлорид)	CH <sub>3</sub> Cl	-97	-24
Бромометан (метилбромид)	CH <sub>3</sub> Br	-94	4
Иодометан (метилюда)	CH <sub>3</sub> I	-66	42,5
Хлорэтан (этилхлорид)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-139	13
Бромэтан (этилбромид)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	-119	38
1-Хлоропропан (пропилхлорид)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-123	47
2-Хлоропропан (изопропилхлорид)	CH <sub>3</sub> CH(Cl)CH <sub>3</sub>	-117	36
Хлорэтилен (винилхлорид)	CH <sub>2</sub> =CHCl	-154	-13
1-Хлоропропен-2 (аллилхлорид)	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Cl	-136	45
2-Хлоробутадиен-1,3 (хлоропрен)	CH <sub>2</sub> =C(Cl)CH=CH <sub>2</sub>	-130	59
Хлоробензол	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	-46	132
Бензилхлорид	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-41	179
<b>Дигалогенопроизводные</b>			
Дихлорометан	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-96,5	40
1,2-Дихлорэтан	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-35	84
<b>Тригалогенопроизводные</b>			
Трихлорометан (хлороформ)	CHCl <sub>3</sub>	-63,5	62
Триидометан (иодоформ)	CHI <sub>3</sub>	123	218
Трихлорэтилен	CCl <sub>2</sub> =CHCl	-73	87
<b>Тетра- и полигалогенопроизводные</b>			
Тетрахлорометан	CCl <sub>4</sub>	-23	76,5
Тетрахлорэтилен	CCl <sub>2</sub> =CCl <sub>2</sub>	-19	121
Тетрафторэтилен	CF <sub>2</sub> =CF <sub>2</sub>	-131	-76
2-Бromo-1,1,1-трифторо-2-хлорэтан (фторотан)	CF <sub>3</sub> CH(Cl)Br		50

## 2. Галогенопроизводные

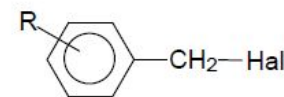
### Медико-биологическое значение галогенопроизводных

- ❖ Введение галогена в алифатический углеводород сильно влияет на физиологическую активность (часто – наркотическое действие).
- **Этилхлорид**  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$  – местноанестезирующее средство.
- **Хлороформ**  $\text{CHCl}_3$  – средство для ингаляционного наркоза (невоспламеняемость, быстрое действие).
- **Иодоформ**  $\text{CHI}_3$  – антисептическое (обеззараживающее) средство.
- **Фторотан**  $\text{CF}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{Br}$  – эффективное средство для общего наркоза.
- **Трихлорэтилен**  $\text{CCl}_2=\text{CHCl}$  – мощное наркотическое средство (кратковременный наркоз).
- **Тetraфторэтилен**  $\text{CF}_2=\text{CF}_2$  при полимеризации образует инертный полимер – **тефлон**, применяемый для изделий медицинской техники.
- **Перфтороуглеводороды** (перфторан, «голубая кровь»)  $\text{C}_n\text{F}_{2n+2}$ 
  - продукты исчерпывающего фторирования углеводородов;
  - обладают способностью растворять и переносить кислород по кровяному руслу (кровезаменитель).

- ❖ Введение галогена в ароматическое ядро и боковую цепь.



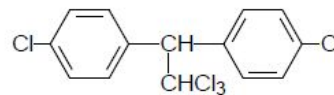
увеличение токсичности



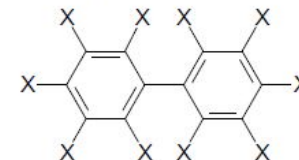
слезоточивые свойства (лакриматоры)

### Полигалогенопроизводные

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



ДДТ



«арохлоры» (X = Cl, Br)

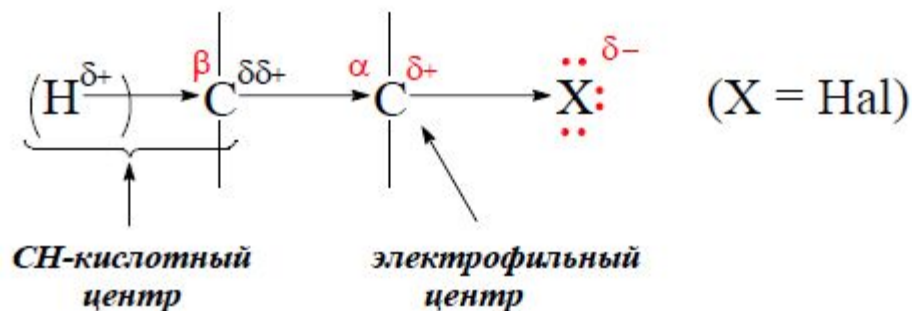
присутствуют в промышленных отходах, представляют экологическую опасность, т.к. способны накапливаться в живых организмах



## 2. Галогенопроизводные

### Основы реакционной способности моногогалогенопроизводных

- ❖ 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

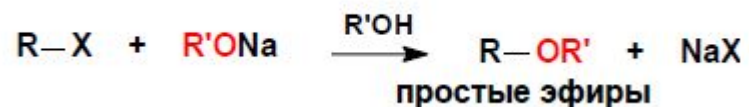
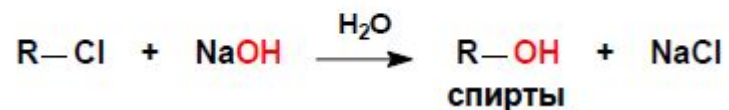


- ❖ Входящая группа может быть анионным нуклеофилом ( $\text{Nu}^-$  –  $\text{HO}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ,  $\text{HS}^-$ ,  $\text{RS}^-$ ) или входить в состав нейтральной молекулы в качестве гетероатома с неподеленной парой электронов ( $\text{Nu}$ : –  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{R}_3\text{N}$ ,  $\text{R}_2\text{S}$ ).

## 2. Галогенопроизводные

### Примеры реакций нуклеофильного замещения

#### Кислородсодержащие нуклеофилы



#### Серосодержащие нуклеофилы



#### Азотсодержащие нуклеофилы



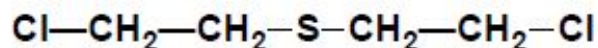
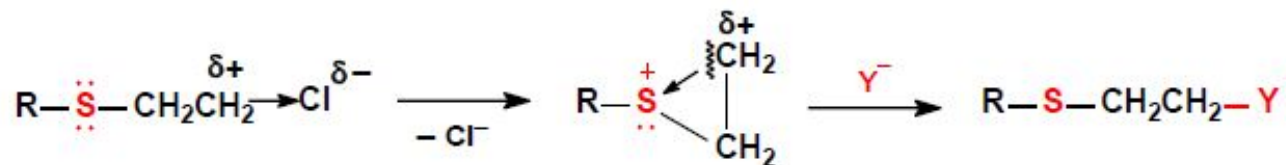
#### Галогенсодержащие нуклеофилы



## 2. Галогенопроизводные

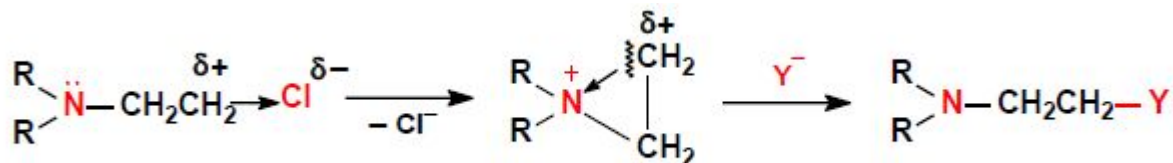
Нуклеофильное замещение с участием соседних групп

Замещение в  $\beta$ -хлорэтилсульфидах



$\beta,\beta'$ -дихлородиэтилсульфид  
(иприт, горчичный газ)

Кожно-нарывное  
действие

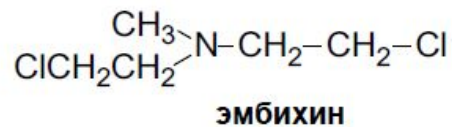


## 2. Галогенопроизводные

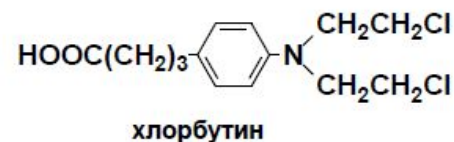
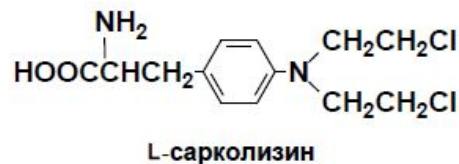
**Алкилирование как химическая основа физиологического действия некоторых противоопухолевых средств**



**Алкилирующие противоопухолевые средства**

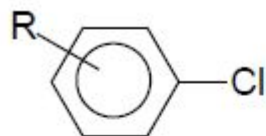


Первое лекарственное вещество  
из класса алкилирующих агентов

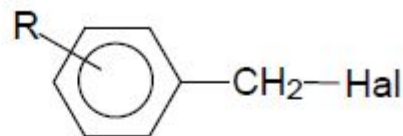


## 2. Галогенопроизводные

- ❖ Введение галогена в ароматическое ядро и боковую цепь.



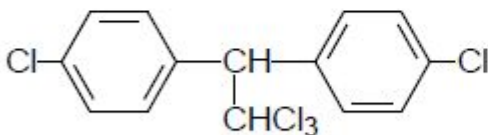
увеличение токсичности



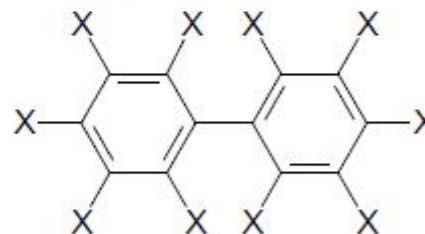
слезоточивые свойства (лакриматоры)

### Полигалогенопроизводные

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



**ДДТ**



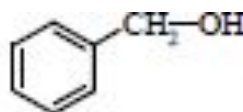
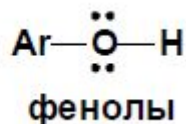
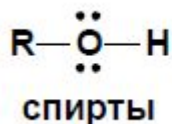
«арохлоры» (X = Cl, Br)

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

### 3. Спирты, фенолы

---

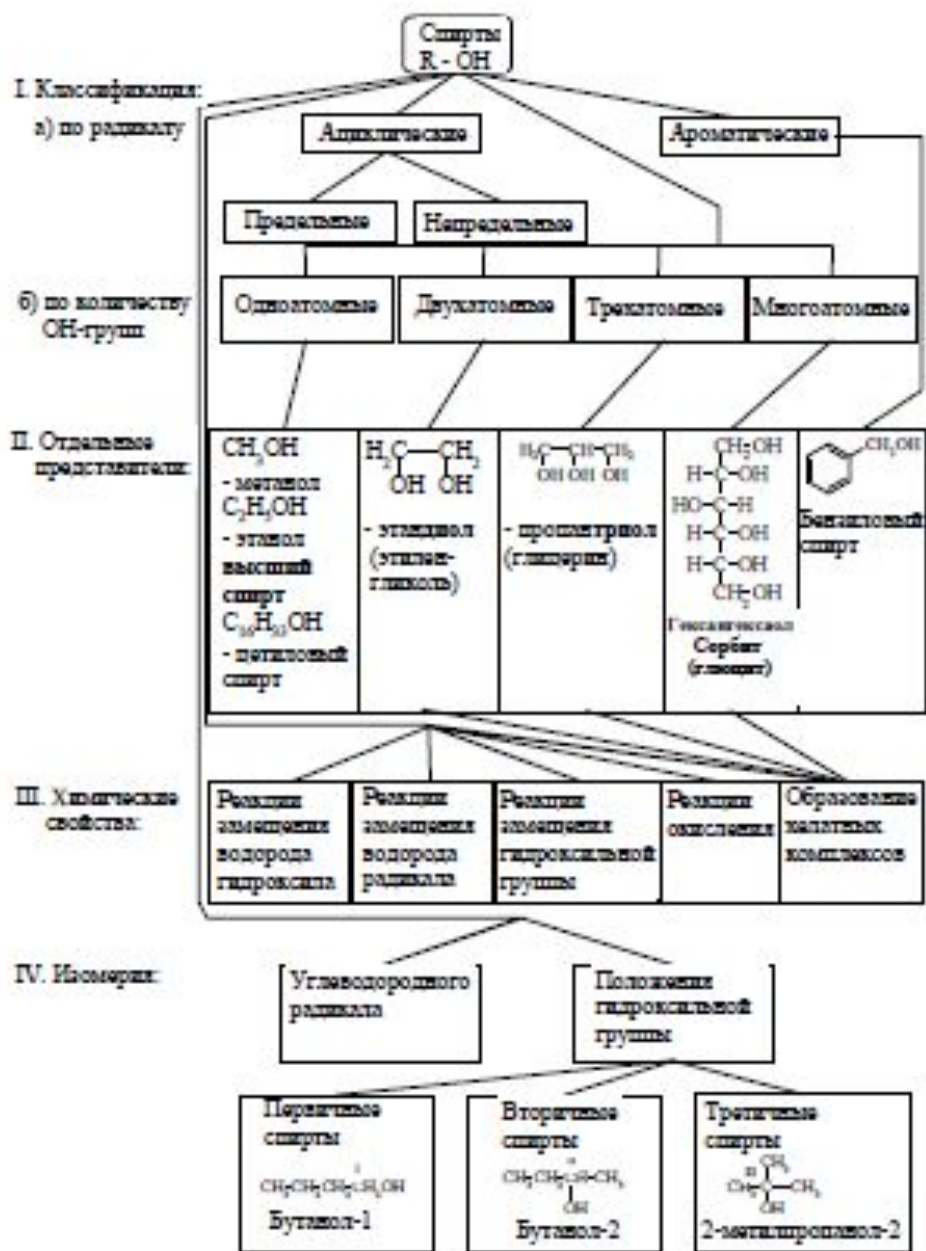
Производные алифатических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода замещены на гидроксильную группу, называют спиртами; аналогичные производные моноядерных ароматических углеводородов называют фенолами,



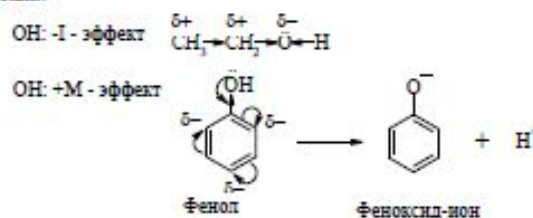
Бензиловый спирт  
(группа OH в боковой  
цепи)

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

# 3. Спирты, фенолы



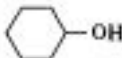
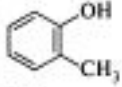
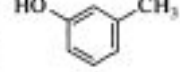
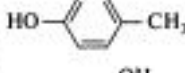
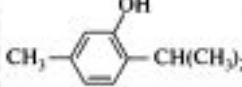
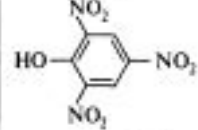
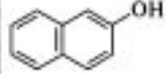
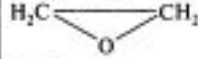

Группа OH ведет себя по-разному в зависимости от радикала, с которым связана:





### 3. Спирты, фенолы

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
<b>Насыщенные одноатомные спирты</b>			
Метанол	CH <sub>3</sub> OH	-94	64,5
Этанол	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	-115	78
Пропанол-1 (n-пропиловый)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-127	97
Пропанол-2 (изопропиловый)	CH <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	-89,5	82,5
Бутанол-1 (n-бутиловый)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-80	118
2-Метилпропанол-1 (изобутиловый)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OH	-108	108
Бутанол-2 (втор-бутиловый)	CH <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-114	99,5
2-Метилпропанол-2 (трет-бутиловый)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COH	25,5	83
n-Пентиловый (амиловый)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	-78,5	138
Цетиловый	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>2</sub> OH	49	178*

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Циклогексанол		24	161,5
Бензиловый	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OH	-15	205
<b>Ненасыщенные одноатомные спирты</b>			
Аллиловый	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH	-129	97
Кориичный	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> OH	33	257,5
Пропаргиловый	HC≡CCH <sub>2</sub> OH	-48	115
<b>Одноатомные фенолы</b>			
Фенол	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	41	182
2-Метилфенол (o-крезол)		31	191
3-Метилфенол (m-крезол)		11	201
4-Метилфенол (p-крезол)		32	202
Тимол		51	232
2,4,6-Тринитрофенол (пикриновая кислота)		122	195**
β-Нафтол		122	295
<b>Простые эфиры</b>			
Диэтиловый	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-116	36
Фенилэтиловый (фенетол)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-29,5	172
Этиленоксид (эпоксидан)		-112	11
Тetraгидрофуран		-108	65
Бутилвиниловый	CH <sub>2</sub> =CHOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-113	94

\* При давлении 12 мм рт. ст.

\*\* При давлении 2 мм рт. ст.

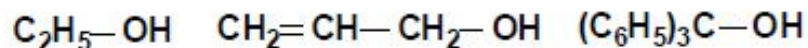
### 3. Спирты, фенолы

---

#### Классификация спиртов

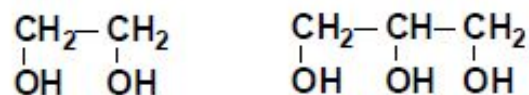
по числу гидроксильных групп –

Одноатомные спирты



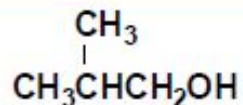
этанол

Многоатомные спирты

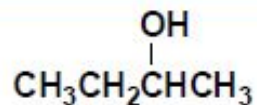


в зависимости от строения радикала –

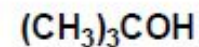
Первичный спирт



Вторичный спирт



Третичный спирт



### 3. Спирты, фенолы

---

#### Физические свойства

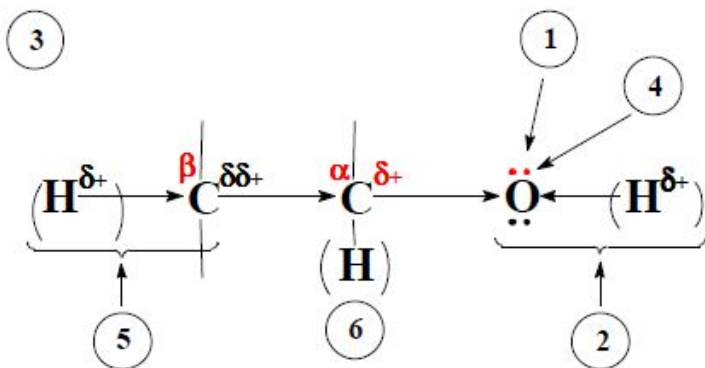
- За счет межмолекулярных водородных связей спирты ассоциированы и гидратированы в водных растворах; низшие спирты (метанол, этанол, пропанола) хорошо растворимы в воде.



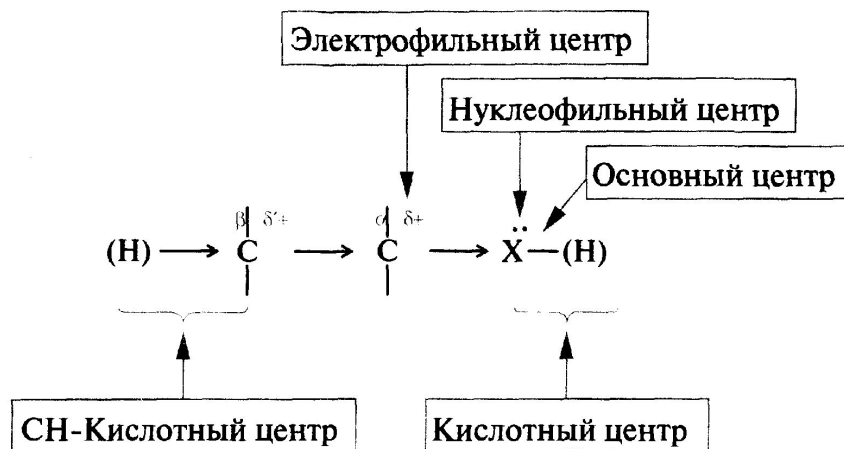
- Т. кип. этанола  $C_2H_5OH$  ( $78,3^\circ C$ ) значительно выше, чем у имеющего одинаковую с ним молекулярную массу диметилового эфира  $CH_3OCH_3$  ( $-24^\circ C$ ), не ассоциированного за счет водородных связей.

# 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,



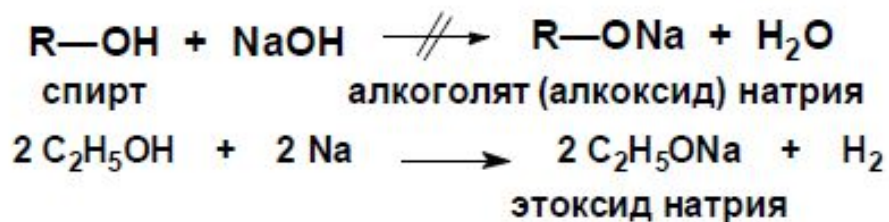
### 3. Спирты, фенолы

#### Кислотно-основные свойства спиртов \*

##### Спирты как слабые ОН-кислоты

- Электроноакцепторные заместители в органическом радикале

	$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{OH}$	$\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$(\text{CF}_3)_3\text{COH}$	$\text{CH}_3\text{COOH}$
$pK_a$	18.0	16.0	15.5	12	6.5	4.76



	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$
$pK_a$	16.0	14.8	13.5

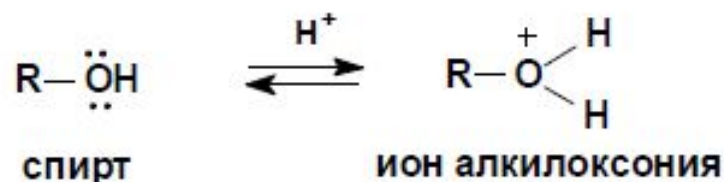


### 3. Спирты, фенолы

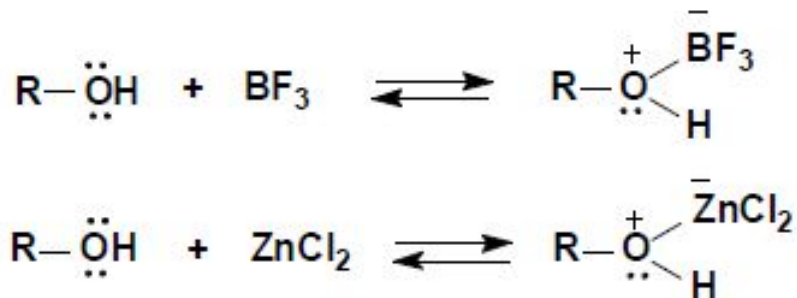
---

#### Спирты как *n*-основания

- при действии сильных минеральных кислот



- при взаимодействии с кислотами Льюиса



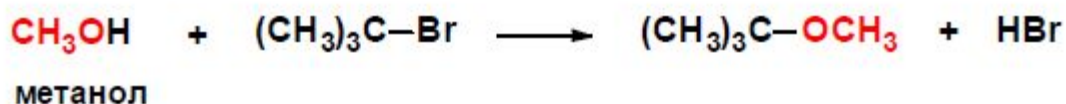
- ❖ Таким образом спирты, проявляя слабые кислотные и слабые основные свойства, являются

### 3. Спирты, фенолы

Спирты как реагенты–нуклеофилы  
в реакциях нуклеофильного замещения

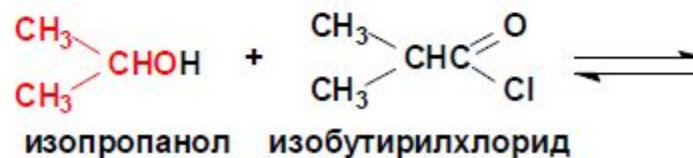
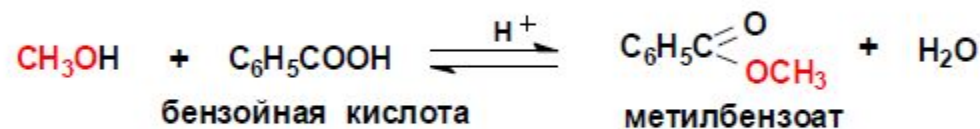
#### *O-Алкилирование*

– синтез



#### *O-Ацилирование*

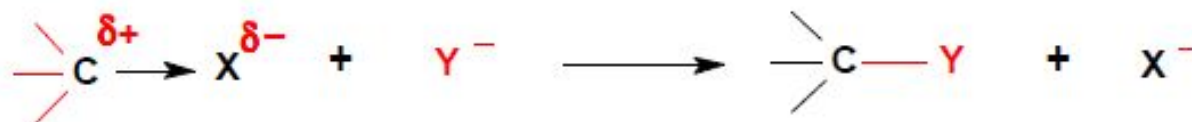
- Реакции с карбоновыми кислотами и их производными



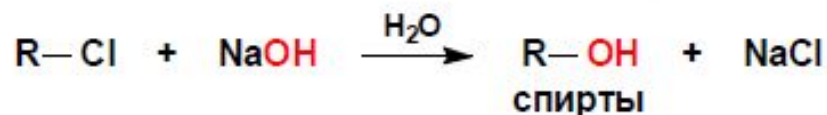
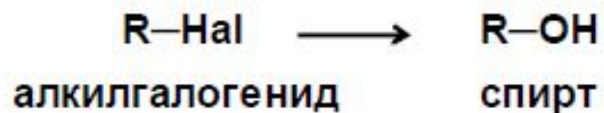
### 3. Спирты, фенолы

#### Реакции с участием электрофильного центра (реакции нуклеофильного замещения)

- Связь C—O в спиртах



- Типичный пример  $S_N$ -реакции –

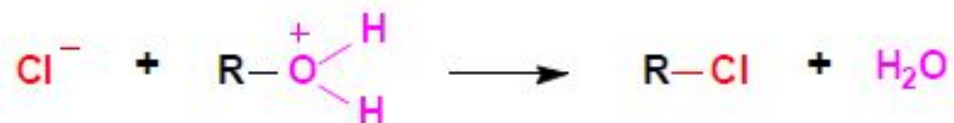
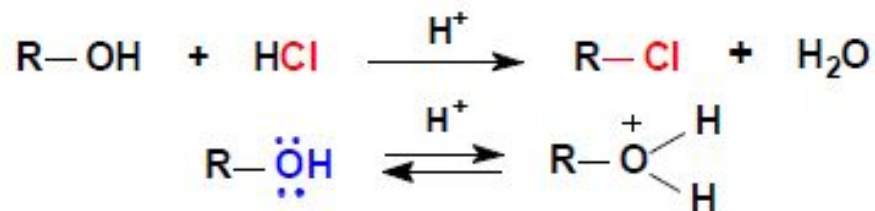




### 3. Спирты, фенолы

#### Синтез алкилгалогенидов из спиртов

- взаимодействие спиртов с галогеноводородами или их концентрированными водными растворами



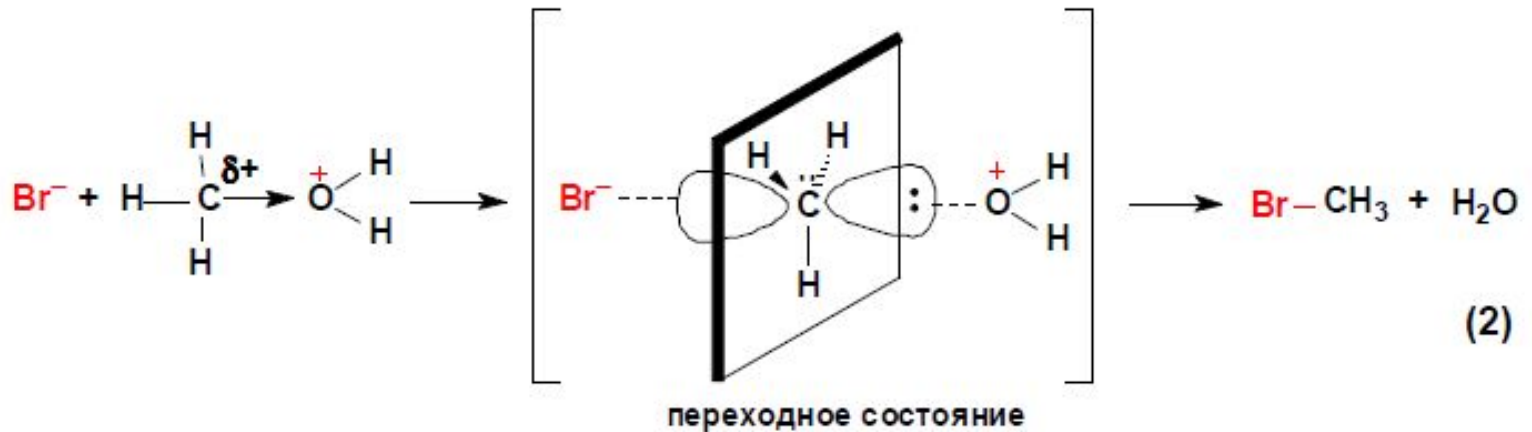
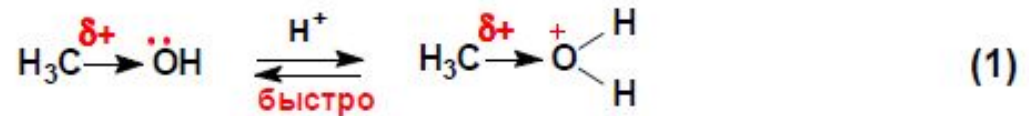
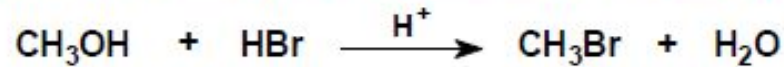
- ❖  $\text{HO}^-$  — плохая уходящая группа;
- ;
- ❖  $\text{H}_2\text{O}$  — хорошая уходящая группа;

### 3. Спирты, фенолы

#### Схемы механизма реакций спиртов с $\text{HHal}$ ( $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$ )

при любом механизме первая стадия –

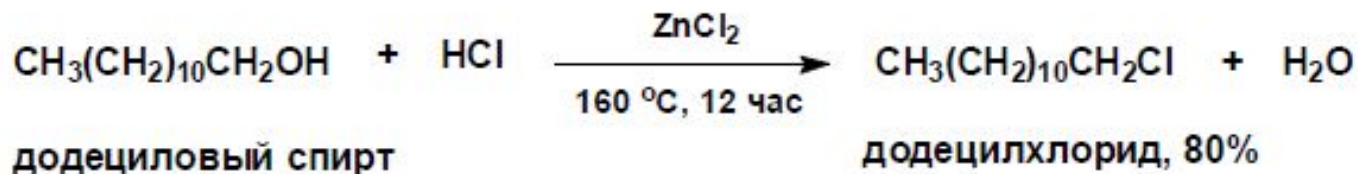
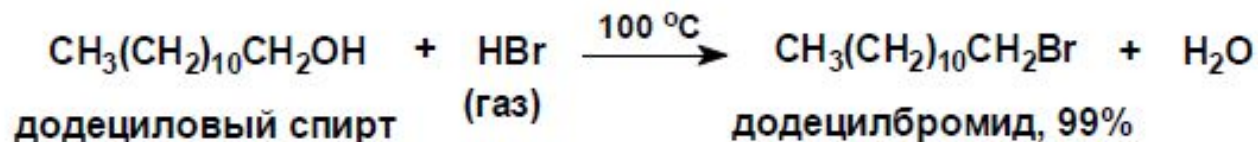
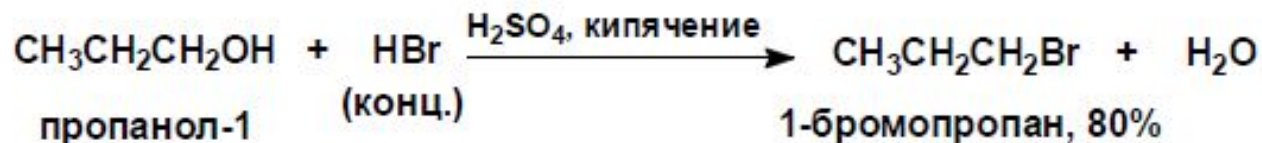
**Бимолекулярное нуклеофильное замещение  $\text{S}_{\text{N}}2$**



### 3. Спирты, фенолы

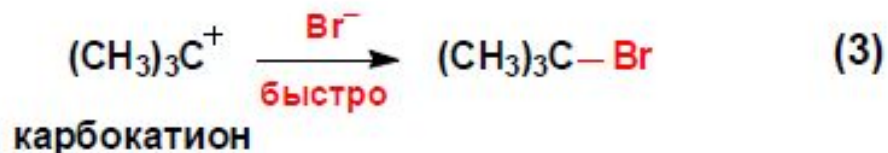
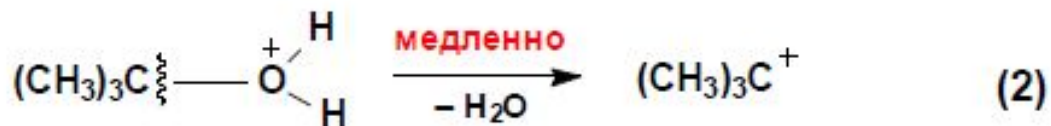
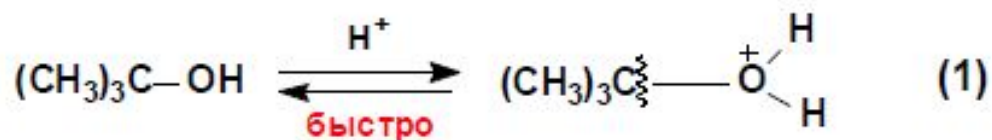
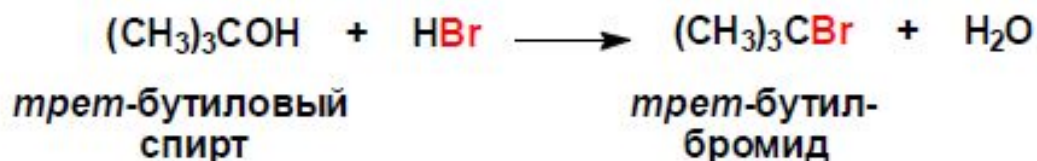
---

#### Примеры S<sub>N</sub>2 реакций спиртов



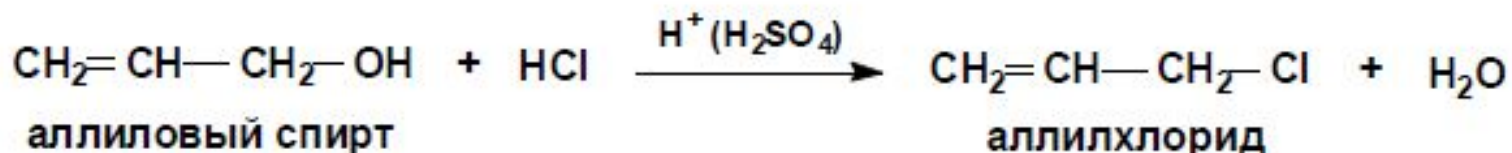
### 3. Спирты, фенолы

#### Мономолекулярное нуклеофильное замещение $S_N1$

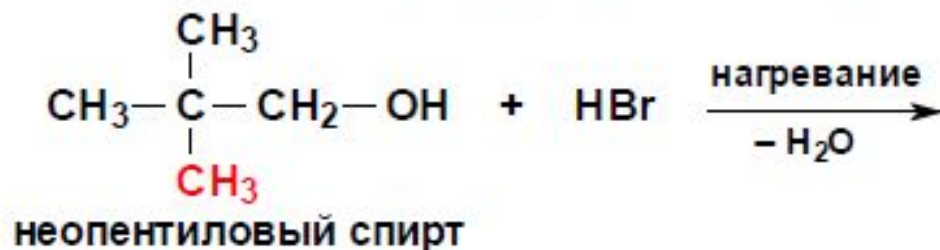


### 3. Спирты, фенолы

#### Примеры $S_N1$ реакций спиртов



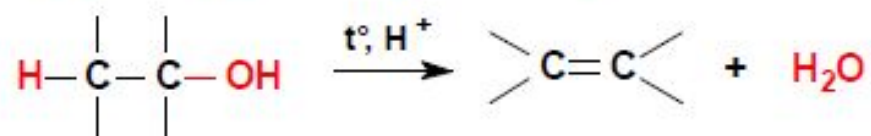
#### *Перегруппировки карбокатионов*



### 3. Спирты, фенолы

#### Реакции с участием СН-кислотного центра (реакции элиминирования)

#### Дегидратация спиртов \*



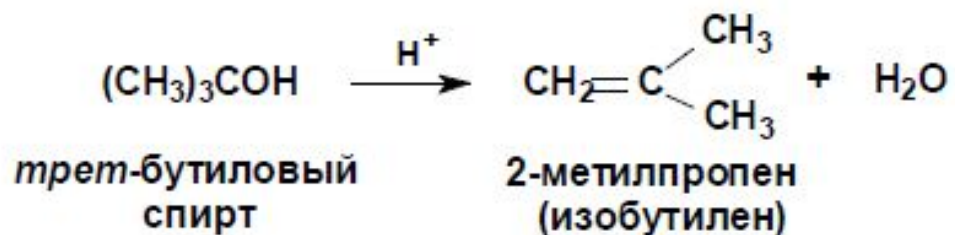
- Реакции отщепления (элиминирования) могут протекать как по мономолекулярному **E1**, так и по бимолекулярному **E2** механизму.

—

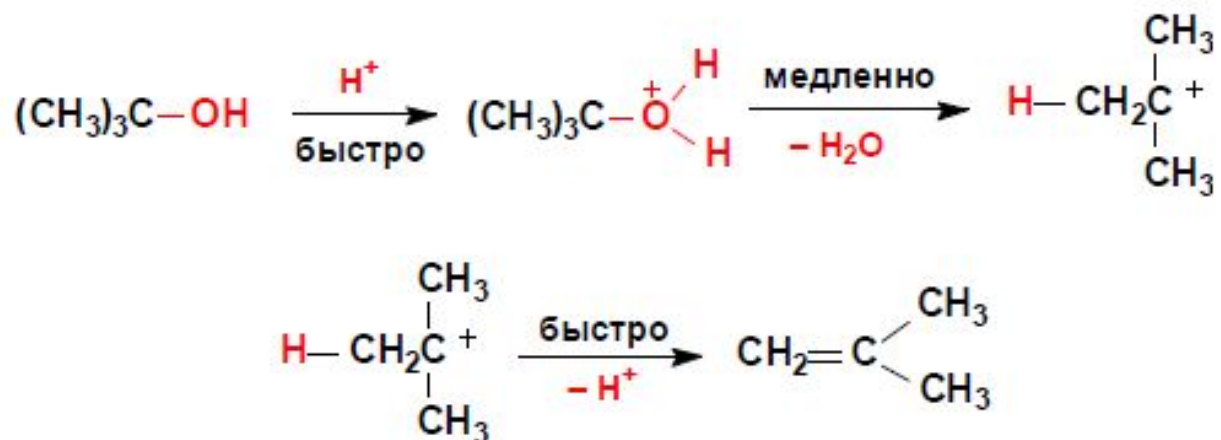
- По механизму **E1** протекает отщепление воды от третичных спиртов в сильноокислой среде (например в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ).

### 3. Спирты, фенолы

#### Мономолекулярное элиминирование E1



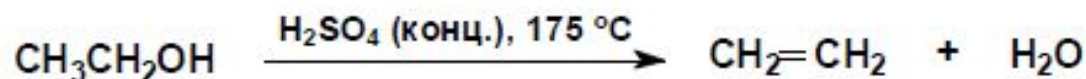
#### схема механизма



### 3. Спирты, фенолы

---

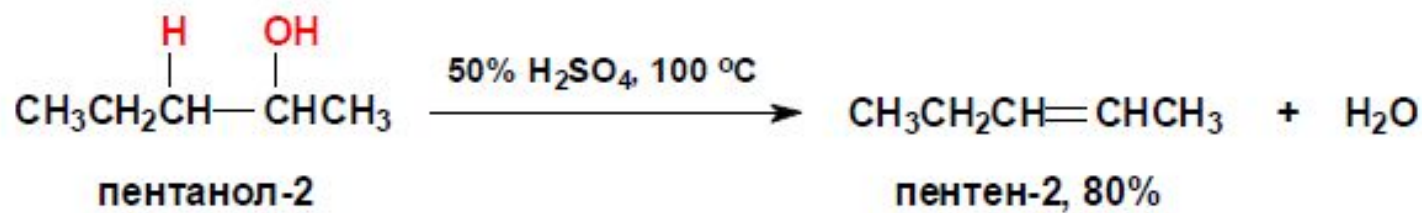
#### *Бимолекулярное элиминирование E2*



- побочные продукты –

#### *Соблюдение правила Зайцева*

- В реакциях отщепления воды от спирта наблюдается





### 3. Спирты, фенолы

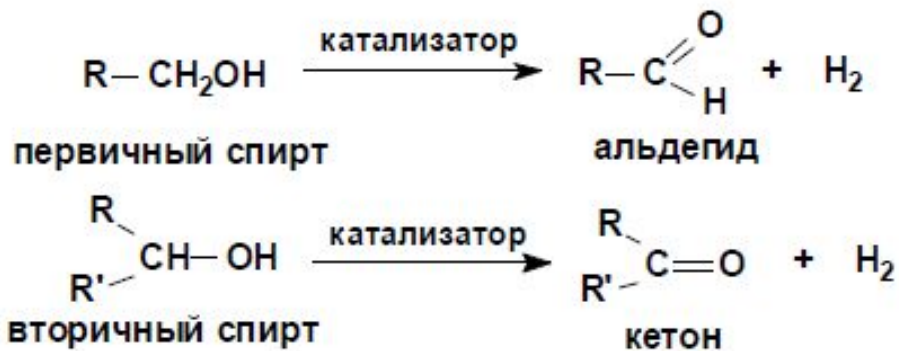
#### Окисление спиртов

- Более мягкие условия окисления по сравнению с



- При окислении первичных спиртов нужно

❖ **Дегидрирование** – особый случай окисления;

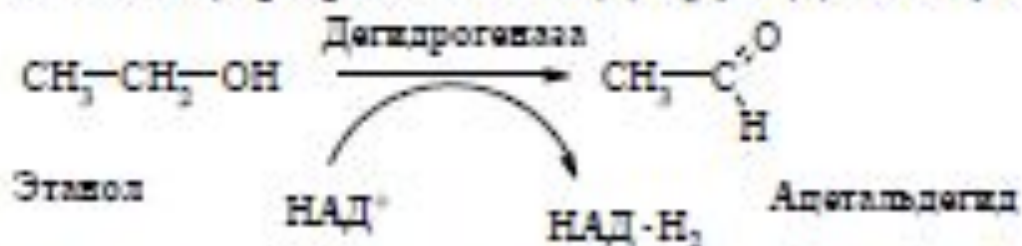


Катализаторы –  
металлическая медь  
или смесь оксидов  
меди и хрома  
(330–350 °С).

### 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·Н<sub>2</sub> (НАД·Н + Н<sup>+</sup>):

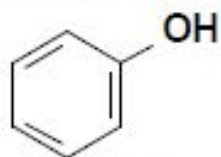


Возможно дальнейшее окисление ацетальдегида до ацетилкофермента А и превращение его в цикле Кребса до СО<sub>2</sub> и Н<sub>2</sub>О с образованием 12 молекул АТФ.

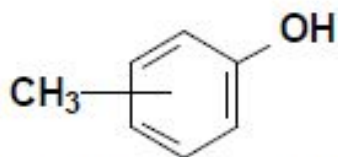
### 3. Спирты, фенолы

#### Фенолы и их производные

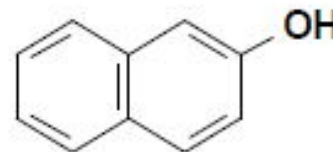
##### – одноатомные фенолы



фенол  
(карболовая кислота)



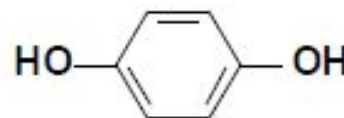
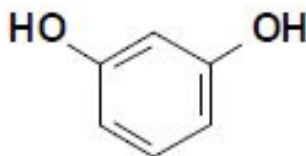
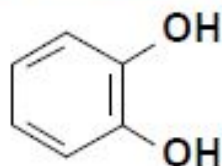
о-, м-, п-крезолы  
("трикрезол")



β-нафтол

*антисептики (бактерицидное действие)*

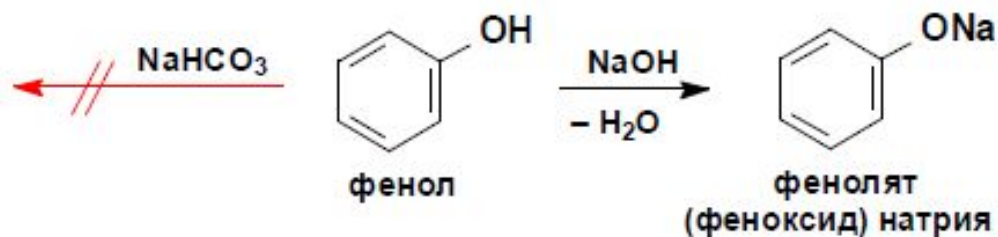
##### – многоатомные фенолы



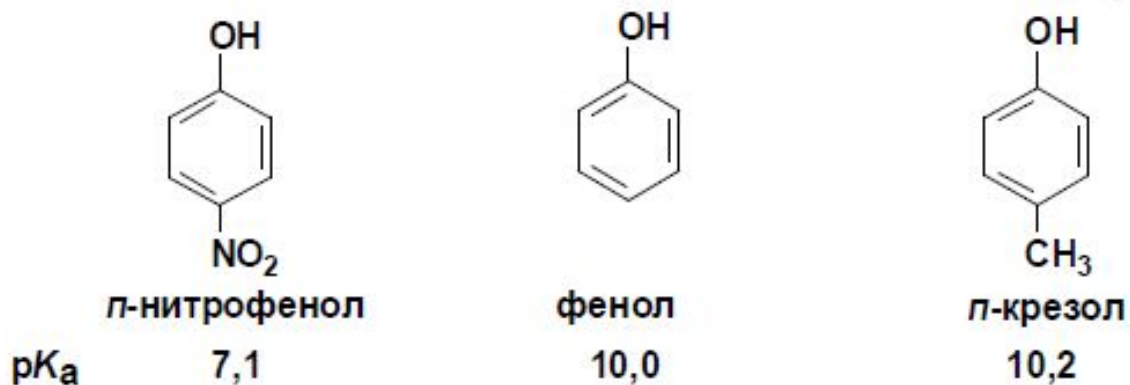
### 3. Спирты, фенолы

#### Кислотные свойства фенолов

❖ Фенолы по сравнению со спиртами более сильные кислоты.

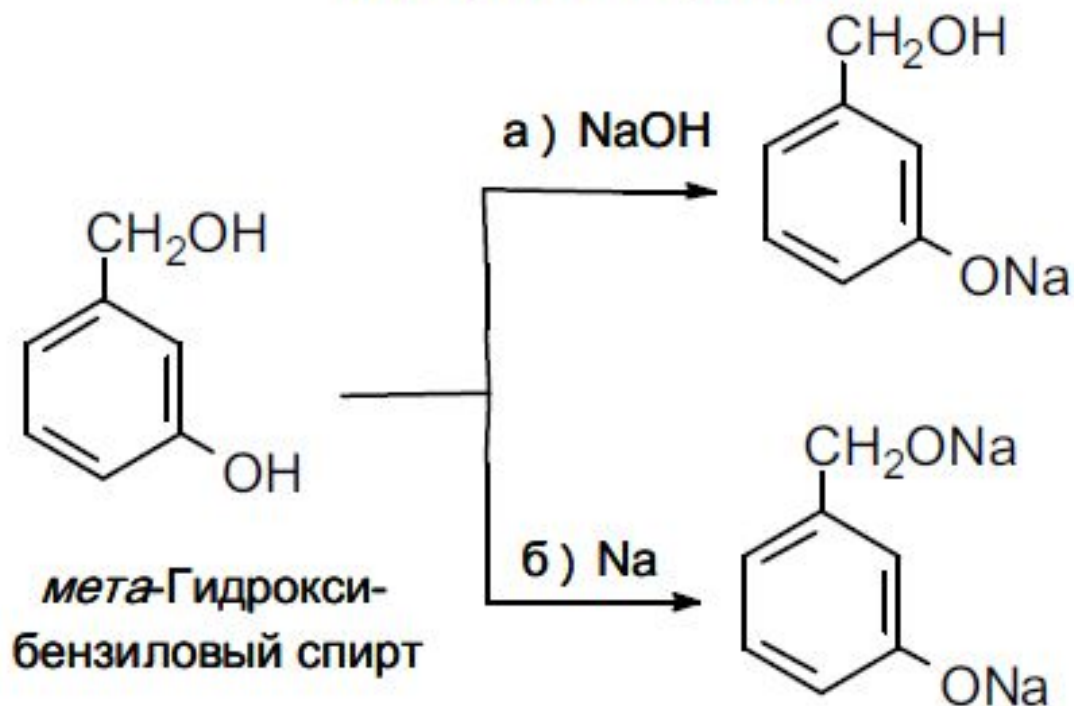


Уменьшение кислотности



### 3. Спирты, фенолы

**Сравнение реакционной способности  $\text{OH}$ -группы в спиртах и фенолах**

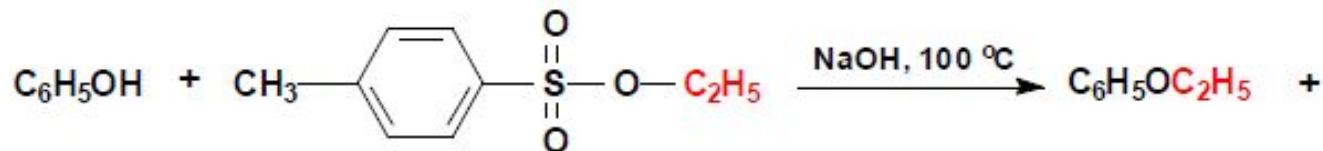
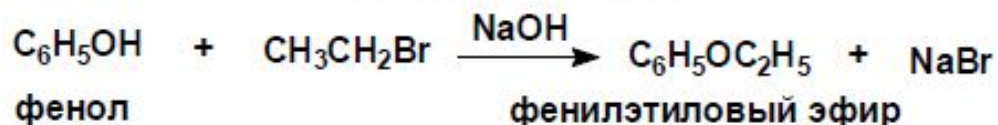


### 3. Спирты, фенолы

#### Реакции с участием нуклеофильного центра

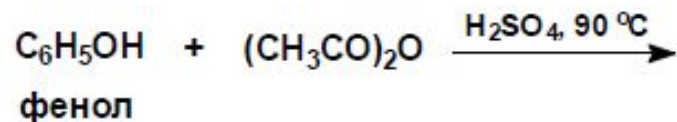
- Фенолы –

#### *O-Алкилирование*



#### *O-Ацилирование*

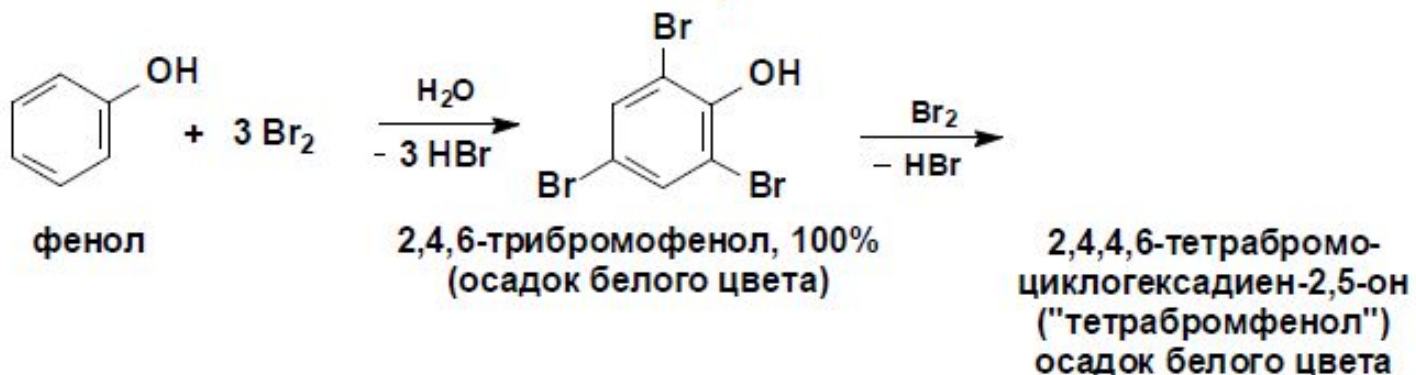
- Осуществляется под действием активных ацилирующих агентов



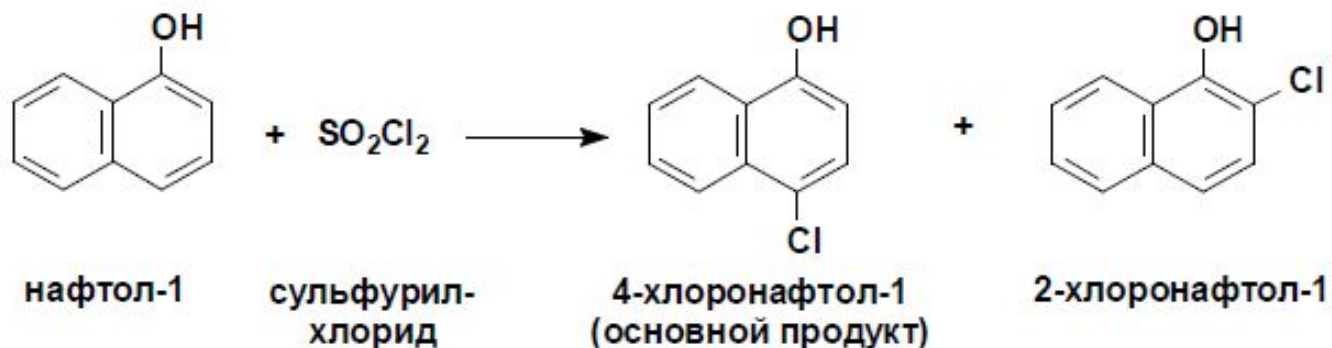
### 3. Спирты, фенолы

#### Реакции электрофильного замещения

#### Галогенирование



- Обнаружение фенола

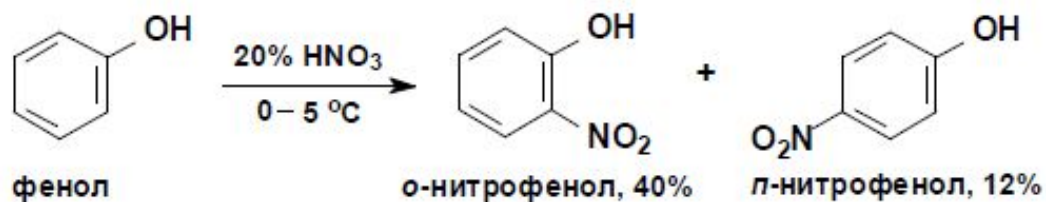


### 3. Спирты, фенолы



### Нитрование

- Осложняется



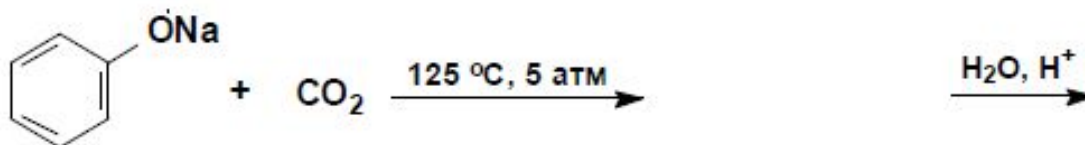


### 3. Спирты, фенолы

---

#### Карбоксилирование

реакция Кольбе (1860)



феноксид натрия

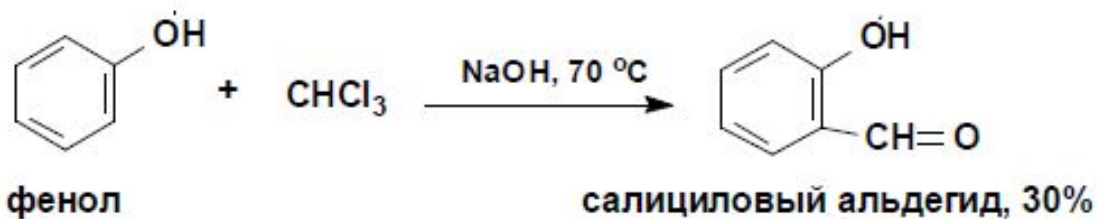
салицилат натрия

салициловая кислота

- Основной способ получения салициловой кислоты.

#### Формилирование

реакция Раймера–Тимана (1876)

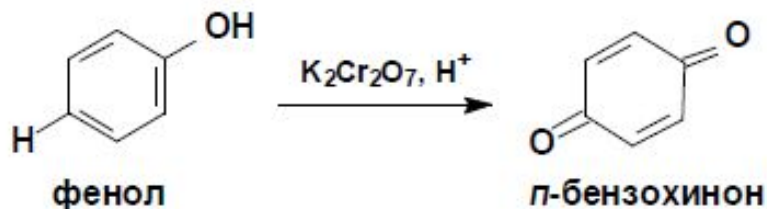


фенол

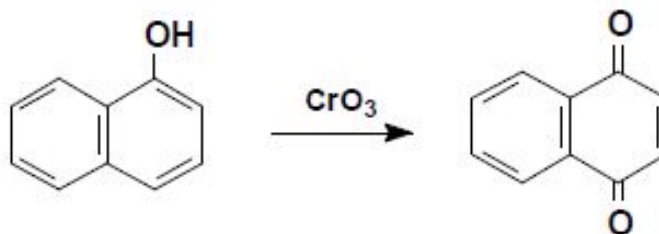
салициловый альдегид, 30%

### 3. Спирты, фенолы

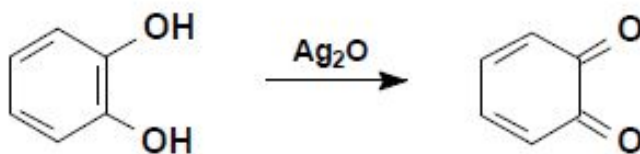
#### Окисление фенолов



(наряду с другими продуктами)

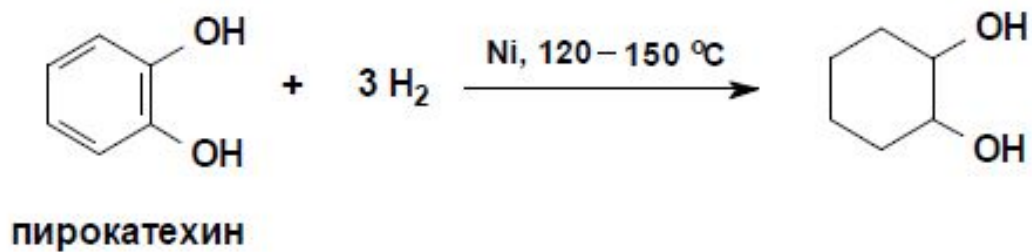
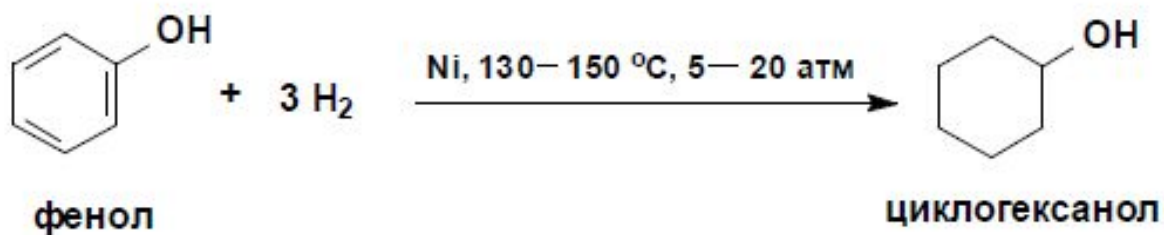


- Еще легче окисляются двухатомные фенолы – пирокатехин и гидрохинон.



### 3. Спирты, фенолы

#### Восстановление фенолов



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

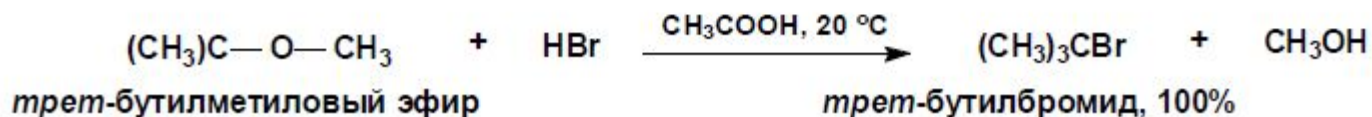
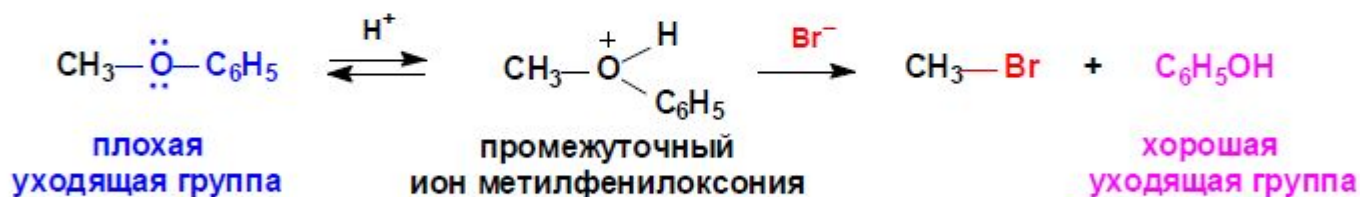
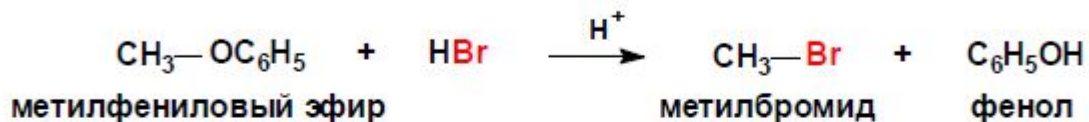
Простые эфиры



## 3. Спирты, фенолы

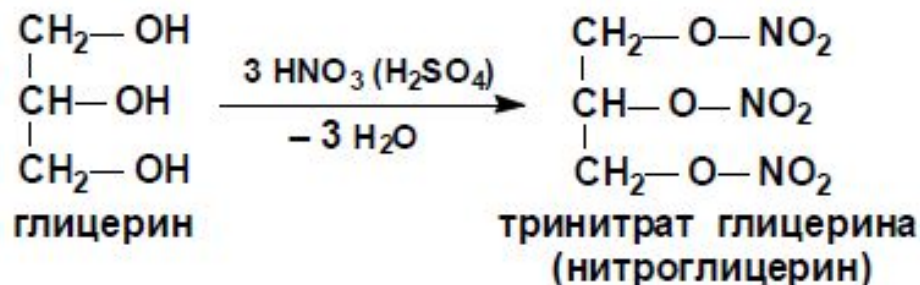
### Основы реакционной способности простых эфиров

*Расщепление эфирной связи по реакции нуклеофильного замещения \**

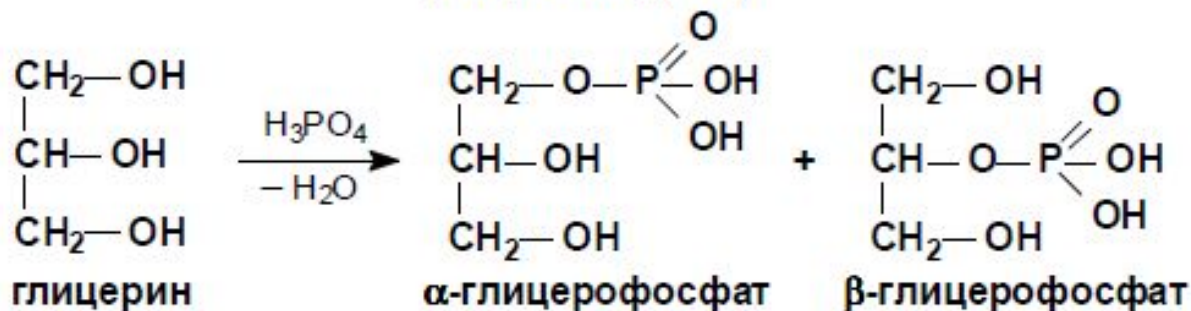


### 3. Спирты, фенолы

#### Реакции многоатомных спиртов с минеральными кислотами



сосудорасширяющее  
средство;  
динамит – А. Нобель, 1861



## 3. Спирты, фенолы

---

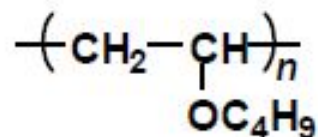
### Медико-биологическое значение спиртов, фенолов, простых эфиров

- ❖ Введение OH-группы повышает растворимость вещества в воде и увеличивает его физиологическую активность.
- **Метанол**  $\text{CH}_3\text{OH}$  – сильный яд.
- **Этанол**  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  – антисептическое средство, используется в качестве обеззараживающего средства и для приготовления настоек.
- **Бутиловые и амиловые спирты** – основные компоненты сивушных масел.
- ❖ Введение OH-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

---

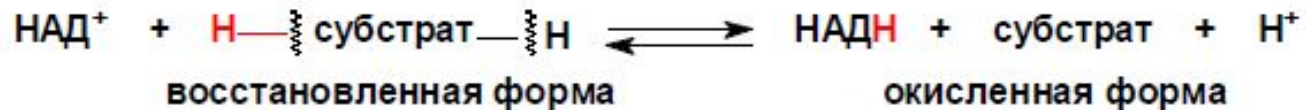
- **Диэтиловый эфир**  $(C_2H_5)_2O$  – средство для ингаляционного наркоза, используется для приготовления настоек и экстрактов; при хранении на воздухе образует взрывчатый гидропероксид (см. лекцию 03).
- **Эпоксиды** предполагаются в качестве промежуточных продуктов при ферментативном окислении кислородом 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

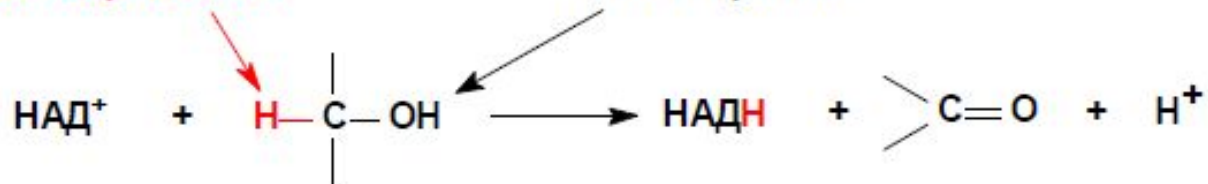
#### Окисление спиртов в организме

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



атом водорода, переносимый  
в виде гидрид-иона

атом водорода, отщепляющийся  
в виде протона

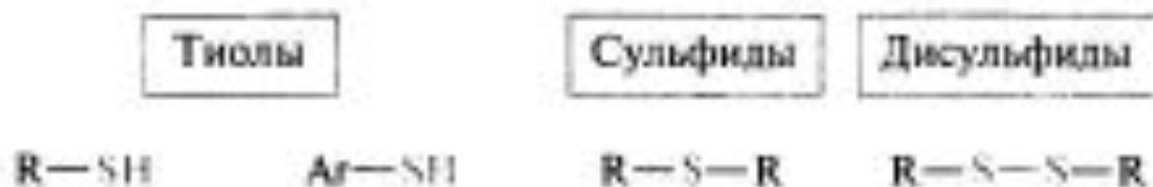




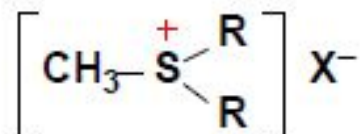
## 4. Тиолы, амины

---

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



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



## 4. Тиолы, амины

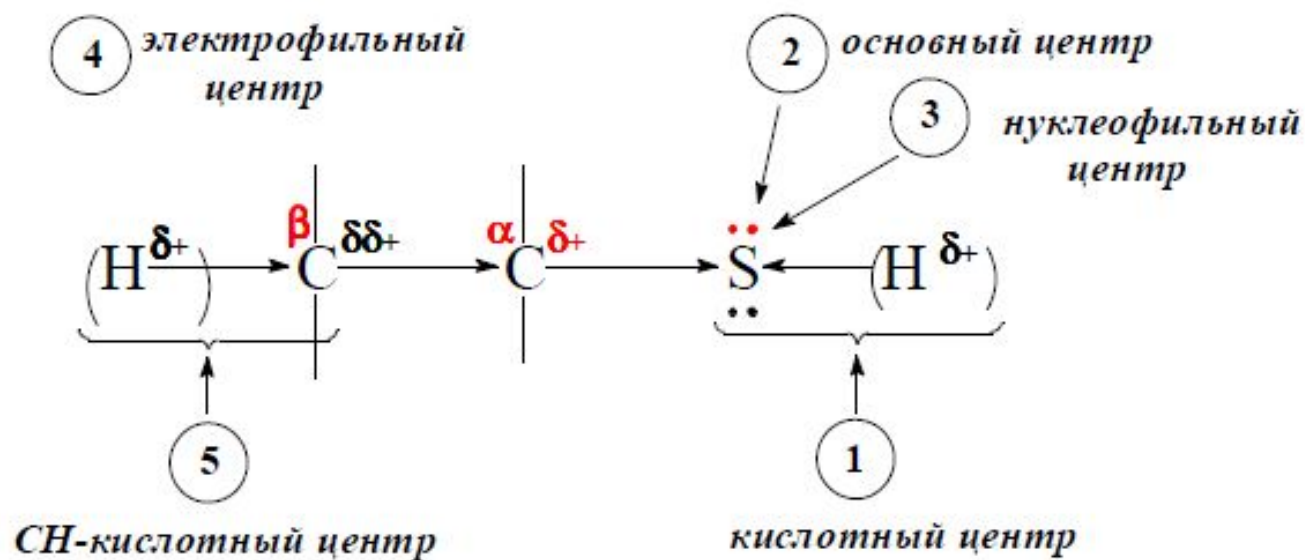
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Метантиол	$\text{CH}_3\text{SH}$	-123	6
Этантиол	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$	-144	35
Тиофенол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$	-15	169
Диметилсульфид	$\text{CH}_3\text{SCH}_3$	-83	38
Диметилдисульфид	$\text{CH}_3\text{SSCH}_3$	-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

### Кисотно-основные свойства тиолов и сульфидов

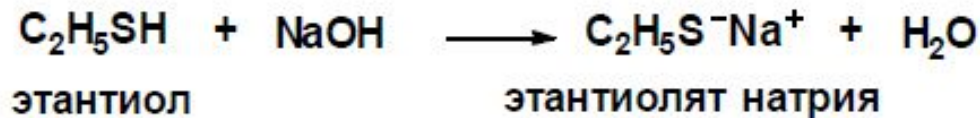
❖ **Тиолы**

	<b>ROH</b>	<b>ArOH</b>	<b>RSH</b>	<b>ArSH</b>	<b>CH<sub>3</sub>COOH</b>
$pK_a$	~16.0	~10.0	10–11	6–8	4.76

**Причины:**

1)  $RS^-$  стабильнее  $RO^-$ ;

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

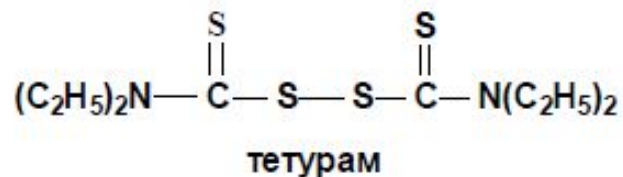
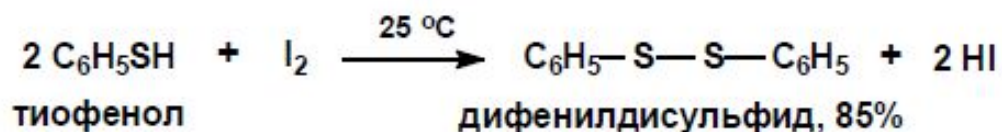
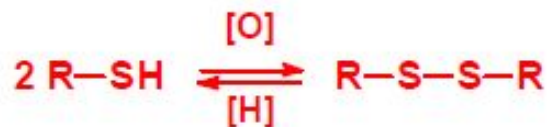


## 4. Тиолы, амины

### Окисление и восстановление сероорганических соединений

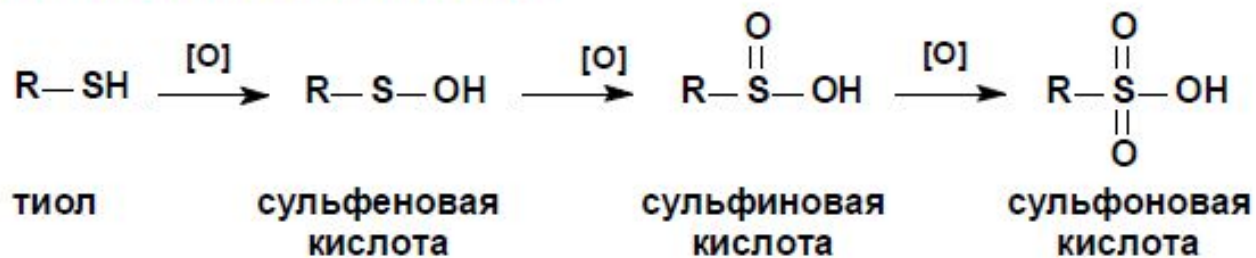
#### Окисление

- Особенность тиолов и сульфидов – окисление
- превращение тиолов в дисульфиды

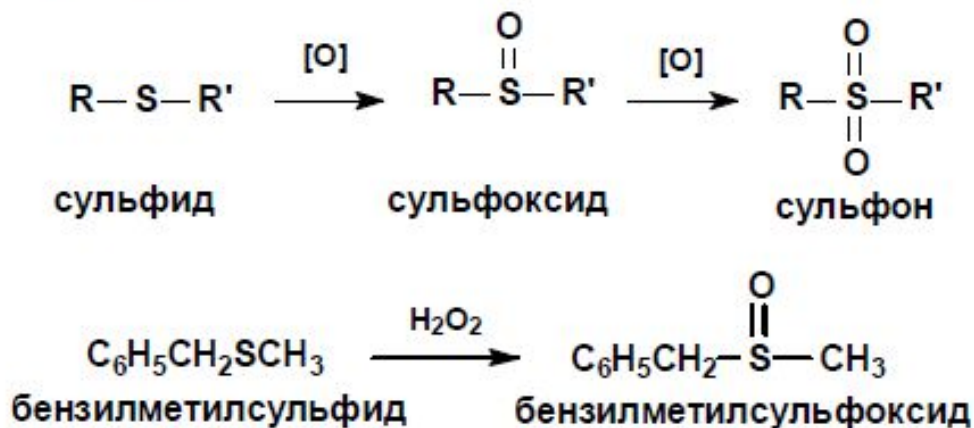


## 4. Тиолы, амины

### – жесткое окисление тиолов

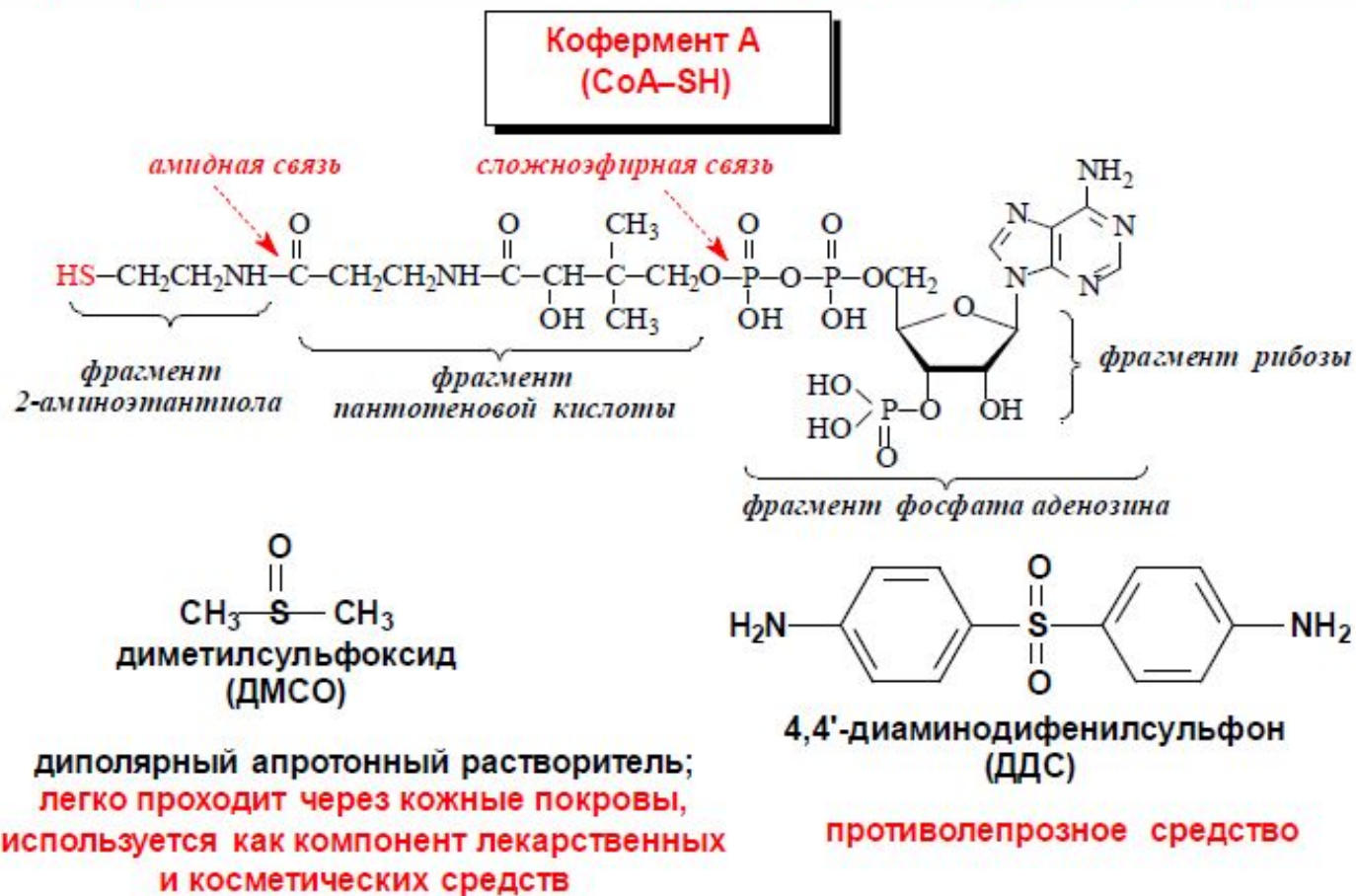


### – окисление сульфидов



## 4. Тиолы, амины

### Примеры наиболее важных тиолов, сульфоксидов и сульфонов

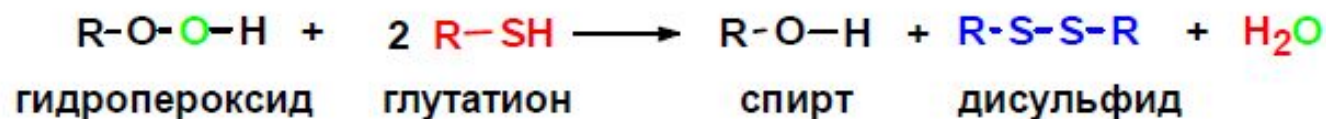


## 4. Тиолы, амины

---

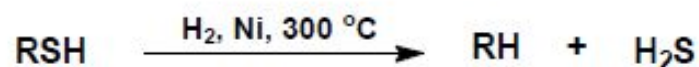
### Пример биохимической реакции с участием системы дисульфид – тиол

– восстановление

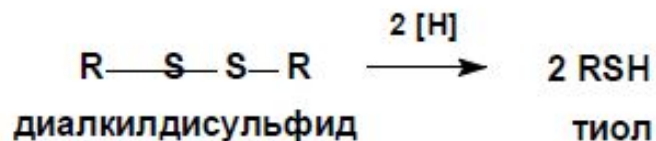


### Восстановление тиолов

–



– восстановление дисульфидов в биологических условиях

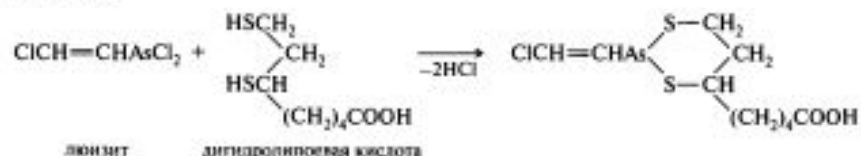




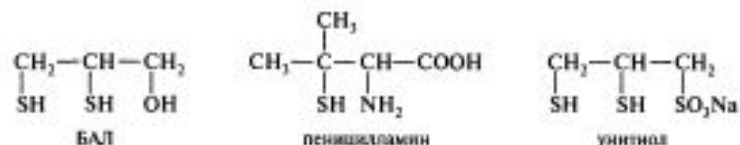
## 4. Тиолы, амины

**❗ 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 тиоль-

ными 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).



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.



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.

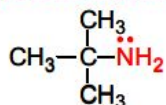
# 4. Тиолы, амины

## Амины

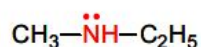
□ Амины –

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

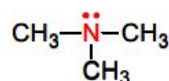
Первичный амин



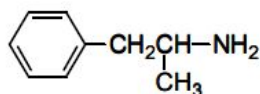
Вторичный амин



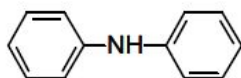
Третичный амин



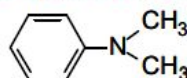
Алифатический



Ароматический

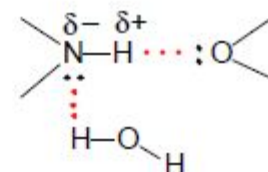
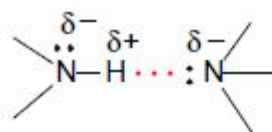


Смешанный  
жирно-ароматический



## Основные свойства аминов

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

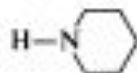
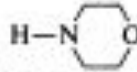
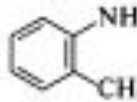
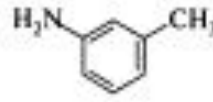
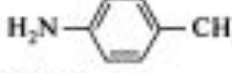


- Амины – типичные слабые органические основания.



(интервал  $\text{p}K_{\text{BH}^+}$  для алифатических 10–11, ароматических 4–5)

## 4. Тиолы, амины

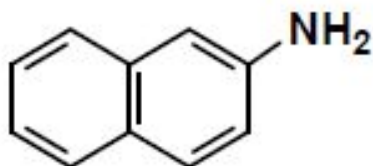
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
<b>Алифатические</b>			
Метиламин	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	-92	-6
Этиламин	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	-80	17
Бензиламин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$		185
Диметиламин	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	-92	7,5
Диэтиламин	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	-48	55
Триметиламин	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	-117	3
Триэтиламин	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	-115	89
Пиперидин		-9	106
Морфолин		-6	129
Гидроксид тетраметиламмония	$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{OH}^-$	135	
<b>Ароматические</b>			
Анилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	-6	184
2-Аминотолуол ( <i>o</i> -толуидин)		-13	200
3-Аминотолуол ( <i>m</i> -толуидин)		-30	203
4-Аминотолуол ( <i>p</i> -толуидин)		44	200
Дифениламин	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}$	53	302
Трифениламин	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}$	127	365
<b>Смешанные</b>			
<i>N</i> -Метиланилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$	-57	196
<i>N,N</i> -Диметиланилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3	194



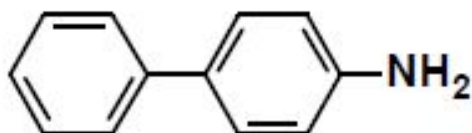
## 4. Тиолы, амины

### *Токсические свойства аминов*

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

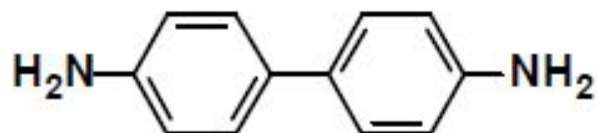


2-нафтиламин



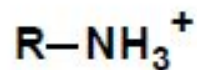
4-аминобифенил

*канцерогенность*



бензидин

- ❖ *Биогенные* амины –

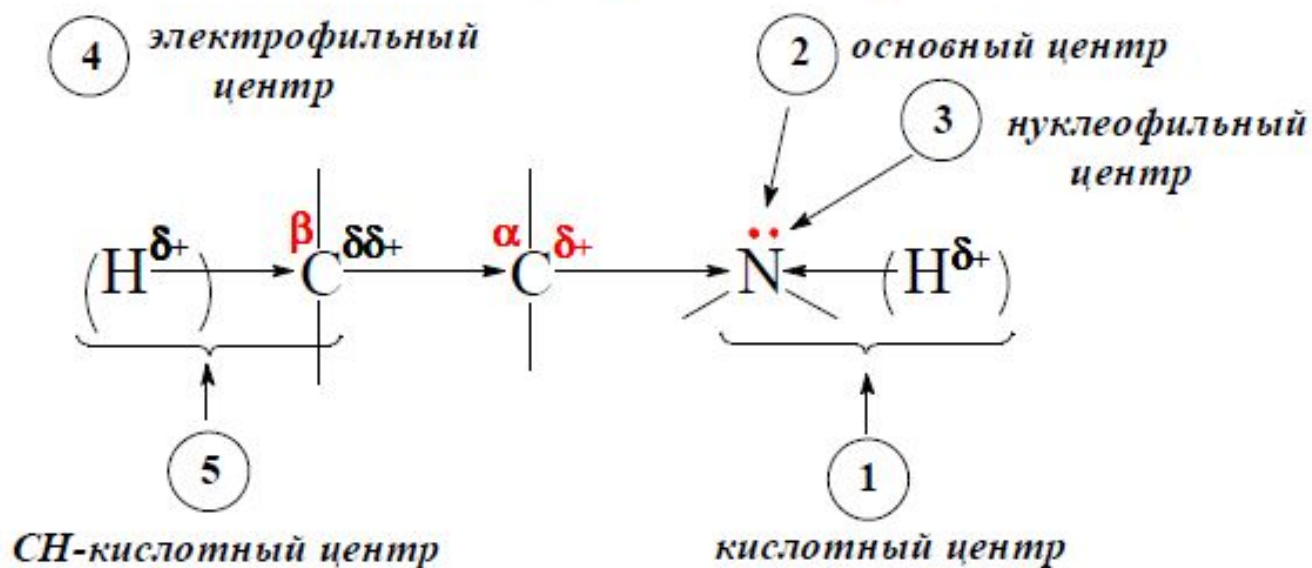


*рецептор*

## 4. Тиолы, амины

### Химические свойства аминов

#### Реакционные центры в молекулах аминов

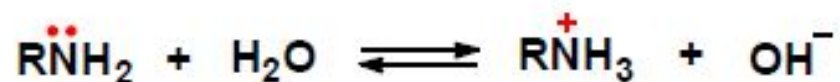


## 4. Тиолы, амины

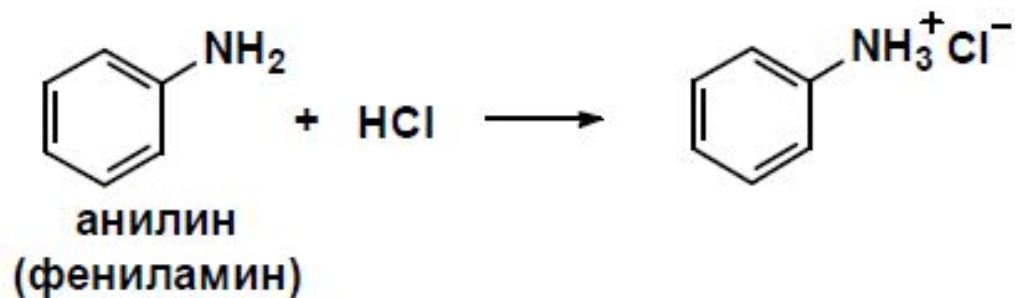
---

### Основные свойства аминов\*

❖ Амины –



❖ Большинство аминов образует соли с минеральными кислотами



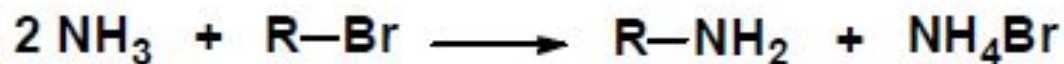
- Лекарственные средства, относящиеся к аминам, часто применяют в виде солей.

## 4. Тиолы, амины

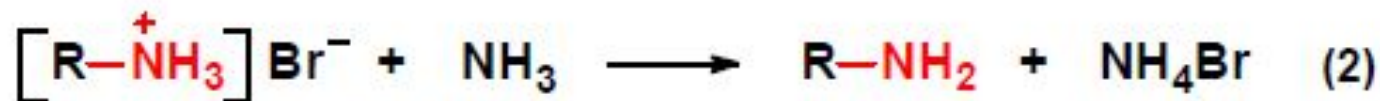
---

Амины и аммиак как реагенты-нуклеофилы  
в реакциях нуклеофильного замещения

Реакции с алкилгалогенидами



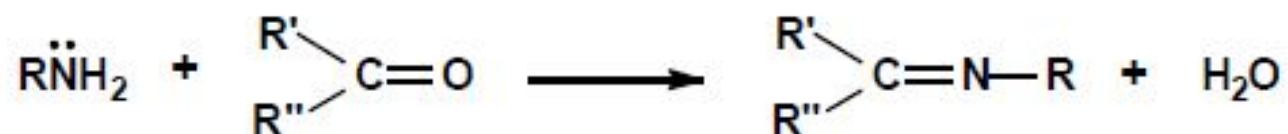
*Основные стадии реакции*



## 4. Тиолы, амины

---

Взаимодействие с карбонильными соединениями



Ацилирование производных карбоновых кислот

