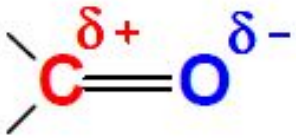
БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ МОНОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛЬДЕГИДОВ, КЕТОНОВ, КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОЛЕКУЛ. ЛЕКЦИЯ 5.

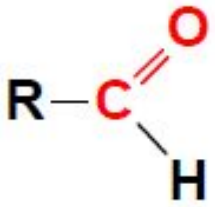
План

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов
2. Реакционная способность карбоновых кислот

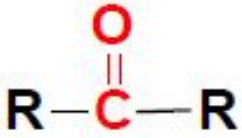
Классификация карбонильных соединений



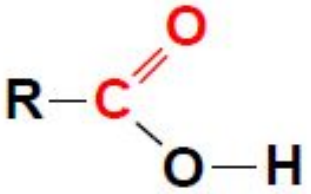
Основные классы карбонильных соединений



Альдегиды



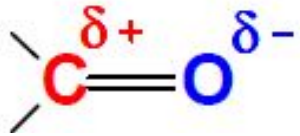
Кетоны



Карбоновые кислоты

Соединения, содержащие карбонильную группу >C=O, в зависимости от характера связанных с ней заместителей делятся на следующие классы: **альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и их функциональные производные:**

Классификация карбонильных соединений



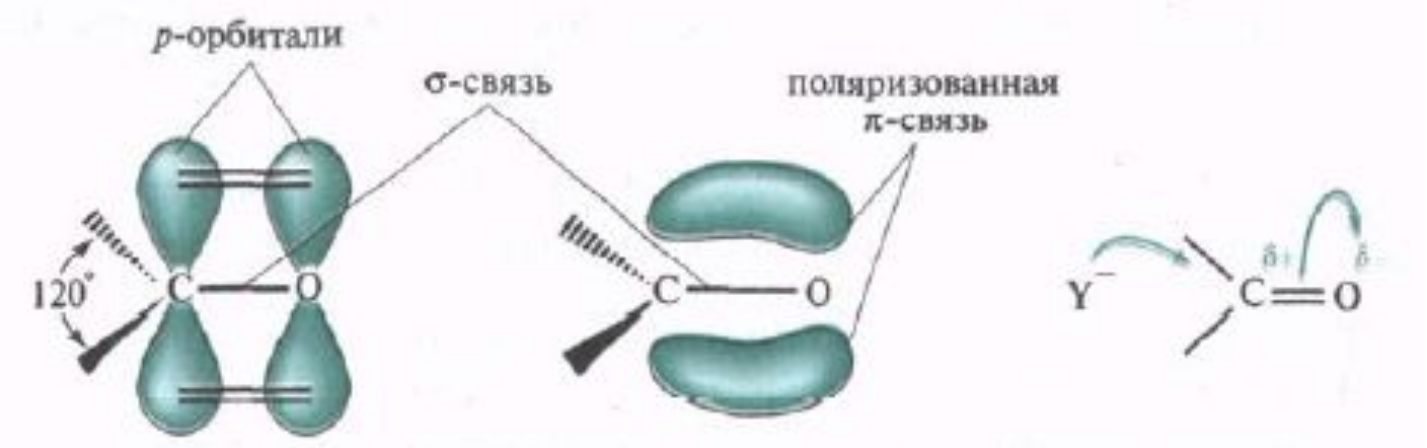
Альдегидами называются соединения, в которых карбонильная группа связана с органическим радикалом и атомом водорода: кетонами — карбонильные соединения с двумя органическими радикалами.

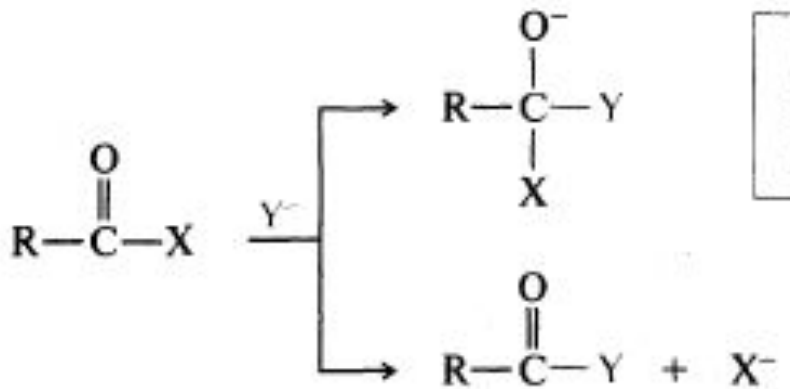
Группу —C(O)H, входящую в состав альдегидов, в целом называют *альдегидной*, соответственно группу —C(O)— в кетонах — *кетонной*, или *кетогруппой*.

Карбоновыми кислотами называются соединения, функциональной группой в которых является карбоксильная группа —COOH.

Функциональные производные карбоновых кислот содержат модифицированную карбоксильную группу, а при гидролизе образуют карбоновую кислоту.

Тригональный sp^2-гибридизованный атом углерода карбонильной группы, образует три σ-связи, лежащие в одной плоскости, и π-связь с кислородом за счет негибридизованной p-орбитали. Вследствие различия в электроотрицательности атомов углерода и кислорода π-связь между ними сильно поляризована. В результате на атоме углерода карбонильной группы возникает эффективный положительный заряд δ+, а на атоме кислорода – отрицательный заряд δ-. Поскольку атом углерода электронодефицитен, то он представляет собой удобный центр для нуклеофильной атаки (Y^-).





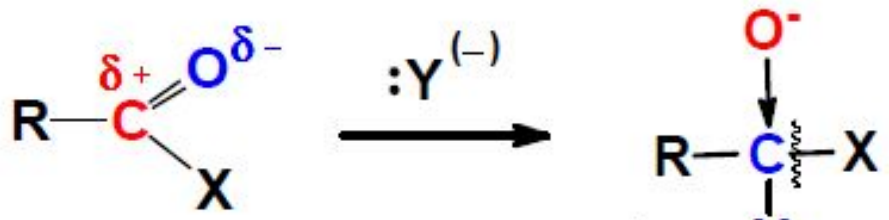
Реакции нуклеофильного присоединения (A_N) — характерны для альдегидов и кетонов (R = H или R)

Реакции нуклеофильного замещения (S_N) — характерны для карбоновых кислот и их функциональных производных

В кислой среде активность карбонильной группы, как правило, увеличивается, поскольку вследствие протонирования атома кислорода на атоме углерода возникает полный положительный заряд.

Кислотный катализ используют обычно в тех случаях, когда атакующий нуклеофил обладает низкой активностью.

Результат нуклеофильной атаки



Нуклеофильное присоединение

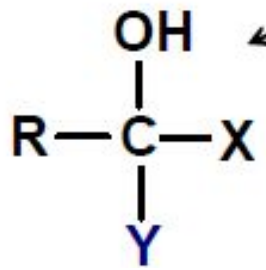
A_N

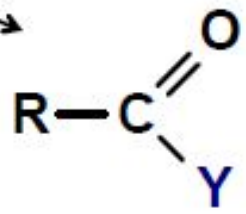
+H+

- X-

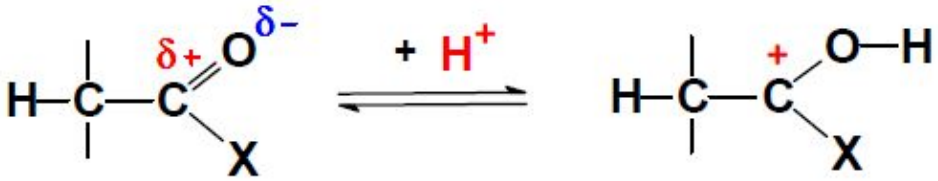
Нуклеофильное замещение

S_N





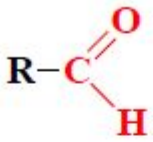
Кислотный катализ в реакциях нуклеофильного присоединения



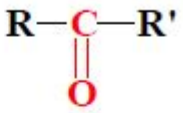
Усиление электрофильного центра

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

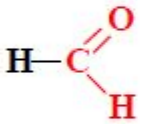
Альдегиды

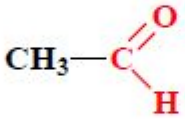


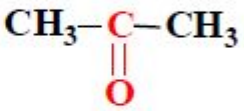
Кетоны



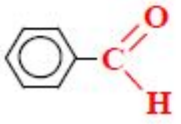
алифатические

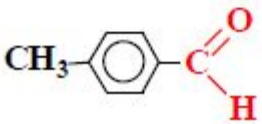


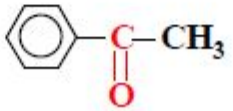


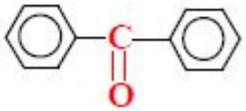


ароматические









1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Альдегиды			
Метаналь (муравьиный альдегид, формальдегид)	$HC(O)H$	−92	−21
Этаналь (уксусный альдегид, ацетальдегид)	$CH_3C(O)H$	−121	20
Пропаналь (пропионовый альдегид)	$CH_3CH_2C(O)H$	−81	49
Бутаналь (*н*-масляный альдегид)	$CH_3CH_2CH_2C(O)H$	−99	76
Пропеналь (акролеин)	$CH_2{=}CHC(O)H$	−88	55
Бутен-2-аль (кротоновый альдегид)	$CH_3CH{=}CHC(O)H$	−69	104
Бензальдегид	$C_6H_5C(O)H$	−26	178
Кетоны			
Пропанон (ацетон)	$CH_3C(O)CH_3$	−94	56
Бутанон-2 (метилэтилкетон)	$CH_3C(O)CH_2CH_3$	−86	80
Ацетофенон (метилфенилкетон)	$CH_3C(O)C_6H_5$	21	204

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

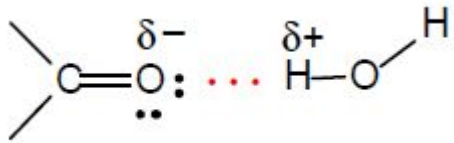
Общая характеристика альдегидов и кетонов

- **Полярные соединения; в жидкой фазе их молекулы взаимодействуют между собой (диполь-дипольное взаимодействие);**
  следствие — Поэтому альдегиды и кетоны имеют более высокие температуры кипения, чем неполярные соединения, например углеводороды с близкой молекулярной массой.

- **В отличие от спиртов и карбоновых кислот у альдегидов и кетонов**

  отсутствуют связанные с атомами кислорода высоко подвижные атомы водорода. В связи с этим альдегиды и кетоны не ассоциированы за счет образования водородных связей.

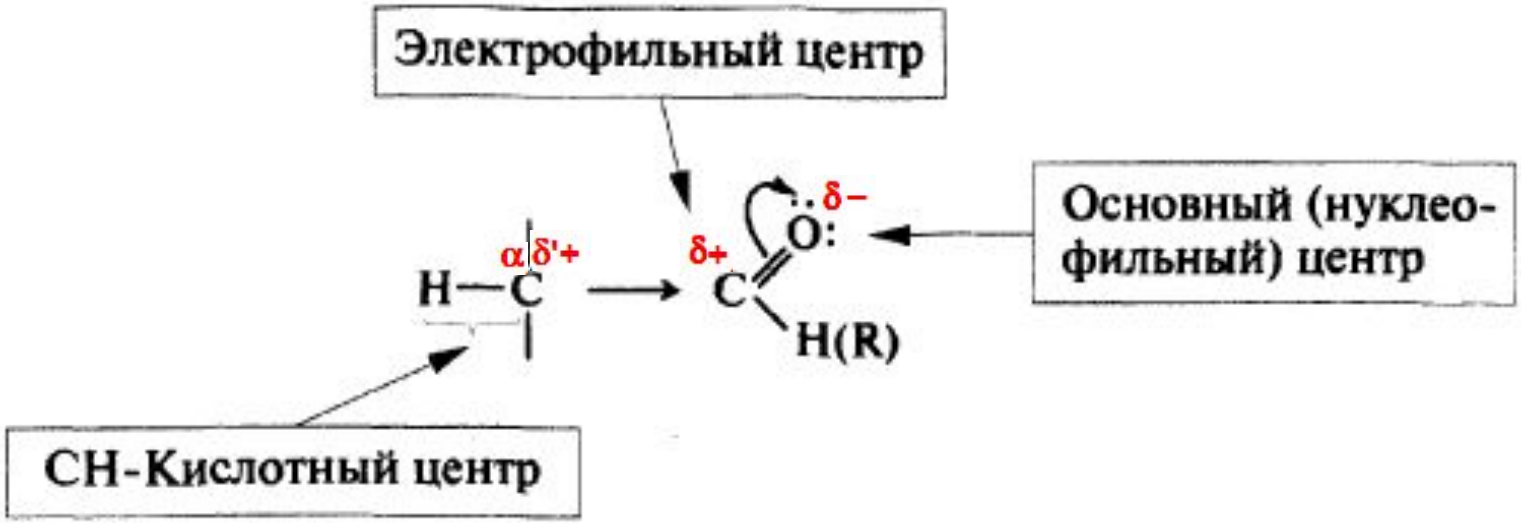
- **За счет склонности (как доноры) к образованию Н-связей**



1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

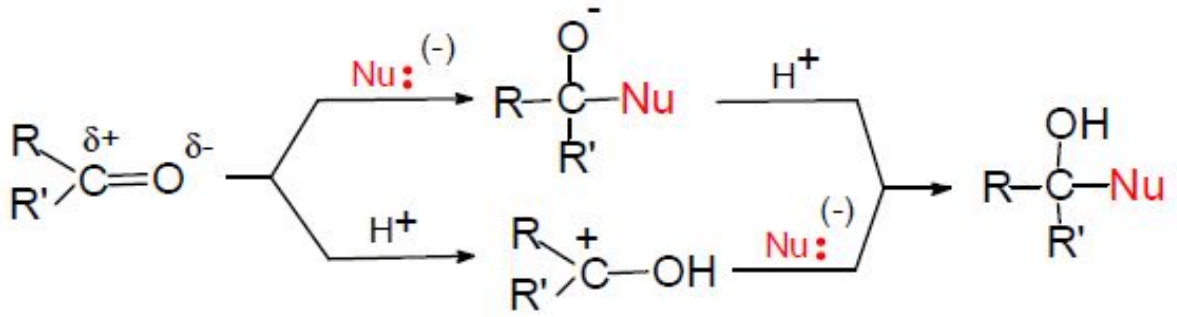
Химические свойства альдегидов и кетонов

Реакционные центры в молекулах альдегидов и кетонов

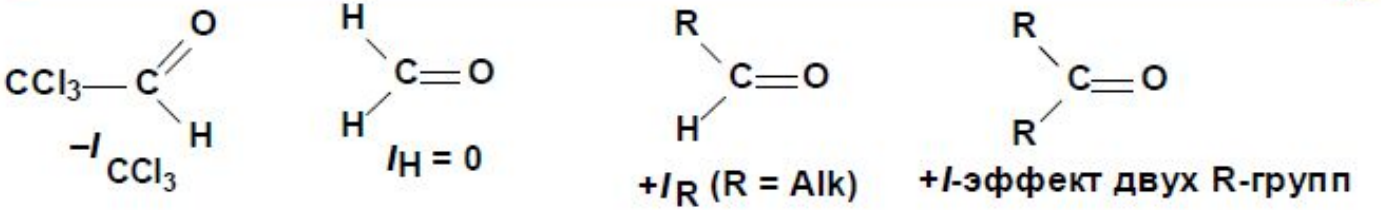


1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

Схема реакций нуклеофильного присоединения A_N



Уменьшение δ+ на карбонильном атоме углерода

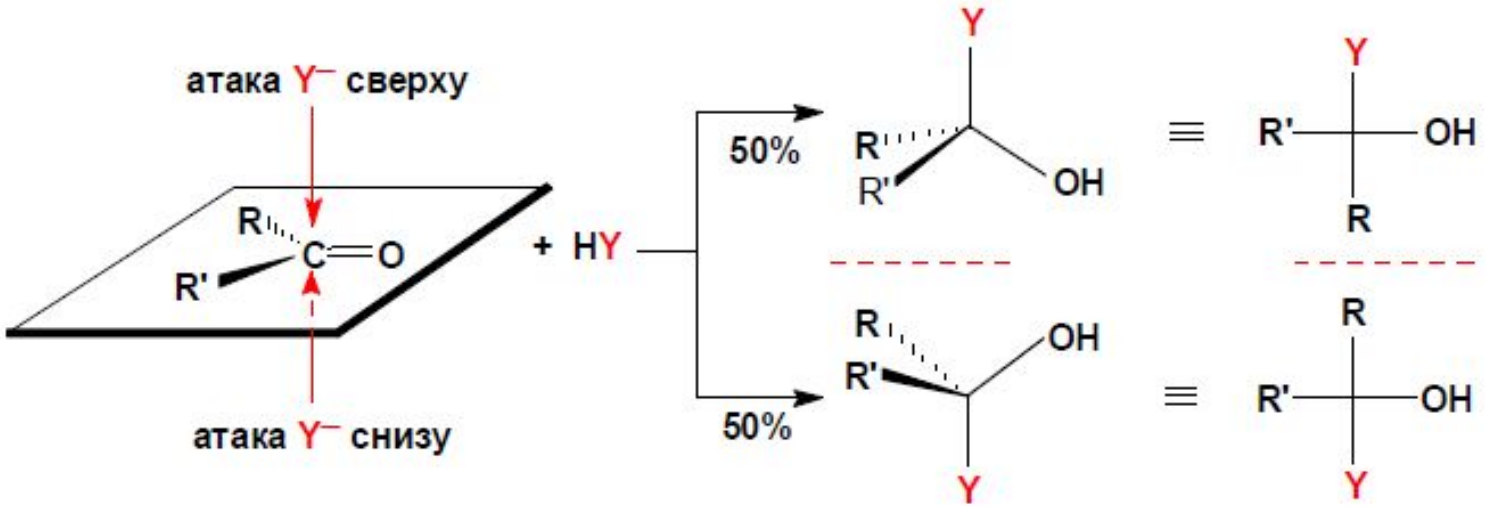


Увеличение пространственной затрудненности для нуклеофильной атаки

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

Общая схема реакций нуклеофильного присоединения A_N к карбонильной группе включает нуклеофильную атаку по карбонильному атому углерода, за которой следует присоединение электрофила к атому кислорода.

Особенности реакций присоединения к альдегидам и несимметричным кетонам

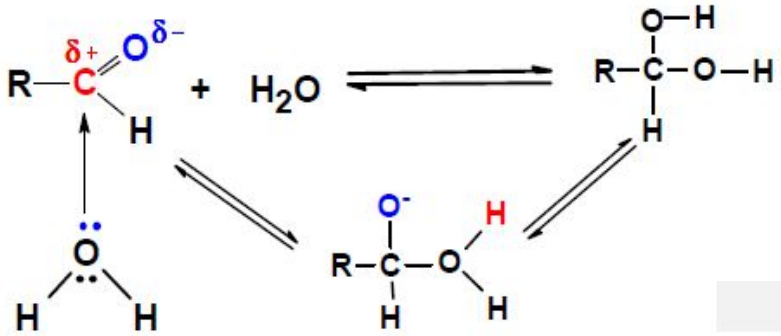


- При ферментативном катализе образуется один из энантиомеров.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 1

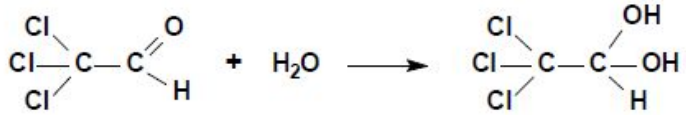
Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами A_N

Присоединение воды



Присоединение воды. Присоединение воды к карбонильной группе — *гидратация* — обратимая реакция. Степень гидратации альдегида или кетона в водном растворе зависит от строения субстрата. Продукт гидратации, как правило, в свободном виде выделить с помощью перегонки не удается, так как он разлагается на исходные компоненты. Формальдегид в водном растворе гидратирован более чем на 99,9%, ацетальдегид — приблизительно наполовину, ацетон практически не гидратирован.

Положение равновесия в реакции гидратации

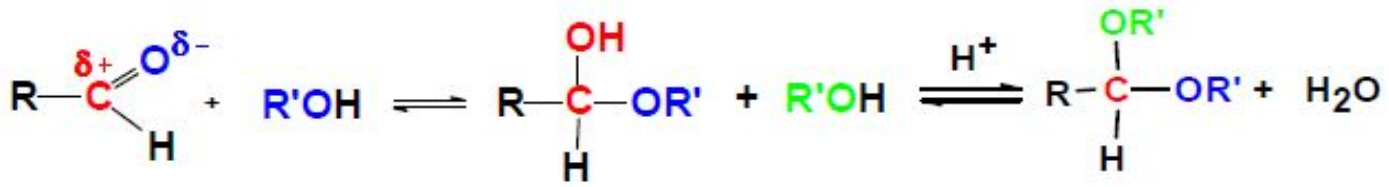


	% гидрата		% гидрата
хлораль Cl_3C-CHO	100	ацетальдегид CH_3-CHO	50
формальдегид $H-CHO$	99	ацетон $CH_3-CO-CH_3$	0

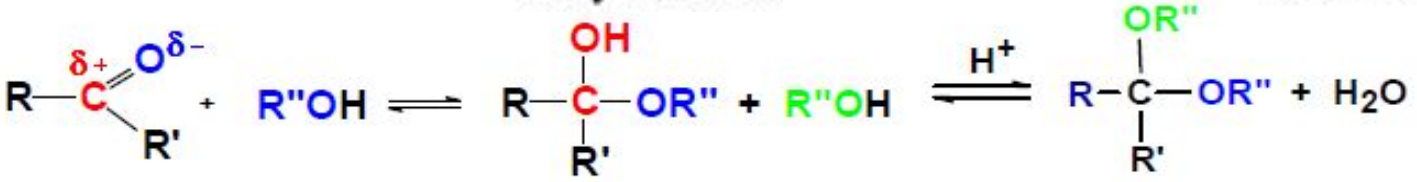
- **Хлоральгидрат $CCl_3CH(OH)_2$ – проявляет снотворное, анестезирующее противосудорожное действие (введение галогенов усиливает действие карбонильной группы, а ее гидратация снижает токсичность).**

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 2

Реакция со спиртами A_N



полуацеталь ацеталь



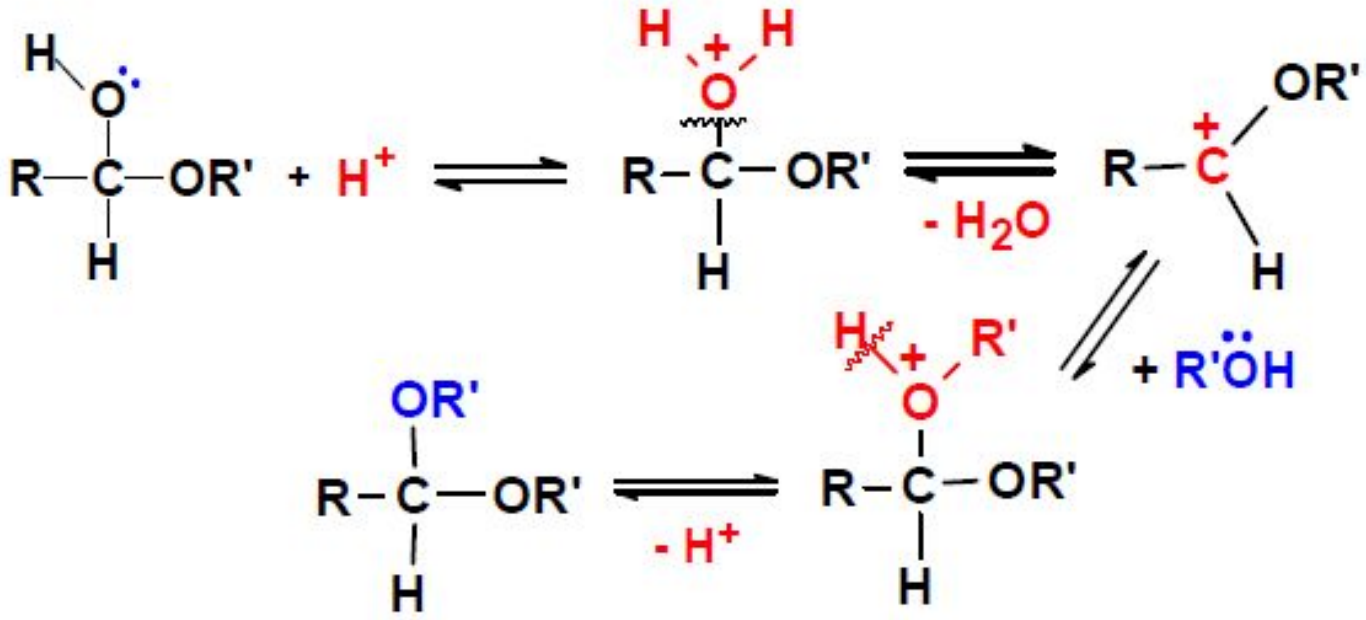
Только кетоны с электроноакцепторными заместителями

- **Ацетали устойчивы** В щелочной среде

Полуацетали образуются в качестве промежуточных соединений при обмене пировиноградной и α–кетоглутаровой кислот при участии витамина B_1 – тиаминпирофосфата.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

Кислотный катализ в реакции образования ацеталей

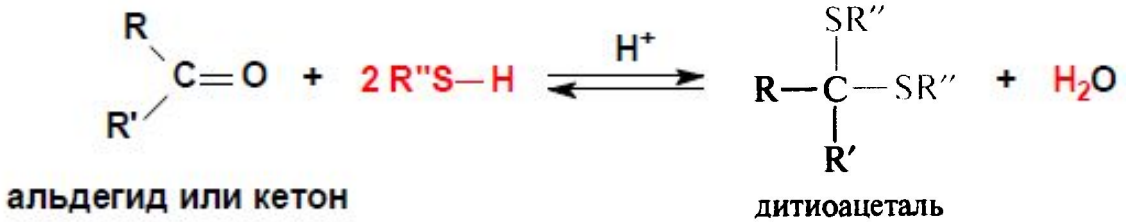


1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 3

Взаимодействие с серосодержащими нуклеофилами A_N

Реакция с тиолами

- **Тиолы реагируют**



альдегид или кетон — дитиоацеталь

Реакция исключительно важна для понимания процессов с участием ферментов, которые в своем активном центре содержат тиольные группы аминокислоты цистеина.

$$R—CH=O + H—SR \overset{A_N}{<=>} R—\underset{\displaystyle SR}{\underset{|}{CH}}—OH$$

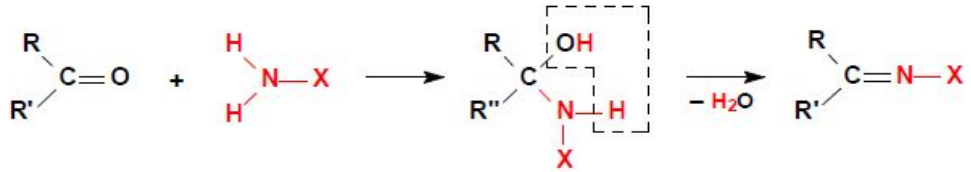
тиополуацеталь

Образование тиополуацеталей *in vivo* необходимо в процессе реакций биологического окисления

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 4

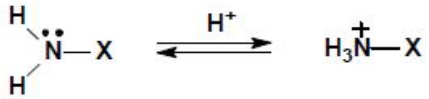
Реакции с азотсодержащими нуклеофилами A_N

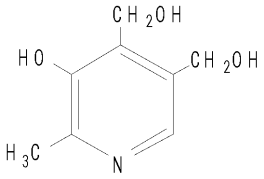
Общая схема



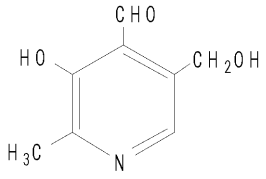
Реакции

- **Зависимость скорости реакции от pH среды.**

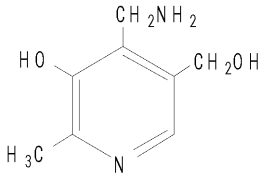




Пиридоксин



Пиридоксаль



Пиридоксамин

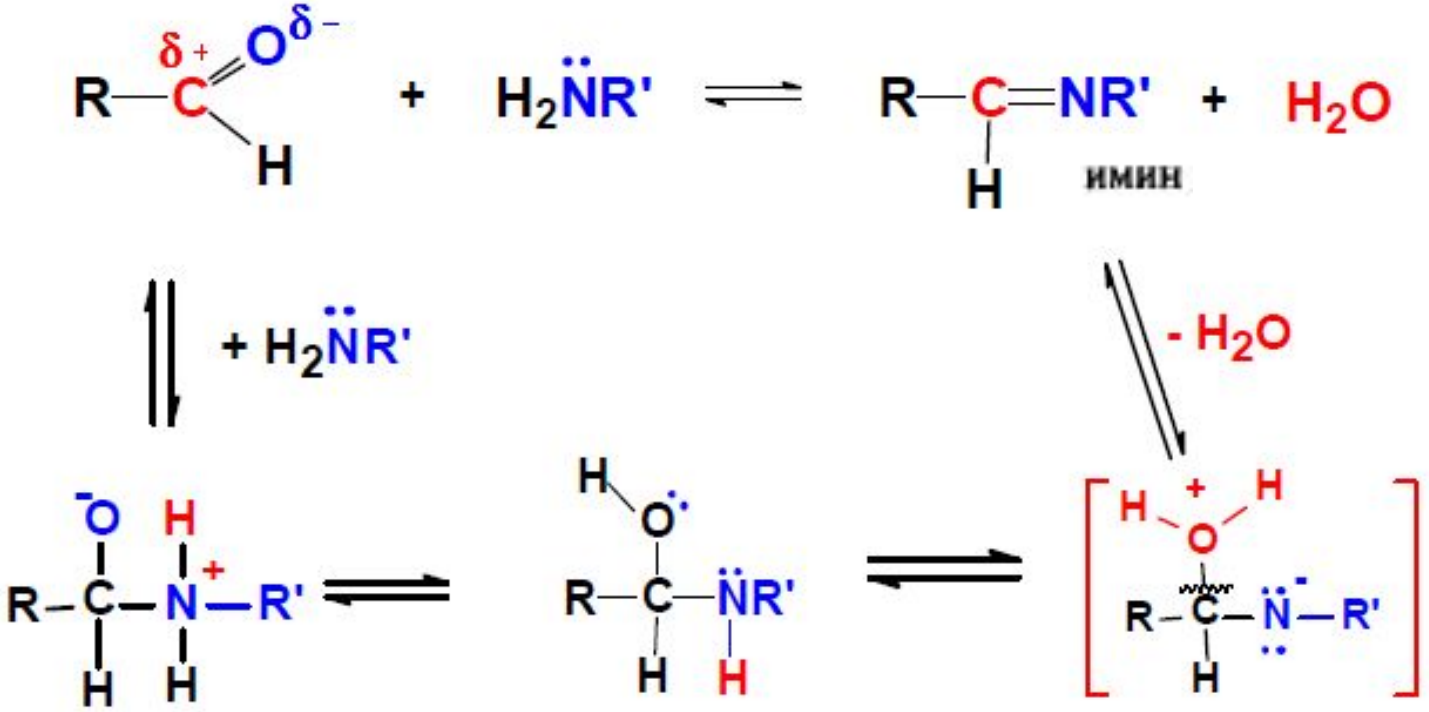
Витамин B_6

Присоединение аминов и их производных. Амины и другие азотсодержащие соединения общего вида NH_2X реагируют с альдегидами и кетонами в две стадии. Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем вследствие неустойчивости отщепляют воду. Поэтому данный процесс в целом классифицируют как реакцию *присоединения—отщепления*.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 4

Реакция с первичными аминами

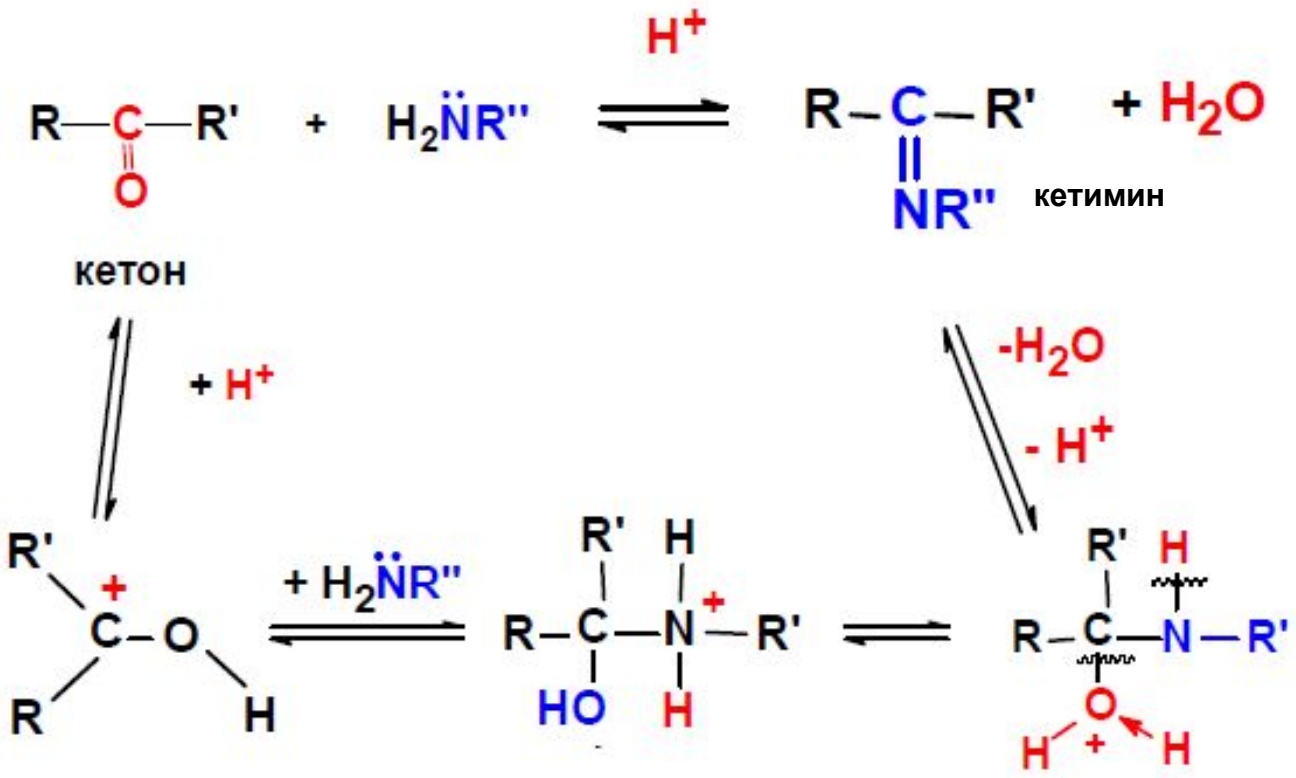
Образование иминов (оснований Шиффа)



Имины — промежуточные продукты во многих ферментативных процессах, например биосинтезе α-аминокислот в организме

Основания Шиффа и другие подобные соединения легко гидролизуются водными растворами минеральных кислот с образованием исходных продуктов.

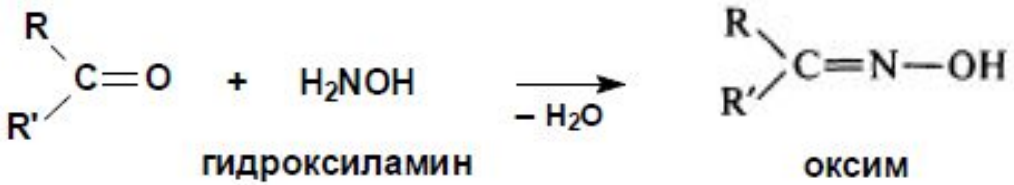
1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 4



1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 4

Реакция с гидроксиламином A_N

Образование оксимов



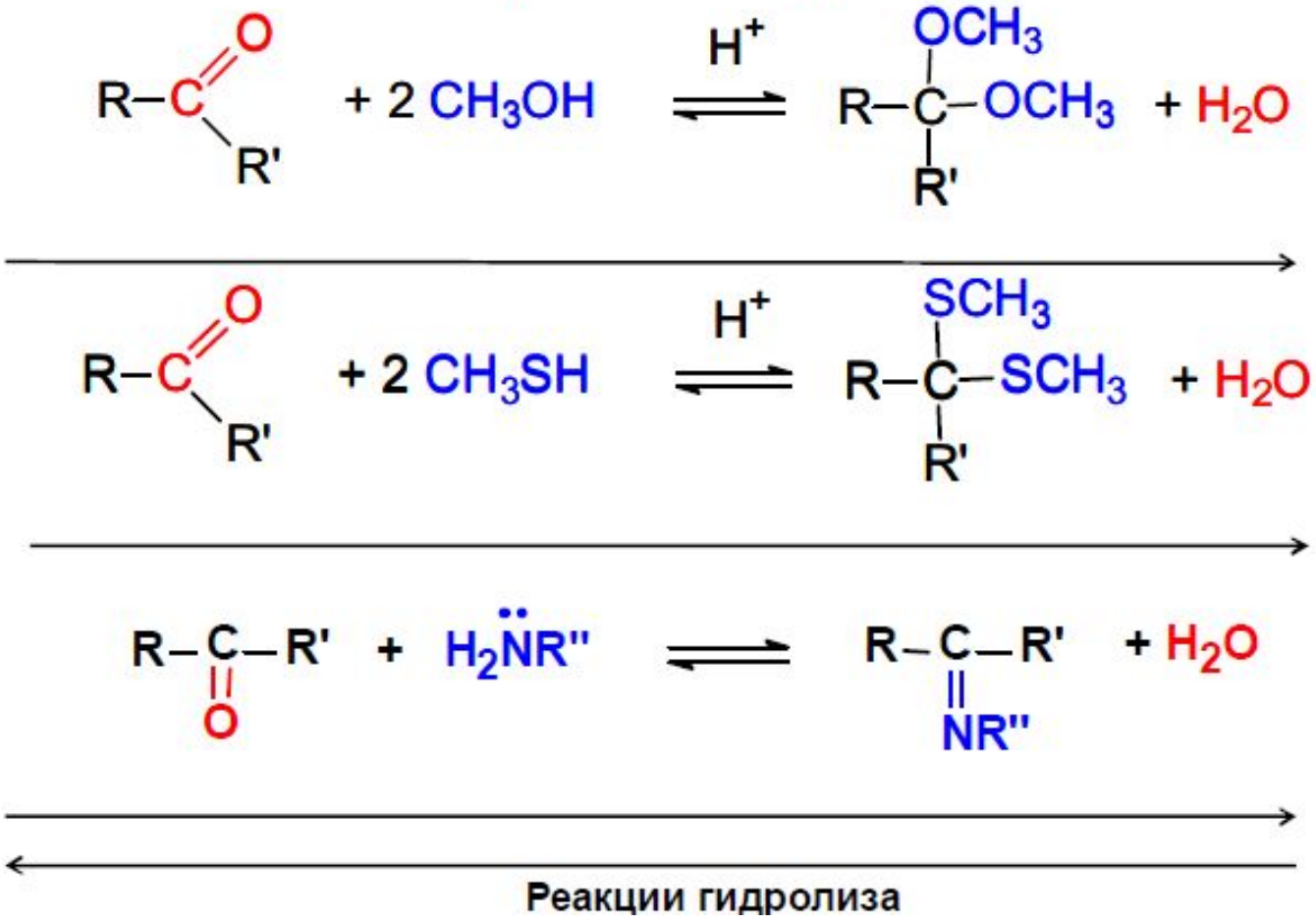
гидроксиламин оксим

- ***Оксимное титрование*** используется в фармацевтическом анализе для количественного определения альдегидов и кетонов.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

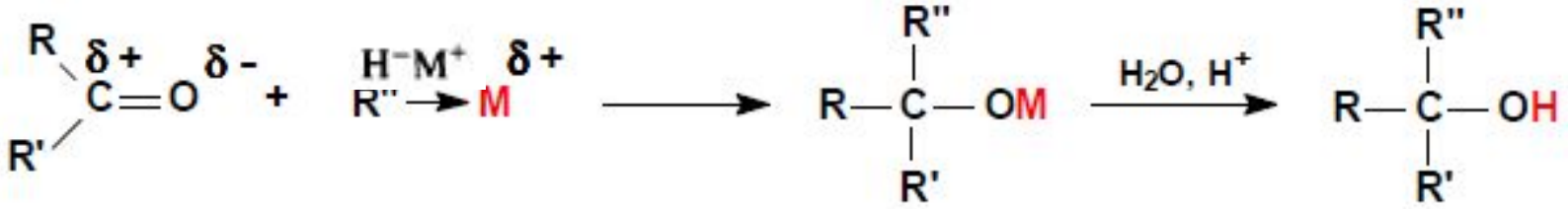
Обратимость реакций нуклеофильного присоединения по карбонильной группе

A_N



1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 5

Реакция с металлоорганическими соединениями A_N



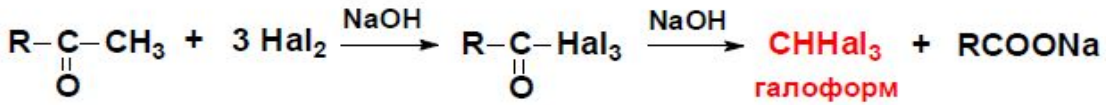
1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 6

Галогенирование

Галоформная реакция *

A_N

- **Галогенирование метилкетонов и ацетальдегида по CH_3-группе;**



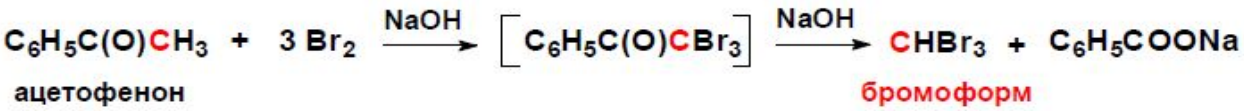
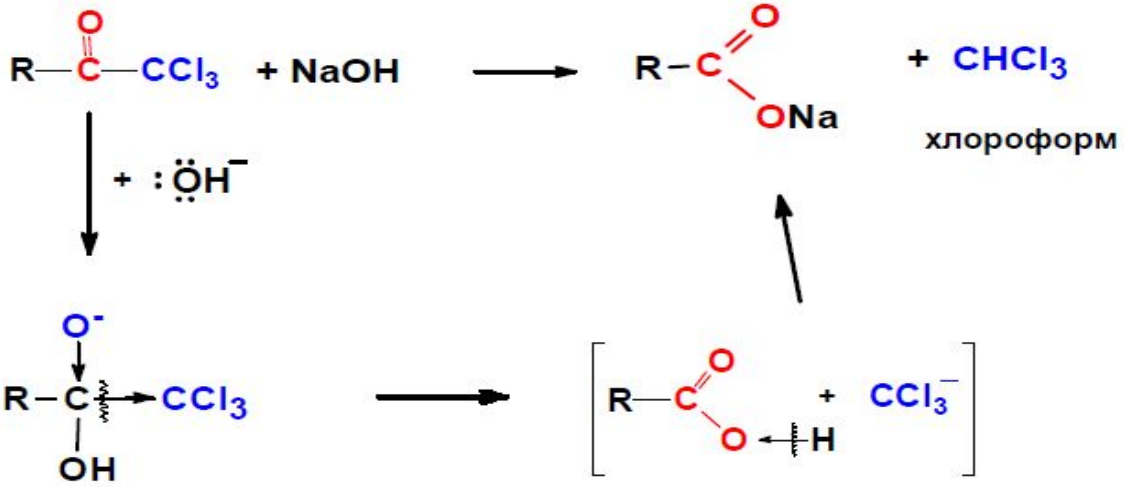


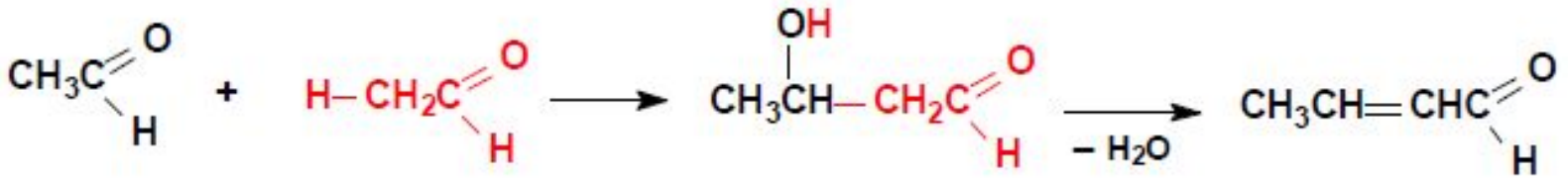
Схема механизма галоформной реакции



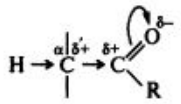
1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 7

Реакции конденсации A_N

*Реакции альдольной и кротоновой конденсации **



Реакции конденсации. Наличие в молекуле альдегида или кетона слабого СН-кислотного центра приводит к тому, что α-водородные атомы этих карбонильных соединений обладают некоторой протонной подвижностью.



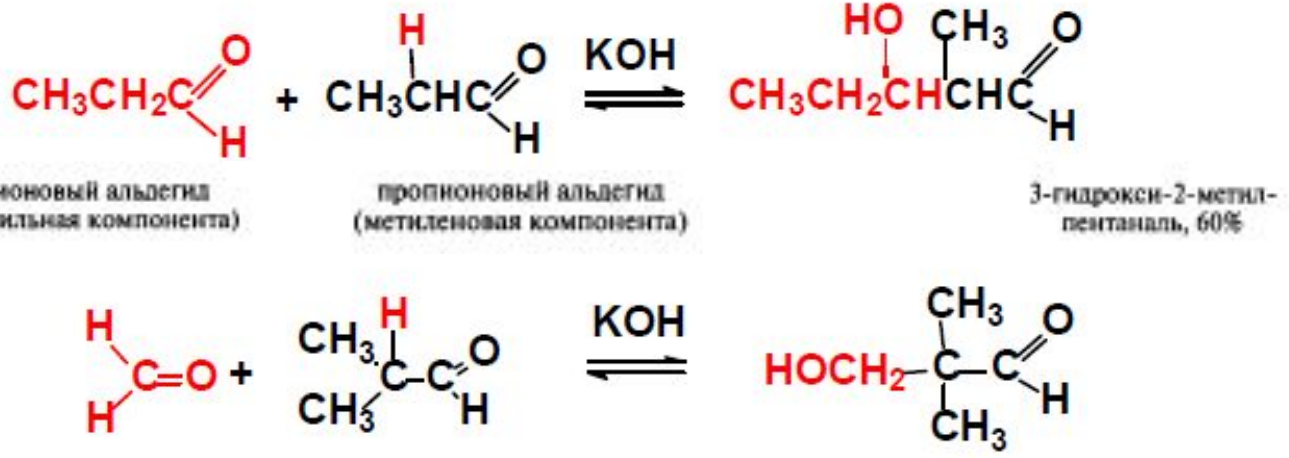
альдегид (R = H) или кетон

В частности, под действием оснований такие протоны могут отщепляться с образованием соответствующих карбанионов. Последние играют роль нуклеофилов по отношению к карбонильным субстратам. Таким образом, оказываются возможными реакции, в которых одна молекула карбонильного соединения (метиленовая компонента) присоединяется к карбонильной группе другого карбонильного соединения (карбонильная компонента). Такие процессы относятся к реакциям конденсации.

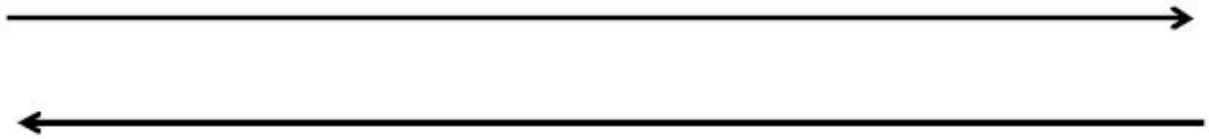
Конденсацией называется реакция, приводящая к усложнению углеродного скелета и возникновению новой углеродной связи, причем из двух или более относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 7

Примеры альдольной конденсации A_N



Альдольное присоединение



Реакции альдольного присоединения обратимы.

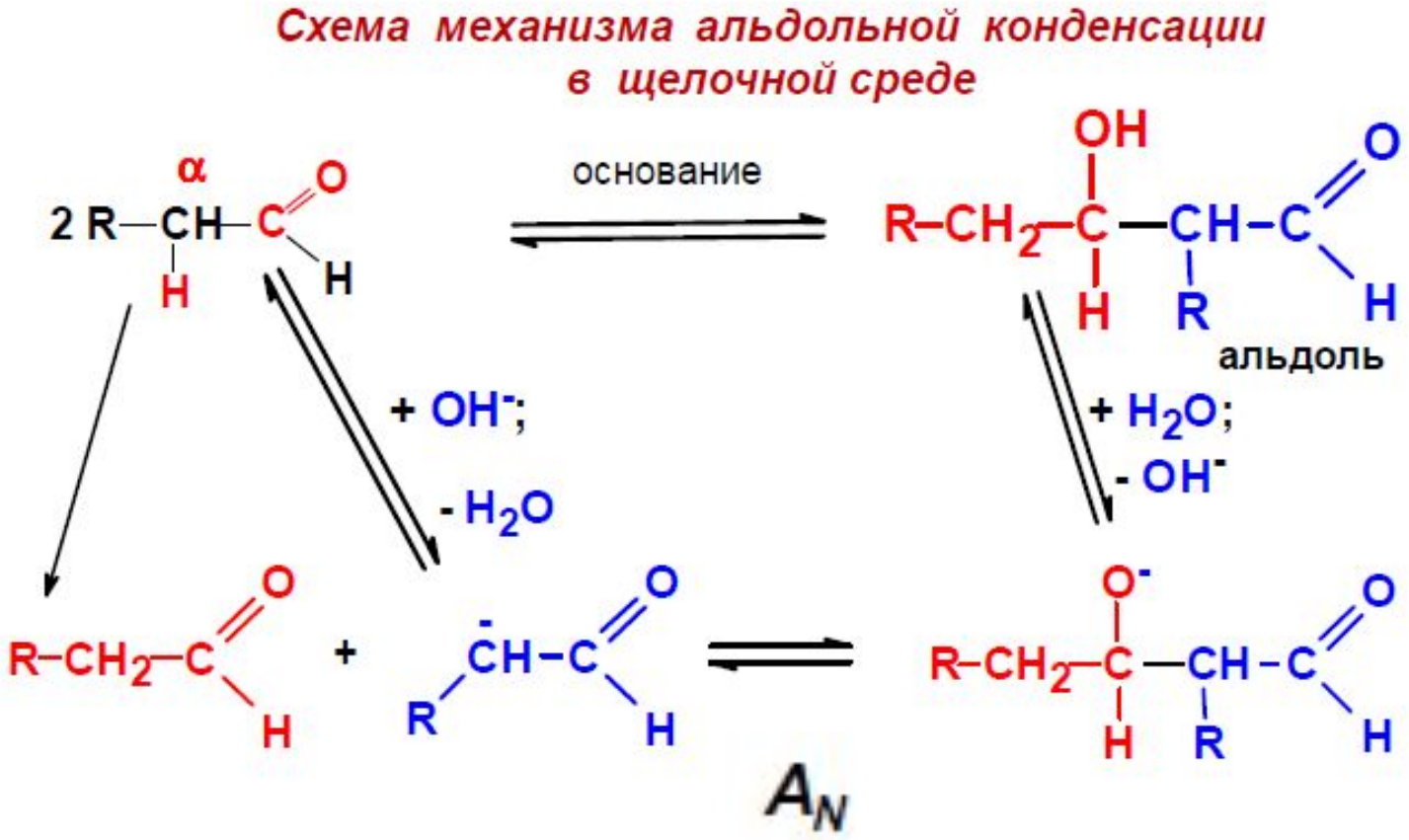
1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

Реакции карбонильных соединений с участием подвижного α-водородного атома — CH-кислотного центра

карбанион енолят-ион

Реакции с участием енолят-ионов – важнейшие пути образования и разрыва углерод-углеродных связей

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 7



1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 8

A_N

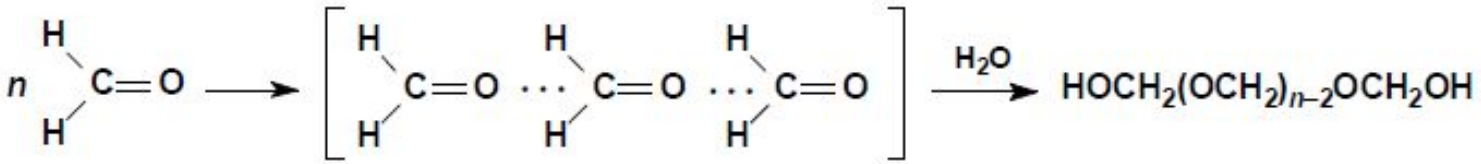
В биологических процессах с участием *АТФ , ферментов и витамина биотина* возможна реакция карбоксилирования карбонильных соединений и карбоновых кислот в α–положение. Таким путем в составе вещества образуется новая карбоксильная группа. Процесс связан с энергетическим, пластическим обменами, биосинтезом карбоновых кислот, азотистых оснований нуклеиновых кислот.

Пировиноградная кислота + оксид углерода (1V) —> щавелевоуксусная кислота (оксалоацетат)

АТФ –> АДФ + фосфат

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов 9

Реакции полимеризации* для альдегидов



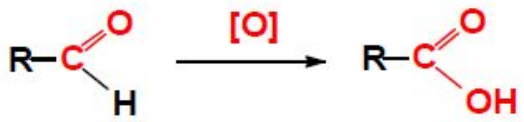
формальдегид

параформ ($n = 7—8$)

Образование полимеров можно рассматривать как результат нуклеофильной атаки атомом кислорода одной молекулы альдегида карбонильного атома углерода другой молекулы. Так, при стоянии 40%-го водного раствора формальдегида, называемого формалином, в виде белого осадка образуется полимер формальдегида — параформ.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

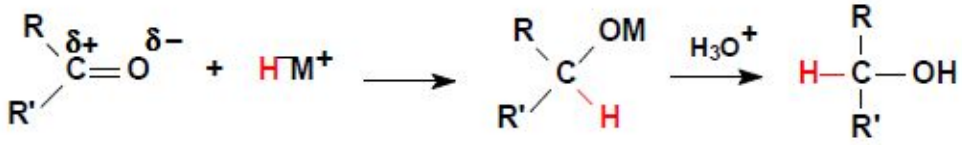
Окисление



Важным свойством альдегидов, отличающим их от кетонов, является способность альдегидов чрезвычайно легко окисляться в карбоновые кислоты .

Восстановление

Присоединение гидридов металлов



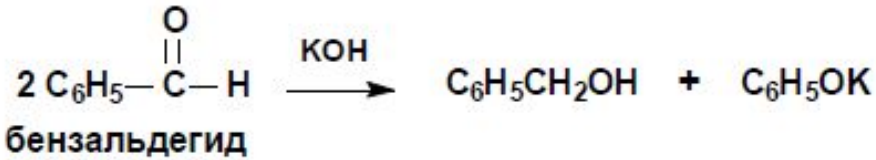
Присоединение гидридов металлов. Восстановление альдегидов и кетонов осуществляют с помощью комплексных гидридов металлов $LiAlH_4$, KBH_4. Реакция включает нуклеофильную атаку карбонильного атома углерода гидрид-ионом. При последующем гидролизе образовавшегося алкоголята получается первичный или вторичный спирт.

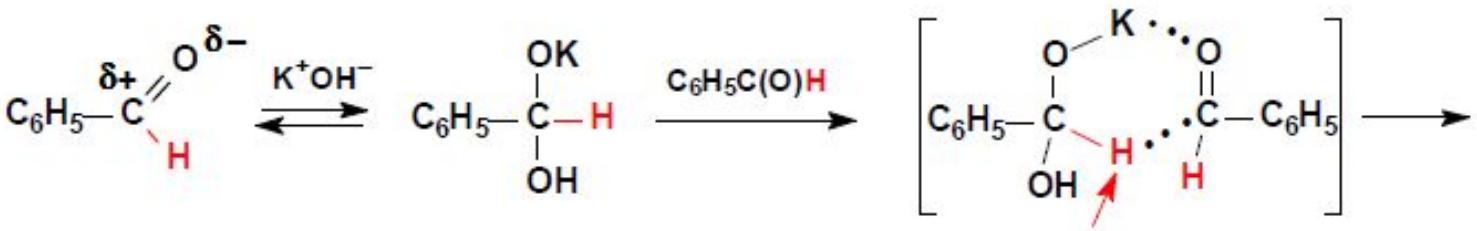
1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

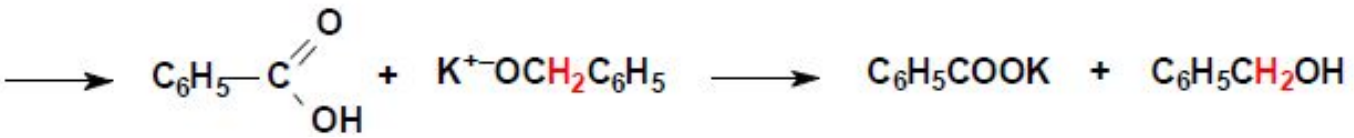
Окислительно-восстановительные реакции альдегидов *

реакция Канниццаро (реакция диспропорционирования или дисмутации)

- 60% KOH, 20 °C





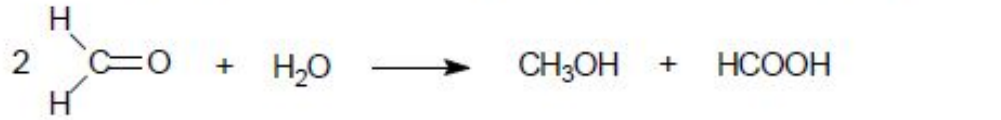


Стадия переноса водорода в виде гидрид-иона – главное в механизме процесса диспропорционирования альдегидов, в результате которого одна молекула окисляется за счет восстановления другой молекулы альдегида.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

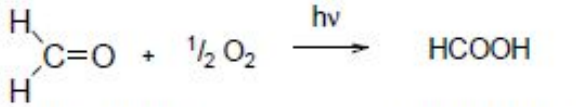
Диспропорционирование формальдегида

- **Формальдегид может диспропорционировать даже в водных растворах; в результате при хранении они приобретают кислую реакцию.**



формальдегид — метанол — муравьиная кислота

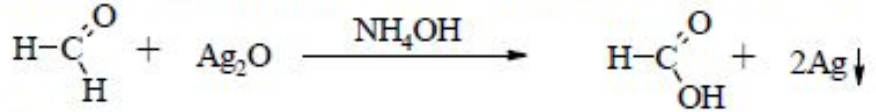
- **Другой причиной образования муравьиной кислоты при хранении формальдегида может быть окисление его кислородом воздуха, особенно легко протекающее на свету.**



формальдегид — муравьиная кислота

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

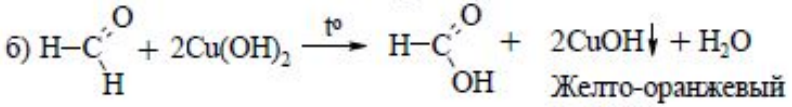
Реакции окисления альдегидов и кетонов. Альдегиды очень легко окисляются такими слабыми окислителями как оксид серебра, гидроксид меди (II), при этом образуются кислоты. Эти реакции являются *качественными для открытия альдегидов. Реакция серебряного зеркала:*



Формальдегид

Реакция медного зеркала (реакция Троммера) идет в несколько стадий

а) $CuSO_4 + 2NaOH \longrightarrow \underset{\text{Голубой осадок}}{Cu(OH)_2\downarrow} + Na_2SO_4$



Желто-оранжевый осадок

в) $2CuOH \longrightarrow \underset{\text{Кирпично-красный осадок}}{Cu_2O\downarrow} + H_2O$

Эта реакция используется для открытия глюкозы в моче при сахарном диабете, поскольку она является альдегидом многоатомного спирта. В связи с этим следует знать, что реакция Троммера имеет **недостаток**: при избытке гидроксида меди (II) и нагревании он разлагается на оксид меди (II) черного цвета, который затушевывает кирпично-красное или желто-оранжевое окрашивание, чем затрудняет открытие глюкозы:

$$Cu(OH)_2 \xrightarrow{t^o} \underset{\text{Черный осадок}}{CuO\downarrow} + H_2O$$

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

Отдельные представители альдегидов и кетонов и их медико-биологическое значение

- **Альдегидная группа обусловливает наркотическое действие и дезинфицирующие свойства.**

Муравьиный альдегид (формальдегид, метаналь) обладает способностью свертывать белки. Его 40% водный раствор, называемый **формалином,** применяется в медицине как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов. Для дезинфекции хирургических инструментов применяется 4% раствор, а для полоскания полости рта и горла при ангинах – 0,05% раствор формальдегида. При вдыхании воздуха, содержащего большое количество формальдегида, развивается явление острого отравления со слезотечением, резким кашлем, чувством стеснения в груди.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

- **Ацетальдегид CH_3CHO – низкокипящая жидкость с резким запахом.**

метальдегид (сухой спирт) **паральдегид**

В больших концентрациях обладает неприятным удушливым запахом, в малых концентрациях имеет запах яблок, в которых он и содержится в небольших количествах. Циклический тример уксусного альдегида $(CH_3CHO)_3$ – **паральдегид** является медицинским препаратом, применяемым в качестве снотворного средства. Циклический тетрамер $(CH_3CHO)_4$ – метальдегид применяется в быту в качестве горючего под названием "сухого спирта". **Трихлоруксусный альдегид** (хлоралгидрат) применяется в качестве снотворного.

Ацетон (диметилкетон, пропанон) в больших количествах используется как растворитель многих органических веществ, а также как исходный продукт для получения хлороформа, йодоформа, искусственного каучука.

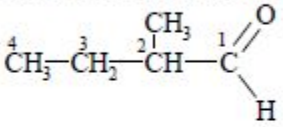
Ацетон образуется в организме при сахарном диабете из продуктов неполного окисления жиров – ацетоуксусной, β-гидроксимасляной кислот, он накапливается в крови, появляется в моче. *Качественные реакции на ацетон* имеют большое значение в клинике.

1. Иодоформная проба (проба Либена) – в щелочной среде при добавлении йода в йодистом калии образуются беловато-желтоватые кристаллы йодоформа с характерным запахом.

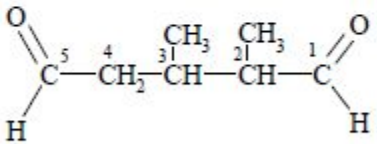
2. Нитропруссидная проба (проба Легаля) – при добавлении раствора нитропруссида натрия развивается вишнево-красное окрашивание.

1. Реакционная способность альдегидов и кетонов

Номенклатура ИЮПАК. Для формирования названия альдегидов выбирают самую длинную неразветвленную цепь, содержащую альдегидную группу; нумеруют её с конца функциональной группы; заместители называют в алфавитном порядке; в заключение дается международное название основной цепи с прибавлением окончания **аль**.

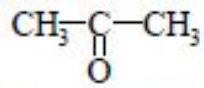


- 2-Метилбутаналь

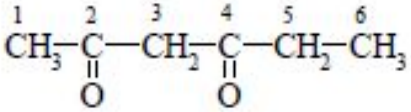


- 2,3-Диметилпентандиаль-1,5

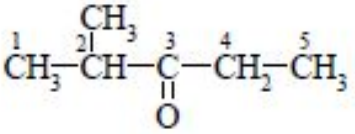
Для формирования названия кетонов поступают аналогично, как и в случае альдегидов, только в заключение к международному названию углеводорода прибавляют окончание **он** с указанием местоположения кетонной группы.



Пропанон (тривиальное название - ацетон)



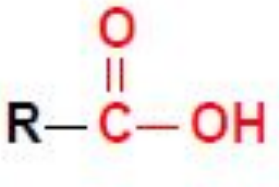
Гександион-2,4



2-Метилпентанон-3

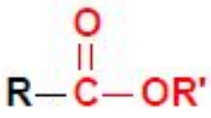
2. Реакционная способность карбоновых кислот

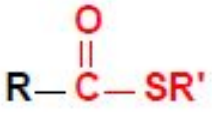
Общая характеристика карбоновых кислот и их производных

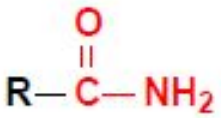


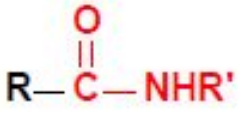
Карбоновыми кислотами называются соединения, функциональной группой в которых является карбоксильная группа —COOH.

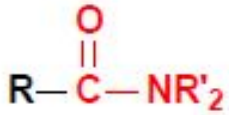
Функциональные производные карбоновых кислот **– соединения, содержащие модифицированную карбоксильную группу и при гидролизе образующие карбоновую кислоту.**

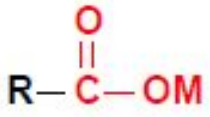


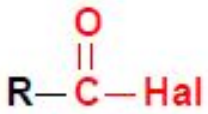


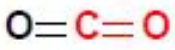


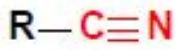












2. Реакционная способность карбоновых кислот

Классификация карбоновых кислот

– в зависимости от числа карбоксильных групп

Монокарбоновые

$CH_3—COOH$

уксусная кислота

Дикарбоновые

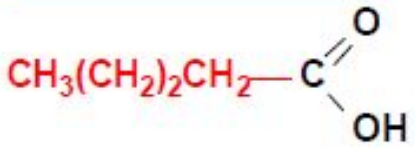
$HOOC—CH_2—COOH$

Трикарбоновые

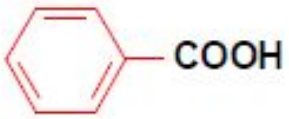
$HOOCCH_2C(OH)(COOH)CH_2COOH$

– в зависимости от природы органического радикала R–COOH

Алифатические

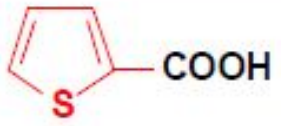


Ароматические



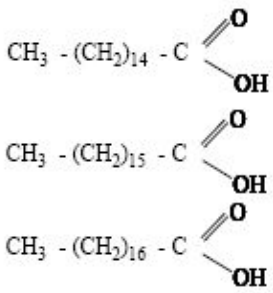
бензойная кислота

Гетероциклические



2-тиофенкарбоновая кислота

2. Реакционная способность карбоновых кислот



ДВУХОСНОВНЫЕ ПРЕДЕЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ

HOOC - COOH	этандиовая, щавелевая
HOOC - CH_2 - COOH	пропандиовая, малоновая
HOOC - CH_2 - CH_2 - COOH	бутандиовая, янтарная
HOOC - CH_2 - CH_2 - CH_2 - COOH	пентандиовая, глутаровая

НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ ОДНООСНОВНЫЕ КИСЛОТЫ

$H_2C = CH - COOH$ пропеновая, акриловая

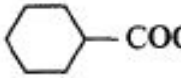
$H_3C - CH = CH - COOH$ бутен-2-овая, кротоновая

$H_3C - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 - COOH$ олеиновая

$H_3C - (CH_2)_4 - CH = CH - CH_2 - CH = CH - (CH_2)_7 - COOH$ линолевая

$H_3C-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$ линоленовая

$H_3C-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-COOH$ арахидоновая

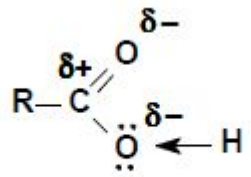
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Монокарбоновые насыщенные кислоты			
Метановая (муравьиная)	HCOOH	8	100,5
Этановая (уксусная)	CH_3COOH	17	118
Пропановая (пропионовая)	CH_3CH_2COOH	—22	141
Бутановая (масляная)	$CH_3(CH_2)_2COOH$	—6	164
Пентановая (валериановая)	$CH_3(CH_2)_3COOH$	—34	187
3-Метилбутановая (изовалериановая)	$(CH_3)_2CHCH_2COOH$	—29	177
Гексановая (капроновая)	$CH_3(CH_2)_4COOH$	—3	205
Циклогексанкарбоновая		31	233
Фенилуксусная	$C_6H_5CH_2COOH$	77	269
Бензойная	C_6H_5COOH	122	249
Галогенангидриды и ангидриды			
Ацетилхлорид	$CH_3C(O)Cl$	—112	52
Ацетилбромид	$CH_3C(O)Br$	—96,5	77
Бензоилхлорид	$C_6H_5C(O)Cl$	—1	197
Уксусный ангидрид	$(CH_3CO)_2O$	—73	140
Эфиры, амиды и нитрилы			
Этилацетат	$CH_3C(O)OC_2H_5$	—84	77
Метилбензоат	$C_6H_5C(O)OCH_3$	—12,5	200
Формамид	$HC(O)NH_2$	2,5	195*
Ацетамид	$CH_3C(O)NH_2$	81	222
Бензамид	$C_6H_5C(O)NH_2$	130	290
Ацетонитрил	CH_3CN	—44	82
Бензонитрил	C_6H_5CN	—13	191

* При давлении 10 мм рт. ст.

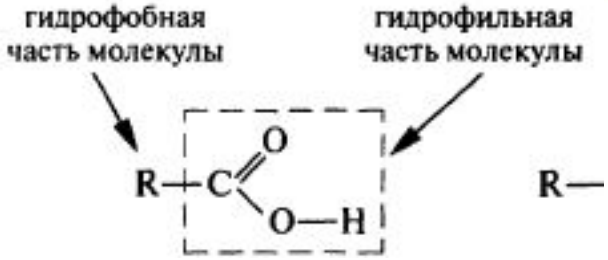
2. Реакционная способность карбоновых кислот

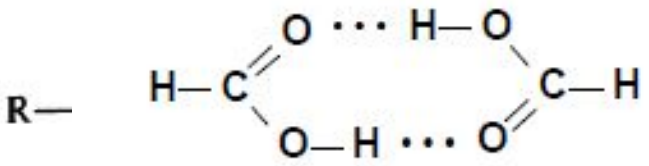
Физические свойства

- **Монокарбоновые алифатические C_1–C_9 бесцветные жидкости; ароматические, высшие алифатические и дикарбоновые твердые.**

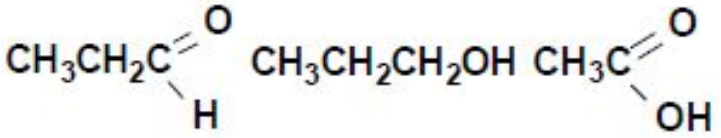


карбоновая кислота





- **Т. кип. кислот выше, чем у соответствующих спиртов и альдегидов, из-за образования ассоциатов за счет Н-связей**



Молекулярная масса	58	60	60
Т. кип., °С	49	97	118

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Кислотные свойства

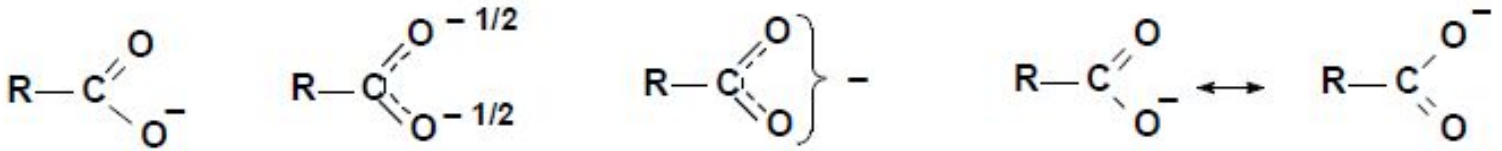
Карбоновые кислоты — типичные слабые электролиты. Значения pK_a для кислот алифатического ряда составляют 4,7—4,9. Они обладают более высокой кислотностью, чем спирты и фенолы

Кислотность обнаруживается при помощи индикаторов.

$$RCOOH + H_2O \rightleftharpoons RCOO^- + H_3O^+$$

карбоновая кислота — ацилат-ион

Ацилат-ион $R-COO^-$



Увеличение кислотности

$$CH_3-COOH < H-COOH < ClCH_2-COOH < Cl_2CH-COOH < Cl_3C-COOH$$

+*I*-эффект	$I_H = 0$	–*I*-эффект

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Кислотные свойства

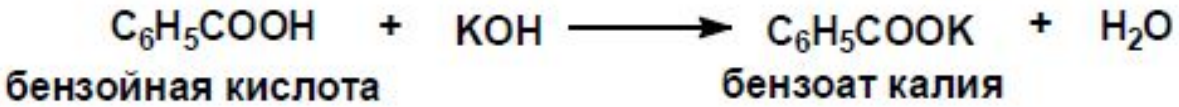
Кислота(название, формула)	Значение pK_a	Кислота(название, формула)	Значение pK_a
$HCOOH$ муравьиная	3,77	$CH=CH-COOH$ пропеновая (акриловая)	4,25
CH_3COOH уксусная	4,76	C_6H_5COOH бензойная	4,17
CH_3CH_2COOH пропионовая	4,88	$HOOC-COOH$ щавелевая	1,23
CH_2FCOOH фторуксусная	2,66	$HOOC-CH_2-COOH$ малоновая	2,83
$CH_2ClCOOH$ хлоруксусная	2,86	$HOOC-CH_2-CH_2-COOH$ янтарная	4,21
$CH_3CH(OH)COOH$ молочная	3.97	$CH_3-CH=CH-COOH$ кротоновая	4,70

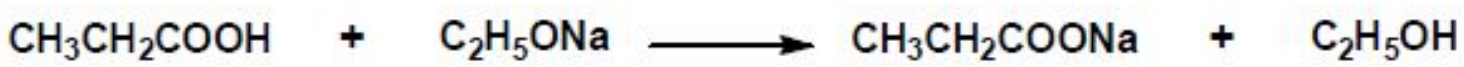
В гомологическом ряду кислотные свойства убывают. В таблице представлены два различных гомологических ряда: насыщенные кислоты- муравьиная, уксусная, пропионовая и дикарбоновые- щавелевая, малоновая, янтарная. Сравните их кислотные свойства и увидите, что в гомологическом ряду они убывают.

Непредельные кислоты сильнее насыщенных (акриловая и пропионовая). Ароматическая бензойная кислота сильнее алифатической уксусной .

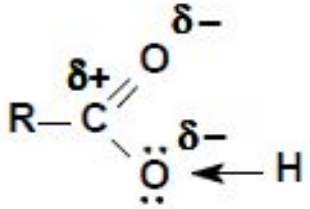
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Реакции, обусловленные кислотными свойствами





Таким образом, карбоновые кислоты отличаются от спиртов и фенолов более высокой кислотностью; от альдегидов и кетонов их отличает пониженная способность к реакциям присоединения к карбонильной группе, что является следствием $+M$-эффекта группы OH.

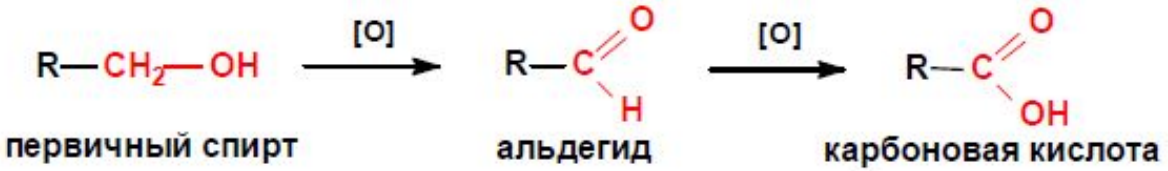


карбоновая кислота

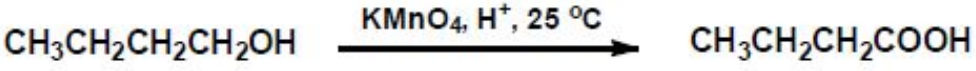
2. Реакционная способность карбоновых кислот

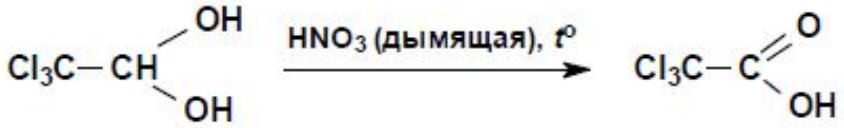
Получение карбоновых кислот

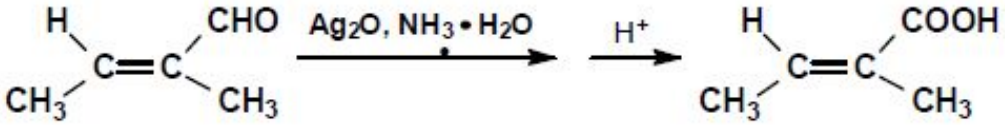
– **окисление первичных спиртов и альдегидов**



- **Окислители, превращающие первичные спирты в альдегиды,**
  – **$H_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$ (щелочной раствор), HNO_3.**



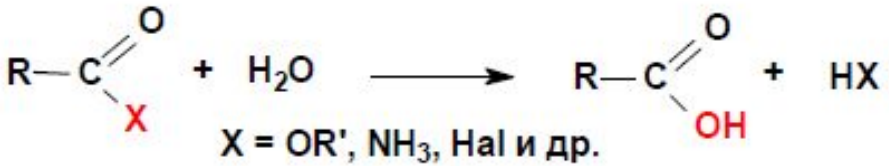




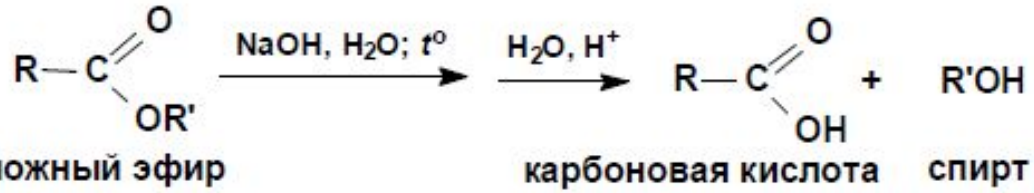
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Получение карбоновых кислот

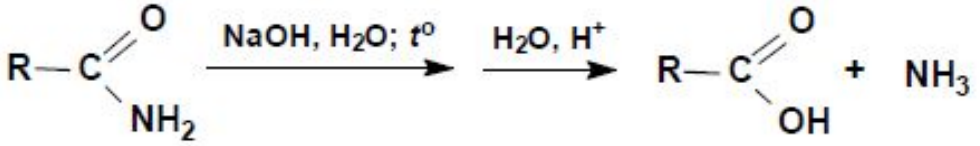
Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот



– **сложные эфиры**



– **амиды**

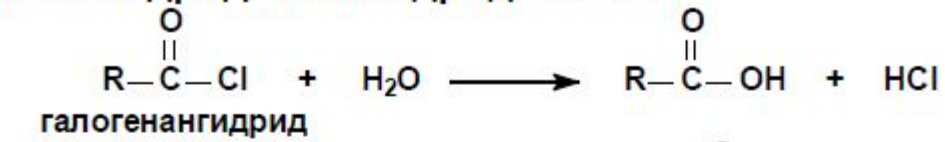


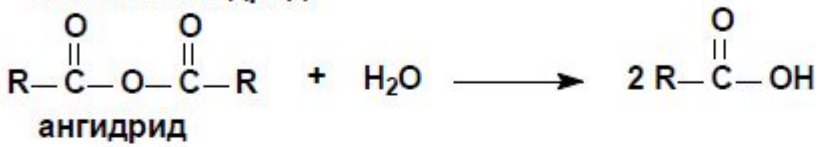
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Получение карбоновых кислот

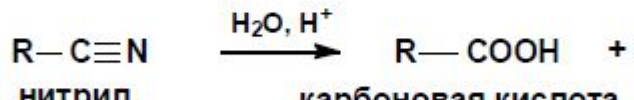
Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот

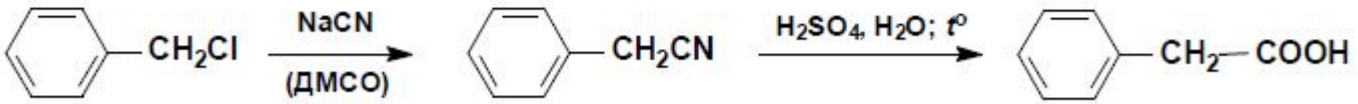
– галогенангидриды и ангидриды кислот

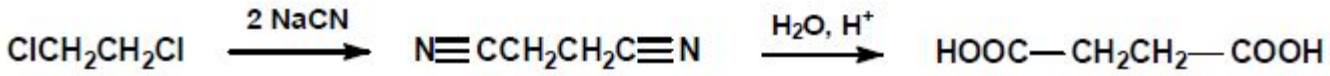




– нитрилы



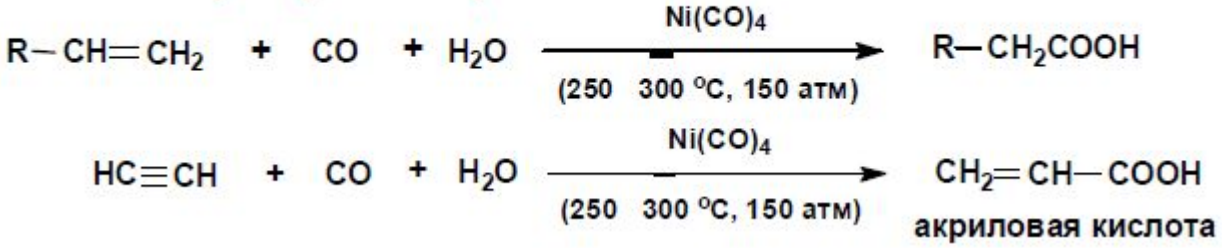




2. Реакционная способность карбоновых кислот

Получение карбоновых кислот

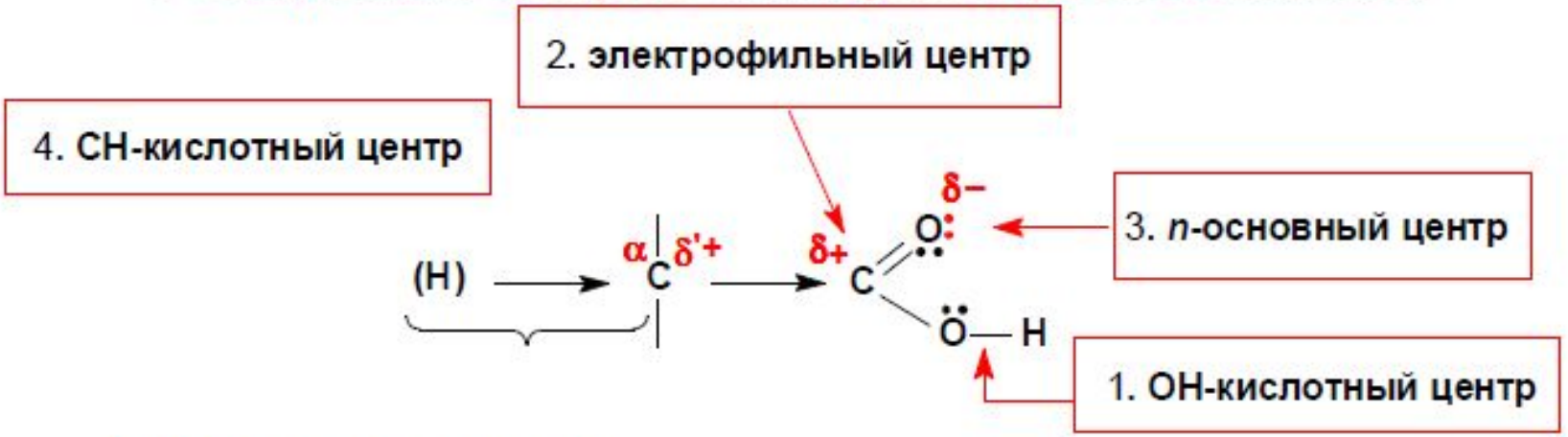
Гидрокарбонилирование алкенов и алкинов



2. Реакционная способность карбоновых кислот

Химические свойства карбоновых кислот

Реакционные центры в молекулах карбоновых кислот



1. Кислотные свойства.
2. Реакции нуклеофильного замещения.
3. Протонирование на стадии катализа в S_N реакциях.
4. Реакции, обусловленные лабильностью связи C–H.

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Реакции нуклеофильного замещения

S_N

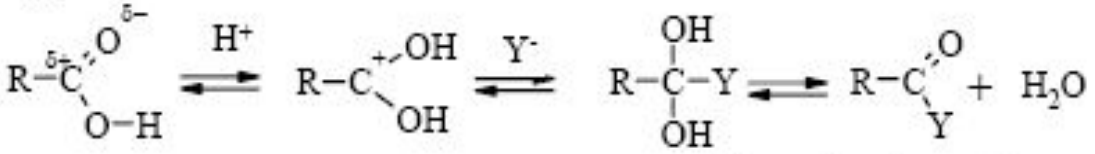
Нуклеофильное замещение (S_N) у sp^2-гибридизованного атома углерода. Реакции нуклеофильного замещения характерны для карбоновых кислот и их функциональных производных.

Они обусловлены способностью группы OH карбоксильной группы замещаться на другую нуклеофильную группу Y. Общая схема механизма таких реакций включает образование нестабильного продукта присоединения нуклеофила к атому углерода карбонильной группы. Подобные реакции называют «**присоединение-отщепление**», так как затем группа OH отщепляется и двойная связь карбонильной группы восстанавливается.

2. Реакционная способность карбоновых кислот

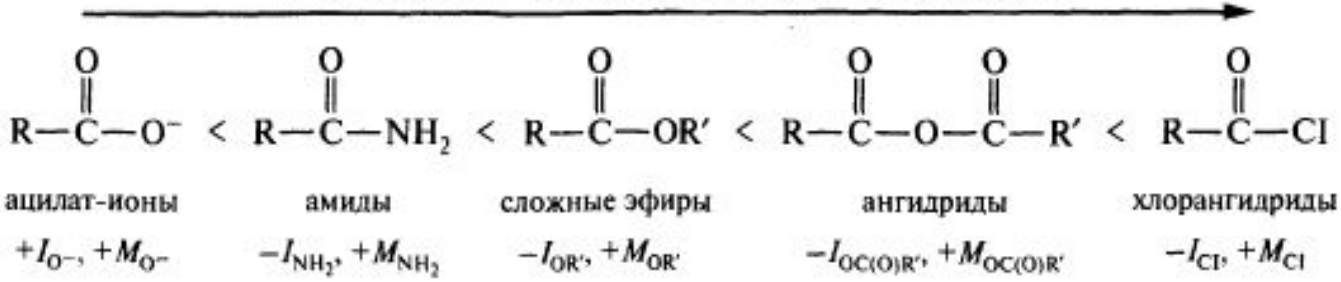
Реакции нуклеофильного замещения S_N

Для прохождения этих реакций благоприятен кислотный катализ, т.к. протонирование кислорода карбонильной группы ведет к появлению полного положительного заряда на атоме углерода, что облегчает атаку нуклеофилом.



Нуклеофильными агентами могут быть: Hal^-, $\ddot{N}H_2^-$, $\ddot{O}R^-$, $\ddot{S}R^-$, CN^- и др.

Увеличение δ+ на карбонильном атоме углерода

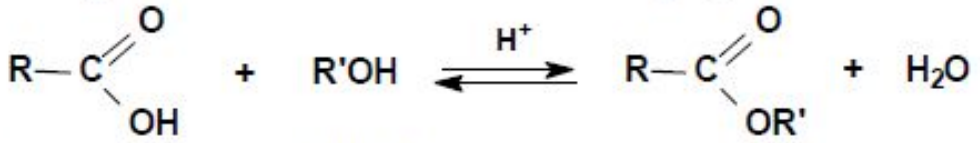


В общем, производные карбоновых кислот по сравнению с альдегидами и кетонами труднее подвергаются нуклеофильной атаке, так как электрофильность карбонильного атома углерода обычно снижается за счет $+M$-эффекта функционального заместителя X, связанного с атомом углерода карбонильной группы

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Реакции нуклеофильного замещения S_N

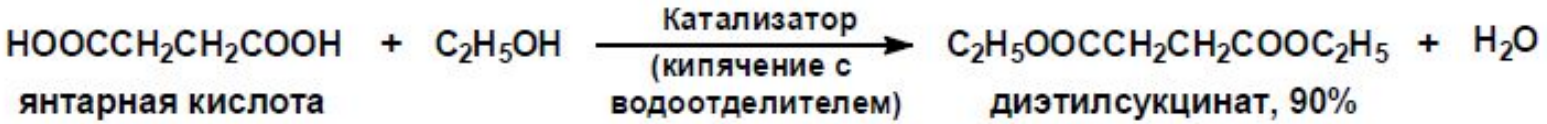
Образование сложных эфиров



карбоновая кислота — спирт — сложный эфир

- Катализаторы – H_2SO_4, HCl (газообразный), RSO_2OH, катионообменные смолы в H^+-форме.

бензойная кислота — метилбензоат, 90%

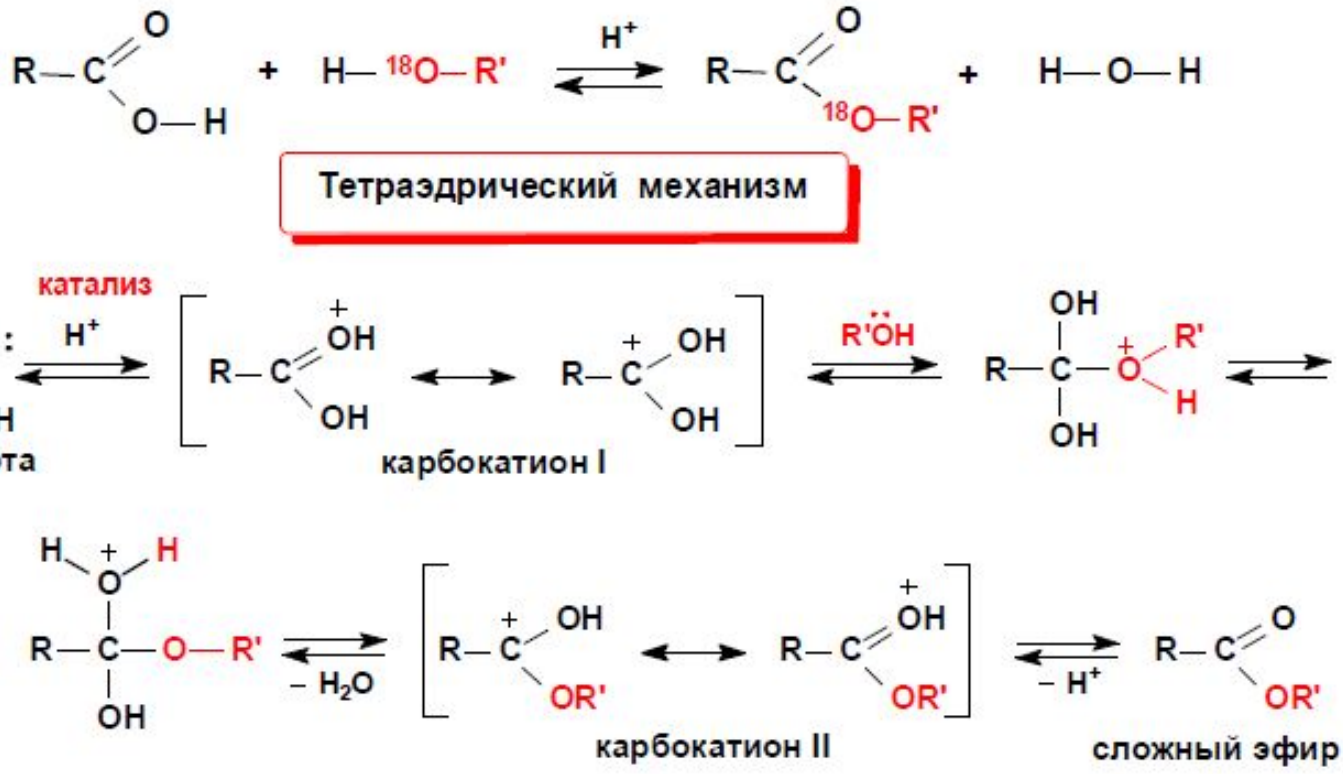


янтарная кислота — диэтилсукцинат, 90%

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Схема механизма образования сложных эфиров

S_N



Тетраэдрический механизм

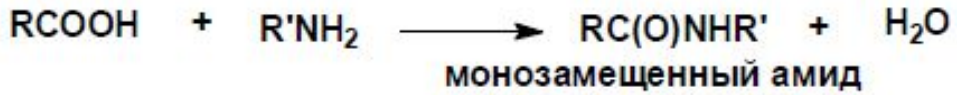
Процесс этерификации обратим. Сдвиг равновесия вправо осуществляется за счет удаления из реакционной смеси воды.

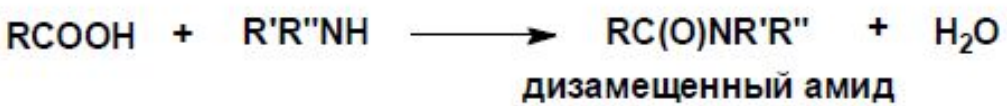
2. Реакционная способность карбоновых кислот

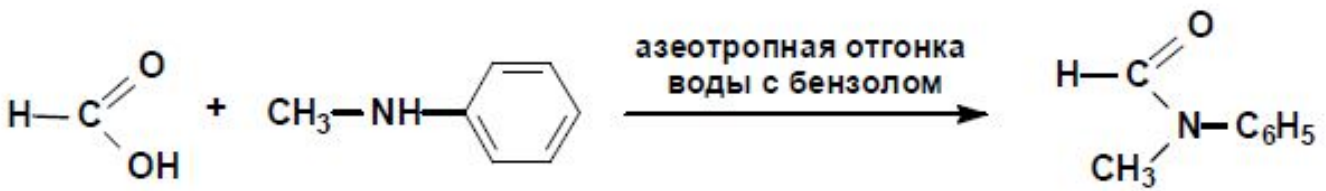
Образование амидов

S_N

- **Первичные и вторичные амины дают**



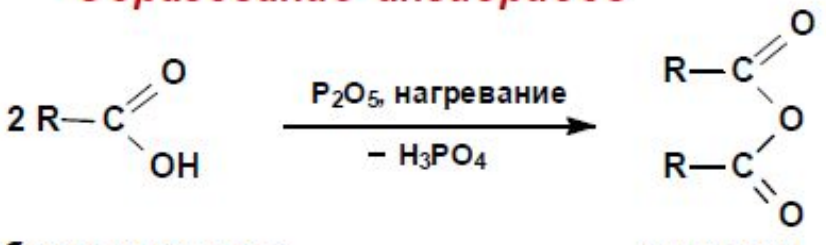




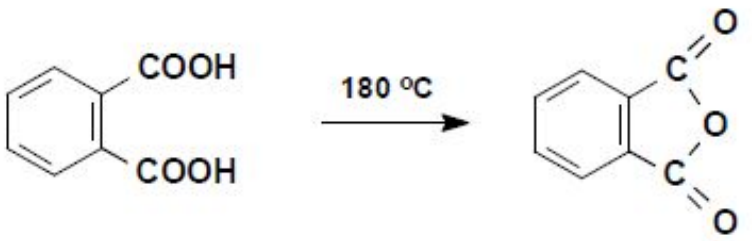
2. Реакционная способность карбоновых кислот

S_N

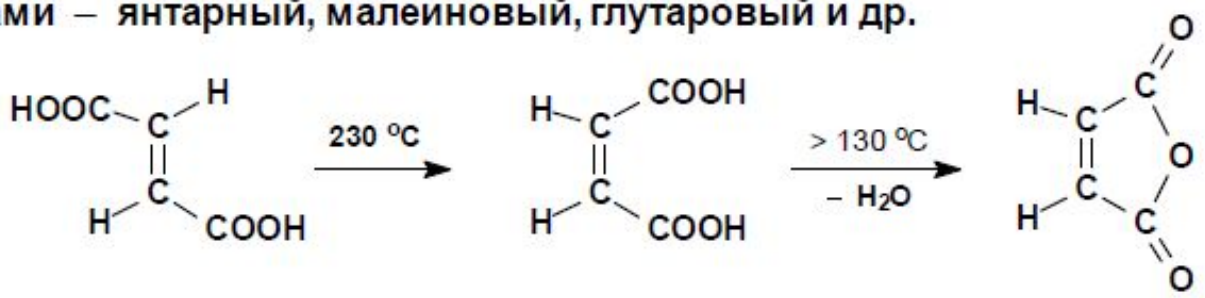
Образование ангидридов



карбоновая кислота — ангидрид

- 

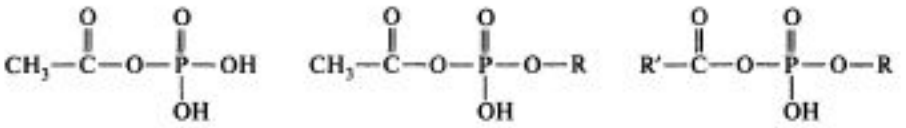
- аналогично образуются другие ангидриды с пяти- и шестичленными циклами – янтарный, малеиновый, глутаровый и др.



2. Реакционная способность карбоновых кислот

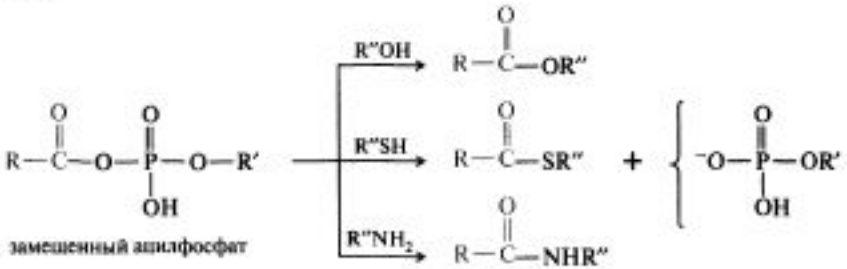
S_N

Перенос ацильных групп. Ацилфосфаты играют важную роль в биохимических процессах как переносчики ацильных групп, например *ацетилфосфат* и родственные соединения — *замещенный ацетилфосфат* и *замещенные ацилфосфаты*.



где R — остаток нуклеозида аденозина, R′ — радикал карбоновой кислоты.

Замещенные ацилфосфаты являются метаболитами, с участием которых в организме осуществляется перенос ацильных остатков к гидроксильным, тиольным и аминогруппам различных соединений.

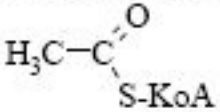


Приведенные реакции нуклеофильного замещения у sp^2-гибридизованного карбонильного атома углерода проходят легко, так как фосфатные группы являются хорошими уходящими группами

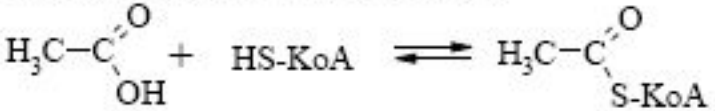
2. Реакционная способность карбоновых кислот

S_N

Образование тиоэфиров карбоновых кислот имеет важное значение. Наиболее распространенным представителем этих веществ в организме является ацетилкофермент А (ацетилкоэнзим А) – тиоэфир уксусной кислоты и кофермента А. **Кофермент** – небелковая часть сложных ферментов. **Кофермент А** обозначается как КоА-SH, чтобы показать, что он функционирует в качестве тиола; ацетилкофермент А обозначается как:

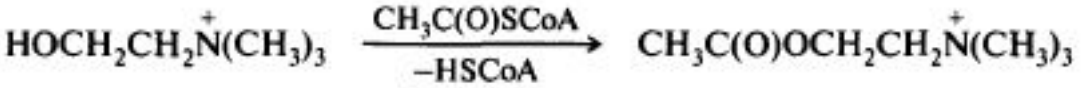


Ниже приводится схема его образования:



Уксусная кислота — Кофермент А — Ацетилкофермент А

Кофермент А образует активные формы карбоновых кислот в организме (малонил КоА, сукцинил КоА и др.)

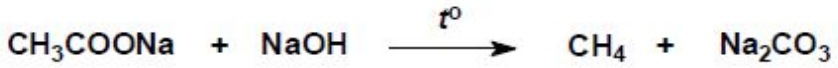


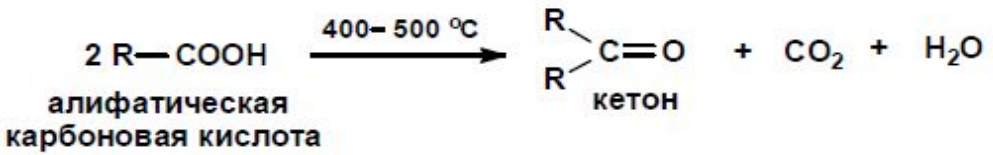
холин — ацетилхолин

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Декарбоксилирование

алифатические монокарбоновые кислоты



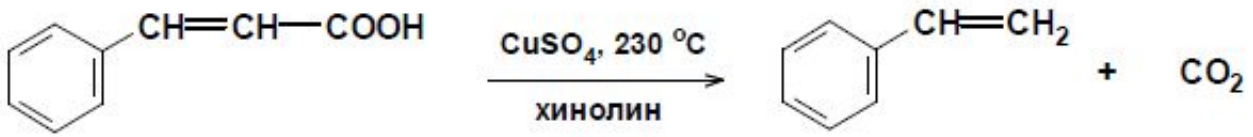
- 

-

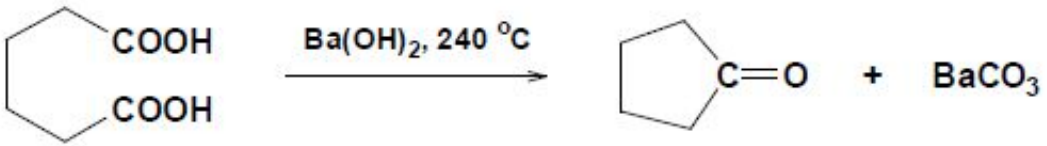
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Декарбоксилирование

α,β-ненасыщенные и ароматические кислоты



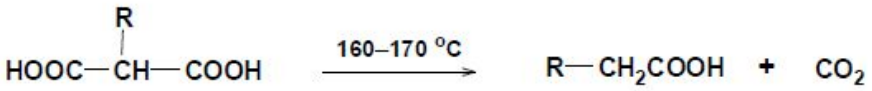
алифатические дикарбоновые и оксокислоты и их производные



2. Реакционная способность карбоновых кислот

Декарбоксилирование

- **Декарбоксилирование малоновой кислоты и ее производных**



- **Декарбоксилирование β-оксокислот**

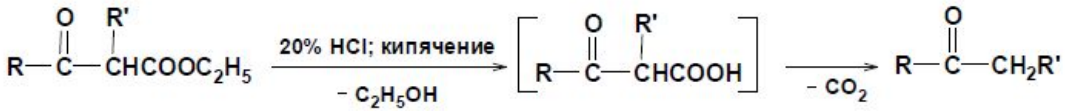
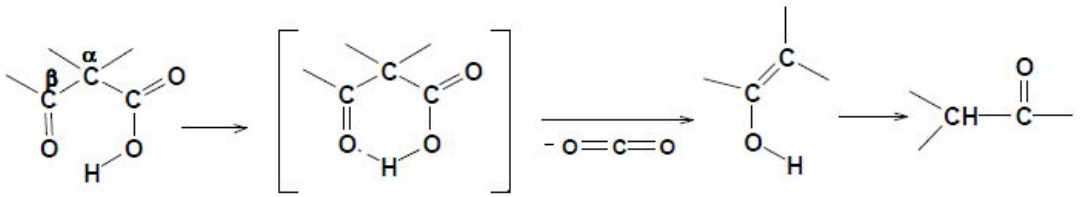
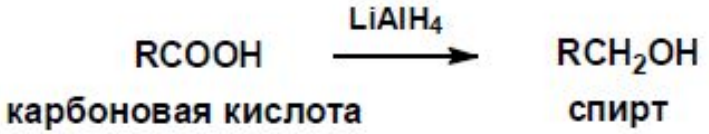


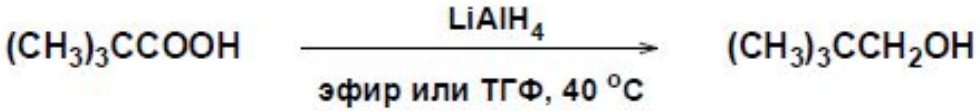
Схема механизма декарбоксилирования β-оксокислот

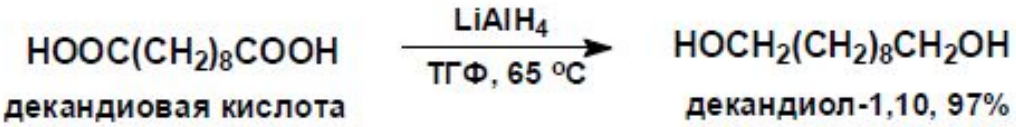


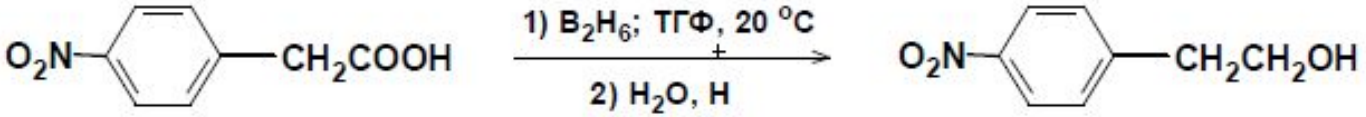
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Восстановление



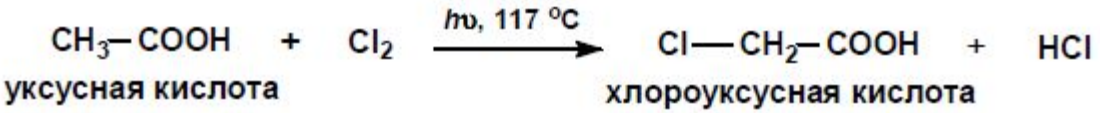


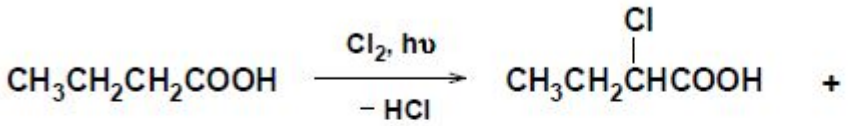


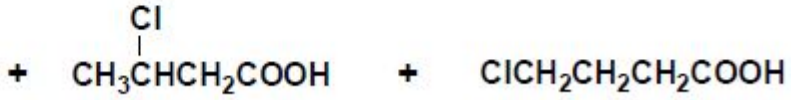


2. Реакционная способность карбоновых кислот

Галогенирование алифатических карбоновых кислот



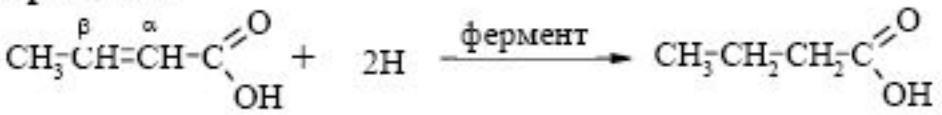




2. Реакционная способность карбоновых кислот

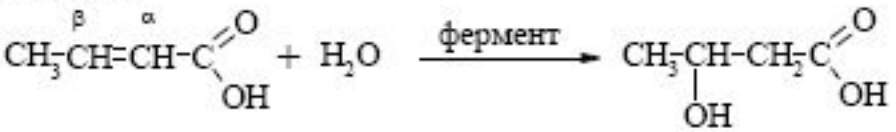
Непредельные карбоновые кислоты сочетают в себе свойства кислот и непредельных углеводородов. Как непредельные соединения, они способны присоединять водород, галогеноводороды, воду, легко окисляться, полимеризоваться, существовать в виде цис- и транс-изомеров. Так в организме в процессе окисления высших жирных кислот проходят реакции **гидрирования** (присоединения водорода), **гидратации** (присоединения воды) в α- и β-положениях.

Гидрирование



Кротоновая кислота — Масляная кислота

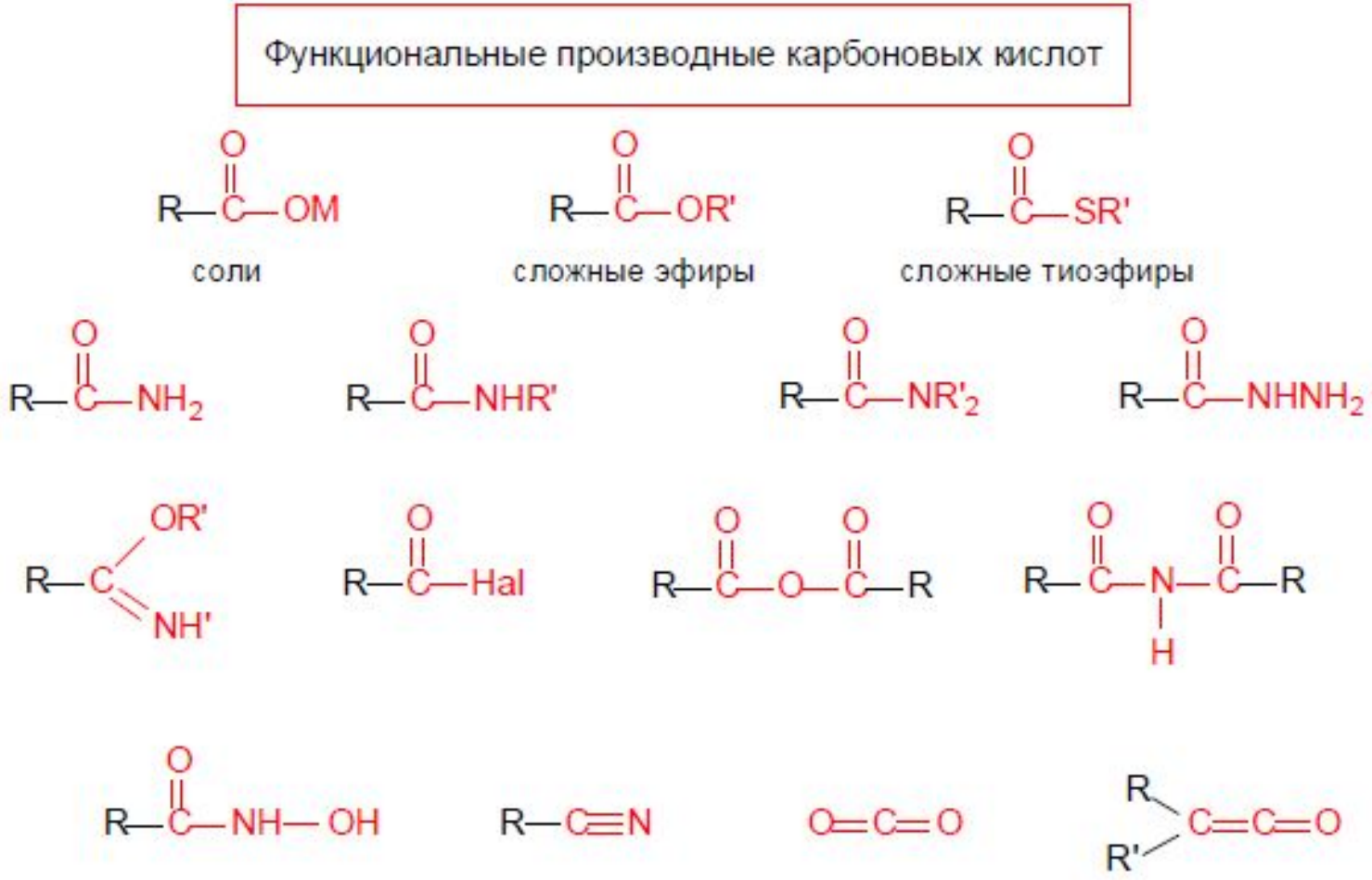
Гидратация



Кротоновая кислота — β-гидроксимасляная кислота

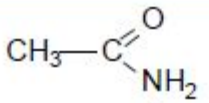
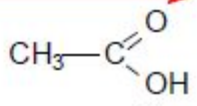
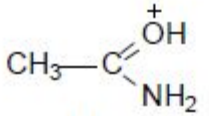
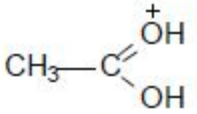
При гидратации α,β-непредельных кислот в организме образуются β-гидроксикислоты.

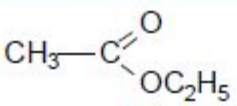
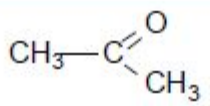
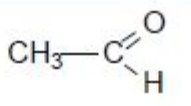
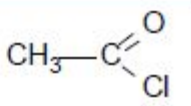
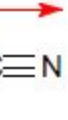
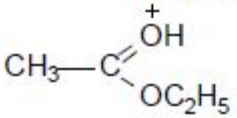
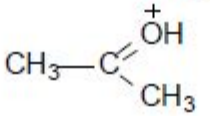
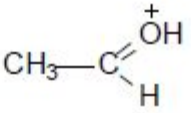
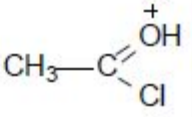
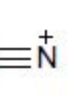
2. Реакционная способность карбоновых кислот



2. Реакционная способность карбоновых кислот

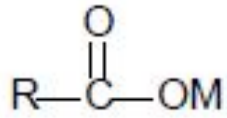
Кислотность протонированной формы производных карбоновых кислот и родственных соединений

Соединение		H_2O	CH_3OH	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	
Сопряженная кислота		H_2O^+	$CH_3\overset{+}{O}H_2$	$CH_3CH_2\overset{+}{O}CH_2CH_3$	
pK_a	0.0	–1.7	–2.2	–3.6	–6

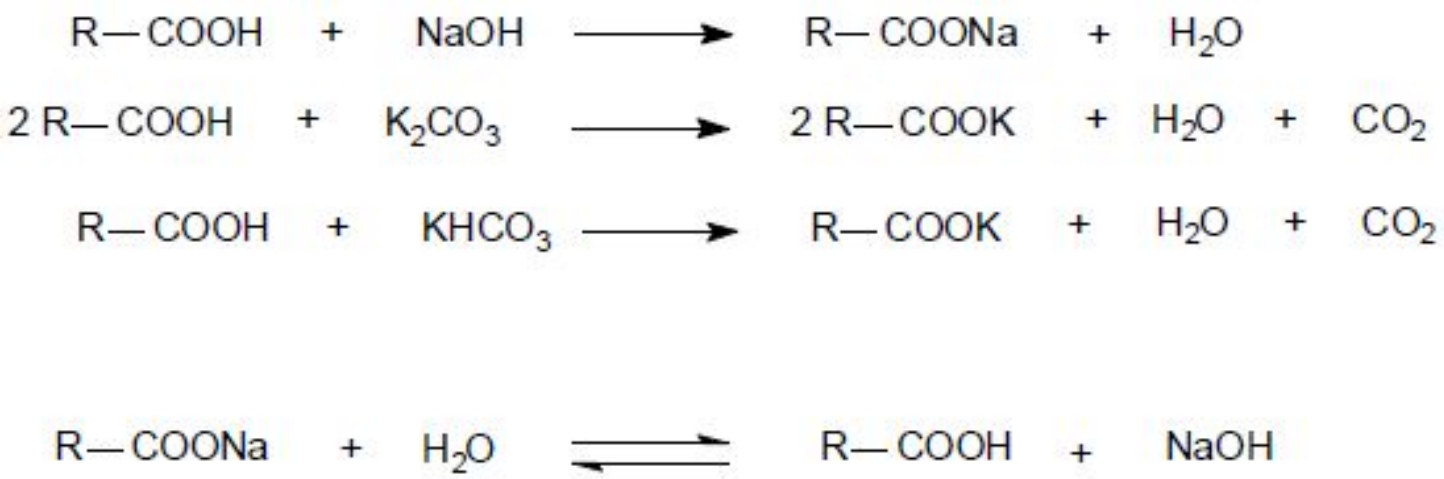
Соединение					
Сопряженная кислота					
pK_a	–6.5	–7.2	–8	–9	–10

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Соли

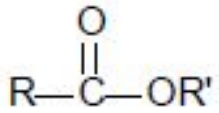


соли карбоновых кислот



2. Реакционная способность карбоновых кислот

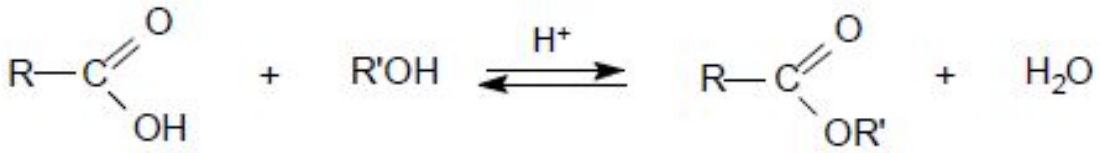
Сложные эфиры



сложные эфиры карбоновых кислот

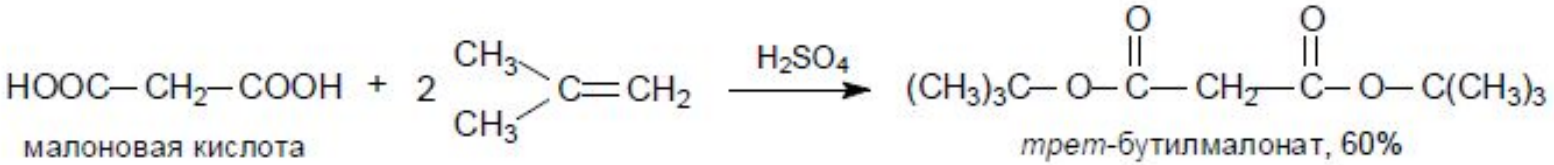
Основные способы получения

Взаимодействие карбоновых кислот со спиртами –



карбоновая кислота — спирт — сложный эфир

Присоединение карбоновых кислот к алкенам и алкинам



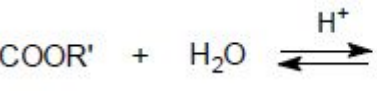
малоновая кислота

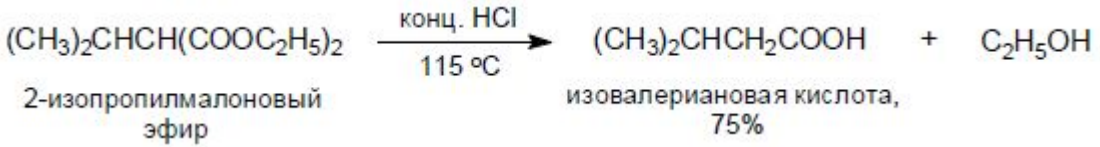
трет-бутилмалонат, 60%

2. Реакционная способность карбоновых кислот

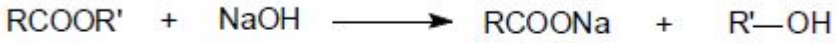
Химические свойства сложных эфиров

Гидролиз



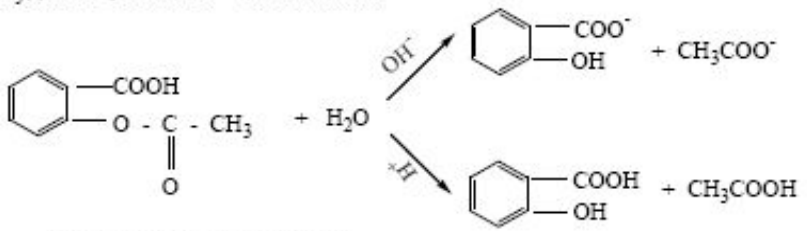


Гидролиз сложных эфиров в щелочной среде



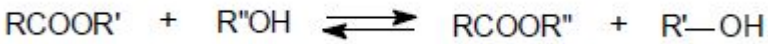
реакция необратима

Многие лекарственные препараты являются сложными эфирами. Поэтому всегда следует учитывать возможность их гидролиза в кислой среде желудка и щелочной — кишечника.



Ацетилсалициловая кислота
аспирин

Реакции переэтерификации

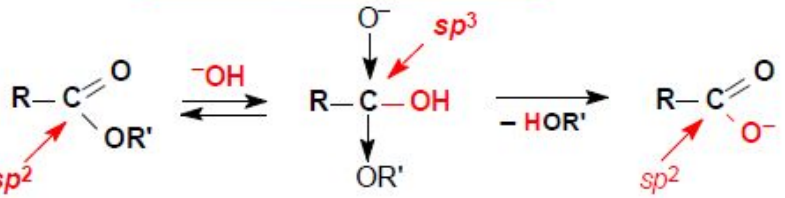


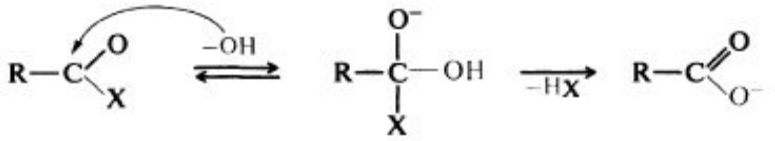
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Химические свойства сложных эфиров

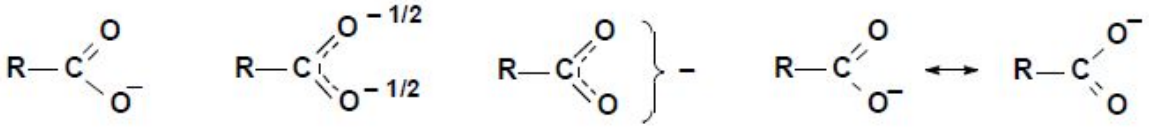
Схема механизма щелочного гидролиза сложных эфиров

Тетраэдрический механизм

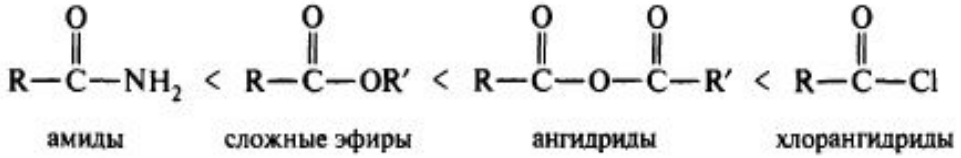




Ацилат-ион



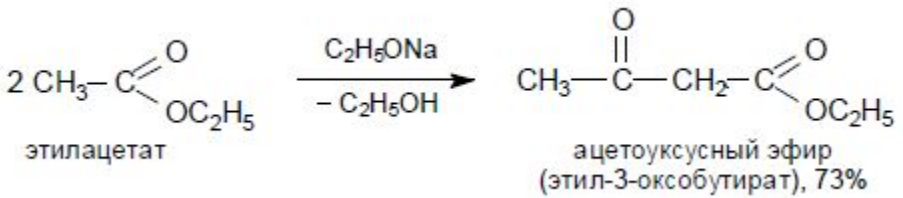
Увеличение способности к гидролизу и ацилирующему действию



2. Реакционная способность карбоновых кислот

Химические свойства сложных эфиров

Сложноэфирная конденсация

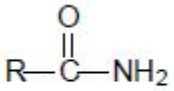


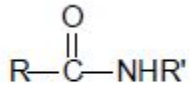
этилацетат

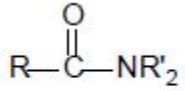
ацетоуксусный эфир
(этил-3-оксобутират), 73%

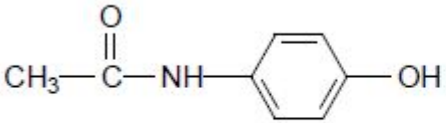
2. Реакционная способность карбоновых кислот

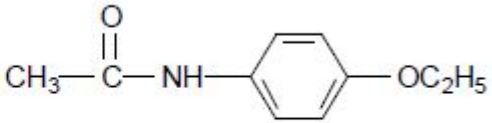
Амиды


амиды

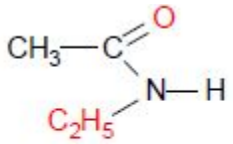

монозамещенные амиды

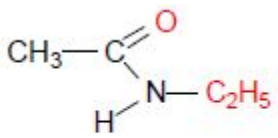

дизамещенные амиды


парацетамол


фенацетин

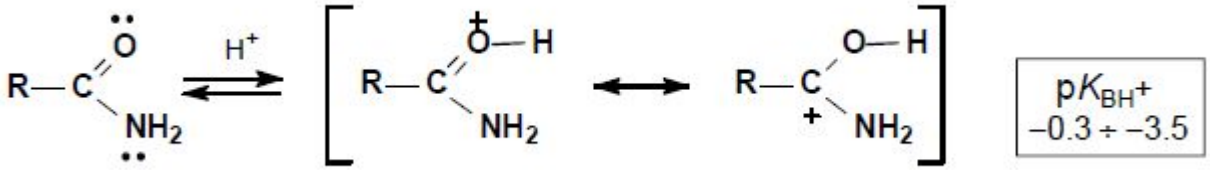
Строение амидов

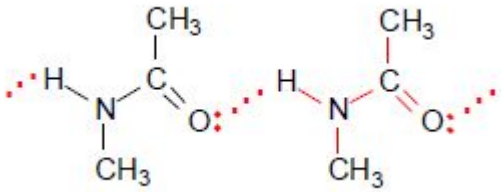

(*E*)-*N*-этилацетамид


(*Z*)-*N*-этилацетамид

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Кислотно-основные свойства амидов



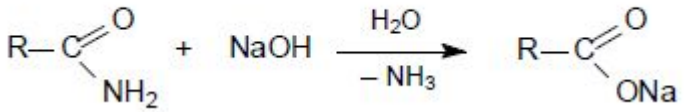


линейный ассоциат молекул

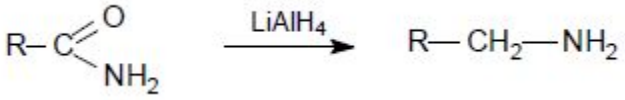
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Химические свойства амидов

Гидролиз



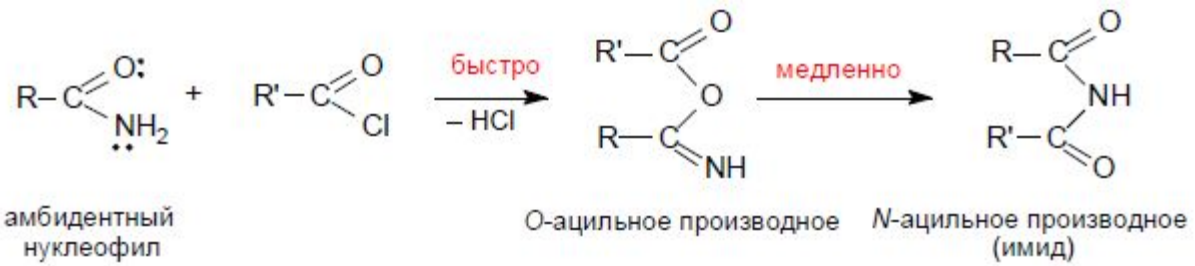
Восстановление

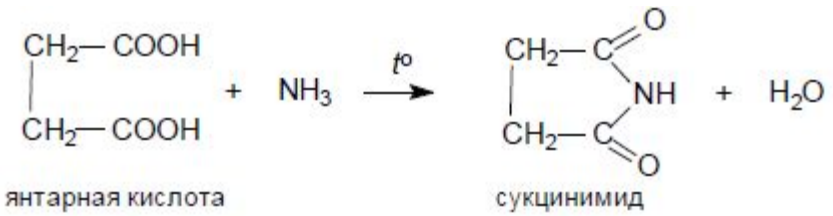


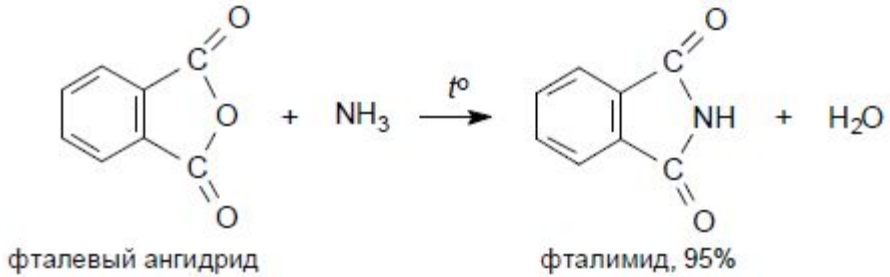
2. Реакционная способность карбоновых кислот

Химические свойства амидов

Ацилирование



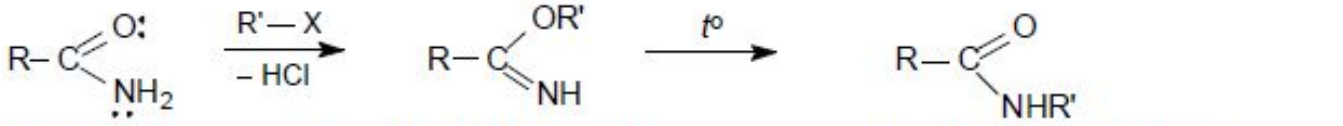




2. Реакционная способность карбоновых кислот

Химические свойства амидов

Алкилирование

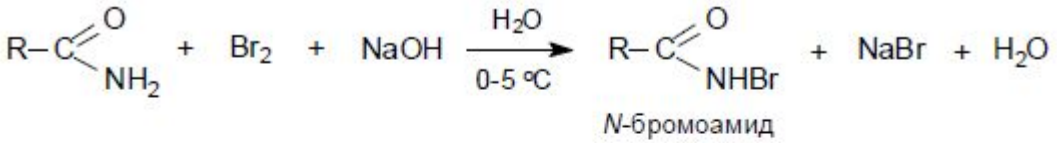


амбидентный нуклеофил

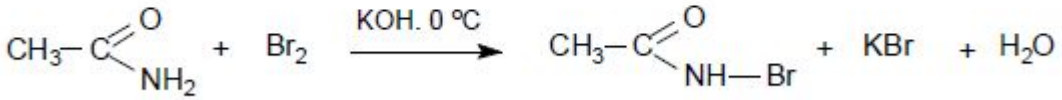
продукт *O*-алкилирования (термодинамически менее стабильный); иминоэфир (имидат)

продукт *O*-алкилирования (термодинамически более стабильный); замещенный амид

Галогенирование амидов и имидов



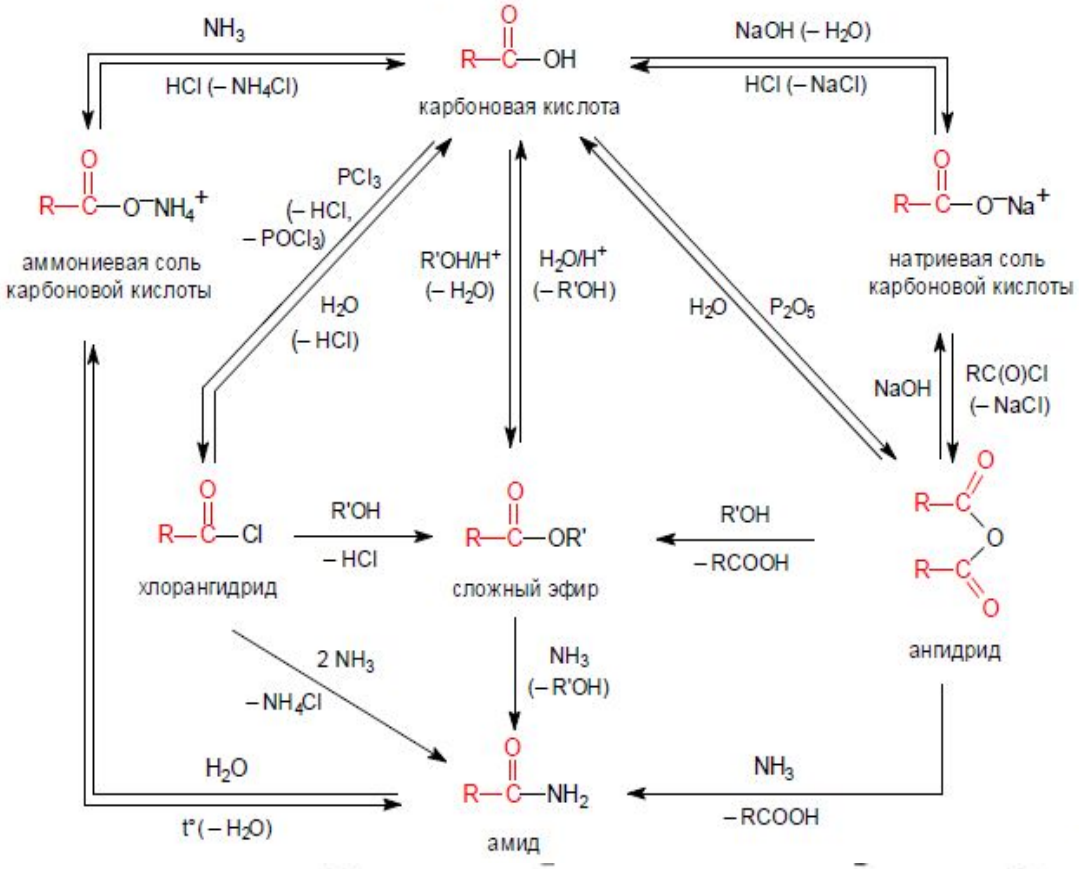
N-бромоамид



N-бромоацетамид 50%

2. Реакционная способность карбоновых кислот

Схема взаимопревращений функциональных производных карбоновых кислот



Большая часть этих превращений представляет собой реакции *ацилирования*, т. е. введения ацильной группы RCO в молекулу вместо атома водорода.