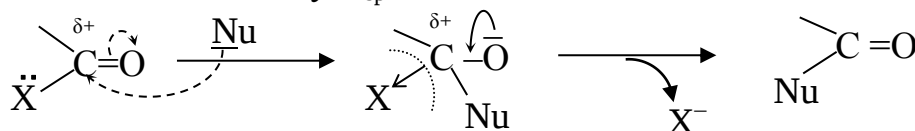


Реакционная способность карбоновых кислот и их функциональных производных (солей КК, сложных эфиров, тиоэфиров, амидов, галогенангидридов, ангидридов).

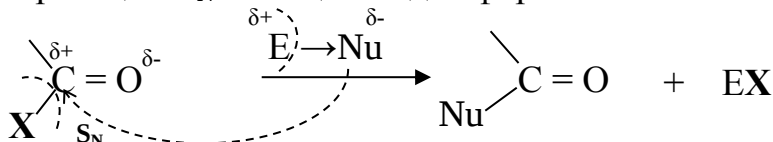
Строение карбоновых кислот и их функциональных производных отражается общей формулой $R - \overset{\overset{X}{|}}{C} = O$, где группа X : это $-OH$, $-OR$, $-Cl$ и т. д.

В данной функциональной группе также, как и в оксо-группе, два реакционных центра: электрофильный и нуклеофильный, и главным здесь тоже является электрофильный $C^{\delta+}$ -центр. Однако наличие заместителя – группы X , обладающей $-I$ и $+M$ эффектами, вносит свои коррективы в этот центр. Величина $\delta+$ частично положительного заряда на карбонильном атоме C здесь зависит от соотношения этих разнонаправленных электронных эффектов и, как правило, она меньше, чем в альдегидах и кетонах. Реакции нуклеофильного присоединения для карбоновых кислот и их функциональных производных не характерны. Эти соединения вступают в реакции нуклеофильного замещения S_N у C_{sp^2} . Механизм в общем виде:



Промежуточная нуклеофильная частица (анион оксония, оксониевый ион) имеет тетраэдрическое строение и очень неустойчива. Её стабилизация путём присоединения электрофильной частицы привела бы к еще более неустойчивому продукту, имеющему три электротрицательные группы у одного атома углерода. Поэтому более энергетически выгодным путём стабилизации оксоний-аниона будет вытеснение нуклеофильной группы X^- .

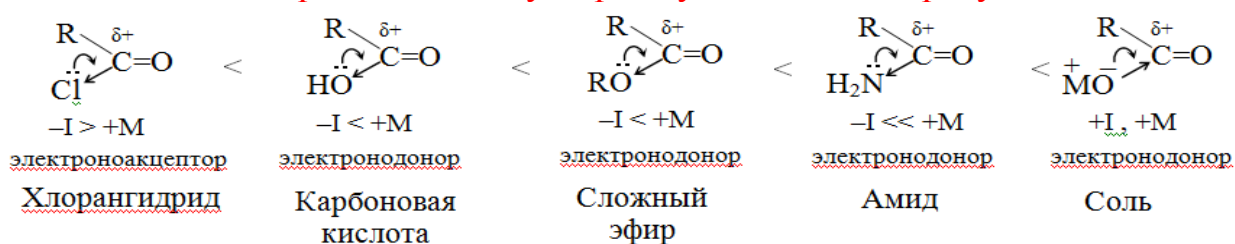
Схема реакции S_N в общем виде оформляется так:



Легкость реакций S_N в ряду карбоновых кислот и их функциональных производных зависит от величины частично положительного заряда на атоме углерода (т. е. силы электрофильного центра) и стабильности уходящей группы X .

!!Т. е., сила электрофильного центра зависит от соотношения $-I$ и $+M$ эффектов группы X : заряд увеличивается с ростом $-I$ -эффекта заместителя X и уменьшается с увеличением его $+M$ эффекта.

При одинаковых алкильных группах величина частично положительного заряда на атоме углерода уменьшается в ряду:



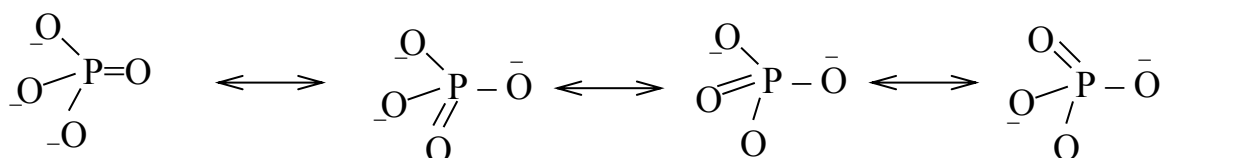
Поэтому легче всего в реакции S_N нуклеофильного замещения вступают галогенангидриды (потом ангидриды), а труднее всего – амиды. *Соли органических кислот вообще не реагируют с нуклеофильными реагентами из-за практически отсутствия электрофильного центра.* Карбоксилат-анион имеет мезомерное строение (резонансную структуру) и поэтому устойчив (в карбоксилат-ионе заряд делокализуется по p, π -сопряжённой системе с участием 2-ух атомов кислорода и распределён поровну/равномерно между ними – это и называется стабилизирован резонансом). Хорошо известная реакция – гидролиз солей – идёт по аниону, а не по типу нуклеофильного замещения у тригонального атома углерода. Гидролитическое же расщепление др. функциональных производных карбоновых кислот идёт по тетраэдрическому механизму нуклеофильного замещения.

Лёгкость реагирования галогенангидридов и ангидридов с нуклеофильными субстратами даёт возможность использовать их в качестве хороших ацилирующих реагентов для этих субстратов в органических синтезах. *В организме хорошо известным ацилирующим реагентом является ацилКоА, являющийся по своей химической природе сложным тиоэфиром.*

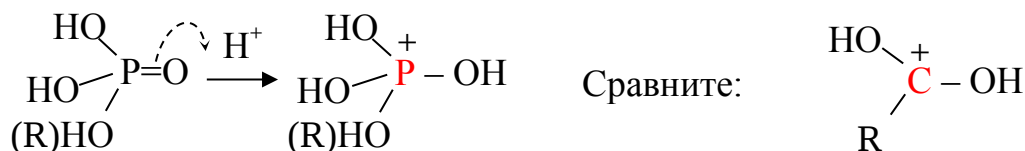
Что касается самих карбоновых кислот, то помимо электрофильного центра, у них часто работает **ОН-кислотный центр**. Это проявляется в лёгком образовании солей при взаимодействии с основаниями (даже с аммиаком и аминами, не говоря уже о щелочах). Кислотность у карбоновых кислот самая большая среди всех др. органических кислот Брёнстеда, хотя по кислотности они слабее неорганических кислот (H_2SO_4 , HCl , HNO_3). *Повышенная кислотность карбоновых кислот по сравнению со спиртами и фенолами обусловлена стабилизацией сопряжённого карбоксилат-аниона резонансом.* Электроноакцепторные заместители в радикале усиливают кислотность карбоновых кислот, электронодонорные, наоборот.

Что касается нуклеофильного (он же основной) центра на карбонильном кислороде, то его функция обычно ограничивается связыванием катализатора – кислоты Льюиса. Это обуславливает активацию карбоксильной, сложноэфирной, амидной групп, необходимую при взаимодействии со слабыми нуклеофилами.

 Реакции нуклеофильного замещения характерны не только для карбоновых кислот, но и др. оксокислот: фосфорной, серной, азотной и их функциональных производных. Причем, центральные атомы фосфора и серы в соответствующих функциональных группах не являются sp^2 -гибридизованными, и группа не носит плоского характера. Их структуры являются тетраэдрическими, что, согласно правилу Тернея, соответствует sp^3 -гибридизации. Но связи π_{d-p} носят делокализованный характер и в соответствующих анионах резонируют по четырем атомам кислорода. Поэтому анионы очень устойчивы:



В кислой среде активированная фосфатная группа (или сульфатная) выглядит также как и активированная карбоксильная:

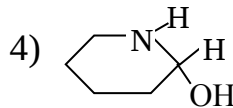
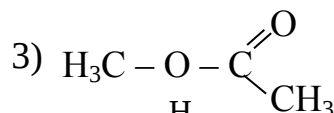
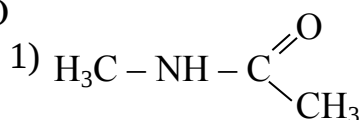


Вопросы по теме занятия.

1. Привести электронное строение карбоксильной группы и карбоксилат-иона. Объясните влияние на кислотность электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в углеводородном радикале кислот.
2. Сравнить величину эффективного положительного заряда на атоме углерода (т. е. силу электрофильного центра) у карбоновых кислот, галогенангидридов, ангидридов, сложных эфиров и тиоэфиров, амидов и солей. Одновременно с этим – возможность участия в реакциях S_N и C_{sp^2} .
3. Написать реакцию солеобразования с гидроксидом натрия и гидроксидом кальция уксусной, щавелевой, пальмитиновой кислот.
4. Указать факторы, от которых зависит кислотность карбоновых кислот, и продукты кислотно-основного взаимодействия.
5. Написать схему активации карбоксильной группы в кислой среде.
6. Описать механизм реакции нуклеофильного замещения у тригонального атома углерода C_{sp^2} . Обосновать необходимость применения кислотного катализатора на примере получения сложных эфиров – пропилацетата, метилбутаноата (метилового эфира бутановой кислоты).
7. Приведите реакцию гидролитического расщепления пропилацетата и метилбутаноата. По какому механизму осуществляется гидролиз сложных эфиров?
8. Приведите схему реакции получения ацетамида и амида бензойной кислоты действием аммиака на уксусную и бензойную кислоты, соответственно, а также на хлорангидрид бензойной и ангидрид уксусной кислоты.
9. Чем объясняется более высокая реакционная способность хлорангидридов и ангидридов кислот по сравнению с кислотами в реакциях нуклеофильного замещения?
10. Напишите схему реакции и опишите механизм гидролиза никотинамида, N-метиламида уксусной кислоты.
11. Приведите примеры реакций, протекающих в организме по типу нуклеофильного замещения у тригонального атома C или тетрагональных атомов фосфора и серы.
12. Выполнение ЛР "**Обнаружение ацетатов, бензоатов и салицилатов**" и оформление её протокола. Ответы на вопросы методички (написать схемы соответствующих качественных реакций, роль концентрированной серной кислоты в реакции этерификации, каким веществам принадлежат полученные осадки, какими растворителями они могут извлекаться).

1. Тестовые задания по теме с эталонами ответов.

1.1. СРЕДИ ПРЕДСТАВЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ СЛОЖНЫЙ ЭФИР – ЭТО



Правильный ответ: 3

1.2. САМЫМИ УСТОЙЧИВЫМИ К ГИДРОЛИЗУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ЯВЛЯЮТСЯ

1) галогенангидриды

2) ангидриды

3) сложные эфиры

4) амиды

Правильный ответ: 4

1.3. ПРОТОНИРОВАНИЕ АМИДОВ ПРОИСХОДИТ ПО АТОМУ

1) азота разбавленными кислотами

2) кислорода разбавленными кислотами

3) азота концентрированными кислотами

4) кислорода водой

Правильный ответ: 2

1.4. КИСЛОТНЫЙ ГИДРОЛИЗ АМИДОВ ИДЕТ С ОБРАЗОВАНИЕМ

1) карбоновой кислоты и аммониевой соли

2) соли карбоновой кислоты и амина

3) карбоновой кислоты и амина

4) алканола и амина

Правильный ответ: 1

1.5. КИСЛОТНЫЙ ГИДРОЛИЗ АМИДОВ НЕОБРАТИМ, ТАК КАК В РЕЗУЛЬТАТЕ ОБРАЗУЕТСЯ ПРОДУКТ, НЕ ОБЛАДАЮЩИЙ НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

1) карбоновая кислота

2) соль карбоновой кислоты

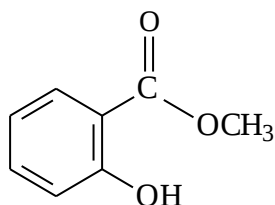
3) аммониевая соль

4) амин

Правильный ответ: 3

2. Ситуационные задачи по теме с эталонами ответов.

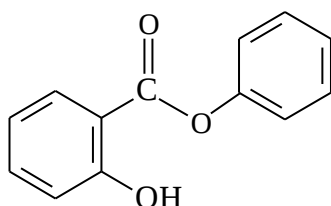
2.1. Метилсалицилат (метилвый эфир салициловой кислоты) относится к группе НПВС (нестероидных противовоспалительных препаратов) *или* ненаркотических анальгетиков. Получите метилсалицилат, используя реакцию этерификации. Опишите механизм реакции.



Ответ: Для получения метилсалицилата используются метиловый спирт (роль реагента) и салициловая кислота (роль субстрата). Схема реакции оформляется на основе статического фактора – нахождения реакционных центров в субстрате (электрофильный углерод в карбоксильной группе) и в реагенте (нуклеофильный кислород в спиртовой группе). Поскольку оба центра слабые, то необходим кислотный катализатор – для усиления электрофильного центра субстрата.

Механизм реакции начинают с участия катализатора, а затем идёт атака метанолом. Полученная промежуточная частица неустойчива и стабилизируется путём выброса гидроксильной группы в составе воды. Таким образом, реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения у тригонального атома углерода в карбоксильной группе.

2.2. Фенилсалицилат (салол или фениловый эфир салициловой кислоты) применяется внутрь при кишечных заболеваниях и гидролизуется в щелочной среде кишечника. Написать схему гидролиза фенилсалицилата в щелочной среде (см. в учебных пособиях «Руководство к ЛЗ по БОХ. Под ред. Н. А.Тюкавкиной, стр. 180, Сборник ситуационных задач с эталонами ответов, задача 6.18).



Ответ: Схема реакции оформляется в соответствии с наличием электрофильного центра в фенилсалицилате и нуклеофильного центра в молекуле воды, а также закономерностей химического поведения сложных эфиров (реакция по типу S_N у C_{sp^2}). Гидроксильная группа щёлочи является сильным нуклеофилом, и поэтому реакция щёлочного гидролиза (щёлолиза) сложного эфира не требует катализатора. Щёлочь будет связывать образующуюся салициловую кислоту в соль и тем самым смещать равновесие реакции гидролиза вправо. Оформление схемы реакции стандартным образом приведет нас к образованию фенола и соли салициловой кислоты.

Механизм реакции щелочного гидролиза показываем в 2 стадии:

1) стадия – *атака гидроксид-анионом с образованием промежуточного неустойчивого тетраэдрического аниона*;

2) стадия – *стабилизация аниона (тетраэдрического интермедиата) путём вытеснения нуклеофильного спирта с образованием резонансного (устойчивого) салицилат аниона*.

Известно что, реакции, идущие с образованием продуктов, стабилизированных резонансом, необратимы. Таким образом, реакция

щёлочного гидролиза фенилсалицилата необратима. Её продуктами являются фенол и соль салициловой кислоты. *Однако* очень часто реакцию щелочного гидролиза оформляют иначе. При написании схемы реакции в качестве нуклеофильного реагента берут не щелочь, а воду. Атака нуклеофильным центром молекулы воды по электрофильному центру сложноэфирной группы фенилсалицилата приводит к вытеснению хорошо уходящей (стабильной) группы – фенола (по типу S_N у C_{sp^2}). Второй продукт реакции – салициловая кислота – взаимодействует со щелочью с образованием соли. Т. о., щёлочь необходима для связывания салициловой кислоты в соль и, тем самым, для смещения равновесия реакции гидролиза сложного эфира (фенилсалицилата) вправо – в сторону образования фенола и салициловой кислоты и, в конечном счёте, соли салициловой кислоты.

При таком подходе к написанию схемы щелочного гидролиза имеются незначительные отличия и в написании механизма реакции: промежуточный интермедиат получается сначала в виде неустойчивого биполярного иона тетраэдрического типа, а затем (также неустойчивого) тетраэдрического интермедиата абсолютно нейтрального типа (с тремя электроотрицательными группами у одного и того же атома углерода). Последний интермедиат окончательно стабилизируется отщеплением хорошо уходящей фенольной группы и образования салициловой кислоты.

3. Перечень и стандарты практических умений.

- 3.1. Писать схемы реакций S_N у C_{sp^2} : образование и гидролиз сложных эфиров и тиоэфиров, амидов, ангидридов (владеть техникой оформления схем).
- 3.2. Прогнозировать условия их протекания реакций S_N у C_{sp^2} .
- 3.3. Писать механизм этих реакций (владеть техникой написания механизма).
- 3.4. Объяснять необратимость щелочного гидролиза сложных эфиров, амидов и др.
- 3.5. Писать схемы взаимодействия кислот с основаниями (образование солей).
- 3.6. Давать качественную оценку сравнения кислотности разных кислот в зависимости от строения радикала.
- 3.7. Проводить качественный функциональный анализ на ацетаты и бензоаты, отразив наблюдения за ходом реакции и сделав обоснованные выводы, оформить протокол эксперимента.
- 3.8. Владеть техникой самостоятельной работы с учебной литературой. Делать обобщающие выводы.
- 3.9. Владеть знаниями безопасной работы в химической лаборатории и работы с химической посудой.