Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Кафедра общей и биоорганической химии

Взаимное влияние атомов в молекуле. Кислотно-основные свойства. Таутомерия.

Электронные эффекты

Взаимное влияние атомов в молекулах передается с помощью *электронных* и *пространственных* эффектов.

Влияние атомов друг на друга выражается в смещении электронной плотности связей от одного атома к другому.

Передача электронного влияния заместителей по цепи **σ- и локализованных π-связей** называется **индуктивным эффектом**

+I, -I

Передача электронного влияния заместителей **по системе сопряжения** (делокализованных π-связей) называется **мезомерным эффектом (эффектом сопряжения)**

+M, -M

Индуктивный эффект

Индуктивный эффект носит всеобщий характер и действует всегда, когда в молекуле есть разные по *электроотрицательности* атомы.

Электроотрицательность **(ЭО) — способность атома в молекуле притягивать электроны, участвующие в образовании химической связи.**

ШКАЛА ЭЛЕКТРООТРИЦАТЕЛЬНОСТИ ПОЛИНГА

Na	Li	H	S	C_{sp3}	I	Br	C_{sp2}	Cl	C_{sp}	O	F
0.9	1.0	2.1	2.5	2.5	2.6	2.8	2.8	3.0	3.1	3.5	4.0

увеличение ЭО

C N O F

Cl

Br

I

увеличение ЭО

увеличение ЭО

C_{sp3} C_{sp2} C_{sp}

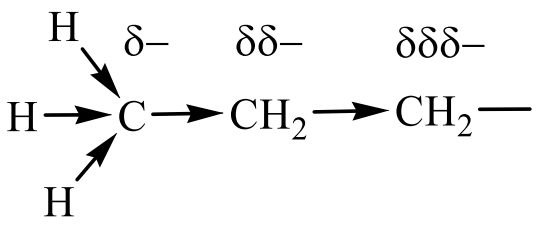
Индуктивный эффект

Индуктивный эффект **(*I*-эффект) — передача электронного влияния заместителя по цепи *σ*- и локализованных *π*– связей .**

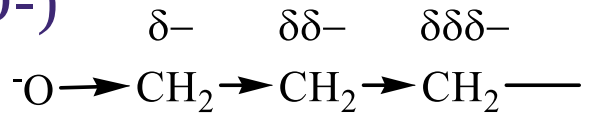
Индуктивный эффект из-за слабой поляризуемости σ-связи затухает через три-четыре связи в цепи.

По сравнению с атомом водорода, $I_H = 0$

$+I(-CH_3)$

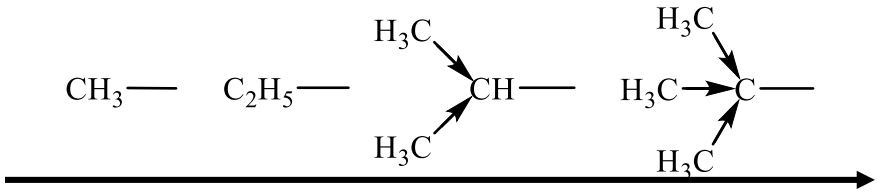


$+I(O-)$



Электронодонорные заместители — CH_3 и др. алкилы, Li, Na, Mg, $-O^-$ — обладают положительным *I*-эффектом (+*I*).

Положительный *I*-эффект (+*I*) алкильных групп возрастает с увеличением количества атомов углерода и разветвленности:

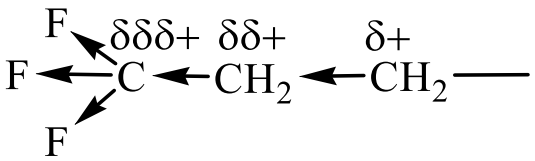


Увеличение +*I* *эффекта*

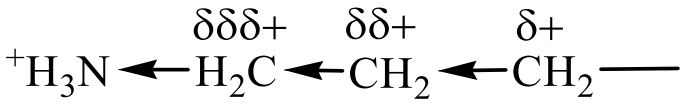
Индуктивный эффект

Распределение электронной плотности в молекуле с одинарными связями (по системе σ-связей).

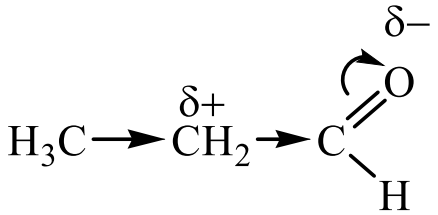
$-I(-CF_3)$



$-I(-NH_3^+)$



$-I(-COH)$



Распределение электронной плотности в молекуле с изолированной полярной двойной связью.

Электроноакцепторные заместители — - Hal, -OH, $-NH_2$, $-NH_3^+$, $-NO_2$, -C≡N, -C(O)H, -C(O)R, -COOH, -COOR, $-SO_3H$ — обладают отрицательным *I*-эффектом (–*I*).

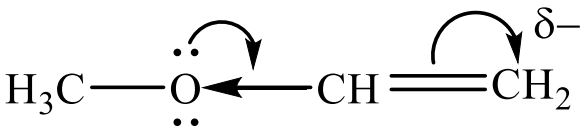
Индуктивный эффект из-за слабой поляризуемости σ-связи затухает через три-четыре связи в цепи.

Мезомерный эффект

Мезомерный эффект **(*М*-эффект) — передача электронного влияния заместителя по цепи сопряжения. Мезомерный эффект проявляется по всей системе сопряженных связей**

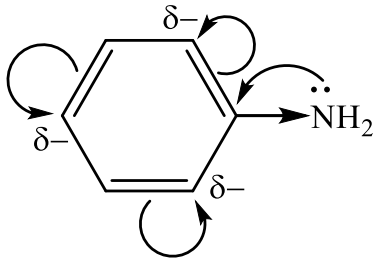
+*М*-эффект

+*М*(CH_3O-)



винилметиловый эфир **-*I*, +*М***

+*М*(-NH_2)



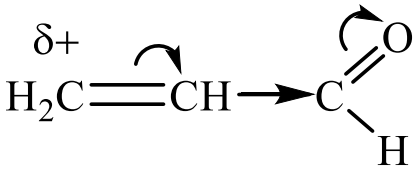
анилин

Заместители — -Hal, -OH, -OR, -O^-, амино-группы (-NH_2, -NHR, -NR_2).

+М-эффект характерен для р,π-сопряжения

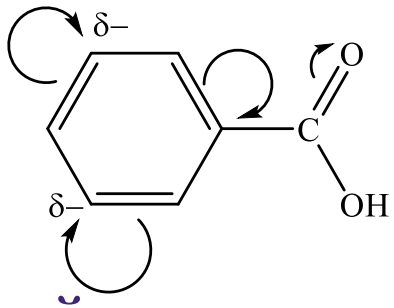
-*М*-эффект

-*М*(-CHO)



акролеин **-*I*, -*М***

-*М*(-COOH)



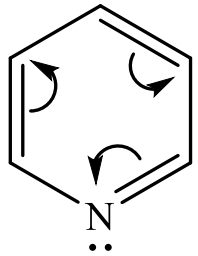
бензойная кислота

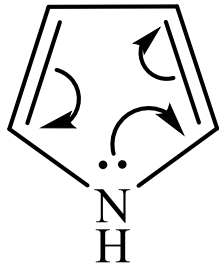
Заместители — -C=O, -COOH, -C≡N, -C_6H_5, -NO_2, -SO_3H.

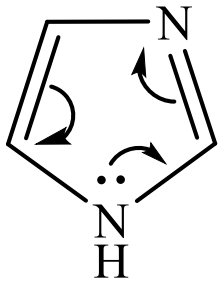
-М-эффект характерен для π,π-сопряжения

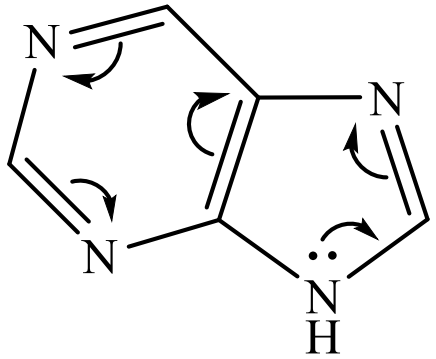
Мезомерный эффект

Мезомерный эффект гетероатомы проявляют ТОЛЬКО В СИСТЕМЕ СОПРЯЖЕНИЯ





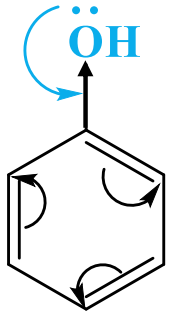


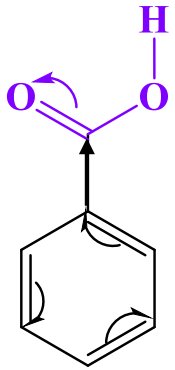


+М проявляют пиррольные атомы азота
-М проявляют пиридиновые атомы азота

— **Индуктивные и мезомерные эффекты заместителей могут не совпадать по направлению;**
— **Электронные эффекты влияют на реакционную способность соединений.**

-I, +M





-I, -M

Электронные эффекты некоторых заместителей

Заместитель	Электронные эффекты		Характер совместного действия
	индуктивный	мезомерный	
Алкильные группы (R)	*+I*	–	Электронодорный
$-O^-$	*+I*	*+M*	
$-NH_2$, –NHR, $-NR_2$	*–I*	*+M*	
–OH, –OR	*–I*	*+M*	
$-NH_3^+$, $-NR_3^+$	*– I*	–	$\lvert +M \rvert >> \lvert -I \rvert$
Галогены (F, Cl, Br, I)	*– I*	*+M*	$\lvert -I \rvert >> \lvert +M \rvert$
–C=O	*– I*	*– M*	Электроноакцепторный
–COOH, –COOR	*– I*	*– M*	
$-NO_2$	*– I*	*– M*	
–C≡N	*– I*	*– M*	
$-SO_3H$	*– I*	*– M*	

Укажите вид и знаки электронных эффектов карбоксильной группы в пропановой и в акриловой кислотах. Изобразите эффекты графически.

Укажите вид и знаки электронных эффектов гидроксильной группы в циклогексаноле и феноле. Изобразите эффекты графически.

Охарактеризуйте влияние заместителей в молекуле 2-гидрокси-3-гидроксиметил-5-оксобензойной кислоты.

Правила ориентации в реакциях электрофильного замещения в производных бензола

Введение любого заместителя в ароматическое кольцо приводит к важным следствиям:

— **нарушение** равномерного **распределения электронной плотности,** (ориентирующее действие заместителей);

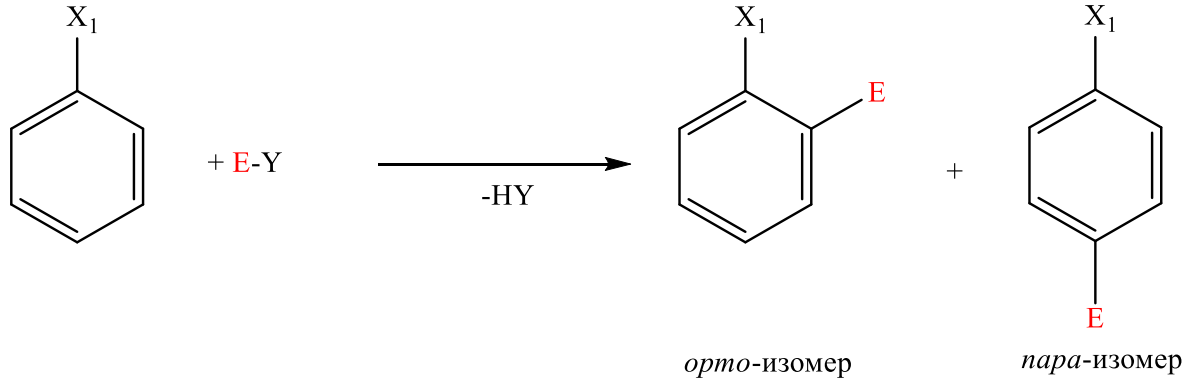
— **изменению активности** в реакциях S_E по сравнению с бензолом: заместители активаторы (заместители **I** рода, кроме галогенов) и дезактиваторы (заместители **II** рода + галогены).

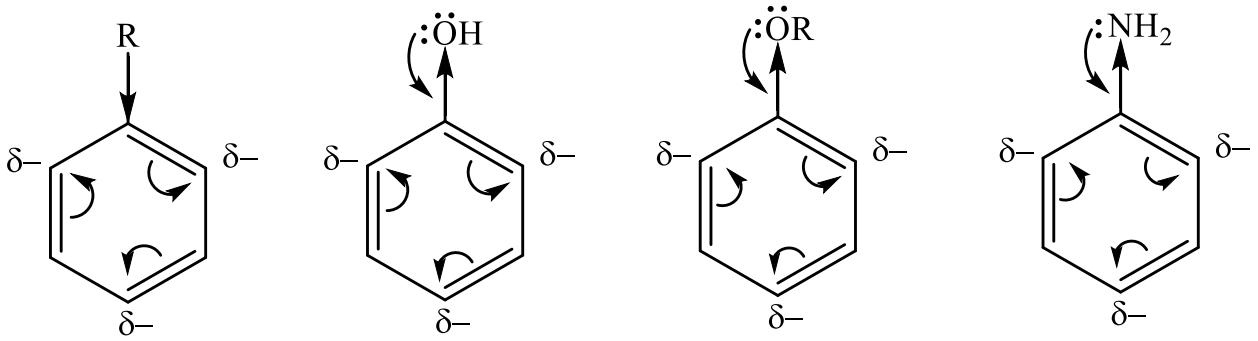
Виды ориентантов

Ориентанты **I** рода облегчают электрофильное замещение по сравнению с незамещённым бензолом, т. е. являются активирующими и направляют входящую группу в *орто*- и *пара*-положения.

-R, -OH, -OR, -NH_2, -NHR

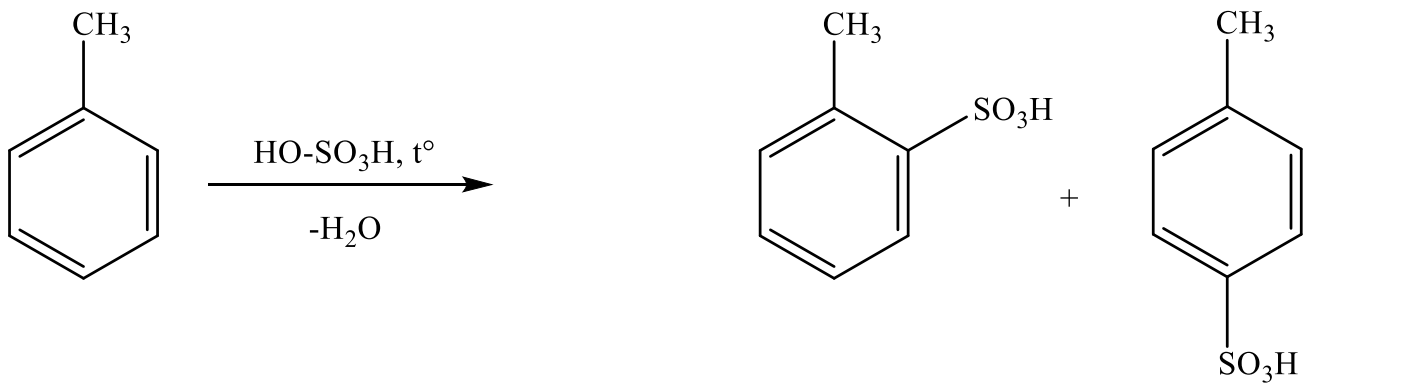
Ориентанты **I** рода — *орто*-, *пара*-ориентанты (два изомера).





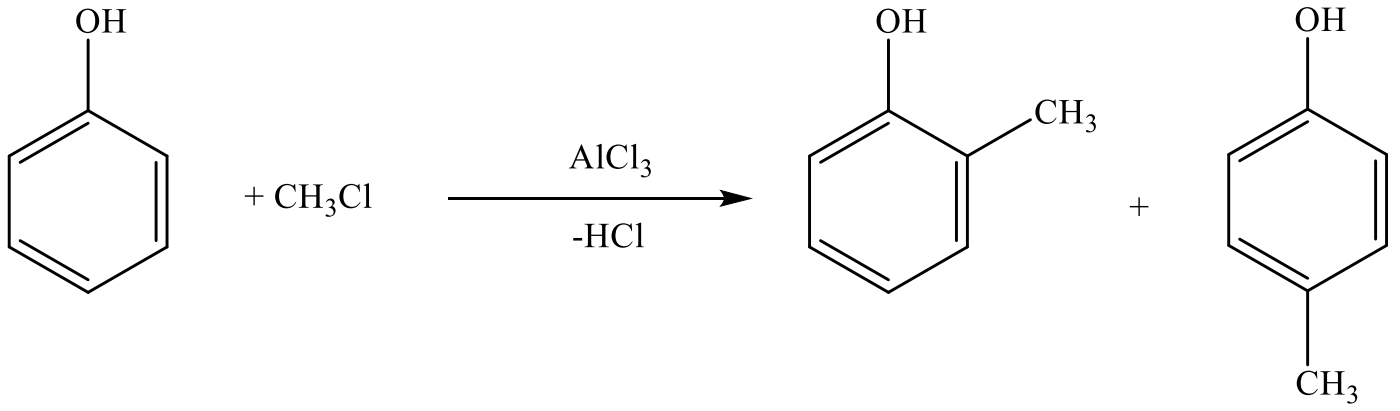
Виды ориентантов

Примеры ориентантов **1** рода



орто-метилбензол-сульфокислота *пара*-метилбензол-сульфокислота

Положительный индуктивный эффект (+***I***)



орто-метилфенол *пара*-метилфенол

Положительный мезомерный эффект превосходит отрицательный индуктивный эффект

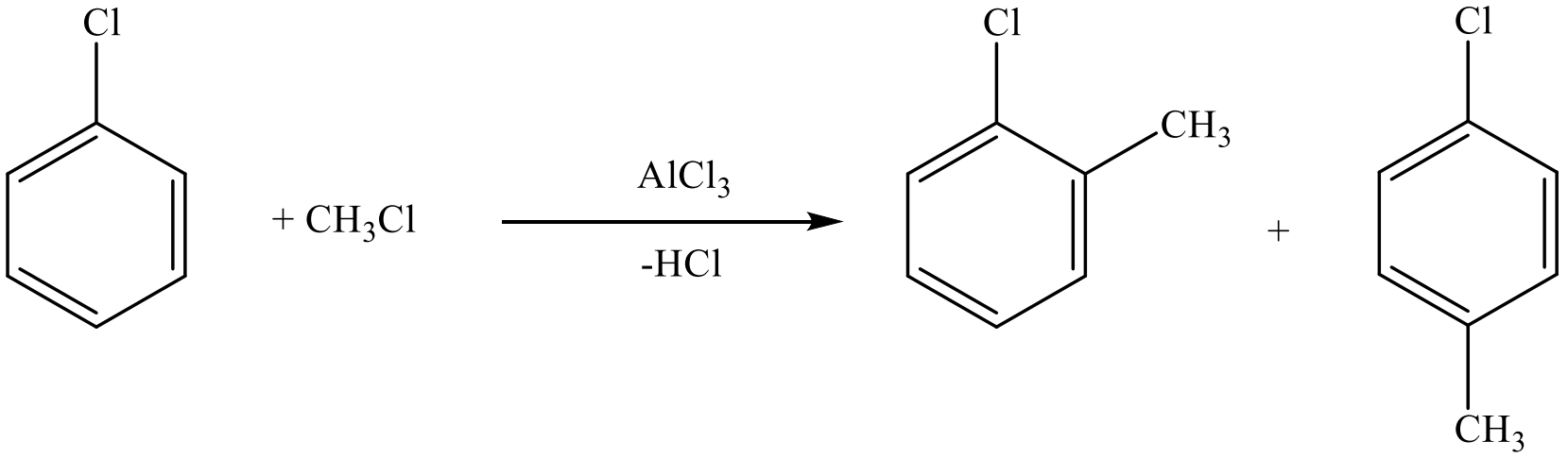
$|+M| >> |-I|$

Галогены как ориентанты (исключение)

Галогены (–F, –Cl, –Br, –I), являясь **электронакцепторными** заместителями, дезактивируют бензольное кольцо в реакциях электрофильного замещения, но ориентируют следующий заместитель в *о*- и *п*-положения.

Положительный мезомерный эффект превосходит отрицательный индуктивный эффект

$$|+M| >> |-I|$$



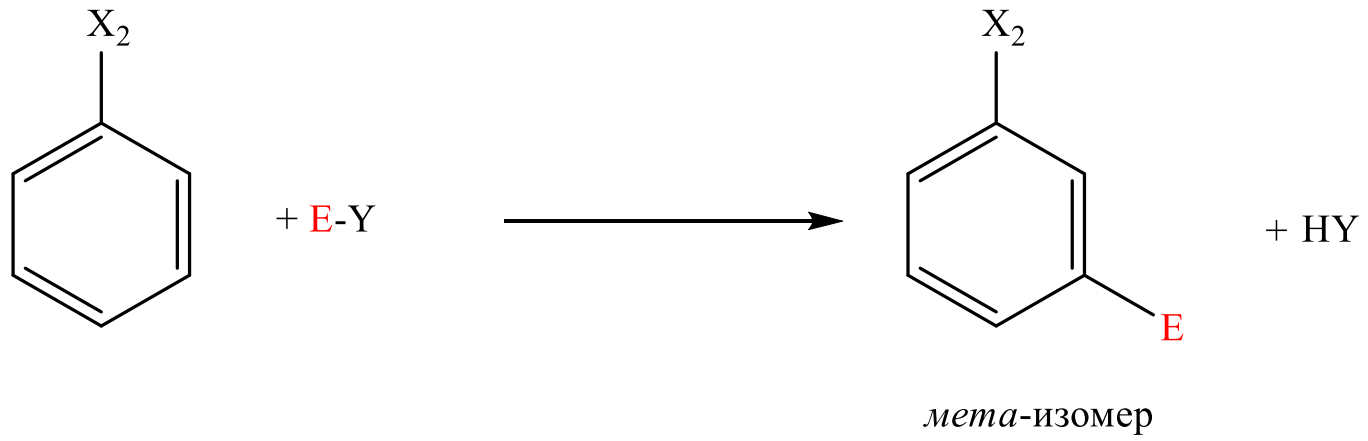
орто-метилхлорбензол *пара*-метилхлорбензол

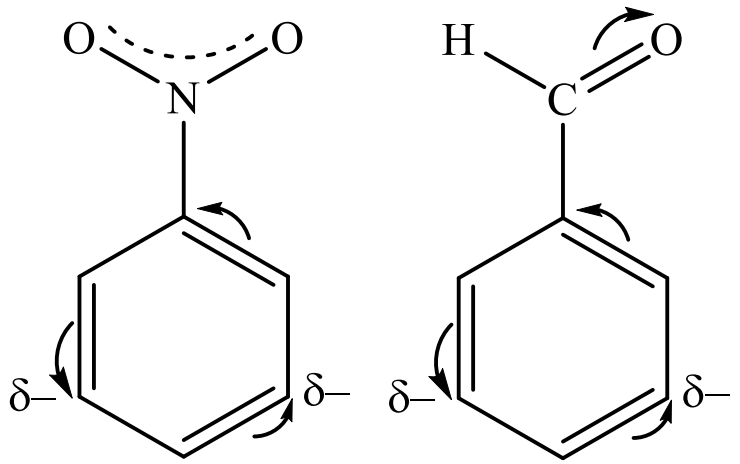
Виды ориентантов

Ориентанты **II** рода затрудняют электрофильное замещение по сравнению с незамещённым бензолом, т. е. являются дезактивирующими. Если в более жёстких условиях реакция все же происходит, то входящая группа вступает в мета-положение.

-COH, >C=O, -COOH, -COOR, -NO_2, -SO_3H, -NH_3^+

Ориентанты **II** рода — *мета*-ориентанты (один изомер)

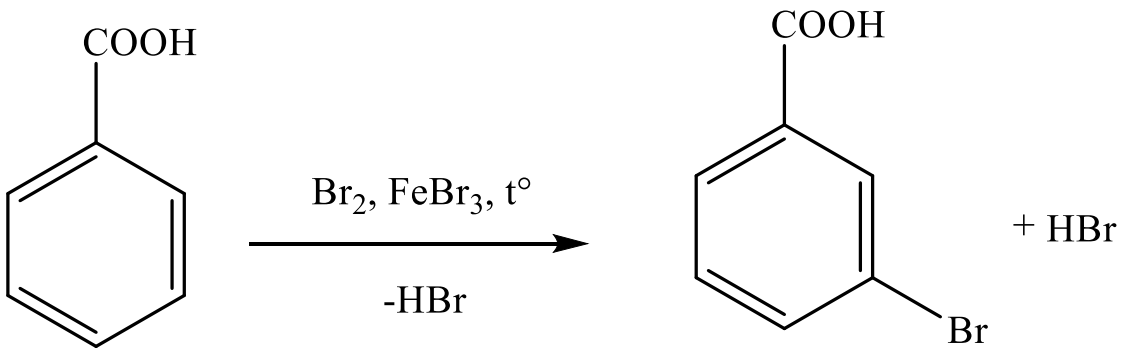




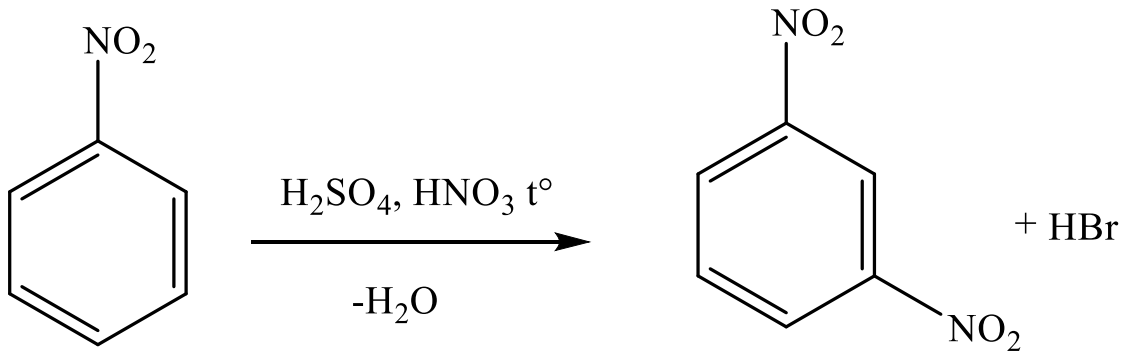
Виды ориентантов

Пример ориентанта **2** рода

Отрицательные индуктивный и мезомерный эффекты (**–*I***, –***M***)



мета-бромбензойная кислота



мета-динитробензол

Кислотность и основность органических соединений

Теория С. Аррениуса — Оствальда (1887 г.)

- ***Кислота*** **— донор протона;** ***основание*** **— донор гидроксид-иона.**

Протолитическая (протонная) теория кислот и оснований (1923 г.) (Й. Брёнстед, Т. Лаури)

- ***Кислота*** **— молекула или ион, способные служить** ***донором*** **протона.**
- ***Основание*** **— молекула или ион, способные присоединить протон, т. е.** ***акцептор*** **протона.**

<u>Сопряжённые кислотно-основные пары</u>

$$\text{кислота} \rightleftharpoons H^+ + \text{сопряженное основание}$$

$$\text{основание} + H^+ \rightleftharpoons \text{сопряженная кислота}$$

Кислотность и основность органических соединений

Схема взаимодействия кислоты и основания:

$$HA + :B \rightleftharpoons A^- + HB^+$$

кислота	основание	сопряжённое основание	сопряжённая кислота

Количественная характеристика процесса – константа равновесия:

$$K_{равн} = \frac{[A^-]\cdot[HB^+]}{[HA]\cdot[B]}$$

Типы кислот и оснований по Брёнстеду — Лаури

Типы кислот

OH-кислоты (R**OH**, RCO**OH**)

SH-кислоты (R**SH**)

NH-кислоты (R**NH**$_3^+$)

CH-кислоты (RH, RC**C**≡**H**)

Кислотный центр **— группа атомов, потенциально способная к отщеплению протона**

Типы оснований

π-основания

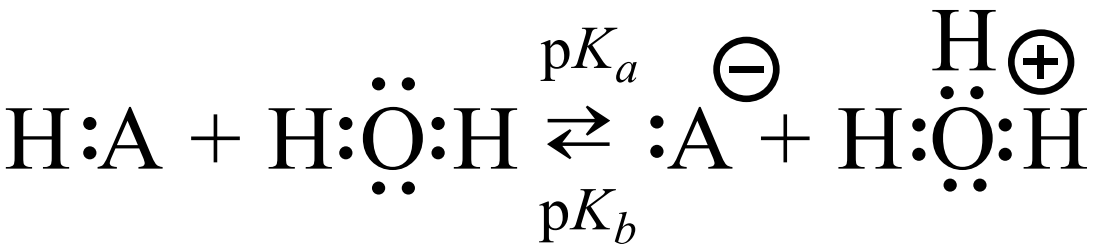
$CH_2{=}CH_2$

***N*-основания**

$R\ddot{N}H_2$ $R\ddot{O}H$ $R\ddot{S}H$

Основный центр **— атом с неподеленной электронной парой или π-связь, способные присоединить протон**

Кислоты по Брёнстеду — Лаури.
Факторы, влияющие на кислотные свойства



$$K_a = K_d \cdot [H_2O] = \frac{[H^+]\cdot[A^-]}{[HA]}$$

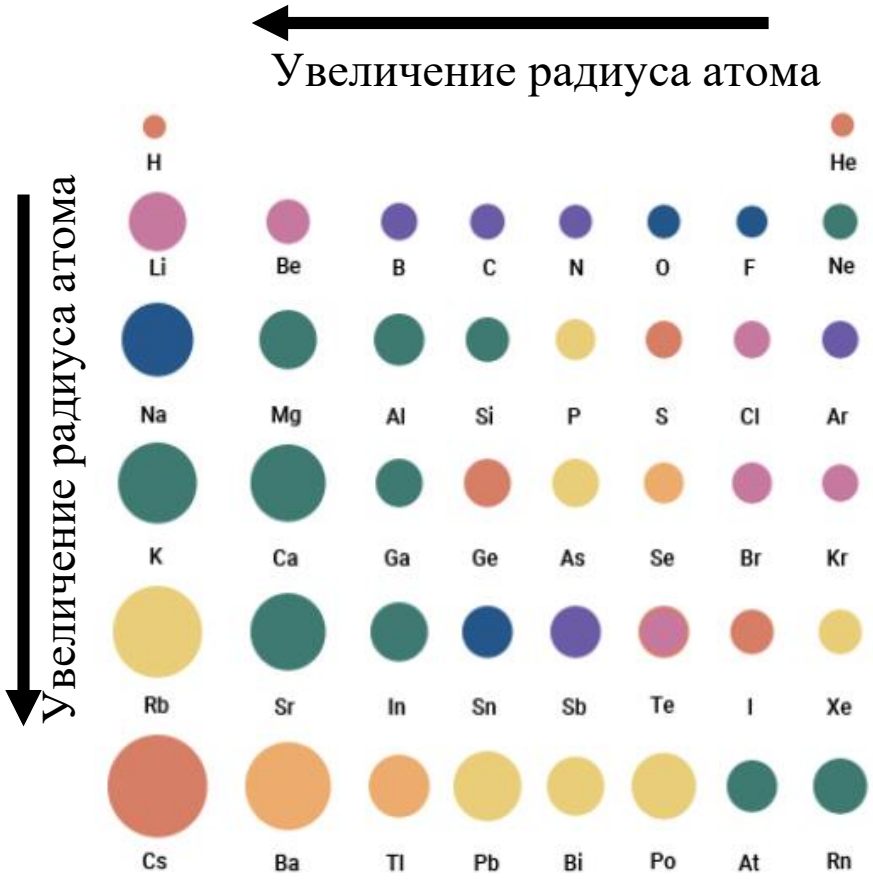
pK_a + pK_b = 14

— радиус кислотного центра (поляризуемость);
— электроотрицательность атома, отдающего протон;
— характер радикала, связанного с кислотным центром (электронные эффекты заместителей, участие в сопряжении, в т. ч. в ароматической системе, стабилизация за счёт образования водородных связей);
— влияние растворителя.

Факторы, влияющие на кислотные свойства

1. Радиус кислотного центра

Радиус определяет поляризуемость атома — способность равномерно распределять отрицательный заряд



При возрастании радиуса увеличивается поляризуемость и сила соответствующих кислот.

Факторы, влияющие на кислотные свойства

1. Радиус кислотного центра

Пример: тиолы — более сильные кислоты, чем спирты (но менее склонны к самоассоциации за счёт водородных связей).

Причины:

1) RS^- стабильнее RO^-

2) связь $-\overset{\delta-}{O}\leftarrow\overset{\delta+}{H}$ **— полярная;** $-S-H$ **— менее полярная связь**

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

этантиол **этантиолят натрия**

$$2C_2H_5SH + HgO \longrightarrow (C_2H_5S)_2Hg + H_2O$$

этантиол **этантиолят ртути(II)**
диэтилсульфид ртути

Увеличение стабильности аниона и силы сопряженной кислоты

$$\longrightarrow$$

RO^- RS^- ; F^- Cl^- Br^- I^-

ROH RSH ; HF HCl HBr HI

Факторы, влияющие на кислотные свойства

2. Электроотрицательность атома кислотного центра

Электроотрицательность атома кислотного центра возрастает в ряду:

Увеличение электроотрицательности элементов →

C N O F

CH - кислоты < NH – кислоты < OH – кислоты < HF

Увеличение силы кислот

Электроотрицательность атомов углерода возрастает в ряду:

Увеличение электроотрицательности →

	Csp^3	Csp^2	Csp
	$H_3C\text{-}CH_3$	$H_2C{=}CH_2$	$HC{\equiv}CH$
pK_a	42	36,5	25

Увеличение стабильности аниона →

$$H_3C{-}C{\equiv}CH + NaNH_2 \longrightarrow H_3C{-}C{\equiv}CNa + NH_3$$

Факторы, влияющие на кислотные свойства

3. Характер радикала, связанного с кислотным центром (электронные эффекты заместителей)

Электроноакцепторные (ЭА) заместители повышают кислотность,

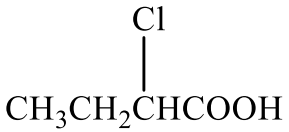
электронодонорные (ЭД) — понижают кислотность

Увеличение кислотности →

$CH_3\text{-}COOH < H\text{-}COOH < ClCH_2\text{-}COOH < Cl_2CH\text{-}COOH < Cl_3C\text{-}COOH$

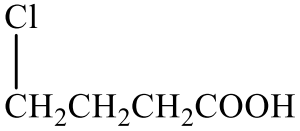
+*I*-эффект $I_H = 0$ -*I*-эффект

pK_a	4,75	3,75	2,86	1,29	0,65



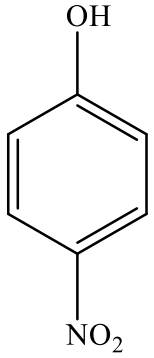
2-хлорбутановая кислота

3-хлорбутановая кислота

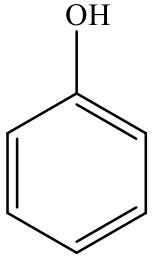


4-хлорбутановая кислота

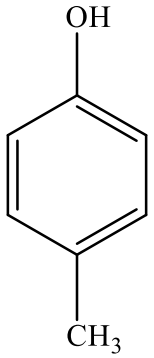
бутановая кислота



пара-нитрофенол



фенол



пара-крезол

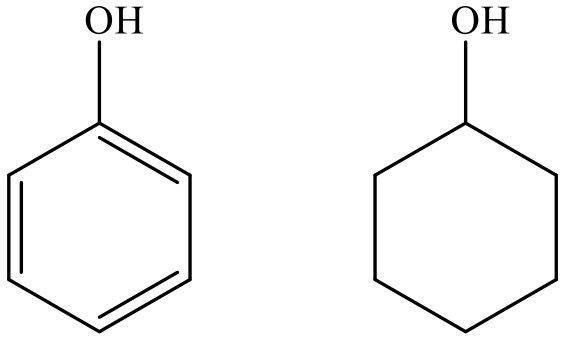
pK_a	2,84	4,06	4,52	4,80	pK_a	7,1	10,0	10,2
						ЭН		ЭД

	HCOOH	CH_3COOH	$CH_3(CH_2)_nCOOH$, $n = 2–7$
pK_a	3,80	4,75	4,70–4,90

Факторы, влияющие на кислотные свойства

3. Характер радикала, связанного с кислотным центром (электронные эффекты заместителей)

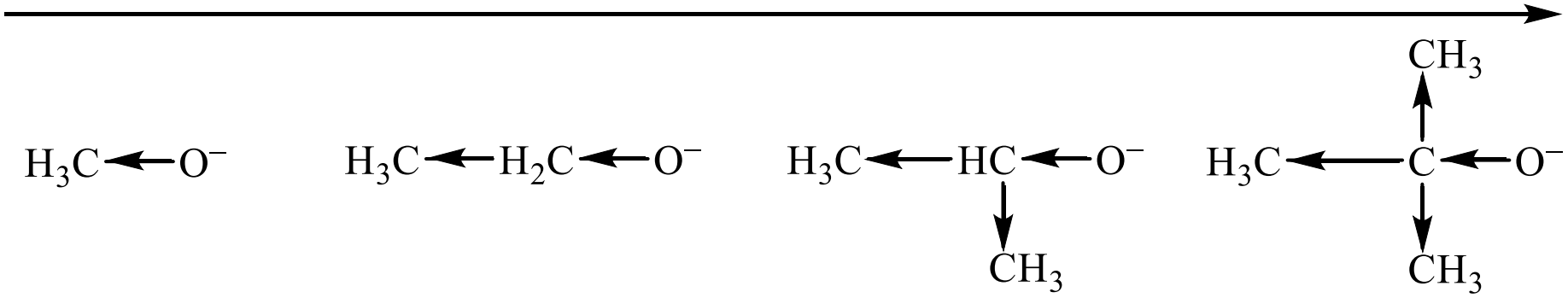
— участие гетероатома кислотного центра в р,π-сопряжении.



pK_a	10	16

— кислотность алифатических спиртов возрастает с увеличением длины и разветвленности алкильного радикала.

Увеличение стабильности сопряжённых оснований



Факторы, влияющие на кислотные свойства

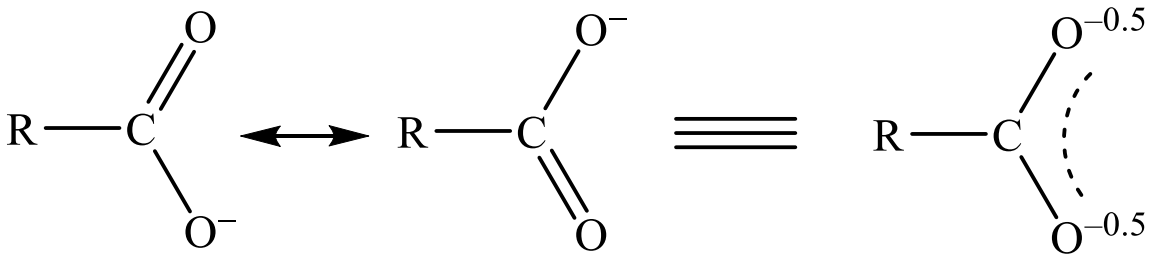
3. Характер радикала, связанного с кислотным центром (наличие сопряжения)

Кислотность обнаруживается при помощи индикаторов.

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

карбоновая кислота **ацилат-ион**

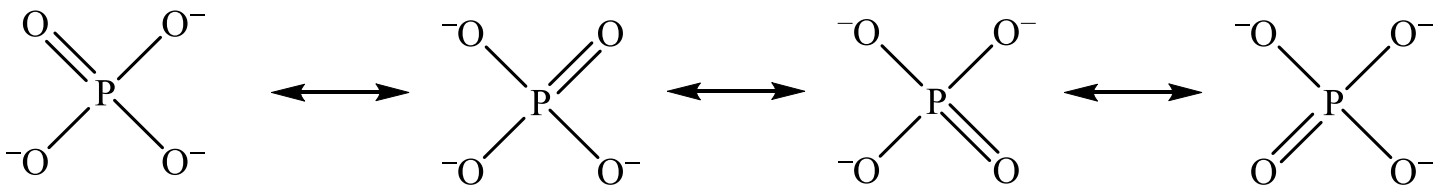
Ацилат-ион **R-COO⁻**



$$RCOOH + NaOH = RCOONa + H_2O$$
$$2RCOOH + 2Na = 2RCOONa + H_2$$
$$RCOOH + CaO = (RCOO)_2Ca + H_2O$$
$$2RCOOH + Na_2CO_3 = 2RCOONa + CO_2 + H_2O$$

Уксусная кислота (рK_a = 4,75) может вытеснять угольную (рK_a = 6,37) из её солей.

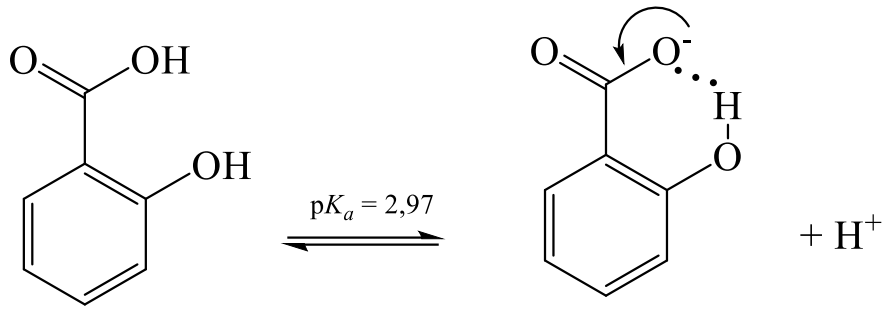
Резонансные структуры ортофосфат-аниона



Факторы, влияющие на кислотные свойства

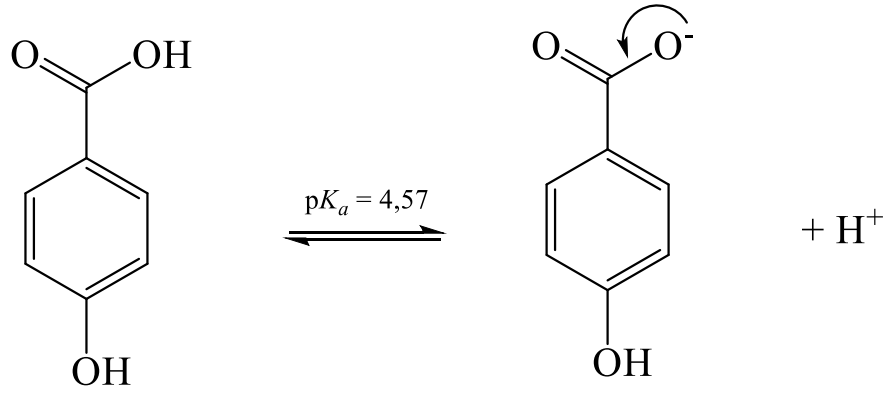
3. Характер радикала, связанного с кислотным центром (стабилизация аниона водородной связью)

Дополнительным фактором стабилизации анионов может быть внутримолекулярная водородная связь:



салициловая кислота
орто-гидроксибензойная кислота

салицилат ион



пара-гидроксибензойная кислота

Факторы, влияющие на кислотные свойства

4. Влияние растворителя

— чем более сольватирован ион, тем он устойчивее;
— чем меньше размер иона и делокализация заряда, тем больше сольватация.

Увеличение кислотности в водном растворе

CH_3OH	CH_3CH_2OH	$(CH_3)_2CHOH$	$(CH_3)_3COH$
метанол	этанол	пропан-2-ол (вторичный спирт)	2-метилпропан-2-ол (третичный спирт)

Увеличение собственной кислотности (газовая фаза)

Сравните кислотные свойства этанола, фенола и уксусной кислоты

Сравните кислотные свойства гидроксильных групп в молекуле 3-(гидроксиметил)фенола. Напишите реакции взаимодействия этого вещества с натрием и гидроксидом натрия.

Сравните кислотные свойства этановой и 2-аминоэтановой кислот. Напишите уравнения реакций, подтверждающих кислотные свойства.

Основания по Брёнстеду — Лаури
Факторы, влияющие на основные свойства

$$:B + H:\ddot{\underset{..}{O}}:H \underset{pK_a}{\overset{pK_b}{\rightleftarrows}} H:\overset{\oplus}{B} + :\ddot{\underset{..}{O}}:\overset{\ominus}{H}$$

$$K_b = K_d \cdot [H_2O] = \frac{[HB^+]\cdot[OH^-]}{[B]}$$

pK_a + pK_b = 14

— поляризуемость и электроотрицательность атома основного центра;
— доступность неподелённой электронной пары;
— влияние электронных эффектов заместителей;
— влияние растворителя.

Факторы, влияющие на основные свойства

1. Поляризуемость и электроотрицательность атома основного центра

Чем меньше электроотрицательность атома, несущего неподеленную электронную пару, тем сильнее выражены основные свойства вещества.

Чем меньше поляризуемость атома, несущего неподеленную электронную пару, тем сильнее выражены основные свойства вещества.

R – OH		R – NH_2
Спирты		Амины
ЭО (O)	>	ЭО (N)

→ **Увеличение основности (влияние ЭО)**

R – SH	R – OH
Тиолы	Спирты

→ **Увеличение основности (влияние радиуса атома)**

Факторы, влияющие на основные свойства

2. Доступность неподелённой электронной пары

Амины — типичные слабые органические основания (интервал pK_{BH^+} для алифатических 10–11, ароматических 4–5). **Большинство аминов образует соли с минеральными кислотами и окрашивает лакмус в синий цвет.**

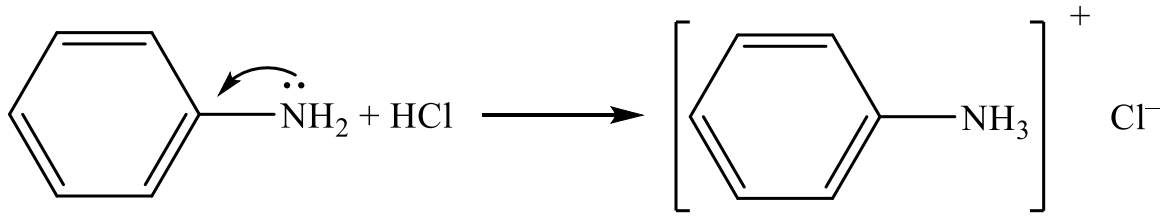
В алифатических аминах электронная пара азота является более доступной, чем в ароматических.

$$CH_3\ddot{N}H_2 + H_2O \rightleftharpoons CH_3NH_3^+ + OH^-$$

$$CH_3\ddot{N}H_2 + HCl \longrightarrow CH_3NH_3^+ + Cl^-$$

катион метиламмония

В молекуле анилина электронная пара участвует в сопряжении с бензольным кольцом, что приводит к делокализации электронной плотности по системе сопряжения.



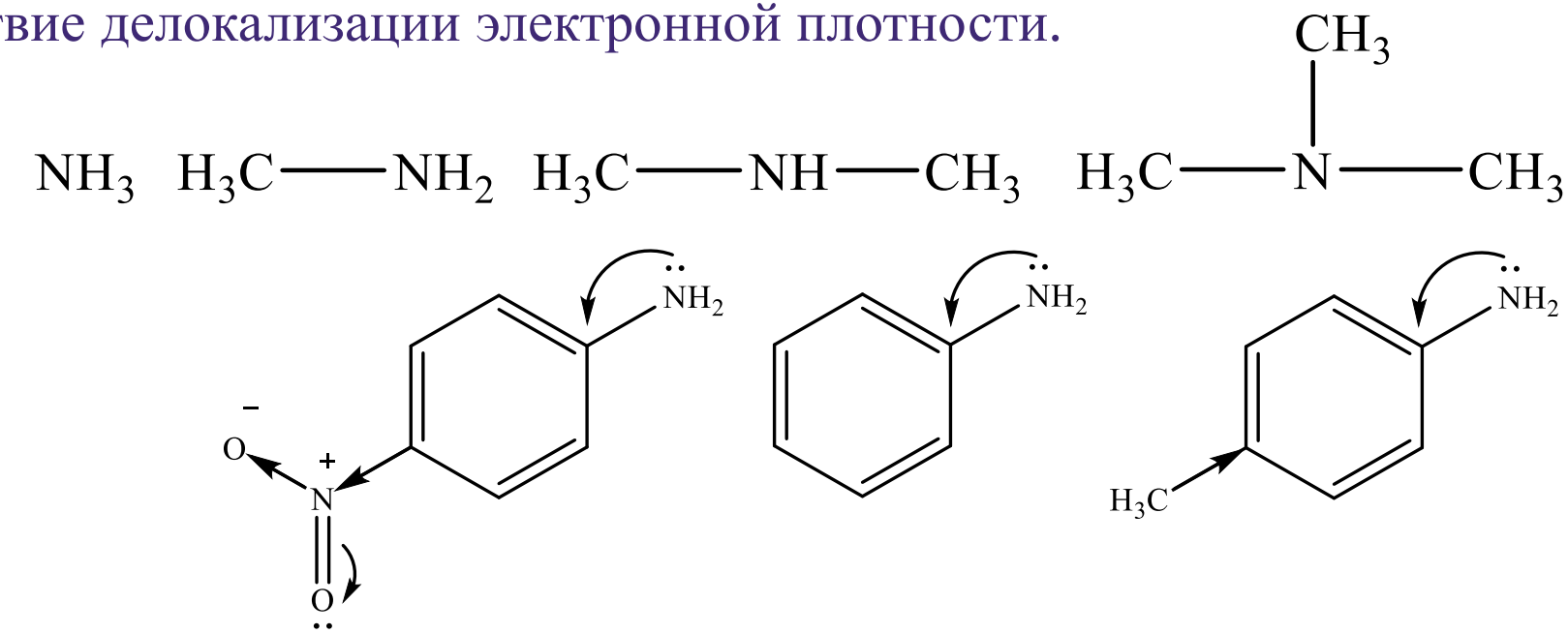
хлорид фениламмония

анилин проявляет менее выраженные основные свойства, чем алифатические амины

Факторы, влияющие на основные свойства

3. Влияние электронных эффектов заместителей

Электрондонорные заместители повышают основность за счёт увеличения электронной плотности в основном центре, а **электроноакцепторные** — уменьшают вследствие делокализации электронной плотности.

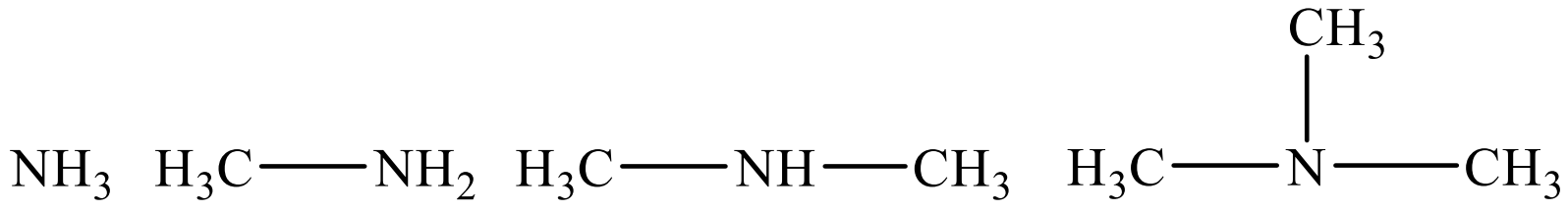


ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА УВЕЛИЧИВАЮТСЯ

(для алифатических аминов в газовой фазе)

4. Влияние растворителя

В водной среде важную роль играет уменьшение пространственных препятствий для гидратации, поэтому вторичные амины лучше гидратируются, чем третичные, которые пространственно труднодоступны.



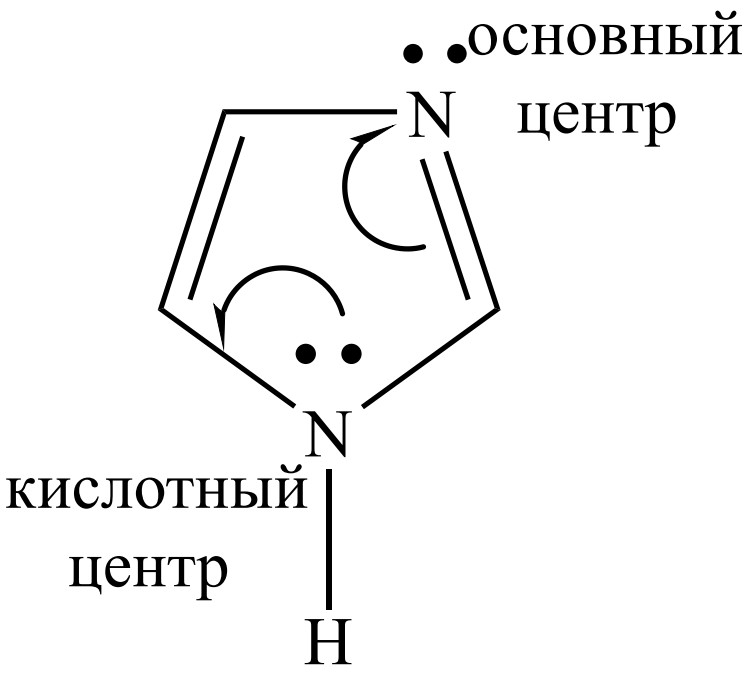
pK_b	4,74	3,36	3,27	4,18

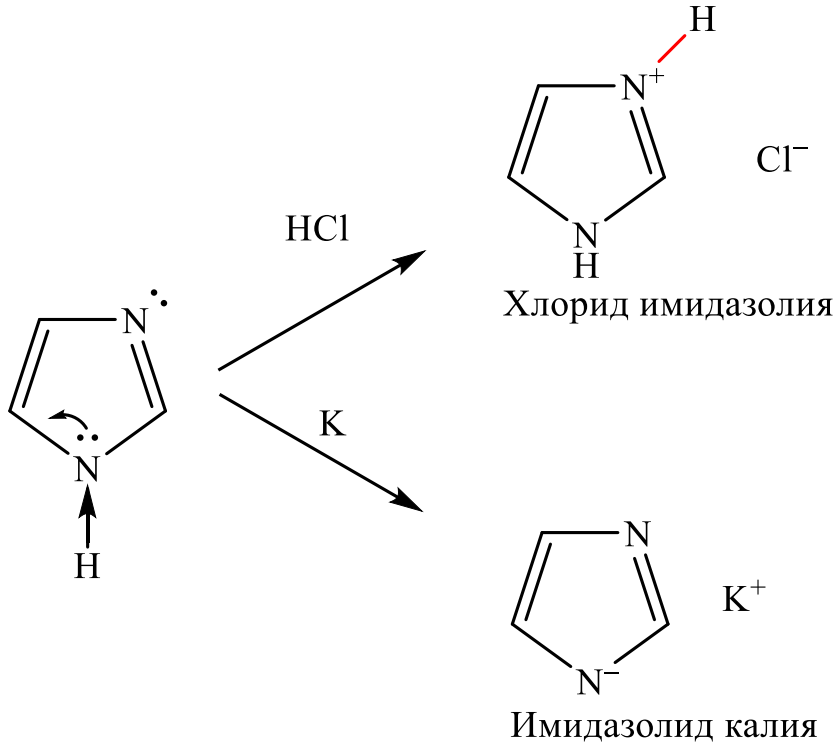
Основность аммиака и аминов в водных растворах

Кислотно-основные свойства гетероциклов

Имидазол

Является <u>амфолитом</u>, то есть проявляет кислотные свойства (пиррольный атом азота) и основные свойства (пиридиновый атом азота)





Напишите реакцию получения гидрохлорида новокаина и объясните, почему он используется в медицине в виде соли.

Таутометрия

Таутомерия — явление сосуществования изомерных форм, способных легко переходить друг в друга.

Таутомерные переходы возможны в результате переноса какой-либо подвижной частицы, при этом происходит перераспределение электронной плотности в молекуле.

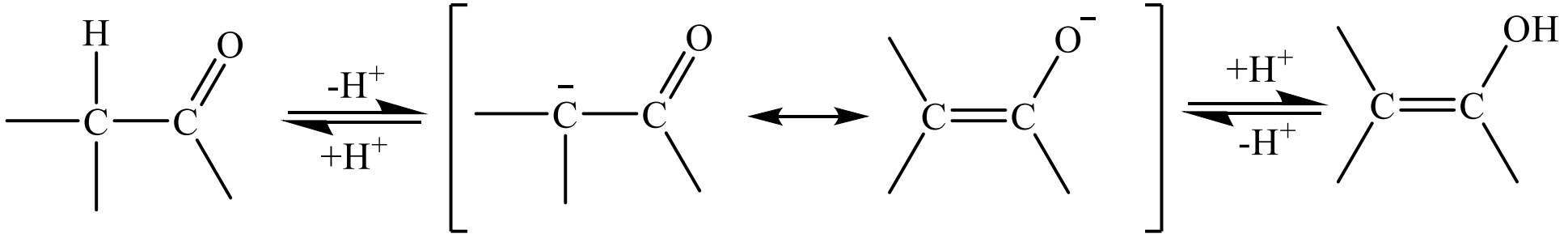
Прототропная таутомерия

кето-енольная

лактим-лактамная

Таутометрия (кето-енольная)

Кето-енольная таутомерия — перенос протона от атома углерода к атому кислорода оксо-группы.



карбонильное соединение

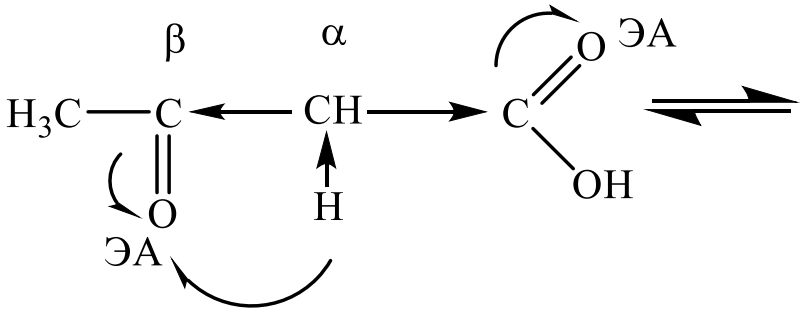
карбанион

енолят-ион

енол

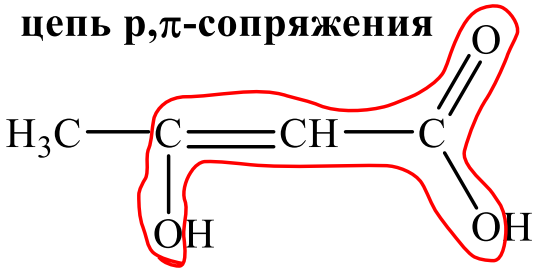
Таутометрия (кето-енольная)

На химическое равновесие в системе, содержащей таутомерные формы, влияет устойчивость таутомеров за счёт наличия сопряжённой системы, сольватации и наличия водородной связи.



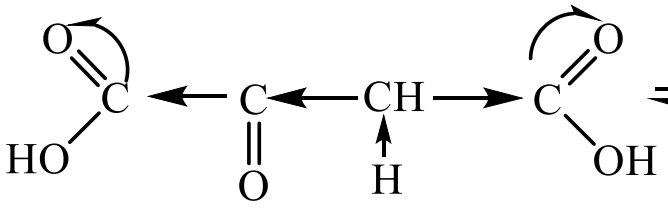
3-оксобутановая кислота
(кето-форма)

цепь p,π-сопряжения



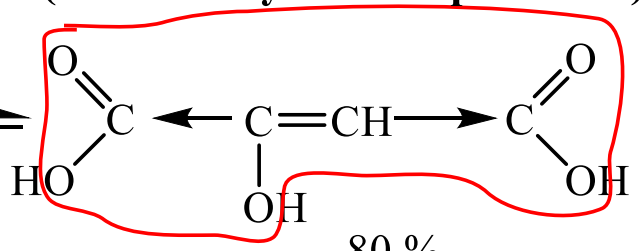
7 %

3-оксобутановая кислота
(енольная форма)



2-оксобутандиовая кислота
(кето-форма)

цепь p,π-сопряжения
(вся молекула в сопряжении)

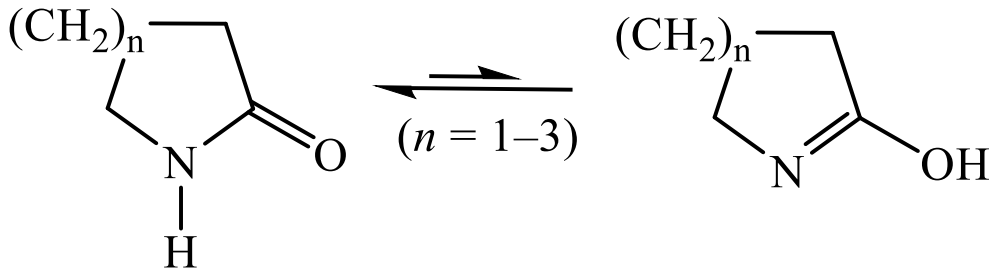


80 %

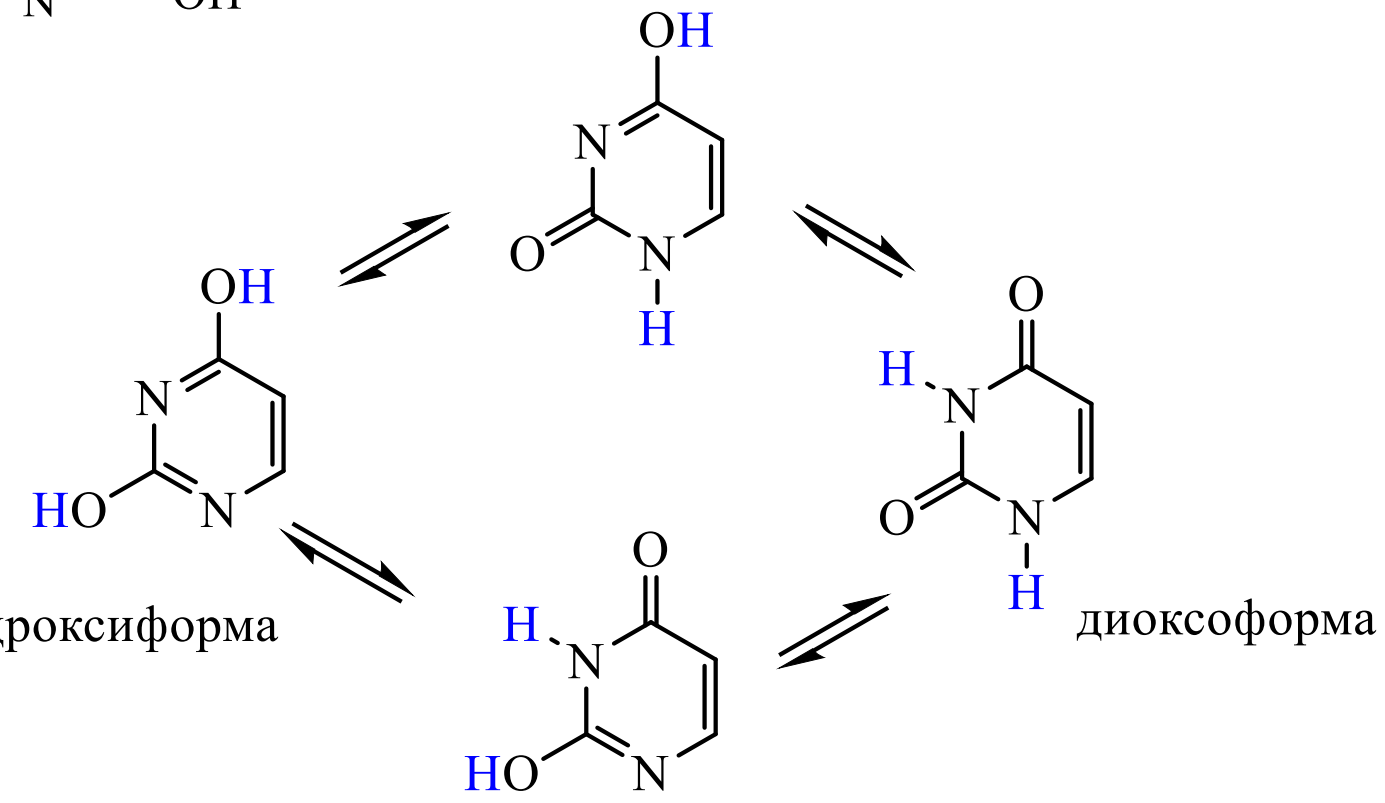
2-оксобутандиовая кислота
(енольная форма)

Таутометрия (лактим-лактамная)

Лактим-лактамная таутомерия — перенос протона от атома азота к атому кислорода оксо-группы.



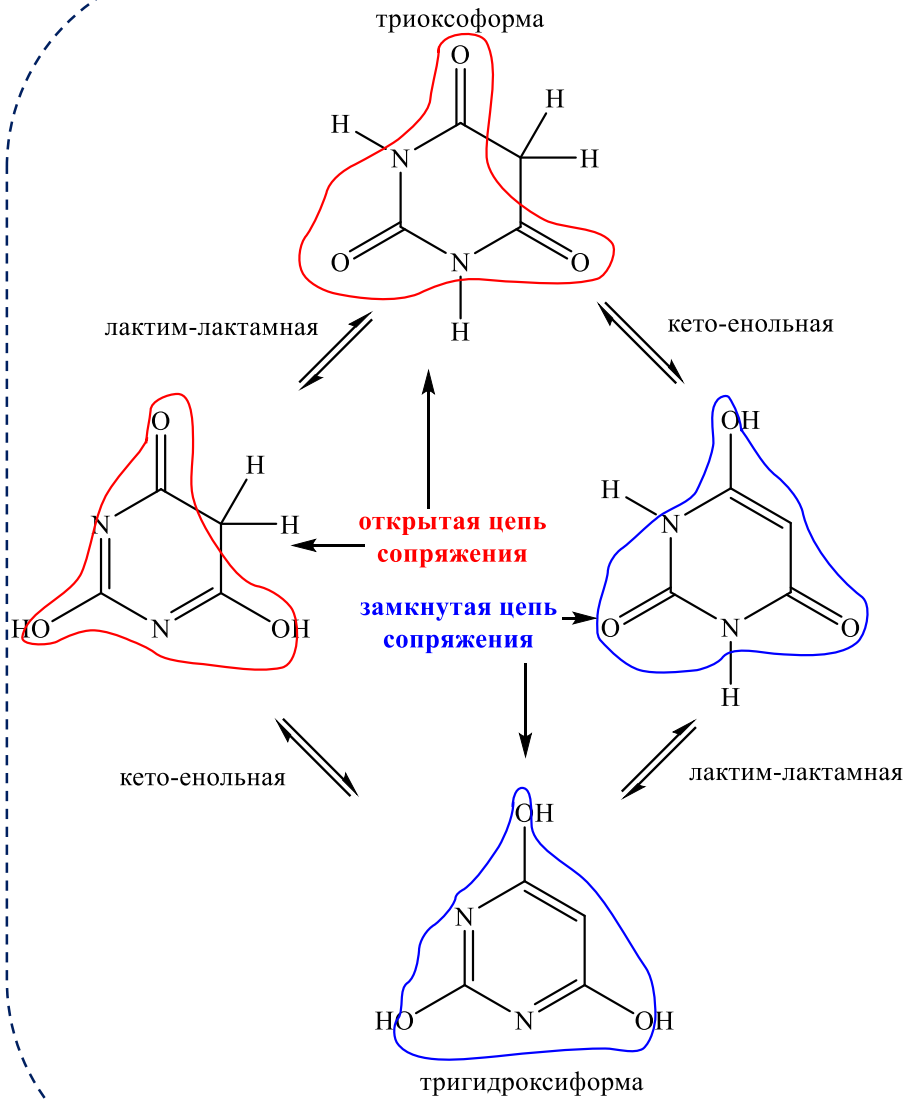
Урацил



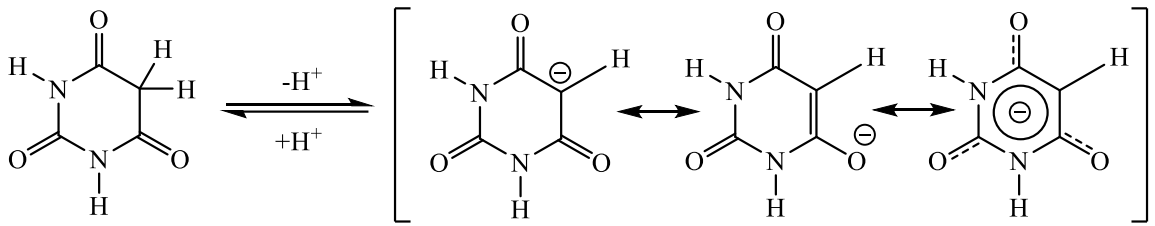
дигидроксиформа

диоксоформа

Таутометрия барбитуровой кислоты



Барбитуровая кислота является СН-кислотой (pK_a = 4,01)



Напишите таутомерные формы гуанина.

Задание для самостоятельного решения

1. Проведите реакцию бромирования следующих соединений: фенола, бензойной кислоты, нитробензола, анилина, сульфобензола.

2. Получите из бензола *орто*-хлорбензойную кислоту и *орто*-сульфобензойную кислоту.

3. Напишите лактам-лактимную таутомерию тимина. Каковы причины ее возникновения?