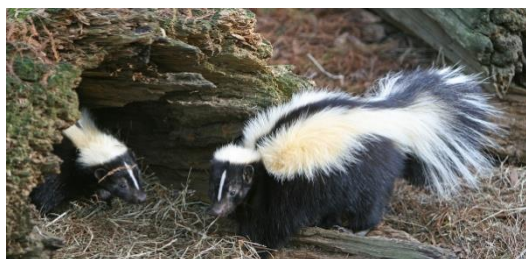


***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

17. Тиоли, тиоетери и циклени аналози.
Получаване. Химични свойства: образуване на соли, окисление. Защитни групи и обръщане полярността на алдехидна група.

Първата асоциация с думата “тиол” е....



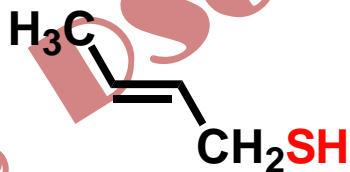
Скункс (сем. Порови) и пор смърдят. Те отделят миризлива течност, която скунксът изпръсква до 5 м.



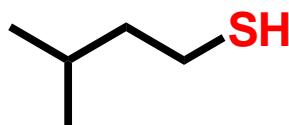
отвратителна, отблъскваща, непоносима миризма.

Нейната миризма се описва като “развалени яйца + чесън + изгоряла гума” и човешкият нос я усеща в концентрация 10 ppb.

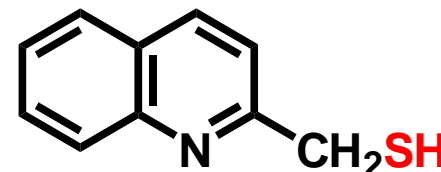
Съставът и е:



(E)-2-бутен-1-тиол



3-метил-1-бутантиол



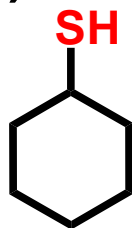
2-(сулфанил метил)хинолин

Функционалната група на тиолите е $R-SH$ и на тиоетерите – $R-S-R$.

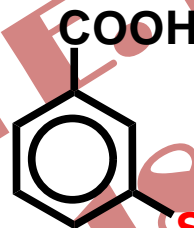
Примери и номенклатура Системата е същата, както за алкохоли, замествайки –ол с наставката –тиол. В съединения с по-старши ФГ се използва представката **сулфанил**– за $HS-$ групата (в по-стара литература се среща представката **меркапто**–, която не се препоръчва от IUPAC).



етантиол



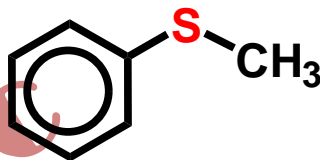
циклохексантиол



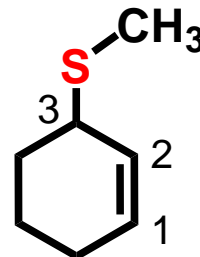
3-сулфанилбензоена к-на
старо *m*-меркаптобензоена к-на



диметил
сулфид



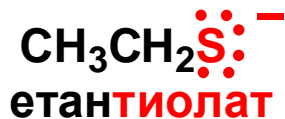
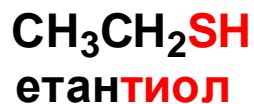
метилфенилсулфид



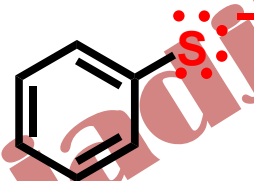
3-(метилтио)-
циклохексен

За имената на тиоетерите се използва думата **сулфид**, вместо етер (по IUPAC – (метилсулфанил)метан е предпочетено).

По традиция, анионите от тиоли се наименуват с наставка **-ат**,
например:

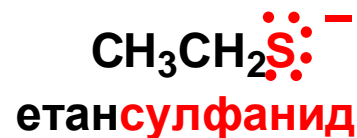
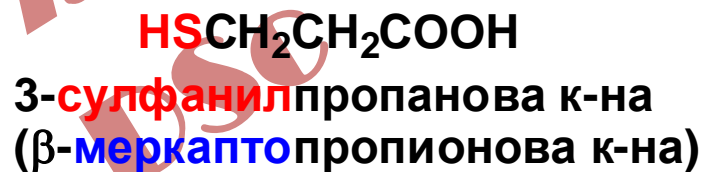


бензентиол

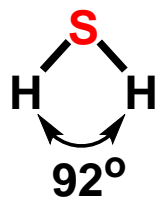


бензентиолат

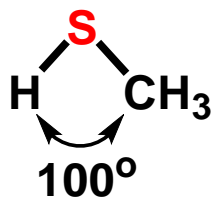
По-новите номенклатурни изисквания на IUPAC са:



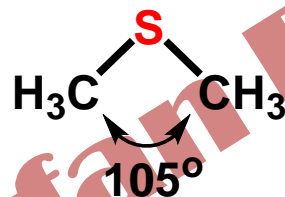
Молекулната геометрията на тиолите и тиоетерите е подобна на тази на сероводорода. В него валентният ъгъл е $\sim 92^\circ$, което е указание за σ -връзки с нехибридни p -орбитали. Заместването на H с въглеводородни остатъци води до увеличаване на този ъгъл и показва участие на sp^3 -хибридни орбитали в σ -връзките S–C.



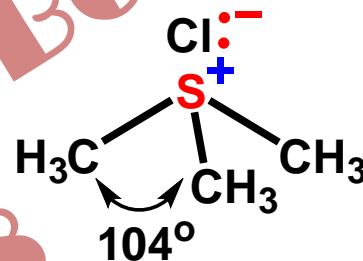
сероводород



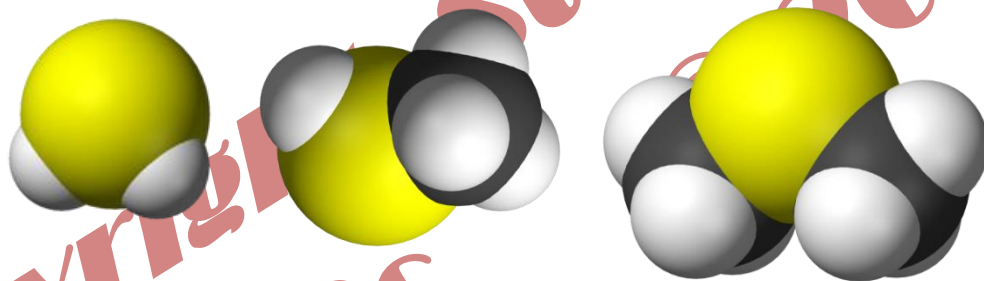
метантиол



диметилсулфид



триметилсулфониев хлорид



Типичната дължина на C–S връзка в тиол е 180 pm; по-дълга с около 40 pm от C–O в алкохол.

Връзката C–S е по-малко полярна от O–H и един тиол има по-малък диполен момент от съответния алкохол.

Серният атом, за разлика от кислородния, не участва в силни водородни връзки. Затова т.к. на тиоаналозите на ROH са пониски.

Тиолите са по-силни киселини от алкохолите, напр. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$ $\text{pK}_a = 11$ спрямо за $\text{pK}_a = 16$ за $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$. Причината е по-големият атомен радиус на серния атом и неговата по-малка електроотрицателност. В резултат на тези фактори връзката S–H е по-слаба от O–H ($E_{\text{S-H}} < E_{\text{O-H}}$) и протонът дисоциира по-лесно.

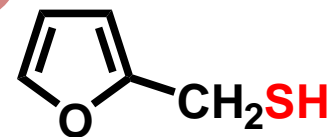
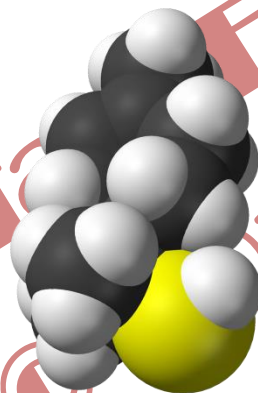
Тиолите са по-малко разтворими във вода от алкохолите. Тиоетерите са още по-малко разтворими.

Прагът за усещане на неприятната миризма на тиолите е много по-нисък от токсичната концентрация. Затова към природния газ се прибавя смес от летливи тиоли и сулфиди (главно 2-метилпропан-2-тиол, *трет*-бутилмеркаптан), която служи за ранно предупреждение в случай на изтичане на газ. “Мирисът” на битов природен газ всъщност идва от тиолите, добавени нарочно в него.

Не всички тиоли са с неприятен аромат.



меркаптан в
грейпфрут

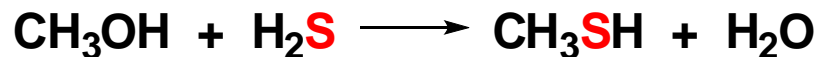


2-(сулфанил-
метил)фуран

2-(Сулфанилметил)фуранът е главна съставка в аромата на печено кафе. Характерният аромат на грейпфрут се дължи на показания монотерпеноиден тиол. За него е интересно, че приятното благоухание се усеща само в ниски концентрации; чистото съединение е с неприятна миризма.

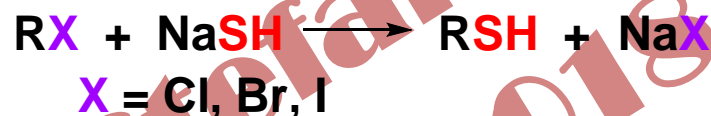
Получаване на тиоли и тиоетери

Метантиол се синтезира индустриално от метанол и сероводород с киселинна катализа.



Друг възможен по принцип начин е присъединяване на сероводород към алкени.

Подходящи алкилхалогениди реагират с натриев хидросулфид,



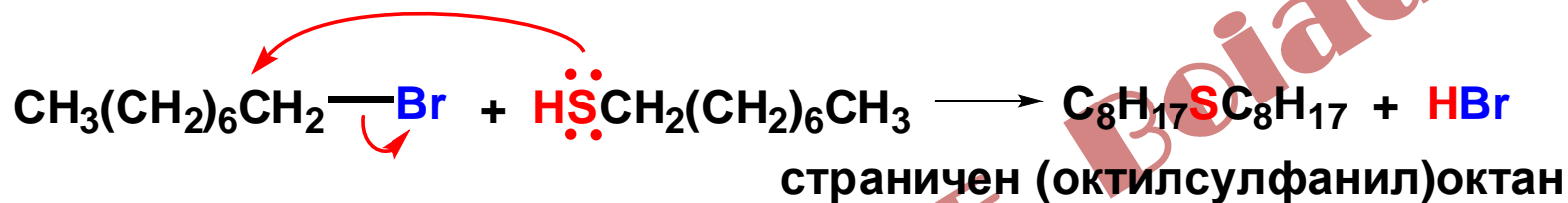
например:



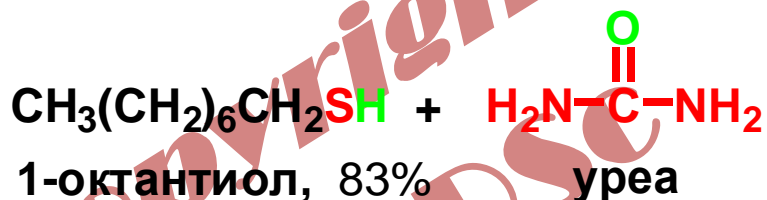
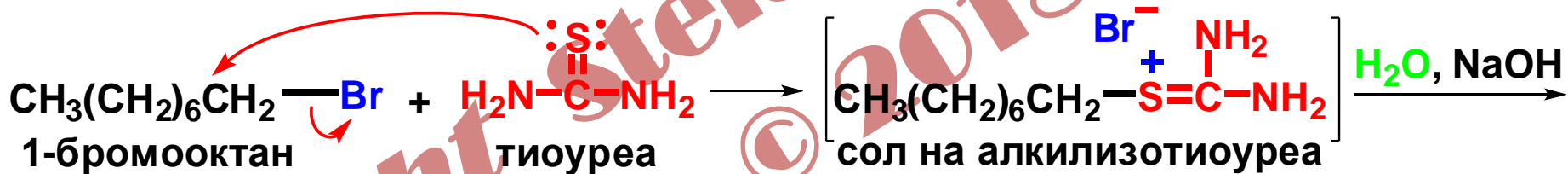
Реакцията е S_N2 със серния нуклеofil – хидросулфиден йон.

Този метод се прилага за синтез на тиогликолова киселина от хлороцетна киселина.

Предишната реакция често не дава добър резултат (освен ако не се използва голям излишък нуклеофил) тъй като продуктът, **тиол**, може да претърпи **втора S_N2** с алкилхалогенида и да даде страничен продукт – **сулфид**.



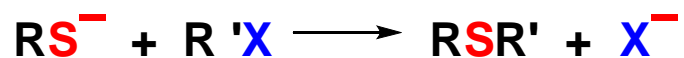
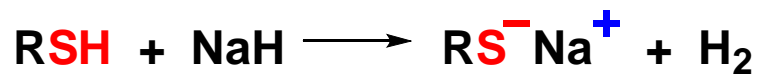
За да се избегне този проблем, се използва **тиоуреа**, (NH₂)₂C=S, като нуклеофил заместващ халогена в алкилхалогенида.



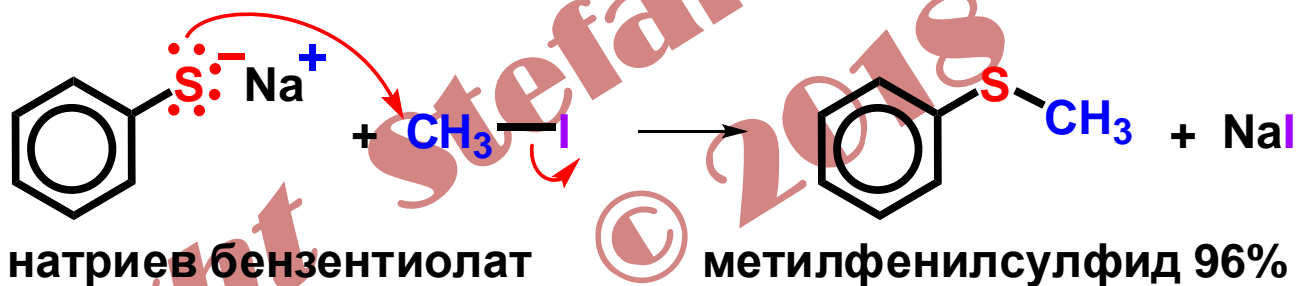
Добър метод за 1° RSH; 2° и 3° се синтезират по-трудно.

В **S_N2** реакцията междинно се получава сол на алкил изотиоуреа, която впоследствие се хидролизира с водна основа.

Третирането на тиол с основа, напр. NaH, води до съответния тиолатен анион (сулфанид), който реагира с първични и вторични алкилхалогениди давайки тиоетер.



Механизмът е $\text{S}_{\text{N}}2$ и реакцията е аналогична на синтеза на етери по Уилямсън – O-алкилиране на алкокид.



Химични свойства

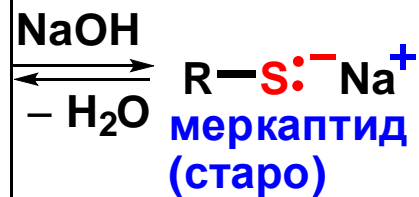
➤ образуване на соли

Като SH киселини тиолите и тиофенолите реагират по-лесно с алкални метали и основи от алкохолите и образуват соли. Тъй като тези SH киселини са по-силни от алкохолите, спрегнатата основа $RS:^-$ по-слаба основа от $HO:^-$ и $RO:^-$.

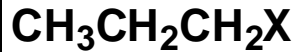
Както тиолите, така и техните аниони, са добри нуклеофили и участват в нуклеофилни заместителни реакции (S_N) и реакции на елиминиране (E), подобно на хидроксилните производни на въглеродните.

В тези реакции серният атом проявява по-голяма нуклеофилност и по-малка базичност от кислородния.

Характерните реакции за тиоли са:



(S_N2)



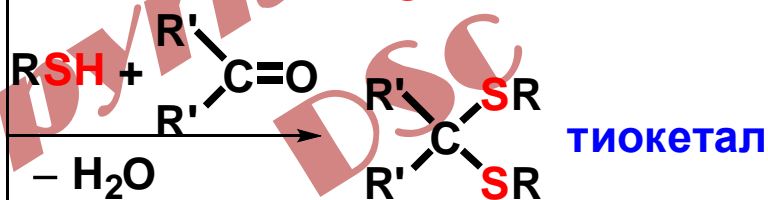
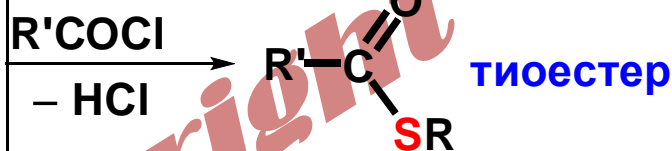
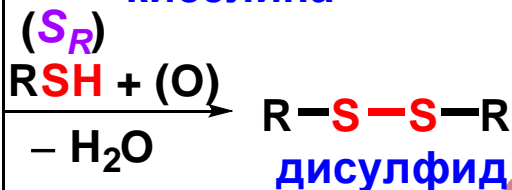
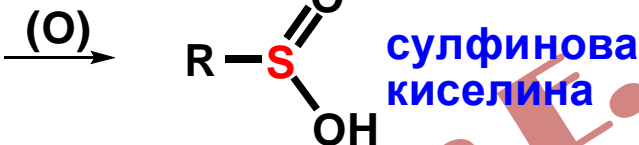
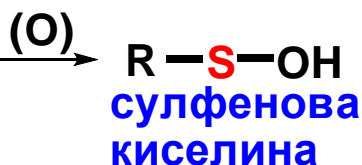
(-RSH, E2)



сулфид



(тривиално!
за 3° и 2°)

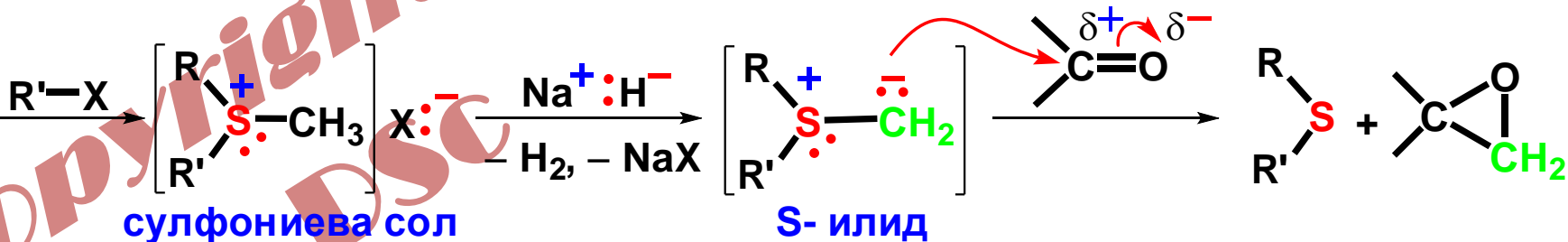
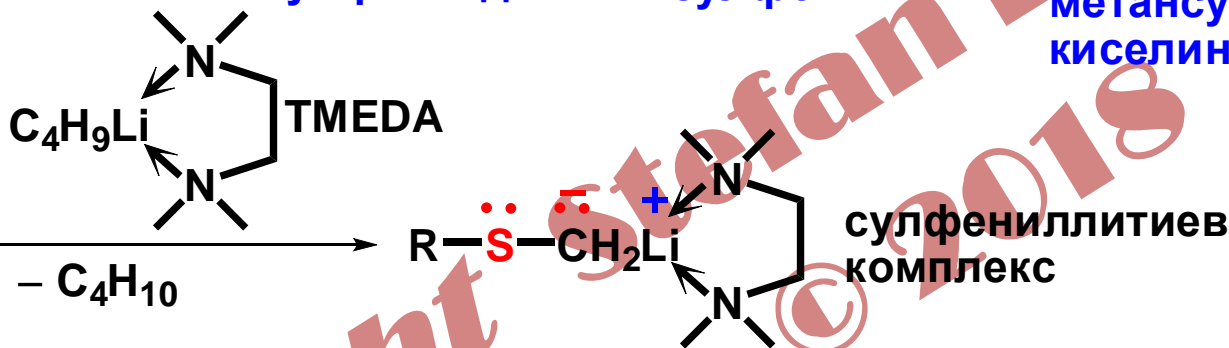
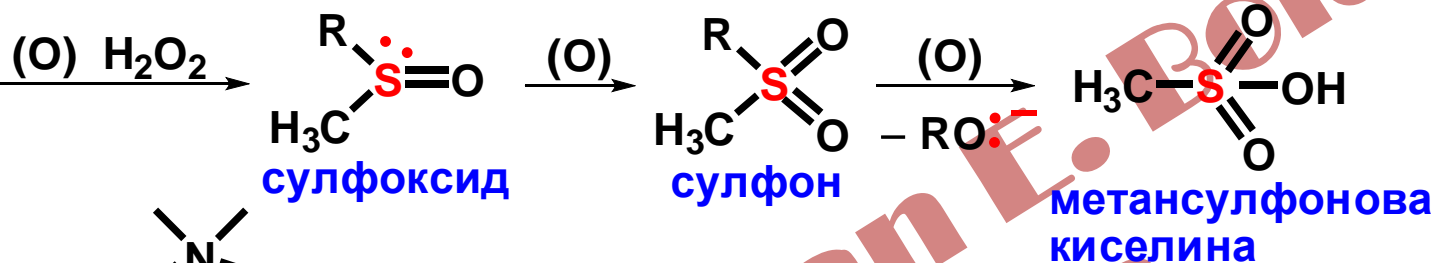
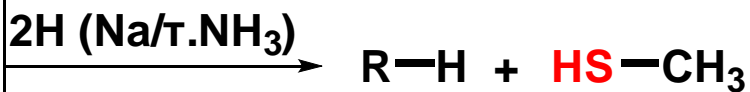


Типичните реакции на тиоетерите демонстрират нуклеофилните (електронодорни) свойства на серния атом – образуване на сулфониеви соли и окисление. Връзката (R)C–S в сулфидите се разкъсва сравнително по-лесно от C–C и неактивирана C–H, напр. чрез хидриране.

Водородните атоми на съседен на S въглерод проявяват C–H киселинност. След депротониране, серният атом стабилизира карбанионния център поради поляризируемостта си. Така формираните α -сулфенилкарбаниони, $\text{RSCH}_2:^-$, напр. от взаимодействие на метилсулфиди с органометални реагенти (силни основи), намират разнообразно приложение в органичния синтез.

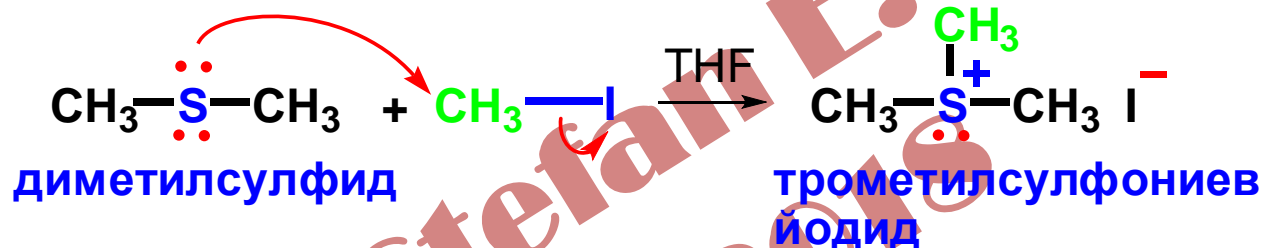
В сулфониев йон също може да се формира карбанионен център, чрез използване на силен протоноакцептор ($\text{H}:^-$ от NaNH или $\text{R}:^-$ от RNa). Образува се биполярно съединение, наречено серен илид (S-илид), което е активен донор на $:\text{CH}_2$ в реакции на присъединяване или внедряване, напр. към C=O група в карбонилни съединения.

Характерните реакции за тиоетери са:



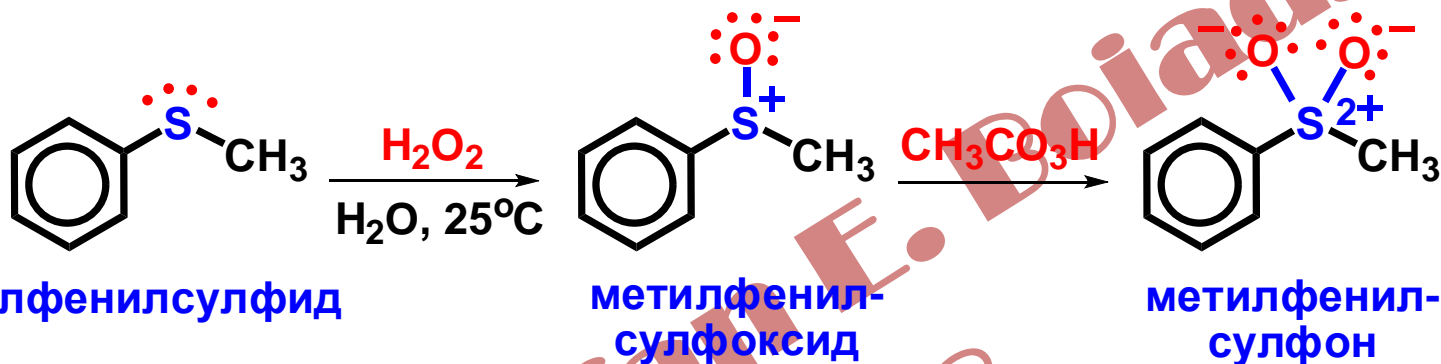
Copyright © Stefan L. Boiadjiev, PhD, 2018

Тъй като валентните e^- на сярата са по-отдалечени и се задържат по-слабо от ядрото в сравнение с кислорода ($3p e^-$ спрямо $2p e^-$), **серните съединения са по-нуклеофилни от техните кислородни аналози**. За разлика от диалкиловите етери, диалкил сулфидите реагират бързо с първични алкилхалогениди по S_N2 механизъм и формират **сулфониеви йони, R_3S^+** (S алкилиране).

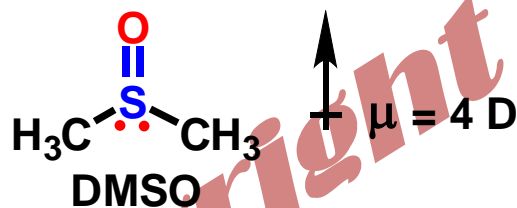


Сулфониевите йони са полезни в синтеза защото те са добри алкилиращи реагенти. Един нуклеофил може да атакува един от С атомите, свързани с положително заредения S атом, и да измести неутрален сулфид като напускаща група. Биосинтезът на адреналин от норадреналин включва пренос на метилова група от такава сулфониева сол.

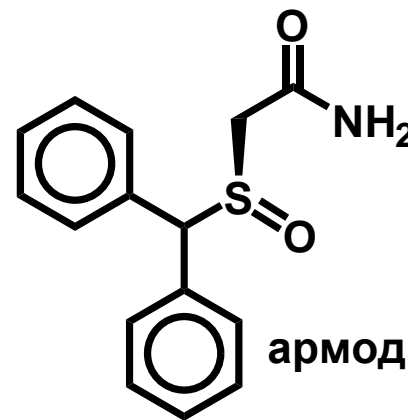
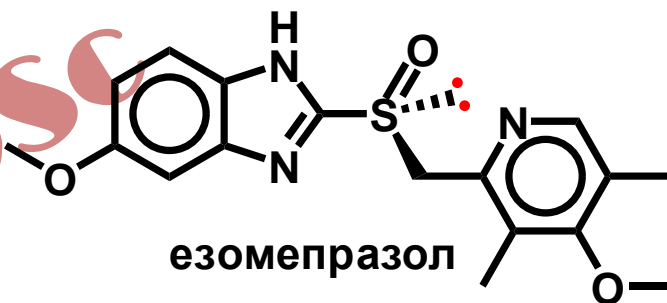
Друга разлика между сулфиди и етери е, че сулфидите се окисляват лесно, постепенно до сулфоксид ($R_2S=O$) и, с по-активен окислител като перокси киселина, до сулфон (R_2SO_2).



Диметилсулфоксидът, DMSO, е популярен полярен, апротен разтворител.



енантиомерно чисти сулфоксиди



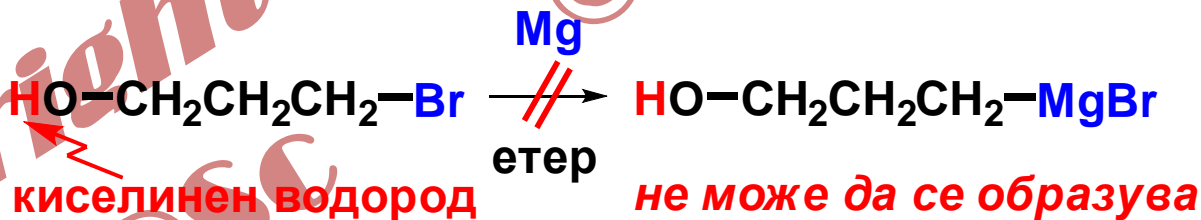
намалява стомашната киселинност

срещу сънливост

Защитни групи и обръщане полярността на алдехидна група

Защитна група е група, която се въвежда в сложна молекула за да защити чувствителна функционална група от реакция, провеждана на друго място в молекулата. След изпълнение на желаната трансформация, защитната група се сменя и се възстановява оригиналната чувствителна група.

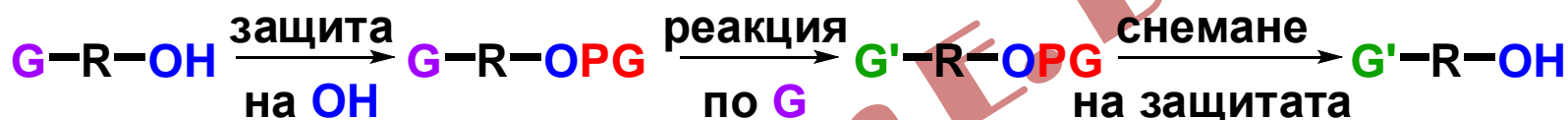
В Тема 13, халогенопроизводни, се запознахме с Гринярови реактиви, които се получават от Mg и алкилхалогениди. Гринярови реагенти не могат да се синтезират, когато в молекулата на алкилхалогенида присъства OH, NH₂, SH, CO₂H, CHO, CO, CN и други групи.



За да се заобиколи такава несъвместимост се защитава пречещата група, в случая OH.

Процедурата обхваща три стъпки:

- синтез с реагент, който въвежда защитната група блокираща участието на пречещата група в следващата стъпка;
- извършване на желаната трансформация;
- отстраняване на защитната група и регенериране на оригиналната функционална група.

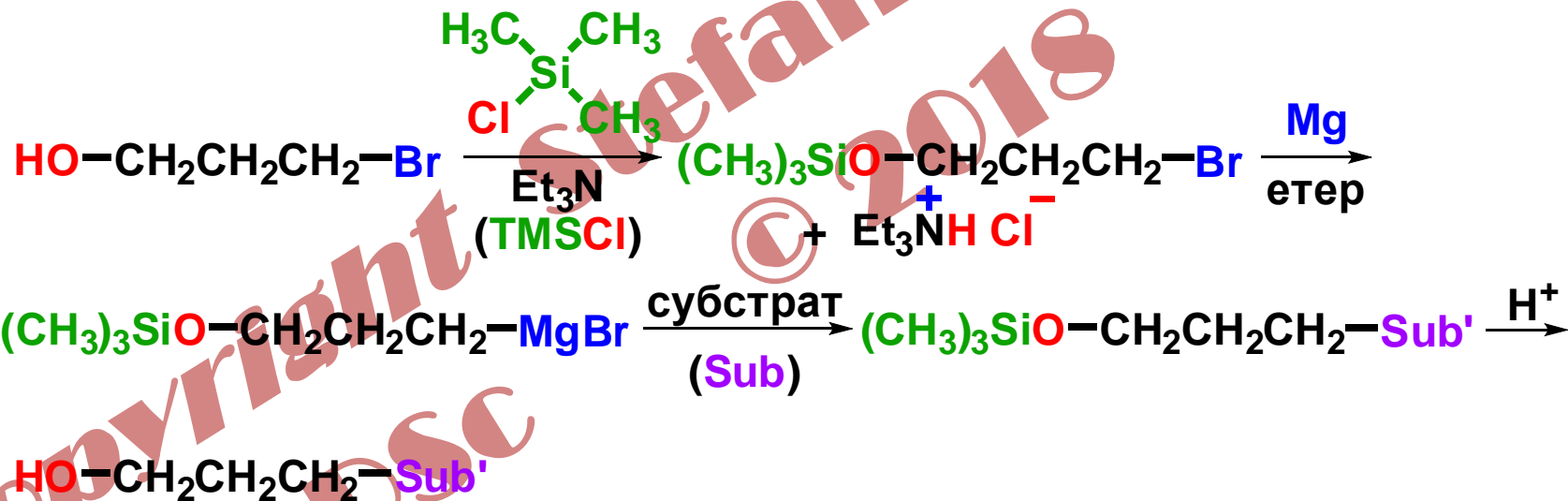


За всяка основна функционална група са разработени значителен брой защитни групи. Тяхното прилагане зависи от конкретните условия за следващата реакция и съвместимостта с други функционални групи, както по отношение на защитната реакция, така и по отношение на реакцията за снемане на защитата.

Етерната функционална група е удобна за защита на алкохоли, алдехиди (като полуацетали и ацетали) и кетони (като полукетали и кетали). По-удачна защита на алкохоли се постига със силилови етери.

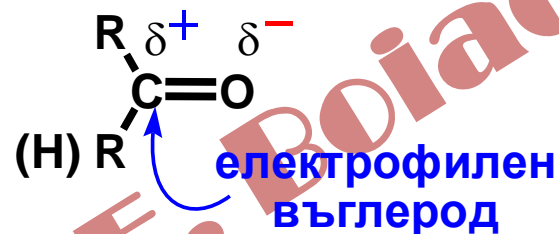
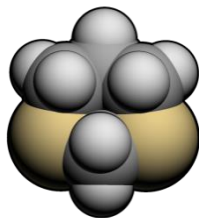
Широко използван е **триметилсилиловият (TMS) етер**, който се получава от триметилсиллилхлорид (TMSCl). TMS етерите издържат на окислители, редуктори и Гринярови реагенти, но се разкъсват от **водна киселина и флуориден анион**, които се използват за **снемане на защитата**.

Ако желаем да използваме показания 3-бromo-1-пропанол за синтез на Гриняров реагент, то един възможен подход би изглеждал така:



Тиоетерите се прилагат със същата цел, като разкъсването им става с живачен (II) оксид или друга Hg сол.

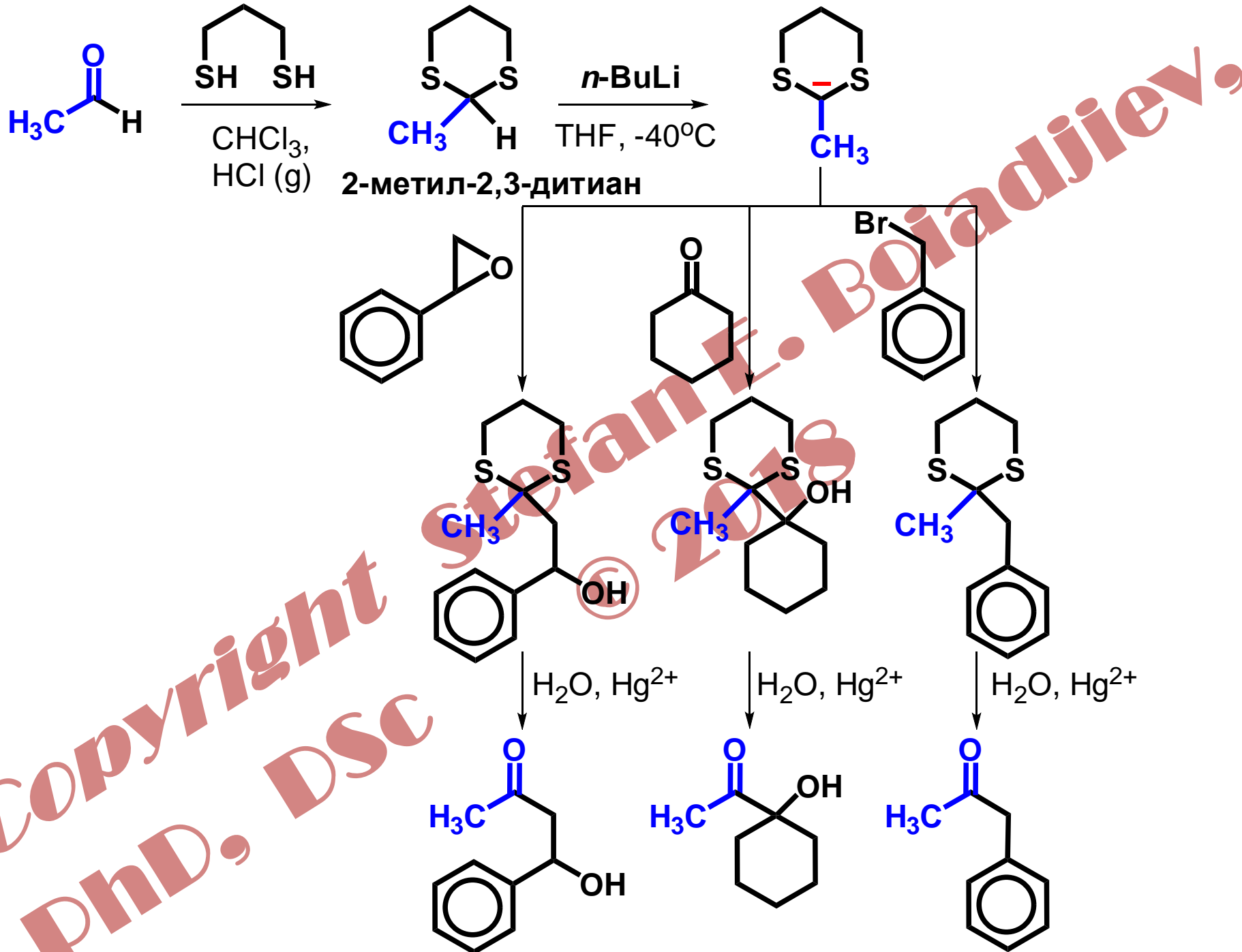
По-важно приложение на тиоетери, в частност на цикления 1,3-дителиан, е обръщане полярността на карбонилна група в алдехиди и кетони – *umrolung*, което е открито от Е. Кори и Д. Зеебах.



Поради поляризацията на C=O групата, нейният C атом се атакува от редица нуклеофили (следващите две Теми).

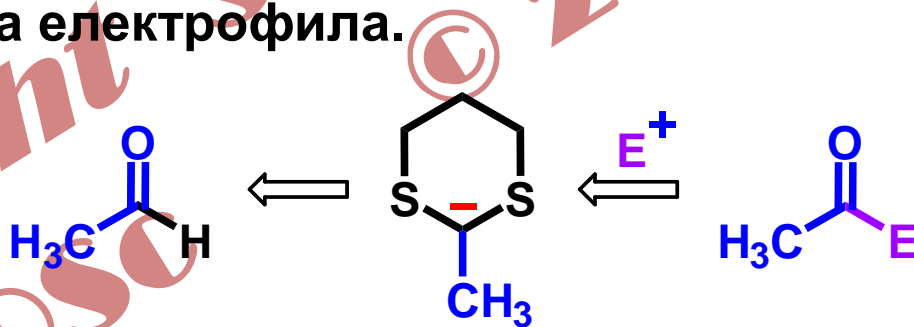
Алдехидите са електрофили при C=O въглерода, но техните тиацетали, след депротониране до анион, са нуклеофили при същия въглерод. Постигнат е *umrolung*.

2-Заместените дителиани са изключително важни в органичния синтез, защото трансформирайки карбонилно съединение в тиацетала се обръща полярността на функционализирания C атом.



Дитианите са по-стабилни от ацеталите, затова хидролизата в кисела среда не е предпочетена. Снемането на дитиановата защита може да се извърши с Hg (II) соли. (По-старото име на тиол – меркаптан идва от склонността към “захващане на живак”, “mercury capture”.)

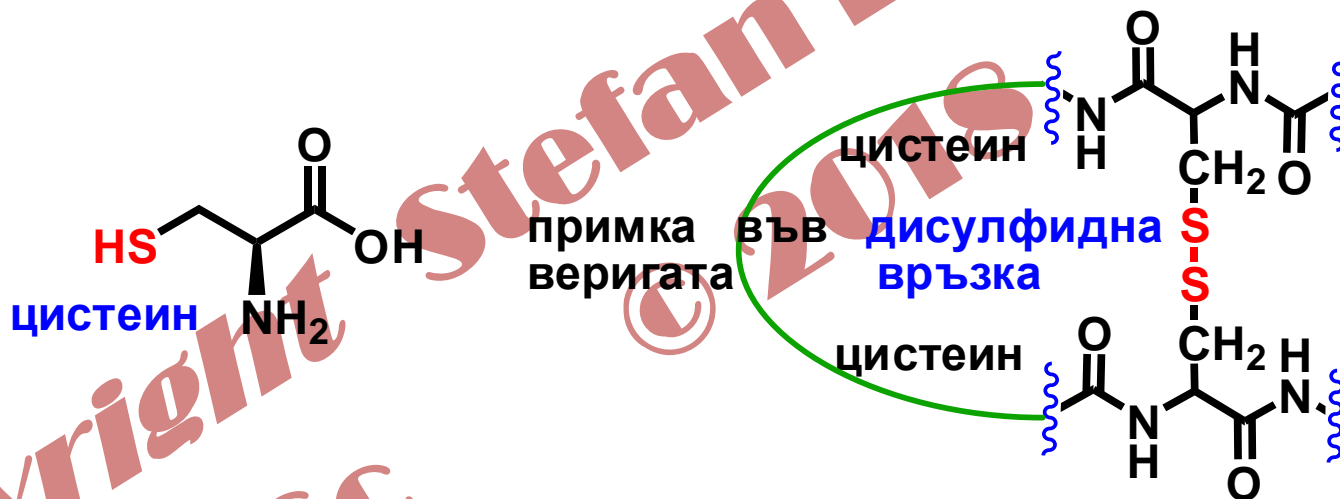
В ретросинтетичния анализ 1,3-дитианите са синтони еквивалентни на ацилов анион (RCO^-). Последователността, в която карбонилна група се маскира като серно производно, алкилира се с електрофил и след това се разкрива отново, е нуклеофилно ацилиране (напр. на алкилхалогенида, E^+). В показаните примери, ацетилна група от ацеталдехид се въвежда в структурата на електрофила.



В конкретния случай, от алдехид се синтезира кетон.

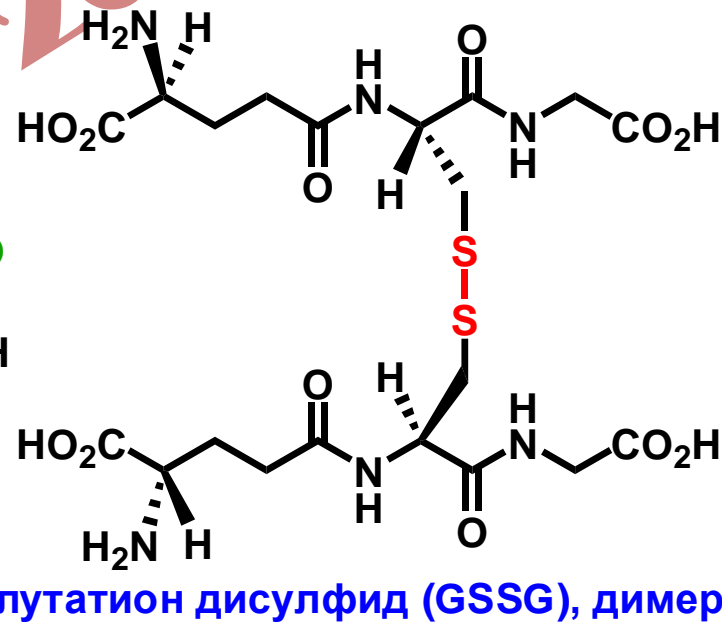
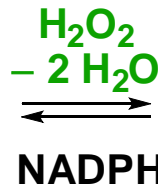
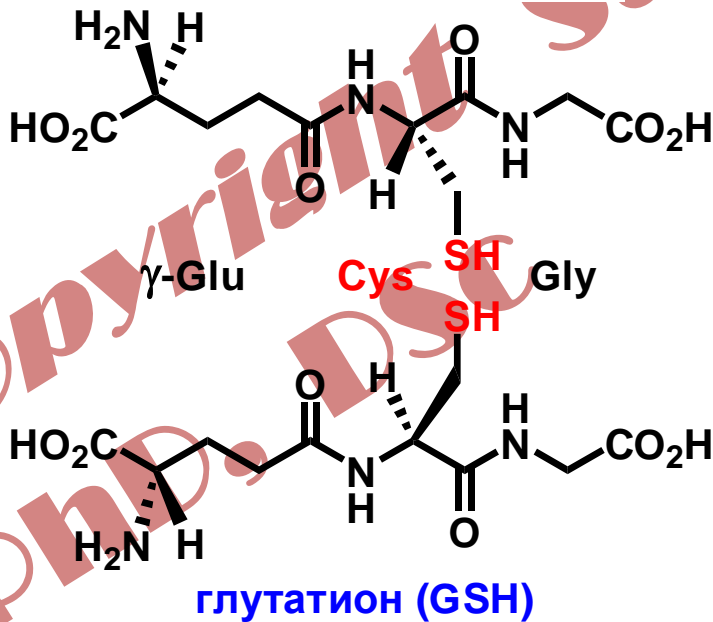
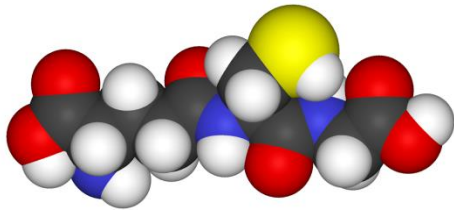
Биохимично важни съединения с тиолова група са цистеин, глутатион и дихидролипоева / липоева к-на.

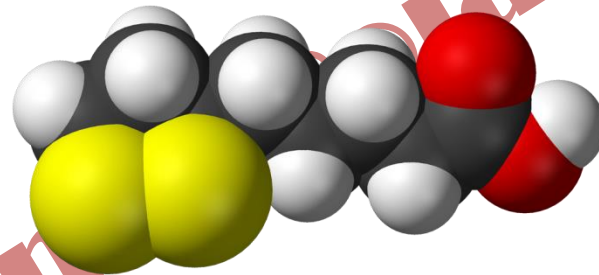
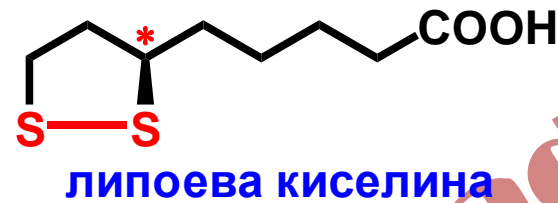
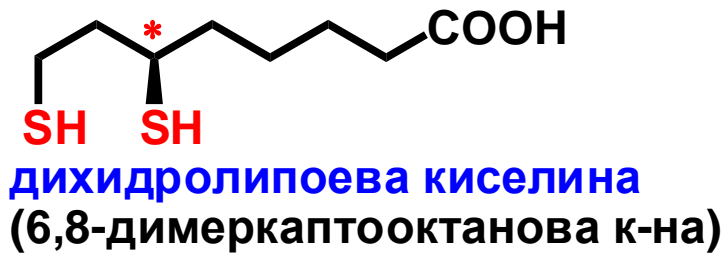
Цистеинът е протеиногенна α -аминокиселина с $-SH$ група. Тя образува вътрешномолекулни и междумолекулни (в инсулин, напр.) дисулфидни мостове ($-S-S-$), които дефинират третичната, 3D-конформация на протеиновата верига.



Copyright
PhD, DSC

Образуване на дисулфидна връзка чрез окисление на тиол е част от защитния механизъм на клетката срещу ROS – “реактивни кислородни видове”. **Глутатионът** е трипептид с необикновена амидна връзка с γ -глутамат. Той съществува в редуцирано (с **-SH**) и окислено (с **-S-S-**) състояние. **Основната му функция е като антиоксидант**, който отстранява потенциално вредни радикали, пероксиди, H_2O_2 и самият се окислява до дисулфид, димер. Редукцията му обратно става от коензим, $FADH_2$ или $NADPH$.





Липоева киселина

Тя е съществена за аеробния метаболизъм защото е важен компонент в редица ензимни комплекси. Липоевата киселина притежава антиоксидантни свойства и се редуцира до дихидролипоева киселина, която всъщност е антиоксидантът. Биосинтезира се у животните, но може да се допълва с храната и хранителна добавка.

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018