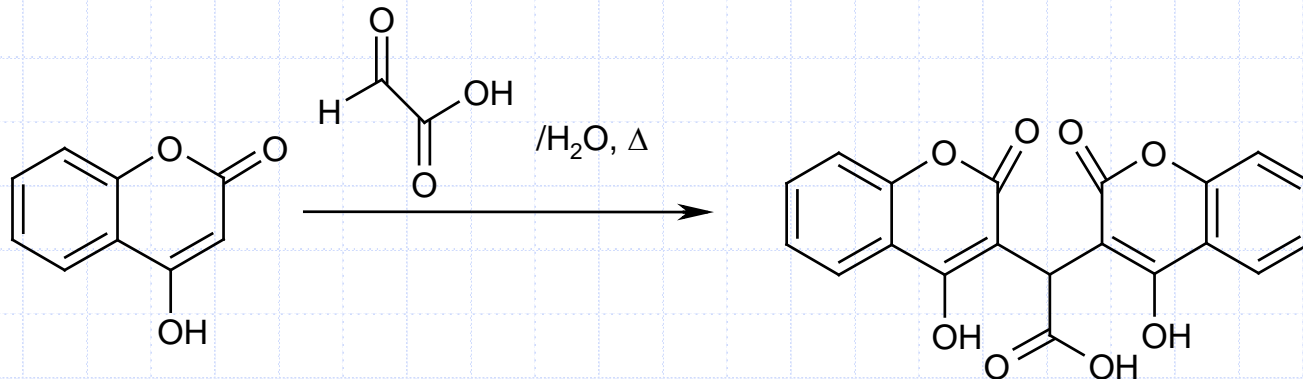




Katedra za farmacevtsko kemijo

Etilbiskumacetat – 1. stopnja

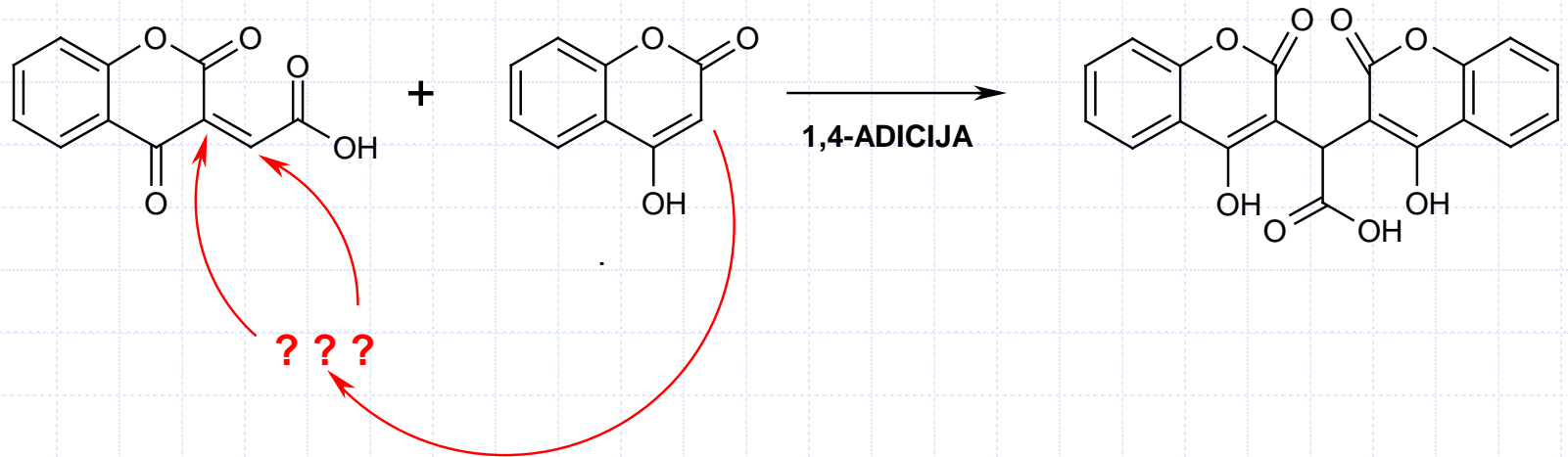
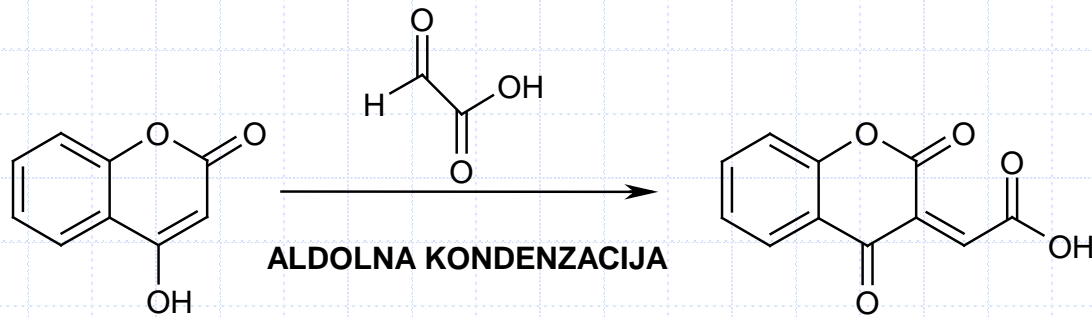
Pregled sinteze



Potekata dve reakciji:

- mešana aldolna kondenzacija – med 4-hidroksikumarinom in glioksalno kislino
- 1,4-polarna adicija (konjugativna, Michaelova adicija) na vmesni produkt, nukleofil je 4-hidroksikumarin (enol!)

Pregled sinteze



Aldolna kondenzacija

Aldolna kondenzacija je s kislinami ali bazami katalizirana reakcija med dvema aldehidoma in/ali ketonoma, vsaj eden od reagentov mora imeti vsaj eno α -mesto nesubstituirano, v odvisnosti od reagentov ločimo:

- ◆ simetrična; dva enaka aldehida/ketona
- ◆ mešana, različna aldehida/ketona.

Produkt – α,β -nenasičen aldehid/keton
Od kod ime reakciji?

Mehanizem reakcije – aldolna kondenzacija

Gre za adicijo (nukleofila - enola, enolata na elektrofilno karbonilno skupino) s sledečo eliminacijo vode (dehidracija).

Bazično katalizirana

- ♦ povečanje nukleofilnosti enola s tvorbo enolata
- ♦ enolati so ambidentni nukleofili lahko reagira na C- ali O- atomu, produkt nastane v odvisnosti od elektrofila (trdi, mehki elektrofil)
- ♦ večinoma potečejo tvorbe C-C vezi (nastane aldol), težje se tvori C-O vez (etri); reakcija je termodinamsko gnana

Mehanizem reakcije – aldolna kondenzacija

Kislinsko katalizirana

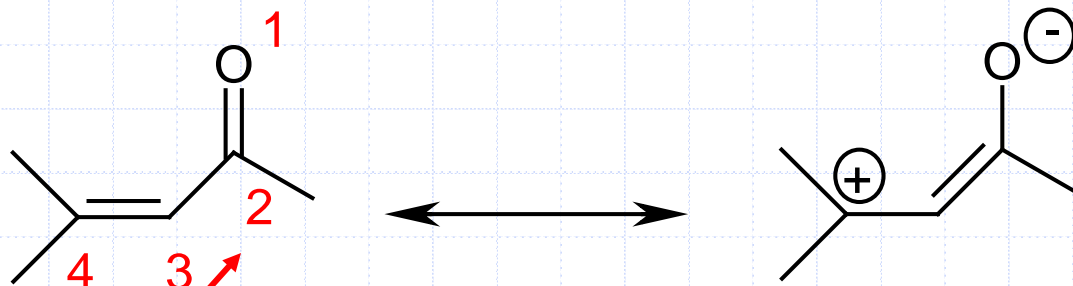
- ◆ povečanje elektrofилnosti karbonilne skupine

Ravnotežne konstante ugodne za večino aldehydov, manj za ketone - kako premaknemo ravnotežje?

- ◆ Po kakšnem mehanizmu poteče naša reakcija?
- ◆ Ali lahko glioksalna kislina reagira kot enol?
- ◆ Ali nas voda moti pri reakciji?
- ◆ Kaj nam to pove o ravnotežni konstanti?

1,4-polarna adicija (konjugirana, Michaelova)

Dvojna vez konjugirana s C=O ali C=N skupino
– nastopi Δ elektronske gostote in polarizacija
dvojne vezi:

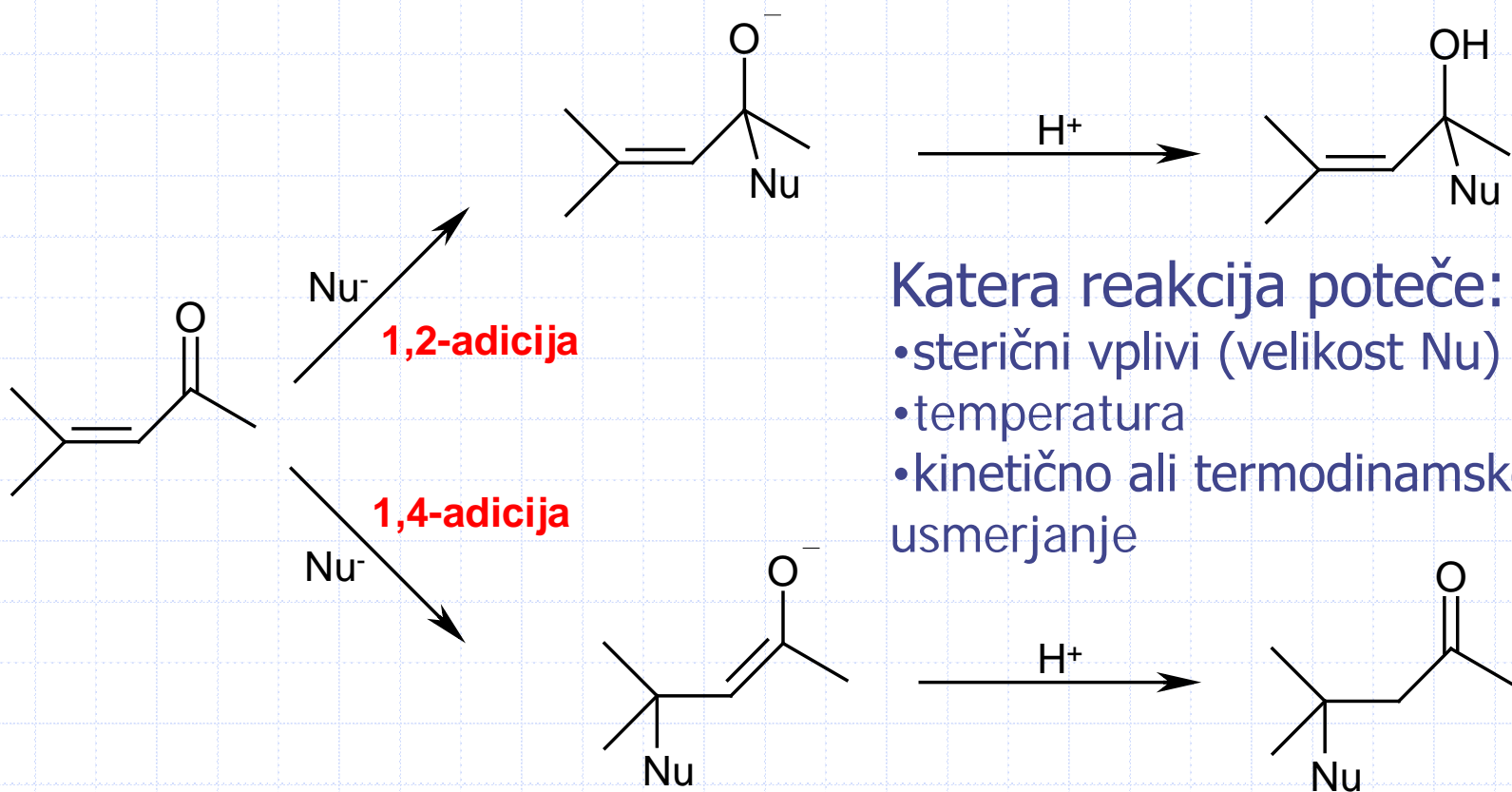


Lahko poteče:

- ◆ 1,4-adicija
- ◆ 1,2-adicija

Produkti aldolne kondenzacije so
ravno α,β -nenasičene spojine!!

Mehanizem reakcije – 1,2- in 1,4-polarna adicija



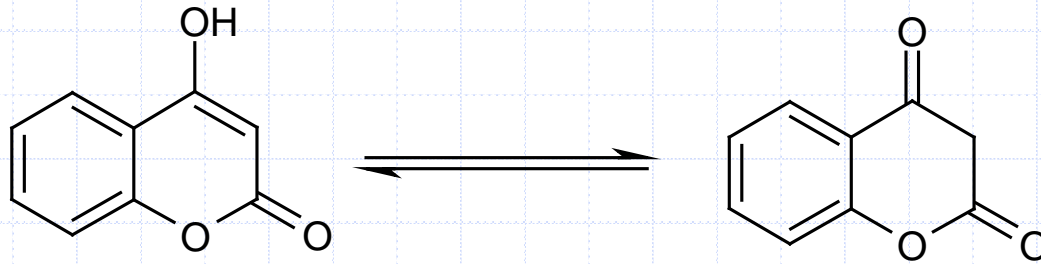
Katera reakcija poteče:

- sterični vplivi (velikost Nu)
- temperatura
- kinetično ali termodinamsko usmerjanje

Reakcije potekajo ob prisotnosti kislin ali baz - katalizatorji

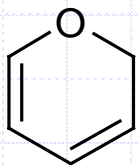
Stranski produkti reakcije

◆ 4-hidroksikumarin: enolna oblika

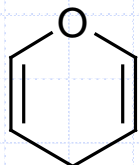


◆ produkt 1,2-adicije ; struktura?

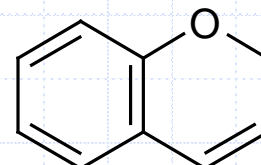
Nomenklatura kumarinskih derivatov



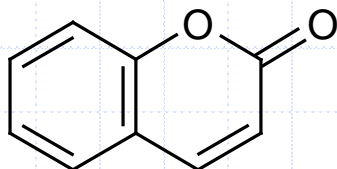
2*H*-piran



4*H*-piran



2*H*-benzopiran = 2*H*-kromen



2*H*-benzopiran-2-on = 2*H*-kromen-2-on = kumarin

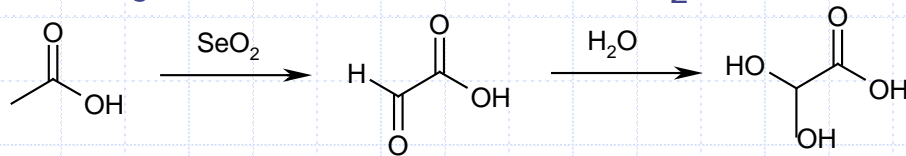
Izpeljava IUPAC imena etilbiskumacetata!

Glioksalna kislina

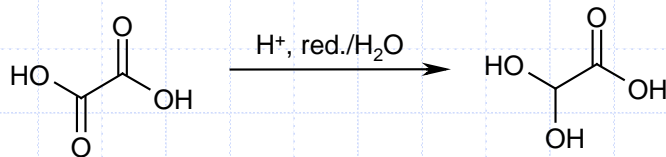
- ◆ Glioksalna kislina = formilmetanojska kislina
- ◆ Največkrat v obliki hidrata – stabilnost
- ◆ Dober sinton za kondenzacije; ni prostega α -mesta, zato samo E in ne Nu

Sinteza

- ◆ Oksidacija očetne kisline s SeO_2

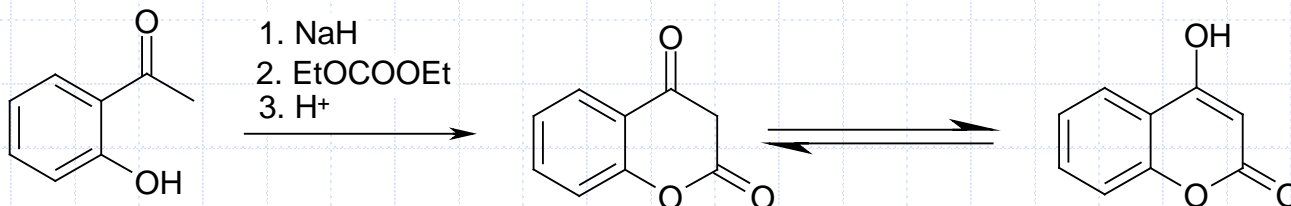


- ◆ Elektrolitska redukcija oksalne kisline v kislem

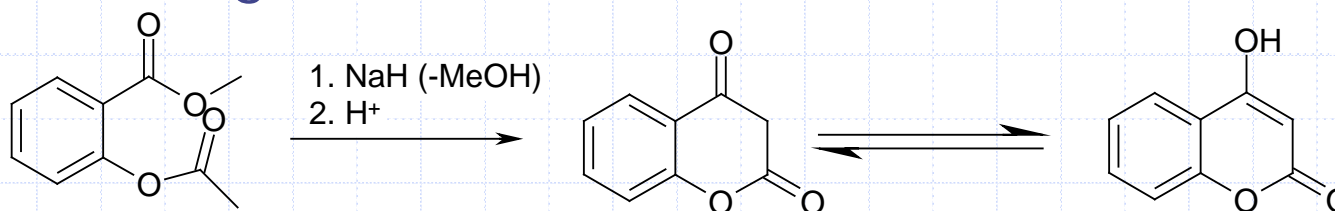


Priprava 4-hidroksikumarina

◆ Iz 2-hidroksiacetofenona in dietilkarbonata



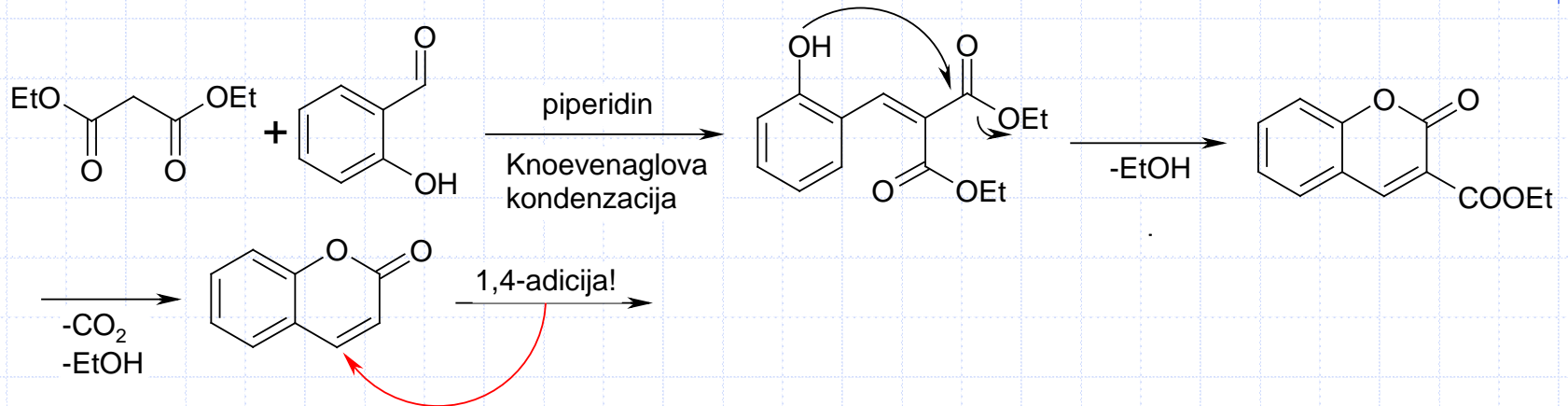
◆ Iz metilnega estra acetilsalicilne kisline



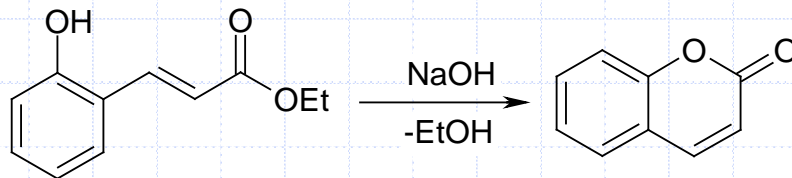
Substitucija z -OH na mestu 4: kisline (pKa=4,1)

Priprava kumarina

◆ Iz salicilaldehida in dietilmalonata

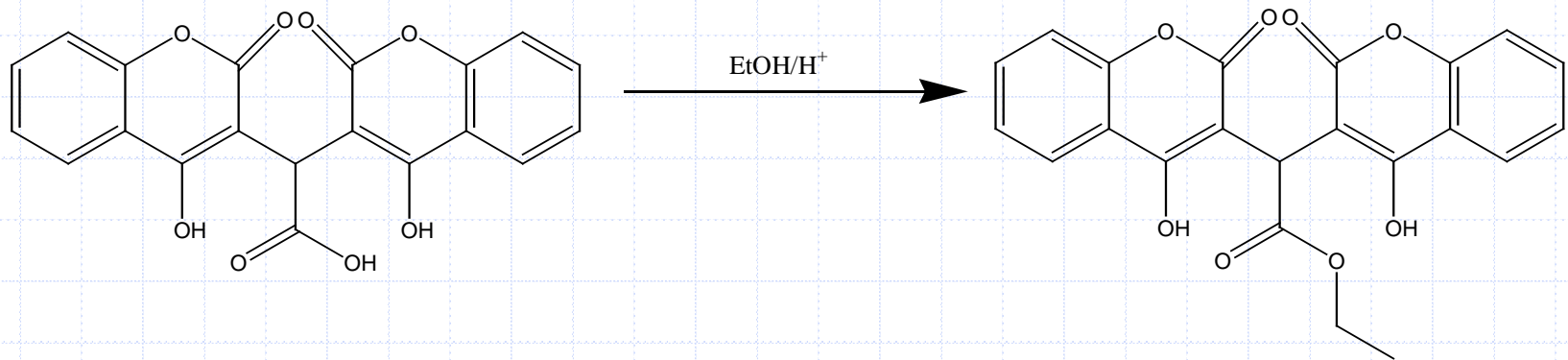


◆ Iz etilnega estra 2-hidroksicimetne kisline



Etilbiskumacetat – 2. stopnja

Pregled sinteze



Poteka kislinsko katalizirana esterifikacija

Mehanizem reakcije?
Možni stranski produkti?

Mehanizem kislinsko kataliziranega estrenja

Kislinsko katalizirano estrenje ali hidroliza

- ◆ Kataliza s kislinami – povečanje elektrofилnosti karbonilne skupine, poleg tega pretvori hidroksilno skupino v boljšo izstopajočo skupino

- ◆ Reverzibilna reakcija

- ◆ Kako pomaknemo ravnotežje v smer nastanka produktov?

- ◆ Kako to počnemo v našem primeru?

Mehanizem kislinsko kataliziranega estrenja

Hitrost reakcije določa velikost alkilne skupine alkohola

- ◆ Primarni reagirajo hitro, z velikostjo in z razvejanostjo alkilne skupine – počasnejša reakcija

R(OH)	Rel. hitrost
Me	1
Pr	0,51
t-Bu	0,037
Et ₃ C	0,00016

Postopki za odvajanje vode

Sušilna sredstva: Na_2SO_4 , MgSO_4 , CaCl_2 , ...

Molekularna sita: 0,3 ali 0,4 nm

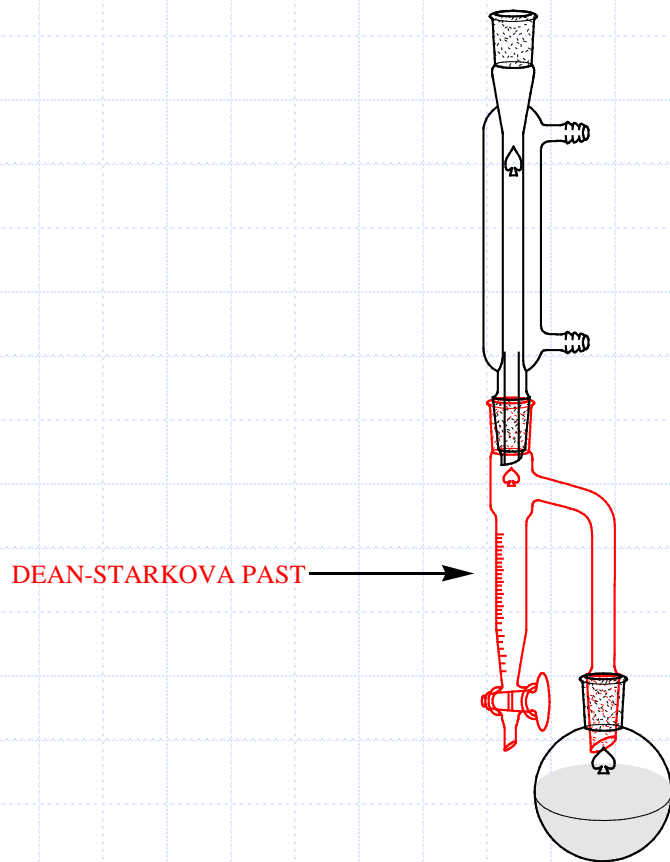
Kislina: H_2SO_4 (večkrat katalizator in sušilno sredstvo hkrati)

Azeotropna destilacija (Dean-Starkova past)

- ◆ Benzen/ H_2O – 9% vode v azeotropni zmesi, $T_v(\text{benzen})=80^\circ\text{C}$, $T_v(\text{az.})=69^\circ\text{C}$
- ◆ Toluen/ H_2O – 20% vode v az. zmesi, $T_v(\text{az.})=84,2^\circ\text{C}$
- ◆ $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ – 4% vode v az. zmesi, $T_v(\text{az.})=66^\circ\text{C}$

- Kaj so azeotropne zmesi?
- Homogena, heterogena azeotropna destilacija?
- Pozitivni, negativni azeotropi?

Dean-Starkova past



Ostale metode estrenja

- ◆ Derivati karboksilnih kislin (kloridi, anhidridi) in alkoholi
- ◆ Soli karboksilnih kislin in alkilhalogenidi
- ◆ Preestrenje – aktivirani estri ali s titanovimi alkoksidi
- ◆ Karbodiimidna metoda
- ◆ Diazometan
- ◆ BF_3 -MeOH kompleks
- ◆ Karbodiimidazolna metoda (CDI)
- ◆ Dialkilformamid dialkilacetali – npr. dimetilformamid dimetilacetal

Sintezne naloge

◆ ACENOKUMAROL

4-(4-hidroksi-2-okso-2*H*-3-kromenil)-4-(4-nitrofenil)-2-butanon

Iz 4-hidroksikumarina in acetona

Sintezne naloge

◆ VARFARIN

4-(4-hidroksi-2-okso-2*H*-3-kromenil)-4-fenil-2-butanon

Iz 4-hidroksikumarina in 4-fenil-2-buten-2-ona

Naloga za točko

