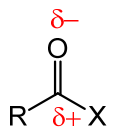


METODE N- IN O-ACILIRANJA

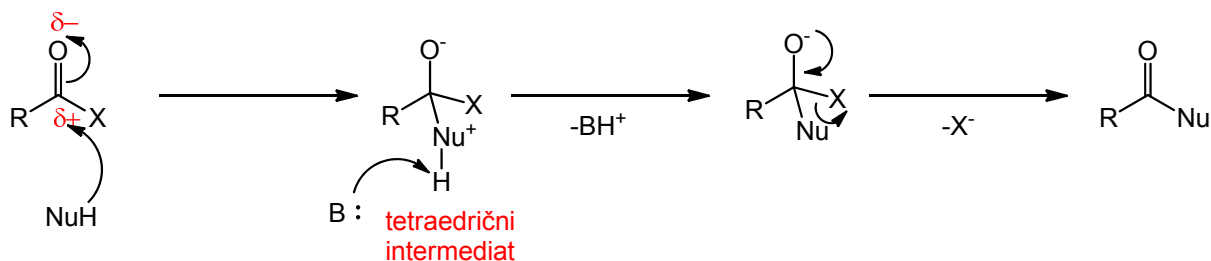
Metode N- in O-aciliranja uporabljamo za sinteze amidov oziroma estrov iz karboksilnih kislin in njihovih derivatov.

Reaktivnost karboksilnih kislin in njihovih derivatov

Karboksilne kisline in njihove derivate lahko ponazorimo s splošno strukturno formulo:

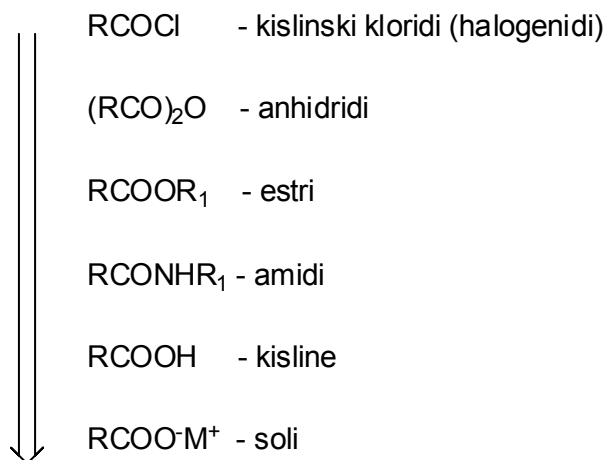


Vidimo, da ima karbonylni C-atom primanjkljaj elektronske gostote, zaradi česar reagira kot elektrofil. Nukleofilna substitucija na karboksilnih spojinah poteka po mehanizmu nukleofilne substitucije s tetraedričnim intermedijem. V tem primeru nukleofil (amin; Nu = R'NH₂, ali alkohol; Nu = R'OH) napade karbonylni C atom, pri čemer nastane nestabilen tetraedrični intermedij:



Nestabilnost tetraedričnega intermedija izvira iz steričnih ovir okoli kvarternega C-atoma ter ločitve naboja. Drugi razlog za nestabilnost tetraedričnega intermedija je relativno dobra izstopajoča skupina X⁻. Bolj ko je ta elektronprivlačna, bolj je nestabilen tetraedrični intermedij in boljša je izstopajoča skupina. Približno jakost izstopajočih skupin lahko definiramo s pK_a vrednostjo konjugirane kisline izstopajoče skupine. Iz tega sledi, da so halogenidi dobre izstopajoče skupine, saj so njihove konjugirane kisline zelo močne kisline (npr. HCl!). Baza, ki jo dodamo v reakcijsko zmes, nevtralizira sproščen proton (kislino) in tako omogoči potek reakcije aciliranja.

Karboksilne skupine (X = -OH) pod običajnimi pogoji ne reagirajo kot elektrofil, saj je -OH skupina slabo izstopajoča skupina. Elektrofilnost karbonylne skupine dodatno povečamo s pripajanjem elektron-privlačnih (-I in/ali -M) in posledično dobro izstopajočih skupin (Slika 1.).



reaktivnost pada

Slika 1. Razvrstitev derivatov karboksilnih kislin po padajoči reaktivnosti za nukleofilni napad

Farmaceutvska kemija III

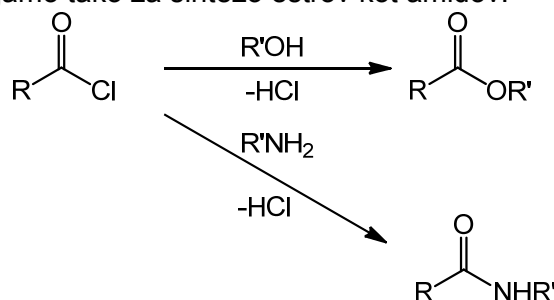
Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

Najreaktivnejši derivati kislin so kislinski kloridi (halogenidi), tem sledijo mešani anhidridi (npr. s *p*-toluensulfonsko kislino in drugi) ter simetrični anhidridi, estri in amidi. Manjšo reaktivnost amidov od alkoholov razlagamo poleg pK_a konjugirane kisline izstopajoče skupine (amina) tudi z resonančno stabilizacijo amidne vezi. Praktično nereaktivne so soli kislin. Slednje lahko reagirajo kot nukleofili. Tako npr. sol karboksilne kisline lahko reagira s kislinskim kloridom, pri čemer nastane anhidrid.

Splošne metode

Sinteza s kislinskimi kloridi (halogenidi)

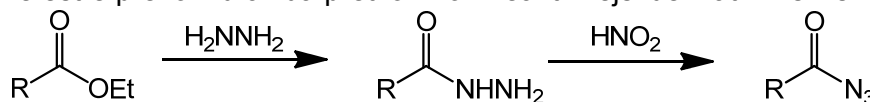
Kislinske kloride uporabljamo tako za sintezo estrov kot amidov:



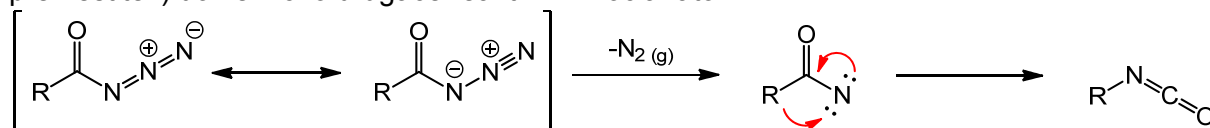
Stranski produkt te sinteze je HCl, zaradi česar v reakcijsko zmes dodajamo bazo za nevtralizacijo. V priemru sinteze amida ponavadi dodamo dva ekvivalenta amina. Posebna reakcija, pri kateri dodamo vodno raztopino baz (npr. NaOH) skupaj z organsko fazo (npr. diklorometan) v kateri izvajamo *N*-aciliranje s kislinskim kloridom, imenujemo Schotten-Baumannova reakcija. Enake pogoje lahko uporabimo tudi pri sintezi s kislinskimi anhidridi. Kislinske kloride najpogosteje sintetiziramo iz karboksilnih kislin z uporabo tionil klorida (SOCl_2), oksalil klorida ($(\text{COCl})_2$), fosforjevega tri- ali pentaklorida (PCl_3 , PCl_5) ali fosforil klorida (POCl_3).

Sinteza z uporabo kislinskih azidov

Kislinski azidi so po reaktivnosti podobni kislinskim halogenidom. Prednost te metode je, da slabo reaktivne estre preko hidrazida pretvorimo v reaktivnejši derivat – kislinski azid:

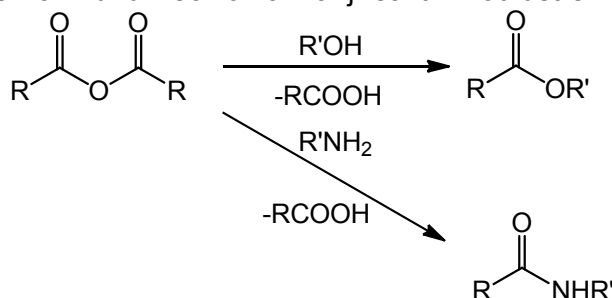


Alternativna pot sinteze azidov je z uporabo difenilfosforil azida (DPPA; $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PON}_3$). Problem metode je, da se acilazidi ob povišani temperaturi premestijo (Curtiusova premestitev) do kemično drugače reaktivnih izocianatov:



Sinteza s kislinskimi anhidridi

Kislinski anhidridi so pri *N*- in *O*-aciliranju praktično enako uporabni kot kislinski kloridi. Sproščene (konjugirane) kisline izstopajočih skupin so v tem primeru manj kisle, zato lahko sklepamo, da so kislinski anhidridi večinoma manj reaktivni od ustreznih kloridov:



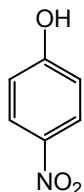
Farmacevtska kemija III

Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

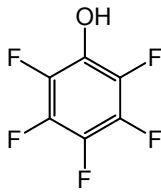
Manjša reaktivnost kislinskih anhidridov je včasih prednost, saj lažje selektivno izpeljemo N-aciliranje, če nukleofilna zvrst vsebuje tako aminske kot hidroksilne skupine (sinteza paracetamola!).

Sinteza z aktiviranimi estri

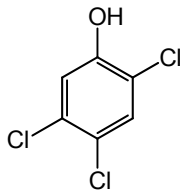
Aktivirani estri so estri, pri katerih je alkoholna komponenta razmeroma kislina (nizek pK_a konjugirane kisline!), zaradi česar so ustrezni alkoholati dobre izstopajoče skupine. Tovrstni alkoholi so predvsem fenoli in nekateri derivati hidroksilamina:



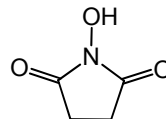
p-nitrofenol



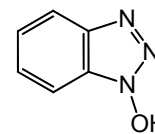
pentafluorofenol



2,4,5-triklorofenol



N-hidroksisukcinimid



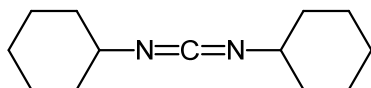
N-hidroksibenzotriazol

Aktivirani estri so blagi reagenti za N- in O-aciliranja.

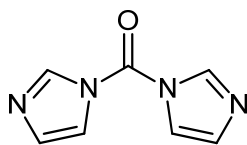
Sinteza s t.i. »coupling« reagenti (podrobneje pri 2. in 5. vaji)

»Coupling« reagente definiramo kot reagente, ki jih dodamo direktno v zmes karboksilne kisline in amina z namenom tvorbe amidne vezi. Uporabni so tudi za sintezo estrov. Njihova prednost je selektivna aktivacija karboksilne kisline v intermediate, ki v nadaljevanju reagirajo z aminom. Najpogosteje uporabljeni »coupling« reagenti so naslednji:

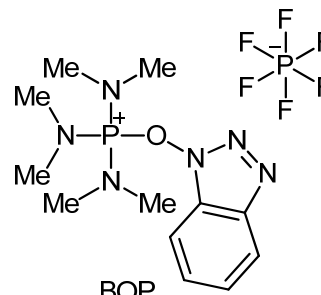
- DCC – dicikloheksil karbodiimid,
- CDI – karbonil diimidazol,
- BOP – benzotriazol-1-il-oksi-tris-(dimetilamino)-fosfonijev heksafluorofosfat.



DCC



CDI

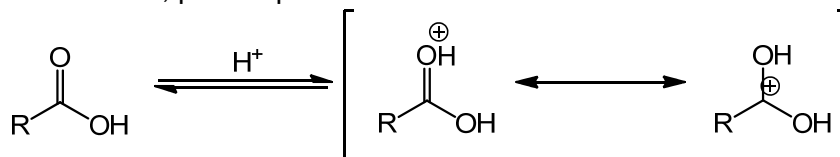


BOP

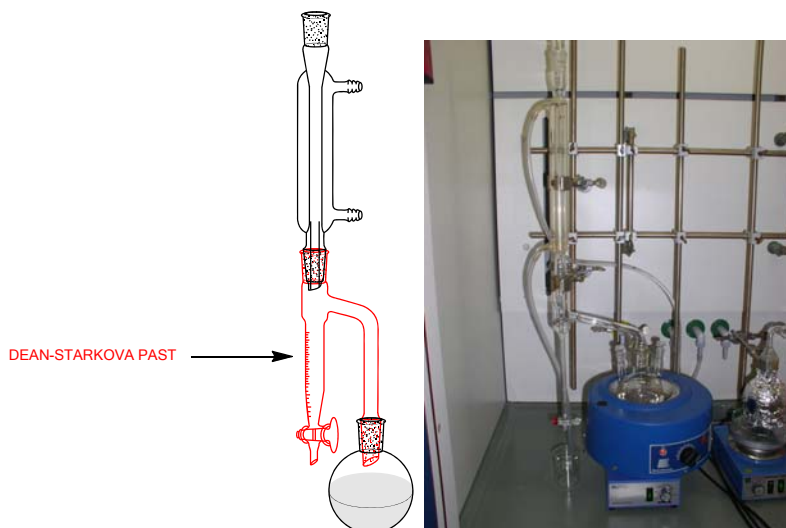
Specifične metode le za O-aciliranja (estrenje, esterifikacije)

Kislinsko katalizirana esterifikacija (vaja 7.)

Močne kisline (npr. HCl ali H₂SO₄) lahko povečajo elektrofilnost karboksilne kisline, saj protonirajo karbonylni kisik, pri tem pa nastane zelo reaktiven elektrofil:



Karbonylne spojine so šibko bazične (pK_a acetona je ~ -7), zato jih tudi zelo močne kisline ne morejo kvantitativno protonirati. Majhen delež protonirane oziroma aktivne zvrsti pa je še vedno dovolj za potek reakcije.



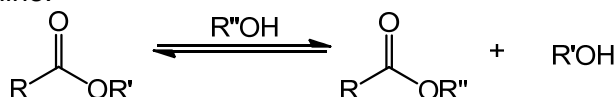
Slika 2. Dean-Starkova past.

Kislinsko katalizirana esterifikacija je popolnoma reverzibilna reakcija, saj ob večjem deležu vode poteče hidroliza estra. Zaradi tega moramo vodo odstranjevati iz reakcijske zmesi. V ta namen se poslužujemo sušilnih sredstev ali posebnih pasti, kot je Dean-Starkova past. (Slika 2.)

Z Dean-Starkovo pastjo odstranjujemo vodo s pomočjo azeotropne destilacije. V reakcijsko zmes namreč dodamo topilo, ki z vodo tvori azeotropno zmes ter je hkrati manj gosto od vode (toluen, benzen). Ob vrenju azeotrop destilira, se ohlaja v vodnem hladilniku in kondenzira v Dean-Starkovo past, kjer se fazi ločita. Ker je voda gostejša od organskega topila, se zbira na dnu pasti, organsko topilo na vrhu pa se preliva nazaj v reakcijsko zmes. Močno kisel medij pri kislinsko katalizirani esterifikaciji bo protoniral tudi amine, zato amini v tej reakciji niso uspešni kot nukleofili. Kislinsko katalizirana esterifikacija je zato odlična metoda za esterifikacijo spojin, kjer je v molekuli poleg karboksilne tudi aminska skupina (npr. aminokislina).

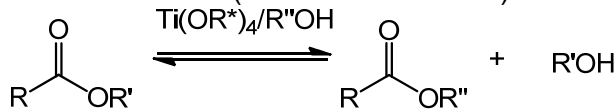
Preestrenje

Preestrenje je v osnovi metoda izmenjave enega alkohola z drugim v estru. Reakcijo katalizirajo baze ali kisline:

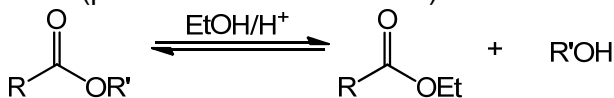


Poleg preestrenja z aktiviranimi estri, so selektivne metode za estrenje še naslednje:

- preestrenje s titanovimi alkoksidi (bazično katalizirano):



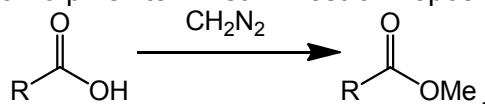
- preestrenje v kislem (primer etanol – etilni ester):



Izkoristek je odvisen od možnosti odstranjevanja nastalega alkohola iz reakcijske zmesi.

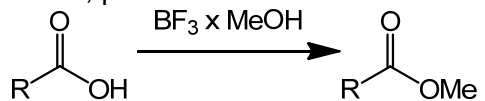
Posebne metode

- diazometan uporabljamo pri sintezi metilnih estrov neposredno iz karboksilnih kislin:



Farmacevtska kemija III
Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

- BF_3 -metanolni kompleks ravno tako uporabljamo pri selektivni sintezi metilnih estrov neposredno iz karboksilnih, predvsem maščobnih kislin:



Preglednica prednosti in slabosti posameznih metod N- in O-aciliranja:

Metoda aciliranja	Prednosti	Slabosti
S kislinskimi kloridi	Hitrost reakcije, uporabna za N- in O-aciliranja,	Toksičnost, korozivnost reagentov, hidrolitska neodpornost, sproščanje HCl
S kislinskimi anhidridi	Hitrost reakcije, uporabna za N- in O-aciliranja, večja selektivnost v primerjavi s kislinskimi kloridi	Toksičnost, korozivnost reagentov
S kislinskimi azidi	Hitrost reakcije, uporabna za N- in O-aciliranja, direktna pretvorba estrov do azidov	Toksičnost, korozivnost reagentov, Curtiusova premestitev do izocianatov
Z aktiviranimi estri	Blagi reagenti, razmeroma odporni na hidrolizo in enostavni za rokovanje	Počasne reakcije
Z uporabo »coupling« reagentov	Uporaba v zmesi kisline in amina	Šibko elektrofilne zvrsti
Kislinsko katalizirana esterifikacija	Selektivna metoda za estrenje v prisotnosti aminov	Uporaba le za estrenje
Preestrenje	Selektivnost	Močno kisli ali močno bazični pogoji

LITERATURA:

1. Tišler, M.: Organska kemija, tretja popravljena in dopolnjena izdaja, Državna založba Slovenije, Ljubljana, 1991, 239-243.
2. Bodanszky, M: Principles of Peptide Synthesis. Springer Verlag, Berlin, 1984, 9-58.
3. March, J.: Advanced organic chemistry, 4th ed., John Wiley&Sons, New York, 1992, 424-428.
4. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers, P. Organic Chemistry, Oxford University Press, New York, **2001**, 279-303.
5. Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827-10852.