

REDUKCIJE IN OKSIDACIJE – PREGLED REAGENTOV

1. REDUKCIJE

V organski sintezi ima redukcija naslednje posledice:

1. odstranitev kisika iz molekule (dezoksidacija) – npr. redukcija nitro skupine v nitrozo,
2. uvedba vodika (hidrogeniranje) – vezava vodika pri nenasičenih spojinah, pri pretvorbi aldehydov ali ketonov v alkohole,
3. istočasno odstranitev kisika in uvedbo vodika – redukcija nitro spojin v amine.

1.1. Redukcije s kompleksnimi hidridi

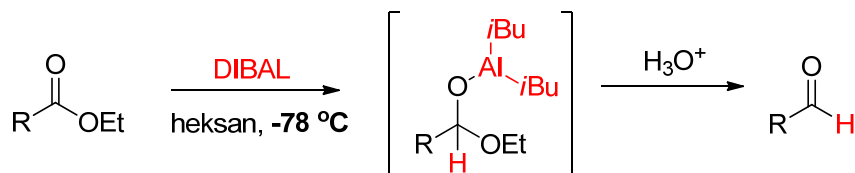
Med kompleksnimi hidridi se najpogostje kot reducenti uporabljajo LiAlH_4 , LiBH_4 , NaBH_4 , NaCNBH_3 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, BH_3 in DIBAL.

Preglednica poteka redukcij karbonilnih spojin s kompleksnimi hidridi:

	Karboksilna kislina $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	Amid $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}'$	Ester $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$	Keton $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$	Aldehyd $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$
BH_3					
LiAlH_4					
LiBH_4					
NaBH_4					
NaCNBH_3					
	\downarrow $\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	\downarrow $\text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	\downarrow $\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	\downarrow $\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}'$	\downarrow $\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$

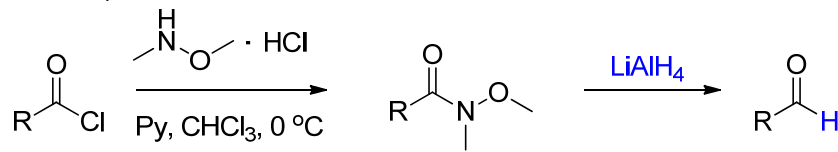
	\downarrow	reducira
	\downarrow	počasi reducira
	\downarrow	ne reducira

- NaBH_4 se običajno uporablja **za redukcijo ketonov in aldehydov do alkoholov**, ne reducira pa estrov, amidov in karboksilnih kislin.
- NaCNBH_3 in $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ se najbolj pogosto uporabljata **za redukcijo iminov v amine** pri izvedbi reduktivnega aminiranja.
- Diizobutilaluminijev hidrid (DIBAL) uporabljamo **za redukcijo estrov do aldehydov** pri $-78\text{ }^\circ\text{C}$, pri višjih temperaturah pa reducira tudi ketone in aldehyde do alkoholov.

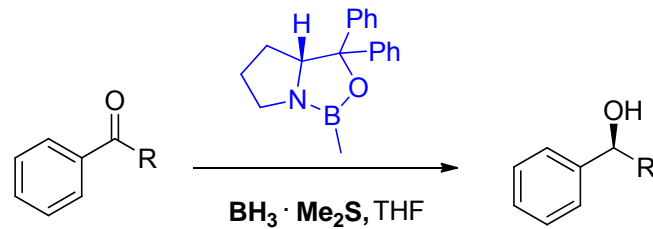


Farmacevtska kemija III
Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

Do aldehydov pa lahko reduciramo tudi kislinske kloride preko Weinrebovega amida (*N*-metoksi-*N*-metilamida).



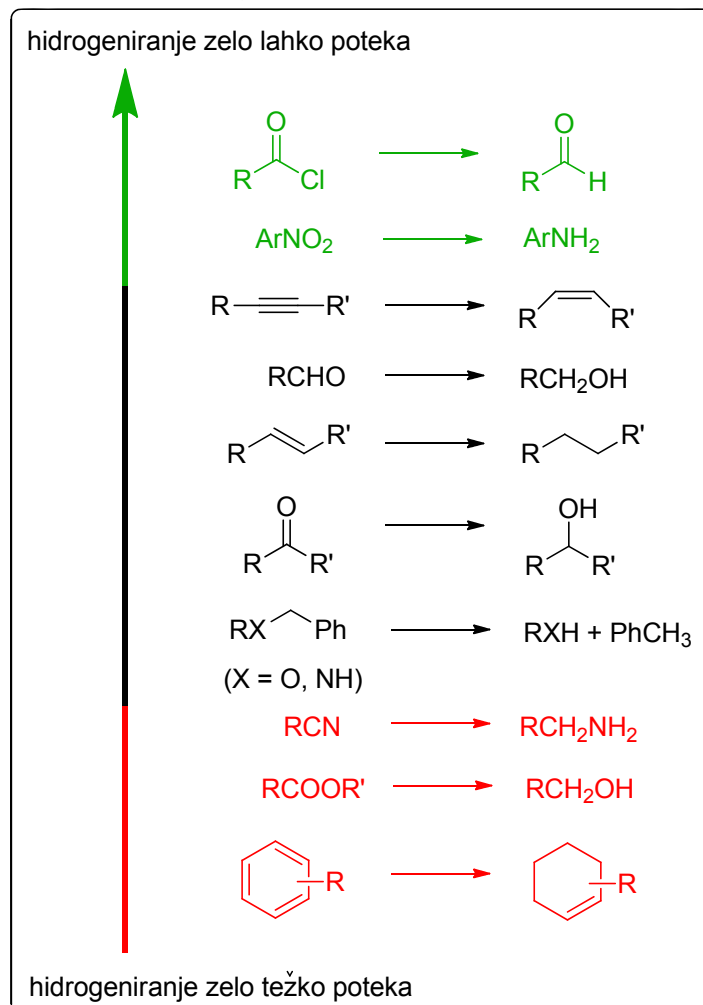
Pri enantioselektivni redukciji ketonov do alkoholov uporabljamo poleg reducenta še dodatne katalizatorje (npr. oksazaborolidine).



1.2. Katalitsko hidrogeniranje

Katalitsko hidrogeniranje običajno uporabljamo za:

- hidrogenacijo alkinov do *Z*-alkenov,
- hidrogenacijo alkenov do alkanov (vključno z redukcijo iminov do aminov),
- redukcijo nitro do amino skupine in
- hidrogenolizo benzilnih estrov, etrov in aminov ter benzil karbamatov.



Farmacevtska kemija III

Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

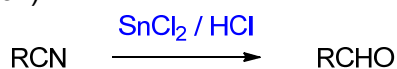
Katalitsko hidrogeniranje poteka v vodikovi atmosferi ob prisotnosti katalizatorja, ki je običajno dobro uprašena kovina (Pd, Pt, Ni). Uporabljamo tudi t.i. skeletne katalizatorje (Raney-Ni, Pd/C), katerih prednost so številne pore in posledično velika specifična površina, kamor se adsorbira vodik.

Če hočemo popolnoma nasiti aromatski obroč, običajno uporabimo Pt, Ni ali Rh/Al₂O₃ pri povišanem pritisku in/ali temperaturi (3-50 barov, 5-150 °C).

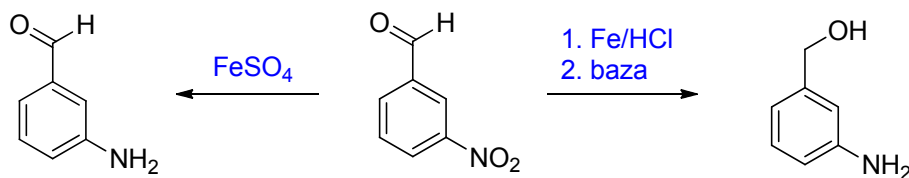
1.3. Redukcije s kovinami in njihovimi solmi:

S kovinami (Fe, Zn, Sn) in njihovimi solmi (SnCl₂) **reduciramo predvsem nitro spojine do aminov in ketone do alkoholov**. Pogosto se uporabljajo tudi amalgami (Zn-Hg, Na-Hg), s katerimi reduciramo predvsem ketone do alkanov (Zn/Hg) ter alkeni in aromatske spojine do alkanov in cikloalkanov (Na-Hg). V primeru uvedbe vodikovega atoma je vir le tega kislina, ki jo dodamo v reakcijsko zmes.

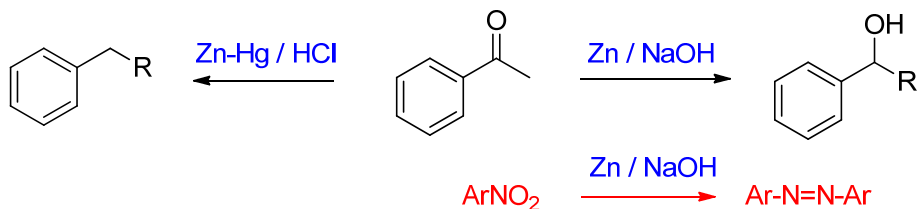
- Sn in SnCl₂ se uporabljata predvsem za redukcijo nitro skupine v amsko skupino, pri čemer SnCl₂ v zmesi ledocta in etra, nasičeni s plinastim HCl, ne reducira aldehydov in ketonov. Ob prisotnosti HCl pa SnCl₂ reducira nitrile do aldehydov (Stephenova redukcija nitrilov).



- Fe in njegove soli se uporabljajo za redukcijo nitro skupine v amsko skupino. Ob prisotnosti železovih opilkov in HCl se poleg nitro skupine reducira tudi aldehydna skupina do alkohola. FeSO₄ pa nam omogoča selektivno redukcijo nitro skupine v amsko skupino tudi ob prisotnosti aldehydne skupine.



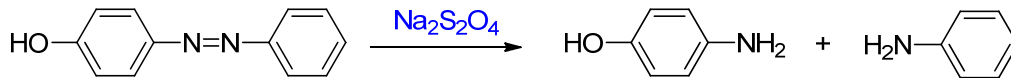
- Zn in cinkov amalgam se uporabljata predvsem za redukcijo ketonov do alkoholov. S Zn ob prisotnosti NaOH aromatsko nitro skupino pretvorimo v ustrezno diazo spojino. Ob prisotnosti HCl s Zn-Hg reduciramo aldehyde in ketone do ogljikovodikov (Clemmensenova redukcija).



1.4. Redukcije z natrijevimi sulfidi:

Sulfidi (Na₂S, NaHS, Na₂S₂O₄) so eni izmed najmilejših reducentov, ki jih uporabljamo predvsem za **redukcijo nitro in diazo spojin v amine**, še posebno takrat, ko imamo v molekuli občutljive skupine. Pri redukciji z Na₂S nastaja NaOH, zato postanejo reakcijske zmesi močno alkalne. Če se hočemo temu izogniti, uporabimo hidrogensulfid – NaHS.

Farmacevtska kemija III
Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

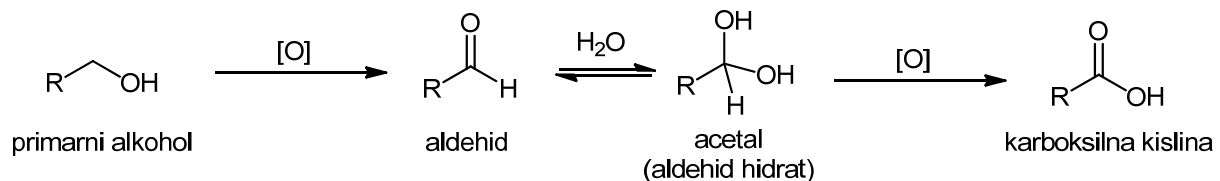


Preglednica 1: Pregled glavnih redukcij in reducentov

Redukcija	Shema	Reducent
amid → amin	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHR}' \longrightarrow \text{RCH}_2\text{NH}_2$	LiAlH ₄ BH ₃
ester → alkohol	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}' \longrightarrow \text{RCH}_2\text{OH}$	LiAlH ₄ LiBH ₄
redukcije do aldehydov	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}' \longrightarrow \text{RCHO}$	DIBAL H ₂ , Pd / BaSO ₄ LiAlH ₄ (preko Weinrebovega amida)
	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl} \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	
	$\text{RCN} \longrightarrow \text{RCHO}$	
nitro → amin	$\text{ArNO}_2 \longrightarrow \text{ArNH}_2$	Na ₂ S, NaHS H ₂ , Pd/C Sn, SnCl ₂ Fe / HCl, FeSO ₄
keton / aldehyd → alkohol	$\text{RCHO} \longrightarrow \text{RCH}_2\text{OH}$	LiAlH ₄ , LiBH ₄ , NaBH ₄ , NaCNBH ₃ , BH ₃ Zn / NaOH Zn-Hg
	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \longrightarrow \text{R}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}-\text{R}'$	
imin → amin	$\text{R}-\overset{\text{NR}'}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} \longrightarrow \text{RCH}_2\text{NHR}'$	NaCNBH ₃ NaBH(OAc) ₃ H ₂ , Pd/C
alken → alkan	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}' \longrightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}'$	H ₂ , Pd/C H ₂ , Ni

2. OKSIDACIJE

Oksidacija primarnih alkoholov do karboksilnih kislin preko aldehydov:



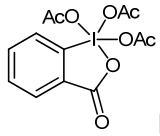
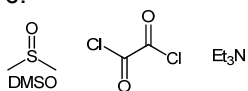
Preglednica 2: Pregled glavnih oksidantov

Reagent / pogoji	Skupina, ki reagira	Produkt	Opombe
KMnO₄ a) v prebitku (v kislem ali alkalnem)	R-CH ₂ -OH (R-CHO) Ar-(CH ₂) _n -CH ₃ R-CH=CR'R''	R-COOH Ar-COOH R-COOH + R'COR''	aromat. -OH in -NH ₂ moramo zaščititi
b) preračunana množina (T = 0°C)	R-CH=CR'R''	R-CH(OH)-C(OH)R'R''	acetone kot topilo
CrO₃ in H₂Cr₂O₇ a) s H ₂ SO ₄ v vodi ali očetni kislini (↑T)	R-CH ₂ -OH (R-CHO) Ar-(CH ₂) _n -CH ₃ R-CH=CR'R''	R-COOH Ar-COOH R-COOH + R'COR''	-OH in -NH ₂ moramo zaščititi, nasičeni ketoni se ne oksidirajo
b) v acetanhidridu (T < 40°C)	Ar-CH ₃ R-CH ₂ -OH	Ar-CHO R-CHO	

Farmacevtska kemija III
Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

Pb(OAc)₄ mrzla raztopina v očetni kislini	R-CH(OH)-C(OH)R'	R-CHO + R'-CHO	ne oksidira C=C ali izoliranih CH-OH skupin
H₅IO₆	R-CH(OH)-C(OH)R'	R-CHO + R'-CHO	ne oksidira α-hidroksi kislin in α-hidroksi ketonov
H₂O₂ + katalizator z OsO ₄ ali CrO ₃	R-CH=CR'R''	R-CH(OH)-C(OH)R'R''	
HNO₃	splošna oksidacija pri ↑T Ar-CH ₃ R-CH ₂ -OH	Ar-COOH R-COOH	

Preglednica 3: Pregled glavnih oksidacij in oksidantov

Oksidacija	Reakcija	Oksidant
primarni alkohol → kislina sekundarni alkohol → keton aldehid → kislina	$\text{R-CH}_2\text{-OH} \longrightarrow \text{R-COOH}$ $\text{R-CH(OH)-R}' \longrightarrow \text{R-CO-R}'$	1. KMnO₄ v prebitku (v kislem ali alkalnem); 2. CrO₃ ali H₂Cr₂O₇ s H ₂ SO ₄ v vodi ali očetni kislini (↑T); 3. HNO₃ (↑T)
primarni alkohol → aldehid	$\text{R-CH}_2\text{-OH} \longrightarrow \text{R-CHO}$	1. CrO₃ ali H₂Cr₂O₇ v acetanhidridu (T < 40°C); 2.  Dess-Martinov perjodinan 3. piridinijev dikromat: (PyH) ₂ Cr ₂ O ₇ 4. piridinijev klorokromat (PyH)CrO ₃ Cl 5. tetrapropilamonijev perrutenat: Pr ₄ NRuO ₄ 6.  Swernova oks.
alken → 1,2-diol	$\text{R-CH=CH-R}' \longrightarrow \text{R-CH(OH)-CH(OH)-R}'$	1. KMnO₄ preračunana množina (T = 0°C) 2. H₂O₂ + katalizator z OsO ₄ ali CrO ₃
alken → epoksid	$\text{R-CH=CH}_2 \longrightarrow \text{R-CH(O)-CH}_2$	<i>m</i> -kloroperoksibenzojska kislina
1,2-diol → aldehid	$\text{R-CH(OH)-CH(OH)-R}' \longrightarrow \text{R-CHO} + \text{R}'\text{-CHO}$	1. Pb(OAc)₄ mrzla raztopina v očetni kislini 2. H₅IO₆

- Clayden, J, Greeves, N, Warren S., Wothers, P. Organic Chemistry, New York, Oxford University Press, 2001.
- Sollner M, Pečar S. Vaje iz farmacevtske kemije, 2. dopolnjena izdaja, Fakulteta za farmacijo Ljubljana, 2003, 91-94.
- Delogu G, Dettori MA, Patti A, Pedotti, S. Stereoselective oxazaborolidine–borane reduction of biphenyl methyl diketones: influence of biphenyl substitution. *Tetrahedron*, **2004**, 60: 10305-10310.