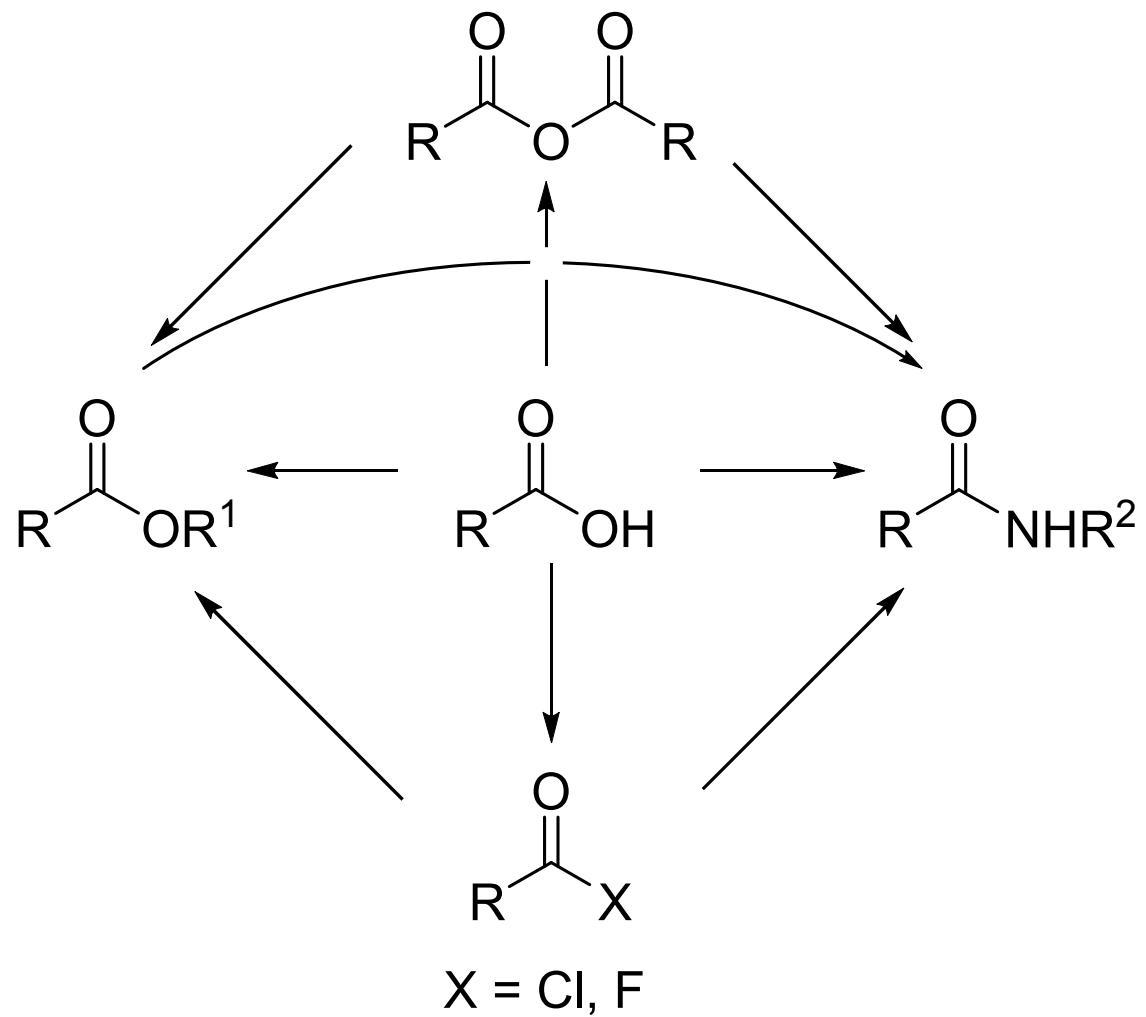
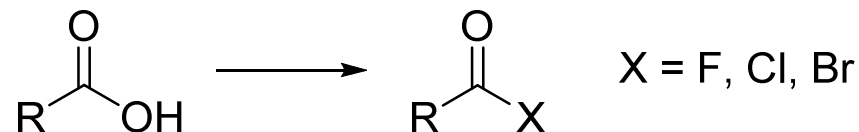


# Derivati karboksilnih kiselina

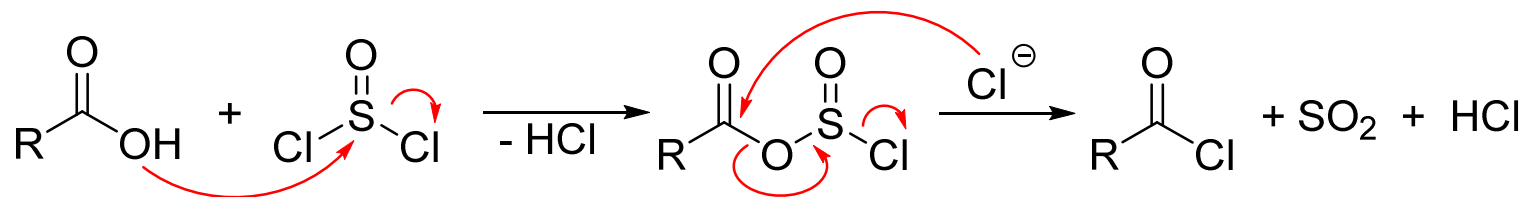


# Derivati karboksilnih kiselina

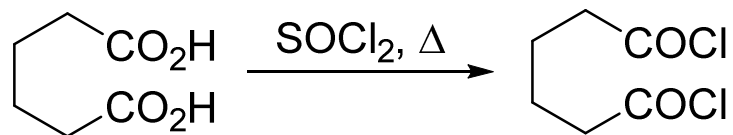
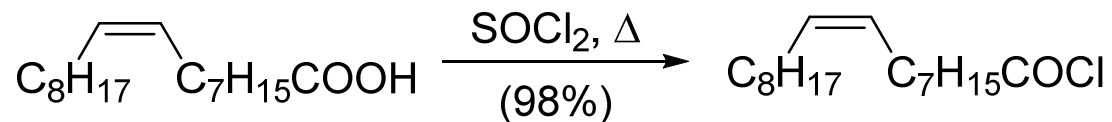
## 1. Dobijanje acil-halogenida



### 1.1. Dobijanje acil-hlorida pomoću tionil-hlorida



Reakcija se obično izvodi u inertnom rastvaraču, ili se kao rastvarač koristi višak  $\text{SOCl}_2$ . Zagrevanjem reakcione smese ubrzava se uklanjanje gasovitih nusproizvoda ( $\text{SO}_2$  i  $\text{HCl}$ ).

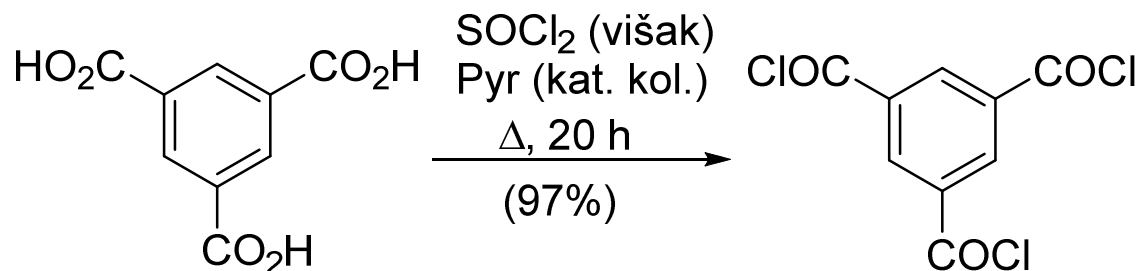
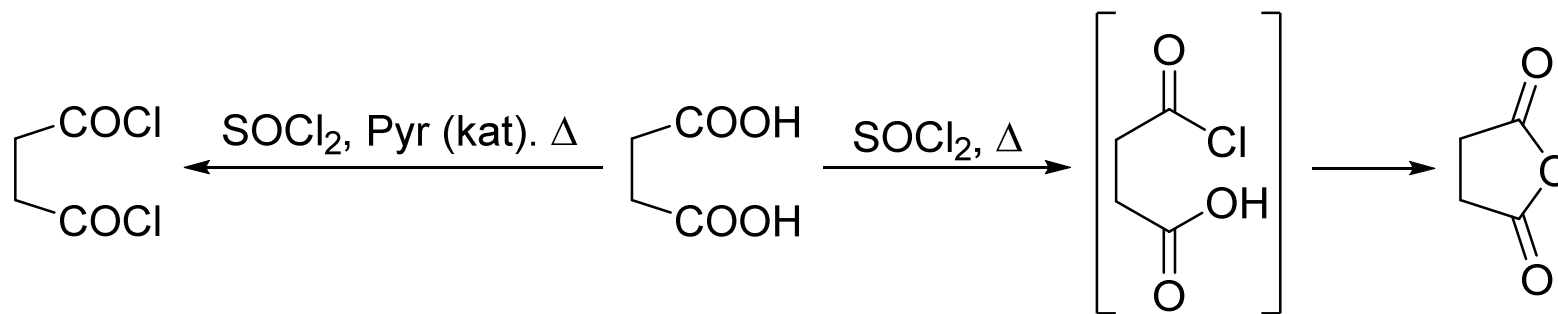


# Derivati karboksilnih kiselina

## 1. Dobijanje acil-halogenida

### 1.1. Dobijanje acil-hlorida pomoću tionil-hlorida

Glavna sporedna reakcija je formiranje anhidrida kiseline, uglavnom kao posledica niske koncentracije  $\text{Cl}^-$  jona u rastvoru. Dodatkom katalitičke količine piridina, oslobođena  $\text{HCl}$  ne napušta sistem, već gradi piridinium-hlorid, čime se efektivno povećava koncentracija  $\text{Cl}^-$  jona.

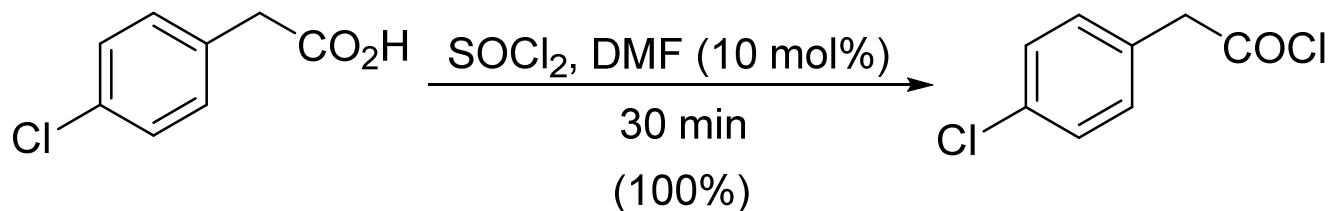
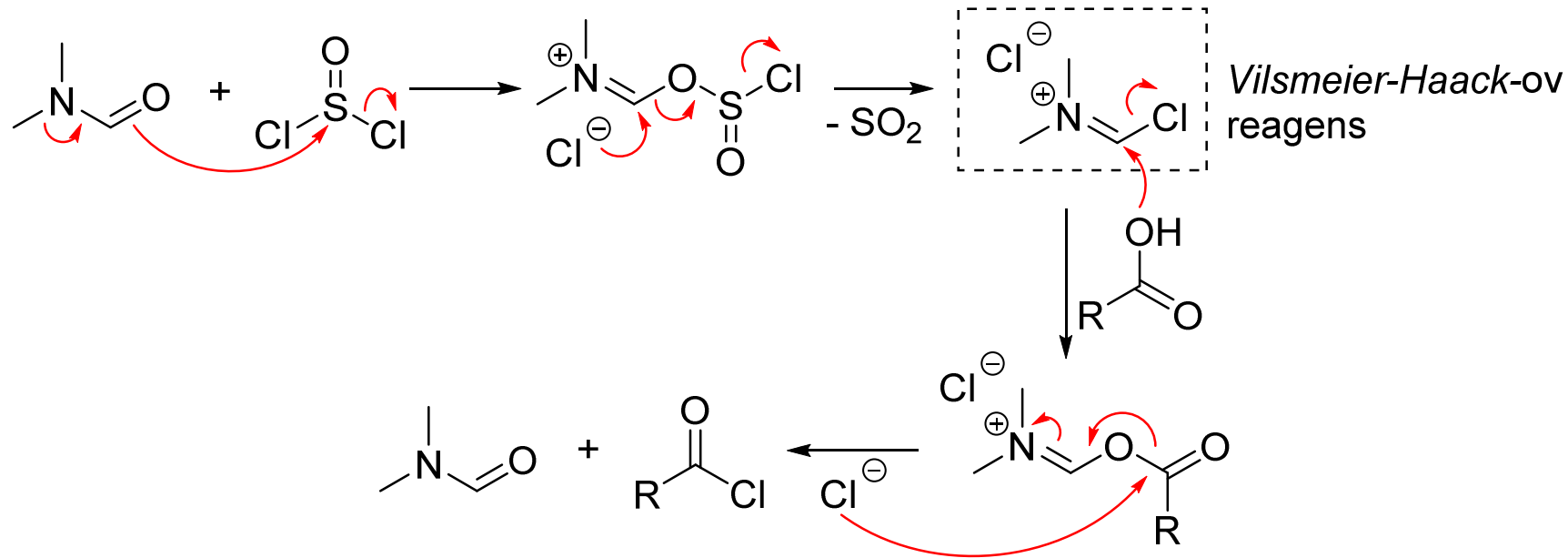


# Derivati karboksilnih kiselina

## 1. Dobijanje acil-halogenida

### 1.1. Dobijanje acil-hlorida pomoću tionil-hlorida

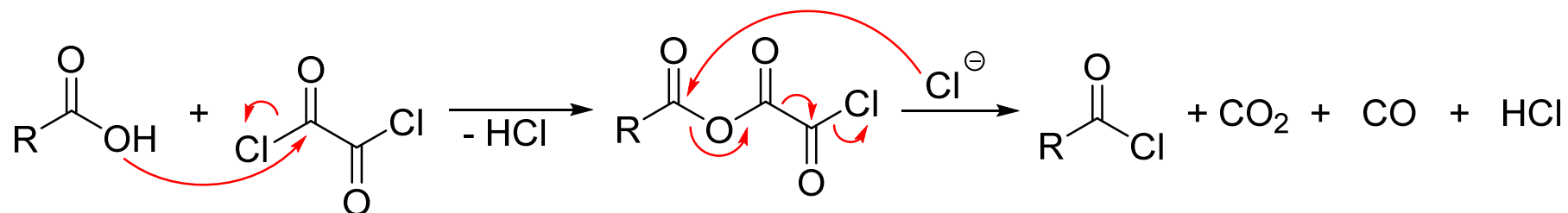
*N,N*-dimetilformamid (DMF) se danas koristi kao najčešći katalizator za ovaj tip transformacije, koji drastično ubrzava sintezu acil-hlorida:



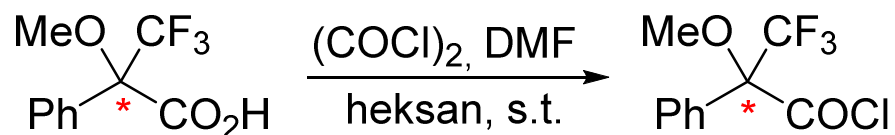
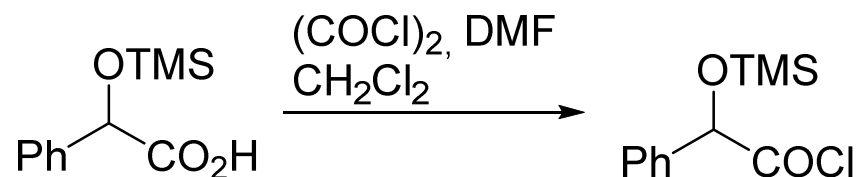
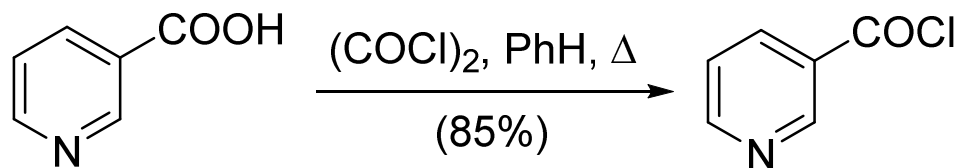
# Derivati karboksilnih kiselina

## 1. Dobijanje acil-halogenida

### 1.2. Dobijanje acil-hlorida pomoću oksalil-hlorida



*Prednosti u odnosu na SOCl<sub>2</sub>*: reaktivniji, manje kiseo (ali i dalje kiseo!) i nema neprijatnih mirisa karakterističnih za sumporna jedinjenja.

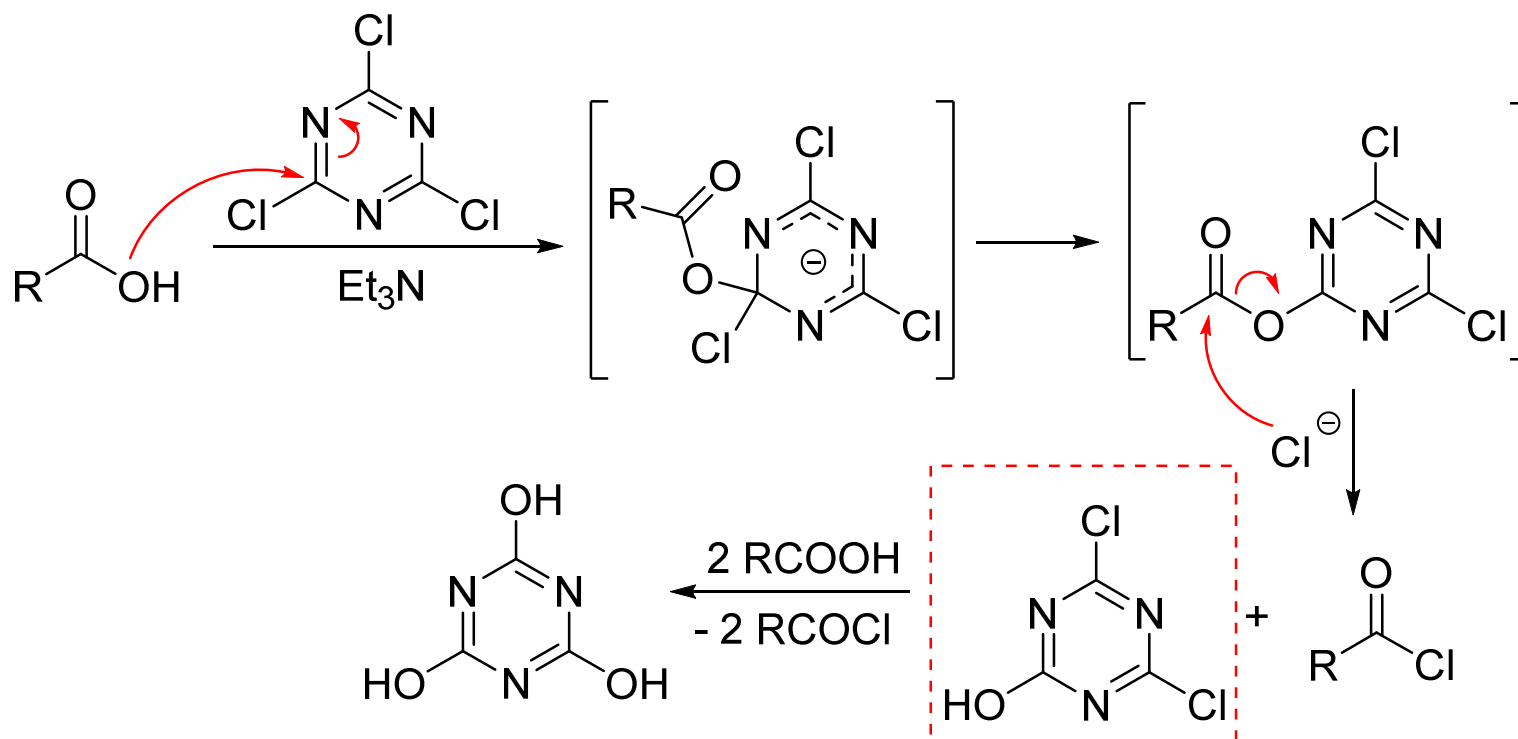


# Derivati karboksilnih kiselina

## 1. Dobijanje acil-halogenida

### 1.3. Dobijanje acil-hlorida pomoću cijanuril-hlorida (trihlorizocijanurne kiseline)

Omogućava dobijanje acil-hlorida u praktično neutralnim uslovima:

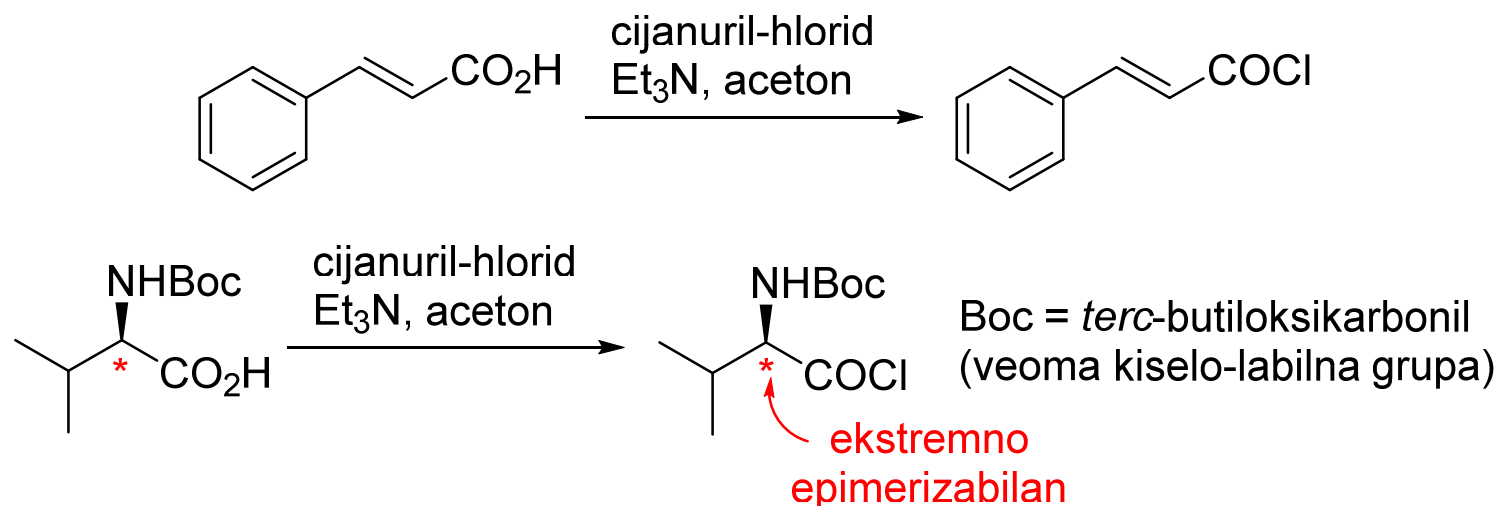


Obično se koristi 0,3-0,5 eq cijanuril-hlorida u acetonu, a sporedni proizvodi se uklanjaju filtracijom.

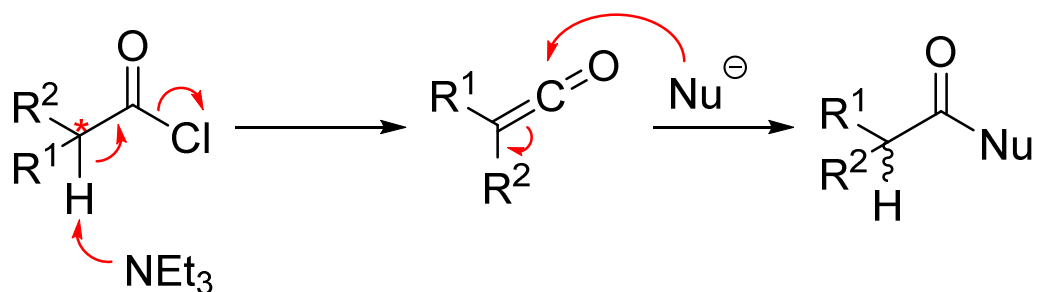
# Derivati karboksilnih kiselina

## 1. Dobijanje acil-halogenida

### 1.3. Dobijanje acil-hlorida pomoću cijanuril-hlorida (trihlorizocijanurne kiseline)



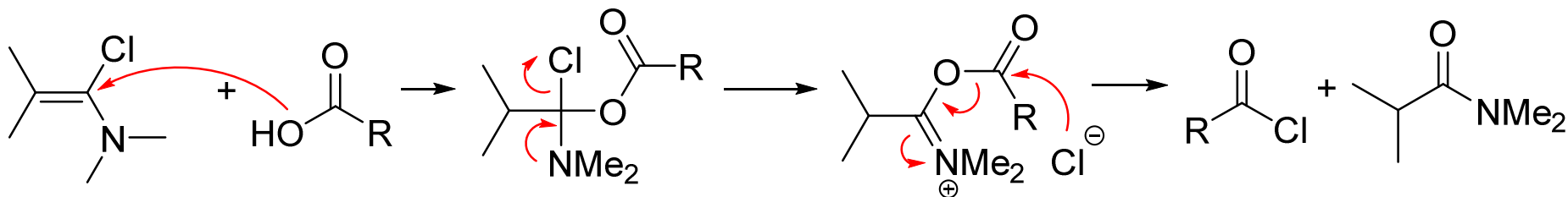
Trietilamin se koristi u stehiometrijskoj količini: svaki višak trietilamina može dovesti do formiranja ketena i gubitka stereochemijske informacije u  $\alpha$ -položaju:



# Derivati karboksilnih kiselina

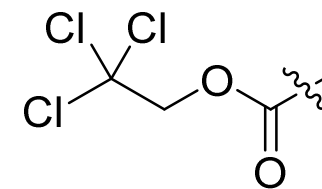
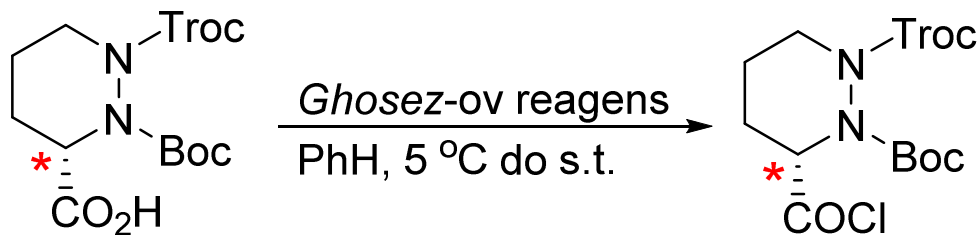
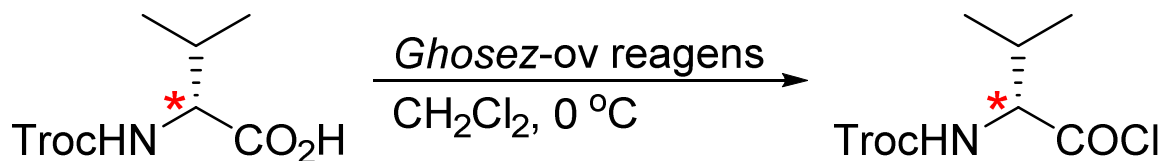
## 1. Dobijanje acil-halogenida

### 1.4. Dobijanje acil-hlorida pomoću *Ghosez*-ovog reagensa



*Ghosez*-ov  
reagens

Reagens je naročito koristan za dobijanje kompleksnih i osetljivih hlorida kiselina, pod neutralnim reakcionim uslovima:



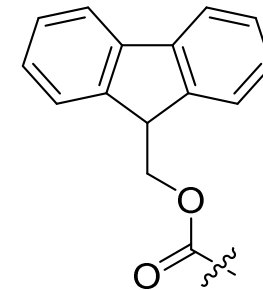
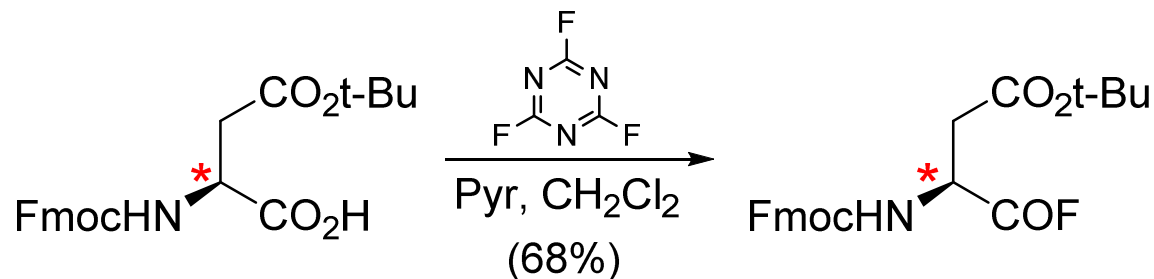
2,2,2-trihloretoksikarbonil-



# Derivati karboksilnih kiselina

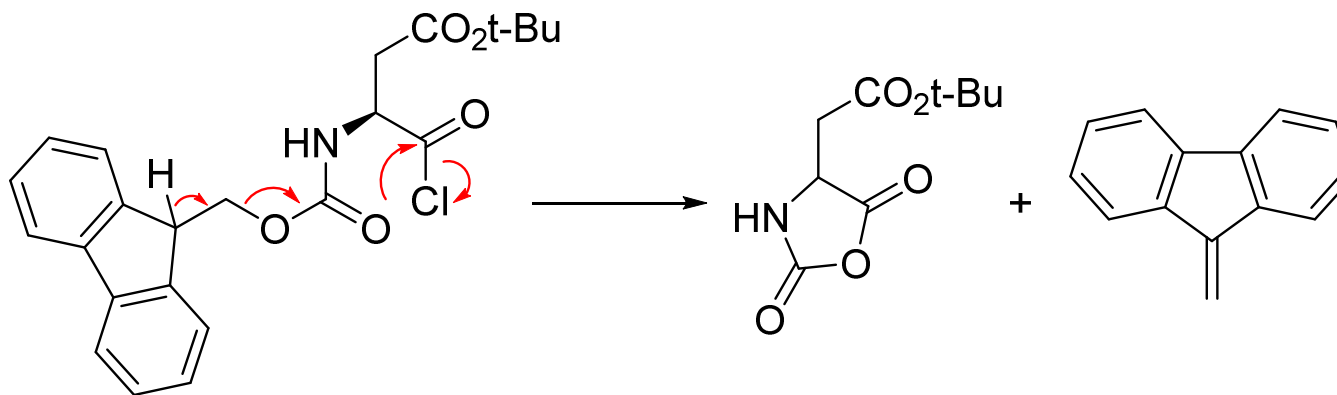
## 1. Dobijanje acil-halogenida

### 1.5. Dobijanje acil-fluorida pomoću cijanuril-fluorida



Fmoc: fluorenilmetoksikarbonil

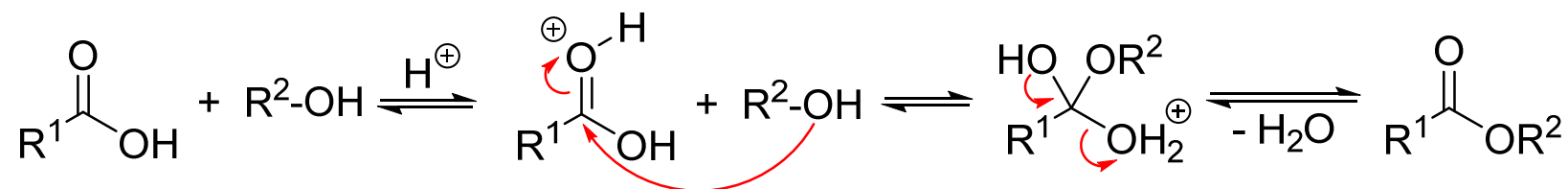
- Acil-fluoridi postaju sve korisniji prekursori u sintezi kompleksnih (peptidnih) molekula.
- Njihova reaktivnost prema kiseoničnim nukleofilima ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ) je dosta niža u odnosu na acil-hlorida, pa se mogu izolovati pod standardnim uslovima, bez značajne hidrolize.
- Reaktivnost prema azotnim nukleofilima je znatno izraženija nego kod acil-hlorida, pa se RCOF koriste u sintezama peptida.
- Acil-fluoridi su manje skloni epimerizaciji od acil-hlorida.



# Derivati karboksilnih kiselina

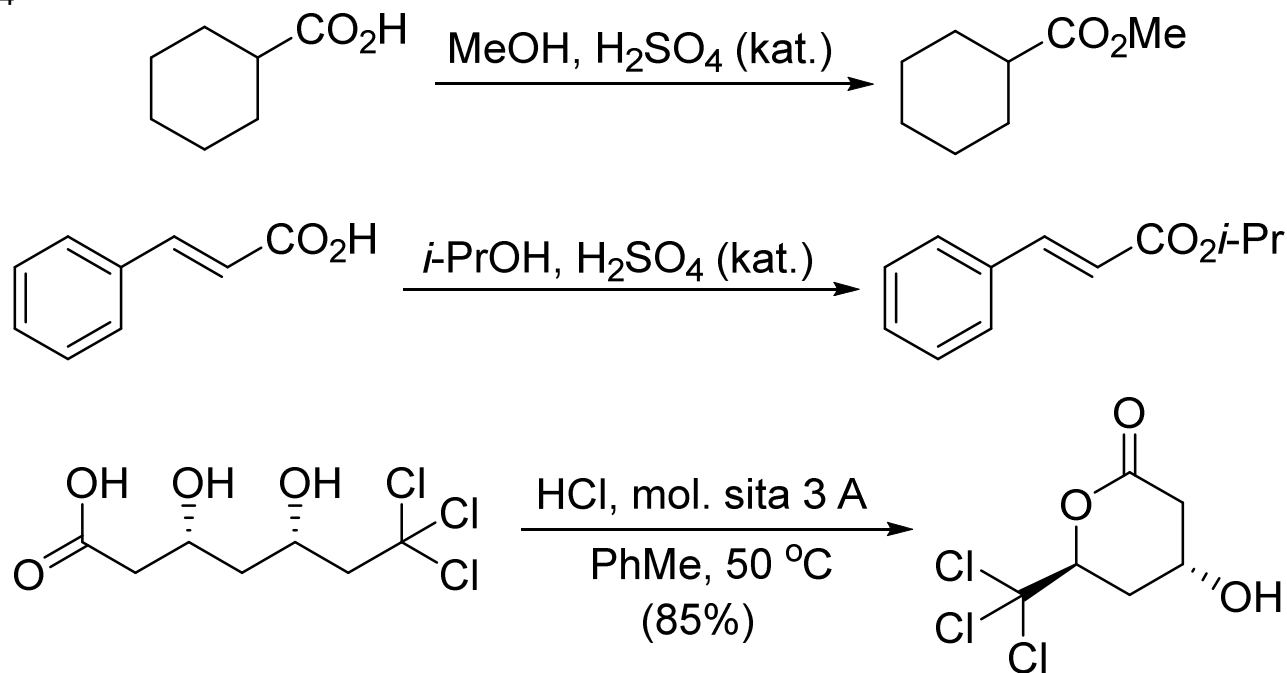
## 2. Dobijanje estara

### 2.1. Dobijanje estara *Fischer*-ovom esterifikacijom



*Bronsted*-ove kiseline: HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, AcOH, *p*TsOH, CSA...

Pomeranje ravnoteže uklanjanjem vode: azeotropna destilacija (DS nastavak), molekulska sita, MgSO<sub>4</sub>...

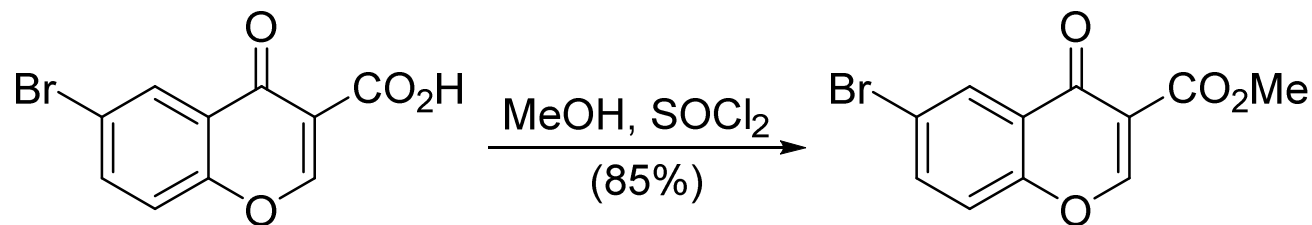
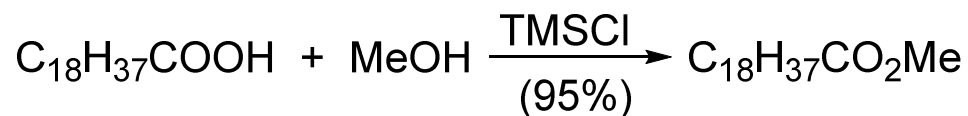
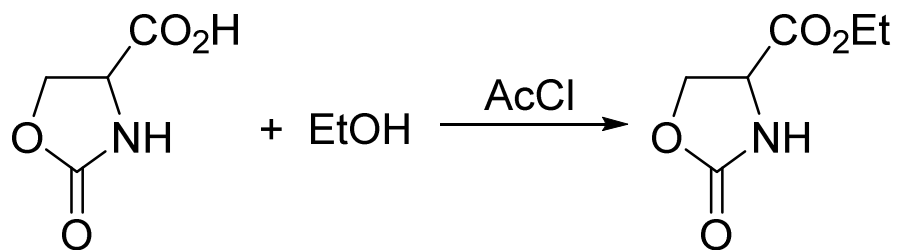


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.1. Dobijanje estara *Fischer*-ovom esterifikacijom

Generisanje anhidrovanog HCl *in situ*:

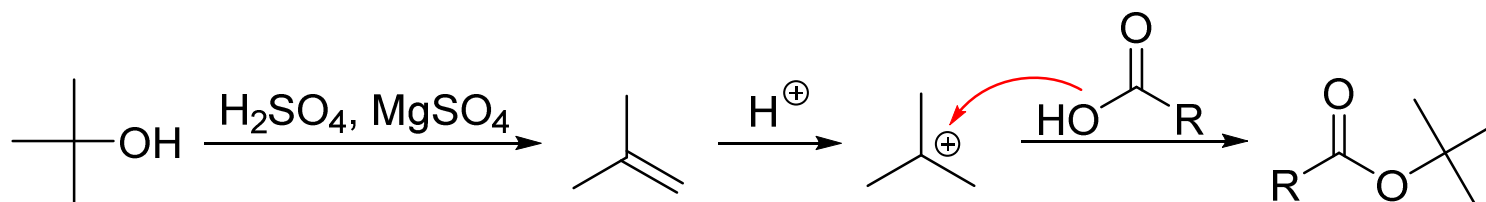


# Derivati karboksilnih kiselina

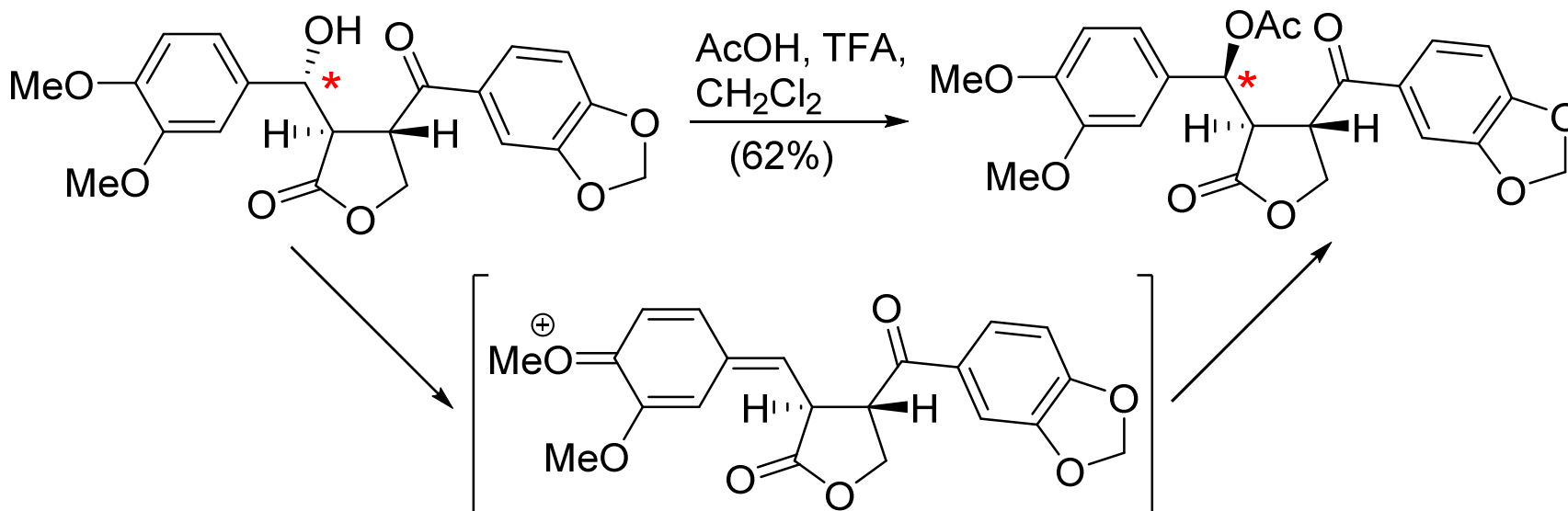
## 2. Dobijanje estara

### 2.1. Dobijanje estara *Fischer*-ovom esterifikacijom

*tert*-Butil estri se mogu dobiti kiselo-katalizovanom reakcijom *t*-BuOH sa karboksilnom kiselinom u prisustvu  $\text{MgSO}_4$ , a reakcija obuhvata generisanje izobutilena:



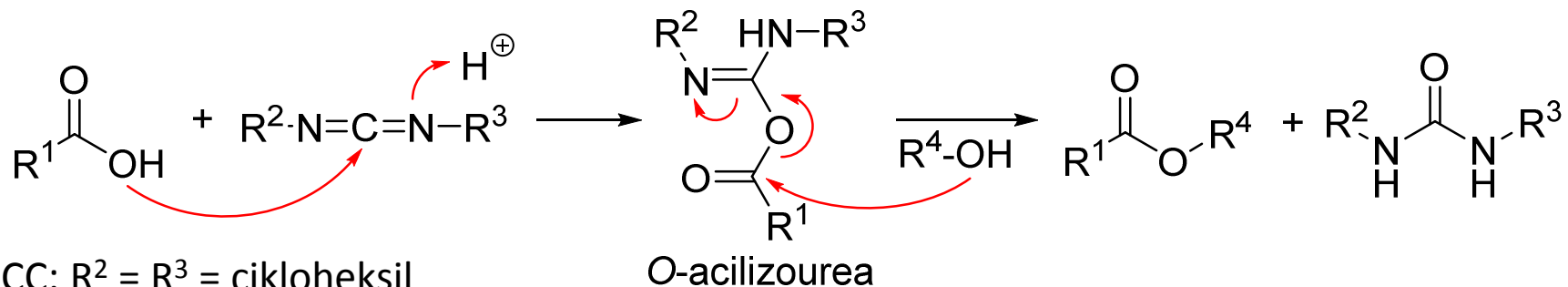
Veoma kiseli uslovi ograničavaju primenu ove reakcije, jer može doći do neželjenih kiselo-katalizovanih transformacija:



# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.2. Dobijanje estara aktivacijom kiselina pomoću karbodiimida

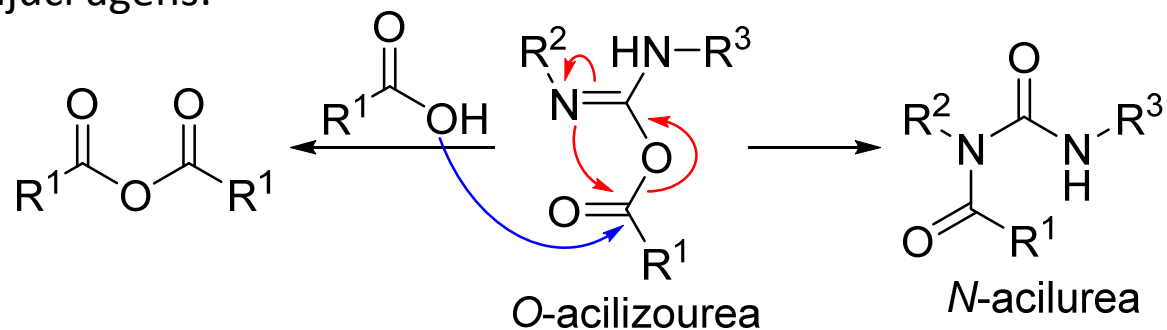


DCC:  $\text{R}^2 = \text{R}^3 =$  cikloheksil

DIC:  $\text{R}^2 = \text{R}^3 =$  izopropil

EDC  $\text{R}^2 =$  etil,  $\text{R}^3 =$  3-dimetilaminopropil

U slučaju sterno zaštićenih i slabo reaktivnih alkohola, *O*-acylurea se brže premešta u *N*-acylureu, nego što ona reaguje sa alkoholom; za razliku od ovog, hemijski inertnog proizvoda, *O*-acylurea može reagovati i sa viškom kiseline, gradeći simetrični anhidrid, koji je i sam produktivan acilujući agens:

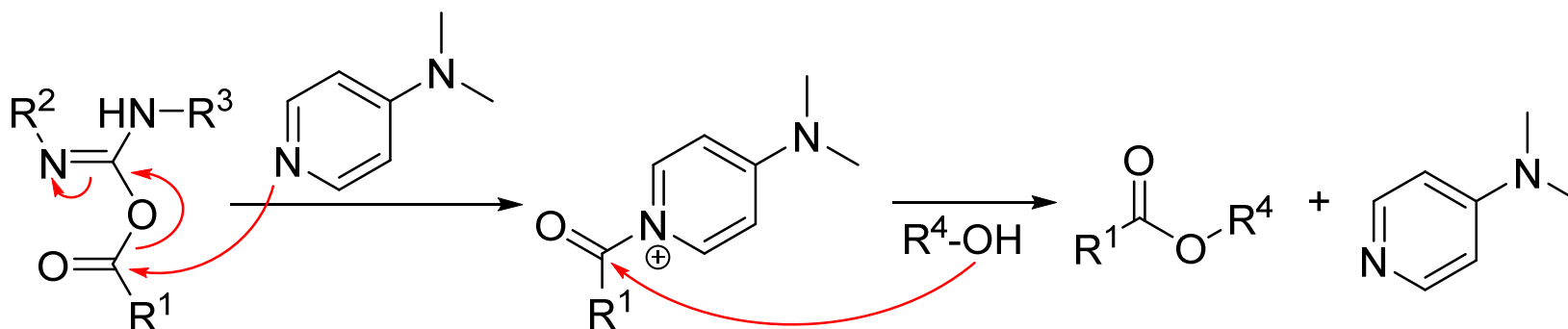


# Derivati karboksilnih kiselina

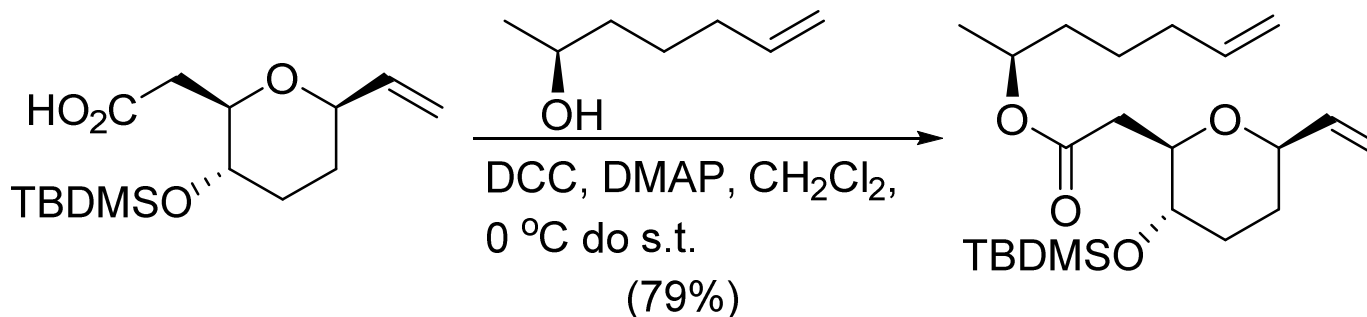
## 2. Dobijanje estara

### 2.2. Dobijanje estara aktivacijom kiselina pomoću karbodiimida

Dodatkom katalitičke količine 4-dimetilaminopiridina (DMAP), ubrzava se konverzija *O*-acilizouree u *N*-acilpiridinijumski intermedijer, koji je veoma dobar acilujući reagens (*Steglich*-ova varijanta):



Reakcija se odigrava pod neutralnim reakcionim uslovima, što je čini primenljivom u sintezi kompleksnih organskih molekula:

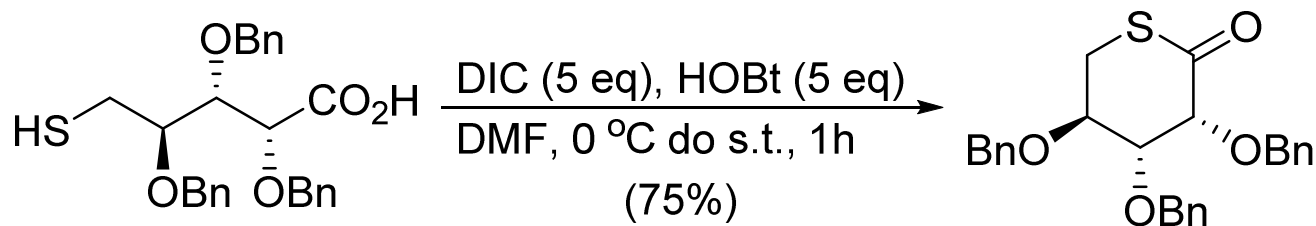
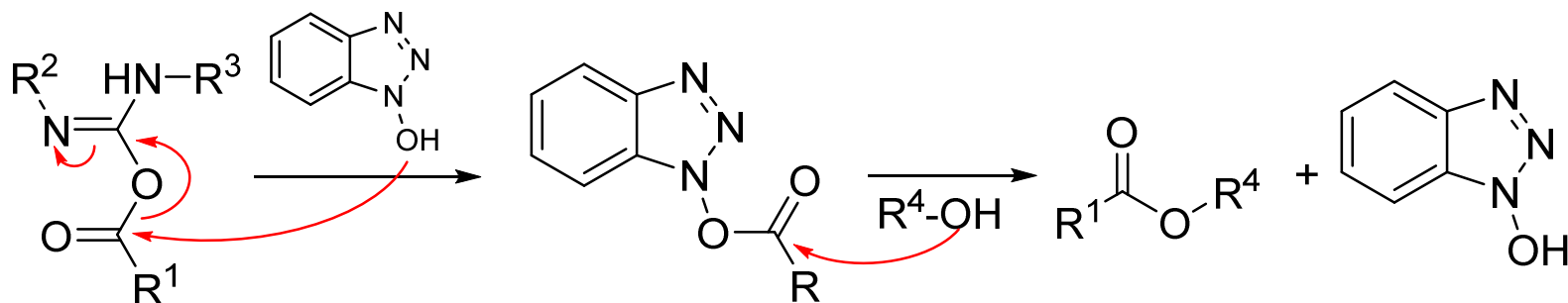
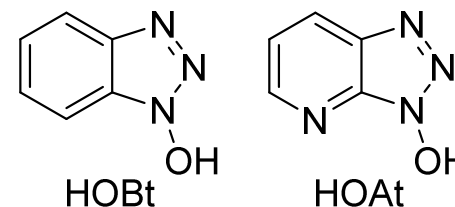


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.2. Dobijanje estara aktivacijom kiselina pomoću karbodiimida

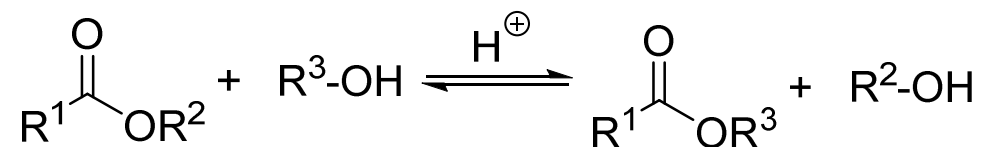
Umesto DMAP-a, često se koriste i 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) i 1-hidroksi-7-azabenzotriazol (HOAt), koji su se pokazali kao veoma efikasni supresori formiranja *N*-aciluree.



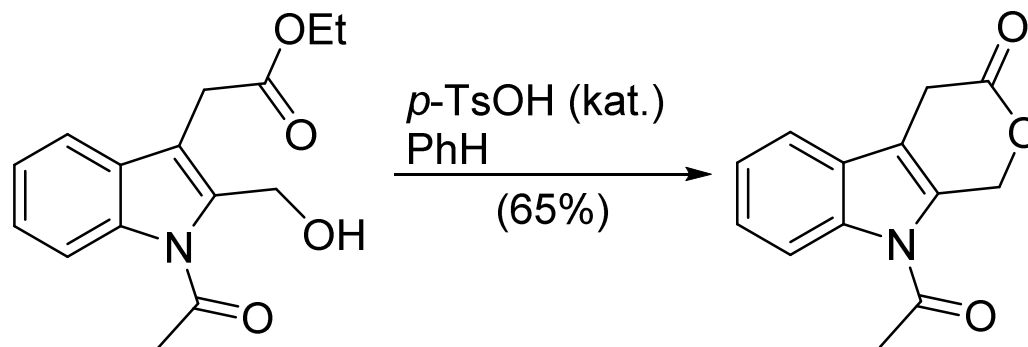
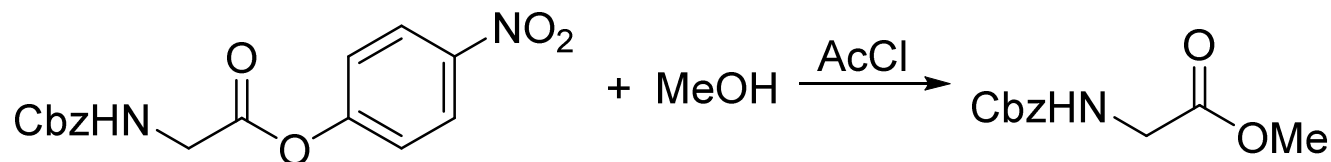
# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.3. Dobijanje estara transesterifikacijom



Kao katalizatori najčešće se koriste iste *Bronsted*-ove kiseline koje se koriste u sintezi estara iz alkohola i kiselina. Veliki višak jedne komponente (najčešće alkohola) pomera ravnotežu u smislu građenja drugog estara.



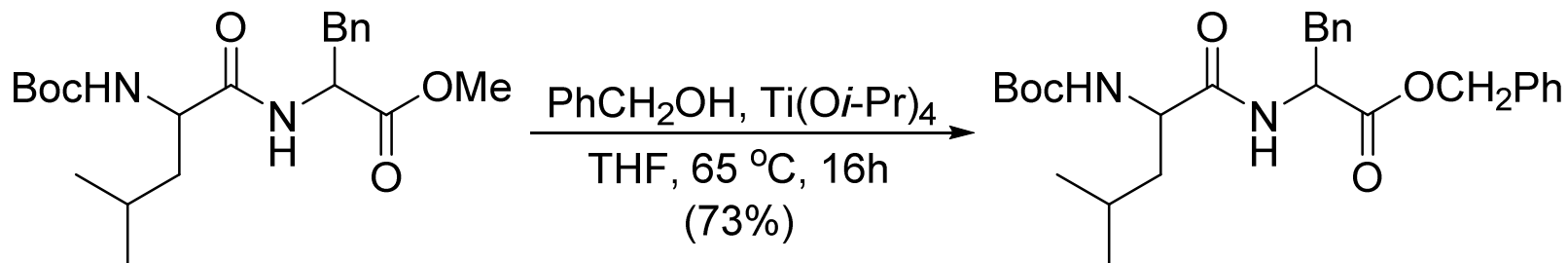
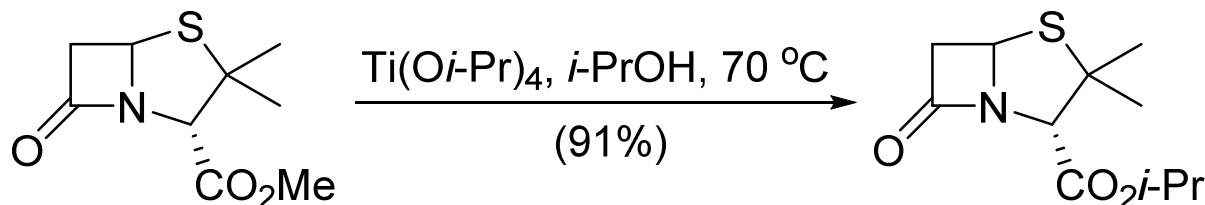


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.3. Dobijanje estara transesterifikacijom

Umesto *Bronsted*-ovih kiselina, mogu se koristiti i *Lewis*-ove kiseline, od kojih je titan-tetraizopropoksid jedna od najkorišćenijih. Blagi reakcioni uslovi omogućavaju izvođenje reakcije i na kompleksnim supstratima.

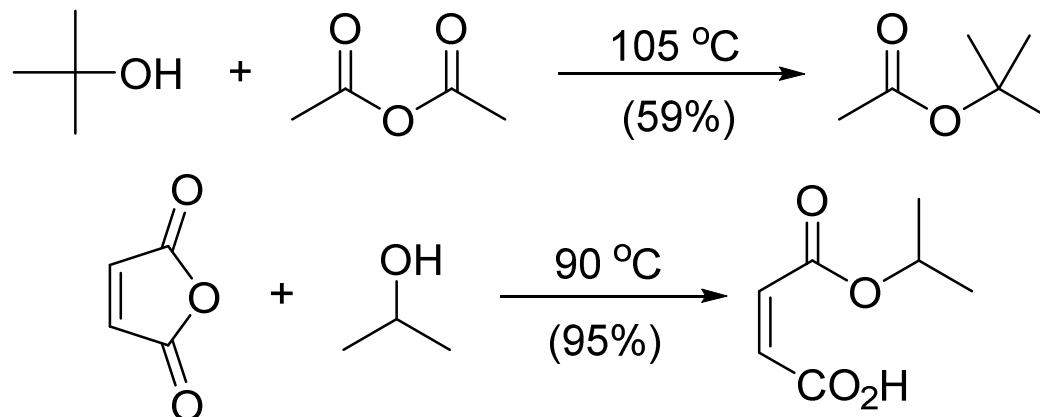


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

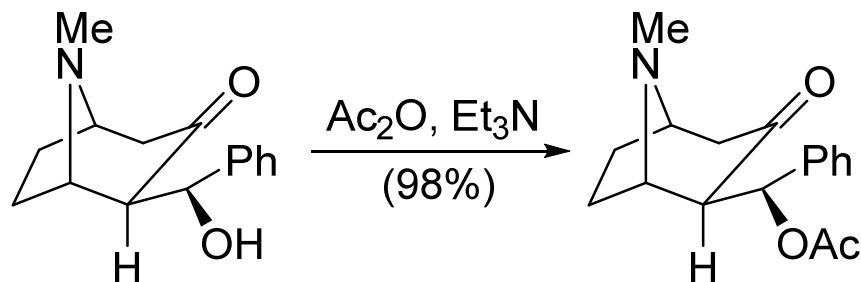
### 2.4. Dobijanje estara iz anhidrida kiselina

Anhidridi kiselina reaguju sa alkoholima i pod neutralni reakcionim uslovima, u odsustvu katalizatora.



Međutim, znatno češće se reakcija izvodi uz katalizu bazama ili kiselinama.

- **Bazna kataliza**

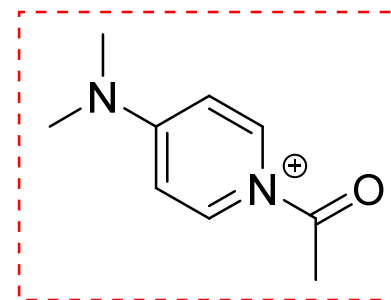
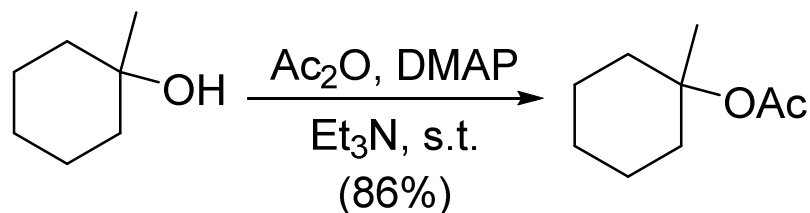


# Derivati karboksilnih kiselina

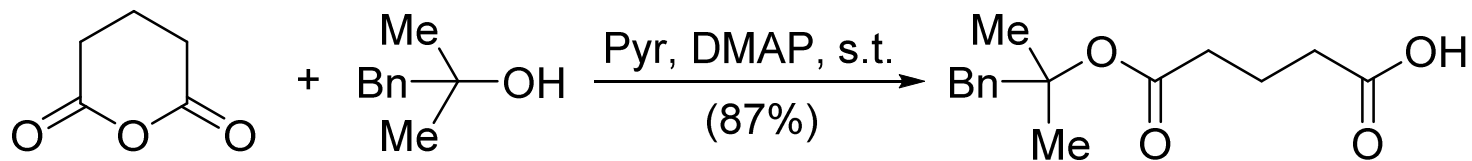
## 2. Dobijanje estara

### 2.4. Dobijanje estara iz anhidrida kiselina

Dodatkom DMAP-a reakcija se obično drastično ubrzava, a mogu se acilovati čak i tercijarni alkoholi:



*glavna acilujuca vrsta*

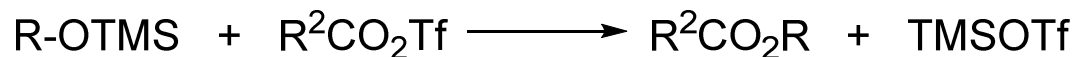
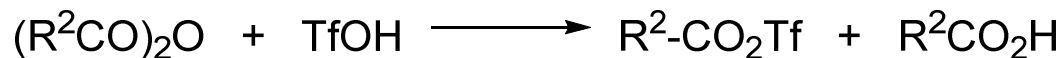
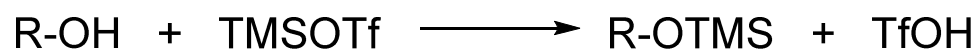
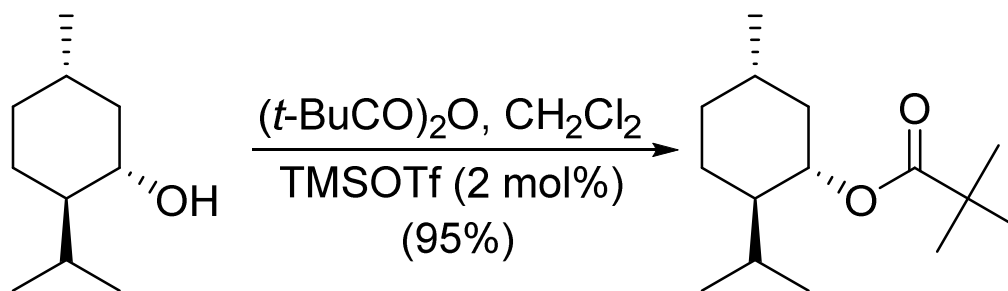


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.4. Dobijanje estara iz anhidrida kiselina

- **Kisela kataliza:** trimetilsilil-trifluormetansulfonat (TMSOTf)



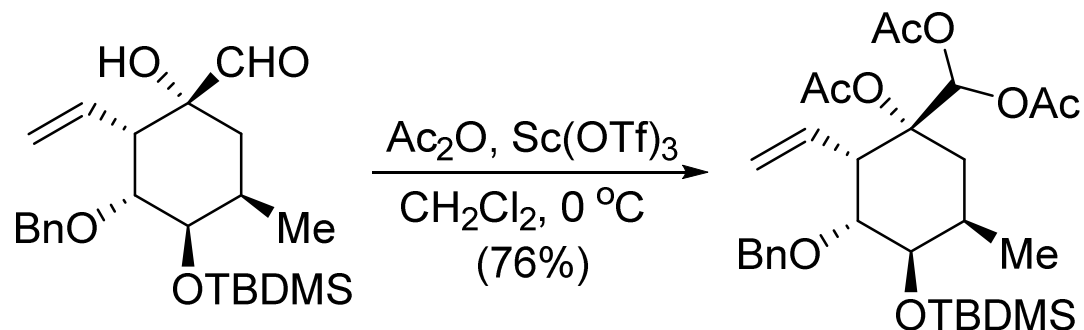
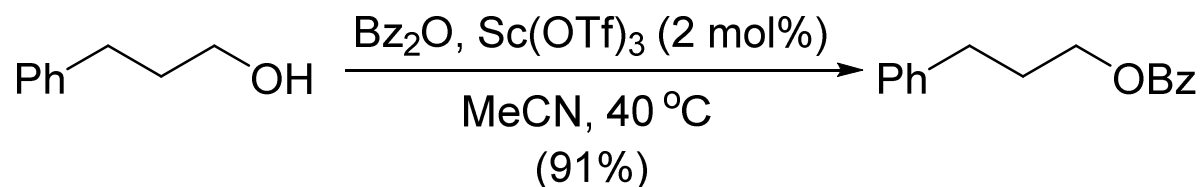
# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.4. Dobijanje estara iz anhidrida kiselina

- **Kisela kataliza:** skandijum-triflat

Pored TMSOTf,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  je jedan od najboljih katalizatora za ovaj tip reakcije.



Glavni nedostatak upotreba anhidrida kao acilujućih reagenasa je taj što se efikasno može iskoristiti samo jedna acil-grupa, dok se kao nusproizvod dobija ekvivalentna količina slobodne karboksilne kiseline. Ovaj metod uglavnom se koristi za acilovanje alkohola komercijalno dostupnim i jeftinim anhidridima kiselina ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Bz}_2\text{O}$ ,  $\text{Piv}_2\text{O}$ ...).

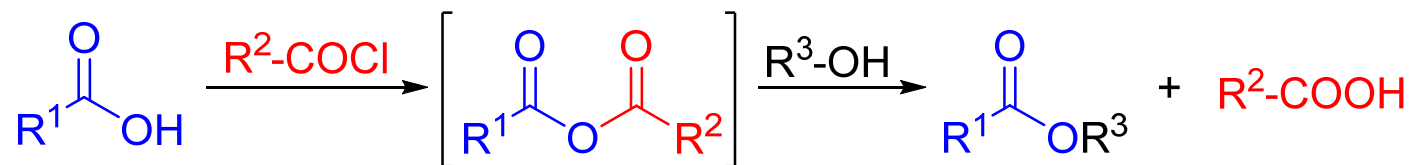
# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

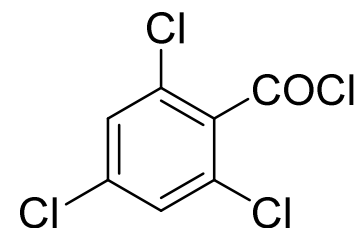
### 2.4. Dobijanje estara iz anhidrida kiselina

- **Mešoviti anhidridi**

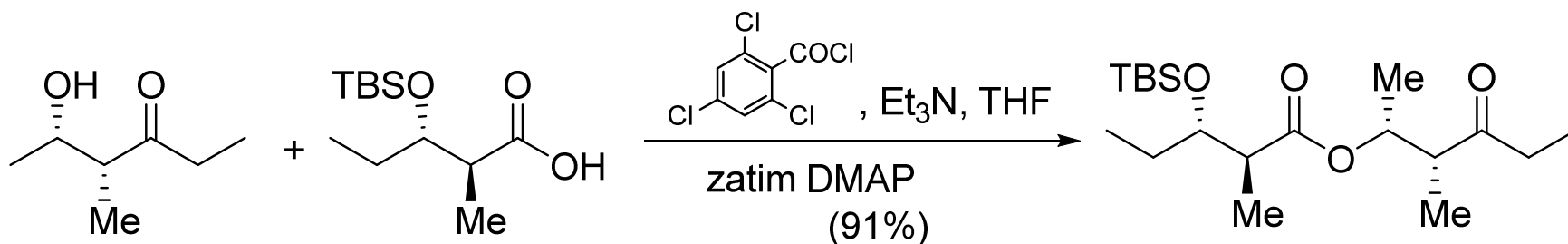
Jedan od načina za efikasnu esterifikaciju neaktiviranih karboksilnih kiselina jeste preko *in situ* napravljenih mešovitih anhidrida.



Acil-hlorid koji se koristi za pravljenje mešovitog anhidrida mora biti sterno zaštićen i snižene elektrofilitnosti, kako bi dobijeni mešoviti anhidrid bio napadnut alkoholom sa druge, sterno dostupnije i elektrofilijske strane.



Yamaguchi-jev reagens

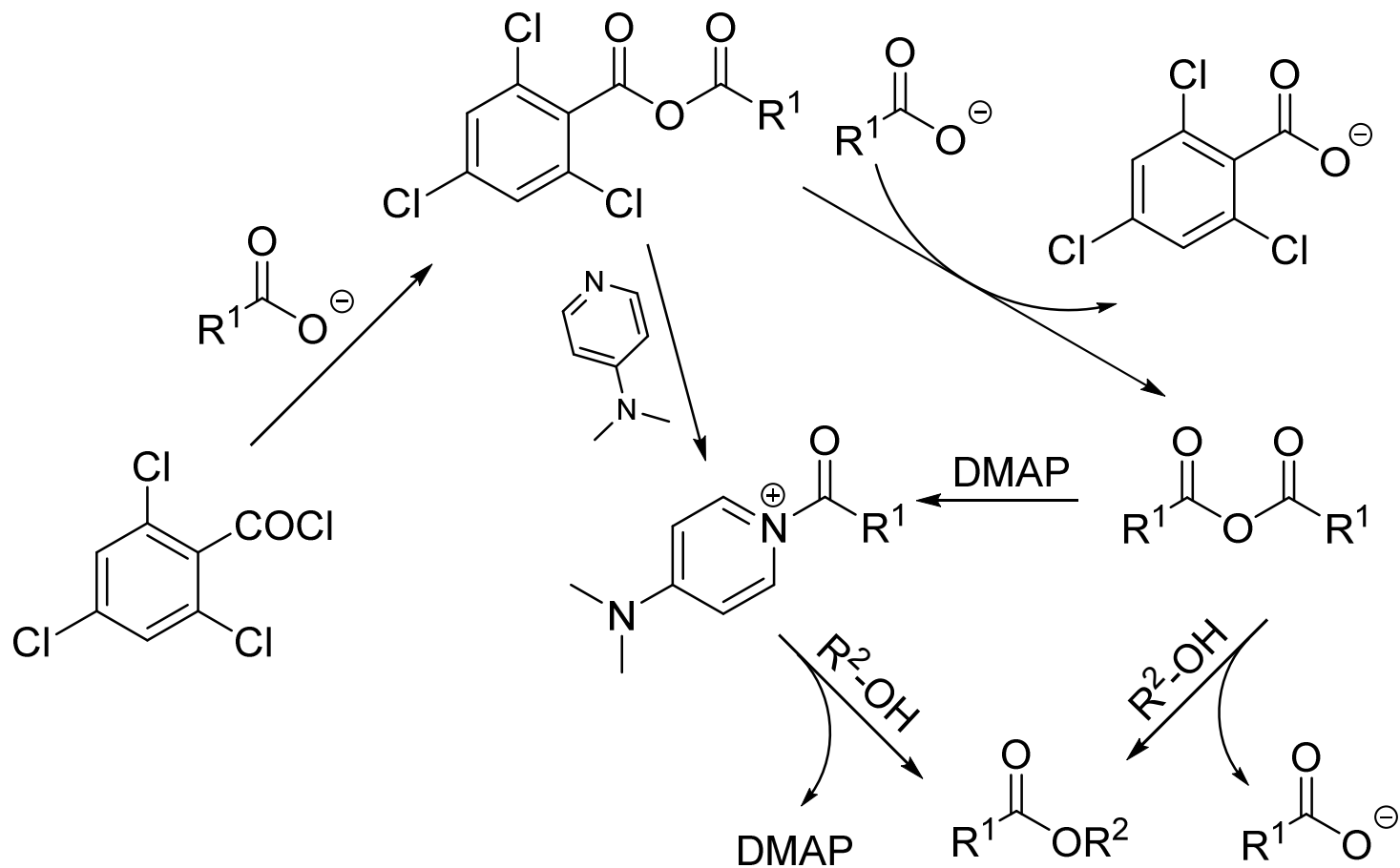


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.4. Dobijanje estara iz anhidrida kiselina

- **Mešoviti anhidridi**

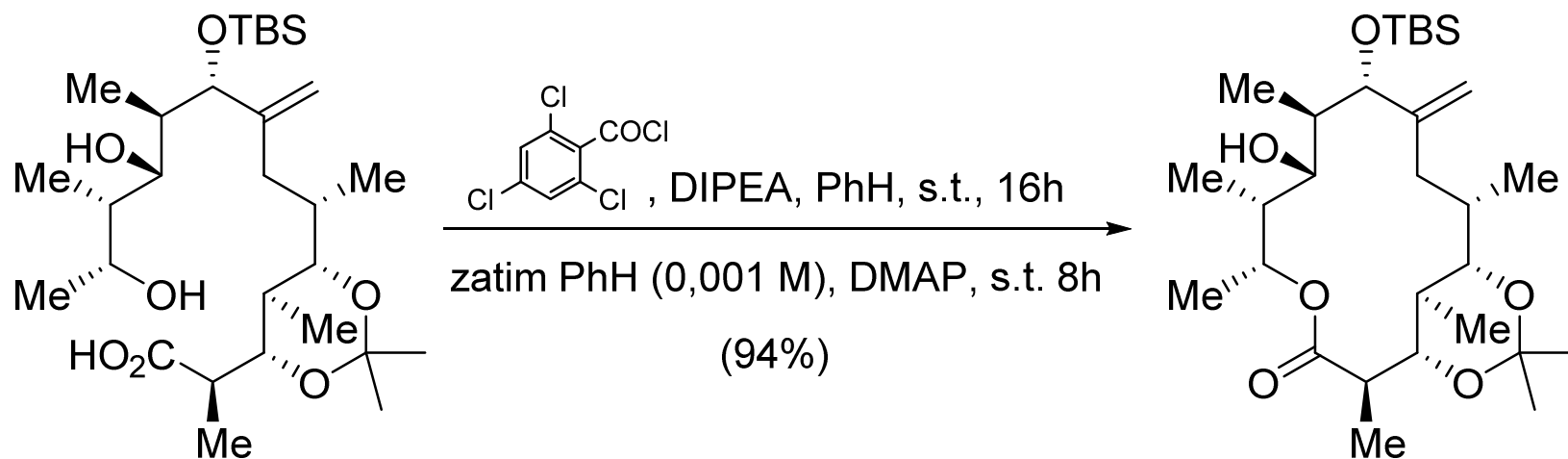


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.4. Dobijanje estara iz anhidrida kiselina

- Mešoviti anhidridi - makrolaktonizacije



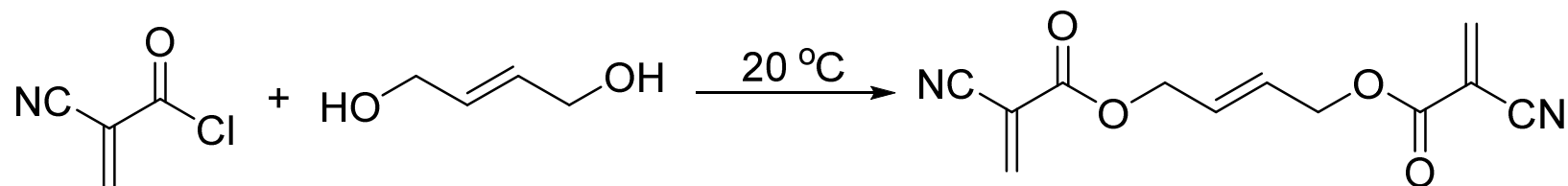


# Derivati karboksilnih kiselina

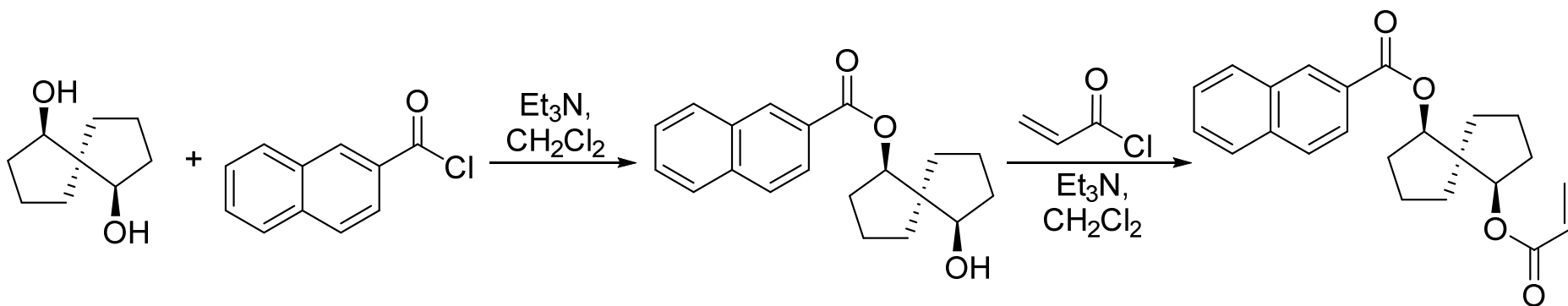
## 2. Dobijanje estara

### 2.5. Dobijanje estara iz acil-halogenida

Acil-halogenidi su veoma reaktivni i moćni acilujući agensi, pri čemu se acil-hloridi najčešće upotrebljavaju, dok se acil-fluoridi danas sve intenzivnije koriste.



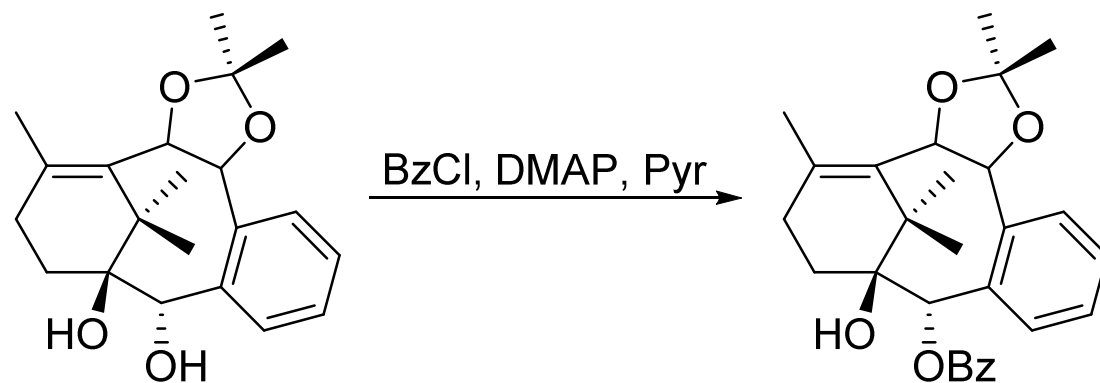
Acilovanje pomoću acil-hlorida ne zahteva upotrebu katalizatora i baza, ali se reakcije uglavnom izvode u prisustvu baze (tercijarnih amina) ili upotrebom alkoksida umesto alkohola, kako bi se neutralisao oslobođenih HCl.



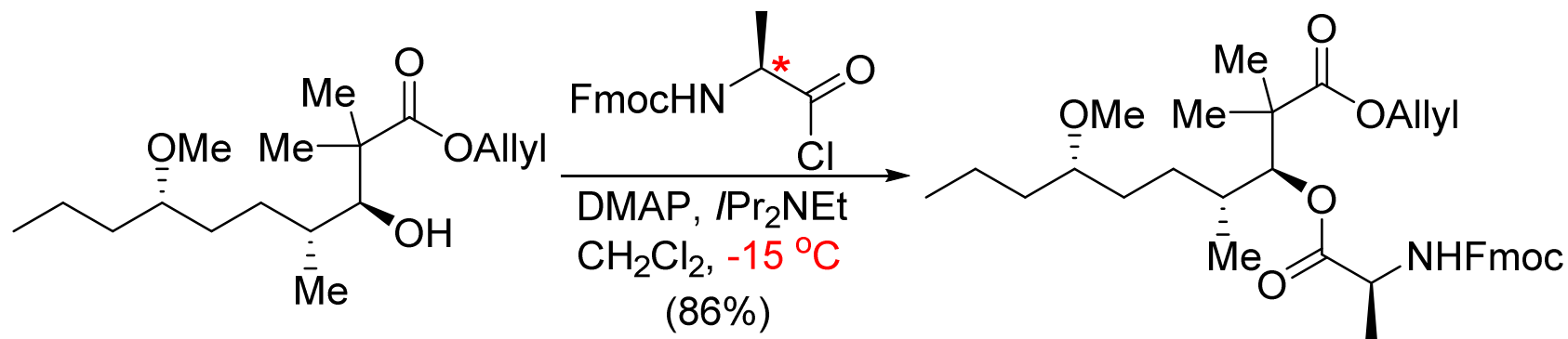
# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.5. Dobijanje estara iz acil-halogenida



Hloridi kiselina sa stereocentrom u  $\alpha$ -položaju (koji imaju  $\alpha$ -H-atom) skloni su epimerizaciji preko formiranja ketena, pa se ovakvi acilujući reagensi ređe koriste, moraju se pripremati neposredno pred upotrebu, vodeći računa o reakciji temperaturi i reakcionom vremenu:

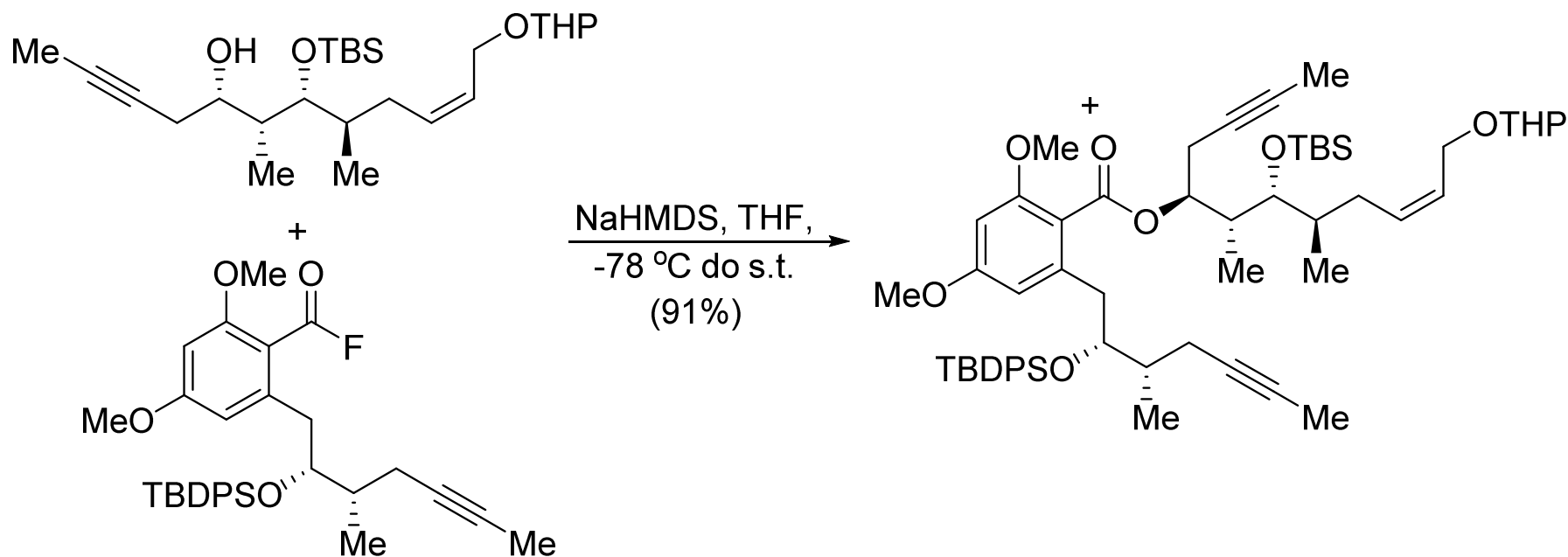


# Derivati karboksilnih kiselina

## 2. Dobijanje estara

### 2.5. Dobijanje estara iz acil-halogenida

Acil-fluoridi su stabilniji acilujućim agensima, kod kojih je opasnost od racemizacije u  $\alpha$ -položaju dosta manje izražena. Zahvaljujući pronalasku načina za sintezu acil-fluorida pod gotovo neutralnim uslovima, njihovo kupovanje sa alkoholima sve je zastupljeniji način za dobijanje kompleksnih estara:

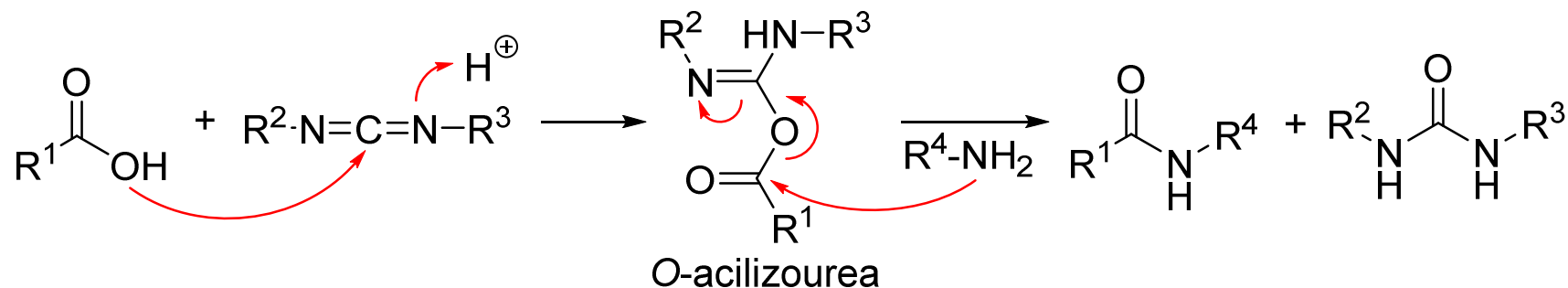


# Derivati karboksilnih kiselina

## 3. Dobijanje amida

### 3.1. Dobijanje amida aktivacijom karboksilnih kiselina pomoću karbodiimida

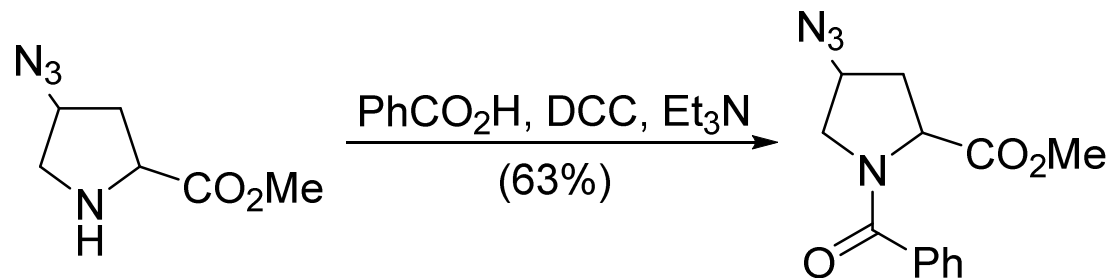
Direktna sinteza amida reakcijom karboksilne kiseline sa aminom zahteva žestoke reakcione uslove i nema značajnu primenu u sintezi kompleksnih organskih molekula.



DCC:  $R^2 = R^3 =$  cikloheksil

DIC:  $R^2 = R^3 =$  izopropil

EDC  $R^2 =$  etil,  $R^3 =$  3-dimetilaminopropil

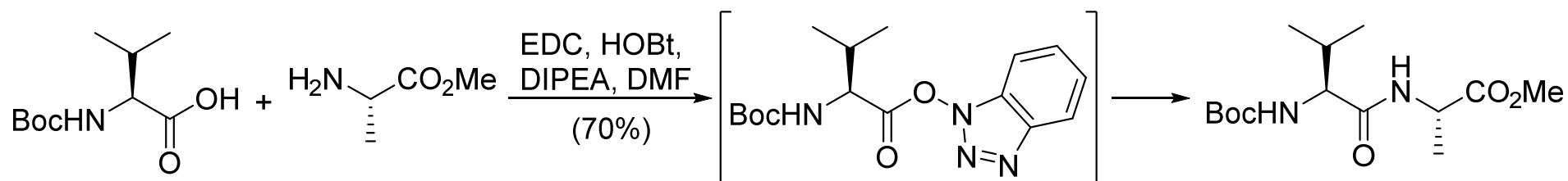


# Derivati karboksilnih kiselina

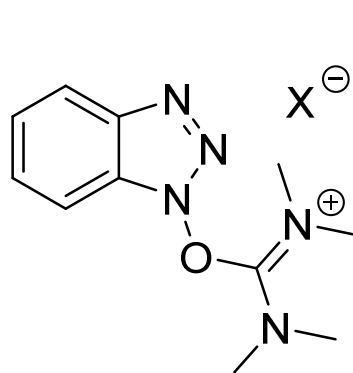
## 3. Dobijanje amida

### 3.1. Dobijanje amida aktivacijom karboksilnih kiselina pomoću karbodiimida

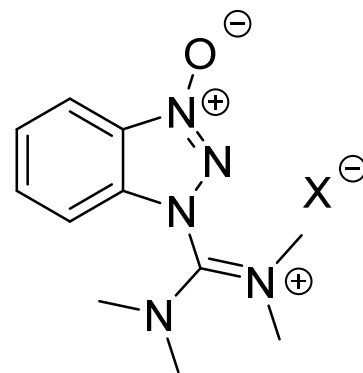
Kao i kod esterifikacije, moguće su sporedne reakcije (formiranje *N*-aciluree i racemizacija  $\alpha$ -položaja), pa se često dodaju aditivi (1-hidroksibenzotriazol, HOBt; 1-hidroksi-7-azabenzotriazol, HOAt).



Komercijalno je dostupan i veliki broj stabilnih aminijum/uronijum-soli, koje predstavljaju preaktivirani HOBt (HOAt) i dodatno suprimiraju sporedne reakcije, pre svega građenje guanidinijski proizvoda.



aminijum-so



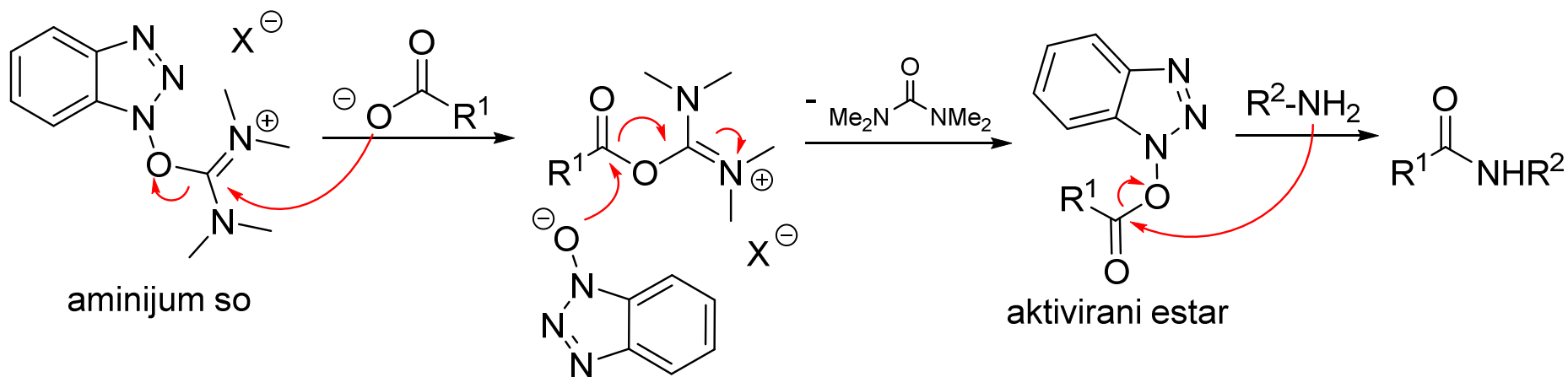
uronijum-so

X = PF<sub>6</sub>, BF<sub>4</sub>...

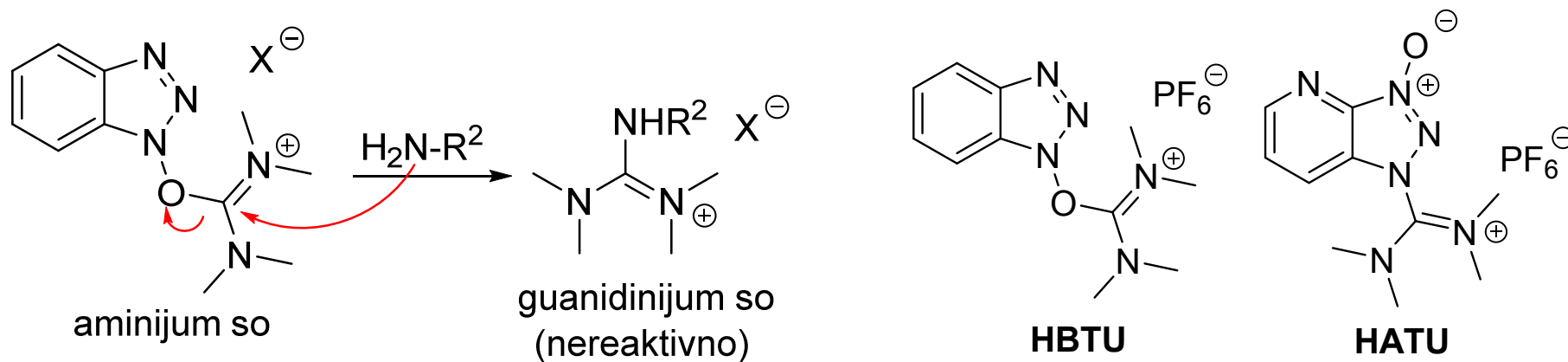
# Derivati karboksilnih kiselina

## 3. Dobijanje amida

### 3.1. Dobijanje amida aktivacijom karboksilnih kiselina pomoću karbodiimida



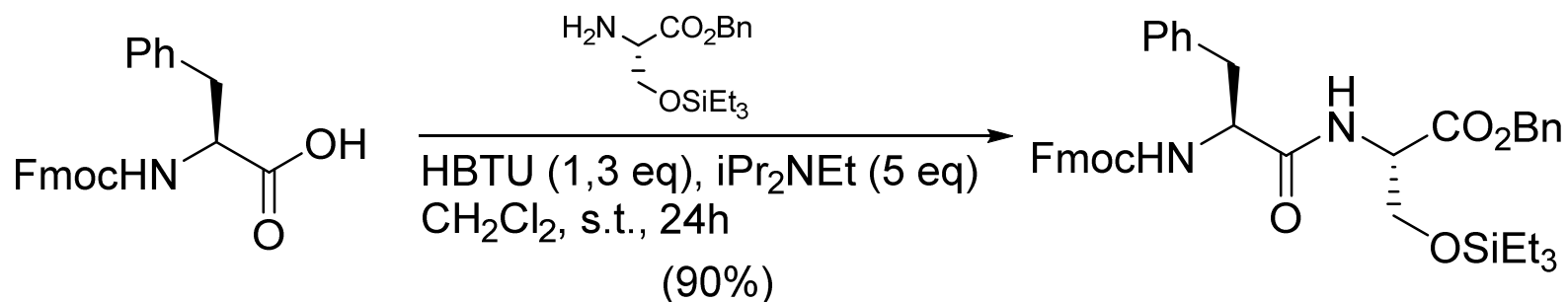
Eksperimentalno se reakcija izvodi tako što se odgovarajuća aminijum-so doda u rastvor karboksilata, a tek potom se doda aminska komponenta, čime se postiže preaktivacija karboksilne kiseline i sprečava formiranje guanidinium-soli:



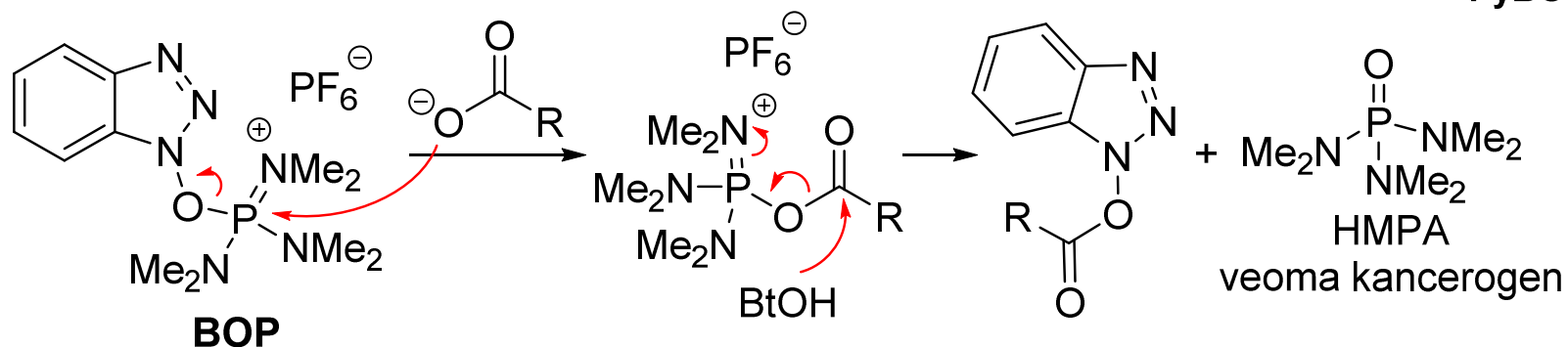
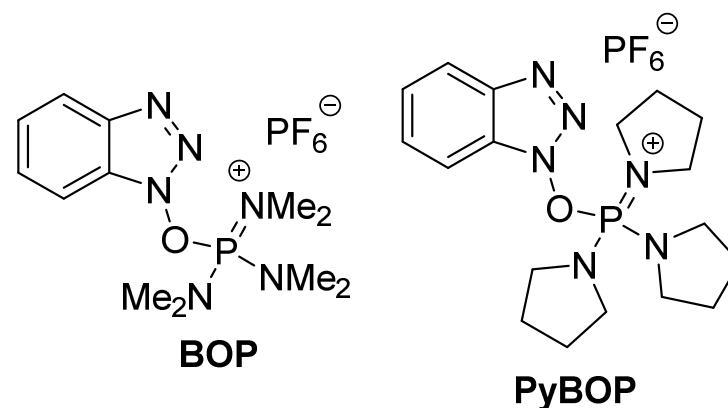
# Derivati karboksilnih kiselina

## 3. Dobijanje amida

### 3.1. Dobijanje amida aktivacijom karboksilnih kiselina pomoću karbodiimida



Druga klasa veoma efikasnih aktivatora, kod kojih ne dolazi do nastanka guanidinium soli u reakciji sa aminom, su fosfonijum soli:

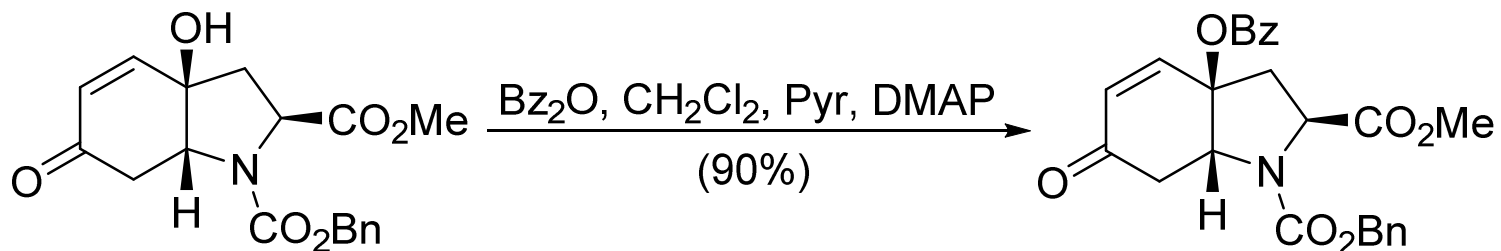
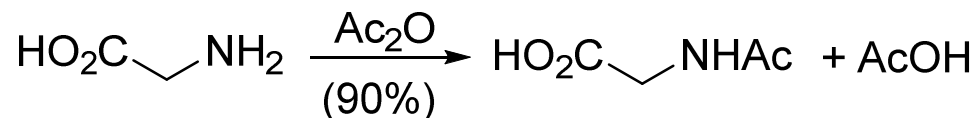


# Derivati karboksilnih kiselina

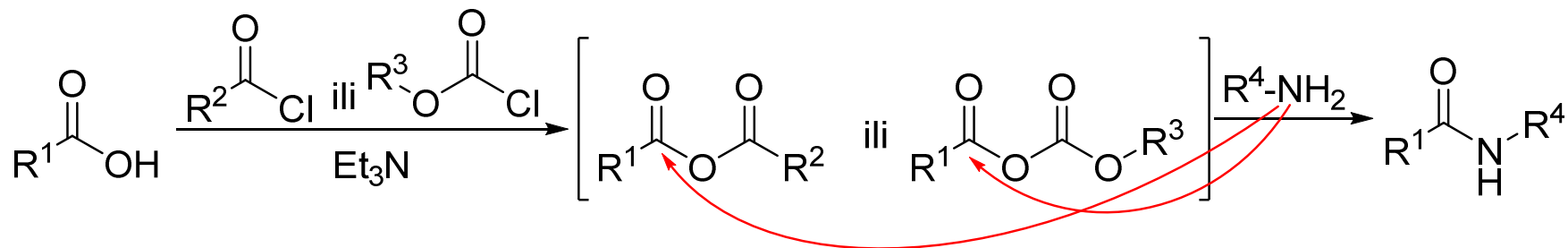
## 3. Dobijanje amida

### 3.2. Dobijanje amida iz anhidrida karboksilnih kiselina

Dobijanje amida reakcijom amina sa anhidridima karboksilnih kiselina uglavnom je ograničena na jednostavne, tj. jeftine i komercijalno dostupne anhidride kiselina ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Bz}_2\text{O}$ , itd.), s obzirom na to da se samo jedna polovina anhidrida može iskoristiti:



Konverzija karboksilnih kiselina u mešovite anhidride ili hlorformijate i njihova reakcija (bez izolovanja ili prethodnog prečišćavanja) sa aminima daleko je korisnija varijanta.



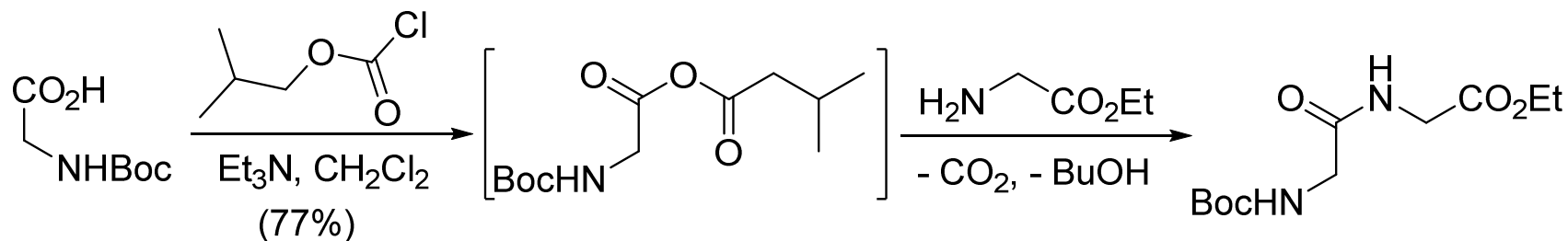
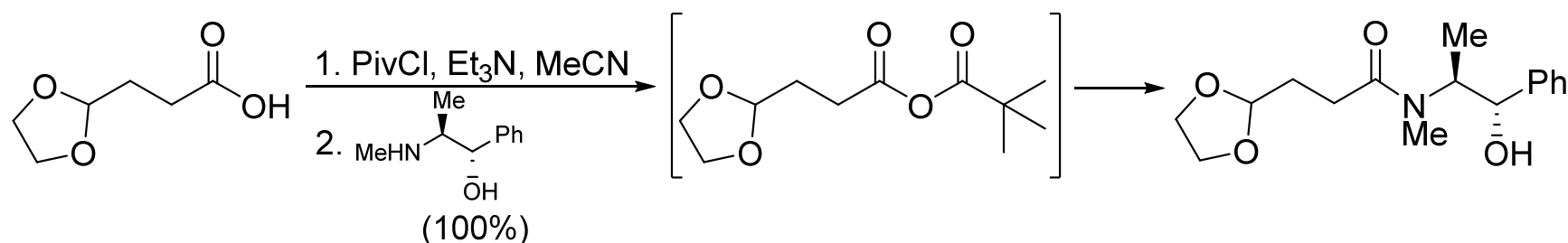


# Derivati karboksilnih kiselin

## 3. Dobijanje amida

### 3.2. Dobijanje amida iz anhidrida karboksilnih kiselin

Za dobijanje mešovitih anhidrida najčešće se koristi pivaloil-hlorid ( $\text{Me}_3\text{CCOCl}$ ), kako bi se ostvarila željena regioselektivnost prilikom napada amina (manje sterne smetnje), ili izo-butil-hlorformijat:

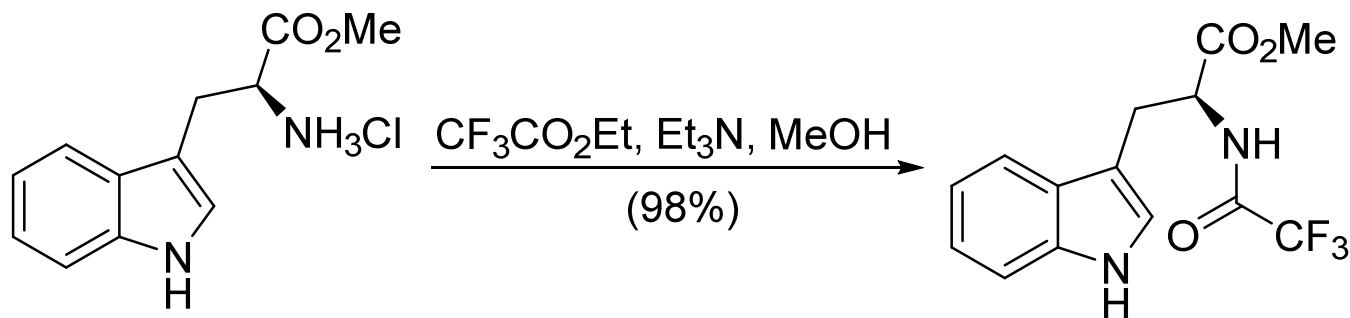
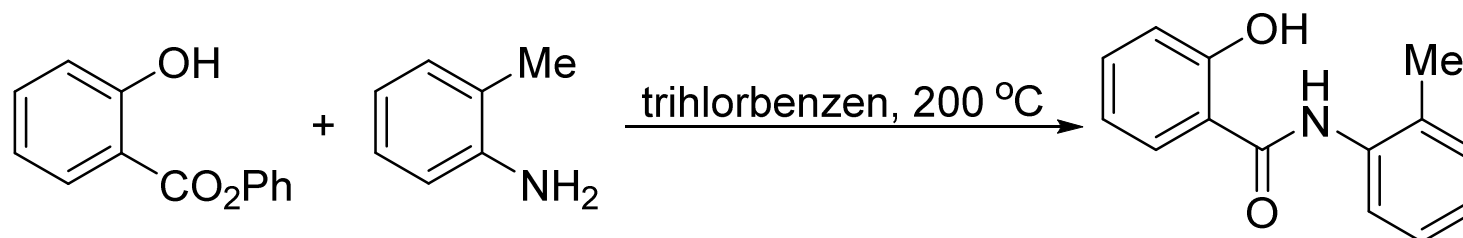
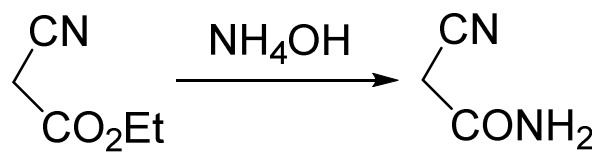


# Derivati karboksilnih kiselina

## 3. Dobijanje amida

### 3.3. Dobijanje amida iz estara

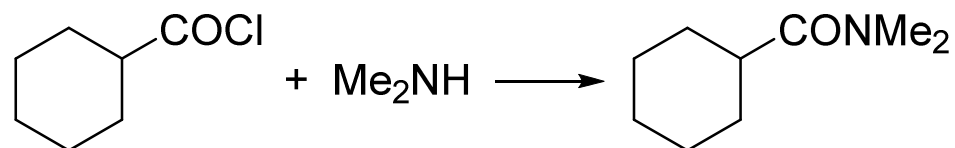
Sinteza amida reakcijom estera sa aminom uglavnom ima ograničenu primenu, prevashodno zbog dužih reakcionih vremena (ili viših temperatura) i postojanja alternativnih, efikasnijih pristupa.



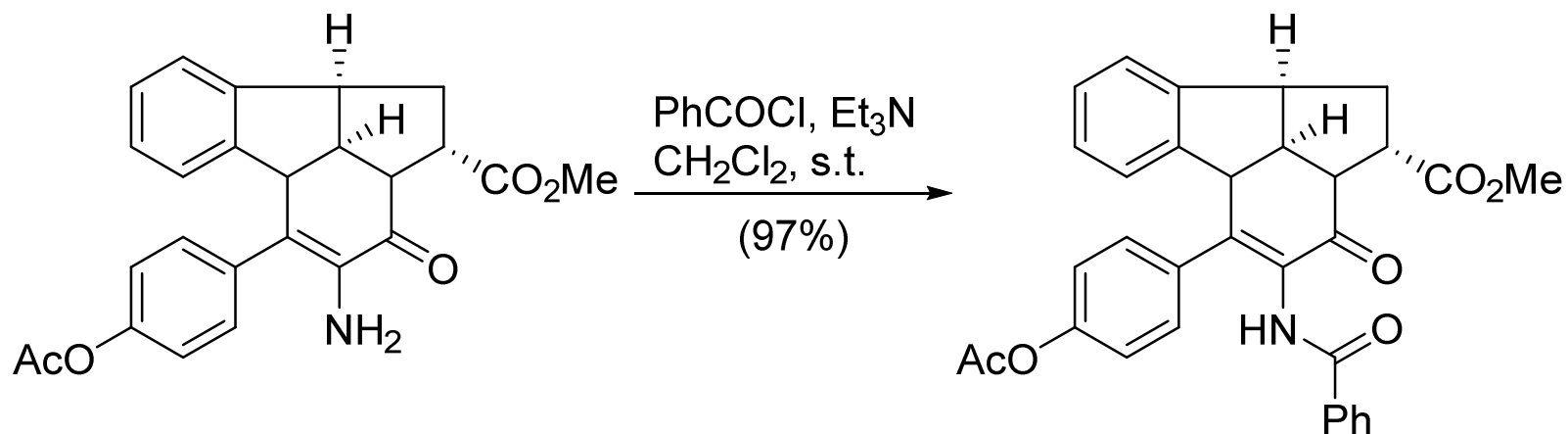
# Derivati karboksilnih kiselina

## 3. Dobijanje amida

### 3.4. Dobijanje amida iz acil-halogenida (u nevodenim uslovima)



Kako se u reakciji oslobađa stehiometrijska količina hlorovodonika, radi njegove neutralizacije mora se upotrebiti višak amina (ukoliko nije skup), ili se dodaje min 1 eq terciarnog amina (TEA, DIPEA...).



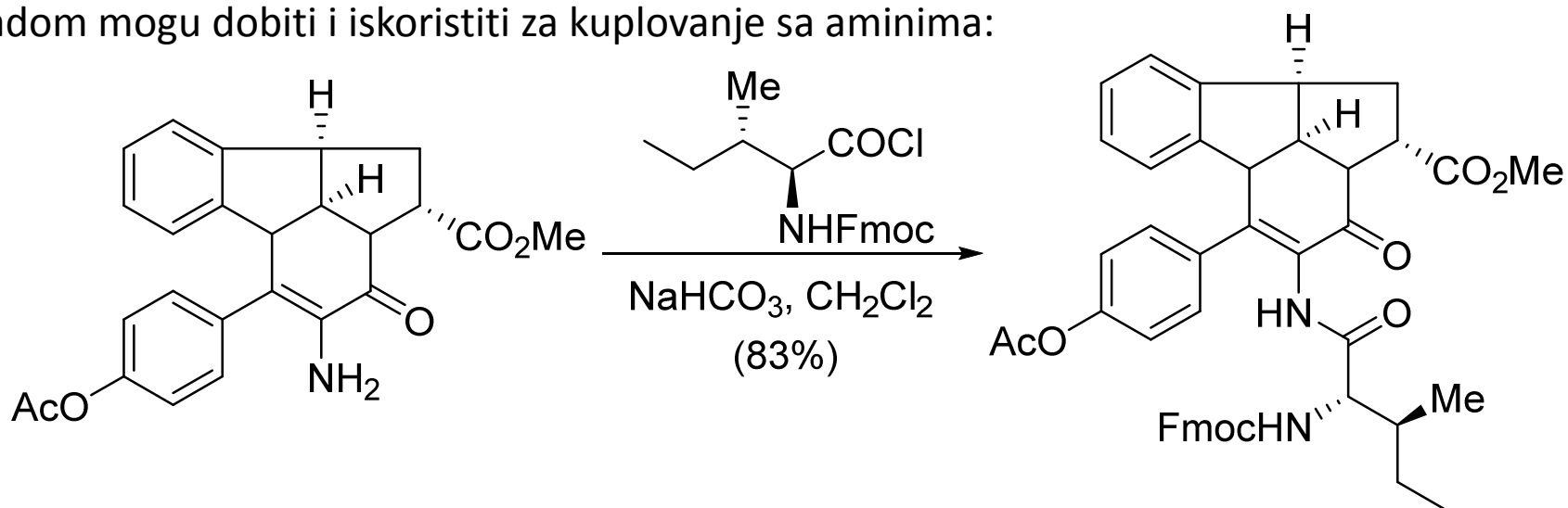
Katkada se reakcionoj smesi dodaje DMAP radi ubrzanja reakcije (formiranjem reaktivne acil-piridinijske vrste), ali to obično nije neophodno.

# Derivati karboksilnih kiselina

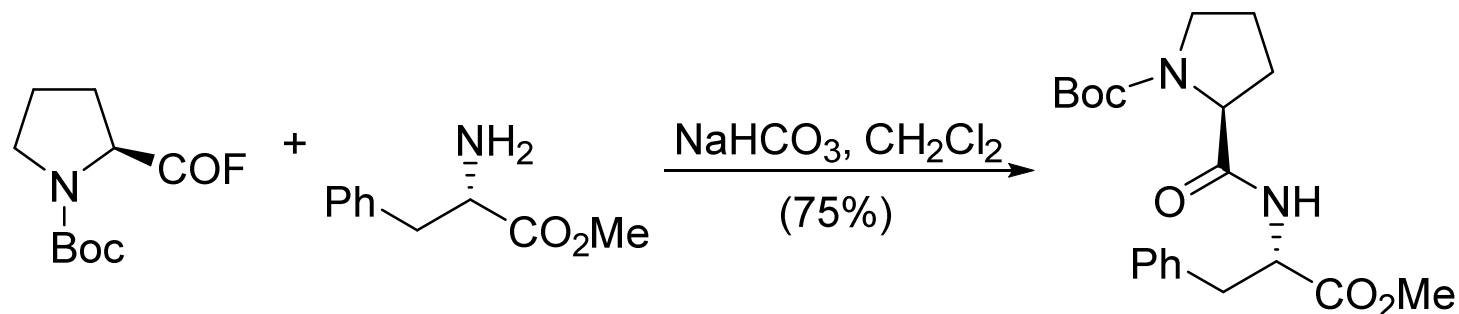
## 3. Dobijanje amida

### 3.4. Dobijanje amida iz acil-halogenida (u nevedenim uslovima)

Acil-hlorid koji poseduju stereocentar u  $\alpha$ -položaju su skloni epimerizaciji, ali se pažljivim radom mogu dobiti i iskoristiti za kuplovanje sa aminima:



Acil-fluoridi su manje skloni hidrolizi i epimerizaciji:

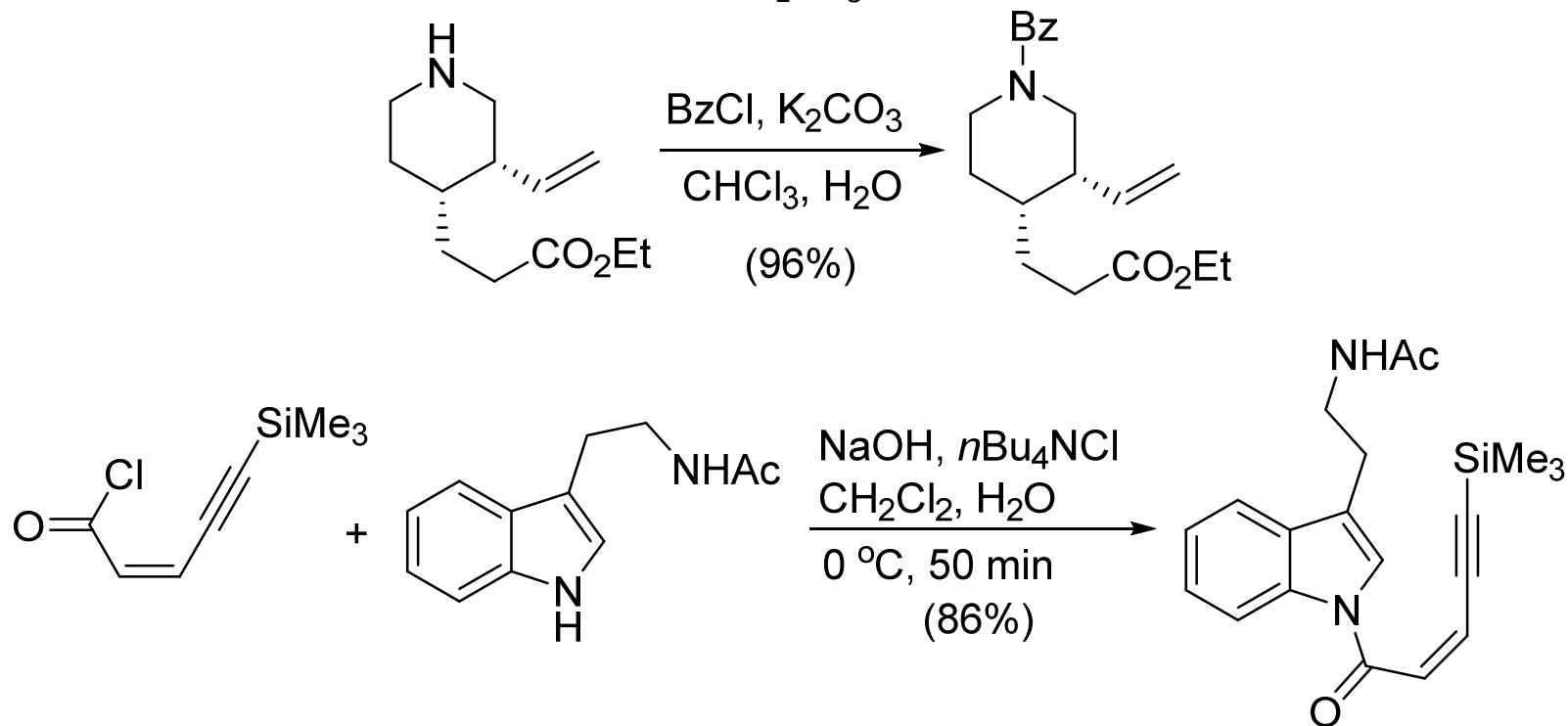


# Derivati karboksilnih kiselina

## 3. Dobijanje amida

### 3.4. Dobijanje amida iz acil-halogenida (u vodenim uslovima)

*Schotten-Baumann*-ova reakcija: Dobijanje (uglavnom jednostavnijih) amida reakcijom hlorida karboksilne kiseline sa aminom, u dvofaznom sistemu koji se sastoji od organskog rastvarača i vodenog rastvora baze (NaOH,  $K_2CO_3$ , itd.)



*Napomena: U reakciji se ne dešava hidroliza acil-hlorida, jer se obe organske komponente nalaze u organskoj fazi, dok bazna vodena faza služi samo da neutrališe oslobođeni HX.*