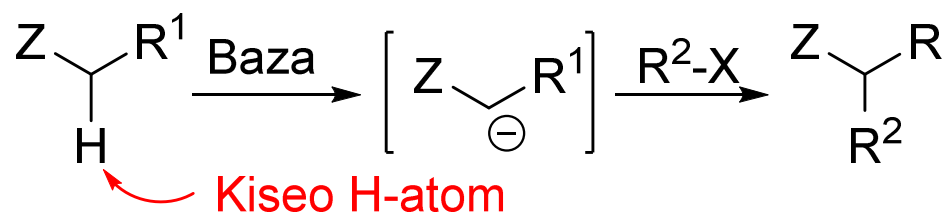
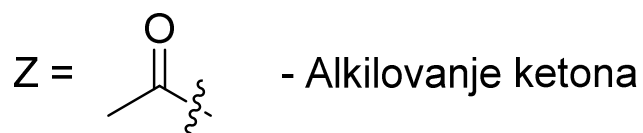
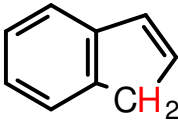
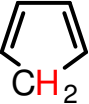
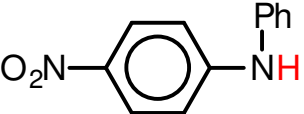


# Alkilovanje

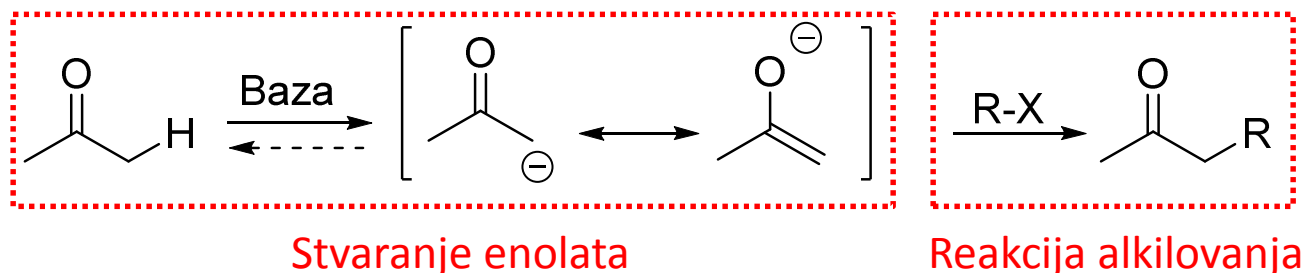


Z = elektron privlačna grupa ( $\text{NO}_2 > \text{C(O)R} > \text{SO}_2\text{R} > \text{CO}_2\text{R} > \text{CN} > \text{S(O)R} > \text{Ph}$ )



Jedinjenje	pKa	Jedinjenje	pKa	Jedinjenje	pKa
$\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$	4	$\text{Ph-CH}_2\text{-CO-Ph}$	16	$\text{HC}\equiv\text{CH}$	25
$\text{CH}_3\text{COOH}$	5	$\text{MeOH}$	16-18	$\text{PhNH}_2$	27
$\text{CH}_2(\text{CN})\text{CO}_2\text{Et}$	9	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{Cl}$	17	$\text{Ph}_3\text{CH}$	28-33
$\text{CH}_2(\text{COCH}_3)_2$	9	$\text{EtOH}$	18	$\text{Ph}_2\text{CH}_2$	33-35
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$	9	$i\text{-PrOH}$	18	$\text{CH}_3\text{-SO-CH}_3$	35
$\text{Me}_3\text{NH}^{\oplus}$	10	$t\text{-BuOH}$	19	$\text{NH}_3$	35
$\text{PhOH}$	10	$\text{PhCOCH}_3$	19	$\text{Ph}_2\text{NH}$	36
$\text{CH}_3\text{NO}_2$	10	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	20	$\text{PhCH}_3$	37
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	11		21	$\text{H}_2\text{C=CHCH}_3$	38
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$	11	$\text{Et}_2\text{NH}$	21		
$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	11	$\text{Me}_3\text{C-CO-CH}_3$	21		
$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	13	$\text{Me}_3\text{C-CO-CHMe}_2$	23		
	15	$\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-CH}_3$	23-27		
$\text{H}_2\text{O}$	16	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$	25		
	16	$\text{CH}_3\text{CN}$	25		

# Alkilovanje ketona



## Dobijanje enolata

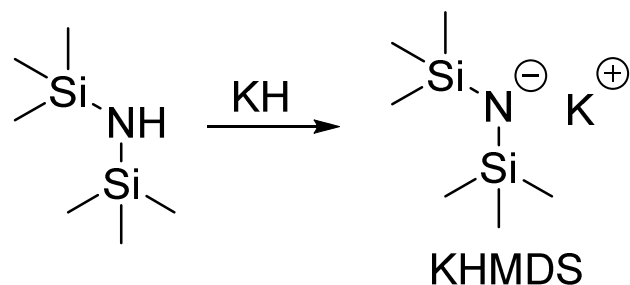
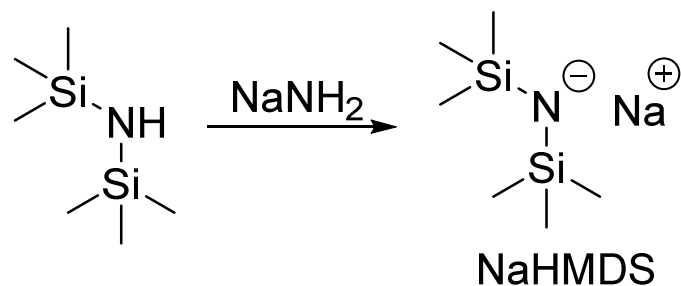
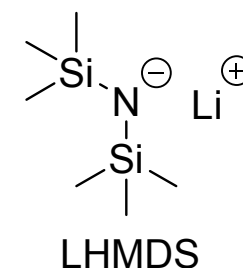
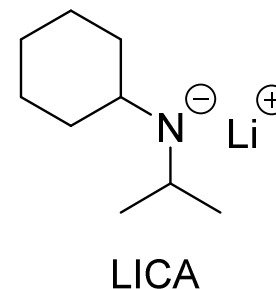
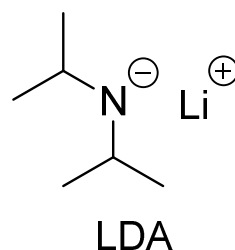
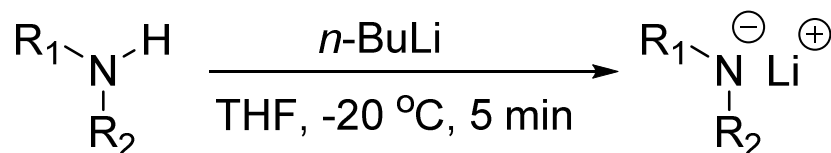
### 1. Izbor baze

Prevashodno zavisi od pKa ketona (16-21):

- EtONa, MeONa, *t*-BuOK – relativno slabe baze (pKa 15-17).
- NaH, KH, LiH (u PhH ili THF) - jake baze; nerastvorne u organskim rastvaračima; (pKa 35).
- NaNH<sub>2</sub> (u NH<sub>3</sub>(*l*) + Et<sub>2</sub>O) - problem rastvorljivosti supstrata u NH<sub>3</sub>(*l*); moguće sporedne reakcije u/sa NH<sub>3</sub>; (pKa 35).

# Alkilovanje ketona

- LDA (litijum-diizopropilamid, pKa 35,7); LICA (litijum-izopropilcikloheksilamid, pKa 34,6); LHMDS, KHMDS, NaHMDS (litijum/kalijum/natrijum-heksametildisilazid, pKa ~26) – jake, nenukleofilne baze, rastvorne u organskim rastvaračima.

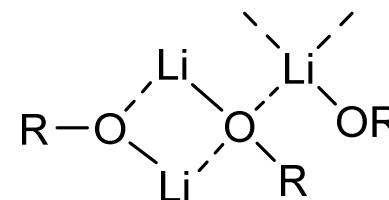


# Alkilovanje ketona

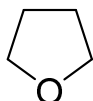
## 2. Izbor rastvarača

Reaktivnost enolata zavisi od upotrebljenog rastvarača:

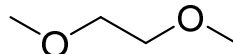
- Nepolarni aprotični rastvarači (PhH, PhMe, heksan) favorizuju agregaciju/oligomerizaciju.



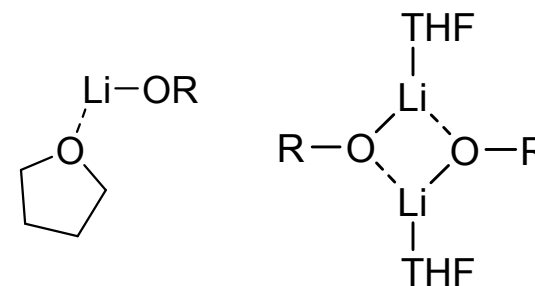
- Polarni aprotični  $\sigma$ -donorski rastvarači (THF, DME) favorizuju depolimerizaciju i nastanak reaktivnih monomernih i dimernih vrsta.



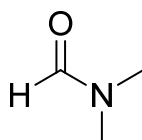
tetrahidrofuran (THF)



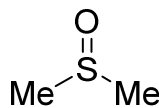
1,2-dimetoksietan (DME)



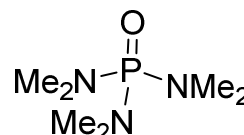
- Polarni aprotični  $\pi$ -donorski rastvarači (DMF, DMSO, HMPA) favorizuju depolimerizaciju i nastanak visoko-reaktivnih razdvojenih jonskih parova (tzv. "ogoljenih" vrsta).



*N,N*-dimetilformamid (DMF)



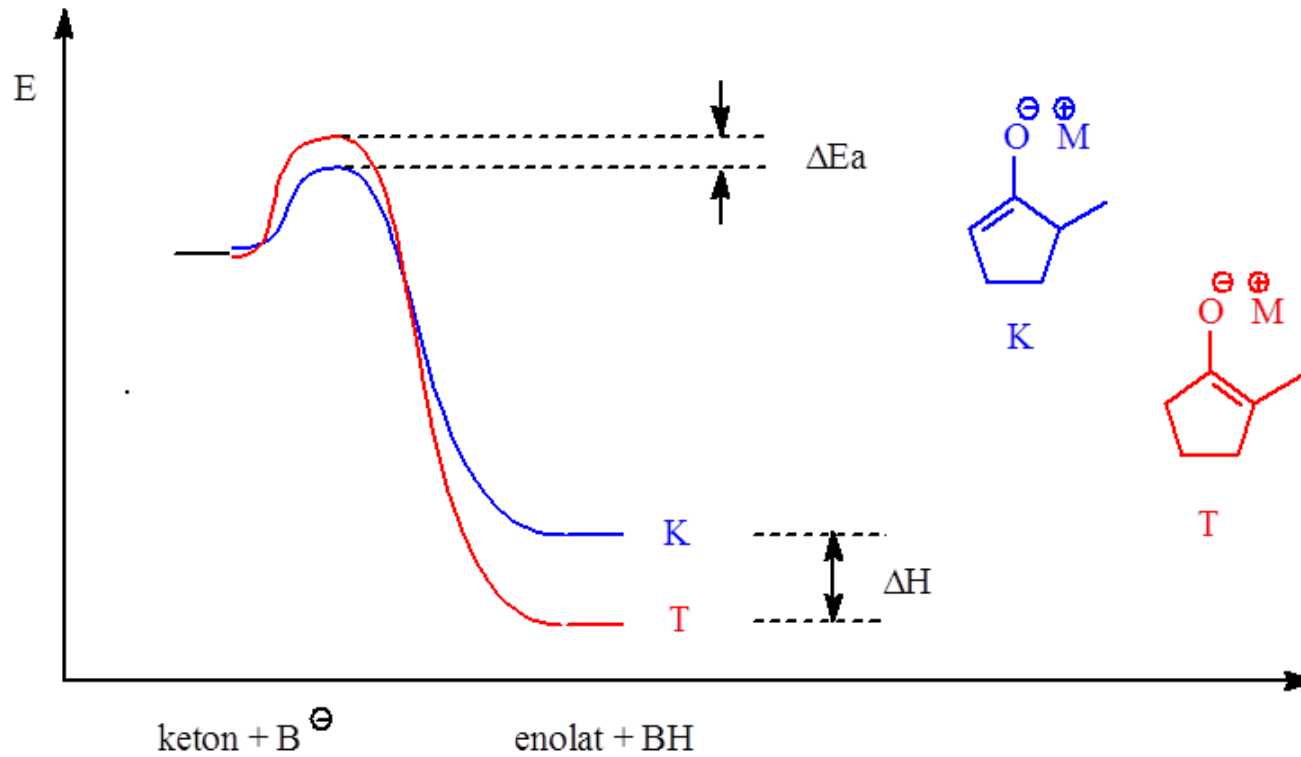
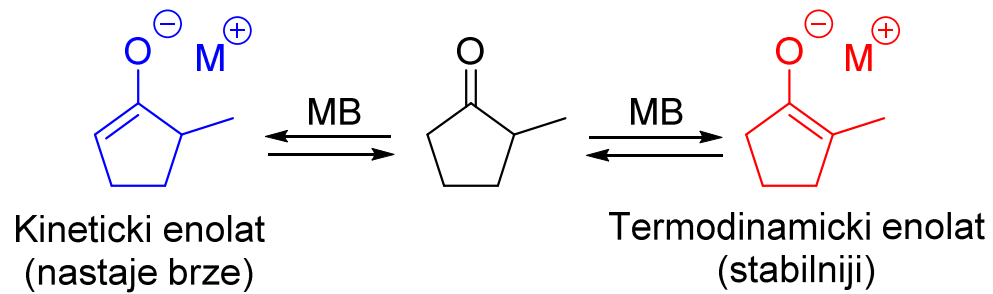
dimetilsulfoksid (DMSO)



heksametilfosfortriamid (HMPA)

# Alkilovanje ketona

## Deprotonovanje nesimetričnih ketona



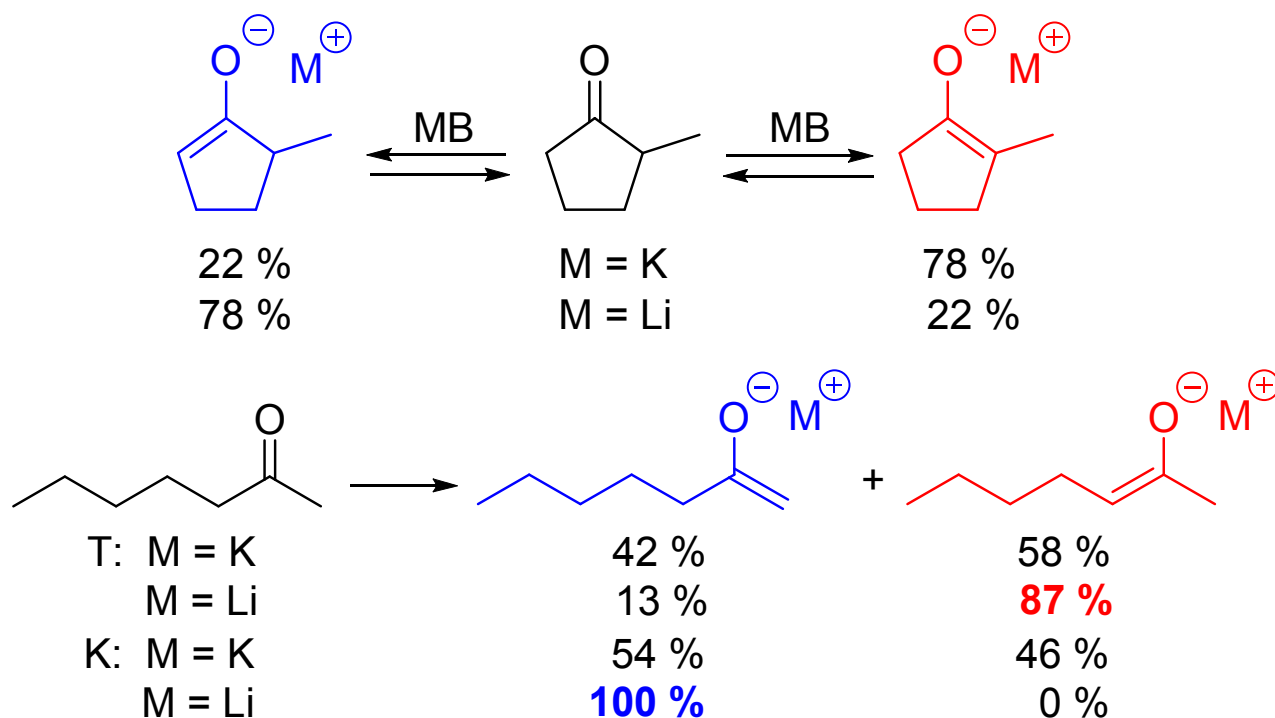
# Alkilovanje ketona

Kinetički uslovi (ireverzibilno deprotonovanje):

- Niska temperatura (-78 °C)
- Višak baze - nema H-donora (dodavanje ketona u bazu)
- Kovalentniji karakter O-M veze (Li-baze)

Termodinamički uslovi (reverzibilno deprotonovanje):

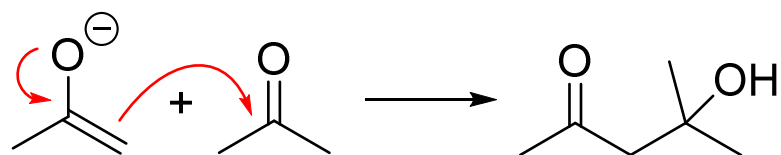
- Viša temperatura (s.t.)
- Višak ketona - prisustvo H-donora (dodavanje baze u keton)
- Jače izražen jonski karakter O-M veze (Na, K-baze)



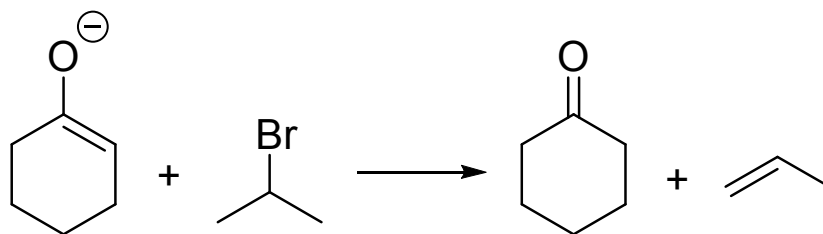
# Alkilovanje ketona

Sporedne reakcije:

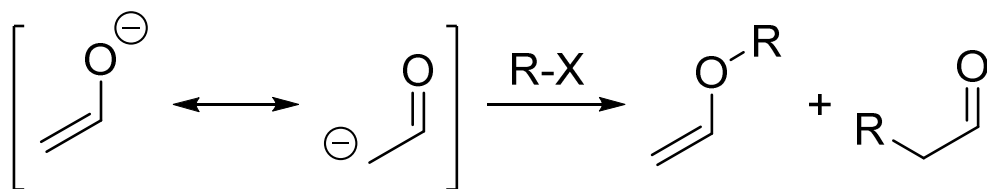
- Usled nepotpune enolizacije, moguće su aldolne reakcije:



- Sa sekundarnim i tercijarnim alkil-halogenidima, naročito u slučaju jako baznih, nestabilizovanih enolata, moguće su E2-eliminacije:



- Pored C-alkilovanja, moguće je i O-alkilovanje (ambifilnost enolatnog nukleofila):

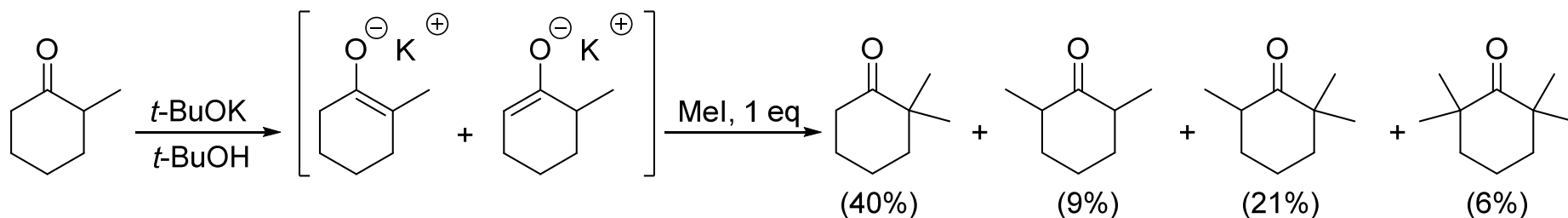
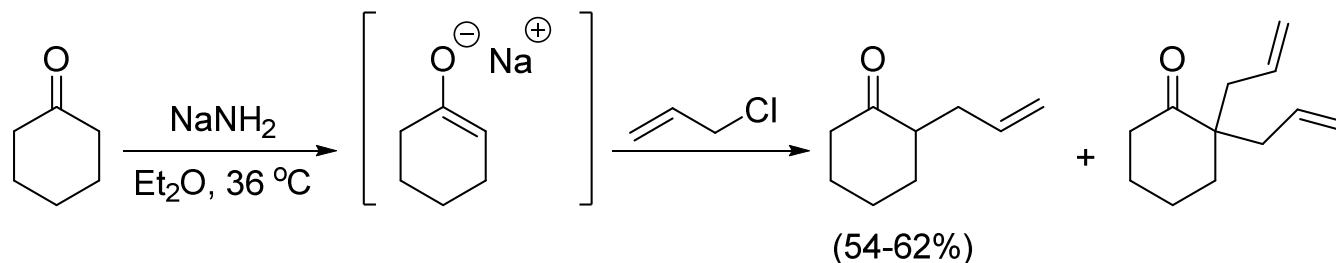




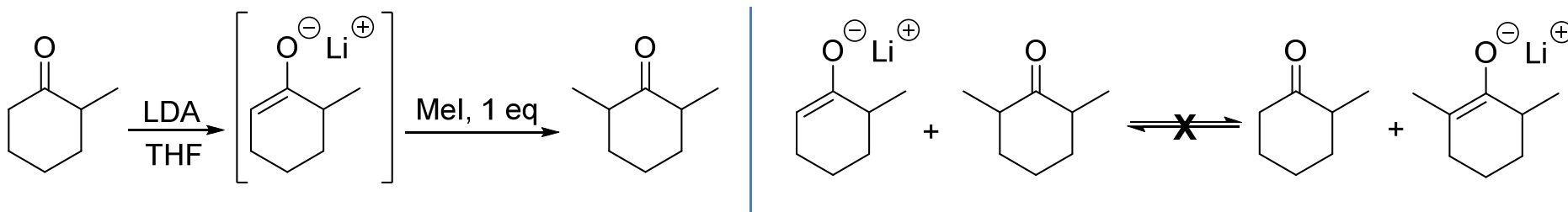
# Alkilovanje ketona

Glavni izazovi prilikom alkilovanja ketona su:

## 1. Izbegavanje neželjenog polialkilovanja

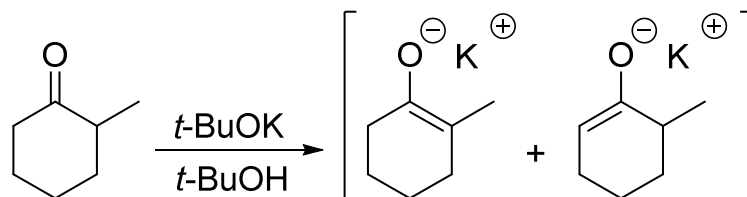


Korišćenjem litijumovih baza (u odnosu na Na i K), smanjuje se brzina izmene protona između enolata i inicijalnog proizvoda monoalkilovanja:  $\text{Li}^+$  je kao tvrda kiselina jače koordinisan za  $\text{R-O}^-$  (bliskiji jonski par)  $\Rightarrow$  favorizuje se monoalkilovanje

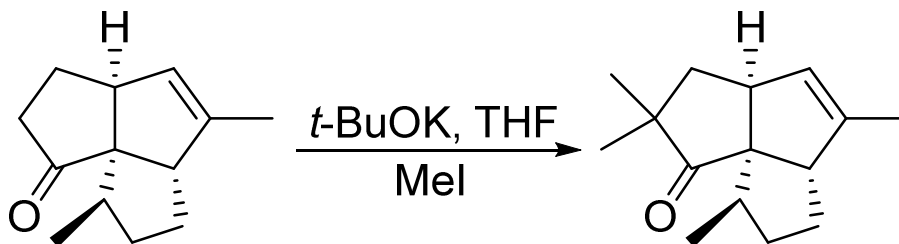
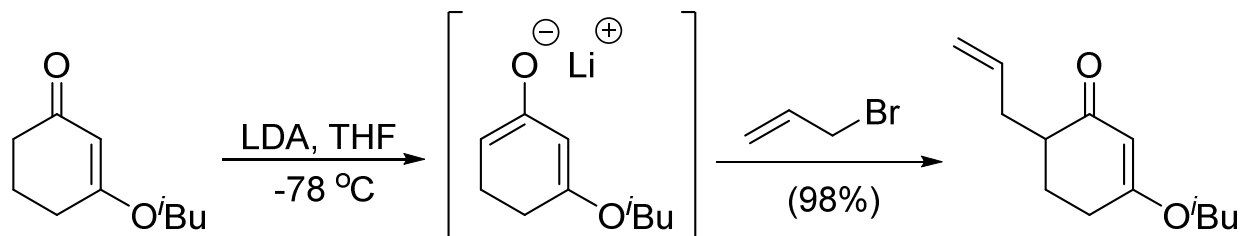
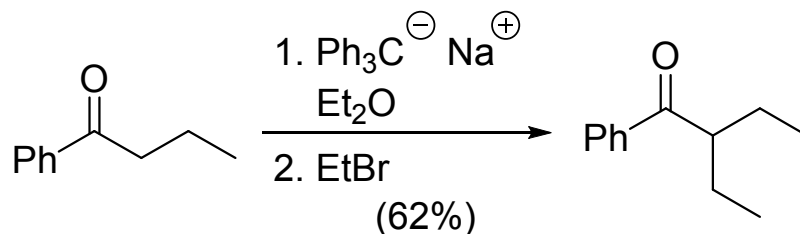


# Alkilovanje ketona

## 2. Regioselektivno dobijanje enolata iz nesimetričnih ketona

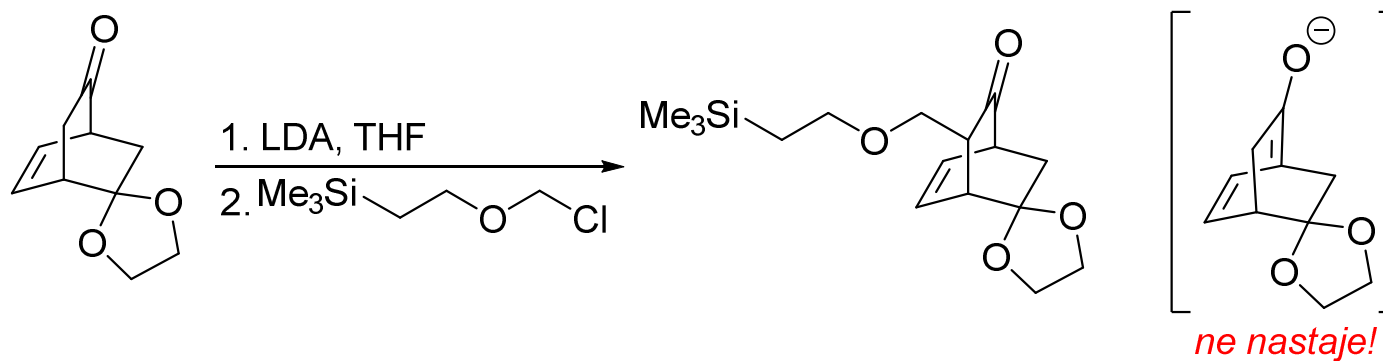
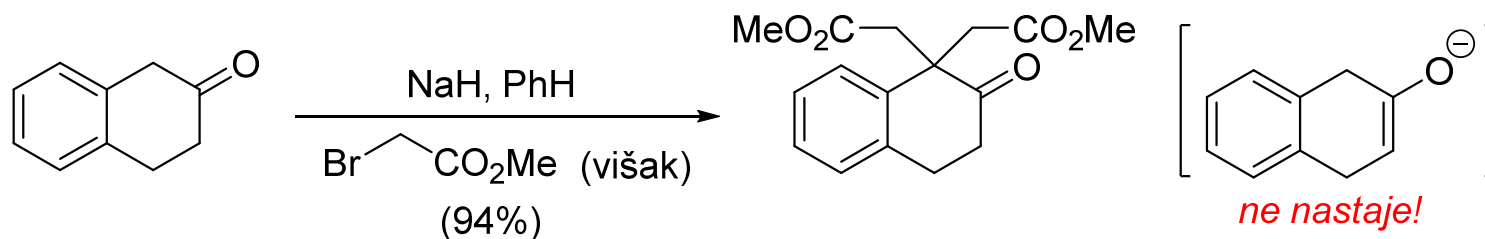
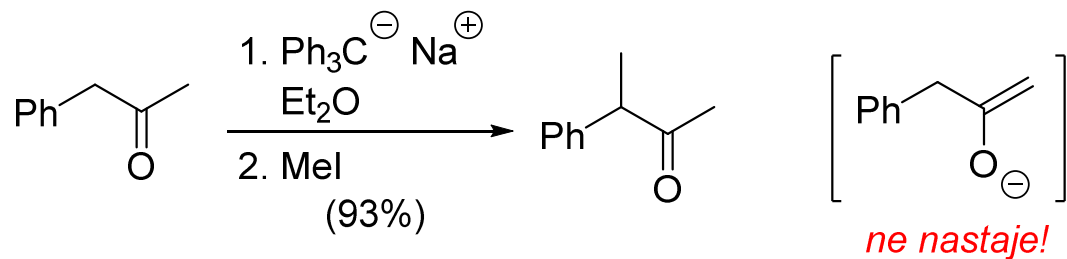


Problem ne postoji kod ketona koji nemaju  $\alpha'$ -vodonikov atom:



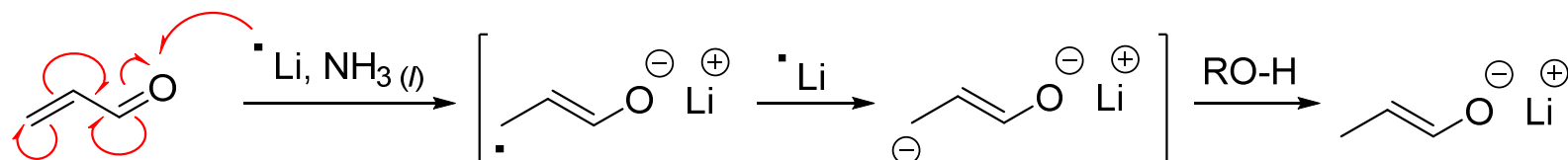
# Alkilovanje ketona

Problem ne postoji kod ketona kod kojih je jedan enolat daleko stabilniji od drugog:

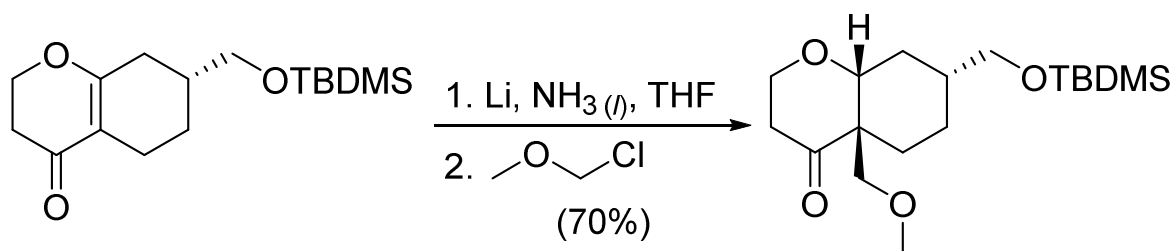
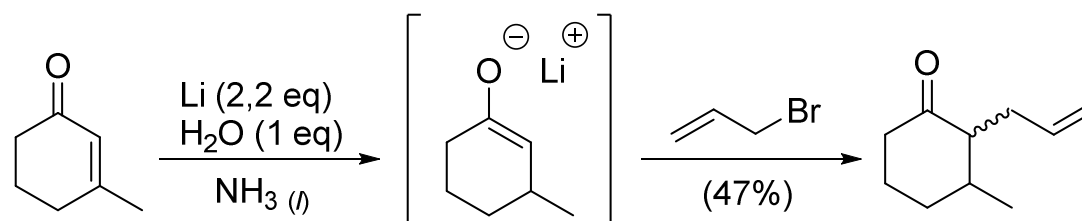


# Alkilovanje ketona

## 2.1. Regioselektivno dobijanje enolata 1,4-redukcijom enona

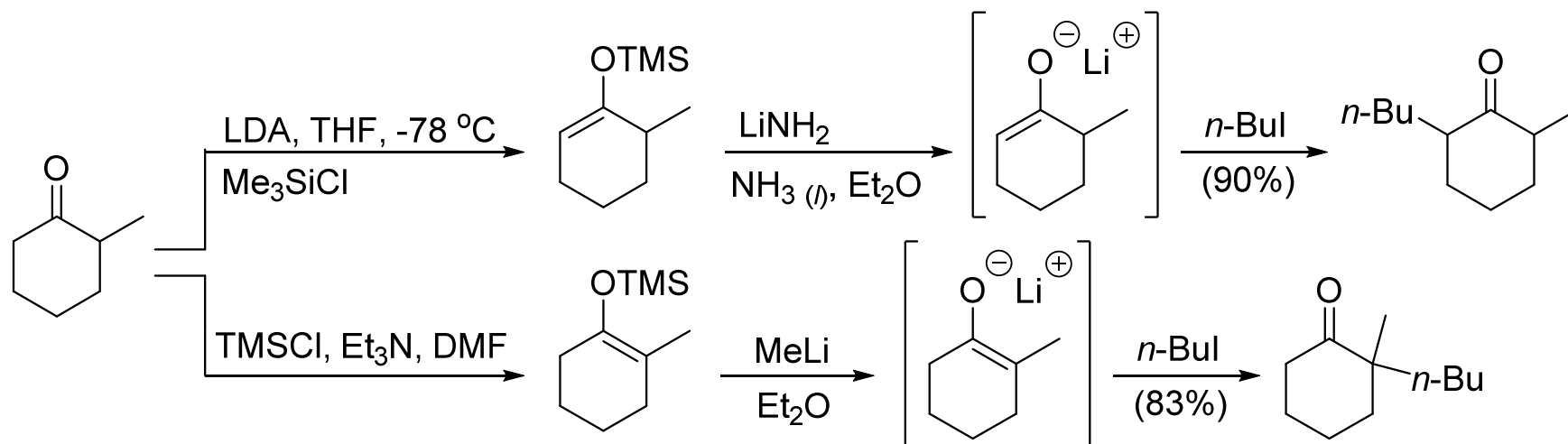


*Koriste se >2 eq litijuma i >1 eq proton-donora.*



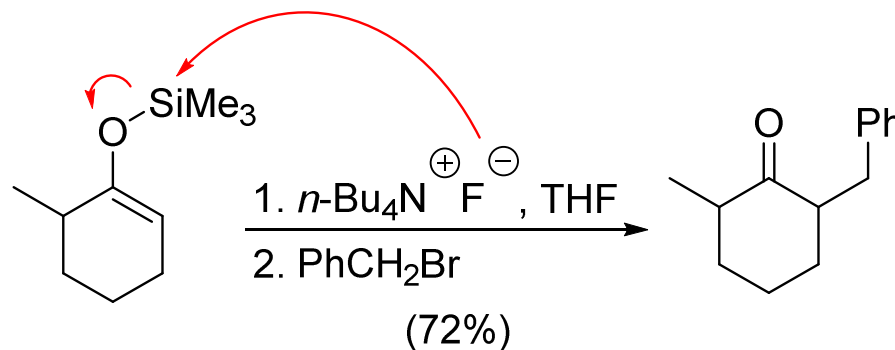
# Alkilovanje ketona

## 2.2. Regioselektivno dobijanje enolata preko silil-enol-etera



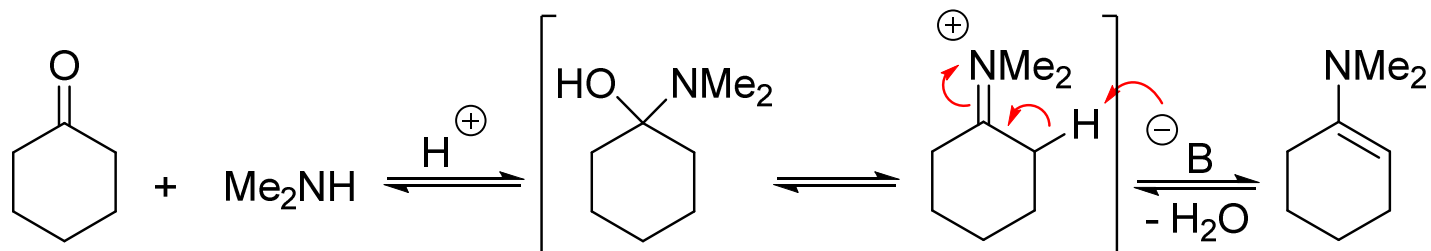
*Silil-enol-etri su nestabilni i skloni hidrolizi, ali se mogu prečistiti i tako eventualno odvojiti od drugog regioizomera, nastalog u maloj količini.*

Termodinamički motiv za odvijanje reakcije je stvaranje izrazito jake Si-F veze.

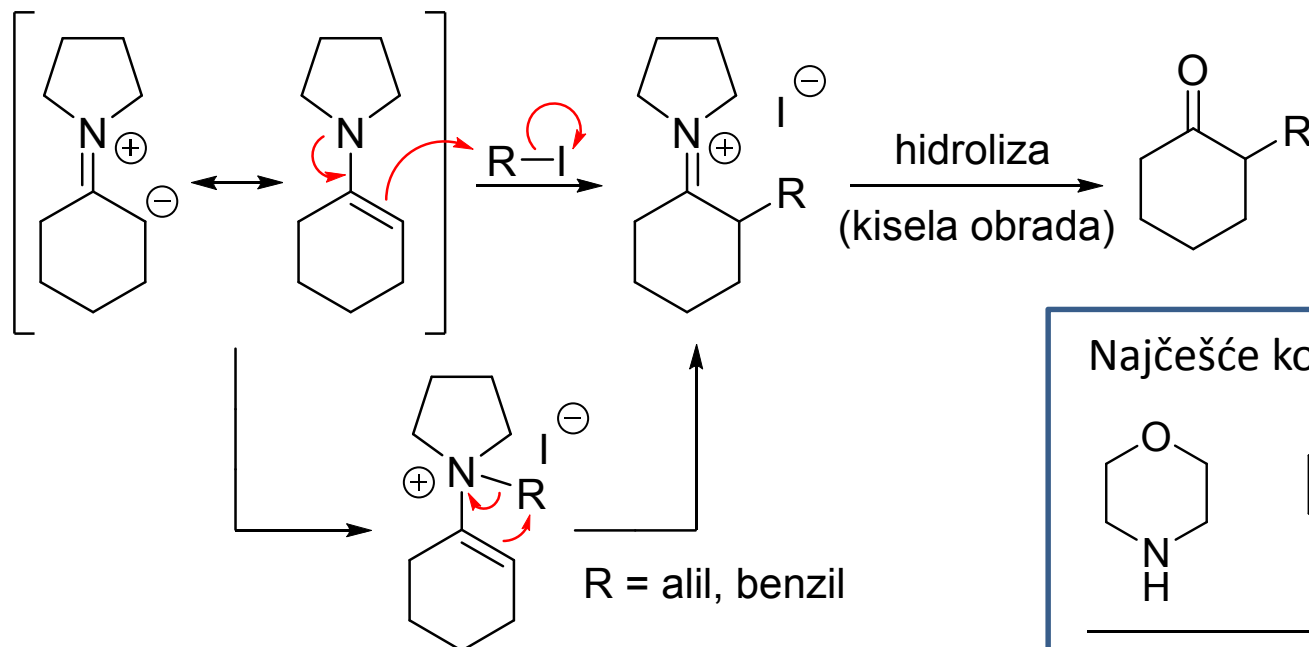


# Alkilovanje ketona

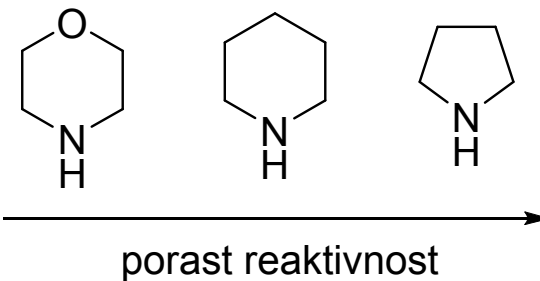
## 2.3. Regioselektivno *Stork*-ovo alkilovanje ketona preko enamina



Enamini su dobri i slabo-bazni (tzv. meki) nukleofili, te su sporedne reakcije uglavnom suprimirane.



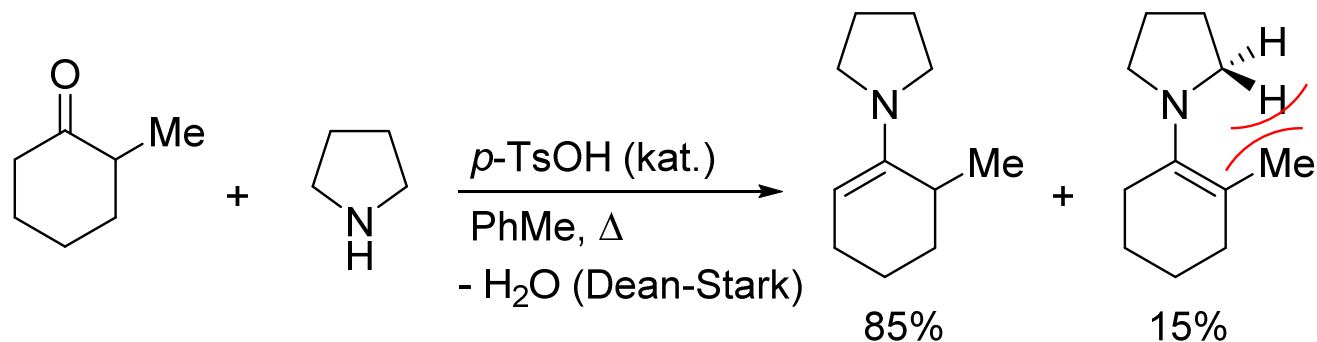
Najčešće korišćeni enamini:



Usled snižene reaktivnosti, reaguju samo sa dobrim elektrofilima:  $\text{R-I}$ , alil-, benzil-, propargil-,  $\alpha$ -haloetri...

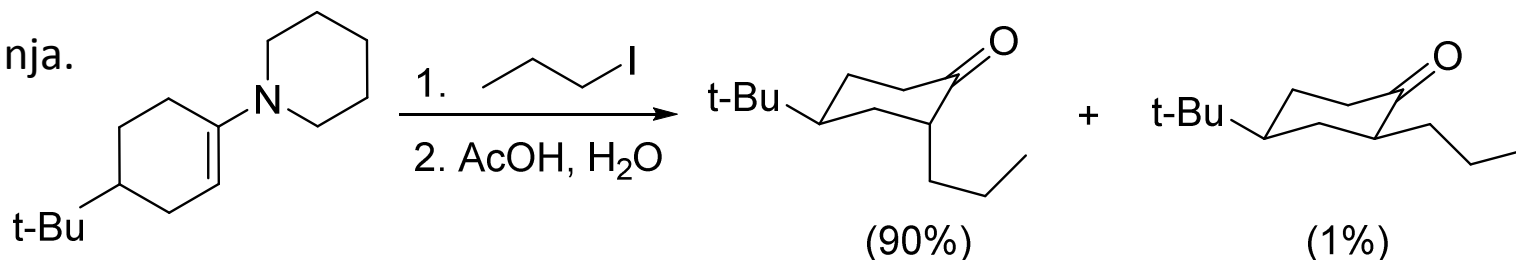
# Alkilovanje ketona

Kod nesimetričnih ketona nastaju enamini sa manje supstituisanom dvostrukom vezom (termodinamička kontrola).

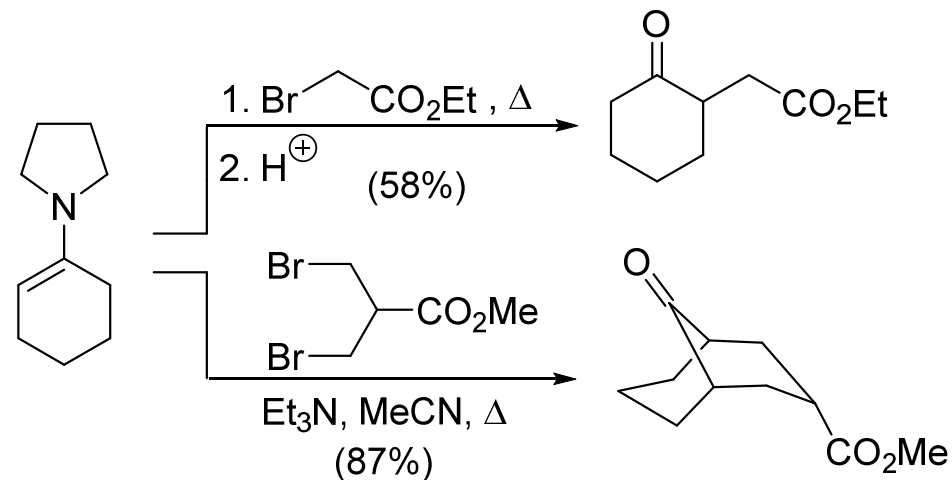


Za pomeranje ravnoteže, neophodno je azeotropno odvajanje vode.

Nema polialkilovanja.

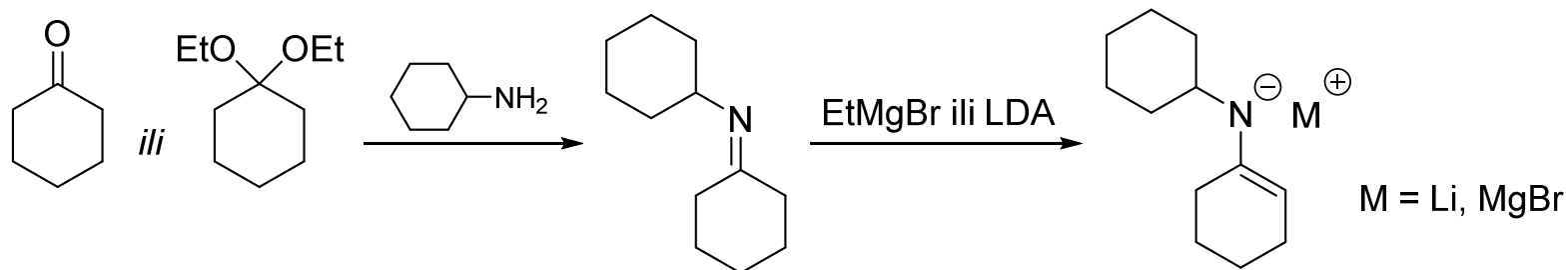


Et<sub>3</sub>N se dodaje da neutrališe 1 eq HBr, kako intermedijerni enamin ne bi bio protonovan i nenukleofilan.

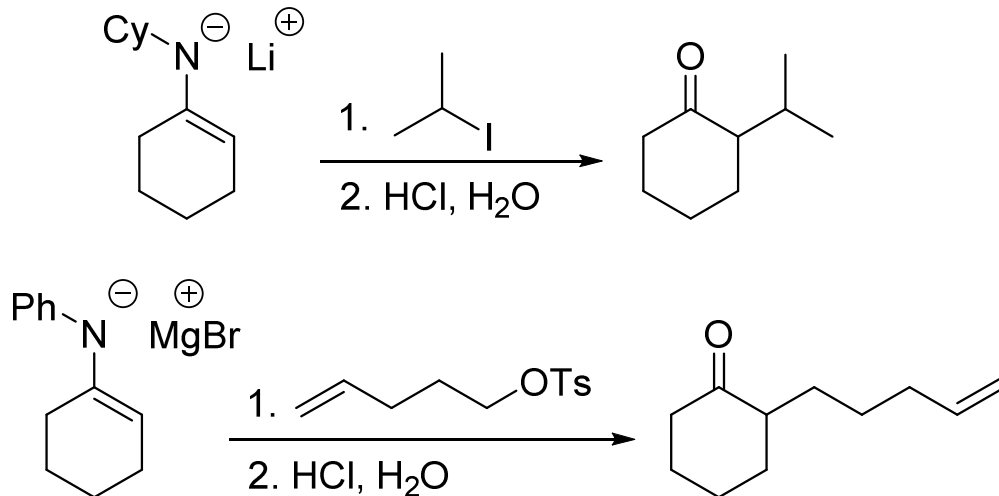


# Alkilovanje ketona

Reakcijom ketona sa primarnim aminima nastaju imini, koji se dejstvom jake baze mogu deprotonovati i dati tzv. metaloenamine (aza-enolate):



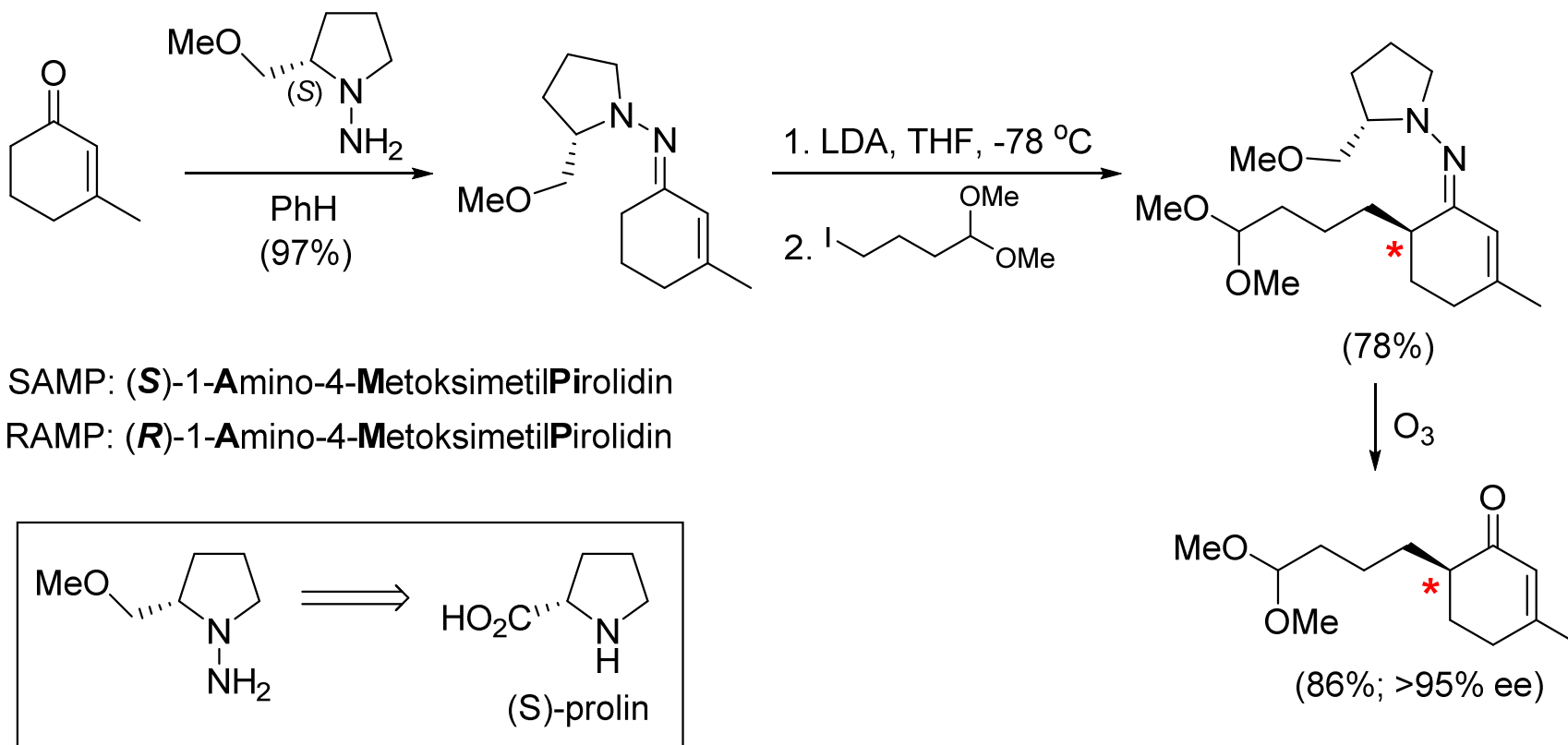
Metaloenamini su nukleofilniji od enamina i reaguju i sa neaktiviranim 1° i 2° R-X:





# Alkilovanje ketona

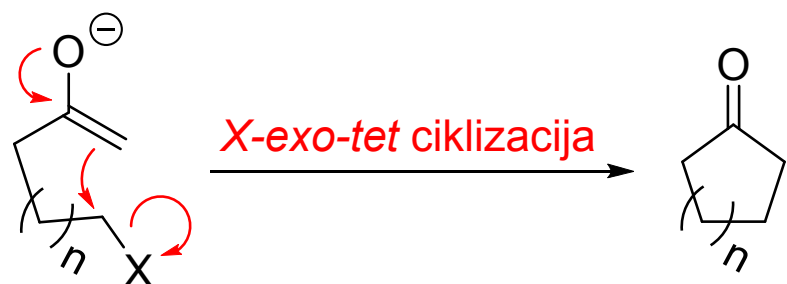
Analogno se ponašaju i enolati hidrazona: *Enders*-ova SAMP/RAMP metodologija za enantioselektivno alkilovanje ketona (i aldehida):



*J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3240-3244.

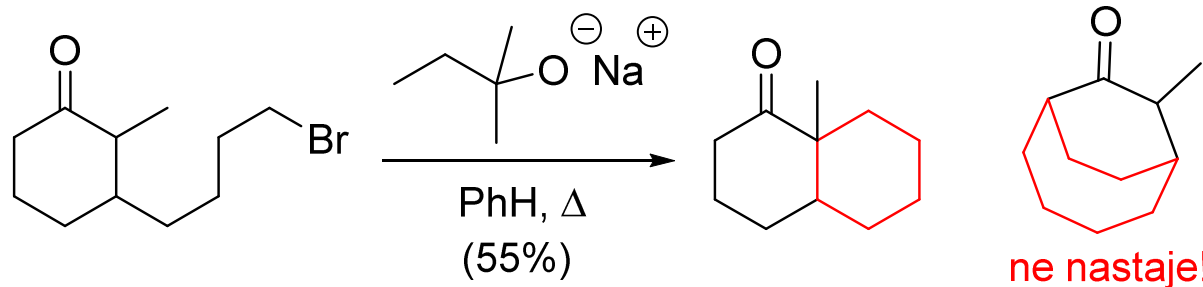
# Alkilovanje ketona

Intramolekulsko alkilovanje: dobijanje cikloalkanona

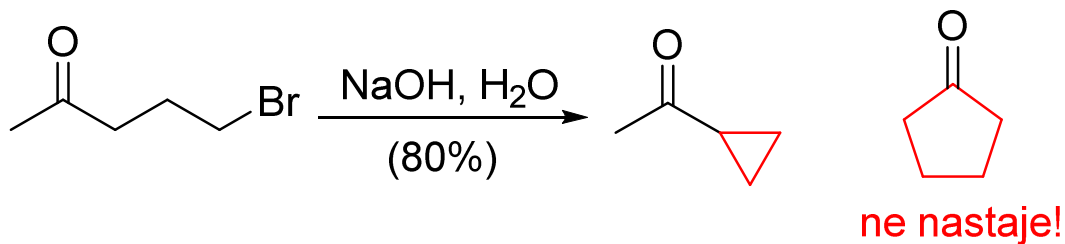


**X** - velicina nastalog prstena  
**exo** (**endo**) - raskinuta veza je van (**unutar**) prstena  
**tet** (**trig, dig**) - geometrija atoma koji je napadnut

6-*exo-tet* ciklizacija je brža od 8-*exo-tet*.



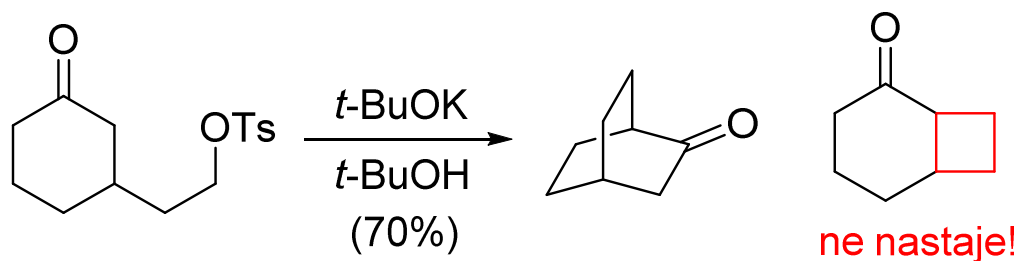
3-*exo-tet* ciklizacija je brža od 5-*exo-tet*.



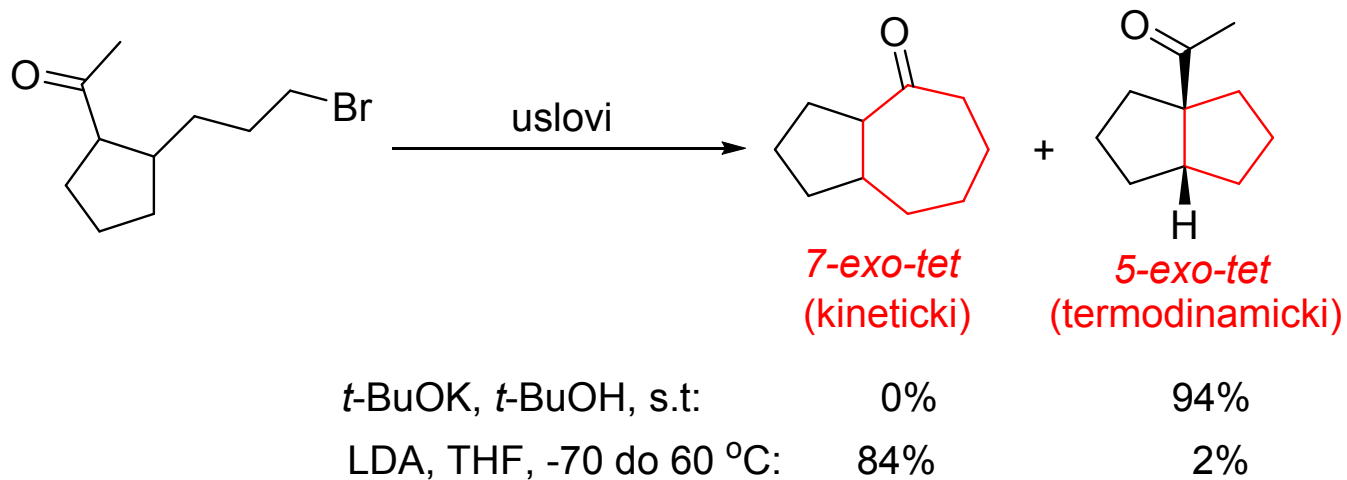
# Alkilovanje ketona

Intramolekulsko alkilovanje: dobijanje cikloalkanona

6-*exo-tet* ciklizacija je brža od 4-*exo-tet*.



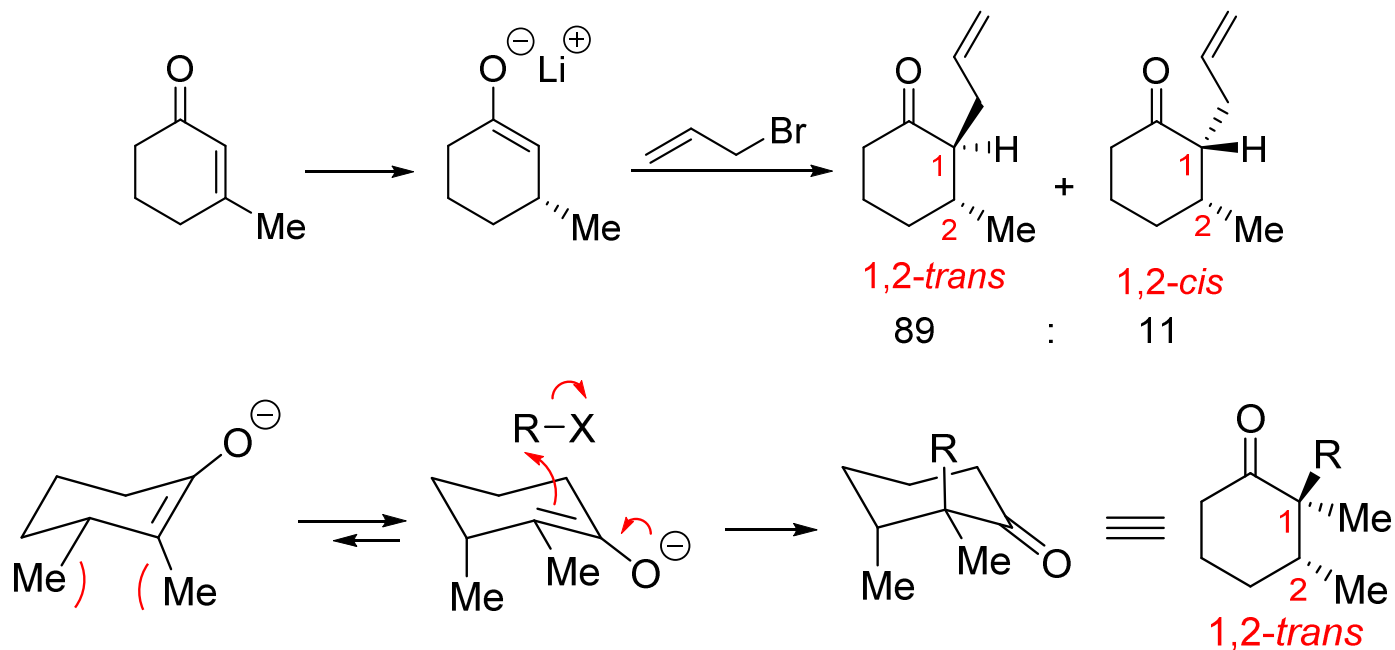
Izborom uslova za izvođenje reakcije može se uticati na njen ishod:



# Alkilovanje ketona

## Stereohemija alkilovanja ketona

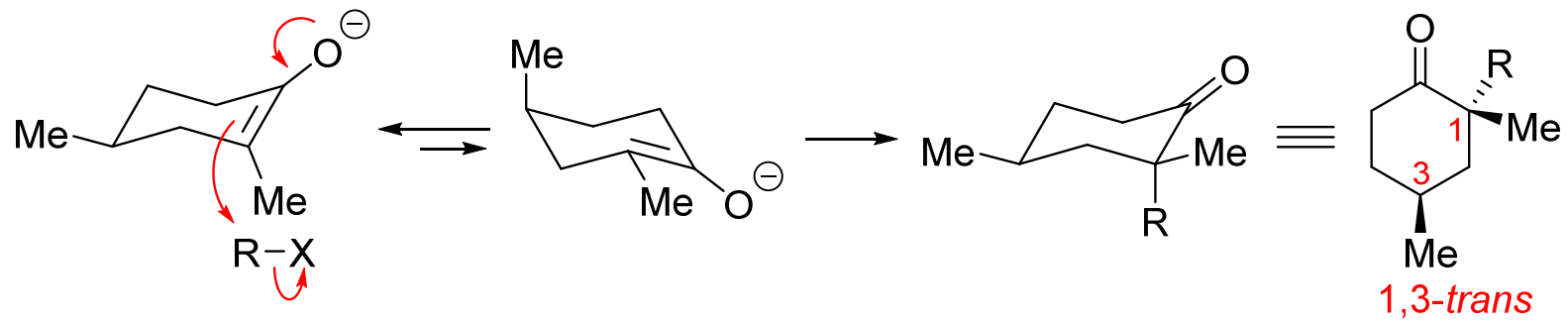
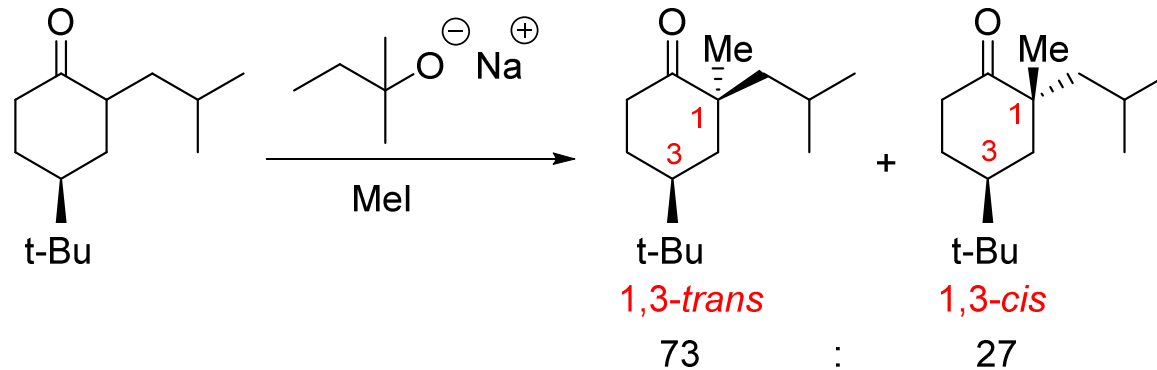
1. Alkilovanjem acikličnih ketona, obično se dobija ekvimolarna smesa diastereomera.
2. Stereohemija alkilovanja cikličnih ketona, određena je stereoelektronskim faktorima; kod cikloheksanonskih enolata uglavnom dolazi do aksijalnog napada.
  - 1,2-stereokontrola kod cikloheksanona



# Alkilovanje ketona

## Stereohemija alkilovanja ketona

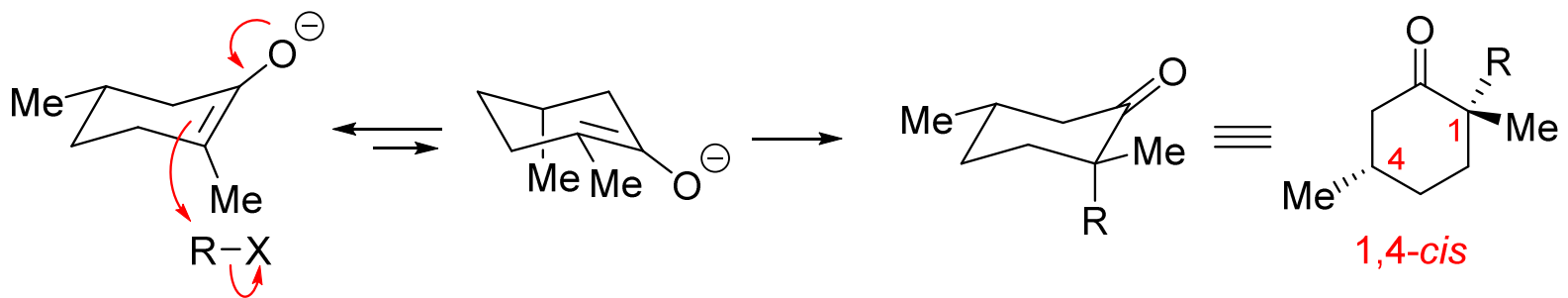
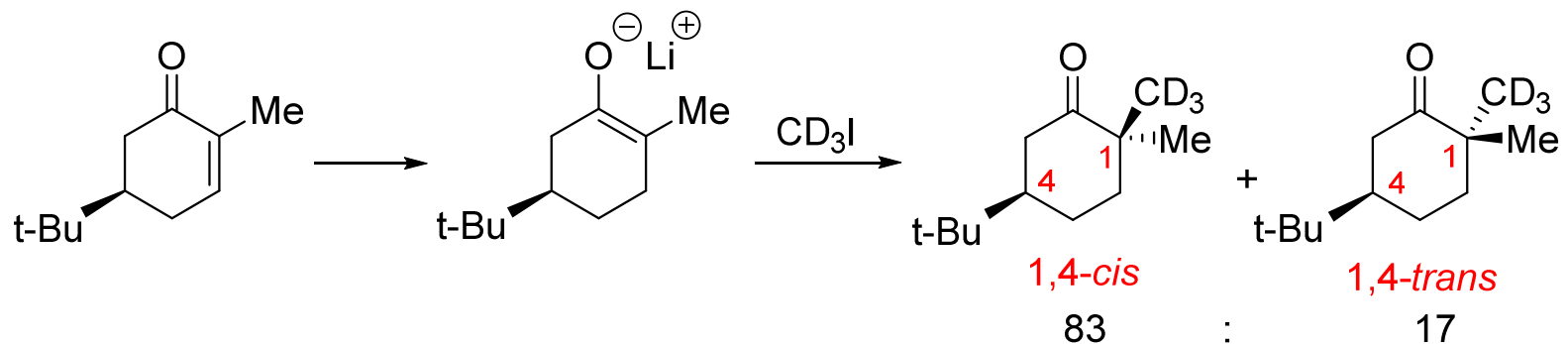
- 1,3-stereokontrola kod cikloheksanona



# Alkilovanje ketona

## Stereohemija alkilovanja ketona

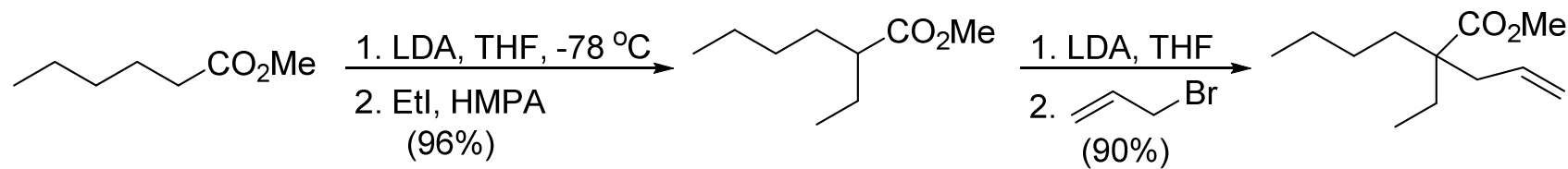
- 1,4-stereokontrola kod cikloheksanona



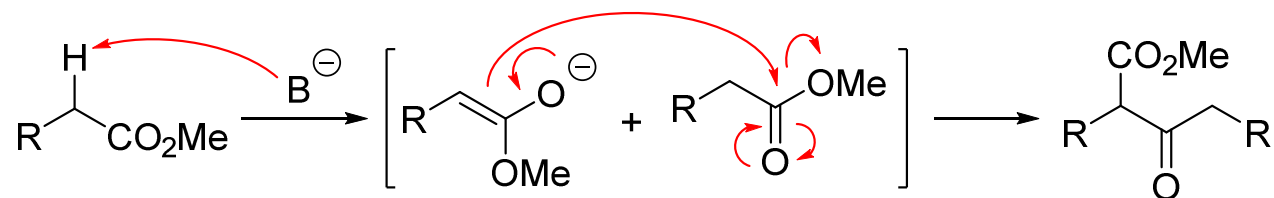


# Alkilovanje estara

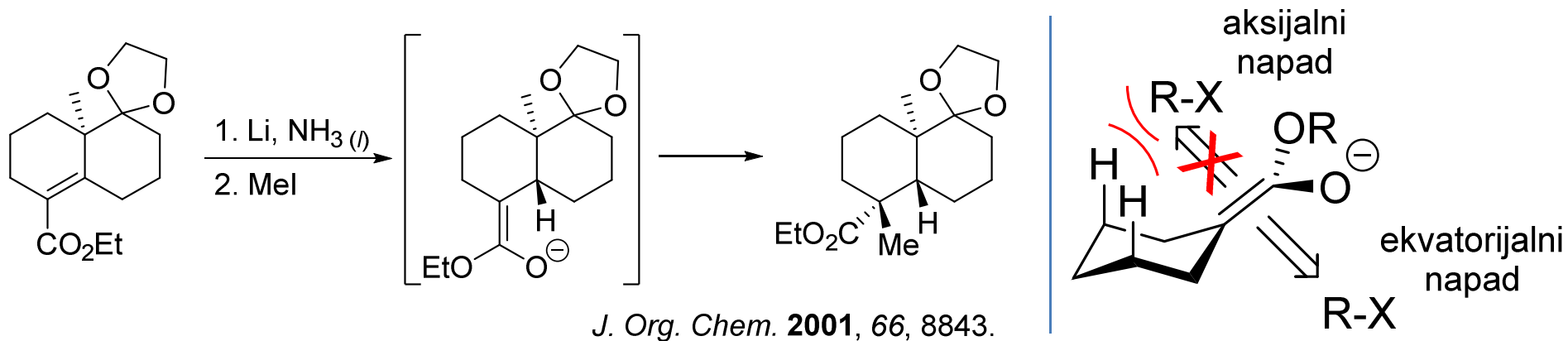
Estarski enolati najčešće se dobijaju direktnim deprotonovanjem estara ( $pK_a \sim 25$ ), pri čemu se koriste uglavnom amidne baze LDA, LHMDs, KHMDS...



Dobijanje enolata izvodi se na niskoj temperaturi, pod kinetičkim uslovima (odsustvo H-donora), kako bi se sprečile sporedne reakcije samokondenzacije (*Claisen-ova* reakcija):



Estarski enolati, nastali redukcijom konjugovanih estara rastvornim metalima, mogu se alkilovati *in situ*:

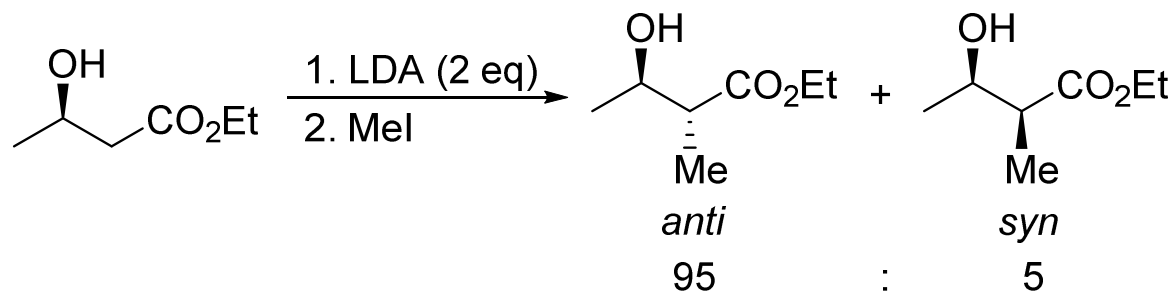




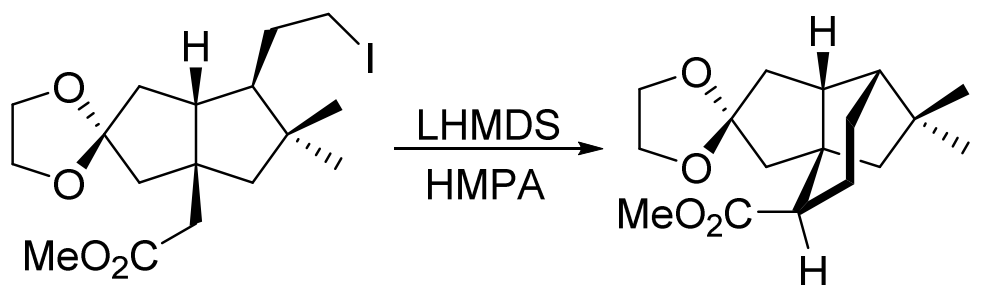
# Alkilovanje estara

Kod acikličnih estara, koji poseduju stereocentar, alkilovanjem se obično dobija 1:1 smesa diastereomera. Izuzetak su  $\beta$ -hidroksiestri:

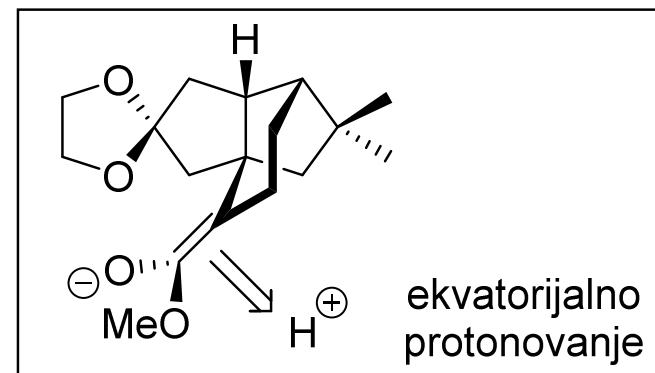
Fráter-Seebach-ovo  
alkilovanje



Intramolekulsko alkilovanje je takođe moguće:

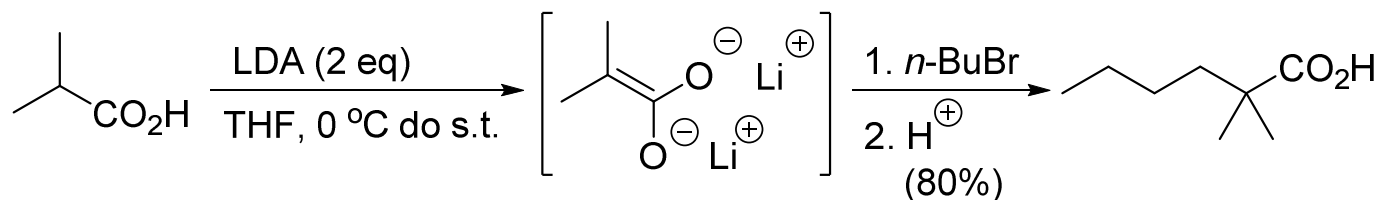
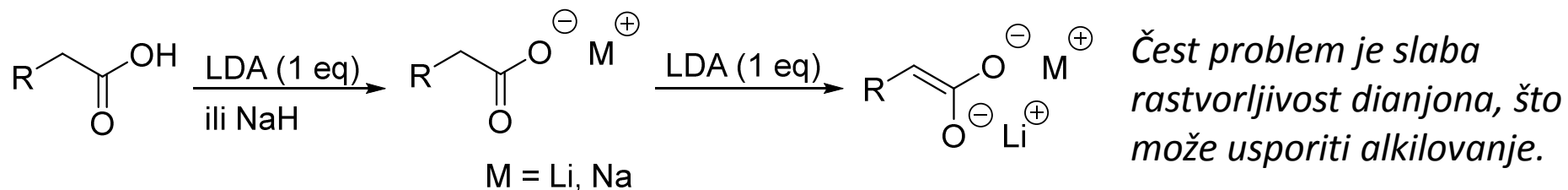


*J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4136.

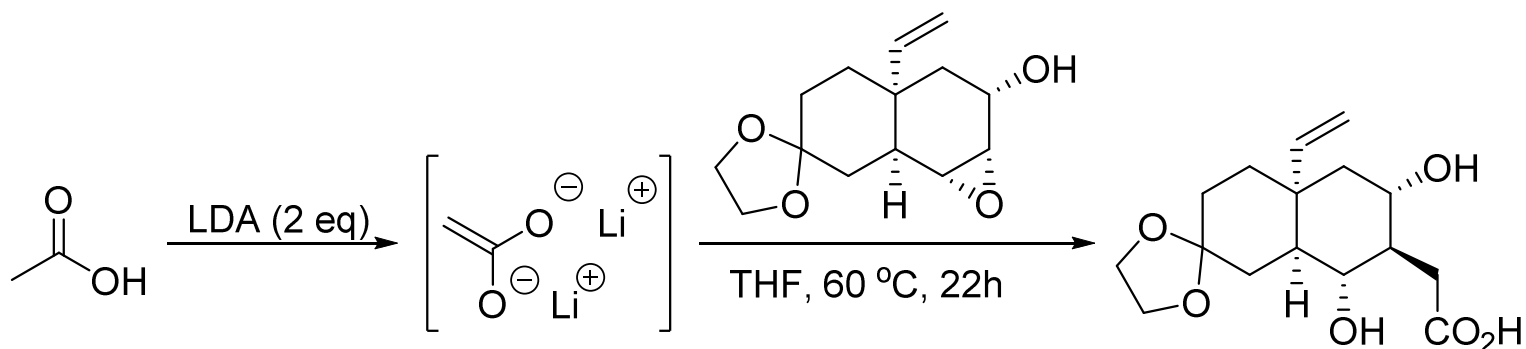


# Alkilovanje dianjona karboksilnih kiselin

Dejstvom 2 eq LDA (ili 1 eq NaH + 1 eq LDA) na karboksilnu kiselinu dobijaju se stabilni karboksilatni dianjoni, koji se mogu alkilovati:



Estarski enolati mogu se koristiti i za otvaranje epoksida:

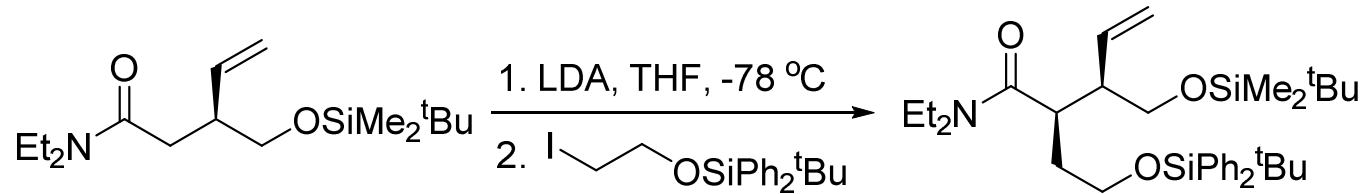


*J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3028.

Pregledni članak o alkilovanju estarski enolata i dianjona karboksilnih kiselin: *Synthesis* **1982**, 521.

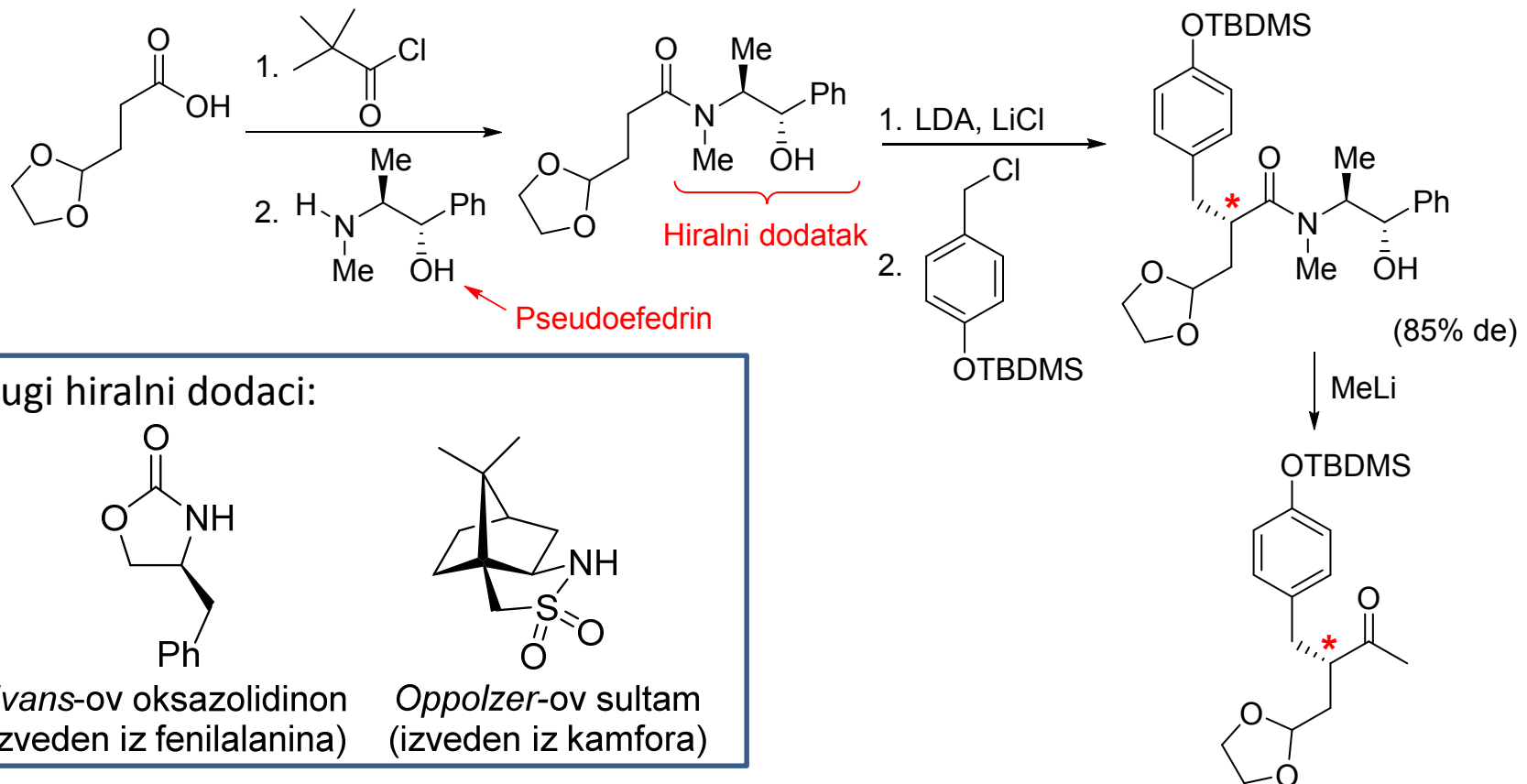


# Alkilovanje amida

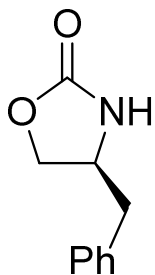


*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2139.

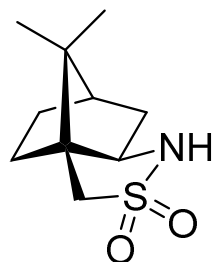
## Myers-ovo asimetrično alkilovanje



Drugi hiralni dodaci:

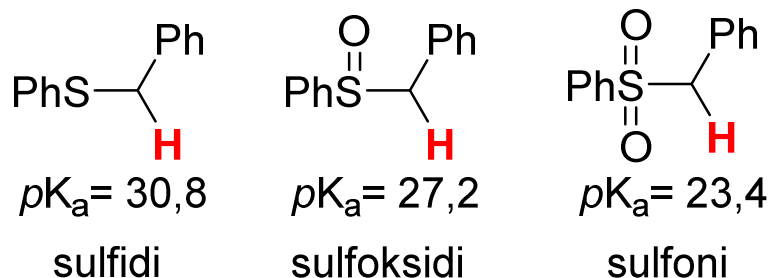


Evans-ov oksazolidinon  
(izveden iz fenilalanina)



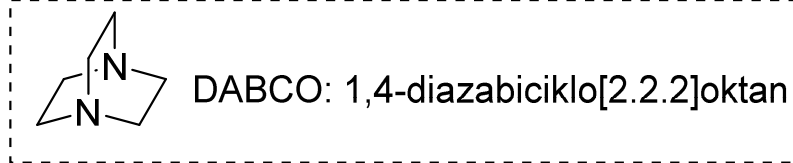
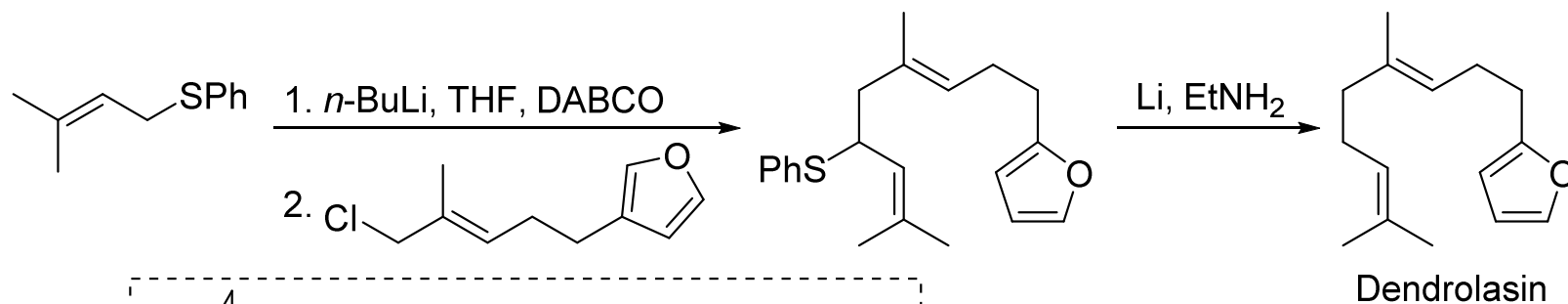
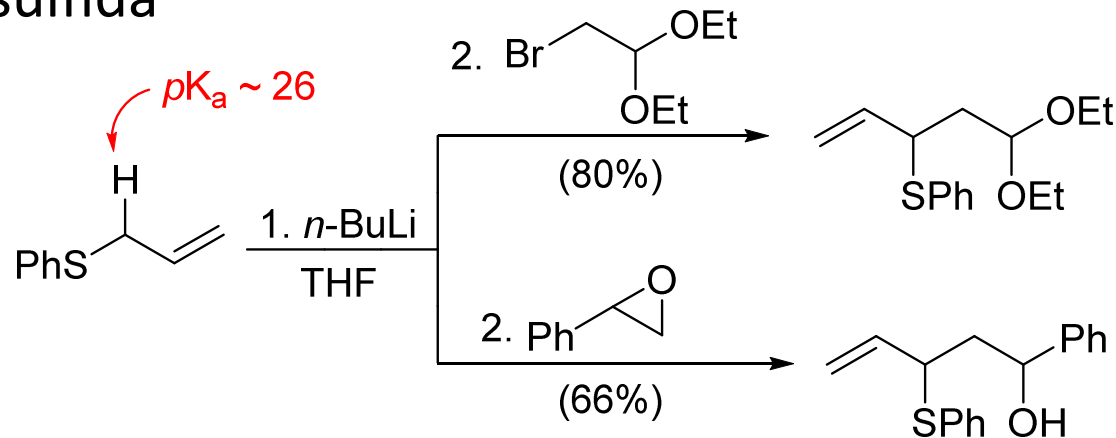
Oppolzer-ov sultam  
(izveden iz kamfora)

# Alkilovanje anjona stabilizovanih sumporom



## 1. Alkilovanje alkil-fenil-sulfida

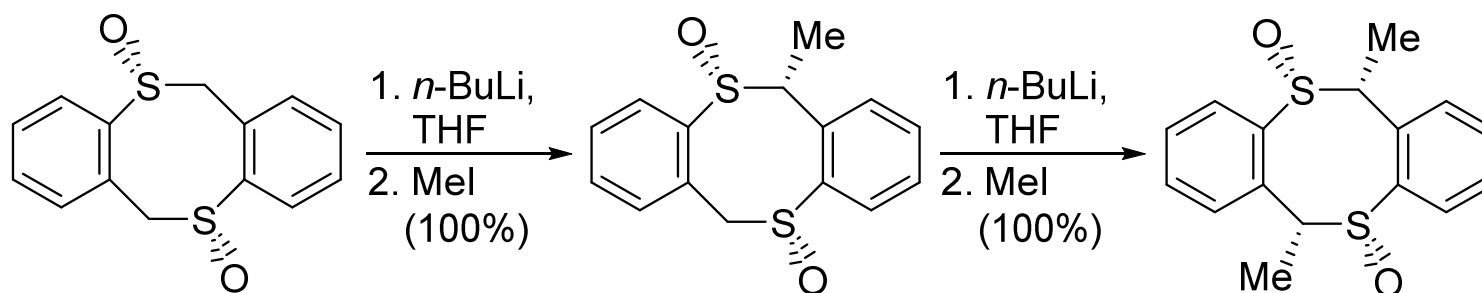
Sulfidi nisu naročito kiseli i za njihovo deprotonovanje mora se koristiti jaka baza (*n*-BuLi, *t*-BuLi). Nastali anjon je nukleofilan i veoma bazan.



# Alkilovanje anjona stabilizovanih sumporom

## 2. Alkilovanje sulfoksida

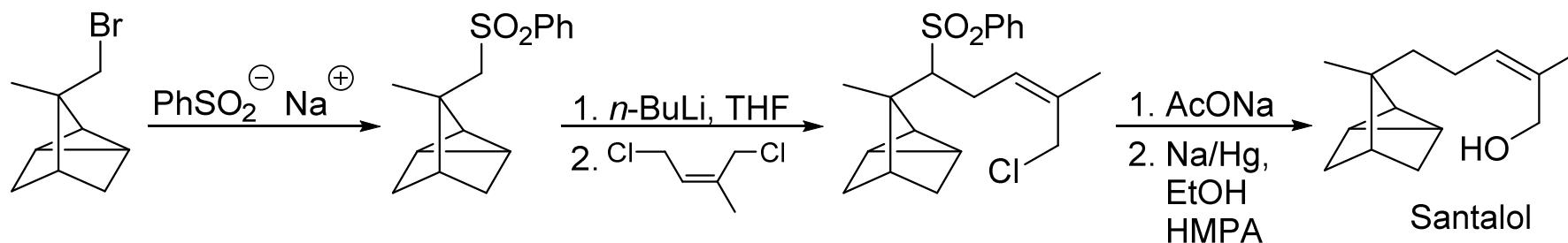
Sulfoksidi su konformaciono stabilni, te alkilovanjem mogu nastati diastereomeri, što ponekad može biti otežavajuća okolnost (prečišćavanje i karakterizacija):



*Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2053-2054.

## 3. Alkilovanje sulfona

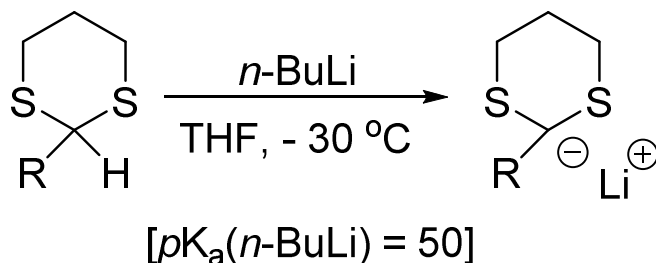
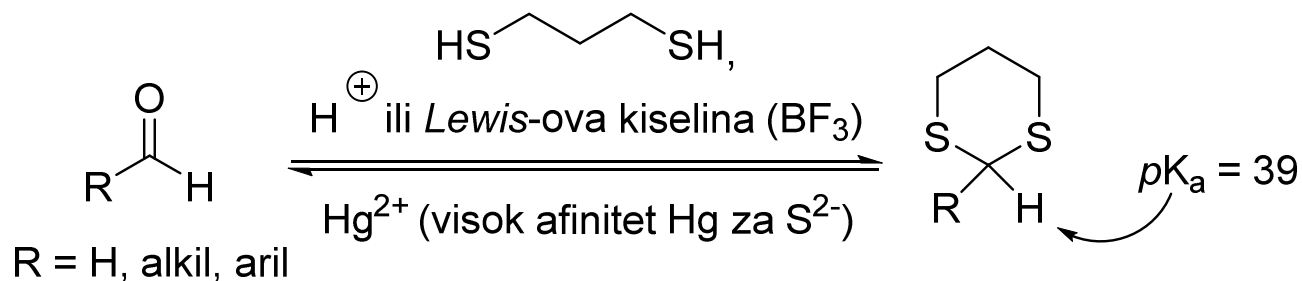
Usled delokalizacije elektrona, deprotonovani sulfoni su manje bazni i dobri nukleofili.



*PhSO<sub>2</sub> grupa se uklanja bez traga (traceless) reduktivnim metodama (Na/Hg ili Al/Hg).*

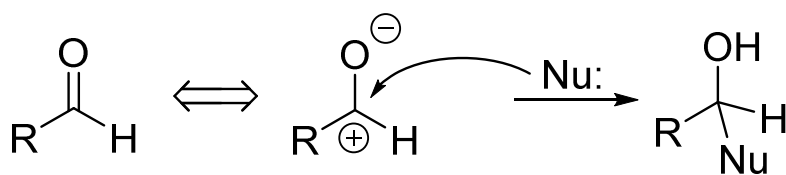
# Alkilovanje ditiana – “Umpolung” reaktivnosti

- Dobijanje i struktura 1,3-ditiana

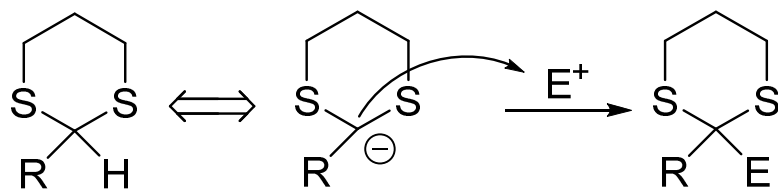


Stabilnost litiovanog 1,3-ditiana objašnjava se većom polarizabilnošću sumpora.

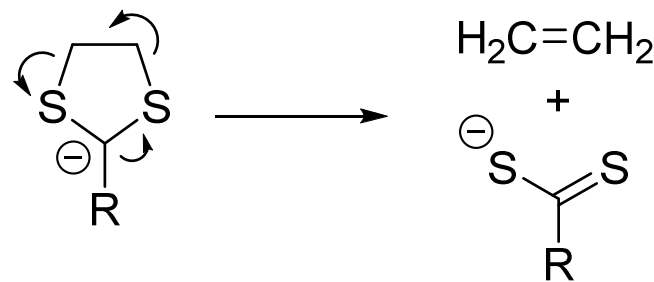
"Normalna" reaktivnost



"Umpolung" reaktivnosti



1,3-Ditiolani se ređe koriste, usled nestabilnosti:



Revijalni rad: *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6147-6212.

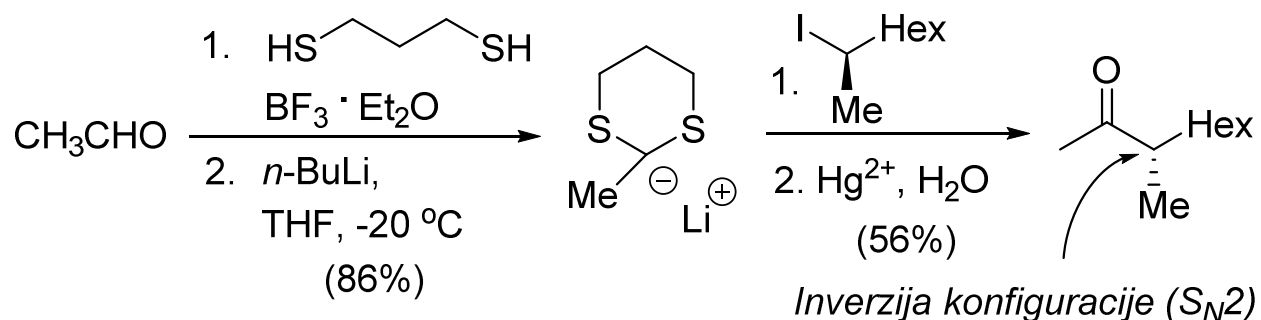
# Alkilovanje ditiana – “Umpolung” reaktivnosti

- Reaktivnost 1,3-ditiana (reaguju sa R-X, epoksidima, C=O, C(O)X)

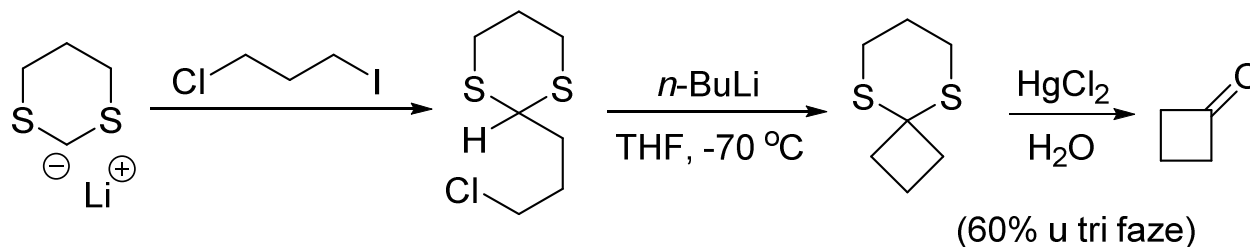
## 1. Reakcije sa alkil-halogenidima

Sintetički najznačajnije reakcije sa primarnim i sekundarnim alkil- i alil-bromidima i jodidima.

I > Br > Cl    alil > alkil

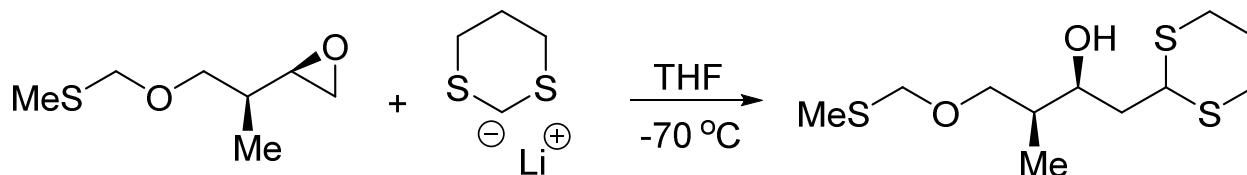


Moguće je i intramolekulsko alkilovanje: dobijanje cikličnih ketona.



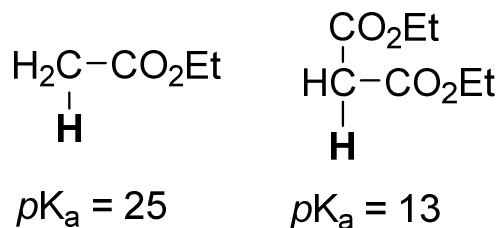
## 2. Reakcije sa epoksidima

Nukleofilni napad se vrši sa sterno slobodnije strane.

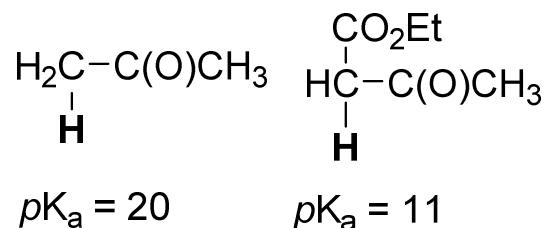
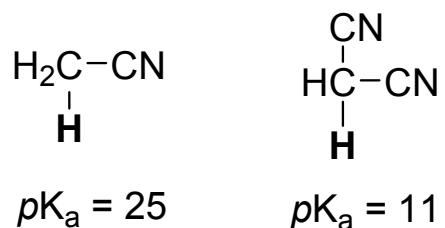




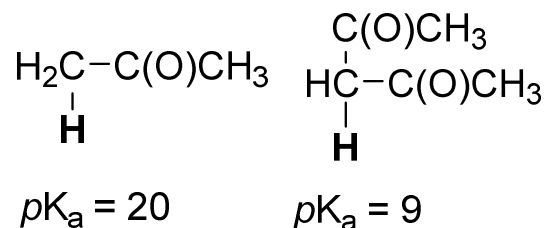
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja



- Alkilovanje malonskih estara



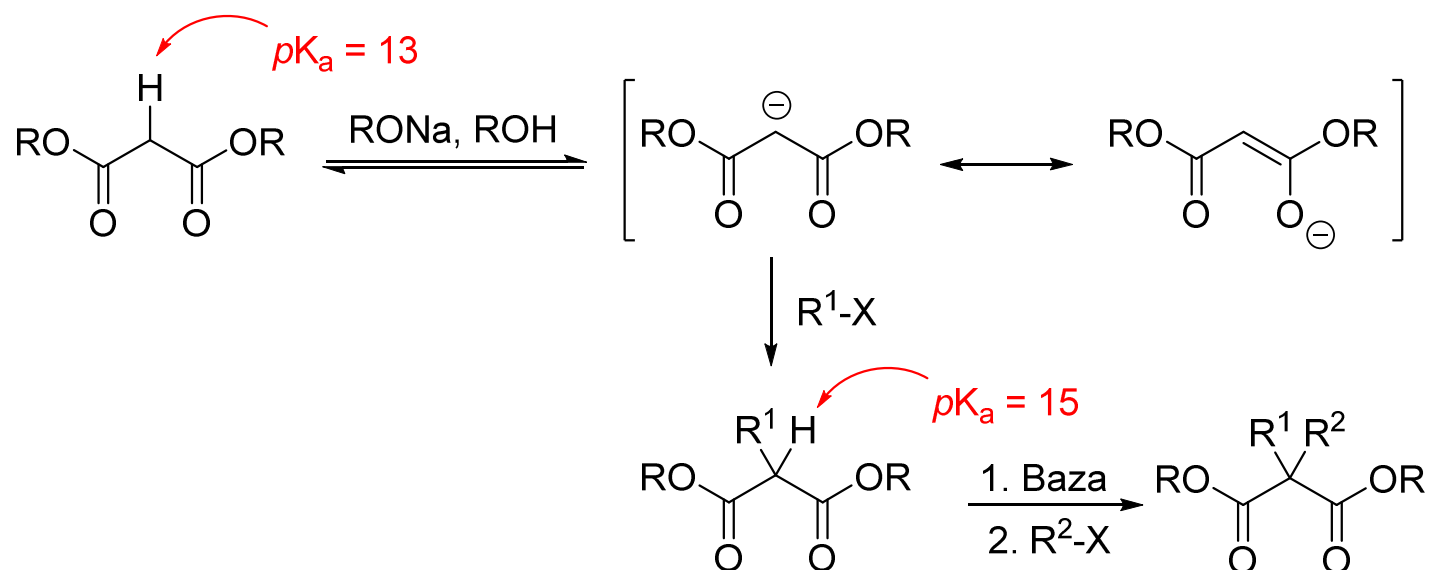
- Alkilovanje acetsirćetnih estara



- Alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

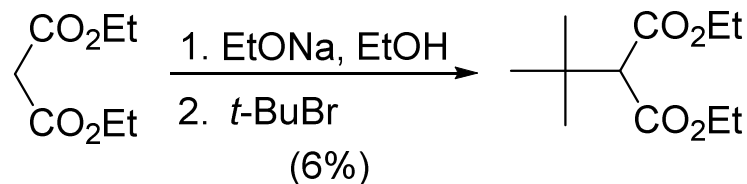
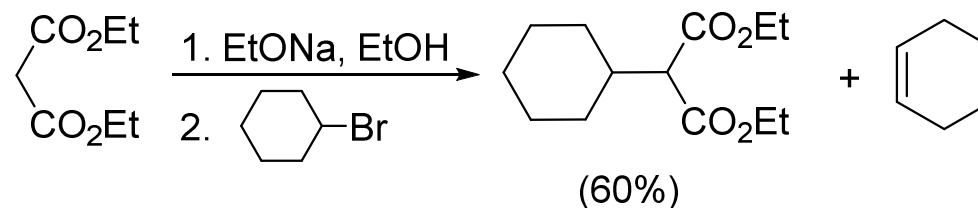
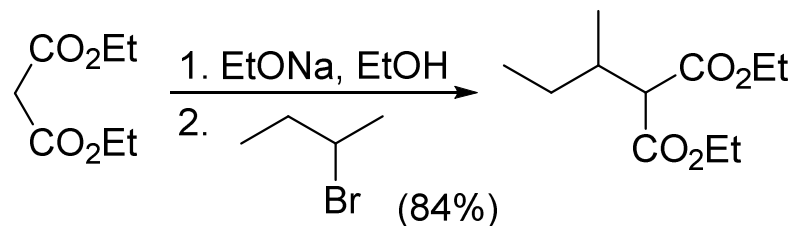
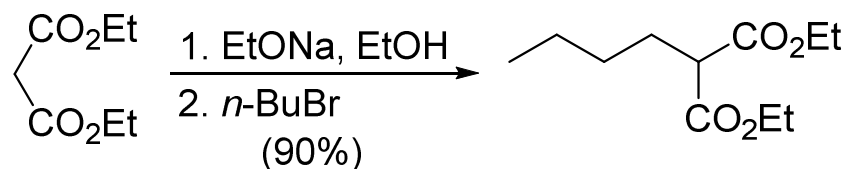
## 1. Alkilovanje malonskih estara



- Za deprotonovanje se uglavnom koriste relativno slabe baze:  $\text{EtONa}$ ,  $\text{MeONa}$ ,  $t\text{-BuONa}$ .
- Reakcije se izvode uglavnom u polarnim protičnim ( $\text{EtOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ) ili aprotičnim ( $\text{THF}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{DMF}$ ) rastvaračima.
- Za deprotonovanje monoalkilovanih malonata mora se upotrebiti jača baza.
- $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  = alil, benzil,  $1^\circ$  i  $2^\circ$  alkil
- $\text{X} = \text{I} \sim \text{OTs} > \text{Br} > \text{Cl}$

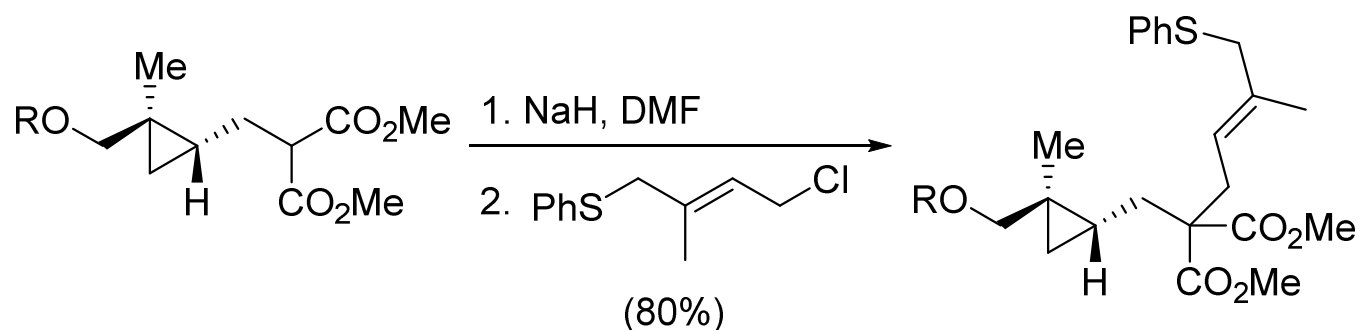
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 1. Alkilovanje malonskih estara (monoalkilovanje)

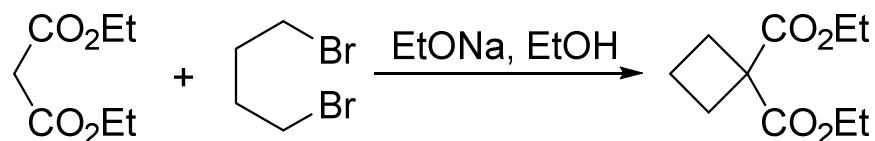


# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 1. Alkilovanje malonskih estara (dialkilovanje)

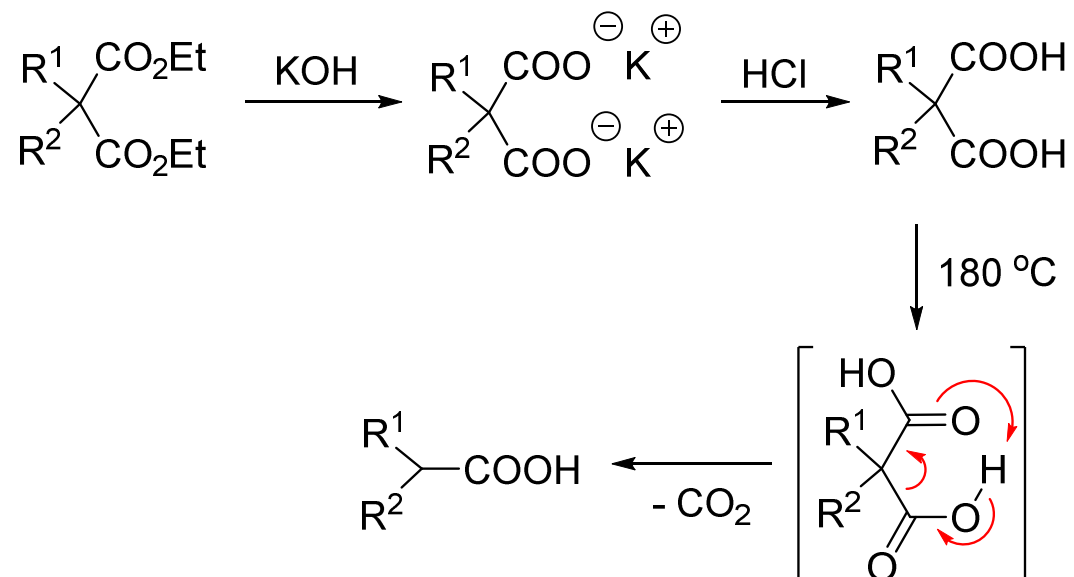


Alkilovanje  $\alpha,\omega$ -dihaloalkanima mogu se dobiti ciklični proizvodi.

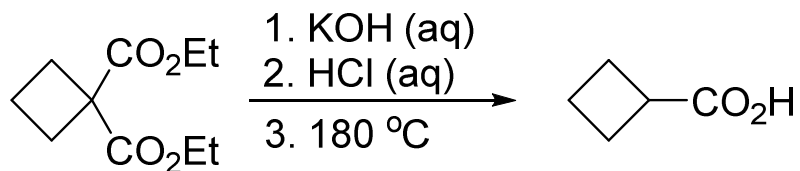


# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 1. 2. Transformacije malonskih estara: hidroliza+dekarboksilacija

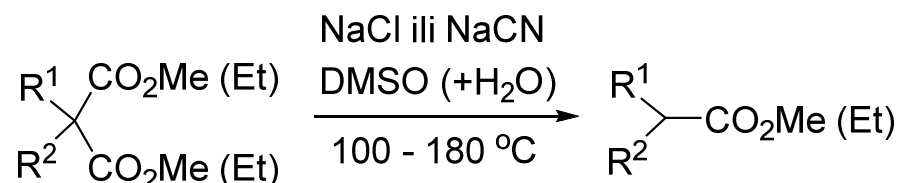


*Reakcija ima ograničenu primenu: koriste se jake baze, jaka kiseline i visoka temperatura.*



# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

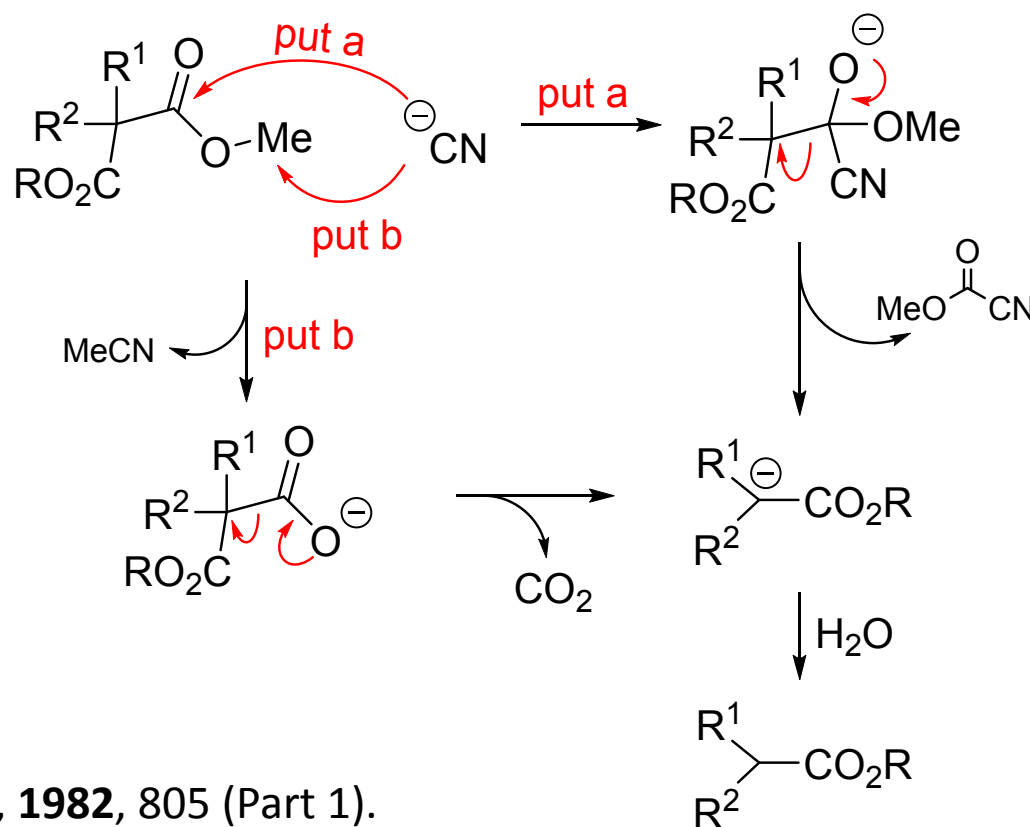
## 1. 2. Transformacije malonskih estara: dealkoksikarbonilovanje



Krapcho-vo dealkoksikarbonilovanje

*Put a*: relevantan za  $\alpha$ -monosupstituisane estre ( $R_2=H$ )

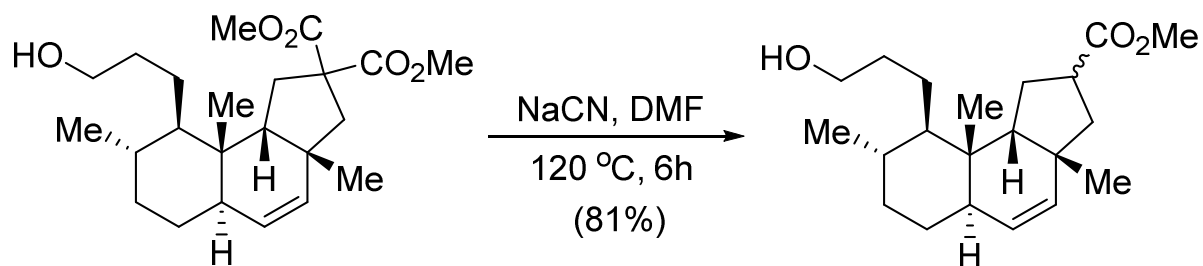
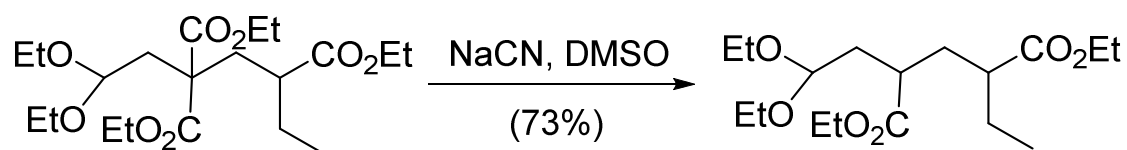
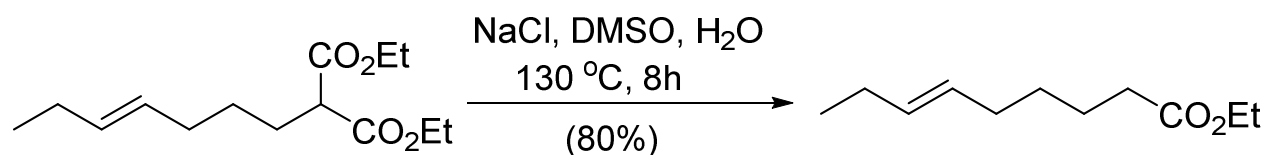
*Put b*: relevantan za  $\alpha,\alpha$ -disupstituisane estre



Pregledni članak: *Synthesis*, **1982**, 805 (Part 1).

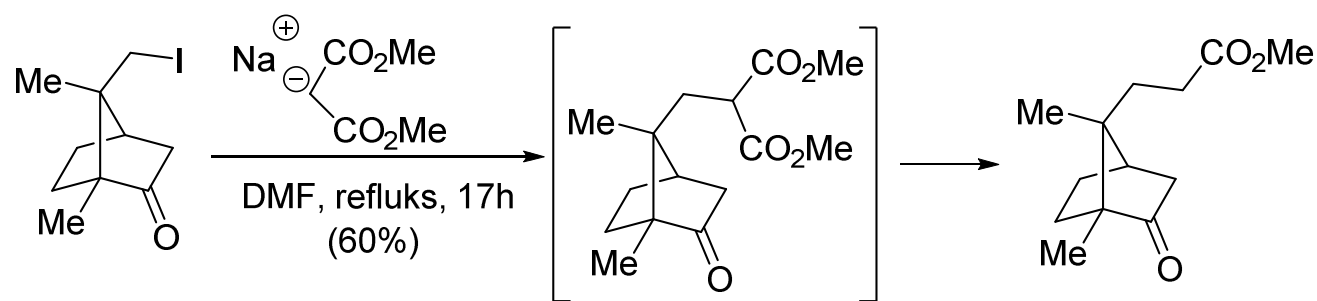
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 1. 2. Transformacije malonskih estara: dealkoksikarbonilovanje



*J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7370.

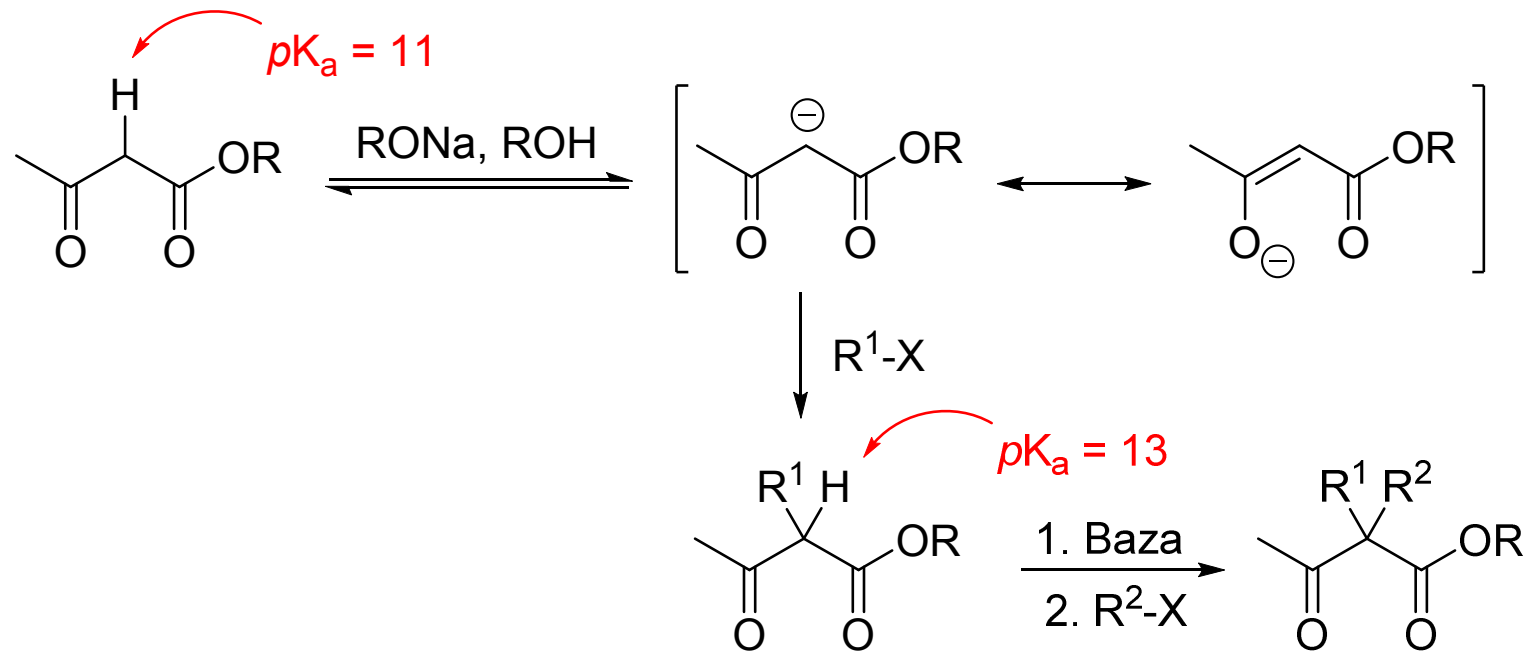
*Obe faze se odvijaju u jednom reakcionom potezu (one pot); NaI nastaje u toku alkilovanja i vrši dealkoksikarbonilovanje.*



*J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6105.

# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. Alkilovanje acetsirćetnih estara



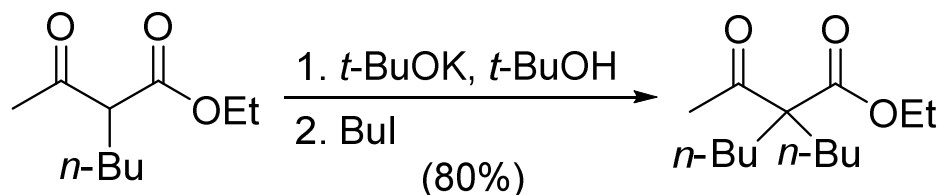
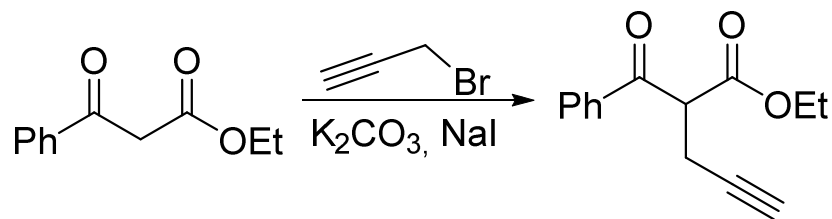
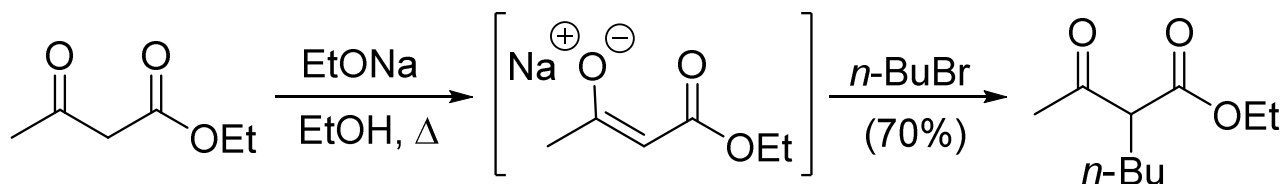
- Za deprotonovanje se uglavnom koriste relativno slabe baze:  $\text{EtONa}$ ,  $\text{MeONa}$ ,  $t\text{-BuONa}$ .
- Reakcije se izvode uglavnom u polarnim protičnim ( $\text{EtOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ) ili aprotičnim ( $\text{THF}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{DMF}$ ) rastvaračima.
- Za deprotonovanje monoalkilovanih acetoacetata mora se upotrebiti jača baza.
- $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  = alil, benzil,  $1^\circ$  i  $2^\circ$  alkil
- $\text{X} = \text{I} \sim \text{OTs} > \text{Br} > \text{Cl}$



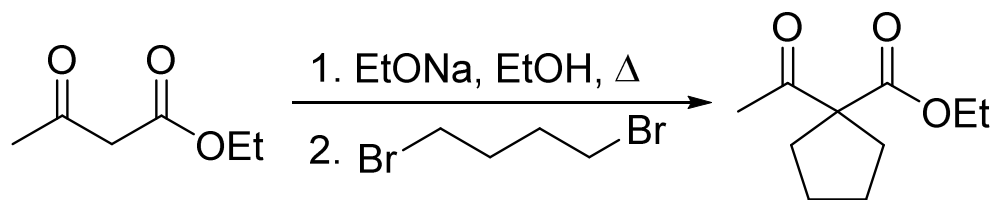
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. Alkilovanje acetsirćetnih estara

- Alkilovanje primarnim R-X obično bez većih problema:



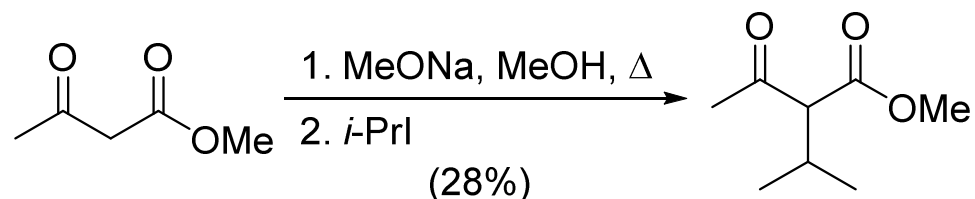
Korišćenjem dihalogenida mogu se dobiti ciklični proizvodi (intramolekulsko alkilovanje):



# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

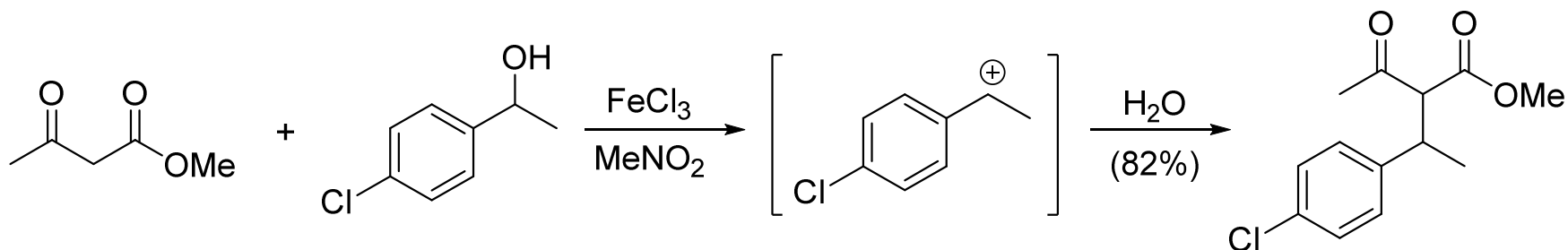
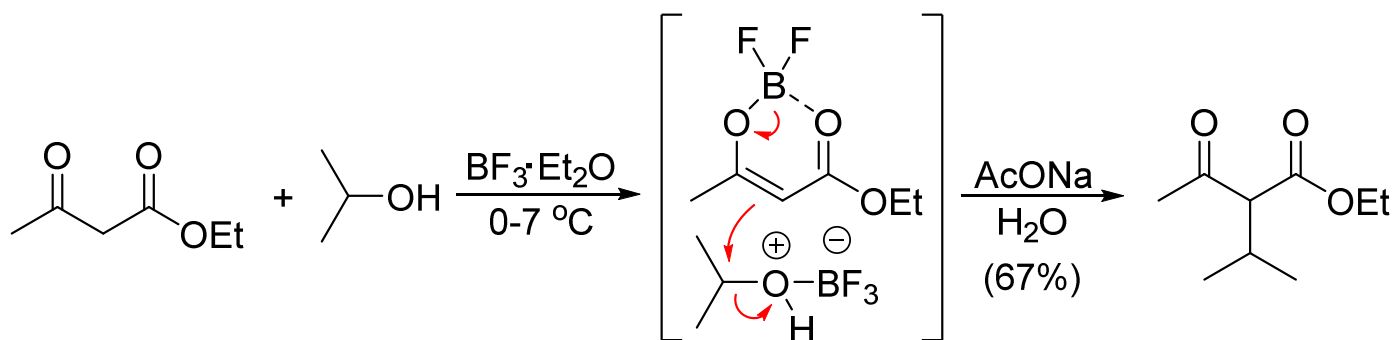
## 2. Alkilovanje acetsirćetnih estara

- Alkilovanje sekundarnim R-X uglavnom praćeno eliminacijom, te su prinosi obično niži:



*Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 11, 2601-2608.

Alkilovanje pod kiselim uslovima (*Lewis*-ove kiseline):

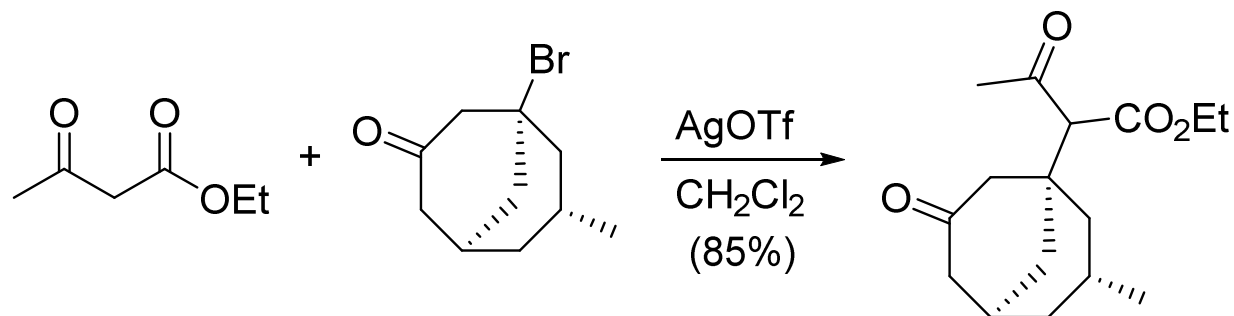
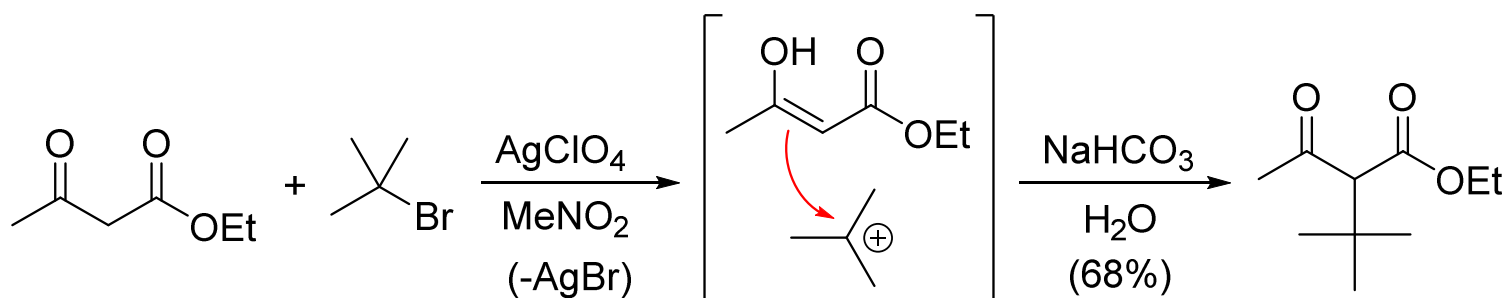


*Adv. Synt. Cat.* **2007**, 349, 865-870.

# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. Alkilovanje acetsirćetnih estara

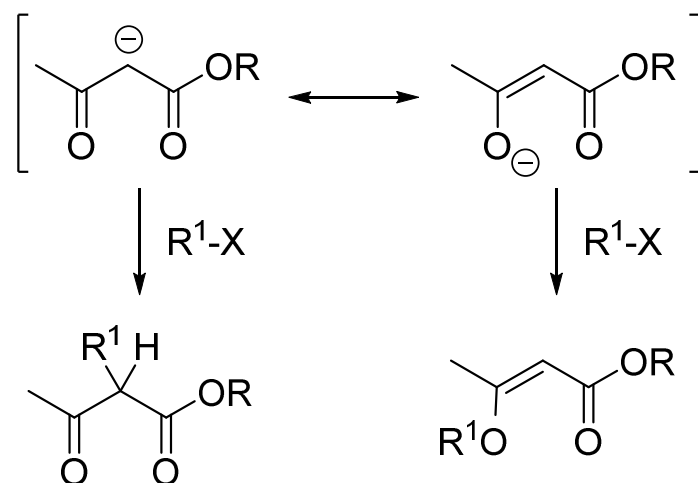
- Alkilovanje tercijskim halogenidima pod baznim uslovima nije moguće – alternativa su kiseli uslovi ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) ili korišćenje Ag-soli:



*J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4605-4608.

# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. Alkilovanje acetsirćetnih estara (C- vs. O-alkilovanje)



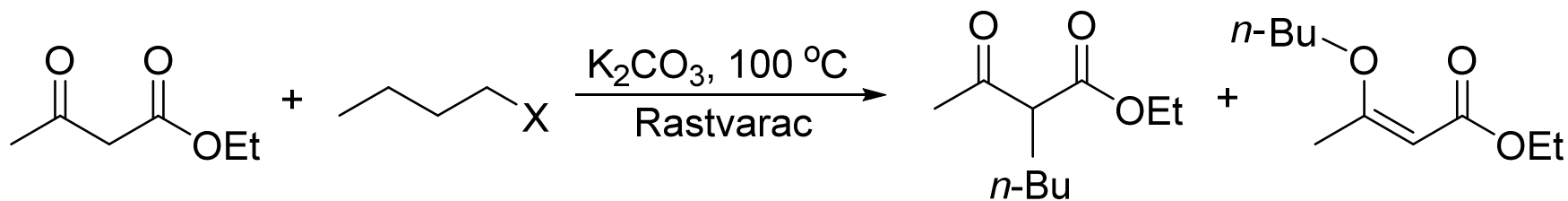
Odnos *C*- i *O*-alkilovanog proizvoda zavisi od eksperimentalnih uslova i izbora reakcionih partnera:

*O*-alkilovanje:

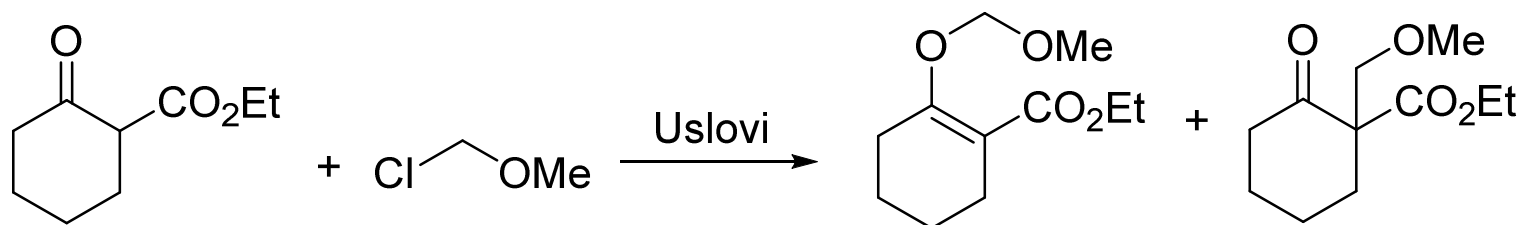
- $K > Na > Li$ ;
- $Cl > Br > I$ ;
- $DMSO, HMPA > THF$ ;
- voluminozni alkil-halogenidi.

# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. Alkilovanje acetsirćetnih estara (C- vs. O-alkilovanje)



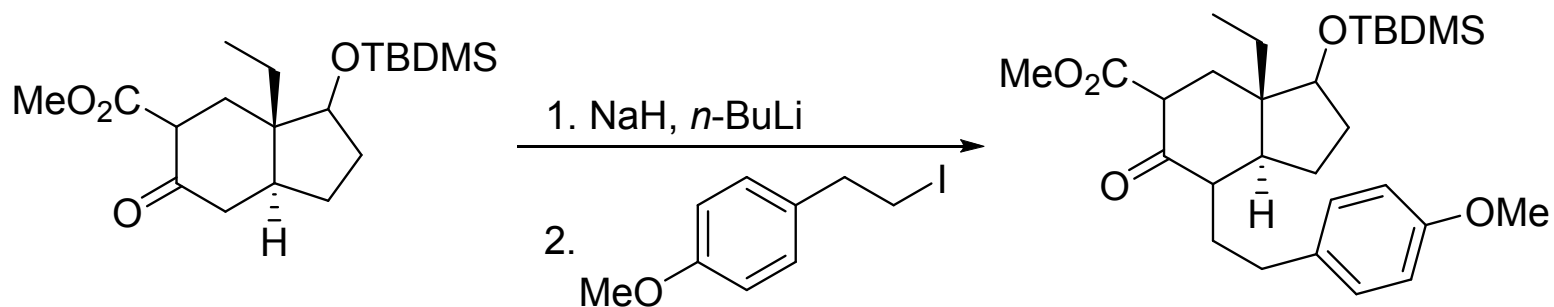
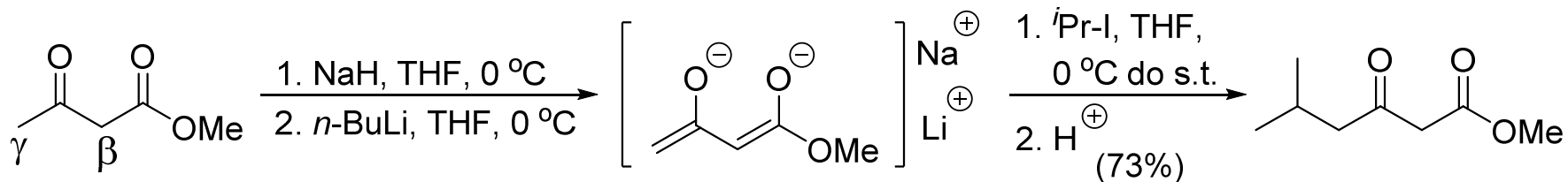
Uslovi:	Distribucija proizvoda (%)	
X = Cl; aceton	90	10
X = Cl; $CH_3CN$	81	19
X = Cl; DMSO	53	47
X = Br; DMF	67	33
X = I; DMF	>99	<1



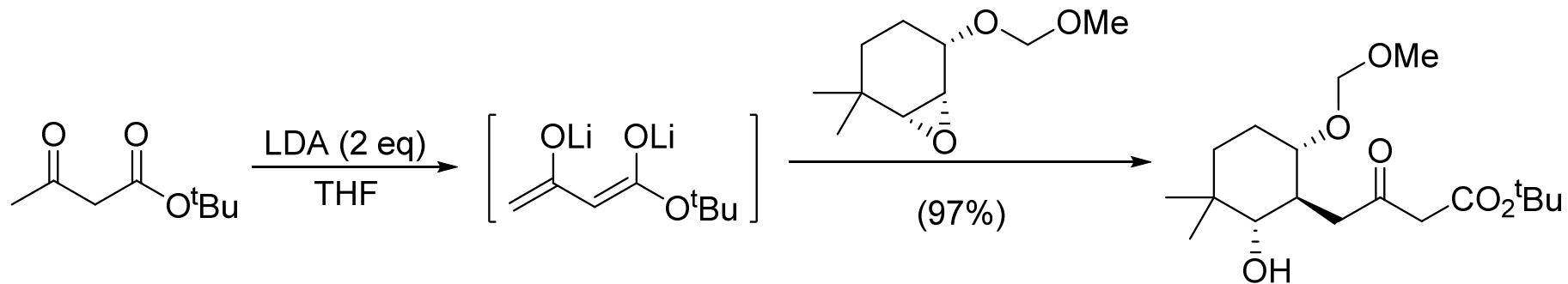
Uslovi:	Distribucija proizvoda (%)	
NaH, HMPA	97	3
NaH, DMSO	90	10
NaH, DME	75	25
Na, $Et_2O$	-	100

# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. Alkilovanje acetsirćetnih estara (*Hauser*-ovo $\gamma$ -alkilovanje)

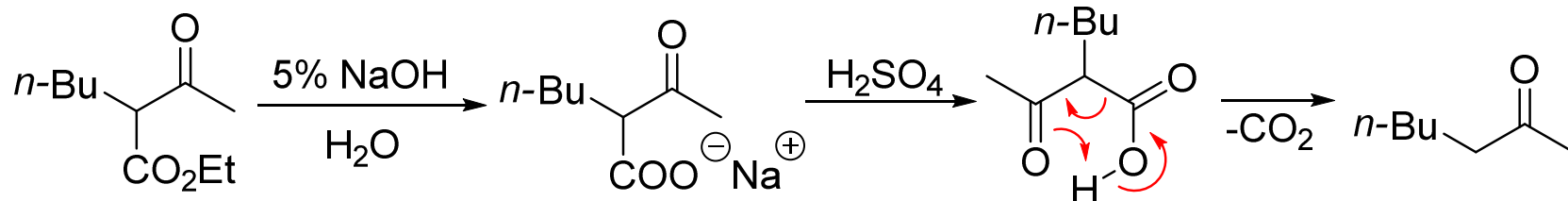


*J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416.



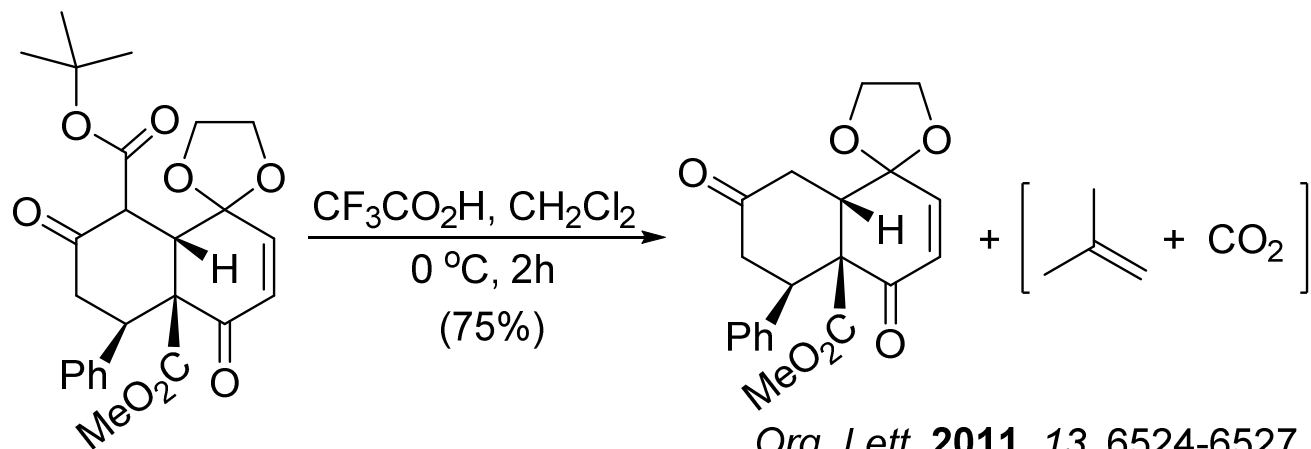
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. 1. Transformacije acetoacetata: hidroliza+dekarboksilacija



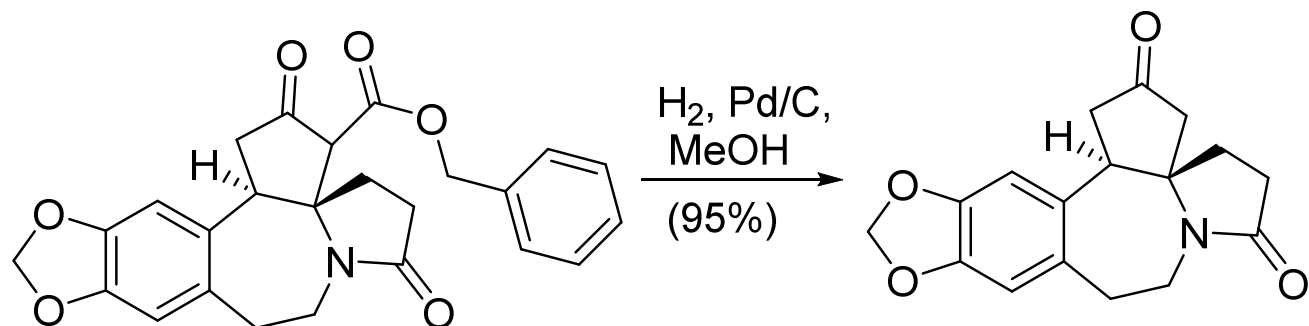
*β*-keto-kiseline su nestabilne i uglavnom podležu spontanoj dekarboksilaciji.

*t*-butil-estri β-keto kiselina mogu se lako hidrolizovati i dekarboksilovati pod blago-kiselim uslovima.



*Org. Lett.* **2011**, 13, 6524-6527.

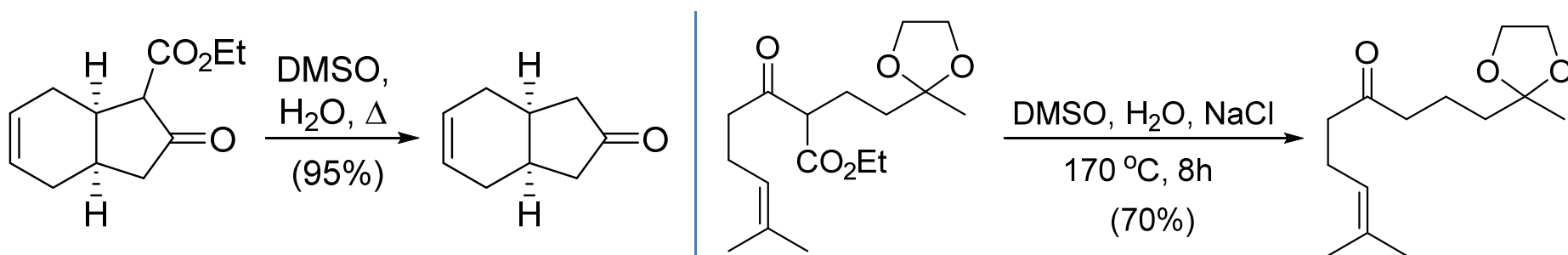
Benzil-estri β-keto kiselina mogu se hidrogenolitički fragmentisati.



*Org. Lett.* **2002**, 4, 885-888.

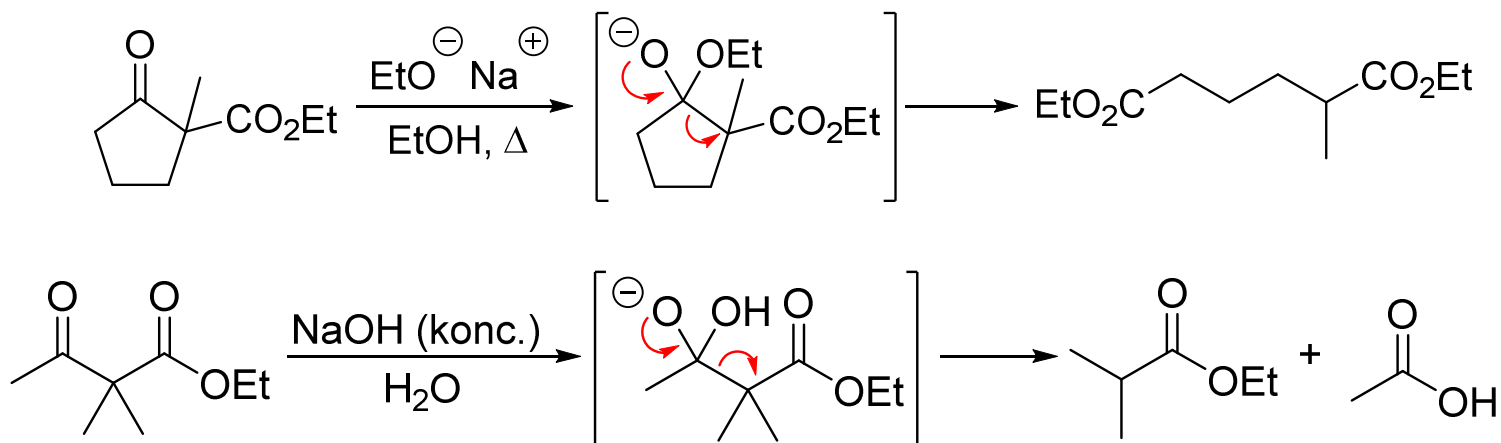
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 2. 1. Transformacije acetoacetata: *Krapcho*-vo dealkoksikarbonilovanje



Pregledni članak: *Synthesis*, **1982**, 893 (Part 2).

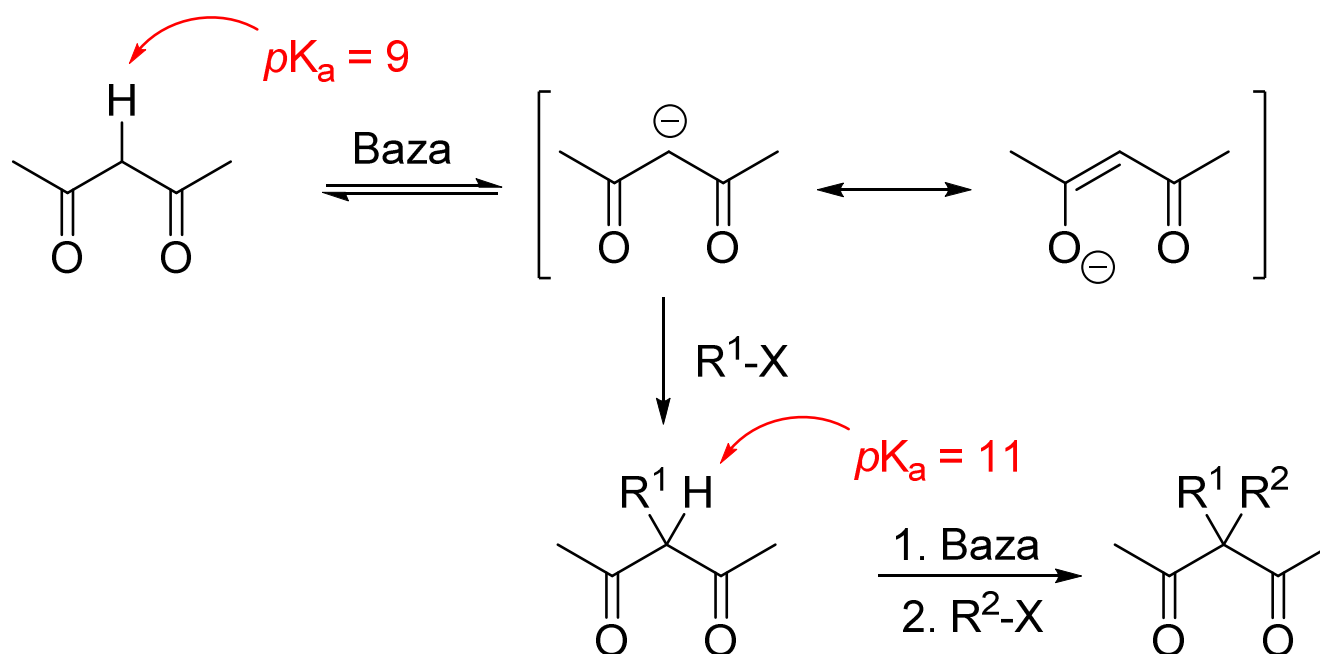
Sporedne reakcije pod jako baznim reakcionim uslovima (dominantne kod neenolizabilnih, tj.  $\alpha,\alpha$ -disupstituisanih  $\beta$ -ketoestara):





# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 3. Alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

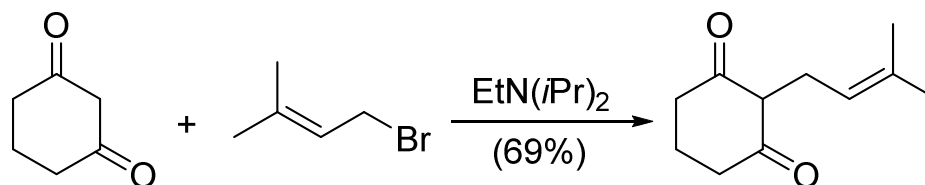
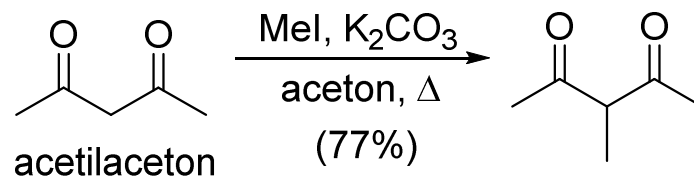


- Za deprotonovanje se uglavnom koriste slabije baze:  $K_2CO_3$ , EtONa, KOH.
- Reakcije se izvode uglavnom u polarnim protičnim (EtOH, MeOH) ili aprotičnim (acetone, THF, DMSO, DMF) rastvaračima.
- Za deprotonovanje monoalkilovanih 1,3-dikarbonilnih jedinjenja mora se upotrebiti nešto jača baza.
- $R^1, R^2$  = alil, benzil,  $1^\circ$  i  $2^\circ$  alkil
- $X = I \sim OTs > Br > Cl$

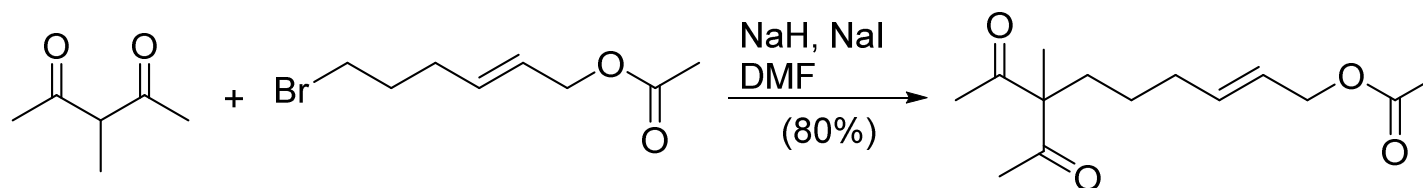
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 3. Alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

Alkilovanje je moguće primarnim i sekundarnim alkil-halogenidima.

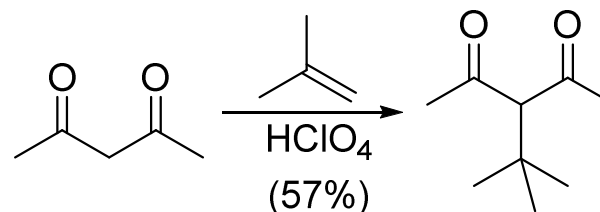


*Org. Lett.* **2010**, *12*, 5234-5237.



*J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 136-142.

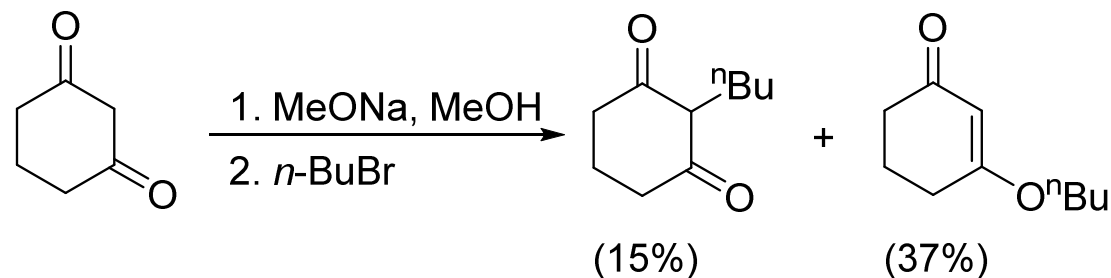
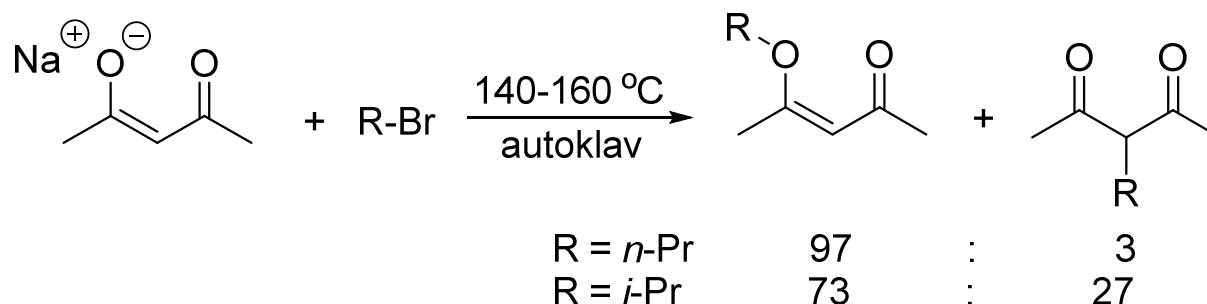
Alkilovanje 3° halogenidima moguće uz dodatak Ag<sup>+</sup>, ili preko alkena u kiselj sredini:



# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 3. Alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

O-alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja dosta izraženije nego kod  $\beta$ -keto-estara.



C-alkilovanje:

- Etarski rastvarači
- Tvrdi katjoni (Li, Na)
- Meki nukleofili (RI, RBr)
- Mali RX

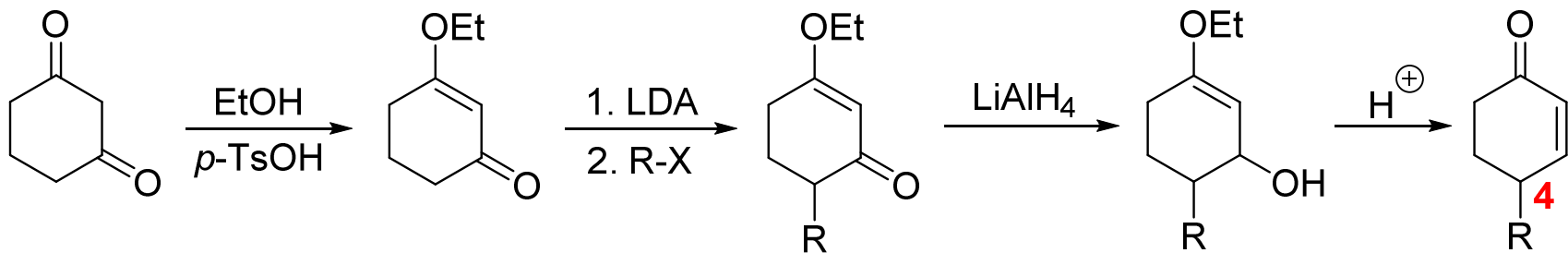
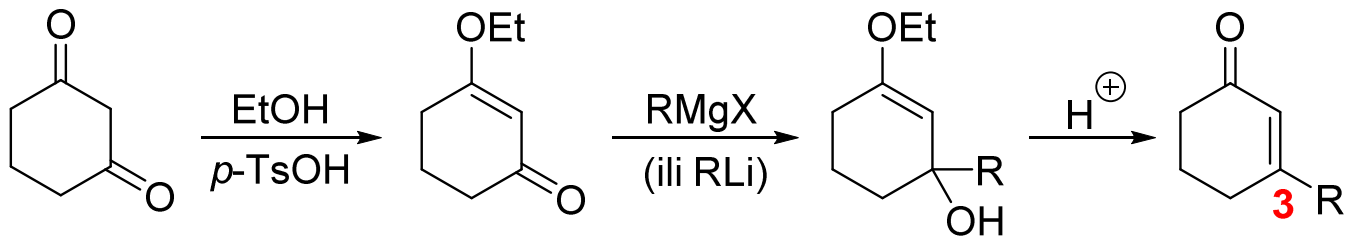
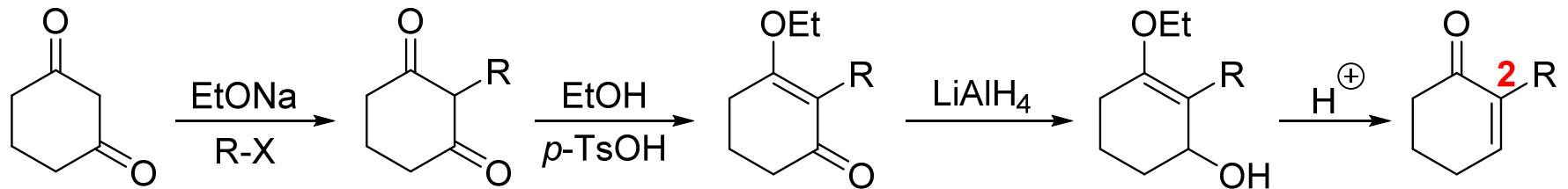
O-alkilovanje:

- Polarni rastvarači
- Voluminozni katjoni (K,  $\text{NH}_4^+$ )
- Tvrdi nukleofili (RCl, ROTs,  $\text{R}_2\text{SO}_4$ )
- Voluminozni RX

# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

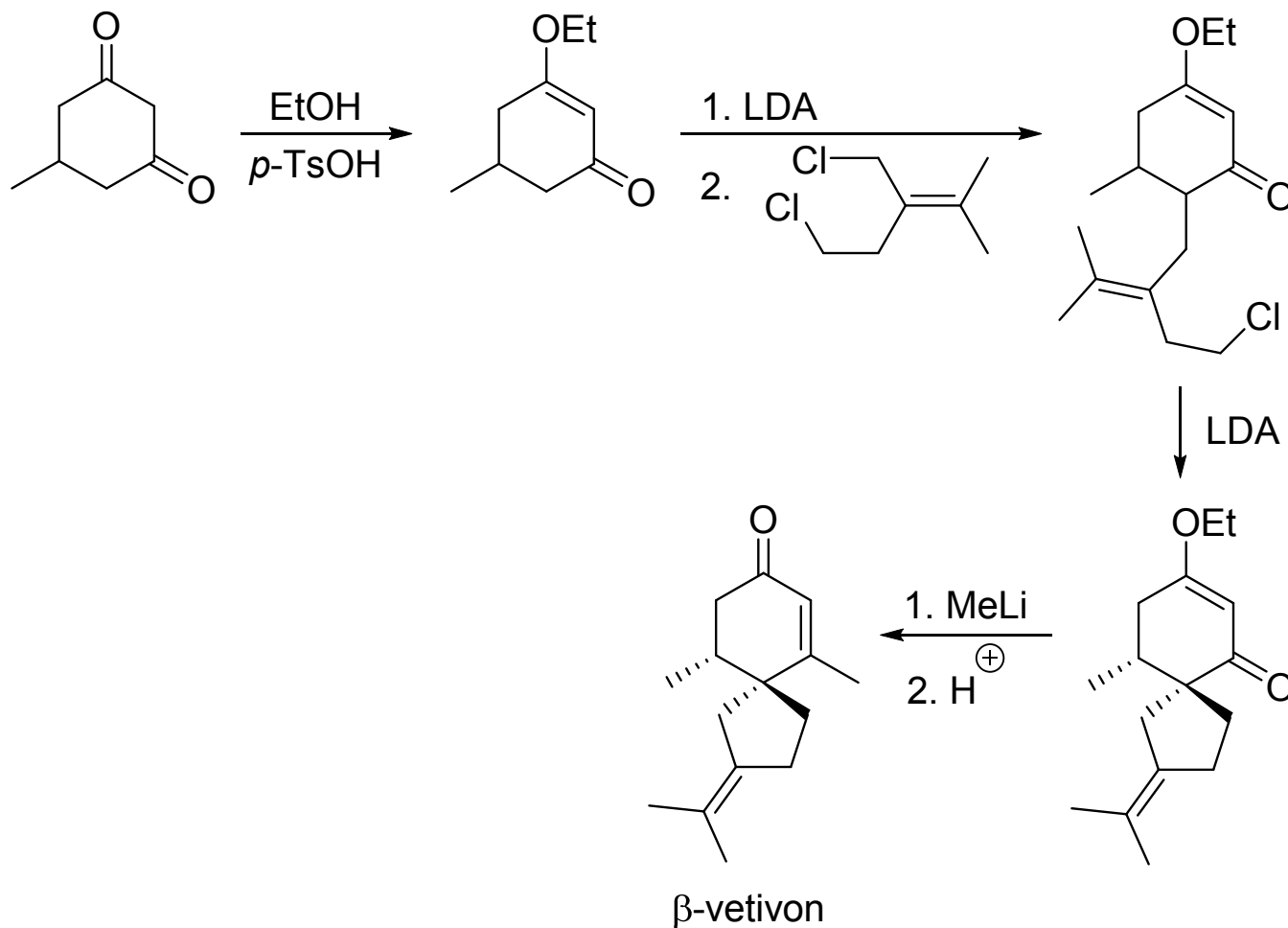
## 3. Alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

Alkilovanje 1,3-cikloheksandiona: *Stork-Danheiser*-ova sinteza 2-, 3- i 4-supstituisanih cikloheksenona:



# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

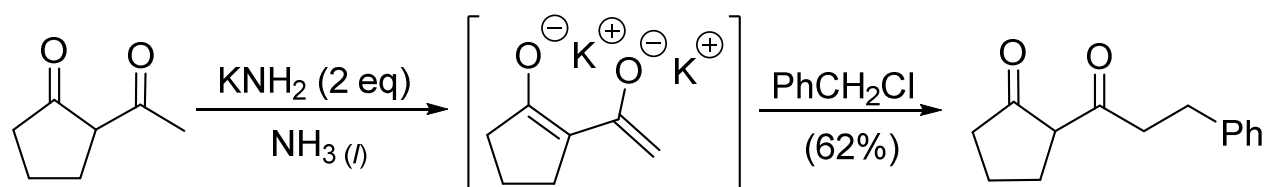
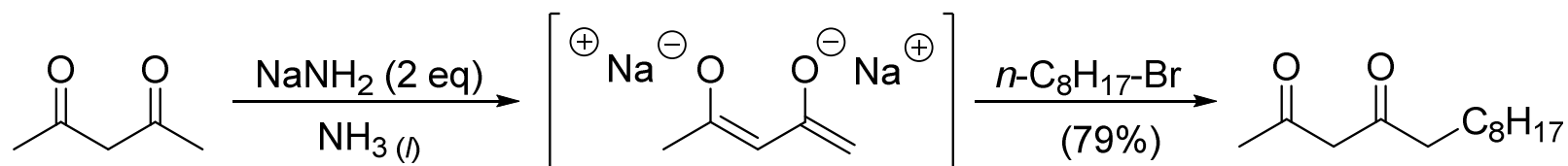
## 3. Alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja



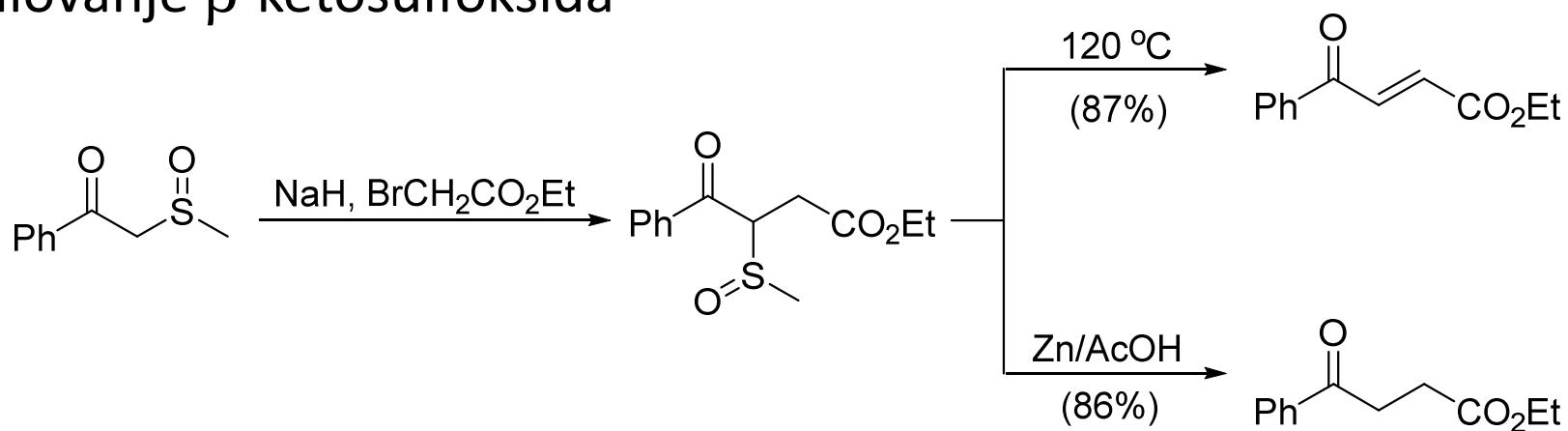
# Alkilovanje bifunkcionalnih jedinjenja

## 3. Alkilovanje 1,3-dikarbonilnih jedinjenja

( $\gamma$ -alkilovanje dianjona)

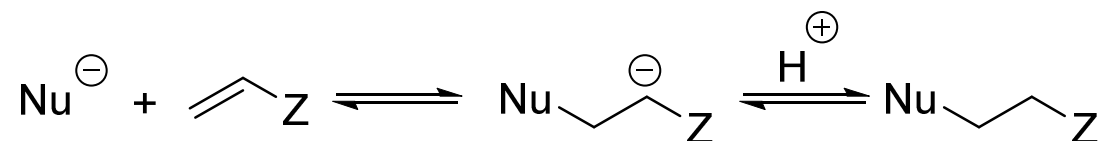


## Alkilovanje $\beta$ -ketosulfoksida



*Slično se mogu alkilovati i  $\beta$ -ketofosfonati.*

# Michael-ova adicija



Z = NO<sub>2</sub>, C(O)R, CHO, CO<sub>2</sub>R, CN, SO<sub>2</sub>R

Baze u katalitičkim ili stehiometrijskim količinama: R<sub>3</sub>N, piridin, piperidin, R<sub>3</sub>ONa...

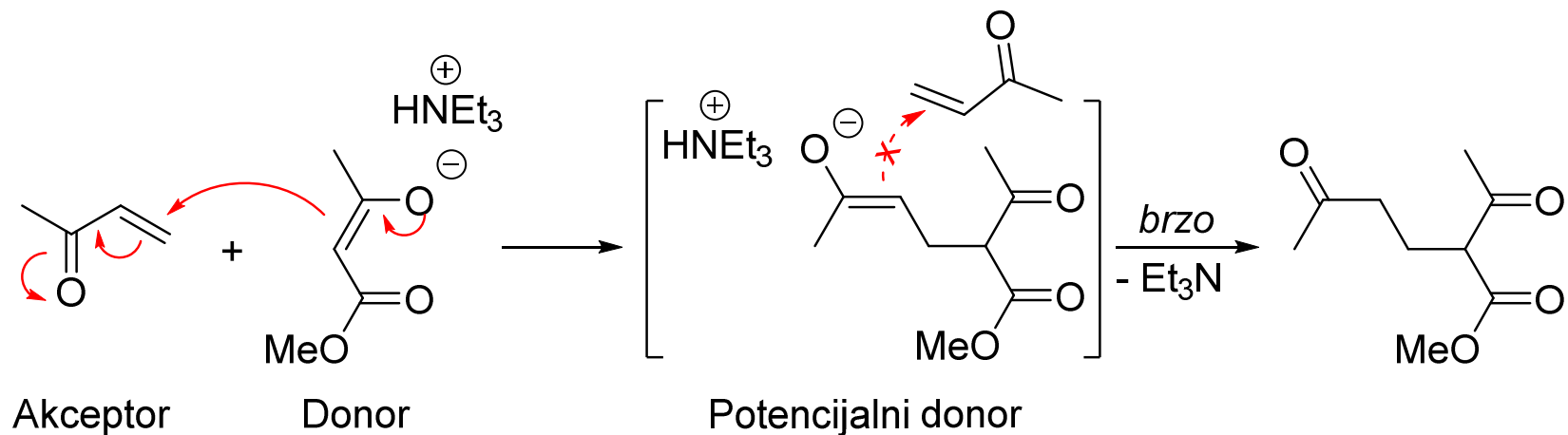
Rastvarači uglavnom polarni: ROH, Et<sub>2</sub>O, THF, MeCN...

Nukleofili:

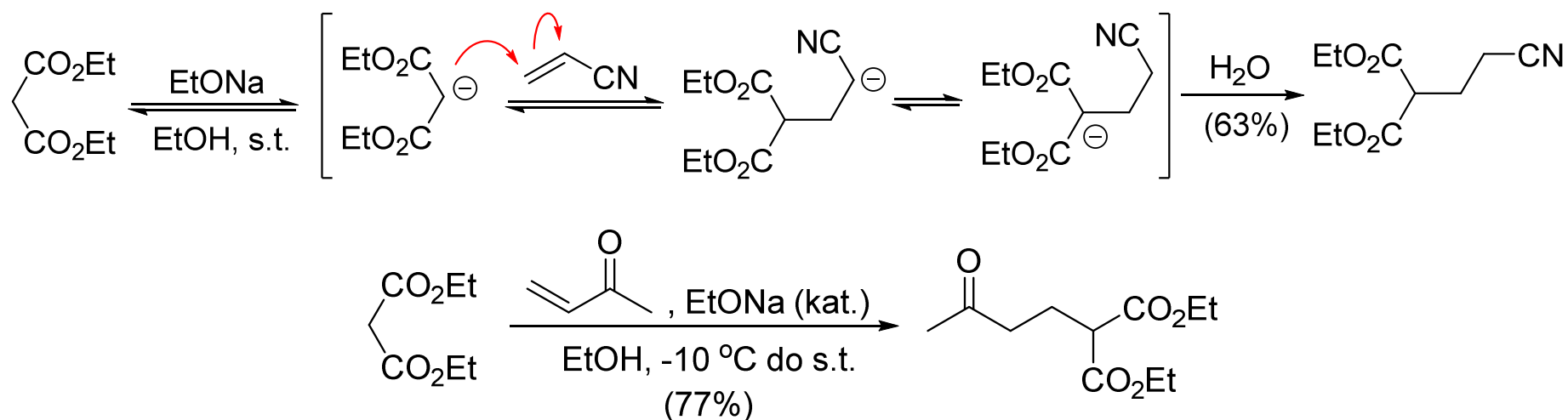
1. C-nukleofili: enolati, enamini, organometali...
2. heteronukleofili: alkoholi, amini, sulfidi... (hetero-Michael-ova reakcija)

Sve faze reakcije su povratne. Pogodnim izborom reakcionih partnera i eksperimentalnim uslovima mora se uticati na položaj ravnoteže i sprečiti retro-Michael-ova reakcija, kao i druge neželjene reakcije (npr. Michael-ova polimerizacija).

# Micheal-ova adicija

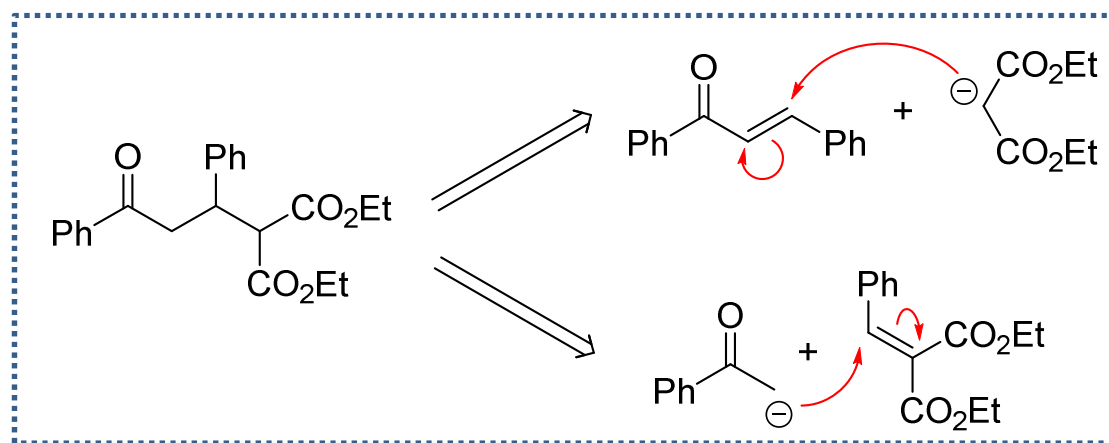
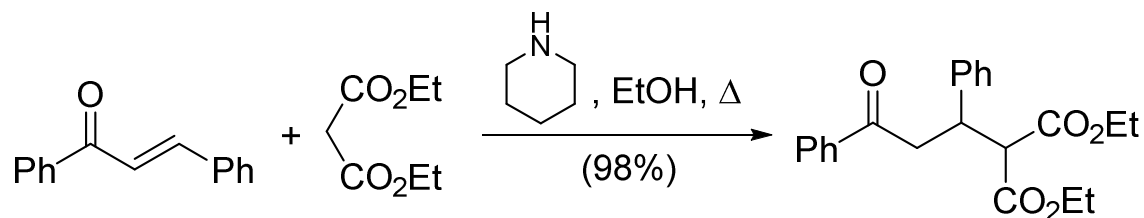


Korišćenjem slabijih baza obezbeđuje se enolizacija samo  $\beta$ -ketoestra i sprečavaju se sporedne reakcije:

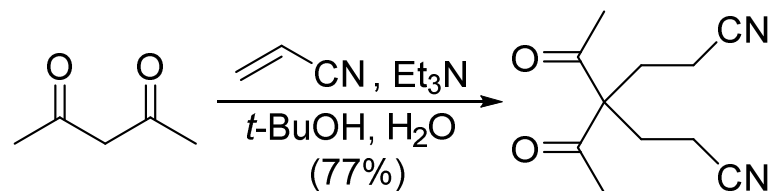




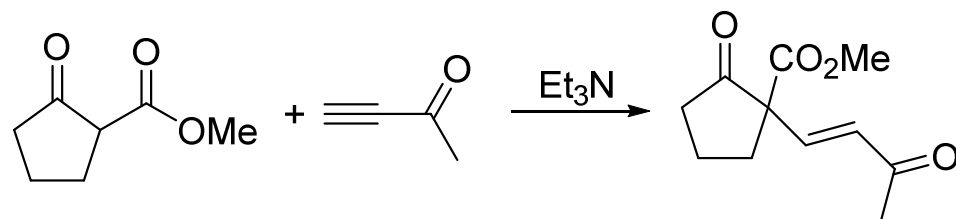
# Michael-ova adicija



Promenom stehiometrije može se postići i dvostruko alkilovanje.



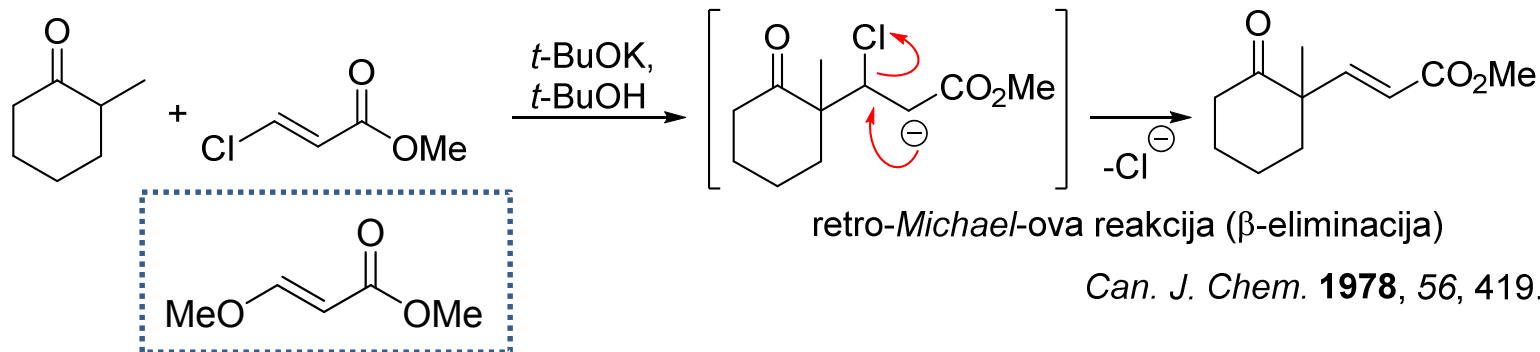
Konjugovani alkini se takođe mogu koristiti kao efikasni *Michael*-ovi akceptori.



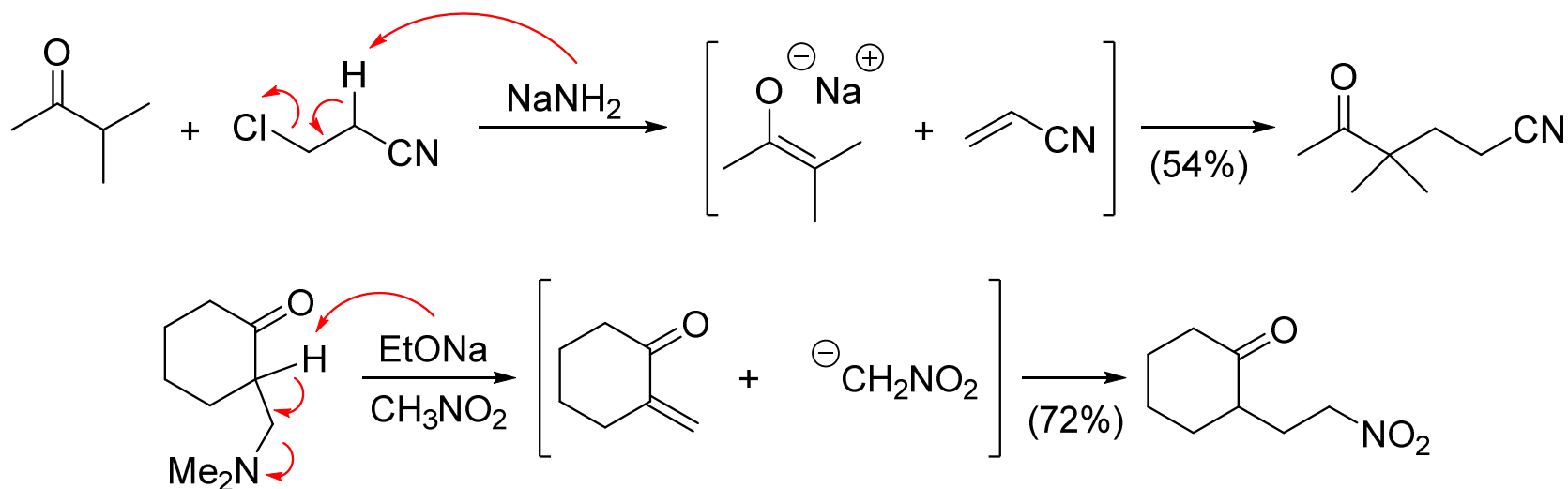
*Tetrahedron Lett.* **1976**, 4793.

# Michael-ova adicija

Uvođenjem atoma hlora u  $\beta$ -položaj, intermedijerni enolat se ireverzibilno neutrališe: sprečavanje polimerizacionih procesa.

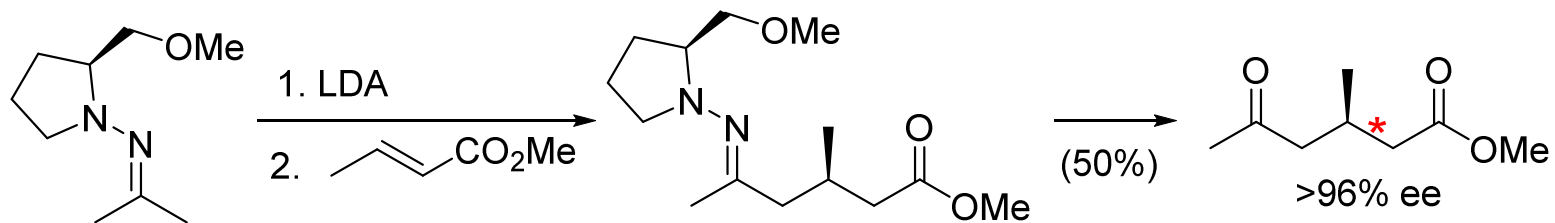
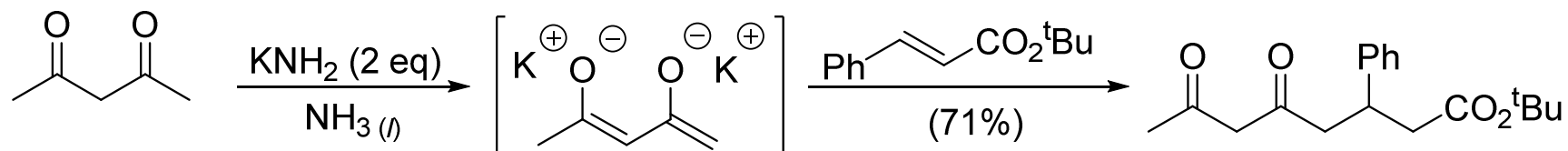


Visoko-reaktivni Michael-ovi akceptori skloni su polimerizaciji, te se mogu dobiti *in situ*, istovremeno sa građenjem enolata:



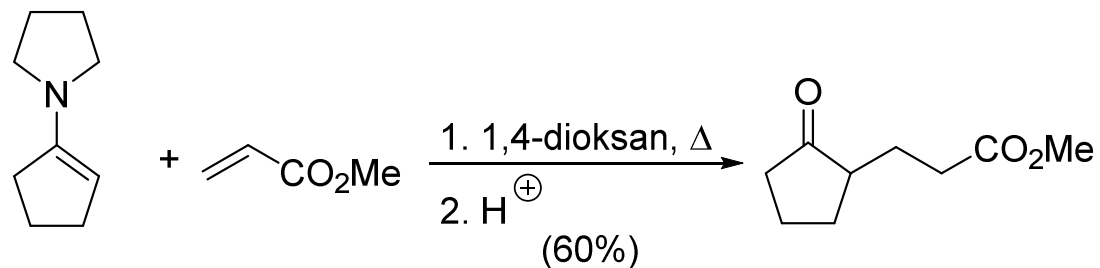
# Michael-ova adicija

Michael-ove adicije preformiranih enolata:



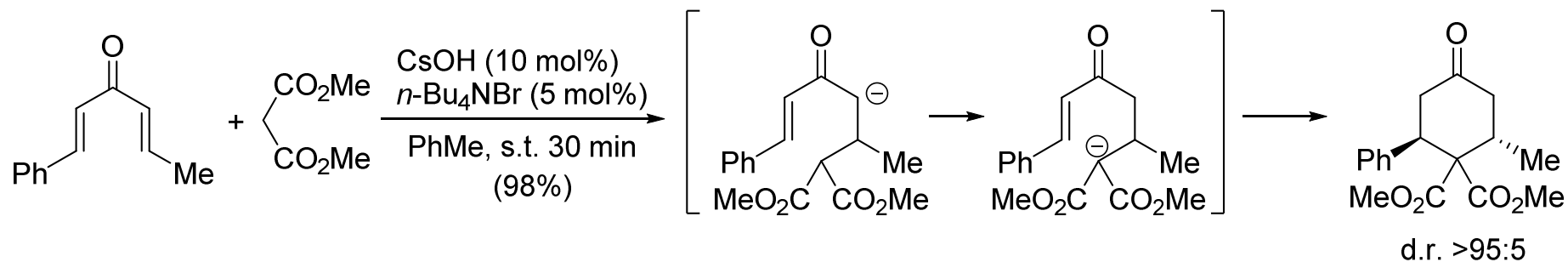
*Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4967.

Michael-ove adicije enamina:

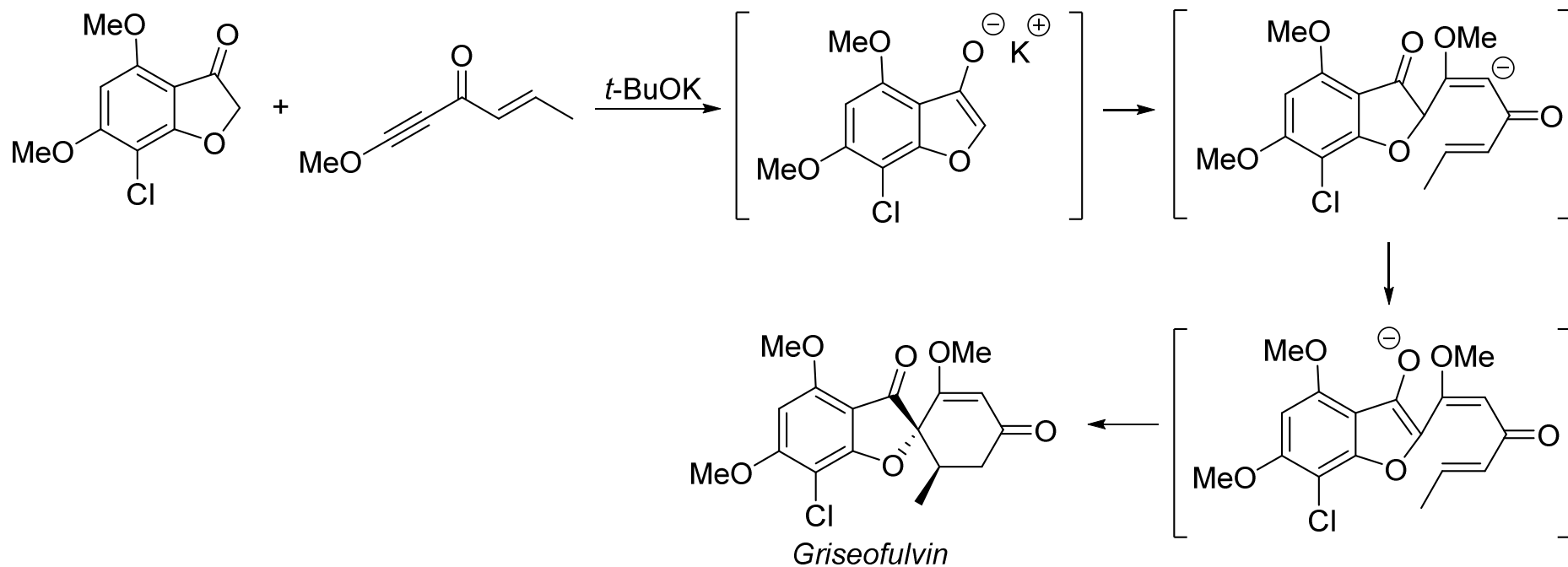


# Michael-ova adicija

Domino reakcije: dvostruka *Michael*-ova reakcija



*J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7491-7493.

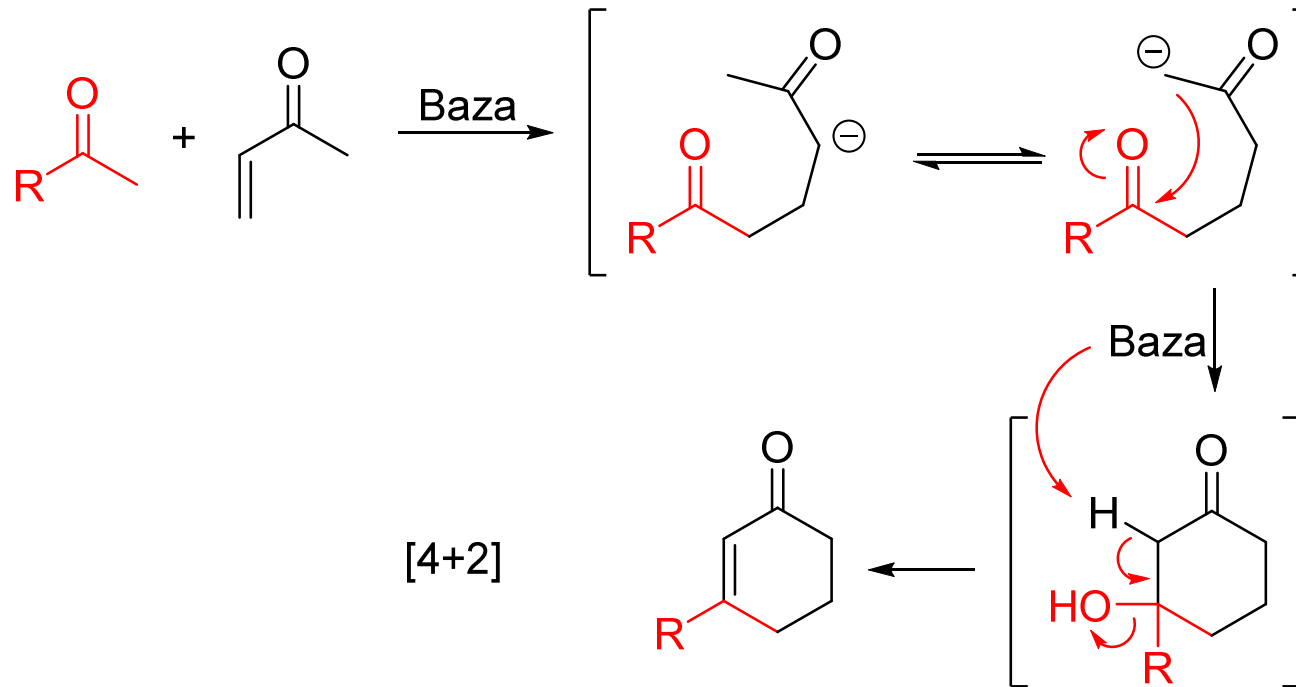


*J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 310-312.



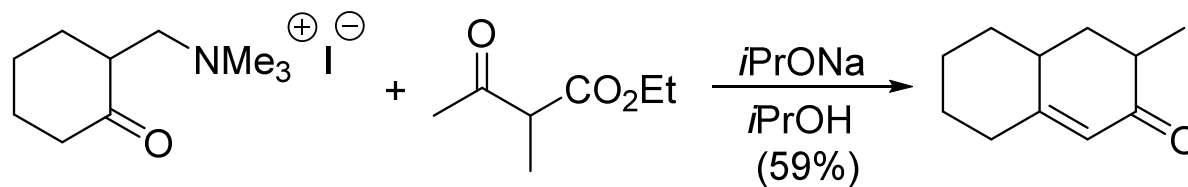
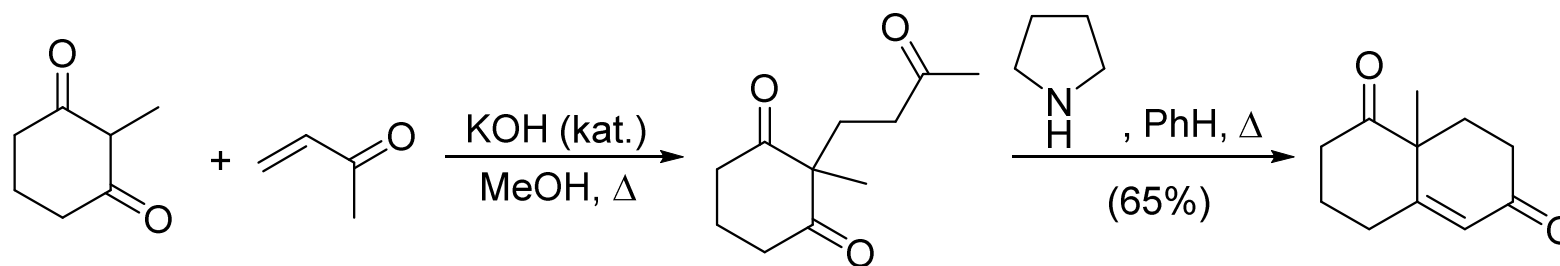
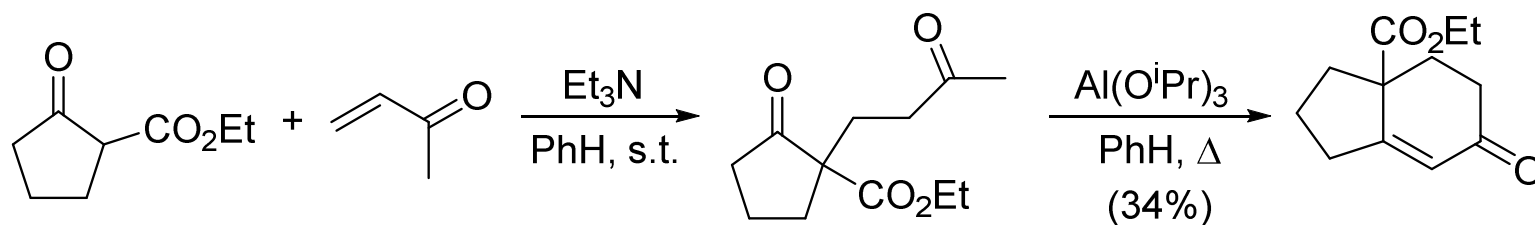
# Micheal-ova adicija

Domino reakcije: *Robinson-ova* reakcija (anelacija)



# Micheal-ova adicija

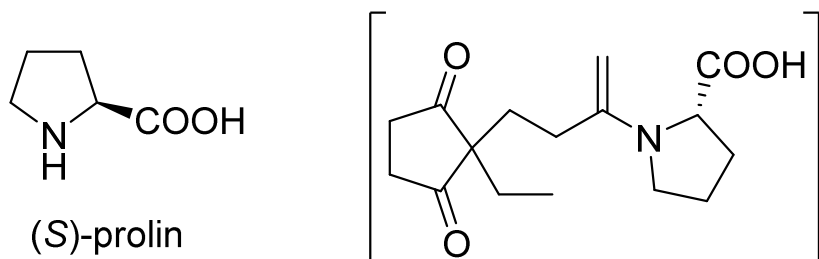
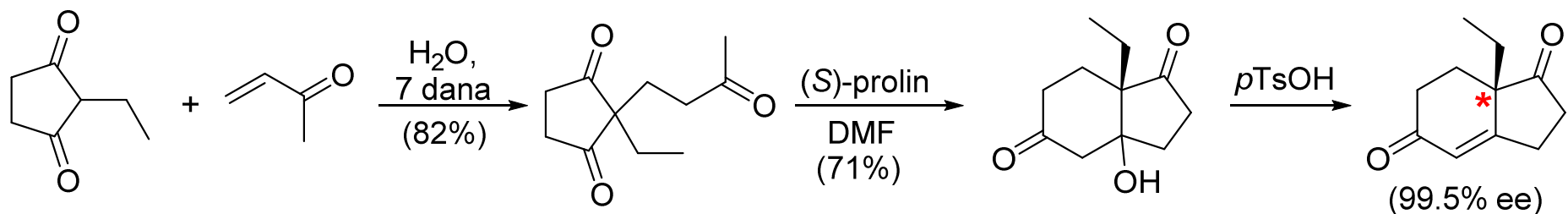
Domino reakcije: *Robinson-ova* reakcija (anelacija)



# Micheal-ova adicija

Domino reakcije: *Robinson*-ova reakcija (anelacija)

Enantioselektivna varijanta *Robinson*-ove anelacije poznata je pod nazivom *Hajos-Parrish*-(-*Eder-Sauer-Wiechert*)-ova reakcija:

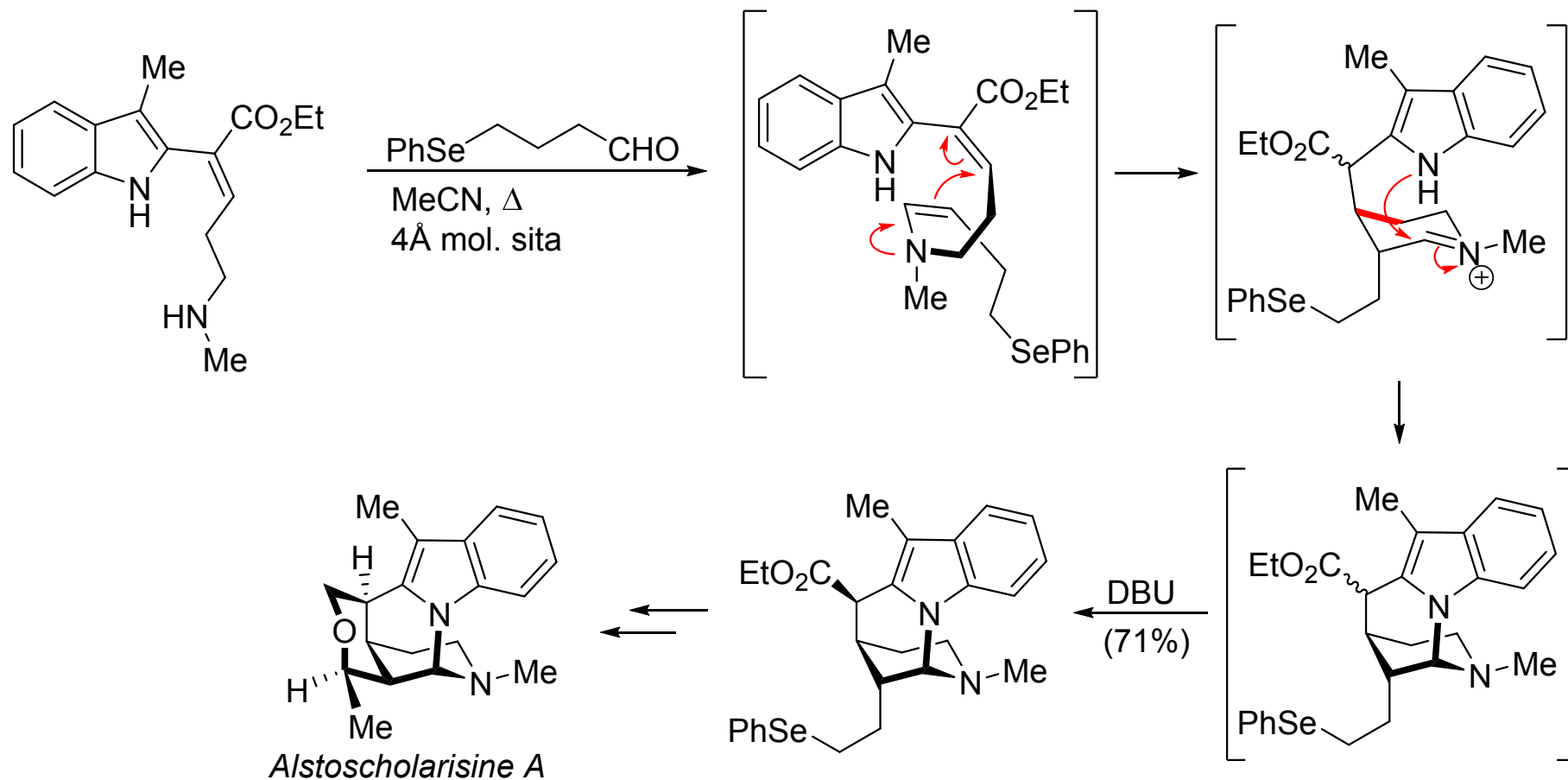


*J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 710.



# Michael-ova adicija

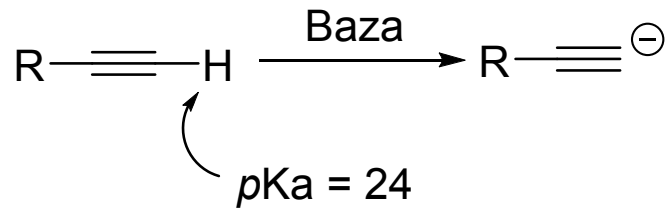
Domino reakcije: *Michael*-ova reakcija u sintezi kompleksnih molekula



*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2569-2572.

# Reakcije acetilidnog jona

## 1. Kiselist terminalnih acetilena



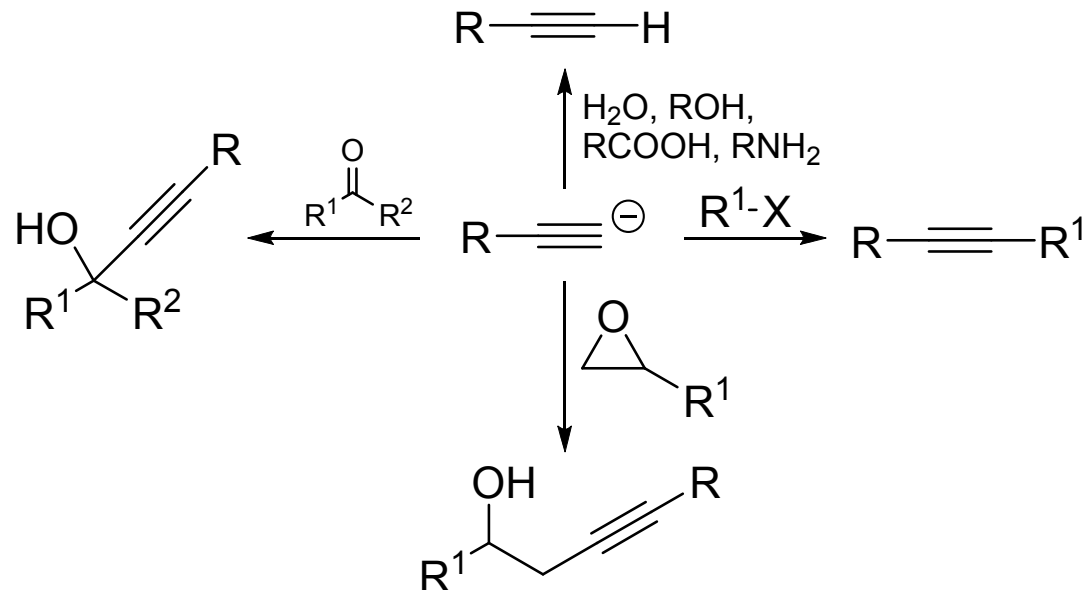
R = H, Alkil, Aril

Za deprotonovanje se koriste uglavnom jake baze:

- $n\text{-BuLi} \rightarrow \text{Li-acetilid}$
- $\text{NaNH}_2 \rightarrow \text{Na-acetilid}$
- $\text{RMgX} \rightarrow \text{Mg-acetilid}$

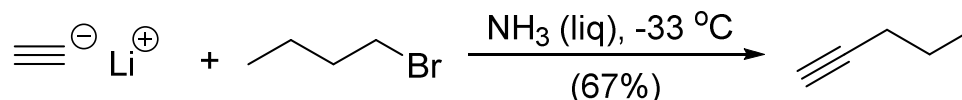
## 2. Reaktivnost acetilida

Acetilidi alkalnih i zemnoalkalnih metala su jake baze i dobri nukleofili.

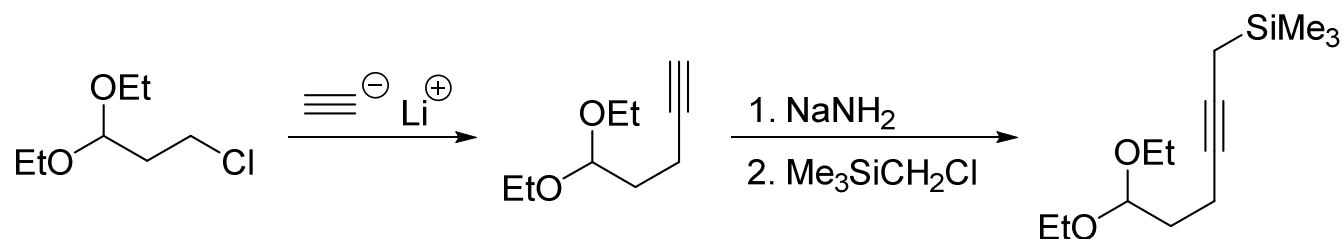
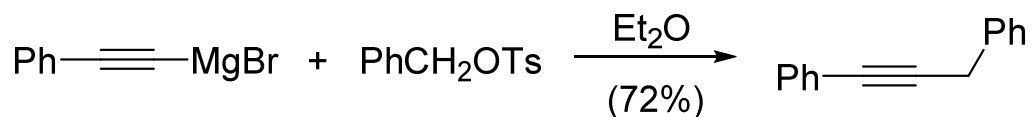


# Reakcije acetilidnog jona

## - Reakcija acetilida sa alkil-halogenidima

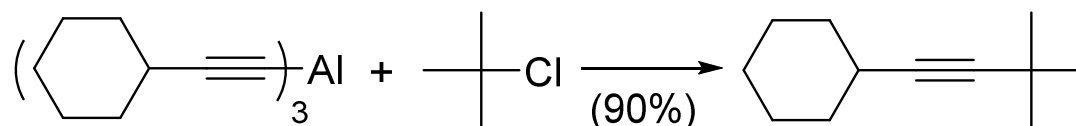
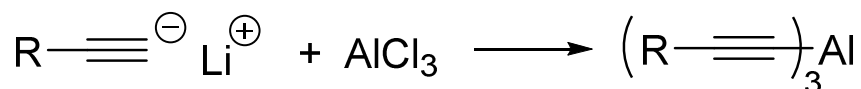


Reakcija ograničena na primarne R-X; sa sekundarnim i tercijarnim problem eliminacije HX.



*J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5122.

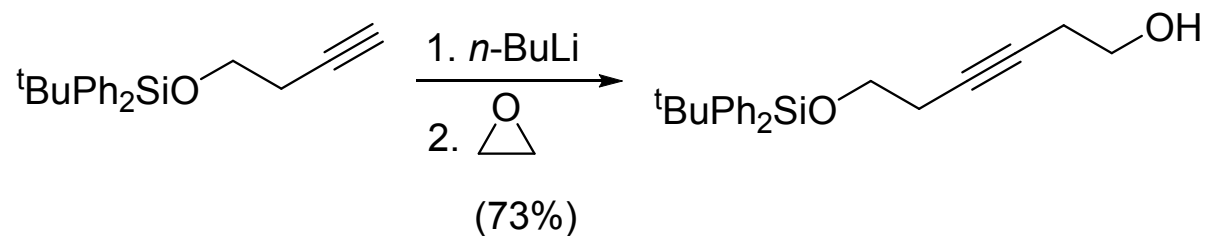
Aluminijumovi acetilidi su slabije baze i koriste se za alkilovanje sekundarnih i tercijarnih alkil-halogenida.



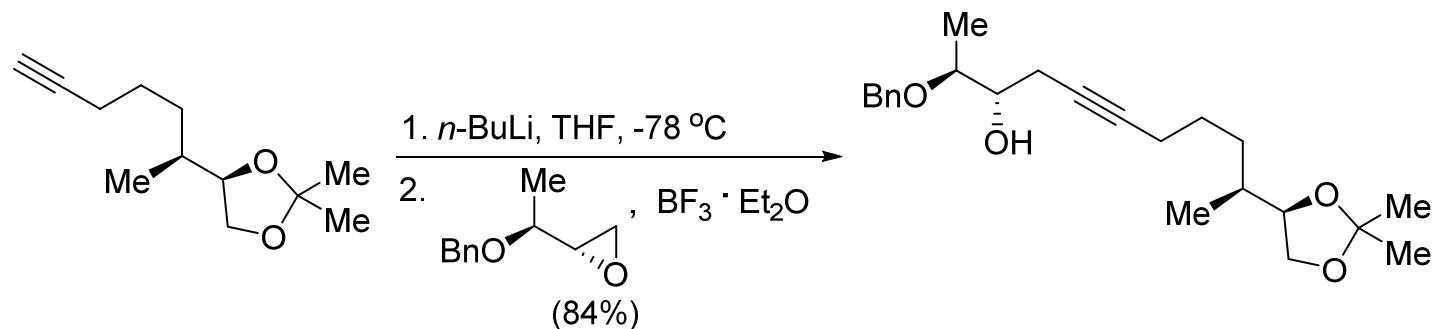
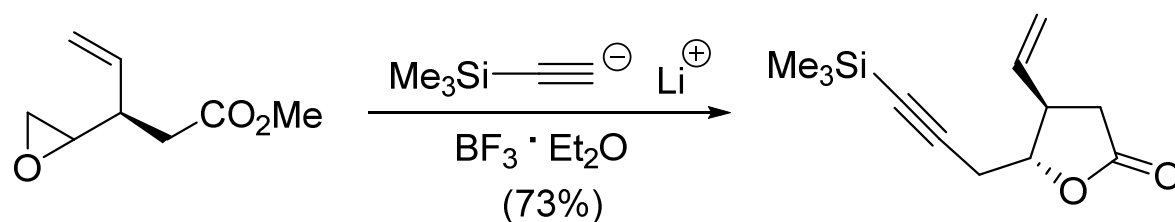
# Reakcije acetilidnog jona

## - Reakcija acetilida sa epoksidima

Kod nesimetričnih epoksida, napad se vrši sa sterno dostupnije strane.



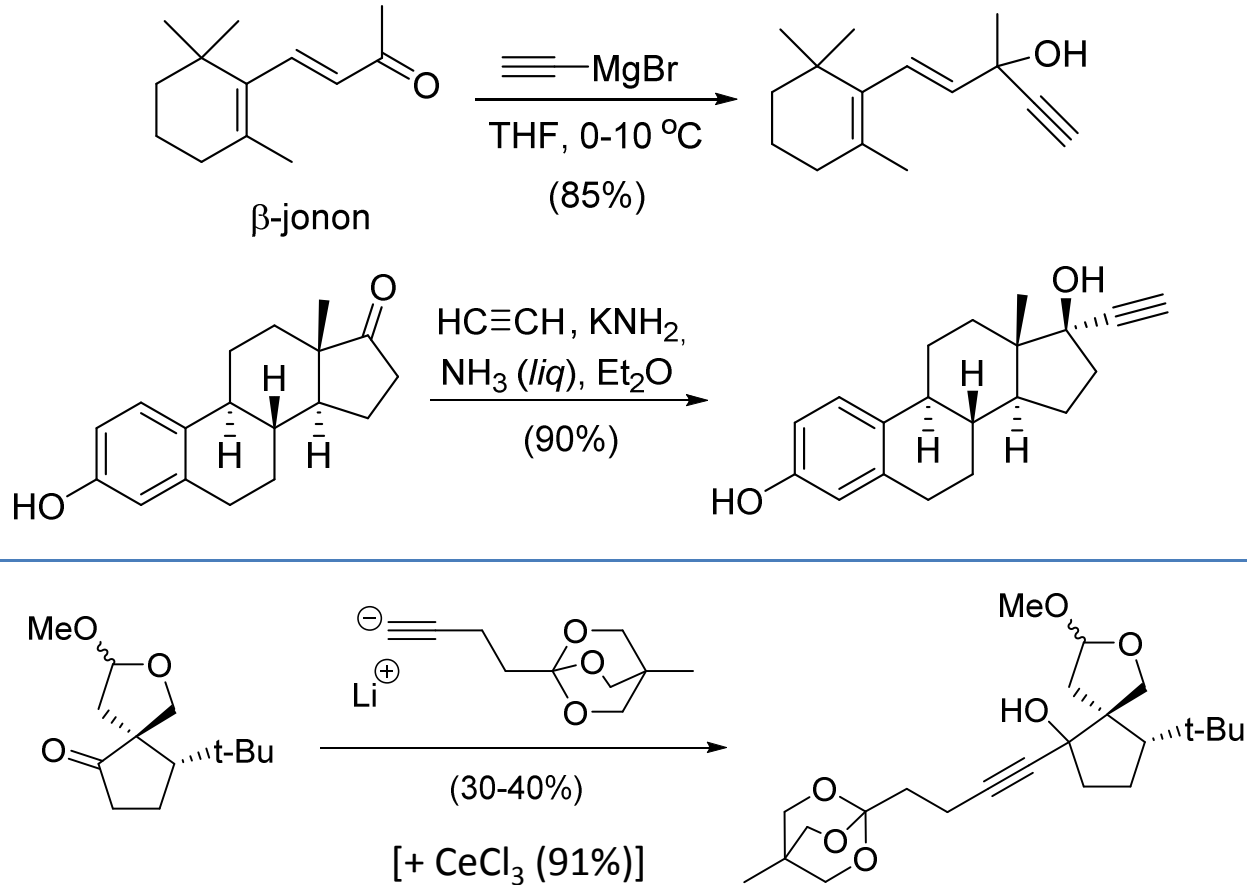
Reaktivnost epoksida se povisava dodatkom Lewis-ove kiseline, najčešće  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .



*Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5261-5264.

# Reakcije acetilidnog jona

- Reakcija acetilida sa karbonilnim jedinjenjima



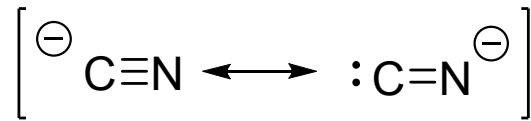
Nizak prinos posledica enolizabilnosti ketona: Li-acetilidi su jako bazni.



Rešenje problema: korišćenje znatno mekših (slabije baznih) cerijumovih acetilida.

# Reakcije cijanidnog jona

## - Struktura i reaktivnost cijanidnog jona



Ambifilna priroda cijanidnog jona:

C-nukleofil (nastaju nitrili)

N-nukleofil (nastaju izonitrili)

## - Reakcija cijanida sa R-X (nukleofilna supstitucija)

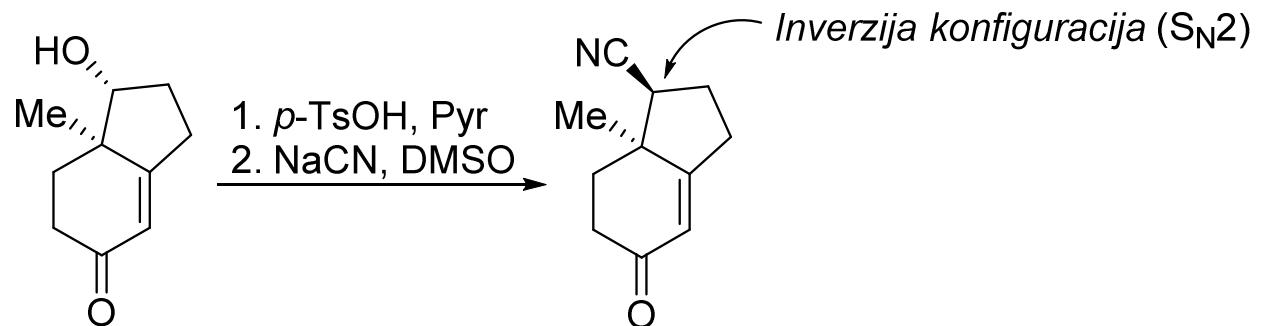
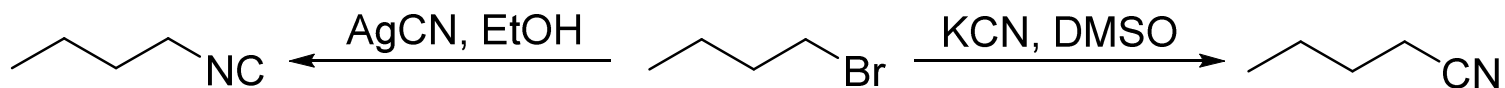
X = I, Br, Cl, OTs, OMs, OTf

Rastvarač: EtOH, DMSO

Izvor cijanidnog jona:

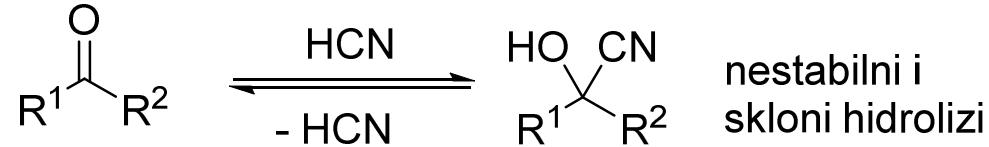
- NaCN, KCN (jonski; uglavnom daju nitrile)

- AgCN, CuCN (kovalentni; uglavnom daju izonitrile)



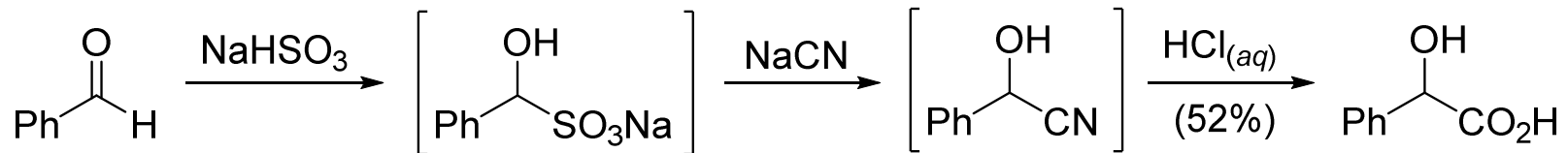
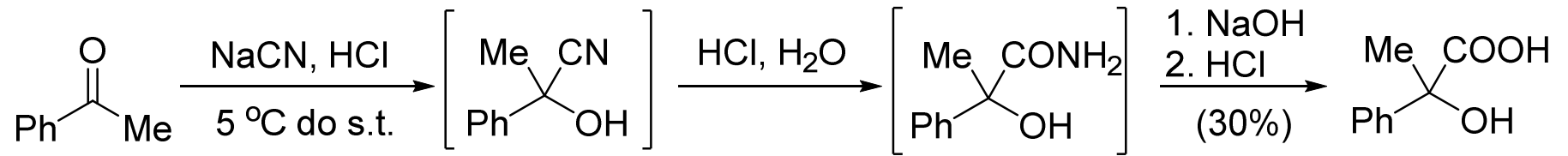
# Reakcije cijanidnog jona

- Reakcija cijanida sa C=O (cijanhidrijska reakcija)

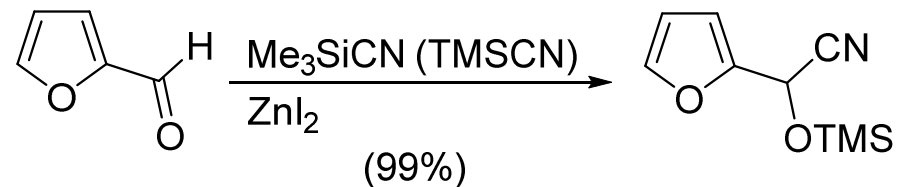


R<sub>1</sub> = alkil, aril

R<sub>2</sub> = H, alkil

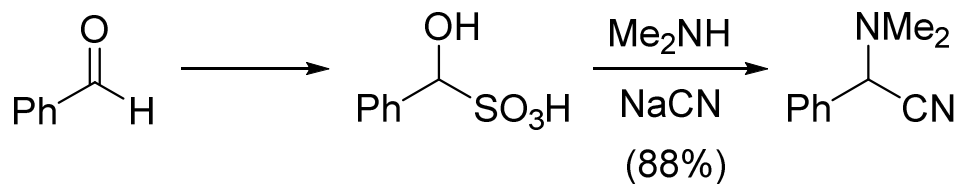
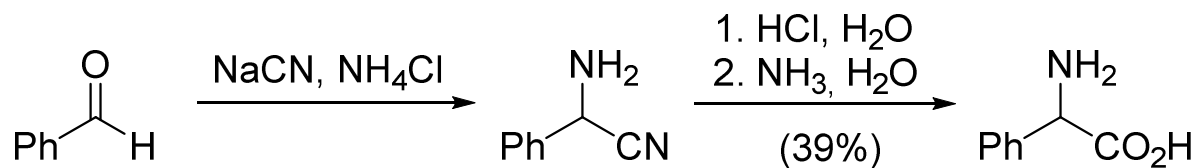
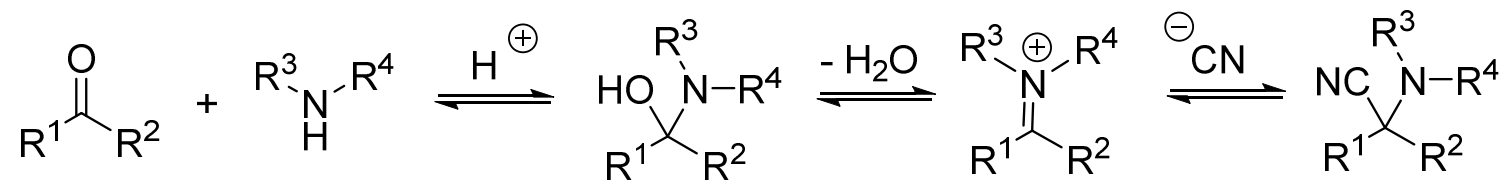


Trimetilsilil-cijanid (TMSCN) reaguje pod blagim uslovima sa aldehidima i ketonima, uz katalizu Lewis-ovom kiselinom (ZnI<sub>2</sub>).



# Reakcije cijanidnog jona

- Reakcija cijanida sa C=O (*Strecker*-ova sinteza aminokiselina)

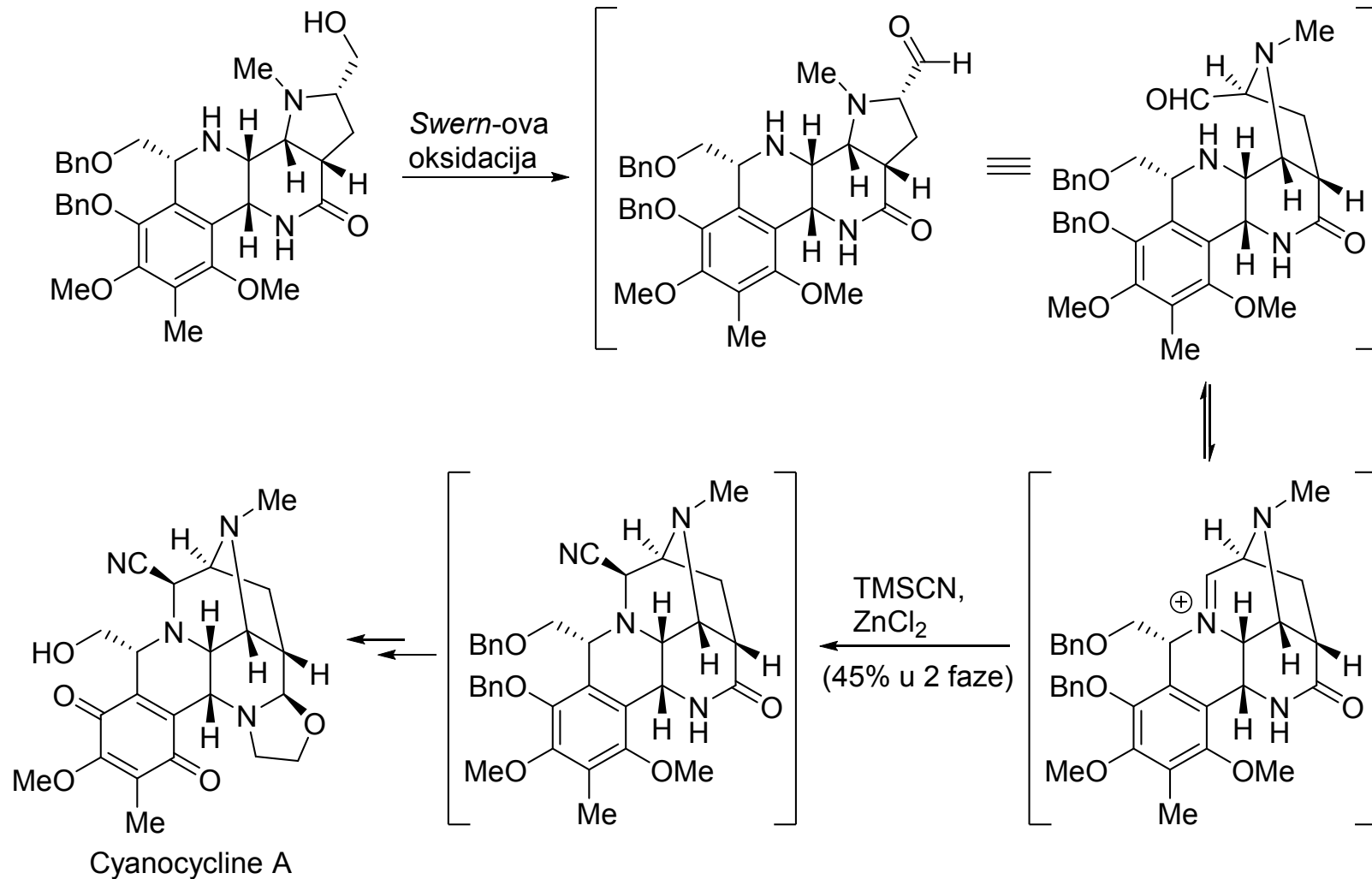




# Reakcije cijanidnog jona

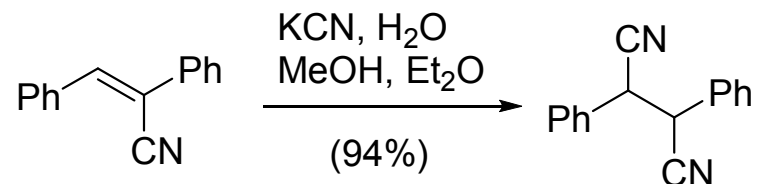
- Reakcija cijanida sa C=O (*Strecker*-ova sinteza aminokiselina)

Kao izvor cijanida može se koristiti i Me<sub>3</sub>SiCN (TMSCN).

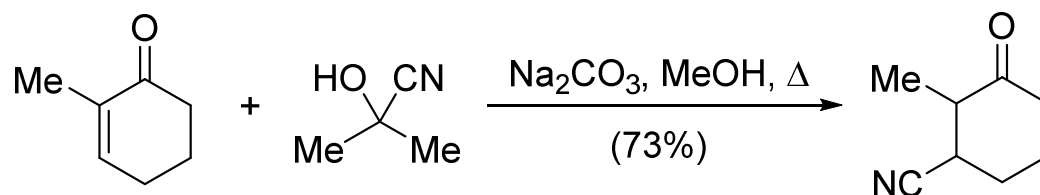


# Reakcije cijanidnog jona

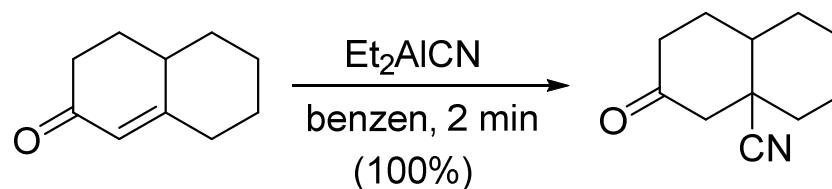
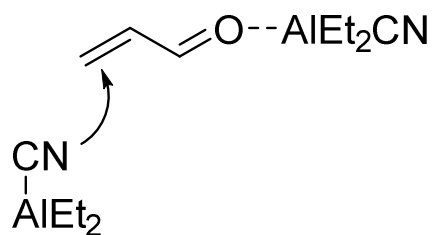
- 1,4-adicija cijanida (hidrocijanovanje dvostruke)



Kao izvor cijanida koristi se i aceton-cijanhidrin, koji se reverzibilno razlaže na aceton i HCN.



Et<sub>2</sub>AlCN – Nagata-in reagens odličan za 1,4-adiciju cijanida



*J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4635.