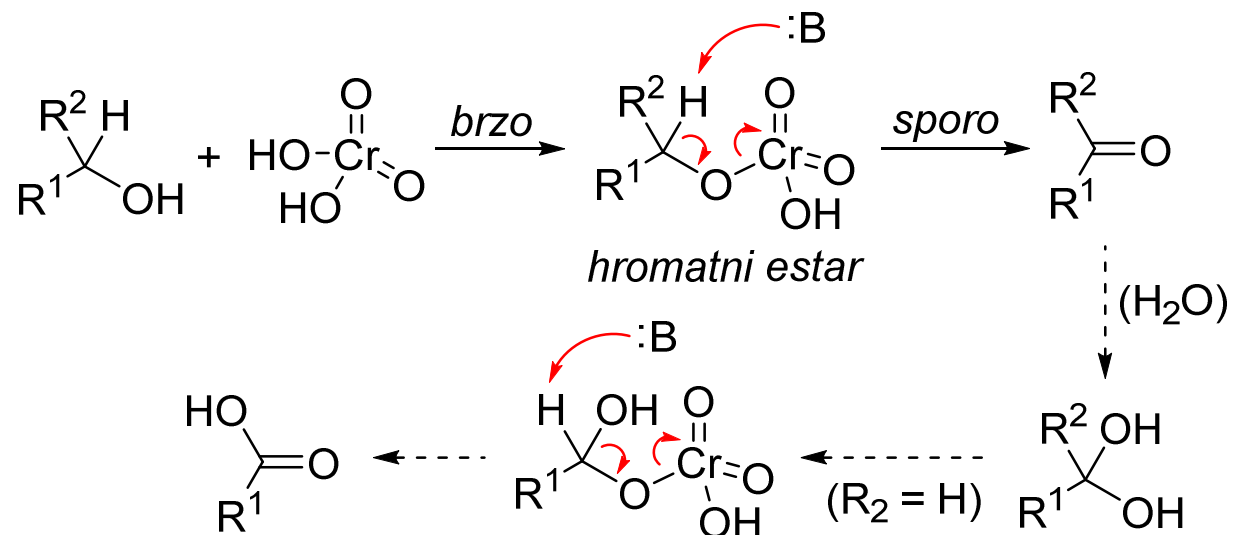


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

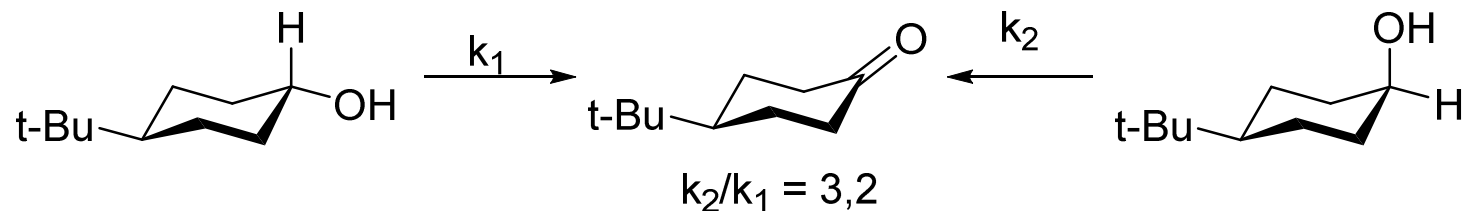
### 1.1. Oksidacije hromnim reagensima

- Opšti mehanizam



- Nastajanje hromatnog estra je obično brzo.

- Fragmentacija hromatnog estra je faza koja određuje brzinu reakcije  $\Rightarrow$  stereo zaklonjeni alkoholi (npr. aksijalni vs ekvatorijalni) se oksiduju brže.

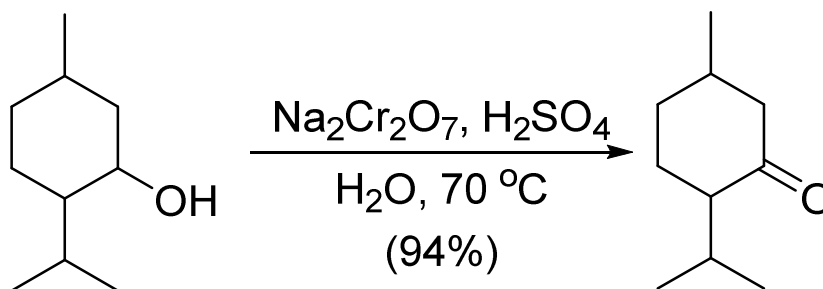


# Oksidacije

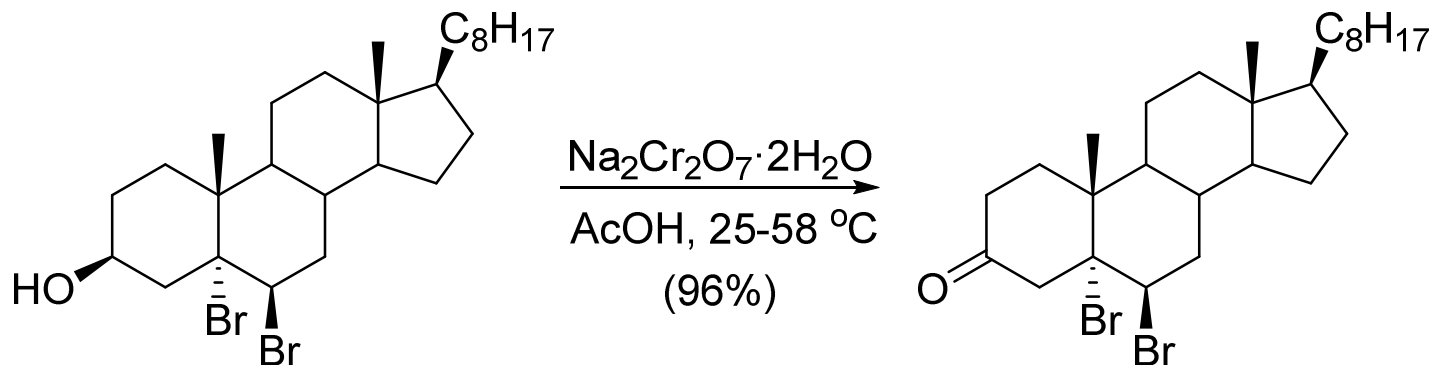
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.1. Oksidacije hromnim reagensima: hromna kiselina ( $K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4$ )

- Oksidacijom sekundarnih alkohola nastaju ketoni:



*Problem slabe rastvorljivosti organskih jedinjenja u vodi može se delimično prevazići upotrebom AcOH kao rastvarača:*

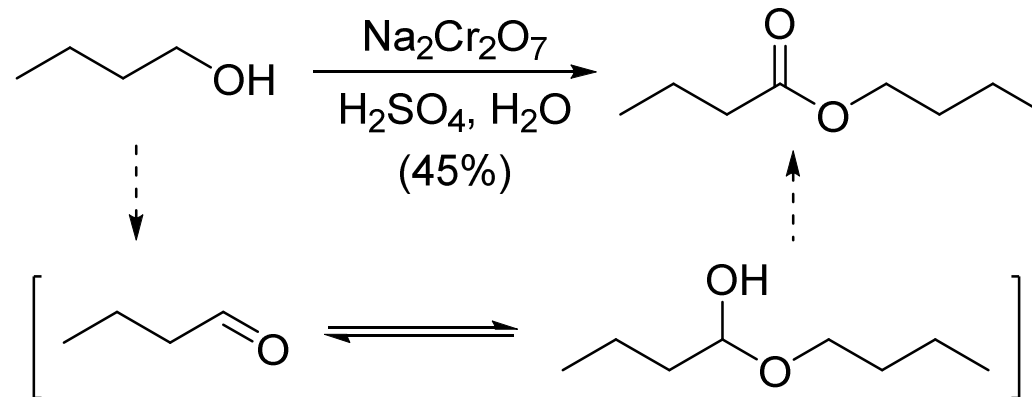


# Oksidacije

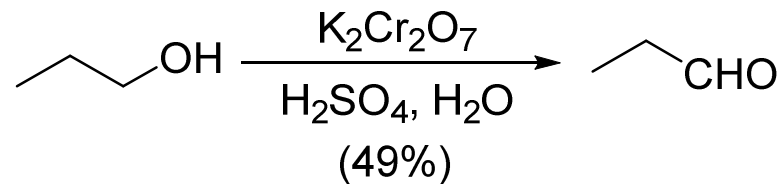
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.1. Oksidacije hromnim reagensima: hromna kiselina ( $K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4$ )

- Oksidacija primarnih alkohola problematična:



ALI: Ukapavanjem primarnih alkohola male Mr u vreo rastvor oksidansa, inicijalno nastali aldehid, kao proizvod sa najnižom t.k., može se odestilovati iz reakcione smese pre njegovih daljih transformacija.



⇒ Reakcija nema naročiti sintetički značaj: generalno ograničena na jednostavne (male), uglavnom sekundarne alkohole, bez prisutnih funkcionalnih grupa osetljivih na kiseline.

# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

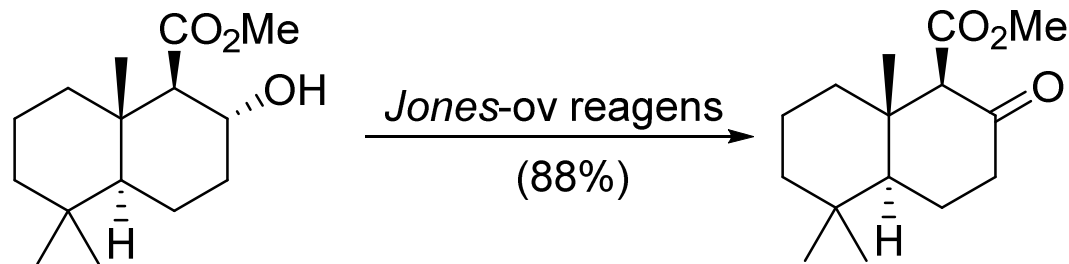
### 1.1.2. Oksidacije hromnim reagensima: *Jones-ov reagens* ( $\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4(\text{aq}) + \text{aceton}$ )

Hrom(VI)-oksid je veoma jako oksidaciono sredstvo, ali ima dve loše osobine:

- Slabo se rastvara u većini standardnih organskih rastvarača.
- U čvrstom stanju može da reaguje eksplozivno u kontaktu sa organskim materijama.

*Jones-ova oksidacija*: ukapavanje rastvora  $\text{CrO}_3$  u razbl.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  u acetonski rastvor alkohola; reakcija se obično izvodi kao titracija, do pojave stabilne narandžaste boje u reakcionom sudu (višak reagensa).

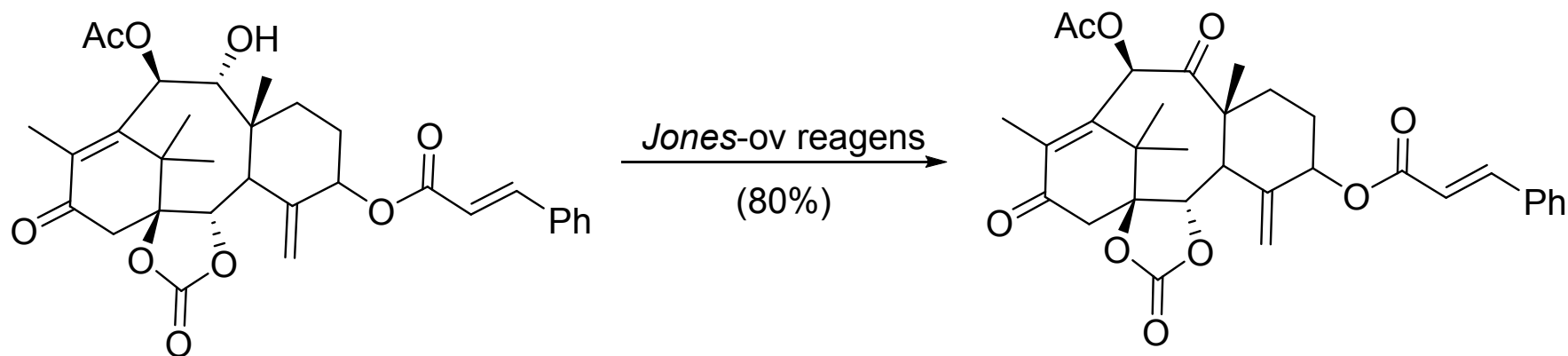
Reakcija uglavnom ograničena na sekundarne alkohole bez prisutnih kiselo-osetljivih grupa, ali ne postoji problem rastvorljivosti supstrata.



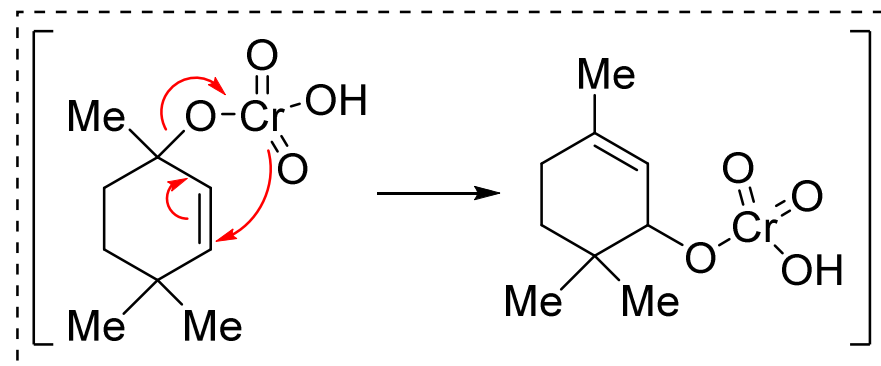
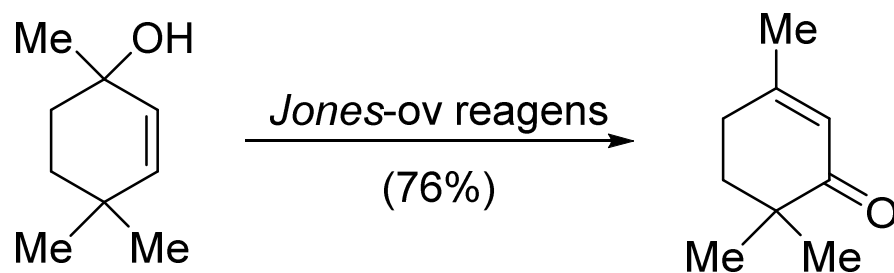
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.2. Oksidacije hromnim reagensima: *Jones-ov reagens* ( $\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4(\text{aq}) + \text{aceton}$ )



Tercijarni alilni alkoholi podležu oksidaciji uz alilnu transpoziciju:

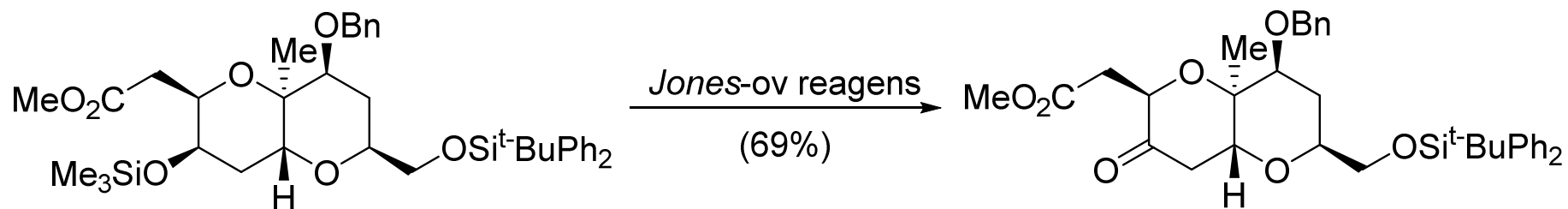
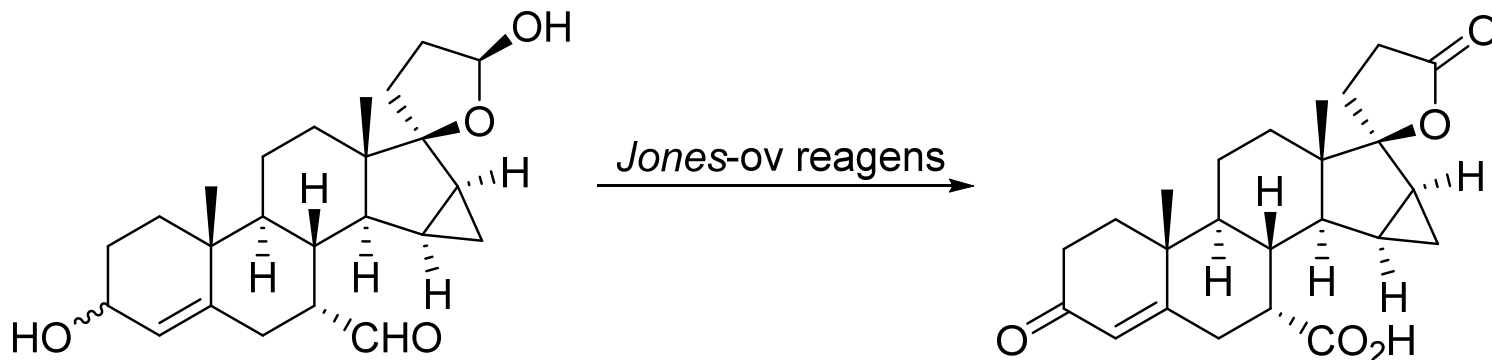


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.2. Oksidacije hromnim reagensima: *Jones-ov* reagens ( $\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4_{(\text{aq})} + \text{aceton}$ )

Odsustvo selektivnosti i kiseli uslovi u *Jones-ovoj* oksidaciji su uglavnom nedostaci, ali to u određenim slučajevima može biti i prednost:



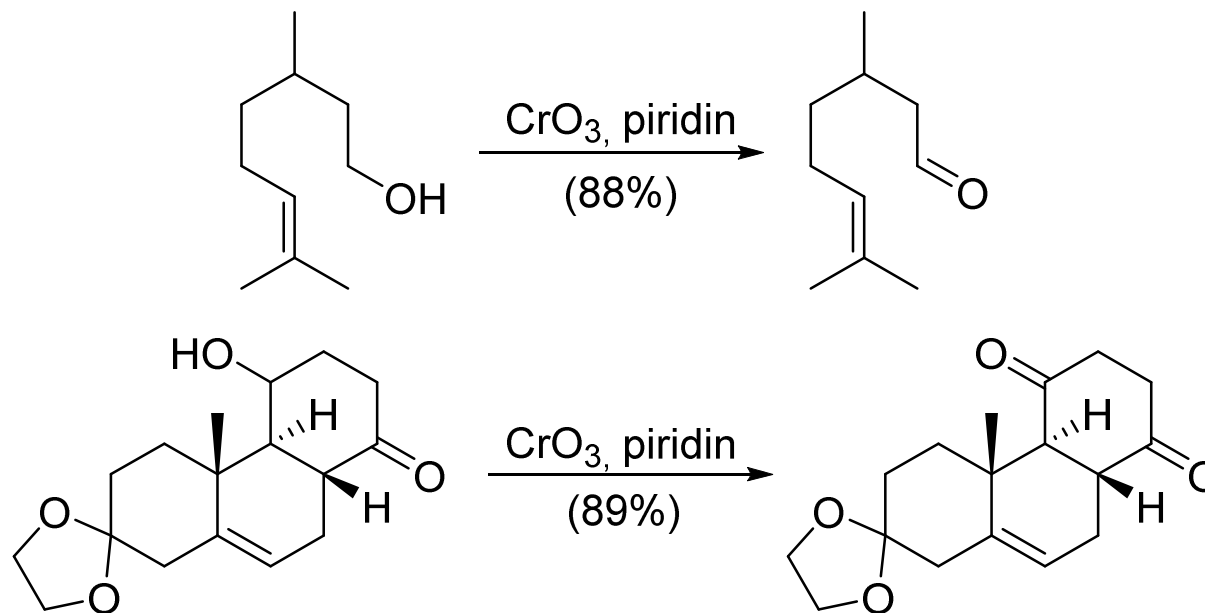
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.3. Oksidacije hromnim reagensima: *Sarett*-ov reagens ( $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyr}$ u piridinu)

Dodatkom čvrstog  $\text{CrO}_3$  u ohlađeni piridin nastaje talog kompleksa  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyr}$ , koji se u višku piridina rastvara. Ovo dodavanje mora biti veoma pažljivo i postepeno (redosled se nikako ne sme izmeniti), kako ne bi došlo do požara i eksplozije.

Reakcija se izvodi u piridinu kao rastvaraču i usled odsustva vode primarni alkoholi se mogu oksidovati do aldehida, bez dalje oksidacije do kiselina.



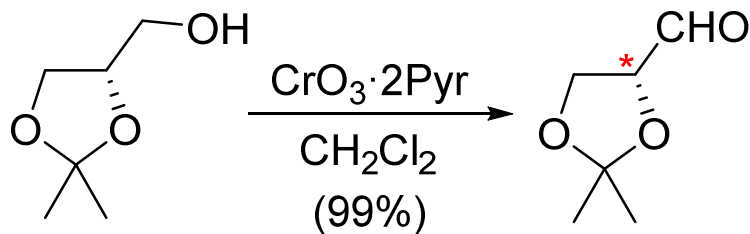
*Nedostatak: izvođenje reakcije u toksičnom piridinu; nekompatibilnost sa bazno-osetljivim supstratima; otežano prečišćavanje i izolovanje proizvoda.*

# Oksidacije

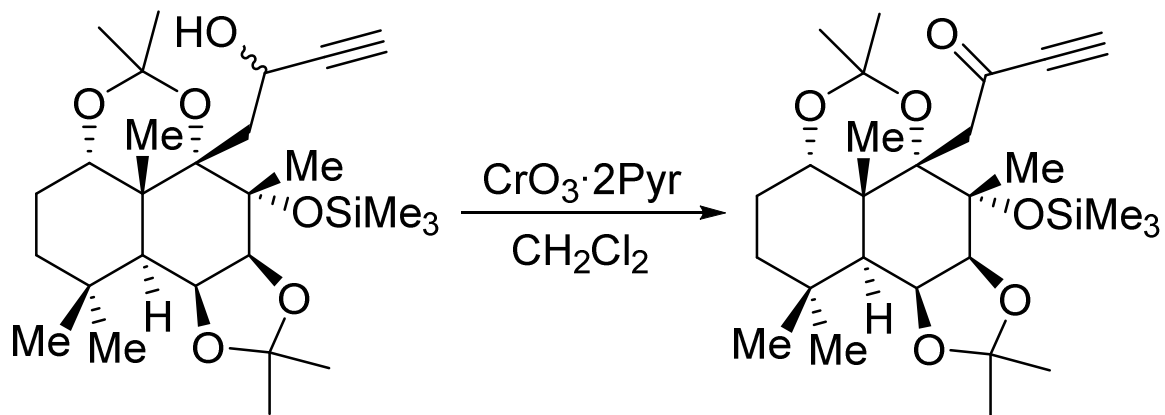
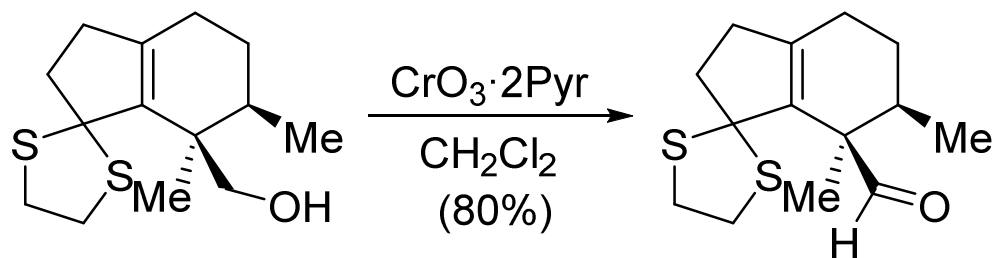
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.4. Oksidacije hromnim reagensima: *Collins*-ov reagens ( $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyr}$ u $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Najbezbedniji način pripreme reagensa: dodatak 1 eq  $\text{CrO}_3$  u rastvor 2 eq piridina u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



*Nema epimerizacije veoma epimerizabilnog  $\alpha$ -položaja.*



*Kiselo-osetljive grupe (acetal i  $\text{Me}_3\text{SiO}$ ) nisu ugrožene.*

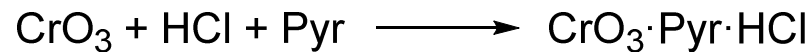


# Oksidacije

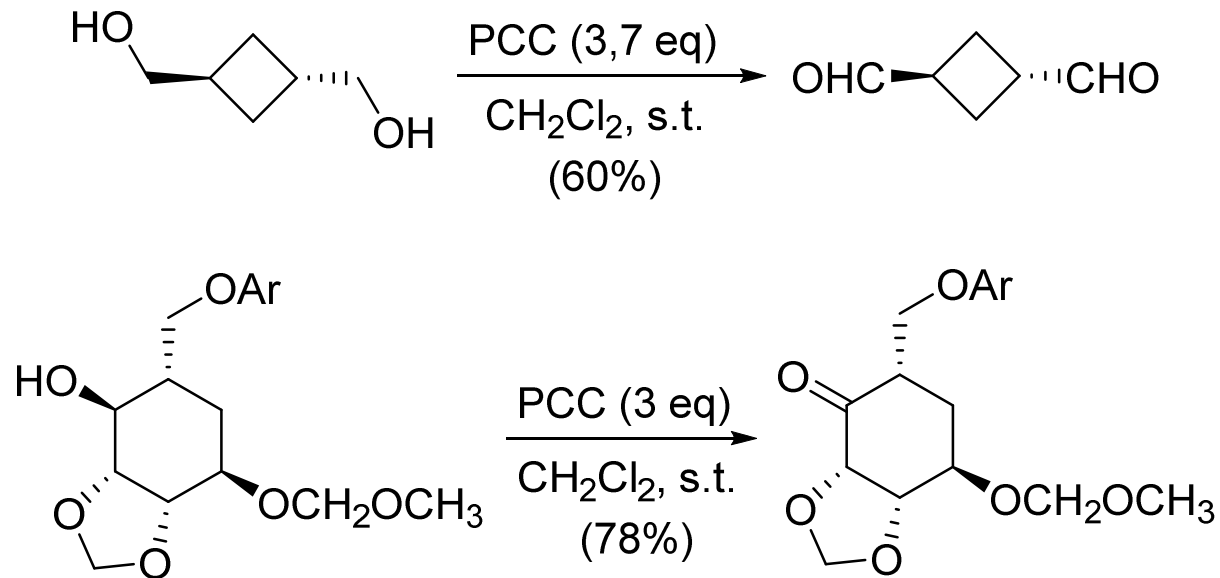
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.5. Oksidacije hromnim reagensima: *Correy*-jev reagens (piridinium-hlorhromat)

Piridinium-hlorhromat (PCC): Narandžasta, kristalna, nehigroskopna i komercijalno dostupna supstanca, koja se u laboratoriji može dobiti dodatkom piridina u rastvor  $\text{CrO}_3$  u HCl, iz koga hlađenjem kristališe.



Reakcija se izvodi dodatkom PCC-a u rastvor supstrata u suvom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :

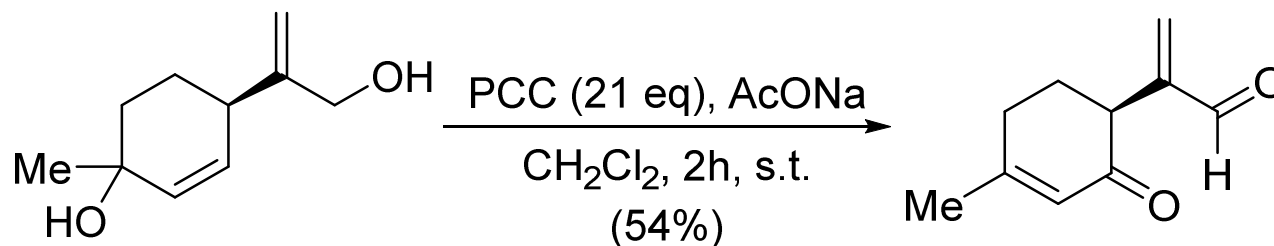




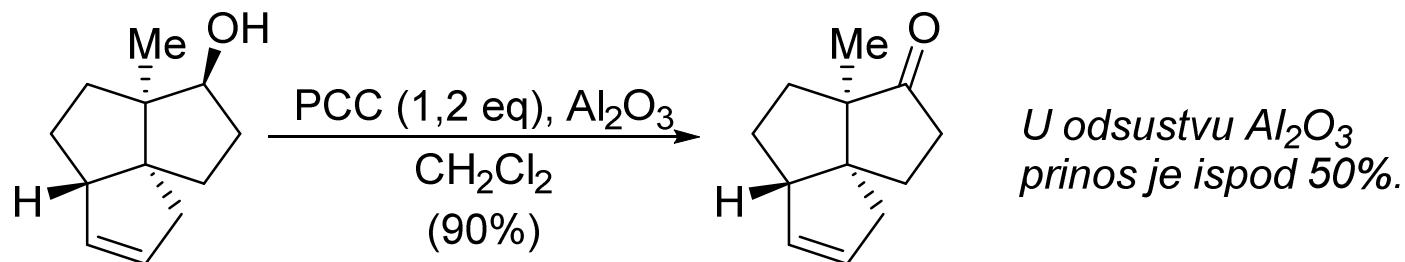
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.5. Oksidacije hromnim reagensima: *Correy*-jev reagens (piridinium-hlorhromat)



Nakon završetka reakcije, u reakcionom sudu ostaje gusta, lepljiva masa, koja se uglavnom sastoji od redukovanih hromnih vrsta i polimerizovanog piridina, što otežava ceđenje i izolovanje proizvoda. Zato se na početku reakcije u reakcionu smesu dodaju aditivi (celit, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, molekulska sita) koji olakšavaju ceđenje i sprečavaju formiranje lepljivog ostatka, a istovremeno i ubrzavaju reakciju i povišavaju prinos:

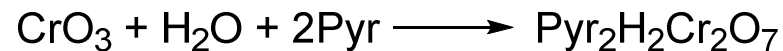


# Oksidacije

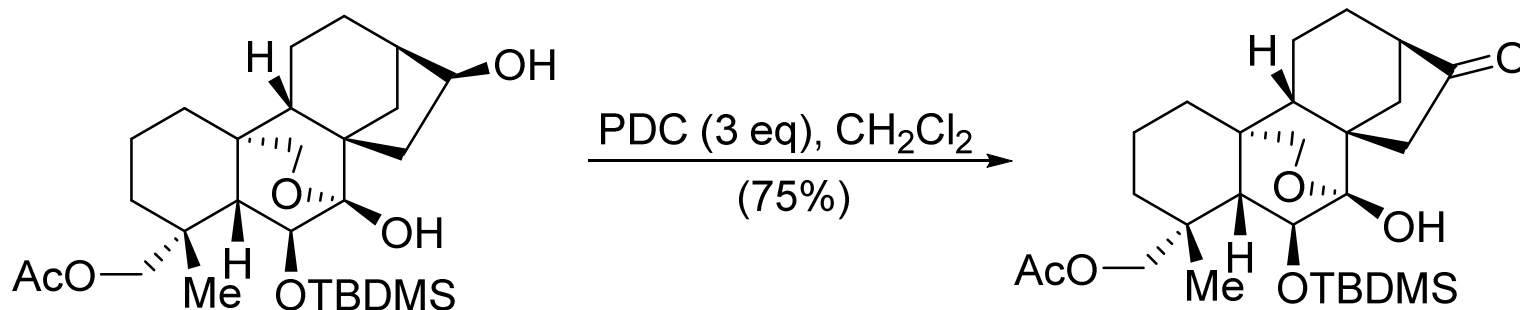
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.6. Oksidacije hromnim reagensima: piridinium-dihromat (PDC)

Piridinium-dihromat (PDC): Narandžasta, kristalna, nehigroskopna i komercijalno dostupna supstanca, koja se u laboratoriji može dobiti dodatkom piridina u vodeni rastvor  $\text{CrO}_3$ , i taloženjem dodatkom acetona.



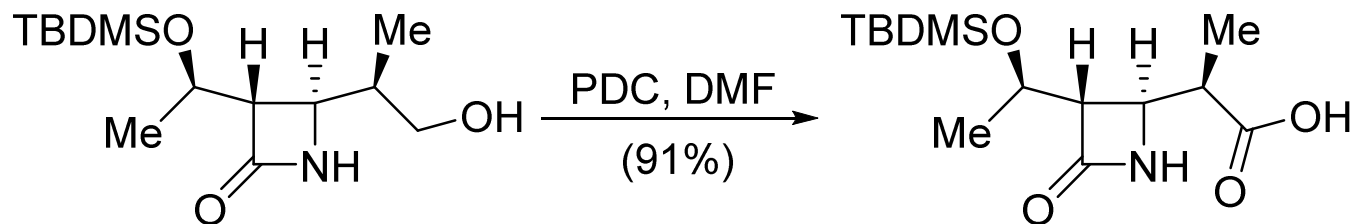
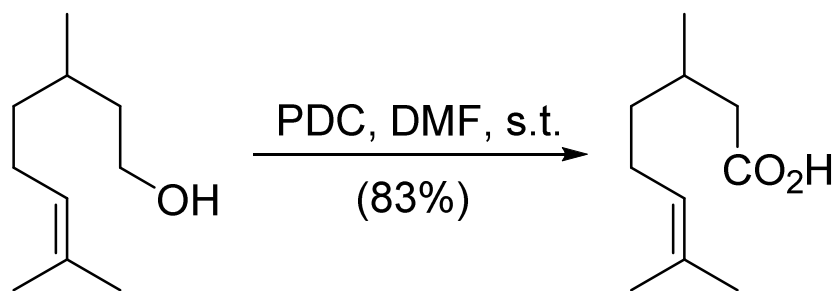
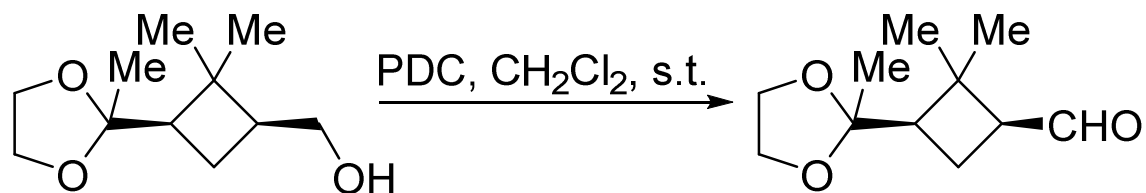
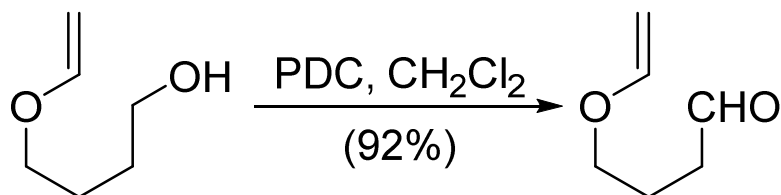
PDC je gotovo neutralan (tj. veoma slabo kiseo) reagens kojim se sekundarni alkoholi oksiduju do ketona, a primarni alkoholi mogu dati aldehide (u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ili karboksilne kiseline (u DMF-u).



# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.1.6. Oksidacije hromnim reagensima: piridinium-dihromat (PDC)

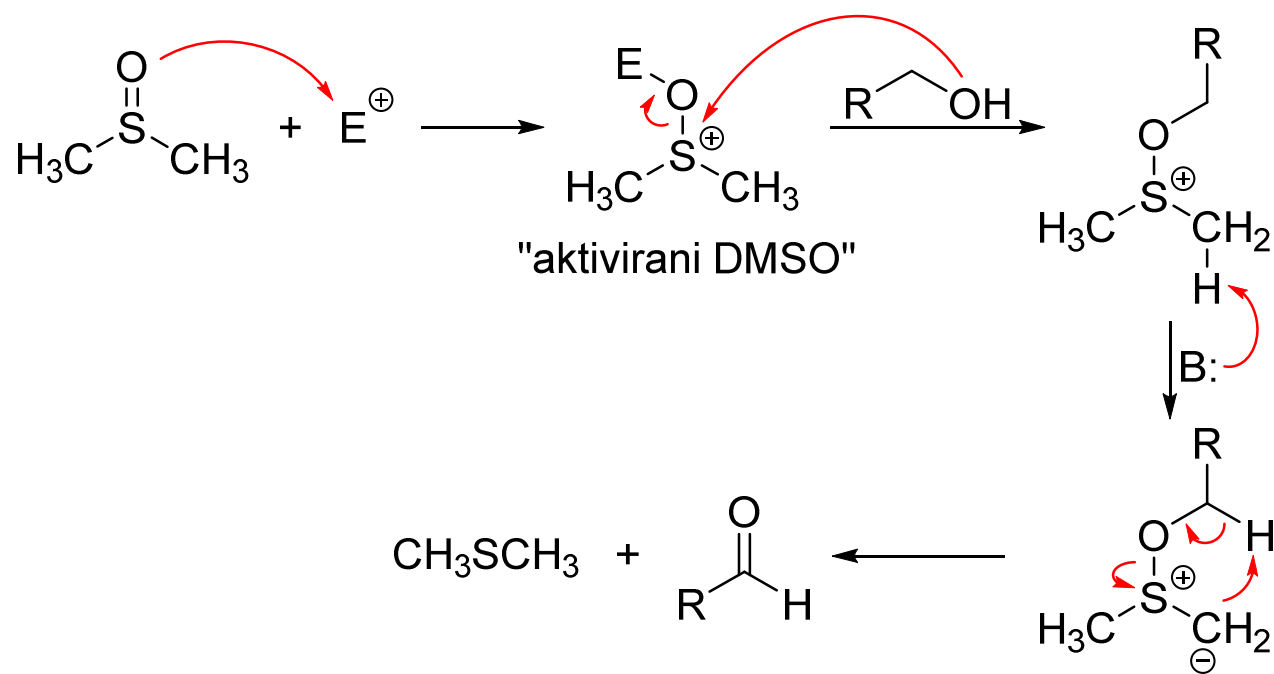


# Oksidacije

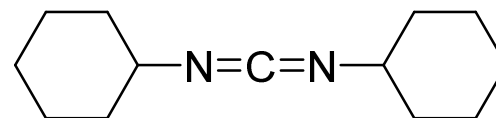
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2. Oksidacije pomoću aktiviranog dimetil-sulfoksida

- Opšti mehanizam



$\text{E} = \text{DCC}, \text{Ac}_2\text{O}, \text{P}_4\text{O}_{10}, \text{SO}_3 \cdot \text{Pyr}, (\text{COCl})_2$

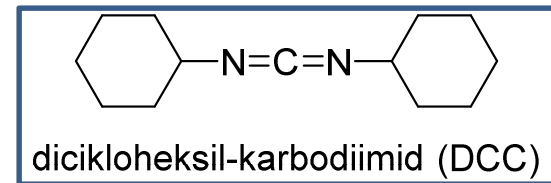
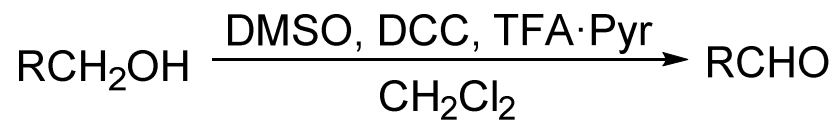


dicikloheksil-karbodiimid (DCC)

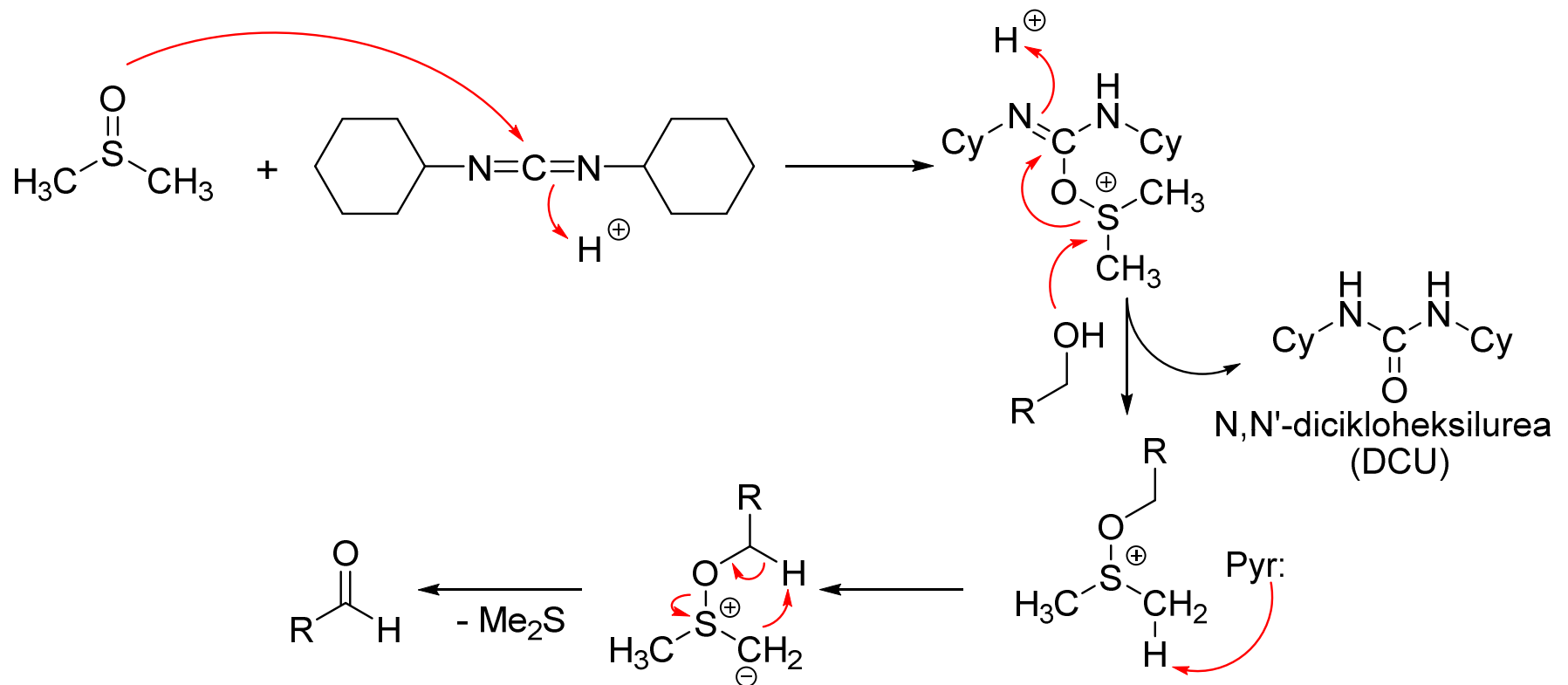
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.1. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Pfitzner-Moffatt*-ova varijanta)



*Aktivator*



# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

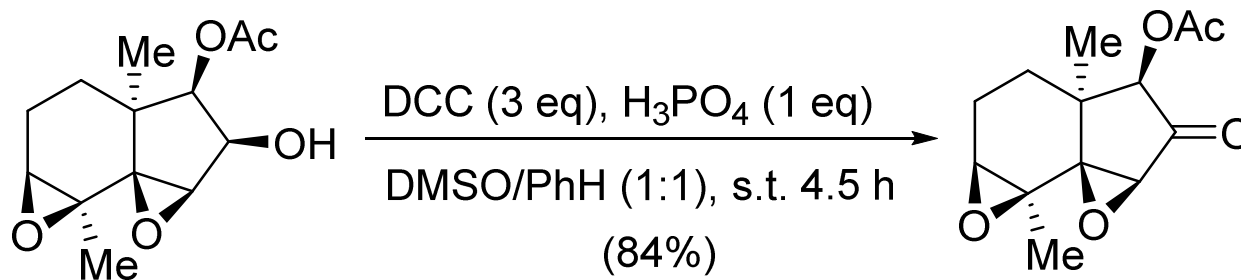
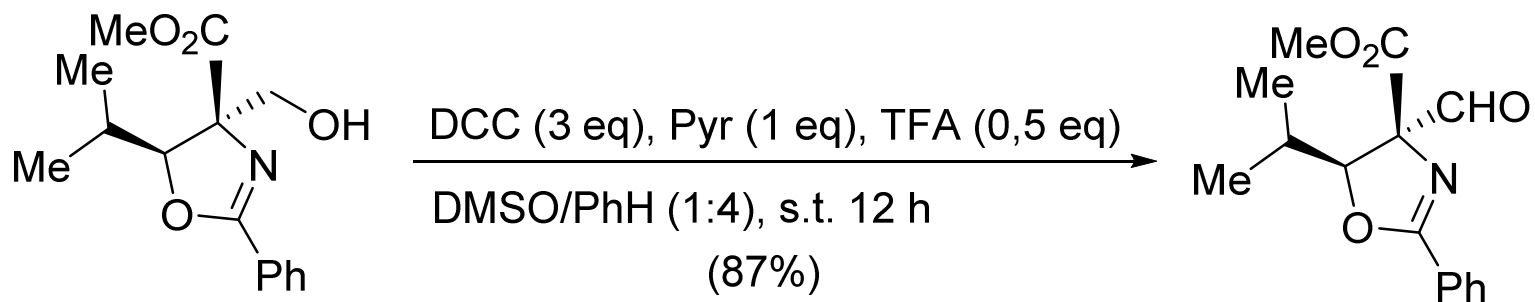
### 1.2.1. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Pfitzner-Moffatt*-ova varijanta)

*Uobičajeni reakcioni uslovi i stehiometrija:*

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , s.t., DMSO ( $\geq 6$  eq), DCC (3 eq), Pyr·TFA (kat. kol)/Pyr (1-3 eq) + TFA (0,5 eq)

*Napomena:*

- Sredina mora biti taman dovoljno kisela da se DCC protonuje, a sa druge strane dovoljno bazna da se dobije ilid deprotonovanjem intermedijerne sulfonijum-soli.
- DMSO se dodaje u višku kako bi napad ROH na DCC bio maksimalni suprimiran.





# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

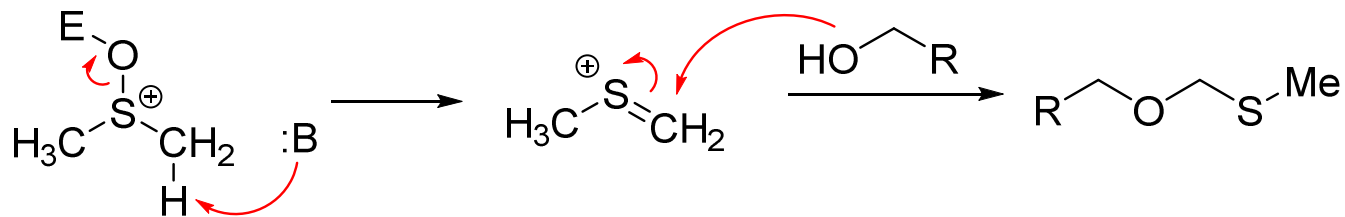
### 1.2.1. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Pfitzner-Moffatt*-ova varijanta)

*Prednosti:*

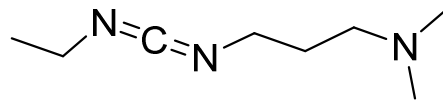
- nema oksidacije aldehida do kiselina
- jeftini reaktanti

*Nedostaci:*

- DCC je relativno slab aktivator i reakcija se mora izvoditi na sobnoj temperaturi. U slučaju sterno veoma zaštićenih alkohola, reakciona smesa se ne sme zagrevati radi ubrzanja reakcije, jer se aktivirani DMSO raspada na veoma reaktivan  $\text{CH}_2=\text{S}^+-\text{CH}_3$ , koji brzo reaguje sa alkoholom i gradi metil-tiometiletre kao sporedne proizvode:



- DCU nastao u reakciji ponekad se teško hromatografski odvaja; korišćenjem EDC-a (skuplji!) u reakcij, olakšava se prečišćavanje kiselo-baznom ekstrakcijom.

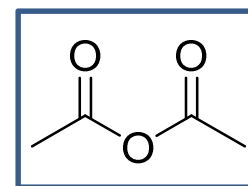
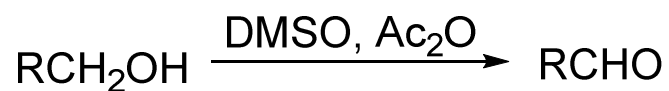


1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid, EDC

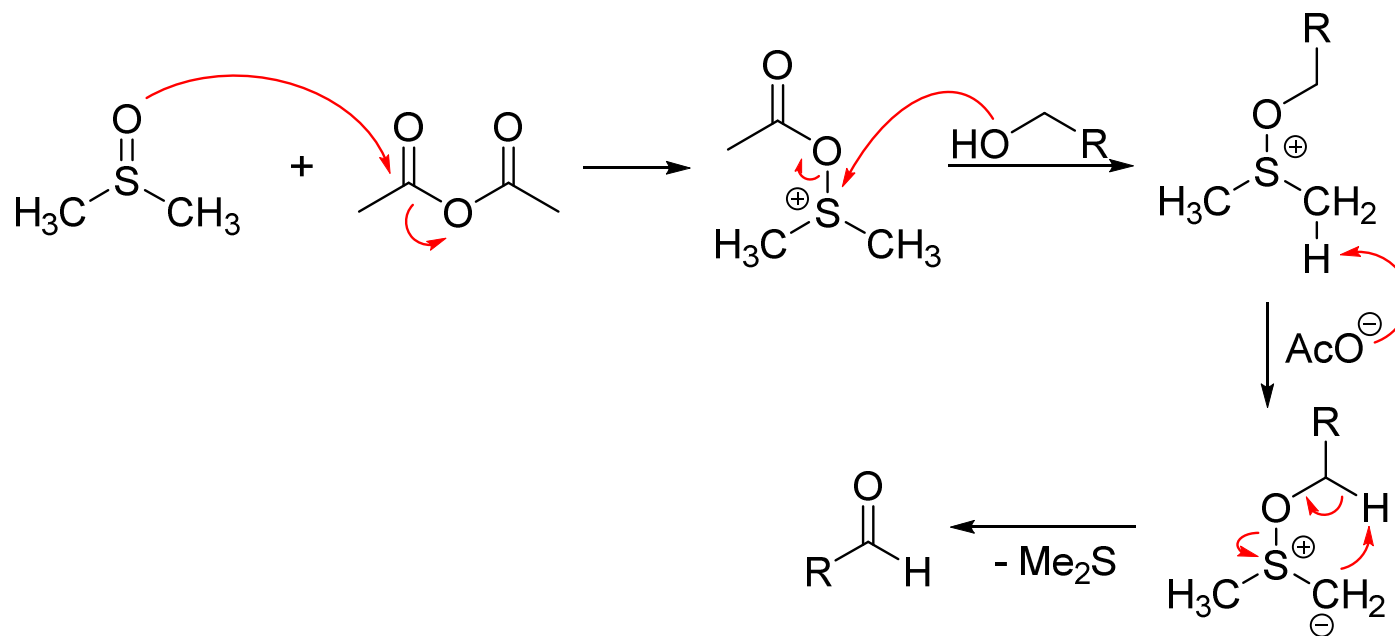
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.2. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (Albright-Goldman-ova varijanta)



Aktivator

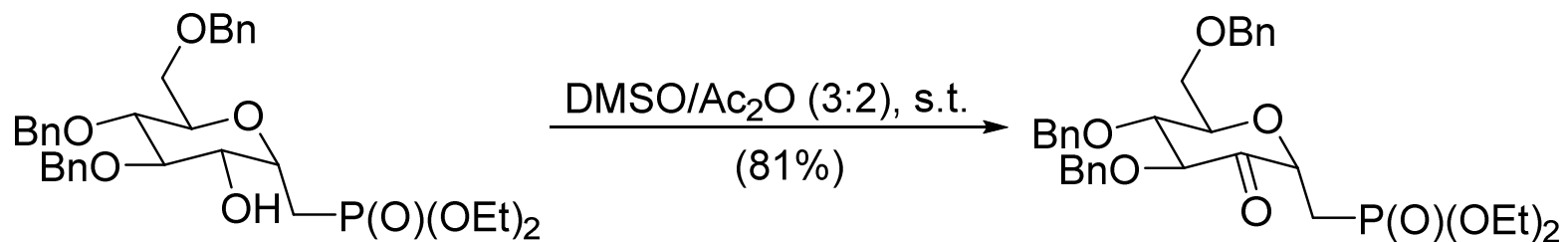
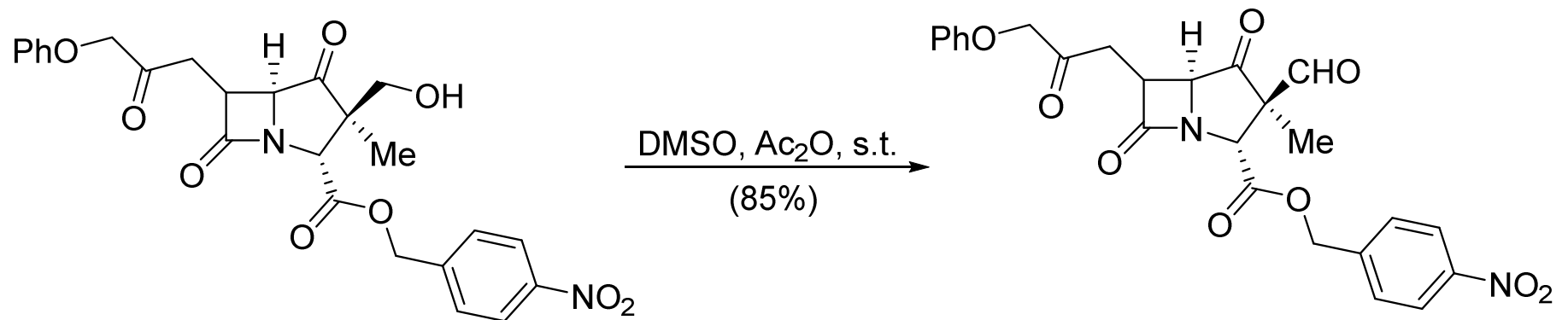


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.2. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Albright-Goldman*-ova varijanta)

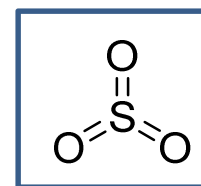
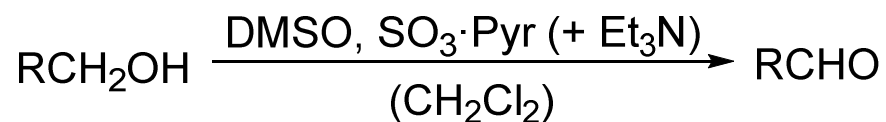
Ac<sub>2</sub>O/DMSO oksidacija obično nije prvi izbor, jer neretko nastaju značajnije količine metil-tiometil-etara, kao i acetilovanih alkohola. Međutim, reakcija obično daje dobre rezultate sa sterno veoma zaštićenim alkoholima.



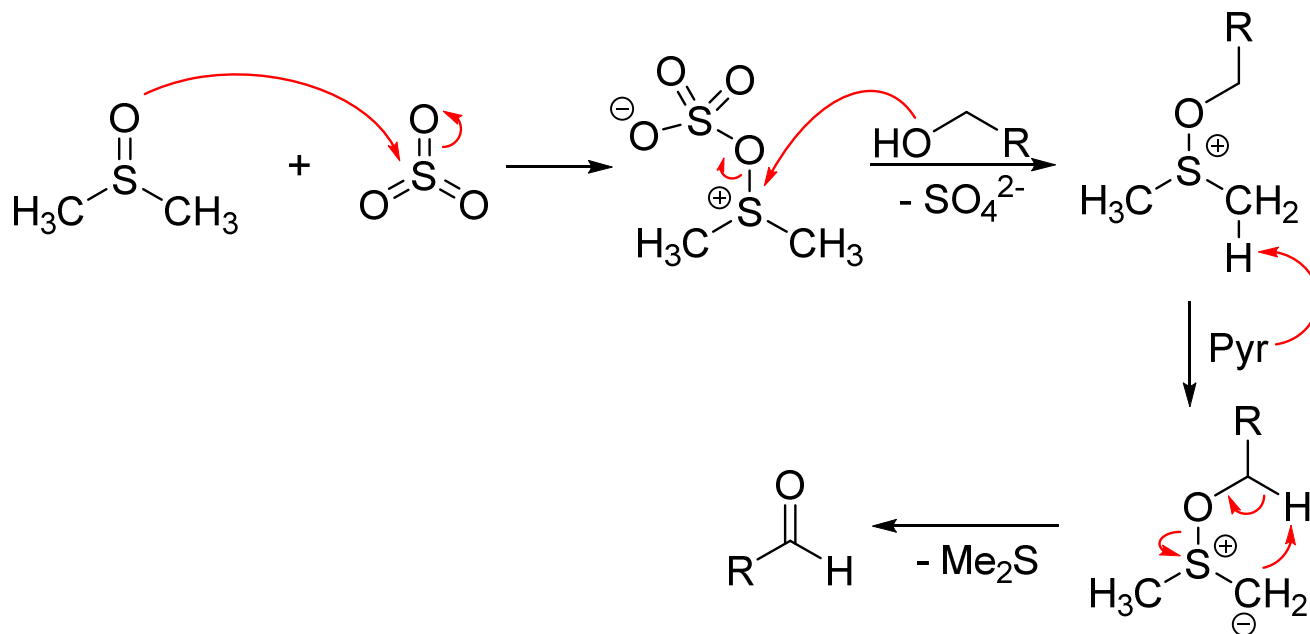
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.3. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Parikh-Doering-ova* varijanta)



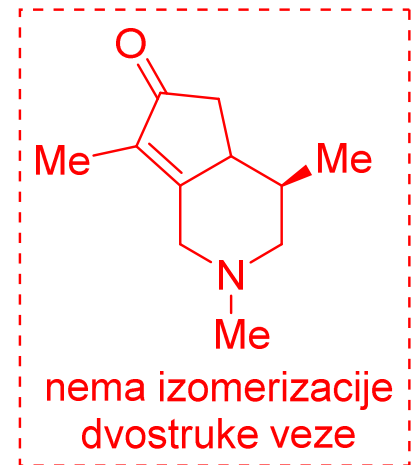
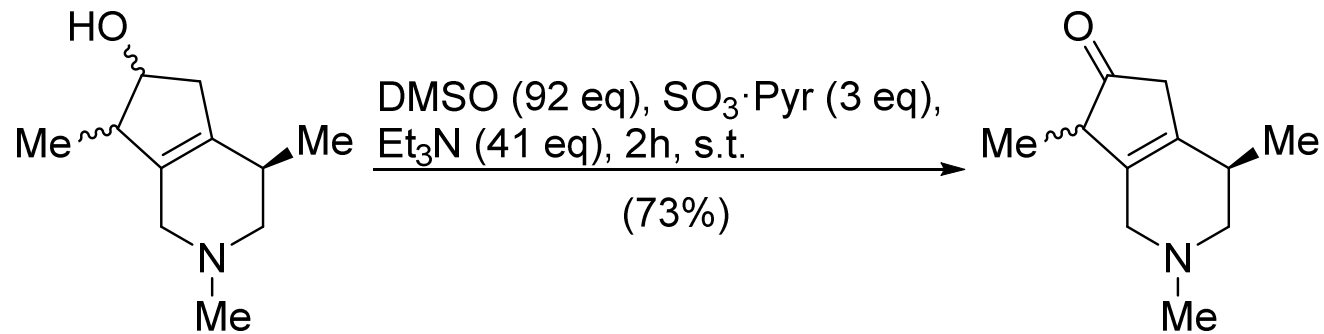
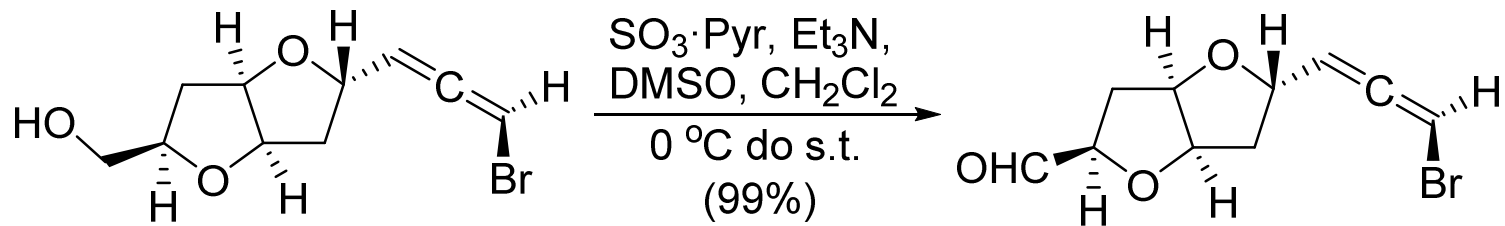
Aktivator



# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.3. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Parikh-Doering*-ova varijanta)

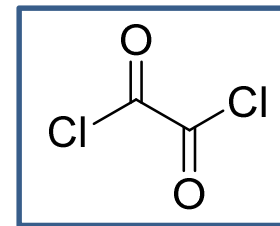
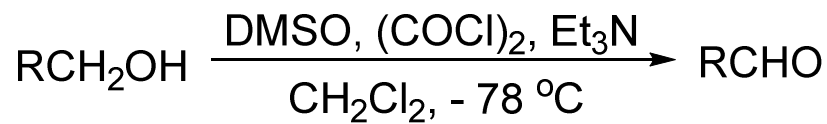


# Oksidacije

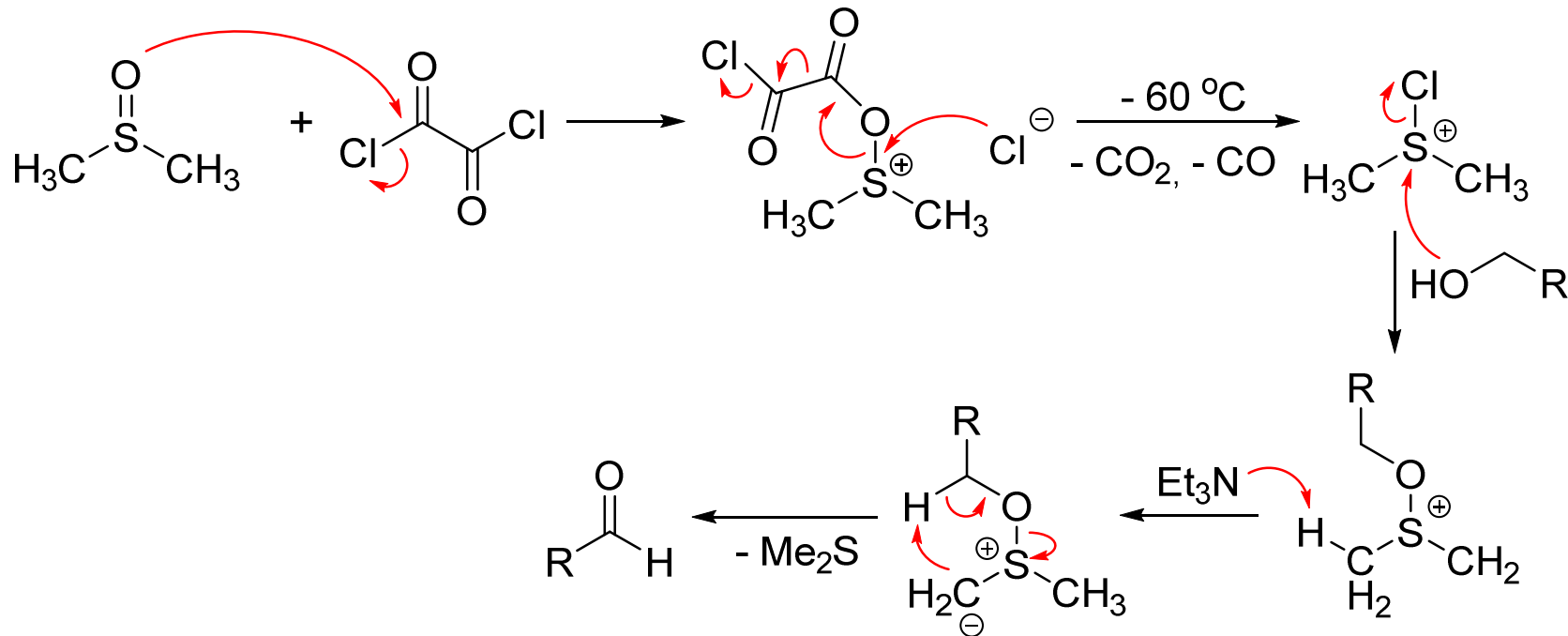
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.4. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (Swern-ova varijanta)

- Najznačajnija i najkorišćenija reakcija oksidacije alkohola pomoću aktiviranog DMSO.



Aktivator

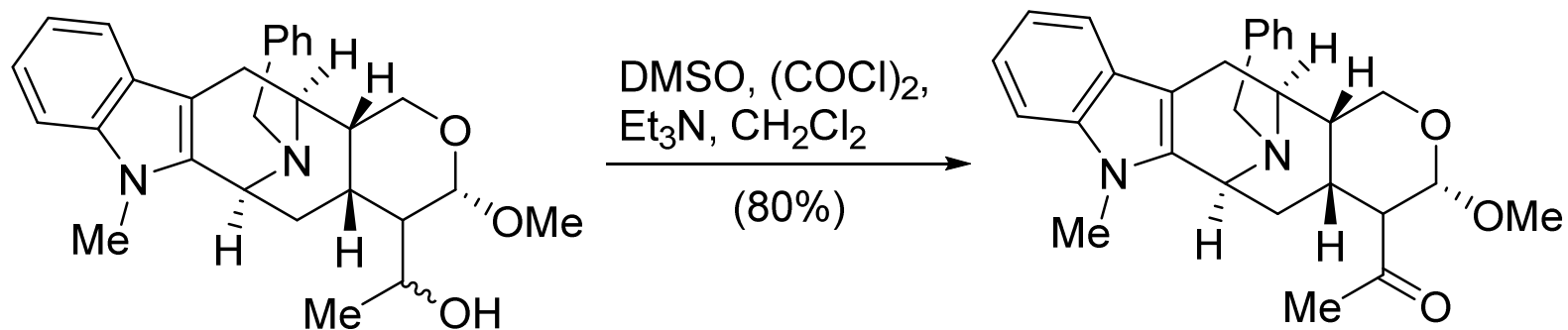
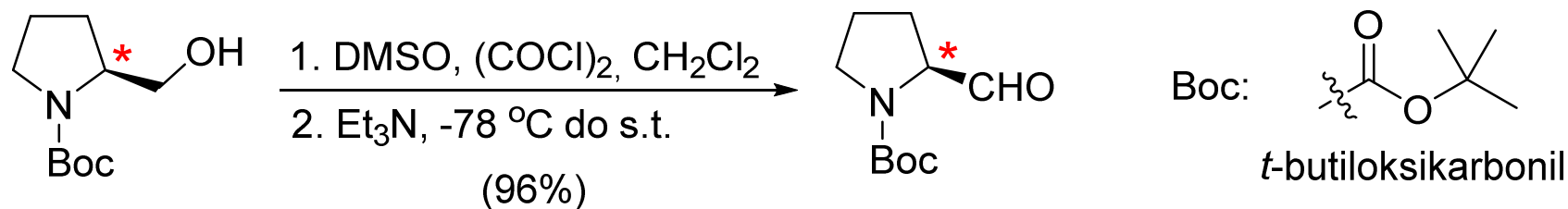


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.4. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (Swern-ova varijanta)

Reakcija se izvodi tako što se u ohlađen (-60 °C) rastvor DMSO u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ukapavanjem doda oksalil-hlorid, a nakon 15 minuta se u dobijeni rastvor doda (na -78 °C) rastvor alkohola i trietilamina u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



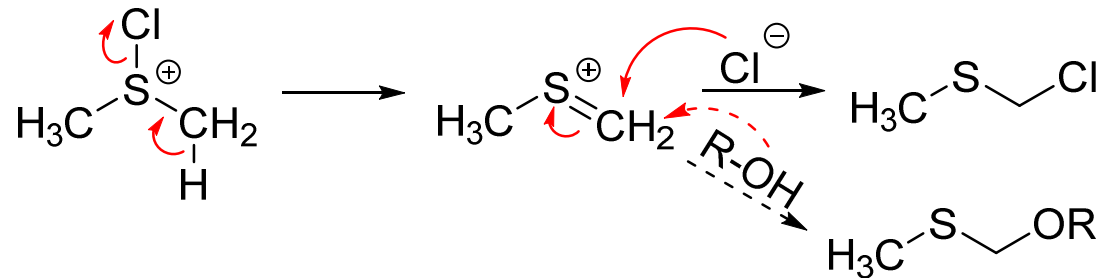
*Napomena: Umesto DMSO, može se koristiti i dodecil-metil-sulfoksid, čime se sprečava stvaranje dimetil-sulfida, izrazito neprijatnog mirisa.*

# Oksidacije

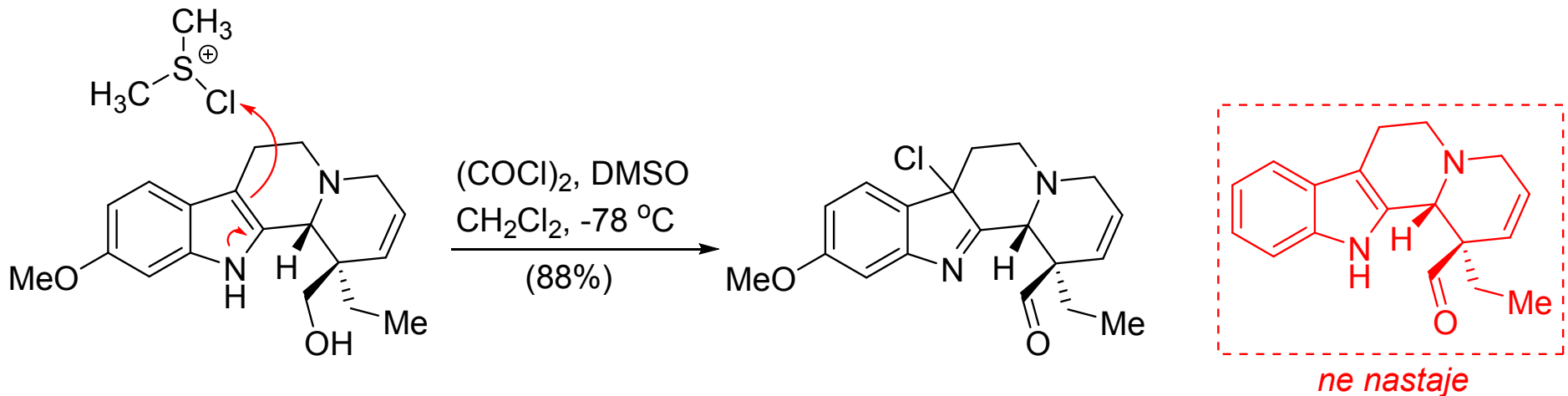
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.4. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (Swern-ova varijanta)

- Reakcija se mora izvoditi na temperaturi ispod  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , jer se aktivirani DMSO razlaže na višim temperaturama, što može dovesti i do građenja metil-tiometil-etarskih proizvoda:



- U prisustvu elektrofilnih centara (naročito kod indola), može doći i do sporednog elektrofilnog hlorovanja:

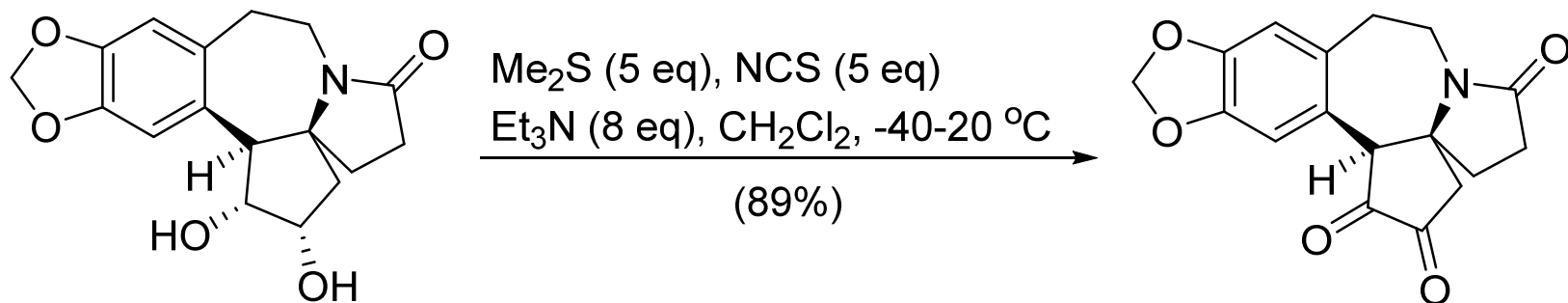
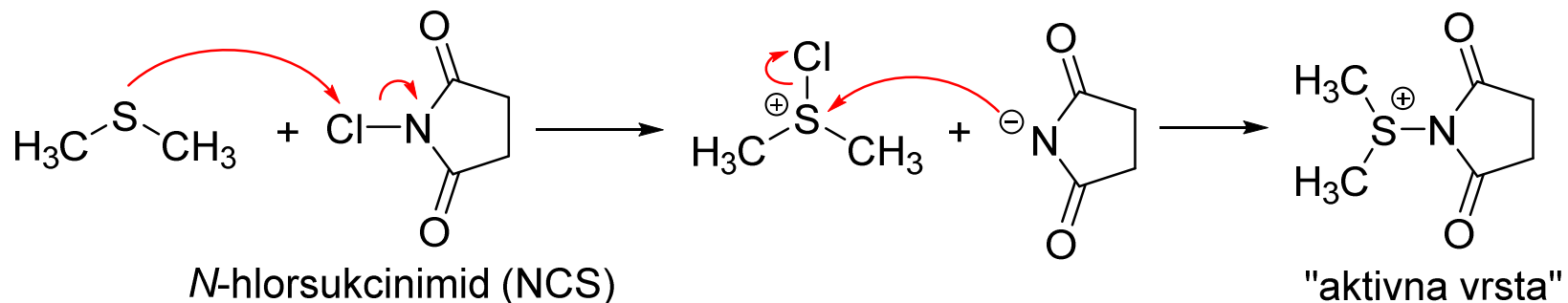




# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.5. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (Corey-Kim-ova varijanta)



*Prednost:* Reakcija se može izvoditi na temperaturama višim od -20 °C.

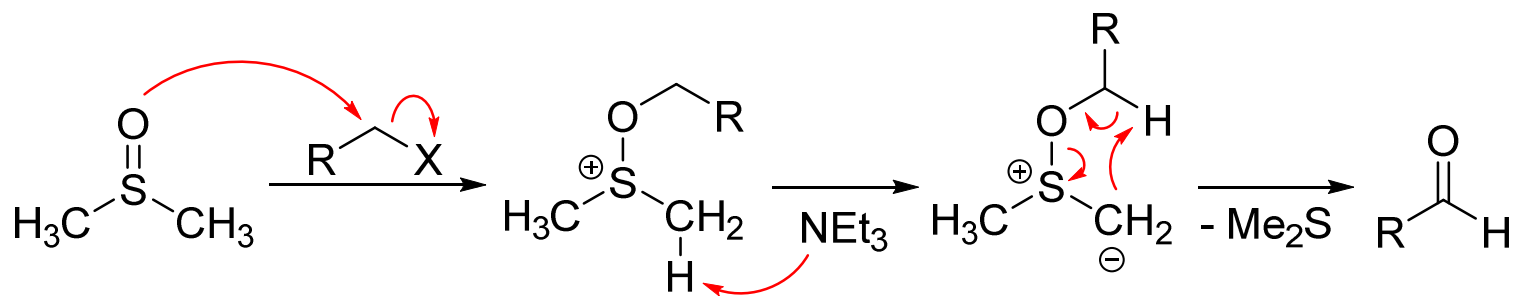
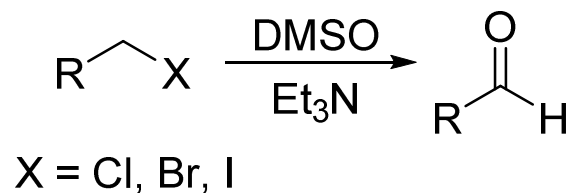
*Nedostatak:* Konkurentno elektrofilno hlorovanje pomoću NCS-a.

# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.6. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Kornblum*-ova varijanta)

- Metod za direktno prevođenje alkil-halogenida u aldehide ili ketone:

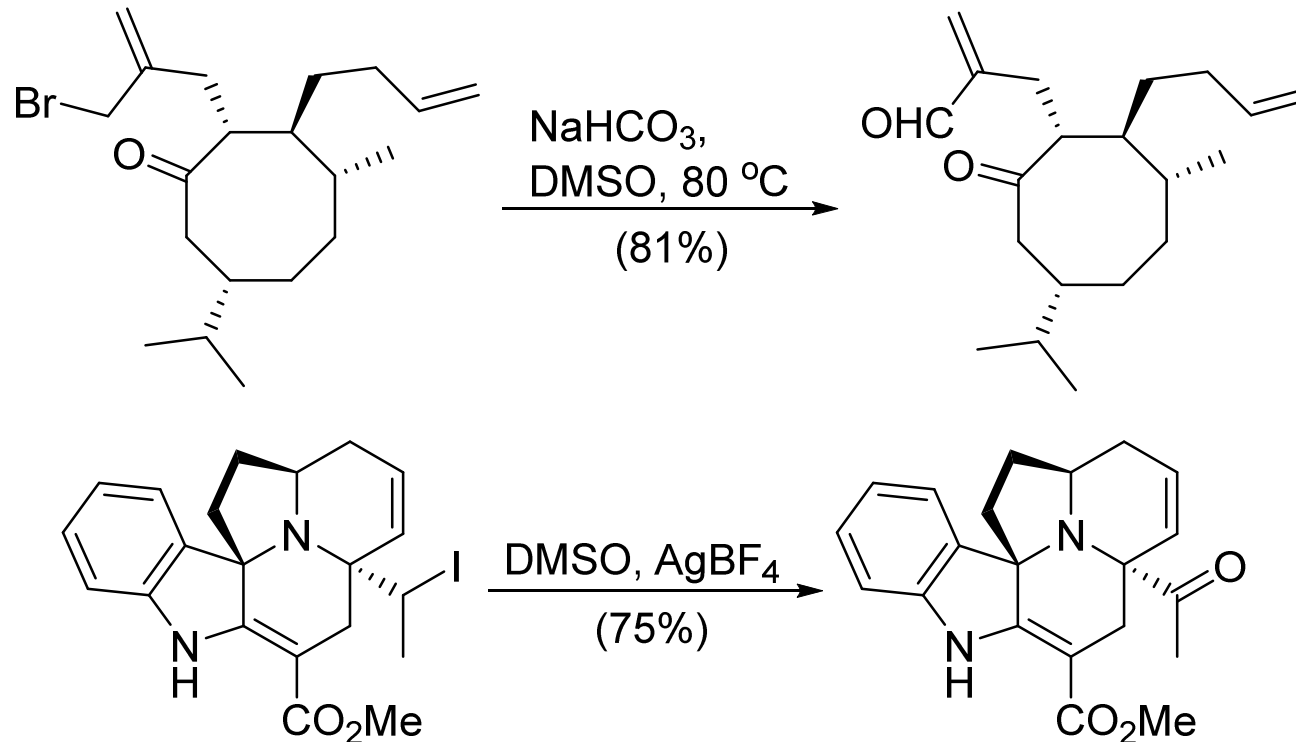


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.2.6. Oksidacije pomoću aktiviranog DMSO (*Kornblum*-ova varijanta)

- Metod za direktno prevođenje alkil-halogenida u aldehide ili ketone:



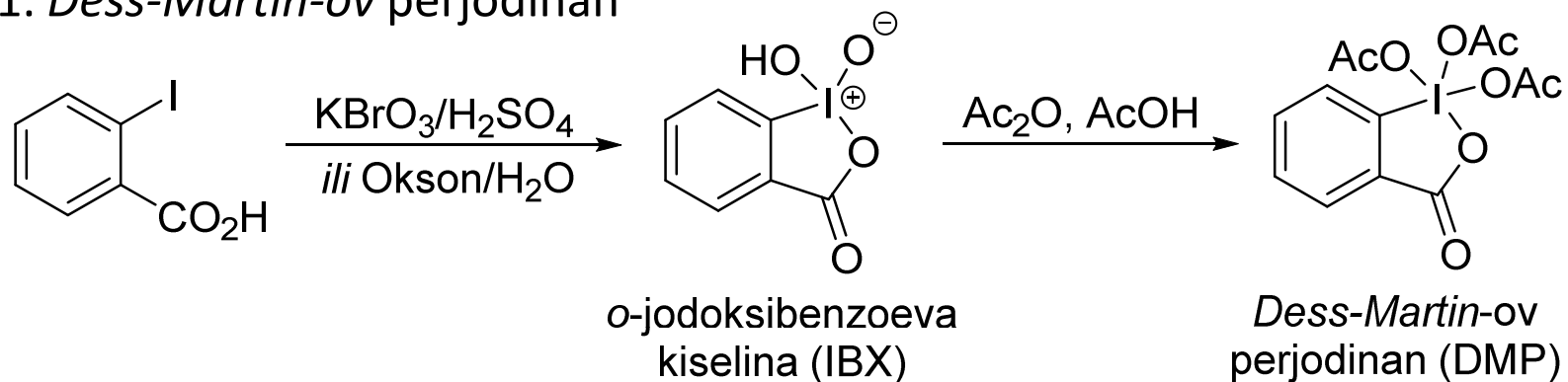
*Dodatkom  $\text{Ag}^+$  soli pospešuje se disocijacija halogenida (građenjem nerastvornog  $\text{AgX}$ ), reakcija se ubrzava i odvija se na nižoj temperaturi.*

# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

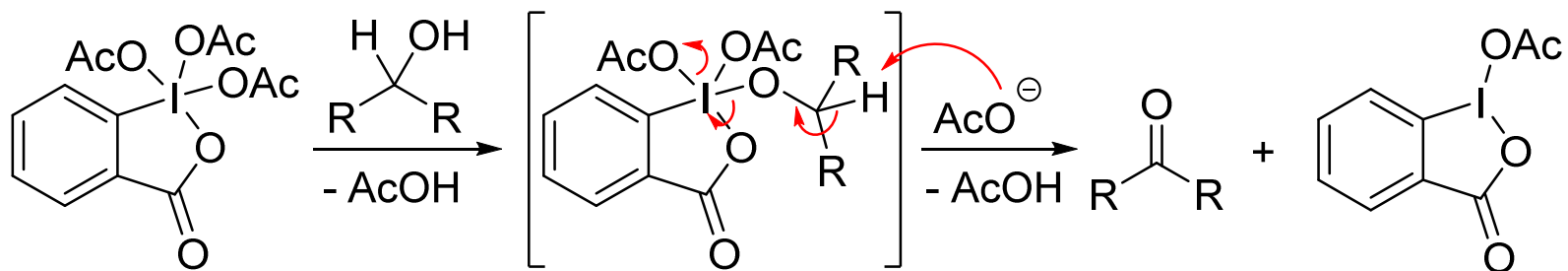
### 1.3. Oksidacije hipervalentnim jodom:

#### 1.3.1. Dess-Martin-ov perjodinan



(Oxone<sup>R</sup>:  $\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$ )

- Mehanizam



*J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 48, 4155-4156.

# Oksidacije

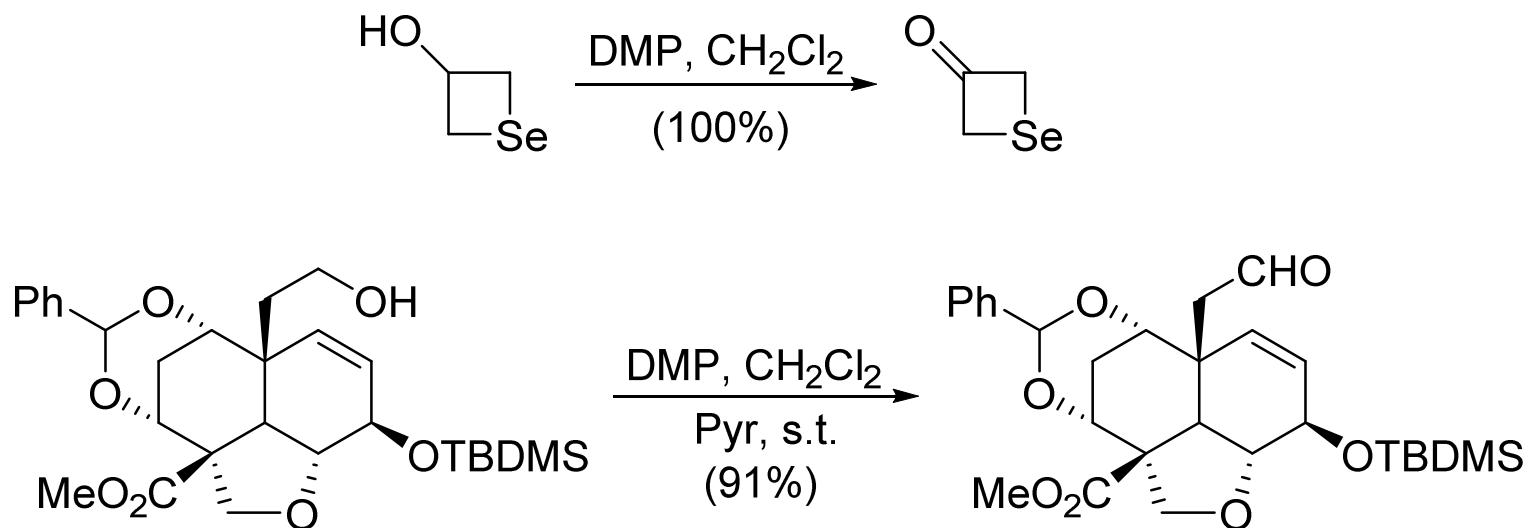
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.3. Oksidacije hipervalentnim jodom

#### 1.3.1. *Dess-Martin-ov* perjodinan

- Primena u sintezi (DMP)

DMP je blago-kiseo reagens koji se koristi za oksidaciju osetljivih i kompleksnih jedinjenja; ukoliko je neophodno pufferisati sredinu, može se dodati piridin; reakcije su obično čiste i brze, naročito sa sveže pripremljenim reagensom.

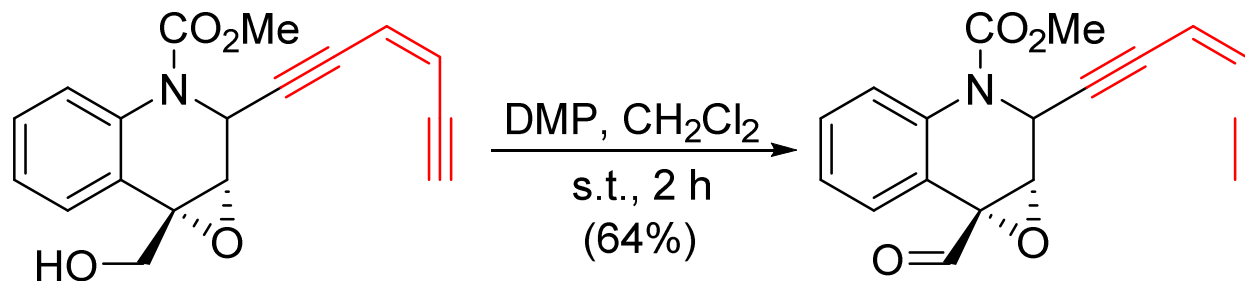


# Oksidacije

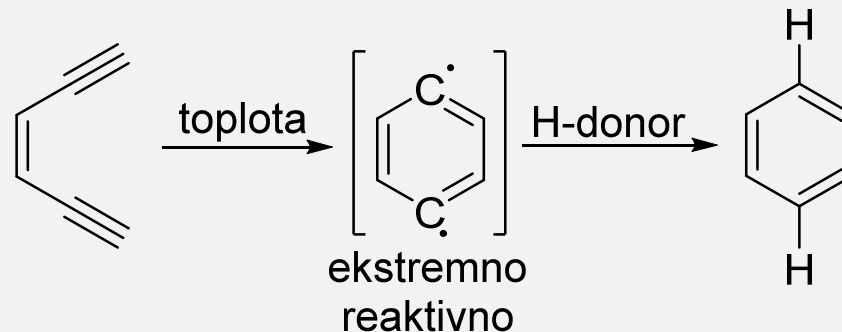
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.3. Oksidacije hipervalentnim jodom

#### 1.3.1. Dess-Martin-ov perjodinan



Endiinski motivi (crveno) obično su u prirodi prisutni u molekulima - proizvodima bakterija. Ovakva jedinjenja su veoma nestabilna i lako podležu *Bergman*-ovoj ciklizaciji, kada nastaje 1,4-dehidrobenzenski diradikal:



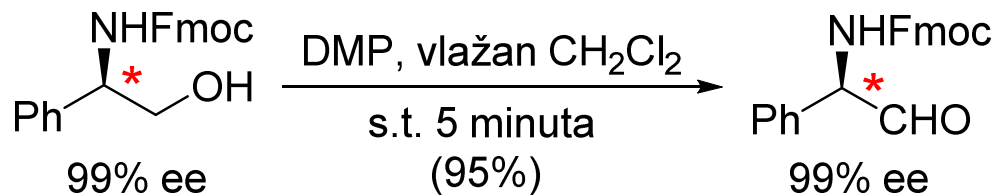
Neki endiinski antibiotici poseduju značajnu citotoksičnost i koriste se kao antitumorski agensi – raskidaju lanac DNA apstrakcijom vodonika iz šećernog dela lanca.

# Oksidacije

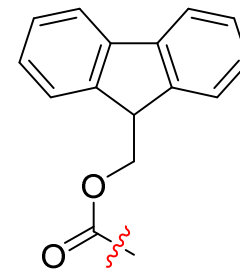
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.3. Oksidacije hipervalentnim jodom

#### 1.3.1. Dess-Martin-ov perjodinan

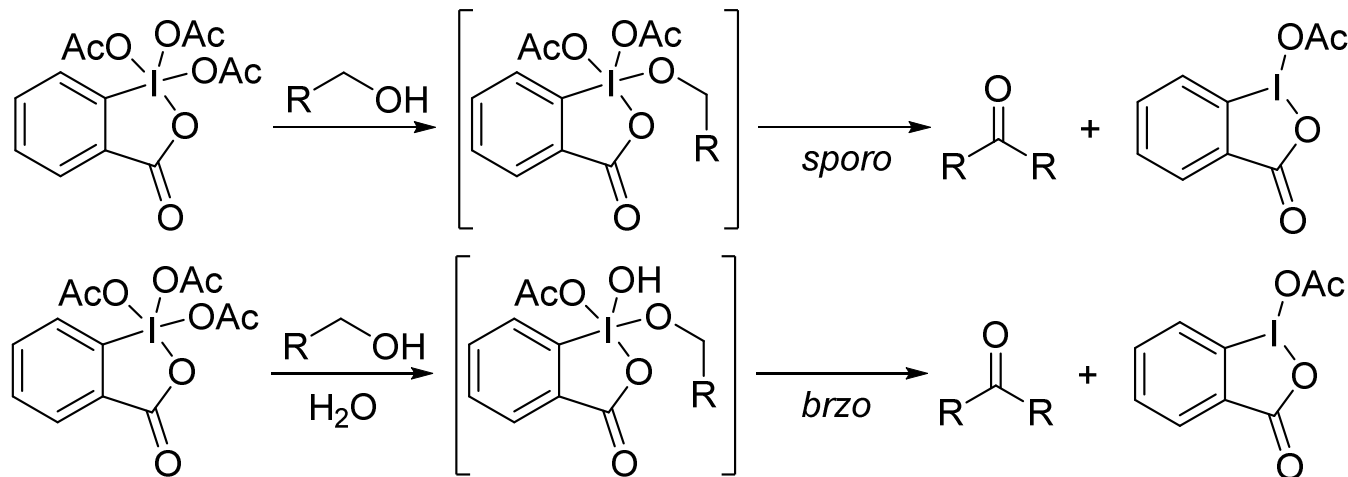


*Izvođenjem reakcije u suvom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  reakcija traje duže i dešava se intenzivna epimerizacija.*



FluorenilMetilOksiKarbonil-grupa

Dodatkom 1 eq vode (ili izvođenjem reakcije u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  koji je zasićen vodom) reakciono vreme se drastično skraćuje, što smanjuje šansu za odvijanje sporednih reakcija.

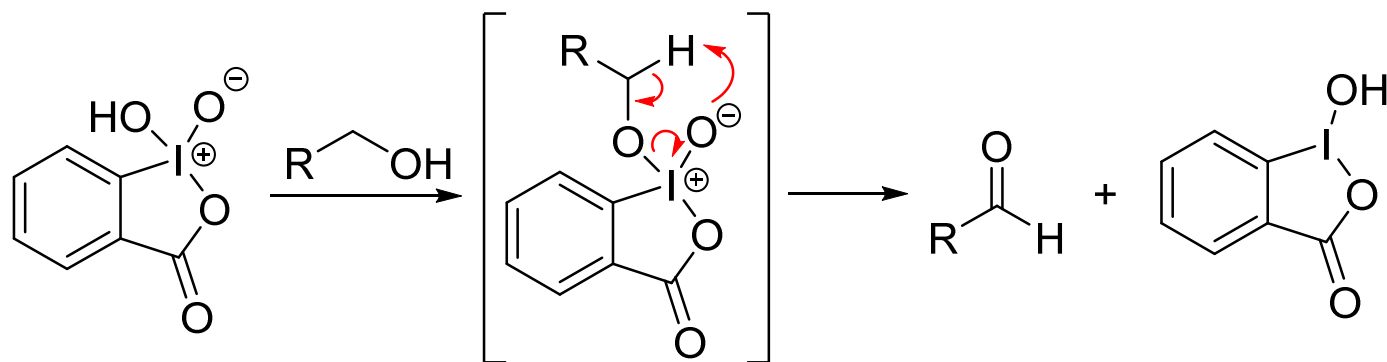


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

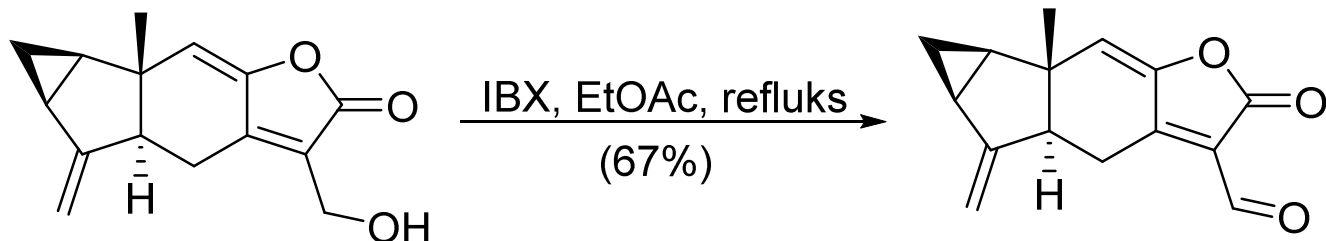
### 1.3. Oksidacije hipervalentnim jodom

#### 1.3.2. Jodoksibenzojeva kiselina (IBX)



- Primena u sintezi (IBX)

Reakcije se izvode u polarnim rastvaračim (EtOAc ili DMSO), što je od naročitog značaja ako su supstrati veoma polarni i teško rastvorni u nepolarnim organskim rastvaračima.





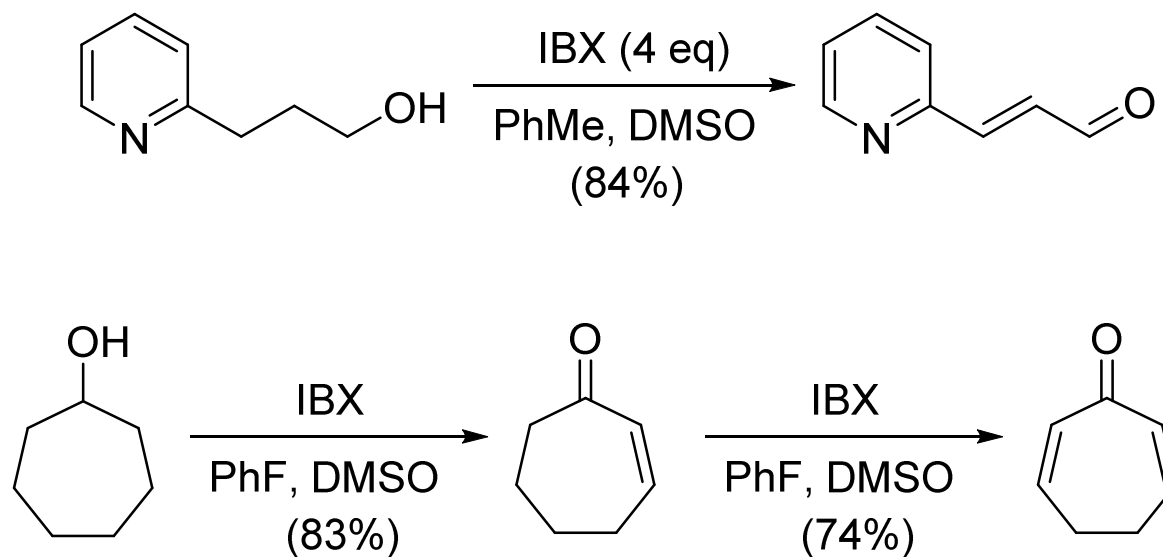
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.3. Oksidacije hipervalentnim jodom

#### 1.3.2. Jodoksibenzoeva kiselina (IBX)

Kao proizvodi oksidacije zasićenih primarnih i sekundarnih alkohola, često se mogu dobiti i  $\alpha,\beta$ -nezasićena karbonilna jedinjenja, što obično zavisi od strukture supstrata, kvaliteta IBX-a, sadržaja vode, stehiometrije, temperature i reakcionog vremena:



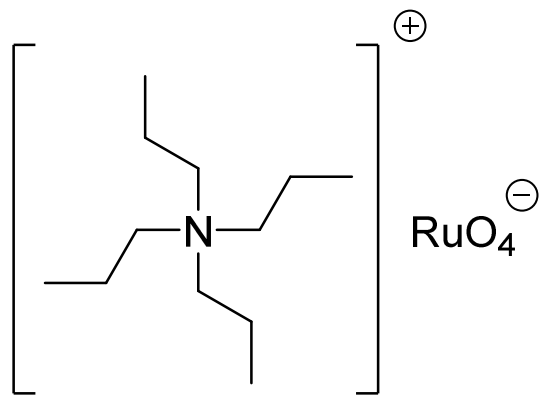
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.4. Oksidacije rutenijumovim reagensima

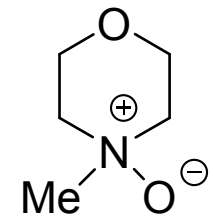
$\text{RuO}_4$  je izuzetno jako oksidaciono sredstvo ( $\text{Ru}^{8+}$ ), koje se zbog svoje visoke reaktivnosti i neselektivnosti veoma retko koristi za oksidacije alkohola.

Jedinjenja rutenijama sa oksidacionim brojem 7+ (perrutenati,  $\text{RuO}_4^-$ ) spadaju u blaža oksidaciona sredstva. Perrutenatni jon je nestabilan u vodenoj sredini, te se vodorastvorni neorganski perrutenati ne koriste.



Tetrapropilamonijum-perrutenat,  
 $(\text{Pr})_4\text{NRuO}_4$ , TPAP

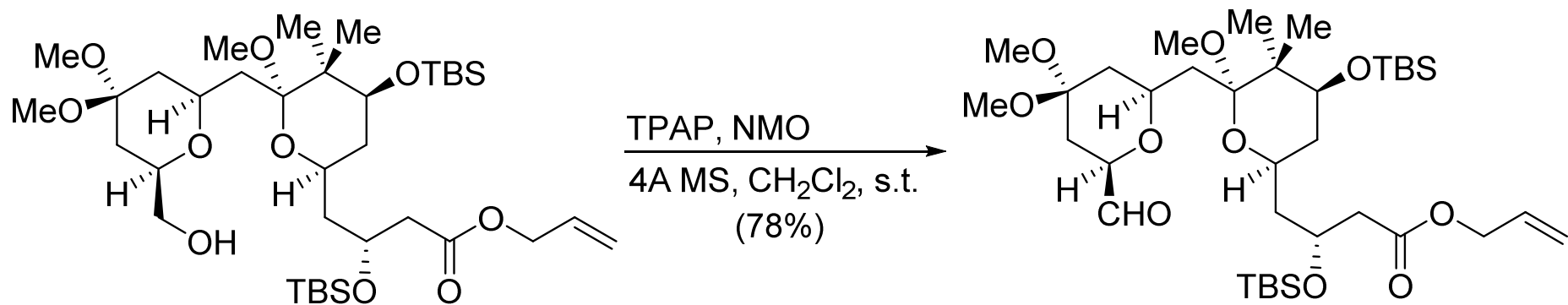
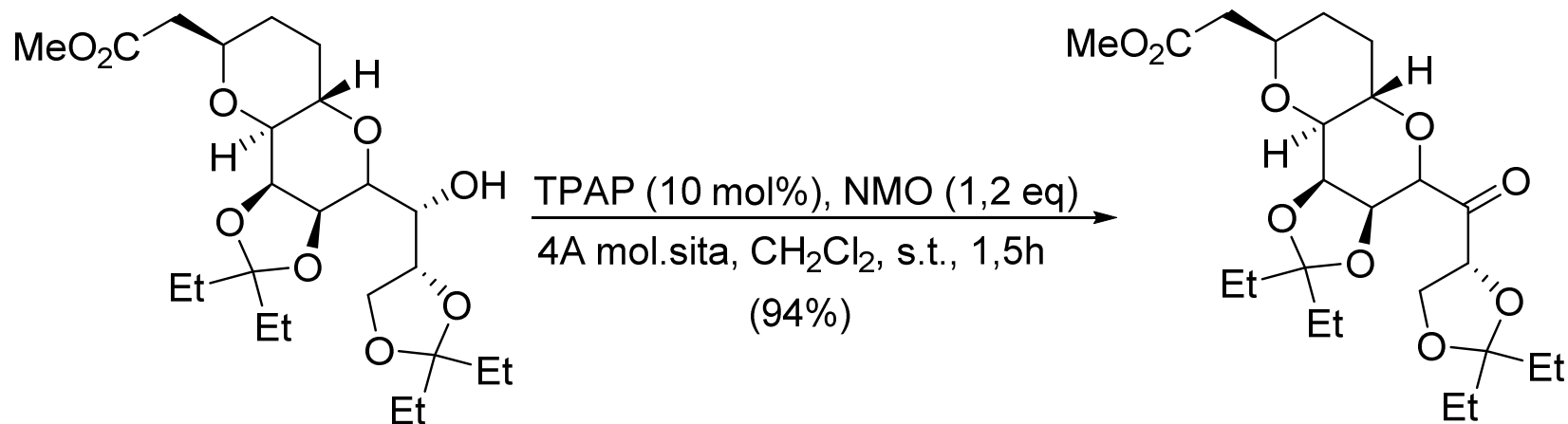
- Perrutenatni oksidans rastvoran u organskim rastvaračima.
- Veoma je skup, pa se ne upotrebljava u stehiometrijskim količinama.
- U katalitičkoj varijanti koristi se u kombinaciji sa *N*-metil-morfolin-*N*-oksidom (NMO), kao stehiometrijskim kooksidansom.
- Reakcioni uslovi moraju biti strogo anhidrovani, pa se reakcija izvodi u prisustvu molekulskih sita (4Å).



# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

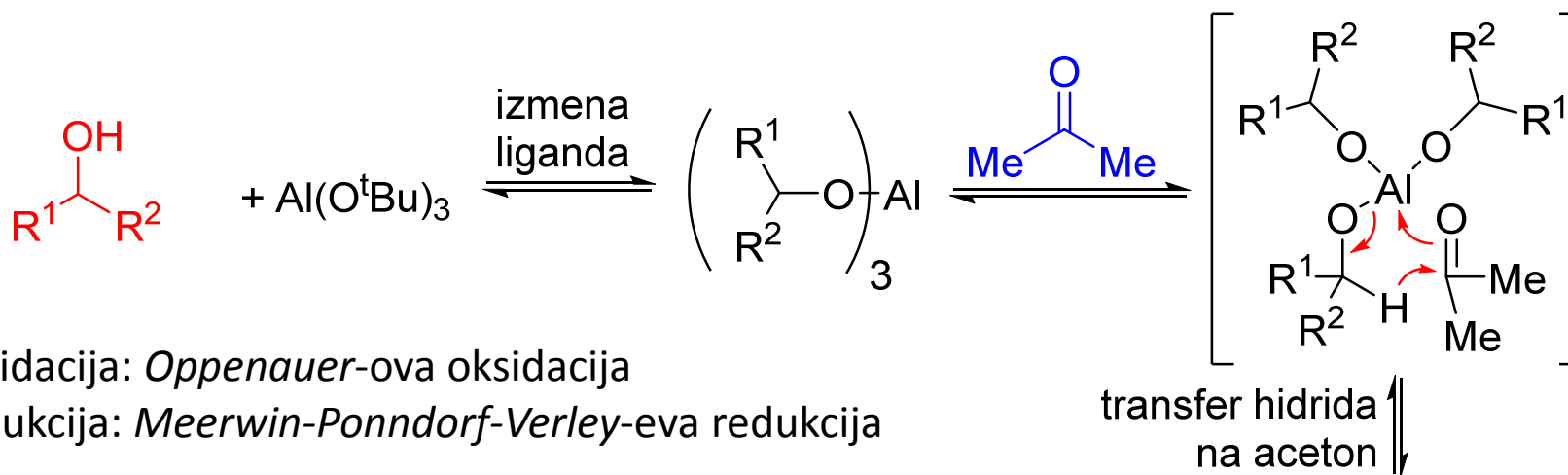
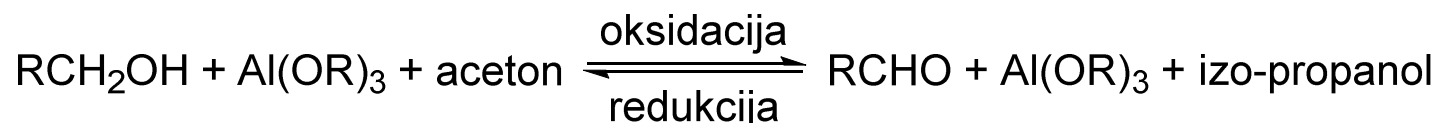
### 1.4. Oksidacije rutenijumovim reagensima



# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.5. Oksidacije transferom hidrida sa alkoksida – *Oppenauer*-ova oksidacija

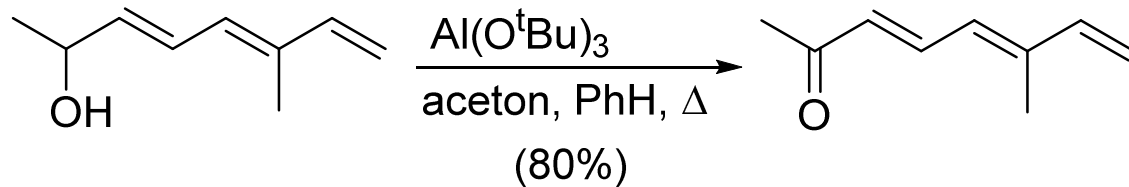


*Sve faze reakcije su povratne. Na položaj ravnoteže utiče se dodatkom ketona za žrtvovanje (acetone, cikloheksanon...), ukoliko se želi oksidovati alkohol. Suprotno tome, može se postići i redukcija karbonilnog jedinjenja, dodatkom viška alkohola (npr. Izo-propanol).*

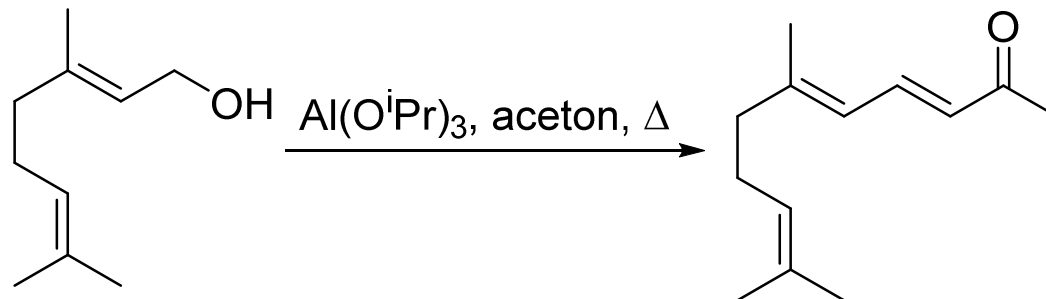
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

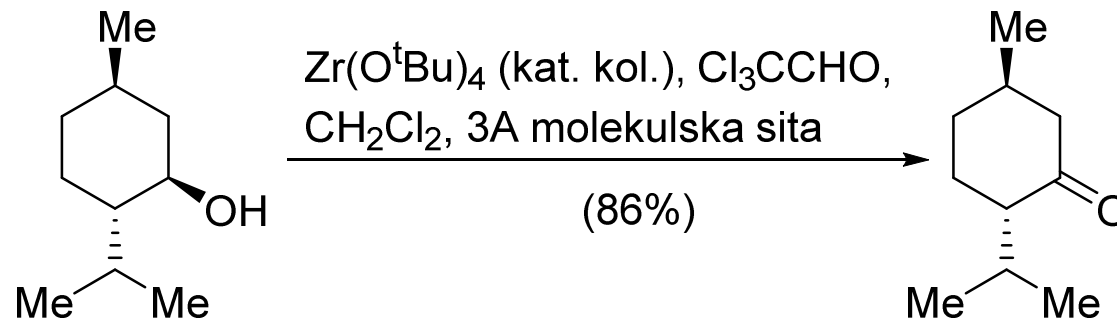
### 1.5. Oksidacije transferom hidrida sa alkoksida – *Oppenauer*-ova oksidacija



*Oppenauer*-ova reakcija je ponekad praćena aldolnom kondenzacijom.



Umesto Al-alkoksida, mogu se koristiti i Zr-alkoksidi. Zr-alkoksidi podležu brznoj izmeni liganda, pa se mogu koristiti i u substehiometrijskim količinama.

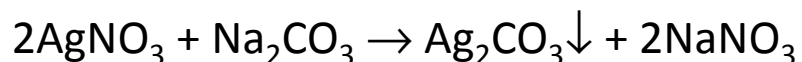


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

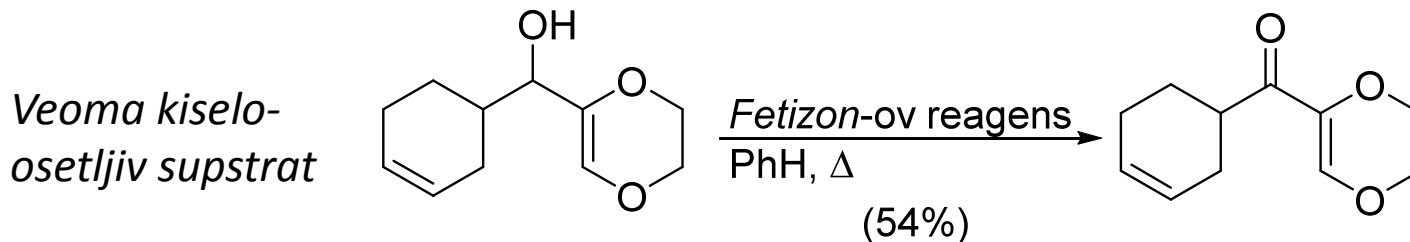
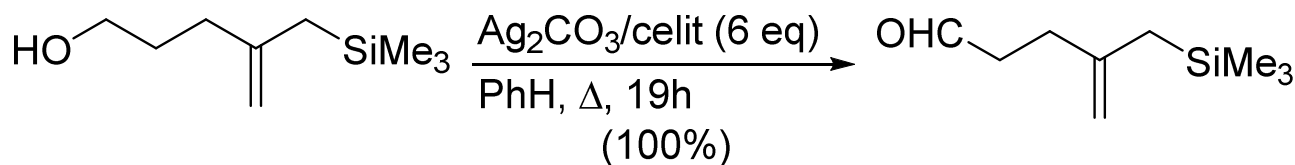
### 1.6. Oksidacije pomoću $\text{Ag}^+$ - *Fetizon*-ov reagens

Srebro(I)-karbonat je veoma blago i neutralno oksidaciono sredstvo, koje se u laboratoriji dobija taložnom reakcijom između  $\text{AgNO}_3$  i  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :



Dobijeni talog se veoma teško i sporo cedi, pa se, radi lakšeg ceđenja, rastvor  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dodaje u suspenziju celita u rastvoru  $\text{AgNO}_3$ . Tako adsorbovani  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  na celitu (*Fetizon*-ov reagens) se lakše cedi, a zbog veće dodirne površine reakcije oksidacije su brže.

Reakcije se izvode u nepolarnim rastvaračima (PhH), kako bi se defavorizovala njihova hemisorpcija na površini oksidansa, tj. olakšala hemisorpcija alkohola.



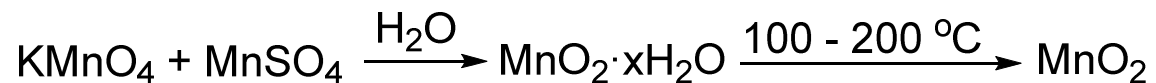
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

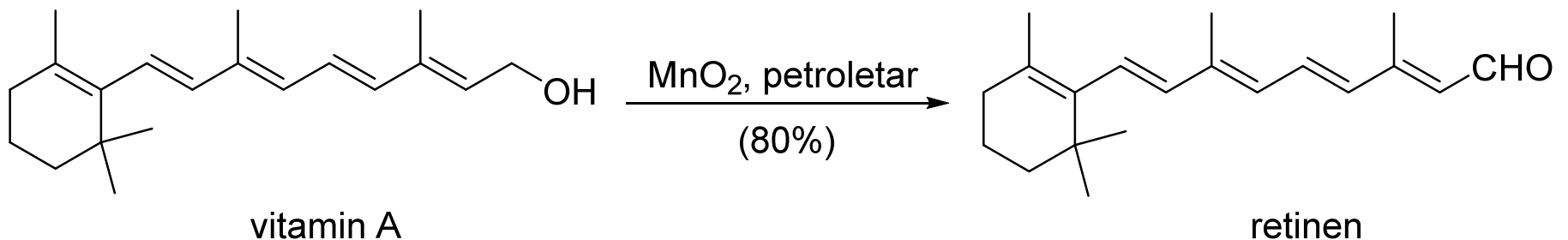
### 1.7. Selektivne oksidacije alilnih, benzilnih i propargilnih alkohola

#### 1.7.1. Oksidacije mangan(IV)-oksidom

- Veoma blag reagens za selektivnu oksidaciju alilnih i benzilnih alkohola.
- Reakcija se odvija na granici faze, a oksidans se lako uklanja filtracijom.
- Obično potreban ogroman višak oksidansa (5-100 eq) i nepolaran rastvarač.
- Aktivnost zavisi od načina pripreme – najaktivniji su elektrolitički  $\text{MnO}_2$  i onaj dobijen u laboratoriji neposredno pred upotrebu (stajanjem gubi aktivnost):



- Primena u sintezi

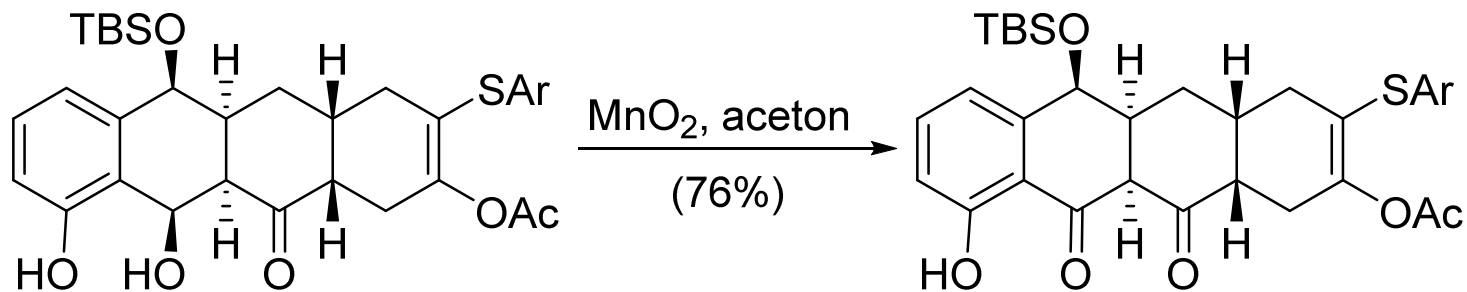
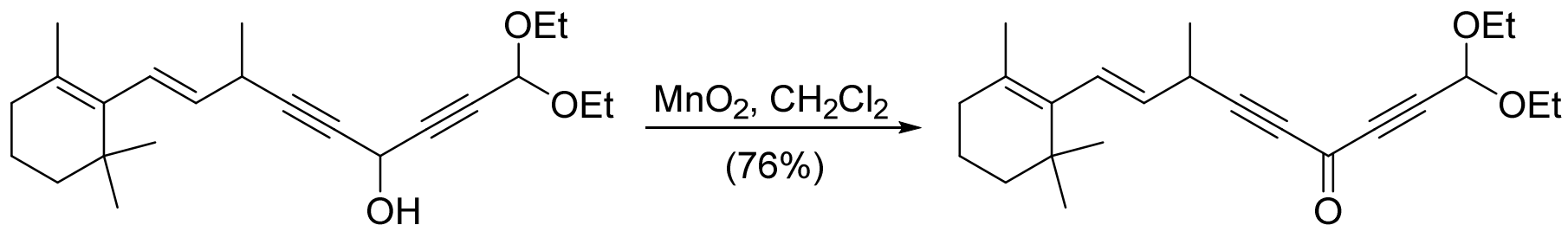
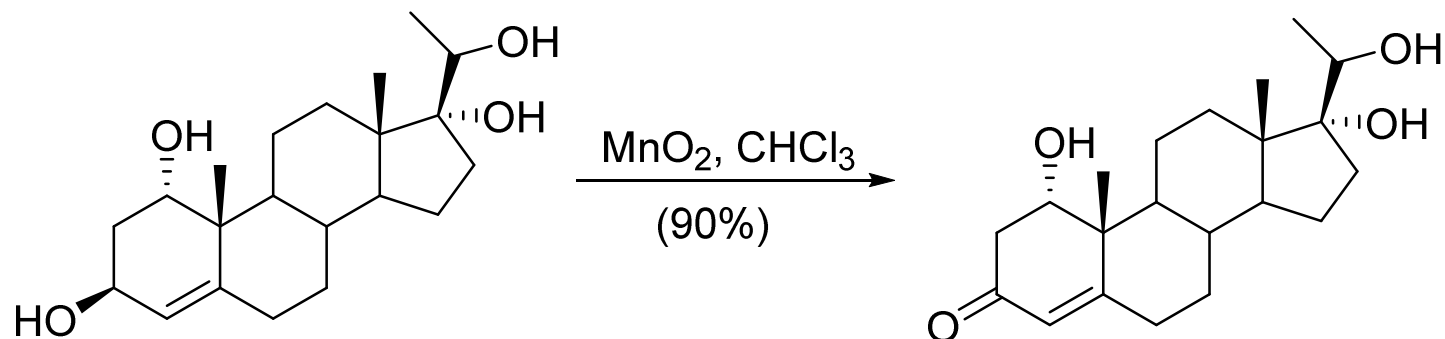


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.7. Selektivne oksidacije alilnih, benzilnih i propargilnih alkohola

#### 1.7.1. Oksidacije mangan(IV)-oksidom





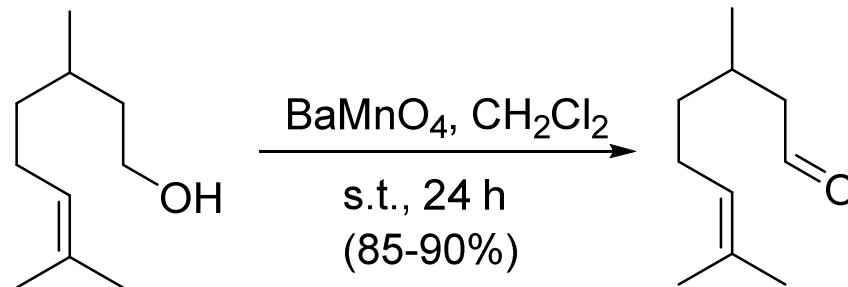
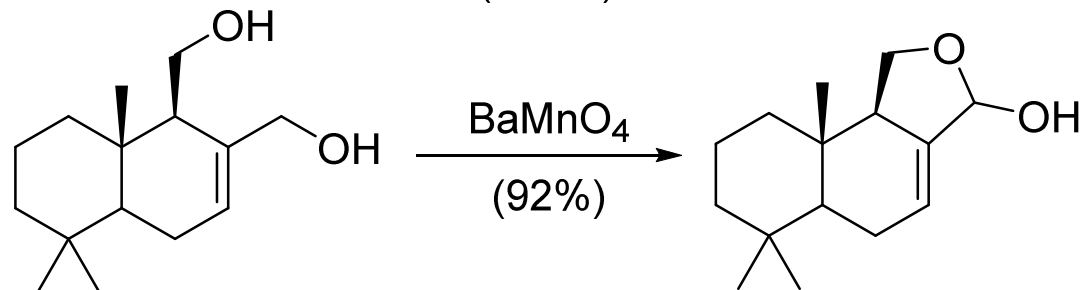
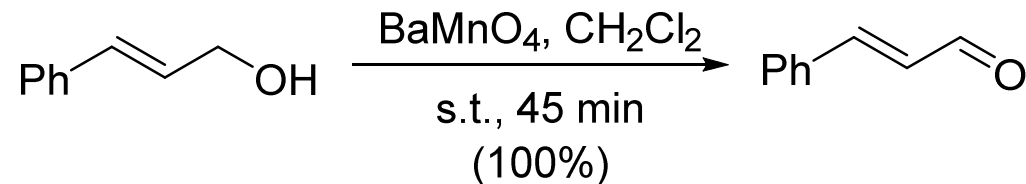
# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.7. Selektivne oksidacije alilnih, benzilnih i propargilnih alkohola

#### 1.7.2. Oksidacije barijum-manganatom

- Reaktivnost slična mangan(IV)-oksidu (slični prinosi), ali ima niz prednosti: reakcije su brže, koristi se manji višak oksidansa (1-10 eq), reagens zadržava aktivnost i ne mora se pripremati neposredno pred upotrebu.



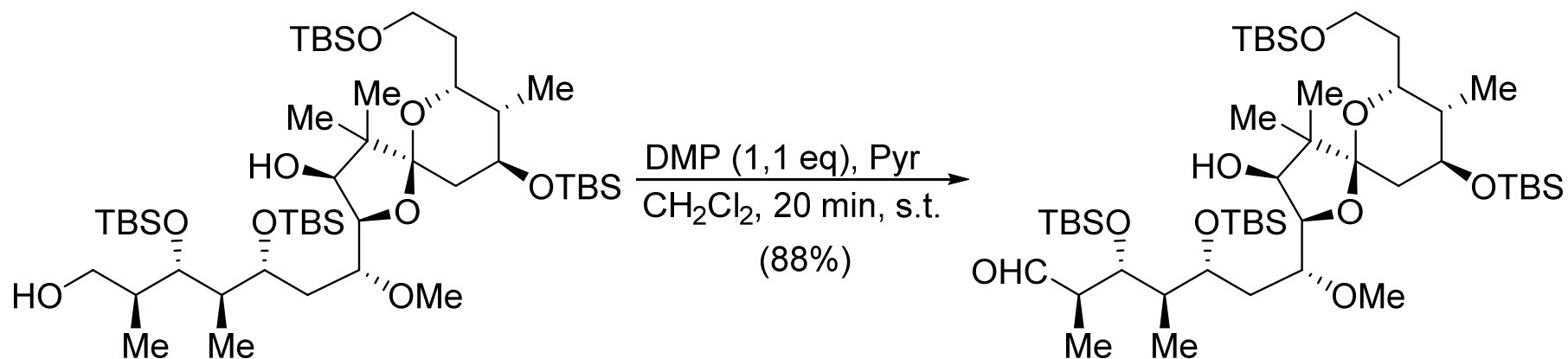
*Obični alkoholi se ponekad mogu oksidovati, ali su reakcije znatno sporije.*

# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.8. Selektivne oksidacije primarnih alkohola u prisustvu sekundarnih

Usled manjih steričnih smetnji, primarni alkoholi se obično oksiduju brže od sekundarnih, pa se u slučaju diola (ili poliola) selektivnost katkada može postići postepenim dodavanjem i kontrolom stehiometrije oksidansa

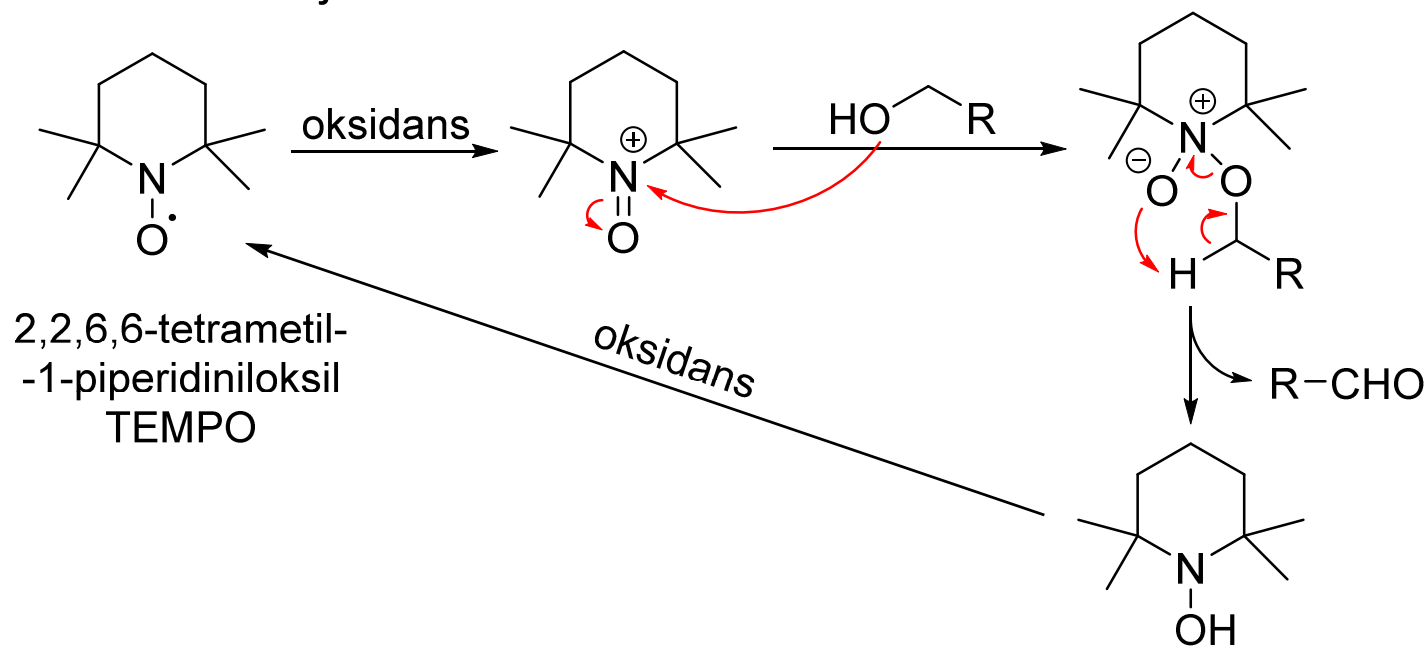


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.8. Selektivne oksidacije primarnih alkohola u prisustvu sekundarnih

#### 1.8.1. TEMPO-oksidacije



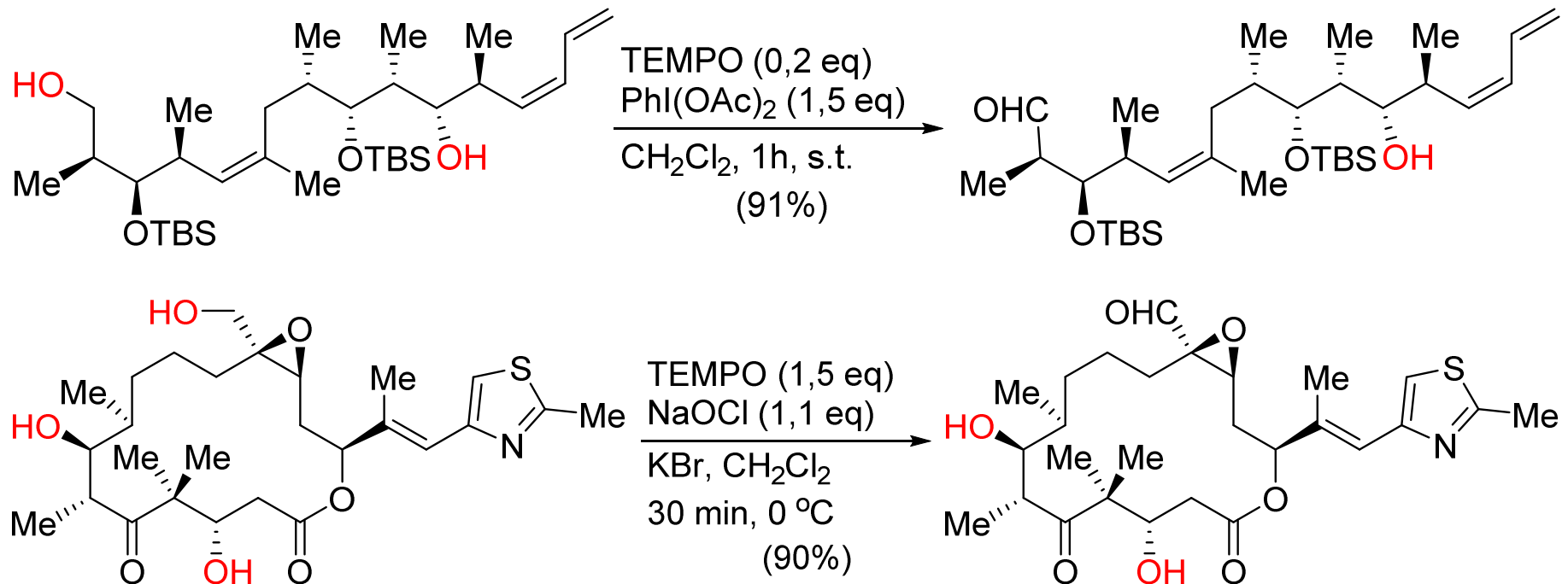
TEMPO: obično substehiometrijska količina,  
Oksidans: NaOCl, PhI(OAc)<sub>2</sub>, Okson<sup>®</sup>... (stehiom. kol.)

# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.8. Selektivne oksidacije primarnih alkohola u prisustvu sekundarnih

#### 1.8.1. TEMPO-oksidacije



Napomena: Duža reakciona vremena, viša temperatura i **višak** stehiometrijskog oksidansa dovode i do oksidacije sekundarnih OH-grupa!

# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

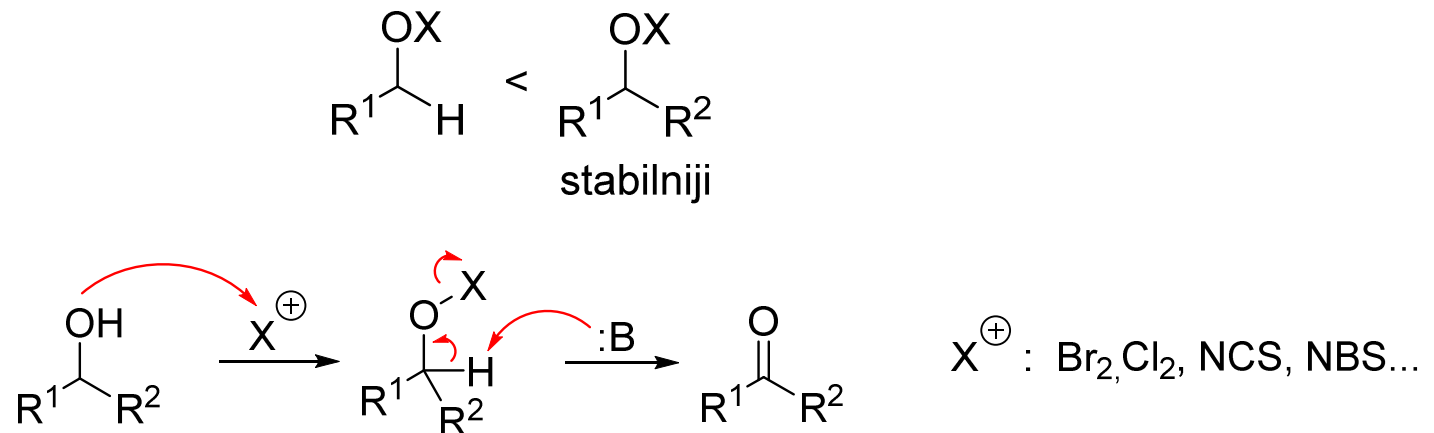
### 1.9. Selektivne oksidacije sekundarnih alkohola u prisustvu primarnih

Obično se ova vrsta selektivnosti teško postiže, jer su primarni alkoholi reaktivniji (iz sternih razloga). Stoga se, taktički, transformacija vrši u nekoliko faza:

1. Zaštita primarne OH grupe (npr. acetilovanje).
2. Oksidacije slobodne (sekundarne) OH-grupe.
3. Deprotekcija uvedene zaštitne grupe.

#### 1.9.1. Oksidacije preko hipohalita

Oksidacije alkohola koje obuhvataju stvaranje hipohalitnih intermedijera (ROX) preferencijalno se vrše na sekundarnim OH-grupama, usled veće stabilnosti hipohalitnog intermedijera:

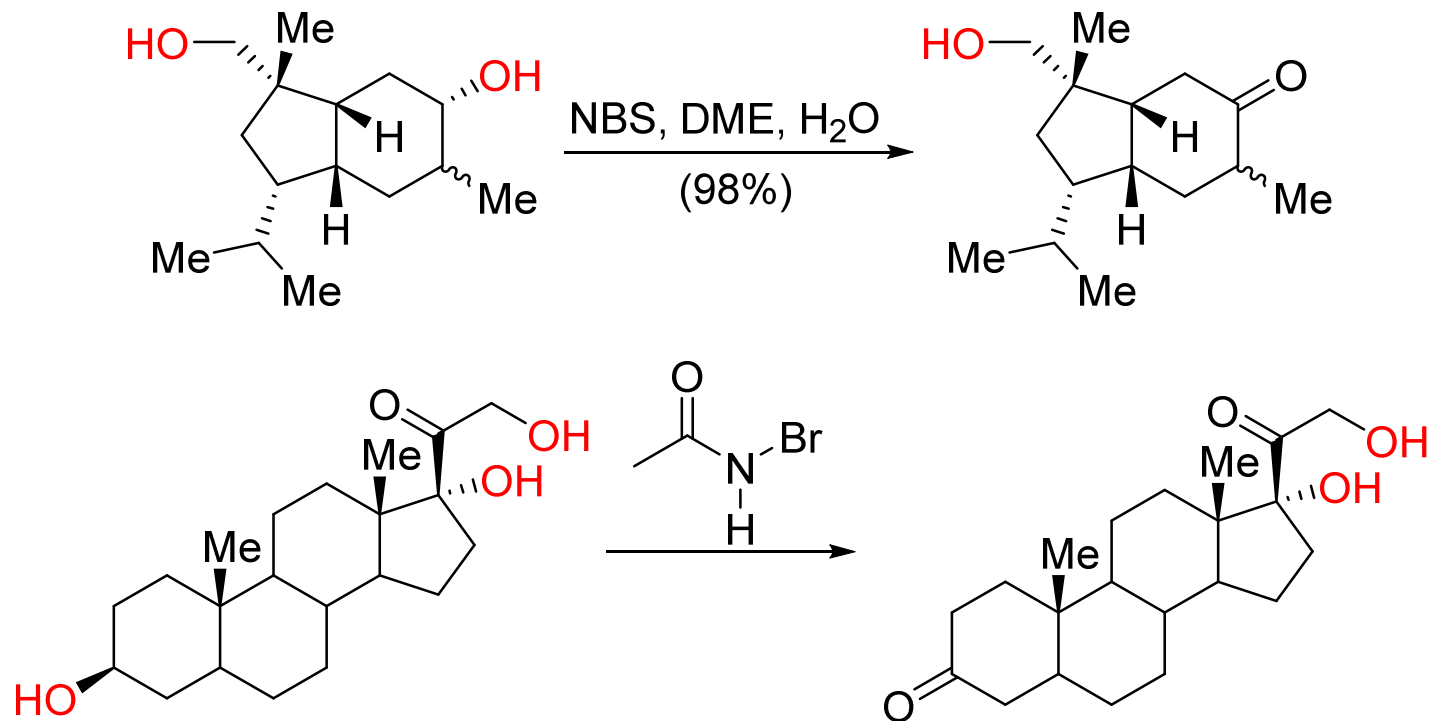


# Oksidacije

## 1. Oksidacije alkohola

### 1.9. Selektivne oksidacije sekundarnih alkohola u prisustvu primarnih

#### 1.9.1. Oksidacije preko hipohalita

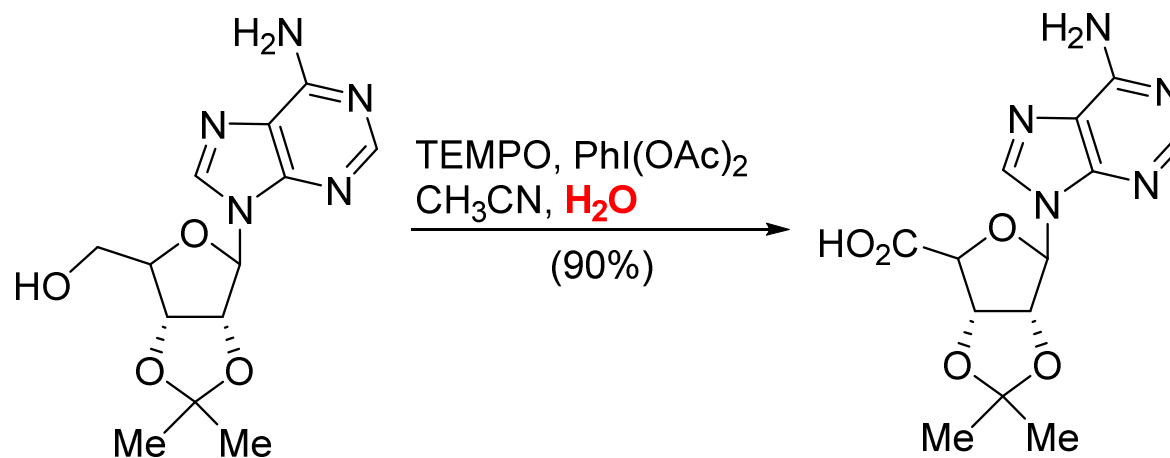
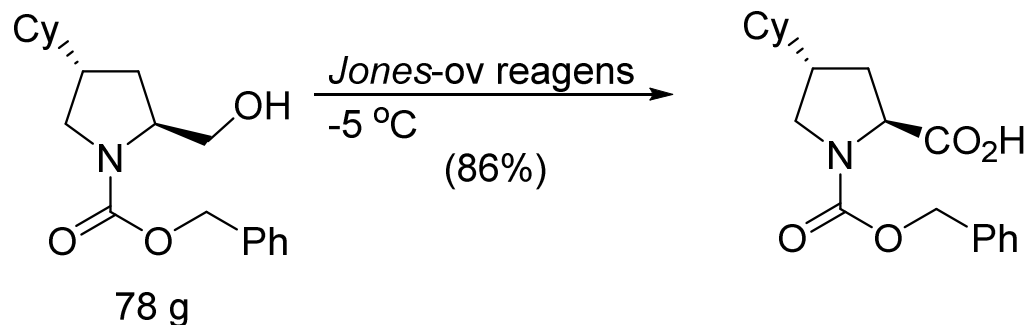
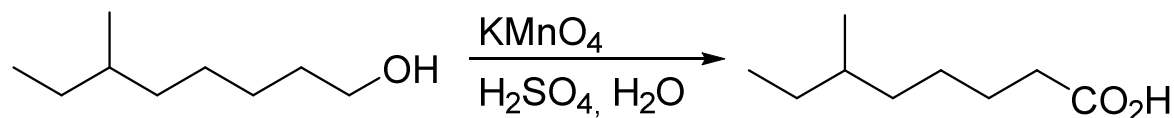


*Reakcija ima velika ograničenja, kada je u pitanju izbor supstrata – npr. dvostruke veze i drugi el. bogati centri ne mogu biti prisutni, osim u izuzetnim slučajevima.*

# Oksidacije

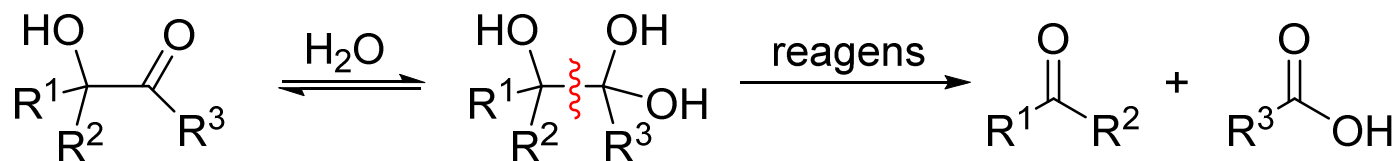
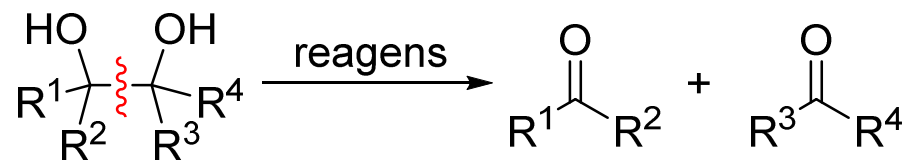
## 1. Oksidacije alkohola

### 1.10. Oksidacija primarnih alkohola do karboksilnih kiselina



# Oksidacije

## 2. Oksidacije glikola (1,2-diola) i aciloina ( $\alpha$ -hidroksikarbonila)



### Reagens:

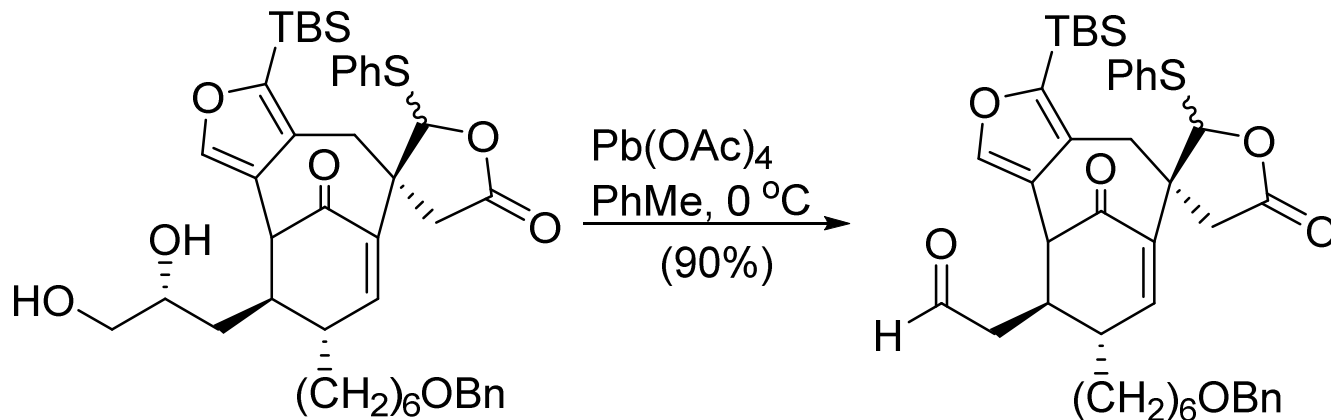
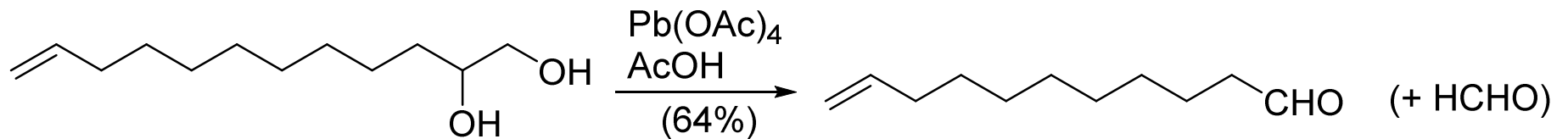
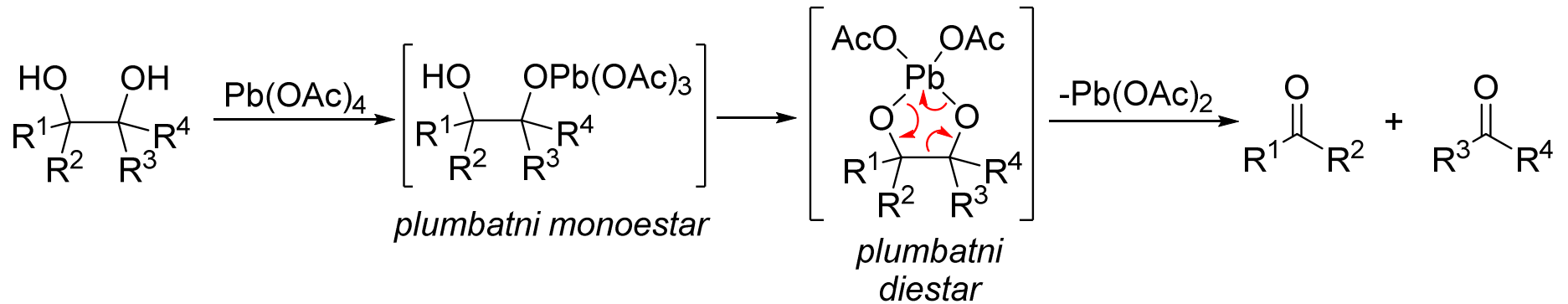
- $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (LTA, OTA)
- $\text{NaIO}_4$  ili  $\text{HIO}_4$



# Oksidacije

## 2. Oksidacije glikola (1,2-diola) i aciloina ( $\alpha$ -hidroksikarbonila)

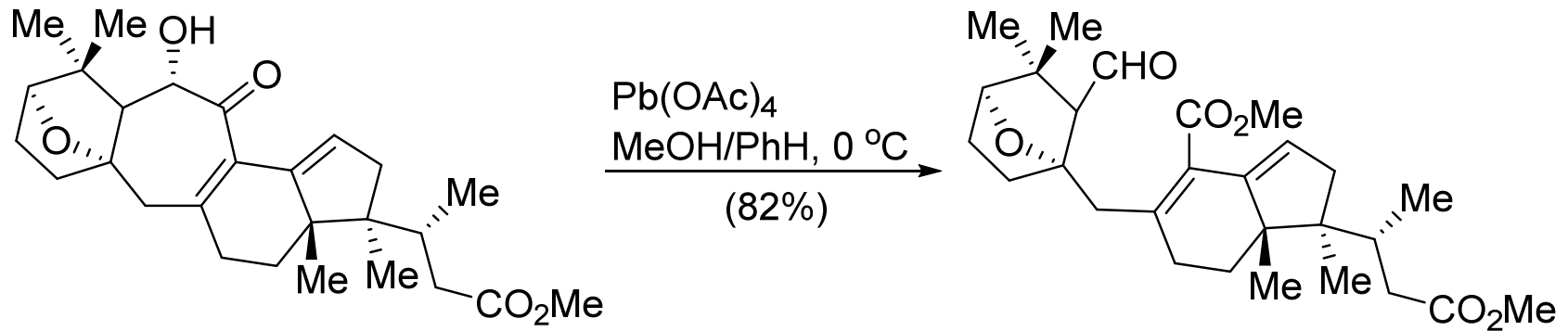
### 2.1. Oksidacije pomoću olovo-tetraacetata (*Criegee*-ova reakcija)



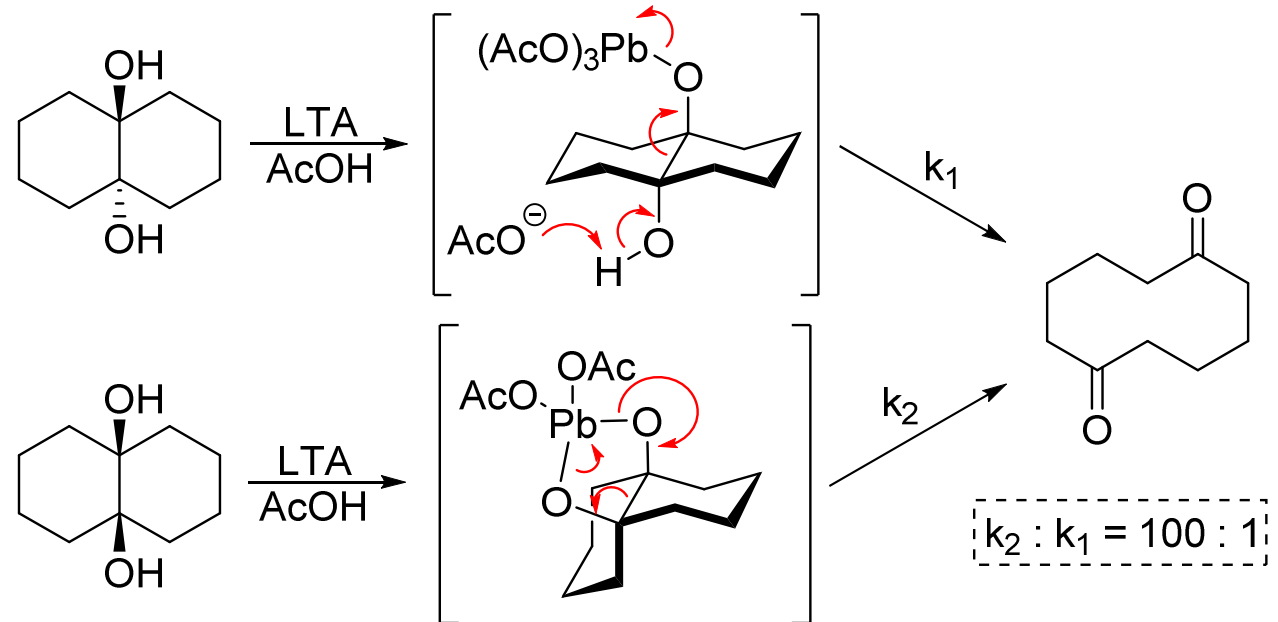
# Oksidacije

## 2. Oksidacije glikola (1,2-diola) i aciloina ( $\alpha$ -hidroksikarbonila)

### 2.1. Oksidacije pomoću olovo-tetraacetata (*Criegee*-ova reakcija)



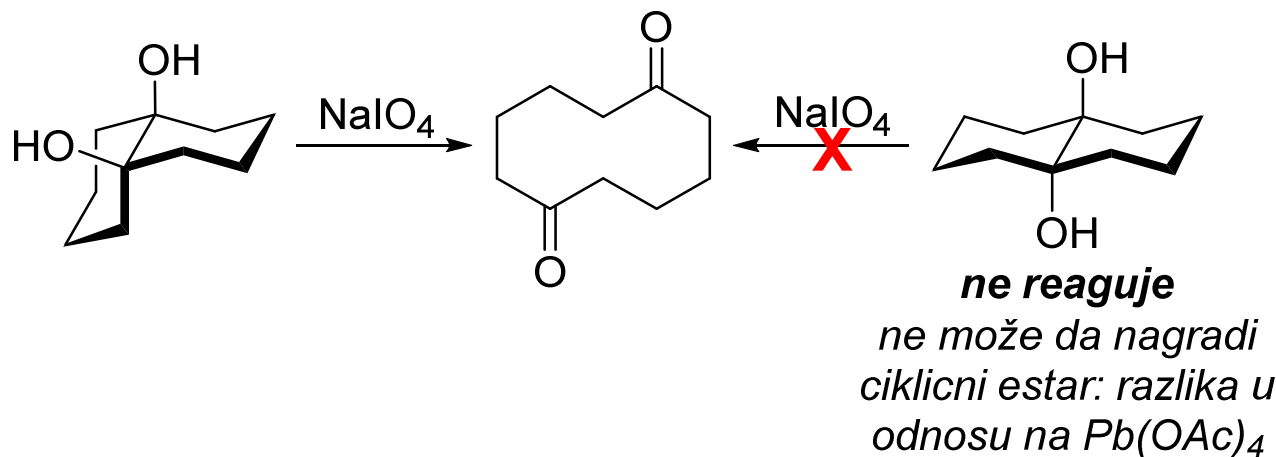
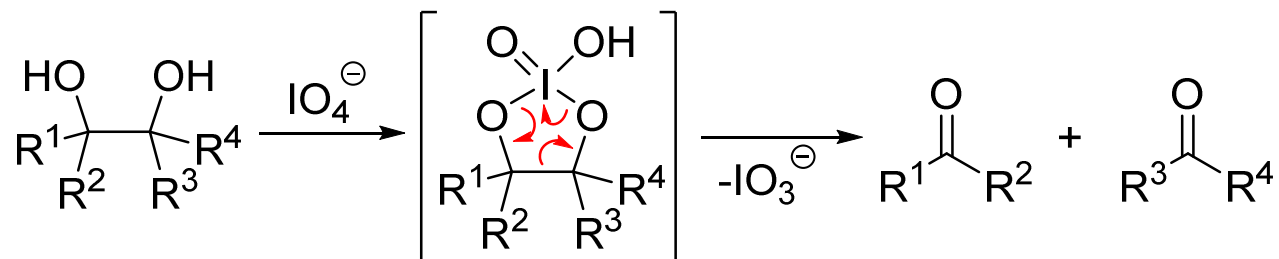
*Glikoli koji ne mogu da nagrađe ciklični plumbatni diestar se znatno sporije fragmentuju: moguće je ostvariti hemoselektivnost.*



# Oksidacije

## 2. Oksidacije glikola (1,2-diola) i aciloina ( $\alpha$ -hidroksikarbonila)

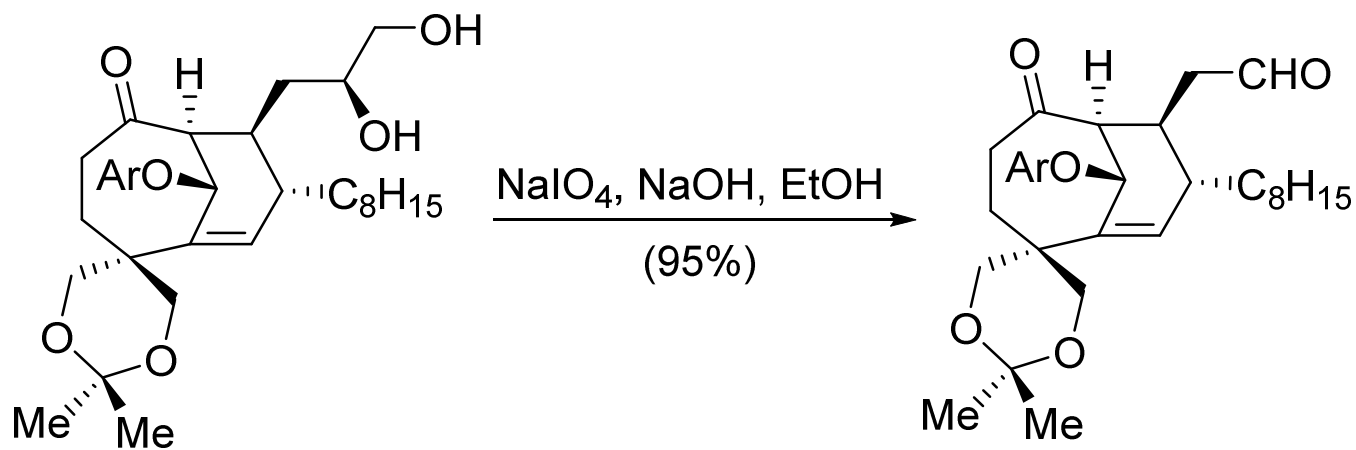
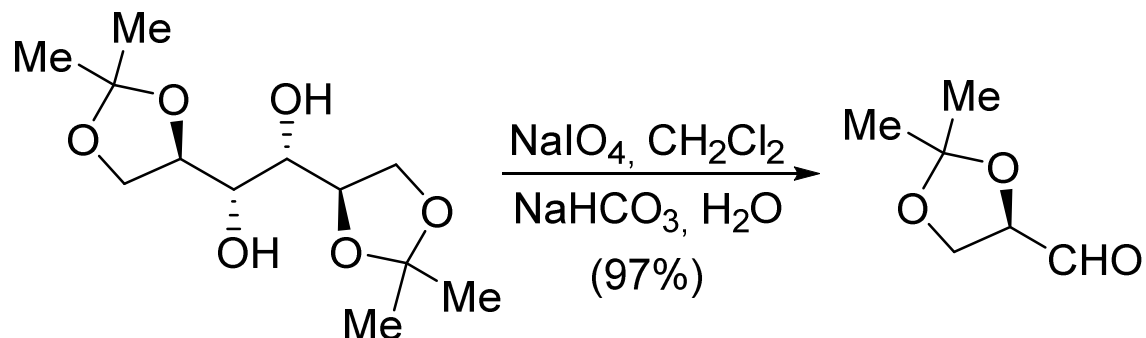
### 2.2. Oksidacije pomoću natrijum-perjodata (*Malaprade-ova reakcija*)



# Oksidacije

## 2. Oksidacije glikola (1,2-diola) i aciloina ( $\alpha$ -hidroksikarbonila)

### 2.2. Oksidacije pomoću natrijum-perjodata (*Malaprade-ova reakcija*)

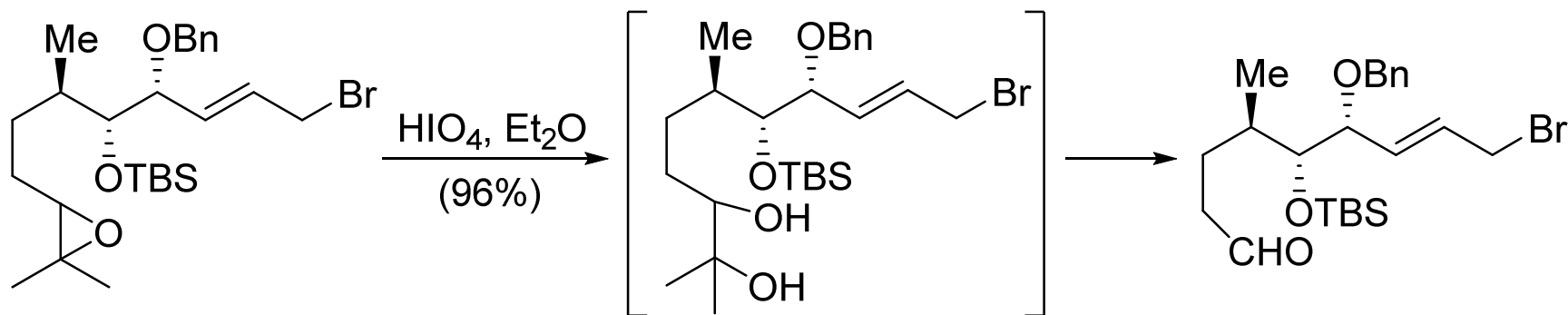


# Oksidacije

## 2. Oksidacije glikola (1,2-diola) i aciloina ( $\alpha$ -hidroksikarbonila)

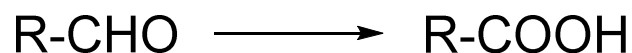
### 2.2. Oksidacije pomoću natrijum-perjodata (*Malaprade-ova* reakcija)

Korišćenjem perjodne kiseline umesto natrijum-perjodata, može se postići direktna fragmentacija epoksida, koji se najpre *in situ* otvara u kiselim uslovima do diola:

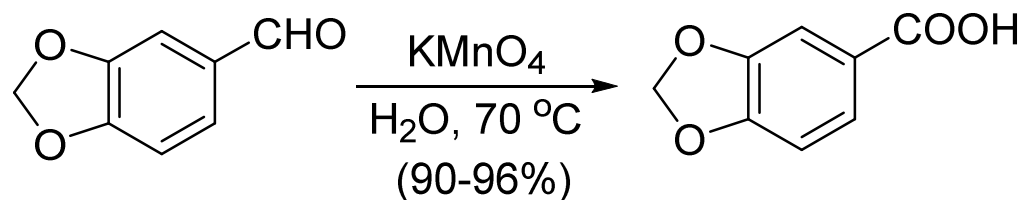
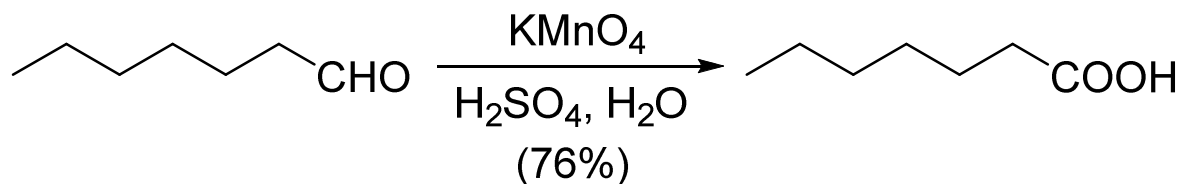
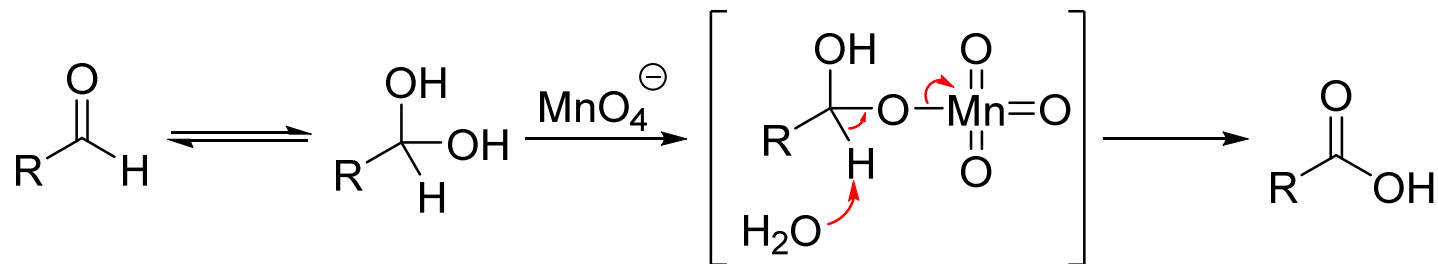


# Oksidacije

## 3. Oksidacije aldehida



### 3.1. Oksidacije pomoću kalijum-permanganata



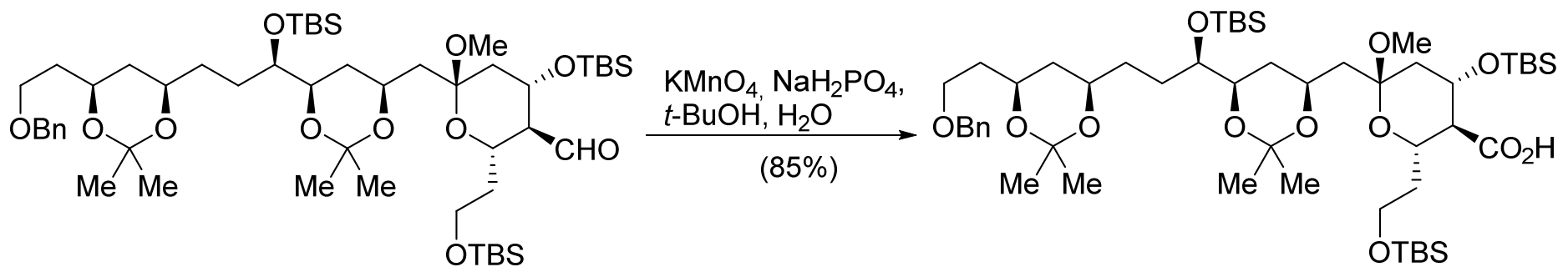
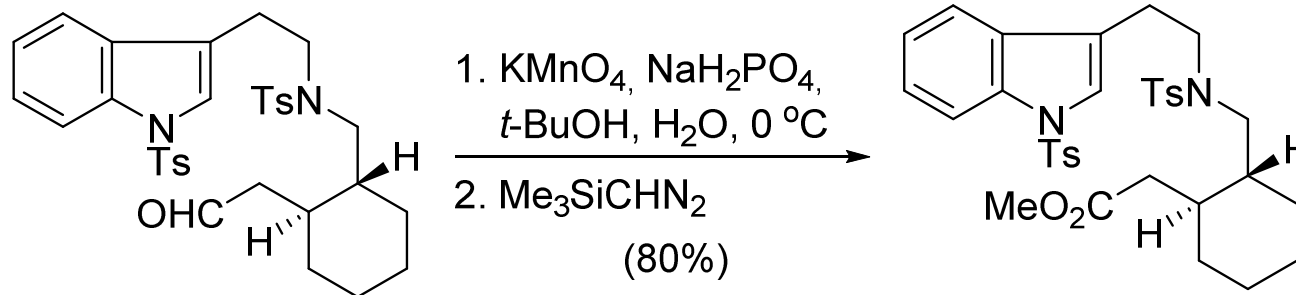
# Oksidacije

## 3. Oksidacije aldehida

### 3.1. Oksidacije pomoću kalijum-permanganata

$\text{KMnO}_4$  se ne može koristiti za oksidacije aldehida koji u svojoj strukturi imaju prisutne OH-grupe, dvostruke veze, amino-grupe, merkpto-grupe, itd.

Kompleksniji organski molekuli se mogu oksidovati uz korišćenje fosfatnog pufera i terc-butanola, kao ko-rastvarača:



# Oksidacije

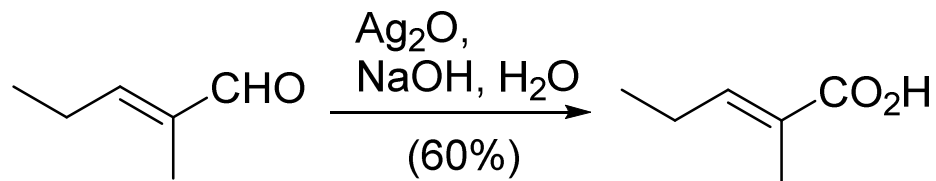
## 3. Oksidacije aldehida

### 3.2. Oksidacije pomoću srebro(I)-oksida

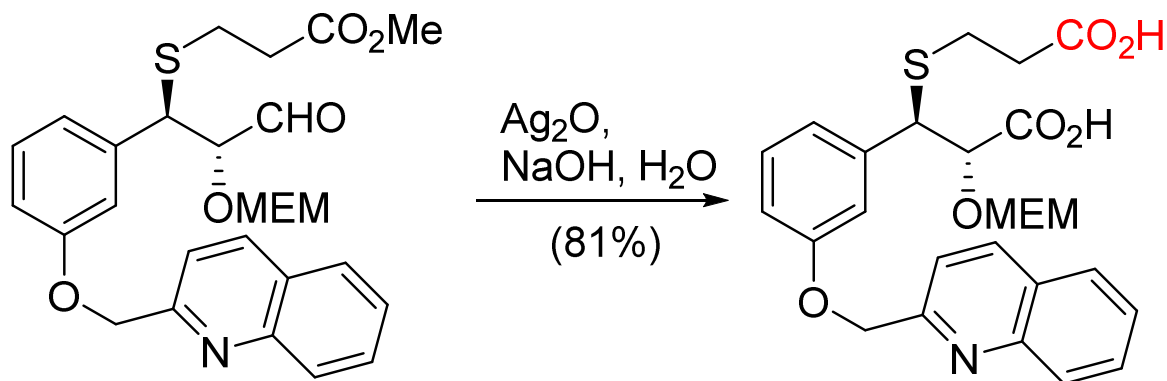
$\text{Ag}_2\text{O}$  je često korišćen oksidans (npr. *Tollens*-ov reagens) za oksidaciju alifatičnih i aromatičnih aldehida do karboksilnih kiselina.

Reakcija se odvija na granici čvrsto-tečne faze, a višak oksidansa se nakon završetka reakcije uklanja filtriranjem.

Aktivnost reagensa (slično kao kod  $\text{MnO}_2$ ) zavisi od načina pripreme i najaktivniji reagens nastaje *in situ*, dodatkom  $\text{NaOH}$  u rastvor  $\text{AgNO}_3$ , u prisustvu supstrata:



*Nedostatak: korišćenje veoma baznih uslova*



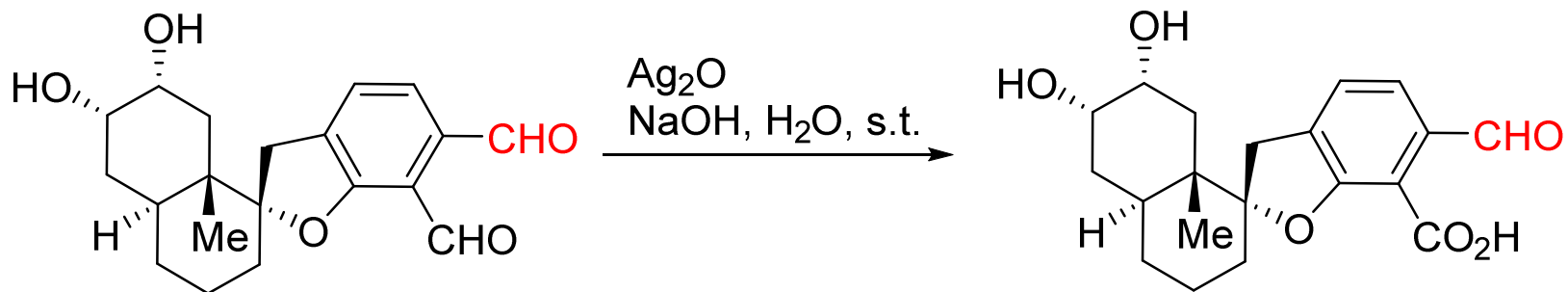
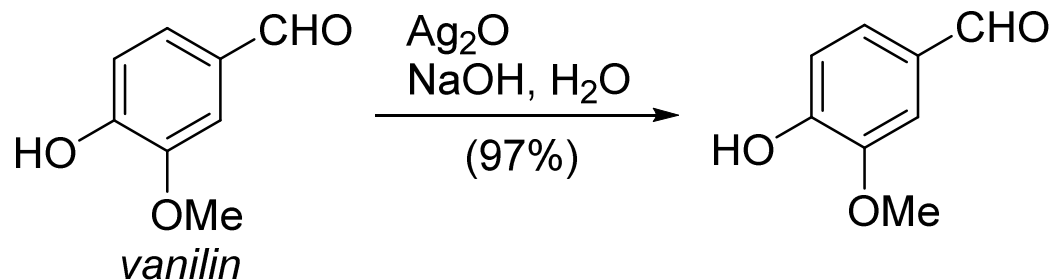
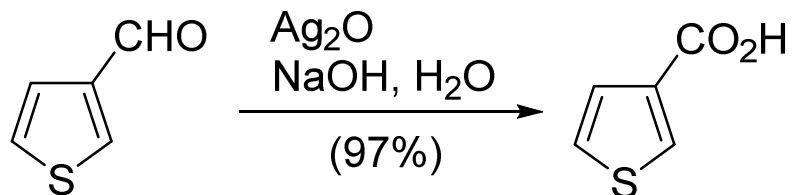
\*MEM =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$



# Oksidacije

## 3. Oksidacije aldehida

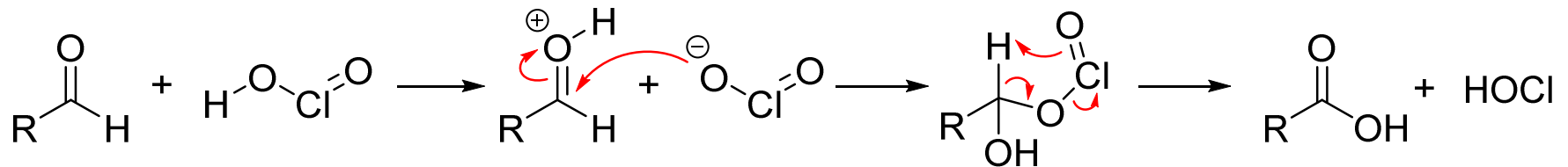
### 3.2. Oksidacije pomoću srebro(I)-oksida



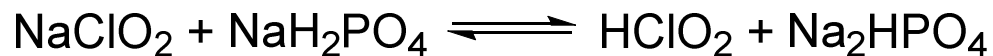
# Oksidacije

## 3. Oksidacije aldehida

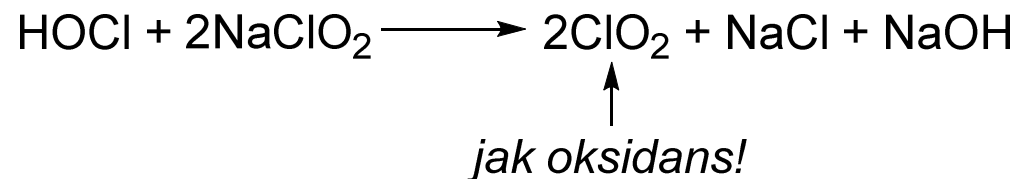
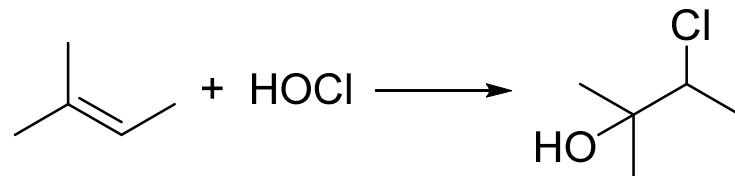
### 3.3. Oksidacije pomoću natrijum-hlorita (*Pinnick-ova oksidacija*)



Hlorasta kiselina ( $\text{HClO}_2$ ) je nestabilna i mora se pripremati *in situ*:



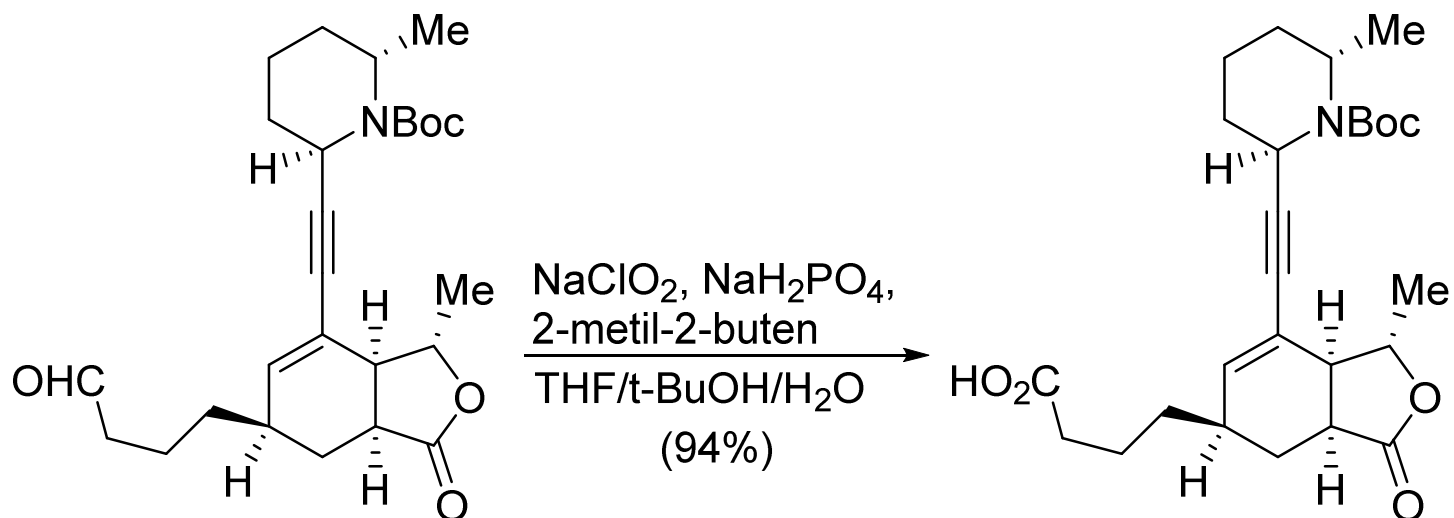
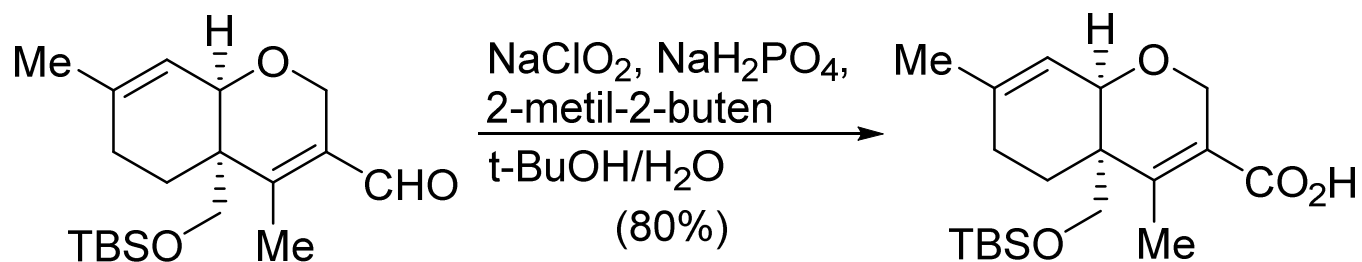
U reakcionu smesu se najčešće dodaje 2-metil-2-buten, čija je uloga da uhvati sve elektrofilne hlorne vrste koje nastaju iz hipohloraste kiseline i time spreči sporedne reakcije HOCl sa supstratom:



# Oksidacije

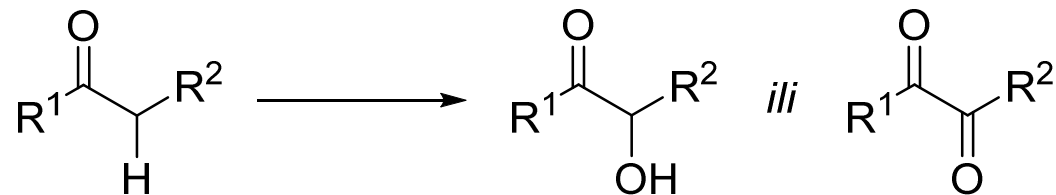
## 3. Oksidacije aldehida

### 3.3. Oksidacije pomoću natrijum-hlorita (*Pinnick-ova oksidacija*)

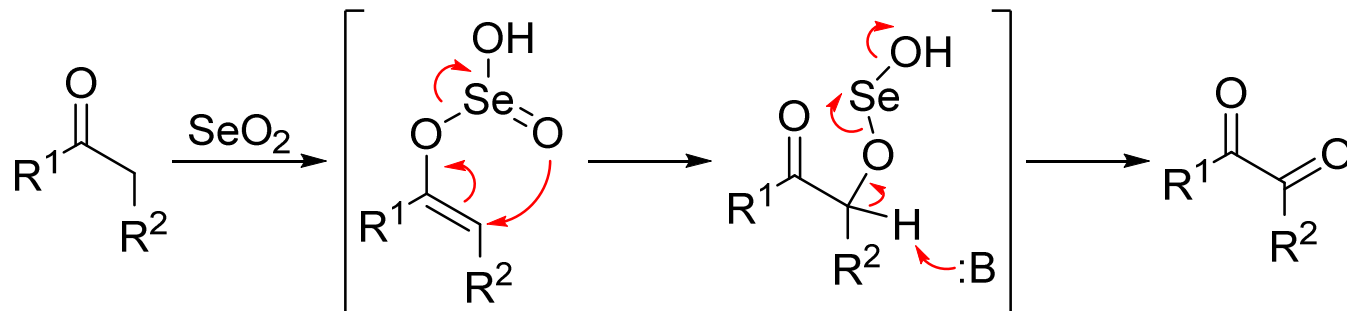


# Oksidacije

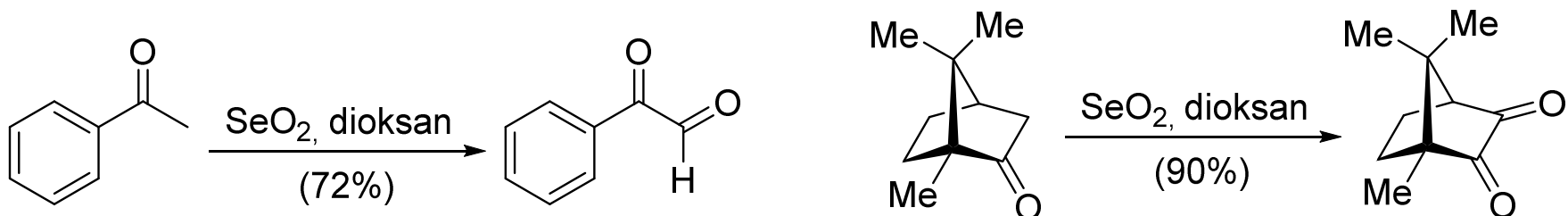
## 4. Oksidacije karbonilnih jedinjenja u $\alpha$ -položaju



### 4.1. Oksidacije pomoću $\text{SeO}_2$ : dobijanje 1,2-dikarbonilnih jedinjenja



Problem regioselektivnosti kod nesimetričnih ketona; reakcija ima primenu uglavnom na ketonima koji mogu da enolizuju na jednom svom kraju:

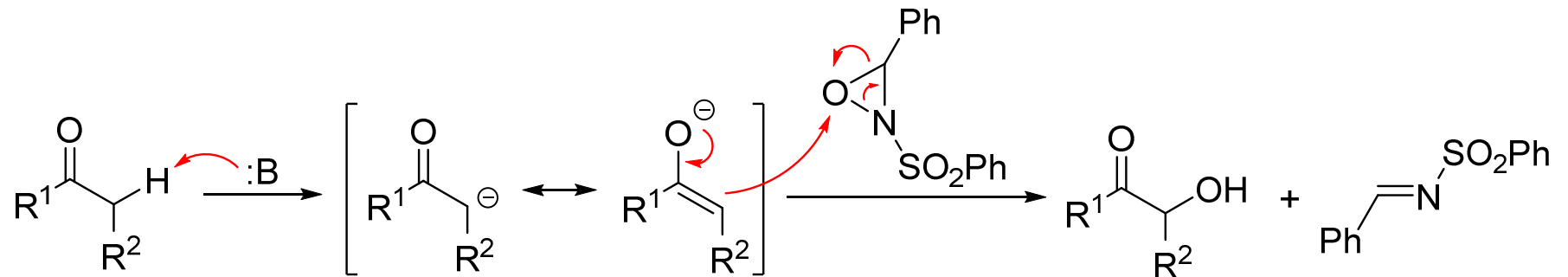


*Selen je visoko-toksičan element;  $\text{SeO}_2$  se koristi u stehiometrijskoj količini!*

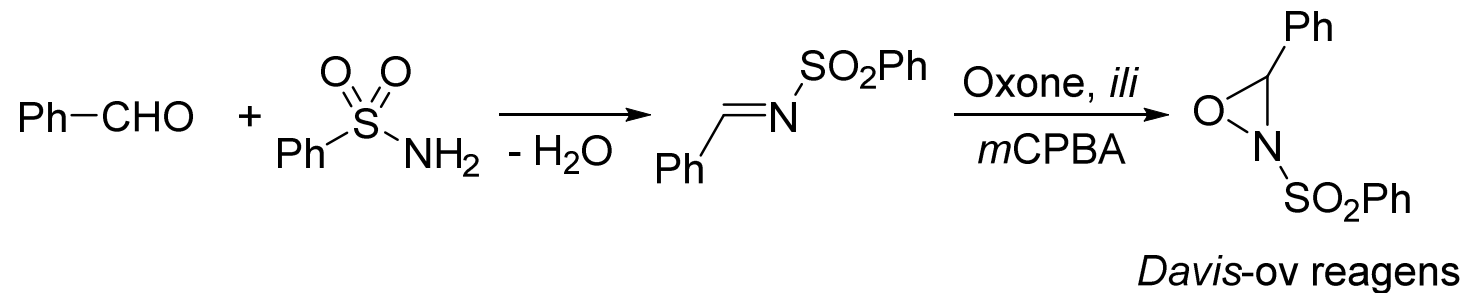
# Oksidacije

## 4. Oksidacije karbonilnih jedinjenja u $\alpha$ -položaju

### 4.1. Oksidacije pomoću *Davis*-ovog reagensa



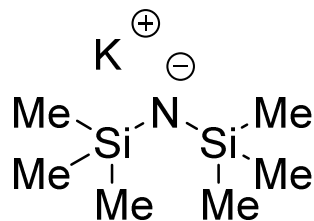
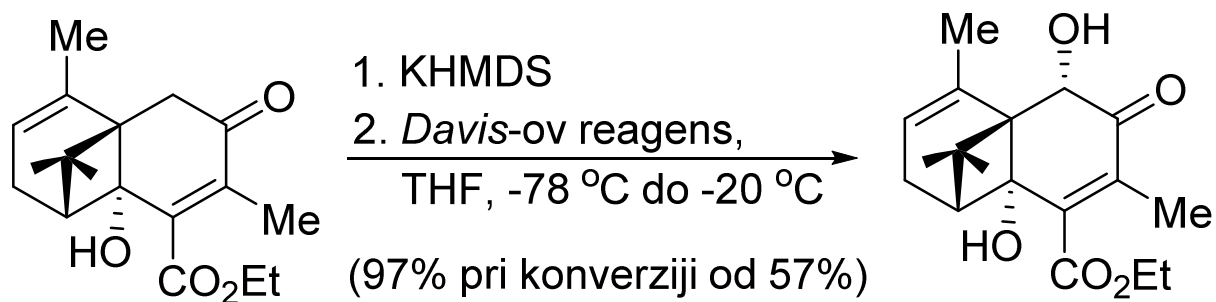
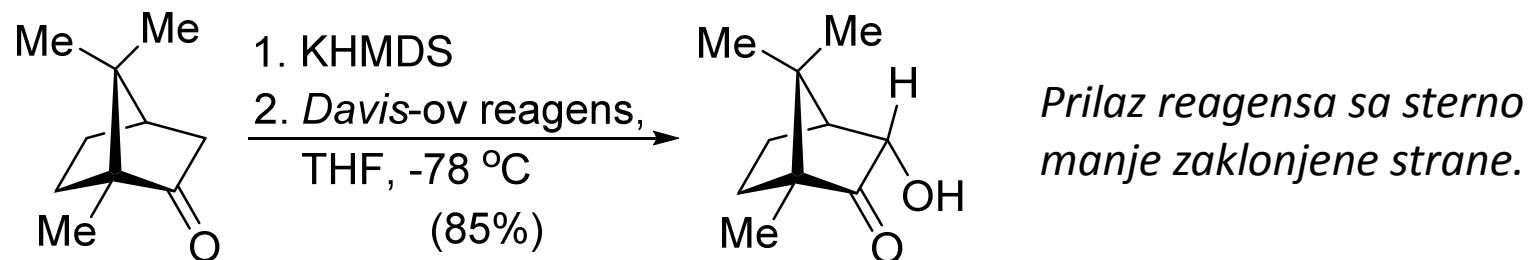
- Dobijanje 2-(fenilsulfonyl)-3-fenil-oksaziridina (*Davis*-ovog reagensa)



# Oksidacije

## 4. Oksidacije karbonilnih jedinjenja u $\alpha$ -položaju

### 4.1. Oksidacije pomoću *Davis*-ovog reagensa



KHMDS: Kalijum-HeksaMetilDiSilazid

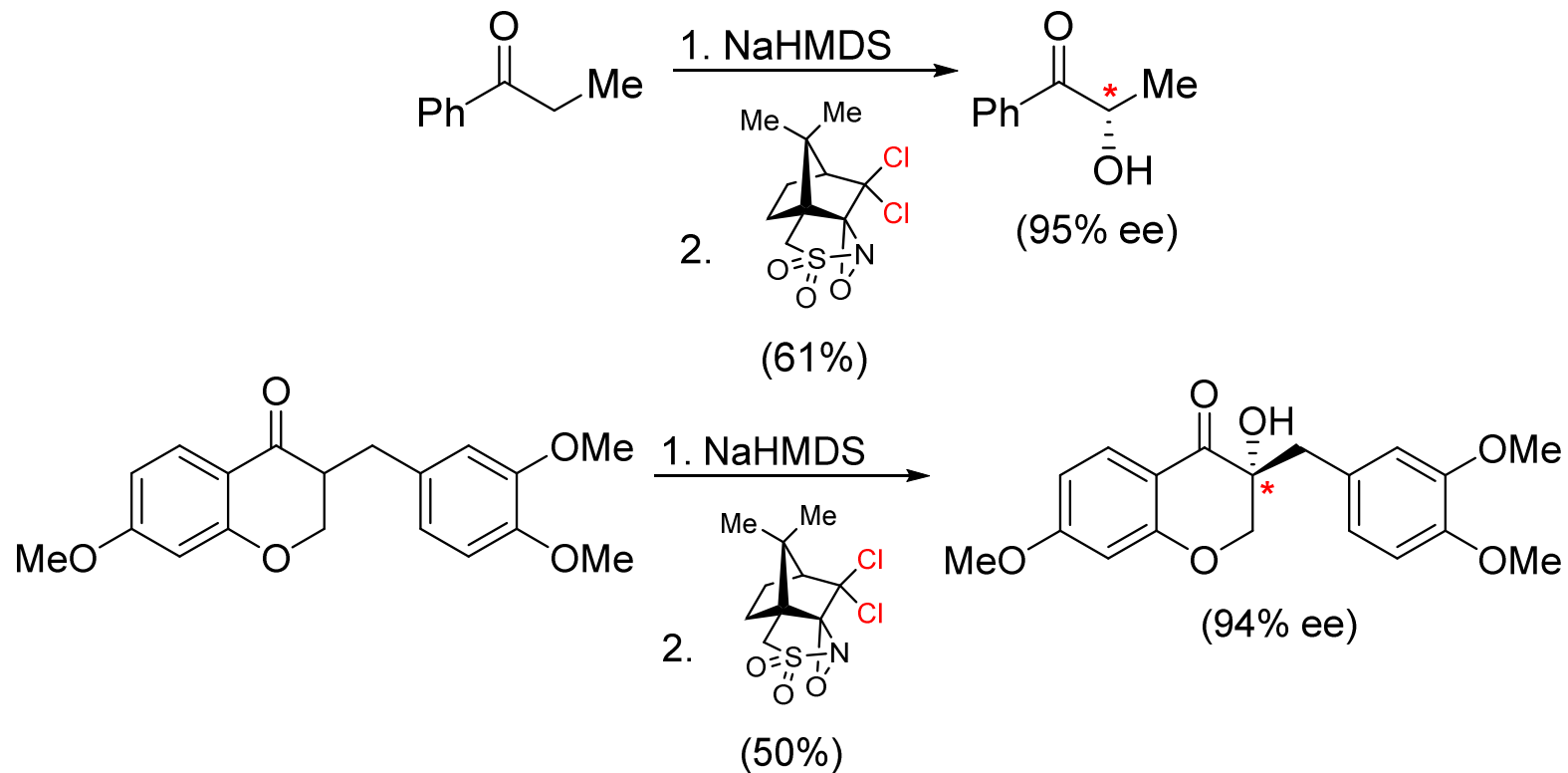
Veoma jaka, sterno zašticena i nenukleofilna baza.

# Oksidacije

## 4. Oksidacije karbonilnih jedinjenja u $\alpha$ -položaju

### 4.1. Oksidacije pomoću *Davis*-ovog reagensa

- Hidroksilacijom prihiralnih ketonskih enolata pomoću optički čistih kamforsulfonil-oksaziridina, može se ostvariti asimetrična indukcija i obezbediti dobijanje enantiomerno čistih  $\alpha$ -hidroksiketona:

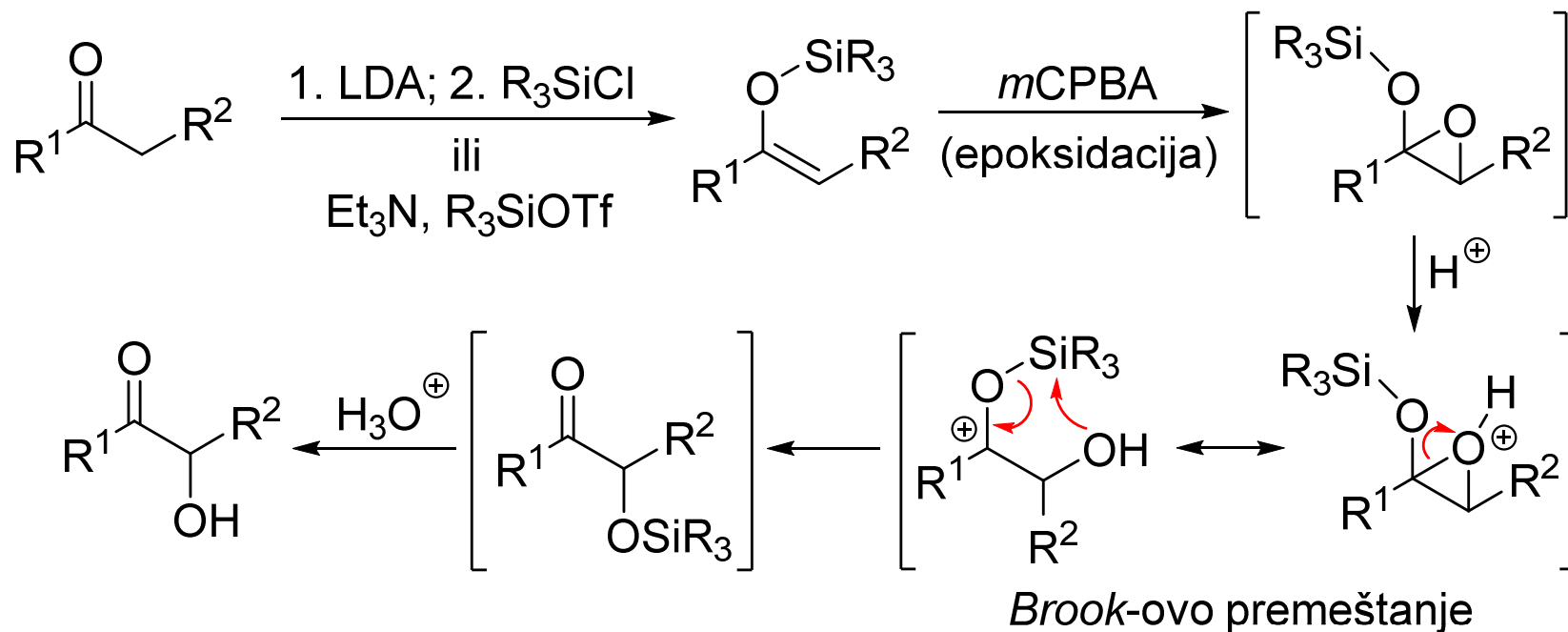
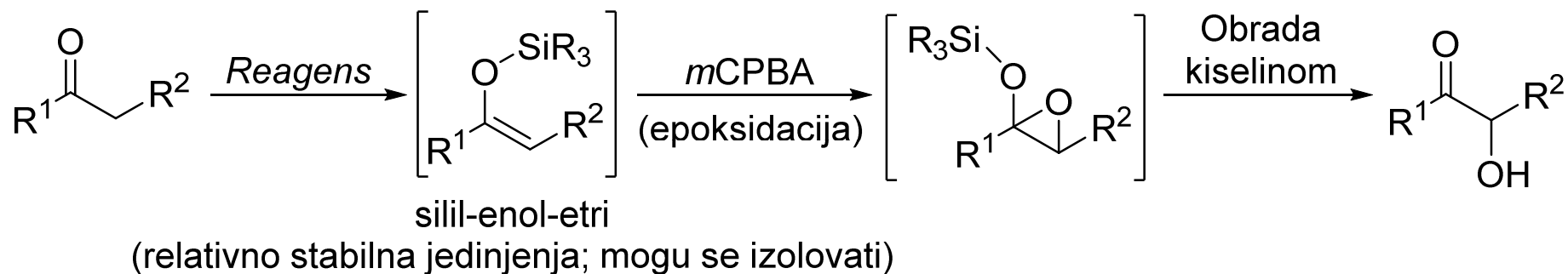


*Napomena: reagens ne mora da sadrži dva Cl-atoma!*

# Oksidacije

## 4. Oksidacije karbonilnih jedinjenja u $\alpha$ -položaju

### 4.2. Oksidacije preko silil-enol-etara (*Rubottom*-ova oksidacija)

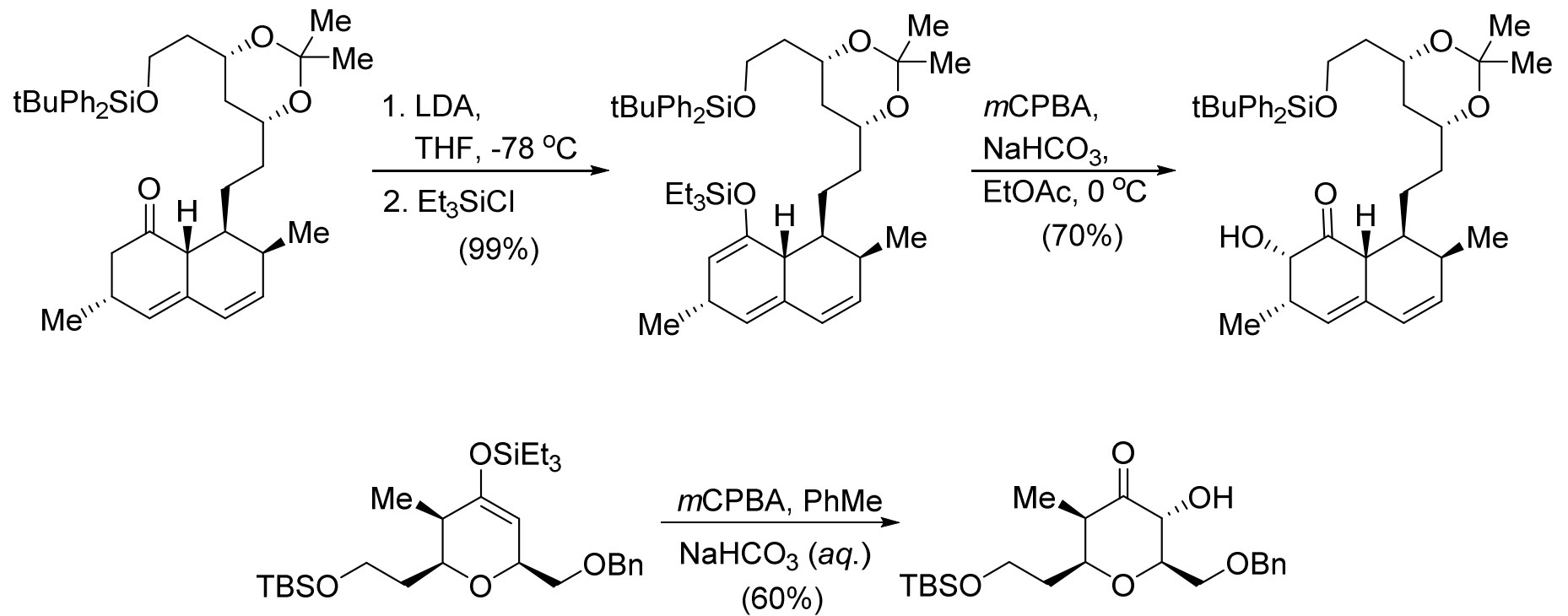




# Oksidacije

## 4. Oksidacije karbonilnih jedinjenja u $\alpha$ -položaju

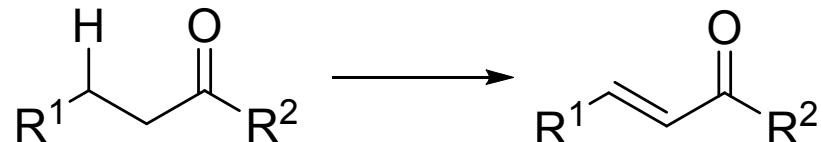
### 4.2. Oksidacije preko silil-enol-etara (*Rubottom*-ova oksidacija)



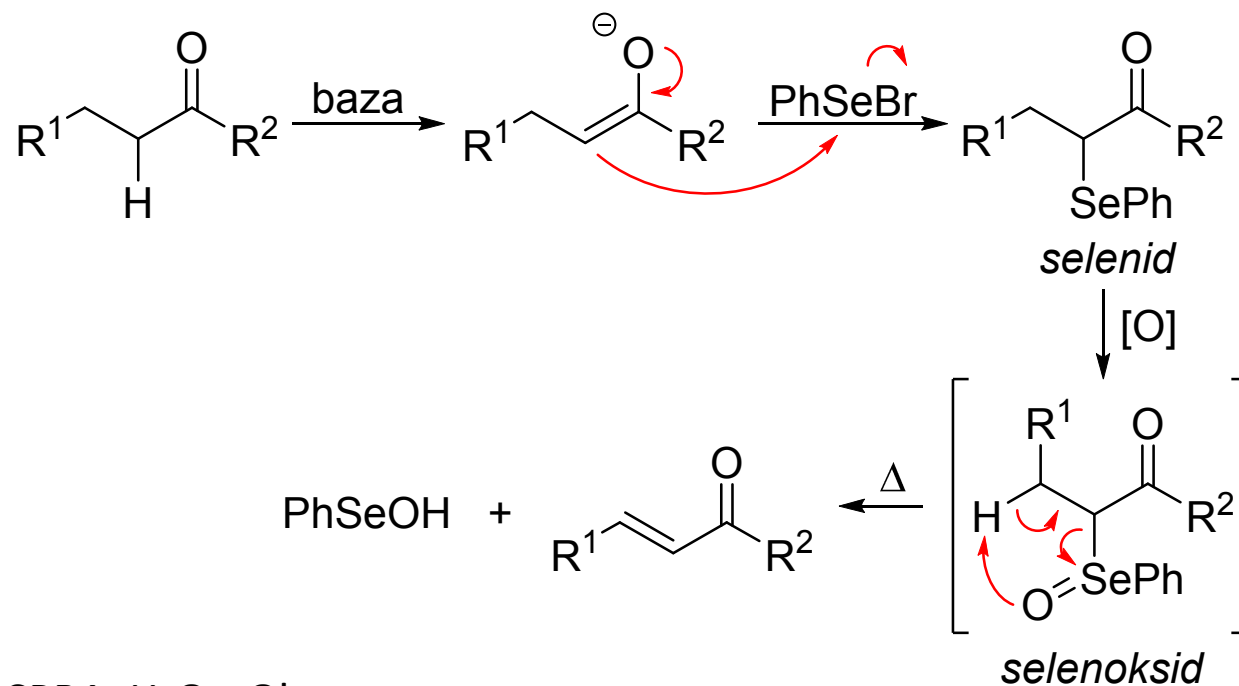
Umesto *m*CPBA, mogu se koristiti i druga epoksidaciona sredstva, ali se alternativno može izvršiti i dihidroksilacija dvostruke veze (*Sharpless*-ova reakcija).

# Oksidacije

## 5. Oksidacije ketona do enona



### 5.1. $\alpha$ -Selenovanje/oksidacija/eliminacija

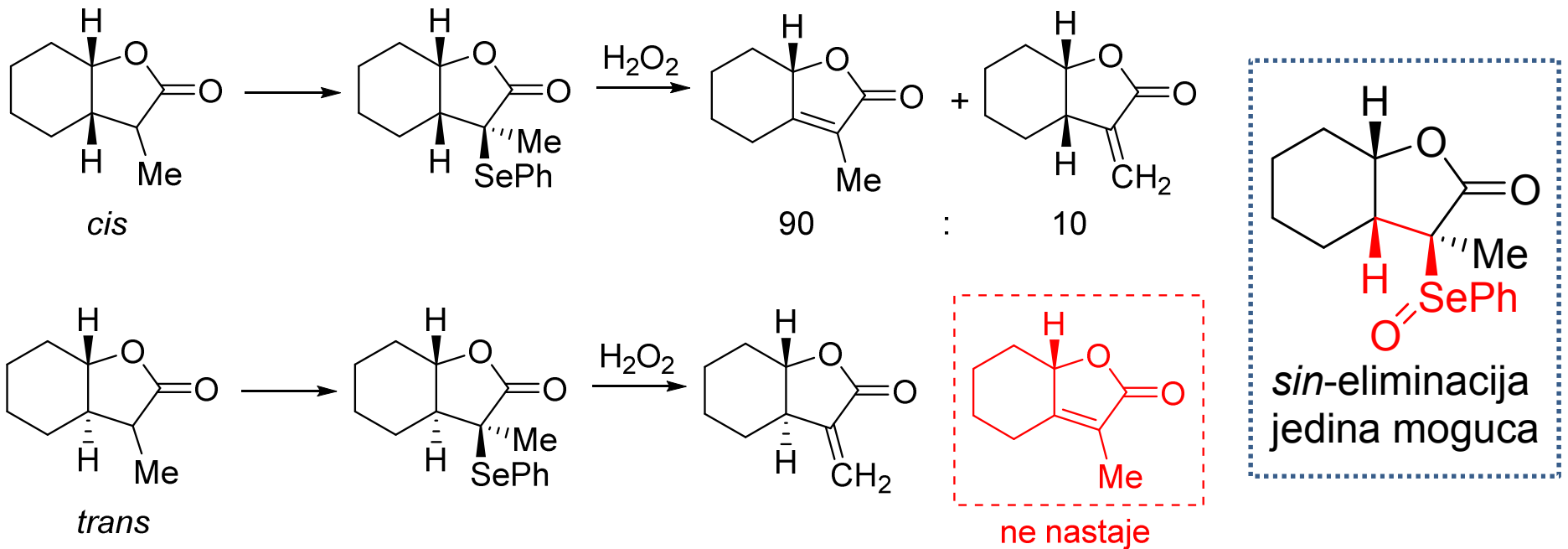
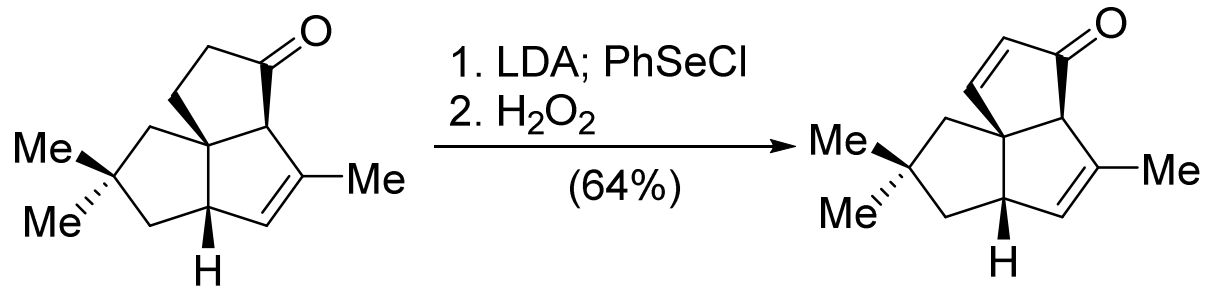


- [O]: *m*CPBA,  $H_2O_2$ , Okson...
- Selenidi su stabilni.
- Selenoksidi su termolabilni i već blagim zagrevanjem se raspadaju.

# Oksidacije

## 5. Oksidacije ketona do enona

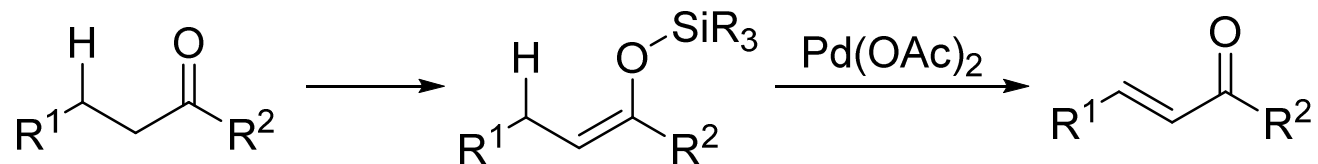
### 5.1. $\alpha$ -Selenovanje/oksidacija/eliminacija



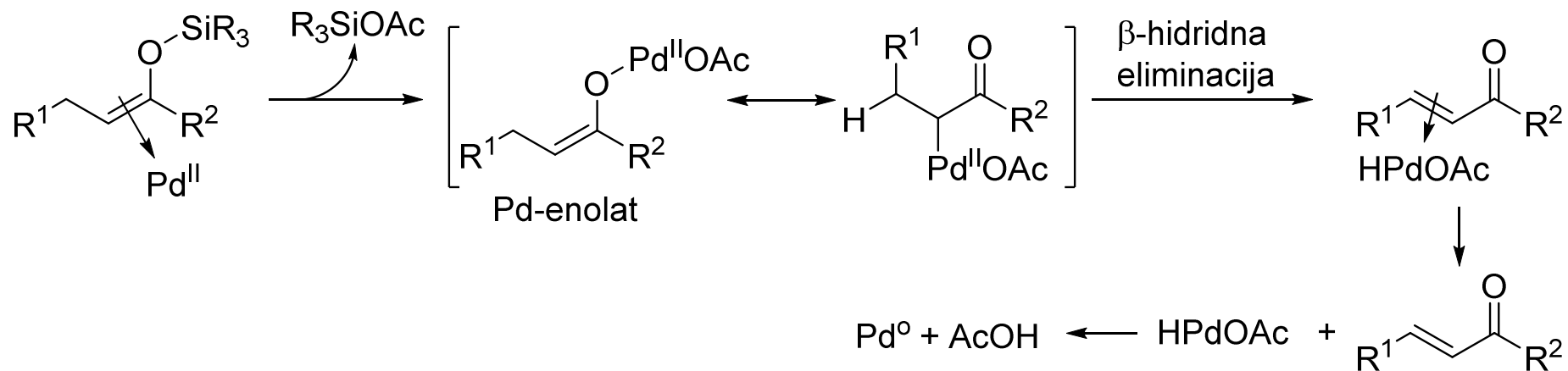
# Oksidacije

## 5. Oksidacije ketona do enona

### 5.2. *Saegusa* oksidacija



- Mehanizam

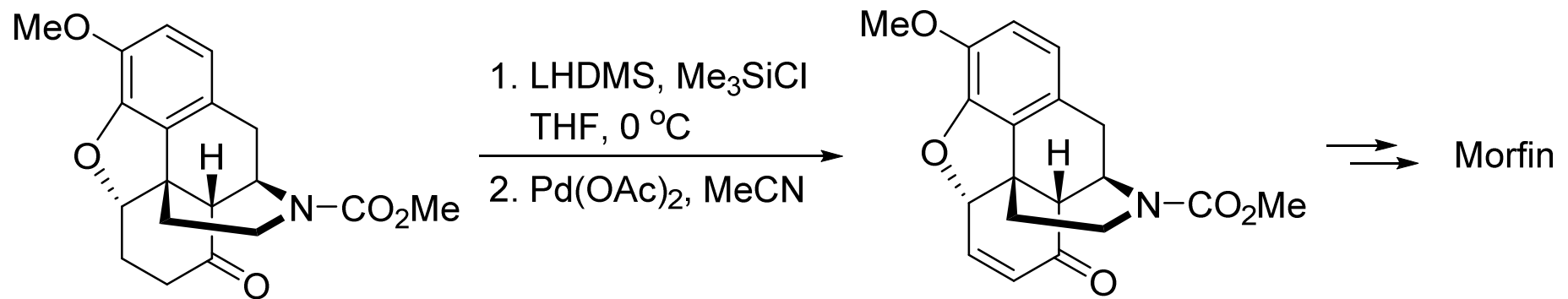
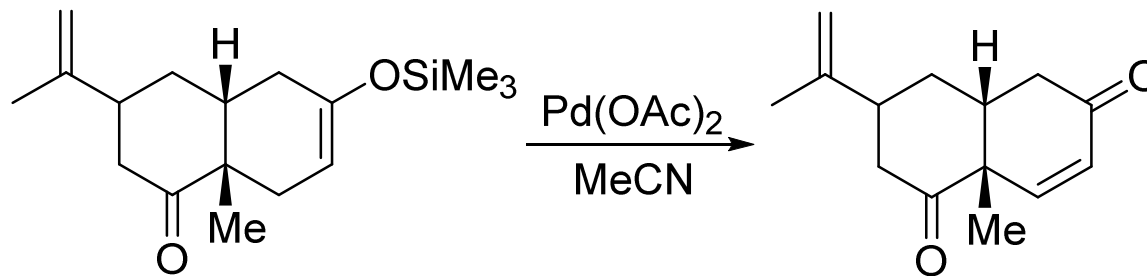


# Oksidacije

## 5. Oksidacije ketona do enona

### 5.2. *Saegusa* oksidacija

- Primena u sintezi



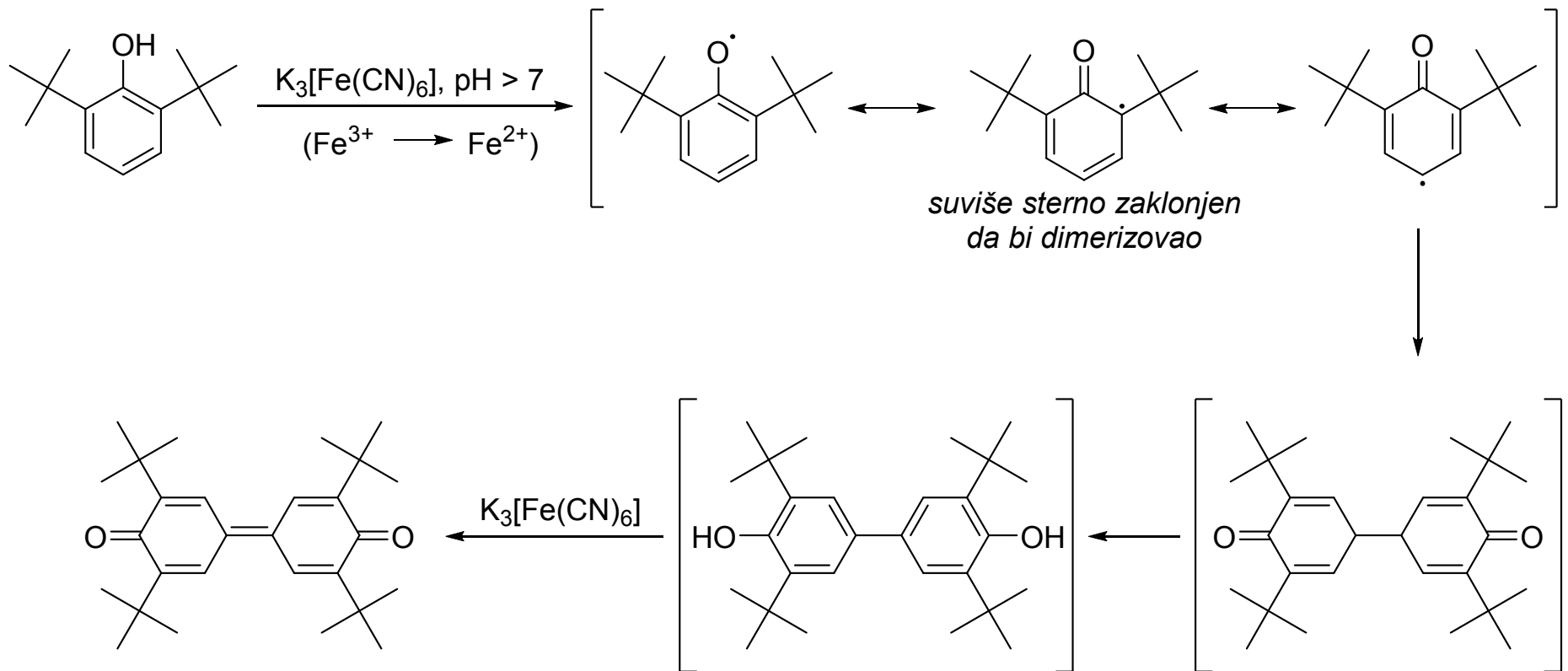
U reakciji se koristi stehiometrijska količina  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , što je čini skupom i uglavnom ograničenom na kompleksne supstrate. Postoje i katalitičke varijante, uz upotrebu stehiometrijskog kooksidansa, ali njihova efikasnost obično nije na zadovoljavajućem nivou.

# Oksidacije

## 6. Oksidacije fenola

Fenoli se mogu oksidovati pomoću različitih jednoelektronskih oksidansa, kao što su  $K_3[Fe(CN)_6]$ , Fremy-jeva so, reagensi na bazi hipervalentnog joda, itd.

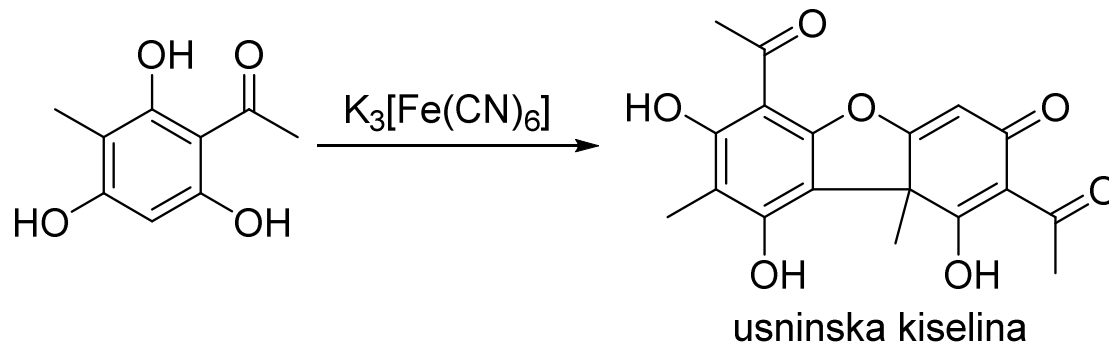
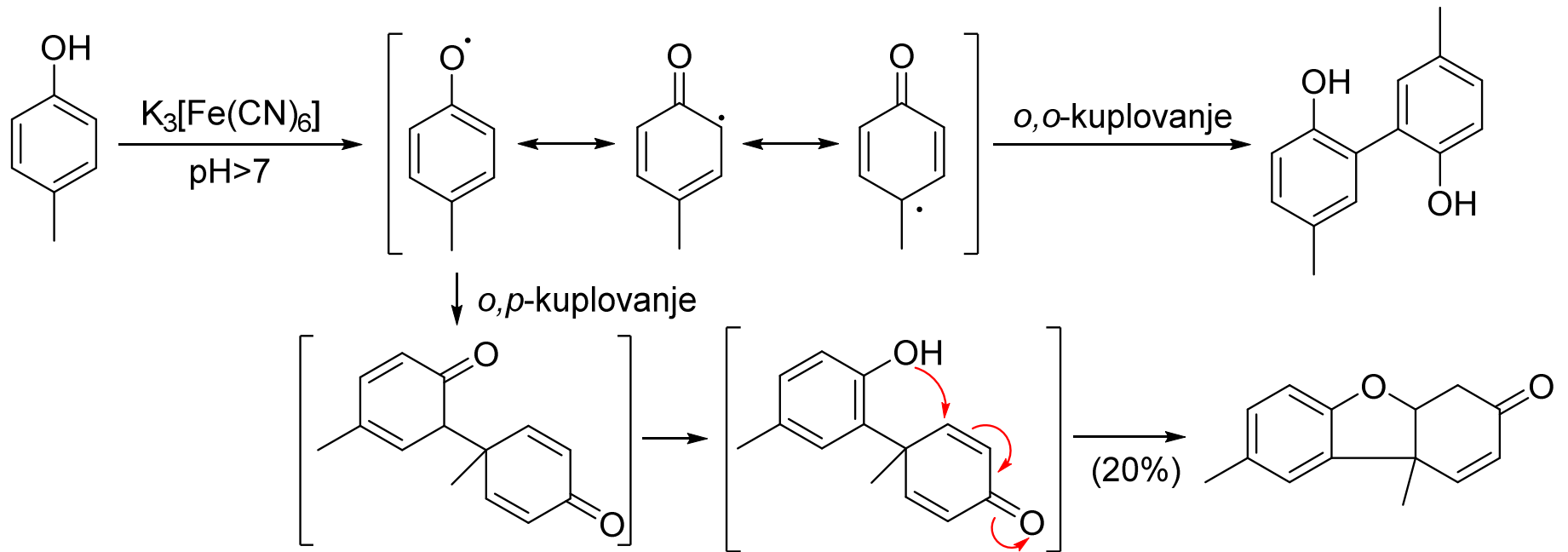
### 6.1. $K_3[Fe(CN)_6]$ : reagens za oksidativnu dimerizaciju fenola



# Oksidacije

## 6. Oksidacije fenola

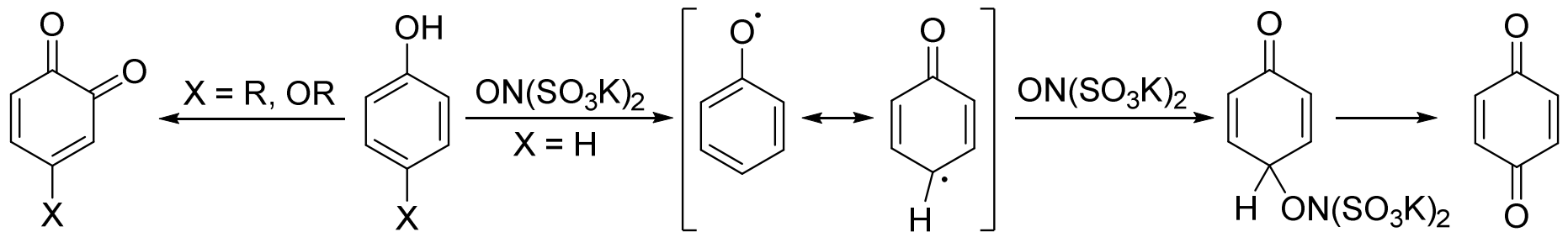
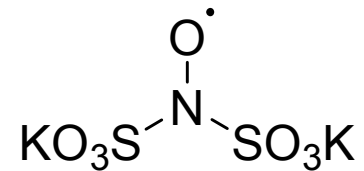
### 6.1. $K_3[Fe(CN)_6]$ : reagens za oksidativnu dimerizaciju fenola



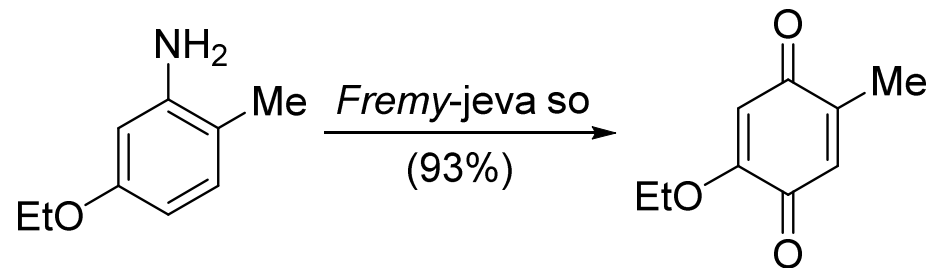
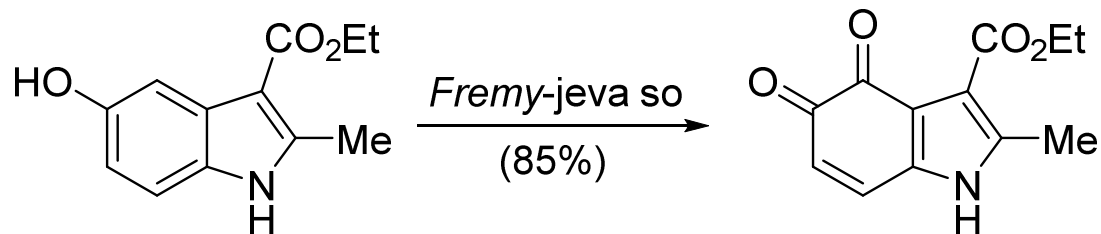
# Oksidacije

## 6. Oksidacije fenola

### 6.2. Fremy-jeva so (kalijum-nitrozodisulfonat)



U reakciji se koriste minimum 2 eq Fremy-jeve soli!

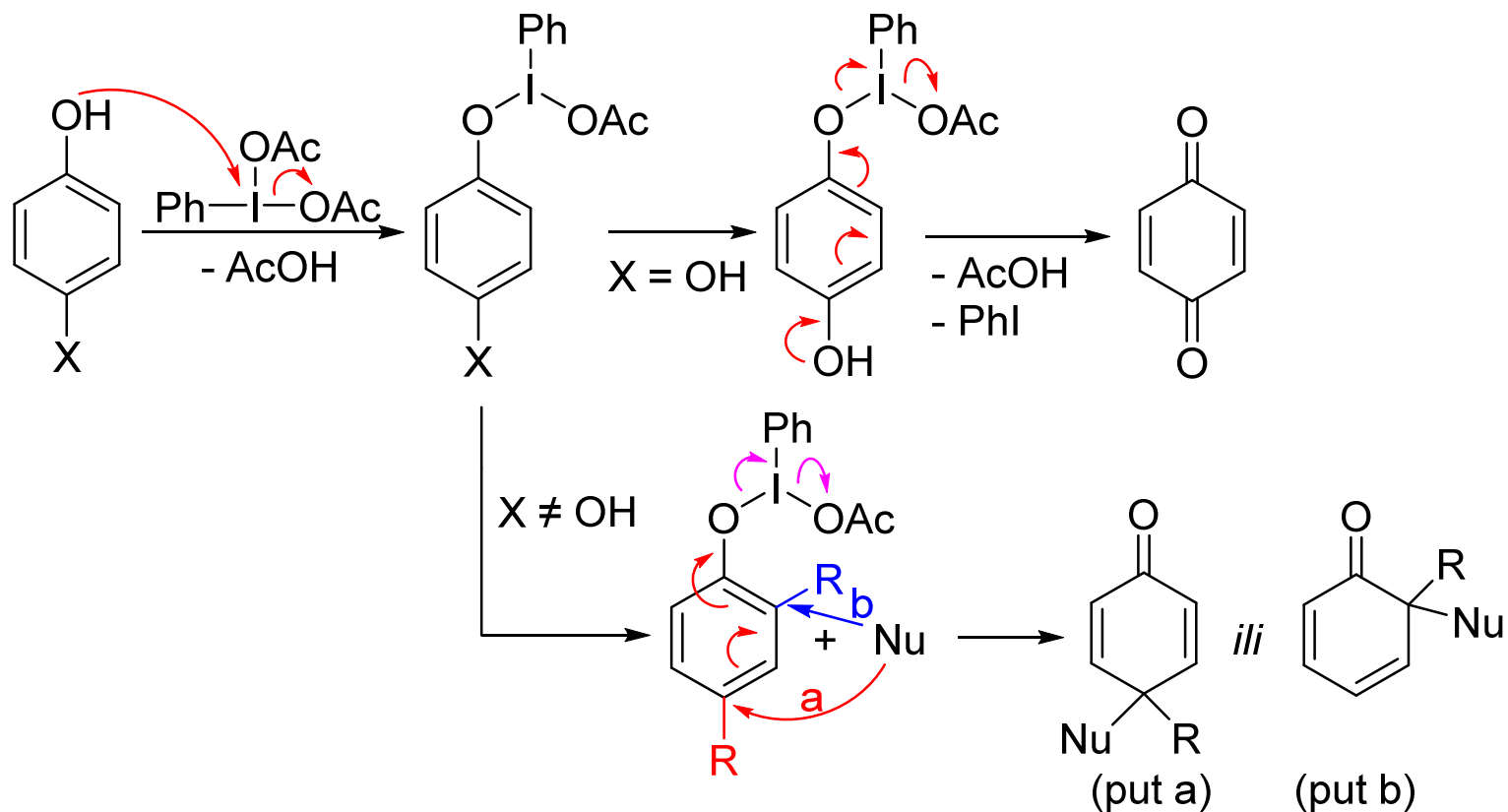




# Oksidacije

## 6. Oksidacije fenola

### 6.3. Oksidacije pomoću jodozobenzen-diacetata (IBD, PIDA)



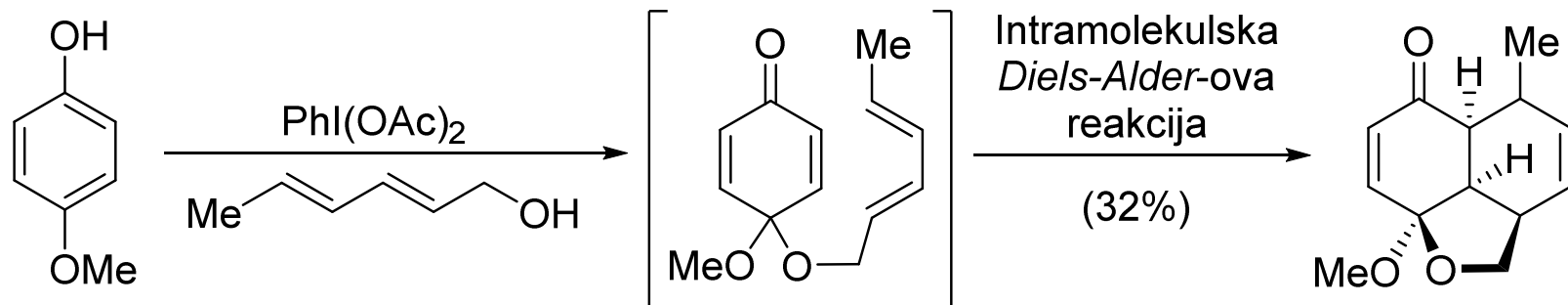
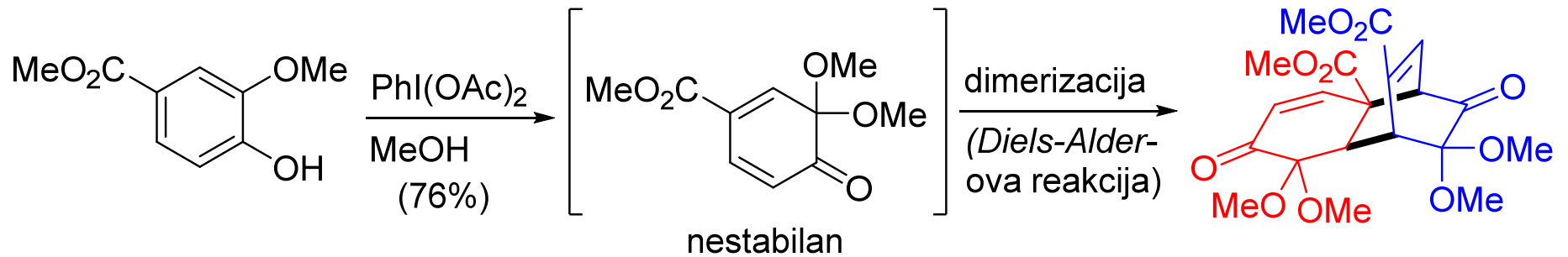
Umesto PhI(OAc)<sub>2</sub>, koristi se često i reaktivniji jodozobenzen-*bis*(trifluoracetat) (PIFA).

# Oksidacije

## 6. Oksidacije fenola

### 6.3. Oksidacije pomoću jodozobenzen-diacetata (IBD, PIDA)

- Reakcije sa eksternim nukleofilom: oksidativna dearomatizacija

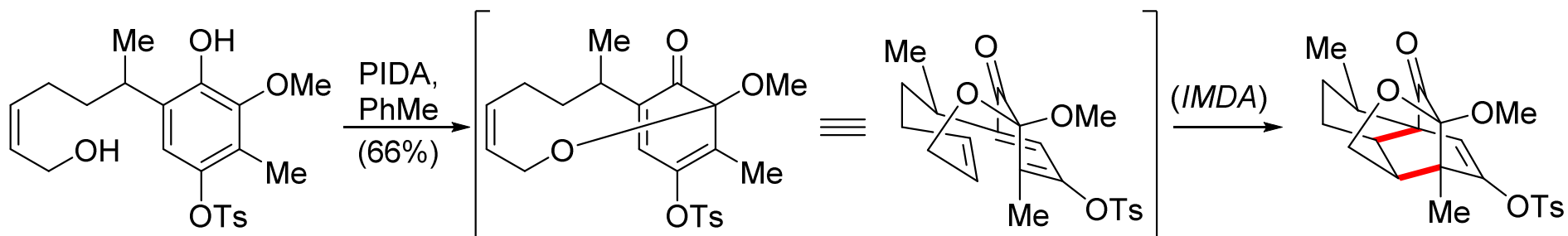
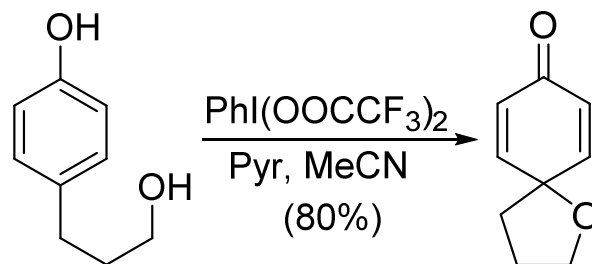


# Oksidacije

## 6. Oksidacije fenola

### 6.3. Oksidacije pomoću jodozobenzen-diacetata (IBD, PIDA)

- Reakcije sa internim nukleofilom: oksidativna dearomatizacija



# Oksidacije

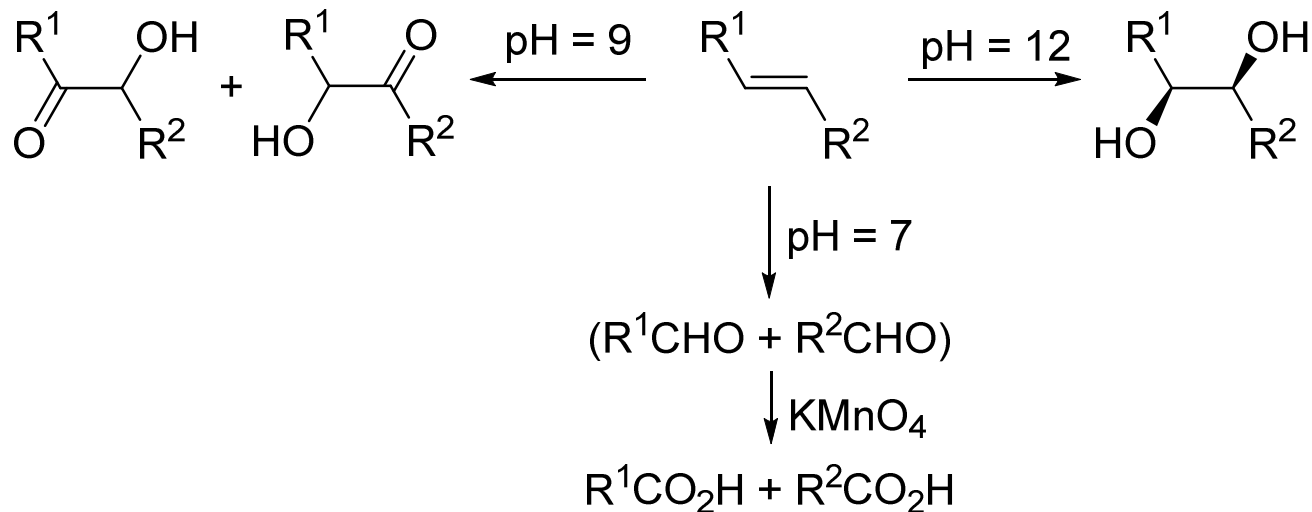
## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.1. Pomoću kalijum-permanganata

Kalijum-permanganat je veoma jako oksidaciono sredstvo, pomoću koga se može izvršiti oksidacija alkena do različitih proizvoda: 1,2-diola (reakcija dihidroksilacije),  $\alpha$ -hidroksiketona (aciloina) i proizvoda potpunog raskidanja C=C veze.

Ishod reakcije zavisi ponajviše od pH-vrednosti reakcionog medijuma, ali i temperature, stehiometrije, prirode supstrata, itd.

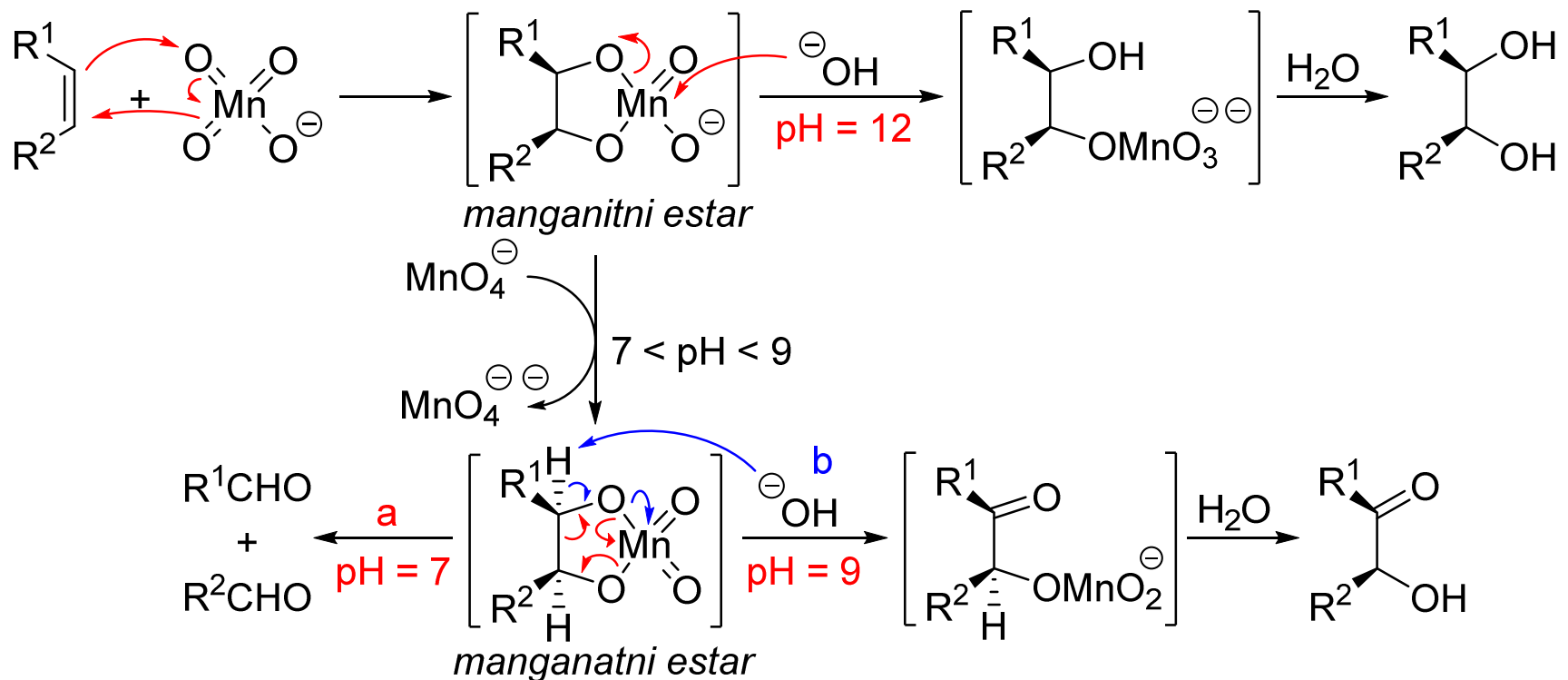


# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.1. Pomoću kalijum-permanganata

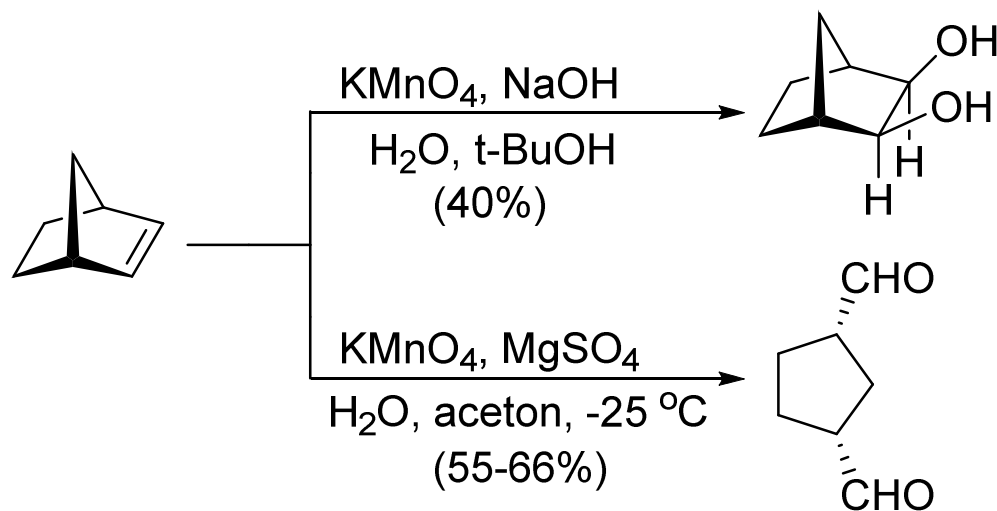
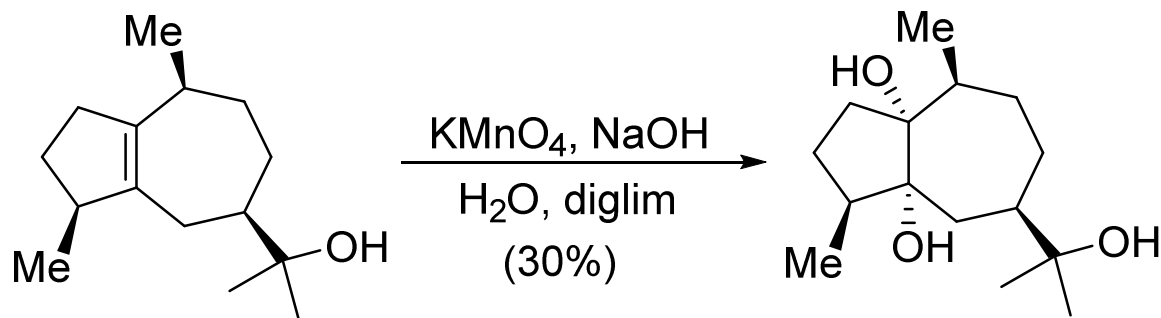


# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.1. Pomoću kalijum-permanganata



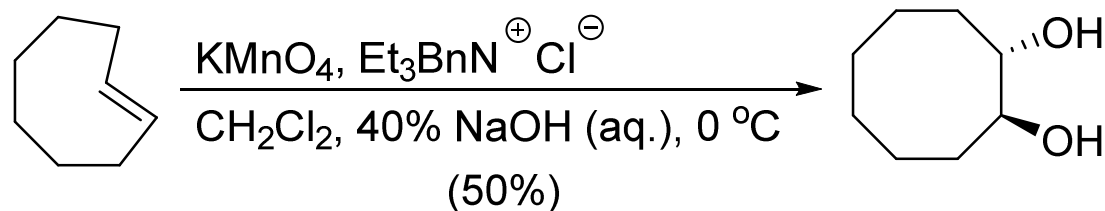
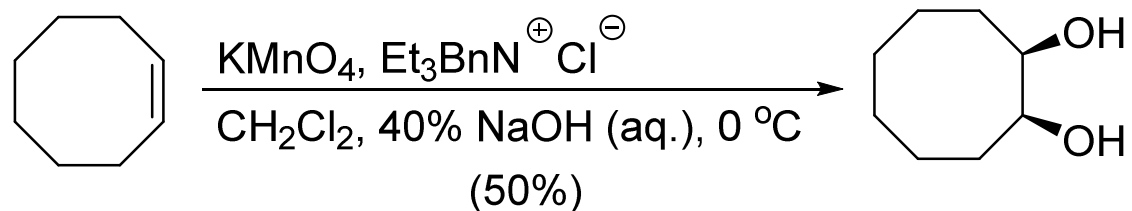
# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.1. Pomoću kalijum-permanganata

- Dihidroksilacija je *cis*-stereospecifična



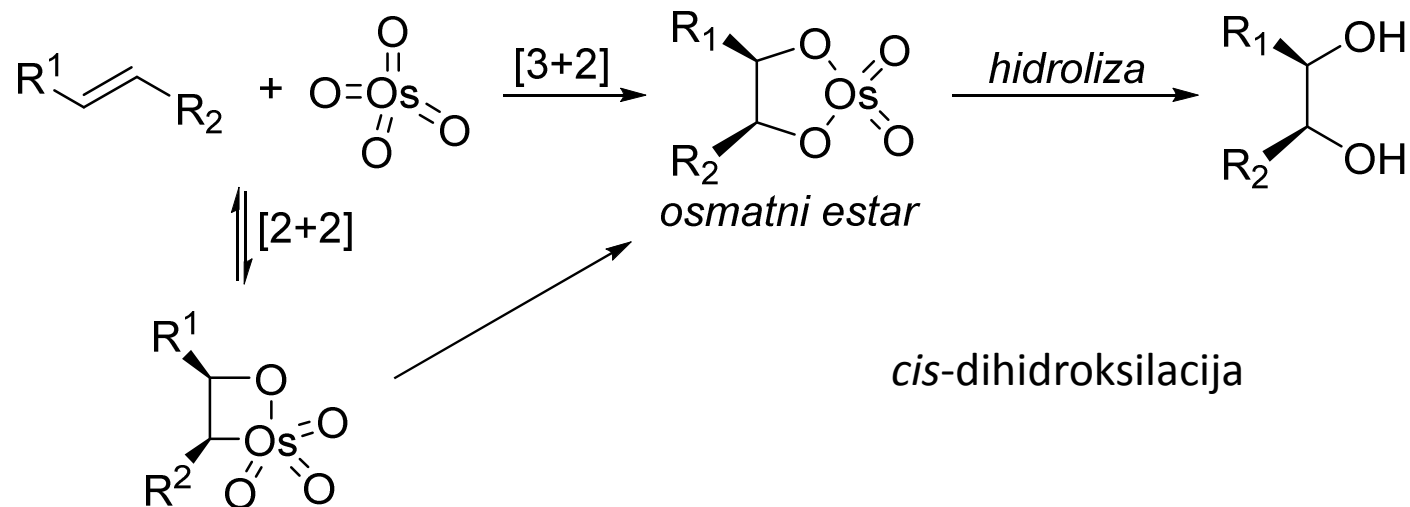
Reakcija ima niz ograničenja (niski prinosi, odsustvo hemoselektivnosti, agresivni reakcioni uslovi, mogućnost dalje oksidacije dobijenog proizvoda, itd.) i relativno retko se primenjuje u sintezi kompleksnih organskih molekula i to uglavnom tek onda kada se pokaže da drugim standardnim reagensima željena transformacija ne može da se izvede.

# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.2. Pomoću osmijum-tetroksida



- Dodatkom piridina ili neke druge tercijarne aminske baze, reakcija se višestruko ubrzava, usled koordinacije 2 eq. piridina za atom osmijuma.
- Ciklični osmatni estri su relativno stabilni (ponekad se mogu izolovati), a njihova hidroliza do diola se obično postiže redukcijom pomoću:  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NaHSO}_3$ ...
- Osmijum se redukuje do  $\text{Os}(0)$ , koji se uklanja ceđenjem.
- $\text{OsO}_4$  je znatno blaži, selektivniji i pouzdaniji reagens od  $\text{KMnO}_4$ .



# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

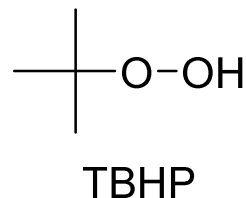
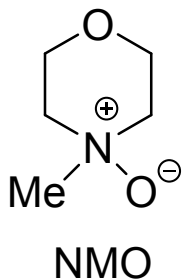
#### 7.1.2. Pomoću osmijum-tetroksida

- $\text{OsO}_4$  je ekstremno toksičan reagens (izaziva slepilo), ima visok napon pare, lako sublimuje.
- $\text{OsO}_4$  je izuzetno skup reagens (1 g ~ 500 EUR, Aldrich).



Od najvećeg značaja za organsku sintezu su reakcije u kojima se  $\text{OsO}_4$  koristi u katalitičkim količinama:

- U katalitičkim dihidroksilacijama koristi se obično 0,01-2 mol%  $\text{OsO}_4$  i nadstehiometrijska količina kooksidansa koji, nakon hidrolize osmatnog estra, reoksiduje niževalentni osmijum (+6) do  $\text{Os}^{+8}$ .
- Kao stehiometrijski oksidansi, najčešće se koriste *N*-metilmorfolin-*N*-oksid (NMO), *tert*-butil-hidroperoksid (TBHP) i kalijum-heksacijanoferat(III).



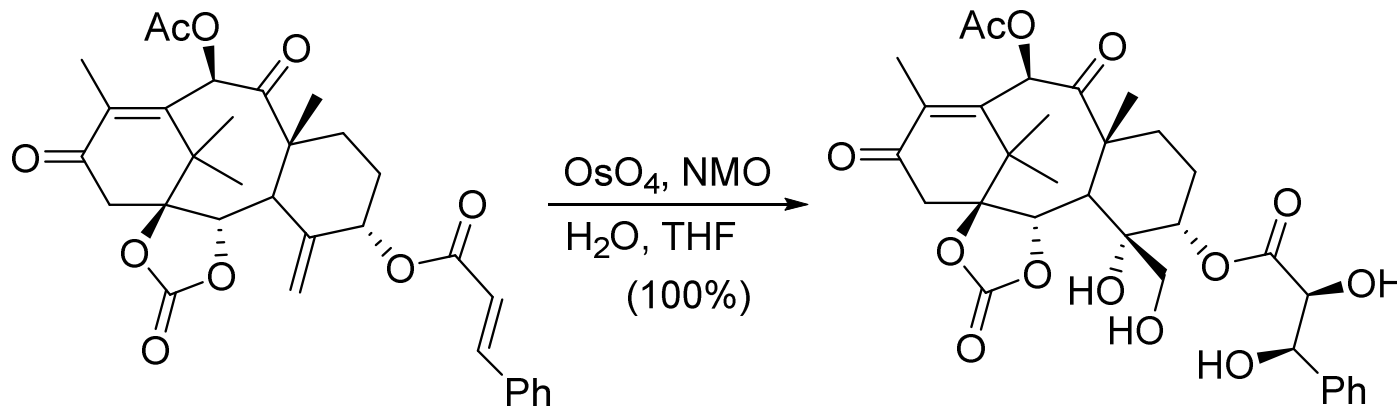
# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

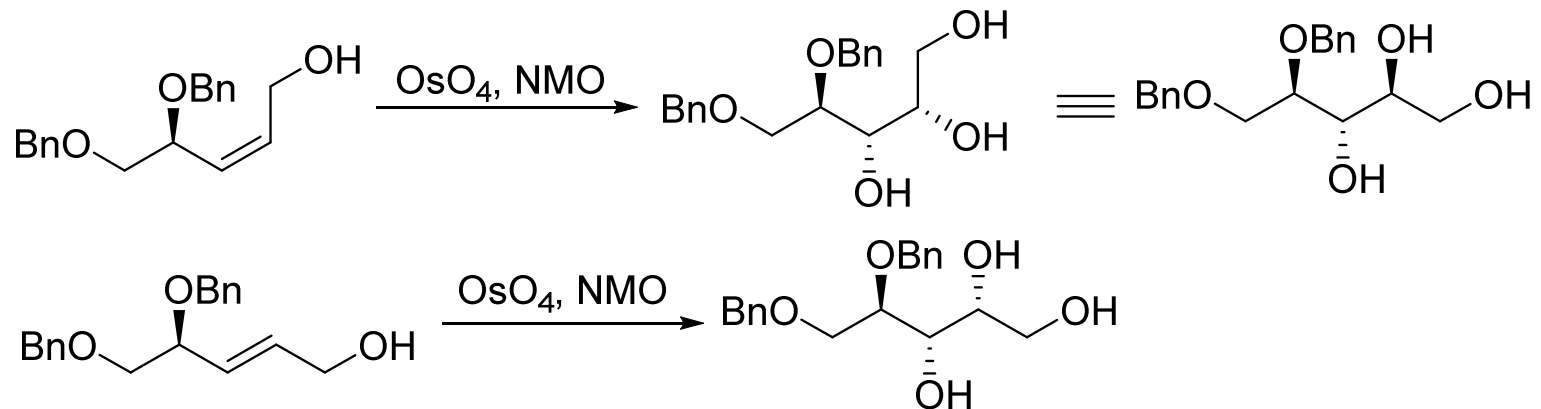
### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.2. Pomoću osmijum-tetroksida

- NMO kao kooksidans: *Upjohn*-ova reakcija



- Dihidroksilacija je *cis*-stereospecifična:



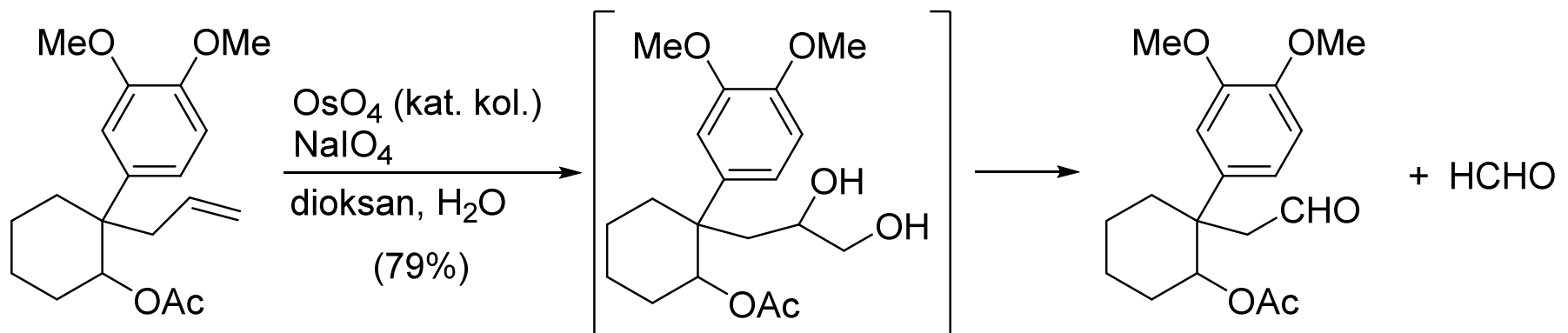
# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.2. Pomoću osmijum-tetroksida

- $\text{NaIO}_4$  kao kooksidans: *Lemieux–Johnson*-ova oksidacija



$\text{NaIO}_4$  ima dvostruku ulogu: re-oksidiuje osmijum do  $\text{OsO}_4$  i time čini reakciju katalitičkom; dovodi do glikolnog raskidanja intermedijernog diola

*Napomena: ova transformacija ponekad daje bolje rezultate (viši prinos) ukoliko se izvodi kao dvostepena procedura, koja obuhvata najpre dihidroksilaciju pomoću  $\text{OsO}_4/\text{NMO}$ , a potom glikolno raskidanje pomoću  $\text{NaIO}_4$ .*

# Oksidacije

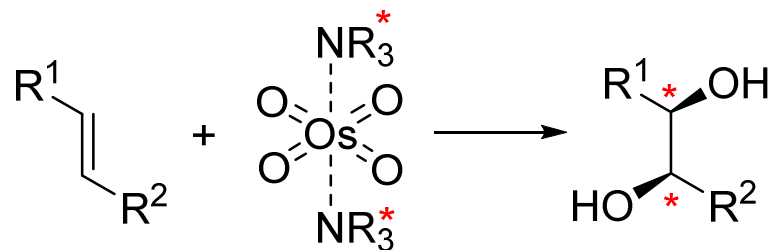
## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.2. Pomoću osmijum-tetroksida

- *Sharpless*-ova asimetrična dihidroksilacija (AD proces)

Ukoliko se  $\text{OsO}_4$  koordinuje nekom hiralom terciarnom aminskom bazom, umesto piridinom, može se ostvariti prenos hiralnosti na ahiralni supstrat, tzv. asimetrična indukcija:



Najčešće se koriste hirali ligandi na bazi Cinhona-alkaloida (kinin i kinidin su diastereomeri, a AD procesu daju suprotne enantiomere, pa se nazivaju i pseudoenantiomerima

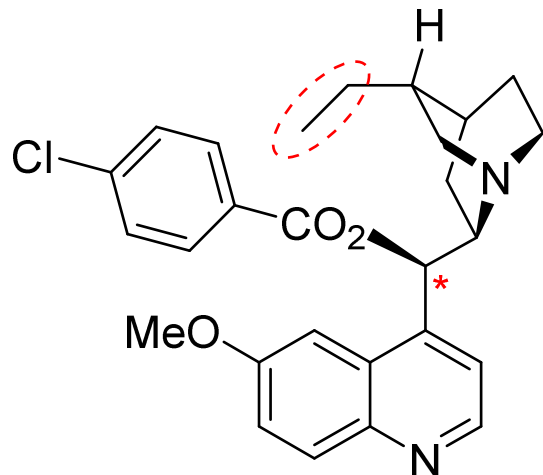
# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

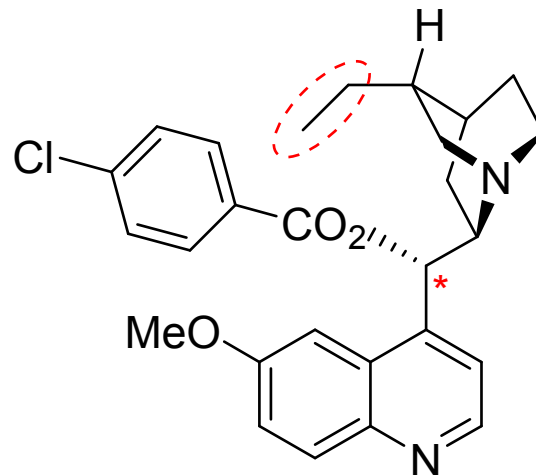
### 7.1. Hidroksilacije i fragmentacije C=C veze

#### 7.1.2. Pomoću osmijum-tetroksida

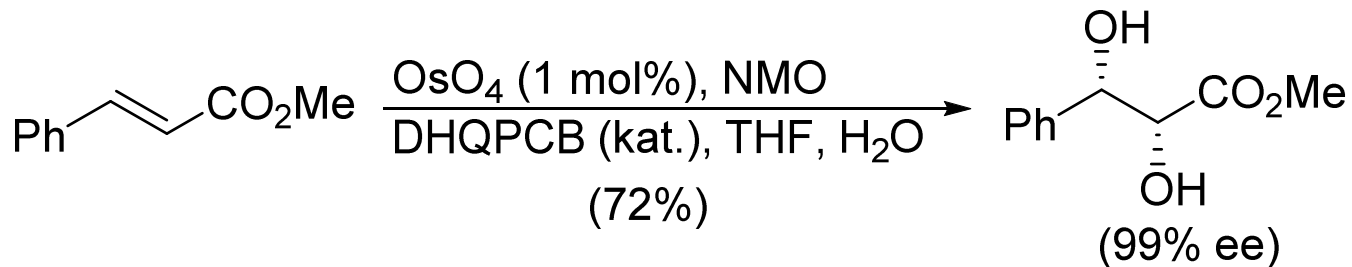
- *Sharpless*-ova asimetrična dihidroksilacija (AD proces)



dihidrokinin-*p*-hlorbenzoat  
(DHQPCB)



dihidrokinidin-*p*-hlorbenzoat  
(DHQDPCB)

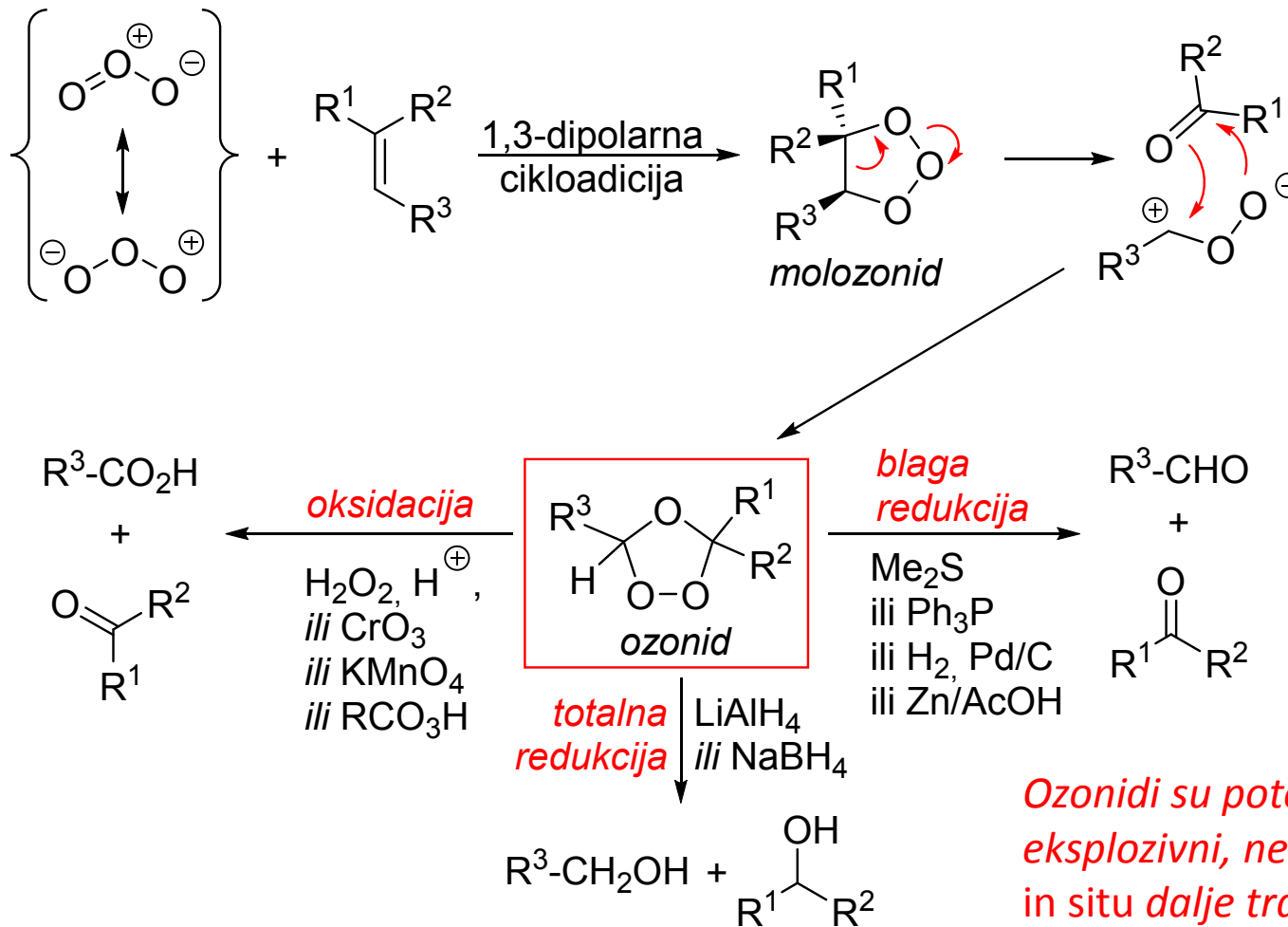


# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Fragmentacije C=C veze

#### 7.1.3. Ozonoliza alkena



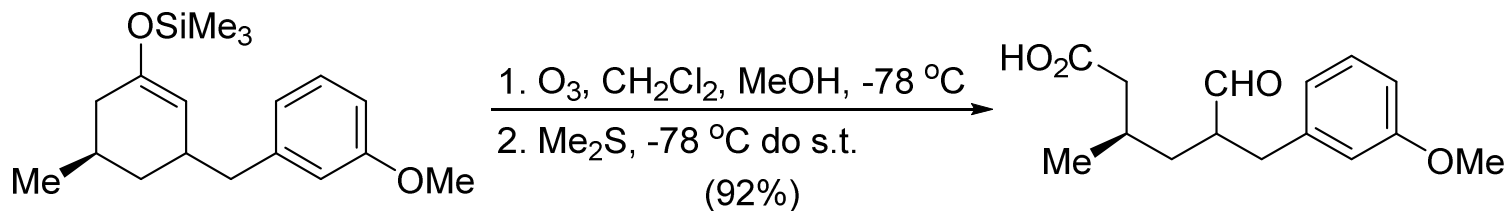
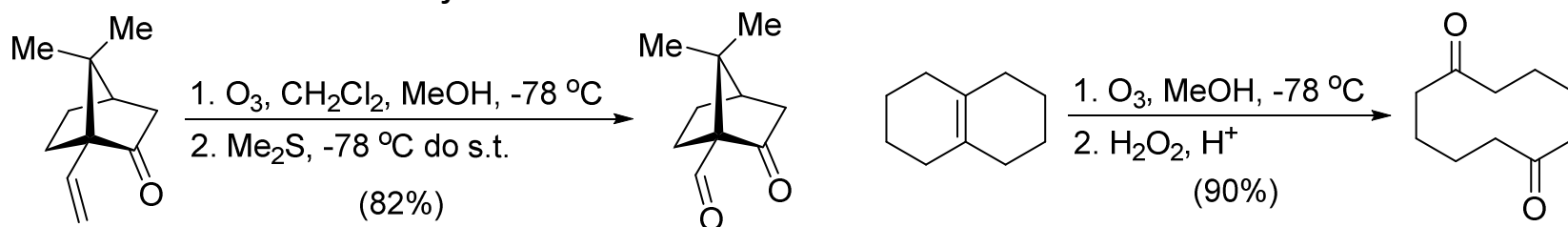
# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

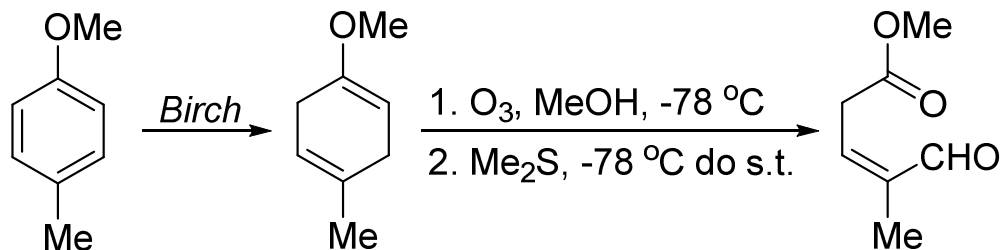
### 7.1. Fragmentacije C=C veze

#### 7.1.3. Ozonoliza alkena

Reakcija se eksperimentalno izvodi tako što se struja kiseonika obogaćena ozonom (3-5%), dobijenim tihim električnim pražnjenjem unutar ozonizatora, provodi kroz ohlađeni (-78 °C) rastvor supstrata, sve dok rastvor ne poprimi svetlo-plavu boju – indikacija viška ozona, odnosno završetka reakcije.



*Ukoliko u molekulu postoji više dvostrukih veza, pažljivim radom se ponekad može ostvariti selektivnost: brže se ozonolizuje el. bogatija C=C veza.*

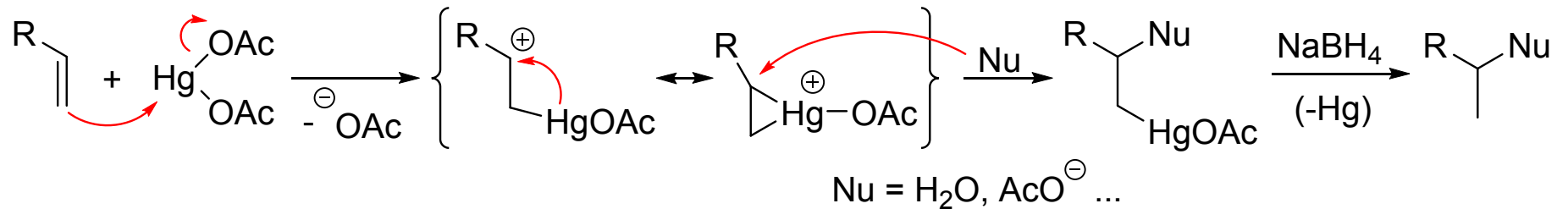


# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

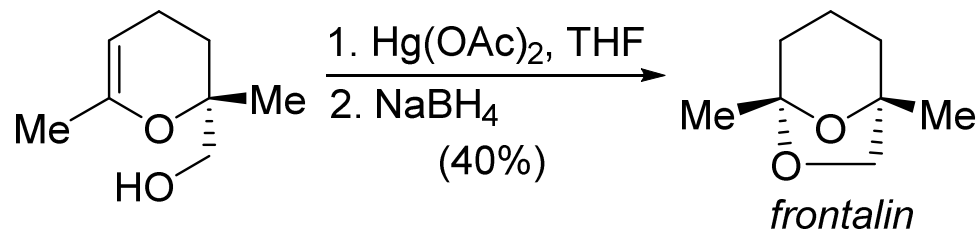
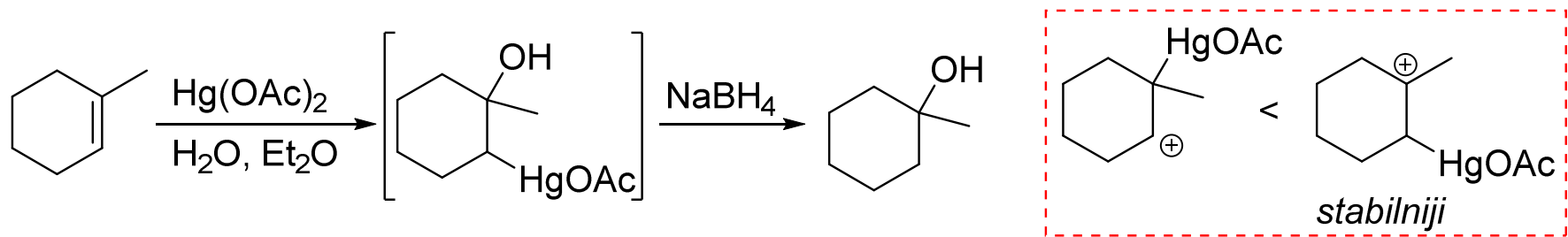
### 7.1. Hidroksilacije C=C veze

#### 7.1.4. Oksimerkurovanje alkena



Izvori elektrofilne Hg:  $\text{Hg(OAc)}_2$ ,  $\text{Hg(O}_2\text{CCF}_3)_2$ ,  $\text{Hg(NO}_3)_2$ ,  $\text{Hg(OTf)}_2$

- Regioselektivnost





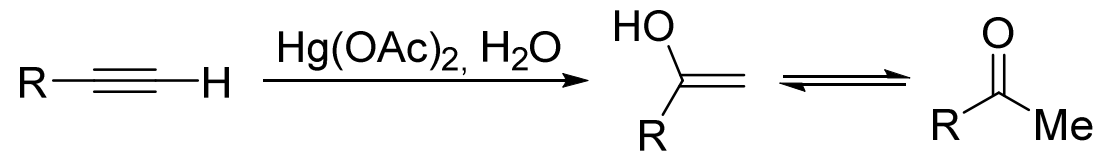
# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

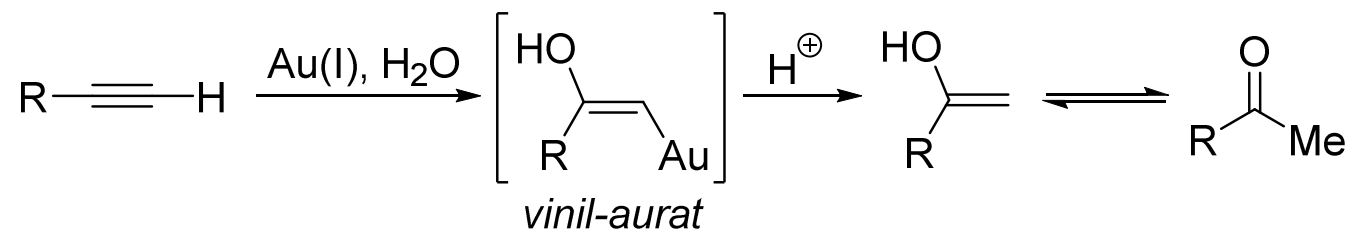
### 7.1. Hidroksilacije C=C veze

#### 7.1.4b. Oksimerkurovanje alkina i slične reakcije

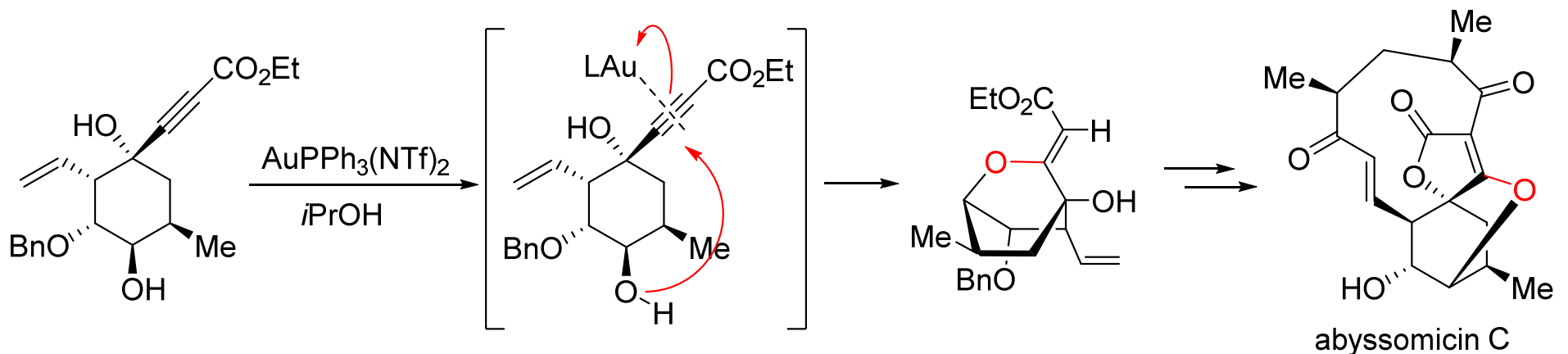
*Terminalni alkini daju metil-ketone*



*Ekološki prihvatljivija (ali skuplja) verzija; koriste se kat. kol [Au]*



Izrazito blagi reakcioni uslovi i mogućnost finog podešavanja reaktivnosti promenom liganada, čine ovu reakciju široko primenljivom u sintezi veoma kompleksnih molekula:

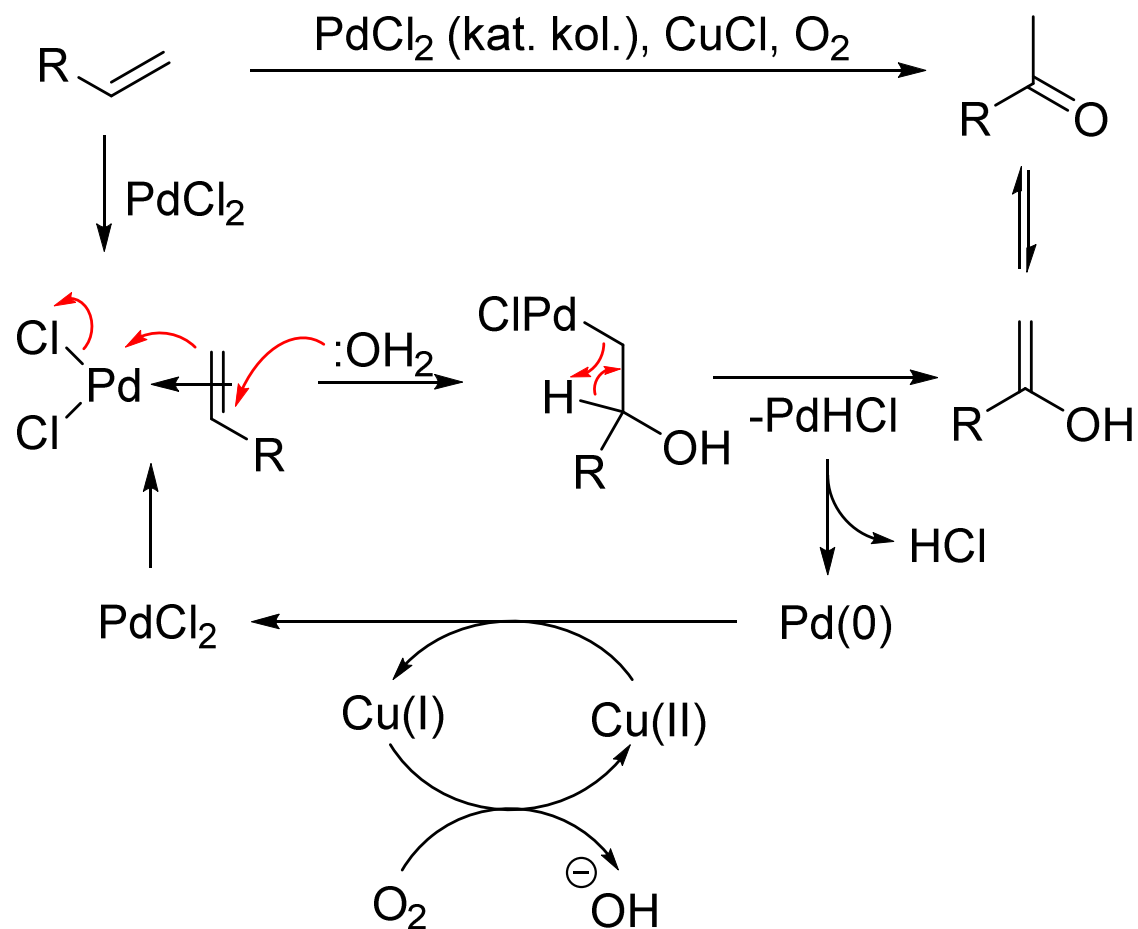


# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije C=C veze

#### 7.1.5. Wacker-ova oksidacija alkena

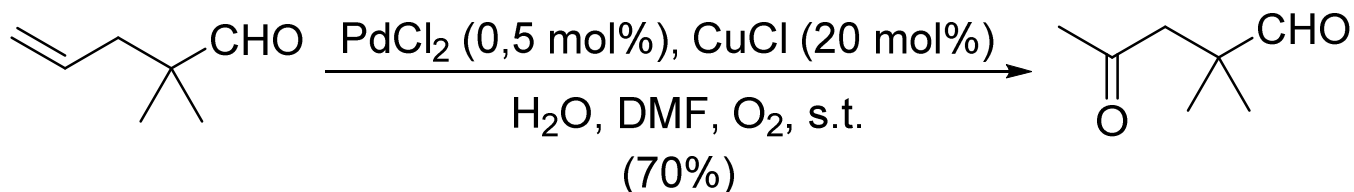


# Oksidacije

## 7. Oksidacije alkena

### 7.1. Hidroksilacije C=C veze

#### 7.1.5. Wacker-ova oksidacija alkena



Reakcija visoko selektivna: reaguju samo terminalne dvostruke veze

