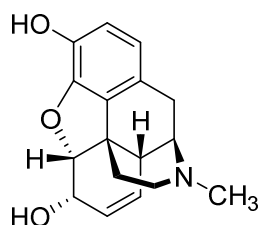
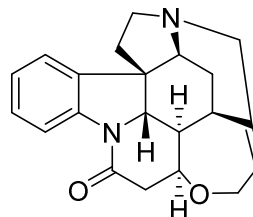


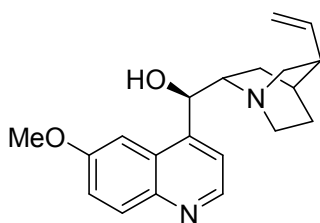
## Reakcije stvaranja veze ugljenik-azot



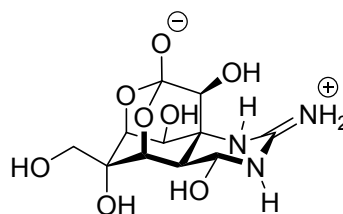
Morfin



Strihnin



Kinin



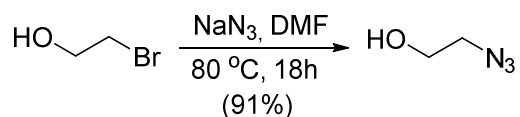
Tetrodotoksin

## Reakcije stvaranja veze ugljenik-azot obuhvaćene ovim predavanjem:

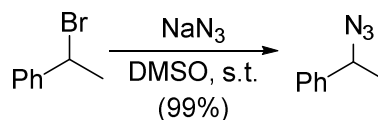
- Supstitucije azotnim nukleofilima na  $sp^3$  ugljenikovom atomu:
  - Reakcije supstitucije halogena (*Finkelstein-ova* i *Gabriel-ova* reakcija)
  - Konverzija alkohola u azide (*Mitsunobu-ova* reakcija) i transformacije azida (redukcije azida i *Staudinger-ova* reakcija)
- Adicija azotnih nukleofila na C=O vezu:
  - *Eschweiler-Clarke-ovo* metilovanje i reduktivno aminovanje
  - *Curtius-ovo* premeštanje
- Reakcije adicije na azotne elektrofile
- Pd-katalizovana kuplovanja amina (nukleofilni azot):
  - *Buchwald-Hartwig-ova* reakcija

## Reakcije supstitucije halogena (Finkelstein-ova reakcija)

Reakcije se obično odvijaju u polarnim rastvaračima, na povišenoj temperaturi; reakciona vremena su uglavnom duga. Kao izvori azida koriste se  $\text{NaN}_3$  i  $\text{LiN}_3$ .

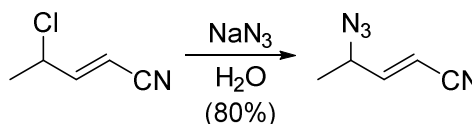


*J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8604.



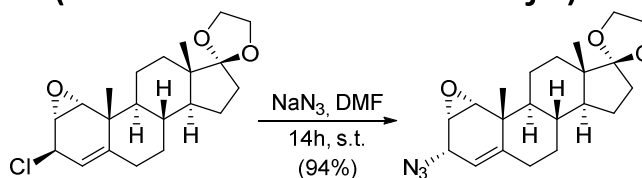
*New J. Chem.* **2016**, *40*, 9477.

Benzilni i alilni halogenidi reaguju brže, čak i na sobnoj temperaturi, ponekad uz racemizaciju ili retenciju.

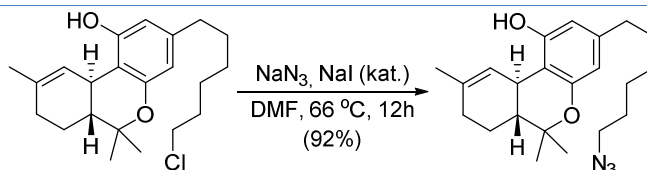


*J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 571.

## Reakcije supstitucije halogena (Finkelstein-ova reakcija)

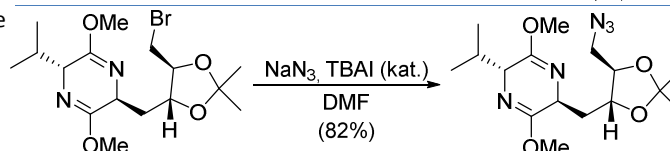


*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8014.



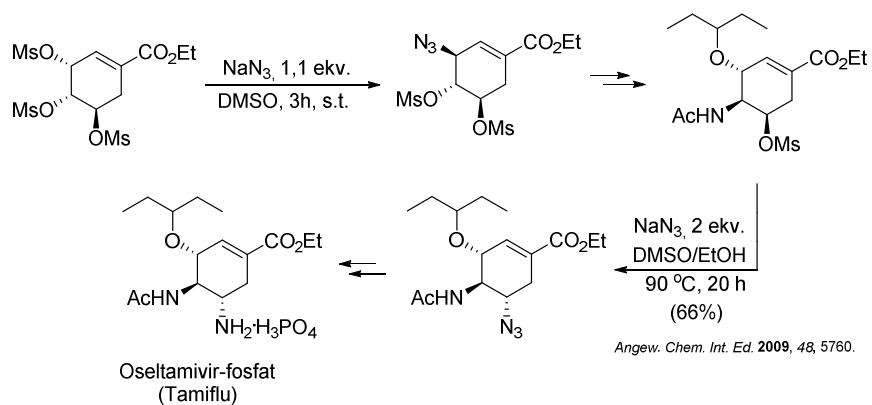
*J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7389.

Dodatkom katalitičke količine NaI ili  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (TBAI), reakcija se značajno ubrzava.



*Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1183.

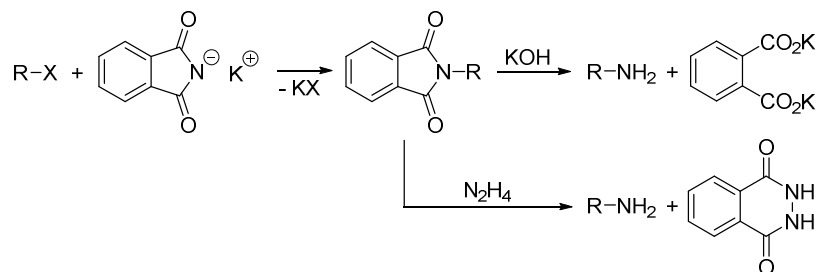
## Reakcije supstitucije halogena (Finkelstein-ova reakcija)



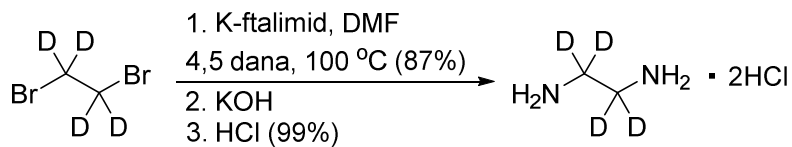
## Reakcije supstitucije halogena (Gabriel-ova sinteza amina)

Direktna supstitucija halogenida amonijakom ili alkil-aminom nije od preteranog sintetičkog značaja, jer reakcija vodi stvaranju smese mono-, di-, trialkil-amina, kao i tetraalkilamonijum soli, nezavisno od stehiometrije reaktanata.

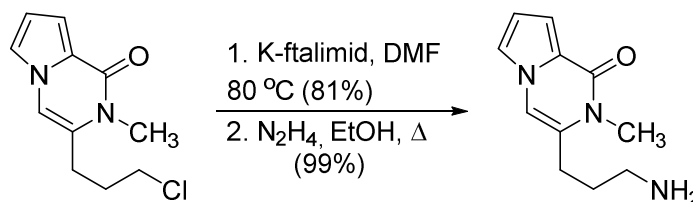
*Gabriel-ova reakcija:*



## Reakcije supstitucije halogena (Gabriel-ova sinteza amina)

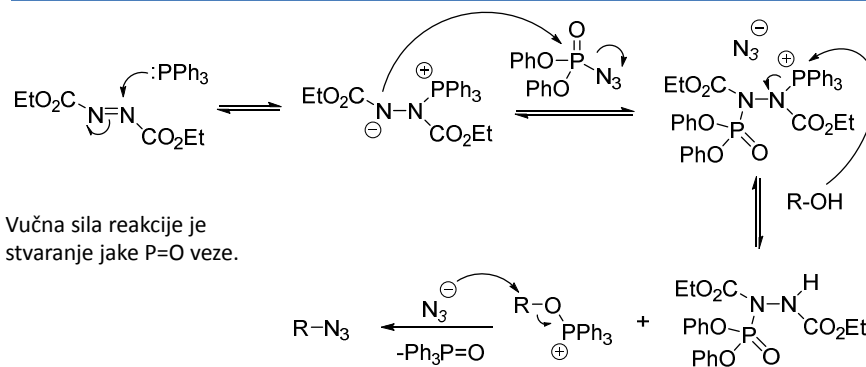
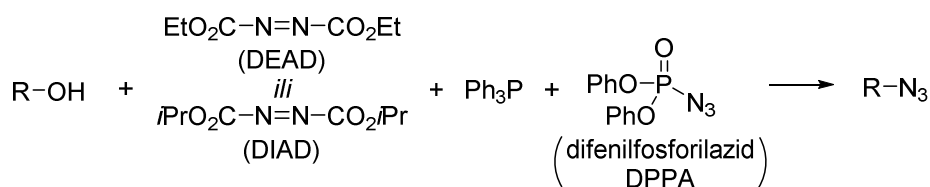


*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17818.

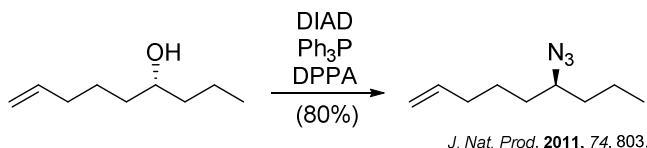


*J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4650.

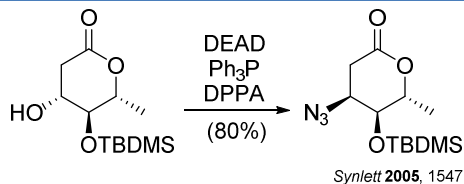
## Direktno prevođenje alkohola u azide (Mitsunobu-ova reakcija)



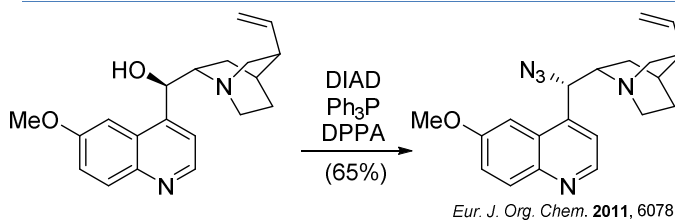
## Direktno prevođenje alkohola u azide (Mitsunobu-ova reakcija)



Reakcija se odvija uz inverziju konfiguracije (posledica mehanizma).



Blagi reakcioni uslovi ne dovode do epimerizacije alilnih i benzilnih alkohola.

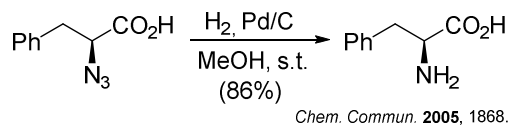


## Transformacije azida

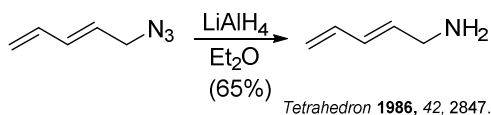
Azidi su veoma korisni reakcioni intermedijeri, ali je azido-grupa relativno retko prisutna u konačnom (željenom) proizvodu.

Najčešće se azidi redukuju do primarnih amina različitim redukcionim sredstvima, kao što su  $H_2$  ili metalni hidridi:

Redukcija vodonikom teško izvodljiva u prisustvu npr. dvostruke veze u molekulu.

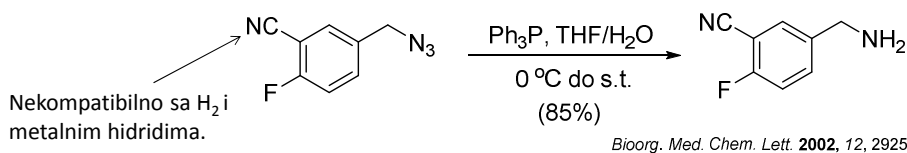
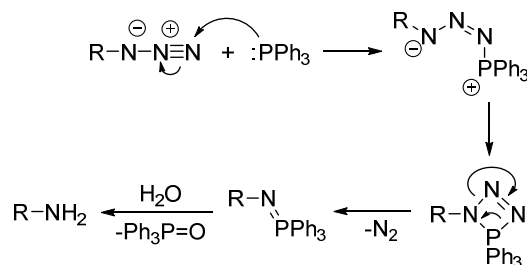


Redukcija metalnim hidridima nemoguća u prisustvu npr. karbonilnih grupa.

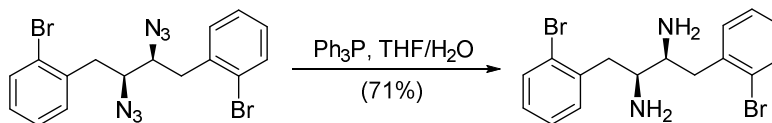


## Transformacije azida

Kao veoma blago redukciono sredstvo može se koristiti trifenilfosfin (*Staudinger-ova reakcija*):

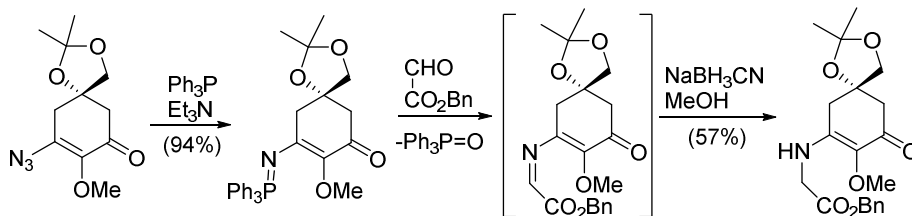


## Transformacije azida



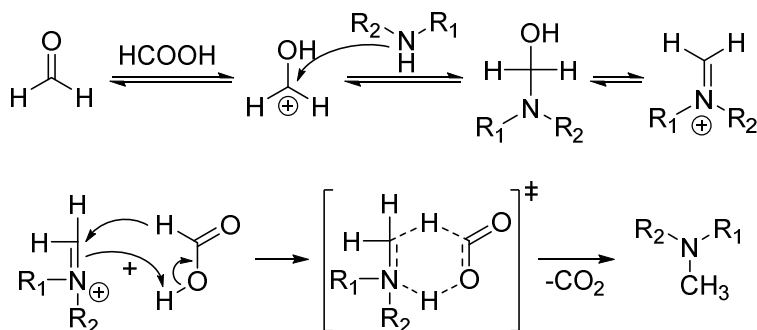
*Chem. Commun.* **2010**, 9226.

Ukoliko se reakcija azida sa trifenilfosfinom izvodi u odsustvu vode, onda se sprečava hidroliza aza-ilidnog intermedijera ( $R-N=PPh_3$ ). To pruža mogućnost za njegovu reakciju sa npr. aldehydima, pri čemu nastaju odgovarajući imini: aza-*Wittig*-ova reakcija. Ovi imini su takođe podložni hidrolizi, pa se najčešće redukuju *in situ* do amina:

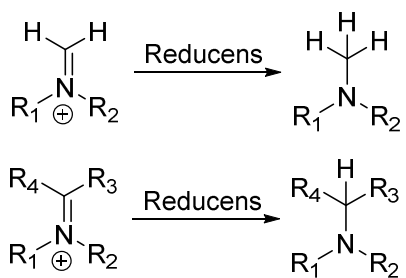


*J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8970.

Adicije N-nukleofila na C=O vezu:  
*Eschweiler-Clarke-ovo metilovanje*

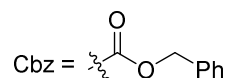
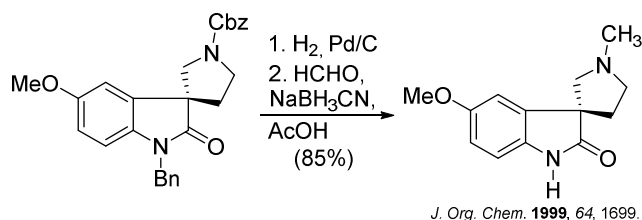
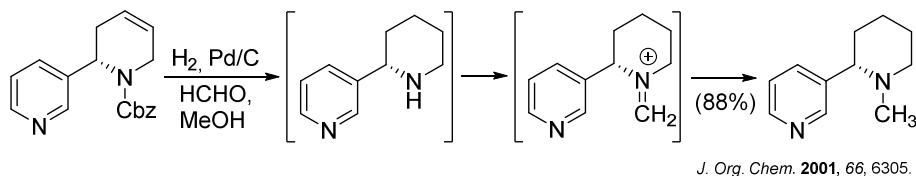


Adicije N-nukleofila na C=O vezu: *Leuckart-Wallach-ova reakcija* (reduktivno aminovanje)

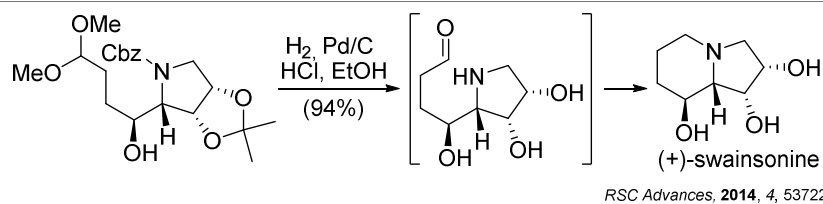
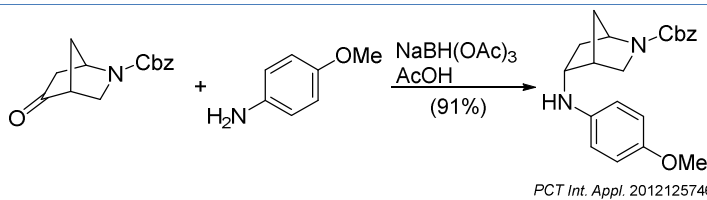
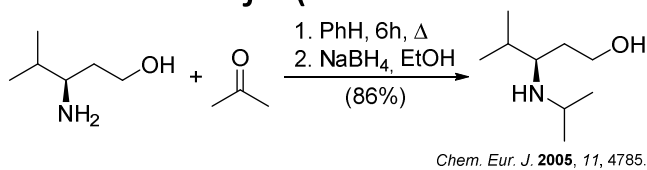


Reducens: H<sub>2</sub> (Pd/C), NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN...

## Adicije N-nukleofila na C=O vezu: *Leuckart-Wallach*-ova reakcija (reduktivno aminovanje)

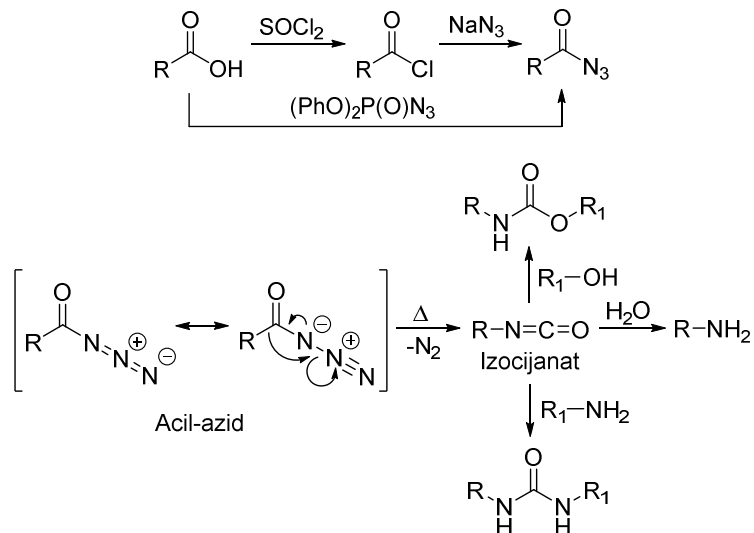


## Adicije N-nukleofila na C=O vezu: *Leuckart-Wallach*-ova reakcija (reduktivno aminovanje)

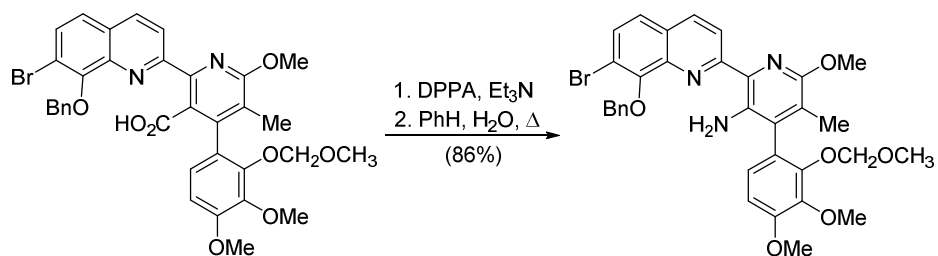




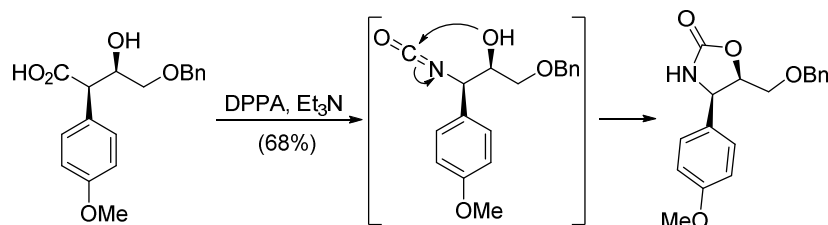
## Adicije N-nukleofila na C=O vezu: *Curtius*-ovo premeštanje acil-azida



## Adicije N-nukleofila na C=O vezu: *Curtius*-ovo premeštanje acil-azida



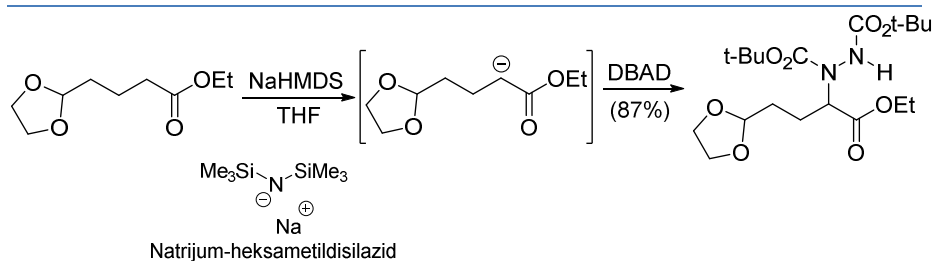
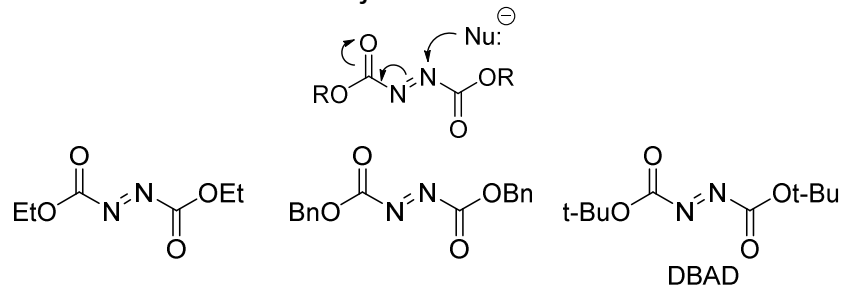
*J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10733.



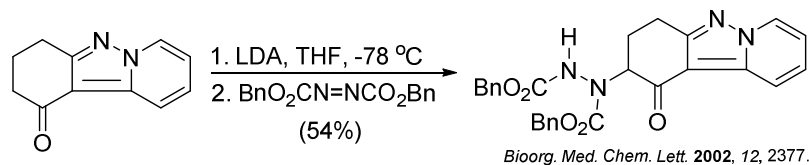
*Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1005.

## Reakcije adicije na azotne elektrofile

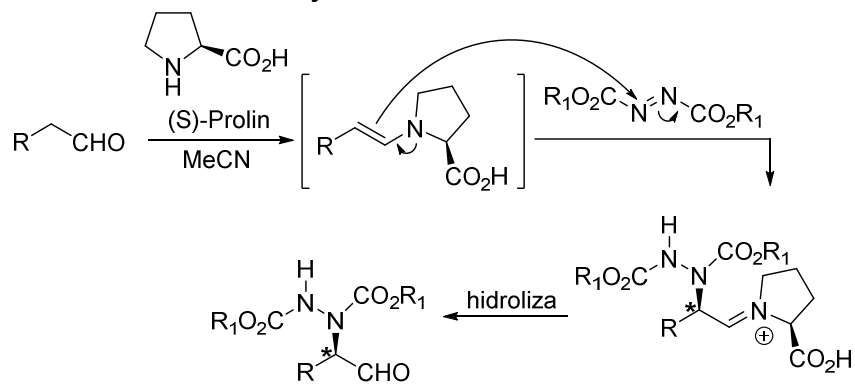
Dialkil-azodikarboksilati najčešće su korišćeni azotni elektrofilni:



## Reakcije adicije na azotne elektrofile

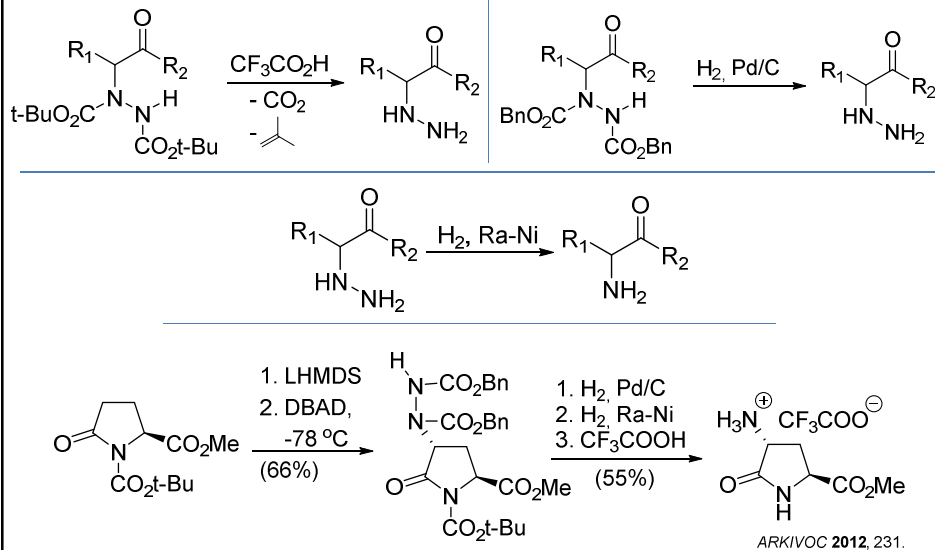


Enantioselektivna varijanta:



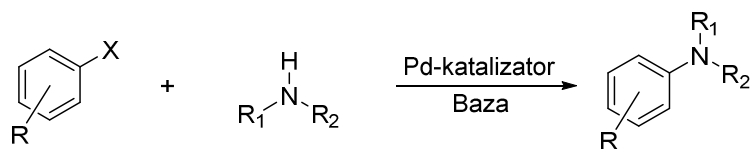
## Reakcije adicije na azotne elektrofile

Transformacije diacil-hidrazina:



## Buchwald-Hartwig-ovo ukršteno kuplovanje

Moderan način za sintezu aril-amina:



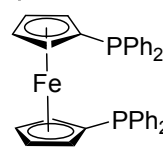
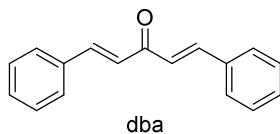
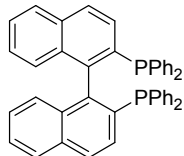
X = Cl, Br, I, OTf    R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, alkil, aril

Baza (>1 ekv.): NaOt-Bu, LHMDS, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>...

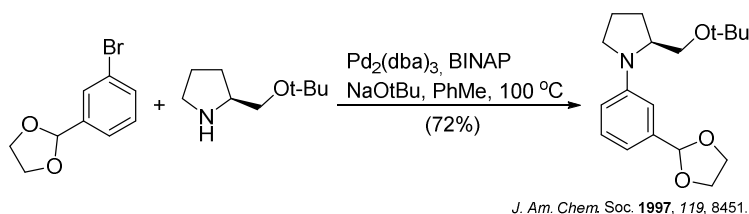
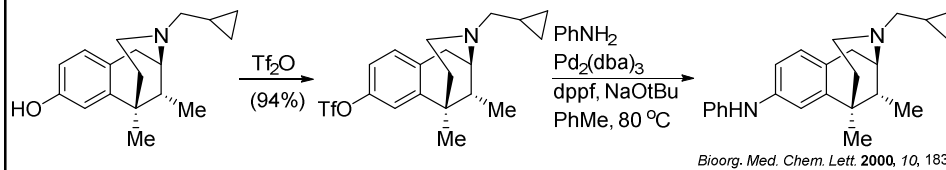
Rastvarac: PhMe, 1,4-dioksan...

Temperatura: uglavnom 80-100 °C

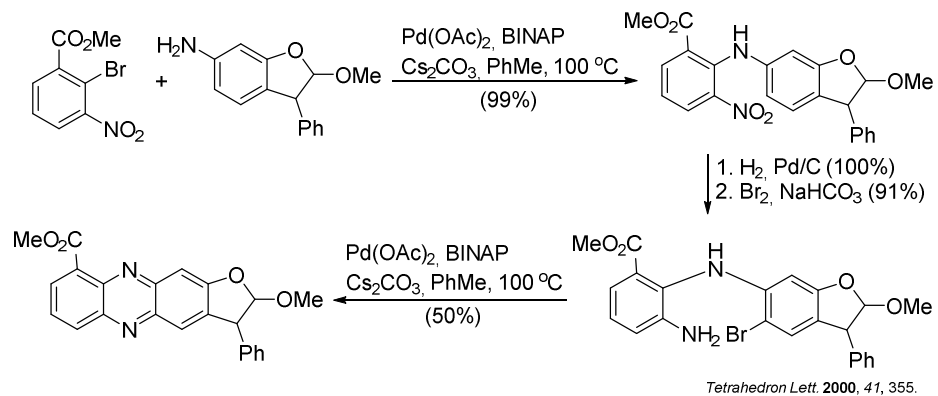
Pd-katalizator: Pd(OAc)<sub>2</sub> + BINAP (dppf); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>...



## Buchwald-Hartwig-ovo ukršteno kuplovanje



## Buchwald-Hartwig-ovo ukršteno kuplovanje



## Reakcije stvaranja veze ugljenik-kiseonik

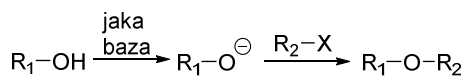
- Supstitucije kiseoničnim nukleofilima na  $sp^3$  ugljenikovom atomu:
  - Reakcije supstitucije halogena (*Williamson-ova* reakcija)
  - Konverzija alkohola u etre i estre (*Mitsunobu-ova* reakcija)
- Metalom-katalizovana kuplovanja fenola:
  - *Buchwald-Hartwig-ova* reakcija (Pd)
  - *Ullmann-ova* reakcija (Cu)

## Reakcije supstitucije halogena (*Williamson-ova* sinteza etara)



*Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37.  
*J. Chem. Soc.* **1852**, 106, 229.

### Sinteza dialkil-etara:



R<sub>1</sub>: 1°, 2°, 3° alkil, alil, benzil

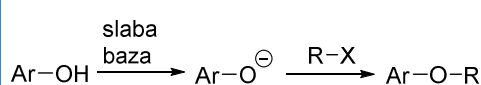
R<sub>2</sub>: 1°, 2° alkil, alil, benzil

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

Baza: NaH, KH, NaNH<sub>2</sub>, LDA, LHMDs...

Rastvarac: Polarni aproticni (DMF, DMSO)

### Sinteza alkil-aril-etara:



R: 1°, 2°, alkil, alil, benzil

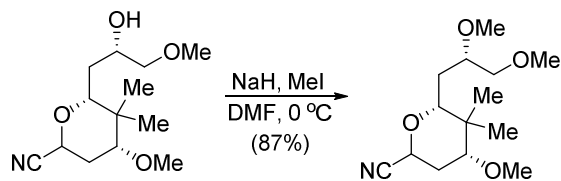
X: Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf

Baza: NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>...

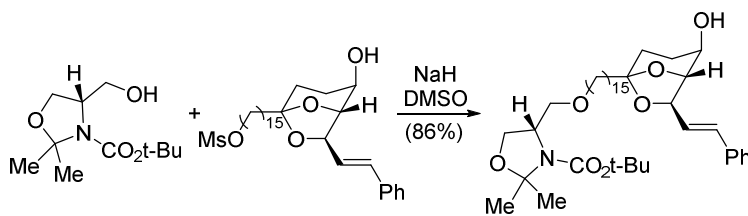
Rastvarac: Polarni aproticni (DMF, DMSO)

- Reakcija se odvija po S<sub>N</sub>2 mehanizmu
- Tercijarni alkil-halogenidi podležu E2-eliminaciji
- Redosled reaktivnosti: Me, alil, benzil > 1° alkil > 2° alkil; OTs, I > OMs > Br > Cl

## Reakcije supstitucije halogena (Williamson-ova sinteza etara)

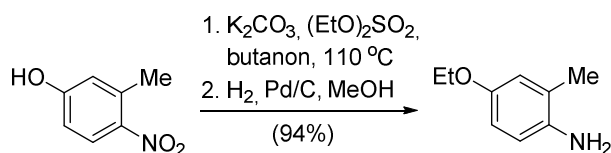


*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16668.

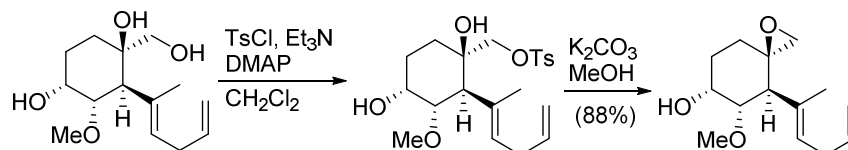


*Org. Lett.* **2007**, 9, 5357.

## Reakcije supstitucije halogena (Williamson-ova sinteza etara)

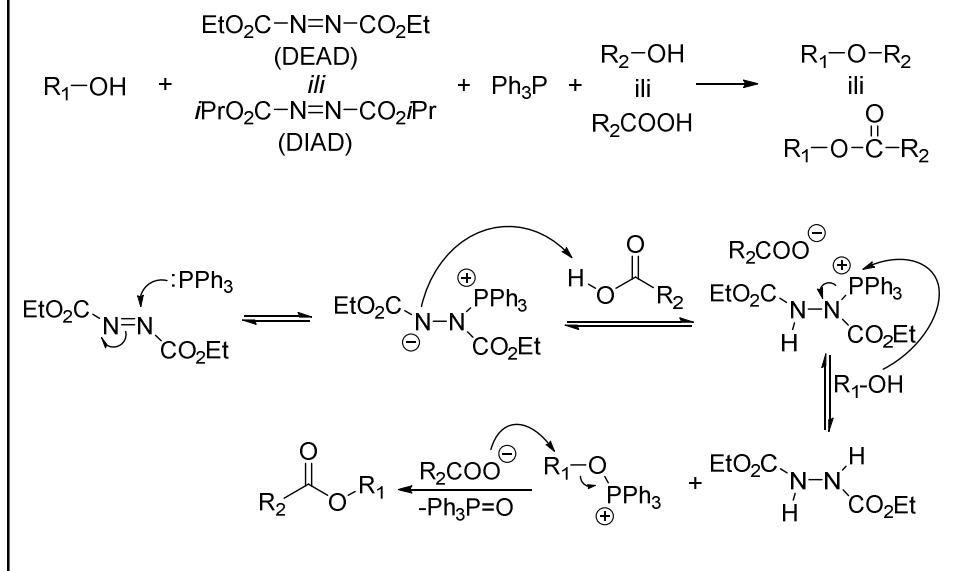


*Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 508.

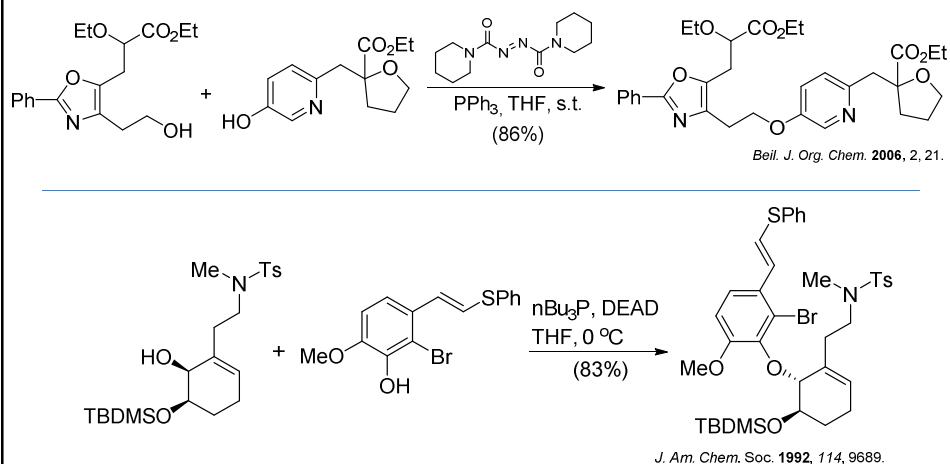


*Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4437.

## Konverzija alkohola u etre i estre (Mitsunobu-ova reakcija)

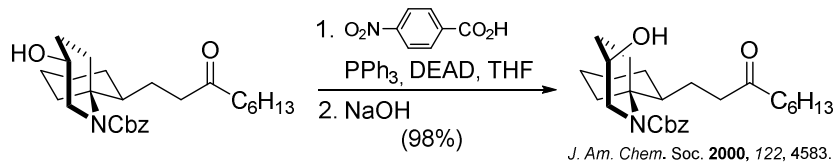
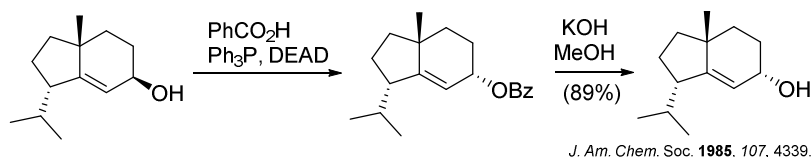


## Konverzija alkohola u etre i estre (Mitsunobu-ova reakcija)



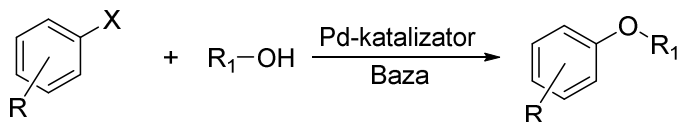
## Konverzija alkohola u etre i estre (Mitsunobu-ova reakcija)

*Inverzija konfiguracije OH-grupe.*



## Pd-katalizovano kuplovanje fenola (Buchwald-Hartwig-ova reakcija)

Moderan način za sintezu alkil-aril i diaril-etara:



X = Cl, Br, I, OTf    R<sub>1</sub> = alkil, aril

Baza (>1 ekv.): NaOt-Bu, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

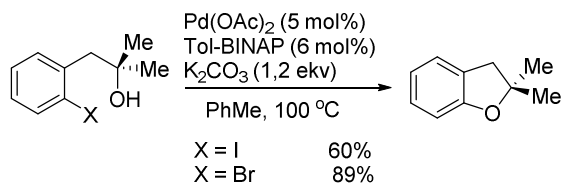
Rastvarac: PhMe, 1,4-dioksan...

Temperatura: uglavnom 80-100 °C

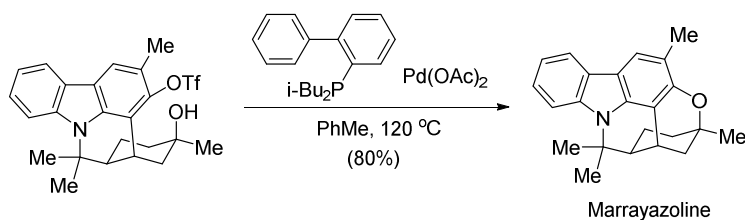
Pd-katalizator: Pd(OAc)<sub>2</sub> + BINAP (ddpf); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>...



## Pd-katalizovano kuplovanje fenola (*Buchwald-Hartwig*-ova reakcija)

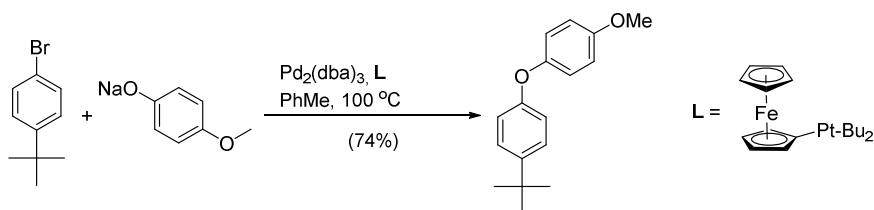
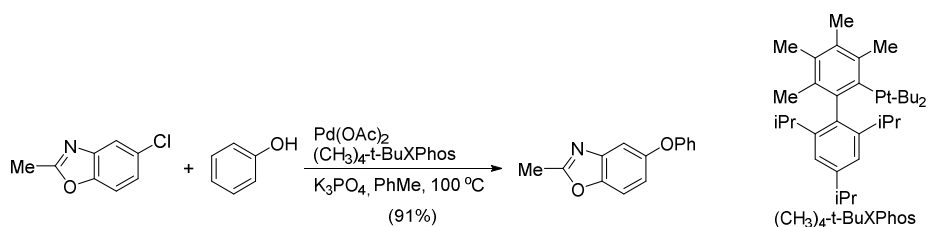


*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10333.



*Org. Lett.* **2008**, *10*, 1999.

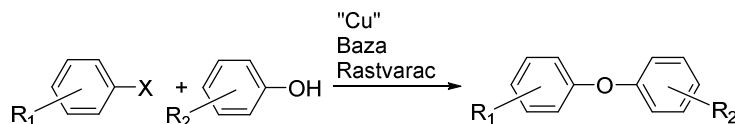
## Pd-katalizovano kuplovanje fenola (*Buchwald-Hartwig*-ova reakcija)



*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770.

## Cu-katalizovana kondenzacija fenola (Ullmann-ova reakcija)

Ullmann: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211.



$R_1, R_2 = \text{H, CN, NO}_2, \text{CO}_2\text{R, I, Br, Cl...}$

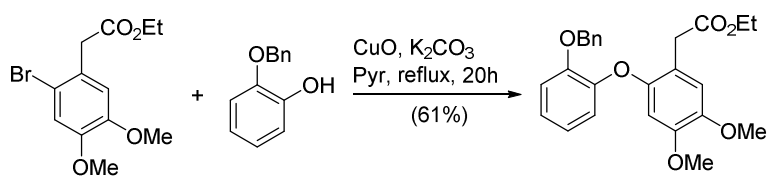
"Cu" = Cu, Cu<sub>2</sub>O, CuI...

Baza = Piridin, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N

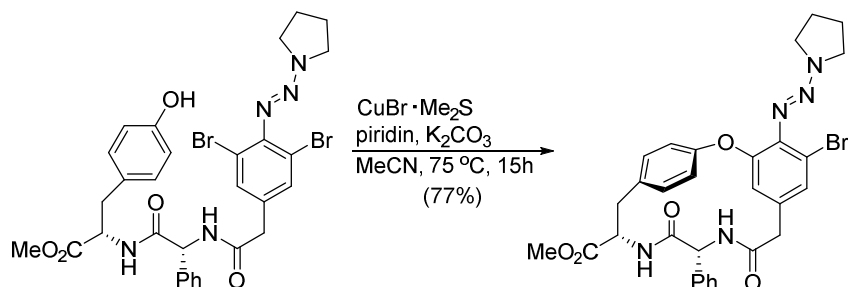
Rastvarac = DMF, piridin, hinolin, DMSO, 1,4-dioksan...

Modifikacije (blaži reakcioni uslovi): umesto fenola, koriste se borne kiseline ArB(OH)<sub>2</sub> – *Chan-Lam*-ova modifikacija

## Cu-katalizovana kondenzacija fenola (Ullmann-ova reakcija)



*Tetrahedron* **1994**, *50*, 10215.



*Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1539.