

Sintetske reakcije stvaranja veze ugljik-ugljik

Novković, Filip

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:089737>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Filip Novković

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

SINTETSKE REAKCIJE STVARANJA VEZE UGLJIK-UGLJIK

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc Hrvoj Vančik

Zagreb, 2018. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

30. svibnja 2018.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

13. srpnja 2018.

Mentor rada: prof. dr. sc. Hrvoj Vančik

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. REAKCIJE STVARANJA UGLJIK-UGLJIK VEZE.....	3
2.1. Gringardova reakcija	3
2.1.1. Otkriće.....	3
2.1.2. Mehanizam.....	3
2.1.3. Korištenje.....	4
2.2. Michaelova reakcija	5
2.2.1. Otkriće.....	5
2.2.2. Mehanizam.....	5
2.2.3. Korištenje.....	6
2.3. Aldolna kondenzacija	7
2.3.1. Otkriće.....	7
2.3.2. Mehanizam.....	7
2.3.3. Korištenje.....	8
2.4. Claisenova kondenzacija	9
2.4.1. Otkriće.....	9
2.4.2. Mehanizam.....	9
2.4.3. Korištenje.....	10
2.5. Wittigova reakcija.....	11
2.5.1. Otkriće.....	11
2.5.2. Mehanizam.....	11
2.5.3. Korištenje.....	12
2.6. Diels – Alderova kondenzacija	12
2.6.1. Otkriće.....	12
2.6.2. Mehanizam.....	12
2.6.3. Korištenje.....	14
2.7. Ugi reakcija.....	14
2.7.1. Otkriće.....	14
2.7.2. Mehanizam.....	14
2.7.3. Korištenje.....	16
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XVII

§ Sažetak

Reakcije stvaranja ugljik-ugljik veza su temelj reakcija u organskoj kemiji, zbog mogućnosti sinteze kompleksnih spojeva iskoristivih u većini gospodarskih grana (industrija plastike, farmacija...). Bez poznatih nam sintetskih reakcija, neki spojevi bi bili teško ili nikako dostupni. Poznavajući mehanizme stvaranja ugljik-ugljik veza, traženi spojevi mogu biti lakše sintetizirani, financijski ili izvedbeno.

Najjednostavniji primjer spomenutih veza je jednostruka σ -veza, zatim dvostruka veza (σ -veza te π -veza) i trostruka veza (σ -veza i dvije π -veze). Četverostruka veza je prisutna u kompleksnim spojevima prijelaznih metala, te ima više karaktera dvostruke i trostruke veze.

Kroz sedam poglavlja biti će opisane važnije reakcije stvaranja ugljik-ugljik veza, iako valja napomenuti da u organskoj kemiji postoji mnogo više načina za doći do ciljane veze između ugljika, te nema dvojbe da će u budućnosti biti još više poznatih reakcija sinteza.

§ 1. UVOD

Ugljik-ugljik veze su smatrane fundamentalnim u organskoj kemiji. „Sirovi“ skelet svih organskih spojeva te njihov identitet čine upravo spomenute veze. Sva sintetska kemija je bazirana na ugljik-ugljik vezama te u suštini svo stvaranje novih tvari počiva na spomenutim reakcijama.

Prva od opisanih reakcija stvaranja ugljik-ugljik veze biti će Gringardova reakcija. U navedenoj reakciji tzv. Gringardovi reagensi vrše nukleofilni na karbonilni ugljik ketona ili aldehida, stvarajući vezu između ugljika prethodno povezanog sa magnezijem, te karbonilnog ugljika drugog reaktanta.

Michaelova reakcija uključuje nukleofilnu adiciju najčešće karbaniona na α,β -nezasićenu karbonilnu molekulu. Figurativno se reakcija predstavlja kao reakcija „Michael-ovog donora i akceptora“

Aldolna kondenzacija uključuje reakciju enola/enolatnog iona sa karbonilnim kompleksom, dajući α,β -nezasićenu karbonilnu molekulu nakon dehidratacije. Reakcija obuhvaća nukleofilnu adiciju enolata na karbonilni ugljik aldehida ili ketona.

Claisenova kondenzacija kondenzira dva estera, ili jedan ester sa karbonilnom molekulom u prisutstvu jake baze. Prvo se kiseli α -proton deprotonira, te slijedi nukleofilni napad sa α -ugljika estera na karbonilni ugljik drugog estera (ili na karbonilni ugljik neke molekule koja nije ester) dajući β -keto ester ili β -diketon. Uvjet da bi se reakcija desila je da mora postojati α -kisel proton i da je barem jedna molekula moguća tvoriti enolni ion.

U Wittigovoj reakciji dolazi do nukleofilne adicije ilida na elektrofilnu karbonilnu skupinu ketona ili aldehida, čime nastaje četverostrani prsten koji dalje daje produkte reakcije. Parametri za stereoselektivnost su dobro poznati te odabirom pravilnih uvjeta reakcije i fosfornog reagensa možemo povoljno kontrolirati reakciju.

U Diels-Alderovoj reakciji reagiraju konjugirani dien i alken/alkin (koji mogu ili ne moraju imati supstituente), dajući derivat cikloheksena. Reakcija je poznata kao [4+2]-cikloadicija, te je mehanizam dobro proučen.

Posljednja obrađena reakcija biti će multikomponentna Ugi reakcija. Reagiraju keton/aldehid, amin, izocianid i karboksilna kiselina formirajući bis-amid. Reakcija je egzotermna te cjelokupan mehanizam još nije razjašnjen zbog nemogućnosti objašnjenja nastanka nekih intermedijera.

§ 2. REAKCIJE STVARANJA UGLJIK-UGLJIK VEZE

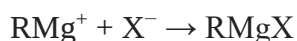
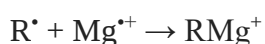
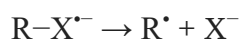
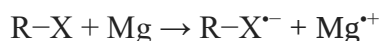
2.1. Gringardova reakcija

2.1.1. Otkriće

Spomenutu reakciju i pripadne reagense otkrio je francuski kemičar Victor Gringard, koji je svoje radove publicirao 1900. godine te je bio nagrađen Nobelovom nagradom 1912. godine kao rezultat svojih radova.¹

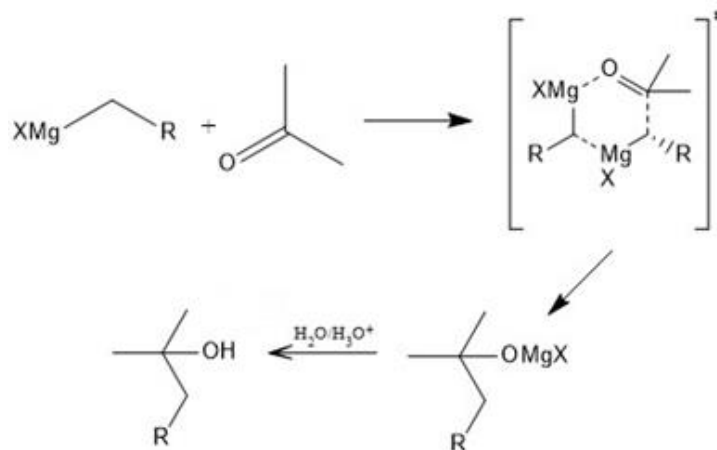
2.1.2. Mehanizam

Gringardova reakcija je reakcija svojsvenog reagensa sa karbonilnom skupinom aldehida ili ketona. Najprije je potrebno pripremiti Gringardov reagens (RMgX). U većini slučajeva upotrebljavaju se alilni ili arilni halid i magnezij. Organski halid se dodaje u otopinu etera, najčešće dietil-etera ili tetrahidrofurana, koja sadrži komadiće magnezija. Reakcija se dešava na površini metala i uključuje nastajanje radikala. Sumirane reakcije² u otopini su sljedeće.



Bitno je napomenuti da se reakcija odvija u strogo dehidriranim uvjetima bez zraka, jer bi inače došlo do razaranja reagensa hidrolizom i oksidacijom. Odvijanje reakcije kreće sporo dok magnezij ne stupi u kontakt sa halidom u otopini, a tada reakcija postaje vrlo egzotermna.

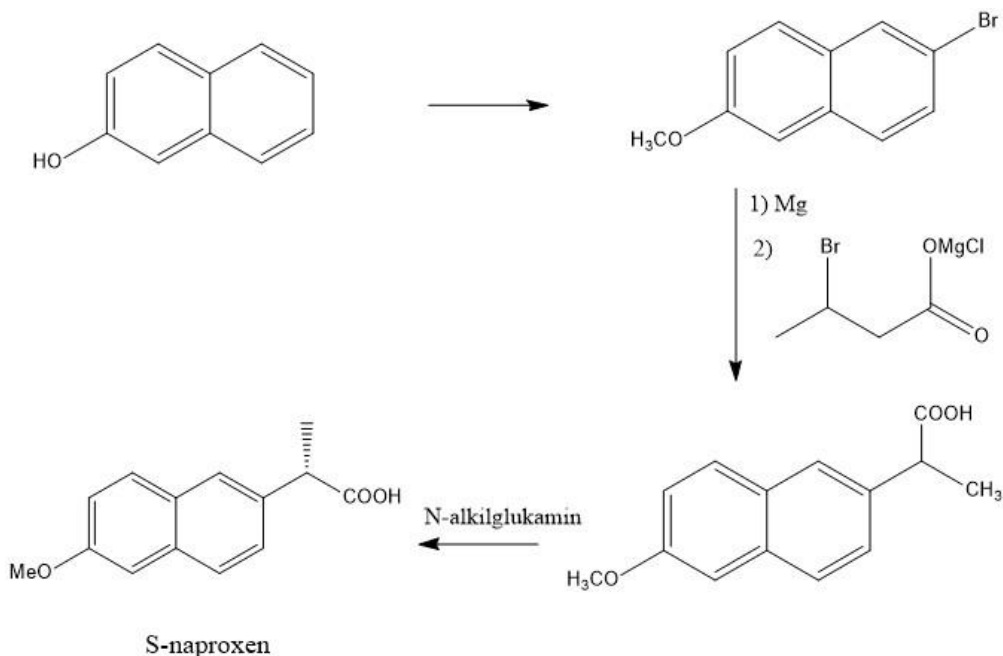
Gringardov reagens funkcionira kao nukleofil, napadajući karbonilnu skupinu ketona ili aldehida, stvarajući šesterostruki prsten kao prijelazno stanje. Prsten ubrzo prelazi u intermedijer koji dehidratacijom daje konačni produkt (Slika 1.)



Slika 1. Općeniti reakcijski mehanizam Gringardove reakcije

2.1.3. Korištenje

Gringardovi reagensi su kao nukleofili korisni u mnogim sintezama koje uključuju napad ugljika na karbonilnu skupinu te stvaranje novih ugljik-ugljik veza. Komercijalno dostupan antipiretik i analgetik Naproxen u svojoj sintezi uključuje Gringardov reagens.³

Slika 2. Općeniti prikaz reakcija u sintezi Naproxena, sa naglašenim Gringardovim reagensom.³

2.2. Michaelova reakcija

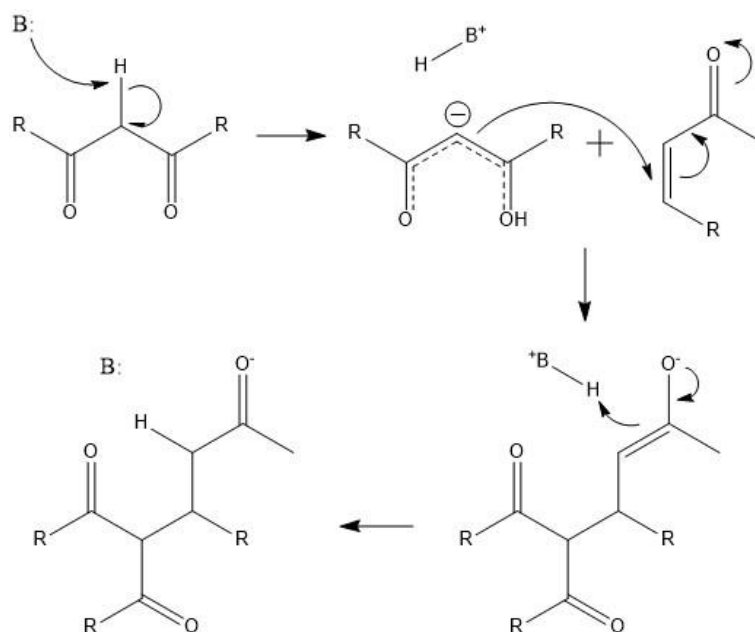
2.2.1. Otkriće

Arthur Michael, organski kemičar iz Amerike, poznat je po svojstvenoj reakciji, koja je po njemu i imenovana. Reakciju je otkrio krajem 19. stoljeća. Oko 1884. godine je počeo istraživati mehanizme potaknut tadašnjom publikacijom jednog znanstvenog rada koji je uključivao slične korake.

2.2.2. Mehanizam

Michaelova reakcija u globalu znači nukleofilna adicija nekog nukleofila (može biti i karbanion) na α,β -nezasićenu molekulu. U reakciji sudjeluju nukleofil, Michaelov donor, koji je u većini slučajeva enol.

Potpomognut bazom, kiseli α -vodik se odvoji sa molekule, te se napravi enolat. Enolat će napast α,β -nezasićenu karbonilnu molekulu te će se napraviti međuprodukt koji ubrzo prelazi u ciljani produkt. Baza se regenerira, a vodik se ponovno veže sa molekulom na α -ugljiku. Produkt može ići u daljnju reakciju ponovne Michaelove reakcije te se reakcija mora kontrolirati.

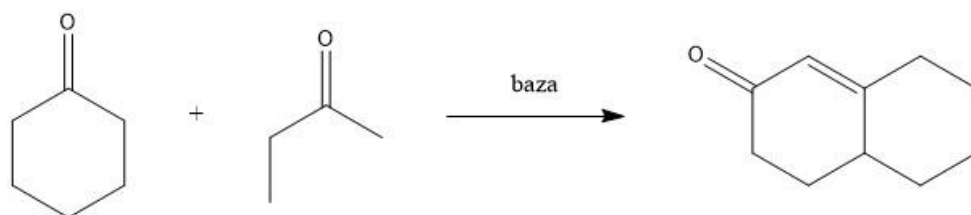


Slika 3. Općeni reakcijski mehanizam Michaelove reakcije.

2.2.3. Korištenje

Reakcija se uglavnom koristi u sprezi sa mnogim drugim reakcijama, te kao međukorak u sintezi, rijetko kao samostalna reakcija.

Možda najuočljiviji prikaz spomenute reakcije je u Robinsonovoj anulaciji, reakciji poznatoj kao prvi korak u sintezi višestrukih cikličkih molekula, te raznih steroida i hormona.⁵



Slika 4. Robinsonova anulacija

2.3. Aldolna kondenzacija

2.3.1. Otkriće

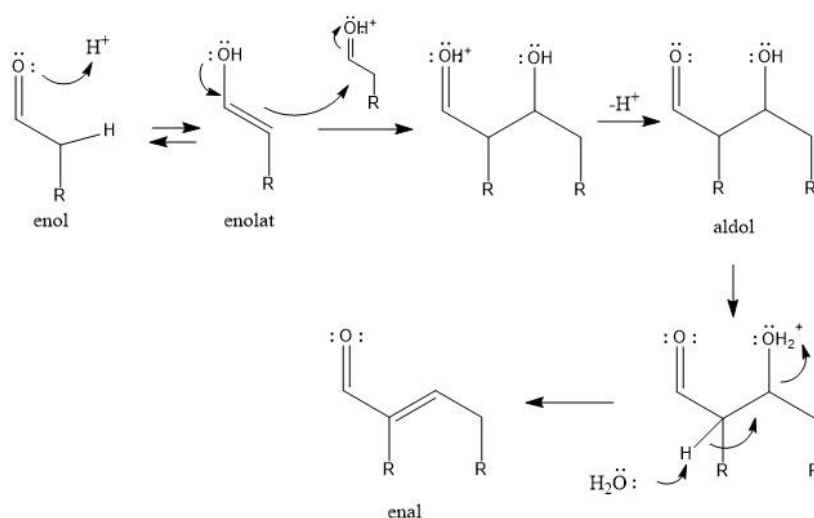
Aldolnu kondenzaciju je neovisno otkrilo dvoje znanstvenika krajem 19. stoljeća, A. Borodin iz Rusije i C. A. Wurtz iz Francuske, obojica istaknutih organskih kemičara koji su imali značajan utisak na tadašnji razvitak organske kemije.

2.3.2. Mehanizam

U reakciji sudjeluju enolat te molekula sa karbonilnom skupinom, tvoreći enon (α,β -nezasićeni keton) ili enal (α,β -nezasićeni aldehid). U ovom slučaju će se prikazati mehanizam dva ista reaktanta, aldehida, pošto enolna molekula sama po sebi ima karbonilnu skupinu koja će biti napadnuta.

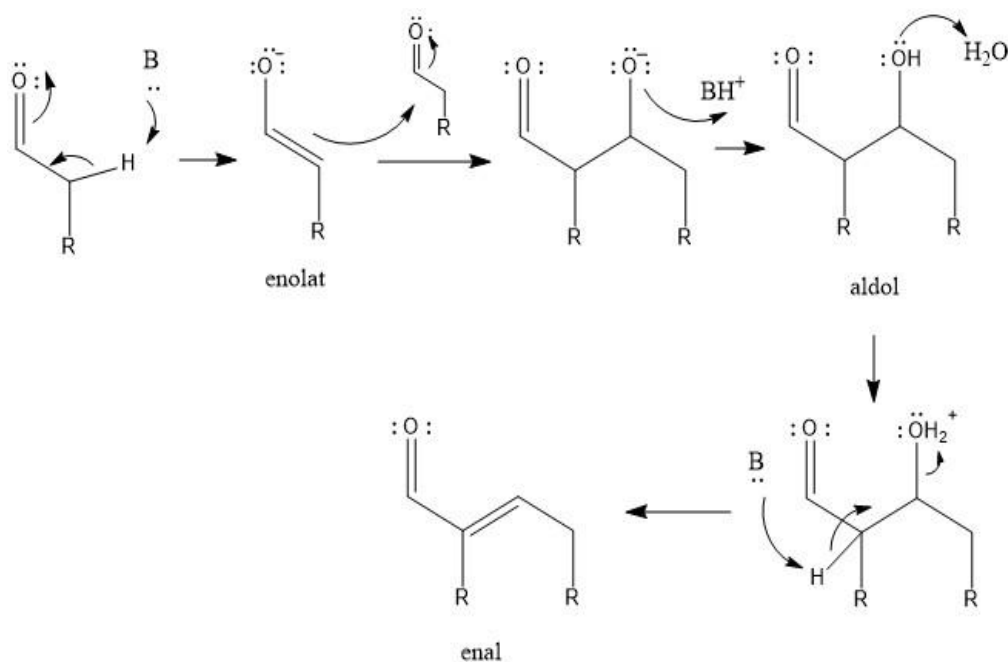
Kondenzacija se može podijeliti na dva koraka. Prvi korak je aldolna reakcija – napad enolata na karbonilnu skupinu drugog reagensa, za kojim ubrzo slijedi dehidratacija. Aldolna reakcija može biti potaknuta u kiselom i u bazičnom mediju.¹

U aldolnoj reakciji kataliziranoj kiselinom, keto ili aldehidna skupina se protonira, te molekula postaje elektrofilna. Elektrofilni centar biva napadnut nukleofilom, enolatnim ionom, te se ostvaruje ugljik-ugljik veza, između α -ugljika prve molekule i karbonilnog ugljika druge molekule. Na dobivenom aldolu, hidroksilna skupina se protonira, i kao dobra izlazna skupina odvaja se od molekule, dok voda iz otopine privuče kiseli α -vodik iz aldola tvoreći enal, krajnji produkt aldolne kondenzacije. (Slika 5.)



Slika 5. Mehanizam aldolne reakcije katalizirane kiselinom

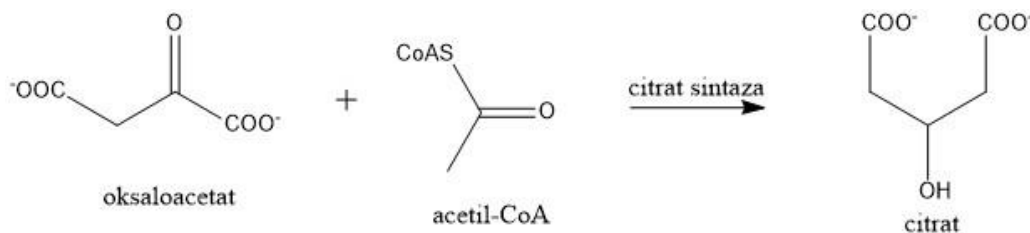
Kada je u pitanju reakcija katalizirana bazom, enolna molekula će izomerizirati u enolat, te nastali enolat napada karbonilni centar drugog reaktanta, a napad je potpomognut protoniranim kisikom druge karbonilne skupine. Nakon reakcije, negativni naboj na kisiku privlači vodik sa baze te nastaje stabilni aldol. Pošto aldol također ima α -kiselu vodik, uz zagrijavanje će se odvojiti dajući elektrone za dvostruku vezu, a hidroksilna skupina biva protonirana te se odvaja iz krajnjeg produkta, enala.



Slika 6. Mehanizam aldolne kondenzacije kataliziran bazom

2.3.3. Korištenje

Reakcija se koristi u industrijske svrhe obično kao međureakcija u sintezi većih molekula ili polimera, pošto je lako napraviti lančanu reakciju jer svaki put krajnji produkt sadrži slobodnu karbonilnu skupinu za napad. Aldolna reakcija je od iznimne važnosti kako za industriju tako za biološki svijet, gdje nalazimo spomenutu reakciju u prvom koraku biokemijske reakcije ciklusa limunske kiseline, spajanjem oksaloacetata i acetil-koenzima A.⁴ (Slika 7.)



Slika 7. Prvi korak ciklusa limunske kiseline

Aldolnu kondenzaciju i „retro“ aldolnu kondenzaciju (reakcija unatrag) susrećemo i u procesu glikolize i glukoneogeneze, osnovnim metaboličkim reakcijama u biokemijskom svijetu, te nije upitno da je aldolna kondenzacija reakcija često korištena kako u industrijsokm, tako i u živom svijetu.

2.4. Claisenova kondenzacija

2.4.1. Otkriće

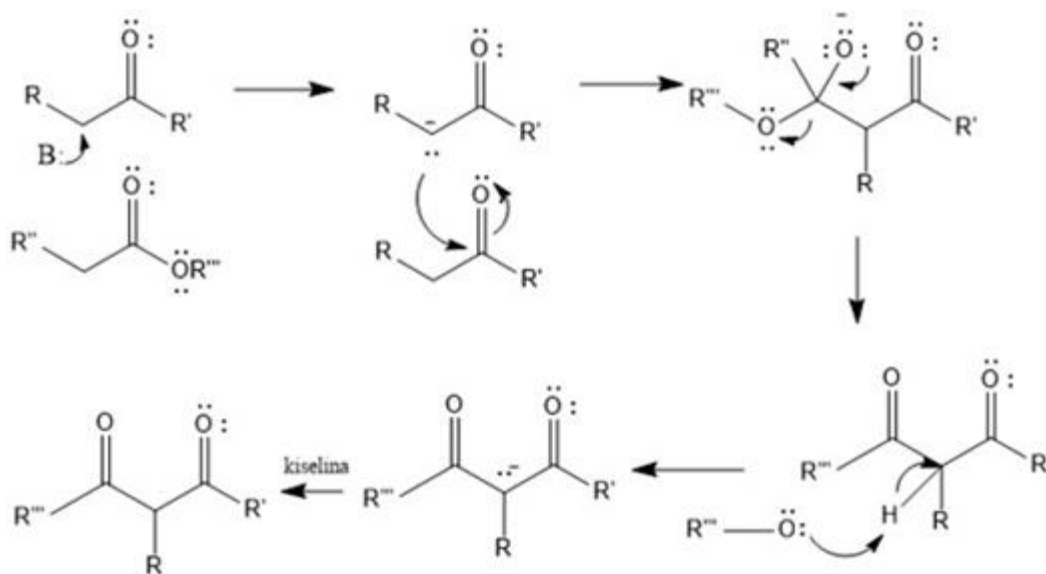
Reakcija je imenovana po čovjeku zvanom Rainer Ludwig Claisen, njemačkom kemičaru koji je svoje radove vezane za reakciju prvi put publicirao 1887. godine.⁶ Poznat je uglavnom po esterskim analogom reakcije aldolne kondenzacije i pericikličnim reakcijama u organskoj kemiji.

2.4.2. Mehanizam

Claisenova kondenzacija je reakcija formiranja β -keto estera ili β -diketona reakcijom dva estera ili estera i karbonilne molekule u bazičnom okruženju. U ovom slučaju, mehanizam će biti prikazan kao reakcija estera i ketona.

U prvom koraku, α -vodik će biti odvojen sa ketona pomoću jake baze, formirajući enolat. Zatim će karbonilni ugljik na esteru biti nukleofilno napadnut od strane stvorenog enolata. Alkoksi grupa kao izlazna skupina će biti odvojena u obliku alkoksida, koji će zatim privući preostali α -vodik sa produkta, formirajući β -diketon. Na kraju reakcije se doda razrijeđena sumporna ili fosforna kiselina da neutralizira preostalu bazu i enolat koji je preostao. (Slika 8.)

Bitno je napomenuti da se reakcija neće desiti ako imamo reaktante sa samo jednim α -kiselim vodikom, zbog učinka pokretačke sile cjelokupne reakcije deprotonacije β -keto estera u zadnjem koraku.



Slika 8. Mehanizam Claisenova kondenzacije sa ketonom i esterom kao reaktantima

2.4.3. Korištenje

Reakcija je kao analog aldolne kondenzacije proširena u svim granama sintetičke kemije, zbog lakoće izvedbenosti i dobro proučenog mehanizma.

Zbog spomenutog, reakcija je jedna od temeljnih reakcija za uvod mladih organskih kemičara u organsku kemiju, za proučavanje mehanizma i osnova α -keto spojeva. (Slika 9.)

26 Reactions of enolates with carbonyl compounds: the aldol and Claisen reactions

Connections

- Building on:
 - Carbonyl compounds reacting with cyanide, borohydride, and hydride (chapter 10)
 - Carbonyl compounds reacting with organometallic reagents (chapter 10)
 - Carbonyl compounds taking part in nucleophilic substitution reactions (chapter 10)
 - Acid-catalyzed and base-catalyzed reactions (chapter 10)
 - Enolates and enol equivalents (chapter 10)
 - Enolates and their equivalents (chapter 10)

Arriving at

- Reaction with carbonyl compounds to form nucleophilic and electrophilic
- How to make hydroxy-carbonyl compounds or enones by the aldol reaction
- How to use the aldol reaction to synthesize a wide range of molecules
- The different methods available for doing aldol reactions with enolates of aldehydes, ketones, and esters
- How to use the aldol reaction as an asymmetric synthesis
- How to predict the outcome of intramolecular aldol reactions
- How enones react with enolates: the Claisen condensation
- How to synthesize the enolates of esters and ketones
- How to use the Claisen reaction and enolates
- How to make cyclic ketones by intramolecular Claisen
- Enamines in aldol reactions
- Modifying enolates on esters

Looking forward to

- Enamines (chapter 10)
- Synthesis of enones (chapter 10)
- Asymmetric synthesis (chapter 10)
- Biological organic chemistry (chapter 10)

Introduction

The last chapter was about reactions of enols and enolates with alkylating agents such as alkyl halides and α -bromocarbonyl compounds. The experimental flow experiment it was to avoid nucleophilic attack of the carbonyl group.

Alkylation of an enolate

This chapter is about different ways of generating enolates, and how to use them to react with carbonyl groups of aldehydes or ketones (the aldol reaction) in the first half of the chapter or on enolates (the Claisen reaction) in the second half of the chapter.

Index

This chapter is about different ways of generating enolates, and how to use them to react with carbonyl groups of aldehydes or ketones (the aldol reaction) in the first half of the chapter or on enolates (the Claisen reaction) in the second half of the chapter.

Slika 9. Stranica sveučilišnog udžbenika koja prikazuje Claisenovu reakciju¹

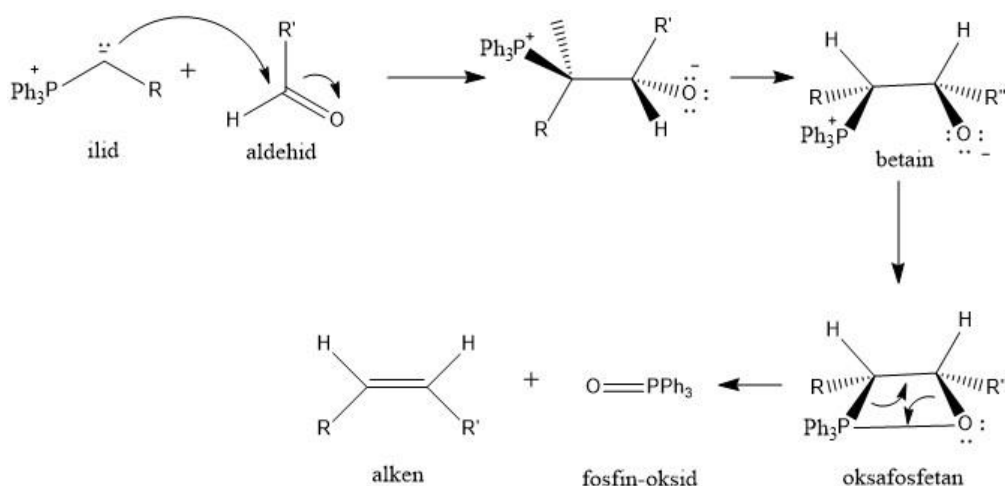
2.5. Wittigova reakcija

2.5.1. Otkriće

Wittigova reakcija ili Wittigova olefinacija, je otkrivena 1954. godine od strane Georga Wittiga, njemačkog kemičara, koji je za to dobio Nobelovu nagradu 1979. godine. Reakcija je najčešće korištena reakcija za dobivanje alkena te je nedvojbeno sintetički relevantna u sintetskoj kemiji.⁶

2.5.2. Mehanizam

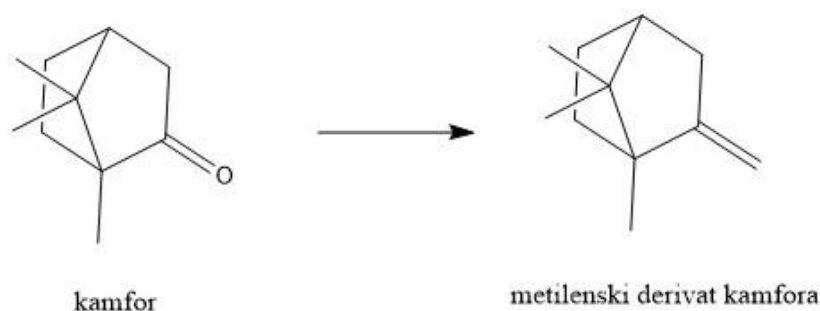
Reakcije kao supstrate uključuje aldehyd ili keton te fosforni ilid (fosforan) pri čemu nastaje alken i fosfin-oksidi. Prvi korak u reakciji jest nukleofilna adicija ugljika ilida na karbonilni ugljik drugog reaktanta. Nastat će međuprodukt betain (međuprodukt kojem postojanje još uvijek nije potvrđeno, te je i dalje predmet proučavanja⁷), koji će ciklizirati i preći u oksafosfetan. Alken će zatim nastati reakcijom eliminacije. (Slika 10.) Prednost Wittigove reakcije je regiospecifičnost reakcije, blagi uvjeti reakcije te laka dostupnost kemikalija⁸, a glavni nedostatak jest osjetljivost reakcije na steričke smetnje te npr. tetrasupstituirani alkeni nisu pogodni za reakciju.



Slika 10. Općeprihvaćen klasični mehanizam Wittigove reakcije

2.5.3. Korištenje

Wittigova reakcija je kao takva standardni alat u sintetskoj kemiji. Možda najčešća primjena reakcije se koristi pri uvođenju metilenske grupe u spojeve pomoću metilen(trifenil)fosforana (Ph_3PCH_2). Koristeći navedeni reagens, čak i sterički zahtjevna molekula poput kamfora se može konvertirati u svoj metilenski derivat. U ovoj reakciji, Wittigov reagens je pripremljen *in situ* deprotonacijom metil-trifenil-fosfonijevog bromida sa kalijevim tert-butoksidom.⁹



Slika 11. Metilacija kamfora

2.6. Diels – Alderova kondenzacija

2.6.1. Otkriće

Otto Diels i Kurt Alder, dva njemačka kemičara, navedenu su reakciju otkrili i proučavali 1928. godine te su za svoja otkrića 1950. godine obojica dobili nobelovu nagradu.¹⁰ Navedena reakcija znatno je olakšala sintetsku kemiju cikličkih sustava, pogotovo šesterostrukih prstenova i ostalih derivata.

2.6.2. Mehanizam

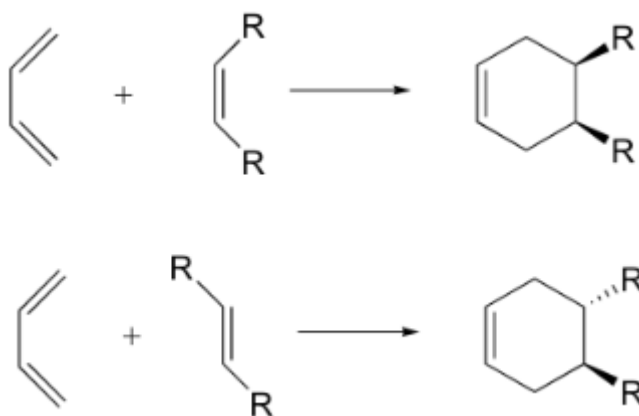
Mehanizam uključuje [4+2]-cikloadiciju diena i dienofila (alken ili alkin) dajući cikloheksen. Danas je poznato da reakcija ide preko samo jednog cikličkog prijelaznog stanja, u jednom koraku, bez intermedijera. U reakciji reagiraju četiri π -elektrona diena te dva π -elektrona dienofila, te nastaju nove σ -veze. (Slika 12.)



Slika 12. Općeniti mehanizam Diels-Alderova reakcije sa alkenom kao dienofilom

Pokretačka snaga reakcije je stvaranje novih σ -veza, koje su energetski stabilnije od π -veza. Da bi se reakcija desila, potrebno je preklapanje molekularnih orbitala¹¹. Preklapanje između najviše okupirane MO diena (HOMO) i najniže MO dienofila (LUMO) je termalno dopušteno u reakciji, pod uvjetom da su slične energije. Reakcija se olakšava skupinama koje povlače elektrone na dienofil, jer će to smanjiti energiju LUMO. Dobri dienofili često nose jedan ili dva od slijedećih supstituenata: CHO, COR, COOR, CN, C = C, Ph ili halogen¹¹. Dienska komponenta bi zato trebala biti što je više moguće bogata elektronima.

Cis-dienofil generira prsten sa *cis* supstitucijom, a *trans*-dienofil generira prsten s *trans* supstitucijom. (Slika 13.)

Slika 13. Stereospecifičnost *cis* i *trans* diena u Diels-Alderovoj reakciji

Također, reakcija se nekad prikazuje kao i reakcija sa alkinom kao dienofilom. (Slika 14.)



Slika 14. Općeniti mehanizam Diels-Alderoval reakcije sa alkinom kao dienofilom

2.6.3. Korištenje

Kao važan sintetski put stvaranja cikličke strukture, najveći doprinos Diels-Alderoval reakcije se osjeti u sintezi bicikličkih spojeva. Prekursor mnogih takvih spojeva je norbornen, koji se dobija reakcijom ciklopentadiena i etilena.¹³



Slika 15. Norbornen, prekursor različitih bicikličkih spojeva

2.7. Ugi reakcija

2.7.1. Otkriće

Reakcija je imenovana po čovjeku zvanom Ivar Karl Ugi, njemačkom kemičaru rođenom u Estoniji. Svoja istraživanja prvi put je objavio 1959. godine.

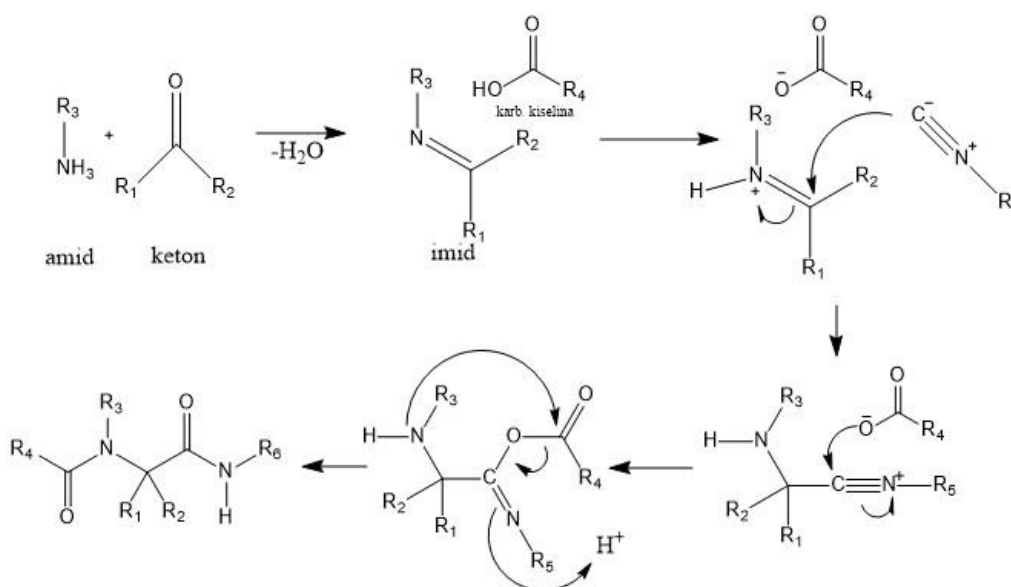
2.7.2. Mehanizam

U reakciji reagiraju keton ili aldehid, amin, izocianid i karboksilna kiselina formirajući bis-amid. Ugi reakcija je egzotermna i obično završava u roku od nekoliko minuta nakon dodavanja

izocianida. Kao otapala u otopini se obično upotrebljavaju aprotična otapala kao npr. N,N-Dimetilformamid, poznatiji kao DMF.

Reakcija je visoko iskoristiva (ima veliku „atomsku ekonomiju“) s obzirom da se gubi samo jedna molekula vode tokom cijelokupne reakcija.

Prvi korak reakcije je formiranje imida reakcijom ketona i amina. Zatim imid, karboksilna kiselina i izocianid reagiraju formirajući intermedijer koji se reagira u bis-amid. Točan mehanizam i prijelazna stanja (ako ih ima) do danas nisu razjašnjeni te su predmet istraživanja, no postoji predložen mehanizam koji je usvojen.¹⁵ (Slika 16.)



Slika 16. Prijedlog mehanizma Ugi reakcije

2.7.3. Korištenje

Kao relativno novootkrivena reakcija, aktivno se upotrebljava u sintezi novih lijekova i pri istraživanju sintskih puteva prema ciljanim preparatima. Indinavir (komercijalno dostupan u obliku lijeka kao Crixivan), proteazni inhibitor te komponenta u tretiranju HIV/AIDS-a, u svojoj sintezi uključuje Ugi reakciju.¹⁵



Slika 17. Jedan od lijekova koji imaju Indinavir kao glavni sastojak¹⁶

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry 2nd edition*. Oxford University Press, New York: Oxford University Press, 2012.
2. Gerard P. M. van Klink, Henricus J. R. de Boer, Gerrit Schat, Otto S. Akkerman, Friedrich Bickelhaupt, Anthony L. Spek, *Carbanions as Intermediates in the Formation of Grignard Reagents*. **10** (2002) *Organometallics*
3. Peter J. Harrington, Eric Lodewijk, *Twenty Years of Naproxen Technology*. **1** (1997) *Org. Process Res. Dev.*
4. <https://www.khanacademy.org/test-prep/mcat/chemical-processes/alpha-carbon-chemistry/a/aldol-reactions-in-metabolism> (datum pristupa 21. srpnja 2018.)
5. H. Clayton, E. John, C. Anthony, *Acid-catalyzed Robinson Annulations*, **12** (1971) *Tetrahedron Letters*
6. R.W Hoffman S. Wittig and His Accomplishments: Still Relevant Beyond His 100th Birthday. **40** (2001) *Angewandte Chemie International Edition*,
7. E. Vedejs, C. F. Marth, *Mechanism of Wittig reaction: evidence against betaine intermediates*, **112** (1990) *J. Am. Chem. Soc*
8. P. A. Byrne, D.G. Gilheany, *The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism* **42** (2013) *Chem. Soc. Rev.*
9. Fitjer, L.; Quabeck, *The Wittig Reaction Using Potassium-tert-butoxide High Yield Methylenations of Sterically Hindered Ketones*. **15** (1995), *Synthetic Communications*
10. Kloetzel, M. C, *The Diels–Alder Reaction with Maleic Anhydride* **4** (1948) *Organic Reactions*
11. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/diels-alder-reaction.shtm> (datum pristupa 28.6.2018)
12. [https://chem.libretexts.org/?title=Textbook_Maps/Organic_Chemistry/Map:_Organic_Chemistry_\(Smith\)/Chapter_16:_Conjugation,_Resonance,_%26_Dienes/16.13:_Specific_Rules_Governing_the_Diels%E2%80%93Alder_Reaction](https://chem.libretexts.org/?title=Textbook_Maps/Organic_Chemistry/Map:_Organic_Chemistry_(Smith)/Chapter_16:_Conjugation,_Resonance,_%26_Dienes/16.13:_Specific_Rules_Governing_the_Diels%E2%80%93Alder_Reaction) (datum pristupa 28.6.2018)
13. Behr, Arno, *Organometallic Compounds and Homogeneous Catalysis*, (2000) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*

14. S. E. Denmark, Y. Fan, *Catalytic, Enantioselective α -Additions of Isocyanides: Lewis Base Catalyzed Passerini-Type Reactions* **70** (2005) *Journal of Organic Chemistry*
15. Rossen, K, Pye, P. J, Di Michele, L. M. Volante, R. P, Reider, P. J, *An efficient asymmetric hydrogenation approach to the synthesis of the Crixivan piperazine intermediate*, **39** (1998) *Tetrahedron Letters*
16. <https://www.2daydietshopping.com/product/indinavir/> (datum pristupa 29.6.2018)