

ISPITIVANJE REAKCIJE ALKILOVANJA N-(4-METILFENIL)-2-FENILACETAMIDA I N-(4-METOKSIFENIL)-2-FENILACETAMIDA BENZILHLORIDOM U BAZNOJ SREDINI

Dušan Ž. MIJIN¹, Vida D. JANKOVIĆ¹, Slobodan D. PETROVIĆ^{1,2}

¹Tehnološko-metalurški fakultet, Karnegejeva 4, Beograd

²Hemofarm koncern, Beogradski put b.b., Vršac

(Primljen 11. novembra 2003. , prihvaćen 27. novembra 2003.)

Sadržaj – N-(4-metilfenil)-2-fenilacetamid i N-(4-metoksifenil)-2-fenilacetamid alkilovani su benzilhloridom u prisustvu sprasenog kalijum-hidroksida u različitim rastvaračima na 60°C i temperaturi refluksa. Alkilovanje je izvršeno i u prisustvu međufaznih katalizatora u toluenu. Reaktivnost polaznih amida kao i nastajanje očekivanih proizvoda reakcije je praćena gasnom hromatografijom koristeći prethodno sintetizovane supstance.

Cljučne reči: gasna hromatografija, međufazno katalizovana reakcija, alkilovanje, N-supstituisani-2-fenilacetamidi.

Study of Alkylation Reaction of N-(4-Methylphenyl)- 2-Phenylacetamide and N-(4-Methoxyphenyl)-2-Phenylacetamide with Benzyl Chloride Under Basic Conditions

Abstract – N-(4-Methylphenyl)-2-phenylacetamide and N-(4-methoxyphenyl)-2-phenylacetamide were alkylated with benzyl chloride in the presence of powdered KOH in various solvents as well as in the presence of phase-transfer catalysts, in order to establish the orientation in the reaction. Gas chromatography was used to study the formation of expected products of alkylation.

Key words: gas chromatography, phase-transfer catalyzed reaction, alkylation, N-substituted-2-phenylacetamides.

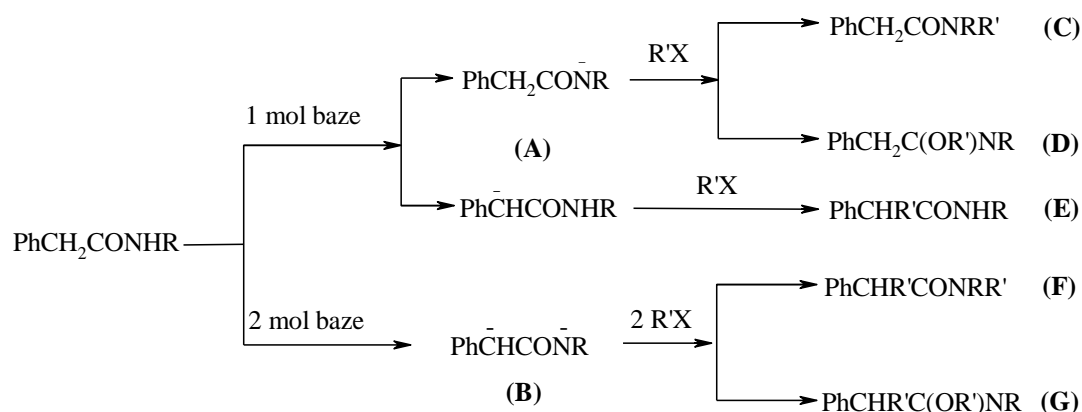
1. Uvod

N-supstituisani 2-fenilacetamidi su značajni zbog strukturne sličnosti sa amidnom vezom bočnog niza prirodnog benzilpenicilina. Reakcije alkilovanja N-supstituisanih 2-fenilacetamida mogu biti od praktičnog značaja u penicilinskoj hemiji, zbog mogućnosti direktnog transformisanja stvorenog iminoetra (O-alkilovanje) u novi polusintetski penicilin. Takođe, N-alkilovanje ima primenu u hemiji herbicida kao i pri sintezi terciarnih amina [1].

Iz literature [2] je poznato da pri alkilovanju N-supstituisanih 2-fenilacetamida u baznoj sredini mogu nastati različiti proizvodi, šema 1. U prisustvu jednog mola baze prvo nastaju monoanjoni (A) otkidanjem protona sa atoma azota ili C α -atoma polaznog amida.

Reakcijom ovih anjona sa alkilhalogenidima nastaju N- (C), O- (D) i C-proizvod (E). U prisustvu dva mola baze iz polaznog amida nastaje dianjon (B) koji reakcijom sa dva mola alkilhalogenida daje C,N- (F) i C,O-proizvod (G).

O-proizvod je, ustvari, iminoetar koji veoma lako, dodatkom vode, prelaze u odgovarajuće estre i kao takvi se mogu detektovati u reakcionoj smeši. Iako su svi ovi proizvodi teorijski mogući, teško je očekivati da svi mogu nastati pri alkilovanju. Broj proizvoda zavisi od reaktivnosti alkilhalogenida i strukture polaznih N-supstituisanih 2-fenilacetamida. Manje reaktivni alkilhalogenidi daju manji broj proizvoda dok reaktivniji kao alil [3] i benzilhalogenidi [4], mogu dati i veći broj proizvoda alkilovanja.



Šema 1. Mogući proizvodi alkilovanja N-supstituisanih 2-fenilacetamida u baznoj sredini; (A)-monoanjon, (B)-dianjon, (C)-N-proizvod, (D)-O- proizvod, (E)-C- proizvod, (F)-C,N- proizvod, (G)-C,O- proizvod.

Alkilovanje N-supstituisanih 2-fenilacetamida u baznoj sredini vršeno je u različitim sistemima, u prisustvu i odsustvu međufaznih katalizatora. Work et al. [5] su alkilovali N-fenil-2-fenilacetamid benzilhloridom u prisustvu natrijum-amida i utvrdili da se odigrava C-alkilovanje. Torrossian et al. [6] su alkilovali amid, anilid i morfolid fenilsirćetne kiseline benzilhloridom pod uslovima međufazne katalize (MFK). Utvrdili su nastajanje samo N-proizvoda sa amidom i anilidom fenilsirćetne kiseline i stvaranje samo C-proizvoda sa morfolidom fenilsirćetne kiseline. Sukata [7] je alkilovao 2-fenilacetamid etil, n-butil, alil i benzilbromidom i pretpostavio da se, osim N-proizvoda, javljaju i drugi proizvodi alkilovanja. Reakcije su izvođene u prisustvu i odsustvu međufaznih katalizatora. Zaključeno je da je kiselost vodonika na atomu azota i C α -atomu ista.

Naša dosadašnja ispitivanja reakcije alkilovanja N-supstituisanih 2-fenilacetamida u baznoj sredini obuhvatila su različite reakcione sisteme. U početku, N-etil-2-fenilacetamid je alkilovan etil [8], n-butil [9], alil [3] i benzilbromidom [4] pod MFK/OH uslovima. Kada je etilbromid korišćen N-proizvod je na 60°C posle 2,5 h bio jedini proizvod reakcije [8]. Sa n-butilbromidom, pored N-proizvoda detektovan je i C-proizvod [9]. Pod istim uslovima, alkilovanje N-etil-2-fenilacetamida sa alil [3] i benzilbromidom [4] vodilo je do stvaranja N-, C- i C,N-proizvoda alkilovanja. Izvršeno je i GC-MS ispitivanje reakcije alkilovanja N-etil-2-fenilacetamida sa etil, n-butil, alil i benzilbromidom pod MFK/OH uslovima [10].

N-etil, N-n-butil, N-i-butil, N-t-butil, N-cikloheksil i N-fenil-2-fenilacetamid su alkilovani pod istim uslovima (MFK/OH) sa etilbromidom [11]. Pokazano je da struktura polaznog N-supstituisanog 2-fenilacetamida utiče na reaktivnost i orijentaciju pri N- i O-alkilovanju.

Kasnije je izvršeno alkilovanje N-fenil [12] i N-benzil-2-fenilacetamida [13] benzilhloridom u baznoj sredini u prisustvu i odsustvu međufaznih katalizatora. Na osnovu dobijenih rezultata zaključeno je da je reaktivnost polaznih amida u reakciji alkilovanja: N-fenil > N-etil > N-benzil. Takođe je izvršeno i alkilovanje N-(4-nitrofenil)-2-fenilacetamida [14] kao N-(4-hlorfenil)-2-fenilacetamida [15] u baznoj sredini, u prisustvu i odsustvu međufaznih katalizatora. Utvrđeno je da je nitro derivat na 60°C reaktivniji, ali da je manje selektivan od N-fenil-2-fenilacetamida. Hlorni derivat je pod istim uslovima takođe reaktivniji od N-fenil-2-fenilacetamida, ali je jednako selektivan. N-(4-hlorfenil)-2-fenilacetamid je selektivniji od N-(4-nitrofenil)-2-fenilacetamida.

U okviru ispitivanja reakcije alkilovanja N-(4-supstituisanih fenil)-2-fenilacetamida sa benzilhloridom izvršeno je alkilovanje N-(4-metilfenil)-2-fenilacetamida (1) i N-(4-metoksifenil)-2-fenilacetamida (2) benzilhloridom koristeći spraseni kalijum-hidro-ksid kao bazu, u različitim rastvaračima na različitim temperaturama i koristeći različiti odnos reaktanata. Reakcije su izvođene bez i sa međufaznim katalizatorom u cilju ispitivanja uti-

caja strukture međufaz-nih katalizatora na reaktivnost polaznih jedinjenja. Reakcije su praćene gasnohromatografski, a polazna jedinjenja kao i očekivani proizvodi reakcije (N-, C- i O-proizvod) su prvo sintetisani.

2. Eksperimentalni deo

2.1. Sinteza polaznih amida i očekivanih proizvoda reakcije alkilovanja

Polazni N-supstituisani-2-fenilacetamidi dobijeni su reakcijom fenilacetilhlorida i odgovarajućeg N-supstituisanog anilina [14].

Gasnohromatografski standardi za detekciju proizvoda reakcije sintetisani su na sledeći način: N-benzil-N-(4-supstituisani fenil)-2-fenilacetamidi su sintetisani istom metodom kao i polazni amidi, iz fenilacetilhlorida i odgovarajućeg N-benzil-4-supstituisanog anilina [14]. N-benzil-4-supstituisani anilini su dobijeni alkilovanjem odgovarajućeg 4-supstituisanog anilina benzilhloridom u prisustvu NaHCO_3 i TEBA Br [14]. N-(4-supstituisani fenil)-2,3-difenilpropanamidi su dobijeni iz 2,3-difenilpropanoilhlorida i odgovarajućeg 4-supstituisanog anilina [14]. 2,3-Difenilpropanoilhlorid je dobijen reakcijom 2,3-difenilpropanske kiseline sa tionilhloridom [16]. 2,3-Difenilpropanska kiselina dobijena je hidrolizom 2,3-difenilpropannitrida, koji je dobijen reakcijom fenilacetonitrila i benzilhlorida [17].

Benzilfenilacetat je dobijen iz benzilhlorida i fenilsirćetne kiseline [4].

Ostali reaktivi su nabavljeni od komercijalnih proizvođača.

Karakteristike sintetisanih jedinjenja su date u tabeli 1.

2.2. Alkilovanje

Smeša sveže spraćenog kalijum-hidroksida (5 mmol), N-(4-supstituisanog fenil)-2-fenilacetamida (5 mmol), benzilbromida (5 mmol), međufaznog katalizatora (0,5 mmol), i rastvarača (10 cm^3) meša se magnetnom mešalicom na 600 min^{-1} (Janke-Kunkel, model IKAMAG RET-G) na 60°C . Posle 240 minuta reakcija se prekida dodavanjem 25 cm^3 vode, slo-

jevi odvoje i vodeni sloj ekstrahuje metilenhloridom (25 ml). Spojeni organski slojevi se analiziraju gasnohromatografski.

2.3. GC analiza

GC analize su urađene korišćenjem gasnog hromatografa Varian 1400. Varian 1400 je bio opremljen plameno-jonizujućim detektorom i pakovanom kolonom dužine 2 m, unutrašnjeg prečnika 2 mm, laboratorijski punjenom sa 3% OV-1 na Chromosorb W H/P (80/100).

- Temperatura injektora: 250°C ;
- Temperatura detektora: 310°C ;
- Temperatura kolone: $200\text{-}250^\circ\text{C}$ (programski $4^\circ/\text{min}$);
- Noseći gas: azot (čistoća 99,99%) - protok 25 cm^3/min ;
- Protok vazduha: $250 \text{ cm}^3/\text{min}$ (čistoća 99,99%);
- Protok vodonika: 25 cm^3/min (čistoća 99,99%).

3. Rezultati i diskusija

U dosadašnjim ispitivanjima reakcije alkilovanja N-(4-supstituisanih fenil)-2-fenilacetamida ispitivano je alkilovanje N-fenil [12], N-(4-nitrofenil) [14] i N-(4-hlorfenil)-2-fenilacetamida [15]. U ovom radu je ispitan uticaj elektron donorskih grupa kao supstituentata na reakciju alkilovanja.

U prvom delu rada **1** i **2** su alkilovani benzilhloridom u prisustvu spraćenog kalijum-hidroksida kao baze u sistemu čvrsto-tečno. Reakcije su izvođene na 60°C i temperaturi refluksa u različitim rastvaračima, tabele 2 i 3. Kada je metil grupa supstituent (tabela 2), na 60°C , pri ekvimolarnom odnosu reaktanata, u heksanu, izooktanu i dioksanu, reaktivnost **1** je veoma mala. Reaktivnost raste u toluenu i dime-tilsulfoksidu (DMSO). Povećanjem reakcione temperature raste i reaktivnost **1** pri ekvimolarnom odnosu reaktanata. Ukoliko se povećava polazna količina benzilhlorida na temperaturi refluksa raste i reaktivnost **1**. Porast reaktivnosti se uočava i sa povećanjem polazne količine kalijum-hidroksida i benzilhlorida.

Pri alkilovanju **1** N-proizvod, N-benzil-N-(4-metilfenil)-2-fenilacetamid (**3**), je glavni proizvod u svim rastvaračima. O-proizvod (**7**) se detektuje samo u tragovima. Pri alkilovanju N-(4-metilfenil)-2-fe-

nil-acetamida javlja se zanemarljiv prinos O-proiz- voda u odnosu na N-proizvod.

Tabela 1. IR, ¹H NMR i t.t. ili t.klj. sintetisanih jedinjenja.

Jedinjenje	N ^o	IR (KBr ili film) (ν _{max} cm ⁻¹)	¹ H NMR (CDCl ₃) (δ ppm)	t.t. ili t.klj. (°C)	Prinos (%)
N-(4-metilfenil)-2-fenilacetamid	1	3291, 3063, 3030, 2920, 2862, 1655	2,25 (3H, s, C ₆ H ₄ -CH ₃), 3,62 (2H, s, Ph-CH ₂), 7,00 (2H, d, CH ₃ - C ₆ H ₄), 7,12- 7,40 (7H, m, Ph-CH ₂ + C ₆ H ₄ -N).	129-30	81
N-(4-metoksifenil)-2-fenila- cetamid	2	3285, 3077, 3030, 2961, 2932, 1650, 1246.	3,70 (2H, s, CH ₂ -Ph), 3,78 (3H, s, CH ₃ -O), 6,78 (2H, d, C ₆ H ₄ -OCH ₃), 7,18-7,42 (7H, m, Ph+ C ₆ H ₄ -N).	121-2	56
N-benzil-N-(4-metilfenil)-2- fenilacetamid	3	3061, 3029, 2923, 2855, 1656	2,31 (3H, s, CH ₃), 3,45 (2H, s, CH ₂ -CO), 4,86 (2H, s, CH ₂ -Ph), 6,78 (2H, d, C ₆ H ₄ -CH ₃), 7,07 (2H, d, C ₆ H ₄ -N), 7,22 (10H, s, 2xPh).	30-3	67
N-benzil-N-(4-metoksifenil)-2- fenilacetamid	4	3061, 3025, 2959, 2937, 1644, 1242	3,45 (2H, s, CH ₂ -CO), 3,78 (3H, s, CH ₃ -O), 4,83 (2H, s, CH ₂ -N), 6,78 (4H, s, disPh), 7,20 (10H, s, 2xPh).	38-40	76
N-(4-metilfenil)-2,3- difenilpropanamid	5	3285, 3122, 3064, 2929, 2852, 1649	2,22 (3H, s, CH ₃), 2,73- 3,17 (2H, m, CH ₂), 3,40- 3,78 (1H, m, CH), 6,84- 7,38 (14H, m, 2xPh+ disPh).	154-5	35
N-(4-metoksifenil)-2,3- difenilpropanamid	6	3279, 3085, 2952, 2838, 1649, 1246	2,90-3,22 (2H, m, CH ₂), 3,42-3,80 (4H, m, O- CH ₃ +CH), 6,72 (2H, d, C ₆ H ₄ -OCH ₃), 7,03-7,38 (12H, m, 2xPh+ C ₆ H ₄ - NH).	134-6	30
N-benzil-p-toluidin		3416, 3061, 3027, 2918, 2862, 1617	2,20 (3H, s, CH ₃ - C ₆ H ₄), 3,60 (1H, s, NH), 4,22 (2H, s, CH ₂ -Ph), 6,47 (2H, d, C ₆ H ₄ -CH ₃), 6,88 (2H, d, C ₆ H ₄ -N), 7,26 (5H, s, Ph- CH ₂).	124-8 0.3 mbar	61
N-benzil-p-anizidin		3375, 3060, 3026, 2996, 2901, 2947, 2831	3,22 (1H, s, NH), 3,70 (3H, s, CH ₃ -O), 4,23 (2H, s, CH ₂ -Ph), 6,60 (4H, q, disC ₆ H ₄), 7,23 (5H, s, Ph- CH ₂).	50-51	31

Poznato je da je O-proizvod kinetički, a N-proizvod termodinamički proizvod reakcije.

Slika 1 pokazuje nastajanje oba proizvoda kao i kako se O-proizvod premešta u stabilniji N-proizvod (3).

C-proizvod, N-(4-metilfenil)-2,3-difenilpropanamid (5), je detektovan samo u DMSO.

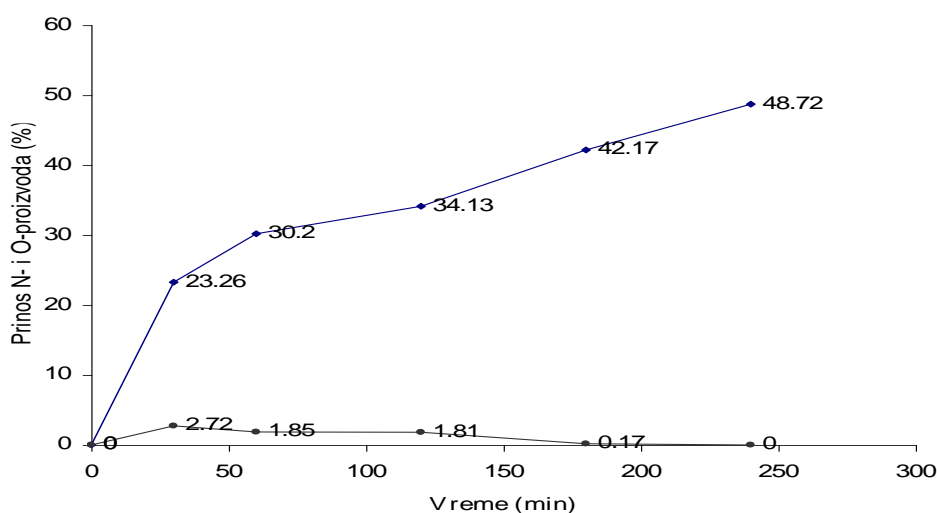
Pri alkilovanju 2 na 60°C i pri ekvimolaranom odnosu reaktanata samo u DMSO je detektovana povećana reaktivnost, tabela 3.

Tabela 2. Uticaj rastvarača, temperature i odnosa reaktanata na reakciju alkilovanja *N*-(4-metilfenil)-2-fenilacetamida benzilhloridom u prisustvu kalijum-hidroksida (1,125 g (5 mmol) *N*-(4-metilfenil)-2-fenilacetamida; 10 cm³ rastvarača; vreme reakcije 4 h; broj obrtaja mešalice 600 min⁻¹).

Rastvarač	KOH (mmol)	PhCH ₂ Cl (mmol)	temp. (°C)	I (%)	N- (3) (%)	C- (5) (%)	O- (7) (%)	Nedefinisani proizvodi (%)
Heksan	5	5	60	91,43	8,44		0,11	0,02
Izooktan	5	5	60	97,15	2,68			0,17
Toluen	5	5	60	45,32	54,50		0,04	0,14
	5	5	refluks	23,47	76,18		0,13	0,22
	5	10	refluks	13,19	86,02		0,20	0,59
	10	10	refluks	5,50	92,19		0,61	1,70
Dioksan	5	5	60	94,43	5,44		0,02	0,11
DMSO	5	5	60	24,26	68,33	1,79	0,51	5,11

Tabela 3. Uticaj rastvarača, temperature i odnosa reaktanata na reakciju alkilovanja *N*-(4-metoksifenil)-2-fenilacetamida benzilhloridom u prisustvu kalijum-hidroksida (1,205 g (5 mmol) *N*-(4-metoksifenil)-2-fenilacetamida; 10 cm³ rastvarača; vreme reakcije 4 h; broj obrtaja mešalice 600 min⁻¹).

Rastvarač	KOH (mmol)	PhCH ₂ Cl (mmol)	temp. (°C)	2 (%)	N- (4) (%)	C- (5) (%)	O- (7) (%)	Nedefinisani proizvodi (%)
Heksan	5	5	60	98,73	1,05		0,08	0,14
Izooktan	5	5	60	91,63	6,47		0,10	1,80
Toluen	5	5	60	93,22	6,49		0,02	0,27
	5	5	refluks	20,09	79,73		0,04	0,14
	5	10	refluks	18,98	80,71		0,11	0,20
	10	10	refluks	0,02	99,62		0,07	0,29
Dioksan	5	5	60	91,99	7,46		0,05	0,50
DMSO	5	5	60	23,80	73,29	1,17	0,11	1,63



Slika 1. Prelazak O- u N-proizvod na primeru alkilovanja *N*-(4-metilfenil)-2-fenilacetamida benzilhloridom na 60 °C (♦ N-proizvod, ● C-proizvod).

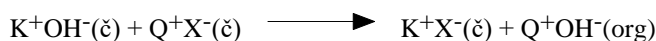
Tabela 4. Uticaj katalizatora na reakciju alkilovanja *N*-(4-metilfenil)-2-fenilacetamida benzilhloridom u toluolu (1,125 g (5 mmol) *N*-(4-metilfenil)-2-fenilacetamida; 0,28 g (5 mmol) kalijum-hidroksida; 0,5 mmol katalizatora; 10 cm³ toluena; 0,58 cm³ (5 mmol) benzilhlorida; vreme reakcije 4 h; broj obrtaja mešalice 600 min⁻¹).

Katalizator	temperatura (°C)	I (%)	N- (3) (%)	O- (7) (%)	Nedefinisani proizvodi (%)
Et ₄ NBr	60	18,96	78,82	0,42	1,80
Bu ₄ NCl	60	18,30	78,77		2,93
	refluks	20,38	78,97	0,13	0,52
Bu ₄ NBr	60	24,75	73,07	0,54	1,64
Bu ₄ NI	60	26,26	71,69	0,18	1,87
Bu ₄ NHSO ₄	60	24,94	72,97		2,09
TEBA Br	60	22,21	75,50	0,39	1,90

Tabela 5. Uticaj katalizatora na reakciju alkilovanja *N*-(4-metoksifenil)-2-fenilacetamida benzilhloridom u toluolu (1,205 g (5 mmol) *N*-(4-metoksifenil)-2-fenilacetamida; 0,28 g (5 mmol) kalijum-hidroksida; 0,5 mmol katalizatora; 10 cm³ toluena; 0,58 cm³ (5 mmol) benzilhlorida; vreme reakcije 4 h; broj obrtaja mešalice 600 min⁻¹).

Katalizator	Temperatura (°C)	2 (%)	N- (4) (%)	O- (7) (%)	Nedefinisani proizvodi (%)
Et ₄ NBr	60	14,75	82,78	0,16	2,31
	refluks	18,52	80,39	0,17	0,92
Bu ₄ NCl	60	22,31	75,46	0,04	2,19
Bu ₄ NBr	60	17,40	78,65	0,07	3,88
Bu ₄ NI	60	16,85	82,75	0,15	0,25
Bu ₄ NHSO ₄	60	20,17	77,61	0,03	2,19
TEBA Br	60	26,97	71,56	0,10	1,37

(i) Ekstrakcija OH⁻ u organsku fazu:



(ii) Deprotonovanje amida u unutrašnjosti organske faze:



(iii) Reakcija supstitucije u unutrašnjosti organske faze:



Šema 2. Ekstrakcioni mehanizam na primeru međufaznog alkilovanja **1** i **2** u baznoj sredini, u sistemu čvrsto-tečno (R=alkil grupa).

Porast reakcione temperature kao i upotreba kalijum-hidroksida i benzilhlorida u višku povećavaju reaktivnost **2** čak do 100%. Iz tabele 3 se takođe uočava da je N-proizvod, N-benzil-N-(4-metoksife-

nil)-2-fenilacetamid (**4**), glavni proizvod reakcije. I kod **2** se O-proizvod javlja u tragovima, a C-proizvod, N-(4-metoksifenil)-2,3-difenilpropanamid (**6**), samo u DMSO.

Pri alkilovanju **1** i **2** pod uslovima međufazne katalize na 60°C u toluenu, tabele 4 i 5, uočava se porast reaktivnosti polaznih amida. N-proizvodi (**3** i **4**) su glavni proizvodi reakcija. O-prozvod je detektovan u tragovima dok se C-proizvodi (**5** i **6**) ne javljaju uopšte. Porast reakcione temperature ne utiče na reaktivnost polaznih amida.

Na osnovu pravila za određivanje mehanizma međufazno katalizovane reakcije koje su postavili Rabinowitz et al. [18] poređenjem reakcija u prisustvu Et₄NBr i Bu₄NBr, uočava se da je Bu₄NBr nešto bolji katalizator. Ova činjenica ukazuje na mogućnost da se reakcija odvija po ekstrakcionom mehanizmu koji je predložio Starks [19]. Ovaj zaključak je u skladu sa rezultatima benzilovanja N-etil-2-fenilacetamida [4] i N-benzil-2-fenilacetamida [13] dok rezultati benzilovanja N-fenil [12], N-(4-nitrofenil) [14] i N-(4-hlorfenil)-2-fenilacetamida [15], ukazuju na mogućnost da se ove reakcije odvijaju po mehanizmu na granici faza [20].

Mehanizam međufazno katalizovane reakcije se po ekstrakcionom mehanizmu može prikazati šemom 2.

4. Zaključak

Na osnovu rezultata reakcije alkilovanja N-(4-metilfenil)-2-fenilacetamida (**1**) i N-(4-metoksifenil)-2-fenilacetamida (**2**) benzilhloridom na 60°C samo u prisustvu kalijum-hidroksida kao baze može se reći da je **1** reaktivniji od **2**. Ta razlika u reaktivnosti se smanjuje na temperaturi refluksa, pri čemu je **2** reaktivniji tako da je njegova reaktivnost skoro 100%. N-proizvod je glavni proizvod kod oba amida.

Pri alkilovanju N-supstituisanih 2-fenilacetamida u baznoj sredini pri ekvimolarnom odnosu reaktanta nastaje reaktivni anjon koji dalje učestvuje u reakciji nukleofilne supstitucija sa benzilhloridom. Na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti da je reaktivnost ispitivanih amida određena reaktivnošću nastalih anjona, a ne lakoćom njihovog nastajanja.

Na osnovu rezultata reakcije alkilovanja **1** i **2** benzilhloridom u uslovima međufazne katalize može se pretpostaviti da se reakcija alkilovanja odigrava po ekstrakcionom mehanizmu.

Napomena: Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku, tehnologiju i razvoj Republike Srbije za finansiranje ovih istraživanja (Projekat 1694).

Literatura:

- [1] S.D. Petrović, N.D. Stojanović; D.Ž. Mijin; Selektivno transformisanje amidne veze, *Hem. Ind.*, 50, 456-466, 1996.
- [2] C.B. Challis, A.J. Challis; *The Chemistry of Amides*; ed.J.Zabicky, Interscience Publishers, London, str. 733-759, 1970, i navedene reference.
- [3] D.Ž. Mijin, N.D. Stojanović, S.D. Petrović; Mežfazno etilovanje N-zamešćenih amidov feniloksuksnoi kisloti; *Žurnal organičeskoj himii*, 34, 1876-1877, 1998.
- [4] D.Ž. Mijin, B.M. Božić, N.D. Stojanović, S.D. Petrović; Alkylation of N-Ethyl-2-phenylacetamides with Benzyl Halides; *J. Serb. Chem. Soc.*, 61, pp. 1137-1144, 1996.
- [5] S.D. Work, D.R. Bryant, C.R. Hauser; Condensation of the α -Carbon of Phenylacetanilide, Phenylacetamide and Phenylacetic Acid Through Their Dialkali Salts in Liquid Ammonia; *J. Org. Chem.*, 29, pp. 722-724, 1964.
- [6] G.O. Torossian, S.A. Grigor, G. Guekchan, A.T. Babayan; Ammonie soli v reakcijah alkilovanija. XXXIII. Alkilirovanie amidov feniloksuksnoi kisloti; *Arm. Chem. J.*, 37, pp. 740-744, 1984.
- [7] K. Sukata; The Selective N-Monoalkylation of Amides with Alkyl Halides in the Presence of Alumina and KOH; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, pp. 838-843, 1985.
- [8] D.Ž. Mijin, N.D. Stojanović, S.D. Petrović; Phase-Transfer Catalyzed N-Ethylation of N-Ethyl-2-phenylacetamide; *Ind. J. Chem.*, 35B, pp. 1201-1204, 1996.
- [9] D.Ž. Mijin, N.D. Stojanović, S.D. Petrović; Phase-Transfer Catalyzed N-Alkylation of N-Ethyl-2-phenylacetamide; *J. Serb. Chem. Soc.*, 59, pp. 811-816, 1994.
- [10] D. Mijin, D. Antonović, V. Vajs, N. Stojanović, S.D. Petrović; Gasno-maseno spektrometrijsko proučavanje međufazno katalizovane reakcije alkilovanja N-

- etil-2-fenilacetamida, *Nauka Tehnika Bezbednost*, 2, str. 45-52, 1997.
- [11] D.Ž. Mijin, N.D. Stojanović, S.D. Petrović; Mežfaznoe etilovanje N-zameščenih amidov feniluksuskoj kisloti; *Žurnal organičeskoj himii*, 34, pp. 1578-1579, 1998.
- [12] D.Ž. Mijin, B.M. Božić, D.G. Antonović, N.D. Stojanović, S.D. Petrović; Benzylolation of N-phenyl-2-phenylacetamide; *J. Ind. Chem.*, 36B, pp. 934-937, 1997.
- [13] D.Ž. Mijin, B.M. Božić, V.D. Janković, D.G. Antonović, N.D. Stojanović, S.D. Petrović; Benzylolation of N-benzyl-2-phenylacetamide; *J. Serb. Chem. Soc.*, 64, pp. 83-89, 1999.
- [14] V.D. Janković, D.Ž. Mijin, S.D. Petrović; Alkylation of N-substituted-2-phenylacetamids: Benzylolation of N-(4-nitrophenyl)-2-phenylacetamide; *J. Serb. Chem. Soc.*, 67, pp. 373-379, 2002.
- [15] D.Ž. Mijin, V.D. Janković, S.D. Petrović; Alkylation of N-substituted-2-phenylacetamids: Benzylolation of N-(4-chloronitrophenyl)-2-phenylacetamide; *J. Serb. Chem. Soc.*, 68, 2004.
- [16] M.M. Rising, K.T. Swartz; The Behavior of Phenylacetonitrile and Alpha-phenylbutyronitrile with Sodium Ethylate; *J. Am. Chem. Soc.*, 54, pp. 2021-2025, 1932.
- [17] M. Rising; The Preparation of Para-ureido-phenylacetylurea and Related Compounds; *J. Am. Chem. Soc.*, 42, pp. 128-136, 1920.
- [18] M. Rabinowitz, Y. Cohen, M. Halpern; Hydroxide Ion Initiated Reactions Under Phase Transfer Catalysis Conditions: Mechanism and Implications; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 25, pp. 960-970, 1986.
- [19] M.C. Starks; Phase-Transfer Catalysis. I. Heterogeneous Reactions Involving Anion Transfer by Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts; *J. Am. Chem. Soc.*, 93, pp. 195-199, 1971.
- [20] M. Makosza; Two-phase Reactions in the Chemistry of Carbanions and Halocarbenes - A Useful Tool in Organic Synthesis; *Pure Appl. Chem.*, 43, pp. 439-462, 1975.