

# Priprava i karakterizacija sekundarnih amina primjenjivih u organskoj sintezi

---

**Vujević, Ivana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:739746>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

**Ivana Vujević**  
**ZAVRŠNI RAD**

**Zagreb, rujan 2023.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Vujević

**PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA SEKUNDARNIH AMINA  
PRIMJENJIVIH U ORGANSKOJ SINTEZI**

ZAVRŠNI RAD

Voditeljica rada: doc. dr. sc. Dragana Vuk

Članovi ispitnog povjerenstva:

doc. dr. sc. Dragana Vuk

prof. dr. sc. Irena Škorić

prof. dr. sc. Danijela Ašperger

Zagreb, rujan 2023.

*Ovaj završni rad izrađen je u prostorijama Zavoda za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu.*

*Zahvaljujem se mentorici, doc. dr. sc. Dragani Vuk, na iskazanoj pomoći pri odabiru teme, stručnom vodstvu, savjetima i strpljenju prilikom izvođenja eksperimentalnog dijela rada u laboratoriju. Također se zahvaljujem na omogućenom radu u poticajnoj i prijateljskoj atmosferi.*

*Zahvaljujem se mag. appl. chem. Vilmi Lovrinčević na stručnom vodstvu, strpljenju, te svojoj pruženoj pomoći i danim savjetima prilikom rada u laboratoriju.*

*Zahvaljujem se svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na ugodnom radnom okruženju tijekom rada u laboratoriju.*

*Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji, te rodbini i prijateljima na iskazanoj ljubavi, podršci i razumijevanju prilikom studiranja.*

*Zahvaljujem se i dragom Bogu jer mi je dao snage da nastavim raditi ono što najviše volim u trenucima kada mi je bilo teško.*

## SAŽETAK:

Sinteza sekundarnih amina provedena je reakcijom reduktivnog aminiranja aldehida primarnim aminima uz prisutnost cinka u vodenom alkalnom mediju, čime je zadovoljen i pristup zelenoj kemiji. Ovisno o vrsti početnog aldehida uspješno su sintetizirani *N*-heksilbenzilamin, *N*-etilbenzilamin i *N*-benzil-1-(5-metiltiofen-2-il)metanamin na sobnoj temperaturi i temperaturi refluksa otapala, pri čemu se reakcija na povišenoj temperaturi pokazala uspješnijom. Sintetizirani spojevi potvrđeni su <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom.

**Ključne riječi:** sekundarni amini, reduktivno aminiranje, cink, zelena kemija

## **ABSTRACT:**

The synthesis of secondary amines was carried out by the reaction of reductive amination of aldehydes with primary amines in the presence of zinc in an aqueous alkaline medium, thus satisfying the green chemistry approach. Depending on the type of initial aldehyde, *N*-hexylbenzylamine, *N*-ethylbenzylamine and *N*-benzyl-1-(5-methylthiophene-2-yl)methanamine were successfully synthesized at room temperature and solvent reflux temperature, whereby the reaction at elevated temperature proved to be more successful. The synthesized compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

**Key words:** secondary amines, reductive amination, zinc, green chemistry

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b>	<b>8</b>
<b>2. OPĆI DIO</b>	<b>10</b>
2.1. Metode reduktivnog aminiranja	12
2.1.1. Homogeno katalitičko reduktivno aminiranje	12
2.1.2. Heterogeno katalitičko reduktivno aminiranje	14
2.2. Reduktivno aminiranje boranima i borhidridima	15
2.2.1. Redukcija natrijevim borhidridom ( $\text{NaBH}_4$ )	15
2.2.2. Natrijev triacetoksiborhidrid ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ )	17
2.2.3. Cinkov borhidrid i njegovi kompleksi s $\text{ZnCl}_2$ , $\text{SiO}_2$ ili <i>N</i> -metilpiperidinom	19
2.3. Reduktivno aminiranje amin-boran reagensima	19
2.3.1. Dimetilamin-boran	19
2.4. Tributyl kositrov hidrid i derivati silicijevog hidrida	20
2.4.1. <i>n</i> - $\text{Bu}_2\text{SnClH}$ -HMPA	20
2.5. Primjena kiralnih organokatalizatora u reakcijama reduktivnog aminiranja	21
2.5.1. Hantzsch dihidropiridin (HDHP) i skandijev triflat kao katalizatori	21
2.5.2. Hantzsch dihidropiridin i tiourea kao organokatalizatori	22
2.6. Dodatni primjeri primjene reakcije reduktivnog aminiranja u organskim sintezama	23
2.6.1. Sintaza iminošećera reduktivnim aminiranjem epoksiamida	23
2.6.2. Dvostruko reduktivno aminiranje	24
2.6.3. Totalna sinteza papuamina ( <b>52</b> ) i haliklondiamina ( <b>53</b> )	25
2.6.4. Sintaza azaheterocikla	26
2.7. Biološke primjene	27

<b>3. REZULTATI I RASPRAVA</b>	<b>29</b>
3.1. Uvod	30
3.2. Sinteza amina reakcijom reduktivnog aminiranja	31
3.2.1. Mehanizam sinteze sekundarnih amina reakcijom reduktivnog aminiranja	32
3.2.2. Sinteza i karakterizacija spojeva 5 - 7	34
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO</b>	<b>36</b>
4.1. Opće napomene	37
4.2. Postupak sinteze sekundarnih amina	37
<b>5. ZAKLJUČAK</b>	<b>38</b>
<b>6. POPIS OZNAKA I KRATICA</b>	<b>40</b>
<b>7. LITERATURA</b>	<b>42</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS</b>	<b>45</b>



# **1. UVOD**

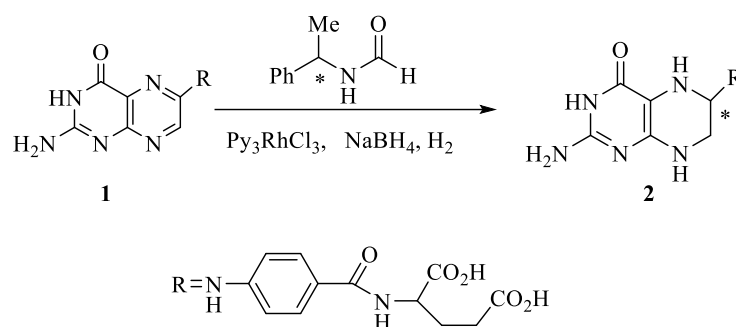
Amini i njihovi derivati služe kao građevni blokovi za različite organske supstrate i bitni su prekursori raznih biološki aktivnih tvari, kao što su farmaceutski proizvodi i agrokemikalije. Amini i njihovi derivati rašireni su među prirodnim proizvodima i farmaceutskom industrijom, koja obiluje lijekovima na bazi amina. Slijedom toga, sinteza amina predstavlja vrlo aktivno područje u medicinskoj kemiji i modernoj organskoj sintezi. Izravno reduktivno aminiranje aldehida i ketona s aminima za dobivanje viših alkiliranih amina elegantna je i snažna metodologija, koja se može provoditi u blagim uvjetima, a u nekim je slučajevima kompatibilna s mnogim funkcionalnim skupinama. Osim toga, temelji se na komercijalnim supstratima koji su široko dostupni, a eksperimentalne tehnike za provedbu same reakcije su jednostavne. Dva najčešće korištena procesa izravne reakcije reduktivnog aminiranja temelje se ili na sredstvima za redukciju hidrida ili na katalitičkom hidrogeniranju. Među sredstvima za redukciju hidrida nalaze se različiti borhidridi, koji se često koriste za provođenje ove transformacije. Uglavnom se koriste natrijev cijanoborhidrid ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) i natrijev triacetoksiborhidrid ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ). Međutim, procesi koji se temelje na takvim redukcijskim sredstvima imaju mnoga ograničenja. Primjerice, takvi reducensi nisu ekološki prihvatljivi te nisu prihvaćeni u konceptu zelene kemije. Općenito, potrebno je koristiti velike količine amina kako bi se ograničila ili spriječila kompetitivna redukcija karbonilnih skupina. Osim toga, često nastaju nepoželjne soli.  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  je skup i vrlo toksičan. Štoviše, može kontaminirati proizvod cijanidom i nakon reakcije stvara toksične nusproizvode HCN-a i NaCN-a.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  je zapaljiv, reaktivan s vodom i slabo topljiv u većini najčešće korištenih organskih otapala. Piridin- $\text{BH}_3$  i kositrov hidrid također se koriste za reduktivno aminiranje aldehida i ketona. Piridin je toplinski nestabilan i s njim je potrebno vrlo pažljivo rukovati, dok su kositrov hidrid i njegovi organokositreni nusprodukti vrlo toksični. Slijedom toga, još uvijek postoji velika potražnja za novim procesima koji će zadovoljiti sve veća ograničenja zbog težnje za očuvanjem okoliša. Direktno reduktivno aminiranje karbonilnih spojeva također je moguće provesti metodama hidrogeniranja. Za razliku od korištenja sredstava za redukciju hidrida, upotreba molekularnog vodika privlačna je s ekonomskog i ekološkog stajališta, unatoč nekompatibilnosti s nekim funkcionalnim skupinama, kao što su dvostruke i trostruke ugljik-ugljik veze [1].

## **2. OPĆI DIO**

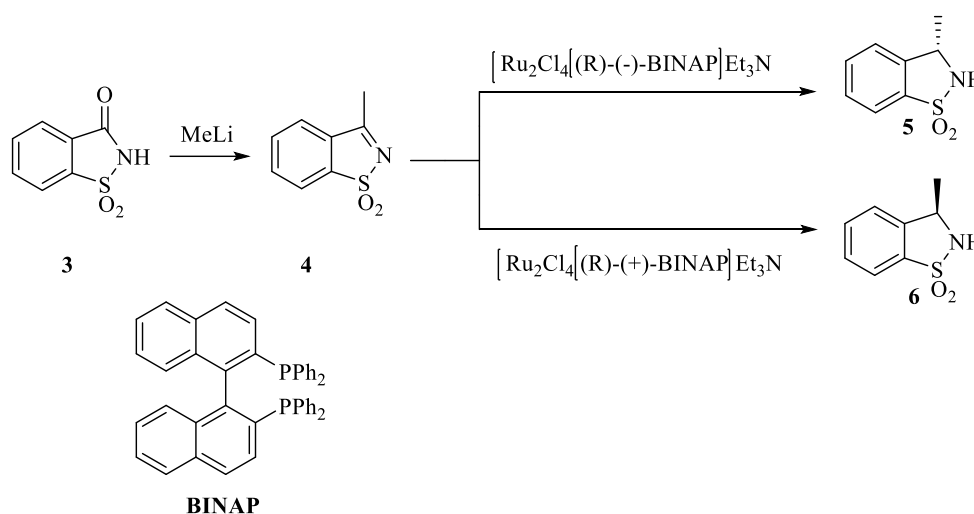
Amini zbog svoje prisutnosti u mnogim prirodnim, biološki važnim molekulama kao što su aminokiseline, nukleinske kiseline, alkaloidi i mnoge druge zauzimaju posebno mjesto u organskoj kemiji. Dio komercijalno korištenih lijekova sadrži amine kao ključne komponente, pri čemu se amini koriste kao građevne jedinice u organskim sintezama za proizvodnju raznih komercijalno važnih proizvoda. Oni također služe kao baze za mnoge reakcije sintetskih transformacija, stoga se za njihovu pripremu od ranih početka kemije koristi nekoliko metoda. Jedan od načina sinteze amina uključuje redukciju funkcionalnih skupina koje sadrže dušik, poput nitro skupina, cijano skupina te azida i derivata karboksiamida. Druga opće korištena metoda sinteze podrazumijeva alkiliranje amonijaka, primarnih amina ili sekundarnih amina s alkil-halogenidima ili sulfonatima. Reakcija reduktivnog aminiranja, u kojoj smjesa aldehida ili ketona i amina reagira s redukcijskim sredstvom, jedna je od najviše korištenih metoda za pripremu amina i srodnih funkcionalnih spojeva u organskoj sintezi i biološkim sustavima [2]. Tako dobiveni amini vrlo su korisni u industriji, gdje se široko primjenjuju kao intermedijeri prilikom proizvodnje lijekova, boja, smola, otapala, tekstilnih aditiva, dezinficijensa, gumenih stabilizatora, inhibitora korozije, a koriste se i tijekom proizvodnje deterdženata i plastike. Znanstvena istraživanja Stanleyja L. Millera i Harolda C. Ureyja sredinom 19. stoljeća tijekom sinteze amino spojeva dovela su do vjerovanja da reakcija aminiranja igra važnu ulogu u podrijetlu života. Reakcija aminiranja, pri kojoj se amino skupina unosi u drugu molekulu, može se provesti na više načina, uključujući reakciju s amonijakom ili aminom, reduktivno aminiranje, elektrofilno aminiranje i Mannichovu reakciju. Među svim tim metodama, reduktivno aminiranje jedna je od najstarijih, ali najmoćnijih i najčešće korištenih sintetskih transformacija kojom je moguće sintetizirati različite vrste amina [3]. Reakcija aldehida ili ketona s amonijakom i aminima (primarnim ili sekundarnim) u prisutnosti redukcijskog sredstva za dobivanje primarnih, sekundarnih ili tercijarnih amina, poznata je kao reduktivno aminiranje karbonilnih spojeva ili reduktivno alkiliranje amina (**Shema 1.**). Reakcija uključuje početno stvaranje produkta adicije kao aminolnog intermedijera ili karbinolnog amina, nakon čega dolazi do dehidratacije i formiranja imina. Imin protoniranjem tvori iminijev ion, koji nakon redukcije prelazi u odgovarajući alkilirani amin [4]. Stvaranje iminske veze odvija se dehidracijom unutar jedne molekule ili između dviju molekula koje sadrže amino i karbonilne skupine, a C=N veza nastaje intramolekularno ili intermolekularno. Reduktivno aminiranje opisano je kao izravna reakcija u kojoj se karbonilni spoj i amin pomiješaju s odgovarajućim redukcijskim sredstvom bez prethodnog stvaranja intermedijera kao što su to imini ili iminijeve soli. Postupna ili neizravna reakcija uključuje prethodnu formaciju intermedijera, imina, nakon čega slijedi njegova redukcija u zasebnom koraku [5].



kiselini pomoću kiralnog kompleksa rodija (Rh) kako bi dobili dihidrofolnu kiselinu (**Shema 2.**). Tetrahydrofolat je bitan prilikom biosinteze nukleinske kiseline [8]. Kiralni kompleksi rutenija (Ru) korišteni su kao učinkoviti kiralni katalizatori u asimetričnim redukcijama imina. Oppolzer i suradnici [9] su hidrogeniranjem cikličkog *N*-arilsulfonilimina dobili enantiomerski čisti Sultam (**5 i 6**, tj. S-Sultam i R-Sultam) pomoću kiralnog kompleksa Ru-BINAP (**Shema 3.**).



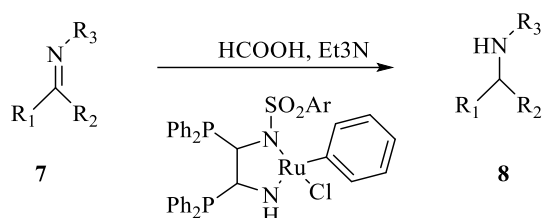
**Shema 2.:** *Sinteza tetrahydrofolata reakcijom homogenog katalitičkog reduktivnog aminiranja*



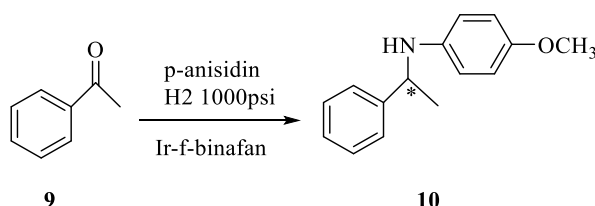
**Shema 3.:** *Sinteza enantiomera sultama reakcijom homogenog katalitičkog reduktivnog aminiranja*

Noyori i suradnici ukazali su na učinkovitost protokola reduktivnog aminiranja prijenosnim hidrogeniranjem imina koristeći pri tome stabilne organske materijale kao hidrid donore (**Shema 4.**). Različiti ciklički imini (**7**) reducirani su smjesom mravlje kiseline i trietilamina u blagim uvjetima u prisutnosti 0,1-1 mol % kiralnog diaminskog kompleksa rutenija [10]. Zhu i Zhang [11] izvijestili su o izvrsnoj reaktivnosti i enantioselektivnosti koristeći kiralni

ligand, f-binafan za Ir-katalizirano asimetrično hidrogeniranje acikličkih imina (99% ee). Asimetrično hidrogeniranje *N*-(1-feniletilidena)anilina s Ir-f-binafanskim kompleksom ponudilo je obećavajuće rezultate s umjerenom enantioselektivnošću (**Shema 5**). Međutim, ketoni nisu mogli biti hidrogenirani Ir kompleksima pod istim uvjetima.



**Shema 4.:** *Sinteza sekundarnih amina hidrogeniranjem imina, te reakcijom reduktivnog aminiranja u prisutnosti kompleksa rutenija*

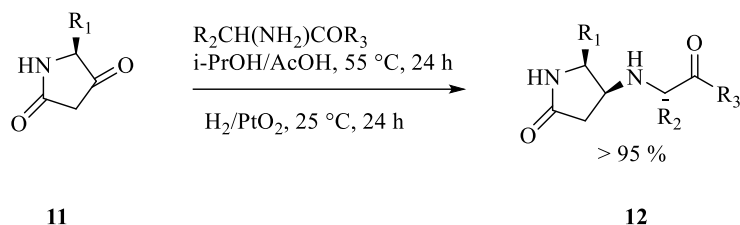


**Shema 5.:** *Sinteza sekundarnog amina asimetričnim hidrogeniranjem N-(1-feniletiliden)anilina, uz reduktivno aminiranje u prisutnosti kompleksa Ir-f-binafana.*

### 2.1.2. Heterogeno katalitičko reduktivno aminiranje:

Ekonomična i isplativa izravna reakcija reduktivnog aminiranja imina vodikom pomoću heterogenog katalizatora kao što su metali Pt, Pd, Ni ili Ru, već se duže vrijeme koristi u praksi u industrijskim razmjerima [12]. Hosseini i suradnici razvili su postupak reduktivnog aminiranja u dva koraka koristeći PtO<sub>2</sub> [13] za više analoga dipeptida koji sadrže pirolidinon, pri čemu je postignuto visoko iskorištenje reakcije i izvrsna diastereoselektivnost (**Shema 6**). Iskorištenje amina ovisi o molarnom omjeru i strukturi substrata. Međutim, ponekad taj postupak može rezultirati smjesom produkata sa niskim vrijednostima iskorištenja za željene produkte sinteze [14]. Redukcija karbonilne skupine u spojevima s drugim funkcionalnim skupinama koje se mogu reducirati, kao što su nitro

skupine, cijano skupine i višestruke ugljik-ugljik veze, predstavlja ozbiljno ograničenje heterogene katalize. Još jedan važan nedostatak takvih reakcija redukcije predstavlja gubitak katalitičke učinkovitosti katalizatora u prisutnosti dvovalentnog sumpora [15].



**Shema 6.:** *Sinteza analoga pirolidinona koji sadrži dipeptide reakcijom heterogenog katalitičkog reduktivnog aminiranja u prisutnosti PtO<sub>2</sub>*

## 2.2.Reduktivno aminiranje boranima i borhidridima

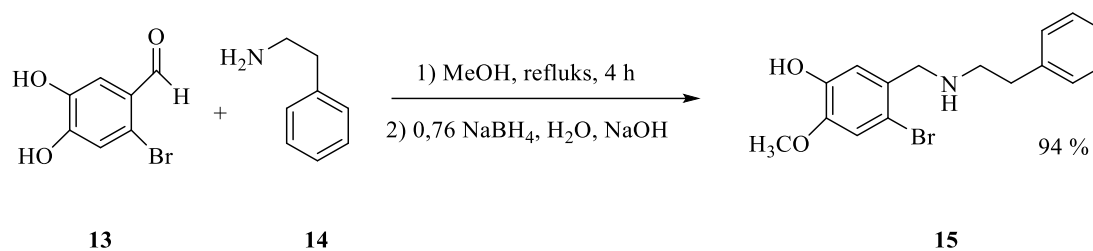
Spojevi bora koji se koriste u uobičajenim redukcijama karbonilnih spojeva također su korišteni u reakcijama reduktivnog aminiranja karbonilnih skupina. U nastavku je navedeno nekoliko primjera najčešće korištenih spojeva bora za navedenu svrhu.

### 2.2.1. Redukcija natrijevim borhidridom (NaBH<sub>4</sub>)

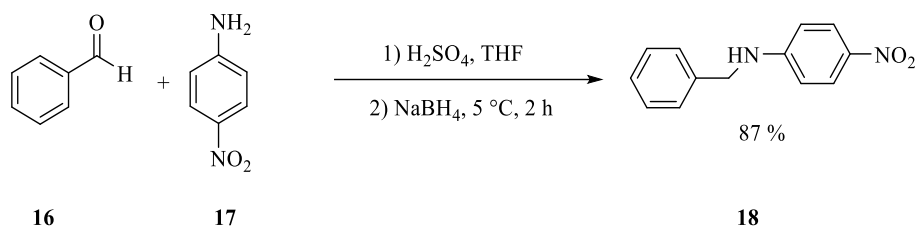
Poznato je da NaBH<sub>4</sub> reducira imine na isti način kao što reducira karbonilnu skupinu u aldehidima i ketonima. Intenzivno se koristi u reakcijama reduktivnog aminiranja. Međutim, njegova primjena je ograničena, jer reducira i druge funkcionalne skupine koje su sklone redukciji, a nalaze se u istoj molekuli. Da bi se uklonila mogućnost reduciranja bilo koje druge karbonilne skupine prilikom sinteze, potrebno je karbonilnu skupinu u potpunosti pretvoriti u imin. Karbonilne skupine koje se ponašaju kao slabi elektrofilni, amini koji imaju slabo nukleofilno djelovanje i reaktivna središta koja su zaklonjena zbog steričkih smetnji ne pogoduju potpunom stvaranju imina. Stoga je vjerojatno da reakcije takvih substrata sa čistim NaBH<sub>4</sub> neće rezultirati dobrim iskorištenjem. Mogućnost stvaranja imina može se povećati dodavanjem drugih reagensa ili povećanjem temperature reakcijske smjese. Postizanje boljeg iskorištenja reakcije ovisi o različitim čimbenicima, poput učinka otapala te prisutnosti kiselih aditiva, cinkovih soli, soli titana i sredstava za dehidrataciju. Općenito, metanol pogoduje stvaranju imina više od tetrahidrofurana (THF) ili 1,2 -dikloretana (**Shema 7.**). Reaktivnost imina pojačava se dodatkom kiseline (**Shema**



8.). Poznato je da reakcije u kiselim puferima i sumpornoj kiselini u smjesama THF-a daju najbolji rezultat. Treba napomenuti da kiselina katalizira razgradnju  $\text{NaBH}_4$  u:  $\text{NaBH}_4 + 4\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+} 4\text{H}_2 + \text{NaB}(\text{OH})_4$  (1).  $\text{ZnCl}_2$  i  $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{COO})_2$  u inertnom otapalu kao što je THF ili izopropilni acetat stvaraju amine iz aldehida u visokom iskorištenju, uz *in situ* nastajanje  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ .  $\text{TiCl}_4$  i  $\text{Ti}(\text{O}-\text{CHMe}_2)_4$  mogu se koristiti za pokretanje dehidracije tijekom stvaranja imina [16].

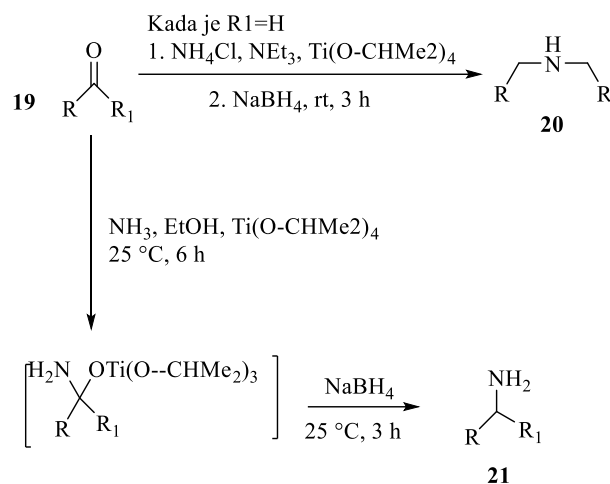


**Shema 7.:** Sinteza sekundarnih amina reakcijom reduktivnog aminiranja sa natrijevim borhidridom ( $\text{NaBH}_4$ ) uz metanol kao otapalo



**Shema 8.:** Sinteza sekundarnih amina reakcijom reduktivnog aminiranja sa natrijevim borhidridom ( $\text{NaBH}_4$ ) u kiselom mediju

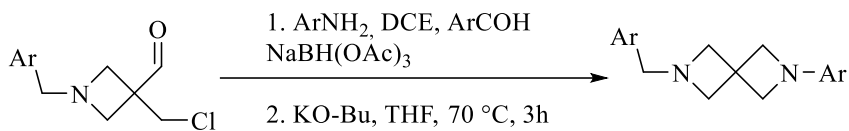
Primarni amini dobiveni su isključivo reakcijom reduktivnog aminiranja ketona, pri čemu su uvjeti reakcije bili kompatibilni s različitim slabo kiselim skupinama kao što su karbamatna, acetalna i ketalna skupina. S druge strane, reduktivnim aminiranjem aldehida dobiveni su kemoselektivni, simetrični sekundarni amini, **20** (Shema 9.). Sintaza sekundarnih amina od posebnog je značaja s obzirom na njihovu upotrebu kao farmakofora, liganada i sintetskih intermedijera. Neka dehidrirajuća sredstva kao što su molekularna sita i bezvodni metalni sulfati potiču stvaranje imina. Voda se također može ukloniti azeotropno benzenom ili toluenom.



**Shema 9.:** *Sinteza primarnih i simetričnih sekundarnih amina reakcijom reduktivnog aminiranja sa natrijevim borhidridom (NaBH<sub>4</sub>)*

### 2.2.2. Natrijev triacetoksiborhidrid (NaBH(OAc)<sub>3</sub>)

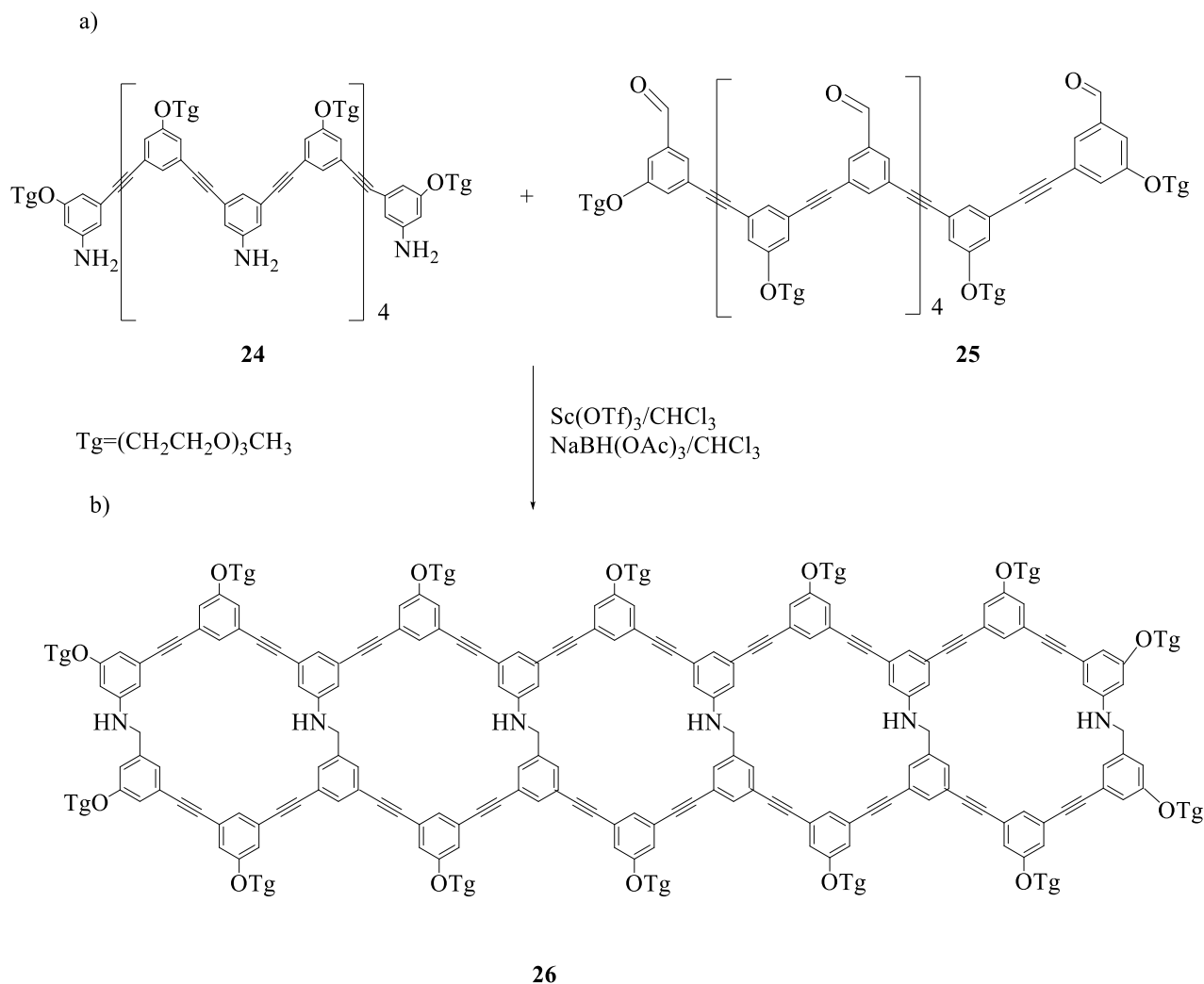
NaBH(OAc)<sub>3</sub> je blagi redukcijski reagens, koji je opće primjenjiv jer pokazuje izvanrednu selektivnost tijekom procesa reduktivnog aminiranja. Aciklički i ciklički ketoni, alifatski i aromatski aldehidi, primarni i sekundarni amini, uključujući razne slabo bazične i nebazične amine, učinkoviti su supstrati tijekom redukcije s NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Octena kiselina se ponekad koristi kao ko-katalizator, a može se primijeniti tijekom redukcije spojeva s funkcionalnim skupinama osjetljivim na kiseline kao što su primjerice acetali i ketali, kao i u prisutnosti drugih funkcionalnih skupina koje se mogu reducirati, kao što su C-C višestruke veze, cijano i nitro skupina. Sterički i elektronski efekti povlačenja triju acetoksi skupina stabiliziraju vezu između bora i vodika. Međutim, kada se aromatični i nezasićeni ketoni i neki sterički ometani ketoni i amini koriste kao supstrati, ne dobivaju se željeni rezultati. Reduktivnim aminiranjem kloraldehyda s aminima, pri čemu najprije dolazi do formiranja iminijevog iona u diklorethanu u prisutnosti jednog ekvivalenta AcOH, koji se potom tretira s NaBH(OAc)<sub>3</sub>, nakon čega slijedi ciklizacija (**Shema 10.**), sintetiziran je zanimljiv spirociklički bis-azetidni sustav (**23**). Moore i suradnici sintetizirali su samostalnu konstrukciju molekularnih ljestvi prstena pomoću stvaranja iminskih veza za unakrsno povezivanje diskretnih m-fenilenskih etilenskih oligomera [17]. Prstenovi su izgrađeni na stvaranju iminskih veza u CHCl<sub>3</sub> između oligomera, koji nosi šest aldehydskih skupina s komplementarnim oligomerom funkcionaliziranim sa šest amino skupina, a ljestve su bile zarobljene nepovratnim smanjenjem iminskih veza s NaBH(OAc)<sub>3</sub> (**Shema 11**).



22

23

**Shema 10.:** Sinteza spirocikličkog bis-azetidnog sustava

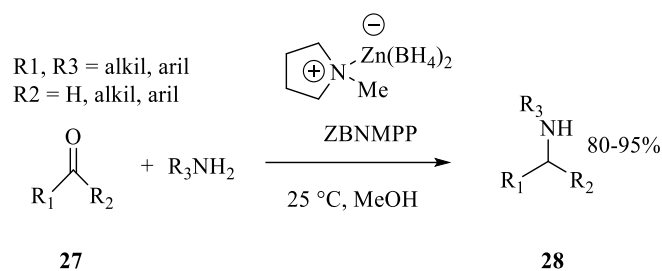


**Shema 11.:** Sinteza molekularnih ljestvi *n*-prstena

### 2.2.3. Cinkov borhidrid i njegovi kompleksi s ZnCl<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub> ili *N*-metilpiperidinom

Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-ZnCl<sub>2</sub> i Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> također su korišteni za redukciju imina ili iminijevih intermedijera tijekom reakcije reduktivnog aminiranja. Tajbajsh i suradnici nedavno su predstavili *N*-metilpiperidin cinkov borhidrid (ZBNMPP) za učinkovitu i kemoselektivnu reakciju reduktivnog aminiranja aldehida i ketona (**Shema 12.**) [18]. Njegova prednost je ekonomska isplativost i stabilnost, te sigurnost za rukovanje u neutralnim uvjetima

(pH = 7). Uz prisutnost ZBNMPP, imini ili intermedijeri imina lako prelaze u odgovarajući amin (**28**) čak i u prisutnosti drugih funkcionalnih skupina i u slučaju nezasićenosti.

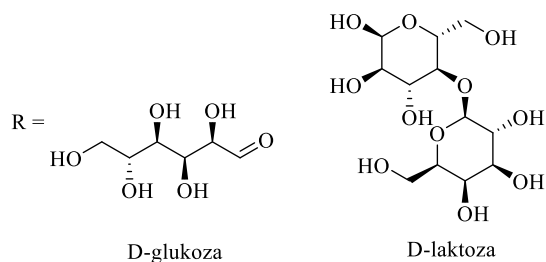
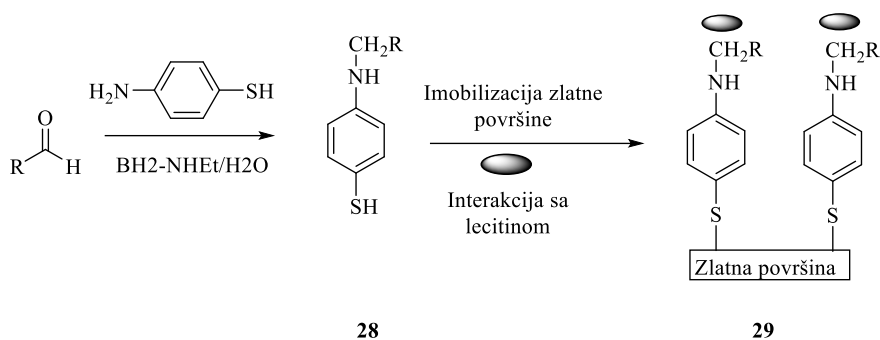


*Shema 12.: Sinteza sekundarnih amina reduktivnim aminiranjem aldehida ili ketona u prisutnosti cink borhidrida i njegovih kompleksa*

## 2.3. Reduktivno aminiranje amin-boran reagensima

### 2.3.1. Dimetilamin-boran

Seo i suradnici nedavno su razvili novi *coupling* reagens s aldehidnom skupinom terminalnog reduciranog šećera u ugljikohidratima, uključujući D-glukozu (monosaharid), D-laktozu (disaharid) i GM1 pentasaharid pomoću dimetilamin borana (BH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) za različite vrste ugljikohidrata, gdje se izravna orijentirana imobilizacija na zlatnu površinu postiže spajanjem amino skupine tiola (**Shema 13**). Ovaj postupak uspješno se koristi za proučavanje interakcija između ugljikohidrata i biomolekula i senzora ugljikohidrata ili razvoja senzora ili niza ugljikohidrata koji služe za postavljanje dijagnoze.



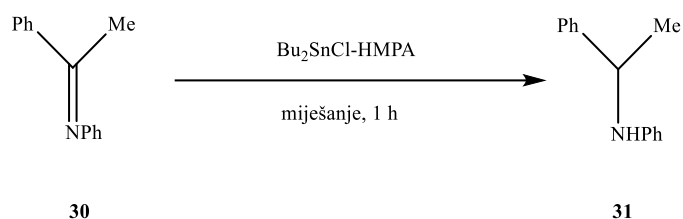
**Shema 13.:** Postupak orijentirane imobilizacije na zlatnu površinu

## 2.4. Tributyl kositrov hidrid i derivati silicijevog hidrida

$\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $n\text{-Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH-TFA}$ ,  $\text{Ti}(\text{OCHMe}_2)_4$  i silicijevi hidridi kao što su polimetilhidrosiloksan i  $\text{PhSiH}_3\text{-Bu}_2\text{SnCl}_2$  potiču učinkovitu redukciju imina na kemoselektivan i enantioselektivan način [19].

### 2.4.1. $n\text{-Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$

Organokositreni hidridi povoljna su redukcijska sredstva zbog svoje lake dostupnosti, te relativne stabilnosti i reaktivnosti. Baba i suradnici razvili su nekoliko novih vrsta kositrenih hidrida, modificiranjem središta kositra uvođenjem liganada i halogenih supstituenata kao što su  $\text{Bu}_3\text{SnH-ligand}$ ,  $\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$ ,  $\text{Bu}_2\text{SnFH-HMPA}$ ,  $\text{Bu}_2\text{SnIH-LiI}$  i  $\text{Bu}_2\text{SnIH-MgBr}_2$ .  $\text{Bu}_2\text{SnClH-HMPA}$  učinkovito se koristi kao kemoselektivno redukcijsko sredstvo za imine (**Shema 14.**), te je pomoću njega *N*-*R*-fenilidenfenilamin (**30**) reduciran na odgovarajući sekundarni amin (**31**) pri temperaturi okoline. Vrlo niska reduktivnost odgovarajućeg karbonilnog spoja pod istim uvjetima naglašava njegovu izvrsnu kemoselektivnost tijekom izravne reakcije reduktivnog aminiranja.



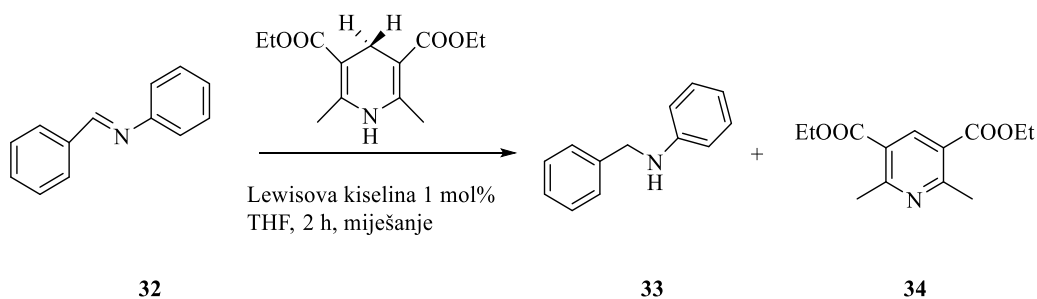
**Shema 14.:** *Sinteza sekundarnog amina reaktivnim aminiranjem N-R-fenetillidena u prisutnosti Bu<sub>2</sub>SnClH-HMPA*

## 2.5. Primjena kiralnih organokatalizatora u reakcijama reaktivnog aminiranja

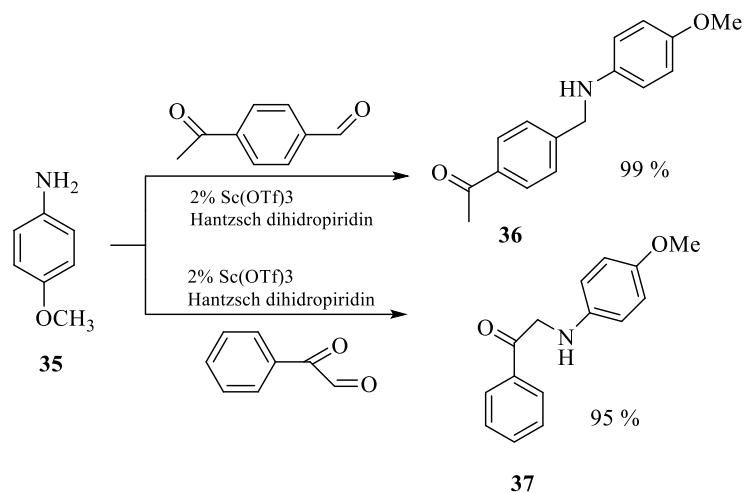
Promatrajući biokemijske reakcije koje uključuju NADH vidljivo je kako je skupina dihidropiridina korištena u izravnim reakcijama reaktivnog aminiranja, pri čemu je imala ulogu katalizatora.

### 2.5.1. Hantzsch dihidropiridin (HDHP) i skandijev triflat kao katalizatori

Za izravno reaktivno aminiranje aldehida i ketona, Ohsawa i suradnici [20] koristili su Hantzsch dihidropiridin kao redukcijsko sredstvo za imine (**32**), u prisutnosti katalitičke količine Lewisove kiseline (1 mol% Sc(OTf)<sub>3</sub> ili Sn(OTf)<sub>2</sub>) (**Shema 15.**). Redukcija uz Hantzsch dihidropiridin u Sc(OTf)<sub>3</sub> potpuno je kemoselektivna za imine dobivene iz aldehida u odnosu na imine dobivene iz ketona (**Shema 16.**) [21].



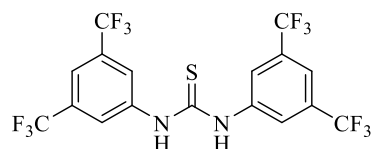
**Shema 15.:** *Sinteza sekundarnih amina reakcijom direktnog reaktivnog aminiranja imina sa HDHP-om*



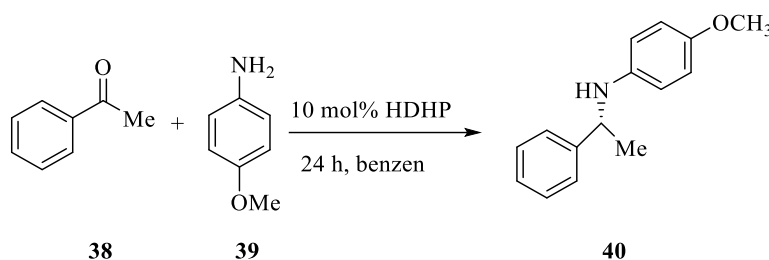
**Shema 16.:** Reakcija direktnog reduktivnog aminiranja sa HDHP-om i skandijevim triflatom kao katalizatorom

### 2.5.2. Hantzsch dihidropiridin i tiourea kao organokatalizatori

Različiti aromatski i alifatski aldimini reducirani su kako bi se dobili odgovarajući amini *N,N*-di-(3',5'-trifluorometil)fenil tiouree (**Slika 1.**), pri čemu su katalizirani aktivacijom vodikove veze s Hantzsch 1,4-dihidropiridinom kao izvorom vodika. Prvi korak sastoji se od uspostavljanja ravnoteže ketona i amina s ketiminom, što bi moglo odrediti brzinu reakcije. Do reakcije dolazi tek nakon aktivacije vodikove veze tiouream kako bi se dobio središnji ostatak C=N veze, koju Hantzsch ester može hidrogenirati kako bi nastaoaminski adukt. Za nastavak katalitičkog procesa potreban je prijenos tiouree, kako bi se dobio kompleks s istodobnim nastajanjem konačnog proizvoda, tj. amina. Mac Millan i suradnici [80] izvijestili su o prvoj organokatalitičkoj reakciji reduktivnog aminiranja, biomimetičkoj reakciji koja omogućuje asimetrično povezivanje kompleksa s kiralnim katalizatorima (koji sadrže vodikove veze) i Hantzschovim esterima. Predložili su da izlaganje ketona i amina kiralnom katalizatoru (s vodikovim vezama) rezultira stvaranjem odgovarajućeg imina u prisutnosti HDHP (**Shema 17.**). Niz biološki aktivnih, sterički zaklonjenih aromatskih amina sintetiziran je protokolom reduktivnog aminiranja pomoću organokatalizatora Hantzsch dihidropiridina.



**Slika 1.:** *N,N*-di-(3',5'-tri-fluorometil)-fenil tiourea



**Shema 17.:** Reakcija organokatalitičkog reduktivnog aminiranja ketona i primarnih amina sa HDHP-om

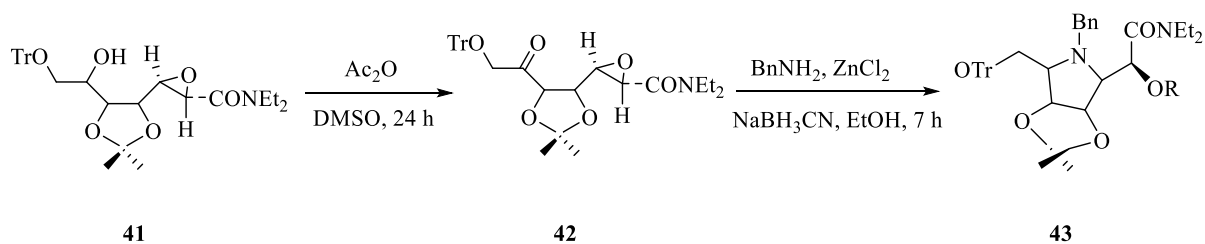
## 2.6. Dodatni primjeri primjene reakcije reduktivnog aminiranja u organskim sintezama

Reduktivno aminiranje važan je sintetički alat u organskoj sintezi, sa širokom primjenom u suvremenoj organskoj kemiji za sintezu kiralnih liganada i biološki važnih molekula.

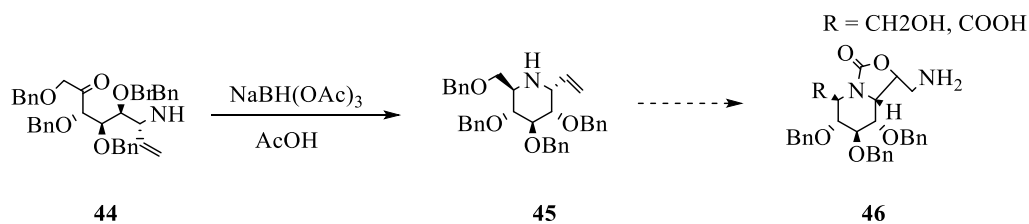
### 2.6.1. Sinteza iminošećera reduktivnim aminiranjem epoksiamida

Iminošećeri, koji se koriste kao inhibitori glikozidaze pri razvoju novih lijekova za različite zarazne, parazitske i metaboličke bolesti, sintetizirani su pomoću protokola reduktivnog aminiranja. Reduktivno aminiranje dovodi do stvaranja biološki značajnih pirolidina kao što je prikazano u nastavku. Keton (**42**) se dobiva oksidacijom alkohola (**41**), koji zatim reagira sa otopinom etanola, benzilamina i cinkovog klorida u prisutnosti natrijevog cijanoborhidrida, te nastaje spoj **43** (**Shema 18.**). Redukcijom imina i naknadnim otvaranjem epoksidnog prstena (S<sub>N</sub>2) nastaje pirolidin s (S)-konfiguracijom kao jedini izolirani produkt. Intramolekularno reduktivno aminiranje (2R,3R,4R,5S,6R)-*N*-benzil-3,4,5-tris(benziloksi)-2-benziloksimetil-6-(et-2-enil)piperidina rezultira derivatom **45**, koji u naknadnoj seriji reakcija omogućuje nastanak raznih cikličkih iminošećera na bazi nojiramicina (**Shema 19.**).





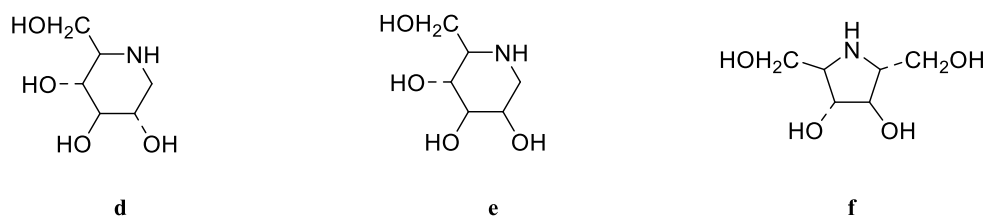
**Shema 18.:** Sinteza biološki važnih pirolidina (III) reakcijom reduktivnog aminiranja



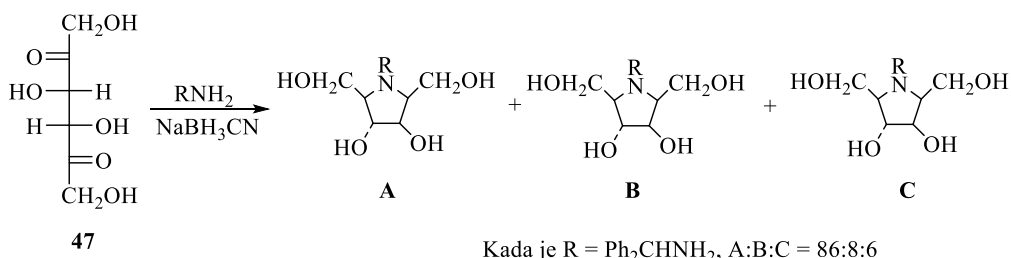
**Shema 19.:** Sinteza C-vinil nojirimicina reakcijom reduktivnog aminiranja

## 2.6.2. Dvostruko reduktivno aminiranje

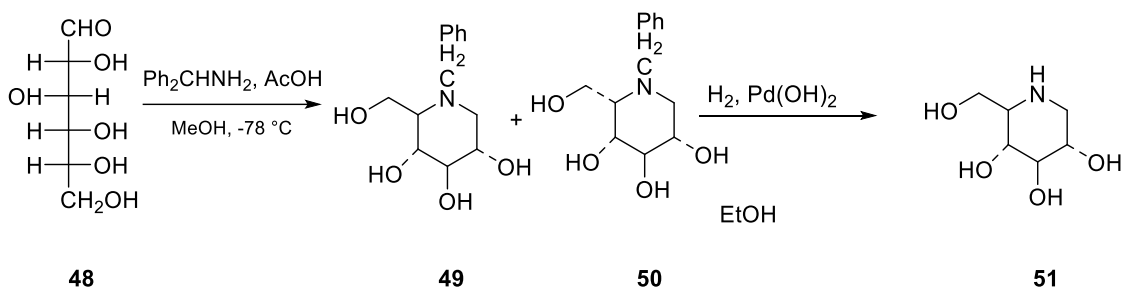
Polihidroksilirani pirolidini i piperidini dobiveni su dvostrukim reduktivnim aminiranjem dikarbonilnih šećera s primarnim aminima koristeći pri tome natrijev cijanoborhidrid ( $\text{NaCNBH}_3$ ) kao reduksijsko sredstvo. To je izravna i relativno kratka sinteza 1-deksinojirimicina i mnogih drugih pirolidinskih azošećera (**Slika 2.**) kao inhibitora glikozidaze. Potonji ima veliku ulogu u liječenju virusnih infekcija, raka, dijabetesa i pretilosti. Nekoliko derivata pirolidina također je pripravljeno reakcijom D-fruktoze i primarnih amina koristeći  $\text{NaCNBH}_3$  kao reduksijsko sredstvo (**Shema 20.**). Dvostruko reduktivno aminiranje D-glukoze s benzhidril aminom rezultira sa 96:4 mješavinom D-glucitola: L-identola, sa iskorištenjem reakcije u vrijednosti od 70%. Uklanjanjem benzilne skupine nastao je 1-deksinojirimicin, **51** (**Shema 21.**).



**Slika 2.:** Prikaz struktura 1-deksinojirimicina (**d**), 1-deksimannojirimicina (**e**) i azošećera pirolidina (**f**)



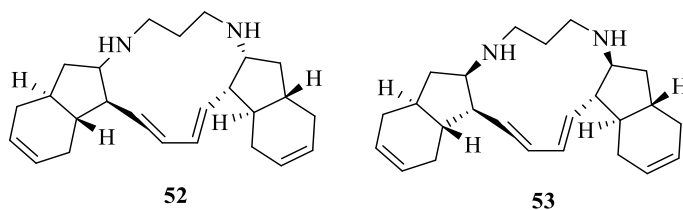
**Shema 20.:** Sinteza derivata pirolidina reakcijom dvostrukog reduktivnog aminiranja D-fruktoze i primarnih amina uz NaCNBH<sub>3</sub> kao redukcijsko sredstvo



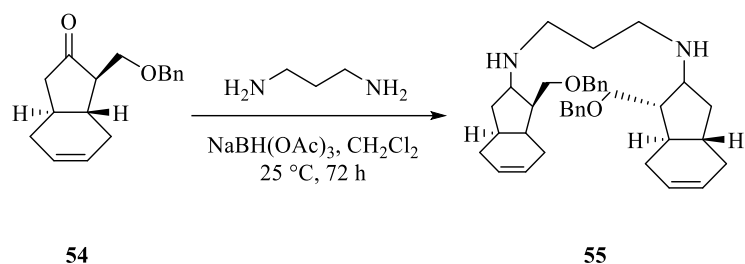
**Shema 21.:** Sinteza 1-deoksinojirimicina reakcijom dvostrukog reduktivnog aminiranja D-fruktoze

### 2.6.3. Totalna sinteza papuamina (52) i haliklonadiamina (53)

Pentaciklički alkaloid papuamin (52) i haliklonadiamin (53) (Slika 3.), izolirani su iz haliklone, tanke crvene spužve koja prerasta i ubija koraljni greben, a sintetizirani su reakcijom koja se sastoji od reduktivnog aminiranja s 1,3-diaminopropanom pomoću natrijevog triacetoksiborhidrida kao mješavine diastereomera (3,4:1), koji pogoduju nastanku simetričnog diamina (Shema 22.).



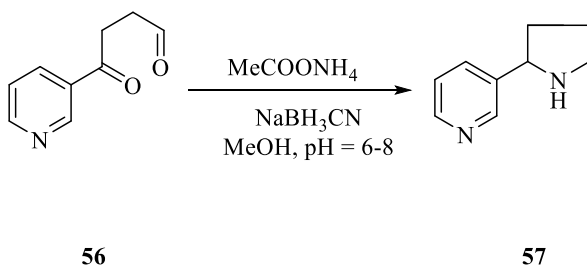
**Slika 3.:** Pentaciklički alkaloid papuamin (52) i haliklonadiamin (53)



**Shema 22.:** *Sinteza simetričnog sekundarnog diamina reakcijom reduktivnog aminiranja sa 1,3-diaminopropanom u prisutnosti triacetoksiborhidrida*

#### 2.6.4. Sinteza azaheterocikla

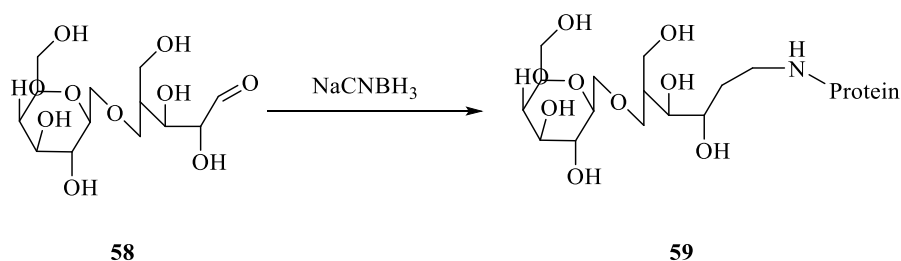
Heterocikli pirolidina i piperidina su temeljni dio strukture prirodnih alkaloida i sintetičkih biološki aktivnih tvari sa širokim spektrom farmakoloških aktivnosti. Oni su primjenjivi za proizvodnju herbicida, polimera otpornih na svjetlost, plastifikatora, akceleratora vulkanizacije gume, posebnih otapala i katalizatora za reakcije kondenzacije. Sinteza zasićenih peteročlanih i šesteročlanih azaheterocikla razvijena je upotrebom hidridnog aminiranja aldehida i ketona ili katalitičkog intra- i intermolekularnog hidroaminiranja dikarbonilnih spojeva ili ketona i amina iz serije furana. U tu svrhu korištena je reakcija katalitičkog hidroaminiranja u tekućim i plinovitim fazama (katalitički aktivirani vodik), a mravlja kiselina i njezini derivati (Leuckartova reakcija) te složeni metalni hidridi (aminiranje hidrida) služili su kao redukcijska sredstva. NaCNBH<sub>3</sub>, blaže je redukcijsko sredstvo od KBH<sub>4</sub>, te izaziva reduktivno aminiranje polioksido spojeva, ponekad čak i uz zadržavanje okso funkcija. S obzirom na topljivost i stabilnost redukcijskog sredstva, reakcija je provedena u metanolu, vodi i acetonitrilu pri pH 6-8, budući da se pri takvim pH vrijednostima imino skupina reducira mnogo brže od karbonilne skupine. Borch i suradnici dokazali su primjenjivost ove reakcije na primjeru sinteze nornikotina, **57** (Shema 23.).



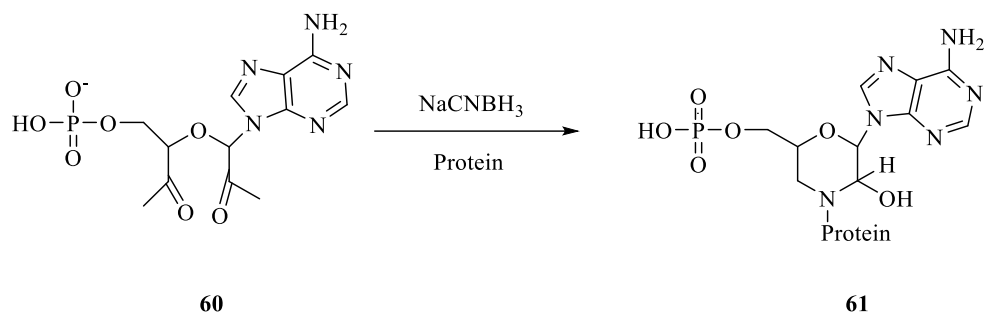
**Shema 23.:** *Sinteza nornikotina reduktivnim aminiranjem uz natrijev cijanoborhidrid kao redukcijsko sredstvo*

## 2.7. Biološke primjene

Veliki alkilni supstituenti u proteinima uvode se metodom reduktivnog alkiliranja za poboljšanje hidrofobnosti i smanjenje topljivosti mnogih proteina. Slobodni aldehidni oblik redukcijuskog šećera povezan je s proteinima reakcijom reduktivnog aminiranja. Di-, tri- i viši oligosaharidi mogu se koristiti za pripremu širokog spektra složenijih derivata amino-1-deoksiglikola kao što je prikazano u **Shemi 24**. Nekoliko derivata šećera s izoliranom aldehidnom skupinom šećera također je povezano s proteinima reakcijom reduktivnog alkiliranja. Reakcija reduktivnog aminiranja također se koristi za ugradnju proteina u aminoglukoze derivate poliakrilamida i za pripremu reagensa koji se mogu koristiti za ugradnju oligosaharida u proteine. Dialdehidni derivati nukleozida, nukleozida 5' -mono, di-, trifosfata, NAD, drugih dinukleotida, t-RNA i drugih polinukleotida s parom vicinalnih hidroksilnih skupina pripremljeni su u jednom koraku od matičnog spoja i spojeni s ostacima lizina u nukleotidnim vezivnim mjestima proteina, reakcijom reduktivnog alkiliranja (**Shema 25.**) [22]. Silverman i suradnici nedavno su izvijestili o upotrebi kovalentno vezane DNA kao strukturnog ograničenja za racionalnu kontrolu makromolekularne konformacije; reduktivno aminiranje korišteno je za pričvršćivanje svakog dijela ograničenja dvostrane DNA na ograničenje RNA, koristeći aldehyd kao 5-terminalna DNA i 2-amino-2-deoksi-RNA [23].



**Shema 24.:** *Sinteza laktoniziranog proteina (59) reduktivnim aminiranjem laktone (58) sa natrijevim cijanoborhidridom*

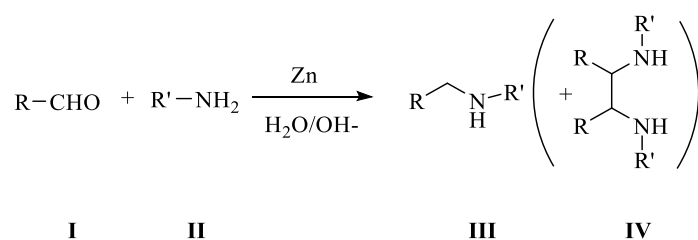


**Shema 25.:** *Sinteza modificiranog proteina reakcijom reduktivnog alkiliranja sa natrijevim cijanoborhidridom kao redukcijskim sredstvom*

### **3. REZULTATI I RASPRAVA**

### 3.1. Uvod:

Sinteze sekundarnih amina provedene u okviru ovog završnog rada izvršene su prema znanstvenom radu Giovannija B. Giovenzane i suradnika. Cink u prahu u vodenom alkalnom mediju korišten je za reakciju reduktivnog aminiranja aldehida s primarnim aminima (**Shema 1**). Odgovarajući sekundarni amini dobiveni su u dobrom iskorištenju, uz manje količine nusproizvoda hidrodimerizacije. Ovakav postupak koristi se kao zelena alternativa upotrebi složenih hidrida u kloriranim ili lako zapaljivim otapalima. Kako bi se ispunili uvjeti za provedbu redukcije, reakcija se provodila u alkalnom vodenom mediju. Kiseli pH uzrokuje, ne samo protoniranje amina, čime je isključeno stvaranje imina, nego je i otapanje cinka prebrzo u tim uvjetima. Istu reakciju moguće je izvesti u prisutnosti alternativnih baza (LiOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KOH, CaO). Kako je korištenje KOH kao baze dalo najbolje rezultate, ista je upotrijebljena pri sintezama sekundarnih amina za ovaj završni rad. Cink u prahu korišten je kao redukcijsko sredstvo, jer zbog svoje dostupnosti, efikasnosti i održivosti ima široku upotrebu prilikom sinteze sekundarnih amina reakcijom reduktivnog aminiranja. Tome u prilog ide i činjenica da je neizreagirani cink (kojeg je u prosjeku oko 80 %) moguće izdvojiti filtracijom, te se cinkov prah (nakon ispiranja s vodom i sušenja u vakuumu) ponovno može koristiti kao redukcijsko sredstvo u reakcijama sinteze amina. Iskorištenja reakcije za sintezu sekundarnih amina, dobivenih različitim kombinacijama aldehida primarnim aminima, prikazana su u **Tablici 1**.



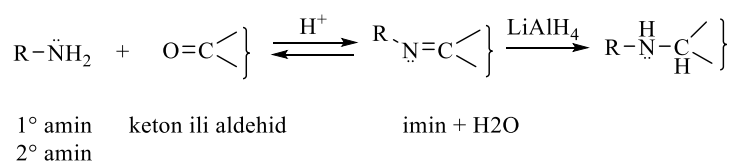
**Shema 1.:** Reakcija reduktivnog aminiranja aldehida i amina cinkom u vodenoj bazičnoj otopini

**Tablica 1.:** Rezultati reduktivnog aminiranja sa cinkom u vodenom alkalnom mediju

	<i>R (I)</i>	<i>R' (II)</i>	<i>Iskorištenje (III)</i>	<i>Iskorištenje (IV)</i>
<i>a</i>	Ph	PhCH <sub>2</sub>	82%	8%
<i>b</i>	2-furil	PhCH <sub>2</sub>	65%	7%
<i>c</i>	1-naftil	PhCH <sub>2</sub>	48%	-
<i>d</i>	2-naftil	PhCH <sub>2</sub>	55%	2%
<i>e</i>	Ph	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	58%	7%
<i>f</i>	Ph	alil	60%	6%
<i>g</i>	n-C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	PhCH <sub>2</sub>	43%	-
<i>h</i>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	33%	-
<i>i</i>	3-OH-Ph	4-OH-Ph	70%	< 2%
<i>j</i>	3-OH-Ph	3-OH-Ph	65%	< 2%
<i>k</i>	4-OH-Ph	4-OH-Ph	68%	< 2%
<i>l</i>	4-OH-Ph	3-OH-Ph	55%	< 2%

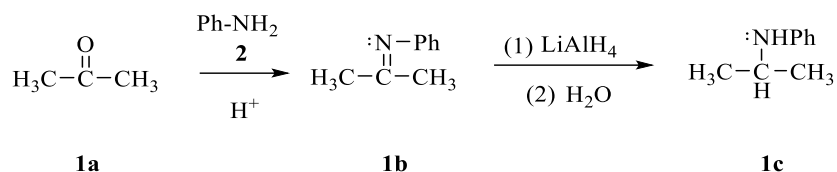
### 3.2. Sinteza amina reakcijom reduktivnog aminiranja

Reduktivno aminiranje predstavlja najrašireniji postupak za sintezu amina, pri čemu je moguće dodati primarnu ili sekundarnu alkilnu skupinu aminu. Reakcija reduktivnog aminiranja sastoji se od dva stupnja. U prvom stupnju dolazi do formiranja imina, koji se zatim u drugom stupnju reducira na odgovarajući amin. Reduktivnim aminiranjem se zapravo jedna alkilna skupina dodaje atomu dušika. Krajnji produkt može biti primarni, sekundarni ili tercijarni amin, ovisno o broju alkilnih skupina koje je imao početni amin (**Shema 2.**). **Shema 3.** prikazuje nastajanje sekundarnog amina (fenilisopropilamin, **1c**) reduktivnim aminiranjem acetona (**1a**) i benzilamina (**2**) uz nastajanje imina **1b** kao intermedijera.



**Shema 2.:** Sinteza sekundarnih amina reakcijom reduktivnog aminiranja

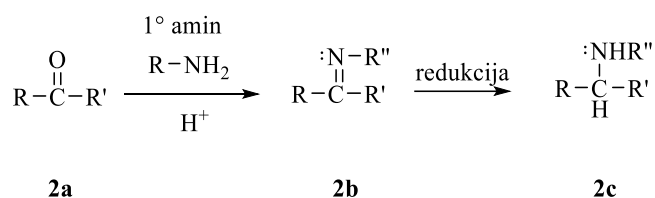




**Shema 3.:** Primjer sinteze sekundarnog amina reduktivnim aminiranjem acetona i benzilamina

### 3.2.1. Mehanizam sinteze sekundarnih amina reakcijom reduktivnog aminiranja

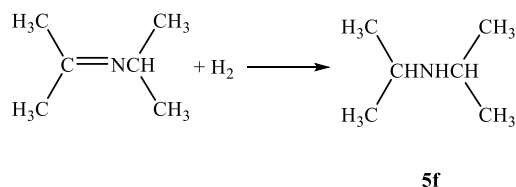
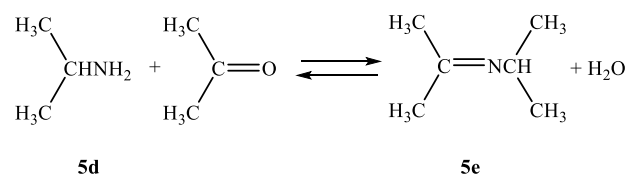
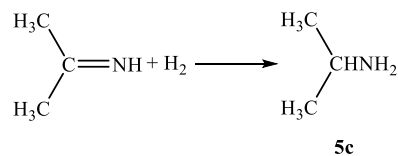
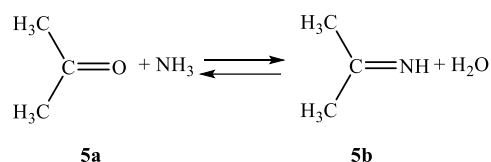
Reakcijom primarnog amina s ketonom ili aldehidom **2a** najprije dolazi do stvaranja intermedijera **2b**, odnosno *N*-supstituiranog imina (Schiffova baza). Redukcijom imina, pri čemu se kao redukcijska sredstva najčešće koriste LiAlH<sub>4</sub> ili NaBH<sub>4</sub>, nastaje odgovarajući sekundarni amin **2c** (Shema 4.) [24].



**Shema 4.:** Mehanizam sinteze sekundarnih amina

Pripremu amina hidrogeniranjem reakcijskih produkata karbonilnih spojeva s NH<sub>3</sub> prvi je upotrijebio Mignonac, koji je otopine aldehida (**3a**) ili ketona u prisutnosti NH<sub>3</sub> izložio djelovanju vodika (H<sub>2</sub>) u prisutnosti nikla (Ni). Predložio je niz koraka u kojima se primarni (**3d**) i sekundarni (**3d**<sub>1</sub>) amini sintetiziraju hidrogeniranjem imina (**3c** i **3c**<sub>1</sub>) ili izravnom hidrogenolizom karbinolamina (**3b** i **3b**<sub>1</sub>), kao što je prikazano u Shemi 5. Prvotno formirani primarni amini mogu se ponašati kao aminirajuća sredstva za karbonilne spojeve, u svrhu dobivanja sekundarnih amina. Također je predloženo da primarni amini reagiraju s iminima (**4a**), tvoreći dodatni produkt (**4b**) koji se izravno može svesti na sekundarni amin (**4c**). Prema tome bi sekundarni amin reagirao slično s karbonilnim spojem ili iminom kako bi hidrogeniranjem odgovarajućeg karbinolamina (**4d**) ili gem-diamin intermedijera (**4f**) nastao tercijarni amin (**4e** i **4g**) (Shema 6). Međutim, kinetička studija o reduktivnom aminiranju acetona s NH<sub>3</sub> otkrila je da se i izopropilamin (**5c** i **5f**) i diizopropilamin dobivaju hidrogeniranjem iminskih intermedijera (**5b** i **5e**) nastalih reakcijom acetona (**5a**) i NH<sub>3</sub> ili acetona i izopropilamina (Shema 7.) [25].

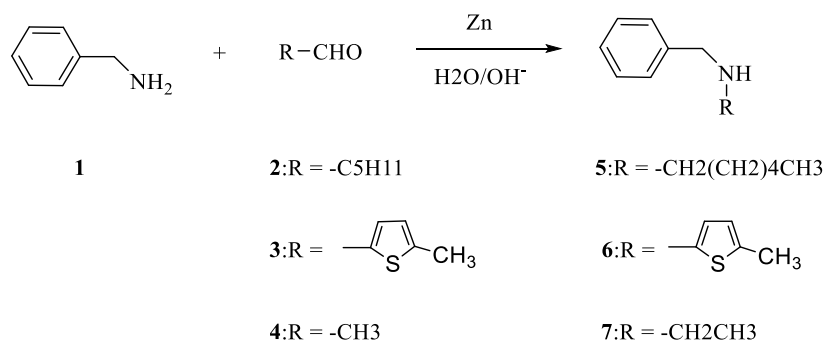




*Shema 7.: Mehanizam reduktivnog aminiranja acetona sa NH<sub>3</sub> preko imina*

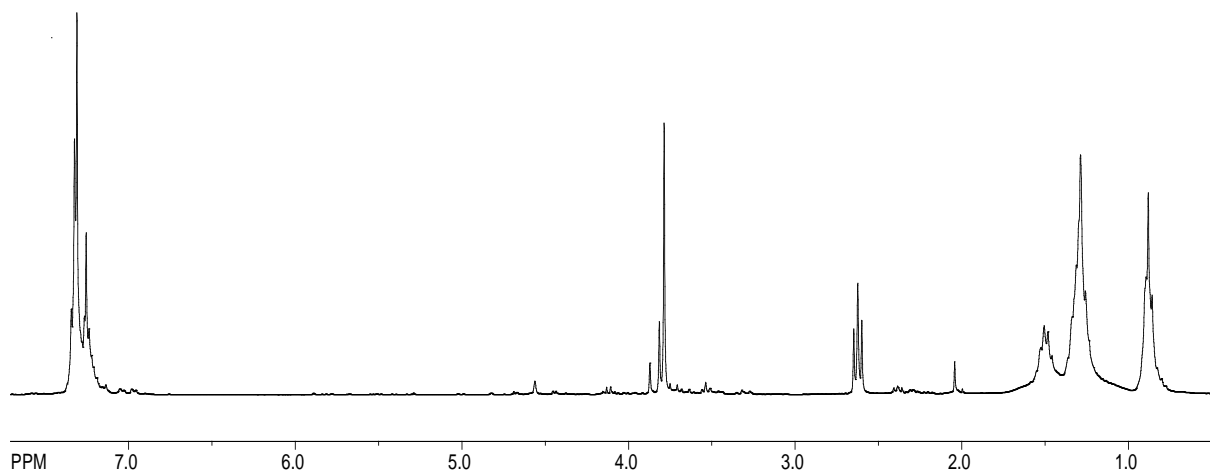
### 3.2.2. Sinteza i karakterizacija spojeva 5-7

Sinteza sekundarnih amina provedena je reakcijama reduktivnog aminiranja benzilamina s različitim aldehydima (**Shema 8.**). Sve reakcije su provedene u vodenoj otopini KOH (W = 5%), te u prisutnosti cinka u prahu koji je korišten kao redukcijsko sredstvo. Ukupno su provedene četiri sinteze, od kojih su tri izvršene pri sobnoj temperaturi. U prvoj sintezi reakcijom benzilamina s heksanalom sintetiziran je spoj **5**. Ovisno o početnom aldehydu, uspješno su sintetizirani sekundarni amini **5-7**. Reakcije su provedene na sobnoj temperaturi, osim u slučaju spoja **5**, gdje je ispitana i reakcija na temperaturi refluksa otapala. S obzirom da se ta reakcija pokazala kao najuspješnija, zaključeno je da povišena temperatura pogoduje reakciji, što nije bio slučaj u dosadašnjim istraživanjima [26].



**Shema 8.:** *Sinteza sekundarnih amina reduktivnim aminiranjem benzil-amina (1) i aldehida (2-heksanal, 3 - 5-metiltiofen-2-karbaldehid, 4- acetaldehid)*

Svi produkti potvrđeni su spektroskopskim metodama. Kao reprezentativni primjer prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar produkta **5** (Slika 1.). Aromatski protoni nalaze se u karakterističnom području od 7,1 do 7,4 ppm-a, dok su signali alifatskih protona rasprostranjeni od 0,5 do 4,0 ppm-a.



**Slika 1.:**  $^1\text{H}$  NMR spektar N-heksilbenzilamina

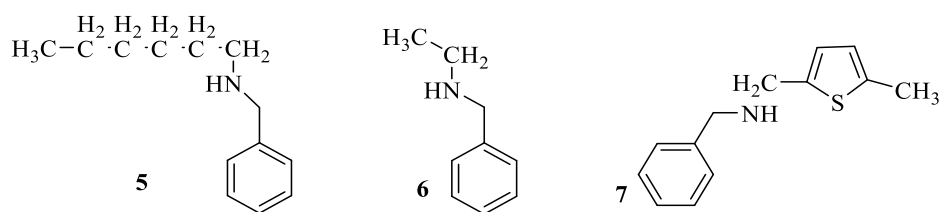
## **4. EKSPERIMENTALNI DIO**

#### 4.1. Opće napomene

$^1\text{H}$  NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre. NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$ , kao otapalu koristeći tetrametilsilan kao referencu. Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Kemika, Merck, Across 0,063–0,2 nm) i na pločama presvučenima tankim slojem silikagela (0,2 mm, Kiselgel 60 F254, Merck). Kao eluensi, u različitim omjerima, koristili su se petroleter (t.v. 40-60 °C), diklormetan i etanol. Otapala su pročišćena destilacijom.

#### 4.2. Postupak sinteze sekundarnih amina

Benzilamin (2,5 mmol) i odgovarajući aldehid (1 eq) dodani su u prethodno pripravljenu vodenu otopinu 5 % kalijevog hidroksida (12,5 mL), nakon čega je dodana određena količina cinka u prahu (15 eq). Reakcijska smjesa intenzivno je miješana na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi i uz temperaturu refluksa otapala (spoj **5**) tijekom 24 sata. Zatim je filtracijom uklonjen neizreagirani cink, uz ispiranje etil-acetatom, nakon čega je organski sloj ekstrahiran etil-acetatom (2 x 10 mL) i vodom (2 x 10 mL), te sušen iznad magnezijevog sulfata. Dobiveni sirovi sekundarni amin pročišćen je kolonskom kromatografijom, u koloni punjenoj silika-gelom, uz smjesu petroleter/diklormetan kao eluens.



*Slika 1.: Strukture produkata 5– 7*

#### **N**-heksilbenzilamin (**5**):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ /ppm 7.36-7.15 (m, 5H), 3.78 (s, 2H), 2.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.85 (bs, 1H), 1.50 (quint,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.37-1.18 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H).

## **5. ZAKLJUČAK**

Prilikom ovog rada korištena je metoda reduktivnog aminiranja pomoću koje su u reakcijama primarnog amina (benzilamin) sa različitim aldehidima (heksanal, 5-metiltofен-2-karbaldehid, acetaldehid) sintetizirani odgovarajući sekundarni amini (spojevi **5**, **6** i **7**). Pretpostavka je da su se u krajnjoj smjesi uz željene produkte nalazile manje količine neizreagiranih reaktanata i nusprodukata hidrodimerizacije. Navedena pretpostavka potvrđena je analizom  $^1\text{H}$  NMR spektara svih produkata, u kojima su također identificirani signali za željene sekundarne amine. Spoj **5** (N-heksilbenzilamin), koji je sintetiziran pri povišenoj temperaturi, dao je najjače signale u  $^1\text{H}$  NMR spektru. Utvrđeno je da je upotreba cinka u prahu u vodenoj otopini KOH (W=5%) ekološki prihvatljiva alternativa velikom nizu kombinacija reagensa i otapala koja se koriste za reduktivno aminiranje. U prilog tomu ide i činjenica da su atraktivne značajke ove metode visoka selektivnost i jednostavnost rada pomoću ekonomski isplativih i sigurnih redukcijskih sredstava.



## **6. POPIS OZNAKA I KRATICA**

BINAP – S(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1'1'-binaftil

n-Bu<sub>2</sub>SnH – di-n-butiljodokositrov hidrid

HDHP – Hantzsch dihidropiridin

HMPA – heksametilfosfoamid

ZBNMP – N-metilpiperidin cink borhidrid

KBH<sub>4</sub> – kalijev borhidrid

Sc(OTf)<sub>3</sub> – skandijev triflat

NaBH<sub>4</sub> – natrijev borhidrid

NaBH<sub>3</sub>CN – natrijev cijanoborhidrid

NaBH(OAc)<sub>3</sub> – natrijev triacetoksiborhidrid

Bu<sub>3</sub>SnH – tributil kositrov hidrid

Ti(O-CHMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub> – titanijev tetra isopropoksid

## **7. LITERATURA**

- [1] Robichaud, A.; Ajjou, A. N. *Tetrahedron Lett.*, **47** (2006), 3633.
- [2] Tarasevich, V. A.; Kozlov, N. G. *Russ. Chem. Rev.*, **68** (1999), 55.
- [3] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. J. *Org. Chem.*, **61**(1996), 3849.
- [4] Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *Org. React.*, **59** (2002), 1.
- [5] Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process Res. Dev.*, **10** (2006), 971.
- [6] Mishra, R. C.; Tewari, N.; Arora, K.; Ahmad, R.; Tripathi, R. P.; Tiwari, V. K.; Walter, R. D.; Srivatava, A. K. *Comb. Chem. High Throughput. Screen.*, **6** (2003), 37.
- [7] Cobley, V. I.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.*, 2003, 345.
- [8] Fogg, D. E.; James, B. R. *Inorg. Chim. Acta*, **222** (1994), 8.
- [9] Oppolzer, W.; Wills, M.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990), 4117.
- [10] Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996), 4916.
- [11] Chi, Y.; Zhou, Y-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **68** (2003), 4120.
- [12] Johnson, H. E.; Crosby, D. G. *J. Org. Chem.*, **27** (1962), 2205.
- [13] Hosseini, M.; Grau, J. S.; Sorensen, K. K.; Sotofte, I.; Tanner, D.; Murray, A.; Tonder, J. E. *Org. Biomol. Chem.*, **5** (2007), 2207.
- [14] Skita, F.; Keil, F. *Chem. Ber.*, 1928, 61B, 1452.
- [15] Rylander, P. N. Academic Press, New York, 1967; pp. 21.
- [16] Kumpaty, H. J.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.*, **33** (2003), 1411.
- [17] Hartley, C. S.; Elliot, E. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (2007), 4512.
- [18] Alinzhzd, H.; Tajbakhsh, M.; Zamani, R. *Synlett*, 2006, 431.
- [19] Suwa, T.; Sugiyama, E.; Shibata, I.; Baba, A. *Synthesis*, 2000, 789.
- [20] Itoh, T.; Nagata, K.; Kurihara, A.; Miyazaki, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron Lett.*, **43** (2002), 3105.
- [21] Takashi, I.; Kazuhiro, N.; Michiko, M.; Hyroyuki, I. *Tetrahedron*, **60** (2004), 6649.
- [22] Tripathi R. P.; Verma S. S.; Pandey J.; Tiwari V. K.; *Current Organic Chemistry*, **12** (2008), 1093-1115.
- [23] Miduturu, C. V.; Silverman, S. K. *J. Org. Chem.*, **71** (2006), 5774.
- [24] Wade, L. G.; *Organic Chemistry*, Pearson Education, Inc., 8th edition, USA, 2012., str. 918.-921.

- [25] Gomez S., Peters J. A., Maschmeyer T.; The Reductive Amination of Aldehydes and Ketones and the Hydrogenation of Nitriles: Mechanistic Aspects and Selectivity Control; *Advanced Synthesis & Catalysis*, **344** (2002.), 1037–1057.
- [26] Giovenzana, G. B., Imperio, D., Penoni, A., Palmisano, G. ; Reductive amination with zinc powder in aqueous media, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **7** (2011), 1095–1099.

## **8. ŽIVOTOPIS**

*Ivana Vujević [REDACTED] Osnovnoškolsko obrazovanje stječe u Osnovnoj školi Dragutina Tadijanovića, u zagrebačkom naselju Stenjevec. Po završetku osnovne škole, u rujnu 2014. godine upisuje Gimnaziju Lucijana Vranjanina gdje nastavlja školovanje. Nakon završenog općeg smjera gimnazije i položene mature, u srpnju 2018. godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije. Za vrijeme trajanja preddiplomskog studija odradila je stručnu praksu u Plivi, na odjelu TAPI R&D (Pilot laboratorij). Tijekom stručne prakse bavila se usporedbom adijabatske i reakcijske kalorimetrije na modelnom sustavu; termičkom raspadu anhidrida octene kiseline.*