

Razvoj sinteze novih heteroaromatskih derivata skvareinske kiseline

Gašparić, Davor

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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:149:413374>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Davor Gašparić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidat **Davor Gašparić**

Predao je izrađen završni rad dana: 15. rujna 2021.

Povjerenstvo u sastavu:

Doc. dr. sc. Dragana Vuk, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Doc. dr. sc. Vilko Mandić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Prof. dr. sc. Irena Škorić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Prof. dr. sc. Danijela Ašperger, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, zamjena

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 20. rujna 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Davor Gašparić

**RAZVOJ SINTEZE NOVIH HETEROAROMATSKIH
DERIVATA SKVAREINSKE KISELINE**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: doc. dr. sc. Dragana Vuk, FKIT

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. doc. dr. sc. Dragana Vuk
2. doc. dr. sc. Vilko Mandić
3. prof. dr. sc. Irena Škorić

Zagreb, rujan, 2021.

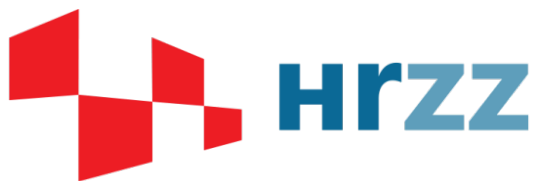
Ovaj rad je izrađen na Zavodu za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilište u Zagrebu.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dragani Vuk, za početak, na pristanku i ukazanom povjerenju da bude moja mentorica, također zahvale na stručnom vodstvu, prenesenom znanju i danim savjetima prilikom pisanja ovoga rada i rada u laboratoriju, te na strpljenju i pomoći kroz cijeli proces, te na uvijek dobrom prijateljskom raspoloženju.

Također želim zahvaliti mag. appl. chem Vilmi Lovrinčević na ukazanoj pomoći prilikom provođenja eksperimenata i jakim živcima (nije lako sa mnom) i volji da moje vrijeme provedeno u laboratoriju bude što ugodnije i da eksperimenti budu što uspješniji.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima, sestrama, prijateljima, kolegama i svim svojim najbližima na potpori i želji da ovaj faks završim.

Ovaj rad financiran je iz projekta PZS-2019-02-1555 PV-WALL “Fotonaponska-geopolimerna fasada: uloga vode-kisika u naprednom sklapanju filmova kompozitnih materijala” Programa „Znanstvena suradnja“ Hrvatske zaklade za znanost, koji je financirala Europska unija iz Europskog socijalnog fonda u sklopu Operativnog programa Učinkoviti ljudski potencijali 2014.-2020.



SAŽETAK:

U sklopu ovog rada provedena je sinteza dva derivata skvareinske kiseline, kroz nekoliko koraka. U prvom stupnju provedena je reakcija aminacije uz 4-benzilpiperidin kao sekundarni amin i 1-brom-3,5-dimetoksibenzen. Sljedeći korak odnosio se na demetiliranje tercijarnog amina u svrhu dobivanja alkohola **2** i **3**, koji je reakcijom kondenzacije uz prisutnost skvareinske kiseline preveden u željeni heteroaromatski derivat skvareinske kiseline **4** i **5**. Osim sinteze ciljanih produkata, provedeno je niz reakcija alkiliranja furfurilamina u cilju dobivanja pogodnog sekundarnog amina za moguću buduću sintezu skvareina. Reakcije su provedene pri različitim eksperimentalnim uvjetima, ovisno o otapalu i vrsti alkil-halogenida.

Ključne riječi: derivat skvareinske kiseline, aminacija, sekundarni amin, demetiliranje, kondenzacija, alkiliranje.

ABSTRACT:

As part of this work, the synthesis of two squaric acid derivatives was performed, through several steps. In the first step, an amination reaction was performed with 4-benzylpyridine as the secondary amine and 1-bromo-3,5-dimethoxybenzene. The next step was to demethylate the tertiary amine to obtain alcohols **2** and **3**, which were converted to the desired heteroaromatic derivatives of squaric acid **4** and **5** by the condensation reaction in the presence of squaric acid. In addition to the synthesis of target products a chain of alkylation furfurylamine reactions has been conducted. Purpose of that reaction is to get an adequate secondary amine for the possible future synthesis of squarein. The reactions were carried out under different experimental conditions, depending on the solvent and the type of alkyl halide.

Key words: squaric acid derivative, amination, secondary amine, demethylation, condensation, alkylation.

Sadržaj:

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO.....	3
2.1. Amini.....	4
2.2. Sekundarni amini.....	5
2.3. Sinteza sekundarnih alkilamina.....	6
2.3.1. <i>N</i> -alkiliranje primarnih alkilamina.....	6
2.3.1.1. <i>N</i> -alkiliranje primarnih alkilamina pomoću alkil-halogenida.....	6
2.3.1.2. <i>N</i> -alkiliranje primarnih alkilamina pomoću alkohola.....	12
2.3.2. Kovalentni derivati aktiviranih amina.....	13
2.3.3. Sinteza u čvrstoj fazi.....	14
2.4. Sinteza sekundarnih arilamina.....	15
2.4.1. <i>N</i> -alkiliranje primarnih arilamina.....	15
2.4.1.1. <i>N</i> -alkiliranje primarnih arilamina pomoću alkil-halogenida.....	15
2.4.1.2. <i>N</i> -alkiliranje primarnih arilamina pomoću alkohola.....	19
2.4.2. Reakcije amina upotrebom metalnih katalizatora.....	20
3. REZULTATI I RASPRAVA.....	26
3.1. Uvod.....	27
3.2. Sinteza skvareinskih derivata.....	28
3.2.1. Reakcija aminacije.....	28
3.2.2. Reakcija demetiliranja.....	30
3.2.3. Reakcija kondenzacije.....	33
3.3. Sinteza sekundarnih amina.....	35

4. EKSPERIMENTALNI DIO	37
4.1. Opće napomene	38
4.2. Sinteza tercijarnog amina 1	38
4.3. Sinteza alkohola 2 i 3	39
4.4. Sinteza skvareinskog derivata 4 i 5	40
5. ZAKLJUČAK.....	41
LITERATURA	43

1. UVOD

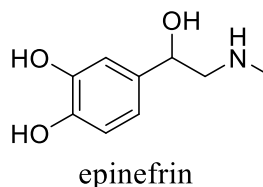
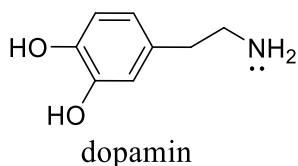
Kada je riječ o skvareinskoj kiselini, zanimljiva činjenica je da njezino ime potječe od njezine strukture koja čini gotovo savršeni kvadrat. Skvareinska kiselina je bijela kristalna kruta tvar i najmanji je poznati član cikličkih oksokarbonskih kiselina, čija je jakost kao dvoprotonske kiseline u rangu sumporne kiseline. Također, njezina stabilnost je izuzetno velika s obzirom da je riječ o četveročlanom prstenu kojeg karakterizira velika kutna napetost. Posebnu važnost imaju derivati skvareinske kiseline, takozvani skvareini, koji pripadaju skupini kromofora koji se sastoje od dviju donorskih skupina vezane na elektronsko osiromašenu jezgru oksociklobutenolata. Prema strukturi skvareini mogu biti simetrični i asimetrični, a zajedničko im je to što pokazuju veliku apsorpciju i emisiju u blisko infracrvenom području. Upravo ih ta osobina čini dobrim kandidatima za različite primjene, kao što su kolorimetrični senzori, organske fotonaponske ćelije i organske solarne ćelije, te se koriste za studije povezane s fotodinamičkom terapijom, *bio-imaging* i biokemijskim označavanjem.¹

U ovom radu će se sintetizirati skvareinski derivati sa svrhom upotrebe u fotonaponskim ćelijama, te će se uz dani kratki teorijski pregled sintetskih postupaka za formiranje sekundarnih amina, provesti niz reakcija *N*-alkiliranja s ciljem dobivanja sekundarnih amina, kao ključnih prekursora u daljnjoj sintezi željenih derivata skvareinske kiseline.

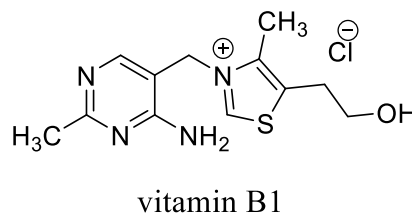
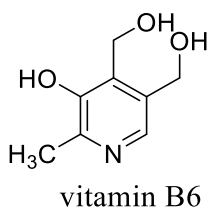
2. OPĆI DIO

2.1. Amini

Amini su organski derivati amonijaka koji imaju jednu ili više alkilnih ili arilnih skupina vezanih za dušikova atom. Ovaj razred spojeva obuhvaća mnoge važne biološki aktivne molekule poput dopamina koji ima ulogu neurotransmitera ili epinefrina odnosno hormona nadbubrežne žlijezde i mnoge druge.²

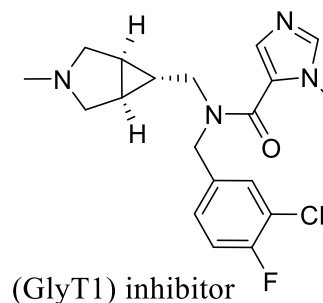
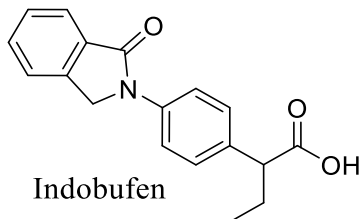
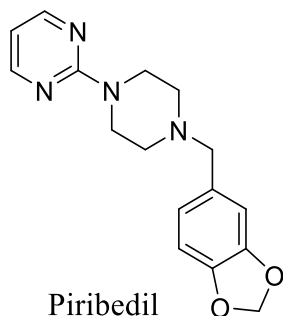


Amini su od značajne važnosti za kemijsku industriju, ali također za mnogobrojne biološke procese. Na primjer, aminokiseline i nukleotidi čine bitne biološke građevne jedinice i mnogobrojne spojeve poput vitamina, hormona, alkaloida, neurotransmitera ili prirodnih otrova koji sadrže amino grupe.³



Amini također imaju važne funkcije u živim organizmima, kao što su bioregulacija, neurotransmisija ili obrana od grabežljivaca, te se zbog velike biološke aktivnosti upotrebljavaju kao lijekovi u medicini.² Različiti dijelovi *N*-alkiliranih amina su prisutni u mnogim lijekovima, primjerice, Piribedil⁴ je lijek koji se koristi u liječenju Parkinsonove bolesti, Indobufen⁵ kao

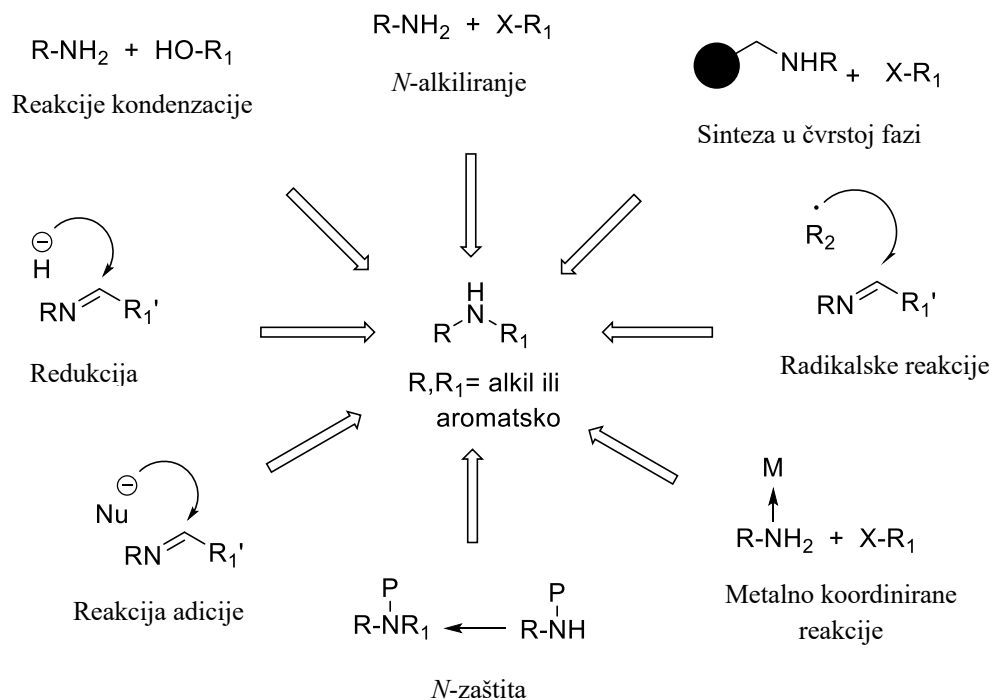
reverzibilni inhibitor aktivnosti trombocitne ciklooksigenaze (Cox) ili Glycine transporter tip 1 (GlyT1) kao potencijalni lijek za liječenje shizofrenije.⁶



2.2. Sekundarni amini

Sintezi amina je vjerojatno bilo posvećeno više pažnje nego bilo kojoj drugoj funkcionalnoj grupi u organskoj kemiji, a posebnu važnost imaju sekundarni amini zbog njihove zanimljive fiziološke aktivnosti i velike važnosti kao farmakofori u mnogobrojnim biološki aktivnim spojevima koji su bili i ostali jako popularni u području otkrivanja lijekova.⁷

Međutim, iako postoji veliki interes za sekundarne amine, tradicionalne metode za njihovu pripremu su često problematične zbog oštih reakcijskih uvjeta, malih iskorištenja reakcija i slabe kemijske selektivnosti.⁸ Na slici 1., prikazana je kratka klasifikacija glavnih tradicionalnih metoda za sintezu sekundarnih amina, među kojima uz pravilno odabrane postupke i reakcijske uvjete se mogu dobiti željeni amini.⁹



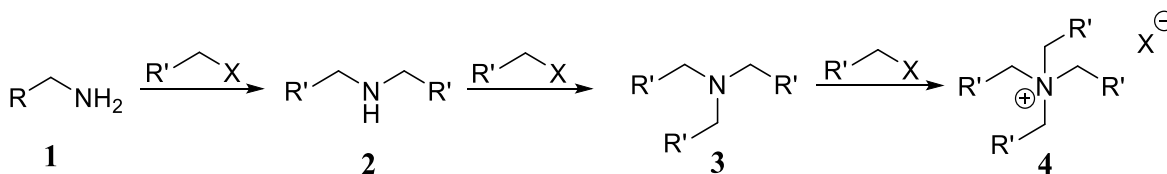
Slika 1. Prikaz mogućih sintetskih postupaka u svrhu dobivanja sekundarnih amina.

2.3. Sinteza sekundarnih alkilamina

2.3.1. N-alkiliranje primarnih alkilamina

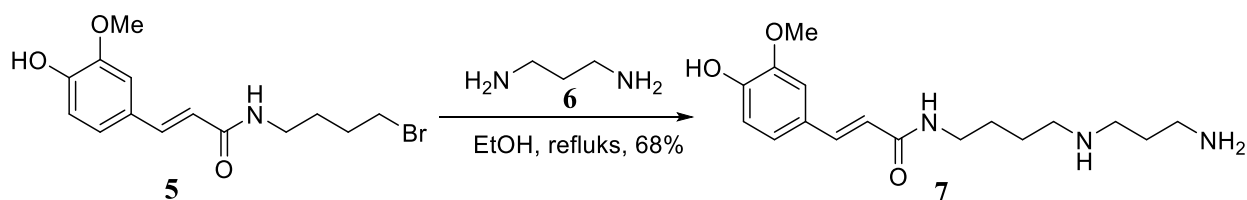
2.3.1.1. N-alkiliranje primarnih alkilamina pomoću alkil-halogenida

Izravno N-alkiliranje je jednostavni i izravni put prema formiranju sekundarnih amina (Shema 1).¹⁰ Postupak spajanja primarnih amina s alkil-halogenidima ili njihovim ekvivalentima (npr. dialkil-sulfatima) je poznat pod nazivom „Hofmann-ovo alkiliranje“.¹¹ Unatoč velikom potencijalu ova metoda se rijetko koristi za selektivnu monoalkilaciju amina. Razlog je što nakon alkilacije primarnog amina **1** nastaje sekundarni amin **2** koji je bazičniji od primarnog te se primarni i sekundarni amin „natječu“ za daljne alkiliranje, što dovodi do stvaranja tercijarnog amina **3** te daljnje alkilacije tercijarnog amina u kvarternu amonijevu sol **4**.¹² Tradicionalno, sekundarni amin se može dobiti obradom alkil-halogenida uz veliki suvišak primarnog amina, međutim ovaj proces je često skup i neučinkovit.¹³



Shema 1. *N*-alkiliranje amina

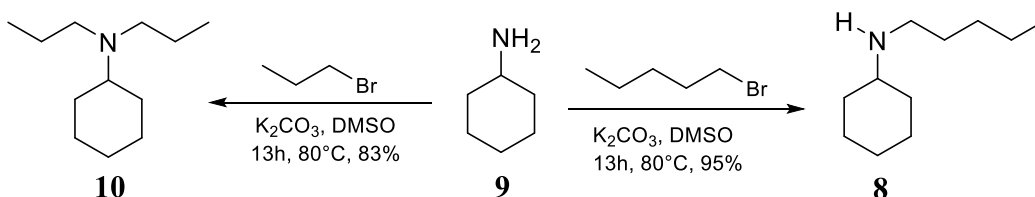
Diamini i poliamini mogu se također podvrgnuti mono-*N*-alkiliranju uz slične reakcijske uvjete. Primjerice, Ramiandraso je proveo učinkovitu sintezu sekundarnog amina. Shema 2 prikazuje reakciju alkiliranja 1,3-diaminopropana **6** sa spojem **5** na refluku etanola i dobivanje sekundarnog amina **7** u iskorištenju od 68%.¹⁴



Shema 2. Sinteza spoja **7**

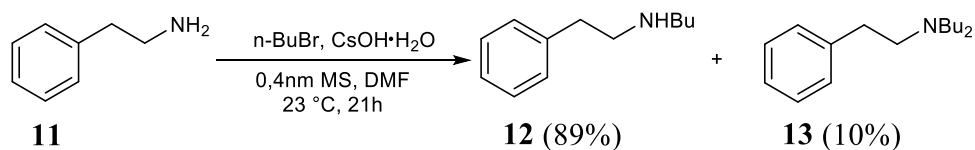
Uobičajena zabluda koja se pojavljuje upotrebom alkilirajućeg sredstva kao ograničavajućeg reagensa je njegova učinkovitost za selektivnu sintezu sekundarnog amina. Međutim, čak ako je elektrofil prisutan u ograničenoj količini, ravnoteža između protoniranog produkta i početnog amina je dovoljno brza da stvori smjesu produkata čime je takav način dobivanja sekundarnih amina neučinkovit.¹⁵ Zato je bitno pažljivim izborom omjera molova reaktanata¹⁶, temperature reakcije¹⁷, vremena trajanja reakcije¹⁸ i dodatkom aditiva¹⁹ stvoriti reakcijske uvjete u kojima bi stvaranje sekundarnih amina bilo primarno. Dodatno, druga ograničenja kao što su bazičnost amina²⁰, sterički zahtjevi²¹ i topljivost²² se također moraju uzeti u obzir kako bi iskorištenje reakcije bilo zadovoljavajuće.

Drugi uobičajeni protokol uključuje prisutnost anorganske baze. Tradicionalne metode koriste karbonate alkalijskih metala, primjerice K_2CO_3 , u polarnom aprotionskom otapalu, primjerice DMF, DMSO ili MeCN, pri sobnoj temperaturi ili uz zagrijavanje ovisno o početnim reaktantima. Srivastava²³ je uočio da *N*-alkiliranje s primarnim alkil-halogenidom u dimetilsulfoksidu (DMSO) koristeći kao bazu K_2CO_3 daje priliku da se selektivno dobiju dialkil ili trialkil amini, mijenjajući prirodu elektrofila koji se koristi u reakciji. Nadalje, smjer alkiliranja ovisi i o broju ugljikovih atoma prisutnih u alkil-halogenidu. Tako je otkriveno da alkil-bromid sa pet ili više ugljikovih atoma u lancu formira sekundarni amin **8** iz cikloheksilamina **9**, dok je alkil bromid sa manje od 5 ugljikovih atoma u lancu formira tercijarni amin **10** pri čemu monoalkilamin nije detektiran (Shema 3).



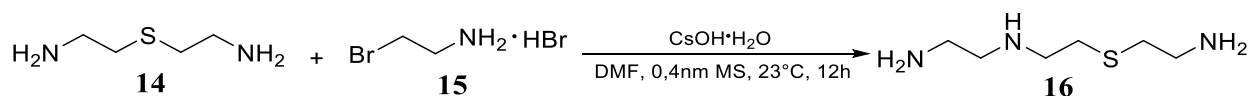
Shema 3. Sintaza spoja **8** i **10**

Jung i suradnici²⁴ su predstavili alternativno rješenje problema upotrebe primarnog amina kao ograničavajućeg reagensa uz upotrebu cezijeveg hidroksida. *N*-alkiliranje njegovom upotrebom je bilo učinkovito te su dobiveni razni sekundarni amini. Cezijev hidroksid je bio ne samo pokretač mono-*N*-alkiliranja, već je prevladao prealkiliranje favoriziranjem formiranja sekundarnih amina, te pojavom tercijarnih amina u tragovima uz prisutnost aktivnog 4 Å molekularnog sita. Kao što je prikazano u Shemi 4, *N*-alkiliranje spoja **11** s 1-brombutanom rezultira sekundarnim aminom **12** u velikom iskorištenju uz prisutnost tercijarnog amina **13** u malom udjelu.



Shema 4. Sinteza spoja **12** i **13**

Nadalje, upotrebom cezijeveg hidroksida moguće je *N*-alkiliranjem diamina i poliamina dobiti izvrsnu selektivnost mono-*N*-alkiliranog produkta s visokim iskorištenjem. Shema 5 prikazuje diamin **14** izravno *N*-alkiliran s 2-bromoetilaminom·HBr **15** u prisutnosti cezijeveg hidroksida, te je nakon 12 sati reakcije dobiven poliamin **16** koji je izoliran u iskorištenju od 73%, čime je dokazana velika selektivnost monoalkiliranog produkta.²⁵



Shema 5. Sinteza spoja **16**

Bhattacharyya i suradnici,¹² su istraživali halid-amid reakcije s ciljem razvoja protokola kojim će monoalkiliranje primarnih amina biti u blažim i jednostavnijim uvjetima te istovremeno isplativo. Kako bi u tome uspjeli predložili su upotrebu halogenidnih soli amina i alkil-halogenida, pri čemu se s ispravno podešenim reakcijskim uvjetima može iz amina dobiti deprotonirani primarni amin u prisutnosti sekundarnog amina zbog razlike u njihovoj bazičnosti. Nadalje, dobivena halogenidna kiselina bi trebala ostati vezana na sekundarni amin i tako spriječiti daljnu reakciju sekundarnog amina. Ključnu ulogu ima odabir prikladne baze i otapala za uspjeh monoalkiliranja primarnog amina u svrhu dobivanja sekundarnog amina. Provedena je reakcija *N*-alkiliranja benzilamina·HBr s *n*-butilbromidom u različitim protonskim i aprotionskim otapalima (Tablica 1) i upotrebom različitih baza (Tablica 2) kako bi se optimizirali reakcijski uvjeti koji bi pogodovali stvaranju monoalkiliranog produkta.

Tablica 1. *N*-alkiliranje benzilamina•HBr s *n*-butilbromidom u različitim otapalima.

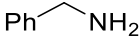
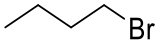
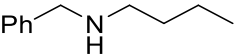
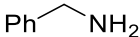
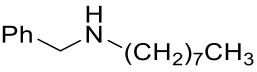
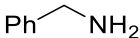
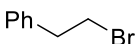
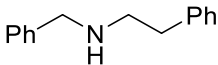
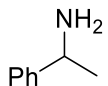
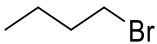
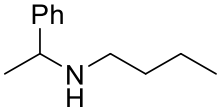
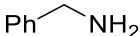
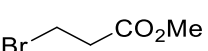
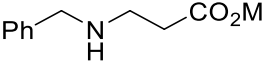
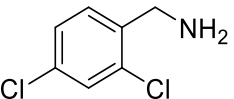

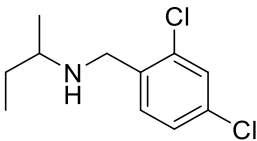
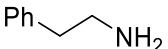
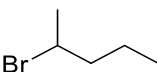
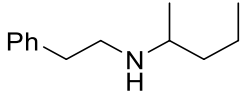
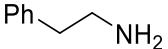

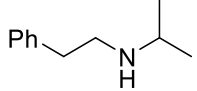
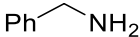
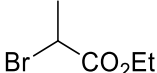
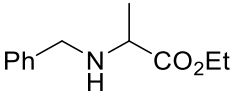
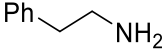
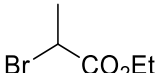
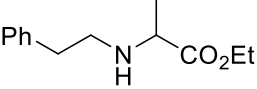
Otapalo	Temperatura (°C)	Selektivnost	Vrijeme (h)	Iskorištenje (%)
nitrometan	70-75	80:20	10	70
etanol	refluks	4:0	10	-
DMF	20-25	87:9	9	76
DMSO	20-25	90:7	9	65
THF	20-25	-	-	-
toluen	20-25	-	-	-
acetonitril	20-25	-	-	-

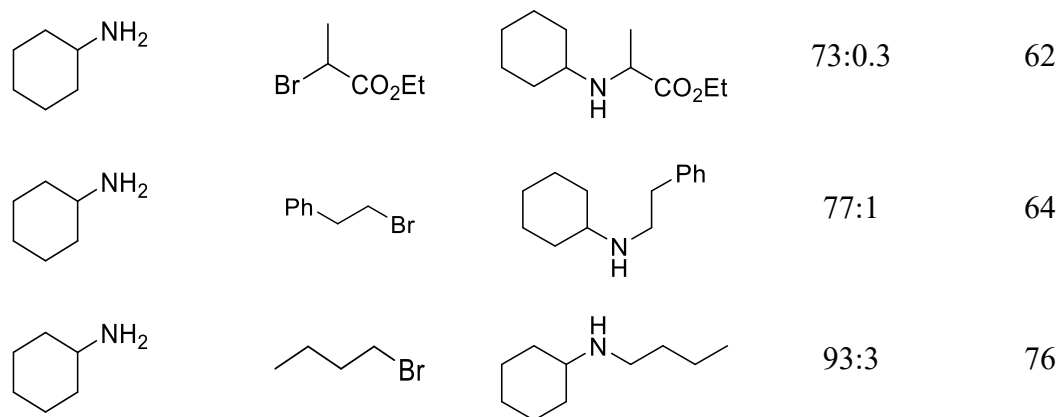
Tablica 2. *N*-alkiliranje benzilamina•HBr s *n*-butilbromidom upotrebom različitih baza

Baza	Selektivnost	Vrijeme (h)	Iskorištenje (%)
piridin	-	-	-
triethylamin	87:9	9	76
DIPEA	89:8	8	77
DMAP	93:4	8	79
DBU	81:16	6	73
DCHA	83:13	6	74
kolidin	37:0	6	-

Također su proveli niz reakcija *N*-alkiliranja upotrebom različitih primarnih amina•HBr i alkilhalogenida i dobili sljedeće rezultate prikazane u Tablici 3.

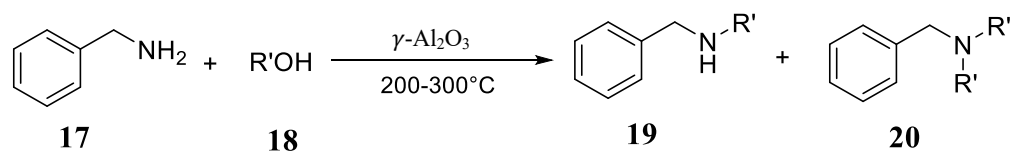
Tablica 3. Selektivno formiranje sekundarnih amina iz primarnih amina i alkil halogenida.

Primarni amin	Alkil-halogenid	Produkt	Selektivnost	Iskorištenje
			87:9	76
	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{-Br}$		81:15	73
			86:10	78
			87:6	79
			85:12	77
			100:0	82
			100:0	87
			100:0	86
			92:0.2	84
			96:0.5	83



2.3.1.2. *N*-alkiliranje primarnih alkilamina pomoću alkohola

Princip pripreve sekundarnih amina iz alkohola poznat je od početka ovog stoljeća, ali reakcije ovog tipa su uspješne samo uz prisutnost metalnog katalizatora. Prvo *N*-alkiliranje amina bilo je provedeno upotrebom alkohola i ThO₂ kao katalizatora, ali reakcijski uvjeti su bili često problematični za primijeniti.²⁶ Alkoholi su često upotrebljavani s aminima uz dodatak prijelaznih metala kao katalizatora, primjerice nikla²⁷, rodija²⁸ ili rutenija.²⁹ Iako su takve metode često selektivne prema mono-*N*-alkiliranju, glavni problem je što se reakcije odvijaju u homogenoj fazi gdje je odvajanje i ponovna upotreba tih metalnih katalizatora problematičan korak. U Shemi 6, prikazano je selektivno *N*-alkiliranje benzilamina **17** u plinovitoj fazi s upotrebom različitih alkohola **18** koristeći γ -Al₂O₃. Ovom reakcijom dobivena je velika selektivnost prema monoalkiliranom produktu **19** uz dobivanje dialkiliranog produkta **20** u jako malom iskorištenju. Također je ovom metodologijom moguće provesti *N*-alkiliranje koristeći razne alkohole i amine, te dodatni plus predstavlja niska cijena i dostupnost γ -Al₂O₃ kao prikladnog katalizatora te ujedno i zamjene za skupe metalne katalizatore.³⁰

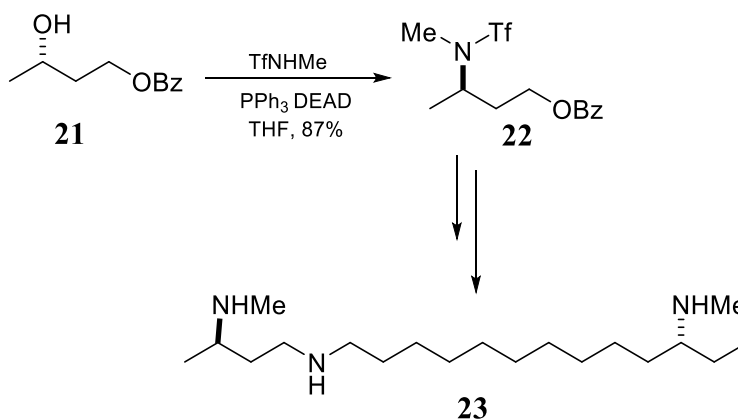


alkohol 18	T / °C	iskorištenje/% 19	iskorištenje/% 20
<i>n</i> -prOH	300	77	5
2-propanol	230	80	20

Shema 6. Sinteza spoja **19** i **20**.

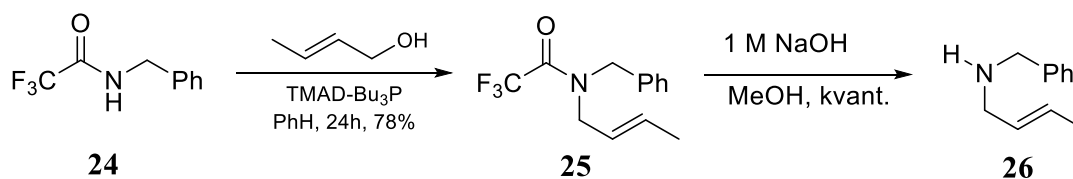
2.3.2. Kovalentni derivati aktiviranih amina

N-zaštićeni primarni amini su česti međuprodukti koji se upotrebljavaju kao sintoni u brojnim organskim sintezama. Poznata transformacija koja uključuje kovalentno aktivirane derivate amina naziva se Mitsunobu reakcija. Ovakav tip reakcije uključuje kondenzaciju između spoja koji sadrži kiseli proton (primjerice; sulfonamid) i primarnog ili sekundarnog alkohola u prisutnosti DEAD (dietilazodikarboksilata) i (PPh₃) trifenilfosfina.³¹ Edwards je upotrijebio Mitsunobu reakciju kako bi pripremio poliamin. Proveo je reakciju *N*-metiltrifluorometansulfonamida (TfNHMe) s beznil zaštićenim alkoholom **21** te je dobiven zaštićeni amin **22** u velikom iskorištenju. U daljnjem koraku je zaštićeni amin podvrgnut u reakciju s 1,7-bis-(trifluorometansulfonamidom)heptanom pod Mitsunobu uvjetima pri čemu je dobiven poliamin **23** nakon niza reakcija (Shema 7).³²



Shema 7. Sinteza spoja **23**.

Međutim, jako redukcijsko djelovanje prisutno u ovom procesu može izazvati epimerizaciju, ali takva komplikacija se može izbjegnuti upotrebom raznih Mitsunobu reagensa. Tsunoda³³ je pronašao nekoliko reagensa, TMAD, TIPA, ADDP čija upotreba je dovođila do uspješnijeg alkiliranja i lakše sinteze sekundarnih amina. Tako je alkiliranjem spoja **24** s TMAD-Bu₃P dobiven spoj **25** koji se lako može uz blage reakcijske uvjete hidrolizirati u sekundarni amin **26** s velikim iskorištenjem (Shema 8). Time je osmišljena izvrsna metoda za sintezu alkilnih sekundarnih amina koji su od velike važnosti u organskoj sintezi.³⁴



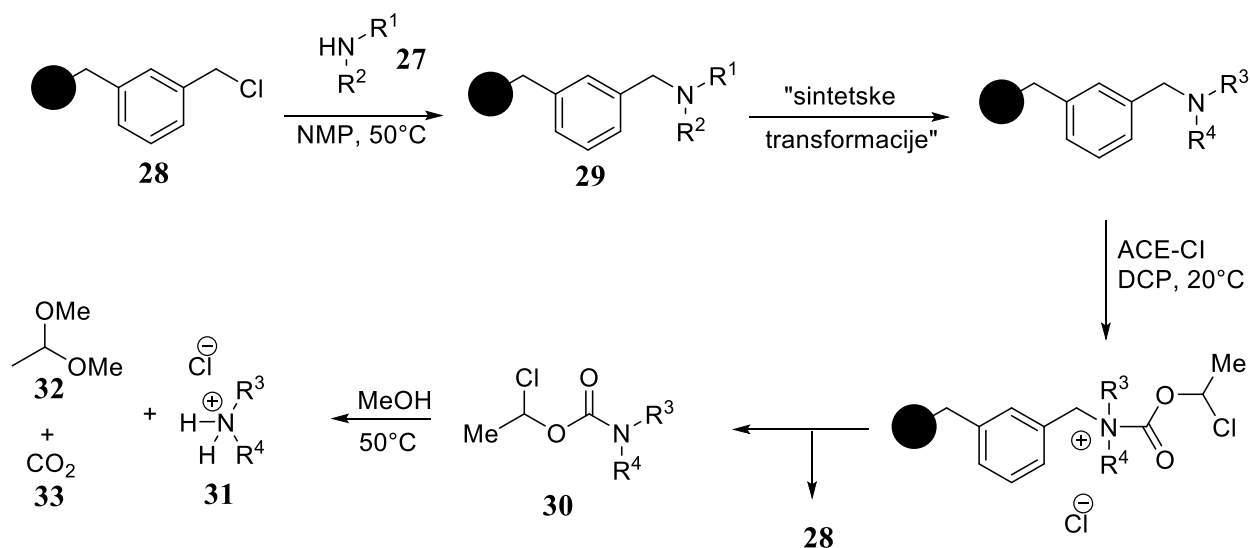
Shema 8. Sintaza spoja **26**.

2.3.3. Sintaza u čvrstoj fazi

Široka upotreba sinteze u čvrstoj fazi je posljedica u velikoj mjeri lagane manipulacije u usporedbi sa klasičnim tehnikama sinteze u otopinama. Reakcijski put sinteze u čvrstoj fazi omogućuje upotrebu suviška reaktanta kako bi se reakcija prisilno potpuno završila, te je moguće u usporedbi s sintezom u otopini lako izolirati produkt nakon svakog reakcijskog koraka jednostavnom filtracijom. Međutim, ova metoda ima i svoje nedostatke, a jedan od njih je pronalazak odgovarajućeg veziva koji će se lako moći ukloniti s čvrstog nosača, te praćenje same reakcije u realnom vremenu. Odlučujući faktori za uspješni sintetski put ove metode nisu samo odabir čvrstog nosača i veziva, već i mjesto vezanja za molekulu.³⁵

Devedesetih je uspješno provedena sinteza tercijarnog amina bez upotrebe veziva³⁶, te je Leysen³⁵ opisao sličan reakcijski put za sintezu sekundarnog amina. Kako je prikazano u Shemi 9, sekundarni amin **27** je povezan na Merrifieldovu smolu **28** kako bi se dobio tercijarni amin **29**, te je sintetskim transformacijama dobiven međuprodukt koji je upotrebom alfa-kloroetil kao polimernog nosača (ACE-Cl) rezultirao karbamatom **30** koji je s metanolom preveden u

sekundarni amin **31** kao hidrokloridna sol u velikom iskorištenju uz hlapljive nusprodukte (**32** i **33**).



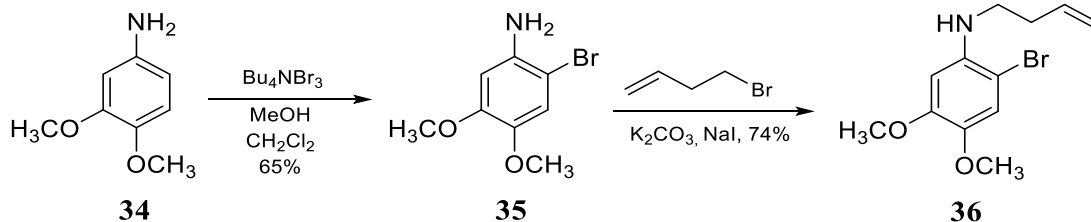
Shema 9. Sinteza spoja **31**.

2.4. Sinteza sekundarnih arilamina

2.4.1. *N*-alkiliranje primarnih arilamina

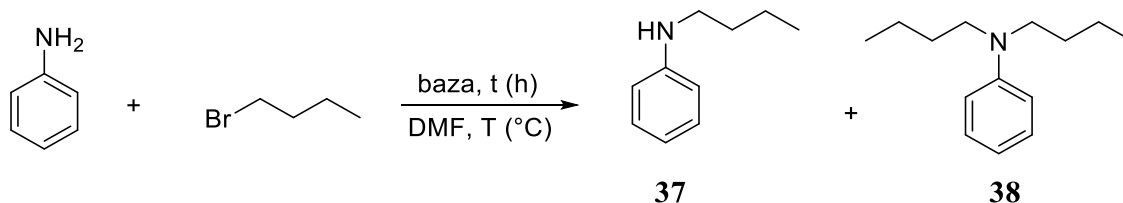
2.4.1.1. *N*-alkiliranje primarnih arilamina pomoću alkil-halogenida

N-alkiliranje aromatskih amina u svrhu dobivanja sekundarnog amina se obično provodi na načina da se primarni amin dodaje u reakcijsku smjesu alkil-halogenida u prisutnosti baze (primjerice Na_2CO_3). Ponekad se dodaje natrijev jodid (NaI) kako bi se pospješila reakcija.⁹ Međutim, selektivnost sinteze *N*-alkilanilina često je otežana zbog poteškoća u sprječavanju nastanka odgovarajućeg *N,N*-dialkilanilina. Zbog toga izravno alkiliranje anilina u prisutnosti alkil-halogenida nije izvedivo kako bi se dobio sekundarni amin u zadovoljavajućem iskorištenjem jer stvaranje tercijarnih amina i kvarternih amonijevih soli dominiraju reakcijskim procesom.⁹ Međutim, Buchwald³⁷ je bromiranjem spoja **34** s Bu_4NBr_3 , dobio spoj **35** koji je mono-*N*-alkiliran pomoću 4-brom-1-butena sa bazom K_2CO_3 i NaI kao pokretačem reakcije čime je dobio dialkiliraniamin **36** s visokim iskorištenjem (Shema 10).



Shema 10. Sinteza spoja **35** i **36**.

Kako je već prethodno navedeno, upotreba cezijeveg hidroksida je povoljno rješenje za uspješno *N*-alkiliranje i učinkovitu sintezu sekundarnih amina uz blage reakcijske uvjete.²⁴ Međutim nedostatak upotrebe cezijeveg hidroksida je njegova higroskopnost i cijena u usporedbi sa ostalim cezijevim bazama. Castillo³⁸ i suradnici su razvili kemoselektivnu metodologiju za direktno mono-*N*-alkiliranje primarnih i alifatskih i aromatskih amina uz mogućnost upotrebe velikog raspona alkil-halogenida upotrebom cezijeveg karbonata kao baze bez prisutnosti aditiva ili katalizatora. Optimiziranjem reakcijskih uvjeta za sintezu *N*-butilanilina **37** (Shema 11) postigli su sljedeće rezultate prikazane u Tablici 4.

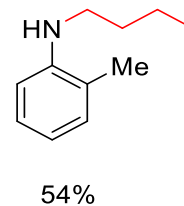
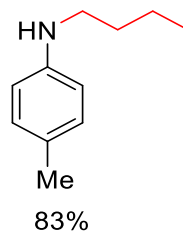
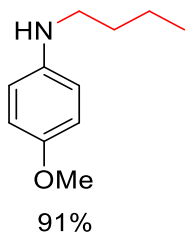
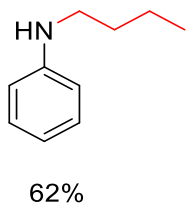


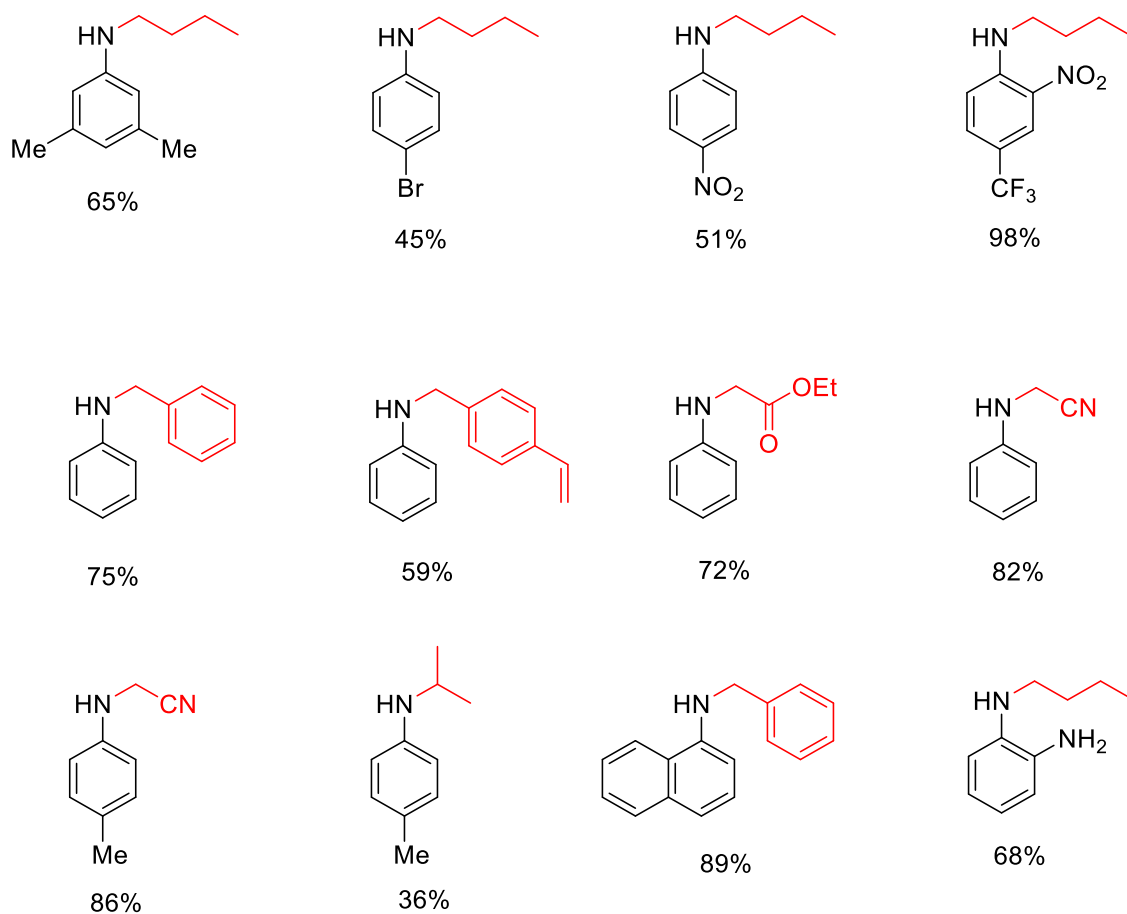
Shema 11. Sinteza spoja **37**

Tablica 4. Prikaz upotrijebljenih baza, vrijeme reakcije, temperatura reakcije i dobivena iskorištenja za dobiveni sekundarni i tercijarni amin **38**.

Baza	Temperatura (°C)	Vrijeme (h)	Iskorištenje %, 37	Iskorištenje %, 38
Cs ₂ CO ₃	25	24	23	-
Cs ₂ CO ₃	40	5	18	-
Cs ₂ CO ₃	60	5	62	3
Cs ₂ CO ₃	60	5	29	-
Cs ₂ CO ₃	60	2.5	27	-
Cs ₂ CO ₃	60	12	56	4
Cs ₂ CO ₃	80	5	61	-
K ₂ CO ₃	60	5	48	-
KOH	60	5	34	-
NaOH	60	5	30	-
bez baze	60	5	28	-
Cs ₂ CO ₃	60	0.5	12	-
Cs ₂ CO ₃	100	0.5	44	-
Cs ₂ CO ₃	120	0.5	45	6

Svoje istraživanje su također proveli na različitim derivatima anilina upotrebom različitih primarnih i sekundarnih alkil-halogenida pri čemu su dobili biblioteku sekundarnih amina (Shema 12) raznih iskorištenja, te su došli do zaključka da para-supstituirani anilini koji sadrže elektron donorske skupine su bili reaktivniji, nego li njihovi orto i meta supstituirani analozi, a glavni razlog u tome leži u steričkim efektima i različitoj nukleofilnosti.³⁸





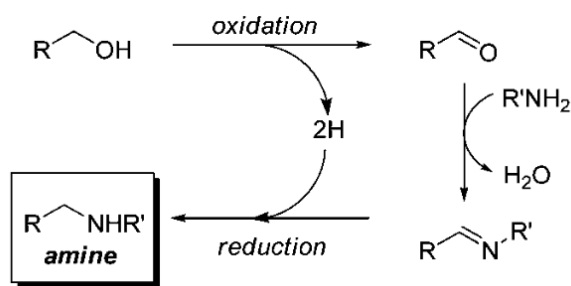
Shema 12. Prikaz biblioteke sekundarnih amina dobivenih mono-*N*-alkiliranjem primarnih aromatskih amina s različitim alkil halogenidima upotrebom Cs_2CO_3 kao promotora reakcije

Zanimljivo istraživanje su proveli Onaka³⁹ i suradnici koji su izvijestili o visokoj selektivnosti mono-*N*-alkilaciji anilina i njegovih derivata tijekom razmjene alkalnih kationa zeolita X- i Y-tipa. Njihova istraživanja su pokazala da Kalij-Y zeolit i glinica ubrzavaju *N*-alkiliranje derivata anilina koji imaju slabu nukleofilnost. To je posljedica toga što unutarnje pore strukture zeolita omogućuju polarnim molekulama poput anilina da se lako apsorbira unutar zeolita gdje se većina *N*-alkiliranja derivata anilina događa. Kako zeolit ima svojstva kiseline i baze te se ta svojstva mogu lako modificirati izmjenom odgovarajućih kationa dobiveno je da se zeolit u reakciji *N*-alkiliranja anilina ponašao kao baza pri čemu se najbolja iskorištenja dobivena upotrebom Kalij-Y zeolita koji je pokazao bazičnija svojstva u odnosu na Cs-Y zeolit. Stoga su Onaka i suradnici zaključili da u procesu *N*-alkiliranja derivata anilina, kisela strana zeolita aktivira alkilirajuće

sredstvo, dok bazična strana aktivira amino grupu istovremeno u svrhu promicanja učinkovitosti reakcije.

2.4.1.2. *N*-alkiliranje primarnih arilamina pomoću alkohola

Postoji nekoliko različitih vrsta proizvoda koji se mogu dobiti aminacijom aktiviranih alkohola. Alkohol kao funkcionalna grupa jednom oksidirana i napadnuta aminom kao nukleofilom tvori hemiaminal. Ovaj međuprodukt postupkom dehidratacije prevodi se u imin i zatim postupkom hidrogeniranja tvori amin (Slika 2.).⁴⁰

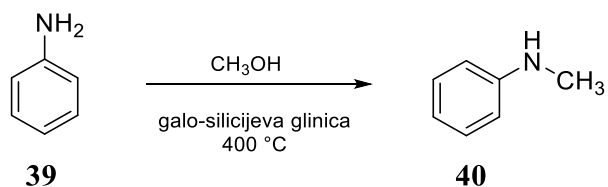


Slika 2. Prikaz sinteze amina iz alkohola mehanizmom „posuđenog protona“.

Produkti dobiveni ovom metodologijom nastaju uz pomoć katalizatora koji se baziraju na metalima rutenija, rodija i iridija. Grigg⁴⁰ i suradnici su prvi proveli *N*-alkiliranje alkohola upotrebom kompleksnih spojeva tih metala kao homogenih katalizatora pri čemu su dokazali njihovu kompetentnost za stvaranje sekundarnih i tercijarnih amina iz alkohola i primarnih i sekundarnih alkilamina uz blage reakcijske uvjete.

Heterogeni katalizatori za aminaciju alkohola su poznati još od prve polovice 20. stoljeća.⁴¹ Kondenzacija alkohola s aromatskim aminima u plinovitoj fazi korištenjem različitih katalizatora imala je veliku sintetsku ulogu uvođenjem alkilne skupine na dušikov atom. Široki raspon za okoliš sigurnih heterogenih katalizatora je razvijen te samo neki od njih su silikatna glinica, galosilikati, bor-aluminij, željezov fosfat i aluminij fosfat-glinica. Njihova upotreba se pokazala izuzetno uspješnom. Tako je provedena reakcija sinteze *N*-metilanilina **40** iz 1 mola anilina **39** i 0.75 mola metanola u prisutnosti galo silicijeve glinice kao katalizatora, netopivog u vodi, pri

visokoj temperaturi, pri čemu je dobivena selektivnost u korist sekundarnog aromatskog amina uz dobro iskorištenje reakcije (56%), Shema 13.⁴²

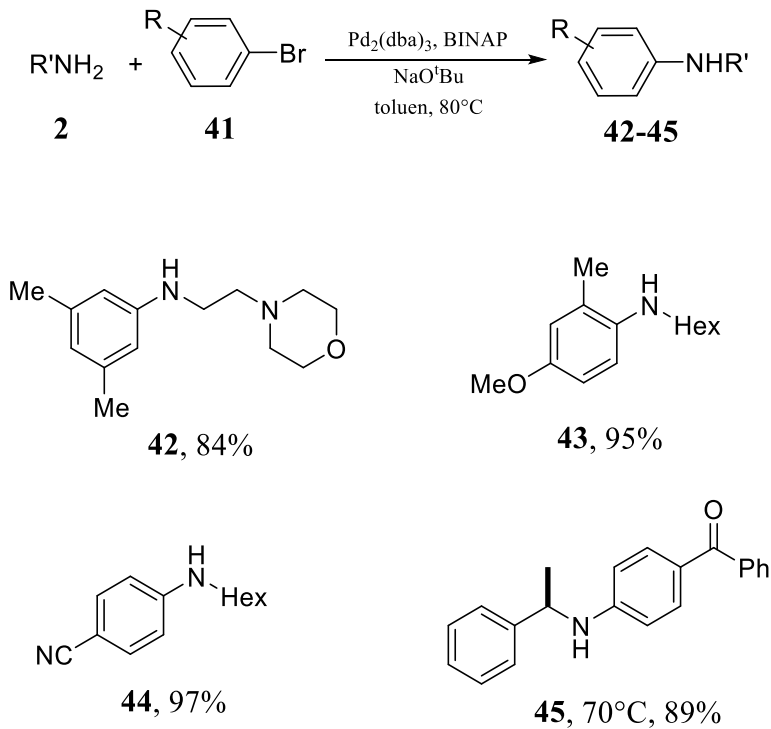


Shema 13. Reakcija anilina sa metanolom uz katalizator galo-silicijevu glinicu.

2.4.2. Reakcije amina upotrebom metalnih katalizatora

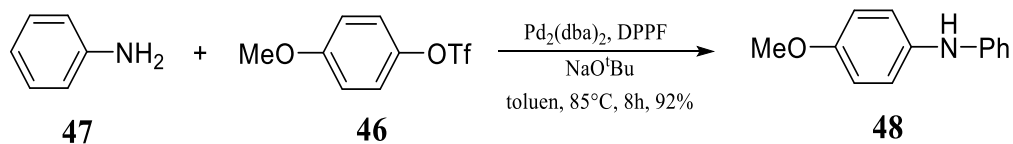
Jedno od najvećih postignuća u organometalnoj kemiji je razvoj novih sintetskih pristupa organskim spojevima s novom C_{sp}²-C i C_{sp}²-heteroatom vezom stvorenoj na temelju prijelaznih metala kao katalizatora. Posebnu važnost među tim reakcijama imaju one pri kojima dolazi do formiranja C_{sp}²-N veze prema Buchwaldu i Hartwigu.^{43,44} Ovakav vrsta reakcija zahtijeva prisutnost jake baze, primjerice, Bu^tONa ili Cs₂CO₃ koje su katalizirane kompleksima paladija^{43,44} ili nikla⁴⁴ u otapalima poput toluena ili dioksana.

Buchwald i suradnici⁴⁵ su pridonijeli razvoju općenitih, pouzdanih i praktičnih katalizatora za stvaranje aromatske ugljik-dušik veze unakrsnim kopuliranjem amina i aril (i heteroaril) bromida, klorida i triflata. Primjerice, unakrsno kopuliranje aril halogenida **41** s primarnim aminima **1** koristeći kombinacije Pd(OAc)₂ ili Pd₂(dba)₃ s BINAP ili Pd₂(dba)₃ s P(*o*-tolyl)₃ u prisutnosti natrijevog *tert*-butoksida koji služe kao katalizatorski sustavi dobiveni su sekundarnih aromatskih amina s visokim iskorištenjem. U Shemi 14 je prikazan niz reakcija ovog tipa sa sekundarnim aromatskim aminima kao produktima (**42-45**).



Shema 14. Sinteza sekundarnih amina **42-45**.

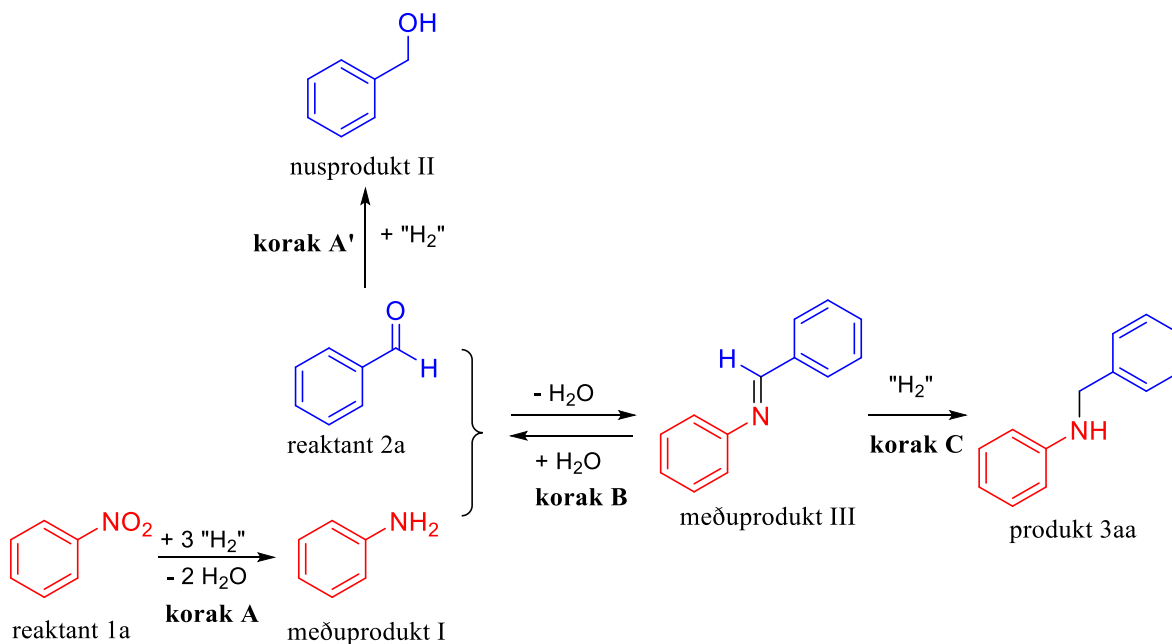
U kontrast Buchwaldu, Hartwig⁴⁶ je proučavao adiciju anilina na pseudo halogenide (aril-triflate) katalizirane kombinacijom Pd(dba)₂ i DPPF kao izbor liganda (Shema 15). Kao reprezentativni primjer je reakcija elektron obogaćenim triflatom **46** s anilinom **47** u prisutnosti natrijevog *tert*-butoksida s Pd(dba)₂-DPPF u toluenu koja je dala visoko iskorištenje od 92% diarilnog sekundarnog amina **48** nakon 8 sati reakcije.



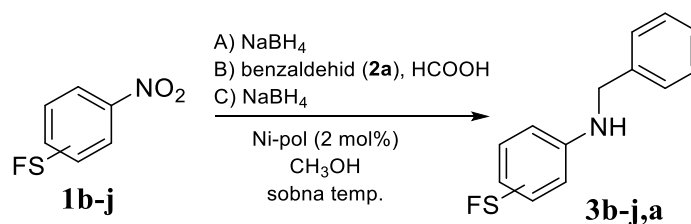
Shema 15. Sinteza spoja **48**.

Jedna od općenitih metoda sinteze amina je reduktivno aminiranje kojom se u amin uvodi primarna ili sekundarna alkilna skupina. Produkt reduktivnog aminiranja može biti primarni, sekundarni ili tercijarni amin ovisno o tome koliko polazni spoj ima alkilnih skupina. Kada govorimo o sekundarnom aminu, on nastaje kondenzacijom primarnog amina s ketonom ili aldehidom pri čemu nastaje *N*-supstituirani imin (Schiffova baza), te redukcijom prelazi u sekundarni amin.²

Fior i suradnici⁴⁷ su istraživali reduktivno aminiranje arilaldehida s nitrobenzenom koristeći niklove nanočestice (Ni-pol) kao katalizatora reakcije i NaBH₄ kao jeftini, blagi i sigurni redukcijski reagens. Izravno ili neizravno reduktivno aminiranje koje kreće od nitrobenzena je bilo atraktivno jer se njime uklanja korak hidrogeniranja i time štedi vrijeme i novac imajući na umu da su nitro-aromatski spojevi izuzetno jeftini i pristupačni.⁴⁸ Glavni cilj njihovog istraživanja je bilo pronaći katalizatore koji će zamijeniti plemenite metale s prijelaznim metalima. Uspješno su sintetizirali polimer koji sadrži nanočestice nikla (Ni-pol) koji se pokazao izuzetno aktivan, selektivan i s mogućnošću ponovne upotrebe za redukciju nekoliko nitrobenzena s raznim funkcijskim skupinama za dobivanje odgovarajućih amina u dvofaznom sustavu (H₂O/Et₂O) pri sobnoj temperaturi u prisutnosti NaBH₄ kao redukcijskog reagensa.⁴⁷



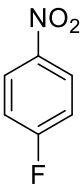
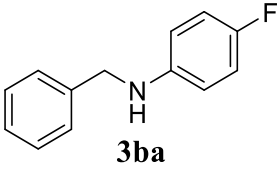
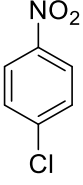
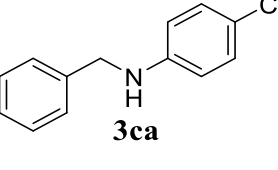
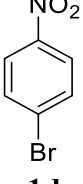
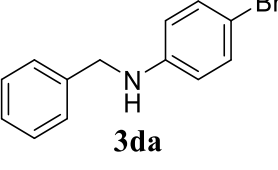
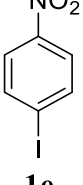
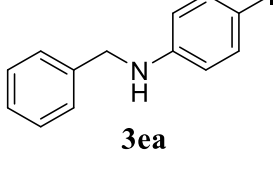
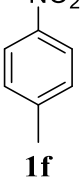
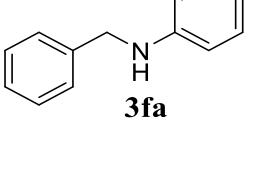
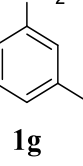
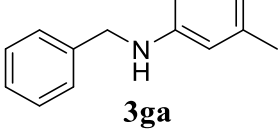
Shema 16. Sinteza N-benzilanilina (**3aa**) postupkom hidrogeniranja nitrobenzena (**1a**) i reduktivnom aminacijom benzaldehida (**2a**).

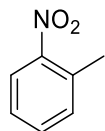


Shema 17. Shema reakcije. reduktivne aminacije s benzaldehidom

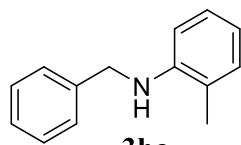
U Tablici 5. je prikazan niz nitroaromata s različitim supstituentima koji su podvrgnuti reakciji reduktivne aminacije s benzaldehidom uz upotrebu Ni-pol kao katalizatora i NaBH₄ kao reducirajućeg sredstva, te su prikazani dobiveni produkti i njihovo iskorištenje.

Tablica 5. Reduktivna aminacija benzaldehida s različitim nitroaromatima

Nitroaromat	Produkt	Iskorištenje, %
 <p>1b</p>	 <p>3ba</p>	97
 <p>1c</p>	 <p>3ca</p>	85
 <p>1d</p>	 <p>3da</p>	80
 <p>1e</p>	 <p>3ea</p>	50
 <p>1f</p>	 <p>3fa</p>	98
 <p>1g</p>	 <p>3ga</p>	97

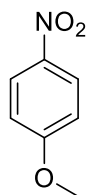


1h

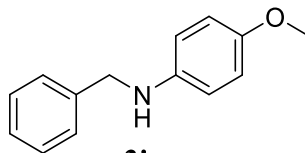


3ha

93

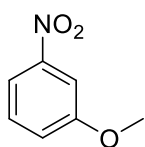


1i

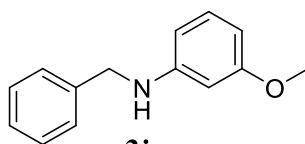


3ia

98



1j



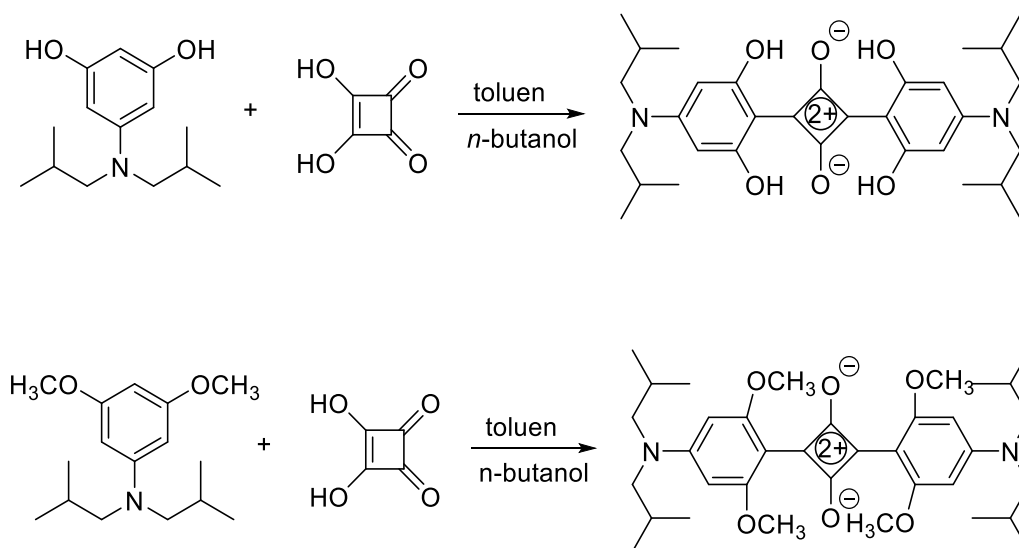
3ja

97

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Uvod

Ovom radu je prethodilo istraživanje u sklopu diplomskog rada Pamele Posavec,¹ koja je provela sintezu simetričnih derivata skvareinske kiseline (Shema 3.1.) uz optimizaciju prvog koraka sinteze kako bi se dobili ekonomični procesi uz izbjegavanje skupih katalizatora. Temelj za razvoj tog rada bilo je istraživanje Thompsona i Forresta koji su sintetizirali simetrične i nesimetrične derivate skvareinske kiseline u svrhu pripreme organskih fotovodljivih materijala.



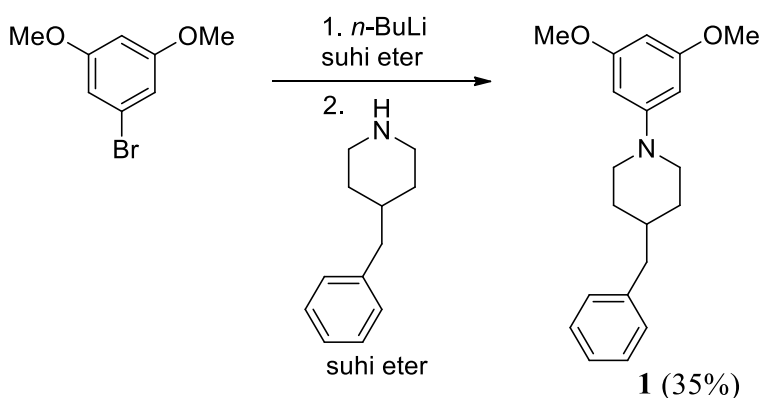
Shema 3.1. Prikaz simetričnih derivata skvareinske kiseline.

Cilj ovog rada je provesti sintezu novih skvareina, kao i provesti detaljnija istraživanja na području sinteze sekundarnih amina koji bi bili temeljni prekursori za daljnju pripravu heteroaromatskih derivata skvareinske kiseline.

3.2. Sinteza derivata skvareinske kiseline

3.2.1. Reakcija aminacije

Svrha reakcija aminacije aromatskih halogenida je uvesti amino skupinu u organsku molekulu. U ovom radu opisana je aminacija 1-brom-3,5-dimetoksibenzena uz prisutnost *n*-butilitija i 4-benzilpiperidina kao sekundarnog amina. (Shema 3.2.)



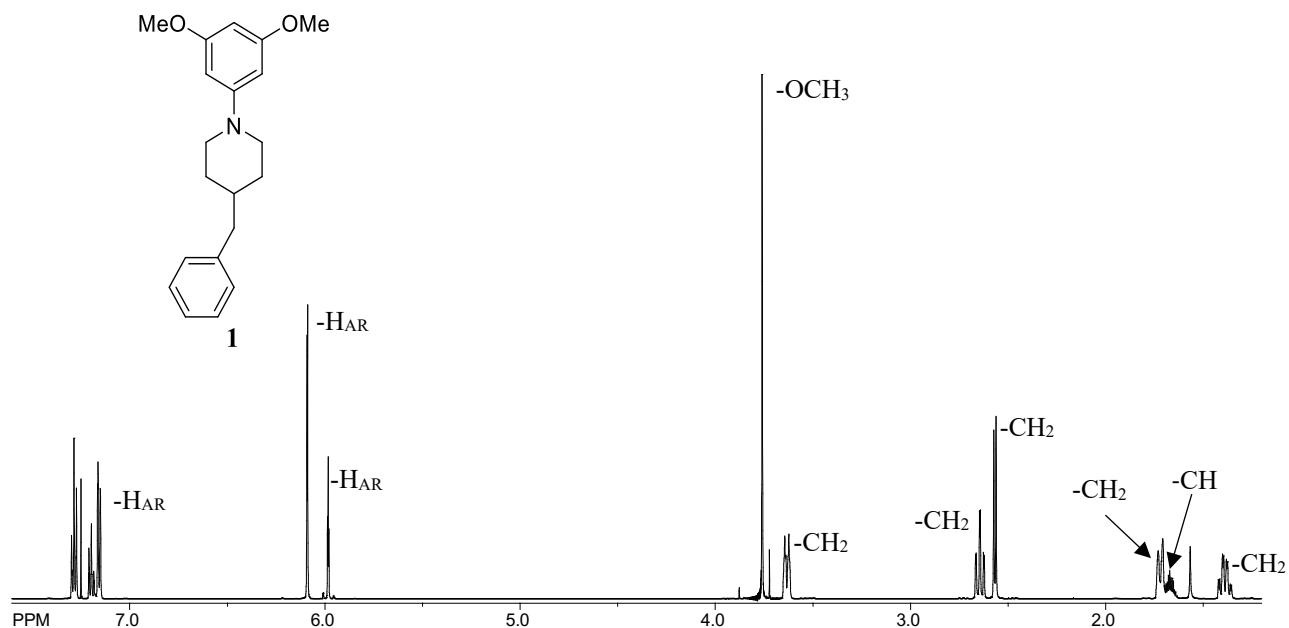
Shema 3.2. Shematski prikaz sinteze 4-benzil-1-(3,5-dimetoksifenil)piperidina **1**

Reakcija je uspješno provedena, pri čemu je dobiveni produkt **1** pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu u sustavu petroleter kao eluens te je spektroskopski okarakteriziran. Slika 1 prikazuje reakcijsku smjesu koja ima crveno obojenje, uslijed formiranja organolitijevog spoja, koji se najvjerojatnije formira kao intermedijer.



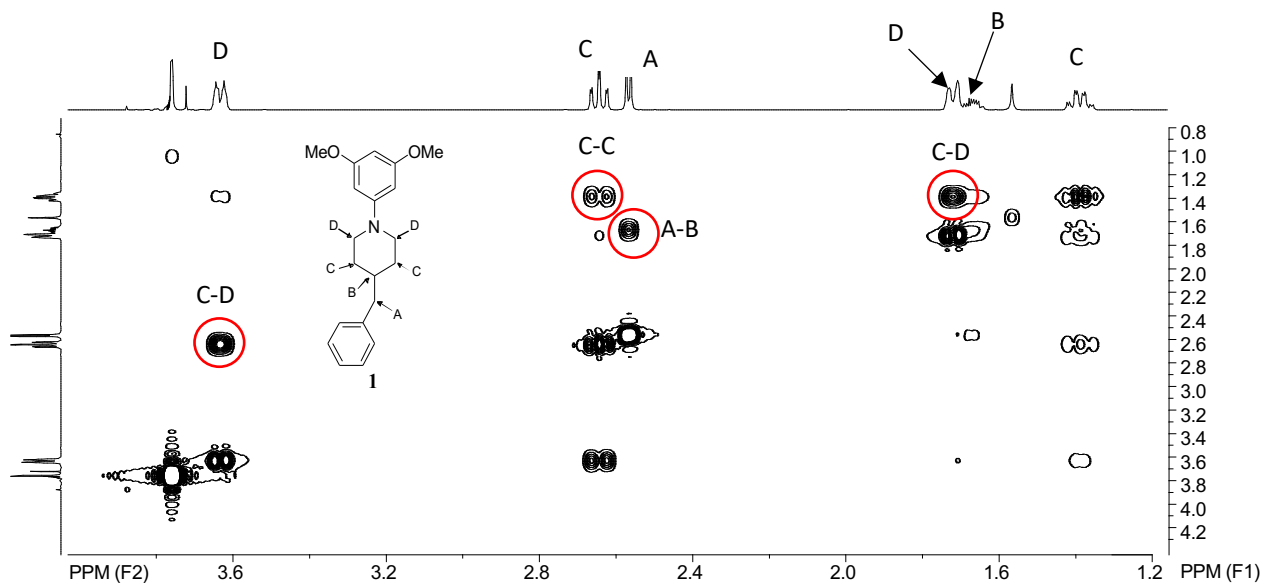
Slika 1. Izgled reakcijske smjese tijekom provedbe aminacije.

Slika 2 prikazuje ^1H spektar spoja **1**. S obzirom da je struktura simetrična na spektru je vidljivi duplo manji broj signala. Raspon 7,3-7,2 ppm odgovara protonima aromatskog prstena benzilnog supstituenta, dok se pomaci protona druge aromatske jezgre nalaze na 6,1 i 5,9 ppm. Protoni metoksi skupine nalaze se na 3,8 ppm, dok su pomaci $-\text{CH}_2$ skupine piperidinske jezgre i benzilnog supstituenta rasprostranjeni od 1,0 do 3,7 ppm.



Slika 2. ^1H spektar spoja **1**

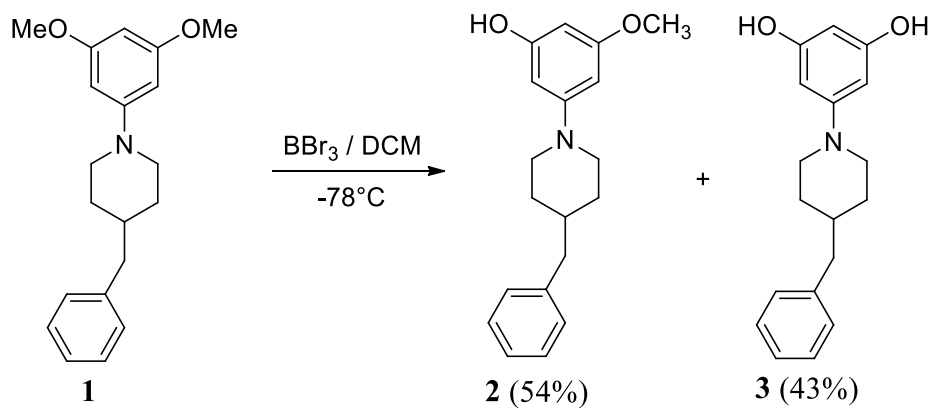
Struktura spoja dodatno je potvrđena COSY spektrom spoja **1** (Slika 3), koji prikazuje sprege susjednih CH₂ skupina u molekuli.



Slika 3. COSY spektar spoja **1**

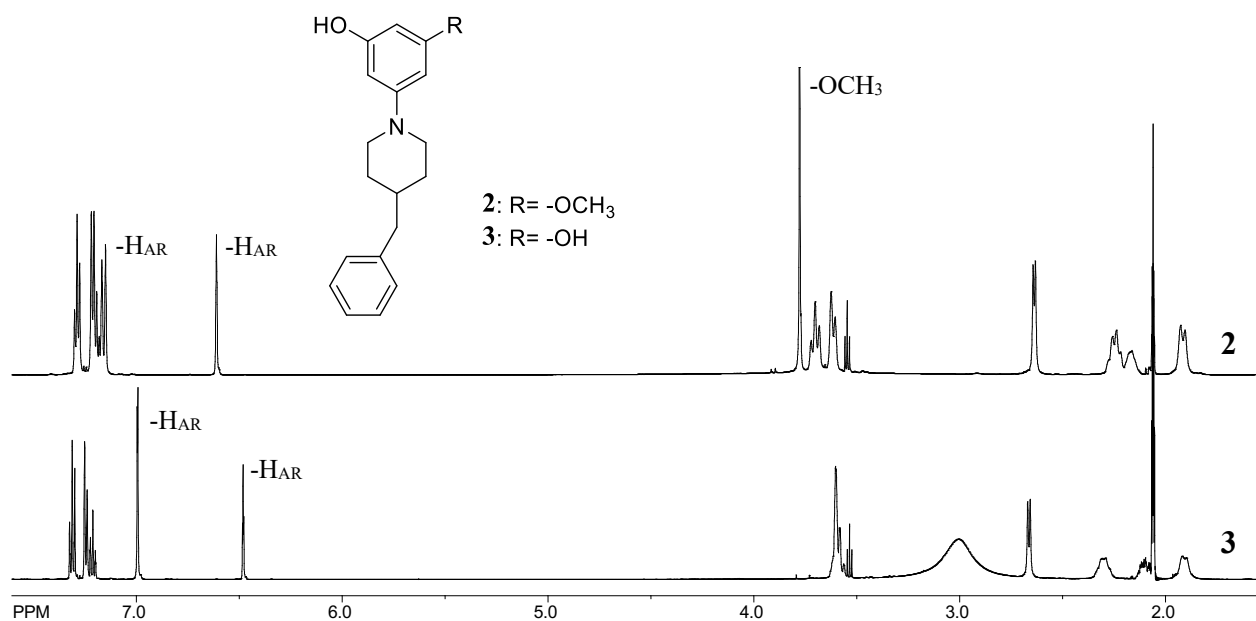
3.2.2. Reakcija demetiliranja

S obzirom da se prethodnim istraživanjima pokazalo da prisutnost hidroksilne skupine na aromatskom prstenu povećava termičku stabilnost skvareinskog derivata,⁴⁹ sljedeći korak odnosi se na demetiliranje početnog spoja **1**. Reakcija je provedena uz prisutnost borovog tribromida na niskoj temperaturi uz diklormetan kao otapalo, pri čemu je dobiven produkt u obliku smjese mono- i dialkohola (Shema 3.3.) u omjeru 1:1.



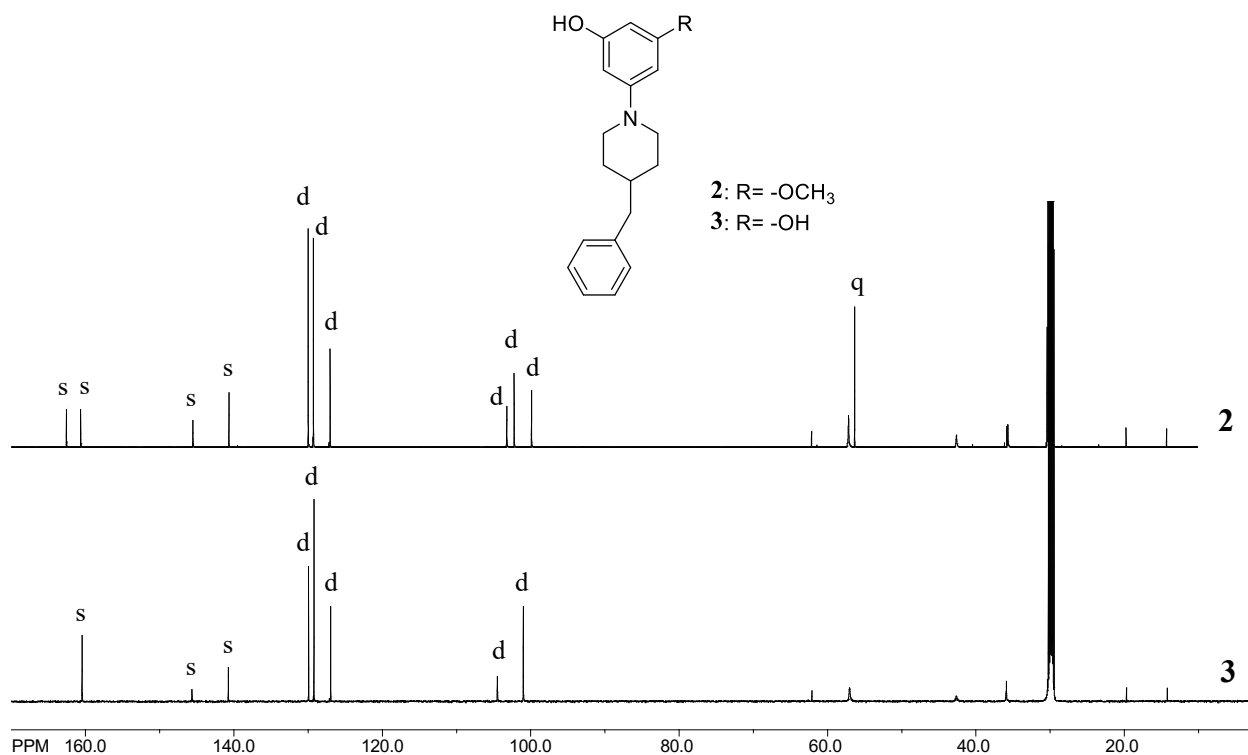
Shema 3.3. Shematski prikaz reakcije spoja **1** s BBr_3 .

Slika 4 prikazuje ^1H spektar spojeva **2** i **3**. Prisutnost dodatne hidroksi skupine ne pokazuje značajan utjecaj na pomake protona u molekuli, pri čemu se najveća razlika očituje u pomaku aromatskih protona u susjedstvu $-\text{OH}$, odnosno $-\text{OCH}_3$ skupine. Također, u slučaju spoja **3** se jasno može uočiti odsutnost signala, koji odgovara protonima metoksi skupine.



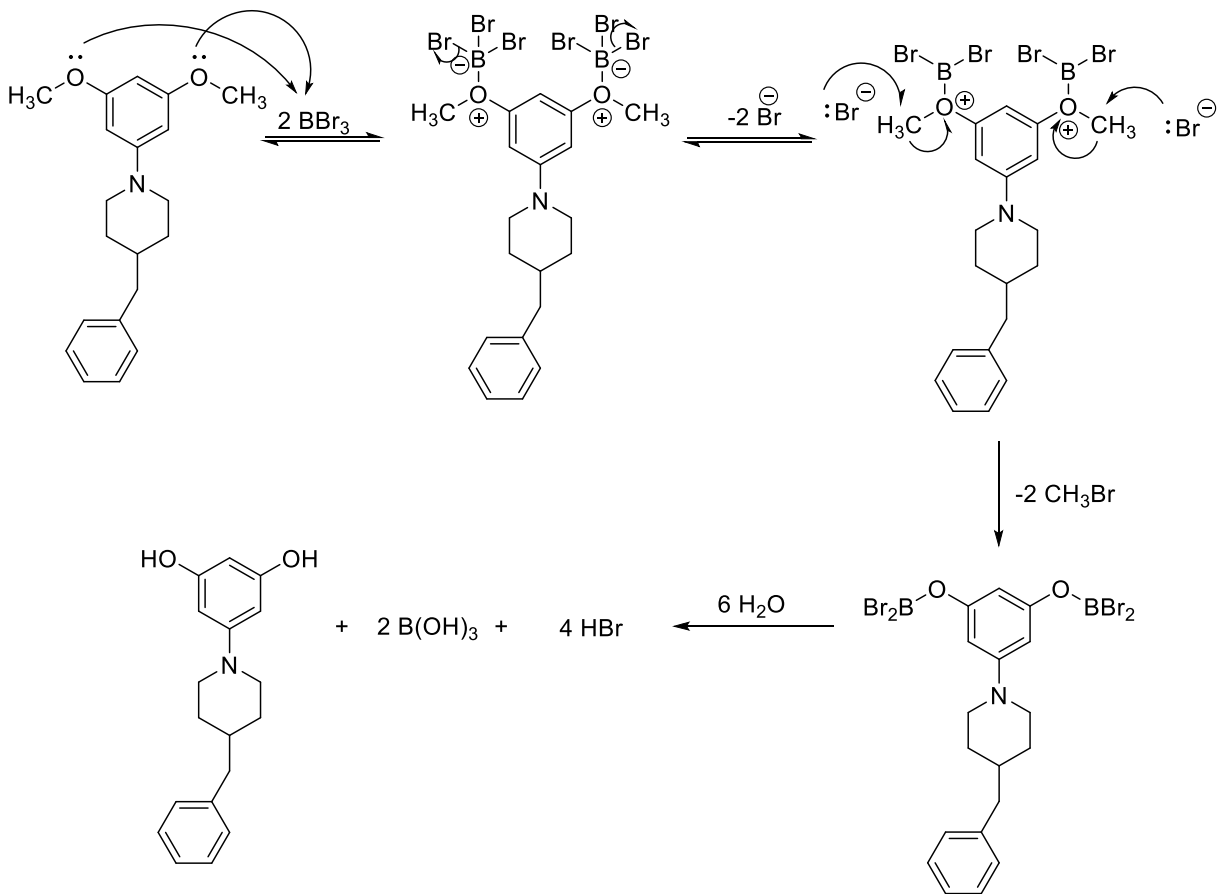
Slika 4. ^1H spektar spoja **2** i **3**

Slika 5 je prikaz ^{13}C spektra spojeva **2** i **3**. Razlika je vidljiva u broju singleta i dubleta. Razlog tome je prisutnost metoksi skupine u slučaju spoja **2**, što rezultira različitom okolinom za ugljikove atome i prisutnost jednog singleta i dubleta više u odnosu na spoj **3**, kao i prisutnost kvartetnog signala koji odgovara ugljikovom atomu metoksi skupine.



Slika 5. ^{13}C spektar spojeva **2** i **3**

Na shemi 3.4. prikazan je mehanizam reakcije demetiliranja spoja **1**. BBr_3 je dobro poznati reagens za cijepanje eterskih veza i korišten je u mnogobrojnim reakcijama metoksi i etoksi ariletera. Lewisova kiselinsko-bazna interakcija između BBr_3 kao kiseline i metoksi skupine kao baze (Shema 3.4.) dovodi do adicijskog ilida koji nosi negativni naboj na borovom atomu i pozitivan naboj na kisiku. Daljni korak je prijenos bromidnog iona do alkilnog lanca, u ovom slučaju metilne skupine, pored pozitivno nabijenog kisika. Rezultat toga je dobiveni metilbromid i ariloksi-borov derivat koji hidrolizira u dealkilirani produkt pri čemu nastaje bromovodik i borna kiselina.



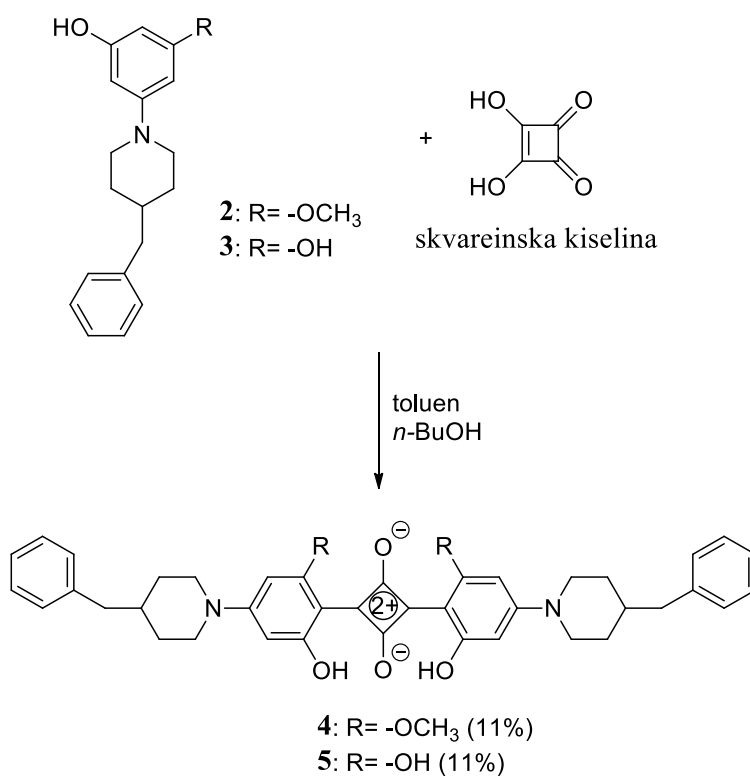
Shema 3.4. Shematski prikaz mehanizma reakcije demetiliranja spoja **1**

3.2.3. Reakcija kondenzacije

Posljednji korak sinteze skvareina je kondenzacija skvareinske kiseline i prethodno dobivenih alkohola **2** i **3** uz izlazak molekule vode (Shema 3.5.). U reakciji sudjeluju 2 ekvivalenta spoja **2** i **3** i 1 ekvivalent skvareinske kiseline. Reakcija se povodila tijekom 16h u toluenu i *n*-butanolu na temperaturi refluksa. Nakon uklanjanja otapala, reakcijska smjesa je prekrystalizirana, pri čemu su dobiveni produkti u obliku zelenih kristala (Slika 6).

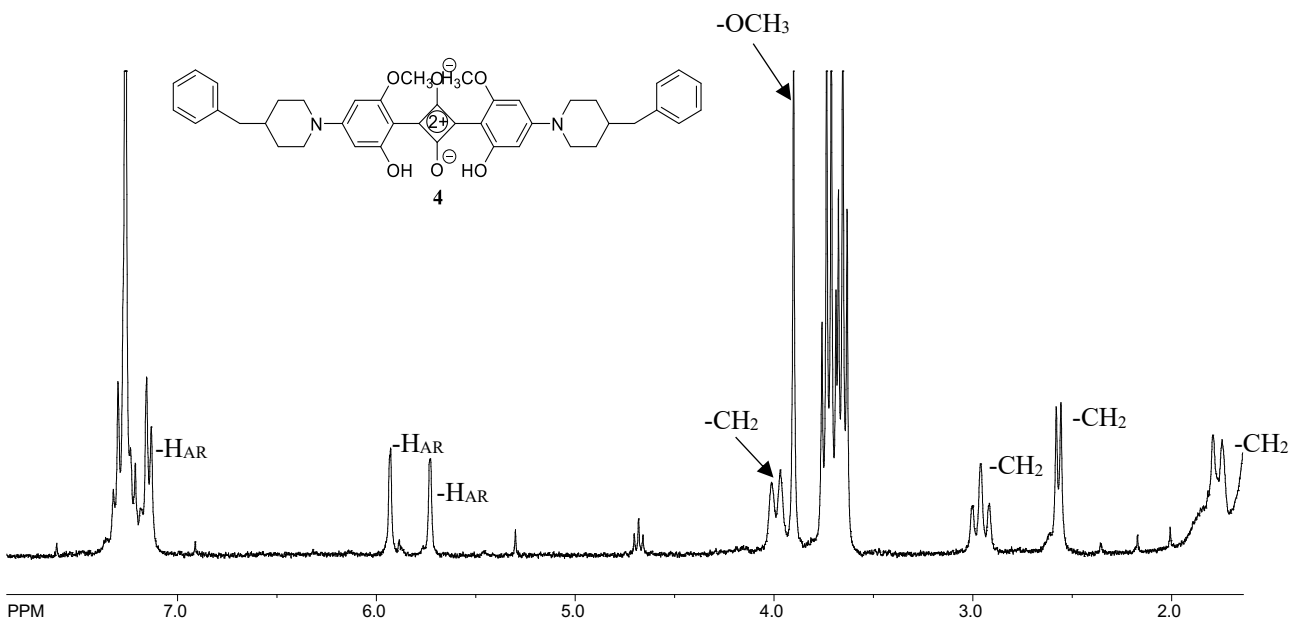


Slika 6. Reakcijska smjesa skvareina 4



Shema 3.5. Shematski prikaz kondenzacije skvareinskog prstena.

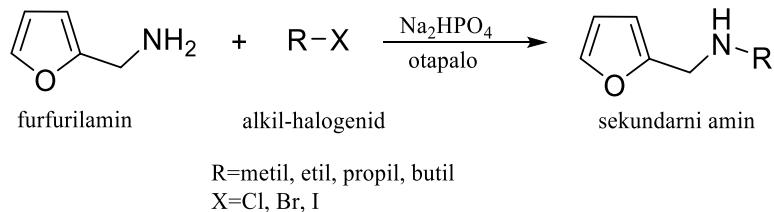
Slika 7 prikazuje ^1H spektar skvareinskog derivata **4**. Od 7,09-7,39 ppm nalaze se pomaci 5 protona aromatskog prstena benzilnog supstituenta, dok se na pomacima 5,93 ppm i 5,73 ppm nalaze 2 protona druge aromatske jezgre. Pomaci na 3,99 ppm, 2,96 ppm, 2,57 ppm i 1,72-1,93 ppm odgovaraju protonima $-\text{CH}_2$ skupina, dok se metoksi skupina nalazi na 3,90 ppm.



Slika 7. ^1H spektar skvareinskog derivata **4**

3.3. Sinteza sekundarnih amina

U svrhu priprave skvareina, bitnu ulogu imaju sekundarni amini. U nastavku rada, reakcijom alkiliranja provedeno je niz reakcija u kojima su upotrijebljeni različiti reakcijski uvjeti kako bi se pripravio sekundarni amin, koji bi se mogao koristiti kao početni prekursor u sintezi skvareina. Alkiliranjem furfurilamina (Shema 3.6.) kao početnog spoja, upotrijebljeno je niz različitih alkil-halogenida i otapala. Reakcije su provedene na sobnoj temperaturi, uz Na_2HPO_4 kao bazu. U tablici 1, nalazi se pregled upotrijebljenih alkil-halogenida i otapala, uz omjer nastalih mono i dialkiliranih amina. Iako dobiveni produkti nisu izolirani u dovoljnom iskorištenju za daljnju sintezu, ova istraživanja dala su nova saznanja na području sinteze sekundarnih amina i proširenje biblioteke novih spojeva, uz optimizaciju reakcijskih uvjeta.



Shema 3.6. Shematski prikaz alkiliranja furfurilamina.

Tablica 1. Omjeri početnog spoja, monoalkiliranog produkta i dialkiliranog produkta, ovisno o eksperimentalnim uvjetima.

otapalo	volumen otapala / mL	alkil-halogenid	početni spoj	monoalkilirani produkt	dialkilirani produkt
suhi DMF	15	propilbromid	*	*	*
suhi DMF	30	butilklorid	*	*	*
THF	15	etiljodid	25	7	1
acetonitril	15	etiljodid	6	4	1
THF	15	propilbromid	1	-	-
acetonitril	15	propilbromid	8	1	-
THF	15	metiljodid	2	1	1
acetonitril	15	metiljodid	2	1	1

* dobivena je premala količina produkta uslijed gubitka spoja tijekom ekstrakcije.

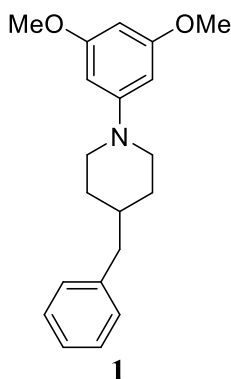
4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silika-gelom (Fluka 0,063-0,2 nm). Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće koristili su se nuklearna magnetska rezonancija (^1H NMR i ^{13}C NMR). ^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 na 600 odnosno 150 MHz. Svi NMR spektri snimani su u CDCl_3 kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao referencu.

4.2. Sinteza tercijarnog amina **1**

U okrugloj tikvici od 100 ml otopljeno je 1g (4,651 mmol) 1-brom-3,5-dimetoksibenzena i 1,2 mL 4-benzilpiperidina (1,5 eq) u 25 mL suhog etera. Nakon hlađenja reakcijske smjese u ledenoj kupelji na 0°C dokapano je 2,8 mL *n*-Butillitija (1,5 eq) u razdoblju od 15 minuta u atmosferi dušika. Reakcije se provodila 1 sat u ledenoj kupelji pri temperaturi od 0°C , a potom 1 sat na sobnoj temperaturi. Neizreagirani *n*-Butillitij uklonio se dodavanjem izopropanola uz hlađenje. Nakon uparavanja reakcijske smjese, dobiveni produkt pročišćen je kromatografijom na koloni punjenoj silika-gelom uz petroleter kao eluens.

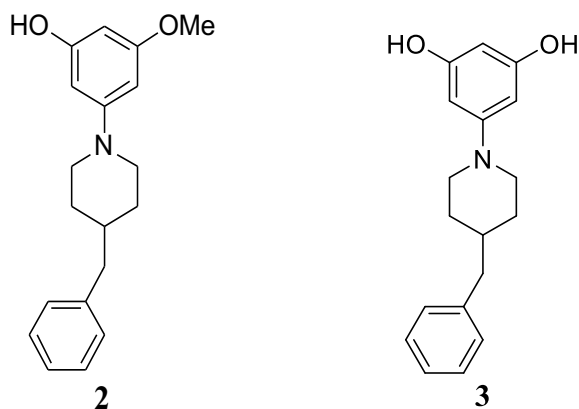


4-benzil-1-(3,5-dimetoksifenil)piperidin (1): 35%; bijeli kristali; ^1H NMR (acetone; 600 MHz) δ/ppm : 7,29 (td, $J=7,5$ Hz; 1,4 Hz, 2H, H-ar), 7,20 (td, $J=7,5$ Hz; 1,4 Hz, 1H, H-ar), 7,16 (dd, $J=7,5$ Hz; 1,4 Hz, 2H, H-ar), 6,09 (d, $J=2,1$ Hz, 2H, H-ar), 5,96 (t, $J=2,1$ Hz, 1H, H-ar), 3,76 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3,61-3,66 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,64 (td, $J=12,7$ Hz; 2,6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,57 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1,70-1,75 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 1,35-1,43 (m, 2H, $-\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (C_6H_6 , 150 MHz)

δ /ppm: 161,42 (s); 153,71 (s); 140,45 (s); 129,15 (d); 128,23 (d); 125,90 (d); 95,41 (d); 91,17 (d); 55,21 (d); 49,90 (t); 43,16 (t); 38,00 (q); 31,93 (t).

4.3. Sinteza alkohola **2** i **3**

U okruglu tikvicu dodano je 450 mg (1,453 mmol) 4-benzil-1-(3,5-dimetoksifenil)piperidina i ~2 mL suhog diklormetana. Nakon hlađenja reakcijske smjese na -78 °C, dokapano je 3,20 mL BBr₃ (1M, 2,2 eq) u razdoblju od 15 minuta u atmosferi dušika. Nakon 3 sata, tijekom kojih se reakcijska smjesa postepeno zagrijavala na sobnu temperaturu, dokapan je metanol, kako bi se uklonio neizreagirani BBr₃. Nakon uparavanja otapala, produkt je dobiven u obliku smjese produkata **2** i **3**, koji su odvojeni kromatografijom na koloni punjenoj silika gelom uz petroleter/diklormetan (7:3) kao eluens.

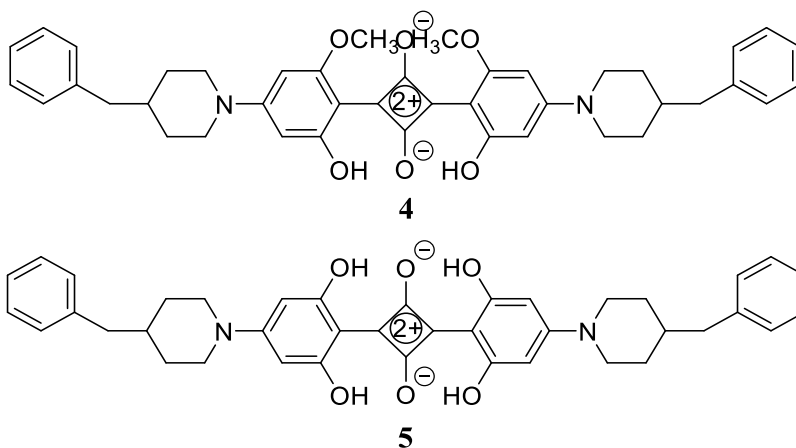


3-(4-benzilpiperidin-1-il)-5-metoksifenol (2): 54%; ¹H NMR (CDCl₃; 600 MHz) δ /ppm: 7,10-7,30 (m, 5H, H-ar), 7,16 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 3,52-3,62 (m, 4H, -CH₂), 2,62 (d, *J*=7,12 Hz, 2H, -CH₂), 2,17-2,34 (m, 4H, -CH₂), 1,88 (d, *J*=13,4 Hz, 2H, -CH₂), 2,82-3,34 (m, 3H); ¹³C NMR (C₆H₆, 150 MHz) δ /ppm: 162,58 (s); 160,66 (s); 145,54 (s); 140,68 (s); 130,00 (d); 129,29 (d); 127,03 (d); 103,23 (d); 102,24 (d); 99,90 (d); 62,16 (t); 57,17 (t); 56,35 (q); 35,69 (t); 19,76 (t); 14,31 (t).

5-(4-benzilpiperidin-1-il)benzen-1,3-diol (3): 43%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 600 MHz) δ /ppm: 7,10-7,30 (m, 5H, H-ar), 6,96 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,52-3,62 (m, 4H, $-\text{CH}_2$), 2,62 (d, $J=7,12$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,17-2,34 (m, 4H, $-\text{CH}_2$), 1,88 (d, $J=13,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,82-3,34 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6H_6 , 150 MHz) δ /ppm: 160,47 (s); 145,67 (s); 140,76 (s); 129,94 (d); 129,22 (d); 126,96 (d); 104,50 (d); 101,00 (d); 62,11 (t); 57,00 (t); 35,88 (t); 19,71 (t); 14,21 (t).

4.4. Sinteza skvareinskog derivata 4 i 5

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljeno je 100 mg (0,353 mmol) odgovarajućeg alkohola (**2**: 0,337 mmol; **3**: 0,353 mmol) i 20,10 mg skvareinske kiseline (0,5 eq) u 1 ml toluena i 1 ml *n*-BuOH. Reakcija se provodila 16 h na temperaturi refluksa. Nakon hlađenja i uparavanja otapala, ostatak je prekrizaliziran, pri čemu su dobiveni 2,4-bis(4-(4-benzilpiperidin-1-il)-2-hidroksi-6-metoksifenil)ciklobuta-1,3-dien-1,3-bis(olat) **4** i 2,4-bis(4-(4-benzilpiperidin-1-il)-2,6-dihidroksifenil)ciklobuta-1,3-dien-1,3-bis(olat) **5** u obliku zelenih kristala.



2,4-bis(4-(4-benzilpiperidin-1-il)-2-hidroksi-6-metoksifenil)ciklobuta-1,3-dien-1,3-bis(olat) (4): 11%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 300 MHz) δ /ppm: 7,09-7,39 (m, 5H, H-ar), 5,93 (s, 1H, H-ar), 5,73 (s, 1H, H-ar), 3,99 (d, $J=13,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 3,90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2,96 (t, $J=13,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,57 (d, $J=6,9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 1,72-1,93 (m, 5H, $-\text{CH}_2$).

5. ZAKLJUČAK

U sklopu izrade ovog rada provedena je sinteza heteroaromatskih derivata skvareinske kiseline. Sintaza se sastoji od tri stupnja, prvi stupanj je reakcija aminacije u kojoj se iz početnog spoja 1-brom-3,5-dimetoksibenzena dobiva tercijarni amin **1**. Drugi stupanj je reakcija tercijarnog amina s borovim tribromidom gdje dolazi do prevođenja metoksi skupine u hidroksi skupinu. Posljednji korak je kondenzacija dobivenih alkohola **2** i **3** s skvareinskom kiselinom uz oslobađanje molekule vode što dovodi do formiranja željenih skvareina **4** i **5**. Svaki reakcijski stupanj je doveo do formiranja željenog produkta što je dokazano spektrometrijskim metodama. Također je proveden niz reakcija alkiliranja u svrhu dobivanja sekundarnih amina kao ključnih prekursora za sintezu skvareina i raznih drugih kemijskih spojeva. Provedene reakcije se nisu pokazale uspješne, ali uz pažljivo optimiranje reakcijskih uvjeta ostavljaju prostor za pripremu biblioteke spojeva.

LITERATURA

1. Posavec, P. (2020)., Sinteza i karakterizacija simetričnih derivata skvareinske kiseline, Zagreb, 1-56.
2. Wade, L., Simek, J. W. (2016)., Organic Chemistry, 9th Edition, Pearson, London, 941-942
3. a) Sewald, N., Jakubke, H.-D. (2009)., Peptides: Chemistry and Biology, 2nd edition, Wiley-VCH, Weinheim, 1; b) Freeland, S. (2009)., Amino Acids, Peptides and Protein in Organic Chemistry, vol.1 (Ed.: A. B. Hughes), Wiley-VCH, Weinheim, 43
4. Jenner, P., Taylor, A. R., Campbell, D. B. (1973)., Preliminary investigation of the metabolism of piribedil (ET 495); a new central dopaminergic agonist and potential anti-parkinson agent; Journal of Pharmacy and Pharmacology, 25(9), 749–750.
5. Eligini, S., Violi, F., Banfi, C., Barbieri, S., Brambilla, M., Saliola, M., Tremoli, E., Colli, S. (2006)., Indobufen inhibits tissue factor in human monocytes through a thromboxane-mediated mechanism; Cardiovascular Research, 69(1), 218–226.
6. Berliner, M. A., Dubant, S. P. A., Makowski, T., Ng, K., Sitter, B., Wager, C., Zhang, Y. (2011)., Use of an Iridium-Catalyzed Redox-Neutral Alcohol-Amine Coupling on Kilogram Scale for the Synthesis of a GlyT1 Inhibitor; Organic Process Research & Development, 15(5), 1052–1062.
7. Insaf, S.S., Witiak, D. T. (1999)., Facile Non-Racemizing Route for the *N*-Alkylation of Hindered Secondary Amines; Synthesis, 3, 435.
8. Gibson, M. S. (1968)., In The Chemistry of the Amino Group, (Ed.: S. Patai); Interscience, New York, 37.
9. Salvatore, R. N., Yoon, C. H., Jung, K. W. (2001)., Synthesis of secondary amines, Tetrahedron, 57, 7785.-7811.
10. Katritzky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W. (1995)., Comprehensive Organic Functional Group Transformation; Pergamon. New York, vol. 2, 30.
11. Hoffmann, A. W. (1850)., V. Researches regarding the molecular constitution of the volatile organic bases; Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 140, 93–131.

12. Bhattacharyya, S., Pathak, U., Mathur, S., Vishnoi, S., Jain, R. (2014)., Selective N-alkylation of primary amines with R-NH₂·HBr and alkyl bromides using a competitive deprotonation/protonation strategy; RSC Advances, 4(35), 18229.
13. Solomons, G., Fryhle, C. (2000)., Organic Chemistry; Wiley, New York, 957.
14. Ramiandrasoa, F., Milat, M.-L., Kunesch, G., Chuilon, S. (1989)., A new regioselective synthesis of N¹- and N⁸-monoacylated spermidines; Tetrahedron Letters, 30, 1365.
15. Carey, F. A., Sundberg, R. J. (1990)., Advanced Organic Chemistry, Part B; 3rd ed.; Plenum, New York, 132.
16. Westphal, O., Jerchel, D. (1940)., Über die Umsetzung von höheren 1-Chlor-paraffinen mit Ammoniak, primären, sekundären und tertiären Aminen; Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series), 73(9), 1002–1011.
17. Norman, R. O. C., Coxon, J. M. (1993)., Principles of Organic Syntheses; 3rd ed.; Blackie Academic, New York, 301.
18. Beyer, H., Walter, W. (1996)., Handbook of Organic Chemistry; Prentice Hall, New York, 158.
19. Starks, C., Liotta, C. L., Halpern, M. (1978)., Phase Transfer Catalysts: Principles and Techniques; Academic, New York.
20. Alder, R. W. (1989)., Strain effects on amine basicities; Chemical Reviews, 89(5), 1215–1223.
21. Brown, H. C., Eldred, N. R. (1949)., Journal of the American Chemical Society, 71, 445.
22. Makitra, R. G., Vasyutyn, Y. M., Pirig, Y. N. (1996)., Russian Journal of Organic Chemistry, 32, 826.
23. Srivastava, S. K., Chauhan, P. M. S., Bhaduri, A. P. (1999). A Novel Strategy for N-Alkylation of Primary Amines; Synthetic Communications, 29(12), 2085–2091.
24. Salvatore, R. N., Nagle, A. S., Schmidt, S. E., Jung, K. W. (1999)., Cesium Hydroxide Promoted Chemoselective N-Alkylation for the Generally Efficient Synthesis of Secondary Amines; Organic Letters, 1(12), 1893–1896.
25. Salvatore, R. N., Schmidt, S. E., Shin, S. I., Nagle, A. S., Worrell, J. H., Jung, K. W. (2000)., CsOH-promoted chemoselective mono-N-alkylation of diamines and polyamines; Tetrahedron Letters, 41(50), 9705–9708.
26. Sabatier, P. Mailhe, A. C. R. (1909)., Hebd. Seances Acad. Sci., 148, 998.

27. Rice, R. G., Kohn, E. J. (1955)., Raney Nickel Catalyzed N-Alkylation of Aniline and Benzidine with Alcohols; *Journal of the American Chemical Society*, 77(15), 4052–4054.
28. Watanabe, Y., Tsuji, Y., Ohusugi, Y. (1981)., *Tetrahedron Letters*, 22, 2667.
29. Baiker, A., Kijenski, J. (1985)., Catalytic Synthesis of Higher Aliphatic Amines from the Corresponding Alcohols; *Catalysis Reviews*, 27(4), 653–697.
30. Valot, F., Fache, F., Jacquot, R., Spagnol, M., Lemaire, M. (1999)., Gas-phase selective N-alkylation of amines with alcohols over γ -alumina; *Tetrahedron Letters*, 40(19), 3689–3692.
31. Mitsunobu, O. (1981). The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products; *Synthesis*, 1981(01), 1–28.
32. Edwards, M. L., Stemerick, D. M., McCarthy, J. R. (1990)., Stereospecific synthesis of secondary amines by the Mitsunobu reaction; *Tetrahedron Letters*, 31(24), 3417–3420.
33. Tsunoda, T., Otsuka, J., Yamamiya, Y., Ito, S. (1994)., N,N,N',N'-Tetramethylazodicarboxamide (TMAD), A New Versatile Reagent for Mitsunobu Reaction. Its Application to Synthesis of Secondary Amines; *Chemistry Letters*, 23(3), 539-542.
34. Nordlander, J. E., Eatalane D. B., Eberlein T. H., Farkas L. V., Howe R. S., Stevens R. M., Tripoulas N. A. (1978)., *Tetrahedron Letters*, 4987.
35. Brown, A. R., Hermkens, P. H. H., Ottenheijm H. C. J., Rees, D. C. (1998)., Solid Phase Synthesis; *Synlett*, 817-827.
36. Morphy, J. R., Rankovic, Z., Rees, D. C. (1996)., A novel linker strategy for solid-phase synthesis; *Tetrahedron Letters*, 37(18), 3209–3212.
37. Wolfe, J. P., Wagaw, S., Buchwald, S. L. (1996)., An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon–Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates; *Journal of the American Chemical Society*, 118(30), 7215–7216.
38. Castillo, J.-C., Orrego-Hernández, J., Portilla, J. (2016)., Cs₂CO₃-Promoted DirectN-Alkylation: Highly Chemoselective Synthesis of N-Alkylated Benzylamines and Anilines; *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(22), 3824–3835.

39. Onaka, M., Ishikawa, K., & Izumi, Y. (1982)., Selective N-monoalkylation of aniline over alkali cation exchanged X and Y type zeolites; *Chemistry Letters*, 11(11), 1783–1786.
40. Dobereiner, G. E. Crabtree, R.H. (2010)., Dehydrogenation as a Substrate-Activating Strategy in Homogeneous Transition-Metal Catalysis; *Chemical Reviews*, 110(2), 685.-686.
41. Brown, A. B., Reid, E. E. (1924)., Catalytic Alkylation of Aniline; *Journal of the American Chemical Society*, 46(8), 1836–1839.
42. US Patent 5,159,115 (1992), Pappas, P. G., Melville, J. B.
43. a) Hartwig, J. F. (1997)., *Synlett*, 329; b) Hartwig, J. F. (1998)., *Acc. Chem. Res.*, 31, 852; c) Frost, C. G., Mendonca, P. (1998)., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2615; d) Belfield, A. J., Brown, G. R., Foubister, A. J. (1999)., *Tetrahedron*, 55, 11399; e) Prim, D., Campagne, J.-M., Joseph, D., Andrioletti, B. (2002)., *Tetrahedron*, 58, 2041.
44. a) Wolfe, J. P., Wagaw, S., Marcoux, J.-F., Buchwald, S. L. (1998)., *Acc. Chem. Res.*, 31, 805; b) Hartwig, J. F. (1998)., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 37, 2046; c) Yang, B. H., Buchwald, S. L. (1999)., *J. Organomet. Chem.*, 576, 125.
45. Harris, M. C., Geis, O., Buchwald, S. L. (1999)., Sequential N-Arylation of Primary Amines as a Route To Alkyldiarylamines; *The Journal of Organic Chemistry*, 64(16), 6019–6022.
46. Louie, J., Driver, M. S., Hamann, B. C., & Hartwig, J. F. (1997)., Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Triflates and Importance of Triflate Addition Rate; *The Journal of Organic Chemistry*, 62(5), 1268–1273.
47. Fiore, A. M., Romanazzi, G., Dell’Anna, M. M., Latronico, M., Leonelli, C., Mali, M., Rizzuti, A., Mastrorilli, P. (2019)., Mild and efficient synthesis of secondary aromatic amines by one-pot stepwise reductive amination of arylaldehydes with nitroarenes promoted by reusable nickel nanoparticles; *Molecular Catalysis*, 476, 110507.
48. Ono, N. (2001). *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley, New York, 1-392.
49. Bak, H. Ø., Nielsen, B. E., Jeppesen, A., Brock-Nannestad, T., Nielsen, C. B. O., Pittelkow, M. (2018)., Laser welding of polymers using unsymmetrical squaraine dyes; *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 56(19), 2245–2254.