

Priprava i karakterizacija N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksamid N-oksida

Šola, Dženita

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:149:772056>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Dženita Šola

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Dženita Šola

PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA

N-[2-KLORO-6-METILFENIL]-2-[[6-[4-(2-HIDROKSJETIL)-1-PIPERAZINIL]-
2-METIL-4-PIRIMIDINIL]AMINO]-5-TIAZOLKARBOKSIAMID N-OKSIDA

PREPARATION AND CHARACTERISATION OF

N-[2-CHLORO-6-METHYLPHENYL]-2-[[6-[4-(2-HYDROXYETHYL)-1-
PIPERAZINYL]-2-METHYL-4-PYRIMIDINYL]AMINO]-5-
THIAZOLECARBOXAMIDE N-OXIDE

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Vesna Tomašić

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Vesna Tomašić

Izv. prof. dr. sc. Vanja Kosar

Prof. dr. sc. Mirela Leskovic

Zagreb, srpanj 2017.

ZAHVALE

Veliku zahvalnost iskazujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Vesni Tomašić na izrazitoj ljubaznosti i susretljivosti i vrijednim savjetima tijekom izrade ovoga rada.

Također se zahvaljujem dr. sc. Kreši Mihaljeviću na ukazanom povjerenju, stručnim savjetima i odobrenju izrade diplomskog rada na odjelu Unaprjeđenje tehnoloških procesa i podrška proizvodnji, PLIVA Hrvatska d.o.o.

Posebnu zahvalnost dugujem komentoru iz PLIVE Ljubomiru Torbici, dipl. ing. kem. i njegovim suradnicama koji su mi svojim znanstvenim savjetima pomagali pri oblikovanju ideje i tijekom izrade ovoga diplomskog rada.

Želim se zahvaliti svim prijateljicama i prijateljima na razumijevanju i što su uljepšali moje studentsko razdoblje.

I na kraju, najveću zahvalnost dugujem svojim roditeljima i bratu, na svemu pruženom tokom odrastanja i školovanja, bezuvjetnoj ljubavi i potpori.

SAŽETAK

U ovom radu provedena je sinteza N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida oksidacijom N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamida vodikovim peroksidom u ledenoj octenoj kiselini, N-metil pirolidonu te u smjesi otapala, tj. N-metil pirolidonu i metanolu.

Cilj rada bio je postizanje visoke kromatografske čistoće dobivenog spoja (<99%), te je pritom ispitan utjecaj različitih parametara sinteze na dobivene rezultate. Utvrđeno je da koncentracija vodikovog peroksida utječe na brzinu nastajanja N-oksida. Reakcija je praćena tekućinskom kromatografijom visokog učinka.

U završnom dijelu istraživanja sirovi kristali N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida suspendirani su u metanolu s ciljem smanjenja koncentracije primarnog otapala.

Rezultati kinetičke analize dobiveni u kotlastom reaktoru primjenom integralne metode pokazali su dobro slaganje između eksperimentalnih rezultata i pretpostavljenog jednostavnog kinetičkog modela za reakciju prvog reda. Procijenjene su vrijednosti kinetičkih parametara predloženog modela i pripadajuće vrijednosti korijena srednjeg kvadratnog odstupanja te je izvedena ocjena prihvatljivosti predloženog modela.

Kvalitativne i kvantitativne analize uzoraka provedene su primjenom tekućinske kromatografije visokog učinka, volumetrijskom Karl Fischerovom titracijom te plinskom kromatografijom. Zadnji uzorak analiziran je i primjenom nuklearne magnetske rezonancije. Analizom je identificiran N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida kromatografske čistoće 99,89% i potvrđena je njegova struktura.

Ključne riječi: oksidacija, sinteza N-oksida, kromatografska čistoća, kinetika reakcije, integralna metoda

ABSTRACT

The subject of this work is a synthesis of N-[2-chloro-6-methylphenyl]-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide N-oxide by oxidation of N-[2-chloro-6-methylphenyl]-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide with hydrogen peroxide in glacial acetic acid, N-methyl pyrrolidone and mixture of solvents, i.e. N-methyl pyrrolidone and methanol.

The aim of the paper was to achieve high chromatographic purity (<99%) of the obtained compound and to examine the influence of different synthesis parameters on the obtained results. It was found that hydrogen peroxide concentration affected the rate of N-oxide synthesis. The effect was monitored by high performance liquid chromatography.

In the final part of the investigation crude crystals of N-[2-chloro-6-methylphenyl]-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide N-oxide were suspended in methanol to reduce the concentration of residual solvent.

Kinetic analysis results obtained in the batch reactor applying integral method showed good agreement between experimental measurements and proposed simple kinetic model for reaction of the first order. Kinetic parameters and appropriate values of the standard deviations were estimated and validation of the proposed model was carried out.

Qualitative and quantitative determinations of samples were conducted by high performance liquid chromatography, volumetric Karl Fischer titration and gas chromatography. The final product, N-[2-chloro-6-methylphenyl]-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-5-thiazolecarboxamide N-oxide, was prepared with high chromatographic purity of 99.89% and its structure was confirmed.

Key words: oxidation, synthesis of N-oxide, chromatographic purity, reaction kinetics, integral method

Sadržaj

Sažetak

Abstract

| | |
|--|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 2. Opći dio | 3 |
| 2.1. Amini | 3 |
| 2.1.1. Podjela amina..... | 3 |
| 2.1.2. Struktura amina..... | 4 |
| 2.1.3. Fizikalna i kemijska svojstva amina | 6 |
| 2.2. N-oksidi..... | 8 |
| 2.2.1. Struktura i svojstva N-oksida | 9 |
| 2.2.2. Sinteze N-oksida | 11 |
| 2.2.3. Primjena N-oksida..... | 13 |
| 2.3. N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil] amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksid (DAS N-oksid)..... | 15 |
| 2.3.1. Svojstva i struktura DAS N-oksida..... | 15 |
| 2.3.2. Sinteza DAS N-oksida | 17 |
| 2.4. Kinetika reakcija..... | 18 |
| 2.4.1. Mehanizam i kinetika reakcija..... | 18 |
| 2.4.2. Kotlasti reaktor i kinetički model prvog reda..... | 19 |
| 2.4.3. Kinetički model jednostavne reakcije prvog reda..... | 21 |

| | |
|--|----|
| 3. Eksperimentalni dio | 23 |
| 3.1. Značajke kemikalija | 24 |
| 3.2. Serija pokusa s ledenom octenom kiselinom | 24 |
| 3.3. Serija pokusa s N-metil pirolidonom | 26 |
| 3.4. Određivanje kinetike reakcije | 38 |
| 4. Rezultati | 41 |
| 4.1. Kromatografska čistoća polaznog DAS-a i dobivenih DAS N-oksida | 41 |
| 4.2. Preostala otapala u uzorcima DAS N-oksida | 44 |
| 4.3. Utjecaj koncentracije H ₂ O ₂ na brzinu nastajanja DAS N-oksida | 46 |
| 4.4. Identifikacija i kvantifikacija DAS N-oksida | 47 |
| 5. Rasprava | 50 |
| 5.1. Analiza dobivenih rezultata | 50 |
| 5.2. Kinetička analiza | 53 |
| 6. Zaključci | 56 |
| 7. Popis simbola i skraćenica | 57 |
| 8. Literatura | 59 |
| 9. Prilozi | 61 |
| 10. Životopis | 64 |

1. UVOD

Sve veći broj publiciranih znanstvenih radova o N-oksidima govori o njihovoj ulozi u razvoju modernih tehnologija. Upotreba najpoznatijeg heterocikličkog N-oksida, piridina, seže do početka 20. stoljeća. Najnovija istraživanja u tom području omogućavaju dodatni napredak, ne samo u kvantitativnom, nego i u kvalitativnom smislu.

Planiranje i sama sinteza N-oksida predstavljaju velik izazov organskim kemičarima i inženjerima zbog složenosti navedene problematike. Izbor sinteze ovisi o čimbenicima kao što su: kompatibilnost funkcionalnih grupa s korištenim reagensima, katalizatori, aktivirajući i uparujući reagensi te strukturne značajke spoja koji se želi pripremiti.

Tema ovog rada je priprema i karakterizacija N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida. Sinteza je provedena oksidacijom N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamida vodikovim peroksidom u ledenoj octenoj kiselini, N-metil pirolidonu te smjesi otapala (N-metil pirolidon i metanol). U završnom dijelu istraživanja određena je kinetika nastajanja N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida.

Istraživanje provedeno u okviru izrade ovog diplomskog rada motivirano je činjenicom da se N-oksidi često nalaze u formulacijama lijekova. Tako je N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oxid oksidativni intermedijer moćnog inhibitora protein kinaze korištenog za liječenje kronične mijeloične leukemije (KML, engl. *chronic myeloid leukemia*, CML).

Vrsta raka - kronična mijeloična leukemija po život je opasna bolest u kojoj mijelociti (stanice koje se normalno razvijaju u granulocite) postaju kancerogeni i brzo nadomještaju normalne stanice u koštanoj srži. Od 2001. godine američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) i Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicine Agency*, EMA) odobrile su primjenu šest novih inovativnih lijekova za KML.

S dosad raspoloživim lijekovima, KML nije izlječiva bolest. Međutim, u posljednjih nekoliko godina postignut je veliki napredak u njezinom liječenju, a mogućnosti liječenja novim lijekovima stalno se povećavaju.

Današnja istraživanja vezana uz razvijanje lijekova imaju za krajnji cilj izlječenje i što manje neželjene pojave. Pritom, liječenje treba biti prilagođeno svakom oboljelom, uzimajući u obzir stadij KML-a u trenutku dijagnoze, rezultate pretraga, dob oboljelog te druge važne čimbenike.¹

2. OPĆI DIO

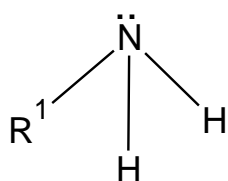
2.1. Amini

2.1.1. Podjela amina

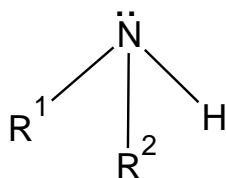
Amini su funkcionalna skupina organskih spojeva, koji u molekuli sadrže atom dušika. Sadrže tri skupine na dušiku i nevezani elektronski par. Prvenstveno se razlikuju alifatski i aromatski amini. Kod alifatskih amina ovisno o tome da li su na dušik vezane jedna, dvije ili tri ugljikovodične (alkilne ili arilne) skupine razlikuju se primarni, sekundarni i tercijarni amini (tablica 2.1). Moguća su i četiri organska supstituenta na dušiku, kao što je slučaj kod amonijevog kationa.²

Tablica 2.1. Vrste amina s obzirom na broj vezanih organskih skupina

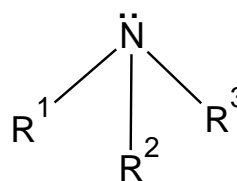
| VRSTA AMINA | BROJ ORGANSKIH SUPSTITUENATA | FORMULA |
|-------------|------------------------------|-----------|
| Primarni | 1 | R^1NH_2 |
| Sekundarni | 2 | R^2NH |
| Tercijarni | 3 | R^3N |



a)



b)



c)

Slika 2.1. Strukture primarnog (a), sekundarnog (b) i tercijarnog (c) amina

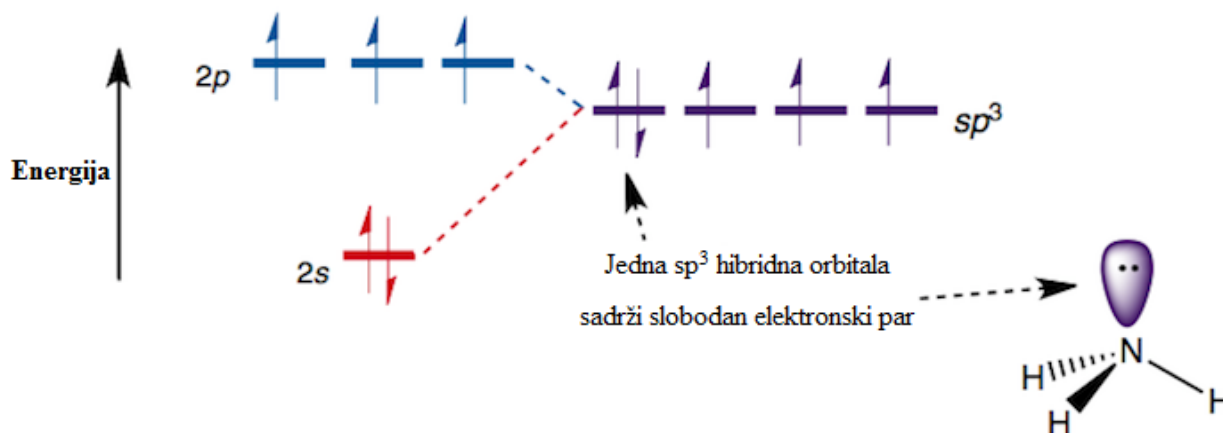
S druge strane, kod heterocikličkih amina dušik je ugrađen u strukturu prstena. U heterocikličke amine ubrajaju se samo sekundarni i tercijarni amini. Neki od primjera amina su piridin, piperidin, pirolidin, pirol, itd.

2.1.2. Struktura amina

Tumačenje strukture amina ovisi o vrsti hibridizacije dušikovog atoma. Hibridizacija je matematički postupak u kojem se linearnim kombiniranjem valnih funkcija energijski bliskih orbitala stvaraju dvije nove hibridne orbitale. Te su hibridne orbitale rezultat kombinacije atomskih orbitala istog atoma.

Prema razmatranju simetrije strukture molekula teorijom valentne veze (VSEPR-model, engl. *Valence shell electron pair repulsion*) alifatski amini su tetraedarske strukture, a dušikov atom u aminu je sp^3 hibridiziran.

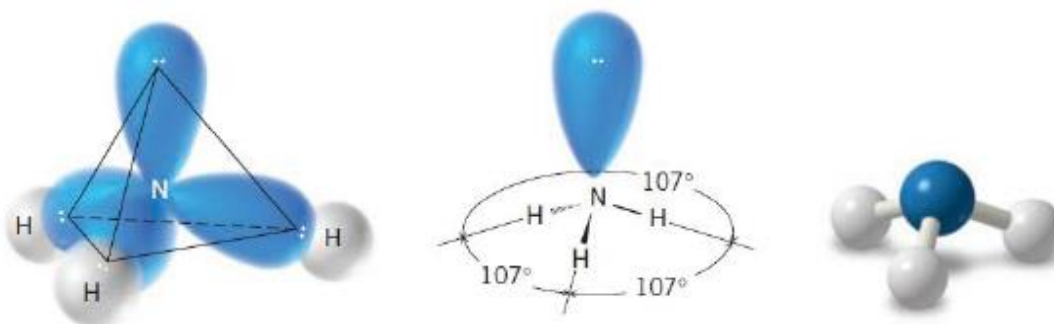
U strukturi alifatskih amina pri procesu hibridizacije sudjeluje i dušikova atomska orbitala ($2s^2$) popunjena elektronskim parom. Na taj način miješanjem jedne $2s^2$ i triju $2p$ atomskih orbitala nastaju četiri potpuno jednake (degenerirane) sp^3 hibridne orbitale, koje su jednake po energiji i prostornom obliku. Hibridna orbitala sa slobodnim elektronskim parom (nevezanim elektronima) manje je energije i bliže dušikovom atomu, zato što na nju djeluje samo jedna jezgra, a na hibridne orbitale sa vezanim elektronima dvije jezgre. Na taj način naboj elektronskog oblaka vezanog elektronskog para djelomično je neutraliziran, a parcijalni negativni naboj u aminima lokaliziran je u području nevezanih elektrona.³



Slika 2.2. Dijagram energijskih nivoa molekulskih orbitala u molekuli amonijaka

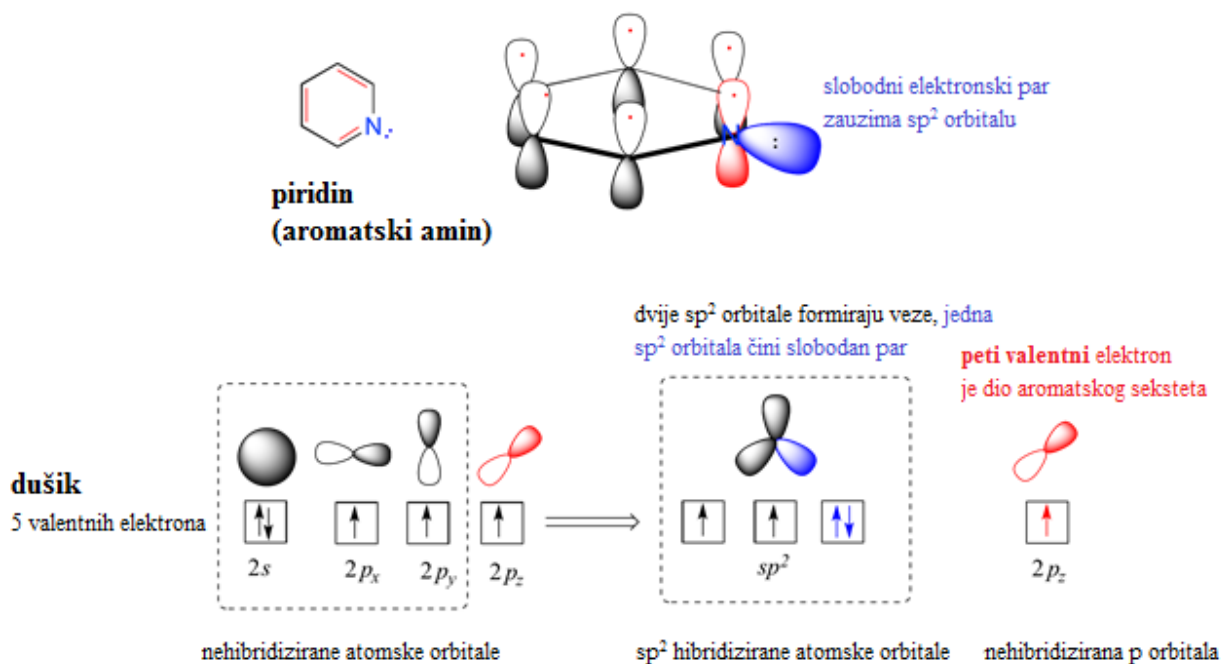
Iz navedenog slijedi, da jedan od najpoznatijih alifatskih amina - amonijak nastaje preklapanjem četiriju $2sp^3$ hibridiziranih orbitala dušika sa $1s$ orbitalama triju atoma vodika.

Prema VSEPR teoriji, ako centralni atom ima četiri elektronska para, onda će oni biti pod kutem od $109,5^\circ$ u tetraedarskoj geometriji. U slučaju amonijaka, kako je i prikazano na slici 2.3, kut je manji, zato što sp^3 orbitala dušikovog atoma sadrži dva nevezujuća elektrona. Oni se jače odbijaju od ostalih triju orbitala, pa tako i geometrija odstupa od pravilnog tetraedra.⁴



Slika 2.3. Prostorni razmještaj amonijaka

Kod heterocikličkih amina dušikov atom je sp^2 hibridiziran. Slikom 2.4 na primjeru piridina sp^2 hibridizacija je ilustrativno objašnjena.



Slika 2.4. Hibridizacija atoma dušika u molekuli piridina

2.1.3. Fizikalna i kemijska svojstva amina

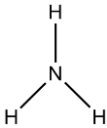
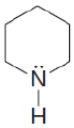
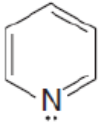
Amini malih relativnih molekulskih masa (npr. amonijak) su plinovi, dok su oni većih molekulskih masa su tekućine ili čvrste tvari pri sobnoj temperaturi. Amini su neugodnog mirisa koji ovisi također o relativnoj molekulskoj masi.

Temperature vrelišta amina sličnih molekulskih masa opadaju u nizu: primarni, sekundarni i tercijarni. Amini pokazuju topljivost u vodi. Međutim, topljivost opada s povećanjem broja atoma ugljika, zbog povećane hidrofobnosti spoja, kao i zbog povećane dužine lanca. Primarni i sekundarni amini stvaraju vodikove veze jedni s drugima ili s molekulama vode. Dok tercijarni amini mogu stvarati vodikove veze u prisutnosti donora vodikove veze, kao što je to molekula vode. Amini koji posjeduju konjugirani prsten (arilamini), doniraju svoj par elektrona benzenskom prstenu, a time se smanjuje njihova sposobnost da sudjeluju u stvaranju vodikove veze. Rezultat toga je smanjenje topljivosti u vodi i visoka točka vrelišta.

Bazičnost amina ovisi o elektronskim svojstvima supstituenata. Supstituent alkilne skupine poboljšava bazičnost amina, a arilne skupine smanjuje bazičnost amina. Općenito, učinak alkilnih skupina povećava energiju para elektrona, povećavajući bazičnost. Prema tome, bazičnost amina će se povećavati s brojem alkilnih skupina na aminu. Na bazičnost heterocikličkih amina utječe i kemijski sastav koji može biti nearomatski i aromatski. Nearomatski heterociklički amini imaju približno istu bazičnost kao i njihovi aciklički analozi, dok su aromatski amini slabije baze. Zbog svojstava da privlači elektrone, prisutnost aromatskog prstena znatno smanjuje bazičnost amina. Relativna bazičnost amina može se usporediti na temelju pK_a vrijednosti njihovih konjugiranih kiselina. Što je amin bazičniji, viša je pK_a vrijednost njegove konjugirane kiseline. Iz tablice 2.2 može se zaključiti da je amonijak najjača baza, a heterociklički aromatski piridin najslabija baza.²

Amini su vrlo reaktivni zbog spomenute bazičnosti, kao i zbog nukleofilnosti. Primarni amini su uglavnom dobri ligandi i reagiraju s metalnim ionima te tvore koordinativne komplekse. Sekundarni amini su također nukleofilni i lako reagiraju s elektrofilima. Tercijarni amini su poznati po sklonosti da podliježu čistoj N-oksidaciji (oksidiraju u N-oksid). Amini kod aromatskog prstena povećavaju reaktivnost zbog elektron-donora.

Tablica 2.2. Utjecaj vrste supstituenata na relativnu bazičnost amina

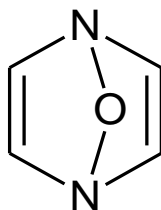
| | SUPSTITUENT | | |
|----------------|---|---|---|
| | Alifatski | Heterociklički | |
| | | Nearomatski | Aromatski |
| Naziv | Amonijak | Piperidin | Piridin |
| Struktura |  |  |  |
| pKa vrijednost | 36 | 11,2 | 5,23 |

2.2. N-oksidi

U prethodnom poglavlju opisana je skupina amina da bi se olakšalo bolje razumijevanje **N-oksida, tj. oksida tercijarnih amina.**

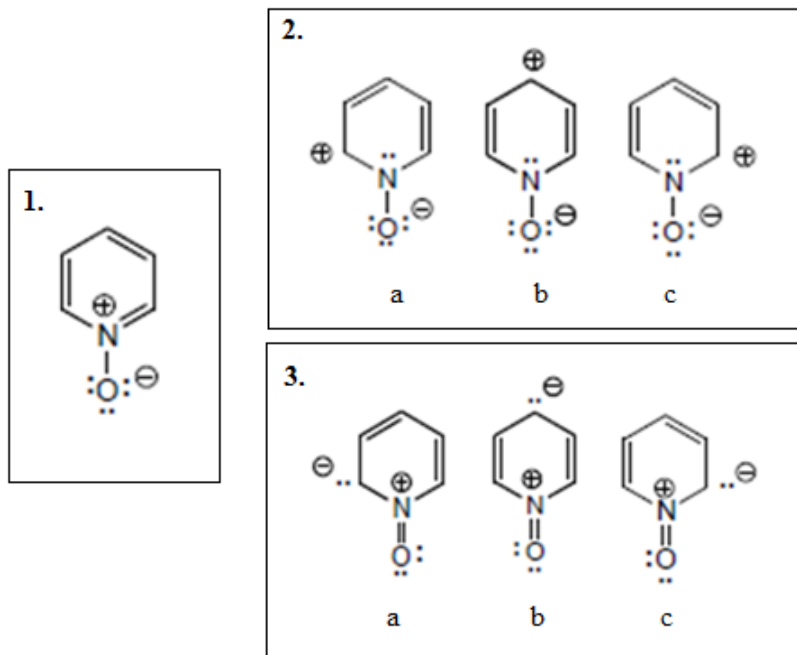
Organska skupina N-oksida objašnjena je u više od stotinjak znanstvenih djela, gdje se je povremeno naziv N-oxid nepropisno koristio za druge spojeve koji sadrže N-O vezu, kao što su nitroni, nitrilni oksidi i supstituirani dialkil-hidroksilamini, koji nisu tema ovog rada. Naime, skupina N-oksida ili aaminskih N-oksida obuhvaća široki raspon struktura s N-O vezama koje obuhvaćaju spojeve u kojima je dušikov atom sp^3 ili sp^2 hibridiziran. U nastavku teksta posebna pozornost bit će posvećena heterocikličkim N-oxidima, jer je zadatak ovog diplomskog rada bio dobivanje spoja iz te skupine.

Priprema prvih heterocikličkih N-oksida seže još u 19. stoljeće, kad je provedena primjenom metoda ciklizacije oksim ($R_2C=NOH$), nitro ($-NO_2$) i nitrozo ($-NO$) derivata. Iako identifikacija ovih spojeva ne predstavlja poseban problem, u ranijoj literaturi javljale su se brojne pogreške, koje su se očitovale u tome da su N-oksidi bili zamijenjeni za oksid heterocikličke spojeve. Naime, iako je atom kisika bio vezan na dušikov atom, smatrao se parom heterocikličkog prstena (slika 2.5).⁵



Slika 2.5. Struktura fenazin 5-oksida

U trećem desetljeću prošlog stoljeća, kemičar Meisenheimer dokazao je da se N-oksidi dobivaju peroksidnom N-oxidacijom dušikovitih heterocikličkih spojeva koji su strukturno identični onima dobivenim metodama ciklizacije. Na taj je način točno definirana formula i N-oksidi su definirani kao nova skupina organskih spojeva. Sljedećih godina otkriveno je nekoliko reakcija sinteze, objašnjena je elektrofilna supstitucija, a priroda N-O veze je također razriješena. Međutim, zbog važnosti ove problematike istraživanja vezana uz pripremu N-oksida još uvijek su izazovna.

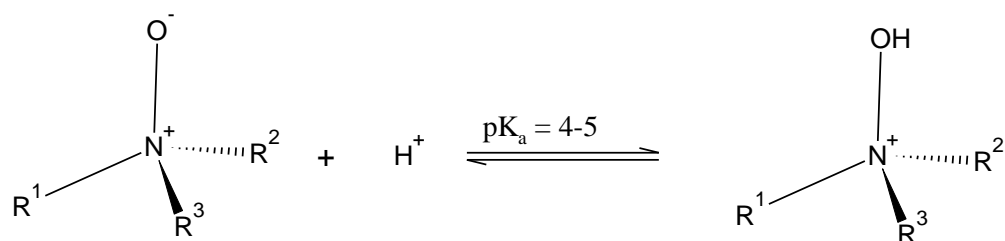


Slika 2.7. Rezonantna struktura piridin 1-oksida

Jedinstvena fizikalna i kemijska svojstva N-oksida posljedica su polarnosti ove funkcionalne skupine. Relativna nestabilnost jedna je od tih posljedica, pa je stvaranje stabilnijih produkata s nižom polarnošću glavna termodinamička pokretačka sila mnogih preraspodjela koje uključuju N-oksido. Najčešće, zbog momenta dipola N→O veze (tj. nestabilnosti), imaju tendenciju stabiliziranja intermolekularnim vodikovim vezama na molekulu vode, pa su mnogi amini N-oksidi vrlo topljivi u vodi.

Amini N-oksidi su također topljivi u alkoholima i dipolarnim aprotičnim otapalima, ali pokazuju samo ograničenu topljivost u nepolarnim organskim otapalima. Mnoge industrijske primjene N-oksida temelje se na svojstvu njihove topljivosti u vodi. Na primjer, N-metilmorfolin N-oxid (NMO) upotrebljava se kao drugo otapalo (ekstraktant) za ekstrakciju i otapanje celuloze u vodi. S druge strane, ukoliko se higroskopska priroda N-oksida zbog H-vezujuće akceptorske prirode želi smanjiti, potrebno je uvesti lipofilne skupine. Lipofilne skupine pokazale su se kao zadovoljavajuće ukoliko se koriste standardne organske preparativne tehnike. Kao jedna od zanimljivosti, dokazano je da trimetilamin N-oxid (TMAO) apsorbira vodu pri brzini od oko 1% vode po minuti pri temperaturi od 28 °C i relativnoj vlažnosti od 80%.⁷

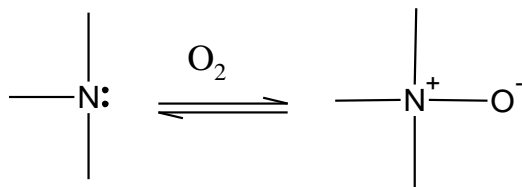
Oksidi amina su slabe baze koje u kombinaciji s kiselinama lako formiraju hidroksiamonijeve soli, čija je pK_a oko 4,5 (slika 2.8).



Slika 2.8. Reakcija N-oksida s kiselinama

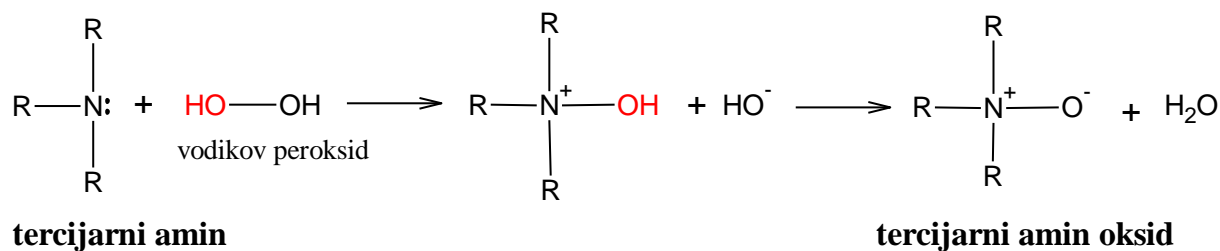
2.2.2. Sinteze N-oksida

Amini se lako oksidiraju, a ponekad je dovoljno samo njihovo izlaganje na zraku (slika 2.9).



Slika 2.9. Oksidacija tercijarnih amina

Sinteza N-oksida lako se provodi oksidacijom tercijarnih amina vodikovim peroksidom, perkiselinama i drugim uobičajenim oksidacijskim agensima (slika 2.10). Dušikov atom djeluje kao nukleofil koji reagira s atomom kisika na peroksidu, pri čemu hidroksilamonijev ion i hidroksidni anion potom reagiraju s vodikovim atomom hidroksilne skupine na dušiku, što dovodi do oslobađanja amin oksida.

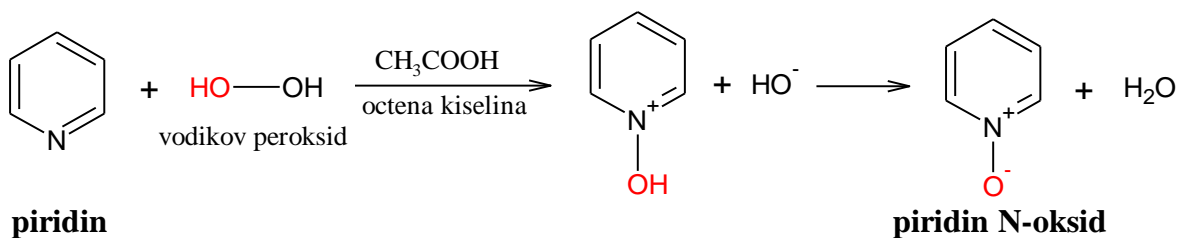


Slika 2.10. Oksidacija tercijarnih amina u N-oksidi tercijarnih amina

N-oksidacije različitih heterocikličkih molekula koje sadrže dušik primjenjuju se za sintetičke transformacije u kemiji. Tercijarni amini lako oksidiraju u odgovarajuće N-okside uz pomoć kisika iz zraka. Stoga, druge funkcionalne skupine teško oksidiraju u prisutnosti amina.

Vodikov peroksid je često oksidirajuće sredstvo u industrijskoj primjeni zbog svoje pristupačne cijene, te je jednostavan za korištenje. Peroksid se razgrađuje do kisika i vode, pri čemu je velika količina topline oslobođena (egzotermna reakcija), što može dovesti do povećane brzine razgradnje. Razgradnja vodikovog peroksida je kontinuirana i traje sporo, ali razgradnja se ubrzava s povećanjem temperature. Brzina se povećava oko 2,2 puta za 10 °C, a temperaturni raspon može biti 20 °C i 100 °C.⁸ Industrijska primjena klasične serije oksidacijskih procesa je ograničena zbog sigurnosnih razloga, te su piloti u industrijskim postrojenjima dobro upoznati sa korištenjem vodikovog peroksida kao oksidacijskog sredstva.

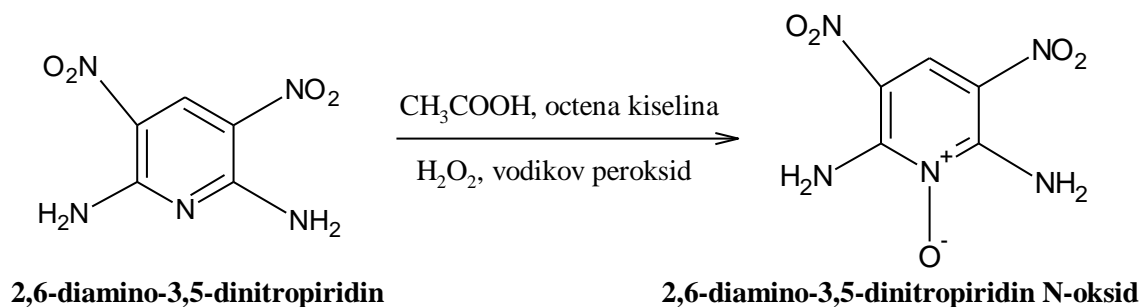
Heterociklički N-okside, osim vodikovog peroksida, zahtijevaju upotrebu jačih sredstava, kao što je to octena kiselina. U ovom istraživačkom radu provedene su reakcije s vodikovim peroksidom (H₂O₂) u ledenoj octenoj kiselini (CH₃COOH), N-metil pirolidon-u (C₅H₉NO), te smjesi otapala N-metil pirolidona i metanola (CH₃OH). No, kako bi se prvo dobio uvid kako izgleda sinteza heterocikličkih N-okside na iduća dva primjera prikazane su sinteze. Japanski istraživač E. Ochai prvi je prepoznao opću primjenjivost postupka sinteze heterocikličkih N-okside s octenom kiselinom i vodikovim peroksidom (slika 2.11.). Piridin je tercijarni amin, pa se podvrgava reakcijama monomolekularne nukleofilne supstitucije. Kad se preko elektronskog para dušikova atoma ostvari nova veza, nastali tetrakoordinirani dušikov atom dobiva pozitivni naboj, nema vodikova atoma.⁹



Slika 2.11. Sinteza dobivanja piridin N-okside

Konkretan primjer oksidacije piridina korištenog u jednom istraživanju u Egiptu je prikazan na slici 2.12. Radi se o oksidaciji 2,6-diamino-3,5-dinitropiridina vodikovim

peroksidom (30%-tnim) u octenoj kiselini sa refluxom. Kao produkt je dobiven 2,6-diamino-3,5-dinitropiridin N-oksid (čistoće 80%).⁷

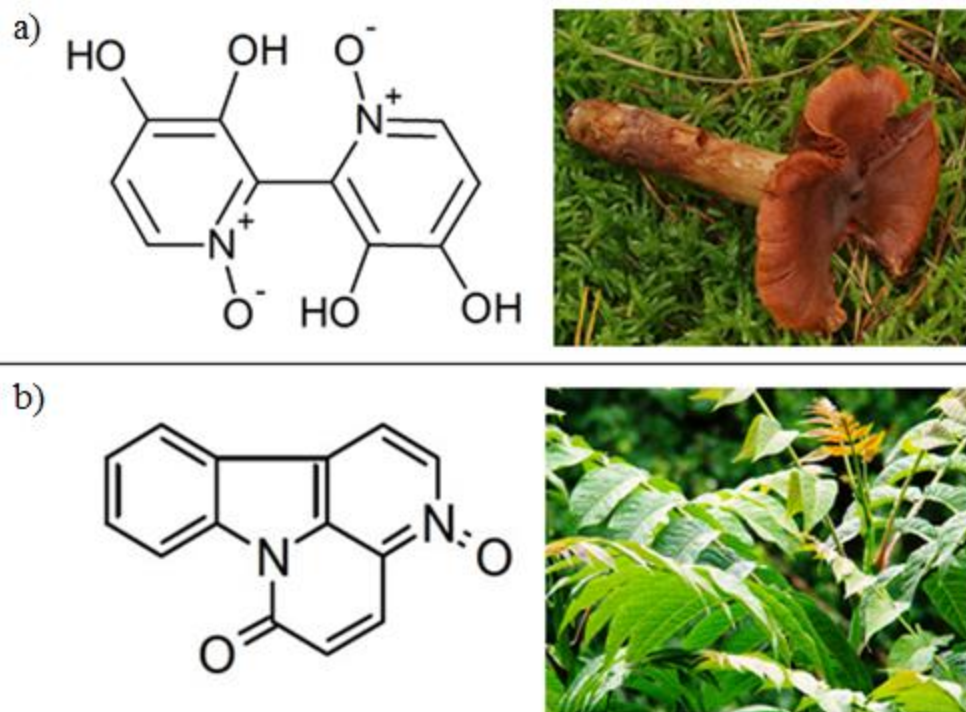


Slika 2.12. Sinteza dobivanja 2,6-diamino-3,5-dinitropiridin N-oksida

2.2.3. Primjena N-oksida

Posljednjih nekoliko godina u području biokemije povećao se broj istraživanja N-oksida tercijarnih amina. N-oksidi u prirodnom obliku nalaze se u biljkama, životinjama i u mikroorganizmima te su mnogo aktivniji od njihovih odgovarajućih tercijarnih amina.⁹

Iako je relativno velika količina zasićenih heterocikličkih N-oksida prisutna u prirodi, samo su neki aromatski N-oksidi dobiveni iz prirodnih izvora. Jedan od primjera prirodnog aromatskog N-oksida je hidrooksilirani derivat, npr. smrtonosni toksin gljive crvenjače (franc. *Cortinensis orellaunus*). Radi se smrtonosnoj gljivi, čiji je toksin orelanin strukturna molekula piridin N-oksida.¹⁰ Također, prirodni N-oxid je derivat β -karbolina, canthin-6-on N-oxid koji je izoliran iz listopadnog drveta žljezdasti pajasen (lat. *Ailanthus altissima*).



Slika 2.13. Aromatski N-oxid toksina crvenjače (a) i derivata β -karbolina žljezdastog pajasena (b)

Uz farmakološki aktivne N-oksidge prirodnog podrijetla, relativna većina N-oksidge je pripravljena sintetski. Neki N-oksidge važni su kao farmakološki ili toksikološki agenti, npr. kemoterapeuticima, antibioticima, psihotropnim lijekovima te u kancerogenim agensima. Kada se govori o njihovoj ulozi kao metabolitima, treba spomenuti da su N-oksidge antitumorskih lijekova razvijeni kao prolijekovi koji metaboliziraju u tumorskom tkivu s manjkom kisika da bi se dobila aktivna supstanca.

Često su prisutni u različitim formulacijama koje se koriste u tekstilnoj industriji (npr. antistatička sredstva). Pri proizvodnji gume, koriste se kao stabilizatori pjene, u industriji polimera kao katalizatori polimerizacije. Također se primjenjuju u antikorozivnim pripravcima, u polimernoj industriji kao polimerizacijski katalizatori, u sredstvima za dispergiranje vapnenca i kao antibakterijska sredstva.

2.3. N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida (DAS N-oksida)

Istraživanje je provedeno u farmaceutskoj industriji PLIVA Hrvatska d.o.o., gdje je kao početni materijal sinteze N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida (u nastavku rada za naziv spoja upotrebljava se **DAS N-oksida**) korišten N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid (u nastavku rada za naziv spoja upotrebljava se **DAS**).

DAS N-oksida je oksidativni intermedijer DAS-a, moćnog inhibitora protein kinaze korištenog za liječenje akutne mijeloične leukemije. Dakle, DAS N-oksida nastaje N-oksidacijom DAS-a. U eksperimentalnom dijelu rada objašnjene su provedene sinteze u odgovarajućim otapalima, dok su rezultati analiza polaznog i završnih uzoraka prikazani i objašnjeni u rezultatima i raspravi.

2.3.1. Svojstva i struktura DAS N-oksida

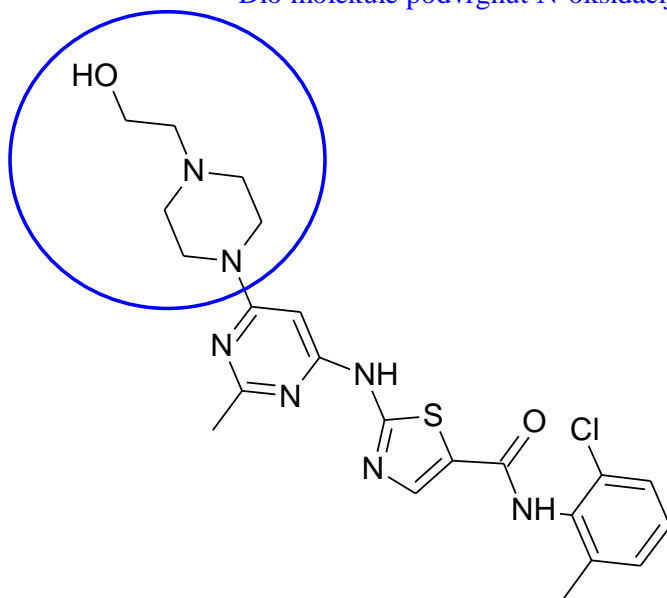
S obzirom da molekula DAS-a (slika 2.14) može vezati supstituent na više mjesta u molekuli, postoji više različitih intermedijera, između ostalih i DAS N-oksida. Intermedijeri se mogu koristiti kao prolijek, tj. bioaktivna sredstva pri liječenju leukemije.

U prvim poglavljima, opisana je funkcionalna aminska skupina s obzirom da se N-oksidacija javlja samo na aminskom dijelu molekule amida (slika 2.15). DAS N-oksida je organski spoj koji se može pojaviti u više tautomernih oblika, koji nisu svi bili obuhvaćeni ovim istraživanjima. Intermedijer može biti u obliku hidrata. Razlog tome je već objašnjeno svojstvo vezanja aminskih N-oksida za atom vodika.

Fizičko-kemijske značajke DAS N-oksida:

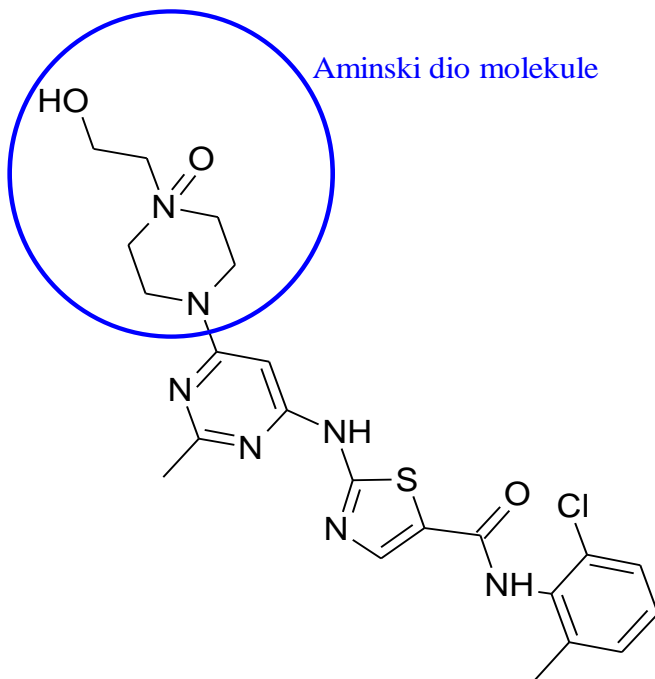
- molekularna formula: $C_{22}H_{26}ClN_7O_3S$
- talište: 193-195°C
- molarna masa: 504 g/mol
- krutina pri sobnoj temperaturi

Dio molekule podvrgnut N-oksidaciji



Slika 2.14. Struktura N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamida (**DAS**)

Aminski dio molekule



Slika 2.15. Struktura N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksamid N-oksida (**DAS N-oksida**)

DAS N-oxid je topljiv u acetonitrilu, dimetil sulfoksidu (DMSO) i metanolu. Kemijski spoj je stabilan ukoliko je skladištenje spoja dobro provedeno, a potrebno ga je čuvati na suhom i dobro ventiliranom prostoru pri niskoj temperaturi (-20°C), jer su N-oksidi osjetljivi na visoke temperature i svjetlost. DAS N-oxid je toksičan i opasan spoj, te je potrebna velika pozornost pri radu s oksidacijskim agensima.¹¹

2.3.2. Sinteza DAS N-oksida

Provedene sinteze i reakcijski uvjeti ovog istraživanja objašnjeni su u eksperimentalnom dijelu rada te u raspravi. Sinteza DAS N-oksida provedena je oksidacijom DAS-a s vodikovim peroksidom. Otapala koja su se koristila za sintezu su ledena octena kiselina, N-metil pirolidon i metanol. Analogno sintezi piridina, prikazanoj na slici 2.11, proveden je prvi pokus, jer je ledena octena kiselina odgovarajuće oksidacijsko sredstvo mnogih amina. S druge strane, otapalo N-metil pirolidon (NMP) je dipolarno aprotično otapalo topljivo u vodi, koje stvara slobodne radikale i perokside. Koristi se često u farmaceutskoj industriji kod oksidacijskih procesa, koji uključuju otoplenu aktivnu supstancu. Sinteza je rađena u inertnoj atmosferi koja olakšava razlučivanje intermedijera između pojedinih faza jednog mehanizma. Otapalo NMP je lako topljivo u nižim alkoholima i ketonima, što je kasnije uzeto u obzir pri korištenju metanola.¹² Treća serija sinteze provedena je u smjesi otapala N-metil pirolidona i metanola, s obzirom da se primjenom metanola smanjuje neželjeni udjel N-metil pirolidona u sirovom kristalu DAS N-oksida.

2.4. Kinetika reakcija

2.4.1. Mehanizam i kinetika reakcija

Područje inženjerstva koje se bavi kinetikom reakcija neophodno je za utvrđivanje utjecaja različitih procesnih parametara i varijabli na brzinu odgovarajuće reakcije te brzinu ukupnog procesa. Pritom je od velike važnosti poznavanje mehanizma reakcije. Reakcijski mehanizam je slijed elementarnih stupnjeva kojima iz polaznih reaktanata nastaju željeni produkti. Za poznavanje mehanizma reakcije nije dovoljno poznavanje kinetike pojedinačne ili složene reakcije, već je također potrebno znati međureakcije i međuprodukte. Ovisno o kinetičkom modelu međureakcije i međuprodukti mogu se pretpostaviti i eksperimentalno potvrditi.

U inženjerstvu se razlikuju mehanistički i empirijski (ili fenomenološki) kinetički modeli. Mehanistički kinetički modeli zasnivaju se na poznavanju stvarnog mehanizma, što obično zahtijeva opsežna eksperimentalna istraživanja. Znatno češća situacija sastoji se u pretpostavljanju odgovarajućeg mehanizma na temelju općih teorijskih saznanja o mogućem slijedu elementarnih reakcija, pri čemu se tako pretpostavljeni mehanizam treba eksperimentalno potvrditi. Empirijski modeli obično su dani jednostavnim matematičkim jednadžbama koje na određeni način povezuju brzinu reakcije s veličinama stanja i parametrima sustava. Do takvih modela dolazi se usuglašavanjem dobivenih eksperimentalnih rezultata s pretpostavljenim matematičkim izrazima primjenom različitih numeričkih metoda linearne ili nelinearne regresije i optimiranja.

Za procesnog inženjera, tehnologa ili projektanta nije toliko važno da kinetički model odražava pravi mehanizam kemijske reakcije, već je dovoljno da taj matematički izraz vrijedi za određene uvjete u reaktoru i da uvršten u odgovarajući izvedenu jednadžbu reaktora omogućava proračun reaktora. Kinetički model definira se kao matematička jednadžba koja opisuje zavisnost brzine reakcije o reakcijskim veličinama stanja i parametrima, a kemijski reaktor kao procesni prostor u kome se odigrava kemijska reakcija. Poznavajući kinetiku reakcije može se izračunati veličina reaktora ili vrijeme potrebno za postizanje određene konverzije u reaktoru, brzinu dovođenja reaktanata u reaktor i slično. U homogenim sustavima te su veličine

temperatura i koncentracije prisutnih sudionika reakcije. Nasuprot tome, u heterogenim sustavima može doći i do međureakcija koje su tipične za heterogene sustave, gdje uz kemijsku reakciju postoje i fizički procesi prijenosa tvari čije brzine često određuju ukupnu brzinu procesa. Isto tako, postoje slučajevi kad je brzina reakcije određena brzinom najsporije međureakcije. U tom slučaju kinetički model će opisivati brzinu te međureakcije.

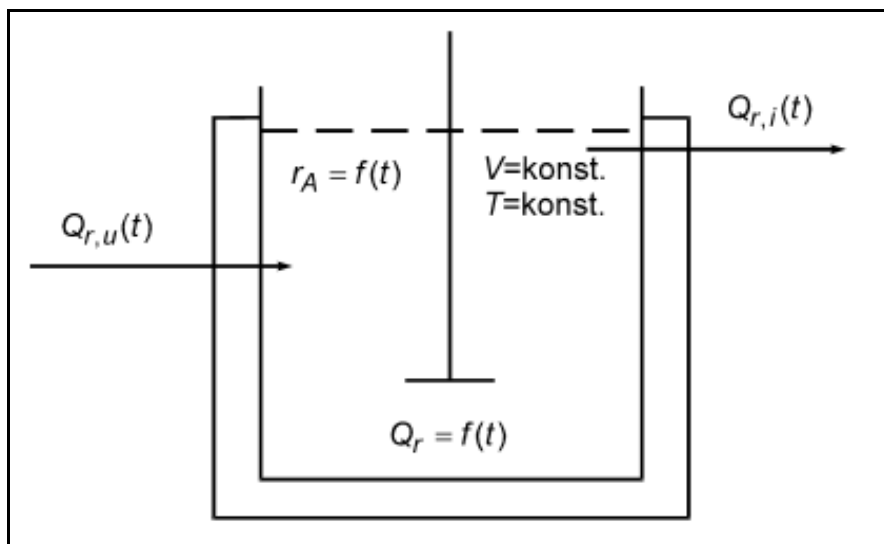
S obzirom na samu izvedbu kinetičkog eksperimenta pojavljuju se dva problema. Prvi problem vezan je uz izbor eksperimentalne aparature, odnosno reaktora u kojem se namjerava istraživati kinetika određene reakcije. Postoje različite izvedbe kemijskih reaktora s obzirom na način njihovog rada, a tri osnovne izvedbe su kotlasti reaktor, protočno-kotlasti reaktor i cijevni reaktor. Drugi problem obično se odnosi na interpretaciju rezultata kinetičkih eksperimenata.

Iz navedenog slijedi da su ciljevi kinetičkih istraživanja sljedeći:

- a. nalaženje oblika funkcijske zavisnosti brzine reakcije o reakcijskim varijablama,
- b. određivanje brojčanih vrijednosti konstanti u kinetičkim modelima i modelima reaktora (npr. konstante brzine reakcije, vrijednosti energija aktivacije, konstante ravnoteže u homogenim sustavima te koeficijenti prijenosa tvari, razne bezdimenzijske značajke u heterogenim sustavima i dr.).

2.4.2. Kotlasti reaktor i kinetički model za reakciju prvog reda

Kotlasti reaktor najčešće se koristi za izučavanje reakcija u kapljevitoj fazi. Shematski prikaz (slika 2.16) prikazuje bitne značajke kotlastog reaktora. S obzirom da veličine stanja zavise o vremenu slijedi da su parametri, kao što su: brzina kemijske reakcije, sastav reakcijske smjese i količina oslobođene/utrošene topline uslijed kemijske reakcije, vremenski promjenjive veličine. Dakle, treba uzeti u obzir činjenicu da se pojam nestacionarnosti ne odnosi na masu tvari. Kod idealnog kotlastog reaktora jedino se temperatura u reaktoru ne mijenja s vremenom. Model idealnog kotlastog reaktora zasniva se na pretpostavci da je volumen reakcijske smjese stalan i nezavisan o vremenu, što znači da nema promjene gustoće reakcijske smjese.¹³



Slika 2.16. Prikaz idealnog kotlastog reaktora

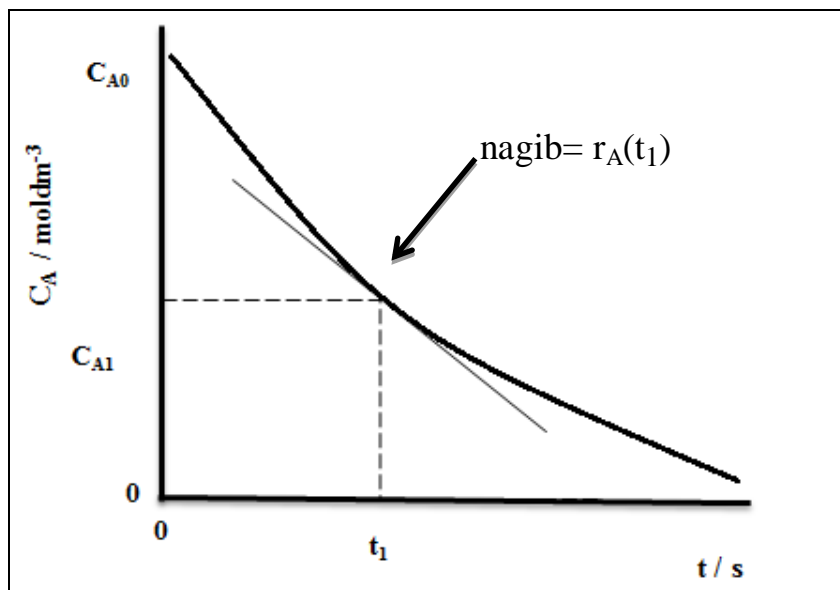
U uvjetima kada je miješanje u izotermnom kotlastom reaktoru idealno te uz pretpostavku da je volumen reakcijske smjese stalan vrijedi reaktorski model:

$$r_A = f(C_A, T) = -\frac{dC_A}{dt} = C_{A_0} \frac{dX_A}{dt} \quad (2.3.1.)$$

Na slici 2.17 prikazana je zavisnost promjene koncentracije o vremenu reakcije prema jednadžbi (2.3.1.) te primjer kinetičke analize u kotlastom reaktoru primjenom diferencijalne metode. U ovom slučaju, vrijeme kao nezavisna varijabla može se mjeriti s vrlo velikom preciznošću, dok je mjerenje koncentracije ograničeno točnošću analitičkih metoda. Valja napomenuti, da kotlasti reaktor nije pogodan za određivanje kinetike reakcija u plinskoj fazi te reakcija koje se provode na visokim tlakovima i temperaturama.¹⁴

Prilikom kinetičkih istraživanja moguće je koristiti i integralnu metodu analize, koja je prikladna za analizu jednostavnih reakcija te izmijenjenu diferencijalnu metodu analize (ili tzv. ID algoritam) koja objedinjuje prednosti diferencijalne i integralne metode analize, uz

izbjegavanje njihovih nedostataka, pa je zbog toga naročito prikladna za primjenu prilikom kinetičkih istraživanja.



Slika 2.17. Grafički prikaz kinetičke analize u kotlastom reaktoru primjenom diferencijalne metode

2.4.3. Kinetički model jednostavne reakcije prvog reda

Reakcija organske sinteze i njenog mehanizma omogućuje više različitih pristupa, a odabire se "najvjerojatniji" koji je u skladu s dostupnim eksperimentalnim podacima. Pri tome važan kriterij pri izboru odgovarajućeg kinetičkog modela jest sličnost srodnih kemijskih procesa, koji su opisani u poglavljima: 2.2.2. i 2.3.2. Kada se na osnovi kinetičkih pokusa utvrde takve ovisnosti, obično se može zaključiti da se radi o reakciji prvog reda, gdje na molekularnoj razini samo jedna molekula ulazi u prijelazno stanje.

U nastavku teksta detaljnije će biti objašnjena nepovratna reakcija prvog reda. Model je prikladan za aproksimaciju kinetike složenih reakcija. Po modelu prvog reda brzina reakcije je u svakom trenutku razmjerna koncentraciji prisutnog reaktanta A. Najjednostavniji primjer su reakcije prvog reda, u kojima reaktant A prelazi u produkte.¹⁵

Za reakciju: $A \longrightarrow$ produkti

k predstavlja specifičnu brzinu reakcije.

Brzina nestajanja reaktanta A izračunava se prema izrazu:

$$r_A = -\frac{dC_A}{dt} = kC_A \quad (2.3.2.)$$

Separacijom varijabli i sređivanjem izraza (2.3.2.) dobiva se:

$$-\frac{dC_A}{C_A} = k dt \quad (2.3.3.)$$

a nakon provedene integracije dobiva se analitički izraz za proračun brzine reakcije prvog reda uz konstantu brzine reakcije, k :

$$-\frac{\ln C_A}{C_{A_0}} = kt \quad (2.3.4.)$$

Isti pristup moguće je primijeniti ukoliko se u reaktorski model kotlastog reaktora uvrsti izraz za brzinu reakcije izraženu preko promjene koncentracije produkta:

$$r_A = \frac{dC_{\text{produkt}}}{dt} \quad (2.3.5.)$$

Jednadžbe modela kotlastog reaktora izražene preko bilance tvari moguće je riješiti i odgovarajućom numeričkom metodom (npr. metodom Runge Kute IV) uz istovremenu procjenu parametara (npr. Nealder-Meadovom metodom nelinearnog optimiranja). Uobičajeni kriterij slaganja između eksperimentalno izmjerenih i teorijski određenih vrijednosti prema pretpostavljenom modelu dan je korijenom srednjeg kvadratnog odstupanja (engl. *root mean square deviation, RMSD*):

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^{i=N} (Y_{i,j(\text{exp})} - Y_{i,j(\text{teor})})^2} \quad (2.3.6.)$$

gdje je N=broj eksperimentalnih podataka.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

U ovom radu provedena su istraživanja u cilju sinteze N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksamid N-oksida visoke kromatografske čistoće (**DAS N-oxid**).

Polazni materijal N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksamida (**DAS**) sadržavao je onečišćenja navedena u poglavlju rezultati (tablica 4.1). S obzirom da je DAS N-oxid bio glavno onečišćenje u daljnjim eksperimentima opisano je dobivanje željenog spoja iz DAS-a.

U početnom dijelu istraživanja provedeni su pokusi s ledenom octenom kiselinom uz vodikov peroksid kao reagens. S obzirom da pritom nije došlo do kristalizacije reakcijske smjese naknadna istraživanja provedena su s ciljem pronalaženja prikladnijeg otapala.

Pretraživanjem literature pronađen je patent¹⁶ u kojem je opisano istraživanje koje se odnosilo na DAS i njegove farmaceutske pripravke te na način njihovog korištenja pri liječenju neuroloških i imunoloških poremećaja. U navedenim istraživanjima kao otapalo korišten je N-metil pirolidon. S obzirom da je postignuta kromatografska čistoća DAS N-oksida u navedenom patentu bila zadovoljavajuća, patent je bio polazna točka pri planiranju nastavka istraživanja u okviru izrade ovog rada. Uočene fizikalne promjene i dobiveni analitički rezultati usmjerili su i olakšali planiranje i provedbu pokusa.

Osim eksperimentalnog dijela istraživanja vezanog uz dobivanje DAS N-oksida, dobiveni uzorci suspendirani su u metanolu da bi se dodatno pročistio DAS N-oxid te uklonilo otapalo korišteno u reakcijskim pokusima, tj. N-metil pirolidon. Također je ispitana kinetika dobivanja DAS N-oksida.

3.1. Značajke kemikalija

Popis kemikalija korištenih u radu naveden je u **tablici 3.1.**

Tablica 3.1. Popis i značajke kemikalija korištenih u provedenim eksperimentima

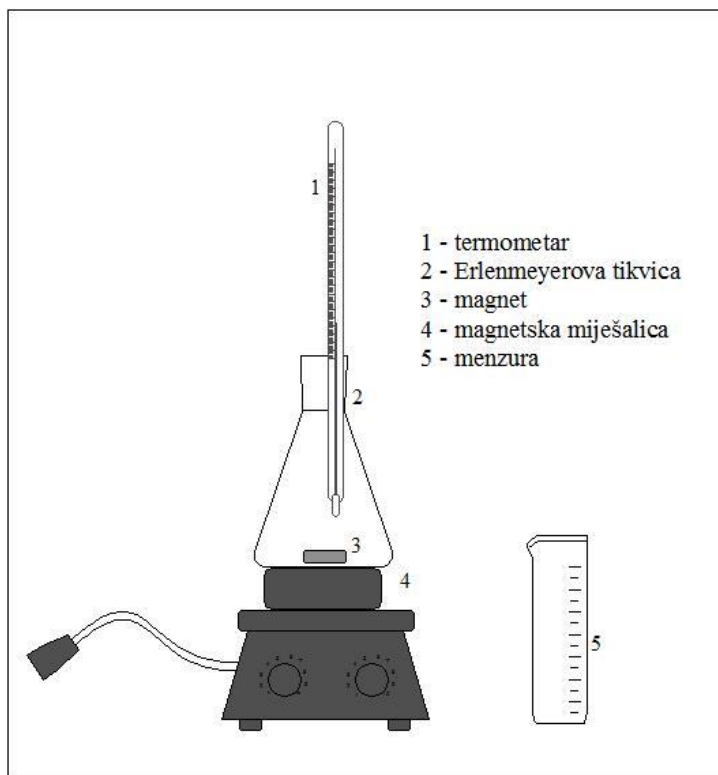
| NAZIV SPOJA | FORMULA | MOLARNA MASA, g/mol | GUSTOĆA, kg/m ³ | TOČKA VRELIŠTA ,°C | TOČKA TALIŠTA, °C |
|----------------------------|---|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| metanol | CH ₃ OH | 32,04 | 791,80 | 64,70 | -97,60 |
| vodikov peroksid | H ₂ O ₂ | 34,01 | 1450,00 | 150,20 | -0,43 |
| ledena octena kiselina | CH ₃ COOH | 60,05 | | 118,10 | 16,60 |
| N-metil pirolidon (NMP) | C ₅ H ₉ NO | 99,13 | 1030,00 | 204,00 | -24,00 |
| voda | H ₂ O | 18,02 | 999,97 | 100,00 | 0,00 |
| DAS | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₂ S | 488,01 | | | 280,00 - 286,00 |

3.2. Serija pokusa s ledenom octenom kiselinom

I. Reakcija DAS-a s vodikovim peroksidom (H₂O₂) u ledenoj octenoj kiselini (CH₃COOH)

U Erlenmeyerovoj tikvici (250 mL) otopljen je DAS (5,0 g) u ledenoj octenoj kiselini (50 mL). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici (brzina miješanja 250 rpm) uz zagrijavanje do temperature od 70 °C do potpunog otapanja (slika 3.1). U otopinu je pipetom postepeno dokapavan vodikov peroksid, kao što je prikazano u tablici 3.2. Temperatura reakcijske smjese smanjena je na sobnu temperaturu (20±5 °C) i smjesa je miješana magnetskom miješalicom (brzina miješanja: 100 rpm) preko noći. Reakcijska otopina je bila bistra i nije

kristalizirala ni nakon dodavanja 40 mL demineralizirane vode. Dobiveni uzorak je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 1**.



Slika 3.1. Aparatura za oksidaciju DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u ledenoj octenoj kiselini (CH_3COOH) te u N-metil pirolidonu ($\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$)

Tablica 3.2. Utjecaj dodatka vodikovog peroksida na temperaturu reakcijske smjese

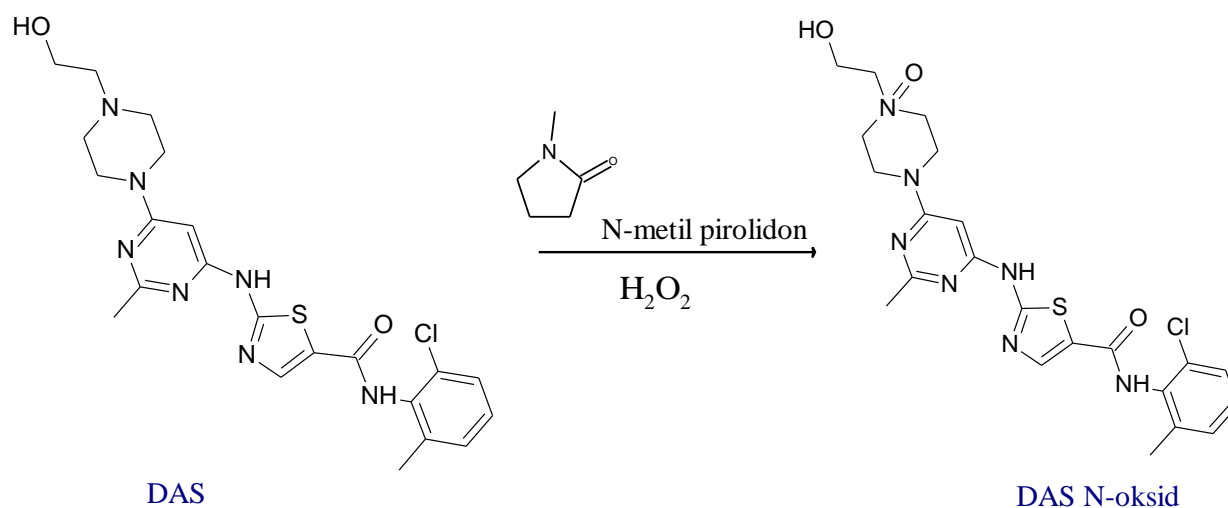
| VRIJEME, min | VOLUMEN VODIKOVOG PEROKSIDA, mL | TEMPERATURA GRIJAČA, °C | TEMPERATURA U TIKVICI, °C |
|-----------------|---------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| - | - | 80 | 60 |
| 0 | 0,5 | 81 | 55 |
| 10 | 0,5 | 80 | 58 |
| 25 | 0,5 | 82 | 59 |

| | | | |
|----|-----|----|----|
| 55 | 0,5 | 82 | 60 |
| 65 | 0,5 | 82 | 61 |

3.3. Serija pokusa s N-metil pirolidonom

II. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H₂O₂) u N-metil pirolidonu (C₅H₉NO)

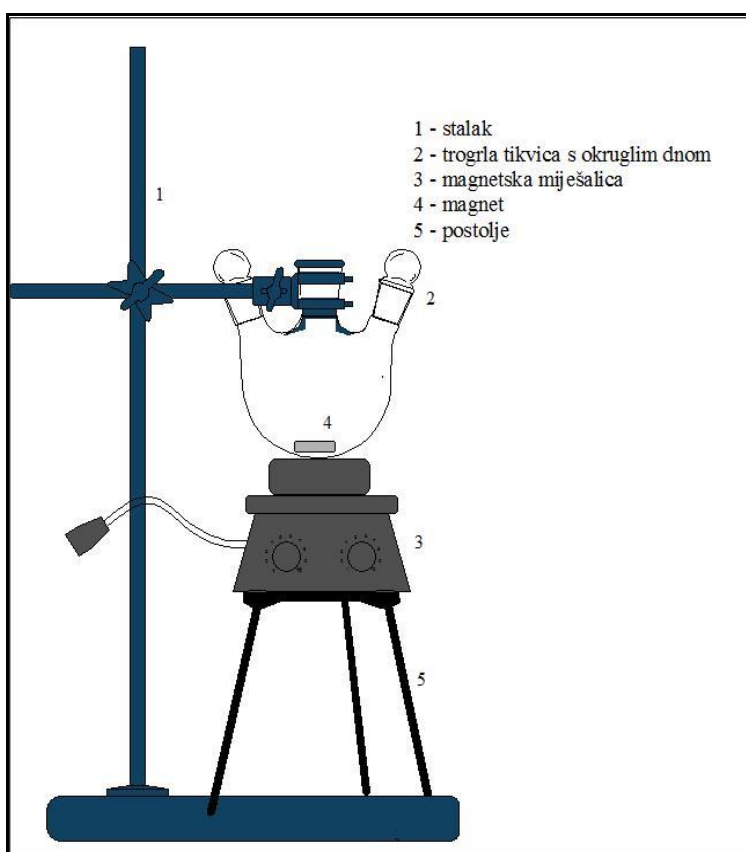
U Erlenmeyerovoj tikvici (1000 mL) otopljen je DAS (34,2 g) u N-metil pirolidonu (250 mL). Reakcijska smjesa je miješana na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 10 minuta i 250 rpm). U otopinu je u jednom obroku dodan vodikov peroksid (250 mL), pri čemu dolazi do porasta temperature reakcijske smjese na 30 °C. Reakcijska smjesa je miješana preko noći (brzina miješanja 250 rpm) pri sobnoj temperaturi (20±5 °C). U nastalu gustu pastu dodana je demineralizirana voda (250 mL) uz miješanje sa staklenim štapićem. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a nastali kristal je ispiran demineraliziranom vodom (3x100 mL). Dobiven je kristal žućkaste boje. Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći pri 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 2**.



Slika 3.2. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H₂O₂) u N-metil pirolidonu (C₅H₉NO)

III. Suspendiranje uzorka 2 (DAS N-oksida) u metanolu

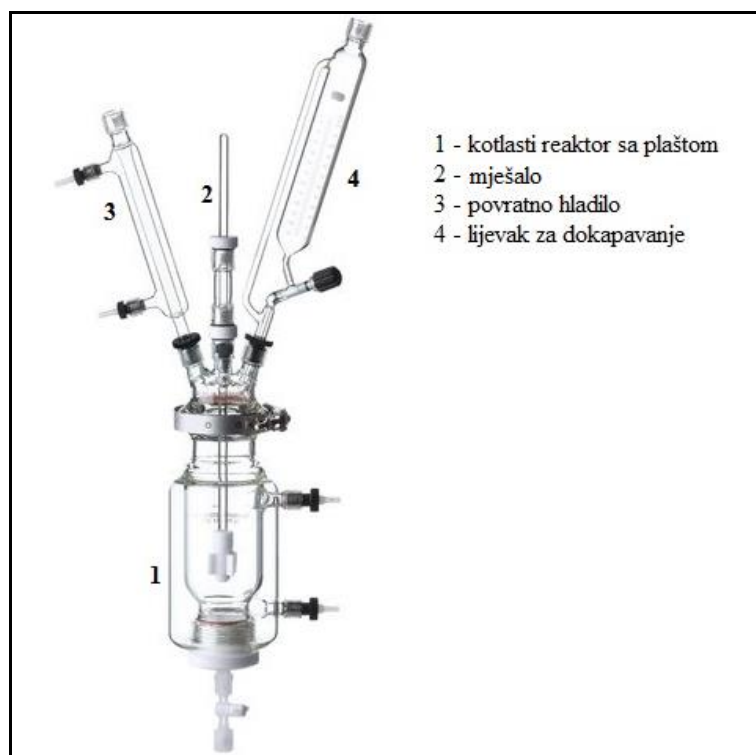
U trogloj tikvici (500 mL) suspendiran je uzorak 2 (31,32 g) u metanolu (313 mL). Reakcijska smjesa je miješana na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi tijekom 3 sata (brzina miješanja: 250 rpm). Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal ispran metanolom (3x40 mL). Sušenje kristala je provedeno u vakuum sušnici preko noći na temperaturi od 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 3**.



Slika 3.3. Aparatura za oksidaciju DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u N-metil pirolidonu (C_5H_9NO)

IV. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u N-metil pirolidonu (C_5H_9NO)

U kotlastom reaktoru (1000 mL) otopljen je DAS (41 g) u N-metil pirolidonu (300 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 10 minuta i 250 rpm). U reakcijsku smjesu je dodano 300 mL vodikovog peroksida u obrocima (tablica 3.1.), te je između svakog obroka temperatura u reaktoru smanjena na sobnu temperaturu (20 ± 5 °C). Reakcijska smjesa je iskristalizirala 82 minute nakon dokapavanja vodikovog peroksida. Temperatura u plaštu reaktora regulirana je pomoću termostata na 20 °C, a reakcijska smjesa je miješana preko noći. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal ispiran demineraliziranom vodom (3x100 mL). Kristal je bio bijele boje. Sušenje kristala je provedeno u vakuum sušnici preko noći na temperaturi od 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 4**.



Slika 3.4. Kotlasti reaktor za oksidaciju DAS-a čija je temperatura regulirana s termostatom

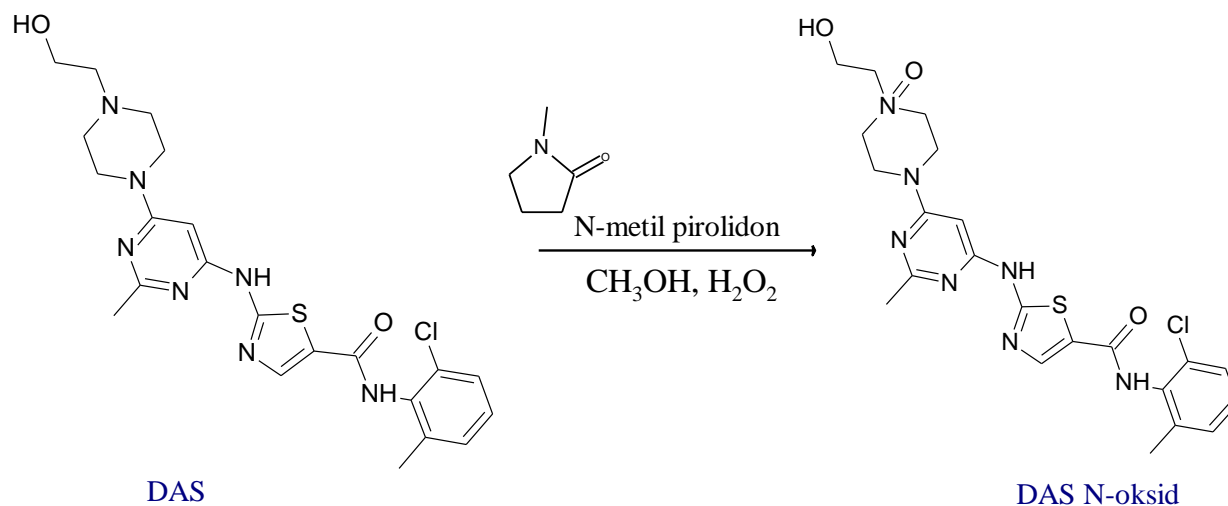
Tablica 3.3. Utjecaj dodatka vodikovog peroksida na temperaturu reakcijske smjese

| VRIJEME, min | VOLUMEN VODIKOVOG | TEMPERATURA TERMOSTATA, °C | TEMPERATURA U REAKTORU, °C |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|-----------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|

| | PEROKSIDA, mL | | |
|----|---------------|-------|-------|
| - | - | 20,00 | 21,15 |
| 0 | 50 | 20,00 | 34,63 |
| 5 | 50 | 20,00 | 36,23 |
| 10 | 100 | 20,00 | 33,50 |
| 12 | 100 | 20,00 | 33,30 |

V. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H₂O₂) u smjesi otapala metanola (CH₃OH) i N-metil pirolidona (C₅H₉NO)

U kotlastom reaktoru (1000 mL) otopljen je DAS (41 g) u N-metil pirolidonu (300 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 10 minuta i 250 rpm). U reakcijsku smjesu je dodan metanol (60 mL), a potom 300 mL vodikovog peroksida u obrocima (tablica 3.4). Između svakog obroka temperatura reakcijske smjese u reaktoru je smanjena na sobnu temperaturu (20±5 °C). Reakcijska smjesa je miješana preko noći. Temperatura u plaštu reaktora regulirana je pomoću termostata na 20 °C. Smjesa je preko noći iskristalizirala. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (2x50 mL). Kristal je bio bijele boje. Sušenje kristala je provedeno u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u nastavku označen kao **uzorak 5**.



Slika 3.5. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u smjesi otapala metanola (CH_3OH) i N-metil pirolidona (C_5H_9NO)

Tablica 3.4. Utjecaj dodatka vodikovog peroksida na temperaturu reakcijske smjese

| VRIJEME, min | VOLUMEN VODIKOVOG PEROKSIDA, mL | TEMPERATURA TERMOSTATA, °C | TEMPERATURA U REAKTORU, °C |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| - | - | 22,5 | 25,13 |
| 0 | 198 | 22,5 | 44,00 |
| 10 | 102 | 22,5 | 34,00 |

VI. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u smjesi otapala metanola (CH_3OH) i N-metil pirolidona (C_5H_9NO)

U kotlastom reaktoru (1000 mL) otopljen je DAS (41 g) u N-metil pirolidonu (300 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 10 minuta i 250 rpm). U reakcijsku smjesu je dodan metanol (60 mL), a potom 300 mL vodikovog peroksida u obrocima (tablica 3.5.). Između svakog obroka temperatura u reaktoru smanjena je na sobnu temperaturu (20 ± 5 °C). Reakcijska smjesa je miješana preko noći. Temperatura u plaštu reaktora regulirana je pomoću termostata na 20 °C. Smjesa je preko noći iskristalizirala. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Kristal je bio bijele boje. Sušenje kristala je provedeno u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 6**.

Tablica 3.5. Utjecaj dodatka vodikovog peroksida na temperaturu reakcijske smjese

| VRIJEME, min | VOLUMEN VODIKOVOG PEROKSIDA, mL | TEMPERATURA TERMOSTATA, °C | TEMPERATURA U REAKTORU, °C |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| - | - | 21,00 | 26,48 |
| 0 | 50 | 21,00 | 34,30 |
| 1 | 50 | 21,00 | 32,20 |
| 8 | 50 | 21,00 | 30,52 |
| 15 | 50 | 21,00 | 26,24 |
| 23 | 50 | 21,00 | 26,48 |
| 24 | 50 | 21,00 | 26,36 |

VII. Suspendiranje uzorka 3 (DAS N-oksid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendiran je uzorak 3 (23,5 g) u metanolu (235 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x40 mL). Sušenje kristala je provedeno u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 7**.

VIII. Suspendiranje uzorka 4 i 5 (DAS N-oksid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendirani su uzorci 4 (40,00 g) i 5 (42,20 g) u metanolu (830 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 4 sata. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Sušenje kristala je provedeno u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 8**.

IX. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u smjesi otapala metanola (CH_3OH) i N-metil pirolidona (C_5H_9NO)

U kotlastom reaktoru (1000 mL) otopljen je DAS (41 g) u N-metil pirolidonu (300 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 15 minuta i 250 rpm). U reakcijsku smjesu je dodano 100 mL metanola pri 28,47 °C, a potom je temperatura smanjena termostatom na 19,96 °C. U reakcijsku smjesu je dokapavano 100 mL vodikovog peroksida kao što je prikazano u tablici 3.6, te je temperatura održavana na 20 ± 1 °C. Nakon 4 sata i 25 minuta dokapano je 200 mL prokuhane i ohlađene demineralizirane vode pri 21,61 °C. Reakcijska smjesa je iskristalizirala odmah nakon dokapavanja demineralizirane vode i miješana je preko noći. U plaštu reaktora temperatura je bila postavljena na 20 °C kako bi se temperatura zadržala u željenom temperaturnom području. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom u vremenu od 10 sati, a dobiveni kristal ispran je metanolom (60 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici 39 sati na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 9**.

Tablica 3.6. Utjecaj dodatka vodikovog peroksida na temperaturu reakcijske smjese

| VRIJEME, min | VOLUMEN VODIKOVOG PEROKSIDA, mL | TEMPERATURA TERMOSTATA, °C | TEMPERATURA U REAKTORU, °C |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| - | - | 19,03 | 19,96 |
| 0 | 5 | 19,03 | 20,60 |
| 5 | 2 | 18,99 | 20,37 |
| 8 | 3 | 18,99 | 20,54 |
| 9 | 1 | 19,00 | 20,29 |
| 19 | 4 | 19,00 | 20,57 |
| 23 | 5 | 19,00 | 20,96 |
| 39 | 10 | 18,00 | 20,51 |
| 47 | 15 | 16,14 | 20,88 |
| 69 | 55 | 18,20 | 20,12 |

X. Suspendiranje uzorka 6 (DAS N-oxid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendiran je uzorak 6 (40,90 g) u metanolu (409 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i 20 minuta. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Sušenje kristala je provedeno u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 10**.

XI. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u smjesi otapala metanola (CH_3OH) i N-metil pirolidona (C_5H_9NO)

U kotlastom reaktoru (1000 mL) otopljen je DAS (41 g) u N-metil pirolidonu (300 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 10 minuta i 250 rpm). U reakcijsku smjesu je dodano 100 mL metanola na temperaturi od 24,20 °C, koja je potom smanjena termostatom na 18,65 °C. U reakcijsku smjesu je dokapavano 300 mL vodikovog peroksida kao što je prikazano u tablici 3.7, te je temperatura održavana na 16 ± 1 °C. Nakon toga reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu 22,11 °C. Reakcijska smjesa je iskristalizirala 82 minute nakon dokapavanja vodikovog peroksida i miješana je preko noći. U plaštu reaktora temperatura je bila postavljena na 20 °C kako bi se temperatura zadržala u željenom temperaturnom području. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, gdje je kristal na kraju ispran metanolom (3x50 mL). Kristal je bio bijele boje. Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 11**.

Tablica 3.7. Utjecaj dodatka vodikovog peroksida na temperaturu

| VRIJEME, min | VOLUMEN VODIKOVOG PEROKSIDA, mL | TEMPERATURA TERMOSTATA, °C | TEMPERATURA U REAKTORU, °C |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| - | - | 10,20 | 18,65 |
| 0 | 10 | 9,99 | 15,92 |
| 3 | 5 | 10,05 | 16,15 |
| 7 | 5 | 10,05 | 16,66 |
| 2 | 10 | 9,97 | 16,80 |
| 11 | 45 | 9,98 | 16,99 |
| 5 | 15 | 9,97 | 16,85 |
| 12 | 80 | 10,06 | 16,90 |

| | | | |
|----|------------|-------|-------|
| 15 | 130 | 10,02 | 16,25 |
|----|------------|-------|-------|

XII. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u smjesi otapala metanola (CH_3OH) i N-metil pirolidona (C_5H_9NO)

U kotlastom reaktoru (1000 mL) otopljen je DAS (41 g) u N-metil pirolidonu (300 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 10 minuta i 250 rpm). U reakcijsku smjesu je dodano 100 mL metanola na temperaturi od 26,10 °C, koja je potom smanjena termostatom na 21,63 °C. U reakcijsku smjesu je dokapavano 300 mL vodikovog peroksida, kao što je prikazano u tablici 3.8, te je temperatura održavana na $21 \pm 0,5$ °C. Reakcijska smjesa je iskristalizirala 82 minute nakon dokapavanja vodikovog peroksida i miješana je preko noći. U plaštu reaktora temperatura postavljena na 21,5 °C kako bi temperatura ostala u željenom temperaturnom rasponu. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom gdje je kristal na kraju ispran metanolom (3x60 mL). Kristal je bio bijele boje. Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 12**.

Tablica 3.8. Utjecaj dodatka vodikovog peroksida na temperaturu

| VRIJEME, min | VOLUMEN VODIKOVOG PEROKSIDA, mL | TEMPERATURA TERMOSTATA, °C | TEMPERATURA U REAKTORU, °C |
|-----------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| - | - | 21,63 | 11,83 |
| 0 | 150 | 20,45 | 9,99 |
| 10 | 150 | 21,05 | 20,89 |

XIII. Suspendiranje uzorka 12 (DAS N-oksid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendiran je uzorak 12 (38,70 g) u metanolu (387 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i 40 minuta. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom

(3x50 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 13**.

XIV. Suspendiranje uzorka 11 (DAS N-oksid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendiran je uzorak 12 (39,20 g) u metanolu (387 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i 20 minuta. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 14**.

XV. Suspendiranje uzorka 9 (DAS N-oksid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendiran je uzorak 9 (53,7 g) u metanolu (537 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i 15 minuta. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 15**.

XVI. Suspendiranje uzorka 13 (DAS N-oksid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendiran je uzorak 13 (26,7 g) u metanolu (267 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i 35 minuta. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 16**.

XVII. Suspendiranje uzoraka 10 i 14 (DAS N-oksid) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendirani su uzorci 10 (33,05 g) i 14 (28,00 g) u metanolu (611 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 4 sata. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom

(3x50 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 17**.

XVIII. Suspendiranje uzoraka 15 i 16 (DAS N-oksidi) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendirani su uzorci 15 (26,00 g) i 16 (24,02 g) u metanolu (502 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i 30 minuta. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 18**.

XIX. Suspendiranje uzorka 8 (DAS N-oksidi) u metanolu

U kotlastom reaktoru (1000 mL) suspendiran je uzorak 8 (60,55 g) u metanolu (606 mL) i N-metil pirolidonu (30mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x50 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici preko noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 19**.

XX. Suspendiranje uzoraka 17,18 i 19 (DAS N-oksidi) u metanolu

U kotlastom reaktoru (6000 mL) suspendirani su uzorci 17 (52,90 g), 18 (45,55 g) i 19 (53,90 g) u metanolu (1524 mL). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 sata i 30 minuta. Filtracija je provedena na Büchner lijevku uz propuhivanje dušikom, a dobiveni kristal je ispran metanolom (3x60 mL). Sušenje kristala provedeno je u vakuum sušnici tijekom četiri noći na 25 °C. Dobiveni kristal je u daljnjem tekstu označen kao **uzorak 20**.

Pri XX. pokusu korišten je kotlasti reaktor (volumena 6000 mL) iste izvedbe kao i kotlasti reaktor (1000 mL) prikazan na slici 3.4. Jedina je razlika bila u primijenjenom termostatu, pa je stoga pri suspendiranju u manjem reaktoru temperatura iznosila 22 °C, a u većem reaktoru 21 °C.

3.4. Određivanje kinetike

XXI. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u smjesi otapala metanola (CH_3OH) i N-metil pirolidona ($\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$)

U Erlenmeyerovoj tikvici (250 mL) otopljen je DAS (8,2 g) u N-metil pirolidinu (60 mL). Reakcijska smjesa je miješana na magnetskoj miješalici pri 26 °C do potpunog otapanja (vrijeme i brzina miješanja: 15 minuta i 250 rpm). U suspenziju je pipetom dokapavan vodikov peroksid (3,5 mL), pri čemu je temperatura reakcijske smjese porasla do 34 °C. U određenim vremenskim intervalima uzimani su uzorci za analizu (tablica 3.9). Prvi uzorak uzet je u trenutku kada je dokapan vodikov peroksid. Reakcijska smjesa je miješana na magnetskoj miješalici (brzina miješanja 100 rpm) preko noći pri temperaturi od 25 ± 5 °C. Uzeti uzorci su u daljnjem tekstu označeni kao **uzorci 1-7**.

Tablica 3.9. Temperatura u Erlenmeyerovoj tikvici i vrijeme uzimanja uzoraka

| UZORAK, mL | VRIJEME, min | TEMPERATURA U E. TIKVICI, °C |
|------------|--------------|------------------------------|
| 1 | 0 | 34,00 |
| 2 | 10 | 30,00 |
| 3 | 20 | 29,00 |

| | | |
|----------|-----|-------|
| 4 | 30 | 28,00 |
| 5 | 90 | 28,00 |
| 6 | 150 | 28,00 |
| 7 | 210 | 28,00 |

XXII. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom (H_2O_2) u smjesi otapala metanola (CH_3OH) i N-metil pirolidona (C_5H_9NO)

Kinetika reakcije praćena je u **XII.** pokusu. Uzimanje uzoraka provedeno je u odgovarajućim vremenima kao što je prikazano u tablici 3.10. Uzorak 1 uzet je u trenutku kada je dokapano 150 mL vodikovog peroksida, a uzorak 2 kad je vodikov peroksid dokapan do kraja. Slijedeći uzorci (3-7) uzeti su u istim vremenskim intervalima (15 minuta). Uzorak 8 uzet je u trenutku kad je reakcijska smjesa iskristalizirala. Međutim, taj uzorak nije uzet u obzir pri kinetičkoj analizi, jer je reakcija u tom trenutku bila pomaknuta udesno. Uzeti uzorci su u daljnjem tekstu označeni kao **uzorci 1-7**. Na slici 3.6 prikazana je fotografija laboratorijske opreme korištene u istraživanju.

Tablica 3.10. Temperatura u termostatu i u reaktoru u navedenim vremenima uzimanja uzoraka

| UZORAK, mL | VRIJEME, min | TEMPERATURA TERMOSTATA, °C | TEMPERATURA U REAKTORU, °C |
|------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 0 | 20,45 | 11,83 |
| 2 | 11 | 21,05 | 20,89 |
| 3 | 26 | 21,40 | 21,39 |

| | | | |
|---|-----|-------|-------|
| 4 | 41 | 21,40 | 21,40 |
| 5 | 56 | 21,37 | 21,40 |
| 6 | 71 | 21,32 | 21,40 |
| 7 | 86 | 21,26 | 21,40 |
| 8 | 146 | 21,27 | 21,40 |



Slika 3.6. Oksidacija DAS-a vodikovim peroksidom prije (a) i poslije kristalizacije (b).

4. REZULTATI

Nakon provedenih pokusa, uzorci su pripremljeni za analize. Rezultati analiza prikazani su tablično i grafički. Dobiveni uzorci analizirani su različitim instrumentalnim metodama: tekućinskom kromatografijom visokog učinka (engl. *High performance liquid chromatography*, HPLC), plinskom kromatografijom (engl. *Gas Chromatography*) i volumetrijskom Karl Fischerovom titracijom (engl. *volumetric Karl Fischer titration*). Zadnji uzorak, standard DAS N-oksid, analiziran je i nuklearnom magnetskom rezonancijom (engl. *Nuclear magnetic resonance*, NMR).

4.1. Kromatografska čistoća polaznog DAS-a i dobivenih DAS N-oksida

Kvalitativno i kvantitativno određivanje DAS N-oksida provedeno je primjenom tekućinske kromatografije visokog učinka. HPLC kromatogrami spektara dani su u Prilogu.

Tablica 4.1 prikazuje čistoću polaznog uzorka DAS-a određenu tekućinskom kromatografijom visokog učinka, gdje podatak površina% (engl. *area%*) označava izračun postotka površine svakog pika s obzirom na ukupnu površinu svih pikova na danom kromatogramu.

Tablica 4.1. Kromatografska čistoća polaznog uzorka DAS-a

| UZORAK kristala | DAS, površina% | DAS N-oksid, površina% | DAS 5 | DAS 6 | Σ Ostala onečišćenja, površina% |
|-----------------|----------------|------------------------|-------|-------|--|
| Polazni uzorak | 98,92 | 0,52 | 0,15 | 0,01 | 0,4 |

Mase uzoraka dobivenih oksidacijom DAS-a vodikovim peroksidom u N-metil pirolidonu uz ili bez dodatka metanola, te mase uzoraka dobivenih nakon njihovog suspendiranja u metanolu navedene su u tablici 4.2.

Tablica 4.2. Mase uzoraka DAS N-oksida dobivenih u provedenim pokusima

| UZORAK kristala | Šaržirana masa na početku, g | Masa uzorka prije sušenja, g | Masa uzorka nakon sušenja, g | Opis pokusa |
|----------------------------|---|---|---|-------------------------------------|
| 2 | 34,20 | 80,52 | 37,49 | Oksidacija |
| 3 | 31,32 | 24,56 | 23,91 | Suspendiranje uzorka 2 |
| 4 | 41,00 | 63,62 | 44,33 | Oksidacija |
| 5 | 41,00 | 43,75 | 41,19 | Oksidacija uz metanol |
| 6 | 41,00 | 77,23 | 50,25 | Oksidacija uz metanol |
| 7 | 23,50 | 20,78 | 20,58 | Suspendiranje uzorka 3 |
| 8 | 83,20 | 64,27 | 60,40 | Suspendiranje uzoraka 4 i 5 |
| 9 | 41,00 | 84,60 | 55,16 | Oksidacija uz metanol |
| 10 | 40,90 | 37,34 | 34,45 | Suspendiranje uzorka 6 |
| 11 | 41,00 | 44,79 | 40,38 | Oksidacija uz metanol |
| 12 | 41,00 | 46,02 | 40,17 | Oksidacija uz metanol |
| 13 | 38,70 | 28,12 | 28,12 | Suspendiranje uzorka 12 |
| 14 | 39,20 | 31,10 | 29,17 | Suspendiranje uzorka 11 |
| 15 | 53,70 | 32,30 | 26,24 | Suspendiranje uzorka 9 |
| 16 | 26,70 | 25,55 | 25,02 | Suspendiranje uzorka 13 |
| 17 | 61,05 | 63,09 | 53,70 | Suspendiranje uzoraka 10 i 14 |
| 18 | 50,20 | 56,80 | 46,44 | Suspendiranje uzoraka 15 i 16 |
| 19 | 60,55 | 57,30 | 54,68 | Suspendiranje uzorka 8 |
| 20 | 152,35 | 170,10 | 141,12 | Suspendiranje uzoraka 17,18 i 19 |

Tablica 4.3. Kromatografska čistoća uzoraka DAS N-oksida dobivenih u provedenim pokusima

| UZORAK kristala | DAS N-oxid, površina% | DAS, površina% | Σ ostala onečišćenja, površina% | Opis pokusa |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|
| 1 | 87,98 | 4,23 | 7,79 | Oksidacija |
| 2 | 94,74 | 0,06 | 5,20 | Oksidacija |
| 3 | 99,77 | 0,04 | 0,19 | Suspendiranje uzorka 2 |
| 4 | 99,74 | 0,02 | 0,24 | Oksidacija |
| 5 | 99,74 | 0,02 | 0,24 | Oksidacija uz metanol |
| 6 | 99,87 | - | 0,13 | Oksidacija uz metanol |
| 7 | 99,78 | 0,05 | 0,17 | Suspendiranje uzorka 3 |
| 8 | 99,79 | 0,03 | 0,18 | Suspendiranje uzoraka 4 i 5 |
| 9 | 99,77 | - | 0,23 | Oksidacija uz metanol |
| 10 | 99,90 | 0,04 | 0,06 | Suspendiranje uzorka 6 |
| 11 | 99,47 | 0,02 | 0,51 | Oksidacija uz metanol |
| 12 | 99,81 | 0,02 | 0,17 | Oksidacija uz metanol |
| 13 | 99,85 | 0,02 | 0,13 | Suspendiranje uzorka 12 |
| 14 | 99,91 | 0,04 | 0,05 | Suspendiranje uzorka 11 |
| 15 | 99,86 | 0,05 | 0,09 | Suspendiranje uzorka 9 |
| 16 | 99,89 | 0,02 | 0,09 | Suspendiranje uzorka 13 |
| 17 | 99,90 | 0,04 | 0,06 | Suspendiranje uzoraka 10 i 14 |
| 18 | 99,90 | 0,03 | 0,07 | Suspendiranje uzoraka 15 i 16 |
| 19 | 99,93 | 0,03 | 0,04 | Suspendiranje uzorka 8 |
| 20 | 99,89 | 0,03 | 0,08 | Suspendiranje uzoraka 17,18 i 19 |

Na slici 4.1 prikazani su kristali DAS N-oksida dobiveni oksidacijom DAS-a, a tablica 4.3 prikazuje kromatografske čistoće pripremljenih uzoraka. Boja sirovog kristala je bila bijela.



Slika 4.1. DAS N-oxid dobiven oksidacijom DAS-a vodikovim peroksidom

4.2. Preostala otapala u uzorcima DAS N-oksida

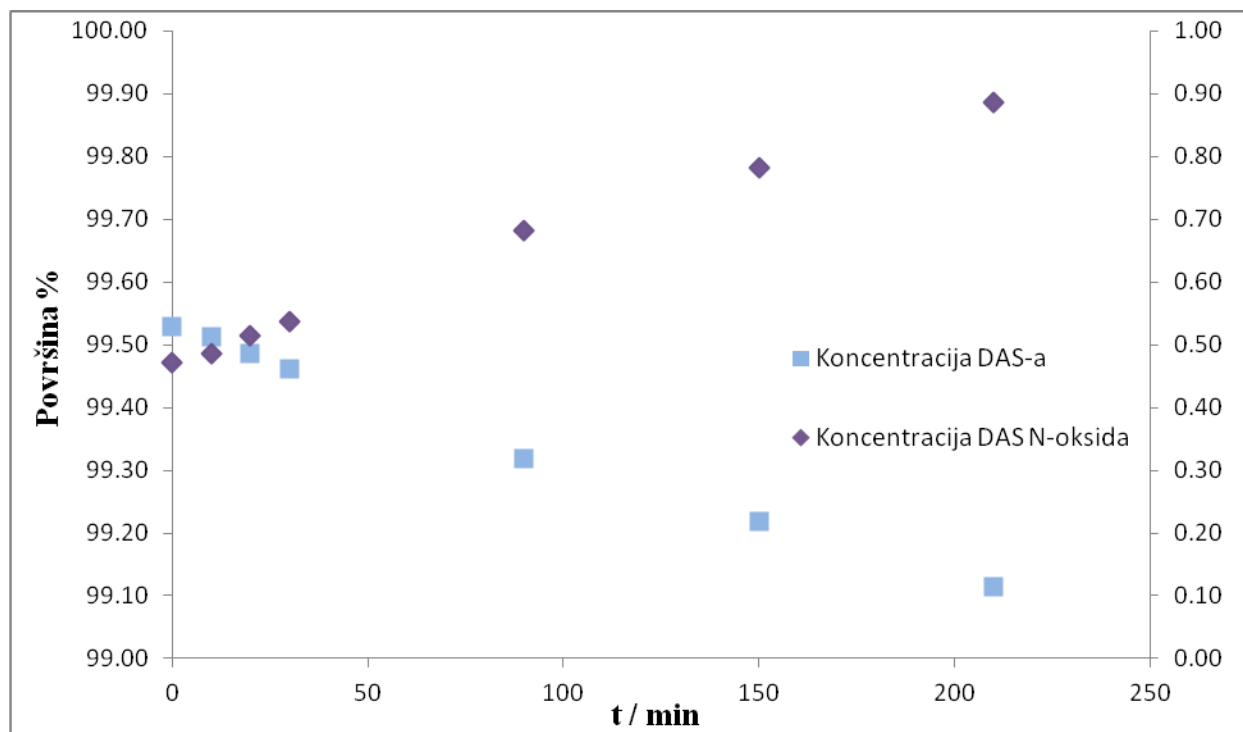
Udjeli preostalih otapala u dobivenim uzorcima određeni su odgovarajućim analitičkim metodama. Volumetrijskom Karl Fischerovom titracijom određen je postotak vode, a plinskom kromatografijom metanol. Koncentracija preostalog otapala N-metil pirolidona određena je pomoću tekućinske kromatografije visokog učinka. U tablici 4.4 prikazani su rezultati analiza i volumeni otapala s kojom je provedeno ispiranje kristala pri filtraciji.

Tablica 4.4. Udio preostalih otapala u uzorcima DAS N-oksida

| UZORAK kristala | NMP, % | METANOL, % | VODA, % | PRANJE KRISTALA |
|----------------------------|---------------|-----------------------|----------------|----------------------------------|
| 2 | 28,65 | - | 2,88 | metanol (3x40 mL) |
| 3 | 1,79 | 2,01 | 0,83 | metanol (3x40 mL) |
| 4 | 14,33 | - | 2,50 | demineralizirana voda (3x100 mL) |
| 5 | 14,53 | 0,48 | 2,05 | metanol (2x50 mL) |
| 6 | 16,72 | 0,19 | 0,89 | metanol (3x50 mL) |
| 7 | 3,13 | 1,13 | 0,93 | metanol (3x40 mL) |
| 8 | 2,05 | 2,74 | 1,12 | metanol (3x50 mL) |
| 9 | 29,50 | 0,03 | 3,82 | metanol (60 mL) |
| 10 | 6,29 | 10,57 | 1,91 | metanol (3x50 mL) |
| 11 | 14,32 | 0,07 | 1,53 | metanol (3x50 mL) |
| 12 | 14,23 | 0,09 | 1,99 | metanol (3x60 mL) |
| 13 | 2,41 | 0,50 | 2,87 | metanol (3x50 mL) |
| 14 | 2,34 | 2,20 | 1,86 | metanol (3x50 mL) |
| 15 | 2,59 | - | 1,20 | metanol (3x50 mL) |
| 16 | 2,27 | 2,78 | 1,98 | metanol (3x50 mL) |
| 17 | 2,14 | 3,34 | 1,41 | metanol (3x50 mL) |
| 18 | 1,46 | 1,61 | 0,76 | metanol (3x50 mL) |
| 19 | 1,69 | 1,02 | 0,95 | metanol (3x50 mL) |
| 20 | 1,73 | 2,36 | 3,09 | metanol (3x60 mL) |

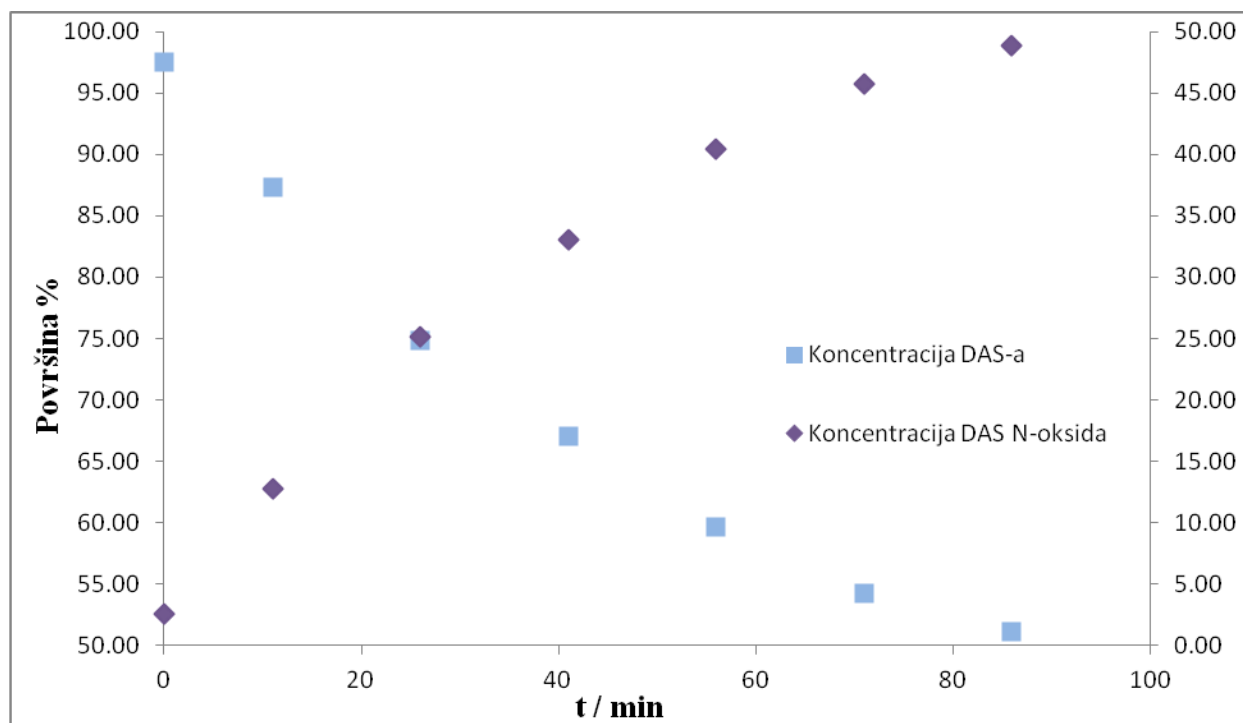
4.3. Utjecaj koncentracije H₂O₂ na brzinu nastajanja DAS N-oksida

Utjecaj koncentracije H₂O₂ na porast koncentracije DAS N-oksida praćen je visokom tekućinskom kromatografijom. Rezultati HPLC-a dobiveni pokusom **XXI** prikazani su na slici 4.2. U pokusu je dodana dvostruko veća koncentracija vodikovog peroksida u odnosu na stehiometriju.



Slika 4.2. Promjena koncentracije DAS-a i DAS N-oksida u pokusu **XXI**

U pokusu **XXII** vodikov peroksid također je dodan u velikom suvišku (kako je definirano i patentom). Rezultati analize dobiveni primjenom visoke tekućinske kromatografije za pokus **XXII** prikazani su na slici 4.3. Rezultati kinetičkih istraživanja (pokusi **XXI** i **XXII**) prikazani su u poglavlju 5.2.



Slika 4.3. Promjena koncentracije DAS-a i DAS N-oksida u pokusu **XXII**

4.4. Identifikacija i kvantifikacija DAS N-oksida

Za ispitivanje strukture organskih spojeva korištena je spektroskopska identifikacija primjenom nuklearne magnetske rezonancije (NMR), pri čemu se podatci o strukturi molekule dobivaju ispitivanjem magnetskih svojstava atoma unutar molekule. Kvantifikacija sastava provedena je primjenom analitičkih metoda opisanih ranije (poglavlja 4.1 i 4.2).

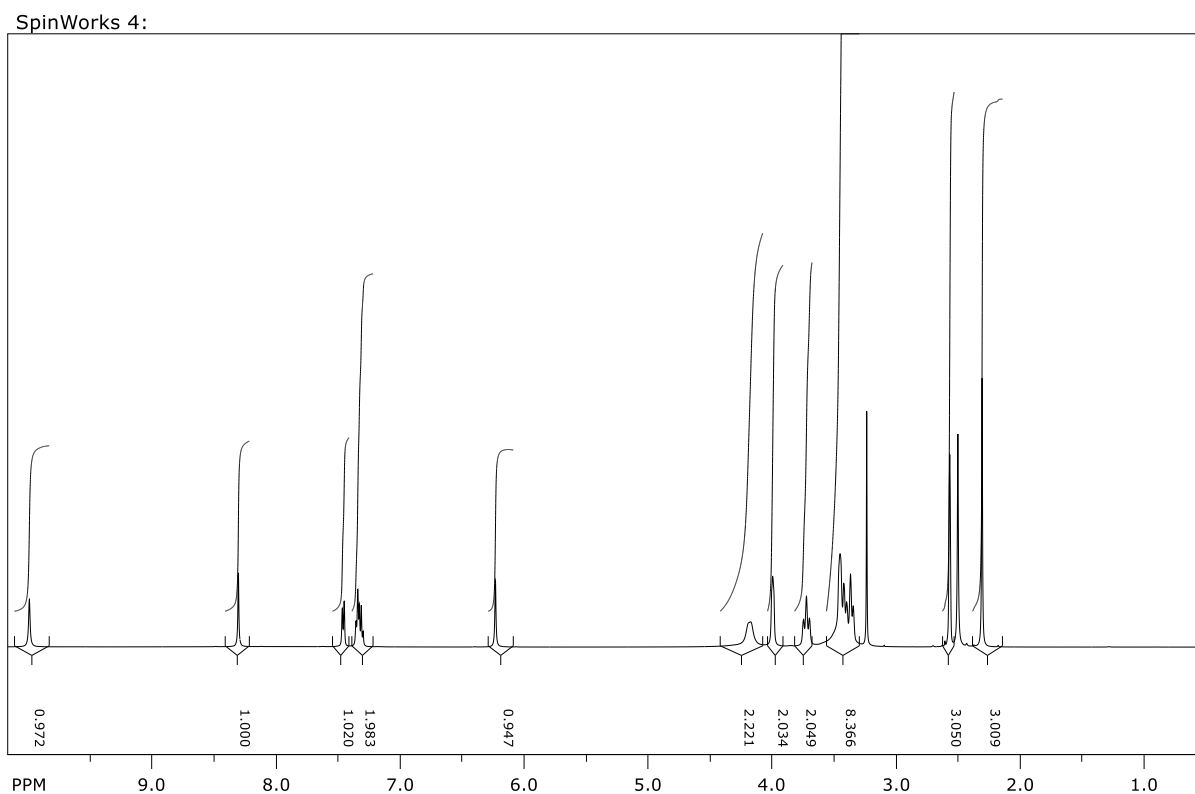
Kemijski sastav dobivenog kristala DAS N-oksida izračunat je pomoću rezultata analiza dobivenih primjenom tekućinske kromatografije visokog učinka, plinske kromatografije i volumetrijske Karl Fischerove titracije (tablica 4.5).

Tablica 4.5. Kemijski sastav sirovog kristala DAS N-oksida

| | DAS N-oksid | N-metil pirolidon | metanol | voda |
|--------------|-------------|-------------------|---------|------|
| postotak (%) | 92,82 | 1,73 | 2,36 | 3,09 |

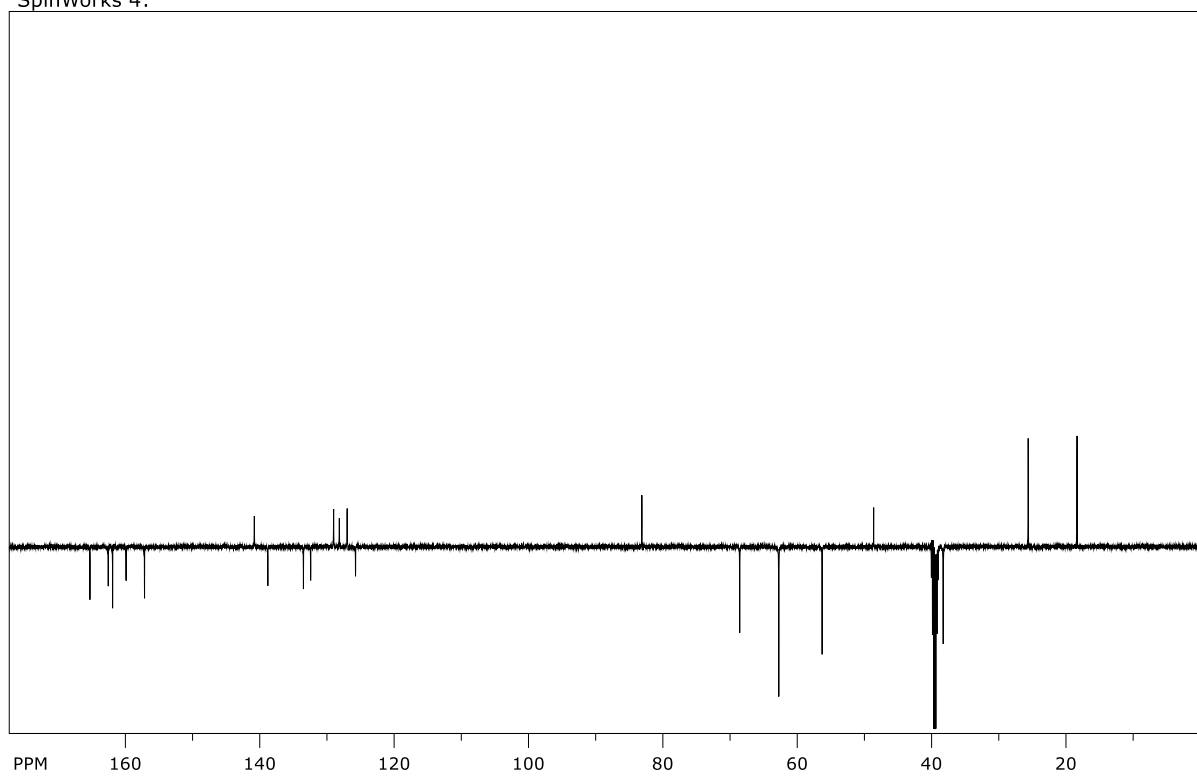
Uzorak 20 analiziran je i pomoću NMR-a (^1H i ^{13}C - APT) u Fidelti, Zagreb, Hrvatska na Bruker Avance DRX 500 NMR spektrometru koji radi na 500,1 i 125,8 MHz. Pritom je dimetil sulfoksid (99,9%, DMSO- d_6) korišten kao otapalo.

Na slikama 4.4 i 4.5 prikazani su ^1H i ^{13}C NMR spektri analitičkog standarda, DAS N-oksida visoke kromatografske čistoće 99,89% te karakteristični pikovi. Struktura dobivenog DAS N-oksida prikazana je ranije u teorijskom dijelu rada.



Slika 4.4. ^1H NMR spektar DAS N-oksida

SpinWorks 4:



Slika 4.5. ^{13}C NMR spektar DAS N-oksida

5. RASPRAVA

Cilj ovog rada bila je priprava i karakterizacija DAS N-oksida. Istraživanje je uključivalo dvije serije pokusa. U prvoj seriji pokusa provedena je sinteza DAS N-oksida s vodikovim peroksidom u ledenoj octenoj kiselini. Rezultati nisu bili zadovoljavajući, s obzirom da je sinteza DAS N-oksida bila uspješno provedena, međutim reakcijska otopina nije kristalizirala. U drugoj seriji pokusa sinteza DAS N-oksida provedena je u N-metil piperidinu te je pritom ispitan utjecaj različitih radnih uvjeta na dobivene rezultate. U završnom dijelu istraživanja dobiveni uzroci suspendirani su u metanolu te je određena kinetika nastajanja DAS N-oksida. U tekstu rasprave bit će objašnjen način provedbe eksperimenata, razlozi za provođenje filtracije uz propuhivanje dušikom, uloga naknadnog suspendiranja u metanolu te čimbenici koji utječu na brzinu razgradnje DAS-a. Kinetika reakcije opisana je primjenom jednostavnog kinetičkog modela za reakciju prvog reda, a kinetička analiza provedena je primjenom integralne metode.

Istraživanje provedeno u okviru izrade ovog rada motivirano je činjenicom da se N-oksidi često nalaze u formulacijama lijekova koji se koriste pri liječenju brojnih bolesti. Isto tako, javljaju se kao sastavnica žive tvari te su zbog toga postali predmet brojnih istraživanja. Treba spomenuti i da su N-oksidi metaboliti mnogih tercijarnih amina te u većini slučajeva intermedijeri između tercijarnih amina i njihovih N-dealkiliranih analoga.

5.1. Analiza dobivenih rezultata

Cilj ovog istraživanja bila je oksidacija DAS-a i priprema DAS N-oksida visoke čistoće, što je i uspješno ostvareno. Tijek istraživanja mijenjao se ovisno o rezultatima provedenih analiza i usmjeravao se ka ostvarenju zadanog cilja.

U prvoj seriji pokusa nije dobivena kristalna forma DAS N-oksida te su stoga provedena dodatna istraživanja. Kao što je ranije navedeno, poticaj za provedbu druge serije eksperimenata dobiven je proučavanjem patenta¹⁶ u kojem se opisuje dobivanje različitih metabolita iz DAS-a i navodi područje njihove primjene. U patentu je opisana reakcija oksidacije provedena u manjem mjerilu (Erlenmeyerova tikvica, 50 mL), a pritom je dobiveni produkt bio zadovoljavajuće kromatografske čistoće od 99,66%.

S uvećanjem procesa, tj. prelaskom u veće mjerilo (Erlenmeyerova tikvica i kotlasti reaktor, 1000 mL) u istim reakcijskim uvjetima koji su navedeni u patentu dobivena kromatografska čistoća iznosila je 99,77% površine pika (uzorak 2). Međutim, uočeno je da kristal sadrži znatnu količinu korištenog otapala, tj. N-metil pirolidona. Imajući u vidu činjenicu da metanol uklanja otapalo (tj. N-metil pirolidon), u nastavku istraživanja uzorak je suspendiran u metanolu. Volumen metanola korišten pri suspendiranju izračunat je na sljedeći način:

$$V(\text{metanola}) = 10 * m(\text{uzorka})$$

Dobivena kromatografska čistoća novonastalog uzorka 3 bila je znatno veća, stoga je nakon oksidacije DAS-a vodikovim peroksidom svaki uzorak suspendiran u metanolu. Rezultati HPLC analiza svih uzoraka prikazani su u tablici 4.3. Rezultati pokazuju da se suspendiranjem uzoraka u metanolu povećava kromatografska čistoća DAS N-oksida. Također je uočen nedostatak suspendiranja, s obzirom da se na taj način utječe na ukupno iskorištenje procesa (tj. nastajanje DAS N-oksida). Iz tablice 4.2 može se isčitati prirast mase nakon reakcijskih pokusa i suspendiranja. Prirast mase nakon provedenog suspendiranja smanjuje se s porastom broja provedenih postupaka suspendiranja, što ukazuje da se suspendiranjem smanjuje koncentracija otapala (tj. N-metil pirolidona), čija je uloga uklanjanje DAS-a i preostalih onečišćenja (DAS 5, DAS 6).¹² U skladu s takvim opažanjima N-metil pirolidon korišten je pri suspendiranju u pokusu XIX s ciljem uklanjanja preostalih onečišćenja (DAS 6). Primjena smjese otapala NMP-a i metanola u sintezi DAS N-oksida pokazala se uspješnijom pri uklanjanju onečišćenja u uzorcima izoliranog i osušenog DAS N-oksida. Pritom je metanol iz vlažnih kristala uklonjen sušenjem u vakuum sušnici.

Reakcijski uvjeti korišteni tijekom istraživanja bili su određeni osnovnim značajkama N-oksida. S obzirom da su navedeni spojevi osjetljivi na svjetlost i na povišenu temperaturu, istraživanja su provedena u zatamnjenom laboratoriju uz preciznu regulaciju temperature. Pri provedenim reakcijskim pokusima i prilikom filtracije svih kristala uz propuhivanje dušikom postignuta je inertna atmosfera i na taj način spriječena je pojava povećanog udjela vode u DAS N-oksidu. Drugim riječima spriječen je nastanak hidrata.

Nadalje, prelaskom u veće mjerilo paralelno s prethodnim zapažanjima uočeno je da reakcija s vodikovim peroksidom utječe na temperaturu reakcijske smjese (zbog egzotermnosti

reakcije oksidacije). Vodikov peroksid korišten je kao oksidans, jer omogućuje oksidaciju DAS-a. Treba naglasiti da u patentu¹⁶ nisu navedene informacije koje se odnose na regulaciju temperature i praćenje njezine promjene tijekom reakcije. Zbog toga je u ovom istraživanju posebna pozornost posvećena utjecaju dodanog vodikovog peroksida na temperaturu reakcijske smjese, s obzirom da su N-oksidi osjetljivi na temperaturu, kako je ranije istaknuto. U eksperimentalnom dijelu rada navedene su tablice s eksperimentalnih rezultatima (tablice 3.3-3.8) u kojima je potvrđena egzotermnost reakcije. U početnim fazama istraživanja vodikov peroksid dodavan je odjednom, zatim u obrocima, a na kraju se ustanovila potreba za njegovim polaganim dodavanjem odnosno dokapavanjem, posebice u pokusima provedenim s ciljem utvrđivanja kinetike reakcije s obzirom da se nastojalo održati izotermne uvjete rada.

U radu je istražen i razlog za dodavanjem velikog suviška vodikovog peroksida u spomenutom patentu¹⁶ (35 puta više nego što je stehiometrijski potrebno). U pokusu IX dodana je ekvimolarna količina vodikovog peroksida, pri čemu je ustanovljeno da konverzija polaznog reaktanta do željenog produkta nije zadovoljavajuća. U eksperimentalnom dijelu opisan je pokus u kojemu je dodana demineralizirana voda koja je uzrokovala kristalizaciju. Nedostatak ovog pokusa je dugotrajna filtracija dobivenog kristala (više od osam sati). Prema tome, proizlazi zaključak da suvišak vodikovog peroksida pospješuje oksidaciju na način da pomiče ravnotežu prema desno. Mehanizmi djelovanja i svojstva vodikovog peroksida kao i ostalih korištenih otapala u ovom radu (N-metil pirolidon i metanol) opisani su u teorijskom dijelu rada.

Imajući u vidu visoku vrijednost korištenog reaktanta i dobivenog produkta bilo je potrebno sve dobivene uzorke dovesti do visoke kromatografske čistoće. Taj cilj je ispunjen kombiniranjem različitih uzoraka i njihovim zajedničkim suspendiranjem, kao što je opisano u eksperimentalnom djelu. Uzorci koji su pokazali najbolje rezultate su objedinjeni i suspendirani su u reaktoru većeg volumena (6000 mL).

U završnom dijelu istraživanja primjenom NMR spektroskopije identificiran je DAS N-oxid (uzorak 20) i potvrđena je njegova struktura (slike 4.4 i 4.5). Rezultati kvalitativne i kvantitativne analize DAS N-oksida (uzorak 20) prikazani su u tablici 4.5 i prilogu 21.

5.2. Kinetička analiza

Pretpostavljen je kinetički model za reakciju prvog reda koji je uvršten u model kotlastog reaktora i testiran na dobivene eksperimentalne rezultate primjenom integralne metode analize. Tako dobiven model primijenjen je za opisivanje reakcije oksidacije DAS-a s vodikovim peroksidom provedene u kotlastom reaktoru u smjesi metanola i N-metil pirolidona. Osnovne pretpostavke pri izvođenju modela idealnog kotlastog reaktora bile su sljedeće:

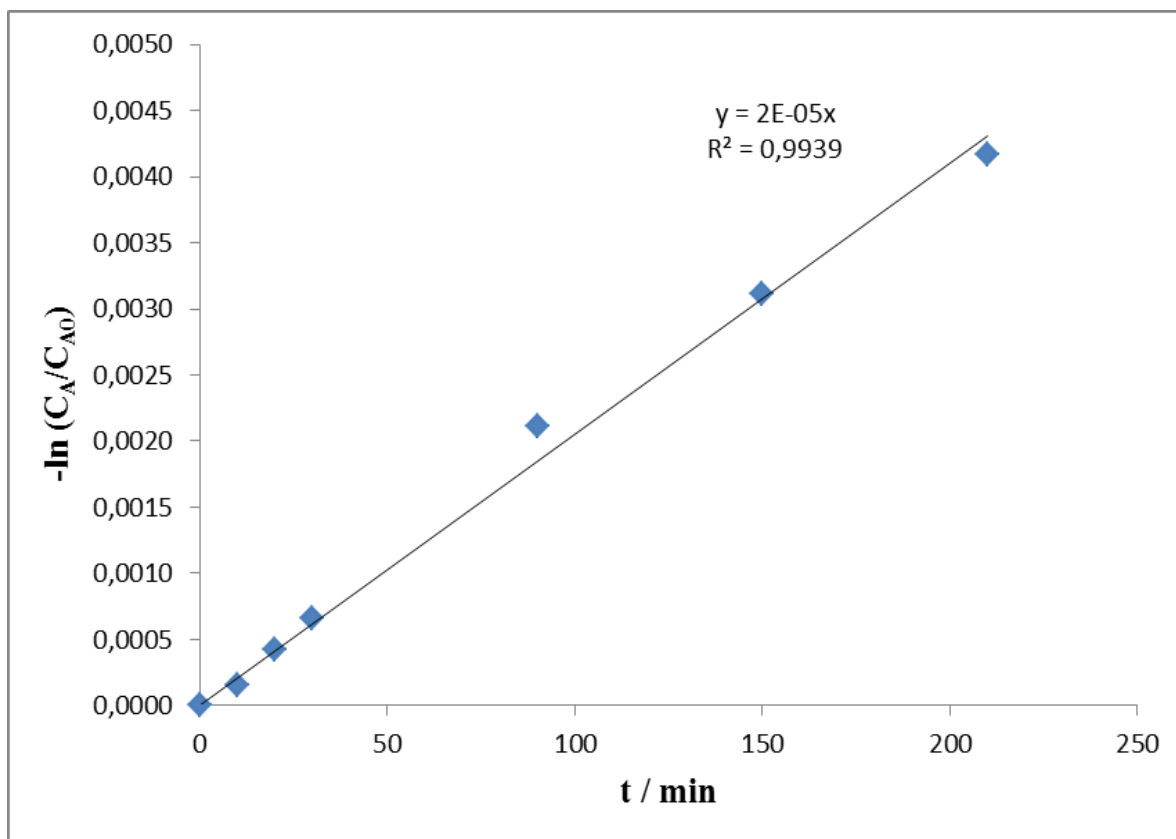
- konstantan sastav u svakoj točki reaktora zbog dobrog miješanja,
- izoternost rada (postignuta na ranije opisani način),
- sve veličine stanja (sastav reakcijske smjese i brzina kemijske reakcije) su vremenski promjenljive veličine).

Poznato je da je brzina reakcije, između ostalog, ovisna o temperaturi i početnoj koncentraciji reaktanta. Iz tog razloga su temperature u pokusima XXI. i XXII. praćene i odražavane u zadanom temperaturnom intervalu, kao što je prikazano u tablicama 3.9 i 3.10.

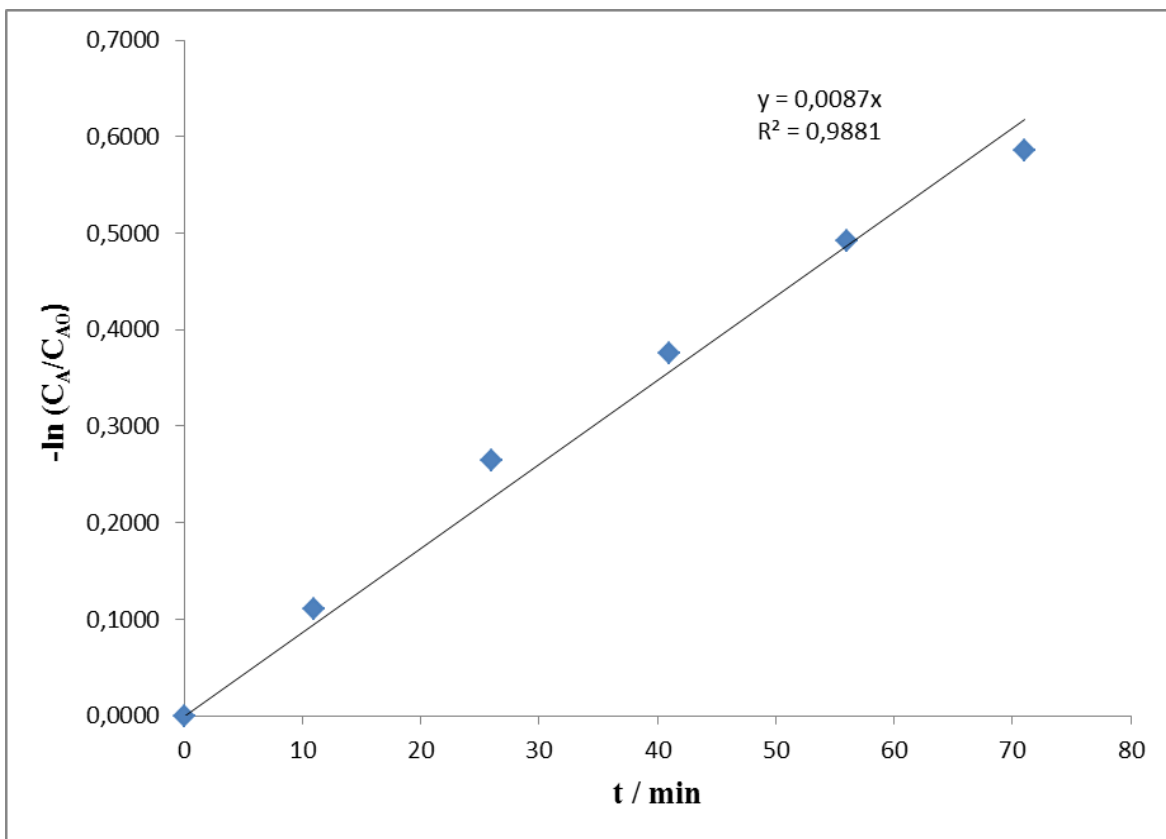
Kinetika je određena na dva pokusa, tj. u reaktoru manjeg i većeg volumena. Znatno veći izazov bilo je provesti mjerenja u reaktoru većeg volumena, s obzirom da veliki suvišak vodikovog peroksida značajno utječe na temperaturu reakcijske smjese. Vodikov peroksid je uspješno dokapavan unutar vremena od 60 minuta, a raspon temperatura je prikazan u tablici 3.8. U reaktoru manjeg volumena H_2O_2 nije dokapavan, jer je taj pokus služio kao smjernica za daljnji rad vezan uz kinetička istraživanja, a i primijenjena je znatno manja koncentracija vodikovog peroksida.

Rezultati kinetičke analize dobiveni primjenom integralne metode za navedene pokuse (XXI. i XXII.) prikazani su na slikama 5.1 i 5.2. Procijenjeni kinetički parametri, tj. konstante brzine reakcije, k i pripadajuće vrijednosti korijena srednjeg kvadratnog odstupanja, $RMSD$ prikazane su u tablici 5.3. Može se vidjeti da je postignuto dobro slaganje između eksperimentalnih rezultata i vrijednosti predviđenih prema pretpostavljenom modelu što ukazuje da se pretpostavljeni model kotlastog reaktora koji uključuje jednostavnu kinetiku za reakciju prvog reda može uspješno primijeniti za opisivanje promatranog eksperimentalnog sustava. Također se može uočiti da su znatno veće vrijednosti konstante brzine reakcije, k dobivene u reaktoru većeg volumena pri provedbi reakcije uz velik suvišak vodikovog peroksida. Prema

tome, može se zaključiti da je poželjno reakciju provoditi uz suvišak vodikovog peroksida, vodeći računa o optimalnom temperaturnom režimu unutar reaktora.



Slika 5.1. Testiranje eksperimentalnih rezultata na pretpostavljeni model za reakciju prvog reda u kotlastom reaktoru primjenom integralne metode kinetičke analize (za pokus **XXI**)



Slika 5.2. Testiranje eksperimentalnih rezultata na pretpostavljeni model za reakciju prvog reda u kotlastom reaktoru primjenom integralne metode kinetičke analize (za pokus **XXII**)

Tablica 5.3. Procijenjene vrijednosti konstanti brzine reakcije, k i vrijednosti korijena srednjeg kvadratnog odstupanja, $RMSD$ dobivene primjenom integralne metode kinetičke analize uz pretpostavku pojednostavljenog kinetičkog modela za reakciju prvog reda

| POKUS | k / min^{-1} | $RMSD$ |
|-------------|-----------------------|--------|
| XXI | $2,00 \cdot 10^{-5}$ | 0,0309 |
| XXII | 0,0087 | 0,0680 |

6. ZAKLJUČCI

Oksidacijom DAS-a s vodikovim peroksidom uz smjesu metanola i N-metil pirolidona kao prikladnog otapala te naknadnim suspendiranjem u metanolu dobiven je DAS N-oksid, visoke kromatografske čistoće od 99,89%.

Ustanovljeno je da na brzinu nastajanja DAS N-oksida utječe porast koncentracije vodikovog peroksida. S obzirom da s porastom koncentracije vodikovog peroksida raste i temperatura u reaktoru (zbog egzoternosti reakcije oksidacije), potrebno je regulirati brzinu dodavanja vodikovog peroksida u reaktor. S porastom temperature raste brzina razgradnje vodikovog peroksida, što može pozitivno utjecati na brzinu reakcije. Međutim, zbog temperaturne osjetljivosti željenog produkta potrebno je održavati optimalnu temperaturu. U patentu sinteza je provedena pri optimalnoj temperaturi sinteze koja iznosi 20 ± 5 °C, dok u ovom radu temperaturni raspon je bio uži, $21 \pm 0,5$ °C.

N-metil pirolidon pokazao se kao prikladno otapalo za oksidaciju aaminskog dijela molekule DAS-a, a njegova dodatna prednost očituje se u tome da se može lako ukloniti naknadnim suspendiranjem u metanolu.

Temperatura pri kojoj se provodi suspendiranje sirovog kristala DAS N-oksida utječe na veličinu kristala, kao i na postupak filtracije. Kromatografska čistoća DAS N-oksida povećava se sa suspendiranjem u metanolu, međutim istovremeno se smanjuje ukupno iskorištenje procesa (tj. smanjuje se masa kristala).

Primjenom inertne atmosfere (propuhivanjem s dušikom) onemogućeno je nastajanje hidrata DAS N-oksida, što je potvrđeno kvalitativnim analizama.

Rezultati kinetičkih istraživanja potvrdili su da na stupanj razgradnje utječu različiti čimbenici, kao što su reakcijski medij (odgovarajuće otapalo, atmosfera zraka ili dušika), temperatura i sl.

Kinetičkom analizom provedenom primjenom integralne metode utvrđeno je vrlo dobro slaganje između eksperimentalnih rezultata i vrijednosti dobivenih prema pretpostavljenom kinetičkom modelu za reakciju prvog reda. što ukazuje da predloženi model dobro opisuje promatrani eksperimentalni sustav. Također su procijenjene vrijednosti konstante brzine reakcije te je uspješno provedeno uvećanje procesa uz postizanje očekivane kromatografske čistoće konačnog produkta sinteze.

7. POPIS SIMBOLA I SKRAĆENICA

Simboli:

| | |
|------------------------|--|
| C_A | koncentracija reaktanta (mol dm^{-3}) |
| C_{A0} | početna koncentracija reaktanta (mol dm^{-3}) |
| C_{PRODUKT} | koncentracija produkta (mol dm^{-3}) |
| X_A | konverzija (%) |
| k | konstanta brzine reakcije (min^{-1}) |
| N | broj eksperimentalnih podataka |
| $Q_{r,u}(t)$ | toplina na ulazu u kotlasti reaktor u vremenu t (kJ h^{-1}) |
| $Q_{r,i}(t)$ | toplina na izlazu iz kotlastog reaktora u vremenu t (kJ h^{-1}) |
| r_A | brzina kemijske reakcije ($\text{mol dm}^{-3} \text{min}^{-1}$) |
| RMSD | korijen srednjeg kvadratnog odstupanja (bezdimenzijski) engl. <i>root mean square deviation</i> |
| t | vrijeme (min) |
| $Y_{i,j(\text{teor})}$ | teorijski izračunata vrijednost određene zavisne varijable y (bezdimenzijski) |
| $Y_{i,j(\text{eksp})}$ | eksperimentalno izračunata vrijednost određene zavisne varijable y (bezdimenzijski) |
| m | masa tvari (g) |
| V | volumen tvari (mL) |

Skraćenice:

| | |
|-------------|---|
| engl. | riječ ili fraza na engleskom jeziku |
| franc. | riječ ili fraza na francuskom jeziku |
| lat. | riječ ili fraza na latinskom jeziku |
| DAS N-oksid | N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksid |
| DAS | N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid |

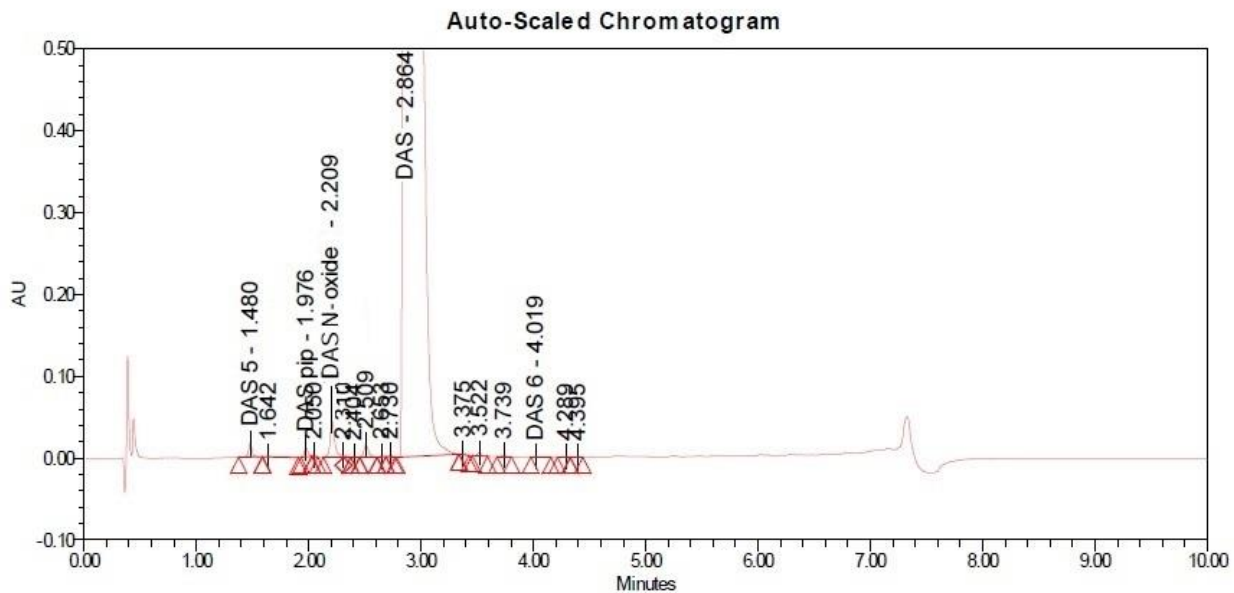
| | |
|-------------|---|
| KML | kronična mijeloična leukemija engl. <i>chronic myeloid leukaemia</i> , CML |
| FDA | agencija za hranu i lijekove engl. <i>Food and Drug Administration</i> |
| EMA | europska agencija za lijekove engl. <i>European Medicine Agency</i> |
| VSEPR-model | teorija valentne veze (odbijanje elektronskih parova valentne ljuske) engl. <i>Valence shell electron pair repulsion</i> |
| NMO | N-metilmorfolin N-oksid |
| TMAO | trimetilamin N-oksid |
| NMP | N-metil pirolidon |
| DMSO | dimetil sulfoksid |
| HPLC | tekućinska kromatografija visokog učinka, engl. <i>High performance liquid chromatography</i> |
| KF | volumetrijska Karl Fischerova titracija, engl. <i>volumetric Karl Fischer titration</i> |
| GC | plinska kromatografija, engl. <i>Gas chromatography</i> |
| NMR | nuklearna magnetska rezonancija, engl. <i>Nuclear magnetic resonance</i> |

8. LITERATURA

1. <http://www.hull.hr/brosure/KML.pdf> (pristup 10. lipnja 2017.)
2. <http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/amine1.htm>
(pristup 30. svibnja 2017.)
3. Filipović, I., Lipanović, S., *Opća i anorganska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1996., str. 220
4. Hranjec, M., *Predavanja iz kolegija Organska kemija*, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, mrežna stranica „Merlin sustav za e-učenje“, Zagreb, 2015.
5. Albini, A., Pietra, S., *Heterocyclic N-oxides*, 2nd ed., CRC Press, Inc., Boca Raton, 1991.
6. Sánchez-Viesca, F., Gómez, R., Polarization by Intermolecular Induction in Pyridine N-Oxide and Its Nitration, *American Journal of Chemistry*, 3 (2013) 136-139
7. Bernier, D., Wefelscheid, U. K., Woodward, S., Properties, Preparation and Synthetic Uses of Amine N-Oxides, *Org. Prep. Proc. Int.*, 41 (2009) 173-210
8. Youssif, S., Recent trends in the chemistry of pyridine N-oxides, Department of Chemistry, Faculty of Science, Zagazig University, mrežna stranica „Archive for Organic Chemistry“, Egypt, 2001.
9. Reynolds, D. W., Glavani, M., Hicks, S. R., Joshi, B. J., Kennedy-Gabb, S. A., Kleinman, M. H., Parmar, P. Z., The Use of N-Methylpyrrolidone as a Cosolvent and Oxidant in Pharmaceutical Stress Testing, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101 (2012) 761-776.
10. Šola, Dž., Istraživanje kinetike razgradnje N-oksida tercijarnog amina, Završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, 2015.
11. <https://naturespoisons.com/2014/04/08/orellanine-kidney-failure-by-mushroom/>
(pristup 04. lipnja 2017.)
12. Dasatinib N-oxide-SC-218083, Santa Cruz Biotechnology, Inc., 2007-2017;
<https://www.scbt.com/scbt/product/dasatinib-n-oxide> (pristup 19. travnja 2017.)
13. Kosar, V., *Predavanja iz kolegija Kemijskog reakcijskog inženjerstva*, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, web stranica FKIT-a, Zagreb, 2015.

14. Gomzi, Z., Kemijski reaktori, HINUS, Zagreb, 2009.
15. Zrnčević, S., Kataliza i katalizatori, HINUS, Zagreb, 2005.
16. U.S.Pat.11, 376,665 (Sep.21,2006), Arora, V., Christopher, L., Cui, D., Li, W.,
(Arora et al.)
17. Mutavdžić Pavlović, D., Predavanja iz kolegija Procesna i instrumentalna analiza,
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, mrežna stranica
FKIT-a, Zagreb, 2014.
18. Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., Osnove analitičke kemije, Školska knjiga
Zagreb, 1999.
19. Pine, S. H., Organska kemija, Školska knjiga, Zagreb, 1994.
20. Solomons, T.W.G., Organic Chemistry, John Wiley & Sons, New York, 2004.

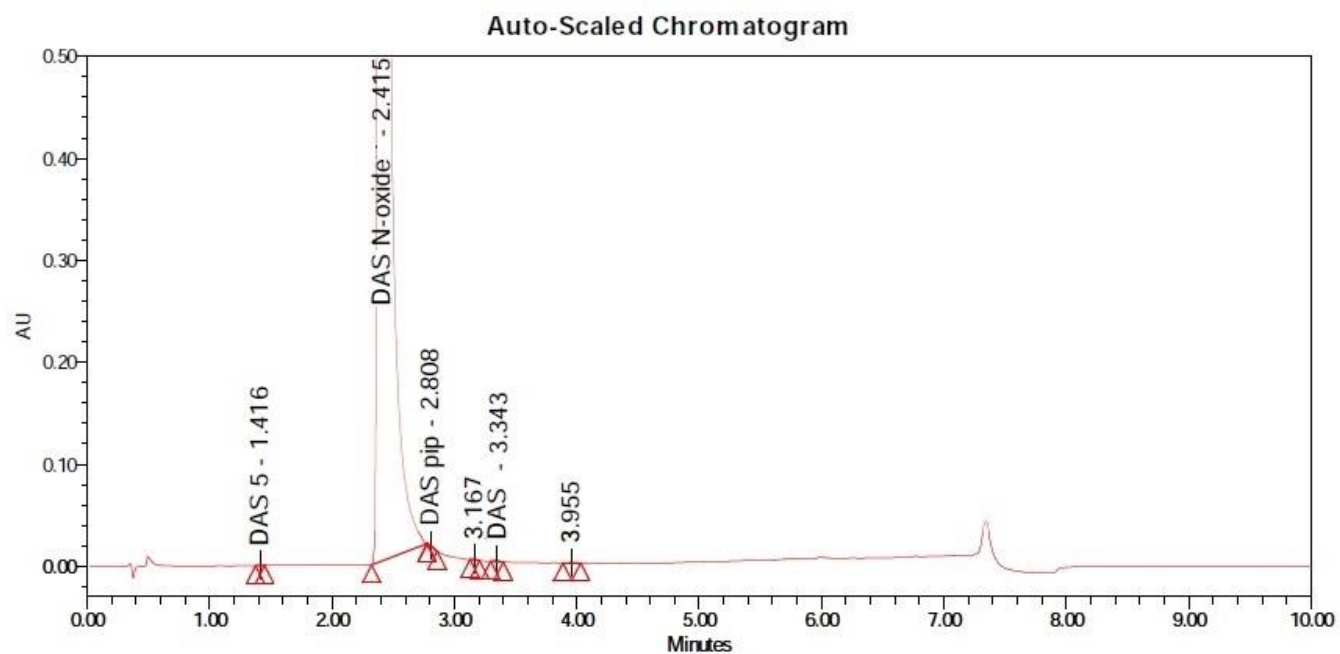
9. PRILOZI



| | Peak Name | Retention Time (min) | Area | % Area | Height |
|----|-------------|----------------------|--------|--------|--------|
| 1 | DAS 5 | 1.480 | 35917 | 0.15 | 17229 |
| 2 | | 1.642 | 2938 | 0.01 | 541 |
| 3 | DAS pip | 1.976 | 24671 | 0.10 | 11067 |
| 4 | | 2.050 | 2022 | 0.01 | 1312 |
| 5 | DAS N-oxide | 2.209 | 125855 | 0.52 | 44095 |
| 6 | | 2.310 | 3325 | 0.01 | 1836 |
| 7 | | 2.404 | 757 | 0.00 | 350 |
| 8 | | 2.509 | 42414 | 0.17 | 15397 |
| 9 | | 2.653 | 2427 | 0.01 | 1208 |
| 10 | | 2.730 | 3972 | 0.02 | 1941 |

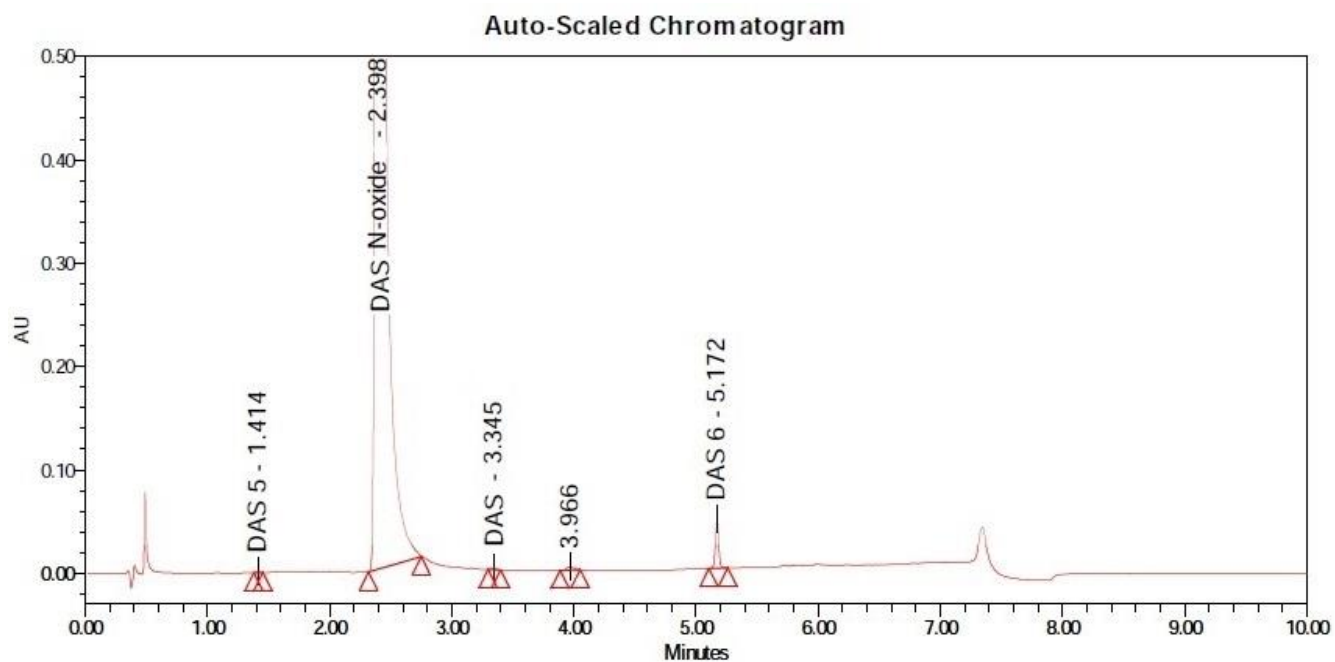
| | Peak Name | Retention Time (min) | Area | % Area | Height |
|----|-----------|----------------------|----------|--------|---------|
| 11 | DAS | 2.864 | 24150195 | 98.92 | 2819812 |
| 12 | | 3.375 | 2635 | 0.01 | 921 |
| 13 | | 3.522 | 9951 | 0.04 | 3916 |
| 14 | | 3.739 | 3696 | 0.02 | 1437 |
| 15 | DAS 6 | 4.019 | 1419 | 0.01 | 433 |
| 16 | | 4.289 | 964 | 0.00 | 308 |
| 17 | | 4.395 | 891 | 0.00 | 267 |

Prilog 1. HPLC kromatogram polaznog uzorka N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamida sa onečišćenjima



| | Peak Name | Retention Time (min) | Area | % Area | Height |
|---|-------------|----------------------|----------|--------|---------|
| 1 | DAS 5 | 1.416 | 1318 | 0.01 | 782 |
| 2 | DAS N-oxide | 2.415 | 15606661 | 99.89 | 2793540 |
| 3 | DAS pip | 2.808 | 3662 | 0.02 | 1476 |
| 4 | | 3.167 | 2963 | 0.02 | 1402 |
| 5 | DAS | 3.343 | 5374 | 0.03 | 1939 |
| 6 | | 3.955 | 3288 | 0.02 | 870 |
| 7 | DAS 6 | 5.090 | | | |

Prilog 2. HPLC kromatogram N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazini]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida uzorka 20



| | Peak Name | Retention Time (min) | Area | % Area | Height |
|---|-------------|----------------------|----------|--------|---------|
| 1 | DAS 5 | 1.414 | 1621 | 0.01 | 923 |
| 2 | DAS N-oxide | 2.398 | 12166128 | 99.14 | 2795179 |
| 3 | DAS pip | 2.797 | | | |
| 4 | DAS | 3.345 | 3330 | 0.03 | 1222 |
| 5 | | 3.966 | 12935 | 0.11 | 3290 |
| 6 | DAS 6 | 5.172 | 88247 | 0.72 | 47829 |

Prilog 3. HPLC kromatogram MATIČNICE dobivene pri filtraciji N-[2-kloro-6-metilfenil]-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolkarboksiamid N-oksida
uzorka 20

10. ŽIVOTOPIS

Dženita Šola [REDACTED] Osnovnu školu Augusta Šenoae pohađala je od 2000. do 2008. godine. 2008. godine upisala je IX. opću gimnaziju u Zagrebu, koju je završila s odličnim uspjehom 2012. godine. itd.

Preddiplomski studij Kemijskog inženjerstva na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu je upisala 2012. godine. Studentsku preddiplomsku praksu završila je u rujnu 2014. godine u Plivi Hrvatska d.o.o, na odjelu Unapređenje tehnoloških procesa i podrška proizvodnji (UTPPP), Savski Marof. Preddiplomski studij je završila 7. rujna 2015. godine obranivši završni rad pod naslovom „Istraživanje kinetike razgradnje N-oksida tercijarnog amina“ kojeg je radila također na odjelu UTPPP. U listopadu 2015. godine sa istom temom (posterskim priopćenjem) završnog rada sudjelovala je na stručnom skupu: Sijam ideja.

Iste godine 2015. upisuje diplomski studij Kemijsko inženjerstvo (modul Kemijskog procesnog inženjerstva) na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom diplomskog studija sudjelovala je na još dva stručna skupa; veljača 2016. godine, IX. susreti mladih kemijskih inženjera sa posterskim priopćenjem na temu: „Analiza i optimiranje rada postrojenja atmosferske destilacije u Rafineriji nafte Rijeka“ te listopad 2016. godine, Sijam ideja, također sa posterskim priopćenjem na temu „Analiza i optimiranje rada postrojenja atmosferske destilacije“.

U lipnju 2017. godine dobitnica je Rektorove nagrade za najbolji timski znanstveno-istraživački rad na temu: „Analiza i optimiranje rada postrojenja“.