

# Sinteza m-propilanilina

---

Šofić, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:645621>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Karla Šofić

Sinteza *m*-propilanilina

Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Aleksandar Sečenji

Osijek, 2019.

## Sažetak

U ovom završnom radu opisana je priprava *meta* supstituiranog anilina *m*-propilanilina. Za pripravu ciljnog produkta predložene su četiri metode. Prva metoda (metoda A) podrazumijeva benzen kao polazni reagens i uključuje Friedel-Craftsovo aciliranje benzenskog prstena, uvođenje nitro skupine te bi u konačnici podrazumijevala redukciju acilne i nitro skupine. U drugoj predloženoj metodi (metoda B) koristi se benzaldehid kao polazni spoj, a ona uključuje nitriranje, uvođenje 2 ugljikova atoma Grignardovom reakcijom, kiselo kataliziranu dehidraciju i kao posljednji korak redukciju dvostruke veze i nitro skupine. Treća i četvrta metoda (metode C i D) koriste spoj **2** (3-nitropropiofenon) kao polazni produkt koji sadrži nitro i acilnu skupinu koje je potrebno reducirati kako bi dobili ciljni produkt, spoj **4**. U metodi C za redukciju spoja **2** korišteni su Zn i HCl, dok metoda D podrazumijeva redukciju spoja **2** Wolff-Kishnerovom redukcijom uz hidrazin monohidrat kao reducens u bazičnim uvjetima. Ciljni produkt, spoj **4** uspješno je pripremljen samo korištenjem metode D.

Strukture svih pripremljenih spojeva pretpostavljene su NMR spektroskopijom ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) i/ili spektrometrijom masa (MS).

### KLJUČNE RIJEČI:

Clemmensenova redukcija, *m*-nitropropiofenon, *m*-propilanilin, *meta* supstitucija, Wolff-Kishnerova redukcija

## Abstract

In this work synthesis of *meta* substituted aniline *m*-propylaniline is described. For the preparation of desired compound four methods were suggested. In the first method (method A) benzene is used as a starting compound in the reaction of Friedel-Crafts acylation of a benzene ring and it includes the introduction of a nitro group as well as a reduction of acyl and nitro group. In the second method (method B) benzaldehyde is used as a starting compound, and it includes nitration, the introduction of two carbon atoms using Grignard reaction, acid-catalyzed dehydration and finally reduction of a double bond and nitro group. Third and fourth method (methods C and D) use compound **2** (3-nitropropiophenone) as a starting material, which contains nitro and acyl group that need to be reduced in order to get the product *m*-propylaniline, compound **4**. In method C, Zn and HCl are used for the reduction of compound **2**, while method D uses Wolff-Kishner reduction with hydrazine monohydrate as a reducing agent under basic conditions. Target molecule, compound **4** is successfully synthesized only by using method D.

The structures of all prepared compounds were assumed by NMR spectroscopy ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) and / or mass spectrometry (MS).

### KEYWORDS:

Clemmensen reduction, *m*-nitropropiophenone, *m*-propylaniline, *meta* substitution, Wolff-Kishner reduction

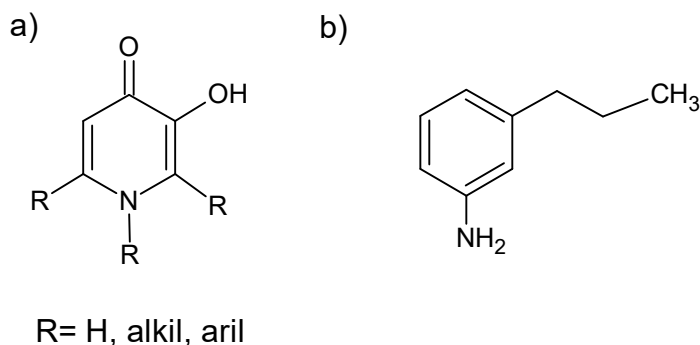
## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 2. LITERATURNI PREGLED.....   | 2  |
| 2.1. Elektrofилna aromatska supstitucija .....  | 2  |
| 2.1.1. Reaktivnost i orijentacija produkta višestruke elektrofилne aromatske supstitucije .....             | 3  |
| 2.1.2. Nitiranje benzena.....   | 5  |
| 2.1.3. Friedel-Craftsovo alkiliranje.....   | 7  |
| 2.1.3.1. Ograničenja Friedel-Craftsovog alkiliranja .....   | 8  |
| 2.1.4. Friedel-Craftsovo aciliranje .....   | 9  |
| 2.2. Reakcije redukcije .....   | 10 |
| 2.2.1 Redukcija karbonilne skupine .....  | 10 |
| 2.2.1.1. Clemmensen-ova redukcija .....   | 13 |
| 2.2.1.2. Wolff-Kishnerova redukcija .....   | 14 |
| 2.2.2. Redukcije nitro skupine .....  | 15 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....  | 17 |
| 3.1. Materijali i metode.....   | 17 |
| 3.2. Priprava 1-fenilpropan-1-ona (1).....  | 17 |
| 3.3. Pokušaj priprave 3-nitro-1-fenilpropan-1-ona (2) .....   | 18 |
| 3.3.1. Pokušaj priprave 3-nitro-1-fenilpropan-1-ona (2) u blažim reakcijskim uvjetima .....                 | 19 |
| 3.4. Pokušaj priprave 3-nitrobenzaldehida (3) nitiranjem uz $\text{NaNO}_3$ i $\text{H}_2\text{SO}_4$ ..... | 19 |
| 3.4.1. Pokušaj priprave spoja 3 u blažim reakcijskim uvjetima .....   | 20 |
| 3.5. Pokušaj priprave spoja 4 redukcijom spoja 2 uz $\text{Zn}$ i $\text{HCl}$ .....                        | 21 |
| 3.6. Priprava 3-propilanilina (4) Wolff-Kishnerovom redukcijom 3-nitro-1-fenilpropan-1-ona (2) .....        | 21 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA.....  | 23 |
| 4.1. UVOD.....  | 23 |
| 4.2. Pokušaj priprave spoja 4 korištenjem metode A .....  | 25 |
| 4.3. Pokušaj priprave spoja 4 metodom B .....   | 26 |
| 4.4. Pokušaj priprave spoja 4 metodom C .....   | 27 |
| 4.5. Priprava spoja 4 metodom D .....   | 28 |
| 5. ZAKLJUČAK.....   | 31 |
| 6. LITERATURNI IZVORI .....   | 32 |

|  |    |
|--|----|
| 7. Prilozi .....                           | 33 |
| 7.1. Popis oznaka, kratica i simbola ..... | 33 |

## 1. UVOD

Cilj ovog rada jest priprava *meta* supstituiranog anilinskog derivata *m*-propilanilina, koji će poslužiti kao polazni spoj u sintezi odgovarajućeg 3-hidroksipiridin-4-ona (3,4-HP). 3-hidroksipiridin-4-oni su heterociklički aromatski spojevi koji u prstenu sadrže dušikov atom. [1] Mogućnost keliranja trovalentnih metalnih kationa, kao što su  $\text{Fe}^{3+}$  i  $\text{Al}^{3+}$ , osnova je brojnih bioloških učinaka derivata 3,4-HP. Takvi spojevi pokazuju potencijal u liječenju oboljenja koja dovode do nakupljanja željeza u organizmu, kao što su razne bolesti krvi poput talasemije i hemokromatoze te u liječenju neurodegenerativnih bolesti kao što su Alzheimerova i Parkinsonova bolest, a pokazuju i potencijalno antitumorsko djelovanje. [2] (Slika 1.)



Slika 1.: a) Općenita strukturna formula 3-hidroksipiridin-4-ona

b) Strukturna formula *m*-propilanilina (4)

U ovom završnom radu sinteza ciljnog produkta, spoja **4**, podrazumijeva 4 različita pristupa (metode A, B, C i D). Od 4 predložene metode, samo metodom D uspješno je sintetiziran ciljani produkt, spoj **4**. U metodama korištenim za sintezu ciljnog produkta korištene su reakcije nitriranja i Friedel-Craftsovog aciliranja. Opisana je i reakcija Friedel-Craftsovog alkiliranja te ograničenja zbog kojih ona nije bila pogodna za pripremu ciljnog produkta. U metodi C korištena je modificirana Clemmensen-ova redukcija koja se razlikuje u odnosu na literaturno opisanu Clemmensen-ovu redukciju po tome što ne podrazumijeva upotrebu amalgama kao reducensa. U ovome radu kao reducens korišten je cink, a reakcija je provedena u kiselim reakcijskim uvjetima.

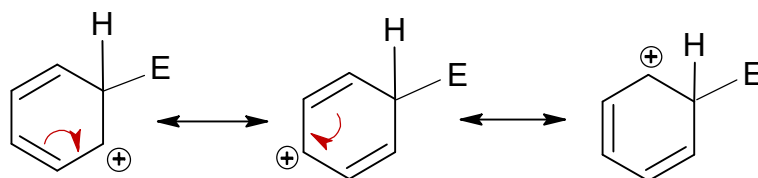
Wolff-Kishnerova redukcija uz hidrazin monohidrat u bazičnim uvjetima koristi se u metodi D pomoću koje je u konačnici uspješno dobiven ciljani spoj **4**. Sintetizirani produkt će se koristiti u svrhu sinteze odgovarajućeg 3,4-HP derivata što predstavlja nastavak istraživanja koja se provode na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog Odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. [2]

## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Elektrofilna aromatska supstitucija

Aromatski spojevi podliježu mnogim reakcijama od kojih je većina specifična upravo za njih. Najvažniji mehanizam kod reakcija aromatskih spojeva je upravo elektrofilna aromatska supstitucija (EAS). Mnoge reakcije benzena i njegovih derivata mogu biti objašnjene elektrofilnom aromatskom supstitucijom koja uključuje reakcije kao što su halogeniranje, sulfoniranje, nitriranje, diazo-kopuliranje, Friedel-Craftsovo alkiliranje i aciliranje. [3]

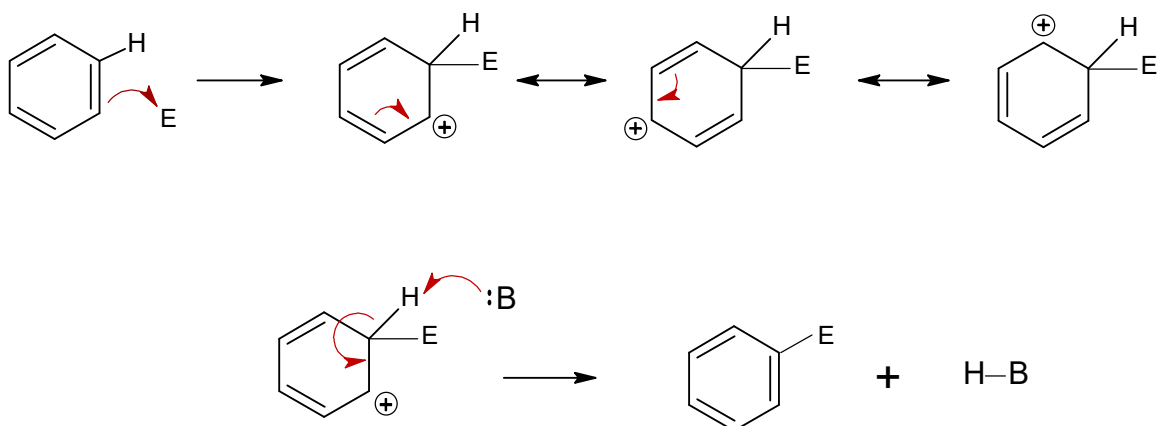
U prvom koraku ovog mehanizma, dva  $\pi$ -elektrona aromatskog prstena, koji se u većini slučajeva ponaša kao nukleofil ili Lewisova baza, nukleofilno napadaju elektrofil ili Lewisovu kiselinu. Takva reakcija dovodi do formiranja nove C-X kemijske veze (X predstavlja elektrofil) i nastaje kationski međuprodukt s novim  $sp^3$  ugljikom, taj se međuprodukt naziva arenijev ion i nosi pozitivan naboj. Arenijev ion je stabiliziran rezonancijom što se vidi na **Slici 2**. Prvi korak ovog mehanizma je vrlo endoterman, u tom se koraku gubi aromatičnost inače vrlo stabilnog benzenskog prstena, što je energetski jako nepovoljno, pa iz tog razloga ovaj korak određuje brzinu reakcije. [4]



**Slika 2.** Rezonantne strukture arenijevog iona [3]



Kako bi se dobio produkt elektrofilne aromatske supstitucije, mora doći do rearomatizacije prstena, taj drugi korak procesa, koji je ujedno i vrlo egzoterman zato što se prstenu vraća aromatska stabilnost što je vrlo energetski povoljno, pokreće gubitak protona sa  $sp^3$  ugljikova atoma koji je susjedan pozitivno nabijenom ugljikovom atomu u arenijevom ionu. ( Shema 1.) [4,5]



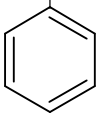
**Shema 1.** Općeniti mehanizam elektrofilne aromatske supstitucije [3]

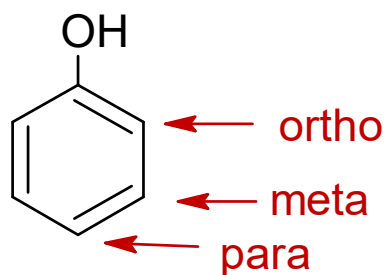
### 2.1.1. Reaktivnost i orijentacija produkta višestruke elektrofilne aromatske supstitucije

Reaktivnost i orijentacija produkta elektrofilne aromatske supstitucije određeni su stabilnošću karbokationskog međuprodukta. Na stabilnost karbokationskog međuprodukta utječu supstituenti koji mogu imati tendenciju doniranja ili odvlačenja elektrona te usmjeravaju daljnje supstituente u jedan od tri položaja: *ortho*-, *meta*-, i *para*-. (Slika 3.) [5] Skupine koje povećavaju reaktivnost benzenskog prstena zovu se aktivirajuće skupine, one snižavaju energiju aktivacije stabilizirajući arenijev ion te usmjeravaju daljnju supstituciju u *ortho*- i *para*- položaj.

Skupine koje smanjuju reaktivnost benzenskog prstena destabiliziraju arenijev ion, stoga reakcija ima višu energiju aktivacije, nazivaju se deaktivirajućim skupinama i usmjeravaju napad u *meta*- položaj. Postoji i treća skupina supstituenata koja ne pripada niti aktivirajućoj, niti deaktivirajućoj skupini, a to su halogeni elementi. Oni usmjeravaju supstituciju u *ortho*- i *para*- položaj no ujedno i smanjuju reaktivnost aromatske jezgre prema elektrofilnoj supstituciji. [5] Ako je na benzenskom prstenu prisutna aktivirajuća skupina (elektron donirajuća skupina), takav spoj reagira brže nego benzen u reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije, a ako benzenski prsten sadrži deaktivirajuću skupinu (elektron odvlačeću skupinu) tada takav spoj reagira sporije nego što bi reagirao sam benzen. (**Tablica 1.**) [6]

**Tablica 1.** Podjela supstituenata u elektrofilnoj aromatskoj supstituciji

|                                  |                         |                               |                                |                              |   |                                |  |              |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---|--------------------------------|--|--------------|
|                                  | Jako aktivirajući       | $NH_3$                        | $NHR$                          | $NR_2$                       | $OH$  | $OR$                           |  |              |
| <i>Ortho-para</i><br>usmjerivači | Umjereno aktivirajući   | $-NH\overset{O}{\parallel}CR$ | $-NH\overset{O}{\parallel}CAr$ | $-\overset{O}{\parallel}OCR$ | $-\overset{O}{\parallel}OAr$  |                                |  |              |
|                                  | Slabo aktivirajući      | $R$                           |                                |                              |  |                                |  |              |
|                                  | Slabo deaktivirajući    | $F$                           | $Cl$                           | $Br$                         | $I$   |                                |  |              |
| <i>Meta</i><br>usmjerivači       | Umjereno deaktivirajući | $-\overset{O}{\parallel}CH$   | $-\overset{O}{\parallel}CR$    | $-\overset{O}{\parallel}COH$ | $-\overset{O}{\parallel}COR$  | $-\overset{O}{\parallel}CNH_2$ | $-\overset{O}{\parallel}SOH$<br>$\overset{O}{\parallel}$ | $-C\equiv N$ |
|                                  | Jako deaktivirajući     | $NO_2$                        |                                | $NH_3^+$                     | $CF_3$  | $CCl_3$                        |  |              |

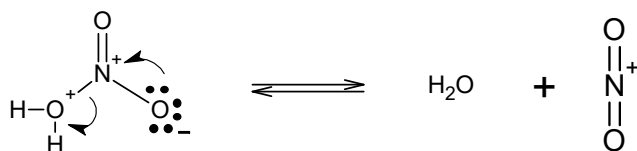
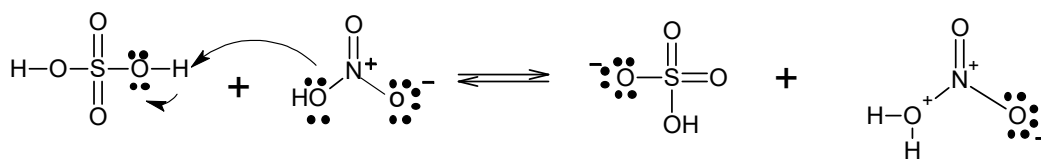


Slika 3. Moguće orijentacije supstituenata

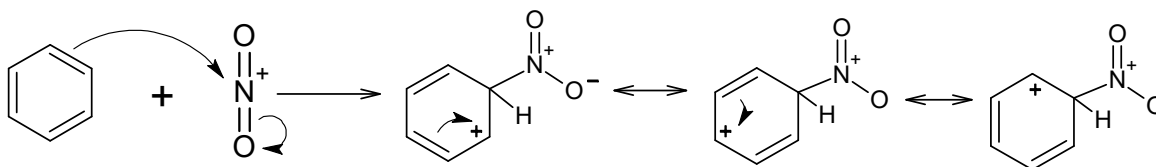
### 2.1.2. Nitriranje benzena

Nitriranje benzena odvija se pomoću koncentrirane dušične i sumporne kiseline. Ovaj mehanizam uključuje nukleofilni napad  $\pi$ -elektrona benzenskog prstena na nitronijev ion ( $\text{NO}_2^+$ ), koji je u ovoj reakciji elektrofil koji se veže na jedan od ugljikovih atoma kovalentnom vezom. Reakcija se odvija po općenitom mehanizmu elektrofilne aromatske supstitucije. Prvi korak uključuje generiranje elektrofila. Za generiranje elektrofila potrebne su dvije kiseline, dušična i sumporna. Sumporna se kiselina u ovoj reakciji ponaša kao proton donor, a dušična kiselina kao proton akceptor, odnosno slabija dušična kiselina se u ovom slučaju ponaša kao baza. Protonirana dušična kiselina u slijedećem koraku disocira u nitronijev ion i vodu. [3] U drugom koraku odvija se adicija elektrofila, a treći uključuje eliminaciju protona. (Shema 2.) [3,7]

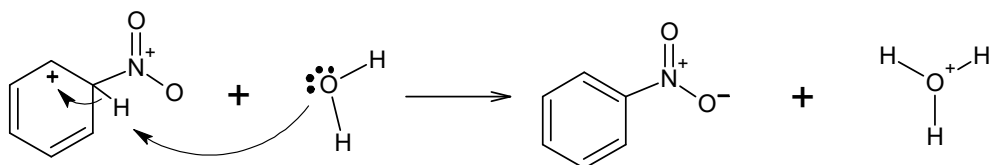
1. korak



2. korak



3. korak

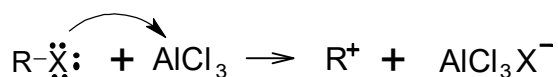


Shema 2. Mehanizam nitiranja benzena [8]

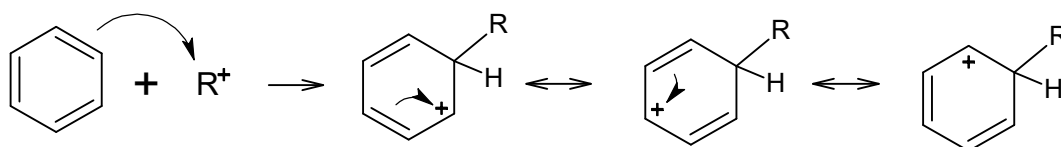
### 2.1.3. Friedel-Craftsovo alkiliranje

Friedel-Craftsovo alkiliranje koristi se za uvođenje alkilne skupine na benzenski prsten. Kao reagensi su najčešće korišteni alkil-halogenidi, a kao katalizator spojevi s aluminijem ili željezom. U Friedel-Craftsovom alkiliranju Lewisova kiselina ( $\text{AlCl}_3$ ) reagira s alkil-halogenidom, u toj se reakciji formira kiselobazni kompleks. U prvom koraku reakcije formira se karbokation. Elektrofilni napad na karbokation, u drugom koraku, formira sigma kompleks. U trećem koraku gubitak protona regenerira aromatski prsten, te nastaje alkilirani produkt. (**Shema 3.**) [3]

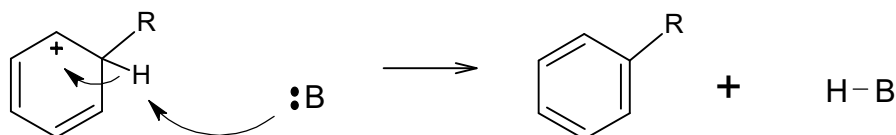
1. korak



2. korak



3. korak



**Shema 3.** Mehanizam Friedel-Craftsovog alkiliranja benzena [8]

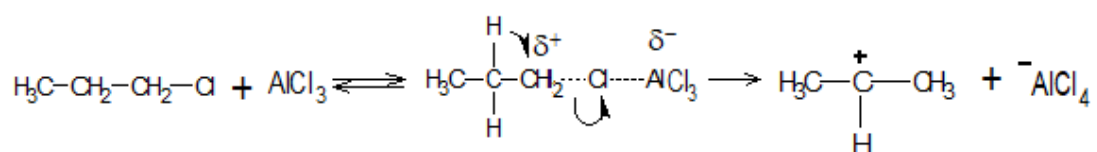
### 2.1.3.1. Ograničenja Friedel-Craftsovog alkiliranja

Friedel-Craftsovo alkiliranje je moguće provesti kada se kao polazni reaktanti koriste benzen, spojevi s aktiviranom benzenskom jezgrom i halobenzeni, što predstavlja prvo ograničenje ove reakcije.

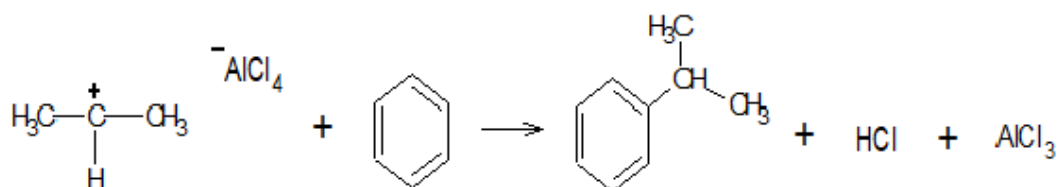
Reakcija se ne može dogoditi ukoliko je na benzenskom prstenu prisutna deaktivirajuća skupina (npr.  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_3^+$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ...). Prema tome u tom slučaju željeni produkt se može dobiti dodavanjem željene deaktivirajuće skupine nakon što se Friedel-Craftsova reakcija već odvila ili zamjenom aktivirajuće skupine deaktivirajućom nakon Friedel-Craftsove reakcije. [3]

Kao i sve reakcije koje uključuju karbokationski međuprodukt, Friedel-Craftsovo alkiliranje podložno je pregradnji karbokationa. Kao rezultat toga, samo određeni alkilbenzeni se mogu sintetizirati Friedel-Craftsovim alkiliranjem, što predstavlja drugo ograničenje te reakcije. *Tert*-butilbenzen, izopropilbenzen i etilbenzen mogu se sintetizirati ovom reakcijom, zato što pregradnja karbokationa odgovara njihovoj sintezi, ali dođe li do pokušaja sinteze *n*-propilbenzena reakcija će biti neuspješna budući da dolazi do pregradnje karbokationa u izopropilni karbokation što će u konačnici rezultirati nastankom izopropilbenzena. [3,4] (**Shema 4.**)

#### 1. korak



#### 2. korak



**Shema 4.** Ograničenje Friedel-Craftsovog alkiliranja u pokušaju sinteze *n*-propilbenzena [3]

Do trećeg ograničenja Friedel-Craftsovog alkiliranja dolazi zbog toga što su alkilne skupine aktivirajući supstituenti, pa je produkt Friedel-Craftsovog alkiliranja reaktivniji od početnih spojeva. Zbog tog svojstva je teško izbjeći višestruka alkiliranja.

Taj se problem, kod alkiliranja benzena, može umanjiti dodavanjem benzena u suvišku tako da ne dođe do višestrukog alkiliranja. Problem ponovno nastaje ako se alkilira spoj koji je skuplji ili nedostupniji od benzena pa ga se ne može dodati u suvišku, tada se odustaje od Friedel-Craftsovog alkiliranja i traži drugačiji pristup kao što je Friedel-Craftsovo aciliranje. [3]

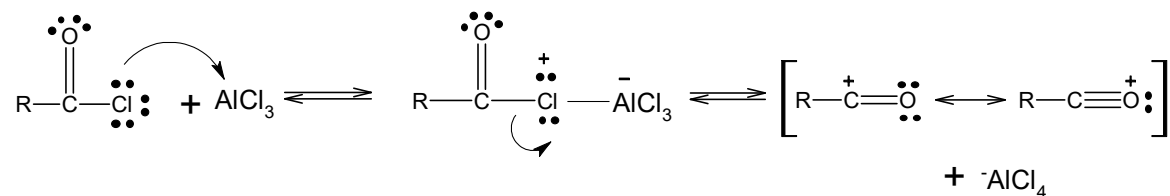
#### 2.1.4. Friedel-Craftsovo aciliranje

Friedel-Craftsovo aciliranje je još jedna od reakcija elektrofilne aromatske supstitucije, a koristi se kada se na benzenski prsten želi uvesti acilna skupina. Kao reaktant se koristi derivat karboksilnih kiselina, kiselinski kloridi, a kao katalizator se koriste aluminijski i željezni spojevi. Mehanizam Friedel-Craftsovog aciliranja nalikuje mehanizmu alkiliranja, ali umjesto alkilnog iona koristi se rezonancijski stabiliziran acilni ion, dobiven reakcijom acil-klorida i aluminijskog triklorida.

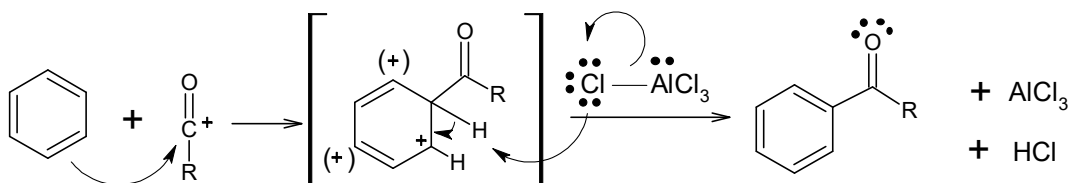
Acilni ion reagira s benzenom ili aktiviranim benzenskim derivatom reakcijom elektrofilne aromatske supstitucije i tvori acilbenzen. [3] Produkt aciliranja je keton (acilbenzen) čija karbonilna skupina sadrži nevezane elektronske parove koji tvore kompleks s Lewisovom bazom ( $\text{AlCl}_3$ ) pa je za aciliranje potrebna ekvivalentna količina  $\text{AlCl}_3$ . Adicijom vode dolazi do hidrolize kompleksa i oslobađa se željeni produkt (acilbenzen).

Jedno od korisnijih svojstava ove reakcije je činjenica da Friedel-Craftsovim aciliranjem nastaje manje kemijski aktivan produkt, pa ne dolazi do daljnjih supstitucija. Karbonilna skupina acilnog iona vezana je na benzenski prsten i djeluje kao deaktivirajuća skupina. S obzirom na to da se Friedel-Craftsove reakcije ne odvijaju na deaktiviranim aromatskim prstenima, reakcija prestaje nakon prve supstitucije. Friedel-Craftsovim aciliranjem izbjegavaju se dvije od tri limitacije Friedel-Craftsovog alkiliranja: acilni ion je stabiliziran rezonancijom, pa ne dolazi do pregradnje i produkt koji nastaje sadrži deaktivirajuću skupinu, što sprječava višestruku supstituciju. [3,9] (**Shema 5.**)

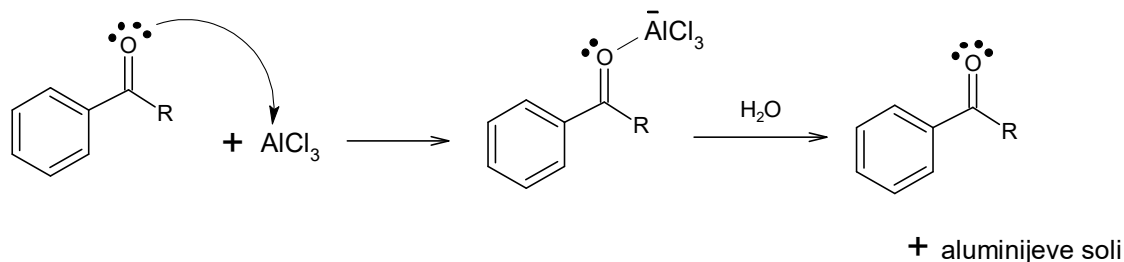
1. korak



2. korak



3. korak



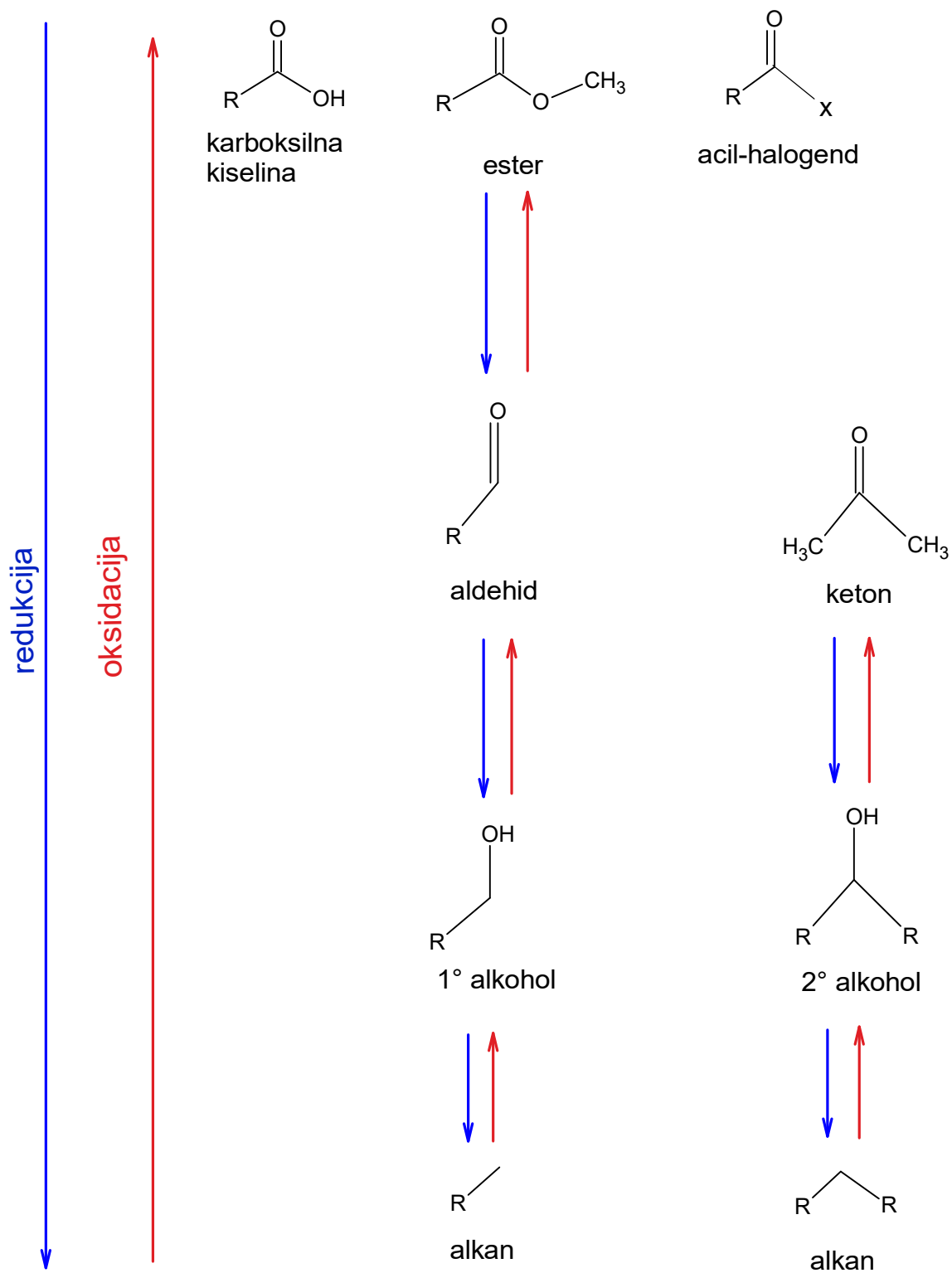
Shema 5. Mehanizam Friedel-Craftsovog aciliranja [3]

## 2.2. Reakcije redukcije

### 2.2.1 Redukcija karbnilne skupine

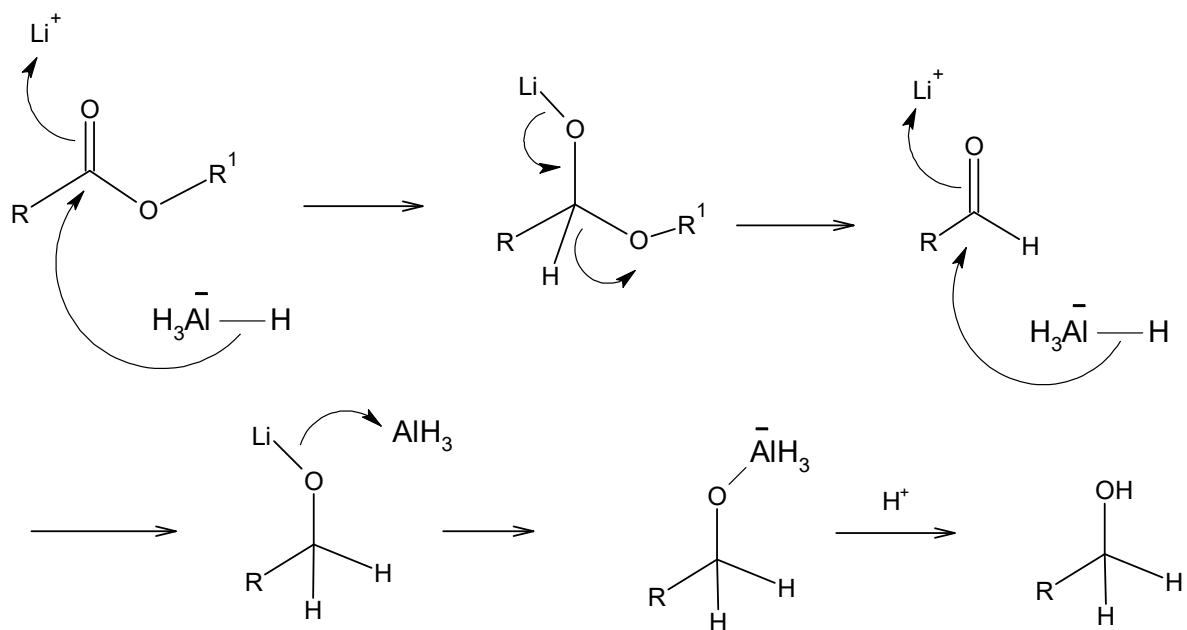
Karbnilna skupina je funkcionalna skupina koja se sastoji od ugljika i kisika povezanih dvostrukom vezom. Tipični spojevi koji sadrže karbnilnu skupinu su ketoni, aldehidi, karboksilne kiseline, esteri i acil-halogenidi. Karboksilne kiseline, esteri i acil-halogenidi mogu se reducirati u aldehide ili ako se koristi jači reducens u primarne alkohole. Aldehidi se mogu reducirati u primarne, a ketoni u sekundarne alkohole. Daljnjom se redukcijom može ukloniti i hidroksilna skupina. [4,8] (Slika 4.)



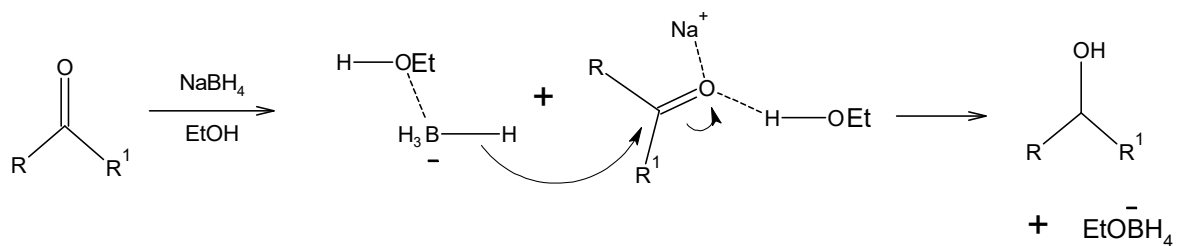


**Slika 4.** Prikaz redukcija i oksidacija karbonilne skupine

Karbonilna se skupina može reducirati pomoću kompleksnih metalnih hidrida kao što su  $\text{LiAlH}_4$  ili  $\text{NaBH}_4$ .  $\text{LiAlH}_4$  je jak reducens i on će reducirati sve navedene karbonilne spojeve, dok će  $\text{NaBH}_4$  reducirati samo aldehide i ketone. [10] (**Shema 6., Shema 7.**)



**Shema 6.** Mehanizam redukcije estera pomoću  $\text{LiAlH}_4$  [8]



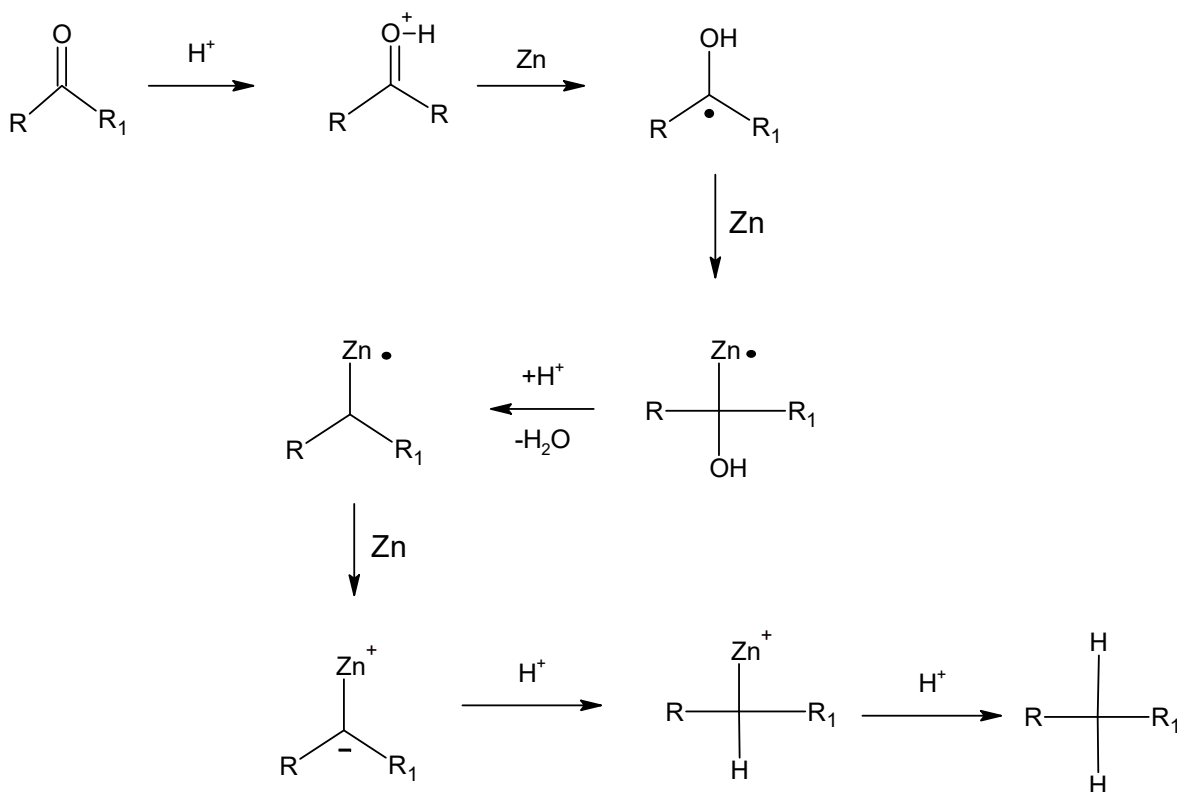
**Shema 7.** Mehanizam redukcije pomoću  $\text{NaBH}_4$  [8]

Aldehidi i ketoni se osim u alkohole mogu reducirati i u alkane Clemmensen-ovom i Wolff Kishnerovom redukcijom. Te dvije reakcije su komplementarne, a razlikuju se u reagensima i uvjetima u kojima se odvijaju. Clemmensen-ova redukcija se odvija u kiselim, a Wolff-Kishnerova u bazičnim uvjetima.

### 2.2.1.1. Clemmensen-ova redukcija

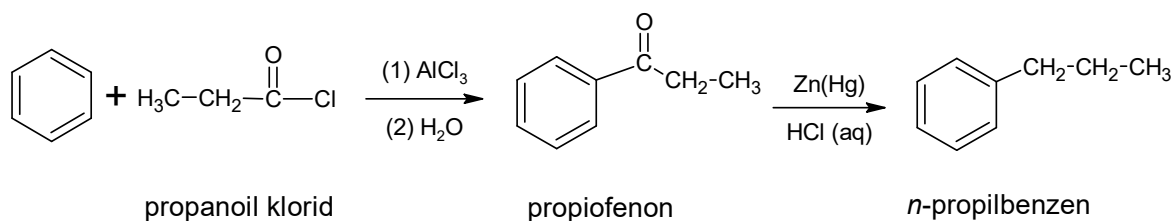
Clemmensen-ova redukcija je reakcija u kojoj dolazi do redukcije ketona ili aldehida u alkane pomoću amalgamiranog cinka (Zn-Hg) u kiseljoj sredini (konc.HCl) uz zagrijavanje. Ovakvi uvjeti sprječavaju nastanke intermedijera kao što su alkoholi ili produkti dimerizacije. [4]

Mehanizam Clemmensen-ove redukcije nije do kraja razjašnjen, ali poznato je da ne dolazi do nastanka alkohola kao intermedijera, reakcija se odvija na površini cinka i uključuje protoniranje karbonilne skupine uz višestruke prijenose elektrona koji daju organocinkove intermedijere. U posljednjem koraku mehanizma nastaje odgovarajuća alkilna skupina. [11,12] (Shema 8.)



Shema 8. Pretpostavljeni mehanizam Clemmensen-ove redukcije [11]

Ovom se reakcijom mogu dobiti mnogi alkil-benzeni koji se ne mogu dobiti izravnim alkiliranjem. (Shema 9).



**Shema 9.** Dobivanje *n*-propilbenzena Friedel-Craftsovim aciliranjem i Clemmensen-ovom redukcijom [3]

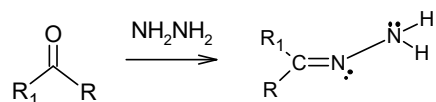
Aldehidi i ketoni koji su osjetljivi na vrlo kisele uvjete Clemmensen-ove redukcije (koji sadržavaju cijano, acetoksi, alkoksikarbonil i sl. skupine) mogu se reducirati modificiranim oblikom ove reakcije tako što se kao reagens umjesto amalgamiranog cinka koristi cinkov prah koji omogućuje nešto blaže uvjete reakcije. [11,13] Reakcija se odvija vrlo brzo na temperaturama višim od 80°C, a dobiveni produkti su jednaki onima dobivenim pomoću amalgamiranog cinka. Druga prednost ovakve reakcije je ta što se u njoj ne koristi živa koja nije ekološki prihvatljiva. [13]

U Clemmensen-ovoj redukciji aromatskih aldehida i ketona dolazi do nastanka karbonijevog iona pa se oni lakše reduciraju od odgovarajućih alifatskih spojeva. Modificirana Clemmensen-ova redukcija učinkovita je metoda redukcije izoliranih alifatskih karbonilnih skupina direktno u odgovarajuće metilenske skupine. [13]

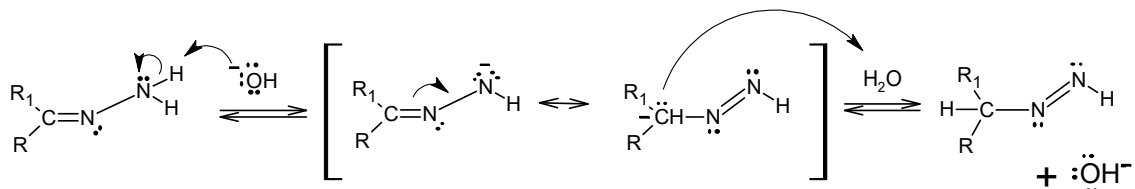
### 2.2.1.2. Wolff-Kishnerova redukcija

Aldehidi i ketoni kojima ne pogoduju kiseli uvjeti mogu se reducirati Wolff-Kishnerovom redukcijom. U ovoj se redukciji kao reagens koristi hidrazin u bazičnim uvjetima (KOH, NaOH.). Reakcijom hidrazina i aldehida ili ketona u prisustvu jake baze (KOH, NaOH) te uz zagrijavanje nastaje odgovarajući hidrazon. Zatim dolazi do redukcije koja uključuje dva transfera protona s dušika na ugljik. U jakim bazičnim uvjetima dolazi do gubitka protona s dušika i zatim protoniranja ugljika, zbog drugog deprotoniranja dušika dolazi do gubitka dušika i formiranja karbanionskog međuprodukta. Karbanion se brzo protonira i dobiva se završni produkt. (**Shema 10.**) [3,4]

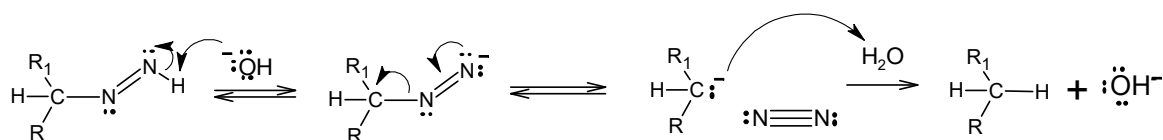
1. korak



2. korak



3. korak



**Shema 10.** Mehanizam Wolff-Kishnerove redukcije [3]

Wolff-Kishnerova redukcija zahtjeva visoke temperature te se zbog toga najčešće odvija u polarnim otapalima kao što su propan-1,3-diol ili trietilen glikol.

Redukcije nitro i karbonilne skupine mogu se odviti u uvjetima modificirane Wolff-Kishnerove redukcije, što je provedeno u ovome radu. U ovoj se modifikaciji redukcije koriste se hidrazin i jaka baza, ali se ne koriste polarna otapala zato što su produkti reakcije polarni pa se kasnije teško odvajaju od otapala što uvelike smanjuje iskorištenje reakcije, a kako bi se postigle više temperature potrebne za reakciju, ona se odvija u zatvorenoj staklenoj cijevi kako bi došlo do povišenja tlaka. Tlak je proporcionalan temperaturi, pa stoga raste i temperatura reakcije. [14]

### 2.2.2. Redukcije nitro skupine

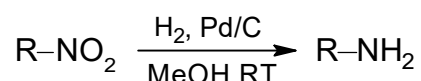
Nitro-skupina vrlo je stabilna prema mnogim reagensima. Jedna od reakcija koja je karakteristična za nitro skupinu jeste reakcija redukcije.

Redukcijom nitro skupine mogu nastati: amini, amidi, hidroksilamini, oksimi i nitrili. [8]

Nitro-skupina na alifatskim i aromatskim spojevima lako se reducira u amino skupinu.

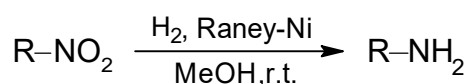
Najčešće metode za takvu redukciju su katalitičko hidrogeniranje i kisela redukcija s aktivnim metalom, a mogu se koristiti i snažni reducensi kao što je LiAlH<sub>4</sub>. [3]

Redukcija nitro spoja može se postići katalitičkim hidrogeniranjem pomoću paladija na ugljiku (Pd/C) (**Shema 11.**). Ovom se metodom u amino-spojeve mogu reducirati i alifatski i aromatski nitro-spojevi. No ovakva metoda nije selektivna za nitro skupinu pa se u ovim uvjetima mogu reducirati i ostale funkcionalne skupine nekog spoja. [3]



**Shema 11.** Katalitičko hidrogeniranje nitro-skupine [3]

Katalitičko hidrogeniranje može se izvesti Raney nikal (Ra-Ni) katalizatorom. Ra-Ni poznat i kao "skeletalni" katalizator je fino usitnjena krutina nikla dobivenog iz aluminij-niklove legure. Alifatski i aromatski nitro spojevi mogu se reducirati u pripadajuće amino derivate s velikim iskorištenjem pomoću Ra-Ni katalizatora u mravljoj kiselinu koja služi kao otapalo. (**Shema 12.**) [3,4]



**Shema 12.** Katalitičko hidrogeniranje pomoću Ra-Ni katalizatora [4]

Za redukciju nitro spojeva mogu se koristiti i reagensi kao što su željezo i cink u kiselim uvjetima, u takvim će se uvjetima reducirati nitro skupina bez opasnosti za ostale funkcionalne skupine na spoju. Za redukciju nitro skupine mogu se koristiti SnCl<sub>2</sub> i Na<sub>2</sub>S koji u nekim slučajevima mogu i selektivno reducirati nitro skupinu u prisustvu ostalih nitro skupina i LiAlH<sub>4</sub> koji reducira nitro skupine alifatskih spojeva u amino skupine.

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Materijali i metode

U sintezama su korišteni komercijalno dostupni polazni spojevi i otapala. Svi korišteni reagensi i kemikalije bili su analitičke čistoće. Za pročišćavanje spojeva korištene su kromatografija na stupcu. Za praćenje tijeka reakcije, kontrolu čistoće spojeva i preliminarnu identifikaciju produkata korištena je tankoslojna kromatografija na pločicama silikagela (60 F, 254, 0,25 mm, *Fluka*). Vizualizacija je provedena apsorpcijom UV zračenja (254 nm) i prskanjem ninhidrinom uz naknadno zagrijavanje. Za kromatografiju na stupcu silikagela i tankoslojnu kromatografiju korišteni su slijedeći sustavi otapala:

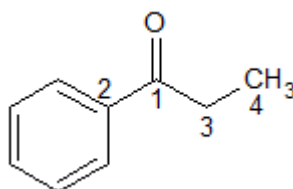
Sustav otapala A: etil-acetat/heksan=1:1

Sustav otapala B: etil-acetat/heksan=1:3

$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri su snimljeni na instrument *Bruker Avance III HD 400* na sobnoj temperaturi pri 400 MHz a kao otapala korišteni su deuterirani kloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) i deuterirani metanol (MeOD).

#### 3.2. Priprava 1-fenilpropan-1-ona (1)

Propionil klorid (5 mL,  $n=0,057$  mol) dodan je smjesi aluminijevog klorida (9,6 g,  $n=0,071$  mol) i suhog benzena (18,75 ml). Otopina se zagrijava uz povratno hladilo i miješa na magnetskoj mješalici. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (Sustav otapala B). Reakcija je prekinuta nakon 1 h. Reakcijska smjesa se izlije u led nakon čega se dodaje conc. HCl (4,25 mL). Dobiveni produkt izoliran je iz reakcijske smjese ekstrakcijom s vodom (20 mL) i 10%-tnom otopinom NaOH (20 mL). Organski slojevi se sakupe i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja sredstva za sušenje otapalo se upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Dobiven je tekući produkt žute boje, spoj **1** (5,86 g, 5,81 mL, 79%);  $R_f=0,65$  (Sustav otapala B).



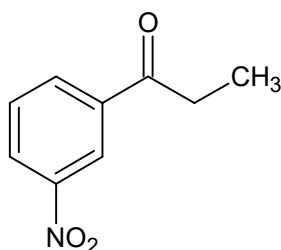
**Slika 5.** Strukturna formula spoja **1**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 1,25 (t, 3H, H-4,  $J=7,24$  Hz), 3,02 (q, 2H, H-3,  $J=7,25$  Hz), 7,46-7,50 (m, 2H, H-Ar), 7,55-7,59 (m, 1H, H-Ar), 7,98-8,00 (m, 2H, H-Ar)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 8,25 (C-4), 31,79 (C-3), 127,98 (2 C-Ar), 128,56 (2 C-Ar), 132,88 (C-Ar), 136,95 (C-2), 200,84 (C-1).

### 3.3. Pokušaj priprave 3-nitro-1-fenilpropan-1-ona (2)

U troglu tikvicu ulije se koncentrirana sumporna kiselina (14,34 mL) pri čemu se tikvica hladi ledenom kupelji. Iz lijevka za dokapavanje u tikvicu se polagano dodaje 6,57 mL koncentrirane dušične kiseline, a temperatura reakcijske smjese ne smije prijeći  $10\text{ }^\circ\text{C}$ . Reakcijskoj se smjesi dodaje spoj **1** (2 mL,  $n=0,015$  mol). Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (Sustav otapala B). Reakcija je prekinuta nakon 4 h. Nakon završetka reakcije reakcijska smjesa se ulije u led. Dobiven je talog žute boje koji se otopi u tert-butilmetil eteru (25 mL). Reakcijska smjesa se ekstrahira 2 puta s 5 %-tnom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (20 mL). Organski slojevi se sakupe i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja sredstva za sušenje otapalo se upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak.



**Slika 6.** Strukturna formula spoja **2**



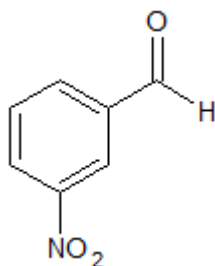
### 3.3.1. Pokušaj priprave 3-nitro-1-fenilpropan-1-ona (2) u blažim reakcijskim uvjetima

Spoj **1** (500  $\mu$ L, 3,76 mmol) otopljen je u DCM (20 ml). Otopini se uz miješanje na magnetskoj mješalici dodaju u obrocima HNO<sub>3</sub> (2,35 mL) i H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL). Reakcija je provedena na sobnoj temperaturi uz miješanje na magnetskoj mješalici 24 h. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A). Reakcijska smjesa je ekstrahirana 2 puta sa zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) i 2 puta s vodom (20 mL). Organski slojevi se sakupe i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja sredstva za sušenje DCM se upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu (sustav otapala A) nije dobiven čisti produkt što je pretpostavljeno <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom i tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A).

### 3.4. Pokušaj priprave 3-nitrobenzaldehida (3) nitriranjem uz NaNO<sub>3</sub> i H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

NaNO<sub>3</sub> (8,84 g) se dodaje koncentriranoj sumpornoj kiselini (20,8 mL), a reakcijska smjesa se hladi na ledenoj kupelji. U ohlađenu reakcijsku smjesu dodaje se benzaldehid (10 mL, 10,4 g, n=0,098 mol). Temperatura reakcijske smjese ne smije prijeći 35 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A uz dodatak trietilamina). Reakcija je prekinuta nakon 4 h. Nakon završetka reakcije reakcijska smjesa se ulije u led pri čemu dolazi do izdvajanja uljastog produkta koji je izdvojen iz reakcijske smjese ekstrakcijom s vodom (20 mL) i 10 %-tnom otopinom NaOH (20 mL). Uljasti produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu (Sustav otapala A uz dodatak trietilamina). Izoliran je spoj **3**; R<sub>f</sub>=0,27 (sustav otapala A uz dodatak trietilamina). Spoj **3** izoliran je uz vrlo nizak prinos.

Sinteza spoja **3** se pokušala optimirati produljenjem vremena reakcije no u tom slučaju nije dobiven ciljni produkt što je pretpostavljeno spektrometrijom masa (MS) i IR spektroskopijom.



**Slika 7.** Strukturna formula spoja **3**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 7,77-7,81 (m, 1H, H-Ar), 8,24-8,27 (m, 1H, H-Ar), 8,50-8,53 (m, 1H, H-Ar), 8,74-8,75 (m, 1H, H-Ar), 10,15 (H-CHO).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 124,53, 128,61, 130,40, 134,63 (4 CH-Ar), 189,73 (C=O).

Priprava spoja **3** provedena je analogno pokušaju priprave spoja **2** kako je opisano u poglavlju 3.3. U troglu tikvicu ulije se koncentrirana sumporna kiselina (19 mL) pri čemu se tikvica hladi na ledenoj kupelji. Iz lijevka za dokapavanje polagano se dodaje koncentrirana dušična kiselina (8,7 mL). Reakcijskoj smjesi se dodaje benzaldehid (2,02 mL,  $n=0,019$  mol). Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (Sustav otapala B). Reakcija je prekinuta nakon 4h. Reakcijska smjesa je obrađena analogno postupku opisanom u poglavlju 3.3. Izoliran je uljasti produkt koji nije ciljni produkt što je pretpostavljeno IR i  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom.

#### 3.4.1. Pokušaj priprave spoja **3** u blažim reakcijskim uvjetima

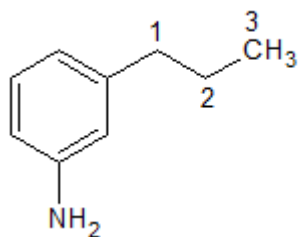
Priprava spoja **3** provedena je analogno pokušaju nitriranja spoja **1** kako je opisano u poglavlju 3.3.1. Benzaldehid (500 mg, 4,7 mmol) je otopljen u DCM (20 mL). Otopini se uz miješanje na magnetskoj mješalici dodaju u obrocima  $\text{HNO}_3$  (2,95 mL) i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2,6 mL). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (Sustav otapala A). Reakcija je provedena na sobnoj temperaturi uz miješanje na magnetskoj mješalici 24 h. Reakcijska smjesa je obrađena kako je opisano u poglavlju 3.3.1. Na temelju tankoslojne kromatografije zaključeno je kako dobivena smjesa produkata ne sadrži ciljni produkt, spoj **3**.

### 3.5. Pokušaj pripreve spoja 4 redukcijom spoja 2 uz Zn i HCl

U okruglu tikvicu dodani su spoj **2** ( 200 mg, 1,12 mmol), cink (495,58 mg, 7,58 mmol), voda (541,5  $\mu$ L) i conc. HCl (547,28  $\mu$ L, 6,50 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava uz povratno hladilo na uljnoj kupelji. Svakih 1 h u reakcijsku smjesu se dodaje conc. HCl (54,7  $\mu$ L). Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A). Nakon 5 h reakcijska smjesa je profiltrirana, a matičnica je ekstrahirana 2 puta s dietil-eterom. Organski slojevi se sakupe i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja sredstva za sušenje otapalo se upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je uljasti produkt žute boje;  $R_f=0,54$  (sustav otapala A).  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopijom i spektrometrijom masa (MS) je pretpostavljeno kako izolirani produkt nije ciljani produkt, spoj **4**.

### 3.6. Priprava 3-propilanilina (**4**) Wolff-Kishnerovom redukcijom 3-nitro-1-fenilpropan-1-ona (**2**)

U staklenu cijev dodani su spoj **2** (200 mg, 1,12 mmol) i hidrazin-hidrat (98%-tna vodena otopina, 3 mL, 61,84 mmol). Staklena cijev je zatvorena i zagrijavana 3 h na uljnoj kupelji na temperaturi od 135 °C. Nakon 3 h reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu i doda se KOH (313,14 mg, 5,58 mmol). Reakcijska smjesa se nastavi zagrijavati na uljnoj kupelji na temperaturi od 135 °C preko noći. Nakon 24 h reakcijska smjesa je ekstrahirana 2 puta sa sustavom otapala diklormetan:izopropanol=80:20 (20 mL) i 1 put s vodom (20 mL). Organski slojevi se sakupe i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja sredstva za sušenje DCM se upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je uljasti produkt smeđe boje; spoj **4** (66 mg, 43,6%);  $R_f=0,66$  (Sustav otapala A).



**Slika 8.** Strukturna formula ciljnog produkta, spoja 4

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 0,97 (3H, H-3,  $J=7,35$  Hz), 1,60-1,69 (m, 2H, H-2), 2,53 (t, 2H, H-1,  $J=7,87$  Hz), 6,53-6,56 (m, 2H, H-Ar), 6,61-6,64 (m, 1H, H-Ar), 7,07-7,11 (m, 2H, H-Ar).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 13,93 (C-3), 24,45 (C-2), 38,10 (C-1), 112,53 (C-Ar), 115,38 (C-Ar), 118,97 (C-Ar), 129,11 (C-Ar), 144,02, 146,27 (C-NH<sub>2</sub>, C-Pr).

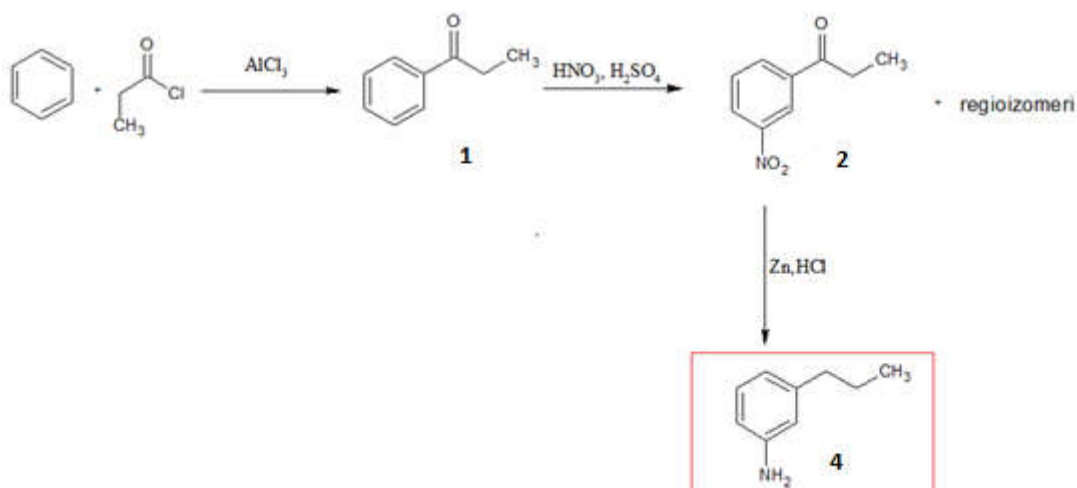
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. UVOD

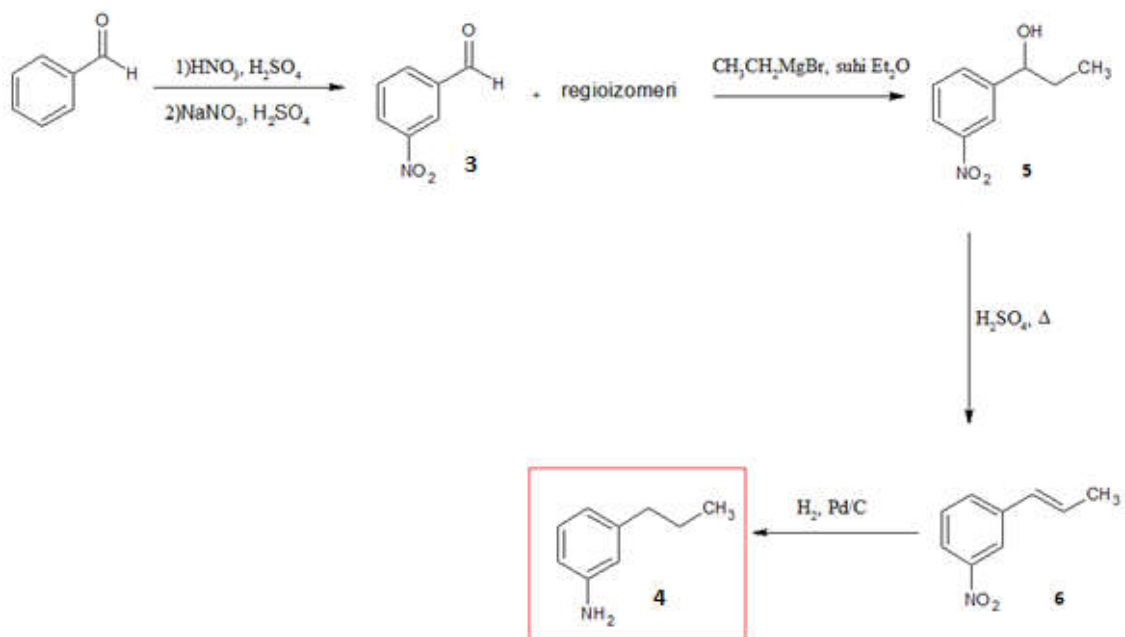
Ciljni produkt, spoj **4**, pripremljen je u svrhu sinteze njegovog 3,4-HP derivata. Kao što je prethodno spomenuto u poglavlju 1., 3,4-HP su spojevi koji pokazuju niz bioloških aktivnosti, imaju veliki afinitet prema metalnim ionima, kao što su primjerice  $\text{Fe}^{3+}$  i  $\text{Al}^{3+}$ , pokazuju potencijal u liječenju oboljenja koja dovode do nakupljanja željeza u organizmu (razne bolesti krvi poput talasemije i hemokromatoze) te u liječenju neurodegenerativnih bolesti kao što su Alzheimerova i Parkinsonova bolest, a pokazuju i potencijalno antitumorsko djelovanje. [2] Sintetizirani ciljni produkt, spoj **4**, će poslužiti kao anilinski derivat koji u reakciji s maltolom (3-hidroksi-2-metilpiran-4-on) daje odgovarajući 3-hidroksipiridin-4-on. Sinteza 3,4-HP i njihovih adamantilnih derivata nastavak je istraživanja koja se provode na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sintetiziranom 3,4-HP i njegovom adamantilnom derivatu će se u konačnici ispitati njegova biološka aktivnost s posebnim naglaskom na antitumorsko djelovanje. [2]

Za pripremu ciljnog produkta, spoja **4**, korištene su 4 metode: A, B, C i D.

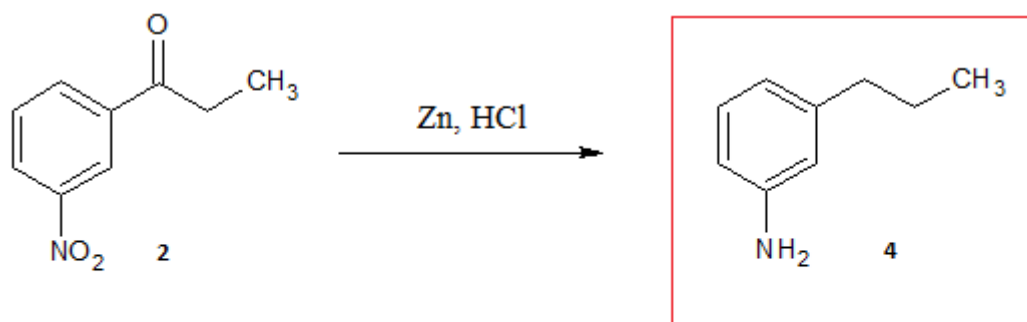
Spoj **2** uspješno je pripremljen samo korištenjem metode D.



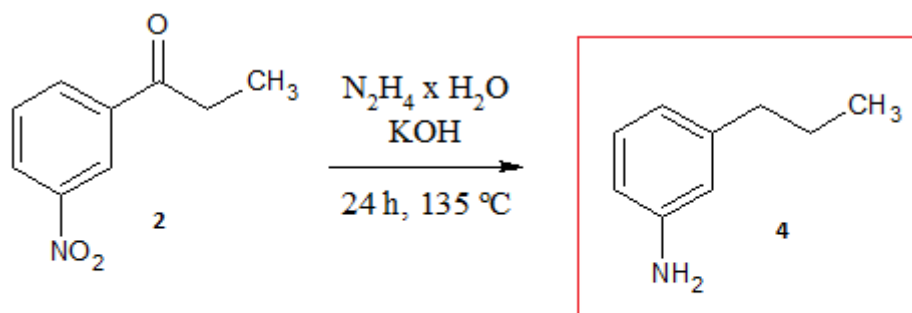
**Shema 13.** Pokušaj pripreve spoja **4** metodom A



Shema 14. Pokušaj priprave spoja 4 metodom B



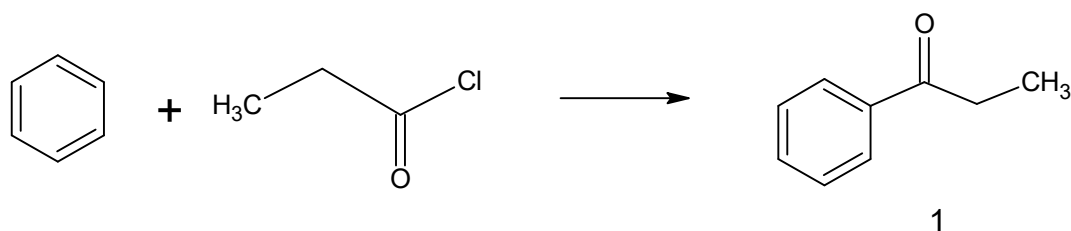
Shema 15. Pokušaj priprave spoja 4 metodom C



**Shema 16.** Priprava spoja **4** metodom D

#### 4.2. Pokušaj priprave spoja **4** korištenjem metode A

Ciljni produkt, spoj **4**, u svojoj strukturi sadrži alkilnu i amino skupinu. Uvođenje alkilne skupine prvotno je planirano korištenjem metode A gdje prvi korak podrazumijeva Friedel-Craftsovo aciliranje benzenskog prstena. Kako je već prethodno spomenuto u poglavlju 2.1.3.1., direktno alkiliranje benzenskog prstena rezultiralo bi nastankom 2-fenilpropana (izopropilbenzen) kao glavnog produkta, dok bi željeni spoj, 1-fenilpropan (propilbenzen) nastao u puno manjem prinosu. Spoj **1** uspješno je pripremljen uz prinos od 79 %.



**Shema 17.** Priprava spoja **1**

Slijedeći korak u pripravi spoja **4** metodom A podrazumijeva uvođenje nitro skupine na *meta* položaj u odnosu na acilnu skupinu na benzenskom prstenu. Budući da spoj **1** sadrži acilnu skupinu koja je elektron-odvlačeća skupina za očekivati je da će glavni produkt reakcije nitriranja biti produkt koji sadrži nitro skupinu u *meta* položaju u odnosu na acilnu skupinu.

Za uvođenje nitro skupine korištene su dvije metode nitriranja od kojih obje podrazumijevaju korištenje smjese  $\text{HNO}_3$  i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  no u drugome pokušaju reakcija je provedena u razrijeđenim uvjetima gdje je kao otapalo korišten DCM. U oba slučaja nije dobiven ciljani produkt spoj **2**. Nitriranje benzenskog prstena sa  $\text{HNO}_3$  i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  u oba slučaja rezultiralo je nastankom smjese regiozomera, također dolazi i do sporedne reakcije oksidacije. Dobivena smjesa produkata nije se mogla razdvojiti kromatografijom na stupcu zbog sličnih  $R_f$  vrijednosti dobivenih produkata. Zbog činjenice da priprava i izolacija spoja **2** nije bila uspješna daljnji koraci sinteze koji su prikazani u **Shemi 13** (metoda A) nisu provedeni.

### 4.3. Pokušaj priprave spoja 4 metodom B

Metoda B podrazumijeva pripravu ciljnog produkta, spoja **4**, iz benzaldehida kao polaznog spoja. Prvi korak podrazumijeva nitriranje benzaldehida. Literaturno je poznato kako je aldehidna skupina elektron-odvlačeća skupina te djeluje kao meta usmjerivač na slijedeću supstituciju benzenskog prstena [4] stoga bi produkt **3** trebao biti glavni produkt nitriranja benzaldehida. Slijedeći korak podrazumijevao bi uvođenje 2 ugljikova atoma Grignardovom reakcijom s etil-magnezijevim bromidom u suhom dietil-eteru nakon čega bi slijedila kiselo katalizirana dehidratacija te u konačnici redukcija dvostruke veze i nitro skupine.

Nitriranje benzaldehida provedeno je najprije sa smjesom  $\text{NaNO}_3$  i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kako je opisano u poglavlju 3.4. U tom slučaju izoliran je spoj za kojega je na temelju tankoslojne kromatografije (sustav otapala A uz dodatka trietilamina) i  $^1\text{H}$  NMR spektroskopije pretpostavljeno da je traženi produkt, spoj **3**. Navedeni spoj izoliran je uz vrlo nizak prinos pa prema tome je reakcija ponovljena uz produženje vremena reakcije s 4 h na 24 h. U drugom slučaju kada je produženo vrijeme reakcije nije dobiven traženi produkt budući da je produženje vremena reakcije rezultiralo oksidacijom aldehidne skupine u karboksilnu kiselinu što je pretpostavljeno tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A uz dodatak trietilamina) i IR spektroskopijom gdje se mogao uočiti pik za istežanje karbonilne skupine i hidroksilne skupine.



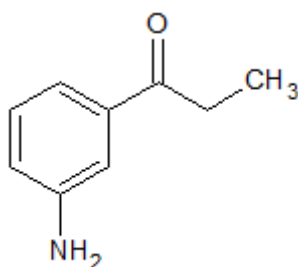
Nitriranje benzaldehida provedeno je i sa smjesom  $\text{HNO}_3$  i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kako je opisano u poglavljima 3.4.1. i 3.4.2. no u oba slučaja nije dobiven traženi produkt, spoj **3**. Reakcija nitriranja provedena je u razrijeđenim reakcijskim uvjetima (3.4.2.) s ciljem izbjegavanja sporedne reakcije oksidacije aldehidne skupine, no i u razrijeđenim reakcijskim uvjetima dolazi do nastanka nitrobenzojeve kiseline što je pretpostavljeno tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A) i IR spektroskopijom. Budući da selektivna priprava 3-nitrobenzaldehida, spoja **3**, nije uspješno provedena daljnji sintetski koraci metode B (**Shema 14.**) nisu provedeni.

#### 4.4. Pokušaj priprave spoja 4 metodom C

U drugom djelu rada za pripravu ciljnog produkta, spoja **4**, korišten je komercijalno dostupni spoj **2**. Spoj **2** u svojoj strukturi sadrži nitro i acilnu skupinu koje je potrebno reducirati kako bi dobili ciljni produkt, spoj **4**. U prvom slučaju spoj **2** reduciran je uz Zn i HCl kako je opisano u poglavlju 3.5., a prikazano u **Shemi 15**. Reakcija je praćena tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A), a vizualizacija je provedena prskanjem pločica ninhidrinom uz naknadno zagrijavanje pri čemu pojava ružičaste mrlje ukazuje na nastanak primarne amino skupine (**Slika 11.**). Reakcijska smjesa dobivena redukcijom spoja **2** je pročišćena kromatografijom na stupcu (sustav otapala A), izoliran je čisti produkt, a na temelju  $^1\text{H}$  NMR spektroskopije i spektrometrije masa (MS) pretpostavljeno je kako izolirani spoj u svojoj strukturi sadrži acilnu skupinu i amino skupinu (**Slika 8**).

Opisana reakcija je modificirana Clemmensen-ova redukcija opisana u poglavlju 2.2.1.1. Ovakva se reakcija koristi kada su reaktanti osjetljivi na vrlo kisele uvjete tipične Clemmensen-ove redukcije. Korištenje cinkovog praha umjesto amalgamiranog cinka omogućuje blaže reakcijske uvjete. Reakcija se odvija vrlo brzo na temperaturama višim od  $80^\circ\text{C}$ , a dobiveni produkti su jednaki onima dobivenim pomoću amalgamiranog cinka. [13] Iako je literaturno poznata upotreba modificirane Clemmensenove redukcije [13], koja je provedena u ovome radu, u redukciji acilne skupine u alkilnu skupinu u ovom slučaju ne dolazi do redukcije acilne skupine.

U ovome radu provođenjem literaturno opisane reakcije dolazi do djelomične redukcije spoja **2**, koja podrazumijeva redukciju nitro skupine u amino dok acilna skupina ostaje nereducirana. Upravo zbog toga provedena je Wolff-Kishnerova redukcija spoja **2** opisana u poglavlju 2.2.1.2.



**Slika 9.** Strukturna formula produkta dobivenog redukcijom spoja **2** uz Zn i HCl

#### 4.5. Priprava spoja **4** metodom D

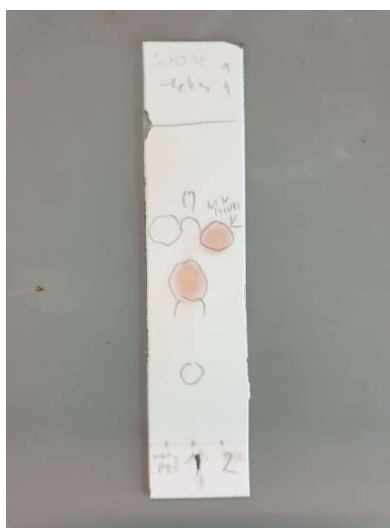
Komercijalno dostupan spoj **2** korišten je kao polazni spoj u Wolff-Kishner redukciji koja podrazumijeva korištenje hidrazin monohidrata kao reducensa te provođenje reakcije u bazičnim uvjetima.

Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala A), a vizualizacija je provedena prskanjem ninhidrinom uz naknadno zagrijavanje pri čemu pojava ružičaste mrlje ukazuje na nastanak primarne amino skupine (**Slika 11**). Reakcija je provedena u zatvorenoj staklenoj cijevi pri temperaturi od 135 °C u trajanju od 24 h. Reakcijska smjesa je obrađena kako je opisano u poglavlju 3.6., a pročišćavanjem reakcijske smjese kromatografijom na stupcu (sustav otapala A) izoliran je ciljni produkt, spoj **4** (66mg, 43,6 %).

Metoda D se od metode C razlikuje u tome što se odvija u bazičnim uvjetima. Promjenom uvjeta iz kiselih u bazične Wolff-Kishnerovom redukcijom dobiven je traženi produkt. U poglavlju 2.2.1.2. opisana je Wolff-Kishnerova redukcija, te njena modifikacija. U modificiranoj redukciji ne koristi se polarno otapalo zato što je ciljni produkt topljiv u njemu, što bi uzrokovalo značajne gubitke. Kako bi se osigurala dovoljno visoka temperatura za reakciju, ona se provodi u zatvorenoj staklenoj cijevi.



**Slika 10.** Aparatura za pripravu spoja 4 Wolff-Kishnerovom redukcijom spoja 2



**Slika 11.** TLC pločica razvijena u sustavu A uz vizualizaciju pločice prskanjem ninhidrinom i naknadnim zagrijavanjem

$m\text{NO}_2\text{PRF}$  (s lijeve strane)- polazni spoj **2**, 1 (u sredini) reakcijska smjesa dobivena metodom C (poglavlje 3.5.), 2 (s desne strane)- ciljani produkt spoj **4**, dobivem metodom D (3.6.poglavlje)

## 5. ZAKLJUČAK

1) Metodom A koja podrazumijeva uvođenje alkilne skupine Friedel-Craftsovim aciliranjem u prvom koraku uspješno je pripremljen propiofenon (**1**). Zbog nemogućnosti selektivnog nitriranja propiofenona odnosno pripreme 3-nitropropiofenona (**2**) daljnji reakcijski koraci koji su predloženi u **Shemi 13**. nisu provedeni.

2) U metodi B nitriranjem benzaldehida pripremljen je 3-nitrobenzaldehyd (**3**) uz vrlo nizak prinos. Produženjem vremena reakcije i razrjeđivanjem reakcijskih uvjeta, kako bi se izbjegle sporedne reakcije, nije dobiven traženi produkt, spoj **3**. Kao i u metodi A zbog nemogućnosti selektivnog nitriranja benzaldehida na položaju 3 daljnji sintetski koraci koji su predloženi u **Shemi 14**. nisu provedeni.

3) Metodom C, redukcijom komercijalno dostupnog 3-nitropropiofenona (**2**) ne dolazi do potpune redukcije spoja **2**. Dobiveni produkt u svojoj strukturi sadrži nereduciranu acilnu skupinu te amino skupinu.

4) Metodom D, korištenjem komercijalno dostupnog 3-nitropropiofenona (**2**) kao polaznog spoja u Wolff-Kishnerovoj redukciji s hidrazin monohidratom kao reducensom u bazičnim uvjetima sintetiziranje ciljni produkt, *m*-propilanilin (**4**).

## 6. LITERATURNI IZVORI

- [1.] W. Kandioller, A. Kurzwernhart, M. Hanif, S. M. Meier, H. Henke, B. K. Keppler, C. G. Hartinger, *J. Organomet. Chem.* **696** (2011) 999-1010.
- [2.] Ž. Car, V. Petrović Peroković, S. Tomić Pisarović, *Kem. Ind.* **66** (2017) 17–28.
- [3.] L. G. Wade, *Organic chemistry*, Pearson Publishing, Boston, 2013.
- [4.] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry- Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed, A John Wiley & sons inc. publication, Hoboken, New Jersey 2007.
- [5.] R.T. Morrison, R.N. Boyd, *Organic chemistry 6th ed*, Allyn & Bacon, New York, 2002.
- [6.] J.G. Smith, *Organic Chemistry 3rd ed*, McGraw-Hill, New York, 2011.
- [7.] J.G. Hoggett, R.B. Moodie, J.R. Penton, K. Schofield, *Nitration and Aromatic Reactivity*, University Press, Cambridge, 1971.
- [8.] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford 2000.
- [9.] A.T. Balaban, *Friedel-Crafts and Related Reactions Vol. 3*, Wiley, NY, 1964.
- [10.] N.G. Gaylord, *J. Chem. Educ.* **34** (1957) 367-367.
- [11.] S. Yamamura, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **46**(1991) 277-311.
- [12.] Z. Sofer, O. Jankovský, A. Libánská, P. Šimek, M. Nováček, D. Sedmidubský, A. Macková, R. Mikšová, M. Pumera, *Nano Lett.* **23** (2015) 7-7.
- [13.] V.N. Bulavka, *Mendeleev Commun.* **2** (2004) 1-30.
- [14.] E. Diez-Cecilia, B. Kelly, I. Rozas, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 6702–6704.

## 7. Prilozi

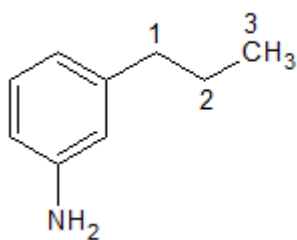
### 7.1. Popis oznaka kratica i simbola

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| AlCl <sub>3</sub>               | aluminijev klorid                  |
| CDCl <sub>3</sub>               | deuterirani kloroform              |
| CrCl <sub>2</sub>               | krom (II) klorid                   |
| DCM                             | diklormetan                        |
| HCl                             | klorovodična kiselina              |
| HNO <sub>3</sub>                | dušična kiselina                   |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | sumporna kiselina                  |
| 3,4-HP                          | 3-hidroksi-piridin-4-oni           |
| IR                              | eng. <i>infrared</i> (infracrveno) |
| KOH                             | kalijev hidroksid                  |
| LiAlH <sub>4</sub>              | litij aluminijhidrid               |
| <i>m</i>                        | eng. <i>meta</i>                   |
| MeOD                            | deuterirani metanol                |
| MeOH                            | metanol                            |
| MS                              | masena spektrometrija              |
| NaBH <sub>4</sub>               | natrijev borohidrid                |
| NaHCO <sub>3</sub>              | natrijev hidrogenkarbonat          |
| NaNO <sub>3</sub>               | natrijev nitrat                    |
| NaOH                            | natrijev hidroksid                 |
| Na <sub>2</sub> S               | natrijev sulfid                    |
| NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | hidrazin                           |
| NMR                             | nuklearna magnetska rezonancija    |
| <i>o</i>                        | eng. <i>ortho</i>                  |

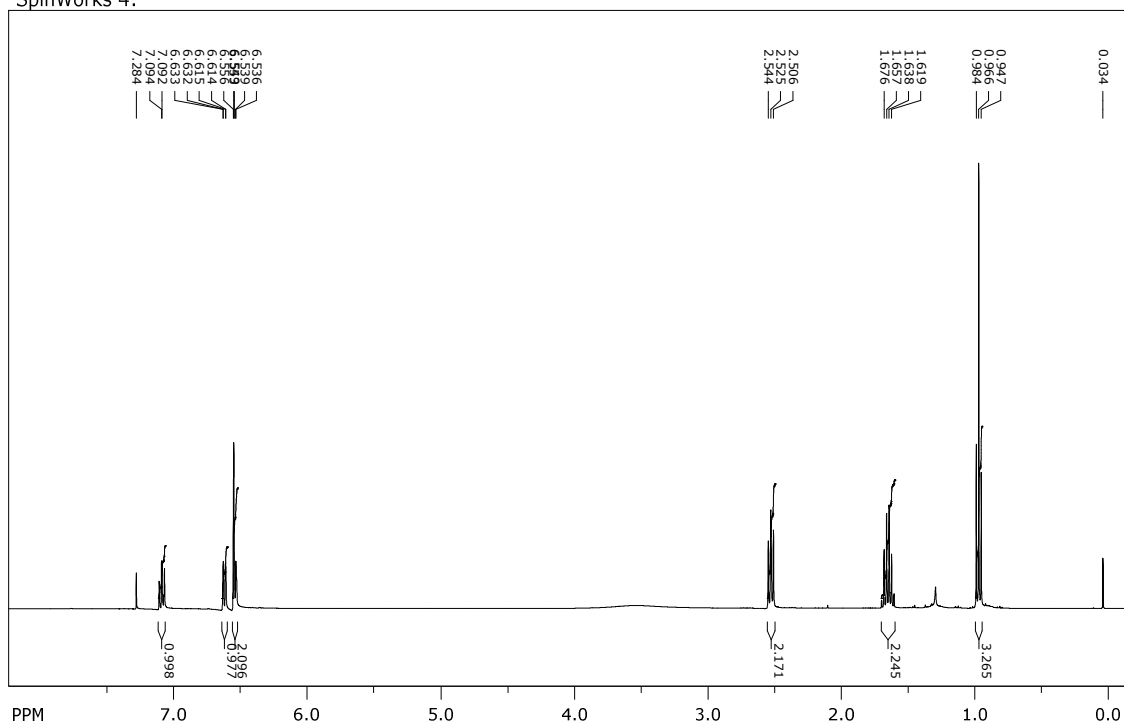
|                  |  |
|------------------|--|
| <i>p</i>         | eng. <i>para</i>   |
| PCl <sub>3</sub> | fosfor triklorid   |
| Pd/C             | paladij na ugljiku   |
| Ra-Ni            | Raney nikal  |
| TLC              | eng. <i>thin layer chromatography</i> (taknoslojna kromatografija) |
| UV               | eng. <i>ultraviolet</i> (ultraljubičasto)                          |
| Zn(Hg)           | amalgamirani cink  |



## 7.2. $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ NMR SPEKTRI SPOJA 4



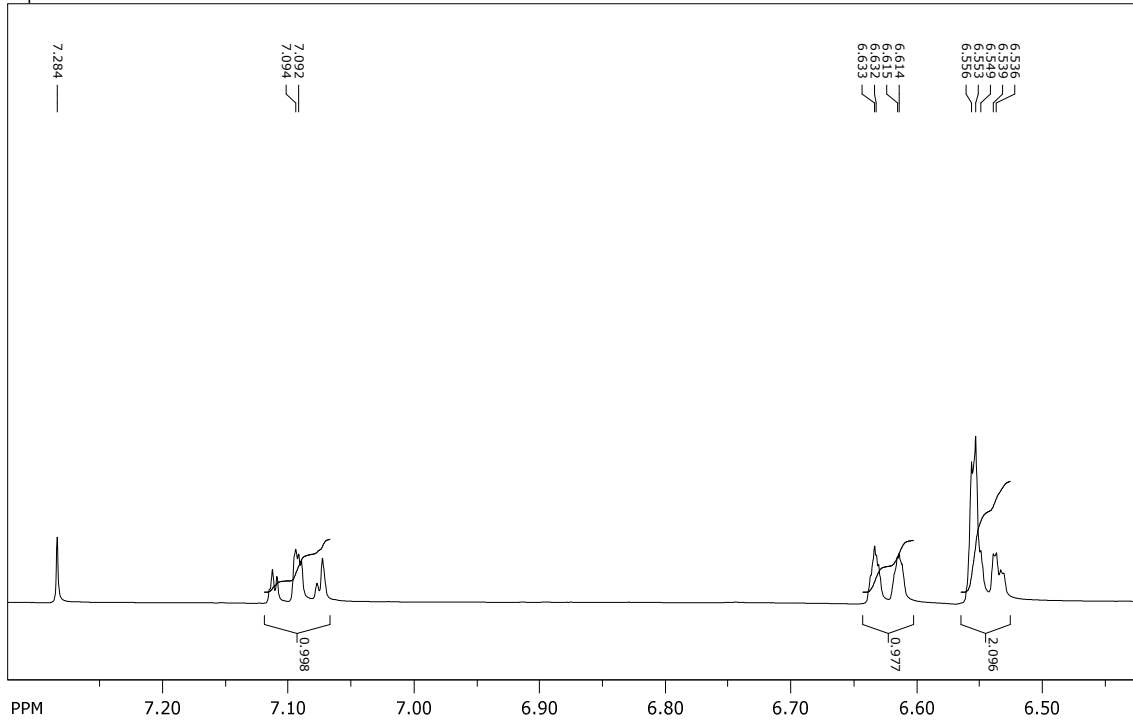
SpinWorks 4:



file: F:\NMR spektri\WK\1\fid exp: <zg30>  
 transmitter freq.: 400.133601 MHz  
 time domain size: 65536 points  
 width: 8012.82 Hz = 20.0254 ppm = 0.122266 Hz/pt  
 number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 400.130000 MHz  
 processed size: 65536 complex points  
 LB: 0.300 GF: 0.0000

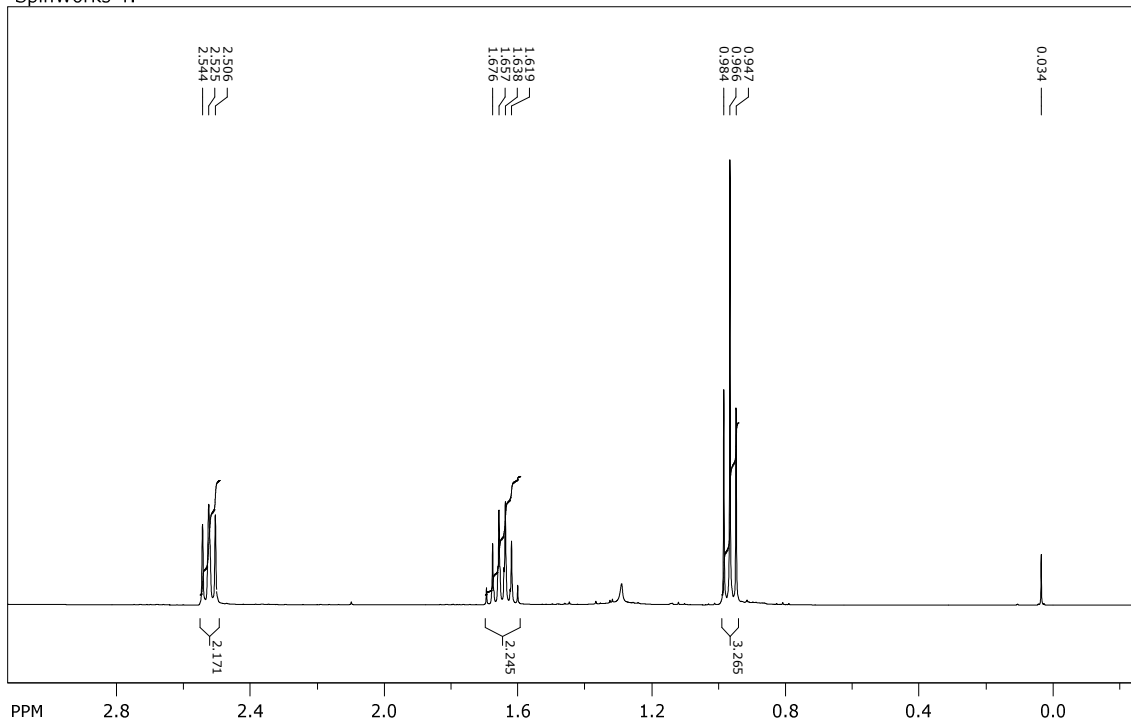
SpinWorks 4:



file: F:\NMR spektri\WK1\fid exp: <zg30>  
transmitter freq.: 400.133601 MHz  
time domain size: 65536 points  
width: 8012.82 Hz = 20.0254 ppm = 0.122266 Hz/pt  
number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 400.130000 MHz  
processed size: 65536 complex points  
LB: 0.300 GF: 0.0000

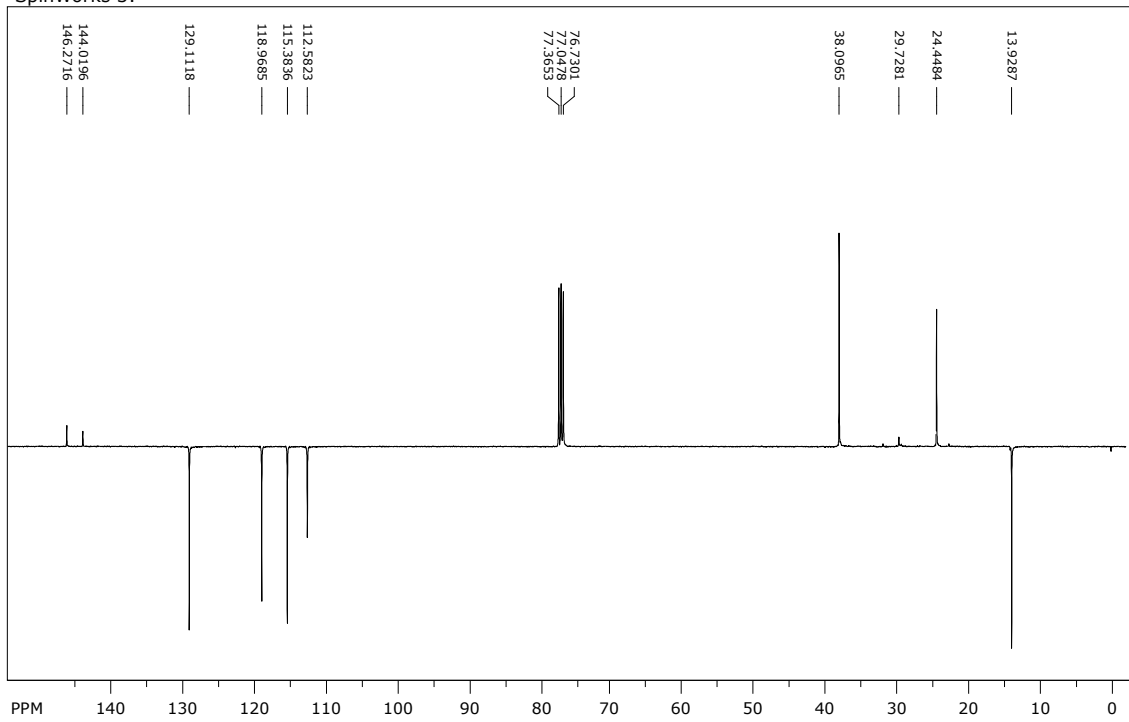
SpinWorks 4:



file: F:\NMR spektri\WK1\fid exp: <zg30>  
transmitter freq.: 400.133601 MHz  
time domain size: 65536 points  
width: 8012.82 Hz = 20.0254 ppm = 0.122266 Hz/pt  
number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 400.130000 MHz  
processed size: 65536 complex points  
LB: 0.300 GF: 0.0000

SpinWorks 3:



file: E:\NMR spektri\WK\2\fid exp: <deptqgpp>  
transmitter freq.: 100.623333 MHz  
time domain size: 65536 points  
width: 22058.82 Hz = 219.2218 ppm = 0.336591 Hz/pt  
number of scans: 4096

freq. of 0 ppm: 100.612769 MHz  
processed size: 32768 complex points  
LB: 3.000 GF: 0.0000  
Hz/cm: 630.392 ppm/cm: 6.26487