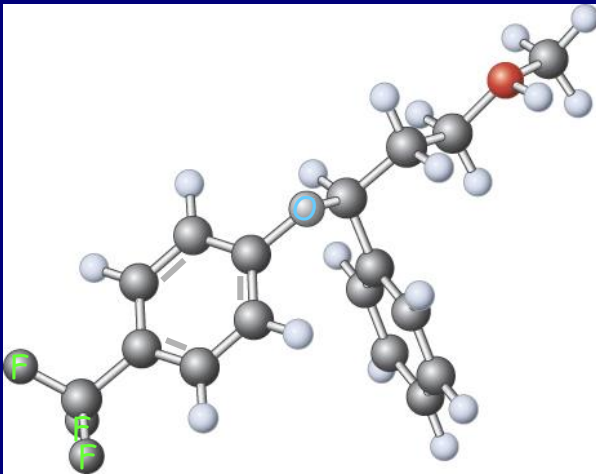
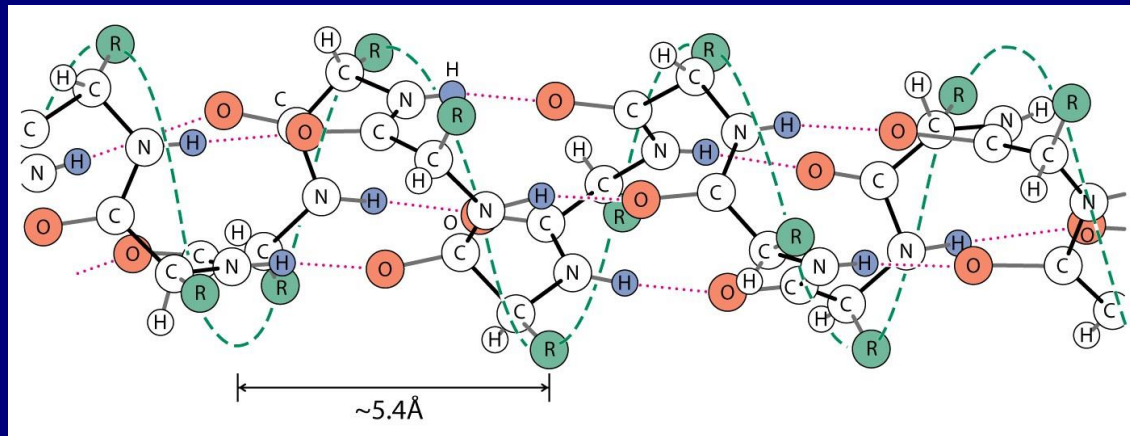


# Poglavlje 21: Amini i derivati

Lekovi, amino kiseline, peptidi, proteini, alkaloidi, različiti industrijski materijali



Fluoxetin  
(Prozak)

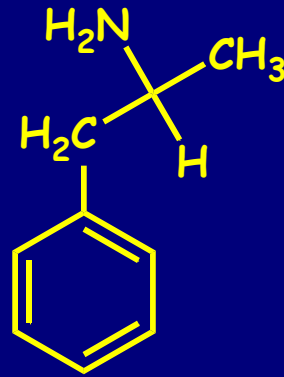


Polipeptid

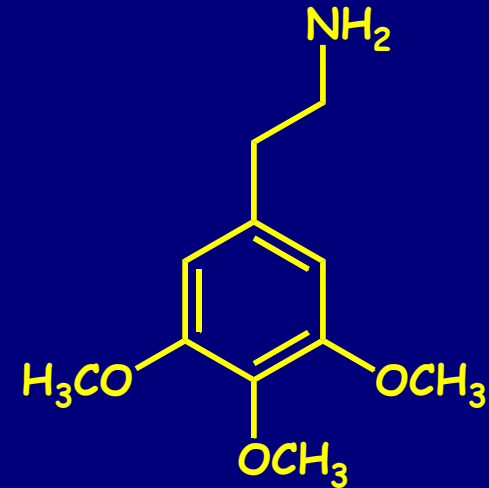
# Alkaloidi (amini-prirodni proizvodi)



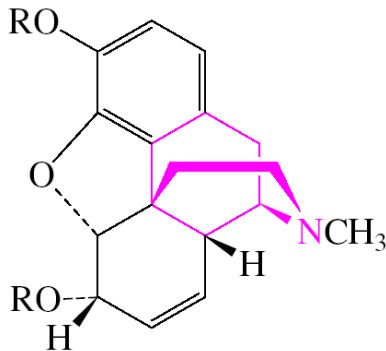
Epinefrin  
(Adrenalin)



Amfetamin

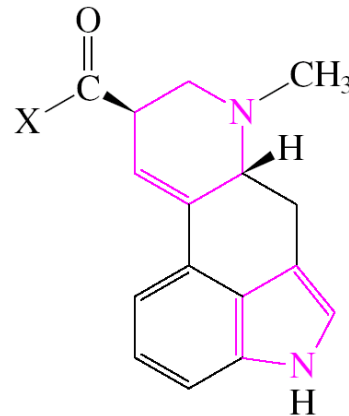


Meskalin



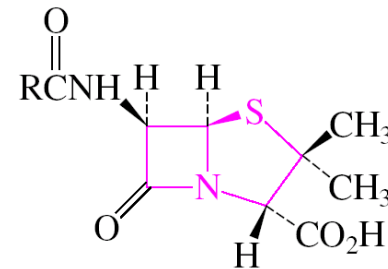
Morphine (R = H)

Heroin (R =  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ )



Lysergic acid (X = OH)

Lysergic acid diethylamide, LSD  
[X = (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N]



Penicillin

# Amini u industriji: Najlon

## Polikondenzacija adipinske kiseline sa HMDA



heksandikiselina  
(adipinska kiselina)

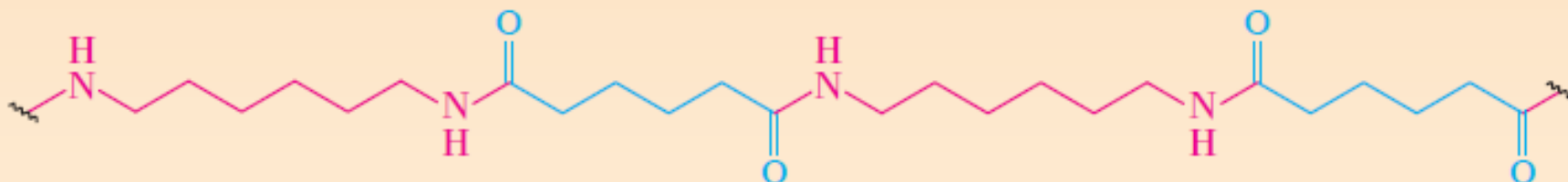
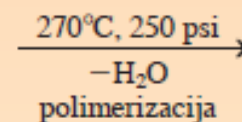
+



1,6-heksandiamin  
(heksametilendiamin)



dvostruka so



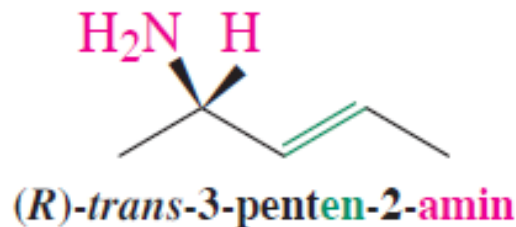
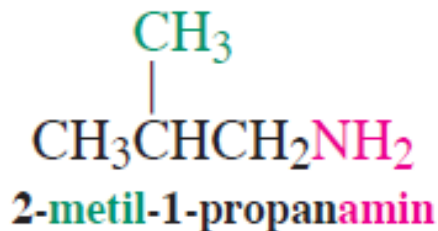
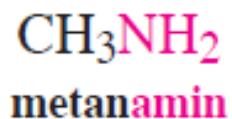
najlon-6,6

## Najlon 6,6

Odeća, čarape, tekstilna vlakna,.....

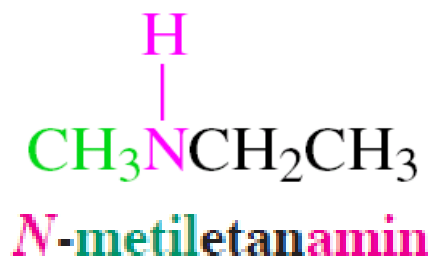
# Nomenklatura: Alkanamini

- Primarni amini

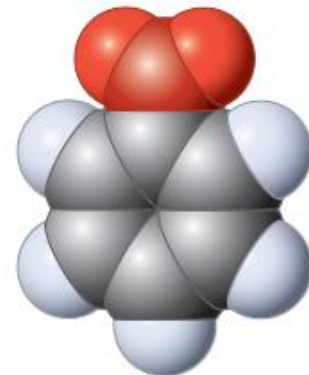
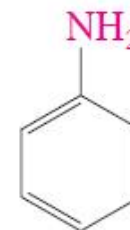
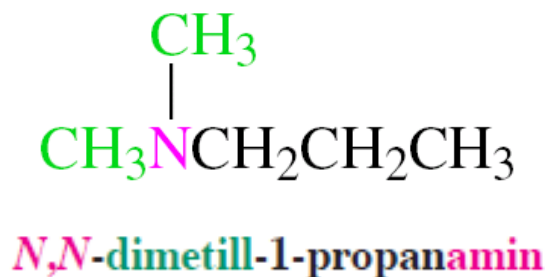


- Sekundarni amini

N-alkil, kao  
kod amida →

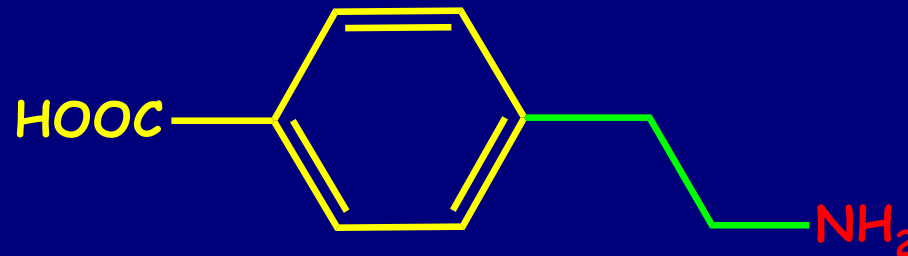


- Tercijarni amini



benzenamin  
(anilin)

Kao supstituent: amino-



4-(2-Aminoetil)benzoeva kiselina

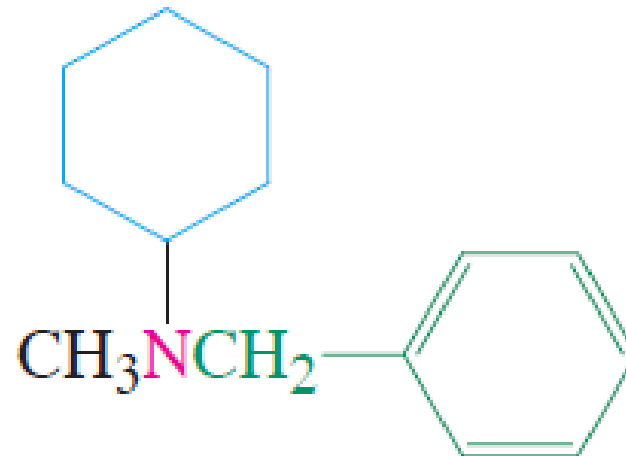
Trivijalno ime: Alkilamini



metilamin

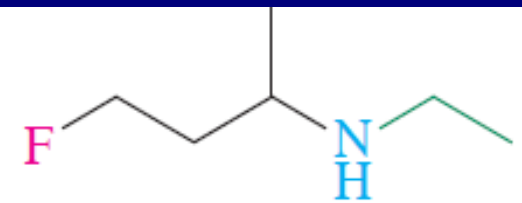
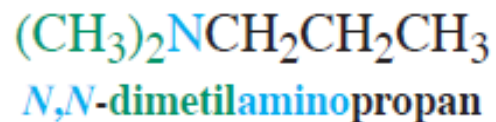
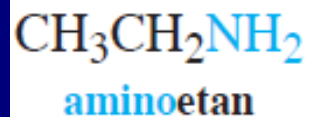


trimetilamin



benzilkikloheksilmetilamin

# Imenovanje amina kao kod alkohola

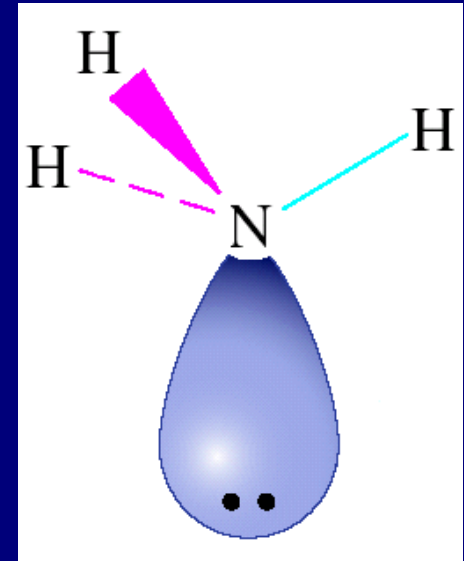
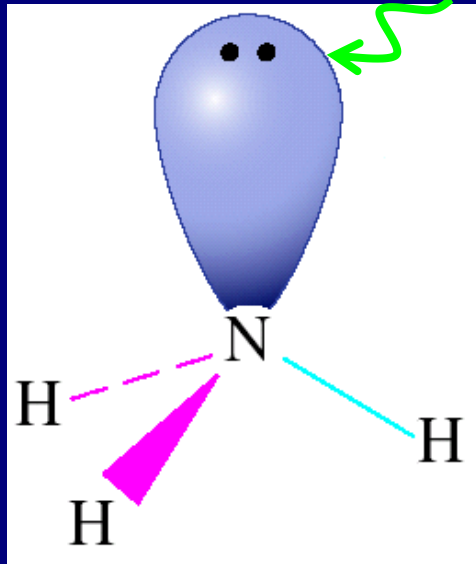


3-(*N*-etilamino)-1-florbutan

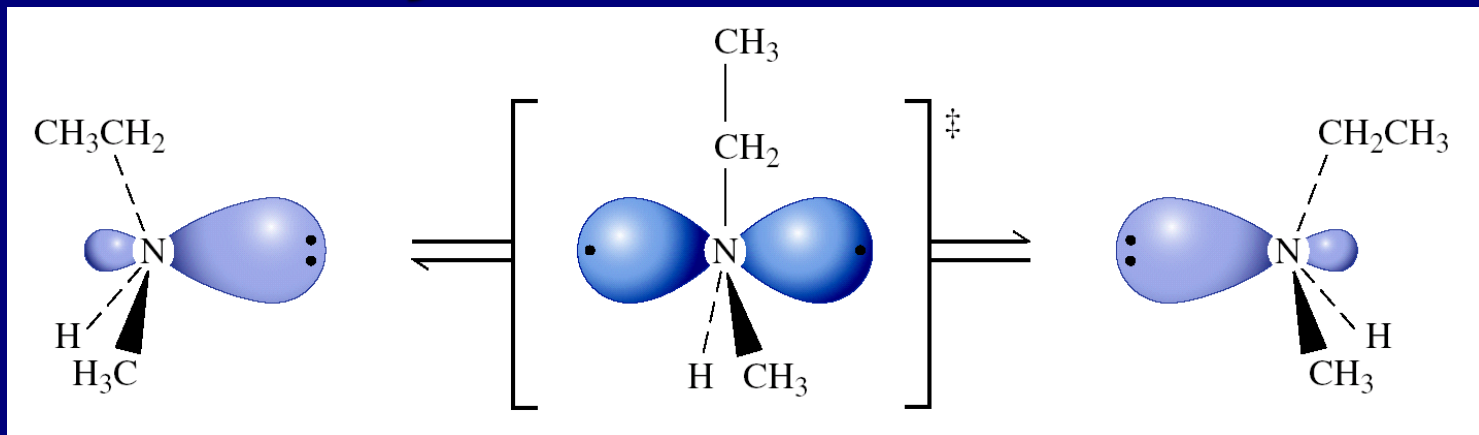
# Fizičke osobine

## Tetraedarska struktura

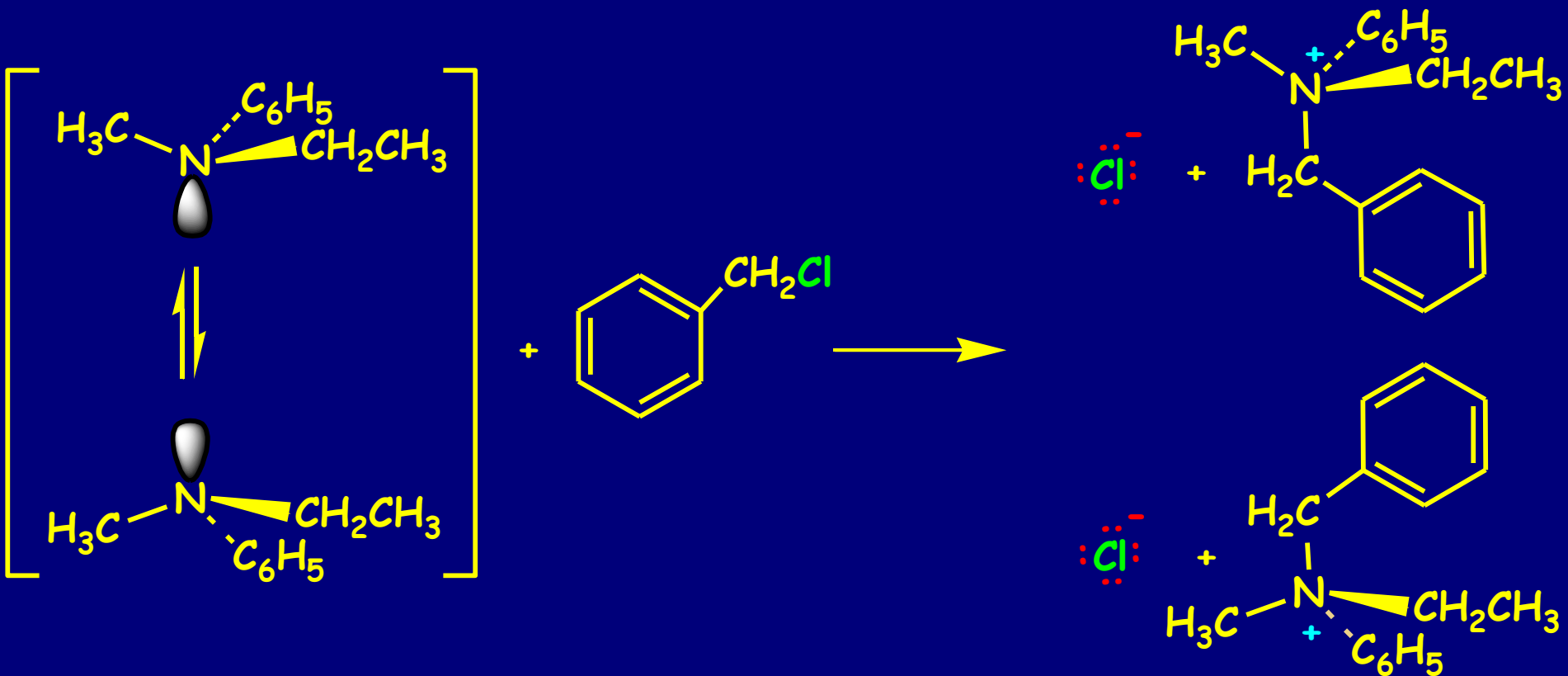
Bazno



## Racemizacija hirlnih amina



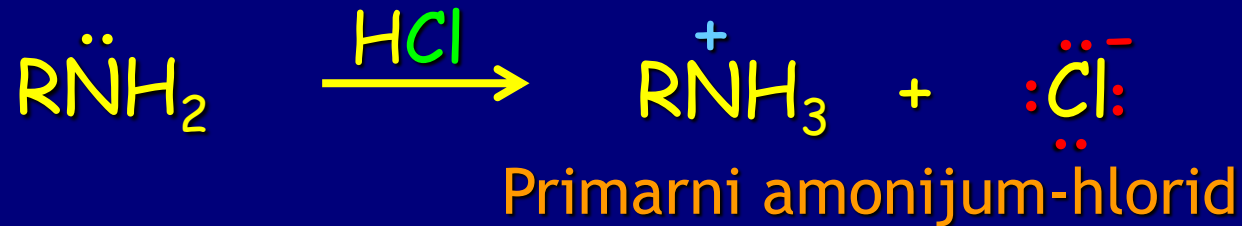
# Amonijum-soli imaju stabilnu konfiguraciju



Razdvajanje frakcionom kristalizacijom soli koje sadrže optički aktivan anjon Centar hiralnosti atom azota

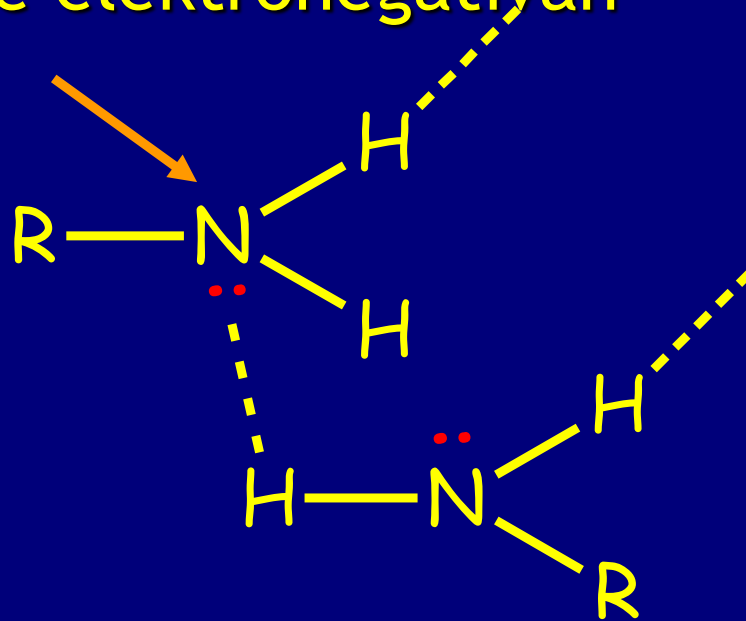


# Baznost-Nukleofilnost



# Slabije vodonične veze u odnosu na OH

Azot je manje elektronegatiyan od kiseonika



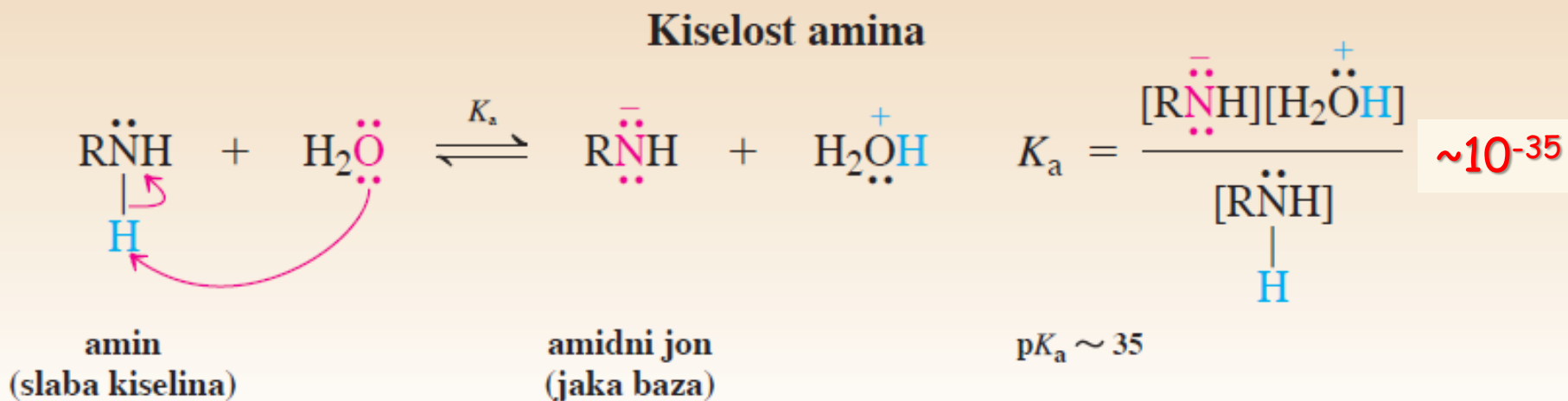
Samo primarni i sekundarni amini funkcionišu kao proton donori

TABELA 21-1

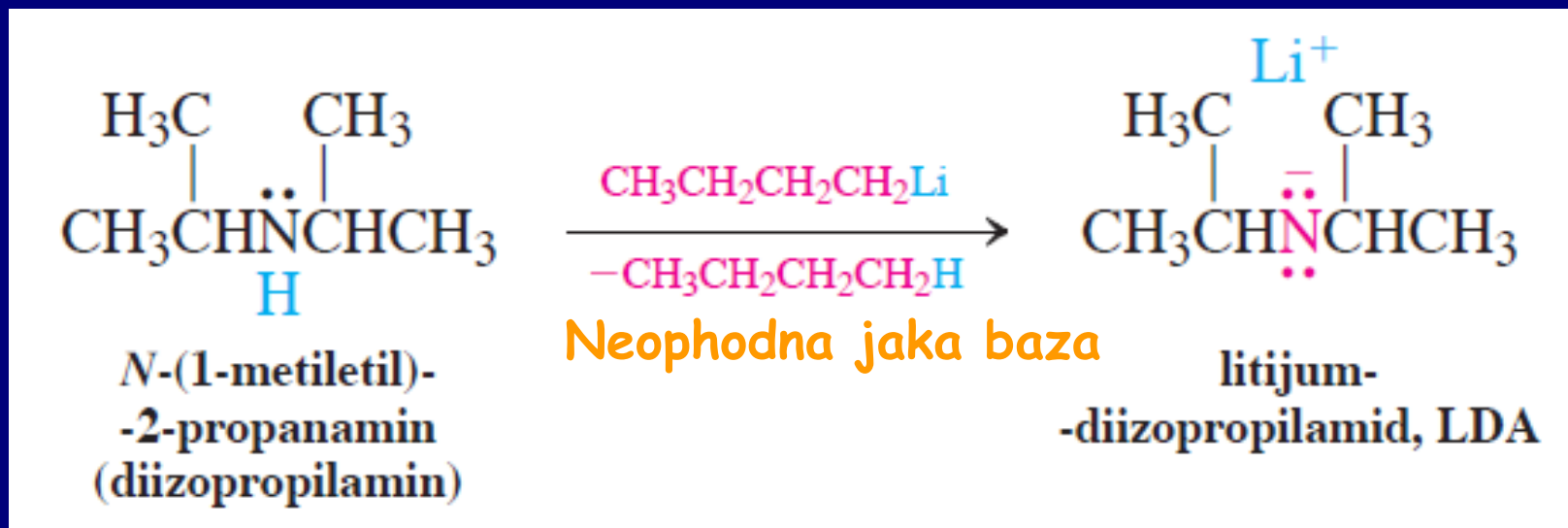
## Fizičke osobine amina, alkohola i alkana

Jedinjenje	Tačka topljenja (°C)	Tačka ključanja (°C)	Jedinjenje	Tačka topljenja (°C)	Tačka ključanja (°C)
CH <sub>4</sub>	-182,5	-161,7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	-93	7,4
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	-93,5	-6,3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	-117,2	2,9
CH <sub>3</sub> OH	-97,5	65,0	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	-48	56,3
CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-183,3	-88,6	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	-114,7	89,3
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-81	16,6	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	-40	110
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	-114,1	78,5	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	-94	155
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-187,7	-42,1	NH <sub>3</sub>	-77,7	-33,4
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-83	47,8	H <sub>2</sub> O	0	100
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-126,2	97,4			

# Kiselost i baznost amina



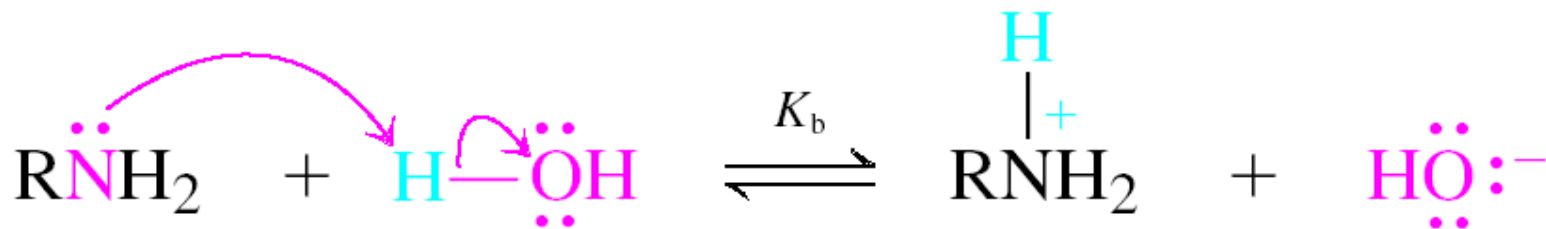
- Dobijanje LDA:



- Dobijanje natrijum-amida



# Baznost



$$K_b = \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{HO}^-]}{[\text{RNH}_2]} \sim 10^{-4} \rightarrow \text{p}K_b \sim 4$$

Podsećanje

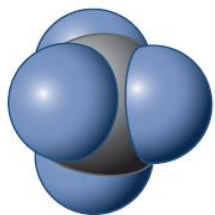
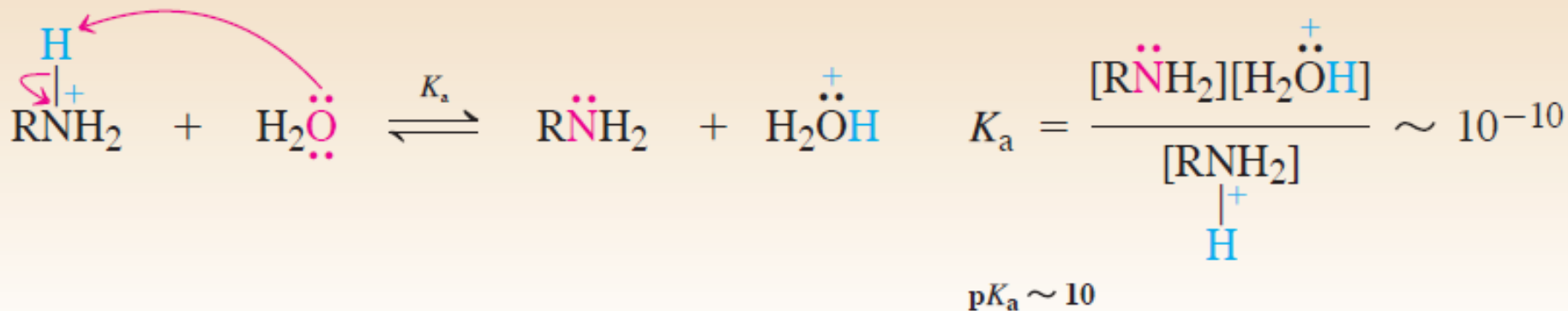
$$\text{p}K_a + \text{p}K_b = 14$$

Zato je  $\text{p}K_a$  protonovanih amina  $\sim 10$

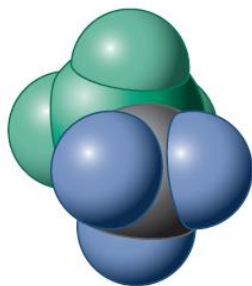
\*Zbunjujuća praksa u literaturi je da se o  $\text{p}K_a$  vrednostima amonijum-soli govori kao da se one odnose na neutralne amine. Tvrdnja da je „ $\text{p}K_a$  metanamina 10,62“, u stvari se odnosi na  $\text{p}K_a$  metilamonijum-jona.  $\text{p}K_a$  metanamina je zapravo 35.

Obično se uzima pKa za poređenje sa ostalim jedinjenjima

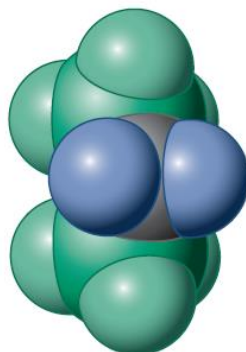
### Kiselost amonijum-jona



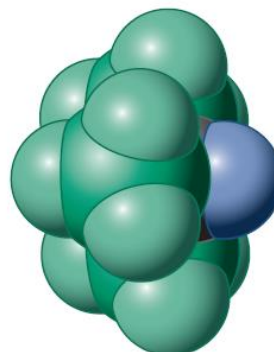
pKa = 9.24



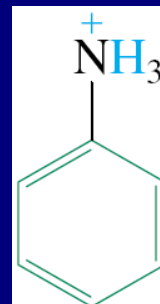
10.62



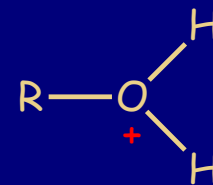
10.73



9.79

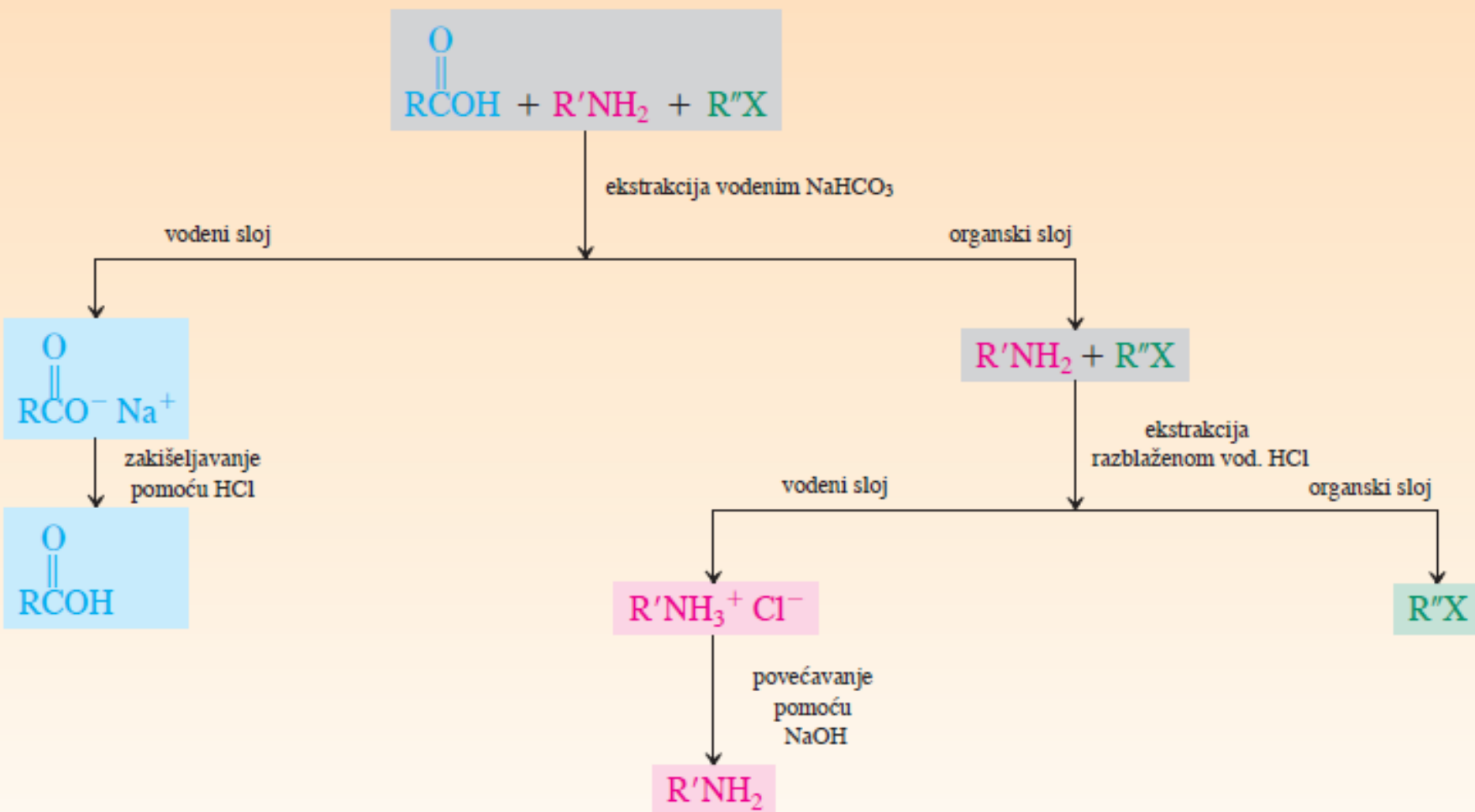


4.63



pKa = -3

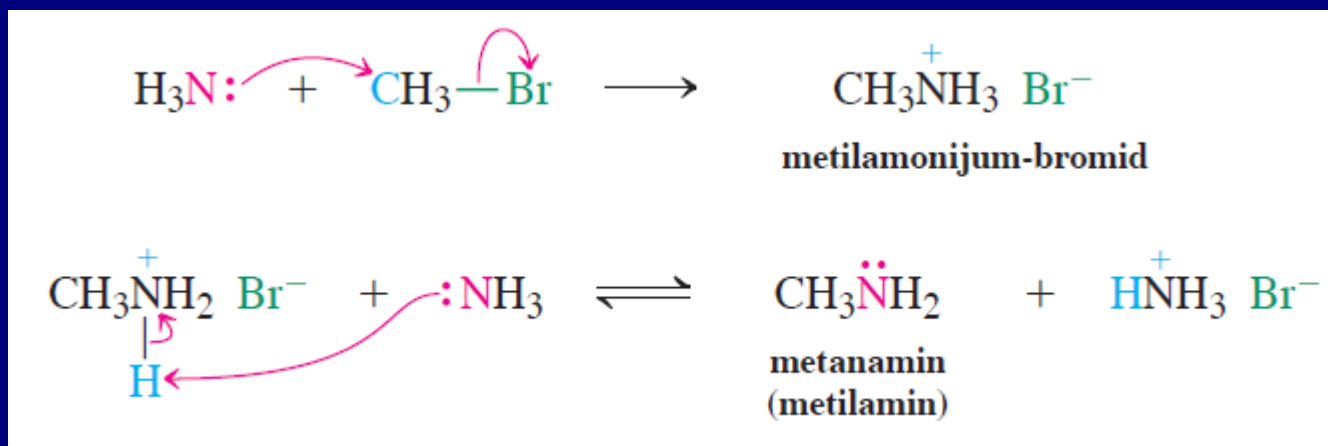
## Razdvajanje kiselih, baznih i neutralnih organskih jedinjenja (karboksilna kiselina, amin i halogenalkan) ekstrakcijom vodenim rastvorima





# Sinteza

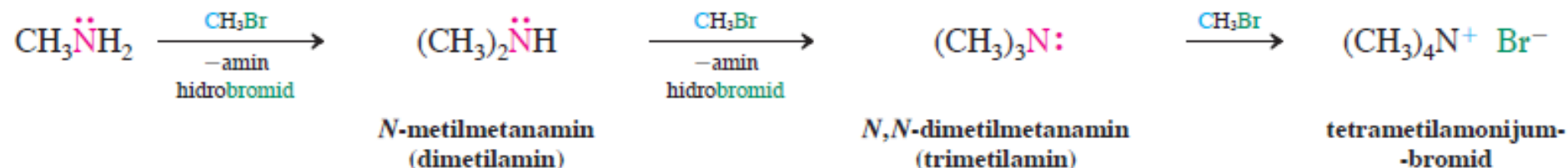
## Alkilovanje NH<sub>3</sub>, primarnih i sekundarnih amina



### Problem:

- Nekontrolisano alkilovanje, jer su i sterno zaštićeni amini veoma dobri nukleofili
- Jedan od načina za rešenje problema je korišćenje velikog viška amina u odnosu na RX kao alkilujući reagens

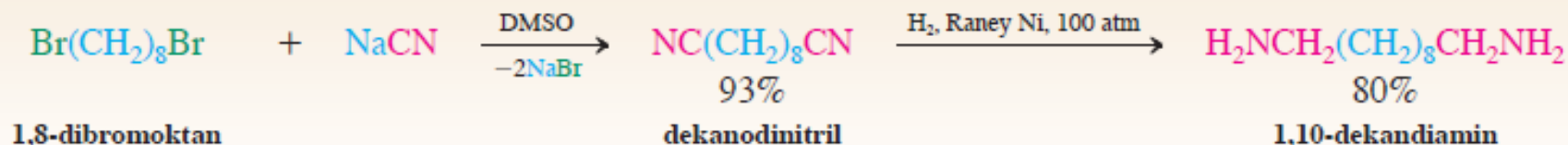
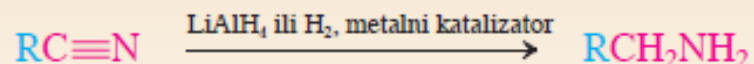
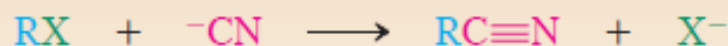
**NAREDNA ALKILOVANJA.** Nastaju sekundarni i tercijarni amini i kvaternerna amonijum-so



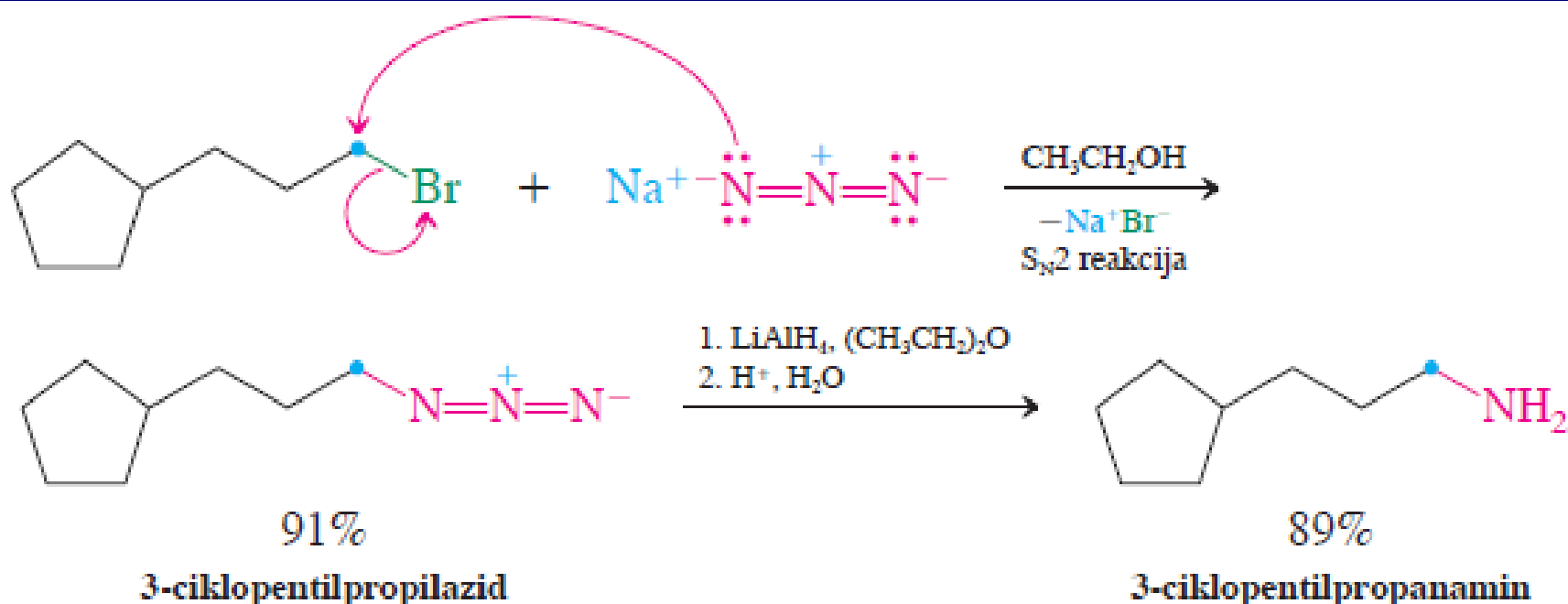
### Vežba 21-7

Kao i drugi amini, benzenamin (anilin) se može benzilovati pomoću hlormetilbenzena (benzil-hlorida),  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ . Za razliku od reakcija s alkanaminima, koje se vrše na sobnoj temperaturi, za ovu transformaciju potrebno je zagrevanje na  $90^\circ$  do  $95^\circ\text{C}$ . Objasnite. (Pomoć: pogledajte odeljak 21-4.)

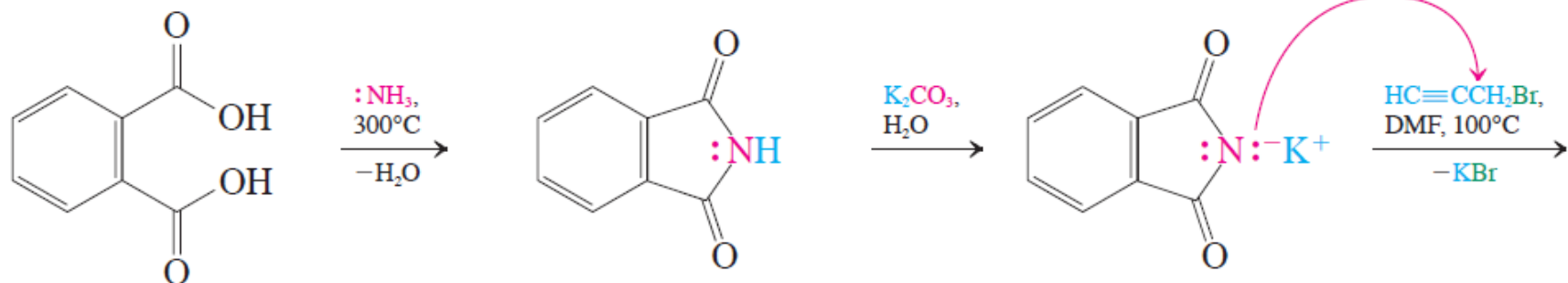
## Konverzija halogenalkana u homologne amine pomoću cijanida, zamenom i redukcijom



## Sinteza pomoću azida, zamenom i redukcijom

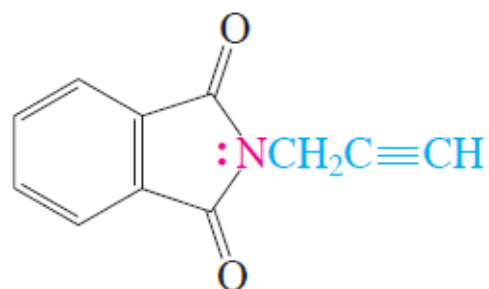


# Gabriel-ova sinteza ( $RX \rightarrow RNH_2$ )

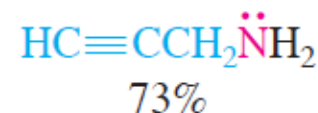
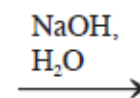
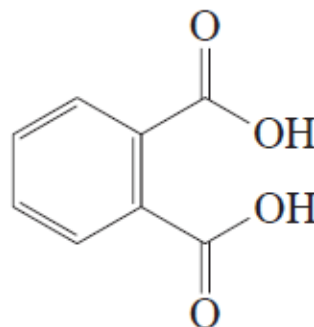
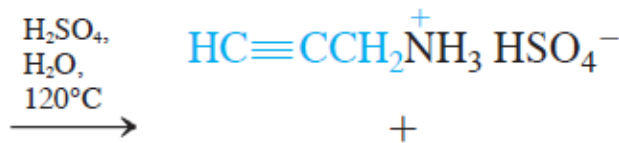


1,2-benzendikarboksilna  
kiselina  
(ftalna kiselina)

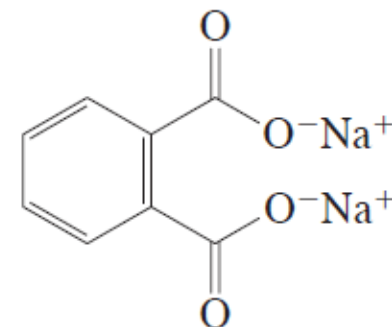
1,2-benzendikarboksimid  
(ftalimid)



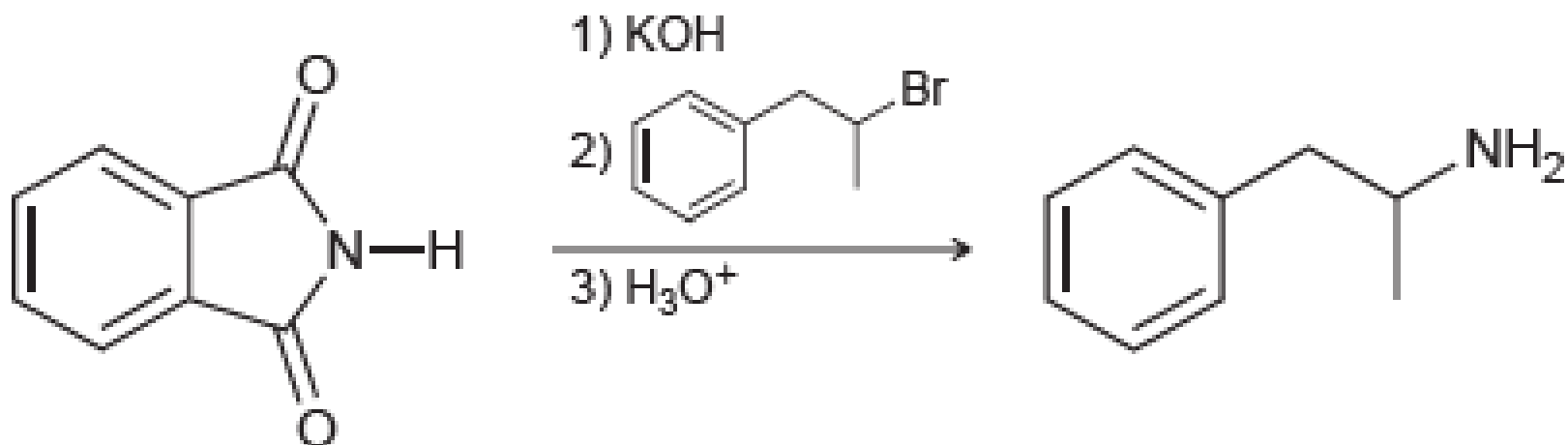
93%  
N-2-propinil-  
-1,2-benzendikarboksimid  
(N-propargilftalimid)



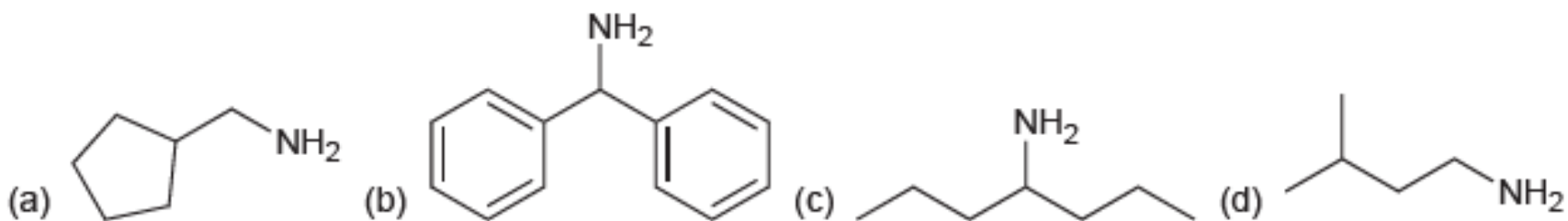
2-propinamin  
(propargilamin)



uklanja se obradom  
reakcije vodom

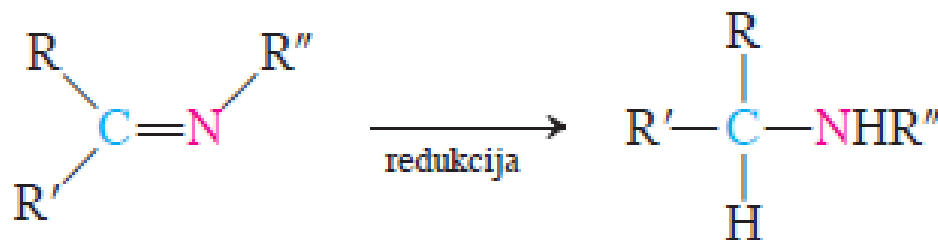
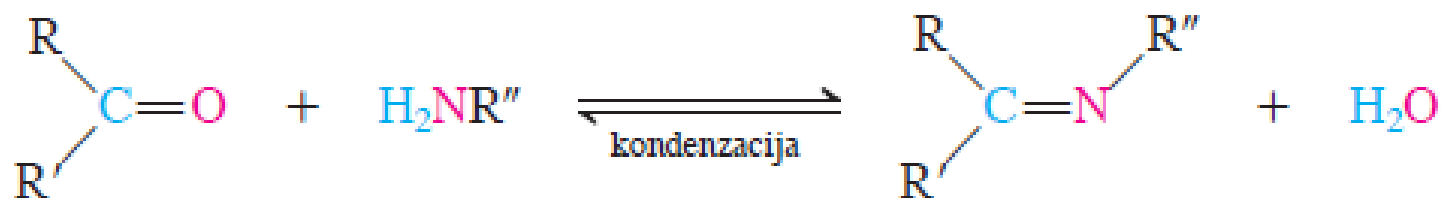


Predložiti sintezu sledećih amina Gabriel-ovom sintezom



# Reduktivno aminovanje

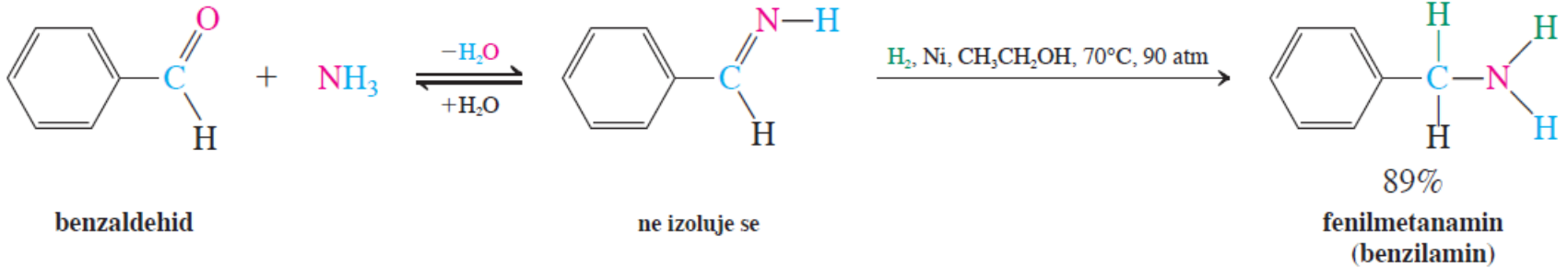
## Reduktivno aminovanje ketona



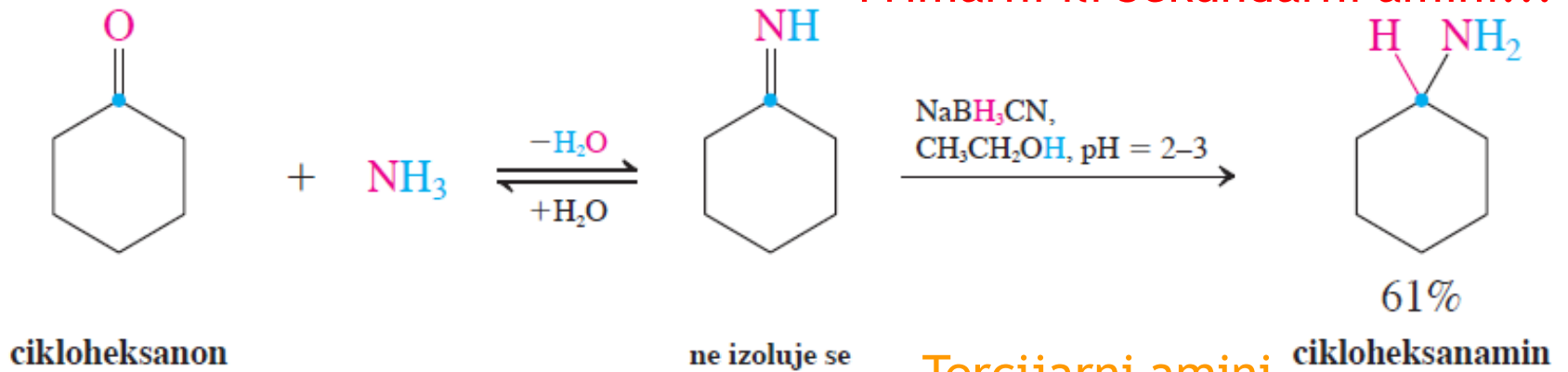
# Reduktivno aminovanje

## Sinteza amina reaktivnim aminovanjem

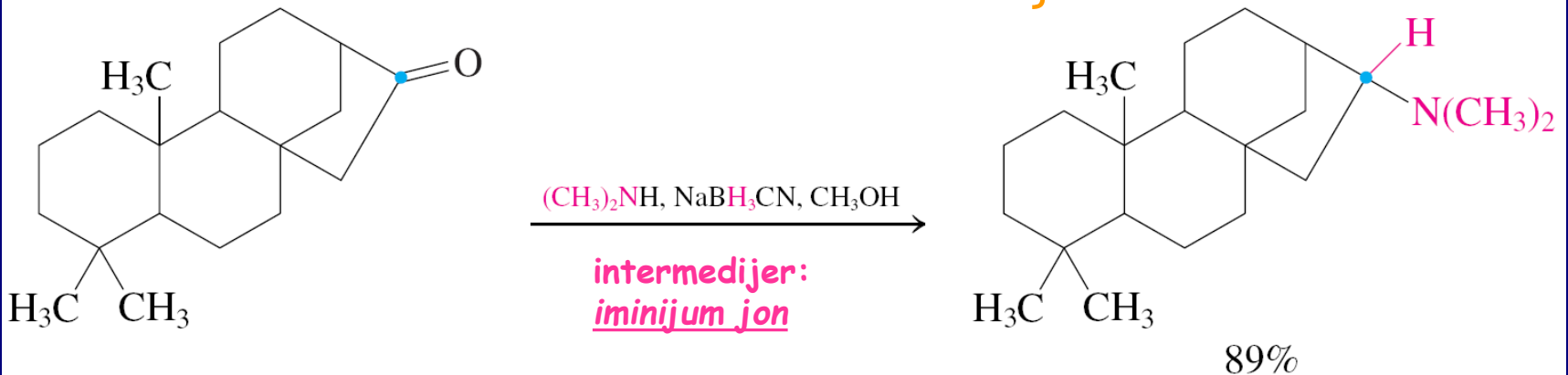
## Primarni amini



## Primarni ili Sekundarni amini!!!

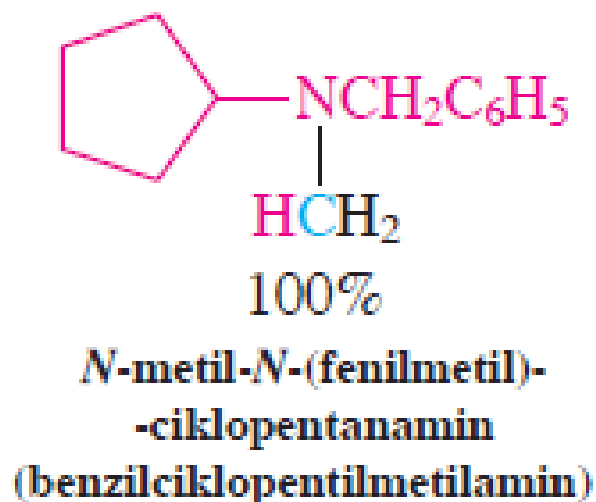
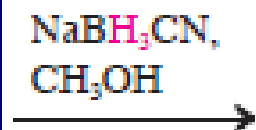
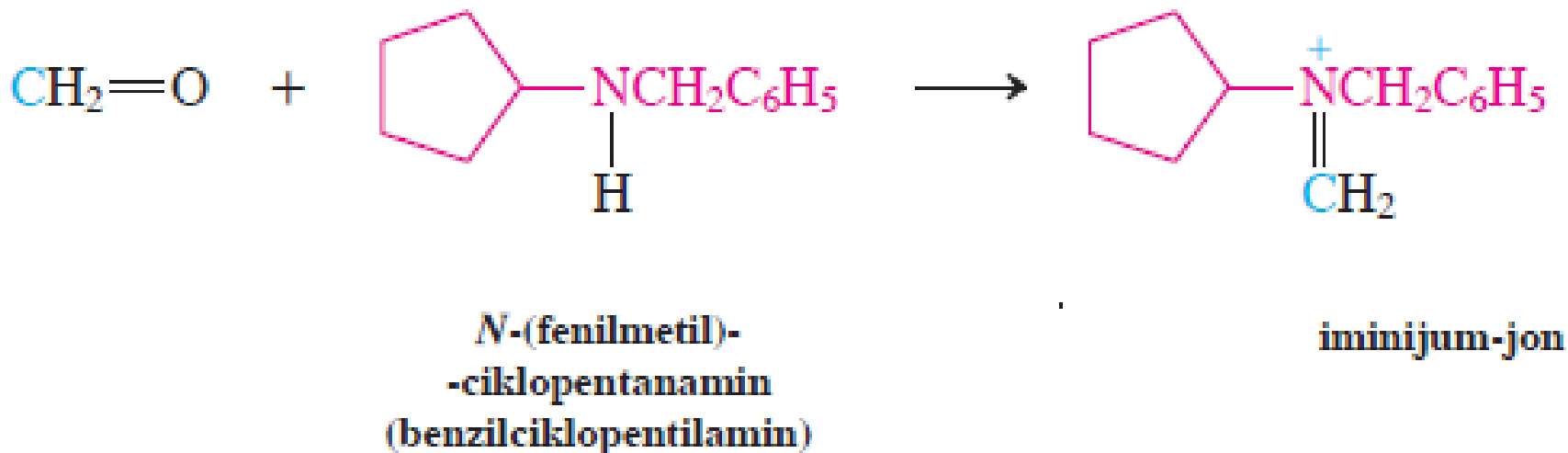


## Tercijarni amini



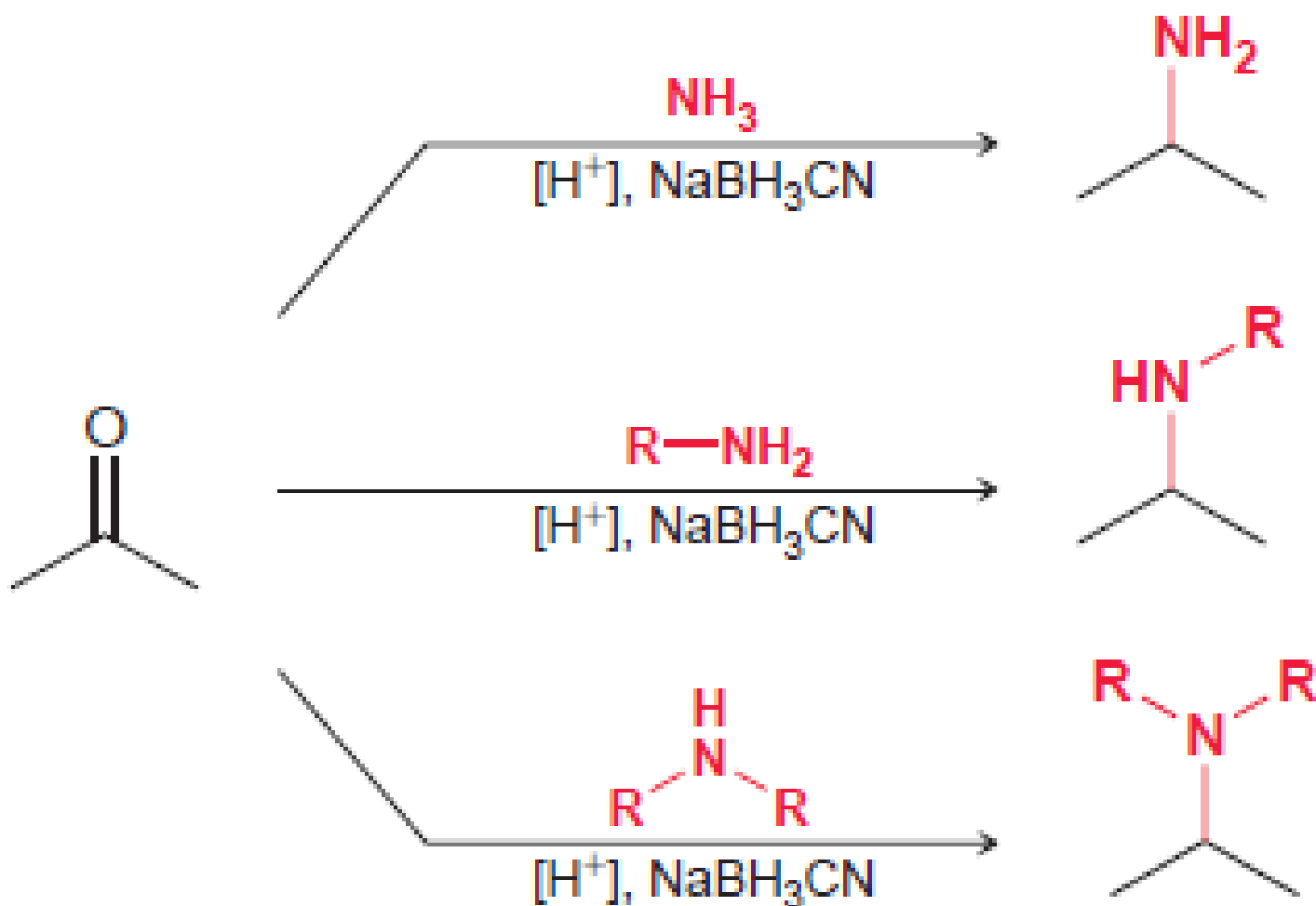
# Formaldehid i sekundarni amini

Sa formaldehidom monometilovanje amina

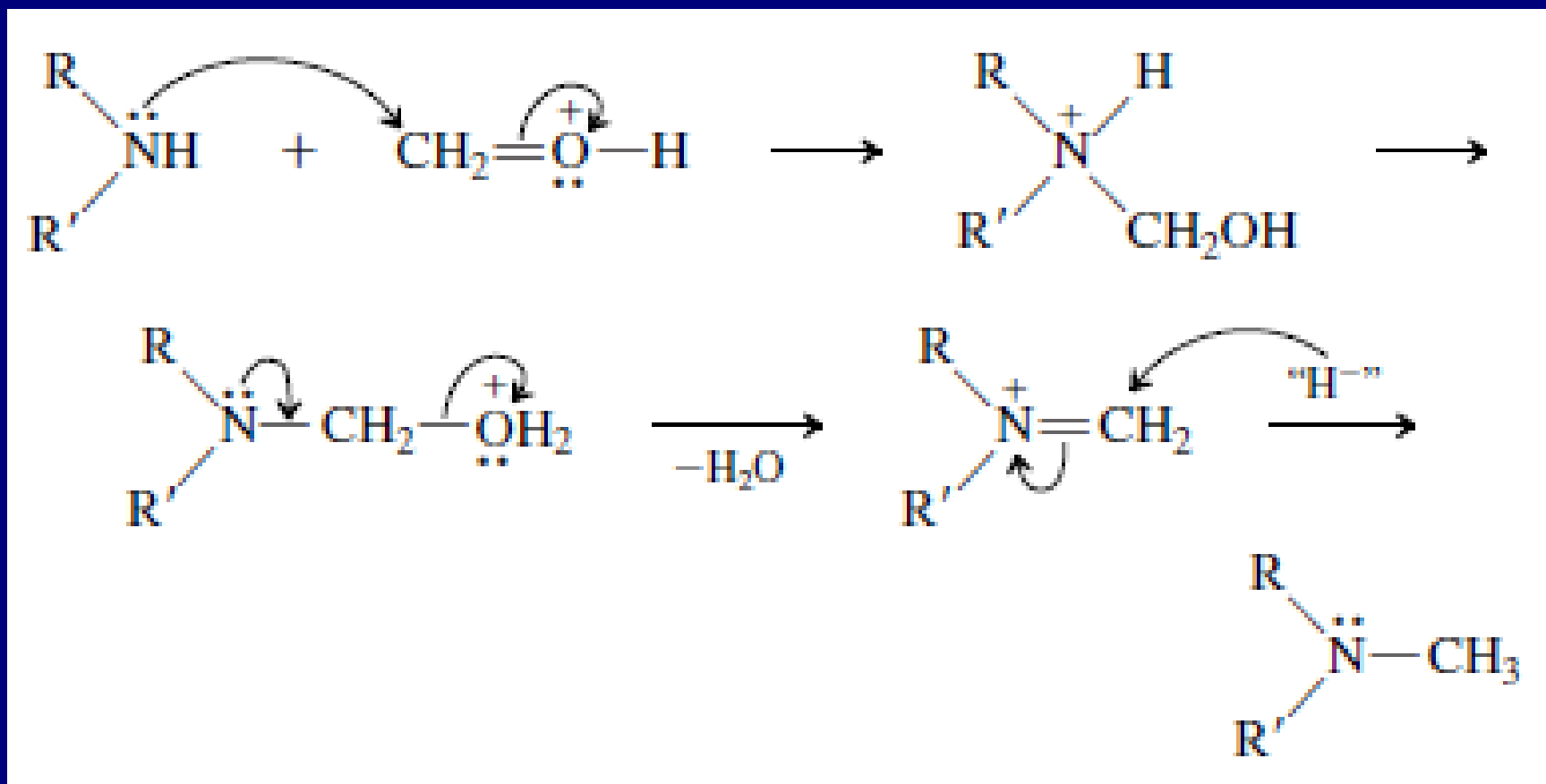




# Reduktivno aminovanje: dobijanje primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina

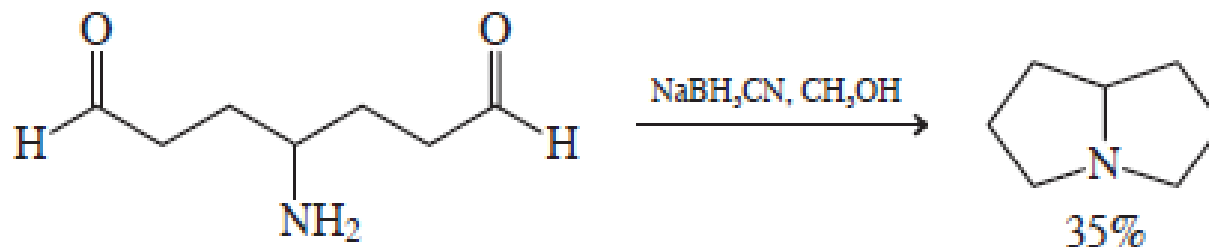


# Mehanizam reduktivnog aminovanja



## Vežba 21-11

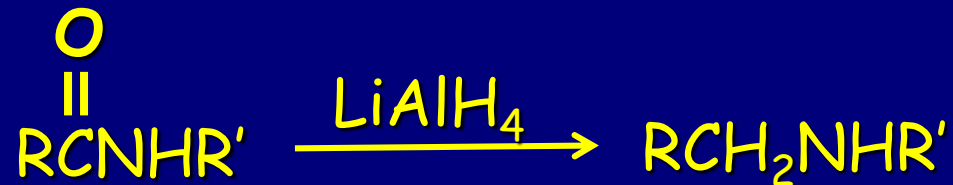
Objasnite pomoću mehanizma sledeću transformaciju.



## Arenamini preko nitroarena



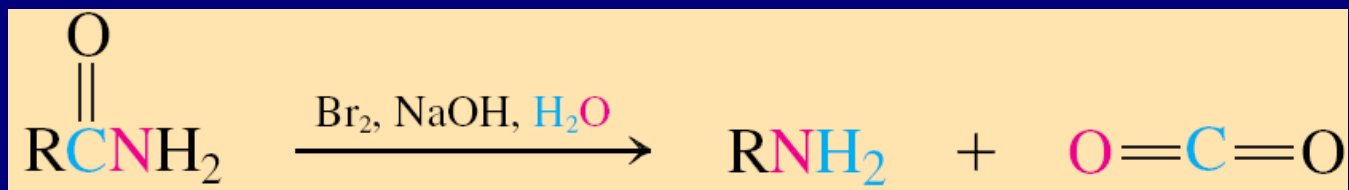
# Redukcija amida



Podsećanje:



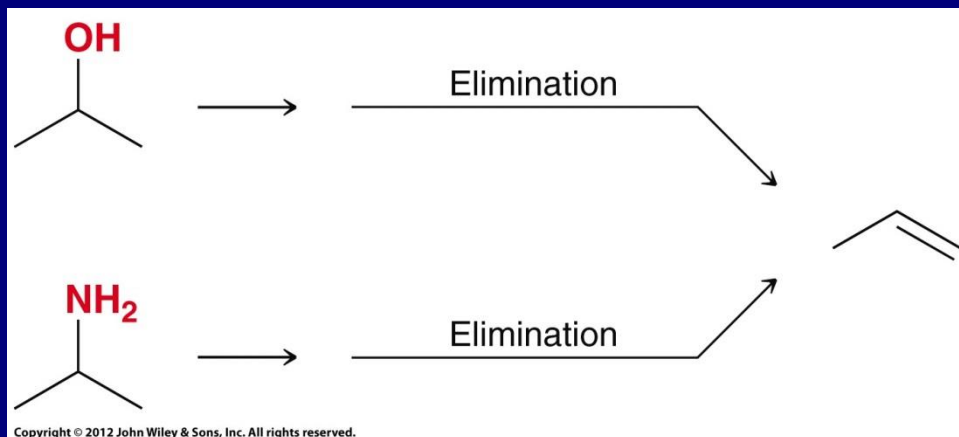
# Hofmann-ovo premeštanje



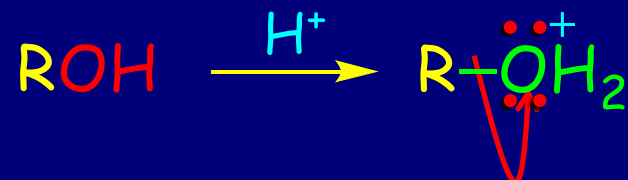
August Wilhelm  
von Hofmann  
1818-1892

# Reakcije Amina

## Hofmann-ova eliminacija

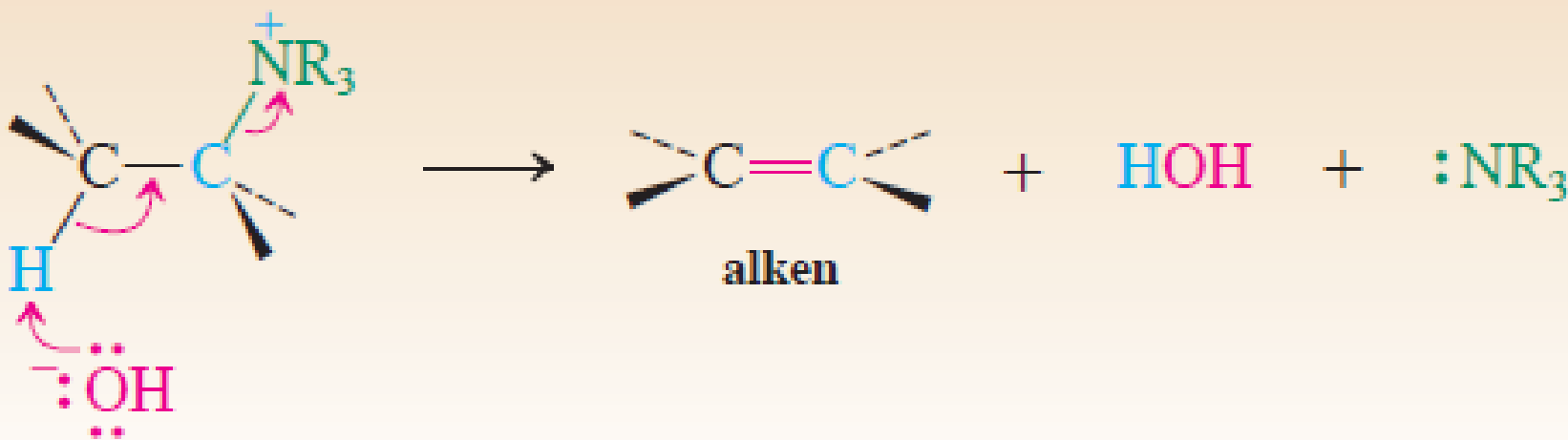


Podsećanje:



Oksonijum jon  
dobra odlazeća grupa

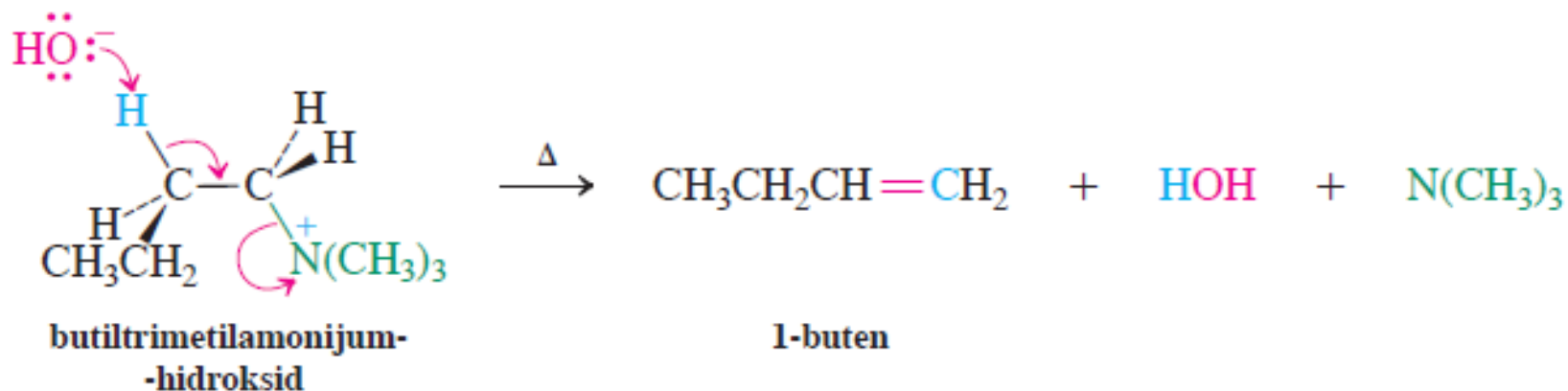
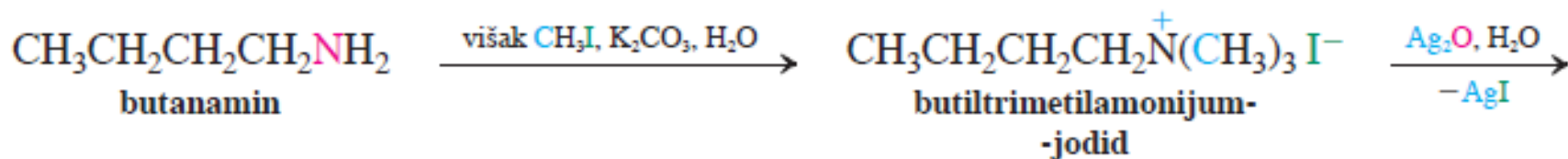
## Bimolekulska eliminacija kvaternernih amonijum-soli



# Hofmann eliminacija za određivanje strukture prirodnih proizvoda.

Procedura: metilovanje do kvaternernih amonijum-soli, potom tretiranje bazom.

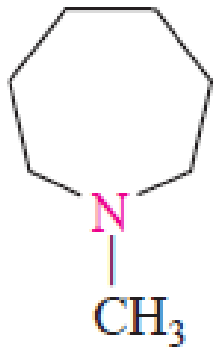
## Hofmann-ova eliminacija na primeru butanamina



### Vežba 21-13

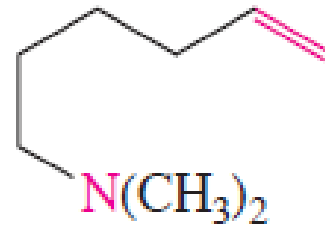
Napišite strukture mogućih alkena dobijenih Hofmann-ovom eliminacijom (a) *N*-etilpropanamina (etilpropilamina) i (b) 2-butanamina.

# Određivanje strukture prirodnih proizvoda degradacija alkaloida



*N*-metilazacikloheptan

1.  $\text{CH}_3\text{I}$   
2.  $\text{Ag}_2\text{O}, \text{H}_2\text{O}$   
3.  $\Delta$



*N,N*-dimetil-5-heksenamin

1.  $\text{CH}_3\text{I}$   
2.  $\text{Ag}_2\text{O}, \text{H}_2\text{O}$   
3.  $\Delta$



1,5-heksadien



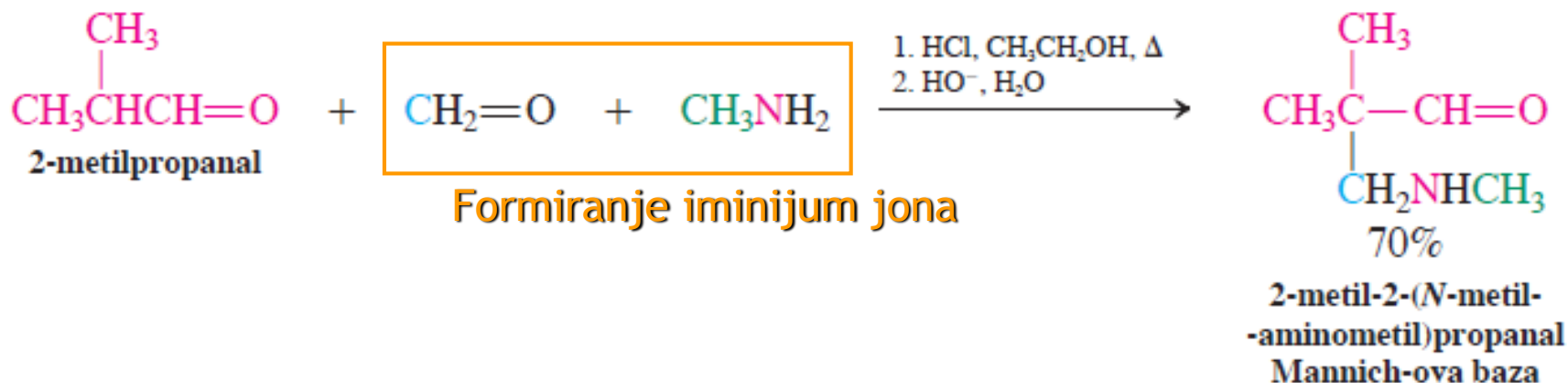
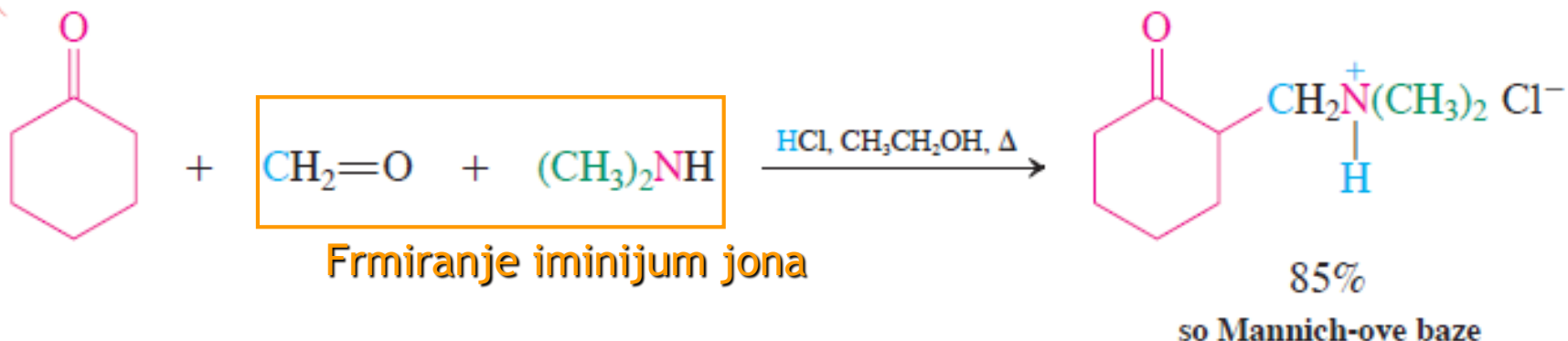
# Mannich-ova reakcija

## Alkilovanje enola iminijum-jonima



Carl Ulrich  
Franz Mannich  
1877-1947

### Mannich-ova reakcija



- Enol iz enolizabilnih karbonilnih jedinjenja
- Iminijum-jon iz reaktivnije karbonilnog jedinjenja
- Proizvod  $\beta$ -aminokarbonilno jedinjenje

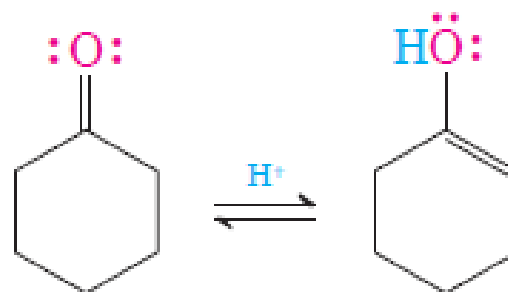


## Mehanizam Mannich-ove reakcije

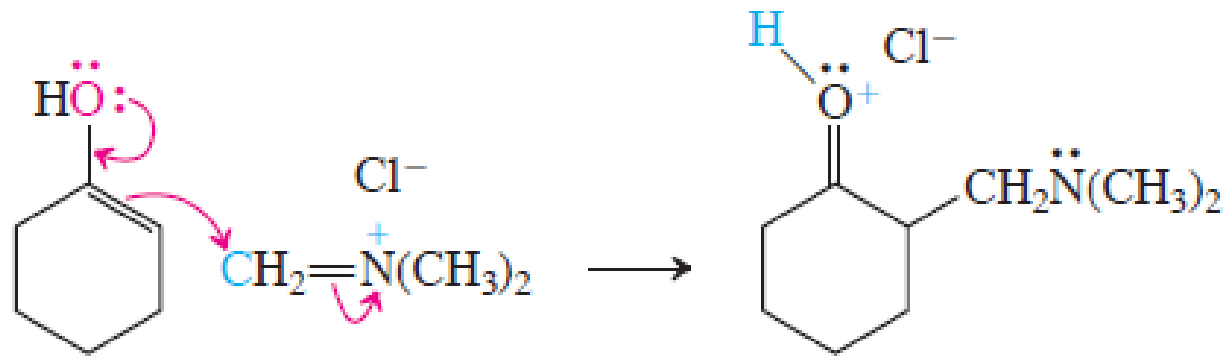
**FAZA 1.** Formiranje iminijum-jona



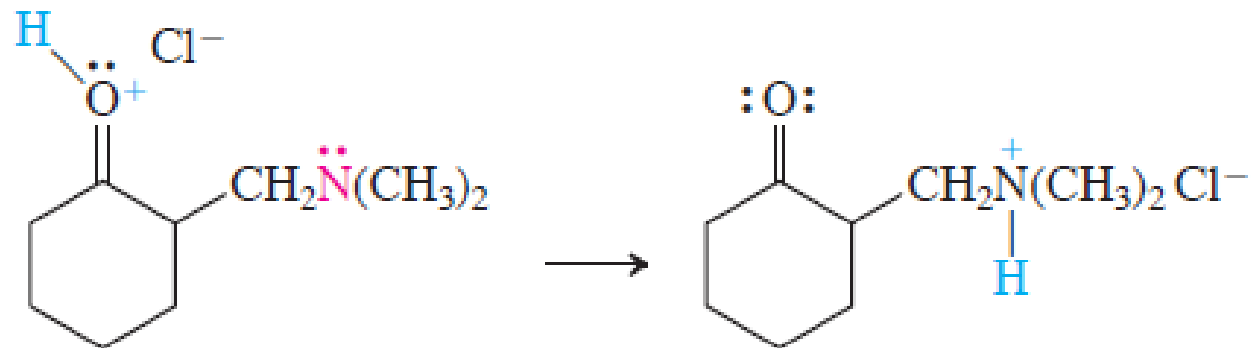
**FAZA 2.** Enolizacija



### FAZA 3. Nastajanje veze ugljenik-ugljenik



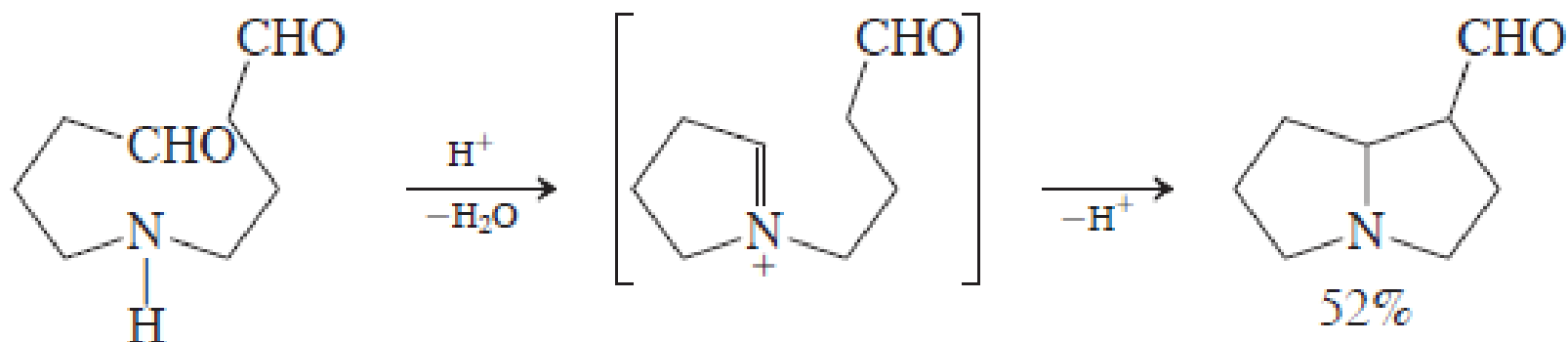
### FAZA 4. Prelaz protona



so Mannich-ove baze

rezultat:  
 $\alpha$ -amino- metilovanje  
enolizabilnih aldehida

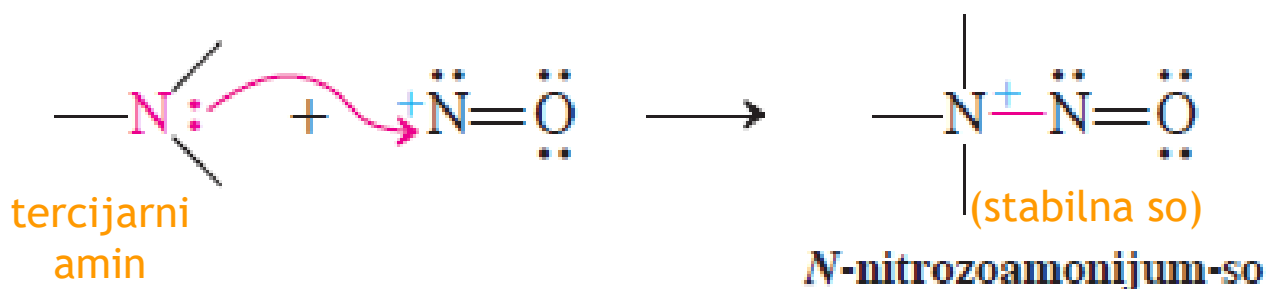
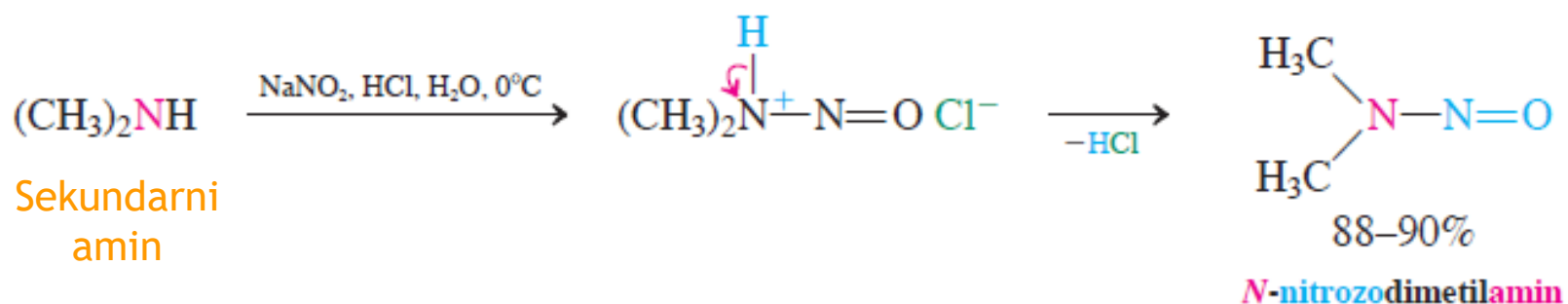
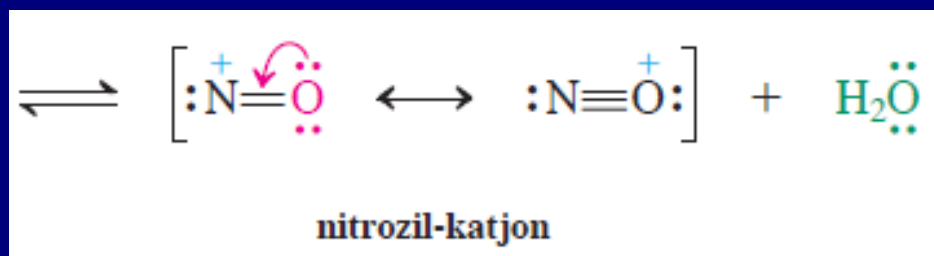
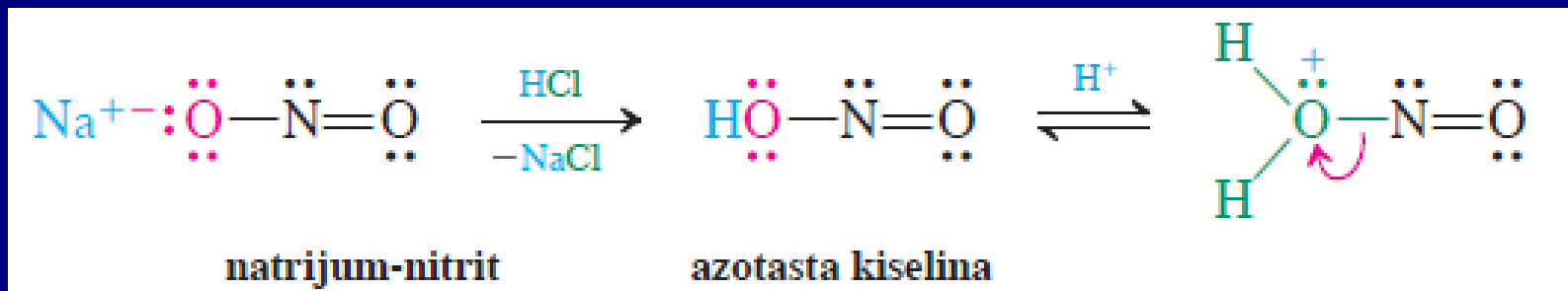
## Mannich-ova reakcija u sintezi



### Vežba 21-16

Napišite proizvode zadatih Mannich-ovih reakcija. (a) Amonijak + formaldehid + ciklopentanon; (b) 1-heksanamin + formaldehid + 2-metilpropanal; (c) *N*-metilmetanamin + formaldehid + propanon; (d) cikloheksanamin + formaldehid + cikloheksanon.

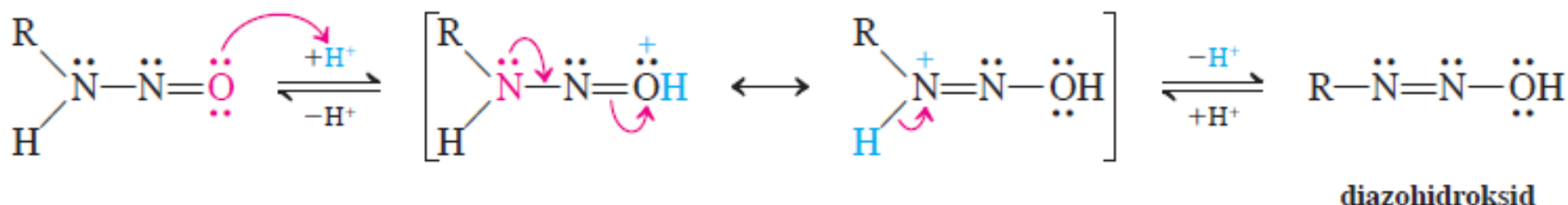
# Nitrozovanje amina



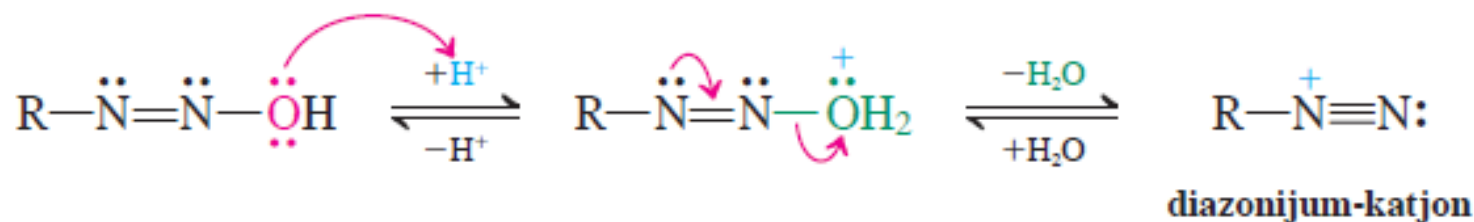
# Razlaganje primarnih *N*-nitrozoamina

## Mehanizam razlaganja primarnih *N*-nitrozoamina

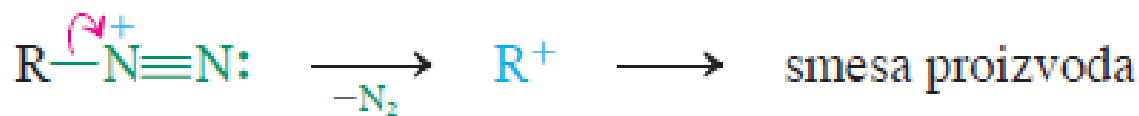
### FAZA 1. Premeštanje u diazohidroksid



### FAZA 2. Gubitak vode i nastajanje diazonijum-jona

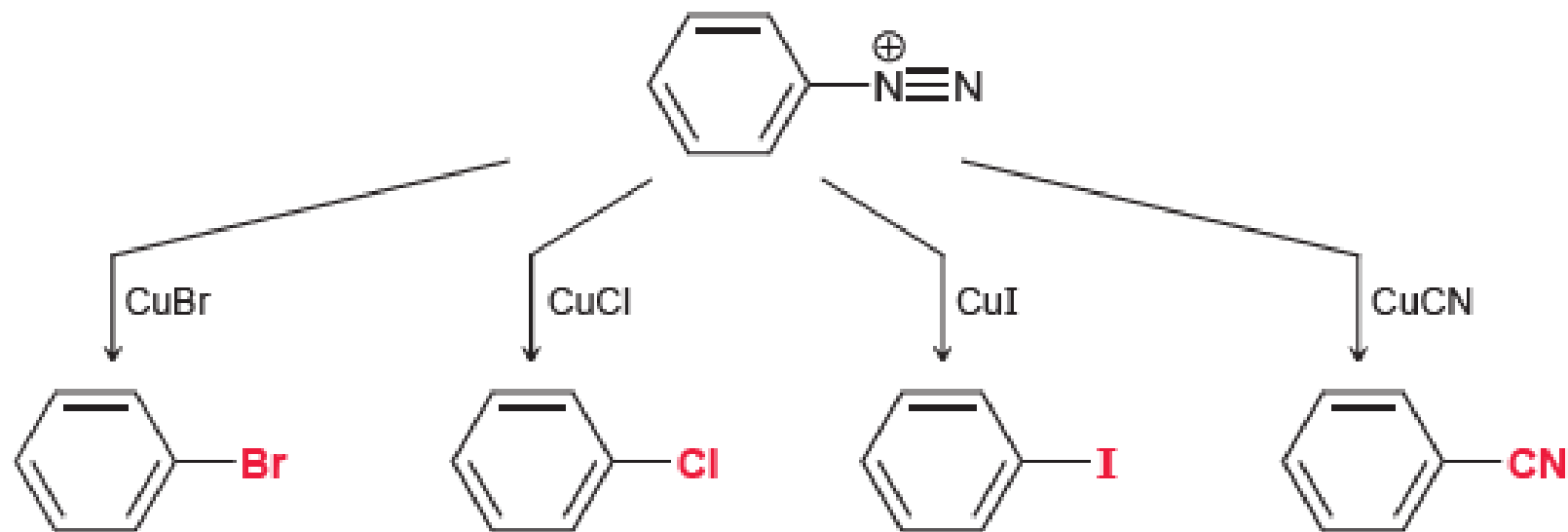


### FAZA 3. Gubitak azota uz nastajanje karbokatjona



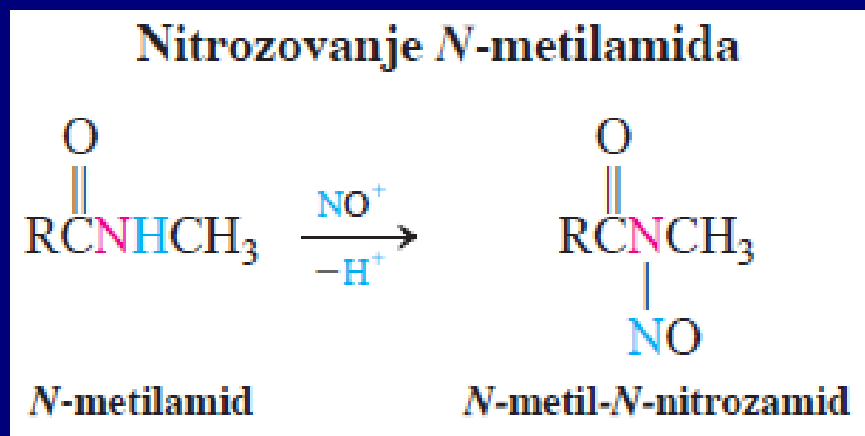
R = Alkil → raspadanje, R = Aren → stabilan

# Reakcije arendiazonijum-soli

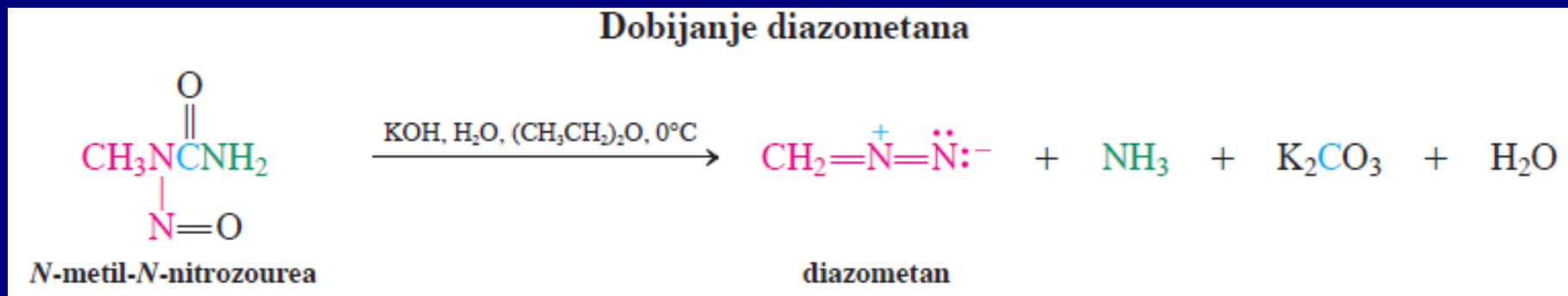




## N-Nitrozovanje amida

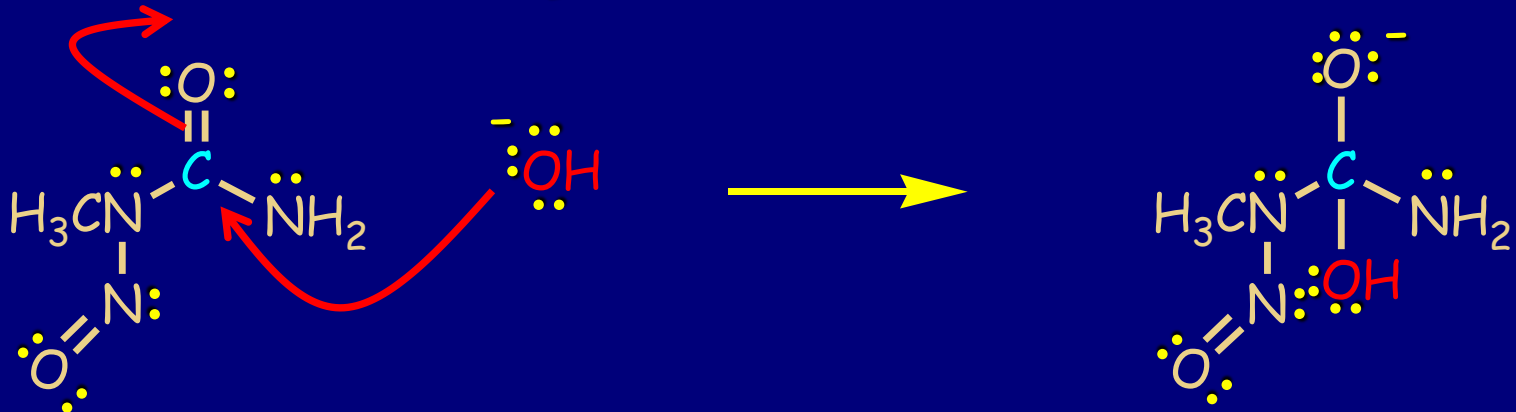


## N-Metil-N-nitrozourea prekursor diazometana

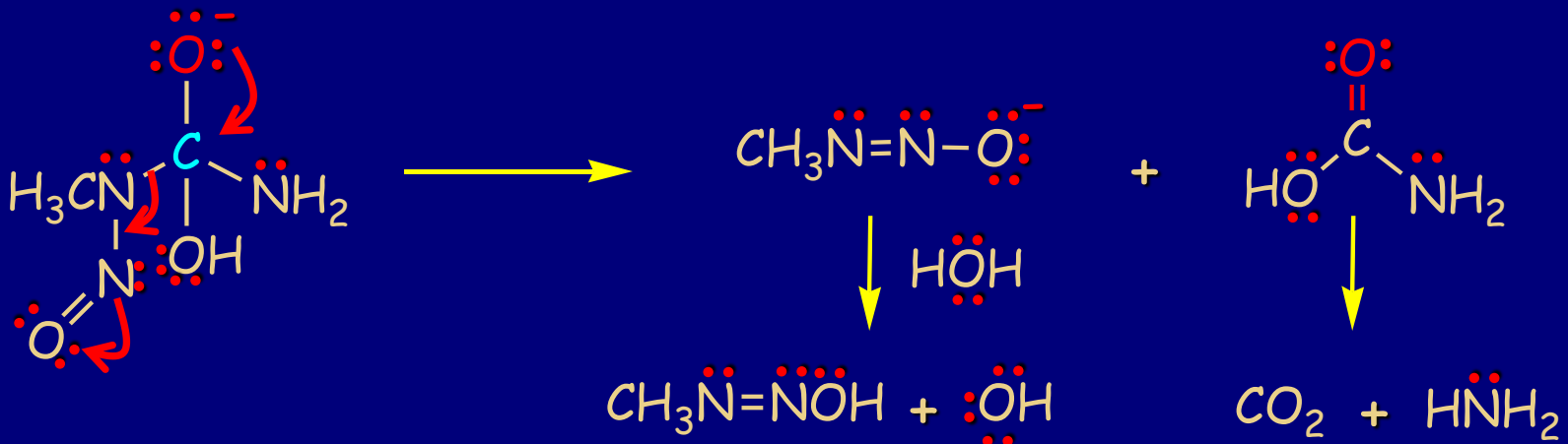


# Mehanizam:

## 1. korak: adicija hidroksida

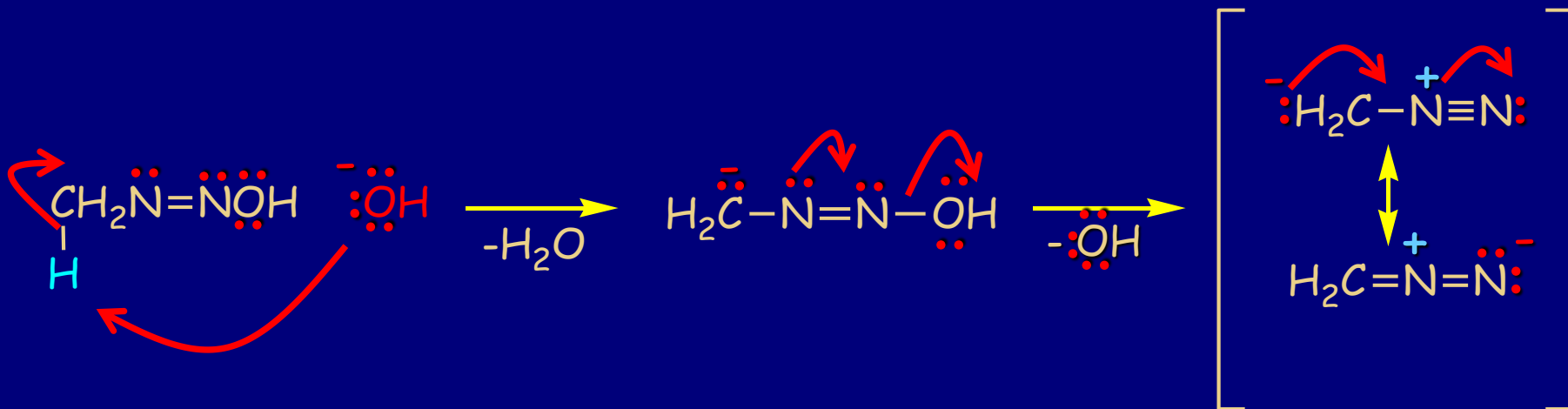


## 2. korak: eliminacija



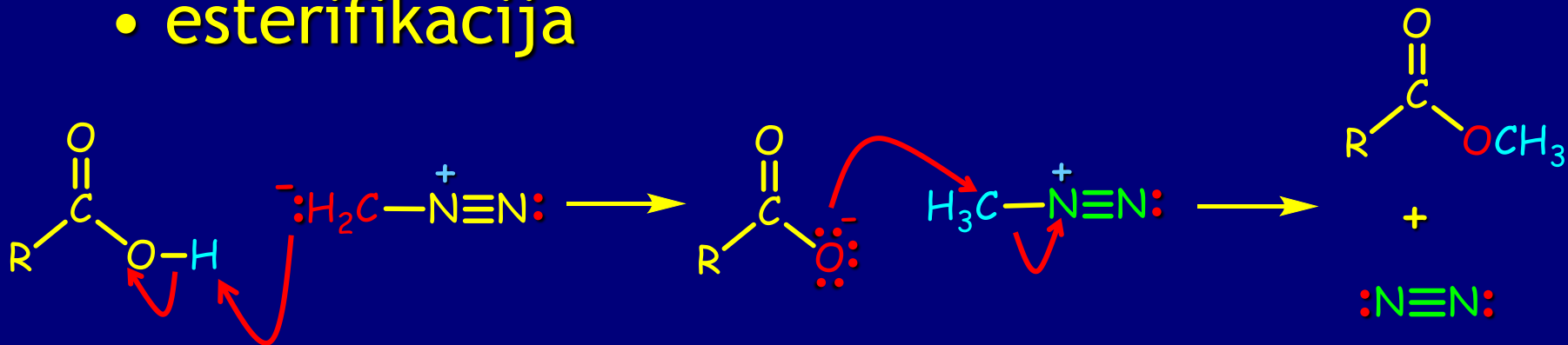


### 3. korak: dehidratacija



Diazometan kao reagens:  
-u reakcijama esterifikacije  
-izvor karbena  $:\text{CH}_2$   
Karben kao elektrofil!!!!

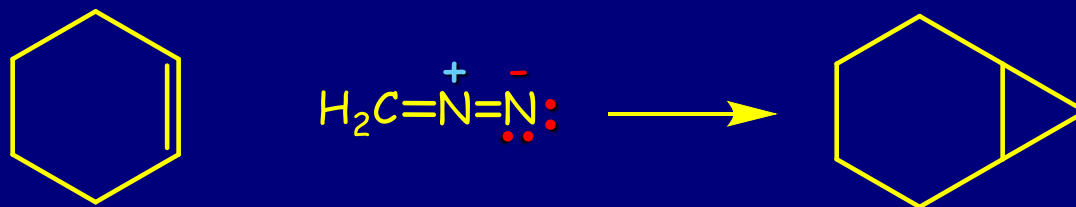
- esterifikacija



- generisanje karbena



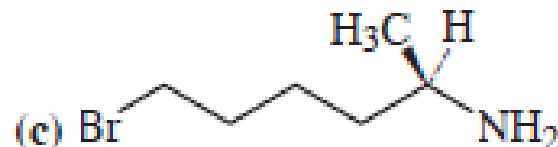
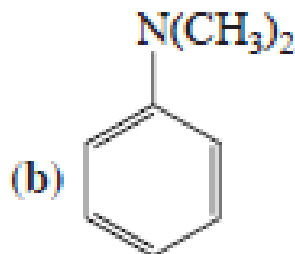
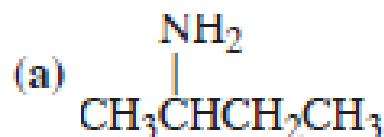
- ciklopropanovanje



# VEŽBANJA ZA KOLOKVIJUM

## Vežba 21-1

Imenujte svaki molekul dva puta, prvo kao alkanamin, a zatim kao alkilamin.



## Vežba 21-2

Nacrtajte strukture sledećih jedinjenja (uobičajena imena su data u zagradama): (a) 2-propinamin (propargilamin); (b) (*N*-2-propenil)fenilmetanamin (*N*-alilbenzilamin); (c) *N*-2-dimetil-2-propanamin (*tert*-butilmetilamin).

## Vežba 21-3

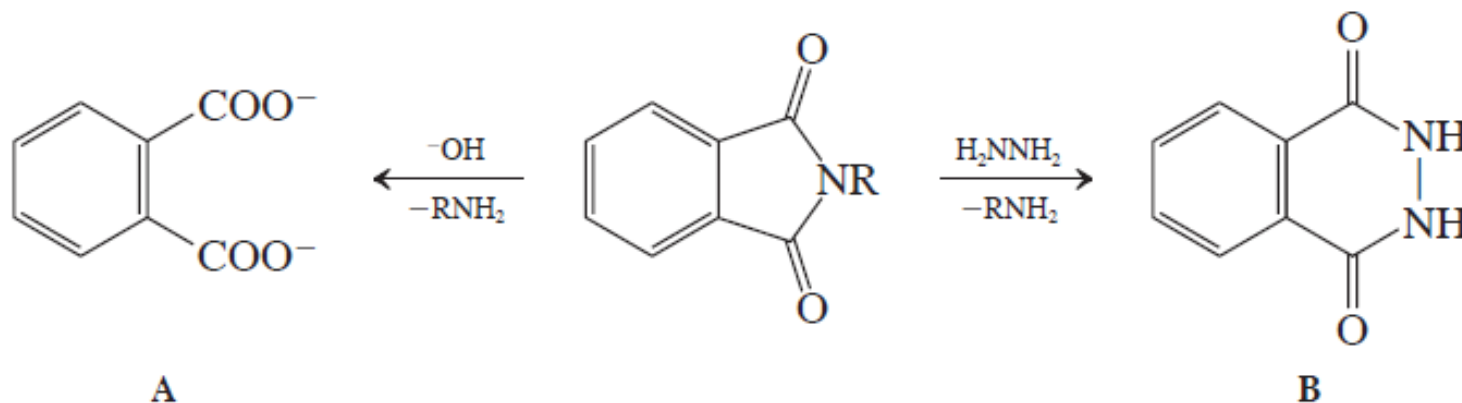
Veze sa atomom azota u metanaminu (metilaminu, slika 21-1) nešto su duže od veza sa atomom kiseonika u metanolu (slika 8-1). Objasnite. (**Pomoć:** videti tabelu 1-2.)

## Vežba 21-7

Kao i drugi amini, benzenamin (anilin) se može benzilovati pomoću hlormetilbenzena (benzil-hlorida),  $C_6H_5CH_2Cl$ . Za razliku od reakcija s alkanaminima, koje se vrše na sobnoj temperaturi, za ovu transformaciju potrebno je zagrevanje na  $90^\circ$  do  $95^\circ C$ . Objasnite.

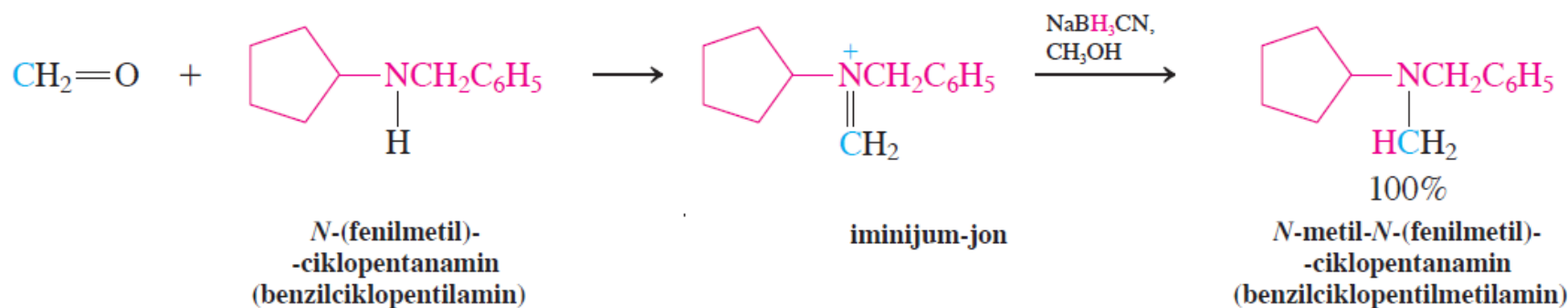
## Vežba 21-8

Razlaganje *N*-alkil-1,2-benzendikarboksimida (*N*-alkilftalimida) često se vrši bazom ili hidrazinom,  $H_2NNH_2$ . Odgovarajući proizvodi ove dve reakcije su 1,2-benzendikarboksilat A ili hidrazid B. Napišite mehanizme ove dve transformacije. (**Pomoć:** podsetite se poglavlja 20-6.)



## Vežba 21-9

Pokažite kako biste primenili Gabriel-ovu sintezu na svaki od zadatih amina. (a) 1-Heksanamin; (b) 3-metilpentanamin; (c) cikloheksanamin; (d)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , aminokiselina glicin. (**Pomoć:** tokom ove sinteze karboksilna grupa bi trebalo da bude zaštićena kao estar. Shvatate li zašto?) Da li bi postupak preko azida, zamenom i redukcijom, u navedenim sintezama bio podjednako dobar, bolji ili gori?

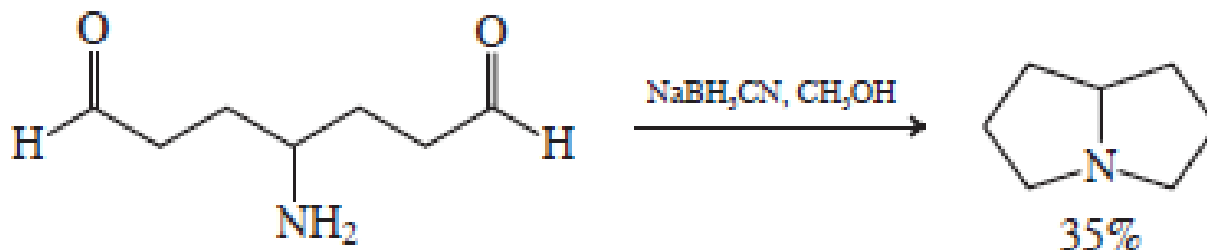


## Vežba 21-10

Formulišite mehanizam reduktivnog aminovanja gore navedenog sekundarnog amina.

## Vežba 21-11

Objasnite pomoću mehanizma sledeću transformaciju.



### Vežba 21-12

Predložite metode za sintezu *N*-metilheksanamina iz heksanamina (dve sinteze) i iz *N*-heksilmetanamida (*N*-heksilformamida).

### Vežba 21-13

Napišite strukture mogućih alkena dobijenih Hofmann-ovom eliminacijom (a) *N*-etilpropanamina (etilpropilamina) i (b) 2-butanamina.

### Vežba 21-14

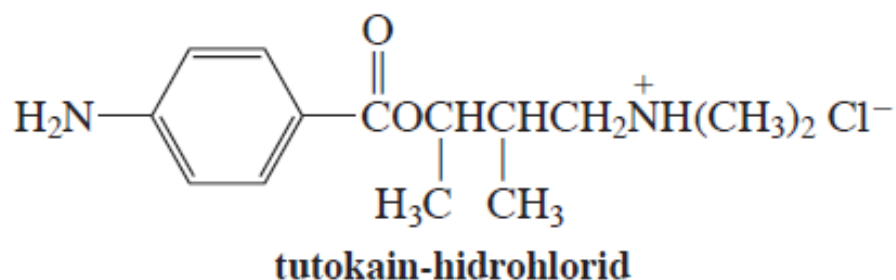
Zašto se u Hofmann-ovim eliminacionim reakcijama, radi određivanja strukture, koristi potpuno *metilovanje*, a ne, na primer, etilovanje? (Pomoć: razmotrite i druge moguće eliminacije.)

### Vežba 21-16

Napišite proizvode zadatih Mannich-ovih reakcija. (a) Amonijak + formaldehid + ciklopentanon; (b) 1-heksanamin + formaldehid + 2-metilpropanal; (c) *N*-metilmetanamin + formaldehid + propanon; (d) cikloheksanamin + formaldehid + cikloheksanon.

## Vežba 21-17

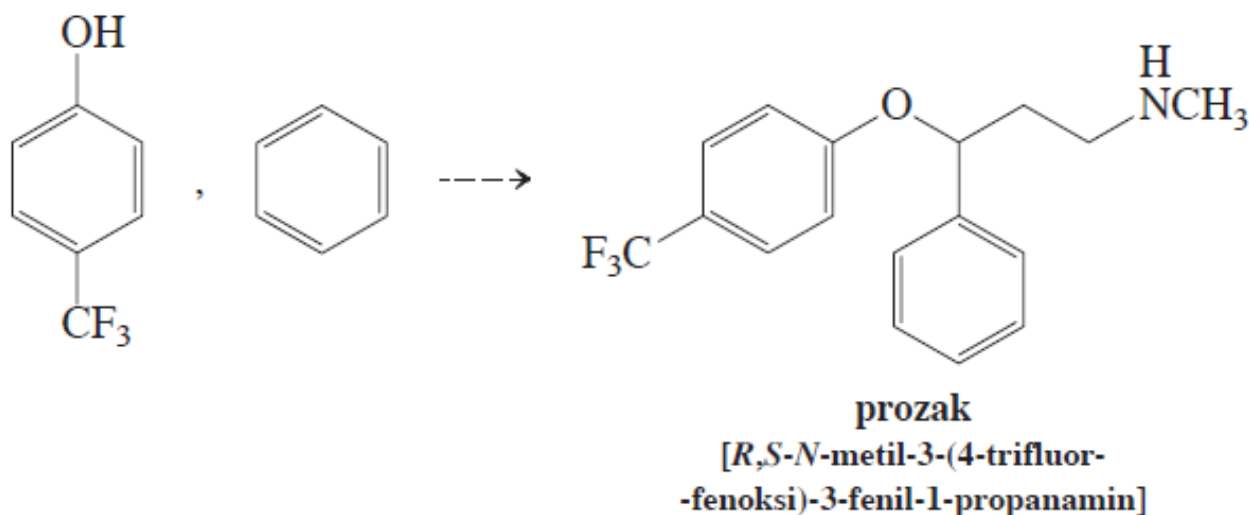
$\beta$ -dialkilamino alkoholi i njihovi estri su korisni lokalni anestetici. Predložite sintezu anestetika tutokain-hidrohlorida polazeći od 2-butanona.



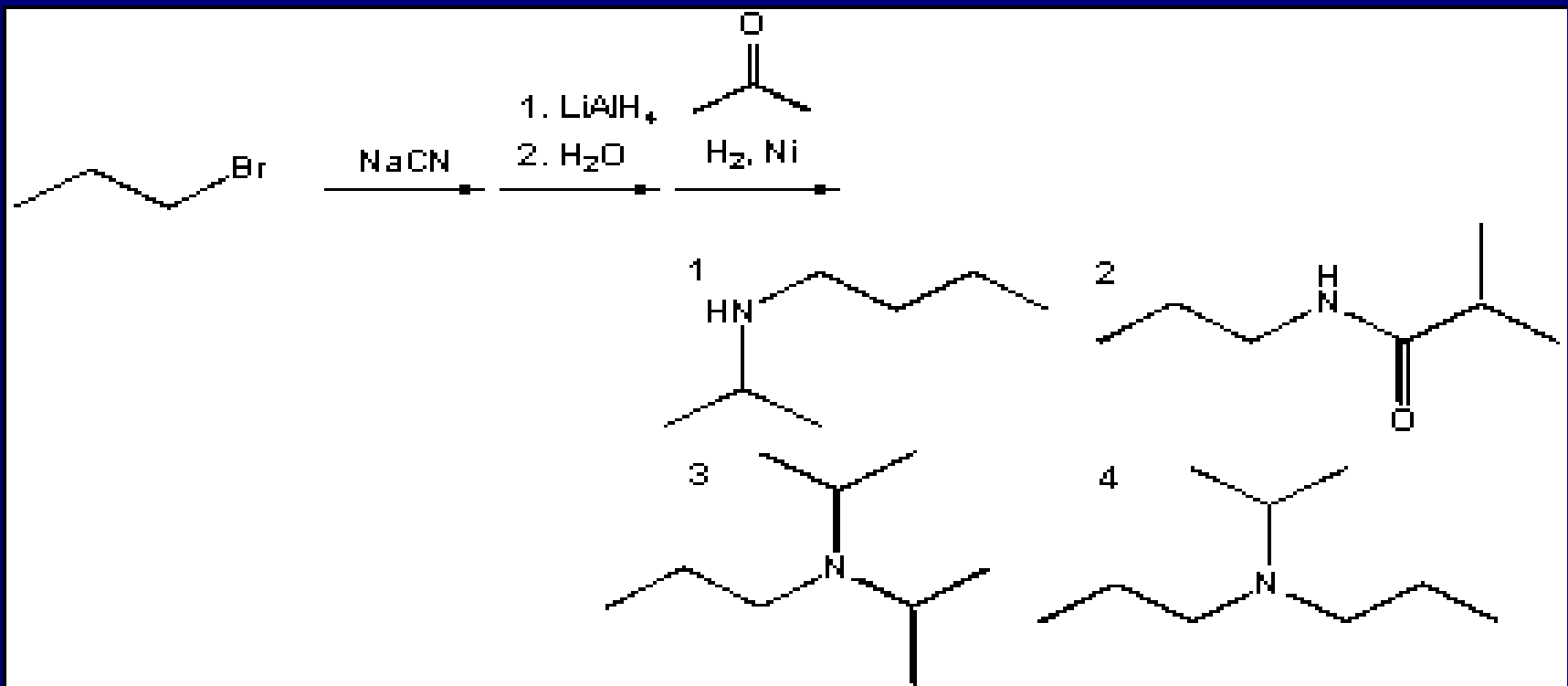
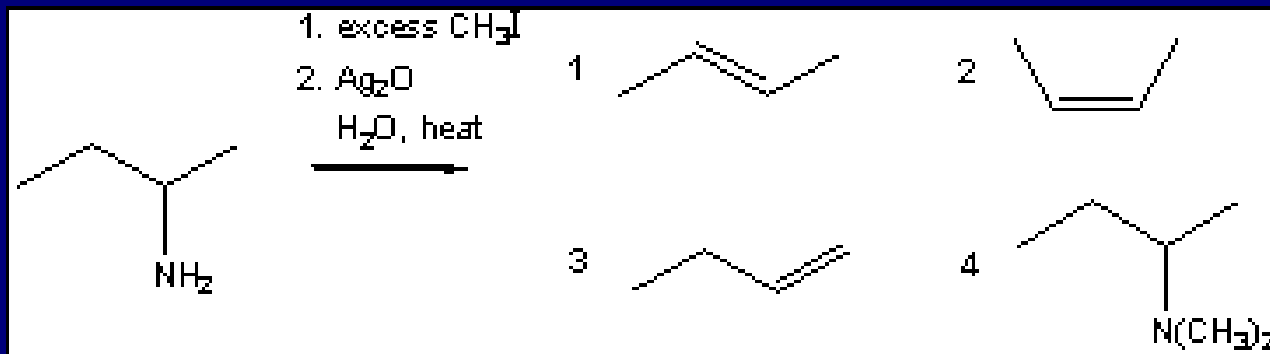
## Vežba 21-19

Predstavite mehanizam esterifikacije diazometanom. (**Pomoć:** podsetite se rezonancionih struktura diazometana; poglavlje 1-5.)

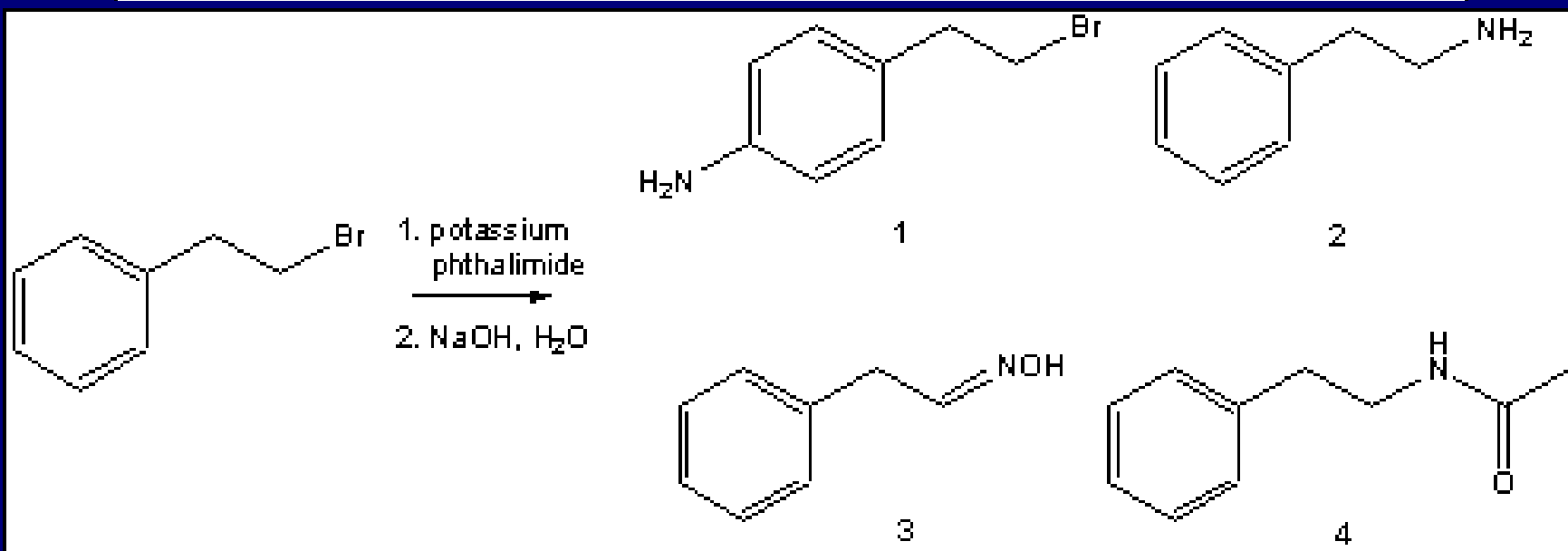
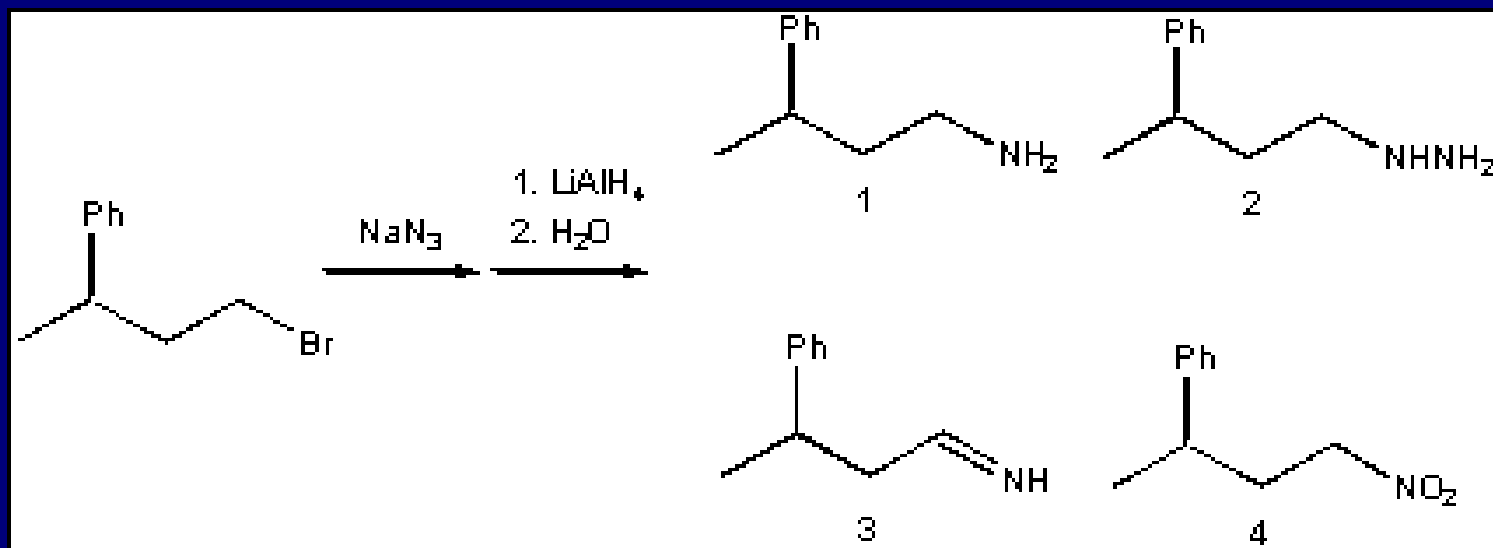
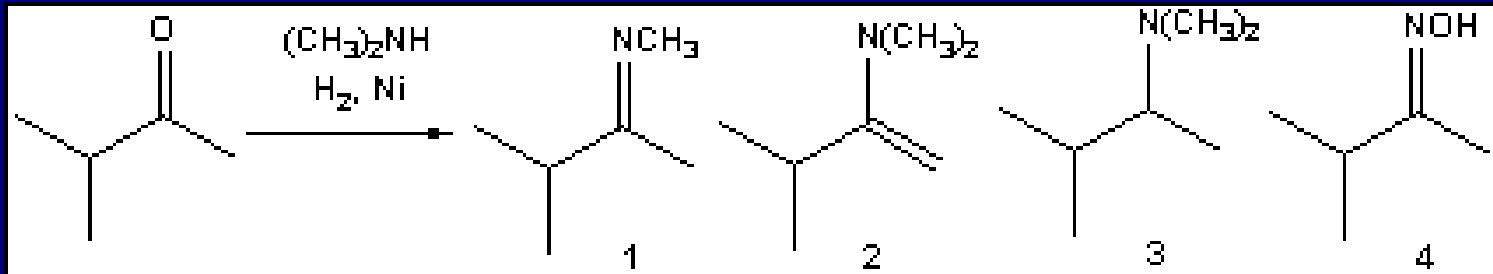
**21-20.** Na osnovu načina za dobijanje amina, datih u ovom poglavlju, predložite retrosintetičku analizu prozaka, ako su kao polazna jedinjenja dati 4-trifluormetilfenol i benzen.



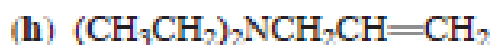
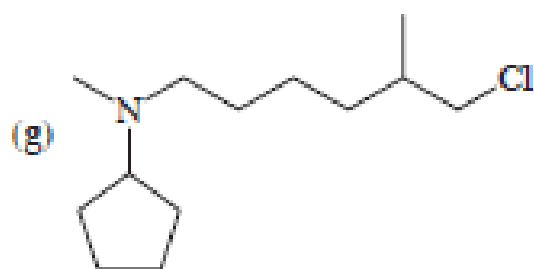
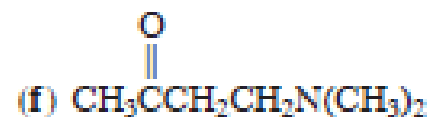
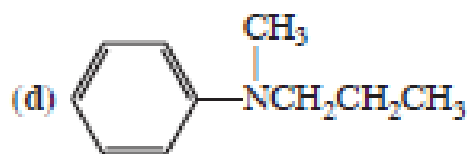
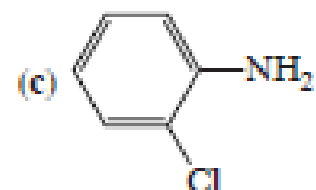
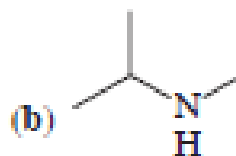
Koji je glavni proizvod u sledećim reakcijama:





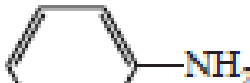


22. Navedite najmanje dva imena svakog od navedenih amina.

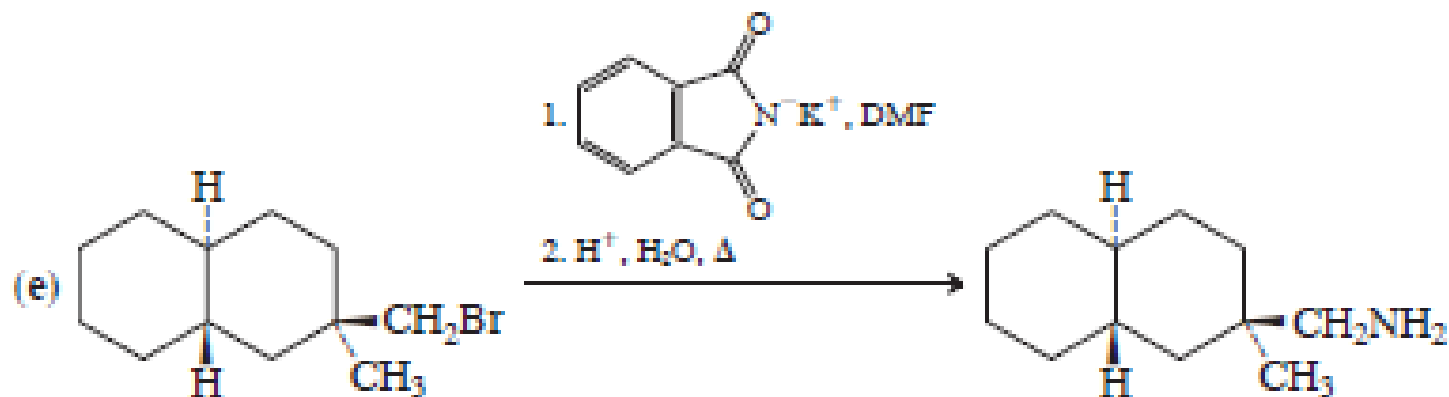
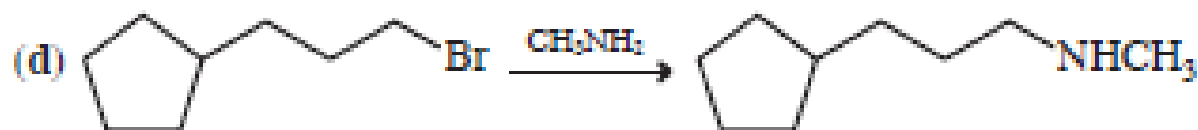
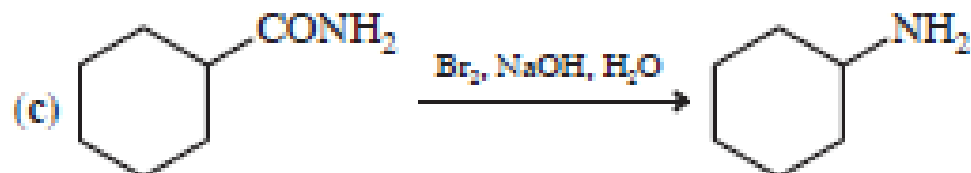
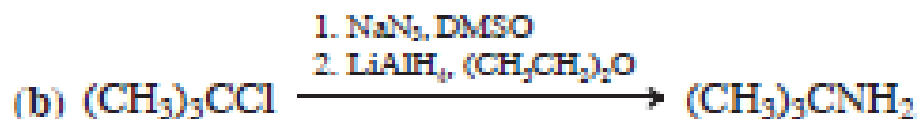
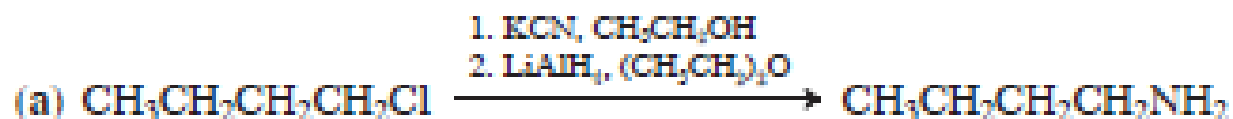


23. Napišite strukture koje odgovaraju svakom navedenom imenu. (a) *N,N*-dimetil-3-cikloheksenamin; (b) *N*-etil-2-feniletilamin; (c) 2-aminoetanol; (d) *m*-hloranilin.

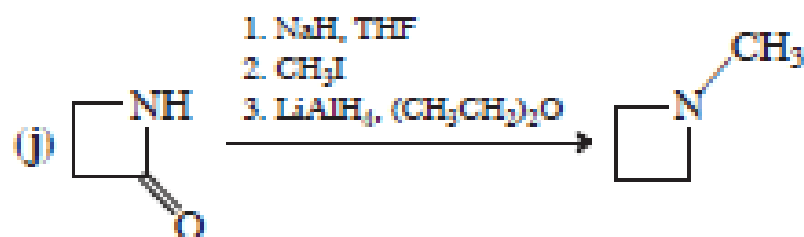
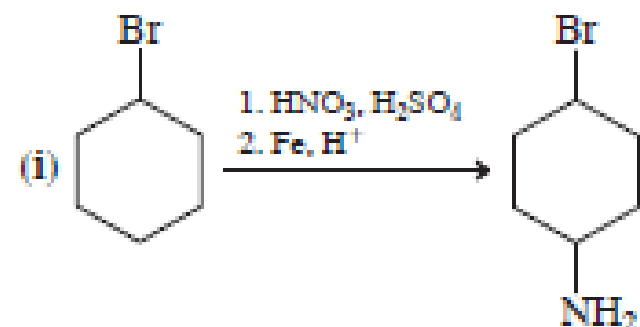
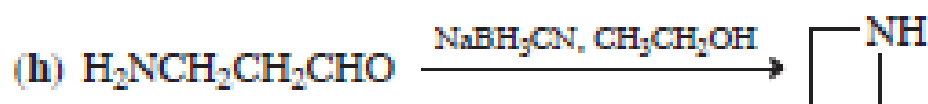
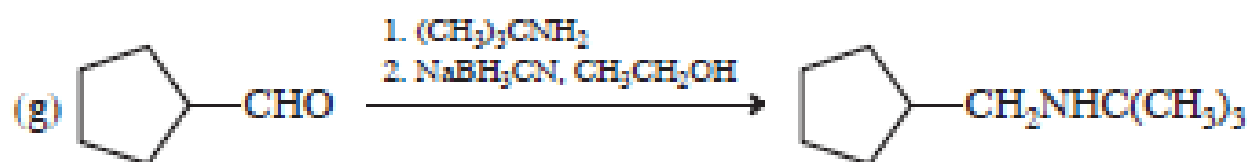
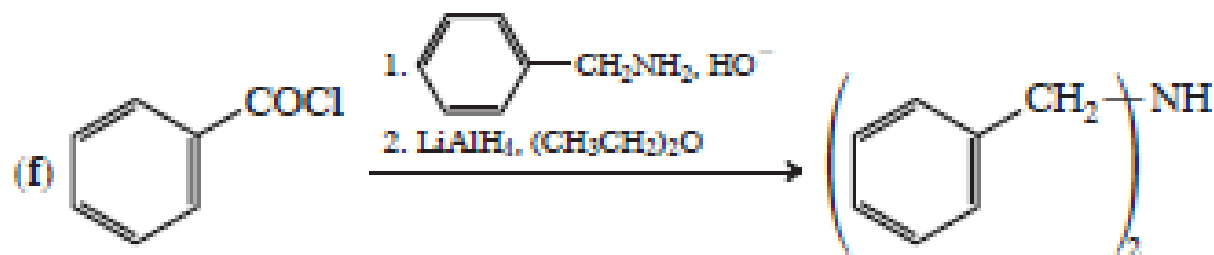
# ZADACI ZA ISPIT

24. Kako je spomenuto u odeljku 21-2, uslov za inverziju azota je promena njegove hibridizacije. (a) Kakva je približna energetska razlika između piramidalnog ( $sp^3$ -hibridizovanog) i trigonalno-planarnog azota ( $sp^2$ -hibridizovanog) u amonijaku i prostim aminima? (Pomoć: pogledajte  $E_a$  inverzije) (b) Uporedite azotov atom iz amonijaka sa ugljenikovim atomom iz svake od sledećih reakcionih vrsta: metil-katjon, metil-radikal i metil-anjon. Uporedite najstabilnije geometrije i hibridizacije svake od ovih reakcionih vrsta. Koristeći osnovne pojmove o energijama orbitala i jačinama veza, objasnite sličnosti i razlike među njima.
28. Da li je molekul čija konjugovana kiselina ima veliku vrednost  $pK_a$  jača ili slabija baza od molekula čija konjugovana kiselina ima malu vrednost  $pK_b$ ? Odgovorite na pitanje koristeći opštu ravnotežnu jednačinu.
29. Na koju stranu su pomerene ravnoteže sledećih reakcija:
- (a)  $\text{NH}_3 + ^-\text{OH} \rightleftharpoons \text{NH}_2^- + \text{H}_2\text{O}$
- (b)  $\text{CH}_3\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{NH}_3^+ + ^-\text{OH}$
- (c)  $\text{CH}_3\text{NH}_2 + (\text{CH}_3)_3\text{NH}^+ \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{NH}_3^+ + (\text{CH}_3)_3\text{N}$
30. Kako očekujete da se navedene klase jedinjenja odnose prema prostim primarnim aminima, kao baze ili kao kiseline?
- (a) Karboksamidi; na primer,  $\text{CH}_3\text{CONH}_2$
- (b) imidi; na primer,  $\text{CH}_3\text{CONHCOCH}_3$
- (c) enamini; na primer,  $\text{CH}_2=\text{CHNH}(\text{CH}_3)_3$
- (d) benzenamini; na primer, 

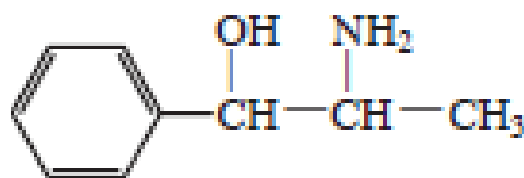
32. Dalje u tekstu date su sinteze amina. U svakom od slučajeva naznačite da li će predložena sinteza funkcionisati dobro, loše ili neće uopšte. Ukoliko neka sinteza nije dobra, objasnite zbog čega.



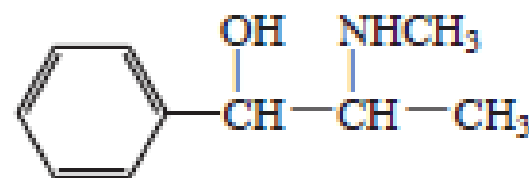
32. Dalje u tekstu date su sinteze amina. U svakom od slučajeva naznačite da li će predložena sinteza funkcionisati dobro, loše ili neće uopšte. Ukoliko neka sinteza nije dobra, objasnite zbog čega.



33. Za svaku lošu sintezu iz zadatka 32, predložite alternativnu sintezu krajnjeg amina, polazeći od istog ili sličnog materijala.
34. Napišite strukture svih mogućih azotnih jedinjenja koja mogu nastati u reakciji hloretana i amonijaka. (Pomoć: razmotrite višestruko alkilovanje.)
35. Fenilpropanolamin (PPA) dugo se koristio kao sastojak lekova protiv prehlade i za suzbijanje apetita. Zbog dokaza o povećanom riziku od hemoragičnog udara, tokom proteklih nekoliko godina postepeno su sa tržišta povučeni takvi lekovi i zamenjeni novim, u kojima je aktivna komponenta pseudoefedrin.



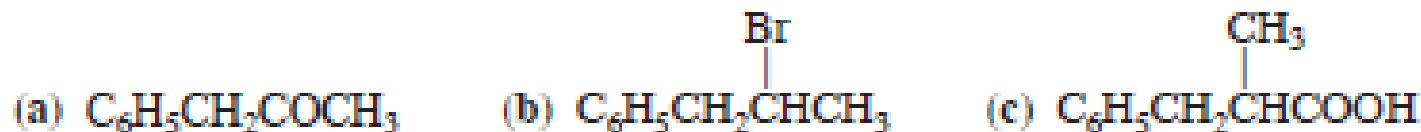
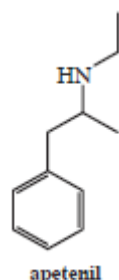
fenilpropanolamin



pseudoefedrin

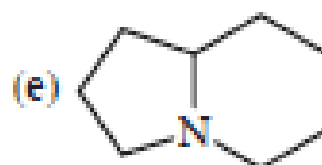
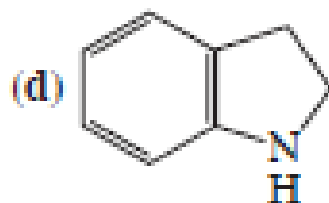
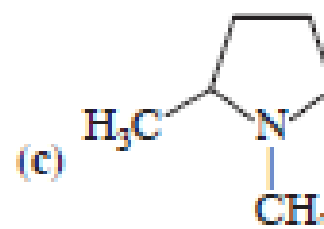
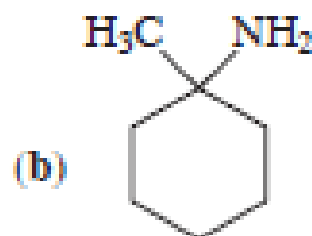
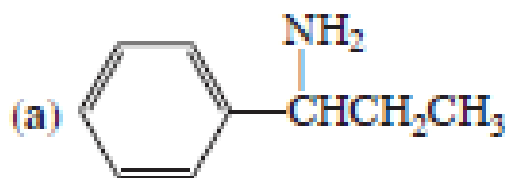
Pretpostavite da ste direktor velike farmaceutske laboratorije sa velikom zalihom fenilpropanolamina pri ruci, i da predsednik kompanije izda naređenje: „Od sada, pa nadalje - pseudoefedrin!“ Analizirajte mogućnosti i predložite najbolje moguće rešenje problema.

36. Apetenil, koji deluje na smanjenje apetita (tj., pilula za mršavljenje, videti naglasak 21-1), ima strukturu prikazanu na margini. Da li je on primarni, sekundarni ili tercijski amin? Predložite efikasnu sintezu apetenila polazeći iz svakog od datih polaznih materijala. Pokušajte da koristite različite metode.



37. Kako bi izgledali, po vašem mišljenju, najbolji sintetički putevi za dobijanje datih amina polazeći od jedinjenja koja ne sadrže azot. (a) Butanamin; (b) *N*-metilbutanamin; (c) *N,N*-dimetilbutanamin.

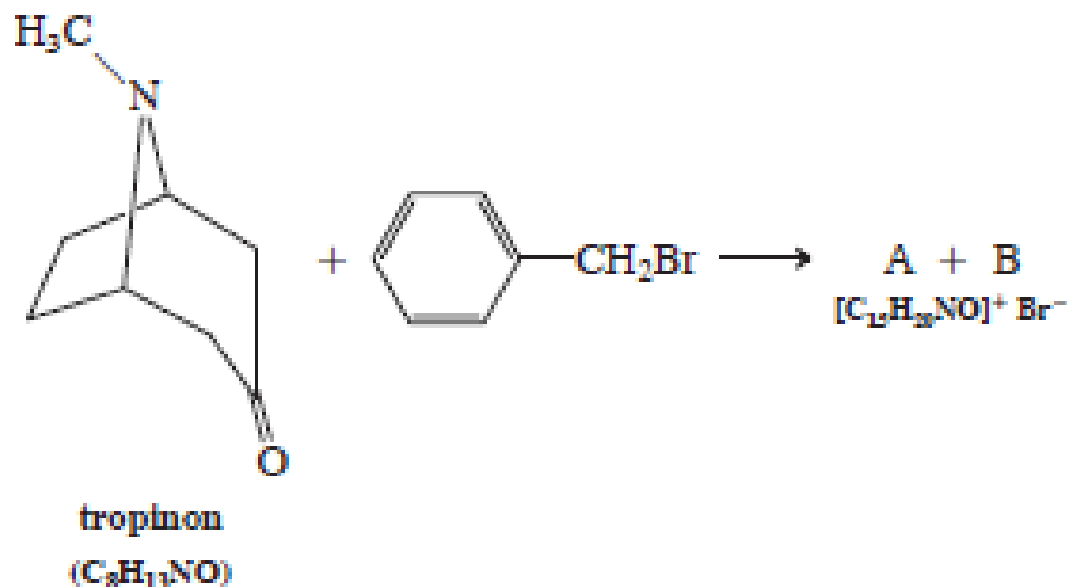
38. Napišite strukture mogućih alkenских proizvoda Hofmann-ove eliminacije svakog amina. Ukoliko jedinjenja podležu višestepenoj eliminaciji, navedite proizvode svake od njih.



39. Predstavite detaljan mehanizam Mannich-ove reakcije 2-metilpropanala, formaldehida i metanamina, prikazane na strani 944.

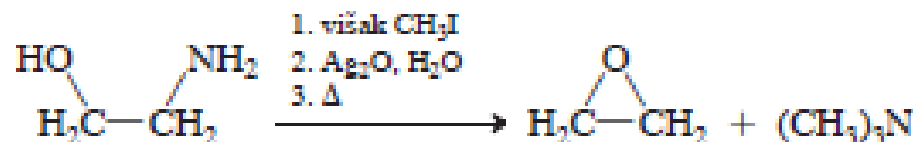


40. Reakcija tercijarnog amina tropinona s (brommetil)benzenom (benzil-bromidom) ne daje samo jednu, već dve kvaternarne amonijum-soli, A i B.

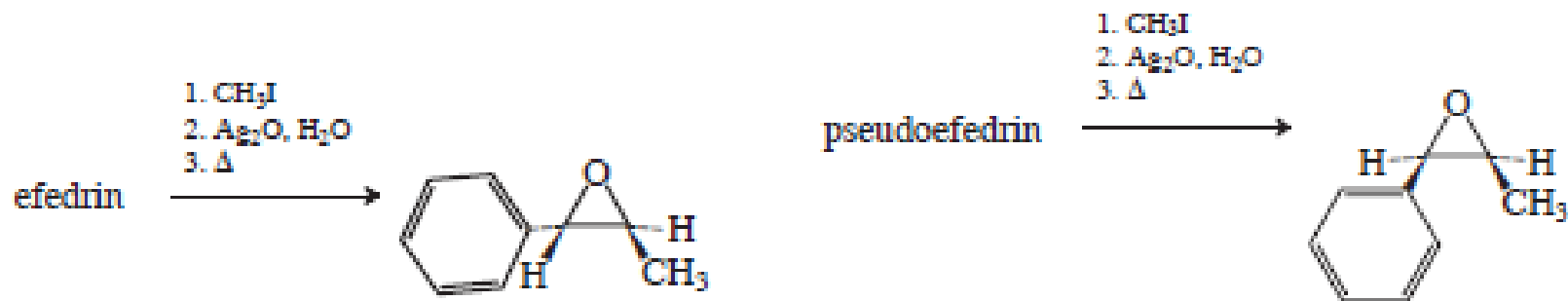


Jedinjenja A i B su stereizomeri koji se pomoću baze prevode jedan u drugi; tj., tretiranje bilo kog prečišćenog izomera bazom daje njihovu ravnotežnu smesu. (a) Predložite strukture A i B. (b) Kakvom tipu stereozimera pripadaju A i B? (c) Predložite mehanizam uravnoteživanja A i B pomoću baze. (Pomoć: razmislite o „reverzibilnoj Hofman-ovoj eliminaciji“.)

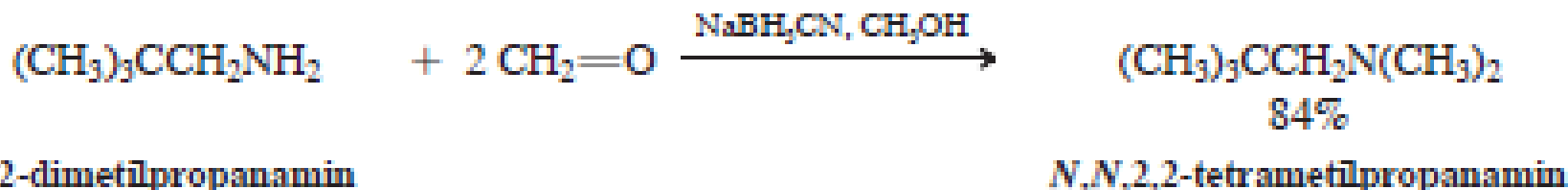
41. Pri pokušaju Hofmann-ove eliminacije amina s hidroksilnom grupom na  $\beta$ -ugljenikovom atomu, umesto alkena dobija se oksaciklopropaniski proizvod:



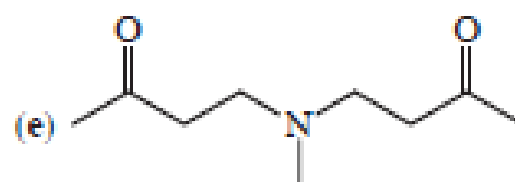
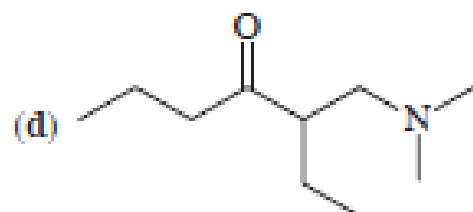
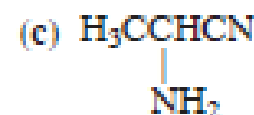
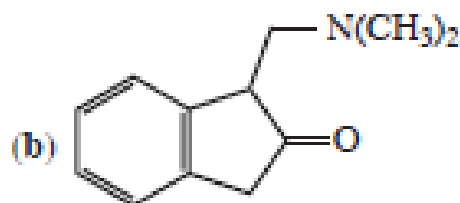
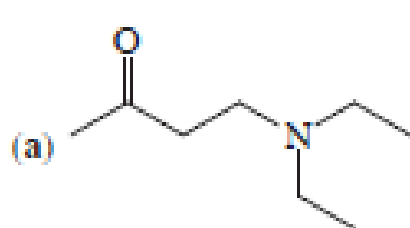
(a) Predložite logičan mehanizam ove transformacije. (b) Pseudoefedrin (videti zadatak 35) i efedrin su vrlo slična prirodna jedinjenja, na šta ukazuju i njihova slična imena. U stvari, oni su stereoizomeri. Na osnovu rezultata navedenih reakcija odredite tačnu stereochemiju efedrina i pseudoefedrina.



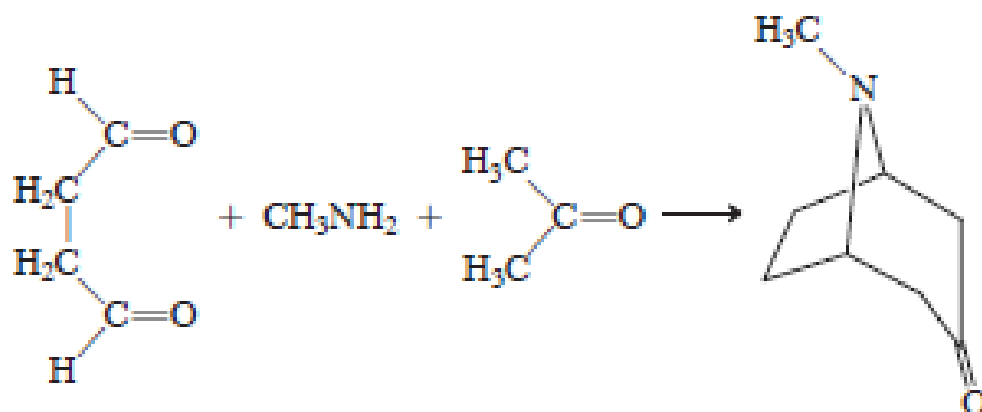
47. Reduktivnim aminovanjem *viška* formaldehida primarnim aminom dobija se *dimetilovani* tercijarni amin (videti dati primer). Predložite objašnjenje.



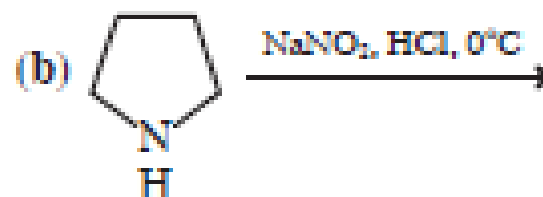
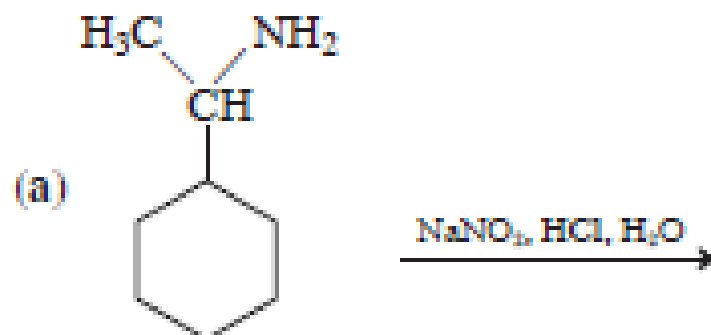
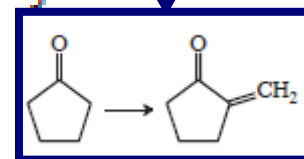
42. Pokažite kako bi se svaki od navedenih molekula mogao sintetizovati Mannich-ovom reakcijom ili reakcijama Mannich-ovog tipa. (Pomoć: razmišljajte unazad, identifikujući veze koje nastaju u Mannich-ovoj reakciji.)



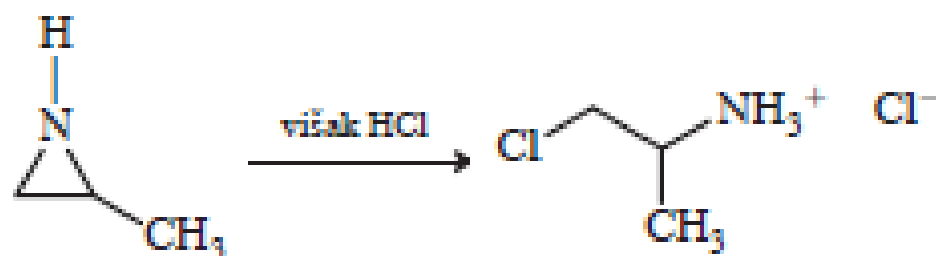
43. Tropinon (zadatak 40) prvi put je sintetizovao ser Robert Robinson (čuvjen po Robinson-ovoj anelaciji, odeljak 18-11) 1917. godine, sledećom reakcijom. Predstavite mehanizam ove transformacije.



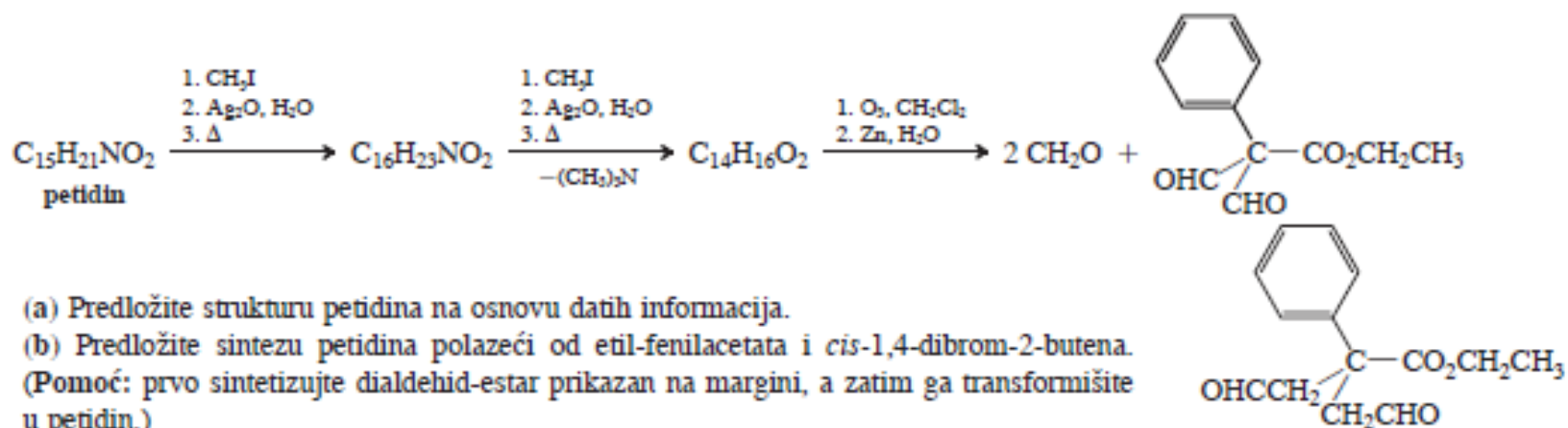
44. Navedite postupak kojim se može izvršiti hemijska transformacija prikazana na margini, koristeći kombinaciju reakcija predstavljenih u odeljcima 21-8 i 21-9.
45. Napišite očekivani proizvod (očekivane proizvode) svake od datih reakcija.



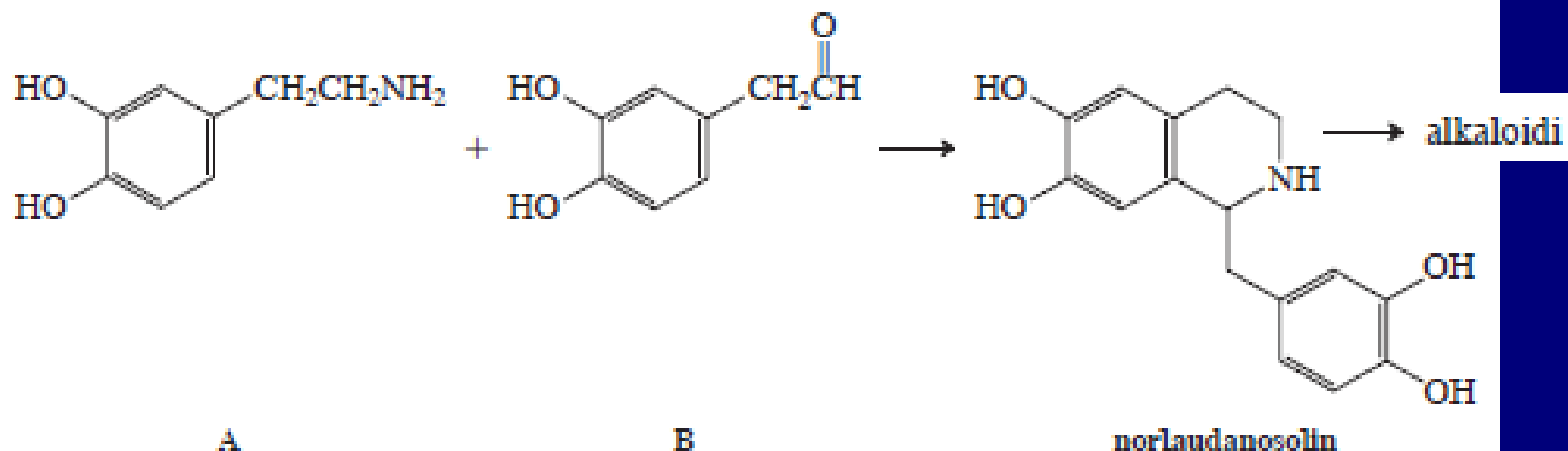
46. Tretiranjem 2-metilazaciklopropana, cikličnog amina sa tročlanim prstenom, viškom HCl, dolazi do otvaranja prstena, kao što je prikazano dalje. Predložite mehanizam i prodiskutujte svaku fazu. (Pomoć: napravite poređenje sa hemijom oksaciklopropana, cikličnih etara sa tročlanim prstenom; odeljak 9-9.)



50. Petidin, aktivni sastojak uspavljujućeg analgetika demerola, podvrgnut je dva puta uzastopno totalnom metilovanju, što je praćeno Hofmann-ovom eliminacijom, a zatim ozonolizi, pri čemu su dobijeni dalje u tekstu dati rezultati.

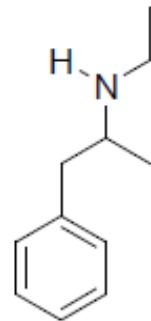


52. Mnogi alkaloidi se u prirodi sintetizuju polazeći od molekula norlaudanosolina, koji, izgleda nastaje kondenzacijom amina A sa aldehidom B. Formulшите mehanizam ove transformacije. Zapazite da u ovom procesu nastaje veza ugljenik-ugljenik. Imenujte reakciju predstavljenu u ovom poglavlju koja je veoma slična ovakvom nastajanju C-C veze.

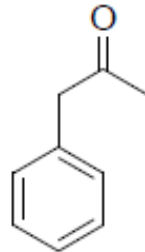


# ZADACI SA ISPITA

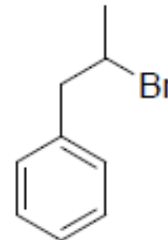
13. Apetenil je preparat koji deluje na smanjenje apetita. Da li je on primarni, sekundarni ili tercijarni amin? Predložite efikasnu sintezu apetenila polazeći od jedinjenja a), b) i c).



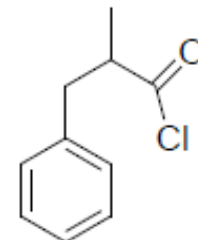
apetenil



a)



b)



c)

4. Poređajte sledeća jedinjenja po redosledu opadajuće baznosti:

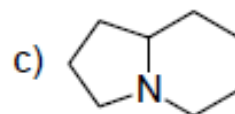
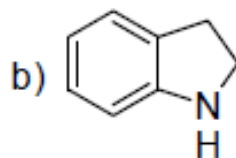
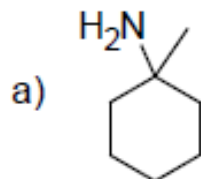
$\text{NaNH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{O}^-$
A	B	C	D

> > > >

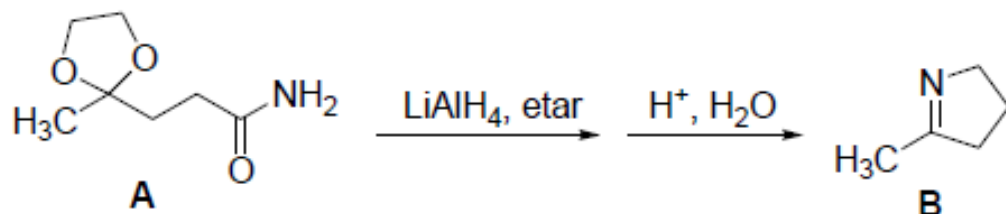
10. Predložite postupak za dobijanje sledećih amina Gabriel-ovom sintezom:

a) heksilamin; b) cikloheksilamin; d) glicin

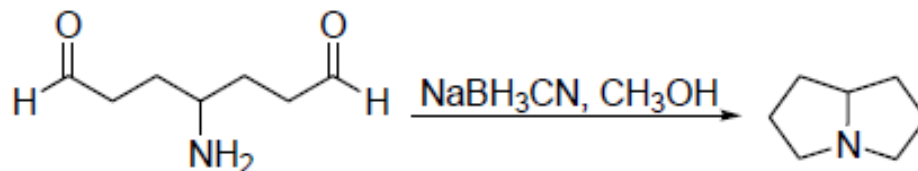
11. Napišite strukturu/e proizvoda potpune Hofmann-ove eliminacije sledećih amina:



10. Dejstvom  $\text{LiAlH}_4$  na amid **A**, za čime sledi obrada reakcije razblaženom kiselinom, dobije se **B**. Prikazati intermedijere u ovoj sintezi.



11. Objasnite pomoću mehanizma sledeću transformaciju:



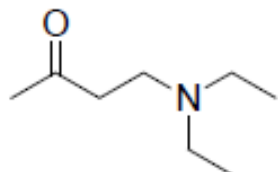
B) Poređajte sledeća jedinjenja po redosledu opadajuće baznosti: a) anilin; b) pirolidin; c) pirol;

\_\_\_ > \_\_\_ > \_\_\_

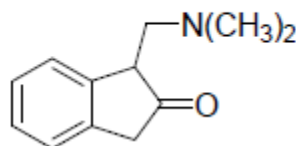
13. Predložite najbolje sintetičke puteve za dobijanje a) butanamina i b) N-etilbutanamina. Napišite strukture mogućih alkena dobijenih Hofmann-ovom eliminacijom ovih amina.

14. Prikažite kako bi se molekuli a) i b) mogli sintetizovati Mannich-ovom reakcijom:

a)

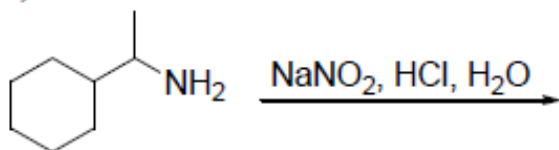


b)

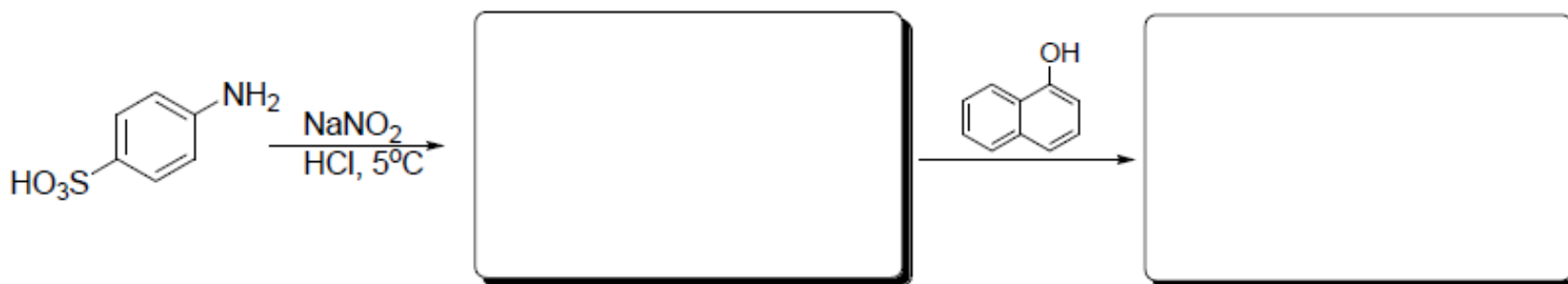


15. Aromatični i alifatični amini različito reaguju sa azotastom kiselinom. Napišite očekivani(e) proizvod(e) svake od datih reakcija:

a)



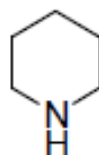
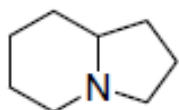
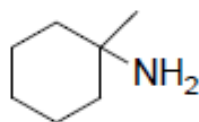
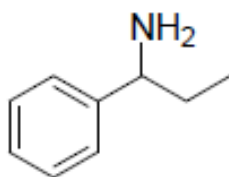
b)



oranž I



14. Napišite strukture mogućih alkenских proizvoda Hofmann-ove eliminacije navedenih amina. Ukoliko jedinjenja podležu višestepenoj eliminaciji, navedite proizvode svake od njih.



Zašto se u Hofmann-ovim eliminacionim reakcijama, radi određivanja strukture, koristi potpuno metilovanje, a ne, na primer etilovanje?

15. Polazeći od organskih jedinjenja koja ne sadrže azotov atom predložite sintezu butilamina koja će kao ključni intermedijer sadržati:

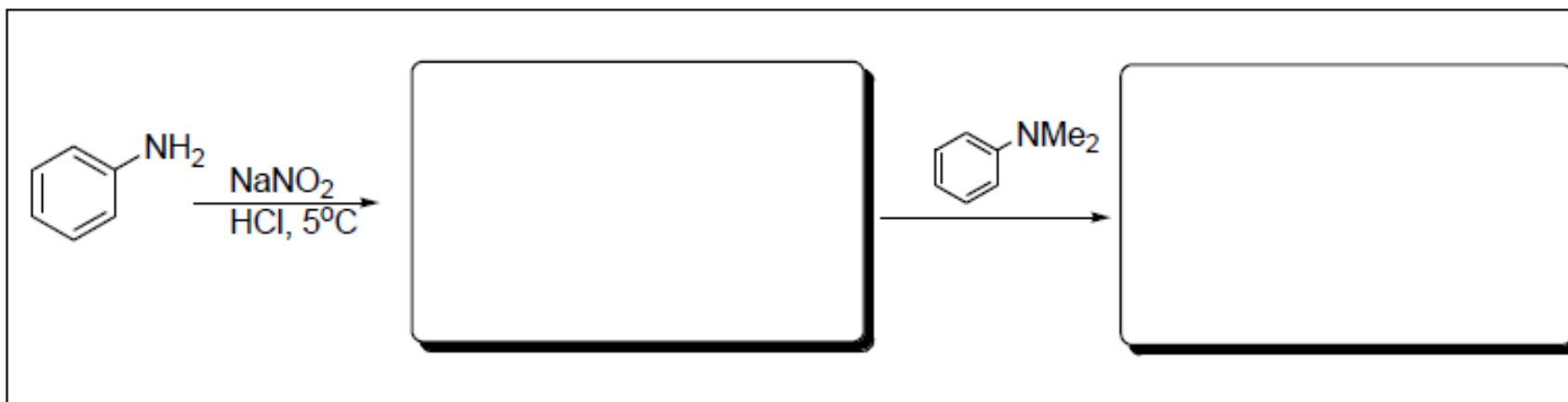
a) nitril

b) azid

c) imid (Gabriellova sinteza sa ftalimidom kao reagensom)

d) amid (Hofmann-ovo premeštanje) | e) imin (reduktivno aminovanje)

14. Aromatični i alifatični amini različito reaguju sa azotastom kiselinom. Proizvodi reakcija aromatičnih amina i azotaste kiseline koriste se za diazokuplovanje i dobijanje azo boja. Pred vama je nepotpuna sinteza 4-dimetilaminoazobenzena. U prazna polja upišite strukture koje nedostaju.



12. Pokažite kako bi se sledeći molekul mogao sintetizovati Mannich-ovom reakcijom ili reakcijama Mannich-ovog tipa. (Pomoć: razmišljajte unazad, identifikujućiveze koje nastaju u Mannich-ovoj reakciji.)

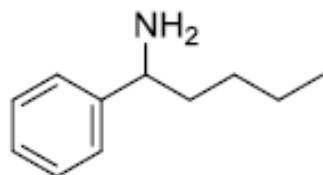


d) Poređajte sledeća jedinjenja po opadajućoj baznosti: anilin, cikloheksanamin i pirol

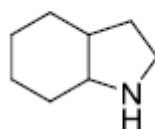
12. Predložite kako biste sintetisali fenilmetanamin (benzilamin): a) Gabriel-ovom sintezom i b) reduktivnim aminovanjem.

12. Napišite strukture mogućih alkenских proizvoda Hofmanove eliminacije sledećih amina. Ukoliko jedinjenja podležu višestepenoj eliminaciji, navedite proizvode svake od njih.

a)



b)



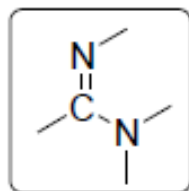
13. Poređajte sledeća jedinjenja

a) prema redosledu opadajuće kiselosti: propanska kiselina; glicin; fenol; cikloheksanol

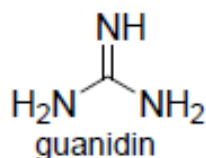
b) prema redosledu opadajuće baznosti: trietilamin; butil-litijum; natrijum-etoksid; natrijum-amid.

10. Predstavite detaljan mehanizam Mannich-ove reakcije 2-metilbutanala, formaldehida i metanamina.

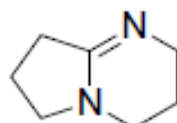
11. Nekoliko funkcionalnih grupa koje sadrže azot, znatno su jače baze od običnih amina. Takva je amidinska grupa koja ulazi u sastav DBN i DBU, a oba se naširoko koriste kao baze u različitim organskim reakcijama. Jedna druga neobično jaka baza je guanidin. **Navedite koji će se azot iz svake od ovih baza najverovatnije protonovati i objasnite pojačanu baznost ovih sistema u odnosu na proste amine.**



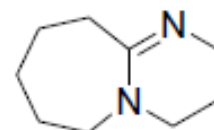
amidinska grupa



guanidin



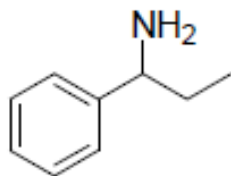
1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en  
(DBN)



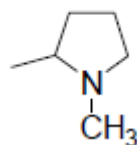
1,8-diazabicyclo[5.4.0]non-7-en  
(DBU)

11. Napišite strukture mogućih alkenских proizvoda Hofmann-ove eliminacije amina **a-c**. Ukoliko jedinjenja podležu višestepenoj eliminaciji, navedite samo krajnji proizvod.

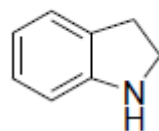
(a)



(b)

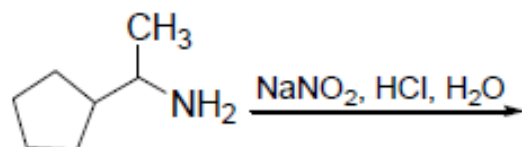


(c)

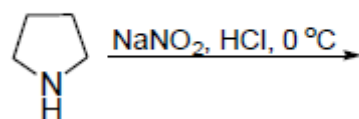


7. Reakcije amina sa azotastom kiselinom vrše se nukleofilnim napadom na nitrozil-katjon,  $\text{NO}^+$ . Struktura proizvoda veoma zavisi od toga da li je reaktant alkanamin ili benzenamin (anilin) i da li je on primaran, sekundaran ili tercijaran. Napišite očekivani proizvod (očekivane proizvode) svake od datih reakcija.

a)



b)



5. Karboksamidi su korisni prekursori za dobijanje amina. Hofmann-ovim premeštanjem amida, pri čemu karbonilna grupa odlazi kao ugljen-dioksid, dobija se amin koji ima jedan ugljenikov atom manje od polaznog materijala. Predložite sintezu butanamina, koja obuhvata Hofmann-ovo premeštanje. Prikažite detaljno mehanizam ove reakcije.

a) sinteza butanamina

b) mehanizam Hofmann-ovog premeštanja

7. Prikažite proizvode reakcija cikloheksilamina sa sledećim reagensima.

a)  $\text{HCl}$

b)  $\text{BuLi}$

c)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

d) cikloheksanon

e) (i)  $\text{CH}_3\text{I}$ ; (ii)  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (iii)  $\Delta$