Istraživanje kinetike razgradnje N-oksida tercijarnog amina

Šola, Dženita

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:435634

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Dženita Šola

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Dženita Šola

ISTRAŽIVANJE KINETIKE RAZGRADNJE N-OKSIDA TERCIJARNOG AMINA

INVESTIGATION OF DECOMPOSITION KINETICS OF TERTIARY AMINE N-OXIDE(S)

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Vesna Tomašić

Članovi ispitnog povjerenstva:
prof. dr. sc. Vesna Tomašić
prof. dr. sc. Vanja Kosar
prof. dr. sc. Sandra Babić

Zagreb, rujan 2015.

ZAHVALE

Prije svega željela bih se zahvaliti svojoj mentorici prof. dr.sc. Vesni Tomašić na stručnom vodstvu, strpljenju i vrijednim savjetima koje mi je davala tijekom izrade ovoga rada.

Posebnu zahvalnost iskazujem komentoru iz PLIVE Vitomiru Vušaku, dipl. ing. kem. i njegovim kolegama koji su svojim znanstvenim i stručnim savjetima oblikovali ideju i pomogli mi u izradi ovoga završnog rada.

Zahvaljujem Plivi Hrvatska d.o.o, točnije odjelu TAPI - Istraživanje i razvoj na ustupanju opreme za eksperimentalne potrebe završnog rada.

Na kraju bih se zahvalila svojoj obitelji i prijateljima na moralnoj podršci, te povjerenju koje su mi ukazali tokom studija.

SAŽETAK

U ovom radu ispitivana je kinetika razgradnje aromatskih N-oksida tercijarnih amina. Nakon sinteze dvaju različitih aromatskih N-oksida tercijarnih amina provedeni su pokusi razgradnje. Kinetika razgradnje ispitana je u kotlastom reaktoru pri različitim uvjetima provedbe procesa. Razgradnja aromatskog N-oksida tercijarnog amina A provedena je uz konstantno propuhivanje dušikom pri protoku od 10 mL/min uz primjenu četiri različita otapala (metanol, 2-propanol, metil-etil-keton i voda) pri temperaturi od 60-65 °C te pri identičnom broju okretaja miješala. Razgradnja aromatskog N-oksida tercijarnog amina B provedena je pri istim uvjetima i istim otapalima, međutim provedena je usporedba razgradnje uz konstantno propuhivanje dušikom i razgradnje u atmosferi zraka. Kvalitativno i kvantitativno određivanje reaktanata i produkata reakcije provedeno je primjenom HPLC-a te ^{1}H NMR i ^{13}C NMR.

Rezultati kinetičke analize razgradnje aromatskog N-oksida tercijarnog amina A dobiveni primjenom integralne metode pokazali su dobro slaganje između eksperimentalno izmjerenih rezultata i pretpostavljenog modela paralelnih reakcija u kotlastom reaktoru. Procijenjene su vrijednosti kinetičkih parametara predloženog modela i pripadajuće vrijednosti srednjeg kvadratnog odstupanja te je potvrđeno da je metil-etil-keton najprikladnije otapalo za razgradnju aromatskog N-oksida tercijarnog amina A.

Ključne riječi: kinetika razgradnje, kotlasti reaktor, N-oksidi tercijarnih amina

ABSTRACT

The subject of this work is investigation of decomposition kinetics of tertiary amines N-oxides. Decomposition of tertiary amine N-oxide(s) was performed after the synthesis of two different aromatic N-oxides of tertiary amines A and B. Kinetics of decomposition was investigated in the batch reactor at different process conditions. Decomposition of the tertiary amine N-oxide A was performed under continuous flow of nitrogen at the rate of 10 mL/ min in four different solvents (methanol, 2-propanole, methyl-ethyl-ketone and water) at the temperature of 60-65°C and at the identical speed of steering. Decomposition of the tertiary amine N-oxide B was performed at the same reaction conditions and using the same solvents, however the reaction was also performed in air atmosphere. Qualitative and quantitative determination of reactants and reaction products B was conducted by HPLC, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR.

Results of decomposition kinetics of tertiary amine N-oxide A obtained applying integral method showed good agreement between experimental measurements and proposed model of parallel reactions in the batch reactor. Kinetic parameters and appropriate values of the standard deviations were estimated and methyl-ethyl-ketone was confirmed as the most appropriate solvent for degradation of aromatic N-oxide of the tertiary amine A.

Key words: decomposition kinetics, batch reactor, tertiary amines N-oxides

Sadržaj

SAŽETAK /ABSTRACT

1. UVOD 8

2. OPĆI DIO 9

2.1. AMINI 9

2.1.1. Struktura i podjela amina 9

2.1.2. Nomenklatura amina prema IUPAC sustavu . ……10

2.1.3. Fizikalna i kemijska svojstva amina……..……..……...11

2.1.4. N-oksidi amina i njihova reaktivnost…….……...…..……13

2.1.5. Primjena amina……...14

2.1.6. Primjena N-oksida…….……..15

2.2. IDENTIFIKACIJA I KVANTITATIVNO ODREĐIVANJE SPOJEVA….……...17

2.2.1. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti…….…….…..…...17

2.2.2. Nuklearna magnetska rezonancija …….….20

2.3. KINETIKA REAKCIJA……...21

2.3.1. Mehanizam i kinetika reakcija……..…….…….…21

2.3.2. Kotlasti reaktor……..…..23

2.3.3. Kinetički modeli složenih reakcija: usporedne (paralelne) reakcije ..……...…25

3. EKSPERIMENTALNI DIO…….…….…….…….…27

3.1. Značajke kemikalija……...…….….……...…27

3.2. Sinteza N-oksida amina...……..……..……...…28

3.3. Razgradnja N-oksida amina…….…….……..…29

3.4. HPLC analiza…….…….……31

3.4.1. Priprema pufera……..……31

3.4.2. Kromatografski uvjeti……..…….…..……31

4. REZULTATI…….……32

5. RASPRAVA…….…….…...……45

5.1. Analiza dobivenih rezultata…….…….…...……..…….45

5.2. Kinetička analiza…….…….…...……...49

6. ZAKLJUČCI ……....……52

7. POPIS SIMBOLA……....……53

8. LITERATURA……....…….…….54

9. PRILOZI……..…….…….55

10. ŽIVOTOPIS…….....…….….58

1. UVOD

Amini se ubrajaju u najvažnije skupine organskih spojeva koji pokazuju bazična svojstva. Rasprostranjeni su u prirodi i zahvaljujući tome imaju važnu ulogu u modernim tehnologijama. Općenito govoreći amini su derivati amonijaka. Ukoliko zamijenimo vodikove atome s jednom, dvije ili tri ugljikovodične skupine, dobivamo primarne, sekundarne ili tercijarne amine. Oksidacijom tercijarnih amina nastaju N-oksidi, koji se u industriji pripravljaju oksidacijom s vodikovim peroksidom. Zavisno o kemijskom sastavu dijele se na aromatske ili alifatske, ovisno o tome da li je dušik dio aromatskog prstena. S promjenom strukture mijenjaju se kemijska i fizikalna svojstva ovih dviju vrsta N-oksida.

N-oksidi tema su intenzivnih istraživanja u posljednjih nekoliko desetljeća. Istraživanja u ovom području napreduju velikom brzinom, a tome u prilog govori i činjenica da se oko 300 radova godišnje objavljuje vezano uz kemijska i fizikalna svojstva ovih spojeva, a kada bi se uzeli u obzir i doktorski radovi i patenti tada bi bilo najmanje dvostruko više objavljenih radova. Novija istraživanja omogućavaju dodatni napredak ne samo u kvantitativnom, nego i u kvalitativnom smislu.[1]

U ovom radu provedene su sinteze aromatskih N-oksida te je određena kinetika njihove razgradnje. Na stupanj razgradnje utječu različiti čimbenici, kao što su reakcijski medij, temperatura, broj okretaja miješala i sl. Cilj ovog rada bilo je istraživanje termičke razgradnje N-oksida tercijarnog amina u temperaturnom području od 60 do 65°C. Istraživanje je motivirano činjenicom da se aromatski tercijarni N-oksidi često nalaze u formulacijama lijekova koji se koriste pri liječenju brojnih bolesti.

2. OPĆI DIO

2.1. AMINI

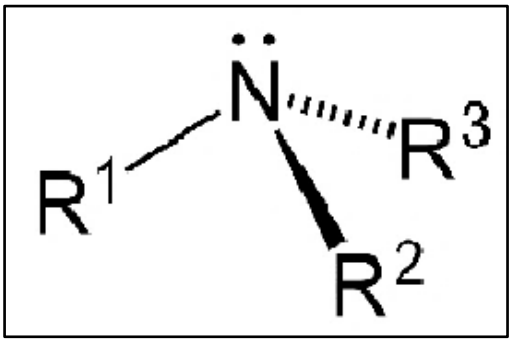
2.1.1. Struktura i podjela amina

Amini su vrlo česta funkcionalna skupina u lijekovima, a skloni su različitim reakcijama razgradnje. Pripadaju skupini organskih spojeva koji u molekuli sadrže atom dušika na koji su vezane jedna, dvije ili tri ugljikovodične (alkilne ili arilne) skupine (slika 1). Shodno tome razlikujemo:

a) primarne amine (RNH_2) – jedan od tri vodika zamijenjen je s alkil ili aromatskim supstituentom,

b) sekundarne amine (R_2NH) – imaju dva supstituenta i jedan vodikov atom vezan na dušiku,

c) tercijarne amine (R_3N) – amini kod kojih su sva tri vodika u potpunosti zamijenjena organskim supstituentom.



Slika 1. Struktura tercijarnog amina

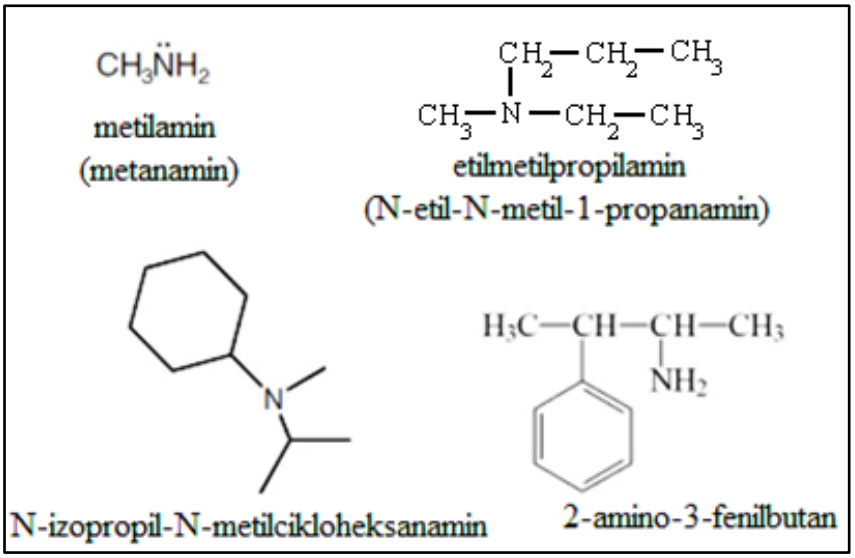
Ciklički amini su amini kod kojih je dušik ugrađen u strukturu prstena. U cikličke amine ubrajaju se samo sekundarni i tercijarni amini. Neki od primjera amina su anilin, cikloheksilamin, N-metilanilin, p-toluidin, N,N-dimetilanilin i mnogi drugi.[2]

Amini su tetraedarske strukture, sadrže tri skupine na dušiku i nevezani elektronski par. Međutim, moguća su i četiri organska supstituenta na dušiku, kao što je slučaj kod amonijevog kationa. Dušikov atom u aminu je sp^3 hibridiziran. Naime, hibridizacija jest

matematički postupak u kojem se linearnim kombiniranjem valnih funkcija energijski bliskih orbitala stvaraju dvije nove tzv. hibridne orbitale. To znači, da su hibridne orbitale rezultat kombinacije atomskih orbitala istog atoma. Miješanjem jedne 2s i triju 2p atomskih orbitala ugljika nastaju četiri potpuno jednake (degenerirane) sp^3 hibridne orbitale, koje su jednake po energiji i prostornom obliku. Parcijalni negativni naboj lokaliziran je u području nevezanih elektrona.[3]

2.1.2. Nomenklatura amina prema IUPAC sustavu

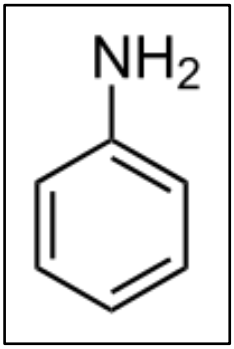
Nomenklatura amina razlikuje se s obzirom na njihovu podjelu. Primarni amini prema IUPAC-u nazivaju se alkanamini. Sekundarni i tercijarni amini dobivaju nazive tako što se ispred riječi amin navode pojedinačno grupe supstituenata. Manje skupine na aminskom dušiku predstavljaju supstituente te dobivaju lokant N. Kod tercijarnih amina prvo se imenuje najdulji lanac te potom preostala dva supstituenta na N atomu, u prefiksu. Ako su prisutne druge funkcionalne skupine prema IUPAC-ovoj nomenklaturi, supstituent $-NH_2$ dobiva naziv amino skupina (slika 2).[3]



Slika 2. Primjeri nomenklature amina

2.1.3. Fizikalna i kemijska svojstva amina

Primarni i sekundarni amini mogu stvarati vodikove veze jedni s drugima ili s molekulama vode. Kod tercijarnih amina to nije slučaj, ali mogu stvarati vodikove veze u prisutnosti donora vodikove veze, kao što je to molekula vode. Temperature vrelišta amina sličnih molekulskih masa opadaju u nizu: primarni, sekundarni i tercijarni. U usporedbi s alkoholima amini imaju niže vrelište, jer imaju slabije vodikove veze (tablica 1 i 2).[4] Amini pokazuju topljivost u vodi. Međutim, topljivost opada s povećanjem broja atoma ugljika, zbog povećane hidrofobnosti spoja, kao i zbog povećane dužine lanca. Alifatski amini, koji predstavljaju amine alkilnog lanca, pokazuju topljivost u polarnim organskim otapalima. Arilamini, tj. amini koji posjeduju konjugirani prsten, doniraju svoj par elektrona benzenskom prstenu, a time se smanjuje njihova sposobnost da se sudjeluju u stvaranju vodikove veze. Rezultat toga je smanjenje topljivosti u vodi i visoka točka vrelišta. Aromatski amini su spojevi s $–NH_2$ skupinom na aromatskom prstenu kao u anilinu (slika 3).



Slika 3. Struktura anilina (ili benzenamina)

Amini su baze, a njihova bazičnost ovisi o elektronskim svojstvima supstituenata. Ukoliko je supstituent alkilna grupa, on će poboljšati bazičnost amina, a ako se radi se o supstituentu arilne skupine bazičnost amina će se smanjiti. Općenito, učinak alkilnih skupina povećava energiju para elektrona, povećavajući bazičnost. Prema tome, bazičnost amina će se povećavati s brojem alkilnih skupina na aminu. Relativna bazičnost amina može se usporediti na temelju pK_a vrijednosti njihovih konjugiranih kiselina. Što je amin bazičniji, viša je pK_a vrijednost njegove konjugirane kiseline. Na bazičnost heterocikličkih amina utječe i kemijski sastav koji može biti nearomatski i aromatski. Nearomatski heterociklički amini imaju približno istu bazičnost kao i njihovi aciklički analozi, dok su aromatski amini slabije baze.

Zbog svojstava da privlači elektrone, prisutnost aromatskog prstena znatno smanjuje bazičnost amina (tablica 3).

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

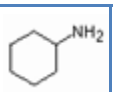
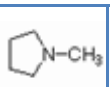
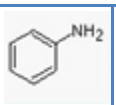
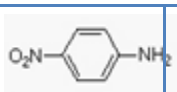
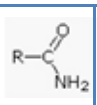
Tablica 1. Usporedba točke vrelište amina i alkohola

Spoj	**CH_3CH_3**	**CH_3OH**	**CH_3NH_2**	**$CH_3CH_2CH_3$**	**CH_3CH_2OH**	**$CH_3CH_2NH_2$**
Molarna masa	30	32	31	44	46	45
Točka vrelišta / °C	-88.6	65	-6.0	-42	78.5	16.6

Tablica 2. Usporedba točke vrelišta amina s obzirom na strukturu

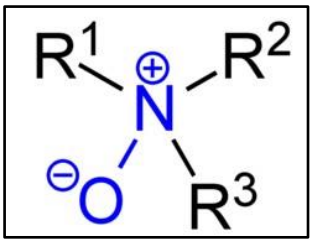
Spoj	**$CH_3(CH_2)_2CH_3$**	**$CH_3(CH_2)_2NH_2$**	**$CH_3CH_2NHCH_3$**	**$(CH_3)_3CH$**	**$(CH_3)_2CHNH_2$**	**$(CH_3)_3N$**
Molarna masa	58	59	59	58	59	59
Točka vrelišta / °C	-0.5	48	37	37	34	3

Tablica 3. Usporedba amina s obzirom na pKa vrijednosti

Spoj				**NH 3**						
pK_a	11.0	10.7	10.7	9.3	5.2	4.6	1.0	0.0	-1.0	-10.0

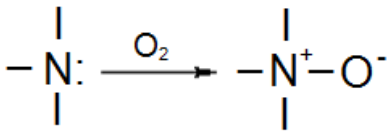
2.1.4. N-oksidi amina i njihova reaktivnost

N-oksidi ili tzv. amin oksidi su oksidi tercijarnih amina (slika 4). Oksidi amina su jako polarne molekule, a njihova polarnost je slična polarnosti kvarterne amonijeve soli. Oksidi amina male molarne mase jako su hidrofilni i imaju izvrsnu topljivost u vodi te vrlo slabu topljivost u većini organskih otapala. Oksidi amina su slabe baze s pK_a od oko 4,5.



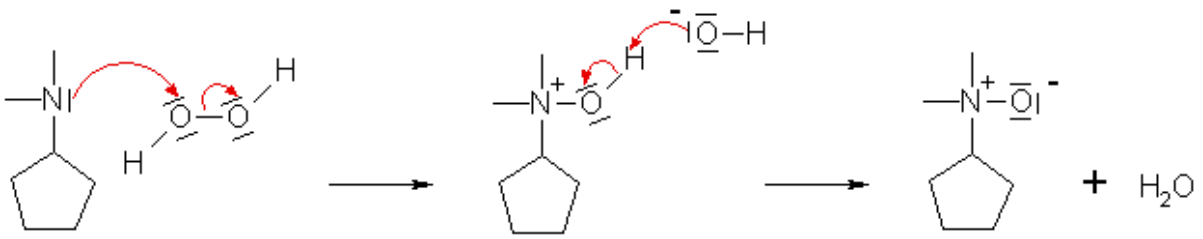
Slika 4. Struktura N-oksida tercijarnog amina

Prikaz mehanizma oksidacije tercijarnih amina u odgovarajuće N-okside dan je na slici 5.

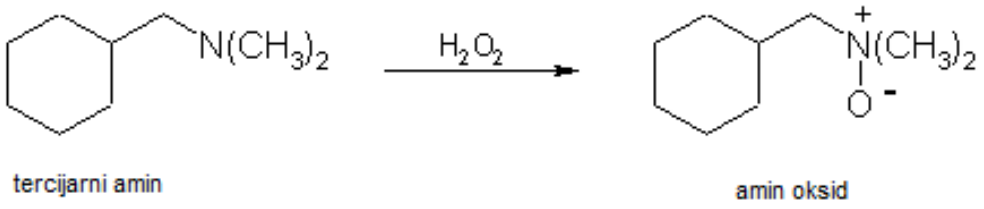


Slika 5. Oksidacija tercijarnih amina u N-okside tercijarnih amina

Oksidacija tercijarnih amina u amin okside lako se provodi s vodikovim peroksidom ili perkiselinama. Dušikov atom djeluje kao nukleofil koji reagira s atomom kisika na peroksidu, pri čemu hidroksilamonijev ion i hidroksidni anion potom reagiraju s vodikovim atomom hidroksilne skupine na dušiku što dovodi do oslobađanja amin oksida. Na slici 6. prikazan je mehanizam reakcije tercijarnog amina s vodikovim peroksidom, dok je na slici 7. sažeti prikaz reakcije.



Slika 6. Mehanizam reakcije tercijarnog amina s H_2O_2



Slika 7. Oksidacija tercijarnog amina u amin okside

Tercijarni amini lako oksidiraju u odgovarajuće N-okside uz pomoć kisika iz zraka. Stoga, druge funkcionalne skupine teško oksidiraju u prisutnosti amina.

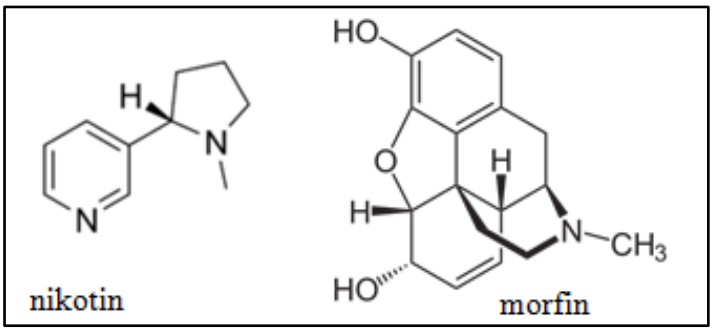
2.1.5. Primjena amina

Amini su otrovni i karakterističnog su mirisa, a obično mirišu na ribu ili amonijak. Posebno neugodnog mirisa su dva diamina koji nastaju bakterijskom razgradnjom životinjskih ostataka (putrescin i kadaverin). U tablici 4. sumarno je prikazan pregled istraživanja kojima se nastojalo utvrditi utjecaj alifatskih i aromatskih spojeva na genetiku i mutaciju.[5] Spojevi s jednim ili više dušikovih atoma ubrajaju se u alkaloide. To su najčešće organski spojevi dostupni u prirodi, a najviše su rasprostranjeni u biljnom svijetu.

Tablica 4. Istraživanje posljedica utjecaja alifatskih i aromatskih spojeva na mutaciju

GOD.	SPOJ	POSLJEDICA	TEST ISTRAŽIVANJA	DOZA/ KONCENTRACIJA	REZULTAT
1582.	butilamin	obrnuta mutacija	*Salmonella typhimurium*	3 µmol/pločica	negativan
1583.	izopropilamin	obrnuta mutacija	*Salmonella typhimurium*	33-10000 µg/pločica	negativan
1584.	sec-butilamin	obrnuta mutacija	*Salmonella typhimurium*	10-3333 µg/pločica	negativan
1590.	tiramin	unaprijedna mutacija	Limfomi miša	500-3500 µg/mL	negativan
1590.	tiramin	unaprijedna mutacija	Limfomi miša	11, 109, 274, 548 i 823 µg/mL	pozitivan
1590.	tiramin	unaprijedna mutacija	Limfomi miša	55, 109, 220, 327 i 439 µg/mL	pozitivan

U prirodi alkaloidi većinom nastaju iz aminokiselina. Većina ih je otrovna, gorka okusa s vrlo jakim farmakološkim učinkom, a često se upotrebljavaju u medicinske svrhe. Poznatiji alkaloidi (slika 8 i 9) su: **kofein** koji se nalazi u kavi, čaju, te bezalkoholnim pićima (letalna doza kofeina je 10 grama); **nikotin** kojeg pronalazimo u lišću duhana (letalna doza nikotina je 500 miligrama (u krvotoku) i **morfin** koji se nalazi u opijumu te osušenom soku iz maka.



Slika 8. Struktura karakterističnih alkaloida (nikotina i morfina)

Slika 9. Primjeri koji ilustriraju prisutnost alkaloida u prirodi i lijekovima

2.1.6. Primjena N-oksida

N-oksidi su poznati još od 1894. Do sada je poznato da su N-oksidi metaboliti mnogih tercijarnih amina, a u velikom broju slučajeva su intermedijeri između tercijarnih amina i njihovih N-dealkiliranih analoga. Velik broj tercijarnih aminskih lijekova motivirao je brojna istraživanja N-oksida. Primjeri takvih istraživanja odnose se na morfij, imipramin, promazin, cinarizin i nikotin. Neki N-oksidi su se pokazali prihvatljivijima od njihovih odgovarajućih tercijarnih amina. Najpoznatiji primjer koji to ilustrira je klordiazepoksid (*Librium*), jedan od

najčešće korištenih lijekova u psihijatrijskoj i općoj medicini. Međutim, u mnogim slučajevima N-oksidi su manje prihvatljiviji od njihovih odgovarajućih tercijarnih amina, a N-oksidacija se najčešće smatra metaboličkom deaktivacijom. Dok se N-oksidi lako reduciraju u odgovarajuće tercijarne amine kemijskim sredstvima, u ljudskom tijelu to se događa tek do izvjesnog stupnja. Nastajanje N-oksida i njihovih odgovarajućih tercijarnih amina teško je predvidjeti. Kad jednom nastane, N-oksid može biti aktivniji od njegovog odgovarajućeg tercijarnog amina koji je manje aktivan ili neaktivan. N-oksidi mogu se reducirati do odgovarajućih tercijarnih amina, pri čemu je reakcija beznačajna u usporedbi sa oksidacijom tercijarnih amina u N-okside, ali isto tako moguće je da se uopće ne reduciraju. Brojna su područja primjene N-oksida amina. Često su prisutni u različitim formulacijama koje se koriste u tekstilnoj industriji (npr. antistatička sredstva). Pri proizvodnji gume, koriste se kao stabilizatori pjene, u industriji polimera kao katalizatori polimerizacije. Također se primjenjuju u antikorozivnim pripravcima. Trenutno se intenzivno istražuje mogućnost njihove primjene kao prolijeka koji se metabolizira u tkivu raka.[7] U ovome radu istražuje se sinteza i kinetika razgradnje aromatskog tercijarnog N-oksida. Spomenuti spojevi korisni su pri liječenju različitih infekcija. Međutim, pokazali su se učinkovitim pri liječenju sljedećih bolesti: depresije, velikih depresivnih poremećaja, generaliziranih anksioznih poremećaja, opsesivno-kompluzivnih poremećaja, socijalno anksioznih poremećaja, paničnih poremećaja, dijabetičke neuropatije, migrene i vazomotornih simptoma povezanih s menopauzom.[6]

Posljednjih nekoliko godina u području biokemije povećao se broj istraživanja N-oksida tercijarnih amina.[7] N-oksidi u prirodnom obliku nalaze se u biljkama, životinjama i u mikroorganizmima te su mnogo aktivniji od njihovih odgovarajućih tercijarnih amina. Uz farmakološki aktivne N-okside prirodnog podrijetla, postoje i mnogi koji su pripremljeni sintetski. Neki N-oksidi važni su kao farmakološki ili toksikološki agenti, npr. kemoterapeuticima, antibioticima, psihotropnim lijekovima te u kancerogenim agensima. Brojni rezultati pokazuju da N-oksidi imaju važnu ulogu u metabolizmu lijekova. Naime, lijekovi koji sadrže tercijarne amine proizvedeni su iz N-oksida prirodnog podrijetla.

2.2. IDENTIFIKACIJA I KVATITATIVNO ODREĐIVANJE SPOJEVA

Postoje različite metode/tehnike identifikacije i kvantitativnog određivanja spojeva, a u nastavku teksta detaljnije će biti opisane tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti i nuklearna magnetska rezonancija koje su korištene tijekom istraživanja provedenih u okviru ovog rada.

2.2.1. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

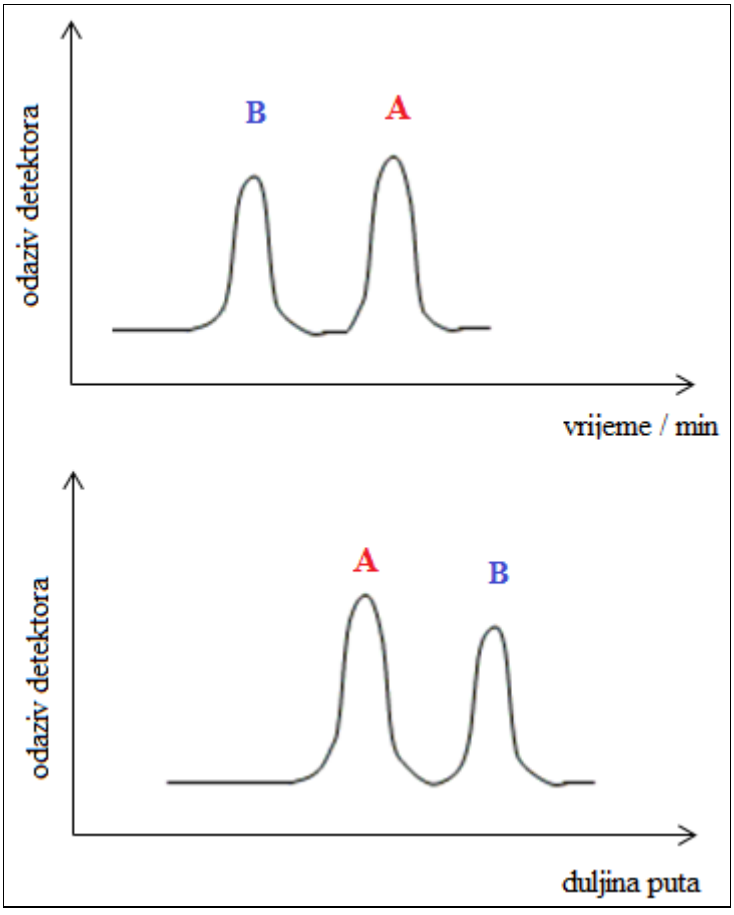
Kromatografija je postala jedna od najvažnijih metoda analitičke kemije kojom se sastojci smjese mogu razdvojiti u tekućoj fazi te identificirati i kvantificirati. Kromatografski sustav čine pokretna nepokretna faza i uzorak koji treba razdvojiti. Po IUPAC-ovoj (engl. *Union of Pure and Applied Chemistry*) definiciji kromatografija je fizikalna metoda separacije kojom se sastojci koje treba razdvojiti raspodjeljuju između dviju faza: nepokretne i pokretne faze (eluens) koja se kreće u određenom smjeru.

Princip rada se zasniva na ravnotežnoj raspodjeli analiziranog uzorka između imobilizirane faze u koloni ili na ravnoj podlozi i pokretne faze koja nosi sastojke smjese koju treba analizirati kroz sustav. Zbog različitog afiniteta pojedinih sastojaka prema pojedinoj fazi dolazi do njihove raspodjele između dviju faza. Dvije su teorije kojima se tumači separacija u kromatografiji: teorija tavana i kinetička teorija. S obzirom na prirodu ravnoteže između pokretne i nepokretne faze, tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti ili HPLC (engl. *High Performance Liquid Chromatography*) dijeli se na razdjelnu, adsorpcijsku, ionsko-izmjenjivačku te na kromatografiju isključenjem s obzirom na veličinu čestica. Pokretna faza kod tekućinske kromatografije je tekućina male viskoznosti, dok se kao nepokretna faza koriste različita punila vrlo malih dimenzija čestica.

Mobilnu fazu obično čini smjesa otapala različite polarnosti. Izbor optimalne mobilne faze izuzetno je važan. Prilikom razvoja HPLC metode zadržavanje analita i selektivnost se podešavaju promjenom sastava mobilne faze. Vrsta uzorka, njegova polarnost i topljivost određuju izbor stacionarne faze i vrstu kromatografske tehnike.

Stacionarna faza je kod kromatografije obrnutih faza nepolarna te je ova tehnika prikladna za ispitivanje nepolarnih spojeva. Polarniji spojevi prvi izlaze iz kolone, jer ih nepolarna stacionarna faza ne zadržava na svojoj površini. Na koloni obrnutih faza, povećanje udjela vode u mobilnoj fazi pridonosi da se analiti dulje zadržavaju na koloni, bolje odjeljuju, međutim analiza zbog toga dulje traje.

Rezultat provedene HPLC analize predstavlja kromatogram, niz simetričnih eluacijskih krivulja odnosno pikova koji nastaju nakon prolaska analita kroz kolonu i detektor (slika 10). Površina pika ovisi o koncentraciji sastojaka u uzorku i odazivu detektora u odnosu na analit.



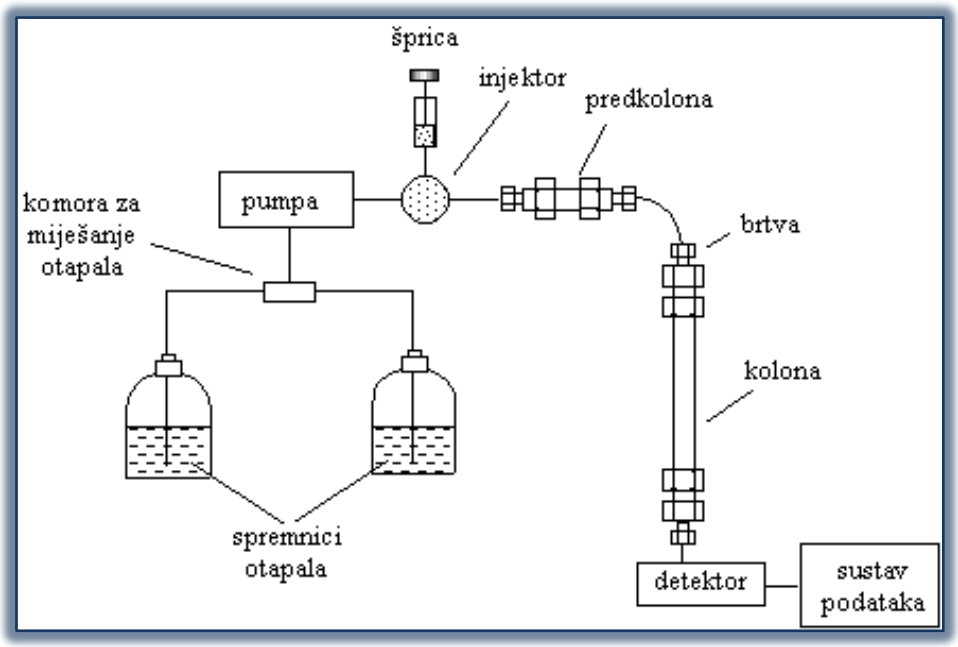
Slika 10. Kromatogram: stacionarna faza jače veže sastojak **A**, a sastojak **B** brže putuje i stoga ima kraće vrijeme zadržavanja.

Kromatogram omogućava kvalitativnu i kvantitativnu analizu. Položaj pika na vremenskoj osi (vrijeme zadržavanja) identificira određenu komponentu, a iz površine pika može se

izračunati koncentracija određenog spoja. Kvantitativna analiza provodi se metodom kalibracije s vanjskim (eksternim) ili unutrašnjim (internim) standardom. U svrhu kalibracije pripravlja se niz usporednih otopina poznatih koncentracija u očekivanom rasponu koncentracija. Standardima se snime kromatogrami te se površine (ili visine) pikova prikažu u ovisnosti o koncentraciji. Tako se dobiva kalibracijski pravac (krivulja) koji je temelj za kvantitativnu analizu.

U tekućinskoj kromatografiji za odjeljivanje sastava uzorka koriste se različite kolone odnosno stacionarne faze. U skladu s navedenim moguće je razlikovati dvije izvedbe razdjelne tekućinske kromatografije: kromatografija normalnih i kromatografija obrnutih faza. U kromatografiji normalnih faza najčešće se primjenjuje nemodificirani silikagel kao polarna stacionarna faza, dok je mobilna faza nepolarna.

Prednosti HPLC-a su velika osjetljivost, prilagodljivost, mogućnost analize nehlapljivih i termički osjetljivih spojeva, mogućnost primjene za analizu širokog spektra uzoraka, npr. u industriji, znanosti (aminokiseline, nukleinske kiseline, šećeri, lijekovi, pesticidi,...) i slično. Shematski prikaz uobičajenog HPLC sustava dan je na slici 11.

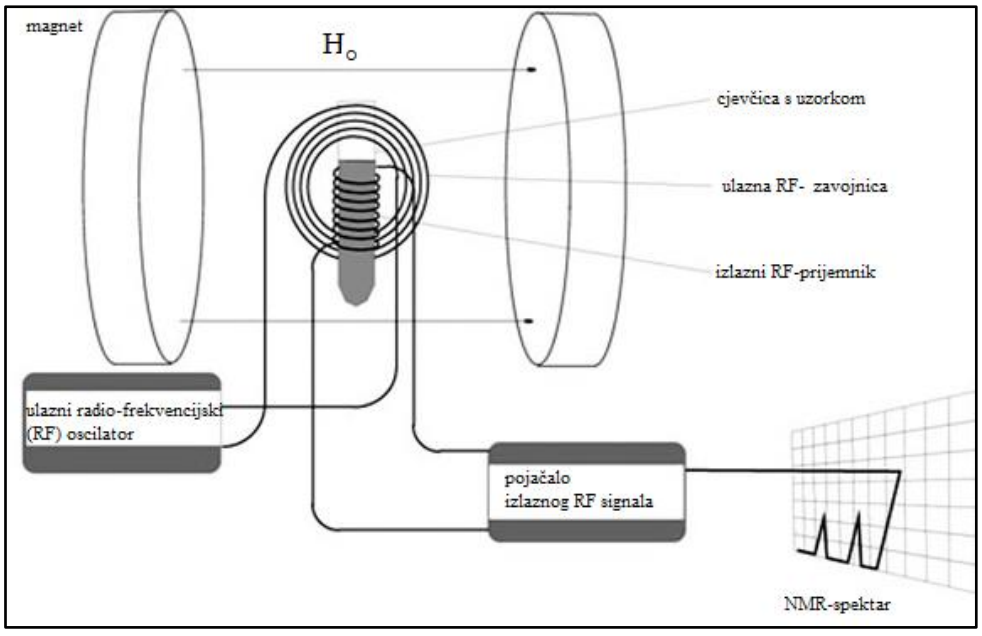


Slika 11. Shematski prikaz HPLC sustava

2.2.2. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR)

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) je jedna od brojnih spektroskopskih metoda koje se koriste za ispitivanje strukture organskih spojeva. Podatci o strukturi molekule dobivaju se ispitivanjem magnetskih svojstava atoma unutar molekule. Preko 100 elemenata može se detektirati spektroskopskom NMR metodom. Od najveće praktične važnosti u organskoj kemiji su izvedbe NMR metode koje se zasnivaju na izotopu vodika (^{1}H) i manje zastupljenom izotopu ugljika (^{13}C), jer su to elementi koji su najčešće prisutni u organskim spojevima. Učinak nuklearne magnetske rezonancije pokazuju kemijski elementi čije jezgre imaju neparni broj protona ili neutrona, te zbog te unutarnje asimetrije rotiraju oko svoje osi, tj. imaju spin.[8]

Navedena NMR metoda temelji se na interakciji magnetskog momenta jezgre s primijenjenim magnetskim poljem uz pobudu jezgre radiofrekventnim zračenjem. Apsorpciju i potom emisiju energije vezanu uz zakretanje spina detektira radiofrekvencijski prijemnik, što se naposljetku bilježi kao signal u NMR-spektru. Razlika energija dvaju stanja spina određena je pojedinim vrstama jezgara i jakošću magnetskog polja koje djeluje na te jezgre.



Slika 12. NMR spektrometar

2.3. KINETIKA REAKCIJA

2.3.1. Mehanizam i kinetika reakcija

U kemijskom inženjerstvu kinetička istraživanja su od iznimne važnosti, jer je kinetički model sastavni dio modela reaktora i neophodan je za sagledavanje utjecaja različitih procesnih parametara i varijabli na brzinu odgovarajuće reakcije te ukupnog procesa koji se istražuje. Općenito ciljevi kinetičkih istraživanja su sljedeći:

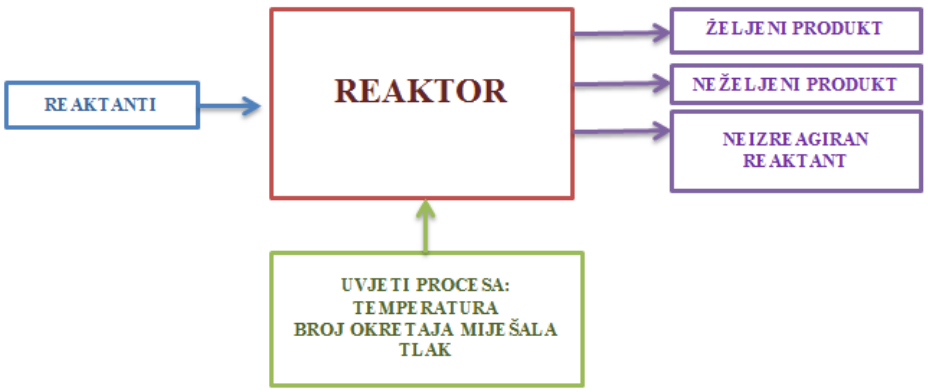
a. nalaženje oblika funkcijske zavisnosti brzine reakcije o reakcijskim varijablama,
b. određivanje brojčanih vrijednosti konstanti u kinetičkim modelima i modelima reaktora (npr. konstanta brzine reakcije, energija aktivacije, konstanta ravnoteže u homogenim sustavima te koeficijenti prijenosa tvari,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

Oba cilja kinetičkih istraživanja ostvaruju se kinetičkim eksperimentom koji predstavlja smišljenu provedbu kemijske reakcije s ciljem potvrde pretpostavljenog kinetičkog modela.[9] S obzirom na samu izvedbu kinetičkog eksperimenta pojavljuju se dva problema. Prvi problem vezan je uz izbor eksperimentalne aparature, odnosno reaktora u kojem se namjerava istraživati kinetika određene reakcije. Drugi problem obično se odnosi na interpretaciju rezultata kinetičkih eksperimenata.

Prilikom kinetičkih istraživanja od velike je važnosti poznavanje mehanizma reakcije. Reakcijski mehanizam je slijed elementarnih stupnjeva kojima iz polaznih reaktanata nastaju željeni produkti. Za poznavanje mehanizma reakcije nije dovoljno poznavanje kinetike pojedinačne ili složene reakcije, već je potrebno znati međureakcije i međuprodukte koji se mogu pretpostaviti i eksperimentalno potvrditi. Ključan utjecaj na ukupnu brzinu reakcije imat će ona međureakcija odnosno stupanj u ukupnom mehanizmu koji je najsporiji. To posebno dolazi do izražaja u heterogenim sustavima, gdje uz kemijsku reakciju postoje i fizički procesi prijenosa tvari čije brzine često određuju ukupnu brzinu procesa. Isto tako, postoje slučajevi kad je brzina reakcije određena brzinom najsporije međureakcije. U tom slučaju kinetički model će opisivati brzinu te međureakcije.

Cilj kinetičkog istraživanja je pronaći odgovarajući kinetički izraz odnosno kinetički model. Općenito, kinetički model se odnosi na matematičku jednadžbu koja opisuje zavisnost brzine reakcije o reakcijskim veličinama stanja i parametrima. U homogenim sustavima te su veličine temperatura i koncentracije prisutnih sudionika reakcije. Općenito, razlikuju se mehanistički i empirijski (ili fenomenološki) kinetički modeli. Mehanistički kinetički modeli zasnivaju se na poznavanju stvarnog mehanizma reakcije, što obično zahtijeva opsežna eksperimentalna istraživanja. Znatno češća situacija sastoji se u pretpostavljanju odgovarajućeg mehanizma na temelju općih teorijskih saznanja o mogućem slijedu elementarnih reakcija, pri čemu se tako pretpostavljeni mehanizam treba eksperimentalno potvrditi. Empirijski modeli obično su dani jednostavnim matematičkim jednadžbama koje na određeni način povezuju brzinu reakcije s veličinama stanja i parametrima sustava. Do takvih modela dolazi se usuglašavanjem dobivenih eksperimentalnih rezultata s pretpostavljenim matematičkim izrazima primjenom različitim numeričkih metoda linearne ili nelinearne regresije ili optimiranja.

Kemijski reaktor definira se kao mjesto ili procesni prostor u kome se odigrava neka kemijska reakcija (slika 13). Kemijski reaktor je polazna osnova za dimenzioniranje i projektiranje određenog kemijskog procesa te predstavlja „srce“ svakog tehnološkog procesa. Za procesnog inženjera, tehnologa ili projektanta nije toliko važno da kinetički model odražava pravi mehanizam kemijske reakcije, već je dovoljno da taj matematički izraz vrijedi za određene uvjete u reaktoru i da uvršten u odgovarajući izvedenu jednadžbu reaktora omogućava proračun reaktora. Poznavajući kinetiku reakcije može se izračunati veličinu reaktora ili vrijeme potrebno za postizanje određene konverzije u reaktoru, brzinu dovođenja reaktanata u reaktor i slično.

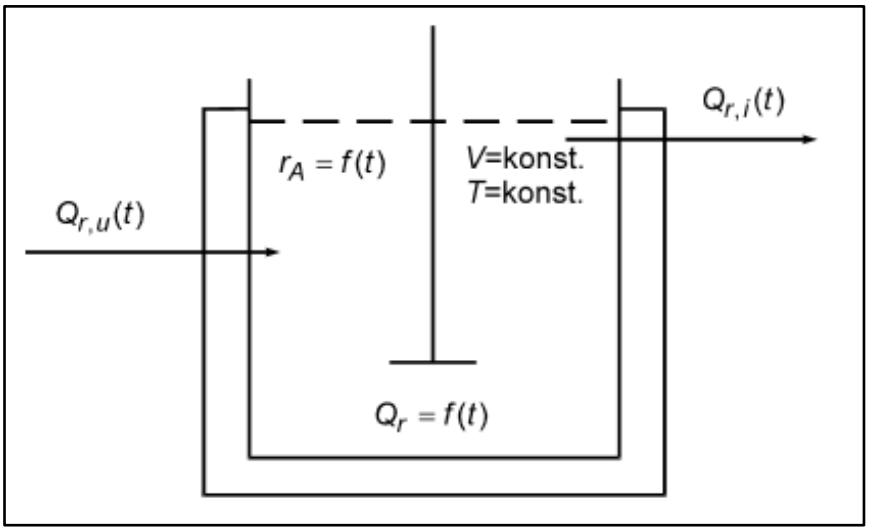


Slika 13. Pojednostavljen prikaz kemijskog procesa u reaktoru

Postoje različite izvedbe kemijskih reaktora s obzirom na način njihovog rada, a tri osnovne izvedbe su kotlasti reaktor, protočno-kotlasti reaktor i cijevni reaktor. U nastavku teksta detaljnije će biti opisan kotlasti reaktor s obzirom da je korišten u ovom radu.

2.3.2. Kotlasti reaktor

U industriji se za veliki broj reakcija, posebno onih koji se provode u kapljevitoj fazi, koristi kotlasti reaktor. Na slici 14. prikazan je idealan kotlasti reaktor s naznačenim najvažnijim značajkama. U takvom reaktoru sve veličine stanja zavise o vremenu. Iz toga slijedi da su parametri kao što su brzina kemijske reakcije, sastav reakcijske smjese i količina oslobođene/utrošene topline uslijed kemijske reakcije vremenski promjenjive veličine. Kod idealnog kotlastog reaktora jedino se temperatura u reaktoru ne mijenja s vremenom. Model idealnog kotlastog reaktora zasniva se na pretpostavci da je volumen reakcijske smjese stalan i nezavisan o vremenu, što znači da nema promjene gustoće reakcijske smjese.[10]

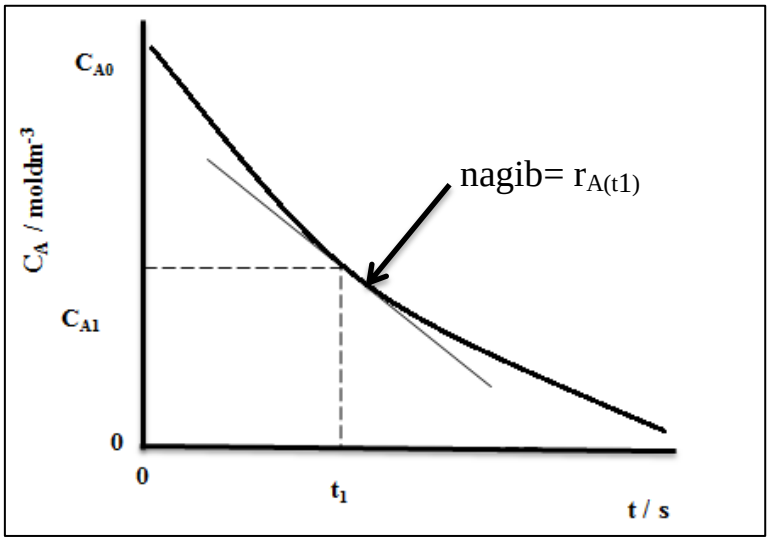


Slika 14. Prikaz idealnog kotlastog reaktora

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

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

Na slici 15 prikazana je promjena koncentracije reaktanta s vremenom reakcije prema jednadžbi (2.3.1.) te je dan primjer kinetičke analize u kotlastom reaktoru primjenom diferencijalne metode. U ovom slučaju, vrijeme kao nezavisna varijabla može se mjeriti s vrlo velikom preciznošću, dok je mjerenje koncentracije ograničeno točnošću analitičkih metoda. Valja napomenuti, da kotlasti reaktor nije pogodan za određivanje kinetike reakcija u plinskoj fazi te reakcija koje se provode na visokim tlakovima i temperaturama.[11]

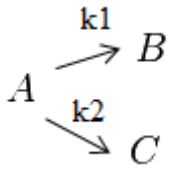


Slika 15. Grafički prikaz kinetičke analize u kotlastom reaktoru primjenom diferencijalne metode

Osim diferencijalne metode prilikom kinetičkih istraživanja moguće je koristiti integralnu metodu analize, koja je naročito prikladna za analizu jednostavnih reakcija te izmijenjenu diferencijalnu metodu analize (ili tzv. ID algoritam) koja objedinjuje prednosti diferencijalne i integralne metode analize, uz izbjegavanje njihovih nedostataka, a naročito je prikladna za primjenu prilikom kinetičkih istraživanja složenih reakcija.

2.3.3. Kinetički modeli složenih reakcija - usporedne (paralelne) reakcije

U praksi se često odigravaju složene reakcije koje mogu biti usporedne (paralelne), slijedne i miješane reakcije. U takvim slučajevima kinetički modeli su dani pretpostavljenim nizovima jednadžbi koje definiraju brzine nastajanja ili brzine nestajanja pojedinih sudionika reakcije. U nastavku teksta detaljnije će biti objašnjenje usporedne (paralelne) reakcije. U usporednim reakcijama iz polaznog reaktanta istovremeno nastaje više reakcijskih produkata. Najjednostavniji primjer takvih reakcija su reakcije 1. reda, u kojima reaktant A prelazi u produkte B i C.[12]



Za reakciju:

$$A \rightarrow B$$

k_1 predstavlja specifičnu brzinu osnovne reakcije, a za reakciju:

$$A \rightarrow C$$

k_2 je specifična brzina sporedne reakcije.

Ukupna brzina nestajanja reaktanata A dana je zbrojem brzina nestajanja prema pojedinim reakcijama, odnosno

$$r_A = k_1 C_A + k_2 C_A = (k_1 + k_2) C_A \qquad (2.3.2.)$$

Uz pretpostavku da na početku reakcije (ili na ulazu u reaktor) produkti B i C nisu prisutni (C_{B0}=C_{C0}=0), vrijedi stehiometrijski odnos dan izrazom 2.3.3.

$$C_{A_0} = C_A + C_B + C_C = konst. \qquad (2.3.3.)$$

Kada jednadžbu (2.3.2.) uvrstimo u reaktorski model kotlastog reaktora (2.3.1.) te nakon provedene integracije dobiva se izraz identičan izrazu za reakciju prvog reda uz ukupnu konstantu brzine, *k* koja je jednaka sumi pojedinačnih konstanti k_1 i k_2, tj. $k = (k_1 + k_2)$:

$$-ln\frac{C_A}{C_{A_o}} = (k_1 + k_2)t \tag{2.3.4.}$$

Nastajanje produkata može se prikazati sljedećim jednadžbama:

$$\frac{dC_B}{dt} = k_1 C_A \tag{2.3.5.}$$

i

$$\frac{dC_C}{dt} = k_2 C_A \tag{2.3.6.}$$

pa je tada

$$\frac{dC_B}{dC_C} = \frac{k_1}{k_2} = \frac{C_B - C_{B_0}}{C_C - C_{C_0}} \tag{2.3.7.}$$

Bilance za produkte dane izrazima (2.3.5.) i (2.3.6.) zajedno s bilancom za reaktant:

$$-\frac{dC_A}{dt} = (k_1 + k_2)C_A \tag{2.3.8.}$$

predstavljaju model kotlastog reaktora za promatrani proces. Jednadžbe modela moguće je riješiti odgovarajućom numeričkom metodom (npr. metodom Runge Kuta IV) uz istovremenu procjenu parametara (npr. Nealder-Meadovom metodom nelinearnog optimiranja). U postupku procjene parametara koriste se eksperimentalno izmjerene koncentracije polaznog reaktanta A i produkata B i C. Uobičajeni kriterij slaganja između eksperimentalno izmjerenih i teorijski određenih vrijednosti prema pretpostavljenom modelu dan je korijenom srednjeg kvadratnog odstupanja:

$$SD = \frac{1}{\sum_{i=1}^{i=3} N_i} \sqrt{\sum_{i=1}^{i=3} \sum_{j=1}^{j=N_i} (Y_{i,j(teor.)} - Y_{i,j(eksp.)})^2} \tag{2.3.9.}$$

gdje je N_i=broj eksperimentalnih podataka.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

U prethodnim poglavljima spomenuti su čimbenici koji utječu na stupanj razgradnje. Uzevši u obzir čimbenike kao što su reakcijski medij, temperatura i broj okretaja miješala proveden je niz eksperimenata s ciljem određivanja kinetike razgradnje N-oksida amina. Nakon prvobitne sinteze dvaju različitih aromatski N-oksida tercijarnih amina, provedeni su pokusi njihove razgradnje. Razgradnja prvog aromatskog N-oksida tercijarnog amina A praćena je uz konstantno propuhivanje dušikom pri protoku od 10 mL/min uz primjenu četiri različita otapala pri istoj temperaturi razgradnje i broju okretaja miješala. Razgradnja drugog aromatskog N-oksida tercijarnog amina B praćena je također uz konstantno propuhivanje dušikom u istim otapalima te pri istim radnim uvjetima, međutim u cilju usporedbe provedena je i razgradnja u atmosferi zraka. U eksperimentalnom dijelu rada navedene su značajke kemikalija te su opisane sinteze aromatskih N-oksida tercijarnih amina. U nastavku je opisana izvedba mjerenja i dan je opis aparature za provedbu razgradnje N-oksida amina uz primjenu različitih otapala.

3.1. ZNAČAJKE KEMIKALIJA

Popis kemikalija korištenih u radu nalazi se u tablici 5.

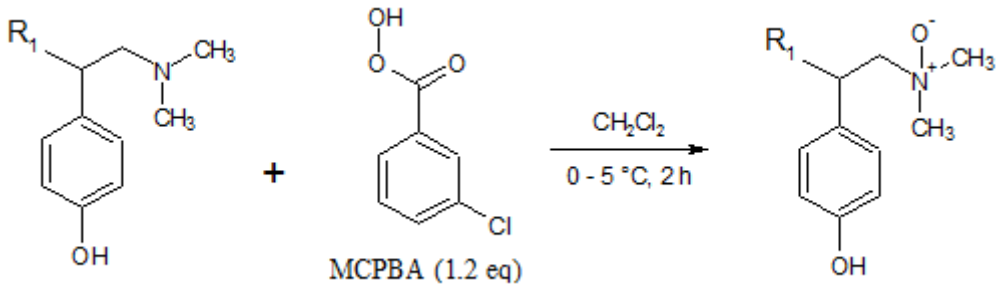
Tablica 5. Popis i značajke kemikalija korištenih u provedenim eksperimentima

NAZIV SPOJA	FORMULA	MOLARNA MASA	GUSTOĆA	TOČKA VRELIŠTA	TOČKA TALIŠTA
diklormetan	CH_2Cl_2	84,93 g/mol	1,33 g/cm³	39,6 °C	-96,7 °C
vodikov peroksid	H_2O_2	34,01g/mol	1,45 g/cm³	150,2 °C	-0,43 °C
metanol	CH_3OH	32,04 g/mol	791,80 kg/m³	64,7 °C	-97,6 °C
2-propanol	C_3H_7OH	60,10 g/mol	786,00 kg/m³	82,6 °C	-89 °C
etil-metil-keton	C_4H_8O	72,11 g/mol	805,00 kg/m³	79,64 °C	-86 °C
voda	H_2O	18,02 g/mol	999,97kg/m^3	100 °C	0,00 °C
MCPBA	$C_7H_5ClO_3$	172,56 g/mol	-	-	92 – 94 °C

3.2. SINTEZA N-OKSIDA AMINA

a. SINTEZA AROMATSKOG N-OKSIDA TERCIJARNOG AMINA A

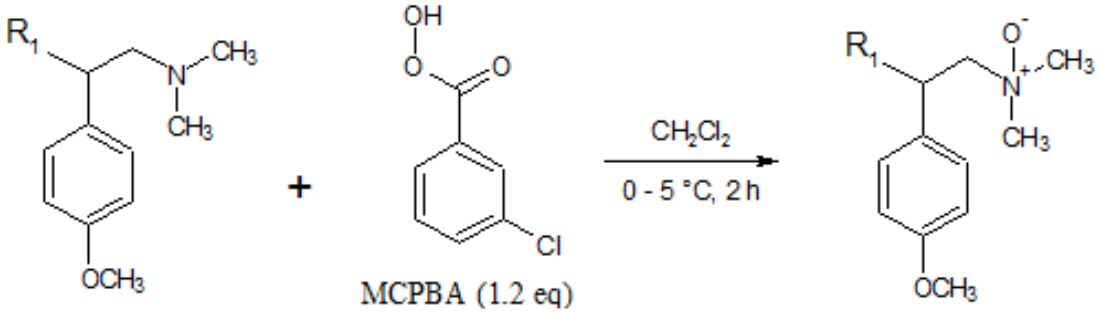
Kao polazni reaktant za pripremu odgovarajućeg N-oksida amina korišten je aromatski tercijarni amin. Aromatski tercijarni amin (3,80 mmol) otopljen je u metilen kloridu (45 mL). Otopina je ohlađena na 0 – 5 °C te je tijekom vremena od 15 minuta dokapavana otopina *m*-kloroperoksibenzojeve kiseline, MCPBA* (4,54 mmol) u metilen kloridu (15 mL). Reakcijska smjesa je miješana tijekom vremena od jednog sata, a reakcija je praćena tankoslojnom kromatografijom (Al_2O_3 pločica; sustav metilen klorid/metanol, 7:3). Nakon toga provedeno je uparavanje do suhog produkta. Dobiveni produkt je čišćen kromatografijom na stupcu (CH_2Cl_2/MeOH; 7:3; Al_2O_3, Neutral I, 80 g) te je dobiven aromatski N-oksid **A** (η = 70,4 %; HPLC čistoća: 99,04 %; slika 16). Struktura je potvrđena NMR-om i masenom spektrometrijom.



Slika 16. Sinteza aromatskog N-oksida tercijarnog amina **A**

b. SINTEZA AROMATSKOG N-OKSIDA TERCIJARNOG AMINA B

Aromatski tercijarni amin (7,20 mmol) otopljen je u metilen kloridu (90 mL). Otopina je ohlađena na 0 – 5 °C te je tijekom 15 minuta dokapavana otopina MCPBA* (8,63 mmol) u metilen kloridu (30 mL). Reakcijska smjesa je miješana 1 h (reakcija je također praćena pomoću TLC-a kao što je prethodno opisano), a zatim je provedeno uparavanje do suhog produkta. Dobiveni produkt je čišćen kromatografijom na stupcu (CH_2Cl_2/MeOH; 7:3; Al_2O_3, Neutral I, 80 g) te je dobiven aromatski N-oksid tercijarnog amina **B** (slika 17). Struktura je potvrđena NMR-om i masenom spektrometrijom.



Slika 17. Sinteza aromatskog N-oksida tercijarnog amina **B**

3.3. RAZGRADNJA N-OKSIDA AMINA

Pri praćenju razgradnje N-oksida tercijarnog amina **A** i **B** pokusi su provedeni na identičan način. Naime, ispitivana je razgradnja pripremljenih N-oksida tercijarnih amina u četiri ista otapala pri istoj temperaturi te u identičnom reaktorskom sustavu. Kod razgradnje N-oksida tercijarnog amina **A** praćena je razgradnja uz propuhivanje dušikom pri protoku od 10 mL/min, dok je razgradnja N-oksida tercijarnog amina **B** praćena u atmosferi zraka te uz propuhivanje dušikom. Na slici 18 prikazana je shema aparature koja je korištena pri razgradnji N-oksida amina **B** uz propuhivanje dušikom.

Razgradnja N-oksida tercijarnog amina **A** provedena je u sljedećim otapalima:

1. **metanol**

U trogrloj tikvici (50 mL) otopljen je aromatski N-oksid tercijarnog amina **A** (75 mg) u metanolu (35 mL) uz konstantno propuhivanje dušikom (protok 10 mL/min). Otopina je zagrijana i miješana pri temperaturi 60-65 °C.

2. **2-propanol**

U trogrloj tikvici (50 mL) otopljen je aromatski N-oksid tercijarnog amina **A** (75 mg) u 2-propanolu (35 mL) uz konstantno propuhivanje dušikom (protok 10 mL/min). Otopina je zagrijana i miješana pri temperaturi 60-65 °C.

3. **etil-metil-keton**

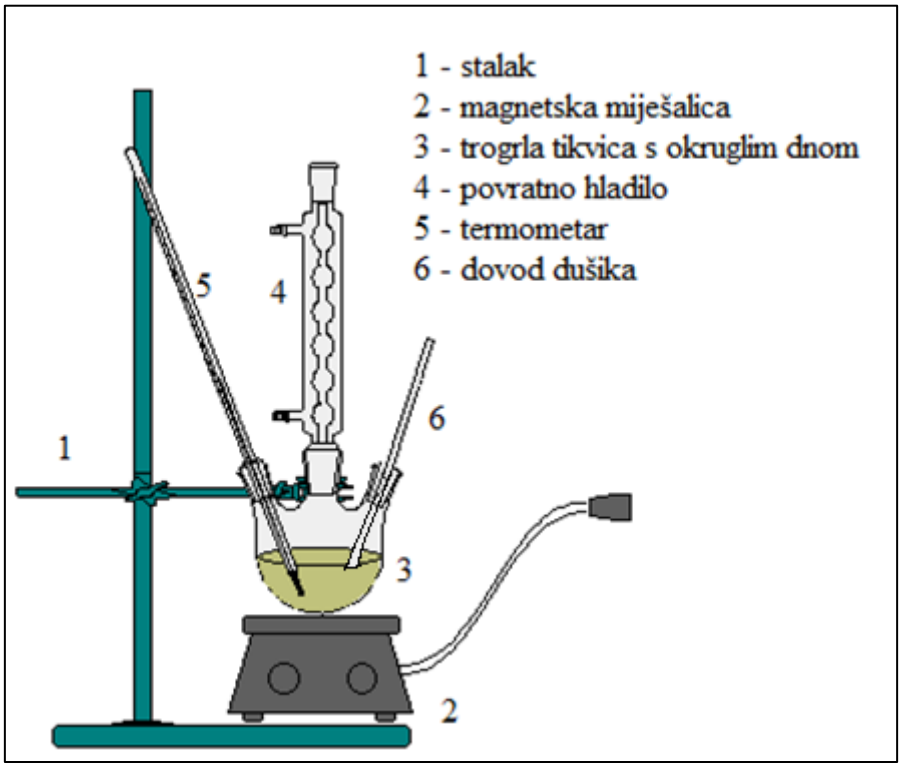
U trogrloj tikvici (50 mL) otopljen je aromatski N-oksid tercijarnog amina **A** (75 mg) u etil-metil-ketonu (35 mL) uz konstantno propuhivanje dušikom (protok 10 mL/min). Otopina je zagrijana i miješana pri temperaturi 60-65 °C.

4. **voda (H_20)**

U trogrloj tikvici (50 mL) otopljen je aromatski N-oksid tercijarnog amina **A** (75 mg) u vodi (35 mL) uz konstantno propuhivanje dušikom (protok 10 mL/min). Otopina je zagrijana i miješana pri temperaturi 60-65 °C.

U određenim vremenskim intervalima uziman je uzorak te je analiziran sastav reakcijske smjese na kraju svih pokusa. Kinetika reakcije praćena je primjenom HPLC-a**.**

Pri provedbi razgradnje N-oksida tercijarnog amina **B** navedeni eksperimenti provedeni su na isti način propuhivanjem dušika te u atmosferi zraka pri istim uvjetima i uz primjenu istih otapala.



Slika 18. Aparatura za razgradnju N-oksida tercijarnog amina uz propuhivanje dušikom

3.4. HPLC ANALIZA

Kvalitativno i kvantitativno određivanje aromatskog N-oksida tercijarnih amina A i B provedeno je primjenom HPLC-a, a primjeri odgovarajućih HPLC kromatografskih spektara dani su u Prilogu. U nastavku je opisana priprema otopina i uvjeti kromatografske analize.

3.4.1. Priprema otopina

Pufer je pripremljen otapanjem 0,005 M natrijevog dodecil sulfata ($NaC_{12}H_{25}SO_4$) i 0,07% trietilamina u vodi, te podešavanjem vrijednosti na pH 3,0 pomoću H_2SO_4. Prije upotrebe pufer je profiltriran te su pomoću njega pripremljene otopine za HPLC i mobilne faze. Mobilnu fazu A čini 70% (700mL) pufera te 30% acetonitrila (300mL), a mobilnu fazu B 40% pufera (250mL) i 60% acetonitila (375mL).

3.4.2. Kromatografski uvjeti rada

Protok: 1,2 mL/min
Ravnotežno vrijeme: 8 min
Detekcija UV: 230 nm
Volumen injektiranja: 20µL
Temperatura kolone: 45 °C
Temperatura atmosfere: sobna
Mobilna faza A: 70 % pufer: 30% acetonitril (ACN)
Mobilna faza B: 40% pufer: 60% acetonitril (ACN)

4. REZULTATI

U nastavku teksta tablično i grafički prikazani su rezultati analize produkata razgradnje aromatskih amina A i B dobiveni primjenom različitih otapala. Provedena je strukturna analiza N-oksida tercijarnih amina **A** i **B** dobivenih pročišćavanjem uzoraka nastalih reakcijama aromatskih tercijarnih amina s MCPBA. Uzorci su analizirani i snimljeni pomoću NMR-a (^{1}H i ^{13}C - APT) u Fidelti, Zagreb, Hrvatska na Bruker Avance DRX 600 NMR spektrometru koji je radio pri 600.1 i 150.9 MHz. Dimetil-sulfoksid (99,9%, DMSO-d_6) korišten je kao otapalo. Primjeri odgovarajućih HPLC kromatograma te NMR spektara dani su u Prilogu.

ANALIZA PRODUKATA RAZGRADNJE

Kao što je ranije navedeno provedene su dvije serije pokusa. Prva serija pokusa obuhvaća razgradnju N-oksida tercijarnog amina **A**, a druga serija pokusa razgradnju N-oksida tercijarnog amina **B**. Nakon provedenih pokusa opisanih u prethodnom poglavlju, uzorci su pripremljeni za analizu tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti. Naime, koncentracija produkata koji nastaju razgradnjom aromatskih N-oksida određena je pomoću HPLC-a**.**

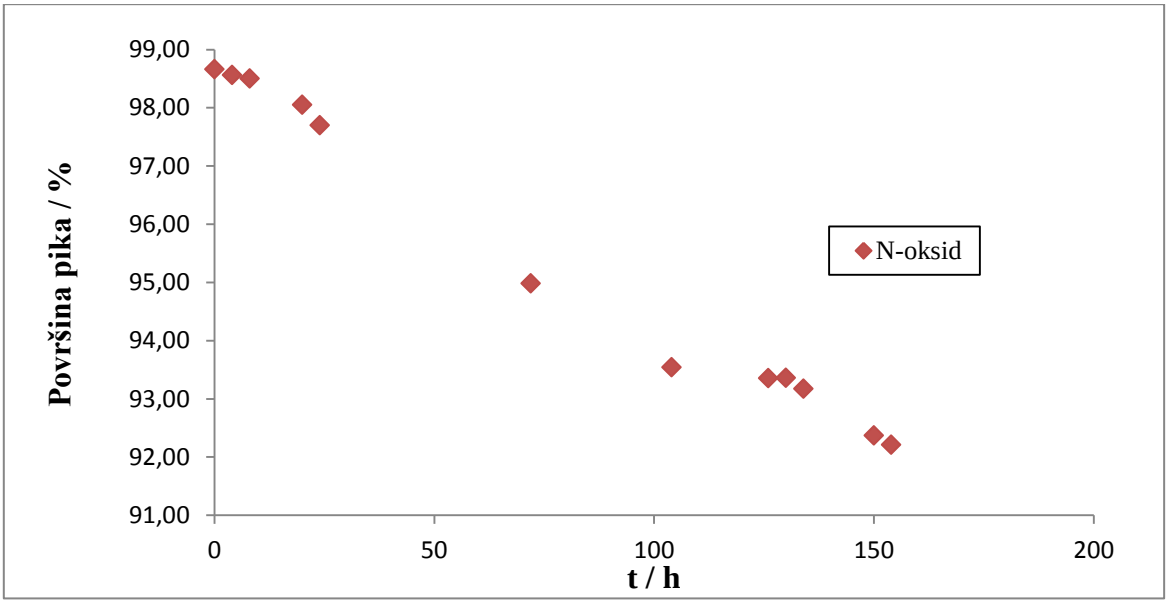
Podatak površina[%] (engl. *area%*) označava postotak površine pojedinih pikova s obzirom na ukupnu površinu svih pikova na danom kromatogramu. Postotak površine (tj. površina[%]) daje preciznu aproksimaciju koncentracije N-oksida i odgovarajućih produkata razgradnje pa se stoga pri naknadnom proračunavanju razgradnje N-oksida tercijarnih amina koristio taj podatak.

a) RAZGRADNJA AROMATSKOG N-OKSIDA AMINA A

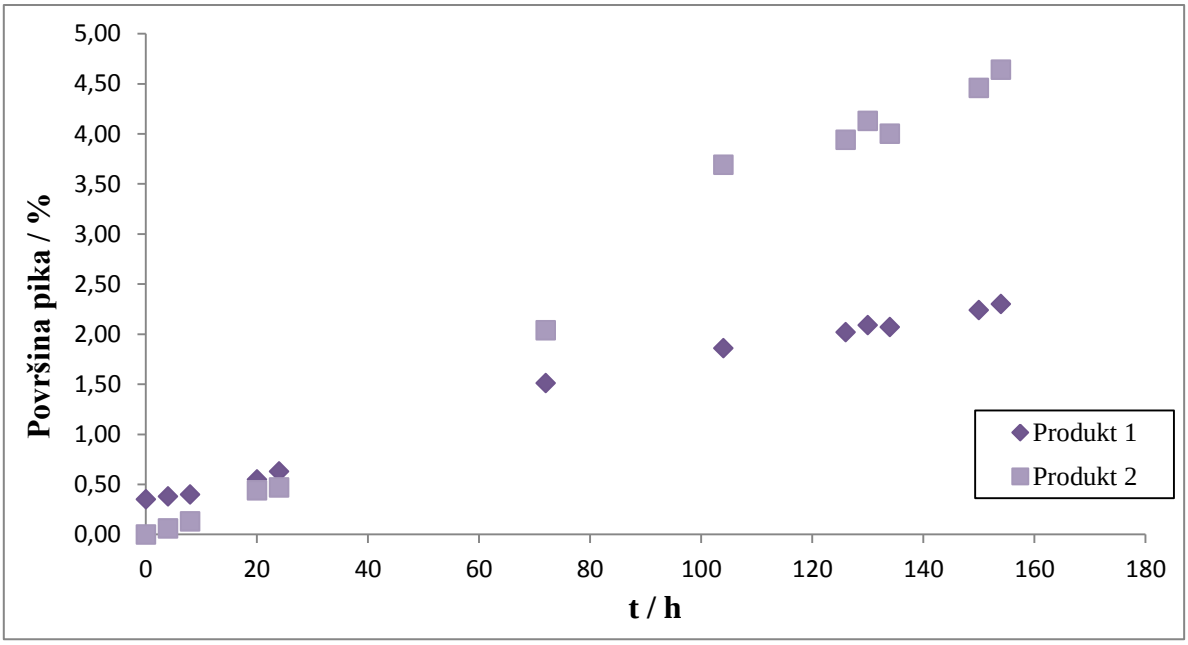
1. Rezultati razgradnje aromatskog oksida A uz propuhivanje dušikom te uz primjenu metanola kao otapala prikazani su u tablici 6, odnosno na slikama 19 i 20.

Tablica 6. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina A uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u metanolu

	HPLC analiza / Površina [%]		
t / h	**N-oksid amina A**	**Produkt 1**	**Produkt 2**
0	98,66	0,35	0,00
4	98,56	0,38	0,06
8	98,5	0,4	0,13
20	98,05	0,55	0,44
24	97,70	0,63	0,47
72	94,98	1,51	2,04
104	93,54	1,86	3,69
126	93,35	2,02	3,94
130	93,36	2,09	4,13
134	93,17	2,07	4,00
150	92,37	2,24	4,46
154	92,21	2,30	4,64



Slika 19. Razgradnja aromatskog N-oksida amina A u metanolu

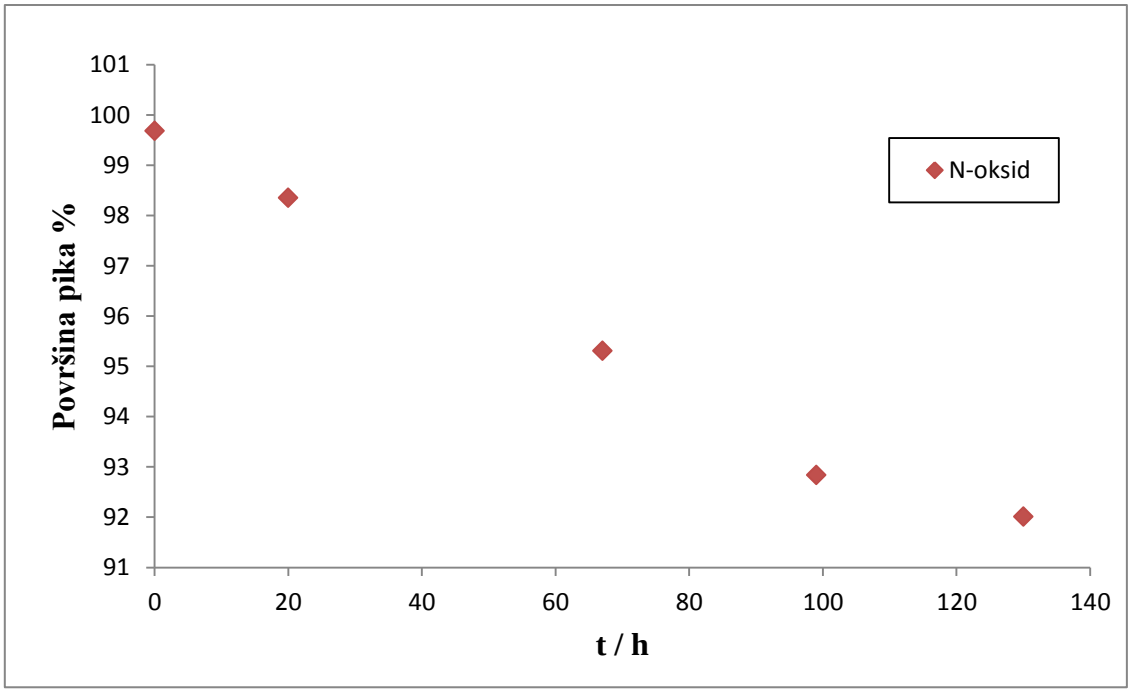


Slika 20. Promjena koncentracije nastalih produkata razgradnje aromatskog N-oksida amina A pri 65 °C, uz protok dušika od 10 ml/min u metanolu

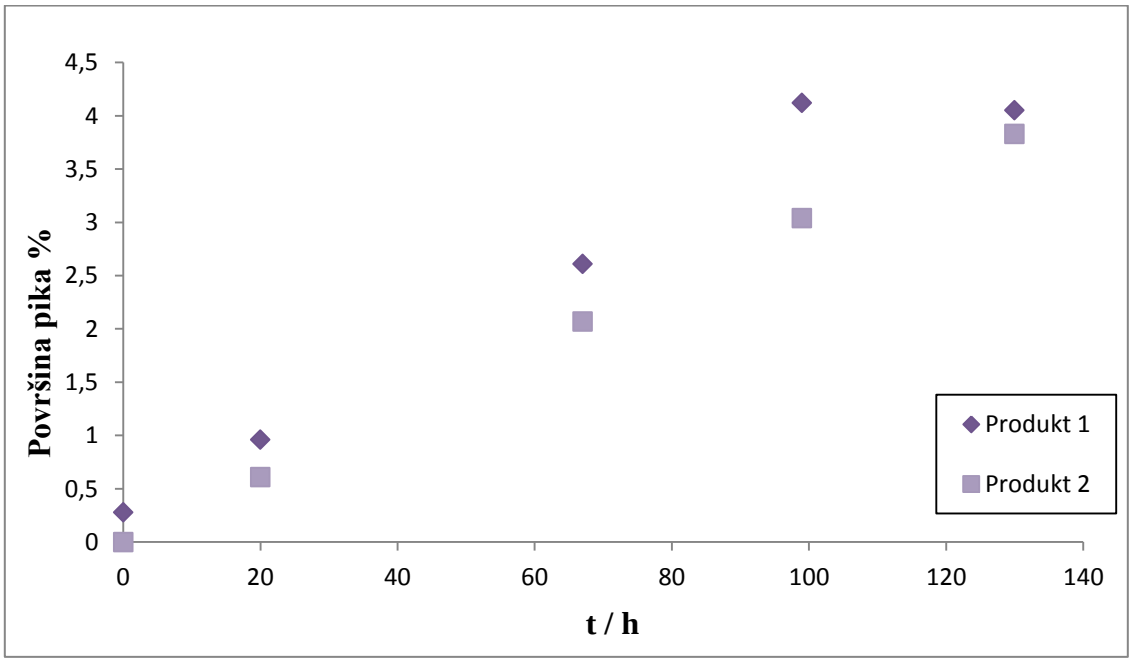
2. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina A uz propuhivanje dušikom te uz primjenu 2-propanola kao otapala prikazani su u tablici 7, odnosno na slikama 21 i 22.

Tablica 7. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina A uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u 2-propanolu

	HPLC analiza / Površina [%]		
t / h	**N-oksid amina A**	**Produkt 1**	**Produkt 2**
0	99,68	0,28	0
20	98,35	0,96	0,61
67	95,31	2,61	2,07
99	92,84	4,12	3,04
130	92,01	4,05	3,83



Slika 21. Razgradnja aromatskog N-oksida amina A u 2-propanolu

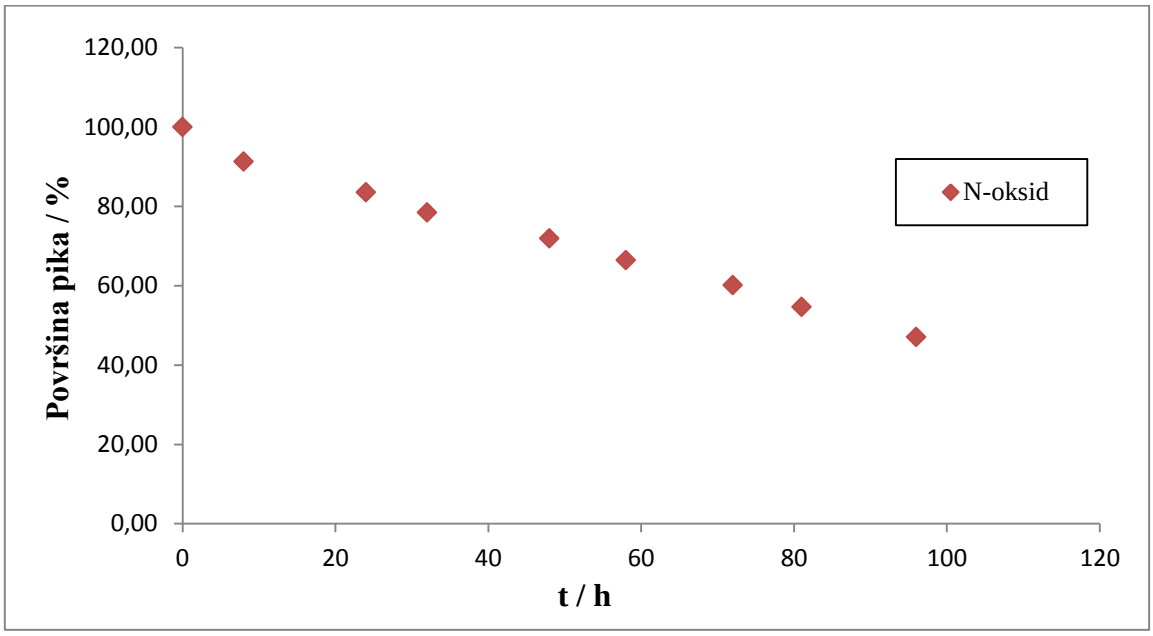


Slika 22. Promjena koncentracije nastalih produkata razgradnje pri 65 °C, uz protok dušika od 10 ml/min u 2-propanolu

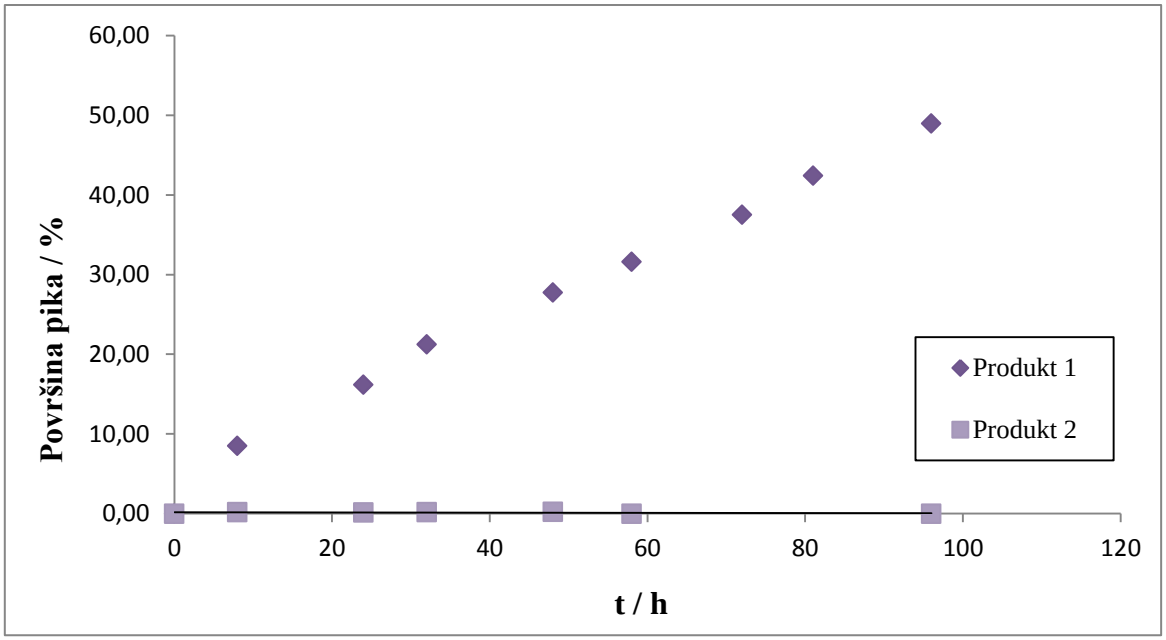
3. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina A uz propuhivanje dušikom te uz primjenu etil-metil-ketona kao otapala prikazani su u tablici 8, odnosno na slikama 23 i 24.

Tablica 8. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina A uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u etil-metil-ketonu

	HPLC analiza / Površina [%]		
t / h	**N-oksid amina A**	**Produkt 1**	**Produkt 2**
0	100	0,00	0,00
8	91,29	8,51	0,20
24	83,52	16,18	0,16
32	78,44	21,23	0,20
48	71,89	27,75	0,25
58	66,41	31,61	0,00
72	60,13	37,52	
81	54,64	42,41	
96	47,02	48,98	0,00



Slika 23. Razgradnja aromatskog N-oksida amina A u etil-metil-ketonu

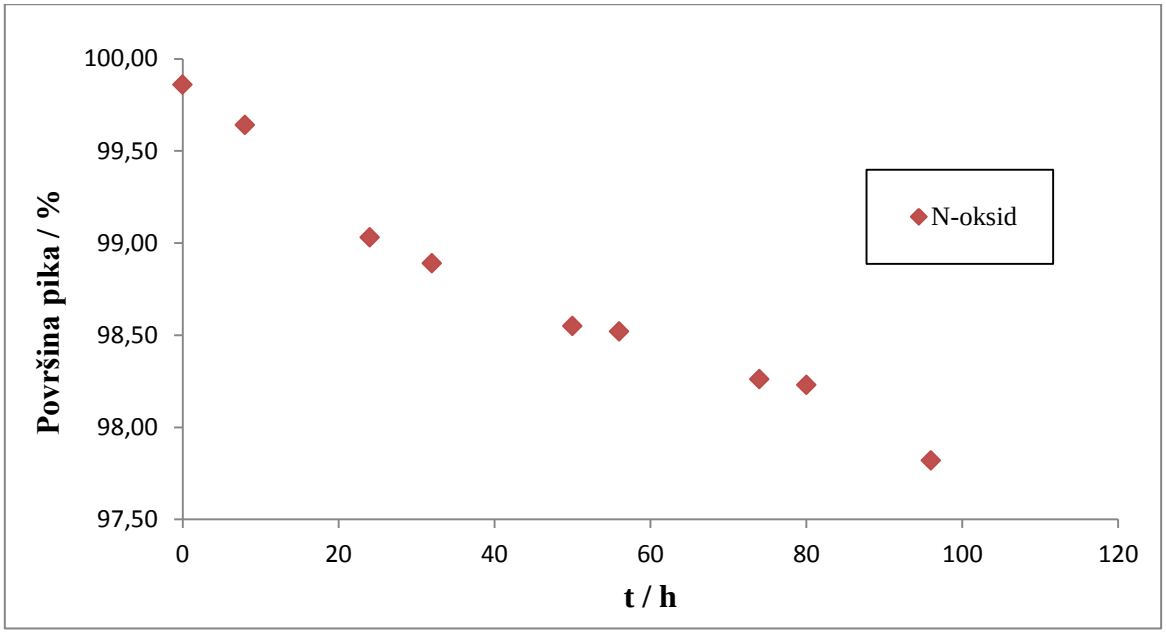


Slika 24. Promjena koncentracije nastalih produkata razgradnje pri 65 °C uz propuhivanje dušikom u etil-metil-ketonu

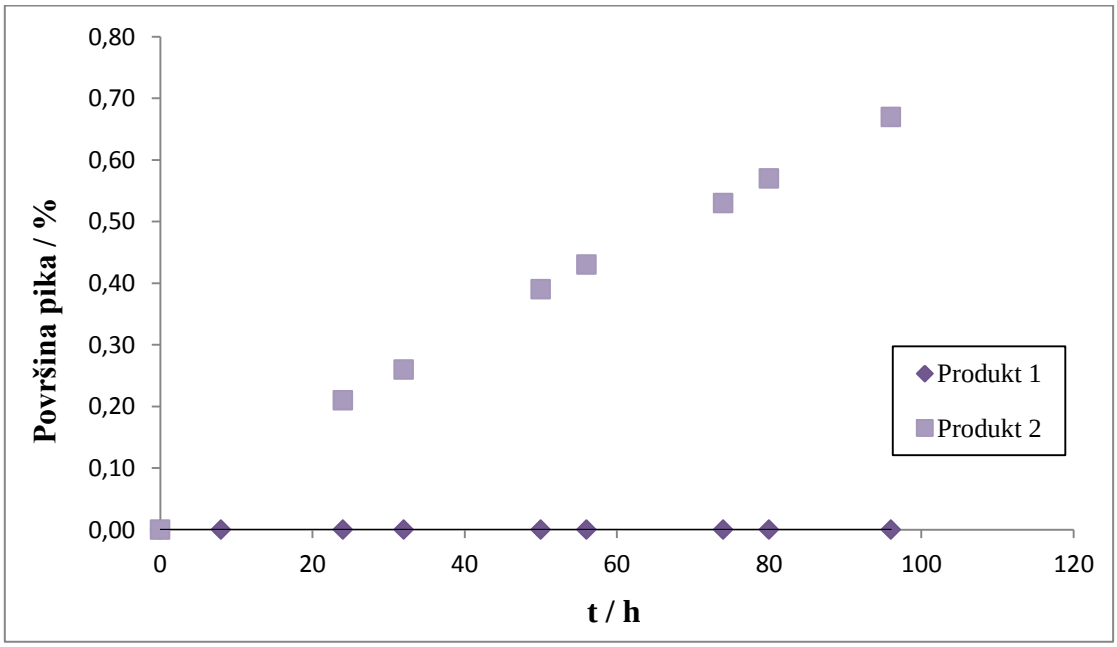
4. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina A uz propuhivanje dušikom te uz primjenu vode kao otapala prikazani su u tablici 9, odnosno na slikama 25 i 26.

Tablica 9. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina A uz propuhivanje dušikom na 65 °C u vodi

	HPLC analiza / Površina [%]		
t / h	**N-oksid amina A**	**Produkt 1**	**Produkt 2**
0	99,86	0,00	0,00
8	99,64	0,00	
24	99,03	0,00	0,21
32	98,89	0,00	0,26
50	98,55	0,00	0,39
56	98,52	0,00	0,43
74	98,26	0,00	0,53
80	98,23	0,00	0,57
96	97,82	0,00	0,67



Slika 25. Razgradnja aromatskog N-oksida amina A u H_20



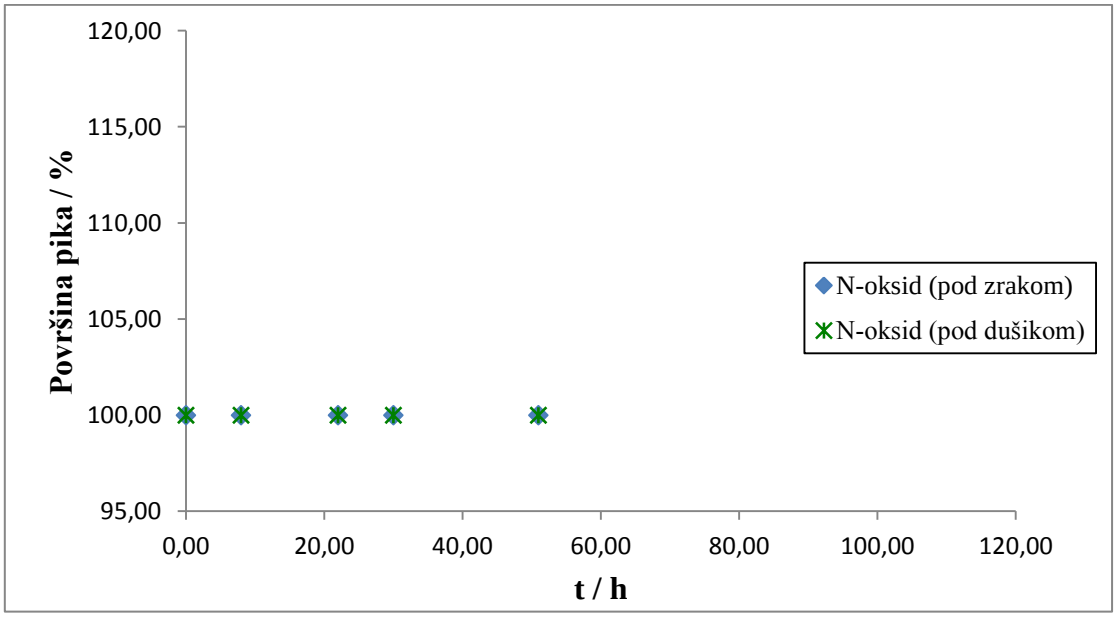
Slika 26. Promjena koncentracije nastalih produkata razgradnje uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u vodi

b) RAZGRADNJA AROMATSKOG N-OKSIDA AMINA B

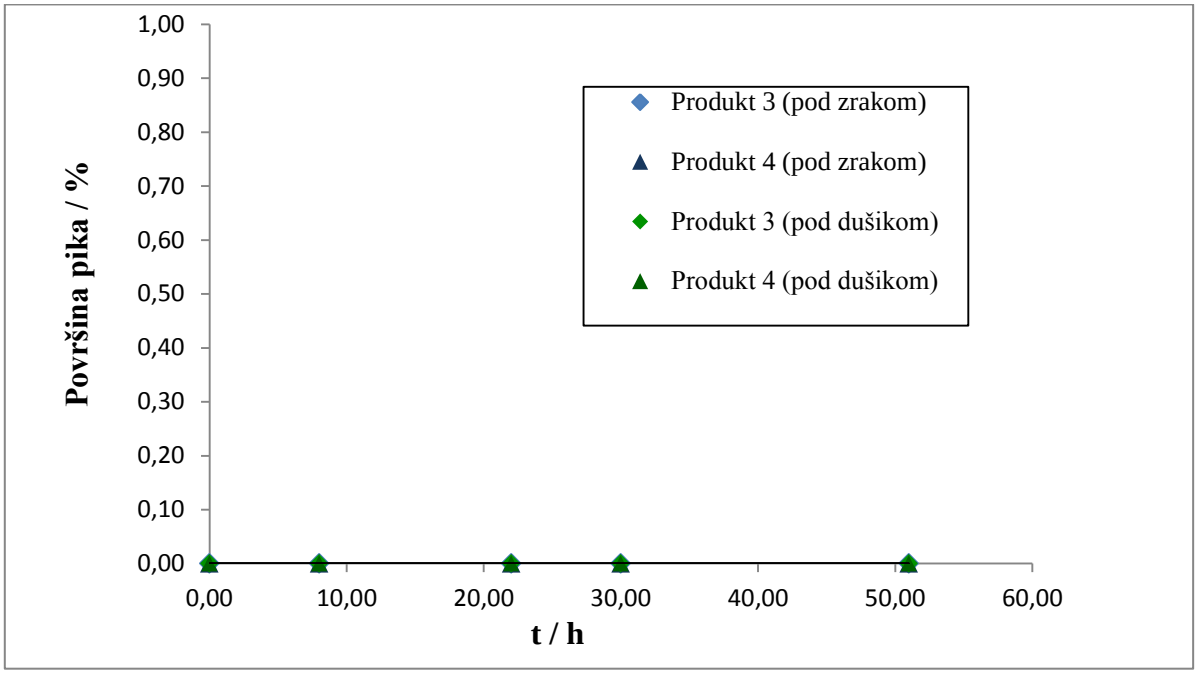
1. Rezultati razgradnje aromatskog oksida B u atmosferi zraka te uz propuhivanje dušikom te uz primjenu metanola kao otapala prikazani su u tablici 10, odnosno na slikama 27 i 28.

Tablica 10. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u metanolu

	u atmosferi zraka			**propuhivanje dušikom**		
	HPLC analiza / Površina pika [%]					
t / h	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**
0	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
8	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
22	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
30	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
51	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
119				97,87	0,87	1,27



Slika 27. Razgradnja aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u metanolu

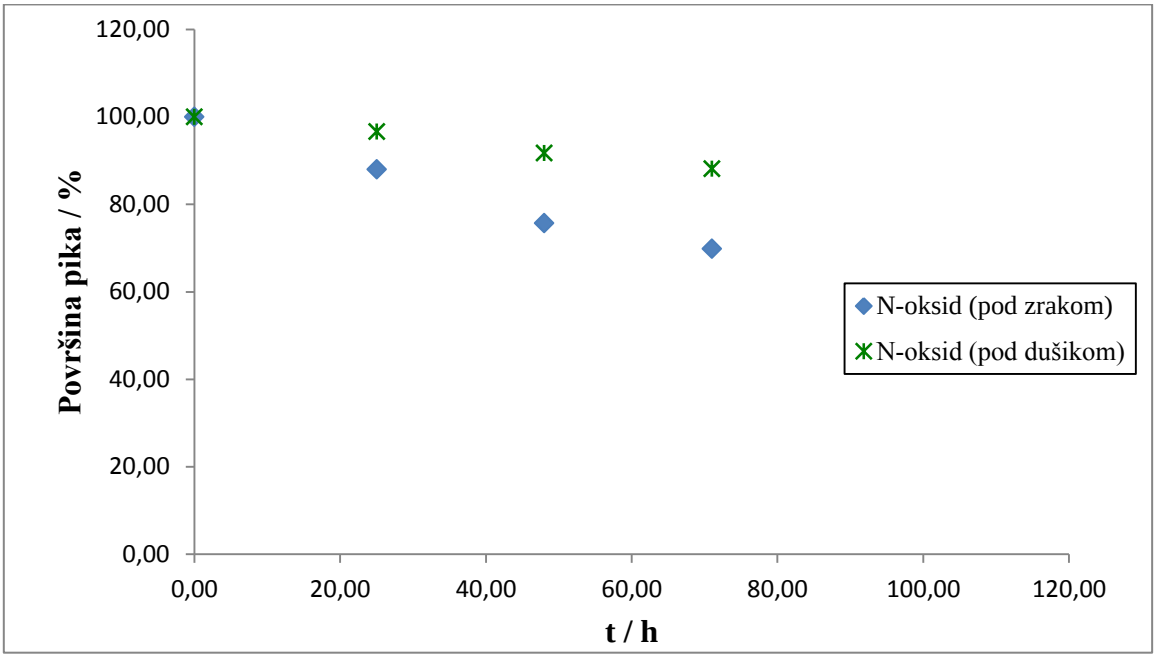


Slika 28. Promjena koncentracije produkata razgradnje pri 65 °C u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom u metanolu

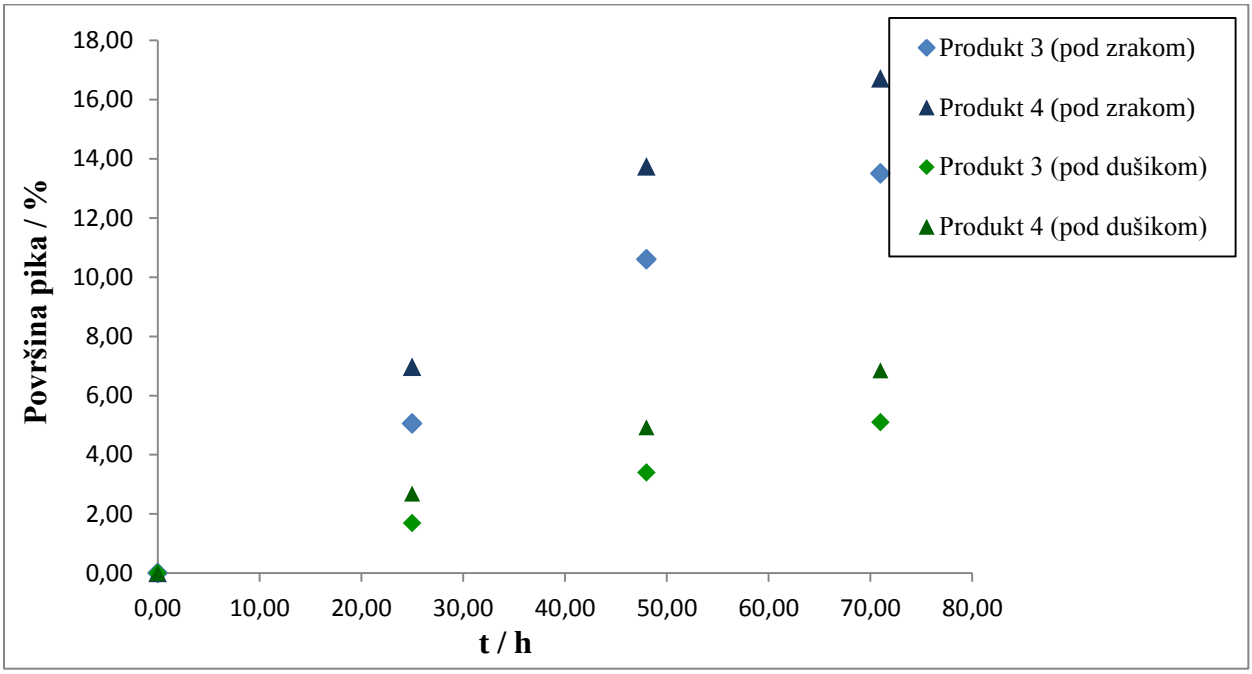
2. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom te uz primjenu 2-propanola kao otapala prikazani su u tablici 11, odnosno na slikama 29 i 30.

Tablica 11. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u 2-propanolu

	u atmosferi zraka			**propuhivanje dušikom**		
	HPLC analiza / Površina pika [%]					
t / h	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**
0	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
25	88,00	5,05	6,96	96,57	1,69	2,68
48	75,66	10,60	13,73	91,69	3,39	4,92
71	69,80	13,50	16,71	88,15	5,09	6,84



Slika 29. Razgradnja aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u 2-propanolu

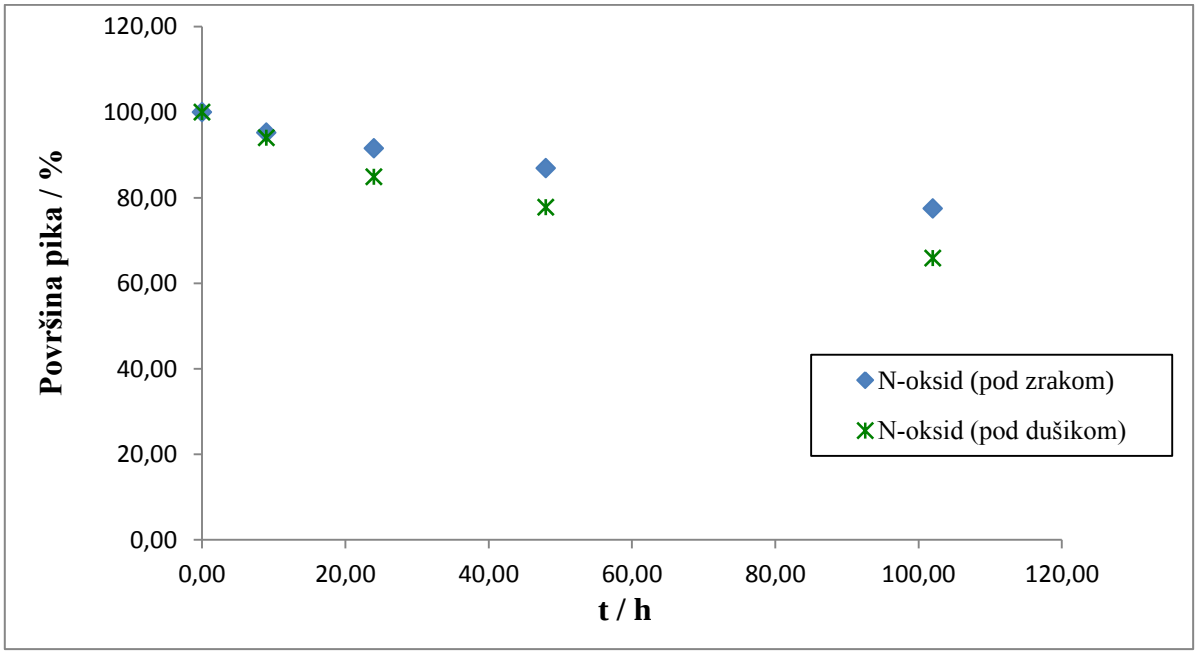


Slika 30. Promjena koncentracije nastalih produkata razgradnje pri 65 °C u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom u 2-propanolu

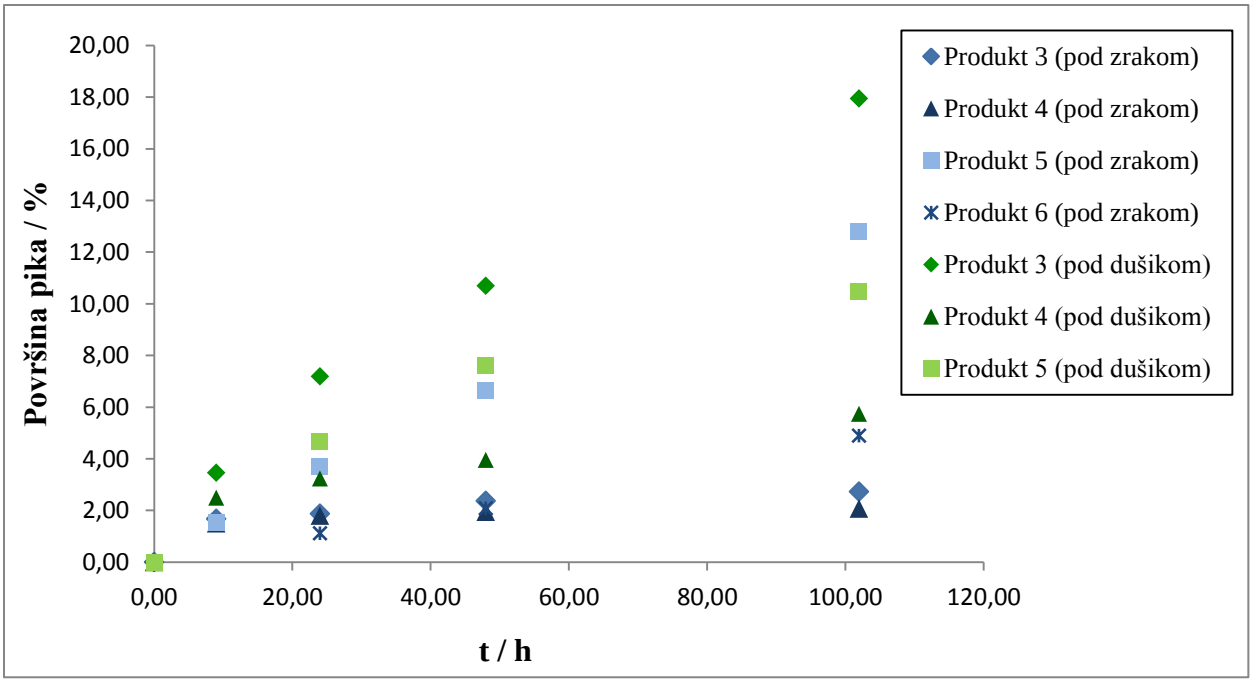
3. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom te uz primjenu etil-metil-ketona kao otapala prikazani su u tablici 12, odnosno na slikama 31 i 32.

Tablica 12. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u etil-metil-ketonu

	u atmosferi zraka					**propuhivanje dušikom**			
	HPLC analiza / Površina pika [%]								
t / h	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**	**Produkt 5**	**Produkt 6**	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**	**Produkt 5**
0	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00
9	95,24	1,68	1,51	1,56		94,04	3,46	2,50	
24	91,50	1,88	1,80	3,70	1,12	84,91	7,19	3,24	4,66
48	86,92	2,37	1,95	6,66	2,09	77,73	10,70	3,96	7,62
102	77,48	2,73	2,07	12,82	4,90	65,84	17,94	5,74	10,48



Slika 31. Razgradnja aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u etil-metil-ketonu

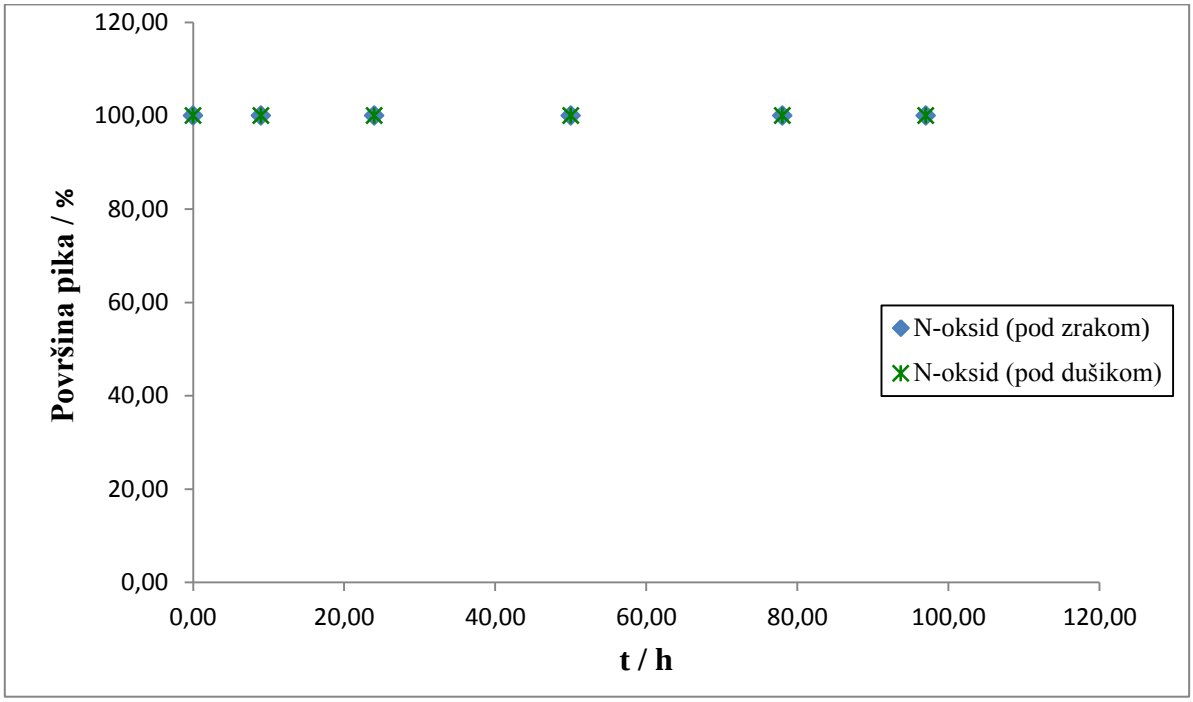


Slika 32. Promjena koncentracije nastalih produkata razgradnje pri 65 °C u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom u etil-metil-ketonu

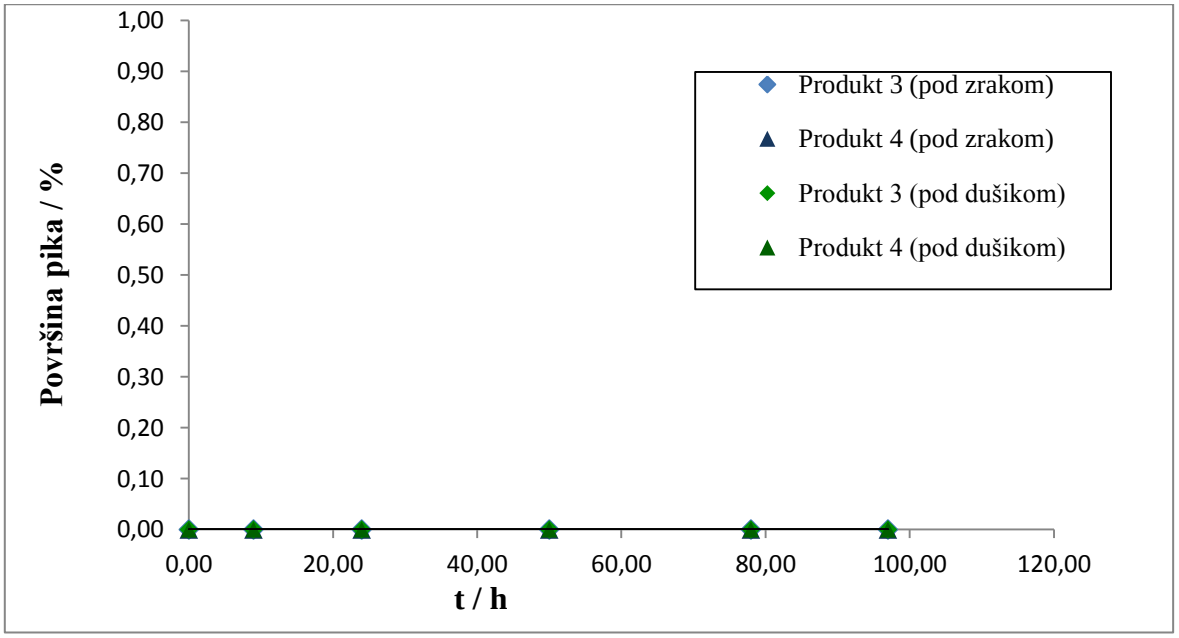
4. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom te uz primjenu vode kao otapala prikazani su u tablici 13, odnosno na slikama 33 i 34.

Tablica 13. Rezultati razgradnje aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u vodi

	u atmosferi zraka			**propuhivanje dušikom**		
	HPLC analiza / Površina pika [%]					
t / h	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**	**N-oksid amina B**	**Produkt 3**	**Produkt 4**
0	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
9	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
24	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
50	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
78	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
97	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00



Slika 33. Razgradnja aromatskog N-oksida amina B u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom pri 65 °C u H_20



Slika 34. Promjena koncentracije nastalih produkata razgradnje pri 65 °C u atmosferi zraka i uz propuhivanje dušikom u vodi

5. RASPRAVA

Cilj ovog rada bilo je istraživanje termičke razgradnje N-oksida odgovarajućih tercijarnih amina u temperaturnom području od 60 do 65 °C. Istraživanje je uključivalo dvije serije pokusa. U prvoj seriji pokusa provedena je termička razgradnja aromatskog N-oksida tercijarnog amina A uz propuhivanje dušikom, a u drugoj termička razgradnja aromatskog N-oksida tercijarnog amina B u atmosferi zraka te uz propuhivanje dušikom. U okviru rasprave pokušat će se odgovoriti na sljedeća pitanja:

- što se željelo postići ovim istraživanjima,
- zbog čega je razgradnja provedena u temperaturnom području 60-65°C,
- zašto je termička razgradnja provedena uz propuhivanje dušikom,
- zbog čega su istraživanja provedena uz primjenu različitih otapala te koje otapalo se pokazalo najprikladnijim,
- postoje li razlike u mehanizmu razgradnje aromatskog N-oksida tercijarnog amina A i tercijarnog amina B i kako se mogu objasniti.

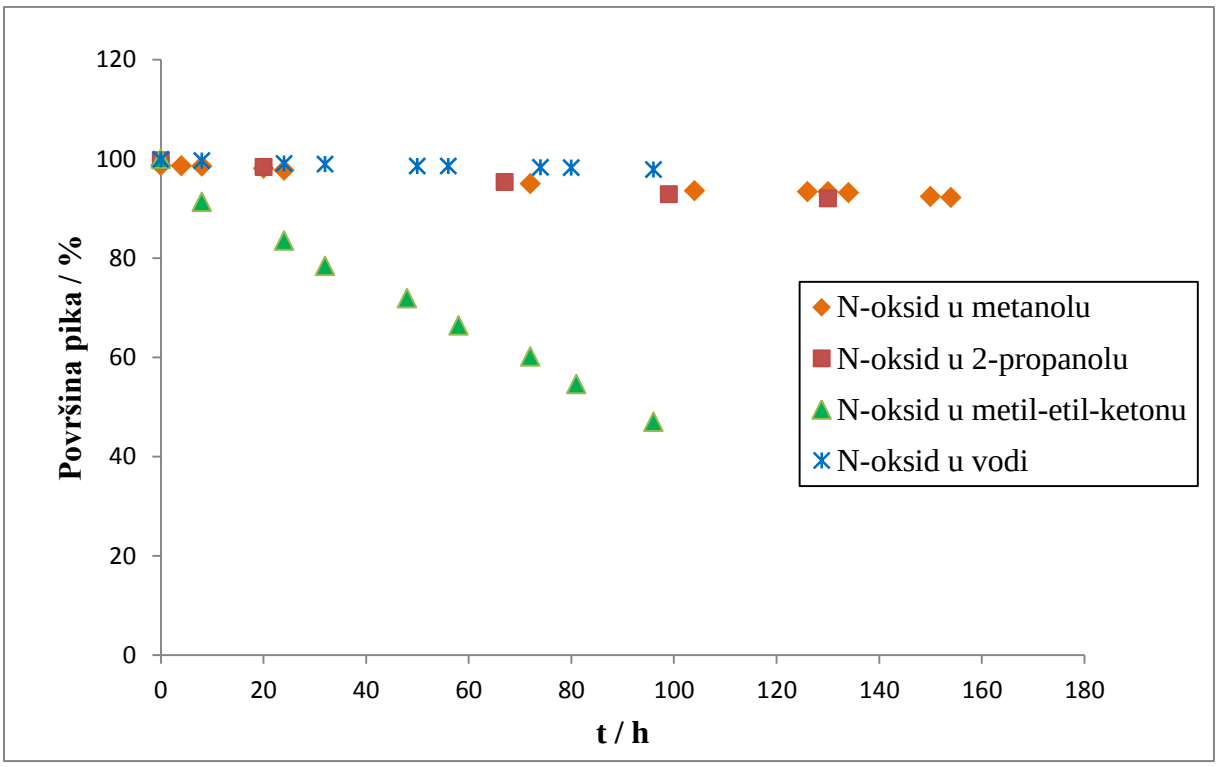
U završnom dijelu rasprave opisani su rezultati dobiveni primjenom integralne metode kinetičke analize uz pretpostavku pojednostavljenog modela za usporednu/paralelnu reakciju.

Osnovna motivacija za provedeno istraživanje proizlazi iz činjenice da se aromatski N-oksidi odgovarajućih tercijarnih amina često nalaze u formulacijama lijekova koji se koriste pri liječenju brojnih bolesti, a također se pojavljuju u živim organizmima. Zbog svega navedenog spomenuti spojevi tema su brojnijih istraživanja, kako u području kemije i biologije, tako i u području kemijskog i farmaceutskog inženjerstva.

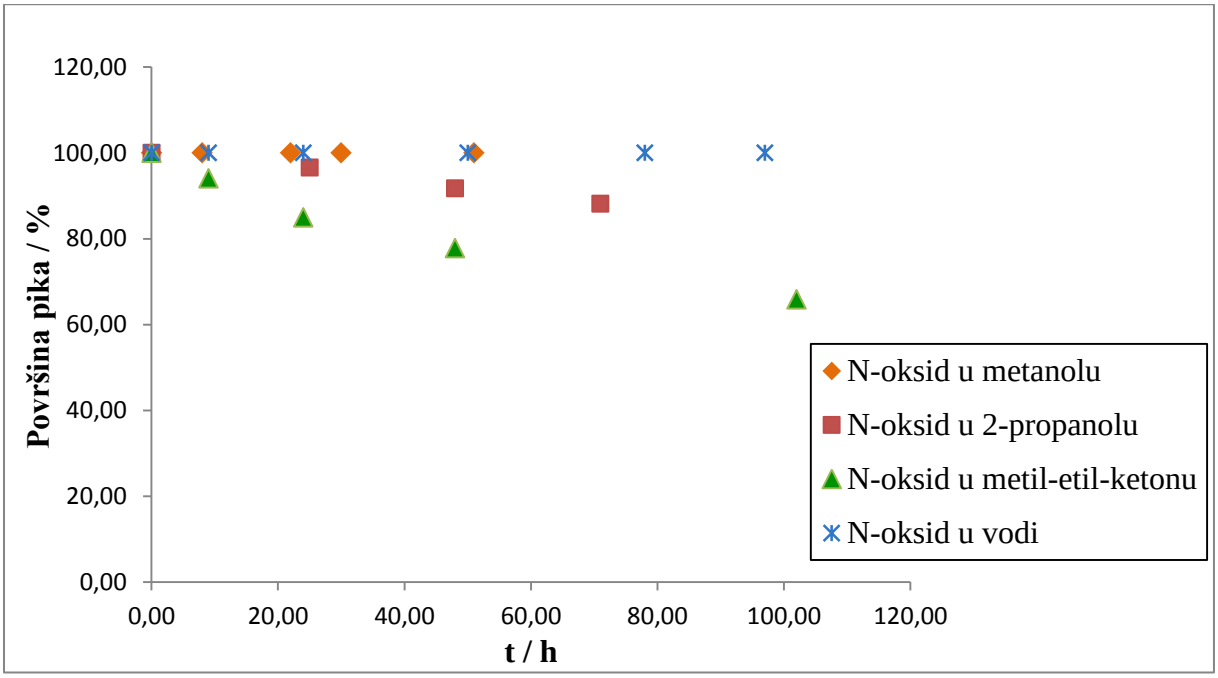
5.1. ANALIZA DOBIVENIH REZULTATA

Aromatski N-oksid tercijarnog amina A sintetiziran je pomoću postupka opisanog u eksperimentalnom dijelu rada, shematski prikazanog na slici 17. Razgradnja sintetiziranog spoja provedena je uz uporabu različitih otapala, a rezultati razgradnje prikazani su na slikama 19 i 20 (u metanolu), 21 i 22 (u 2-propanolu), 23 i 24 (u metil-etil-ketonu) te na slikama 25 i 26 (u vodi). Razgradnja je praćena na povišenim temperaturama (od 60 do 65°C) uz konstantno propuhivanje dušikom (pri protoku od 10 mL/min). Također je provedena serija pokusa koja se odnosila na razgradnju sintetiziranog aromatskog N-oksida tercijarnog amina

B (slike 27-34), pri čemu su eksperimenti provedeni u atmosferi zraka te uz propuhivanje dušikom. Naime, za razliku od aromatskog N-oksida tercijarnog amina A koji se ne razgrađuje na zraku, kod aromatskog N-oksida tercijarnog amina B to nije slučaj. Nakon provedenih pokusa, uočeno je da do razgradnje N-oksida tercijarnog amina B dolazi samo u otapalima 2-propanolu (slike 29 i 30) i metil-etil-ketonu (slike 31 i 32) uz propuhivanje dušikom te u atmosferi zraka, dok uz uporabu metanola (slike 27 i 28) i vode (slike 33 i 34) kao otapala nije došlo do razgradnje ni u atmosferi zraka niti uz propuhivanje dušikom. Treba uzeti u obzir da su eksperimenti provedeni pri jednakim uvjetima, tj. pri istoj temperaturi i u identičnom reaktorskom sustavu. Prema tome, ustanovljeno je da brzina razgradnje i promjena koncentracije ili omjer nastalih produkata razgradnje ovisi o otapalu u kojem se provodi reakcija. Na slikama 35 i 36 uspoređeni su rezultati koji se odnose na promjenu koncentracije aromatskog N-oksida odgovarajućih tercijarnih amina A i B uz upotrebu različitih otapala te uz propuhivanje dušikom. Može se vidjeti da je promjena koncentracije N-oksida tercijarnog amina A odnosno odgovarajući stupanj razgradnje nije značajan uz upotrebu vode, metanola i 2-propanola kao otapala u odnosu na znatno veću razgradnju uz upotrebu metil-etil-ketona. Slični rezultati dobiveni su i pri razgradnji N-oksida tercijarnog amina B.



Slika 35. Razgradnja aromatskog N-oksida tercijarnog amina A u različitim otapalima pri 65 °C uz propuhivanje dušikom

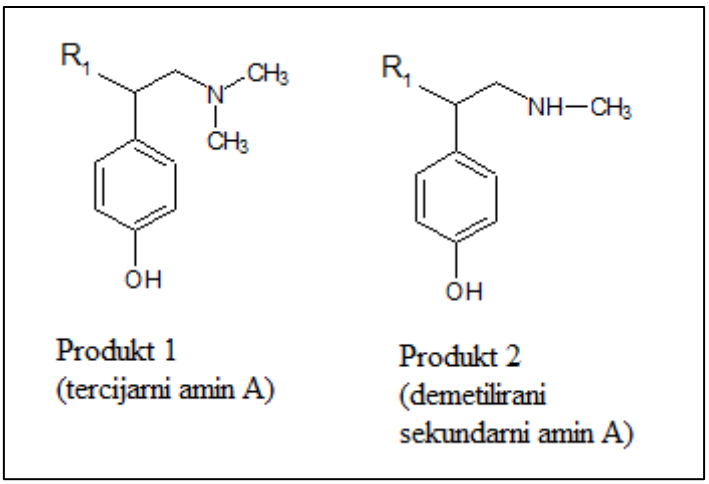


Slika 36. Razgradnja aromatskog N-oksida tercijarnog amina B u različitim otapalima pri 65 °C uz propuhivanje dušikom

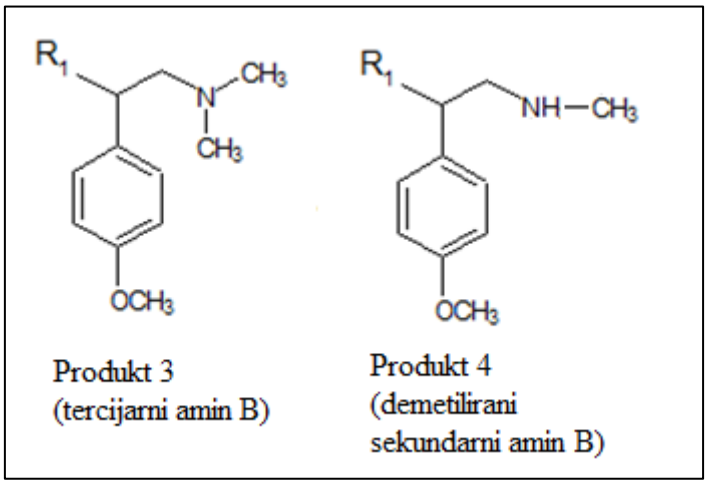
Reakcije razgradnja provedene su u temperaturnom području od 60 do 65 °C, zbog toga što je vrelište metanola kao jednog od izučavanih otapala pri 64,7 °C, kao što je vidljivo iz tablice 5. Treba naglasiti da su tijekom provedenih istraživanja korištena različita otapala da bi se mogla usporediti brzina razgradnje i omjer nastalih produkata razgradnje. Kao što se moglo vidjeti kao potencijalna otapala odabrana su dva alkohola (metanol i 2-propanol), jedan keton (metil-etil-keton) i voda. Poput amonijaka, amini su također bazični spojevi. Bazično svojstvo amina potječe od slobodnog elektronskog para na atomu dušika. Oni stoga reagiraju sa svim spojevima koji mogu otpustiti H^+ ion. Također treba istaknuti da ukupna koncentracija odnosno omjer nastalih produkata razgradnje i sama mogućnost razgradnje aromatskog N-oksida tercijarnog amina A ovisi o prisutnosti dušika u sustavu i moguća je samo uz propuhivanje dušikom.

Rezultati razgradnje modelnih spojeva koji su kvalitativno i kvantitativno određeni primjenom HPLC analize te NMR tehnike (^1H i ^{13}C) dani su u Prilogu. Rezultati analize provedene primjenom masene spektrometrije pokazali su da se N-oksid tercijarnog amina A raspada u svim otapalima na Produkt 1 koji je tercijarni amin A te Produkt 2 koji predstavlja demetilirani sekundarni amin A (slika 37). S druge strane, N-oksid tercijarnog amina B

raspada se na Produkt 3 - tercijarni amin B, Produkt 4 - demetilirani sekundarni amin B te na Produkte 5 i 6 čija struktura još nije određena (slika 38). Naime, nakon sinteze aromatskog tercijarnog amina B, njegova čistoća prema HPLC-u nije bila 100%, jer reakcija nije bila stopostotna, tj. zaostao je Produkt 3. Međutim, prilikom računanja uzeta je u obzir pretpostavka da je reakcija bila stopostotnog učinka. Pretpostavlja se da je razlika u supstituentima –OH (na aminu A) i $–OCH_3$ (na aminu B) između aromatskih N-oksida tercijarnih amina A i B uzrok različite razgradnje uz propuhivanje dušikom odnosno u atmosferi zraka.



Slika 37. Produkti razgradnje N-oksida tercijarnog amina A

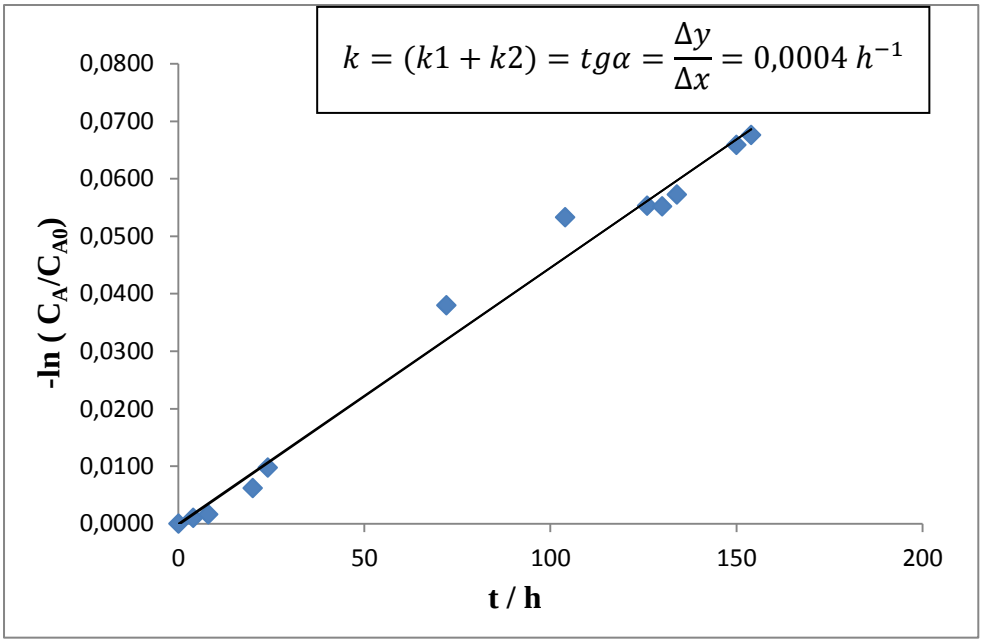


Slika 38. Produkti razgradnje N-oksida tercijarnog amina B

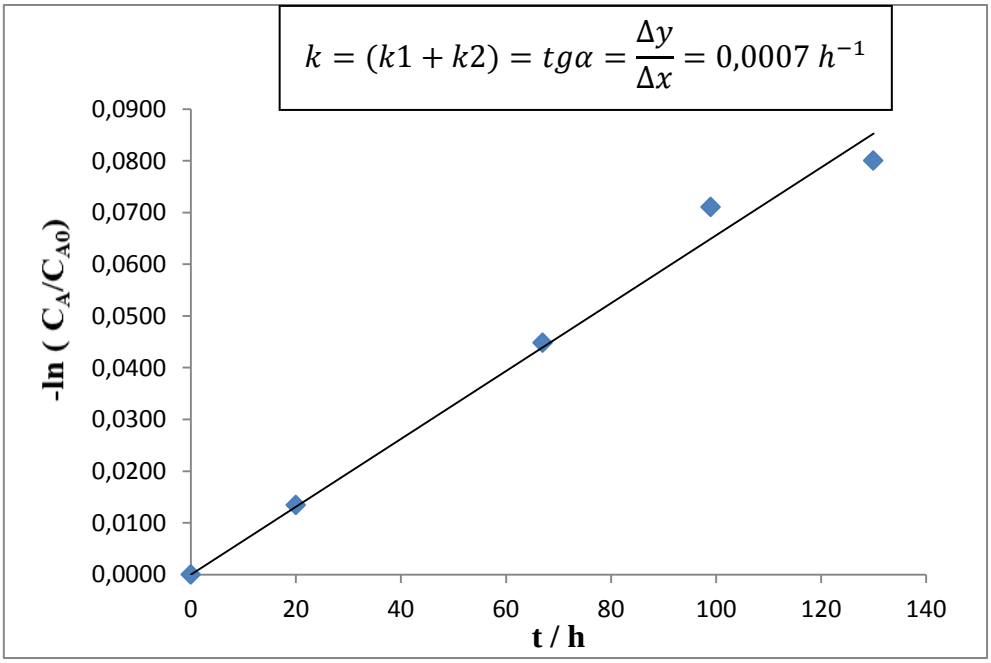
5.1. KINETIČKA ANALIZA

U ovom poglavlju je primjenom integralne metode analize testiran kinetički model za usporedne/paralelne reakcije (2.3.8.) u kotlastom reaktoru, koji se svodi na jednostavan model za reakciju prvog reda s obzirom na polazni reaktant, pri čemu je ukupna konstanta brzine dana sumom pojedinačnih konstanti brzina usporednih/paralelnih reakcija (k_1+k_2). Pretpostavljeni kinetički model je testiran na eksperimentalne rezultate koji se odnose na razgradnju aromatskog N-oksida tercijarnog amina A u metanolu, 2-propanolu i metil-etil-ketonu uz propuhivanje dušikom. Uz uporabu vode kao otapala nije provedena kinetička analiza, jer u tom slučaju ne dolazi uopće do razgradnje.

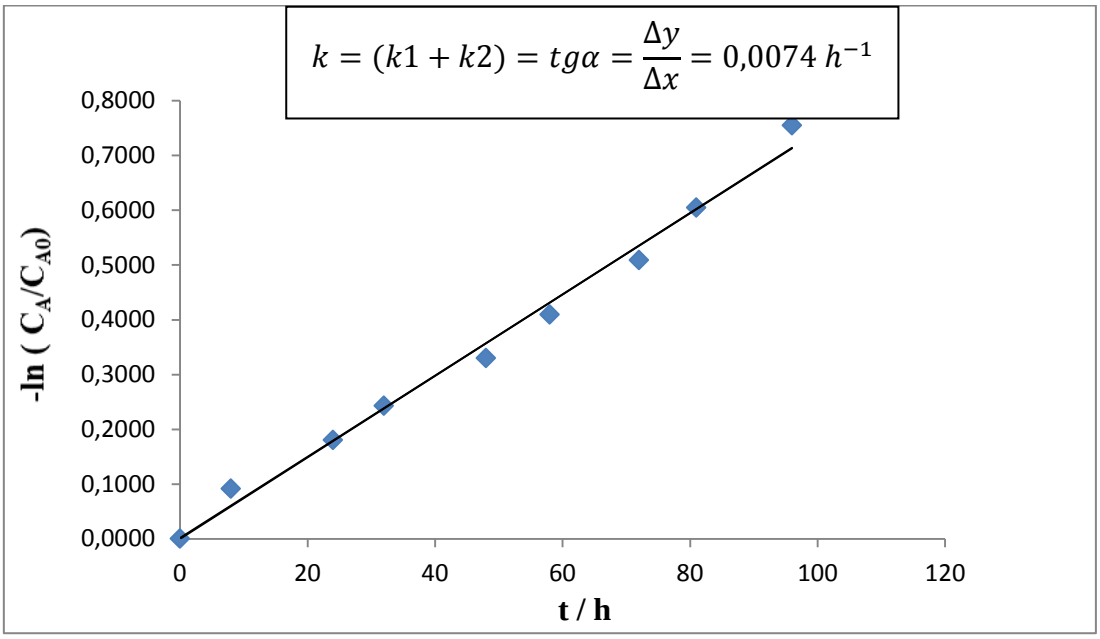
Rezultati dobiveni primjenom integralne metode prikazani su na slikama 39 (za metanol), 40 (za 2-propanol) te 41 (za metil-etil-keton), a procijenjene vrijednosti kinetičkog parametra, tj. ukupne konstante brzine, k i pripadajuće vrijednosti srednjeg kvadratnog odstupanja, SD dane su u tablici 14. Konstante k_1 i k_2 izračunate su na temelju izraza 2.3.7.. Kao što se može vidjeti postignuto je dobro slaganje eksperimentalnih rezultata s vrijednostima dobivenim prema pretpostavljenom modelu, tj. predloženi model dobro opisuje promatrani eksperimentalni sustav. Na temelju rezultata prikazanih u tablici 14, kao i na slici 35 može se zaključiti da je metil-etil-keton najprikladnije otapalo za razgradnju aromatskog N-oksida tercijarnog amina A, s obzirom da je za njega dobivena najveća vrijednosti za konstantu k (0,0078 h^{-1}), sukladno tome je najbolje slaganje između eksperimentalno određenih i teorijski izračunatih vrijednosti (SD =0,0261).



Slika 39. Testiranje eksperimentalnih rezultata na pretpostavljeni model za usporedne/paralelne reakcije u kotlastom reaktoru primjenom integralne metode kinetičke analize (za metanol)



Slika 40. Testiranje eksperimentalnih rezultata na pretpostavljeni model za usporedne/paralelne reakcije u kotlastom reaktoru primjenom integralne metode kinetičke analize (za 2-propanol)



Slika 41. Testiranje eksperimentalnih rezultata na pretpostavljeni model za usporedne/paralelne reakcije u kotlastom reaktoru primjenom integralne metode kinetičke analize (za metil-etil-keton)

Tablica 14. Procijenjene vrijednosti kinetičkih parametara, k dobivene primjenom integralne metode kinetičke analize uz pretpostavku pojednostavljenog kinetičkog modela uz primjenu različitih otapala

otapalo	**k/ h^{-1}**	**k_1 / h^{-1}**	**k_2 / h^{-1}**	**SD**
metanol	**0,0004**	**0,00025**	**0,00015**	**0,0795**
2-propanol	**0,0007**	**0,00037**	**0,00033**	**0,0358**
metil-etil-keton	**0,0074**	**0,00733**	**0,00007**	**0,0261**

6. ZAKLJUČCI

- Rezultati istraživanja kinetike razgradnje aromatskog N-oksida tercijarnog amina su potvrdili pretpostavku da na stupanj razgradnje utječu različiti čimbenici, kao što su reakcijski medij (odgovarajuće otapalo, atmosfera zraka ili dušika), temperatura i sl. Do razgradnje aromatskog N-oksida tercijarnog amina A dolazi u otapalima kao što su metanol, 2-propanol i metil-etil-keton uz konstantno propuhivanje dušikom (protok 10 mL/min), dok uz primjenu vode kao otapala ne dolazi do razgradnje.
- Ustanovljeno je da ne dolazi do razgradnje aromatskog N-oksida tercijarnog amina A u navedenim otapalima u atmosferi zraka, što ukazuje da njegova razgradnja ovisi o prisutnosti dušika u sustavu.
- U istim uvjetima provedbe reakcije aromatski N-oksid tercijarnog amina B razgrađuje se u atmosferi zraka te uz propuhivanje dušikom uz primjenu 2-propanola i metil-etil-ketona kao otapala, dok uz ostala dva otapala (metanol i voda) ne dolazi do razgradnje neovisno o tome provodi li se reakcija u atmosferi zraka ili uz propuhivanje dušikom.
- Različiti mehanizmi razgradnje uz propuhivanje dušikom odnosno u atmosferi zraka mogu se objasniti različitim supstituentima na dva izučavana aromatska N-oksida tercijarnih amina, tj. –OH (na aminu A) i $–OCH_3$ (na aminu B).
- Eksperimentalno je potvrđeno da su produkti razgradnje aromatskih N-oksida odgovarajući tercijarni amini i demetilirani sekundarni amini, a preostala dva produkta razgradnje još nisu utvrđena.
- Rezultati kinetičke analize razgradnje aromatskog N-oksida tercijarnog amina A dobiveni primjenom integralne metode pokazali su dobro slaganje između eksperimentalno izmjerenih vrijednosti i pretpostavljenog modela paralelnih reakcija u kotlastom reaktoru, što ukazuje da predloženi model dobro opisuje promatrani eksperimentalni sustav. Procijenjene su vrijednosti kinetičkih parametara predloženog modela (k, k_1 i k_2) te je s obzirom na dobivene vrijednosti srednjeg kvadratnog odstupanja (SD) potvrđeno da je metil-etil-keton najprikladnije otapalo za razgradnju aromatskog N-oksida tercijarnog amina A.

7. POPIS SIMBOLA

$Q_{r,(u),t}$ – toplina na ulazu u kotlasti reaktor u vremenu t, dimenzija, kJ h^{-1}

$Q_{r,(i),t}$ – toplina na izlazu iz kotlastog reaktora u vremenu t, dimenzija, kJ h^{-1}

r_A – član kojim se opisuje kinetika reakcije, dimenzija, mol m^{-3} h^{-1}

t – vrijeme, h

C_A – koncentracija reaktanta A, mol dm^{-3}

C_{A0} – početna koncentracija reaktanta A, mol dm^{-3}

C_B – koncentracija produkta B, mol dm^{-3}

C_{BO} – početna koncentracija produkta B, mol dm^{-3}

C_C – koncentracija produkta C, mol dm^{-3}

C_{CO} – početna koncentracija produkta B, mol dm^{-3}

k_1 – konstanta brzine osnovne reakcije, h^{-1}

k_2 – konstanta brzine sporedne reakcije, h^{-1}

k – ukupna konstanta brzine reakcije, h^{-1}

$Y_{i,j(teor.)}$ – teorijski izračunata vrijednost određene zavisne varijable y

$Y_{i,j(eksp)}$ – eksperimentalno izračunata vrijednost određene zavisne varijable y

SD – srednje kvadratno odstupanje

N_i – broj eksperimentalnih podataka

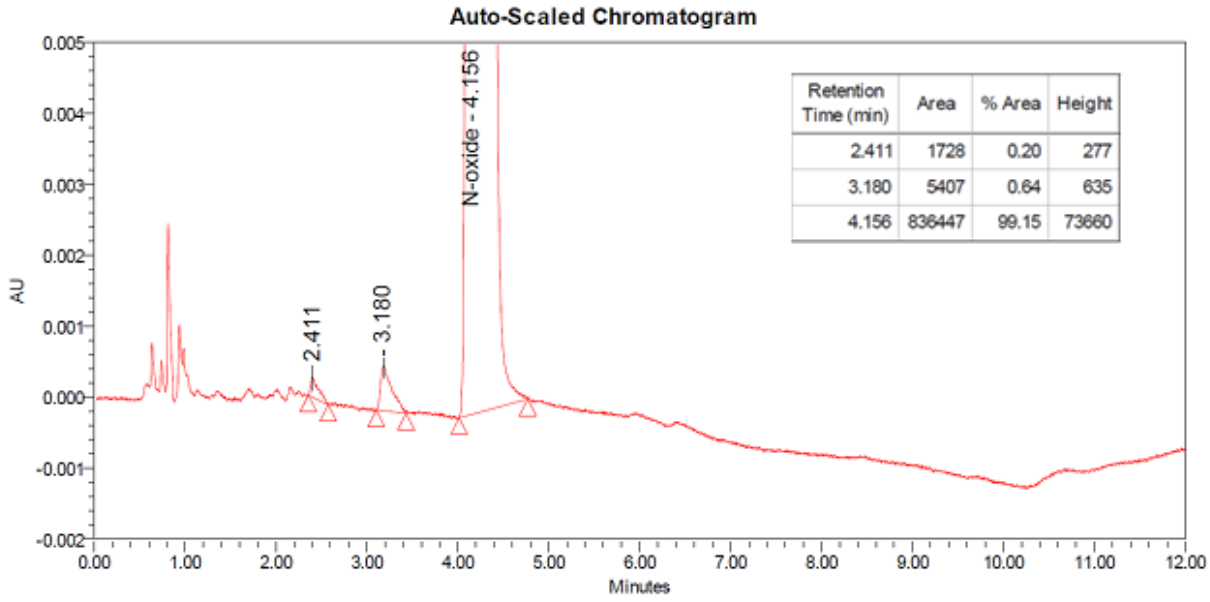
8. LITERATURA

1. Albini, S. Pietra, „Heterocyclic N-oxides“, 2.izdanje, CRC Press, Inc., 1991.
2. S. H. Pine, "Organska kemija", Školska knjiga, Zagreb, 1994., str.74
3. Hranjec, M., Predavanjaiz kolegija Organske kemija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, web stranica „Merlin sustav za e-učenje“, Zagreb, 2015.
4. http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/amine1.htm (20.05.2015.)
5. Dr P.J.Abbott, Dr A.Mattia, Professor A.J.Renwick and Dr M. Dinovi, „Aliphatic anr Aromatic amines and amides“,USA: str.380
6. Turski et.al., International patent application, WO2009/000797A1
7. http://pharmrev-aspetjournals.org/countent/21/4/325.abstract (05.06.2015.)
8. S. H. Pine, "Organska kemija", Školska knjiga, Zagreb, 1994.: 1062-1067.
9. Z. Gomzi, Kemijski reaktori, HINUS, Zagreb, 2009., 93-94.
10. Kosar, V., Predavanja iz kolegija Kemijskog reakcijskog inženjerstva, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, web stranica FKIT-a, Zagreb, 2015.
11. Z. Gomzi, Kemijski reaktori, HINUS, Zagreb, 2009., 48-53.
12. Z. Gomzi, Kemijski reaktori, HINUS, Zagreb
13. L.G. Wade Jr., Organic Chemistry, Eight Edition, Jan William Simek, California Polytechnic State University, Pearson, 2013.
14. T.W.G. Solomons, Organic Chemistry,, Eight Edition, John Wiley & Sons, New York, USA, 2004.
15. Mutavdžić Pavlović, D., Predavanja iz kolegija Procesna i instrumentalna analiza, web stranica FKIT-a, Zagreb, 2014.
16. D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, Osnove analitičke kemije, Školska knjiga Zagreb, 1999.
17. S. Zrnčević, Kataliza i katalizatori, HINUS, Zagreb, 2005.
18. S. H. Pine, "Organska kemija", Školska knjiga, Zagreb, 1994.

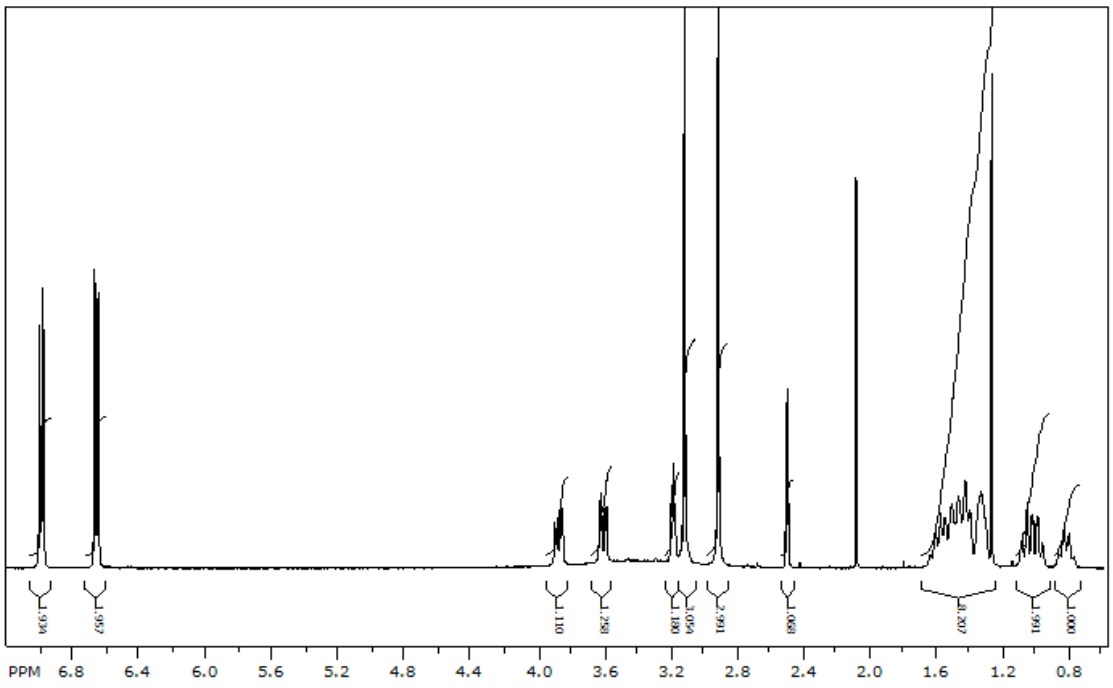
9. PRILOZI

Primjeri kvalitativnog i kvantitativnog određivanja koncentracije reaktanta i produkata reakcije

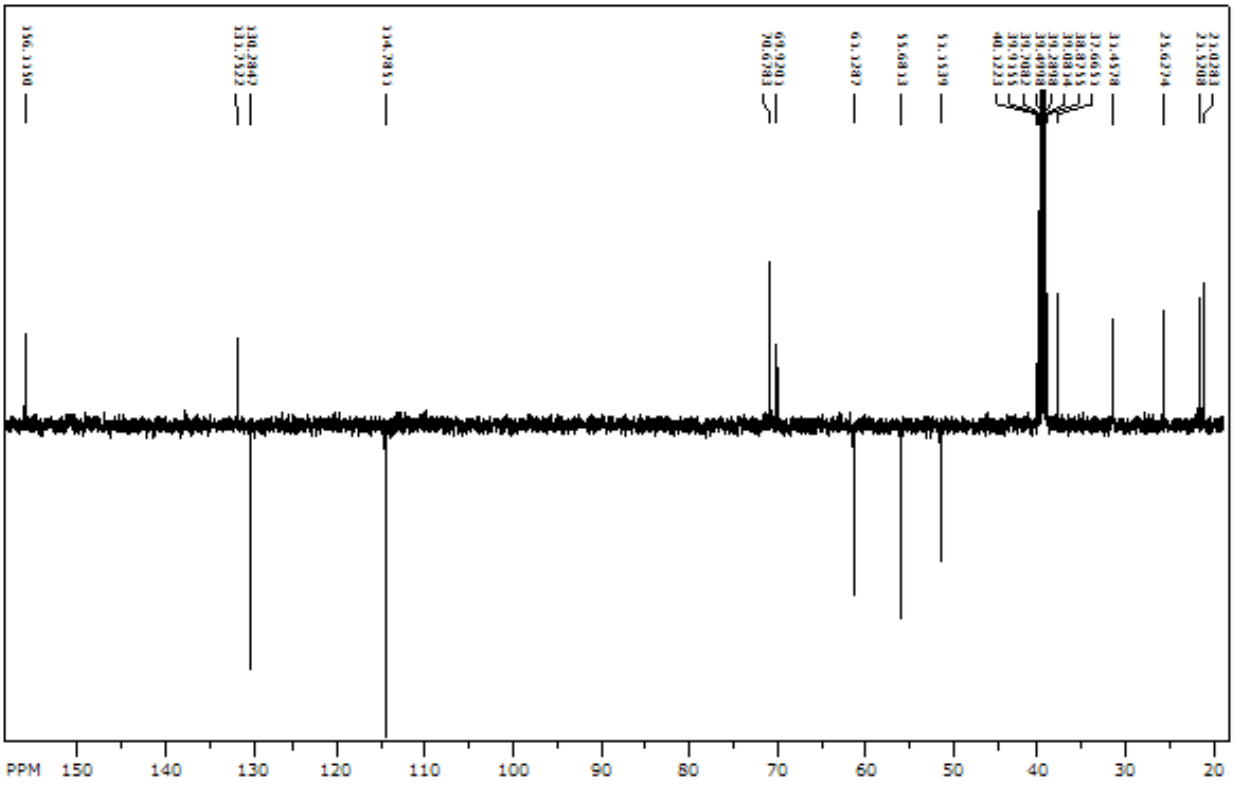
a) AROMATSKI N-OKSID TERCIJARNOG AMINA A



Prilog 1. HPLC kromatogram aromatskog N-oksida tercijarnog amina **A**

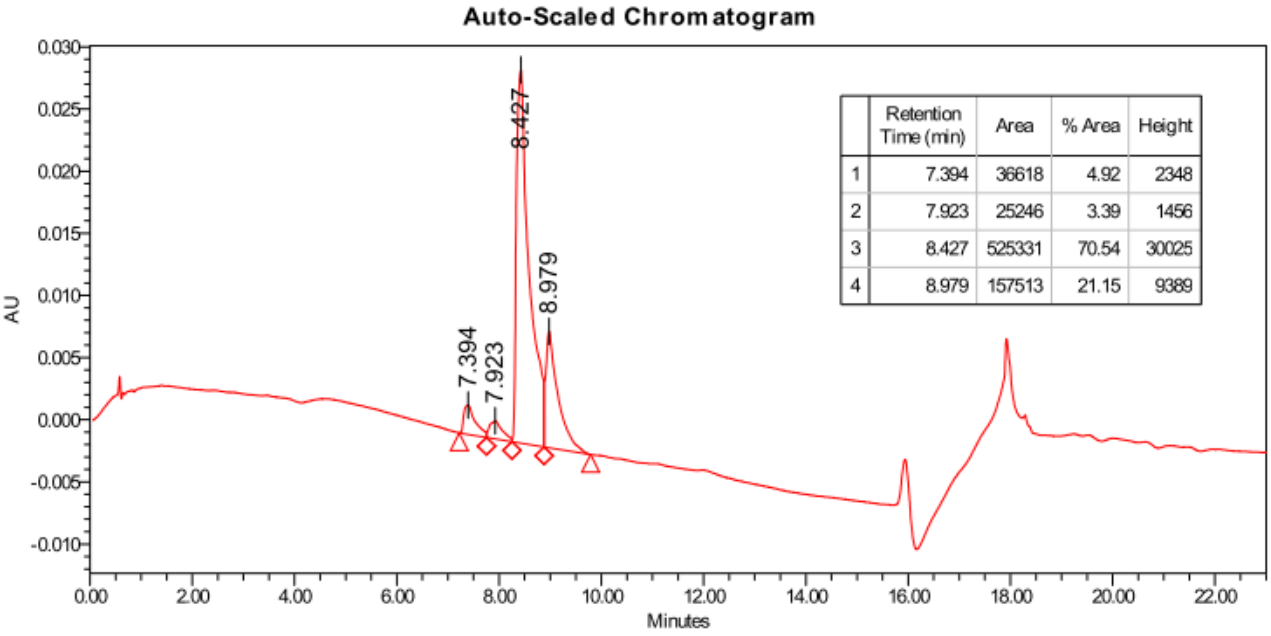


Prilog 2. ^{1}H NMR spektar aromatskog N-oksida tercijarnog amina **A**

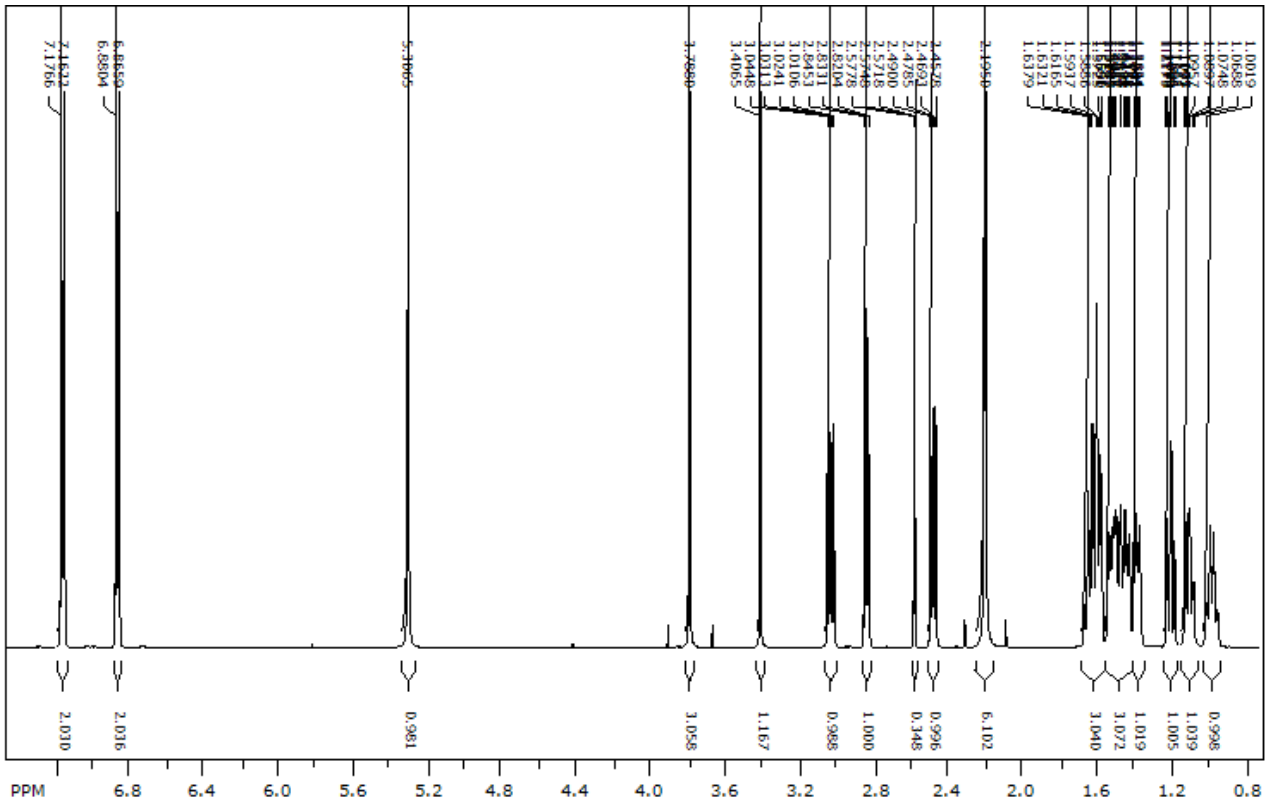


Prilog 3. ^{13}C NMR spektar aromatskog N-oksida tercijarnog amina **A**

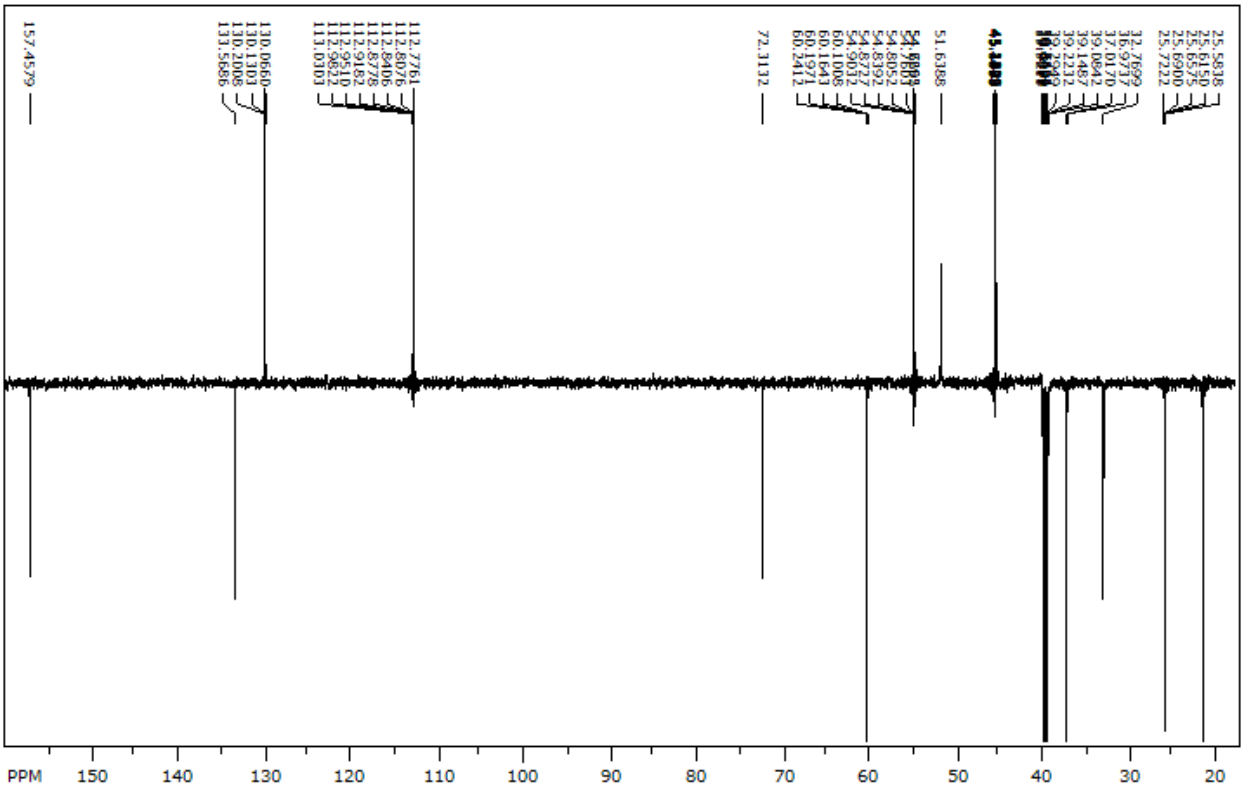
b) AROMATSKI N-OKSID TERCIJARNOG AMINA B



Prilog 4. HPLC kromatogram reakcijske smjese nakon 48 sati u 2-propanolu na 65 °C uz protok dušika od 10 ml/min



Prilog 5. ^{1}H NMR spektar aromatskog N-oksida tercijarnog amina **B**



Prilog 6. ^{13}C NMR spektar aromatskog N-oksida tercijarnog amina **B**

10. ŽIVOTOPIS

Dženita Šola rođena 13. kolovoza 1993. godine u Zagrebu. Osnovnu školu pohađa u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole upisuje opću IX. gimnaziju. 2012. godine upisuje fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu.