

# Streckerova reakcija

---

**Đurasović, Izabela**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:261585>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Izabela Đurasović

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **STRECKEROVA REAKCIJA**

## **Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan

Zagreb, 2019.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

31. svibnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

6. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan

Potpis:



## Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....	2
2.1. $\alpha$ -Aminonitrili.....	2
2.2. Racemični $\alpha$ -aminonitrili.....	3
2.3. Kiralni $\alpha$ -aminonitrili .....	13
2.4. „Zelena“ sinteza $\alpha$ -aminonitrila .....	24
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	28



## § Sažetak

$\alpha$ -Aminonitrili su spojevi koji se pripremaju iz jeftinih reagensa, a sintetiziraju se u Streckerovoj reakciji karbonilnog spoja, amina i cijanida, pri čemu se sama reakcija može ubrzati provođenjem u određenom otapalu i/ili dodatkom pogodnog katalizatora. Produkt Streckerove reakcije bit će racemični  $\alpha$ -aminonitril ukoliko nema kiralne kontrole reakcije ili kiralni, ukoliko se reakcija provodi uz neki kiralni reagens ili katalizator. Nastali produkti mogu poslužiti za sintezu  $\alpha$ -aminokiselina ili kompleksnih alkaloida važnih u daljnjem nastanku heterocikličkih i karbocikličkih molekula ključnih u farmakološkim i biokemijskim istraživanjima.<sup>1</sup>



## § 1. UVOD

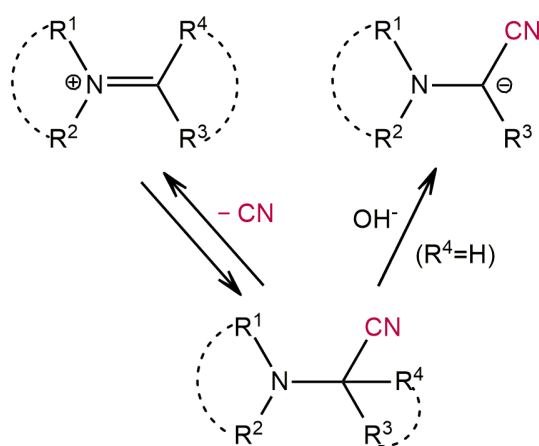
Prirodne aminokiseline mogu se sintetizirati na više načina: reduktivnim aminiranjem aldehida i ketona, aminiranjem  $\alpha$ -halogenkarboksilnih kiselina, ftalimidomalonesterskom sintezom i Streckerovom sintezom. Njemački znanstvenik Adolf Strecker 1850. godine izveo je prvu pripravu aminokiselina u laboratoriju dodatkom acetaldehida vodenoj otopini amonijaka i HCN. Međuprodukt  $\alpha$ -aminopropionitril podvrgnuo je hidrolizi u kiseloj sredini, pri čemu je nastao racemični alanin. U kasnijim laboratorijskim sintezama  $\alpha$ -aminonitrila proučavane su razlike između nastalih produkata uslijed promjene reakcijskih uvjeta, reagensa i dodatka određenih katalizatora, vanjskih izvora energije, itd., a ta se istraživanja nastavljaju i danas, kako bi se razvila Streckerova sinteza koja minimalno škodi okolišu, a maksimalno je isplativa.  $\alpha$ -Aminonitrili dobiveni Streckerovom reakcijom koriste se za sintezu brojnih farmaceutski važnih alkaloida poput alfentanila, klopidogrela i anagliptina, te su građevni spojevi za komplekse koji se koriste u heterocikličkoj kemiji, agrokemiji i kao farmaceutici. Iako se mogu sintetizirati i na druge načine, sinteza  $\alpha$ -aminonitrila Streckerovom reakcijom provodi se pri blagim reakcijskim uvjetima i uz odlična iskorištenja reakcija.<sup>1</sup>

Proteini su najzastupljeniji organski spojevi u čovjeka i imaju važnu ulogu u svim dijelovima stanične strukture. Nastaju povezivanjem  $\alpha$ -aminokiselina preko peptidne (amidne) veze. Proteini mogu biti strukturni (npr. kolagen, keratin), transportni (npr. hemoglobin, neuroglobin), prijenosni (npr. aktin, miozin), zaštitni (npr. protutijela), a grade i toksine te enzime i hormone važne za regulaciju metabolizma. Stoga je sposobnost biosinteze aminokiselina, a posljedično i proteina jedan od najvažnijih zadataka za ljudski organizam. Znanstvenici proučavaju sintezu aminokiselina u živim organizmima, ali i u laboratorijskim uvjetima radi boljeg razumijevanja mehanizma sinteze.

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

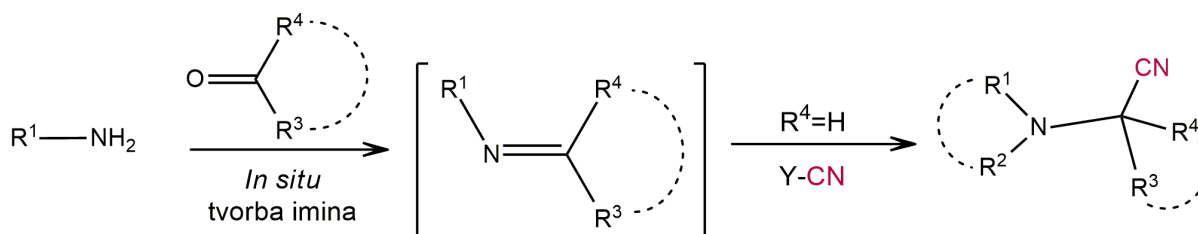
### 2.1. $\alpha$ -Aminonitrili

$\alpha$ -Aminonitrili su bifunkcionalni spojevi koji posjeduju amino i nitrilnu skupinu na istom ugljikovom atomu. Ove dvije skupine utječu na kemijsku reaktivnost  $\alpha$ -aminonitrila.  $\alpha$ -Aminonitril može izgubiti cijanidni ion u reakciji decijanacije (uz Cu i Ag soli ili Brønstedove i Lewisove kiseline), pri čemu nastaje imin koji reagira kao elektrofil i sklon je nukleofilnom napadu dok korištenjem baze, tj. deprotonacijom  $\alpha$ -aminonitrila, nastaje nukleofil koji može napasti elektrofile (slika 1).<sup>1</sup>



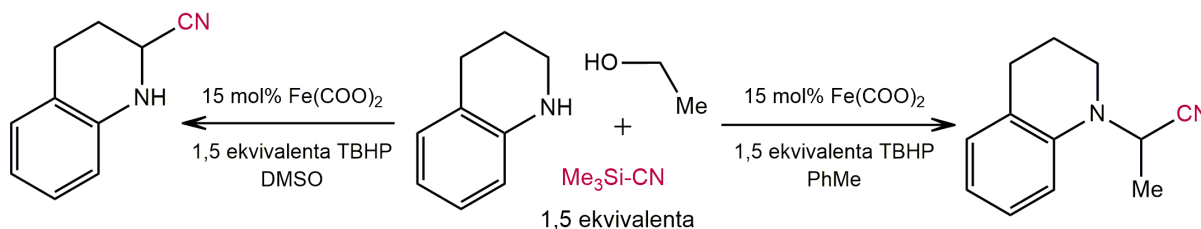
Slika 1. Kemijska reaktivnost  $\alpha$ -aminonitrila

Tradicionalno se za sintezu  $\alpha$ -aminonitrila Streckerovom reakcijom upotrebljavaju amin, karbonilni spoj i cijanidni ion, kao što je prikazano na slici 2. Amin i karbonilni spoj često su ciklički spojevi.



Slika 2. Tradicionalni način sinteze  $\alpha$ -aminonitrila iz amina, karbonilnog spoja i cijanida

Oksidativna cijanacija sekundarnih i tercijarnih amina (slika 3), uz stehiometrijski omjer oksidansa (npr.  $C_6H_5SeOOH$ ,  $ClO_2$ ,  $(CH_3COO)_2Hg$ , DDQ (2,3-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon)) pokazala se kao povoljan alternativni način Streckerove sinteze  $\alpha$ -aminonitrila.<sup>2</sup>



Slika 3. Oksidativna Streckerova trikomponentna reakcija amina, alkohola i TMS-CN

Streckerova sinteza  $\alpha$ -aminonitrila koji se potom hidroliziraju jedna je od najboljih metoda za sintezu neproteinogenih i neuobičajenih  $\alpha$ -aminokiselina koje se mogu koristiti kao intermedijeri u biosintezi proteina ili u proizvodnji lijekova.

Dakako, određeni amini i karbonilni spojevi, te cijanidni ioni daju bolje rezultate, poglavito veća iskorištenja, nego neki drugi, stoga je zadatak znanstvenika pokušati odgonetnuti kako promjena reagensa i reakcijskih uvjeta utječe na Streckerovu sintezu  $\alpha$ -aminonitrila.

## 2.2. Racemični $\alpha$ -aminonitrili

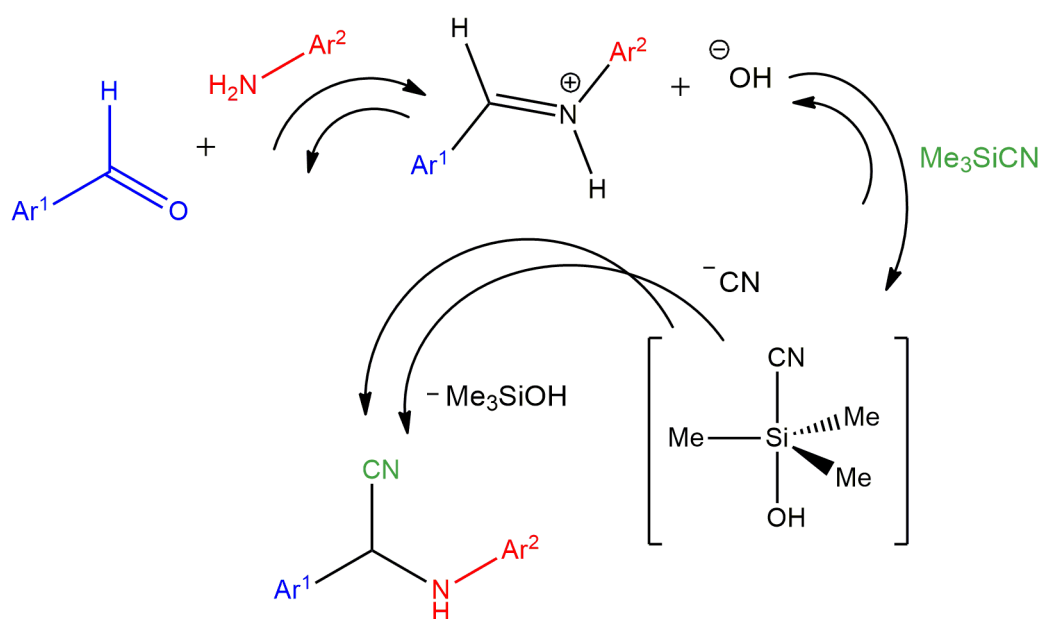
$\alpha$ -Aminonitrili bit će racemični ukoliko nastaju bez kiralne kontrole. Racemat je smjesa jednakih količina dvaju enantiomera, koja je optički neaktivna. Korištenjem optički neaktivnih reaktanata i katalizatora neće nastati optički aktivni produkti, već je jednako vjerojatan nastanak (+) i (-) produkta.<sup>6</sup>

Kao izvor  $^-CN$  iona često se koristi plinoviti HCN i cijanidi alkalijskih metala (poput NaCN i KCN). Unatoč toksičnosti, HCN, NaCN i KCN se ipak koriste jer su jednostavni i izravni reagensi za proces hidrocijanacije, osobito za asimetričnu sintezu. Reakcija s ovim cijanidima provodi se bez poteškoća, pri normalnim uvjetima i s odličnim iskorištenjima. Problem koji se javlja u slučaju NaCN i KCN jest što zahtijevaju iznimno lužnate uvjete za provođenje reakcije, te se ne mogu koristiti u reakcijama s konjugiranim aldehidima ili onima koji mogu tvoriti enolate. Pri završetku reakcije, otpad je potrebno ukloniti, međutim, nije uvijek moguće naći kvalitetan oblik zbrinjavanja otpada. Cijanidni ioni koji se ne iskoriste u reakciji izrazito su toksični zato što inhibiraju niz enzima potrebnih za stanično disanje i cjelokupni ljudski

metabolizam. Ukoliko se oni nemarno bacaju u prirodu i zagađuju okoliš, retroaktivno djeluju i na ljude. Stoga je potrebno pronaći sigurniji i djelotvorniji izvor cijanidnih iona, te pokušati smanjiti njihovu potrošnju.

Alternativni izvori  $^-CN$  iona su organski spojevi poput trimetilsilil-cijanida ( $Me_3SiCN$ , TMSCN), acetil-cijanida ( $MeCOCN$ ) i aceton-cijanidrina ( $CN(OH)CMe_2$ , ACH) te anorganski spojevi poput kalijeva heksacijanoferata(II) ( $K_4[Fe(CN)_6]$ ) i cinkova cijanida ( $Zn(CN)_2$ ). Ovi spojevi bolji su izvor  $^-CN$  iona od HCN ili KCN/NaCN, te manje zagađuju prirodu.

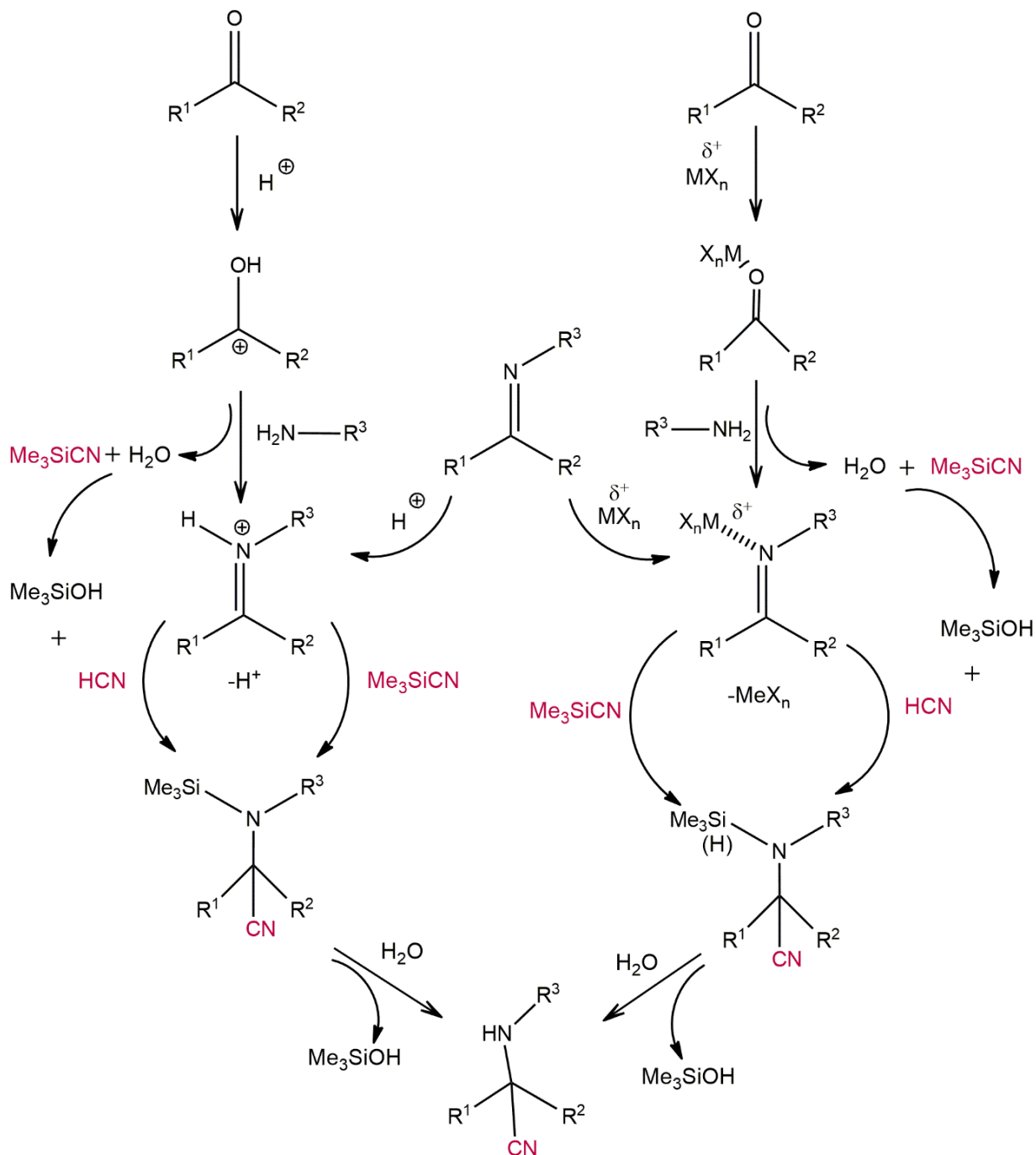
Najviše korišteni cijanidni agensi su TMSCN i ACH. TMSCN se sve češće koristi u Streckerovoj reakciji, te je Streckerova trikomponentna reakcija (S-3KR)  $\alpha$ -aminonitrila iz aldehida, amina i TMSCN postala referentni model ove sinteze (slika 4). TMSCN se može koristiti i bez katalizatora, ali se češće u S-3KR koristi uz neki organski ili anorganski katalizator radi ubrzavanja reakcije i poboljšanja iskorištenja.



Slika 4. Predloženi mehanizam Streckerove trikomponentne reakcije benzaldehida, anilina i TMSCN bez upotrebe katalizatora

Iako se upotrebom samo tri reaktanta, karbonilnog spoja, amina i cijanidnog iona, mogu dobiti zadovoljavajući rezultati, primijećeno je kako dodatak kiselog katalizatora znatno povećava brzinu reakcije, osobito u slučaju ketona, čak i onih sterički ometanih. Učinkovitost katalize Streckerove reakcije kiselinom može se pripisati jednostavnoj aktivaciji karbonilnog spoja u

prisutnosti katalizatora i prisutnosti iminskih intermedijera, nastalih napadom amina. TMSCN (ili HCN oslobođen u interakciji TMSCN s vodom) napada aktivirani elektrofilni iminijev ion, dobiveni nitril se hidrolizira te nastaje željeni produkt (slika 5).



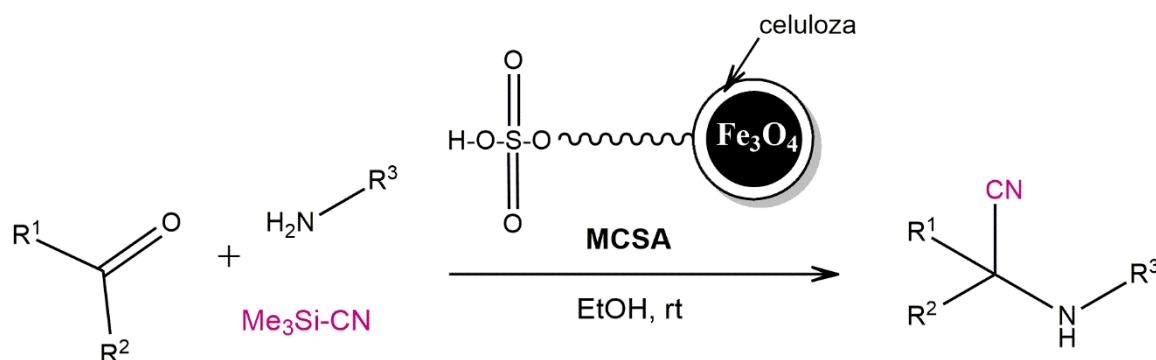
Slika 5. Predloženi mehanizam kiselinom katalizirane Streckerove reakcije aldehida (ketona), amina i TMSCN koja daje tercijarne (iz aldehida) i kvaterne (iz ketona)  $\alpha$ -aminonitrile

Tablica 1. Primjeri katalizatora za Streckerovu trikomponentnu reakciju

Vrsta katalizatora	Primjeri	Prednosti i nedostaci
Homogene Lewisove kiseline	BiCl <sub>3</sub> , InCl <sub>3</sub> , ZrCl <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , NiCl <sub>2</sub> , RhI <sub>3</sub> , La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O, CoCl <sub>2</sub> , Sc(OTf) <sub>3</sub> , VO(OTf) <sub>2</sub> , I <sub>2</sub> , LiClO <sub>4</sub> , KHSO <sub>4</sub> , LiBr, GdCl <sub>3</sub>	Potrebna je velika količina cijanida za pokretanje reakcije koja koristi ove katalizatore. Sami katalizatori često su skupi zbog prisutnosti rijetkih metala, čiji je otpad toksičan.
Heterogene Lewisove kiseline	MgO, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , BF <sub>3</sub> -Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , montmorilonit (Mont) KSF, Sn-Mont, AlCl <sub>3</sub> na γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , TiO <sub>2</sub> , CeO <sub>2</sub> , La(OPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -BINSO (binaftil-disulfonat)	Ovi katalizatori industrijski su važni te se često koriste i bez otapala, a njihovo recikliranje moguće je bez gubitka djelotvornosti.
Heterogene Brønstedove kiseline	CuFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> /AcOH, SiO <sub>2</sub> -OSO <sub>3</sub> H, Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @celuloza-OSO <sub>3</sub> H (MCSA), SBPDSA (silika-vezana <i>N</i> -propildietilentriflamid-sulfaminska kiselina), H <sub>4</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> /KSF, Al <sub>3</sub> B <sub>6</sub> O <sub>12</sub> (OH) <sub>5</sub> ·nH <sub>2</sub> O	Ove kiseline su jeftine i učinkovite te omogućuju provedbu reakcije u blagim uvjetima dajući čiste produkte.
Organski katalizatori	<i>p</i> -TsOH, (COOH) <sub>2</sub> , HCOOH, glicerol, gvanidin-hidroklorid, DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en)	Ovi katalizatori daju ekološki povoljne i čiste produkte, te su kiralni neracemični katalizatori važni radi pripreve optički aktivnih α-aminonitrila.
Polimerni materijali i smole	PA-SC-TAD (polialilskandijev trifilamidtriflat), poli(4-vinilpiridin)	Blago kiseli katalizatori koji daju čiste reakcije.
Ionske tekućine	SO <sub>3</sub> H-funkcionalizirane ionske tekućine (TSIL)	„Zelena“ alternativa, ali često skupi reagensi i toksični za neke vodene ekosustave.
Metali i metalni kompleksi	In/H <sub>2</sub> O, K <sub>2</sub> PdCl <sub>4</sub> , NHC-Pd kompleks (kompleksi paladija(II) s <i>N</i> -heterocikličkim karbenima)	Nije potrebno kromatografsko pročišćavanje produkata.

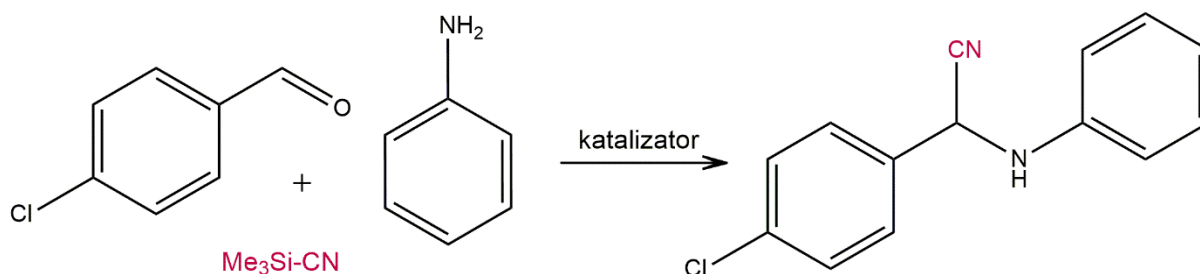
Kao kiseli katalizatori mogu se koristiti brojne kiseline čija su svojstva opisana u tablici 1. Važno je naglasiti da homogene Lewisove i heterogene Brønstedove kiseline kataliziraju sintezu racemičnih  $\alpha$ -aminonitrila, dok su metalni kompleksi i organski katalizatori odlični za asimetričnu Streckerovu reakciju.

Homogeni kiseli katalizatori djelotvorni su, ali skuplji i toksičniji od heterogenih, koji su stabilni, stvaraju manje otpada te ih je jednostavno obnoviti nakon provođenja sinteze. Magnetske nanočestice koje sačinjavaju heterogene katalizatore komercijalno su dostupne, stabilne i imaju veliku reakcijsku površinu, čime pokazuju veću aktivnost nego njihovi homogeni analozi. Magnetska separacija ovih čestica jeftinija je i učinkovitija od filtracije ili centrifugiranja reakcijske smjese. U kombinaciji s celulozom (slika 6) ovi katalizatori nisu toksični i korozivni te se po završetku reakcije mogu ponovno višestruko koristiti bez velikog gubitka katalitičke moći.



Slika 6. Streckerova trikomponentna reakcija u etanolu, uz TMSCN kao izvor cijanidnih iona i MCSA kao katalizator

Umjesto heterogenih katalizatora mogu se koristiti i organski katalizatori. Male organske molekule poput oksalne, 37 % mravlje i *p*-toluensulfonske kiseline mogu bolje katalizirati reakciju i pri blažim uvjetima, što je prikazano na slici 7 i u tablici 2.

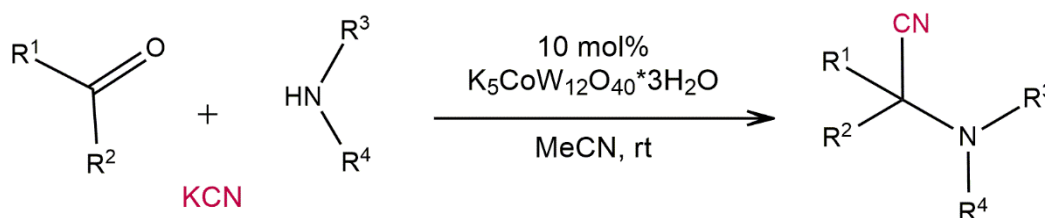


Slika 7. Streckerova trikomponentna reakcija *p*-klorobenzaldehida, anilina i TMSCN uz organsko otapalo i kiseli organski katalizator

Tablica 2. Streckerova trikomponentna reakcija *p*-klorbenzaldehida, anilina i TMSCN (slika 7) uz organsko otapalo i kiseli organski katalizator

Katalizator	Otapalo	<i>t</i> / min	$\eta$ / %
<i>p</i> -TsOH	EtOH	60	83
H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		60	97
HCOOH	EtOH	5	99
Gvanidin-hidroklorid	MeOH	60	98
(CNOH) <sub>3</sub>	MeCN	40	92

Metalni kompleksi se također mogu koristiti kao katalizatori Streckerove reakcije, najčešće uz HCN ili CH<sub>3</sub>CN kao izvor cijanidnih iona (slika 8, tablica 3). Radi sprječavanja sporednih reakcija često se dodaje natrijev bisulfit (NaHSO<sub>3</sub>).



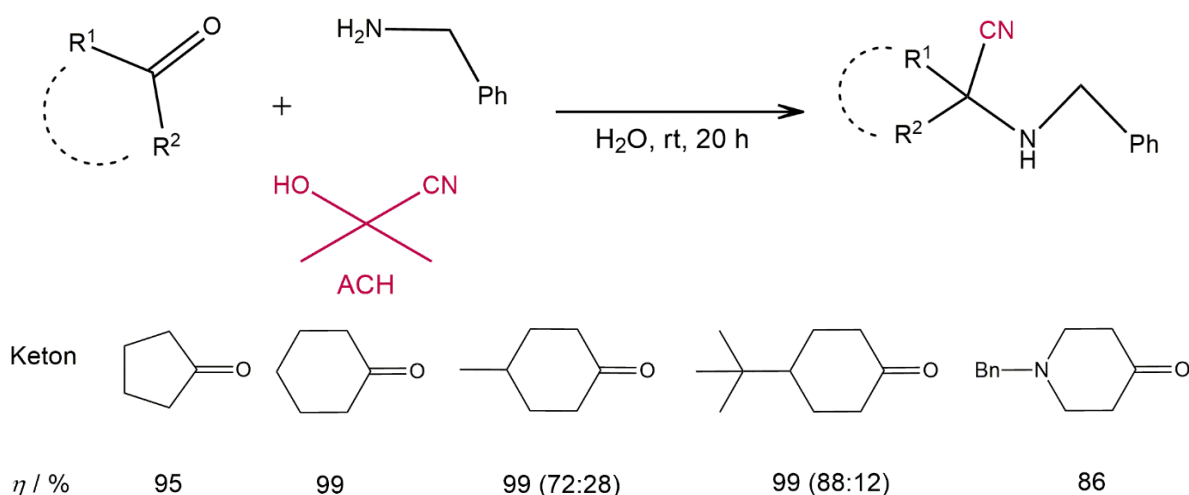
Slika 8. Streckerova trikomponentna reakcija karbonilnog spoja, amina i KCN u organskom otapalu (MeCN), katalizirana metalnim kompleksom K<sub>5</sub>CoW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>

Tablica 3. Streckerova trikomponentna reakcija karbonilnog spoja, amina i KCN u organskom otapalu (MeCN), katalizirana metalnim kompleksom K<sub>5</sub>CoW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>

Aldehyd/keton	Amin	<i>t</i> / min	$\eta$ / %
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	50	95
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	65	95
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	<i>i</i> -BuNH <sub>2</sub>	80	90
3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	60	85
3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	40	98
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	20	88
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	morfolin	110	90
3-metilcikloheksanon	morfolin	300	80



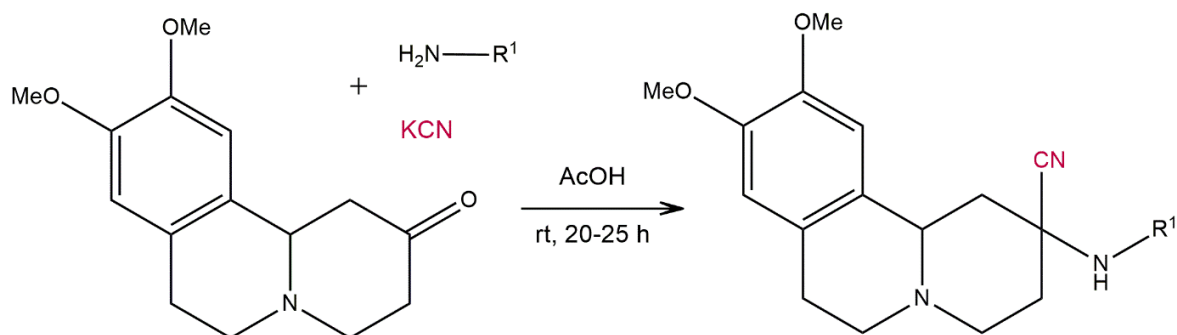
Kao izvor cijanidnog iona može se koristiti i acetil-cijanid, uz prisutnost katalitičke količine Lewisove baze (L-prolin, DBU, piridin, kinin), i aceton-cijanid (AC). AC je topljiv u vodi u kojoj disocira na aceton i HCN, stoga dodavanje katalizatora nije potrebno za samu reakciju. U trikomponentnoj reakciji cikličkog ketona i benzilamina prikazanoj na slici 9. dobiva se kvaterni  $\alpha$ -aminonitril, koji je inače teško sintetizirati. ACH je kvalitetan izvor cijanidnog iona zato što daje produkt visoke čistoće koji se može lako izolirati iz reakcijske smjese.



Slika 9. Streckerova trikomponentna reakcija ketona, benzilamina i ACH u vodi

Većina kataliziranih S-3KR odvija se pri sobnoj temperaturi bez poteškoća i bez primjene alternativnog izvora energije. Međutim, istraživana je uporaba „zelenih“ izvora energije kao što su ultrazvuk, mikrovalno zračenje, tlak i mehanokemijska aktivacija radi ubrzanja i boljeg iskorištenja reakcije.

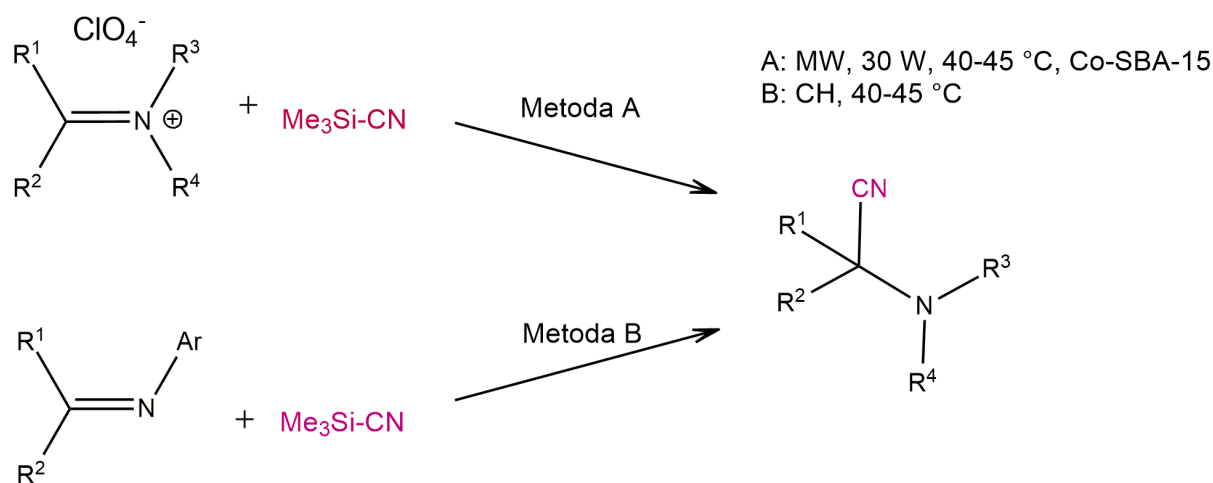
Ultrazvučno zračenje reakcijske smjese pokazalo se uspješnim – brzina reakcije se povećala te je iskorištenje bilo do 20 % bolje u usporedbi s reakcijom bez ultrazvuka (slika 10).



Slika 10. Streckerova reakcija  $\gamma$ -piperidona, amina i KCN potpomognuta ultrazvučnim zračenjem

Pri povišenom tlaku (600 MPa) sinteza  $\alpha$ -aminonitrila je ubrzana, a sam utjecaj tlaka na Streckerovu reakciju najbolje se opaža duboko pod morem, gdje se sinteza brojnih alkaloida neophodnih za biološke procese odvija uz visok tlak i provodi bez poteškoća.

Mikrovalno zračenje (MW, engl. *microwave*) sve se češće koristi u organskoj sintezi jer znatno ubrzava reakciju i smanjuje utrošak energije. MW zagrijavanje pokazuje brojne prednosti u odnosu na klasično zagrijavanje: bolje iskorištenje reakcija, lakša izolacija produkata, smanjenje broja nusprodukata, dobra kontrola svih reakcijskih parametara i provođenje reakcije bez otapala, kao što je prikazano na slici 11 i u tablici 4.



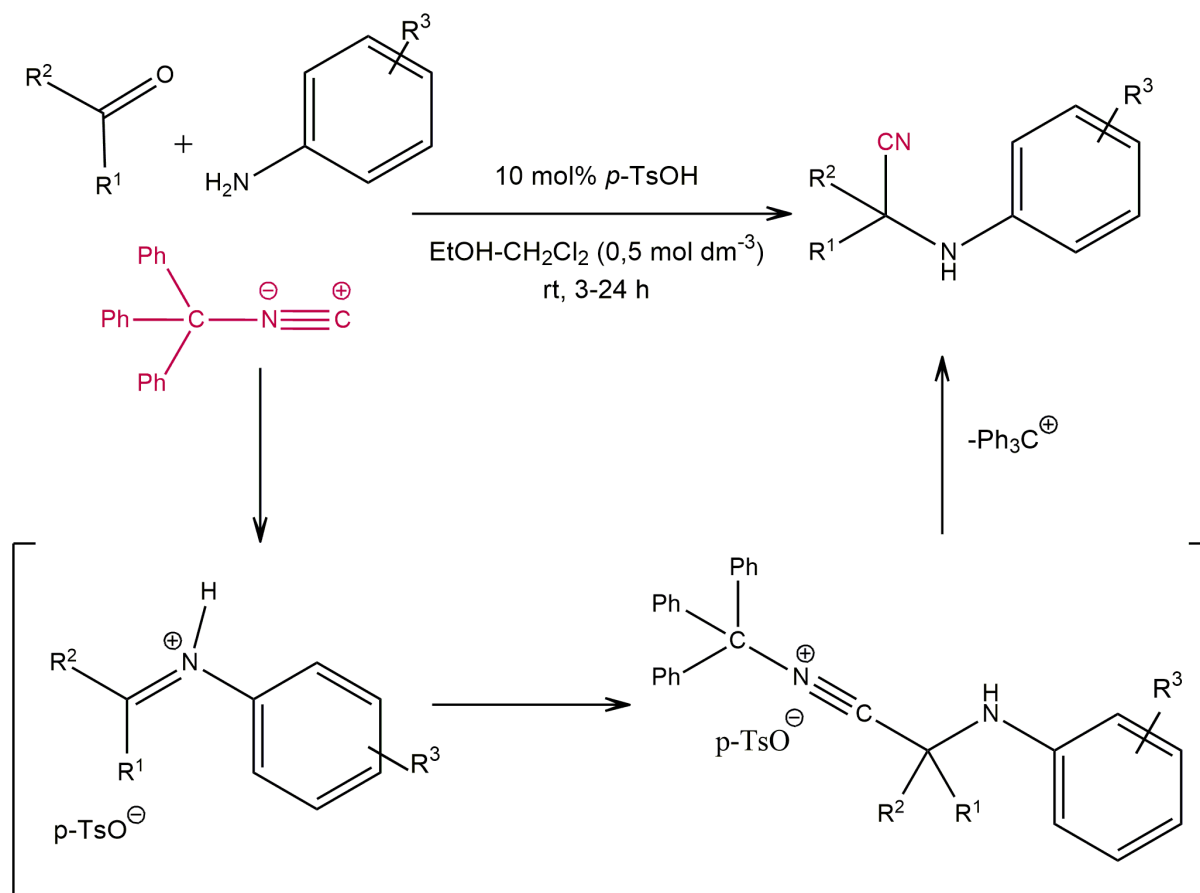
Slika 11. Sinteza  $\alpha$ -aminonitrila iz ketimina i TMS-CN metodama klasičnog zagrijavanja i mikrovalnog zračenja

Tablica 4. Sinteza  $\alpha$ -aminonitrila iz ketimina i TMS-CN (slika 11) metodama klasičnog zagrijavanja i mikrovalnog zračenja

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Mikrovalno zračenje		Konvencionalno grijanje	
				t / h	$\eta$ / %	t / h	$\eta$ / %
(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		0,5	90	3	95
(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O		0,5	99	3	95
(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		0,5	95	3	98
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		0,5	92	3,5	98
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		0,5	90	2,5	99
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O		0,5	96	6	92
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0,8	95	12	90
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0,8	92	10	95

Mehanokemijska aktivacija reakcije aldehida, amina i KCN provodi se mljevenjem reaktanata u prisustvu SiO<sub>2</sub> ili lignina kao katalizatora, bez uporabe otapala. Iako ovakva aktivacija daje dobra iskorištenja reakcije, dolazi i do otpuštanja toksičnog HCN prilikom mljevenja KCN.

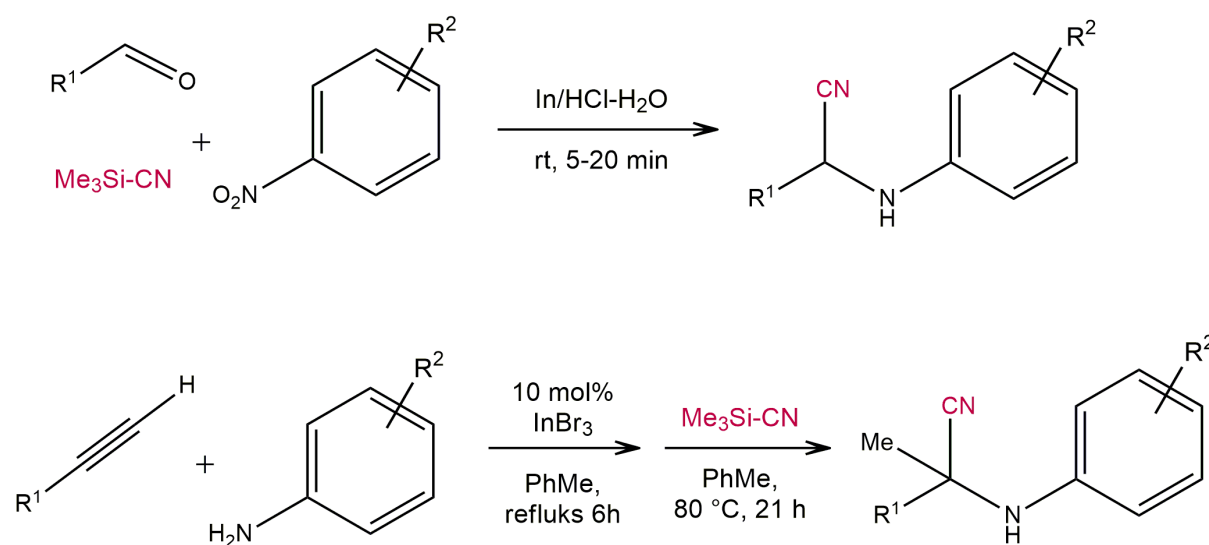
Premda u dosadašnjim primjerima sinteze  $\alpha$ -aminonitrila nije upotrebljavan izocijanidni ion, potrebno ga je razmotriti kao aktivan izvor cijanidnih iona u S-3KR. TMSCN, ključni reagens u S-3KR, može se također koristiti u izocijanidnom obliku, dajući isti produkt s jednako dobrim iskorištenjem, što je i prikazano na slici 12.



Slika 12. Streckerova trikomponentna reakcija karbonilnog spoja, amina i izocijanida kao izvora cijanidnih iona

U tradicionalnoj sintezi  $\alpha$ -aminonitrila amin i karbonilni spoj koriste se kao ključni reaktanti, međutim, moguća je i uporaba alternativnih reagensa, poput aldehida i nitrobenzena ili alkina i arilamina (slika 13). Iskorištenja reakcija su odlična, a korištenjem alternativnih izvora energije, primjerice mikrovalnog zračenja, reakciju je moguće provesti u kratkom vremenskom periodu. Valja spomenuti i formaldehid, najjednostavniji karbonilni spoj korišten u S-3KR. Njegovom

uporabom moguće je dobiti raznovrsne  $\alpha$ -aminonitrile, od kojih su najzanimljiviji sekundarni i bis- $\alpha$ -aminonitrili.<sup>2</sup>



Slika 13. Streckerova trikomponentna reakcija uz uporabu alternativnih reagensa, poput aldehida i nitrobenzena ili alkina i arilamina

Zaključno, iako se trikomponentna Streckerova reakcija, koja uključuje amin, karbonilni spoj i TMS-CN, u današnje doba najviše koristi u svrhu pripreme  $\alpha$ -aminonitrila, potrebno je detaljnije istraživati alternativne reagense i izvore energije. Cilj je pronaći manje štetan izvor cijanidnih iona te katalizatore koji se, osim što uspješno ubrzavaju reakciju, mogu i reciklirati. Reakcije katalizirane alternativnim izvorima energije slabo su istražene, stoga im je potrebno posvetiti više vremena. Takvi izvori energije učinkoviti su, daju produkte odličnih iskorištenja, te su ekološki pogodni, što je u današnje doba moderne industrije i brzog tehnološkog razvoja osobito važno.

### 2.3. Kiralni $\alpha$ -aminonitrili

Za pripravu optički aktivnog  $\alpha$ -aminonitrila koristi se asimetrična Streckerova reakcija koja se odvija mehanizmom dijastereoselektivne adicije cijanida na amin čime nastaje kiralni neracemični imin ili mehanizmom enantioselektivne katalitičke cijanacije akiralnog imina.

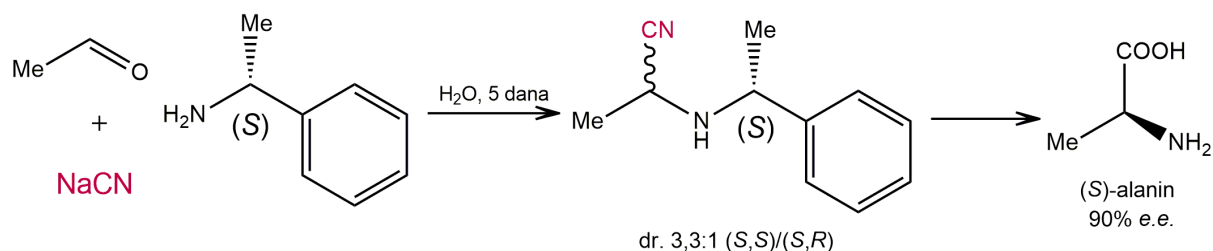
Enantiomeri su stereoizomeri (molekule s istom formulom i konstitucijom, ali različitim rasporedom atoma u prostoru) koji su u zrcalnom odnosu odnosno par spojeva koji su međusobno nepreklopljive zrcalne slike. Kiralni spoj različit je od svoje zrcalne slike, te ima enantiomerni oblik. Asimetrični (kiralni) ugljikov atom vezan je za četiri različite skupine, te je najčešći primjer kiralnoga središta (centra). Apsolutnom konfiguracijom opisuje se raspored atoma u prostoru, tj. daje se detaljna stereokemijska slika molekule. Asimetrični ugljikovi atomi imaju (*R*) ili (*S*)-konfiguraciju koja se određuje na temelju prioriteta supstituenata (atomi s većim atomskim brojem dobivaju viši prioritet). Enantiomeri imaju gotovo istovjetna fizikalna svojstva, a ravninu polariziranoga svjetla zakreću za isti iznos, ali u suprotnim smjerovima.

Neke smjese nisu niti optički čiste (ne sadržavaju samo jedan enantiomer) niti racemične (ne sadržavaju jednake količine dvaju enantiomera). Kada je potrebno izraziti količinu određenog enantiomera, koriste se omjeri opisani enantiomernim viškom (*e.e.*, engl. *enantiomeric excess*), kojim se iskazuju relativne količine enantiomera u smjesi. Enantiomerni višak daje jednak rezultat kao račun optičke čistoće (*o.p.*, engl. *optical purity*) omjer zakretanja smjese i čistog enantiomera, te vrijedi  $o.p. = e.e.$  Primjerice, pri optičkoj čistoći od 85 % smjesa sadržava 85 % (*R*) ili (+)-enantiomera i 15 % (*S*) ili (–)-enantiomera.<sup>6</sup>

$$o.p. = \frac{\text{izmjereno zakretanje}}{\text{zakretanje čistog enantiomera}} * 100\%$$

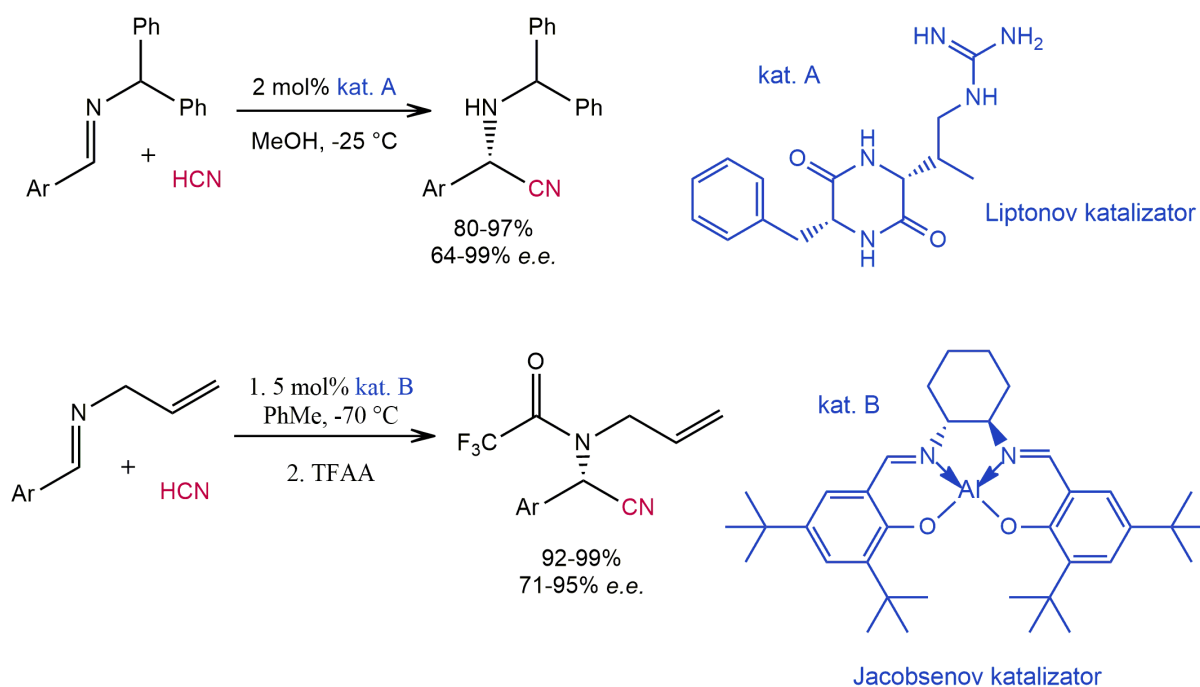
$$o.p. = e.e. = \frac{|d - l|}{d + l} * 100\% = \frac{\text{višak jednog u odnosu prema drugom}}{\text{cijela smjesa}} * 100\%$$

Reprezentativni primjer asimetrične S-3KR acetaldehida, (*S*)- $\alpha$ -feniletilamina i NaCN u vodi daje  $\alpha$ -aminonitril u dijastereoselektivnom omjeru 3,3:1 (*S,S*)/(*S,R*), čija hidroliza vodi do nastanka kiralnog (*S*)-alanina, kao što je prikazano na slici 14.



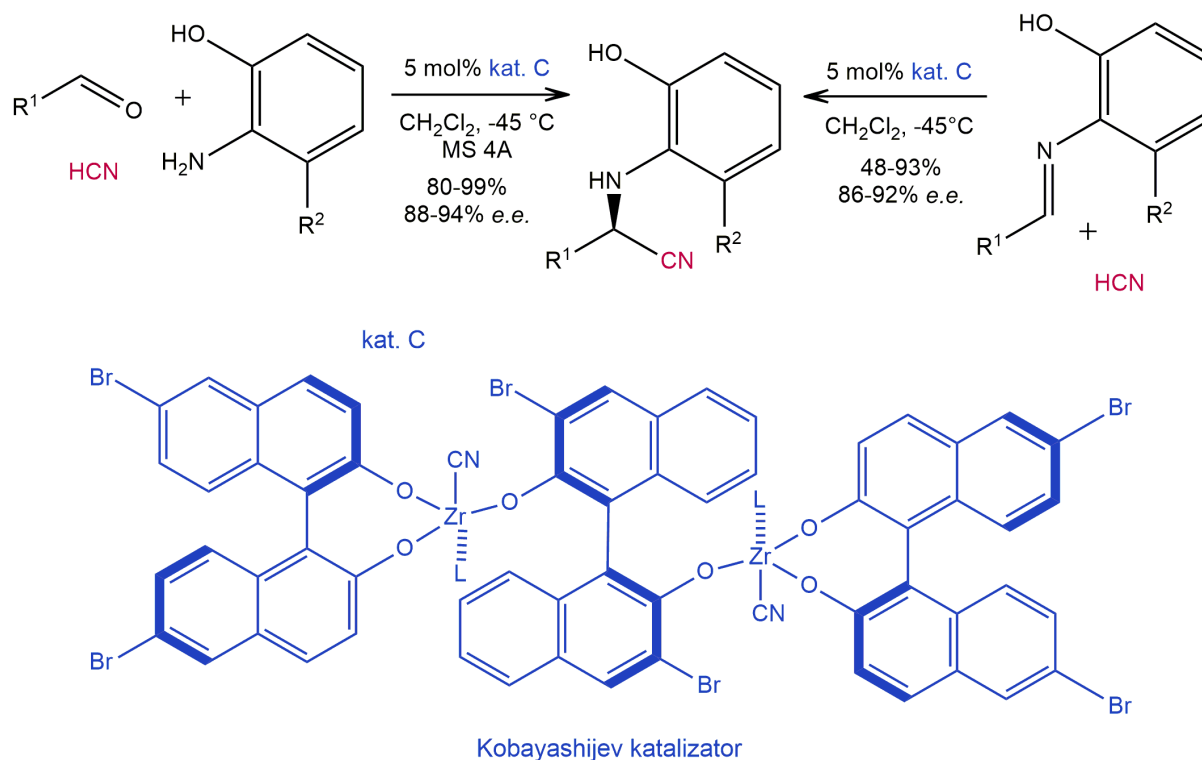
Slika 14. Prva asimetrična Streckerova reakcija kiralnog amina, aldehida i NaCN u svrhu sinteze kiralnog  $\alpha$ -aminonitrila i kiralne  $\alpha$ -aminokiseline

Hydrocyanation of aldimines gives chiral  $\alpha$ -aminonitriles with different yields and enantiomeric excess, due to the use of two different catalysts – Liptonovog and Jacobsenovog. X-ray crystallography showed that the Liptonov catalyst (kat. A) is inactive and does not affect the enantioselective formation of the product. Jacobsenov catalyst (kat. B) is a chiral metal complex, so it gives the expected results, i.e.  $\alpha$ -aminonitriles with good enantiomeric excess (slika 15).



Slika 15. Prve asimetrične Streckerove reakcije aldimina i HCN uz Liptonov i Jacobsenov katalizator

Aldehyde, 2-aminophenol (or aldimine) and HCN in the presence of Kobayashijevog katalizatora (kat. C) give chiral  $\alpha$ -aminonitriles with excellent yields and enantioselectivity (slika 16).<sup>2</sup>



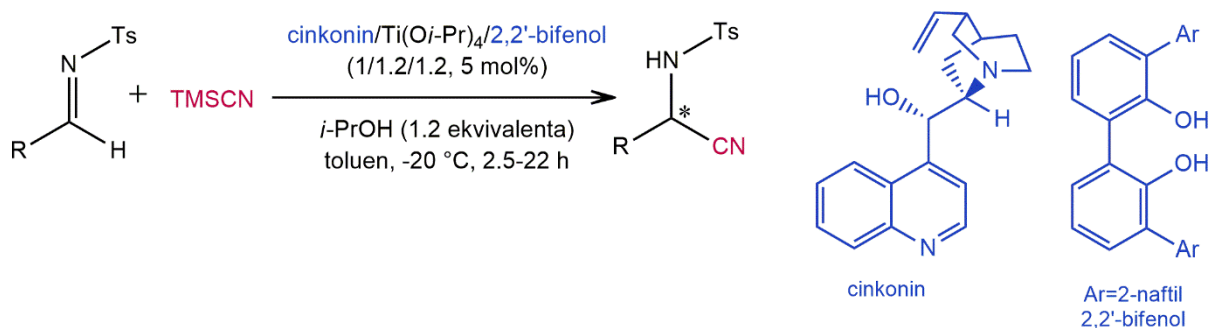
Slika 16. Asimetrična Streckerova reakcija aldehida, amina i HCN, tj. aldimina i HCN uz Kobayashijev katalizator

U zadnje vrijeme istražuju se novi kiralni amini, kiralni metalni kompleksi i organski katalizatori koji bi ubrzali Streckerovu reakciju dobivanja kiralnih  $\alpha$ -aminonitrila i na što isplativiji način omogućili nastajanje produkta s odličnim iskorištenjem i enantiomernim viškom. Metalni kationi u kiralnim kompleksima najčešće su titanij(IV), aluminiij(III), magnezij(II), cirkonij(IV), vanadij(V), lantanid(III), rutenij(II), erbij(III) i iterbij(III), a najviše se koriste oni metalni kompleksi koji se mogu jednostavno pripremiti, nisu skupi i daju povoljne prinose reakcija.

#### Primjena kiralnih titanij(IV) kompleksnih katalizatora u sintezi kiralnih $\alpha$ -aminonitrila

Katalizator pripremljen iz cinkonina, 3,3'-naftil-2,2'-bifenola i  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  pokazao se kao optimalan katalizator u Streckerovoj reakciji s aldiminom i ketiminom kao supstratima, uz  $\text{TMSCN}$  kao izvor cijanidnih iona i  $i\text{-PrOH}$  kao koristan protični aditiv (slika 17 i tablica 5). Za brojne aromatske, alifatske, heteroaromatske i  $\alpha,\beta$ -nezasićene supstrate,  $\text{Ti}(\text{IV})$  kompleks pokazao se kao izvrstan katalizator, dajući odlična iskorištenja reakcije i enantiomerni višak. Visoka enantioselektivnost katalizatora omogućena je supstituentima u 3,3'-položaju bifenola

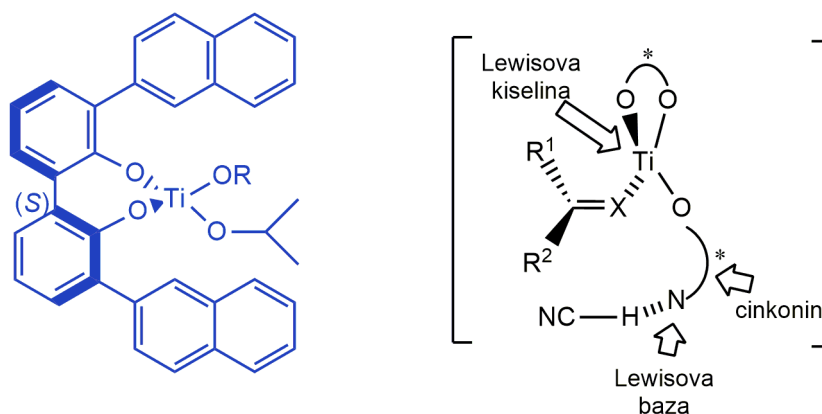
koji sterički ne ometaju sintezu  $\alpha$ -aminonitrila. Istraživanja su također pokazala da (*S*)-konfiguracija Ti(IV) kompleksa daje bolje rezultate i preferirana je u sintezi, u usporedbi s (*R*)-konfiguracijom (slika 18).



Slika 17. Enantioselektivna asimetrična Streckerova reakcija aldimina i TMSCN katalizirana kiralnim kompleksom titanija(IV)

Tablica 5. Enantioselektivna asimetrična Streckerova reakcija aldimina i TMSCN (slika 17) katalizirana kiralnim kompleksom titanija(IV)

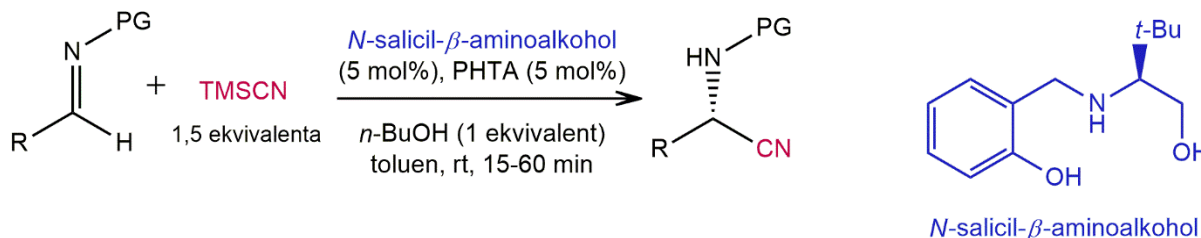
R	$\eta$ / %	<i>e.e.</i> / %
Ph	>99	97 ( <i>S</i> )
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	96
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	97
3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	94
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>99	97
<i>t</i> -Bu	98	84
cikloheksil	>99	92



Slika 18. Preferirana konfiguracija bifenola i vjerojatan katalitički model



Za razliku od katalizatora koji koristi  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  uz kiralni *N*-salicil- $\beta$ -aminoalkohol i uz koji reakcija traje čak do 48 sati, katalizator pripremljen iz *N*-salicil- $\beta$ -aminoalkohola i djelomično hidroliziranog titanijevog alkoksida (PHTA) iznimno je koristan za sintezu  $\alpha$ -aminonitrila pri sobnoj temperaturi. Provođenje reakcije traje manje od sat vremena uz iskorištenje od gotovo 100 % (slika 19 i tablica 6).



Slika 19. Asimetrična Streckerova reakcija aldimina i TMSCN katalizirana kiralnim kompleksom pripremljenim iz *N*-salicil- $\beta$ -aminoalkohola i PHTA

Tablica 6. Asimetrična Streckerova reakcija aldimina i TMSCN (slika 19) katalizirana kompleksom pripremljenim iz *N*-salicil- $\beta$ -aminoalkohola i PHTA

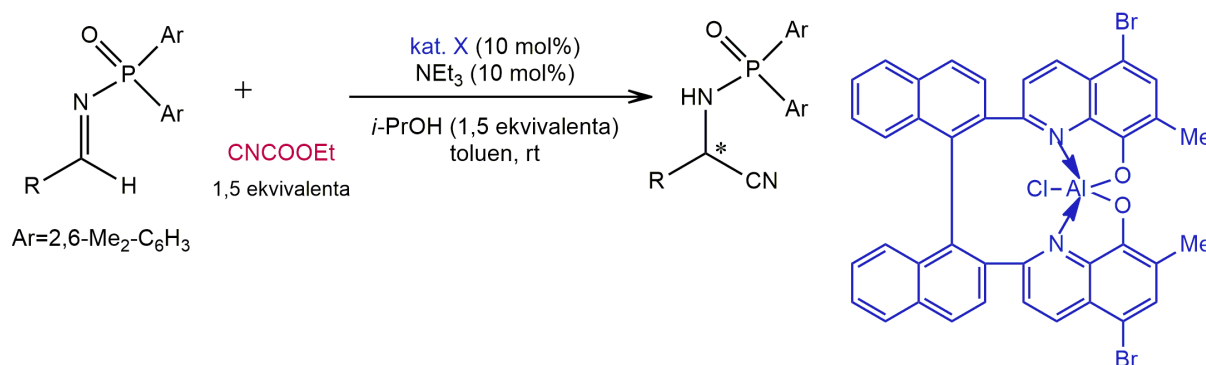
(PG=Ph <sub>2</sub> CH)		
R	$\eta$ / %	<i>e.e.</i> / %
Ph	99	96
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	97
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	97
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	98
3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	93

Važno je napomenuti da se korištenje HCN (1,2 ekvivalenta) u prisustvu katalitičke količine TMSCN pokazalo korisnim. Iako je TMSCN zaslužan za cijanaciju aldimina, HCN je poslužio kao izvor protona u svrhu nastajanja konačnog produkta i vraćanja TMSCN u prvobitno stanje, tj. njegovo obnavljanje.

#### Primjena kiralnih aluminij(III) kompleksnih katalizatora u sintezi kiralnih $\alpha$ -aminonitrila

Kompleks bis(8-kinolinato)aluminija katalizira reakciju raznih aldimina uz CNCOOEt kao izvor cijanidnih iona (slika 20 i tablica 7). Potrebna je istodobna aktivacija nukleofila (amina) i elektrofila (cijanida) radi nastanka imina, kojemu se potom dodaju *i*-PrOH i NEt<sub>3</sub> radi

postizanja boljeg iskorištenja. Ovaj kompleks aluminija(III) može se koristiti u Streckerovoj reakciji pri sličnim uvjetima s ketiminom.



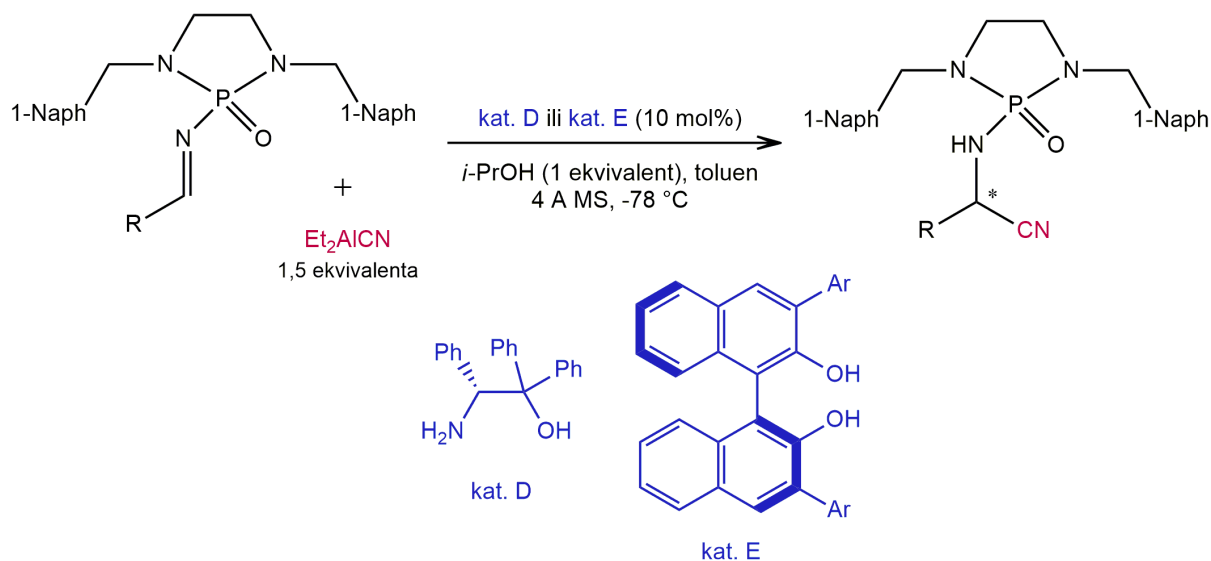
Slika 20. Asimetrična Streckerova reakcija *N*-fosfonilimina i CNCOOEt katalizirana kiralnim kompleksom bis(8-kinolinato)aluminija

Tablica 7. Asimetrična Streckerova reakcija *N*-fosfonilimina i CNCOOEt (slika 20) katalizirana kiralnim kompleksom bis(8-kinolinato)aluminija

R	<i>t</i> / h	$\eta$ / %	<i>e.e.</i> / %
Ph	6	96	97
2-furil	6	99	96
2-tienil	6	93	96
3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	99	98
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	99	98
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	93	97

R	$\eta$ / %	<i>e.e.</i> / %
Ph	97	99
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	95
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	98
2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	97

Aluminij može biti prisutan i u cijanidnom spoju, kao npr. u Et<sub>2</sub>AlCN, koji reagira s *N*-fosfoniliminom ili nekim aromatskim aldiminom, uz organski katalizator, kao na slici 21. Metalni kompleks aluminija(III) može nastati *in situ* iz organskog katalizatora i Et<sub>2</sub>AlCN, te se ovakav katalizator pokazao iznimno pogodnim.



Slika 21. Asimetrična Streckerova reakcija *N*-fosfonilimina i  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  uz organski katalizator poput aminoalkohola (kat. D) ili derivata binola (kat. E)

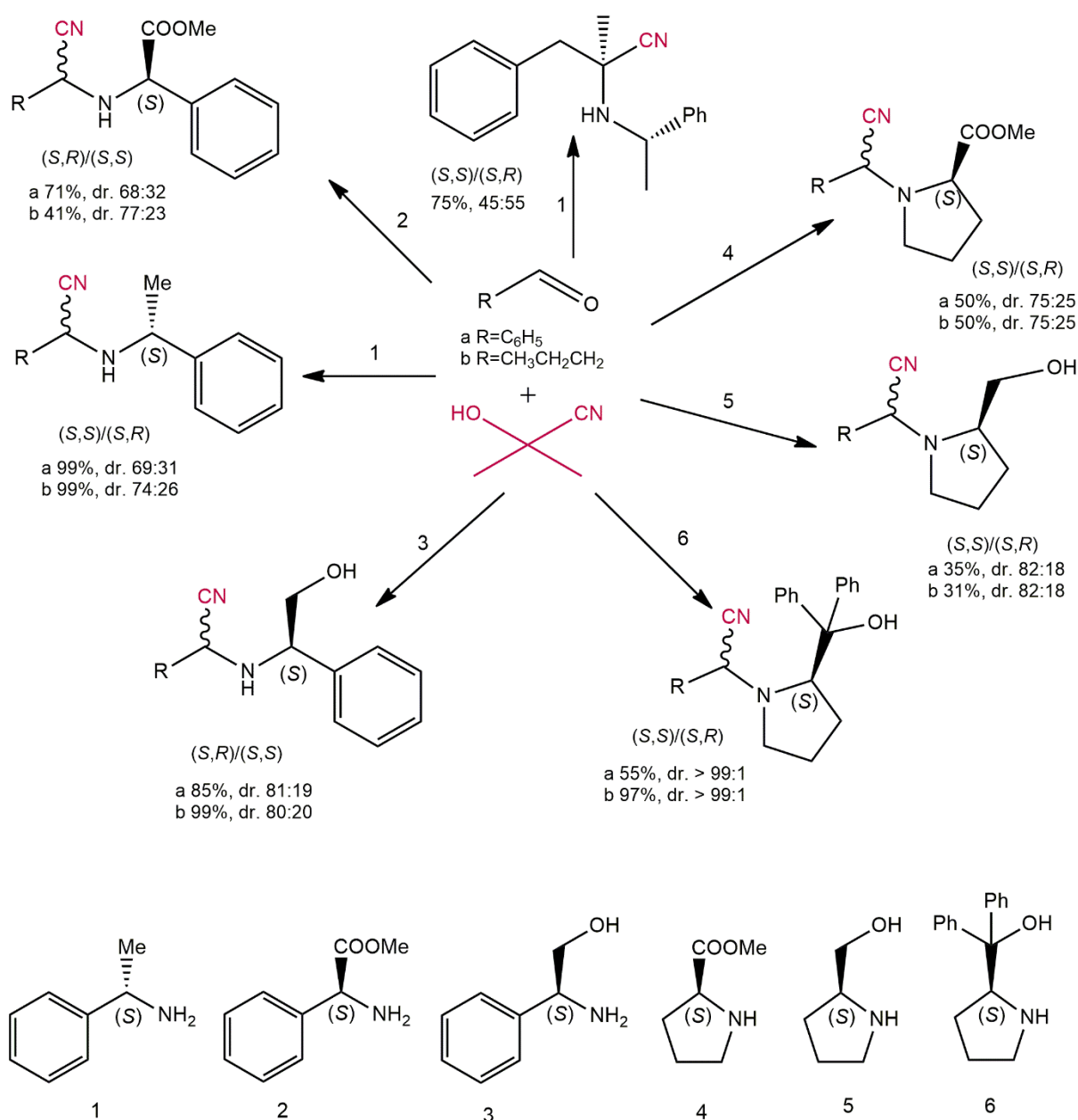
Tablica 8. Asimetrična Streckerova reakcija *N*-fosfonilimina i  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  (slika 21) uz organski katalizator poput aminoalkohola (kat. D) ili derivata binola (kat. E)

R	$\eta$ / %	<i>e.e.</i> / %
Ph	94	98
4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	96	93
4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	97	96
4- $\text{FC}_6\text{H}_4$	95	94
4- $\text{PhC}_6\text{H}_4$	94	99
2- $\text{BrC}_6\text{H}_4$	92	97

Osim aldimina, supstrat može biti i ketimin, koji u reakciji s cijanidnim ionima (najčešće TMSCN), uz jedan od navedenih katalizatora daje  $\alpha$ -aminonitrile u izvrsnom prinosu i enantiomernom višku.<sup>3</sup>

Radi poboljšanja iskorištenja reakcije i dijastereoselektivnosti provodi se dijastereoselektivna S-3KR uz korištenje kiralnog amina koji je čisti enantiomer, tj. u otopini tog amina prevladava

jedan enantiomer. Reakcija aldehida, kiralnog amina i aceton-cijanhidrina u vodi daje kiralne  $\alpha$ -aminonitrile dobrih iskorištenja, što je prikazano na slici 22.

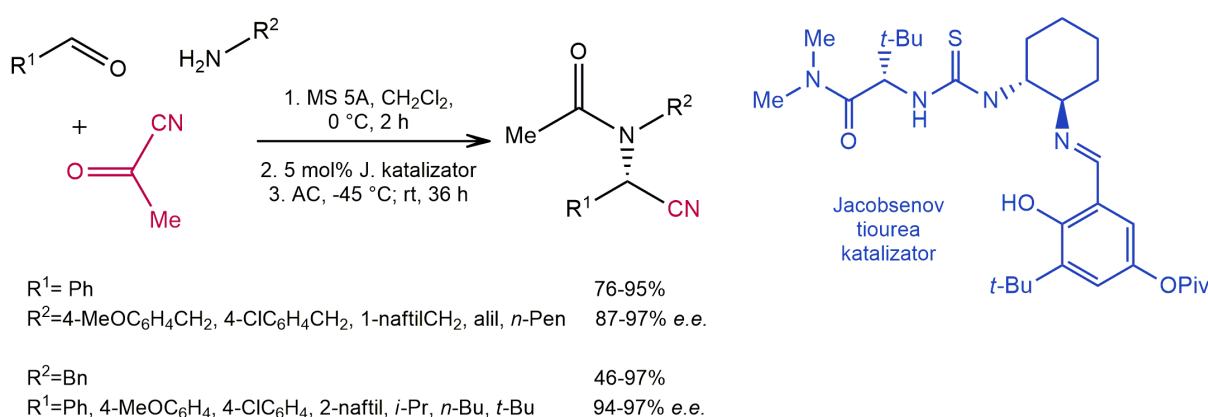


Slika 22. Dijastereoselektivna Streckerova trikomponentna reakcija aldehida, kiralnog amina i ACH u vodi

Moguće je koristiti kiralni amin u reakciji s fenilalaninom radi dobivanja kiralnih aminokiselina. Kao amini koji su davali najbolji diastereoselektivni produkt pokazali su se (*S*)-2-amino-2-feniletanol (3), (*S*)-prolinol (5) i (*S*)- $\alpha,\alpha$ -difenilprolinol (6) sa slike 22, a njihovi produkti, koje je moguće jednostavno izolirati, uspješno su sintetizirani orbitalnom treslicom.

Slična S-3KR benzaldehida, (*R*)- $\alpha$ -feniletilamina i TMSCN u prisustvu koordinacijskog polimera soli bakar(I)/bakar(II) manje je uspješna u dijastereoselektivnosti produkta.

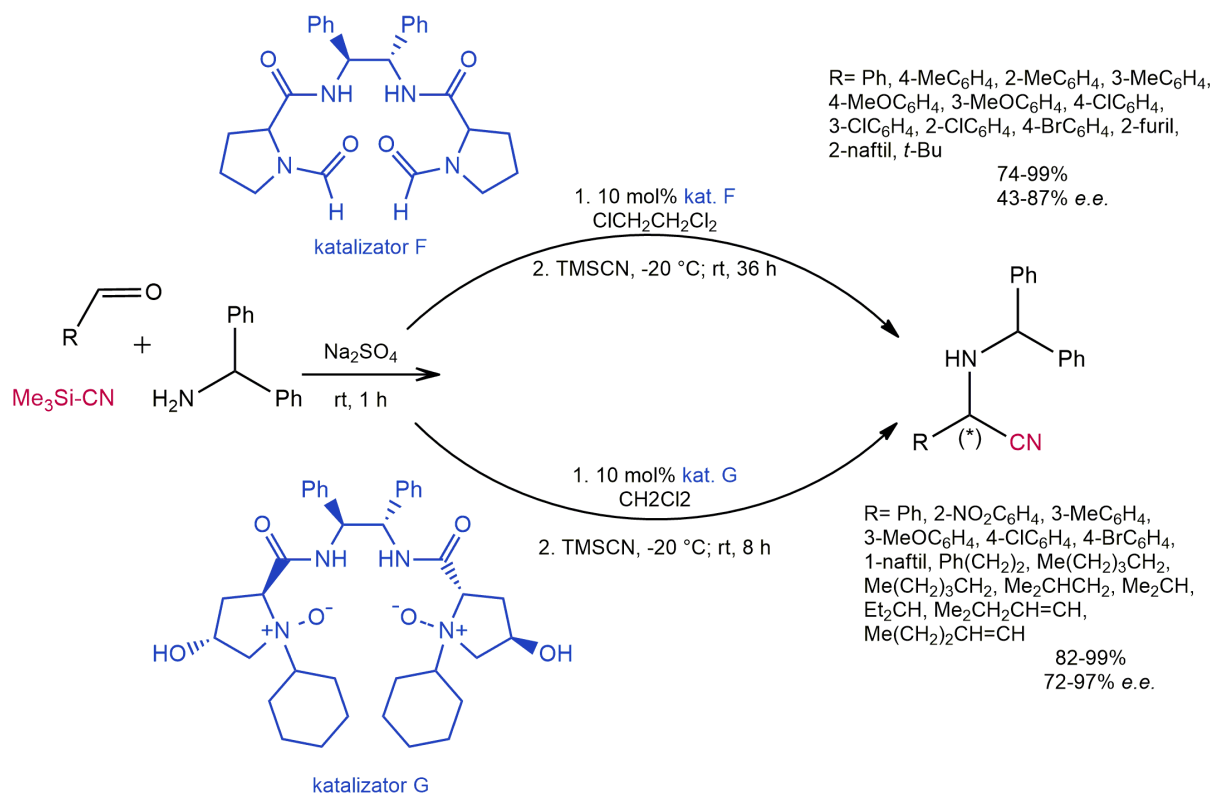
Poboljšanja Streckerove reakcije uključuju razvoj novih katalizatora i novih reakcijskih puteva. Sinteza uključuje nastanak imina iz amina, aktivaciju imina katalizatorom i adiciju cijanidnog reagensa. Redosljed dodavanja reagensa ključan je za uspješnu sintezu  $\alpha$ -aminonitrila. Primjerice, slika 23 pokazuje sintezu *N*-acil  $\alpha$ -aminonitrila tako što alkilamin preveden u imin reagira s acetil-cijanidom, dajući acil-iminij-cijanidni ionski par čija rekombinacija potaknuta Jacobsenovim katalizatorom daje konačni produkt.



Slika 23. Enantioselektivna Streckerova reakcija aldehida, alkilamina i acetil-cijanida uz Jacobsenov tiourea katalizator

Sinteza kiralnih  $\alpha$ -aminonitrila korištenjem aldehida, (1,1-difenil)metilamina (benzhidrilamina) i TMSCN-a moguća je uz dva različita  $C_2$ -simetrična kiralna organska katalizatora (kat. F i G) prikazana na slici 24. Miješanjem karbonilnog spoja i amina nastaje aldimin, kojemu se dodaju katalizator i TMSCN radi nastanka konačnog produkta u odličnom iskorištenju i enantiomernom višku čak do 95%.

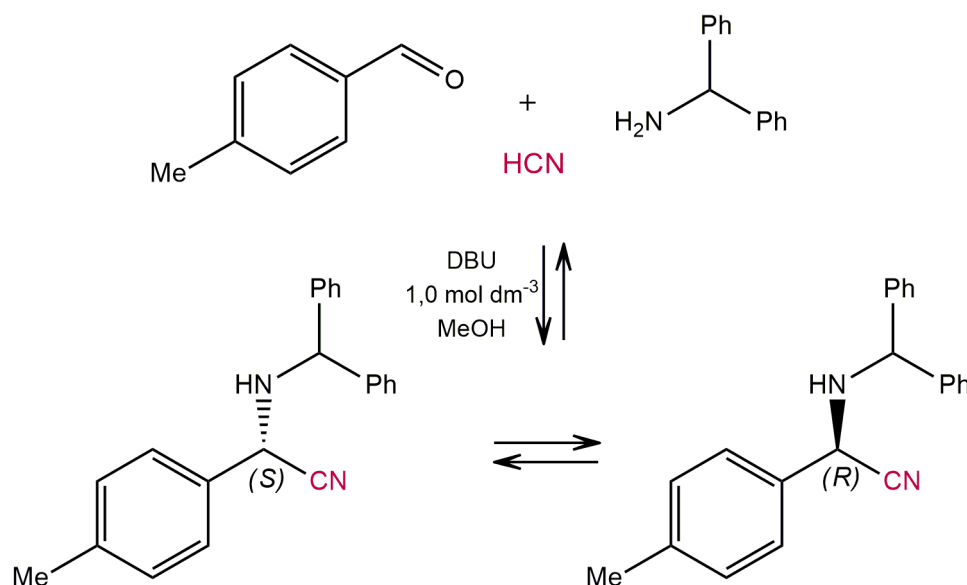
Analiza prijelaznih stanja uz katalizator F pokazuje da je napad sa *Si* strane lakše dostupan i vjerojatniji nego napad s *Re* strane, dok za katalizator G vrijedi obrnuto, što je pripisano strukturi katalizatora i mogućim steričkim smetnjama.



Slika 24. Asimetrična Streckerova reakcija aldehida, amina i TMSCN uz organske katalizatore

Kao što se i za sintezu racemičnih  $\alpha$ -aminonitrila upotreba ketona pokazala manje isplativom, tako je i kod S-3KR acetofenona i arilamina uz TMSCN, uz kiralnu BINOL-fosforu kiselinu kao katalizator, opaženo da ne daje željene produkte povoljnog enantiomernog viška (~40% *e.e.*).

Sinteza kiralnog produkta moguća je i bez adicije kiralnog reagensa ili katalizatora, s time da u tom slučaju nastaju i racemični konglomerati (mehanička smjesa kristala od kojih svaki sadržava samo jedan od dvaju enantiomera koji tvore racemat).<sup>7</sup> Na slici 25 prikazana je reakcija *p*-tolualdehida, benzhidrilamina i HCN, uz DBU (1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en) u metanolu, u kojoj nastaje (*S*)- $\alpha$ -aminonitril 96 % enantiomernog viška, dok u drugoj reakcijskoj posudi isti reagensi daju (*R*)- $\alpha$ -aminonitril s 89 % enantiomernog viška.



Slika 25. Spontana Streckerova trikomponentna sinteza enantiobogatih  $\alpha$ -aminonitrila bez posredovanja kiralnih reagensa i katalizatora

Učestalost nastanka L- i D- enantiomorfa bila je stohastičke (više ili manje slučajne)<sup>8</sup> raspodjele: L-oblik se pojavio 21 put, a D-oblik 22 puta. Povećanje enantiomernog viška od 0,5 % *e.e.* do > 99,5 % *e.e.* za krute L- i D- $\alpha$ -aminonitrile potaknule su enantiobogate kiralne  $\alpha$ -aminokiseline, koje mogu nastati hidrolizom  $\alpha$ -aminonitrila bez posredovanja kiralnih reagensa i/ili katalizatora.<sup>2</sup>

## 2.4. „Zelena“ sinteza $\alpha$ -aminonitrila

„Zelena“ kemija je grana kemije koja se temelji na primjeni manje toksičnih i ekološki kompatibilnih kemikalija, dobivanju ekološki prihvatljivih proizvoda, korištenju obnovljivih izvora energije i sirovina te smanjenju štetnih nusproizvoda. Procesi „zelene“ kemije temelje se na načelima koja govore o smanjenju, odnosno uklanjanju opasnih ili štetnih tvari iz sinteze, proizvodnje i primjene kemijskih produkata čime se uporaba supstancija opasnih za ljudsko zdravlje i okoliš reducira ili eliminira.

Organska sinteza, u ovom slučaju Streckerova reakcija, najčešće se provodi u organskim otapalima koja su hlapljiva, zapaljiva te često i otrovna, a najčešće i ekološki nepovoljna. U zadnje se vrijeme pokušavaju pronaći ekološki i ekonomski prihvatljivija otapala koja bi mogla poslužiti za sintezu organskih molekula, osobito  $\alpha$ -aminonitrila.

Znanstvenici proučavaju „zelenu“ sintezu  $\alpha$ -aminonitrila koja bi omogućila recikliranje otapala i kvalitetno zbrinjavanje otpada. Većina cijanidnih iona toksična je, otapa se u štetnim organskim otapalima i zahtijeva skupe katalizatore radi provođenja reakcije. Neke od reakcija dobivanja  $\alpha$ -aminonitrila iziskuju puno više vremena nego što je poželjno, a često ne daju ni velik prinos.

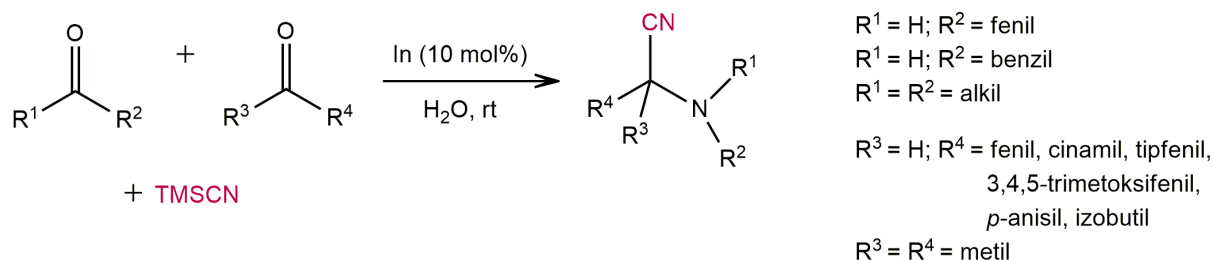
Radi postizanja što boljeg iskorištenja i nastanka minimalne količine otpada, znanstvenici su se u potrazi za dobrim katalizatorom odlučili za metal indij iz 13. skupine periodnog sustava elemenata. Halogenidi indija pokazali su se manje korisnim od čistog 10 mol% indija, koji najbolje katalizira reakciju provedenu u vodi ( $\eta = 98\%$ ), što je prikazano u tablici 9.



Tablica 9. Optimizacija Streckerove trikomponentne reakcije benzaldehida (1 mmol), anilina (1 mmol) i TMSCN (2 mmol) u otapalu, uz indij kao katalizator

Indij / mol %	$\eta$ / %	Katalizator (10 mol%)	$\eta$ / %	Otapalo	$\eta$ / %
30	89	In	98	Voda	98
25	91	InCl <sub>2</sub>	70	Etanol	56
20	88	InCl <sub>3</sub>	82	Metanol	68
15	89	InBr <sub>3</sub>	85	DMSO	76
10	98	In <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	48	Etanol/H <sub>2</sub> O	71
5	67			(1:1)	

Reakcija amina (anilin, benzilamin ili heterociklički amini) i karbonilnog spoja (heteroaromatski aldehid osjetljiv na kiseline, alifatski,  $\alpha,\beta$ -nezasićeni ili keton) uz TMSCN kao izvor cijanidnih iona te 10 mol% indij kao katalizator Streckerove reakcije u vodi (slika 26) daje produkte u odličnom iskorištenju ( $\eta = 94-97\%$ ).



Slika 26. Streckerova trikomponentna reakcija amina, karbonilnog spoja i TMSCN u vodi, uz 10 mol% indij kao katalizator

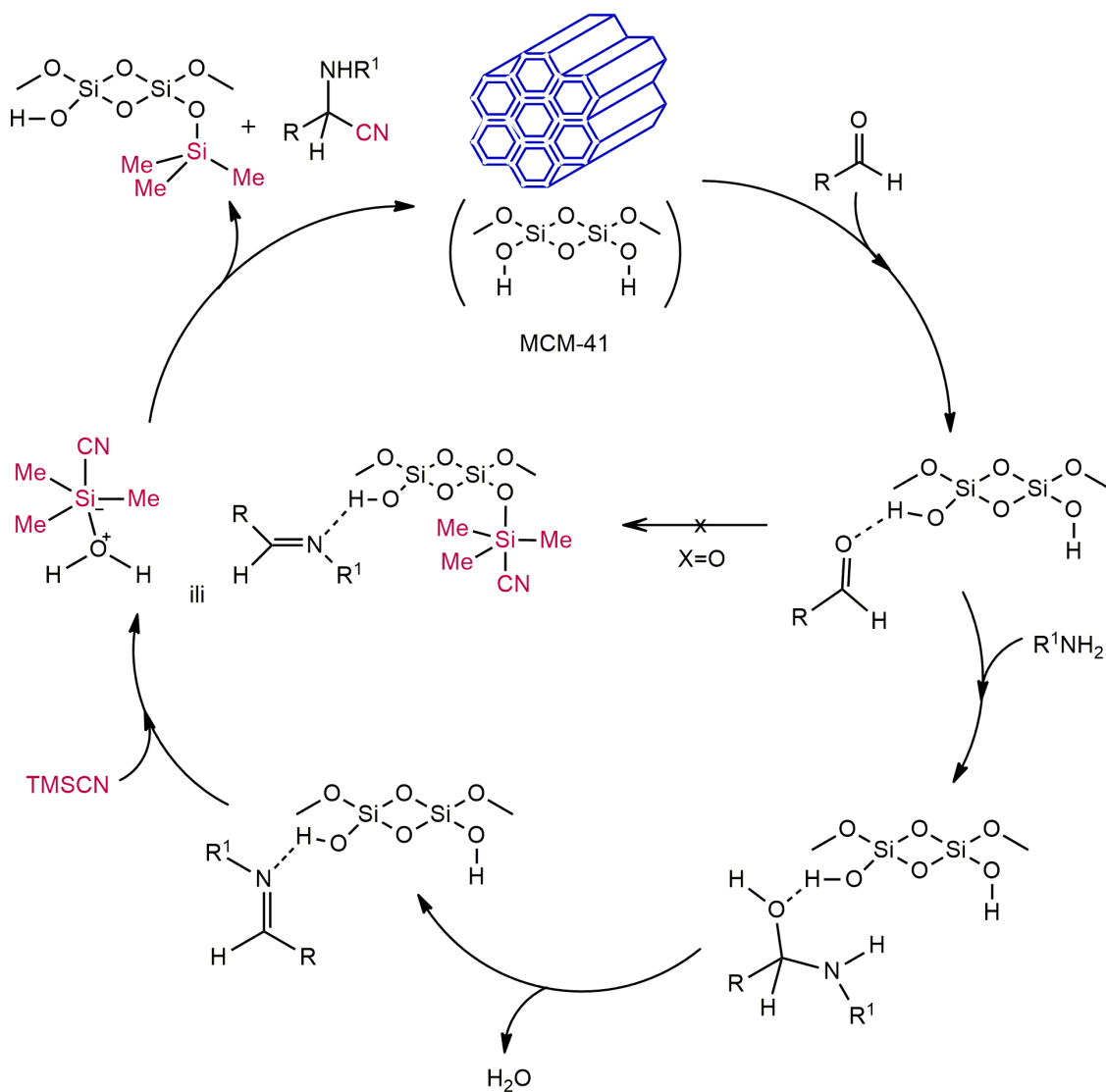
Predložen mehanizam ove Streckerove reakcije odvija se u dva koraka: u prvom koraku indij kao Lewisova kiselina omogućava nastanak imina kondenzacijom amina i aldehida, dok u drugom koraku imin aktiviran indijem daje elektrofilni C=N koji podliježe nukleofilnom napadu TMSCN pri čemu nastaje  $\alpha$ -aminonitril.<sup>4</sup>

Razvoj poroznih materijala s velikom specifičnom reakcijskom površinom ( $> 1000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ) kao što je mezoporni silika materijal sve je važniji, s obzirom na primjenu takvih materijala za adsorpciju, u kromatografiji, tehnologiji senzora, skladištenju plinova, te u svrhu katalize u

organskoj sintezi. Silika-bazirani mezoporni kruti katalizatori mogu zamijeniti katalizatore kojima je potrebno otapalo za uspješnu sintezu produkta, s obzirom da reakcije s njima ne zahtijevaju otapalo. Katalizatori mogu umjesto silicija u matriksu sadržavati neki metalni ion, primjerice Al, B, Fe, Zr ili organske skupine (npr. 3-sulfonpropil ili sulfonsku kiselinu), međutim, ekološki je prihvatljivije koristiti katalizator MCM-41, prikazan na slici 27, radi djelotvorne i brze katalize Streckerove reakcije. MCM-41 je bifunkcionalni anorganski katalizator čija se katalitička moć ne gubi ni nakon nekoliko provedenih reakcija, što ga čini idealnim katalizatorom u „zelenoj“ sintezi  $\alpha$ -aminonitrila.

U reakciji s aldehidom, aminom i TMSCN kao cijanidnim reagensom, uz MCM-41 kao katalizator i bez otapala, nastaju odgovarajući produkti  $\alpha$ -aminonitrili, kao što je prikazano na slici 27. Dobiveni  $\alpha$ -aminonitrili lako se izoliraju iz reakcijske smjese s izvrsnim prinosom, a katalizator MCM-41 odvaja se od produkta suspendiranjem reakcijske smjese u vrući etanol i daljnjom filtracijom.

Predloženi mehanizam Streckerove reakcije uz MCM-41 kao katalizator prikazan je na slici 27. Visoka koncentracija slobodnih hidroksilnih funkcionalnih skupina na površini MCM-41 aktivira karbonilnu skupinu aldehida vežući vodik za potonji nukleofilni napad amina u svrhu nastanka imina. Higroskopni MCM-41 adsorbira/apsorbira vodu koja nastaje uz imin u reakciji karbonilnog spoja i amina čime se ravnoteža pomiče prema nastanku više imina. Hidroksilne skupine na katalizatoru potom preko vodikove veze između katalizatora i funkcijske skupine imina aktiviraju imin i TMSCN u svrhu nastajanja  $\alpha$ -aminonitrila. TMSCN mogu aktivirati molekule vode koje su nastale prilikom formiranja imina. Korak koji određuje brzinu reakcije jest adicija cijanidnog nukleofila na aktivirani imin, koji nastaje reakcijom amina i aldehida.<sup>5</sup>



Slika 27. Predloženi mehanizam Streckerove reakcije aldehida, amina i TMSCN uz MCM-41 kao katalizator

### § 3. LITERATURNI IZVORI

1. D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev* **29** (2000) 359–373.
2. V. V. Kouznetsov, C. E. Puerto Galvis, *Tetrahedron* **74** (2018) 773–789.
3. J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Rev.* **111** (2011) 6964–6970.
4. D. Bandyopadhyay, J. M. Velazquez, B. K. Banik, *Org. Med. Chem. Lett.* **1** (2011) 1–5.
5. M. Eslami, M. G. Dekamin, L. Motlagh, A. Maleki, *Green Chem. Lett. Rev.* **11** (2018) 36–44.
6. L. G. Wade, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2017., str. 170–203.
7. <http://struna.ihjj.hr/naziv/racemicni-konglomerat/4156/> (datum pristupa 25. svibnja 2019.)
8. [http://hjp.znanje.hr/index.php?show=search\\_by\\_id&id=d1thWRM%253D](http://hjp.znanje.hr/index.php?show=search_by_id&id=d1thWRM%253D) (datum pristupa 28. svibnja 2019.)