

# Reakcija kvaternizacije pod utjecajem mikrovalnog zračenja

---

Jekić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:746772>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**

*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
ODJEL ZA KEMIJU  
DIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE

KRISTINA JEKIĆ

Reakcije kvaternizacije pod utjecajem mikrovalnog zračenja

DIPLOMSKI RAD

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

ODJEL ZA KEMIJU

DIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE

KRISTINA JEKIĆ

Reakcije kvaternizacije pod utjecajem mikrovalnog zračenja

DIPLOMSKI RAD

Mentor: izv.prof.dr.sc. Berislav Marković

Komentor: doc.dr.sc. Dajana Gašo-Sokač

Osijek, 2017.

## **Zahvale**

*Zahvaljujem svojem mentoru, izv.prof.dr.sc. Berislavu Markoviću, koji je prihvatio moju zamolbu i omogućio mi izradu ovog diplomskog rada te na poticaju i svim dobronamjernim primjedbama i savjetima tijekom studija u cilju ostvarivanja boljih rezultata.*

*Najiskrenije se zahvaljujem svojoj komentorici, doc.dr.sc. Dajani Gašo-Sokač, na uloženom trudu i vremenu, nesebičnoj pomoći, stručnim savjetima, razumijevanju i motivaciji te svemu što me je naučila u organskoj kemiji.*

*Veliko hvala dr.sc. Valentini Bušić na stručnoj pomoći i korisnim savjetima prilikom izrade ovoga rada.*

*Zahvaljujem se asistentici Dori Zobundžijii tehničarki Bernardici Grabić za svu pruženu pomoć pri izradi ovoga rada.*

*Zahvalila bih se mojim roditeljima, ocu Predragu i majci Snježani, sestri Luciji te dečku Bojanu koji su mi bili oslonac tijekom studiranja, bodrili me i ohrabivali. Hvala Vam na strpljenju, razumijevanju i ljubavi koju ste mi pružili.*

*Hvala Vam svima,*

*Kristina Jekić*

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**

**Odjel za kemiju**

**Diplomski studij kemije**

**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**

**Znanstveno polje: Kemija**

## **Reakcije kvaternizacije pod utjecajem mikrovalnog zračenja**

**Kristina Jekić**

**Rad je izrađen na:** Odjelu za kemiju, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

**Mentor/i:** izv.prof.dr.sc. Berislav Marković; doc.dr.sc. Dajana Gašo-Sokač

### **Sažetak**

Kvaterne amonijeve soli imaju široku primjenu. Predstavljaju potencijalne antidote kod trovanja bojnim otrovima i pesticidima. Nekoliko kvaternih amonijevih spojeva, uključujući i piridinijeve soli s različitim duljinama lanaca, posjeduju antibakterijsku aktivnost prema Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama. U ovom su radu izvedene reakcije kvaternizacije primjenom nove ekološki prihvatljive metode. Kvaterne su soli derivata piridina sintetizirane pod utjecajem mikrovalnog zračenja u acetonu i apsolutnom etanolu kao otapalu. Kvaternizacije su izvedene na piridoksal-oksimu, nikotinamidu i izonikotinamidu pomoću različitih elektrofila: 2-brom-4'-bromacetofenona, 2-brom-acetofenona, benzoil klorida, 1,3-dijodpropana, dibrompropana i metil-jodida.

**Diplomski rad obuhvaća:** 38 stranica, 38 slika, 11 tablica i 17 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Ključne riječi:** piridin, derivati piridina, kvaternizacija, kvaterne piridinijeve soli, mikrovalna sinteza, zelena kemija

**Rad prihvaćen:** 19.06.2017.

### **Stručno povjerenstvo za ocjenu:**

1. doc.dr.sc. Martina Šrajer Gajdošik, predsjednik

2. izv.prof.dr.sc. Berislav Marković, mentor i član

3. doc.dr.sc. Dajana Gašo-Sokač, komentor i član

4. doc.dr.sc. Elvira Kovač-Andrić, zamjena člana

**Rad je pohranjen:** u knjižnici Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, Osijek

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**

**Department of Chemistry**

**Graduate Study of Chemistry**

**Scientific Area: Natural Science**

**Scientific Field: Chemistry**

## **Quaternization reaction under the influence of microwave radiation**

**Kristina Jekić**

**Thesis completed at:** Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

**Supervisor/s:** assoc.prof. Berislav Marković, PhD; assist.prof. Dajana Gašo-Sokač, PhD

### **Abstract**

Quaternary ammonium salts have wide use. They are antidotes for the poisons with nerve agents and pesticides. Some of quaternary ammonium compounds regarding their potential antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. In this thesis new eco-friendly method of quaternization was performed. A microwave induced quaternization in the presence of a solvent were examined. Reactions of quaternization were made under microwave heating of pyridoxal-oxime, nicotinamide and isonicotinamide with different electrophiles: 2-bromo-4'-bromoacetophenone, 2-bromoacetophenone, benzoyl chloride, 1,3-diiodopropane, dibromopropane and methyl iodide.

**Thesis includes:** 38 pages, 38 figures, 11 tables and 17 references

**Original in:** Croatian

**Keywords:** pyridine, pyridine derivatives, quaternization, quaternary pyridinium salts, microwave synthesis, green chemistry

**Thesis accepted:** 19.06.2017.

### **Reviewers:**

1. assist.prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD; chair
2. assoc.prof. Berislav Marković, PhD; supervisor and member
3. assist.prof. Dajana Gašo-Sokač, PhD; supervisor and member
4. assist.prof. Elvira Kovač-Andrić, PhD; substitute member

**Thesis deposited in:** Department of Chemistry library, Kuhačeva 20, Osijek, Croatia

# **SADRŽAJ**

## **TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA BASIC DOCUMENTATION CARD**

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. LITERATURNI PREGLED</b> .....	1
2.1. Zelena kemija .....	2
2.1.1. Mikrovalna sinteza.....	3
2.2. Heterociklički spojevi.....	7
2.2.1. Piridin i njegovi derivati .....	7
2.3. Priprava kvaternih amonijevih soli.....	9
2.3.1. Primjena kvaternih amonijevih soli .....	11
2.4. Određivanje struktura spektroskopskim metodama .....	12
2.4.1. Infracrvena spektroskopija (IR) .....	12
2.4.2. UV-VIS spektroskopija.....	13
2.4.3. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR).....	13
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	15
3.1. Priprava kvaternih soli piridoksal-oksima .....	16
3.1.1. Priprava 1-(4'-bromfenacil)-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2- metilpiridinijeva bromida (1) .....	16
3.1.2. Priprava 1-benzoil-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2- metilpiridinijeva klorida (2).....	17
3.2. Priprava kvaternih soli nikotinamida.....	18
3.2.1. Priprava 3-karbamoil-1-(3-jodopropil)-piridinijeva jodida (3).....	18
3.2.2. Priprava 1-(3-bromopropil)-3-karbamoilpiridinijeva bromida (4) .....	18
3.2.3. Priprava 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (5) .....	19
3.2.4. Priprava 3-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (6) .....	20
3.3. Priprava kvaternih soli izonikotinamida.....	21
3.3.1. Priprava 4-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (7) .....	21
3.3.2. Priprava 4-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (8) .....	22
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	23
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	34
<b>6. LITERATURA</b> .....	35
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	37

## 1.UVOD

Napredak znanosti i tehnologije uzrokovao je narušavanje ravnoteže u prirodi, što se očituje u klimatskim promjenama, nastajanju ozonskih rupa i nakupljanju nerazgradivih organskih onečišćivača u svim dijelovima biosfere – atmosferi, vodi i zemljištu. Kako bi se omogućio održivi razvoj potrebno je pronaći ravnotežu između iskorištavanja prirodnih izvora, ekonomskoga rasta i očuvanja okoliša [3].

Cilj ovog rada bio je izvesti reakcije kvaternizacije na različitim derivatima piridina prema principima zelene kemije kako bi se povećala učinkovitost organskih sinteza.

Mikrovalno zagrijavanje može se koristiti za različite vrste kemijskih reakcija, takva sinteza pruža prednosti poput ubrzanja reakcija, većeg iskorištenja te boljih fizikalno-kemijskih svojstava produkata. Osim toga, mikrovalna sinteza uklapa se u koncept zelene kemije jer smanjuje zagađenje nanačin da štedi energiju selektivnim zagrijavanjem te omogućuje reakcijama da se odvijaju i bez prisutnosti otapala ili uz vrlo male količine otapala. Time se smanjuje količina otpadnih toksičnih otapala [1].

Derivati piridina su odabrani zbog svoje potencijalne primjene kao antidota i baktericida. Poznato je i kako kvaterne piridinijeve soli posjeduju određeno biološko djelovanje prema mikroorganizmima.

U prvom je dijelu ovog rada bilo potrebno izvesti organske sinteze kvaternih soli reakcijama kvaternizacije piridoksal-oksima, nikotinamida i izonikotinamida pod utjecajem mikrovalnog zračenja pomoću različitih elektrofila: 2-brom-4'-bromacetofenona, 2-bromacetofenona, benzoil klorida, 1,3-dijodpropana, dibrompropana i metil-jodida.

U drugom dijelu rada dobiveni sirovi produkti pročišćeni su prekrizacijom iz odgovarajućeg otapala. Čisti produkti identificirani su spektroskopskim metodama IR, <sup>1</sup>H-NMR i <sup>13</sup>C-NMR.



## 2.LITERATURNI PREGLED

### 2.1.Zelena kemija

Nakon skoro jednog i pola stoljeća od prve kemijske revolucije, pojavila se nova vrsta kemijske revolucije tzv. „Zelena kemija“. Ciljevi zelene kemije u zaštiti okoliša i ekonomskoj dobiti ostvaruju se kroz nekoliko dominantnih pravaca. Neki od njih su: biokataliza, kataliza, uporaba alternativnih obnovljivih sirovina (biomasa), alternativnih reakcijskih medija (voda, ionske tekućine, superkritične tekućine), alternativnih reakcijskih uvjeta (aktivacija mikrovalnim zračenjem) kao i novih fotokatalitičkih reakcija [7].

Zelena kemija zasnovana je na 12 načela kojima se uporaba ili proizvodnja tvari opasnih za ljudsko zdravlje i okoliš reducira ili u potpunosti eliminira. Veoma je teško zadovoljiti svih 12 načela zelene kemije, ali ako je većina zadovoljena, smatra se da je zadovoljena i zelena kemija. Dva su alternativna načina za kategoriziranje različitih pristupa sa stajališta zelene kemije: 1. sinteza putem ekološki prihvatljivog sintetskog puta ili procesa; 2. razvijanje novih dobrih zamjena, koje su sposobne postići željeni rezultat bez ikakvih negativnih ekoloških utjecaja. Zeleni protokol postiže se pravilnim izborom početnih materijala, ekonomski povoljnih s minimalnim kemijskim koracima, pravilnim izborom reagensa i otapala te efikasnim strategijama izolacije. Organske sinteze koje koriste mikrovalnu tehnologiju smatraju se zelenim sintezama [1].

Temeljena na 12 načela, po definiciji zelena kemija je program za osmišljavanje, razvoj i primjenu kemijskih proizvoda i procesa koji smanjuju ili eliminiraju uporabu ili proizvodnju supstancija opasnih po ljudsko zdravlje i okoliš (*Tablica 1*).

*Tablica 1.* 12 načela zelene kemije

<b>1.Mjere opreza</b>
Bolje je spriječiti nastajanje otpada, nego ga obrađivati i uništavati nakon što je nastao.
<b>2.Ekonomija atoma</b>
Tok kemijske sinteze treba osmisliti tako da se maksimalno uključe ulazne sirovine u konačni proizvod.
<b>3.Sinteza manje opasnih kemikalija</b>
Sintetske procese, ako je to moguće, treba osmisliti tako da se u njima ne rabe i ne proizvode tvari toksične za ljude i okoliš.
<b>4.Stvaranje sigurnih kemikalija</b>
Kemijske produkte treba osmisliti tako da im se smanji toksičnost, a zadrži djelotvornost.

<p><b>5.Sigurnija otapala i pomoćne tvari</b></p> <p>Uporabu pomoćnih kemijskih tvari treba izbjeći ili zamijeniti neškodljivim, gdje god je to moguće.</p>
<p><b>6.Dizajn za učinkovitu energiju</b></p> <p>Sintetske procese treba provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku tako da bi se energetske zahtjevi sveli na minimum.</p>
<p><b>7.Uporaba obnovljivih rezervi</b></p> <p>Potrebno je upotrebljavati obnovljive sirovine gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo.</p>
<p><b>8.Smanjenje derivata</b></p> <p>Treba izbjegavati nepotrebna proširenja procesa.</p>
<p><b>9.Ekološki prihvatljivi katalizatori</b></p> <p>Katalitički reagensi selektivni koliko je to moguće, prihvatljiviji su od reagensa u stehiometrijskim količinama.</p>
<p><b>10.Dizajn za razgradnju</b></p> <p>Kemijski produkti moraju imati mogućnost pretvorbe u produkte neškodljive za okoliš nakon prestanka njihovog djelovanja.</p>
<p><b>11.Realno vrijeme analiza za sprječavanje zagađenja</b></p> <p>Potrebno je primijeniti i razvijati analitičke metode za praćenje kemijskog, proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.</p>
<p><b>12.Sigurnija kemija za sprječavanje nesreća</b></p> <p>U kemijskim procesima potrebno je smanjiti uporabu tvari koje mogu uzrokovati štetne posljedice.</p>

### 2.1.1.Mikrovalna sinteza

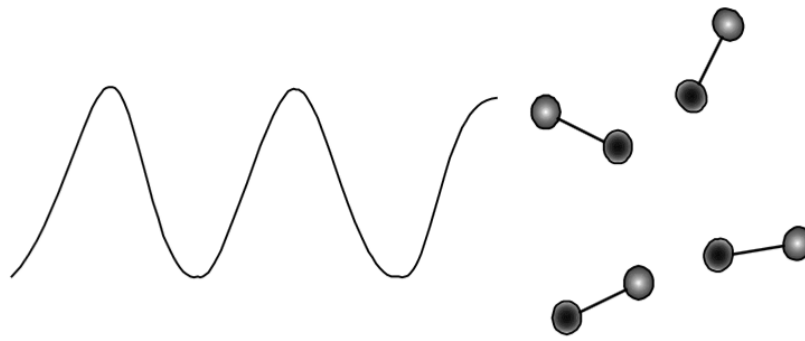
Aktivacija mikrovalnim (MW) zračenjem kao nekonvencionalnim energetske izvorom danas je popularna i korisna tehnologija u organskoj kemiji. Mikrovalno ili dielektrično zagrijavanje se primjenjuje kao alternativa klasičnom zagrijavanju, a temelji se na svojstvu materije (tekućina i krutina) da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinu.

Mikrovalno zagrijavanje pod kontroliranim uvjetima je neprocjenjiva tehnologija jer, ne da samo drastično smanjuje vrijeme reakcije, obično od nekoliko dana ili sati do nekoliko minuta ili sekundi, već i zadovoljava uvjete zelene kemije smanjujući popratne reakcije, dajući veće i bolje prinose. Pomoću mikrovalnog zagrijavanja moguće je provesti neke reakcije koje se klasičnim putem ne odvijaju, te se zbog toga ono veoma često primjenjuje.

Mikrovalovi imaju dovoljno impulsa za aktivaciju reakcijske smjese za prijelaz energetske barijere te završetak reakcije u kraćem vremenu. Mikrovalna pećnica sadržava magnetron, valovod, te pećnicu. Magnetron je termionska dioda koja radi na principu dielektričnog zagrijavanja, konvertiranjem dijela električne snage u električnu energiju te ostatka u toplinsku energiju. Mikrovalovi zauzimaju mjesto u elektromagnetskom spektru između infracrvenih valova i radio valova, u rasponu valnih duljina između 0,01 i 1m, te funkcioniraju u rasponu između 0,3 i 30GHz. Valne duljine između 1 i 25cm su opsežno korištene za RADAR transmisiju, a preostali raspon valnih duljina se koristi za telekomunikacije. Sve kuhinjske mikrovalne pećnice i svi mikrovalni reaktori namijenjeni za kemijsku sintezu, rade pri frekvenciji od 2,45 GHz (što odgovara valnoj duljini od 12,25 cm) kako bi se izbjegle interferencije s telekomunikacijama, bežičnim mrežama i mobilnim frekvencijama [1].

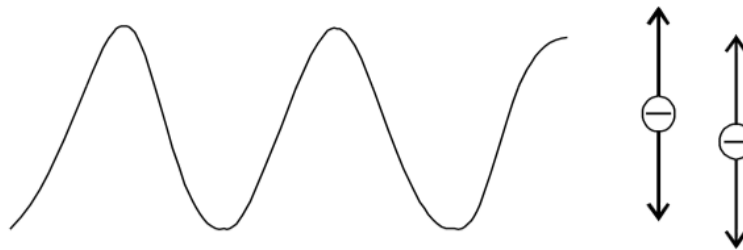
Osnovni princip zagrijavanja mikrovalovima je u interakciji nabijenih čestica reakcijskog materijala s elektromagnetskim valnim duljinama određene frekvencije. Fenomen proizvodnje topline elektromagnetskim zračenjem uključuje bilo sudare ili kondukciju ili ponekad oboje. Dva su osnovna načela uključena u zagrijavanje materijala mikrovalovima.

Dipolarna polarizacija (*Slika 1.*) jest fenomen odgovoran za većinu mikrovalnog zagrijavanja. To je interakcija tijekom koje polarne molekule zbog različite elektronegativnosti pojedinih atoma rezultiraju stalnim električnim dipolom pri čemu rotacijom nastoje slijediti smjer izmjeničnog električnog polja, jakost ovisi o polarnosti i sposobnosti molekula da slijede brze izmjene smjera. Prestrojavanje je brzo za slobodnu molekulu. Ograničenje je bazirano na sposobnosti dipola da reagira na električno polje što utječe na ponašanje molekula s različitim frekvencijama električnog polja, npr. pod niskim frekvencijama zračenja dipol može reagirati usklađivanjem sebe u fazi s električnim poljem. Molekule će polarizirati ravnomjerno bez slučajnih pokreta. Mikrovalna frekvencija je dovoljno niska da dipoli imaju dovoljno vremena odgovoriti na izmjenična polja i stoga se rotiraju, ali i dovoljno visoka da rotacija precizno ne slijedi polje. Kako se dipol preorijentira da se uskladi s poljem, polje se istovremeno mijenja, a fazna razlika uzrokuje da se energija gubi iz dipola u slučajnim sudarima tako dovodeći do dielektričnog zagrijavanja [1].



**Slika 1.** Mikrovalno zagrijavanje mehanizmom dipolarne polarizacije

Kondukcijski mehanizam (**Slika 2.**) generira toplinu preko otpora električne struje. Oscilirajuće električno polje stvara oscilacije elektrona ili iona u vodiču, rezultirajući električnom strujom. Ovakva struja suočava se s unutarnjim otporom, koji zagrijava vodič.



**Slika 2.** Kondukcijski mehanizam

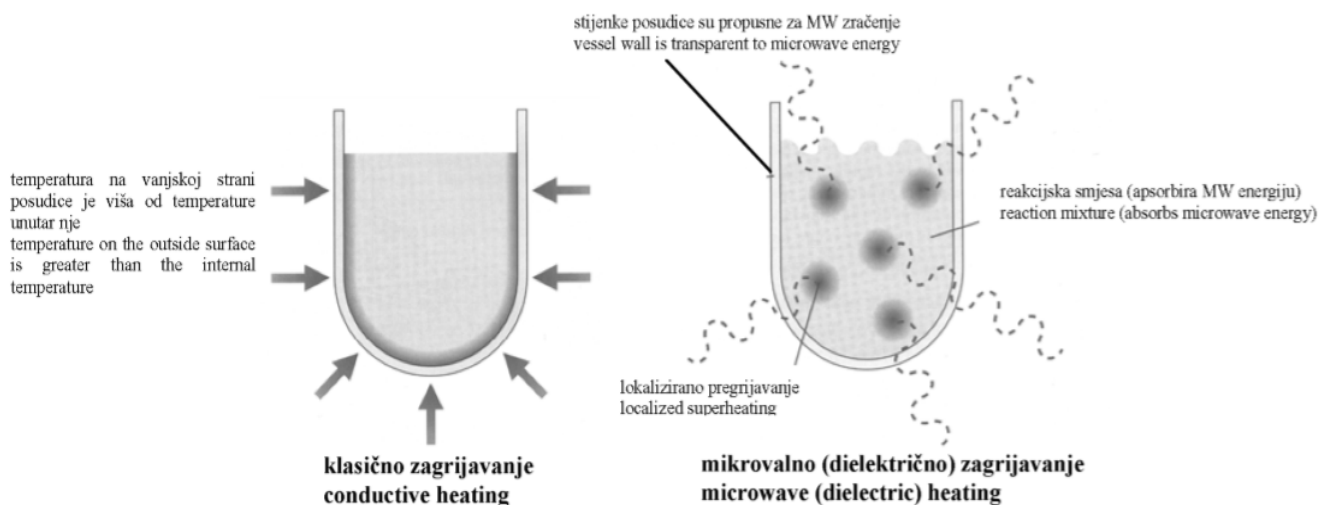
Kada je ozračeni uzorak električni vodič, nosioci naboja (elektroni, ioni) se premještaju kroz materijal pod utjecajem električnog polja, rezultirajući polarizacijom. Ovakva inducirana struja izaziva zagrijavanje u uzorku uslijed električnog otpora.

Mikrovalno zračenje omogućava brzo i homogeno zagrijavanje što pruža određene prednosti, kao što su povećanje brzine reakcije, blaži uvjeti i veće iskorištenje. Reakcije potpomognute mikrovalovima su sigurnije, brže, čistije i isplativije od klasičnih. Velika su pomoć kod razvijanja čistijih i zelenijih sintetskih putova. Zagrijavanje mikrovalovima povećava brzinu reakcije između 10 i 1000 puta u usporedbi s klasičnim zagrijavanjem. Povećana brzina reakcije pripisuje se pregrijavanju otapala (za reakcije u tekućoj fazi) i visokoj temperaturi na površini katalizatora ili drugih krutih reaktanata. Obične mikrovalne pećnice ciljano zagrijavaju molekule vode jer, kao i sve molekule s dipolom, apsorbiraju mikrovalno zračenje, koje se potom pretvara u toplinu visoke učinkovitosti te pregrijavanje postaje moguće pri sobnom tlaku. Još veće povećanje brzine može se postići ako se pregrijavanje odvija u zatvorenim spremnicima pod visokim tlakom. Grijanje mikrovalovima

vrlo je učinkovit proces i rezultira značajnom uštedom energije jer mikrovalovi griju samo uzorak, a ne i aparaturu. U određenim kemijskim reakcijama grijanje mikrovalovima daje veće iskorištenje u usporedbi s konvencionalnim grijanjem [1].

Mikrovalno zračenje omogućava uniformno zagrijavanje reakcijske smjese, što se razlikuje od uobičajenog zagrijavanja gdje se prvo zagrijavaju stjenke uljne kupelji, zatim kupelj, a potom otapalo, **Slika 3**. Posljedica je temperaturna razlika između stjenki i otapala, dok su kod mikrovalnog zagrijavanja pobuđene samo čestice otopljene tvari, što rezultira uniformnim zagrijavanjem otapala. Selektivno se zagrijavanje temelji na principu da različiti materijali apsorbiraju mikrovalove u određenim količinama. Neki su materijali transparentni dok drugi apsorbiraju mikrovalove. Prema tome, mikrovalovi se mogu koristiti za zagrijavanje kombinacije takvih materijala.

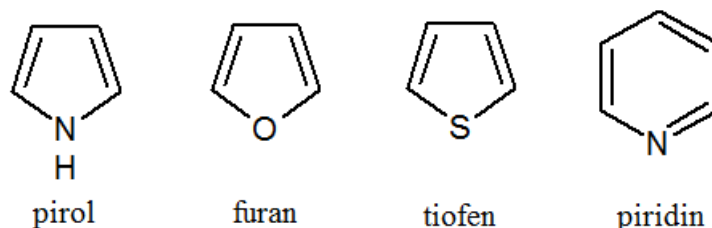
Reakcije pod utjecajem mikrovalova pokazuju veću reproducibilnost u usporedbi s klasičnim reakcijama zbog uniformnog zagrijavanja i bolje kontrole same reakcije. Temperatura se lako nadzire, što ima vrlo važnu ulogu u optimizaciji uvjeta kod razvijanja lijekova u farmaceutskoj industriji [1].



**Slika 3.** Shematski prikaz klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja

## 2.2. Heterociklički spojevi

Heterociklički spojevi su organski ciklički spojevi koji u prstenu osim ugljikova atoma imaju i atome drugih elemenata. Njihova najčešća podjela jest na peteročlane, šesteročlane (*Slika 4.*) i kondenzirane heteroatomske spojeve [6].

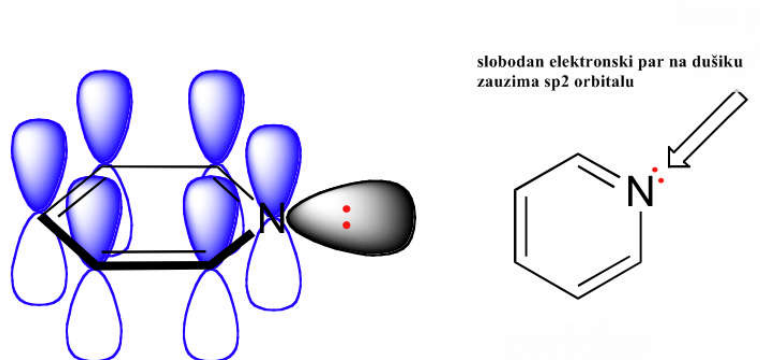


*Slika 4.* Najznačajniji predstavnici heterocikličkih aromatskih spojeva

Heterociklički međuproducti se sve više i više koriste kao zaštitne skupine kod raznih sinteza jer se lako pripremaju i uklanjaju. Ove spojeve nalazimo posvuda. Npr. ugljikohidrati su heterociklički spojevi kao i klorofil (daje zelenu boju lista) te hem (daje crvenu boju krvi). Heterociklički spojevi čine reaktivna mjesta u mnogim enzimima i koenzimima [6].

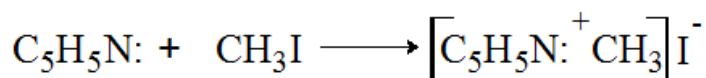
### 2.2.1. Piridin i njegovi derivati

Piridin i njegovi derivati veoma su važni spojevi. Njihova biološka aktivnost ima ulogu u proizvodnji lijekova, poljoprivrednih proizvoda poput herbicida, insekticida, fungicida te regulatora rasta biljaka. Služe i kao otapalo za anorganske soli i organske kemikalije, za proizvodnju bojila, nikotinske kiseline, denaturaciju špirita (dodavanje neugodnog mirisa špiritu kako ne bi bio pogodan za piće zbog svoje otrovnosti) i dr. Piridin je pronađen u katranu kamenog ugljena iz kojeg se i dobiva. Bezbojna je tekućina, karakteristična oštra mirisa, topljiva u vodi i alkoholu te je vrlo otrovan. Piridin je definiran heterocikličkim prstenom kojeg čine atom dušika i pet ugljikovih atoma. Aromatski je spoj koji posjeduje  $6\pi$ -elektrona u cikličkom konjugiranom sustavu  $p$ -orbitala koje se međusobno preklapaju, *Slika 5.* [5].



*Slika 5.* Piridin

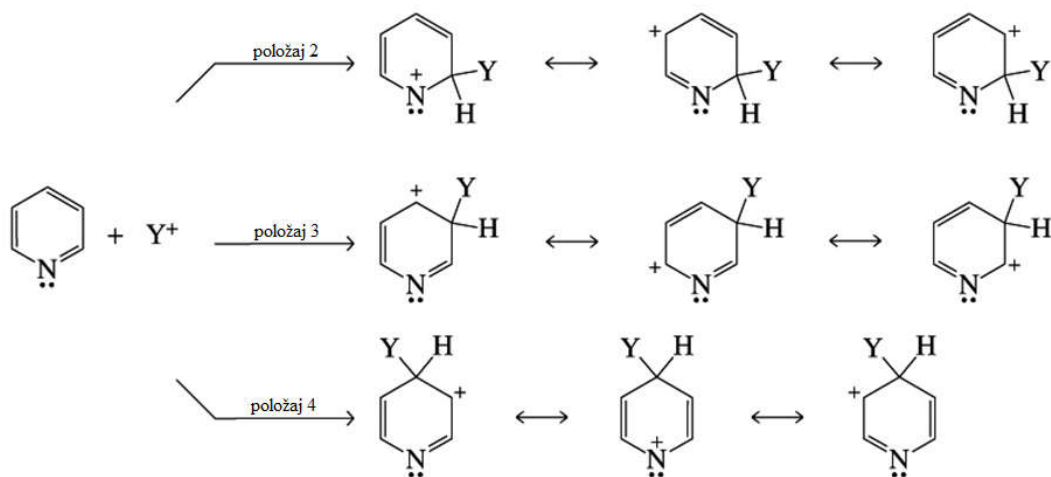
Piridin se ponaša kao baza (po bazičnosti je malo slabija baza od anilina) te s kiselinama daje soli, a s alkilirajućim reagensima daje kvaternarne amonijeve soli, **Slika 6**.



**Slika 6.** Dobivanje kvaternih amonijeve soli iz piridina

Kemija piridina i njegovih derivata značajno se razlikuje od one benzenoida. Piridin podliježe reakcijama elektrofilne (**Slika 7**.) i nukleofilne (**Slika 8**.) aromatske supstitucije.

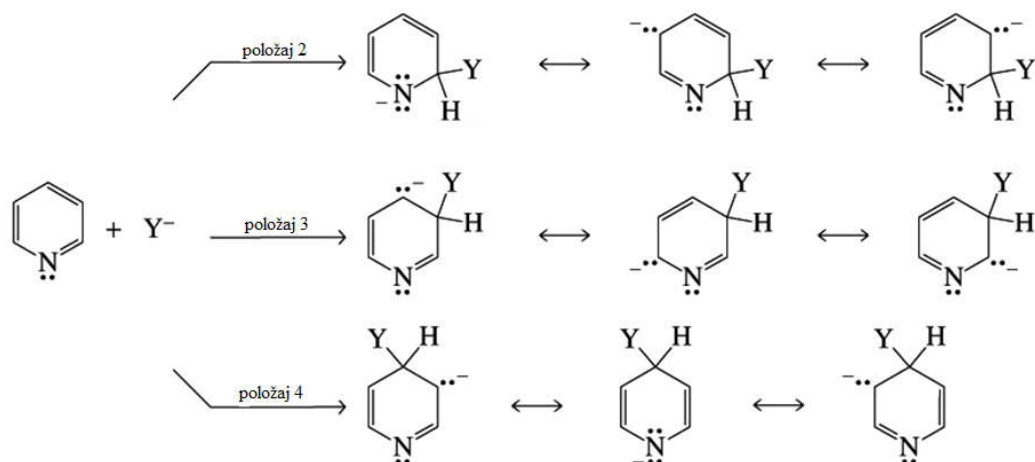
Elektronegativnost dušika u piridinu deaktivira prsten u reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije (poput nitro skupine u benzenu) te se stoga ove reakcije teško provode na piridinu. Piridin se ponaša kao deaktivirani benzenski derivat. Podliježe nitriranju, sulfoniranju, halogeniranju (samo uz drastične uvjete), a ne podliježe Friedel-Crafts-ovoj reakciji. EAS na piridinu se odvija na C-3 položaju. Supstitucija u *meta*-položaju jest favorizirana jer u njoj nema pozitivnog naboja na dušiku. Supstitucijom u *ortho*- ili *para*-položaju u odnosu na dušik dolazi do smještaja pozitivnog naboja na relativno elektronegativnijem dušiku [5].



**Slika 7.** Elektrofilna aromatska supstitucija piridina

Piridin podliježe reakcijama nukleofilne aromatske supstitucije, elektronegativni dušikov atom osigurava dobro mjesto za dolazeći negativni naboj. Piridin podliježe nukleofilnoj aromatskoj supstituciji na položaju C-2 i C-4. Supstitucija se odvija u *ortho*- ili *para*- položaju u odnosu na dušik (smještaj negativnog naboja na relativno

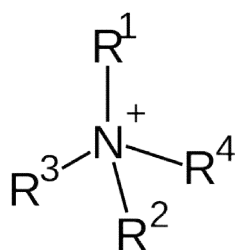
elektronegativnijem dušikovom atomu). Potrebni su jaki nukleofili jer je hidrid slaba odlazeća skupina [5].



**Slika 8.** Nukleofilna aromatska supstitucija piridina

### 2.3. Priprava kvaternih amonijevih soli

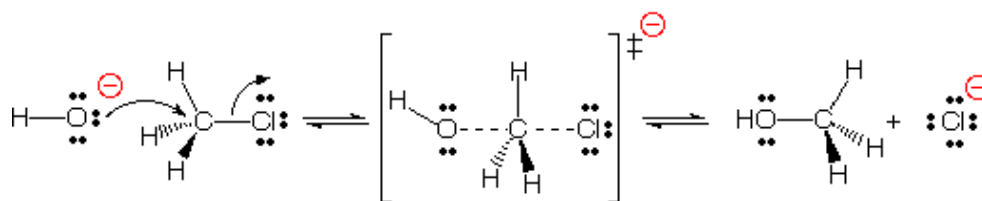
Kvaterne amonijeve soli (**Slika 9.**) su soli kvaternih amonijevih kationa, odnosno poliatomski pozitivno nabijeni ioni,  $\text{NR}_4^+$ . R označuje alkilnu ili arilnu skupinu. Razlikuju se od amonijeva iona, primarnih, sekundarnih i tercijarnih amonijevih kationa jer su trajno pozitivno nabijene, neovisno o pH vrijednosti otopine u kojoj se nalaze. Kvaterni amonijevi kationi su nereaktivni u usporedbi s jakim elektrofilima, oksidansima ili kiselinama te su stabilniji u odnosu na većinu nukleofila.



**Slika 9.** Strukturna formula kvaternih amonijevih soli

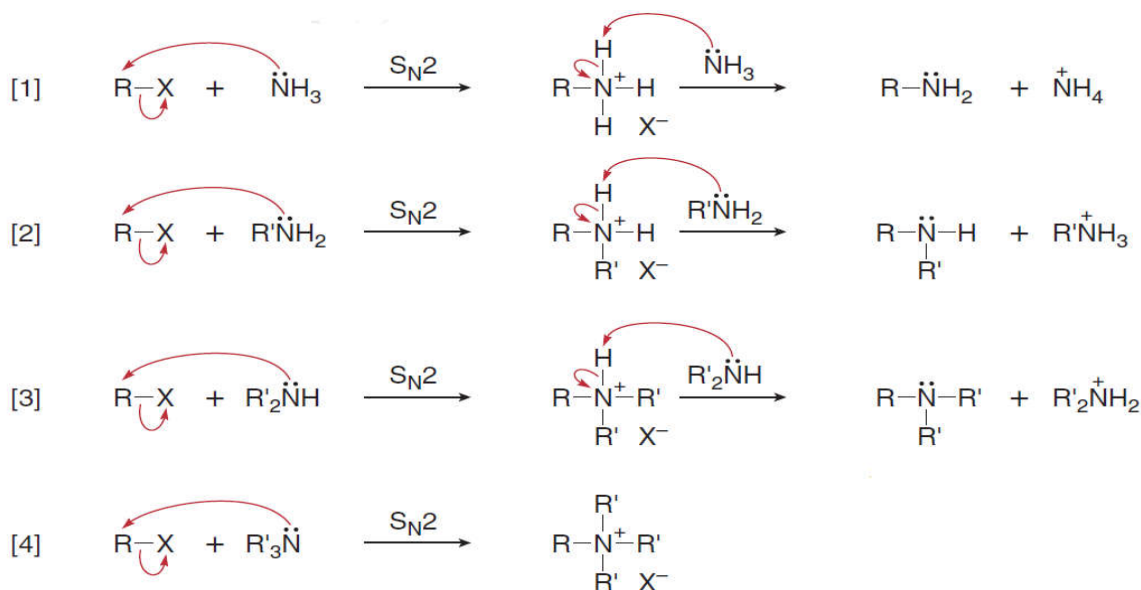
Kvaterne amonijeve soli dobivaju se alkilacijom tercijarnih amina odnosno reakcijom kvaternizacije, putem  $\text{S}_{\text{N}}2$  mehanizma.  $\text{S}_{\text{N}}2$  mehanizam je nukleofilna supstitucija drugog reda, **Slika 10.**





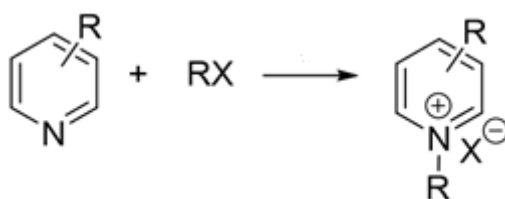
**Slika 10.** S<sub>N</sub>2 mehanizam

Reakcije kvaternizacije su reakcije u kojima alkil-halogenidi reagiraju s amonijakom, primarnim, sekundarnim ili tercijarnim aminom. U svakom koraku reakcije nastaje nova ugljik-dušik veza. Alkil-halogenid mora biti metil-halogenid, CH<sub>3</sub>X ili primarni alkil-halogenid, RCH<sub>2</sub>X. Polazeći od amonijaka primarni amin koji nastaje reakcijom s alkil-halogenidom ima nesparene elektrone na dušiku te je zbog toga nukleofilan i stupa u daljnju reakciju s alkil-halogenidom. Ovom reakcijom nastaju sekundarni amini, a daljnjom reakcijom s alkil-halogenidom nastaju tercijarni amini. Reakcijom tercijarnih amina s alkil-halogenidom nastaju kvaterne amonijeve soli, **Slika 11.**[5].



**Slika 11.** Mehanizam pripreve kvaternih amonijeve soli

Kvaterne piridinijeve soli (**Slika 12.**) spadaju u skupinu heterocikličkih spojeva koji sadržavaju atom dušika. Posebno mjesto među ovim spojevima zauzimaju oni spojevi koji se pripremaju reakcijama kvaternizacije heterocikličkih baza sa supstituiranim fenacil-halogenidima. U ovim reakcijama dolazi do kondenziranja aktivne metilne skupine s različitim aromatskim aldehydima.



**Slika 12.** Opća shema sinteze kvaternih piridinijevih soli

### 2.3.1. Primjena kvaternih amonijevih soli

Kvaterne amonijeve soli imaju široku primjenu. Predstavljaju potencijalne antidote kod trovanja bojnim otrovima i pesticidima. Antidoti su supstance koje sprječavaju ili poništavaju djelovanje otrova te posjeduju svojstva inhibicije, letalne sinteze i interakcije s određenim supstancama. Mogu djelovati na jedan određen otrov (specifičan protuotrov) ili na više otrova (nespecifičan protuotrov). Neki protuotrovi su istovremeno i otrovi, pa se moraju pažljivo koristiti. Liječenje trovanja organofosornim (OP) spojevima velik je problem. Stoga se testiraju i primjenjuju razni oksimi čije se djelovanje uspoređuje sa konvencionalnim antidotima da bi se vidjelo bi li oni mogli proširiti izbor spojeva koji su danas na raspolaganju u terapiji i prevenciji trovanja organofosfatima. Većina pripremljenih spojeva su *mono-* i *bis-*piridinijski oksimi zbog mogućnosti lake kvaternizacije [9,10,11].

Nekoliko kvaternih amonijevih spojeva, uključujući i piridinijske soli s različitim duljinama lanaca, posjeduju antibakterijsku aktivnost prema Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama [3].

Primjenjuju se ikao tenzidi, omekšivači tkanina kod kojih su najčešće zastupljene kloridne soli i antistatički agensi te kao dezinficijensi. Neki od primjera su tetraetilamonijev bromid, didecildimetilamonijev klorid, domifen bromid, cetilpiridinijski klorid i dr. Također se smatra da su kvaterne amonijeve soli dobre protiv gljivica, ameba te virusa s ovojnicom. Način njihova djelovanja je uništavanje stanične membrane. Kvaterne amonijeve soli su letalne za mnoge organizme, iznimke su endospore, *Mycrobacterium tuberculosis* i virusi bez ovojnice. Kvaterni amonijevi spojevi prisutni su i u osmolitima, posebice glicin betain, koji stabilizira osmotski tlak u stanicama te se koriste i kao inhibitori rasta biljaka.

## 2.4. Određivanje struktura spektroskopskim metodama

Molekulska spektroskopija temeljena na ultraljubičastom, vidljivom i infracrvenom zračenju primjenjuje se za identifikaciju i određivanje širokog raspona anorganskih i organskih spojeva. Infracrvena apsorpcijska spektroskopija jedna je od najsnažnijih raspoloživih tehnika u kemiji koja se koristi za određivanje struktura spojeva. IR i UV-VIS spektroskopija koriste se u kvantitativnim analizama. [15]

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) se proširila iz fizike u kemiju, biologiju i medicinu zbog svoje mogućnosti detekcije čak stotinjak različitih jezgri. NMR je stoga danas nezaobilazna tehnika za određivanje strukture tvari. Iznimno važno mjesto ima u medicinskoj dijagnostici, a koristi se i drugimraznim istraživanjima.

Navedene instrumentalne tehnike omogućuju brzu i točnu analizu strukture kemijskih spojeva te sa sobom povlače prednost korištenja veoma male potrebne količine uzoraka za analize.

### 2.4.1. Infracrvena spektroskopija (IR)

Infracrvena spektroskopija je jedna od najsnažnijih metoda koje kemičaru stoje na raspolaganju za identifikaciju čistih organskih i anorganskih spojeva, jer osim nekoliko molekula kao što su  $O_2$ ,  $N_2$  i  $Cl_2$ , sve molekulske vrste apsorbiraju infracrveno zračenje. [15] IR spektroskopija bavi se molekulama koje apsorbiraju infracrveno zračenje te ga na kraju pretvaraju u toplinu. Ona nam daje informacije o strukturi organskih molekula, a infracrveni spektar kemijske tvari naziva se fotografijom molekule. Međutim, za razliku od normalne fotografije koja bi otkrila položaj jezgre, infracrveni spektar može otkriti samo djelomičnu strukturu, tj. upućuje na postojanje određenih funkcionalnih skupina. [17]

U infracrvenom području pojavljuju se vibracijske apsorpcije. [15] Uzorak koji je izložen infracrvenom zračenju apsorбира upadno zračenje koje po energiji odgovara pojedinim molekulskim vibracijama. Spektrometar obično obuhvaća područja apsorpcija koja su u vezi sa savijanjem te simetričnim i nesimetričnim istežanjem veza u molekuli. Svako savijanje i istežanje veze odvija se s karakterističnom frekvencijom. Bilježenjem apsorpcije zračenja dobivamo infracrveni spektar. Kao jedinica upotrebljava se valni broj, a izražava se recipročnim centimetrima ( $cm^{-1}$ ). Bilježi se i valna duljina koja se obično izražava u mikrometrima. Energije rasteznih vibracija organskih molekula odgovaraju infracrvenom zračenju s valnim brojevima između 1200 i 4000  $cm^{-1}$ . Taj je dio spektra vrlo koristan za određivanje funkcionalnih skupina organskih spojeva, pa se često naziva područjem funkcionalnih skupina. Područje ispod 1600  $cm^{-1}$  uglavnom sadrži veliki broj vrpca i obično je

prisutno previše signala da bi ih se moglo pripisati određenim vibracijama, no ovo je područje vrlo korisno za završnu analizu uzorka. Oblik koji ocrtavaju te vrpce karakterističan je za određeni spoj, pa se taj dio spektra zove područje „otiska prsta“. [16]Npr. neke karakteristične i važne frekvencije IR istezanja su: 1780-1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 3500-3300  $\text{cm}^{-1}$  (N-H); 3300-2700  $\text{cm}^{-1}$  (C-H); 1230-1020  $\text{cm}^{-1}$  (C-N).

Apsorpcija infracrvenog zračenja ne zbiva se samo u organskim molekulama, nego i u kovalentno vezanim metalnim kompleksima koji su aktivni u infracrvenom području dužih valnih duljina. Stoga su infracrvena spektroskopijska proučavanja dala mnogo korisnih podataka o kompleksima metalnih iona. Svaka molekulska vrsta ima jedinstven infracrveni apsorpcijski spektar te se stoga uzorak nedvojbeno može identificirati ako se njegov spektar slaže sa spektrom spoja poznate strukture. [15]

#### **2.4.2. UV-VIS spektroskopija**

UV-VIS spektroskopija detektira raspon konjugacije unutar spoja na temelju prijenosa elektrona te pruža informacije o spoju s konjugiranim dvostrukim vezama. Apsorpcija ultraljubičastog i vidljivog zračenja prikazuje se u obliku jedne elektronske apsorpcijske vrpce ili više njih, od kojih je svaka građena od velikog broja blizu smještenih, ali odvojenih linija. Svaka linija označava prijelaz elektrona iz osnovnog u jedno od mnogih vibracijskih i rotacijskih energijskih stanja povezanih sa svakim pobuđenim elektronskim energijskim stanjem. Zbog mnogo postojećih vibracijskih i rotacijskih energijskih stanja te neznatnih međusobnih razlika njihovih energija, broj linija koje obuhvaća tipična vrpca vrlo je velik, a njihov razmak minimalan. [15] Takve promjene u organskim molekulama nastaju ozračivanjem ultraljubičastim zračenjem valnih duljina između 200 i 400 nm, odnosno vidljivim svjetlom do oko 800 nm.[16] Upotreba UV-VIS spektroskopije ograničena je na visoko konjugirane strukture.

#### **2.4.3. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR)**

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) najvažnija je spektroskopska metoda u organskoj kemiji. Ona nam daje mnogo informacija korisnih za određivanje strukture. Iako se i druge atomske jezgre mogu istraživati NMR spektroskopijom, za organsku kemiju je izuzetno vrijedna kombinacija podataka  $^{13}\text{C}$  NMR- a i  $^1\text{H}$  NMR-a.

Nuklearna magnetska rezonancija se temelji na magnetskom polju koje se stvara vrtnjom električki nabijenih atomskih jezgara. Nuklearno magnetsko polje prouzročeno je interakcijom s vrlo velikim magnetskim poljem instrumenta. Neke atomske jezgre imaju spin

i u magnetnom polju se mogu orijentirati u nekoliko orijentacija. [16] Izvor energije u nuklearnoj magnetskoj rezonanciji su radio valovi. Nisko energetske radio valovi vrše interakciju s molekulom pri čemu dolazi do promjene u nuklearnom spinu nekih elemenata, uključujući  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ . [5] Energija se apsorbira kad se jezgra zakrene iz jednog stanja spina u drugo. Apsorpcija ili emisija radiovalova mijenja orijentaciju jezgre u magnetskom polju. Kada se energija koju je primila jezgra izjednači s razlikom energija stanja spina, postignut je uvjet za nuklearnu magnetsku rezonanciju. Elektronski omotači zasjenjuju magnetsko polje, pa svaka jezgra u atomu s različitom elektronskom strukturom, ima drugačiji odziv u NMR spektru. Jezgre osjećaju i magnetne momente susjednih jezgara što omogućuje utvrđivanje broja istovjetnih atoma u susjedstvu pomoću NMR spektra. Apsorpciju i potom emisiju energije vezanu uz zakretanje spina detektira radiofrekvencijski prijemnik, što se na kraju bilježi kao signal u NMR spektru. [16]

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

Svi reagensi i kemikalije korišteni u sintezi bili su analitičke čistoće. Sinteze aktivirane mikrovalnim zračenjem provedene su u modificiranoj kućnoj mikrovalnoj pećnici marke Panasonic (max. snage 850 W).

Tankoslojna kromatografija (TLC) rađena je na komercijalno dostupnim pločicama silikagela DC Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, a izolirane komponente detektirane su pomoću UV lampe pri 254 i 366 nm. Kromatogrami su razvijani u sustavima otapala: kloroform : metanol (6:1), kloroform : metanol (6:1,5), metanol : octena kiselina (3:1), čisti kloroform.

Sva uparavanja izvedena su na rotacijskom vakuum-uparivaču Heidolph.

Tališta su određena na uređaju „Stuart Melting Point Apparatus SMP3“.

Spektri nuklearne magnetske rezonancije (NMR) snimani su na instrumentu Varian XL-GEM 300 u DMSO-*d*<sub>6</sub> u Centru za NMR Instituta „Ruđer Bošković“. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (TMS,  $\delta = 0,00$  ppm) kao unutrašnjem standardu, a signali su označeni kao s-singlet, d-dublet, t-triplet, q-kvartet, m-multiplet, bs- široki signal.

Infracrveni spektri snimljeni su na uređaju Cary 630 FTIR, Agilent Technologies. Za snimanje IR spektara korišten je ATR (*eng. Attenuat ed total reflection*) nastavak. Transmisija je mjerena u spektru od 4000 do 650 cm<sup>-1</sup>. Za detekciju je korišten DTGS (*eng. Deuterated triglycine sulfate*) detektor, a za korekciju spektra korištena je Happ Genzelova apodizacija. Rezultati su obrađeni pomoću Agilent MicroLab Software-a.

#### **Kemikalije koje su korištene u radu su:**

piridoksal-oksim

nikotinamid (Sigma-Aldrich)

izonikotinamid (Sigma-Aldrich)

2-brom-4'-bromacetofenon (Sigma-Aldrich)

benzoil-klorid (Sigma-Aldrich)

1,3-dijodpropan (Sigma-Aldrich)

dibrompropan (Sigma-Aldrich)

2-brom-acetofenon (Sigma-Aldrich)

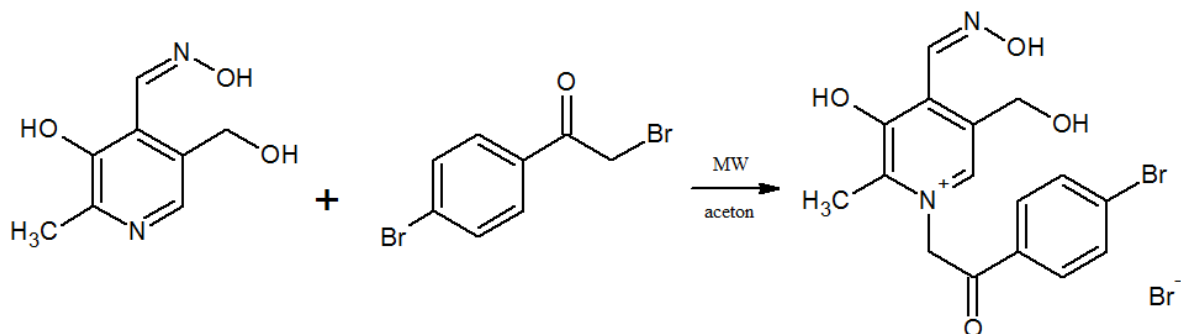
metil-jodid (Sigma-Aldrich)

NaOH (Acros Organics)

U radu su korištena otapala: voda, aceton, metanol, apsolutni etanol, kloroform, octena kiselina, acetonitril.

### 3.1. Priprava kvaternih soli piridoksal-oksima

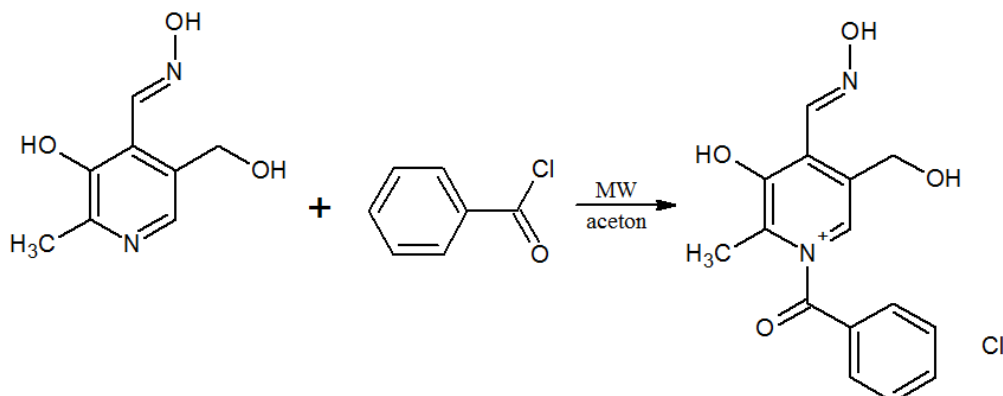
#### 3.1.1. Priprava 1-(4'-bromfenacil)-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva bromida(1)



*Slika 13.* Priprava 1-(4'-bromfenacil)-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva bromida (1)

Piridoksal-oksime (0,3643 g; 0,002 mol) i 2-brom-4'-bromacetofenon (0,5558 g; 0,002 mol) otopljeni su u 50 mL acetona. Reakcijska smjesa bez boje zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta, pri čemu je došlo do promjene boje reakcijske smjese u žutu boju. Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC kojom je praćen tijek reakcije. Reakcijska smjesa ponovno je zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 15 minuta te je ostavljena da se miješa preko noći. Nastali kristali su odsisani. Kristali reakcijske smjese s matičnicom vraćeni su u okruglu tikvicu uz dodatak NaOH (0,23 g). Smjesa je zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 5 minuta, pri čemu je došlo do promjene boje reakcijske smjese u smeđu boju. Smjesa je profiltrirana pod vakuumom te ostavljena da stoji na tamnom mjestu preko noći. Nastali žuti kristali su odsisani. Matičnica je ostavljena da stoji preko noći na tamnom mjestu, a kristali na sušenju u eksikatoru. Reakcijska smjesa se uparila do suha (16 mbar, 50°C). Sintaza uz ove polazne sirovine uz pomoć zagrijavanja u mikrovalnoj pećnici nije uspjela. Dobiveni kristali pokazuju da su polazna sirovina, što znači da do reakcije nije došlo.

### 3.1.2. Priprava 1-benzoil-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva klorida(2)



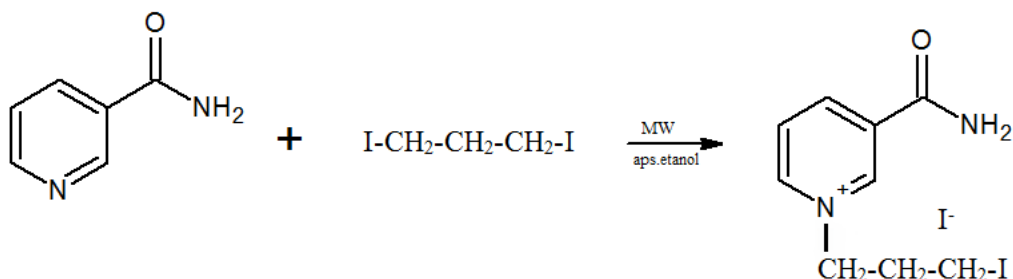
**Slika 14.** Priprava 1-benzoil-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva klorida(2)

Piridoksal-oksime (0,91 g; 5 mmol) i benzoil klorid (0,7 g; 5mmol) otopljeni su u 20 mL acetona. Reakcijska smjesa bez boje zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta, pri čemu je došlo do promjene boje reakcijske smjese u mliječnu boju uz pojavu gustog taloga. Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. Smjesa je zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 5 minuta te je ostavljena na tamnom i hladnom mjestu preko noći. Nastali kristali su odsisani i ostavljeni da se suše u eksikatoru (1,42g), a matičnica je ostavljena na tamnom mjestu. Dobiveni kristali su otopljeni u 30 mL apsolutnog etanola i zagrijavani pri temperaturi refluksa 10 minuta. Kristali se nisu otopili te je dodano 30 mL acetona i smjesa je refluksirana još cca 10 minuta. Nakon refluksiranja izvodi se vruća filtracija preko Büchnerova lijevka. Matičnica se ostavi stajati na hladnom i tamnom mjestu, a kristali na sušenju u eksikatoru. U matičnici je došlo do ponovne kristalizacije. Nastali smeđi kristali su odsisani. Kristali se ostave na sušenju u eksikatoru ( $t_f$  216-216,3°C), a matičnica na hladnom i tamnom mjestu preko noći. U matičnici nije došlo do ponovne kristalizacije. Reakcijska smjesa uparila se do suha (100 mbar, 50°C). 10 mL apsolutnog etanola dodaje se u smjesu te zagrijava na el.grijaču do potpunog otapanja. Sinteza uz ove polazne sirovine uz pomoć zagrijavanja u mikrovalnoj pećnici nije uspjela. Dobiveni kristali pokazuju da su polazna sirovina, što znači da do reakcije nije došlo.



### 3.2. Priprava kvaternih soli nikotinamida

#### 3.2.1. Priprava 3-karbamoil-1-(3-jodopropil)-piridinijeva jodida(3)



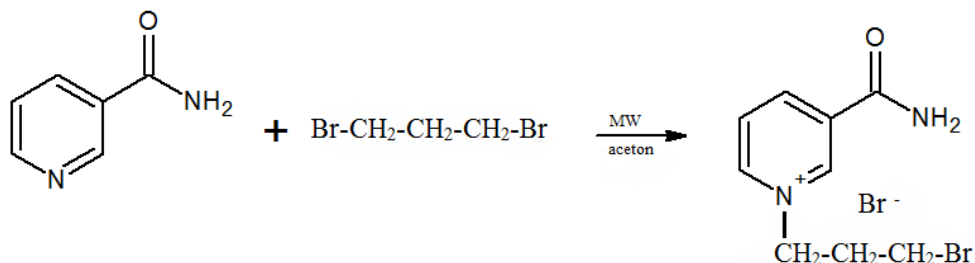
**Slika15.** Priprava 3-karbamoil-1-(3-jodopropil)-piridinijeva jodida (3)

Nikotinamid (0,5 g;  $4,09 \cdot 10^{-3}$  mol) i 1,3-dijodpropan (6 g; 0,020 mol) otopljeni su u 4 mL apsolutnog etanola. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Nakon hlađenja smjese uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi uz smjesu kromatografskog otapala, kloroform:metanol (6:1). Reakcijska smjesa je zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 3x 5 minuta. Nakon vakuum filtriranja i sušenja dobiven je produkt **3**, **Slika15**. (1,08 g; 64 %).

**Tablica 2.** Obilježja nikotinamida, 1,3-dijodpropana i produkta (3)

Spoj	nikotinamid	1,3-dijodpropan	produkt (3)
Molekulska formula	$C_6H_6N_2O$	$C_3H_6I_2$	$C_9H_{12}I_2N_2O$
Molarna masa	122,13	295,89	417,90
Talište (°C)	129,5	-20	184-189

#### 3.2.2. Priprava 1-(3-bromopropil)-3-karbamoilpiridinijeva bromida(4)



**Slika16.** Priprava 1-(3-bromopropil)-3-karbamoilpiridinijeva bromida (4)

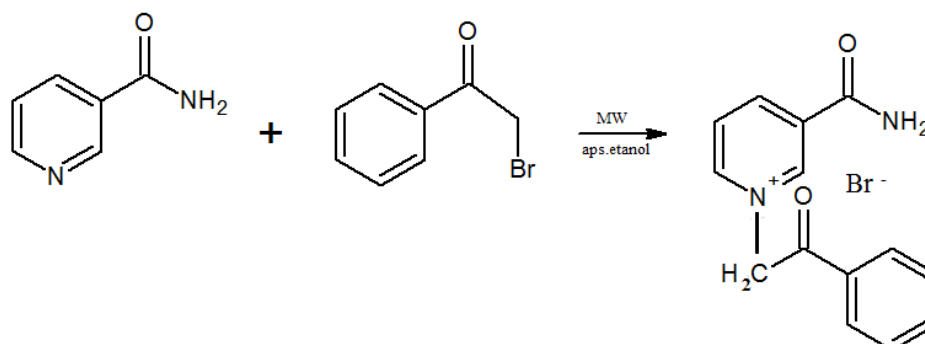
Nikotinamid (0,244 g; 2 mmol) i dibrompropan (2,018 g; 10mmol) otopljeni su u 15 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 15 minuta. Nakon hlađenja

smjese uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi sa smjesom kromatografskog otapala, kloroform:metanol (6:1). Reakcijska se smjesa zagrijava u mikrovalnoj pećnici 1x 15 minutai 1x 30 minuta. U reakcijsku se smjesu dodaje 10 mL acetona za otapanje zaostale polazne sirovine te se smjesa zagrijava. Prekristalizacijom dobivenih kristala iz 5 mL acetonitrila, vakuum filtracijom i sušenjem dobiven je kromatografsko čisti spoj4, *Slika 16*.(0,08 g; 12 %).

**Tablica 3.** Obilježja nikotinamida, dibrompropana i produkta (4)

Spoj	nikotinamid	dibrompropan	produkt (4)
Molekulska formula	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
Molarna masa	122,13	201,89	324,02
Talište (°C)	129,5	167	247-250

### 3.2.3. Priprava 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida(5)



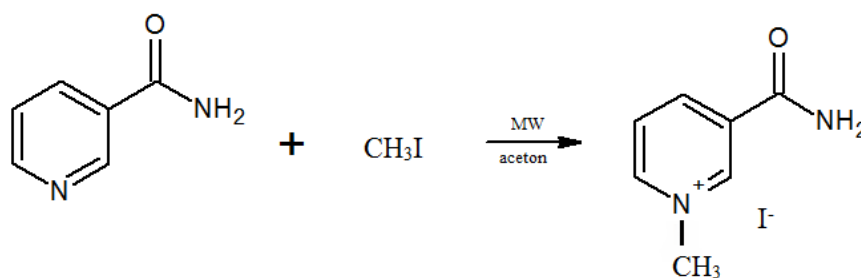
**Slika 17.** Priprava 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (5)

Nikotinamid (0,244 g; 2 mmol) i 2-brom-acetofenon (0,398 g; 2 mmol) otopljeni su u 10 mL apsolutnog etanola. Reakcijska smjesa zagrijava se u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi sa smjesom kromatografskog otapala, kloroform:metanol (6:1). Reakcijska se smjesa ponovno zagrijava u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Nakon vakuum filtracije i sušenja dobiven je produkt5, *Slika 17*.(0,55 g; 85 %).

**Tablica 4.** Obilježja nikotinamida, 2-brom-acetofenona i produkta (5)

Spoj	nikotinamid	2-brom-acetofenon	produkt (5)
Molekulska formula	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrO	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Molarna masa	122,13	199,05	321,17
Talište (°C)	129,5	136	238-245

### 3.2.4. Priprava 3-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida(6)



**Slika 18.** Priprava 3-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (6)

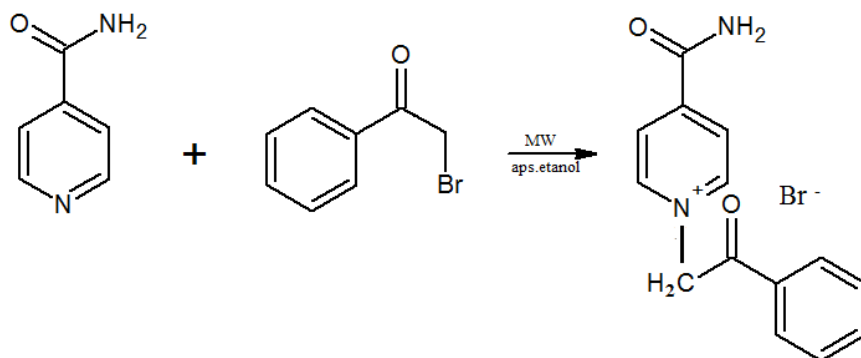
Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i metil-jodid (0,2839 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Nakon hlađenja smjese uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi sa smjesom kromatografskog otapala, kloroform:metanol (6:1). Reakcijska se smjesa ponovno zagrijava u mikrovalnoj pećnici 2x 5 minuta i 1x 15 minuta. Smjesi se doda još 10 mL acetona te se ponovi mikrovalno zagrijavanje od ukupno 40 minuta, na zadnjih 5 minuta doda se još 10 mL acetona. Reakcijska je smjesa profiltrirana pod vakuumom te prekrizalizirana iz 35 mL metanola pri čemu su dobiveni žuti igličasti kristali (čisti!). Nakon sušenja dobiven je kromatografsko čisti spoj **6**, **Slika 18.** (0,27 g; 51 %).

**Tablica 5.** Obilježja nikotinamida, metil-jodida i produkta (6)

Spoj	nikotinamid	metil-jodid	produkt (6)
Molekulska formula	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> I	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> IN <sub>2</sub> O
Molarna masa	122,13	141,94	264,07
Talište (°C)	129,5	-66,5	212-217

### 3.3. Priprava kvaternih soli izonikotinamida

#### 3.3.1. Priprava 4-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (7)



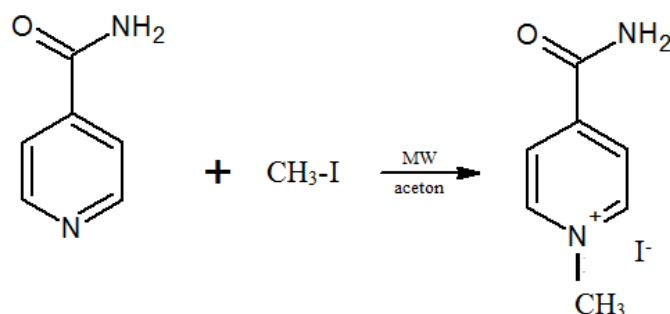
**Slika 19.** Priprava 4-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (7)

Izonikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-acetofenon (0,398 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL apsolutnog etanola. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 10 minuta. Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi sa smjesom kromatografskog otapala, kloroform:metanol (6:1). Reakcijska se smjesa ponovno zagrijava u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Dodaje se 5 mL acetona i zagrijava smjesa kako bi se uklonile zaostale količine polaznih sirovina. Nakon toga kristali se odsišu pomoću vakuuma. Izvodi se prekrizalizacija iz 5 mL metanola, kristali se odsišu pomoću vakuuma. Nakon sušenja kristala provodi se TLC sa smjesom kromatografskog otapala kloroform:metanol (6:1) i smjesom kromatografskog otapala metanol:octena kiselina (3:1). TLC pokazuje novi čisti spoj 7, **Slika 19.** (0,21 g; 32 %).

**Tablica 6.** Obilježja izonikotinamida, 2-brom-acetofenona i produkta (7)

Spoj	izonikotinamid	2-brom-acetofenon	produkt (7)
Molekulska formula	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrO	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Molarna masa	122,13	199,05	321,17
Talište (°C)	155-157	136	216-218

### 3.3.2. Priprava 4-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (8)



**Slika 20.** Priprava 4-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (8)

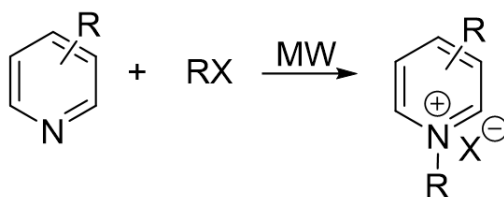
Izonikotinamid (0,5 g: 2 mmol) i metil-jodid (0,579g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijava se u mikrovalnoj pećnici 15 minuta. Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi sa smjesom kromatografskog otapala, kloroform:metanol (6:1). Reakcijska se smjesa ponovno zagrijava u mikrovalnoj pećnici 2x 15 minuta te se smjesa ostavi miješati 18h. Reakcijskoj se smjesi doda 10 mL apsolutnog etanola te se ponovi mikrovalno zagrijavanje 2x 15 minuta. Prekristalizacijom iz 5 mL metanola i 5 mL vode, vakuum filtracijom i sušenjem dobiven je kromatografski čisti spoj **8**, **Slika 20**. (0,13 g; 24 %).

**Tablica 7.** Obilježja izonikotinamida, metil-jodida i produkta (8)

Spoj	izonikotinamid	metil-jodid	produkt (6)
Molekulska formula	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> I	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> IN <sub>2</sub> O
Molarna masa	122,13	141,94	264,07
Talište (°C)	155-157	-66,5	265-268

#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je priprava kvaternih soli derivata piridina pod utjecajem mikrovalnog zračenja kao ekološki prihvatljive metode, uz ispitivanje hoće li sinteze primjenom mikrovalnog zračenja u odnosu na klasične metode sinteze imati kraće reakcijsko vrijeme i veće iskorištenje reakcija, *Slika 21*. U prvoj fazi rada priprava kvaternih soli piridoksal-oksima nije uspjela, do reakcija nije došlo te su nastali kristali bili polazna sirovina. Određivanjem tališta dobivenih kristala potvrđeno je da se radi o piridoksal-oksimu ( $t_f$  216-216,3°C). Osim na piridoksal-oksimu u ovom je radu pomoću mikrovalnog zagrijavanja izvedena kvaternizacija nikotinamida i izonikotinamida različitim alkil-halogenidima: 2-bromacetofenonom, 1,3-dijodpropanom, dibrompropanom i metil-jodidom. Reakcije su izvedene u acetonu i apsolutnom etanolu kao otapalu. Za mikrovalno je zračenje korištena snaga mikrovalne pećnice iznosila 440 W te je bilo potrebno različito vrijeme ozračivanja do nastajanja produkata (od 10 minuta do 75 minuta). Uspješno su pripravljene kvaternarne soli derivata piridina **3-8**.



*Slika 21.* Opća shema sinteze kvaternih piridinijevih soli pod utjecajem mikrovalnog zračenja

Za razliku od klasičnog zagrijavanja, zagrijavanje u mikrovalnoj pećnici bilo je znatno kraće. Vrijeme zračenja u mikrovalnoj pećnici u acetonu kao otapalu iznosilo je najviše 75 minuta, a u apsolutnom etanolu 20 minuta. Najveće iskorištenje dobiveno je u reakciji kvaternizacije nikotinamida s 2-brom-acetofenonom (**5**), a iznosilo je 85 %. Najmanje je iskorištenje dobiveno u reakciji kvaternizacije nikotinamida s dibrompropanom (**4**), a iznosilo je samo 12 %, *Tablica 8*.

*Tablica 8.* Obilježja dobivenih kvaternih soli derivata piridina

Spoj	M g/mol	Iskorištenje %	Tt °C
3-karbamoil-1-(3-jodopropil)-piridinijev jodid ( <b>3</b> )	417,90	64	184-189
1-(3-bromopropil)-3-karbamoilpiridinijev bromid ( <b>4</b> )	324,02	12	247-250

3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijev bromid (5)	321,17	85	238-245
3-karbamoil-1-metilpiridinijev jodid (6)	264,07	51	212-217
4-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijev bromid (7)	321,17	32	216-218
4-karbamoil-1-metilpiridinijev jodid (8)	264,07	24	265-268

Uspješno je izvedena kvaternizacija nikotinamida pomoću elektrofilnog 1,3-dijod-propana u apsolutnom etanolu kao otapalunakon samo 20 minuta mikrovalnog zagrijavanja pri čemu je dobiven spoj (3) u prinosu od 64 %.

Nadalje, izvedena je kvaternizacija nikotinamida dibrompropanom i metil- jodidom pod utjecajem mikrovalnog zračenja u acetonu pri čemu je u trajanju od 60 minuta dobiven prinos za spoj (4) od 12 % i u trajanju od 70 minuta dobiven je prinos za spoj (6) od 51 %.

Musilek i suradnici, 2006. izvršili su sličnu sintezu na hidroksiiminometilpiridinu klasičnim putem. Hidroksiiminometilpiridin su kvaternizirali dibrompropanom u acetonu pri čemu su nakon 4-4,5 h pri temperaturi od 60°C dobili produkt s 32 %-tnim prinosom te su hidroksiiminometilpiridin kvaternizirali metil-jodidom u DMF-u pri čemu su nakon 4-6 h pri temperaturi od 100 °C dobili produkt s 84 %-tnim prinosom [9].

Zbog toga što kvaterne amonijeve soli nastaju alkiliranjem amina koje se odvija prema S<sub>N</sub>2 mehanizmu, prinos i brzina reakcije ovise o strukturi obaju reaktanata, što možemo vidjeti iz navedenih sinteza za spojeve (4) i (6).

Pod utjecajem mikrovalnog zračenja uspješno je izvedena i kvaternizacija nikotinamida 2-brom-acetofenonom pri čemu je dobiven produkt (5) u 85 %-tnom iskorištenju uz vrijeme mikrovalnog zagrijavanja od 10 minuta.

Sličnu sintezu na nikotinamidu klasičnim putem izvršili su Zhuravlev i suradnici, 2010. Nikotinamid su kvaternizirali 2-brom-4'-nitroacetofenonom u bezvodnom alkoholu pri čemu su nakon 1 h zagrijavanja u vodenoj kupelji (do 99,9°C) dobili produkt s 44 %-tnim iskorištenjem [14].

Prinos za spoj (5) u reakciji izvedenoj pod utjecajem mikrovalnog zračenja bio je viši nego u klasičnoj metodi te je produkt dobiven u kraćem reakcijskom vremenu u odnosu na klasičnu sintezu što je ujedno i cilj mikrovalnog zagrijavanja.

Osim na nikotinamidu izvedena je i kvaternizacija pod utjecajem mikrovalnog zračenja na izonikotinamidu pomoću dvaju elektrofila: 2-bromacetofenona i metil-jodida pri čemu su dobiveni produkti (7) i (8) u 32 %-tnom i 24 %-tnom iskorištenju. Vrijeme mikrovalnog zagrijavanja za spoj (7) iznosilo je 15 minuta, a za spoj (8) 75 minuta.

Kuča i suradnici, 2003. izvršili su sličnu sintezu na izonikotinamidu klasičnim putem. Izonikotinamid su kvaternizirali 1,4-dibrombutanom u acetonitrilu pri čemu su nakon 18 h pri temperaturi od 65 do 70°C dobili produkt s 96 %-tnim iskorištenjem [10].

Iako je prinos za spoj (7) i (8) u reakciji izvedenoj pod utjecajem mikrovalnog zračenja bio niži nego u klasičnoj metodi, produkt je dobiven u znatno kraćem reakcijskom vremenu u odnosu na klasičnu sintezu.



**Slika 22.** Kvaternizacija izonikotinamida 1,4-dibrombutanom (Kuča i suradnici, 2003.)

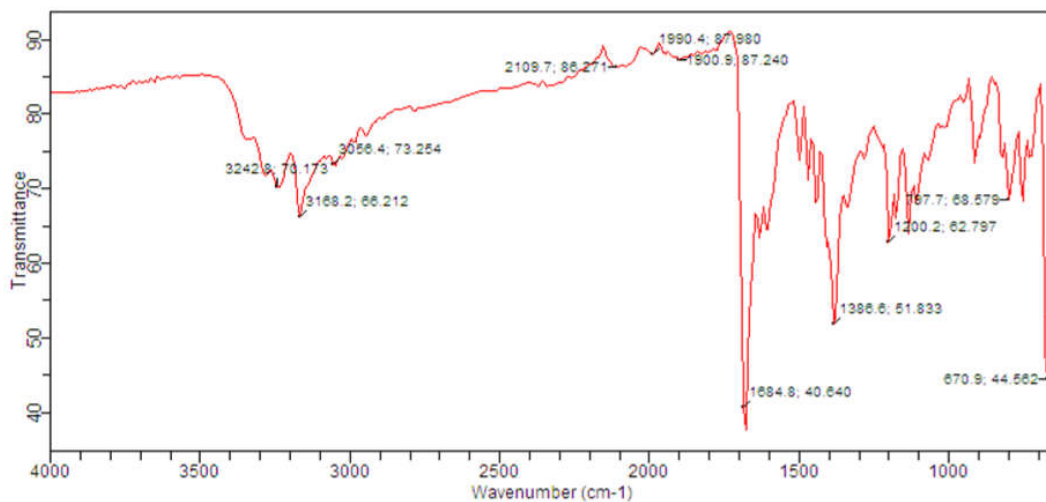
U drugoj fazi rada dobiveni sirovi produkti pročišćavani su prekrizacijom iz acetonitrila, metanola te metanola i vode. Nakon izolacije i pročišćavanja sirovih produkata, dobiveni su kromatografski čiste kvateme soli derivata piridina **3-8**, kojima su određena tališta i snimljeni IR, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektri.

Strukture kvaternih soli derivata piridina **3**, **4**, **5**, **6** i **8** potvrđene su IR, <sup>1</sup>H-NMR i <sup>13</sup>C-NMR analizom, a struktura spoja **7** potvrđena je samo IR analizom, **Tablica 9.**, **Tablica 10.** i **Tablica 11.**

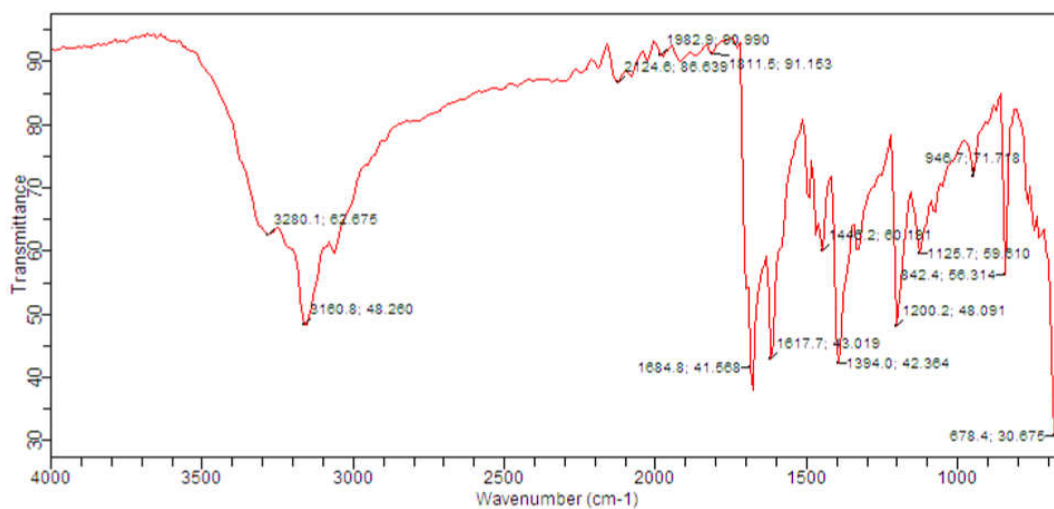
**Tablica 9.** IR analiza

Spoj	IR (cm <sup>-1</sup> )
<b>3</b>	1684,8 (C=O); 3242,8 (N-H); 3168,2 (C-H); 1200,2 (C-N)
<b>4</b>	1684,8 (C=O); 3280,1 (N-H); 3160,8 (C-H)
<b>5</b>	1684,8 (C=O); 3332,2-3265,7 (N-H); 3175,7 (C-H); 1207,7 (C-N)
<b>6</b>	1677,3 (C=O); 3324,8 (N-H); 3153,3 (C-H); 1118,2 (C-N)
<b>7</b>	1677,3 (C=O); 3339,7 (N-H); 3138,4 (C-H)
<b>8</b>	1662,4 (C=O); 3362,1 (N-H); 3160,8 (C-H)

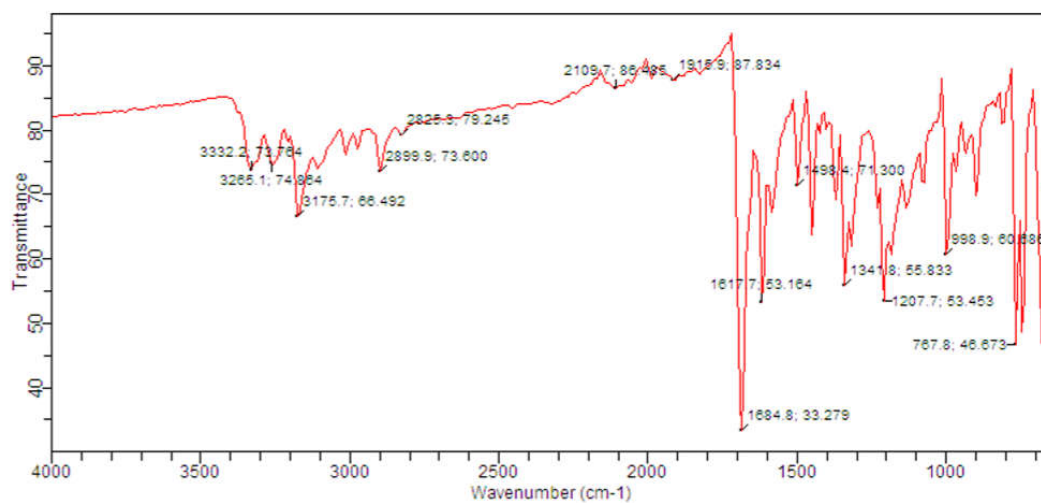




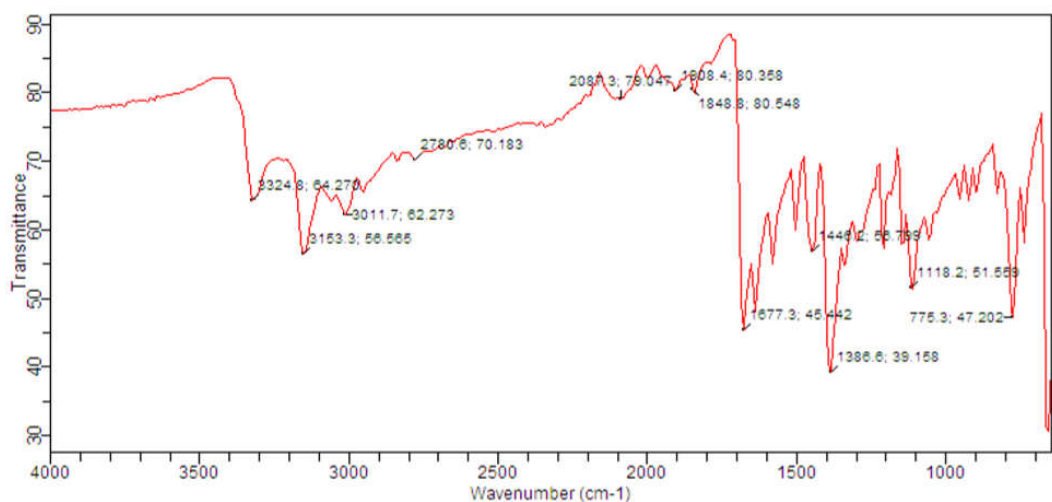
**Slika 23.** IR spektr 3-karbamoil-1-(3-jodopropil)-piridinijeva jodida (3)



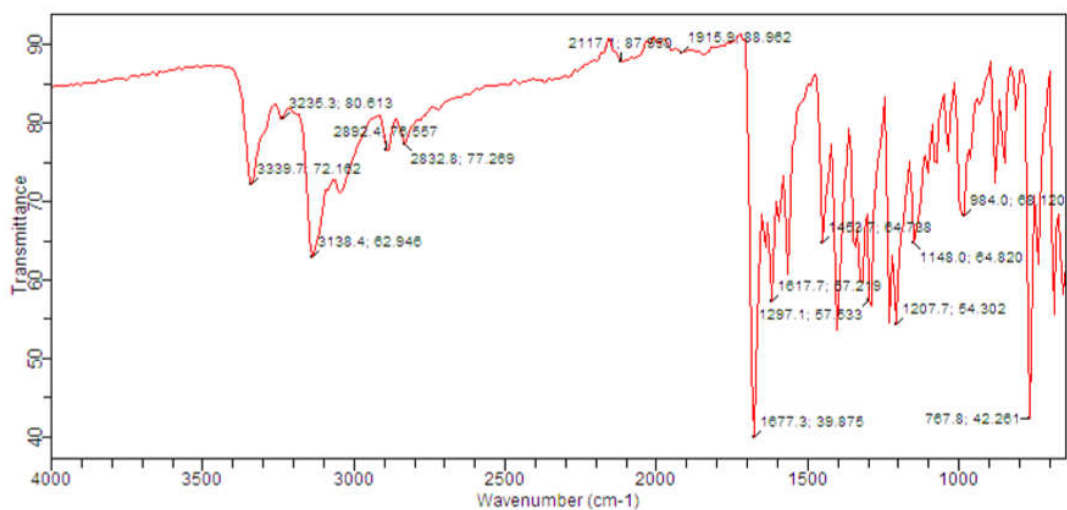
**Slika 24.** IR spektr 1-(3-bromopropil)-3-karbamoilpiridinijeva bromida (4)



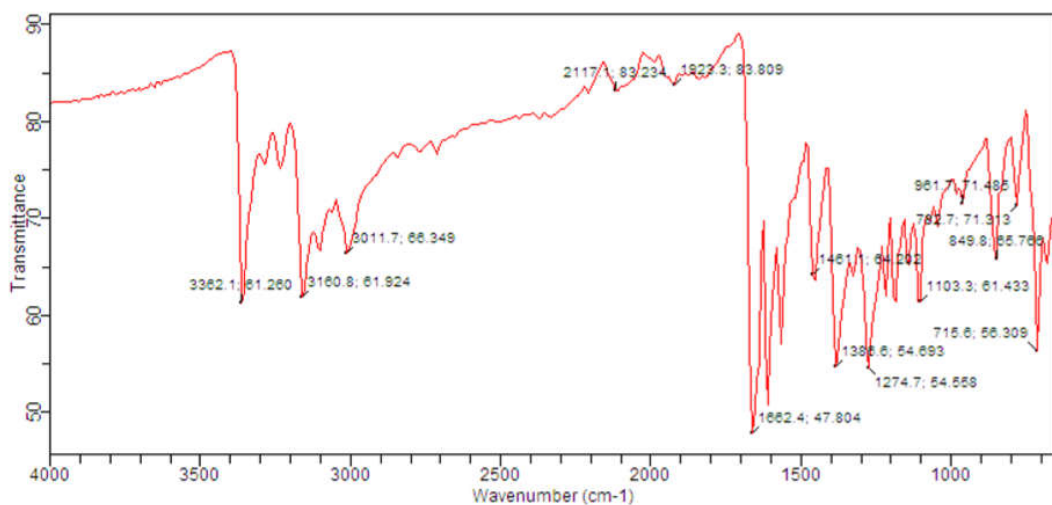
**Slika 25.** IR spektr 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (5)



**Slika 26.** IR spektar 3-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (6)



**Slika 27.** IR spektar 4-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (7)



**Slika 28.** IR spektar 4-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (8)

**Tablica 10.** <sup>1</sup>H NMR analiza

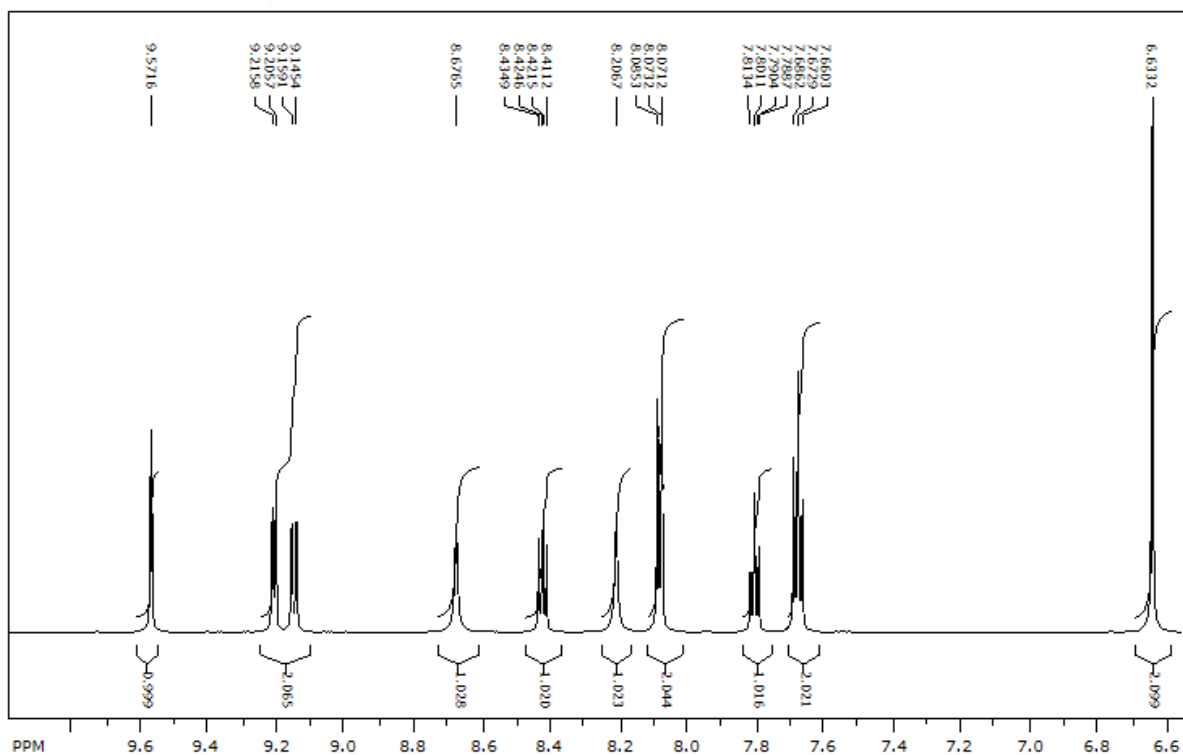
Spoj	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> 6)
<b>3</b>	9,5 (s, 1H, H2), 9,47 (d, 1H, H6), 9,26 (dd, 1H, H4), 8,99 (dd, 1H, H5), 4,8 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 4,72 (t, 2H, CH <sub>2</sub> I), 2,74 (p, 2H, -CH <sub>2</sub> -)
<b>4</b>	9,66 (s, 1H, H2); 9,36 (d, 1H, H6), 9,02 (d, 1H, H4), 8,69 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 8,32 (dd, 1H, H5), 4,88 (t, 2H, CH <sub>2</sub> N), 3,76 (t, 2H, CH <sub>2</sub> I), 2,8 (p, 2H, -CH <sub>2</sub> -)
<b>5</b>	9,571 (s, 1H, H6), 9,21 (d, 1H, H4), 9,159 (d, 1H, H4), 8,425 (t, 1H, H5), 8,073 (d, 2H, H2', H6'), 7,801 (s, H2, NH <sub>2</sub> ), 7,79 (d, 2H, H3', H5') 7,68 (m, 1H, H4'), 6,63 (s, -CH <sub>2</sub> -)
<b>6</b>	9,41 (s, 1H, H2), 9,12 (d, 1H, H6), 8,9 (d, 1H, H4), 8,5 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 8,27 (dd, 1H, H5), 4,41 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>8</b>	9,16 (d, 2H, H2, H6), 8,40 (d, 2H, H3, H5), 8,24 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4,40 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )

**Tablica 11.** <sup>13</sup>C NMR analiza

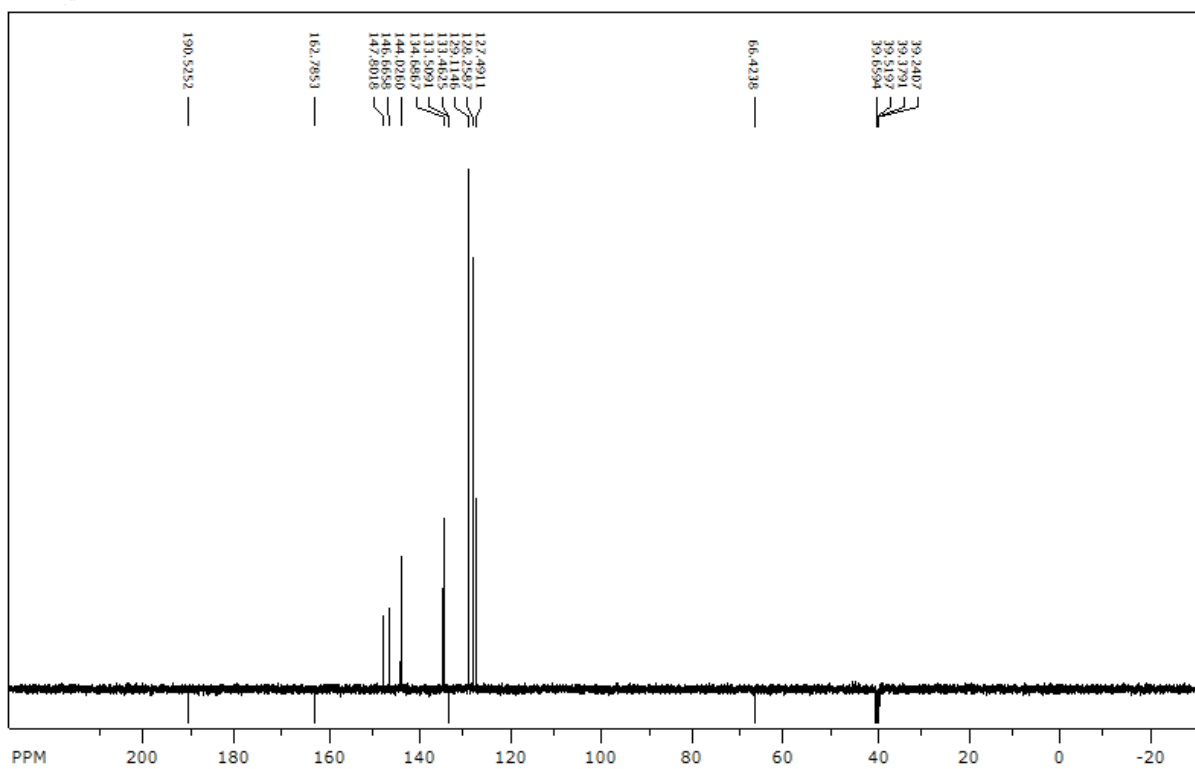
Spoj	<sup>13</sup> C-NMR (DMSO- <i>d</i> 6)
<b>3</b>	162,8 (C=O), 146,5 (C4), 145,2 (C6), 144,9 (C2), 133,8 (C3), 127,9 (C5), 57,8 (CH <sub>2</sub> N), 31,4 (-CH <sub>2</sub> -), 1,33 (-CH <sub>2</sub> I)
<b>4</b>	163,29 (C=O), 147,12 (C4), 145,61 (C2), 144,18 (C6), 134,25 (C3), 128,43 (C5), 58,27 (CH <sub>2</sub> N), 40,14 (CH <sub>2</sub> Br), 31,94 (CH <sub>2</sub> )
<b>5</b>	190,5 (C=O), 162,8 (CONH <sub>2</sub> ), 147,8 (C4), 146,6 (C2), 144,02 (C6), 134,7 (C3), 133,5 (C4'), 134,7 (C1'), 129,1 (C5), 128,2 (C2', C6'), 127,5 (C3', C5'), 66,4 (-CH <sub>2</sub> -)
<b>6</b>	162,79 (C=O), 147,15 (C2), 145,62 (C4), 142,8 (C6), 133,25 (C3), 127,39 (C5), 48,27 (CH <sub>3</sub> )
<b>8</b>	163,37 (C=O), 147,81 (C4), 146,46 (C2, C6), 125,37 (C3, C5), 48,07 (CH <sub>3</sub> )



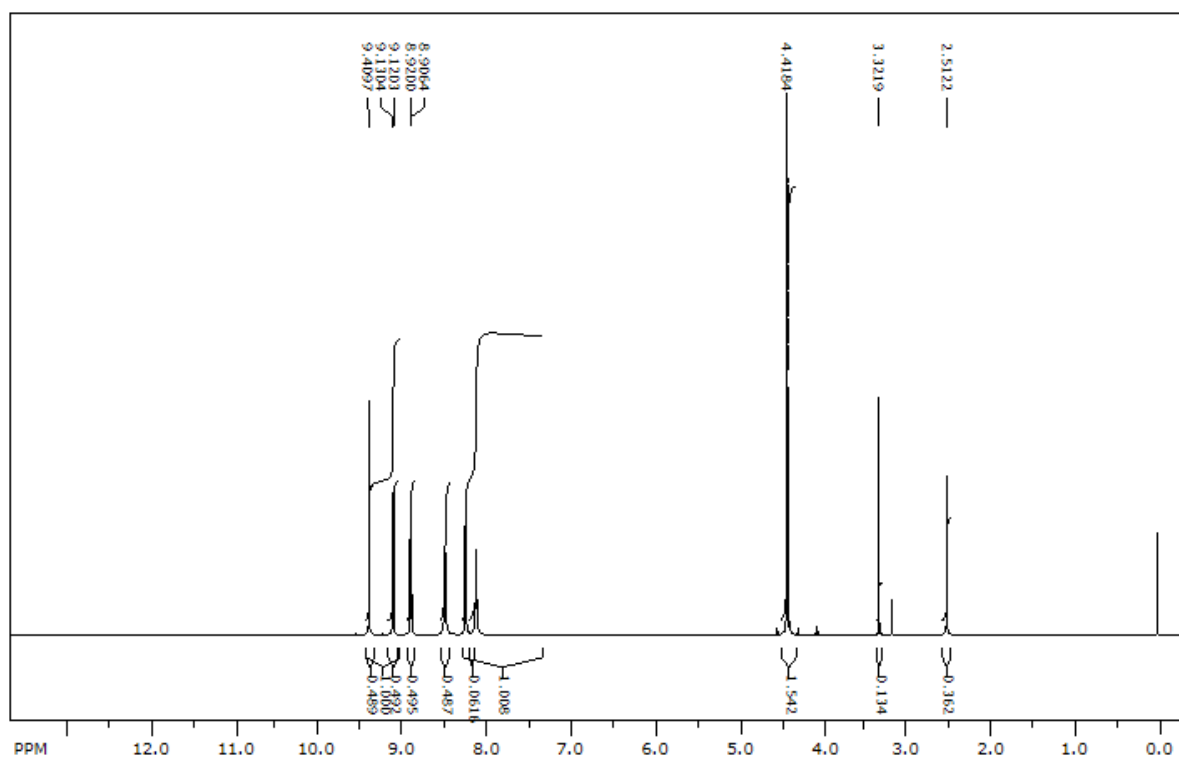




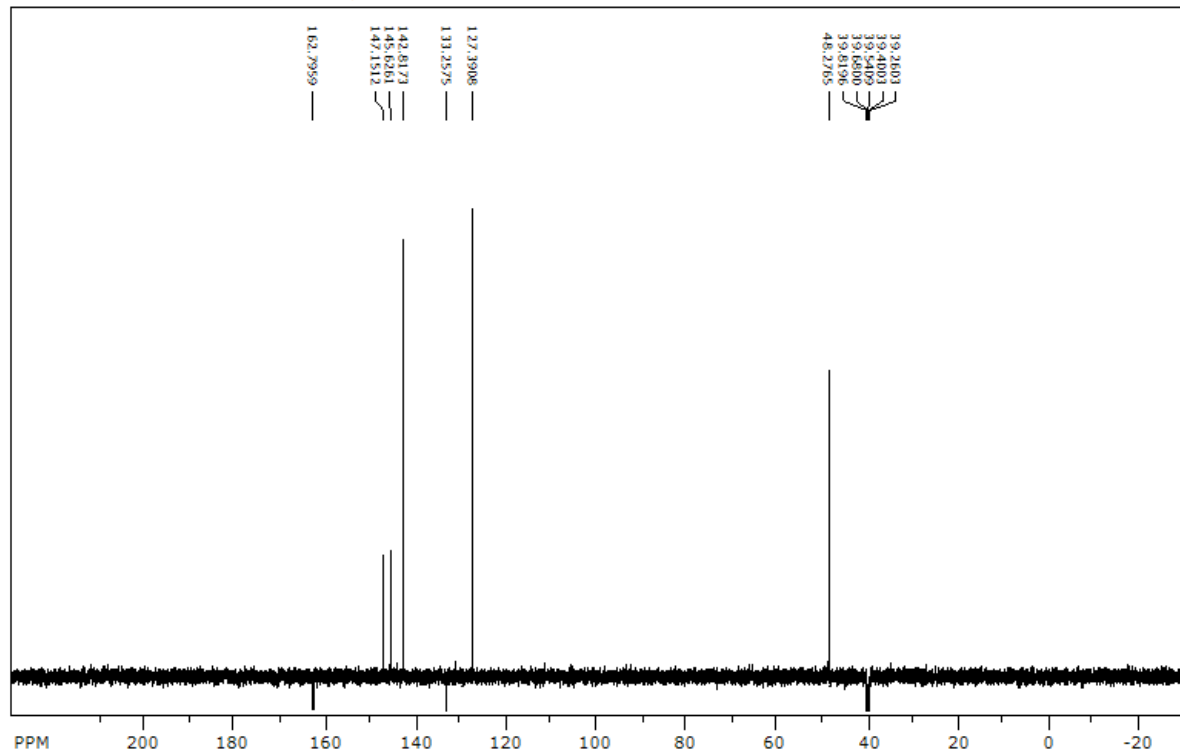
*Slika 33.*  $^1\text{H}$  spektar 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (5)



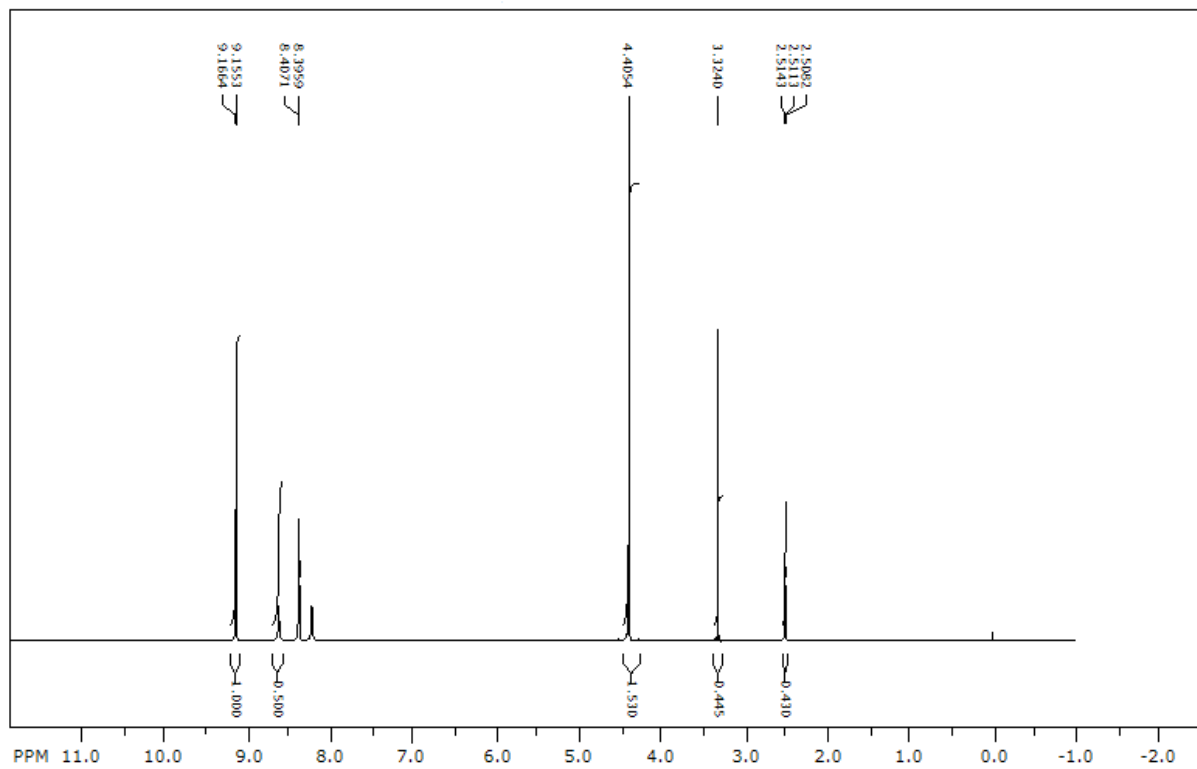
*Slika 34.*  $^{13}\text{C}$  spektar 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (5)



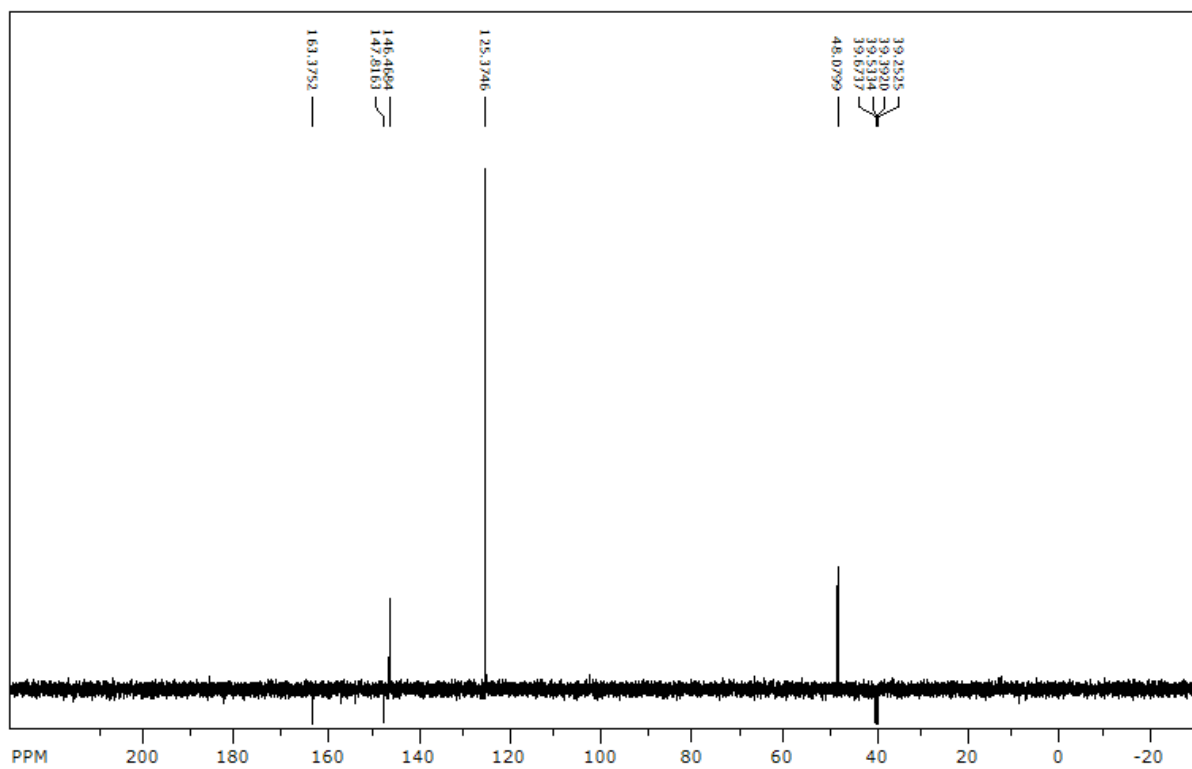
*Slika 35.*  $^1\text{H}$  spektr 3-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (6)



*Slika 36.*  $^{13}\text{C}$  spektr 3-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (6)



*Slika 37.*  $^1\text{H}$  spektar 4-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (**8**)



*Slika 38.*  $^{13}\text{C}$  spektar 4-karbamoil-1-metilpiridinijeva jodida (**8**)



## 5. ZAKLJUČCI

U ovom radu u cilju je bilo pripremiti kvaterne soli zbog njihovih strukturnih karakteristika kao potencijalnih antidota kod trovanja bojnim otrovima i pesticidima te antibakterijske aktivnosti prema Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama.

Kvaternizacijom piridoksal-oksima s 2-brom-4'-bromacetofenonom i benzoil-kloridom nisu pripravljene kvaterne soli. Reakcije nisu bile uspješne, dobiveni kristali identificirani su kao piridoksal-oksim.

Uspješno su pripravljene kvaterne soli **3-8** pod utjecajem mikrovalnog zračenja na dva načina: 1. djelovanjem MW zračenja u acetonu kao otapalu

2. djelovanjem MW zračenja u apsolutnom etanolu kao otapalu

Dakle, dokazano je da se kvaternizirani derivati piridina mogu uspješno pripremiti pomoću novih ekološki prihvatljivih metoda koje za ovu vrstu spojeva još do sada nisu bile primjenjivane.

Izvedena je kvaternizacija nikotinamida i izonikotinamida pod utjecajem mikrovalnog zračenja pomoću različitih elektrofila: 2-brom-acetofenona, 1,3-dijodpropana, dibrompropana i metil-jodida. Prednost sinteze uz uporabu mikrovalnog zračenja je u skraćanju reakcijskog vremena te u nekim slučajevima, i u znatno većem iskorištenju (spoj **5**).

Strukture pripremljenih spojeva potvrđene su spektroskopskim metodama IR,  $^1\text{H-NMR}$  i  $^{13}\text{C-NMR}$ .

## 6.LITERATURA

1. Ameta C.Suresh, Ameta Rakshit, Green Chemistry: Fundamentals and Applications, Toronto: Apple Academic Press (2013)
2. R.Gedye, F.Smith and K.Westaway, Microwaves in Organic and Organometallic Synthesis, International Microwave Power Institute 1991., Vol.26
3. V.Bušić, Nove ekološki prihvatljive metode kvaternizacije derivata piridina, disertacija, Osijek (2015)
4. I.Zrinski, M.Eckert-Maksić, Primjena mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi, Kem. Ind. 54 (11) 469–476 (2005)
5. J. Gorzinsky Smith, Organic chemistry, McGraw-Hill, New York, 2011.
6. K.Jekić, Heterociklički aromatski spojevi, završni rad, Osijek (2015)
7. M.Jukić, S.Đaković, Ž.Filipović-Kovačević, V.Kovač, J.Vorkapić-Furač, Dominantni trendovi zelene kemije. Kem Ind (2005) 54(5): 255–272
8. John A. Joule, Keith Mills, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., 2010.
9. K.Musilek, L.Lipka, V.Račakova, K.Kuča, D.Jun, V.Dohnal, and M.Doležal, New Methods in Synthesis of Acetylcholinesterase Reactivators and Evaluation of their Potency to Reactivate Cyclosarin-Inhibited AchE, 2006 Institute of Chemistry, Slovak Academy of Sciences, Chem. Pap. 60(1)48—51 (2006)
10. K.Kuča, J.Bielavasky, J.Cabal and J.Kassa, Synthesis of a New Reactivator of Tabun-Inhibited Acetylcholinesterase, 2003 Elsevier Ltd., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3545-3547
11. D.Gašo-Sokač, M.Katalinić, Z.Kovarik, V.Bušić, S.Kovač, Synthesis and evaluation of novel analogues of vitamin B6 as reactivators of tabun and paraoxon inhibited acetylcholinesterase, 2010 Elsevier Ltd.,Chemico-Biological Interactions 187 (2010) 234-237
12. D.Gašo-Sokač, V.Bušić, M.Cetina, M.Jukić, An Efficient Synthesis of Pyridoxal Oxime Derivates under Microwave Irradiation, Molecules 2014, 19, 7610-7620
13. M.A. Surati, S.Jauhari, K.R.Desai, A brief review: Microwave assisted organic reaction. Arch. Appl. Sci. Res. 2012, 4, 645–661
14. Zhuravlev OE, Verolainen NV, Voronchikhina LI. Effect of Structure of Nucleophile and Substrate on the Quaternization of Heterocyclic Amines. Russian J Gen Chem (2010) 80(5): 1025–1028

15. D.A.Skogg, D.M.West, F.J.Holler, Osnove analitičke kemije, Školska knjiga, Zagreb, 1999.
16. S. H. Pine, Organska kemija, Zagreb, Školska knjiga Zagreb, 1994.
17. R.A.Meyers, Interpretation of Infrared Spectra, Encyclopedia of Analytical Chemistry, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2000, 10815–10837

## 7. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime i prezime	Kristina Jekić
Datum i mjesto rođenja	06. rujna 1992., Bjelovar, Hrvatska
Adresa	J.Haulika 7, 43000 Bjelovar
Broj mobitela	+385917558043
e-mail	kristiinaa.jekic@gmail.com

### Obrazovanje

Vrijeme (od-do)	1999.-2007.
Naziv institucije	II.Osnovna škola Bjelovar
Vrijeme (od-do)	2007.-2011.
Naziv institucije	Medicinska škola Bjelovar Smjer: farmaceutski tehničar  Završni rad: Analgetici- Izrada Pulveres divisi compositi Mentor: mag.pharm. Krunoslav Jandragić Stečeno zvanje: Farmaceutski tehničar
Vrijeme (od-do)	2011.-2015.
Naziv institucije	Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku Odjel za kemiju  Preddiplomski studij kemije Završni rad: Heterociklički aromatski spojevi Mentor: doc.dr.sc. Dajana Gašo-Sokač
Vrijeme (od-do)	2015.-2017.
Naziv institucije	Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku Odjel za kemiju  Diplomski studij kemije Diplomski rad: Reakcije kvaternizacije pod utjecajem mikrovalnog zračenja Mentor: izv.prof.dr.sc. Berislav Marković Komentor: doc. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

### Strani jezici

Njemački jezik
Engleski jezik

### Dodatna znanja i tehničke vještine

Microsoft Office paketi (Word, PowerPoint, Excel)	izvrsno
---	---------

Internetski preglednici	izvrsno
ChemSketch	izvrsno

### **Dokvalifikacije**

Vozačka dozvola	B kategorija
-----------------	--------------

**Osobne karakteristike** : predana radu, komunikativna, snalažljiva, odgovorna, organizirana, uredna, spremna za daljnje učenje i timski rad.