

Sinteza i biološke aktivnosti imidazolnih soli

Sermek, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:265349>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**

Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Nikolina Sermek

Sinteza i biološke aktivnosti imidazolnih soli

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Nikolina Sermek

Sinteza i biološke aktivnosti imidazolnih soli

Diplomski rad

Mentorica: doc. dr. sc. Marija Jozanović

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Diplomski studij kemije
Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija

SINTEZA I BIOLOŠKE AKTIVNOSTI IMIDAZOLNIH SOLI

Nikolina Sermek

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

Mentor: doc. dr. sc. Marija Jozanović

Sažetak: Poznata je široka primjena kvaternih amonijevih soli imidazola pa tako i njihova antibakterijska i antifungalna svojstva. Provedene su jednostavne reakcije kvaternizacije imidazola, 1-vinilimidazola i 4-metilimidazola s alkil-halogenidom pri čemu je alkilni lanac (R) varirao između 12 i 20 ugljikovih atoma, a za halogenid (X) je uzet bromid ili jodid. Reakcije su se odvijale u bazičnim uvjetima uz acetonitril kao otapalo, u zatvorenoj inertnoj atmosferi dušika pri 100°C ili na sobnoj temperaturi. Uspješno je sintetizirano deset kvaternih amonijevih soli imidazola. Dobiveni spojevi su izolirani i karakterizirani infracrvenom spektroskopijom (IR) te masenom spektrometrijom (MS). Potencijalna antibakterijska svojstva sintetiziranih spojeva nisu ispitivana u ovome radu.

Diplomski rad obuhvaća: 42 stranice, 49 slika, 4 tablice, 16 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: imidazol / kvaterne amonijeve soli / sinteza / antibakterijska svojstva

Rad prihvaćen: 21.12.2021.

Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. izv. prof. dr. sc. Berislav Marković; predsjednik
2. doc. dr. sc. Marija Jozanović; mentor i član
3. doc. dr. sc. Brunislav Matasović; član
4. doc. dr. sc. Martina Šrajer-Gajdošik; zamjena člana

Rad je pohranjen: Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, Osijek

Josipa Juraj Strossmayer University of Osijek
Department of Chemistry
Graduate Study of Chemistry
Scientific Area: Natural Sciences
Scientific Field: Chemistry

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF IMIDAZOLIUM SALTS**Nikolina Sermek**

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

Supervisor: doc. dr. sc. Marija Jozanović

Abstract: Widespread use of quaternary ammonium salts of imidazole is known, as well as their antibacterial and antifungal properties. Simple quaternization reactions of imidazole, 1-vinylimidazole and 4-methylimidazole with alkyl halide were carried out with the alkyl chain (R) varying between 12 and 20 carbon atoms and the bromide or iodide taken as the halide (X). The reactions were performed under basic conditions with acetonitrile as solvent, under a closed inert nitrogen atmosphere at 100° C or at room temperature. Ten quaternary ammonium salts of imidazole have been successfully synthesized. The obtained compounds were isolated and characterized by infrared spectroscopy and mass spectrometry. The potential antibacterial properties of the synthesized compounds have not been investigated in this paper.

Thesis includes: 42 pages, 49 figures, 4 tables, 16 references

Original in: Croatian

Keyword: imidazole / quaternary ammonium salts / synthesis / antibacterial properties

Thesis accepted: 21.12.2021.

Reviewers:

1. izv. prof. dr. sc. Berislav Marković; chair
2. assist. prof. Marija Jozanović, PhD; supervisor and member
3. assist. dr. sc. Brunislav Matasović, PhD; co-supervisor and member
4. assist. dr. sc. Martina Šrajer-Gajdošik, PhD; substitute member

Thesis deposited in: Library of Department of Chemistry, Kuhačeva 20, Osijek

Zahvala

Željela bih se zahvaliti svojoj mentorici, doc. dr. sc. Mariji Jozanović, na uloženom trudu i strpljenju, prenesenom znanju i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Hvala Vam na ugodnoj i poticajnoj radnoj atmosferi u labosu te na svom posvećenom vremenu. Također veliko hvala laborantici Ivi na ugodnom društvu i korisnim savjetima.

Hvala svim prijateljima i kolegama što su mi uljepšali dane studiranja. Za svaku riječ podrške, ohrabrenja i utjehe onda kada je bilo najpotrebnije. Posebno hvala Doroteji koja je bila uz mene od samog početka i Mirjani.

Na kraju, najveća hvala mojoj obitelji na razumijevanju i podršci, a najviše hvala mojim roditeljima, koji su uvijek bili tu uz mene i vjerovali u moj uspjeh kad ni sama nisam i bez kojih sve što sam do sad postigla ne bi bilo moguće.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Imidazol	2
2.1.1. Dobivanje	4
2.1.2. Biološki značaj i primjena	4
2.2. Kvaterne amonijeve soli	5
2.2.1. Dobivanje	6
2.2.2. Fizikalna svojstva	6
2.2.3. Primjena	7
2.3. Kvaterne amonijeve soli imidazola	7
2.3.1. Primjena kvaternih amonijevih soli imidazola	8
2.4. Biološki značaj kvaternih amonijevih soli imidazola	8
2.5. Reakcija metateze	10
2.5.1. Tipovi reakcija	10
3. EKSPERIMENTALNI DIO	11
3.1. Sinteza 1,3-diikosil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (57)	12
3.2. Sinteza 1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (58)	13
3.3. Sinteza 1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva jodida (59)	14
3.4. Sinteza 4-metil-1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (60)	14
3.5. Sinteza 1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva tetrafenilborata (67)	14
3.6. Sinteza 3-oktadecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (1B)	15
3.7. Sinteza 3-heksadecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (2B)	15
3.8. Sinteza 3-ikosil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (3B)	16
3.9. Sinteza 3-tetradecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (4B)	17
3.10. Sinteza 3-dodecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida (6B)	17

3.11.	Određivanje tališta	17
3.12.	Instrumentalne metode	18
3.12.1.	Infracrvena spektroskopija	18
3.12.2.	Masena spektrometrija.....	19
3.13.	Priprema uzoraka za analizu infracrvenom spektroskopijom (IR)	19
3.14.	Priprema uzoraka za analizu masenom spektrometrijom (MS).....	20
4.	REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1.	Karakterizacija 1,3-diikosil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida	21
4.2.	Karakterizacija 1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida	21
4.3.	Karakterizacija 1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva jodida.....	22
4.4.	Karakterizacija 4-metil-1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida	22
4.5.	Karakterizacija 1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva tetrafenilborata	23
4.6.	Karakterizacija 3-oktadecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida	23
4.7.	Karakterizacija 3-heksadecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida	24
4.8.	Karakterizacija 3-ikosil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida	24
4.9.	Karakterizacija 3-tetradecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida	25
4.10.	Karakterizacija 3-dodecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijeva bromida.....	25
4.11.	Rasprava.....	26
5.	ZAKLJUČAK	30
6.	LITERATURA.....	31
7.	PRILOZI.....	33

1. UVOD

Imidazol je aromatski peteročlani heterociklički spoj s dvama dušikovim atomima na položajima 1 i 3, molekulske formule $C_3H_4N_2$.

Soli imidazola tj. kvaterni amonijevi spojevi imidazola (QACs) pripadaju skupini spojeva s pozitivno nabijenim dušikovim atomom koji je vezan s četiri supstituenta. Kvaterni amonijevi soli već gotovo stoljeće imaju sveprisutnu ulogu u društvu kao surfaktanti, boje, neuromuskularni blokirajući agensi i kao sredstva za dezinfekciju zbog svoje jednostavne pripreme, strukturne raznolikosti i višestruke primjene u medicini, industriji te kućanstvu.

Antibakterijska svojstva kvaternih amonijevih soli poznata su još od 1930-ih godina. Kako bakterije brzo evoluiraju, poznata antibakterijska sredstva prestaju biti učinkovita. Zbog toga se javlja konstantna potreba za razvojem novih antibakterijskih sredstava. Jedno od takvih potencijalnih sredstava su kvaterni amonijevi soli imidazola o kojima će nešto više biti u nastavku.

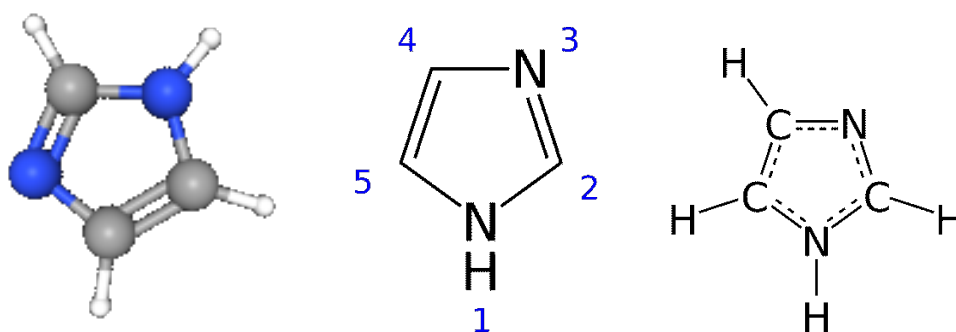
Cilj ovog rada jest priprava potencijalno biološki aktivnih kvaternih amonijevih soli imidazola s dugim alkilnim lancima (C12 - C20) te karakterizacija dobivenih produkata infracrvenom spektroskopijom (IR) i masenom spektrometrijom (MS).

U ovom radu dan je sažet literaturni pregled u kojem je opisan imidazol i njegova svojstva te sinteza, primjena i antibakterijska svojstva kvaternih amonijevih soli. Nadalje, prikazani su rezultati dobiveni eksperimentalnim dijelom te postupci i instrumentacija koji su korišteni pri izradi ovog diplomskog rada.

2. LITERATURNI PREGLED

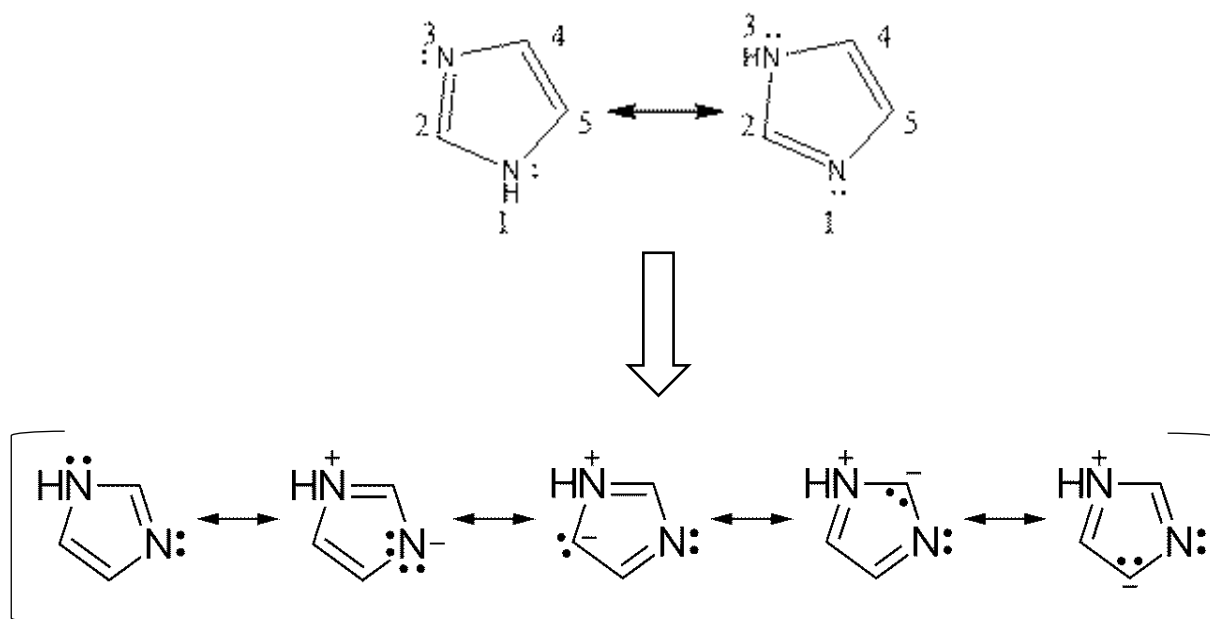
2.1. Imidazol

Imidazol je planarni organski spoj, aromatski peteročlani heterociklički spoj s dvama dušikovim atomima na položajima 1 i 3, molekulske formule $C_3H_4N_2$ (slika 1). Druga imena: 1*H*-imidazol (IUPAC), 1,3-diazaciklopenta-2,4-dien, 1,3-diazol i glioksalin. U njegovoj strukturi jedan dušik je istog tipa kao dušik u pirolu (N-1), dok je drugi iminskog tipa, poput onoga u piridinu (N-3).[1,2]



Slika 1. Strukturna formula imidazola

NMR spektri pokazuju da se tautomerna ravnoteža brzo postiže na sobnoj temperaturi stoga se imidazol javlja u dva ekvivalentna tautomerna oblika, jer se vodikov atom može nalaziti na bilo kojem od dva atoma dušika (slika 2).[1]



Slika 2. Tautomerni oblici imidazola s rezonantnim strukturama

Energija ionizacije imidazola iznosi 8,78 eV. Uklonjeni elektron izveden je iz HOMO π_3 orbitale. Uspoređujući vrijednost energije ionizacije za pirol koja iznosi 8,23 eV, proizlazi da N-atom sličan piridinu smanjuje HOMO energiju i time stabilizira π -sustav. Dipolni moment imidazola je 3,70 D u plinskoj fazi stoga je vrlo polaran spoj dobro topljiv u vodi. U otopini, vrijednosti ovise o koncentraciji, zbog jakih međumolekulskih vodikovih veza.

Imidazol je aromatičan. N-atom sličan pirolu pridonosi s dva elektrona π -elektronskom sekstetu. N-atom sličan piridinu i ugljikovi atomi daju svaki po jedan elektron. Kao što se može zaključiti iz NMR spektra π -elektroni su uglavnom delokalizirani dok je nevezujući elektronski par lokaliziran na N-atomu sličnom piridinu. Stoga je imidazol π -zasićen heterocikl sa šest elektrona raspoređenih na pet atoma, ali uglavnom koncentriranim na N-atomima. Elektrofilne zamjene trebale bi biti moguće u položaju 4 ili 5. Nukleofilni napad se očekuje na položaju 2, između dva N-atoma, zbog toga što je π -elektronska gustoća manja od jedan.

Neka fizikalna svojstva imidazola prikazana su u Tablici 1. Imidazol je bezbojna kristalna tvar, topljiva u vodi i drugim protonskim otapalima, ali tek slabo topljiva u aprotionskim otapalima. Imidazoli imaju visoka tališta i vrelišta u usporedbi s pirolom, oksazolom i tiazolom jer je molekula imidazola i donor i akceptor vodikovih veza te se mogu formirati samo međumolekulski vodikovi mostovi. U čvrstom stanju imidazol tvori lančane asocijacije s nagnutim strukturama dajući kristalima vlaknastu teksturu. Kada se otopi u vodi, veze N-H—N zamjenjuju se N-H—O i N—H-O vezama. Nasuprot tome, 1-metilimidazol je tekućina (t_f 6°C, t_v 198°C) koja se slabo otapa u vodi. Imidazoli su izuzetno termički stabilni - imidazol se razgrađuje iznad 500°C.[1]

Tablica 1. Fizikalna svojstva imidazola

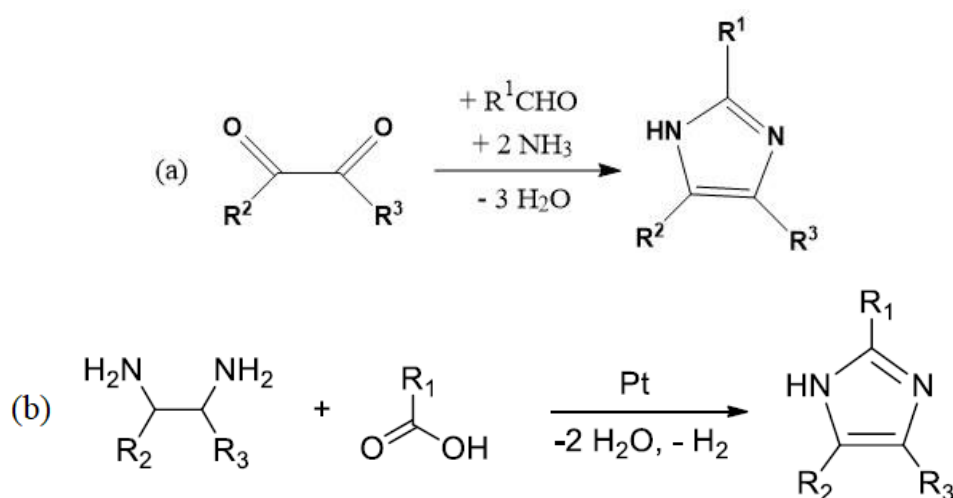
Molarna masa	68,08 g/mol
Boja i agregatno stanje	bijela/bezbojna čvrsta tvar
Gustoća	1,23 g/cm ³
Talište	89 - 91°C
Vrelište	257°C
Dipolni moment	3,61 D (polaran)
Tlak para	4,4x10 ⁻² mmHg pri 25°C
Topljivost	voda, etanol

Imidazol je amfoteran tj. ovisno o uvjetima ponaša se kao kiselina ili kao baza. On je umjereno jaka baza, vrijednost pKa konjugirane kiseline imidazola iznosi 7,00. Tvori soli s mnogim kiselinama kao što su kloridi, nitrati i oksalati. Nesupstituirani imidazoli na poziciji 1 su slabe kiseline. Vrijednost pKa imidazola iznosi 14,52 stoga je njegova kiselost veća od kiselosti pirola i etanola, a manja od karboksilnih kiselina, fenola i imida.

Najvažnije reakcije u kojima sudjeluju imidazoli su: kiselinsko-bazne reakcije, formiranje metalnih kompleksa, metiliranje, reakcije s elektrofilnim reagensima (alkilacija, acilacija, sulfonacija, sililacija) i reakcije s nukleofilnim reagensima.[1]

2.1.1. Dobivanje

Imidazol je prvi put pripremio njemački kemičar Heinrich Debus 1858. godine, iako su njegovi različiti derivati otkriveni još tijekom 1840-ih. Dobiva se kondenzacijom 1,2-diketona (glioksal), formaldehida i amonijaka (slika 3a). Ova sinteza, poznata kao Debusova metoda, daje relativno mali prinos, ali se i dalje koristi za sintezu C-supstituiranih imidazola. Supstituirani imidazoli mogu se sintetizirati i iz 1,2-diaminoalkana i alkohola, aldehida ili karboksilne kiseline pri povišenoj temperaturi uz katalizator (slika 3b).[3]



Slika 3. (a) Debusova sinteza supstituiranih imidazola, (b) Sinteza supstituiranih imidazola iz 1,2-diamina i karboksilne kiseline

2.1.2. Biološki značaj i primjena

Imidazolni prsten nalazi se u mnogim prirodnim spojevima i ima znatnu ulogu u biološkim procesima jer je gradivni dio velikog broja bioloških molekula. Sastavni je dio hemoglobina i purinskih baza, koje su dio strukture nukleinskih kiselina. Također, pojavljuje se u aminokiselini histidinu kao bočni lanac i u spojevima u kojima je histidin vezan (vitaminu B12,

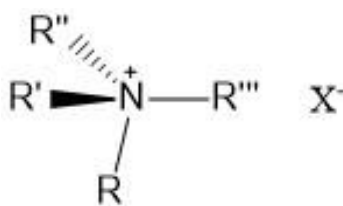
biotinu itd.). Ukoliko se molekula histidina dekarboksilira dobije se srodni hormon histamin, koji ima ulogu u imunološkom sustavu te se povezuje s alergijama.

Derivati imidazola se zbog sličnosti s histidinom lakše vežu za proteine što im daje prednost u farmakološkoj primjeni u odnosu na druge heterocikle. Mnogi lijekovi sadrže imidazolski prsten, kao što su neki antigljivični preparati, nitroimidazolski niz antibiotika i sedativ midazolam.

Prema raznoj literaturi imidazol i njegovi derivati pokazuju razna farmakološka svojstva poput antifungalne i antibakterijske aktivnosti, protuupalne aktivnosti, analgetičke aktivnosti, antidepresivne aktivnosti, protuvirusne aktivnosti te se upotrebljavaju kao kemoterapeutici.[2]

2.2. Kvaterne amonijeve soli

Kvaterne amonijeve soli (eng. *quaternary ammonium compounds*, QACs) su spojevi koji sadrže pozitivan dušikov atom na koji je vezan barem jedan hidrofobni ugljikovodični lanac, a ostale tri skupine (R) vezane na dušik mogu sadržavati N-C ili N-O vezu (slika 4). QACs mogu biti razgranate ili linearne, zasićene ili nezasićene, aromatske ili alifatske. Heterociklički spojevi kod kojih je dušikov atom vezan dvama jednostrukim vezama i jednom dvostrukom vezom, također se smatraju QAC-om. Oni imaju trajno pozitivan naboj neovisno o pH u kojem se nalaze, obično dolaze u obliku soli koju tvore s nekim negativno nabijem ionom (npr. halogenid). Veličina alkilnog lanca određuje fizikalno-kemijska svojstva (topljivost u vodi, koeficijent odjeljivanja između oktanol i vode, koeficijent adsorpcije u sedimentima, mulju i raznim vrstama tla) te može imati odlučujuću ulogu u sudbini i učinku spoja na okoliš.



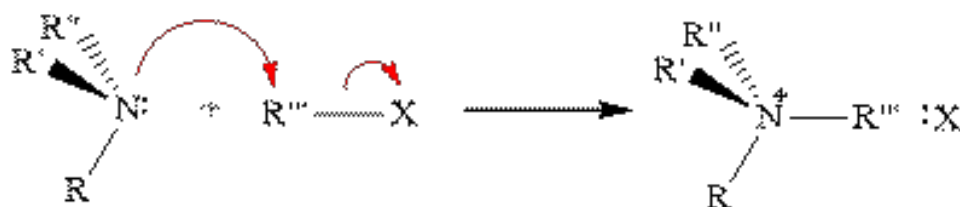
Slika 4. Strukturna formula kvaterne amonijeve soli

Kvaterne amonijeve soli uglavnom su nereaktivne tvari, međutim s jakim bazama podliježu reakcijama pregradnje i eliminacije (Hofmannova eliminacija, Stevensova pregradnja, Sommelet-Hauserova pregradnja i Emdeova degradacija). U oba slučaja jedan od supstituenata na dušikovom atomu migrira s dušika dajući tercijarni amin čime se formalni naboj dušikovog atoma vraća na nulu što povoljno utječe na stabilnost spoja.[4,5]

2.2.1. Dobivanje

Kvaterne amonijeve soli obično se dobivaju reakcijom tercijarnih amina s alkil-halogenidom (slika 5). Ova reakcija se još naziva kvaternizacija ili u starijoj literaturi Menshutkinova reakcija. Reakciju je otkrio ruski kemičar Nikolai Menshutkin, pa je po njemu i dobila ime. Postupak je opisan 1890. godine, ali reakcija dobiva na važnosti tek sredinom 20. stoljeća, kada je kompanija Armour zbog svojih potreba razvila kationske tenzide, koji od tada imaju vrlo veliku upotrebu. Većinom se koriste u omekšivačima tkanina i deterdžentima, no manje je poznata njihova primjena kao ugušćivača i organskih glina te na naftnim poljima kao inhibitori plinskih hidrata ili fluidi za hidrauličko frakturiranje. Reakcija se odvija S_N2 mehanizmom u jednom koraku. Dolazi do nukleofilnog napada dušika na C1 atom alkil-halogenida i odvajanja halogenog atoma. Bitno je naglasiti da alkil-halogenid mora biti primarni, odnosno sterički neskriven, jer se radi o S_N2 mehanizmu. Većina sintetiziranih QACs spojeva su kloridi bromidi i jodidi, no danas se sve više uvode i veliki anorganski anioni poput tetrafenilborata, triflata, heksafluorofosfata, mesilata, tosilata i dr.

U industrijskoj proizvodnji kvaterne amonijeve soli se dobivaju kao otopine jer je proces pročišćavanja zahtjevan i neisplativ.[4,5,6,7]



Slika 5. Sinteza kvaternih amonijevih soli (općenito)

2.2.2. Fizikalna svojstva

Kvaterne amonijeve soli (QACs) su neutralne čvrste tvari bez mirisa i boje s visokim talištima. S obzirom da su sva četiri supstituenta kovalentno vezana na dušikov atom, QACs u normalnim uvjetima ne podliježu kiselo baznim reakcijama kao što podliježu jednostavni amini te imaju konstantno prisutan pozitivan naboj pri povišenom pH. Imaju polarnu „glavu“ i nepolarni „rep“ pa mogu tvoriti micelle.

Pokazuju izvrsnu topljivost u vodi, alkoholu i acetonu. QACs koji imaju kraći nepolarni lanac manje su topljivi u nepolarnim otapalima, dok oni koji imaju dugi nepolarni lanac imaju povećanu topljivost u nepolarnim otapalima i isti se ponašaju kao izvrsni emulgatori. S porastom molarne mase opada topljivost u polarnim otapalima, a raste topljivost u nepolarnim otapalima.

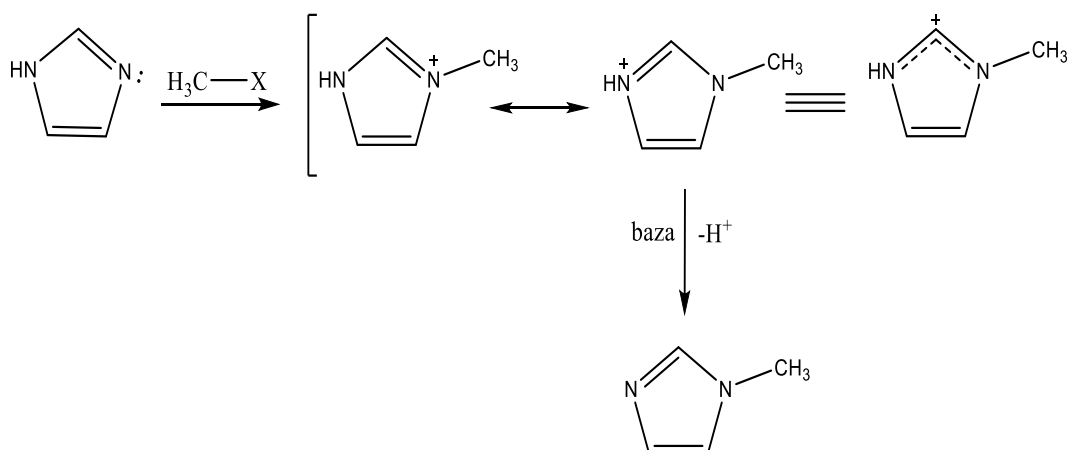
To se objašnjava činjenicom da s porastom molekulske mase raste broj ugljikovih atoma, pa zbog povećanja nepolarnog alkilnog lanca dolazi do nemogućnosti otapanja u polarnim otapalima.[5,6]

2.2.3. Primjena

Kvaterne amonijeve soli zbog svoje svestranosti i relativno jednostavne sinteze imaju široku primjenu. U industriji kao omekšivači, regeneratori za kosu, deterdženti i katalizatori, kao dezinfekcijska sredstva i biocidi, u medicini i farmaciji itd. Najpoznatija kvaterna amonijeva sol koja se koristi kao dezinfekcijsko sredstvo je benzalkonijev klorid, koji je ujedno i najviše istraživana kvaterna amonijeva sol. Pogotovo u današnje vrijeme pandemije korona virusa kada je dezinfekcija ruku i površina vrlo bitna prevencija u suzbijanju širenja zaraze.[5]

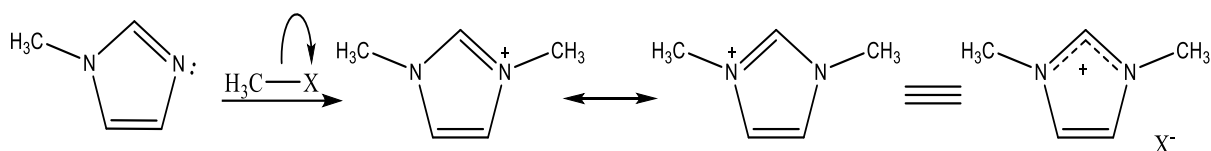
2.3. Kvaterne amonijeve soli imidazola

Kvaterne amonijeve soli imidazola mogu se sintetizirati reakcijama kvaternizacije tj. N-alkilacije imidazola pri bazičnim uvjetima u zatvorenom sustavu. Imidazol prvo reagira s alkil halogenidom prema S_N2 mehanizmu. Slobodni par elektrona na N-3 položaju imidazola čini ga bazičnim te se tu događa elektrofilni napad alkilne skupine, nastaje protonirani N-alkilimidazol. Prisutna baza zatim deprotonira N-1 te nastaje neutralni N-alkilimidazol (slika 6).



Slika 6. Prikaz S_N2 reakcije imidazola i alkil halogenida

Dobivena molekula potom ulazi u reakciju s drugom molekulom alkil-halogenida prema S_N2 mehanizmu, nastaje kvaterna amonijeva sol (slika 7).[2]



Slika 7. Prikaz S_N2 reakcije N-alkilimidazola i alkil-halogenida

Prilikom sinteze potrebno je pripaziti na nekoliko ključnih točaka. Bazičnost iminskog dušika na imidazolu ovisi o supstituentima na prstenu. Elektron odvlačeći supstituenti smanjuju bazičnost dušika, a samim time i brzinu supstitucije, dok elektron donirajući supstituenti povećavaju njegovu bazičnost i brzinu supstitucije. Zbog visokih tališta, reakciji pogoduje prisutnost otapala: polarna aprotična otapala (acetonitril, THF, DMF), alkoholi i više temperature (90 - 120°C). Klorirana otapala (diklormetan, kloroform) mogu reagirati kao elektrofilni umjesto alkil-halogenida, stoga nisu preporučljivi. Također, poželjna je inertna atmosfera (dušik) radi izbjegavanja neželjenih reakcija.[2,5]

2.3.1. Primjena kvaternih amonijevih soli imidazola

Osim u antimikrobnoj i farmakološkoj primjeni kvaterne amonijeve soli imidazola (1,3-dialkilimidazolijeve soli) imaju značajnu ulogu kao ionske tekućine tj. površinski aktivne tvari. Ionske tekućine su organske soli koje su u tekućem stanju pri relativno niskim temperaturama (<100°C). Ionske tekućine se u laboratorijskoj praksi primjenjuju kao otapala, katalizatori i označivači. Prednost ionskih tekućina je da su one dobra, ali selektivna otapala s vrlo niskim tlakom para, imaju nisku zapaljivost te su temperaturno stabilne. Njihova svojstva mogu se prilagođavati modifikacijama na jezgri imidazola, različitim alkilnim grupama na atomima dušika te različitim anionima.

Zbog niske hlapljivosti i zanemarive toksičnosti koriste se kao zamjena za štetna organska otapala u kemijskim sintezama, procesnoj i industrijskoj tehnologiji. Obzirom da ionske tekućine imaju neznatni tlak pare i dobru toplinsku stabilnost, mogu se lako regenerirati nakon određenog procesa čime njihova primjena ima izuzetnu ekonomsku i ekološku važnost u okvirima zelene kemije.[2,8,9]

2.4. Biološki značaj kvaternih amonijevih soli imidazola

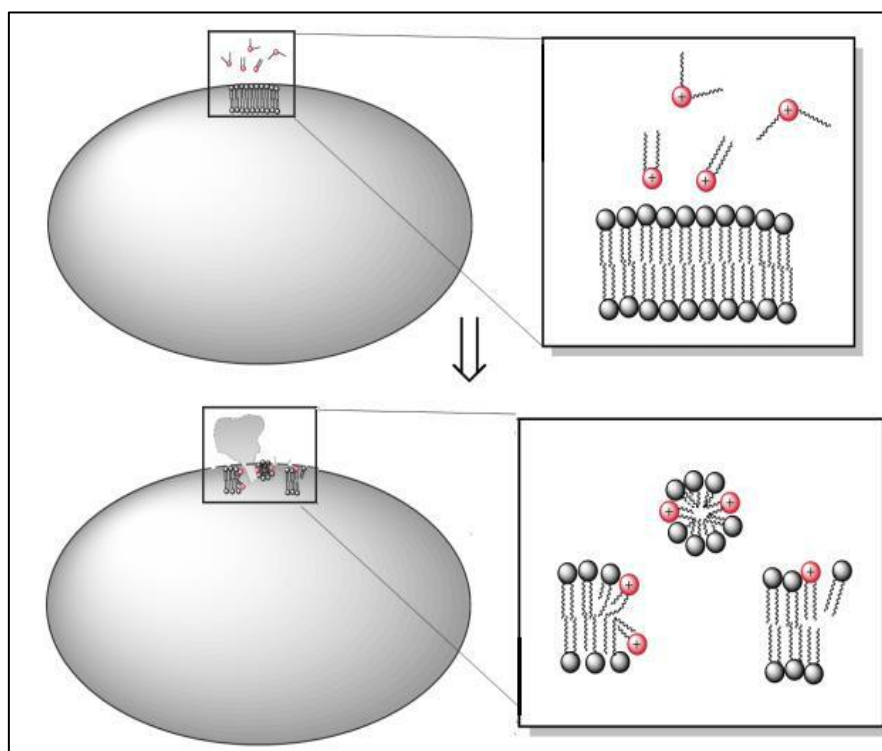
Kvaterne amonijeve soli (QACs) zahvaljujući svojoj amfipatskoj strukturi imaju mehanizam djelovanja sličan deterdžentima (tenzidna svojstva), pa tako i kvaterne amonijeve soli imidazola.

Reagiraju s bakterijskim membranama na način da smanjuju propusnost membrane, ometaju stanično disanje i sintezu ATP-a u stanici te dovode do pucanja membrane. Pozitivno nabijene „glave“ QACs-a elektrostatskim interakcijama reagiraju s negativno nabijenim fosfolipidima stanične stijenke bakterija, nakon čega hidrofobnim interakcijama alkilni „rep“ QACs-a prodire u unutarstanični prostor bakterije što za posljedicu ima curenje citoplazmatskog sadržaja te u konačnici dovodi do stanične smrti (slika 8).[4,6]

Istraživanja su pokazala da antibakterijska svojstva ne ovise samo o strukturi funkcionalnih grupa već postoji povezanost između dužine hidrofobnog alkilnog lanca i antibakterijskog djelovanja. Zaključeno je da najveći učinak na bakterije imaju spojevi čija je dužina alkilnog lanca 10 - 12 metilnih jedinica.[8,10,11,16]

Nadalje, postoji razlika u otpornosti između Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Zbog vanjske membrane Gram-negativnih bakterija, kvaternim amonijevim solima je otežan pristup te su one otpornije od Gram-pozitivnih bakterija koje nemaju vanjsku membranu.[4]

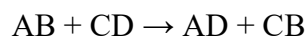
Zbog svega navedenog kvaternarne amonijeve soli imidazola imaju veliki potencijal kao antimikrobni lijekovi (antiseptici i dezinficijensi) s pojačanom aktivnošću protiv Gram-pozitivnih bakterija i kao fungicidi.



Slika 8. Mehanizam djelovanja kvaternih amonijevih soli (imidazola) protiv bakterija

2.5. Reakcija metateze

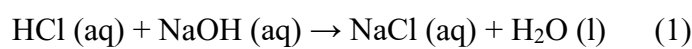
Metateza ili reakcija dvostruke izmjene jedna je od najelementarnijih kemijskih reakcija, odnosi se na sve reakcije koje uključuju izmjenu veza između dvije kemijske vrste koje reagiraju, što rezultira stvaranjem produkta sa sličnim ili identičnim vezama.



Reakcija se najčešće događa između ionskih spojeva, iako veze nastale između kemijskih vrsta mogu biti ionske ili kovalentne prirode. Kiseline ili baze također sudjeluju u reakcijama dvostruke izmjene. Veze nastale u spojevima produkta su iste vrste veza koje se mogu pronaći u molekulama reaktanata. Za ovu vrstu reakcije najčešće otapalo je voda. Također, još se upotrebljavaju metanol i acetonitril. Razlika od redoks reakcija je ta da se metatezom kemijske vrste ne oksidiraju ili reduciraju tj. ne dolazi do izmjene elektrona već ionskih vrsta.

2.5.1. Tipovi reakcija

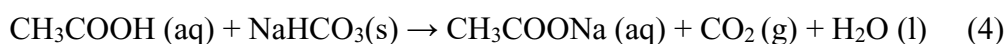
Reakcija neutralizacije je specifična vrsta reakcije dvostruke izmjene. Neutralizacija se događa kada jednake količine kiseline reagiraju s jednakim količinama baze. Reakcija neutralizacije stvara otopinu soli i vode (1).



Reakcije metateze mogu se dogoditi između dvije anorganske soli kada je jedan reaktant netopljiv u vodi, što potiče reakciju prema produktima. Jedan od nastalih spojeva obično je precipitat, netopljivi plin koji izlazi iz otopine, netopljiva krutina ili molekularni spoj (2)(3).



Nadalje, reakcije ovog tipa uključuju kiseline koje reagiraju s karbonatima/bikarbonatima. Ove reakcije uvijek daju ugljičnu kiselinu kao produkt, koja se potom automatski razgrađuje na ugljikov(IV) dioksid i vodu (4).



Olefinska metateza je važna reakcija unutar organske kemije. Razvili su je Yves Chauvin, Richard R. Schrock i Robert H. Grubbs, koji su 2005. godine podijelili Nobelovu nagradu za kemiju upravo za nju. Princip olefinske metateze je da se dvostruka veza alkena cijepa i redistribuira zajedno s preraspodjelom alkilidena u prisutnosti katalitičkih metala kao što su rutenij, nikal ili volfram. Ima nekoliko komercijalno značajnih primjena, a posebno je korisna zbog relativno malih količina nusproizvoda i toksičnog otpada.[12,13,14]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

Eksperimentalni dio proveden je na Odjelu za kemiju. Tijekom izvođenja sinteze korišteni su komercijalno dostupni spojevi, reagensi i otapala analitičke čistoće prikazani u Tablici 2. Tankoslojnom kromatografijom (TLC) praćen je tijek reakcija. Kromatogrami su razvijani u smjesi otapala diklormetan (10 mL) i metanol (0,25 mL) na komercijalno dostupnim pločicama silikagela. Vizualizacija je postignuta stavljanjem kromatograma u tamnu bocu s jodom koji sublimira i s adsorbiranom komponentom tvori smeđe komplekse.

Tablica 2. Kemikalije korištene u radu

Kemikalije	formula	molekulska masa g mol⁻¹	t_t ili t_v / °C
imidazol (Sigma-Aldrich)	C ₃ H ₄ N ₂	68,08	256
1-vinilimidazol (Sigma-Aldrich)	C ₅ H ₆ N ₂	94,12	192
4-metilimidazol (Sigma-Aldrich)	C ₄ H ₆ N ₂	82,10	263
natrijev hidrogenkarbonat (Merck)	NaHCO ₃	84,01	50
acetonitril (Merck)	CH ₃ CN	41,05	82
metanol (Gram Mol)	CH ₄ O	32,04	64,5
etanol (Gram Mol)	C ₂ H ₅ OH	46,07	78,37
diklormetan (Merck)	CH ₂ Cl ₂	84,93	39,6
heksan (Merck)	C ₆ H ₁₄	86,18	69
dietileter (Merck)	C ₄ H ₁₀ O	74,12	34,6

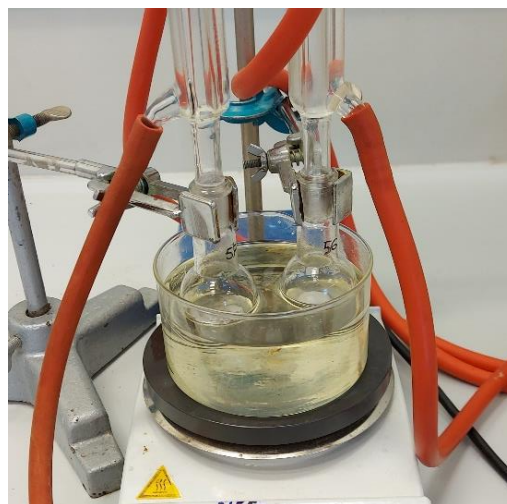
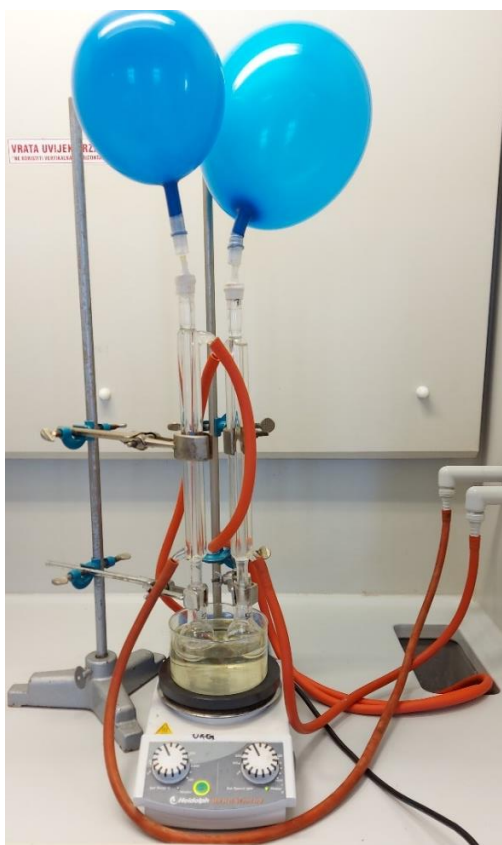
etilacetat (Merck)	$C_4H_8O_2$	88,11	77,1
natrijev tetrafenilborat (Sigma-Aldrich)	$(C_6H_5)_4BNa$	342,22	> 310
1-bromododekan (Sigma-Aldrich)	$C_{12}H_{25}Br$	249,23	134
1-bromotetradekan (Sigma-Aldrich)	$C_{14}H_{29}Br$	277,3	175
1-bromoheksadekan (Merck)	$C_{16}H_{33}Br$	305,34	190
1-bromooktadekan (Sigma-Aldrich)	$C_{18}H_{37}Br$	333,39	214
1-jodooktadekan (Sigma-Aldrich)	$C_{18}H_{37}I$	380,39	194
1-bromoikosan (Merck)	$C_{20}H_{41}Br$	361,44	36
kalijev bromid (Honeywell, Fluka)	KBr	119,002	734

3.1. Sinteza 1,3-diikosil-1*H*-imidazol-3-ijeve bromida (57)

U okruglu tikvicu od 10 mL stavljeni su imidazol (360 mg, 5,28 mmol), $NaHCO_3$ (607 mg, 7,23 mmol), acetonitril (5 mL) i magneti c. Tikvica je postavljena u zatvoreni sustav (Liebigovo hladilo, atmosfera dušika) te uronjena u uljnu kupelj (slika 9). Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici 1 sat pri 100 C. Reakcijska smjesa je ohla dena na sobnu temperaturu. Potom je dodan 1-bromoikosan (1,898 g, 5,25 mmol) te je ponovno stavljeno na miješanje u zatvoreni sustav pri 100 C oko 2 tjedna. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je otopljen u 10 mL metanola, ofiltriran preko sinter-lijevka uz vakuum te je ostatak metanola uparen na rotacijskom uparivaču. Potom je talog ispran u heksanu (2 puta po 5 mL) i svaki put filtriran preko sinter-lijevka. Na kraju je ostatak heksana uparen na rotacijskom uparivaču. Nastali suhi talog je odvagano (masa, iskorištenje).

3.2. Sinteza 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (58)

U okruglu tikvicu od 50 mL stavljani su imidazol (360 mg, 5,28 mmol), NaHCO₃ (607 mg, 7,23 mmol), acetonitril (7 mL) i magnetič. Tikvica je postavljena u zatvoreni sustav (Liebigovo hladilo, atmosfera dušika) te uronjena u uljnu kupelj (slika 9). Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici 1 sat pri 100°C. Reakcijska smjesa ohlađena je na sobnu temperaturu. Potom je dodan 1-bromooktadekan (5,334 g, 16 mmol) te je ponovno stavljeno na miješanje u zatvoreni sustav pri 100°C oko 2 tjedna. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je otopljen u 10 mL metanola, ofiltriran preko sinter-lijevka uz vakuum te je ostatak metanola uparen na rotacijskom uparivaču. Potom je talog ispran u heksanu (2 puta po 5 mL) i svaki put filtriran preko sinter-lijevka. Na kraju je ostatak heksana uparen na rotacijskom uparivaču. Nastali suhi talog je odvagano (masa, iskorištenje).



Slika 9. Aparatura za sintezu 1,3-diikosil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (57), 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (58), 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva jodida (59) i 4-metil-1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (60)

3.3. Sinteza 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva jodida (59)

U okruglu tikvicu od 10 mL stavljeni su imidazol (360 mg, 5,28 mmol), NaHCO₃ (607 mg, 7,23 mmol), acetonitril (5 mL) i magneti c. Tikvica je postavljena u zatvoreni sustav (Liebigovo hladilo, atmosfera dušika) te uronjena u uljnu kupelj (slika 9). Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici 1 sat pri 100 C. Reakcijska smjesa ohla dena je na sobnu temperaturu. Potom je dodan 1-jodooktadekan (1,997 g, 5,25 mmol) te je ponovno stavljeno na miješanje u zatvoreni sustav pri 100 C oko 2 tjedna. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je otopljen u 10 mL metanola, filtriran preko sinter-lijevka uz vakuum te je ostatak metanola uparen na rotacijskom uparivaču. Potom je talog ispran u heksanu (2 puta po 5 mL) i svaki put filtriran preko sinter-lijevka. Na kraju je ostatak heksana uparen na rotacijskom uparivaču. Nastali suhi talog je odvagano (masa, iskorištenje).

3.4. Sinteza 4-metil-1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (60)

U okruglu tikvicu od 10 mL stavljeni su 4-metilimidazol (288,9 mg, 3,52 mmol), NaHCO₃ (607 mg, 7,23 mmol), acetonitril (7 mL) i magneti c. Tikvica je postavljena u zatvoreni sustav (Liebigovo hladilo, atmosfera dušika) te uronjena u uljnu kupelj (slika 9). Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici 1 sat pri 100 C. Reakcijska smjesa ohla dena je na sobnu temperaturu. Potom je dodan 1-bromooktadekan (7 g, 21 mmol) te je ponovno stavljeno na miješanje u zatvoreni sustav pri 100 C oko 2 tjedna. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije produkt je ispran 3 puta s dietileterom i 3 puta s etilacetatom, filtriran preko sinter-lijevka te sušen na rotacijskom uparivaču pri sobnoj temperaturi najmanje 24h. Nastali suhi talog je odvagano (masa, iskorištenje).

3.5. Sinteza 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva tetrafenilborata (67)

U okruglu tikvicu od 100 mL stavljen je prethodno sintetizirani spoj **58** (0,813 g, 1,24 mmol), acetonitril (50 mL), natrijev tetrafenilborat (1,343 g, 3,92 mmol) i magneti c. Začepljena tikvica je postavljena iznad magnetske miješalice pri sobnoj temperaturi oko 3 dana (slika 10). Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Po završetku reakcije preostali acetonitril je uklanjen rotacijskim upariva cem. Dobiveni talog je ispran diklormetanom (DCM) i stavljen u zamrzivač na 24 sata. Ponovno iskristalizirani talog je potom filtriran preko sinter-

lijevka te je stavljen na rotacijski uparivač oko 4 sata kako bi se uklonio ostatak diklormetana. Nastali suhi talog je odvagan (masa, iskorištenje).[15]



Slika 10. Aparatura za sintezu 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva tetrafenilborata (67)

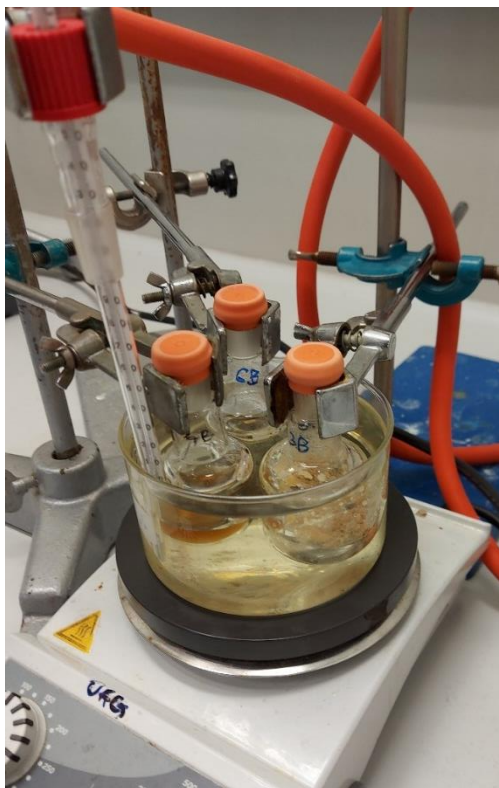
3.6. Sinteza 3-oktadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (1B)

U okruglu tikvicu od 50 mL stavljeni su 1-vinilimidazol (2,353 g tj. 2,4 mL, 25 mmol), 1-bromooktadekan (8,335 g, 25 mmol) i magnetič. Začepljena tikvica je uronjena u uljnu kupelj. Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici barem 72 sata pri 25°C (slika 11). Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je ispran 3 puta s dietileterom i 3 puta s etilacetatom, filtriran preko sinter-lijevka te sušen na rotacijskom uparivaču pri sobnoj temperaturi najmanje 24 sata. Nastali suhi talog je odvagan (masa, iskorištenje).[8]

3.7. Sinteza 3-heksadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (2B)

U okruglu tikvicu od 50 mL stavljeni su 1-vinilimidazol (2,353 g tj. 2,4 mL, 25 mmol), 1-bromoheksadekan (7,633 g tj. 7,6 mL, 25 mmol) i magnetič. Začepljena tikvica je uronjena u uljnu kupelj. Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici barem 72 sata pri 25°C (slika 11). Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je ispran 3 puta s dietileterom i 3 puta s etilacetatom, filtriran preko sinter-lijevka te sušen na

rotacijskom uparivaču pri sobnoj temperaturi najmanje 24 sata. Nastali suhi talog je odvagan (masa, iskorištenje).



Slika 11. Aparatura za sintezu 3-oktadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**1B**), 3-heksadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**2B**), 3-ikosil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**3B**), 3-tetradecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**4B**) i 3-dodecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**6B**)

3.8. Sinteza 3-ikosil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**3B**)

U okruglu tikvicu od 50 mL stavljene su 1-vinilimidazol (2,353 g tj. 2,4 mL, 25 mmol), 1-bromoikosan (9,035 g, 25 mmol; stavljeno 4,043 g) i magnetič. Začepljena tikvica uronjena je u uljnu kupelj. Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici barem 72 sata pri 25°C (slika 11). Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je ispran 3 puta s dietileterom i 3 puta s etilacetatom, filtriran preko sinter-lijevka te sušen na rotacijskom uparivaču pri sobnoj temperaturi najmanje 24 sata. Nastali suhi talog je odvagan (masa, iskorištenje).

3.9. Sinteza 3-tetradecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (4B)

U okruglu tikvicu od 50 mL stavljani su 1-vinilimidazol (2,353 g tj. 2,4 mL, 25 mmol), 1-bromotetradekan (6,932 g tj. 6,9 mL, 25 mmol) i magneti c. Za epljena tikvica uronjena je u uljnu kupelj. Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici barem 72 sata pri 25 C (slika 11). Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je ispran 3 puta s dietileterom i 3 puta s etilacetatom, filtriran preko sinter-lijevka te sušen na rotacijskom uparivaču pri sobnoj temperaturi najmanje 24 sata. Nastali suhi talog je odvagano (masa, iskorištenje).

3.10. Sinteza 3-dodecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (6B)

U okruglu tikvicu od 50 mL stavljani su 1-vinilimidazol (2,353 g tj. 2,4 mL, 25 mmol), 1-bromododekan (6,231 g tj. 6,2 mL, 25 mmol) i magneti c. Za epljena tikvica uronjena je u uljnu kupelj. Sadržaj je miješan na magnetskoj miješalici barem 72 sata pri 25 C (slika 11). Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije talog je ispran 3 puta s dietileterom i 3 puta s etilacetatom, filtriran preko sinter-lijevka te sušen na rotacijskom uparivaču pri sobnoj temperaturi najmanje 24 sata. Nastali suhi talog je odvagano (masa, iskorištenje).

3.11. Određivanje tališta

Određivanje tališta provodi se na Stuartovom digitalnom uređaju (slika 12). Na satno staklo stavljeno je malo uzorka kojeg je potrebno dobro usitniti tučkom. Tako usitnjeni uzorak uvodi se u staklenu kapilaru laganim struganjem/tupkanjem do oko 0,5 cm. Važno je poredati uzorke za određivanje od nižeg do višeg tališta. Samo mjerenje vrši se na temelju osobnog opažanja. Uređaj je potrebno ohladiti za svako mjerenje do određene temperature (npr. 40 - 50 C). Kapilara s uzorkom gurne se kroz jednu od rupica te se počne sa zagrijavanjem. Proces taljenja prati se odozgora kroz predviđeni otvor.

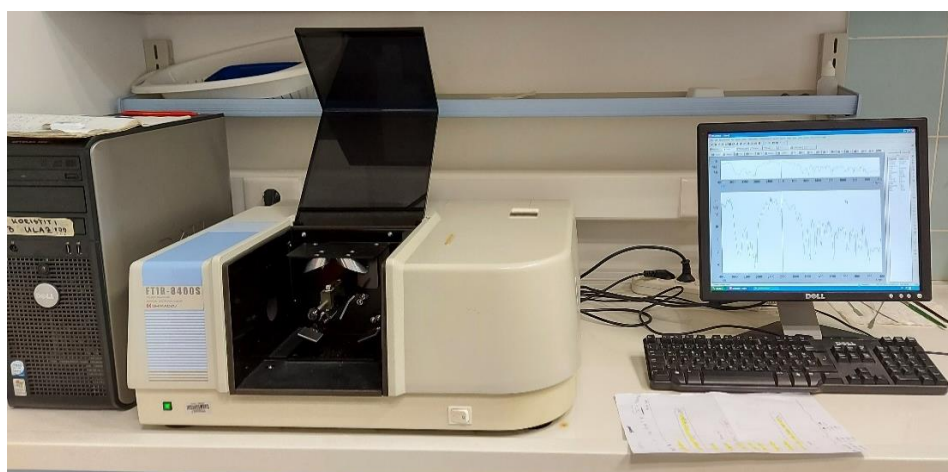


Slika 12. Pribor potreban za određivanje tališta uzorka i Stuartov digitalni uređaj

3.12. Instrumentalne metode

3.12.1. Infracrvena spektroskopija

IR spektri snimljeni su na SHIMADZU IR solution 1.30 FTIR-8400 S spektrofotometru u valnom području od 400 do 4000 cm^{-1} uz razlučenje od 4 cm^{-1} na Odjelu za kemiju, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (slika 13). Za prikupljanje i obradu podataka koristio se program IR-SOLUTION.



Slika 13. SHIMADZU IR solution 1.30 FTIR-8400 S spektrofotometar

3.12.2. Masena spektrometrija

Za izvođenje masene spektrometrije upotrijebljen je API 2000 LC-ESI-MS/MS sustav (AB SCIEX, Foster City, CA, US) s ionskim raspršivačem kao ionskim izvorom (ESI) i HPLC sustavom serije 1290 (Agilent Technologies, Waldbronn, Njemačka), na Prehrambeno-tehnološkom fakultetu u Osijeku.

3.13. Priprema uzoraka za analizu infracrvenom spektroskopijom (IR)

Za snimanje IR spektra potrebno je malu količinu dobivenog uzorka dobro usitniti u tarioniku zajedno s kalijevim bromidom, KBr (slika 14). Nosač je pažljivo punjen i poravnat kako ne bi ostalo zraka. Prije samog snimanja spektra uzorka potrebno je snimiti spektar pozadine.



Slika 14. Pribor potreban za pripremu uzorka za IR analizu

3.14. Priprema uzorka za analizu masenom spektrometrijom (MS)

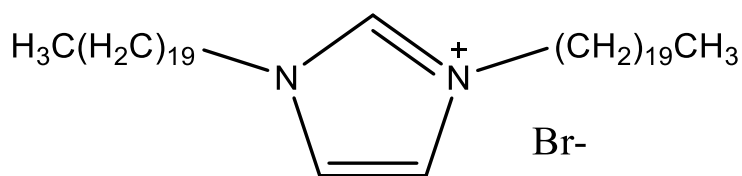
Na analitičkoj vagi je izvagano 0,1 mg dobivenih spojeva te otopljeno u 1000 μL metanola ili acetonitrila, ako nisu topljivi u prvome. Filtrirano je kroz filter za šprice (syringe filter). Dobivena otopina je potom razrijeđena u omjeru 1 : 9 (100 μL dobivene otopine uzorka : 900 μL metanola/acetonitrila) tako da ukupno čini 1 mL uzorka za analizu (slika 15). Mala staklena bočica je dobro zatvorena pripadajućim čepom i označena.



Slika 15. Pribor potreban za pripremu uzorka za MS analizu

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Karakterizacija 1,3-diikosil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



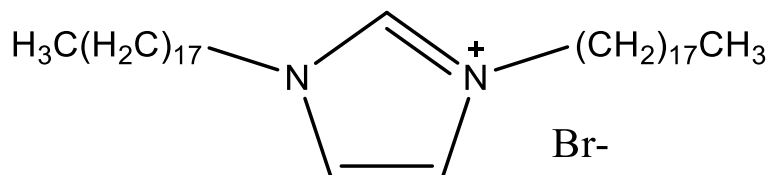
Slika 16. Strukturna formula 1,3-diikosil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**57**)

Bijeli prah, $t_f = 290^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3480, 3400, 3260, 3130, 3070, 3045, 2925, 2850, 2495, 2065, 1175, 1470, 1160, 880, 770, 715

MS: za $\text{C}_{43}\text{H}_{85}\text{N}_2^+$ izračunato 630,17, pronađeno 629

4.2. Karakterizacija 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



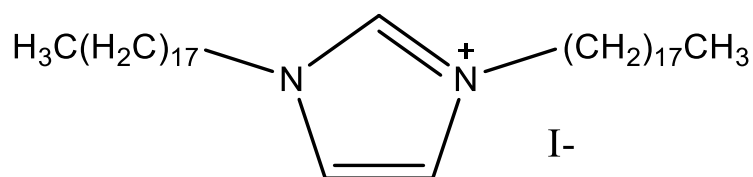
Slika 17. Strukturna formula 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**58**)

Bijeli prah, $t_f = 89^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3550, 3450, 3400, 3200, 3000, 3900, 2850, 1600, 1450, 1350, 1050, 800, 750, 700, 600

MS: za $\text{C}_{39}\text{H}_{77}\text{N}_2^+$ izračunato 574,06, pronađeno 573,6

4.3. Karakterizacija 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva jodida



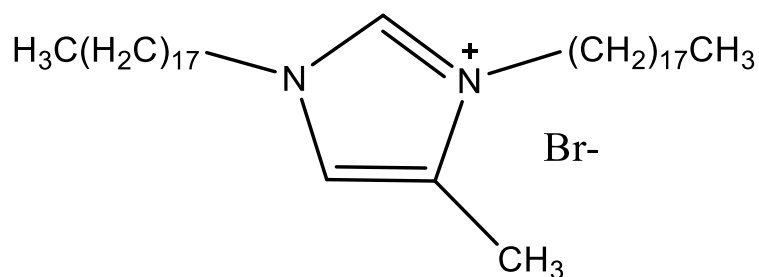
Slika 18. Strukturna formula 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva jodida (**59**)

Bijeli prah, $t_f = 255^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3460, 3140, 2920, 2845, 2497, 1775, 1560, 1460, 1170, 880, 720, 630

MS: za $\text{C}_{39}\text{H}_{77}\text{N}_2^+$ izračunato 574,06, pronađeno 573

4.4. Karakterizacija 4-metil-1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



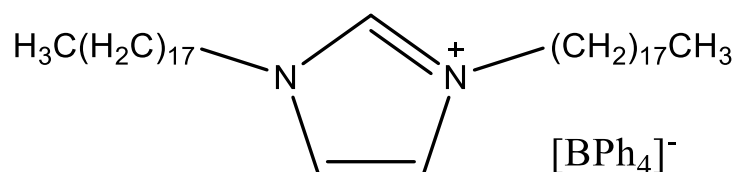
Slika 19. Strukturna formula 4-metil-1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**60**)

Bijeli prah, $t_f = 251^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3445, 2920, 2850, 2060, 1600, 1560, 1470, 1175, 1150, 895, 725, 660

MS: za $\text{C}_{40}\text{H}_{79}\text{N}_2^+$ izračunato 588,09, pronađeno 587

4.5. Karakterizacija 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva tetrafenilborata



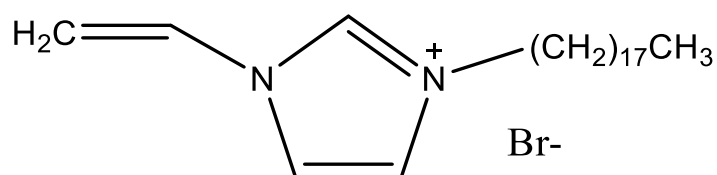
Slika 20. Strukturna formula 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva tetrafenilborata (**67**)

Bijeli prah, $t_f = \text{iznad } 200^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 2950, 2860, 1695, 1490, 1190, 740, 710

MS: za $\text{C}_{63}\text{H}_{97}\text{N}_2^+$ izračunato 574,06, pronađeno 573

4.6. Karakterizacija 3-oktadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



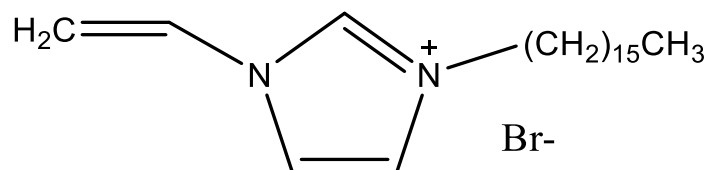
Slika 21. Strukturna formula 3-oktadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**1B**)

Bijeli prah, $t_f = 117^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3475, 3390, 3135, 3095, 2930, 2850, 2050, 1750, 1655, 1550, 1465, 1365, 960, 820, 720

MS: za $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_2^+$ izračunato 347,61, pronađeno 347

4.7. Karakterizacija 3-heksadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



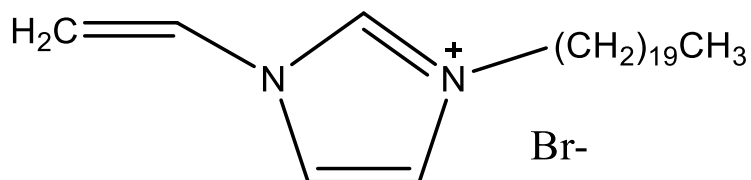
Slika 22. Strukturna formula 3-heksadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**2B**)

Bijeli prah, $t_f = 80,2^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3475, 3390, 3135, 3090, 2920, 2840, 2040, 1650, 1550, 1470, 1370, 1170, 960, 820, 725

MS: za $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_2^+$ izračunato 319,56, pronađeno 319

4.8. Karakterizacija 3-ikosil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



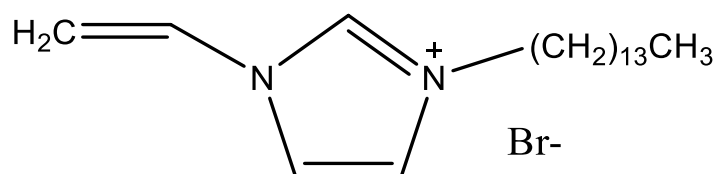
Slika 23. Strukturna formula 3-ikosil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**3B**)

Bijeli prah, $t_f = 125,6^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3485, 3390, 3140, 3095, 2915, 2850, 2050, 1650, 1550, 1470, 1365, 1170, 960, 820, 720

MS: za $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{N}_2^+$ izračunato 375,66, pronađeno 375

4.9. Karakterizacija 3-tetradecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



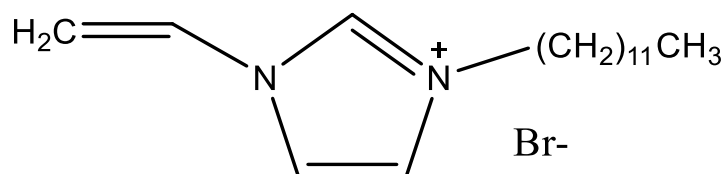
Slika 24. Strukturna formula 3-tetradecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**4B**)

Bijeli prah, $t_f = 79,8^\circ\text{C}$

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3480, 3390, 3140, 3095, 2920, 2850, 2040, 1650, 1550, 1460, 1360, 1170, 960, 815, 600

MS: za $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2^+$ izračunato 291,50, pronađeno 291

4.10. Karakterizacija 3-dodecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida



Slika 25. Strukturna formula 3-dodecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**6B**)

Bijeli prah, $t_f = 78,4^\circ\text{C}$

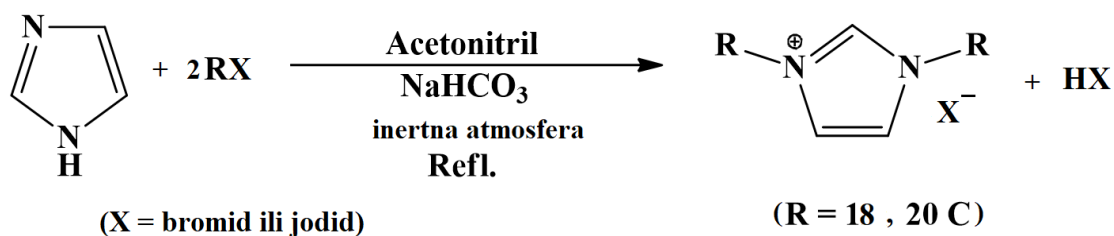
IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3480, 3390, 3130, 3090, 2920, 2850, 2040, 1750, 1640, 1550, 1470, 1380, 1170, 960, 930, 820, 600

MS: za $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2^+$ izračunato 263,45, pronađeno 263

4.11. Rasprava

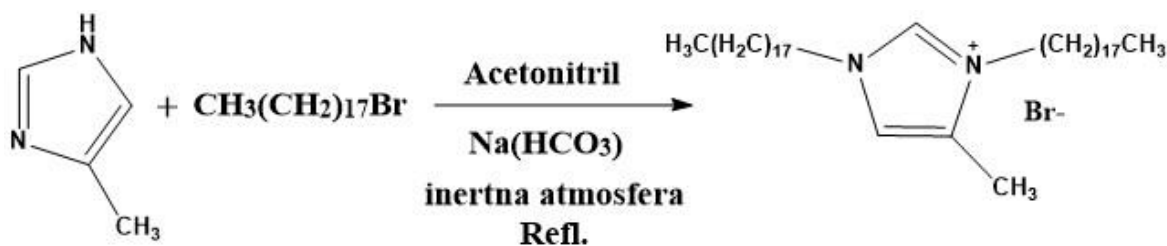
U okviru ovog diplomskog rada uspješno je sintetizirano deset spojeva od ukupno četrnaest provedenih sinteza. Prisutnost ostala četiri spoja potvrđena je masenom spektrometrijom, ali s dosta onečišćenja. Zbog dobivene male mase za ova četiri spoja nije bilo moguće daljnje pročišćavanje i izolacija.

Postupcima navedenim u poglavljima 3.1. do 3.3. sintetizirani su spojevi **57**, **58** i **59**. Sinteza se odvijala u zatvorenom sustavu u atmosferi dušika pri 100°C tijekom dva tjedna. Napredak reakcije pratio se tankoslojnom kromatografijom svaka 3-4 dana. Nakon izolacije dobiven je bijeli kristalni prah. Općenite jednadžbe kemijske reakcije kvaternizacije spomenutih spojeva prikazane su na slici 26. Jedina razlika je u duljini alkilnog lanca i halogenidu.



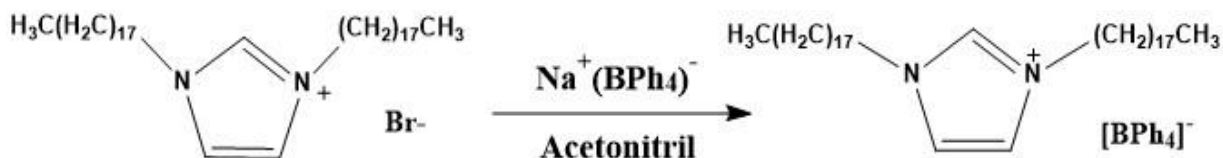
Slika 26. Jednadžba kemijske reakcije kvaternizacije: spoj **57** (R=20, X=bromid), spoj **58** (R=18, X=bromid), spoj **59** (R=18, X=jodid)

Postupkom navedenim u poglavlju 3.4. sintetiziran je spoj **60**. Sinteza se odvijala u zatvorenom sustavu u atmosferi dušika pri 100°C tijekom dva tjedna. Napredak reakcije pratio se tankoslojnom kromatografijom svaka 3-4 dana. Prilikom izolacije (opisano u poglavlju 3.1.) produkt tj. talog se potpuno otopio i prilikom filtracije prošao u filtrat. Izolacija je provedena uspješno postupkom navedenim u poglavlju 3.6., dobiven je bijeli masni produkt koji je daljnjim sušenjem na rotacijskom uparivaču prešao u bijeli prah. Jednadžba kemijske reakcije kvaternizacije spomenutog spoja prikazana je na slici 27.



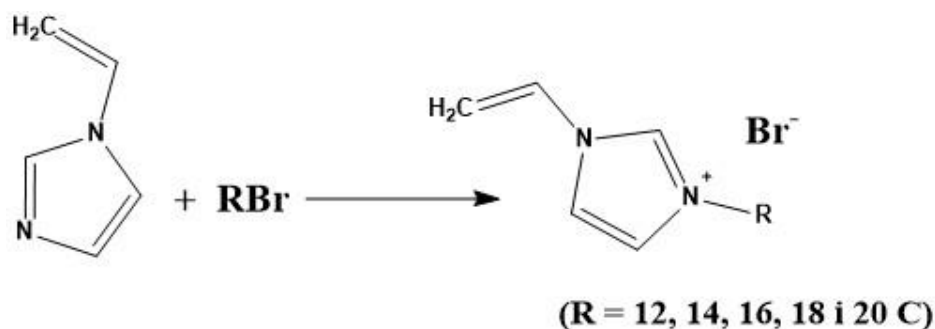
Slika 27. Jednadžba kemijske reakcije kvaternizacije spoja **60**

Postupkom navedenim u poglavlju 3.5. sintetiziran je spoj **67**. Sinteza se odvijala tri dana pri sobnoj temperaturi. Napredak reakcije pratio se tankoslojnom kromatografijom drugi dan sinteze. Nakon izolacije dobiven je bijeli kristalni prah. Jednadžba kemijske reakcije metateze spomenutog spoja prikazana je na slici 28.



Slika 28. Jednadžba kemijske reakcije metateze spoja **67**

Postupcima navedenim u poglavljima 3.6. do 3.10. sintetizirani su spojevi **1B**, **2B**, **3B**, **4B** i **6B**. Sinteza se odvijala između 9 i 10 dana pri 25°C. Napredak reakcije pratio se tankoslojnom kromatografijom četvrti ili peti dan. Prilikom izolacije imamo bijeli do žućkasti masni talog koji je daljnjim sušenjem na rotacijskom uparivaču prešao u bijeli prah. Općenita jednadžba kemijske reakcije kvaternizacije spomenutih spojeva prikazana je na slici 29. Jedina razlika je u duljini alkilnog lanca.



Slika 29. Jednadžba kemijske reakcije kvaternizacije: spoj **1B** (R = 18), spoj **2B** (R = 16), spoj **3B** (R = 20), spoj **4B** (R = 14), spoj **6B** (R = 12)

Mase sintetiziranih spojeva te iskorištenje reakcije dano je u Tablici 3. Spojevi **57**, **67** i **6B** imaju zamjetno viša iskorištenja od ostalih sintetiziranih spojeva. Prije same izolacije njihova količina je bila zadovoljavajuća te se samom izolacijom nije puno izgubilo. Kod spojeva **58**, **59**, **60**, **1B**, **2B** i **3B** iskorištenje iznosi između 19 - 34%. Ovdje je očito bilo prisutno više onečišćenja te se dio produkta izgubio izolacijom. Znatno niže iskorištenje od očekivanog ima spoj **4B** od samo 1%. Prije izolacije dobivena je zadovoljavajuća količina produkta. Međutim, tokom izolacije uočena je prisutnost raznih onečišćenja te se dio produkta izgubio.

Tablica 3. Masa i iskorištenje reakcije dobivenih produkata

SPOJ	eksperimentalna masa produkta / g	teorijska masa produkta / g	iskorištenje
1,3-diikasil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijev bromid (57)	0,820	1,864	44%
1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijev bromid (58)	0,813	3,453	23%
1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijev jodid (59)	0,641	1,840	34%
4-metil-1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> - imidazol-3-ijev bromid (60)	0,545	2,351	23%
1,3-dioktadecil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijev tetrafenilborat (67)	0,690	1,108	62%
3-oktadecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3- ijev bromid (1B)	2,830	10,688	26%
3-heksadecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol- 3-ijev bromid (2B)	1,959	9,987	19%
3-ikosil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3-ijev bromid (3B)	2,767	11,389	24%
3-tetradecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3- ijev bromid (4B)	0,101	9,285	1%
3-dodecil-1-vinil-1 <i>H</i> -imidazol-3- ijev bromid (6B)	4,307	8,584	50%

Dobiveni produkti karakterizirani su infracrvenom spektroskopijom (IR) i masenom spektrometrijom (MS) čije se spektre može pronaći u prilogu (7. poglavlje). Dobiveni podaci, prikazani u Tablici 4, dobro se slažu s očekivanim produktima reakcija.

Tablica 4. Strukture svih priređenih spojeva potvrđene su IR i MS spektrometrijom

SPOJ	formula	molekulska masa g mol^{-1}	MS m/z
57	$\text{C}_{43}\text{H}_{85}\text{BrN}_2$	710,07	258 [M^+]
58	$\text{C}_{39}\text{H}_{77}\text{BrN}_2$	653,96	573 [M^+]
59	$\text{C}_{39}\text{H}_{77}\text{IN}_2$	700,96	574 [M^+]
60	$\text{C}_{40}\text{H}_{79}\text{BrN}_2$	667,99	588 [M^+]
67	$\text{C}_{63}\text{H}_{97}\text{BN}_2$	893,29	574 [M^+]
1B	$\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{BrN}_2$	427,52	347 [M^+]
2B	$\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{BrN}_2$	399,46	319 [M^+]
3B	$\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{BrN}_2$	455,5	375 [M^+]
4B	$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{BrN}_2$	371,41	291 [M^+]
6B	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$	343,35	263 [M^+]

Sintetizirane kvaterne amonijeve soli imidazola u ovom radu imaju potencijal kao antibakterijski i antifungalni agensi. Ispitivanja navedenih svojstava sintetiziranih spojeva potrebno je naknadno provesti. Zbog svoje amfifatske strukture navedene soli mogle bi pronaći primjenu i kao surfaktanti. Trenutno se vrše ispitivanja nekih od sintetiziranih spojeva kao senzorskih materijala u potenciometrijskim elektrodama za određivanje kationskih i anionskih tenzida.

5. ZAKLJUČAK

Od otkrića antibakterijskih svojstava kvaternih amonijevih soli sredinom 20. stoljeća, radi se na daljnjem istraživanju i razvoju istih kao antiseptika i dezinfekcijskih sredstava. Kvaterni amonijevi spojevi upravo su zbog svoje raznolikosti zainteresirali mnoge znanstvenike i potaknuli ih na brojna istraživanja i sinteze. Danas postoji veliki broj kvaternih amonijevih soli koje se koriste u ovu svrhu, zbog jednostavne sinteze (kvaternizacija) i sigurnosti za okoliš (zelena kemija). Zbog porasta otpornosti bakterija na postojeća antibakterijska sredstva konstantno se radi na razvoju novih spojeva koji su pristupačni i djelotvorni protiv različitih sojeva bakterija.

U ovom diplomskom radu bazirali smo se na kvaterne amonijeve soli imidazola. Literaturnim pregledom moglo se zaključiti da određene kvaterne amonijeve soli imidazola pokazuju značajna antibakterijska svojstva. Kvaterne amonijeve soli s dugolančanim supstituentima na atomima dušika pokazuju bolja antibakterijska svojstva od onih s kratkolančanim supstituentima. Kvaterne amonijeve soli imidazola sintetiziraju se relativno jednostavnim reakcijama N-alkilacije imidazola, 1-vinilimidazola i 4-metilimidazola u zatvorenom sustavu (dušik).

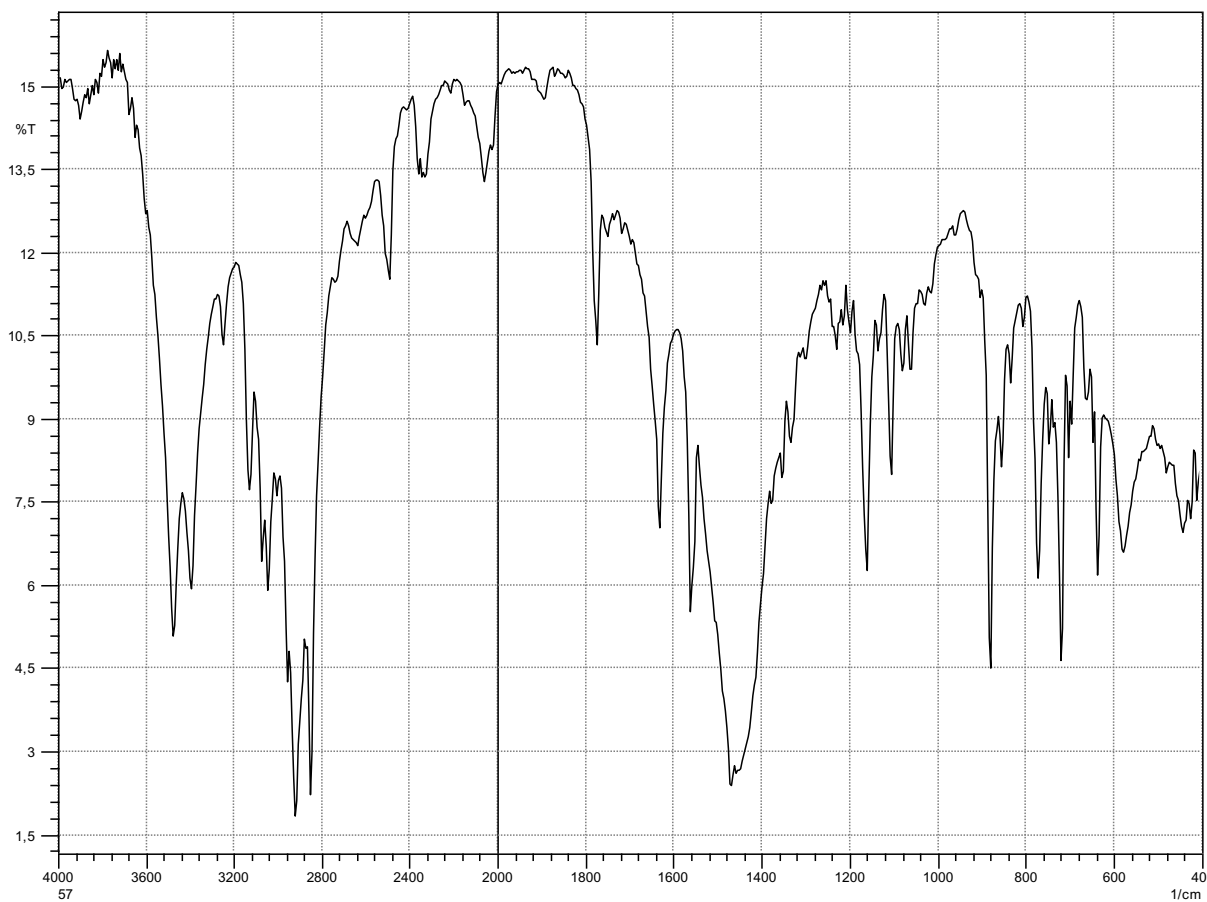
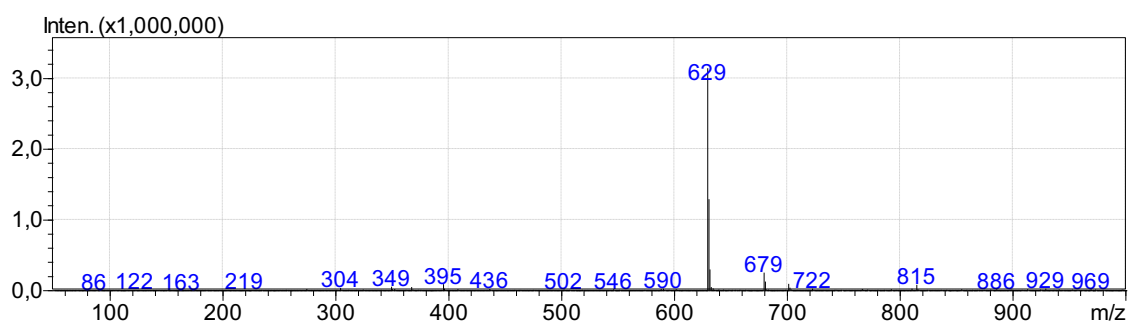
Uspješno je sintetizirano deset kvaternih amonijevih soli imidazola koji su nakon izolacije okarakterizirani infracrvenom spektroskopijom i masenom spektrometrijom. To su 1,3-diikosil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**57**), 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**58**), 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijev jodid (**59**), 4-metil-1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**60**), 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijev tetrafenilborat (**67**), 3-oktadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**1B**), 3-heksadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**2B**), 3-ikosil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**3B**), 3-tetradecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**4B**) i 3-dodecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijev bromid (**6B**).

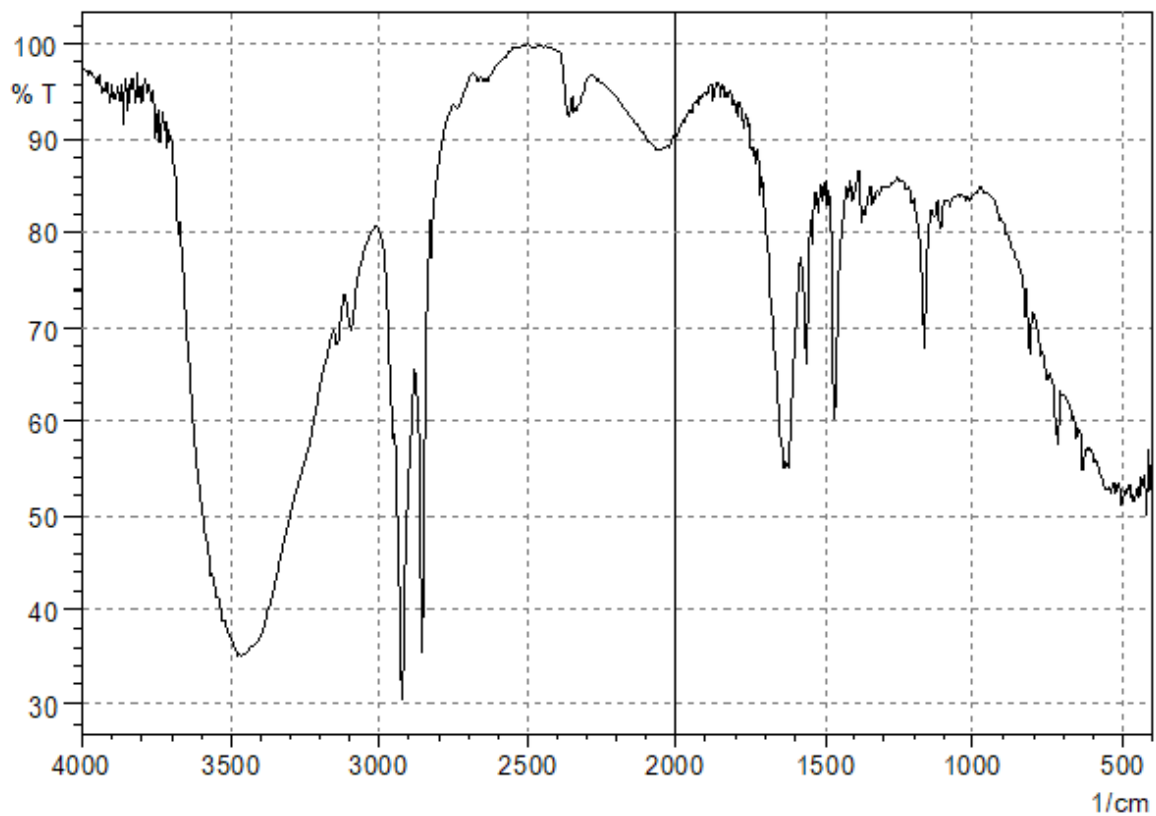
6. LITERATURA

- [1] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, 2nd Edition, Wiley-VCH, Germany, 2003., str. 165–174.
- [2] M. Koprivnjak, *Sinteza kvaternih amonijevih soli imidazola s potencijalnim antibakterijskim djelovanjem*, Završni rad, Odjel za kemiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2016.
- [3] M. Poletar, *Sinteza novih imidazolnih α -d-manopiranozida kao potencijalnih fimbrija inhibitora*, Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, 2016.
- [4] M. Faletar, *Sinteza kvaternih amonijevih soli piperidina s potencijalnim antibaktericidnim djelovanjem*, Završni rad, Odjel za kemiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2021.
- [5] S. Šarić, *Sinteza kvaternih amonijevih soli alikilamina s potencijalnim citotoksičnim djelovanjem*, Završni rad, Odjel za kemiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2016.
- [6] L. Bazina, *Kvaterni amonijevi spojevi - antimikrobni potencijal i bakterijska rezistencija*, Kemijski seminar, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017.
- [7] L. Pintarić, *Procesi proizvodnje i primjena kationskih tenzida*, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, 2013.
- [8] Z. Zheng, Q. Xu, J. Guo, J. Qin, H. Mao, B. Wang, F. Yan, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 8 (2016) 12684–12692.
- [9] L. Čatlak, *Ionske tekućine*, Završni rad, Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet, 2020.
- [10] E. Poyrazoğlu Çoban, R. Fırıncı, H. Biyik, M. Emin Günay, *Braz. J. Pharm. Sci.* 53 (2017) 5–8.

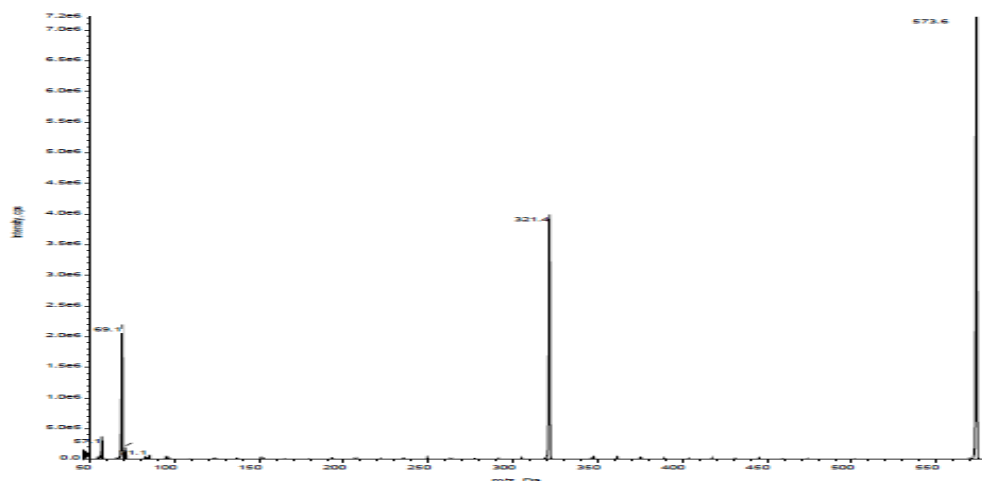
- [11] D. Dembereinyamba, K. Kim, S. Choi, S. Park, H. Lee, C. Kimb, I. Yoob, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 853–857.
- [12] J. Draženović, *Olefinska metateza*, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, 2018.
- [13] https://www.chemurope.com/en/encyclopedia/Metathesis_reaction.html (datum pristupa 7.12.2021.)
- [14] <https://www.thoughtco.com/definition-of-double-displacement-reaction-605045> (datum pristupa 7.12.2021.)
- [15] N. Papaiconomou, J. Salminen, N. Yakelis, J. M. Prausnitz, *Synthesis and physico-chemical properties of ionic liquids containing tetrakis(perfluorophenyl)borate, tetraphenylborate and trifluorophenylborate anions*, University of California, 2006.
- [16] G. Uluçam, M. Turkyilmaz, *Bioinorganic Chemistry and Applications* (2018) 1–10.

7. PRILOZI

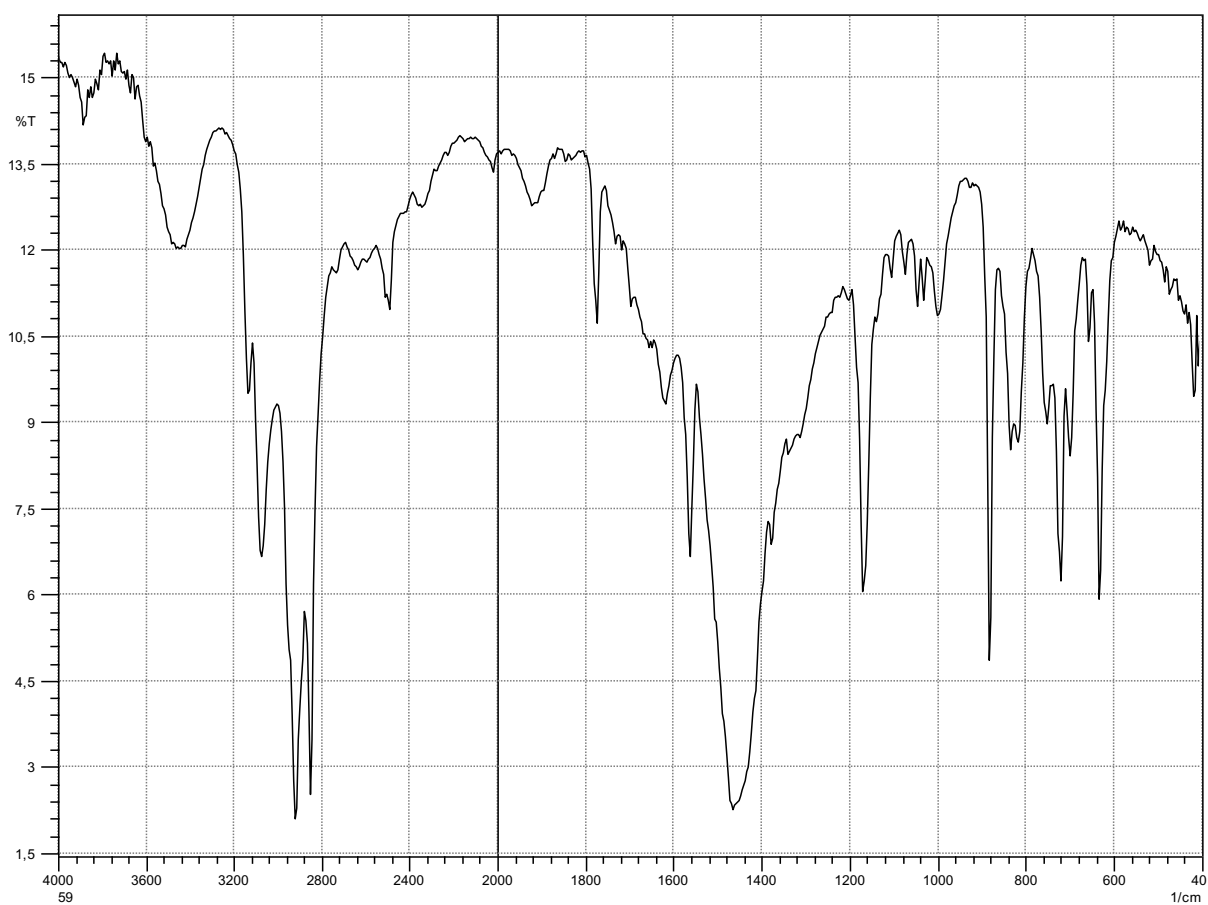
Slika 30. IR spektar 1,3-diikosil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**57**)Slika 31. Maseni spektar 1,3-diikosil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**57**)



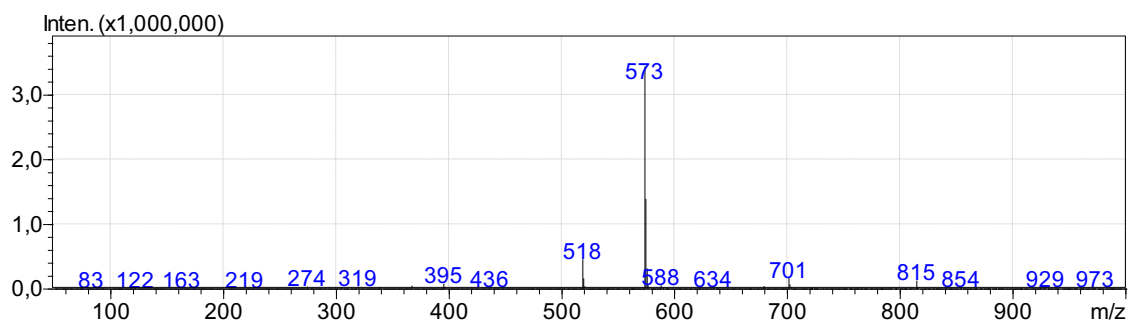
Slika32. IR spektar 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**58**)



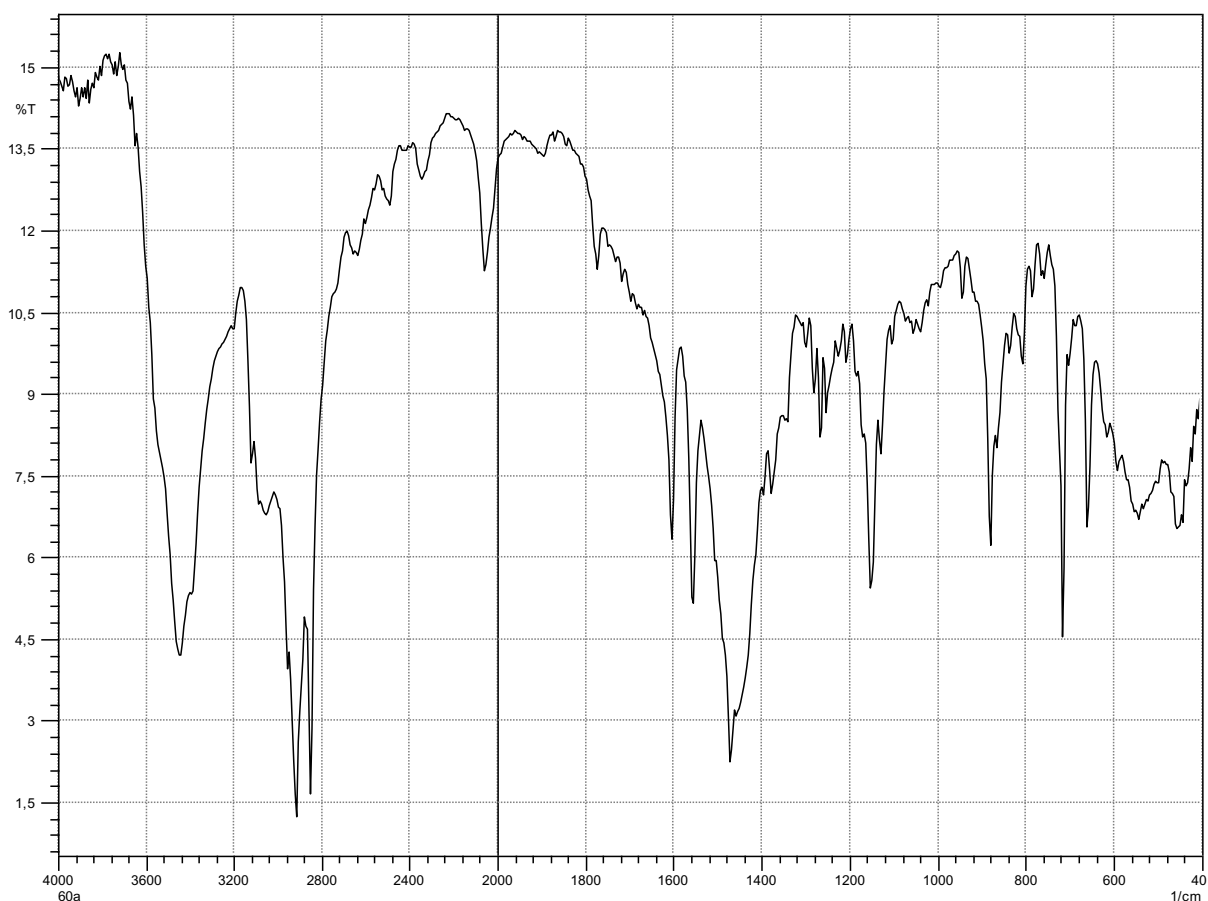
Slika 33. Maseni spektar 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**58**)



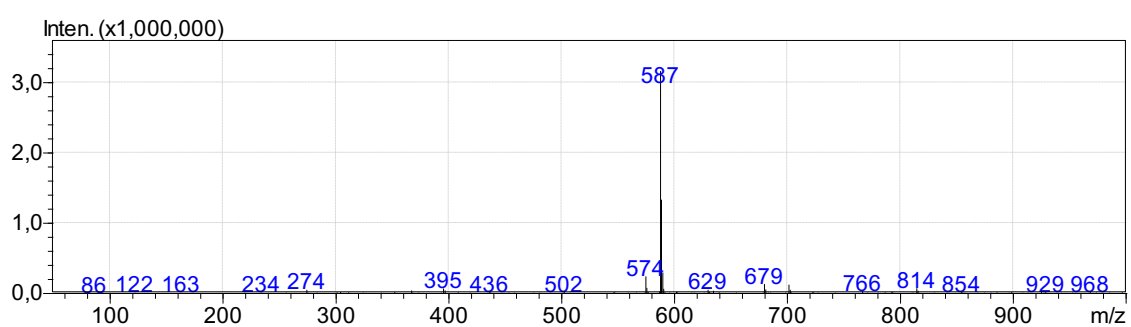
Slika 34. IR spektar 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva jodida (**59**)



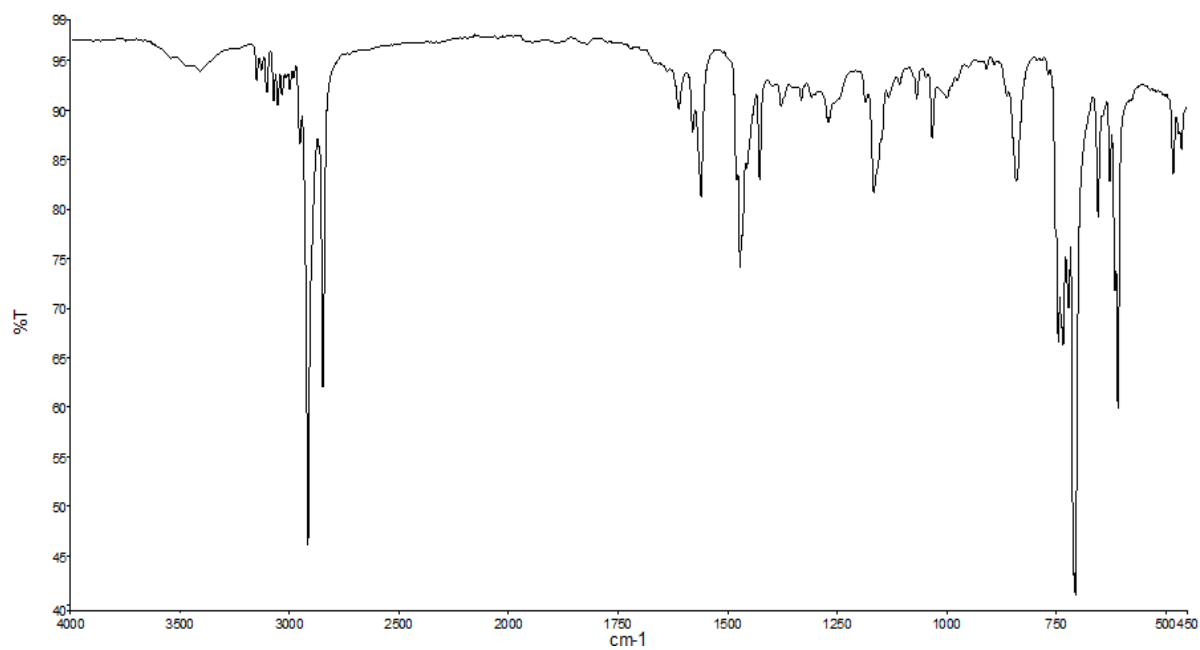
Slika 35. Maseni spektar 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva jodida (**59**)



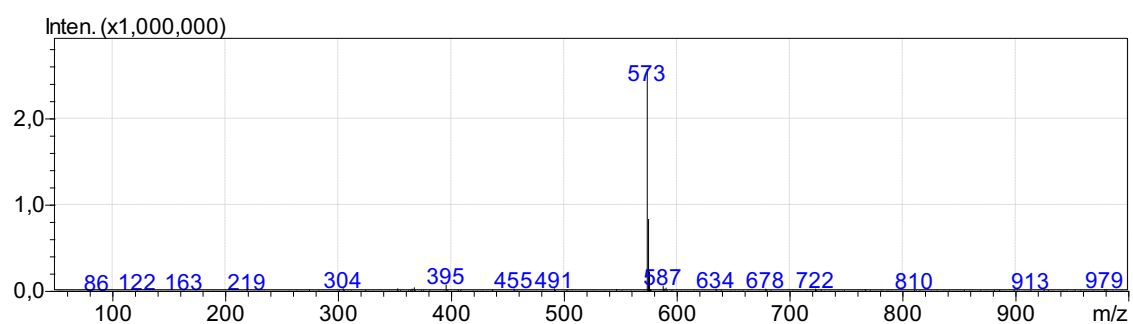
Slika 36. IR spektar 4-metil-1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**60**)



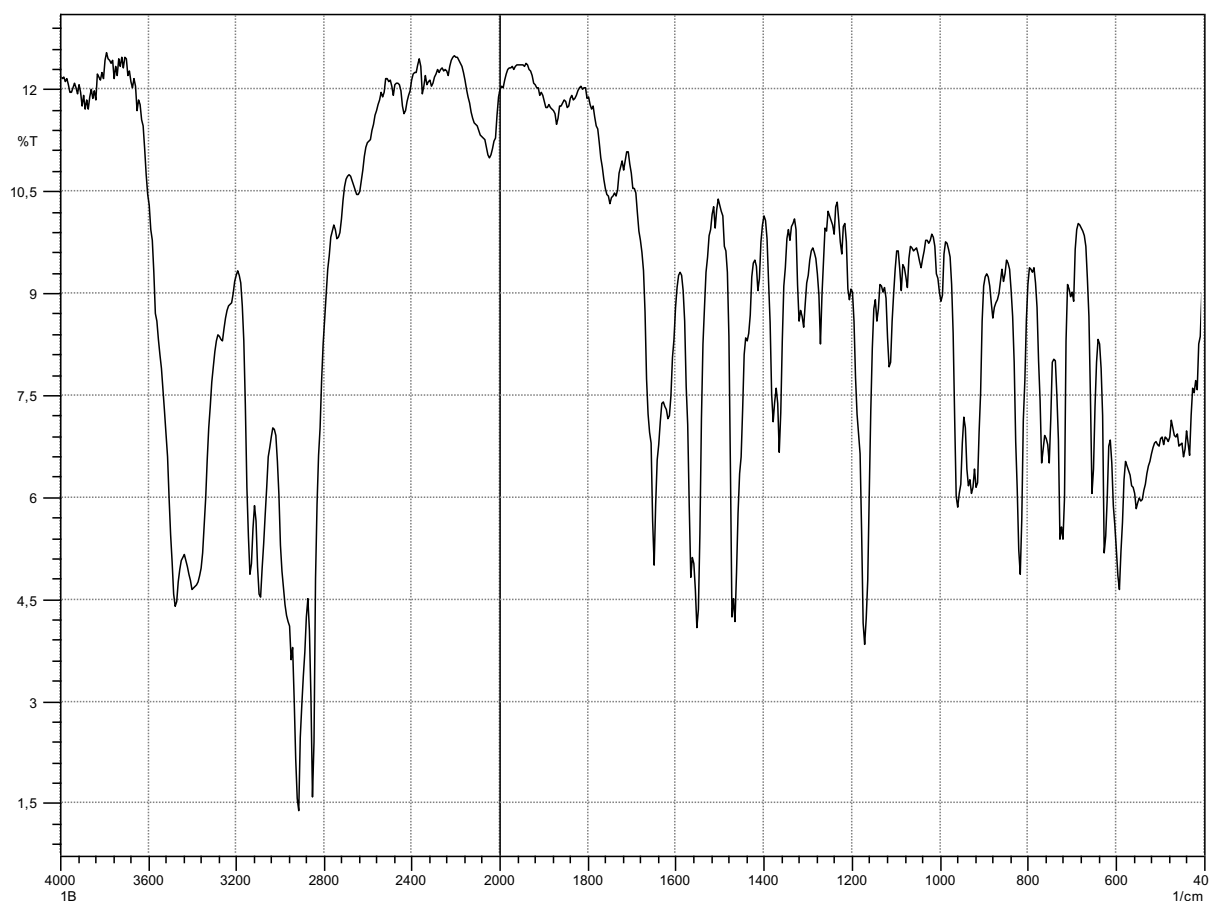
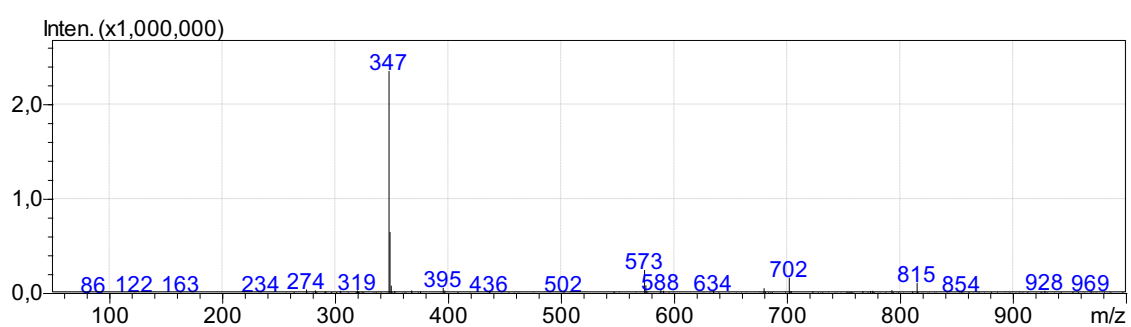
Slika 37. Maseni spektar 4-metil-1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**60**)

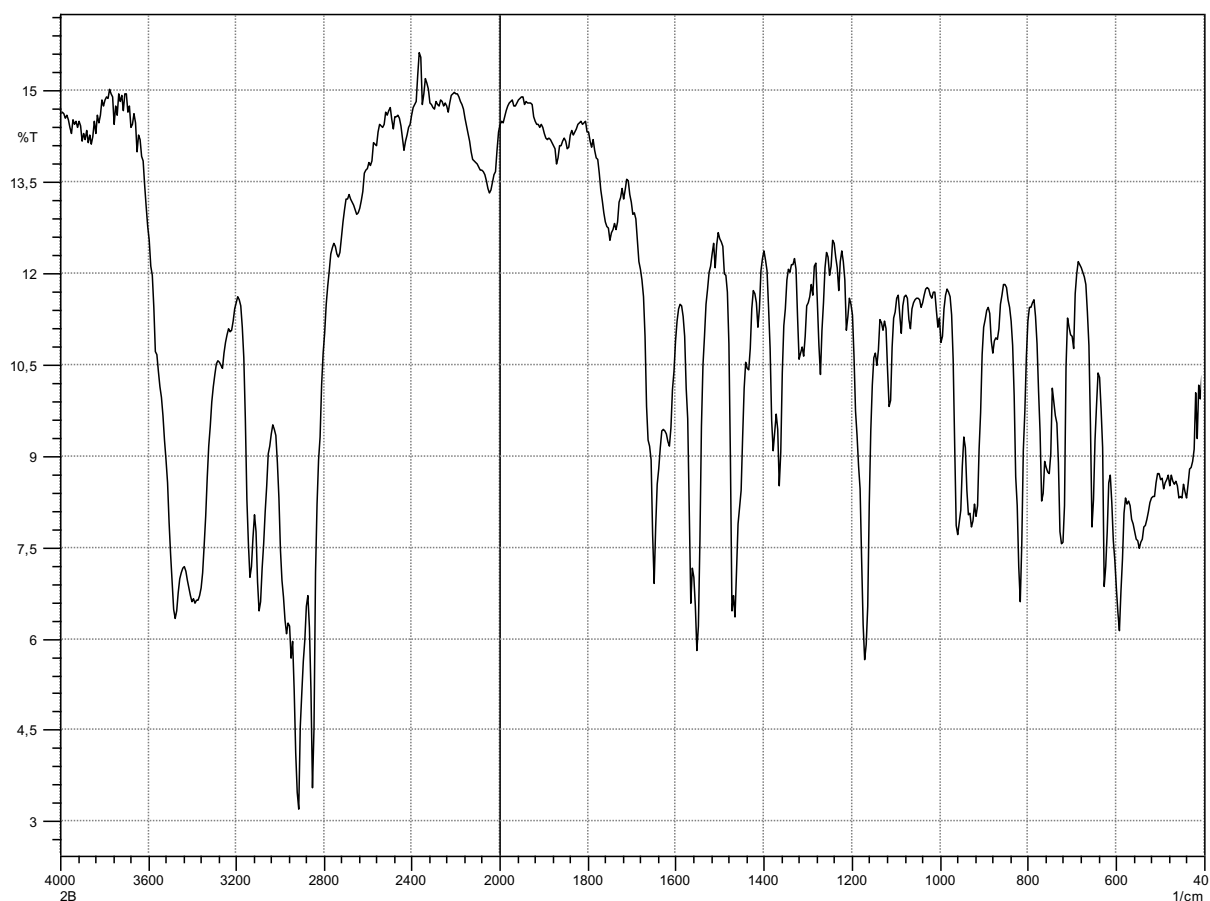


Slika 38. IR spektar 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva tetrafenilborata (**67**)

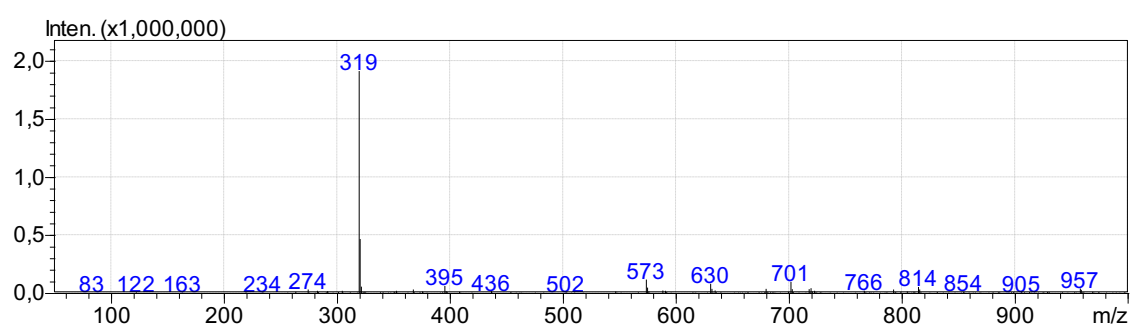


Slika 39. Maseni spektar 1,3-dioktadecil-1*H*-imidazol-3-ijeva tetrafenilborata (**67**)

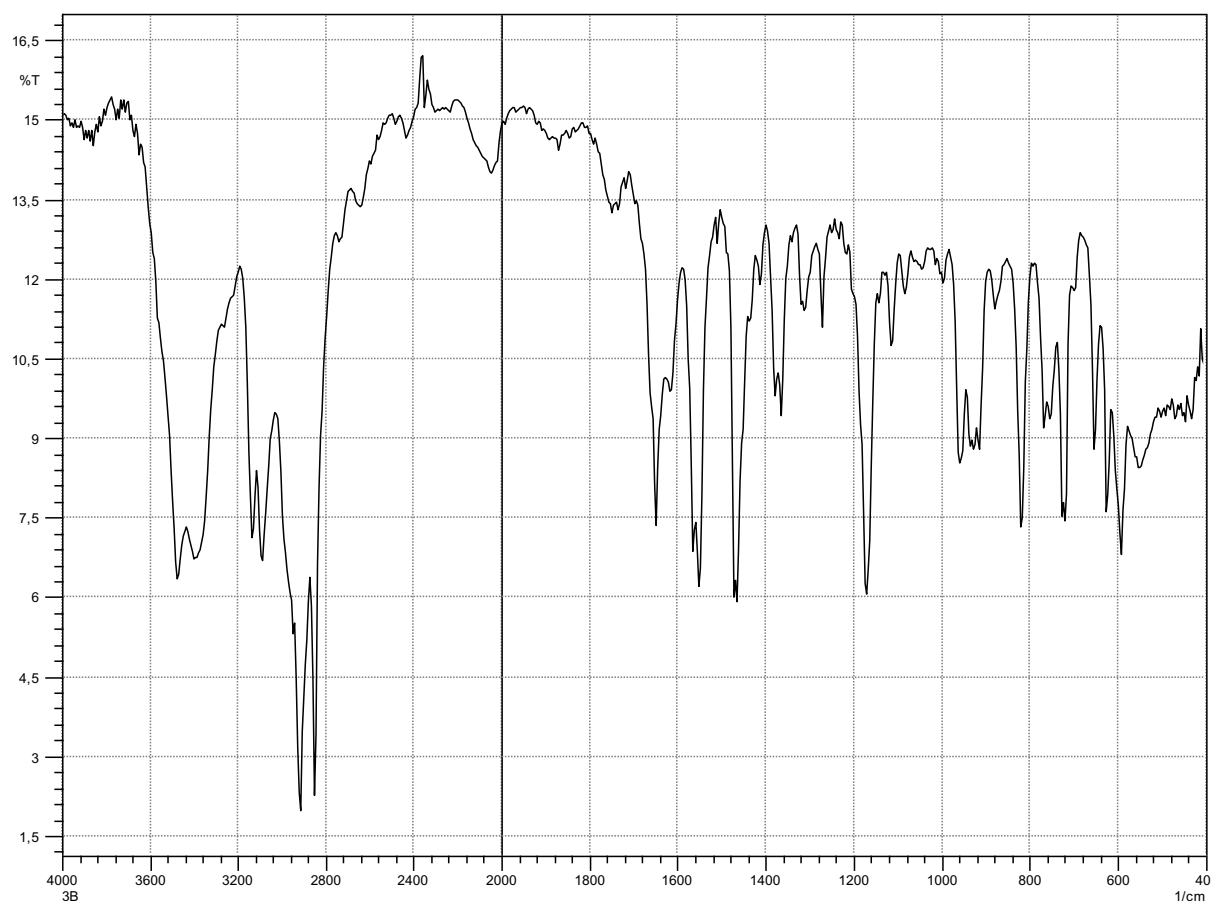
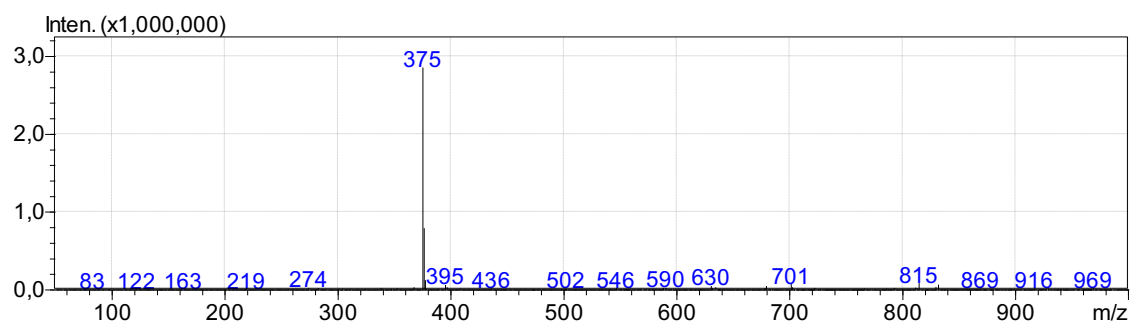
Slika 40. IR spektar 3-oktadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**1B**)Slika 41. Maseni spektar 3-oktadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**1B**)

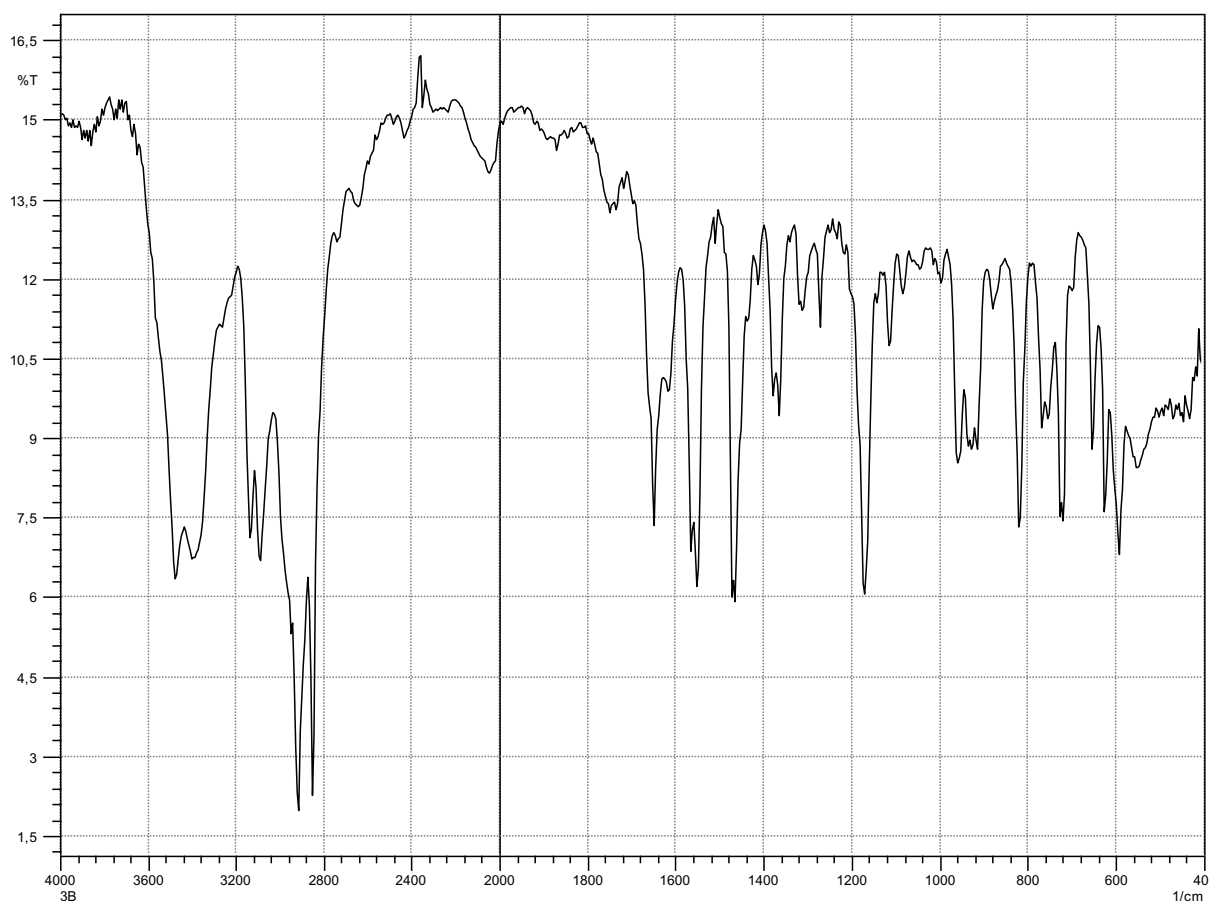
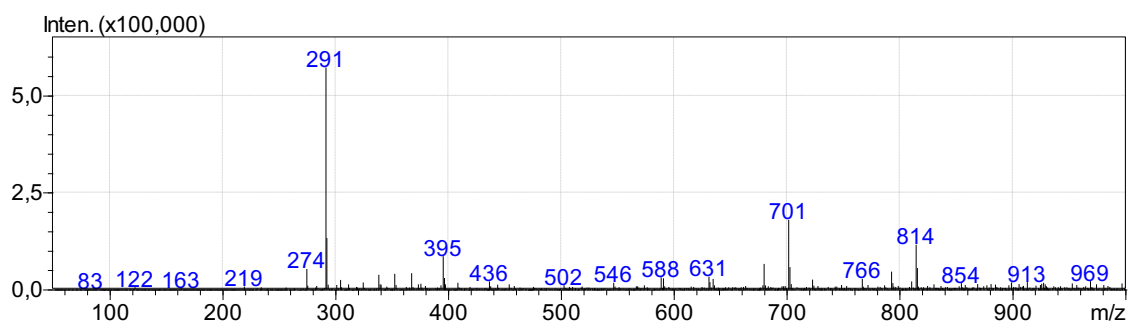


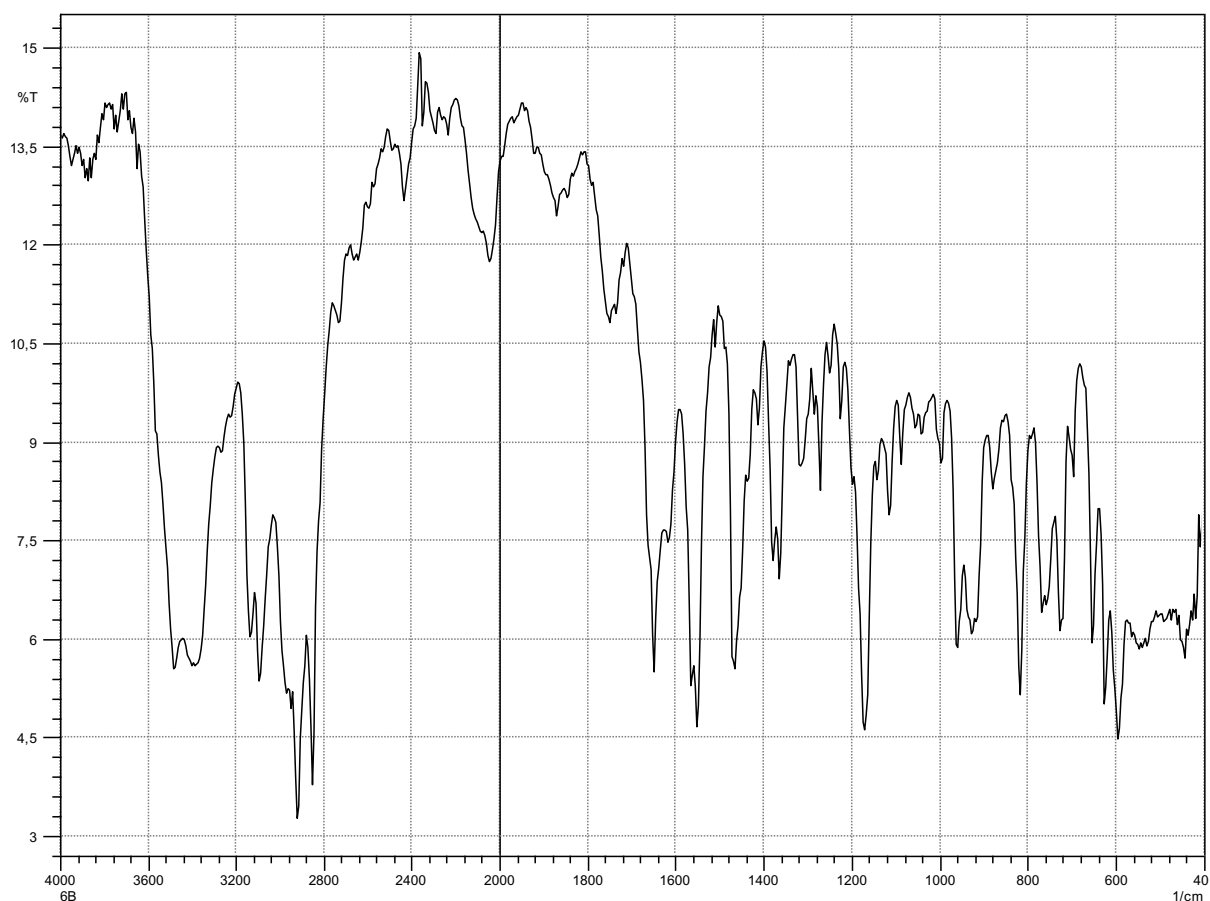
Slika 42. IR spektar 3-heksadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**2B**)



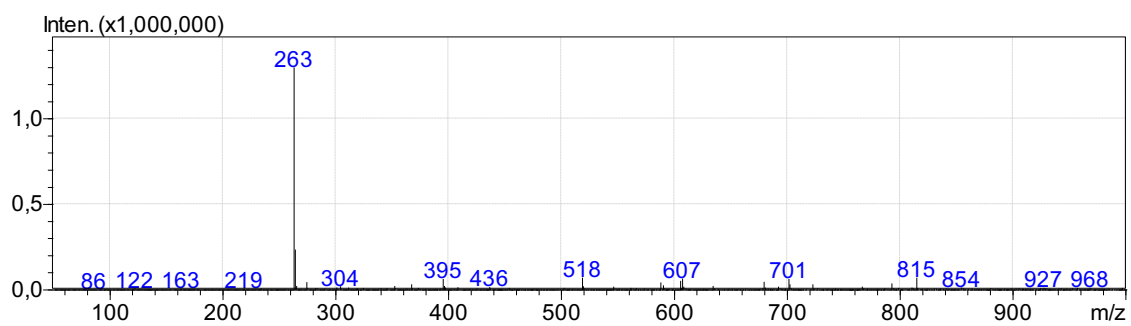
Slika 43. Maseni spektar 3-heksadecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**2B**)

Slika 44. IR spektar 3-ikosil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**3B**)Slika 45. Maseni spektar 3-ikosil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**3B**)

Slika 46. IR spektar 3-tetradecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**4B**)Slika 47. Maseni spektar 3-tetradecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**4B**)



Slika 48. IR spektar 3-dodecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**6B**)



Slika 49. Maseni spektar 3-dodecil-1-vinil-1*H*-imidazol-3-ijeva bromida (**6B**)