Priprava kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u mikrovalnom reaktoru

Đurin, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:182:732817

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek



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

ANTONIA ĐURIN

Priprava kvaternih soli nikotinamida s supstituiranim fenacil-bromidima u mikrovalnom reaktoru

DIPLOMSKI RAD

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

ODJEL ZA KEMIJU

DIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE

ANTONIA ĐURIN

Priprava kvaternih soli nikotinamida s supstituiranim fenacil-bromidima u mikrovalnom reaktoru

DIPLOMSKI RAD

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

Komentor: izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

Osijek, 2018.

Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Martini Šrajer Gajdošik, koja je prihvatila moju zamolbu i omogućila mi izradu ovog diplomskog rada. Hvala Vam na stručnim i mudrim savjetima,razumijevanju i prijateljskoj pomoći tijekom studija!

Zahvaljujem svojoj komentorici, izv. prof. dr. sc. Dajani Gašo-Sokač, na bezrezervnom trudu i mnogobrojnim savjetima, nesebičnoj pomoći i razumijevanju bez kojih ovaj Diplomski rad sigurno nikada ne bi uspjela završiti. Veliko Vam hvala na svemu!

Posebno se zahvaljujem doc. dr. sc. Valentini Bušić, asistentici Dori Zobundžiji i tehničarki Bernardici Grabić za svu pruženu pomoć pri izradi ovoga rada.

Zahvaljujem svojim bliskim prijateljicama i prijateljima koji su uvijek bili uz mene, hvala na svim skriptama, kavama i prijateljskim druženjima jer bez njih studiranje ne bi bilo isto.

Hvala mom suprugu Marku, mojim roditeljima, svekru i svekrvi, braći i sestrama na razumijevanju jer su mi bili snažan oslonac i podrška.

Mojoj Riti hvala jer mi je bila najveća motivacija!

Na kraju zahvaljujem dragom Bogu koji mi je dao snage da završim ovaj studij.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA **Diplomski rad**

Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Priprava kvaternih soli nikotinamida s supstituiranim fenacil-bromidima u mikrovalnom reaktoru

Antonia Đurin

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

Mentor/i: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik; izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

Sažetak

Kvaterne soli heterocikličkih amina kao što je nikotinamid imaju širok spektar terapijskih učinaka, a koriste se kao antibakterijska i antikancerogena sredstva. U ovom su radu izvedene reakcije kvaternizacije potpomognute mikrovalnim zagrijavanjem nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u acetonu. Prinos sinteze pomoću mikrovalnog zagrijavanja u acetonu je uspoređen s konvencionalnim zagrijavanjem. Budući da reakcija stvaranja soli nikotinamida pripada reakciji nukleofilne supstitucije (S_N2), prinos produkta je pod utjecajem strukture reagensa, nikotinamida i elektrofila. Istražen je utjecaj strukture elektrofila na prinos reakcije kvaternizacije. Elektrofili su supstituirani fenacil-bromidi s različitim elektron akceptorskim i elektron donorskim skupinama u *para*- i *ortho* položaju.

Diplomski rad obuhvaća: 48 stranica, 32 slike, 5 tablica i 18 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: kvaternizacija, nikotinamid, kvaterne soli, mikrovalna sinteza, zelena kemija

Rad prihvaćen: 21.09.2018.

Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. doc. dr. sc. Elvira Kovač-Andrić, predsjednik

2. doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik, mentor i član

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

4. doc. dr. sc. Tomislav Balić, zamjena člana

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

BASIC DOCUMENTATION CARD **Diploma Thesis**

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Department of Chemistry

Graduate Study of Chemistry

Scientific Area: Natural Science

Scientific Field: Chemistry

Preparation of quaternary salts of nicotinamide with substisuted phenacyl bromides in microwave reactor

Antonia Đurin

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

Supervisor/s: assist. prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD; assoc. prof. Dajana Gašo-Sokač, PhD

Abstract

Quaternary salts of heterocyclic amines like nicotinamide have a wide range of terapeutic effects, they have been used as antibacterial and anticarcinogenic agents. In this thesis reaction of quaternization under microwave heating of nicotinamide with substituted phenacyl bromides in acetone was performed. The synthesis yield by microwave heating in acetone is compered to conventional heating. Since the reaction of formation of nicotinamide salts belongs to the reaction of nucleophilic substitution (S_N2) the yield of the product is affected by the structure of boath reagents, nicotinamide and electrophiles. The influence of structure of electrophile on the quaternization reaction yield was investigated. Electrophiles are phenacyl bromides with different electron withdrawing and electron donating substituents in para- and ortho- position.

Thesis includes: 48 pages, 32 figures, 5 tables and 18 references

Original in: Croatian

Keywords: quaternization, nicotinamide, quaternary salts, microwave synthesis, green chemistry

Thesis accepted: 21.09.2018.

Reviewers:

1. assist. prof. Elvira Kovač-Andrić, PhD; chair

2. assist. prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD; supervisor and member

3. assoc. prof. Dajana Gašo-Sokač, PhD; member

4. assist. prof. Tomislav Balić; substitute member

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

SADRŽAJ

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD 1
2. LITERATURNI PREGLED 3
2.1. Zelena kemija 3
2.1.1. Mikrovalna sinteza 4
2.2. Heterociklički spojevi 7
2.3. Reakcije kvaternizacije 11
2.3.1. Primjena kvaternih amonijevih soli 12
2.4. Određivanje struktura spektroskopskim metodama 13
3. EKSPERIMENTALNI DIO 16
3.1. Priprava kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u mikrovalnom reaktoru. 17
3.1.1. Priprava 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (1) 17
3.1.2. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-klorfenacil)-piridinijeva bromida (2) 18
3.1.3. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (3) 19
3.1.4. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-metilfenacil)-piridinijeva bromida (4) 19
3.1.5. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (5) 20
3.1.6. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijeva bromida (6) 21
3.1.7. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (7) 22
3.1.8. Priprava 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (8) 23
4. REZULTATI I RASPRAVA 24
5. ZAKLJUČCI 32
6. LITERATURA 33
7. PRILOZI 35

1. UVOD

Klimatske promjene, degradacija prirode, neracionalna potrošnja energetskih izvora i narušavanje ekološke ravnoteže posljedica su razvoja industrijske proizvodnje čiji su procesi osmišljeni i projektirani bez mnogo razmišljanja o proizvodnji otpada i štetnom djelovanju na prirodu. Pronaći i održati ravnotežu između iskorištavanja prirodnih izvora, ekonomskoga rasta i očuvanja okoliša postaje prioritet zelene kemije [1].

Cilj ovog rada bio je provesti reakcije kvaternizacije nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u acetonu te usporediti klasične sinteze i sinteze potpomognute mikrovalovima. Ispitati hoće li sinteze primjenom mikrovalnog zračenja u odnosu na klasične metode sinteze imati, u kraćem vremenu, veće iskorištenje reakcija. Istražen je i utjecaj strukture elektrofila na prinos reakcije kvaternizacije.

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. Zagrijavanje, potpomognuto mikrovalnim zračenjem, drastično smanjuje vrijeme reakcije s nekoliko dana ili sati na nekoliko minuta ili sekundi. Mikrovalnim zagrijavanjem moguće je provesti neke reakcije koje se klasičnim putem ne odvijaju [2]. Uštedom energije, redukcijom procesa i boljim prinosima mikrovalno zagrijavanje odnosno, sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem, zadovoljava neke od uvjeta i ciljeva zelene kemije.

Sinteza kvaternih soli heterocikličkih amina kao što je nikotinamid odabrana je zato što takve kvaterne soli imaju širok spektar terapijskih učinaka, koriste se kao antibakterijska i antikancerogena sredstva.

U prvom dijelu ovog rada izvedene su sinteze kvaternih soli reakcijama kvaternizacije nikotinamida s različitim elektrofilima: 2-bromacetofenon, 2,4'-dibromacetofenon, 2-brom-4'-kloracetofenon, 2-brom-2'-metoksiacetofenon, 2-brom-4'-metoksiacetofenon, 2-brom-4'-metilacetofenon, 2-brom-4'-fluoracetofenon i 2-brom-4'-fenilacetofenon. Reakcije sinteze su rađene pod utjecajem mikrovalnog zračenja te klasičnom sintezom.

U drugom dijelu rada, dobiveni sirovi produkti pročišćeni su prekristalizacijom iz odgovarajućeg otapala i određeno je talište priređenih spojeva. Čisti produkti identificirani su spektroskopskim metodama IR, ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR. Uspoređen je prinos reakcija koje su

rađene pod utjecajem mikrovalnog zagrijavanja s prinosom reakcija uz klasičnog zagrijavanje, kao i utjecaj strukture elektrofila na brzinu i iskorištenje reakcije.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Zelena kemija

Veliki globalni problemi kao što su drastične klimatske promjene i neracionalna potrošnja energije rezultirali su razvojem „zelene“ kemije. Prema definiciji Američke agencije za zaštitu okoliša (EPA-e) zelena kemija je definirana kao program za osmišljavanje, razvoj i primjenu kemijskih proizvoda i procesa koji reduciraju ili eliminiraju uporabu ili proizvodnju supstancija opasnih po ljudsko zdravlje i okoliš [3].

Kemijski proizvodi bi trebali biti napravljeni tako da na kraju njihove primjene ne ostaju u okolišu i da se razgrade na komponente neškodljive za okoliš. Uštede temeljene na učinkovitim sintezama bez primjene skupih reagensa, smanjenju potrebne energije i zamjeni organskih otapala vodom značajne su čak i na laboratorijskoj razini, dok su u industrijskim mjerilima moguće milijunske uštede. Ciljevi „zelene“ kemije u zaštiti okoliša i ekonomskoj dobiti ostvaruju se kroz nekoliko dominantnih pravaca kao što su kataliza, biokataliza, uporaba alternativnih obnovljivih sirovina (biomasa), alternativnih reakcijskih medija (ionske kapljevine, superkritične tekućine), alternativnih reakcijskih uvjeta (aktivacija mikrovalnim zračenjem) kao i novim fotokatalitičkim reakcijama [3,4].

Zelena kemija se temelji na 12 načela ali je izrazito je teško zadovoljiti svih 12 načela zelene kemije (***Tablica 1.***). Sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem ubrajaju se u zelene sinteze zbog znatnog skraćenja reakcijskog vremena, značajne uštede energije, boljeg iskorištenja reakcije i smanjenog udjela nusprodukata [3].

Tablica 1. 12 načela zelene kemije

1.	Bolje je spriječiti nastajanje otpada, nego ga obrađivati i uništavati nakon što je nastao
2.	Kemijsku sintezu treba osmisliti tako da se maksimalno uključe ulazne sirovine u konačni proizvod
3.	Sintetske procese treba osmisliti tako da se u njima ne rabe i ne proizvode tvari toksične za ljude i okoliš
4.	Kemijske produkte treba osmisliti tako da im se smanji toksičnost, a zadrži djelotvornost.
5.	Izbjegavanje uporabe pomoćnih kemijskih tvari ili zamijeniti neškodljivim, gdje god je to moguće.
6.	Energetske zahtjeve treba smanjiti i svesti na minimum, procese treba provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku ako je to moguće
7.	Uporaba obnovljivih sirovina gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo.
8.	Izbjegavanje nepotrebnih proširenja procesa (npr. zaštićivanje funkcionalnih skupina, privremene modifikacije fizikalno- kemijskih procesa itd.).
9.	Uporaba selektivnih katalitičkih reagensa umjesto reagenasa u stehiometrijskim količinama.
10.	Kemijski produkti moraju imati mogućnost pretvorbe u produkte neškodljive za okoliš

nakon prestanka njihovog djelovanja.
11. Primjena i razvoj analitičke metode za praćenje kemijskog, proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.
12. Smanjivanje uporabe tvari koje mogu uzrokovati štetne posljedice (eksplozija, vatra i štetno isparavanje).

2.1.1. Mikrovalna sinteza

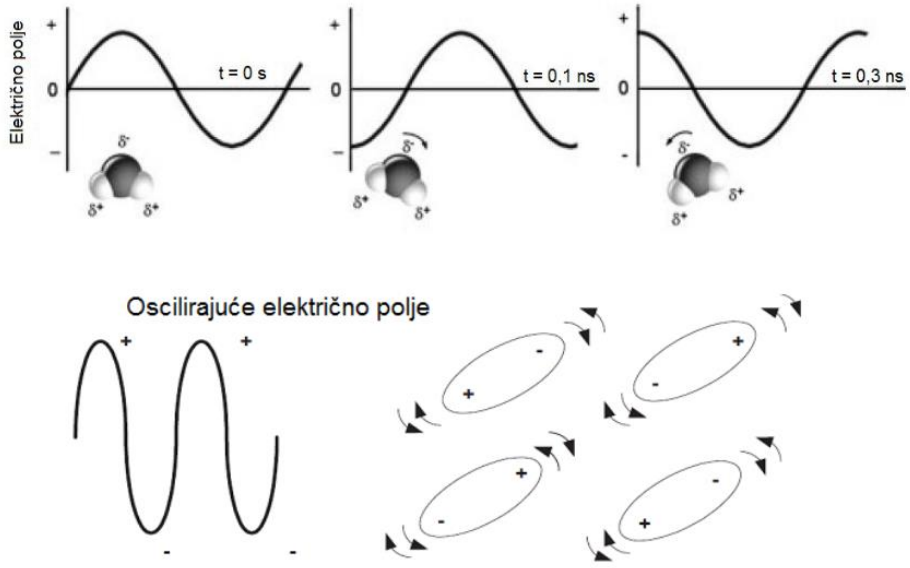
Popularna i korisna tehnologija u organskoj kemiji je sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem (MW) kao nekonvencionalnim energetskim izvorom. Mikrovalno ili dielektrično zagrijavanje temelji se na svojstvu materije (tekućina i krutina) da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinu. Zagrijavanje, potpomognuto mikrovalnim zračenjem, drastično smanjuje vrijeme reakcije s nekoliko dana ili sati na nekoliko minuta ili sekundi. Uštedom energije, redukcijom procesa i boljim prinosima, mikrovalno zagrijavanje zadovoljava neke od uvjeta i ciljeva zelene kemije.

U elektromagnetskom spektru mikrovalno zračenje se nalazi između infracrvenih valova i radiofrekventivnih valova, a to odgovara valnim duljinama u rasponu od 1 cm do 1 m, odnosno frekvencijama od 30 GHz i 300 MHz. Kako bi se izbjegle interferencije s telekomunikacijama, bežičnim mrežama i mobilnim frekvencijama, uređaji koji se rabe u industrijske, medicinske i znanstvene svrhe smiju raditi samo pri takozvanim ISM (eng. *Industrial Scientific and Medical Frequencies*) frekvencijama od 915 MHz, 2,45 GHz, 5,8 GHz i 27,12 GHz. Laboratorijski uređaji rade pri frekvenciji od 2,45 GHz, što odgovara energiji fotona od 0,0016 eV [2].

Fotoni mikrovalnog zračenja nemaju dovoljnu energiju da potaknu kidanje veze tijekom kemijske reakcije pa je za učinak zagrijavanja odgovorna interakcija izmjeničnog električnog polja (**E**) visokofrekventnog mikrovalnog zračenja i materije. Električno polje (**E**) inducira polarizaciju naboja unutar materije, a orijentacija električnog pola (**E**) u mikrovalnom spektru ovisi o vremenu s frekvencijom od 2,45 GHz pa vektor električnog polja mijenja smjer svakih 10^{-12} sekundi. Djelovanje izmjeničnog električnog polja potiče rotaciju polarnih molekula, molekule se pokušavaju postaviti u skladu sa elektromagnetskim poljem no njihovo kretanje nije uvijek dovoljno brzo te one ne mogu slijediti brze izmjene smjera polja. To kašnjenje molekula za izmjeničnim električnim poljem (**E**) dovodi do rasapa elektromagnetske energije u toplinsku energiju. Rasap se opisuje s dva osnovna modela: rotacijom dipola (eng. *dipole rotation*) i ionskom vodljivosti (eng. *ionic conduction*) [5].

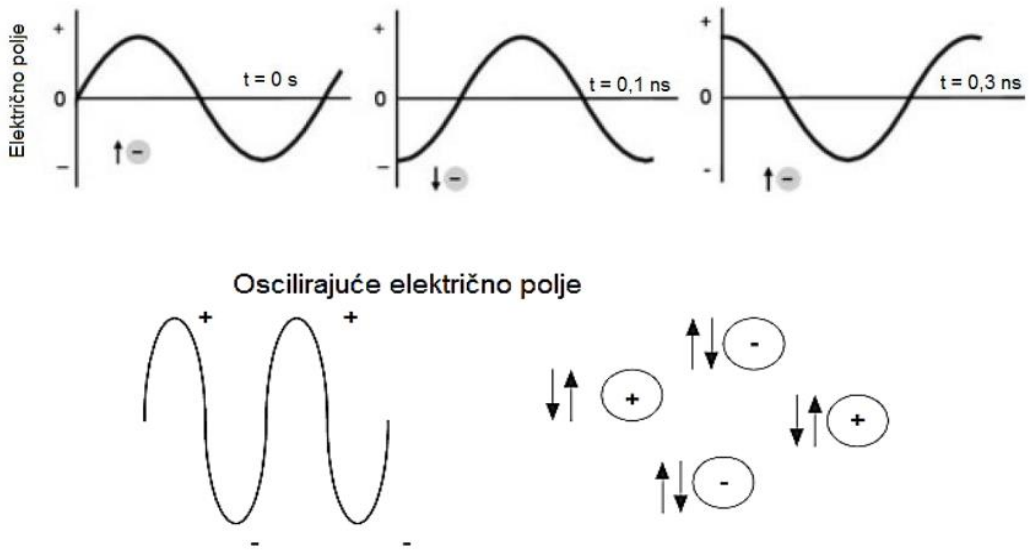
Rotacija dipola (***Slika 1.***) ili dipolarna polarizacija je interakcija tijekom koje polarne molekule rotacijom nastoje slijediti smjer izmjeničnog električnog polja, a njezina jakost ovisi

o polarnosti molekula i njihovoj sposobnosti 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. Dakle 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 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 [5].



Slika 1. Mikrovalno zagrijavanje mehanizmima rotacije dipola [5]

Ionska vodljivost ili kondukcijski mehanizam (***Slika 2.***) se javlja ako su prisutni slobodni ioni ili ionske vrste u mediju na koji djeluje mikrovalno zračenje te dolazi do njihovog kretanja djelovanjem izmjeničnog električnog polja. Oscilirajuće električno polje stvara oscilacije elektrona ili iona u vodiču, rezultirajući električnom strujom. Ovakva struja suočava se s unutarnjim otporom, koji zagrijava vodič. Kada je ozračeni uzorak električni vodič elektroni ili ioni se premještaju kroz materijal pod utjecajem električnog polja, rezultirajući polarizacijom. Ovakva inducirana struja izaziva zagrijavanje u uzorku uslijed električnog otpora [5].



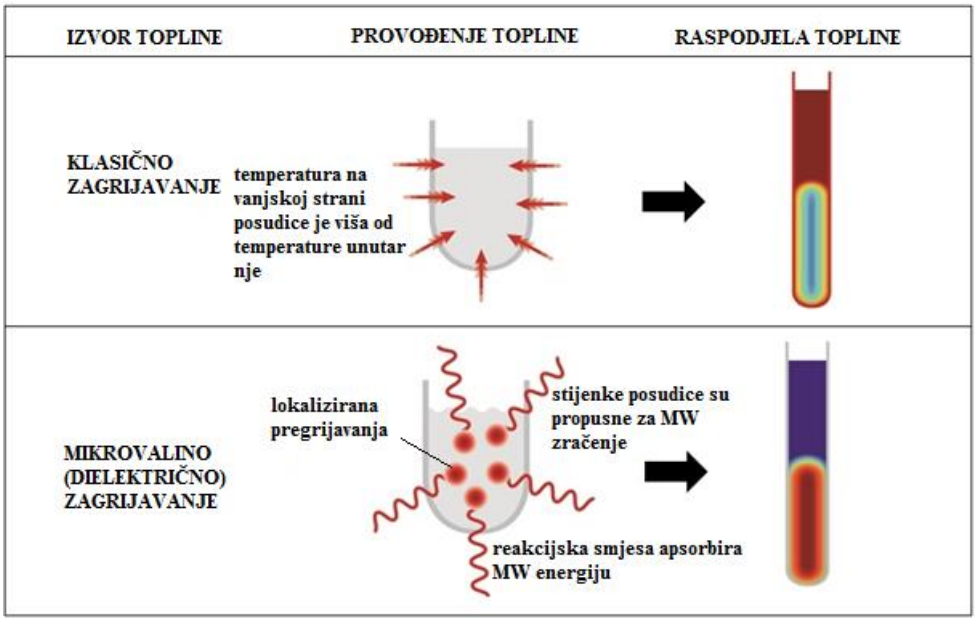
Slika 2. Mikrovalno zagrijavanje kondukcijskim mehanizmom [5]

Jakost interakcija određena je dielektričnim svojstvima materije (krutina i tekućina): dielektričnom konstantom (ε'), dielektričnim gubitkom (ε'') i tangensom gubitka (tan δ). Sposobnost molekule da se polarizira djelovanjem električnog polja opisana je dilelektričnom konstantom (ε') (engl. *relative permitivity*), što je vrijednost konstante veća, veći je i dipolni moment molekule. Količina mikrovalne energije koja se rasipa u toplinu unutar uzorka određena je dielektričnim gubitkom (ε'') (engl. *dielectric loss or complexed permitivity*). Tangens gubitka tan δ = ε''/ ε' (engl. *loss tangent*) određuje sposobnost materije da pretvara elektromagnetsku energiju u toplinsku energiju pri određenoj temperaturi i frekvenciji [3].

Budući da se veliki broj kemijskih reakcija odvija u otopinama, kod izbora otapala važna je učinkovitost molekula otapala u apsorbiranju MW-energije. Pri odabiru otapala za mikrovalnu sintezu vrelišta više nisu odlučujući čimbenik jer se djelovanjem MW-energije sva otapala zagrijavaju do temperature vrelišta unutar nekoliko sekundi. Kada su otapala izložena MW, vrelišta su viša u odnosu na klasično zagrijavanje što se naziva učinak pregrijavanja (engl. *superheating effect*). Apsorpcijska moć otapala se izražava kao tan δ, a otapala se mogu svrstati u tri različite skupine: visoko, srednje i nisko apsorbirajuća otapala. Što je tan δ veći, otapalo djelotvornije pretvara mikrovalnu energiju u termičku energiju i brže se zagrijava. Na primjer, voda je srednje apsorbirajuće otapalo (tan δ = 0,123) pa se zagrijava sporije od etanola, koji je visoko apsorbirajuće otapalo (tan δ = 0,941), aceton je nisko apsorbirajuće otapalo (tan δ = 0,054). Mikrovalno zračenje ne mogu apsorbirati homonuklearne dvoatomske molekule kao što je molekula dušika (N_2) i simetrične linearne

molekule poput ugljikovog dioksida ($CO_{2)}$. Mikrovalno propusna otapala su tetraklorugljik (CCl_4), benzen i dioksan jer ne apsorbiraju mikrovalno zračenje [2].

Klasična se sinteza provodi zagrijavanjem reakcijske posudice s vanjskim izvorom topline (najčešće uljna kupelj) pri čemu se toplinska energija prenosi s toga izvora na stjenke posude i tek potom na otapalo i reaktante (***Slika 3.***). Takav prijenos topline ovisi o termičkoj vodljivosti različitih materijala pa dolazi do jačeg zagrijavanja reakcijske posudice nego reakcijske smjese, a potrebno je i do nekoliko sati da se uspostavi termička ravnoteža. Kod mikrovalnog zagrijavanja reakcijska smjesa izravno apsorbira energiju jer su stjenke reakcijske posude za nju propusne. To dovodi do naglog povišenja temperature što ima za posljedicu lokalizirano pregrijavanje pojedinih dijelova reakcijske smjese. MW-zagrijavanje omogućuje kontrolirano provođenje reakcija što podrazumijeva da isključivanjem izvora MW-zračenja prestaje prijenos topline u reakcijsku smjesu [2].

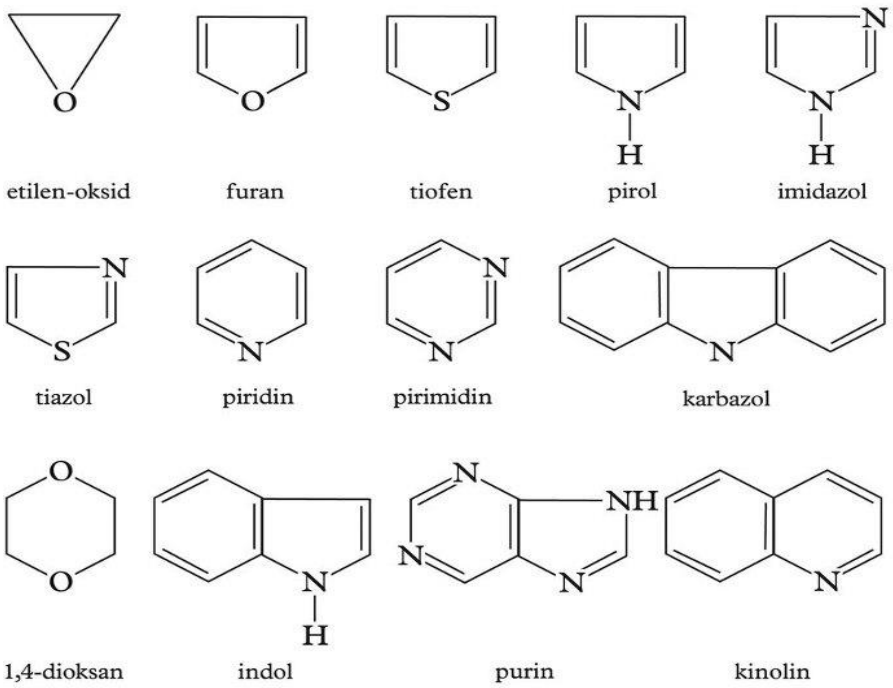


Slika 3. Shematski prikaz klasične i mikrovalne sinteze

2.2. Heterociklički spojevi

Heterociklički spojevi su organski ciklički spojevi kojima se prsten, osim ugljika, sastoji od najmanje jednog atoma nekog drugog elementa. Najčešći su heteroatomi kisik, sumpor i dušik. Heterociklički prsteni sastavni su dijelovi mnogih prirodnih organskih spojeva ključnih za odvijanje životnih funkcija poput alkaloida, vitamina, koenzima, ugljikohidrata, nekih aminokiselina i nukleinskih kiselina. Sirovine su za proizvodnju mnogih

lijekova, bojila, insekticida i herbicida. Razvrstavaju se prema broju atoma u prstenu, vrsti i broju heteroatoma te sličnosti s aromatskim spojevima. Posebno su važni spojevi s maksimalno nezasićenim peteročlanim (npr. furan, tiofen, pirol) i šesteročlanim prstenom (piridin), koji se nazivaju i heteroaromatskim spojevima zbog sličnosti s aromatima (***Slika 4.***).



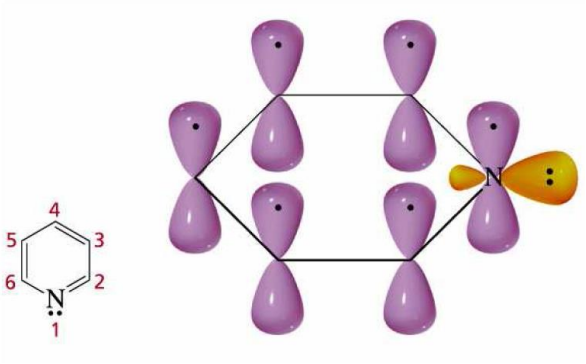
Slika 4. Najznačajniji predstavnici heterocikličkih aromatskih spojeva

Derivati furana su sastojci aroma i mirisa, lijekova i feromona. Tiofen se nalazi u katranu ugljena i služi u proizvodnji lijekova, bojila i pesticida. Pirolni prsten dio je molekule klorofila, hemoglobina i vitamina B_{12}. Indol je sastavni dio aminokiseline triptofana, a jezgru purina sadržavaju kofein i mokraćna kiselina. Kinolin je vezan za bojila i alkaloide a izokinolin se koristi u proizvodnji insekticida, bojila i lijekova. Heterociklički međuprodukti se sve češć koriste kao zaštitne skupine kod raznih sinteza jer se lako pripravljaju i uklanjaju [6].

Piridin (C_5H_5N) ili azabenzen je šesteročlani aromatski heterociklički spoj baznog karaktera (***Slika 5.***) s dušikom kao heteroatomom. Bezbojna tekućina karakteristična oštra mirisa, topljiva u vodi i alkoholu. Vrlo je otrovan. Nalazi se u sastavu mnogih sintetskih i prirodnih spojeva poput katranu kamenog ugljena, iz kojega se i dobiva.

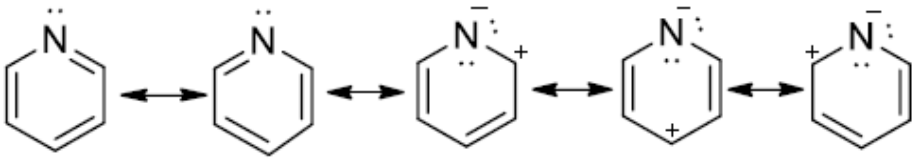
Piridinski prsten osnova je nekih važnih prirodnih spojeva poput vitamina B_6 i nikotinamid-adenin-dinukleotida. Piridin i piridinske baze služe kao otapalo za anorganske soli i organske kemikalije, za proizvodnju bojila, nikotinske kiseline, lijekova, herbicida,

insekticida, fungicida te regulatora rasta biljaka. Piridin je definiran heterocikličkim prstenom kojeg čine atom dušika i pet ugljikovih atoma. Aromatski je spoj koji posjeduje 6π-elektrona u cikličkom konjugiranom sustavu *p*-orbitala koje se međusobno preklapaju [7].



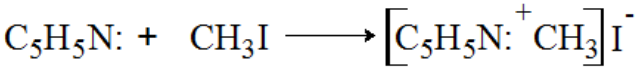
Slika 5. Piridin i njegova orbitalna struktura

Atom dušika je slabo odvlačeći i ima sposobnost prihvaćanja negativnog naboja čemu pridonose i rezonancijske strukture (***Slika 6.***).



Slika 6. Rezonancijske strukture piridina

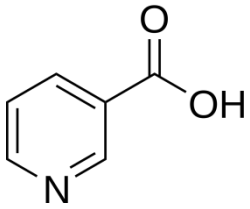
Aromatski se karakter pripisuje međudjelovanju šest π-elektrona iz tri dvostruke veze. Nevezani elektronski par dušika nije uključen u π-sustav jer je smješten u sp^2-orbitali koja leži u ravnini prstena, okomito na *p*-orbitalu. Piridin je planarna molekula jer se u njoj maksimalno preklapaju susjedne *p*-orbitale. Piridin ima nižu bazičnost od alifatskih amina, po bazičnosti je malo slabija baza od anilina, jer je elektronski par smješten u sp^2-orbitali, a kod alifatskih se amina nalazi u sp^3-orbitali. Zbog višeg *s*-karaktera sp^2-orbitale, orbitala bolje prihvaća elektronski par koji je stoga manje dostupan za reakcije s protonom. Budući da se ponaša kao baza s kiselinama daje soli, a s alkilirajućim reagensima daje kvaterne amonijeve soli, ***Slika 7.***



Slika 7. Dobivanje kvaternih amonijevih soli iz piridina

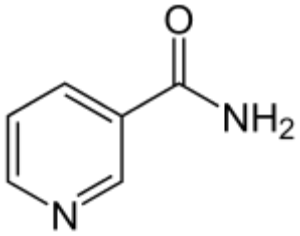
Kao aromatski spoj piridin je nereaktivan u reakcijama adicije, a podliježe reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije

Iz piridina se sintetiziraju tri izomerne piridin-karboksilne kiseline: pikolinska, nikotinska i izonikotinska. Ime nikotinska kiselina (***Slika 8.***) potječe otuda što je prvi put dobivena oksidacijom alkaloida nikotina.



Slika 8. Nikotinska kiselina

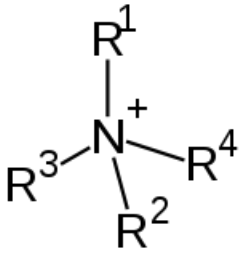
Nikotinamid je amid nikotinske kiseline ***Slika 9.*** U živom svijetu ulazi u sastav važnih koenzima: nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD^+) i nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfata ($NADP^+$). Njihovi su reducirani oblici NADH i NADPH, a sudjeluju kao prijenosnici elektrona u reakcijama oksidacije i redukcije. U glikolizi, oksidaciji masnih kiselina i citratnom ciklusu NAD^+ sudjeluje kao izravni oksidans koji se reducira u NADH. U tim se reakcijama ugljikovi atomi oslobađaju u sklopu molekule ugljikova dioksida (CO_2), a NADH prenosi elektrone na konačni oksidans – kisik. U fosfoglukonatskom putu (alternativni put metabolizma glukoze) $NADP^+$ se reducira u NADPH, koji pak sudjeluje u redukcijskim biosintetskim reakcijama [8].



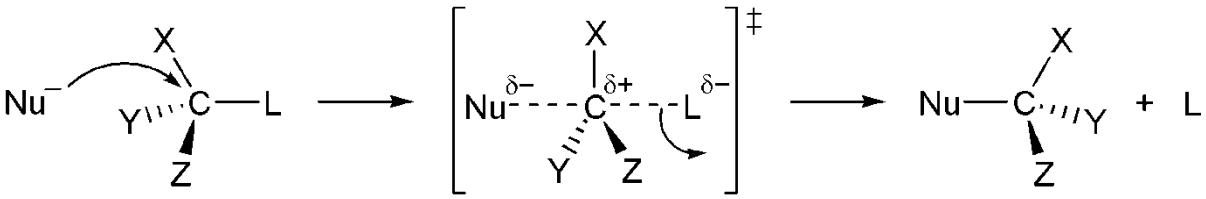
Slika 9. Nikotinamid

2.3. Reakcije kvaternizacije

Kvaternizacija je reakcija alkilacije tercijarnih amina s primarnim alkil-halogenidima S_N2 mehanizmom pri čemu nastaju kvaterne amonijeve soli. Kvaterne amonijeve soli su poliatomski pozitivno nabijeni ioni, ***Slika 10.*** R označuje alkilnu ili arilnu skupinu. Kvaterni amonijevi kationi su nereaktivni u usporedbi s jakim elektrofilima, oksidansima ili kiselinama te su stabilniji u odnosu na većinu nukleofila. Razlikuju se i od amonijeva iona i od primarnih, sekundarnih i tercijarnih amonijevih kationa jer posjeduju trajno pozitivan naboj, neovisan o pH vrijednosti otopine u kojoj se nalaze. S_N2 mehanizam je nukleofilna supstitucija drugog reda, ***Slika 11.*** U jednom koraku odvija se nukleofilni napad dušika na ugljikov atom, na kojem se nalazi vezan halogen, uz istovremeni odlazak halogena [8].



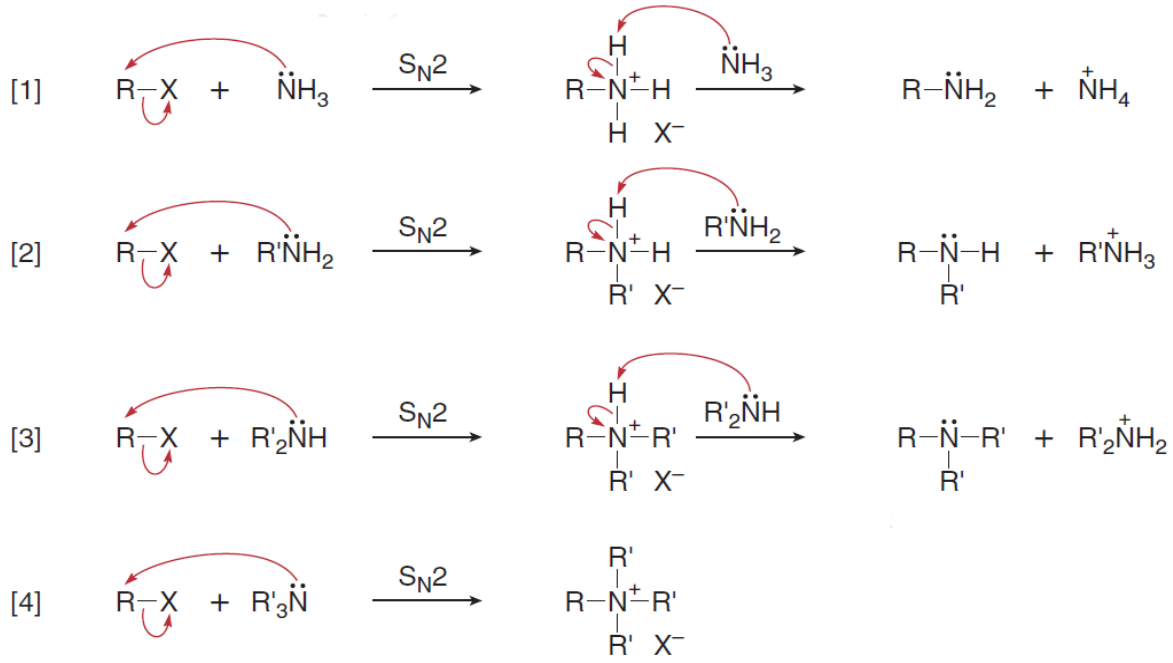
Slika 10. Strukturna formula kvaternog amonijeva kationa



Slika 11. S_N2 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. 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 12.*** Alkil-halogenid mora biti metil-halogenid, CH_3X ili primarni alkil-halogenid, RCH_2X [7].

Kvaterne soli nikotinamida spadaju u skupinu heterocikličkih spojeva koji sadržavaju atom dušika. Posebno mjesto među ovim spojevima zauzimaju spojevi koji se pripravljaju reakcijama kvaternizacije nikotinamida sa supstituiranim fenacil-halogenidima.



Slika 12. Mehanizam priprave kvaternih amonijevih soli [7]

2.3.1. Primjena kvaternih amonijevih soli

Kvaterne amonijeve soli imaju široku primjenu te se koriste u razne kliničke svrhe. Korisni su antiseptici i dezinficijensi, 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. Nekoliko kvaternih amonijevih spojeva, uključujući i piridinijeve soli s različitim duljinama lanaca, posjeduju antibakterijsku aktivnost prema Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama. Primjenjuju se i kao tenzidi, omekšivači tkanina kod kojih su najčešće zastupljene kloridne soli i antistatički agensi [4].

Kvaterne su amonijeve soli dobre protiv gljivica, ameba te virusa s ovojnicom. Način njihova djelovanja je uništavanje stanične membrane. Pri tretiranju bakterija kvaternim amonijevim solima dolazi do ispuštanja sadržaja bakterijskih stanica u okruženje u kojemu se bakterije nalaze, što znači da se membrana raspadne pod utjecajem tenzida. Evidentna je razlika u otpornosti prema kvaternim amonijevim solima 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[4].

Kvaterne soli heterocikličkih amina kao što je nikotinamid imaju širok spektar terapijskih učinaka, a koriste se kao antibakterijska i antikancerogena sredstva [9].

Angiogeneza tumora je proces kada tumorske stanice stvaraju svoju vlastitu mrežu krvnih žila kroz koju se hrane, rastu i šire po organizmu. Taj je proces važan za rast zloćudnih tumora osobito nakon što dosegnu veličinu od 1-2 mm u promjeru jer tada, da bi dalje rasli, moraju uspostaviti vlastiti krvotok. Naime, nakupine tumorskih stanica u početku koriste hranu i kisik iz okolnog tkiva. Kada tumor poraste na veličinu od 1-2 mm, prehrana iz okoline mu je nedostatna, pa on počinje proizvoditi tzv. angiogene signale- kemijske tvari koje ‘’tjeraju’’ okolne krvne žile da puštaju svoje izdanke prema tumoru. Kada ti izdanci krvnih žila dođu do tumorskih stanica, kroz njih je tumoru osigurana doprema kisika i hranjivih tvari, pa tumor može dalje rasti i razvijati se. Kroz mrežu tumorskih krvnih žila koje su povezane s ostatkom cirkulacije može doći i do metastaziranja. Neki derivati nikotinamida inhibiraju djelovanje angiogenih signala [10].

2.4. Određivanje struktura spektroskopskim metodama

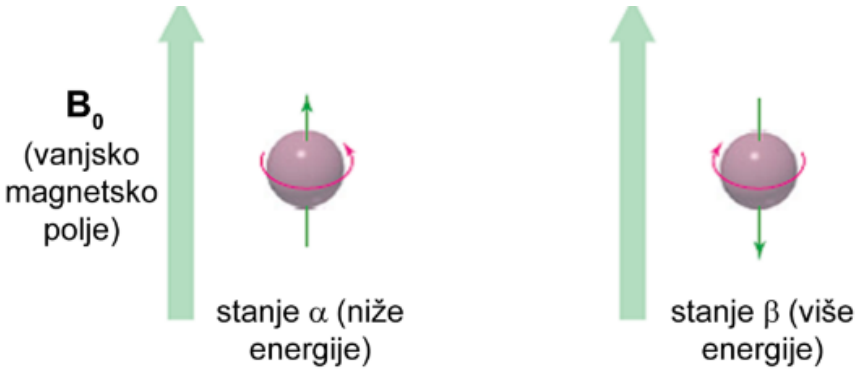
Spektroskopske tehnike pomoću kojih stječemo uvid u molekulsku strukturu tvari temelje se na interakciji elektromagnetnog zračenja i tvari. Prolaskom snopa elektromagnetskog zračenja kroz tvar može doći do apsorpcije ili do transmisije [11].

Infracrvena apsorpcijska spektroskopija često se koristi za određivanje struktura spojeva. Ultraljubičasta – vidljiva spektroskopija (UV-VIS) i infracrvena (IR) spektroskopija se koriste u kvantitativnim analizama. IR spektroskopija daje informacije o strukturi organskih molekula. U infracrvenom području pojavljuju se vibracijske apsorpcije. Uzorak koji je izložen infracrvenom zračenju apsorbira upadno zračenje koje po energiji odgovara pojedinim molekulskim vibracijama. Bilježenjem apsorpcije zračenja dobivamo infracrveni spektar koji upućuje na postojanje određenih funkcionalnih skupina. Spektrometar obično obuhvaća područja apsorpcija koja su u vezi sa savijanjem te simetričnim i nesimetričnim istezanjem veza u molekuli. Istezanju odgovaraju veće vrijednost valnog broja a savijanju odgovaraju niži valni brojevi. 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 funkcijskih skupina organskih spojeva, pa se često naziva područjem funkcijskih skupina. Područje ispod 1600 cm^{-1} se zove područje „otiska prsta“. Neke karakteristične i

važne frekvencije IR istezanja su: 1780-1650 cm^{-1} (C=O); 3500-3300 cm^{-1} (N-H); 3300-2700 cm^{-1} (C-H); 1230-1020 cm^{-1} (C-N). Svaka molekulska vrsta ima jedinstven infracrveni apsorpcijski spektar te se stoga nepoznata molekula može identificirati prema posjedovanju karakterističnih skupina [9].

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) je također korisna tehnika za određivanje strukture tvari. Iznimno važno mjesto ima u medicinskoj dijagnostici za kliničke pretrage, u prehrambenoj tehnologiji i biotehnologiji, u poljoprivredi za utvrđivanje vlažnosti i sastava žitarica, praćenje štetnih tvari u tlu, u kemijskoj industriji za određivanje čistoće i sastava produkata reakcija i otapala. Rezonancija označava apsorpciju energije vezane uz promjenu nuklearnih energijskih stanja.

Za organsku kemiju je izuzetno vrijedna kombinacija podataka ^{13}C NMR- a i ^{1}H NMR-a. Nuklearna magnetska rezonancija se temelji na magnetskom polju koje se stvara vrtnjom električki nabijenih atomskih jezgara. NMR spektroskopijom mogu se proučavati jezgre s neparnim atomskim ili neparnim masenim brojem čiji je kvantni broj nuklearnog spina I različit od nule. Nuklearno magnetsko polje prouzročeno je interakcijom s vrlo velikim magnetskim poljem instrumenta. U prisutnosti vanjskog magnetskog polja proton može zauzeti dvije orijentacije, niže i više energije, ***Slika 13.***



Slika 13. Orijentacije protona

Izvor energije u nuklearnoj magnetskoj rezonanciji su radio valovi. Nisko energetski radio valovi vrše interakciju s molekulom pri čemu dolazi do promjene u nuklearnom spinu nekih elemenata, uključujući ^{1}H i ^{13}C. 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. Elektroni koji okružuju jezgru

stvaraju lokalna magnetska polja što dovodi do zasjenjenja te jezgre od vanjskog magnetskog polja. Za postizanje rezonancije potrebno je primijeniti jače magnetsko polje. 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 [8,11,12].

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 Electrolux EMS 2105.

Tankoslojna kromatografija (TLC) rađena je na komercijalno dostupnim pločicama silikagela DC Alufolien Kieselgel 60 F_{254}, a izolirane komponente detektirane su pomoću UV lampe pri 254 i 366 nm. Kromatogrami su razvijani u sustavu otapala: kloroform : metanol (6:1).

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

Spektri nuklearne magnetske rezonancije (NMR) snimani su na instrumentu Varian XL-GEM 300 u DMSO-*d6* u Centru za NMR Instituta „Ruđer Bošković“. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (TMS, δ = 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^{-1}. 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:

nikotinamid; $C_6H_6N_2O$; 122 g/mol; t_t=129,5 °C (Sigma-Aldrich)

2-bromacetofenon; C_8H_7BrO; 199,05 g/mol; t_t=136 °C (Sigma-Aldrich)

2-brom-4'-kloracetofenon; ClC_8H_6BrO; 233,49 g/mol; t_t=95-99 °C (Sigma-Aldrich)

2,4'-dibromacetofenon; $C_8H_6Br_2O$; 277,95 g/mol; t_t=108-110 °C (Sigma-Aldrich)

2-brom-4'-metilacetofenon; C_9H_9BrO; 213,08 g/mol; t_t=52-55 °C (Sigma-Aldrich)

2-brom-4'-fenilacetofenon; $C_{14}H_{11}OBr$; 275,14 g/mol; t_t=123-125 °C (Sigma-Aldrich)

2-brom-4'-fluoracetofenon; C_8H_6OBrF; 217,04 g/mol; t_t=47-49 °C (Sigma-Aldrich)

2-brom-2'-metoksiacetofenon; $C_9H_9O_9Br$; 229,08 g/mol; t_t=69-71°C (Sigma-Aldrich)

2-brom-4'-metoksiacetofenon; $C_9H_9O_9Br$; 229,08 g/mol; t_t=43-45°C (Sigma-Aldrich)

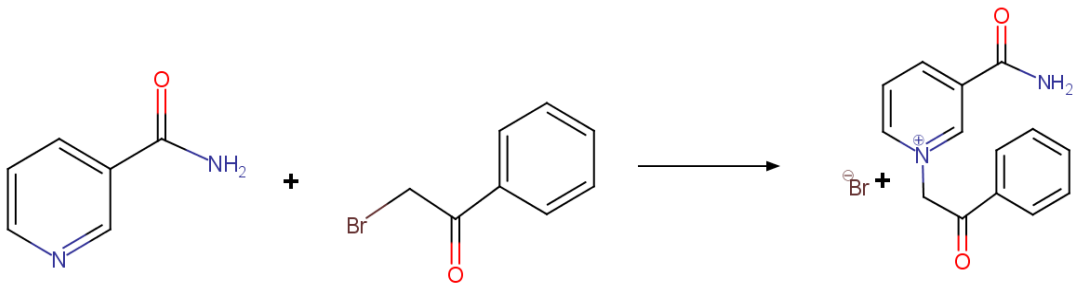
metanol

kloroform

aceton

3.1. Priprava kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u mikrovalnom reaktoru.

3.1.1. Priprava 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (1)



Slika 14. Priprava 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (**1**)

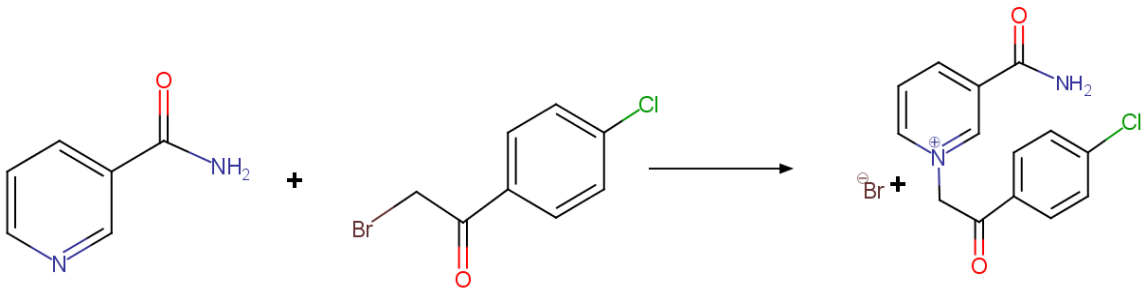
Postupak A

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-bromacetofenon (0,398 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u blago ružičastu te nastanak ružičastih kristalića koji su filtrirani vakuum filtracijom. Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi sa smjesom otapala kloroform : metanol (6:1). Dodatnim zagrijavanjem reakcijske smjese 5 minuta došlo je do nastanka taloga koji je odvojen filtracijom. Nakon sušenja dobivenog taloga i kromatografiranja utvrđeno je da su oba taloga željeni produkt te su spojeni i određeno im je talište (0,47 g; 73 %, t_t=238-242°C).

Postupak B

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-bromacetofenon (0,398 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta u parnoj kupelji na 60 ºC spojenoj na miješalicu i Liebigovo hladilo, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je ostavljena 24 sata na miješalici. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u blago ružičastu te nastanak ružičastih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. Tijek reakcije praćen je TLC kromatografijom uz smjesu otapala kloroform : metanol u omjeru (6:1). Prekristalizacijom iz acetona sirovog produkta i sušenjem dobiven je produkt (**1**) (0,16 g; 24,9 %, t_t=241-244°C).

3.1.2. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-klorfenacil)-piridinijeva bromida (2)



Slika 15. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-klorfenacil)-piridinijeva bromida (**2**)

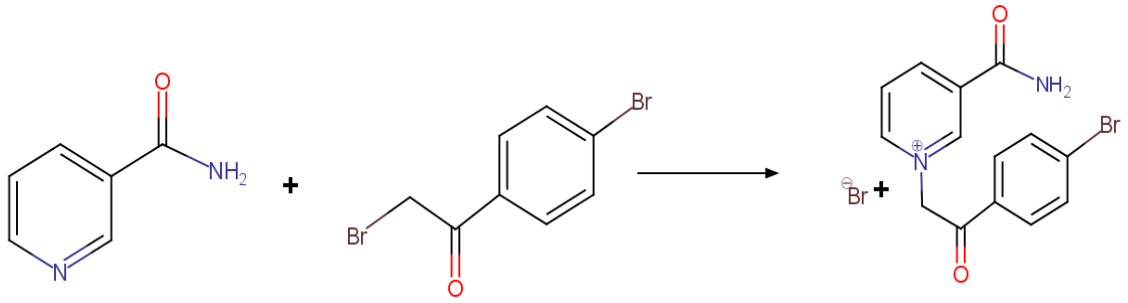
Postupak A

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-kloracetofenon (0,467 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta nakon čega je evidentirana promjena boje iz bijele u žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom (talog 1). Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. Reakcijska smjesa ponovno je zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 5 minuta i novonastali talog odvojen vakuum filtracijom. Kromatografijom je potvrđeno da su oba taloga isti spoj te su spojeni, prekristalitirani iz metanola i osušeni (0,46 g; 64,6 % t_t=254-261 °C).

Postupak B

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-kloracetofenon (0,467 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta na 60 ºC, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je uz miješanje na magnetskoj mješalici ostavljena na sobnoj temperaturi 24 sata. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u svijetlo žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. TLC je pokazala da je nastao željeni produkt koji je pročišćen prekristalizacijom iz metanola (0,23 g; 32,34 %; t_t=252-258 °C).

3.1.3. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (3)



Slika 16. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (**3**)

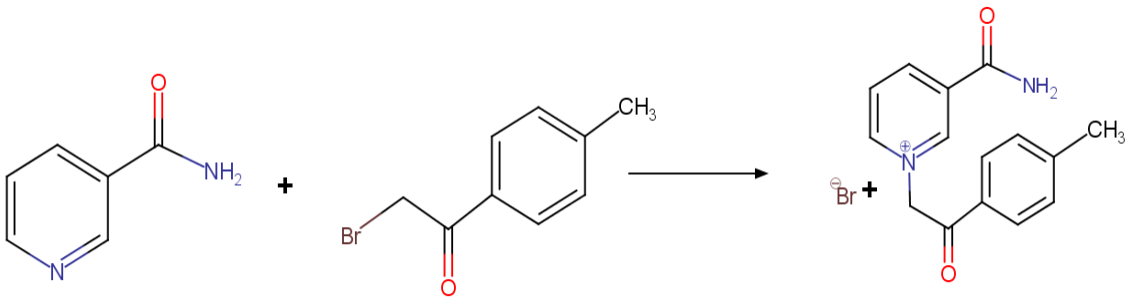
Postupak A

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2,4'-dibromacetofenon (0,556 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta nakon čega je evidentirana promjena boje iz bijele u svijetlo žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom, nakon prekristalizacije iz metanola i sušenja dobiveni su kromatografski čisti kristali produkta (0,45 g; 56,24 %; t_t=258-260 °C).

Postupak B

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2,4'-dibromacetofenon (0,556 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta u uljnoj kupelji na 60 ºC, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa ostavljena na sobnoj temperaturi naredna 24 sata uz miješanje na magnetskoj miješalici. Dobiveni sirovi produkt odvojen je vakuumm filtracijom i prekristaliziran iz metanola (0,41 g; 51,24 %, t_t=258-260 °C).

3.1.4. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-metilfenacil)-piridinijeva bromida (4)



Slika 17. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-metilfenacil)-piridinijeva bromida (**4**)

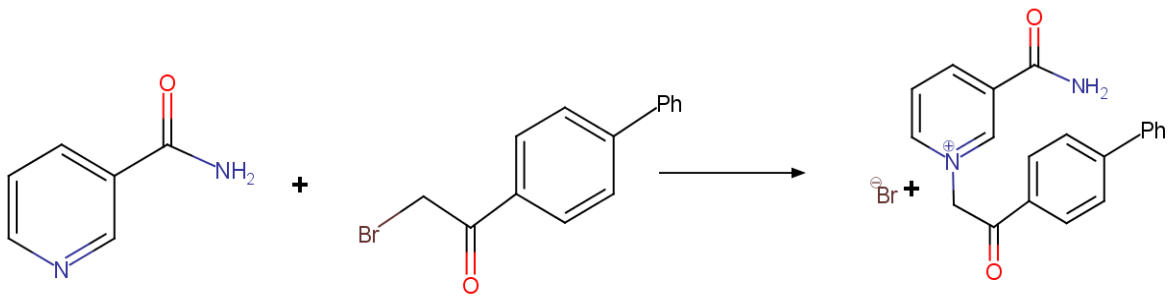
Postupak A

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-metilacetofenon (0,426 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta nakon čega je evidentirana promjena boje iz bijele u žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. Sušenjem taloga dobiven je potpuno kromatografski čist produkt (0,51 g; 76,1 %; t_t=251-252 °C).

Postupak B

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-metilacetofenon (0,426 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta u uljnoj kupelji na 60 ºC, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je ostavljena 24 sata na sobnoj temperaturi uz miješanje na magnetskoj miješalici. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u svijetlo žutu te nastanak žutih kristalića,. Nastali sirovi produkt odvojen je vakuum filtracijom, prekristaliziran iz metanola, nakon sušenja TLC kromatografija je potvrdila nastanak čistog produkta (**4**) (0,12 g;17,90 %; t_t=248-250 °C).

3.1.5. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (5)



Slika 18. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (**5**)

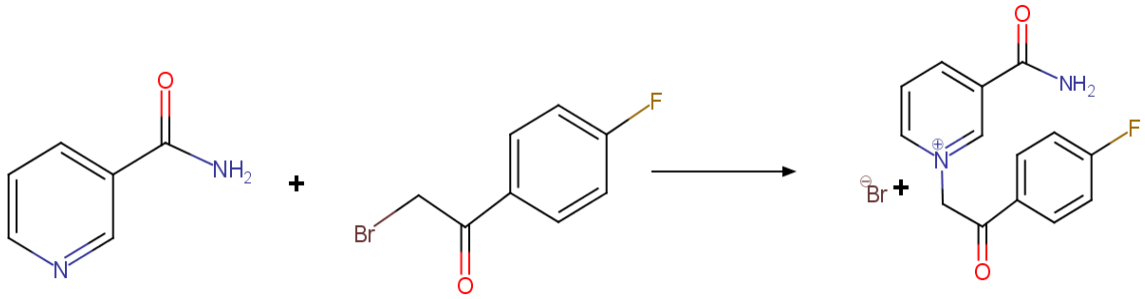
Postupak A

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-fenilacetofenon (0,550 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta nakon čega je evidentirana promjena boje iz bijele u žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom, sirovi produkt pročišćen je prekristalizacijom iz metanola (0,63 g; 79,75 %, t_t=253-258 °C).

Postupak B

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-fenilacetofenon (0,550 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta u parnoj kupelji na 60 ºC, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je ostavljena 24 sata na miješalici. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u žutu te nastanak žutih kristalića koje smo filtrirali vakuum filtracijom (0,25 g; 31,47 %; t_t=252-259 °C).

3.1.6. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijeva bromida (6)



Slika 19. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijeva bromida (**6**)

Postupak A

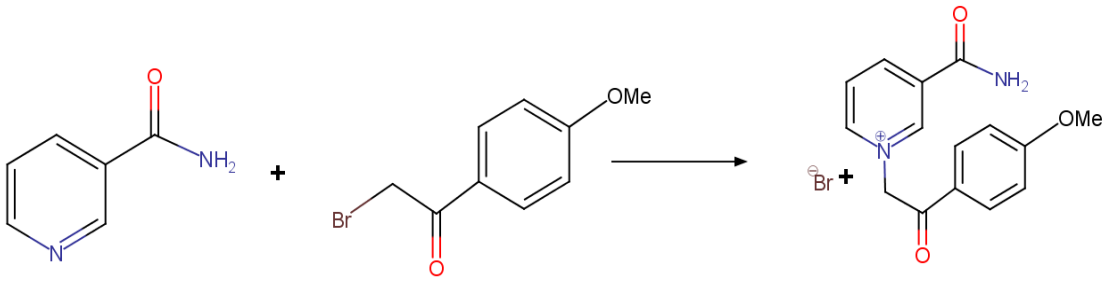
Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-fluoracetofenon (0,434 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta nakon čega je evidentirana promjena boje iz bijele u svijetlo žutu te nastanak žutih kristalića koje smo filtrirali vakuum filtracijom (talog 1). Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. TLC se provodi sa smjesom kromatografskog otapala, kloroform:metanol u omjeru (6:1). Potom se reakcijska smjesa ponovno zagrijava u mikrovalnoj pećnici 5 minuta te se vakuum filtracijom dobije talog 2. Sušenjem taloga dobivamo produkt, a TLC pokazuje da su i talog 1 i talog 2 produkti (**6**) (0,58 g; 85,55 %, t_t=228-232 °C).

Postupak B

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-fluoracetofenon (0,434 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta u parnoj kupelji na 60 ºC spojenoj na miješalicu i Liebigovo hladilo, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je ostavljena 24 sata na miješalici. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. Nakon miješanja uzeti su uzorci

za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. Sušenjem taloga dobiven je čisti produkt (**6**) (0,25 g; 36,87 % t_t=232-236 °C).

3.1.7. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (7)



Slika 20. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**7**)

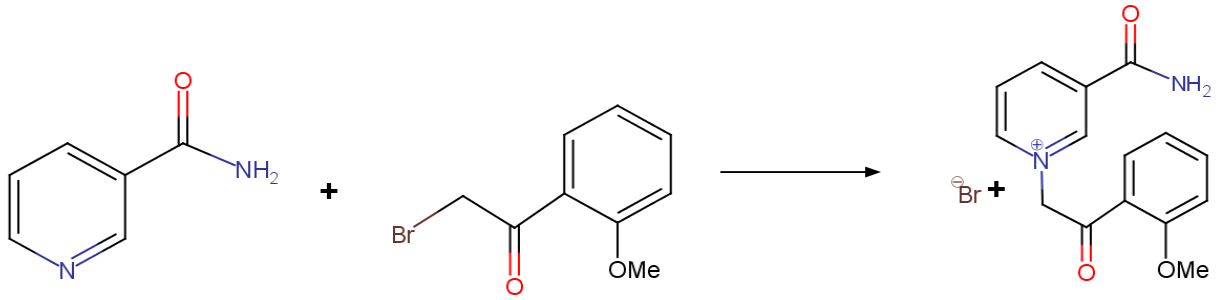
Postupak A

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-metoksiacetofenon (0,458 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta nakon čega je evidentirana promjena boje iz bijele u svijetlo žutu te nastanak svijetlo žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. Reakcijska smjesa je zagrijavana dodatnih 5 minuta i novonastali talog odvojen vakuum filtracijom. nakon sušenja i kromatografije taloga potvrđeno je da su oba taloga željeni produkt (0,53 g; 75,45 %; t_t=232-237 °C).

Postupak B

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-4'-metoksiacetofenon (0,458 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta na vodenoj kupelji na 60 ºC, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je ostavljena 24 sata na sobnoj temperaturi uz miješanje na magnetskoj mješalici. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. Dobiveni sirovi produkt prekristaliziran je iz metanola (0,08 g; 11,39 %; t_t=232-238 °C).

3.1.8. Priprava 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (8)



Slika 21. Priprava 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**8**)

Postupak A

Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-2'-metoksiacetofenon (0,458 g: 2 mmol) otopljeni su u 10 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je u mikrovalnoj pećnici 5 minuta nakon čega je evidentirana promjena boje iz bijele u svijetlo žutu te nastanak svijetlo žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. Nakon hlađenja, uzeti su uzorci za TLC, kojom je praćen tijek reakcije. reakcijska smjesa je ponovno zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 5 minuta i novonsatali talog odvojen vakuum filtracijom. TLC kromatografija je potvrdila da su oba taloga isti kromatografski čisti spoj željenog produkta (0,25g; 35,60 %).

Postupak B

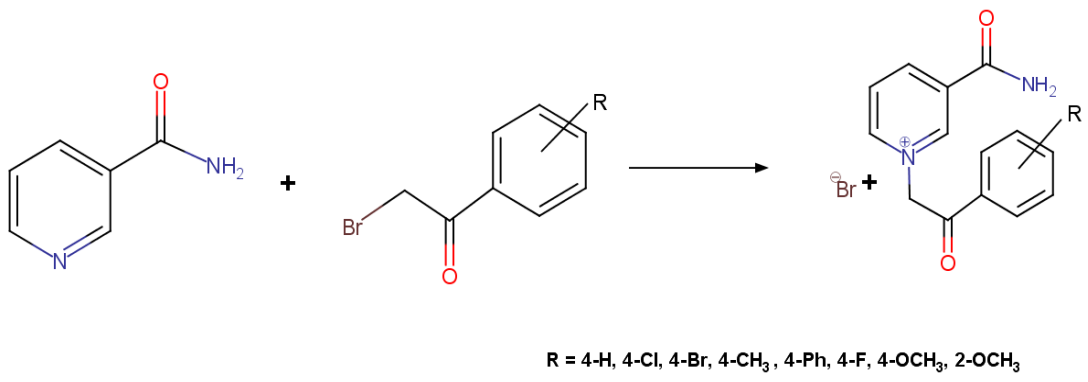
Nikotinamid (0,244 g: 2 mmol) i 2-brom-2'-metoksiacetofenon (0,458 g: 2 mmol) otopljeni su u 100 mL acetona. Reakcijska smjesa zagrijavana je 30 minuta u vodenoj kupelji na 60 ºC, nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je ostavljena 24 sata uz miješanje na magnetskoj miješalici. Prilikom zagrijavanja evidentirana je promjena boje iz bijele u žutu te nastanak žutih kristalića koji su odvojeni vakuum filtracijom. Sušenjem taloga dobiven je sirovi produkt koji je prekristaliziran iz metanola (0,14 g; 19,93 %).

4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je izvesti reakcije kvaternizacije nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u acetonu i usporediti prinos klasične sinteze i sinteze potpomognute mikrovalovima kao ekološki prihvatljive metode, ***Slika 22***. Pretpostavka je bila da će sinteze primjenom mikrovalnog zračenja u odnosu na klasične metode sinteze imati u kraćem vremenu veći prinos i iskorištenje reakcija.

Istražen je i utjecaj strukture elektrofila na prinos reakcije kvaternizacije. Elektrofili su supstituirani fenacil-bromidi s različitim elektron akceptorskim i elektron donorskim skupinama u *para*- i *ortho*- položaju. Kvaterne soli nastaju alkiliranjem amina koje se odvija prema S_N2 mehanizmu stoga prinos i brzina reakcije ovise o strukturi obaju reaktanata, nikotinamida i elektrofila. U toj reakciji heterociklički amini djeluju kao nukleofili, a njihova reaktivnost je ovisna o elektronskoj gustoći na dušikovu atomu.

U prvoj fazi rada pripravljene su kvaternih soli nikotinamida pomoću mikrovalnog zagrijavanja i klasičnog zagrijavanja s elektrofilima: 2-bromacetofenonom, 2,4'-dibromacetofenonoma, 2-brom-4'-kloracetofenonom, 2-brom-4'-metoksiacetofenom, 2-brom-4'-fluoracetofenom, 2-brom-4'-fenilacetofenom, 2-brom-4'-metilacetofenom i 2-brom-2'-metoksiacetofenom. Reakcije su izvedene u acetonu kao otapalu. Za mikrovalno je zračenje korištena snaga mikrovalne pećnice iznosila 440 W te je bilo potrebno različito vrijeme ozračivanja do nastajanja produkata (od 5 minuta do 10 minuta). Postupak sinteze klasičnim putem obuhvaćao je refluksiranje u acetonu 30 minuta pri temperaturi 60 ºC, a potom miješanje reakcijske smjese na magnetnoj miješalici 24 sata pri sobnoj temperaturi. Uspješno su pripravljene kvaterne soli nikotinamida **1**-**8**.



Slika 22. Opća reakcija nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima

Za razliku od klasičnog zagrijavanja, zagrijavanje u mikrovalnoj pećnici bilo je znatno kraće. Količina otapala acetona korištena u sintezi potpomognutoj mikrovalnim zračenjem je deset puta manja u odnosu na onu korištenu pri klasičnom zagrijavanju. Vrijeme zagrijavanja u mikrovalnoj pećnici iznosilo je najviše 10 minuta. Najveće iskorištenje dobiveno je u reakciji kvaternizacije nikotinamida s 2-brom-4'-fluoracetofenonom (**6**), a iznosilo je 85,55 %. Najmanje je iskorištenje dobiveno u reakciji kvaternizacije nikotinamida s 2-brom-4'-metoksiacetofenonom (**8**), a iznosilo je samo 11,39 %, ***Tablica 2.***

Tablica 2. Obilježja dobivenih kvaternih soli nikotinamida

Spoj	**Molekulska formula**	**M g/mol**	**MS Prinos %**	**KS Prinos %**
3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijev bromid (**1**)	$C_{14}H_{13}BrN_2O_2$	320,97	73,21	24,90
3-karbamoil-1-(4'-klorfenacil)-piridinijev bromid (**2**)	$ClC_{14}H_{12}BrN_2O_2$	355,62	64,60	32,34
3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijev bromid (**3**)	$C_{14}H_{12}Br_2N_2O_2$	399,95	56,24	51,24
3-karbamoil-1-(4'-metilfenacil)-piridinijev bromid (**4**)	$C_{15}H_{15}BrN_2O_2$	335,08	76,07	17,90
3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijev bromid (**5**)	$C_{20}H_{17}BrN_2O_2$	397,14	79,75	31,47
3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijev bromid (**6**)	$FC_{14}H_{12}BrN_2O_2$	339,04	85,55	36,87
3-karbamoil-1-(4'-metoksi fenacil)-piridinijev bromid (**7**)	$C_{15}H_{15}BrN_2O_3$	351,08	75,45	11,39
3-karbamoil-1-(2'-metoksi fenacil)-piridinijev bromid (**8**)	$C_{15}H_{15}BrN_2O_3$	351,08	35,60	19,93

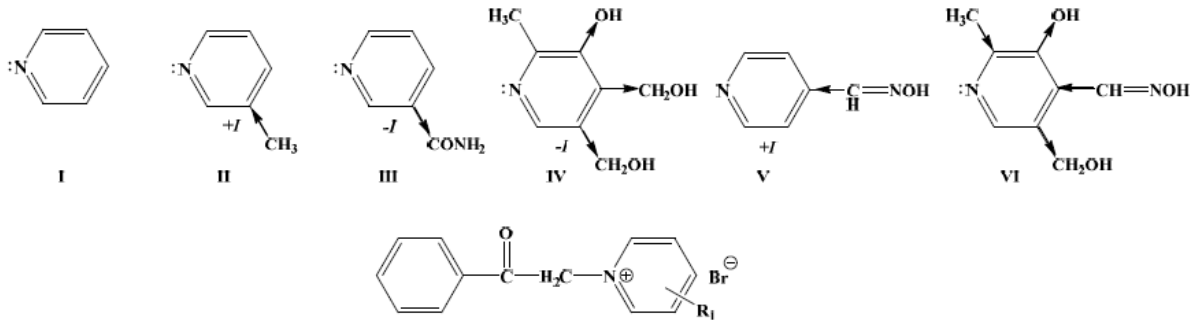
MS= sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem
KS= klasična sinteza

Sintezu na nikotinamidu klasičnim putem izvršili su Zhuravlev i suradnici, 2010. Nikotinamid su kvaternizirali 2-bromacetofenonom i 2-brom-4'-metoksiacetofenonom, a reakcije su provodili u bezvodnom alkoholu pri čemu su nakon 1 h zagrijavanja u vodenoj kupelji dobili produkt u 44 %-tnom i 21 %-tnom iskorištenju [13]. Iste reakcije koje su proveli Zhuaravlev i suradnici u ovom radu su ponovljene na klasičan način ali se umjesto etanola koristio aceton kao otapalo. Iskorištenje u acetonu bilo je znatno niže u odnosu na iskorištnje u etanolu, 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijev bromid (**1**) je dobiven u 24,9 %-tnom iskorištenju za razliku od iskorištenja u etanolu koje iznosi 44 %, a 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijev bromid (**7**) dobiven je uz malo iskorištenje od svega 11,39 %

(21% Zhuravlev i sur). Reakcije s navedenim fenacil-bromidima provedene su uz mikrovalno zagrijavanje u acetonu pri čemu je došlo da značajnog povećanja prinosa reakcije u vrlo kratkom vremenu reakcije od svega 5 minuta, prinosom 73,21 % (**1**) i 75,45 % (**7**)

Sve reakcije sinteze spojeva 1-8 provedene su na dva načina klasično zagrijavanje i zagrijavanje uz mikrovalno zračenje pri čemu je prinos za spojeve **1-8** u reakciji izvedenoj pod utjecajem mikrovalnog zračenja bio je viši nego u klasičnoj metodi te su produkti dobiveni u kraćem reakcijskom vremenu u odnosu na klasičnu sintezu, ***Tablica 2***.

U klasičnim sintezama (Zhuravlev i sur., 2010.) utvrđeno je da su elektron donorski supstituenti povoljno utjecali na kvaternizaciju dušikova atoma, dok je kod elektron akceptorskih supstituenata prinos kvaternog spoja bio niži. U sintezama pod utjecajem mikrovalnog zračenja te razlike nisu značajne, ***Slika 23.*** [4].



Slika 23. Utjecaj indukcijskog efekta na nukleofile u reakciji kvaternizacije

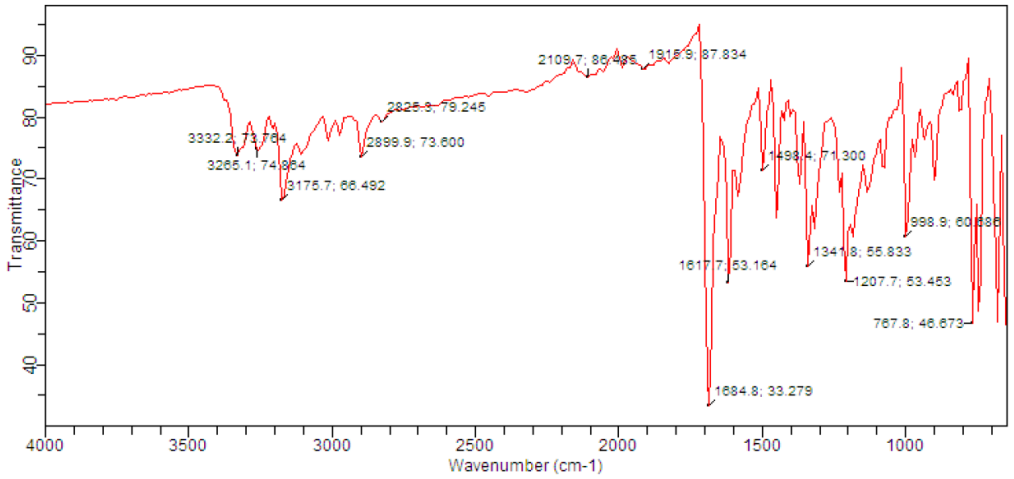
Vrijeme zračenja u MW pećnici u acetonu iznosilo je najviše 10 minuta nakon čega je produkt hlađenjem smjese potpuno iskristalizirao za samo nekoliko minuta. Naime, u samom postupku prilikom aktivacije MW zračenjem odmah je vidljivo nastajanje produkta i kromatografski i prema promjeni boje otopine u žutu i svjetlo žutu.

U drugoj fazi rada dobiveni sirovi produkti pročišćavani su prekristalizacijom iz metanola. Nakon izolacije i pročišćavanja sirovih produkata, dobivene su kromatografski čiste kvaterne soli nikotinamida (**1**-**8**), kojima su određena tališta i snimljeni IR, ^{1}H i ^{13}C NMR spektri (**1**-**8**), osim za 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (**5**) za kojeg je izvršena samo IR analiza.

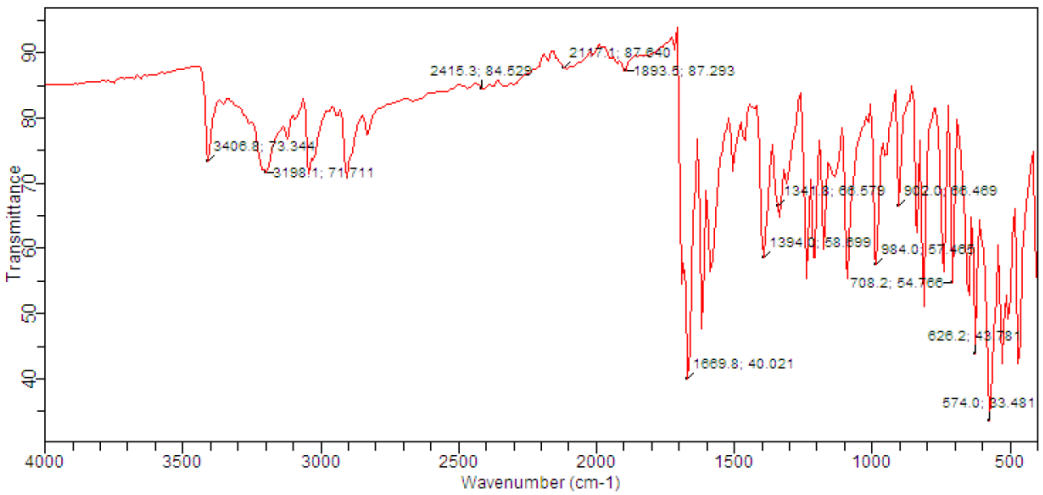
Strukture kvaternih soli nikotinamida **1**-**8** potvrđene su IR, ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR analizom, ***Tablica 3-5.*** ^{1}H i ^{13}C NMR spektri priloženi su u Prilog 1.

Tablica 3. IR analiza

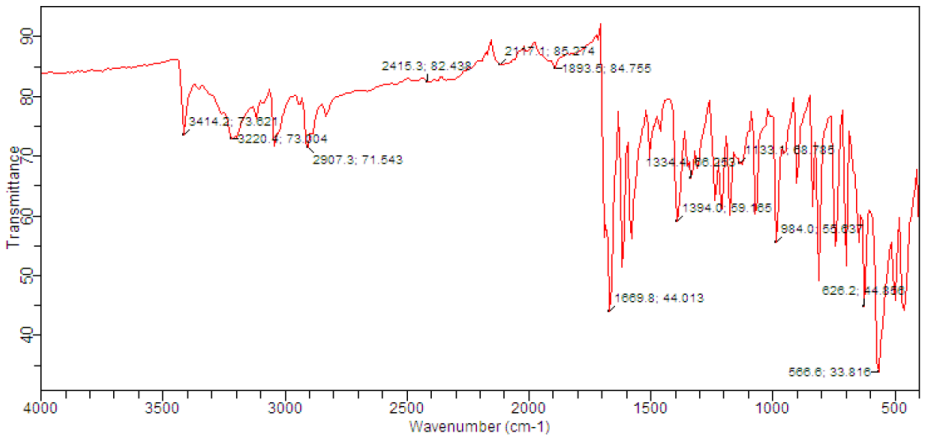
Spoj	IR (cm^{-1})
1	1684,8 (C=O); 3332,2-3265,1 (N-H); 3175,7 (C-H); 1207,7 (C-N)
2	1669,8 (C=O); 3406,8 (N-H); 3198,1 (C-H); 1394,0 (C-N)
3	1669,8 (C=O); 3414,2 (N-H); 3220,4 (C-H); 1394,0 (C-N)
4	1684,8(C=O); 3332,2- 3235,3 (N-H); 3168,2 (C-H); 1215,1 (C-N)
5	1677,3 (C=O); 3287,5 (N-H); 3123,5 (C-H); 1386,6 (C-N)
6	1684,8 (C=O); 3332,2- 3235,3 (N-H); 3078,8 (C-H); 1230,0 (C-N)
7	1677,3 (C=O); 3257,7 (N-H); 3123,5 (C-H); 1244,9 (C-N)
8	1684,8 (C=O); 3339,7-3235,3 (N-H); 3153,3 (C-H); 1207,7 (C-N)



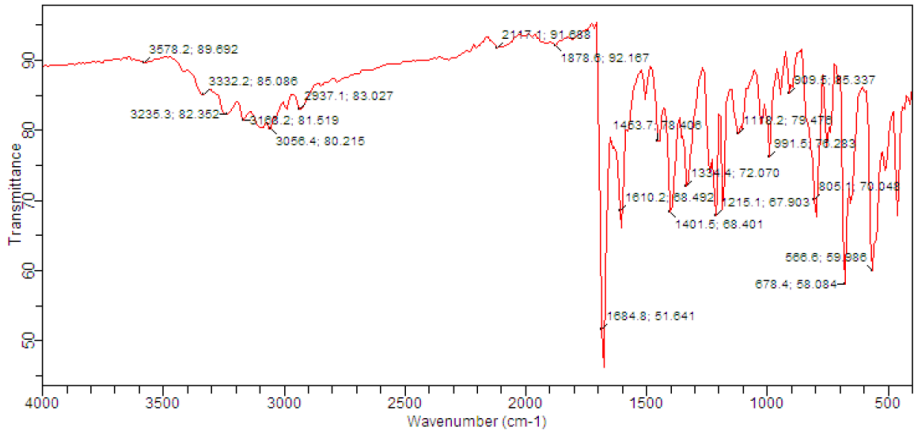
Slika 24. IR spektar 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (**1**)



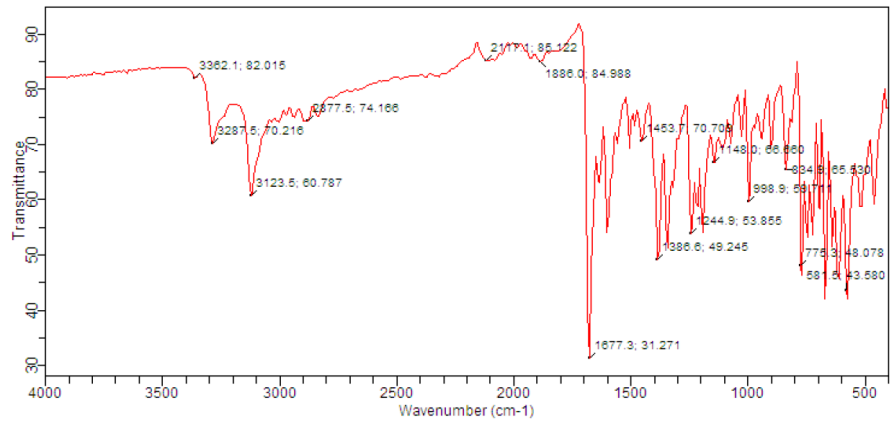
Slika 25. IR spektar 3-karbamoil-1-(4'-klorfenacil)-piridinijeva bromida (**2**)



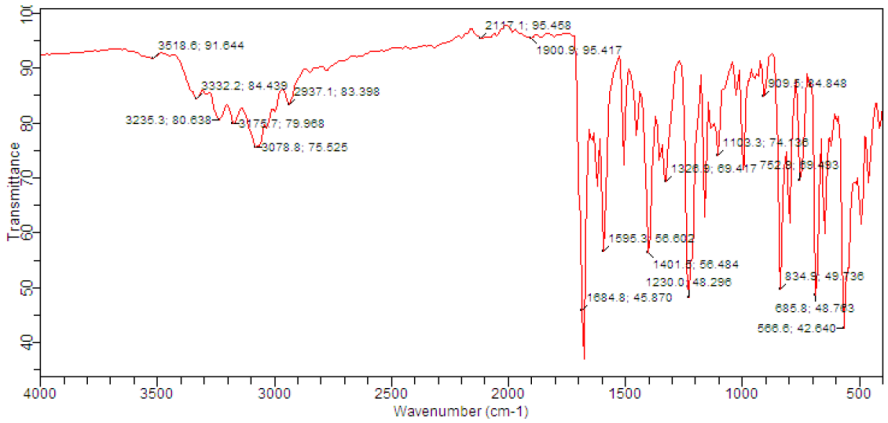
Slika 26. IR spektar 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (**3**)



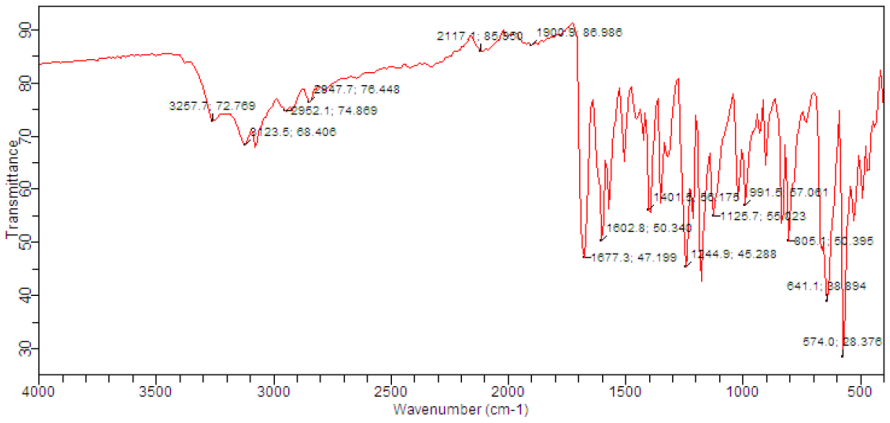
Slika 27. IR spektar 3-karbamoil-1-(4'-metilfenacil)-piridinijeva bromida (**4**)



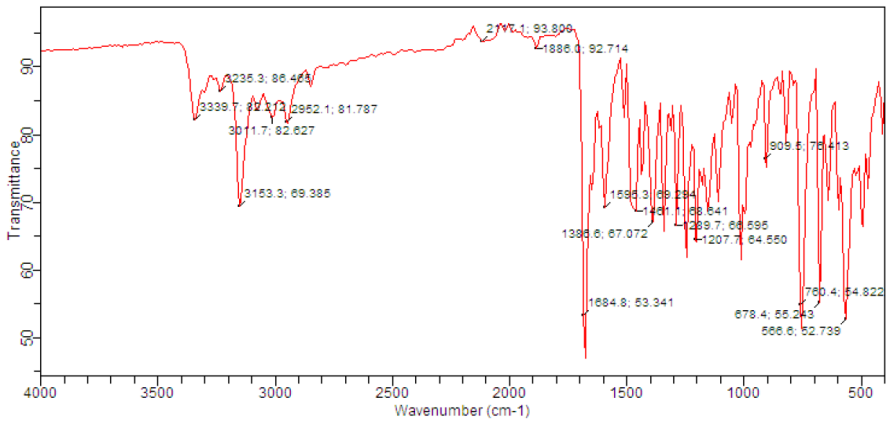
Slika 28. IR spektar 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (**5**)



Slika 29. IR spektar 3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijeva bromida (**6**)



Slika 30. IR spektar 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**7**)



Slika 31. IR spektar 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**8**)

Tablica 4. ^{1}H NMR analiza

Spoj	^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm
1	9,6 (s, 1H, H2), 9,20 (d, J = 6,19 Hz, 1H, H-6), 9,14 (d, J = 8,24 Hz, 1H, H-2), 8,68 (br s, 1H, NH-1), 8,20 (br s, 1H, NH-2), 8,07 (d, J = 7,29 Hz, 2H, H2/6), 7,07 (d, J = 7,29 Hz, 2H, H3/5), 7,7 (t, J = 7.61 Hz 1H, H4'), 6,6 (s, 2H, CH2);
2	9,51 (s, 1H, H-2), 9,14-9,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,11-9,12 (d (J= 9,52Hz, 1 H, H-6), 8,63 (br s, 1H, NH-1), 8,18 (br s 1H NH-2), 8,07-8,09 (d J=8,52 Hz, 2H, H-2',H-6'), 7,75-7,76 (d, J=7,76 Hz, 2H, H-3',H-5'), 6,55 (s, 1H, -CH_2-)
3	9,50 (s, 1H, H-2), 9,12-9,13 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H-4), 9,10-9,11 (d, J= 7,93 Hz, 1 H, H-6), 8,62 (br s, 1H, NH-1), 8,39 (dd J=8,10, J=6,22, 1H, H-5, 8,2 (br s 1H NH-2), 7,9 – 8,0 (d J=8,68 Hz, 2H, H-2',H-6'), 7,89-7,90 (d, J=7,9 Hz, 2H, H-3',H-5'), 6,55 (s, 1H, -CH_2-).
4	9.55 (s, 1H, H-2), 9,18-9.19 (d, J = 5.94 Hz, 1H, H4), 9.12-9.14 (d (J= 7.77 Hz, 1 H, H-6), 8.66 (br s, 1H, NH-1), 8.39 (dd, J= 6.17, Hz, J= 1.92 Hz, 1H, H-5), 8.19 (br s 1H NH-2), 7.96-7.98 (d J=8.3 Hz, 2H, H-2',H-6'), 7.46-7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H, H-3',H-5'), 6.59 (s, 1H, -CH_2-), 2.45 (s, 3H, -CH_3)
6	1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ/ppm: 9.52 (s, 1H, H-2), 9,15-9.16 (d, J = 6.07 Hz, 1H, H-4), 9.12-9.13 (d (J= 8.28 Hz, 1 H, H-6), 8.63 (br s, 1H, NH-1), 8.39 (dd J=6.19, J=1.85, 1H, H-5), 8.18 (br s 1H NH-2), 8.16-8.17 (d J=8.89 Hz, 2H, H-2',H-6'), 7.75-7.76 (d, J=7.76 Hz, 2H, H-3',H-5'), 6.57 (s, 1H, -CH2-)
7	9.54 (s, 1H, H-2), 9,18-9.19 (d, J = 6.40 Hz, 1H, H-4), 9.12-9.13 (d, J= 8.23 Hz, 1 H, H-6), 8.65 (br s, 1H, NH-1), 8.39 (dd J=6.19, J=1.85, 1H, H-5), 8.19 (br s 1H NH-2), 8.04-8.05 (d J=9.14 Hz, 2H, H-2',H-6'), 7.18-7.19 (d, J=8.69 Hz, 2H, H-3',H-5'), 6.56 (s, 1H, -CH_2-), 3.9 (s, 3H, -OCH_3);
8	9.54 (s, 1H, H-2), 9,16-9.17 (d, J = 6.37 Hz, 1H, H-4), 9.09-9.22 (d, J= 7.94 Hz, 1 H, H-6), 8.65 (br s, 1H, NH-1), 8.39 (dd J=6.19, J=1.85, 1H, H-5), 8.17 (br s 1H NH-2), 7,89-7.90 (d J=7.9 Hz, 2H, H-2',H-6'), 7.88-7.89 (d, J=7.88 Hz, 2H, H-3',H-5'), 6.33 (s, 1H, -CH_2-), 4.05 (s, 3H, -OCH_3)

Tablica 5. ^{13}C NMR analiza

Spoj	^{13}C-NMR (DMSO-*d6*)
1	190.5 (1C, C-8), 162.8 (1C, <u>C</u>ONH$_2$), 147.6 (1C, C-12), 146.6 (1C, C-2), 144.0 (1C, C-6), 134.6 (1C, C-4), 133.5 (1C, C-9), 129.1 (1C, C-3), 128.2 (2C, C-10/14), 127.6 (1C, C-5),127.4 (2C, C-11/13), 66.4 (1C, C-7)
2	189,68 (1C, <u>C</u>O-CH$_2$), 162,75 (1C, <u>C</u>ONH$_2$), 147,78 1C,C-2), 146,69 (1C, C-4), 144,02 (1C, C-6), 133,55 (1C, C-4'), 132,31 (1C, C-1'), 130,14 (2C, C2', C4'), 129,27 (2C, C3', C5'), 127,50 (1C, C5), 66,35 (1C, -<u>C</u>H$_2$-)
3	189,9 (1C, <u>C</u>O-CH$_2$), 162,8 (1C, <u>C</u>ONH$_2$), 147,8 (1C,C-2), 146,69 (1C, C-4), 144,01 (1C, C-6), 133,56 (1C, C-4'), 132,63 (1C, C-1'), 130,16 (2C, C2', C4'), 128,79 (2C, C3', C5'), 127,50 (1C, C5), 66,31 (1C, -<u>C</u>H$_2$-)
4	189.95 (1C, <u>C</u>O-CH$_2$), 162.77 (1C, <u>C</u>ONH$_2$), 147.8 1C,C-2), 146.62 (1C, C-4), 144.00 (1C, C-6), 133.48 (1C, C-4'), 131.04 (1C, C-1'), 129.62 (2C, C2', C4'), 128.36 (2C, C3', C5'), 127.45 (1C, C5), 66.28 1C, -<u>C</u>H$_2$-), 21.32 (1C, CH$_3$);
6	189.21 (1C, CO-CH2), 166.60 (1C, CONH2), 147.79 1C, C-2), 146.67 (1C, C-4), 144.02 (1C, C-6), 133.54 (1C, C-4'), 131.44 (1C, C-1'), 130.36 (2C, C2', C4'), 127.50 (2C, C3', C5'), 116.21.50 (1C, C5), 66.31 1C, -CH2-);
7	188.68 (1C, <u>C</u>O-CH$_2$), 164.29 (1C, <u>C</u>ONH$_2$), 147.81(1C, C-2), 146.58 (1C, C-4), 143.96 (1C, C-6), 133.54 (1C, C-4'), 133.45 (1C, C-1'), 127.42 (1C, C5), 126.29 (2C, C2', C4'), 114.41 (2C, C3', C5'), 66.07 (1C, -<u>C</u>H$_2$-); 55.81 (1C, CH$_3$)
8	189.84 (1C, <u>C</u>O-CH$_2$), 164.29 (1C, <u>C</u>ONH$_2$), 147.83(1C, C-2), 146.52 (1C, C-4), 143.89 (1C, C-6), 136.39 (1C, C-4'), 133.34 (1C, C-1'), 127.25 (1C, C5), 122.90 (2C, C2', C4'), 113.20 (2C, C3', C5'), 70.04 (1C, -<u>C</u>H$_2$-); 56.38 (1C, CH$_3$)

5. ZAKLJUČCI

U ovom radu cilj je bilo pripraviti kvaterne soli nikotinamida s obzirom da takve soli imaju širok spektar terapijskih učinaka, a koriste se kao antibakterijska i antikancerogena sredstva.

Uspješno su pripravljene kvaterne soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima na dva načina: 1. djelovanjem MW zračenja u acetonu kao otapalu

2. klasičnom sintezom u acetonu kao otapalu.

Kvaternizacije nikotinamida pod utjecajem mikrovalnog zračenja i klasičnom sintezom pomoću različitih elektrofila: 2-bromacetofenona, 2,4'-dibromacetofenona, 2-brom-4'-kloracetofenona, 2-brom-2'-metoksiacetofenon, 2-brom-4'-metoksiacetofenona, 2-brom-4'-metilacetofenona, 2-brom-4'-fluoracetofenona i 2-brom-4'-fenilacetofenona, uspješno su provedene.

Prinos u reakciji izvedenoj pod utjecajem mikrovalnog zračenja bio je znatno viši nego u klasičnoj sintezi uz konvencionalno zagrijavanje te su produkti dobiveni u kraćem reakcijskom vremenu u odnosu na klasičnu sintezu.

Količina otapala acetona korištena u sintezi potpomognutoj mikrovalnim zračenjem je deset puta manja.

Strukture pripravljenih spojeva potvrđene su spektroskopskim metodama IR, ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR.

Iz svega gore navedenog može se zaključiti da se kvaterne soli nikotinamida mogu vrlo uspješno pripraviti uz mikrovalno zagrijavanje pri čemu se zadovoljavaju neki od zahtjeva zelene kemije. Reakcije se odvijaju u znatno kraćem vremenu uz povećan prinos, smanjen je utrošak otapala, smanjena je potrošnja energije.

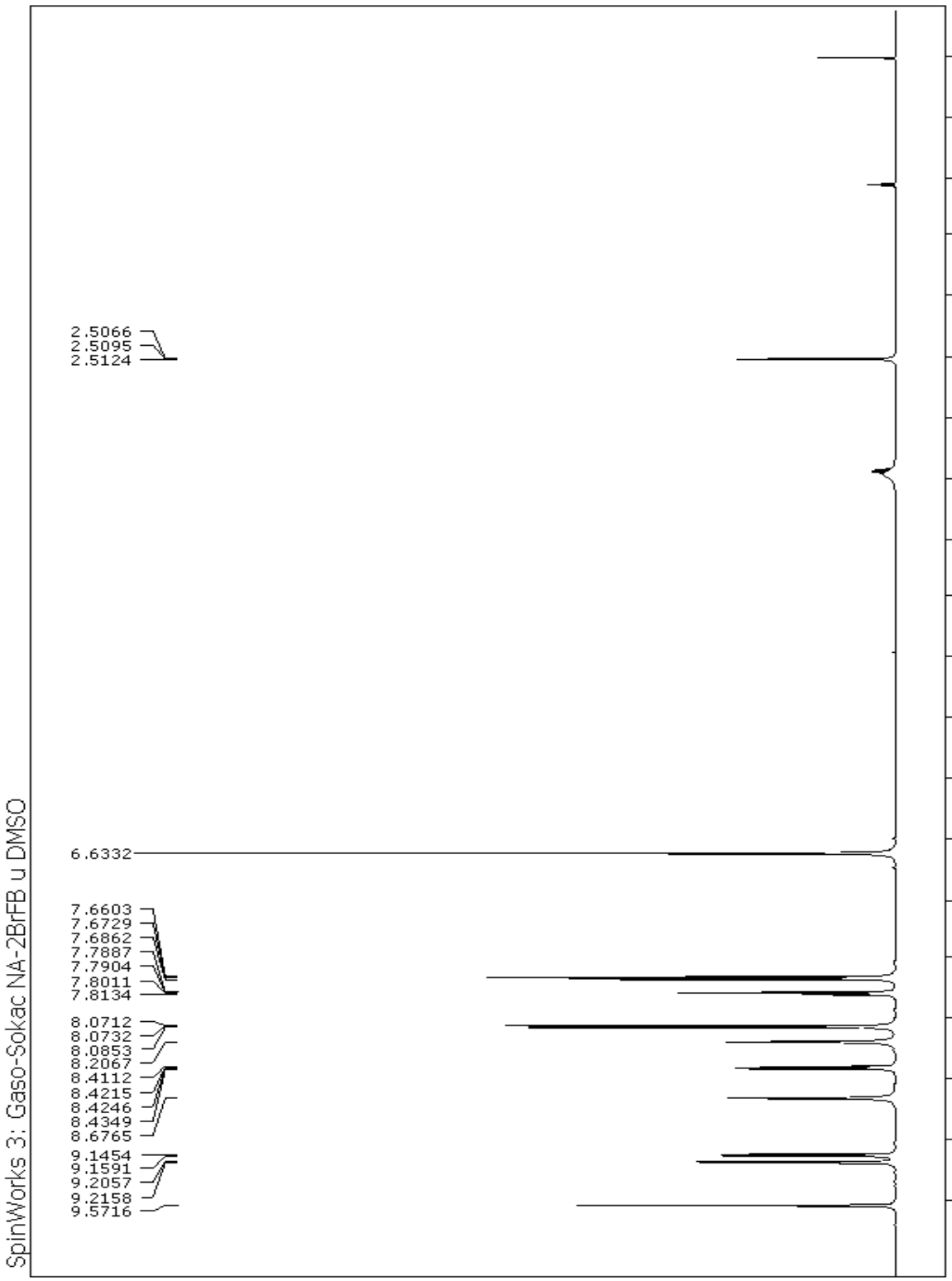
6. LITERATURA

1. M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, V. Kovač, J. Vorkapić-Furač, Zelena kemija – ekološki prihvatljivi procesi, Kem. Ind. 53 (5) 217–224 (2004)
2. I. Zrinski, M. Eckert-Maksić: Primjena mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi, Kem. Ind. 54 (11) 469–476 (2005)
3. M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, V. Kovač, J. Vorkapić-Furač, Dominantni trendovi zelene kemije. Kem. Ind. (2005) 54(5): 255–272
4. V. Bušić, Nove ekološki prihvatljive metode kvaternizacije derivata piridina, disertacija, Osijek (2015)
5. M. Hranjec, Sinteze potpomognute mikrovalovima, nastavni tekst, Zagreb (2017)
6. K. Schofield, Hetero-aromatic nitrogen compounds, Springer Science, Buisines Media New York, 1967
7. J. Gorzinsky Smith, Organic chemistry, McGraw-Hill, New York, 2011.
8. S. H. Pine, Organska kemija, Zagreb, Školska knjiga Zagreb, 1994.
9. J. Bai, C. Liao, Y. Liu, X. Qin, J. Chen, Y. Qiu, D. Qin, Z. Li, Z. C. Tu, and S. Jiang, Structure-Based Design of Potent Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibitors with Promising in Vitro and in Vivo Antitumor Activities, J. Med. Chem. (2016)
10. H-E. Choi, J-H. Choi, J. Y. Lee, J. H. Kim, J. K. Lee, G. I. Kim, Y. Park, Y. H. Chi, S. H. Paik, J. H. Lee, K-T. Lee, Synthesis and evaluation of nicotinamide derivative as anti-angiogenic agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2013)
11. D. A. Skogg, D. M. West, F. J. Holler, Osnove analitičke kemije, Školska knjiga, Zagreb, 1999.
12. S. H. Pine, Organska kemija, Zagreb, Školska knjiga Zagreb, 1994.
13. O. E. Zhuravlev, N. V. Verolainen, L. I. Voronchikhina, Effect of Structure of Nucleophile and Substrate on the Quaternization of Heterocyclic Amines. Russian J Gen Chem (2010) 80(5): 1025–1028
14. D. A. Skogg, D. M. West, F. J. Holler, Osnove analitičke kemije, Školska knjiga, Zagreb, 1999.
15. 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
16. D. Gašo-Sokač, V. Bušić, M. Cetina, M. Jukić, An Efficient Synthesis of Pyridoxal Oxime Derivates under Microwave Irradiation, Molecules 2014, 19, 7610-7620

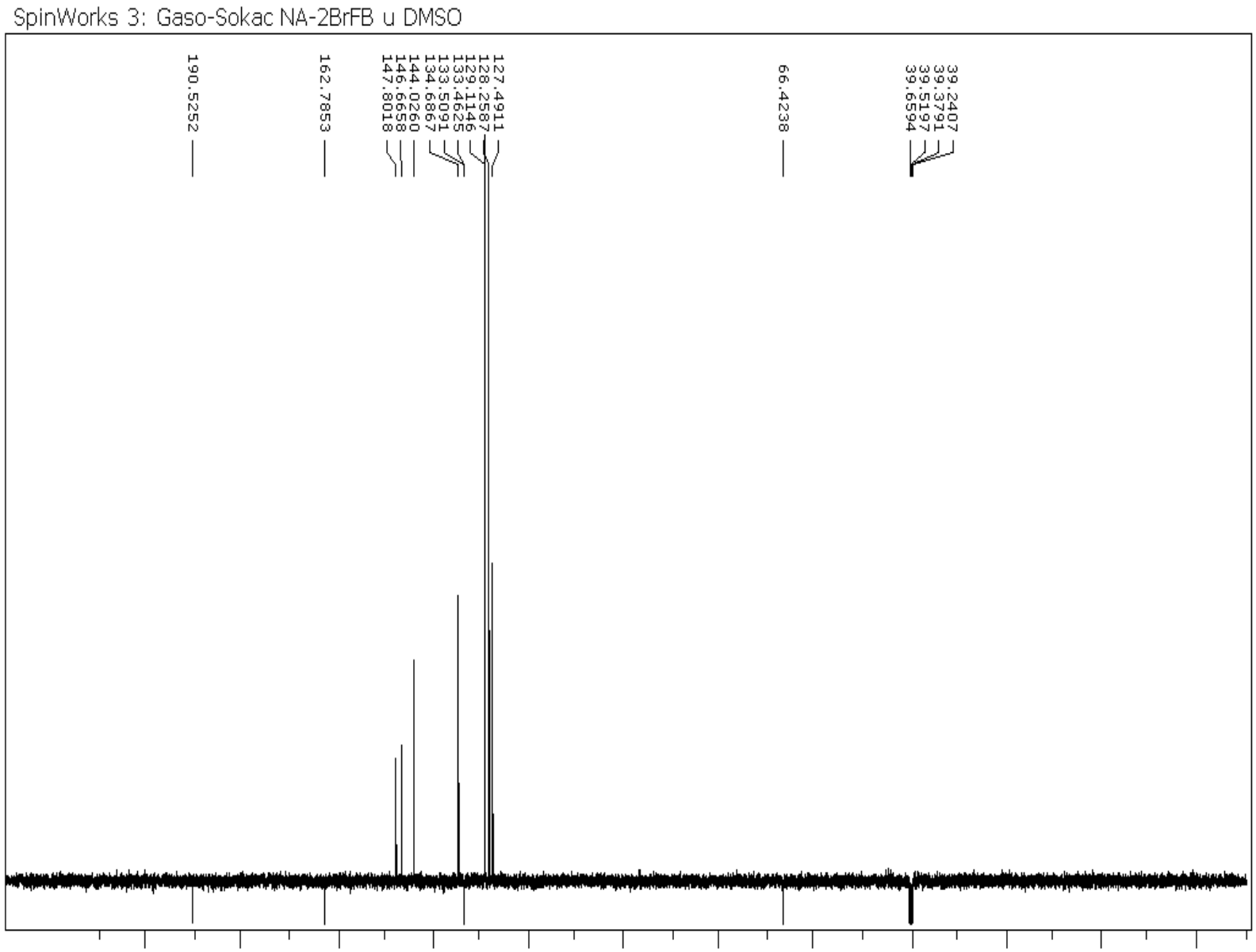
17. W. Zhang and B. W. Cue, Green techniques for organic synthesis and medicinal chemistry, John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
18. M. C. Jennings, K. P. C. Minbiole, W. M. Wuest, Quaternary ammonium compounds: An Antimicrobial Mainstray and Platform for Innovation to Address Bacterial Resistance *ACS Infect. Dis*.1(7) (2015) 288-303

7. PRILOZI

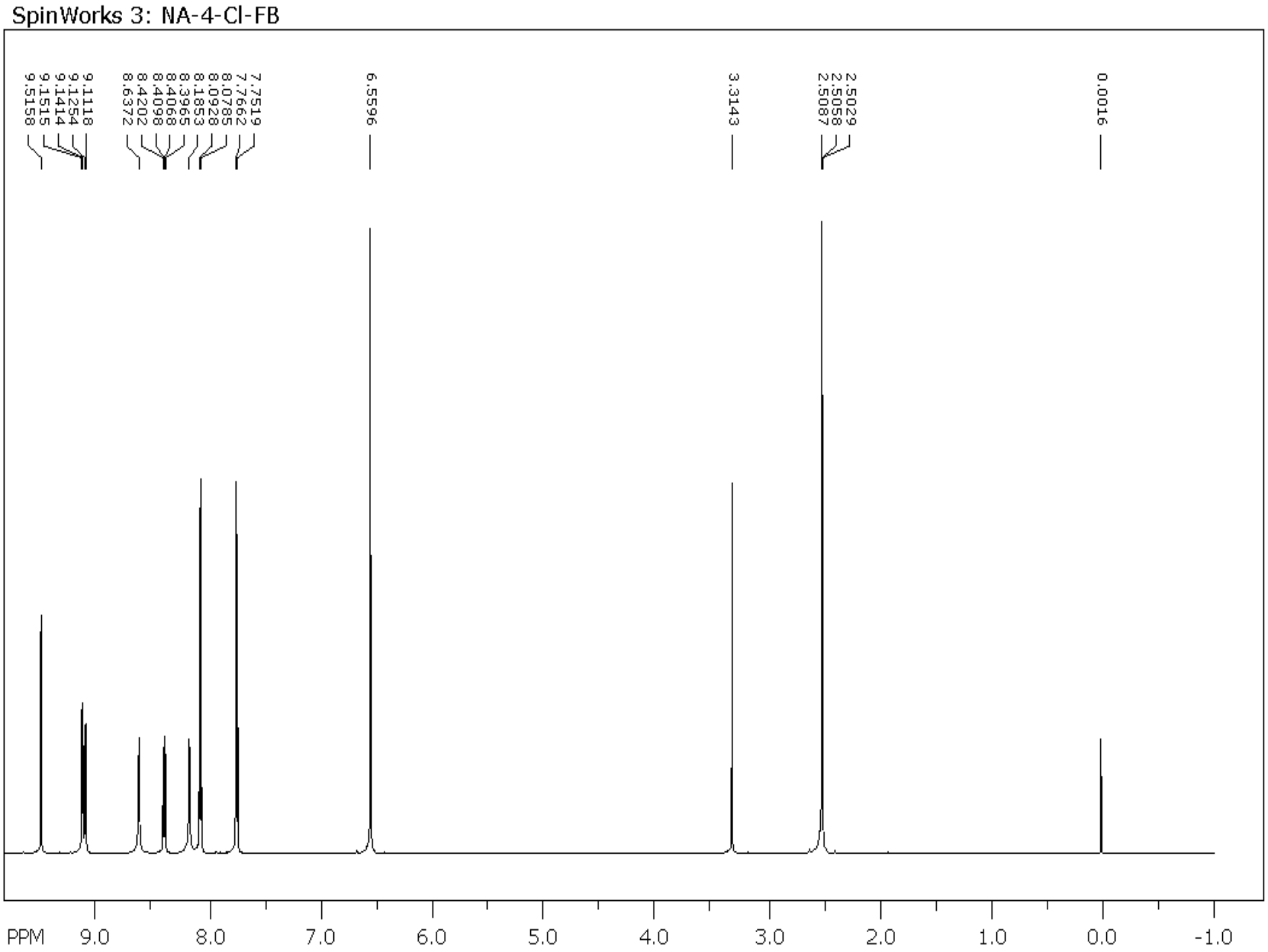
Prilog 1 : ^{13}C i ^{1}H spektri dobivenih kvaternih soli.



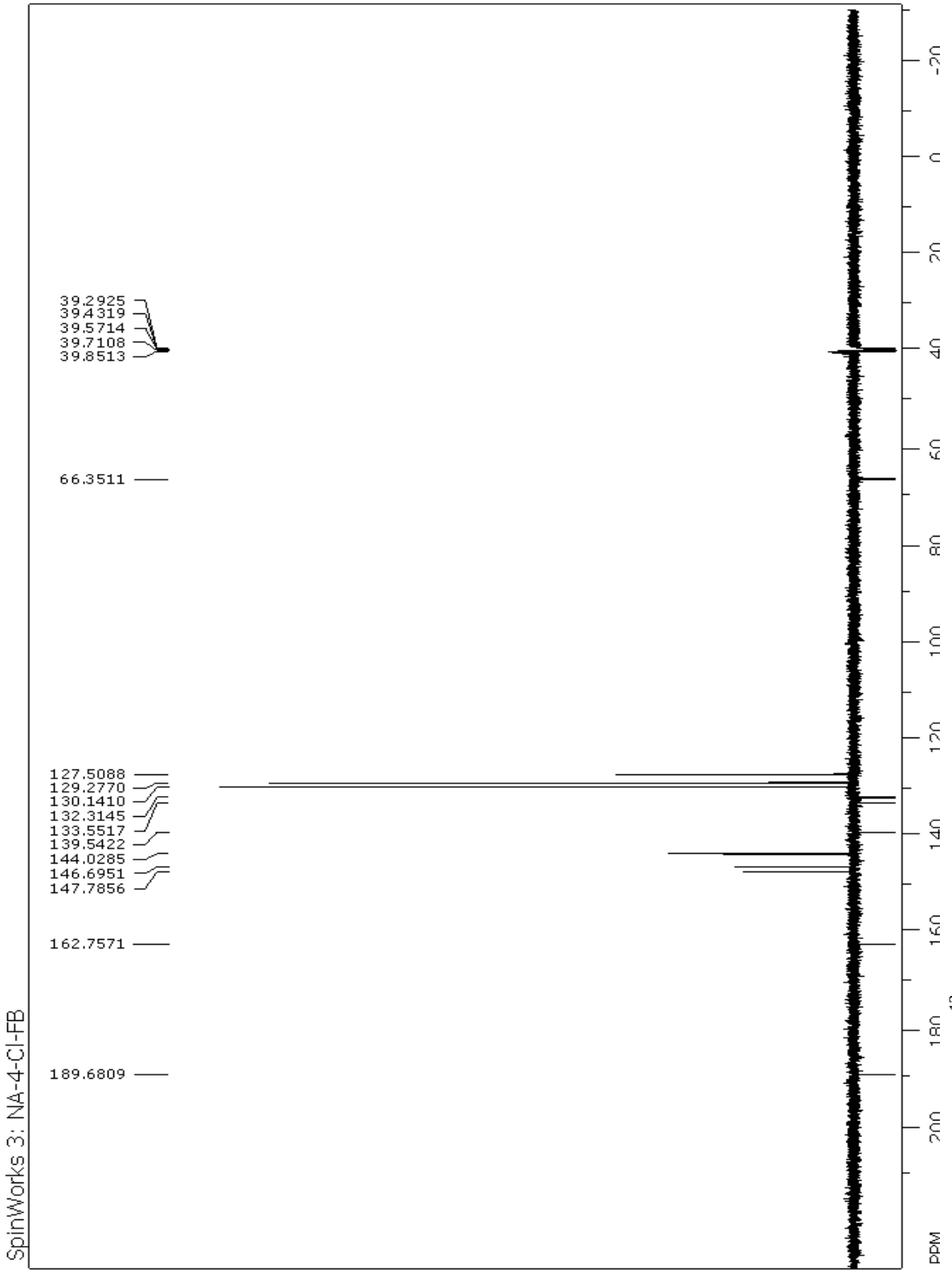
Slika 32. ^{1}H spektar 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (**1**)



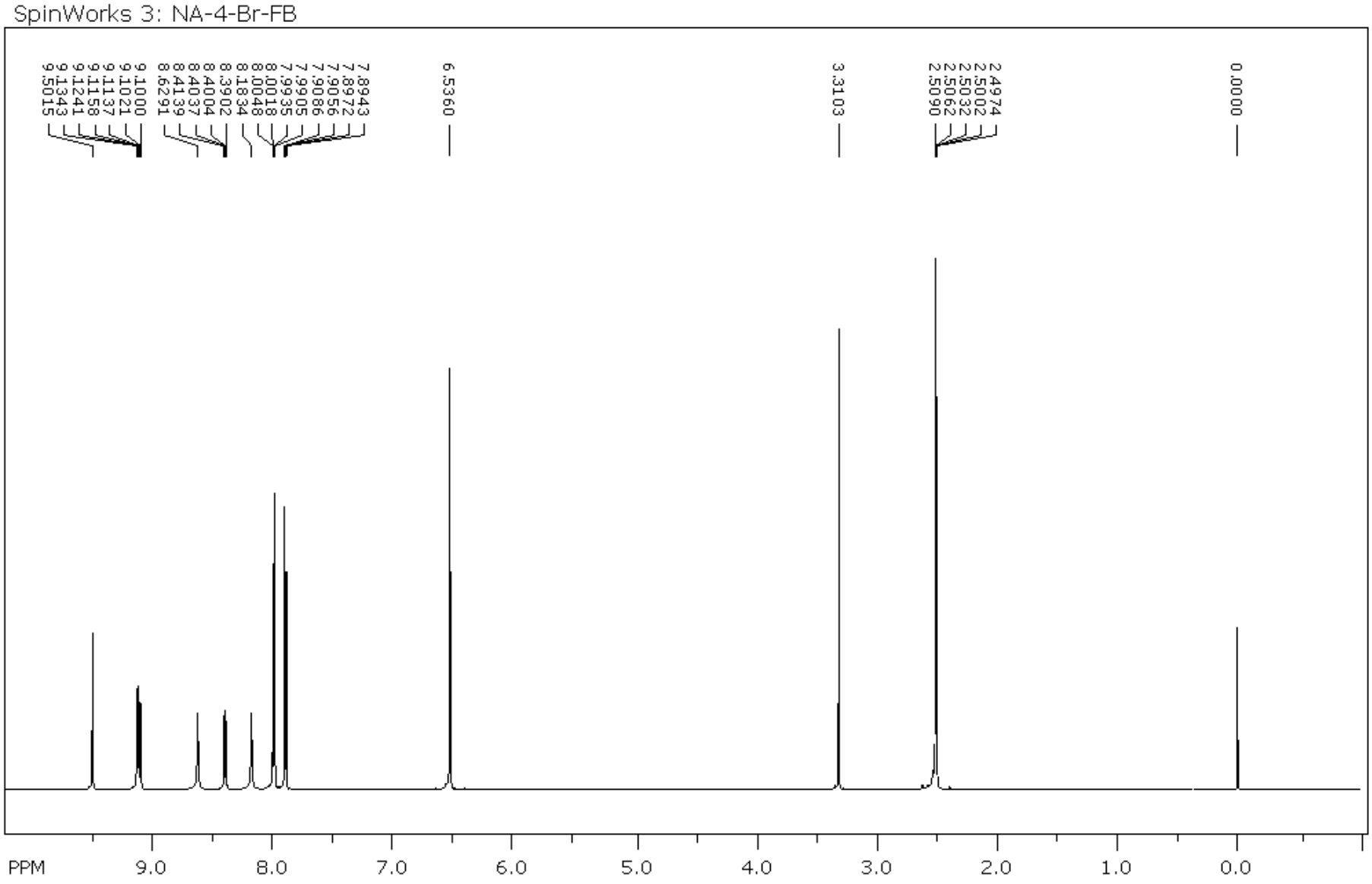
Slika 33. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(2-okso-2-feniletil)-piridinijeva bromida (**1**)



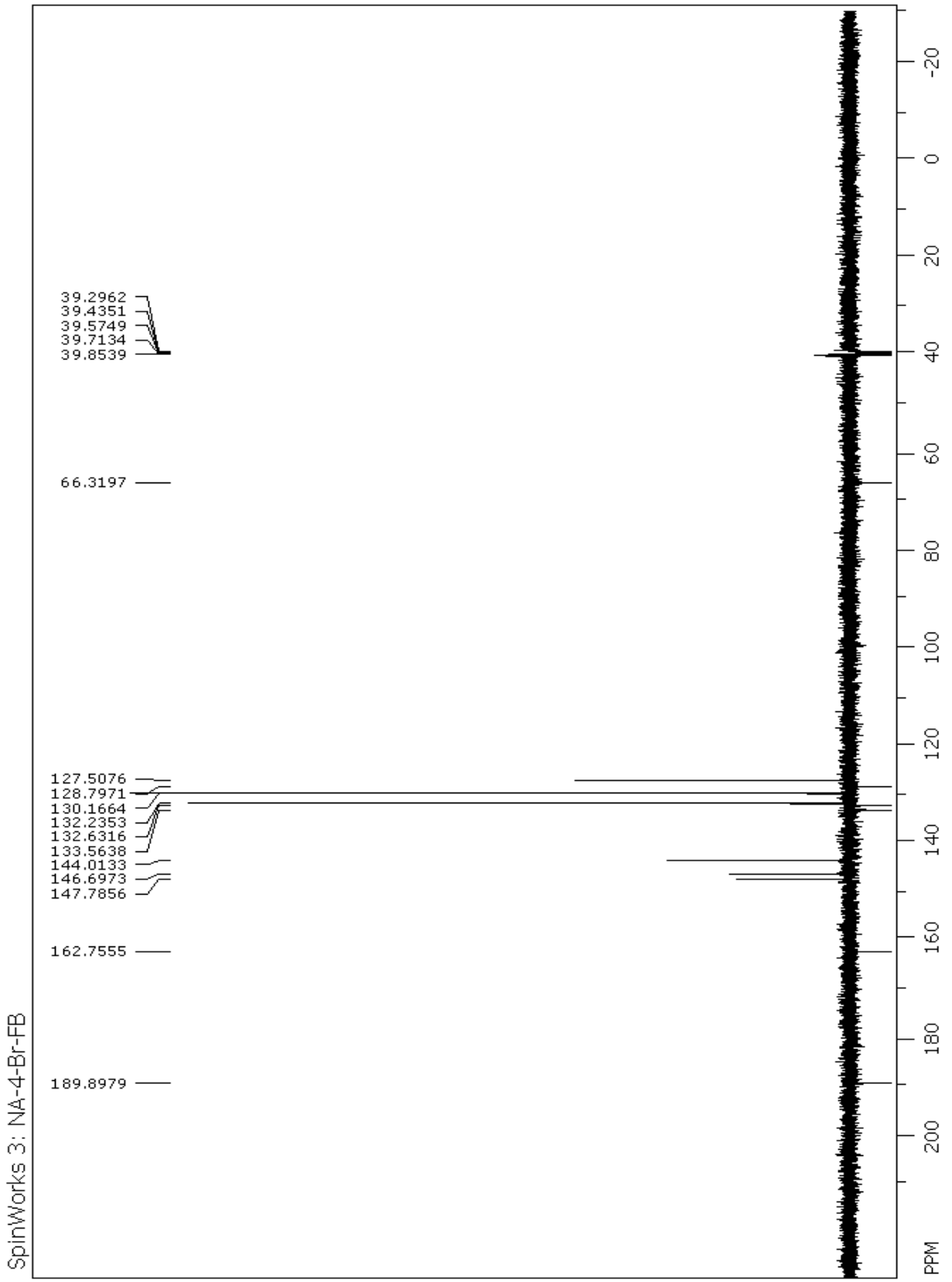
Slika 34. ^{1}H spektar 3-karbamoil-1-(4'-klorfenacil)-piridinijeva bromida (**2**)



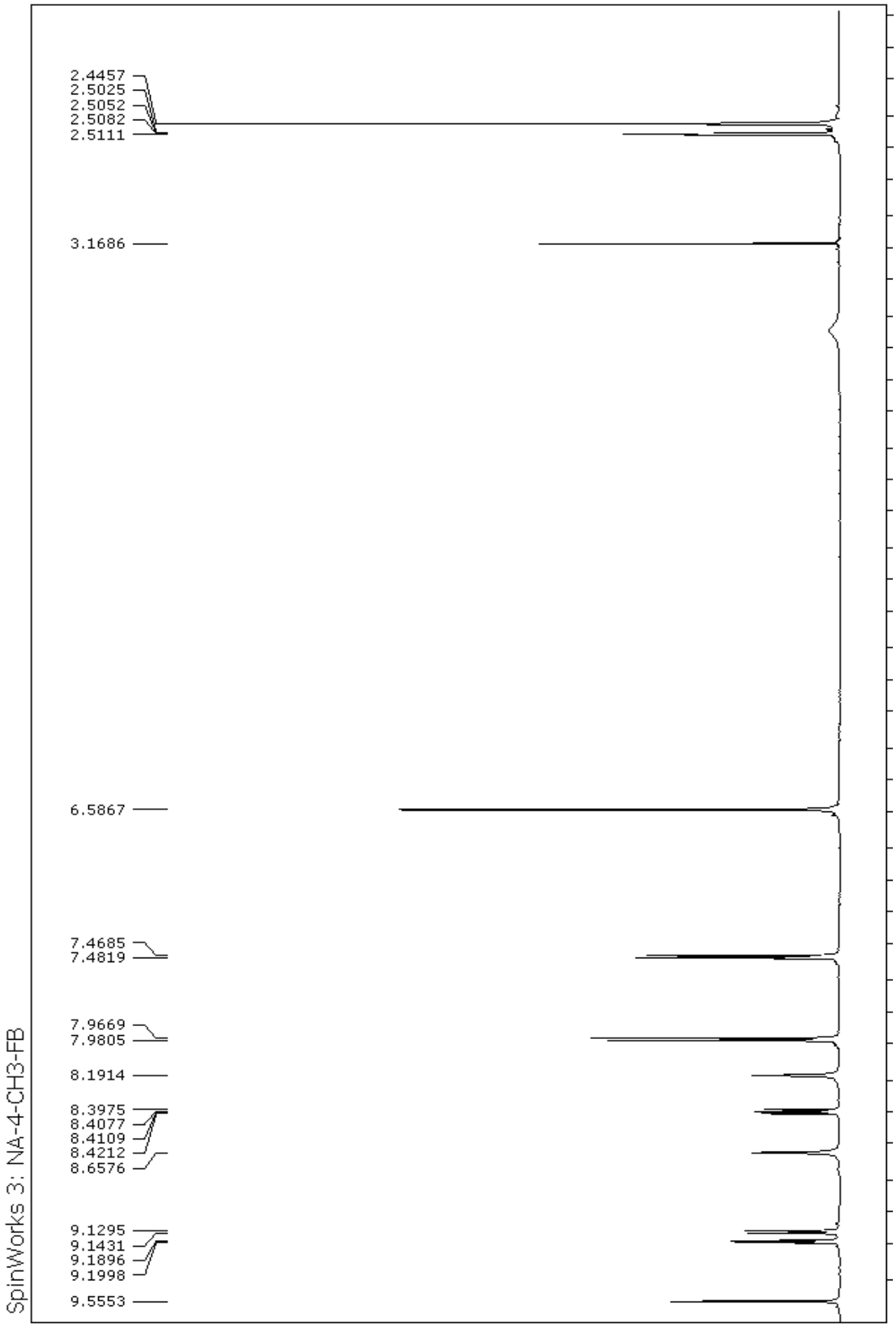
Slika 35. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(4'-klorfenacil)-piridinijeva bromida (**2**)



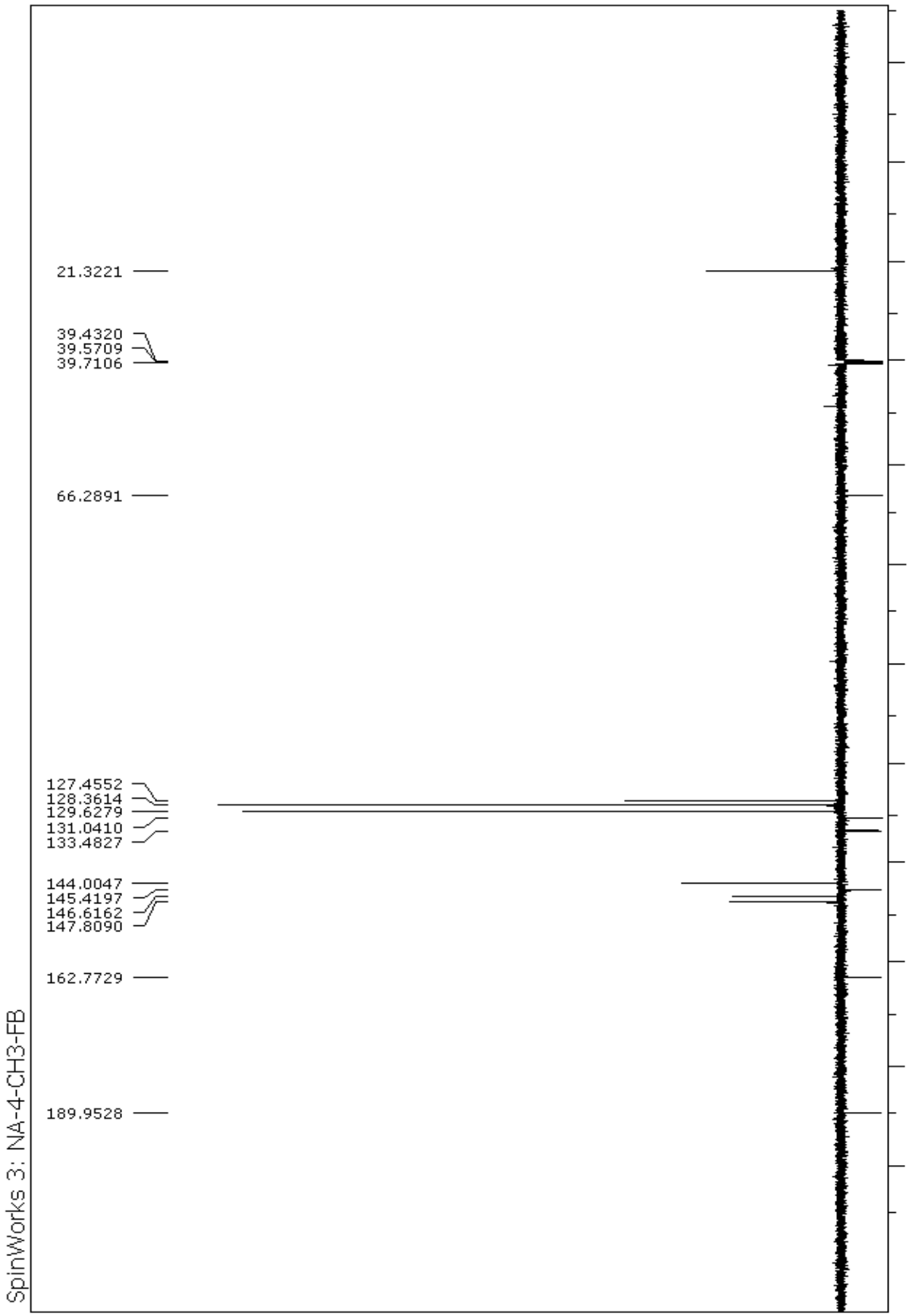
Slika 36. ^{1}H spektar 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (**3**)



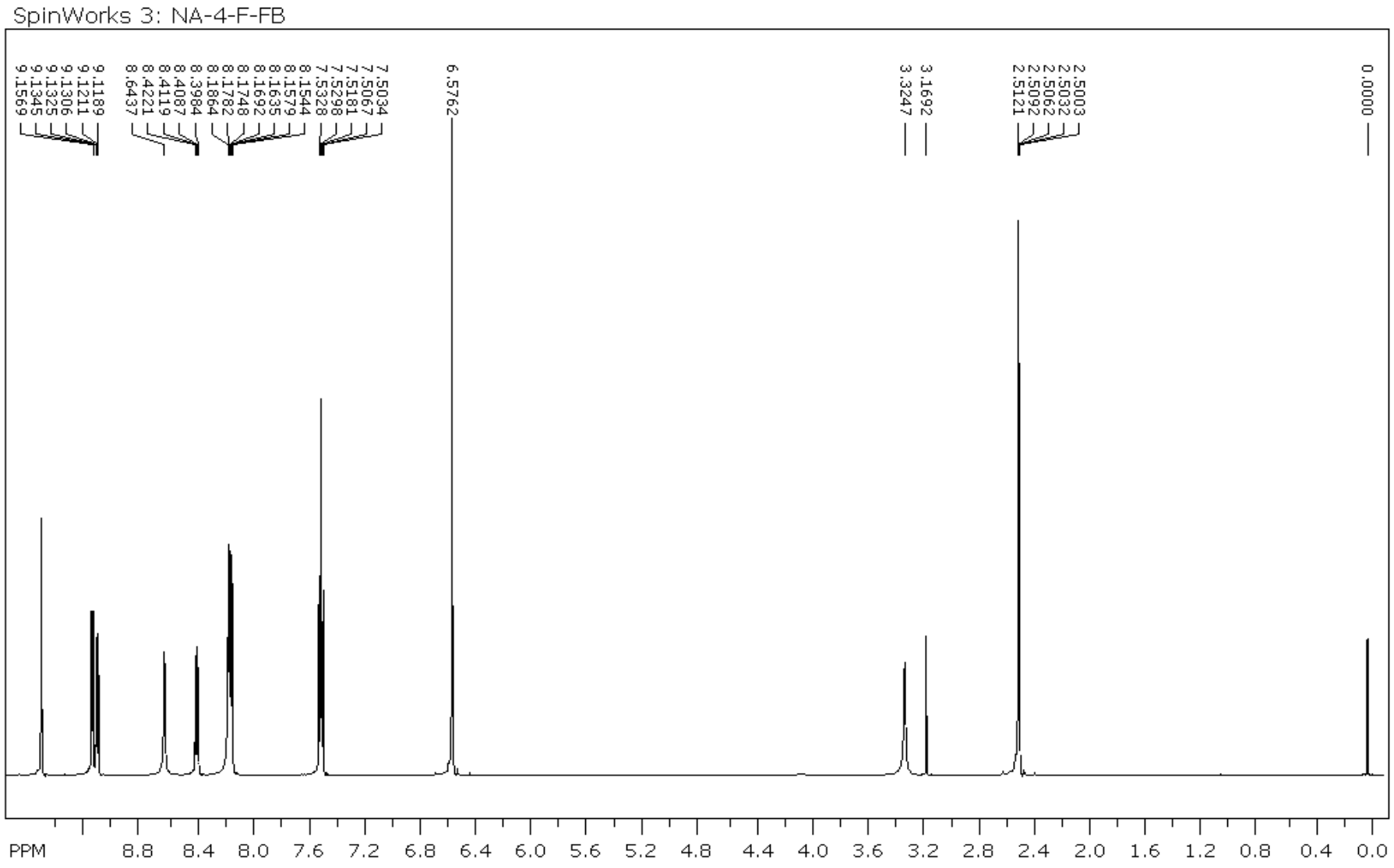
Slika 37. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (**3**)



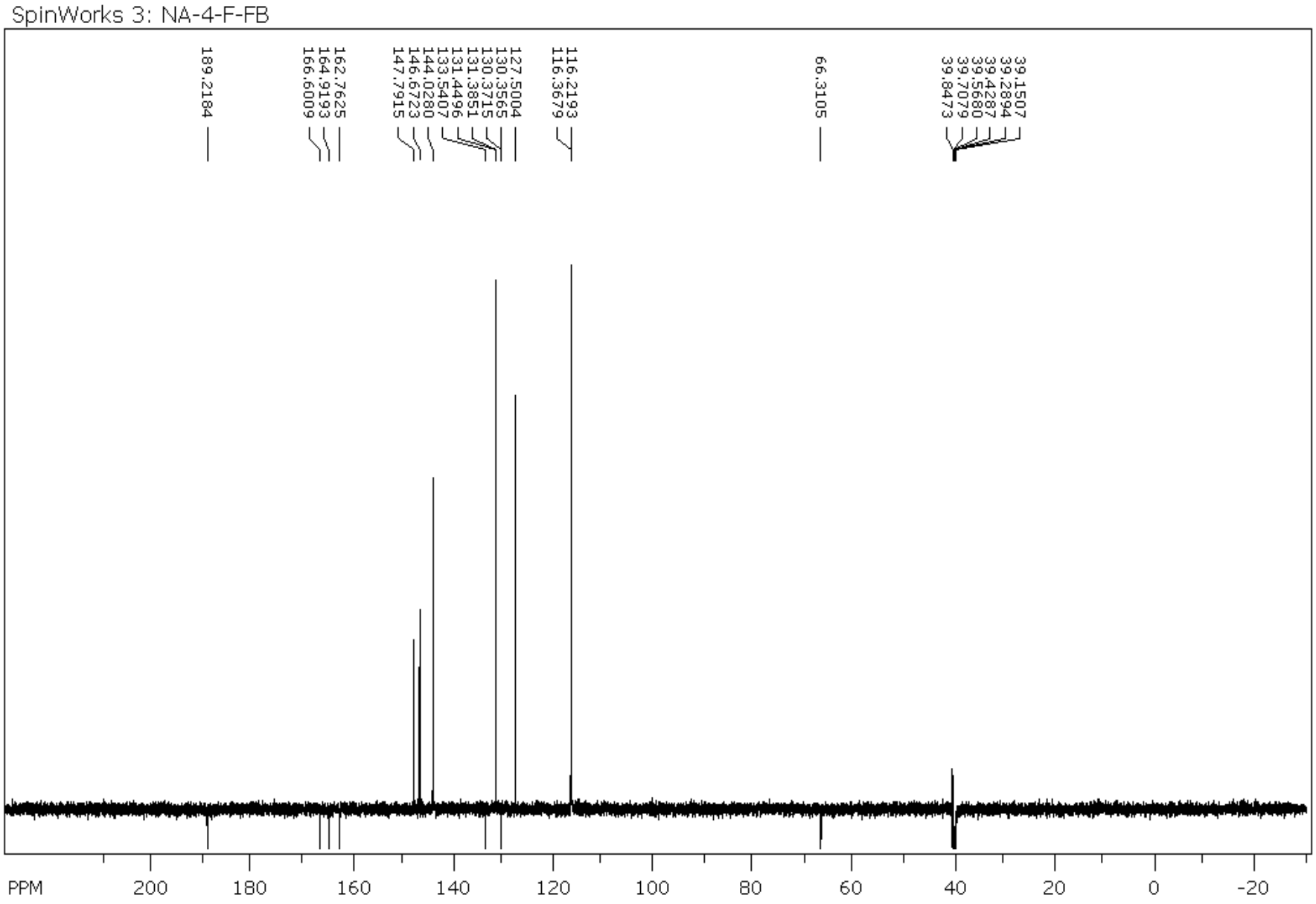
Slika 38. ^{1}H spektar 3-karbamoil-1-(4'-metilfenacil)-piridinijeva bromida (**4**)



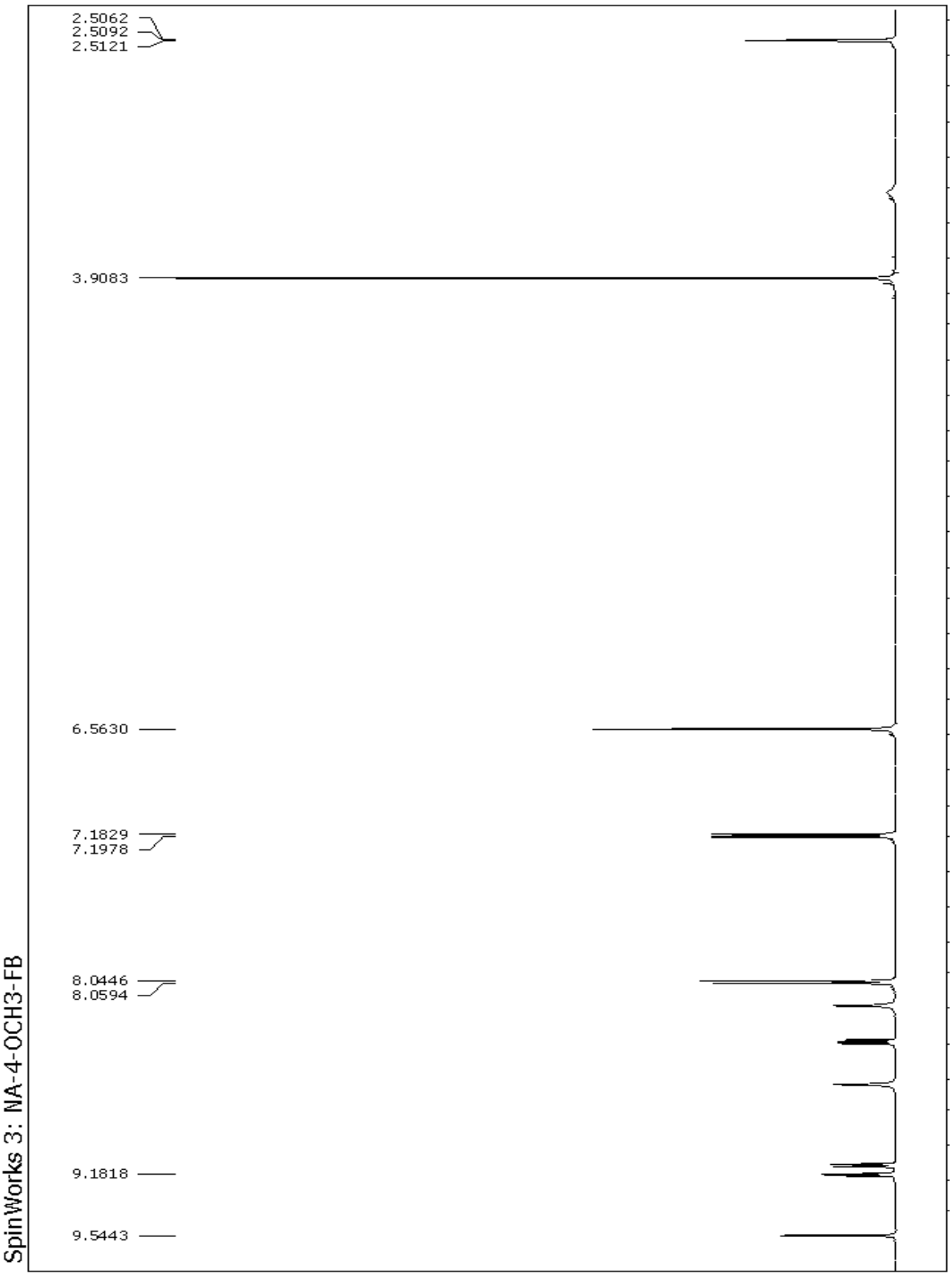
Slika 39. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(4'-metilfenacil)-piridinijeva bromida (**4**)



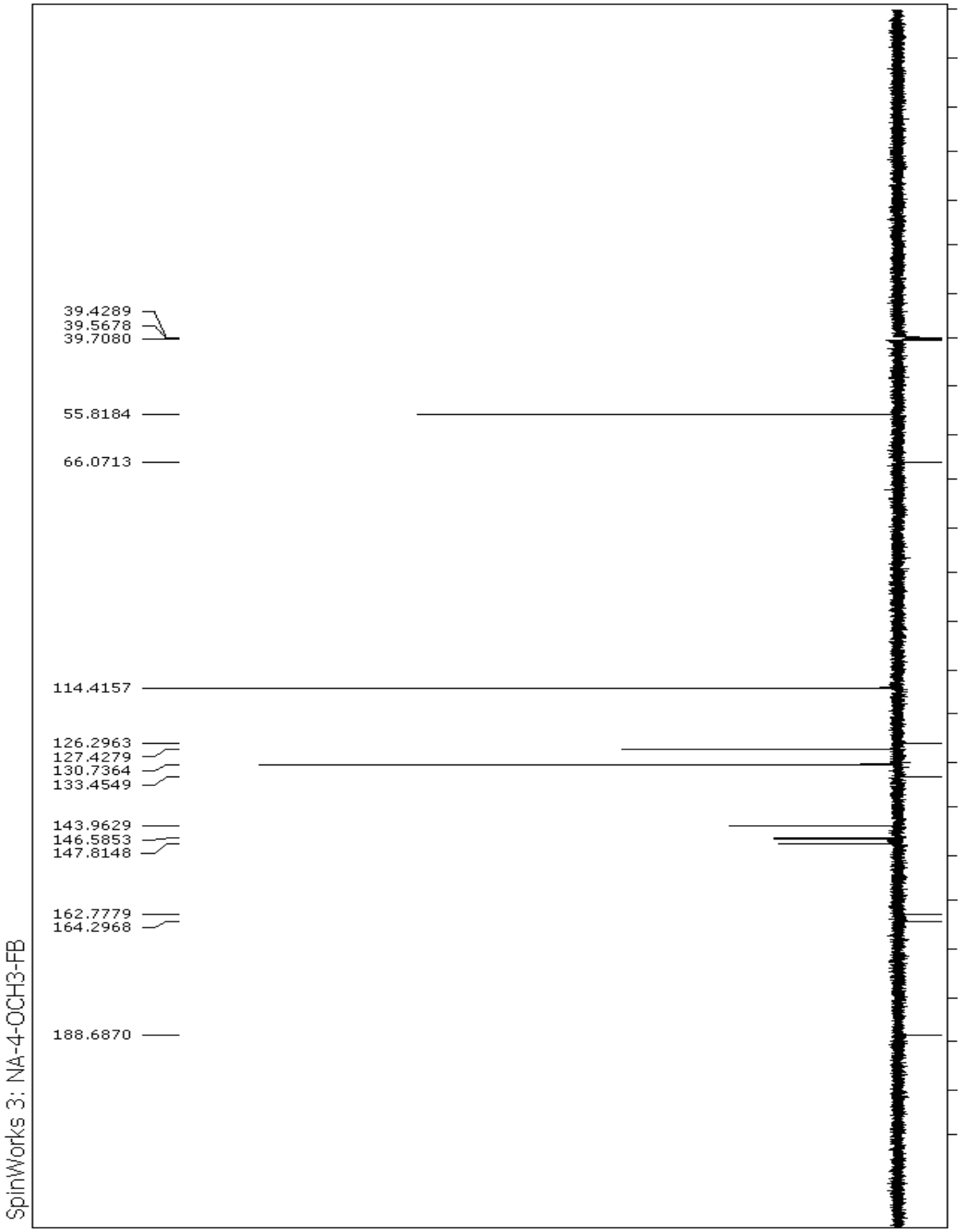
Slika 40. ^{1}H spektar 3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijeva bromida (**6**)



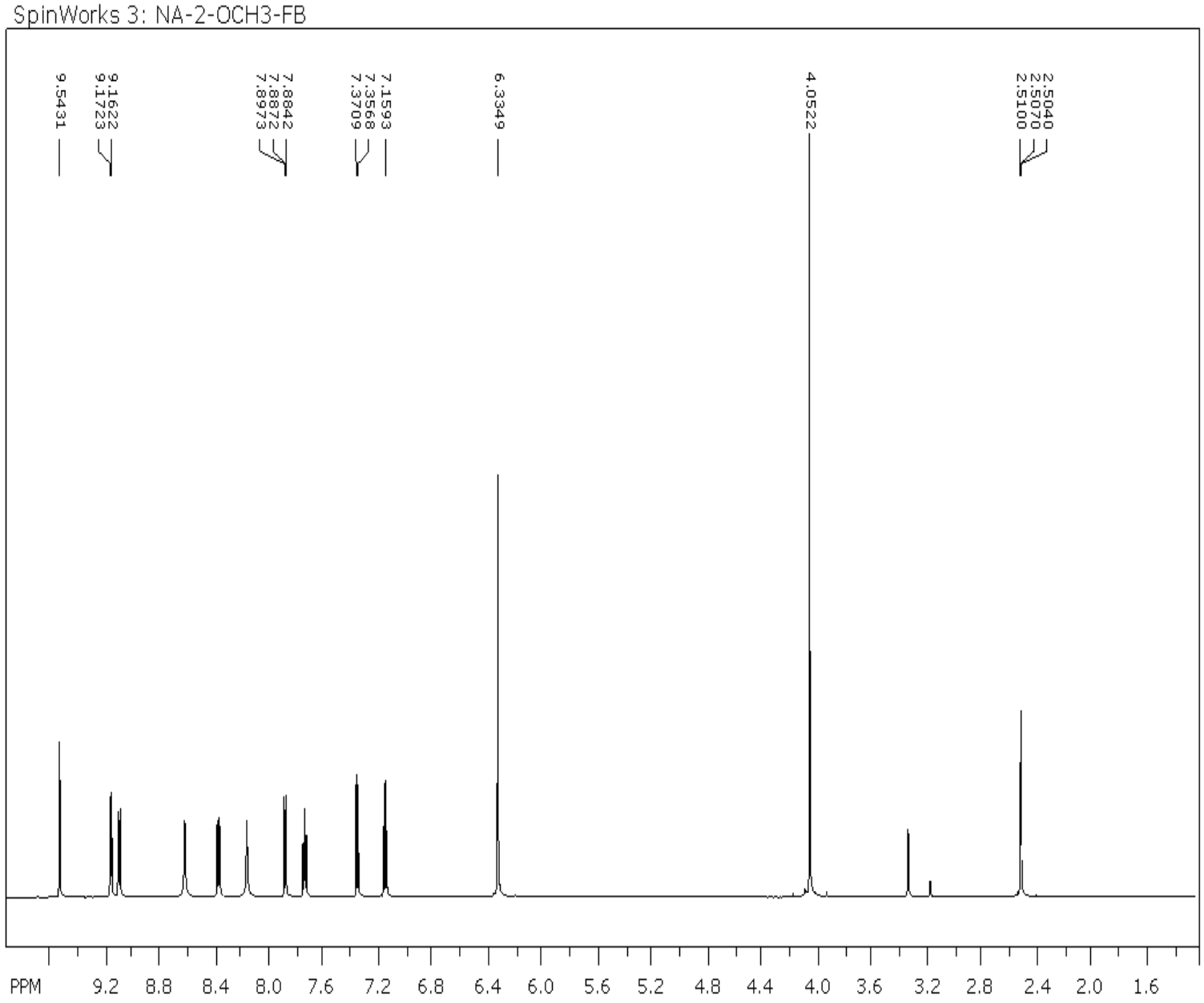
Slika 41. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijeva bromida (**6**)



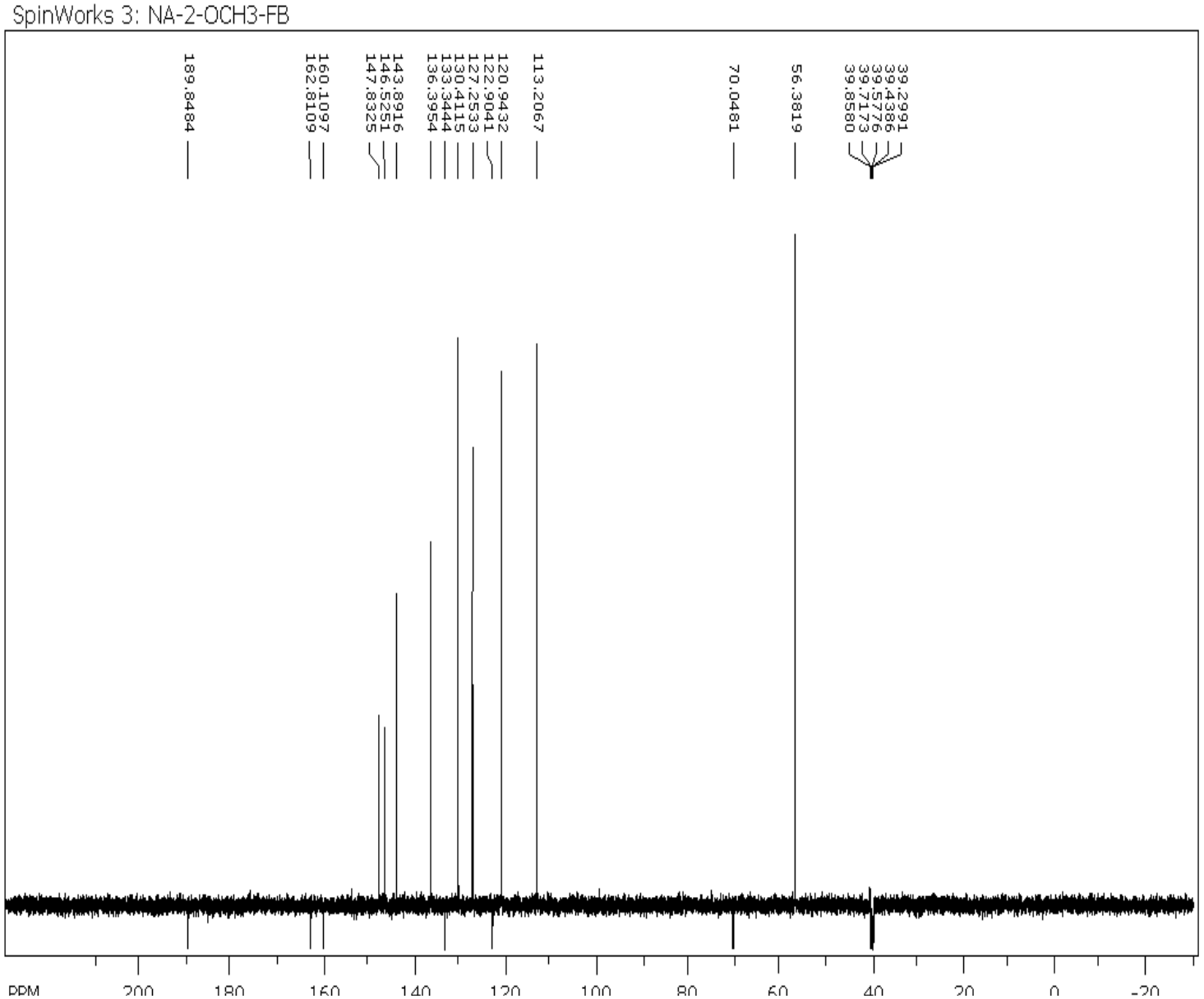
Slika 42. ^{1}H spektar 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**7**)



Slika 43. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**7**)



Slika 44. ^{1}H spektar 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**8**)



Slika 45. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**8**)