

Kvaternizacija derivata piridina dihalogenalkanima

Tomičić, Vice

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:109:264428>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**

REPOZITORIJ

PTF

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Vice Tomičić

Kvaternizacija derivata piridina dihalogenalkanima

Diplomski rad

Osijek, rujan 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju
Katedra za fundamentalnu kemiju
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

Diplomski sveučilišni studij Procesno inženjerstvo

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Nastavni predmet: Organska kemija

Tema rada je prihvaćena na VI. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2021./2022. održanoj 31. ožujka 2022.

Mentor: doc. dr. sc. Valentina Bušić

Pomoć pri izradi: -

Kvaternizacija derivata piridina dihalogenalkanima

Vice Tomičić, 0113145558

Sažetak:

Kvaterni spojevi na bazi biološki važnih molekula, poput piridina i njegovih derivata, sve se više istražuju kao potencijalni farmaceutici, surfaktanti te antimikrobni agensi. Glavni cilj ovog rada bio je izvesti reakcije kvaternizacije pet derivata piridina (piridin-4-aldoksim, piridin-3-aldoksim, piridin-2-aldoksim, nikotinamid i izonikotinamid) s tri različita dihalogenalkana (dibrompropan, dijodpropan i dijdodheksan). Reakcije kvaternizacije provedene su u organskim otapalima konvencionalnim putem te pod utjecajem mikrovalnog zračenja i ultrazvuka. Sinteze su također provedene konvencionalnim putem u eutektičkom otapalu na bazi kolin-kloirda i oksalne kiseline kao zelenije alternative organskim otapalima. Dobiveni produkti identificirani su uz pomoć spektrometrije masa te ^1H i ^{13}C NMR spektroskopije. U svim ispitanim metodama najveći su prinosi dobiveni s piridin-4-aldoksimom kao nukleofilom. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem pokazala se najučinkovitijom. Najveći su prinosi dobiveni s 1,6-dijodheksanom kao elektrofilom, a istraživanja su općenito pokazala kako su jodidi bolji elektrofilni od bromida u reakcijama kvaternizacije.

Ključne riječi: derivati piridina, kvaternizacija, kvaterne amonijeve soli, ultrazvučna sinteza, mikrovalna sinteza

Rad sadrži: 62 stranica
48 slika
17 tablica
3 sheme
33 literaturna referenca

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

- | | | |
|----|---------------------------------|---------------|
| 1. | prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač | predsjednik |
| 2. | doc. dr. sc. Valentina Bušić | član-mentor |
| 3. | prof. dr. sc. Maja Molnar | član |
| 4. | prof. dr. sc. Ivica Strelec | zamjena člana |

Datum obrane: 19.09.2023.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Applied Chemistry and Ecology
Subdepartment of Fundamental Chemistry
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia

Graduate program Process engineering

Scientific area: Natural sciences
Scientific field: Chemistry
Course title: Organic chemistry
Thesis subject was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. VI held on March 31, 2022.
Mentor: Valentina Bušić, PhD, assistant professor
Technical assistance: -

Quaternization of Pyridine Derivatives with Dihaloalkanes

Vice Tomičić, 0113145558

Summary:

Quaternized compounds based on biologically important molecules, such as pyridine and its derivatives, are increasingly being investigated as potential pharmaceuticals, surfactants, and antimicrobial agents. The main goal of this work was to perform quaternization reactions of five pyridine derivatives (pyridine-4-aldoxime, pyridine-3-aldoxime, pyridine-2-aldoxime, nicotinamide and isonicotinamide) with three different dihaloalkanes (dibromopropane, diiodopropane and diiodohexane). Quaternization reactions were carried out in organic solvents by the conventional method as well as by the microwave and ultrasound assisted methods. The syntheses were also carried out conventionally in a eutectic solvent based on choline chloride and oxalic acid as a greener alternative to the organic solvents. The obtained products were identified using mass spectrometry and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. In all tested methods, the highest yields were obtained with pyridine-4-aldoxime as nucleophile. Synthesis assisted by microwave radiation proved to be the most effective. The highest yields were obtained with 1,6-diiodohexane as an electrophile, and studies have generally shown that iodides are better electrophiles than bromides in quaternization reactions.

Key words: pyridine derivatives, quaternization, quaternary ammonium salts, ultrasound-assisted synthesis, microwave-assisted synthesis

Thesis contains: 62 pages
48 figures
17 tables
3 schemes
33 references

Original in: Croatian

Defense committee:

- | | |
|--|--------------|
| 1. Dajana Gašo-Sokač, PhD, full prof. | chair person |
| 2. Valentina Bušić, PhD, assistant prof. | supervisor |
| 3. Maja Molnar, PhD, full prof. | member |
| 4. Ivica Strelec, PhD, full prof. | stand-in |

Defense date: September 19th, 2023

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

Prvenstveno se zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Valentini Bušić, koja mi je omogućila izradu završnog i diplomskog rada pod njenim vodstvom. Najiskrenije Vam hvala na svom prenesenom znanju, uloženom trudu i vremenu te povjerenju koje ste mi ukazali tijekom studiranja.

Veliko hvala Jeleni, Dajani, Ani, Alenu i Mariji, koji su svojim prijateljstvom neizmjereno uljepšali ovaj period mog života.

Na kraju, posebno hvala mojoj mami Jasminki, sestri Dorotei, baki Mariji, djedu Krešimiru i teti Marini, kao i ostatku obitelji, za svu vjeru i ljubav koju su mi pružali kroz godine. Volim vas najviše na svijetu.

Izradu ovog rada dijelom su omogućila sredstva financirana projektom Hrvatske zaklade za znanost „Zelene tehnologije u sintezi heterocikličkih spojeva“ (UIP-2017-05-6593).

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO.....	4
2.1. HETEROCIKLIČKI SPOJEVI	5
2.2. KVATERNI AMONIJEVI SPOJEVI	7
2.2.1. <i>Mehanizam kvaternizacije</i>	<i>8</i>
2.2.2. <i>Primjena kvaternih amonijevih spojeva</i>	<i>9</i>
2.3. ZELENE METODE U ORGANSKOJ SINTEZI	12
2.3.1. <i>Sinteza potpomognuta ultrazvukom</i>	<i>14</i>
2.3.2. <i>Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem.....</i>	<i>14</i>
2.3.3. <i>Sinteza u eutektičkim otapalima</i>	<i>15</i>
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	17
3.1. ZADATAK.....	18
3.2. MATERIJALI I METODE	18
3.3. KORIŠTENE KEMIKALIJE	19
3.4. PRIPREMA EUTEKTIČKOG OTAPALA.....	19
3.5. SINTEZA	20
3.5.1. <i>Konvencionalna sinteza</i>	<i>20</i>
3.5.2. <i>Sinteza potpomognuta ultrazvukom</i>	<i>21</i>
3.5.3. <i>Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem.....</i>	<i>21</i>
3.5.4. <i>Sinteza u eutektičkom otapalu ChCl : oksalna kiselina</i>	<i>21</i>
4. REZULTATI I RASPRAVA	22
4.1. REZULTATI SINTEZE S DIBROMPROPANOM	24
4.2. REZULTATI SINTEZE S DIJODPROPANOM	25
4.3. REZULTATI SINTEZE S DIJODHEKSANOM	25
4.4. KARAKTERIZACIJA SINTETIZIRANIH SPOJEVA.....	26
5. ZAKLJUČCI	33
6. LITERATURA	35
7. PRILOZI	39

POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

ChCl	Kolin-klorid
DES	Eutektičko otapalo
DMSO	Dimetil-sulfoksid
DNA	Deoksiribonukleinska kiselina
EPA	Američka agencija za zaštitu okoliša
GABA	γ -aminomaslačna kiselina
HBA	Akceptor vodikove veze
HBD	Donor vodikove veze
Hz	Herc (mjerna jedinica frekvencije)
INA	Izonikotinamid
K	Kelvin (mjerna jedinica temperature)
NMR	Nuklearna magnetska rezonancija
MeOD	Deuterirani metanol
mol	mol (mjerna jedinica za množinu tvari)
MS	Masena spektrometrija
MW	Mikrovalno (zračenje)
NA	Nikotinamid
NAD	Nikotinamid adenin dinukleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
ppm	eng. <i>parts per million</i>
P-2-A	Piridin-2-aldoksim
P-3-A	Piridin-3-aldoksim
P-4-A	Piridin-4-aldoksim
RNA	Ribonukleinska kiselina
TLC	Tankoslojna kromatografija
UZV	Ultrazvuk
QAC/QAS	Kvaterni amonijev spoj/kvaterna amonijeva sol
W	Vat (mjerna jedinica snage)
°C	Celzijev stupanj (mjerna jedinica temperature)
2-PAM	Pralidoksim

1. UVOD

Heterocikličke spojeve možemo definirati kao cikličke organske spojeve koji u svojoj strukturi sadrže barem jedan atom elementa koji nije ugljik. Ovi su spojevi posvuda u prirodi, prisutni su u strukturi biološki najvažnijih spojeva te igraju ključne uloge u staničnim procesima svih živih organizama. Njihov je značaj neupitan te su iz tog razloga tema sve većeg broja znanstvenih istraživanja – od izolacije iz bioloških uzoraka, sinteze pa sve do ispitivanja njihovih bioloških funkcija (Joule i Mills, 2010).

Jedna od zanimljivih skupina heterocikličkih spojeva su kvaterni amonijevi spojevi (QACs, engl. *quaternary ammonium compounds*) – kationski derivati amonijaka opće formule NR_4^+ , gdje je R jedna ili više različitih alkilnih ili arilnih skupina. Zbog načina dobivanja i prirode ovih spojeva moguće je dobiti velik broj raznih spojeva koji se razlikuju u strukturi, svojstvima i primjenama (Bureš, 2019; Aronson, 2016). U slučaju tercijarnih amina ili heterocikličkih spojeva s dušikom, primjerice piridina, kvaternizacija je jednostavna jednostupanjska reakcija. Zbog kvaternog heteroatoma dušika i trajnog pozitivnog naboja, svojstva ovih molekula potpuno se razlikuju u odnosu na primarne, sekundarne i tercijarne amine (Bureš, 2019). Jednostavnost dobivanja i značajna biološka aktivnost pridonijeli su rastućem interesu za ove spojeve i sve većem broju istraživanja na temu kvaternizacije. U ovom radu izvest će se reakcije kvaternizacije aldoksimskih, nikotinamidskih i izonikotinamidskih derivata piridina, koji su pronašli primjenu kao antidoti i antimikrobni agensi (Bušić i sur., 2017).

Kako raste globalna svijest o očuvanju okoliša, sve se više istražuju sintetski putevi koji koriste lako dostupne polazne materijale bez štetnog utjecaja na okoliš, eliminiraju potrebu za zaštitnim skupinama, metalnim katalizatorima i hlapljivim organskim otapalima te zamjenjuju konvencionalno zagrijavanje reakcijske smjese sa sintetskim metodama koje su energetski manje zahtjevne (Cabrele i Reiser, 2016). Jedan od aktualnih alternativnih izvora energije za izvođenje organskih sinteza je korištenje ultrazvuka. Ova se metoda temelji na stvaranju kavitacijskih mjehurića koji u trenutku implozije lokalno oslobađaju visoke temperature (i do 5000 °C) i tlakove što pogoduje postizanju energije aktivacije i odvijanju kemijskih reakcija (Baig i Varma, 2012; Mason, 1997). Osim ultrazvuka, kao alternativa konvencionalnom zagrijavanju koristi se i sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem. Ova metoda temelji se na činjenici da molekule u reakcijskoj smjesi direktno apsorbiraju elektromagnetsko (mikrovalno) zračenje koje se zatim pretvara u toplinu. Ovom se metodom postiže brzo i efikasno zagrijavanje te lokalno pregrijavanje reakcijske smjese što pogoduje provođenju

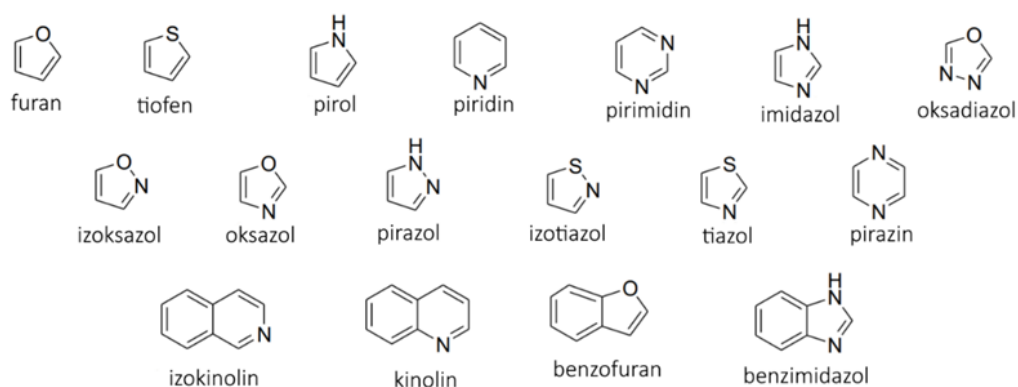
kemijskih reakcija. Osim toga, ovom metodom moguće je bolje kontrolirati tijekom reakcije jer se isključivanjem izvora zračenja reakcija trenutno zaustavlja (Eckert-Maksić i sur., 2005). Obje metode (ultrazvuk i mikrovalno zračenje) pokazale su se kao zelenije alternative klasičnom zagrijavanju zbog znatno skraćenog vremena potrebnog za reakciju, smanjenog utroška energije i većih prinosa reakcija (Bušić i sur., 2017; Baig i Varma, 2012).

Cilj ovog rada bio je izvesti reakcije kvaternizacije piridin-2-aldoksima, piridin-3-aldoksima, piridin-4-aldoksima, nikotinamida i izonikotinamida kao nukleofila s dijudopropanom, dibromopropanom i dijudheksanom kao elektofilima konvencionalnom metodom sinteze u organskim i eutektičkom otapalu, ultrazvučnom metodom te metodom potpomognutom mikrovalnim zračenjem kako bi se utvrdila najučinkovitija metoda sinteze.

2. TEORIJSKI DIO

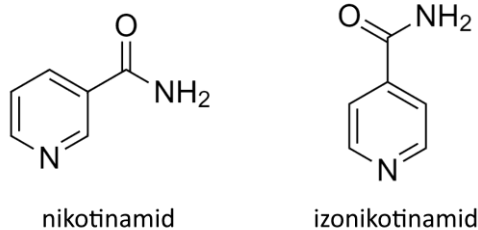
2.1. Heterociklički spojevi

Heterociklički spoj definira se kao bilo koji organski spoj koji u svojoj strukturi sadrži jedan ili više prstenova pri čemu je barem jedan atom u prstenu (tzv. heteroatom) element koji nije ugljik (Alvárez-Builla i sur., 2011). Kao heteroatomi najčešće se javljaju dušik, kisik i sumpor, iako velik broj drugih atoma mogu stvarati stabilne kovalentne veze s ugljikovim atomima potrebne za konstrukciju raznih heterocikličkih spojeva (Pozharskii i sur., 2011). Iako se, kada su u pitanju heterociklički spojevi, najčešće spominju nezasićeni i aromatski, oni se također mogu pojavljivati i kao djelomično ili potpuno zasićeni spojevi. **Slika 1** prikazuje nekoliko osnovnih aromatskih heterocikala koji služe kao gradivne jedinice u sintezi složenijih organskih spojeva. Važnost ovih spojeva je neupitna; prisutni su posvuda u prirodi i ljudskom organizmu te su zasluženo predmet mnogobrojnih znanstvenih istraživanja koja su pridonijela razvoju velikog broja novih spojeva i raznih sintetskih metoda za dobivanje istih (Joule i Mills, 2010).



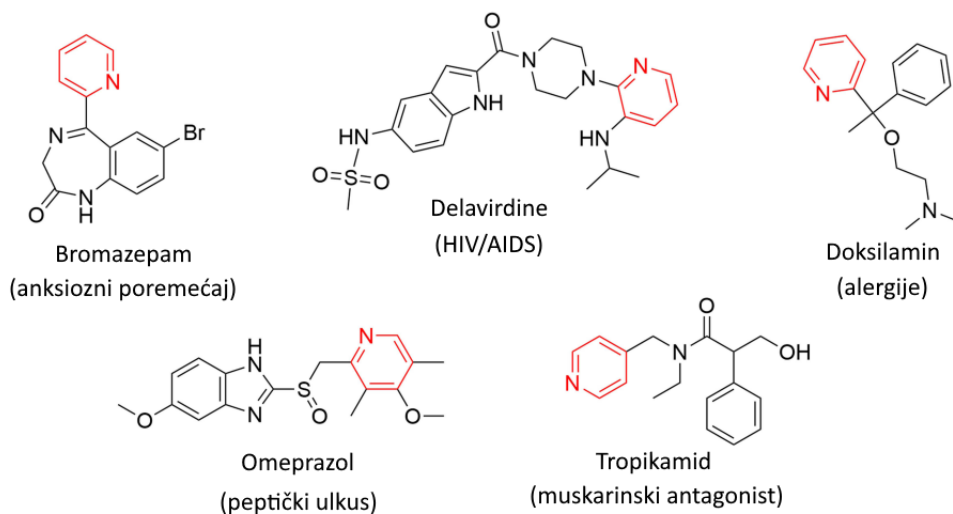
Slika 1 Molekulske strukture osnovnih heterocikličkih spojeva (Ramandeep i sur., 2013)

U eksperimentalnom dijelu ovog rada za sintezu kvaternih amonijevih soli bit će korišten, između ostalog, i nikotinamid. Taj heterociklički spoj s piridinskom jezgrom, zajedno s nikotinskom kiselinom, čini vitamin B₃, niacin (Pine, 1994). Ovaj vitamin važan je ljudskom organizmu jer sudjeluje u biosintezi dva neophodna koenzima, nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) i nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADP). Ova dva koenzima, prelaskom iz reduciranih u oksidirane oblike i obrnuto, igraju ključnu ulogu u kataboličkim i anaboličkim redoks reakcijama u organizmu ljudi i životinja (Berg i sur., 2013). **Slika 2** prikazuje strukturu nikotinamida, kao i njegovog izomera, izonikotinamida. Karboksamidna skupina nikotinamida nalazi se na položaju 3, a izonikotinamida na položaju 4.



Slika 2 Strukture nikotinamida i izonikotinamida

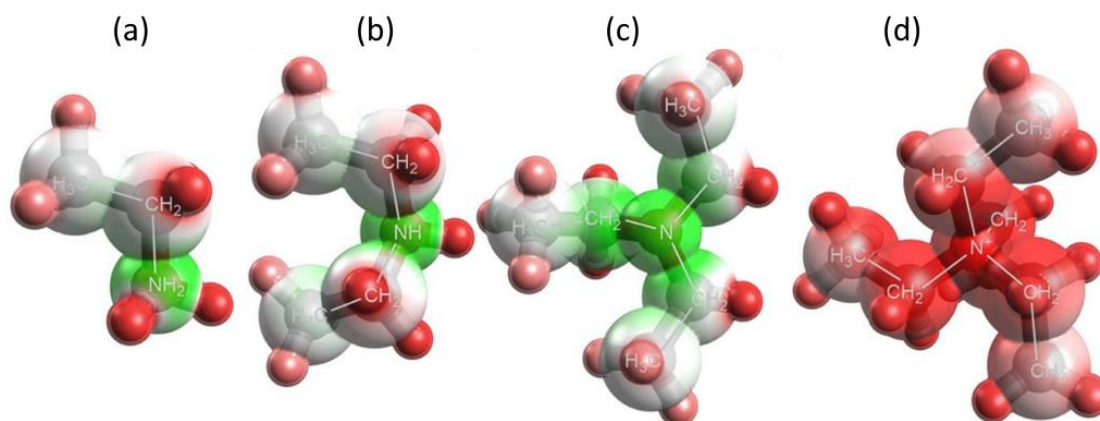
Sinteza heterocikličkih spojeva jedna je od najstarijih disciplina organske kemije, ali je ujedno i jedna od najaktualnijih. Korištenje osnovnih heterocikličkih spojeva za dobivanje novih, složenijih spojeva tema je sve većeg broja istraživanja (Cabrele i Reiser, 2016). Baš su zbog toga, osim u prirodi, heterociklički spojevi široko rasprostranjeni u raznim sintetskim spojevima, prvenstveno lijekovima, ali i funkcionalnim prehrambenim dodacima, protuotrovima, antioksidansima, inhibitorima, katalizatorima, biocidnim agensima i gnojivima. Heravi i Zadsirjan (2020) navode da otprilike 85% svih biološki aktivnih tvari jesu ili u svojoj strukturi sadrže heterociklički spoj, najčešće s dušikom kao heteroatomom, dok, prema podacima dostupnim iz baze podataka američke Agencije za hranu i lijekove (eng. *Food & drug administration*, FDA), preko 90% novosintetiziranih lijekova u svojoj strukturi sadrže neki heterociklički spoj (Ling i sur., 2021). Važno je napomenuti da se, osim na sintezi novih heterocikličkih spojeva, intenzivno radi i na razvoju sintetskih metoda za dobivanje u prirodni prisutnih i medicinski relevantnih bioaktivnih heterociklika (Cabrele i Reiser, 2016).



Slika 3 Neki farmaceutici koji u svojoj strukturi sadrže piridin i njihova terapijska primjena (Ling i sur., 2021)

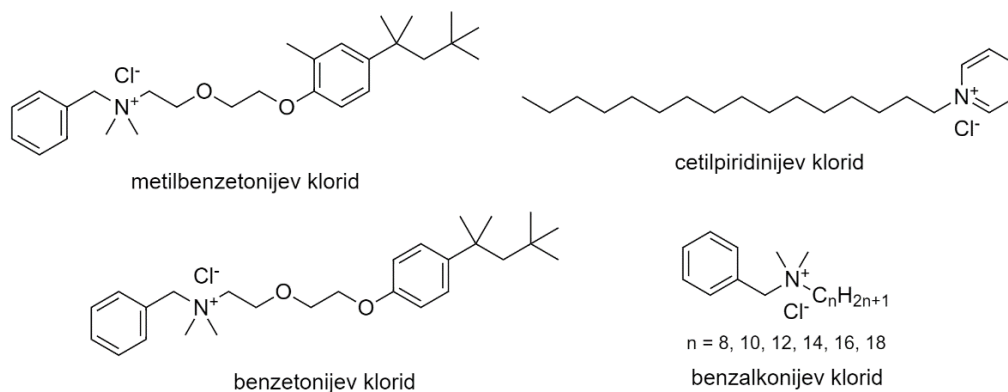
2.2. Kvaterni amonijevi spojevi

Kvaterni amonijevi spojevi (QACs) kationski su derivati amonijaka, kod kojih su svi vodici vezani za dušik zamijenjeni ugljicima. Reakcija dobivanja ovih spojeva naziva se kvaternizacija, a opća formula kvaternih amonijevih spojeva je NR_4^+ gdje je R jedna ili više različitih alkilnih ili arilnih skupina. Ovi se spojevi vrlo često pojavljuju u obliku soli, $NR_4^+ X^-$, gdje X predstavlja (najčešće) halogenidni anion koji potječe od elektrofila korištenih u sintezi kvaternih amonijevih spojeva (npr. halogenalkana). Za razliku od primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina koji imaju slična molekulska svojstva i koji su, zbog slobodnog elektronskog para na dušiku, bazičnog karaktera i parcijalno negativni, kvaternizacijom se postiže trajni pozitivni naboj molekule te se iz tog razloga svojstva ovih molekula, poput molekularnog elektrostatskog potencijala (MEP-a), u potpunosti razlikuju od navedenih amina (*slika 4*) (Bureš, 2019).



Slika 4 Struktura i raspodjela naboja (MEP-a) primarnog (a), sekundarnog (b), tercijarnog (c) i kvaternog amina (d), gdje je pozitivan potencijal prikazan crvenom, a negativan zelenom bojom (Bureš, 2019)

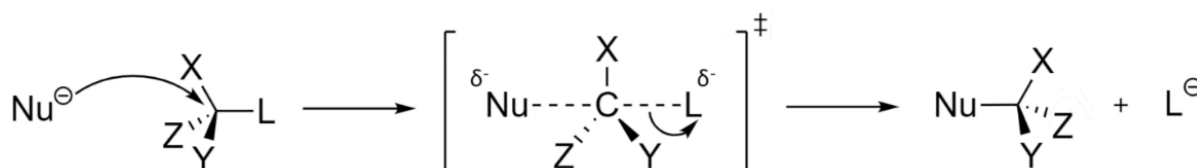
Kvaterni amonijevi spojevi koji kao supstituente imaju kratke alifatske lance ugljikovodika u pravilu su dobro topljivi u polarnim i protičnim otapalima (poput vode), no povećanjem broja C atoma u lancu topljivost ovih spojeva u navedenim otapalima snažno opada (Bureš, 2019). Zbog načina dobivanja i prirode ovih spojeva moguće je dobiti velik broj kvaternih amonijevih spojeva koji se razlikuju u strukturi, svojstvima i primjenama. Neki od najpoznatijih kvaternih amonijevih spojeva uključuju benzalkonijev klorid, benzetonijev klorid, i metilbenzetonijev klorid i cetilpiridinijev klorid (Aronson, 2016) (*slika 5*).



Slika 5 Strukture nekih od predstavnika kvaternih amonijevih soli koji se primjenjuju kao dezinficijensi

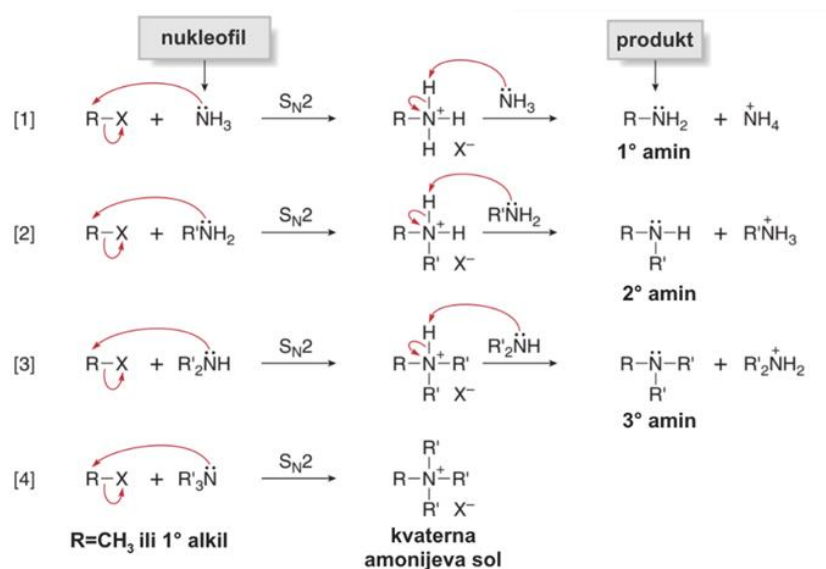
2.2.1. Mehanizam kvaternizacije

Kako je već ranije spomenuto, reakcije u kojoj nastaju kvaterne amonijeve soli nazivaju se reakcije kvaternizacije ili Menshutkinova reakcija (Turan i sur., 2022). Odvijaju se S_N2 mehanizmom, a u njima kao nukleofili mogu sudjelovati amonijak, primarni, sekundarni i tercijarni amini ili neki heterociklički spojevi s dušikom (npr. piridin). Kao elektrofilni u reakcijama kvaternizacije uglavnom se uvijek koriste primarni alkil-halogenidi. S_N2 je mehanizam bimolekularne nukleofilne supstitucije. Ovaj reakcijski mehanizam prati kinetiku drugog reda što znači da i elektrofil i nukleofil utječu na brzinu reakcije. Za razliku od S_N1 mehanizma koji prati kinetiku prvog reda i gdje se nastajanje nove veze događa tek nakon kidanja početne, kod S_N2 mehanizma u prijelaznom su stanju prisutne dvije čestice istovremeno tj. dolazi do istovremenog kidanja i nastajanja veze. Još jedno obilježje S_N2 mehanizma je inverzija konfiguracije; kada su S_N2 mehanizmu podvrgnute kiralne molekule, nukleofilni napad se odvija sa „stražnje“ strane tj. nasuprot strane izlazeće skupine, što uvijek rezultira inverzijom konfiguracije na stereogenom centru molekule (vidljivo na **shemi 1**) (Gorzinsky Smith, 2011).



Shema 1 Opći mehanizam S_N2 reakcije, gdje je Nu⁻ nukleofil, a L izlazeća skupina

Kada se radi o kvaternizaciji, dušik djeluje kao nukleofil i napada parcijalno pozitivan ugljikov atom alkil-halogenida, što rezultira stvaranjem dušik-ugljik kovalentne veze, dok anion halogena izlazi s ugljikovog atoma s oba elektrona iz σ -veze. Ovaj postupak se ponavlja sve dok dušik ne ostane bez slobodnog elektronskog para. U zadnjem koraku ovog mehanizma, dušik poprima pozitivan naboj te ionskim interakcijama privlači anion halogena, čime nastaju kvaterne amonijeve soli (Gorzinsky Smith, 2011). Iako je kvaternizaciju moguće provoditi sve od amonijaka (**slika 6**), u praksi se za sintezu ovih spojeva uglavnom uvijek koriste tercijarni amini ili heterociklički spojevi s dušikom, pa je kvaternizacija u tom slučaju jednostavna jednostupanjska reakcija.

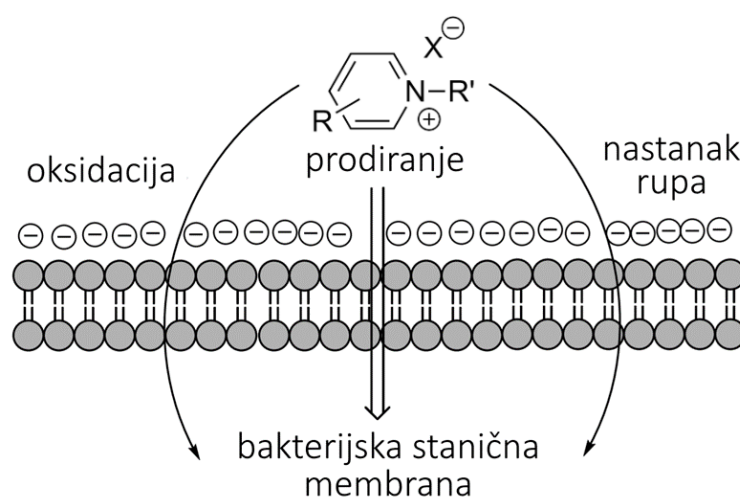


Slika 6 Mehanizam dobivanja kvaternih amonijevih soli s primarnim alkil-halogenidima (Gorzinsky Smith, 2011)

2.2.2. Primjena kvaternih amonijevih spojeva

Kvaterne amonijeve soli s dugačkim alifatskim repovima primjenu su pronašle prvenstveno kao antimikrobni tj. antibakterijski agensi. One imaju mogućnost prodiranja u negativno nabijenu staničnu membranu bakterijskih stanica tako što se svojim pozitivno nabijenim piridinskim „glavama“ vežu za negativno nabijene dijelove fosfolipidnog dvosloja dok se alkilni lanci pomoću hidrofobnih interakcija ireverzibilno vežu za unutrašnje „repove“ fosfolipida i neke membranske proteine. Rezultat tomu je stvaranje šupljina i smanjivanje permeabilnosti bakterijske stanične membrane. Uz to, nakupljanje piridinijevih kvaternih spojeva u

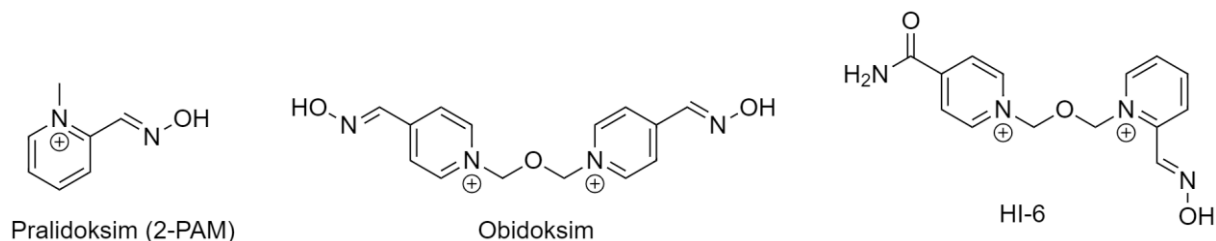
unutrašnjosti bakterijske stanice i prijenos oksidativnih halogenih aniona QAS-a na stanične receptore pojačava antibakterijski učinak ovih spojeva. Na kraju dolazi do ispuštanja K^+ iona i istjecanja citoplazmatske tekućine, a time i do smrti mikrobne stanice (Bušić i sur., 2017). U svom radu Bušić i sur. (2017) opisuju ovaj baktericidni mehanizam (**slika 7**) te ispituju djelotvornost sintetiziranih kvaternih derivata piridina na dvije G-negativne (*Salmonella enteritidis*, *Pseudomonas syringae*) i dvije G-pozitivne (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*) bakterije. Neki od sintetiziranih spojeva pokazali su dobru antibakterijsku aktivnost protiv bakterija *Pseudomonas syringae* i *Staphylococcus aureus*.



Slika 7 Predloženi mehanizam antibakterijskog djelovanja kvaternih amonijevih soli (Bušić i sur., 2017)

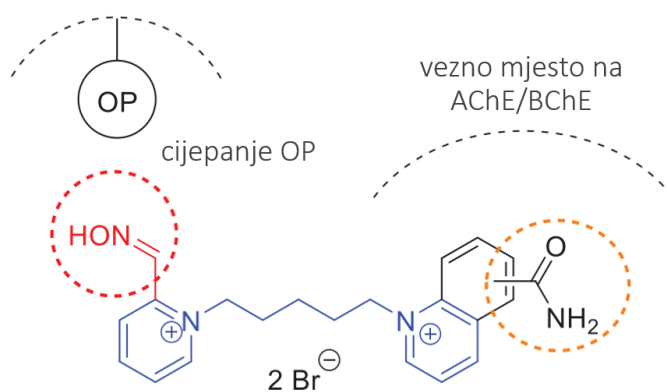
Osim antibakterijske aktivnosti, neke kvaterne amonijeve soli su u istraživanjima pokazale i antikancerogena svojstva te se trenutno istražuju kao potencijalni terapeutici za liječenje raznih tipova tumora. Skrzypczak i sur. (2021) u svome su radu pokazali da se uvođenjem kvaterniziranog kinuklidina u strukturu geldanamicina, antitumorskog inhibitora Hsp90, smanjuje citotoksičnost na zdrave stanice i poboljšava topljivost bez značajne kompromitacije antitumorskog djelovanja. Zhang i sur. (2021) sintetizirali su i ispitali antitumorsku aktivnost niza kvaternih derivata β -pinena na dvije različite linije tumorskih stanica te su rezultati istraživanja pokazali izrazito visoku antitumorsku aktivnost sintetiziranih spojeva. Osim antitumorskog i antimikrobnog djelovanja, određeni kvaterni derivati piridinskih oksima detaljno su istraženi kao antidoti kod trovanja organofosforim (OP) živčanim bojnim otrovima ili pesticidima. Za sada se u literaturi kao antidoti spominju uglavnom biskvaterni derivati piridina poput obidoksima ili HI-6, spojeva koji u svojoj strukturi imaju dva

kvaternizirana piridinska prstena. Iznimka je pralidoksim, monokvaterni aldoksimski derivat piridina koji se već godinama u kombinaciji s atropinom primjenjuje kao potentni antidot i reaktivator OP-inhibiranih kolinesteraza (Kuča i sur., 2005).



Slika 8 Predstavnici reaktivatora kolinesteraza kod trovanja organofosfatima

Mehanizam djelovanja ovih spojeva detaljno je opisan. Kada dođe do trovanja organofosforim spojevima, oni se kovalentno vežu za kisik hidroksilne skupine serina 203 u esteraznom mjestu acetilkolinesteraze, što onemogućuje razgradnju acetilkolina (Kuča i sur., 2003; Kuča i sur., 2005). Kao rezultat, dolazi do nakupljanja acetilkolina u muskarinskim receptorima, pretjerane stimulacije istih i simptoma poput povraćanja, napadaja, mišićne paralize, prestanka disanja a u konačnici i smrti. Reaktivatori acetilkolinesteraze poput kvaternih amonijevih spojeva koji u svojoj strukturi sadrže oksimske i/ili amidne skupine imaju mogućnost vezanja na enzim i cijepanja kovalentne veze između hidroksilnog serinskog ostatka i organofosforinog spoja. Pri fiziološkom pH, aldoksimska skupina prelazi u svoj anionski oblik i veže se na atom fosfora, prilikom čega se oslobođenom serinu regenerira hidroksilna skupina, a toksin se u obliku novog spoja (fosfiloksima) otpušta iz aktivnog mjesta i dalje razgrađuje u organizmu (Lee i sur., 2021). Istraživanja u ovom području još uvijek se provode zbog toga što ne postoji univerzalni antidot kod trovanja živčanim bojnim otrovima.



Slika 9 Mehanizam reaktivacije AChE/BChE pomoću biskvaternog piridinskog spoja (Lee i sur., 2021)

2.3. Zelene metode u organskoj sintezi

Razvoj, sinteza i ekstrakcija novih spojeva neophodni su segmenti kemijske znanosti. Također, predstavljaju i prvi korak u daljnjem istraživanju tih istih spojeva kao potencijalno bioaktivnih spojeva, terapeutika i farmaceutika, te kao korisnim supstancijama primjenjivim u raznim industrijama – od agronomije i prehrambene industrije pa sve do proizvodnje plastike i finih kemikalija. U sintezi ovih spojeva koriste se razne kemikalije, katalizatori i otapala, od kojih velik broj ima znatan štetan utjecaj na okoliš i živi svijet u njemu. Osim kemikalija koje su štetne za okoliš, tu su i sami kemijski procesi i uvjeti provođenja reakcija, koji nerijetko zahtijevaju veliku potrošnju energije i resursa te na taj način pridonose nastanku štete za okoliš i raznim ekološkim problemima poput globalnog zatopljenja (Horváth i Anastas, 2007). Zbog svega navedenoga te zbog rasta globalne svijesti o ekologiji, a sukladno tomu i uvođenjem novih zakona na međunarodnoj razini o zaštiti okoliša radi očuvanja zdravlja ljudi i ostalog živog svijeta, dolazi do razvoja nove grane kemije – *zelene kemije*. Ona je po definiciji Američke agencije za zaštitu okoliša (EPA-e) definirana kao kemija koja osmišljava kemijske produkte i procese neškodljive za okoliš, te na taj način sprječava nastajanje onečišćenja (Jukić i sur., 2005). Posebnost zelene kemije je ta što se principi na kojima je utemeljena primjenjuju ne samo na jedan aspekt, već na cijeli životni ciklus određenog kemijskog proizvoda, uključujući njegov dizajn, sintezu, proizvodnju, uporabu i eliminaciju, te se sprječava zagađenje okoliša na molekularnoj razini. Zelena kemija smanjuje onečišćenje iz izvora, te se eliminira naknadna potreba za rješavanjem problema onečišćenja okoliša (Horváth i Anastas, 2007; Singh Grewal i sur., 2013). Posebnu važnost u razvoju ove grane imali su Paul Anastas i John Warner koji su 1998. godine postavili 12 načela (**tablica 1**) koji i dan danas služe kao temelj zelene kemije (Anastas i Warner, 1998). Zelena kemija ostvaruje svoje ciljeve zaštite okoliša kroz određene pravce poput razvoja ekološki prihvatljivih katalitičkih, biokatalitičkih i fotokatalitičkih procesa, uporabom novih alternativnih reakcijskih medija (npr. eutektska otapala i superkritične tekućine) te razvojem alternativnih reakcijskih uvjeta i mehanizama (sinteze potpomognute ultrazvukom i mikrovalnim zračenjem, mehanosinteza, itd.) (Jukić i sur., 2005).

Tablica 1. 12 postulata zelene kemije (Anastas i Warner, 1998)

<p>1. Prevencija: bolje spriječiti nastanak otpada nego ga obrađivati ili ga se riješiti nakon što je nastao.</p>
<p>2. Ekonomičnost: metode sinteze trebaju biti dizajnirane tako da maksimalno uključuju početne sirovine u finalni proizvod.</p>
<p>3. Manje štetne kemijske sinteze: metode sinteze trebaju biti dizajnirane da koriste i stvaraju supstancije koje su nisu uopće ili su vrlo malo toksične i štetne po zdravlje ljudi i okoliš.</p>
<p>4. Dizajniranje sigurnijih kemikalija: kemijski produkti trebaju biti osmišljeni tako da im se zadrži djelotvornost i maksimalno smanji toksičnost.</p>
<p>5. Sigurnija otapala i pomoćna sredstva: korištenje pomoćnih sredstava (npr. otapala, separacijskih agensa, itd.) treba izbjegavati kada god je to moguće.</p>
<p>6. Osiguravanje energetske učinkovitosti: energetske potrebe kemijskih procesa trebaju biti minimizirane te ako je moguće sinteze provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku.</p>
<p>7. Korištenje obnovljivih sirovina: sirovina ili reagens koje se koriste u sintezi trebali bi biti obnovljivi.</p>
<p>8. Redukcija derivata: nepotrebna derivatizacija (korištenje zaštitnih skupina, privremena modifikacija fizikalnih/kemijskih procesa) treba se izbjegavati kada god je to moguće.</p>
<p>9. Kataliza: katalitički reagensi (što selektivniji) su prihvatljiviji u odnosu na reagense u stehiometrijskim količinama.</p>
<p>10. Dizajniranje za razgradnju: kemijski produkti trebaju biti dizajnirani na način da se nakon izvršenja njihove funkcije razgrade u spojeve koji su neškodljivi te se neće zadržavati u okolišu.</p>
<p>11. Analiza u realnom vremenu za prevenciju zagađenja: analitičke metodologije trebaju se razvijati uz mogućnost praćenja i kontrole proizvodnog procesa.</p>
<p>12. Sigurnija kemija radi prevencije nezgoda: supstancije korištene u kemijskim procesima trebaju imati minimalan potencijal za nastajanje nezgoda kao što su isparavanja, eksplozije i vatre.</p>

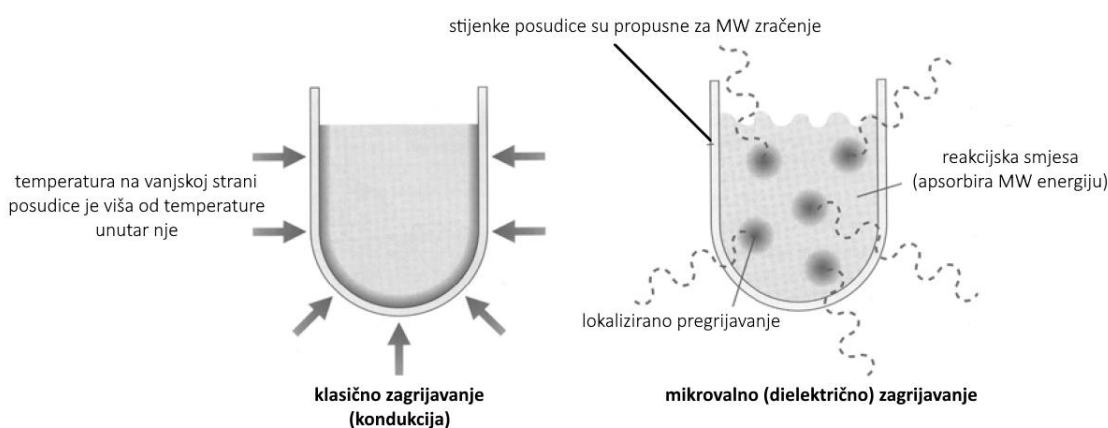
2.3.1. Sinteza potpomognuta ultrazvukom

Jedan od alternativnih izvora energije za provođenje organskih sinteza je ultrazvuk. Ova metoda zamjenjuje klasično zagrijavanje reakcijske smjese u uljnim ili vodenim kupeljima te rješava probleme nejednakog zagrijavanja, temperaturnog gradijenta i nepoželjnog pregrijavanja smjese. Ultrazvučni valovi korišteni u organskoj sintezi imaju frekvenciju od uglavnom 20 kHz do 1 MHz, a djeluju na način da prolaskom kroz neki tekući medij (reakcijsku smjesu) svoju energiju prenose na taj medij (Baig i Varma, 2012). Prolaskom longitudinalnih ultrazvučnih valova kroz reakcijsku smjesu dolazi do vibracija i konstantne kompresije i ekspanzije tekućine, odnosno stvaranja tzv. *zona alternacije* visokog i niskog tlaka. Nizak tlak nadalje pogoduje nastanku kavitacijskih mjehurića koji zbog konstantne izmjene tlakova u konačnici implodiraju. U trenutku implozije kavitacijskih mjehurića dolazi do lokalnog oslobađanja visoke temperature (i do 5000 °C) što pogoduje postizanju energije aktivacije i odvijanju kemijskih reakcija. Dakle, korištenje ultrazvuka u organskoj sintezi eliminira potrebu za dugotrajnim zagrijavanjem reakcijske smjese, te se reakcije mogu odvijati pri prividno sobnoj temperaturi. Osim toga, istraživanja su pokazala da se korištenjem ultrazvuka u organskoj sintezi znatno smanjuje vrijeme potrebno za provođenje kemijske reakcije u odnosu na konvencionalnu sintezu (Baig i Varma, 2012; Mason, 1997).

2.3.2. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem

Mikrovalno zračenje u organskoj sintezi prvi puta se spominje u radu Gedye i sur. 1986. godine u kojem je zabilježeno znatno povećanje brzine provođenja reakcija – negdje i do 1200 puta brže nego provođenje sinteze konvencionalnim zagrijavanjem. Zbog učinkovitosti ove metode broj radova na temu sinteza potpomognutih-mikrovalnim zračenjem je sve do danas i dalje u konstantnom usponu (Gedye i sur., 1986). Mikrovalno zračenje u organskoj sintezi zamjenjuje konvencionalno zagrijavanje kondukcijom, a temelji se na principu da molekule reakcijske smjese apsorbiraju elektromagnetsko zračenje (odnosno energiju) koja se zatim pretvara u toplinu što omogućuje realizaciju kemijskih reakcija. Konvencionalno zagrijavanje podrazumijeva kondukcijski prijenos topline s nekog vanjskog izvora (poput vodene ili uljne kupelji) na stijenku posude, pa zatim na reakcijsku smjesu. Ovakav način prijenosa topline je stoga relativno spor proces koji zahtjeva puno vremena da se postigne termička ravnoteža. U odnosu na konvencionalno zagrijavanje, mikrovalnom iradijacijom energija se apsorbira

izravno u reakcijsku smjesu (**slika 10**). Rezultat toga je brzo i efikasno zagrijavanje i lokalno pregrijavanje reakcijske smjese što pogoduje provođenju kemijskih reakcija. Ovaj način zagrijavanja također omogućuje bolju kontrolu tijeka reakcije, jer se isključivanjem izvora zračenja reakcija automatski zaustavlja (Eckert-Maksić i sur., 2005). Također, zbog kraćeg vremena provođenja reakcija potrebno je utrošiti puno manju količinu energije, što ovaj način zagrijavanja čini „zelenijim“ od klasičnog.



Slika 10 Usporedba konvencionalnog i mikrovalnog zagrijavanja reakcijske smjese (Eckert-Maksić i sur., 2005)

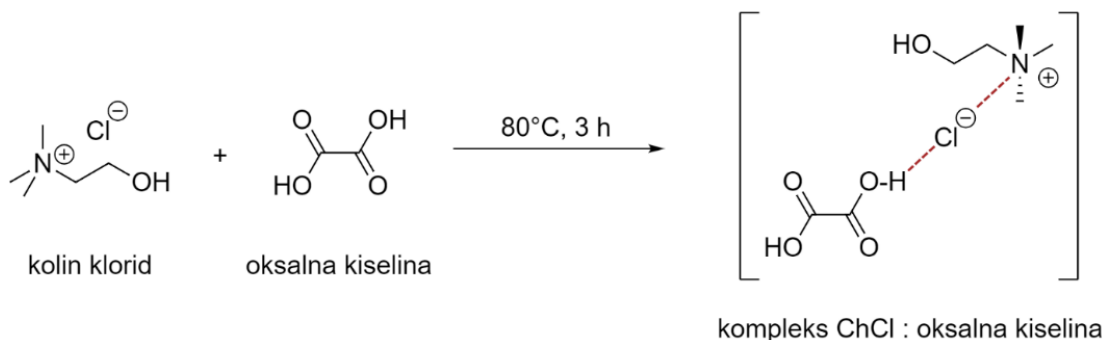
2.3.3. Sinteza u eutektičkim otapalima

Iako organska otapala i njihova raznolikost osiguravaju optimalne uvjete za provođenje željenih kemijskih reakcija, većina otapala korištenih u procesu sinteze iznimno su štetna za okoliš i opasna po zdravlje ljudi (Joshi i Adhikari, 2019). Iz tog razloga, trenutni trendovi u kemijskoj znanosti uključuju eliminaciju toksičnih i štetnih, te razvoj novih, ekološki prihvatljivih otapala. Jedna od takvih otapala su eutektička otapala. Prvi put se spominju u radu Abbotta i sur. iz 2001. godine u kojem se uočava neočekivan pad u iznosu temperature tališta smjese dviju krutina. Kombinacijom kolin-klorida, s temperaturom tališta (T_t) od 302 °C i uree, s T_t od 133 °C, u molarnom omjeru 1 : 2, proizvedena je smjesa koja je pri sobnoj temperaturi postojala u tekućem stanju ($T_t(\text{smjesa}) = 12$ °C) (Hansen i sur., 2020). Znanstvenici su ih prikladno nazvali niskotemperaturnim eutektičkim smjesama (eng. *deep eutectic mixtures*). Daljnjim istraživanjem i razvojem ove smjese pokazale su se kao obećavajuća otapala za razne kemijske sinteze, pa se zbog toga ustaljuje naziv koji se koristi i danas –

eutektička otapala. Danas su ova otapala zanimljiva zbog toga što su prvenstveno ekološki prihvatljiva, jednostavno se pripremaju, a cijena im je usporediva ili često niža od uobičajenih organskih otapala (Cvjetko Bubalo i sur., 2016). U samom procesu nastajanja eutektičkih otapala prirodno dolazi do delokalizacije naboja i narušavanja strukture soli, što pridonosi njihovoj niskoj temperaturi tališta. Kod ovih spojeva važno je definirati pojmove akceptor (HBA; eng. *hydrogen bond acceptor*) i donor vodikove veze (HBD; eng. *hydrogen bond donor*). Prema Hansenu i sur. (2021) eutektička otapala klasificiraju se u 5 tipova (**tablica 2**), a u ovom radu korišteno je eutektičko otapalo trećeg tipa sastavljeno od kvaternarne amonijeve soli (kolin-klorida) i organske molekule koja služi kao donor vodikove veze (oksalna kiselina). Kombinacijama različitih HBA i HBD moguće je dizajnirati eutektička otapala s točno određenim poželjnim fizikalno-kemijskim karakteristikama koja pogoduju potrebama odabranih organskih sinteza (Zhang i sur., 2012). Na **shemi 2** prikazano je nastajanje i struktura eutektičkog otapala kolin-klorid : oksalna kiselina u molarnom omjeru 1 : 1, korištenog u sintezama ovom radu.

Tablica 2. Klasifikacija eutektičkih otapala (Hansen i sur., 2021; Smith i sur., 2014)

tip	opća formula	pojmovi	opis
tip 1	$Cat^+X^-zMCl_x$	M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga, In; z = broj atoma	kvaterna amonijeve sol (QAS) i klorid metala
tip 2	$Cat^+X^-zMCl_x \cdot yH_2O$	M = Cr, Co, Cu, Ni, Fe; z, y = broj atoma	QAS i hidrat klorida metala
tip 3	Cat^+X^-zRZ	Z = CONH ₂ , COOH, OH; z = broj atoma	QAS i organska molekula kao donor vodikove veze (HBD)
tip 4	$MCl_x + RZ = MCl_{x-1}^+ \cdot RZ + MCl_{x+1}^-$	M = Al, Zn; Z = CONH ₂ , OH	klorid metala i HBD
tip 5	-	-	neionski donor i akceptor vodikove veze



Shema 2 Struktura eutektičkog otapala ChCl : oksalna kiselina 1 : 1

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Zadatak

Zadatak ovog rada bio je izvesti reakcije kvaternizacije piridin-2-aldoksima, piridin-3-aldoksima, piridin-4-aldoksima, nikotinamida i izonikotinamida kao nukleofila s diiodopropanom, dibromopropanom i diiodheksanom kao elektofilima. Sinteze su provedene konvencionalnom metodom u organskim otapalima (acetonu i acetonitrilu) te metodama potpomognutim ultrazvukom i mikrovalnim zračenjem s ciljem utvrđivanja najučinkovitije metode sinteze. Neke od sinteza provedene su i konvencionalnom metodom u eutektičkom otapalu na bazi kolin-klorida i oksalne kiseline.

3.2. Materijali i metode

Svi reagensi i kemikalije korišteni u sintezama bili su analitičke čistoće i korišteni u izvornom stanju.

Tijek reakcije praćen je pomoću tankoslojne kromatografije (TLC) rađene na komercijalno dostupnim pločicama silikagela DC Alufolien Kieselgel 60 F254, pomoću UV lampe pri 254 i 366 nm. Kao mobilna faza u razvijanju kromatograma korištena je smjesa otapala kloroform : metanol u omjerima 6 : 1 i 6 : 2, ovisno o prirodi spoja (za nikotinamidske derivate 6 : 1, a za aldoksimske 6 : 2). Mikrovalna je sinteza izvedena u modificiranoj mikrovalnoj pećnici marke Electrolux. Ultrazvučna kupelj korištena za provedbu ultrazvučne sinteze je BANDELIN GmbH & Co, DT 510 H, frekvencije 35 Hz, 160 W, temperature od 20 do 80 °C i snage 400 W. Temperature tališta sintetiziranih spojeva određene su na uređaju SMT (Mettler Toledo, Croatia). Spektri nuklearne magnetske rezonancije (NMR) snimani su na spektrometru Bruker AV600 (Rheinstetten, Njemačka) u metanolu- d_4 na 298 K u Centru za NMR Instituta Ruđer Bošković radeći pri 600,130 MHz za ^1H i pri 150,903 MHz za jezgre ^{13}C . Kemijski pomaci ^1H i ^{13}C izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (TMS). Analiza produkata tehnikom LC-MS provedena je u Laboratoriju tvrtke „Inspecto“ d.o.o. koristeći metodu ionizacije elektroraspršenjem. Spektri ESI-MS snimljeni su u pozitivnom i negativnom ionizacijskom modu u rasponu m/z od 100 do 600.

3.3. Korištene kemikalije

Piridin-2-aldoksim; $C_6H_6N_2O$; 122,12 g/mol; $T_t=110-112^\circ C$; Sigma-Aldrich, 100 g

Piridin-3-aldoksim; $C_6H_6N_2O$; 122,12 g/mol; $T_t=150-153^\circ C$; Sigma-Aldrich, 100 g

Piridin-4-aldoksim; $C_6H_6N_2O$; 122,12 g/mol; $T_t=130-133^\circ C$; Sigma-Aldrich, 100 g

Izonikotinamid; $C_6H_6N_2O$; 122,12 g/mol; $T_t=155-157^\circ C$; Sigma-Aldrich, 100 g

Nikotinamid; $C_6H_6N_2O$; 122,12 g/mol; $T_t=128-131^\circ C$; Sigma-Aldrich, 500 g

Acetonitril; CH_3CN ; 41,05 g/mol; $T_v=81-82^\circ C$; Sigma-Aldrich; 2500 mL

Aceton; C_3H_6O ; 58,08 g/mol; $T_v=56^\circ C$; Gram Mol; 1000 mL

Dietil-eter; $(CH_3CH_2)_2O$; 74,12 g/mol; $T_v=35^\circ C$; J.T. Baker; 4000 mL

Kolin-klorid; $C_5H_{14}ClNO$; 139,63 g/mol; $T_t=298-304^\circ C$; Acros Organics, 1 kg

Oksalna kiselina; $C_2H_2O_4 \times 2 H_2O$; 126 g/mol; $T_t=98-101^\circ C$; Alkaloid-Skopje; 250 g

Kloroform; $CHCl_3$; 119,38 g/mol; $T_v=61,2^\circ C$; Carlo Erba, 1000 mL

Etanol; 96%-tni; C_2H_6O ; 46,07 g/mol; $T_v=78^\circ C$; Gram Mol, 1000 mL

Metanol; CH_4O ; 32,04 g/mol; $T_v=64,5^\circ C$; Gram Mol, 1000 mL

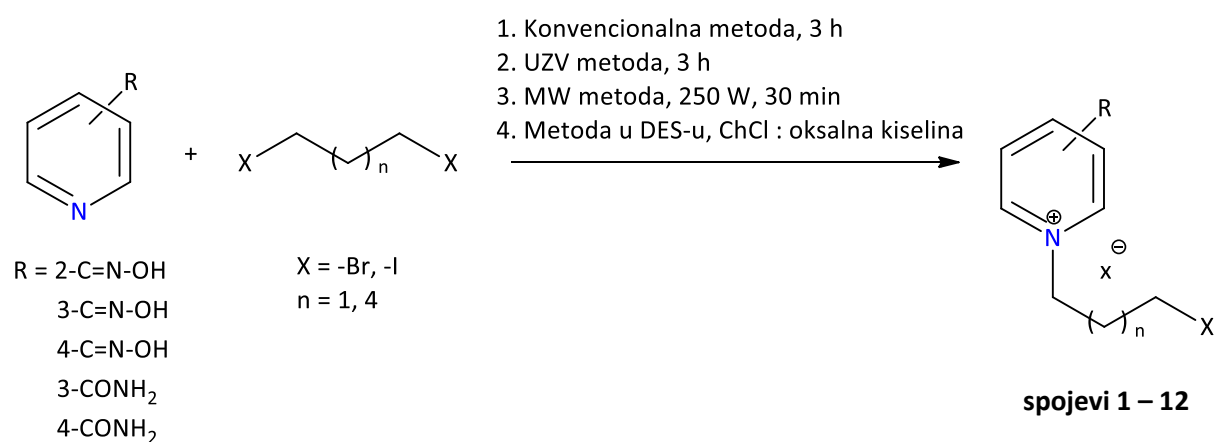
Etil-acetat; $C_4H_8O_2$; 88,11 g/mol; $T_v=77,1^\circ C$; Gram Mol, 1000 mL

3.4. Priprema eutektičkog otapala

Prije provođenja sinteza pripremljeno je eutektičko otapalo na bazi kolin-klorida (ChCl) kao akceptora vodikove veze (HBA) i oksalne kiseline kao donora vodikove veze (HBD). Molarni omjer HBA i HBD korištenih za pripremu eutektičkog otapala je iznosio 1 : 1. Priprava eutektičkog otapala je provedena miješanjem i zagrijavanjem kolin-klorida i oksalne kiseline na magnetskoj miješalici (oko 3 h) pri temperaturi od $80^\circ C$. Tijekom miješanja i zagrijavanja nastala je stabilna homogena tekućina koja je ohlađena te bez dodatnog pročišćavanja korištena kao otapalo u sintezama.

3.5. Sinteza

U radu je izvedena kvaternizacija piridin-2-aldoksima, piridin-3-aldoksima, piridin-4-aldoksima, nikotinamida i izonikotinamida s dijudpropanom, dibrompropanom i dijudheksanom pomoću četiri različite metode: konvencionalna koja se odvijala 3 sata, ultrazvučna – 3 sata pri temperaturi refluksa otapala, mikrovalna pri snazi od 250 W u vremenu od 30 min u otapalima aceton i acetonitril te sinteza u eutektičkom otapalu kolin-klorid : oksalna kiselina (1 : 1) (**shema 3**).



Shema 3 Opća shema kvaternizacije piridinijevih spojeva dihalogenalkanima

3.5.1. Konvencionalna sinteza

Reakcije kvaternizacije derivata piridina (piridin-4-aldoksim, piridin-3-aldoksim, nikotinamid, izonikotinamid) s odgovarajućim dihalogenidima izvedene su se u acetonu i acetonitrilu. U otopinu derivata piridina (0,04 g, 4 mmol) otopljenog u 10 mL acetona ili acetonitrila, dodan je odgovarajući dihalogenalkan (20 mmol) u malim obrocima. Omjer dihalogenalkana i piridinskog spoja bio je 5 : 1. Reakcijska smjesa je zagrijavana pod refluksom 3 sata i zatim ohlađena na sobnu temperaturu. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC) u mobilnoj fazi koja se sastoji od smjese otapala kloroforma i metanola u omjeru 6 : 2 (ili 6 : 1, ovisno o sintetiziranom spoju). Sporo hlađenje reakcijske smjese pospješilo je stvaranje kristala. Sirovi produkt je ispran dietil-eterom kako bi se uklonio polazni dihalogenalkan i acetonom kao bi se uklonio polazni derivat piridina, te je prekrizalizacija sirovog produkta izvedena pomoću smjese etil-acetat : etanol = 1 : 1.

3.5.2. Sinteza potpomognuta ultrazvukom

Polazni piridinski spoj (0,12 g, 1 mmol) i odgovarajući dihalogenalkan (5 mmol) dodani su u 5 mL acetona ili acetonitrila. Reakcijska je smjesa stavljena u ultrazvučnu kupelj i zagrijavana pod refleksom 3 sata i zatim ohlađena na sobnu temperaturu. Sporim je hlađenjem došlo do kristalizacije produkta. Sirovi je produkt pročišćen kromatografijom na stupcu uporabom sustava otapala kloroform : metanol = 6 : 1.

3.5.3. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem

Polazni piridinski spoj (0,12 g, 1 mmol) otopljen je u 5 mL acetona ili acetonitrila te je u otopinu dodan odgovarajući dihalogenalkan (5 mmol). Reakcijska smjesa je podvrgnuta MW zračenju (30 minuta na 250 W). Sporim je hlađenjem reakcijske smjese kristalizirao sirovi produkt koji je pročišćen kromatografijom na koloni (kloroform : metanol = 6 : 1).

3.5.4. Sinteza u eutektičkom otapalu ChCl : oksalna kiselina

Priprema DES ChCl : oksalna kiselina

Eutektičko otapalo na bazi kolin-klorida i oksalne kiseline pripremljeno je miješanjem kolin-klorida (5 g), prethodno osušenog na 65 °C 24 sata i oksalne kiselinom u molarnom omjeru 1 : 1 pri 80 °C na magnetskoj miješalici 3 sata. Takva stabilna, homogena otopina ohlađena je i korištena u sintezama bez daljnjeg pročišćavanja.

Sinteza u eutektičkom otapalu

Smjesa derivata piridina (1 mmol) i dihalogenalkana (5 mmol) otopljena je u DES ChCl : oksalna kiselina (molarni je omjer polaznog piridinijevog spoja i kolin-klorida = 1 : 10). Reakcijska je smjesa zagrijana na 80 °C i miješana 3 sata na magnetskoj miješalici. Zatim je dodan apsolutni etanol pri čemu se produkt istaložio tijekom sljedeća 24 sata. Sirovi produkt je odfiltriran i ispran dietil-eterom kako bi se uklonio zaostali polazni dihalogenalkan. Produkt je zatim pročišćen kromatografijom na stupcu sa sustavom otapala kloroform : metanol = 6 : 1.

4. REZULTATI I RASPRAVA

U nastojanju da se pronađe ekološki prihvatljivija alternativa za izvođenje reakcija kvaternizacije, reakcije su izvedene pomoću četiri različite metode: konvencionalna, ultrazvučna i mikrovalna te u eutektičkom otapalu (ChCl : oksalna kiselina = 1 : 1). U ovom su radu 5 različita derivata piridina (piridin-2-aldoksim, piridin-3-aldoksim, piridin-4-aldoksim, izonikotinamid i nikotinamid) kvaternizirani kao nukleofili s 3 različita elektrofila: 1,3-dijodopropanom, 1,3-dibromopropanom i 1,6-dijodoheksanom. Uspješno je pripravljeno 12 spojeva te su njihove strukture potvrđene ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom i spektrometrijom mase. Rezultati pokazuju različit prinos reakcije ovisno o metodi i provedenoj reakciji (**tablice 3, 4 i 5**).

Najveće iskorištenje dobiveno konvencionalnom metodom postignuto je za produkt **10** (89%) nastao reakcijom kvaternizacije piridin-4-aldoksima i 1,6-dijodoheksana. Najniži prinos dobiven je za produkt **4** dobiven reakcijom kvaternizacije piridin-2-aldoksima i 1,3-dijodopropana.

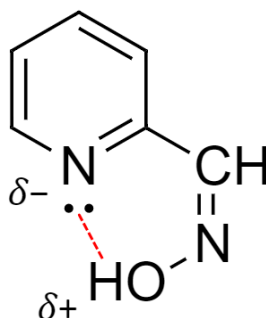
Općenito je utvrđeno da su jodidi bolji nukleofili od bromida, što rezultati rada i potvrđuju.

Ultrazvučna metoda pokazala je značajno veće prinose od konvencionalne metode, ali ne tako visoke kao kod mikrovalne metode. Najveći prinos ultrazvučnom metodom postignut je za produkt **6** dobiven kvaternizacijom piridin-4-aldoksima i 1,3-dijodopropana (91%), a najniži za produkt **1** dobiven kvaternizacijom piridin-3-aldoksima i dibromopropana (40%).

Mikrovalnom su metodom dobiveni su najveći prinosi. Reakcija kvaternizacije piridin-4-aldoksima i 1,6-dijodoheksana dala je spoj **10** u gotovo kvantitativnom prinosu (98%). Najniži prinos dobiven je za produkt **7** dobiven kvaternizacijom nikotinamida i dijodopropana (34%).

Za određivanje reakcijskih parametara za izvođenje reakcije kvaternizacije u eutektičkom otapalu ChCl : oksalna (1 : 1) izvedena je modelna reakcija nikotinamida i dijodopropana pri različitim temperaturama i vremenima. Optimizacija je pokazala da je najprikladnija temperatura za reakciju kvaternizacije 80 °C i vrijeme reakcije od 3 sata za konvencionalnu metodu. Kvaternizacije u eutektičkom otapalu ChCl : oksalna prvo su provedene s dijodopropanom. Nastao je željeni produkt, međutim reakcijski prinosi bili su znatno niži nego u drugim metodama (17% za P-3-A-DIP i P-4-A-DIP). Iz tog razloga, te zbog otežanog izdvajanja produkata iz reakcijske smjese, eutektičko otapalo nije korišteno u daljnjim reakcijama kvaternizacije s dibromopropanom i dijodoheksanom).

U kvaternizaciji piridin-2-aldoksima s diiodopropanom postignuti su izrazito niski prinosi (5% konvencionalnom metodom, ostalim metodama spoje je sintetiziran ali je prisutan samo u tragovima). Iz tog razloga, piridin-2-aldoksim nije korišten u daljnjim reakcijama kvaternizacije (s dibromopropanom i diiodheksanom). Moguće objašnjenje za nisku reaktivnost P-2-A je blizina aldoksimne skupine dušiku piridinskog prstena, pri čemu potencijalno dolazi do nastanka vodikove veze (prikazano na **slici 11**) koja onemogućuje provođenje kvaternizacije.



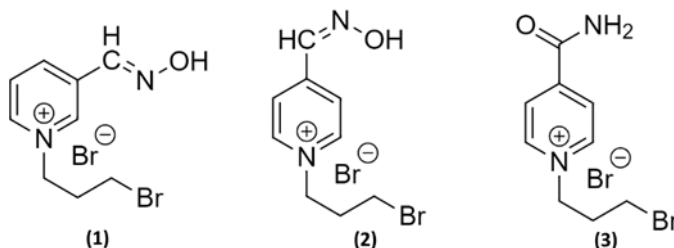
Slika 11 Prikaz potencijalne intramolekularne vodikove veze unutar molekule piridin-2-aldoksima

4.1. Rezultati sinteze s dibromopropanom

Rezultati sinteza pokazuju kako su najniži prinosi za produkte **1** i **2** dobiveni konvencionalnom metodom, a najviši mikrovalnom, dok je za produkt **3** najviši prinos dobiven konvencionalnom metodom, a najniži ultrazvučnom.

Tablica 3. Rezultati (iskorištenja, %) sinteze s dibromopropanom

spoj	otapalo	konvencionalna	UZV	MW
P-3-A-DBP (1)	acetonitril	25%	40%	59%
P-4-A-DBP (2)	acetonitril	56%	71%	83%
INA-DBP (3)	aceton	74%	49%	53%



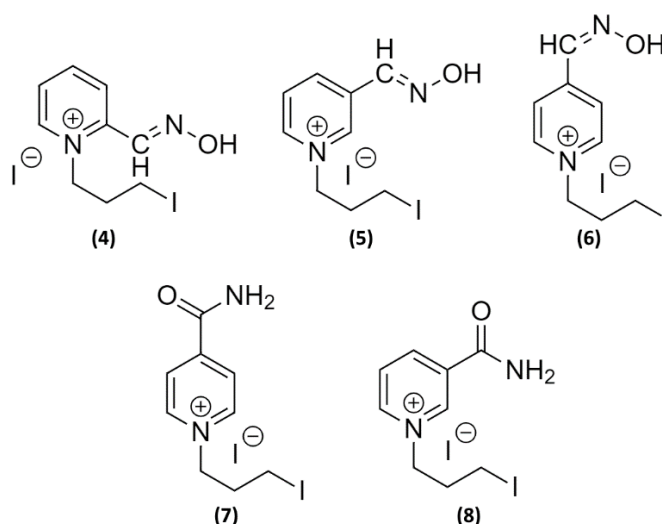
Slika 12 Spojevi dobiveni kvaternizacijom s dibromopropanom

4.2. Rezultati sinteze s dijodpropanom

U sintezi s dijodpropanom kao elektrofilom najviši rezultat je dobiven u mikrovalnoj sintezi spoja **6** (93%). Za isti su spoj dobivena najviša iskorištenja i u konvencionalnoj (85%) i u ultrazvučnoj metodi (91%). Za spojeve **5** i **6** sinteza u eutektičkom otapalu kolin-klorid : oksalna kiselina pokazala je niska iskorištenja (17%), dok ostali produkti nisu izolirani iz reakcijske smjese.

Tablica 4. Rezultati (iskorištenja, %) sinteze s dijodpropanom

spoj	otapalo	konvencionalna	UZV	MW	konvencionalna (DES)
P-2-A-DIP (4)	acetonitril	5%	-	-	-
P-3-A-DIP (5)	acetonitril	84%	48%	57%	17%
P-4-A-DIP (6)	acetonitril	85%	91%	93%	17%
NA-DIP (7)	aceton	48%	72%	34%	-
INA-DIP (8)	aceton	54%	60%	43%	-



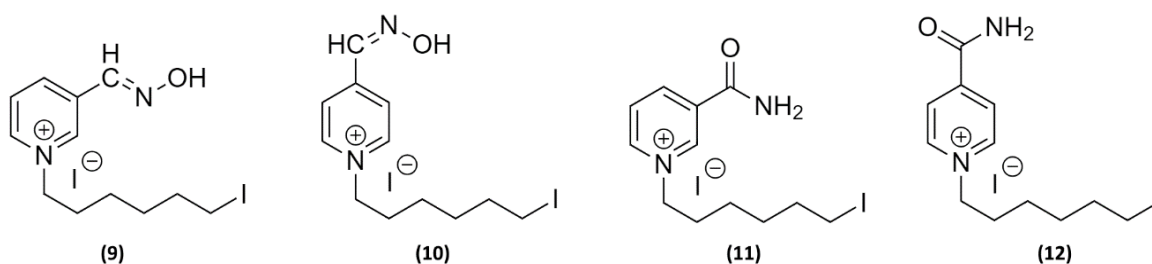
Slika 13 Spojevi dobiveni kvaternizacijom s dijodpropanom

4.3. Rezultati sinteze s dijodheksanom

U sintezama s dijodheksanom kao elektrofilom prinos je bio znatno viši nego u ostalim sintezama. Za produkt **10** dobiveno je mikrovalnom sintezom gotovo kvantitativno iskorištenje (98%), a visoki su prinosi dobiveni konvencionalnom i ultrazvučnom metodom. Najniži je prinos postignut za produkt **12** konvencionalnom metodom (19%), dok je za taj isti produkt dobiveno ultrazvučnom i mikrovalnom metodom znatno više iskorištenje.

Tablica 5. Rezultati (iskorištenja, %) sinteze s dijudheksanom

spoj	otapalo	konvencionalna	UZV	MW
P-3-A-DIH (9)	acetonitril	83%	80%	72%
P-4-A-DIH (10)	acetonitril	89%	50%	98%
NA-DIH (11)	acetonitril	48%	72%	91%
INA-DIH (12)	acetonitril	19%	83%	93%



Slika 14 Spojevi dobiveni kvaternizacijom s dijudheksanom

4.4. Karakterizacija sintetiziranih spojeva

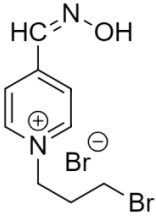
Kemijske strukture dobivenih spojeva određene su pomoću ^1H i ^{13}C NMR spektroskopije te masene spektroskopije, a dobiveni rezultati prikazani su u **tablicama 6 – 17** i snimljenim spektrima u prilogu rada. Kemijski pomaci NMR signala u spektrima ($\delta = 9,30 - 8,10$ i $4,70 - 1,40$ ppm u ^1H , te $\delta = 165 - 130$ i $65 - (-0,5)$ ppm u ^{13}C), njihovi multipliciteti (singleti, dubleti), dublet dubleta, dublet tripleta, kvinteta i multiplleta) i konstante sprezanja ($3J = 8,80 - 5,90$ Hz, $4J = 1,50 - 1,20$ Hz) potvrđuju strukturu svih novosintetiziranih spojeva.

Tablica 6. Karakterizacija spoja 1

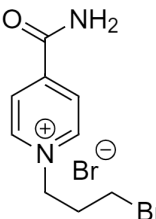
<p>P-3-A-DBP</p>	
Molekulska formula	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$
Ime spoja	1-(3-bromopropil)-3-hidroksiminometilpiridinijev bromid
^1H -NMR (δ /ppm)	^1H (600 MHz, MeOD- d_4): $\delta = 9.27$ (1H, s, H-2), 9.02 (1H, d, $J = 6.10$ Hz, H-6), 8.79 (1H, d, $J = 8.30$ Hz, H-4), 8.31 (1H, s, H-10), 8.13 (1H, dd, $J = 8.09; 8.03$ Hz, H-5), 4.86 (2H, t, $J = 7.31$

	Hz, H-7), 3.57 (2H, t, J = 6.68 Hz, H-9), 2.64 (2H, quint, J = 6.91 Hz, H-8) ppm.
¹³ C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d4): δ = 145.8 (1C, C-6), 144.1 (1C, C-2), 143.8 (1C, C-10), 143.3 (1C, C-4), 136.5 (1C, C-3), 129.7 (1C, C-5), 61.9 (1C, C-7), 34.7 (1C, C-8), 29.5 (1C, C-9) ppm.
MS	m/z: 242.96 (M+, 100 %)
temperatura tališta (°C)	68 – 88 °C

Tablica 7. Karakterizacija spoja 2

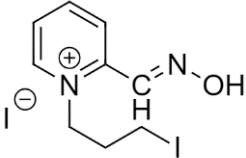
 <p>P-4-A-DBP</p>	
Molekulska formula	C ₉ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O
Ime spoja	1-(3-bromopropil)-4-hidroksiiminometilpiridinijev bromid
¹ H-NMR (δ/ppm)	¹ H (600 MHz, MeOD-d4): δ = 9.00 (2H, d, J = 6.59 Hz, H-2 i H-6), 8.35 (1H, s, H-10), 8.25 (2H, d, J = 6.59 Hz, H-3 i H-5), 4.81 (2H, t, J = 7.30 Hz, H-7), 3.56 (2H, t, J = 6.29 Hz, H-9), 2.61 (2H, quint, J = 6.80 Hz, H-8) ppm.
¹³ C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d4): δ = 151.6 (1C, C-4), 146.4 (2C, C-2 i C-6), 145.8 (1C, C-10), 125.7 (2C, C-3 i C-5), 61.0 (1C, C-7), 34.7 (1C, C-8), 29.5 (1C, C-9) ppm.
MS	m/z: 242.89 (M+, 100 %)
temperatura tališta (°C)	132 – 135 °C.

Tablica 8. Karakterizacija spoja 3

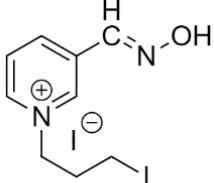
 <p>INA-DBP</p>	
Molekulska formula	C ₉ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O
Ime spoja	1-(3-bromopropil)-3-karbamoilpiridinijev bromid
¹ H-NMR (δ/ppm)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ/ppm: 9.33 (d, J = 6.56 Hz, 2H, H-2/6), 8.73 (br s, 1H, NH-1), 8.49 (d, J = 6.56 Hz, 2H, H-3/5), 8.28 (br s, 1H, NH-2), 4.81 (t, J = 6.66 Hz, 2H, H-7/7'), 3.61 (t, J = 6.66 Hz, 2H, H-9/9'), 2.55 (kvint, J = 6.66 Hz, 2H, H-8/8').

¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C NMR (150 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 163.2 (1C, C=O), 148.2 (1C, C-4), 146.0 (2C, C-2/6), 125.9 (2C, C-3/5), 59.5 (1C, C-7), 33.0 (1C, C-8), 30.1 (1C, C-9).
MS	m/z: 243.00 (M+, 100 %)
temperatura tališta (°C)	195–201 °C

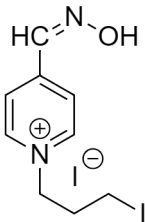
Tablica 9. Karakterizacija spoja 4

 <p>P-2-A-DIP</p>	
Molekulska formula	C ₉ H ₁₂ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	2-hidroksiiminometil-1-(3-jodpropil)piridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	-
¹³C-NMR (δ/ppm)	-
MS	m/z: 292,89 (M-, 100 %)

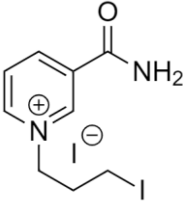
Tablica 10. Karakterizacija spoja 5

 <p>P-3-A-DIP</p>	
Molekulska formula	C ₉ H ₁₂ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	3-hidroksiiminometil-1-(3-jodpropil)piridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H (600 MHz, MeOD-d ₄): δ = 9.25 (1H, s, H-2), 9.00 (1H, dt, J = 6.08; 1.32 Hz, H-6), 8.79 (1H, dt, J = 8.20; 1.32 Hz, H-4), 8.31 (1H, s, H-10), 8.13 (1H, dd, J = 8.09; 7.95 Hz, H-5), 4.79 (2H, t, J = 7.27 Hz, H-7), 3.33 – 3.29 (2H, m, H-9), 2.59 (2H, quint, J = 7.07 Hz, H-8) ppm.
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d ₄): δ = 145.7 (1C, C-6), 144.1 (1C, C-2), 143.8 (1C, C-10), 143.3 (1C, C-4), 136.5 (1C, C-3), 129.7 (1C, C-5), 63.7 (1C, C-7), 35.6 (1C, C-8), –0.5 (1C, C-9) ppm.
MS	m/z: 290.71 (M+, 100 %)
temperatura tališta (°C)	130 – 133 °C

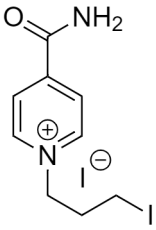
Tablica 11. Karakterizacija spoja 6

 <p>P-4-A-DIP</p>	
Molekulska formula	C ₉ H ₁₂ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	4-hidroksiiminometil-1-(3-jodpropil)piridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 12.82 (br s, 1H, N-OH), 9.05 (d, J = 6.62 Hz, 2H, H-2/6), 8.45 (s, 1H, CH=N), 8.25 (d, J = 6.62 Hz, 2H, H-3/5), 4.64 (t, J = 7.19 Hz, 2H, H-7/7'), 3.27 (t, J = 7.19 Hz, 2H, H-9/9'), 2.55–2.43 (m, 2H, H-8/8').
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C NMR (150 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 148.4 (1C, C-4), 145.1 (1C, HC=N), 145.0 (2C, C-2/6), 124.0 (2C, C-3/5), 60.8 (1C, C-7), 33.8 (1C, C-8), 1.3 (1C, C-9).
MS	m/z: 291.30 (M ⁺ , 100 %)
temperatura tališta (°C)	181.5–182 °C

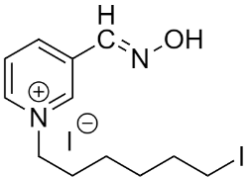
Tablica 12. Karakterizacija spoja 7

 <p>NA-DIP</p>	
Molekulska formula	C ₉ H ₁₂ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	1-(3-jodpropil)-3-karbamoilpiridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H (600 MHz, MeOD-d ₄): δ = 9.47 (1H, s, H-2), 9.16 (1H, dt, J = 6.16; 1.17 Hz, H-6), 8.98 (1H, dt, J = 8.19; 1.48 Hz, H-4), 8.24 (1H, dd, J = 8.13; 7.84 Hz, H-5), 4.81 (2H, t, J = 7.34 Hz, H-7), 3.32 – 3.29 (2H, m, H-9), 2.59 (2H, quint, J = 6.87 Hz, H-8) ppm.
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d ₄): δ = 165.3 (1C, C-10), 148.0 (1C, C-6), 146.5 (1C, C-2), 145.8 (1C, C-4), 136.3 (1C, C-3), 129.7 (1C, C-5), 63.9 (1C, C-7), 35.5 (1C, C-8), –0.8 (1C, C-9) ppm.
MS	m/z: 290.84 (M ⁺ , 100 %)
temperatura tališta (°C)	175 – 180 °C

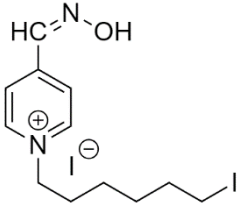
Tablica 13. Karakterizacija spoja 8

 <p>INA-DIP</p>	
Molekulska formula	C ₉ H ₁₂ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	1-(3-jodpropil)-4-karbamoilpiridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 9.26 (d, J = 6.71 Hz, 2H, H-2/6), 8.65 (br s, 1H, NH-1), 8.44 (d, J = 6.71 Hz, 2H, H-3/5), 8.26 (br s, 1H, NH-2), 4.71 (t, J = 7.09 Hz, 2H, H-7/7'), 3.27 (t, J = 7.09 Hz, 2H, H-9/9'), 2.55–2.48 (m, 2H, H-8/8').
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C NMR (150 MHz, DMSO-d ₆) δ/ppm: 163.2 (1C, C=O), 148.2 (1C, C-4), 145.9 (2C, C-2/6), 125.8 (2C, C-3/5), 61.4 (1C, C-7), 33.8 (1C, C-8), 1.2 (1C, C-9).
MS	m/z: 291.10 (M ⁺ , 100 %)
temperatura tališta (°C)	216.6 – 217 °C

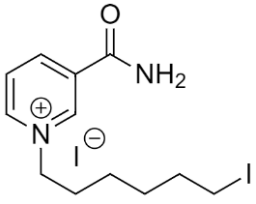
Tablica 14. Karakterizacija spoja 9

 <p>P-3-A-DIH</p>	
Molekulska formula	C ₁₂ H ₁₈ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	3-hidroksiiminometil-1-(6-jodheksil)piridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H (600 MHz, MeOD-d ₄): δ = 9.23 (1H, s, H-2), 8.99 (1H, d, J = 5.97 Hz, H-6), 8.77 (1H, d, J = 8.20 Hz, H-4), 8.30 (1H, s, H-13), 8.11 (1H, dd, J = 7.89 Hz, H-5), 4.68 (2H, t, J = 7.59 Hz, H-7), 3.25 (2H, t, J = 6.84 Hz, H-12), 2.08 (2H, quint, J = 7.59 Hz, H-8), 1.84 (2H, quint, J = 7.14 Hz, H-11), 1.55 – 1.42 (4H, m, H-9 i H-10) ppm.
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d ₄): δ = 145.5 (1C, C-6), 143.8 (2C, C-2 C-13), 143.0 (1C, C-4), 136.4 (1C, C-3), 129.6 (1C, C-5), 63.4 (1C, C-7), 34.4 (1C, C-11), 32.3 (1C, C-8), 30.9 (1C, C-10), 26.2 (1C, C-9), 6.8 (1C, C-12) ppm.
MS	m/z: 332.79 (M ⁺ , 100 %)
temperatura tališta (°C)	137 – 143 °C

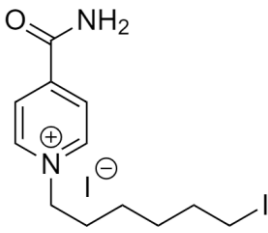
Tablica 15. Karakterizacija spoja 10

 <p>P-4-A-DIH</p>	
Molekulska formula	C ₁₂ H ₁₈ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	4-hidroksiiminometil-1-(6-jodheksil)piridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H (600 MHz, MeOD-d ₄): δ = 8.97 (2H, d, J = 7.09 Hz, H-2 i H-6), 8.33 (1H, s, H-10), 8.23 (2H, d, J = 6.65 Hz, H-3 i H-5), 4.63 (2H, t, J = 7.55 Hz, H-7), 3.25 (2H, t, J = 6.89 Hz, H-12), 2.05 (2H, quint, J = 7.44 Hz, H-8), 1.84 (2H, quint, J = 7.00 Hz, H-11), 1.54 – 1.41 (4H, m, H-9 i H-10) ppm.
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d ₄): δ = 151.3 (1C, C-4), 146.1 (2C, C-2, C-6), 145.7 (1C, C-13), 125.6 (2C, C-3 i C-5), 62.5 (1C, C-7), 34.4 (1C, C-11), 32.3 (1C, C-8), 30.9 (1C, C-10), 26.1 (1C, C-9), 6.89 (1C, C-12) ppm.
MS	m/z: 332.79 (M ⁺ , 100 %)
temperatura tališta (°C)	168 – 170 °C

Tablica 16. Karakterizacija spoja 11

 <p>NA-DIH</p>	
Molekulska formula	C ₁₂ H ₁₈ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	1-(6-jodheksil)-3-karbamoilpiridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H (600 MHz, MeOD-d ₄): δ = 9.49 (1H, s, H-2), 9.21 (1H, dt, J = 6.20; 1.21 Hz, H-6), 8.98 (1H, dt, J = 8.16; 1.36 Hz, H-4), 8.24 (1H, dd, J = 7.85 Hz, H-5), 4.75 (2H, t, J = 7.64 Hz, H-7), 3.25 (2H, t, J = 6.69 Hz, H-12), 2.10 (2H, quint, J = 7.04 Hz, H-8), 1.85 (2H, quint, J = 7.04 Hz, H-11), 1.55 – 1.44 (2H, m, H-9 i H-10) ppm.
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d ₄): δ = 165.3 (1C, C-13), 147.8 (1C, C-6), 146.1 (1C, C-2), 145.2 (1C, C-4), 136.0 (1C, C-3), 129.6 (1C, C-5), 63.6 (1C, C-7), 34.4 (1C, C-11), 32.3 (1C, C-8), 30.9 (1C, C-10), 26.2 (1C, C-9), 6.88 (1C, C-12) ppm.
MS	m/z: 332.79 (M ⁺ , 100 %)
temperatura tališta (°C)	113 – 115 °C

Tablica 17. Karakterizacija spoja 12

 <p>INA-DIH</p>	
Molekulska formula	C ₁₂ H ₁₈ I ₂ N ₂ O
Ime spoja	1-(6-jodheksil)-4-karbamoilpiridinijev jodid
¹H-NMR (δ/ppm)	¹ H (600 MHz, MeOD-d ₄): δ = 9.18 (2H, d, J = 6.73 Hz, H-2 i H-6), 8.44 (2H, d, J = 6.33 Hz, H-3 i H-5), 4.72 (2H, t, J = 7.69 Hz, H-7), 3.25 (2H, t, J = 6.96 Hz, H-12), 2.08 (2H, quint, J = 7.82 Hz, H-8), 1.84 (2H, quint, J = 6.99 Hz, H-11), 1.55 – 1.42 (2H, m, H-9 i H-10) ppm.
¹³C-NMR (δ/ppm)	¹³ C (150 MHz, MeOD-d ₄): 166.0 (1C, C-13), 150.6 (1C, C-4), 147.1 (2C, C-2 i C-6), 127.7 (2C, C-3 i C-5), 63.3 (1C, C-7), 34.4 (1C, C-11), 32.4 (1C, C-8), 30.9 (1C, C-10), 26.2 (1C, C-9), 6.7 (1C, C-12) ppm.
MS	m/z: 332.98 (M ⁺ , 100 %)
temperatura tališta (°C)	192 – 195 °C

5. ZAKLJUČCI

Nakon provedenih istraživanja, iz dobivenih rezultata možemo izvesti slijedeće zaključke:

- U radu su uspješno sintetizirani kvaternizirani derivati nikotinamida, izonikotinamida i piridinijevih aldoksima čije su strukture potvrđene spektroskopskim tehnikama (NMR, MS)
- U sve tri metode sinteze (konvencionalna, mikrovalna i ultrazvučna) piridin-4-aldoksim pokazao se kao najbolji nukleofil, odnosno kvaternizacijom piridin-4-aldoksima postignuti su najbolji prinosi reakcija
- Od svih nukleofila najslabije je reagirao piridin-2-aldoksim
- Kao najbolji elektrofil u prosjeku se najbolje pokazao 1,6-dijodheksan
- Prema dobivenim rezultatima može se zaključiti kako su jodidi bolji nukleofili od bromida
- Konvencionalnom sintezom u eutektičkom otapalu CHCl_3 : oksalna kiselina (1 : 1) dobiveni su puno niži prinosi u odnosu na sinteze provedene u konvencionalnim organskim otapalima
- Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem u prosjeku je dala najviše prinose te se pokazala kao najučinkovitija alternativa klasičnoj metodi zagrijavanja
- Mikrovalnom sintezom znatno su skraćena reakcijska vremena i smanjen je utrošak energije, pa možemo zaključiti da je ova metoda ekološki prihvatljivija od konvencionalnog zagrijavanja

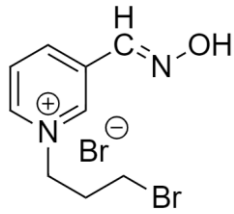
6. LITERATURA

- Abbott AP, Boothby D, Capper G, Davies DL, Rasheed RK: Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *Journal of the American Chemical Society* 126(29): 9142–9147, 2004.
- Alvarez-Builla J, Barluenga J, Jose Vaquero J: Modern Heterocyclic Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Savezna Republika Njemačka, 2011.
- Anastas PT, Warner JC: Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press, New York, SAD, 1998.
- Aronson JK: Benzalkonium chloride. U Meyler's Side Effects of Drugs, str. 843-844. Elsevier B.V., Amsterdam, Nizozemska, 2016.
- Baig RBN, Varma RS: Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chemical Society Reviews* 41: 1559–1584, 2012.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L: Biokemija. Školska knjiga, Zagreb, 2013.
- Bureš F: Quaternary Ammonium Compounds: Simple in Structure, Complex in Application. *Topics in Current Chemistry* 377: 14, 2019.
- Cabrele C, Reiser O: The Modern Face of Synthetic Heterocyclic Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* 81(21): 10109–10125, 2016.
- Cvjetko Bubalo M, Panić M, Radošević K, Radojčić Redovniković I: Methods for deep eutectics solvents preparation. *Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition* 11(3-4): 164–168, 2016.
- Eckert-Maksić M, Zrinski I: Primjena mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi. *Kemija u industriji* 54(11): 469–476, 2005.
- Gedye R, Smith F, Westaway K, Ali H, Baldisera L, Laberge L, Rousell J: The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters* 27(3): 279–282, 1986.
- Gorzinsky Smith J: *Organic chemistry*. McGraw-Hill, New York, SAD, 2011.
- Hansen BB, Spittle S, Chen B, Poe D, Zhang Y, Klein JM, Horton A, Adhikari L, Zelovich T, Doherty BW, Gurkan B, Maginn EJ, Ragauskas A, Dadmun M, Zawodzinski TA, Baker

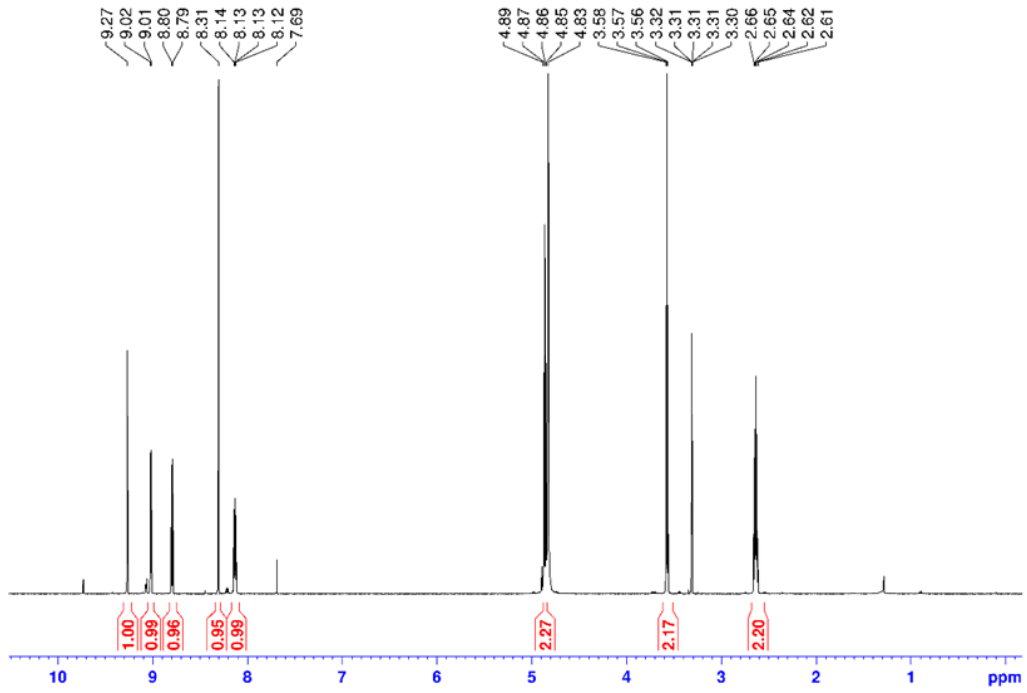
- GA, Tuckerman ME, Savinell RF, Sangoro JR: Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chemical Reviews* 121(3): 1232–1285, 2021.
- Heravi MM, Zadsirjan V: Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Advances* 10(72): 44247–44311, 2020.
- Horváth IT, Anastas PT: Innovations and Green Chemistry. *Chemical Reviews* 107(6): 2169–2173, 2007.
- Joshi D, Adhikari N: An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International* 28(3): 1–18, 2019.
- Joule JA, Mills K: Heterocyclic Chemistry. Blackwell Publishing Ltd, Ujedinjeno Kraljevstvo, 2010.
- Jukić M, Đaković S, Filipović-Kovačević Ž, Kovač V, Vorkapić-Furač J: Dominantni trendovi zelene kemije. *Kemija u industriji* 54(5): 255–272, 2005.
- Kuča K, Bartošová L, Jun D, Patočka J, Cabal J, Kassa J, Kunešová G: New quaternary pyridine aldoximes as causal antidotes against nerve agents intoxications. *Biomedical Papers* 149(1): 75–82, 2005.
- Kuča K, Patočka J, Cabal J: Reactivation of organophosphate inhibited acetylcholinesterase activity by α,ω -bis-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)alkanes *in vitro*. *Journal of Applied Biomedicine* 1: 207–211, 2003.
- Lee HM, Andrys R, Jonczyk J, Kim K, Vishakantegowda AG, Malinak D, Skarka A, Schmidt M, Vaskova M, Latka K, Bajda M, Young-Sik J, Malawska B, Musilek K: Pyridinium-2-carbaldoximes with quinolinium carboxamide moiety are simultaneous reactivators of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibited by nerve agent surrogates. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 36(1): 437–449, 2021.
- Ling Y, Hao ZY, Liang D, Zhang CL, Liu YF, Wang Y: The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Design, Development and Therapy* 15: 4289–4338, 2021.
- Mason TJ: Ultrasound in synthetic organic chemistry. *Chemical Society Reviews* 26: 443–451, 1997.

- Pine SH: Organska kemija. Školska knjiga, Zagreb, 1994.
- Pozharskii AF, Soldatenkov AT, Katritzky AR: Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications. John Wiley & Sons Ltd, Ujedinjeno Kraljevstvo, 2011.
- Ramandeep K, Taheam N, Sharma AK, Kharb R: Important Advances on Antiviral Profile of Chromone Derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 4: 79–96, 2013.
- Scott RA: Porphyrin. U Encyclopedia of inorganic and bioinorganic chemistry. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, SAD, 2005.
- Singh Grewal A, Karunesh K, Sonika R, Shashikant B: Microwave assisted synthesis: a green chemistry approach. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences* 3: 278–285, 2013.
- Skrzypczak N, Pyta K, Ruszkowski P, Mikołajczak P, Kucińska M, Murias M, Gdaniec M, Bartl F, Przybylski P: Anticancer activity and toxicity of new quaternary ammonium geldanamycin derivative salts and their mixtures with potentiators. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 36(1): 1898–1904, 2021.
- Smith LE, Abbot PA, Ryder KA: Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. *Chemical Reviews* 114: 11060–11082, 2014.
- Turan HT, Brickel S, Meuwly M: Solvent Effects on the Menshutkin Reaction. *The Journal of Physical Chemistry B* 126(9): 1951–1961, 2022.
- Zhang L, Feng XZ, Xiao ZQ, Fan GR, Chen SX, Liao SL, Luo H, Wang ZD: Design, Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Anticancer Evaluations of Novel β -Pinene Quaternary Ammonium Salts. *International Journal of Molecular Sciences* 22(20): 11299–11314, 2021.
- Zhang Q, Vigier KO, Royer S, Jerome F: Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society Reviews* 41: 7108–7146, 2012

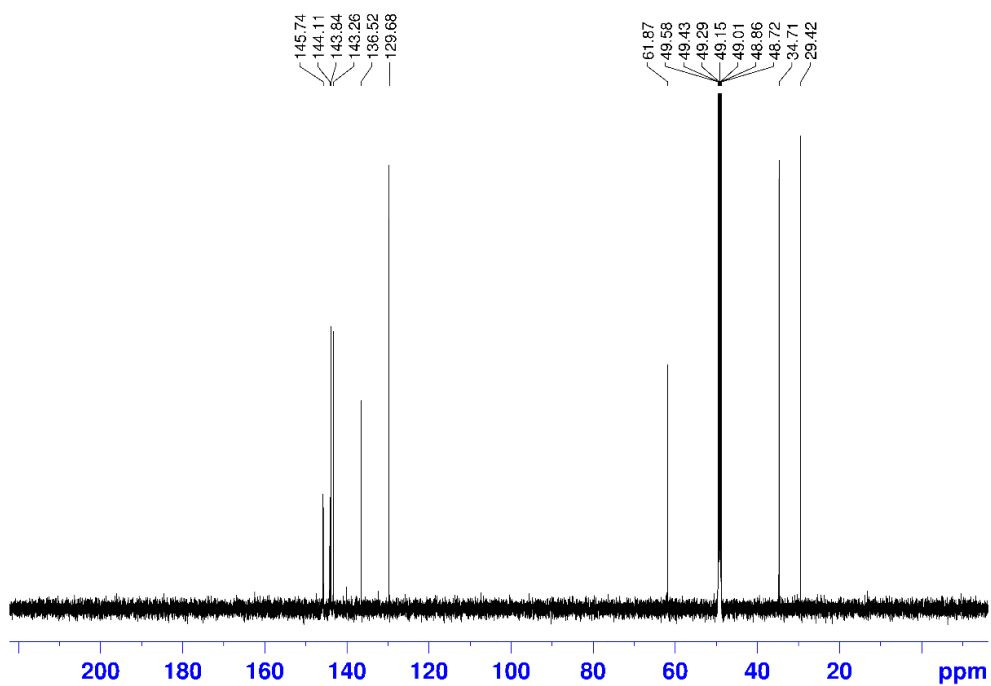
7. PRILOZI



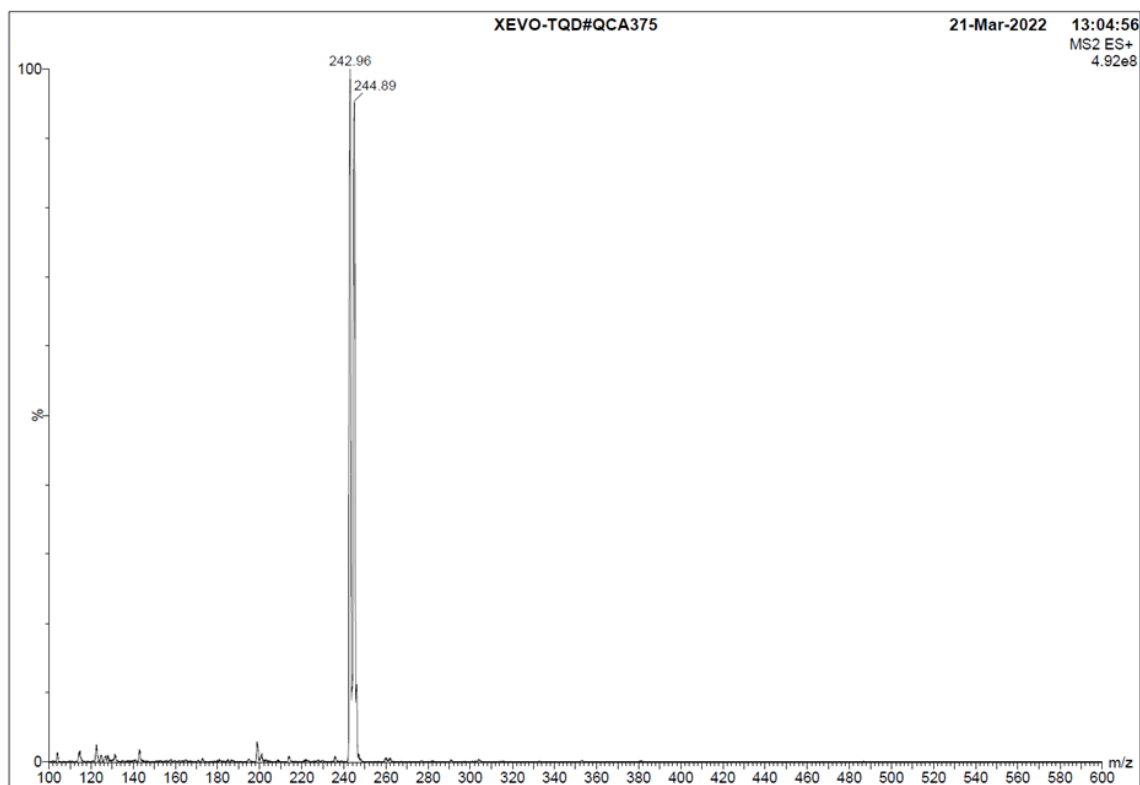
P-3-A-DBP



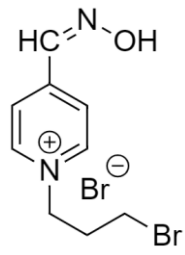
Slika 15 ^1H NMR spektar spoja 1



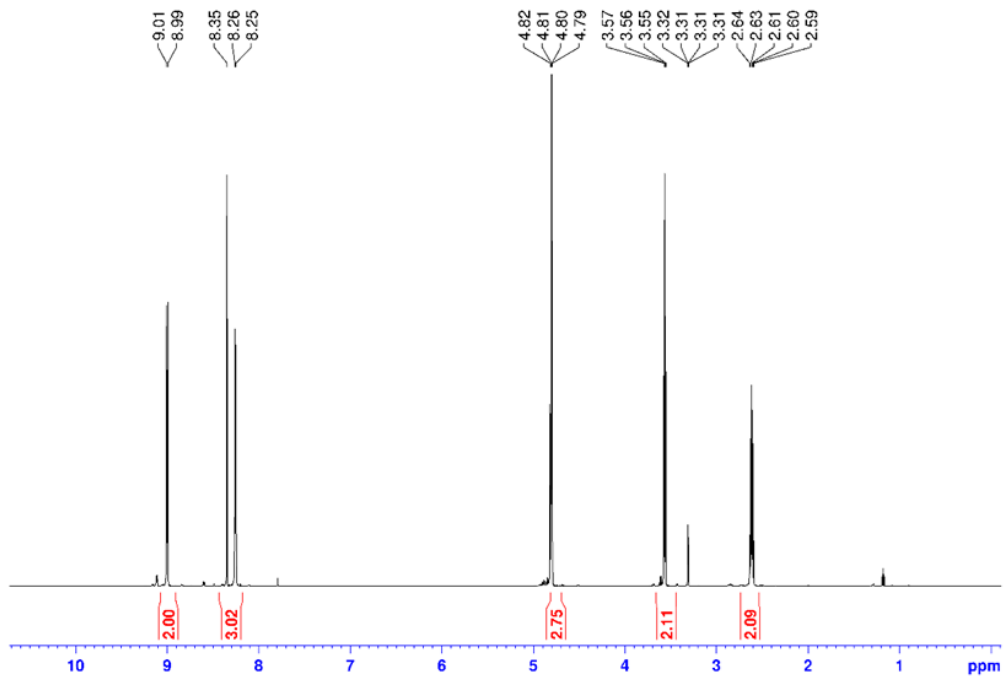
Slika 16 ^{13}C NMR spektar spoja 1



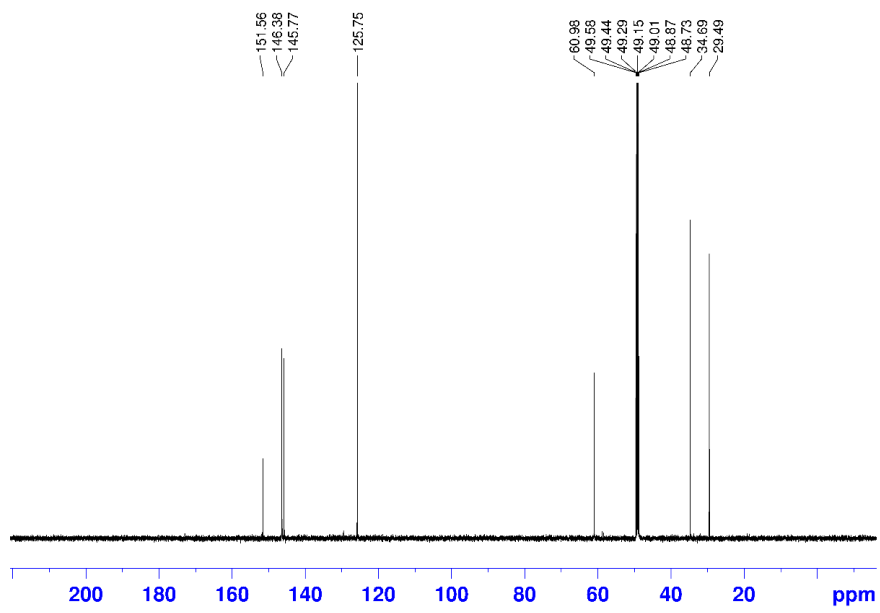
Slika 17 Maseni spektar spoja 1



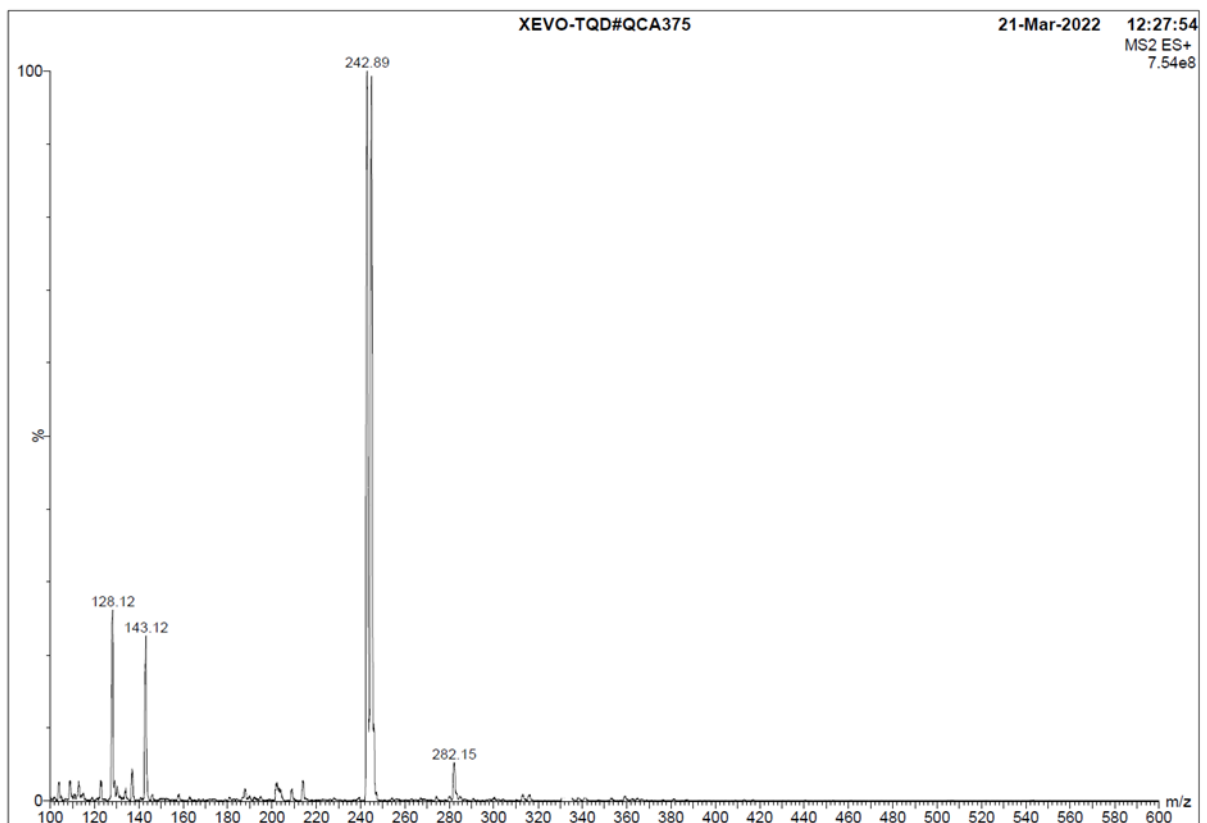
P-4-A-DBP



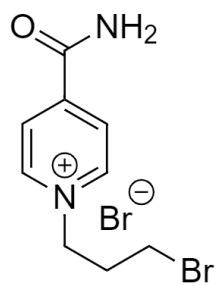
Slika 18 ¹H NMR spektar spoja 2



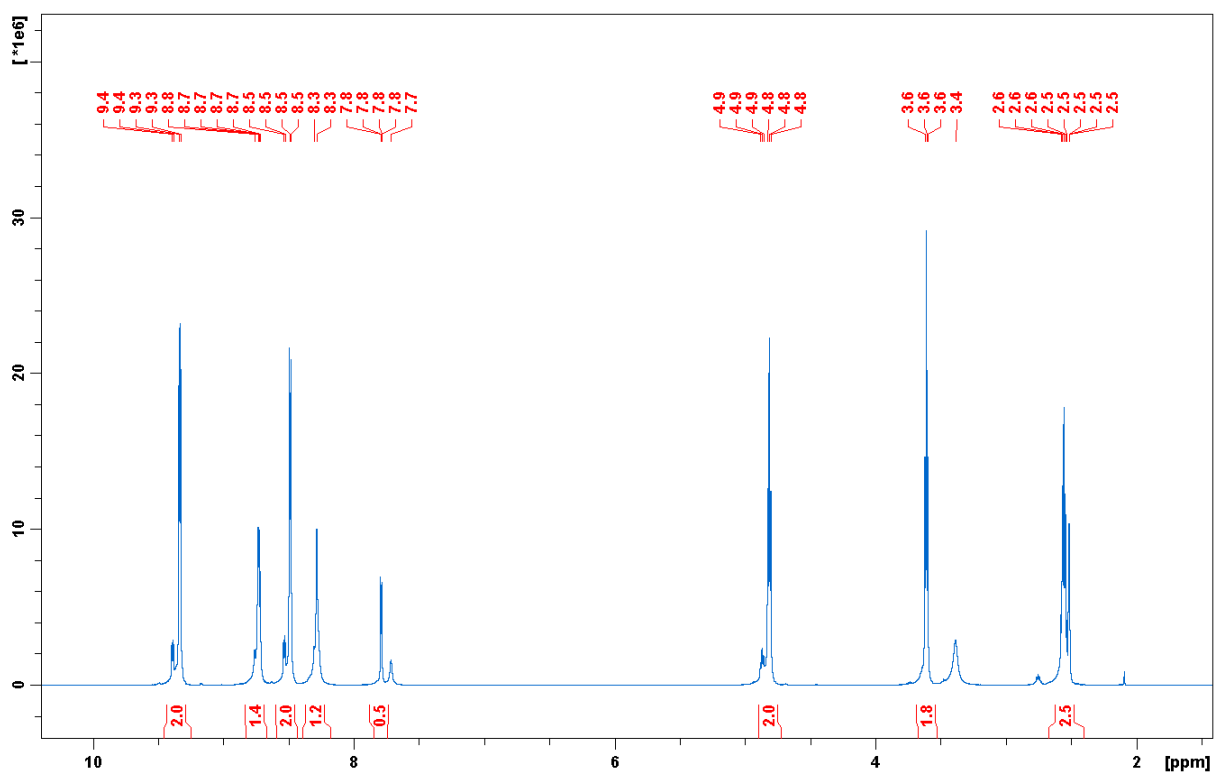
Slika 19 ^{13}C NMR spektar spoja 2



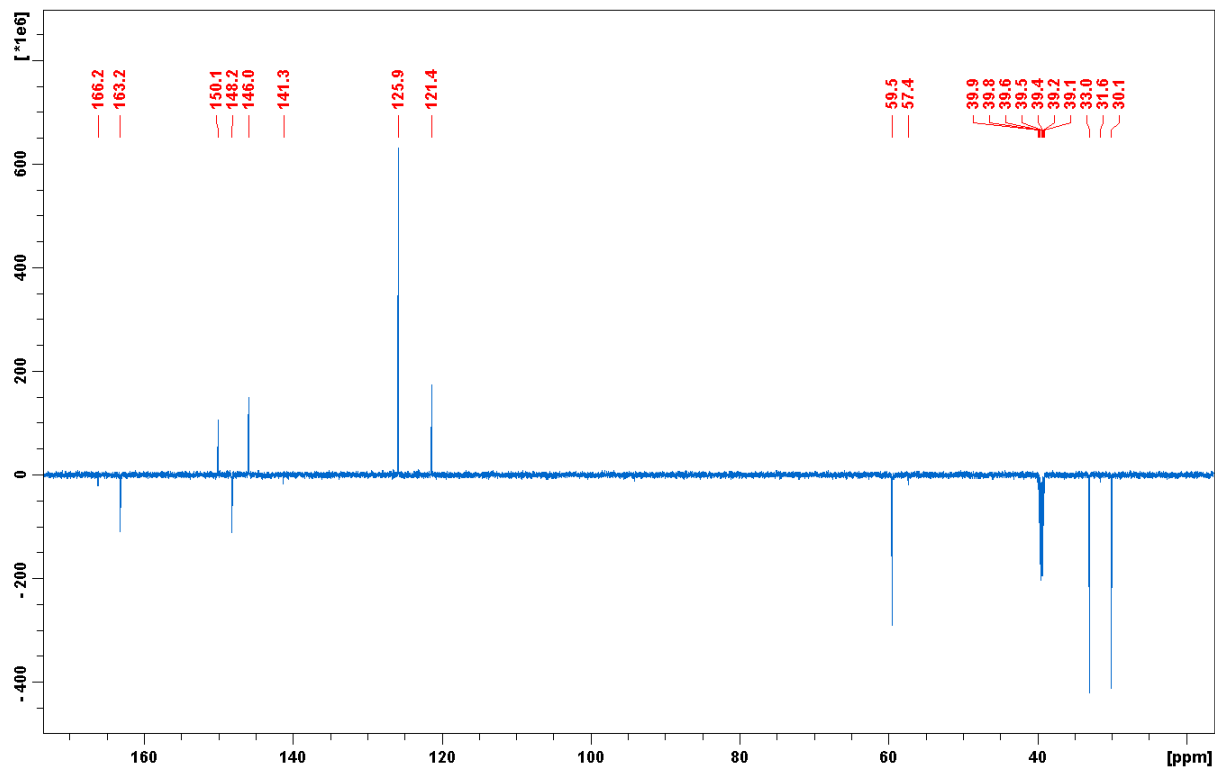
Slika 20 Maseni spektar spoja 2



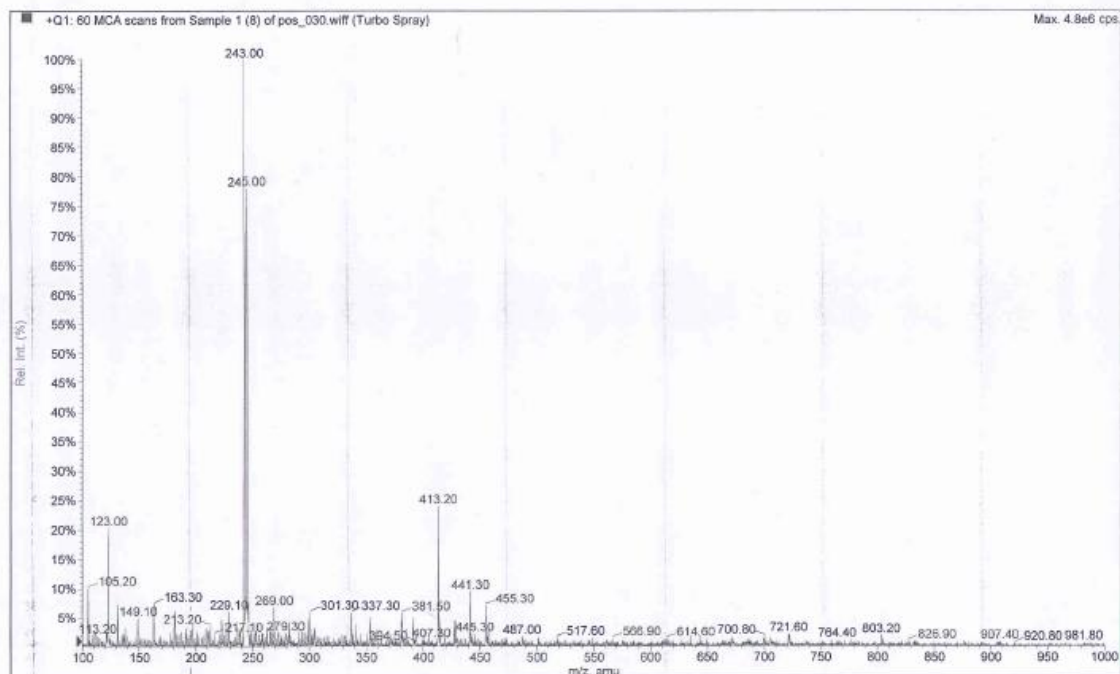
INA-DBP



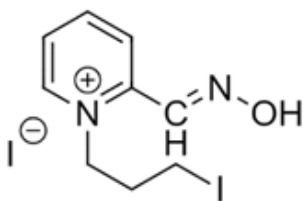
Slika 21 ^1H NMR spektar spoja 3



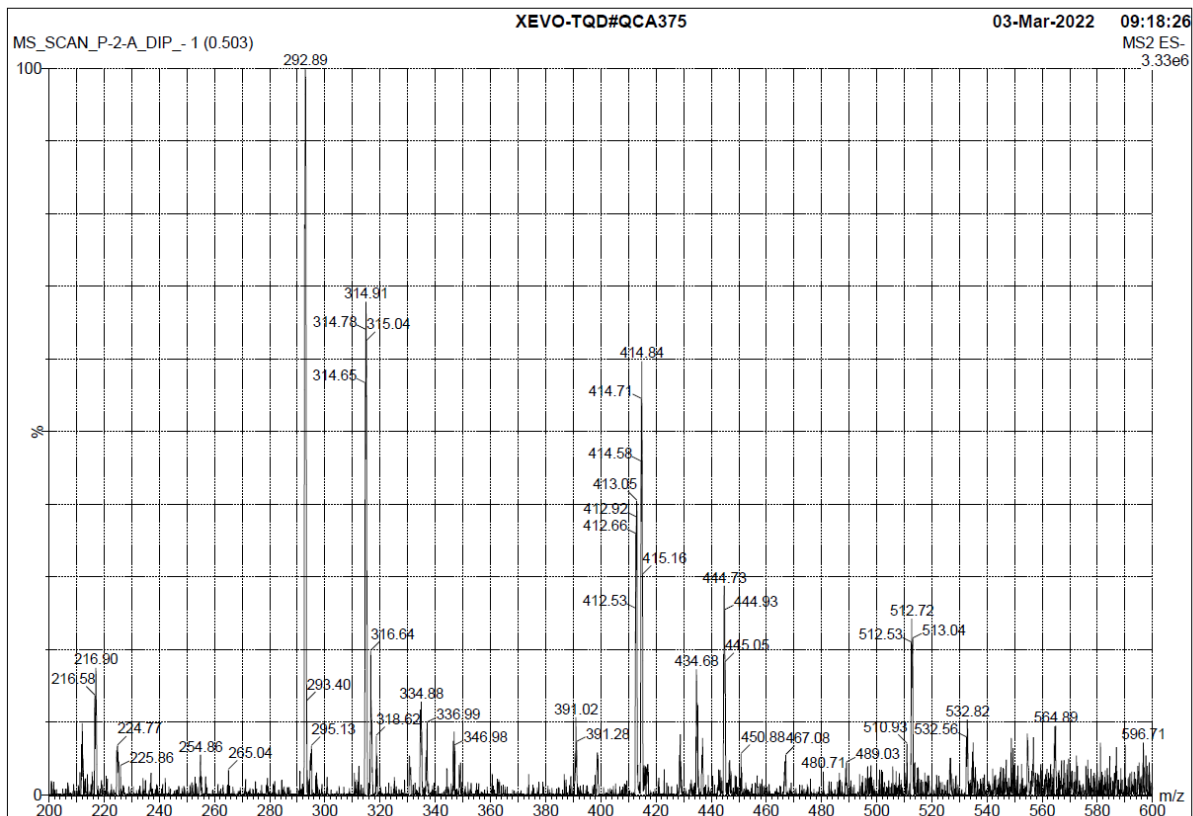
Slika 22 ¹³C NMR spektar spoja 3



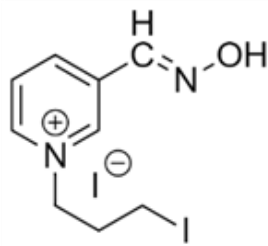
Slika 23 Maseni spektar spoja 3



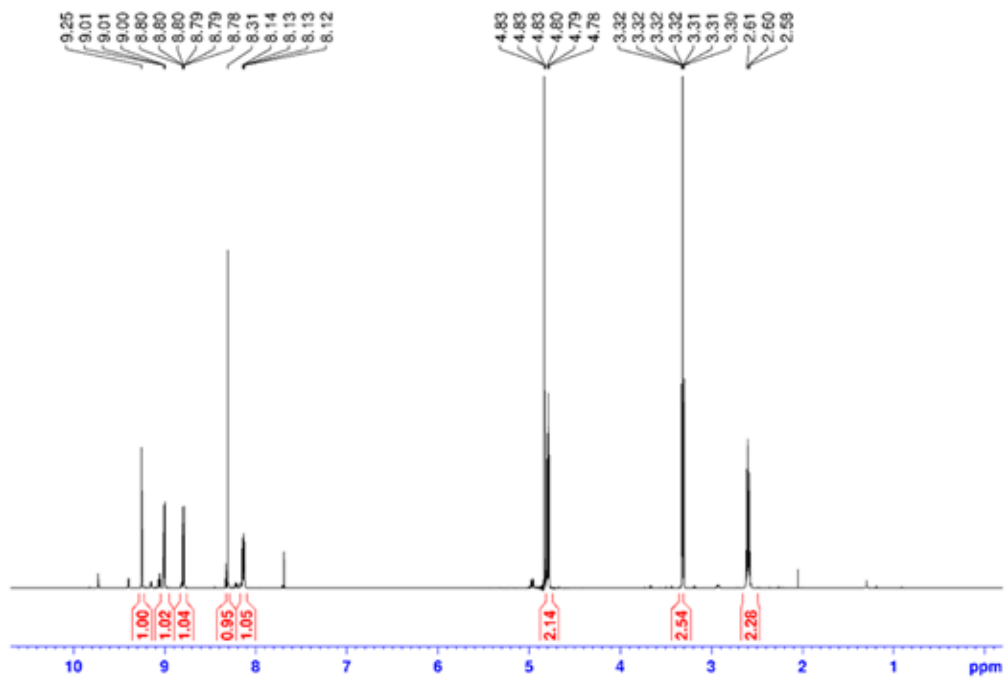
P-2-A-DIP



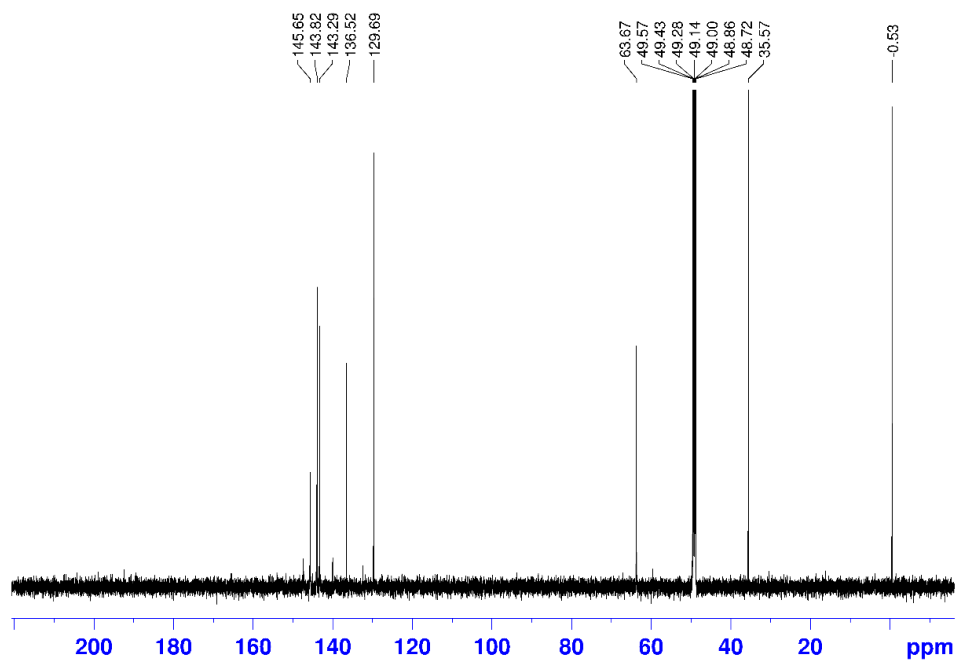
Slika 24 Maseni spektar spoja 4



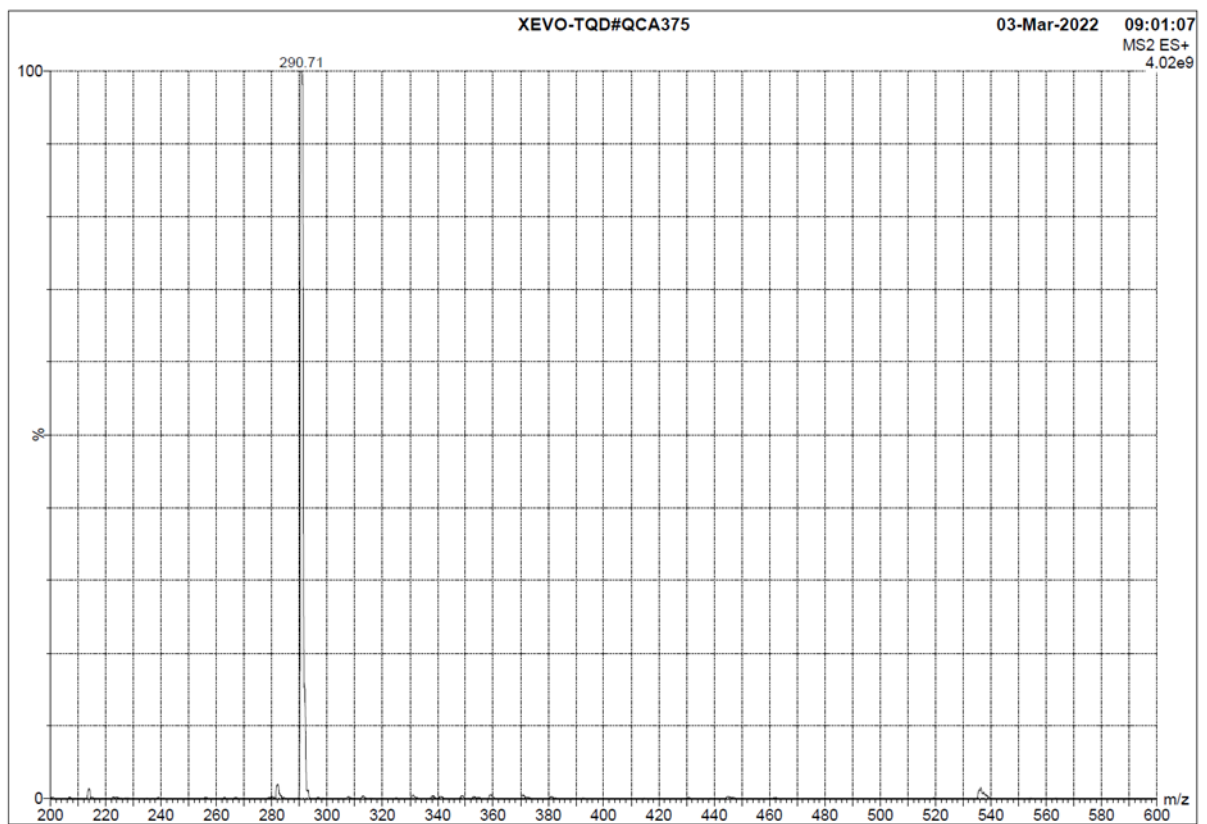
P-3-A-DIP



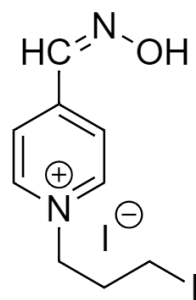
Slika 25 ¹H NMR spektar spoj 5



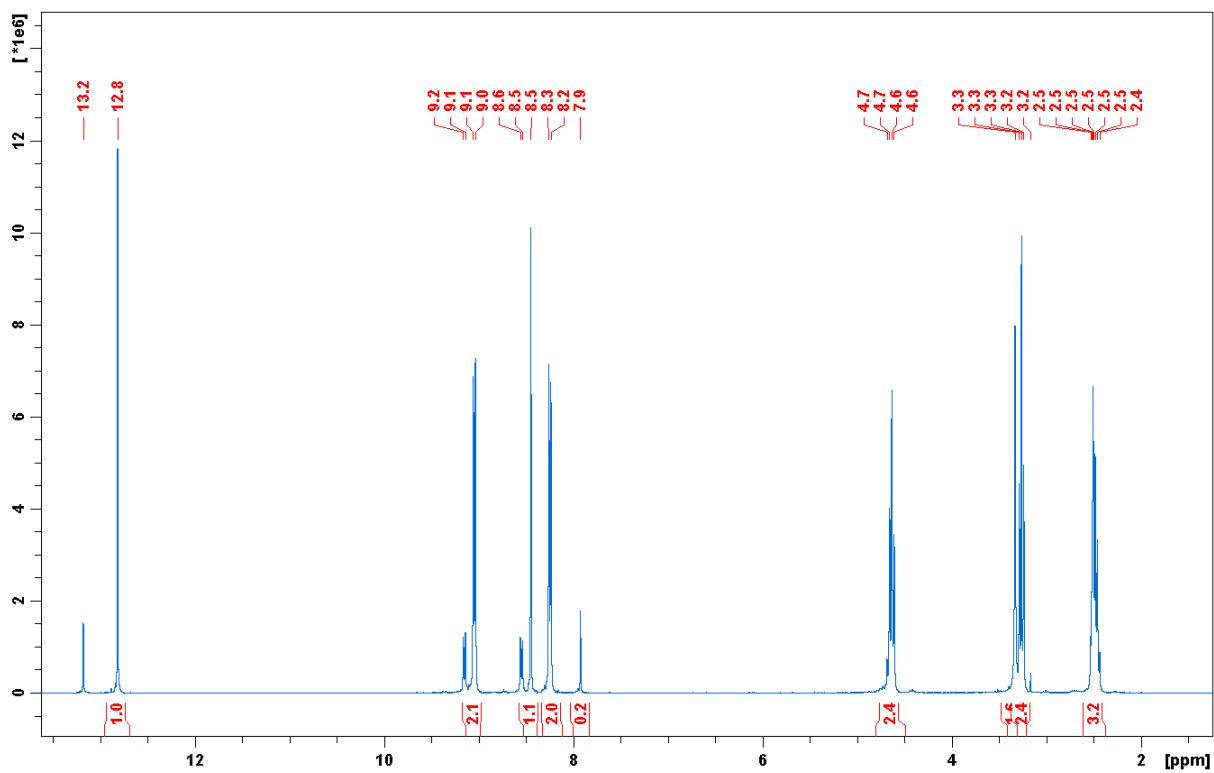
Slika 26 ¹³C NMR spektar spoja 5



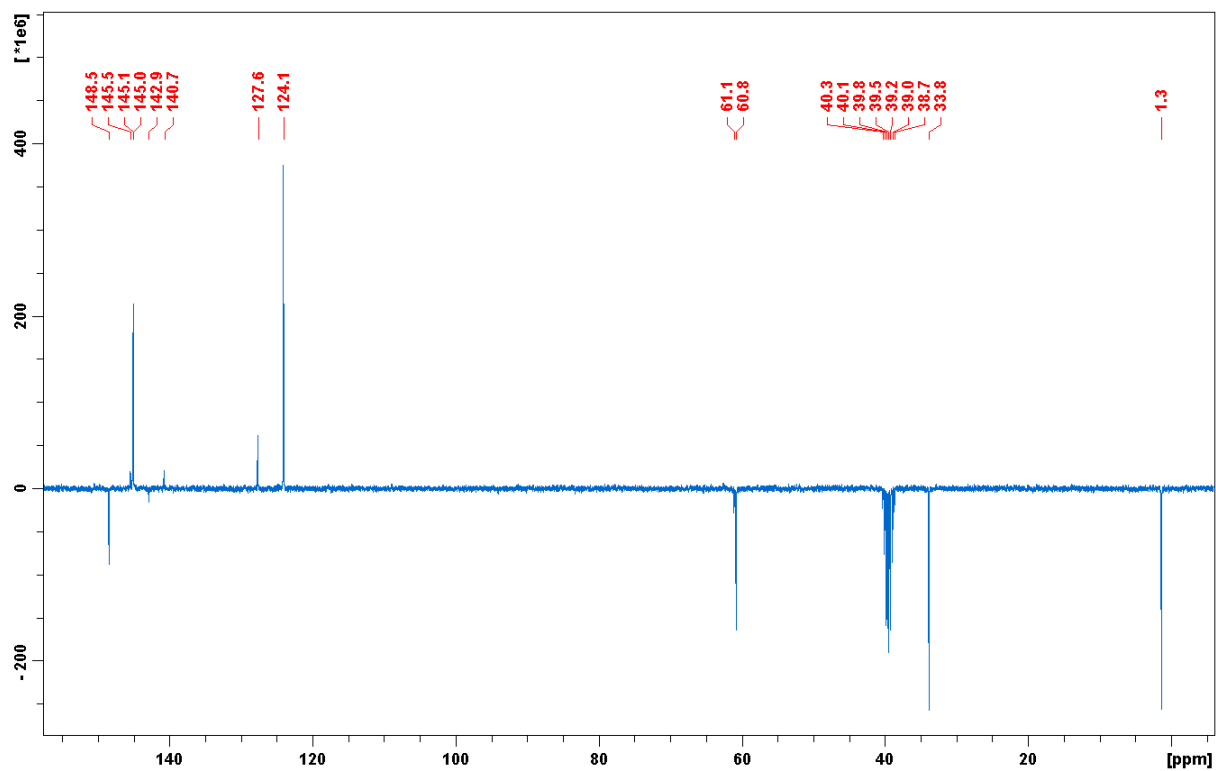
Slika 27 Maseni spektar spoja 5



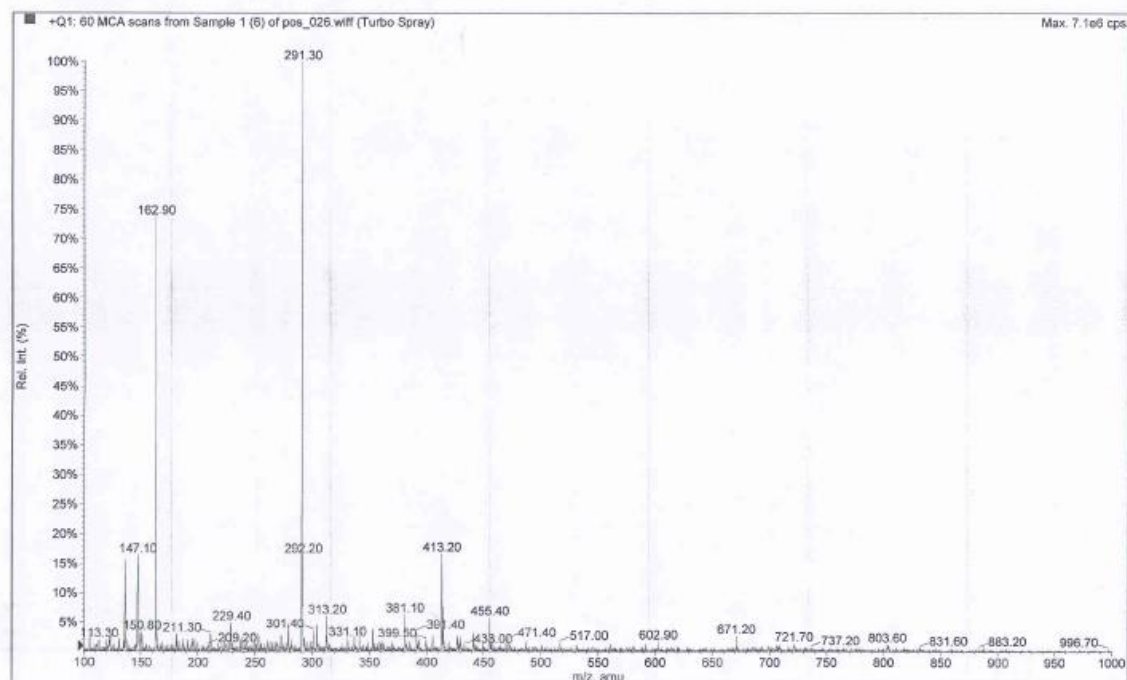
P-4-A-DIP



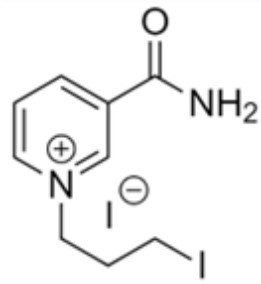
Slika 28 ¹H NMR spektar spoja 6



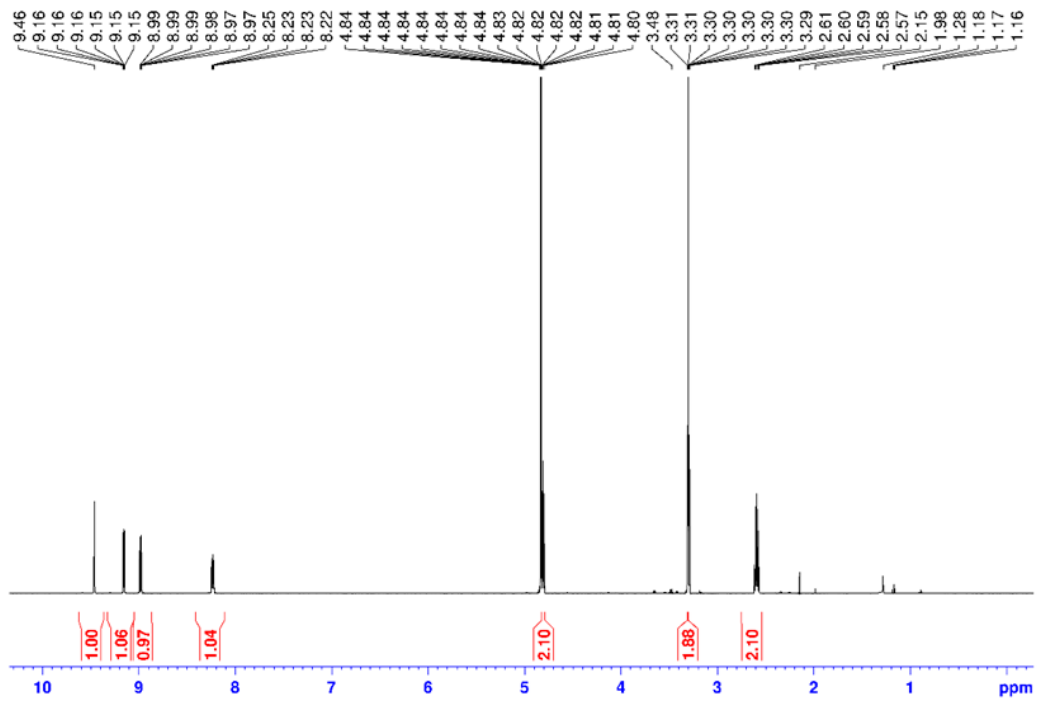
Slika 29 ¹³C NMR spektar spoja 6



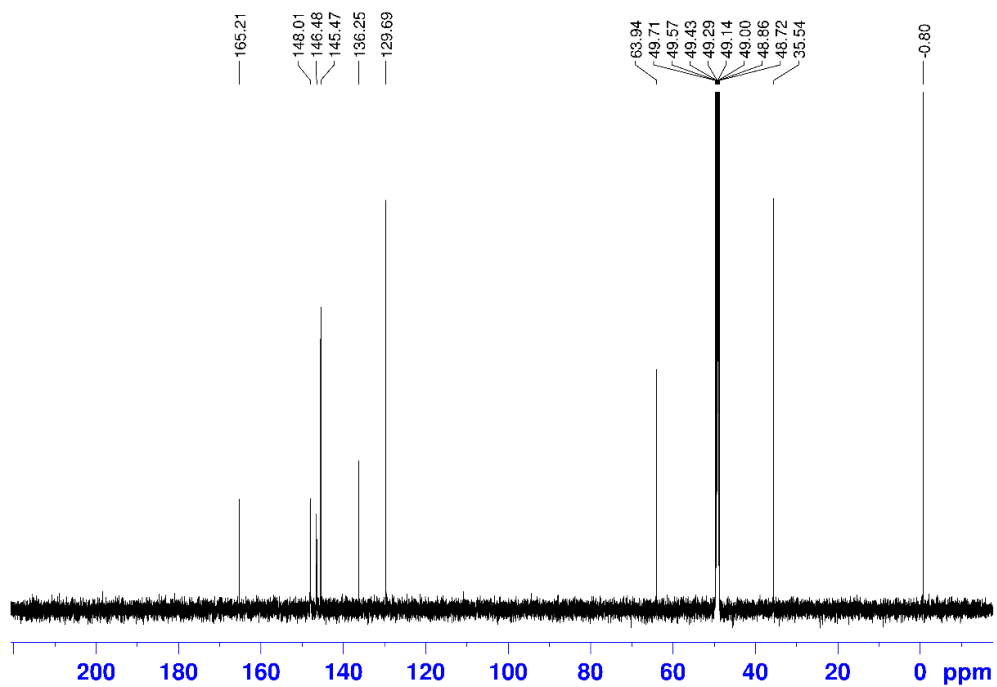
Slika 30 Maseni spektar spoja 6



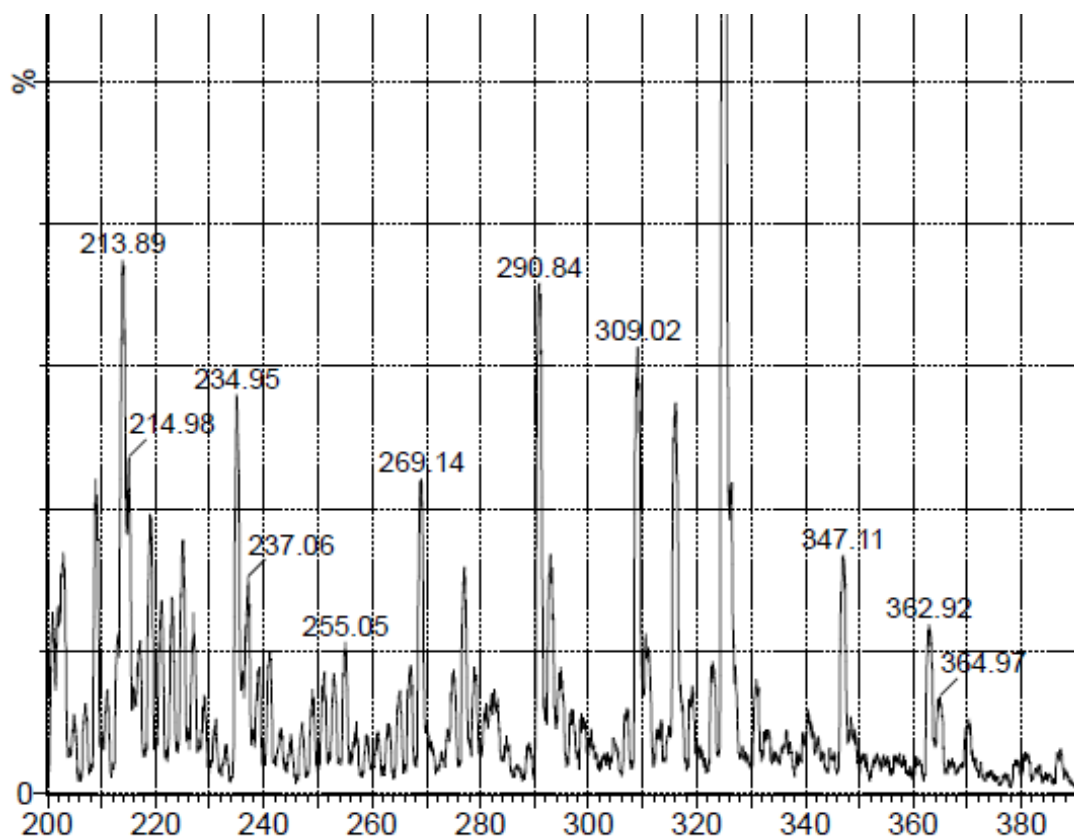
NA-DIP



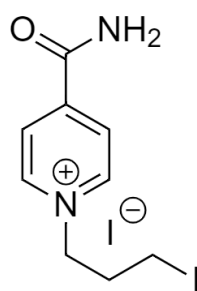
Slika 31 ^1H NMR spektar spoja 7



Slika 32 ^{13}C NMR spektar spoja 7

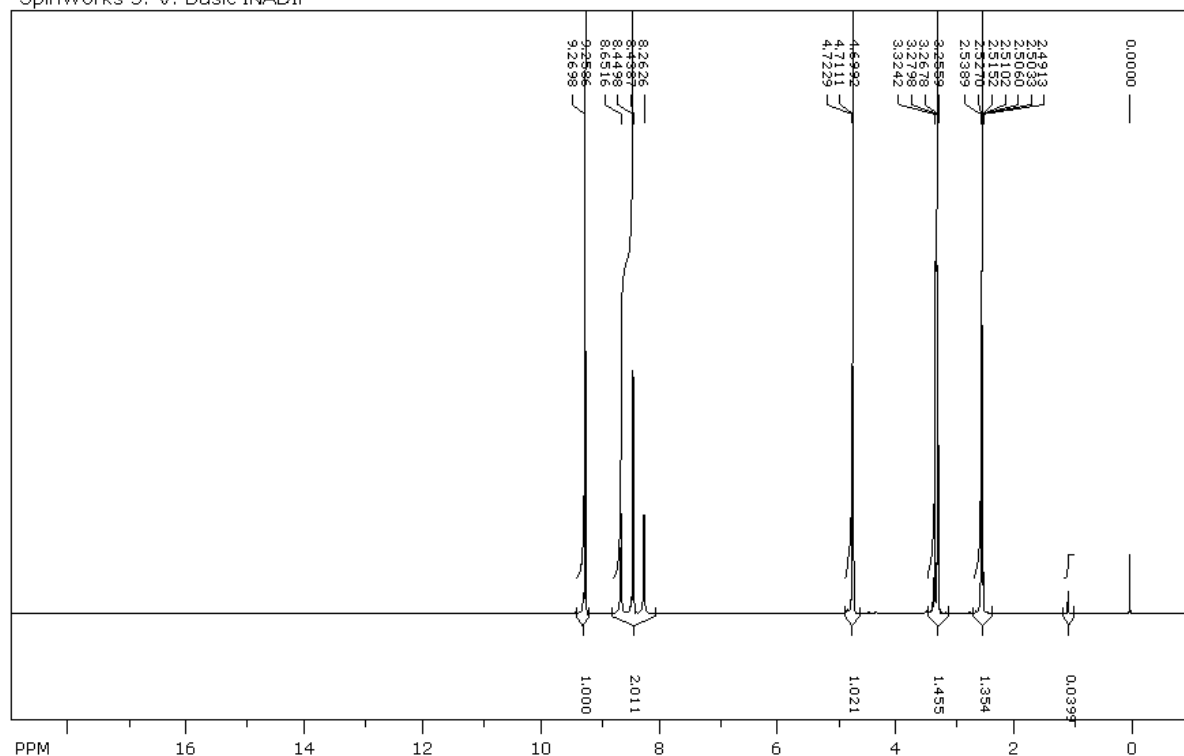


Slika 33 Maseni spektar spoja 7



INA-DIP

SpinWorks 3: V. Basic INADIP

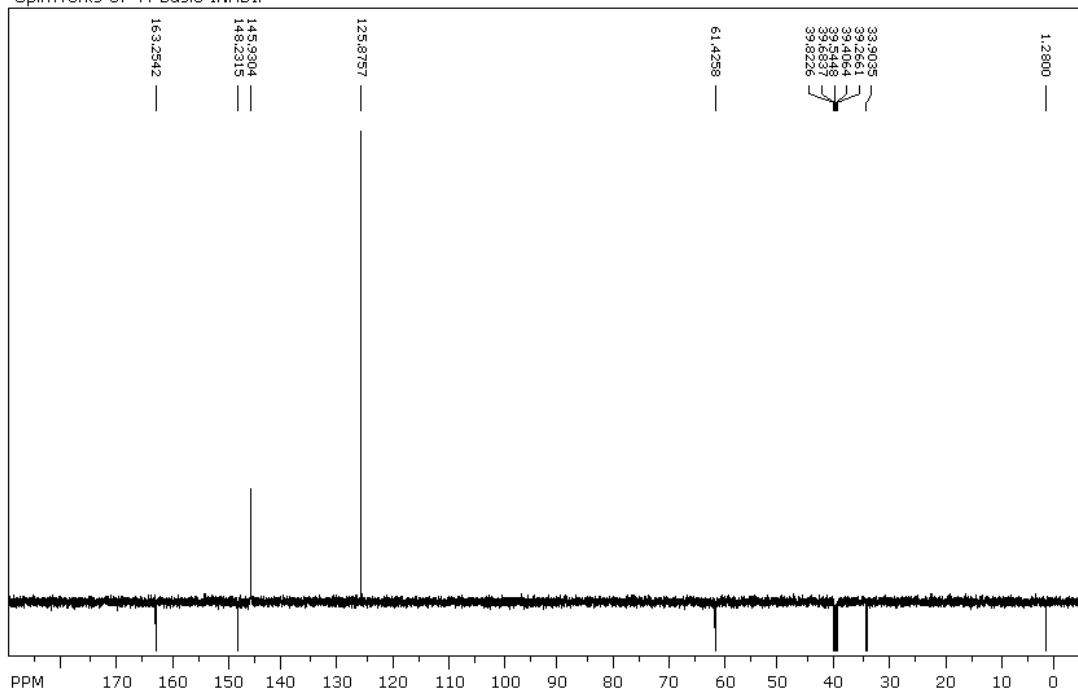


file: ...t2012\NMR2014\basic_2pach3\3\fid expt: <zg30>
 transmitter freq.: 600.135401 MHz
 time domain size: 32768 points
 width: 12019.23 Hz = 20.0275 ppm = 0.366798 Hz/pt
 number of scans: 24

freq. of 0 ppm: 600.129993 MHz
 processed size: 32768 complex points
 LB: 0.000 GF: 0.0000
 Hz/cm: 480.769 ppm/cm: 0.80110

Slika 34 ¹H NMR spektar spoja 8

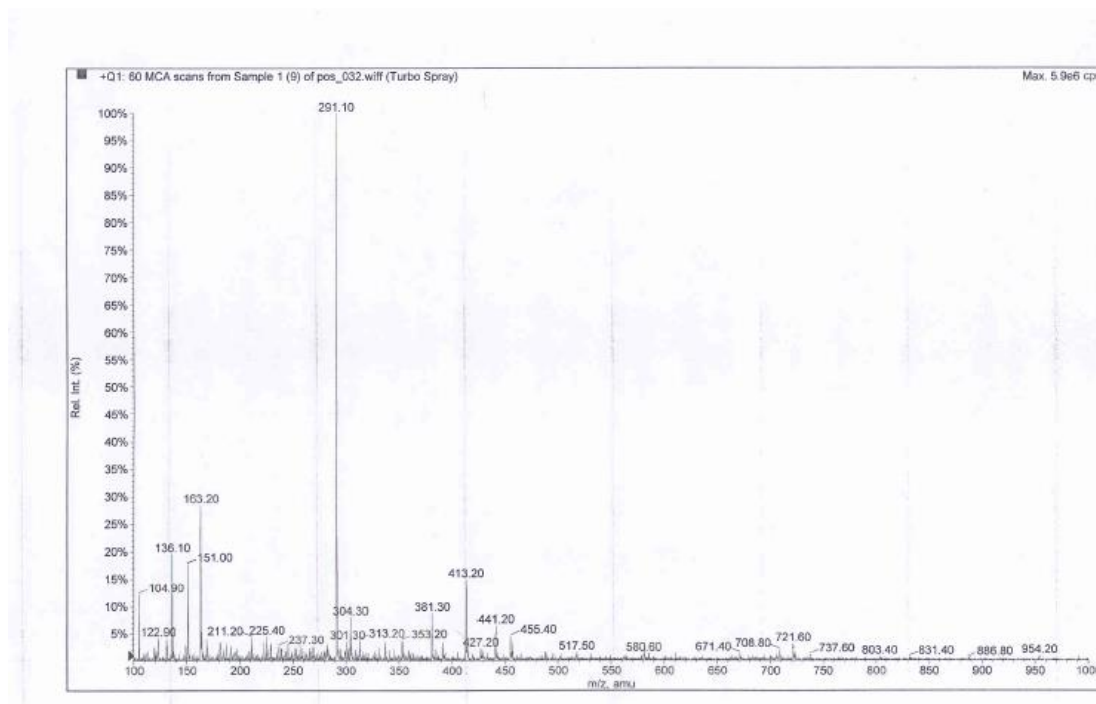
SpinWorks 3: V. Basic INADIP



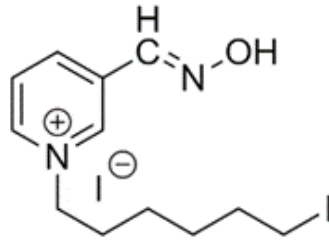
file: ...t2012\NMR2014\basic_2pach3\4\fid expb <jmod>
 transmitterfreq.: 150.917899 MHz
 time domain size: 65536 points
 width: 39370.08 Hz = 260.8708 ppm = 0.600740 Hz/pt
 number of scans: 862

freq. of 0 ppm: 150.902884 MHz
 processed size: 32768 complex points
 LB: 0.000 GF: 0.0000
 Hz/cm: 1181.102 ppm/cm: 7.82613

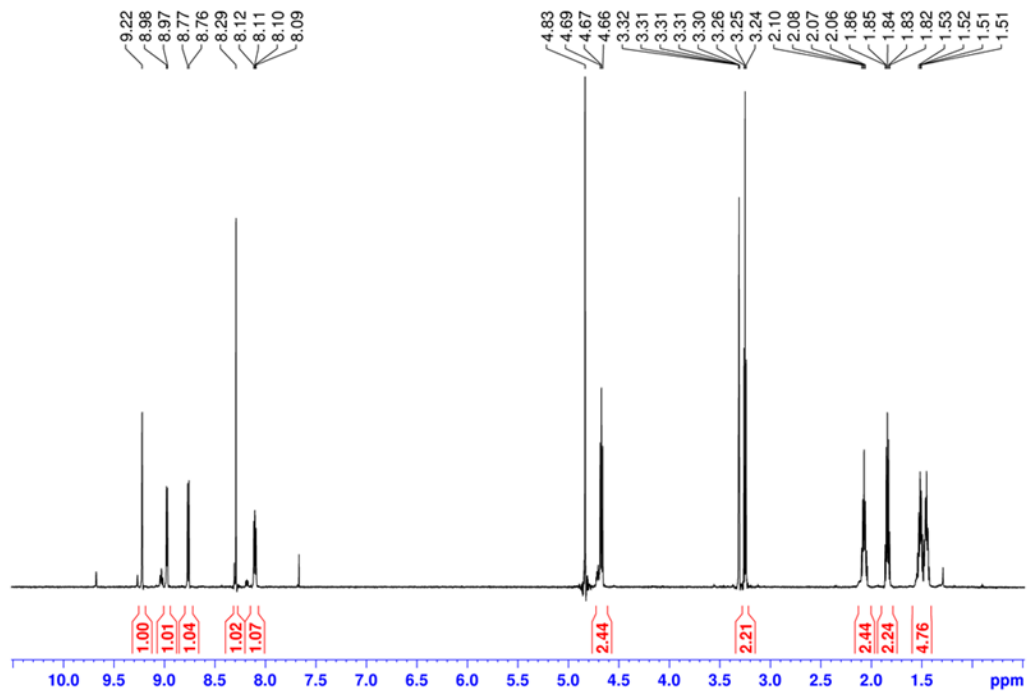
Slika 35 ¹³C NMR spektar spoja 8



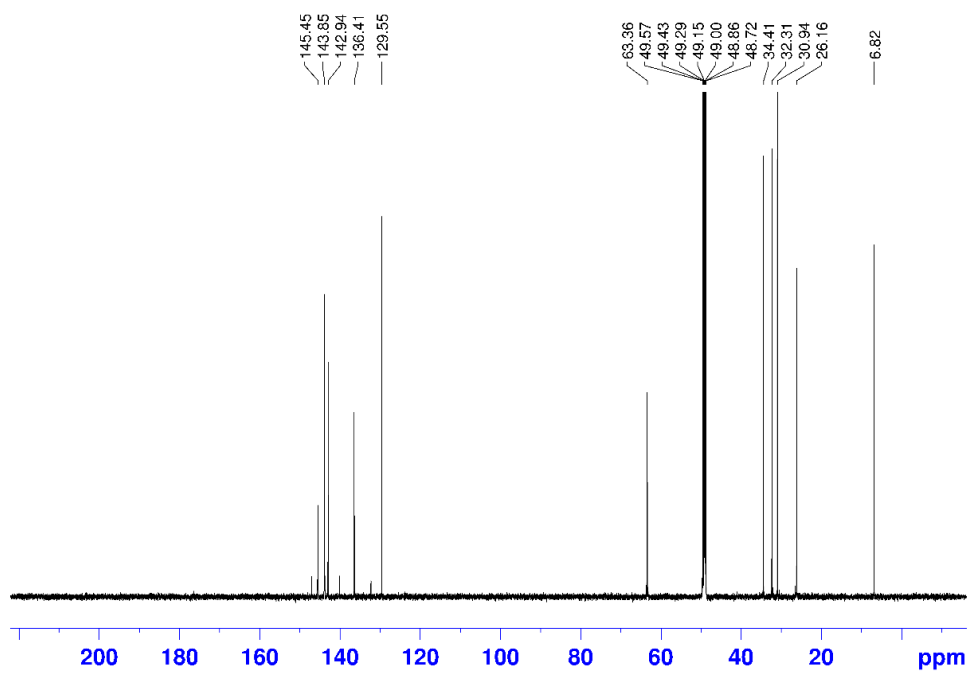
Slika 36 Maseni spektar spoja 8



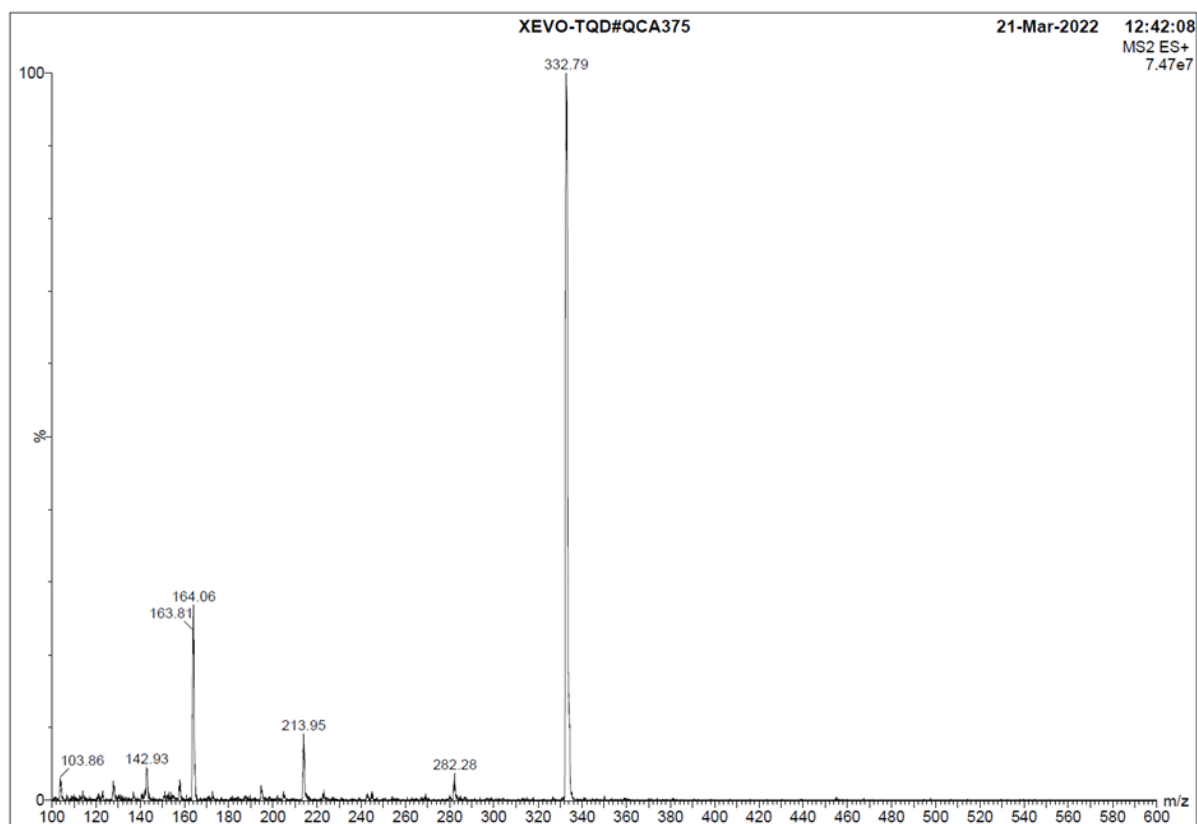
P-3-A-DIH



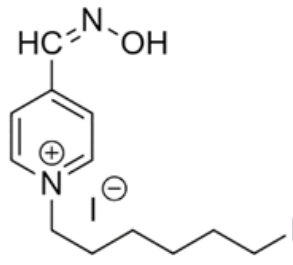
Slika 37 ¹H NMR spektar spoja 9



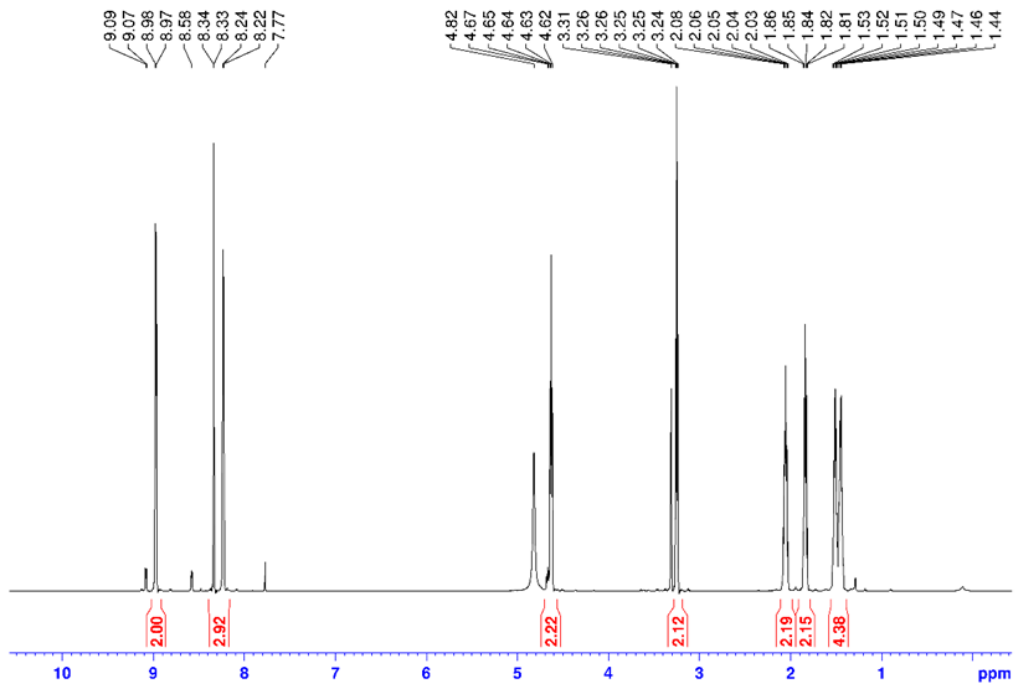
Slika 38 ^{13}C NMR spektar spoja 9



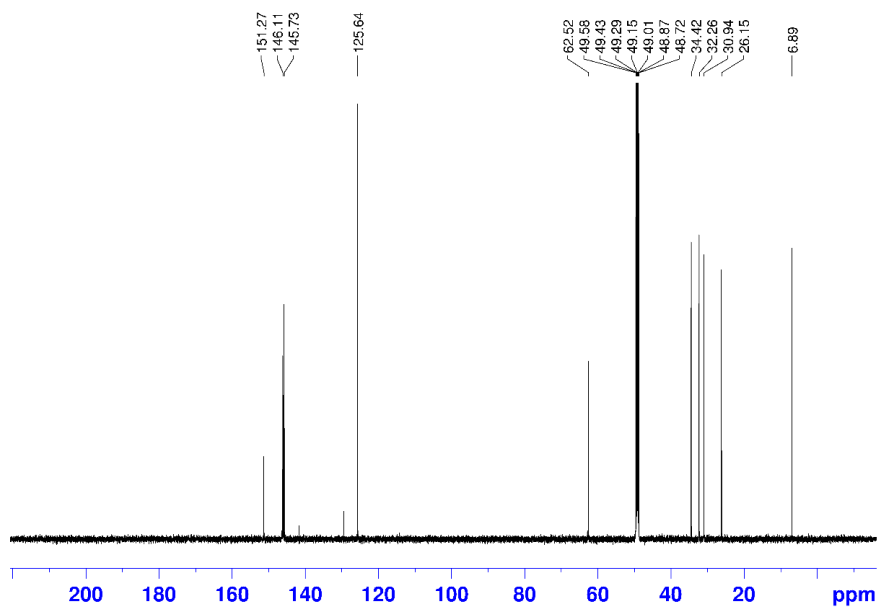
Slika 39 Maseni spektar spoja 9



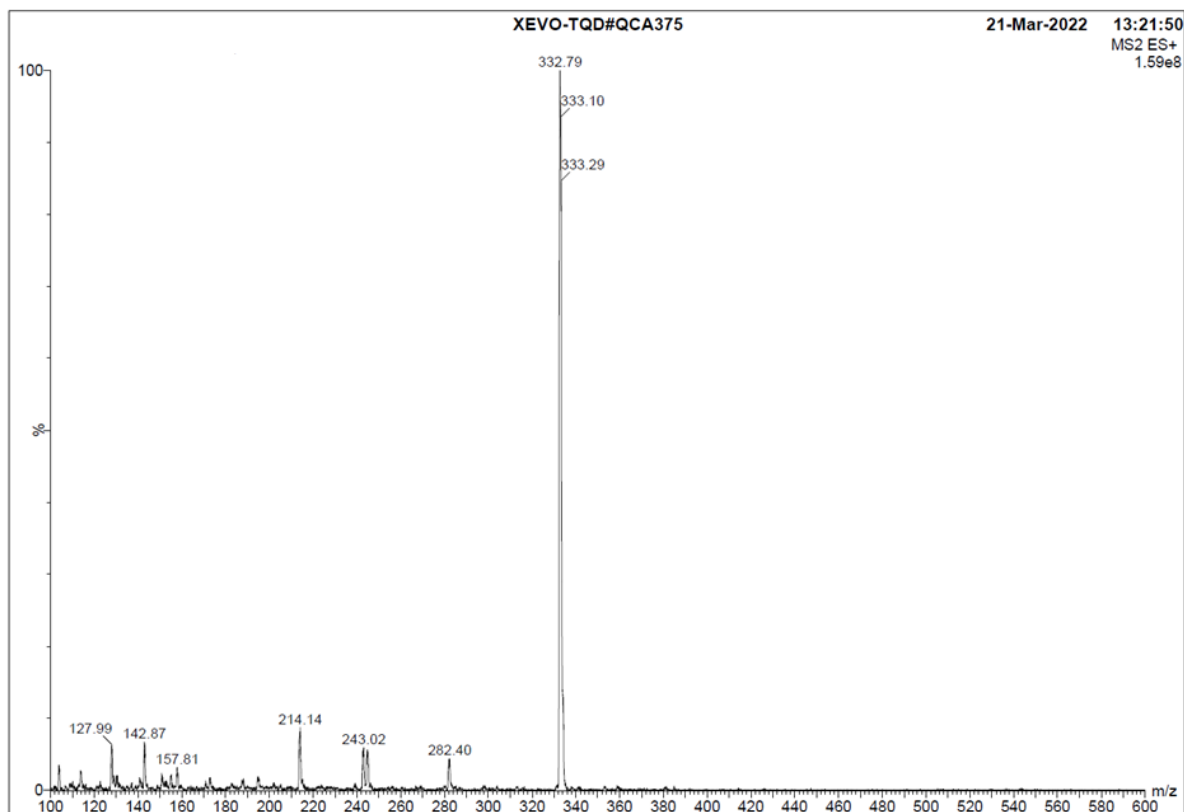
P-4-A-DIH



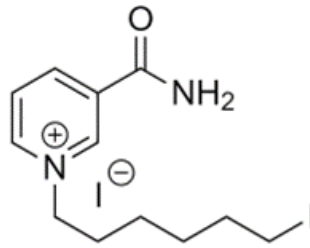
Slika 40 ^1H NMR spektar spoja 10



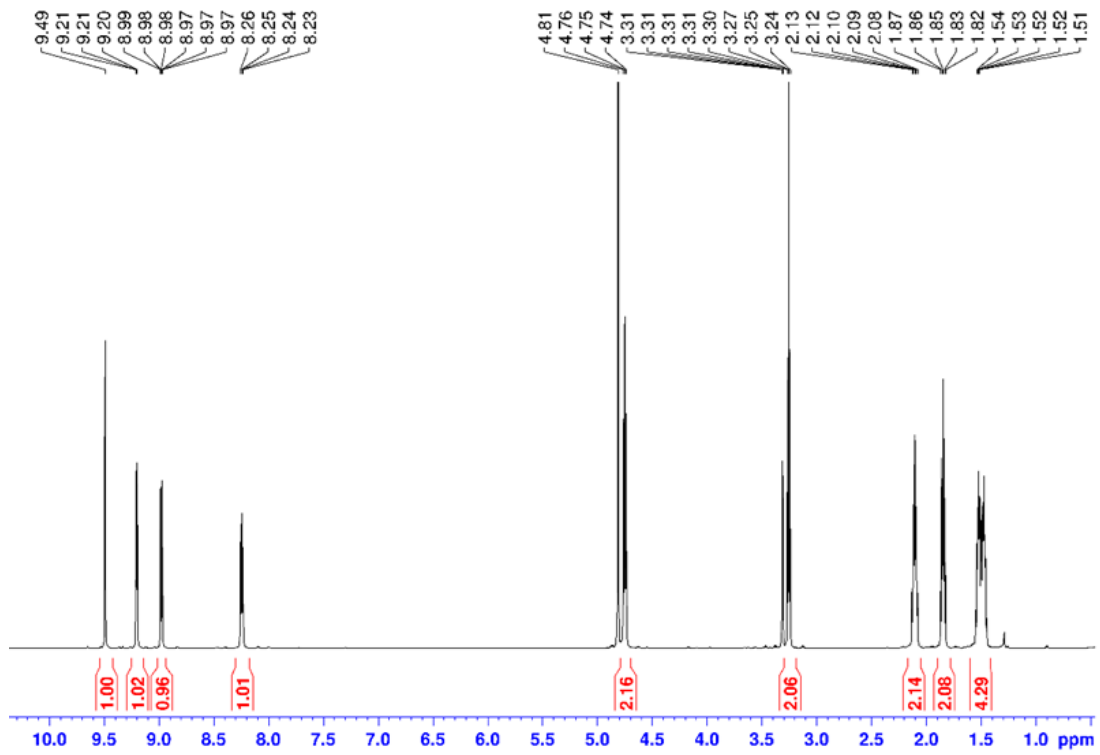
Slika 41 ^{13}C NMR spektar spoja 10



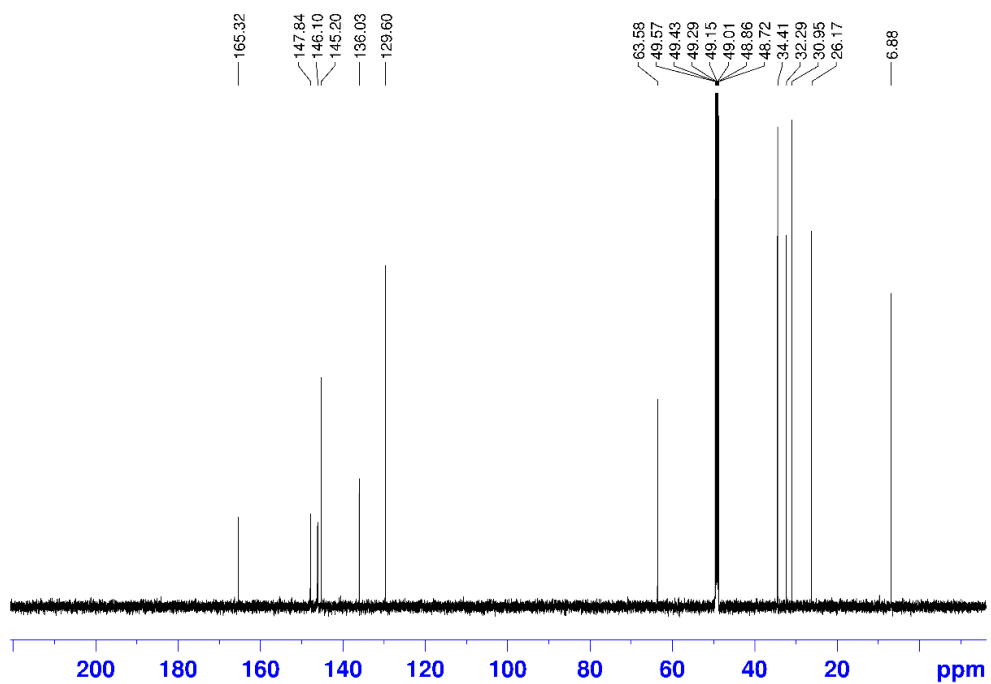
Slika 42 Maseni spektar spoja 10



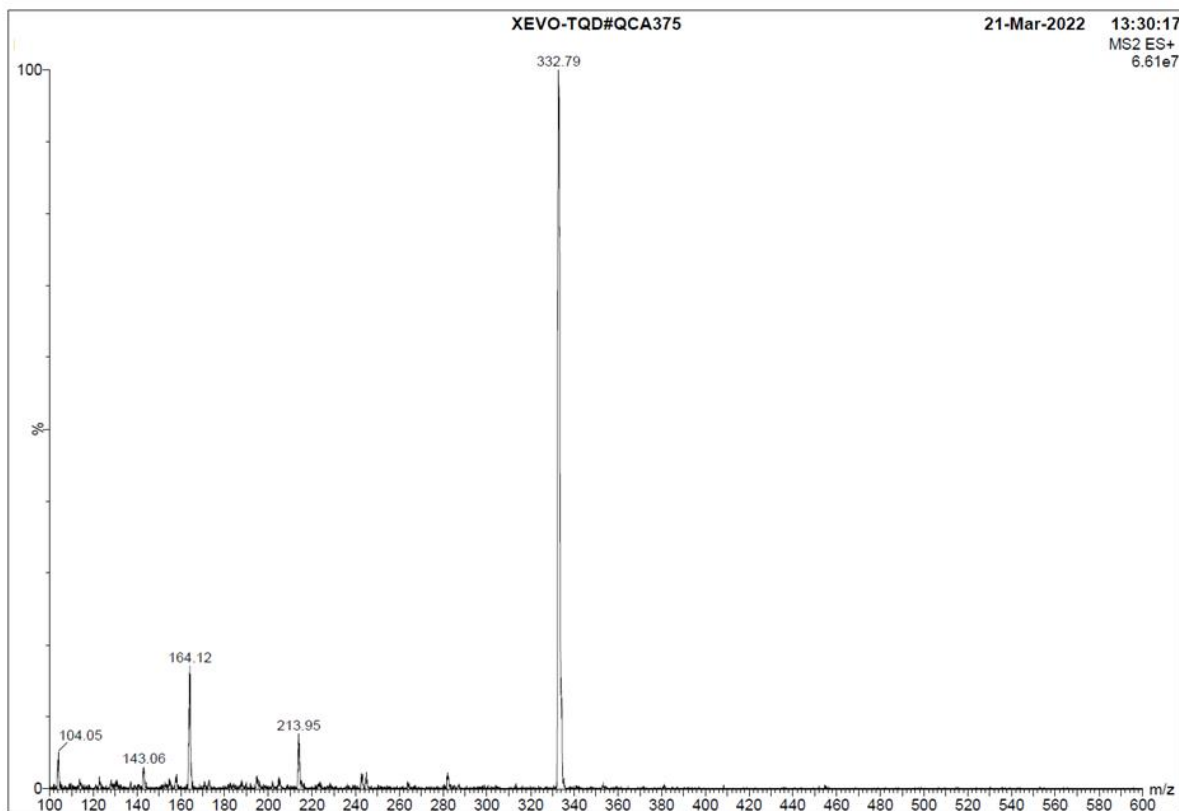
NA-DIH



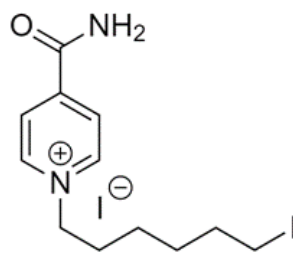
Slika 43 ^1H NMR spektar spoja 11



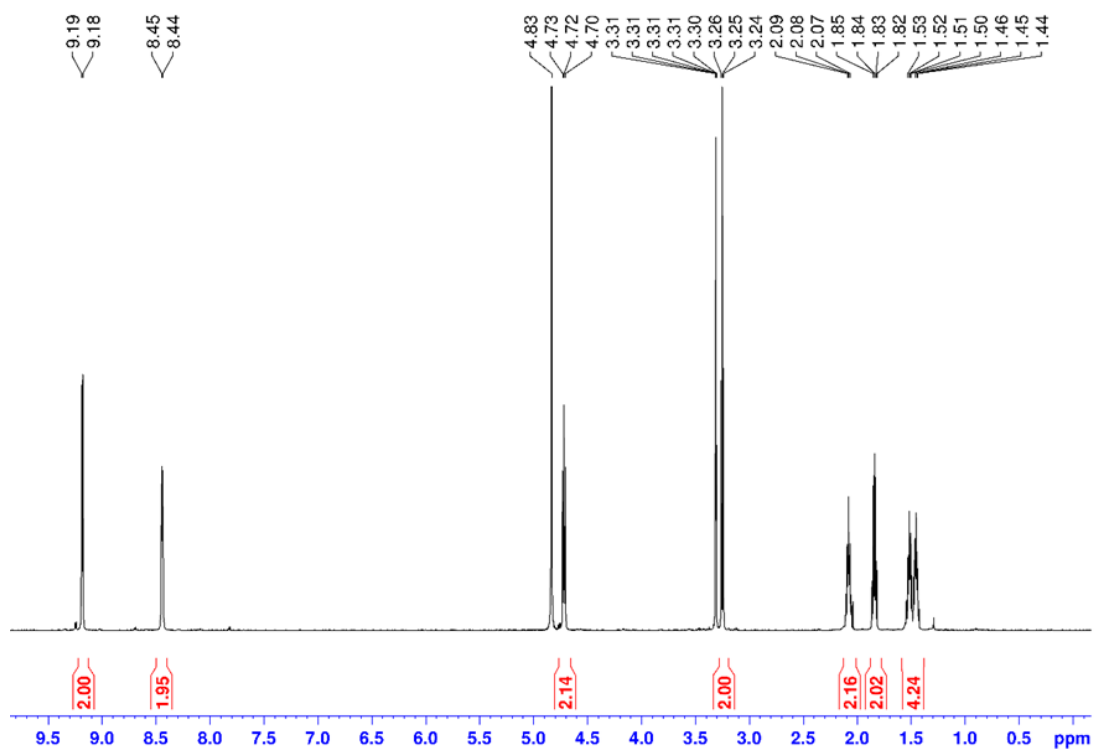
Slika 44 ^{13}C NMR spektar spoja 11



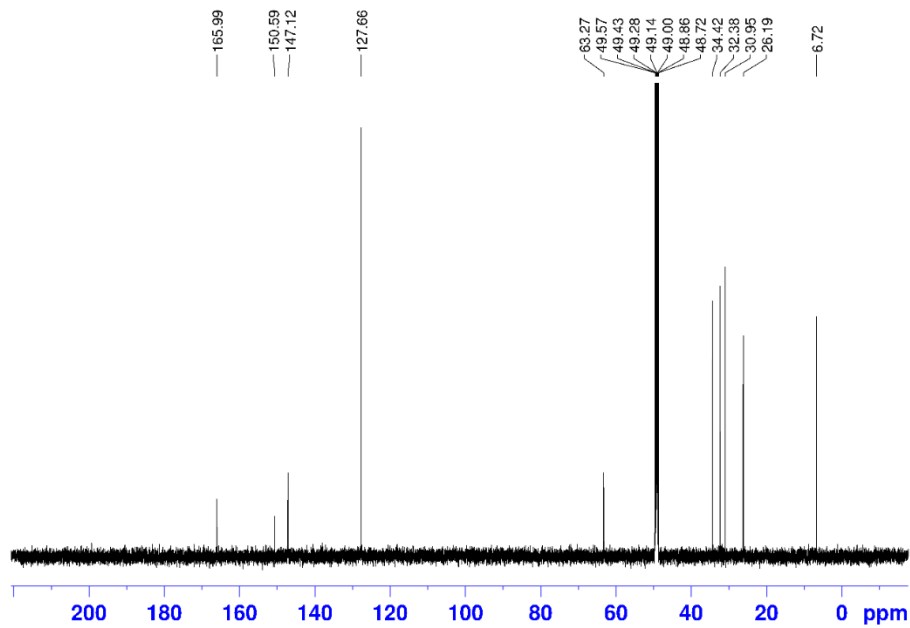
Slika 45 Maseni spektar spoja 11



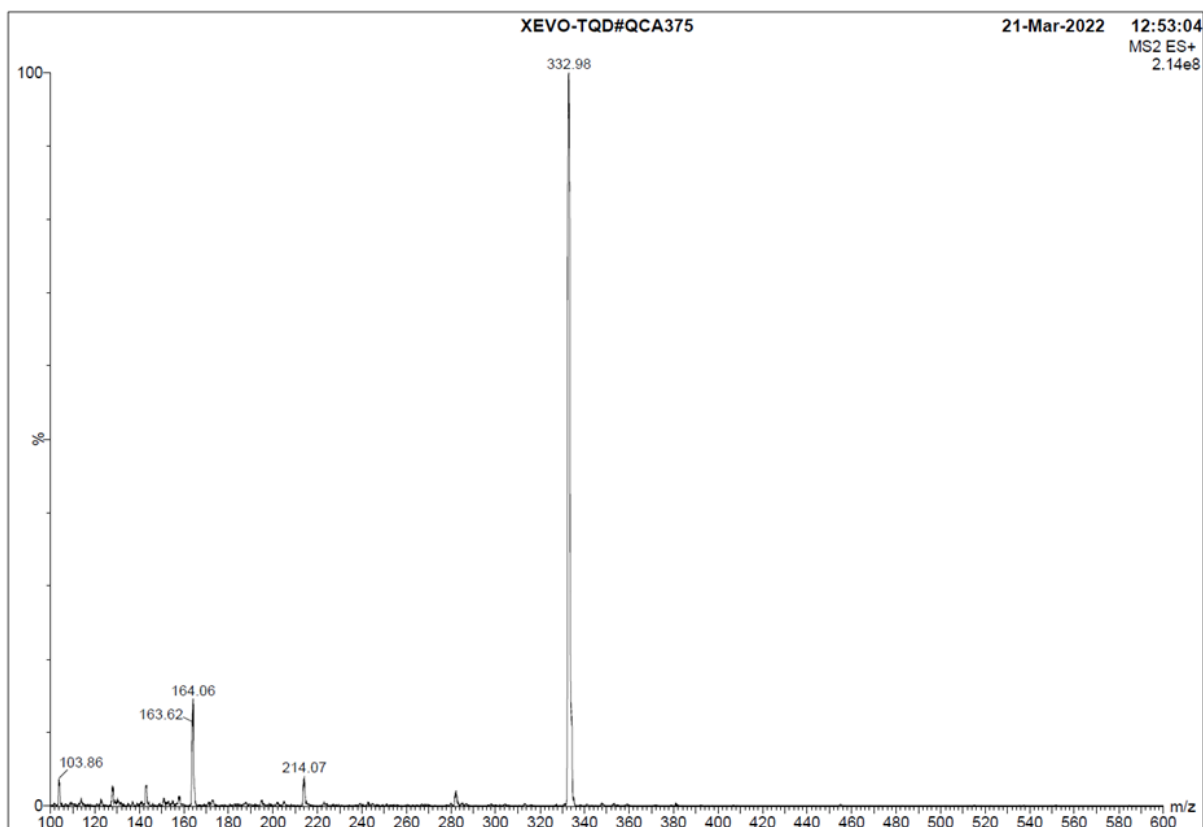
INA-DIH



Slika 46 ^1H NMR spektar spoja 12



Slika 47 ¹³C NMR spektar spoja 12



Slika 48 Maseni spektar spoja 12