Pripirava kvaternih soli nikotinamida s supstituiranim fenacil-bromidima u eutektičkim otapalima

Đurković, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:182:742154

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

Matej Đurković

Priprava kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u eutektičkim otapalima

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Matej Đurković

Priprava kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u eutektičkim otapalima

Diplomski rad

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

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

Osijek, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA **Diplomski rad**

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

Priprava kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u eutektičkim otapalima

Matej Đurković

Rad je izrađen na: Prehrambeno-tehnološkom fakultetu Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

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

Sažetak: U ovom su radu izvedene reakcije kvaternizacije nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u eutektičkim otapalima. Od supstituenata fenacil-bromida korišteni su: 2-brom-4'-metoksiacetofenon, 2-brom-4'-fenilacetofenon, 2,4'-dibromacetofenon. Reakcije kvaternizacije provodile su se u eutektičkim otapalima na bazi kolin klorida (ChCl), te na tri različita načina: klasičnom sintezom, sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem i sintezom potpomognutom ultrazvučnim valovima. Ovim radom ispitano je mogu li eutektička otapala zamijeniti klasična organska otapala, kao i koja od metoda sinteze daje najveći prinos reakcije.

Diplomski rad obuhvaća:43 stranice, 31 sliku, 6 tablica, 32 literaturna navoda, 3 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: eutektička otapala, fenacil-bromid, mikrovalna sinteza, nikotinamid reakcije kvaternizacije, ultrazvučna sinteza

Rad prihvaćen: 19.09.2019,

Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. doc. dr. sc. Marija Jozanović, predsjednik

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

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

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

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

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Department of Chemistry
Graduate Study of Chemistry; Research Study
Scientific Area: Natural Sciences
Scientific Field: Chemistry

Preparation of quaternary salts of nicotinamide with substituted phenacyl bromides in eutectic solvents

Matej Đurković

Thesis completed at: Faculty of Food Technology Osijek, Josip Juraj Storssmayer University of Osijek

Supervisor: assist. prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD

Co-supervisor: assoc. prof. Dajana Gašo-Sokač, PhD

Abstract: In this thesis, the quaternization reactions of nicotinamide with substituted phenacyl bromides in eutectic solvents were performed. Substituted phenacyl-bromides used in this paper are: 2-bromo-4'-methoxyacetophenone, 2-bromo-4'-phenylacetophenone, 2,4'-dibromacetophenone. Quaternization reactions were performed in choline chloride (ChCl) based eutectic solvents and were performed in three different ways: classical synthesis, microwave assisted synthesis, and ultrasonic wave assisted synthesis. This paper examined the possibility for eutectic solvents to replace conventional organic solvents, as well as which synthesis method gives highest yield of the reaction.

Thesis includes: 43 pages, 31 figures, 6 tables, 32 references, 3 appendices

Original in: Croatian

Key words: deep eutectic solvents, microwave synthesis, nicotinamide, phenacyl bromide, quaternization reactions, ultrasonic synthesis

Thesis accepted: 19.09.2019.

Reviewers:

1. assist. prof. Marija Jozanović, PhD; chair

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

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

4. assist. prof. Tomslav Balić, PhD; substitute member

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



Ovaj rad je sufinancirala Hrvatska zaklada za znanost projektom "*Zelene tehnologije u sintezi heterocikličkih spojeva*" (UIP-2017-05-6593).

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. LITERATURNI PREGLED 3

2.1. Zelena kemija 3

2.1.1. Eutektička otapala 5

2.1.2. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem 8

2.1.3. Sinteza potpomognuta ultrazvučnim valovima 13

2.2. Reakcije kvaternizacije 15

2.2.1. Nikotinamid 16

2.2.2. Primjena kvaternih amonijevih soli 18

2.3. Identifikacija spojeva spektroskopskim metodama 19

2.3.1. Infracrvena spektroskopija (IR) 19

2.3.2. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) 21

3. EKSPERIMENTALNI DIO 23

3.1. Materijali i metode 23

3.2. Priprava eutektičkih otapala 24

3.3. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (1) 26

3.4. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (2) 27

3.5. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (3) 28

4. REZULTATI I RASPRAVA 30

5. ZAKLJUČAK 35

6. LITERATURA 36

7. PRILOZI 38

1. UVOD

Razvoj različitih grana industrije, kao i industrijske proizvodnje tijekom proteklih stoljeća uvelike je doprinijelo gospodarskom razvitku te povećanju životnog standarda. Treba naglasiti da kvaliteta života također ovisi i o proizvodima farmaceutske industrije poput analgetika, antibiotika, antiupalnih lijekova kao i brojnih drugih. Moderna farmaceutska industrija svoj uspjeh izgradila je na brojnim dostignućima organske sinteze koja su otkrivena u prošlom stoljeću. Loša strana brojnih pouzdanih metoda organske sinteze je ta što su razvijene u vremenu kada su štetna svojstva otapala i reagenasa bila nepoznata, a o pitanjima smanjenja otpada ili održivosti jednostavno se nije razmišljalo. Glavni problemi koji se javljau prilikom klasičnih sinteza u industrijskim procesima su: velika količina otpada, velika potrošnja energije i organskih otapala, stehiometrijske količine reaktanata te relativno slab prinos. Organski otpad koji nastaje u određenom stupnju sinteze takozvanim "prljavim reakcijama" zbog upotrebe toksičnih otapala i reaktanata vrlo je štetan za ljude i okoliš [1,2].

Kao program kojim bi se reducirali neželjeni učinci koji se javljaju tijekom industrijske proizvodnje, poput velike količine otpada, značajnog utroška energije, štetnog utjecaja na okoliš te sami troškovi i rizik proizvodnje,javlja se zelena kemija. Zelena kemija je kemija koja potiče osmišljavanje kemijskih produkata i procesa neškodljivih za ljude i okoliš, te na taj način sprječava i smanjuje nastanak onečišćenja [3].

Cilj ovog rada je bilo provesti pripravu kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima uz uporabu eutektičkih otapala kao nove generacije „zelenih“ otapala, te samim time ispitati mogu li se klasična organska otapala u reakcijama kvaternizacije zamijeniti eutektičkim otapalima. Osim primjene eutektičkih otapala, u radu su korištena tri različita pristupa prilikom sinteze, a to su: klasična sinteza, sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem te sinteza potpomognuta ultrazvukom. Sinteza u mikrovalnom reaktoru kao i u ultrazvučnoj kupelji primijenjene su kao alternativne zelenije metode sinteze kvaternih soli nikotinamida.

Tijek rada može se podijeliti u tri faze. U prvoj fazi pripremljena su eutektička otapala na bazi kolin-klorida (ChCl). Drugi dio rada obuhvaćao je sintezu kvaternih soli nikotinamida s supstituiranim fenacil-bormidima (R= -OCH_3, -Ph, -Br) u pripremljenim eutektičkim otapalima, na klasična način, mikrovalnom sintezom te ultrazvučnom sintezom, kao i preliminarnu identifikaciju spojeva tankoslojnom kromatografijom. U trećoj fazi odrađeno je pročišćavanje priređenih spojeva kao i njihova identifikacije spektroskopskim metodama.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Zelena kemija

Godine 1990. u Sjedinjenim Američkim Državama donesen je Zakon o sprječavanju onečišćenja, donošenjem ovog zakona osmišljen je sustav za rješavanje različitih vrsta zagađenja na originalan i inovativan način, što je zapravo utrlo put konceptu zelene kemije. Naziv "Zelena kemija" osmisli su Paul Anastas i John Warner koji se i smatraju utemeljiteljima ove nove grane kemije, a osim toga predstavili su i 12 principa kojima se vodi zelene kemija [1,4].

Dvanaest principa zelene kemije [4,5]**:**

1. Prevencija: Bolje je spriječiti nastajanje otpada nego ga uništavati i obrađivati nakon što je nastao. Načelo prevencije nameće se i kao najvažnije načelo, dok se ostala načela odnose na načine kako se ono može ostvariti. Kao mjeru koja predstavlja utjecaj procesa proizvodnje na okoliš u brojnim i različitim segmentima kemijske industrije 1992. Roger Sheldon uveo je faktor utjecaja na okoliš ili faktor E. Ovaj faktor predstavlja zapravo stvarnu količinu otpada nastalu tijekom procesa proizvodnje s izuzetkom željenog produkta.

2. Ekonomičnost: Tijek kemijske sinteze treba osmisliti na način tako da ulazne sirovine budu maksimalno uključene u konačne produkte. Ekonomičnosti reakcije najbolje se ilustrira vrijednostima iskorištenja atoma odnosno selektivnosti atoma koja se dobije dijeljenjem molekulske mase željenih produkata sa molekulskom masom svih produkata koji nastaju prema stehiometrijskoj jednadžbi.

3. Manje opasne kemijske sinteze: Gdje god je moguće, procese sinteze treba osmisliti na način kako bi se upotrijebile i stvorile tvari koje imaju malu ili nikakvu toksičnost koja bi bila štetna za zdravlje ljudi i sam okoliš.

4.Osmišljavanje sigurnijih kemikalija: Kemijske produkte treba osmisliti na način tako da im se zadrži djelotvornost, a smanji toksičnost. Kako bi se ovaj cilj postigao potrebno je osim same kemije razumjeti i načela ekologije i toksikologije, jer razumijevanje svojstava molekula znatno utječe na planiranje i provođenje kemijske sinteze.

5. Sigurnija otapala i pomoćna sredstva: Kada god je to moguće pomoćna kemijska sredstva (npr. sredstva za razdjeljivanje, otapala i dr.) treba izbjegavati ili zamijeniti manje štetnim odnosno neškodljivim. Ovo načele diktira odabir otapala koja bi smanjila energetske potreba, a ujedno vode računa o sigurnosti i utjecaju na okoliš. Do sada najviše potencijala pokazali su ionske tekućine, voda, superkritički fluidi te fluorirana otapala, a sve se više izvode i reakcije bez upotrebe bilo kojeg otapala.

6. Energetska učinkovitost: Kako bi se energetski zahtjevi sveli na minimum sintetski se procesi trebaju provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku. Prema Zakonu o energetskoj učinkovitosti, energetska učinkovitost definira se kao odnos između ostvarenog korisnog učinka i energije potrošene za ostvarenje tog učinka, kao i proizvodnja energije iz obnovljivih izvora energije. Mehanokemijska sinteza, sinteza potaknuta ultrazvučnim valovima, sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem samo su neke od sinteza koje koriste nekonvencionalne energetske izvore koju su vrlo popularni, a i korisni u organskoj kemiji.

7. Uporaba obnovljivih sirovina: Kada god je moguće ukoliko je to sa ekonomske i tehničke strane prihvatljivo potrebno je koristiti obnovljive sirovine. Danas se još uvijek uveliko koriste neobnovljive sirovine poput fosilnih goriva, prirodnog plina, različitih minerala i drugih koji se crpe iz zemlje, stoga dok se ne osmisli nekakva zamjena za neobnovljive sirovine zemlje potrebno je sa njima upravljati vrlo pažljivo i promišljeno.

8. Redukcija procesa: Nepotrebnu derivatizaciju spojeva (uvođenjem blokirajuće/zaštitne skupine ili na nekakav drugi način) treba izbjegavati kad god je to moguće.

9. Kataliza: Katalitički reagensi (selektivni koliko je to moguće) prihvatljiviju su u odnosu na reagense u stehiometrijskim količinama. Razlog tome je to što je glavni uzrok nastanka otpada tijekom proizvodnje kemikalija upravo primjena stehiometrijskih anorganskih reagenasa. Također otpad koji je nastao tijekom proizvodnje organskih spojeva uglavnom se sastoji od anorganskih soli. Većina kataliziranih procesa u industriji koji su dio zelenog programa uvode niz pogodnosti poput: smanjenih cijena proizvodnje, manje potrošnje energije, smanjene uporabe otapala i sredstava za separaciju, uporaba manje toksičnih tvari te brojne druge.

10. Dizajniranje razgradljivih produkata: Kemijski produkti moraju biti dizajnirani na način da se po završetku svoga djelovanja razgrađuju na produkte koji su neškodljivi za okoliš. O ovom načelu vrlo se malo vodilo računa tijekom prošlog stoljeća pri čemu je došlo do nagomilavanja biološki nerazgradivog otpada što ima vrlo negativna utjecaj na okolinu kao i same ljude. Kako bi se onečišćenje spriječilo potrebno je dizajnirati produkte reakcije da se nakon uporabe mogu lako razgraditi te time ne nagomilavati u prirodi.

11. Analiza za prevenciju zagađenja: Kako bi se spriječio nastanak štetnih tvari potrebno je razvijati i primjenjivati analitičke metode kojima će se moći pratiti put kemijskog proizvodnog procesa. Analiza procesa u realnom vremenu omogućiti će optimizaciju procesa i maksimalno će smanjiti popratne reakcije koji imaju negativan utjecaj na atomsku ekonomičnost kao i povećanje otpada. Posebna poddisciplina koja se bavi ovakvom vrstom analize naziva se procesna analitička kemija.

12. Sigurnost: Potrebno je smanjiti uporabu tvari koje potencijalno mogu uzrokovati štetne posljedice (štetno isparavanje, eksplozije, vatra i dr.) u kemijskim procesima.

Definiciju zelene kemije dala je Američka agencija za zaštitu okoliša (eng. Environmental Protection Agency (EPA)) koja ju definira 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].

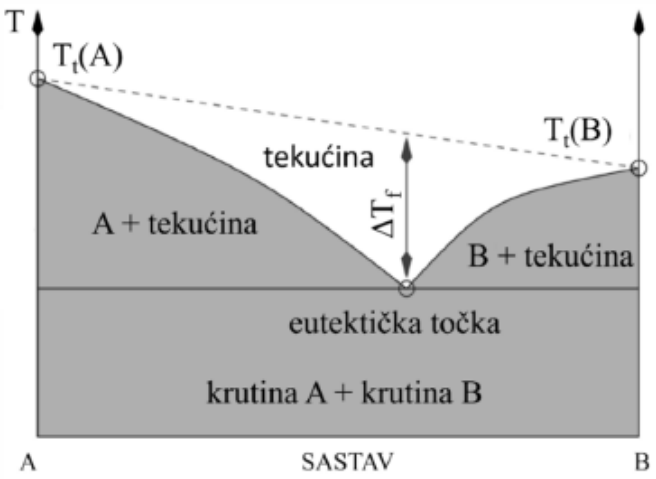
Kataliza, biokataliza, upotreba ekološki prihvatljivijih reakcijskih medija (npr. ionske tekućine, voda, superkritične tekućine), korištenje obnovljivih sirovina samo su neki od dominantnih pravaca kojima zelena kemija pokušava ostvariti svoje ciljeve u zaštiti okoliša i povećanju ekonomske dobiti [5].

Ideologija zelene kemija poziva na razvoj novih reakcijskih uvjeta koji potencijalno imaju koristan učinak na kemijsku sintezu u smislu veće učinkovitosti resursa, efikasnosti i selektivnosti proizvoda, jednostavnost pri radu i sigurnosti za zdravlje i okoliš [6].

2.1.1. Eutektička otapala

Zelena kemija kao grana kemije koja nastoji procese proizvodnje učiniti sigurnijima, energetski učinkovitima, reducirati odnosno eliminirati primjenu kemijskih procesa i supstancija koje su opasne po zdravlje ljudi, ali i okoliša, potaknula je znanstvenike ne razvoj novih sigurnijih otapala koja bi zamijenila postojeća. Kao nova generacija otapala u današnje vrijeme najviše se ističu eutektička otapala upravo zbog svojih bioloških i fizikalno-kemijskih svojstava, ali i ekonomične i jednostavne priprave. Eutektička otapala prvi put spominju Abbott i suradnici u svome radu 2001. godine, a već 2003. godine otkrivene su brojne prednosti eutektičkih otapala kao što su biorazgradivost, stabilnost te ujedno i mogućnost modificiranja otapala kako bi se prilagodila različitim potrebama [7,8].

Eutektička otapala definirana su kao smjesa dviju ili više komponenti u tekućem ili krutom stanju pomiješana u točno određenom omjeru pri čemu se kao rezultat dobije smjesa čije je talište niže od tališta koje ima svaka komponenta smjese zasebno. Niže talište eutektičkih otapala javlja se kao posljedica nekovalentnih intermolekularnih interakcija poput vodikovih veza ili van der Waalsovih sila. Eutektička točka je naziv za najnižu temperaturu na kojoj eutektik može postojati u tekućoj fazi, a pri toj temperaturi jednak je sastav tekuće i krute faze (***Slika 1.***) [9,10].

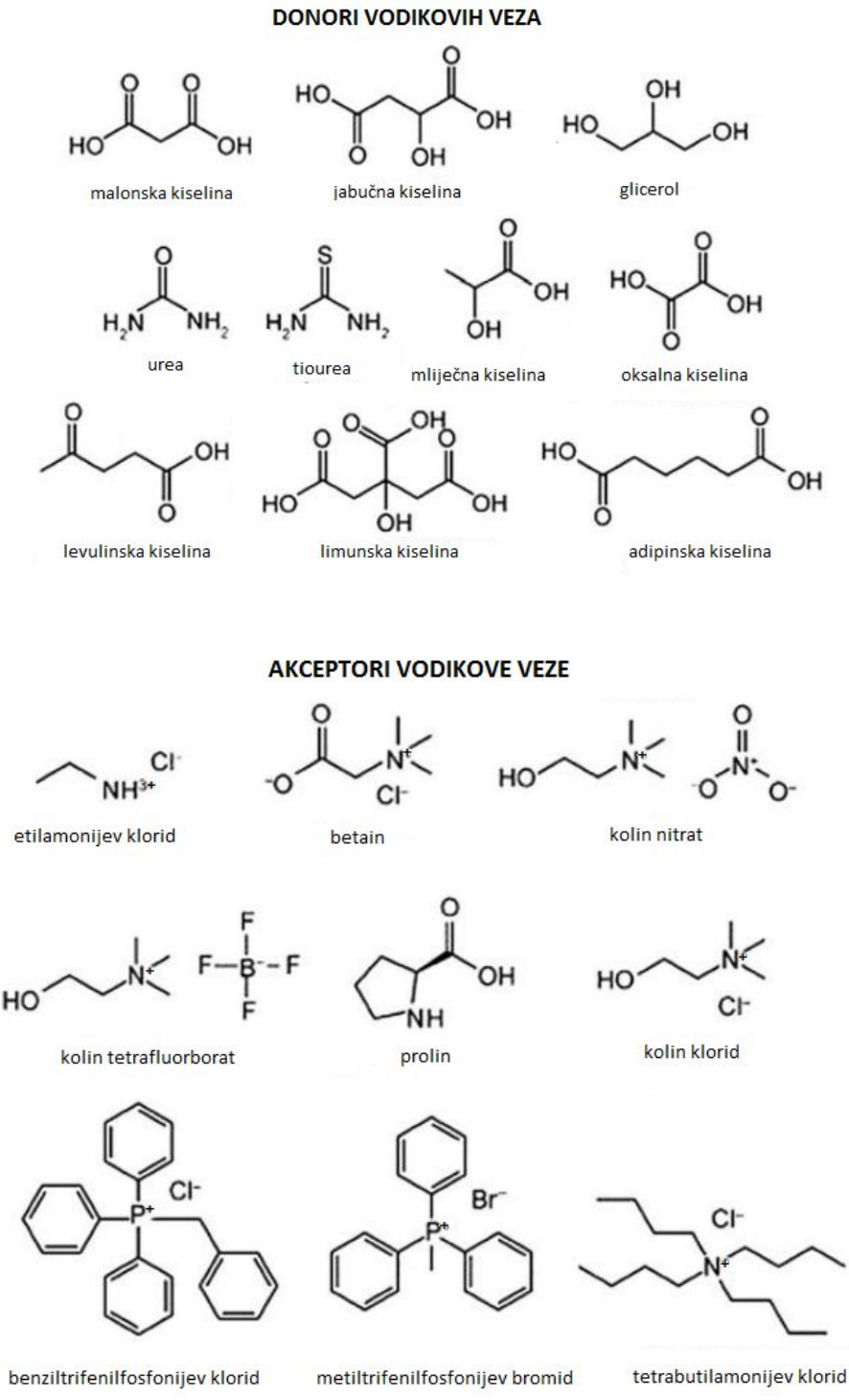


Slika 1. Fazni dijagram dvokomponentnog sustava [10].

Ukoliko eutektičko otapalo izgrađuju komponente koje su primarni metaboliti tada se takva eutektička otapala nazivaju prirodnim eutektičkim otapalima (eng. Natural Deep Eutectic Solvents, NADES), (***Slika 2.***) [7].

Pripravljene eutektike odlikuju svojstva poput stabilnosti, biorazgradivosti, nehlapljivosti, te mala toksičnost za ljude i okoliš, a osim toga moguća je i njihova izravna upotreba u proizvodnji bez dodatnih procesa pročišćavanja. Uz ekološke prednosti važno je napomenuti da su cijene eutektičkih otapala usporedive sa cijenama organskih otapala što ih čini zanimljivima i sa ekonomskog stajališta [7,8].

Za pripravu eutektičkih otapala širok je spektar spojeva koji se mogu koristiti, stoga se ona ubrajaju u dizajnirana otpala, jer je moguće mijenjati njihova fizikalno-kemijska svojstva izmjenom spojeva koji ih izgrađuju. Kao posljedica toga ispituje se njihova primjena u brojnim područjima kao npr. zamjenski medij prilikom ekstrakcije, sinteze, biokemije, kemijske/enzimske katalize, elektrokemije, proizvodnje biodizela [10,11].



Slika 2. Najčešće korišteni donori i akceptori vodikove veze u pripravi eutektičkih otapala (preuzeto i prilagođeno po X. Li, K. H. Row, 2016.) [11].

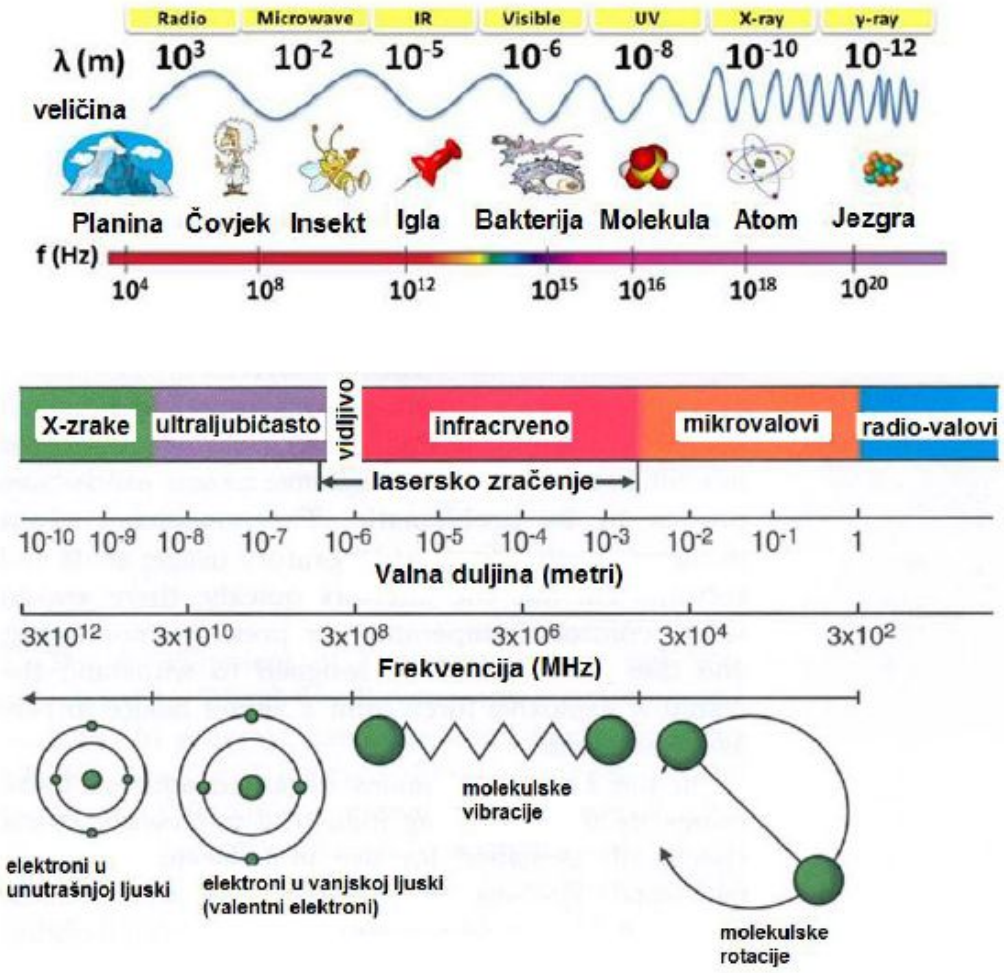
Važnu ulogu u pripravi eutektičkih otapala ima kolin-klorid (ChCl), organska sol, koja stupa u interakciju sa lako dostupnim i relativno jeftinim donorima vodikove veze poput glicerola, uree, različitih karboksilnih kiselina te brojnim drugim spojevima. Kolin-klorid (kvaterna amonijeva soli) zadovoljava mnoge uvjete koje nameće zelena kemija poput biorazgradivostii netoksičnosti, a može se pripraviti ekstrakcijom iz biomase ili sintezom iz fosilnih goriva. Osim kolin-klorida za sintezu eutektičkih otapala mogu se koristiti i brojni drugi halidi koji su također biorazgradivi i jeftini [7].

Značajan utjecaj na stabilnost i formiranje eutektičkih otapala ima struktura donora vodikove veze kao i akceptora. Pojam stabilnost odnosi se na mogućnost otapala da ostanu u tekućoj fazi što dulje vrijeme, odnosno da ne dolazi do pojave kristalnog taloga. Na primjer jantarna kiselina neće tvoriti tekućinu sa kolinijevim solima, dok to nije slučaj sa jabučnom i limunskom kiselinom jer one posjeduju dodatne hidroksilne i karboksilne skupine zbog kojih dolazi do nastanaka više vodikovih veza sa kolin-kloridom, a time i formiranja stabilnog otapala. Osim kemijske strukture utjecaj na stabilnost vodikovih veza ima i prostorni raspored skupina unutar molekula kao i omjer u kojem se miješaju komponente otapala, utjecaj prostornog rasporeda skupina pokazan je na primjeru limunske i malonske kiseline. Obje kiseline formiraju eutektičko otapalo sa kolin-kloridom u omjeru 1:2, ali zbog različitog prostornog rasporeda skupina, eutektička otopina limunske kiseline (donor tri protona) i kolin-klorida gubi na stabilnosti i s vremenom postaje gusti gel, dok eutektik nastao miješanjem malonske kiseline (donor dva protona) i kolin-klorida zadržava svoja svojstva duže vrijeme [12,13].

2.1.2. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem

Mikrovalno zračenje je vrlo snažan i pouzdan izvor energije koji se može primijeniti u različitim granama znanosti pa tako i u organskoj sintezi. Mikrovalovi su oblik elektromagnetske (EM) energije koji se nalazi između infracrvenih i radiofrekventnih valova u EM spektru (***Slika 3.***) odnosno na frekvencijama između 300 i 300 000 MHz, što odgovara valnim duljinama od 1 cm do 1 m. Ono što čini razliku između mikrovalne energije i drugih oblika zračenja poput X-zraka ili γ-zraka, je ta što mikrovalno zračenje nije ionizirajuće zračenje te stoga ne utječe na strukturu molekula nego potiče samo toplinsku aktivaciju. Valja napomenuti da uređaji koji se koriste u medicinske, industrijske i znanstvene svrhe rade pri

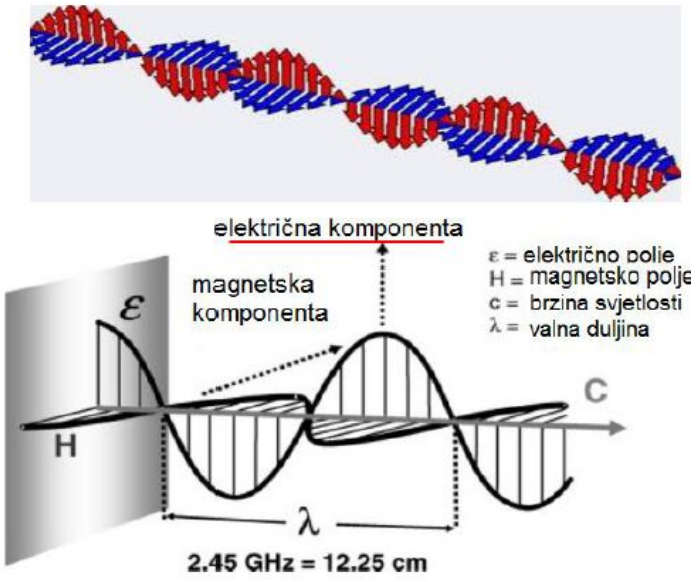
tzv. ISM (Industrial Scientific and Medical Frequences) frekvencijama od 915 MHz, 2,45 GHz, 5,8 GHz i 27,12 GHz kako bi se izbjegle interakcije sa frekvencijama mobilnih uređaja i telekomunikacijskim frekvencijama. Frekvencija pri kojoj rade uređaji u laboratoriji je 2,45 GHz što odgovara valnoj duljini od 12,25 cm i energiji fotona od 0,0016 eV. Fotoni MW zračenja nemaju dovoljno energije kako bi uzrokovali kidanje kemijskih veza, te se stoga učinak zagrijavanja zapravo postiže interakcijom izmjeničnog električnog polja visokofrekventnog MW zračenja i materije [14,15].



Slika 3. Spektar elektromagnetskog zračenja [16].

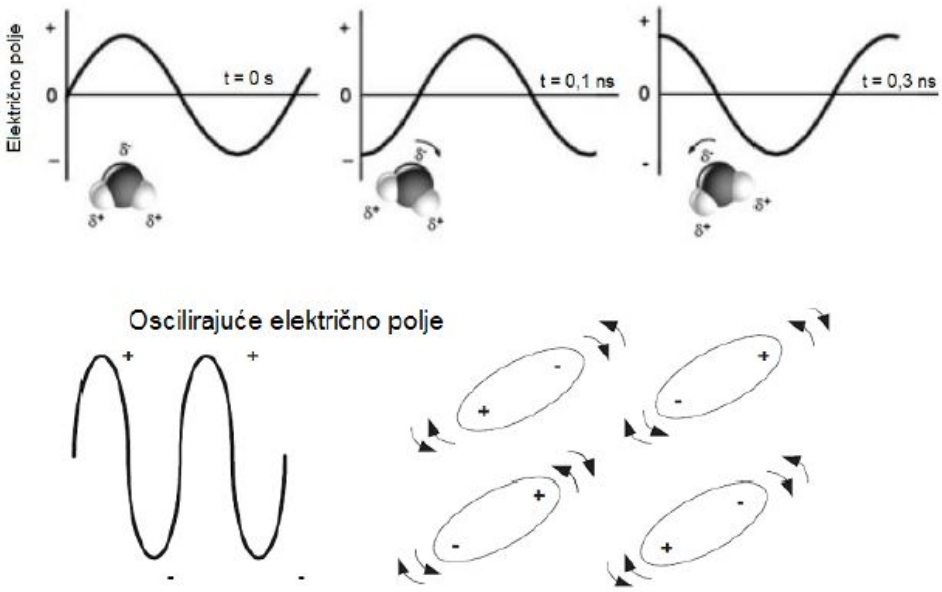
Mikrovalno zračenje je vrsta EM zračenja koje se sastoji od magnetske i električne komponente (***Slika 4.***), od kojih je upravo električna komponenta odgovorna za interakciju MW zračenja s materijom. Izmjenično električno polje potiče rotaciju polarnih molekula, molekule se zatim nastoje postaviti u skladu sa djelovanjem EM polja, međutim njihovo

kretanje nije uvijek dovoljno brzo te se ne uspiju svaki puta orijentirati u skladu sa smjerom djelovanja EM polja. "Kašnjenjem" molekula za izmjeničnim EM poljem dovodi do rasapa elektromagnetske energije u toplinsku energiju. Postoje dva osnovna mehanizma kojima se objašnjava zagrijavanje materije mikrovalnim zračenjem odnosno rasap EM energije u toplinsku energiju, a to su rotacija dipola (dipolarna polarizacija) i ionska vodljivost (kondukcijski mehanizam). Zagrijavanje nastalo induciranjem polarizacije unutar materije izložene mikrovalnom zračenju uzrokuje električna komponenta MW zračenja. Kako bi došlo do što veće apsorpcije MW zračenja prilikom sinteze spojeva valja obratiti pažnju i na izbor otapala, poželjnija su polarna otapala koja imaju dipolni moment i visoku dielektričnu konstantu kao npr. *N*,*N*-dimetilformamid (DMF), voda, diklormetan i dr [16].



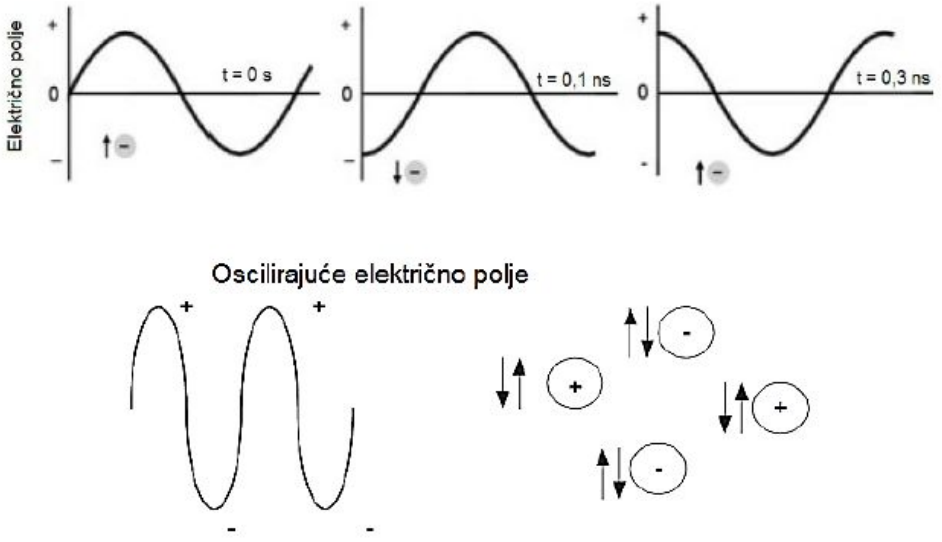
Slika 4. Magnetska i električna komponenta mikrovalnog zračenja [16].

Rotacija dipola ili dipolarna polarizacija (***Slika 5.***) je proces u kojem dolazi do zagrijavanja polarnih molekula, a kako bi molekule uopće mogle apsorbirati MW zračenje moraju imati dipolni moment. Tijekom procesa dipolarne polarizacije molekule nastoje rotacijom slijediti smjer izmjeničnog električnog polja, sama jakost rotacije dipola ovisi o sposobnosti molekula da slijede brze izmjene električnog polja te samoj polarnosti molekula [16].



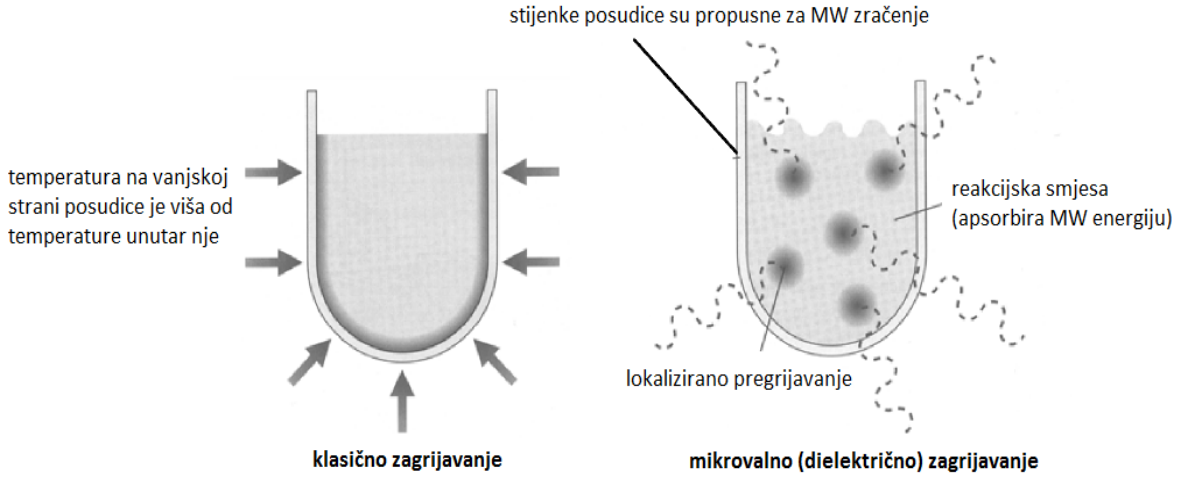
Slika 5.Mehanizam rotacije dipola [16].

Kondukcijski mehanizam ili proces ionske vodljivosti (***Slika 6.***) se javlja ukoliko su prisutni slobodni ioni ili ionske vrste u mediju koji je izložen MW zračenju. Izlaganje medija MW zračenju izmjenično električno polje djeluje na ionske vrste te uzrokuje njihovo kretanje. Slobodni ioni nastoje slijediti smjer električnog polja koje uzrokuje oscilacije iona ili elektrona. Nedostatak ove metode je ta što se ne može primijeniti na materiju koju karakterizira visoka provodljivost, jer će se većina energije koja padne na nju tijekom ozračivanja reflektirati [16].



Slika 6. Mehanizam ionske vodljivosti [16].

Klasična organska sinteza obično se provodi kondukcijskim zagrijavanjem korištenjem vanjskih izvora topline poput uljnih kupelji pri čemu se toplinska energija prenosi prvo s tog izvora na stjenke posude, a zatim sa stjenke posude na otapalo i reaktante. Za razliku od klasične sinteze prilikom mikrovalnog zagrijavanja dolazi do izravne apsorpcije energije, jer su stjenke posude propusne za MW zračenje, što dovodi do naglog povišenja temperature i lokaliziranog pregrijavanja pojedinih dijelova reakcijske smjese (***Slika 7.***). Zagrijavanje djelovanjem MW zračenja omogućuje i kontrolirano provođenje kemijskih reakcija jer se isključivanjem izvora zračenja prestaje prenositi toplina na reakcijsku smjesu [14].



Slika 7. Usporedba klasične i mikrovalne sinteze [14].

Povećanje brzine procesa, visoka učinkovitost zagrijavanja, smanjena mogućnost neželjenih sporednih reakcija, čistoća konačnog produkta, manja potrošnja energije samo su neke od prednosti zbog kojih sve više sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem prednjači u odnosu na klasičnu sintezu [15].

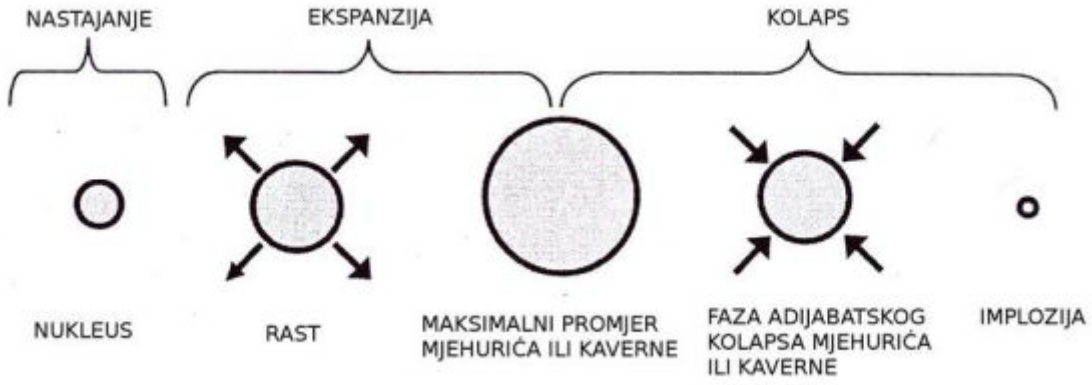
Mikrovalna sinteza predstavlja veliki pomak u metodologiji sintetske kemije, drastičnu promjenu u načinu provođenja sinteze i načinu percepcije u znanstvenoj zajednici. Konvencionalno zagrijavanje, koje može biti veoma dugotrajna metoda prilikom sinteze spojeve i za koje se zna da nije baš najučinkovitiji način sinteze, prepoznato je osim toga i kao relativno ograničavajuća metoda. Za razliku od klasične sinteze zagrijavanjem u vodenoj ili uljnoj kupelji za koje su ponekad potrebni sati pa čak i dani za provođenje, mikrovalna sinteza omogućuje provođenje istih sinteza u svega nekoliko minuta. Upravo iz ovih razloga mikrovalna sinteza daje organskim kemičarima više vremena za testiranje novih teorija kao i

razvoj novih procesa. U skladu s brzo proširivom bazom aplikacija, mikrovalna sinteza može se učinkovito primijeniti u bilo kojoj reakcijskoj shemi, stvarajući brže reakcije, poboljšavajući prinose kemijskih reakcija i proizvodeći čistiju kemijsku proizvodnju [17].

2.1.3. Sinteza potpomognuta ultrazvučnim valovima

Jedna on novijih, zelenijih i sve češće primjenjenijih metoda u organskoj kemiji prilikom priprave spojeva je sonokemijska sinteza odnosno sinteza potpomognuta ultrazvučnim valovima. Ultrazvučni valovi odnose se na nečujne zvučne valove koji pokrivaju područje frekvencija od 16 KHz do 500 MHz, što se nalazi iznad gornje granice sluha ljudskog uha. Također ultrazvučni valovi mogu se prenositi kroz različite elastične medije, uključujući vodu, zasićene otopine i brojne suspenzije. Kao relativno nova metoda, sonokemijska sinteza već je našla brojne primjene od prehrambene industrije, medicinskih istraživanja i terapija, industrije obrade materijala te brojne druge. Razlog široke primjene ove metode leži u tome što je ova metoda prihvatljiva iz ekoloških, ali i ekonomskih razloga [18].

Temelj na kojem se zasniva sonokemijska (ultrazvučna) sinteza je pojava kavitacije, odnosno procesa formiranja i rasta kavitacijskog mjehurića te implozije istog (***Slika 8.***) [19].



Slika 8. Mehanizam kavitacije [19].

Do pojave kavitacije dolazi tako što tekućine propuštaju ultrazvučne valove sve dok imaju malu amplitudu, kako dolazi do povećanja amplitude vala dolazi također i do stvaranja negativnog tlaka, upravo taj negativan tlak uzrokuje kavitaciju odnosno lokalne poremećaje u tekućim medijima (dolazi do nastanka nukleusa koji je ispunjen zrakom). Za vrijeme negativnog tlaka kavitacijski mjehurić raste, dok za vrijeme pozitivnog tlaka dolazi do njegove kompresije. Kada mjehurić postigne maksimalnu veličinu tada apsorbira energiju ultrazvučnih valova te dolazi do njegove implozije uz: širenje udarnog vala kroz tekućinu, visoki tlak, intenzivno lokalno zagrijavanje, veliku brzinu hlađenja [19].

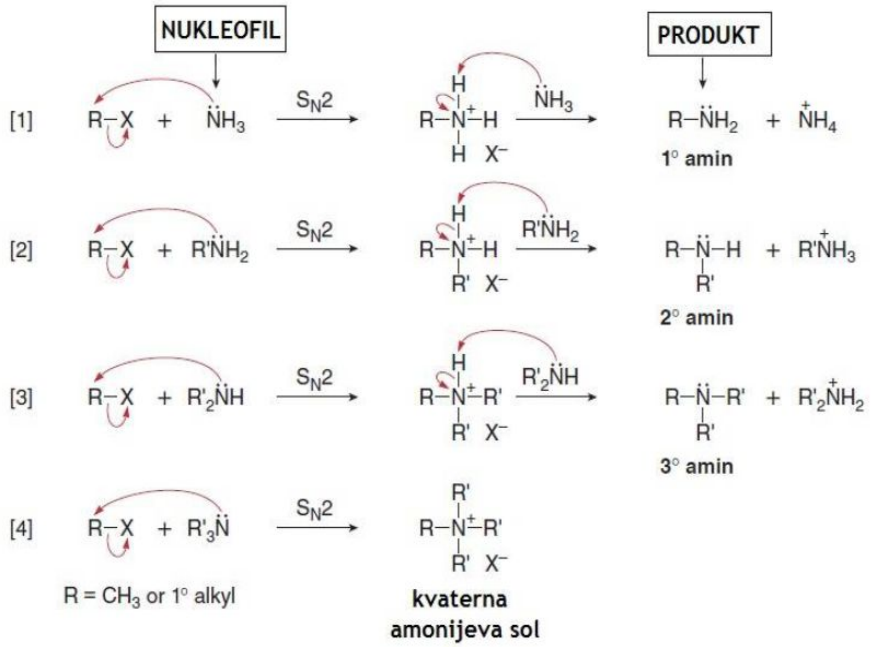
Postoje različiti uređaji za propuštanje ultrazvučnih valova kroz otopine, neki od najčešće korištenih su ultrazvučna kupelj, koja je korištena i u ovom radu, te ultrazvučna sonda [20].

Ultrazvučne kupelji obično imaju pretvornike za dobivanje ultrazvučnih valova na dnu kupelji, sama kupelj ispunjena je tekućinom, od kojih se najčešće koristi voda,u koju su uronjene posude u kojima se nalazi reakcijska smjesa koju želimo tretirati ultrazvučnim valovima. Ovakav prijenos ultrazvučnih valova je neizravan, budući da se ultrazvuk prvo prolazi od pretvornika kroz medij kojim je ispunjena kupelj, zatim na stjenke reakcijske posude, a tek onda do same smjese tvari koja je podvrgnuta ultrazvučnoj sintezi. Kako bi se postigao nešto izravniji pristup propuštanja ultrazvučnih valova moguće je ultrazvučnu kupelj ispuniti otapalom u kojem se odvija sama reakcija, međutim to zahtjeva različite modifikacije uređaja kao i veliki utrošak otapala, stoga to rješenje nije idealno. Unatoč nekim nedostatcima ultrazvučne kupelji se često koriste u ultrazvučnoj sintezi zbog jednostavnosti rukovanja i svoje učinkovitosti [20,21].

Ultrazvučne sonde omogućavaju izravan prijenos ultrazvučnih valova u reakcijsku smjesu, jer je sam pretvornik smješten u vršak sonde što osigurava veći intenzitet ultrazvuka u odnosu na kupelj. Sonde se mogu kombinirati sa čašama s dvije stjenke kroz koje prolazi voda pri čemu je osigurana konstantna temperatura prilikom provođenja kemijske reakcije. Nedostatak sonde može biti u njezinoj izradi, jer moguće je da dođe do reakcije materijala od kojeg je sonda izgrađena sa otopinom reakcijske smjese. Ipak zbog svoje praktičnosti i točnosti u mjerenju ovaj uređaj također ima vrlo široku primjenu u sonokemiji [20].

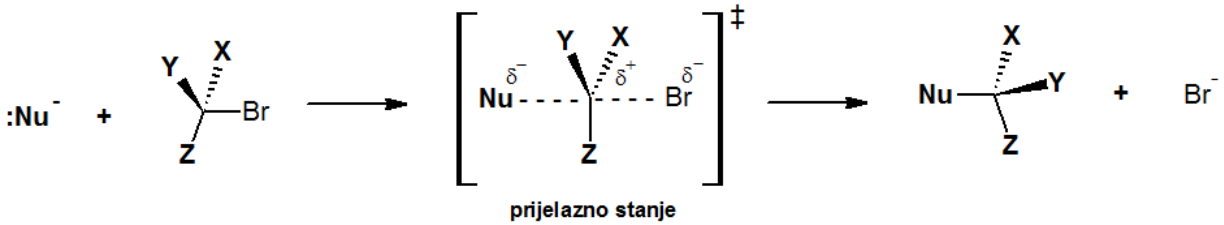
2.2. Reakcije kvaternizacije

Reakcije kvaternizacije su reakcije kojima nastaju kvaterne amonijeve soli. U ovim reakcijama dolazi do alkilacije amonijaka, odnosno primarnih, sekundarnih ili tercijarnih amina sa primarnim alkil-halogenidima (***Slika 9.***). Iz shematskog prikaza na ***slici 9.*** vidljivo je da svakim novim korakom reakcije nastaje nova ugljik dušik veza. Reakcijom nukleofilne supstitucije alkil-halogenida s amonijakom nastaje primarni amin koji ima nespareni par elektrona na dušiku, što čini dušik nukleofilnim te zbog toga stupa u daljnje reakcije s alkil-halogonidima, odnosno dolazi do polialkilacije dušika, a krajnji produkt reakcija je kvaterna amonijeva sol [22].



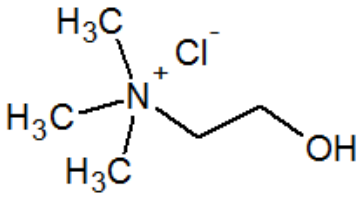
Slika 9. Mehanizam nastanka kvaternih amonijevih soli [22].

Reakcije kvaternizacije slijede S_N2 mehanizam koji je zapravo reakcija nukleofilne supstitucije drugog reda, odnosno u jednom koraku dolazi do nukleofilnog napada dušika na ugljikov atom, koji je vezan sa halogenom, kao i odlazak halogena sa ugljikovog atoma (***Slika 10.***). Upravo zbog toga što reakcije kvaternizacije slijede S_N2 mehanizam alkil-halogenid za dobivanje kvaternih amonijevih soli mora biti ili metil-halogenid (CH_3X) ili primarni alkil-halogenid (RCH_2X) [22,23].



Slika 10. S_N2 mehanizam.

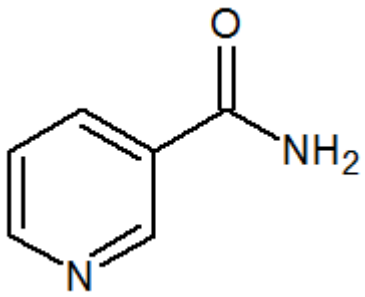
Kvaterne amonijeve soli pripadaju skupini poliatomskih pozitivno nabijenih iona, te posjeduju četiri arilne ili alkilne skupine na atomu dušika (***Slika 11.***). Kationi kvatenih amonijevih soli manje su reaktivni u odnosu na jake elektrofile, kiseline i oksidanse, ali su i stabilniji u odnosu na brojne nukleofile. Osim toga kvaterne amonijeve soli dobro su topive u vodi, ne stupaju u reakcije s lužinama te imaju visoka tališta. Još neke od karakteristika su da se ponašaju kao površinski aktivne tvari, ali i da imaju antimikrobna svojstva [23,24].



Slika 11. Strukturna formula kolin-klorida (kvaterne amonijeve soli).

2.2.1. Nikotinamid

Nikotinamid je heterociklički spoj u čijem se prstenu osim atoma ugljika nalazi i atom dušika. Heterociklički spojevi vrlo su rasprostranjeni, ali i važni spojevi jer ulaze u sastav mnogih organskih spojeva kao što su vitamini, koenzimi, enzimi, nukleinske kiseline, lijekovi, pesticidi te brojni drugi. Osnovni skelet nikotinamida čini zapravo piridinski prsten, što je vidljivo iz prikaza njegove strukturne formule (***Slika 12.***) [22].



Slika 12.Strukturna formula nikotinamida.

Atom dušika, koji je prisutan u piridinskom prstenu, ima nesparen par elektrona što ga čini vrlo reaktivnim te na takva način omogućuje nikotinamidu stupanje u reakcije kvaternizacije, pri čemu nastaju kvaterne soli nikotinamida. Osim što je piridin preteča nikotiamida, nikotinamid također pripada skupini derivata nikotinske kiseline. Važnost nikotinamida je ta što ulazi u sastav koenzima kao što su NAD^+ (nikotinamid-adenin-dinukleotid) i $NADP^+$ (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat). Reducirani oblici ovih konzima, NADH i NADPH, imaju ulogu prijenosa elektrona u procesima oksidacije i redukcije. NAD^+ u procesima kao što su oksidacija masnih kiselina, ciklus limunske kiseline i glikoliza izravno sudjeluje kao oksidans koji se reducira u NADH. Koenzim $NADP^+$ reducira se u alternativnom putu metabolizma glukoze (fosfoglukonatskom putu) u NADPH koji zatim sudjeluje u daljnjim redukcijskim biosintetskim procesima [25].

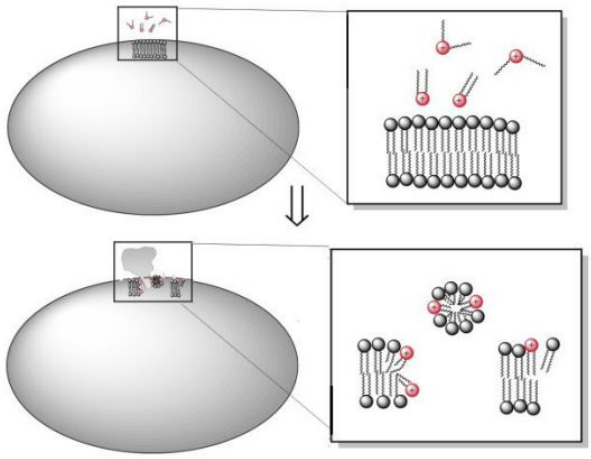
Nikotinamid ima vrlo važnu ulogu i u centralnom živčanom sustavu gdje djeluje kao anksiolitik, povećava koncentraciju kolina u mozgu te kao endogeni ligand benzodiazepinskih receptora. Novija istraživanja proučavaju djelovanje nikotinamida kao citoprotektanta koji ima ključnu ulogu za preživljavanje neurona i stanica vaskularnog sustava. U neuronima nikotinamid sprječava staničnu degradaciju tijekom oksidativnog stresa kao i prilikom nedostatnog dotoka krvi, dok kod vaskularnog sustava može imati utjecaj na proširenje krvnih žila, iako učinci na vaskularni protok mogu biti tkivno specifični [26].

2.2.2. Primjena kvaternih amonijevih soli

Kvaterne amonijeve soli vrlo su zanimljivi spojevi što strukturno što po načinu djelovanja. Ove soli posjeduju čitav niz osobina što im omogućava vrlo široku primjenjivost: kao antiseptička i dezinfekcijska sredstva, potencijalni su antidoti prilikom trovanja pesticidima ili bojnim otrovima, a također nalaze se i u brojnim omekšivačima tkanine i deterdžentima. Kvaterne amonijeve soli mogu tvoriti i micele jer imaju polarnu "glavu" i nepolarni "rep" te se zbog toga znaju često testirati na kritičnu micelarnu koncentraciju. Još neke od osobina su im da su topljivi u vodi, acetonu te alkoholu, a povećanjem dužine nepolarnog lanca povećava se njihova topljivost u nepolarnim otapalima, također te iste soli djeluju i kao vrlo dobri emlugatori [22,24].

Svoju primjenu kvaterne soli pronašle su i u biologiji, gdje imaju ulogu bioloških boja i indikatora. Ovakve kvaterne amonijeve soli imaju visoko konjugiran aromatski sustav te na takav način stupaju u interakcije sa staničnim stjenkama bakterija [24].

Soli ove skupine posjeduju svojstva koja im omogućavaju da djeluju kao antimikrobni lijekovi. Zbog svoje amfipatske strukture kvaterne soli, posjeduju sličan mehanizam djelovanja poput onoga u deterdžentima. "Glave" kvaternih amonijveih soli pozitivno su nabijene te putem elektrostatskih interakcija reagiraju sa fosfolipidima staničnih stijenki bakterija koji imaju negativan naboj, zatim alkilni "rep" soli hidrofobnim interakcijama prodire u unutarstanični prostor bakterija pri čemu dovodi do istjecanja citoplazmatskog sadržaja što dovodi do smrti stanica bakterija (***Slika 13.***) [24].



Slika 13. Mehanizam djelovanja kvaternih amonijevih soli kao antimikrobnih lijekova [24].

Neke od kvaterne soli nikotinamida djeluju i kao antikancerogena sredstva, tako što djeluju na angiogenezu tumora. Angiogeneza je proces u kojemu stanice tumora stvaraju mrežu krvnih žila. Tumorske stanice putem angiogenih signala potiču okolne krvne žile da svoje izdanke pružaju prema tumoru, te si na takva način stanice tumora osiguravaju hranjive tvari kao i potrebe za kisikom kako bi mogle dalje rasti i šitiri se. Upravo u procesu angiogeneze nikotinamid koji je dio kvaterne soli djeluje tako što inhibira angiogene signale [27].

Ispitana su također i antifungalna djelovanja kvaternih soli nikotiamida na gljivicama: *Macrophomina phaseolina*, *Sclerotinia scelerotiorum*, *Fusarium culmorum*, *Fusariumoxysporum*. Utvrđeno je kako sve soli djeluju inhibitorno na rast micelija, a jačina djelovanja ovisila je o koncentraciji. Iz dobivenih rezultata istraživanja moglo se zaključiti da soli nikotinamida predstavljaju novu ekološki prihvatljiviju skupinu spojeva u sintezi fungicida [28].

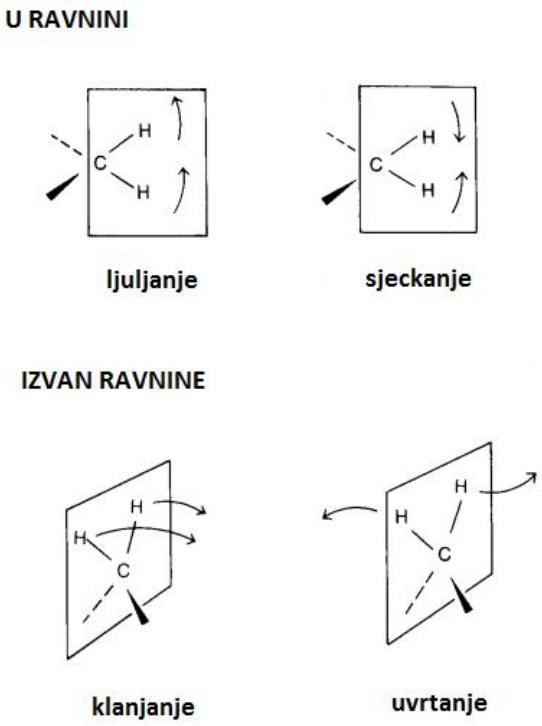
2.3. Identifikacija spojeva spektroskopskim metodama

2.3.1. Infracrvena spektroskopija (IR)

Infracrvena (IR) spektroskopija jedna je od češće korištenih metoda prilikom identifikacije organskih spojeva, točnije funkcijskih skupina koje se nalaze u molekulama. Ono što proučava IR spektroskopija je interakcija između molekula i infracrvenog zračenja, koje se u EM spektru nalazi u području valnih duljina od 4000 do 400 cm^{-1}. Molekule emitiraju infracrveno zračenje zbog svojih vibracija. Apsorpcijom IR zračenja dolazi do pobuđivanja molekulskih vibracija, a time i do jačeg vibriranja samih molekula. Kako bi došlo do apsorpcije,frekvencija radijacije IR zračenja mora se podudarati sa frekvencijom vibracije veze u molekuli. Faktori koji utječu na apsorpciju su jačina veze, masa atoma koji su vezani kao i vrsta vibracije. Vibracije kovalentnih veza koje uzrokuje IR zračenje u molekuli su: istezanje (eng. stretching) koje utječe na duljinu veze (***Slika 14.***) i savijanje (eng. bending) kojim se mijenja kut veze (***Slika15.***) [29,30].



Slika 14. Vibracije istezanja: simetrične i asimetrične [29].



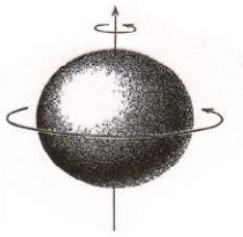
Slika 15. Vibracije savijanja: ljuljanje, sjeckanje, klanjanje, uvrtanje [29].

IR spektri mogu se dobiti mjerenjem apsorpcije, emisije ili refleksije IR zračenja. Iz IR spektra nekog spoja mogu se iščitati vrlo važne informacije o samoj kemijskoj prirodi spoja kao i molekulskoj strukturi. Svaki IR spektar sastoji se od dva područja: područja otiska prsta i područja funkcijskih skupina. Područje otiska prsta nalazi se na području valnih duljina manjih od 1000 cm^{-1}i ono je karakteristično za svaku molekulu. Područje koje se proteže u rasponu od 4000 do 1000 cm^{-1} naziva se područje funkcijskih skupina, i upravo se proučavanjem ovog dijela spektra dobije najviše informacija o proučavanim molekulama [29,30].

U IR spektru na ordinati se nalazi postotak transmitancije, dok se na apcisi nalazi valni broj, odnosno frekvencija. Pikovi u spektru se pružaju od vrha prema dnu, a svaki pik odgovara određenoj vezi u molekuli, te se pojavljuje na određenoj frekvenciji koja je karakteristična za tu vezu [29,30].

2.3.2. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR)

Još jedna od vrlo važnih metoda za identifikaciju organskih spojeva je i nuklearna magnetska rezonancija (NMR). Ova spektroskopska metoda temelji se na apsorpciji energije jezgri atoma uzorka smještenih u magnetskom polju. Pod djelovanjem jakog magnetskog polja dolazi do cijepanja spinskih stanja magnetskih jezgri, pa može doći do apsorpcije elektromagnetskog zračenja koje može uzrokovati prijelaze između spinskih stanja. Promjena energije do koje dolazi pri ovakvoj apsorpciji, odgovara zračenju radio-valova [22,31]. Elementarne čestice atoma (elektroni, protoni, neutroni) karakterizirane su svojstvom koje se naziva spin (eng. vrtnja). Kako se jezgra atoma sastoji od protona i neutrona, a protoni posjeduju pozitivan naboj, vrtnjom naboja protona inducira se magnetsko polje, odnosno magnetski moment jezgre μ što omogućava efekt nuklearne magnetske rezonancije. Spinskim kvantnim brojem (I = 0, ½, 1 ...itd.) definira se magnetski moment jezgre. Jezgre se ponašaju kao mali magneti, točnije magnetni dipoli, ukoliko rotiraju i posjeduju kvantni broj spina koji je različiti od nule, $I \neq 0$ (***Slika 16.***) [30,32].



Slika 16. Vrtnjom nabijene jezgre, ^{1}H atoma, inducira se magnetski dipol [30].

Organski spojevi općenito se definiraju ako spojevi ugljika i vodika, stoga se upravo jezgre ova dva atoma najčešće proučavaju NMR metodom. Da bi jezgra proizvela signal magnetske rezonancije, te da bi bila magnetski aktivna mora posjedovati neparan broj protona i/ili

neutrona. Atomi vodika ^{1}H i ugljika ^{13}C ispunjavaju ovaj uvjet. Jezgra izotopa vodika ^{1}H posjeduje vrlo povoljne magnetne osobine poput: velikog magnetnog momenta (μ), visoke prirodne zastupljenosti (99,985 %), kvantnog broja spina jezgre, I = 1/2. Nedostatci koji se javljaju kod jezgre izotopa ugljika ^{13}C kao što su mala prirodna zastupljenost (1,1 %) te mali magnetni moment (¼ momenta ^{1}H) mogu se prevladati korištenjem Fourirovim transformacijama i pulsnih tehnika pobuđivanja [30].

U spektralne parametre NMR metode ubrajaju se konstanta sprege spin-spin, kemijski pomak i zasjenjenje. Prilikom izlaganja organskog spoja, koji ima jezgre karakterizirane povoljnim magnetskim osobinama poput onih u ^{1}H ili ^{13}C, magnetskom polju sve jezgre zauzimaju jednu od dvije orijentacije koje se razlikuju po energiji. Pod utjecajem zračenja određene energije, pojedine će jezgre apsorbirati energiju te promijeniti svoju orijentaciju. Kako jezgre mogu biti različito zasjenjene magnetskim poljem elektrona susjednih jezgara, one zahtijevaju različite energije za apsorpciju. Kao standard prilikom mjerenja u uzorak se dodaje tetrametilsilan (TMS), prema kojemu se također određuje i energija potrebna za induciranje rezonancije određene skupine atoma. TMS se koristi kao standard iz razloga što njegovi protoni i ugljici daju oštre apsorpcijske signale i pri višim jačinama magnetskog polja, te stoga ne interferira s apsorpcijama ugljika i protona prisutnih u molekuli uzorka, a osmi toga koristi se kako bi označio položaj apsorpcije protona i ugljika koji se nalaze u uzorku. U NMR spektru relativni položaj apsorpcije, u odnosnu na TMS koji se koristi kao unutarnji standard, naziva se kemijski pomak, a intenzitet same apsorpcije proporcionalan je broju protona ^{1}H NMR spektra [29,30].

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Kemikalije i reagensi korišteni u sintezi kvaternih soli nikotinamida, kao i prilikom priprave eutektičkih otapala bili su analitičke čistoće (*pro analysi*). Provedeno je tri različite vrste sinteza: klasična, mikrovalna i ultrazvučna sinteza. Prilikom provođenja sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem korištena je modificirana kućna mikrovalna pećnica marke Electorlux EMS 2105. Dok je sinteza potpomognuta ultrazvučnim valovima provedena u ultrazvučnoj kupelji marke Bandelin Sonorex Digitec.

Tijek kemijske reakcije kao i preliminarna identifikacija dobivenih produkata praćeni su provođenjem tankoslojne kromatografije (TLC) na komercijalno dostupnim pločicama od silikagela, DC-Fertigfolien ALUGRAM SIL G/UV_{254} Macherey-Nagel, čije su dimenzije 10x20 cm, i debljine sloja 0,2 mm. Za razvijanje kromatograma korišten je sustav otpala kloroform:metanol u omjeru 6:2, a vizualizaciju spojeva korištena je UV lampa pri valnim duljinama 254 i 366 nm.

Talište je određeno na uređaju „Stuart Melting Point Apparaturs SMP3“.

Infracrveni spektri snimljeni su na uređaju Cary 630 FTIR, Agilent Technologies. Za snimanje IR spektara korišten je ATR (eng. Attenuated 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.

Spektri nuklearne magnetske rezonancije (NMR) snimani su na instrumentu spektrometar Bruker AV600 u DMSO-d6 na 298 K u Centru za NMR Instituta „Ruđer Bošković“ radeći pri 600.135 MHz za ^{1}H i pri 150.903 MHz za ^{13}C. Kemijski pomaci ^{1}H i ^{13}C izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (*TMS*).

Kemikalije korištene u radu:

kolin-klorid; ($C_5H_{14}ClNO$), M = 139,62 g/mol, t_t = 302 ˚C (Acros Organics)

malonska kiselina; ($C_3H_4O_4$), M = 104,062 g/mol, t_t = 135 – 137 ˚C (Fisher Scientific UK)

limunska kiselina; ($C_6H_8O_7$ x H_2O), M = 210,14 g/mol, t_t = 153 ˚C (Gram mol)

jabučna kiselina; ($C_4H_6O_5$), M = 134,09 g/mol, t_t = 130 ˚C (Sigma – Aldrich)

nikotinamid; ($C_6H_6N_2O$), M = 122,13 g/mol, t_t = 128 ˚C (Sigma – Aldrich)

2-brom-4'-metoksiacetofenon; ($C_9H_9O_2Br$), M = 229,08 g/mol, t_t = 69–72 ˚C (Acros Organics)

2-brom-4'-fenilacetofenon; ($C_{14}H_{11}OBr$), M = 275,14 g/mol, t_t = 123 – 127 ˚C (Acros Organics)

2,4'-dibromacetofenon; ($C_8H_6OBr_2$), M = 277,98 g/mol, t_t = 107 – 111 ˚C (Acros Organics)

Etanol; 96%-tni; (C_2H_6O),M = 46,07 g/mol; t_v=78 °C ; (Gram Mol)

Kloroform; ($CHCl_3$),M = 119,38 g/mol; t_v=61,2 °C; (Gram Mol)

Metanol; (CH_4O), M = 32,04 g/mol; t_v=64,5 °C; (Gram Mol)

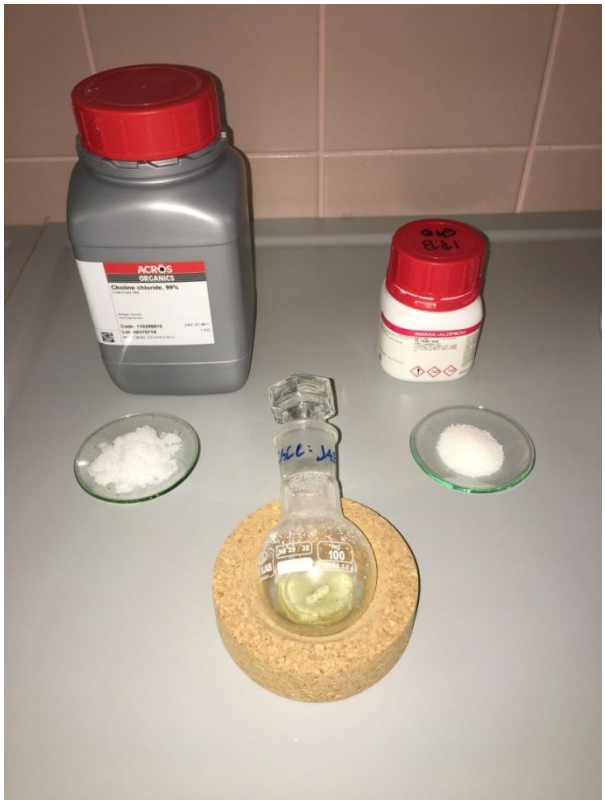
3.2. Priprava eutektičkih otapala

Za potrebe rada pripremljena su tri različita eutektička otapala na bazi kolin-klorida. Sva otapala pripremljena su bez dodatka vode, zagrijavanjem reakcijske smjese na vodenoj, odnosno uljnoj kupelji pri temperaturi od 80˚C uz konstantno miješanje oko 4 sata. Količine pojedine komponente kao i njihovi omjeri dani su u ***tablici 1***.

Tablica 1. Količine i množinski omjeri pojedinih komponenti za pripravu eutektičkih otapala.

	KOMPONENTE	MASA (g)	OMJER
DES 1	Kolin-klorid (ChCl)	10	1:1
	Malonska kiselina (MalK)	7,5	
DES 2	Kolin-klorid (ChCl)	10	1:1
	Jabučna kiselina (JabK)	9,6	
DES 3	Kolin-klorid (ChCl)	6	1:1
	Limunksa kiselina (LimK)	17,8	

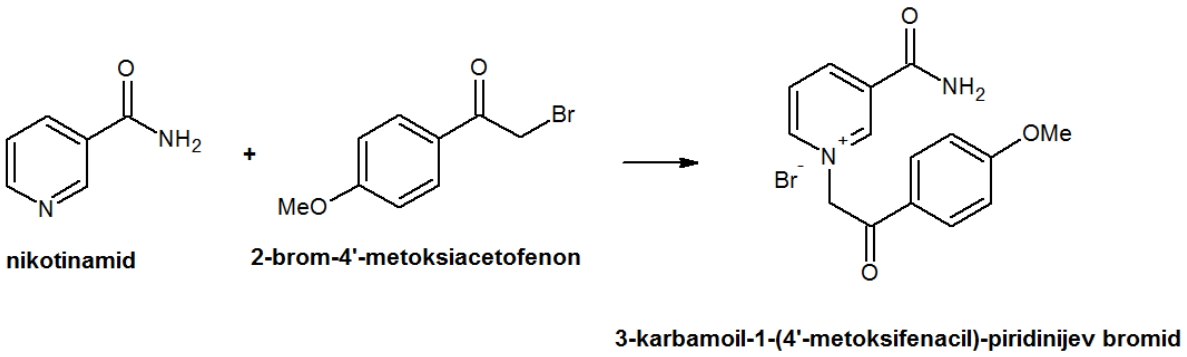
Pojedine komponente dodaju se u reakcijsku posudu u navedenim količinama, te se zagrijavaju uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici pri čemu dolazi do otapanja krutih komponenti smjese. Tijekom miješanja i zagrijavanja nastale su stabilne homogene tekućine, koje su ohlađene, te kao takve, korištene bez pročišćavanja kao otapala u reakciji sinteze kvaternih soli nikotinamida (***Slika 17.***). Otapalo na bazi ChCl:MalK nakon priprave je bezbojna tekućina, dok su otapala na bazi ChCl:JabK i ChCl:LimK tekućine žute boje.



Slika 17. Izgled eutektičkog otapala nakon priprave: ChCl (lijevo), JabK (desno), pripremljeno eutektičko otapalo ChCl:JabK (sredina).

Valja naglasiti da prilikom priprave eutektičkih otapala nije došlo do nastanka međuprodukata, te da se pripremljena otapala nisu morala dodatno pročišćavati. Osim toga, svi atomi korištenih komponenti su inkorporirani u konače produkte, što znači da je atomska učinkovitost ovakvih reakcija 100 %-tna.

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



Slika 18. Reakcija priprave 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**1**).

POSTUPAK A – klasična sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2-brom-4'-metoksiacetofenon (0,229 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijskoj posudi uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa se zagrijava na vodenoj kupelji na temperaturi od 80 ˚C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici oko 4 sata. Nakon zagrijavanja dolazi do promjene boje reakcijske smjese u blijedo žutu, nastanak produkta prati se TLC-om. Po završetku sinteze u reakcijsku smjesu dodano je 10 mL apsolutnog etanola, pri čemu je produkt iskristalizira u obliku žućkastih kristala. Produkt je izdvojen vakuum filtracijomte stavljen na sušenje.

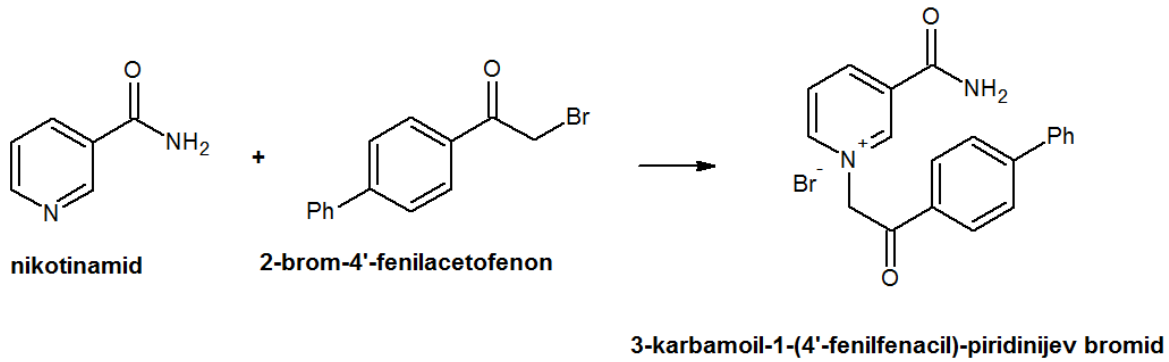
POSTUPAK B – mikrovalna sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2-brom-4'-metoksiacetofenon (0,299 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijsku posudu uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa podvrgnuta je zagrijavanju mikrovalnim zračenjem (440 W,30 s). Već nakon 30 s došlo je do promjene boje reakcijske smjese u žutu što je ukazivalo da je došlo do reakcije kvaternizacije. Prije filtracije u smjesu je dodano 10 mL apsolutnog etanola pri čemu je došlo do kristalizacije produkta u obliku žućkastih kristala. Kristali su izdvojeni vakuum filtracijom te stavljeni na sušenje.

POSTUPAK C – ultrazvučna sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2-brom-4'-metoksiacetofenon (0,122g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijsku posudu uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa se stavi u ultrazvučnu kupelj, ispunjenu vodom te se sinteza provodi naredna 4 sata uz zagrijavanje na temperaturi od 80 ˚C. Tijek reakcije praćen je TLC-om, po završetku reakcije u reakcijsku smjesu se dodaje10 mL apsolutnog etanola, nastali produkt se odvaja vakuumm filtracijom.

3.4. Priprava 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (2)



Slika 19. Reakcija priprave3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (**2**).

POSTUPAK A – klasična sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2-brom-4'-fenilacetofenon (0,275 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijskoj posudi uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa se zagrijava na uljnoj kupelji pri temperaturi od 80 ˚C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici kroz 3 sata. Nakon zagrijavanja u reakcijsku smjesu dodano je 5 mL apsolutnog etanola pri čemu dolazi do kristalizacije produkta u obliku žućkastih kristala. Kristali su izdvojeni vakuum filtracijom te stavljeni na sušenje.

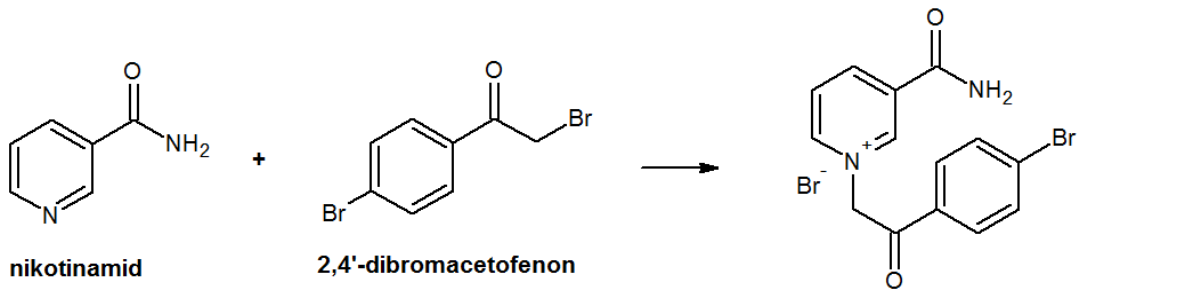
POSTUPAK B – mikrovalna sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2-brom-4'-fenilacetofenon (0,275 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijskoj posudi uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa podvrgnuta je zagrijavanju mikrovalnim zračenjem (440 W, 30 s). Tijek reakcije praćen je TLC–om. Nakon zagrijavanja u reakcijsku smjesu dodaje se 10 mL apsolutnog etanola. Nastali produkt izdvaja se vakuum filtracijom.

POSTUPAK C – ultrazvučna sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2-brom-4'-fenilacetofenon (0,275 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijskoj posudi uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa se stavi u ultrazvučnu kupelj, ispunjenu vodom te se sinteza provodi naredna 4-5 sata uz zagrijavanje pri temperaturi od 80 ˚C. Po završetku reakcije u reakcijsku smjesu se dodaje 5 mL apsolutnog etanola te se nastali talog odvaja vakuum filtracijom.

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



nikotinamid **2,4'-dibromacetofenon** **3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijev bromid**

Slika 20. Reakcija priprave3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (**3**).

POSTUPAK A – klasična sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2,4'-dibromacetofenon (0,278 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijskoj posudi uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa se zagrijava na uljnoj kupelji pri temperaturi od 80 ˚C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici kroz 5 sati. Nakon sinteze u smjesu sedodaje5 mL apsolutnog etanola pri čemu dolazi do kristalizacije produkta u obliku žuto-smeđih kristala. Kristali se odvajaju vakuum filtracijom.

POSTUPAK B – mikrovalna sinteza

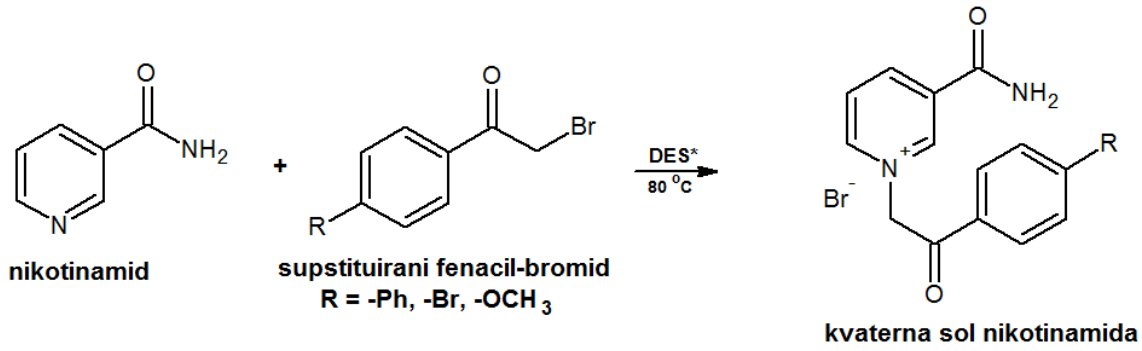
Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2,4'-dibromacetofenon (0,278 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijskoj posudi uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa podvrgnuta je zagrijavanju mikrovalnim zračenjem na jačinu od 440 W kroz 30 s. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku sinteze u reakcijsku smjesu dodano je 5 mL apsolutnog etanola pri čemu dolazi do kristalizacije produkta. Dobiveni kristali izdvojeni su vakuum filtracijom.

POSTUPAK C – ultrazvučna sinteza

Nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i 2,4'-dibromacetofenon (0,278 g; 1 mmol) pomiješaju se u reakcijskoj posudi uz dodatak 2,3 mL eutektičkog otapala. Reakcijska smjesa se stavi u ultrazvučnu kupelj, ispunjenu vodom te se sinteza provodi naredna 3-4 sata uz zagrijavanje na temperaturi od 80 ˚C. Po završetku sinteze reakcijska smjesa promijenila je boju u žutu. TLC-om je dokazano da je došlo do nastanka produkta. U reakcijsku smjesu zatim je dodano 5 mL apsolutnog etanola pri čemu je došlo dok kristalizacije produkta u obliku bijelih kristala. Kristali produkta izdvojeni su vakuum filtracijom te su stavljeni na sušenje.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj rada bio je pripraviti kvaterne soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima uz uporabu eutektičkih otapala (***Slika 21.***), te utvrditi mogu li se klasična organska otapala u ovakvim reakcijama zamijeniti ekološki prihvatljivijim otapalima. Kako su se sinteze, osim što su se provodile u eutektičkim otapalima, provodile i na različite načine, klasičnom sintezom (zagrijavanje na uljnoj ili vodenoj kupelji), sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem te sintezom potpomognutom ultrazvučnim valovima,uspoređeni su rezultati i utvrđeno je koja metoda sinteze daje najviše prinose.



***DES = ChCl:MalK; ChCl:JabK; ChCl:LimK**

Slika 21. Opća reakcija priprave kvaternih soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima u eutektičkim otapalima.

U prvoj fazi rada pripremljena su tri različita eutektička otapala na bazi kolin-klorida kao akceptora vodikove veze (HBA) i malonske, jabučne i limuinske kiseline kao donora vodikove veze (HBD)..

Pripremljena otapala (ChCl:MalK, ChCl:JabK, ChCl:LimK) bez dodatnog pročišćavanja koristila su se u drugoj fazi kao zamjena za klasična organska otapala u reakciji kvaternizacije nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bromidima. Kvaternizacija u eutektičkim otapalima rađena je na tri različita načina: klasična sinteza (konvencionalno zagrijavanje preko vodene ili uljne kupelji), mikrovalna sinteza, ultrazvučna sinteza.

Izvedena je dvadeset i jednasinteza prilikompriprave tri različite kvaterne soli nikotinamida u tri različita eutektička otapala na tri različita načina.

3-Karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijev bromid (**1**) uspješno je priređen u sva tri eutektička otapala. Iskorištenje reakcije uz klasično zagrijavanje kao i mikrovalno zagrijavanje bilo je identično (37,14%) dok je u sintezi pod utjecajem ultrazvučnih valova TLC-om utvrđen nastanak produkta, ali ga nije bilo moguće izdvojiti. Jasno je vidljivo iz podatka o vremenu reakcije kolika je prednost mikrovalnog zagrijavanja koje je trajalo svega 30 s u odnosu na klasično zagrijavanje koje se provodilo u trajanju od 4 sata, a ostvareni su jednaki prinosi. Produkt **1**, uspješno je priređen u eutektičkom otapalu ChCl:JabK na sva tri načina pri čemu je najveći prinos od 31% bio prilikom ultrazvučne sinteze. Slično je i u eutektiku ChCl:LimK. Prinosi pojedine sinteze spoja **1** prikazani su ***tablicom 2***.

Tablica 2. Iskorištenja (%) reakcija priprave 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijeva bromida (**1**).

SINTEZA	**EUTEKTIČKO OTAPALO prinos % / vrijeme**		
	ChCl:MalK	**ChCl:JabK**	**ChCl:LimK**
Klasična	37,14 (4h)	28,57 (6 h)	34,29 (3 h)
Mikrovalna	37,14 (30 sec)	14,29 (50 sec)	17,14 (90 sec)
Ultrazvučna	*	31,43 (6 h)	40 (3 h)

*TLC je pokazao nastanak produkta, ali ga nije bilo moguće izdvojiti

3-Karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijev bromid (**2**) uspješno je priređen u eutektičkom otapalu ChCl:MalK uz klasično zagrijavanje (60%), dok do reakcija potpomognutim mikrovalnim zračenjem i ultrazvučnim valovima nije došlo te željeni produkt nije nastao. U eutektiku ChCl:JabK uspješno je priređen spoj **2** uz visoko iskorištenje. Prinosi reakcija sinteze spoja **2** prikazani su ***tablicom 3***.

3-Karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijev bromid (**3**) uspješno je priređen u oba eutektička otapala,pri čemu je najvećui prinos dobiven ultrazvučnom sintezom u eutektiku ChCl:JabK (72,5%). Prinosi pojedine sinteze spoja **3** prikazani su ***tablicom 4.***

Tablica 3. Iskorištenja (%) reakcija priprave 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida (**2**).

SINTEZA	EUTEKTIČKO OTAPALO prinos % / vrijeme	
	ChCl:MalK	**ChCl:JabK**
Klasična	60,00 (3 h)	52,50 (5 h)
Mikrovalna	/ (90 sec)	95 (30 sec)
Ultrazvučna	/ (4 h)	50 (4 h)

Tablica 4. Iskorištenja (%) reakcija priprave3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida (**3**).

SINTEZA	EUTEKTIČKO OTAPALO prinos % / vrijeme	
	ChCl:MalK	**ChCl:JabK**
Klasična	62,50 (5 h)	42,5 (5 h)
Mikrovalna	/ (120 sec)	50 (120sec)
Ultrazvučna	22,5 (4 h)	72,50 (4 h)

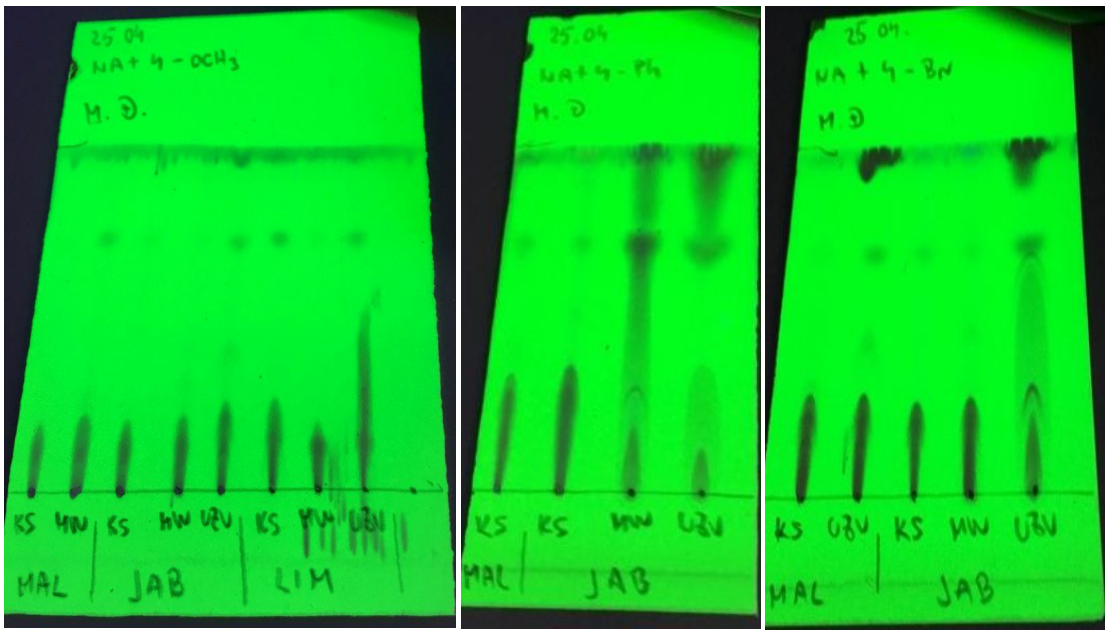
U ***tablici 5.*** dobiveni rezultati uspoređeni su sa rezultatima klasične sinteze u klasičnom organskom otapalu (acetonu) koju su proveli Siber i suradnici (2019.). Iz prikazanih rezultata vidljivo je da su prinosi u eutektičkim otapalima veći u odnosu na one u acetonu, što ukazuje na mogućnost da bi eutektička otapala mogla zamijeniti klasična organska otapala.

Što se tiče različitih pristupa koji su se primijenili tijekom priprave kvaternih soli nikotinamida, ne uočavaju se tolike razlike u iskorištenjima zbog samog izbora izvora energije koliko zbog izbora eutektičkog otapala. Iz ovoga bi se moglo zaključiti kako se najveći prinosi mogu ostvariti pažljivim izborom eutektičkog otapala koji bi se uparío sa određenim izvorom energije.

Tablica 5. Usporedba rezultata klasične sinteze u klasičnom organskom otapalu (acetonu) sa rezultatima klasične, mikrovalne i ultrazvučne sinteze u eutektičkim otapalima, iskorištenje %.

SPOJ	KS (aceton)	KS (DES)	MW (DES)	UZV (DES)
1	11	34,29 – 37,14	14,29 – 37,14	34,43 – 40
2	31	52,50 – 60	95	50
3	51	42,50 – 62,5	50	22,50 – 72,50

Tijek reakcija kao i potvrda o nastanku produkata dobiveni su tankoslojnom kromatografijom (TLC) koja se provodila u sustavu otapala kloroform:metanol (6:2). TLC je pokazala da je većina izoliranih produkata vrlo visoke čistoće (***Slika 22.***). Za daljnju identifikaciju spojevi su prekristalizirani u etil-acetatu.



Slika 22. TLC izoliranih sirovih produkata: **1** (lijevo), **2** (sredina), **3** (desno).

Treća faza obuhvaćala je identifikaciju spojeva spektroskopskim metodama: IR i NMR (^{1}H i ^{13}C), a dobiveni rezultati prikazani su ***tablicom 6.*** i snimljenim spektrima u ***prilogu 1.,2. i 3.***

Tablica 6. Rezultati identifikacije spojeva (**1-3**) spektroskopskim metodama: IR, ^{1}H NMR i ^{13}C NMR.

Spoj 1	t.t. 237 – 240 °C;
	IR (KBr) ν_{max} 3257.7, 3123.5, 2952.1, 2947.7, 2117.1, 1900.9, 1677.3, 1602.8, 1401.5, 1244.9, 1125.7, 641.1, 605.1, 574.0, 395 cm^{-1}
	^{1}H-NMR: δ9.54 (1H, s, H-2), 9.19 (1H, dt, *J* = 6.1, 1.0 Hz,H-6), 9.13 (1H, dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, H-4), 8.65 (1H, br s, N*Ha*), 8.40 (1H, dd, *J* = 8.2,6.0 Hz, H-5), 8.19 (1H, br s, N*Hb*), 8.05 (2H, d, *J* = 8.8 Hz,H-10, H-14), 7.19 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-11, H-13), 6.56 (2H, s, H-7), 3.91 (3H, s, H-15) ppm
	^{13}C-NMR: δ 188.7 (C, C-8), 163.3 (C, C-12), 162.8 (C, *C*ONH$_2$), 147.8 (CH, C-6), 146.6 (CH, C-2), 143.9 (CH, C-4), 133.4 (C, C-3), 130.7 (CH, C-10, C-14), 127.4 (CH, C-5), 126.3 (C, C-9), 114.4 (CH, C-11, C-13), 66.7 (CH$_2$, C-7), 55.8 (CH$_3$, C-15) ppm
Spoj 2	t.t. 252–260 °C;
	IR (KBr) ν_{max} 3362.1, 3287.5, 3123.5, 2877.5, 2117.1, 1886, 1677.3, 1620, 1453.7, 1386.6, 1244.9, 1148, 998.9, 634.9, 775.3, 581.5 cm^{-1}
	^{1}H-NMR: δ 9.58 (1H, s, H-2), 9.21 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-6), 9.15 (1H, dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, H-4), 8.67 (1H, br s, N*Ha*), 8.43 (1H, dd, *J* = 8.1, 6.1 Hz, H-5), 8.21 (1H, br s, N*Hb*), 8.16 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-10, H-14), 7.99 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-11, H-13), 7.83 (2H, dd, *J* = 8.8, 1.4 Hz, H-16, H-20), 7.55 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H-17, H-19), 7.48 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-18), 6.63 (2H, s, H-7) ppm
	^{13}C-NMR: δ 190.0 (C, C-8), 162.7 (C, *C*ONH$_2$), 147.7 (CH, C-6), 146.6 (C, C-2), 145.8 (1C, C-12), 144.0 (CH, C-4), 138.4 (C, C-15), 133.5 (C, C-3), 132.3 (C, C-9), 129.1 (CH, C-17, C-19), 129.0 (CH, C-10, C-14), 128.7 (CH, C-18), 127.4 (CH, C-5), 127.1 (CH, C-16, C-20), 127.0 (CH, C-11, C-13), 66,3 (CH$_2$, C-7) ppm
Spoj 3	t.t.256–258°C;
	IR (KBr) ν_{max} 3414.2, 3220.4, 2907.3, 1893.5, 1689.8, 1650, 1590, 1334.4, 1394, 1133.1, 984.0, 626.2, 566.6 cm^{-1}
	^{1}H-NMR: δ9.50 (1H, s, H-2), 9.13 (1H, dt, *J*=6.2, 1.2 Hz, H-6), 9.11 (1H, dt, *J*=8.2,1.2 Hz, H-4), 8.63 (1H, br s, N*Ha*), 8.40 (1H, dd, *J*=8.2,6.2Hz, H-5), 8.18 (1H, br s, N*Hb*), 7.98 (2H, d, *J*=8.8Hz, H-10, H-14), 7.90 (2H, d, *J*=8.6Hz, H-11, H-13), 6.53 (2H, s, H-7) ppm.
	^{13}C-NMR: δ 189.9 (C, C-8), 162.7 (C, *C*ONH$_2$), 147.8 (CH, C-6), 146.7 (CH, C-2), 144.0 (CH, C-4), 133.5 (C, C-3), 132.6 (C, C-9), 132.2 (CH, C-11, C-13), 130.2 (CH, C-10, C-14), 128.8 (C, C-12), 127.5 (CH, C-5), 66.3 (CH$_2$, C-7) ppm

5. ZAKLJUČAK

Kvaterne soli nikotinamida sa supstituiranim fenacil-bormidima uspješno su pripremljene u eutektičkim otapalima. Od provedenih dvadeset i jedne sinteze, konačni produkti uspješno su izolirani iz njih sedamnaest. Sintezama se pristupilo i na tri različita načina: klasičnim zagrijavanje, zagrijavanjem pomoću mikrovalnog zračenja i zagrijavanjem pomoću ultrazvučnih valova. Različiti pristupi kao i odabir eutektičkog otapala dali su različite rezultate. Tako najveće iskorištenje dobiveno klasičnom sintezom bilo je prilikom priprave 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida u eutektičkom otapalu ChCl:MalK od 62,50 % , mikrovalnom sintezom najveće iskorištenje dobiveno je u eutektičkom otapalu ChCl:JabK pripravom 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijeva bromida u iznosu od 95%, a najveće iskorištenje ultrazvučnom sintezom u iznosu od 72,50 % dobiveno je pripravom 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijeva bromida u eutektičkom otapalu ChCl:JabK.

Ukoliko prilikom sinteze nije došlo do nastanka željenog produkta, moguće je da su se javile smetnje koje su izazvale supstituirane grupe na fenacil-bromidu ili nekakve druge interferencije od strane eutektičkog otapala. Iskorištenja većine uspješno pripremljenih spojeva u eutektičkim otapalima veća su odnosu na ona prilikom klasične sinteze u klasičnim organskim otapalima iz čega se može zaključiti kako eutektička otapala predstavljaju potencijalnu ekološki prihvatljiviju zamjenu za klasična organska otapala u reakcijama kvaternizacije.

Različiti pristupi primijenjeni tijekom priprave kvaternih soli nikotinamida, ne daju toliko značajne razlike u iskorištenjima zbog samog izbora izvora energije koliko zbog izbora eutektičkog otapala. Zaključno tomu najveći prinosi reakcija priprave kvaternih soli nikotinamida, mogli bi se ostvariti pažljivim izborom eutektičkog otapala koji bi se uparilo sa određenom metodom sinteze, što otvara put daljnjim istraživanjima.

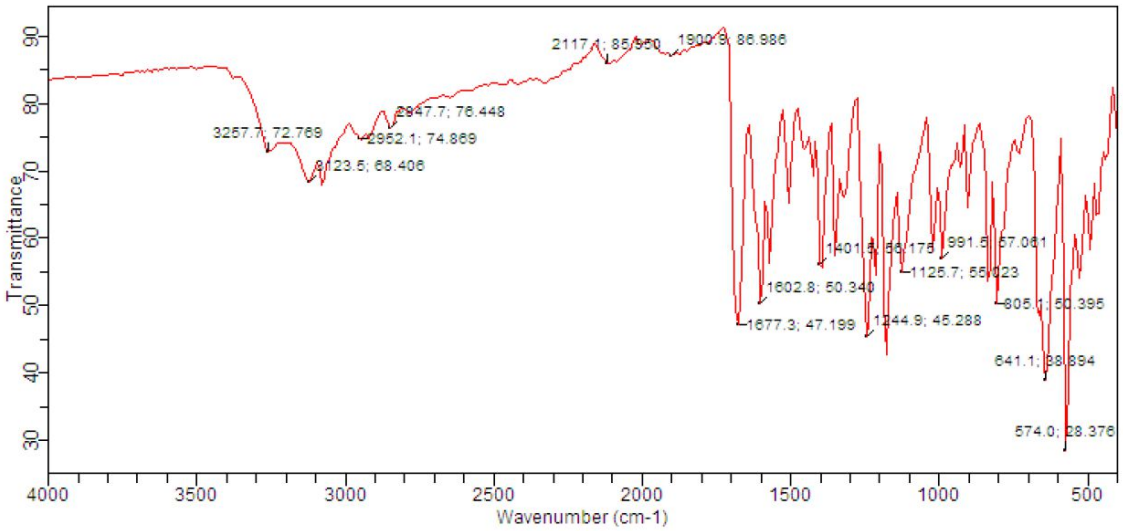
6. LITERATURA

1. M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, J. Vorkapić-Furač, *Kem. Ind.* **53** (2004), 217-224.
2. M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas,*Science*, **297**(2002.), 807-810
3. M. Jukić,S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, V. Kovač, J. Vorkapić-Furač, *Kem. Ind.* **54** (2005.), 255-272.
4. P. T. Anastas, J. C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, New York, 1998.
5. P. T. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.*, **39** (2010.), 301–312
6. U. Chanshetti, *Int. J. Adv. Res. Chem. Sci.*, **1** (2014.), 110-115.
7. M. Cvjetko Bubalo, M. Panić, K. Radošević, I. Radojčić Redovniković, *Croat. J. Food Technol. Biotechnol. Nutr.* **11** (2016.), 164-168
8. A.P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chem. Commun.* **9** (2003.), 70-71.
9. Q. Zhang, K. O. Vigier, S. Royer, F. Jerome, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012.),7108-7146
10. E. L. Smith, A. P. Abott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.***114** (2014.), 11060-11082.
11. X. Li, K. H Row, *J. Sep. Sci.***39** (2016.), 3505-3520
12. Y. Dai, J. Spronsen, G. J. Witkamp, R. Verpoorte, Y. H. Choi, J. Nat. Prod. **76** (2013.), 2162-2173
13. A. M. Popescu, V. Constantin, *Chem. Res. Chin. Univ.*, **30** (2014.), 119-124
14. I. Zrinski, M. Ecker-Maksić, *Kem. Ind.* **54** (2005.), 469-476
15. S. Ravichandran, E. Karthikeyan, *Int. J. ChemTech Res.* **3** (2011.), 466-470
16. M. Hranjec, Sinteze potpomognute mikrovalovima, nastavni tekst, Zagreb, 2017.
17. B. L. Hayes, Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light, CEM Publishing, Matthews NC, 2002.
18. M. Sillanpää, T. D. Pham, R. A. Shrestha, Ultrasound Technology in Green Chemistry, Springer, Berlin, 2011.
19. N. Mustapić, Intenzifikacija procesa proizvodnje biodizelapomoću kavitacije, disertacija, Rijeka, 2012.
20. T. J. Mason, J. P. Lorimer, Applied Sonochemistry – the uses of power ultrasound in chemistry and processing, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2002.

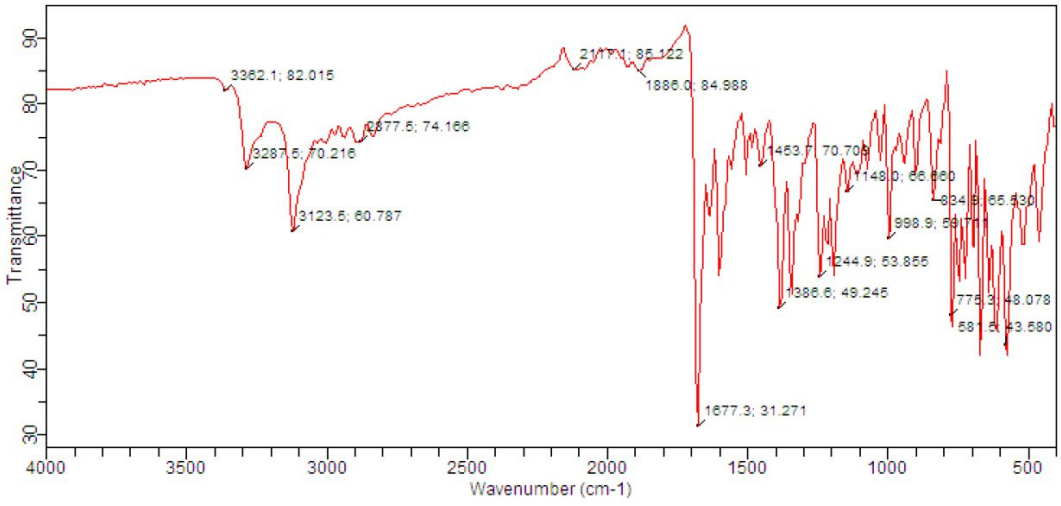
21. L. H. Thompson, L. K. Doraiswamy, *Ind. Eng. Chem. Res.* **38** (1999.), 1215-1249.
22. J. G. Smith, Organic Chemistry, 3rd ed., McGraw Hill, New York, 2011.
23. K. Hegstad, S. Langsrud, B. T. Lunestad, A. A. Scheie, M. Sunde, S. P. Yazdankhah, *Microb. Drug Resist.* **16** (2010.), 91-104.
24. L. Bazina, Kvaterni amonijevi spojevi – antimikrobni potencijal i bakterijska rezistencija, Kemijski seminar I, Zagreb, 2017.
25. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, Biokemija, 1.izd., Školska knjiga, Zagreb, 2013.
26. K. Maiese, Z. Z. Chong, *Trends Pharmacol. Sci.***24** (2003.), 228-232
27. 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 *Bioorg. Med. Chem. Lett.***23** (2013.) 2083-2088
28. T. Siber, V. Bušić, D. Zobundžija, S. Roca, D. Vikić-Topić, K. Vrandečić, D. Gašo-Sokač *Molecules* **24** (2019.), 1001
29. D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, Introduction to Spectroscopy, 3rd ed, Brooks/Cole Thomson Learning, Belmont CA, 2001.
30. R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle: Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th ed, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2005.
31. B. Matijević, M. Blažić, *Mljekarstvo* **58** (2008.) 151-169
32. J. D. Roberts, Nuclear magnetic resonance: applications to organic chemistry, McGraw Hill Book Company, Inc, New York, 1959.

7. PRILOZI

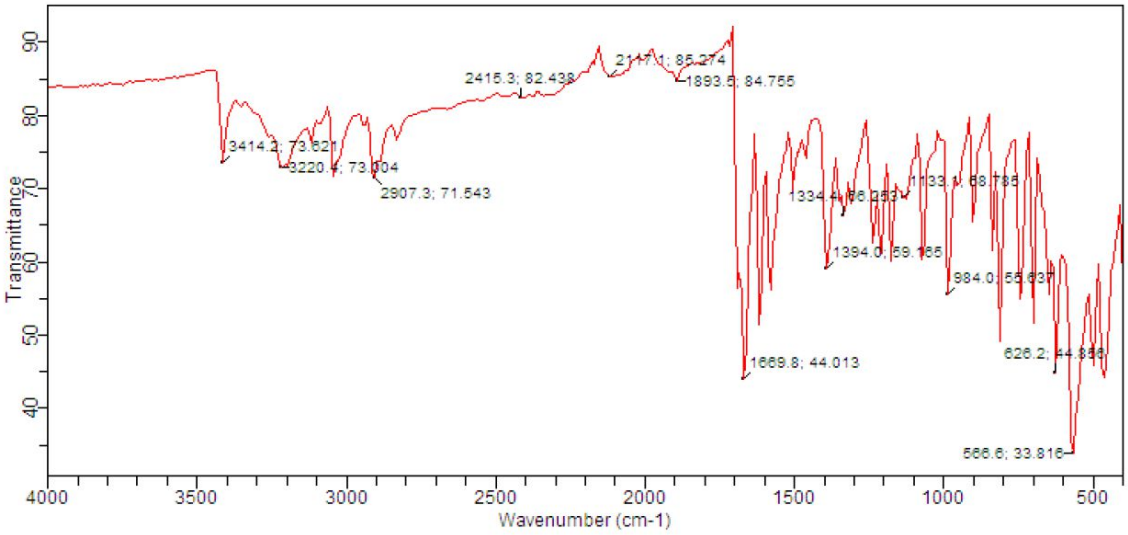
Prilog 1.: IR spektri pripremljenih spojeva (**1-3**)



Slika 23. 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijev bromid (**1**)

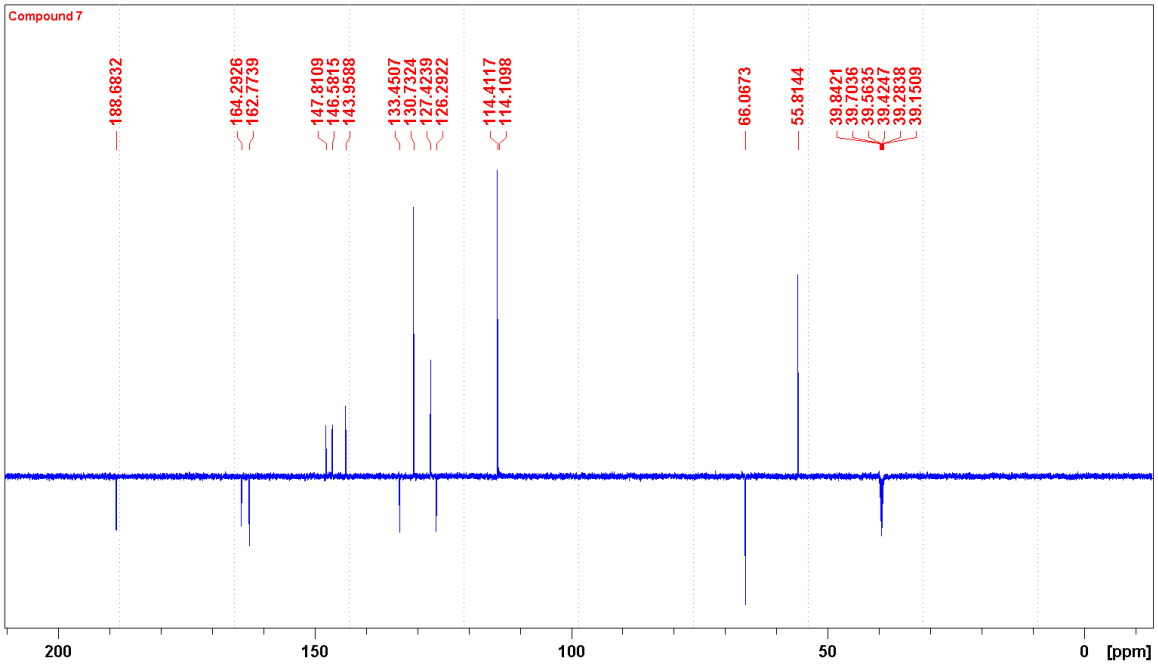


Slika 24. 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijev bromid (**2**)

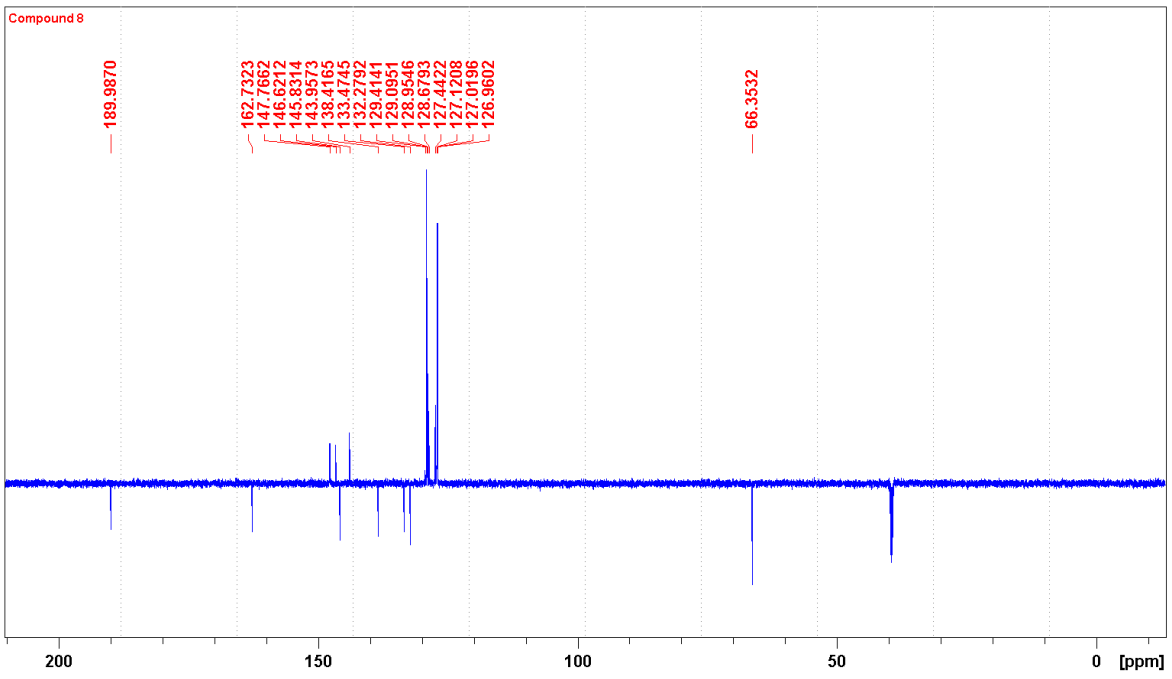


Slika 25. 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijev bromid (**3**)

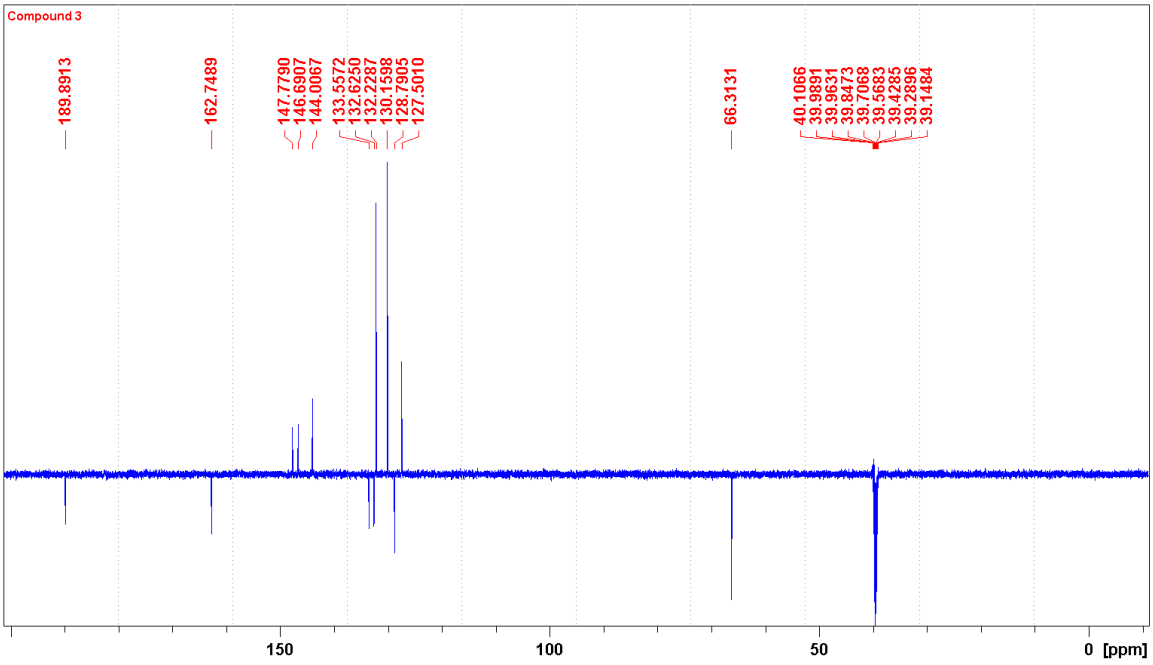
Prilog 2.: ^{13}C APT NMR (150 MHz, DMSO-d_6).



Slika 26. 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijev bromid (**1**)

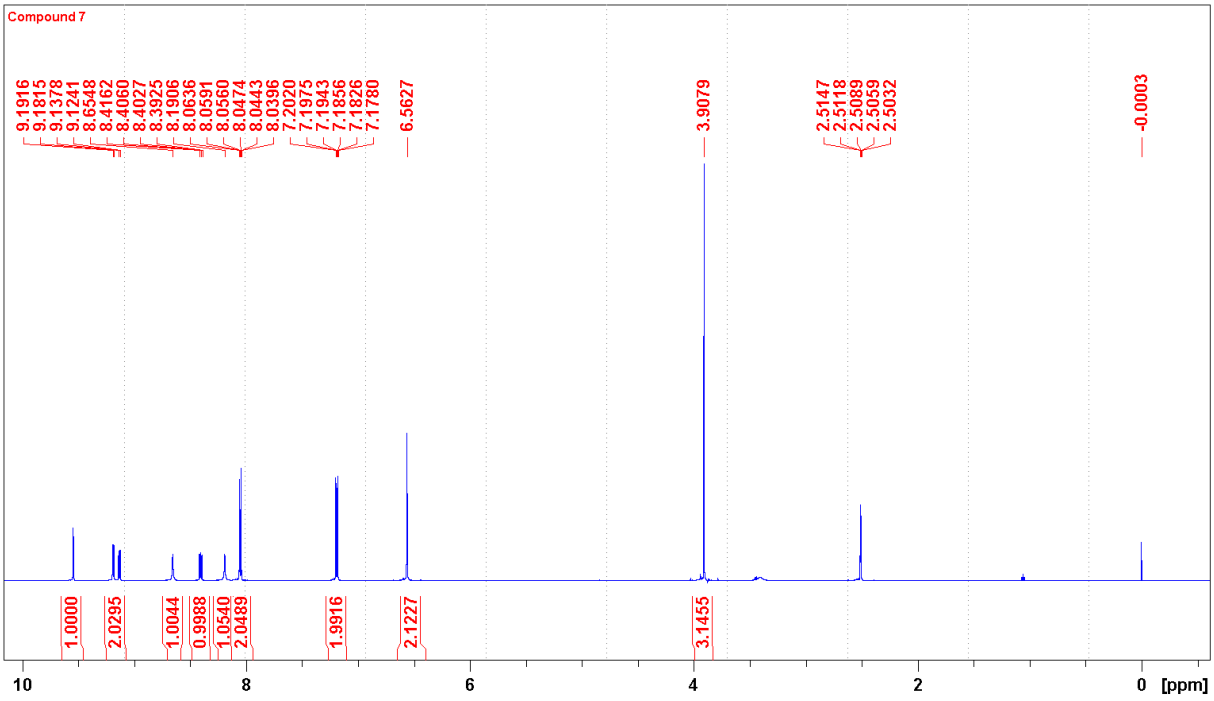


Slika 27. 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijev bromid (**2**)

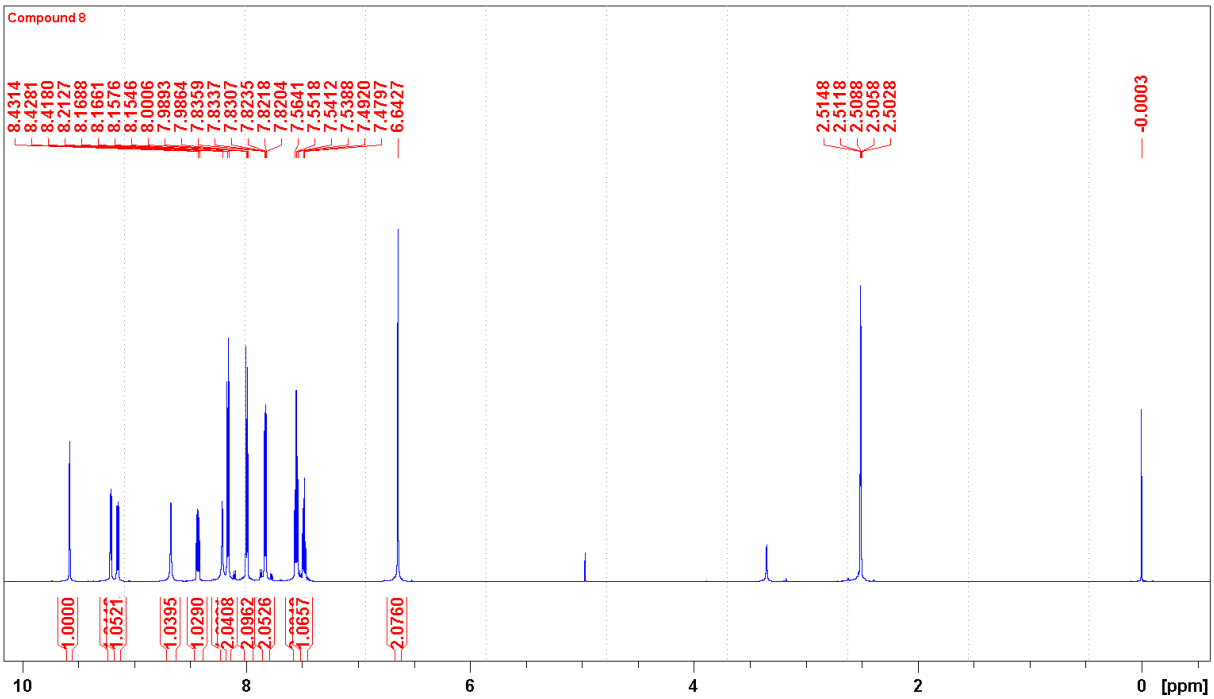


Slika 28. 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijev bromid (**3**)

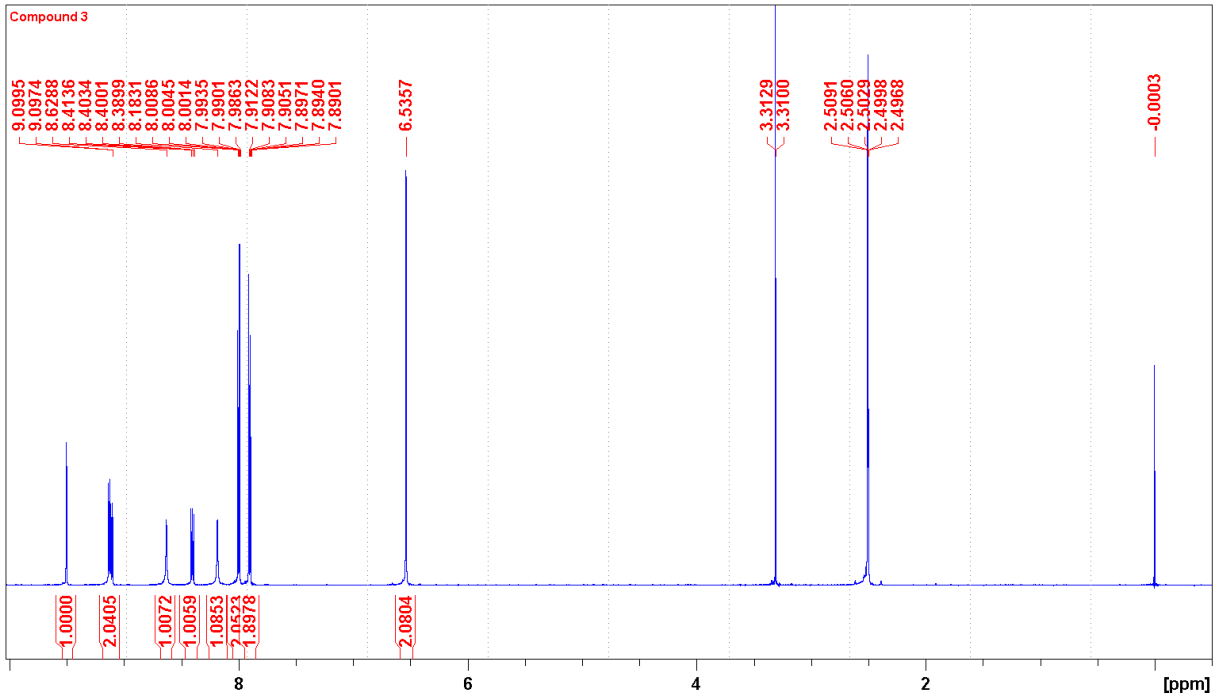
Prilog 3.: ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)



Slika 29. 3-karbamoil-1-(4'-metoksifenacil)-piridinijev bromid (**1**)



Slika 30. 3-karbamoil-1-(4'-fenilfenacil)-piridinijev bromid (**2**)



Slika 31. 3-karbamoil-1-(4'-bromfenacil)-piridinijev bromid (**3**)