Kvaterne soli derivata piridina

Miš, Klara

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:445851

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek







Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Klara Miš

KVATERNE SOLI DERIVATA PIRIDINA

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

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

Osijek, 2018.

SAŽETAK

Ovaj završni rad pregled je već postojećih saznanja o heterocikličkim spojevima među kojima se u radu ističe piridin, o derivatima piridina, kvaternim amonijevim solima te reakciji kvaternizacije. Kvaterne amonijeve soli su zbog svojih raznolikih svojstava, jednostavne pripreme i višestruke primjene predmet istraživanja mnogih znanstvenika već dugi niz godina. Kvaterni amonijevi spojevi, uključujući piridinijeve soli, u brojnim su istraživanjima pokazali širok spektar zanimljivih bioloških aktivnosti, uključujući i djelovanje kao reaktivatori ljudske eritrocitne acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze inhibirane bojnim otrovima i pesticidima. Pregled nekoliko sinteza kvaternih soli derivata piridina uvodi u eksperimentalni dio ovoga rada u kojem su izvedene tri reakcije kvaternizacije derivata piridina (nikotinamida i piridoksal-oksima) s 2-brom-4'-fluoracetofenonom i 2-brom-4'-metoksiacetofenonom.

Ključne riječi: heterociklički spojevi, piridin, kvaterne amonijeve soli, kvaternizacija, nikotinamid, piridoksal-oksim

ABSTRACT

This work is a review of already existing knowledge about heterocyclic compounds, primary including pyridine and it's derivatives, quaternary ammonium salts and quaternization reactions. Due to their diverse properties, simple preparation and multiple applications, quaternary ammonium salts are the subject of research by many scientists for many years. Quaternary ammonium compounds, including pyridinium salts, have shown a wide variety of interesting biological activities, among others they act as reactivators of human erythrocyte acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibited by nerve agents and pesticides. An overview of a few synthesis of quaternary salts of pyridine derivatives introduce the experimental part of this paper, in which three quaternization reactions of pyridine derivatives (nicotinamide and pyridoxal oxime) with 2-bromo-4'-fluoroacetophenone and 2-bromo-4'-methoxyacetophenone were carried out.

Keywords: heterocyclic compounds, pyridine, quaternary ammonium salts, quaternization, nicotinamide, pyridoxal oxime

Sadržaj

1. UVOD 1

2. HETEROCIKLIČKI AROMATSKI SPOJEVI 2

2.1. Piridin i derivati piridina 2

3. KVATERNE AMONIJEVE SOLI 5

3.1. Dobivanje kvaternih amonijevih soli 6

3.2. Upotreba kvaternih amonijevih soli 7

4. AKADEMSKA POSTIGNUĆA 8

5. EKSPERIMENTALNI DIO 12

5.1. Priprava 1-(4'-fluorfenacil)-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva bromida (1) 13

5.2. Priprava 1-(4'-metoksifenacil)-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva bromida (2) 13

5.3. Priprava 1-(4'-fluorfenacil)-3-karbamoilpiridinijeva bromida (3) 14

6. ZAKLJUČAK 16

7. LITERATURA 17

1. UVOD

Kvaterni amonijevi spojevi pripadaju skupini spojeva s pozitivno nabijenim dušikovim atomom koji je vezan sa četiri supstituenta. Upotrebljavaju se kao surfaktanti, boje, neuromuskularni blokatori, dezinficijensi te se primjenjuju u industriji, kućanstvu, medicini i sl.

U završnom radu posebno se obrađuju kvaterne soli derivata piridina te je važno spomenuti kako i sami derivati piridina imaju izrazito veliku biološku, a time i medicinsku primjenu, stoga možemo zaključiti da struktura spoja ima značajan utjecaj u određivanju njegove funkcije.

Kvaterni amonijevi spojevi upravo su zbog svoje raznolikosti zainteresirali mnoge znanstvenike i potaknuli ih na brojna istraživanja i sinteze od kojih je samo par istaknuto u radu kao uvod u eksperimentalni dio završnog rada u kojem su opisane izvedene reakcije kvaternizacije nikotinamida i piridoksal-oksima s 2-brom-4'-fluoracetofenonom i 2-brom-4'-metoksiacetofenonom, te prikazani dobiveni rezultati.

Svrha ovog završnog rada je dati kratki pregled dosadašnjih saznanja o heterocikličkim spojevima, piridinu i njegovim derivatima, kvaternim amonijevim spojevima i njihovoj svestranoj primjeni.

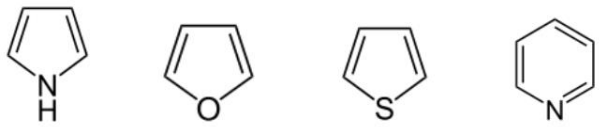
Svaka nova sinteza kvaternih amonijevih spojeva i svako novo istraživanje doprinosi poboljšanju već postojećih saznanja o svojstvima i primjeni samih spojeva te otvara vrata mnogim, još neistraženim spojevima.

2. HETEROCIKLIČKI AROMATSKI SPOJEVI

Definicija heterocikličkih spojeva odnosi se na organske kemijske spojeve s cikličkom strukturom čiji se prsten sastoji od ugljika i najmanje jednog atoma nekog drugog elementa poznatog pod nazivom heteroatom. Kisik, sumpor i dušik najčešći su heteroatomi heterocikličkih spojeva. Sve nukleinske kiseline, većina lijekova te mnoge prirodne i sintetičke boje u svom sastavu imaju heterocikličke spojeve što ukazuje na njihovu važnost.

Podjela heterocikličkih spojeva temelji se na njihovoj elektronskoj strukturi pa se mogu klasificirati kao zasićeni, nezasićeni ili aromatski. Budući da se zasićeni heterocikli ponašaju kao aciklički derivati, heterociklička kemija osobito je usredotočena na nezasićene derivate među kojima se ističu peteročlani i šesteročlani heteroatomski spojevi. Druga velika podjela odnosi se na heteroatomske spojeve kondenzirane s jednim ili više benzenskih prstena [1].

Heterociklički aromatski spojevi posjeduju aromatski karakter: ciklički su, imaju po jednu *p*-orbitalu na svakom atomu u prstenu, planarni ili približno planarni su kako bi se postiglo neprekinuto preklapanje elektronskih oblaka *p*-orbitala u prstenu, te imaju (4n+2) π-elektrona u prstenastom razmještaju *p*-orbitala. Najvažniji predstavnici heterocikličkih aromatskih spojeva su pirol, furan, tiofen i piridin, ***Slika 1***.

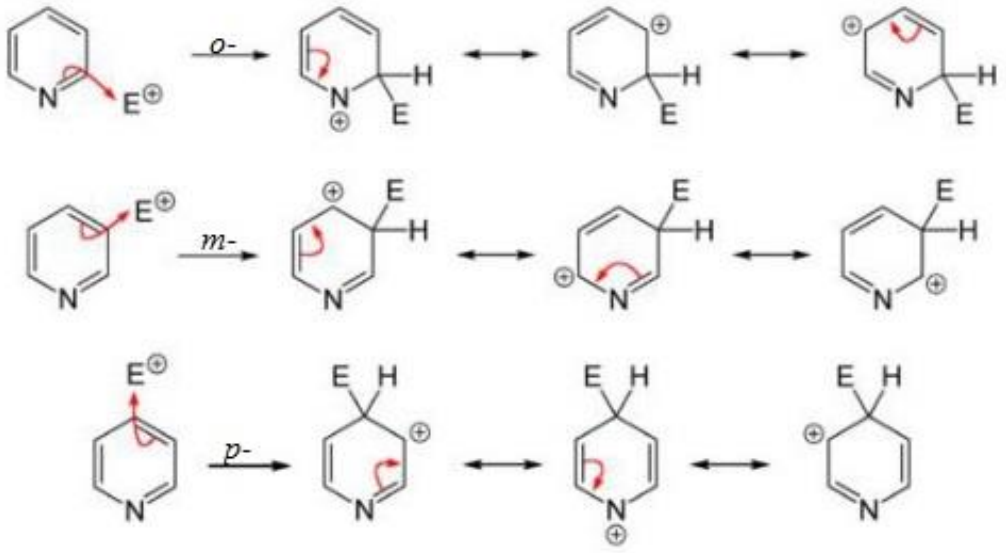


Slika 1. Strukturne formule pirola, furana, tiofena i piridina poredane s lijeva na desno.

2.1. Piridin i derivati piridina

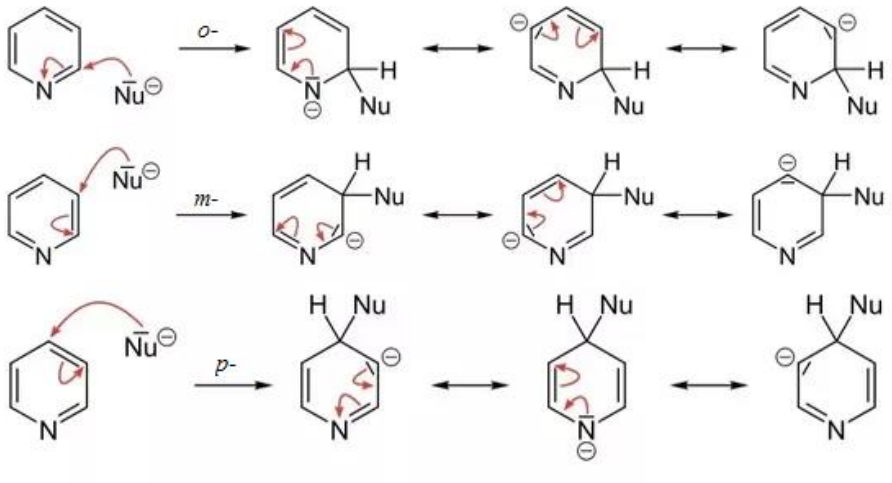
Piridin je bazični, planarni i potpuno konjugirani heterociklički organski spoj, šesteročlani prsten s jednim dušikovim atomom. Poput benzena, može se opisati dvjema rezonantnim strukturama. Piridin ima šest π-elektrona, dva iz svake π-veze, što zadovoljava Hückelovo pravilo, te mu se upravo zbog toga, kao i zbog njegovih prethodno navedenih karakteristika, pripisuje aromatično svojstvo. Piridin također ima i jedan nevezni elektronski par lokaliziran na dušikovom atomu koji nije dio delokaliziranog π-elektronskog sustava aromatskog prstena [2].

Prisutnost heteroatoma čini piridin vrlo nereaktivnim za reakcije elektrofilne aromatske supstitucije. Uspoređujući ga s benzenom, piridin s u reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije ponaša kao deaktivirani benzen, ali je reaktivan u reakcijama reakcijama nukleofilne aromatske supstitucije. Elektrofilna supstitucija na ugljikovim atomima piridinskog prstena teško je izvediva jer je piridinski prsten manje nukleofilan u odnosu na benzenski prsten; atom dušika u prstenu je elektronegativniji od ugljikovih atoma, stoga on odvlači elektrone ostavljajući parcijalni pozitivni naboj na ugljikovim atomima. Niža energija orbitala piridinskog π-sustava također ukazuje da je elektrofilni napad na prsten teško izvediv zbog nestabilnosti dušikovog atoma u kationskom intermedijeru naročito u *ortho*- i *para*-položaju budući da se pozitivni naboj u ta dva položaja smješta na elektronegativnijem dušikovom atomu. Favorizirana je supstitucija u *meta*-položaju jer se jedino tada, niti u jednoj od rezonantnih struktura, pozitivni naboj ne smješta na dušikovom atomu piridinskog prstena, ***Slika 2*** [2, 3].



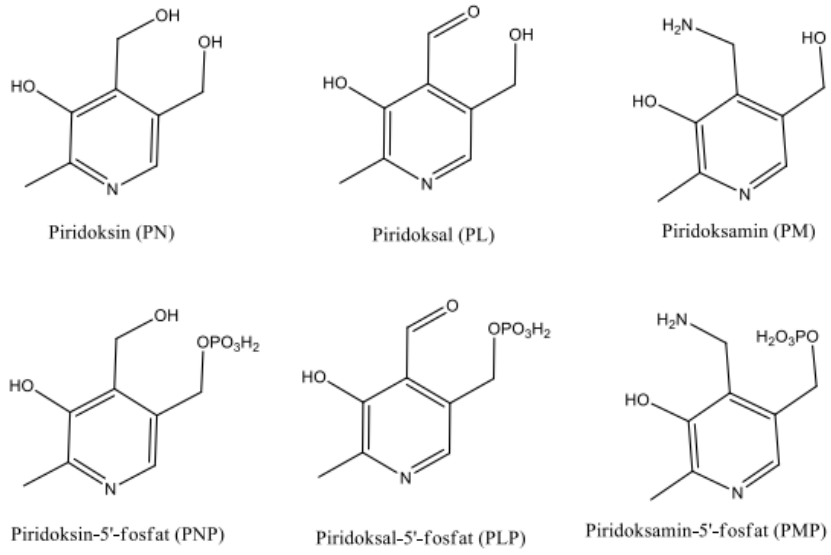
Slika 2. Prikaz elektrofilne aromatske supstitucije piridina i pripadajućih rezonantnih struktura kationskog intermedijera.

S druge strane, reakcija nukleofilne aromatske supstitucije još se lakše odvija s heteroaronima u odnosu na arene, stoga je piridin podložan nukleofilnom napadu zahvaljujući elektronegativnom dušiku koji osigurava dobro mjesto za dolazeći negativni naboj. Nukleofilna aromatska supstitucija piridina odvija se upravo u *ortho*- i *para*-položaju u odnosu na dušik jer je u ta dva položaja anionski intermedijer stabiliziran elektronegativnim dušikovim atomom, ***Slika 3***. Za odvijanje nukleofilne supstitucije na piridinu potreban je jaki nukleofil jer je hidrid loša izlazna skupina [2, 3].



Slika 3. Nukleofilna aromatska supstitucija piridina i pripadajuće rezonantne strukture anionskog intermedijera.

Piridin se koristi kao prekursor agrokemikalija i lijekova te je također važno otapalo i reagens. Bezbojna je i otrovna tekućina topljiva u vodi i alkoholu, oštra mirisa zbog čega se dodaje etanolu čineći ga neprikladnim za piće. Piridinski prsten sastavni je dio mnogih važnih spojeva, uključujući vitamine B_3 i B_6, jedne od važnijih derivata piridina među koje se ubrajaju još i izonikotinoilhidrazin i nikotin. Vitamin B_3 može se pronaći u dva oblika: kao nikotinska kiselina i kao amid nikotinske kiseline (nikotinamid). Vitamin B_6 skupina je od šest tetrasupstituiranih derivata piridina s koenzimskim djelovanjem, piridoksin, piridoksal, piridoksamin i njihovi 5'-fosfati, ***Slika 4***.

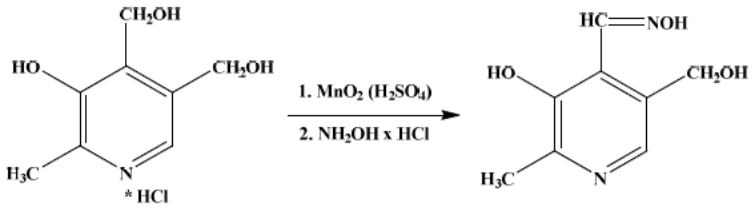


Slika 4. Vitamin B_6 – skupina od šest tetrasupstituiranih derivata piridina.

Budući da se eksperimentalni dio završnog rada temelji na reakcijama kvaternizacije provedenim na derivatima piridina – nikotinamidu i piridoksal-oksimu, važno je ukratko se osvrnuti na navedene derivate.

Nikotinamid je jedan od dvaju oblika vitamina B_3 i sastavni je dio koenzima nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD) i nikotinamid-adenin-dinukleotid fosfata (NADP) koji su neophodni za katalitičko djelovanje nekih oksidoreduktaza, te uključeni u staničnu disanje, stvaranje adenozin trifosfata (ATP) itd. Komercijalno se pripravlja iz nikotinske kiseline ili iz 3-cijanopiridina.

Piridoksal oksim može se dobiti oksidacijom piridoksina u piridoksal te oksimiranjem nastalog piridoksala, ***Shema 1***. Piridoksin i piridoksal spadaju u skupinu vitamina B_6 [4].



Shema 1. Priprava piridoksal oksima iz piridoksina.

Derivati piridina vrlo su važni spojevi s izrazito velikom biološkom, a samim time i medicinskom primjenom. Promjena samo jednog supstituenta na piridinskoj jezgri utječe na raznoliku biološku primjenu [5].

3. KVATERNE AMONIJEVE SOLI

Kvaterne amonijeve soli, poznate još pod nazivom kvarterni amini, su soli kvaternih amonijevih kationa, odnosno pozitivno nabijenih poliatomnih iona strukture NR_4^+ gdje N označava dušikov atom, a R predstavlja ostale skupine koje mogu sadržavati N-C ili O-C vezu te mogu biti zasićene ili nezasićene, aromatske ili alifatske itd. Kvaterne amonijeve soli trajno su pozitivno nabijene u odnosu na amonijeve ione te 1°, 2° i 3° amonijeve katione bez obzira na pH otopine u kojoj se nalaze.

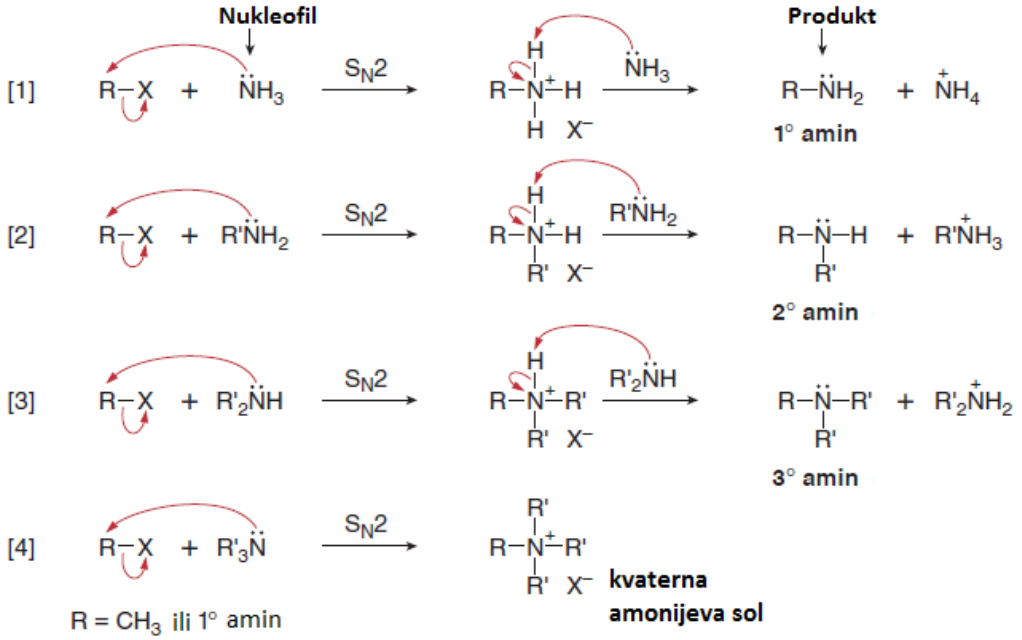
Kvaterne amonijeve soli u vodenim otopinama ioniziraju na pozitivno nabijeni kation koji predstavlja većinu spoja s obzirom na molekularnu masu i na negativno nabijeni anion koji čini samo mali dio molekularne mase spoja. Neka od svojstava ovih

spojeva, kao što su germicidna i površinski aktivna svojstva, ograničena su gotovo isključivo na kationski dio te se upravo zbog toga kvaterne amonijeve soli često nazivaju kationskim germicidima. Kvaterni amonijevi spojevi ponekad se nazivaju i sapunima u reverzibilnom obliku jer kemijski predstavljaju obrnuti tip površinski aktivnog sredstva u odnosu na sapune [6].

Budući da se kvaterne amonijeve soli međusobno razlikuju po strukturi, germicidnoj aktivnosti, toksičnosti, topljivosti, površinskoj aktivnosti, osjetljivosti na temperaturu i pH i na druge načine, provedena su brojna istraživanja na temelju njihove raznolikosti te su izvedene brojne sinteze novih, do tada neistraženih kvaternih amonijevih soli [6].

3.1. Dobivanje kvaternih amonijevih soli

Priprava kvaternih amonijevih soli izvodi se alkiliranjem tercijarnih amina pomoću metil-halogenida (CH_3X) ili primarnih alkil-halogenida (RCH_2X), tj. reakcijama kvaternizacije. Reakcije kvaternizacije pripadaju reakcijama direktne nukleofilne supstitucije koje slijede S_N2 mehanizam, gdje nukleofilnim napadom tercijarnih amina na CH_3X ili RCH_2X nastaju kvaterne amonijeve soli, ***Slika 5***. Direktna nukleofilna supstitucija jedna je od reakcija priprave amina. Budući da tijekom nukleofilne supstitucije s amonijakom kao nukleofilom dolazi do polialkilacije dušikovog nukleofila, što rezultira nastajanjem mješavine 1°, 2°, 3° amina i kvaternih amonijevih soli, korisnost reakcije ograničena je samo na pripravu 1° amina uz veliki suvišak amonijaka te pripravu kvaternih amonijevih soli. To je upravo zbog toga što amin koji nastaje nukleofilnom supstitucijom još uvijek ima nevezni elektronski par što ga čini nukleofilom te je u mogućnosti iznova reagirati s preostalim alkil-halogenidom kako bi nastao više supstituirani amin. Kvaterna amonijeva sol konačni je produkt direktne nukleofilne supstitucije jer ima četiri alkilne skupine na dušikovom atomu, stoga ne može dalje reagirati pa se nastajanjem kvaternih amonijevih soli reakcija zaustavlja [2].



Slika 5. S_N2 mehanizam dobivanja kvaterne amonijeve soli.

3.2. Upotreba kvaternih amonijevih soli

Brojna istraživanja provedena sintetiziranjem i ispitivanjem svojstava raznih kvaternih amonijevih soli potkrepljuju njihovu raznoliku primjenu. Kvaterne amonijeve soli imaju mnoga korisna svojstva te se upravo zbog toga naširoko upotrebljavaju kao dezinfekcijska i antiseptička sredstva, kao površinski aktivne tvari, omekšivači tkanina i antistatička sredstva [6].

Kvaterni amonijevi spojevi, uključujući piridinijeve soli, pokazali su širok spektar zanimljivih bioloških aktivnosti. Neki od spojeva pokazali su fungicidnu i fungistatičnu aktivnost prema određenim vrstama patogenih gljiva pri prilično visokom razrjeđenju. U jednom su istraživanju kvaternizirani derivati piridoksal oksima proučavani kao reaktivatori ljudske eritrocitne acetilkolinesteraze (AChE) i butirilkolinesteraze (BChE) inhibirane bojnim otrovima VX-om i tabunom te pesticidom paraoksonom. Rezultati su pokazali kako su derivati piridoksal oksima znatno učinkovitiji reaktivatori BChE inhibirane VX-om i BChE inhibirane paraoksonom u odnosu na BChE inhibiranu živčanim bojnim otrovom tabunom. Zaključeno je da bi se spojevi s visokim postotcima reaktivacije, nakon ispitivanja njihove toksičnosti, mogli komercijalno upotrebljavati kao reaktivatori BChE inhibirane živčanim otrovom VX-om. U istom istraživanju ispitana je i

antibakterijska aktivnost nekih kvaternih amonijevih spojeva te su rezultati pokazali da je baktericidnu aktivnost za sve ispitane bakterije pokazao jedino 1-[2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil]piridinijev bromid. Nasuprot tomu, neki kvaterni amonijevi spojevi, među koje se ubrajaju i piridinijeve soli, pokazuju antibakterijsku aktivnost prema Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama [4].

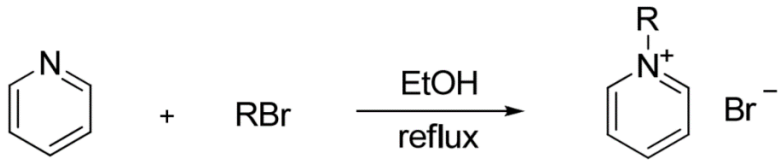
Kvaterni amonijevi spojevi, u razrjeđenjima u kojima se koriste, u određenoj su mjeri bez boje, okusa, mirisa i toksičnosti te su zbog toga poželjni za uporabu u prehrambenoj industriji kao dezinficijensi objekata. Kvaterni amonijevi spojevi prilično su stabilni na sobnoj temperaturi i mogu se čuvati nekoliko godina bez značajnog smanjenja aktivnosti [6].

Poznavanje nekompatibilnosti kvaternih amonijevih soli s određenim spojevima važno je zbog njihove primjene. Mnogi su znanstvenici utvrdili da su kvarterne amonijeve soli nespojive sa sapunima, fosfolipidima, anionskim deterdžentima i određenim polifosfatima, stoga se s navedenim spojevima ne bi smjele koristi [6].

4. AKADEMSKA POSTIGNUĆA

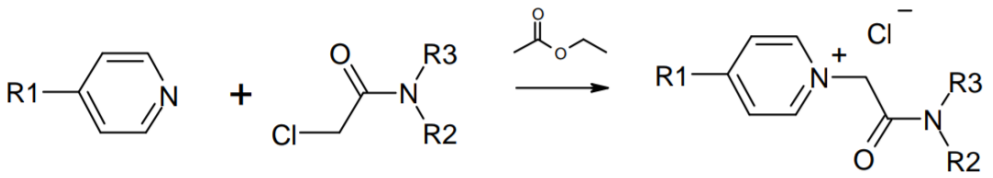
S razvojem znanosti napredovala je i industrija, stoga su značajna postignuća u istraživanju kvaternih amonijevih spojeva bila poticaj za mnoge znanstvenike. Ispitivala su se fizikalna svojstva i biološka aktivnost kvaternih amonijevih spojeva, modificirale strukture različitim supstituentima s ciljem poboljšanja već postojećih spojeva. Međutim, posebna je pozornost ipak posvećena sintezi novih spojeva.

Kvaterne piridinijeve soli s alkilnim lancima koji sadrže od 8 do 20 C-atoma pripadaju velikoj skupini kationskih tenzida te se često primjenjuju u analitičkoj i fizikalnoj kemiji. Marek i suradnici su sintetizirali piridinijeve soli koje se razlikuju u duljini *N*-alkilnog lanca te su na temelju dobivenih rezultata ustanovili da je pripravljanje piridinijevih soli s alkilnim lancima duljine od 12 do 20 C-atoma lakše izvedivo i da su iskorištenja u odnosu na sintezu s kraćim supstituiranim alkilnim lancima (8-10 C-atoma). Njihov rad donosi klasičnu metodu za pripremu i identifikaciju monokvaternih piridinijevih soli, ***Shema 2*** [7].



Shema 2. Klasična metoda priprave monokvaternih piridinijevih soli [7].

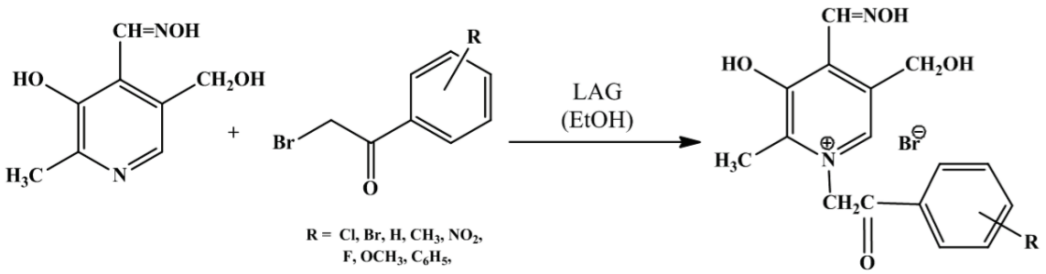
Među derivatima piridina postoje djelotvorni inhibitori koji garantiraju do 98%-tnu zaštitu čelika protiv kiselina i korozije te se upotrebljavaju kao antikorozivna zaštitna sredstva. U istraživanju kvaternih piridinijevih soli kao inhibitora biokorozije mekog čelika, Kurmakova i suradnici su predstavili nove dobivene kvaterne piridinijeve soli s amidnim fragmentom i arilnim supstituentima koje pokazuju učinkovitost inhibicije inducirane sulfat-reducirajućim bakterijama iz roda *Desulfovibrio* i *Desulfomicrobium* u rasponu od 50 do 97.2%. Za dobivanje novih kvaternih piridinijevih soli koje posjeduju biocidna i inhibicijska svojstva, treba uzeti u obzir prethodno utvrđena pravila "svojstava strukture". Prisutnošću dva supstituenta koji sadrže supstituirane benzenske prstenove u molekuli derivata piridina postiže se veći antimikrobni učinak. Kvaterne piridinijeve soli dobivene su alkilacijom supstituiranih piridina s α-kloracetanilidima, prema ***Shema 3***. Kao najučinkovitiji inhibitor u mediju s bakterijama *Desulfovibrio* roda pokazao se 1-{2-[(2,3-dimetilfenil)amino]-2-oksoetil}-4-(*N*-fenilglicil)piridinijev klorid sa stopom inhibicije od 97,3%, te se kao takav može koristiti za razvoj novih antikorozivnih sredstava za zaštitu podzemnih metalnih konstrukcija [8].



Shema 3. Priprava kvaternih piridinijevih soli alkilacijom supstituiranih piridina s α-kloracetanilidima [8].

U proučavanju kvaternih piridinijevih soli istaknuli su se i hrvatski znanstvenici. Sa sviješću o tadašnjim problemima okoliša, 2013. godine Bušić i suradnice radile su na novim i čišćim sintezama kvaternih piridinijevih soli koje su manje štetne za okoliš te se mogu nazvati zelenima. U radu su predstavile mehanokemijsku metodu kvaternizacije piridinijevog prstena te je rad ustvari nastavak njihovog prethodnog rada u kojem su

klasičnom metodom pripremile seriju novih piridinijevih soli kvaternizacijom piridoksal oksima sa supstituiranim fenacil bromidima, ***Shema 4*** [9].



Shema 4. Kvaternizacija piridoksal oksima mehanokemijskom sintezom [9].

Klasična sinteza kvaternizacije zahtjeva duže vrijeme odvijanja reakcije, a samim time i veliku potrošnju energije te velike količine otapala. Iskorištenja produkata dobivenih serijom reakcija piridoksal-oksima sa supstituiranim fenacil-bromidima, provedenoj u tarioniku s tučkom LAG-metodom (eng. *liquid assisted grinding* – LAG), potvrđuju učinkovitost same metode. Prema dobivenim rezultatima znanstvenog rada, ***Tablica 1***, može se zaključiti kako nova, čišća i ekološki prihvatljiva sinteza pruža nekoliko prednosti u odnosu na klasičnu sintezu kao što su: jednostavni postupci obrade, kraće vrijeme sinteze, manje potrošene energije i količine otapala te umjereno do odlično iskorištenje produkata. Mehanokemijske metode omogućavaju jeftiniju proizvodnju spojeva što pogoduje samom tržištu [9].

Tablica 1. Rezultati dobiveni LAG-metodom i klasičnom sintezom kvaternih soli piridoksal oksima [9].

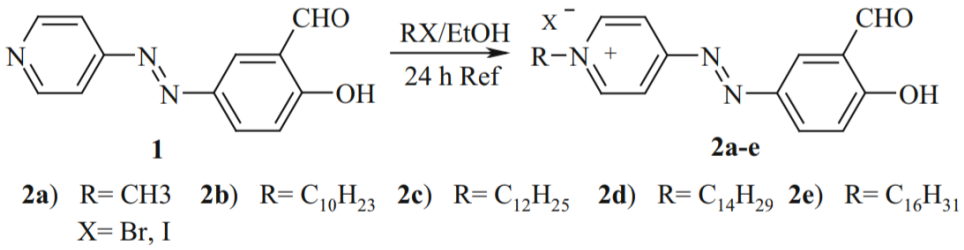
produkt	R	LAG (EtOH)		klasična metoda	
		t / min	iskor. (%)	*t* / tjedan	iskor. (%)
2	4'-Cl	30	82	3	66
3	4'-Br	15	75	3	44
4	4'-H	30	63	1	38
5	4'-CH_3	20	61	1	62
6	4'-NO_2	30	70	1	60
7	4'-F	20	38	3	36
8	4'-OCH_3	15	88	3	67
9	4'-Ph	15	42	1	46
10	2'-OCH_3	30	24	12	12

Još jedno istraživanje naših znanstvenika, osnovano na kvaternizaciji derivata piridoksal-oksima s nizom supstituiranih fenacil-bromida pod utjecajem mikrovalnog zračenja, pokazalo se uspješnim te je prikazana još jedna učinkovita metoda za pripravu kvaternih soli piridoksal-oksima. Reakcije koje se odvijaju pod utjecajem mikrovalnog začenja odvijaju se u znatno kraćem vremenu u odnosu na klasičnu metodu i LAG-metodu. Kvaternizacije izvedene pod utjecajem mikrovalova (u acetonu i/ili bez otapala) imale su veće iskorištenje i selektivnosti reakcija u odnosu na klasičnu sintezu, ***Tablica 2*** [10].

Tablica 2. Kvaternizacija pod utjecajem mikrovalnog zračenja u otapalu acetonu (A) i bez otapala (B) te pod klasičnim zagrijavanjem [10].

spoj	R	MV (A)		MV (B)		klasična sinteza	
		t/min	isk. (%)	t/min	isk. (%)	t/tjedan	isk. (%)
2	4'-Cl	5	75	10	63	3	66
3	4'-Br	4.5	90	10	74	3	44
4	4'-H	5	74	7	53	1	38
5	4'-CH_3	4	94	8	76	1	62
6	4'-NO_2	4.5	80	10	79	1	60
7	4'-F	3	70	10	48	3	36
8	4'-OCH_3	5	90	10	71	3	67
9	4'-Ph	5	79	10	46	1	46
10	2'-OCH_3	5	58	10	42	12	12

Novija istraživanja kvaternih amonijevih soli su usmjerena prema azo vrstama. Azo spojevi obuhvaćaju najveći dio industrijskih boja, a osim toga posjeduju i važna biološka svojstva kao što su antibakterijska, antifungalna, antitumorska i antioksidativna djelovanja, te upravo zbog toga imaju širok spektar primjene. Heterocikličke sastavnice korištene za sintezu novih azo boja kao što je piridin doprinose poboljšanju čvrstoće i nijansi boje. Svestranost strukturnih oblika i bioloških djelovanja azo spojeva i kvaternih piridinijevih soli potaknuli su Omidija i suradnike na sintezu pet novih azo spojeva koji sadrže dugolančane alkil piridinijeve soli s ciljem ispitivanja antibakterijskih i antioksidativnih svojstava. Rezultati sinteza 4-((3-formil-4-hidroksifenil)azo)-1-alkilpiridinijevih soli upućuju na to da je za postizanje antibakterijske aktivnosti potreban alkilni lanac. Sintetizirani spojevi (2a-e) pokazali su dobru do umjerenu antibakterijsku i antioksidativnu aktivnost. Sinteza novih azo piridinijevih soli odvijala se prema ***Shema 5***, a najbolju antibakterijsku i antioksidativnu aktivnost pokazali su spojevi 2a i 2b [11].



Shema 5 [11].

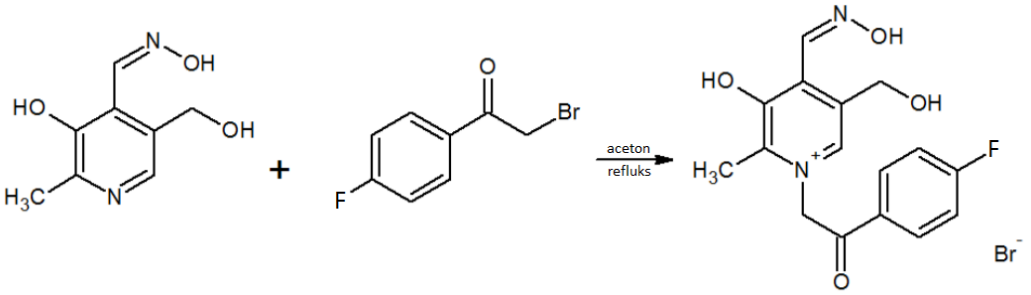
Ovaj kratki pregled znanstvenih radova ni približno ne može dočarati koliki su interes kvaterne amonijeve soli probudile među znanstvenicima diljem svijeta zbog njihove raznolikosti u svakom smislu. Veliki broj istraživanja još je u tijeku, a svako novo istraživanje, bilo manje ili više uspješno, potiče novo. Stoga se narednih godina mogu očekivati brojna poboljšanja u sintezama kvaternih amonijevih soli i njihovim primjenama.

5. EKSPERIMENTALNI DIO

Eksperimentalni dio završnog rada izrađen je u Laboratoriju za organsku kemiju Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Dajane Gašo-Sokač. Izvedene su tri reakcije kvaternizacije derivata piridina, nikotinamida i piridoksal-oksima, s 2-brom-4'-fluoracetofenonom i 2-brom-4'-metoksiacetofenonom. Na nikotinamidu izvedena je kvaternizacija s 2-brom-4'-fluoracetofenonom dok su na piridoksal-oksimu izvedene kvaternizacije s oba derivata acetofenona kako bi se usporedilo iskorištenje dobivenih produkata. Sinteze kvaternih soli derivata piridina izvedene su više i manje uspješno s obzirom na provedbu klasičnom sintezom, a rezultati eksperimentalnog rada prikazani su u nastavku.

Tijekom izvođenja sinteza korišteni su reagensi za analitičke svrhe. Tankoslojnom kromatografijom (TLC) praćen je tijek reakcija, a kromatogrami su razvijani u smjesi otapala kloroform : metanol u omjeru 6 : 1. Tankoslojna kromatografija (TLC) rađena je na komercijalno dostupnim pločicama silikagela DC Alufolien Kieselgel 60 F_{254}, mrlje su detektirane pomoću UV lampe pri 254 i 366 nm.

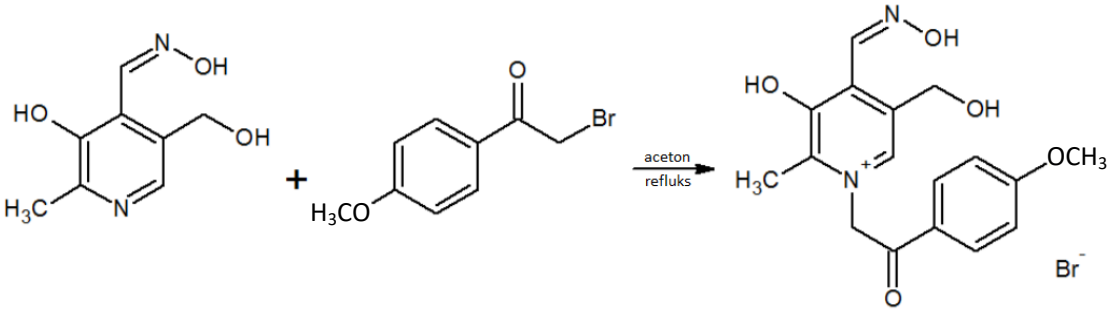
5.1. Priprava 1-(4'-fluorfenacil)-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva bromida (1)



Shema 6. Kvaternizacija piridoksal oksima s 2-brom-4'-fluoracetofenonom.

Piridoksal-oksim (0,36 g) se uz zagrijavanje i refluksiranje otopi u 150 mL acetona. Nakon hlađenja smjese dodaje se 0,4341g 2-brom-4'-fluoracetofenona. Smjesa se na magnetskoj mješalici miješa pri sobnoj temperaturi oko 1h pri čemu nastaje bistra žuta otopina. Po završetku reakcije, otopina se tjedan dana ostavi stajati pri sobnoj temperaturi u mraku. Stajanjem kristalizira kvaterna sol **1** koja se odvoji vakuum filtracijom. Sirovi produkt prekristalizira se iz 20 mL etil-acetata (35,09%).

5.2. Priprava 1-(4'-metoksifenacil)-3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-2-metilpiridinijeva bromida (2)

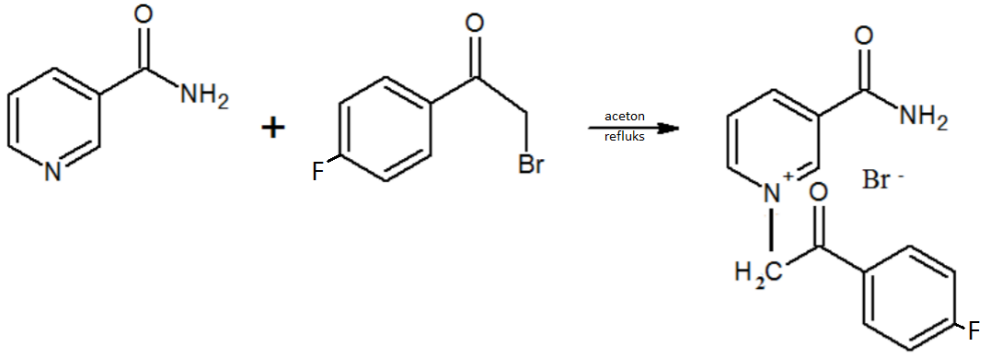


Shema 7. Kvaternizacija piridoksal oksima s 2-brom-4'-metoksiacetofenonom.

Priprava kvaterne soli piridoksal oksima sa supstituiranim 2-brom-4'-metoksiacetofenonom odvija se na identičan način kao i prethodna reakcija kvaternizacije. Piridoksal-oksim otapa se u 150 mL acetona, potom se dodaje 2-brom-4'-metoksiacetofenon. Upotrebom aparature za refluksiranje u vodenoj kupelji uz zagrijavanje

i miješanje na magnetskoj mješalici sintetizira se spoj **2** koji se pročišćava prekristalizacijom iz etil-acetata (41,7%).

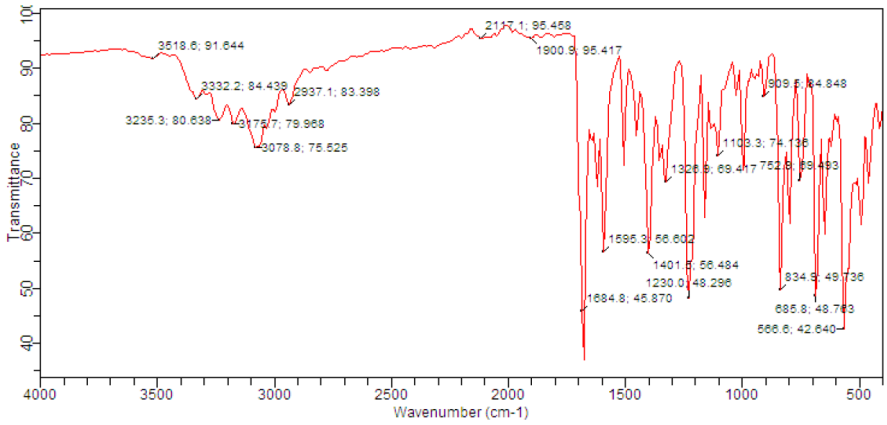
5.3. Priprava 1-(4'-fluorfenacil)-3-karbamoilpiridinijeva bromida (3)



Shema 8. Kvaternizacija nikotinamida s 2-brom-4'-fluoracetofenonom.

0,244 g nikotinamida se zagrijavanjem u vodenoj kupelji u prethodno pripremljenoj aparaturi za refluksiranje otopi u 150 mL acetona. U ohlađenu otopinu dodaje se 0,434 g 2-brom-4'-fluoracetofenona te se reakcijska smjesa miješa na magnetskoj mješalici pri sobnoj temperaturi oko 1h. Nakon nekog vremena stajanjem kristalizira kvaterna sol **3** koja se odvoji vakuum filtracijom. Sirovi produkt pročišćava se prekristalizacijom iz etil-acetata (92,92%. %¸ t_t=228-232 °C).

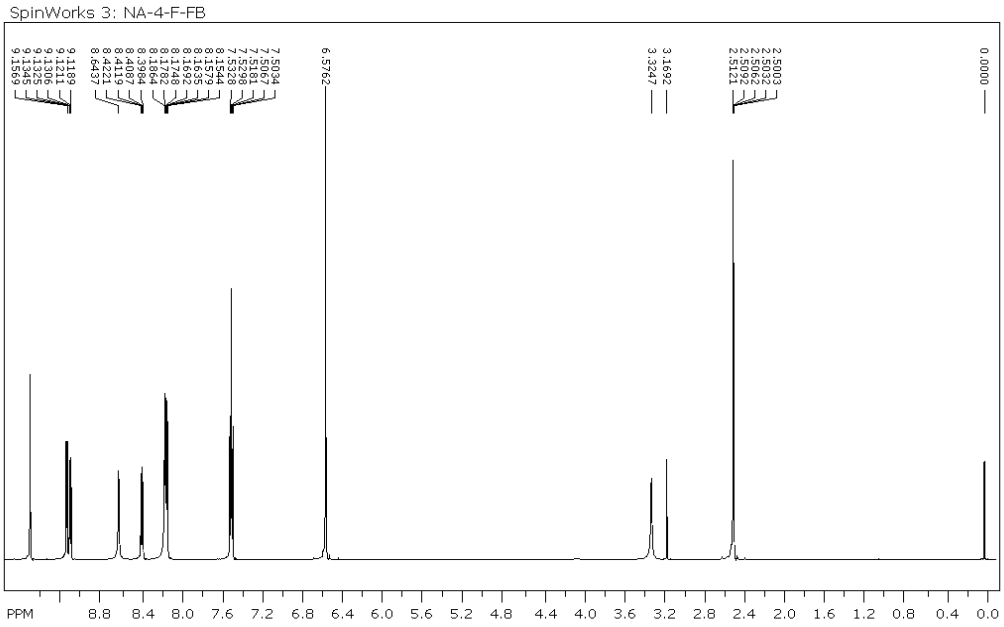
IR 1684,8 (C=O); 3332,2- 3235,3 (N-H); 3078,8 (C-H); 1230,0 (C-N)



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

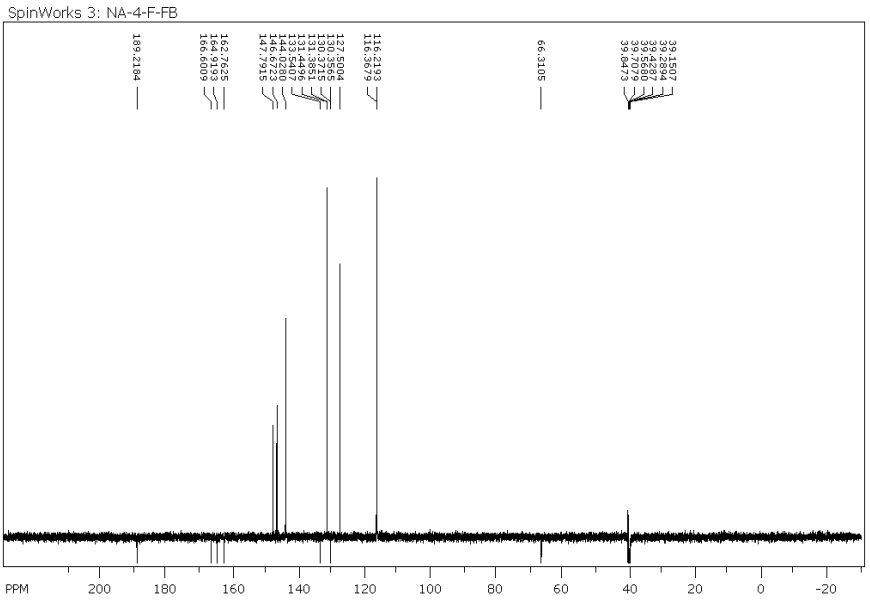
1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ/ppm 9.52 (s, 1H, H-2), 9,15-9.16 (d, J = 6.07 Hz, 1H, H-4), 9.12-9.13 (d (J= 8.28 Hz, 1 H, H-6), 8.63 (br s, 1H, NH-1), 8.39 (dd J=6.19,

J=1.85, 1H, H-5), 8.18 (br s 1H NH-2), 8.16-8.17 (d J=8.89 Hz, 2H, H-2',H-6'), 7.75-7.76 (d, J=7.76 Hz, 2H, H-3',H-5'), 6.57 (s, 1H, -CH2-)



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

^{13}C NMR 189.21 (1C, CO-CH2), 166.60 (1C, CONH2), 147.79 1C, C-2), 146.67 (1C, C-4), 144.02 (1C, C-6), 133.54 (1C, C-4'), 131.44 (1C, C-1'), 130.36 (2C, C2', C4'), 127.50 (2C, C3', C5'), 116.21.50 (1C, C5), 66.31 1C, -CH2-)



Slika 8. ^{13}C spektar 3-karbamoil-1-(4'-fluorfenacil)-piridinijeva bromida (**3**)

6. ZAKLJUČAK

Derivati piridina pogodan su reaktant u reakcijama kvaternizacije zbog piridinskog prstena, a koji omogućuje vezanje brojnih i raznovrsnih supstituenata čime se postiže raznolikost svojstava i širok spektar primjene sintetiziranih kvaternih soli derivata piridina. Zbog brojnih mogućnosti supstituiranja koje pružaju derivati piridina, u potpunosti je jasno kako su tu mogućnost prepoznali mnogi znanstvenici diljem svijeta i kako su se kvaterne soli derivata piridina, kao i kvaterne soli općenito, počele naširoko komercijalno upotrebljavati zahvaljujući istraživanjima.

Eksperimentalni dio završnog rada upućuje na jednostavno izvođenje sinteze. Prema dobivenim iskorištenjima može se zaključiti kako supstituiranost piridinskog prstena znatno utječe na iskorištenje reakcije, smanjuje se prinos. Priprava kvaterne piridinijeve soli s nikotinamidom, najmanje supstituiranim derivatom piridina, prikazuje najveći prinos reakcije. Nasuprot tomu, iskorištenje reakcije kvaternizacije piridoksal-oksima s 2-brom-4'-fluoracetofenonom znatno je manje, 35,09%, što upućuje na steričke smetnje jednako kao i u reakciji s 2-brom-4'-metoksiacetofenonom.

7. LITERATURA

[1] T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed. Addison Wesley: Essex, England, 1997.

[2] J. Gorzynski Smith, *Organic Chemistry*, 3rd ed., McGraw Hill, New York, 2011.

[3]http://www.chtf.stuba.sk/~szolcsanyi/education/files/Chemia%20heterocyklickych%20zlucenin/Prednaska%201/Odporucane%20studijne%20materialy/Pyrid%EDn-vlastnosti%20a%20reaktivita.pdf (27. 8. 2018.)

[4] V. Bušić, *Nove ekološki prihvatljive metode kvaternizacije derivata piridina*, disertacija, Osijek, 2015.

[5] A. A. Altaf, A. Shahzad, Z. Gul, N. Rasool, A. Badshah, B. Lal, E. Khan, *A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives*, JDDMC, **1** (2015), 1-11

[6] C. G. Dunn, *The Quaternary Ammonium Compounds and their uses in the Food Industry*, ADV FOOD RES, **2** (1949), 117-200

[7] J. Marek, P. Stodulka, J. Cabal, O. Soukup, M. Pohanka, J. Korabecny, K. Musilek, K. Kuča, *Preparation of the Pyridinium Salts Differing in the Length of the N-Alkyl Substituent*, Molecules, **15** (2010), 1967-1972

[8] I. Kurmakova, O. Bondar, S. Polevichenko, N. Demchenko, *Quaternary pyridinium salts as inhibitors of mild steel biocorrosion*, Ch&ChT, **11** (2017), 314-318

[9] V. Bušić, D. Gašo-Sokač, S. Kovač, *Novel and cleaner synthesis of pyridinium salts from pyridoxal oxime and substituted phenacyl bromides*, CROAT CHEM ACTA, **86** (2013), 331-334

[10] D. Gašo-Sokač, V. Bušić, M. Cetina, M. Jukić, *An Efficient Synthesis of Pyridoxal Oxime Derivates under Microwave Irradiation*, Molecules, **19** (2014), 7610-7620

[11] S. Omidi, V. Khojasteh, A. Kakanejadifard, M. Ghasemian, F. Azarbani, *Synthesis, characterization, spectroscopy and biological activity of 4-((3-formyl-4-hydroxyphenyl)azo)-1-alkylpyridinium salts*, J. Chem. Sci. **130** (2018)