

Priprava 9-O-karbamata cinhonidina i 10,11-dihidrocinhonidina

Kurečić, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:770674>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Ivona Kurečić

**PRIPRAVA 9-O-KARBAMATA CINHONIDINA I
10,11-DIHIDROCINHONIDINA**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistra kemije

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Ines Primožič i neposrednim voditeljstvom Alme Ramić, mag. chem.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom Aktivnošću i *in silico* usmjeren dizajn malih bioaktivnih molekula (IP-2016-06-3775).

Zahvale

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Ines Primožič na izboru teme, ukazanom povjerenju i stručnim savjetima pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se asistentici Almi Ramić na pomoći i korisnim savjetima prilikom izrade eksperimentalnog dijela diplomskog rada te na neprocjenjivom iskustvu i ugodnom druženju.

Zahvaljujem se svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na susretljivosti, nesebičnoj pomoći i savjetima.

Veliko hvala svim prijateljima i kolegama na podršci, druženjima te uspomenama koje su moje studentske dane učinile ljepšim.

Najveće hvala obitelji što su mi omogućili školovanje i bili podrška.

Sadržaj

SAŽETAK.....	VI
ABSTRACT	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Cinchona alkaloidi.....	2
2.1.1. <i>Struktura Cinchona alkaloida.....</i>	<i>3</i>
2.1.2. <i>Reakcije cinchonidina i 10,11-dihidrocinchonidina.....</i>	<i>5</i>
2.2. Hidrogeniranje vinilne skupine cinchonidina	7
2.2.1. <i>Katalitičko hidrogeniranje.....</i>	<i>7</i>
2.2.2. <i>Katalitičko prijenosno hidrogeniranje cinchonidina.....</i>	<i>8</i>
2.2.3. <i>Redukcija vinilne skupine cinchonidina hidrazinom</i>	<i>9</i>
2.3. Sinteza karbamata	10
2.3.1. <i>Metode sinteze karbamata.....</i>	<i>11</i>
2.3.2. <i>Priprava karbamata reakcijom alkohola s izocijanatom ili karbamoil-kloridom</i>	<i>12</i>
2.4. Upotreba karbamatnih derivata cinchonidina i 10,11-dihidrocinchonidina.....	15
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	17
3.1. Opće napomene	17
3.2. Katalitičko prijenosno hidrogeniranje cinchonidina.....	18
3.2.1. <i>10,11-dihidrocinchonidin (1).....</i>	<i>18</i>
3.3. Priprava 9-O-karbamata 10, 11-dihidrocinchonidina.....	18
3.3.1. <i>9-O-(N-fenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (2).....</i>	<i>18</i>
3.3.2. <i>9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (3)</i>	<i>19</i>
3.3.3. <i>9-O-(N,N-dietilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (4).....</i>	<i>20</i>
3.3.4. <i>9-O-(N,N-difenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (5).....</i>	<i>21</i>
3.4. Priprava 9-O-karbamata cinchonidina.....	22
3.4.1. <i>9-O-(N-fenilkarbamoil)cinchonidin (6).....</i>	<i>22</i>
3.4.2. <i>9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)cinchonidin (7).....</i>	<i>22</i>
3.4.3. <i>9-O-(N,N-dietilkarbamoil)cinchonidin (8)</i>	<i>23</i>
3.4.4. <i>9-O-(N,N-difenilkarbamoil)cinchonidin (9)</i>	<i>24</i>
3.4.5. <i>9-O-(N-cikloheksilkarbamoil)cinchonidin (10)</i>	<i>25</i>
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	27
4.1. Uvod	27

4.2. Katalitičko prijenosno hidrogeniranje cinchonidina.....	28
4.2.1. 10,11-dihidrocinchonidin (1).....	28
4.3. Priprava 9-O-karbamata 10, 11-dihidrocinchonidina.....	29
4.3.1. 9-O-(N-fenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (2).....	29
4.3.2. 9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (3)	30
4.3.3. 9-O-(N,N-dietilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (4)	32
4.3.4. 9-O-(N,N-difenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (5)	33
4.4. Priprava 9-O-karbamata cinchonidina.....	34
4.4.1. 9-O-(N-fenilkarbamoil)cinchonidin (6)	34
4.4.2. 9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)cinchonidin (7).....	35
4.4.3. 9-O-(N,N-dietilkarbamoil)cinchonidin (8)	36
4.4.4. 9-O-(N,N-difenilkarbamoil)cinchonidin (9)	37
4.4.5. 9-O-(N-cikloheksilkarbamoil)cinchonidin (10)	38
4.5. Fizikalna karakterizacija spojeva.....	38
4.6. Spektroskopska karakterizacija spojeva	41
4.6.1. IR spektroskopija.....	41
4.6.2. Spektroskopija NMR	43
§ 5. ZAKLJUČAK	48
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	49
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	50
§ 8. DODATAK	VIII
8.1. IR i NMR spektri pripremljenih spojeva	viii
§ 9. ŽIVOTOPIS	XXV



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVA 9-O-KARBAMATA CINHONIDINA I 10,11-DIHIDROCINHONIDINA

Ivona Kurečić

Ovim diplomskim radom pripremljen je 10,11-dihidrocinchonidin, njegovi karbamatni derivati te karbamatni derivati cinchonidina. 10, 11-dihidrocinchonidin pripremljen je redukcijom vinilne skupine cinchonidina korištenjem amonijevog formijata i ugljika na paladiju reakcijom prijenosnog katalitičkog hidrogeniranja. Serija karbamatnih derivata pripremljena je reakcijom alkaloida i odgovarajućeg izocijanata ili karbamoil-klorida. Korišteni su fenil- i cikloheksilizocijanat kao i dietil-, difenil- i dimetilkarbamoil-klorid. Dobiveni su mono- i disupstituirani alifatski te mono- i disupstituirani aromatski karbamatni derivati cinchonidina i 10,11-dihidrocinchonidina. Pripremljenim spojevima određeno je specifično optičko zakretanje i talište, a karakterizirani su infracrvenom spektroskopijom te spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije (^1H i ^{13}C).

(51 + xxv stranica, 18 slika, 22 sheme, 4 tablice, 35 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: alkaloid, cinchonidin, 10,11-dihidrocinchonidin, karbamat, redukcija.

Mentor: prof. dr. sc. Ines Primožič
Neposredni voditelj: Alma Ramić, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožič
 2. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
 3. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki
- Zamjena: doc.dr. sc. Đani Škalamera

Datum diplomskog ispita: 25. rujna 2020.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

PREPARATION OF 9-*O*-CARBAMATES OF CINCHONIDINE AND 10,11-DIHYDROCINCHONIDINE

Ivona Kurečić

In this diploma thesis synthesis of 10,11-dihydrocinchonidine, its carbamate derivatives and carbamate derivatives of cinchonidine was described. 10,11-dihydrocinchonidine was prepared by a transfer catalytic hydrogenation of cinchonidine over a palladium on carbon catalyst using ammonium formate as hydrogen donor. A series of carbamate derivatives was prepared in reaction of an alkaloid and the corresponding isocyanate or carbamoyl chloride. Phenyl- and cyclohexyl- isocyanate were used as well as diethyl-, diphenyl- and dimethylcarbamoyl chloride. Mono- and disubstituted aliphatic and mono- and disubstituted aromatic cinchonidine carbamates and 10,11-dihydrocinchonidine carbamates have been obtained. Optical rotation and melting point of synthesized compounds were determined. Furthermore, synthesized compounds were analyzed by infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H and ^{13}C).

(51 + xxv pages, 18 figures, 22 schemes, 4 tables, 35 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: alkaloid, cinchonidine, 10,11-dihydrocinchonidine, carbamate, reduction.

Mentor: prof. dr. sc. Ines Primožič
Assistant mentor: Alma Ramić, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Professor
 2. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
 3. Dr. Biserka Prugovečki, Professor
- Substitute: Dr. Đani Škalamera, Assistant Professor

Date of exam: September 25, 2020

§ 1. UVOD

Cinhonidin i 10,11-dihidrocinhonidin prirodni su spojevi koji pripadaju skupini *Cinchona* alkaloida, biološki aktivnih amina pronađenih u kori drveta roda *Cinchona*. Na industrijskoj skali se iz kore drveta *Cinchona* izoliraju četiri glavna alkaloida, a to su: kinin, kinidin, cinhonidin i cinhonin.¹ Njihovu strukturu karakteriziraju alifatski kinuklidinski prsten, aromatski kinolinski prsten, vinilni supstituent i hidroksilna skupina na C9 položaju. Hidroksilna skupina se relativno jednostavnim kemijskim modifikacijama može prevesti u različite derivate kao na primjer estere, etere, karbamate, amide, itd.²

Ovi spojevi zanimljivi su jer imaju širok spektar primjene te se najviše koriste kao kiralni organokatalizatori u stereoselektivnoj sintezi, kao kiralni reagensi i kiralne stacionarne faze u analitičkoj kemiji, a zbog različitih bioaktivnih svojstava imaju primjenu i u medicinskoj kemiji.^{3,4}

Cilj ovog rada bila je priprava 10,11-dihidrocinhonidina reakcijom katalitičkog prijenosnog hidrogeniranja te priprava karbamatnih derivata cinhonidina i 10,11-dihidrocinhonidina reakcijom alkaloida i odgovarajućeg izocijanata ili karbamoil-klorida. Pripravljena je serija karbamatnih derivata koji su mono- ili disupstituirani alifatskim skupinama (metilnom, etilnom i cikloheksilnom) te mono- i disupstituirani aromatskom fenilnom skupinom. Pripravljene spojevi karakterizirani su infracrvenom spektroskopijom te ¹H i ¹³C spektroskopijom NMR.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. *Cinchona* alkaloidi

Alkaloidi su skupina prirodnih amina prisutnih u određenim biljnim vrstama.⁵ Jedna od poznatijih skupina alkaloida su *Cinchona* alkaloidi, prirodni spojevi pronađeni u kori drveta roda *Cinchona* (slika 1). Stablo potječe iz Južne Amerike, a danas se najviše uzgaja u Indoneziji i Indiji. Prah kore drveta koristio se od 17. stoljeća kao lijek protiv malarije, dok je aktivni sastojak kinin, izoliran tek 1820. godine.¹

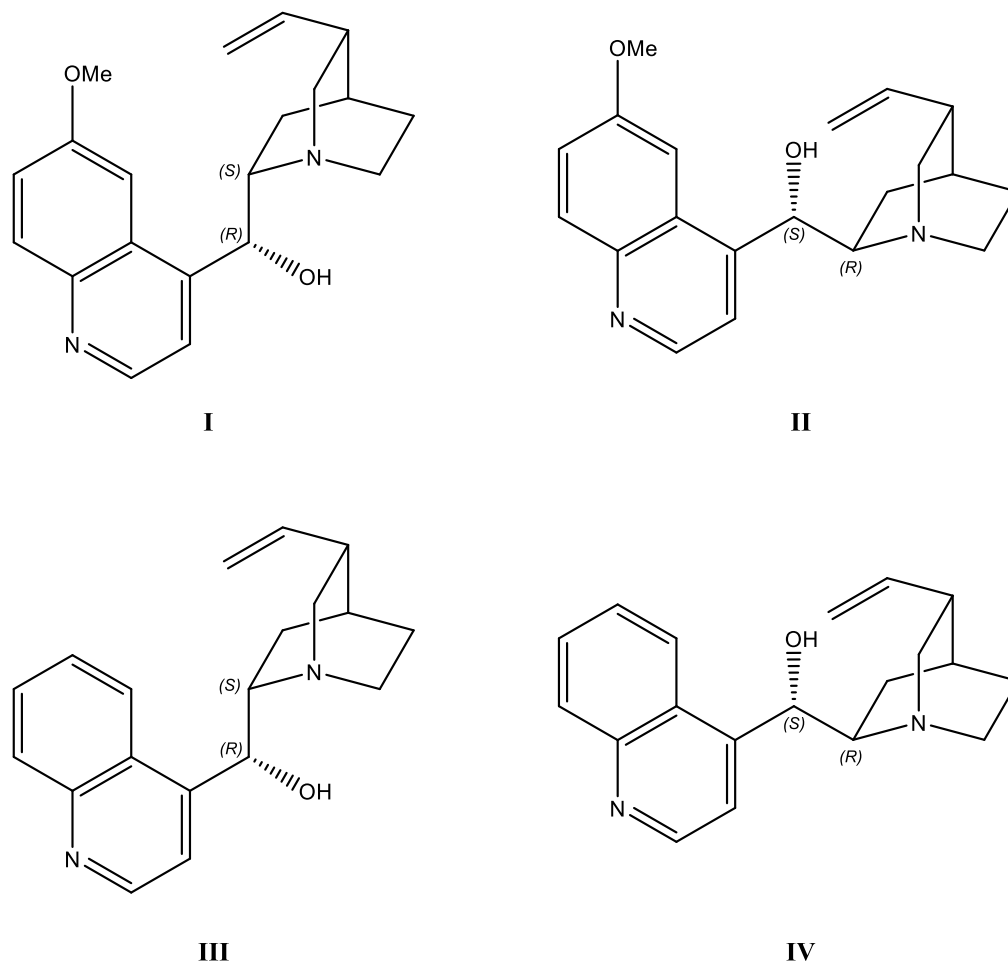


Slika 1. Kora drveta *Cinchona*⁶

Četiri glavna alkaloida koje sadrži kora drveta u značajnim količinama su kinin, kinidin, cinchonidin i cinchonin (slika 2), dok su u manjoj količini sadržani njihovi 10,11-dihidro derivati. Kora drveta se djelomično regenerira pa se jedno stablo može iskoristiti više puta.¹

Osim što ovi alkaloidi imaju antimalarijska svojstva, također pokazuju i antitumorska, antibakterijska, antiparazitska i protuupalna svojstva.⁷ S obzirom na širok spektar svojstva, *Cinchona* alkaloidi imaju široku upotrebu. Kinin se koristi kao tradicionalni lijek protiv malarije, a kinidin se propisuje kao lijek za aritmiju. Također, kinin se koristi u pripravi

gaziranih pića pa tako prepoznatljiv gorak okus tonika potječe od otopljenog kinina. Ovi alkaloidi koriste se i kao organokatalizatori u asimetričnoj sintezi, a njihovi derivati kataliziraju brojne organske reakcije s visokim stupnjem stereoselektivnosti te su jedni od najpoželjnijih izbora za indukciju kiralnosti.⁸

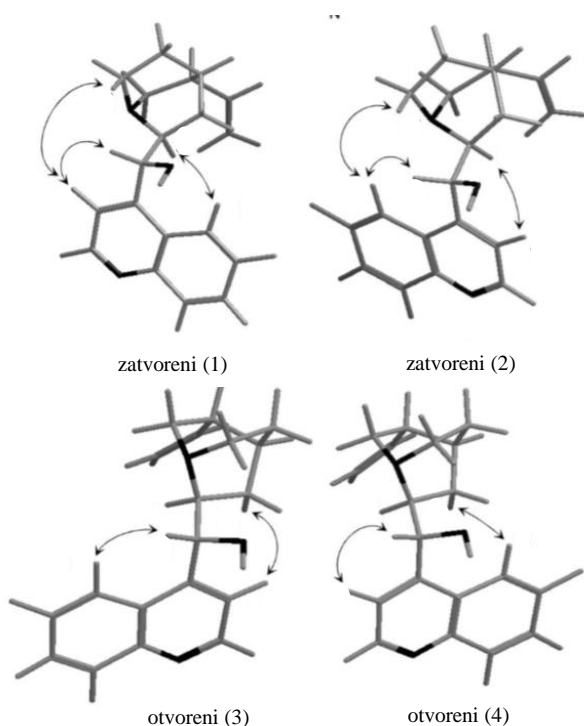


Slika 2. Struktura kinina (I), kinidina (II), cinchonidina (III) i cinchonina (IV)

2.1.1. Struktura *Cinchona* alkaloida

Struktura *Cinchona* alkaloida sastoji se od tri neovisne jedinice: aromatskog kinolinskog prstena, alifatskog kinuklidinskog prstena s vezanom vinilnom skupinom i centralne hidroksilne skupine (slika 3). Atomi su numerirani prema pravilu numeriranja kinolinskog i kinuklidinskog prstena.⁸

u danom katalitičkom procesu.¹⁰ Na slici 5 su prikazana četiri konformera cinchonidina koji prevladavaju pri sobnoj temperaturi, a to su konformacije zatvoreni (1), zatvoreni (2), otvoreni (1) i otvoreni (2). Kod zatvorenih konformera dušikov atom kinuklidinskog prstena usmjeren je prema kinolinskom prstenu, dok je kod otvorenih konformera udaljen od kinolinskog prstena.¹¹



Slika 5. Konformeri cinchonidina¹¹

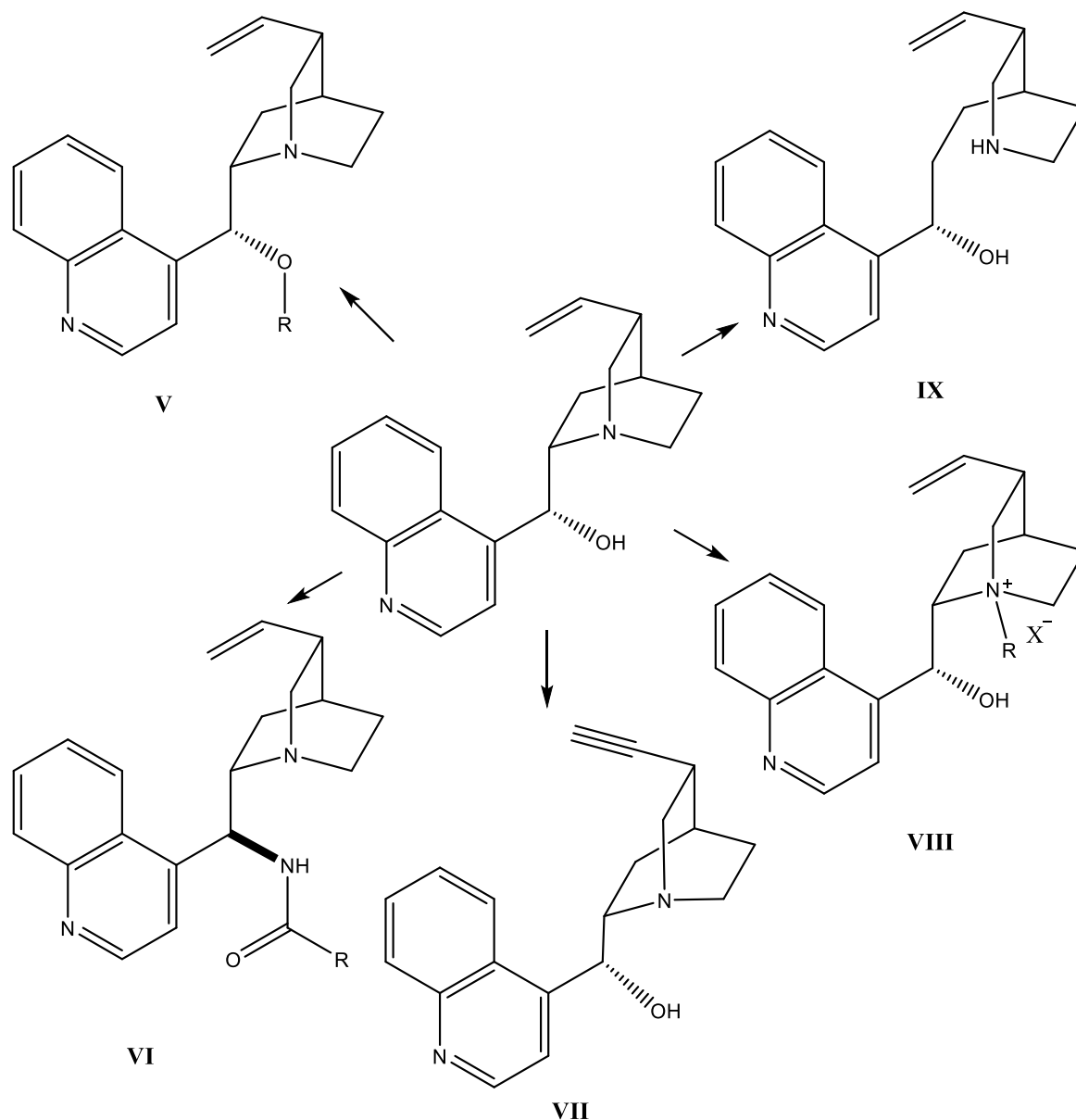
Za bazičan karakter alkaloida odgovoran je dušikov atom kinuklidinskog prstena koji je nukleofilan. Njegova pK_a vrijednost u vodi je oko tri puta veća od pK_a vrijednosti za dušikov atom kinolinskog prstena. Zbog toga se može ponašati kao ligand za razne procese katalizirane metalima i kao reaktivni centar.¹⁰

Aromatski kinolinski prsten potencijalno je vezno mjesto te služi kao mjesto za adsorpciju na čvrste površine u heterogenoj katalizi. On ima elektron donorska svojstva zbog kojih je moguć nastanak kompleksa donor-akceptor sa molekulama koje su siromašne elektronima.¹⁰

2.1.2. Reakcije cinchonidina i 10,11-dihidrocinchonidina

Složena struktura *Cinchona* alkaloida omogućuje nastanak velikog broja njihovih derivata. Reakcije kojima oni nastaju uključuju tipičnu reaktivnost pojedinih fragmenata kao što su:

vinilna skupina na C3 atomu, C9 hidroksilna skupina, dva bazična dušikova atoma iz kinolinskog, odnosno kinuklidinskog prstena i pregradnja unutar postojeće strukture.¹ Na shemi 1 prikazani su neki od mogućih derivata cinhonidina; eter (**V**), amid (**VI**), 10,11-didehidrocinhonidin (**VII**), kvaterna amonijeva sol (**VIII**) i cinhonicin (**IX**).



Shema 1. Prikaz nekih od derivata cinhonidina. Eter (**V**), amid (**VI**), 10,11-didehidrocinhonidin (**VII**), kvaterna amonijeva sol (**VIII**) i cinhonicin (**IX**).

Najčešća modifikacija koja se događa na vinilnoj skupini cinhonidina je reakcija hidrogeniranja kojom nastaje 10,11-dihidrocinhonidin. Hidrogeniranje je detaljnije opisano u

poglavljju 2.2. Ostale reakcije koje se mogu događati na vinilnoj skupini su dehidrogenacija, adicija tiola, oksidativno cijepanje, dihidroksilacija itd.⁸

Hidroksilna skupina na C9 atomu se jednostavnim modifikacijama može prevesti u različite derivate kao što su 9-*O*-eteri, esteri i karbamati. Nastajanje 9-*O*-karbamata cinhonidina i 10,11-dihidrocinhonidina detaljnije je opisano u poglavljju 2.3. Na C9 atomu moguća je i supstitucija kojom nastaju 9-azidi, amidi, amini ili tioli.⁸

Do modifikacije može doći i korištenjem reaktivnosti dušikovog atoma kinolinskog i kinuklidinskog prstena. Kinuklidin je jaka baza ($pK_b = 7,25$) pa je on preferentno kvaterniziran u odnosu na kinolin, čiji je dušikov atom manje bazičan ($pK_b = 2,81$). Osim kvaternizacije može doći i do nastanka *N*-oksida oksidacijom dušikovog atoma.¹

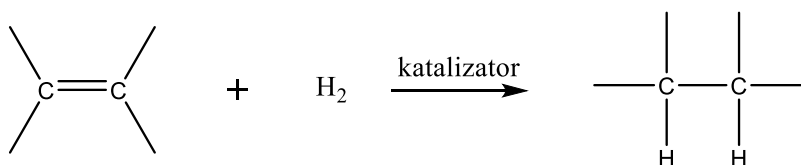
Još neke od karakterističnih transformacija su pregradnje unutar strukture koje uključuju posebna cijepanja, prvu Cinhona pregradnju i drugu Cinhona pregradnju.¹

2.2. Hidrogeniranje vinilne skupine cinhonidina

Hidrogeniranje je jedna od osnovnih transformacija u organskoj sintezi u kojoj dolazi do reakcije molekularnog vodika s drugim spojem. Dvije najčešće upotrebljavane metode hidrogeniranja su katalitičko hidrogeniranje i prijenosno hidrogeniranje.¹²

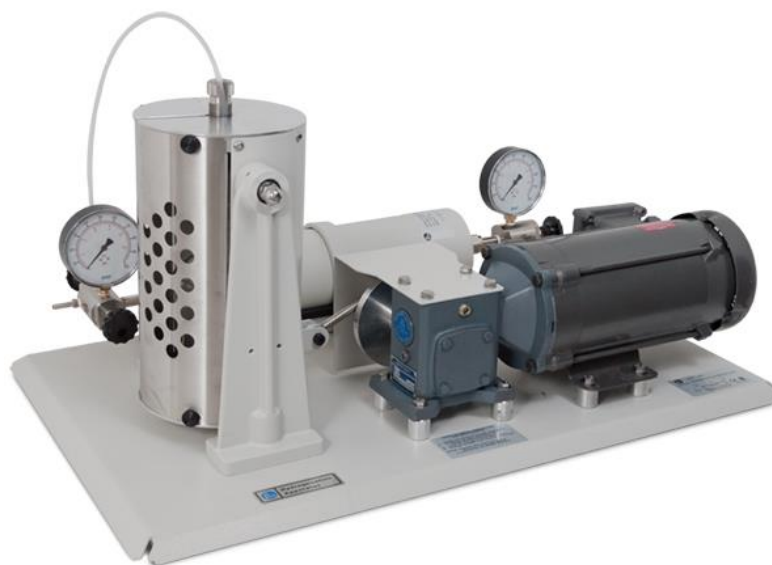
2.2.1. Katalitičko hidrogeniranje

Katalitičko hidrogeniranje je reakcija redukcije dvostruke veze adicijom molekule vodika pri čemu nastaje jednostruka veza (shema 2). Za reakciju je potreban katalizator koji sadržava Pt, Pd ili Ni.^{13a}

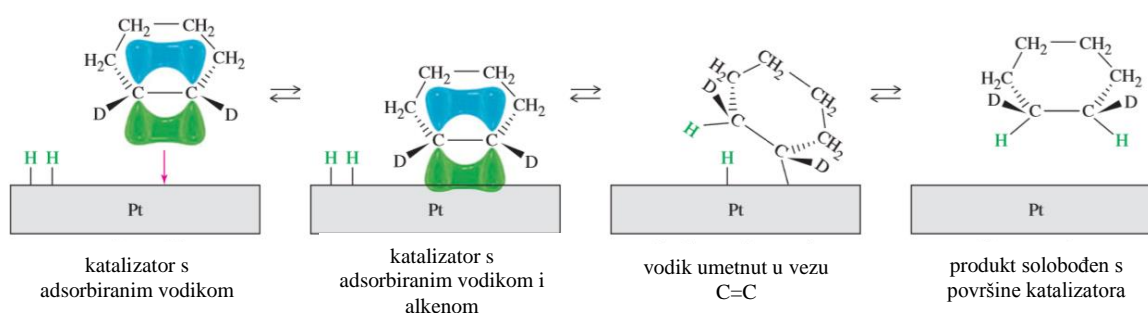


Shema 2. Općeniti prikaz katalitičkog hidrogeniranja

Hidrogeniranje se odvija upotrebom plinovitog vodika pri atmosferskom tlaku na sobnoj temperaturi. Spoj se otopi u otapalu, doda mu se mala količina katalizatora i onda se reakcijska posuda miješa u Parrovoj aparaturi za hidrogeniranje (slika 6).^{13a}

Slika 6. Parrova aparatura za hidrogeniranje¹⁴

Reakcija se odvija na metalnoj površini gdje otopina spoja dolazi u doticaj s vodikom i katalizatorom. Radi se o heterogenoj katalizi jer su reaktant i katalizator u različitoj fazi. Vodik se adsorbira na površinu čvrstog metalnog katalizatora što dovodi do slabljenja veze H-H. Na površinu katalizatora veže se i jedna strana dvostruke veze alkena. Zatim se u dvostruku vezu adira vodik i dolazi do oslobađanja reduciranog produkta s površine katalizatora. Vodikovi atomi adiraju se sa na dvostruku vezu s iste strane *syn*-stereokemijom (slika 7).^{13a}

Slika 7. Prikaz katalitičkog hidrogeniranja^{13a}

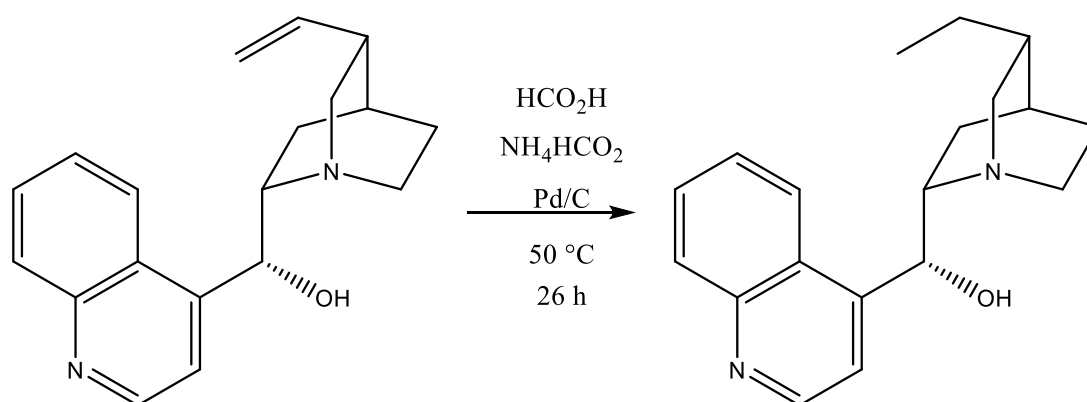
2.2.2. Katalitičko prijenosno hidrogeniranje cinhonidina

Prijenosno hidrogeniranje je reakcija adicije vodika na molekulu iz izvora koji nije molekularni vodik. Alternativa je katalitičkom hidrogeniranju jer je postupak puno

jednostavniji i ne zahtjeva posebnu aparaturu niti uvođenje plinovitog vodika pod tlakom. Donori vodika su lako dostupni, pristupačne cijene i jednostavni za korištenje. Glavni nusprodukt u reakciji se može reciklirati, a katalizatori koji se koriste uglavnom su lako dostupni i neosjetljivi.¹²

Neki od najčešće korištenih donora vodika u reakciji katalitičkog prijenosnog hidrogeniranja su mravlja kiselina, formijati, hidrazin, cikloheksen, alkoholi i drugi. Kao katalizatori se koriste metali ili metali raspršeni na raznim nosačima. Najčešće se koriste katalizatori s paladijem kao npr. Pd/C, Pd/CaCO₃, Pd/BaSO₄, dok su manje korišteni katalizatori koji potječu od Ni, Ru, Pt, Ir i Co.^{15,16}

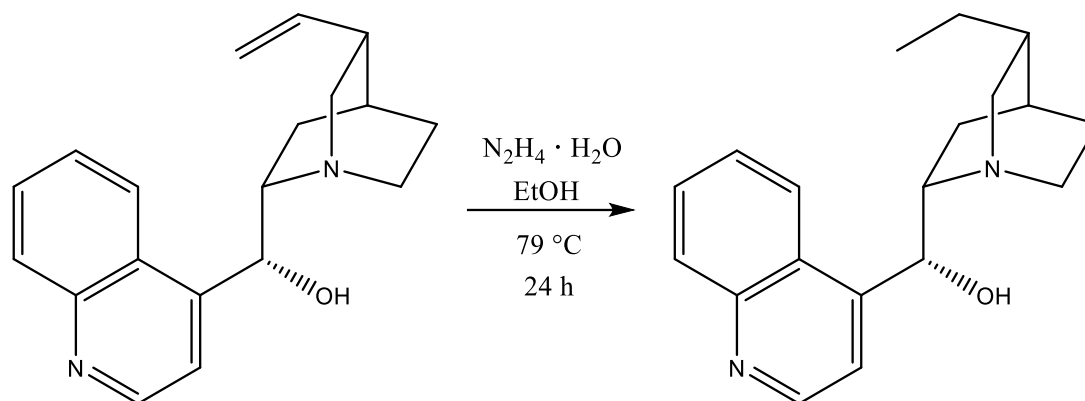
Reakcijom katalitičkog prijenosnog hidrogeniranja može se reducirati vinilna skupina cinhonidina. Reakcija se odvija prema shemi 3. Donor vodika u reakciji je amonijev formijat, a kao katalizator koristi se Pd/C. Reakcija se provodi u metanolu 26 sati uz zagrijavanje na temperaturi od 50 °C. Produkt, 10,11-dihidrocinhonidin se izolira iz profiltrirane reakcijske smjese taloženjem s vodenom otopinom amonijaka. Dobro iskorištenje reakcije je postignuto korištenjem tri ekvivalenta mravlje kiseline i četiri ekvivalenta amonijevog formijata.¹⁷



Shema 3. Redukcija vinilne skupine cinhonidina katalitičkim prijenosim hidrogeniranjem

2.2.3. Redukcija vinilne skupine cinhonidina hidrazinom

Zabilježena je reakcija redukcije vinilne skupine cinhonidina hidrazinom. Radi se o jednostavnoj i efikasnoj metodi za redukciju dvostruke veze u kojoj se kao izvor vodika koristi hidrazin. Reakcijom cinhonidina i hidrazin hidrata (8 ekvivalenta) u etanolu uz reflux otapala dobiven je 10,11-dihidrocinhonidin (shema 4). Reakcija se provodila 24 sata, otapalo je uklonjeno, a ostatak je ekstrahiran tri puta s etilacetatom.¹⁸

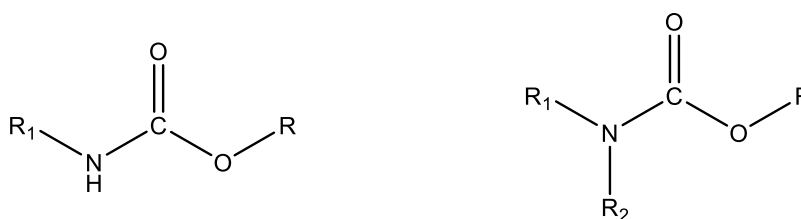


Shema 4. Redukcija vinilne skupine cinchonidina hidrazinom

Za učinkovitost reakcije najbitnijim se pokazao izbor otapala i količina hidrazina. Redukcija je provedena s najvećem iskorištenjem kada se u reakciju dodaje osam ekvivalenata hidrazina, a kao otapalo se koristi etanol. Ova metoda redukcije pokazala se ekološki prihvatljivom u usporedbi s ostalim metodama pošto je jedini nusprodukt u reakciji dušik.¹⁸

2.3. Sinteza karbamata

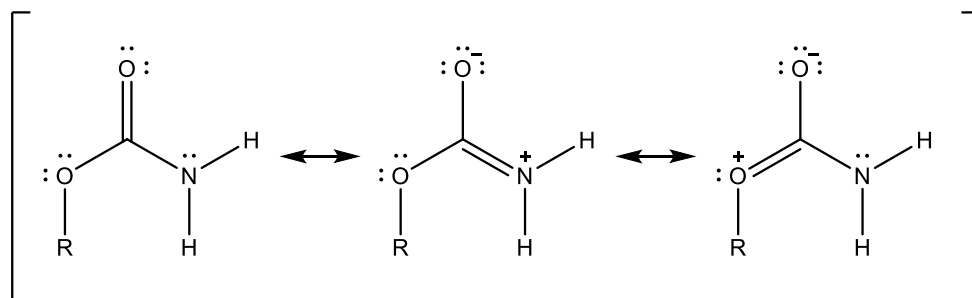
Karbamati su stabilni esteri nestabilne karbaminske kiseline, a još se nazivaju uretani ili karbamatni esteri (slika 8).^{13b}



Slika 8. Srtukturna formula mono- i disupstituiranog karbamata

Derivati karbamata koriste se u industriji agrokemikalija, industriji boja i polimernoj industriji. Važna primjena im je u organskoj sintezi i kemiji peptida gdje se koriste kao zaštitne skupine za amine i aminokiseline, a koriste se i u medicinskoj kemiji u razvoju lijekova.¹⁹

Na reaktivnost karbamata utječe rezonancijska stabilizacija. Tri su moguće rezonantne strukture koje doprinose stabilizaciji karbamata (shema 5).



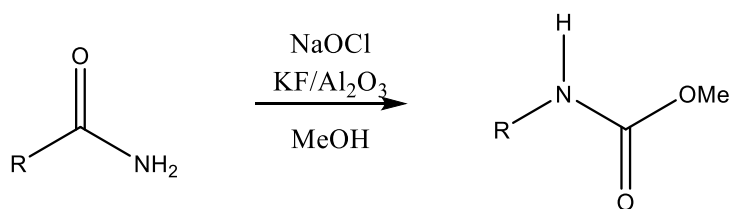
Shema 5. Rezonantne strukture karbamata

Zbog dodatnog kisikovog atoma koji je uključen u rezonancijsku stabilizaciju energija rezonancije karbamata niža je za oko 3-4 kcal mol⁻¹ u odnosu na energiju rezonancije amida.²⁰

2.3.1. Metode sinteze karbamata

Postoje razne metode kojima se mogu pripraviti karbamati, a neke od njih su: modificirana Hoffmanova pregradnja amida, Curtisova pregradnja acilazida i reakcija alkohola s izocijanatima ili karbamoil-kloridima.¹⁹

Hofmannova pregradnja je pregradnja primarnih amida u amine s jednim ugljikovim atomom manje u odnosu na polazni amid. S obzirom da se u pregradnji koristi lužnata otopina broma, koja se pokazala nepouzdanom, istraženi su neki drugi reagensi za modifikaciju pregradnje. Jednom od modificiranih metoda pregradnje uspješno su pripremljeni metil karbamati. U metodi se kao oksidans koristi natrijev hipoklorit s katalitičkom količinom kalijeveg flourida na aluminijevom oksidu. Reakcija se provodi uz reflux metanola prema shemi 6.²¹



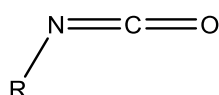
Shema 6. Priprava metil karbamata modificiranom Hofmannovom pregradnjom

Curtiusova pregradnja je reakcija termalnog raspada acilazida do izocijanata koji se mogu izolirati ili dalje hidrolizom dati amine kao produkte. Izocijanati koji nastaju mogu se transformirati u razne derivate karbamata u reakciji s alkoholom.

Spojevi koji se koriste za pripremu karbamata, kao što su fosgen i izocijanati jako su otrovni pa se istražuju njihove zamjene. Kao alternativa predložen je postupak sinteze karbamata s ugljikovim dioksidom koji nije toksičan. On reagira s aminima pri čemu nastaju amonijeve soli karbaminske kiseline koje u reakciji s halogenalkalnim daju karbamate.¹⁹

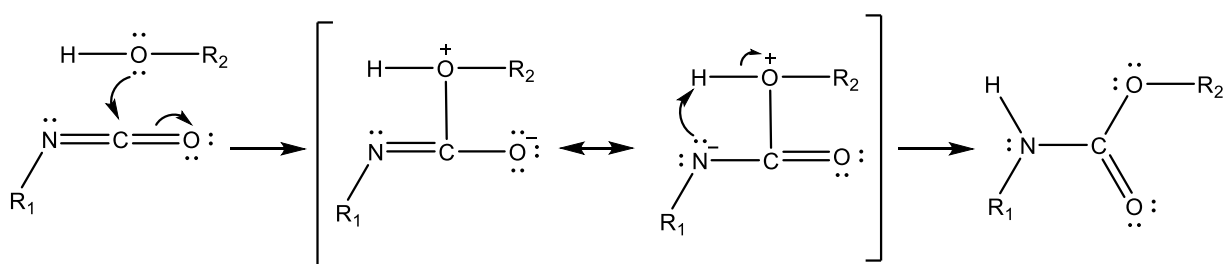
2.3.2. Priprava karbamata reakcijom alkohola s izocijanatom ili karbamoil-kloridom

Jednostavan način pripreme karbamata je obrada alkohola izocijanatom. Izocijanati su anhidridi karbaminske kiseline, a najznačajnija primjena im je u proizvodnji polimernih materijala gdje u adicijskoj polimerizaciji s diolima daju poliuretane.^{13b} Strukturna formula izocijanata prikazana je na slici 9.



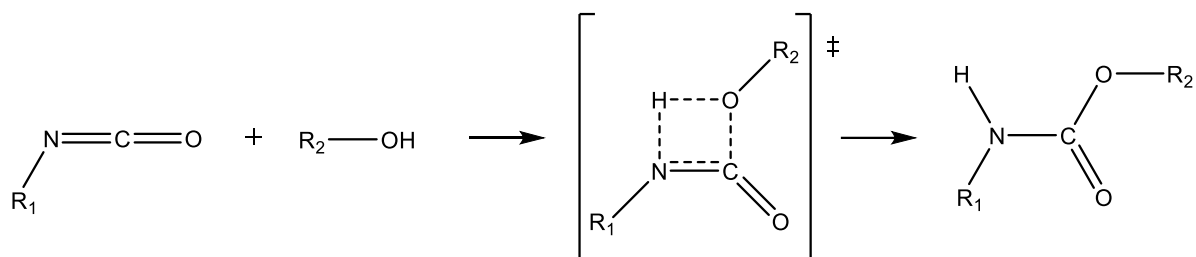
Slika 9. Strukturna formula izocijanata

Reakcija pripreme karbamata s izocijanatom i alkoholom odvija se mehanizmom nukleofilne adicije. Kisikov atom hidroksilne skupine nukleofino napada karbonilnu skupinu izocijanata, zatim dolazi do delokalizacije negativnog naboja s kisikovog atoma izocijanata na dušikov atom. Negativno nabijen dušik potom odcjepljuje proton s kisika uz nastanak karbamata (shema 7).^{13c}



Shema 7. Mehanizam nukleofilne adicije alkohola na izocijanat

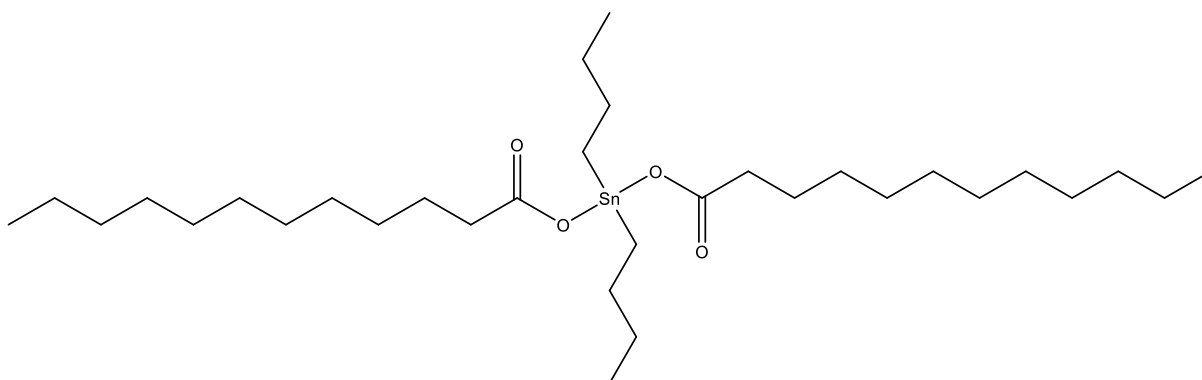
U reakciji dolazi do nastanka četveročlanog prijelaznog stanja prikazanog na shemi 8.²²



Shema 8. Nastanak četveročlanog prijelaznog stanja u reakciji alkohola i izocijanata

Nukleofilnu adiciju olakšavaju elektron-odvlačeće skupine na izocijanatu. One povećavaju pozitivni naboj ugljikovog atoma i time ga čine boljim elektrofilom za nukleofilni napad hidroksilne skupine alkohola. Za razliku od elektron-odvlačećih skupina, elektron-donirajuće skupine smanjuju reaktivnost ugljikovog atoma i usporavaju nukleofilnu adiciju. Kada u reakciji sudjeluje fenilizocijanat, negativni naboj delokalizira se u aromatski prsten što dodatno povećava pozitivni naboj ugljikovog atoma.²³

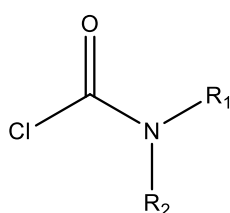
Reakcije nukleofilne adicije s izocijanatima podložne su katalizi. Katalizator uvelike povećava brzinu nukleofilne adicije na vezu C=N. Najčešće se kao katalizatori koriste tercijarni amini kao što su: dimetilpiperazin (DMP), dimetiletanolamin (DMEA) i diazobiciklooktan (DABCO). Također, koristi se i kositreni katalizator dibutylkositar dilaurat (DBTDL), prikazan na slici 10, koji je puno efikasniji u katalizi od tercijarnih amina. Katalizator djeluje na način da polarizira C=N vezu izocijanata te time čini ugljikov atom elektrofilnijim i pogodnijim za nukleofilnu adiciju hidroksilne skupine.²⁴



Slika 10. Strukturna formula dibutylkositar dilaurata

Karbamatni derivati cinhona alkaloida sintetizirani su u reakciji odgovarajućeg alkaloida i izocijanata. U literaturi je opisana sinteza karbamatnih derivata kinina i 10,11-dihidrokinina s odgovarajućim izocijanatom u toluenu. Reakcija je miješana 12 ili 17 sati uz refluks otapala, a sirovi produkti pročišćeni su kolonskom kromatografijom na silikagelu uz aceton kao eluens te su dobiveni s dobrim iskorištenjima od 80 do 94%.^{11,25} Reakcija može biti katalizirana dibutylkositar dilauratom, što je zabilježeno pri sintezi karbamatnih derivata cinhonina.²⁶

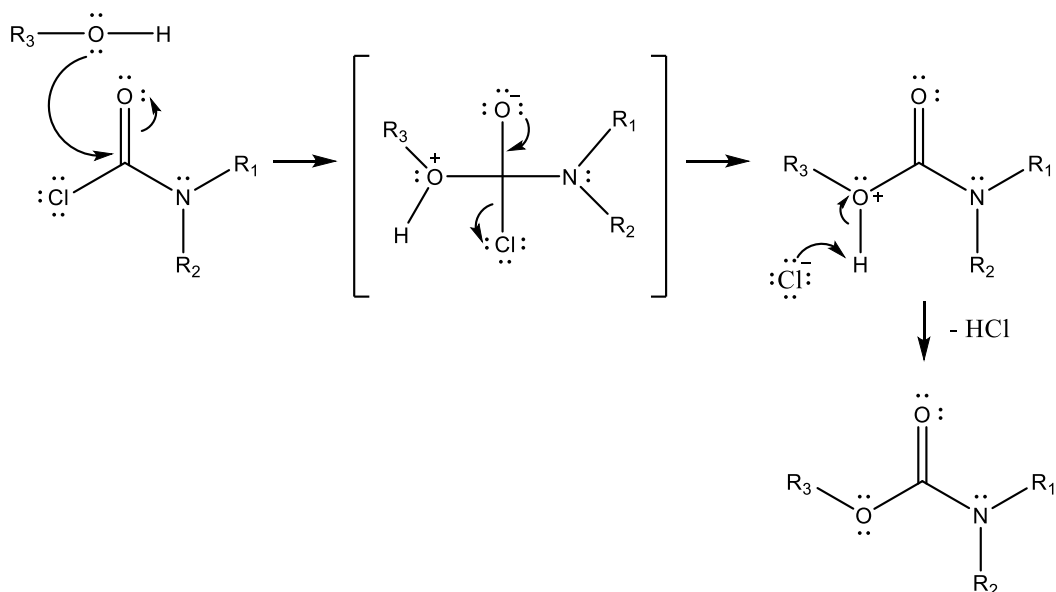
Još jedna od metoda pripreve karbamata je alkoholiza karbamoil-klorida čija je struktura prikazana na slici 11.



Slika 11. Strukturna formula karbamoil-klorida

Karbamoil-kloridi mogu biti mono- ili disupstituirani. U sintezi se češće koriste disupstituirani jer su oni stabilni i mogu se skladištiti, za razliku od monosupstituiranih koji skladištenjem propadaju pa se u sintezi umjesto njih koriste odgovarajući izocijanati.²⁷

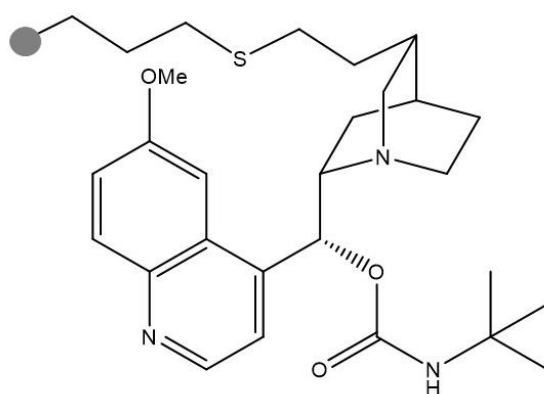
Reakcija nastanka karbamata iz karbamoil-klorida i alkohola provodi se uz prisutnost baze u svrhu poboljšanja iskorištenja. Kao baze se mogu koristiti tercijarni amini kao na primjer trietilamin ili piridin.²⁷ Radi se o reakciji nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini karbamoil klorida koja se odvija adicijsko-eliminacijskim mehanizmom. Adicijom nukleofilnog kisikovog atoma alkohola na acilnu skupinu karbamoil-klorida nastaje tetraedarski međuprodukt. Zatim eliminacijom kloridnog iona, koji je dobra izlazna skupina ponovno nastaje karbonilna skupina. Kloridni ion odcjepljuje proton s kisika i nastaje karbamat. Mehanizam je prikazan na shemi 9.^{13d}



Shema 9. Mehanizam nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini karbamoil-klorida

2.4. Upotreba karbamatnih derivata cinhonidina i 10,11-dihidrocinhonidina

Karbamatni derivati kinina korišteni su kao kiralna otapala u enantioselektivnim pokusima spektroskopije NMR s derivatima aminokiselina.¹¹ Također, adicijom tiola na vinilnu skupinu su imobilizirani na silikagel te se kao takvi koriste kao kiralne stacionarne faze za anionsku izmjenjivačku kromatografiju aminokiselina (slika 12).^{28,29}



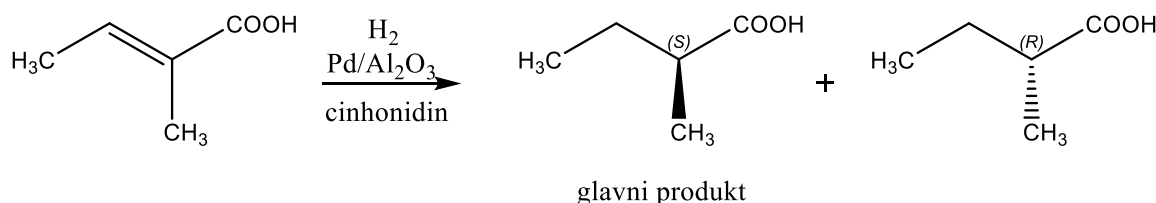
Slika 12. Imobilizirani karbamatni derivat kinina

Karbamatni derivati upotrebljavaju se kao kiralne stacionarne faze u tekućinskoj kromatografiji visoke djelotvornosti. Koriste se za razdvajanje enantiomera kiselih analita.

Mogu se klasificirati kao slabi kiralni izmjenjivači aniona s obzirom da u strukturi imaju nekoliko mjesta na kojima može doći do intermolekulskih interakcija s analitom. Pri radnim uvjetima (pH 4-7) dušikov atom kinuklidinskog prstena je protoniran, to omogućuje elektrostatske interakcije s deprotoniranim kiselim analitima. Elektrostatsko polje oko veznih mjesta usmjerava da analit dođe u pravilnu orijentaciju prema kiralnoj fazi što vodi do kontakta i formiranja diastereomera.³⁰ Interakcije koje se događaju između analita i kiralne faze mogu biti odgovorne za molekularno prepoznavanje i sposobnost razlikovanja enantiomera, a moguće su vodikove veze, steričke interakcije, π - π interakcije itd.³¹

Karbamatni derivat cinhonidina upotrijebljen je kao kiralna stacionarna faza u anionsko izmjenjivačkoj tekućinskoj kromatografiji za odvajanje enantiomera 2-metoksi-2-(1-naftil)propionske kiseline.³²

Karbamatni derivat cinhonidina može se upotrijebiti u reakciji enantioselektivnog katalitičkog hidrogeniranja. U reakciji dolazi do asimetrične indukcije čime pri tvorbi spoja s novim asimetričnim ugljikom prevladava jedan enantiomer. Asimetričnu indukciju uzrokuje kiralni ligand na katalizatoru. Kao katalizator je korišten paladij modificiran karbamatom cinhonidina. Reakcija je prikazana na shemi 10.³³



Shema 10. Enantioselektivno katalitičko hidrogeniranje katalizirano paladijem koji je modificiran s cinhonidinom

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Korištene kemikalije i otapala kupljeni su od uobičajenih dobavljača (Aldrich, Gram-Mol, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka, Merck) te su bili analitičke čistoće ili su prethodno pročišćeni standardnim postupcima opisanima u literaturi. Cikloheksilizocijanat je pročišćen destilacijom.

Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom na aluminijskim pločicama silikagela (TLC Silica gel 60 F₂₅₄), a komponente su detektirane pomoću UV lampe i reverzibilnom adicijom joda. Spojevi su pročišćavani kolonskom kromatografijom pri čemu je kao stacionarna faza korišten silikagel 60 (63-200 μm).

Pripremljeni spojevi karakterizirani su infracrvenom spektroskopijom te ¹H i ¹³C spektroskopijom NMR. IR spektri snimljeni su na IR spektrometru FT-IR PerkinEliminer Spectrum Two, a vizualizirani su u programu SpectraGryph 1.2. Uzorci za snimanje pripremljeni su u obliku KBr pastile. Valni brojevi ($\tilde{\nu}$) su izraženi u recipročnim centimetrima (cm⁻¹). ¹H i ¹³C NMR spektri snimljeni su na NMR spektrometru Bruker Avance III HD pri 400 MHz u deuteriranom metanolu ili deuteriranom kloroformu. Spektri NMR vizualizirani su u programu TopSpin 3.6.2. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u dijelovima na milijun (ppm) u odnosu na tetrametilsilan (TMS) kao unutarnji standard, a konstante sprege (J) izražene su u Hertzima (Hz). Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet, dd = dublet dubleta, qd = kvartet dubleta, tdd = triplet dublet dubleta. Kinolinski i kinuklidinski atomi označeni su brojevima prema pravilu numeriranja kinolinskog i kinuklidinskog prstena, a atomi karbamatnih derivata označeni su brojevima s dva apostrofa.

Tališta pripremljenih spojeva su određena na uređaju Büchi Melting Point B-545 i nisu korigirana. Optička zakretanja spojeva mjerena su na polarimetru Schmidt + Haensch Polartronic NH8 pri sobnoj temperaturi.

3.2. Katalitičko prijenosno hidrogeniranje cinhonidina

3.2.1. 10,11-dihidrocinhonidin (1)

U okrugloj tikvici od 250 mL otopljen je cinhonidin (5,03 g, 0,017 mol) u metanolu (35 mL) te je uz snažno miješanje magnetskom miješalicom pri sobnoj temperaturi dodana mravlja kiselina (2,36 g, 0,051 mol, 3 ekvivalenta). Zatim su u smjesu dodani amonijev formijat (4,32 g, 0,069 mol, 4 ekvivalenta) i 10% Pd/C (0,334 g). Nakon sat vremena reakcijska smjesa je postupno zagrijana na 50 °C i miješana 22 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (diklormetan : aceton : metanol : 25% amonijak = 6 : 2 : 2 : 0,1). Nakon završetka reakcije u ohlađenu reakcijsku smjesu uz snažno miješanje dodana je, kap po kap, mravlja kiselina (0,80 g, 0,017 mol), a nakon toga je reakcijska smjesa profiltrirana preko celita te je zaostali talog ispran metanolom (15 mL). Filtrat je uparen na rotacijskom uparivaču do suhoga i ostatku je dodana voda (5 mL). Dobivenoj suspenziji je uz miješanje i hlađenje polako dokapana 32%-tna otopina amonijaka (25 mL) nakon čega je miješanje nastavljeno još 15 minuta. Talog je profiltriran i višekratno ispiran s vodom (25 mL). Dobiven je bijeli praškasti spoj **1**, prekristaliziran iz acetona (3,069 g, 61%), t_f 233,1 °C, $[\alpha]_D^{25} = -138^\circ$ (c 0,11, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3436 (O-H), 3068 (=C-H), 2926 (C-H (CH₂)), 2861 (C-H (CH₃)), 1590 (C=C), 1451 (CH₂), 1334 (CH₂), 1207 (C-O), 1052 (C-N), 758 (=C-H)

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 8,84 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H2'), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8'), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,81-7,77 (m, 1H, H6'), 7,74 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H3'), 7,70-7,66 (m, 1H, H7'), 5,66 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, H9), 3,66-3,58 (m, 1H, H8), 3,14-3,09 (m, 2H, H6, H2), 2,70-2,63 (m, 1H, H6), 2,38 (qd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H2), 1,91-1,84 (m, 2H, H3, H7), 1,81-1,78 (m, 1H, H5), 1,55-1,46 (m, 3H, H4, H7, H5), 1,30-1,22 (m, 2H, H10), 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H11)

¹³C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 150,95 (C10'), 149,52 (C2'), 147,45 (C4'), 129,29 (C8'), 128,64 (C5'), 126,74 (C7'), 125,78 (C9'), 123,16 (C8'), 118,56 (C3'), 70,93 (C9), 60,18 (C8), 57,98 (C2), 42,63 (C6), 37,18 (C3), 27,46 (C7), 27,14 (C5), 25,36 (C4), 20,56 (C10), 10,88 (C11).

3.3. Priprava 9-O-karbamata 10, 11-dihidrocinhonidina

3.3.1. 9-O-(N-fenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (2)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je spoj **1** (0,50 g, 1,69 mmol) u suhom toluenu (20 mL). Dodan je fenilizocijanat (0,2614 g, 2,19 mmol) i reakcijska smjesa je miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 22 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (diklormetan : metanol : 25% amonijak = 85 : 14 : 1). Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču, a sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom pri čemu je kao eluens korištena smjesa otapala diklormetan : metanol : 25% amonijak = 85 : 14 : 1. Frakcije koje su sadržavale smjesu produkta i fenilizocijanata rekromatografirane su u istom sustavu otapala. Dobiven je svijetložuti praškasti spoj **2** (0,5091 g, 73%), t_r 195,9 °C, $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ (c 0,10, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3182 (N-H), 3036 (=C-H), 2937 (C-H (CH₂)), 2865 (C-H (CH₃)), 1723 (C=O), 1602 (C=N), 1556 (C=C), 1445 (CH₂), 1313 (CH₂), 1226 (C-O), 1059 (C-N), 762 (=C-H)

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 8,86 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H2'), 8,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8'), 8,11 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H, H5'), 7,84-7,80 (m, 1H, H6'), 7,75-7,71 (m, 1H, H7'), 7,66 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H3'), 7,43 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 2H, H2''), 7,25 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H3''), 7,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H4''), 6,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H, H9), 3,39-3,35 (m, 1H, H8), 3,29-3,24 (m, 1H, H6), 3,04 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H, H2), 2,71-2,63 (m, 1H, H6), 2,34 (qd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H, H2), 1,97-1,87 (m, 1H, H3), 1,82-1,72 (m, 3H, H4, H7), 1,57-1,46 (m, 2H, H7, H5), 1,35-1,25 (m, 2H, H10), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, H11)

¹³C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 153,13 (C=O), 149,53 (C2'), 147,68 (C10'), 146,79 (C4'), 138,45 (C1''), 129,64 (C6'), 128,80 (C5'), 128,48 (C2''), 127,12 (C8'), 125,73 (C9'), 123,30 (C7'), 122,99 (C3''), 119,00 (C4''), 118,43 (C3'), 74,04 (C9), 59,35 (C8), 57,84 (C2), 42,38 (C6), 37,03 (C3), 27,34 (C7), 27,08 (C5), 25,19 (C4), 22,42 (C10), 10,90 (C11).

3.3.2. 9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (**3**)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je spoj **1** (0,50 g, 1,69 mmol) u suhom toluenu (20 mL). Zatim su dodani trietilamin (0,1882 g, 1,86 mmol) i dimetilkarbamoil klorid (0,1999 g, 1,86 mmol) te je reakcijska smjesa miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 22 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (acetone). Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču i ostatku je dodan kloroform (20 mL). Nastala otopina prebačena je u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana dva puta s vodom (3 mL). Kloroformski ekstrakt sušen je na bezvodnom natrijevom sulfatu. Otopina je profiltrirana kroz

vatu, a otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom pri čemu je kao eluens korišten aceton. Dobiven je svijetložuti uljasti spoj **3** (0,2683 g, 43%), $[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$ (c 0,1, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3035 (=C-H), 2931 (C-H (CH₂)), 2864 (C-H (CH₃)), 1708 (C=O), 1593 (C=C), 1455 (CH₂), 1390 (CH₃), 1271 (CO-N), 1181 (C-O), 1052 (C-N), 762 (=C-H)

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 8,86 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H2'), 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8'), 8,10 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,9$ Hz, 1H, H5'), 7,85-7,80 (m, 1H, H6'), 7,74-7,70 (m, 1H, H7'), 7,60 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H3'), 6,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, H9), 3,40 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H, H8), 3,31-3,26 (m, 1H, H6), 3,16 (s, 3H, H1'), 3,07 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, 1H, H2), 2,89 (s, 3H, H2'), 2,75-2,68 (m, 1H, H6), 2,38 (qd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H2), 1,91-1,83 (m, 2H, H3, H4), 1,81-1,77 (m, 2H, H7, H5), 1,64-1,51 (m, 2H, H7, H5), 1,37-1,26 (m, 2H, H10), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H11)

¹³C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 155,47 (C=O), 149,56 (C2'), 147,70 (C10'), 146,64 (C4'), 129,63 (C6'), 128,82 (C5'), 127,05 (C8'), 125,69 (C9'), 123,26 (C7'), 118,45 (C3'), 74,88 (C9), 59,39 (C8), 57,79 (C2), 42,38 (C6), 36,89 (C3), 35,45 (N-CH₃), 35,0, (N-CH₃), 27,44 (C7), 27,04 (C5), 25,13 (C4), 22,58 (C10), 10,87 (C11).

3.3.3. 9-O-(N,N-dietilkarbamoil)-10,11-dihidrocinchonidin (**4**)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je spoj **1** (0,40 g, 1,36 mmol) u suhom toluenu (20 mL). Zatim su dodani trietilamin (0,1518 g, 1,50 mmol) i dietilkarbamoil klorid (0,2034 g, 1,50 mmol) te je reakcijska smjesa miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 22 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (aceton : trietilamin = 95 : 5). Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču i ostatku je dodan kloroform (20 mL). Nastala otopina prebačena je u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana dva puta s vodom (3 mL). Kloroformski ekstrakt sušen je na bezvodnom natrijevom sulfatu. Otopina je profiltrirana kroz vatu, a otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom pri čemu je kao eluens korištena smjesa aceton : trietilamin = 95 : 5. Dobiven je svijetlosmeđi uljasti spoj **4** (0,1223 g, 23%), $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ (c 0,13, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3063 (=C-H), 2933 (C-H (CH₂)), 2873 (C-H (CH₃)), 1702 (C=O), 1593 (C=C), 1475 (CH₃), 1425 (CH₂), 1380 (CH₃), 1274 (CO-N), 1166 (C-O), 1064 (C-N), 763 (=C-H)

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 8,88 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H2'), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H8'), 8,11 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,8$ Hz, 1H, H5'), 7,86-7,81 (m, 1H, H6'), 7,75-7,71 (m, 1H, H7'), 7,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H3'), 6,62 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H, H9), 3,53 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H, H1''), 3,39-3,35 (m, 1H, H8), 3,27 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H, H3''), 3,12 (dd, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, 1H, H2), 2,83-2,75 (m, 1H, H6), 2,46 (qd, $J_1 = 13,4$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H2), 1,95-1,87 (m, 3H, H3', H7), 1,85-1,78 (m, 1H, H4), 1,71-1,58 (m, 2H, H5), 1,40-1,33 (m, 2H, H10), 1,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, H2''), 1,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H, H4''), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H11)

¹³C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 154,69 (C=O), 149,56 (C2'), 147,80 (C10'), 146,26 (C4'), 129,69 (C6'), 128,87 (C5'), 127,17 (C8'), 125,75 (C9'), 123,31 (C7'), 118,73 (C3'), 74,16 (C9), 59,48 (C8), 57,48 (C2), 42,36 (C6), 41,79 (C1''), 41,20 (C3''), 36,62 (C3), 27,01 (C7), 26,89 (C5), 24,96 (C4), 22,88 (C10), 13,35 (C2''), 12,15 (C4''), 10,81 (C11).

3.3.4. 9-*O*-(*N,N*-difenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (**5**)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je spoj **1** (0,50 g, 1,70 mmol) u suhom toluenu (20 mL). Zatim su dodani trietilamin (0,1892 g, 1,87 mmol), difenilkarbamoil klorid (0,4420 g, 1,87 mmol) i jedna kap dibutikositar dilaurata te je reakcijska smjesa miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 29 sati. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (acetone : trietilamin = 95 : 5). Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču i ostatku je dodan kloroform (20 mL). Nastala otopina prebačena je u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana dva puta s vodom (3 mL). Kloroformski ekstrakt sušen je na bezvodnom natrijevom sulfatu. Otopina je profiltrirana kroz vatu, a otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom pri čemu je kao eluens korištena smjesa acetone : trietilamin = 95 : 5. Dobiven je smeđi uljasti spoj **5** (0,3642 g, 44%), $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ$ (c 0,11, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹: 3067 (=C-H), 2927 (C-H (CH₂)), 2860 (C-H (CH₃)), 1719 (C=O), 1593 (C=C), 1492 (CH₃), 1454 (CH₂), 1304 (CH₂), 1207 (C-O), 1052 (C-N), 758 (=C-H)

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 8,90 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H2'), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8'), 8,11 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 0,7$ Hz, 1H, H5'), 7,84-7,80 (m, 1H, H6'), 7,69-7,65 (m, 1H, H7'), 7,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H3'), 7,46-7,29 (m, 10H, H1'', H2'', H3''), 6,62 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, H9), 3,21-3,13 (m, 2H, H8, H6), 3,03 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, 1H, H2), 2,69-2,62 (m, 1H, H6), 2,33 (qd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H, H2), 1,65-1,61 (m, 1H, H3), 1,48-1,41 (m, 3H,

H7, H4), 1,36-1,30 (m, 1H, H7, H5), 1,21-1,12 (m, 3H, H5, H10), 0,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, H11)

^{13}C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 153,58(C=O), 149,54 (C2'), 147,72 (C10'), 145,95 (C4'), 142,02 (C1''), 129,71 (C6'), 129,03 (C2''), 128,88 (C5'), 127,23 (C8'), 125,26 (C9'), 123,11 (C7'), 118,15 (C3'), 76,20 (C9), 58,91 (C8), 57,81 (C2), 42,55 (C6), 36,77 (C3), 27,00 (C7), 26,88 (C5), 24,87 (C4), 21,68 (C10), 10,80 (C11).

3.4. Priprava 9-O-karbamata cinhonidina

3.4.1. 9-O-(N-fenilkarbamoil)cinhonidin (6)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je cinhonidin (0,51 g, 1,73 mmol) u suhom toluenu (20 mL). Dodan je fenilizocijanat (0,2680 g, 2,25 mmol) i reakcijska smjesa je miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 24 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (acetone). Reakcijska smjesa hlađena je u ledenoj kupelji, a zatim profiltrirana preko sintere lijevka. Ispiranjem taloga s dietil-eterom (10 mL) dobiven je bijeli praškasti spoj **6** (0,4161 g, 58%), t_f 221,6 °C, $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ (c 0,10, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹: 3181 (N-H), 3026 (=C-H), 2941 (C-H (CH₂)), 2867 (C-H (CH₃)), 1718 (C=O), 1603 (C=N), 1557 (C=C), 1445 (CH₂), 1314 (CH₂), 1228 (C-O), 1057 (C-N), 726 (=C-H)

^1H NMR (CDCl₃) δ / ppm: 8,92 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H2'), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8'), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H6'), 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H7'), 7,47 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, H3'), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H2''), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H3''), 7,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H4'), 6,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H9), 5,92-5,83 (m, 1H, H10), 5,07-5,02 (m, 2H, H11), 3,43 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H, H8), 3,20-3,13 (m, 1H, H6), 3,05 (dd, $J_1 = 13,7$ Hz, $J_2 = 10,1$ Hz, 1H, H2) 2,69-2,58 (m, 2H, H6, H2), 2,34-2,26 (m, 1H, H3), 2,01-1,96 (m, 1H, H7), 1,91-1,87 (m, 1H, H4), 1,80-1,74 (m, 1H, H5), 1,65-1,56 (m, 2H, H7, H5)

^{13}C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 153,12 (C=O), 149,50 (C2'), 147,66 (C10'), 146,77 (C4'), 141,19 (C10), 138,41 (C1''), 129,64 (C6'), 128,78 (C5'), 128,46 (C2''), 127,11 (C8'), 125,72 (C9'), 123,28 (C7'), 122,99 (C3''), 118,59 (C4''), 118,41 (C3'), 113,65 (C11), 73,99 (C9), 59,48 (C8), 56,02 (C2), 42,30 (C6), 39,34 (C3), 27,59 (C4), 26,73 (C7), 22,80 (C5).

3.4.2. 9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)cinhonidin (7)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je cinhonidin (0,51 g, 1,72 mmol) u suhom toluenu (20 mL). Zatim su dodani trietilamin (0,1912 g, 1,89 mmol) i dimetilkarbamoil klorid (0,2033 g,

1,89 mmol) te je reakcijska smjesa miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 22 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (acetone). Otopalo je upareno na rotacijskom uparivaču i ostatku je dodan kloroform (20 mL). Nastala otopina prebačena je u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana dva puta s vodom (3 mL). Kloroformski ekstrakt sušen je na bezvodnom natrijevom sulfatu. Otopina je profiltrirana kroz vatu, a otopalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom pri čemu je kao eluens korišten acetone. Dobiven je svijetložuti uljasti spoj **7** (0,4081 g, 65%), $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ (*c* 0,10, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3077 (=C-H), 2937 (C-H (CH₂)), 2865 (C-H (CH₃)), 1707 (C=O), 1637 (C=N), 1509 (C=C), 1458 (CH₂), 1385 (CH₃), 1181 (C-O), 1053 (C-N), 762 (=C-H)

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 8,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H2'), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H8'), 8,11 (dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 0,9 Hz, 1H, H5'), 7,85-7,80 (m, 1H, H6'), 7,74-7,70 (m, 1H, H7'), 7,61 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H3'), 6,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H9), 5,90-5,81 (m, 1H, H10), 5,01 (tdd, , *J*₁ = 15,9 Hz, *J*₂ = 10,4 Hz, , *J*₃ = 1,4 Hz, 2H, H11) 3,46-3,40 (m, 1H, H8), 3,31-3,26 (m, 1H, H6), 3,15 (s, 3H, H1''), 3,09 (dd, *J*₁ = 13,7 Hz, *J*₂ = 10,2 Hz, 1H, H2), 2,89 (s, 3H, H2''), 2,77-2,70 (m, 1H, H6), 2,66 (qd, *J*₁ = 13,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H, H2), 2,42-2,35 (m, 1H, H3), 1,90-1,76 (m, 4H, H5, H7), 1,72-1,63 (m, 1H, H4)

¹³C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 155,46 (C=O), 149,55 (C2'), 147,68 (C10'), 146,62 (C4'), 141,02 (C10), 129,62 (C6'), 128,81 (C5'), 127,09 (C8'), 125,71 (C9'), 123,26 (C7'), 118,48 (C3'), 113,84 (C11), 74,80 (C9), 59,53 (C8), 55,99 (C2), 42,27 (C6), 39,21 (C3), 35,45 (N-CH₃), 35,02, (N-CH₃), 27,54 (C4), 26,82(C7), 22,99 (C5).

3.4.3. 9-O-(*N,N*-dietilkarbamoil)cinchonidin (**8**)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je cinchonidin (0,50 g, 1,71 mmol) u suhom toluenu (20 mL). Zatim su dodani trietilamin (0,1902 g, 1,88 mmol) i dietilkarbamoil klorid (0,2549 g, 1,88 mmol) te je reakcijska smjesa miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 30 sati. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (acetone). Otopalo je upareno na rotacijskom uparivaču i ostatku je dodan kloroform (20 mL). Nastala otopina prebačena je u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana dva puta s vodom (3 mL). Kloroformski ekstrakt sušen je na bezvodnom natrijevom sulfatu. Otopina je profiltrirana kroz vatu, a otopalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom

kromatografijom pri čemu je kao eluens korišten aceton. Dobiven je svijetlosmeđi uljasti spoj **8** (0,1887 g, 68%), $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$ (*c* 0,14, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3077 (=C-H), 2936 (C-H (CH₂)), 2868 (C-H (CH₃)), 1702 (C=O), 1593 (C=C), 1476 (CH₃), 1423 (CH₂), 1272 (CO-N), 1167 (C-O), 1069 (C-N), 762 (=C-H)

¹H NMR (CD₃OD) δ / ppm: 8,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H2'), 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H8'), 8,11 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 0,9 Hz, 1H, H5'), 7,84-7,81 (m, 1H, H6'), 7,74-7,70 (m, 1H, H7'), 7,60 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H, H3'), 6,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, H9), 5,93-5,84 (m, 1H, H10), 5,06-4,98 (m, 2H, H11), 3,50-3,44 (m, 3H, H1'', H8), 3,30-3,24 (m, 3H, H3'', H6), 3,05 (dd, *J*₁ = 13,7 Hz, *J*₂ = 10,2 Hz, 1H, H2), 2,74-2,66 (m, 1H, H6), 2,63 (qd, *J*₁ = 13,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H, H2), 2,41-2,34 (m, 1H, H3), 1,99-1,80 (m, 3H, H4, H7, H5), 1,76-1,63 (m, 2H, H7, H5), 1,25 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, H2'), 1,07 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H, H4')

¹³C NMR (CD₃OD) δ / ppm: 154,90 (C=O), 149,52 (C2'), 147,77 (C10'), 146,86 (C4'), 141,815 (C10), 129,60 (C6'), 128,81 (C5'), 127,01 (C8'), 125,93 (C9'), 123,42 (C7'), 118,77 (C3'), 113,81 (C11), 74,67 (C9), 59,68 (C8), 55,91 (C2), 42,06 (C6), 41,78 (C1''), 41,20 (C3''), 39,27 (C3), 27,51 (C4), 26,91 (C7), 23,78 (C5), 13,33 (C2''), 12,17 (C4').

3.4.4. 9-O-(*N,N*-difenilkarbamoil)cinchonidin (**9**)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je cinchonidin (1,01 g, 3,43 mmol) u suhom toluenu (40 mL). Zatim su dodani trietilamin (0,3815 g, 3,77 mmol), difenilkarbamoil klorid (0,8734 g, 3,77 mmol) i jedna kap dibutilkositar dilaurata te je reakcijska smjesa miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 22 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (aceton : trietilamin = 95 : 5). Talog zaostao u reakcijskoj smjesi je profiltiran, a otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču i ostatku je dodan kloroform (20 mL). Nastala otopina prebačena je u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana dva puta sa vodom (3 mL). Kloroformski ekstrakt sušen je na bezvodnom natrijevom sulfatu. Otopina je profiltrirana kroz vatu, a otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom pri čemu je kao eluens korištena smjesa kloroform : metanol : 25% amonijak = 85 : 14 : 1. Frakcije koje su sadržavale smjesu produkta i difenilkarbamoil klorida rekromatografirane su još dva puta u istom sustavu otapala, a zatim su rekromatografirane u sustavu otapala aceton : trietilamin = 95 : 5. Dobiven je smeđi uljasti spoj **9** (0,1015 g, 10%) $[\alpha]_D^{25} = +64^\circ$ (*c* 0,11, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3064 (=C-H), 2941 (C-H (CH_2)), 2866 (C-H (CH_3)), 1719 (C=O), 1593 (C=C), 1454 (CH_2) 1305 (CH_2), 1207 (C-O), 1053 (C-N), 758 (=C-H)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ / ppm: 8,92 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H2'), 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H8'), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H5'), 7,83 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, H6'), 7,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H7'), 7,54 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H3'), 7,47-7,33 (m, 10H), 6,88 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, H9), 5,72-5,63 (m, 1H, H10), 4,94 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 10,6$ Hz, 2H, H11) 3,30-3,20 (m, 2H, H8, H6), 3,13 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 1H, H2), 2,80-2,73 (m, 2H, H6, H2), 2,39-2,32 (m, 1H, H3), 1,70-1,69 (m, 1H, H4), 1,57-1,45 (m, 3H, H7, H5), 1,22-1,16 (m, 1H, H5)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ / ppm: 153,36 (C=O), 149,57 (C2'), 147,72 (C10'), 145,35 (C4'), 141,95 (C-Ph), 140,27 (C10), 129,79 (C6'), 129,07 (CH-Ph), 128,93 (C5'), 127,34 (C8'), 125,14 (C9'), 123,04 (C7'), 118,14 (C3'), 114,15 (C11), 75,42 (C9), 58,95 (C8), 55,70 (C2), 42,70 (C6), 38,57 (C3), 27,11 (C4), 25,75 (C7), 21,68 (C5).

3.4.5. 9-O-(N-cikloheksilkarbamoil)cinhonidin (**10**)

U okrugloj tikvici od 50 mL otopljen je cinhonidin (1,01 g, 3,41 mmol) u suhom toluenu (40 mL). Dodan je cikloheksilizocijanat (0,5549 g, 4,43 mmol) i jedna kap dibutilkositar dilaurata. Reakcijska smjesa je miješana magnetskom miješalicom uz zagrijavanje na temperaturi od 110 °C 24 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (acetone : trietilamin = 95 : 5). Otapalo je upareno do pola volumena na rotacijskom uparivaču i ostatak je ostavljen da potpuno istaloži te mu je dodan acetone (10 mL). Nastala smjesa je profiltrirana preko sinter lijevka. Zaostala matičnica je uparena do suhoga i prekrizacijom iz acetona dobiven je bijeli praškasti spoj **10** (1,002 g, 70%), t_f 170,1 °C, $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$ (c 0,10, MeOH)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3178 (N-H), 3071 (=C-H), 2930 (C-H (CH_2)), 2865 (C-H (CH_3)), 1710 (C=O), 1596 (C=C), 1450 (CH_2), 1304 (CH_2), 1274 (CO-N), 1165 (C-O), 1076 (C-N), 760 (=C-H)

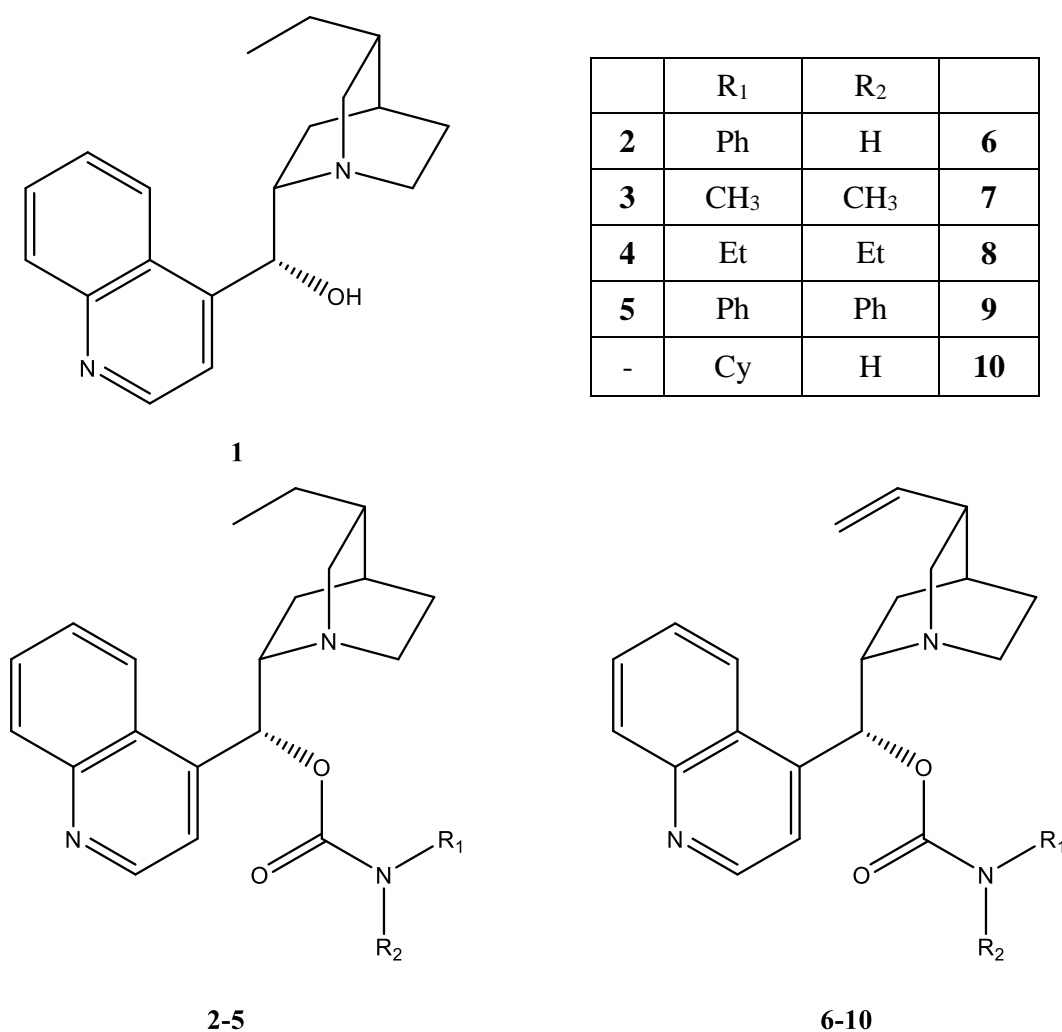
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ / ppm: 8,85 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H2'), 8,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8'), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,84-7,80 (m, 1H, H6'), 7,73-7,69 (m, 1H, H7'), 7,60 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H, H3'), 6,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, H9), 5,86-5,77 (m, 1H, H10), 4,98 (dd, $J_1 = 17,8$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 2H, H11) 3,31-3,25 (m, 2H, H8, H6), 3,06 (dd, $J_1 = 13,7$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H, H2), 2,74-2,66 (m, 1H, H6), 2,62 (qd, $J_1 = 13,7$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H, H2), 2,39-2,31 (m, 1H, H3), 1,93-1,59 (m, 11H, H_{CycHex}), 1,35-1,15 (m, 5H, H4, H7, H5)

^{13}C NMR (CD_3OD) δ / ppm: 155,38 (C=O), 149,45 (C2'), 147,64 (C10'), 147,12 (C4'), 141,20 (C10), 129,58 (C6'), 128,75 (C5'), 127,04 (C8'), 125,72 (C9'), 123,31 (C7'), 118,31 (C3'), 113,64 (C11), 73,63 (C9), 59,45 (C8), 56,05 (C2), 50,15 (C1''), 42,29 (C6), 39,35 (C3), 32,71 (d, $J = 16,5$ Hz, C2''), 27,61 (C4), 26,72(C7), 25,17 (C4''), 24,78 (C3''), 22,51 (C5).

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uvod

U okviru ovog rada sintetiziran je 10,11-dihidrocinchonidin (**1**) koji je iskorišten za pripravu četiri karbamata (**2**, **3**, **4** i **5**). Također, pripremljeni su i karbamati alkaloida cinchonidina (**6**, **7**, **8**, **9** i **10**). Sintetizirani spojevi prikazani su na slici 13.



Slika 13. Strukture sintetiziranih spojeva 10,11-dihidrocinchonidina (**1**) te serije karbamatnih derivata 10,11-dihidrocinchonidina (**2-5**) i cinchonidina (**6-10**).

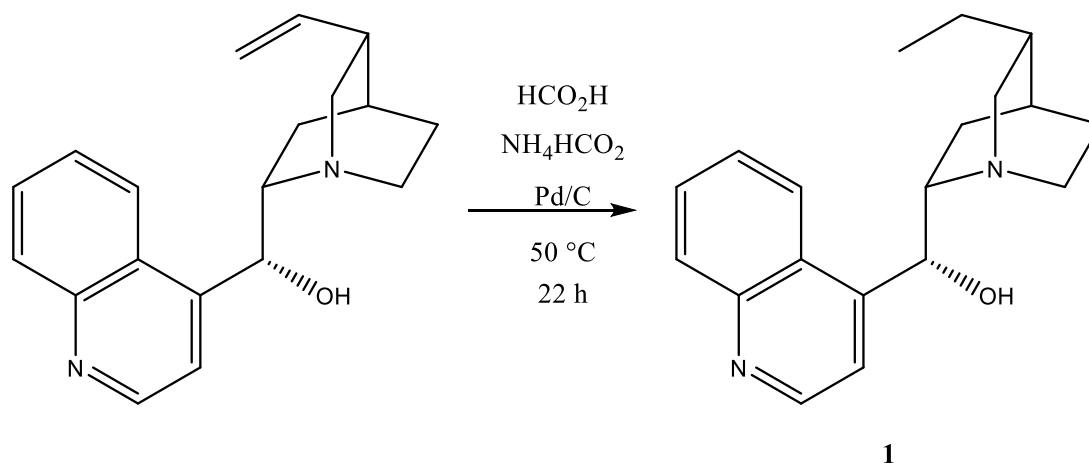
Spoj **1** pripremljen je katalitičkim prijenosnim hidrogeniranjem cinchonidina, a spojevi **2-10** pripremljeni su reakcijom alkohola i odgovarajućeg izocijanata (fenil- i cikloheksilizocijanat)

ili karbamoil-klorida (dimetil-, dietil- i difenilkarbamoil-klorid). Dobiveni su derivati karbamata koji su mono- ili disupstituirani alifatskim skupinama (metilnom, etilnom i cikloheksilnom) te mono- i disupstituirani aromatskom fenilnom skupinom.

4.2. Katalitičko prijenosno hidrogeniranje cinhonidina

4.2.1. 10,11-dihidrocinhonidin (**1**)

Reakcijom cinhonidina s amonijevim formijatom u metanolu uz Pd/C kao katalizator pripremljen je spoj **1** (shema 11). Katalizator je dodan na sobnoj temperaturi, s obzirom da dodatkom u reakcijsku smjesu dolazi do raspadanja formijata, pri čemu se oslobađa vodik. Reakcija se provodila 22 sata na temperaturi od 50 °C. Nakon završetka reakcije u reakcijsku smjesu dodana je mravlja kiselina kako bi se istaloženi produkt otopio te filtriranjem preko celita odvojio od katalizatora i netopivih soli. Uparavanjem filtrata do suhoga i dodatkom vode dobivena je žuta suspenzija. Dokapavanjem otopine amonijaka u suspenziju istaložio je bijeli produkt, spoj **1**, koji je ispran s vodom kako bi se uklonile soli mravlje kiseline i nečistoće. Spoj **1** je dodatno pročišćen prekrizacijom iz acetona te je dobiven u iskorištenju od 61%.



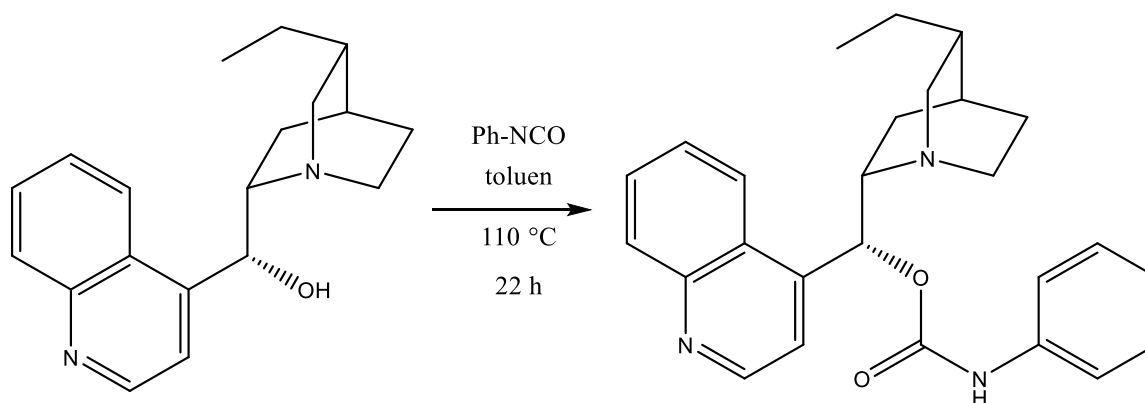
Shema 11. Priprava spoja **1** katalitičkim prijenosnim hidrogeniranjem

U reakciji dolazi do redukcije vinilne skupine cinhonidina korištenjem amonijevog formijata kao donora vodika. Reakcija je provedena s manjim iskorištenjem u odnosu na navedeni literaturni podatak¹⁷, razlog je što je dodatno provedena prekrizacija kojom se iskorištenje smanjilo.

4.3. Priprava 9-O-karbamata 10, 11-dihidrocinhonidina

4.3.1. 9-O-(N-fenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (2)

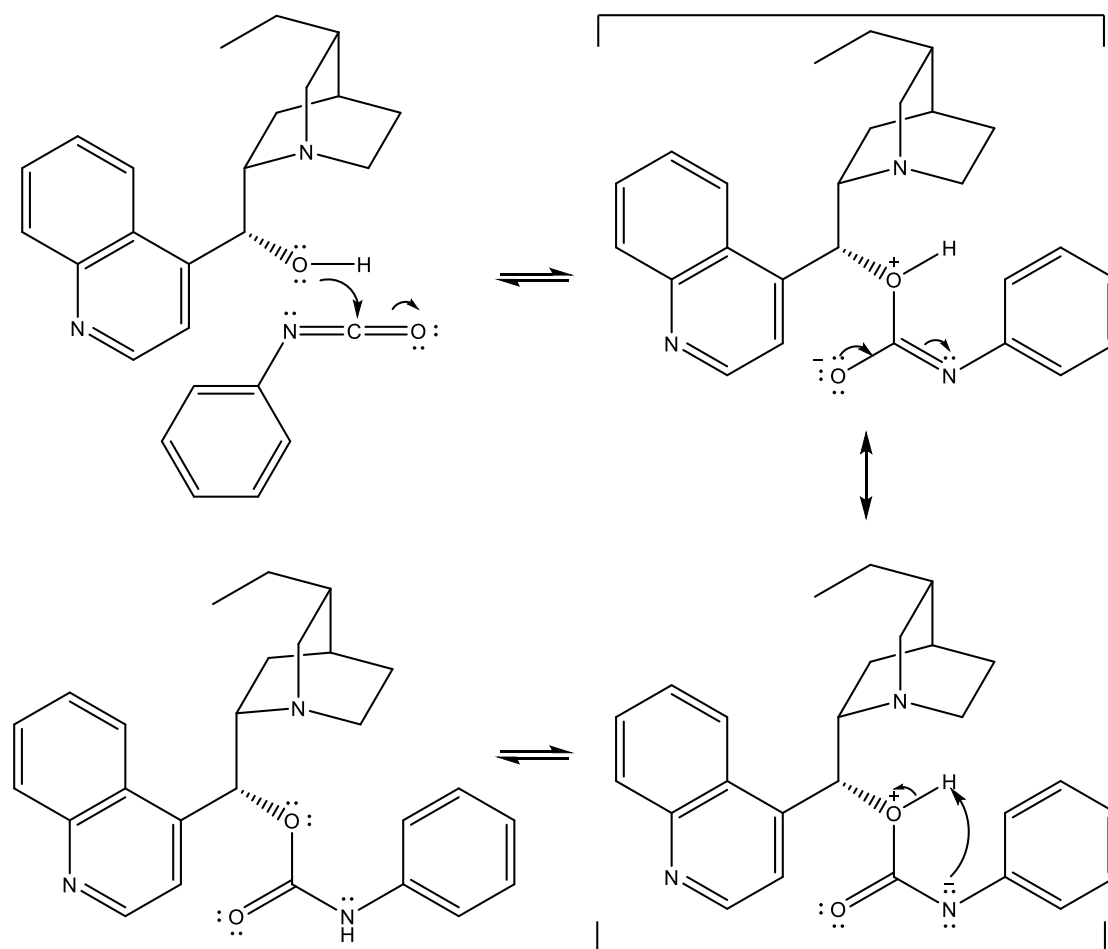
Reakcijom spoja **1** i fenilizocijanata u suhom toluenu dobiven je spoj **2** (shema 12). Reakcija se provodila 22 sata uz refluks. Prema TLC-u je zaključeno da reakcijska smjesa sadržava neizreagirani spoj **1**, produkt **2** i neizreagirani fenilkarbamat. Najpolarnija komponenta smjese je spoj **1** (alkohol), zatim slijedi spoj **2** (karbamat), dok je izocijanat najmanje polarna komponenta. Reakcijska smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom pri čemu je kao eluens korištena smjesa otapala diklormetan : metanol : 25% amonijak = 85 : 14 : 1. U korištenom sustavu otapala razlika faktora zadržavanja za karbamat i izocijanat iznosi $\Delta R_f = 0,08$. Bolji izbor za eluens bio bi aceton s obzirom da je u njemu postignuto bolje razdvajanje komponenti te razlika retencijskih faktora iznosi $\Delta R_f = 0,34$, no on nije korišten kao eluens jer u njemu reakcijska smjesa nije dobro topljiva. S obzirom na polarnost, s kolone je najprije eluiran izocijanat, zatim karbamat, dok alkohol ostaje najdulje vezan za stacionarnu fazu. Radi slabijeg razdvajanja komponenti smjese u izabranom eluensu, s kolone je dio produkta eluiran kao smjesa s fenilizocijanatom te je čist produkt dobiven u iskorištenju od 22%. Kako bi se povećalo iskorištenje, frakcije koje su sadržavale smjesu fenilizocijanata i produkta rekromatografirane su u istom sustavu otapala te je spoj **2** dobiven u iskorištenju od 73%. Ponovnim kromatografiranjem smjese fenilizocijanata i produkta iskorištenje je povećano za 51%.



Shema 12. Priprava spoja **2** reakcijom spoja **1** i fenilizocijanata

Karbamat nastaje reakcijom alkohola s izocijanatom. Predloženi mehanizam reakcije prikazan je na shemi 13. Najprije dolazi do nukleofilnog napada kisikovog atoma alkohola na karbonilnu skupinu izocijanata pri čemu nastaje nova ugljik-kisik veza. Zatim dolazi do

delokalizacije negativnog naboja s kisikovog atoma na dušikov atom što je prikazano s pomoću rezonancijskih struktura. Negativno nabijen dušikov atom djeluje kao nukleofil te odcjepljuje proton čime nastaje konačni produkt.

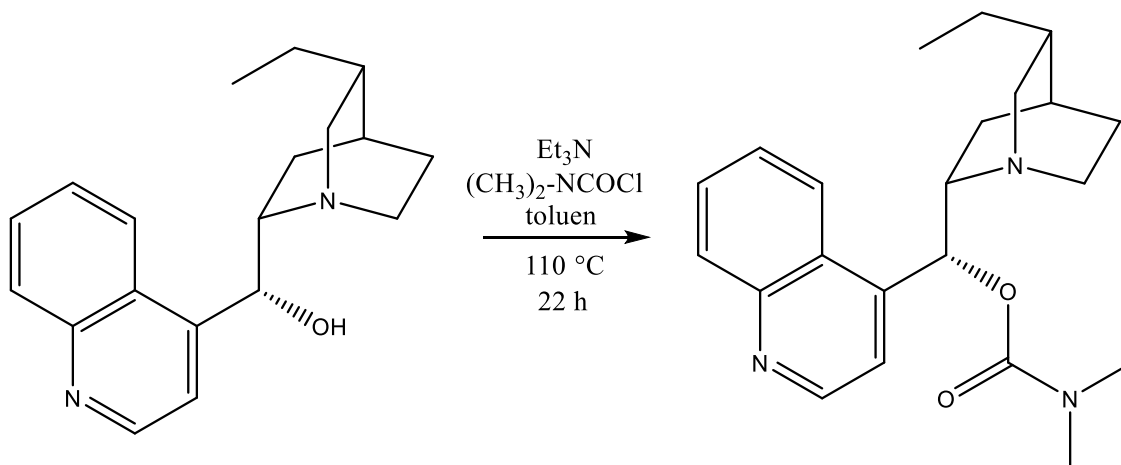


Shema 13. Mehanizam nukleofilne adicije alkohola na fenilizocijanat

4.3.2. 9-O-(*N,N*-dimetilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (**3**)

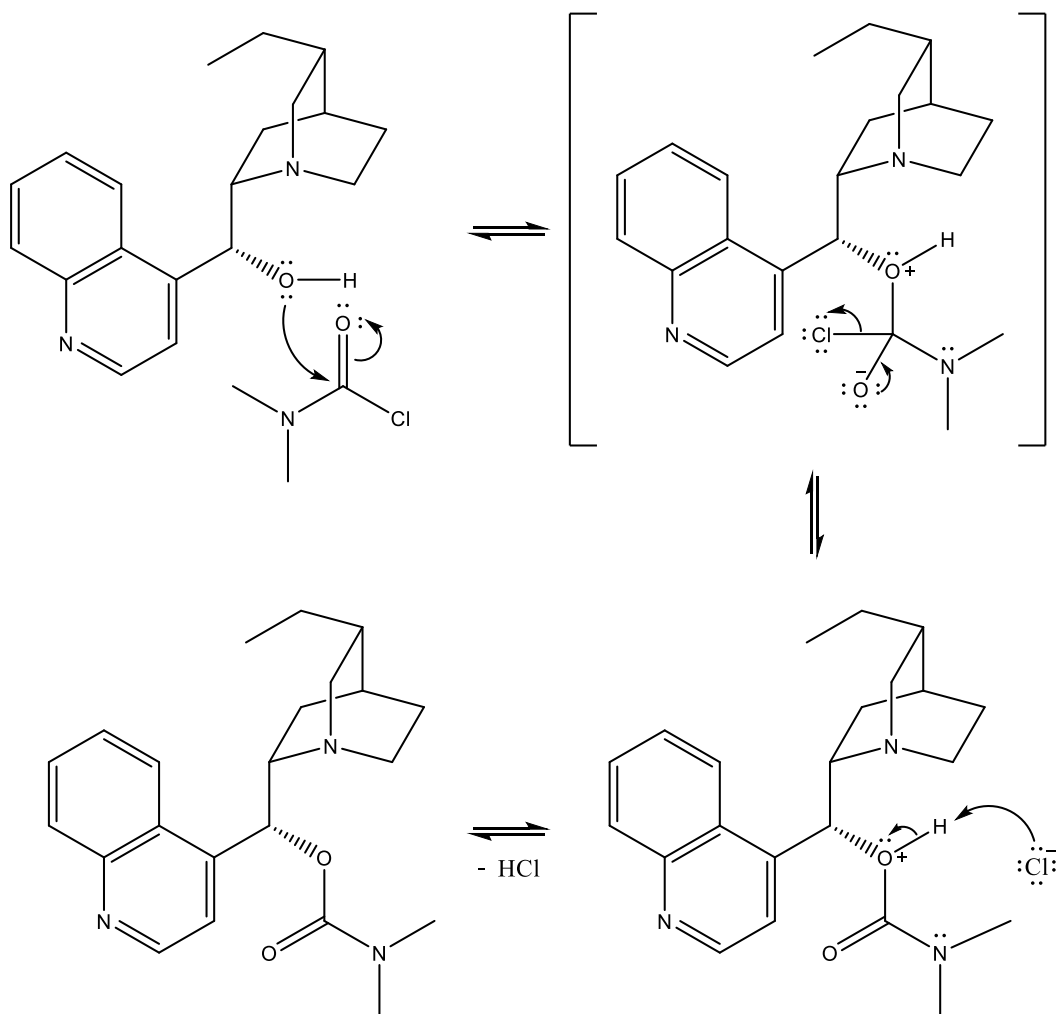
Reakcijom spoja **1** i dimetilkarbamoil-klorida u suhom toluenu uz trietilamin kao bazu dobiven je spoj **3** (shema 14). Reakcija se provodila 22 sata uz refluku. Nakon završetka reakcije provedena je ekstrakcija kako bi se iz reakcijske smjese izdvojile soli koje prelaze u vodeni sloj. Prema TLC-u zaključeno je da organski sloj sadržava tri komponente: neizreagirani spoj **1**, produkt **3** i neizreagirani dimetilkarbamoil-klorid. Pročišćavanjem kolonskom kromatografijom s acetonom kao eluensom dobiven je spoj **3** u iskorištenju od 43%.

Razlog niskog iskorištenja je taj što je kolonskom kromatografijom dio spoja **3** eluiran u smjesi s neizreagiranim spojem **1**. Dobiveno je 30% smjese karbamata i alkohola (spoja **1**).



Shema 14. Priprava spoja **3** reakcijom spoja **1** i dimetilkarbamoil-klorida

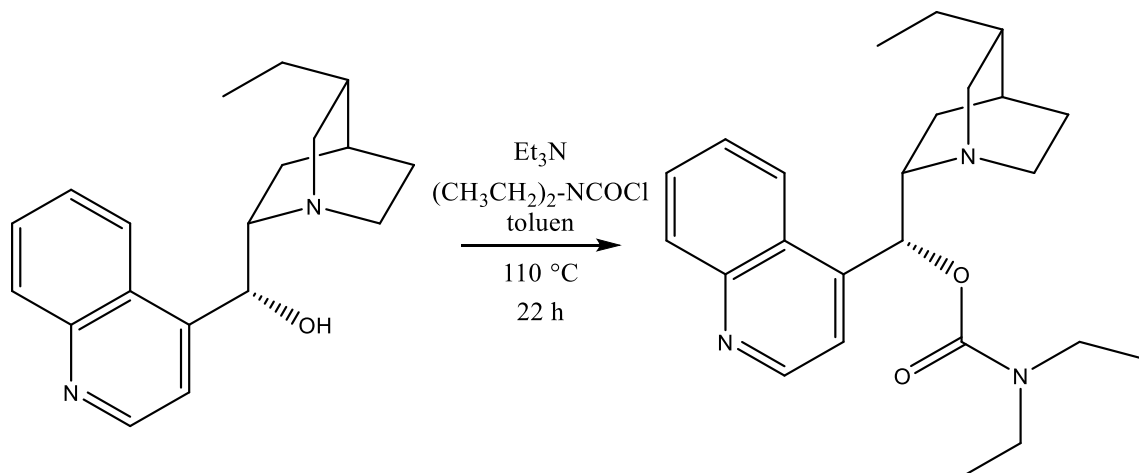
Karbamat nastaje reakcijom nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini koja se odvija adicijsko-eliminacijskim mehanizmom. Predloženi mehanizam prikazan je na shemi 15. U prvom se koraku nukleofilni kisikov atom spoja **1** adira na acilnu skupinu karbamoil-klorida pri čemu nastaje tetraedarski međuprodukt. U sljedećem koraku dolazi do eliminacije kloridnog iona koji je dobra izlazna skupina uz ponovno nastajanje karbonilne skupine. Na kraju odcjepljenjem protona nastaje konačni produkt. Budući da se u reakciji oslobađa klorovodik, dodaje se trietilamin kako bi se klorovodik uklonio iz reakcije u obliku kvaterne amonijeve soli, trietilamin hidroklorida.



Shema 15. Mehanizam nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini dimetilkarbamoil-klorida

4.3.3. 9-O-(N,N-dietilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (**4**)

Reakcijom spoja **1** i dietilkarbamoil-klorida u suhom toluenu uz trietilamin kao bazu dobiven je spoj **4** (shema 16). Reakcija se provodila 22 sata uz refluks. Nakon završetka reakcije provedena je ekstrakcija. Prema TLC-u je zaključeno da organski sloj sadržava tri komponente: neizreagirani spoj **1**, produkt **4** i neizreagirani dietilkarbamoil-klorid. Pročišćavanjem kolonskom kromatografijom sa smjesom aceton : trietilamin = 95 : 5 kao eluensom dobiven je spoj **4** u iskorištenju od 23%.



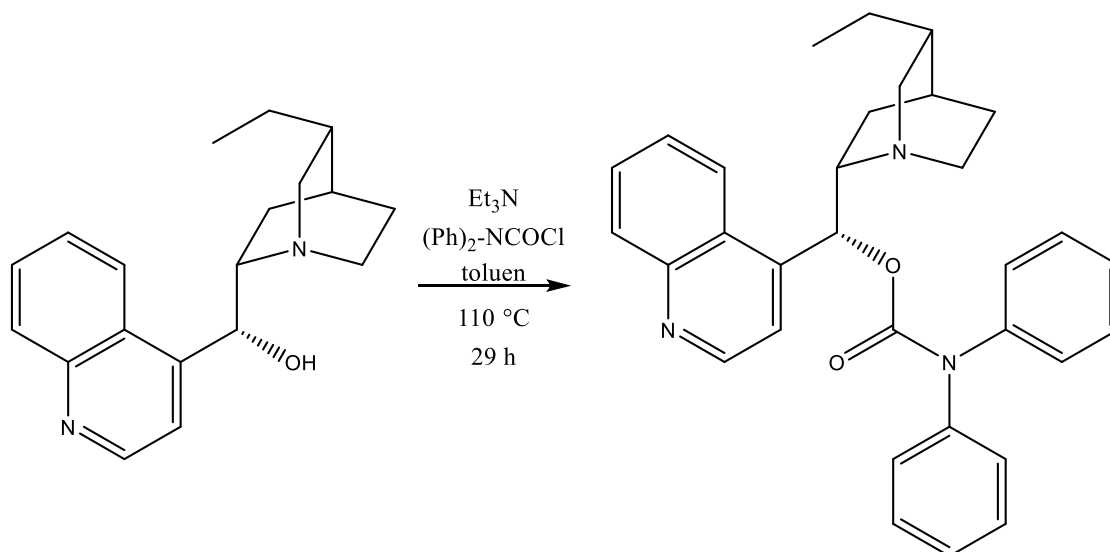
Shema 16. Priprava spoja **4** reakcijom spoja **1** i dietilkarbamoil-klorida

Spoj **4** nastaje reakcijom nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini koja se odvija adicijsko-eliminacijskim mehanizmom na isti način kako je opisano za spoj **3** u poglavlju 4.3.2. te prema shemi 15.

4.3.4. 9-*O*-(*N,N*-difenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (**5**)

Reakcijom spoja **1** i difenilkarbamoil-klorida u suhom toluenu uz trietilamin kao bazu dobiven je spoj **5** (shema 17). U reakciju je dodana kap organokositrenog katalizatora, dibutylkositar dilaurata, s ciljem da se ubrza nukleofilna supstitucija na acilnoj skupini. Reakcija se provodila 29 sati uz refluks. Nakon završetka reakcije provedena je ekstrakcija. Prema TLC-u je zaključeno da kloroformski ekstrakt sadržava tri komponente: neizreagirani spoj **1**, produkt **5** i neizreagirani difenilkarbamoil-klorid. Pročišćavanjem kolonskom kromatografijom sa smjesom aceton : trietilamin = 95 : 5 kao eluensom dobiven je spoj **5** u iskorištenju od 44%.

Uzrok slabog iskorištenja dijelom leži u tome što je kolonskom kromatografijom dio spoja **5** eluiran u smjesi s neizreagiranim difenilkarbamoil-kloridom, a dio je u smjesi s neizreagiranim spojem **1**. Unatoč dodatku katalizatora i duljem vremenu provođenja reakcije nije postignuto zadovoljavajuće iskorištenje te je u reakciji zaostalo dosta neizreagiranog difenilkarbamoil-klorida.

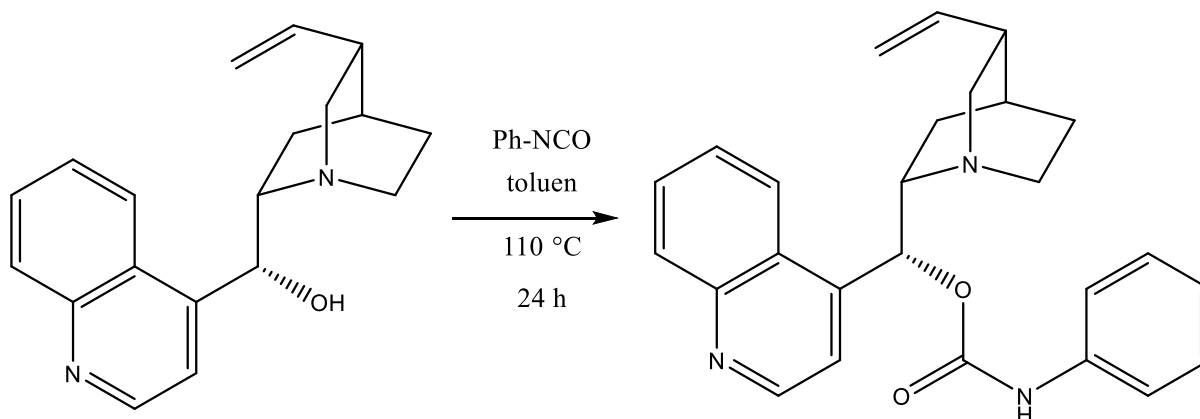
Shema 17. Priprava spoja **5** reakcijom spoja **1** i difenilkarbamoil-klorida

Mehanizam reakcije odvija se na isti način kao predloženi mehanizam za spoj **3** na shemi 15 u poglavlju 4.3.2. Radi se o reakciji nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini koja se odvija adicijsko-eliminacijskim mehanizmom.

4.4. Priprava 9-O-karbamata cinchonidina

4.4.1. 9-O-(N-fenilkarbamoil)cinchonidin (**6**)

Reakcijom cinchonidina i fenilizocijanata u suhom toluenu dobiven je spoj **6** (shema 18). Reakcija se provodila 24 sata uz refluks. Prema TLC-u je zaključeno da u reakciji nije zaostao neizreagirani cinchonidin i da reakcijska smjesa sadržava dvije komponente: spoj **6** (karbamat) i neizreagirani fenilizocijanat. Budući da je fenilizocijanat dobro topiv u dietil-eteru, a spoj **6** se u njemu ne otapa, ispiranjem smjese s dietil-eterom dobiven je spoj **6** u iskorištenju od 58%. Fenilizocijanat prelazi u dietil-eter, a karbamat zastaje kao bijeli praškasti talog. U reakciji je zaostalo neizreagirano fenilizocijanata koji doprinosi smanjenom iskorištenju reakcije.

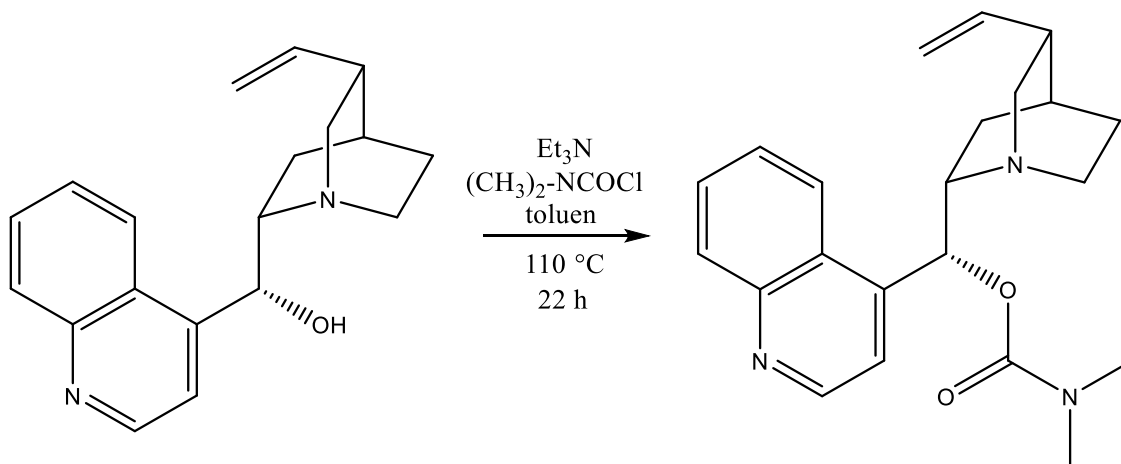


Shema 18. Priprava spoja **6** reakcijom cinchonidina i fenilizocijanata

Karbamat nastaje reakcijom alkohola s izocijanatom istim mehanizmom kao što je predložen za spoj **2** u poglavlju 4.3.1. na shemi 13.

4.4.2. 9-*O*-(*N,N*-dimetilkarbamoil)cinchonidin (**7**)

Reakcijom cinchonidina i dimetilkarbamoil-klorida u suhom toluenu uz trietilamin kao bazu dobiven je spoj **7** (shema 19).



Shema 19. Priprava spoja **7** reakcijom cinchonidina i dimetilkarbamoil-klorida

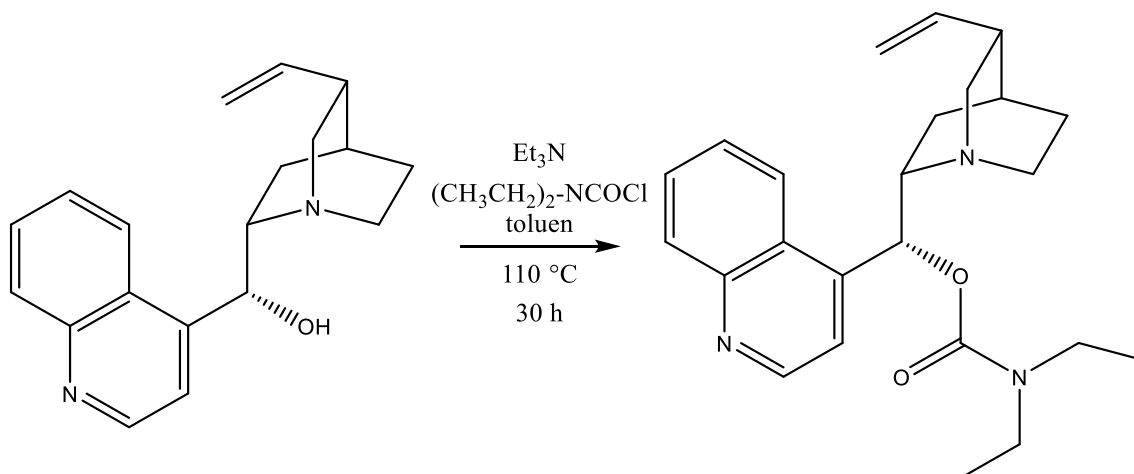
Reakcija se provodila 22 sata uz refluks. Nakon završetka reakcije provedena je ekstrakcija. Prema TLC-u je zaključeno da kloroformski ekstrakt sadržava tri komponente: neizreagirani cinchonidin, produkt **7** i neizreagirani dimetilkarbamoil-klorid. Pročišćavanjem kolonskom kromatografijom s acetonom kao eluensom dobiven je spoj **7** u iskorištenju od 65%. U

reakciji je zaostao dio neizreagiranoeg cinhonidina i dio neizreagiranoeg karbamoil-klorida te je dio spoja **7** eluiran s kolone u smjesi s neizreagiranim cinhonidinom.

Mehanizam reakcije odvija se na isti način kao predloženi mehanizam za spoj **3** na shemi 15 u poglavlju 4.3.2. Radi se o reakciji nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini koja se odvija adicijsko-eliminacijskim mehanizmom.

4.4.3. 9-O-(*N,N*-dietilkarbamoil)cinhonidin (**8**)

Reakcijom cinhonidina i dietilkarbamoil-klorida u suhom toluenu uz trietilamin kao bazu dobiven je spoj **8** (shema 20).



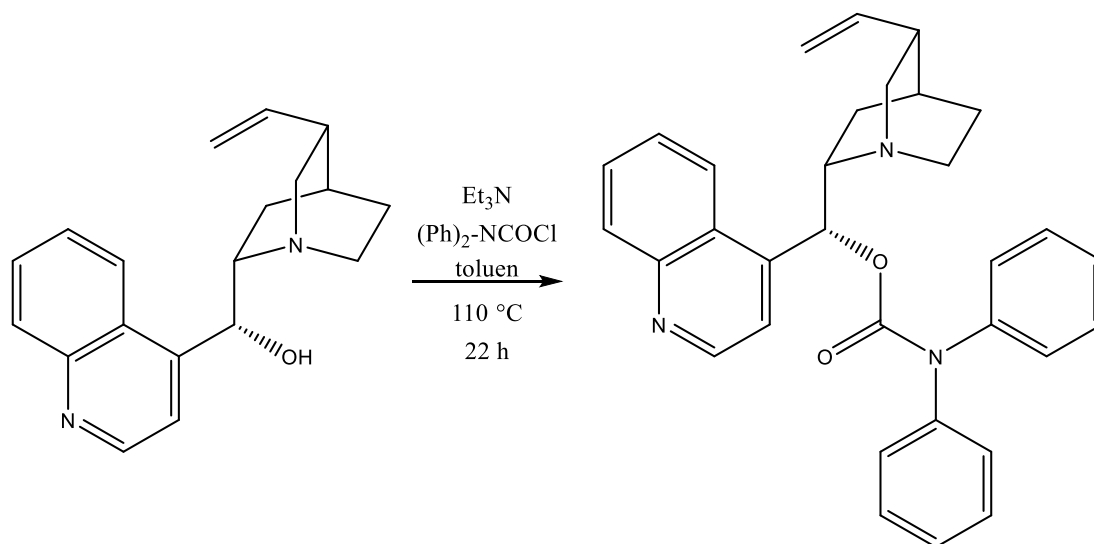
Shema 20. Priprava spoja **8** reakcijom cinhonidina i dietilkarbamoil-klorida

Reakcija se provodila 30 sati uz refluks. Nakon završetka reakcije u reakcijskoj smjesi uočen je bijeli talog koji je profiltiran preko sinter lijevka i ispran toluenom. Snimljen je ^1H NMR spektar taloga te je talog identificiran kao neizreagirani cinhonidin (296 mg). Iz toga je zaključeno da od ukupno dodanog cinhonidina u reakciji 59% uopće nije reagiralo. Prema TLC-u je zaključeno da kloroformski ekstrakt nakon izolacije iz reakcijske smjese ekstrakcijom, sadržava tri komponente: neizreagirani cinhonidin, produkt **8** i neizreagirani dietilkarbamoil-klorid. Pročišćavanjem kolonskom kromatografijom s acetonom kao eluensom dobiven je spoj **8** u iskorištenju od 68%.

Spoj **8** nastaje reakcijom nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini koja se odvija adicijsko-eliminacijskim mehanizmom na isti način kako je opisano za spoj **3** u poglavlju 4.3.2. prema shemi 15.

4.4.4. 9-O-(N,N-difenilkarbamoil)cinhonidin (**9**)

Reakcijom cinhonidina i difenilkarbamoil-klorida u suhom toluenu uz trietilamin kao bazu dobiven je spoj **9** (shema 21).



Shema 21. Priprava spoja **9** reakcijom cinhonidina i difenilkarbamoil-klorida

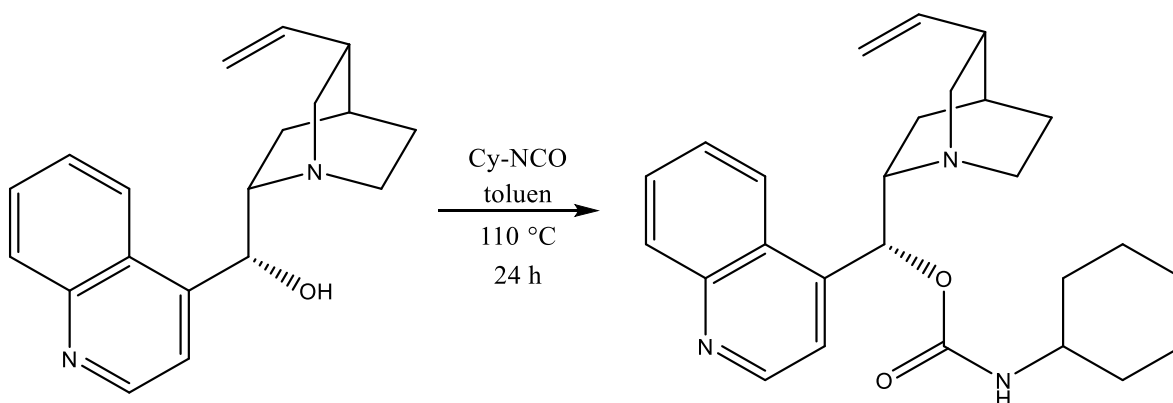
U reakciju je dodana kap organokositrenog katalizatora, dibutilkositar dilaurata, s ciljem da se ubrza nukleofilna supstitucija na acilnoj skupini. Reakcija se provodila 22 sata uz refluks. Nakon završetka reakcije u reakcijskoj smjesi uočen je bijeli talog koji je profiltiran preko sinter lijevka i ispran toluenom. Snimljen je ^1H NMR spektar taloga te je talog identificiran kao neizreagirani cinhonidin (408 mg). Iz toga je zaključeno da od ukupno dodanog cinhonidina u reakciji 40% uopće nije reagiralo. Prema TLC-u je zaključeno da kloroformski ekstrakt nakon izolacije iz reakcijske smjese ekstrakcijom, sadržava tri komponente: neizreagirani cinhonidine, produkt **9** i neizreagirani difenilkarbamoil-klorid. Pročišćavanje kolonskom kromatografijom uz smjesu otapala kloroform : metanol : 25% amonijak = 85 : 14 : 1 kao eluens provedeno je tri puta, pri svakom odjeljivanju komponenti s kolone je eluirana smjesa produkta **9** i difenilkarbamoil-klorida. Spoja **9** je eluiran tek mali dio frakcija koje su prema NMR-u nečiste. Pročišćavanjem smjese produkta **9** i difenilkarbamoil-klorida još jednom kolonskom kromatografijom uz smjesu otapala aceton : trietilamin = 95 : 5 kao eluens dobiven je spoj **9** u iskorištenju od 10%. Unatoč upotrijebljenom katalizatoru u reakciji zaostaje velik dio neizreagiranoog difenilkarbamoil-klorida i cinhonidina.

Spoj **9** nastaje reakcijom nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini koja se odvija adicijsko-eliminacijskim mehanizmom na isti način kako je opisano za spoj **3** u poglavlju 4.3.2. prema shemi 15.

4.4.5. 9-O-(N-cikloheksilkarbamoil)cinhonidin (**10**)

Reakcijom cinhonidina i cikloheksilizocijanata u suhom toluenu dobiven je spoj **10** (shema 22).

U reakciju je dodana kap organokositrenog katalizatora s ciljem da se ubrza nukleofilna adicija na karbonilni ugljik izocijanata.



Shema 22. Priprava spoja **10** reakcijom cinhonidina i cikloheksilizocijanata

Reakcija se provodila 24 sata uz refluks. Reakcijska smjesa je uparena do pola volumena. Dodatkom acetona dobivena je žuta otopina s bijelim talogom koja je proflitirana. Talog je prema NMR-u nečisti produkt **10**. Flitrat je uparen te je prekrizacijom iz acetona dobiven spoj **10** u iskorištenju od 70%.

Karbamat nastaje reakcijom alkohola s izocijanatom istim mehanizmom kao što je predložen za spoj **2** u poglavlju 4.3.1. na shemi 13.

4.5. Fizikalna karakterizacija spojeva

Pripravljeni karbamati cinhonidina i 10,11-dihidrocinhonidina razlikuju se u tome jesu li mono- ili distupstituirani. Monosupstituirani karbamati, spojevi **2**, **6** i **10** su krutine, za razliku od distupstituiranih karbamata (**2-5**, **7-9**), koji su viskozne tekućine.

Za monosupstituirane karbamate određeno je talište. Rezultati su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Talište pripremljenih karbamata (**2**, **6** i **7**)

Spoj	Talište / °C
2	195,9
6	221,6
10	170,1

Talište za spoj **2** može se usporediti s poznatom literaturnom vrijednosti tališta odgovarajućeg 10,11-dihidro derivata kinina koje iznosi 195-197 °C.²⁵

Talište je izmjereno i za spoj **1** te ono iznosi 233,1 °C što se poklapa sa literaturnom vrijednosti za taj spoj koja je 232,0-232,5 °C.¹⁷

Za sve pripravljene spojeve određeno je optičko zakretanje ravnine polariziranog svjetla. Vrijednosti specifičnog zakretanja izračunate su prema sljedećoj formuli: $[\alpha]_D^t = \frac{100 \times \alpha}{l \times c}$, gdje je α optičko zakretanje izmjereno polarimetrom, l duljina ćelije s uzorkom u decimetrima, a c je broj grama tvari u 100 mL otopine. Uz zakretanje su navedeni podaci temperature t i oznaka „D“ koja pokazuje da je upotrebljeno svjetlo D-linije natrijeva spektra.³⁴ Dobivene vrijednosti specifičnog zakretanja prikazane su u tablici 2. Spojevi **1** i **10** zakreću ravninu polariziranog svjetla ulijevo, a spojevi **2-9** udesno. Vrijednosti optičkog zakretanja za derivate monosupstituirane fenilnom skupinom (spojevi **2** i **6**) su jednake. Također, vrijednosti optičkog zakretanja približno su jednake za derivate disupstituirane fenilnom skupinom (spojevi **5** i **9**). Vrijednosti optičkog zakretanja za derivate 10,11-dihidrocinchonidina disupstituirane metilnom i etilnom skupinom (spojevi **3** i **4**) veće su u odnosu na vrijednosti za iste derivate cinchonidina (spojevi **7** i **8**).

Tablica 2. Specifično optičko zakretanje pripremljenih spojeva (**1-10**) i koncentracije otopine uzorka u metanolu iskazane kao broj grama tvari u 100 mL otopine

Spoj	<i>c</i>	$[\alpha]_D^{25} / ^\circ$
1	0,11	-138
2	0,10	+32
3	0,10	+30
4	0,13	+25
5	0,11	+61
6	0,10	+32
7	0,10	+10
8	0,14	+9
9	0,11	+64
10	0,10	-12

Monosupstituirani derivati pripremljeni su reakcijom nukleofilne adicije alkaloida na odgovarajući izocijanat, a disupstituirani derivati pripremljeni su reakcijom nukleofilne supstitucije na acilnoj skupini odgovarajućeg karbamoil-klorida. Iskorištenja za reakcije pripreme karbamata **2-10** prikazana su u tablici 3.

S najboljim iskorištenjem pripremljen je spoj **2**. Radi se o aromatskom monosupstituiranom derivatu 10,11-dihidrocinchonidina, koji je pripremljen u boljem iskorištenju nego isti derivat cinchonidina. Općenito su monosupstituirani aromatski derivati pripremljeni s boljim iskorištenjem od disupstituiranih aromatskih derivata.

Disupstituirani alifatski derivati cinchonidina (spojevi **7** i **8**) pripremljeni su s boljim iskorištenjem nego isti derivati 10,11-dihidrocinchonidina (spojevi **3** i **4**).

Iako bi reakcija nukleofilne adicije trebala ići bolje za izocijanate s aromatskim supstituentima, u odnosu na izocijanate s cikličkim alifatskim supstituentima, zbog mogućnosti delokalizacije negativnog naboja s dušika u aromatski prsten²³, monosupstituirani ciklički alifatski derivat cinchonidina (spoj **10**) pripremljen je u boljem iskorištenju od monosupstituiranog aromatskog derivata cinchonidina (spoj **6**). Globalno gledajući derivati cinchonidina (**6-10**) pripremljeni su s boljim iskorištenjem od derivata 10,11-dihidrocinchonidina (spojevi **2-5**).

Tablica 3. Iskorištenje reakcije za pripravljene karbamate

Spoj	η / %
2	73
3	43
4	23
5	44
6	58
7	65
8	68
9	10
10	70

4.6. Spektroskopska karakterizacija spojeva

4.6.1. IR spektroskopija

Infracrvena spektroskopija je spektroskopska tehnika koja se temelji na interakciji tvari i elektromagnetskog zračenja u infracrvenom području spektra (raspon valnih brojeva 12500-10 cm^{-1}). Tom spektroskopskom tehnikom detektiraju se vibracije do kojih dolazi uslijed apsorpcije elektromagnetskog zračenja. U IR spektru opažaju se samo one vibracije kod kojih postoji promjena dipolnog momenta, odnosno promjena u raspodjeli naboja unutar molekule. Dva osnovna načina vibriranja molekula su vibracije savijanja kuteva između veza i vibracije istezanja veza. IR spektroskopijom dokazuje se prisutnost određenih funkcionalnih skupina u molekuli.^{35a} Spektri za pripravljene spojeve snimljeni su unutar srednjeg infracrvenog područja (4000-400 cm^{-1}) koje se dijeli na područje funkcijskih skupina (4000-1400 cm^{-1}) i područje otiska prsta (1400-400 cm^{-1}).

IR spektri svih pripremljenih spojeva **1-10** priloženi su u dodatku. Pripremljeni spoj **1** je alkohol, a spojevi **2-10** su karbamati. Sukladno tome IR spektar spoja **1** razlikuje se od IR spektara spojeva **2-10** po tome što se u spektru spoja **1** pojavljuje karakteristična vibracija istezanja hidroksilne skupine, dok spektre spojeva **2-10** karakterizira intenzivna vrpca istezanja karbonilne skupine. Razlika između spojeva **2-5** i **6-10** je u tome što IR spektri spojeva **6-10** sadržavaju vrpca istezanja izolirane C=C veze vinilne skupine, dok u spektru spojeva **2-5** ta vrpca izostaje.

U IR spektru spoja **1** pojavljuje se nekoliko karakterističnih vibracijskih vrpca: široka vibracijska vrpca s maksimumom pri 3436 cm^{-1} koja odgovara vibracijama istezanja hidroksilne skupine (ν O-H), slaba vrpca istezanja C-H veze aromatskog sustava pri 3068 cm^{-1} , jake vrpce simetričnog i asimetričnog istezanja C-H veze alifatskog sustava pri 2926 cm^{-1} i 2861 cm^{-1} , vrpca istezanja C=C veze aromatskog sustava pri 1590 cm^{-1} i vrpca istezanja C-N veze pri 1052 cm^{-1} .

Karakteristične vibracije koje se pojavljuju u IR spektrima spojeva **2-10** su: vrpca istezanja C-H veze aromatskog sustava, jake vrpce simetričnog i asimetričnog istezanja C-H veze alifatskog sustava, intenzivna vrpca istezanja karbonilne skupine C=O, vrpca istezanja C=C veze aromatskog sustava i vrpca istezanja C-N veze (tablica 4). U spektrima se još pojavljuju neke karakteristične vrpce u području otiska prsta: strižna vibracija skupine CH_2 pri $\sim 1445\text{ cm}^{-1}$, vibracija klaćenja CH_2 skupine pri $\sim 1314\text{ cm}^{-1}$ i vrpce deformacija izvan ravnine karakteristične za aromatske spojeve.

Tablica 4. Karakteristične vibracijske vrpce pripremljenih karbamata (**2-10**) u IR spektru

Način vibracije	ν (=C-H) _{ar}	ν_{as} (C-H)	ν (C=O)	ν (C=C) _{ar}	ν (C-N)
Spoj	$\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$				
2	3036	2937	1723	1556	1059
3	3035	2931	1708	1593	1052
4	3063	2933	1702	1593	1064
5	3067	2927	1719	1593	1052
6	3026	2941	1718	1557	1057
7	3077	2937	1707	1509	1053
8	3077	2936	1702	1593	1069
9	3064	2941	1719	1593	1053
10	3071	2930	1710	1596	1076

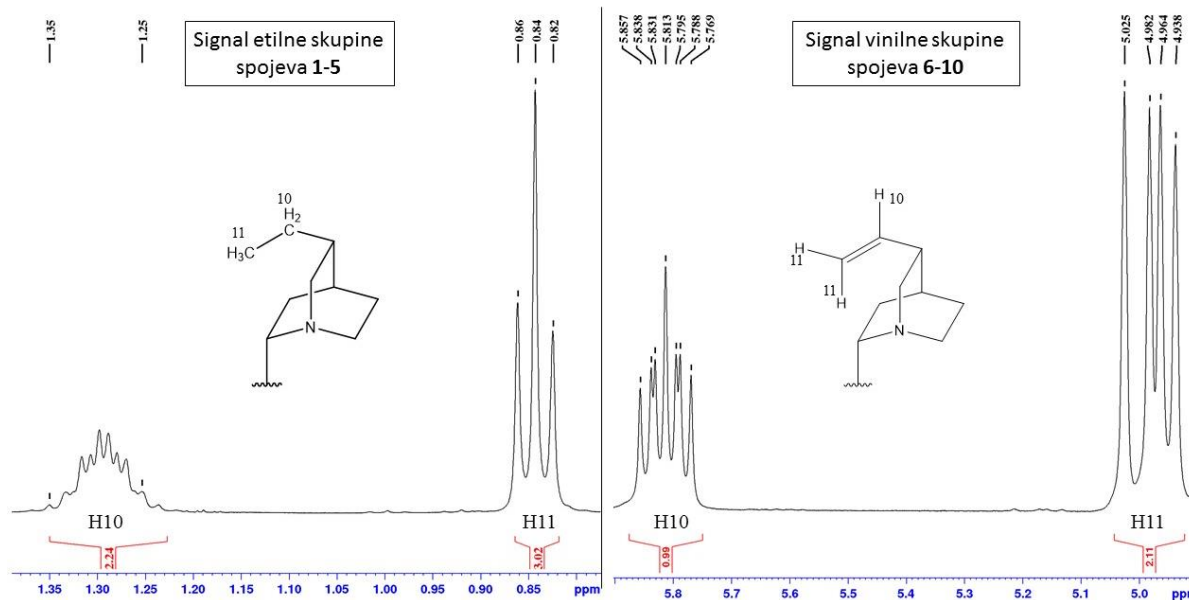
Spojevi **2**, **6** i **10** su monosupstituirani karbamatni derivati pa se u spektru tih spojeva uočava dodatna vrpca pri $\sim 3180\text{ cm}^{-1}$ koja odgovara istezanju N-H veze. Disupstituirani karbamatni derivati (spojevi **3-5** i **7-9**) nemaju vezu N-H pa nemaju ni apsorpcijsku vrpcu koja odgovara istezanju N-H veze. Kod karbamatnih derivata cinhonidina (spojevi **6-10**), pojavljuje se vrpca istezanja izolirane C=C veze vinilne skupine pri $\sim 1639\text{ cm}^{-1}$.

4.6.2. Spektroskopija NMR

Spektroskopija NMR jedna je od najčešće korištenih metoda za određivanje strukture organskih molekula. Tom metodom mogu se proučavati jezgre koje imaju spin različit od nule, kao na primjer ^1H , ^{13}C , ^{15}N , itd. Za određivanje strukture organskih molekula najkorisniji su protonski (^1H) i ugljikov (^{13}C) NMR spektar. Iz ^1H NMR spektra dobiva se uvid u strukturu spoja na temelju opaženih kemijskih pomaka i konstanti sprege spin-spin. Multiplentnost ^{13}C heterojezgri može se odrediti tehnikom DEPT. Informacija o strukturi molekule na temelju povezanosti pojedinih protona preko skalarne sprege kroz dvije ili tri kemijske veze može se dobiti tehnikom COSY, a korelaciju protona s ugljikovim atomima preko dvije, tri ili četiri kemijske veze daje tehnika HMBC.^{35b}

^1H i ^{13}C NMR spektri svih pripremljenih spojeva **1-10** priloženi su u dodatku, a za spojeve **2** i **6** priloženi su i dvodimenzijski COSY te HMBC spektri.

Glavna razlika u NMR spektrima pripremljenog 10,11-dihidrocinhonidina (**1**) i cinhonidina je ta što se u spektru spoja **1** uočavaju signali etilne skupine, a u spektru cinhonidina signali vinilne skupine (slika 14).



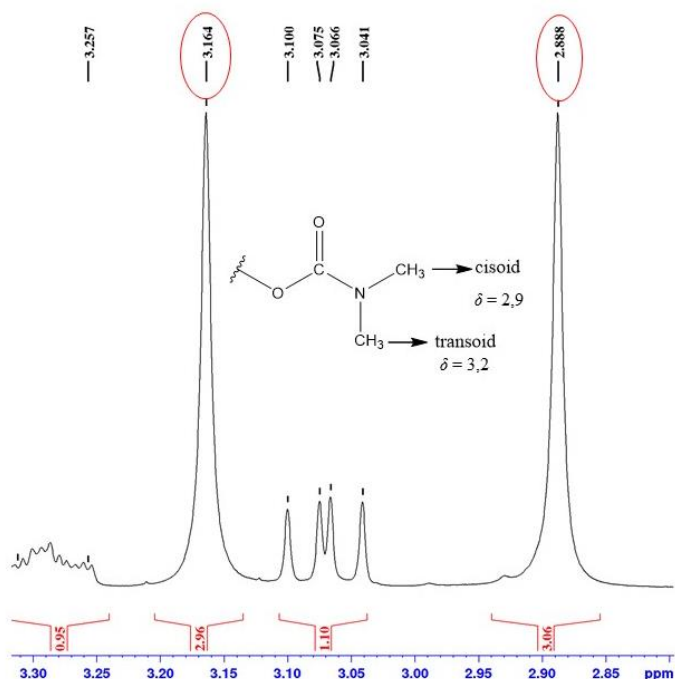
Slika 14. Uvećani prikaz signala protona etilne i vinilne skupine u ^1H NMR spektru spoja **2** (lijevo) i spoja **10** (desno)

Signali protona etilne skupine u ^1H NMR spektrima spojeva **2-5** pojavljuju se kao triplet pri kemijskom pomaku $\delta \approx 0,83$ ppm s konstantom sprege $J = 7,4$ Hz, koji odgovara metilnim protonima (CH_3 , H11), te kao multiplet pri $\delta \approx 1,30-1,22$ ppm, koji odgovara metilenskim protonima (CH_2 , H10). Za razliku od etilne skupine, signali protona vinilne skupine spojeva **6-10** pojavljuju se na većem kemijskom pomaku zbog prisutnosti dvostruke veze. Signal protona metilenske skupine (CH_2 , H11) pojavljuje se pri kemijskom pomaku $\delta \approx 5,05$ ppm, a signal protona metinske skupine (CH , H10) pri $\delta \approx 5,90$ ppm. Za spojeve **6** i **8** signal protona metilenske skupine je multiplet, za spojeve **9** i **10** spreže se u dublet dubleta trans konstantom sprege $J_1 \approx 17$ Hz i cis konstantom sprege $J_2 \approx 10$ Hz, za spoj **7** signal se spreže u triplet dubleta dubleta sa dodatnom geminalnom konstantom sprege $J_3 = 1,4$ Hz. U ^{13}C spektru spojeva **2-5** se pomaci atoma etilne skupine pojavljuju pri $\delta \approx 11$ ppm i $\delta \approx 22$ ppm, a pomaci atoma vinilne skupine spojeva **6-10** na pomaku $\delta \approx 114$ ppm i $\delta \approx 141$ ppm.

Nadalje, spektri derivata razlikuju se ovisno o tome o kojemu se karbamatu radi. Protoni mono- i disupstituiranih fenilnih karbamata 10,11-dihidrocinchonidina i cinchonidina (spojevi **2**, **5**, **6** i **9**) pojavljuju se u aromatskom području spektra. Za monosupstituirane spojeve **2** i **6** uočava se sprezanje protona unutar fenilne skupine karbamata te se pojavljuju signali dubleta i dva tripleta pri $\delta \approx 7,31-7,08$ ppm s istim konstantama sprezanja za oba spoja. Kod disupstituiranih derivata (spojevi **5** i **9**) se u spektru pri $\delta \approx 7,47-7,33$ ppm pojavljuje širok signal za svih 10 protona fenilnih skupina. Zbog sličnog kemijskog okruženja svi signali se prekrivaju.

Za alifatske disupstituirane derivate (**3**, **4**, **7** i **8**) opažaju se protoni metilnih, odnosno etilnih skupina u alifatskom području spektra. U spektrima spojeva **3** i **7** se zbog spriječene rotacije oko veze dušik-karbonilna skupina pojavljuju dva singleta pri $\delta \approx 3,1$ i $2,9$ ppm, koji pripadaju metilnim skupinama (slika 15). Izmjena cisoidnih i transoidnih metilnih skupina je polagana u odnosu na vremensku skalu pa se pojavljuju kao diskretni signali.^{13e} Skupina u transoidnom položaju prema karbonilnoj skupini je odsjenjenija od metilne cisoidne skupine. U ^{13}C spektru te metilne skupine pojavljuju se na bliskom kemijskom pomaku pri $\delta \approx 35$ ppm.

Kod cikličkog alifatskog karbamata (**10**) svi protoni cikloheksilne skupine pojavljuju se kao široki multiplet pri $\delta \approx 1,93-1,59$ ppm. Zbog sličnog kemijskog okruženja svi signali se prekrivaju.

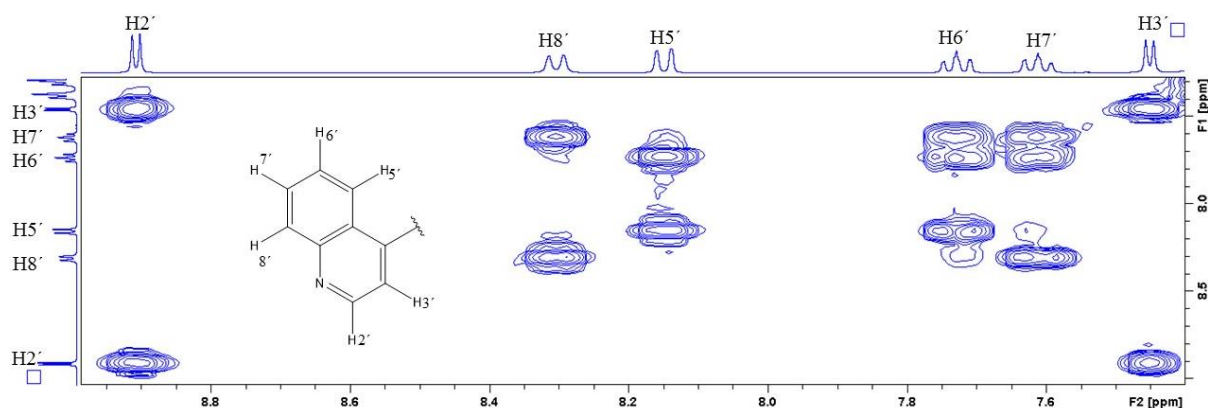


Slika 15. Uvećani prikaz signala protona metilne skupine u ^1H NMR spektru spoja **3**

To su glavne razlike u spektrima, ostali protoni kinuklidinskog i kinolinskog prstena pojavljuju se pri sličnim, gotovo istim kemijskim pomacima. Također, centralna metinska skupina (CH, H9) se u ^1H spektru svih spojeva **1-10** pojavljuje kao dublet pri $\delta \approx 6,65\text{ppm}$, odnosno kao jako odsjenjeni signal pri $\delta \approx 74\text{ ppm}$ u ^{13}C spektru.

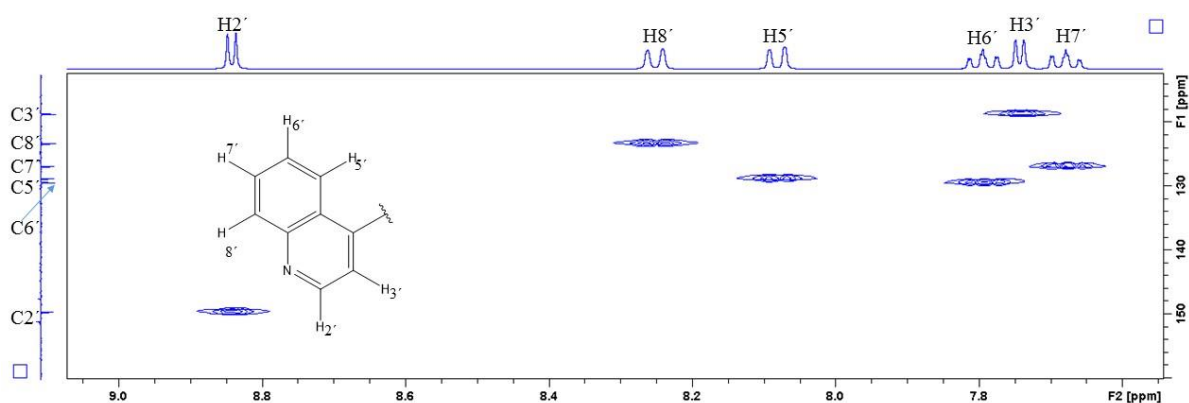
Spoj **1** i monosupstituirani karbamati (**2**, **6** i **10**) sadrže izmjenjive protone koji se u NMR spektrima ne uočavaju.

Sprezanje kinolinskih protona za sve spojeve **1-10** određeno je iz COSY spektara spojeva **2** i **6** (slika 16).



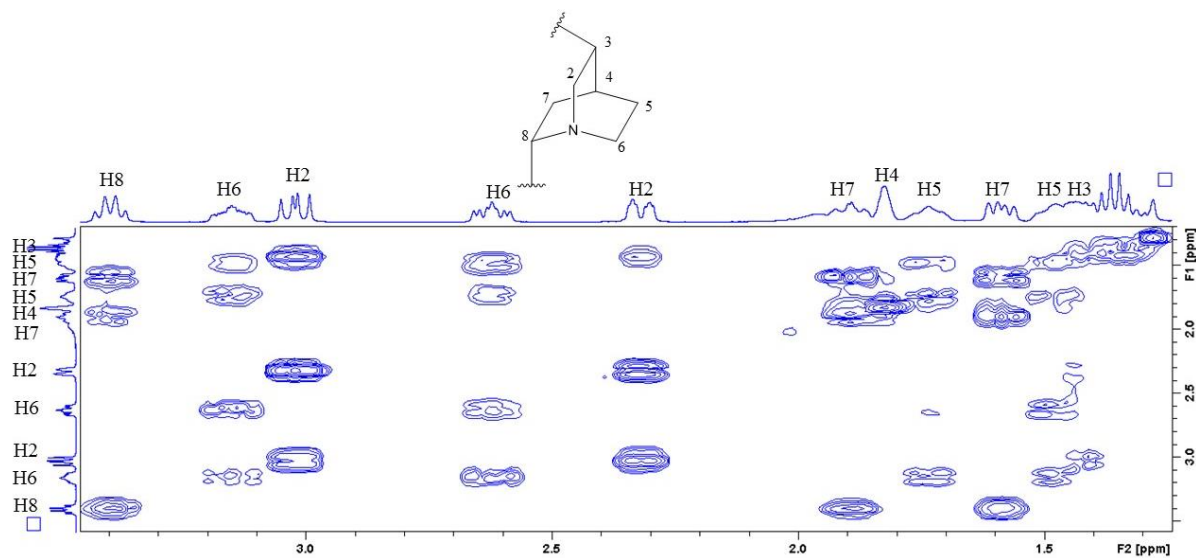
Slika 16. Uvećani prikaz COSY korelacija između protona kinolinskog prstena spoja **2**

Kinolinski protoni H2' i H3' čine jedan spinski sustav s konstantom sprege $J = 4,6$ Hz te se u spektru pojavljuju kao dublet. Drugi spinski sustav kinolinskog prstena čine protoni H8', H7', H6' i H5'. Na temelju HMBC spektra određeni su kemijski pomaci kvaternih ugljikovih atoma C10', C9' i C4', a iz HSQC spektra spoja **1** određeni su kemijski pomaci ostalih ugljikovih atoma kinolinskog prstena (slika 17).



Slika 17. Uvećani prikaz aromatskog dijela HSQC spektra spoja **1**

Kinuklidinski protoni pokazuju nešto složenije cijepanje od kinolinskih protona (slika 18). Najodsjenjeniji su protoni H8, H6 i H2, koji su direktno vezani dušikov atom kinuklidinskog prstena. Sprezanje protona kinuklidinskog prstena određeno je iz COSY spektra spojeva **2** i **6**. Metilenski protoni H6, H2, H7 i H5 zbog prisutnosti kiralnih centara imaju različite kemijske pomake. Radi se o neekivalentnim, dijastereotopim protonima.



Slika 18. Uvećani prikaz COSY korelacija između protona kinuklidinskog prstena spoja 2

§ 5. ZAKLJUČAK

Reakcijom katalitičkog prijenosnog hidrogeniranja cinhonidina pripremljen je 10,11-dihidrocinhonidin (**1**). 9-*O*-karbamati 10,11-dihidrocinhonidina (**2-5**) i cinhonidina (**6-10**) pripremljeni su reakcijom cinhonidina odnosno spoja **1** i odgovarajućeg izocijanata ili karbamoil-klorida. Pripremljeni su karbamatni derivati koji su monosupstituirani fenilnom skupinom (**2** i **6**) i cikloheksilnom skupinom (**10**) te disupstituirani metilnom skupinom (**3** i **7**), etilnom skupinom (**4** i **8**) i fenilnom skupinom (**5** i **9**).

Pripremljeni monosupstituirani karbamati su krutine, a disupstituirani su viskozne tekućine. Pročišćavanje disupstituiranih aromatskih karbamata (**5** i **9**) kolonskom kromatografijom ide s najlošijim iskorištenjem. S najboljim iskorištenjem pripremljeni su monosupstituirani derivati karbamata (**2**, **6** i **10**). Disupstituirani alifatski derivati cinhonidina (**7** i **8**) dobiveni su s boljim iskorištenjem od istih derivata 10,11-dihidrocinhonidina (**3** i **4**).

Strukture svih pripremljenih spojeva potvrđene su IR spektroskopijom te spektroskopijom NMR (^1H , ^{13}C (DEPT-Q), COSY i HMBC).

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
Cy	cikloheksil
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
Et	etil
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy</i>
IR	infracrveno
Me	metil
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
Ph	fenil
R _f	faktor zaostajanja
TLC	tankoslojna kromatografija
UV	ultraljubičasto

§ 7. LITERATURNI IZVORI

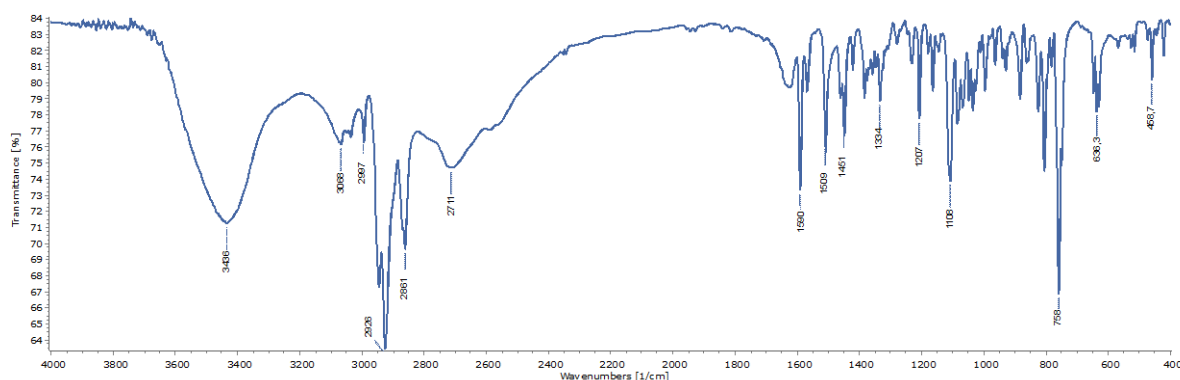
1. K.G. Ramawat, J.M. Merillon, *Natural Products*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013, str. 606–634.
2. P. J. Boratyński, M. Zielińska-Błajet, J. Skarzewski, *The Alkaloids: Chemistry and Biology Vol. 82*, Academic Press, 2019, str. 29–145.
3. I. Ilisz, A. Bajtai, W. Lindner, A. Péter, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **159** (2018) 127–152.
4. N. Bonalumi, A. Vargas, D. Ferri, T. Beurgi, T. Mallat, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 8467–8477.
5. J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012, str. 1414.
6. <https://phys.org/news/2018-10-peru-danger-national-cinchona-tree.html> (datum pristupa 25. kolovoza 2020.)
7. P. Gurung, P. De, *J. Pharmacogn. Phytochem.* **6(4)** (2017) 162–166.
8. C. E. Song, *Cinchona alkaloids in synthesis and catalysis: ligands, immobilization and organocatalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009, str. 1–5.
9. H. M. R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004** (2004) 4293–4312.
10. E. M.O. Yeboah, S. O. Yeboah, G.S. Singh, *Tetrahedron* **67** (2011) 1725–1762.
11. G.Uccello-Barretta, L. Vanni, F. Balzano, *Eur. J. Org. Chem.* **2009** (2009) 860–869.
12. D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **115** (2015) 6621–6686.
13. L. G. Wade, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2017, str. (a) 350–351., (b) 1030–1032., (c) 833., (d) 996–997., (e) 994–995.
14. <https://www.parrinst.com/en-4-14-16/> (datum pristupa 25. kolovoza 2020.)
15. R.W. Johnstone, A. H Wilby, *Chem. Rev.* **85** (1985) 129–170.
16. Z.Paryzek, H. Koenig, B.Tabaczka, *Synthesis* **13** (2003) 2023–2026.
17. H. Wu, L. Hintermann, *Synthesis* **45** (2013) 888–892.
18. H. Chen, J. Wang, X. Hong, H. Zhou, C. Dong, *Can. J. Chem.* **90** (2012) 758–761.
19. A. K. Ghosh, M. Brindisi, *J. Med. Chem.* **58** (2015) 2895–2940.
20. D. Kaur, P. Sharma, P. Bharatam, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **757** (2005) 149–153.
21. P. Gogoi, D. Konwar, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 531–533.

22. G. Raspoet, M. T. Nguyen, M. McGarraghy, A. F. Hegarty, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 6878–6885.
23. <https://polymerdatabase.com/polymer%20chemistry/Urethanes.html> (datum pristupa 26. kolovoza 2020.)
24. M. S. Rolph, A. L. J. Markowska, C. N. Warriner, R. K. O'Reilly, *Polym. Chem.* **7** (2016) 7351–7364.
25. G. Uccello-Barretta, S. Bardoni, F. Balzano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **12** (2001) 2019–2023.
26. T. Seitz, J. Baudoux, H. Bekolo, D. Cahard, J. C. Plaquevent, M. C. Lasne, J. Rouden, *Tetrahedron*, **62** (2006) 6155–6165.
27. P. Jäger, C. N. Rentzea, H. Kieczka, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2011, str. 553–559.
28. K. Muniz, M. Nieger, *Organometallics* **22** (2003) 4616–4619.
29. K. M. Kacprzak, N. M. Maier, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **1218** (2011) 1452–1460.
30. M. Laimmerhofer, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **741** (1996) 33–48.
31. I. Ilisz, A. Bajtai, W. Lindner, A. Péter, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **159** (2018) 127–152.
32. K. Gyimesi-Forra, K. Akasaka, M. Laimmerhofer, N. M. Maier, T. Fujita, M. Watanabe, N. Harada, W. Lindner, *Chirality* **17** (2005) 134–142.
33. Z. Makra, G. Szöllösi, *Catal. Commun.* **46** (2014) 113–117.
34. A. I. Vogel, A. R. Tatchell, B. S. Furnis, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Pearson, 1996, str. 248.
35. P. Novak, T. Jednačak, *Strukturna analiza spojeva spektroskopskim metodama*, TIVA Tiskara Varaždin, Varaždin, 2013, str. (a) 63–68., (b) 5–49.

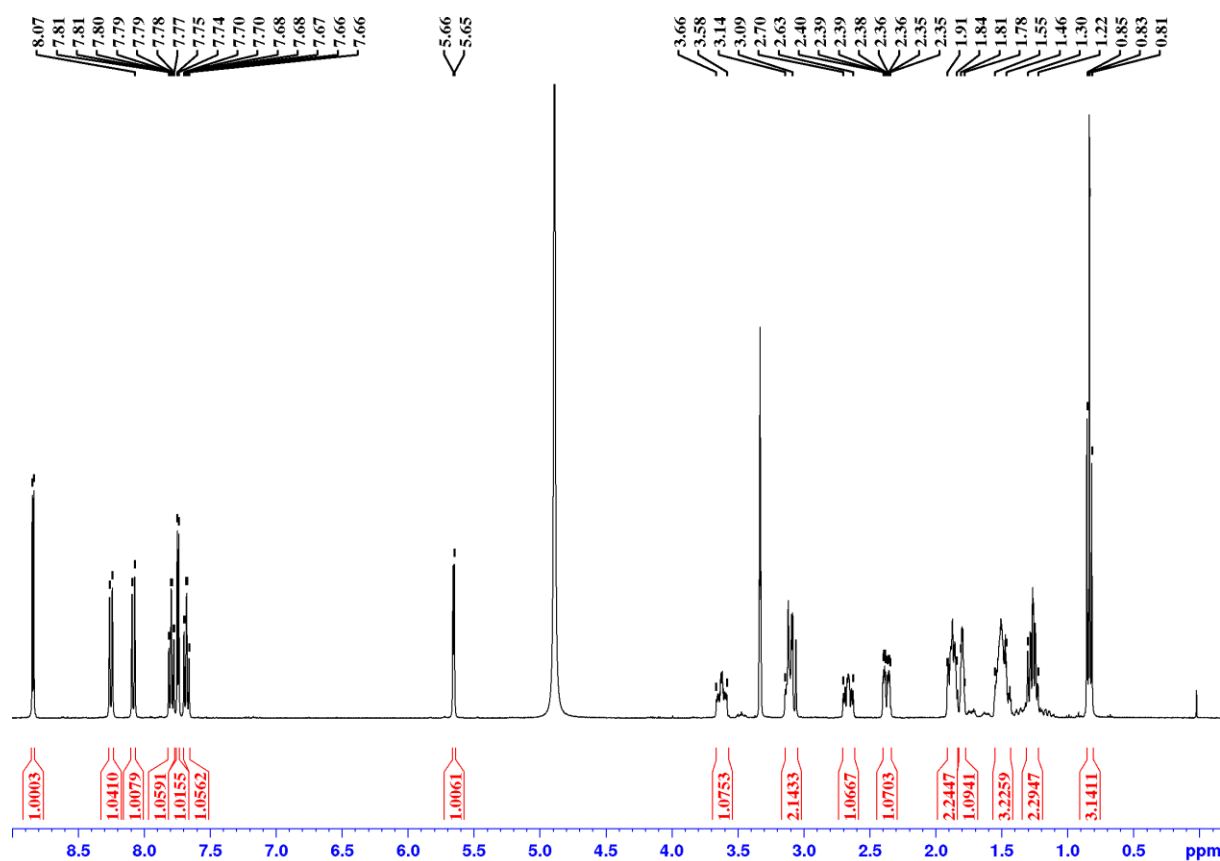
§ 8. DODATAK

8.1. IR i NMR spektri pripremljenih spojeva

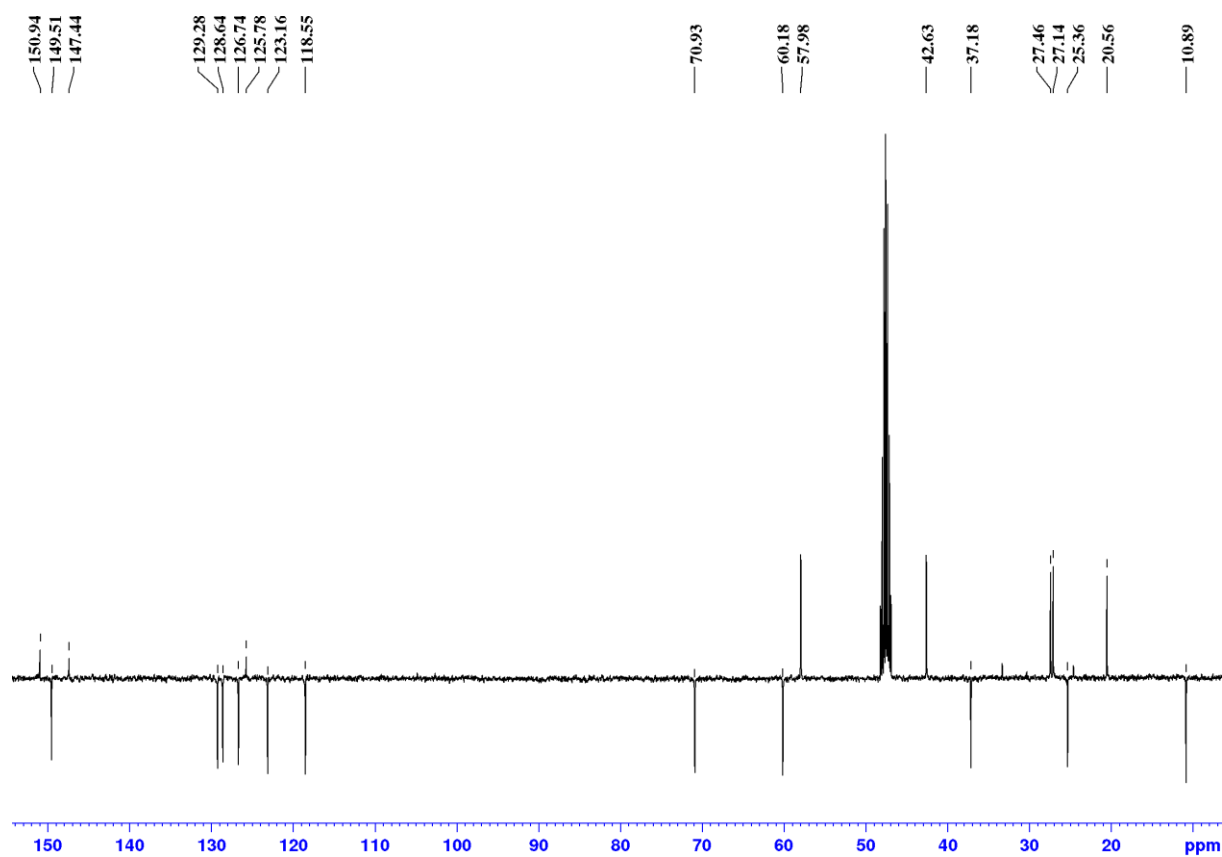
8.1.1. 10,11-dihidrocinchonidin (**1**)



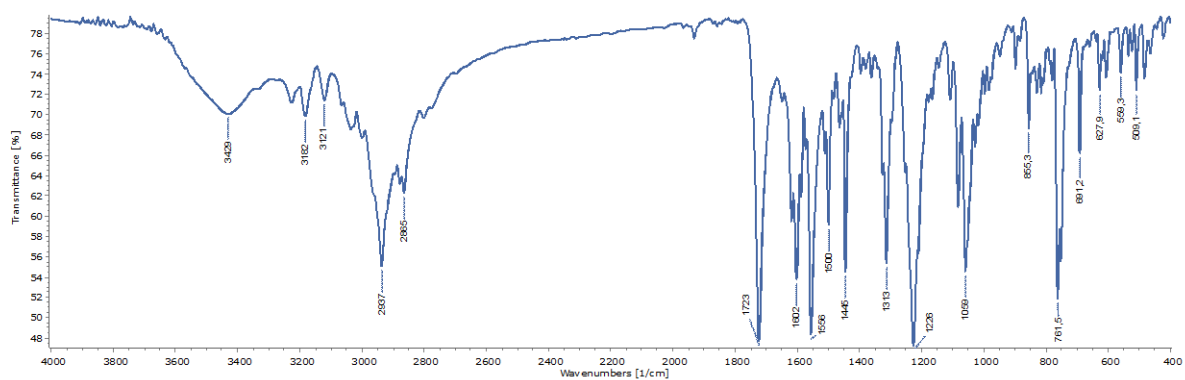
Slika D1. IR spektar spoja **1**



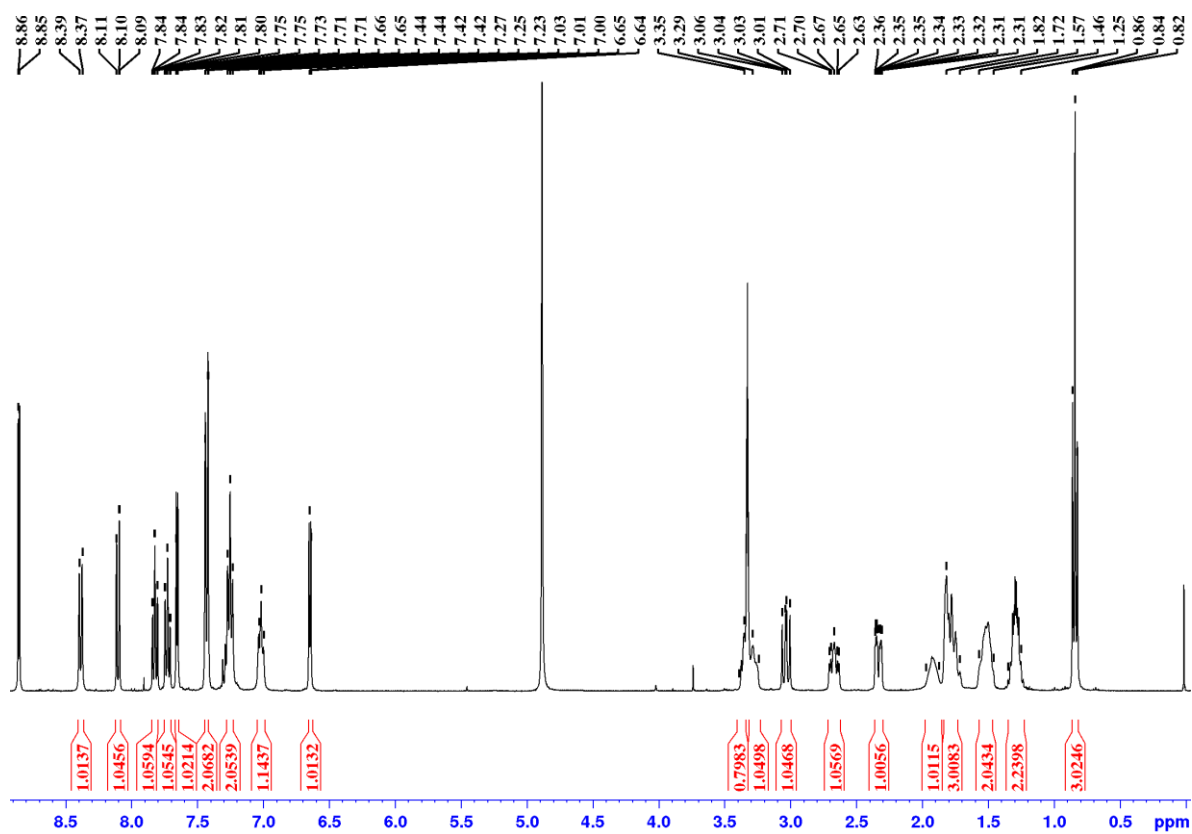
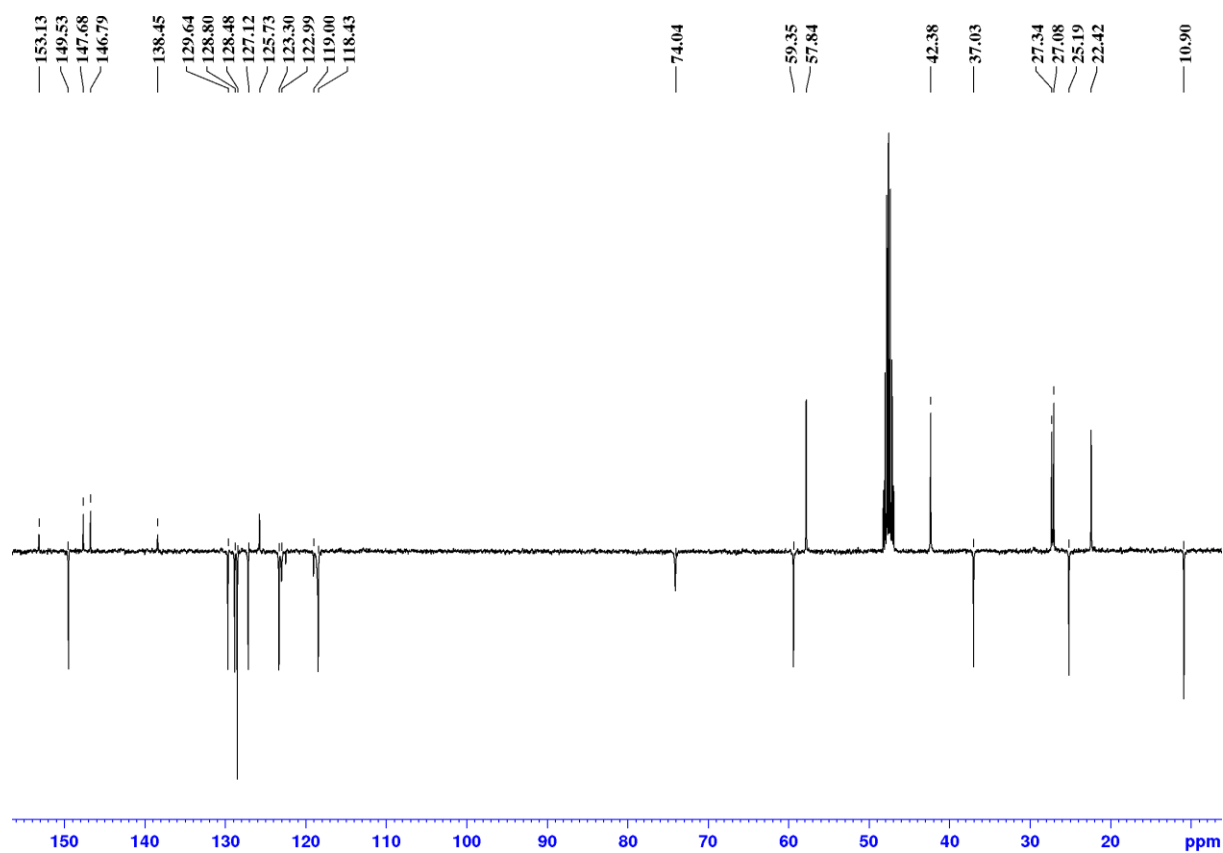
Slika D2. ^1H NMR spektar spoja **1** snimljen u CD_3OD

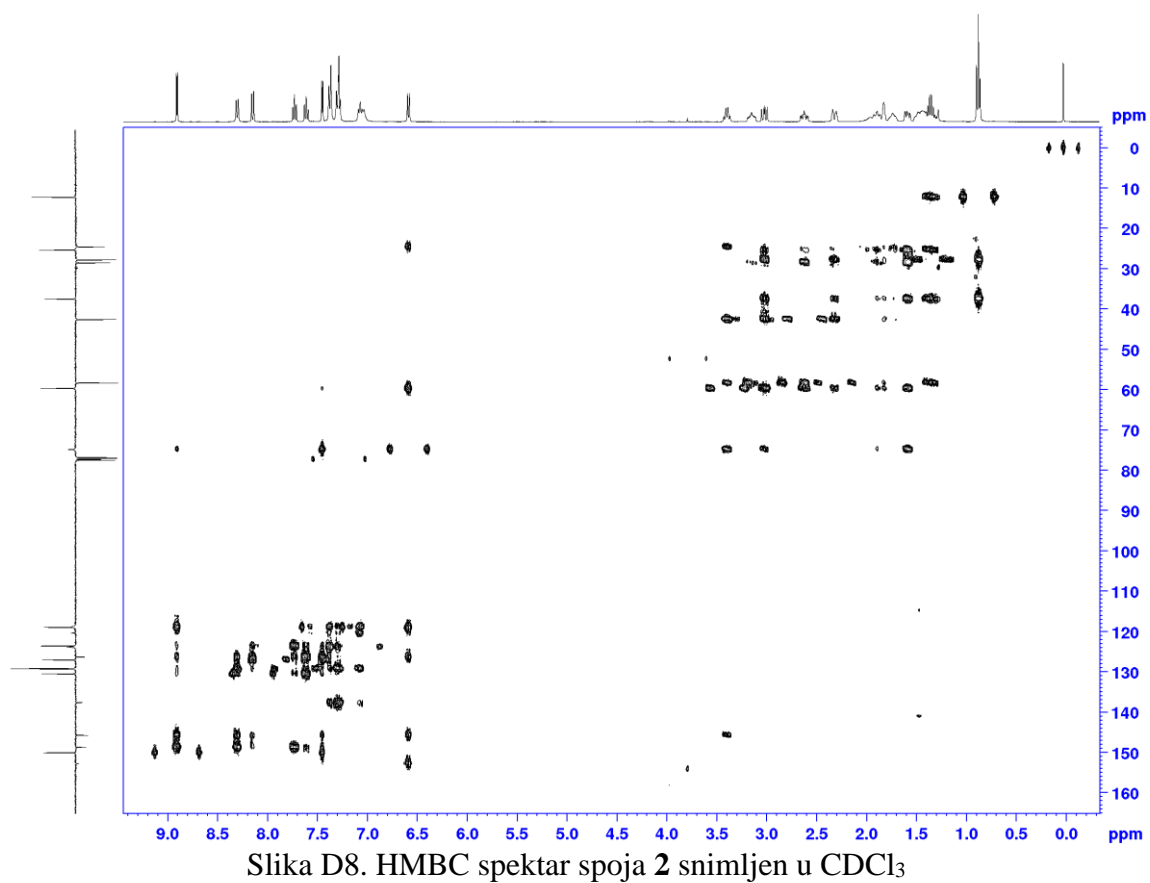
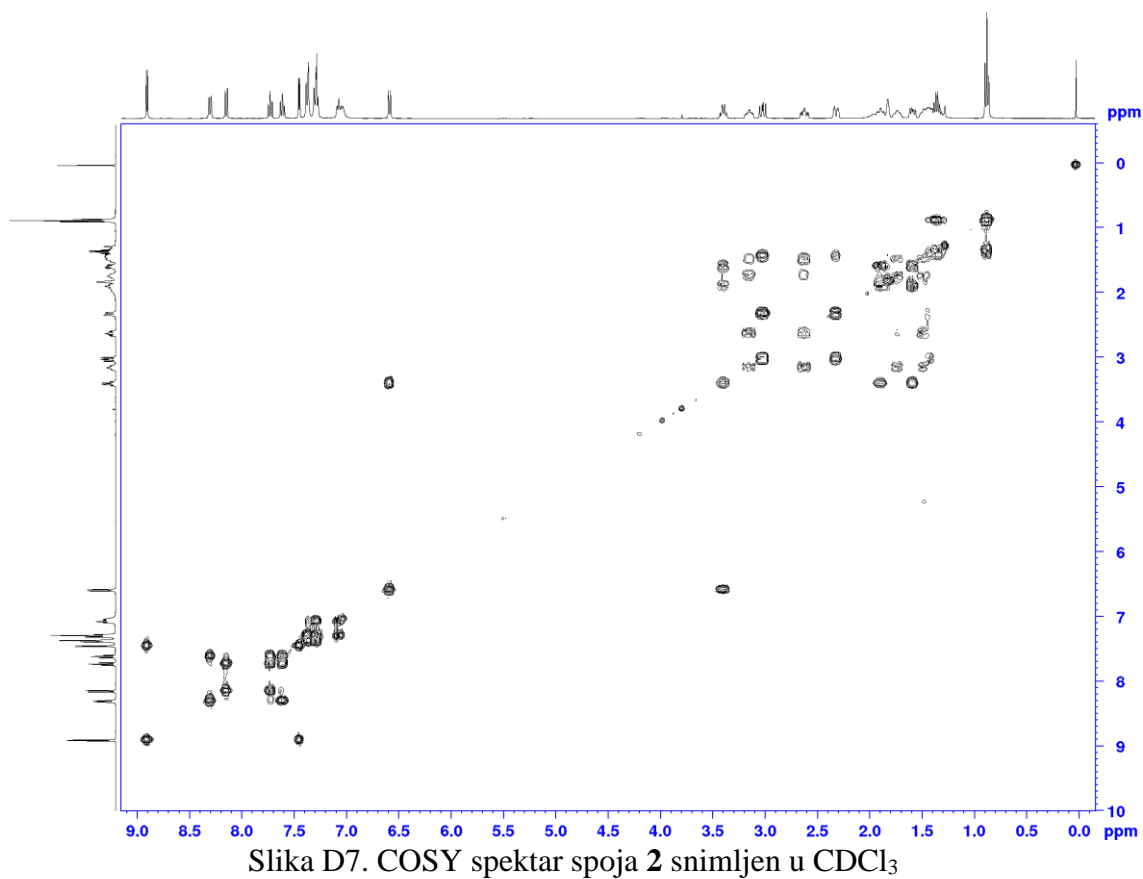
Slika D3. DEPT-Q spektar spoja 1 snimljen u CD₃OD

8.1.2. 9-O-(N-fenilkarbamoil)-10,11-dihydrocinchonidin (2)

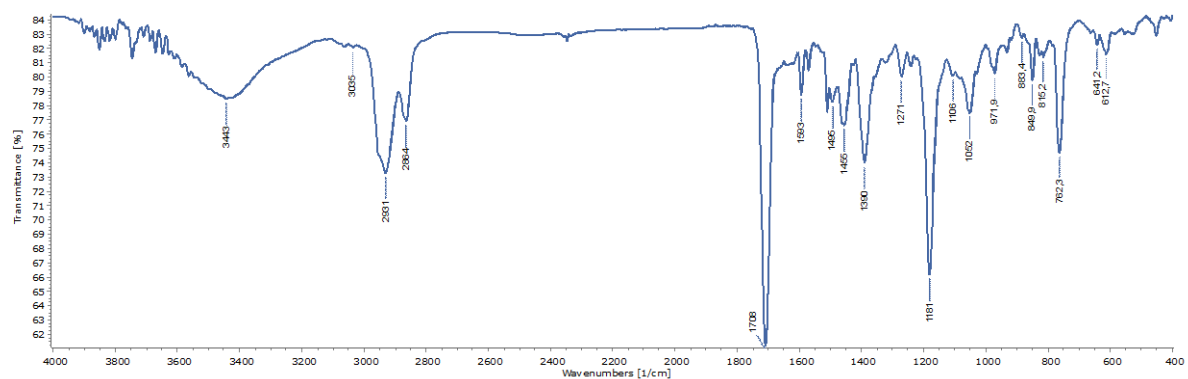


Slika D4. IR spektar spoja 2

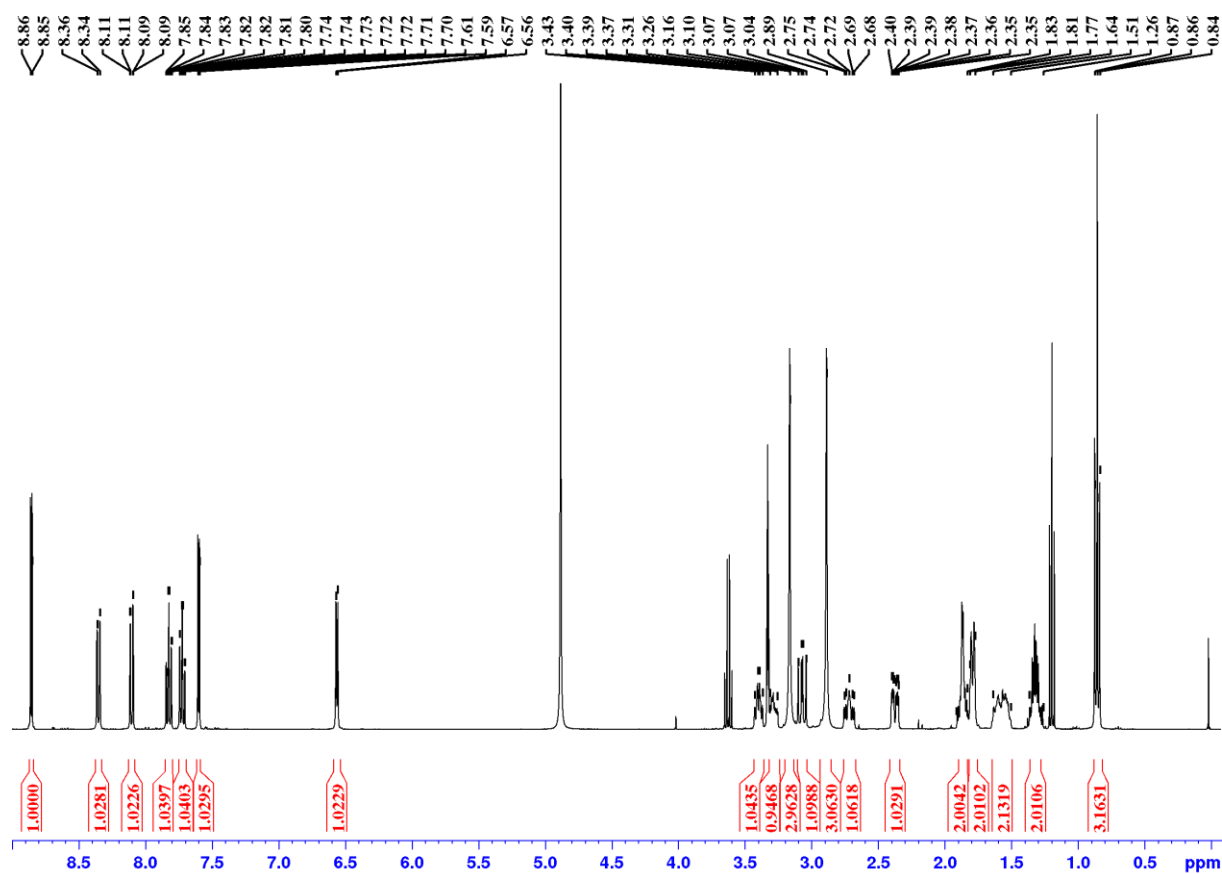
Slika D5. ^1H NMR spektar spoja **2** snimljen u CD_3OD Slika D6. DEPT-Q spektar spoja **2** snimljen u CD_3OD

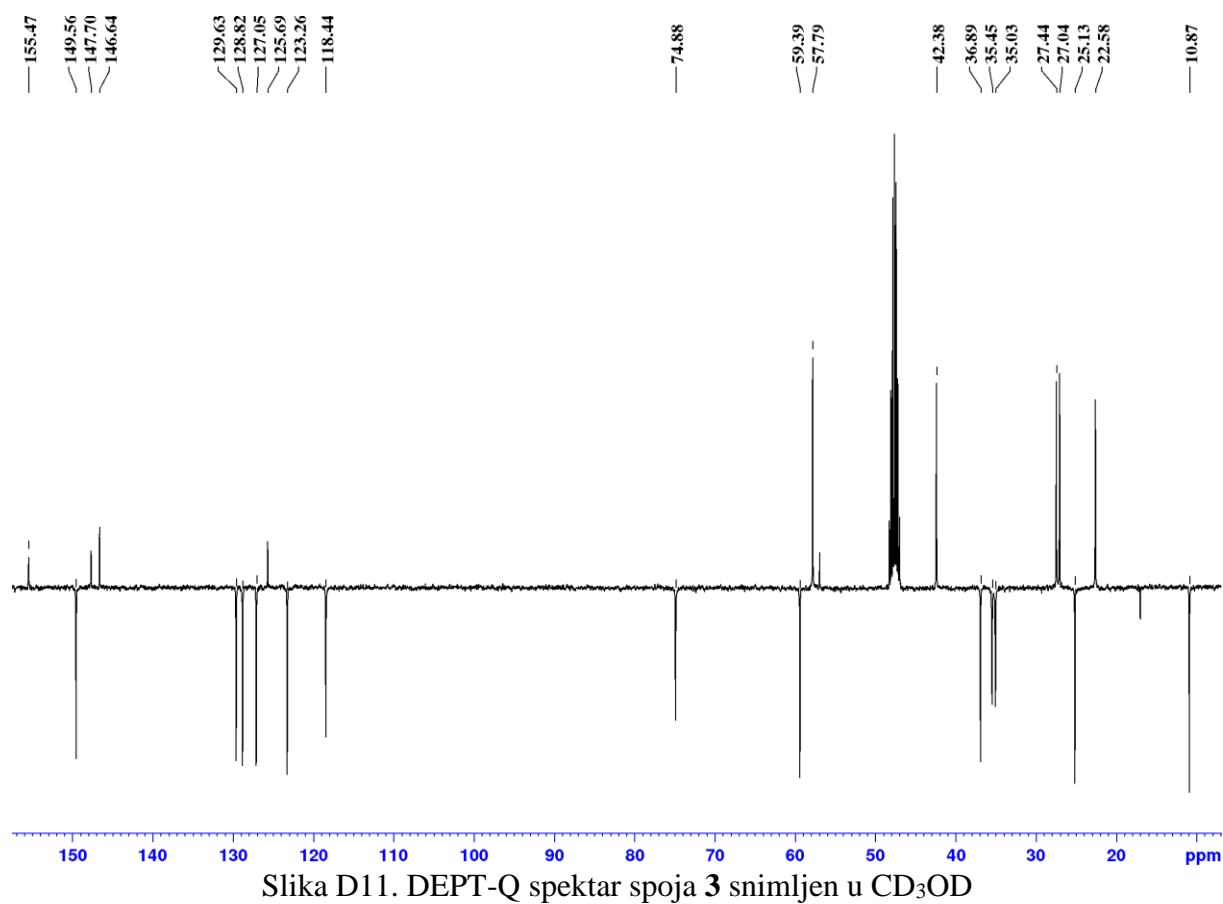
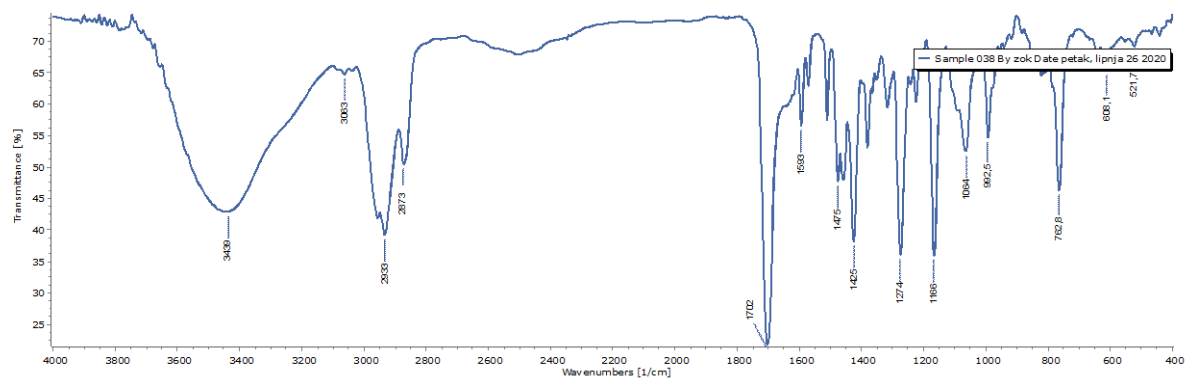


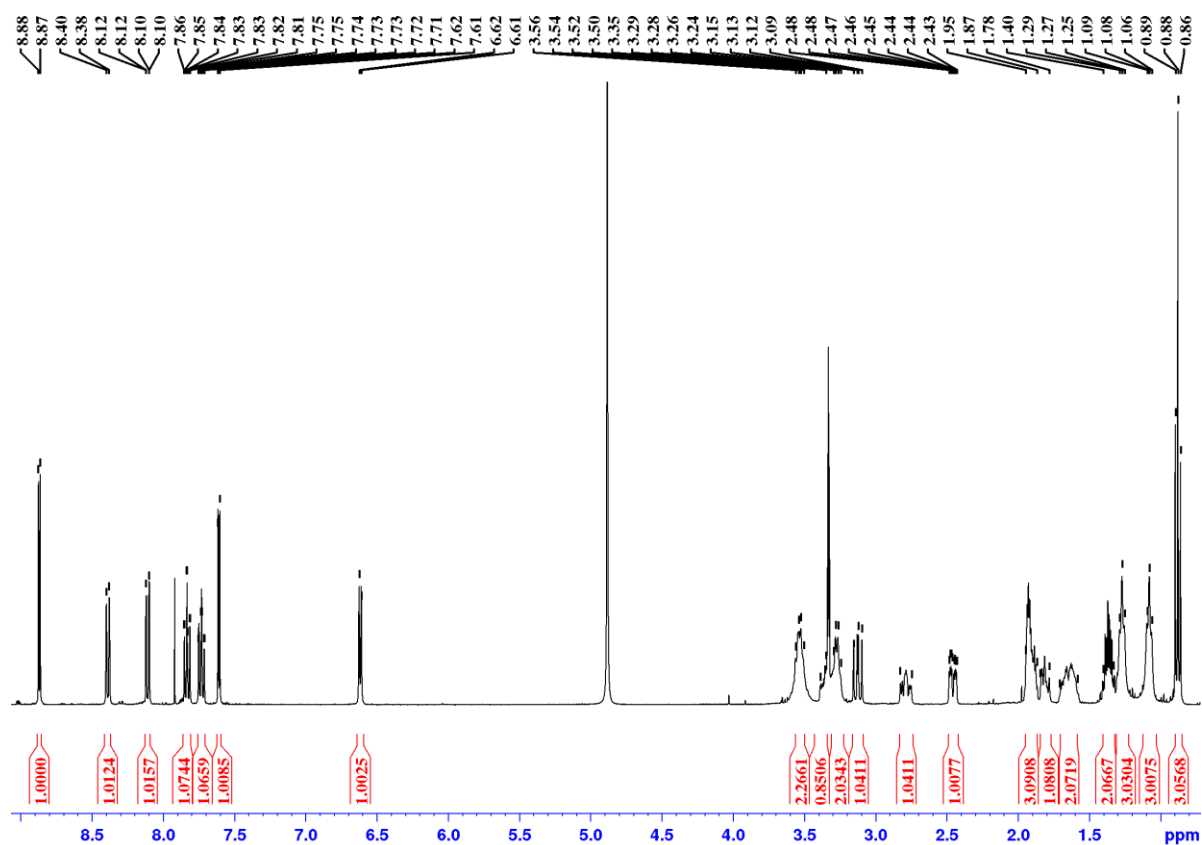
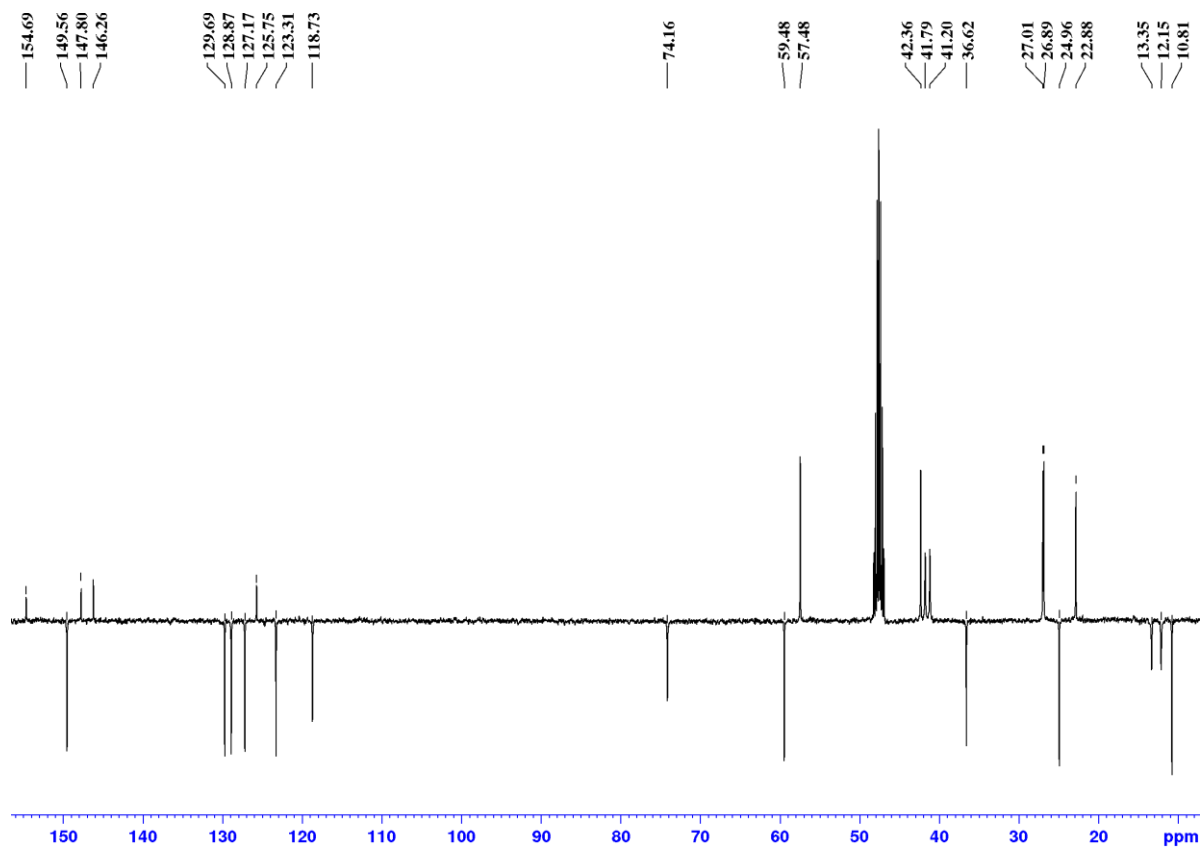
8.1.3. 9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)-10,11-dihydrocinchonidin (3)



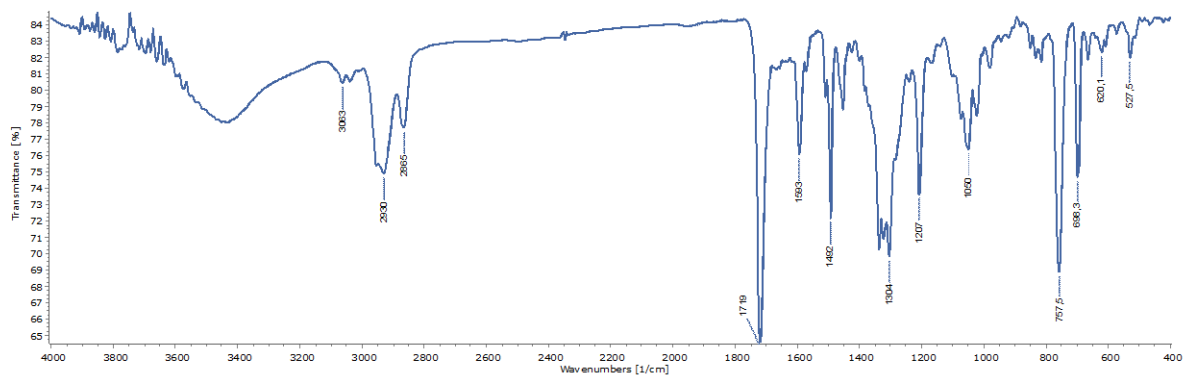
Slika D9. IR spektar spoja 3

Slika D10. ^1H NMR spektar spoja 3 snimljen u CD_3OD

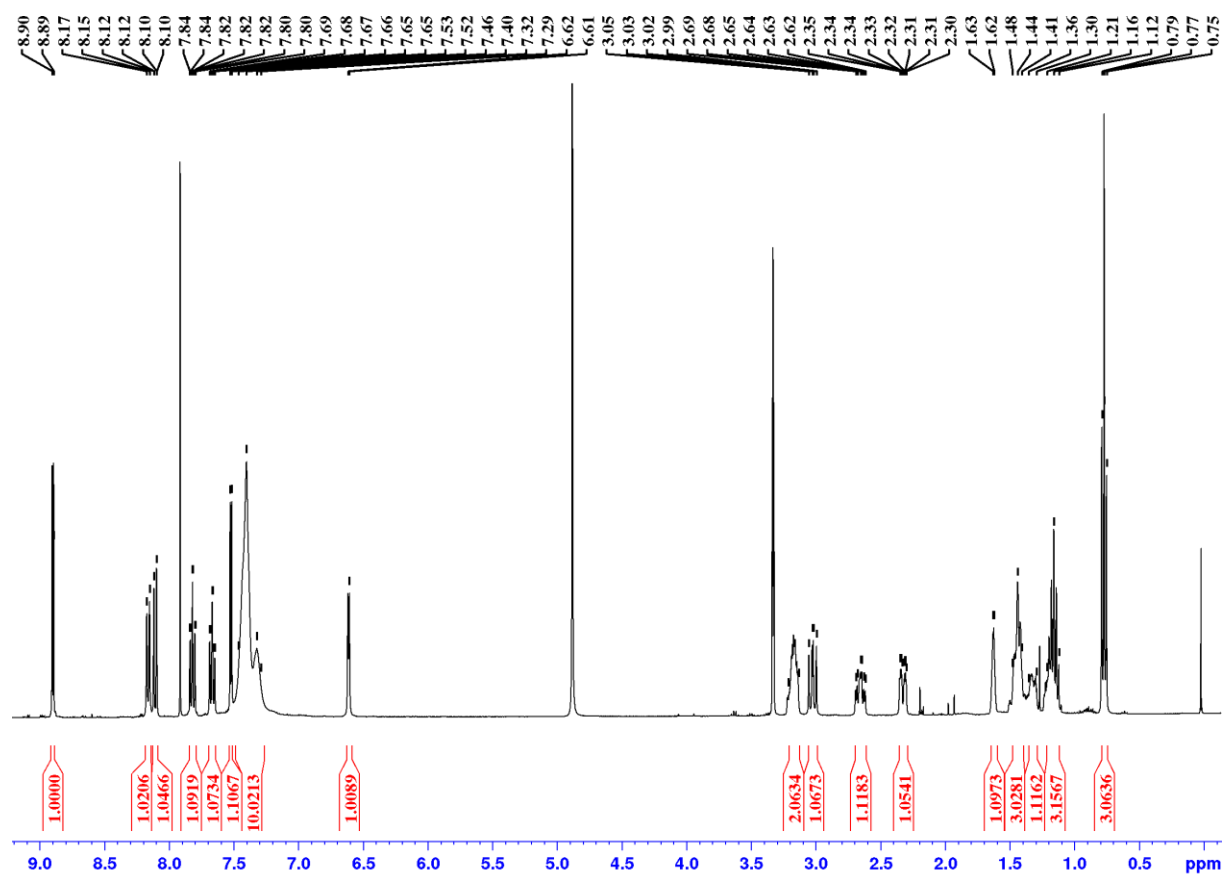
Slika D11. DEPT-Q spektar spoja **3** snimljen u CD₃OD8.1.4. 9-O-(*N,N*-dietilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (**4**)Slika D12. IR spektar spoja **4**

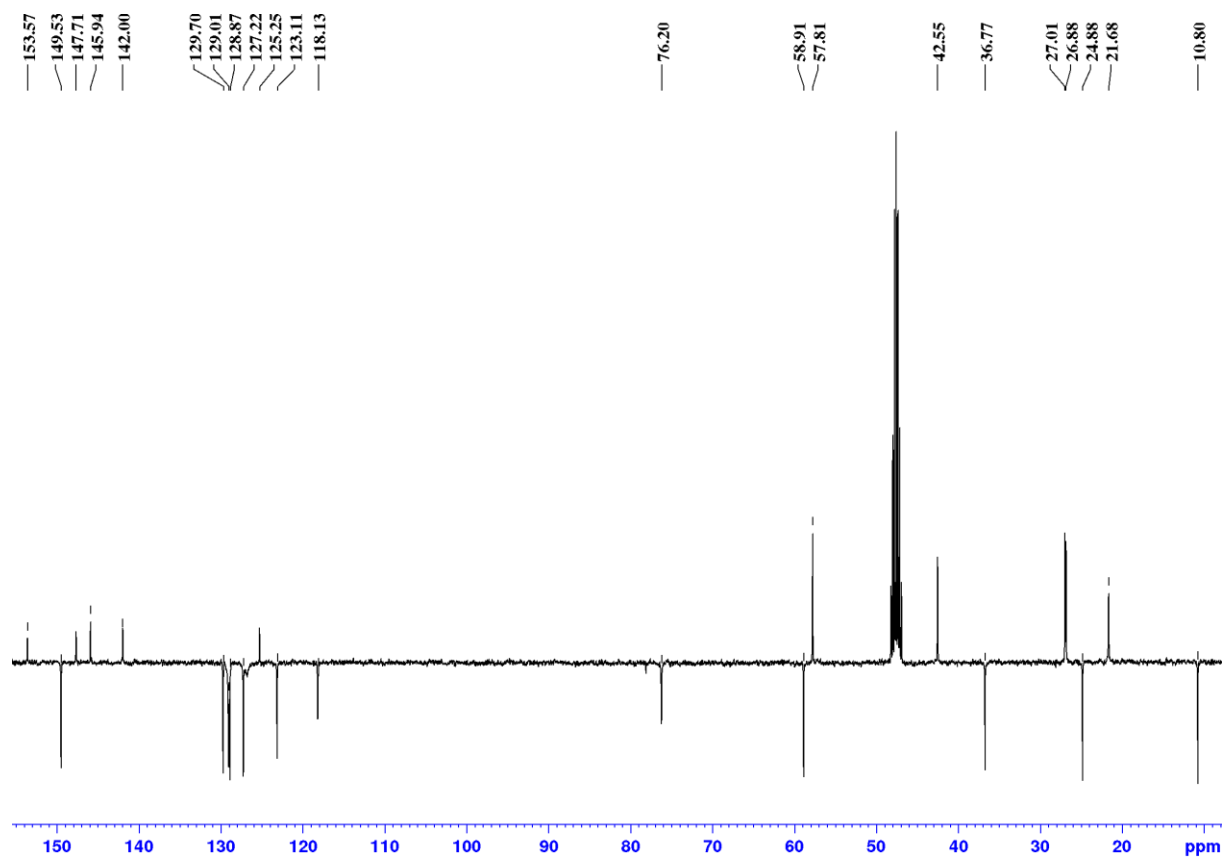
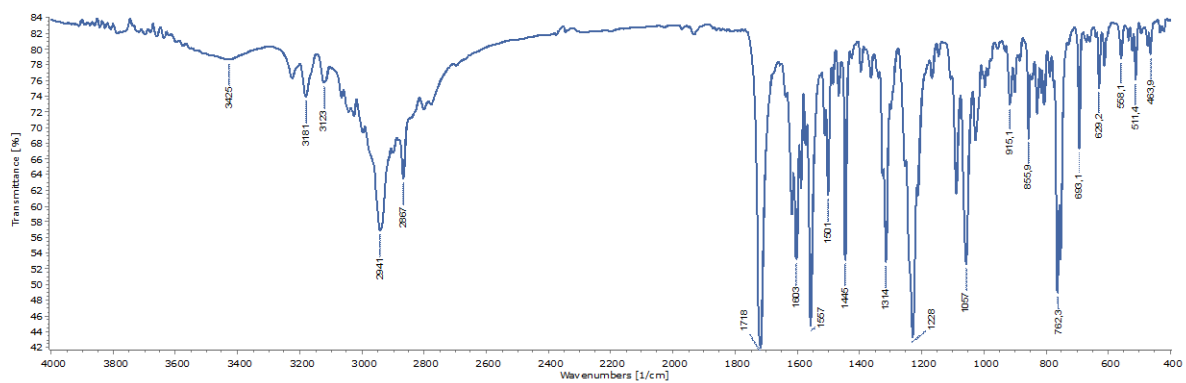
Slika D13. ^1H NMR spektar spoja **4** snimljen u CD_3OH Slika D14. DEPT-Q spektar spoja **4** snimljen u CD_3OH

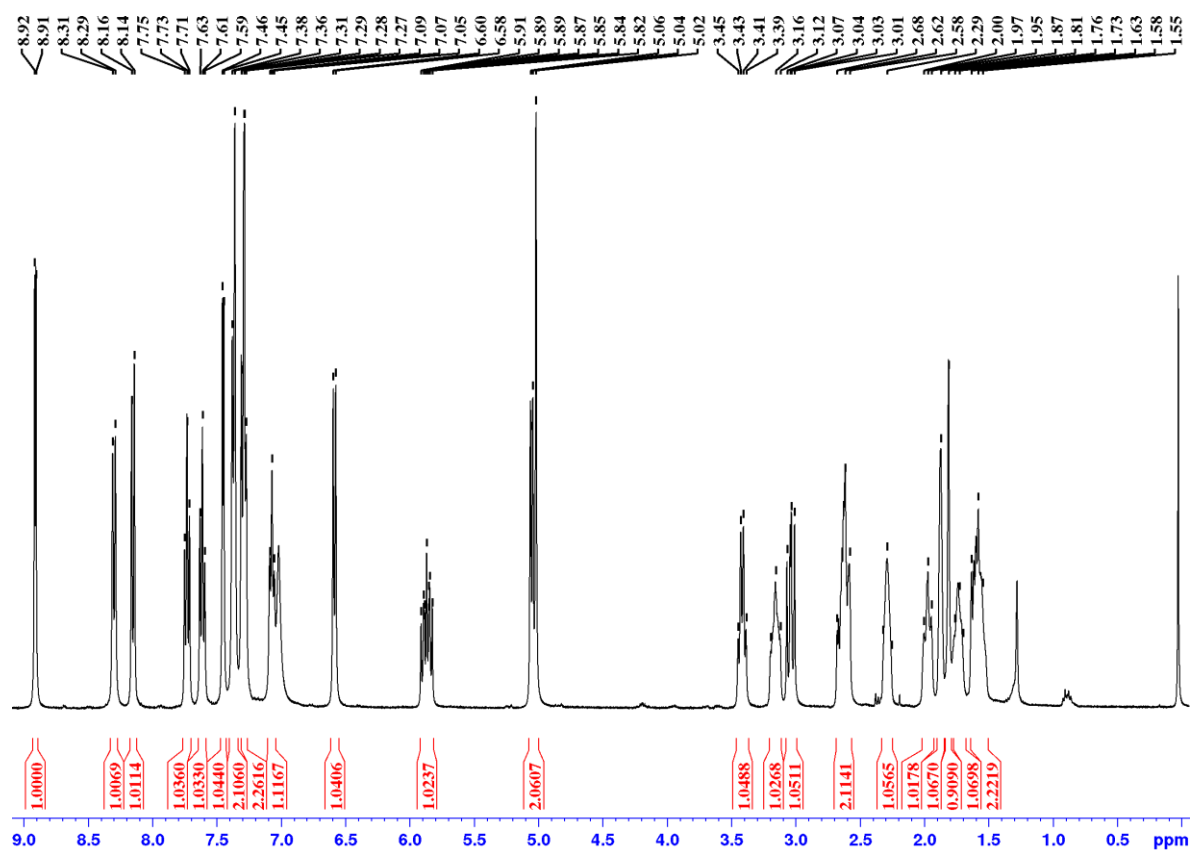
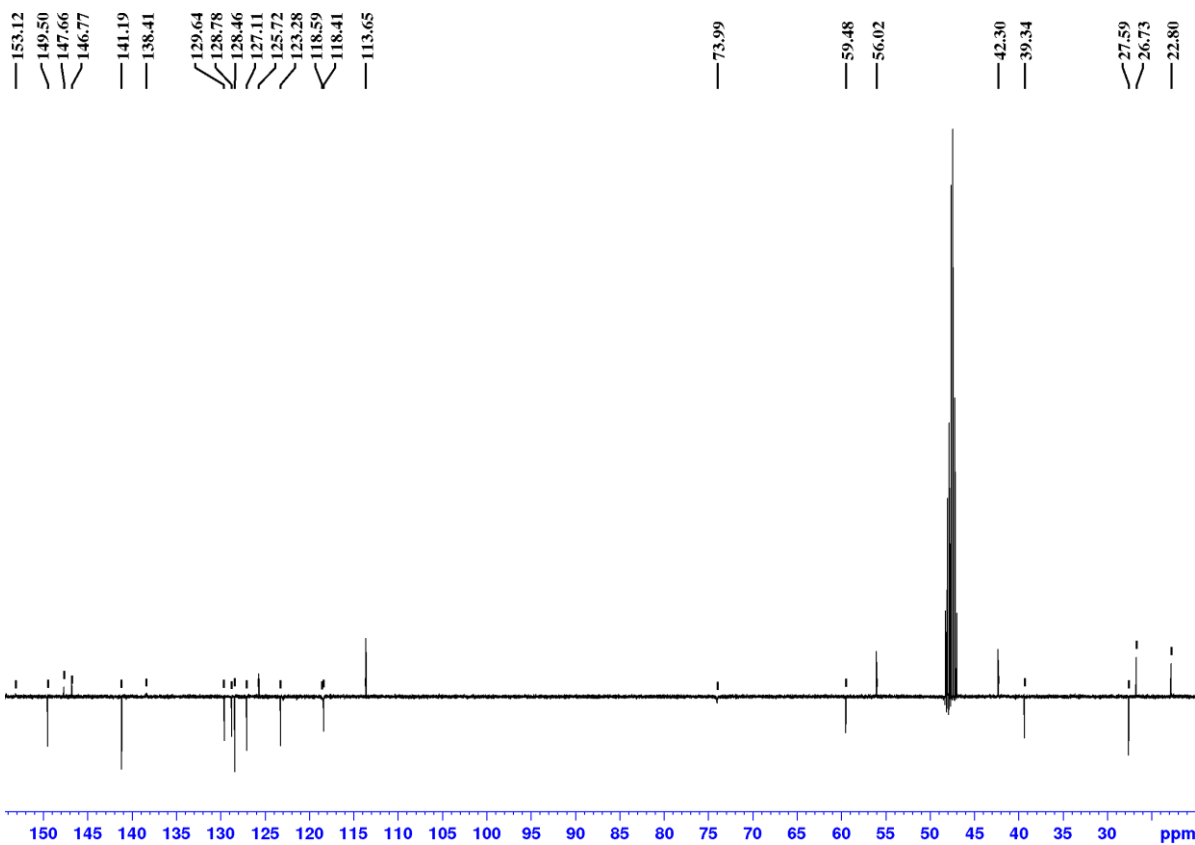
8.1.5. 9-O-(N,N-difenilkarbamoil)-10,11-dihidrocinhonidin (5)

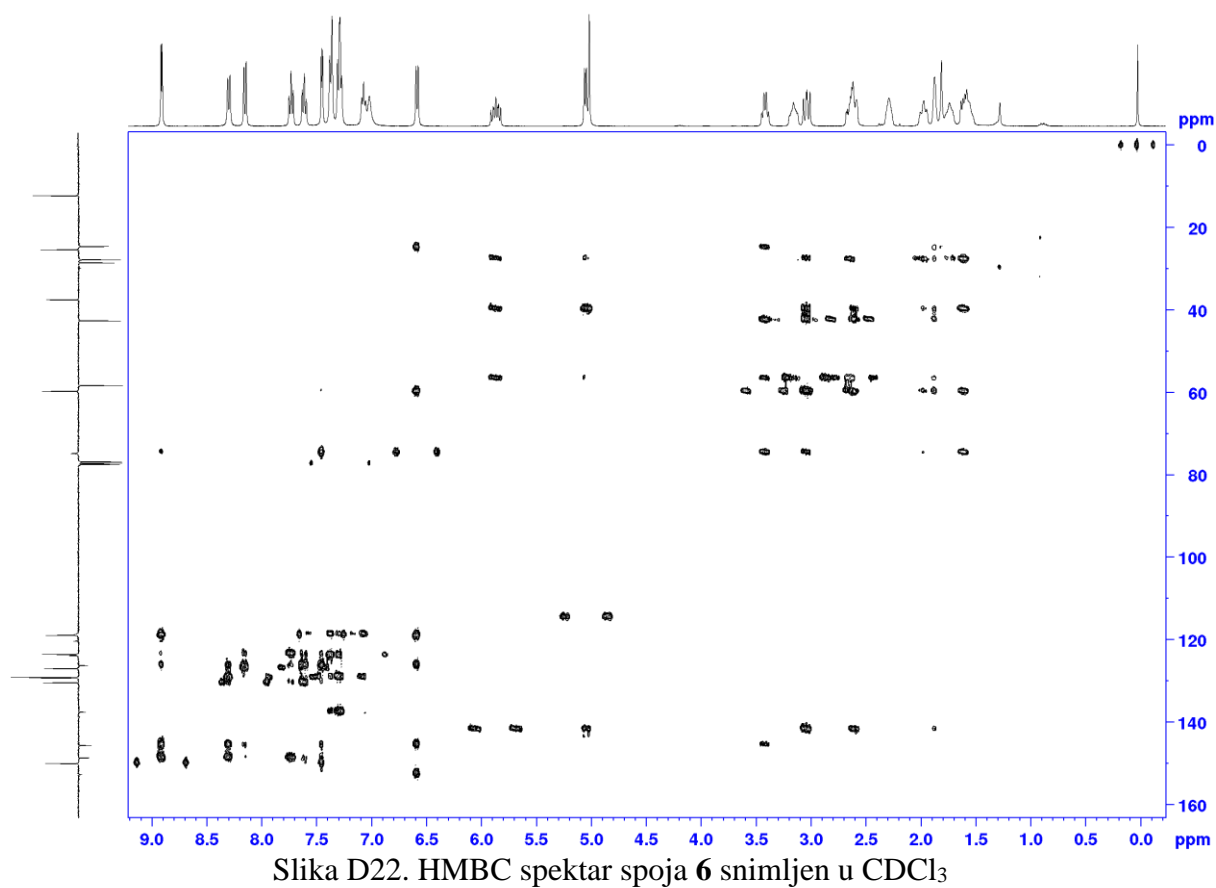
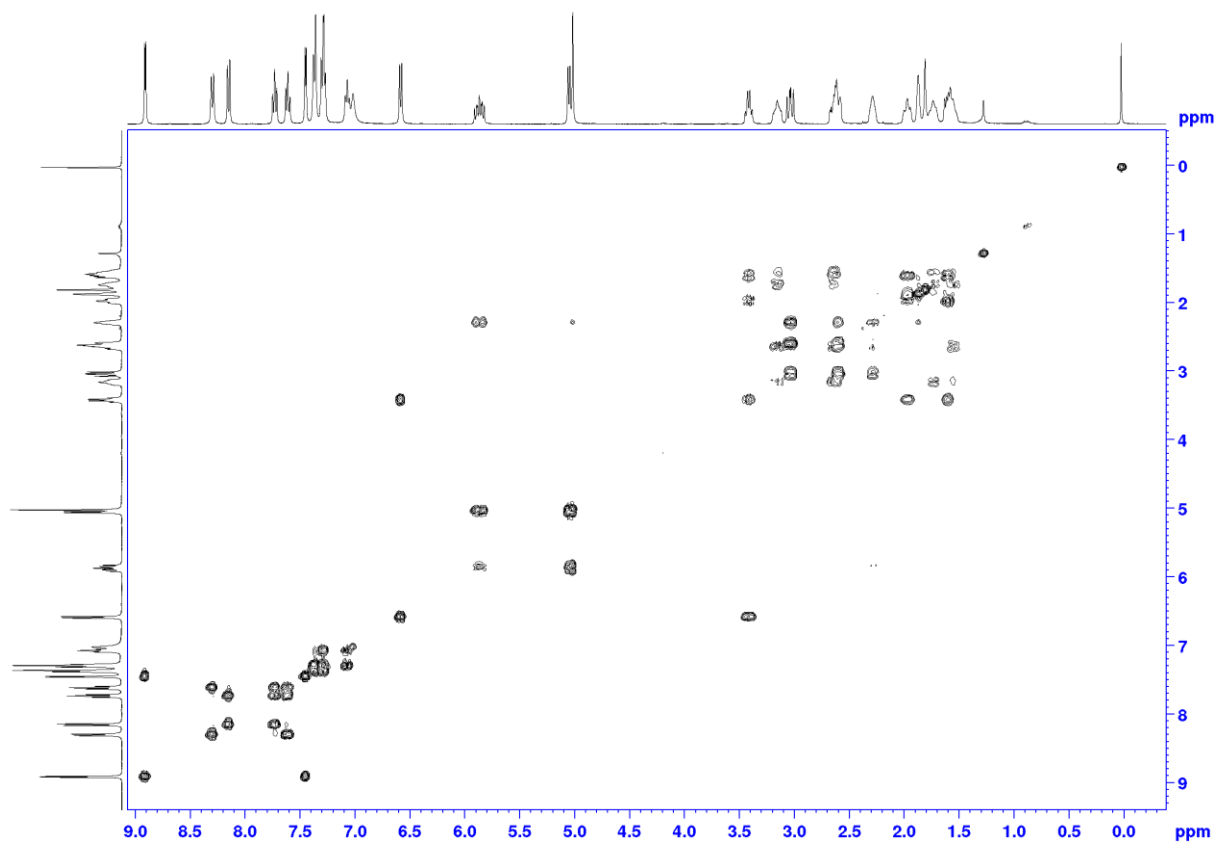


Slika D15. IR spektar spoja 5

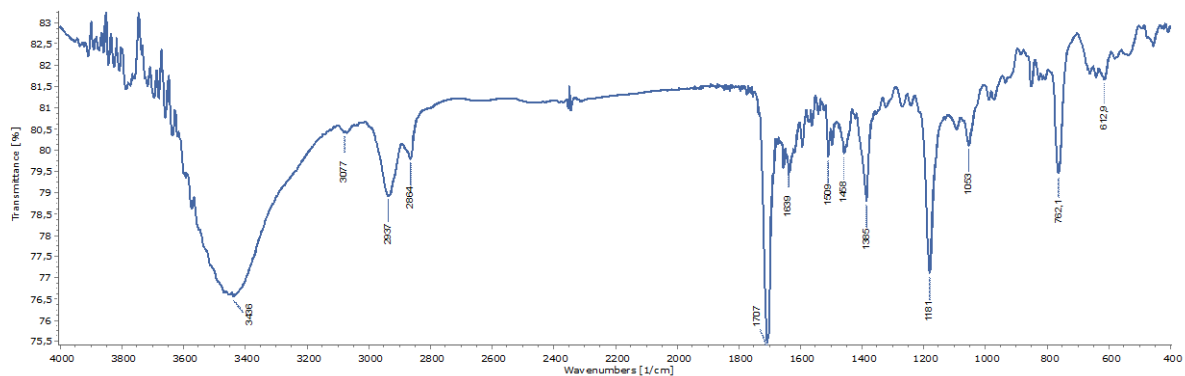
Slika D16. ^1H NMR spektar spoja 5 snimljen u CD_3OH

Slika D17. DEPT-Q spektar spoja **5** snimljen u CD₃OH8.1.6. 9-*O*-(*N*-fenilkarbamoil)cinchonidin (**6**)Slika D18. IR spektar spoja **6**

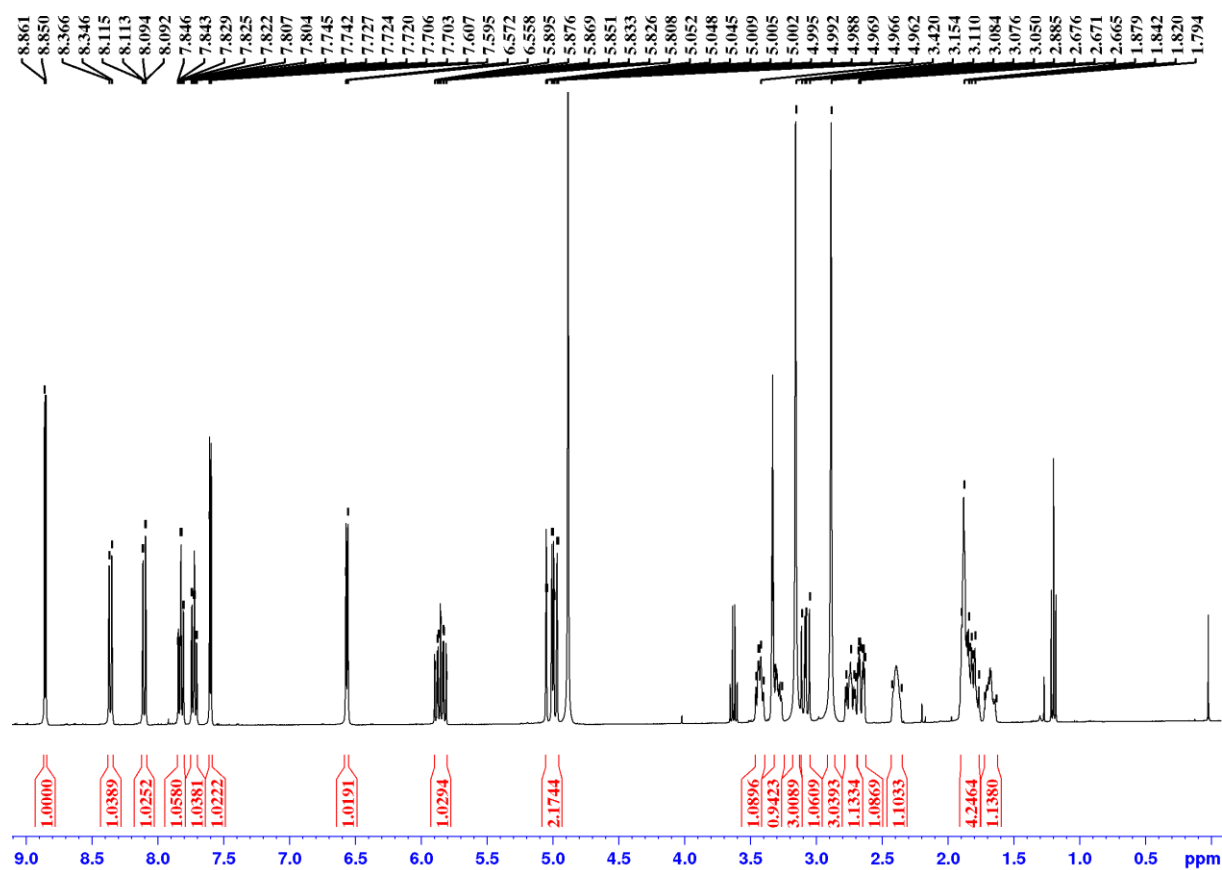
Slika D19. ^1H NMR spektar spoja **6** snimljen u CDCl_3 Slika D20. DEPT-Q spektar spoja **6** snimljen u CD_3OH

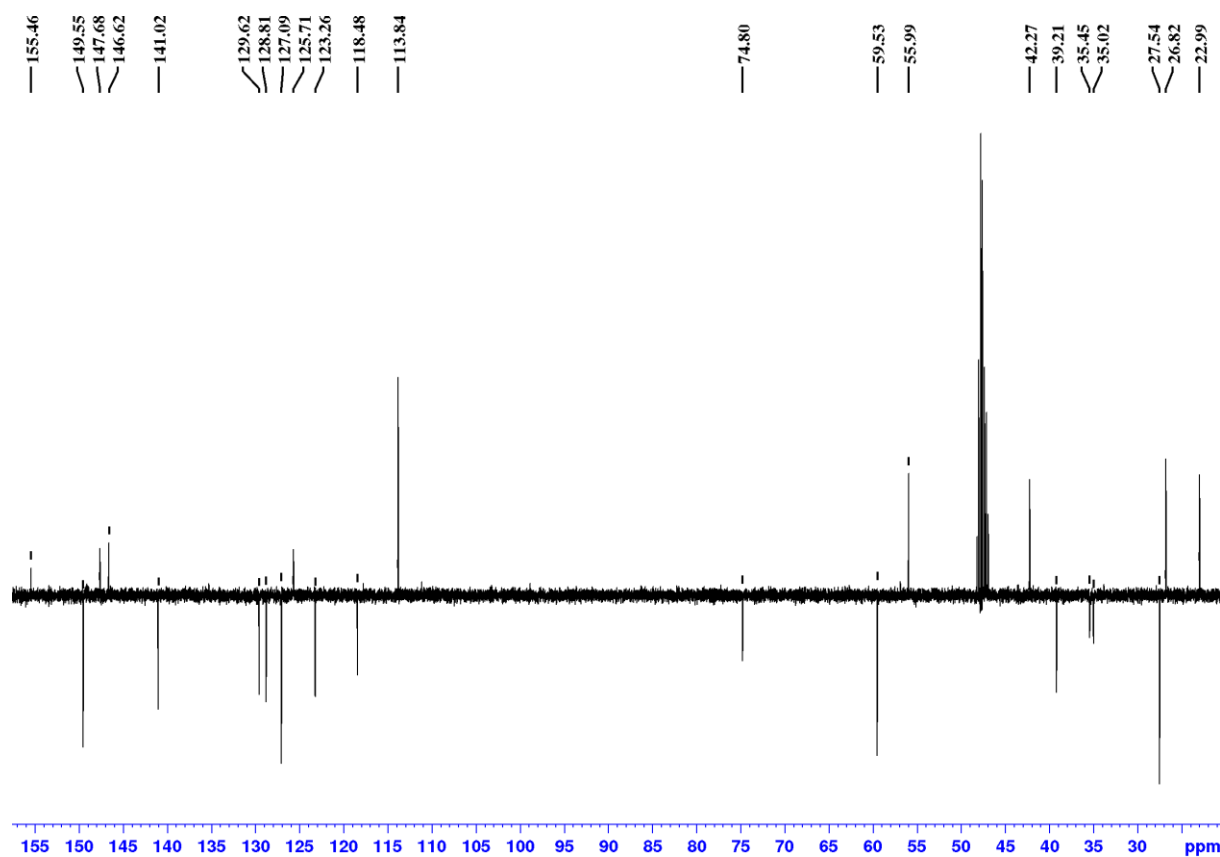
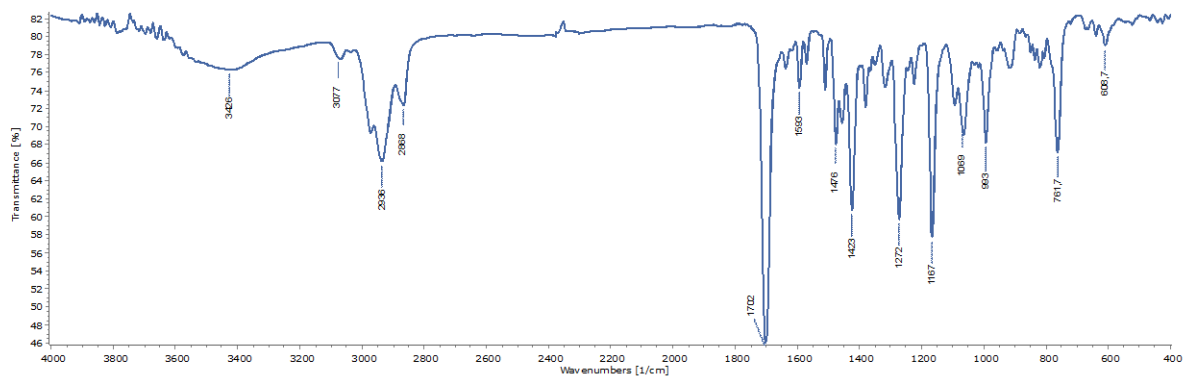


8.1.7. 9-O-(N,N-dimetilkarbamoil)cinchonidin (7)

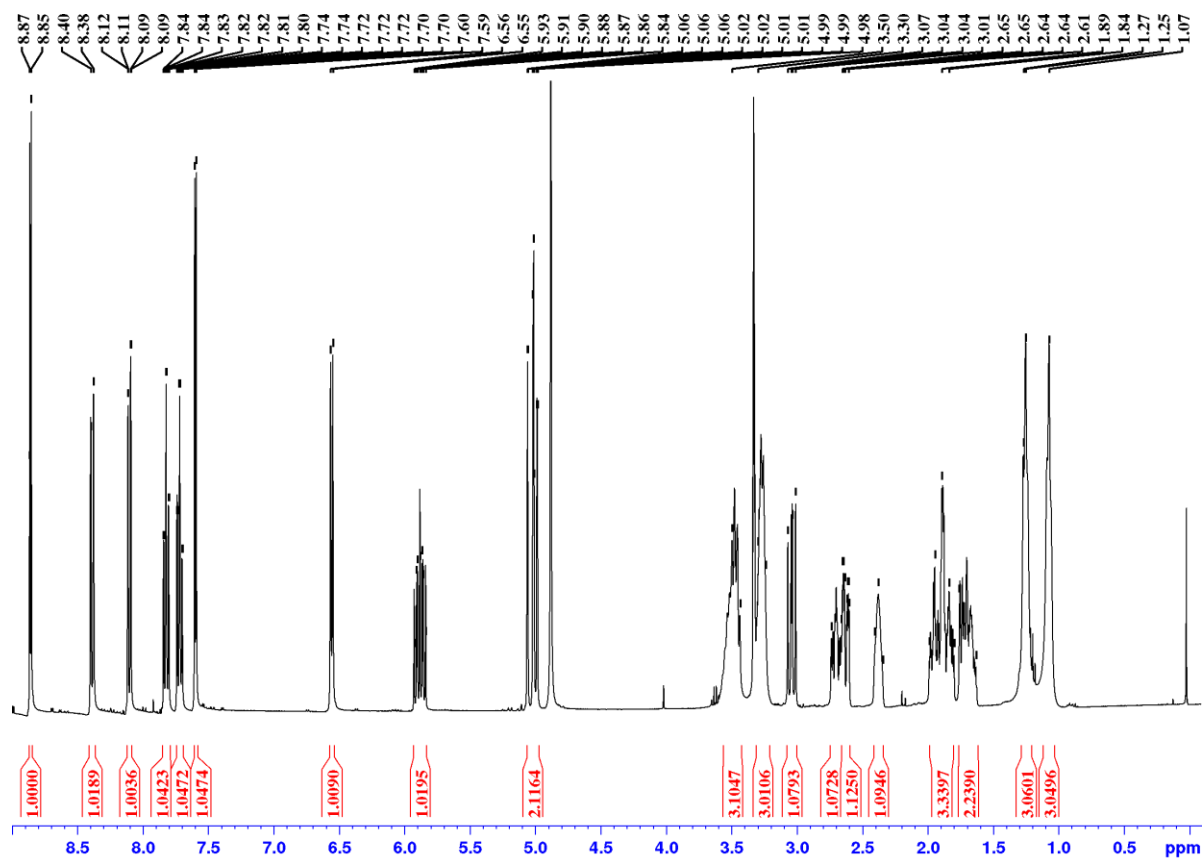
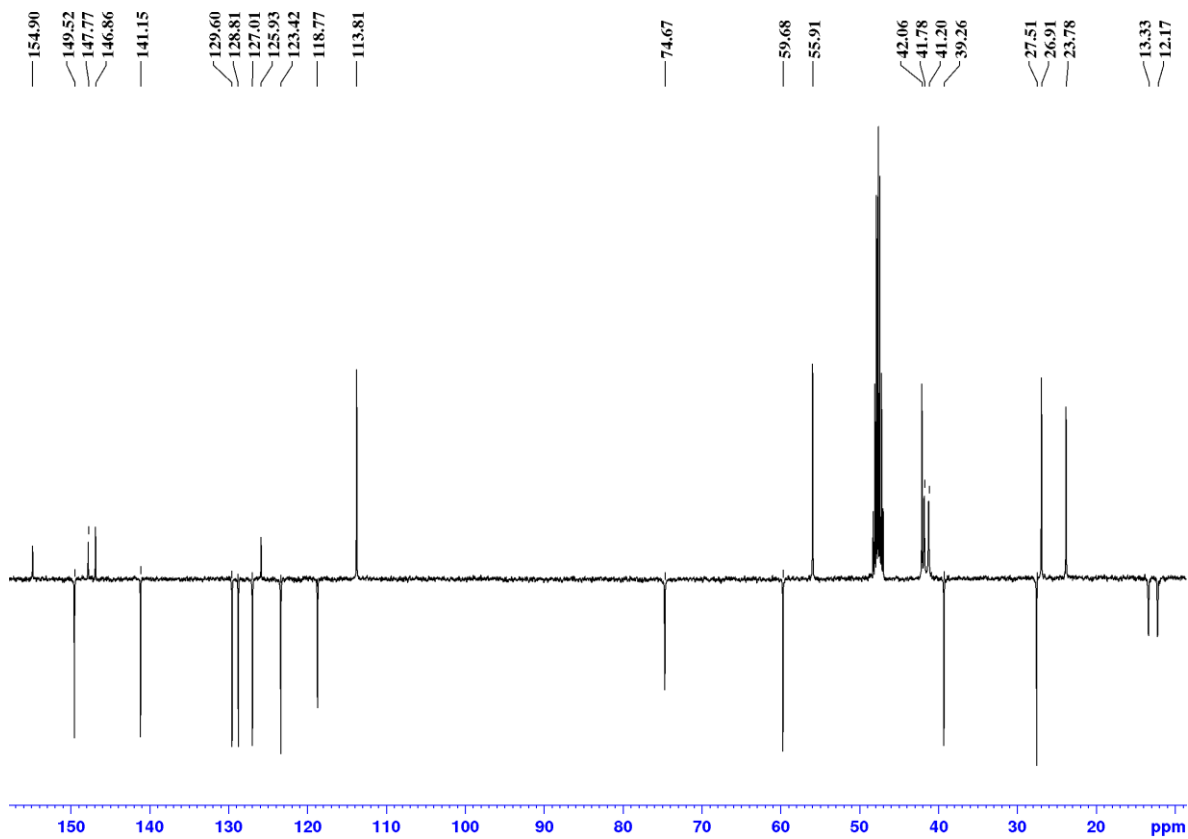


Slika D23. IR spektar spoja 7

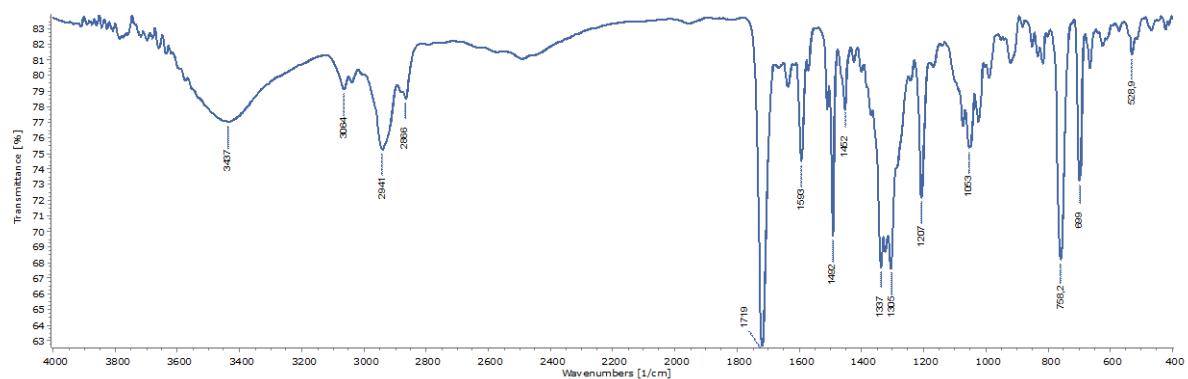
Slika D24. ^1H NMR spektar spoja 7 snimljen u CD_3OH

Slika D25. DEPT-Q spektar spoja 7 snimljen u CD₃OH8.1.8. 9-O-(*N,N*-dietilkarbamoil)cinchonidin (8)

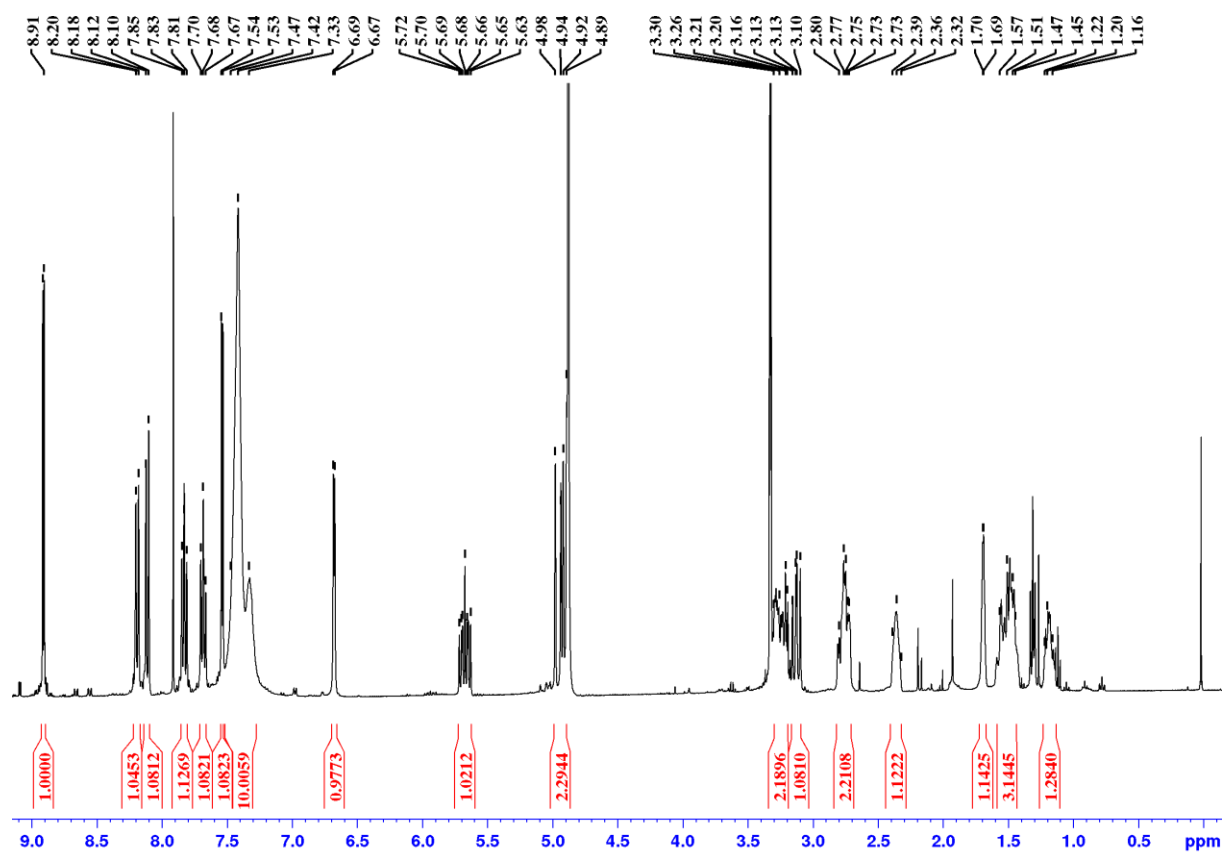
Slika D26. IR spektar spoja 8

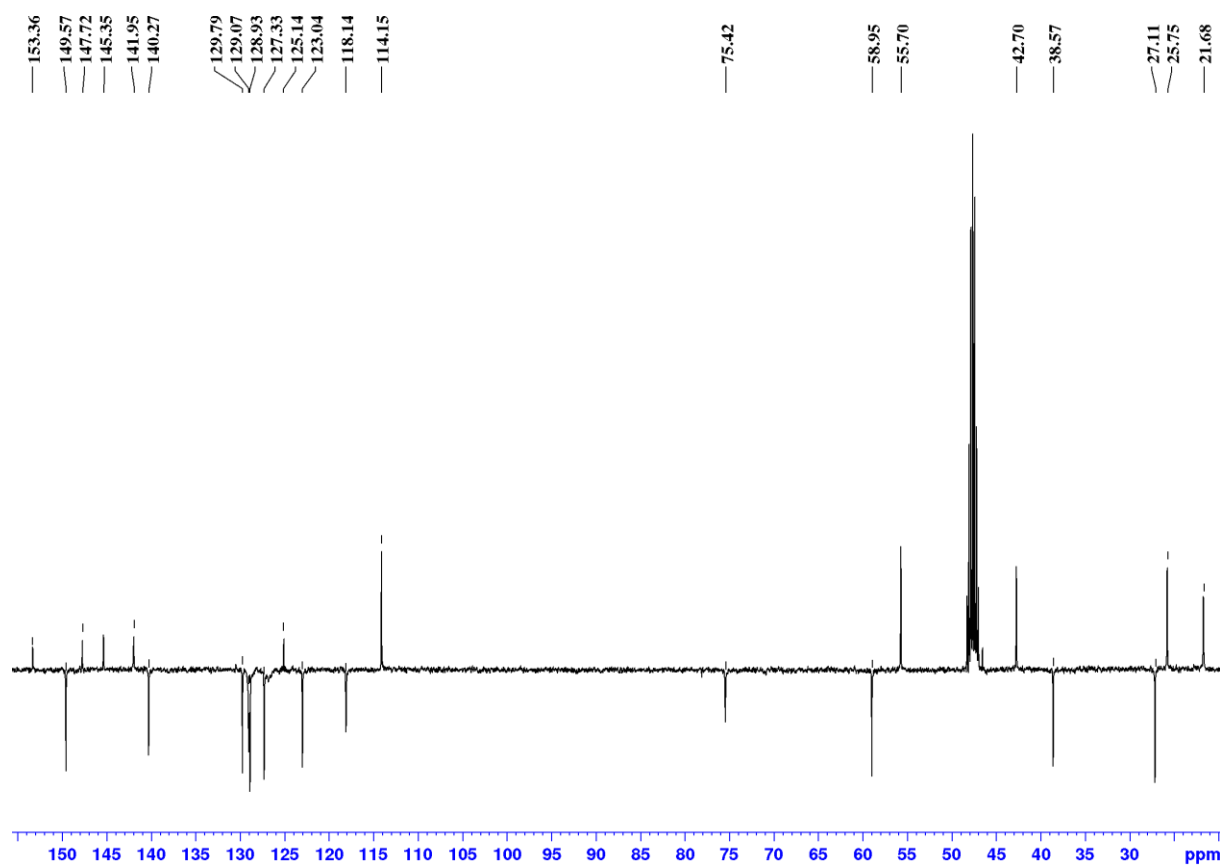
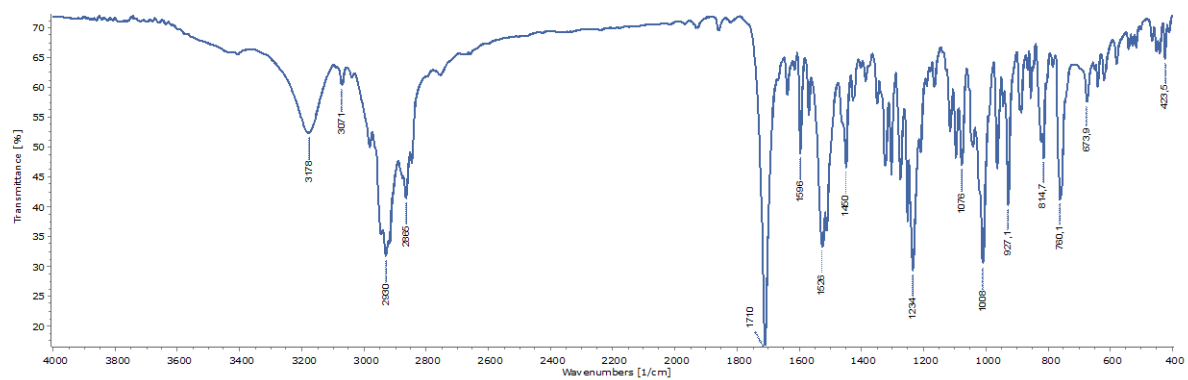
Slika D27. ^1H NMR spektar spoja **8** snimljen u CD_3OH Slika D28. DEPT-Q spektar spoja **8** snimljen u CD_3OH

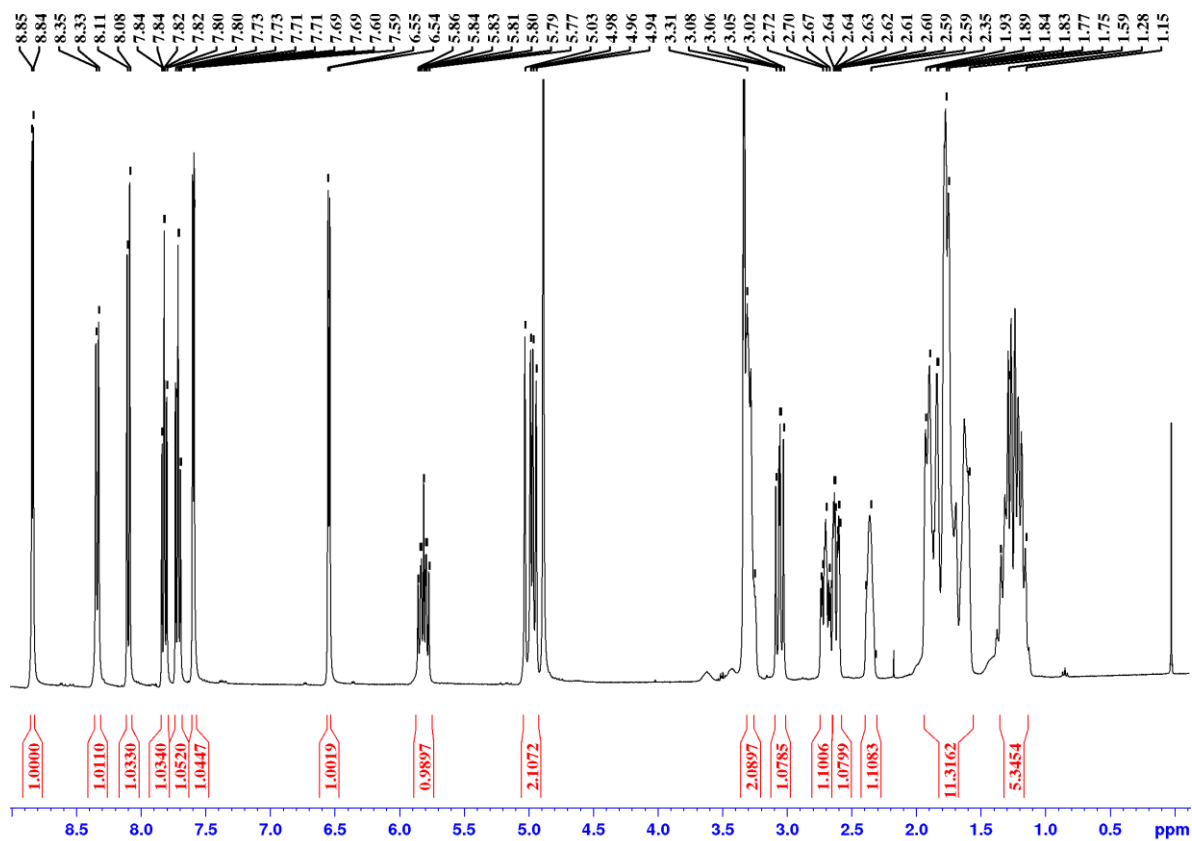
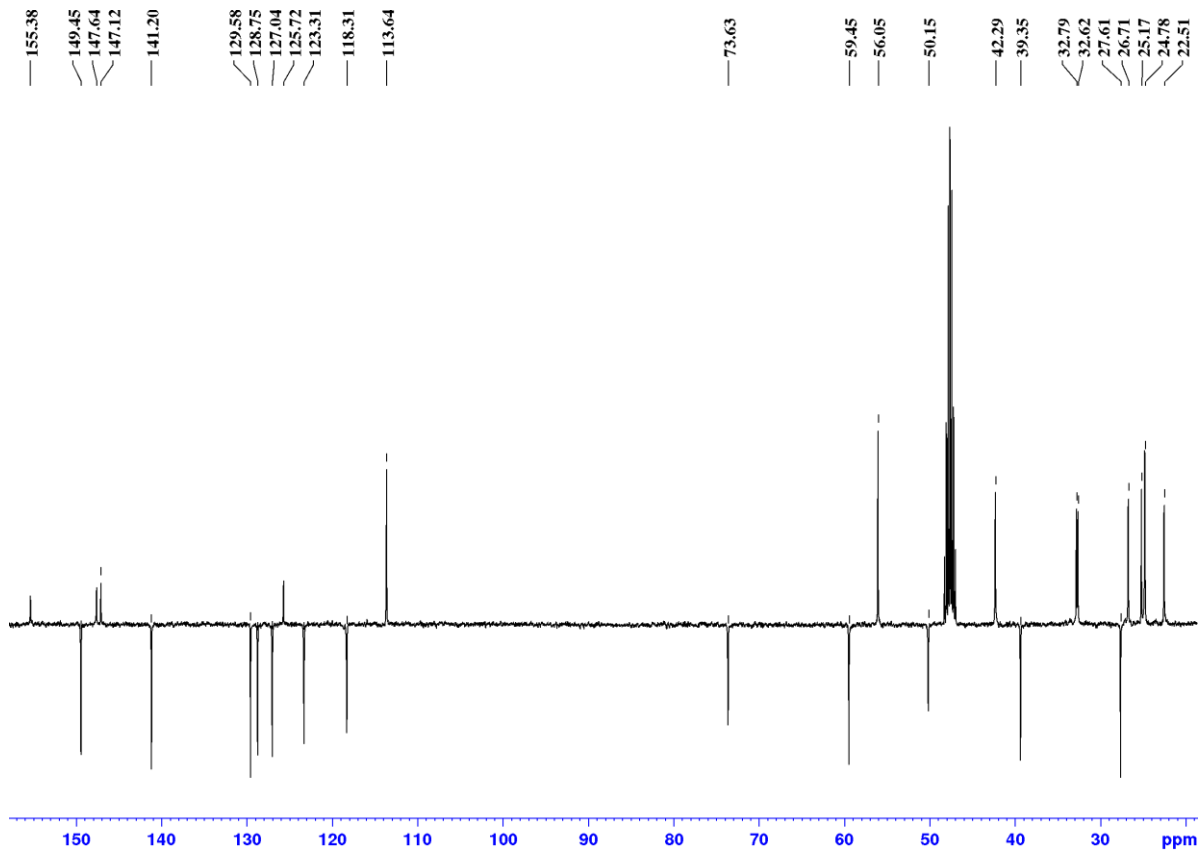
8.1.9. 9-O-(N,N-difenilkarbamoi)cinchonidin (9)



Slika D29. IR spektar spoja 9

Slika D30. ^1H NMR spektar spoja 9 snimljen u CD_3OH

Slika D31. DEPT-Q spektar spoja **9** snimljen u CD₃OH8.1.10. 9-O-(N-cikloheksilkarbamoil)cinchonidin (**10**)Slika D32. IR spektar spoja **10**

Slika D33. ^1H NMR spektar spoja **10** snimljen u CD_3OH Slika D34. DEPT-Q spektar spoja **10** snimljen u CD_3OH

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Ivona Kurečić

Datum rođenja: 19. veljače 1997.

Mjesto rođenja: Sisak

Obrazovanje

2003.–2011. Osnovna škola Zvonimira Franka, Kutina

2011.–2015. Srednja škola Tina Ujevića Kutina, Kutina

2015.–2018. Preddiplomski sveučilišni studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Akademsko zvanje

2018. Sveučilišna prvostupnica kemije (univ. bacc. chem.)

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016. 21. smotra Sveučilišta u Zagrebu, 17.-19. studenog 2016., Zagreb

2016. 9. otvoreni dan kemije, Dan i noć na PMF-u, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 15. travnja 2016., Zagreb

2017. 10. otvoreni dan kemije, Dan i noć na PMF-u, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 7. travnja 2017., Zagreb

2018. 11. otvoreni dan kemije, Dan i noć na PMF-u, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 13. travnja 2018., Zagreb

2019. 12. otvoreni dan kemije, Dan i noć na PMF-u, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 5. travnja 2019., Zagreb