

# Sinteza i karakterizacija kvaternih 10,11-dihidro derivata cinhonidina i cinhonina

---

**Debanić, Barbara**

**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:217:916669>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-20**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Barbara Debanić

# **Sinteza i karakterizacija kvaternih 10,11-dihidro derivata cinhonidina i cinhonina**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistre 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 svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ines Primožič na odabiru teme diplomskog rada i pruženoj prilici te na korisnim savjetima prilikom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem se asistentici Almi Ramić na vodstvu i pomoći tijekom izrade eksperimentalnog dijela rada koji su mi uvelike olakšali rad u laboratoriju.*

*Zahvaljujem se članovima Zavoda za organsku kemiju na pomoći i susretljivosti.*

*Velika hvala mojim prijateljima koji su dijelili sa mnom sretne i one manje sretne trenutke studentskih dana.*

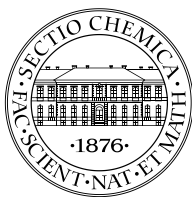
*Najveća hvala mojoj obitelji na beskrajnoj podršci i povjerenju jer bez njih danas ne bih bila tu gdje jesam.*

## Sadržaj

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Cinhona alkaloidi.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Reaktivnost.....	2
<b>2.2. Reakcije Cinhona alkaloida.....</b>	<b>5</b>
2.2.1. Hidrogeniranje dvostruke veze .....	5
2.2.2. Kvaternizacija kinuklidinskog dušika .....	9
<b>2.3. Primjena Cinhona alkaloida .....</b>	<b>16</b>
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Opće napomene .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Priprava 10,11-dihidrocinhonina (1) i 10,11-dihidrocinhonidina (2) .....</b>	<b>21</b>
3.2.1. Opći postupak .....	21
3.2.2. 10,11-dihidrocinhonin (1).....	22
3.2.3. 10,11-dihidrocinhonidin (2).....	22
<b>3.3. Priprava kvaternih derivata 10,11-dihidrocinhonina .....</b>	<b>23</b>
3.3.1. 1-benzil-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (3).....	23
3.3.2. 1-(4-fluorbenzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (4).....	24
3.3.3. 1-(4-(trifluorometil)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (5) .....	25
3.3.4. 1-(3-fluorbenzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (6).....	26
3.3.5. 1-(3-(trifluorometil)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (7) .....	27
3.3.6. 1-(3-(trifluorometoksi)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (8) .....	28
3.3.7. 1-(4-(trifluorometoksi)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (9) .....	29
3.3.8. 1-(2-fluor-6-(trifluorometil)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (10).....	30
<b>3.4. Priprava kvaternih derivata 10,11-dihidrocinhonidina.....</b>	<b>31</b>
3.4.1. 1-benzil-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (11) .....	31
3.4.2. 1-(4-fluorbenzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (12).....	32
3.4.3. 1-(4-(trifluorometil)benzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (13) .....	33
3.4.4. 1-(3-flurbenzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (14).....	34
3.4.5. 1-(3-(trifluorometil)benzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (15) .....	35
3.4.6. 1-(3-(trifluorometoksi)benzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (16) .....	36
3.4.7. 1-(4-(trifluorometoksi)benzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (17) .....	37

---

3.4.8. <i>1-(2-fluor-6-(trifluormetil)benzil)-10,11-dihydrocinchonidinijev bromid (18)</i> .....	38
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>39</b>
4.1. <b>Uvod .....</b>	<b>39</b>
4.2. <b>Priprava spojeva .....</b>	<b>44</b>
4.2.1. <i>Priprava dihidro derivata cinhonina i cinhonidina .....</i>	<i>44</i>
4.2.2. <i>Kvaternizacija dihidro derivata .....</i>	<i>45</i>
4.2.3. <i>Karakterizacija spojeva analitičkim metodama .....</i>	<i>49</i>
<b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>56</b>
<b>§ 6. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>57</b>
<b>§ 7. DODATAK.....</b>	<b>VIII</b>
7.1. <sup>1</sup> H NMR SPEKTRI .....	viii
7.2. <sup>13</sup> C NMR SPEKTRI .....	xvii
7.3. 2D NMR SPEKTRI.....	xxvi
7.4. IR SPEKTRI.....	xxviii
<b>§ 8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XXXVIII</b>



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### SINTEZA I KARAKTERIZACIJA KVATERNIH 10,11-DIHIDRO DERIVATA CINHONIDINA I CINHONINA

Barbara Debanić

U okviru ovog diplomskog rada opisana je priprava dva derivata *Cinhona* alkaloida: 10,11-dihidrocinhonina i 10,11-dihidrocinhonidina reakcijom katalitičke hidrogenacije komercijalno dostupnih cinhonina i cinhonidina. Dobiveni dihidro derivati su potom kvaternizirani različito supstituiranim benzilnim bromidima te je pripravljeno 16 novih spojeva. Spojevi se razlikuju po supstituentima na benzenskom prstenu benzilne skupine i svi sadrže jedan ili više atoma fluora (uključujući trifluormetilnu i trifluormetoksi-skupine) u *meta* i *para* položaju. Identifikacija i kontrola čistoće pripremljenih spojeva provedena je analitičkim postupcima koji uključuju IR i NMR ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ) spektroskopiju. Derivatima je također određeno specifično optičko zakretanje.

(58 stranica, 19 slika, 17 shema, 3 tablice, 25 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: *Cinhona* alkaloidi, katalitička hidrogenacija, kvaterne amonijeve soli

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

### **SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF QUATERNARY 10,11-DIHYDRO DERIVATIVES OF CINCHONIDINE AND CINCHONINE**

Barbara Debanić

The preparation of two alkaloid derivatives, 10,11-dihydrocinchonine and 10,11-dihydrocinchonidine, by catalytic hydrogenation of commercially available cinchonine and cinchonidine is described in this thesis. The resulting dihydro derivatives are then quaternized with various substituted benzyl bromides, and 16 new compounds were prepared. Substituents on the benzene ring of the benzyl moiety were changed from a fluorine atom to trifluoromethyl and trifluoromethoxy groups in *meta* and *para* positions. Identification and purity control of the prepared compounds was performed by analytical methods including IR and 1D and 2D NMR spectroscopy. The specific optical rotations were also determined for all synthesized pseudoenantiomers.

(58 pages, 19 scheme, 17 figures, 3 tables, 25 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: *Cinchona* alkaloids, catalytic hydrogenation, quaternary ammonium salts

Mentor: Dr. Ines Primožič, Professor  
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

*Cinchona* alkaloidi su alkaloidi izolirani iz kore drveta kininovca (*Cinchona officinalis*, iz porodice Rubiaceae) i pripadaju skupini biološki aktivnih amina.<sup>1</sup> U prošlosti se kora ovoga drveta upotrebljavala kao lijek protiv malarije sve dok iz kore nije izoliran alkaloid kinin koji ima antimalarijska svojstva. Alkaloidi koji se još mogu naći u kori drveta kininovca su kinidin, cinhonin, cinhonidin te njihovi 10,11-dihidro derivati.<sup>2</sup>

Ovi alkaloidi imaju pet stereogenih atoma, a njihovi pseudoenantiomerni parovi se razlikuju po konfiguraciji na C8 i C9 atomima. Primjenjuju se kao kiralni katalizatori, kiralne stacionarne faze te kao lijekovi, jer posjeduju biološka svojstva.<sup>3,4,5</sup>

Cilj ovog diplomskog rada je sinteza 10,11-dihidrocinhonina i 10,11-dihidrocinhonidina te njihovih kvaternih *N*-benzilnih derivata. 10,11-dihidrocinhonin i 10,11-dihidrocinhonidin se pripremaju katalitičkim hidrogeniranjem komercijalno dostupnih polaznih alkaloida cinhonina i cinhonidina. Kinuklidinski dušik je potom kvaterniziran pomoću benzil-bromida, 4-fluorbenzil-bromida, 4-(trifluormetil)benzil-bromida, 3-(trifluormetil)benzil-bromida, 3-fluorbenzil-bromida, 3-(trifluormetoksi)benzil-bromida, 4-(trifluormetoksi)benzil-bromida i 2-fluor-6-(trifluormetil)benzil-bromida.

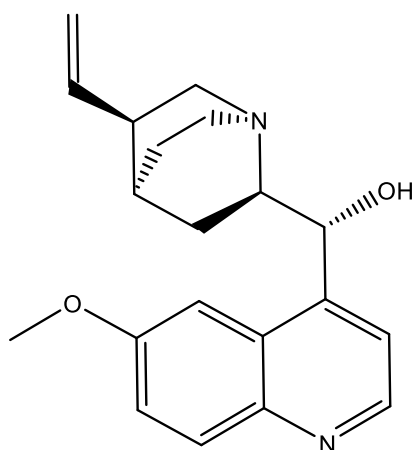
Struktura dobivenih spojeva potvrđena je infracrvenom spektroskopijom, 1D i 2D <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C spektroskopijom NMR te im je određeno talište. Enantiomerna čistoća je kontrolirana mjerenjem optičkog zakretanja.

## § 2. LITERATURNI PREGLED

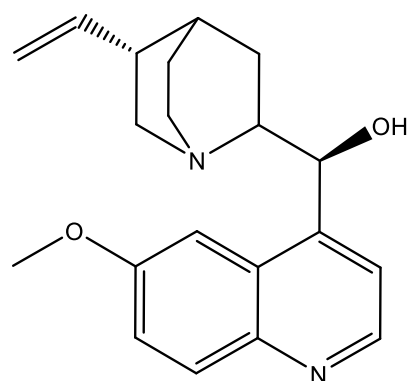
### 2.1. *Cinchona alkaloidi*

#### 2.1.1. *Reaktivnost*

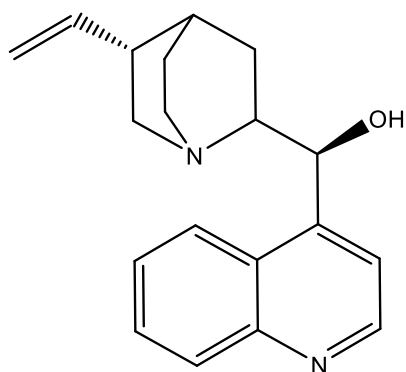
Alkaloidi koji su izolirani iz kore južnoameričkog drveta *Cinchona* su kinin, kinidin, cinhonin i cinhonidin te njihovi 10,11-dihidro derivati. Strukture ovih spojeva su prikazane na slikama 1-6.



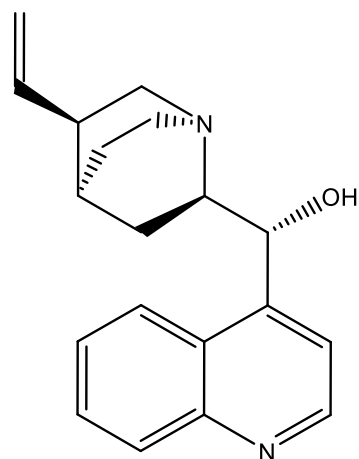
Slika 1. Struktura kinina



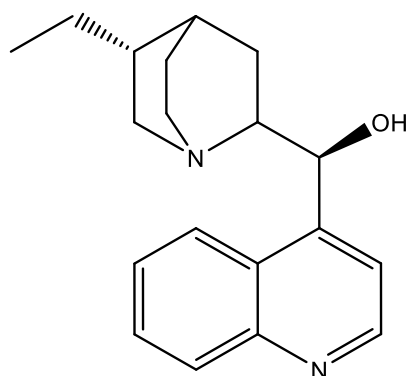
Slika 2. Struktura kinidina



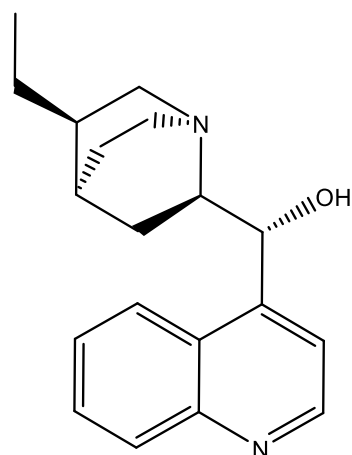
Slika 3. Struktura cinhonina



Slika 4. Struktura cinchonidina

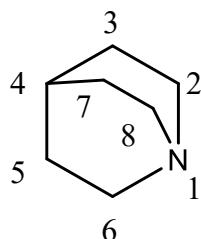


Slika 5. Struktura 10,11-dihydrocinhonina

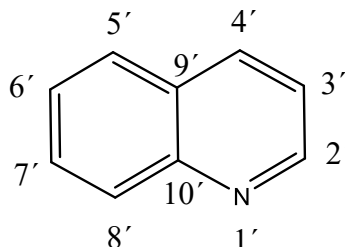


Slika 6. Struktura 10,11-dihydrocinchonidina

Ova skupina alkaloida u svojoj strukturi sadrži 3 neovisne strukturne jedinice: kinuklidinski dio, slika 7, aromatski kinolinski dio, slika 8, te središnju hidroksimetilensku skupinu.



Slika 7. Struktura kinuklidina



Slika 8. Struktura kinolina

Molekula kinuklidina predstavlja zasićeni biciklički sustav koji sadrži premošteni dušikov atom. U usporedbi s drugim 1-azobicikličkim alkanima i tercijarnim alifatskim aminima, kinuklidin ima visoku simetriju i krutu strukturu koja doprinosi njegovoj stabilnosti. Visoka bazičnost kinuklidina ( $pK_a$  10,58) je rezultat elektronske gustoće na dušikovom atomu,<sup>7</sup> i ekvivalentna je bazičnosti alifatskih tercijarnih amina.

Kinolin je heterociklički aromatski spoj koji sadrži dušikov atom. On je slaba tercijarna baza ( $pK_a$  4,85). U reakcijama se ponaša slično kao piridin. Može djelovati kao elektrofil i kao nukleofil.<sup>8</sup> Derivati kinolina se intenzivno istražuju zbog toga što neki spojevi koji sadrže kinolinski prsten pokazuju antimalarijsku i antimikrobnu aktivnost te antikancerogeno djelovanje.<sup>9</sup>

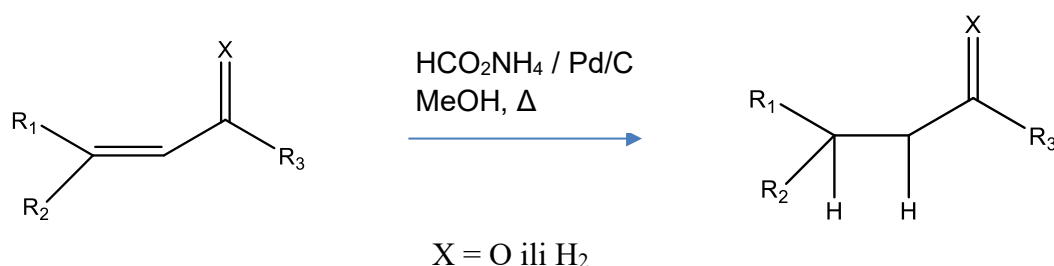
*Cinchona* alkaloidi imaju 5 stereogenih centara (N1, C3, C4, C8 i C9). Ti alkaloidi imaju identične konfiguracije na položajima 1, 3 i 4. Kod parova cinchonin - cinchonidin i kinin - kinidin, kiralni centri na atomima C8 i C9 su suprotne apsolutne konfiguracije. Ti se parovi dijastereoizomera stoga nazivaju pseudoenantiomerima.<sup>6</sup> Najčešća mjesta reakcije u strukturi *Cinchona* alkaloida su vinilna skupina na C3 atomu, hidroksilna skupina na C9 atomu te dušikovi atomi na kinuklidinskom i na kinolinskom prstenu.<sup>1</sup> Mnogi derivati ovih alkaloida se koriste kao katalizatori u asimetričnoj sintezi i kao katalizatori faznog prijenosa u stereoselektivnim sintezama.<sup>5</sup>

## 2.2. Reakcije *Cinchona* alkaloida

### 2.2.1. Hidrogeniranje dvostruke veze

*Cinchona* alkaloidi se proučavaju dugi niz godina i sve se više literature o njima pojavljuje u znanstvenim časopisima.<sup>10</sup> Vinilna skupina koja se nalazi na C3 atomu kinuklidinskog prstena je mjesto na kojemu može doći do modifikacije alkaloida.<sup>1</sup> Katalitička prijenosna hidrogenacija alkena pomoću metalnog katalizatora je metoda koja se jako često primjenjuje u organskoj sintezi.<sup>11</sup> Tom metodom se vodik adira na dvostruku vezu iz izvora koji nije molekularni vodik. Općenito, reakcija hidrogeniranja može se provesti upotrebom plinovitoga vodika uz paladij na ugljiku kao katalizator. Prilikom izvođenja te reakcije potreban je visoki tlak. Ovakvi uvjeti reakcije dovode do potencijalne opasnosti od eksplozije pa se često koristi neka druga, modificirana metoda hidrogeniranja.<sup>12</sup> Jedna od tih metoda je upravo metoda katalitičke prijenosne hidrogenacije koja se temelji na prijenosu vodikova atoma, a kao donor vodika mogu poslužiti mravlja kiselina, formijati, nezasićeni terpeni, jednostavni olefini, alkoholi i tako dalje. Ova tehnika je povoljna zbog toga što je jednostavna i ne zahtijeva skupe reagense i opremu.<sup>13</sup>

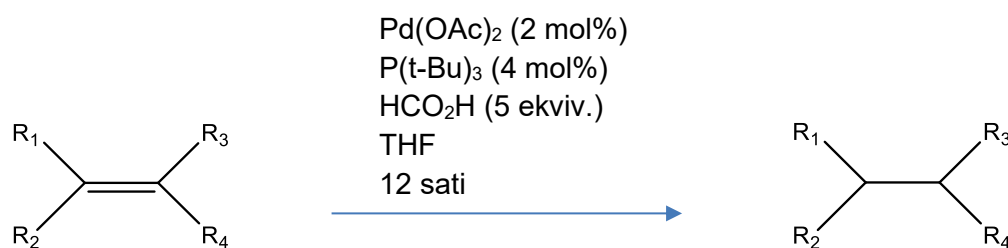
Autori su istraživali reakciju redukcije dvostruke veze pomoću katalitičkoga prijenosa vodika uz amonijev formijat kao donor vodikova atoma.<sup>14</sup> Reakcija je prikazana na shemi 1.



Shema 1.

Kao otapalo odabran je metanol zbog dobre topljivosti supstrata u njemu i zbog optimalne brzine reakcije redukcije. Prednosti ove reakcije su kemoselektivnost reakcije, laka izolacija produkta koji se može pročistiti prekrizacijom ili pomoću kratke kolone punjene silikagelom, a obrada reakcijske smjese podrazumijeva filtraciju katalizatora i uklanjanje otapala.

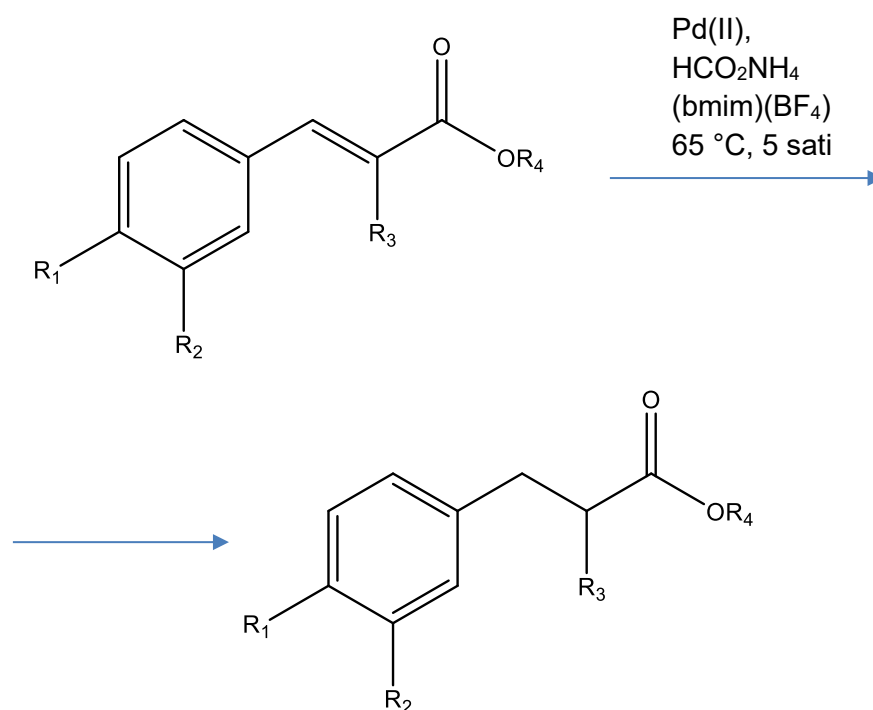
Druga skupina autora proučavala je reakciju katalitičke prijenosne hidrogenacije pomoću liganda tri-*tert*-butil fosfina ( $P(t\text{-Bu})_3$ ) uz upotrebu paladija kao katalizatora.<sup>14</sup> Reakcija je prikazana na shemi 2. Mravlja kiselina je donor vodikova atoma.



Shema 2.

Ispitani su utjecaji različitih otapala i različitih liganada na prinos reakcije. Utvrđeno je da visokom iskorištenju reakcije doprinosi upotreba polarnih otapala, a najpogodnije polarnije otapalo je tetrahidrofuran. Od liganada jedino  $P(t\text{-Bu})_3$  daje željeni produkt hidrogeniranja, dok ostali ligandi kao što su  $\text{PPh}_3$ ,  $P(n\text{-Bu})_3$  i  $P(\text{NMe}_2)_3$  ne daju željene produkte.<sup>14</sup>

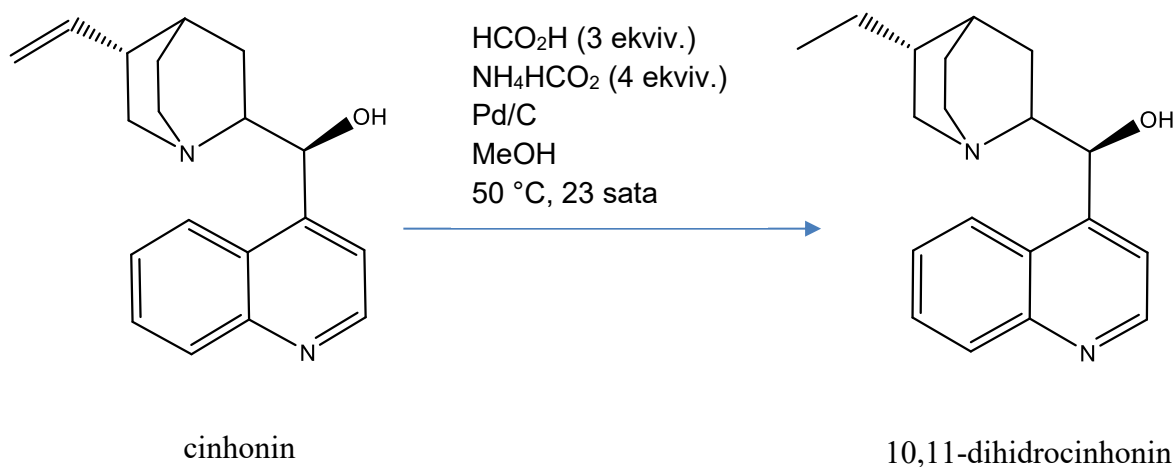
Nadalje, skupina autora proučavala je upotrebu ionskih tekućina u reakciji katalitičke prijenosne hidrogenacije.<sup>15</sup> U ovom eksperimentu otapalo je bilo 1-butil-3-metilimidazol-tetrafluorborat ((bmim)(BF<sub>4</sub>)) koji je ionska tekućina. Reakcija se provodi pod utjecajem mikrovalnoga zračenja. Ionske tekućine su dobro otapalo za katalizator paladij(II) koji se koristi u reakciji hidrogeniranja. Reakcija je prikazana na shemi 3. Kao supstrat se koristila cimetna kiselina, a kao katalizator se koristio paladijev(II) acetat ili paladijev(II) klorid. Amonijev formijat je donor vodika. Kao dobri donori vodikova atoma još mogu poslužiti natrijev formijat ili trietilamonijev formijat. Reakcije imaju jako visoki prinos od 99%.<sup>15</sup>



Shema 3.

Budući da se *Cinchona* alkaloidi koriste kao kiralni organokatalizatori, autori su provodili eksperimente u kojima su mijenjali strukturu tih alkaloida kako bi pospješili učinkovitost ove vrste katalizatora.<sup>12</sup> Jedan od načina kojim su modificirali strukturu alkaloida bio je hidrogeniranje dvostruke veze na vinilnoj skupini alkaloida cinhonina i cinhonidina.

Produkti hidrogeniranja su 10,11-dihidrocinhonin i 10,11-dihidrocinhonidin. Reakcija je prikazana na shemi 4.



Shema 4.

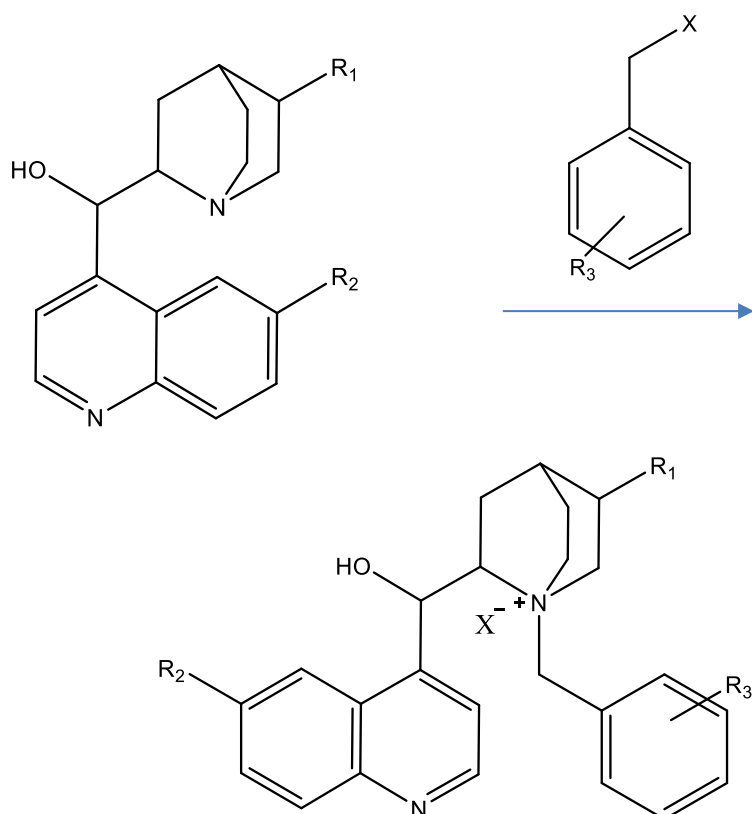
Mravlja kiselina, kao donor vodikova atoma, može se koristiti sama ili uz dodatak amonijevog formijata. Reakcije koje su se provodile u razrijeđenim kiselinama dovele su do taloženja reaktanta stoga se kao otapalo koristio metanol u kojemu se uz dodatak metanske kiseline reaktant u potpunosti otapa. Hidrogeniranje uz katalizator paladij na ugljiku se može provoditi i na sobnoj temperaturi, ali postupnim zagrijavanjem reakcijske smjese reakcija se znatno ubrza. Zagrijavanje mora biti postupno i ne smiju se koristiti jako velike koncentracije polaznih reagensa zbog opasnosti od razvijanja zapaljivoga plinovitog vodika. Umjesto amonijevog formijata može se koristiti još i trietilamin. Omjer katalizatora i supstrata koji doprinosi najboljem iskorištenju reakcije ( $\mu = 94\%$ ) je bio 1:15. Ova metoda katalitičke prijenosne hidrogenacije je povoljna jer se reakcija može provoditi u jednostavnoj staklenoj posudi bez upotrebe aparature pod tlakom.<sup>12</sup>



## 2.2.2. Kvaternizacija kinuklidinskog dušika

Kinuklidinski prsten je vrlo jaka baza s  $pK_a$  10,58, dok je kinolinski prsten manje bazičan s  $pK_a$  4,85. Stoga se kinuklidinski dušik može vrlo lako kvaternizirati pomoću benzil-halogenida. Produkti kvaternizacije su kvaterne amonijeve soli *Cinchona* alkaloida koje se koriste npr. kao kiralni katalizatori faznih prijenosa.<sup>1</sup> To su katalizatori koji olakšavaju prijenos iona ili neke molekule iz jedne reakcijske faze u drugu, na primjer iz vodene u organsku fazu, i na taj način ubrzavaju kemijsku reakciju.

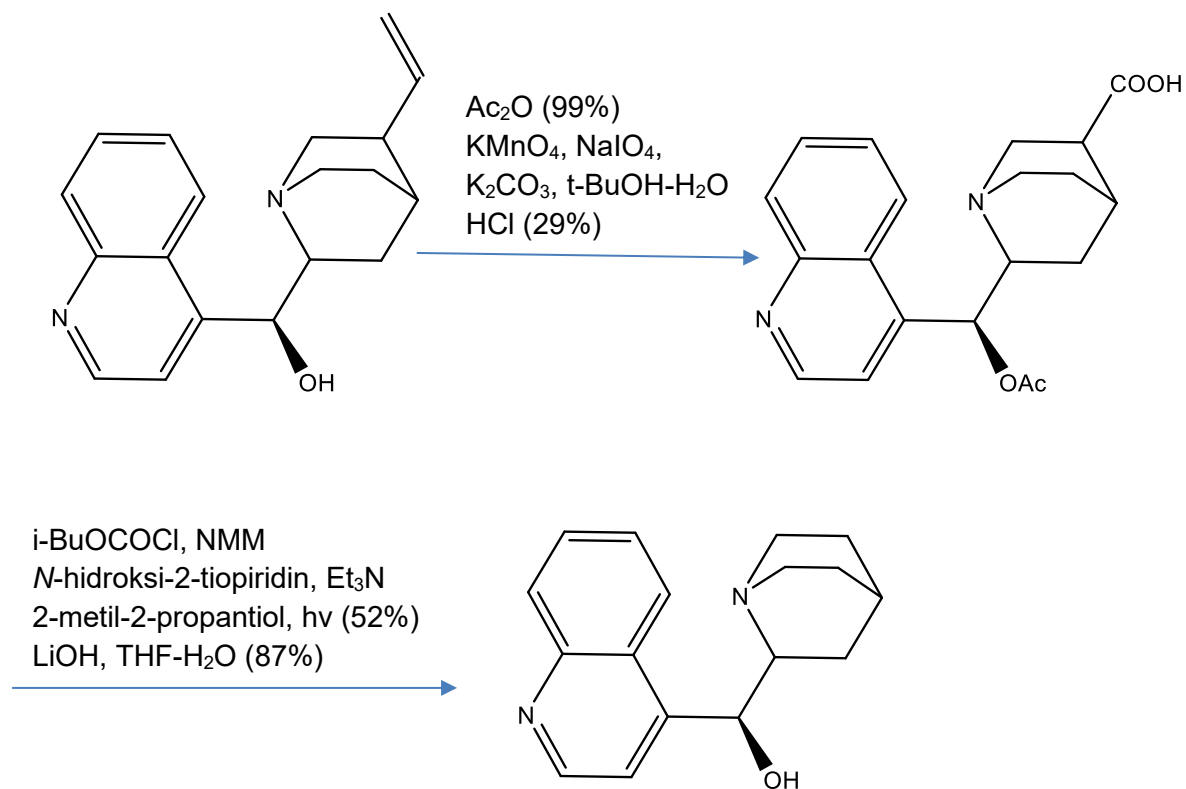
Dijastereoizomerni katalizatori djeluju suprotno, odnosno kao produkte daju različite dijastereoizomere.<sup>16</sup> Katalitički učinak ove vrste katalizatora ovisi o odabiru odgovarajućeg benzil-halogenida. Reakcija kvaternizacije je prikazana na shemi 5.<sup>1</sup>



Shema 5.

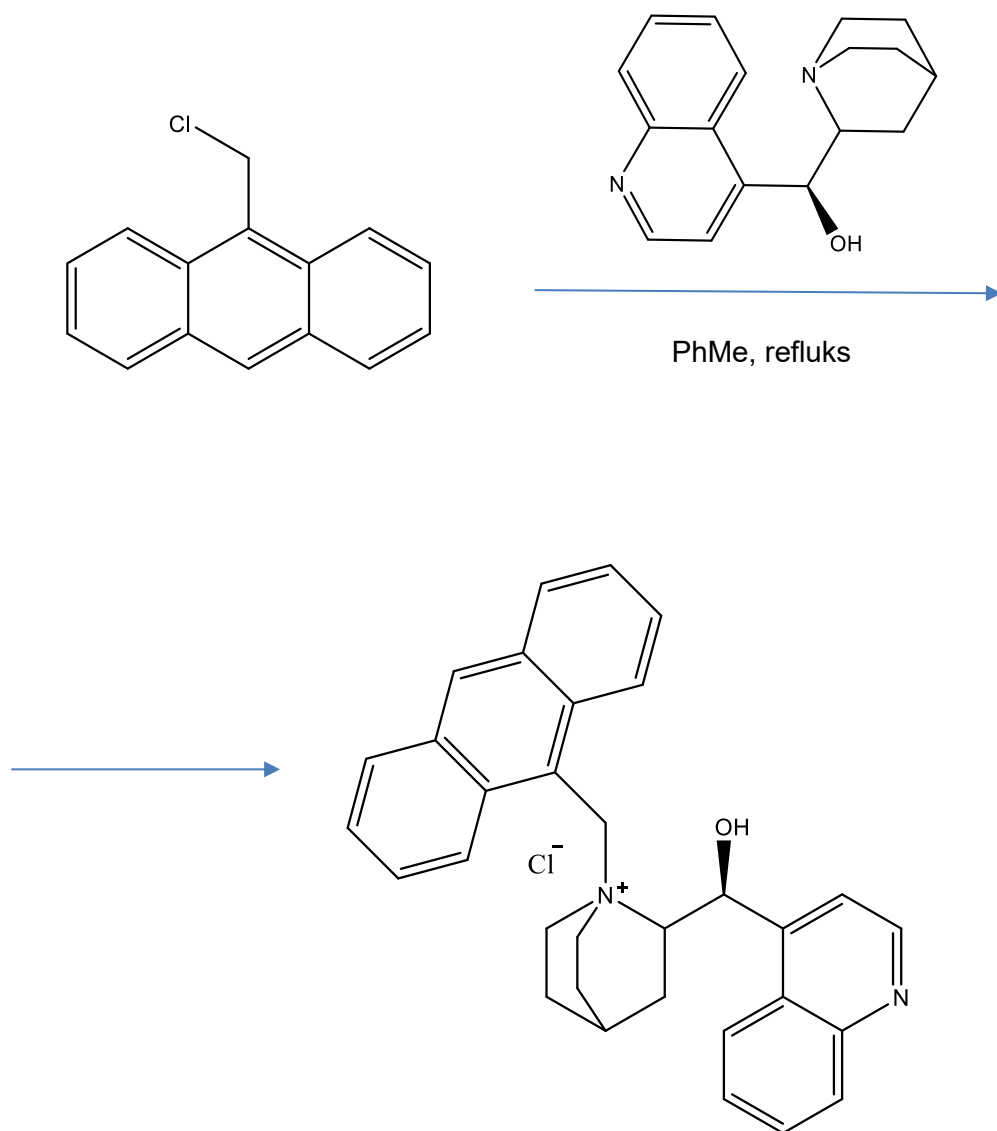
U nastavku slijede primjeri mogućih sinteza kvaternih derivata cinchonina i cinchonidina.

Skupina autora eliminirala je vinilnu skupinu na C3 atomu kinuklidinskoga prstena nizom reakcija koje su prikazane na shemi 6.<sup>17</sup>



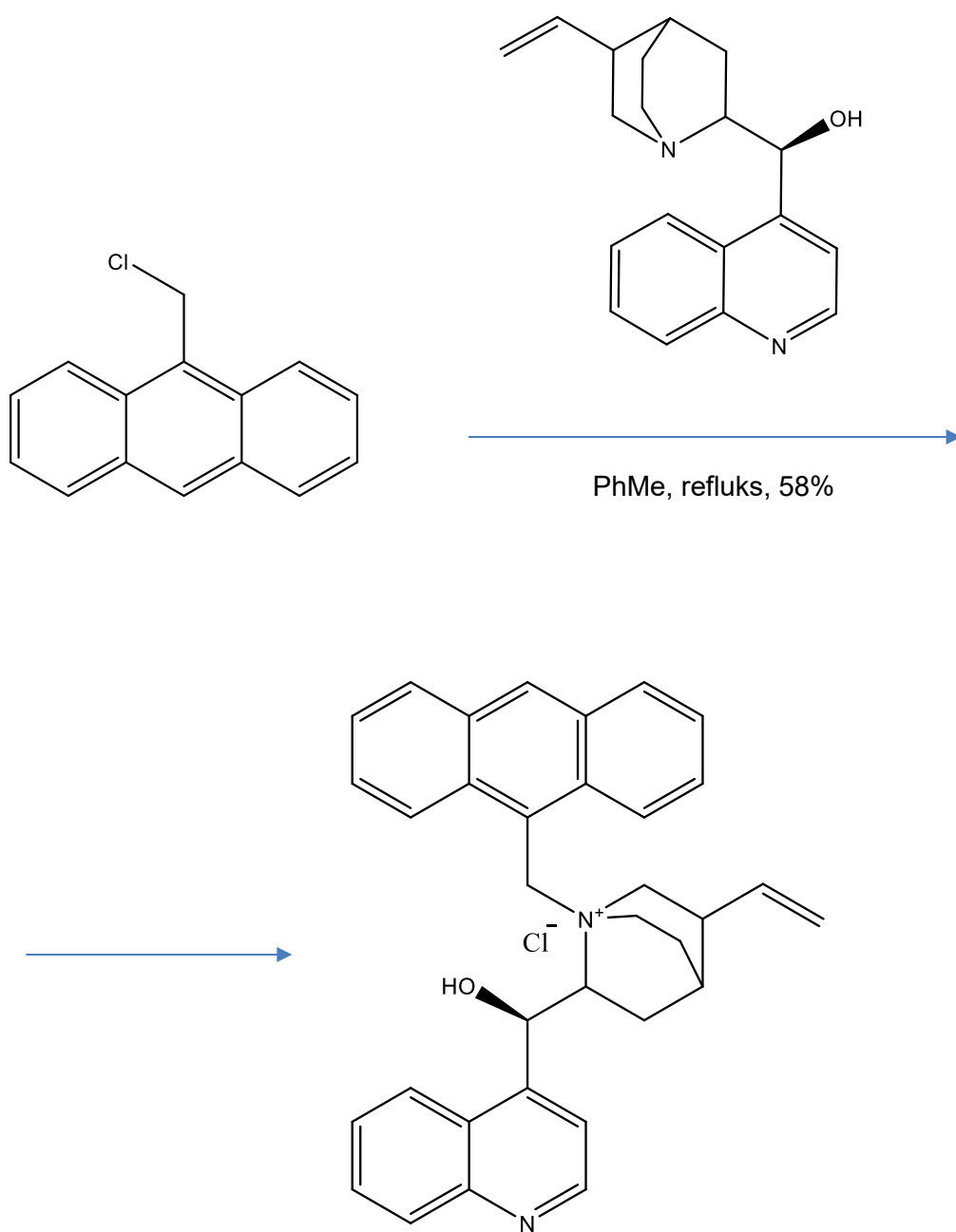
Shema 6.

Dobiveni spoj je zatim kvaterniziran upotrebom 9-klormetil antracena kao reagensa. Iskorištenje reakcije je 61%. Reakcija je prikazana na shemi 7.



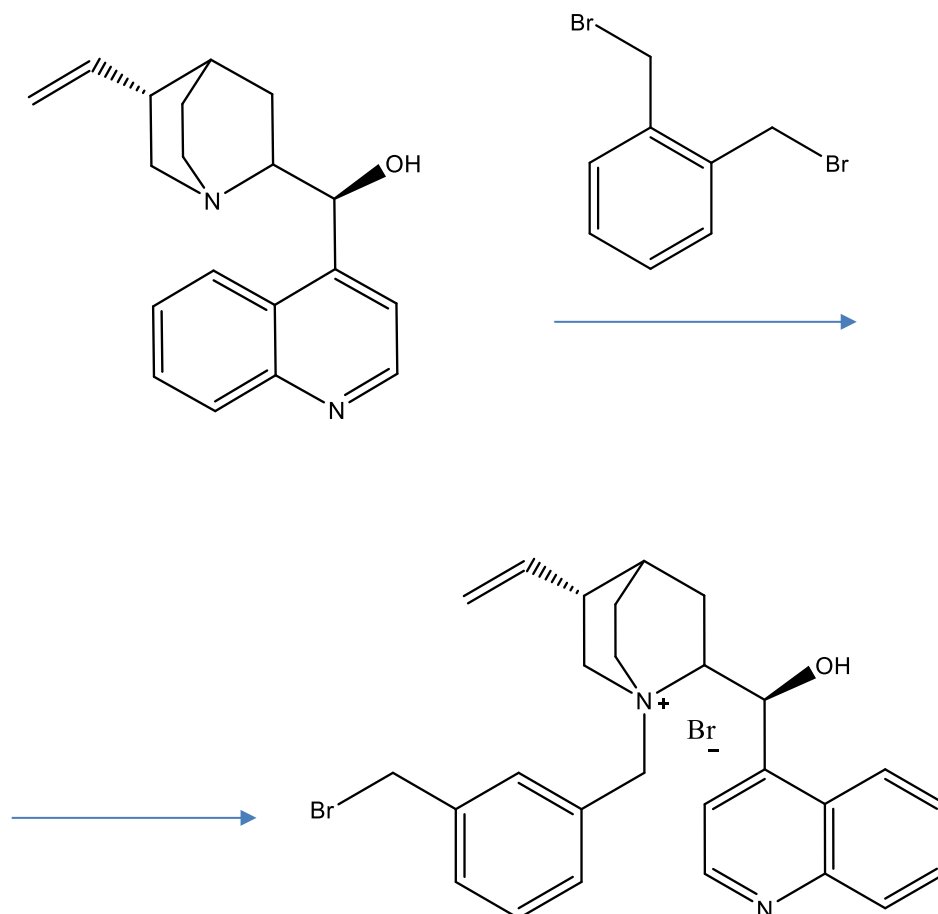
Shema 7.

Zbog usporedbe, autori su kvaternizirali cinchonin i cinchonidin s istim reagensom, 9-klormetil antracenom. Kvaternizacija cinchonina je rezultirala nastankom amonijeve soli s iskorištenjem reakcije od 58%, dok je kvaternizacija cinchonidina rezultirala nastankom amonijeve soli s iskorištenjem reakcije od 79%. Reakcija je prikazana na shemi 8.<sup>17</sup>



Shema 8.

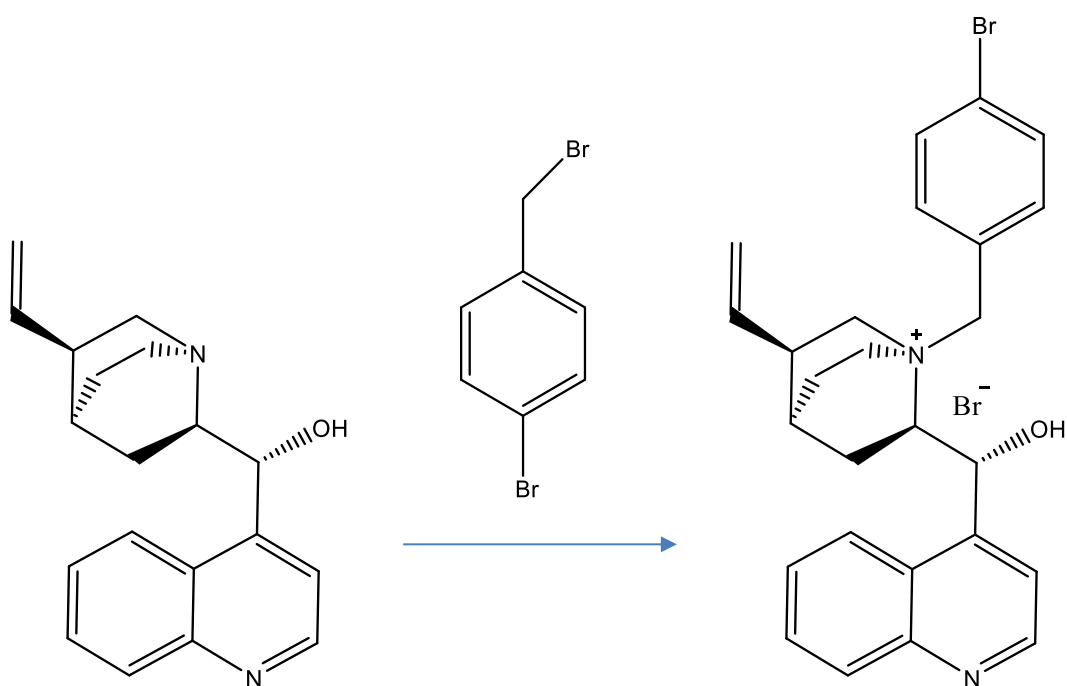
Druga skupina autora provela je reakciju kvaternizacije cinhonina i cinhonidina s reagensom  $\alpha, \alpha'$ -dibrom-*o*-ksilen. Reakcija je prikazana na shemi 9.<sup>18</sup>



Shema 9.

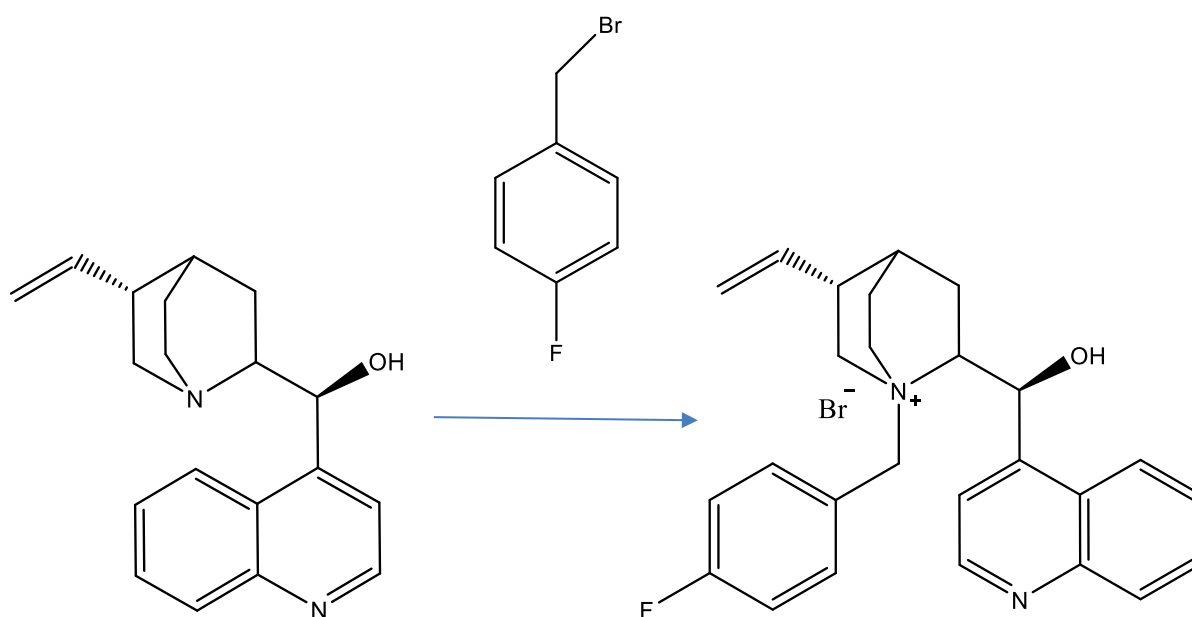
Smjesa cinchonina i  $\alpha, \alpha'$ -dibrom-*o*-ksilena je refluksirana 7 sati u smjesi otapala etanola, DMF-a i kloroforma. Nakon hlađenja, u reakcijsku smjesu dodan je acetonitril i eter. Dobiveni produkt se ispire acetonitrilom i suši preko fosforovog pentoksida u vakuumu na 95 °C. Iskorištenje reakcije je 53%. Ista reakcija kvaternizacije je provedena i s cinchonidinom, a iskorištenje reakcije je iznosilo 82%.

Treća skupina autora je provela reakciju kvaternizacije cinhonina i cinhonidina s reagensom *p*-brombenzil bromidom.<sup>18</sup> Smjesa cinhonidina i *p*-brombenzil-bromida je miješana u suhomer kloroformu 17 sati pri sobnoj temperaturi. Dobiveni talog je potom izdvojen i dodan u smjesu kloroforma i etera te je miješan 17 sati pri sobnoj temperaturi. Produkt je dobiven u iskorištenju od 65%. Reakcija je prikazana na shemi 10. U reakciji s cinhoninom, smjesa je prvo zagrijavana na refluksu 40 min u suhomer kloroformu, a zatim je miješana 19 sati pri sobnoj temperaturi. Dobiveni talog je izoliran i miješan prvo u smjesi acetona i metanola, a zatim samo u acetonu. Produkt je dobiven u iskorištenju od 77%.<sup>18</sup>



Shema 10.

Drugi način je da se smjesa alkaloida i odgovarajućeg benzil-halogenida refluksira u THF-u, a dobiveni talog ispere benzenom i prekrizalizira iz metanola. Jedan od reagensa za kvaternizaciju je bio 4-fluorbenzil-bromid. Smjesa cinhonina i 4-fluorbenzil-bromida refluksirana je 102 sata, a produkt je dobiven u iskorištenju od 53%. Reakcija je prikazana na shemi 11.<sup>19</sup>



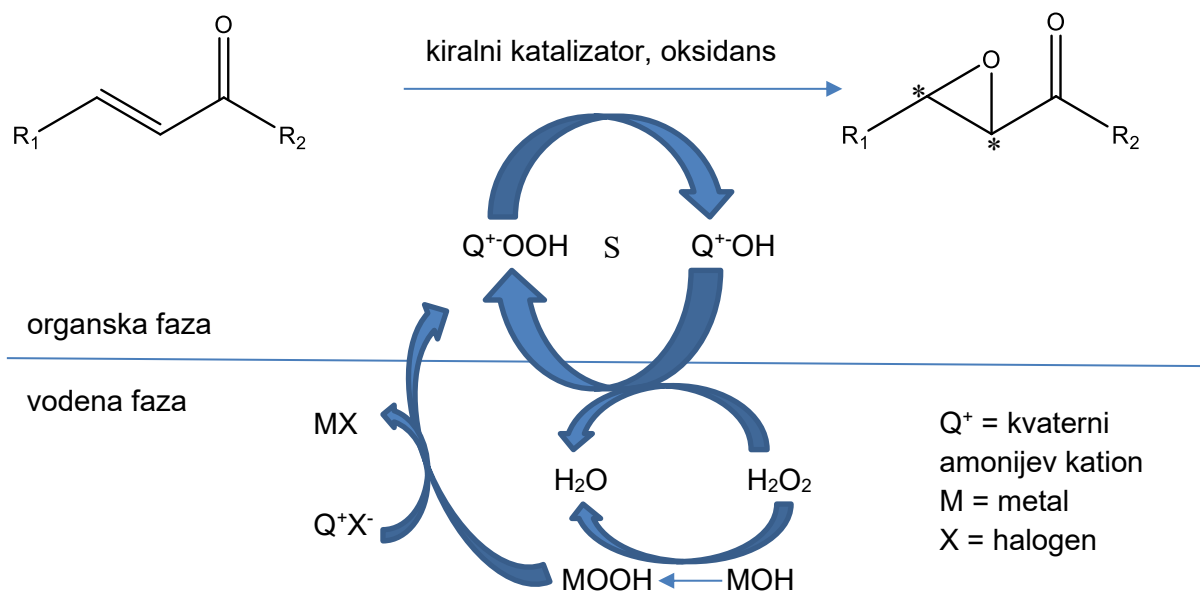
Shema 11.

### 2.3. Primjena *Cinhona* alkaloida

Najvažnija primjena *Cinhona* alkaloida, odnosno njihovih kvaternih amonijevih soli, je sudjelovanje u reakcijama kao katalizatori faznih prijenosa koji olakšavaju prijenos iona ili molekule iz jedne reakcijske faze u drugu. Prednosti uporabe ove vrste katalizatora su blagi uvjeti reakcije, upotreba organokatalizatora, jednostavni reakcijski postupci i jeftini reagensi.<sup>20</sup> Reakcije katalize se provode u dvofaznim heterogenim sustavima.

Katalizator je smješten u organskoj fazi i predstavlja izvor lipofilnih kationa. Taj katalizator stvara ionski par s reaktivnom anionskom vrstom i na taj način ju prenosi iz vodene faze u organsku fazu.<sup>16,21</sup>

Primjer reakcije u kojoj se kao katalizator koristi kvaterna aminijeva sol je asimetrična epoksidacija enona. Ovaj katalizator se koristi zbog toga što se može lako pretvoriti u aktivnu vrstu, amonijev-peroksid, pomoću vodikova peroksida kao oksidansa. Produkti reakcije su  $\alpha$ ,  $\beta$ -epoksiketoni. Mehanizam reakcije je prikazan na shemi 12.

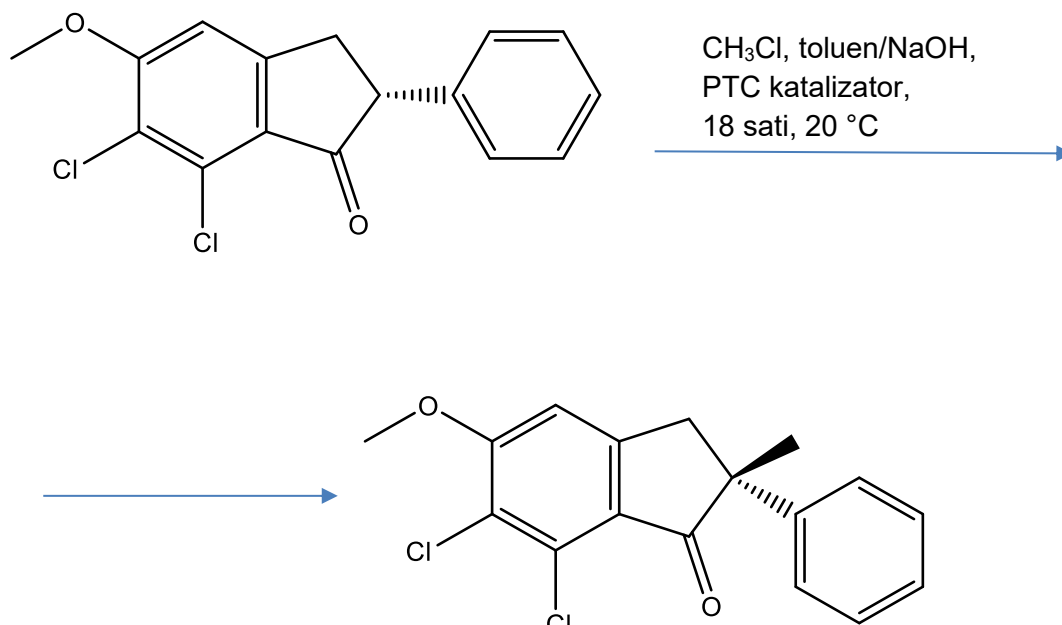


Shema 12.



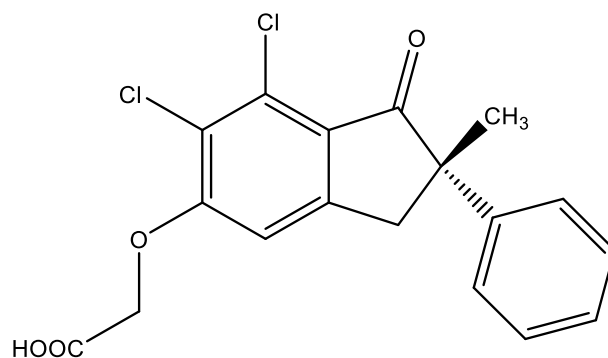
Kiralni metalni reagens, kod kojega se kao metal koristi cink, pospješuje reakciju. Kao kiralni katalizatori koristile su se kvaterne amonijeve soli dobivene kvaternizacijom cinhonina s različito supstituiranim benzil-bromidima. Ako su supstituenti na benzil-bromidu elektron-odvlačujuće skupine na C4 atomu (na primjer NO<sub>2</sub> skupina), reakcija će rezultirati velikim enantiomernim viškom. Ako su supstituenti elektron-donirajuće skupine (na primjer MeO), reakcija će rezultirati znatno manjim enantiomernim viškom. Najbolji rezultati se dobivaju ako se kao otapalo koristi dibutil-eter uz LiOH kao bazu, pri niskim temperaturama.<sup>19</sup>

Drugi primjer primjene kvaterne amonijeve soli cinhonina kao kiralnog katalizatora faznog prijenosa je u sintezi (+)-indakrinona. U reakciji dolazi do metilacije 6,7-diklor-5-metoksi-2-fenil-1-indanona s metil-kloridom u smjesi otapala koju čine toluen i vodena otopina natrijeva hidroksida. Kao katalizator faznog prijenosa se koristi *N*-(*p*-(trifluormetil)benzil)cinhonin bromid. Reakcija se provodi 18 sati na temperaturi od 20 °C. Produkt reakcije (*S*)-(+)-6,7-diklor-5-metoksi-2-metil-2-fenil-1-indanon dobije se u iskorištenju od 95%, a enantiomerni višak iznosi 92%. Reakcija je prikazana na shemi 13.



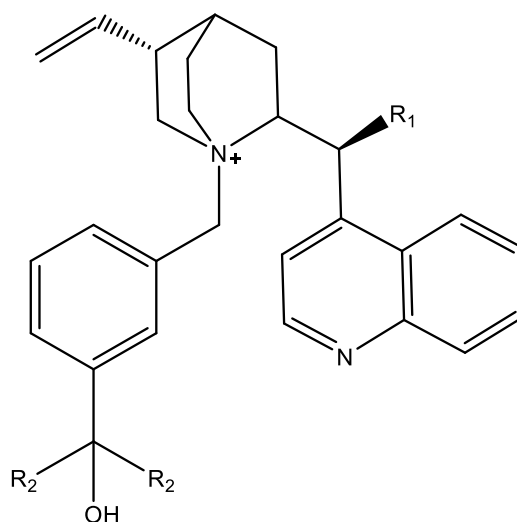
Shema 13.

Sljedeći sintetski korak je *O*-demetilacija ( $\text{AlCl}_3$ , toluen) na temperaturi od  $45\text{ }^\circ\text{C}$ , nakon koje slijedi *O*-alkilacija s etil-kloracetatom ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaI, toluen, refluks). Posljednji koraci su hidroliza (toluen, NaOH, refluks), zakiseljavanje pomoću HCl i kristalizacija ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) nakon koje se dobije konačni produkt (+)-indakrinon u iskorištenju od 63%. Produkt je prikazan na slici 9.<sup>22</sup>



Slika 9. Struktura (+)-indakrinona

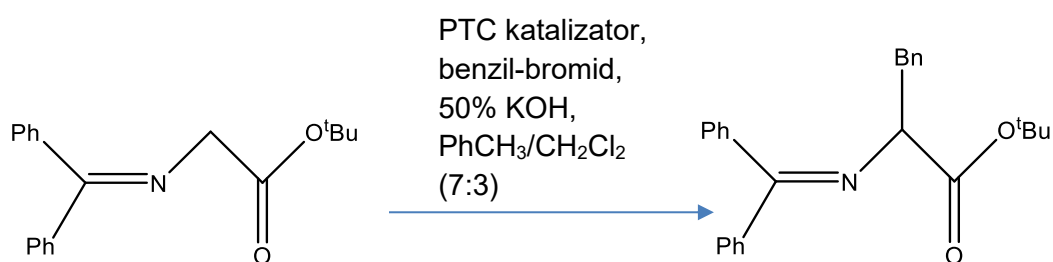
Još jedan primjer primjene kvaterne amonijeve soli dobivene kvaternizacijom *Cinchona* alkaloida je u reakciji benzilacije imina. Supstrat je *N*-(difenilmetilen)-glicin-*tert*-butilni ester, a katalizator je prikazan na slici 10.



R<sub>1</sub> = alil  
R<sub>2</sub> = 1-naftil

Slika 10. Struktura katalizatora za reakciju benzilacije imina

Reakcija se provodi u smjesi toluena i diklormetana na temperaturi od -20 °C koristeći vodenu otopinu kalijeva hidroksida kao bazu, u inertnim uvjetima (atmosfera argona). Koristeći ovaj katalizator, enantiomerni višak je iznosio 92%. Reakcija je prikazana na shemi 14.<sup>23</sup>



Shema 14.

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Opće napomene

Sve kemikalije i reagensi koji su se koristili u pripravi derivata su bili analitičke čistoće. Spojevi cinhonin, cinhonidin, benzil-bromid, 4-fluorbenzil-bromid, 4-(trifluormetil)benzil-bromid, 3-(trifluormetil)benzil-bromid, 3-fluorbenzil-bromid, 3-(trifluormetoksi)benzil-bromid, 4-(trifluormetoksi)benzil-bromid i 2-fluor-6-(trifluormetil)benzil-bromid su komercijalno dostupni i nisu dodatno pročišćavani.

Tankoslojnom kromatografijom (TLC) prati se tijek reakcije, odnosno nastajanje produkta i kontrolira se njegova čistoća. TLC se radi na pločicama od silikagela (TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck Darmstat) ili aluminijevog oksida (TLC Aluminium oxide 60 F<sub>254</sub>, neutral, Merck Darmstat). Spojevi na pločicama su detektirani pomoću UV lampe i reverzibilne adicije joda.

Svi sintetizirani derivati su okarakterizirani pomoću 1D i/ili 2D <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C spektroskopije NMR, infracrvene spektroskopije IR te mu je određeno talište i optičko zakretanje.

Jednodimenzijski i dvodimenzijski NMR spektri produkata su snimljeni u deuteriranome metanolu pri sobnoj temperaturi pomoću NMR spektrometra Bruker Avance III HD 400 MHz/54 mm Ascend. Dobiveni spektri su vizualizirani i obrađeni pomoću programa TopSpin 3.6.2. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) su izraženi u dijelovima na milijun (ppm) u odnosu na unutarnji standard tetrametilsilan (TMS). Dobiveni signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, dd = dublet dubleta, t = triplet, dq = dublet kvarteta, m = multiplet. Kinolinski i kinuklidinski protoni su označeni brojevima prema IUPAC pravilu numeriranja.

IR spektri su snimljeni pomoću IR spektrometra FTIR Perkin-Elmer Spectrum Two te su vizualizirani u programu SpectraGryph v1.0. Uzorci su snimljeni u obliku KBr pastile. Vrijednosti valnih brojeva ( $\bar{\nu}$ ) su izražene u cm<sup>-1</sup>.

Tališta produkata su određena pomoću uređaja Büchi Melting Point B-540, a optičko zakretanje pomoću polarimetra Schmidt + Haensch polartronic NH8.

## 3.2. Priprava 10,11-dihidrocinhonina (1) i 10,11-dihidrocinhonidina (2)

### 3.2.1. Opći postupak

U okruglu tikvicu je stavljen odgovarajući alkaloid (5,00 g, 0,017 mol) i dodan je metanol (45 mL). Mravlja kiselina (2,346 g, 0,051 mol, 3 ekvivalenta) je dodana kap po kap uz snažno miješanje reakcijske smjese pomoću magnetske miješalice. Na kraju je dodan amonijev formijat (4,285 g, 0,068 mol, 4 ekvivalenta) i Pd/C (0,334 g). Nakon 1 sata reakcijska smjesa je postupno zagrijana na 50 °C i ostavi se miješati oko 22 sata. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala diklormetan : aceton : metanol : 25% amonijak = 6 : 2 : 2 : 0,1 uz UV detekciju i detekciju pomoću reverzibilne adicije joda. Nakon hlađenja smjese, mravlja kiselina (0,656 mL) je dodana kap po kap uz snažno miješanje. Reakcijska smjesa je profiltrirana preko celita u sinter lijevku i dobiveni talog je ispran metanolom (15 mL). Filtrat je uparen do suhoga pod sniženim tlakom na rotacijskom uparivaču, a u ostatak je dodana voda (5 mL). U reakcijsku smjesu je uz snažno miješanje dodano kap po kap vodene otopine amonijaka (25 mL, 32%). Nakon 15 min miješanja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispiran vodom (25 mL) dok se ne dobije homogeni prah bijele boje. Dobiveni produkt je sušen uz vakuum.

### 3.2.2. 10,11-dihidrocinhonin (1)

Prema postupku opisanom u poglavlju 3.2.1. dobiven je spoj **1**. Spoj **1** je praškasti produkt blago žute boje (3,962 g, 79%),  $t_f$  248,2 °C,  $[\alpha]_D^{25} +161,51^\circ$  ( $c$  0,097, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3435 (-O-H), 2930 (=C-H), 2857 (-C-H), 1111 (-C-N)

**$^1\text{H}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,86-8,85 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,22-8,20 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H8'), 8,10-8,07 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H5'), 7,82-7,80 (m, 1H, H6'), 7,76-7,75 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H3'), 7,69-7,67 (m, 1H, H7'), 5,74-5,73 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz, H9), 3,14-3,13 (m, 1H, H8), 2,96-2,94 (m, 2H, H2 i H6), 2,93-2,79 (m, 1H, H6), 2,20-2,15 (m, 1H, H2), 1,76 (s, 1H, H7), 1,63-1,53 (m, 6H, H3, H4, H5, H7, H10 i H10), 1,15-1,11 (m, 1H, H5), 0,98-0,92 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz, H11)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 150,75 (C4'), 149,50 (C2'), 147,41 (C10'), 129,27 (C5'), 128,62 (C8'), 126,73 (C7'), 125,77 (C9'), 123,10 (C6'), 118,50 (C3'), 70,85 (C9), 59,98 (C8), 50,37 (C6), 49,54 (C2), 37,08 (C3), 26,41 (C7), 26,09 (C4), 24,75 (C5), 20,10 (C10), 10,88 (C11)

### 3.2.3. 10,11-dihidrocinhonidin (2)

Prema postupku opisanom u poglavlju 3.2.1. dobiven je spoj **2**. Spoj **2** je praškasti produkt bijele boje prekrizaliziran iz acetona (3,686 g, 67%),  $t_f$  233,1 °C,  $[\alpha]_D^{25} -138,18^\circ$  ( $c$  0,110, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3435 (-O-H), 2930 (=C-H), 2857 (-C-H), 1111 (-C-N)

**$^1\text{H}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,85-8,84 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,26-8,24 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H8'), 8,09-8,07 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H5'), 7,81-7,66 (m, 3H, H3', H6' i H7'), 5,66-5,65 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz, H9), 3,66-3,58 (m, 1H, H6), 3,14-3,06 (m, 2H, H2 i H6), 2,70-2,62 (m, 1H, H6), 2,40-2,35 (m, 1H, H2), 1,90-1,79 (m, 3H, H5, H7 i H3), 1,55-1,44 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,32-1,22 (m, 2H, H10), 0,85-0,81 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

$^{13}\text{C}$  NMR (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 150,94 (C4'), 149,51 (C2'), 147,44 (C10'), 129,28 (C5'), 128,64 (C8'), 126,74 (C7'), 125,78 (C9'), 123,16 (C6'), 118,55 (C3'), 70,93 (C9), 60,18 (C8), 57,98 (C6), 42,63 (C2), 37,18 (C3), 33,36 (C7), 27,14 (C5), 25,36 (C4), 20,56 (C10), 10,89 (C11)

### 3.3. Priprava kvaternih derivata 10,11-dihidrocinhonina

#### 3.3.1. 1-benzil-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (3)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,256 g,  $9,486 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (13 mL). U reakcijsku smjesu je dodan benzil-bromid (0,162 g,  $9,486 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 22 sata uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama aluminijevog oksida u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **3** je praškasti produkt svjetlo žute boje (0,259 g, 64%),  $t_{\text{f}}$  241,2 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +112,15$  ° ( $c$  0,107, MeOH).

IR (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3438 (-O-H), 3118 (=C-H), 2968 (-C-H), 1123 (-C-N)

$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,35-8,33 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H8'), 8,15-8,13 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H5'), 8,01-8,00 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H6'), 7,90-7,76 (m, 4H, H2'', H3'', H6'' i H5''), 7,61-7,60 (t, 3H,  $J = 2,7$  Hz, H4'', H3' i H7'), 6,64-6,63 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz, H9), 5,13-5,10 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 5,02-4,99 (d, 1H,  $J = 12,3$  Hz, H7''), 4,20-4,14 (m, 1H, H8), 4,05-4,03 (t, 1H,  $J = 9,4$  Hz, H6), 3,94 (m, 1H, H2), 3,67-3,62 (t, 1H,  $J = 11,1$  Hz, H6), 3,12-3,04 (m, 1H, H2), 2,48-2,42 (t, 1H,  $J = 11,8$  Hz, H3), 1,96 (s, 1H, H7), 1,87-1,77 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,67-1,58 (m, 1H, H10), 1,11-1,04 (m, 1H, H5), 0,98-0,94 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

$^{13}\text{C}$  NMR (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,66 (C2'), 147,35 (C4'), 146,05 (C10'), 133,52 (C5'' i C3''), 130,30 (C5'), 129,79 (C4''), 129,00 (C8'), 128,86 (C2'' i C6''), 127,78 (C7'), 127,49 (C1''), 124,77 (C9'), 123,01 (C6'), 119,87 (C3'), 67,74 (C9), 65,47 (C8), 63,14 (C7''), 56,83 (C6), 56,44 (C2), 35,46 (C3), 24,69 (C4), 23,98 (C7), 23,86 (C5), 20,65 (C10), 10,26 (C11)

## 3.3.2. 1-(4-fluorbenzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (4)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,250 g, 8,434•10<sup>-4</sup> mol) i suhi toluen (5 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 4-fluorbenzil-bromid (0,175 g, 9,278•10<sup>-4</sup> mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 22 sata uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama aluminijevog oksida u sustavu otapala diklormetan : metanol = 93 : 7. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj 4 je praškasti produkt bijele boje (0,093 g, 26%),  $t_f$  271,0 °C,  $[\alpha]_D^{25} +110,20^\circ$  ( $c$  0,098, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3423 (-O-H), 3136 (=C-H), 2954 (-C-H), 1225 (-C-N), 782 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,99-8,97 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H2'), 8,34-8,32 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H8'), 8,16-8,14 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H5'), 8,00-7,99 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz, H6'), 7,91-7,77 (m, 4H, H2'', H3'', H5'' i H6''), 7,37-7,33 (t, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H3' i H7'), 6,61 (s, 1H, H9), 5,09-5,06 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,00-4,97 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7'), 4,18-4,13 (m, 1H, H8), 4,01-3,97 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H6), 3,85 (m, 1H, H2), 3,65-3,59 (t, 1H,  $J = 11,1$  Hz, H6), 3,12-3,04 (m, 1H, H2), 2,49-2,43 (t, 1H,  $J = 11,8$  Hz, H3), 1,97 (s, 1H, H7), 1,85-1,80 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,71-1,59 (m, 2H, H10), 1,12-1,08 (m, 1H, H5), 0,98-0,95 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 165,35 (C4''), 162,86 (C1''), 149,65 (C2'), 147,35 (C4'), 146,00 (C10'), 135,81 (C3''), 135,73 (C2''), 129,78 (C5'), 128,88 (C6''), 127,77 (C8'), 124,76 (C9'), 122,95 (C7'), 119,86 (C5''), 116,01 (C6'), 115,79 (C3'), 67,79 (C9), 65,45 (C8), 62,18 (C7''), 56,69 (C6), 56,34 (C2), 35,44 (C3), 24,68 (C4), 23,97 (C7), 23,83 (C5), 20,63 (C10), 10,25 (C11)



3.3.3. 1-(4-(trifluormetil)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (**5**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,251 g,  $8,468 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 4-(trifluormetil)benzil-bromid (0,227 g,  $9,315 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 22 sata uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama aluminijevog oksida u sustavu otapala diklormetan : metanol = 93 : 7. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekristaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **5** je praškasti produkt bijele boje (0,328 g, 72%),  $t_f$  234,7 °C,  $[\alpha]_D^{25} +95,96^\circ$  ( $c$  0,099, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3168 (-O-H), 2959 (=C-H), 2883 (-C-H), 1134 (-C-N), 782 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H2'), 8,37-8,25 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8'), 8,15-8,13 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H5'), 8,01-7,99 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H6'), 7,90-7,80 (m, 4H, H2'', H3'', H6'' i H5''), 7,36-7,32 (t, 2H,  $J = 8,5$  Hz, H3' i H7'), 6,62 (s, 1H, H9), 5,14-5,11 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,02-4,99 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 4,18-4,13 (m, 1H, H8), 4,04-4,00 (t, 1H,  $J = 9,2$  Hz, H6), 3,94-3,90 (m, 1H, H2), 3,64-3,59 (t, 1H,  $J = 11,1$  Hz, H6), 3,11-3,04 (m, 1H, H2), 2,48-2,42 (t, 1H,  $J = 11,8$  Hz, H3), 1,97 (s, 1H, H7), 1,90-1,81 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,70-1,57 (dq, 2H,  $J = 6,6, 14,0$  Hz, H10), 1,11-1,04 (m, 1H, H5), 0,98-0,95 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 165,34 (C8''), 162,86 (C4''), 149,64 (C2'), 147,32 (C4'), 146,02 (C10'), 135,83 (C3''), 135,75 (C2''), 129,79 (C5'), 128,85 (C6''), 127,80 (C8'), 124,76 (C9'), 123,59 (C1''), 123,00 (C7'), 119,86 (C5''), 116,00 (C6'), 115,79 (C3'), 67,77 (C9), 65,45 (C8), 62,17 (C7''), 56,69 (C6), 56,34 (C2), 48,46 (C3), 35,44 (C4), 24,68 (C7), 23,97 (C5), 20,64 (C10), 10,27 (C11)

### 3.3.4. 1-(3-fluorbenzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (6)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,253 g,  $8,539 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 3-fluorbenzil-bromid (0,179 g,  $9,393 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 22 sata uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj 6 je praškasti produkt bijele boje (0,200 g, 48%),  $t_f$  223,7 °C,  $[\alpha]_D^{25} +110,20^\circ$  ( $c$  0,098, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3400 (-O-H), 3162 (=C-H), 2959 (-C-H), 1152 (C-N), 782 (C-F)

**$^1\text{H}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,38-8,35 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H8'), 8,15-8,13 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz, H5'), 8,01-7,99 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H6'), 7,90-7,81 (m, 2H, H3' i H7'), 7,66-7,61 (m, 3H, H2'', H4'' i H5''), 7,40-7,34 (m, 1H, H6''), 6,62-6,61 (s, 1H, H9), 5,17-5,14 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 5,04-5,00 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 4,21-4,15 (m, 1H, H8), 4,06-3,93 (m, 2H, H6 i H2), 3,68-3,62 (t, 1H,  $J = 11,1$  Hz, H6), 3,14-3,07 (m, 1H, H2), 2,48-2,42 (t, 1H,  $J = 11,9$  Hz, H3), 1,97 (s, 1H, H7), 1,91-1,79 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,71-1,58 (m, 2H, H10), 1,11-1,04 (m, 1H, H5), 0,98-0,94 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 164,06 (C4'), 161,61 (C10'), 149,65 (C2'), 147,33 (C3''), 145,97 (C1''), 130,89 (C4''), 130,81 (C2''), 129,78 (C8''), 129,54 (C5'), 128,85 (C6''), 127,80 (C7'), 124,75 (C9'), 123,03 (C5''), 120,36 (C6'), 119,87 (C8'), 117,12 (C3'), 67,96 (C9), 65,47 (C8), 62,30 (C7''), 56,91 (C6), 56,66 (C2), 35,44 (C3), 24,58 (C4), 23,95 (C7), 23,84 (C5), 20,66 (C10), 10,26 (C11)

## 3.3.5. 1-(3-(trifluormetil)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (7)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,251 g,  $8,465 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 3-(trifluormetil)benzil-bromid (0,227 g,  $9,311 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 1,5 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj 7 je praškasti produkt bijele boje (0,180 g, 40%),  $t_f$  231,6 °C,  $[\alpha]_D^{25} +89,79^\circ$  ( $c$  0,098 MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3423 (-O-H), 3168 (=C-H), 2954 (-C-H), 1126 (C-N), 782 (C-F)

**$^1\text{H}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,99-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,39-8,37 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8'), 8,15-8,14 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, H3' i H7'), 8,08-8,06 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H5'), 8,01-8,00 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H6'), 7,95-7,81 (m, 4H, H2'', H4'', H5'' i H6''), 6,40 (s, 1H, H9), 5,30-5,26 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,12-5,09 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 4,25-4,20 (m, 1H, H8), 4,07-3,95 (m, 2H, H6 i H2), 3,64-3,58 (t, 1H,  $J = 11,0$  Hz, H6), 3,11-3,04 (m, 1H, H2), 2,50-2,44 (t, 1H,  $J = 11,8$  Hz, H3), 1,98 (s, 1H, H7), 1,88-1,80 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,72-1,59 (m, 2H, H10), 1,13-1,09 (m, 1H, H5), 0,98-0,95 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,66 (C2'), 147,35 (C4'), 145,92 (C10'), 137,36 (C4''), 131,38 (C3''), 131,06 (C1''), 130,09 (C2''), 129,97 (C5'), 129,80 (C6''), 128,88 (C8'), 127,79 (C8''), 127,08 (C7'), 127,06 (C5''), 124,75 (C9'), 122,99 (C6'), 119,86 (C3'), 68,13 (C9), 65,48 (C8), 62,21 (C7''), 56,78 (C6), 56,71 (C2), 35,40 (C3), 24,59 (C4), 23,92 (C7), 23,82 (C5), 20,64 (C10), 10,24 (C11)

### 3.3.6. 1-(3-(trifluormetoksi)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (**8**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,252 g,  $8,502 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 3-(trifluormetoksi)benzil-bromid (0,246 g,  $9,352 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 4,5 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrystaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **8** je praškasti produkt bijele boje (0,310 g, 66%),  $t_f$  214,8 °C,  $[\alpha]_D^{25} +70,10^\circ$  ( $c$  0,097, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3441 (-O-H), 3159 (=C-H), 2954 (-C-H), 1252 (-C-O-C-), 1161 (C-N), 782 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H2'), 8,38-8,36 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8'), 8,15-8,13 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H5'), 8,01-8,00 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H6'), 7,88-7,79 (m, 4H, H2'', H4'', H5'' i H6''), 7,74-7,70 (t, 1H,  $J = 7,9$  Hz, H3'), 7,57-7,55 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H7'), 6,62 (s, 1H, H9), 5,22-5,18 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 5,08-5,05 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 4,22-4,18 (m, 1H, H8), 4,06-4,02 (t, 1H,  $J = 9,3$  Hz, H6), 3,99-3,94 (m, 1H, H2), 3,65-3,60 (t, 1H,  $J = 11,1$  Hz, H6), 3,12-3,05 (m, 1H, H2), 2,49-2,43 (t, 1H,  $J = 11,8$  Hz, H3), 1,97 (s, 1H, H7), 1,86-1,84 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,70-1,60 (m, 2H, H10), 1,12-1,08 (m, 1H, H5), 0,98-0,95 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,65 (C2'), 149,39 (C3''), 147,33 (C4'), 145,93 (C10'), 132,44 (C2''), 130,80 (C5'), 129,95 (C8''), 129,80 (C6''), 128,86 (C8'), 127,80 (C7'), 126,10 (C5''), 124,75 (C9'), 123,02 (C4''), 122,81 (C6'), 119,87 (C3'), 119,24 (C1''), 68,06 (C9), 65,47 (C8), 62,10 (C7''), 56,83 (C6), 56,69 (C2), 35,40 (C3), 24,65 (C4), 23,97 (C7), 23,82 (C5), 20,66 (C10), 10,23 (C11)

### 3.3.7. 1-(4-(trifluormetoksi)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (9)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,250 g,  $8,434 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 4-(trifluormetoksi)benzil-bromid (0,244 g,  $9,278 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 6 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **9** je praškasti produkt bijele boje (0,113 g, 26%),  $t_r$  241,9 °C,  $[\alpha]_D^{25} +77,55^\circ$  ( $c$  0,098, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3435 (-O-H), 3153 (=C-H), 2883 (-C-H), 1272 (-C-O-C-), 1161 (C-N), 785 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,39-8,36 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz, H8'), 8,15-8,13 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H5'), 8,01-8,00 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H6'), 7,92-7,81 (m, 4H, H2'', H3'', H5'' i H6''), 7,53-7,51 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, H3' i H7'), 6,63-6,62 (s, 1H, H9), 5,19-5,16 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,05-5,02 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 4,21-4,15 (m, 1H, H8), 4,06-4,01 (t, 1H,  $J = 9,4$  Hz, H6), 3,97-3,92 (m, 1H, H2), 3,66-3,59 (t, 1H,  $J = 11,0$  Hz, H6), 3,13-3,06 (m, 1H, H2), 2,49-2,43 (t, 1H,  $J = 11,8$  Hz, H3), 1,97 (s, 1H, H7), 1,86-1,80 (m, 3H, H4, H5 i H7), 1,73-1,59 (m, 2H, H10), 1,12-1,05 (m, 1H, H5), 0,98-0,95 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 150,69 (C4''), 149,65 (C2'), 147,35 (C4'), 145,95 (C10'), 135,58 (C2'' i C6''), 129,79 (C5'), 128,87 (C8'), 127,79 (C7'), 126,60 (C8''), 124,76 (C9'), 122,99 (C6'), 121,18 (C3'' i C5''), 119,86 (C3'), 119,18 (C1''), 67,93 (C9), 65,48 (C8), 61,97 (C7''), 56,80 (C6), 56,54 (C2), 35,40 (C3), 24,65 (C4), 23,96 (C7), 23,82 (C5), 20,65 (C10), 10,25 (C11)

3.3.8. 1-(2-fluor-6-(trifluormetil)benzil)-10,11-dihidrocinhoninijev bromid (**10**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonin (0,252 g,  $8,488 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 2-fluor-6-(trifluormetil)benzil-bromid (0,234 g,  $9,337 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 5,5 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrystaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **10** je praškasti produkt bijele boje (0,115 g, 24%),  $t_f$  248,2 °C,  $[\alpha]_D^{25} +161,51^\circ$  ( $c$  0,097, MeOH). Reakcija je ponovljena uz isti omjer reaktanata koristeći izopropanol kao otapalo.

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3438 (-O-H), 3068 (=C-H), 2930 (-C-H), 1123 (C-N), 762 (C-F)

**$^1\text{H}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,85-8,84 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,22-8,20 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H8'), 8,09-8,07 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H5'), 7,81-7,78 (t, 1H,  $J = 14,5$  Hz, H6'), 7,75-7,74 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H3'), 7,70-7,66 (t, 1H,  $J = 14,6$  Hz, H7'), 5,70-5,69 (d, 1H,  $J = 3,8$  Hz, H9), 3,31-3,26 (m, 1H, H8), 3,10-3,05 (m, 1H, H2), 2,93-2,74 (m, 3H, H2, H6 i H6), 2,18-2,12 (m, 1H, H7), 1,73 (s, 1H, H7), 1,65-1,47 (m, 5H, H3, H4, H5, H10 i H10), 1,16-1,10 (m, 1H, H5), 0,97-0,94 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz, H11)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 150,85 (C4'), 149,50 (C2'), 147,41 (C10'), 129,26 (C5'), 128,61 (C8'), 126,71 (C7'), 125,79 (C9'), 123,12 (C6'), 118,49 (C3'), 70,94 (C9), 59,97 (C8), 50,37 (C6), 49,55 (C2), 37,14 (C3), 26,50 (C7), 26,12 (C4), 24,77 (C5), 20,17 (C10), 10,89 (C11)

### 3.4. Priprava kvaternih derivata 10,11-dihidrocinhonidina

#### 3.4.1. 1-benzil-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (**11**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonidin (0,252 g,  $8,509 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan benzil-bromid (0,160 g,  $9,360 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 22 sata uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama aluminijevog oksida u sustavu otapala diklormetan : metanol = 9 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **11** je praškasti produkt blago ružičaste boje (0,196 g, 49%),  $t_f$  201,2 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -146,39 ° ( $c$  0,097, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3432 (-O-H), 3083 (=C-H), 2954 (-C-H), 1126 (C-N)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H2'), 8,31-8,29 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H8'), 8,16-8,14 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H5'), 8,00-7,99 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz, H6'), 7,90-7,81 (m, 2H, H3' i H7'), 7,75-7,73 (m, 2H, H2'' i H6''), 7,61-7,60 (m, 3H, H3'', H4'' i H5''), 6,68 (s, 1H, H9), 5,21-5,18 (d, 1H,  $J = 12,3$  Hz, H7''), 4,98-4,94 (d, 1H,  $J = 12,3$  Hz, H7''), 4,50-4,45 (m, 1H, H8), 4,03-3,99 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz, H6), 3,50-3,40 (m, 3H, H2, H2 i H6), 2,32-2,23 (m, 2H, H3 i H5), 2,07 (s, 1H, H7), 1,88-1,82 (m, 2H, H10), 1,45-1,21 (m, 3H, H4, H5 i H7), 0,82-0,79 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,66 (C2'), 147,36 (C4'), 146,28 (C10'), 133,50 (C5'' i C3''), 130,31 (C5'), 129,79 (C4''), 129,00 (C8'), 128,98 (C2'' i C6''), 127,81 (C7'), 127,43 (C1''), 124,77 (C9'), 122,78 (C6'), 120,04 (C3'), 68,25 (C9), 64,89 (C8), 63,84 (C7''), 62,69 (C6), 51,43 (C2), 35,96 (C3), 26,06 (C7), 25,09 (C5), 24,22 (C4), 20,76 (C10), 10,29 (C11)

### 3.4.2. 1-(4-fluorbenzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (**12**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonidin (0,250 g,  $8,434 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 4-fluorbenzil-bromid (0,175 g,  $9,278 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 4,5 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Spoj **12** je praškasti produkt bijele boje (0,357 g, 87%),  $t_f$  220,6 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -180,0 ° ( $c$  0,100, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3435 (-O-H), 3144 (=C-H), 2933 (-C-H), 1167 (C-N), 753 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,33-8,31 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8'), 8,16-8,13 (dd, 1H,  $J = 1,2, 8,5$  Hz, H5'), 8,00-7,99 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H6'), 7,90-7,77 (m, 4H, H2'', H3'', H5'' i H6''), 7,35-7,31 (t, 2H,  $J = 8,7$  Hz, H3' i H7'), 6,67 (s, 1H, H9), 5,22-5,19 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,00-4,97 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 4,48-4,42 (m, 1H, H8), 4,03-3,98 (t, 1H,  $J = 9,2$  Hz, H6), 3,45-3,36 (m, 2H, H2 i H6), 2,32-2,24 (m, 2H, H2 i H3), 2,07-2,06 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, H7), 1,89-1,79 (m, 2H, H4 i H7), 1,45-1,21 (m, 3H, H5, H5 i H10), 0,83-0,79 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 165,35 (C4''), 162,86 (C1''), 149,66 (C2'), 147,37 (C4'), 146,22 (C10'), 135,80 (C3''), 135,71 (C2''), 129,78 (C5'), 128,99 (C6''), 127,80 (C8'), 123,57 (C9'), 122,71 (C7'), 120,02 (C5''), 115,99 (C6'), 115,77 (C3'), 68,29 (C9), 64,87 (C8), 62,89 (C7''), 62,54 (C6), 51,28 (C2), 35,95 (C3), 26,07 (C7), 25,05 (C5), 24,20 (C4), 20,73 (C10), 10,28 (C11)



### 3.4.3. 1-(4-(trifluorometil)benzil)-10,11-dihidrocinchonidinijev bromid (**13**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinchonidin (0,250 g,  $8,440 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 4-(trifluorometil)benzil-bromid (0,227 g,  $9,285 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 22 sata uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrystaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **13** je praškasti produkt bijele boje (0,296 g, 66%),  $t_f$  223,5 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -166,34 ° ( $c$  0,101, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3432 (-O-H), 3147 (=C-H), 2965 (-C-H), 1123 (C-N), 785 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,35-8,33 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H8'), 8,16-8,14 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, H5'), 8,00-7,98 (m, 3H, H6', H3' i H7'), 7,91-7,92 (m, 4H, H2'', H3'', H5'', H6''), 6,68 (s, 1H, H9), 5,31-5,28 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 5,12-5,09 (d, 1H,  $J = 12,3$  Hz, H7''), 4,61-4,50 (m, 1H, H8), 4,08-4,03 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H6), 3,52-3,36 (m, 3H, H2, H2 i H6), 2,34-2,22 (m, 2H, H3 i H5), 2,07 (s, 1H, H7), 1,89-1,80 (m, 2H, H10), 1,46-1,21 (m, 3H, H4, H5 i H7), 0,83-0,79 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,66 (C2'), 147,36 (C4'), 146,14 (C10'), 134,38 (C3''), 132,22 (C1''), 131,86 (C8''), 129,79 (C5'), 128,97 (C6''), 127,85 (C8'), 125,75 (C7'), 125,72 (C5''), 124,74 (C9'), 122,81 (C6'), 122,56 (C4''), 120,05 (C3'), 68,56 (C9), 64,94 (C8), 62,82 (C6 i C7''), 51,67 (C2), 35,94 (C3), 26,03 (C7), 25,04 (C5), 24,11 (C4), 20,80 (C10), 10,28 (C11)

#### 3.4.4. 1-(3-flurbenzil)-10,11-dihidrocinchonidinijev bromid (**14**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinchonidin (0,251 g,  $8,471 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 3-flurbenzil-bromid (0,178 g,  $9,319 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 5 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekristaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **14** je kristaličan produkt bijele boje (0,170 g, 41%),  $t_f$  213,2 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -141,41 ° ( $c$  0,099, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3429 (-O-H), 3180 (=C-H), 2933 (-C-H), 1155 (C-N), 785 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,33-8,31 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8'), 8,16-8,13 (dd, 1H,  $J = 1,2, 8,5$  Hz, H5'), 8,00-7,99 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H6'), 7,90-7,81 (m, 2H, H3' i H7'), 7,65-7,57 (m, 3H, H2'', H4'' i H5''), 7,39-7,34 (m, 1H, H6''), 6,66 (s, 1H, H9), 5,23-5,20 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 5,02-4,99 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 4,52-4,49 (m, 1H, H8), 4,04-3,99 (t, 1H,  $J = 9,1$  Hz, H6), 3,51-3,36 (m, 3H, H2, H2 i H6), 2,33-2,25 (m, 2H, H3 i H5), 2,07 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz, H7), 1,91-1,80 (m, 2H, H10), 1,45-1,21 (m, 3H, H4, H5 i H7), 0,83-0,79 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 164,05 (C4'), 161,59 (C10'), 149,66 (C2'), 147,36 (C3''), 146,19 (C1''), 130,87 (C4''), 130,79 (C8''), 129,79 (C2''), 129,55 (C5'), 128,96 (C6''), 127,84 (C7'), 124,75 (C9'), 122,79 (C5''), 120,35 (C6'), 120,12 (C8'), 117,13 (C3'), 68,46 (C9), 64,89 (C8), 63,00 (C7''), 62,80 (C6), 51,60 (C2), 35,96 (C3), 26,03 (C7), 25,06 (C5), 24,09 (C4), 20,77 (C10), 10,29 (C11)

### 3.4.5. 1-(3-(trifluormetil)benzil)-10,11-dihidrocinchonidinijev bromid (**15**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinchonidin (0,251 g,  $8,458 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 3-(trifluormetil)benzil-bromid (0,227 g,  $9,304 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 6 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrystaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **15** je praškasti produkt bijele boje (0,261 g, 58%),  $t_f$  213,8 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -171,13 ° ( $c$  0,097, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3432 (-O-H), 3171 (=C-H), 2968 (-C-H), 1131 (C-N), 776 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,34-8,32 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H8'), 8,16-8,14 (dd, 1H,  $J = 1,4, 8,5$  Hz, H5'), 8,10-8,05 (m, 2H, H3' i H7'), 8,00-7,99 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H6'), 7,94-7,80 (m, 4H, H2'', H4'', H5'' i H6''), 6,68 (s, 1H, 59), 5,33-5,30 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,12-5,09 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 4,55-4,51 (m, 1H, H8), 4,06-4,02 (t, 1H,  $J = 9,2$  Hz, H6), 3,46-3,44 (m, 2H, H2 i H2), 2,34-2,23 (m, 1H, H6), 2,34-2,23 (m, 2H, H3 i H5), 2,08 (d, 1H,  $J = 2,6$  Hz, H7), 1,91-1,81 (m, 2H, H10), 1,47-1,41 (m, 1H, H4), 1,38-1,20 (m, 2H, H5 i H7), 0,82-0,79 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,66 (C2'), 147,38 (C4'), 146,13 (C10'), 137,35 (C4''), 131,36 (C3''), 131,03 (C1''), 130,10 (C2''), 129,95 (C5'), 129,80 (C6''), 128,98 (C8'), 128,85 (C8''), 127,84 (C7'), 127,06 (C5''), 124,76 (C9'), 122,80 (C6'), 120,02 (C3'), 68,59 (C9), 64,89 (C8), 62,90 (C7''), 62,70 (C6), 51,59 (C2), 35,91 (C3), 26,00 (C7), 25,03 (C5), 24,11 (C4), 20,76 (C10), 10,27 (C11)

### 3.4.6. 1-(3-(trifluormetoksi)benzil)-10,11-dihidrocinchonidinijev bromid (**16**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinchonidin (0,253 g,  $8,528 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 3-(trifluormetoksi)benzil-bromid (0,239 g,  $9,381 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 1 sat uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **16** je praškasti produkt bijele boje (0,237 g, 50%),  $t_r$  212,7 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -150,49 ° ( $c$  0,101, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3444 (-O-H), 3182 (=C-H), 2962 (-C-H), 1261 (-C-O-C-), 1155 (C-N), 779 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,33-8,31 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8'), 8,16-8,14 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz, H5'), 8,00-7,98 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H6'), 7,90-7,70 (m, 5H, H2'', H4'', H5'', H6'' i H7'), 7,56-7,54 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H3'), 6,66 (s, 1H, H9), 5,27-5,24 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,06-5,03 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, H7''), 4,52-4,48 (m, 1H, H8), 4,05-4,00 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H6), 3,53-3,37 (m, 3H, H2, H2 i H6), 2,34-2,23 (m, 2H, H3 i H5), 2,08 (s, 1H, H7), 1,92-1,82 (m, 2H, H10), 1,47-1,41 (m, 1H, H4), 1,37-1,18 (m, 2H, H5 i H7), 0,83-0,79 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,66 (C2'), 149,38 (C3''), 147,38 (C4'), 146,13 (C10'), 132,39 (C2''), 130,78 (C5'), 129,88 (C8''), 129,79 (C6''), 128,98 (C8'), 127,82 (C7'), 126,08 (C5''), 124,76 (C9'), 122,82 (C4''), 122,77 (C6'), 120,02 (C3'), 119,23 (C1''), 68,58 (C9), 64,88 (C8), 62,85 (C7''), 62,73 (C6), 51,61 (C2), 35,92 (C3), 26,04 (C7), 25,04 (C5), 24,17 (C4), 20,77 (C10), 10,25 (C11)

### 3.4.7. 1-(4-(trifluormetoksi)benzil)-10,11-dihidrocinchonidinijev bromid (17)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinchonidin (0,251 g,  $8,455 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 4-(trifluormetoksi)benzil-bromid (0,237 g,  $9,230 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 4 sata uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol : amonijak = 85 : 14 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj 17 je praškasti produkt bijele boje (0,182 g, 39%),  $t_f$  228,3 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -155,34 ° ( $c$  0,103, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3432 (-O-H), 3144 (=C-H), 2977 (-C-H), 1261 (-C-O-C-), 1161 (C-N), 788 (C-F)

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,98-8,97 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,34-8,32 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, H8'), 8,16-8,14 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz, H5'), 8,00-7,99 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H6'), 7,90-7,81 (m, 4H, H2'', H3'', H5'' i H6''), 7,52-7,50 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz, H3' i H7'), 6,67 (s, 1H, H9), 5,25-5,22 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 5,04-5,01 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, H7''), 4,51-4,46 (m, 1H, H8), 4,05-4,00 (t, 1H,  $J = 9,1$  Hz, H6), 3,49-3,36 (m, 3H, H2, H2 i H6), 2,33-2,22 (m, 2H, H3 i H5), 2,08 (s, 1H, H7), 1,92-1,81 (m, 2H, H10), 1,45-1,42 (m, 1H, H4), 1,39-1,18 (m, 2H, H5 i H7), 0,83-0,79 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 150,68 (C4''), 149,66 (C2'), 147,37 (C4'), 146,18 (C10'), 135,57 (C2'' i C6''), 129,79 (C5'), 128,98 (C8'), 127,83 (C7'), 126,55 (C8''), 124,75 (C9'), 122,77 (C6'), 121,17 (C3'' i C5''), 120,04 (C3'), 119,23 (C1''), 68,41 (C9), 64,91 (C8), 62,66 (C6 i C7''), 51,44 (C2), 35,93 (C3), 26,06 (C7), 25,04 (C5), 24,16 (C4), 20,77 (C10), 10,29 (C11)

### 3.4.8. 1-(2-fluor-6-(trifluorometil)benzil)-10,11-dihidrocinhonidinijev bromid (**18**)

U okruglu tikvicu je stavljen 10,11-dihidrocinhonidin (0,250 g,  $8,441 \cdot 10^{-4}$  mol) i suhi toluen (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodan 2-fluor-6-(trifluorometil)benzil-bromid (0,244 g,  $9,285 \cdot 10^{-4}$  mol) i smjesa je zagrijavana na 100 °C 6 sati uz miješanje. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločicama aluminijevog oksida u sustavu otapala diklormetan : metanol = 9 : 1. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana i dobiveni talog je ispran eterom. Produkt je prekrizaliziran iz metanola uz dodatak etera. Spoj **18** je praškasti produkt bijele boje (0,165 g, 35%),  $t_f$  190,2 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -141,67 ° ( $c$  0,096, MeOH).

**IR** (KBr)  $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3432 (-O-H), 3133 (=C-H), 2962 (-C-H), 1129 (C-N), 759 (C-F)

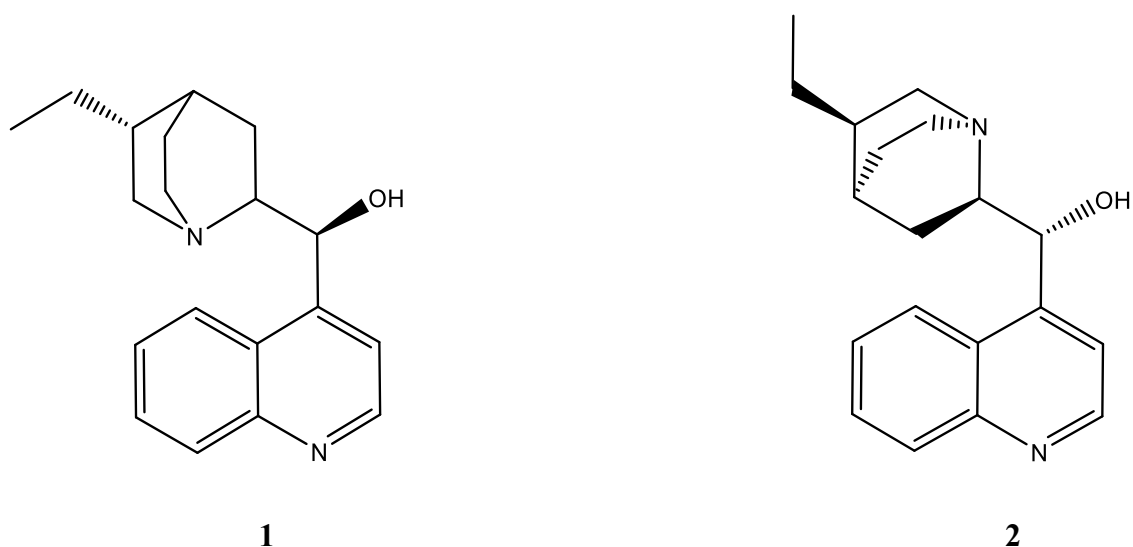
**<sup>1</sup>H NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,99-8,98 (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz, H2'), 8,31-8,29 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H8'), 8,17-8,15 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H5'), 8,02-8,00 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H6'), 7,97-7,75 (m, 3H, H3'', H4'' i H5''), 6,71 (s, 1H, H9), 5,65-5,61 (d, 1H,  $J = 13,8$  Hz, H7''), 5,11-5,08 (d, 1H,  $J = 13,8$  Hz, H7'), 4,61-4,55 (t, 1H,  $J = 11,0$  Hz, H8), 4,14-4,10 (t, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H6), 3,59-3,54 (t, 1H,  $J = 11,2$  Hz, H6), 3,33 (m, 2H, H2 i H2), 2,35-2,29 (m, 2H, H3 i H5), 2,06 (s, 1H, H7), 1,94-1,83 (m, 2H, H10), 1,49-1,43 (m, 1H, H4), 1,39-1,24 (m, 2H, H5 i H7), 0,83-0,79 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H11)

**<sup>13</sup>C NMR** (MeOD)  $\delta/\text{ppm}$ : 164,07 (C8''), 161,57 (C2''), 149,69 (C2'), 147,42 (C4'), 146,12 (C10'), 134,12 (C3''), 134,02 (C4''), 132,74 (C6''), 132,45 (C1''), 129,84 (C5'), 129,08 (C8'), 127,68 (C7'), 125,16 (C9'), 122,46 (C6'), 121,04 (C5''), 120,06 (C3'), 69,82 (C9), 65,08 (C8), 63,46 (C7''), 54,77 (C6), 52,43 (C2), 36,28 (C3), 25,86 (C7), 25,33 (C5), 23,62 (C4), 20,97 (C10), 10,17 (C11)

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

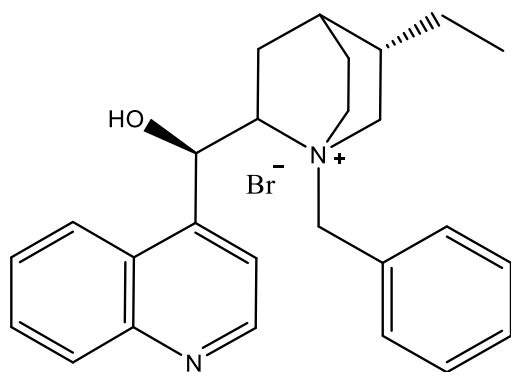
### 4.1. Uvod

U ovom diplomskom radu opisana je priprava diastereoizomera 10,11-dihidrocinhonina (**1**) i 10,11-dihidrocinhonidina (**2**), slika 11.

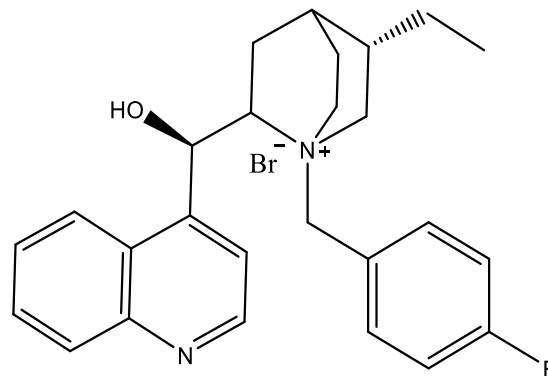


Slika 11. Prikaz struktura spojeva **1** i **2**

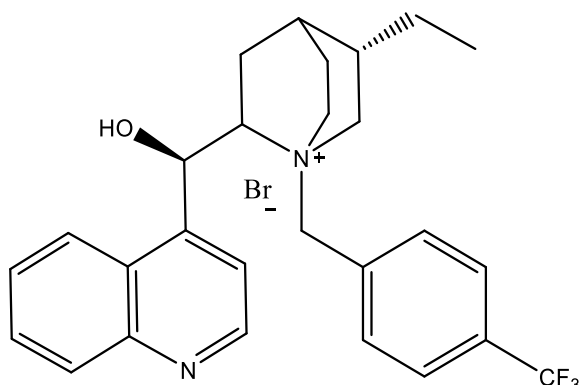
Nadalje, pripravljeno je 16 njihovih kvaternih derivata, slike 12. i 13.



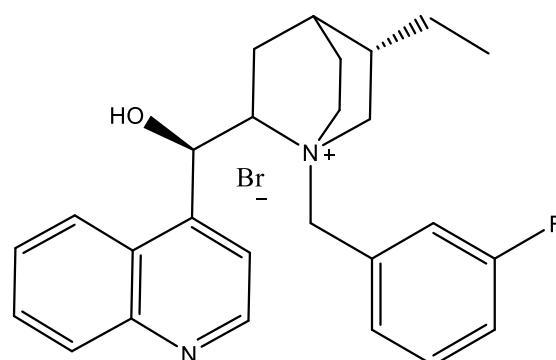
3



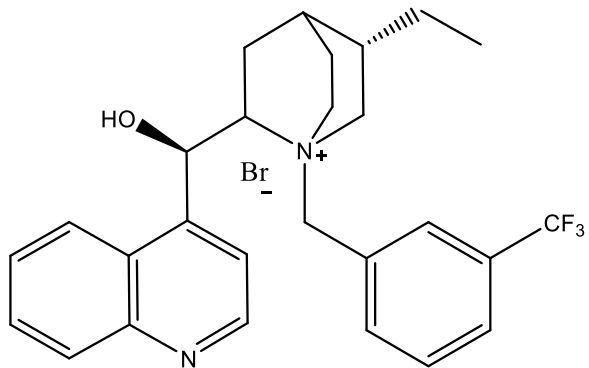
4



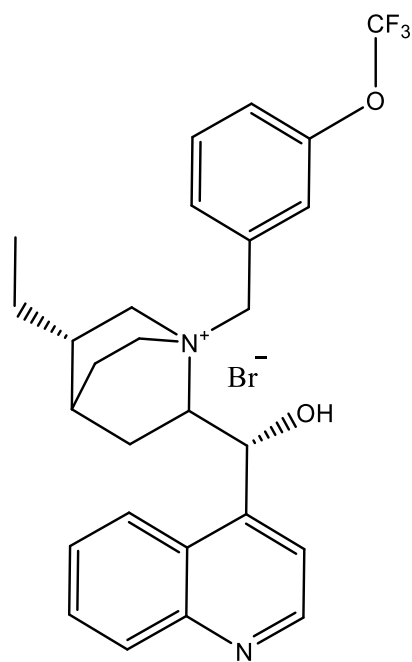
5



6

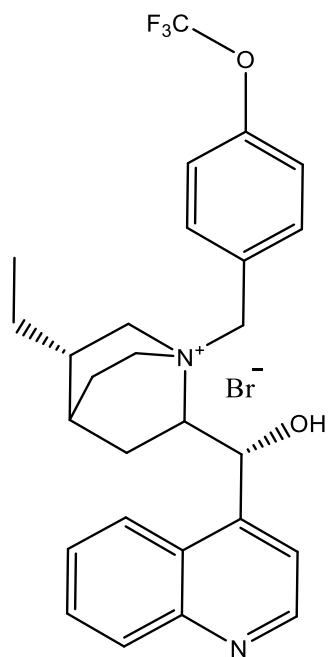


7

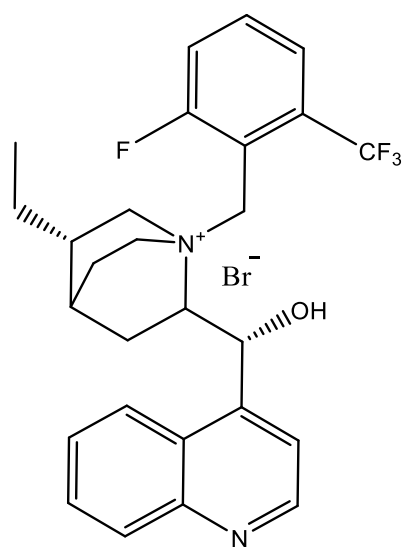


8



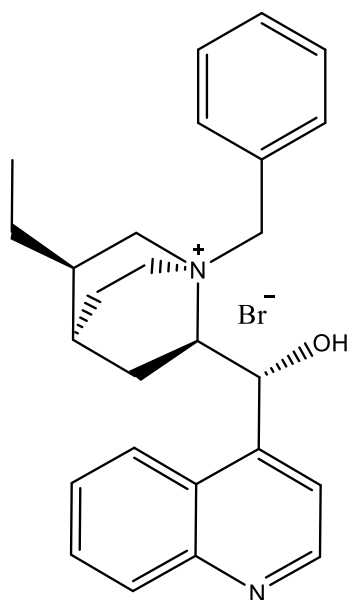


9

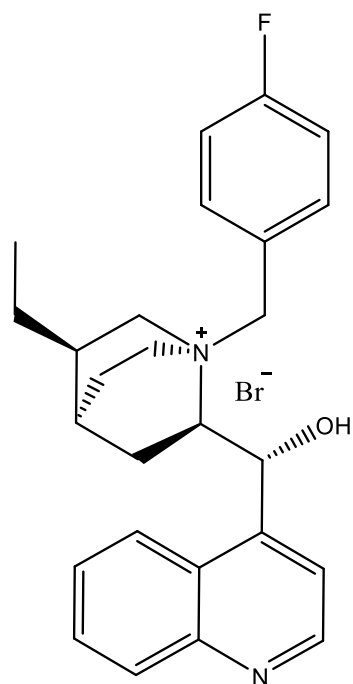


10

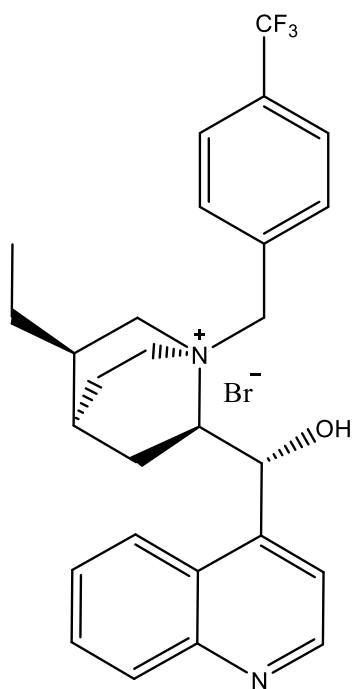
Slika 12. Prikaz struktura kvaternih derivata spoja 1



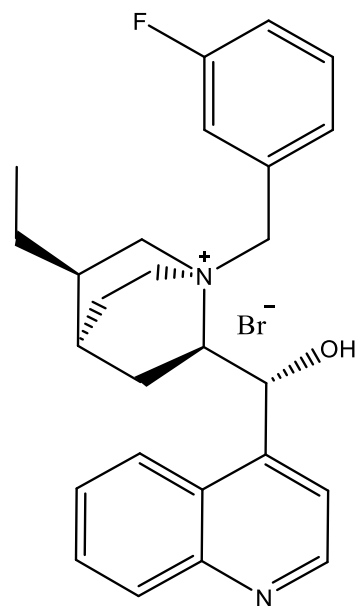
11



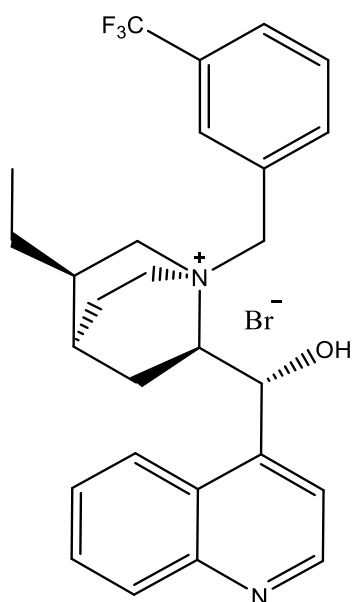
12



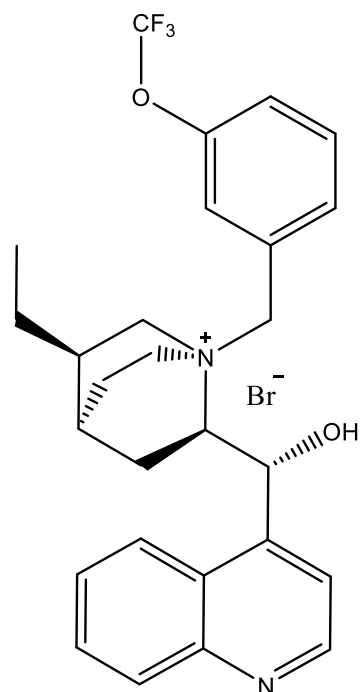
13



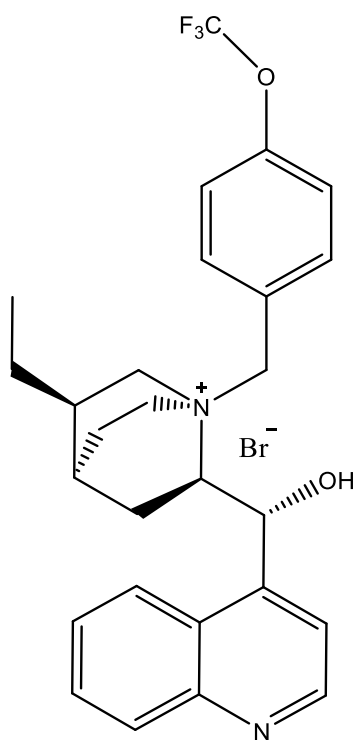
14



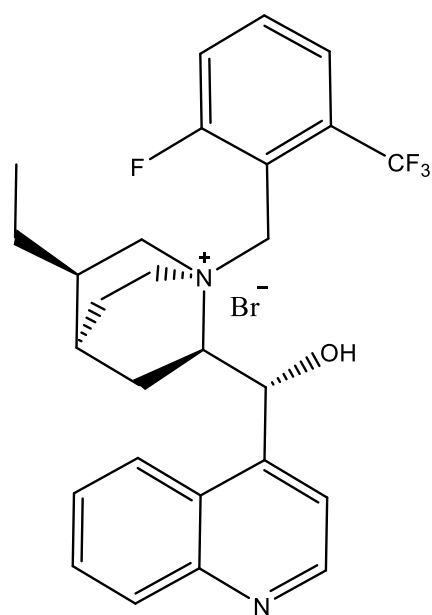
15



16



17



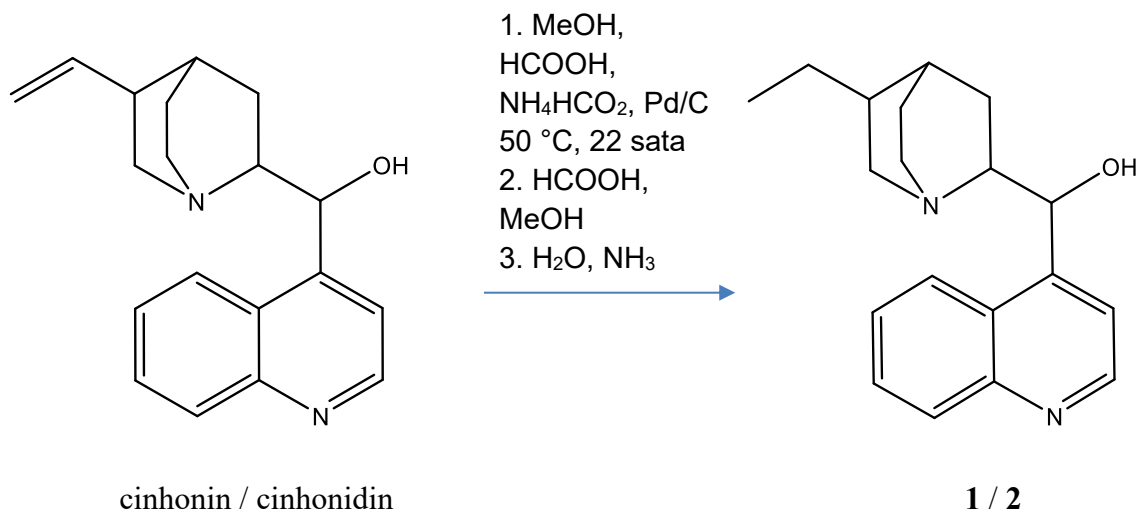
18

Slika 13. Prikaz struktura kvaternih derivata spoja 2

## 4.2. Priprava spojeva

### 4.2.1. Priprava dihidro derivata cinhonina i cinhonidina

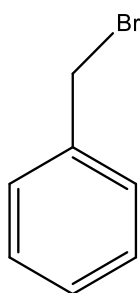
Reakcijom cinhonina s metanskom kiselinom, amonijevim formijatom i Pd/C kao katalizatorom, u metanolu uz zagrijavanje, dobiven je talog u koji je nakon hlađenja dodana mravlja kiselina uz snažno miješanje. Ova reakcija predstavlja reakciju katalitičke prijenosne hidrogenacije gdje se kao donor vodika koristi amonijev formijat. Dobiveni talog je ispran metanolom, a u matičnicu, dobivenu filtriranjem taloga, nakon uparavanja dodaje se voda i amonijak koji dovršava taloženje produkta. Istaloženi produkt, 10,11-dihidrocinhonin (**1**), ispran je s vodom. te je dobiven praškasti produkt blago žute boje, u iskorištenju od 79%. Idući postupak, uz primjenu cinhonidina kao polaznog spoja, primijenjen je u sintezi spoja **2**, 10,11-dihidrocinhonidina. Spoj **2** je praškasti produkt bijele boje prekrizaliziran iz acetona i dobiven je u iskorištenju od 67%. Reakcija priprave spoja **1** i **2** je prikazana na shemi 15.



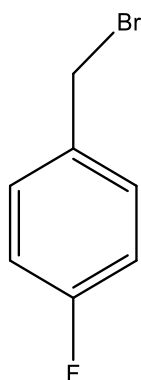
Shema 15.

## 4.2.2. Kvaternizacija dihidro derivata

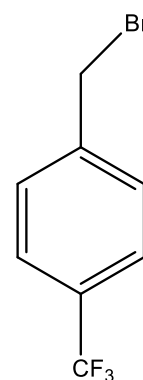
Budući da je kinuklidin jaka baza, on se može lako kvaternizirati. Reakcijom 10,11-dihidrocinhonina (**1**) s benzil-bromidom, 4-fluorbenzil-bromidom, 4-(trifluormetil)benzil-bromidom, 3-(trifluormetil)benzil-bromidom, 3-fluorbenzil-bromidom, 3-(trifluormetoksi)benzil-bromidom, 4-(trifluormetoksi)benzil-bromidom i 2-fluor-6-(trifluormetil)benzil-bromidom u suhom toluenu, uz zagrijavanje, pripremljeni su odgovarajući *N*-kvaterni derivati **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9** i **10**. Reagensi za kvaternizaciju su prikazani na slici 14, a reakcija kvaternizacije je prikazana na shemi 16. Reakcija kvaternizacije s reagensom 2-fluor-6-(trifluormetil)benzil-bromidom nije uspjela te u reakcijskoj smjesi zaostaje neizreagirani reaktant 10,11-dihidrocinhonin.



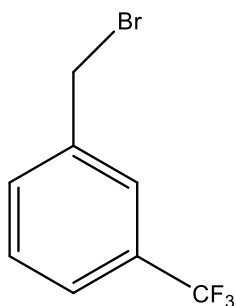
benzil-bromid



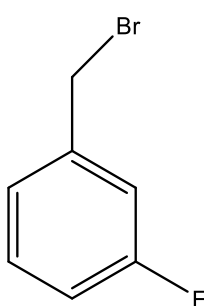
4-fluorbenzil-bromid



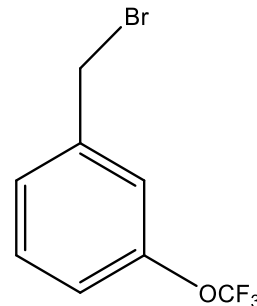
4-(trifluormetil)benzil-bromid



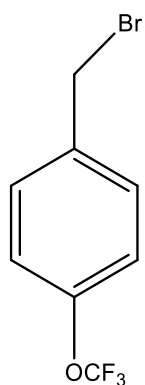
3-(trifluormetil)benzil-bromid



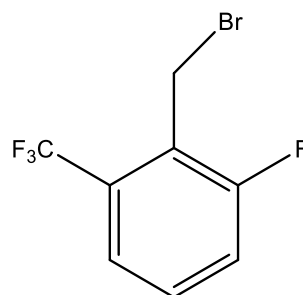
3-fluorbenzil-bromid



3-(trifluormetoksi)benzil-bromid

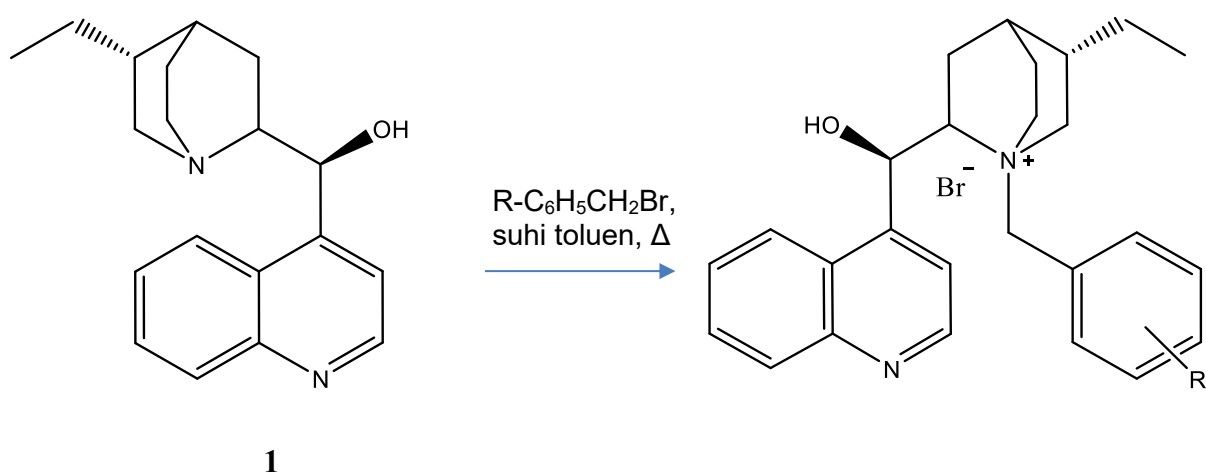


4-(trifluorometoksi)benzil-bromid



2-fluor-6-(trifluorometil)benzil-bromid

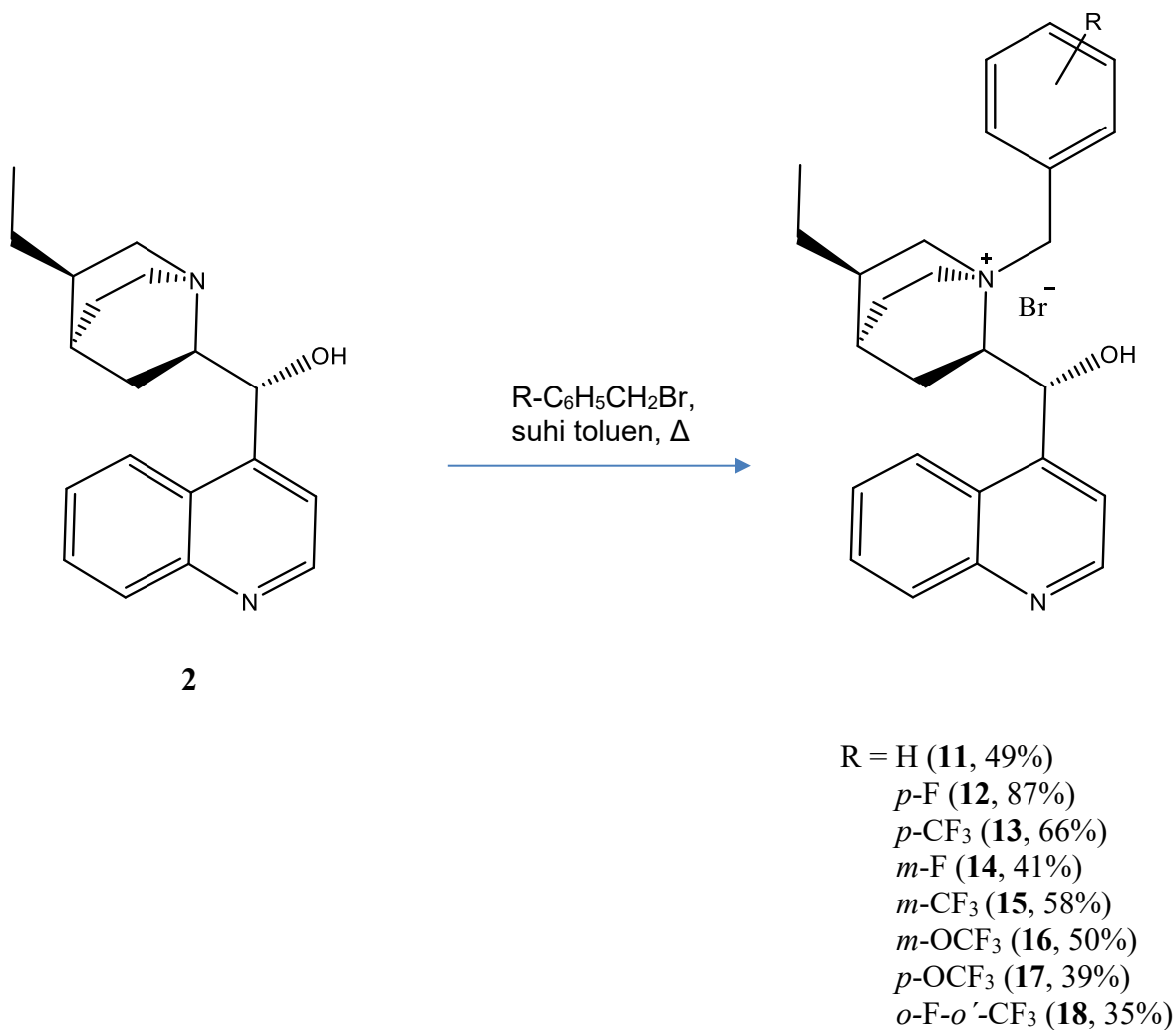
Slika 14. Reagensi za kvaternizaciju



R = H (**3**, 64%)  
*p*-F (**4**, 26%)  
*p*-CF<sub>3</sub> (**5**, 72%)  
*m*-F (**6**, 48%)  
*m*-CF<sub>3</sub> (**7**, 40%)  
*m*-OCF<sub>3</sub> (**8**, 66%)  
*p*-OCF<sub>3</sub> (**9**, 26%)  
*o*-F-*o'*-CF<sub>3</sub> (**10**, 24%)

Shema 16.

Reakcijom 10,11-dihidrocinhonidina (**2**) s benzil-bromidom, 4-fluorbenzil-bromidom, 4-(trifluorometil)benzil-bromidom, 3-(trifluorometil)benzil-bromidom, 3-fluorbenzil-bromidom, 3-(trifluorometoksi)benzil-bromidom, 4-(trifluorometoksi)benzil-bromidom i 2-fluor-6-(trifluorometil)benzil-bromidom u suhom toluenu, uz zagrijavanje, pripremljeni su odgovarajući *N*-kvaterni derivati **11**, **12**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17** i **18**. Reakcija je prikazana na shemi 17.



Shema 17.

Dobivene mase sintetiziranih spojeva kao i njihova iskorištenja prikazana su u tablici 1. Niža iskorištenja pri sintezi nekih od spojeva između ostaloga mogu biti rezultat gubitaka uslijed prekrizalizacije pa su dobivene mase spojeva **1** i **2** manje od onih opisanih u literaturi.<sup>12</sup>

Tablica 1. Prikaz dobivenih masa i iskorištenja sintetiziranih spojeva

<b>Spoj</b>	<b>m / g</b>	<b><math>\mu</math> / %</b>
<b>1</b>	3,962	79
<b>2</b>	3,686	67
<b>3</b>	0,259	64
<b>4</b>	0,093	26
<b>5</b>	0,328	72
<b>6</b>	0,200	48
<b>7</b>	0,180	40
<b>8</b>	0,310	66
<b>9</b>	0,113	26
<b>10</b>	0,115	24
<b>11</b>	0,196	49
<b>12</b>	0,357	87
<b>13</b>	0,296	66
<b>14</b>	0,170	41
<b>15</b>	0,261	58
<b>16</b>	0,237	50
<b>17</b>	0,182	39
<b>18</b>	0,165	35



*4.2.3. Karakterizacija spojeva analitičkim metodama*

Rezultati mjerenja optičkog zakretanja pripremljenih spojeva prikazani su u tablici 2, a rezultati izmjerenih tališta prikazani su u tablici 3.

Tablica 2. Optičko zakretanje pripremljenih spojeva pri sobnoj temperaturi u metanolu

<b>Spoj</b>	<b><math>[\alpha]_D^{25}</math></b>	<b><math>c</math> (g u 100mL)</b>
1	+161,51°	0,097
2	-138,18°	0,110
3	+112,15°	0,107
4	+110,20°	0,098
5	+95,96°	0,099
6	+110,20°	0,098
7	+89,79°	0,098
8	+70,10°	0,097
9	+77,55°	0,098
10	+161,51°	0,097
11	-146,39°	0,097
12	-180,00°	0,100
13	-166,34°	0,101
14	-141,41°	0,099
15	-171,13°	0,097
16	-150,49°	0,101
17	-155,34°	0,103
18	-141,67°	0,096

Specifično zakretanje ravnine polariziranoga svjetla računa se prema formuli

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{100 * \alpha}{l * c}$$

gdje  $\alpha$  predstavlja kut zakretanja,  $l$  je duljina kivete u  $\text{dm}^3$ , a  $c$  je masa tvari otopljena u 100 mL otapala.<sup>24</sup>

Budući da su spojevi **1** (10,11-dihidrocinhonin) i **2** (10,11-dihidrocinhonidin), kao i njihovi kvaterni derivati, diastereoizomeri, oni ne zakreću ravninu polariziranoga svjetla u suprotnim smjerovima (+/-).

Svi pripremljeni derivati 10,11-dihidrocinhonina zakretali su ravninu polariziranog svjetla udesno, odnosno u smjeru kazaljke na satu, a svi pripremljeni derivati 10,11-dihidrocinhonidina zakretali su ravninu polariziranog svjetla ulijevo, odnosno obrnuto od smjera kazaljke na satu.

Derivati koji sadrže supstituente u *p*-položaju benzenskog prstena zakreću ravninu polariziranoga svjetla za veći iznos od derivata koji sadrže supstituente u *m*-položaju.

Tablica 3. Izmjerena tališta pripremljenih spojeva uz raspadanje

Spoj	$t_f / ^\circ\text{C}$
<b>1</b>	248,2
<b>2</b>	233,1
<b>3</b>	241,2
<b>4</b>	271,0
<b>5</b>	234,7
<b>6</b>	223,7
<b>7</b>	231,6
<b>8</b>	214,8
<b>9</b>	241,9
<b>10</b>	248,2

<b>11</b>	201,2
<b>12</b>	220,6
<b>13</b>	223,5
<b>14</b>	213,2
<b>15</b>	213,8
<b>16</b>	212,7
<b>17</b>	228,3
<b>18</b>	190,2

Tališta dihidrocinhonina kao i njegovih kvaternih derivata kreću se u rasponu od 214,8 °C do 271,0 °C, dok su tališta dihidrocinhonidina i njegovih kvaternih derivata nešto niža i kreću se u rasponu od 190,2 °C do 233,1 °C.

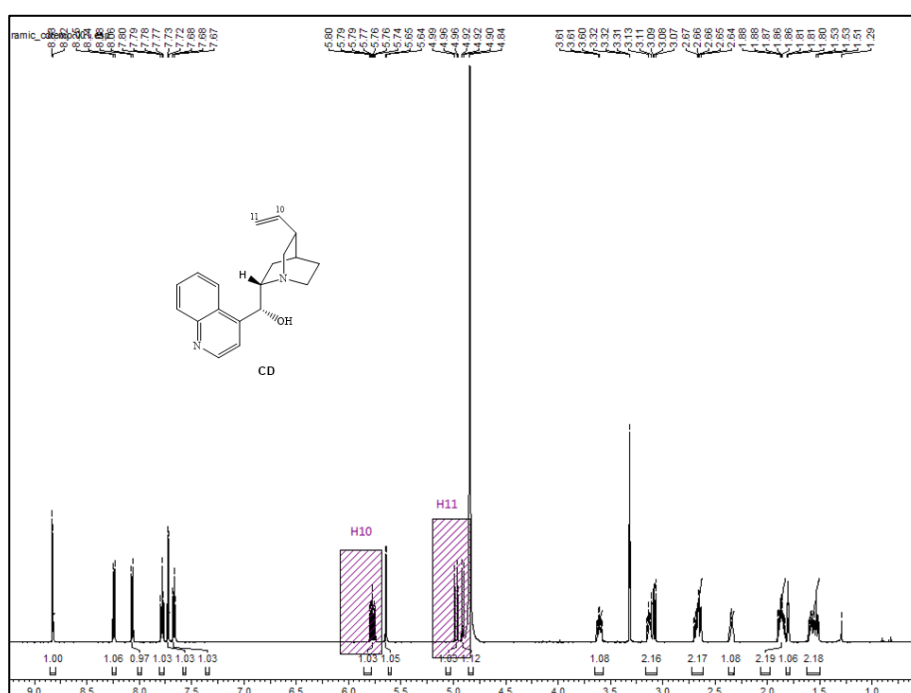
Tališta derivata koji sadrže supstituente u *p*-položaju su nešto viša od tališta derivata koji sadrže supstituente u *m*-položaju. Dobivena vrijednost tališta spoja **2** se podudara s literaturnom vrijednosti.<sup>12</sup>

Kako bi se potvrdila struktura pripremljenih spojeva korištene su i spektroskopske metode: IR spektroskopija te spektroskopija <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR.

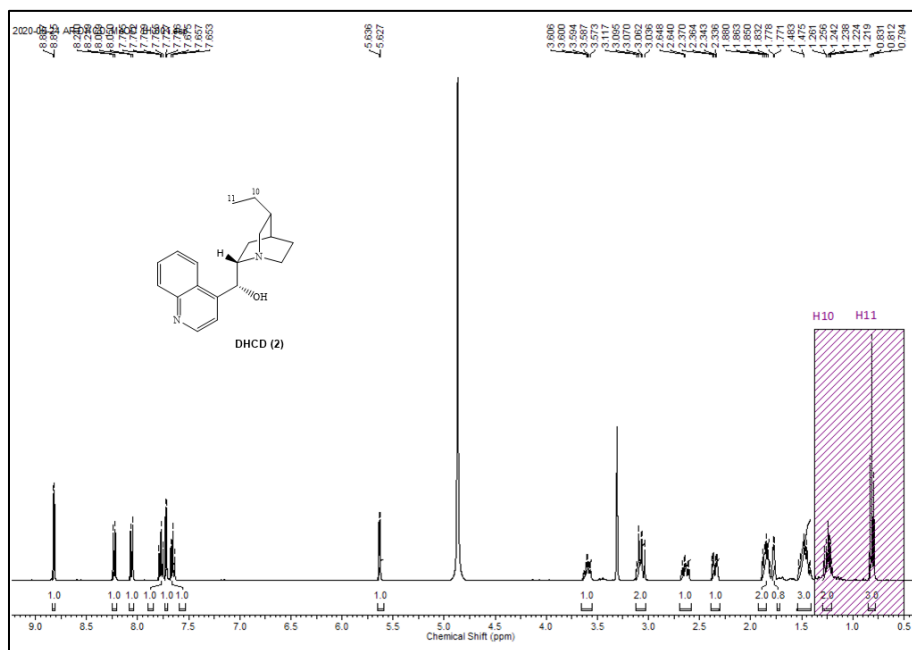
IR spektri su snimljeni pri sobnoj temperaturi tehnikom KBr pastile. Asignacijom spektara može se vidjeti da su spektri pojedinih parova diastereoizomera jako slični. Pojedine vrpce u snimljenim spektrima derivata spoja **1** su izraženije od vrpca u snimljenim spektrima derivata spoja **2**, slike D42 i D43. Svi valni brojevi se nalaze na istim ili vrlo bliskim vrijednostima. Široka vrpca koji se nalazi na valnom broju od oko 3400 cm<sup>-1</sup> predstavlja istezanje hidroksilne skupine (-OH) koja se nalazi na C9 atomu. Simetrična istezanja aromatskih =C-H uočena su u području oko 3100 cm<sup>-1</sup>. Vrpce karakterističnog istezanja aromatskog prstena uočene su u području oko 1600 cm<sup>-1</sup> dok se istezanja -CH skupina vide u području oko 2900 cm<sup>-1</sup>. Derivati koji sadrže fluor kao supstituent na benzenskom prstenu imaju karakterističnu vrpcu C-F istezanja pri 780 cm<sup>-1</sup>, slike D45-D50 i D53-D59, a oni derivati koji sadrže trifluormetoksi skupinu kao supstituent na benzenskom prstenu sadrže karakterističnu vrpcu pri 1250 cm<sup>-1</sup>, slike D49, D50, D57 i D58. Vrpca istezanja -C-N kinuklidinskoga prstena se nalazi pri 1100 cm<sup>-1</sup>.

Spektroskopija  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  važne su spektroskopske tehnike za određivanje strukture organskih spojeva te za kontrolu njihove čistoće. U  $^1\text{H}$  NMR spektrima opažaju se signali aromatskih protona kinolinskog i benzenskog prstena koji se nalaze u području od 7,0 do 9,0 ppm. Signali kinuklidinskih protona se opažaju u području od 1,0 do 4,5 ppm. Alifatski protoni se nalaze u području od 1,0 do 1,5 ppm i na pomaku od oko 5,0 ppm. Signali otapala opažaju se pri 4,8 ppm i 3,3 ppm. Svi signali protona pojedinih parova dijastereoizomera nalaze se na istim ili približno istim vrijednostima kemijskih pomaka. Konstante sprege protona također su iste ili približno iste kod parova dijastereoizomera.

Uspješnost pripreve 10,11-dihidro derivata, odnosno katalitičkog prijenosnog hidrogeniranja cinhonina i cinhonidina, vidi se iz  $^1\text{H}$  NMR spektra. Umjesto signala vinilne skupine polaznih alkaloida vidljivi su kemijski pomaci etilne skupine spojeva **1** i **2** što je prikazano na primjeru cinhonidina i njegovog 10,11-dihidro derivata, slika 15 i slika 16.

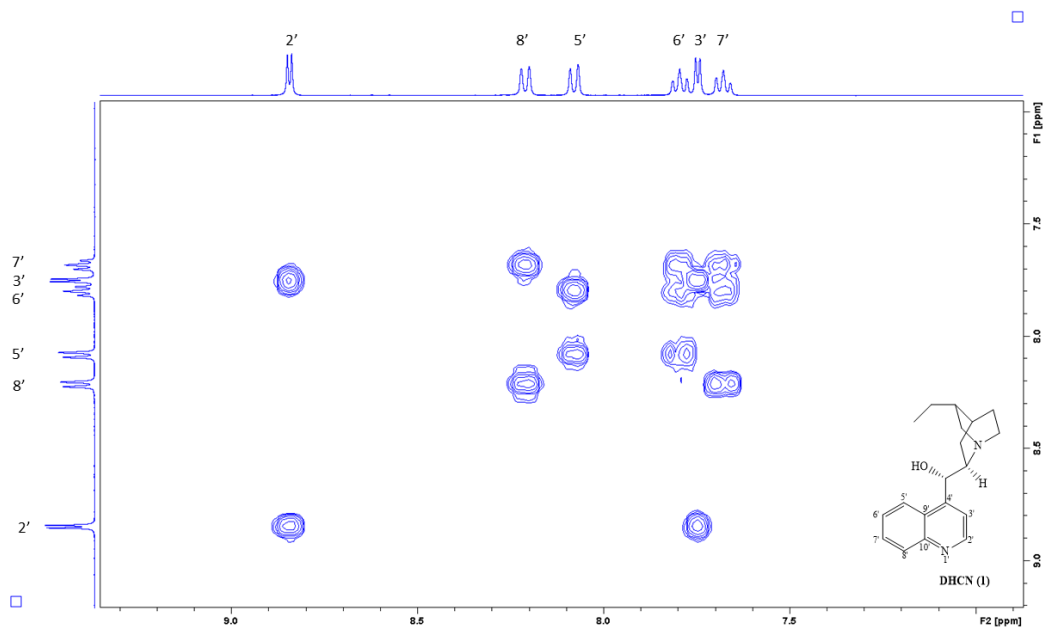


Slika 15.  $^1\text{H}$  NMR spektar cinchonidina s označenim protonima vinilne skupine

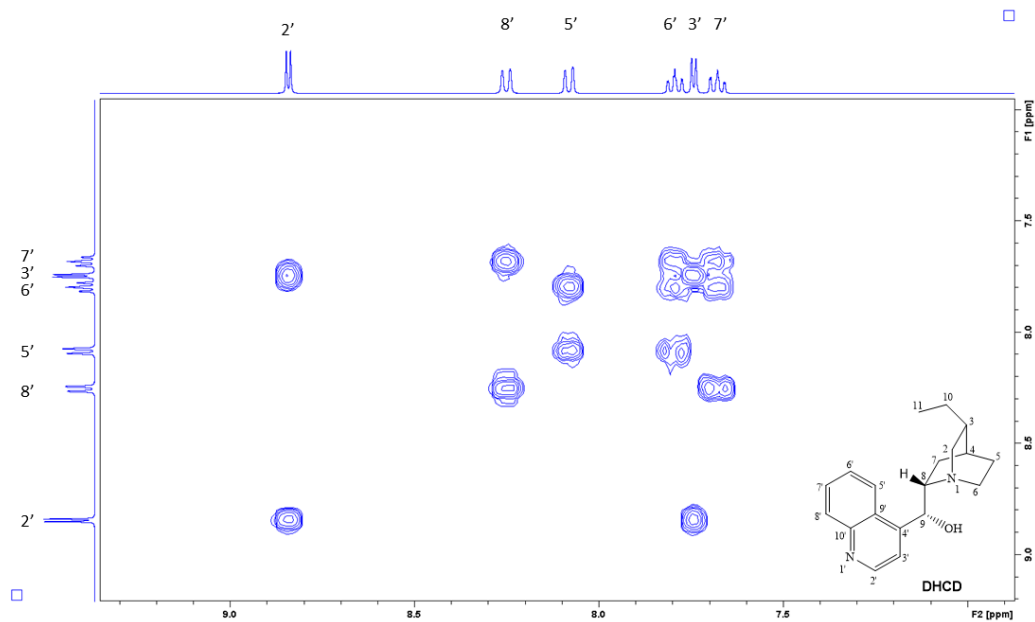


Slika 16.  $^1\text{H}$  NMR spektar 10,11-dihidrocinhonidina s označenim protonima etilne skupine

Asignacija kinolinskih protona (1) i (2) potvrđena je COSY spektrima, slika 17 i slika 18.

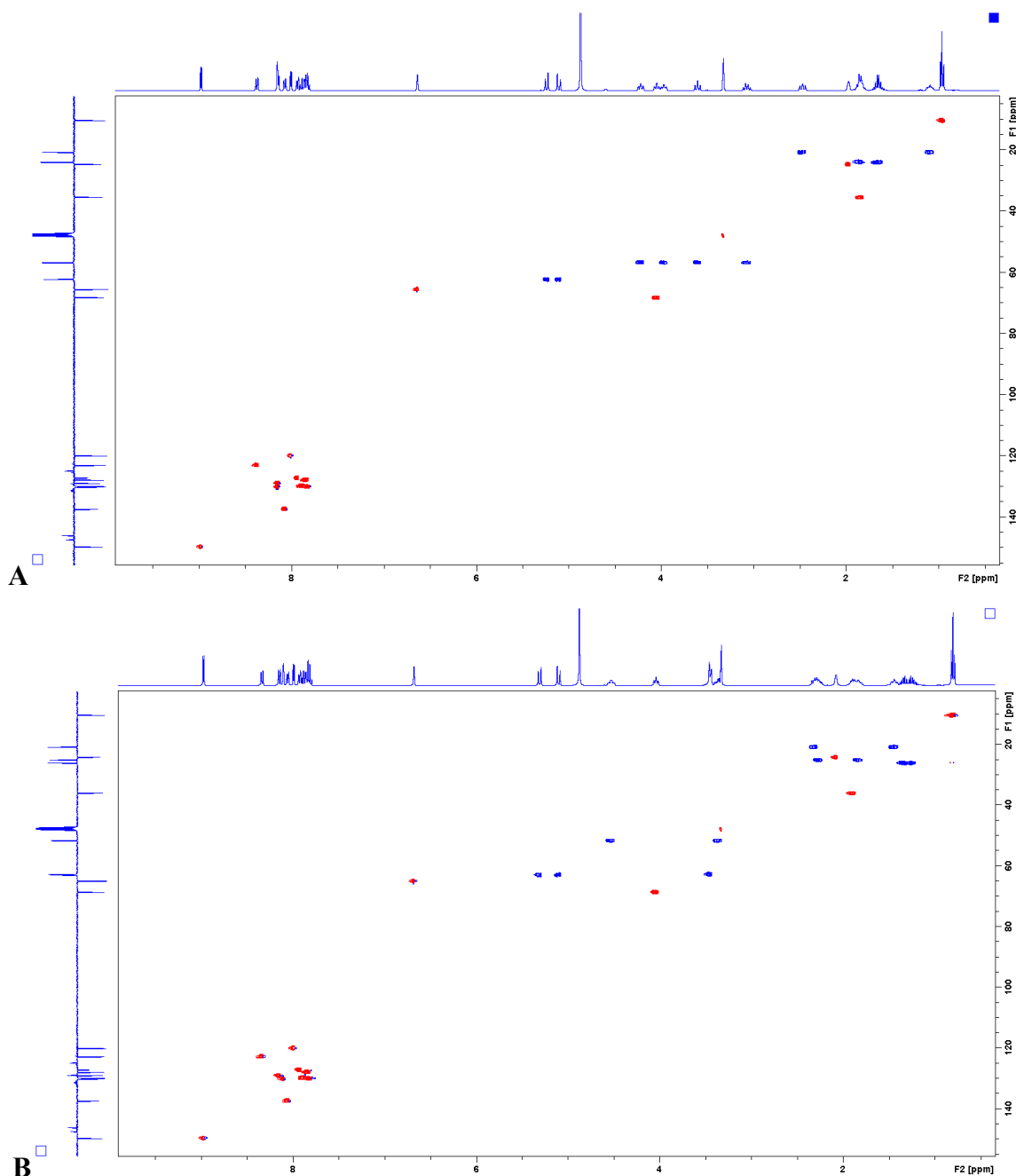


Slika 17. Uvećani prikaz kinolinskih protona spoja (1), COSY spektar



Slika 18. Uvećani prikaz kinolinskih protona spoja (2), COSY spektar

U  $^{13}\text{C}$  spektrima signali ugljikovih atoma kinuklidinskog prstena se nalaze na pomacima od oko 10,2 do 69,0 ppm. Signali otapala se nalazi na kemijskom pomaku od oko 47,6 ppm. Signali aromatskih ugljikovih atoma se opažaju pri 110,0 do 170,0 ppm. Signali ugljikovih atoma kod pojedinih parova diastereoizomera se djelomično poklapaju. U tehnici HSQC detektiraju se heteronuklearne sprege između protona i heterojezgri kroz jednu kemijsku vezu. Na slici 19 su prikazani HSQC spektri pseudoenantiomera **7** i **15**.<sup>25</sup>



Slika 19. HSQC spektri pseudoenantiomera: **A** spoja **7** i **B** spoja **15**

## § 5. ZAKLJUČAK

- 10,11-dihidrocinhonin (**1**) i 10,11-dihidrocinhonidin (**2**) dobiveni su reakcijom komercijalno dostupnih odgovarajućih *Cinchona* alkaloida reakcijom katalitičke prijenosne hidrogenacije s mravljom kiselinom i amonijevim formijatom uz upotrebu Pd/C kao katalizatora.
- Kinuklidinski atom dušika spojeva **1** i **2** kvaterniziran je pomoću različito supstituiranih benzil-bromida, a supstituenti su bili *p*-fluor, *p*-trifluormetil, *m*-fluor, *m*-trifluormetil-, *m*-trifluormetoksi-, *p*-trifluormetoksi- i *o*-fluor-*o'*-trifluormetilna skupina. Dobiveni su odgovarajući kiralni kvaterni derivati **3-18**.
- Iskorištenje kod pojedinih reakcija je niže zbog gubitka produkta uslijed slabe razlike u topljivosti u odabranim otapalima tijekom prekrystalizacije. Struktura sintetiziranih spojeva potvrđena je FT-IR spektroskopijom te spektroskopijom NMR. U spektrima pojedinih parova dijastereoizomera ne uočavaju se značajnije razlike.
- Spojevima je određeno optičko zakretanje i talište. Smjer zakretanja ravnine polariziranog svjetla kao i temperature tališta razlikuju se kod dijastereoizomera. Derivati koji sadrže supstituente u *p*-položaju benzenskog prstena zakreću ravninu polariziranog svjetla više nego derivati koji sadrže supstituente u *m*-položaju benzenskog prstena i to za iznose od 4,79 ° do 38,59 °. Derivati 10,11-dihidrocinhonina imaju više talište za 2,1 °C do 58 °C u odnosu na derivate 10,11-dihidrocinhonidina.



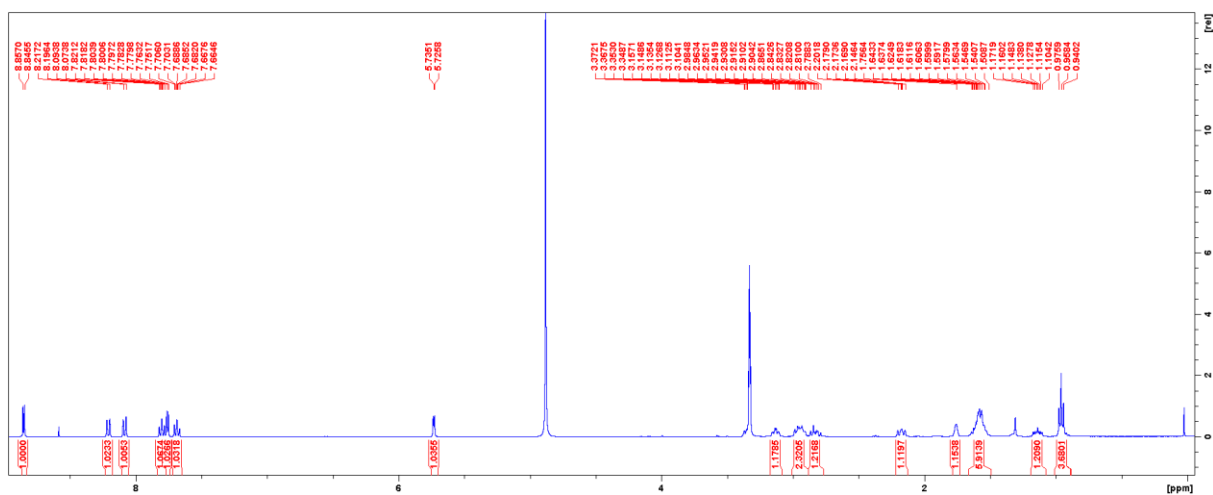
## § 6. LITERATURNI IZVORI

1. K. Kacprzak, G. Mérillon Ramawat, *Chemistry and Biology of Cinchona Alkaloids In Natural Products*, Springer Berlin Heidelberg, 2013, str. 605-641.
2. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Wiley, Weinheim, 2009, str. 3259-3260.
3. T. Balan, C. D. Campbell, B. A. Jones, J. D. Jolliffe, M. D. Smith, *Angewandte Chemie* **58** (2019) 4596-4600.
4. M. Ayaz, W. Brandt, S. A. Nawaz, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **404** (2011) 935-940.
5. M. Lämmerhofer, W. Lindner, *Journal of Chromatography A* **741** (1996) 33-48.
6. J. P. Boratynski, M. Zielinska-Błajet, J. Skarżewski, *The Alkaloids* **82** (2019) 30-135.
7. M. D. Mashkovsky, L. N. Yakhontov, *Relationships Between the Chemical Structure and Pharmacological Activity in a Series of Synthetic Quinuclidine Derivatives*, *Prog. Drug. Res.* **13** (1969) 293-339.
8. M. Akhter, M. M. Alam, A. Marella, M. R. Ali, M. Shaquiquzzaman, R. Saha, S. Srivastava, O. P. Tanwar, *Quinoline: A versatile heterocyclic* **21** (2013) 1-12.
9. H. Lee, V. R. Solomon, *Current Medicinal Chemistry* **18** (2011) 1488-1508.
10. W. Beil, W. M. Braje, J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, O. Schrake, R. Wartchow, *Helvetica chimica acta* **83** (2000) 777-792.
11. P. J. Chirik, *Accounts of chemical research* **48** (2015) 1687-1695.

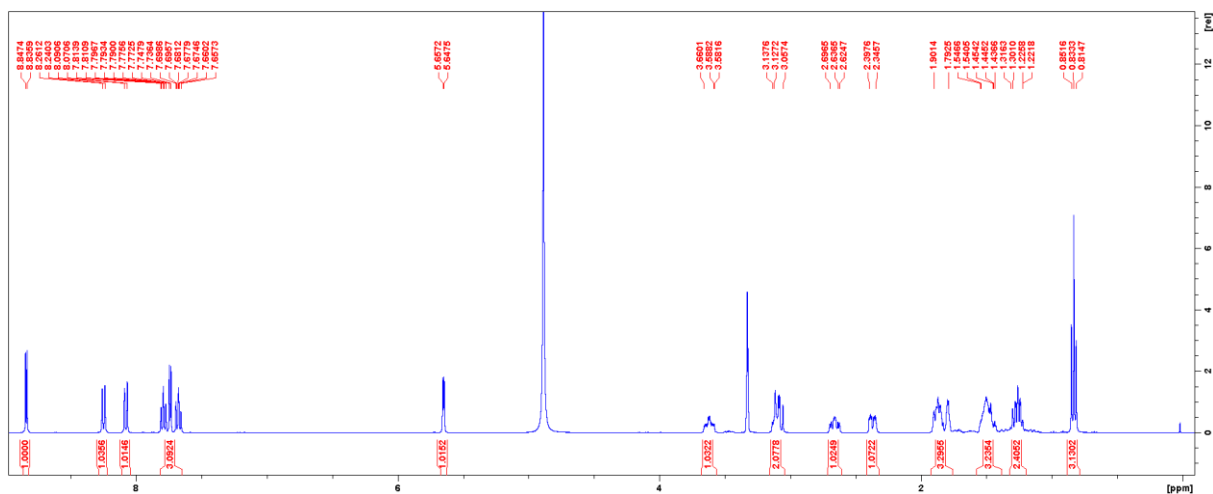
12. L. Hintermann, H. Wuu, *Practical synthetic procedures* **45** (2013) 888-892.
13. H. Koenig, Z. Paryzek, B. Tabaczka, *Synthesis* **13** (2003) 2023-2026.
14. J. M. Brunel, *Synlett* **2** (2007) 330-332.
15. Z. Baan, Z. Finta, I. Hermech, G. Keglevich, *Tetrahedron letters* **46** (2005) 6203-6204
16. B. I. Andrews, B. Lygo, *Accounts of chemical research* **37** (2004) 518-525.
17. J. Crosby, B. Lygo, T. R. Lowdon, P. G. Wainwright, *Tetrahedron* **57** (2001) 2391-2402.
18. N. Baba, M. Kawaguchi, J. Oda, *Agricultural and Biological Chemistry* **50** (1986) 3113-3117.
19. S. Arai, M. Miura, M. Oku, T. Shioiri, H. Tsuge, *Tetrahedron* **58** (2002) 1623-1630.
20. J. O'Donnell, *Accounts of chemical research* **37** (2004) 506-517.
21. M. Fedorynski, M. Makosza, *Catalysis reviews* **45** (2003) 321-367.
22. P. Davis, U. Dolling, E. J. J. Gabowski, *Journal of the American Chemical Society* **106** (1984) 446-447.
23. S. Kumar, U. Ramachandran, *Tetrahedron* **61** (2005) 7022-7028.
24. B. S. Furnis, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, A. I. Vogel, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Pearson, 1996, str. 248.
25. T. Jednačak, P. Novak, *Strukturna analiza spojeva spektroskopskim metodama*, Tiva, 2014, str. 37-46.

## § 7. DODATAK

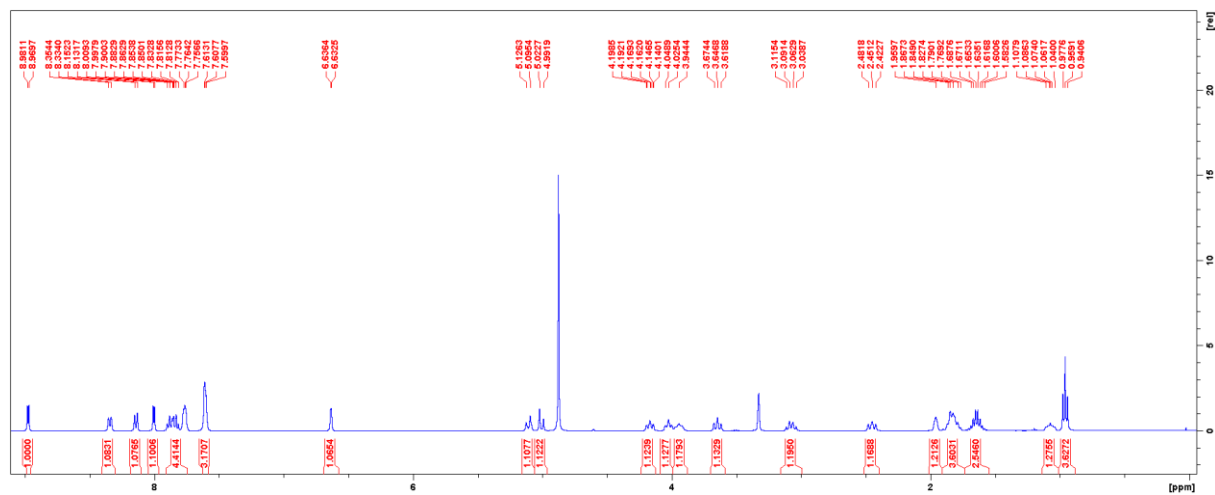
### 7.1. $^1\text{H}$ NMR SPEKTRI



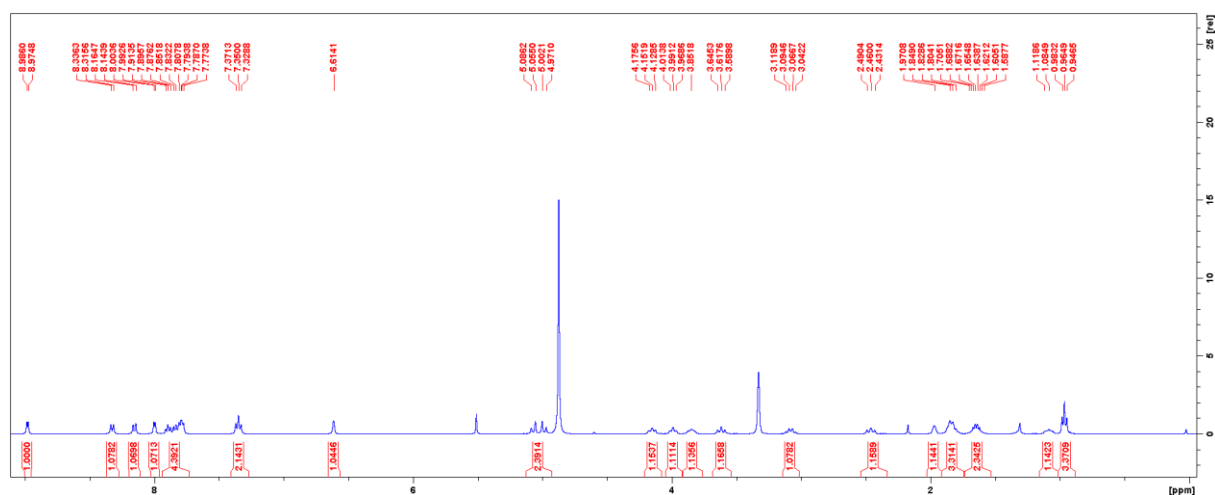
Slika D1.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 1



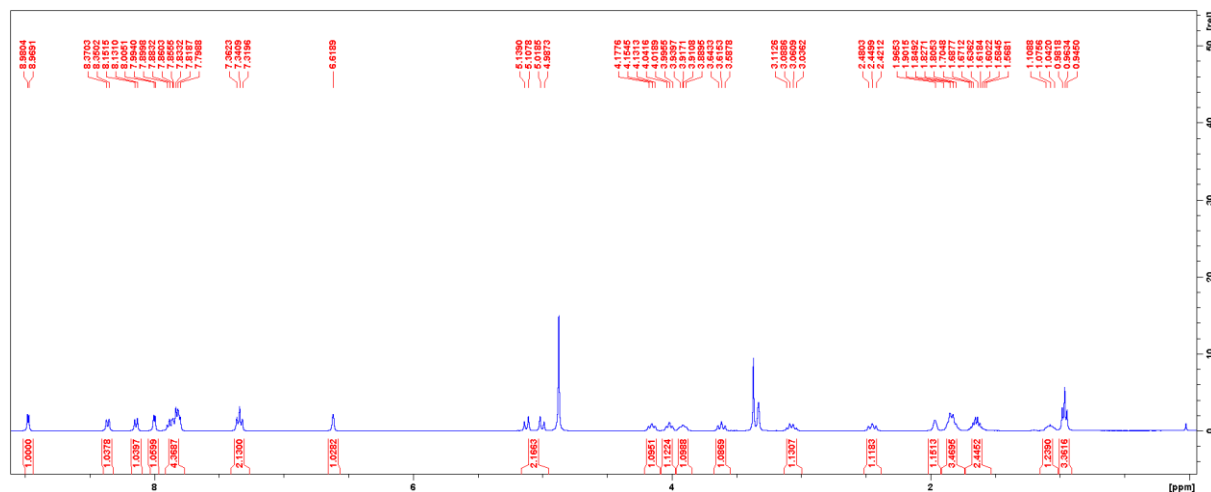
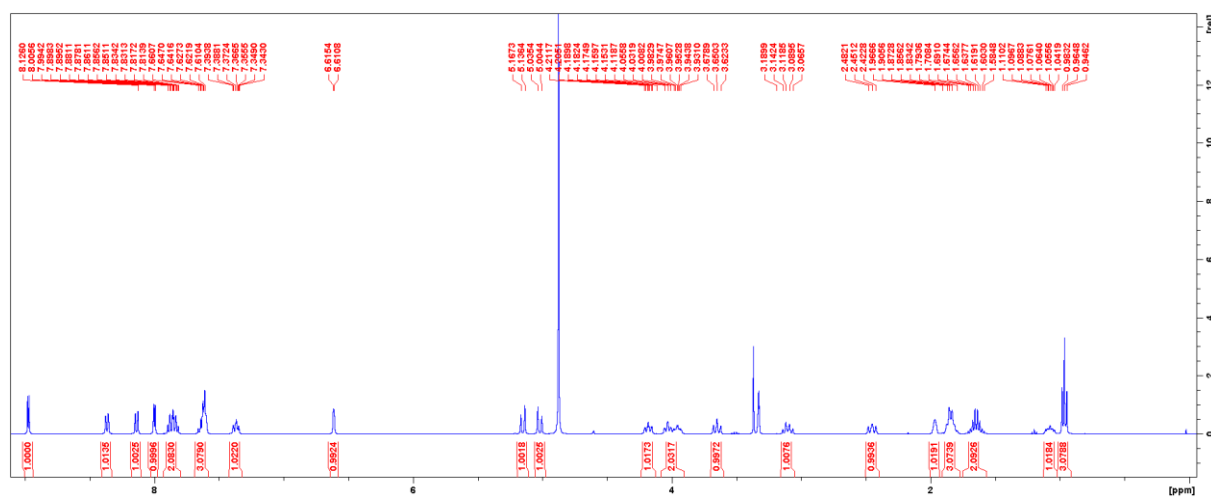
Slika D2.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 2

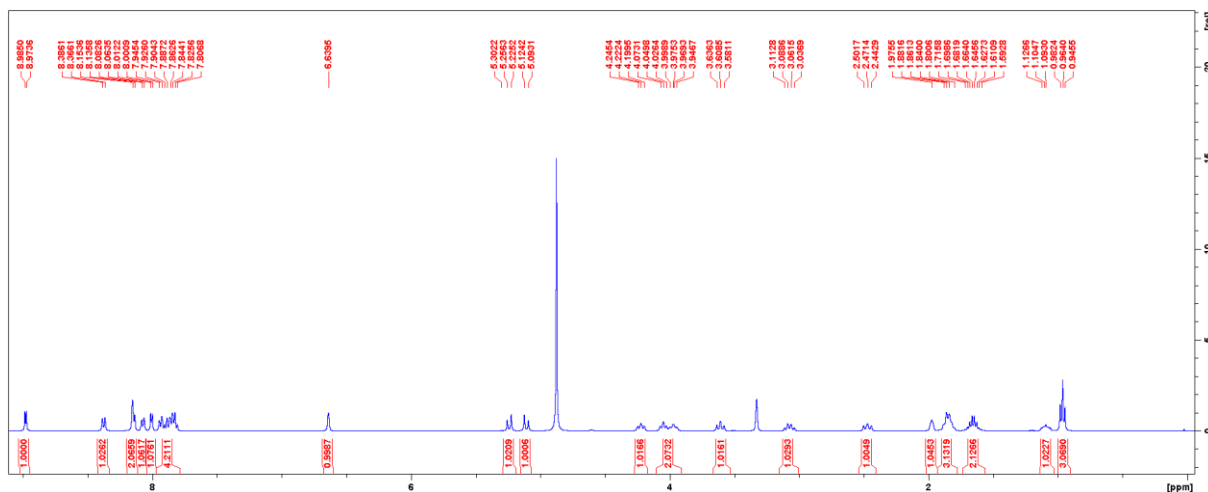


Slika D3. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 3

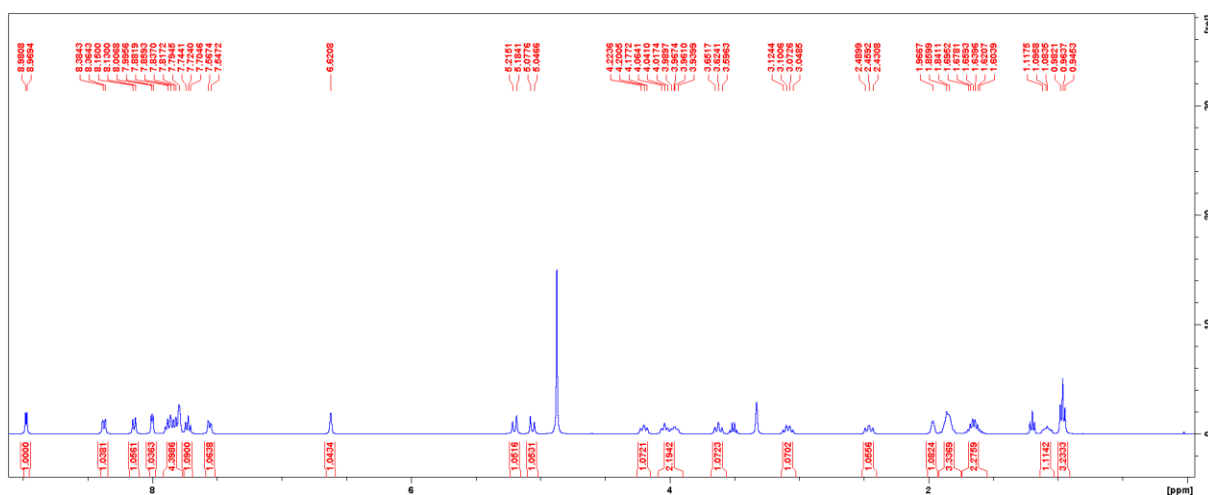


Slika D4. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 4

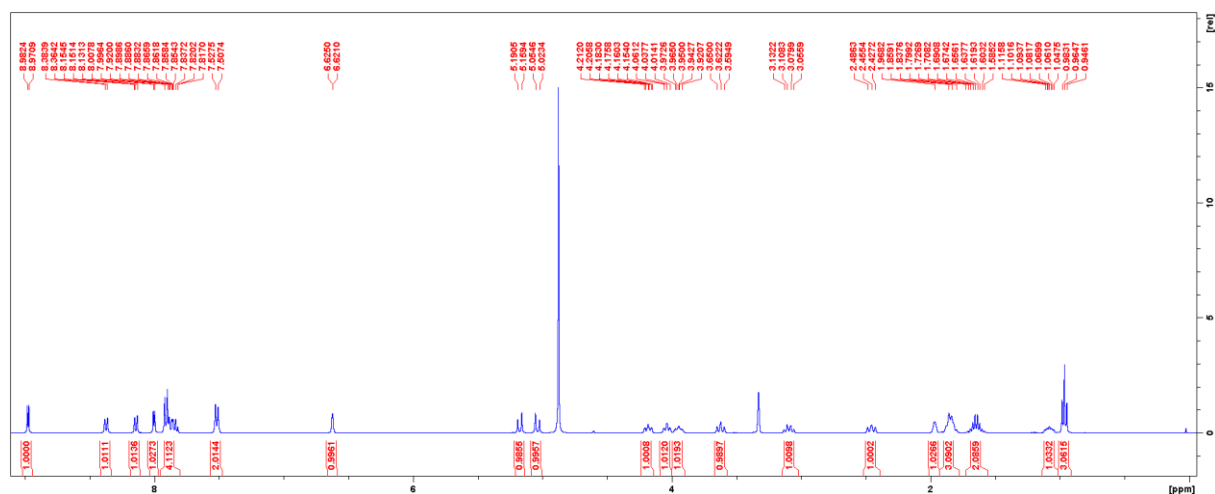
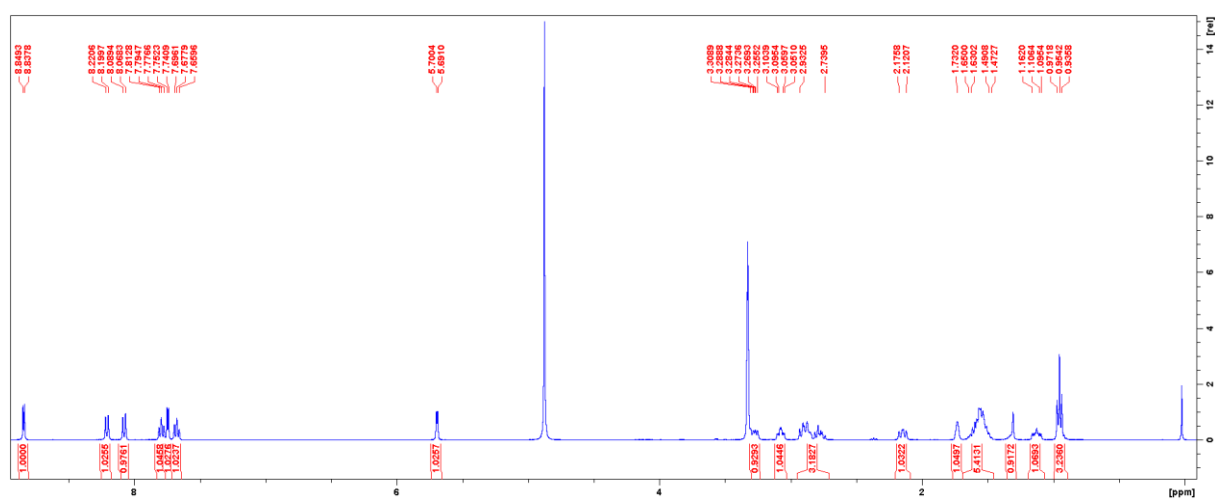
Slika D5. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 5Slika D6. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 6

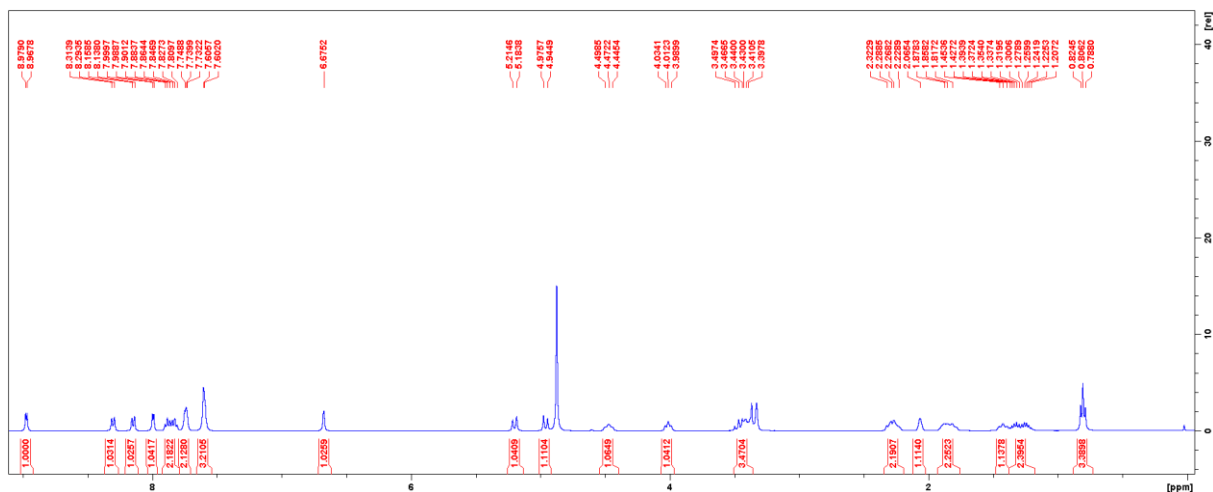
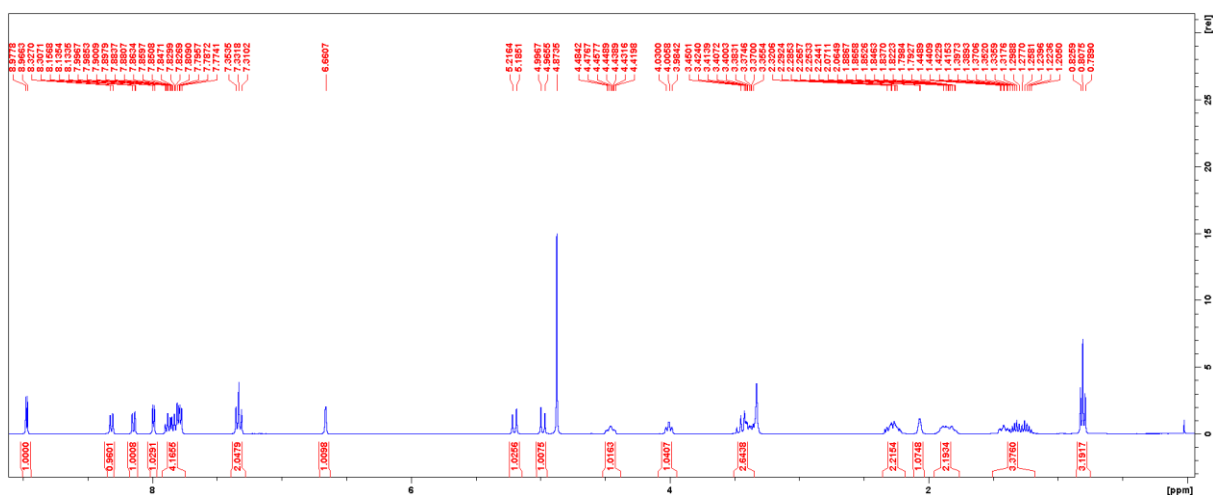


Slika D7. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 7

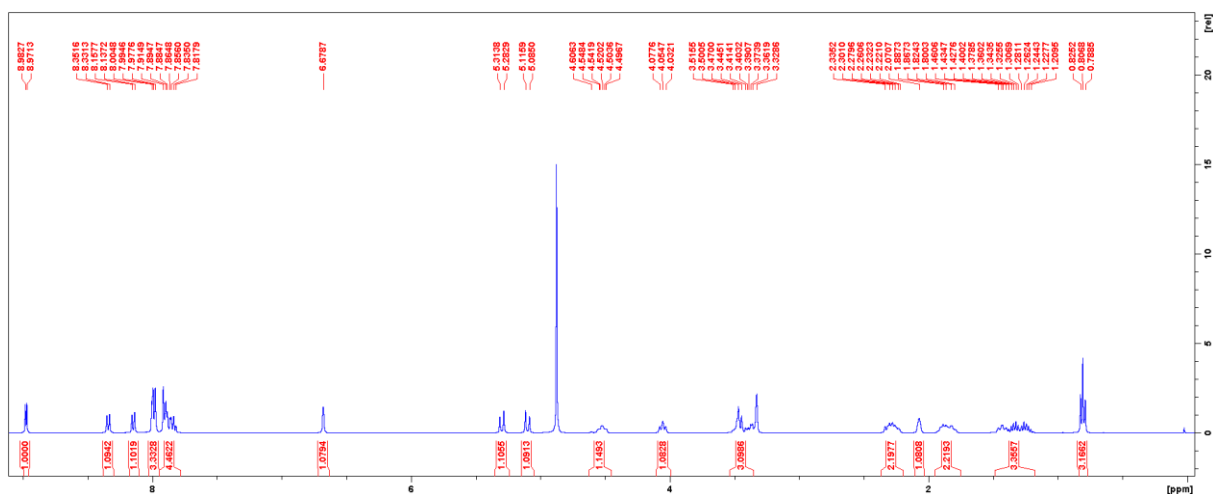
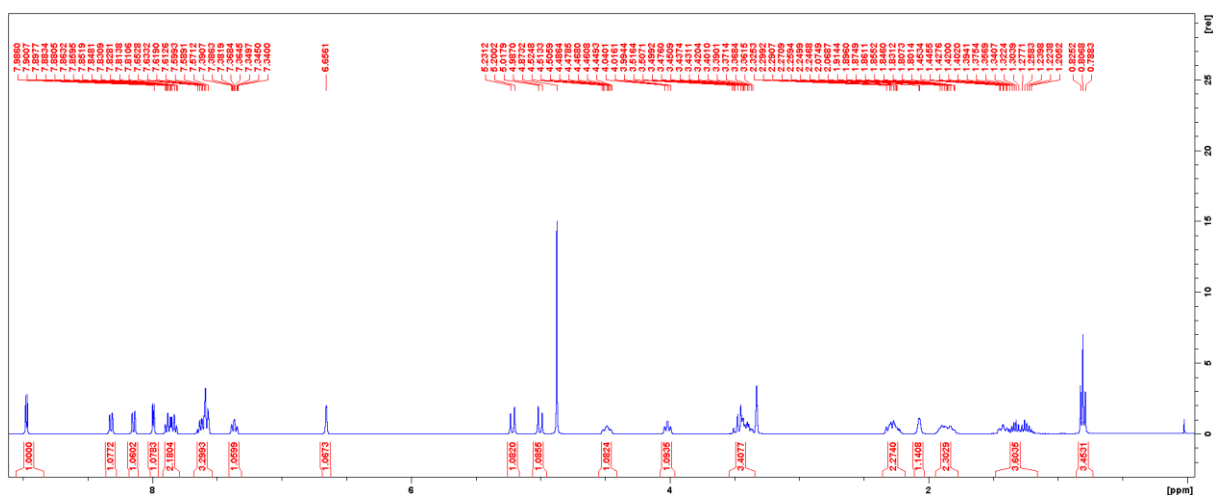


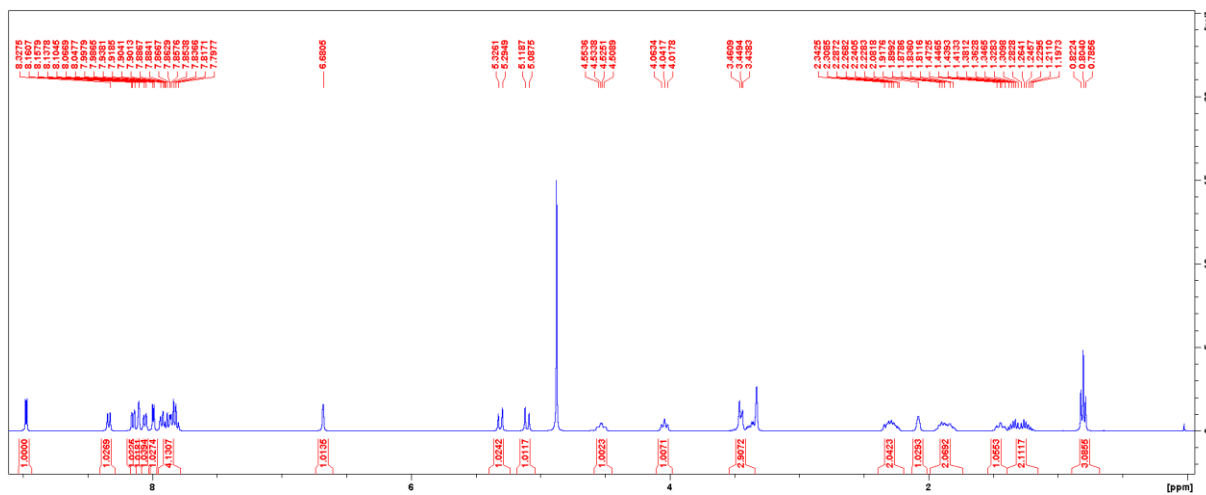
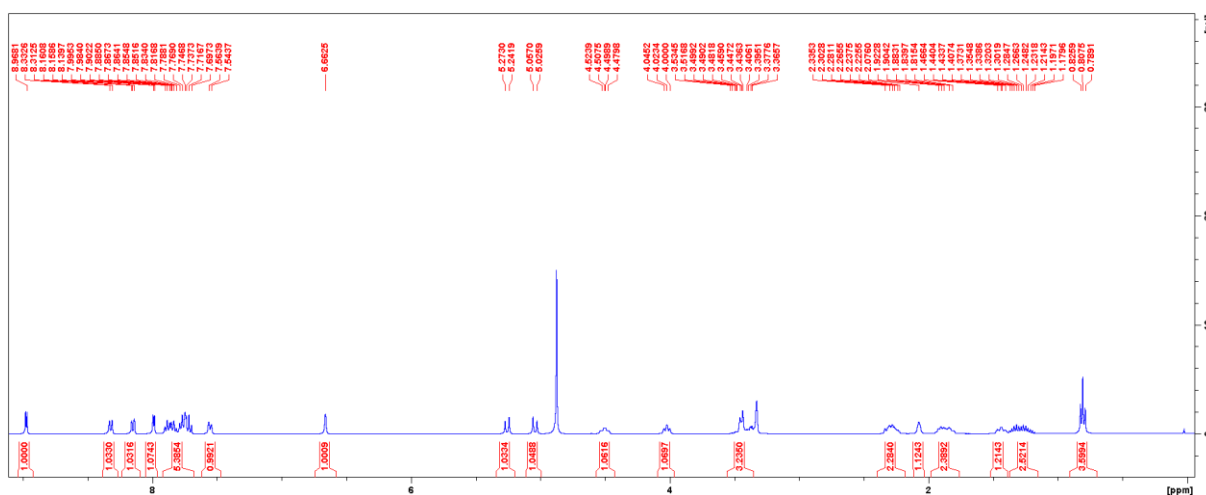
Slika D8. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 8

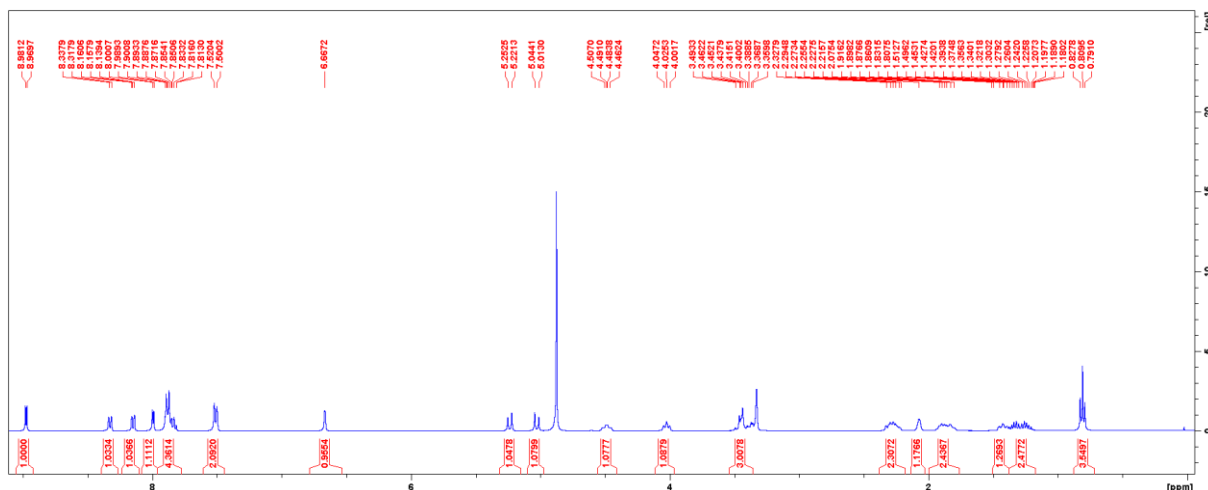
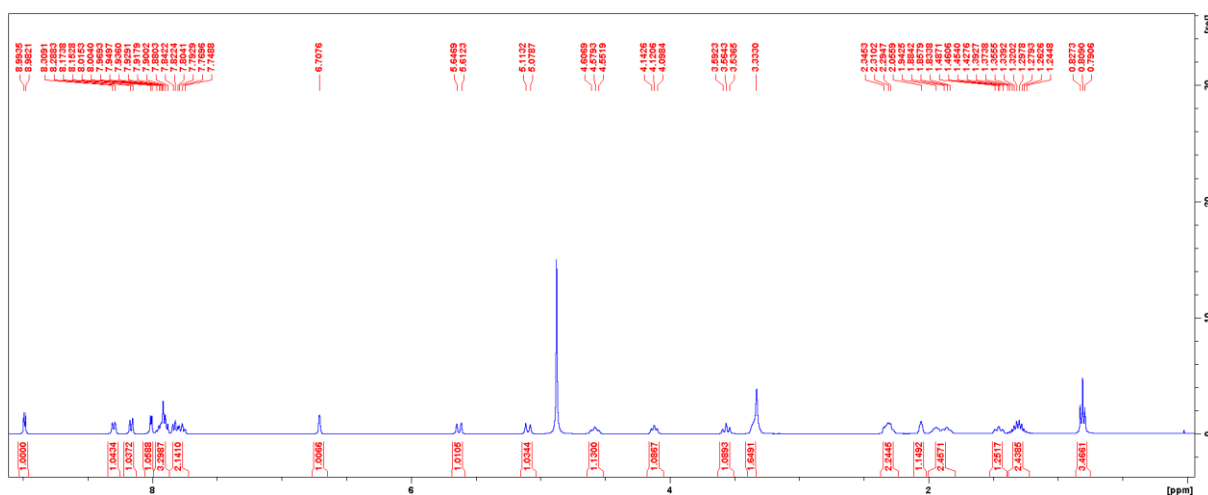
Slika D9. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 9Slika D10. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 10

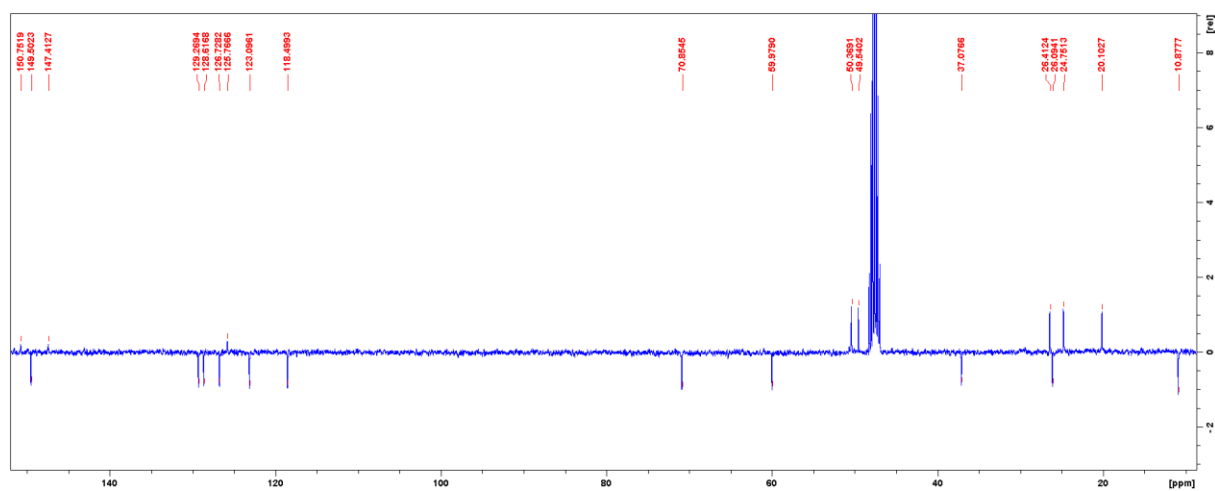
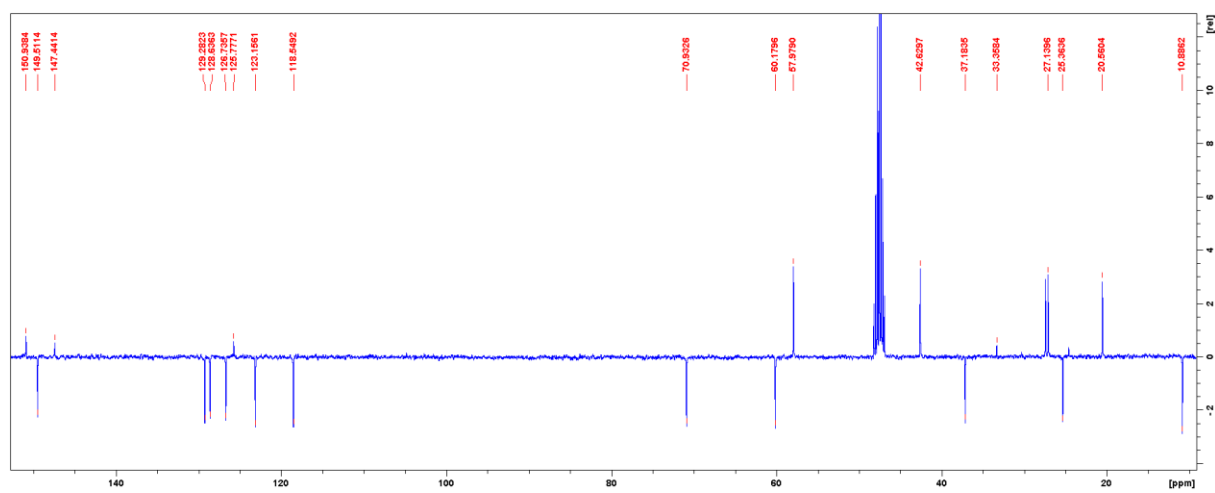
Slika D11. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 11Slika D12. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 12

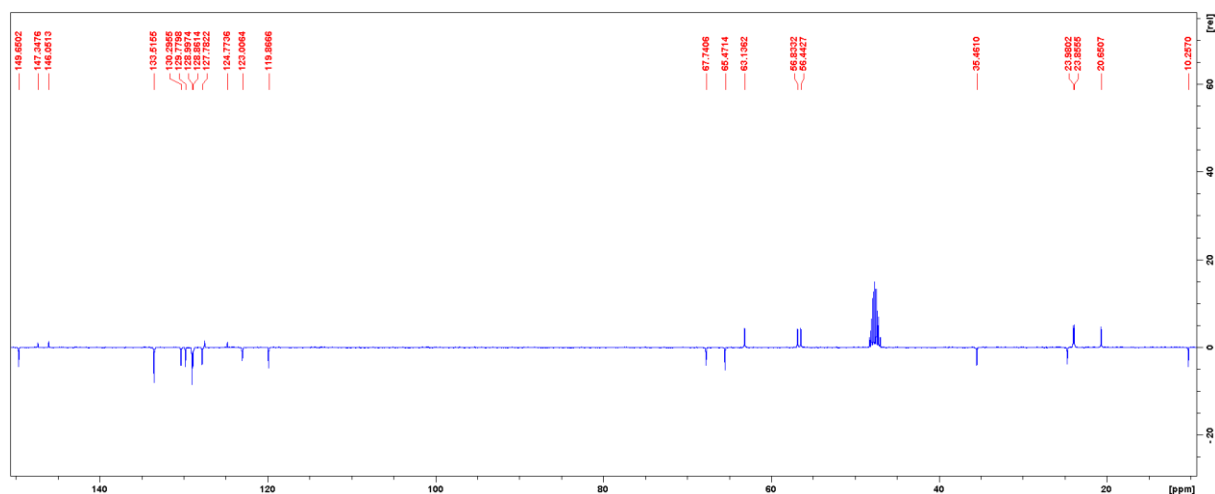
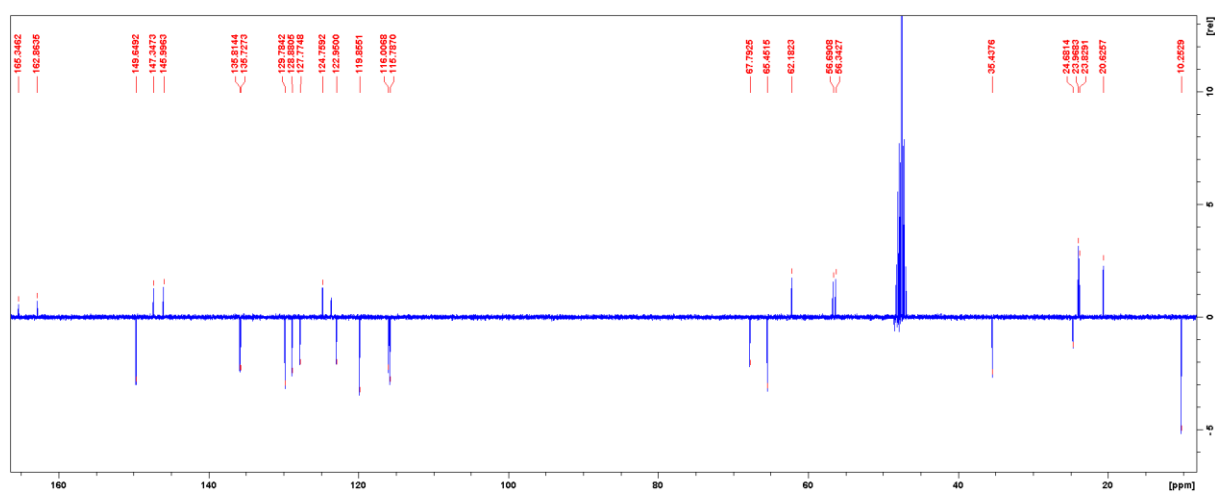


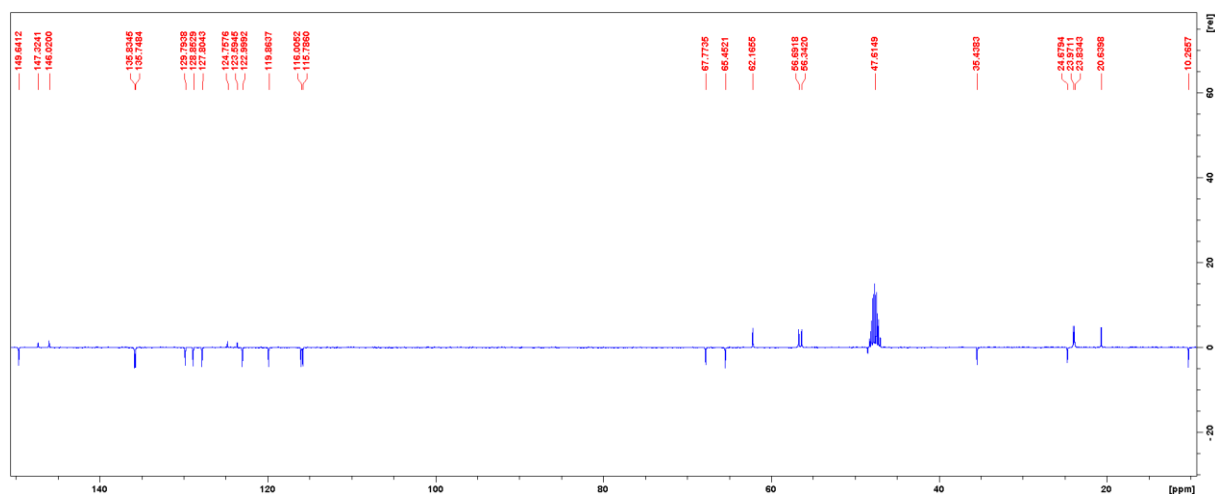
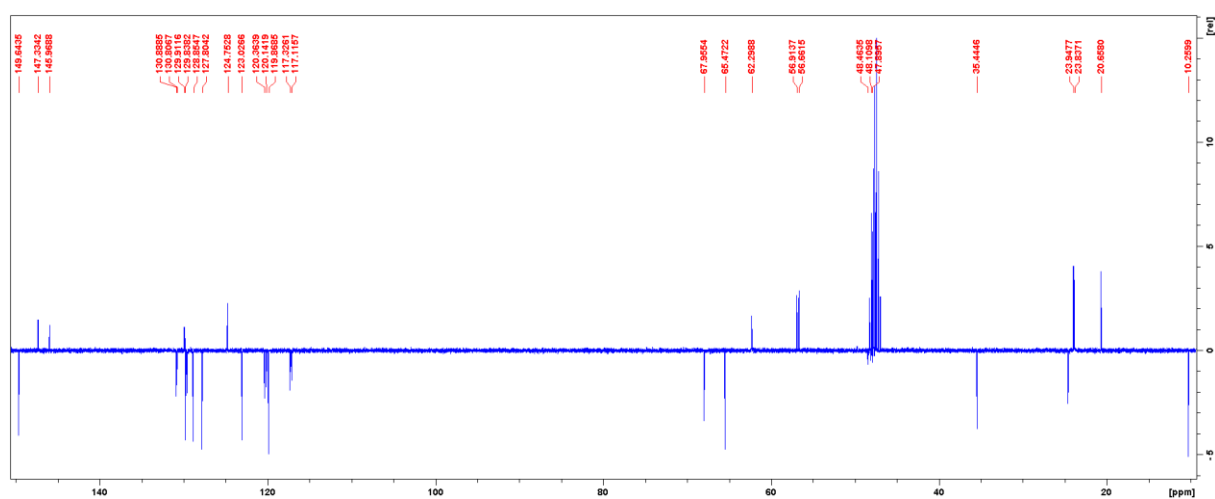
Slika D13. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 13Slika D14. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 14

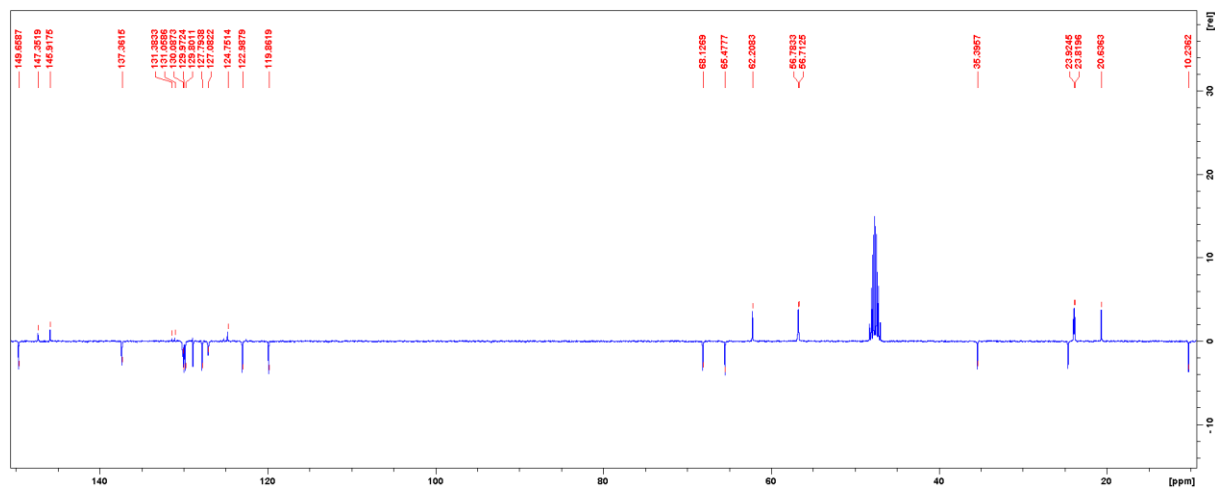
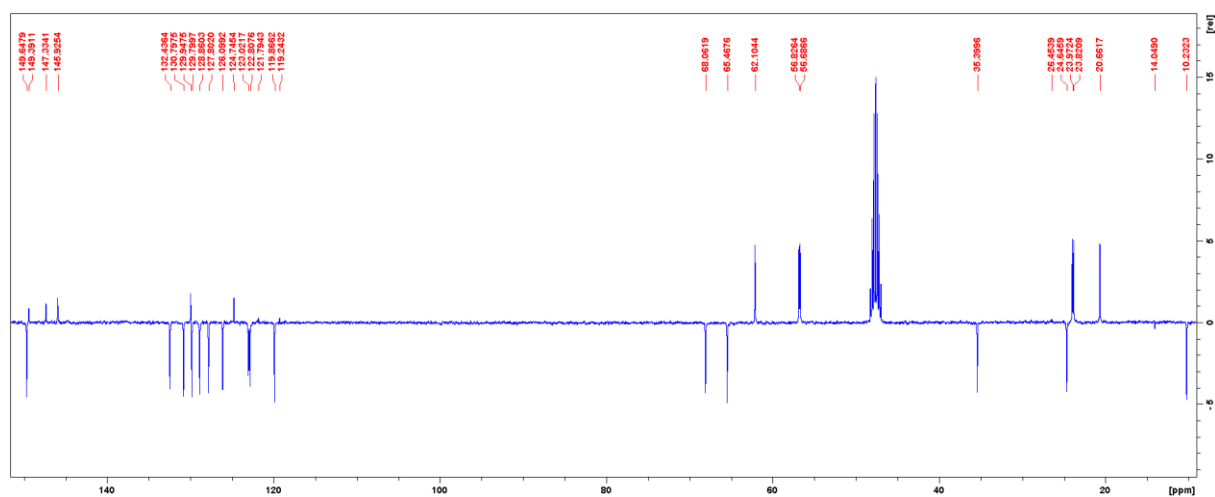
Slika D15.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 15Slika D16.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 16

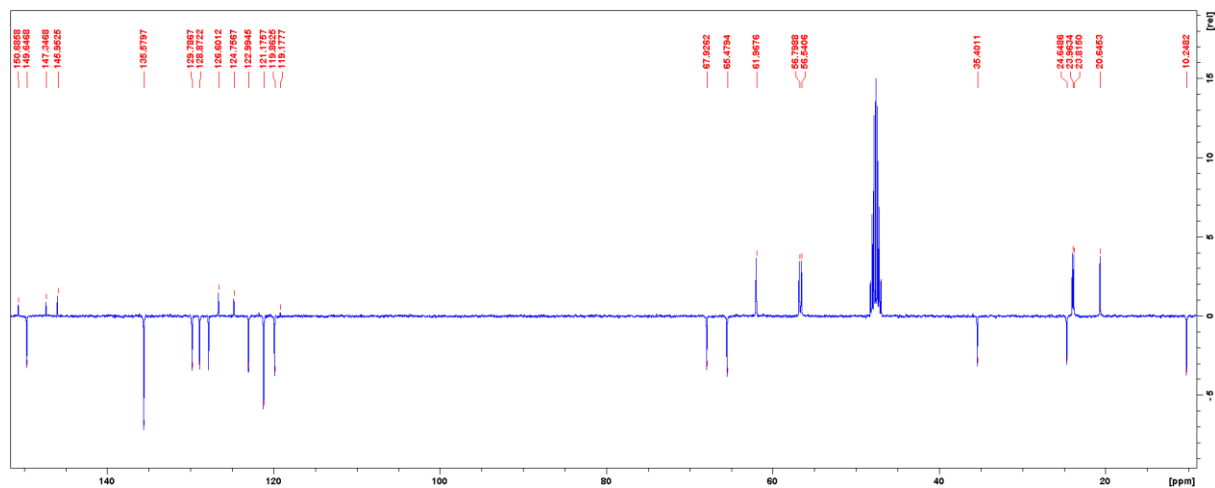
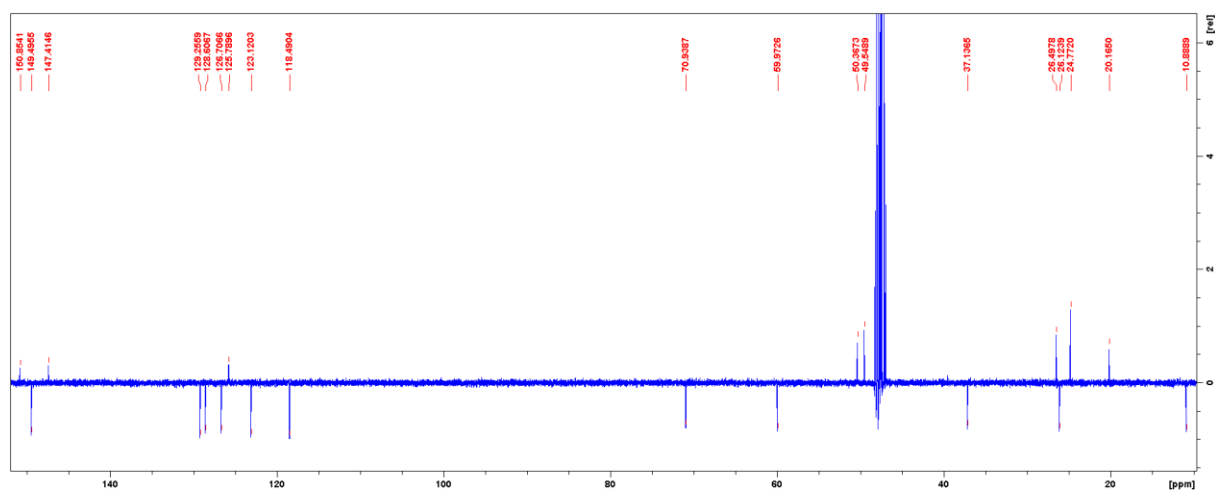
Slika D17. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 17Slika D18. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 18

7.2.  $^{13}\text{C}$  NMR SPEKTRISlika D19.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 1Slika D20.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 2

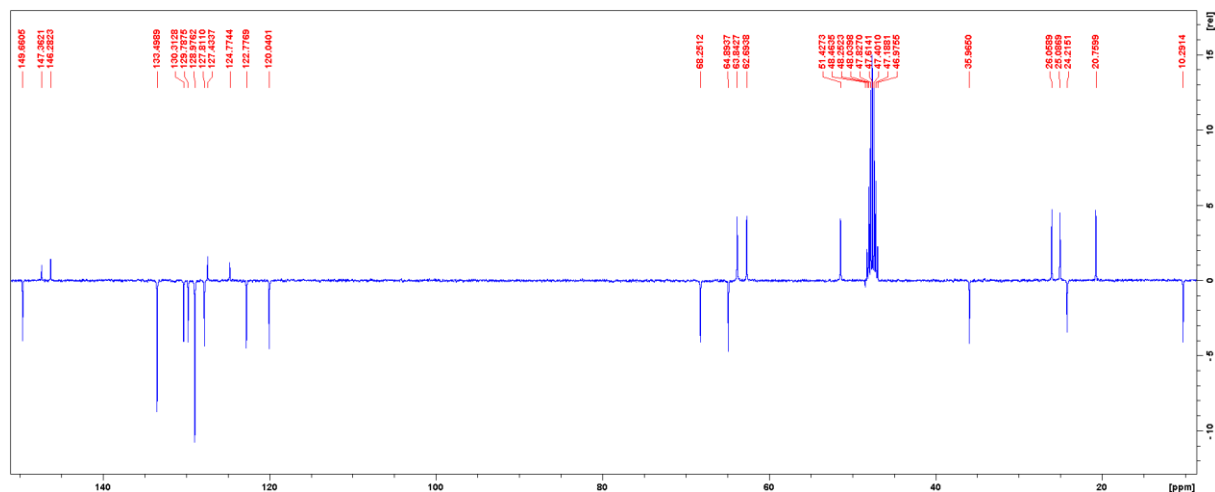
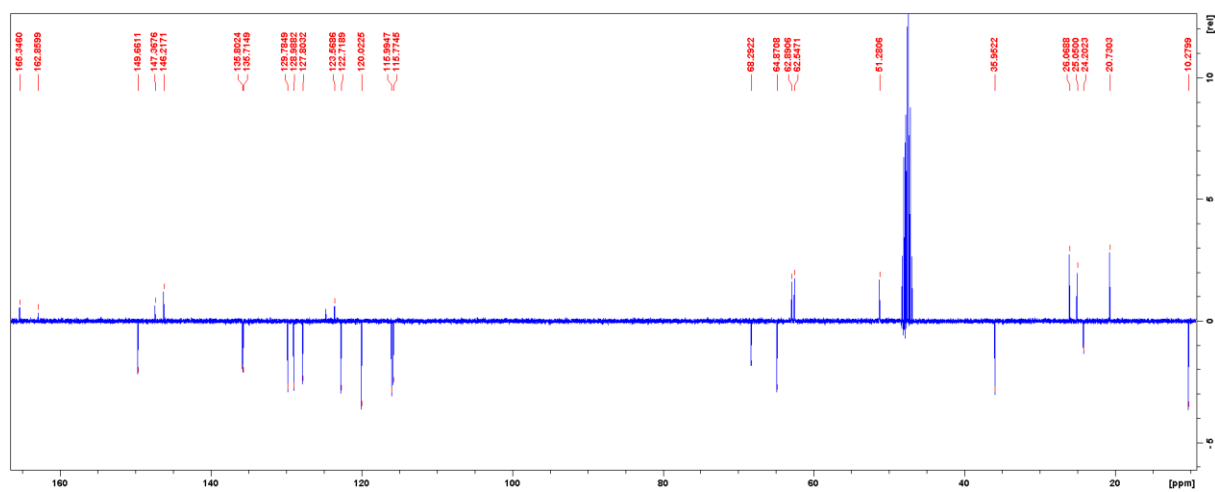
Slika D21. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 3Slika D22. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 4

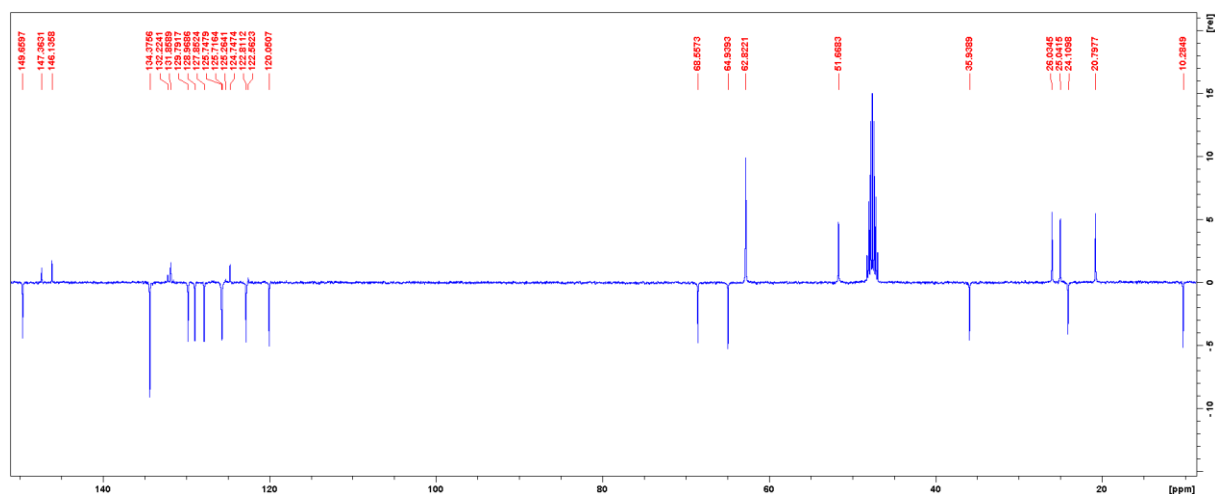
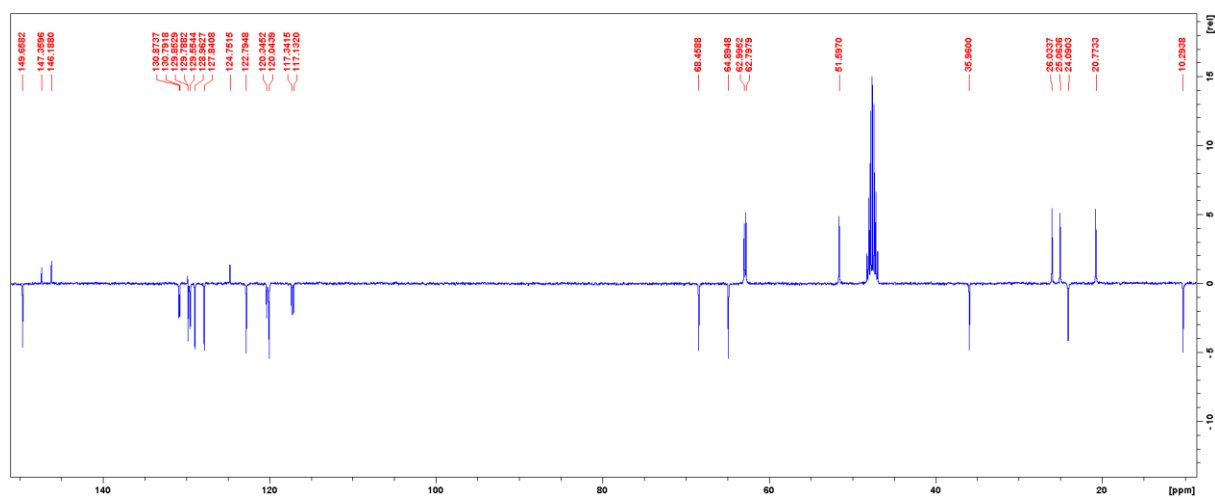
Slika D23.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 5Slika D24.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 6

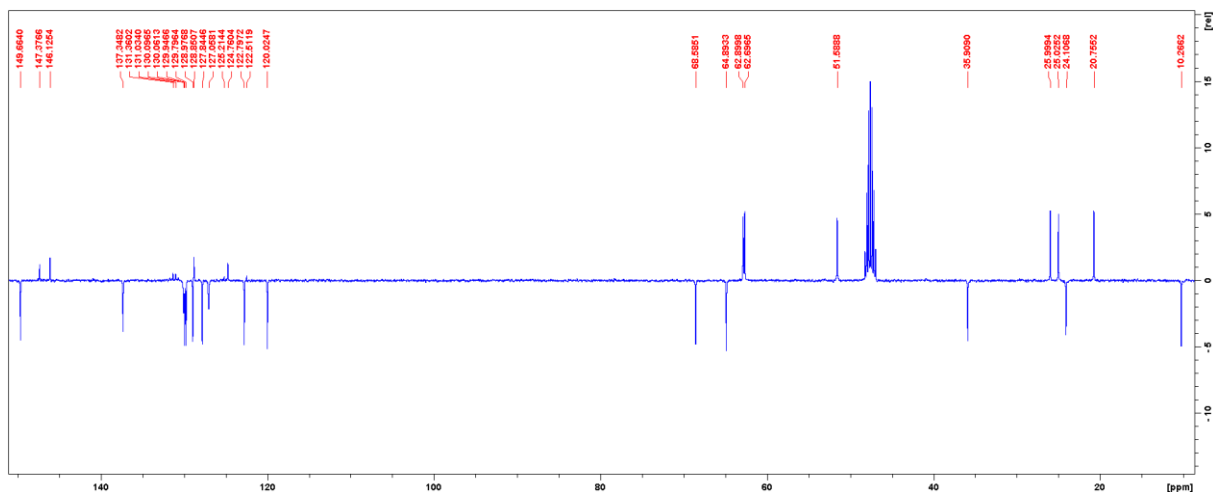
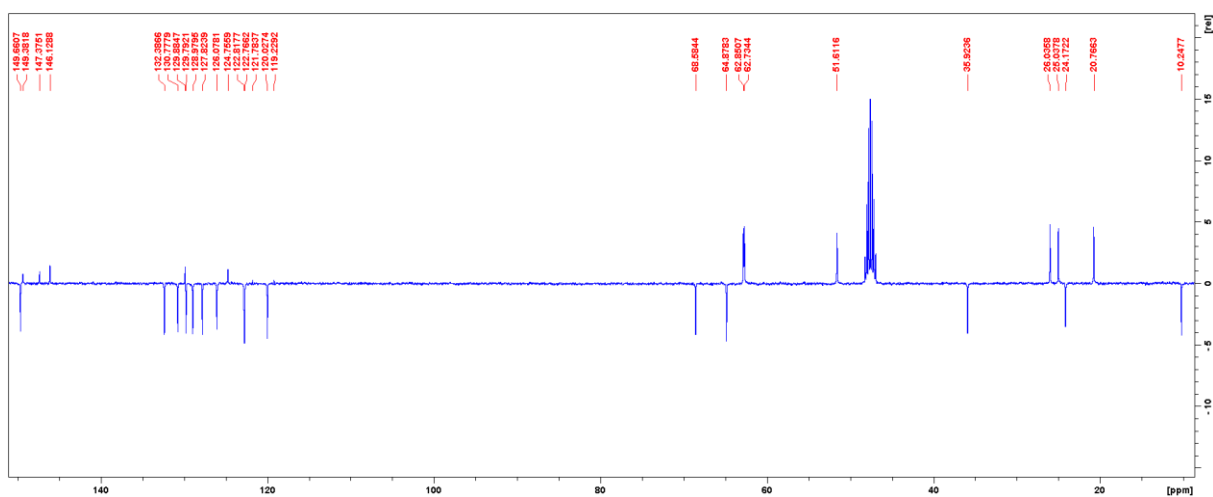
Slika D25. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 7Slika D26. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 8

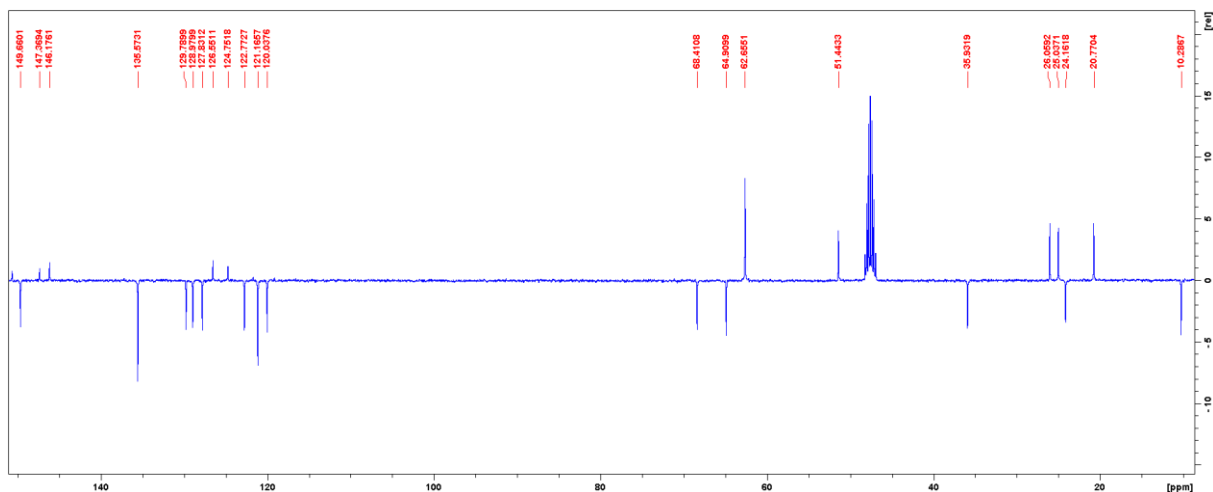
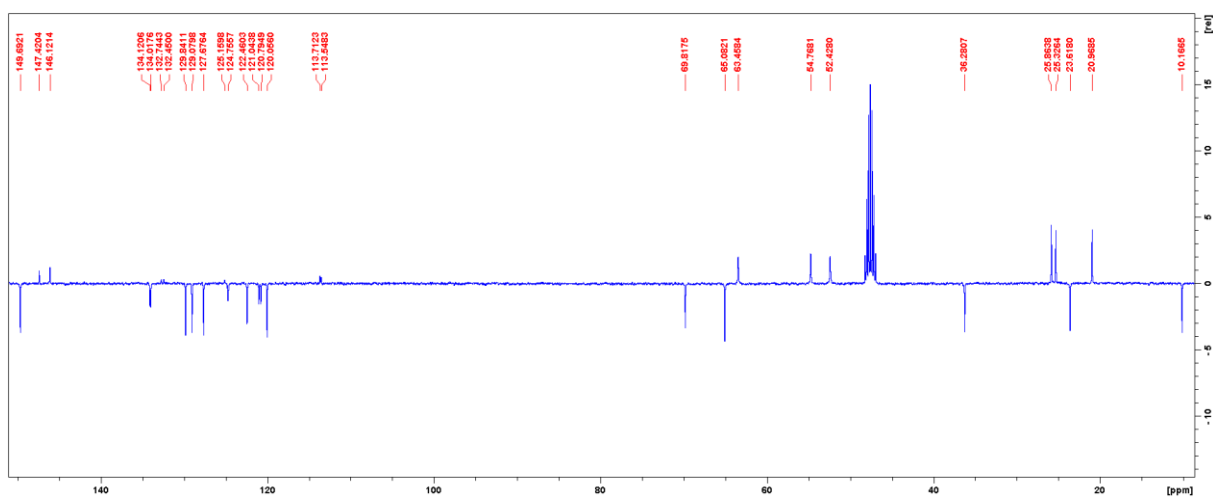
Slika D27. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 9Slika D28. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 10



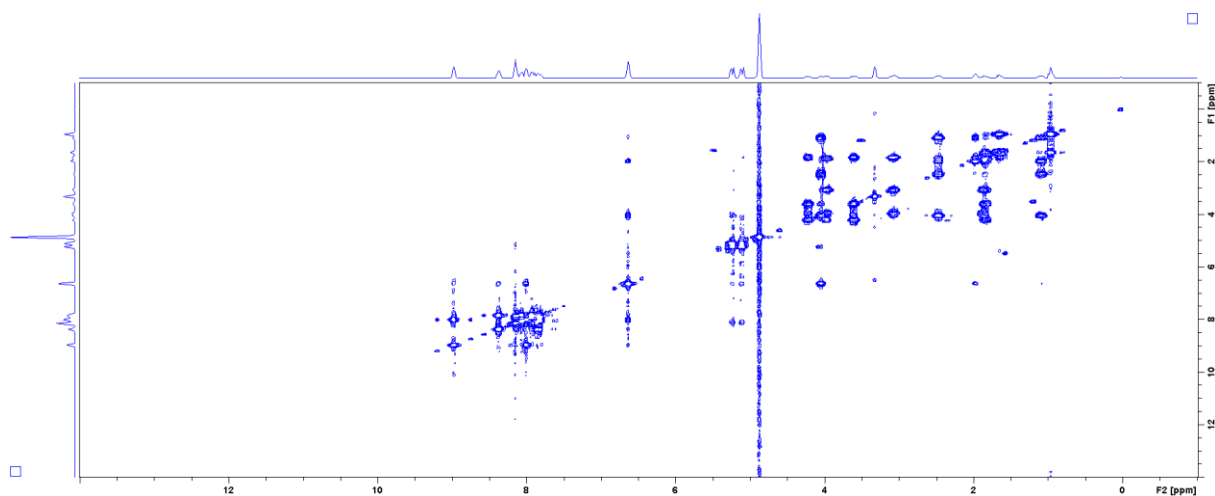
Slika D29. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 11Slika D30. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 12

Slika D31. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 13Slika D32. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 14

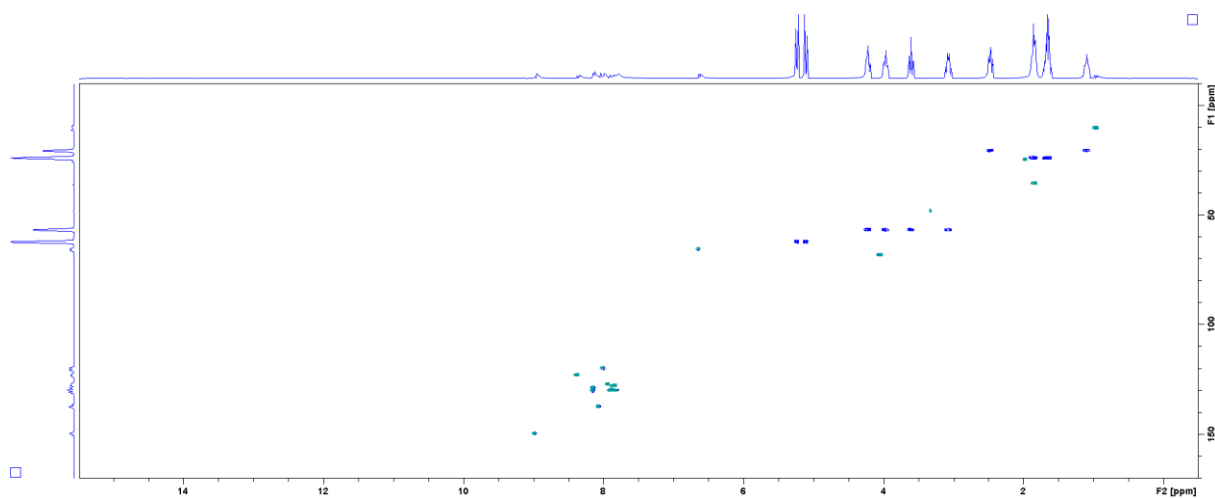
Slika D33. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 15Slika D34. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 16

Slika D35. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 17Slika D36. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 18

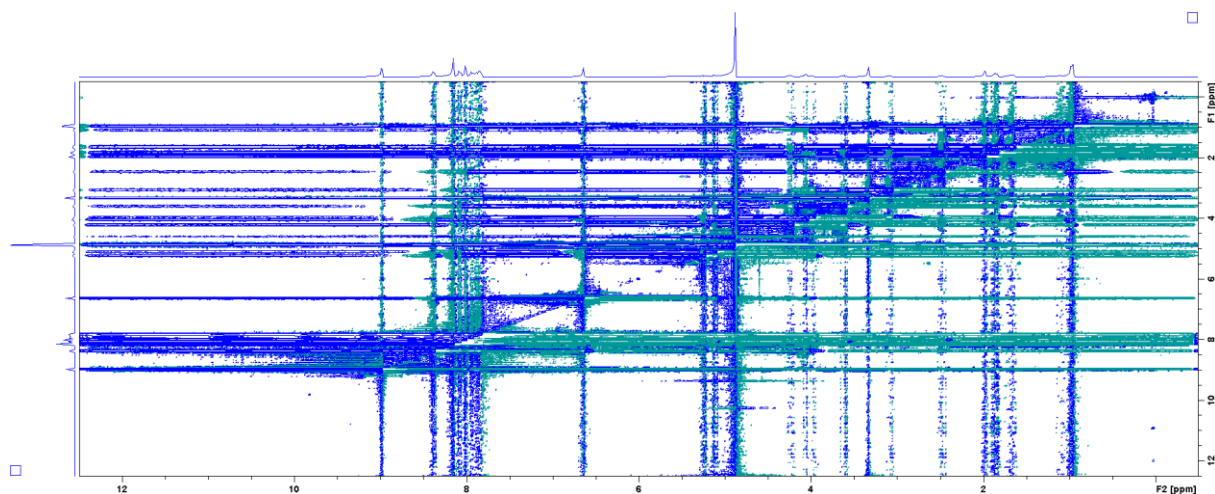
### 7.3. 2D NMR SPEKTRI



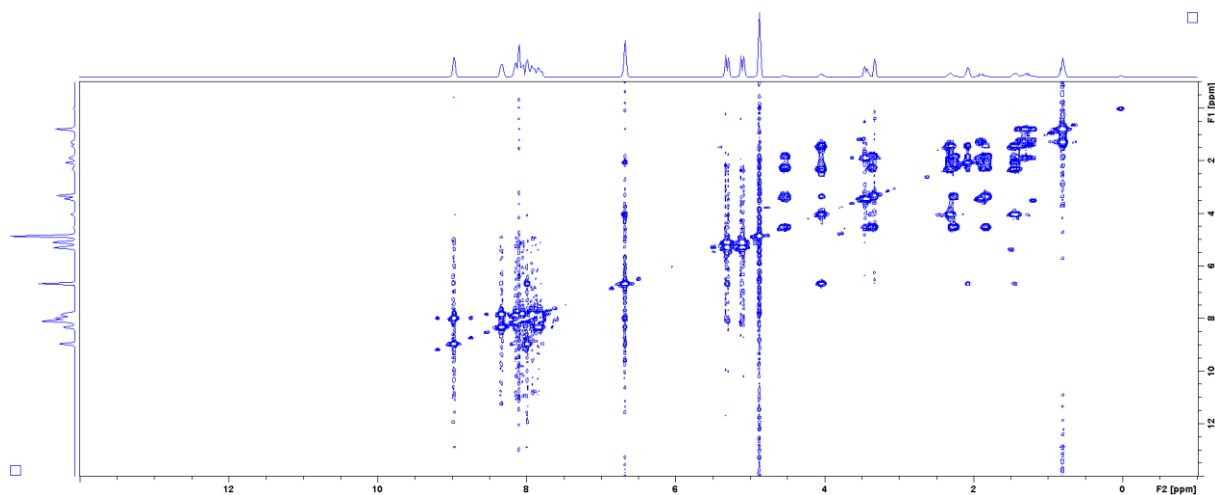
Slika D37. COSY spektar spoja 7



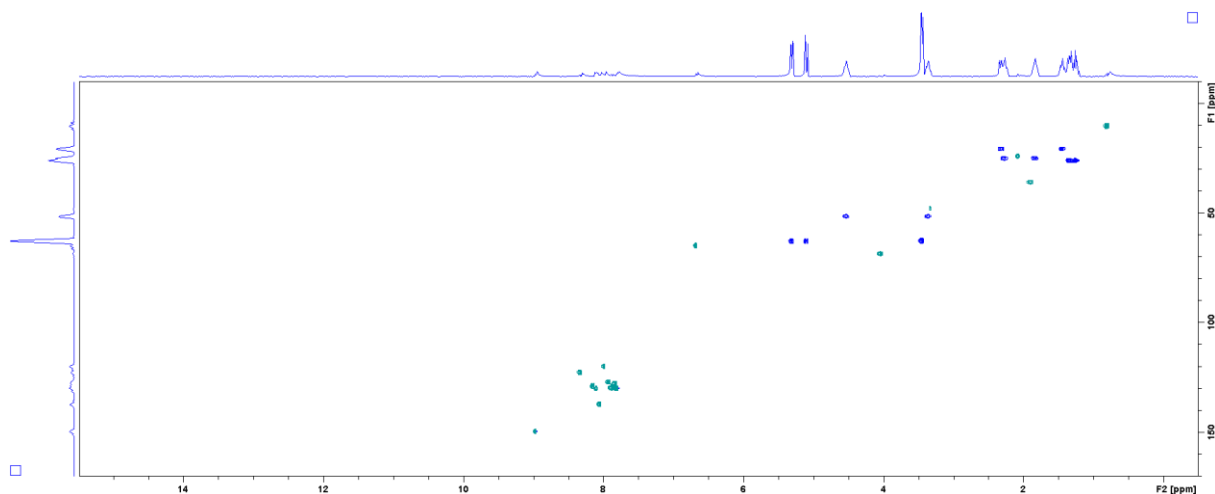
Slika D38. HSQC spektar spoja 7



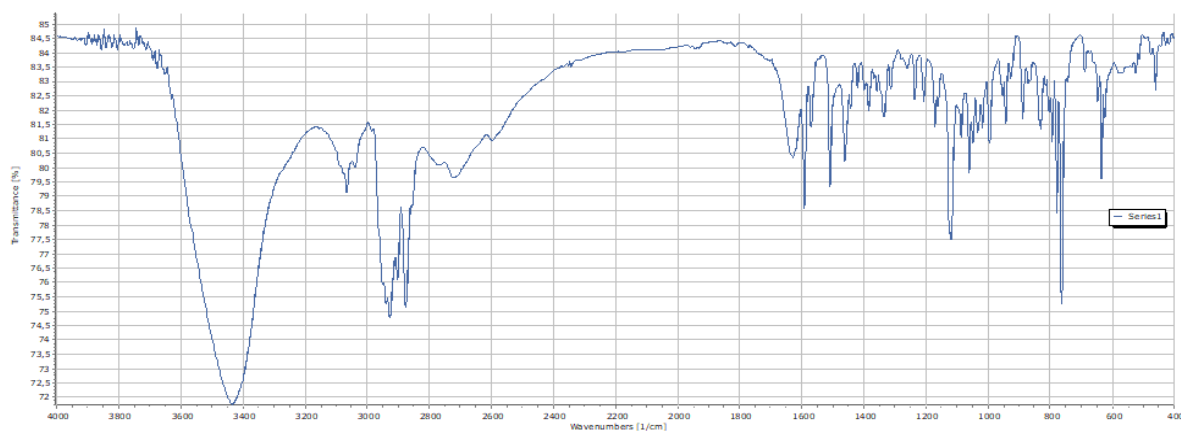
Slika D39. NOESY spektar spoja 7

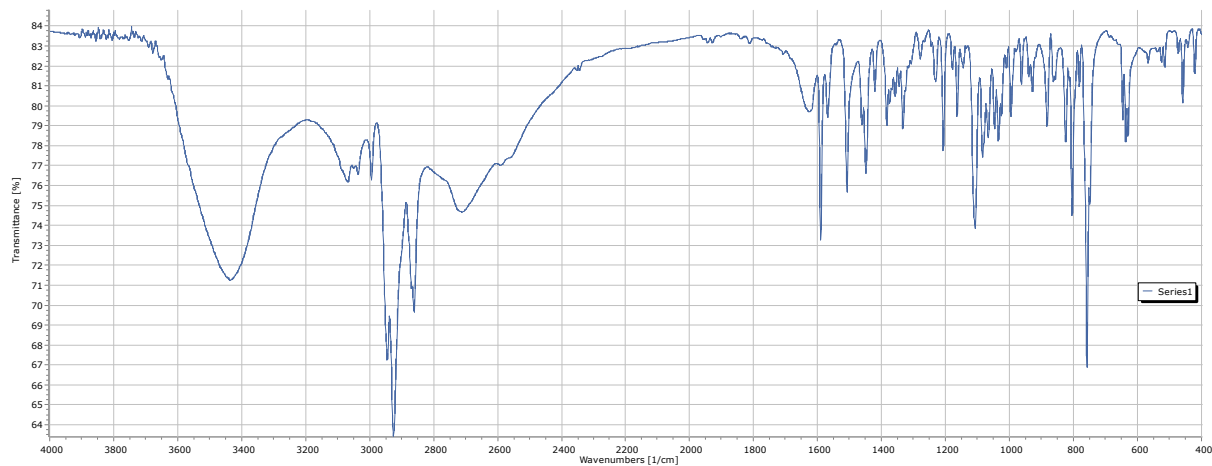


Slika D40. COSY spektar spoja 15

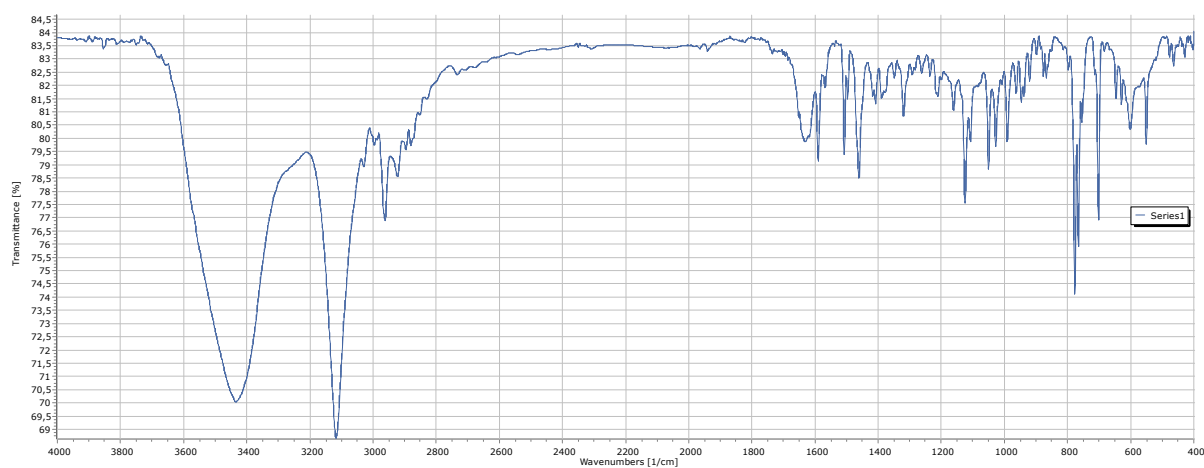
Slika D41. HSQC spektar spoja **15**

## 7.4. IR SPEKTRI

Slika D42. IR spektar spoja **1**

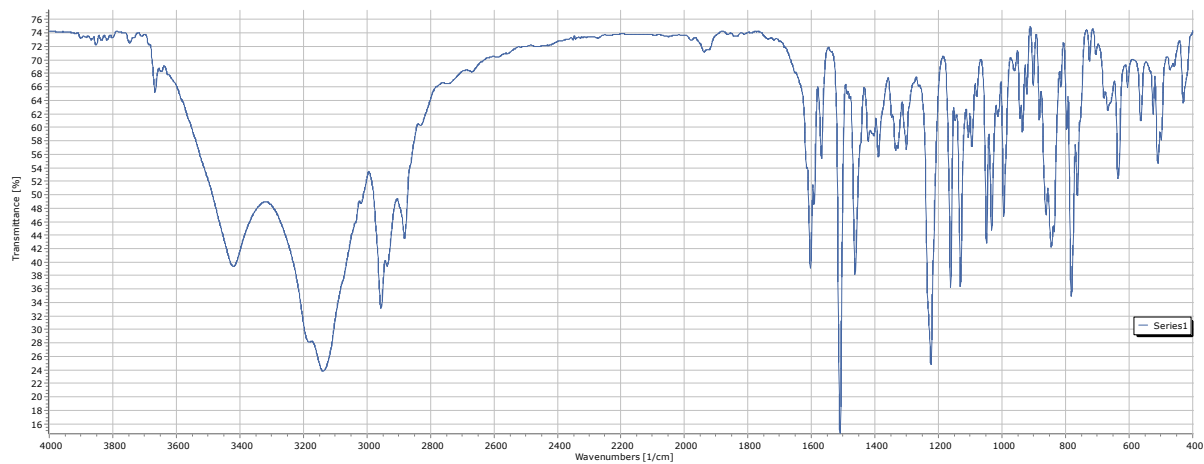


Slika D43. IR spektar spoja 2

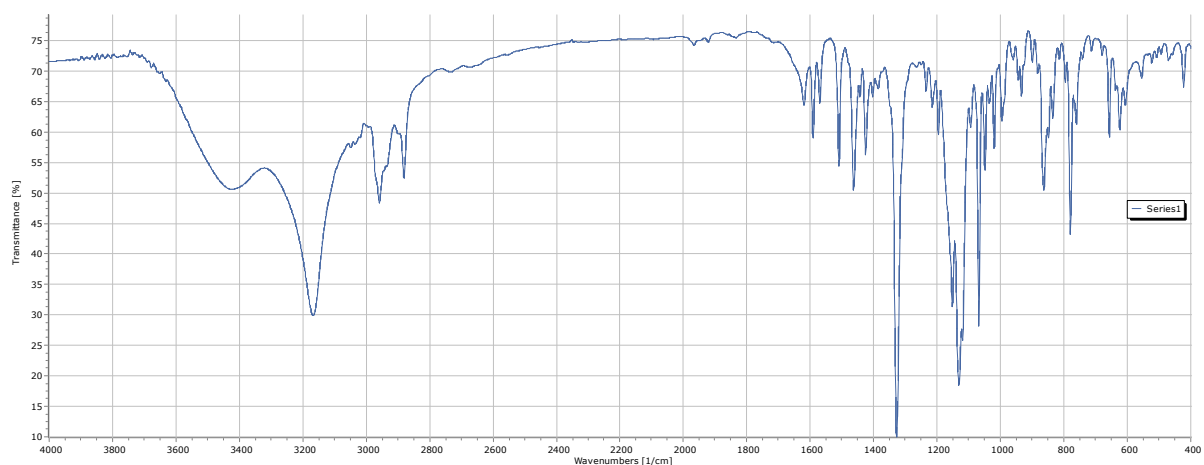


Slika D44. IR spektar spoja 3

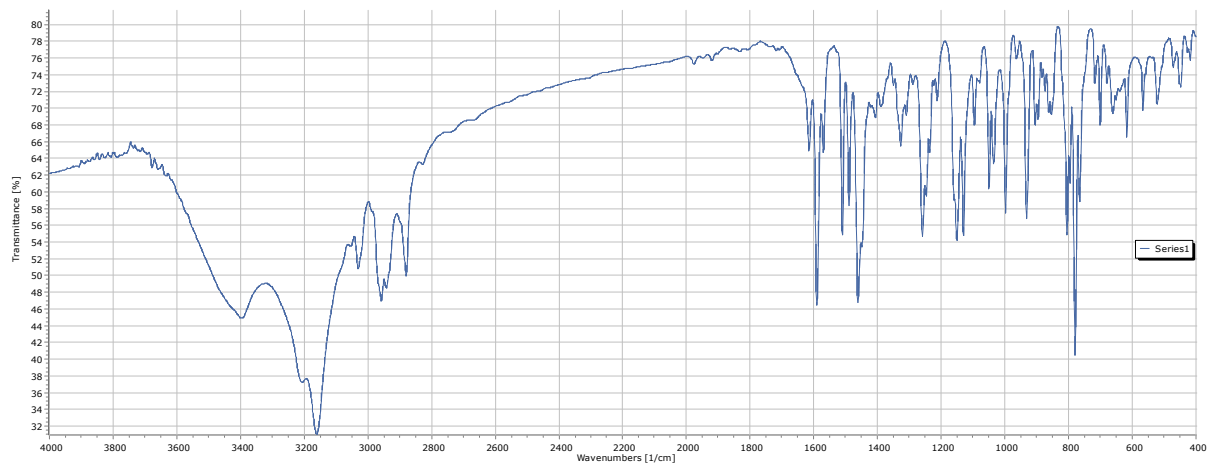




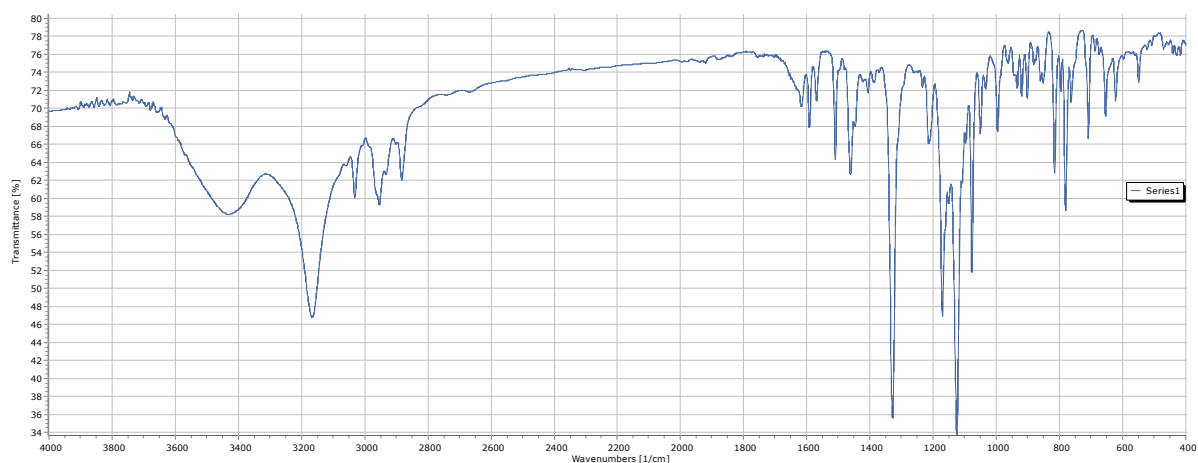
Slika D45. IR spektar spoja 4



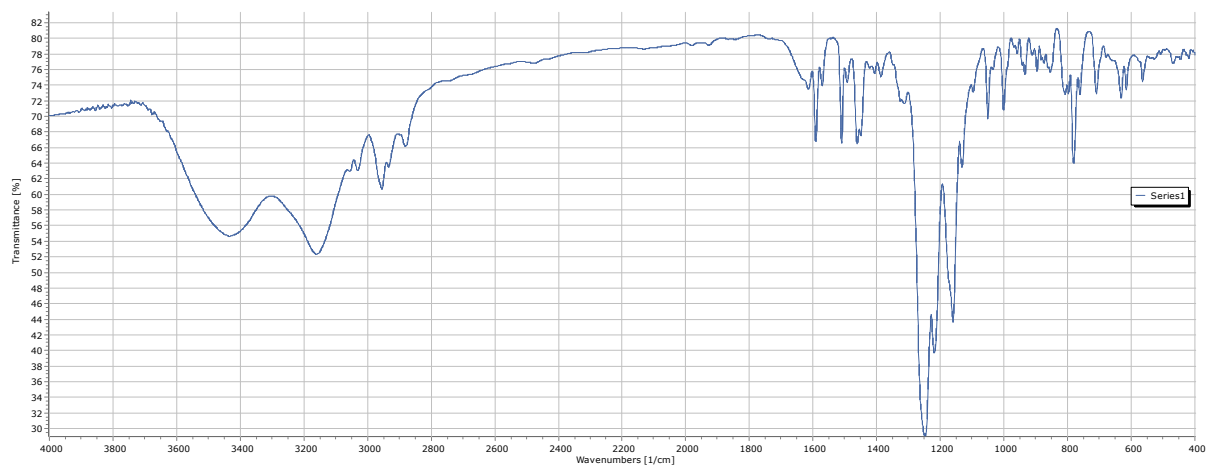
Slika D46. IR spektar spoja 5



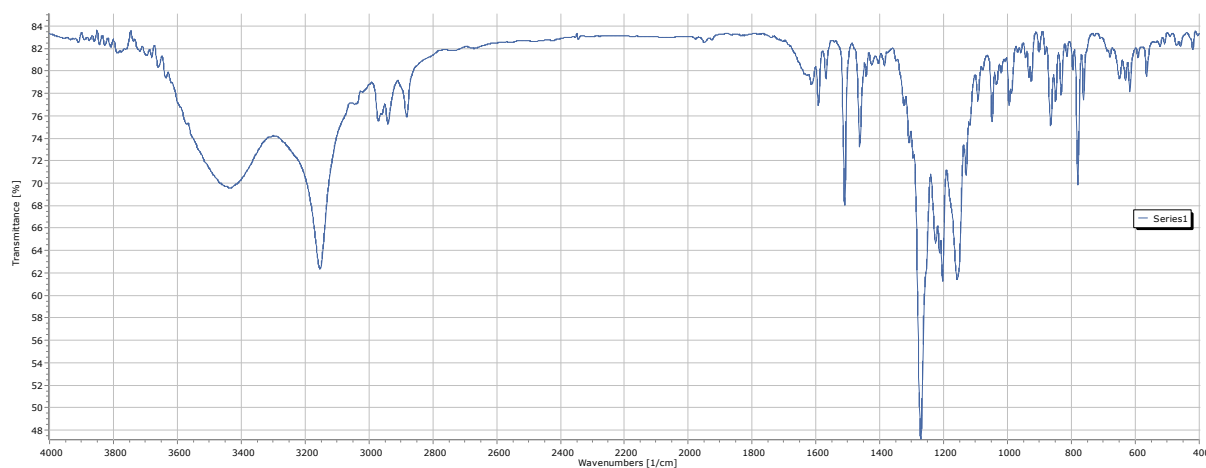
Slika D47. IR spektar spoja 6



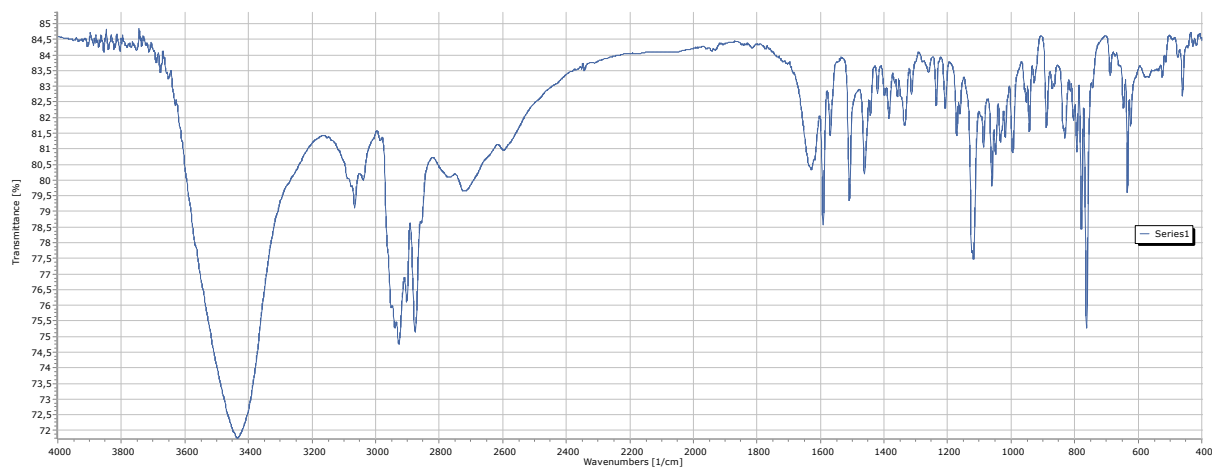
Slika D48. IR spektar spoja 7



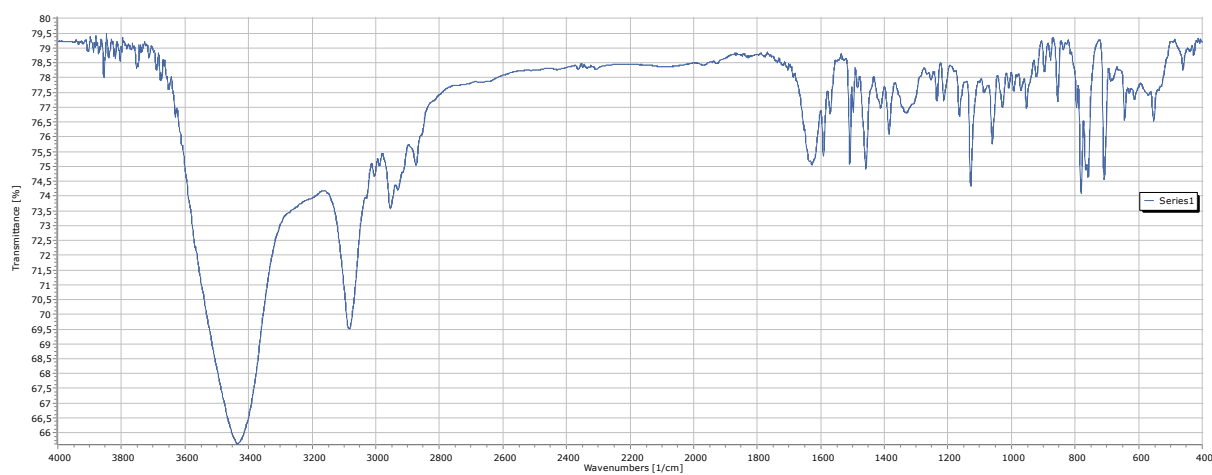
Slika D49. IR spektar spoja 8



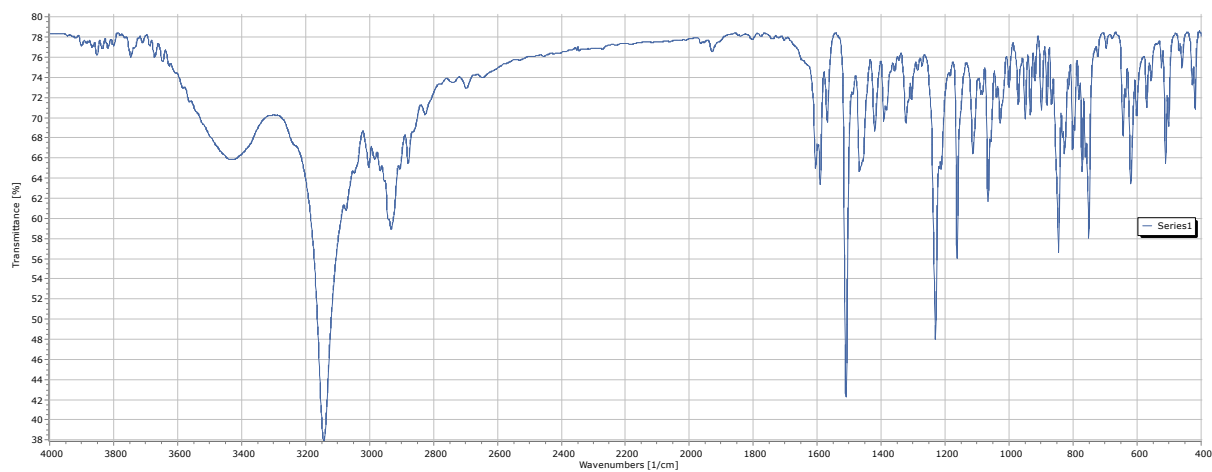
Slika D50. IR spektar spoja 9



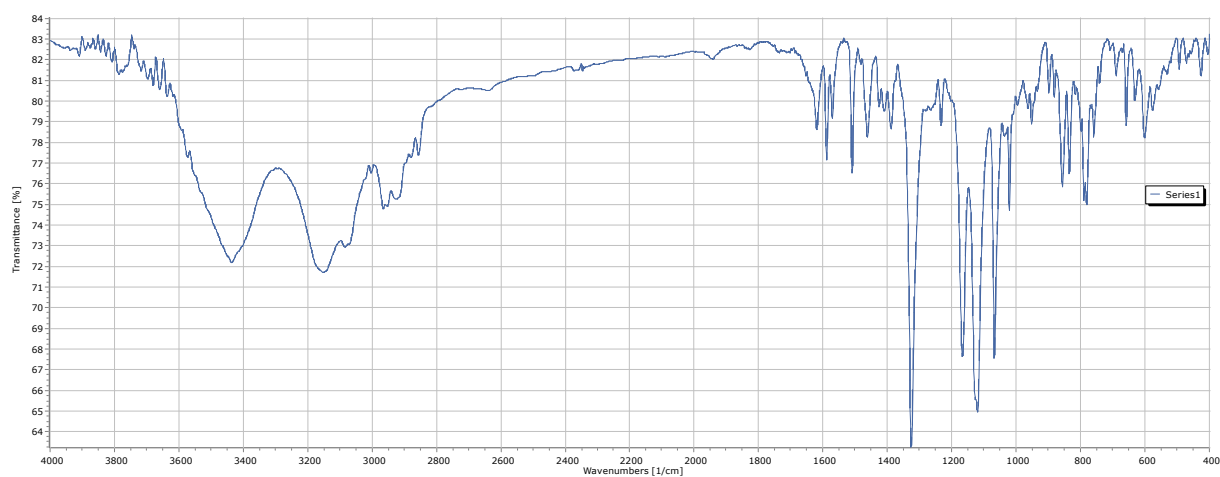
Slika D51. IR spektar spoja 10



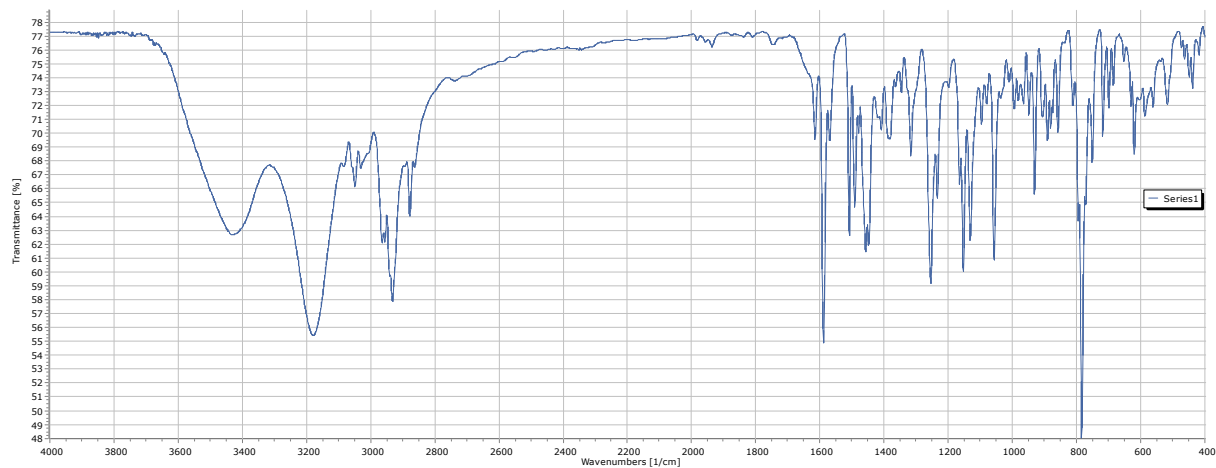
Slika D52. IR spektar spoja 11



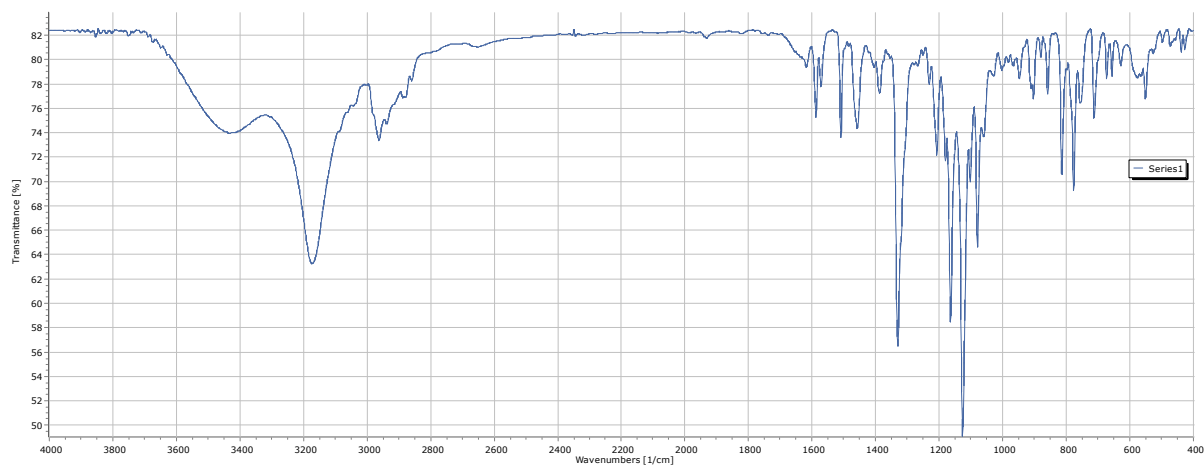
Slika D53. IR spektar spoja 12



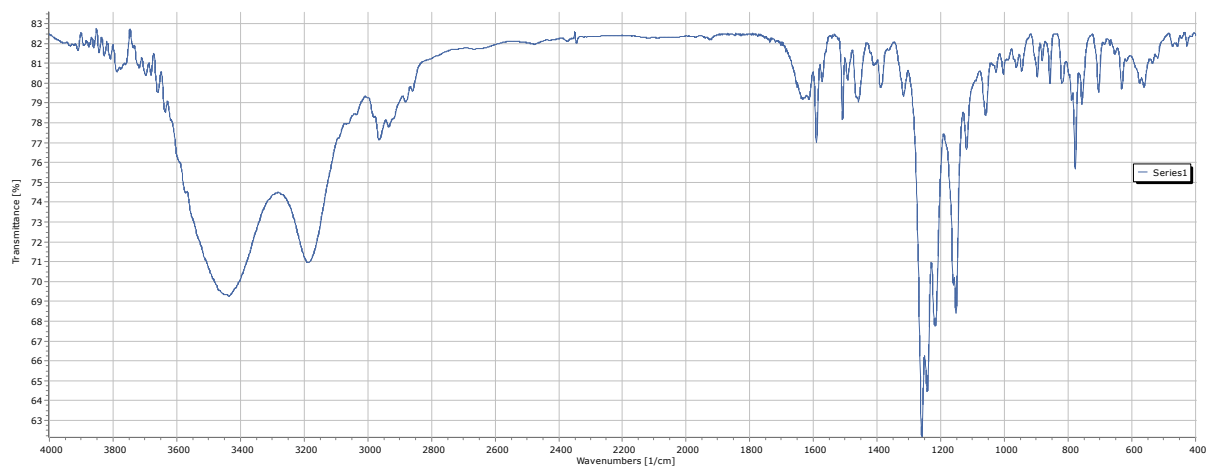
Slika D54. IR spektar spoja 13



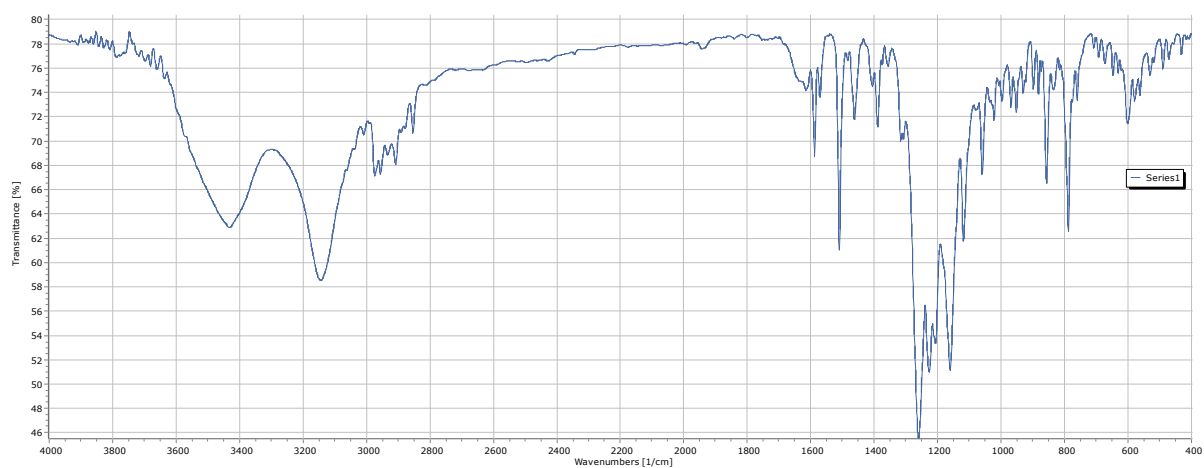
Slika D55. IR spektar spoja 14



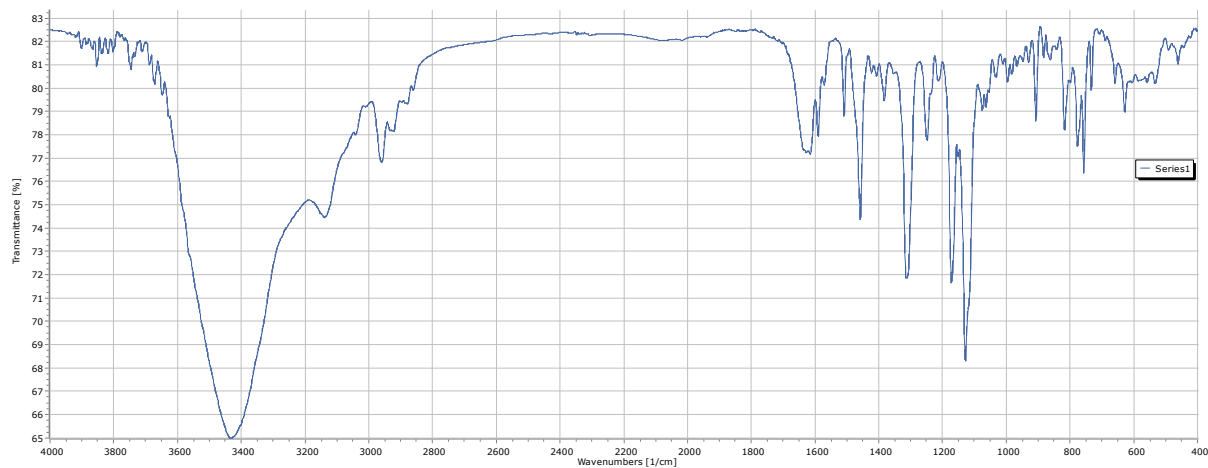
Slika D56. IR spektar spoja 15



Slika D57. IR spektar spoja 16



Slika D58. IR spektar spoja 17



Slika D59. IR spektar spoja 18



## § 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Barbara Debanić

Datum rođenja: 22.02.1997.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

2003. – 2011. Osnovna škola Gornje Vrapče

2011. - 2015. Gornjogradska gimnazija, Zagreb

2015. – 2018. Preddiplomski studij Kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2017. – 2019. "Dan i noć na PMF-u: Otvoreni dan kemije", PMF, Kemijski odsjek, Zagreb