

# Reakcije kvaternizacije pomoću eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida

---

Jaroš, Tatjana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:088282>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Odjel za kemiju  
Diplomski studij kemije

TATJANA JAROŠ  
Reakcije kvaternizacije pomoću eutektičkih otapala na bazi  
kolin-klorida

Osijek, 2017.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Odjel za kemiju  
Diplomski studij kemije

TATJANA JAROŠ  
Reakcije kvaternizacije pomoću eutektičkih otapala na bazi  
kolin-klorida

DIPLOMSKI RAD

Mentor: izv. prof. dr. sc. Berislav Marković  
Ko-mentor: doc. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

Osijek, 2017.

## **Zahvale**

*Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Berislavu Markoviću što mi je omogućio izradu ovog diplomskog rada.*

*Posebno se zahvaljujem komentorici doc. dr. sc. Dajani Gašo-Sokač na vodstvu, prenesenom znanju, savjetima i prijedlozima te neizmjerne pomoći tokom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se i asistentici dr. sc. Valentini Bušić te tehničarki Bernardici Grabić na pomoći tokom izvođenja eksperimentalnog djela i na ugodnoj radnoj atmosferi.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na podršci tokom studiranja, a posebno zaručniku Bojanu koji je moja najveća podrška.*

*Hvala!*

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku****Odjel za kemiju****Diplomski studij kemije****Znanstveno područje: Prirodne znanosti****Znanstveno polje: Kemija****REAKCIJE KVATERNIZACIJE POMOĆU EUTEKTIČKIH OTAPALA NA BAZI  
KOLIN-KLORIDA****Tatjana Jaroš****Sažetak**

Konstantnim razvojem kemije javlja se i pitanje utjecaja na okoliš, zbog toga se razvila “zelena” kemija, grana kemije koja za cilj ima smanjiti uporabu štetnih otapala i sirovina kroz razvoj novih procesa koji nisu škodljivi za okoliš, koriste manje energije i manje štetna otapala. Eutektička otapala spadaju u 4. generaciju ionskih tekućina, smatraju se sigurnijom alternativom mnogim organskim otapalima, relativno su jeftina i ne zahtijevaju dodatno pročišćavanje nakon pripreme. Prednost im je što se mogu reciklirati i ponovno koristiti. Cilj ovog rada bio je priprava eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida te ispitivanje mogućnost njihove primjene u reakcijama kvaternizacije. Kvaternizacija je reakcija tercijarnih amina s primarnim alkil-halogenidima, slijedi  $S_N2$  mehanizam pri čemu nastaju kvaternerne soli koje imaju široku primjenu u svakodnevnom životu.

**Rad je izrađen na:** Odjelu za kemiju**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Berislav Marković**Komentor:** doc. dr. sc. Dajana Gašo–Sokač**Diplomski rad obuhvaća:** 23 stranice, 10 slika, 3 tablice, 11 literaturnih navoda**Jezik izvornika:** hrvatski**Ključne riječi:** eutektik/heterocikli/kvaternizacija/piridin**Rad prihvaćen:** 17.03.2017.**Stručno povjerenstvo za ocjenu:**

1. doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik, predsjednica
2. izv. prof. dr. sc. Berislav Marković, mentor i član
3. doc. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač, komentorica i članica

**Rad je pohranjen:** u knjižnici Odjela za kemiju, Franje Kuhača 18, 31 000 Osijek

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

**QUATERNIZATION REACTIONS IN CHOLINE CHLORIDE BASED EUTECTIC SOLVENTS**

**Tatjana Jaroš**

**Abstract**

With constant advancement of chemistry the question of impact on environment causes a lot of reasons for concern, that is the reason for development of „green” chemistry, the part of chemistry which aims to reduce the use of harmful solvents by developing a new processes that aren't harmful to environment, use less energy and less harmful solvents, it is based on 12. principles. Eutectic solvents are the 4th generation of ionic liquids, they are considered a safer alternative to organic solvents, they are relatively cheap and they don't need to be purified after preparation. Another advantage is possibility to be recycled and re-used. This paper is based on preparation of eutectic solvents based on choline-chloride and attempt of quaternization reaction in said solvents. Quaternization reactions are substitution reaction, they follow  $S_N2$  mechanism and products are quaternium salts which are widely used everyday.

**Thesis completed at:** Department of chemistry

**Supervisor:** Berislav Marković, Ph.D. Associate Professor

**Co-supervisor:** Dajana Gašo-Sokač, Ph.D. Assistant Professor

**Thesis includes:** 23 pages, 10 figures, 3 tables, 11 references

**Original in:** croatian

**Keywords:** eutectic/heterocycles/pyridine/quaternization

**Thesis accepted:** 17.03.2017.

**Reviewers:**

1. Martina Šrajec Gajdošik, Ph.D. Assistant Professor

2. Berislav Marković Ph.D. Associate Professor

3. Dajana Gašo-Sokač, Ph.D. Assistant Professor

**Thesis deposited in:** Department of Chemistry library, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Croatia

## Sadržaj

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA.....	i
BASIC DOCUMENTATION CARD.....	ii
1. UVOD.....	1
2. LITERATURNI PREGLED.....	2
2.1. Zelena kemija.....	2
2.2. Ionske tekućine.....	3
2.3. Eutektička otapala.....	4
2.4. Reakcije kvaternizacije.....	9
2.5. Infracrvena spektroskopija.....	10
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	11
3.1. Priprava eutektičkih otapala.....	12
3.2. Sinteza 1-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-3-hidoksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridinijevog bromida (1).....	13
Postupak A.....	13
Postupak B.....	15
3.3. Sinteza 3-hidroksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-2-metil-1-dodecylpiridinijevog bromida (2).....	16
3.4. Sinteza 3-hidroksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-1-(3-jodopropil)-2-metilpiridinijevog jodida (3).....	16
3.5. Sinteza 3-karbamoil-1-[(klormetoksi)metil]piridinijevog klorida (4).....	17
Postupak A.....	17
Postupak B.....	17
Postupak C.....	17
3.6. Sinteza <i>N,N,N</i> -trimetilanilinijevog jodida (5).....	18
3.7. Sinteza 1,3-dimetilpiridinijevog jodida (6).....	19
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	20
5. ZAKLJUČAK.....	22
6. LITERATURA.....	23

## 1. UVOD

Kemija se intenzivno razvija kako u akademskoj zajednici tako i u industriji, a jedan od glavnih ciljeva razvitka je znanstveno priznanje ili profit. Svakodnevnim napretkom kemije sve više se javljaju i brojni problemi, a najbitniji u zadnjih par desetljeća je problem utjecaj kemije, kemijske i farmaceutske industrije na okoliš. Kemija najviše zagađuje okoliš kroz otapala, koja su najčešće toksična, hlapljiva i reaktivna, a koriste se u vrlo velikim količinama. Posebno je takvo zagađenje izraženo u kemijskoj i farmaceutskoj industriji, koja koristi izrazito velike količine otapala[1]. Velikim dijelom upotrijebljena otapala završavaju kao otpadna sirovina nakon korištenja i najčešće ne mogu biti adekvatno zbrinuta i reciklirana a samim time završavaju kao otpad[2].

Sve je veća tendencija uporaba minimalnih količina otapala, korištenje netoksičnih otapala (superkritični CO<sub>2</sub>, voda) te alternativnih reakcijskih uvijeta (mehanosinteza, sinteza potpomognuta MW, ultrazvukom). Pronalaskom sigurnijeg načina izvođenja reakcija, a pak zadržavanjem ekonomske dobiti bavi se „zelena“ kemija.

Cilj ovog diplomskog rada bio je sinteza kvaternih amonijevih soli uz zamjenu klasičnih otapala novog generacijom otapala, eutektičkim otapalima. Zadatak je bio ispitati mogu li se reakcije kvaternizacije uspješno provesti u eutektičkom otapalu priređenom na bazi kolin-klorida. U prvoj fazi rada pripremljena su eutektička otapala bazično kolin-klorid/urea i kiselo kolin-klorid/oksalna kiselina. Druga faza rada je obuhvaćala sintezu kvaternih amonijevih soli reakcijama kvaternizacije. Treća faza je obuhvaćala izoliranje i pročišćavanje nastalih produkata, te njihovu identifikaciju tankoslojna kromatografija, IR i <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.



## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Zelena kemija

Zelena kemija je, prema definiciji Američke agencije za zaštitu okoliša (*eng.* EPA – Environmental Protection Agency), program za osmišljavanje, razvoj i primjenu kemijskih proizvoda i procesa koji reduciraju ili eliminiraju uporabu ili proizvodnju supstancija opasnih po ljudsko zdravlje i okoliš. Osmišljava kemijske procese koji su neškodljivi za okoliš i sprječava nastanak onečišćenja. Zelena kemija teži reduciranju otpada, sirovina, energije i troška, smanjenju rizika i utjecaja na okoliš[3]. Ciljevi su zaštita okoliša i ekonomska dobit. Zelena kemija se bazira na 12. načela, *Tablica 1*[4].

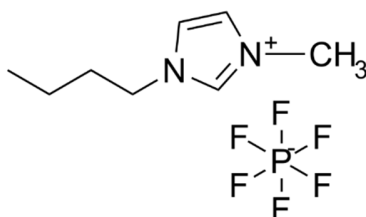
*Tablica 1.* 12 načela „zelene“ kemije

1.	Bolje spriječiti nastajanje otpada nego ga obrađivati i uništavati nakon što je nastao
2.	Iskorištenje po atomu
3.	Osmišljavanje manje opasnih kemijskih sinteza
4.	Osmišljavanje sigurnijih kemikalija: zadržati efikasnost, smanjiti toksičnost
5.	Uporaba sigurnijih otapala i reakcijskih uvjeta
6.	Štednja energije, sobna temperatura i tlak
7.	Uporaba obnovljivih sirovina
8.	Redukcija procesa
9.	Kataliza
10.	Dizajniranje razgradljivih produkata
11.	Kontrola procesa
12.	Sigurnost

Cilj 5. načela je odabrati otapala koja smanjuju energetske potrebe te vode računa o okolišu i sigurnosti. Najviše potencijala kao neškodljiva otapala imaju voda, ionske tekućine, superkritični fluidi.

## 2.2. Ionske tekućine

Ionske tekućine, organske soli koje se tale pri temperaturi nižoj od 100 °C, građene od organskih kationa koji su većinom velike organske molekule sa različitim supstituentima, mogu sadržavati dušikov, sumporov ili fosforov pozitivno nabijeni ion i anione koji mogu biti halogenidi, tetrafluoroborat, nitrat, sulfat i sl., *Slika 1.*



*Slika 1.* 1-butil-3-metilimidazol heksafluorofosfat, BMIM-PF<sub>6</sub>, ionska tekućina

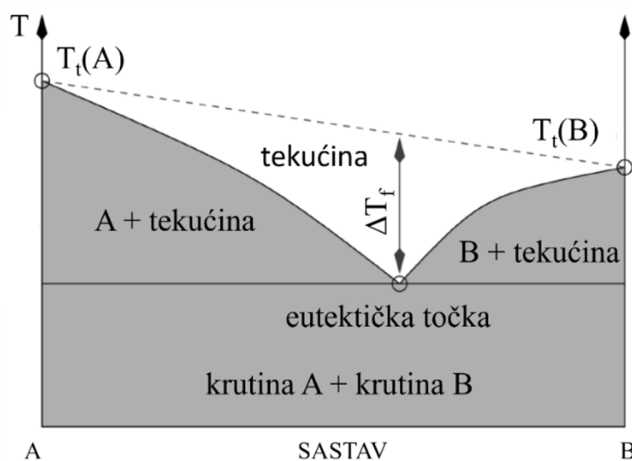
Razlikujemo ih od klasičnih otopina soli po tome što su ionske tekućine u tekućem stanju na temperaturama nižim od 100°C, te imaju relativno nisku viskoznost. Ionske tekućine također nisu hlapive, stabilne su na visokim temperaturama, zraku i u vodi, i imaju dobru sposobnost otapanja. Prvu ionsku tekućinu su razvili 1948. na Rice institutu, Teksas, Hurley i Wier [5].

Svojstva ionskih tekućina ovise o izboru iona, tako kationi svojim oblikom, duljinom alkilnih lanaca i simetrijom utječu na svojstva kao što su talište, viskoznost, površinska napetost i gustoća. Anioni, odnosno njihova priroda utječe na stabilnost ionskih tekućina na zraku, na povišenoj temperaturi i miješanjem s vodom. Nehlapljivost ionskih tekućina posljedica je snažnih Coulombovih sila između pozitivno nabijenih kationa i negativno nabijenih aniona.

Ionske tekućine pružaju alternativu mnogim organskim otapalima, mogu se koristiti u mnogim reakcijama te se mogu reciklirati. Međutim, bez obzira na njihove izvrsne tehnološke karakteristike, klasične ionske kapljevine s imidazolijevim i piridinijevim kationom su skupe i uglavnom se dobivaju iz neobnovljivih sirovina. Također, njihova sinteza je dugotrajna i zahtjeva prethodno pročišćavanje, a time i korištenje „klasičnih“ otapala, koja su potrebna i za recikliranje ionskih tekućina. Iako se smatraju „zelenim“ otapalima, toksičnost i detaljniji utjecaj na okoliš također nije dovoljno istražen[6].

### 2.3. Eutektička otapala

Eutektik je pojam koji označava mješavinu dvije ili više tvari koja ima jedinstveno i niže talište od tališta svake pojedine čiste komponente ili bilo koje njihove smjese, što je rezultat nastanka nekovalentnih intermolekularnih interakcija, primjerice vodikove veze ili van der Waalsovih interakcija. Najniža temperatura na kojoj eutektik može postojati u tekućoj fazi naziva se eutektička točka, *Slika 2*.



*Slika 2.* Fazni dijagram dvokomponentnog sustava[8]

Eutektička otapala (*eng.* Deep Eutectic Solvents, DES) su smjesa dviju ili više komponenti u krutom ili tekućem stanju, koja u određenom omjeru imaju niže talište nego pojedinačne komponente smjese. Kada su komponente koje tvore eutektičko otapalo primarni metaboliti takva se otapala nazivaju prirodnim eutektičkim otapalima (*eng.* Natural Deep Eutectic Solvents, NADES) [7].

Spadaju u četvrtu generaciju ionskih tekućina, pripremaju se miješanjem kvaternih soli s donorom vodika u određenom omjeru, nastaje homogena smjesa temeljena na snažnim vodikovim vezama između komponenti. Svojstva eutektičkih otapala su: biorazgradivost, stabilnost, nehlapljivost, manja toksičnost prema okolišu i ljudima, direktna upotreba (nije potrebno dodatno pročišćavanje). Zbog niske cijene vrlo su pristupačni, a s obzirom na veliki

spektar spojeva koji se mogu koristiti za pripremu DES postoji mogućnost dizajniranja njihovih fizikalno-kemijskih svojstava u ovisnosti od namjene otapala. Eutektična otapala sadrže velike ne simetrične ione i imaju nisku energiju rešetke i samim time nisku temperaturu tališta. Opća formula eutektičnog otapala je  $Cat^+X^-zY$ .  $Cat^+$  predstavlja amonijev, fosfonijev ili sulfonijev kation, dok  $X^-$  predstavlja Lewisovu bazu, većinom halogenidni ion,  $Y$  je Brønstedova kiselina,  $z$  broj molekula  $Y$  koje reagiraju s anionom. Nisko talište je posljedica delokalizacije naboja kroz vodikovu vezu između donora vodikovih iona i iona kvaternih soli.

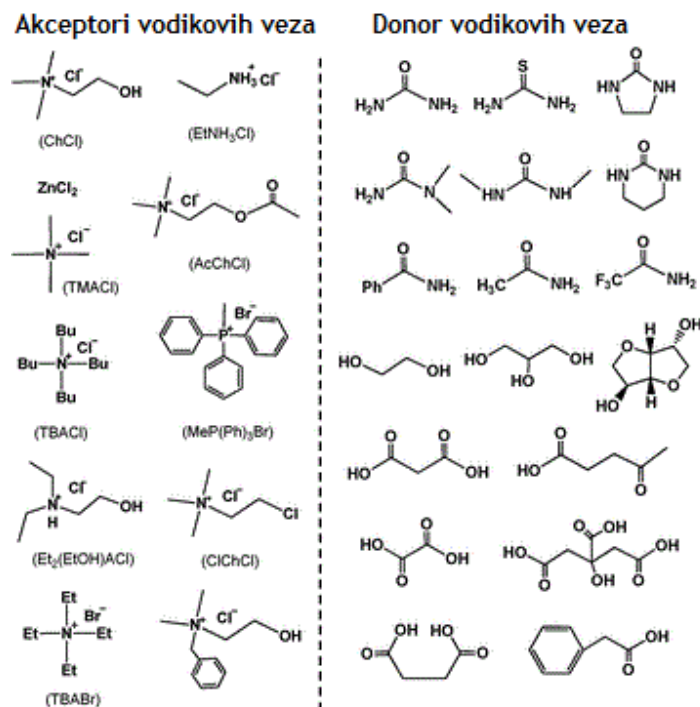
S obzirom na kompleksirajući agens eutektička otapala se dijele na 4. tipa, **Tablica 2.**

**Tablica 2.** Klasifikacija eutektičkih otapala

<b>Tip</b>	<b>Opća formula</b>	<b>Primjer</b>
<b>TIP I</b>	$Cat^+X^- \times zMCl_x$	$ChCl + ZnCl_2$
<b>TIP II</b>	$Cat^+X^- \times zMCl_x \times yH_2O$	$ChCl + CoCl_2 \times 6H_2O$
<b>TIP III</b>	$Cat^+X^- \times zRZ$	$ChCl + CO(NH_2)_2$
<b>TIP IV</b>	$MCl_x + RZ = MCl_{x-1}^+ \times RZ + MCl_{x-1}^-$	$ZnCl_2 + CO(NH_2)_2$

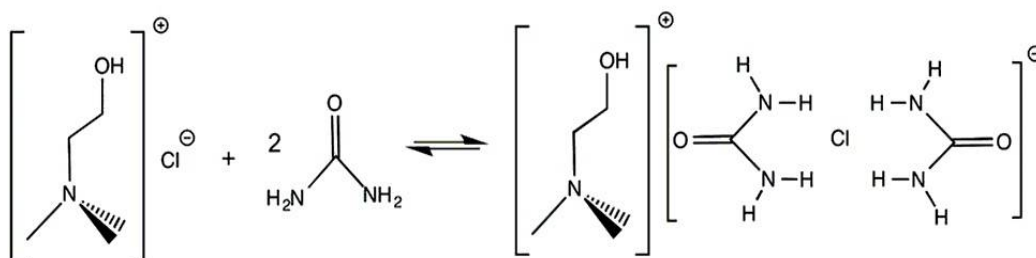
Prvi tip se sastoji od metalne soli i kvaterne amonijeve soli, vrsta metalnih halogenida za prvi tip eutektičkih otapala je dosta ograničena.

Tip II se sastoji od hidrata metalne soli (metalni halogenidi) i organske soli (kolin-klorid), i povećava se raspon halogenida koji se mogu koristiti. Kolin-klorid i donor vodikovih veza (HBD) tvore treći tip eutektičkih otapala, te mogu otapati mnoge vrste prijelaznih metalnih vrsta uključujući okside i kloride.



**Slika 3.** Primjeri akceptora i donora vodikovih veza koji tvore eutektička otapala

DES tipa III relativno su nereaktivna s vodom i biorazgradiva, a velik broj mogućih HBD-a osigurava pripremu raznovrsnih otapala visoko učinkovitih u svojoj namjeni. Svojstva eutektika ovise i o HBD-u stoga se otapala mogu dizajnirati tako da odgovaraju točno određenoj namjeni. Stoga ovaj tip otapala karakterizira velika raznolikost i širok raspon primjene, **Slika 3.**[7]. Eutektičko otapalo kolin-klorid/urea otapalo pripada u III tip otapala, **Slika 4.**



**Slika 4.** Kolin klorid/urea DES

Tip IV se sastoji od metalne soli tj. hidrata i donora vodikovih veza (urea, acetamid, itd.) [8].

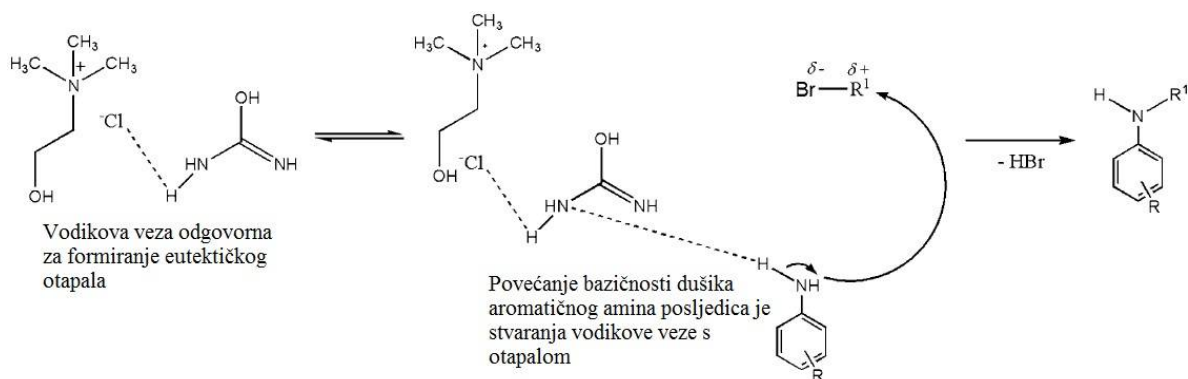
Eutektička otapala često su biorazgradiva, stabilna, nisu hlapljiva, manje su toksična prema okolišu i ljudima, te je njihova direktna upotreba u proizvodnji moguća bez prethodnog pročišćavanja. Velika prednost eutektičkih otapala je u tome što mijenjajući jednu od komponenti možemo dobiti otapala različitih svojstava odnosno postoji mogućnost dizajniranja njihovih fizikalno-kemijskih svojstava za različite namjene kao što su npr. otapalo ili zamjenski medij u području sinteze, ekstrakcije, biokemije, elektrokemije, kemijske/enzimske katalize, proizvodnji biodizela itd [8].

Iako se eutektička otapala smatraju „zelenijom“ alternativom čak bolji i od ionskih tekućina, njihova toksičnost na okoliš nije potpuno istražena. Otapala tipa I, II i IV, sadrže mnoge metale koji su sami po sebi toksični, tip III pak sadrži mnoge organske spojeve i tvari (npr. amide, glicerol, fruktoza) koji imaju vrlo malu toksičnost, a i prirodno se mogu naći u okolišu. Eutektička otapala imaju nizak tlak para pa nema emisije u atmosferu, no njihovim miješanjem s vodom ipak dolazi do otpuštanja dijela u vodeni medij. Da bi eutektička otapala bila potpuno „zelena“ treba osmisliti protokol za njihovo recikliranje i potpuno uklanjanje iz vodenog medija [8].

Osim za kemijsku sintezu, eutektička otapala su našla primjenu i u elektrodepoziciji metala, poliranju metala, ekstrakciji metala i obradi metalnih oksida te biokatalizi [8].

Veliki broju eutektičkih otapala baziran je na kolin-kloridu, (2-hidroksietil)-trimetilamonijev kation ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$  odnosno, kvaterni amonijev kation. Relativno je jeftin i nije toksičan, u Europi je klasificiran kao provitamin i proizvodi se u velikim količinama, prvenstveno kao dodatak stočnoj hrani [8].

Singh i suradnici su ispitali uporabu eutektičkih otapala za sintezu amina, i utvrdili da su eutektička otapala prihvatljiva kao zamjena za standardna organska otapala koja se koriste za reakcije alkiliranja amina. Autori su ispitali između ostalog i reakciju *N*-alkiliranja anilina s heksil-bromidom, pri čemu su dobili iskorištenje od 79% [9].



**Slika 5.** Pretpostavljeni mehanizam *N*-alkiliranja primarnog aromatskog amina u eutektičkom otapalu kolin-klorid/urea

Eutektičko otapalo kolin-klorid/urea reciklirano je ekstrakcijom u dvije faze pomoću etil-acetata. Otapalo se koristilo u još 5 sinteza, a mjerena katalitička aktivnost otapala, nakon 4 sinteze, se vrlo malo smanjila što ukazuje da se kolin-klorid/urea otapalo može koristiti i višekratno [9].

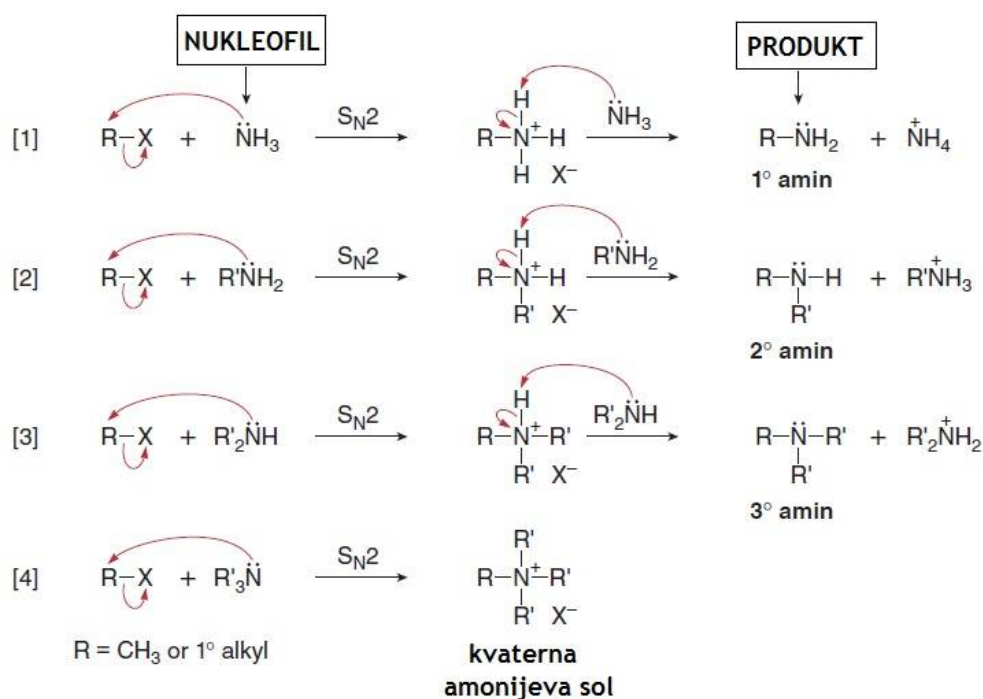
**Tablica 3.** Mono *N*-alkilacija aromatičnih amina s alkil bromidom u lipazi i eutektičkom otapalu kolin-klorid/urea [9]

Ar	Alkilna skupina	Reakcija katalizirana lipazom		Reakcija DES	
		Vrijeme reakcije (h)	Iskorištenje(%)	Vrijeme reakcije (h)	Iskorištenje(%)
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	4	85	4	78
-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	heksil	4,5	84	5	73
<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	2,5	82	3	80
<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	4	82	2,5	70
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	4	82	3	77
<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	6	78	6	70
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	5	80	5	75
3,4-diClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	4	77	8	73
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	5	74	10	70
<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	5	77	9	72
<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	heksil	5	80	7	74
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	butil	2	80	2	80
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	butil	4,5	79	3	77
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	butil	5	75	6	73
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	benzil	3	85	3	89
<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	benzil	1,2	83	1,5	87
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	benzil	2	81	2,5	80

## 2.4. Reakcije kvaternizacije

Reakcije kvaternizacije su reakcije nastanka kvaternih amonijevih soli reakcijom između terciarnog amina i alkil halogenida koji mora biti metil-halogenid ili neki drugi primarni halogenid. Reakcija se odvija  $S_N2$  mehanizmom, nukleofilni napad dušika na ugljikov atom na kojem se nalazi vezan halogen i istovremeni odlazak halogena [10].

Kvaterni amonijevi spojevi su pozitivno nabijeni, imaju četiri alkilne ili arilne skupine na dušikovom atomu, dobro su topivi u vodi, imaju visoka tališta, te ne reagiraju s lužinama. Dobre su površinski aktivne tvari te se koriste u raznim proizvodima za njegu i detergentima. Osim navedenih posjeduju i antimikrobna svojstva.



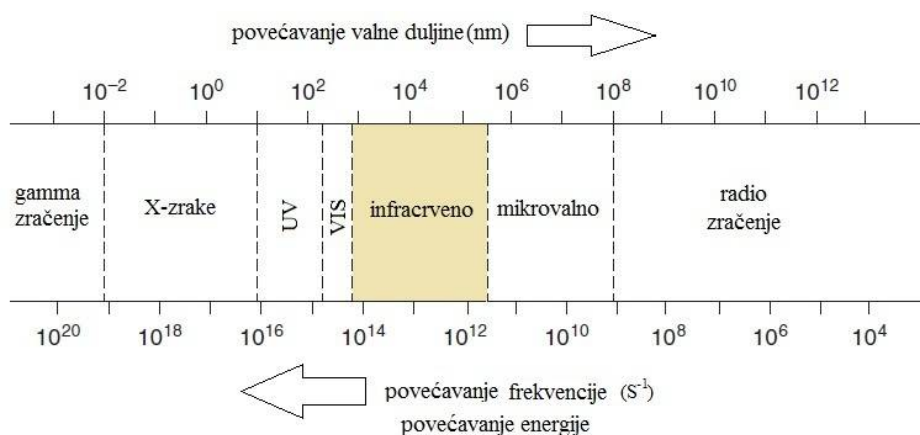
Slika 6. Mehanizam  $S_N2$  reakcije



## 2.5. Infracrvena spektroskopija

Infracrvena spektroskopija (*eng.* IR – infra red) koristi se u organskoj kemiji za određivanje funkcionalnih skupina u molekuli. Izvor energije je infracrveno zračenje u području od 700 nm – 1 mm, veće valne duljine, a manje energije i frekvencije od vidljivog zračenja. Frekvencija u IR spektroskopiji se označava sa valnim brojem koji je obrnuto proporcionalan valnoj duljini, a proporcionalan frekvenciji. Apsorpcija se odvija u području od  $4000\text{ cm}^{-1}$  –  $400\text{ cm}^{-1}$ [10].

Temelj određivanja funkcionalnih skupina su promjene u molekuli, rastezanje i savijanje kovalentnih veza. Svjetlo prolazi kroz uzorak, i frekvencije koje odgovaraju vibracijskim frekvencijama su apsorbirane, ostatak svjetla odlazi na detektor koji određuje odnos propuštenog svjetla i valnog broja[10].



**Slika 7.** Položaj IR zračenja u elektromagnetskom spektru

IR spektar se sastoji od dva dijela:

1. Područje otiska prsta – na području manjem od  $1500\text{ cm}^{-1}$ , tu se nalazi kompleksni set pikova koje je teško razlučiti.

2. Područje funkcijskih skupina – na području većem od  $1500\text{ cm}^{-1}$ , funkcijske skupine na ovom području daju jedan ili dva pika na određenim frekvencijama[10].

Na ordinati je postotak transmitancije, a na apscisi valni broj, odnosno, frekvencija, dok pikovi „rastu“ od vrha prema dnu spektra. Svaki pik odgovara određenoj kovalentnoj vezi, koja se pojavljuje na određenoj frekvenciji[10].

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

Tankoslojna kromatografija je rađena na pločama silikagela Kieselgel 60 F-254, Merck, dimenzija 20x20 cm, debljine sloja 2 mm, detekcija razvijenih pločica je izvedena pomoću UV lampe na 254 i 366 nm. Kromatogrami su razvijeni smjesom otapala kloroform:metanol (6:1, v/v), kloroform:metanol (2:1, v/v) i heksan:etil-acetat (8:2, v/v).

Uparavanja su odrađena na Heidolph rotacijskom vakuum-uparivaču.

Uređaj za snimanje IR spektara je Cary 630 FTIR, Agilent Technologies, snimanje IR spektara korišten je ATR (eng. Attenuat ed total reflection) nastavak. Transmisija je mjerena u spektru od 4000 do 650  $\text{cm}^{-1}$ . Za detekciju je korišten DTGS (eng. Deuterated triglycine sulfate) detektor, a za korekciju spektra korištena je Happ Genzelova apodizacija. Rezultati su obrađeni pomoću Agilent MicroLab Software-a.

#### **Kemikalije korištene u radu:**

Kolin-klorid (Acros)

Urea (Gram mol)

Oksalna kiselina (Alkaloid)

Piridoksal-oksim (Acros)

2-brom-4-bromacetofenon (Aldrich)

1-brom dodekan (Fluka)

1,3-dijodopropan (Acros)

$\alpha$ -pikolin (Merck)

Metiljodid (Acros)

Nikotinamid (Sigma)

Bis-klor metil eter (Aldrich)

Anilin (Kemika)

Otapala korištena u radu: metanol, etil-acetat, aceton, aps. etanol, heksan, voda, aceton.

Sve upotrebene kemikalije i otapala su bili analitičke čistoće.

### 3. 1. Priprava eutektičkih otapala

Otapala su pripravljena miješanjem 10 grama kolin-klorida ( $\text{ChCl}$ , 71,62 mmol) i 8,59 grama uree ( $\text{U}$ , 143,24 mmola), smjesa je zagrijavana na  $60^\circ\text{C}$  uz miješanje 4 sata. Tokom zagrijavanja krute sirovine se rastale i smjesa postane tekuća.

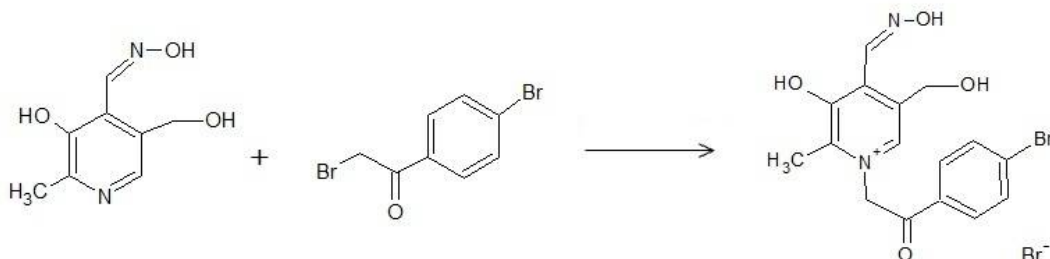
Miješanjem 5 grama kolin-klorida (35,81 mmol) i 3,22 grama oksalne kiseline (35,81 mmol), zagrijavanjem na  $60^\circ\text{C}$  uz miješanje, 4 sata, pripravljeno je se kiselo eutektičko otapalo. Atomska učinkovitost za sva pripravljena eutektička otapala je 100%, budući da su svi atomi prisutni u početnom materijalu inkorporirani u nastali produkt. Pri sintezi eutektičkih otapala nisu nastali nusprodukti, a otapala nije bilo potrebno pročišćavati budući da je čistoća početnih kemikalije bila *pro analysi*.

Oba otapala su u tekućem, bezbojnom obliku, dok je bazično otapalo nešto viskoznije od kiselog otapala.



*Slika 8.* Komponente eutektičkog otapala (lijevo i desno), eutektičko otapalo nakon miješanja dviju komponenti (sredina)

### 3.2. Sinteza 1-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-3-hidoksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridinijevog bromida (1)



#### Postupak A

Piridoksal-oksim (0,36 g; 2 mmol) otopljen je uz zagrijavanje (50 °C) u 300 mL acetona. Nakon što je sav piridoksal-oksim otopljen, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i u nju dodan 2-brom-4'-bromacetofenon (0,56 g; 2 mmol). Reakcijska je smjesa na sobnoj temperaturi i u tami miješana na magnetskoj miješalici 24 sata, a potom ostavljena na sobnoj temperaturi i u tami tri tjedna.

Nakon tri tjedna u reakcijskoj smjesi je vidljiv talog, koji je odfiltriran, pri čemu je dobiveno 0,47 g sirovog produkta. Stajanjem u tami kroz tjedan dana, u reakcijskoj je smjesi ponovno vidljiv talog, koji je odfiltriran, kromatografski je identičan sirovom produktu te je spojen s njim, pri čemu je ukupno dobiveno 0,7 g sirovog produkta žute boje. Sirovi produkt pročišćen je prekrizacijom iz etil-acetata (0,5 g; 66,85 %).

$t_f = 195 - 198 \text{ }^\circ\text{C}$

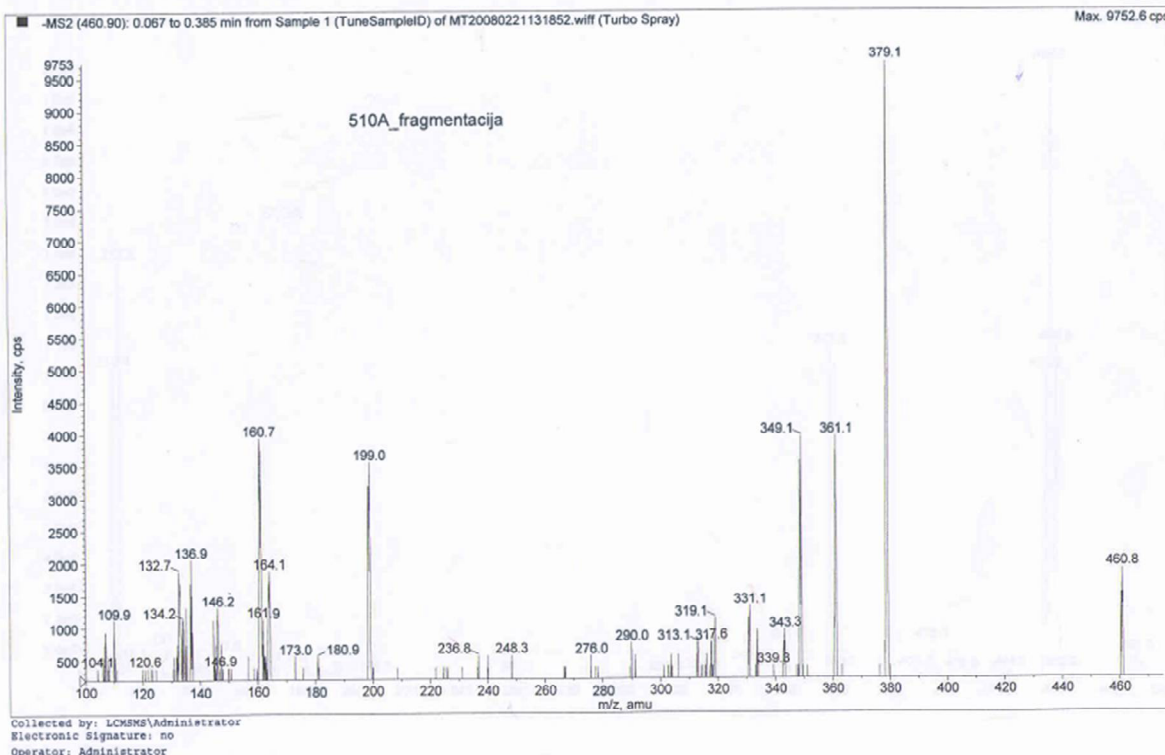
IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$  3385 (O-H), 3071-2731 (=CH), 1686 (C=O), 1640-1586 (C=N, C=C), 1260 (C-O-H), 1052-980 (N-O, C-O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 12,85 (bs, 1H, NOH); 8,81 (bs, 1H, OH); 8,60 (s, 1H, H-6); 8,04 (d,  $J = 8,37 \text{ Hz}$ , 2H, H-3", H-5"); 7,90 (d,  $J = 8,34 \text{ Hz}$ , 2H, H-2", H-6"); 6,63 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,43 (bs, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2,51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

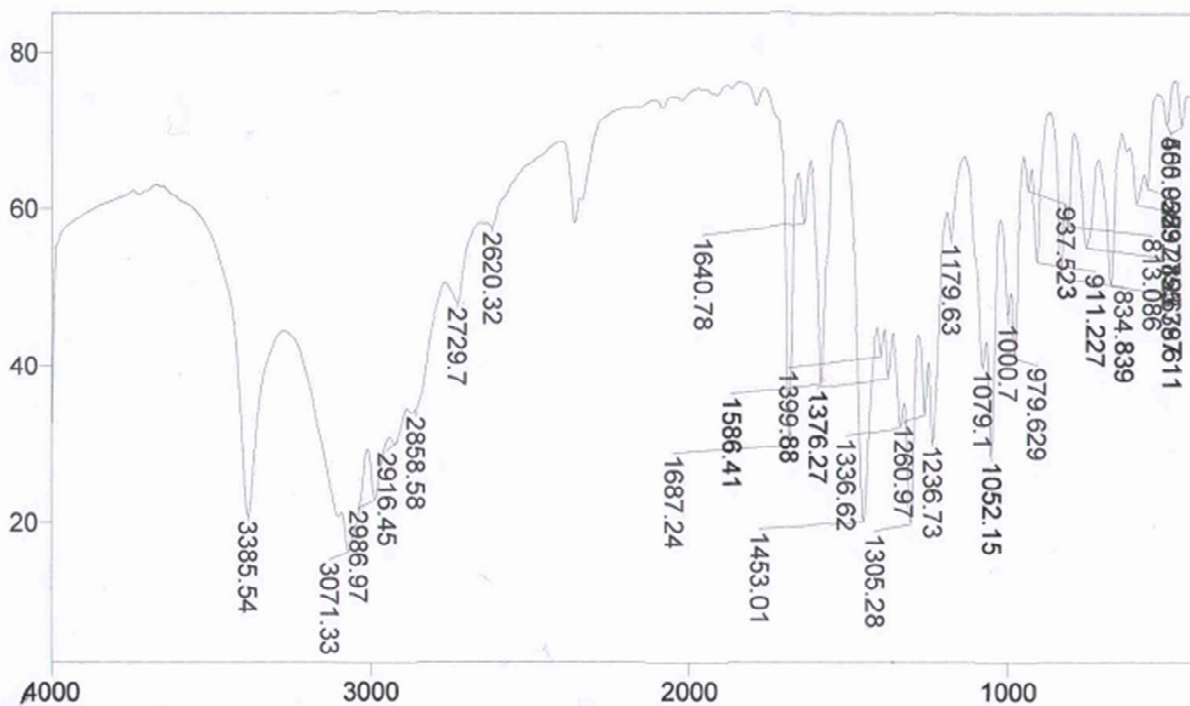
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 190,08 (CO); 152,56 (C-4"); 145,52 (C-4'), 145,48 (C-4); 137,31 (C-1"); 135,09 (C-2); 132,58 (C-6); 132,10 (C-3); 130,49 (C-5); 128,98 (C-2", C-6"); 128,18 (C-3", C-5"); 64,46 [ $\text{CH}_2(\text{C-5}')$ ]; 58,50 ( $\text{CH}_2\text{CO}'$ ); 13,34 [ $(\text{CH}_3 \text{ (C-2)'})$ ]

m/z 460,8 ( $M^{\bullet+}$  17,48 %); 379,1 (100 %); 361,1 (39,16 %); 349,1 (39,86 %); 199,0 (34,96 %); 160,7 (39,16 %)

Elementarna analiza za  $C_{16}H_{16}N_2O_4Br_2$  ( $M = 460,1173 \text{ g mol}^{-1}$ ), rač.: C 41,77; H 3,50; N 6,09 %; nađ.: C 41,96; H 3,61; N 5,97 %



**Slika 9.** MS spektar 1-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-3-hidoksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridinijevog bromida (**1**)



**Slika 10.** IR spektar 1-[2-(4-bromofenil)-2-oksoetil]-3-hidoksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridinijevog bromida (**1**)

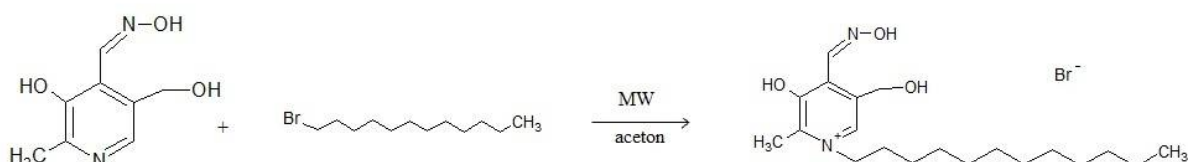
## Postupak B

Piridoksal-oksim (0,18 g, 1 mmol) i 2-brom-4'-bromacetofenon (0,28 g, 1 mmol) pomiješani su u okrugloj tikvici od 100 mL uz dodatak eutektičkog otapala ChCl/U.

Smjesa je miješana na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje u vodenoj kupelji na 30°C. Nakon pola sata boja reakcijske smjese se promijenila u žutu, a daljnjim zagrijavanjem u narančastu (nakon 40 minuta). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), uzorci reakcijske smjese ekstrahirani su etil-acetatom te slojevi kromatografirani u smjesi otapala kloroform:metanol (6:1, v/v). Nakon 60 minuta TLC nije pokazala nastanak željenog produkta.

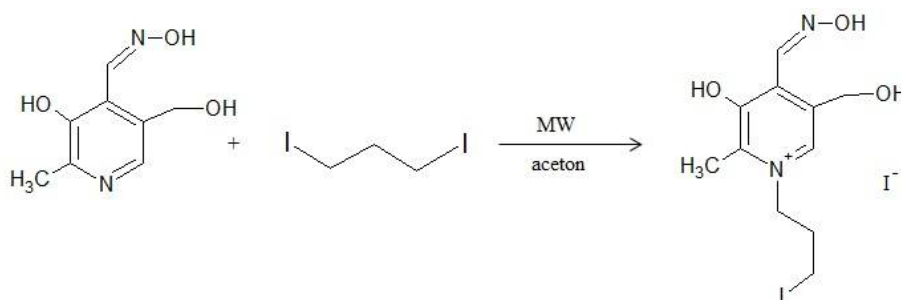
Nakon 3 sata u reakcijskoj smjesi su se pojavili smeđi kristali, mješanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi naredna 24 sata. TLC nije pokazala nastanak željenog produkta.

### 3. 3. Sinteza 3-hidroksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroskimetil)-2-metil-1-dodecilpiridinijevog bromida (2)



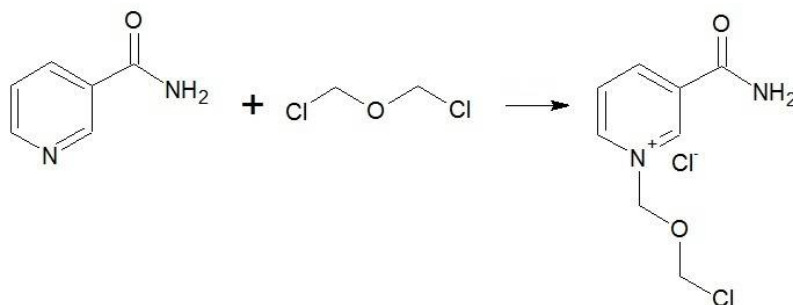
Piridoksal-oksime (0,91 g, 5 mmol) i 1-bromdodekan (1,2 mL, 5 mmol) dodani su u 50 mL acetona i smjesa zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC kromatografijom uz smjesu otapala kloroform:metanol (6:1, v/v), TLC nije pokazala nastanak produkta te je reakcijska smjesa ponovno zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 5 min. Stajanjem na sobnoj temperaturi 24 sata u reakcijskoj smjesi su se istaložili kristali koji su ofiltrirani, osušeni i kromatografirani. Određeno je talište dobivenih kristala (218,4°C uz raspad) što ukazuje da su kristali polazni piridoksal-oksime a što je potvrđeno i TLC kromatografijom.

### 3. 4. Sinteza 3-hidroksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-1-(3-jodopropil)-2-metilpiridinijevog jodida (3)



Piridoksal-oksime (0,45 g, 2,47 mmol) i 1,3-dijodopropan (3,65 g, 12,35 mmol) dodani su u 20 mL acetona i smjesa zagrijavana u mikrovalnoj pećnici 5 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC kromatografijom uz smjesu otapala kloroform:metanol (6:1,5, v/v), TLC nije pokazala nastanak produkta. Smjesa je zagrijavana još tri puta po 5 minuta ali TLC nije pokazala nastanak produkta. Smjesa je ostavljena na sobnoj temperaturi 24 sata, i nakon toga ofiltriran dobiveni talog. Dobiveni talog odgovara polaznoj sirovini, TLC ne pokazuje nastanak željenog produkta.

### 3. 5. Sinteza 3-karbamoil-1-[(klormetoksi)metil]piridinijevog klorida (4)



#### Postupak A

Nikotinamid (1,2 g, 9,8 mmol) i bisklormetil-eter (3,5 mL, 39 mmol) otopljeni su u 25 mL suhog acetona te zagrijavani 15 minuta pri snazi MW od 440. Uočena je pojava smeđkasto-bijeloga taloga. Talog je ispran eterom kako bi se uklonio polazni bisklormetil-eter te je produkt pročišćen prekrizalicijom iz metanola (1,66 grama, 71 %).

#### Postupak B

Nikotinamid (1,2 g, 9,8 mmol) je otopljen u 25 mL etil-metil-ketona i potom dokapan bisklormetil-eter (4,5 grama, 40 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24 h na magnetskoj mješalici, dobiveni kristali su odvojeni filtracijom. Sirovi produkt je pročišćen prekrizalicijom iz metanola (1,23 g, 53 %).

#### Postupak C

Nikotinamid (0,6 g, 4,9 mmol) i bisklormetil-eter (1,75 mL, 19,7 mmol) su pomiješani u okrugloj tikvici uz dodatak 1,5 mL eutektičkog otapala kolin-klorid/urea (ChCl/U).

Iste količine reagenasa su pomiješane uz dodatak 1,5 mL eutektičkog otapala kolin-klorid/oksalna kiselina (ChCl/OK).

Obje smjese su zagrijavane 180 minuta na 60°C uz miješanje na magnetskoj mješalici. U obje smjese je potom dodano 5 mL etil-acetata i 5 mL vode, te sadržaj prebačen u lijevku za odjeljivanje. Slojevi su razdvojeni i kromatografirani u smjesi otapala kloroform:metanol (6:1, v/v). TLC je pokazala prisutnost produkta u etil-acetatnim slojevima. Otparavanjem etil-acetata i pročišćavanje sirovog produkta dobiven je željeni spoj i u bazičnom ChCl/U i u kiselom ChCl/OK eutektičkom otapalu.

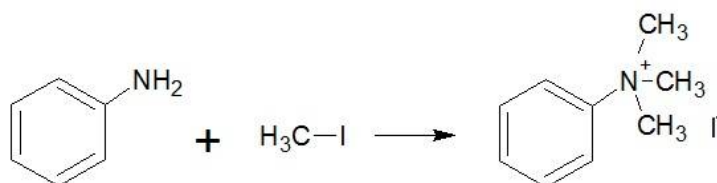


$t_f = 236,8 - 238 \text{ }^\circ\text{C}$

IR (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$

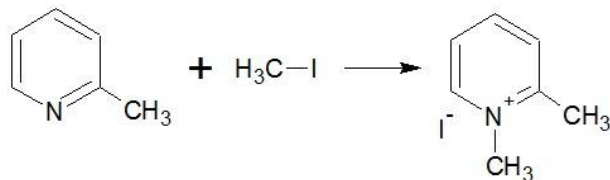
3093 ( $\text{NH}_2$ ), 1707 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1595 ( $\delta \text{NH}_2$ ), 1113  $\nu_{\text{as}}$  C-O-C

### 3. 6. Sinteza *N,N,N*-trimetilanilinijevog jodida (5)



Anilin (1 mL, 0,011 mol) je pomiješan sa metil-jodidom (2,04 mL, 0,033 mol) i dodano eutektičko otapalo kolin-klorid/oksalna kiselina, reakcijska smjesa je zagijavana na  $60^\circ\text{C}$  uz miješanje pri čemu je došlo do promjene boje iz svijetlo žute u tamno žutu boju. Tijek reakcije je praćen TLC kromatografijom uz smjesu otapala kloroform:metanol (6:1, v/v), TLC ukazuje na nastanak novog produkta. U reakcijsku smjesu je dodano 20 mL etil-acetata pri čemu je smjesa poprimila narančastu boju, dodano je 20 mL vode te su slojevi razdvojeni u ljevku za odjeljivanje, etil-acetatni sloj je tamno crvene do smeđe boje. U vodenom sloju je došlo do pojave naračasto-smeđih sjajnih kristala koji su odsisani preko Buchnerovog lijevka i osušeni u eksikatoru. Dobivenim kristalima određeno je talište.

### 3. 7. Sinteza 1,3-dimetilpiridinijevog jodida (6)



$\alpha$ -pikolin (0,2 mL, 2 mmol) je pomiješan u okrugloj tikvici sa metil-jodidom (0,284 mL, 2 mmol) i dodano 2 mL eutektičkog otapala kolin-klorid/urea, smjesa je zagrijavana na 60°C uz miješanje oko 4 sata. Nedugo nakon početka reakcije u tikvici je vidljiv bijeli talog koji se kasnije otopio. U smjesu je dodano 20 mL vode i 25 mL etil-acetata, slojevi su odijeljeni u ljevku za odjeljivanje.

Reakcija je ponovljena s istim količinama pikolina i metil-jodida u eutektičkom otapalu kolin-klorid/oksalna kiselina, zagrijavanjem uz miješanje oko 4 sata, reakcijska smjesa je poprimila žutu boju. U smjesu je dodano 20 mL vode i 25 mL etil-acetata, slojevi su odijeljeni u ljevka za odjeljivanje. TLC nije pokazala nastanak produkta.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati mogu li se reakcije kvaternizacije amina uspješno provesti u eutektičkim otapalima na bazi kolin-klorida. U tu svrhu u prvoj fazi rada pripremljena su dva eutektička otapala na bazi kolin-klorida, kiselo otapalo kolin-klorid/oksalna kiselina (ChCl/OK) i bazično kolin-klorid/urea (ChCl/U). Atomska učinkovitost za pripremljena eutektička otapala je bila 100 %, budući da su svi atomi prisutni u početnom materijalu inkorporirani u nastali produkt. Pri sintezi eutektičkih otapala nisu nastali nusprodukti, a otapala nije bilo potrebno pročišćavati budući da je čistoća početnih kemikalije bila *pro analysi*.

Ispitani su različiti amini (piridoksal-oksim, nikotinamid i anilin) i alkil-halogenidi (2-brom-4'-bromacetofenon, 1-bromdodekan, 1,3-dijodpropan, bisklormetil-eter, metil-jodid) za reakciju kvaternizacije.

Piridoksal-oksim je kvaterniziran 2-brom-4'-bromacetofenomom klasičnom sintezom u acetonu kao otapalu, pri čemu je dobiven produkt 1-[2-(4-bromfenil)-2-oksoetil]-3-hidroksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridinijev bromid (**1**) u 67 %-tnom iskorištenju. Struktura spoja potvrđena je IR spektroskopijom, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR analizom, elementarnom analizom i spektrom masa. Pokušana je kvaternizacija u bazičnom eutektičkom otapalu kolin-klorid/urea ChCl/U, ali praćenjem reakcije pomoću TLC kromatografije pokazalo se da ne nastaje željeni produkt već nekoliko različitih sporednih produkata.

S ciljem pronalaska alkil-halogenida koji bi se mogli uspješno koristiti za kvaternizaciju piridoksal-oksima ispitani su još 1-bromdodekan i 1,3-dijodpropan. Ranija istraživanja su pokazala da se reakcije kvaternizacije piridoksal-oksima uspješno mogu izvesti u mikrovalnoj pećnici u vrlo kratkom vremenu. S ciljem skraćivanja vremena, reakcije su preliminarno prije eutektičkog otapala pokušane u mikrovalnoj pećnici. Pokušana je sinteza 3-hidroksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-2-metil-1-dodecilpiridinijevog bromida (**2**) i 3-hidroksi-4-[(hidroksiimino)metil]-5-(hidroksimetil)-1-(3-jodpropil)-2-metilpiridinijevog jodida (**3**). Praćenjem tijeka reakcije TLC kromatografijom utvrđeno je da ne nastaju željene kvaterne soli nego brojni sporedni produkti, što je vjerovatno posljedica različitih funkcijskih skupina koje su prisutne na piridinskom prstenu.

S obzirom na relativno kompleksnu strukturu piridoksal-oksima izabran je za kvaternizaciju jednostavniji derivat piridina, nikotinamid. Nikotinamid je uspješno kvaterniziran reakcijom s bisklormetil-eterom u mikrovalnoj pećnici. Uspješno je pripremljen 3-karbamoil-1-[(klormetoksi)metil]piridinijev klorid (**4**) u mikrovalnoj pećnici već nakon 15 minuta uz iskorištenju od 71 %. Klasičnom je sintezom u otapalu etil-metil-ketonu iskorištenje iznosilo 53 %. Reakcija kvaternizacije s ciljem pripreme spoja **4** pokušana je u dva eutektička otapala, kiselom  $\text{CHCl}_3/\text{OK}$  i bazičnom  $\text{CHCl}_3/\text{U}$ . U oba otapala TLC kromatografija je pokazala nastanak produkta ali nakon izolacije i pročišćavanja dobiven je produkt u niskom iskorištenju od 8 % u kiselom eutektičkom otapalu  $\text{CHCl}_3/\text{OK}$  i svega 3 % u bazičnom eutektičkom otapalu  $\text{CHCl}_3/\text{U}$ . Spoju **4** određeno je talište i snimljen IR spektar.

Obzirom da su istraživanja Singha i suradnika pokazala da se u eutektičkom otapalu  $\text{CHCl}_3/\text{U}$  uspješno mogu provesti reakcije alkiliranja anilina različitim alkil-halogenidima (heksil-bromid, butil-bromid, benzil-bromid) u diplomskom je radu pokušana i reakcija alkiliranja anilina. S ciljem pripreme *N,N,N*-trimetilaniolinijevoga jodida (**5**) anilin se pokušao kvaternizirati metil-jodidom u priređenom kiselom eutektičkom otapalu  $\text{CHCl}_3/\text{OK}$ . Dobivenim kristalima je određeno talište ( $100^\circ\text{C}$  uz raspad) a koje nije u skladu s talištem *N,N,N*-trimetilaniolinijeva jodida koje po literaturi iznosi  $227^\circ\text{C}$ [11]. Zaključeno je da dobiveni kristali nisu kvaterna amonijeva sol odnosno da reakcija kvaternizacije anilina nije uspješno provedena u eutektičkom otapalu.

U radu je pokušana i sinteza 1,3-dimetilpiridinijevog jodida (**6**), ali ni ona nije bila uspješna u eutektičkom otapalu.

## 5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog diplomskog rada je bila priprava eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida te ispitati mogu li se reakcije kvaternizacije provesti u pripremljenim otapalima. U prvoj fazi rada priređena su dva eutektička otapala kolin-klorid/urea i kolin-klorid/oksalna kiselina. Otapala su uspješno priređena i kao takva bez prethodnog pročišćavanja primjenjena u sljedećoj fazi reakcije.

Reakcije kvaternizacije piridoksal-oksima nisu bile uspješne u eutektičkom otapalu, spoj **1** nije uspješno priređen u eutektičkom otapalu, za razliku od klasične sinteze koja se odvijala uz 67 %-tno iskorištenje. Kvaternizacije 1-bromdodekanom i 1,3-dijodpropanom nisu bile uspješne u mikrovalnoj pećnici, te je zaključeno da piridoksal-oksim s obzirom na funkcijske skupine nije dobar supstrat za daljnja ispitivanja.

3-karbamoil-1-[(klormetoksi)metil]piridinijevog klorida (**4**) je uspješno priređen sintezom u mikrovalnoj pećnici uz iskorištenje 71 % te klasičnom sintezom u etil-metil-ketonu (iskorištenje 53 %), a sinteze ni u kiselom kolin-klorid/oksalna kiselina ni u bazičnom kolin-klorid/urea eutektičkom otapalu nisu bile uspješne. Spojevi **5-6** također nisu uspješno sintetizirani u korištenim eutektičkim otapalima.

Iako tijekom rada nisu uspješno provedene sinteze ciljanih spojeva u eutektičkim otapalima, eutektička otapala se ne trebaju potpuno odbaciti kao moguća alternativa u reakcijama kvaternizacije. Potrebno je dodatno ispitati moguće kombinacije komponenti u eutektičkom otapalu s obzirom da su to „dizajnirana“ otapala i određena kombinacija HBD i HBA bi mogla biti dobra za reakcije kvaternizacija. Sama mogućnost varijacije određenih komponenti i dizajniranje otapala sa željenim svojstvima daje mogućnost eutektičkim otapalima korištenje u svim granama kemije.

## 6. LITERATURA

- [1] J. H. Clark, Green chemistry: challenges and opportunities, Department of Chemistry, University of York, York, UK YO1 5DD, (1998)
- [2] E. S. Beach, Z. Cui, P.T. Anastas, Green Chemistry: A design framework for sustainability, *Energy Environ. Sci.*, (2009), 2, 1038–1049
- [3] K. Radošević, M. C. Bubalo, I. Slivac, V. G. Srček, I. R. Redovniković, Green technology meets ecotoxicology, *Croat. J. Food Sci. Technol.* (2016) 8 (2) 120-128
- [4] P. T. Anastas, J.C. Warner, Green Chemistry: Theory and practice, Oxford University Press, (1998)
- [5] P. Wassercheid, W. Keim, Ionic liquids – New “solutions” for transition metal catalysis *Angew. Chem. Int. Ed.* (2000), 39, 3772-3789
- [6] S. Zhu, R. Chen, Y. Wu, Q. Chen, X. Zhang, Z. Yub, A Mini-Review on Greenness of Ionic Liquids, *Chem. Biochem. Eng. Q.* 23 (2) 207–211 (2009)
- [7] Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jerome, Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications, *Chem. Soc. Rev.* 21, (2012)
- [8] E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications, *Chem. Rev.*, (2012)
- [9] B. Singh, H. Lobo, G. Shankarling, Selective N-Alkylation of Aromatic Primary Amines Catalyzed by Bio-catalyst or Deep Eutectic Solvent, Springer Science+Business Media, LLC (2010), 178–182
- [10] J. Gorzinsky Smith, Organic chemistry, McGraw-Hill, New York, (2011)
- [11] <http://www.worldofchemicals.com/chemicals/chemical-properties/nnn-trimethylanilinium-iodide.html> 20.06.2017.