

# Priprava oksima pomoću eutektskih otapala na bazi kolin-klorida

---

**Matošević, Ana**

**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:182:726456>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-05**

*Repository / Repozitorij:*

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



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Ana Matošević

Priprava oksima pomoću eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Ana Matošević

Priprava oksima pomoću eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida

Diplomski rad

Mentor: izv. prof. dr. sc. Berislav Marković

Komentorica: doc. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

Osijek, 2017.

## **Zahvale**

*Zahvaljujem svojem mentoru izv.prof. dr. sc. Berislavu Markoviću koji je prihvatio moju zamolbu i omogućio mi izradu ovog diplomskog rada.*

*Posebno hvala mojoj komentorici doc. dr. sc. Dajani Gašo-Sokač koja mi je tijekom izrade ovog diplomskog rada bila velika podrška i oslonac. Hvala Vam na prenesenom znanju i velikom strpljenju, hvala za svaku riječ podrške i ohrabrenja te što ste uvijek bili na raspolaganju.*

*Posebno hvala i dragim dr.sc. Valentini Bušić, tehničarki gospođi Bernardici Grabić i asistentici Dori Zobundžiji na ugodnoj i prijateljskoj atmosferi te uloženom trudu i nesebičnoj pomoći prilikom izvođenja eksperimentalnog dijela ovog diplomskog rada.*

*Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene sve ove godine i pomogli mi svojim znanjem i ohrabrivanjem.*

*Najviše hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi, potpori, strpljenju, razumijevanju i motivaciji da uspješno završim ovaj studij. Bez njih ne bih bila ovdje gdje jesam.*

*Hvala Vam svima, Ana Matošević*

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**

**Odjel za kemiju**

**Diplomski studij kemije**

**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**

**Znanstveno polje: Kemija**

**PRIPRAVA OKSIMA POMOĆU EUTEKTIČKIH OTAPALA NA BAZI KOLIN-KLORIDA**

**Ana Matošević**

**Rad je izrađen na: Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

**Mentor: izv. prof. dr. sc. Berislav Marković**

**Komentorica: doc. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač**

**Sažetak:**

Danas sve više postajemo svjesni štetnog učinka kojeg klasična kemijska sinteza ima na okoliš i zdravlje ljudi. Upravo zbog toga, snažno se razvija nova kemija tzv. „zelena“ kemija koja za cilj ima razvoj novih, sigurnijih i energetski učinkovitijih procesa te primjenu neopasnih otapala. Prema „zelenoj“ kemiji idealno bi otapalo trebalo biti jednostavno pripraviti, otapalo bi trebalo biti fizički i kemijski stabilno, niske hlapljivosti te jednostavno za recikliranje uz mogućnost ponovne upotrebe. Veliku su pozornost zbog svojih svojstava privukla eutektička otapala, koja se danas sve više koriste kao zamjena za uobičajena organska otapala. Cilj ovog rada bio je pripraviti eutektička otapala na bazi kolin-klorida te ispitati mogućnost pripreme oksima u eutektičkim otapalima na bazi kolin-klorida. Oksimi su organski spojevi opće formule  $R^1R^2C=NOH$ , gdje je  $R^1$  bočni organski lanac, a  $R^2$  može biti vodik ili neka druga skupina.

**Diplomski rad obuhvaća : 25 stranica, 14 slika, 2 tablice i 17 literaturnih navoda**

**Jezik izvornika: hrvatski**

**Ključne riječi: zelena kemija, eutektička otapala, kolin-klorid, oksim**

**Rad prihvaćen: 17.03.2017. godine**

**Stručno povjerenstvo za ocjenu:**

1. doc. dr. sc. Martina Šrajner 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**

**PREPARATION OF OXIMES IN CHOLINE-CHLORIDE BASED DEEP EUTECTIC SOLVENTS**

**Ana Matošević**

**Thesis completed at: Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry**

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

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

**Abstract:**

Today, we are increasingly aware of the adverse effect that classical chemical synthesis has on the environment and human health. For this very reason, a new chemistry so-called green chemistry is developing strongly to develop new, safer and more energy-efficient processes and the application of non-hazardous solvents. For "green" chemistry ideally the solvent should be easy to prepare, the solvent should be physically and chemically stable, low volatility and easy to recycle with the possibility of reuse. Great attention due to its properties attracted eutectic solvents, which are increasingly used today as a substitute for common organic solvents. The aim of this paper was to prepare choline-chloride based deep eutectic solvents and to investigate the possibility of making oximes in choline-chloride based deep eutectic solvents. Oximes are organic compounds with the general formula  $R^1R^2C=NOH$ , where  $R^1$  is an organic side-chain and  $R^2$  may be hydrogen or another organic group. Oximes are used for the protection and purification of carbonyl compounds in organic synthesis.

**Thesis includes :** 25 pages, 14 figures, 2 tables and 17 references

**Original in:** Croatian

**Keywords:** green chemistry, deep eutectic solvents, choline-chloride, oxime

**Thesis accepted:** 17.03.2017. godine

**Reviewers:**

1. Martina Šrajter 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	Diplomski rad .....	I
BASIC DOCUMENTATION CARD	Diploma Thesis.....	II
1. UVOD.....		1
2.LITERATURNI PREGLED.....		3
2.1. ZELENA KEMIJA .....		3
2.2. IONSKE TEKUĆINE.....		5
2.3. EUTEKTIK .....		8
2.4. EUTEKTIČKA OTAPALA.....		8
2.5. OKSIMI.....		11
2.6. INFRACRVENA SPEKTROSKOPIJA .....		12
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....		14
3.1. Priprava eutektičkih otapala .....		16
3.1.2. Kolin-klorid/ oksalna kiselina (DES2).....		16
3.2. Priprava benzaldoksima (1) .....		17
Postupak A.....		17
Postupak B.....		17
Postupak C.....		17
3.3. Priprava acetofenoksima (2).....		18
3.4. Priprava benzalanilina (3).....		19
4.REZULTATI I RASPRAVA .....		20
5. ZAKLJUČAK .....		23
LITERATURA.....		24

## 1. UVOD

Kemija se kao znanost, ali i industrijska grana snažno razvijala kroz povijest. Razvoj kemije omogućio je proizvodnju najrazličitijih proizvoda od iznimne važnosti za ljude. Proizvodi poput lijekova koji utječu na poboljšanje zdravlja i produljenje života, gnojiva koja povećavaju prinose u poljoprivredi te poluvodiča koji su omogućili razvoj računala i elektroničkih uređaja, postaju nezamjenjivi u životu kakvog danas poznajemo.

Primjena opasnih i otrovnih organskih otapala u kemijskoj, petrokemijskoj, biokemijskoj i agronomskoj industriji postaje sve veći problem zbog njihovog štetnog utjecaja na zdravlje ljudi i okoliš. Organska su otapala vrlo važan tekući medij za većinu reakcija, kao i za ekstrakciju, odvajanje, pročišćavanje te sušenje produkata sinteze. Aromatska otapala (toluen, benzen), klorirana i poliklorirana otapala ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) i ostala organska otapala (DMSO, DMF, petroleter, dietil-eter, aceton, i dr.) koriste se u velikim količinama i imaju štetan utjecaj na okoliš i zdravlje ljudi.

Napredak znanosti i tehnologije uzrokovao je klimatske promjene, zagađenje zraka, tla i vode, stvaranje ozonskih rupa i masovno nakupljanje nerazgradljivih organskih onečišćivača u svim dijelovima bioatmosfere. Svi ti problemi postaju aktualna tema rasprava i istraživanja na globalnoj razini [1].

Znanstvenici širom svijeta rade na uspostavljanju ravnoteže između iskorištavanja prirodnih resursa, gospodarskog rasta i očuvanja okoliša. Znanstvenici su odgovor za uspostavljanje ravnoteže pronašli u razvoju i primjeni nove kemije, tzv. „zelene“ kemije. Posljednjih su godina veliki napor i trud uloženi u razvoj različitih, ekološki neškodljivih otapala. Prema „zelenoj“ kemiji idealno bi otapalo trebalo biti jednostavno pripremiti, otapalo bi trebalo biti fizički i kemijski stabilno, niske hlapljivosti te jednostavno za recikliranje uz mogućnost ponovne upotrebe. Veliku su pozornost zbog svojih svojstava privukla eutektička otapala, koja se danas sve više koriste kao zamjena za uobičajena organska otapala.

Oksimi su organski spojevi opće formule  $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{NOH}$ , gdje je  $\text{R}^1$  bočni organski lanac, a  $\text{R}^2$  može biti vodik ili neka druga organska skupina. Oksimi se koriste za zaštitu i pročišćavanje karbonilnih spojeva u organskoj sintezi. Također, oksimi posjeduju antimikrobna, antioksidacijska, antitumorna, antidepresivna, antiviralna i antikonvulzijska svojstva [11].



Cilj ovog rada bio je pripraviti eutektička otapala na bazi kolin-klorida te ispitati mogu li se oksimi uspješno pripraviti u eutektičkim otapalima na bazi kolin-klorida u usporedbi sa klasičnom sintezom. U prvoj fazi rada pripravljena su eutektička otapala na bazi kolin-klorida: kiselo eutektičko otapalo kolin-klorid/oksalna kiselina te bazično eutektičko otapalo kolin-klorid/urea. U drugoj fazi provedena je klasična sinteza benzaldoksima, te sinteza benzaldoksima u kiselom i bazičnom eutektičkom otapalu. U trećoj fazi ispitana je mogućnost oksimiranja supstituiranih aromatskih aldehida i ketona u kiselom eutektičkom otapalu, a četvrta je faza uključivala izolaciju i identifikaciju produkata reakcija.

## 2.LITERATURNI PREGLED

### 2.1. ZELENA KEMIJA

Godine 1990. donesen je Zakon o sprečavanju onečišćenja u Sjedinjenim Američkim Državama, što je omogućilo stvaranje novog originalnog i inovativnog načina za rješavanje rastućeg problema onečišćenja. Tim činom otvoren je put k razvoju koncepta „zelene“ kemije. Paul Anastas i John Warner prvi su upotrijebili pojam „zelena“ kemija te su razvili njezinih 12 principa. Godine 2005. Ryoji Noyori identificirao je tri ključna koraka razvoja „zelene“ kemije: upotreba superkritičnog ugljikovog dioksida kao zelenog otapala, vodeni vodikov peroksid za čistu oksidaciju i upotreba vodika u asimetričnoj sintezi [3].

„Zelena“ je kemija po definiciji Američke agencije za zaštitu okoliša (EPA-e) definirana kao kemija koja osmišljava kemijske produkte i procese neškodljive za okoliš te na taj način smanjuje i sprječava nastajanje onečišćenja. Program „zelene“ kemije obuhvaća promjene dosad primjenjivanih metoda i materijala u industrijskim procesima proizvodnje, a glavni je uvjet prihvatanja tog programa stvaranje ekonomske dobiti.

Principi „zelene“ kemije, prikazani u *Tablici 1.*, temelje se na 12 načela koja govore o smanjenju, odnosno uklanjanju opasnih ili štetnih tvari iz sinteze, proizvodnje i primjene kemijskih produkata te se time uporaba supstancija opasnih za ljudsko zdravlje i okoliš reducira ili eliminira. Prilikom osmišljavanja procesa „zelene“ kemije nemoguće je istodobno maksimalno udovoljiti zahtjevima svih 12 principa „zelenog“ procesa, ali se tijekom pojedinih stupnjeva sinteze pokušava primijeniti čim veći broj principa [1].

Do ostvarenja ciljeva „zelenog“ programa dolazi se kroz nekoliko trendova:

- ✓ Istraživanja na području katalitičkih i biokatalitičkih reakcija u cilju dobivanja visoko selektivnih, čistih spojeva bez nastanka toksičnih nusprodukata
- ✓ Traženja novih sirovina, neškodljivih i obnovljivih, kao što je npr. biomasa
- ✓ Osmišljavanja manje toksičnih eko-kompatibilnih kemikalija
- ✓ Pronalaženja i ispitivanja novih alternativnih reakcijskih medija, netoksičnih i obnovljivih kao što su voda, ionske tekućine i superkritične tekućine
- ✓ Istraživanja alternativnih putova za pročišćavanje zatrovanog zraka i vode radi poboljšanja njihove kvalitete, kao što su npr. fotokatalitičke reakcije

**Tablica 1.** 12 principa Zelene kemije

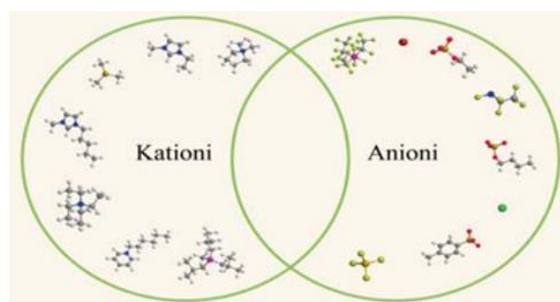
1. Bolje je spriječiti nastajanje otpada, nego ga obrađivati i uništavati nakon što je nastao.
2. Tijek kemijske sinteze treba osmisliti tako da se maksimalno uključe ulazne sirovine u konačni proizvod.
3. Sintetske procese, ako je to moguće, treba osmisliti tako da se u njima ne rabe i ne proizvode tvari toksične za ljude i okoliš.
4. Kemijske produkte treba osmisliti tako da im se smanji toksičnost, a zadrži djelotvornost.
5. Uporabu pomoćnih kemijskih tvari (npr. otapala, sredstava za razdjeljivanje i sl.) treba izbjeći ili zamijeniti neškodljivim, gdje god je to moguće.
6. Sintetske procese treba provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku tako da bi se energetske zahtjevi sveli na minimum.
7. Potrebno je upotrebljavati obnovljive sirovine gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo.
8. Treba izbjegavati nepotrebna proširenja procesa (npr. zaštićivanje funkcionalnih skupina, privremene modifikacije fizikalno-kemijskih procesa, itd.).
9. Katalitički reagensi selektivni koliko je to moguće, prihvatljiviji su od reagenasa u stehiometrijskim količinama.
10. Kemijski produkti moraju imati mogućnost pretvorbe u produkte neškodljive za okoliš nakon prestanka njihovog djelovanja.
11. Potrebno je primijeniti i razvijati analitičke metode za praćenje kemijskog, proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.
12. U kemijskim procesima potrebno je smanjiti uporabu tvari koje mogu uzrokovati štetne posljedice (eksplozija, vatra i štetno isparavanje).

Ostvarujući zadane ciljeve, „zeleni“ program mijenja ustaljenu industrijsku praksu – proizvodi, onečisti, pa tek poslije čisti, te krajem 20. stoljeća postaje srce i duša industrijske ekologije [2].

„Zelena“ kemija se bavi i razvojem i primjenom novih procesa koja koriste neškodljiva otapala te potiče upotrebu reakcijskih medija bezopasnih po zdravlje ljudi i okoliš. U većini sinteza rabe se hlapljiva organska otapala u barem jednom koraku sinteze, što dovodi do nastanka velike količine otpadnih tvari koje zagađuju okoliš. Danas se sve više napora i rada ulaže u smanjenje količine otpadnih tvari. Znanstvenici uviđaju potrebu zamjene hlapljivih organskih otapala nekim ekološki prihvatljivijim otapalima ili razvoja novih metoda proizvodnje i sinteze. U posljednje se vrijeme velika pozornost pridaje istraživanjima vezanim uz ionske tekućine. Ispituju se mogućnosti primjene ionskih tekućina u različitim industrijskim procesima vezanim za razvoj novih procesa i zamjenu hlapljivih organskih otapala.

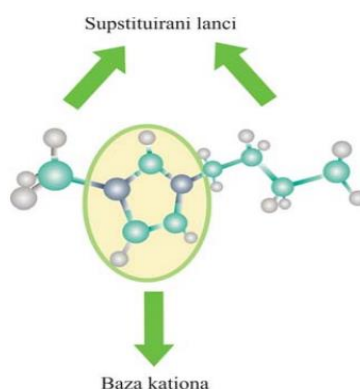
## 2.2. IONSKE TEKUĆINE

Ionske tekućine su organske soli koje su pri sobnoj temperaturi u tekućem stanju. Ionske tekućine posjeduju specifična svojstva te se zbog toga koriste u različite svrhe. Sastoje se od kationa i aniona (*Slika 1.*), a posjeduje visok stupanj nesimetričnosti, zbog čega ne mogu kristalizirati. Specifično svojstvo ionskih tekućina je talište niže od 100°C.



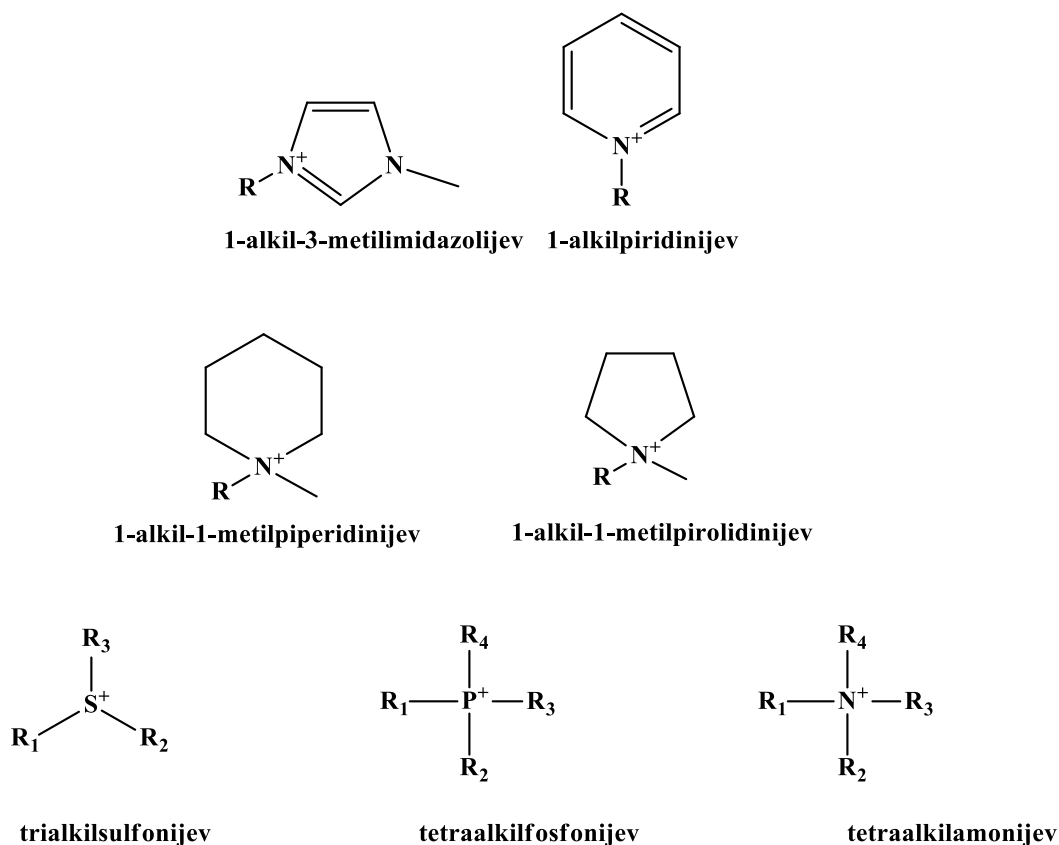
*Slika 1.*Struktura ionske tekućine

Upravo nisko talište čini ionske tekućine različitim od ostalih ionskih spojeva. Broj kombinacija kationa i aniona koji rezultira stvaranjem ionske tekućine gotovo je neograničen ( $10^8$ )<sup>2</sup>, čime je omogućeno dizajniranje ionskih tekućina za specifične svrhe. Kation se sastoji od baze, s jednim ili više bočnih supstituiranih alkilnih lanaca (*Slika 2.*) [4].

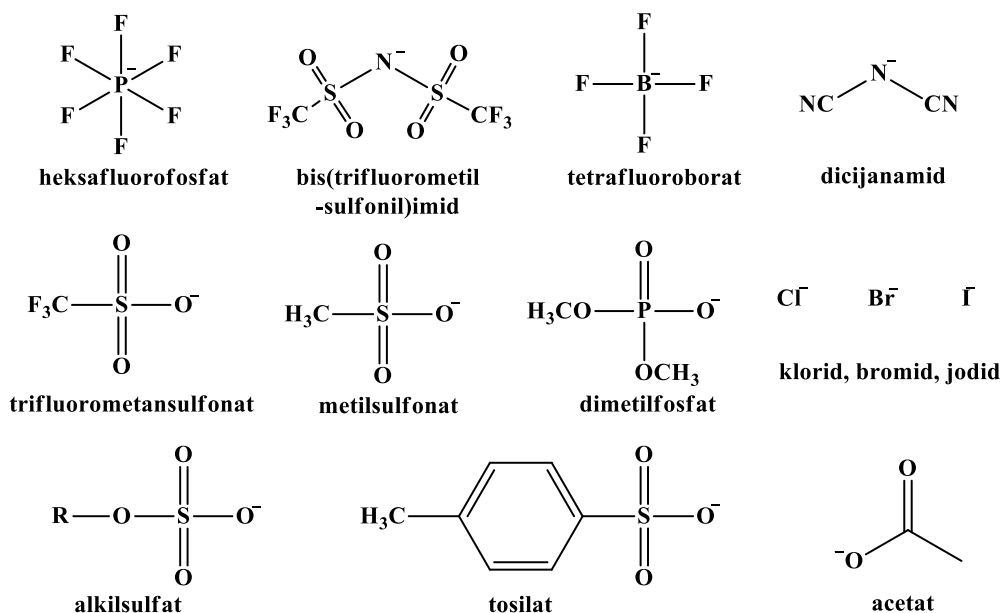


*Slika 2.*Struktura kationa

Kationi u ionskim tekućinama su najčešće različito supstituirane velike organske molekule male simetrije, koje sadrže pozitivno nabijen dušikov, sumporov ili fosforov atom, dok su tipični anioni halogenidi, tetrafluorborati, heksafluorfosfati, nitrati, sulfati, i dr. Odabrane strukture kationa i aniona prisutnih u ionskim tekućinama prikazane su na slikama 3 i 4 [5].



Slika 3. Uobičajene strukture kationa ionskih tekućina



Slika 4. Uobičajene strukture aniona ionskih tekućina

Vrsta i struktura kationa i aniona te njihova kombinacija utječu na svojstva ionske tekućine, a time i mogućnost uporabe ionske tekućine u odgovarajuće svrhe. Zbog već

spomenutog velikog broja mogućih kombinacija, gotovo je nemoguće unaprijed predvidjeti kako će pojedina kombinacija aniona i kationa utjecati na svojstva. Tako, na primjer, toplinska stabilnost i topljivost, kao i postojanost na zraku i vodi ovise o anionu. Veliki asimetrični kation odgovoran je za niske temperature tališta te utječe na viskoznost i gustoću ionske tekućine.

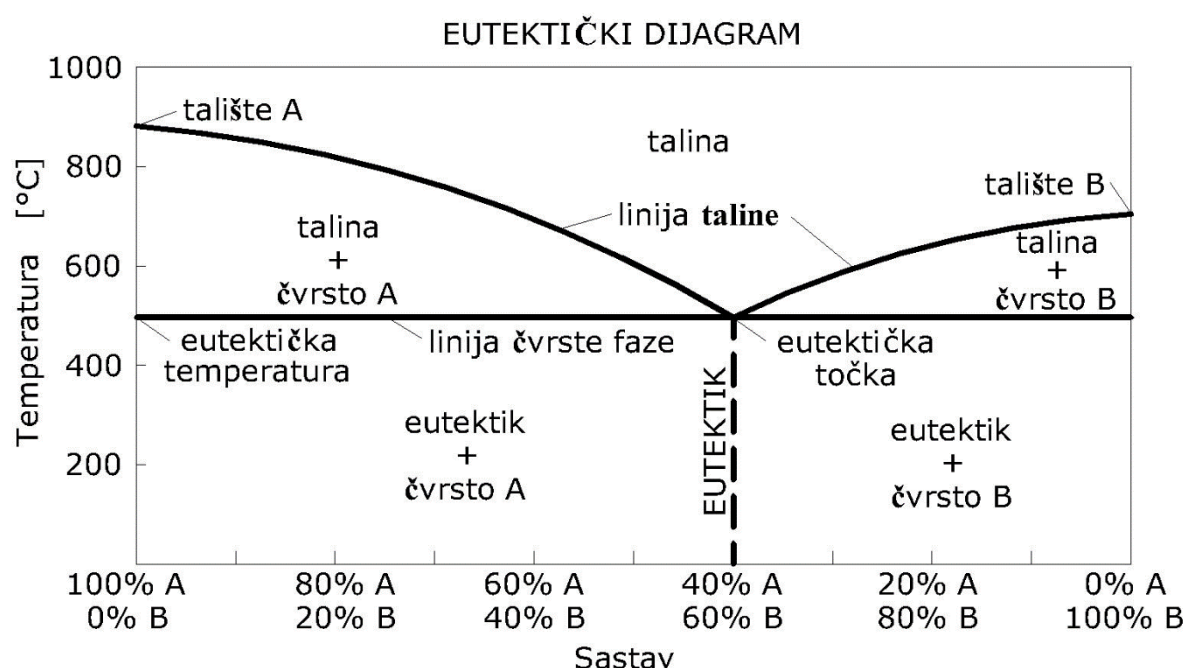
Prednosti ionskih tekućina u usporedbi s konvencionalnim organskim otapalima su: sposobnost otapanja različitih organskih i anorganskih tvari, u tekućem su stanju u širokom temperaturnom rasponu, velika toplinska i elektrokemijska postojanost, velika električna vodljivost, nehlapljive su zbog zanemarivog tlaka para, neeksplozivne i nezapaljive, mogu biti hidrofilne ili hidrofobne, mogu se regenerirati i višestruko koristiti, veća selektivnost, povišena djelotvornost procesa, znatno više brzine reakcija i procesa [4].

Ionske tekućine se u literaturi često dijele na ionske tekućine prve, druge, treće i četvrte generacije. Ionske tekućine prve generacije su soli koje se najčešće sastoje od različito supstituiranih imidazolijevih i piridinijevih kationa s anorganskim anionima koji sadrže klor. Izrazito su higroskopne i osjetljive na zrak i vodu, zbog čega nisu našle široku primjenu. Ionske tekućine druge generacije su soli koje ne sadrže halogenide i stabilne su u prisutnosti vode i vlage. Zbog niske točke tališta (do  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), dobre kemijske i toplinske stabilnosti, relativno niske viskoznost te stabilnosti na zraku i u vodi, njihova je primjena mnogo raširenija u odnosu na ionske tekućine prve generacije. Ionske tekućine treće generacije poznate su još kao funkcionalne ionske tekućine koje u strukturi sadrže neku funkcijsku skupinu ili su kiralne. Funkcijske skupine (npr.  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{Si}(\text{OR})_3$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{Cl}$ , itd. ) kovalentno su vezane na kation, ali mogu biti vezane i na anion. Unatoč velikom broju dobrih svojstava, ove tekućine pokazuju visoku toksičnost, a sama sinteza je dugotrajna i uključuje primjenu štetnih organskih otapala. Novu, četvrtu generaciju ionskih tekućina čine ionske tekućine temeljene na prirodnim sirovinama, poput šećera i aminokiselina [6].

U posljednje su vrijeme otkriveni i nedostaci ionskih tekućina poput topljivosti u vodi i slabe biorazgradivosti. Osim toga, njihova sinteza je daleko od ekološki prihvatljive jer općenito zahtijeva velike količine soli i otapala kako bi došlo do potpune razmjene aniona. Zbog toga su se znanstvenici sve više okrenuli razvoju nove generacije ionskih tekućina tzv. eutektičkim otapalima, koja su biorazgradiva i neškodljiva za zdravlje ljudi i okoliš.

## 2.3. EUTEKTIK

Eutektik je pojam koji označava smjesu ili slitinu dvije ili više tvari koja ima niže talište od tališta svake pojedine čiste komponente ili bilo koje njihove smjese, što je rezultat nastanka nekovalentnih intermolekularnih interakcija (vodikove veze ili van der Waalsovih interakcija). Eutektička točka najniža je temperatura na kojoj eutektička smjesa može postojati u tekućem stanju i u njoj je sastav taljevine i krute faze jednak. Eutektički dijagram stanja (*Slika 5.*) definira stanja sustava slitina kojega čine elementi (komponente A i B) s potpunom topljivošću u rastaljenom stanju, a djelomičnom topljivošću u krutom stanju.



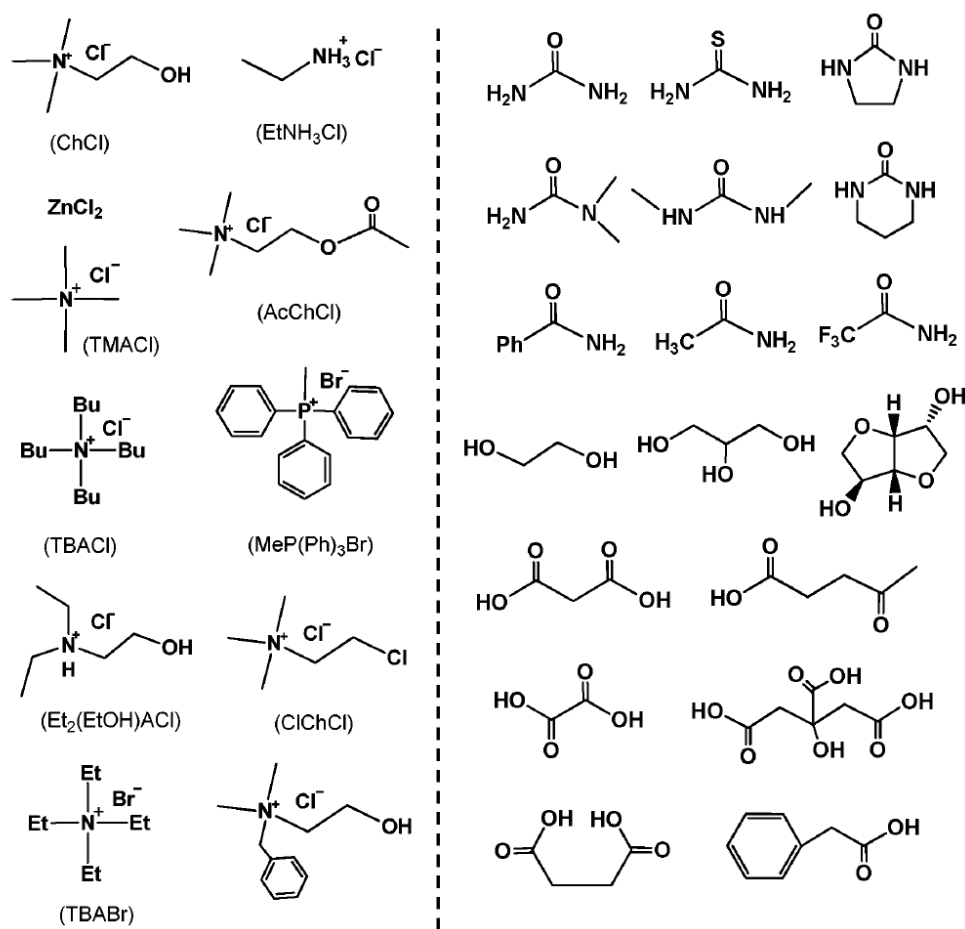
*Slika 5.* Eutektički dijagram

## 2.4. EUTEKTIČKA OTAPALA

Eutektička otapala (*eng. Deep eutectic solvents, DESs*) poznata su kao nova generacija ionskih tekućina. Ipak potrebno je istaknuti kako se zapravo radi o dvije različite vrste otapala. Eutektička otapala su sustavi formirani od eutektičke smjese Lewisove ili Brønstedove kiseline i baze koje mogu sadržavati razne anionske i/ili kationske vrste. Nasuprot tome, ionske su tekućine formirane prvenstveno iz jedne vrste aniona i kationa. Fizikalna svojstva (nehlapljivost, nezapaljivost, visoka viskoznost, visoka toplinska stabilnost, visoka topljivost,

slične sirovine za njihovu pripravu) ionskih tekućina i eutektičkih otapala su slična, no njihova kemijska svojstva se značajno razlikuju te su im zbog toga i područja primjene različita [7].

Eutektička otapala su otopine sastavljene od dvije ili više tvari, čije je talište niže od tališta čistih tvari od kojih su sastavljene. Obično se dobivaju kompleksiranjem kvaterni amonijeve soli s metalnom soli ili donatorom vodikove veze (HBD). Na *slici 5*. prikazane su različite kvaterni amonijeve soli koje se u kombinaciji s različitim donatorima vodikove veze, koriste u stvaranju DES-a. Mješanjem tih komponenata u određenim molarnim odnosima uz lagano zagrijavanje dolazi do stvaranja eutektičke smjese [8].



**Slika 5.** Uobičajene halogene soli i donori vodikove veze koji se koriste u sintezi DES-a

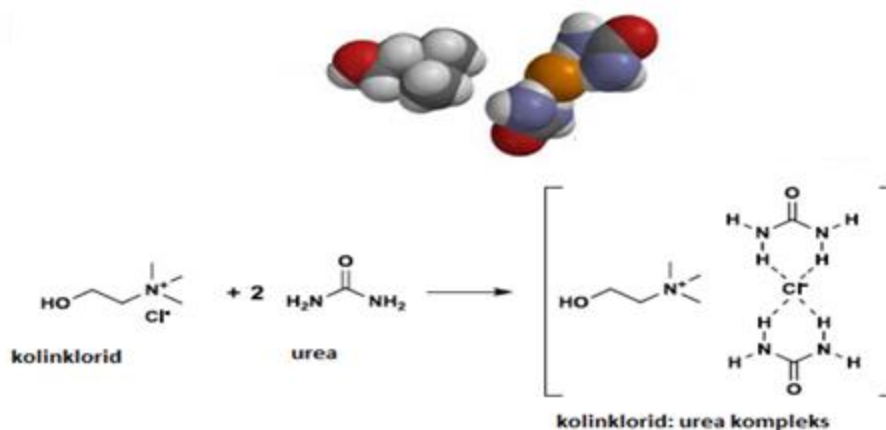
Postoje četiri različite vrste eutektičkih smjesa:

1. metalna sol + organska sol (npr.  $ZnCl_2$  + kolin -klorid)
2. hidrat metalne soli + organska sol (npr.  $CoCl_2 \times 6H_2O$  + kolin -klorid)
3. organska sol + donor vodikove (npr. kolin-klorid + urea)



4. metalni klorid + donor vodikove veze (npr.  $\text{ZnCl}_2$  + urea/etilen glikol/acetamid) <sup>8</sup>

Tipične komponente otapala koje su donori vodikovih veza su karboksilne kiseline, amidi, alkoholi i ugljikohidrati. U ovom radu korištena su otapala na bazi kolin-klorida koja pripadaju 3. skupini eutektičkih otapala.

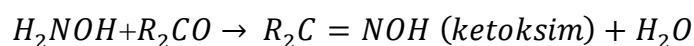
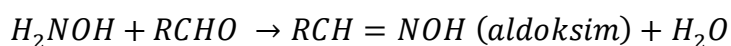


S tehnološkog gledišta, smjese kolin-klorida i tvari koje su donori vodikovih veza vrlo su važne, jer DES-ovi na bazi kolin-klorida imaju dobra fizikalna i kemijska svojstva slična onima ionskih tekućina, koja su toksičnija, no češća u upotrebi [9].

Eutektička otapala su biorazgradiva, stabilna, nisu hlapljiva, netoksična su za okoliš i zdravlje ljudi, a njihova je izravna upotreba u proizvodnji i industriji moguća bez dodatnog pročišćavanja. Cijena ovih otapala daleko je niža od klasičnih organskih otapala, što ih čini zanimljivima i sa financijskog aspekta. Eutektička se otapala mogu dizajnirati iz velikog broja različitih spojeva zbog čega je moguće dizajnirati njihova fizikalno-kemijska svojstva. Danas se sve više primjenjuju kao otapala ili zamjenski medij u organskim sintezama, biokemiji, elektrokemiji, enzimskoj katalizi, proizvodnji biodizela,...

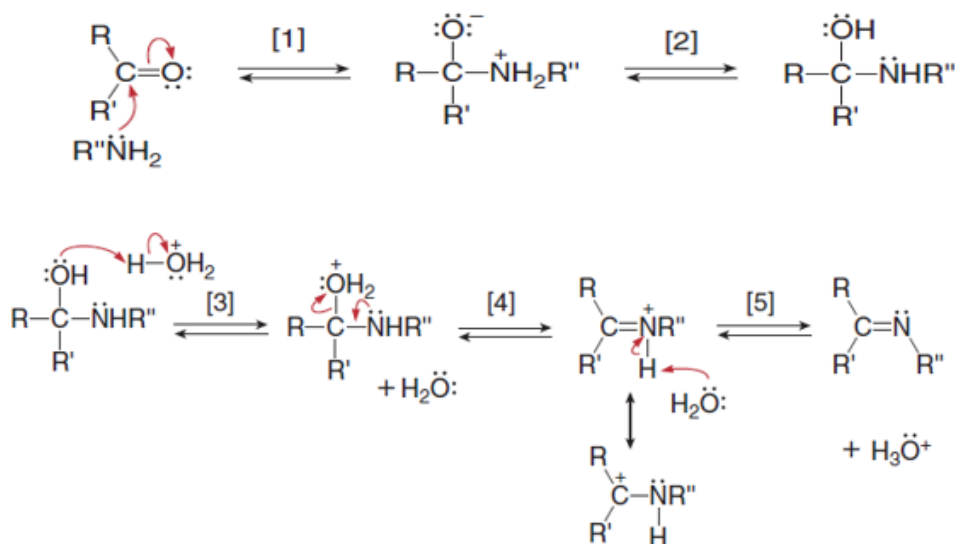
## 2.5. OKSIMI

Oksimi su organski spojevi opće formule  $R^1R^2C=NOH$ , gdje je  $R^1$  bočni organski lanac, a  $R^2$  može biti vodik ili neka druga organska skupina. Oksimi se dobivaju kondenzacijom aldehida ili ketona s hidrosilaminom. Oksimi izvedeni iz aldehida nazivaju se aldoksimi, a oni iz ketona ketoksimi.



Klasična metoda za sintezu oksima bazirana je na reakciji aldehida ili ketona sa hidrosilaminom u metanolu ili sa hidrosilamin-hidrokloridom u etanolu, izopropilnom alkoholu,  $NaOH/EtOH/H_2O$ ,  $Na_2CO_3/EtOH/H_2O$ ,  $NaOMe/MeOH$ .

Mehanizam pripreve oksima sličan je mehanizmu dobivanja imina. Prvi korak mehanizma je nukleofilni napad amina na elektrofilni karbonilni ugljik praćen prijenosom protona. U drugom koraku dolazi do protoniranja OH skupine koja se prevodi u  $H_2O$  dobru izlaznu skupinu i eliminira iz produkta pri čemu nastaje rezonancijom stabilizirani ion. Četvrti korak je deprotoniranje pri čemu nastaje oksim [11], *Slika 7*.



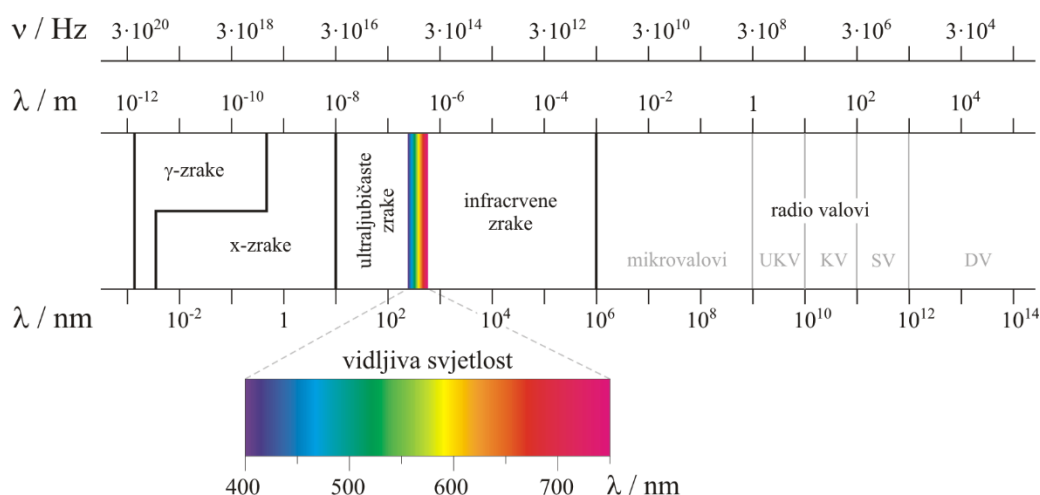
*Slika 7.* Mehanizam dobivanja oksima

Oksimi su u pravilu, bezbojni kristali slabo topljivi u vodi. Oksimi se koriste za zaštitu i pročišćavanje karbonilnih spojeva u organskoj sintezi. Također, oksimi posjeduju

antimikrobiološka, antioksidacijska, antitumorska, antidepresijska, antivralna i antikonvulzijska svojstva [10]. Spojevi koji se koriste kao antidoti kod trovanja bojnim otrovima, odnosno kao reaktivatori acetil-kolinesteraze AChE inhibirane bojnim otrovima u svojoj strukturi između ostalih strukturnih karakteristika imaju i oksimsku skupinu [12].

## 2.6. INFRACRVENA SPEKTROSKOPIJA

Spektroskopija infracrvenog zračenja (IR spektroskopija) je analitička metoda za detekciju, odnosno identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. IR spektroskopija obuhvaća područje spektra elektromagnetskog zračenja (*Slika 8*) u rasponu od 700nm – 1mm.



*Slika 8.* Spektar elektromagnetskog zračenja

Apsorpcijom elektromagnetskog zračenja dolazi do pobuđivanja molekulskih vibracija, a specifičnost vibracija svake molekule omogućuje određivanje sastava njezinih funkcijskih skupina, odnosno identifikaciju tvari. Kemijske veze spoja apsorbiraju svjetlost uslijed čega dolazi do istezanja ili savijanja kemijskih veza. Frekvencija svjetlosti, koju uzorak apsorbira karakteristična je za određene kemijske veze u molekuli analita. Pikovi koji se na određenoj frekvenciji javljaju u IR spektru karakteristični su za određenu kemijsku vezu. 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 [13].

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

Preparativna tankoslojna kromatografija izvođena je na pločama silikagela Kieselgel 60 F-254, Merck, dimenzija 20x20 cm, debljine sloja 2 mm. Kromatogrami su razvijani u sustavima otapala: čisti kloroform, kloroform : metanol (6 : 1) i kloroform: metanol ( 6:2).

Sva uparavanja izvedena su na rotacijskom vakuum-uparivaču Heidolph.

Uređaj za snimanje IR spektara produkata je Cary 630 FTIR, Agilent Technologies (*Slika 10.*). Za 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 sulfāte) detektor, a za korekciju spektra korištena je Happ Genzelova apodizacija. Rezultati su obrađeni pomoću Agilent MicroLab Software-a.

#### **Kemikalije koje su korištene u radu su:**

kolin-klorid ( Acrös )

urea (Gram mol)

oksalna kiselina (Alkaloid)

hiroksilamin-hidroklorid (Alkaloid)

benzaldehyd (Acrös)

acetofenon (Sigma-Aldrich)

anilin (Sigma-Aldrich)

bevodni natrijev sulfat,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ( KEMIKA)

natrijev acetat (Sigma-Aldrich)

diklor-etanol (Sigma-Aldrich)

kloroform (Sigma-Aldrich)

metanol (Sigma-Aldrich)

diklormetan (Sigma-Aldrich)

U radu su korištena otapala: voda, etil-acetat, dietil-eter, aceton, metanol, etanol, heksan, acetonitril. Sve upotrijebljene kemikalije i otapala bili su analitičke čistoće.

Svi polazni materijali (kolin-klorid, urea, oksalna kiselina) za pripremu eutektičkih otapala upotrebljeni su bez pročišćavanja, uz odvagu na analitičkoj vagi. Zbog visoke higroskopnosti kolin-klorid je sušen u vakuum sušioniku do konstantne mase (oko 24 h).

Ekonomija atoma za sva pripremljena eutektička otapala iznosi 100%, jer su svi atomi prisutni u polaznim materijalima uključeni u nastali produkt tj. ciljano eutektičko otapalo. Pri sintezi eutektičkih otapala nisu nastali nusprodukti, a otapala nije bilo potrebno pročišćavati budući da je čistoća početnih kemikalije bila *pro analysis*.



*Slika 10.* Cary 630 FTIR, Agilent Technologies

### 3.1. Priprava eutektičkih otapala

#### 3.1.1. Kolin-klorid/urea (DES1)

Kruti kolin-klorid (10 g, 0,007 mol) i urea (8,59 g, 0,014 mol) pomiješani su i miješani na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje na oko 80 °C, dok se svi kruti sastojci nisu otopili. Nakon zagrijavanja i miješanja, otapalo je ohlađeno na sobnu temperaturu i bez dodatnog pročišćavanja upotrebjeno za daljnje reakcije pripreve oksima. DES1 je gusta prozirna tekućina.

Atomska učinkovitost za pripremljeno eutektičko otapalo 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 analysis*.

#### 3.1.2. Kolin-klorid/ oksalna kiselina (DES2)

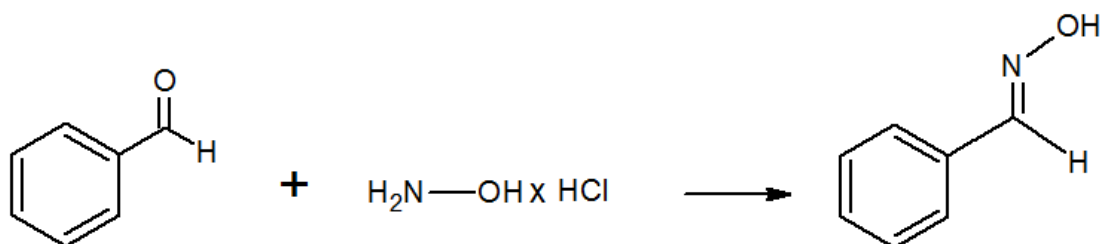
Kruti kolin-klorid (5 g) i oksalna kiselina (3,22 g) pomiješani su i zagrijavani na magnetskoj miješalici dok se svi kruti sastojci nisu otopili. Nakon zagrijavanja i miješanja, otapalo je ohlađeno na sobnu temperaturu i bez dodatnog pročišćavanja upotrebjeno za daljnje reakcije pripreve oksima. DES2 je prozirna tekućina.

Atomska učinkovitost za pripremljeno eutektičko otapalo je 100%, budući da su svi atomi prisutni u početnom materijalu inkorporirani u nastali produkt.



*Slika 11.* Priprava eutektičkog otapala kolin-klorid/urea

### 3.2. Priprava benzaldoksima (1)



#### Postupak A

Benzaldehid (0,318 g) i hidroksilamin-hidroklorid (0,208 g) otopljeni su u vodi (20 mL) uz dodatak natrijevog acetata (0,492 g) i uz zagrijavanje na magnetskoj mješalici. Tijek reakcije praćen je TLC kromatografijom uz smjesu otapala  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$  (6:1). Nakon cca 4 sata zagrijavanje se prekida i reakcijska smjesa ekstrahira diklormetanom 3x u obrocima od 10 mL. Donji (organski) sloj se suši s bezvodnim natrijevim sulfatom. Nakon sušenja, filtracije i uparavanja na rotacijskom uparivaču dobiven je sirovi produkt. Sirovi produkt je pročišćen prekrizacijom iz metanola.

#### Postupak B

U smjesu benzaldehida (0,106 g) i hidroksilamin-hidroklorida (0,208 g) doda se 4 mL eutektičkog otapala DES 1. Reakcijska smjesa zagrijavana je uz miješanje na magnetskoj mješalici, pri čemu je došlo do promjene boje iz prozirne u žutu. Reakcijska smjesa je gusta tekućina žute boje. Tijek reakcije praćen je TLC kromatografijom. Nakon nekog vremena, u matičnici su se pojavili bijeli kristalići koji su profiltrirani preko Hirschovog lijevaka, i zajedno s matičnicom i polaznim benzaldehidom stavljeni na kromatografsku pločicu koja je razvijena u otapalu kloroform : metanol = 6:2. TLC kromatografija je pokazala da dobiveni kristali nisu željeni spoj, a također nije potvrđen njihov nastanak ni u matičnici.

#### Postupak C

Smjesa benzaldehida (0,318 g), hidroksilamin-hidroklorida (0,208 g) i 0,5 mL DES2 zagrijavana je na  $60^\circ\text{C}$  uz miješanje magnetskom mješalicom 1,5 h. Nakon otprilike 30 minuta kristali polaznih spojeva su potpuno otopljeni. Nakon završetka reakcije, reakcijska je smjesa

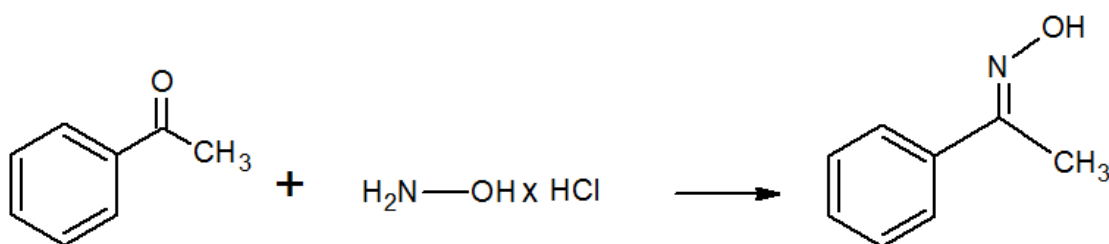


ekstrahirana s 5 mL vode i 5mL etil-acetata. Gornji sloj (etil-acetatni) je nakon sušenja bezvodnim natrijevim sulfatom i filtriranja uparen na rotacijskom vakuum uparivaču.

#### Postupak D

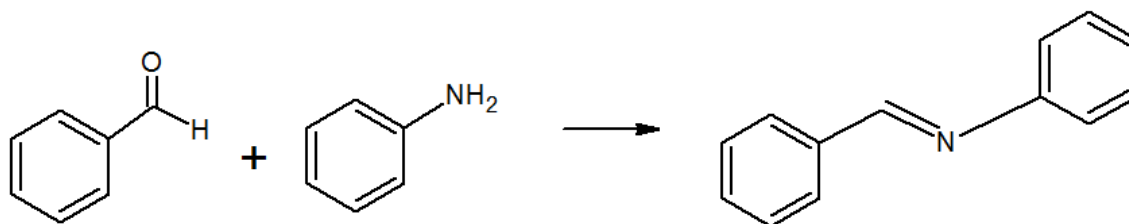
Benzaldehid (0,106 g) i hidroksilamin-hidroklorid (0,07 g) otopljeni su u oksalnoj kiselini (20 mL) uz dodatak 3 mL acetonitrila. Reakcijska smjesa je miješana pri temparturi refluksa 2 sata. Nakon zagrijavanja reakcijska smjesa je ohlađena i u nju dodano 20 mL vode. Potom je reakcijska smjesa ekstrahirana diklormetanom 3x u obrocima po 10 mL. Nakon sušenja, filtracije i uparavanja na rotacijskom uparivaču dobiven je sirovi produkt.

#### 3.3. Priprava acetofenoksima (2)



Acetofenon (0,360 g), hidroksilamin-hidroklorid (0,208 g) i 0,5 mL DES2 zagrijavani su na 60°C uz miješanje magnetskom miješalicom 1,5 h. Nakon otprilike 30 minuta reakcijska je smjesa prozirna, a kristali polaznih spojeva su potpuno otopljeni. Nakon završetka reakcije, reakcijska je smjesa ekstrahirana s 5mL vode i 5mL etil-acetata. Gornji je sloj (etil-acetatni) je nakon sušenja bezvodnim natrijevim sulfatom profiltriran te je uparen na rotacijskom vakuum uparivaču.

### 3.4. Priprava benzalanilina (3)



Smjesa anilina (0,279 g), benzaldehida (0,318 g) i 0,5 mL DES-a zagrijavana je na 60°C uz miješanje magnetskom miješalicom. Nakon otprilike 1,5 h prekinuto je zagrijavanje i reakcijskoj smjesi dodano 5 mL etil-acetata i 5 mL vode te su odvojeni slojevi. Etil-acetatni sloj je odvojen, osušen bezvodnim natrijevim sulfatom i uparen na rotacijskom vakuum uparivaču. Produkt je svijetlo žuta tekućina, koja kristalizira pri temperaturi od 8 °C u hladnjaku.

IR (KBr) / cm <sup>-1</sup>	3058, 2889, 2360, 1625, 1576, 1449, 1366, 1192, 1162, 754, 690
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,18–7,25 (m, 3H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,87–7,92 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	120.83, 125.89, 128.73, 128.77, 129.11, 131.33, 136.19, 152.05, 160.33.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada bila je priprava eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida te ispitivanje mogućnosti sinteze oksima aromatskog aldehida benzaldehida i aromatskog ketona acetofenona u priređenim eutektičkim otapalima.

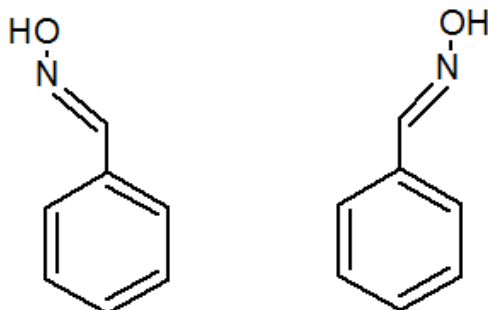
U prvoj fazi rada pripravljena su dva eutektička otapala na bazi kolin-klorida: kiselo eutektičko otapalo kolin-klorid/oksalna kiselina te bazično otapalo kolin-klorid/urea. Otapala su uspješno priređena i kao takva bez prethodnog pročišćavanja primjenjena u sljedećoj fazi reakcije.

Kao supstrat za reakcije oksimiranja izabran je aromatski aldehyd benzaldehid i reakcijom s hidroksilamin-hidrokloridom klasičnom sintezom uz dodatak natrijevog acetata i vode uspješno priređen benzaldoksim (**1**), benzaldoksim je priređen uz 94 %-tno iskorištenje. Nakon uspješne klasične sinteze benzaldoksima pokušana je sinteza u eutektičkim otapalima, kiselom kolin-klorid/oksalna kiselina i bazičnom kolin-klorid/urea. Reakcija u bazičnom eutektičkom otapalu kolin-klorid/urea, nije bila uspješna, za razliku od reakcije u kiselom eutektičkom otapalu DES2 u kojem je produkt priređen uz 74 %-tno iskorištenje. Benzaldoksim je priređen i modificiranom sintezom u acetonitrilu uz dodatak oksalne kiseline, **Tablica 2**. Reakcija je bila uspješna, a iskorištenje je iznosilo 83 %. Veliko iskorištenje (95 %) u reakciji oksimiranja benzaldehida u identičnim uvjetima (acetonitril, oksalna kiselina) dobili su autori Ghazlojeh i Setamdideh [15].

**Tablica 2.** Obilježja dobivenih oksima

Spoj		$M$ g/mol	Iskorištenje %	$T_t$ °C
Benzaldoksim ( <b>1</b> )	Klasična sinteza	121,139	94	30-33
	DES1	121,139	0	-
	DES2	121,139	74	30-33
	Modificirana klasična sinteza	121,139	83	30-33
Acetofenoksim( <b>2</b> )		125,166	98	55-60
Benzalanilin ( <b>3</b> )		181,24	61	52-54

Adicija hidroksilamin-hidroklorida na karbonilnu skupinu i nastanak oksima je važna reakcija organske sinteze. Osim u slučaju simetričnih ketona, nastaje smjesa izomernih oksima (*Z* ili *E*) **Slika 12.** koji mogu imati različito biološko djelovanje [11].

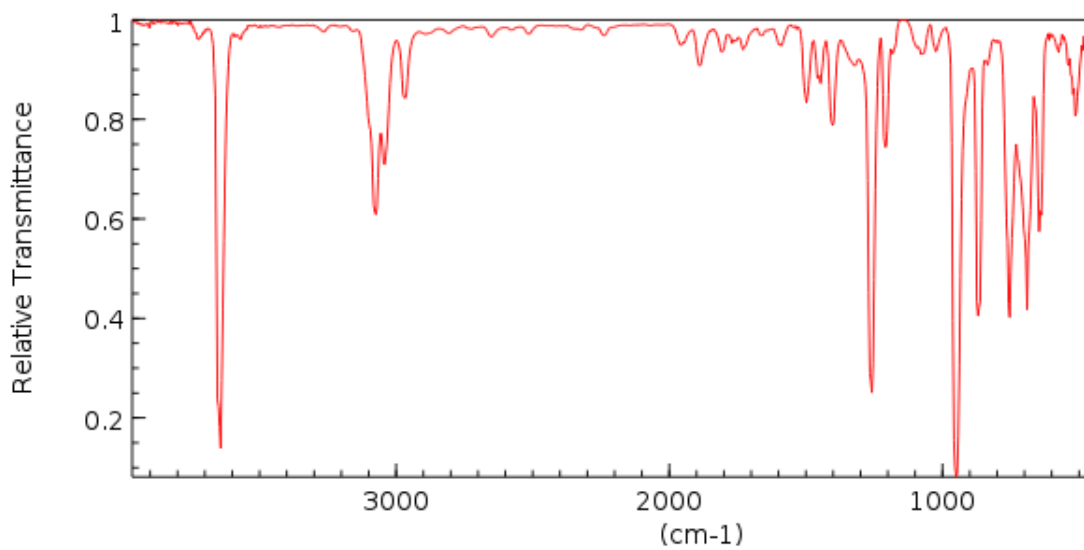


**Slika 12.** Z i E- benzaldoksim

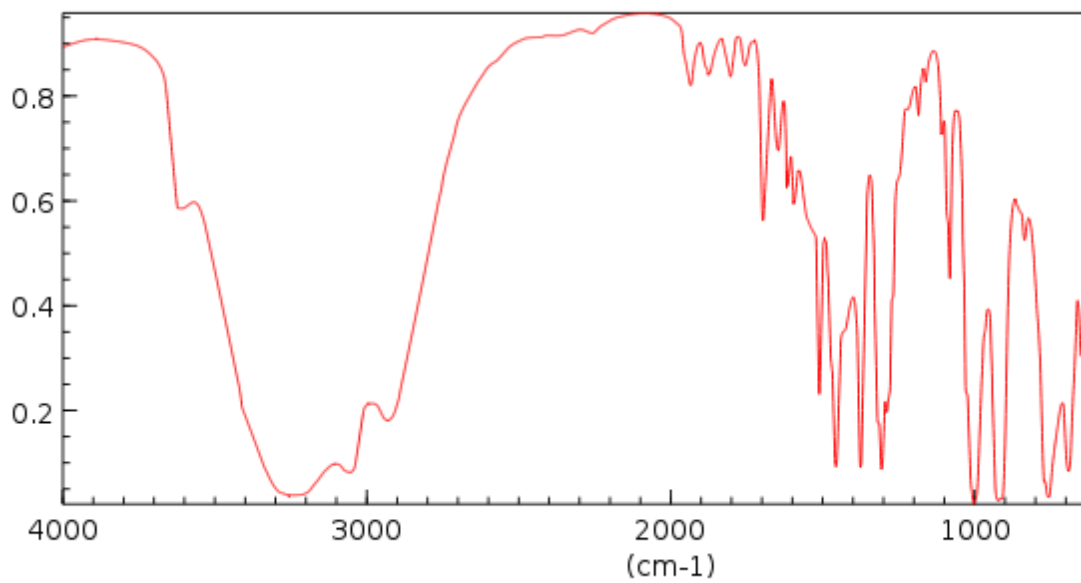
Na temelju rezultata oksimiranja benzaldehida, zaključeno je kako je kiselo eutektičko otapalo kolin-klorid/oksalna kiselina bolje od bazičnog eutektičkog otapala kolin-klorid/urea te su izvedene još dvije reakcije oksimiranja u kiselom eutektičkom otapalu. Acetofenoksim (**2**) uspješno je priređen u iskorištenju od 98 %, a uspješno je sintetiziran i imin (**3**) u iskorištenju 61 %. Sinteza oksima kao i sinteza imina odvijaju se identičnim mehanizmom koji uključuje reakciju karbonilne skupine bilo s primarnim aminom, bilo s hidroksilaminom.

Azizi i sur. proveli su reakcije sinteze imina u eutektičkom otapalu kolin-klorid/urea. Reakciju su provodili pri temperaturi 60 °C u vremenu 1-4 sati u ovisnosti od upotrebljenog aldehida. Priredili su benzalanilin (**3**) u iskorištenju 95 % [14].

U trećoj fazi rada svi su sirovi produkti pročišćeni i struktura im je potvrđena na temelju tališta i IR spektara. IR spektri oksima karakterizirani su intenzivnom vrpcom istezanja OH skupine, koja se nalazi u području od 3500-3050  $cm^{-1}$ , vrpca C=N javlja se najčešće kao široka vrpca u području između 1700 i 1400 $cm^{-1}$ , no većinom ovisi o arilnim supstituentima pa se može javiti i pri nešto većim valnim duljinama. Vibracije aromatskog prstena javljaju se pri 1100-1300 $cm^{-1}$  te mogu ometati određivanje vrpce C=N. Vrpca N-O javlja se između 950- 1050  $cm^{-1}$  često s više maksimuma [16-17]. Na slikama 13. i 14. prikazani su IR spektri čistih benzaldoksima (**Slika 13.**) te čistog acetofenoksima (**Slika 14.**).



*Slika 13.* IR spektar benzaldehida



*Slika 14.* IR spektar acetofenonoksima

## 5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je pripremiti eutektička otapala na bazi kolin-klorida, ispitati mogu li se oksimi uspješno pripremiti u eutektičkim otapalima na bazi kolin-klorida te usporediti reakcije pripremljanja oksima klasičnom sintezom, u eutektičkim i drugim otapalima. Otapala su uspješno priređena i kao takva bez prethodnog pročišćavanja primijenjena u sljedećoj fazi reakcije.

Reakcija oksimiranja benzaldehida hidrosilamin-hidrokloridom provedena je na četiri načina: klasična sinteza uz dodatak vode i natrijevog acetata, sinteza u bazičnom eutektičkom otapalu kolin-klorid/ urea (DES1), sinteza u kiselom eutektičkom otapalu (DES2) te sinteza po autorima Ghoslojeh i Setamdideh koja se odvija u otapalu acetonitrilu uz dodatak oksalne kiseline. Klasična sinteza kao i sinteza po Ghoslojeh i Setamdideh bile su uspješne i benzaldoksim je priređen uz iskorištenje od 94 i 83 %. Bazično eutektičko otapalo kolin-klorid/urea nije bilo pogodno za reakciju. Nije došlo do nastanka željenog produkta, za razliku od kiselog eutektičkog otapala na bazi kolin-klorid urea u kojem je uspješno sintetiziran benzaldoksim u velikom iskorištenju (74 %). Na temelju provedene sinteze benzaldoksima u dva različita eutektička otapala na bazi kolin-klorida, kiselom i bazičnom, zaključeno je kako je kiselom eutektičko otapalo kolin-klorid oksalna kiselina bolje i učinkovitije od bazičnog eutektičkog otapala kolin-klorid/urea za reakcije oksimiranja aldehida te su u njemu provedene još dvije reakcije.

Reakcije acetofenona i hidrosilamin-hidroklorida te benzaldehida i anilina u kiselom eutektičkom otapalu kolin-klorid/oksalna kiselina uspješno su provedene.

Sinteza acetofenonoksima (2) u kiselom eutektičkom otapalu kolin-klorid/oksalna kiselina dala je produkt u iskorištenju od gotovo 100% (98%). Reakcija između benzaldehida i anilina provedena u istom otapalu, također je bila uspješna, iskorištenje reakcije (61%).

Na temelju dobivenih rezultata provedenih sinteza, zaključeno je kako su eutektička otapala na bazi kolin-klorida dobar medij za sintezu oksima na ekološki prihvatljiv i neškodljiv način.

Predmet budućeg istraživanja biti će ispitati različite kombinacije eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida te njihovu primjenu u sintezi oksima, ali i drugih organskih spojeva.

## LITERATURA

1. M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, J. Vorkapić-Furač, "Zelena" kemija otvara put čistim ekološki prihvatljivim kemijskim procesima, *Kemija u industriji* 53 (2004), 5 ; str. 217–224
2. M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, V. Kovač, J. Vorkapić-Furač, Dominantni trendovi "zelene" kemije, *Kemija u industriji* 54. (2005), 5 ; str. 255-272
3. U. Chanshetti, Green Chemistry: Environmentally Benign Chemistry, *International Journal of Advanced Research in Chemical Science* Vol. 1(2014.), str. 110-115
4. A. Sander, Ionske kapljevine u službi zelene kemije, *Polimeri: časopis za plastiku i gumu*, Vol.33, No.3-4, travanj 2013., str 127-129.
5. M. Cvjetko Bubalo, K. Radošević, I. Radjočić Redovniković, J. Halambek, J. Vorkapić-Furač, V. Gaurina Srček, Ionske kapljevine – razvoj i izazovi industrijske primjene. *Kem. Ind.* 63 (5-6), 2014., 163–171.
6. <https://www.intechopen.com/books/ionic-liquids-new-aspects-for-the-future/new-generations-of-ionic-liquids-applied-to-enzymatic-biocatalysis>"title="New Generations of Ionic Liquids Applied to Enzymatic Biocatalysis">New Generations of Ionic Liquids Applied to Enzymatic Biocatalysis</a>, 25.05.2017.
7. E.L. Smith, A.P. Abbot, K.S. Ryder, Deep eutectic solvent (DESS) and their applications, *Chemical Reviews*, 114, 2014, 11060–11082.
8. Q. Zhang, K. De Olivera Viger, S. Royer, F. Jérôme, Deep eutectic solvents: synthesis, properties, and applications, *Chemical Society Reviews*, 41, 2012., 7108-7146.
9. A.P. Abbott, D.Boothby, G.Copper, D.L.Davies, R.K. Rasheed, Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: versatile alternatives to ionic liquids, *Journal of the American Chemistry Society*, 126 (29), 2004., str. 9142-9147.
10. M. Cvjetko Bubalo, M. Panić, K. Radošević, I. Radojčić Redovniković, Metode priprave eutektičkih otapala, *Croatian journal of food technology, biotechnology and nutrition* 11 3-4), 2016., 164-168.
11. Z.Rappoport, J.F.Liebman, The chemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids part 1, Wiley and sons, 2009. , 163-233.
12. J.Kassa. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents, *Journal of toxicology*, Vol.40, No.6, 2002., 803-816.

13. H.Günzler, H.-U. Gremlich, Uvod u infracrvenu spektroskopiju, Školska knjiga, Zagreb 2006.
14. N.Azizi, M. Edrisi, Deep eutectic solvent catalyzed eco-friendly synthesis of imines and hydrobenzamides, Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, Vol. 146 (10), 2015., 1695-1698.
15. N.P.Ghozlojeh, D. Setamdideh, Synthesis of oximes from the corresponding of organic carbonyl compounds with  $NH_2OH \times HCl$  and oxalic acid, Oriental journal of chemistry, Vol. 31 (3), 2015., 1823-1825.
16. A.Palm, H.Werbin, The infrared spectra of alpha and beta oximes, Canadian Journal of Chemistry, 1953, 31(11): 1004-1008.
17. [www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/Spectrpy/InfraRed/infrared.htm](http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/Spectrpy/InfraRed/infrared.htm)  
10.06.2017.