

Priprava aromatskih heterocikličkih oksima

Nikolić, Anđelo

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:217:490306>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-05**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Andelo Nikolić

PRIPRAVA AROMATSKIH HETEROCIKLIČKIH OKSIMA

Diplomski rad

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

Zagreb, 2019.

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 Zlatana Spahića, mag. chem.

Zahvale

U prvom redu se zahvaljujem prof. dr. sc. Ines Primožič na prihvaćanju mentorstva te odabiru teme mog diplomskog rada. Zahvaljujem se na strpljenju, uloženom trudu, savjetima te znanju koje je, tijekom izrade ovog rada, nesebično dijelila samnom.

Zahvaljujem se svom neposrednom voditelju rada Zlatanu Spahiću, mag. chem. koji je bio uistinu od pomoći, savjesno pratio moj ekperimentalni rad te ukazao mi na pojedine greške ili propuste koji su mi mnogo značili u vidu oblikovanja mojih vještina i svjetonazora kao budućeg kemičara.

Veliko hvala mojim prijateljima s kojima sam razmjenjivao iskustva tokom studija, s kojima sam se veselio, družio, te na kraju krajeva, stekao lijepa prijateljstva.

Hvala svim profesorima koji su me tijekom studija na određeni način oblikovali kao osobu, otvorili mi vrata u svijet znanosti (o kemiji) te usadili u mene temeljne vrijednosti koje treba njegovati i dalje razvijati.

Na kraju, najveće hvala mojoj obitelji koja je bila uz mene tokom cjelokupnog školovanja i u najljepšim i najgorim trenucima. Posebno ističem roditelje koji su veliki naglasak stavili na moje obrazovanje, omogućili mi sredstva i bili moja najveća moralna podrška.

Andelo Nikolić

Sadržaj

SAŽETAK.....	VI
ABSTRACT	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Alehidi i ketoni kao prekursori u sintezi oksima.....	2
2.1.1. <i>Struktura aldehida i ketona.....</i>	<i>2</i>
2.1.2. <i>Fizikalna svojstva te izvori aldehida i ketona</i>	<i>3</i>
2.1.3. <i>Reakcije aldehida i ketona</i>	<i>4</i>
2.1.4. <i>Dimetilaminobenzaldehid i dimetilaminocinamaldehyd.....</i>	<i>6</i>
2.2. Oksimi	7
2.2.1. <i>Općenito o strukturi i fizikalnim svojstvima oksima</i>	<i>7</i>
2.2.2. <i>Najčešće reakcije pripreve oksima</i>	<i>8</i>
2.2.3. <i>Primjena oksima</i>	<i>12</i>
2.2.4. <i>Oksimi kao protuotrovi (antidoti) živčanih otrova.....</i>	<i>12</i>
2.3. Mehanokemijska sinteza	15
2.3.1. <i>Kratki povijesni pregled razvoja mehanokemije.....</i>	<i>15</i>
2.3.2. <i>Općenito o mehanokemiji.....</i>	<i>15</i>
2.3.3. <i>Primjena mehanokemije.....</i>	<i>17</i>
2.3.4. <i>Alternativne, ekološki prihvatljive metode pripreve oksima.....</i>	<i>17</i>
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	22
3.1. Opće napomene	22
3.2. Priprava 2-(N,N-dimetilaminometil)cikloheksanon hidroklorida klasičnom sintezom (1).....	23
3.3. Priprava 2-(N,N-dimetilaminometil)cikloheksanona klasičnom sintezom (2).....	23
3.3.1. <i>Uklanjanje HCl-a.....</i>	<i>23</i>
3.4. Priprava oksima 3 – 5.....	24
3.4.1. <i>Općeniti postupak pripreve oksima 3 – 5 klasičnom sintezom u otopini</i>	<i>24</i>
3.4.2. <i>Općeniti postupak pripreve oksima 3 – 5 mehanokemijski</i>	<i>24</i>
3.4.3. <i>Priprava 4-(N,N-dimetilaminometil)cikloheksanon-oksima (3).....</i>	<i>25</i>
3.4.4. <i>4-(dimetilamino)benzaldehyd-oksima (4).....</i>	<i>25</i>
3.4.5. <i>4-(dimetilamino)cinamaldehyd-oksima (5).....</i>	<i>27</i>

3.4.6. Protoniranje 4-(dimetilamino)benzaldehyd-oksima	28
3.4.7. Sinteza N-metil-4-(dimetilamino)cinamaldehyda	28
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	30
4.1. Priprave ketona 1 i 2 klasičnom sintezom u otopini	31
4.2. Priprave oksima 3 – 5 klasičnom sintezom	32
4.2.1. Priprava oksima 3	33
4.2.2. Priprava oksima 4	34
4.2.3. Priprava oksima 5	37
4.2.4. Usporedba spektara oksima 3 – 5	37
4.3. Priprave oksima 3 – 5 mehanokemijski	37
4.3.1. Priprave oksima 3 – 5 mehanokemijski bez prisutnosti otapala	38
4.3.2. Priprave oksima 4 i 5 mehanokemijski uz katalitičku količinu otapala	39
4.4. Protoniranje spoja 4	40
4.5. Priprava N-metilne kvaterne amonijeve soli 4-dimetilamino cinamaldehyda	41
§ 5. ZAKLJUČAK	42
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	43
§ 7. LITERATURNI IZVORI	44
§ 8. ŽIVOTOPIS	VIII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVA AROMATSKIH HETEROCIKLIČKIH OKSIMA

Andelo Nikolić

U ovom diplomskom radu sintetizirana je sol 2-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanona Mannichovom reakcijom. Klasičnom reakcijom kondenzacije s hidroksilamonijevim kloridom u otopini pripremljeni su oksimi 2-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanona, 4-dimetilaminobenzaldehida te 4-dimetilaminocinamaldehida. Pored klasične sinteze, navedena tri oksima pripremljena su i mehanokemijskom sintezom bez prisutnosti otapala te uz katalitičku količinu otapala (etanol, aceton). Tijek mehanokemijskih reakcija praćen je FTIR spektroskopijom. Izvedena je i reakcija protoniranja oksima 4-dimetilaminobenzaldehida te metiliranja 4-(trimetilamonijevog)cinamaldehida. Svim pripremljenim spojevima struktura je dokazana standardnim analitičkim spektroskopskim metodama (FTIR, ^1H i ^{13}C NMR).

(45 stranica, 20 shema, 12 slika, 1 tablica, 37 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: sinteza, Mannichova reakcija, oksimi, mehanokemija

Mentor: prof. dr. sc. Ines Primožič
Neposredni voditelj: Zlatan Spahić, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožič
 2. prof. dr. sc. Željka Soldin
 3. izv. prof. dr. sc. Sanda Rončević
- Zamjena: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Datum diplomskog ispita: 12. srpnja 2019.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

SYNTHESES OF AROMATIC HETEROCYCLIC OXIMES

Anđelo Nikolić

In this diploma thesis, the salt of 2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)cyclohexanone was prepared by performing Mannich reaction. Condensation of prepared 2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)cyclohexanone, 4-dimethylaminobenzaldehyde and 4-dimethylaminocinnamaldehyde with the hydroxylamine hydrochloride resulted in the classical synthesis of appropriate oximes. Besides the classical syntheses in the solution, oximes were prepared by mechanochemical synthesis as well: without presence of the solvent and with the addition of the catalitical amount of the solvent (ethanol, acetone). Reaction course was monitored by FTIR spectroscopy. Furthermore, 4-(dimethylammonium)benzaldehyde oxime was prepared and the reaction of methyl iodide and 4-dimethylaminocinnamaldehyde performed. All compounds were characterized by standard analytical spectroscopy methods (FTIR, ^1H i ^{13}C NMR).

(45 pages, 20 figures, 12 figures, 1 table, 37 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: synthesis, Mannich reaction, oximes, mechanochemistry

Mentor: Dr. Ines Primožič, Professor
Assistant mentor: Zlatan Spahić, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Professor
 2. Dr. Željka Soldin, Professor
 3. Dr. Sanda Rončević, Associate Professor
- Substitute: Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor

Date of exam: July 12, 2019

§ 1. UVOD

Oksimi se koriste kao građevni blokovi u sintezi različitih biološki aktivnih spojeva (primjerice antimikrobna sredstva¹, insekticidi², te vazodilatatori³). Među najvažnijim oksimskim lijekovima su spojevi koji se koriste kao antidoti živčanih bojnih otrova.⁴ Živčani bojni otrovi inaktiviraju enzim acetilkolinesterazu (AChE) fosforilacijom aminokiseline serina u aktivnom mjestu. Oksimi mogu reaktivirati inhibiranu acetilkolinesterazu nukleofilnim napadom na atom fosfora tvoreći konjugat oksim-fosfonat te slobodni enzim.

U sintezi oksima primjenjuju se klasični postupci organske sinteze, dok se već duže vrijeme razvijaju i sintetske procedure koje su ekološki prihvatljivije, kao što su sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem⁵ ili mehanokemija.⁶ Mehanistički detalji reakcija provedenih tim metodama su većim dijelom nepoznati, te predstavljaju zanimljivo područje istraživanja gdje se detalji mehanokemijskih reakcija studiraju npr. pomoću *in situ* Ramanove ili *ex situ* infracrvene spektroskopije s Fourierovom transformacijom (FTIR, engl. Fourier-transform infrared spectroscopy).⁶

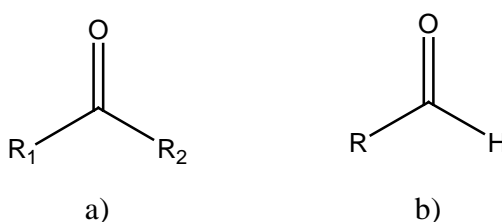
U ovom radu pripremljeni su oksimi različitih heterocikličkih sustava klasičnim metodama sinteze i primjenom mehanokemije.⁷ Spojevi su pripremljeni reakcijom odgovarajućih aldehida ili ketona i hidroksilamonijevog klorida s ili bez dodatka neke od organskih dušikovih baza. Mehanokemijska sinteza izvođena je u kugličnom mlinu bez i/ili s katalitičkom količinom otapala (LAG, engl. liquid assisted grinding). Reakcije su praćene i analizirane FTIR spektroskopijom te spojevi karakterizirani FTIR i spektrometrijom nuklearne magnetske rezonancije (¹H i ¹³C NMR analizom). Određena je važnost otapala i vrsta i količina baze u mehanokemijskim reakcijama priprave oksima korištenjem hidroksilamonijevog klorida.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Alehidi i ketoni kao prekursori u sintezi oksima

2.1.1. Struktura aldehida i ketona

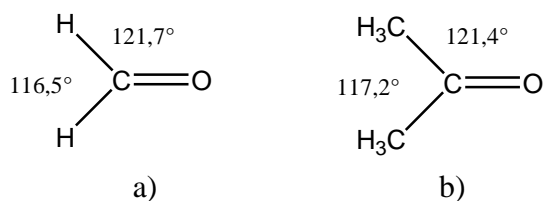
Aldehidi i ketoni često se zovu i karbonilni spojevi jer imaju karbonilnu skupinu ($>C=O$). Karbonilna skupina jedna je od funkcijskih skupina koja se može podvrgnuti najrazličitijim kemijskim pretvorbama. Velik broj kemijskih reakcija događa se upravo na karbonilnoj skupini.⁸ Keton ima dvije alkilne, alkilnu i arilnu ili dvije arilne skupine vezane za karbonilni ugljikov atom. Aldehid ima za karbonilni ugljikov atom vezanu jednu alkilnu ili arilnu skupinu i jedan vodikov atom.⁹ Općenito, strukturne formule aldehida i ketona prikazane su na slici 2.1.



Slika 2.1. Opće strukturne formule: a) ketona; i b) aldehida

Formaldehid, CH_2O , najjednostavniji je spoj s karbonilnom skupinom. Formaldehid ima dvije σ veze s vodikovim atomima i jednu π vezu s kisikovim atomom. Navedene koplanarne veze leže otprilike pod kutem od 120° .

Tri atoma ili skupine atoma vezane za karbonilni ugljikov aldehida ili ketona nisu ekvivalentne, ali vezni kutevi oko karbonilnog ugljikovog atoma u aldehydima i ketonima su blizu idealnih 120° veznih kuteva sp^2 -hibridiziranog ugljikovog atoma, kao što je prikazano za formaldehid i aceton na slici 2.2.¹⁰

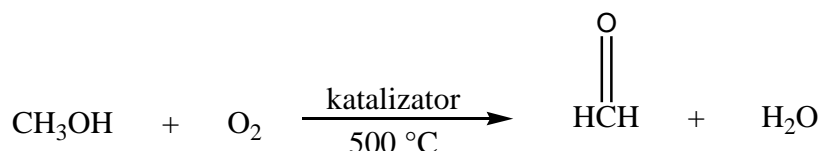


Slika 2.2. Međuvezni kutevi u a) formaldehidu i b) acetonu

2.1.2. Fizikalna svojstva te izvori aldehida i ketona

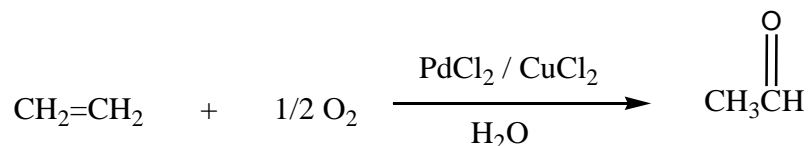
Općenito, aldehidi i ketoni imaju veće točke vrelišta od ugljikovodikovih analoga zato što su polarniji, te su dipol-dipol privlačne sile među molekulama su jače.¹¹ No, u karbonilnim spojevima se ne javlja vodikova veza, jer ne sadrže dovoljno kisele vodikove atome; zbog toga su njihova vrelišta niža od vrelišta odgovarajućih alkohola. Karbonilni kisik može, s obzirom na svoju elektronsku konfiguraciju, djelovati kao akceptor protona s npr. molekule vode. Stoga su aldehidi i ketoni male molekulske mase prilično topljivi u vodi.⁹

Aldehidi i ketoni niske molekulske mase važne su industrijske kemikalije. Dok su posebni postupci razvijeni za njihovu pripravu, većina ih se može pripremiti oksidacijom (ili dehidrogenacijom) odgovarajućeg alkohola. Formaldehid, polazni materijal za brojne plastike, pripremlja se oksidacijom metanola uz katalizator srebra ili željezovog oksida – molibdenovog oksida pri povišenim temperaturama, shema 2.1.¹¹



Shema 2.1. Reakcija priprave formaldehida

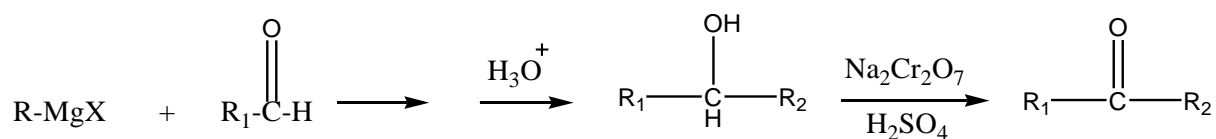
Slični procesi korišteni su i u pripravi etanola iz acetaldehida te acetona iz izopropilnog alkohola. Acetaldehid se može pripremiti hidratacijom acetilena iako je ekonomičniji postupak oksidacija etilena zrakom u prisutnosti paladijevog te bakrovog diklorida kao katalizatora, shema 2.2.



Shema 2.2. Reakcija priprave acetaldehida

2.1.3. Reakcije aldehida i ketona

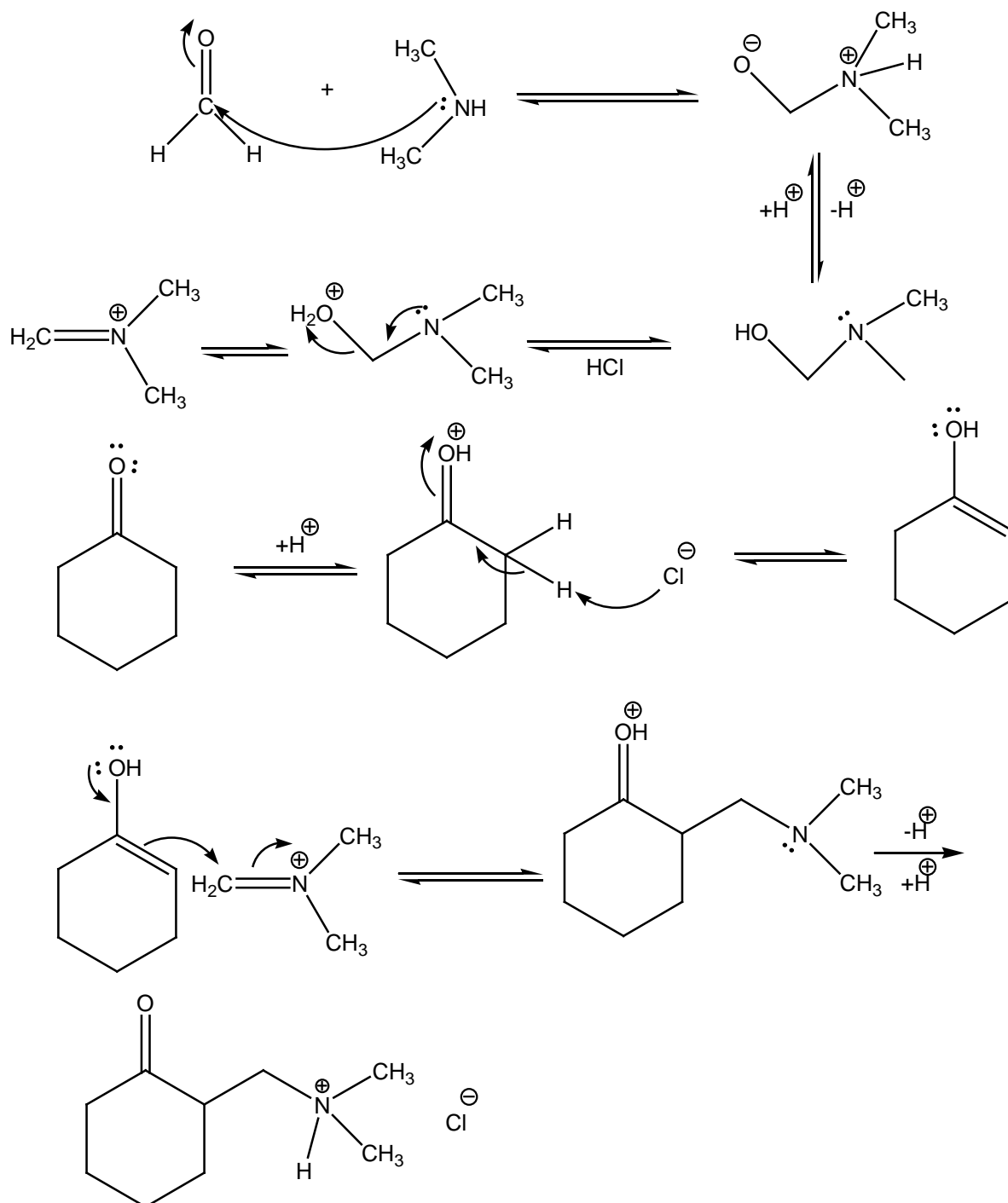
Ketoni i aldehidi često se priređuju oksidacijom alkohola. Kada želimo dobiti keton, često se koristimo Grinardovim reagensom za pripremu alkohola iz odgovarajućeg aldehida, koji zatim možemo oksidirati u konačni produkt. Sekundarni alkoholi lako se oksidiraju u ketone s natrijevim bikromatom u sumpornoj kiselini (H_2SO_4), natrijevim hipokloritom (NaOCl) ili kalijevim permanganatom (KMnO_4), shema 2.3. Primarni se alkoholi pod tim uvjetima obično oksidiraju u karboksilne kiseline.⁹



Shema 2.3. Reakcija priprave ketona iz aldehida i Grinardovog reagensa

Neke od ostalih važnijih reakcija priprave aldehida i ketona su Friedel-Craftsovo aciliranje aromata, hidriranje alkina, hidroboriranje-oksidacija alkina, itd. Kako je priprema aminokarbonilnog spoja predmet ovog diplomskog rada, važno je spomenuti Mannichovu

reakciju. Mehanizam Mannichove reakcije je po samom svom tijeku poprilično složen, a prikazan je shemom 2.4.

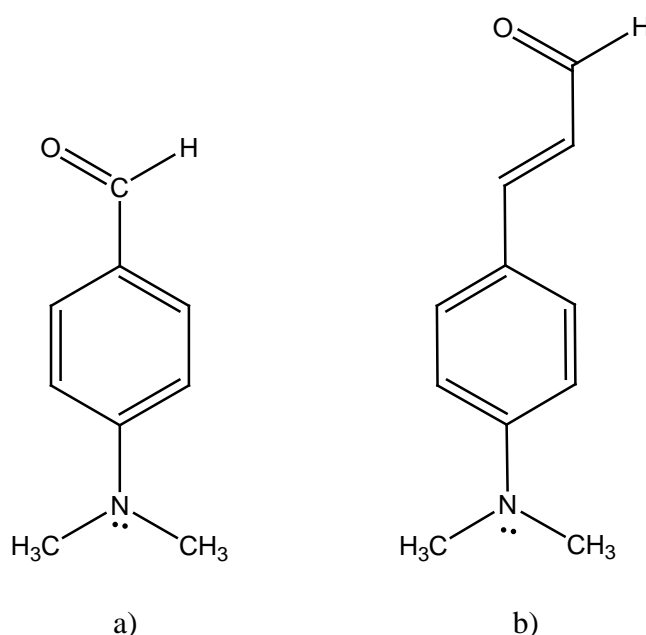


Shema 2.4. Mehanizam Mannichove reakcije pripreve 2-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanon hidroklorida

Multikomponentna Mannichova reakcija zelena je i klasična metoda za pripremu β -aminoketona i β -aminoaldehida (Mannichovih baza) te je, kao takva, jedna od najvažnijih reakcija u organskoj kemiji. Rezultirajuće Mannichove baze su od posebnog interesa zbog svoje biološke aktivnosti te upotrebe kao sintetskih građevnih blokova te prekursora važnih farmaceutskih produkata.¹²

2.1.4. Dimetilaminobenzaldehid i dimetilaminocinamaldehyd

Kristalinični organski materijali zanimljivi su zbog svojih jedinstvenih fizikalnih i kemijskih svojstava te njihove potencijalne primjene u mnogim područjima. Tako su Harley-Mason i Archer 1958. godine uveli 4-dimetilaminocinamaldehyd kao reagens za detekciju indolnih derivata na kromatogramima na papiru.¹³ Analog 4-dimetilaminobenzaldehida rezultirao je intenzivno obojenim kondenzacijskim produktima s deseterostrukim povećanjem u osjetljivosti. 4-dimetilaminocinamaldehyd korišten je kao zamjenski reagens benzaldehidnog derivata za mjerenje aktivnosti triptofanaze.¹⁴ Strukturne formule 4-dimetilaminobenzaldehida te 4-dimetilaminocinamaldehyda su prikazane na slici 2.3.

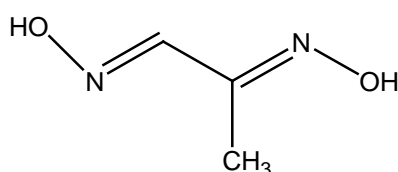


Slika 2.3. Strukturne formule: a) 4-dimetilaminobenzaldehida;
b) 4-dimetilaminocinamaldehyda

2.2. Oksimi

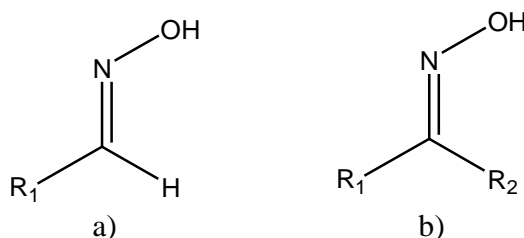
2.2.1. Općenito o strukturi i fizikalnim svojstvima oksima

Kombinacijom riječi „oxygen“ i „imid“ nastao je pojam „oksim“ koji potječe još iz 19. stoljeća.¹⁵ Davne 1882., oksime te njihovu pripravu su intenzivno proučavali V. Mayer i A. Janny, pripravivši prvi organski spoj s oksimskom skupinom vezanom na ugljikov atom ($>C=N-OH$).^{15,16} Spoj kojeg su sintetizirali nazvali su „*Acetoximsaur*“, poznat kao metilglioksim, slika 2.4.



Slika 2.4. Strukturna formula metilglioksima

Oksimi su kemijski spojevi koji pripadaju skupini imina. Općenito su klasificirani u aldoksime i ketoksime, slika 2.5. Aldoksimi imaju jednu alkilnu skupinu dok ketoksimi imaju dvije alkilne skupine kao bočne skupine. Opća sažeta strukturalna formula oksima je $R_1R_2C=NOH$, pri čemu je R_1 bočni organski lanac, dok R_2 može biti ili vodik (aldoksim) ili neka druga organska skupina (ketoksim).¹⁷



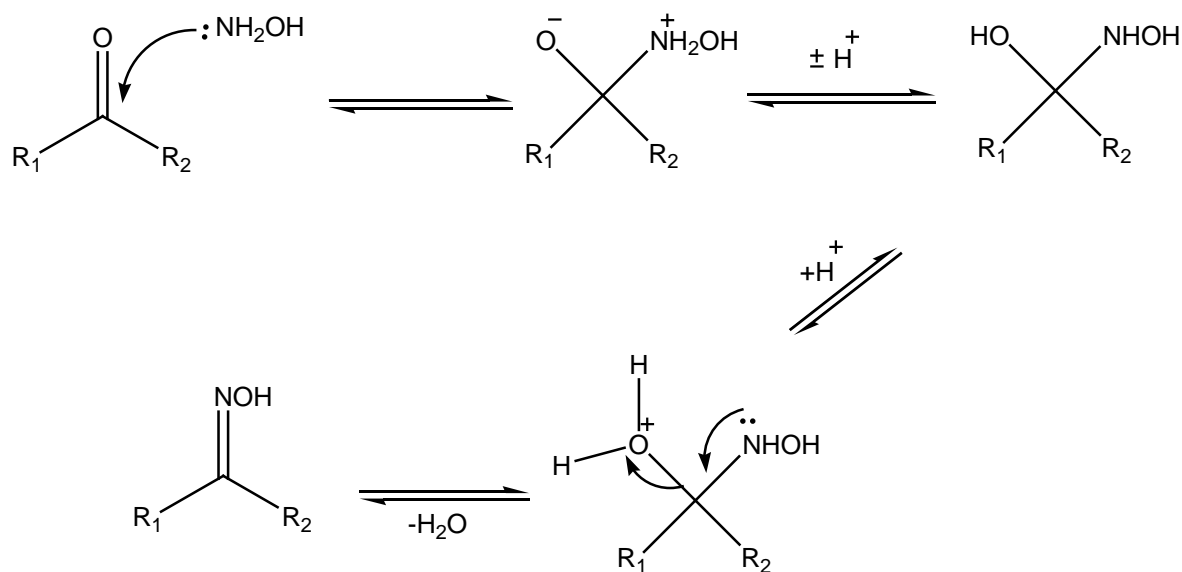
Slika 2.5. Sažete strukturalne formule: a) aldoksima; i b) ketoksima

Oksimi se pojavljuju u obliku dvaju stereoizomera: (*Z*) i (*E*), odnosno po starijoj notaciji *syn* i *anti*. Aldoksimi, ne uzimajući u obzir aromatske aldoksime, pojavljuju se uglavnom kao *syn* izomeri, dok se ketoksimi pojavljuju i kao *syn* i kao *anti* izomeri koje je moguće u potpunosti odvojiti.¹⁸ U slučaju aldoksima, *syn* oblik je onaj u kojem su i vodik i hidroksilna (-OH) skupina sa iste strane C=N veze dok su u *anti* obliku navedene grupe na suprotnim stranama. Geometrijske izomere je bolje razlikovati korištenjem (*Z*) i (*E*) notacije. (*Z*)-oksim posjeduje hidroksilnu grupu te grupu većeg prioriteta s iste strane C=N veze. Međutim kod (*E*)-oksima, prethodno navedene grupe su raspoređene na suprotnim stranama u odnosu na C=N vezu. Prioriteti se određuju u skladu s Cahn-Ingold-Prelogovim pravilima.¹⁸ Većina oksima su blago amfoterni spojevi zbog kisele hidroksilne skupine te bazičnog dušikovog atoma, te ih je iz tog razloga moguće otopiti u i lužnatom i u bazičnom mediju.

2.2.2. Najčešće reakcije priprave oksima

Reakciju kondenzacije amina s $R_1R_2C=O$ spojem prvi je izveo Hugo Schiff 1864. godine te je na osnovu toga, od tada istražen veliki broj mogućih reakcija.¹⁸

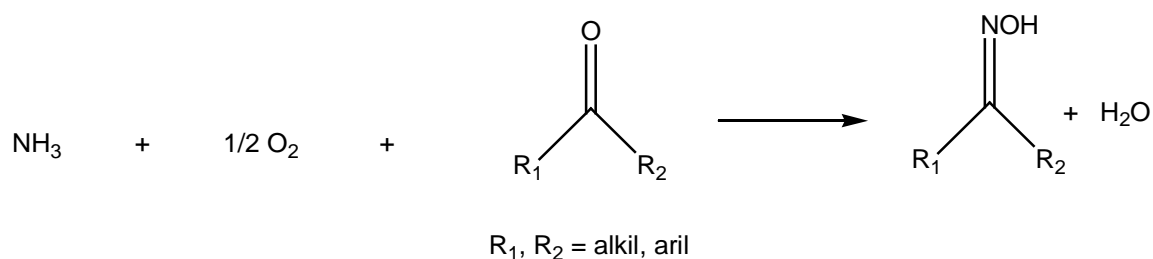
Kada se upotrijebi hidroksilamin kao nukleofil, reakcija kondenzacije daje oksime, pri čemu kao nusprodukt nastaje voda. Poznato je da se oksim dobije tako da nastaje međuprodukt nakon adicije reagensa. Tijekom reakcije nastaje nova C=N dvostruka veza, koja je odgovorna za oštru FTIR apsorpciju na oko 1600 cm^{-1} dok karbonilna vrpca pri 1710 cm^{-1} gotovo u potpunosti nestaje. Shema 2.5. prikazuje mehanizam reakcije kondenzacije amina s karbonilnim spojem.¹⁸



Shema 2.5. Mehanizam reakcije priprave oksima kondenzacijom hidroksilamina s karbonilnim spojem R₁R₂C=O

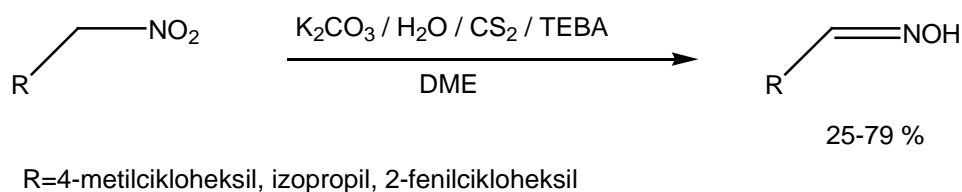
Budući da je hidroksilamin uglavnom dostupan u obliku kloridne ili sulfatne soli, vodena otopina tih soli podvrgne se natrijevom acetatu ili hidroksidu kako bi se uklonio proton s atoma dušika prije nukleofilnog napada na aldehid ili keton. Redovito priprava oksima kondenzacijom ketona te hidroksilaminonijevog klorida zahtjeva dugačak vremenski interval reakcije.¹⁸

Dok se aldoksimi najčešće dobivaju reakcijom ketona s hidroksilaminom, ketoksimi se u industrijskim procesima pripremaju reakcijom amoksimacije koja je prikazana shemom 2.6. Navedena reakcija se provodi pri niskim tlakovima i visokim temperaturama (> 800 °C).¹⁸



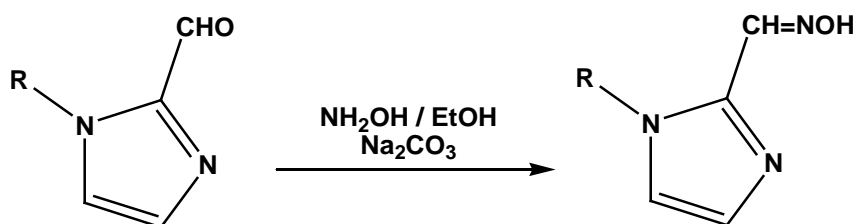
Shema 2.6. Priprava oksima reakcijom amoksimacije

Među ostalim reakcijama, reakcija priprave oksima se može provesti i uz nitro-spojeve kao polazne materijale. U zanimljivom radu Bartona i suradnika¹⁹ objavljenom 1987., alifatski nitro-spojevi su reducirani do oksima korištenjem ugljikovog disulfida u prisutnosti suviška trietilamina. Izbor baze važan je faktor koji utječe na iskorištenja reakcija. Kao jedna od optimalnih baza za provođenje reakcije je vlažni K_2CO_3 , shema 2.7.¹⁸



Shema 2.7. Priprava oksima iz nitro-spojeva

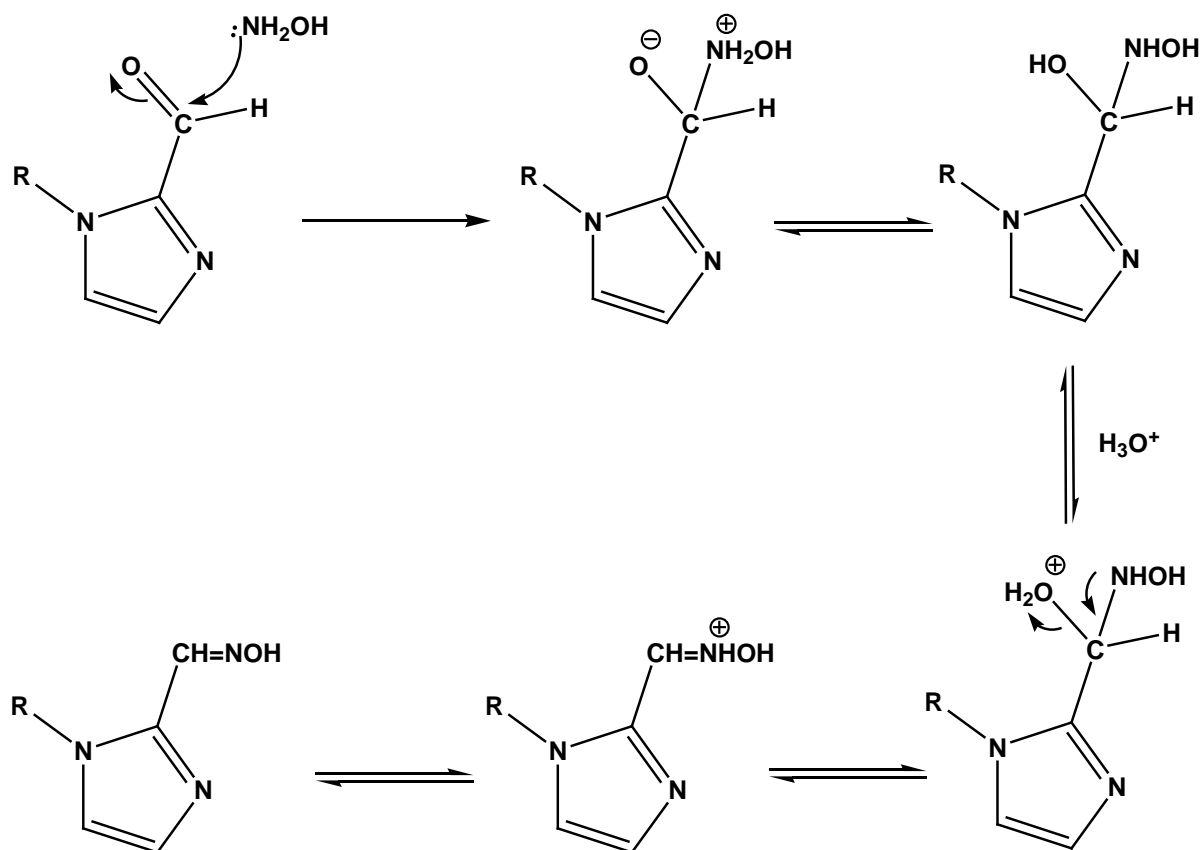
Priprava imidazol-2-aldoksima provedena je reakcijom odgovarajućeg karbaldehida imidazola s hidroksilaminom u etanolu, shema 2.8. Reakcija predstavlja klasičan primjer priprave aldoksima iz aldehida u reakciji s hidroksilaminom.²⁰



Shema 2.8. Priprava heterocikličkog oksima imidazola

Reakcija se odvija u minimalnoj količini etanola zbog toga da se produkt izluči iz reakcijske smjese. Hidroksilamin nukleofilno napada karbonilni ugljikov atom u *N*-supstituiranom

imidazol-2-karbaldehidu. Mehanizam je prikazan na shemi 2.9. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi 50 – 60 °C. Taloženje produkta se pspješuje hlađenjem na ledu.



Shema 2.9. Priprava heterocikličkih oksima-mehanizam

2.2.3. Primjena oksima

Pretvorba karbonilnih skupina u oksime jedna je od iznimno važnih reakcija u organskoj kemiji. Oksimi su visoko kristalični spojevi koji pronalaze svoju primjenu ne samo u zaštiti, nego i u pročišćavanju i karakterizaciji karbonilnih spojeva.²¹ Također pronalaze svoju primjenu kao građevni blokovi u sintezi različitih bioloških aktivnih spojeva kao što su antimikrobna sredstva,¹ insekticidi² te vazodilatatori.³ Među najvažnijim oksimskim lijekovima su spojevi koji se koriste kao antidoti živčanih bojnih otrova.⁴

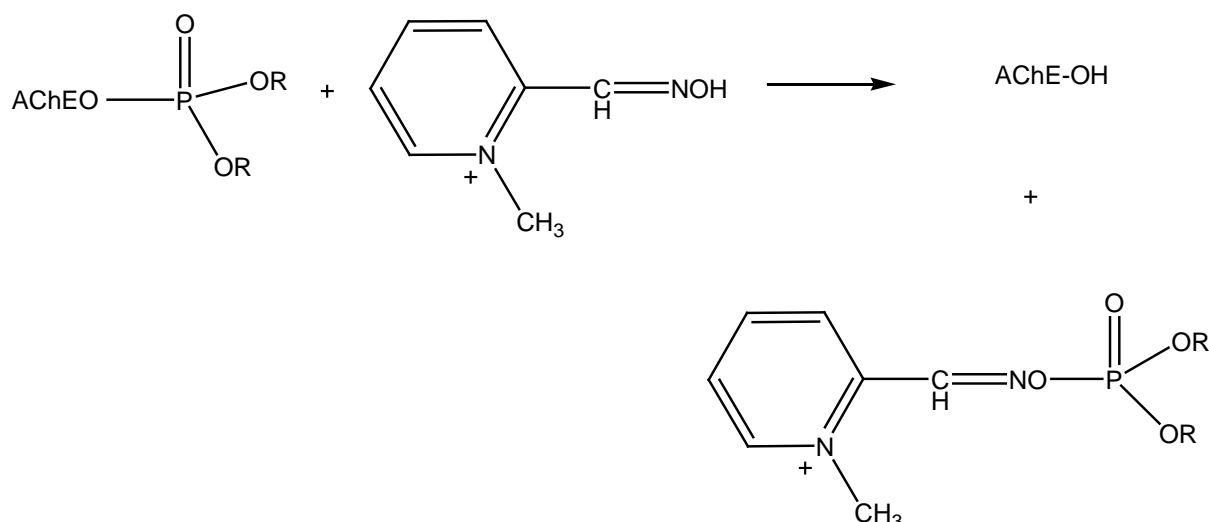
Važno je napomenuti još neke od uloga oksima. Primjerice, dimetilglioksim je reagens za analizu nikla u kojoj služi kao ligand. Kaprolaktam, prekursor u sintezi Nylona-6, čija globalna proizvodnja premašuje nekoliko milijuna metričnih tona godišnje, dobiva se upravo pregrađivanjem cikloheksanon-oksima. U smislu količine proizvodnje, to je vjerojatno najvažnija primjena oksima. U prehrambenoj industriji, oksimi služe kao zaslađivači (npr. Perilartin koji je 2000 puta slađi od šećera saharoze te je posebno popularan u Japanu). U organskim i organometalnim sintezama, oksimi imaju ulogu sintona za proizvodnju širokog spektra spojeva.²²

2.2.4. Oksimi kao protuotrovi (antidoti) živčanih otrova

Otrovanje neurotoksičnim organofosfornim spojevima (otrovima) ozbiljan je problem kojeg uzrokuju nekolicina pesticida korištenih u poljoprivredi, kao što su paraokson, malation te kemijski živčani bojni otrovi. Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (World Health Organization), godišnje se u svijetu zabilježi oko 220 000 otrovanja organofosfornim pesticidima, pri čemu otprilike 20 000 slučajeva rezultira smrtnim ishodom. Najopasniji neurotoksični spojevi su kemijski otrovi poput somana, sarina, tabuna te VX-a.²³

Kao specifični protuotrovi, oksimi su otkriveni 1955. kao mnogo učinkovitiji od samog hidroksilamina (za kojeg se do tada smatralo da je potencijalni protuotrov za razaranje organofosfornih otrova).²⁴

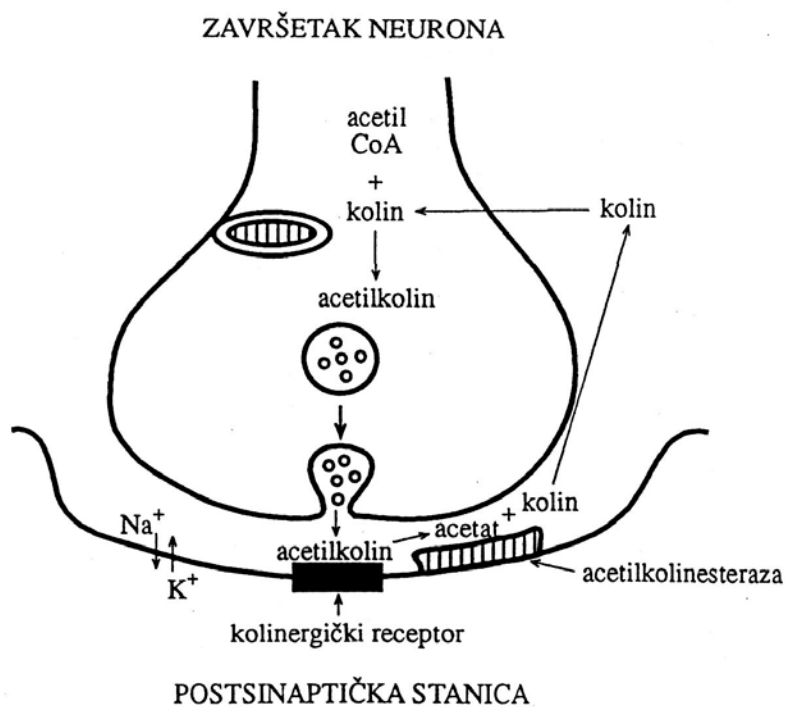
Glavna meta neurotoksičnih organofosforinih otrova je enzim acetilkolinesteraza (AChE), serinska hidrolaza koja kontrolira prijenos živčanih impulsa na kolinergičnim receptorima u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Uloga AChE je hidroliza acetilkolina, transmitera živčanih impulsa. U aktivnom mjestu AChE, serinski bočni ogranak odgovoran je za hidrolizu acetilkolina te na taj način nastaje kolin. U prisutnosti organofosforinih spojeva događa se fosforilacija serina acetilkolinesteraze, rezultirajući pri tome inhibiranim enzimom.²³ Prvi testirani oksim koji je mogao reaktivirati fosforiliranu acetilkolinesterazu milijun puta brže od hidroksilamina je bio „Pralidoksim“.²⁵ Nukleofilnim napadom Pralidoksima na fosforov atom organofosforinog ostatka otrova, dolazi do reaktivacije enzima AChE pri čemu nastaju fosforilirani oksim i reaktivirani enzim.²³ Reakcija je prikazana shemom 2.10.



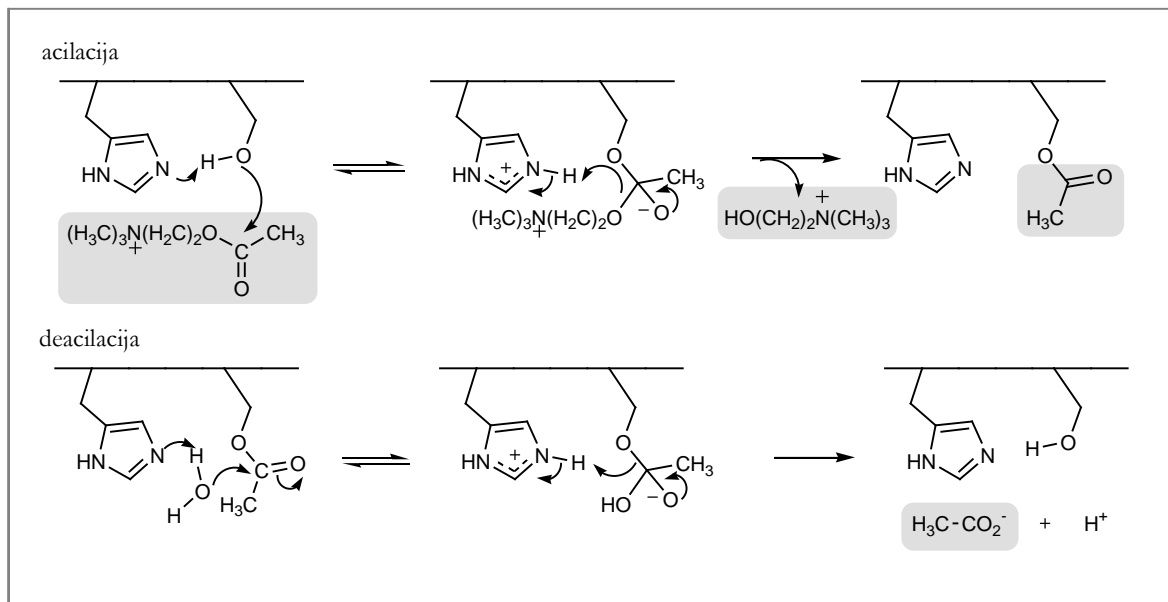
Shema 2.10. Reaktivacija fosforilirane acetilkolinesteraze Pralidoksimom te nastanak reaktiviranog enzima i fosforiliranog oksima

Shematski prikaz prijenosa živčanog impulsa s presinaptičkog neurona na postsinaptičku membranu i hidrolize acetilkolina, te mehanizam hidrolize acetilkolina u aktivnom mjestu AChE dani su na slici 2.11.²⁶

a)



b)



Slika 2.6. a) Shematski prikaz prijenosa živčanog impulsa s presinaptičkog neurona na postsinaptičku membranu i hidrolize acetilkolina., b) Mehanizam hidrolize acetilkolina u aktivnom mjestu AChE. Prikazane su dvije aminokiseline katalitičke trijade: serin i histidin.²⁶

2.3. Mehanokemijska sinteza

2.3.1. Kratki povijesni pregled razvoja mehanokemije

Stajalište poznatog grčkog filozofa Aristotela: „*No Coopora nisi Fluida*“ (što u prijevodu znači: „Reakcija u odsutnosti otapala nije moguća“), bilo je uvriježeno pravilo/mišljenje sve do proteklih nekoliko desetljeća.²⁷

Naime, ne postoji povijesni ili arheološki podatak o tome kako i kada su započete prve mehanokemijske reakcije. Teofrast, Aristotelov učenik i nasljednik, napisao je kratku knjižicu nazvanu „*O kamenju*“ u 4. stoljeću prije Krista koja je najstariji preživjeli dokument povezan s kemijom. U navedenom dokumentu se spominje reakcija redukcije cinabarita u živu mljevenjem u bakrenom tarioniku s bakrenim tučkom. Taj je proces prema modernoj klasifikaciji u potpunosti mehanokemijski.²⁸

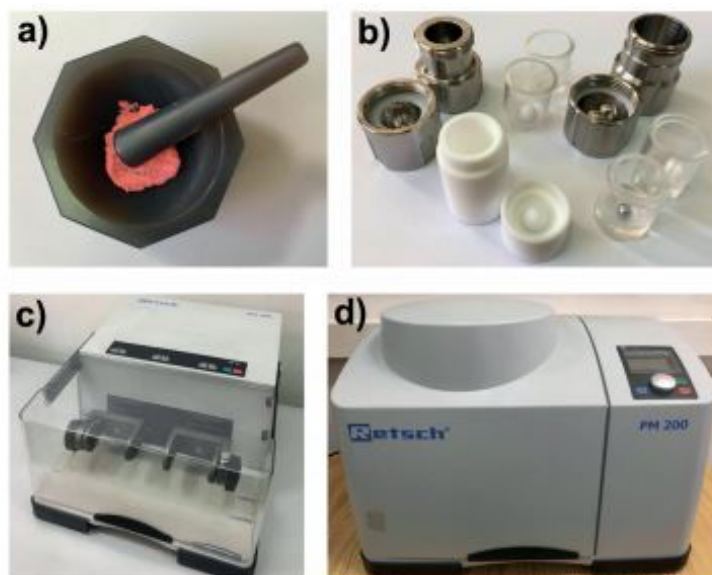
Prva sustavna ispitivanja mehanokemijskih transformacija provedena su krajem 19. stoljeća. Walther Spring je proveo široku seriju ispitivanja o utjecaju visokog tlaka na praškaste materijale. Tako se mehanokemija polagano razvijala tijekom prvih 60 godina 20. stoljeća. Ispitivanja su se vršila s različitim ciljevima u različitim područjima tehnologije. 1960. godine se u Sovjetskom Savezu te u nekoliko istočnoeuropskih zemalja pojavio značajan broj skupina s povezanim ciljevima. Pjotr A. Rehbinder, kemičar, član Sovjetske akademije znanosti je 1968. godine prilikom šeste Sovjetske konferencije uveo posebni odjel za mehanokemiju. Taj događaj predstavlja prvu priliku za direktnu interakciju među mehanokemičarima iz različitih laboratorija.^{29,30}

2.3.2. Općenito o mehanokemiji

Polje organske sinteze u zadnje se vrijeme suočilo sa značajnim promjenama u pogledu ostvarivanja efikasnijih i održivijih procesa. Tako je "zeleni" pristup kemiji postalo dio istraživačkog interesa brojnih kemičara.³¹ Zelena kemija pokriva širok raspon istraživačkih područja te se općenito zasniva na 12 načela, a neka od tih načela su: izbjegavanje korištenja

hlapljivih i otrovnih otapala, smanjenje količine katalizatora i reagensa, korištenje ekološki prihvatljivijih kemikalija, minimizacija kemijskog otpada/energije itd.^{27,31} U nastavku, navedeno je nešto više o samoj pripremi i izvedbi mehanokemijske reakcije.

Vrlo često, polazni materijali se otope ili se suspendiraju u organskom otapalu prije samog izvođenja kemijske reakcije, te se zatim otapalo upari. Aparatura potrebna za izvođenje mehanokemijskih reakcija kreće se od tarionika s tučkom za ručno mljevenje do automatiziranih električnih uređaja kao što su mikseri i kuglični mlinovi s prikladnim kuglicama i posudicama za mljevenje (slika 2.7.). Najistaknutije svojstvo mehanokemijskih reakcija je da se mogu odvijati u krutom stanju te bez uporabe otapala. Zanimljivo je da dodatak katalitičke količine tekuće faze u smjesu krutih reaktanata (LAG) rezultira akceleracijskim efektom, a dobivene reakcije mogu biti čiste, s velikim iskorištenjima te visokim stupnjem selektivnosti.²⁸



Slika 2.7. Pribor i uređaji koji se koriste u mehanosintezi: a) tarionik s tučkom, b) posudice za mljevenje i kuglice načinjene od raznovrsnih materijala, c) kuglični mlin, d) planetarni kuglični mlin²⁸

2.3.3. *Primjena mehanokemije*

Skrivena iza postupaka prerade ruda, minerala te općenito anorganskih materijala, primjena mehanokemije kao sintetičkog alata u drugim disciplinama kao što su supramolekularna te kemija metaloorganskih mreža, kristalnog inženjeringa i organske sinteze, ostala je nepoznata sve do ranih 2000.-tih. Od tada je došlo do značajnog napretka na tim poljima, kao što je objašnjeno u brojnim znanstvenim radovima i knjigama.²⁸

U organskoj kemiji mehanokemija je pronašla brojne primjene kao prikladna alternativa za postojeće preparativne metode bazirane na sintezama u otopini. Istovremeno, neki kritičari tvrde da mehanokemija nije donijela bitno novi pristup sintezi. Budući da je u literaturi postojalo malo primjera uporabe mehanokemije u organskoj sintezi, veliki je izazov bio izvođenje novih organskih reakcija.²⁸ Raznoliko bogatstvo primjene mehanokemije očituje se, između ostalog, i u primjeni pri mehaničkom legiranju, skladištenju vodika, generiranju radikala, eksploziva, nanočestica, itd.³²

2.3.4. *Alternativne, ekološki prihvatljive metode pripreve oksima*

Oksimi, aldoksimi i ketoksimi, važna su skupina spojeva u organskoj kemiji s obzirom da se relativno lako pripremaju i izrazito su stabilni. Koriste se kao međuproducti u sintezi nitrila, nitro spojeva, amina i amida. Donori su vodikovih veza, a deprotoniranjem postaju učinkoviti ligandi za koordiniranje velikog broja metala.¹⁷

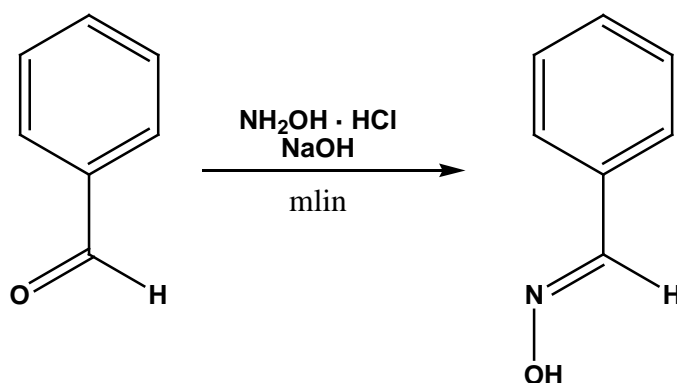
Tipična metoda pripreve oksima obuhvaća sintezu u otopini aldehida ili ketona s hidroksilamonijevim kloridom uz zagrijavanje i prisutnost baze.³³ Vremenska dugotrajnost takvih reakcija, povišene temperature i pretjerana upotreba organskih otapala u izolaciji i pročišćavanju čine klasičnu sintezu skupom i ekološki neprihvatljivom.³⁴

Mehanokemijski proces baziran na reakciji u čvrstom stanju odgovara većini aspekata „zelene“ kemije bez ili s katalitičkom količinom otapala. Pojam mehanokemija odnosi se na reakciju krutih tvari potaknutu dovođenjem mehaničke energije u sustav, kao npr. mljevenjem u mlinu s kuglicama. Svoju primjenu kao metoda sinteze pronašla je u anorganskoj i organskoj

kemiji, kemiji kokristala, farmaceutskoj kemiji, kemiji materijala, supramolekulskoj kemiji i dr.²⁸ Mehanokemijske metode u organskoj kemiji uglavnom se primjenjuju za stvaranje C–C i C–X veza, uključujući organokatalitičke asimetrične reakcije.³⁵

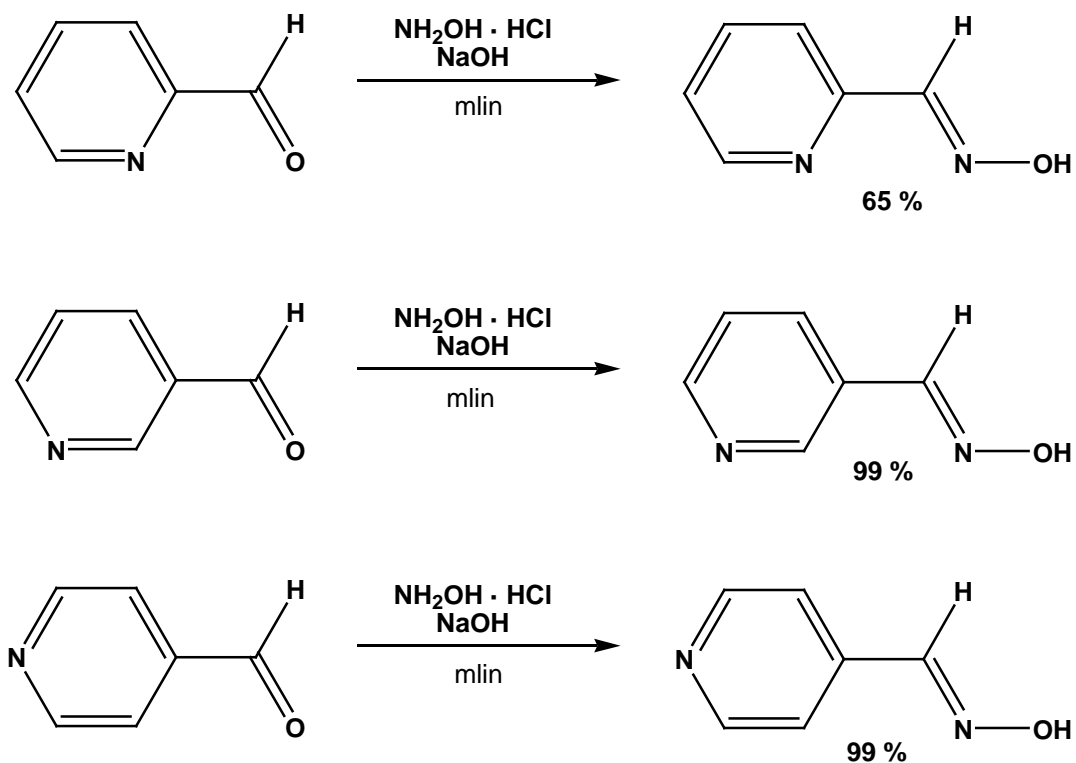
Napredak na području sinteze aldoksima iz aldehida učinjen je uporabom novih katalizatora (npr. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, bazičnim Al_2O_3 i CaO) te u mikrovalnoj sintezi. Također, mljevenje u prisustvu Bi_2O_3 ili mljevenje u mlinu pri povišenim temperaturama rezultiralo je nastankom oksima u dobrim iskorištenjima.^{36,37}

Aakeröy i suradnici³⁶ ispitali su sintezu 20 različitih oksima iz odgovarajućih aldehida s hidroksilamonijevim kloridom i NaOH pri sobnoj temperaturi u vremenu od 5–10 minuta mehanokemijski (shema 2.11.).



Shema 2.11. Mehanokemijska sinteza aldoksima

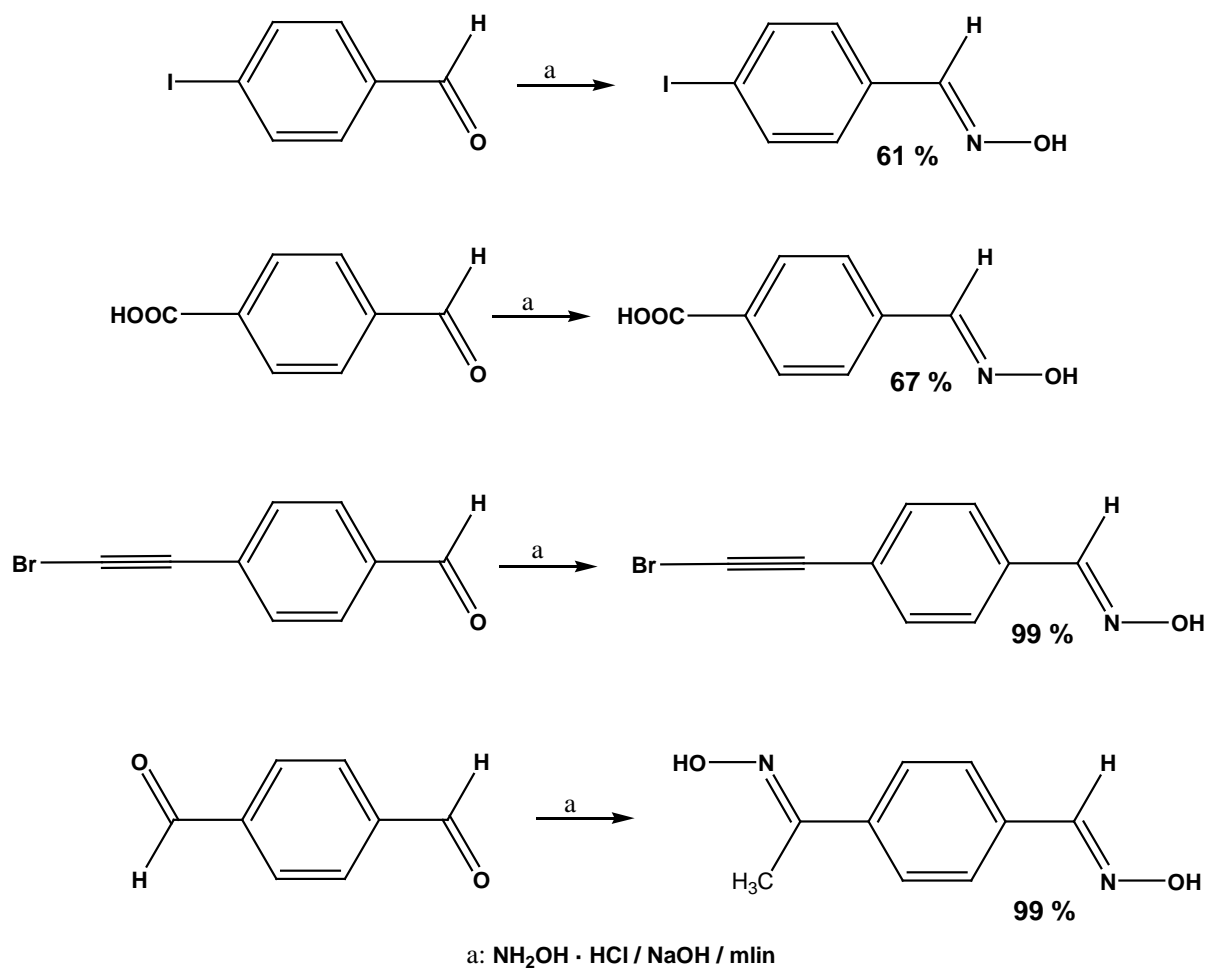
Reakcije su provedene u tarioniku uz katalitički dodatak metanola, LAG, i rezultirali su izvrsnim iskorištenjima (> 95 %) već nakon 5 minuta mljevenja, a bez sporednih reakcija. Na shemi 2.12. prikazano je nastajanje aldoksima piridina.



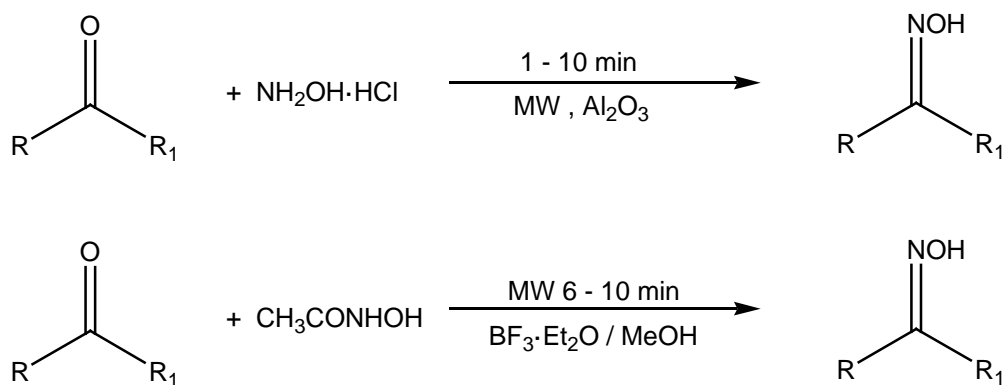
Shema 2.12. Primjena LAG mehanokemijske metode za pripravu oksima piridina

Prisutnost drugih funkcijskih skupina nije utjecaka na uspješnost reakcije. Niža iskorištenja u nekim slučajevima rezultat su gubitaka tijekom izolacije i obrade reakcijske smjese, shema 2.13.

Osim mehanokemijskih procesa, uspješno su provedene sinteze oksima uz mikrovalno zračenje uz bazični Al_2O_3 ili uz $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ kao katalizatore,³⁷ shema 2.14.



Shema 2.13. Primjena LAG–metode na pripremu serije različito supstituiranih benzaldoksima.



Shema 2.14. Primjena mikrovalnog zračenja u sintezi oksima upotrebom različitih katalizatora.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Svi reagensi i upotrebljavane kemikalije bili su ili analitičke čistoće ili prethodno pročišćavani postupcima navedim u literaturi.

Tijek reakcija navedenih u ovom radu ispitivan je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu (TLC Silica gel 60 F₂₅₄), odvajanje (izolacija) pojedinih spojeva po potrebi je izvedena kromatografijom na koloni uz stacionarnu fazu silikagel u sustavu različitih otapala (eluensa), a identifikacija i čistoća konačnih produkata ispitivana je FTIR spektrometrom, ¹³C te ¹H NMR-om.

Pri kontroli tj. praćenju samih reakcija, mrlje na navedenom silikagelu su detektirane uz pomoć UV lampe ili u izoliranoj atmosferi joda.

¹HNMR i ¹³CNMR spektri su snimljeni pomoću NMR spektrometra Bruker Avance III HD Ascend pri 400 MHz (¹HNMR) te 100 MHz (¹³CNMR) u deuteriranom metanolu, kloroformu ili DMSO-d₆ pri sobnoj temperaturi. Svi NMR spektri su vizualizirani u programu SpinWorks 4.2.9. Kemijski pomaci (δ) su izraženi u dijelovima ppm (parts per million) u odnosu na unutarnji standard tetrametilsilan (TMS). Signali su označeni kao s=singlet; d=dublet; dd=dublet dubleta; t=triplet; m=multiplet. Konstante sprege su izražene u Hertzima (Hz).

IR spektri su snimljeni na spektrometru FTIR Perkin-Elmer Spectrum Two te vizualizirani u programu SpectraGryph v.1.2.11. Kruti uzorci su za snimanje pripremljeni u obliku KBr pastile, a tekući direktnim nanošenjem na pločice natrijeva klorida. Vrijednosti valnih brojeva su izražene u cm⁻¹.

Tališta dobivenih produkata su određena uređajem Büchi Melting Point B-545. Mehanokemijske sinteze spojeva su izvedene u kugličnom mlinu IST 500 (*InSolido Technologies j.d.o.o.*, Zagreb) u posudicama za mljevenje od teflona s dvijema kuglicama od čelika promjera 7 mm u svakoj posudici uz frekvenciju mljevenja od 25 Hz, u različitim vremenskim intervalima u rasponu od 0,5 do 40 min.

3.2. Priprava 2-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanon hidroklorida klasičnom sintezom (1)

U okrugloj tikvici (100 mL) otopi se cikloheksanon (0,98 g; 0,01 mol), paraformaldehid (0,36 g; 0,49 mL) i dimetilamonijev klorid (0,82 g; 0,018 mol) u etanolu (4 mL). Potom se doda 2 kapi koncentrirane klorovodične kiseline te se smjesa zagrijava uz povrat 4 sata. Vruća otopina se profiltrira te otapalo upari. Nakon uparavanja smjesa se otopi u etanolu (5 mL) uz zagrijavanje. Nakon hlađenja, otopini se doda aceton (20 mL) te se ostavi u ledenoj vodenoj kupelji kako bi došlo do kristalizacije. Sirovi produkt pročišćen je prekrizacijom s sustavom otapala etanol: aceton (1:3). Dobiveni su bezbojni kristali spoja **1** u obliku soli (1,03 g; 53,65 %).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3071, 3020 (N-H); 2968, 2857 (C-H); 1694 (>C=O).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ/ppm : 1,28-1,50 (m, 1H); 1,60-1,73 (m, 1H); 1,78-1,97 (m, 1H); 2,11-2,20 (m, 2H); 2,37-2,44 (m, 2H); 2,49-2,59 (m, 1H); 2,89 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,92-2,98 (m, 1H); 3,01-3,10 (m, 1H); 3,45-,52 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ/ppm : 24,1; 27,2; 31,6; 40,98; 41,75; 45,0; 57,8; 59,6; 211,6.

3.3. Priprava 2-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanona klasičnom sintezom (2)

3.3.1. Uklanjanje HCl-a

U reakcijsku smjesu se dodaje množinski ekvivalentna količina zasićene otopine kalijevog karbonata sve dok indikatorski papir ne pokaže da je otopina lužnata (pH~10). Reakcijska smjesa se zatim ekstrahira s 3 puta po 10 ml etera. Nakon ekstrakcije dobiven je uljasti produkt **2**, blago žute boje (0,32 g; 34,4 %).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2960, 2837 (C-H); 1712 (>C=O); 1296 (C-N).

3.4. Priprava oksima 3 – 5

Oksimi ketona **1** i **2** te aldehida 4-dimetilaminobenzaldehida i 4-dimetilaminocinamaldehyda su pripremljeni na dva načina: klasičnom sintezom u otopini te mehanokemijskom sintezom bez i uz katalitičkog dodatka otapala (LAG).

3.4.1. Općeniti postupak pripreme oksima 3 – 5 klasičnom sintezom u otopini

Oksimi ketona **1** i **2** te aldehida 4-dimetilaminobenzaldehida i 4-dimetilaminocinamaldehyda pripremljavaju se u tikvicama volumena 50 mL otapanjem određene količine natrijevog acetata, hidroksilamonijevog klorida u otapalu (točne množinske i volumne količine su navedene u nastavku). Reakcijske smjese se miješaju preko noći na 70 °C uz povratno hladio. Dobiveni produkti pročiste se, te im se snime FTIR spektri te ¹H i ¹³C NMR, (ostupak **A**).

3.4.2. Općeniti postupak pripreme oksima 3 – 5 mehanokemijski

Oksimi ketona **1** i **2** te aldehida 4-dimetilaminobenzaldehida i 4-dimetilaminocinamaldehyda pripremljavaju se mljevenjem uz 10-50 %-tni suvišak hidroksilamonijevog klorida bez katalitičkog dodatka otapala (postupak **B**) te uz dodatak katalitičke količine otapala: postupak **C** (otapalo aceton,) te postupak **D** (otapalo etanol). Reakcijska smjesa melje se 40 minuta, a tijekom reakcije je praćen FTIR spektroskopijom.

3.4.3. Priprava 4-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanon-oksima (**3**)

Postupak **A**: Natrijev acetat (0,15 g; $1,8 \cdot 10^{-3}$ mol) i hidroksilamonijev klorid (0,15 g; $2,16 \cdot 10^{-3}$) otope se u vodi (3 mL) te se tijekom miješanja dodaje keton **1** (0,28 g; $1,8 \cdot 10^{-3}$ mol). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala MeOH / CHCl₃ = 2:8. Reakcijska smjesa ekstrahira se eterom (3 puta po 10 mL), spojeni organski sloj suši se s bezvodnim Na₂SO₄. Nakon filtracije, i organski i vodeni sloj se upare. Talog vodenog sloja se ekstrahira s 3 mL kloroforma. Dobiveni su bijeli kristali (30 mg; 9,8 %).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2939, 2865 (C-H); 1657 (C=N); 1346 (O-H); 986 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,18-1,28 (m, 2H,); 1,28-1,36 (m, 2H); 1,36-1,53 (m, 1H); 1,53-1,61 (m, 2H,); 1,61-1,72 (m, 2H); 1,90 (s, 1H); 2,42 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,62-2,73 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ/ppm : 24,6; 28,0; 30,9; 41,01; 41,89; 44,1; 58,1; 59,4; 160,6.

Postupak **B**: U posudicu za mljevenje doda se keton **1** (40 mg; $2,58 \cdot 10^{-4}$ mol) te hidroksilamonijev klorid (26 mg; $3,72 \cdot 10^{-4}$ mol). Reakcijska smjesa melje se 40 minuta u mehanokemijskom mlinu. Tijek reakcije praćen je pomoću FTIR spektroskopije: 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 5,0 min; 20,0 min; 40,0 min.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ (nakon 5 min): 1700 (>C=O); 1656 (>C=N); 986 (N-O).

3.4.4. 4-(dimetilamino)benzaldehyd-oksima (**4**)

Postupak **A**: 4-(dimetilamino)benzaldehyd (0,58 g, $3,89 \cdot 10^{-3}$ mol), natrijev acetat (0,32 g; $3,89 \cdot 10^{-3}$ mol) i hidroksilamonijev klorid (0,32 g; $4,47 \cdot 10^{-3}$ mol) otope se u etanolu (5 mL). Reakcija se ostavi miješati na magnetskoj mješalici te se tijekom reakcije prati TLC-om na silikagelu, eluens MeOH / CHCl₃=2:8. Reakcijska smjesa se upari te se ispere sustavom otapala

metanol:kloroform = 1:9. Filtrat se upari te se prekrizalizira iz kloroforma. Dobiveni su bezbojni kristali (0,13 g; 22,12 %).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 1610 ($>\text{C}=\text{N}$); 1560 ($-\text{O}-\text{H}$); 1362 ($=\text{C}-\text{H}$) (benzenski prsten) 957 ($\text{N}-\text{O}$).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ/ppm : 2,96 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6,72 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, H-B, H-B'); 7,41 (d, $J=8,9$ Hz, 2H, H-C, H-C'); 7,96 (s, 1H, H-A); 8,99 (s, 1H, $-\text{OH}$).

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ/ppm : 39,1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 111,8; 120,5; 127,6; 146,0; 149,6 ($>\text{C}=\text{N}-\text{OH}$)

Postupak B: U posudicu za mljevenje doda se 4-(dimetilamino)benzaldehyd (30 mg; $2 \cdot 10^{-4}$ mol) te hidroksilamonijev klorid (17 mg; $2,4 \cdot 10^{-4}$ mol). Reakcijska smjesa se melje 40 minuta u mehanokemijskom mlinu. Tijek reakcije praćen je pomoću FTIR spektroskopije u točno određenim intervalima: 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 5,0 min; 20,0 min.

Postupak C: U posudicu za mljevenje doda se 4-(dimetilamino)benzaldehyd (30 mg; $2 \cdot 10^{-4}$ mol), hidroksilamonijev klorid (20 mg; $2,9 \cdot 10^{-4}$ mol) te 20 μL acetona. Reakcijska smjesa se melje 20 minuta u mehanokemijskom mlinu. Tijek reakcije je praćen pomoću FTIR spektroskopije : 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 5,0 min; 20,0 min.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ (nakon 0,5 min): 1706 ($\text{C}=\text{O}$); 1626 ($\text{N}-\text{H}$); 1605 ($\text{C}=\text{N}$); 952 ($\text{N}-\text{O}$).

Postupak D: U posudicu za mljevenje doda se 4-(dimetilamino)benzaldehyd (30 mg; $2 \cdot 10^{-4}$ mol), hidroksilamonijev klorid (20 mg; $2,9 \cdot 10^{-4}$ mol) te 20 μL etanola. Reakcijska smjesa se melje 20 minuta u mehanokemijskom mlinu. Tijek reakcije je praćen pomoću FTIR spektroskopije: 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 5,0 min; 20,0 min.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ (nakon 0,5 min): 1625 ($^+\text{N-H}$); 1605 (C=N); 1569 (O-H); 953 (N-O).

3.4.5. 4-(dimetilamino)cinamaldehyd-oksime (5)

Postupak A: U okruglu jednogrlu tikvicu (50 mL) doda se 4-(dimetilamino)cinamaldehyd (0,97 g; $5,54 \cdot 10^{-3}$ mol), natrijev acetat (0,454 g; $5,54 \cdot 10^{-3}$ mol) i hidroksilamonijev klorid (0,462 g; $6,65 \cdot 10^{-3}$ mol). Reagensi su otopljeni u sustavu otapala etanol:voda = 1:1 (5 mL). Reakcijska smjesa se miješa 1 dan na magnetskoj mješalici na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije se prati TLC-om na pločici silikagela, eluens MeOH / $\text{CHCl}_3=2/8$. Reakcijska smjesa se upari te joj se doda zasićena otopina NaCl-a (5mL). Vodena otopina se ekstrahira eterom (3 puta po 10 mL). Dobiveni su narančasti kristali (507 mg; 49,02%).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 1602 (C=N); 952 (N-O)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 3,34 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6,77-6,80 (m, 4H); 7,26 (d, $J=8,9$ Hz, 1H); 7,34-7,43 (m, 1H); 7,84 (d, $J=9,6$ Hz, 2H); 10,79 (s, 1H, -OH)

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ/ppm : 15,1; 39,0 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 111,1; 124,1; 127,7; 128,4; 138,6; 151,4; 151,8.

Postupak B:

U posudicu za mljevenje doda se 4-(dimetilamino)cinamaldehyd (30 mg; $1,71 \cdot 10^{-4}$ mol) i hidroksilamonijev klorid (14 mg; $2,05 \cdot 10^{-4}$ mol). Reakcijska smjesa melje se 20 minuta u mehanokemijskom mlinu. Tijek reakcije je praćen pomoću FTIR spektroskopije: 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 5,0 min; 20,0 min.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ (nakon 0,5 min): 1661 (C=O); 1600 (C=N); 988 (N-O).

Postupak C:

U posudicu za mljevenje doda se 4-(dimetilamino)cinamaldehyd (30 mg; $1,71 \cdot 10^{-4}$ mol) hidroksilamonijev klorid (20 mg; $2,9 \cdot 10^{-4}$ mol), te 20 μ L acetona. Reakcijska smjesa se melje 20 minuta u mehanokemijskom mlinu. Tijek reakcije je praćen pomoću FTIR spektroskopije: 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 5,0 min; 20,0 min.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ (nakon 0,5 min): 1660 ($>\text{C}=\text{O}$); 1600 ($>\text{C}=\text{N}$); 988 (N-O).

Postupak D:

U posudicu za mljevenje doda se 4-(dimetilamino)cinamaldehyd (30 mg; $1,71 \cdot 10^{-4}$ mol), hidroksilamonijev klorid (20 mg; $2,9 \cdot 10^{-4}$ mol), te 20 μ L etanola. Reakcijska smjesa se melje 2 minute u mehanokemijskom mlinu. Tijek reakcije je praćen pomoću FTIR spektroskopije: 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ (nakon 0,5 min): 1656 ($>\text{C}=\text{O}$); 1626 (N-H); 1600 ($>\text{C}=\text{N}$); 988 (N-O).

3.4.6. Protoniranje 4-(dimetilamino)benzaldehyd-oksima

U okrugloj tikvici otopljeno je 20 mg oksima **4** množine $1,65 \cdot 10^{-4}$ mol u 3 mL metanola; potom je dodano 220 μ L $1,5 \text{ mol}/\text{dm}^{-3}$ klorovodične kiseline otopljene u metanolu. Nakon 3h miješanja reakcijske smjese, reakcija je uparena. Snimanjem FTIR spektra uočeno je da se pojavila vrpca pri 1626 cm^{-1} .

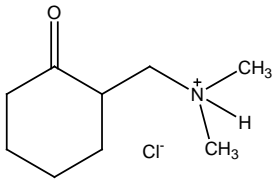
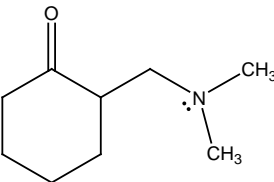
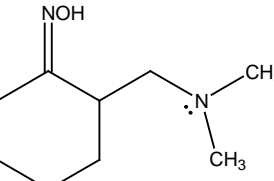
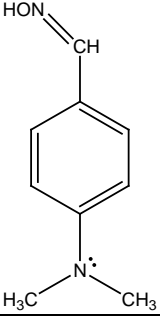
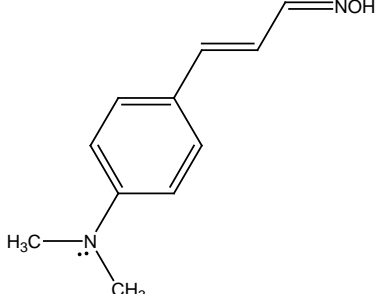
3.4.7. Sinteza N-metil-4-(dimetilamino)cinamaldehyda

U tikvicu se doda 5 mL etera u kojem se otopi 0,53 g; $3,025 \cdot 10^{-3}$ mol 4-dimetilaminocinamaldehyda. Kroz lijevak za dokapavanje doda se 380 μ L odnosno 0,86 g metil-jodida (2 ekvivalenta) u 3 mL suhog etera. Reakcijska smjesa miješana je 24 sata. Nije uočen nastanak produkta.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

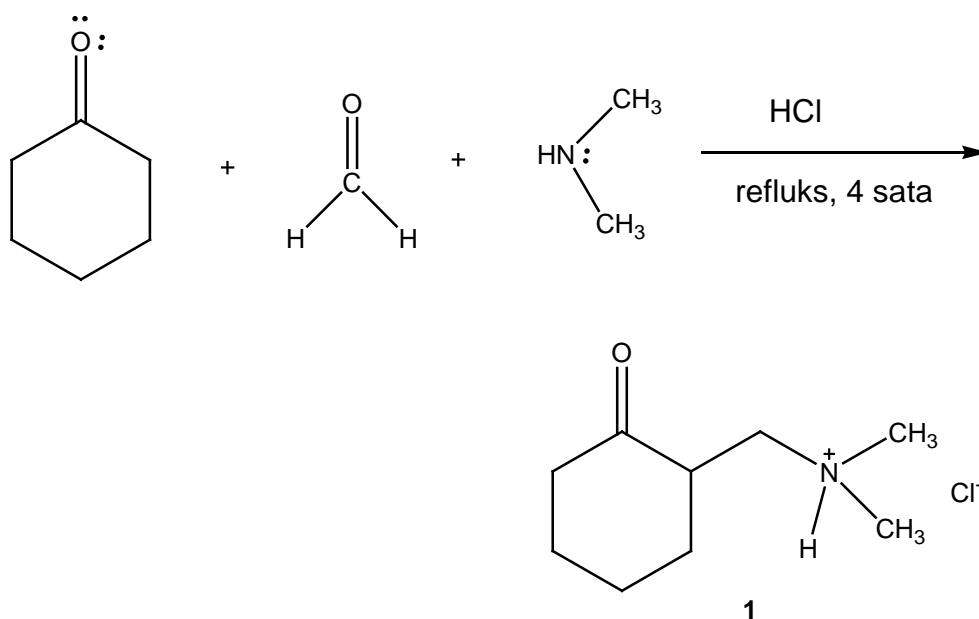
U ovom radu pripremljeni su ketoni **1** i **2**, te oksimi **3** – **5**, tablica 4.1.

Tablica 4.1. Pripremljeni spojevi **1** – **5**.

Spoj	Strukturna formula
1	
2	
3	
4	
5	

4.1. Priprave ketona 1 i 2 klasičnom sintezom u otopini

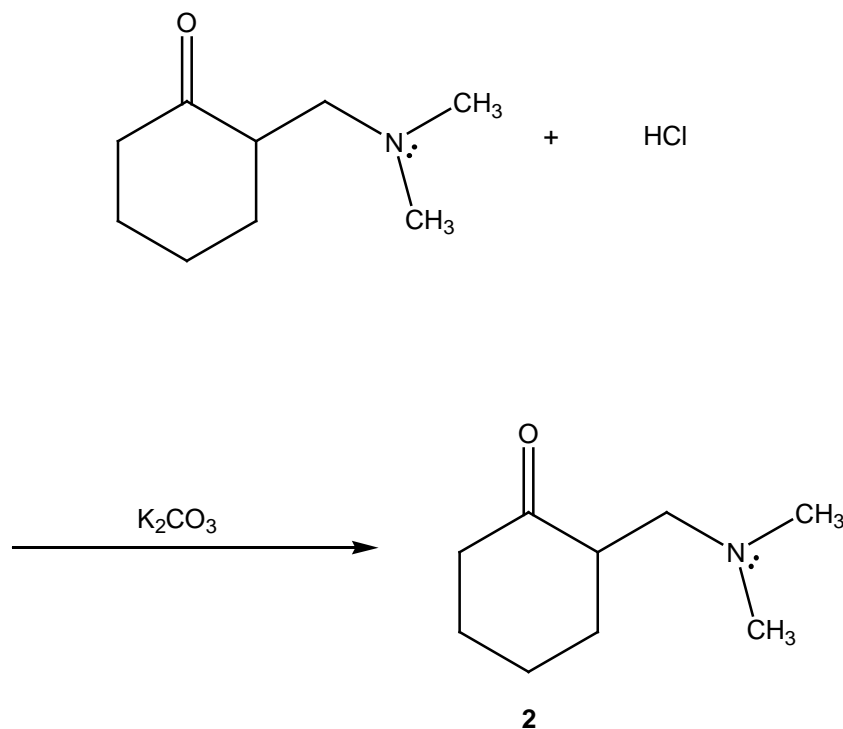
U okviru ovog diplomskog rada opisana je priprava različitih heterocikličkih oksima. Oksimi su pripremljeni klasičnim sintetskim putem te mehanokemijskom sintezom. Spoj **1** dobiven je Mannichovom reakcijom iz cikloheksanona, paraformaldehida i dimetilamonijevog klorida u etanolu. Da bi se reakcija uspješno provela, potrebno je dodati klorovodičnu kiselinu. Općenito, produkti Mannichove reakcije su β -aminokarbonilni spojevi poznati kao i Mannichove baze. Reakcija započinje nukleofilnim napadom dimetilamina na paraformaldehyd pri čemu nastaje iminijeva sol. U drugom dijelu mehanizma reakcije, slijedi elektrofilni napad enola cikloheksanona na iminijevu sol, te naposljetku nastaje konačni produkt **1**. Reakcija je prikazana na shemi 1.



Shema 4.1. Reakcija dobivanja spoja **1**

Drugi spoj koji je pripremljen u ovom diplomskom radu je keton **2**. Naime, u prekrizalizirani spoj **1** doda se zasićena otopina kalijevog karbonata do pH 10. Za reakciju je

važno da se provede u lužnatom mediju kako bi došlo do deprotoniranja. Navedena reakcija dobivanja spoja **2** prikazana je shemom 4.2. kojom je dobiven uljasti produkt blago žute boje.



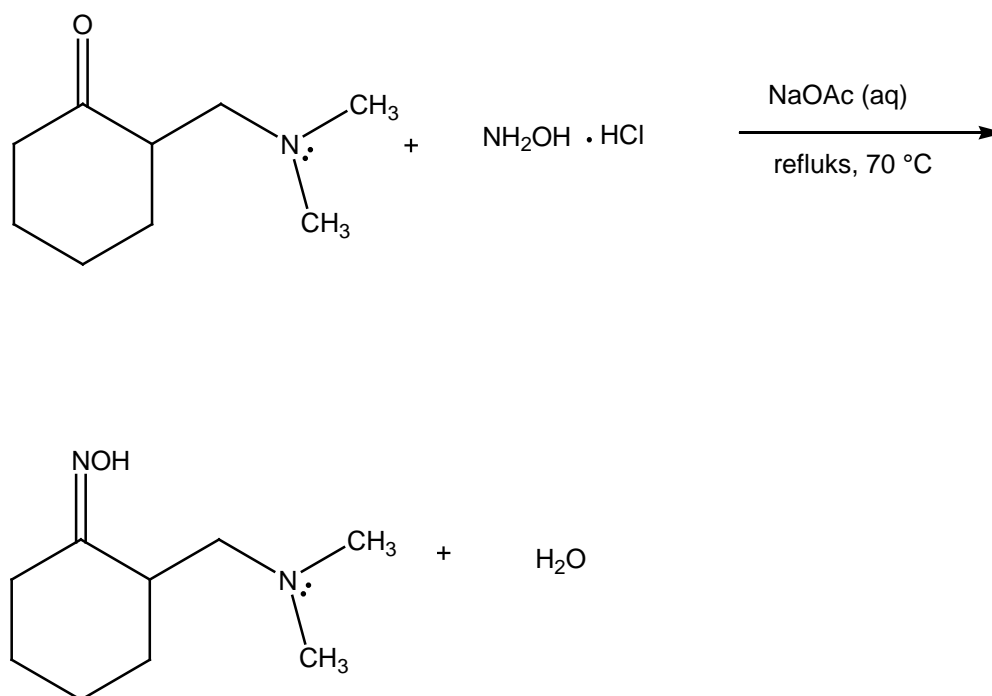
Shema 4.2. Reakcija dobivanja spoja **2**

4.2. Priprave oksima **3** – **5** klasičnom sintezom

Oksimi polaznih spojeva (ketona (**2**), 4-dimetilaminobenzaldehida te 4-dimetilaminocinamaldehyda) su uspješno pripremljeni klasičnom sintezom u otopini prema postupku koji je opisan u poglavlju 3.4.1. Općeniti mehanizam dobivanja oksima je objašnjen u poglavlju 2.

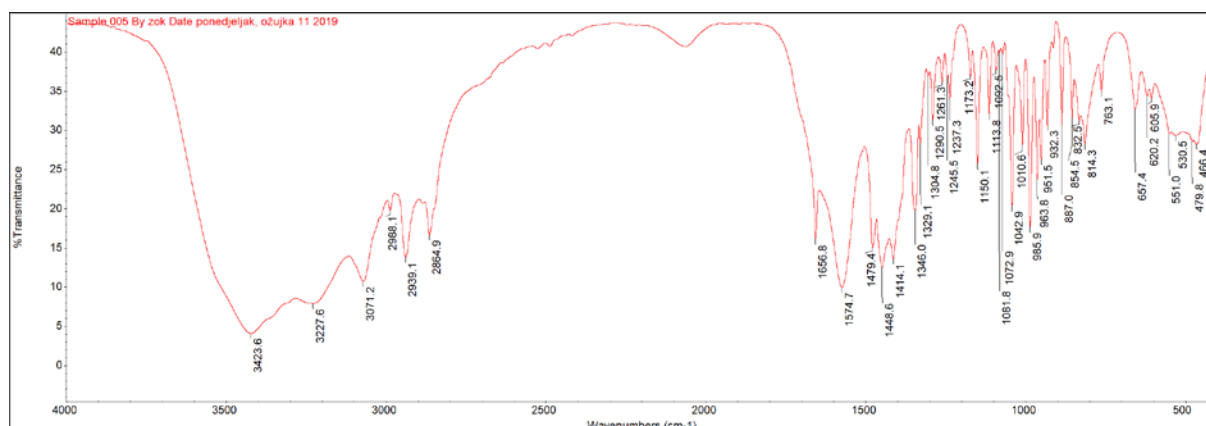
4.2.1. Priprava oksima **3**

Priprava oksima **3** uspješno je izvedena reakcijom ketona **2** s hidroksilamonijevim kloridom i natrijevim acetatom koji su prethodno bili otopljeni u vodi. Konačni produkt je bijeli prah, a reakcijska shema je prikazana na shemi 4.3.



Shema 4.3. Priprava oksima **3**

Već nakon 2,5 sata miješanja reakcijske smjese na magnetskoj mješalici, uočeno je nastajanje produkta tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluens $\text{MeOH} / \text{CHCl}_3=2/8$. Budući da analitički čisti natrijev acetat i hidroksilamonijev klorid zaostaju na startnoj liniji TLC pločice na silikagelu u navedenom sustavu otapala, jasno ocrтана vrpca koja se pojavila iznad vrpce na startnoj liniji pripisana je nastalom produktu **3**. Kako bi se pospješio prelazak organskog produkta iz vodenog u organski sloj, izvedeno je isaljavanje korištenjem zasićene otopine NaCl -a. No tek upravljanjem vodenog sloja te prekrizacijom iz kloroforma dobiven je produkt **3** kojem je snimljen FTIR i $^1\text{HNMR}$ spektar.

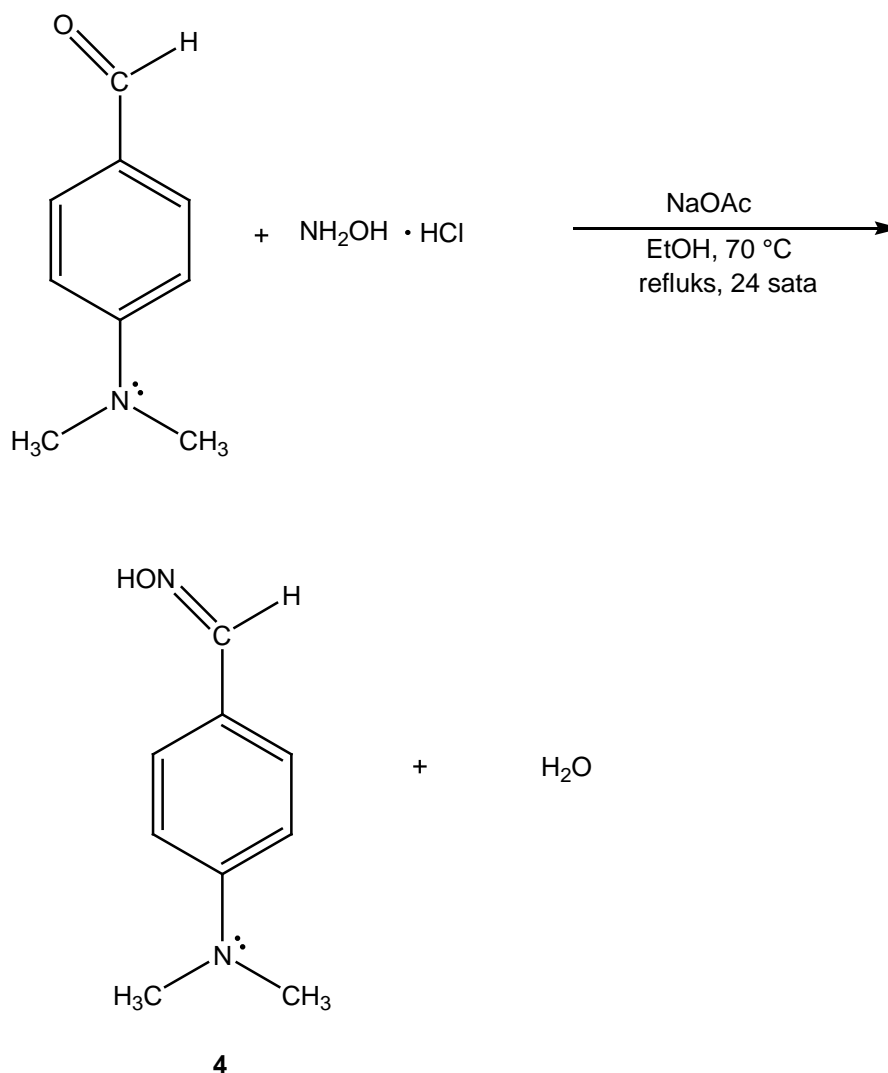


Slika 4. 1. FTIR spektar oksima **3** nakon prekrystalizacije u kloroformu

Iz spektra sa slike 4.1. vidljivo je da se pojavljuje vrpca na 1657 cm^{-1} , što ukazuje na postojanje oksimske skupine. Budući da bi se karbonilna skupina neizreagiranoeg reaktanta ketona **2** trebala nalaziti pri 1712 cm^{-1} zaključeno je da se radi o čistom oksimu **3**.

4.2.2. Priprava oksima **4**

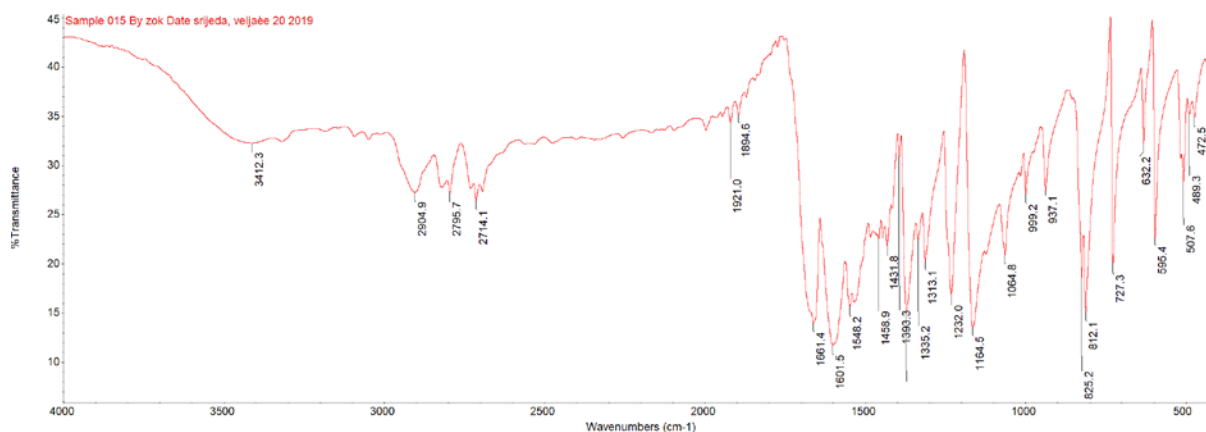
Priprava oksima **4** uspješno je izvedena reakcijom 4-(dimetilamino)benzaldehida s ekvivalentnom količinom natrijevog acetata te hidroksilamonijevog klorida koji je bio u suvišku. Reakcija je prikazana na shemi 4.4.



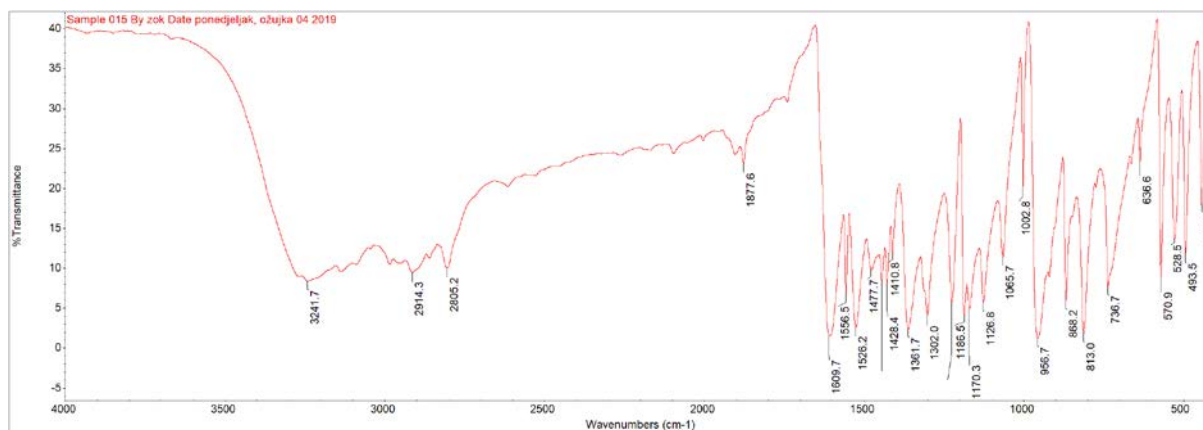
Shema 4.4. Reakcija dobivanja oksima **4**

Reakcijska smjesa je nakon 24 sata uparena te je ekstrahirana kloroformom. Struktura produkta potvrđena je iz FTIR, ^1H NMR te ^{13}C NMR spektara.

Usporedbom FTIR spektra analitički čistog 4-(dimetilamino)benzaldehida (slika 4.2.) te čistog oksima **4** (slika 4.3.) daju se uočiti promjene u dijelu spektra od $1500\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$. Naime, na slici 4.2. postoji vrpca na 1661 cm^{-1} (odgovara istežanju aldehydne skupine reaktanta) dok na slici 4.3. te vrpce nema (sav reaktant je izreagirao).



Slika 4.2. FTIR spektar analitički čistog 4-(dimetilamino)benzaldehida



Slika 4.3. FTIR spektar oksima 4

Nakon završetka reakcije, u spektru produkta pojavljuje se vrpca na 1610 cm⁻¹ koja odgovara istežanju oksimske (>C=N) skupine. ¹H NMR-om potvrđeno je da se radi o čistom produktu.

4.2.3. Priprava oksima **5**

Priprava oksima **5** neuspješno je izvedena reakcijom 4-(dimetilamino)cinamaldehida s hidroksilamonijevim kloridom te natrijevim acetatom u 50 %-tnoj vodenoj otopini etanola. Nakon uparavanja reakcijske smjese i kolonske kromatografije nije izoliran produkt. Stoga je priprava oksima **5** ponovljena te je reakcijska smjesa ekstrahirana nakon isoljavanja s NaCl. Snimanje FTIR, ^1H te ^{13}C NMR spektara pokazalo je da se radi o čistom oksimu **5** koji je pri sobnim uvjetima tlaka i temperature žuti praškasti materijal. U dobivenom ^{13}C NMR-u jasno je vidljiv svaki od osam signala ugljikovih atoma oksima **5**. ^1H NMR spektar, između ostalog, rezultira singletom na 3,34 ppm što je rezultat sprezanja ekvivalentnih protona metilnih skupina koje su vezane na amino skupinu u *para*- položaju benzenske jezgre oksima **5**.

4.2.4. Usporedba spektara oksima **3** – **5**

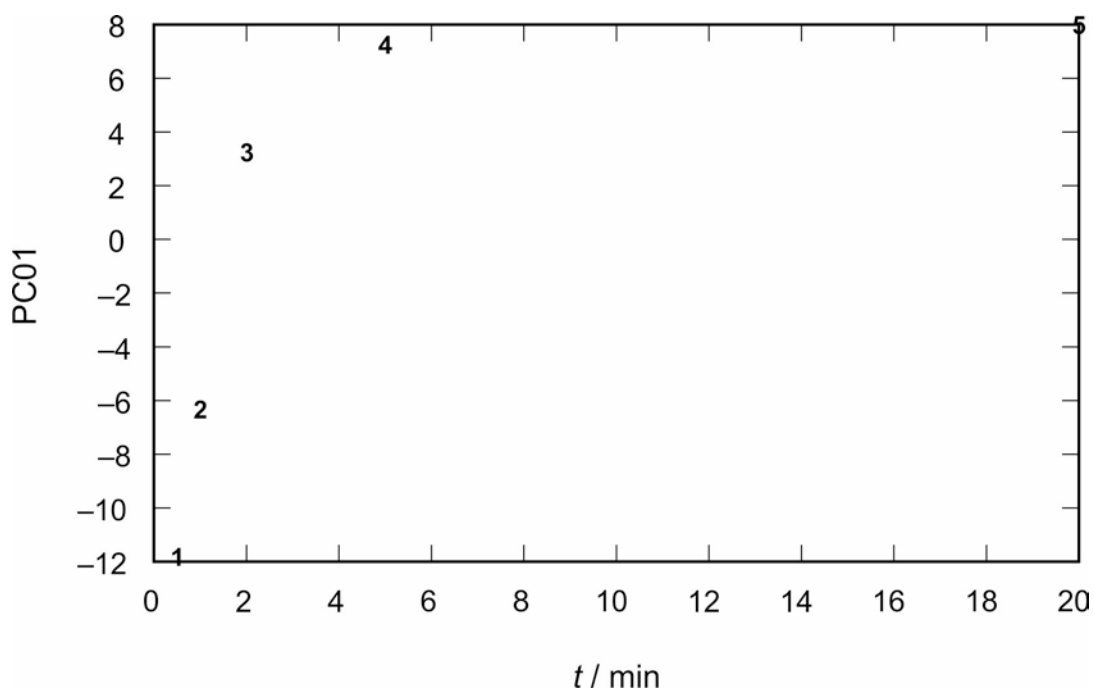
Kao što je navedeno, reakcije priprave oksima su izvedene relativno uspješno. Za uočiti je da kad se usporede FTIR spektri oksima **3** s oksimima **4** i **5**, dolazi do pomaka vrpce oksimske skupine. Drugim riječima, istežanje oksimske skupine oksima **3** nalazi se na 1657 cm^{-1} dok su vrpce koje odgovaraju istežanju oksimske skupine oksima **4** i **5** znatno pomaknute udesno (vrpce na 1610 cm^{-1} za oksim **4**, te 1602 cm^{-1} za oksim **5**). Budući da je poznato da je dimetilamino skupina jaka elektronakceptorska skupina te povlači elektronsku gustoću s benzenskog prstena, ali i elektronsku gustoću cjelokupne molekule, navedeni je rezultat bio očekivan. Kad je riječ o ^1H NMR spektrima, valja istaknuti da se vrpca koja odgovara protonu hidroksilne skupine oksima **5** (singlet) nalazi na 10,79 ppm.

4.3. Priprave oksima **3** – **5** mehanokemijski

Mehanokemijska sinteza oksima **3** – **5** izvedena je uspješno na način da se tijekom reakcije pratio FTIR spektroskopijom. Reakcije priprave oksima **3** – **5** izvedene su bez prisutnosti otapala (postupak **B**) te uz prisutnost katalitičke količine otapala (**C**, **D**).

4.3.1. Priprave oksima 3 – 5 mehanokemijski bez prisutnosti otapala

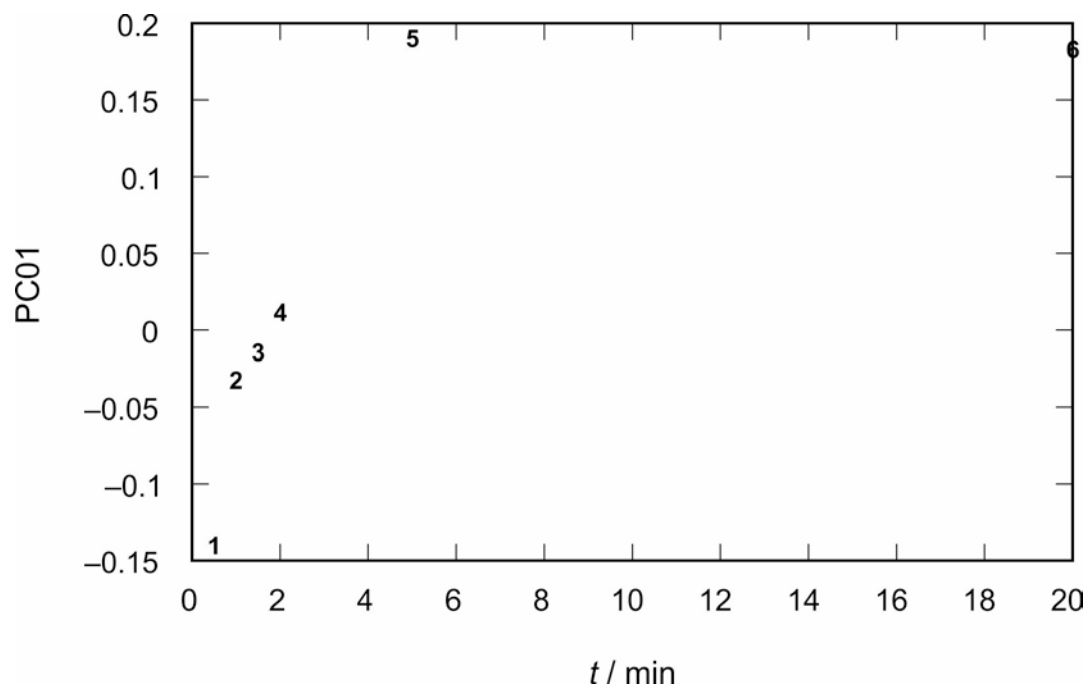
Oksimi 3 – 5 pripremljeni su mehanokemijski bez prisutnosti otapala. Budući da mehanokemijskom sintezom osim istežanja oksimske ($>C=N$)_{oksim} nastaje i vrpca (N-H) na 1626 cm^{-1} , kao referencu koja označava kraj reakcije praćen je nestanak vrpce koja odgovara istežanju karbonilne skupine reaktanta. Reakcijski profil mehanokemijske sinteze spoja 4 prikazan pomoću faktorskih bodova prve glavne komponente određene na skupu FTIR spektara (tehnika KBr pastile) u ovisnosti o vremenu prikazan je na slici 4.4. U analizi s korišteni sve valne duljine snimljenih FTIR spektara. Može se vidjeti da je reakcija dostigla maksimum unutar prvih 10 minuta mljevenja u mlinu.



Slika 4.4. Reakcijski profil mehanokemijske sinteze spoja 4 prikazan pomoću faktorskih bodova prve glavne komponente određene na skupu FTIR spektara u ovisnosti o vremenu.

Reakcijski profil mehanokemijske sinteze spoja 5 prikazan pomoću faktorskih bodova prve glavne komponente određene na skupu FTIR spektara u ovisnosti o vremenu prikazan je na slici 4.5. U ovoj analizi također su korištene sve valne duljine snimljenih FTIR spektara

tijekom reakcije. Može se vidjeti da je ova reakcija brža i dostigla maksimum već nakon 8 minuta mljevenja u mlinu.



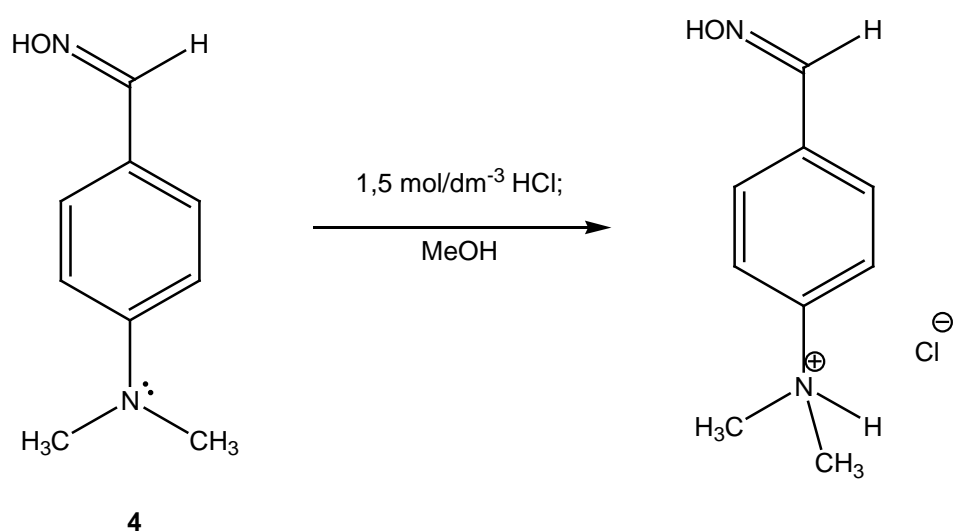
Slika 4.5. Reakcijski profil mehanokemijske sinteze spoja **5** prikazan pomoću faktorskih bodova prve glavne komponente određene na skupu FTIR spektara u ovisnosti o vremenu.

4.3.2. Priprave oksima **4** i **5** mehanokemijski uz katalitičku količinu otapala

Oksimi **4** i **5** pripremljeni su mehanokemijski i uz prisutnost katalitičke količine otapala acetona ili etanola. Reakcije su bile prebrze da bi ih mogli pratiti FTIR spektroskopijom te se već nakon 1 ili 2 minute nije mogla uočiti karbonilna skupina reaktanta u spektrima.

4.4. Protoniranje spoja 4

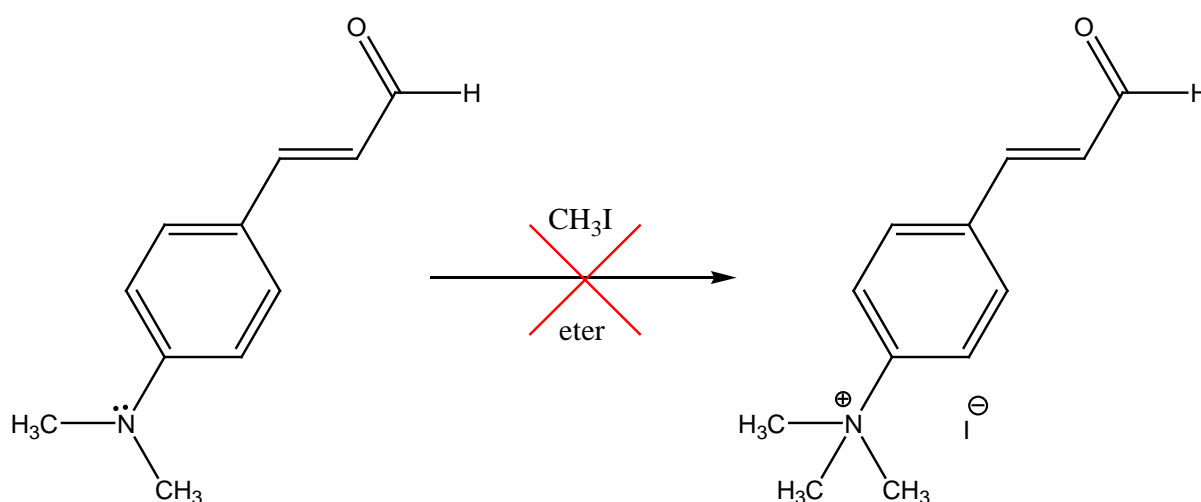
Oksim 4 preveden je dodatkom HCl-a u metanolu (2 ekvivalenta) u kvaternu amonijevu sol, shema 4.5. Snimanjem FTIR spektra pokazano je da je u spektrima oksima s dimetilamino skupinom konjugiranom s benzenom, vrpca pri 1626 cm^{-1} rezultat nastajanja amonijeve soli u kiselim reakcijskim uvjetima. Ta vrpca je opažena tijekom nastajanja oksima, te je potvrđena hipoteza da dušikov atom reaktanta sudjeluje u deprotoniranju hidroksilamonijevog klorida.



Shema 4.5. Reakcija protoniranja spoja 4

4.5. Priprava *N*-metilne kvaterne amonijeve soli 4-dimetilamino cinamaldehida

Pokušana je i sinteza *N*-metilnog kvaternog derivata 4-dimetilaminocinamaldehida kako bi se dokazala važnost bazičnog dušikovog atoma kod oksima **4** i **5**. Rađena je reakcija s metiljodidom u suhom acetonu, no nije dobiven očekivani produkt reakcije, shema 4.6.



Shema 4.6. Reakcija dobivanja *N*-metilne kvaterne amonijeve soli 4-dimetilaminocinamaldehida

§ 5. ZAKLJUČAK

- Spoj **1**, sol 2-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanona uspješno je pripremljen Mannichovom reakcijom klasične sinteze u otopini u kiselim uvjetima dok je neutralna Mannichova baza **2** dobivena u baznim uvjetima deprotonacijom soli **1**.
- Oksimi 2-(*N,N*-dimetilaminometil)cikloheksanona, 4-dimetilaminobenzaldehida te 4-dimetilaminocinamaldehida (**3** – **5**) dobiveni su reakcijom kondenzacije s hidroksilamonijevim kloridom. Iskorištenje reakcije dobivanja oksima **3** je znatno niže u odnosu na iskorištenja reakcija dobivanja oksima **4** i **5**. Svim pripremljenim spojevima struktura je dokazana standardnim analitičkim spektroskopskim metodama (FTIR, ¹H i ¹³C NMR).
- Oksimi **3** – **5** sintetizirani su i mehanokemijski bez prisutnosti otapala te uz dodatak katalitičke količine otapala (etanol, aceton). Tijek mehanokemijskih reakcija praćen je FTIR spektroskopijom. Mehanokemijska sinteza oksima bez prisutnosti otapala je znatno sporija od mehanokemijske sinteze istih spojeva u prisutnosti otapala.
- Izvedene je i reakcija protoniranja oksima 4-dimetilaminobenzaldehida **4** te dokazano da se dimetilamino skupina protonira tijekom mehanokemijske reakcije.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

ACh	acetilkolin
AChE	acetilkolinesteraza
DME	dimetil-eter
DMSO-d6	deuterirani dimetil-sulfoksid
<i>E</i>	sa suprotnih strana, njem. <i>entgegen</i>
eter	dietil-eter
	Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (engl.
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy)
IR	Infracrvena spektroskopija
	mljevenje potpomognuto katalitičkom količinom otapala (eng.
LAG	liquid assisted grinding)
NaOAc	natrijev acetat
	nuklearna magnetska rezonancija (eng. nuclear magnetic
NMR	resonance)
TEBA	benziltriethylamonijev klorid
TLC	tankoslojna kromatografija (eng. thin-layer chromatography)
TMS	tetrametilsilan
VX	živčani bojni otrov VX
Z	s istih strana, njem. <i>zusammen</i>

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. R. Odžak, M. Skočibušić, A. Maravić, *Bioorg. Med. Chem.* **21** (2013) 7499–7506.
2. A. Nakayama, H. Iwamura, A. Niwa, Y. Nakagawa, T. Fujita, *J. Agric. Food Chem.* **33** (1985) 1034–1041.
3. M. Kato, S. Nishino, M. Ohno, S. Fukuyama, Y. Kita, Y. Hirasawa, Y. Nakanishi, H. Takasugi, K. Sakane, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6** (1996) 33–38.
4. D.M. Quinn, *Chem. Rev.* **87** (1987) 955–979.
5. Leadbeater, N. E. (ed.), *Microwave heating as a tool for sustainable chemistry*, CRC Press, Boca Raton, 2010.
6. D. Margetić, V. Štrukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier, Waltham, MA, 2016.
7. I. Primožič, T. Hrenar, K. Baumann, L. Krišto, I. Križić, S. Tomić, *Croatica Chemica Acta* **87** (2014) 155–162.
8. S. H. Pine, *Organska kemija*, 3. izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1994., str. 79.
9. L.G. Wade, *Organska kemija*, 7. izdanje, 1. hrvatsko izdanje, Školska knjiga, Zagreb, str. 807.
10. R. Quелlette, J. D. Rawn, *Organic Chemistry*, 2. izdanje, Academic Press, Baltimore, MD, SAD, 2018., str. 561–594.
11. F. A. Carey, *Organic Chemistry*, 3. izdanje, McGraw-Hill, New York, 1995., str. 684.
12. J. F. A. Filho, B. C. Lemos, A. S. de Souza, S. Pinheiro, S. J. Greco, *Tetrahedron* **73** (2017) 6977–7004.
13. J. M. Turner, *Biochem. J.* (1961) **78** 790–792.
14. R. P. Jebin, T. Suthan, N. P. Rajesh, G. Vinitha, U. Madhusoodhanaan, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **135** (2015) 959–964.
15. V. Meyer, A. Janny, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15** (1882) 1164–1167.
16. D. K. Kölmel, E. T. Kool, *Chem. Rev.* **117** (2017) 10358–10376.
17. J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry* 2 izdanje, Oxford University Press, Oxford, UK, 2000.

18. Z. Rappoport, J. F. Liebman (urednici), *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, Vol. 6, John Wiley & Sons, Chichester, 2009., str.164–171.
19. H. R. Barton, Derek & I. Fernandez, C. Richard, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **43** (1987) 551-558.
20. I. Primožič, S. Tomić, *Kem. Ind.* **53** (2004) 401–409.
21. L. Saikia, J. M. Barauah, A. J. Thakur, *Org. Med. Chem. Lett.* **1** (2011) 1–12.
22. D. S. Bolotin, N. A. Bokach, M. Ya. Demakova, V. Yu. Kukushukin, *Chem. Rev.* **21** (2017) 13039–13122.
23. T. S. Ribeiro, A. Prates, S. R. Alves, J. J., O.-Silva, C. A. S. Riehl, J. D. Figueroua-Villar, *J. Braz. Chem. Soc.* **23** (2012) 1201–1208.
24. M. J. Miller, *Chem. Rev.* **89** (1989) 1563–1579.
25. M. Stojiljković, M. Jokanović, *Arh. Hig. Rada Toksikol.* **57** (2007) 435–442.
26. H. Soreq, S. Seidaman, *Nat. Rev. Neurosci.* **2** (2001) 294–302.
27. T. K. Achar, A. Bose, P. Mal, *Beilstein J. Org. Chem.* **13** (2017) 1907-1931.
28. V. Štrukil, *Synlett* **29** (2018), 1281–1288.
29. L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7649–7659.
30. L. Takacs, *J. Mater. Sci.* **53** (2018) 13324–13330.
31. M. Jukić, S. Djaković, Ž. Filipović-Kovačević, V. Kovač i J. Vorkapić-Furač, *Kem. Ind.* **54** (2005) 255–272.
32. Gerd Kaupp, *CrystEngComm* **3** (2009) 388–403.
33. S. Negi, M. Matsukura, M. Mizuno, K. Miyake, *Synthesis* **8** (1996) 991–996.
34. S. Sasatani, T. Myazak, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4711–4712.
35. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. Guy Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steedk, D. C. Waddelli, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
36. C. B. Aakeröy, A. S. Sinha, K. N. Epa, C. L. Spartz, J. Despera, *Chem. Commun.* **48** (2012) 11289–11291.
37. M. Sridhar, C. Narsaiah, J. Raveendra, G. K. Reddy, M. K. K. Reddy, B. C. Ramanaiyah, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 4701–4704.

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Anđelo Nikolić

Datum rođenja: 18.2.1994.

Mjesto rođenja: Split

Obrazovanje

2000.–2008. Osnovna škola Sveta Nedelja, Sveta Nedelja

2008.–2012. 7. gimnazija, Zagreb

2012.–2016. Preddiplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

2016.-danas Diplomski studij kemije, smjer: istraživački, grane: analitička i organska kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb