

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

INSTITUT RUĐER BOŠKOVIĆ, ZAGREB

Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij

Zaštita prirode i okoliša

Ana Amić

**EKOLOŠKI PRIHVATLJIVA METODA *N*-ACETILIRANJA AMINA POMOĆU  
EUTEKTIČKIH OTAPALA NA BAZI KOLIN-KLORIDA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Institut Ruđer Bošković, Zagreb  
Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij  
Zaštita prirode i okoliša

Doktorska disertacija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti  
Znanstveno polje: Kemija

**Ekološki prihvatljiva metoda *N*-acetiliranja amina pomoću eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida  
Ana Amić, prof. biologije i kemije**

Doktorska disertacija je izrađena u Laboratoriju za Opću i analitičku kemiju Katedre za kemiju i ekologiju Zavoda za primijenjenu kemiju i ekologiju Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek.

Mentor/komentor: doc. dr. sc. Maja Molnar – mentor, prof. dr. sc. Elizabeta Has-Schön – komentor

### Kratki sažetak doktorske disertacije:

Acetiliranje je reakcija uvođenja acetilne skupine u organske spojeve. Konvencionalna metoda acetiliranja provodi se reakcijom određenog spoja s acetanhidridom pri povišenoj temperaturi, a karakterizira ju dugo vrijeme reakcije, velik utrošak energije, prosječno iskorištenje, te uporaba opasnih i po okoliš štetnih reagensa. Kao alternativa konvencionalnim organskim otapalima sve više se koriste eutektička otapala (*deep eutectic solvents*, DESs), koja se zahvaljujući svojim svojstvima smatraju „zelenim“ otapalima. Stoga je predmet istraživanja ovog rada bio kreirati učinkovit i ekološki prihvatljiv protokol *N*-acetiliranja amina pomoću eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida, koja se ponašaju kao reakcijski medij i kao katalizator. Reakcija *N*-acetiliranja amina optimirana je prvo obzirom na omjer amin : acetanhidrid i na vrijeme reakcije, a potom obzirom na reakcijske uvjete i samo otapalo. Optimalnim otapalima pokazala su se otapalo kolin-klorid : urea (1 : 2), te kolin-klorid : malonska kiselina (1 : 1). Serija amina acetilirana je pri optimalnim uvjetima u oba navedena otapala, pri čemu su dobiveni odlični rezultati obzirom na vrijeme reakcije (10-60 minuta) i iskorištenje reakcije (do 99%). Eutektička otapala na bazi kolin-klorida pokazala su se odličnim medijem za brzo *N*-acetiliranje amina. Predloženi protokol ima nekoliko prednosti pred konvencionalnom metodom acetiliranja, poput jednostavnosti izvedbe, kraćeg vremena reakcije, većeg iskorištenja, ekonomičnih i ekološki prihvatljivih reakcijskih uvjeta, uporabe cijenom pristupačnih, lako dostupnih, netoksičnih i biorazgradljivih otapala koja se mogu učinkovito regenerirati i reciklirati.

Broj stranica: 125

Broj slika: 37

Broj tablica: 29

Broj priloga: 27

Broj literaturnih navoda: 207

Jezik izvornika: Hrvatski

Ključne riječi: acetiliranje, amini, eutektička otapala, kolin-klorid, zelena otapala, zelena kemija

Datum obrane: 30. 6. 2017.

### Povjerenstvo za obranu:

1. Doc. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač, Prehrambeno-tehnološki fakultet u Osijeku
2. Doc. dr. sc. Maja Dutour Sikirić, Institut Ruđer Bošković, Zagreb
3. Doc. dr. sc. Nikola Sakač, Geotehnički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
4. Doc. dr. sc. Mirela Samardžić, Odjel za kemiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (zamjena)

Rad je pohranjen u: Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

## BASIC DOCUMENTATION CARD

---

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**  
**Ruder Bošković Institute, Zagreb**  
**University Postgraduate Interdisciplinary Doctoral Study of**  
**Environmental Protection and Nature Conservation**

**PhD thesis**

**Scientific Area: Natural sciences**  
**Scientific Field: Chemistry**

**Ecologically friendly method for *N*-acetylation of amines in choline chloride based deep eutectic solvents**  
**Ana Amić, mag. educ. biol. et chem.**

**Thesis performed at** Laboratory for General and Analytical Chemistry, Department of Applied Chemistry and Ecology, Subdepartment of Chemistry and Ecology, Faculty of Food and Technology Osijek.

**Supervisor:** Maja Molnar, PhD, Assistant Professor; **Co-supervisor:** Elizabeta Has-Schön, PhD, Full Professor

### **Summary**

Acetylation is considered as introduction of acetyl group into a chemical compound. Conventional method for acetylation implies refluxing of compounds with an excess of acetic anhydride as acetylating agent and is often characterised by long reaction time, average yield and use of dangerous and non-eco-friendly solvents. Deep eutectic solvents (DESs) are an attractive alternative to conventional organic solvents and highly desirable as „green” solvents. The aim of this work was to create efficient and environmentally friendly protocol for amine *N*-acetylation using DES, which acts as a reaction medium as well as a catalyst. The reaction was first optimized regarding amine : acetic anhydride ratio and reaction time. Then the optimization was done regarding the best DES, where combination of choline chloride : urea (1 : 2) and choline chloride : malonic acid (1 : 1) were proven to be the most convenient ones. A series of amines was acetylated under these conditions, in both solvents, giving excellent results considering reaction time (10-60 minutes) and isolated yield (up to 99%). Choline chloride based DESs were proven to be an excellent medium for fast and catalyst-free *N*-acetylation of amines. Here presented protocol offers several advantages such as operational simplicity, easy workup, shorter reaction time, excellent yield, economically and environmentally acceptable reaction conditions with the use of cost-effective, easily available, efficiently recyclable and reusable, non-toxic and bio-degradable solvents.

**Number of pages:** 125

**Number of figures:** 37

**Number of tables:** 29

**Number of supplements:** 27

**Number of references:** 207

**Original in:** Croatian

**Key words:** acetylation, amines, choline chloride, deep eutectic solvents, green chemistry, green solvents

**Date of the thesis defense:** June 30, 2017

### **Reviewers:**

1. Dajana Gašo-Sokač, PhD, Assistant Professor, Faculty of Food and Technology, Osijek
2. Maja Dutour Sikirić, PhD, Assistant Professor, Ruđer Bošković Institute, Zagreb
3. Nikola Sakač, PhD, Assistant Professor, Faculty of Geotechnical Engineering, University of Zagreb
4. Mirela Samardžić, PhD, Assistant Professor, Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek (substitute)

**Thesis deposited in:** National and University Library in Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; City and University Library of Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

Tema doktorske disertacije naslova „Ekološki prihvatljiva metoda *N*-acetiliranja amina pomoću eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida“ prihvaćena je na sjednici Sveučilišnog vijeća za sveučilišne poslijediplomske studije održanoj dana 1. prosinca 2016. godine.

Disertacija je izrađena u Laboratoriju za Opću i analitičku kemiju Katedre za kemiju i ekologiju Zavoda za primijenjenu kemiju i ekologiju Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Molnar, kojoj se ovim putem zahvaljujem.

Zahvaljujem svima koji su omogućili uporabu opreme i prostora neophodnih za izradu eksperimentalnog dijela rada.

Zahvaljujem obitelji na podršci i sufinanciranju izrade ostalih i ovog rada.

Zahvaljujem svima koji su na bilo koji način pomogli.

U Osijeku, lipnja 2017.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Cilj istraživanja.....	3
2. TEORIJSKI DIO .....	4
2.1. Amini .....	5
2.2. <i>N</i> -Aciliranje amina .....	6
2.2.1. Kratki pregled konvencionalnih metoda <i>N</i> -aciliranja amina .....	7
2.3. Zelena kemija i „zelena“ otapala .....	17
2.3.1. Ionske kapljevine .....	20
2.3.2. Eutektička otapala .....	22
2.3.2.1. Povijesni razvoj eutektičkih otapala i njihova primjena .....	26
2.3.2.2. Sastav i struktura eutektičkih otapala .....	27
2.3.2.3. Eutektička otapala na bazi kolin-klorida .....	32
2.3.2.4. Fizikalno-kemijska svojstva eutektičkih otapala .....	33
2.3.2.4.1. Točke tališta/ledišta eutektičkih otapala .....	33
2.3.2.4.2. Tlak para i hlapljivost eutektičkih otapala .....	35
2.3.2.4.3. Gustoća, viskoznost i vodljivost eutektičkih otapala .....	36
2.3.2.4.4. Površinska napetost eutektičkih otapala .....	36
2.3.2.4.5. Polarnost i kiselost/bazičnost eutektičkih otapala .....	37
2.3.2.5. Ostala svojstva eutektičkih otapala .....	38
2.3.2.6. „Zelena“ svojstva eutektičkih otapala .....	39
3. MATERIJAL I METODE .....	41
3.1. Priprava eutektičkog otapala na bazi kolin-klorida .....	42
3.2. Optimiranje omjera antranilne kiseline i acetanhidrida u odabranom eutektičkom otapalu .....	43
3.3. Odabir najpogodnijeg otapala za <i>N</i> -acetiliranje odabranih amina i <i>N</i> -acetiliranje dodatnih amina .....	43
3.4. Recikliranje eutektičkih otapala .....	47
3.5. Identifikacija i karakterizacija spojeva .....	47
4. REZULTATI .....	48
4.1. Optimiranje omjera antranilne kiseline i acetanhidrida u odabranom eutektičkom otapalu .....	49
4.2. Optimiranje uvjeta <i>N</i> -acetiliranja odabranih amina .....	49
4.3. <i>N</i> -Acetiliranje dodatnih amina u optimalnom kiselom i bazičnom eutektičkom otapalu .....	51
4.4. Recikliranje eutektičkih otapala .....	52
4.5. Identifikacija i karakterizacija sintetiziranih spojeva .....	53
5. RASPRAVA .....	61
6. ZAKLJUČCI .....	70
7. LITERATURA .....	73
8. PRILOZI .....	91

8.1. <sup>1</sup> H NMR spektri <i>N</i> -acetiliranih amina .....	92
8.1.1. <i>N</i> -Acetilantranilna kiselina ( <b>1</b> ) .....	93
8.1.2. <i>N</i> -(4-Klorfenil)acetamid ( <b>2</b> ) .....	94
8.1.3. <i>N</i> -Acetil-5-jodantranilna kiselina ( <b>3</b> ) .....	95
8.1.4. <i>N</i> -(Naftalen-1-il)acetamid ( <b>4</b> ) .....	96
8.1.5. <i>N'</i> -Acetil-2-(4-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-7-iloksi)acetohidrazid ( <b>5</b> ) ...	97
8.1.6. <i>N</i> -Fenilacetamid ( <b>6</b> ) .....	98
8.1.7. <i>N</i> -[4-(Trifluormetil)fenil]acetamid ( <b>7</b> ) .....	99
8.1.8. <i>S</i> -(2-Acetamidofenil)tioacetat ( <b>8</b> ) .....	100
8.1.9. <i>N</i> -(2,3,4-Trifluorfenil)acetamid ( <b>9</b> ) .....	101
8.1.10. <i>N</i> -Ciklopropilacetamid ( <b>10</b> ) .....	102
8.1.11. <i>N</i> -[4-Nitro-3-(trifluormetil)fenil]acetamid ( <b>11</b> ) .....	103
8.1.12. <i>N,N'</i> -Diacetil-1,3-propandiamin ( <b>12</b> ) .....	104
8.1.13. <i>N</i> -(2-Fenil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetamid ( <b>13</b> ) .....	105
8.1.14. <i>N</i> -(2-Acetamido)-2-tiazolin ( <b>14</b> ) .....	106
8.2. <sup>13</sup> C NMR spektri <i>N</i> -acetiliranih amina .....	107
8.2.1. <i>N</i> -Acetilantranilna kiselina ( <b>1</b> ) .....	108
8.2.2. <i>N</i> -(4-Klorfenil)acetamid ( <b>2</b> ) .....	109
8.2.3. <i>N</i> -Acetil-5-jodantranilna kiselina ( <b>3</b> ) .....	110
8.2.4. <i>N</i> -(Naftalen-1-il)acetamid ( <b>4</b> ) .....	111
8.2.5. <i>N'</i> -Acetil-2-(4-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-7-iloksi)acetohidrazid ( <b>5</b> ) ...	112
8.2.6. <i>N</i> -Fenilacetamid ( <b>6</b> ) .....	113
8.2.7. <i>N</i> -[4-(Trifluormetil)fenil]acetamid ( <b>7</b> ) .....	114
8.2.8. <i>S</i> -(2-Acetamidofenil)tioacetat ( <b>8</b> ) .....	115
8.2.9. <i>N</i> -(2,3,4-Trifluorfenil)acetamid ( <b>9</b> ) .....	116
8.2.10. <i>N</i> -Ciklopropilacetamid ( <b>10</b> ) .....	117
8.2.11. <i>N</i> -[4-Nitro-3-(trifluormetil)fenil]acetamid ( <b>11</b> ) .....	118
8.2.12. <i>N</i> -(2-Fenil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetamid ( <b>13</b> ) .....	119
8.2.13. <i>N</i> -(2-Acetamido)-2-tiazolin ( <b>14</b> ) .....	120
9. ŽIVOTOPIS .....	121

## **1. UVOD**



Razvoj znanosti, tehnologije i industrije doveo je do sve izraženijeg zagađenja i onečišćenja prirode i okoliša koje se manifestira zagađenjem zraka, tla i vode, globalnim klimatskim promjenama, pojavom ozonskih rupa, gomilanjem nerazgradljivog organskog otpada i sličnim problemima. Zagađenje i onečišćenje prirode i okoliša posljedica je, između ostalog, i neprimjerene uporabe raznih štetnih kemijskih spojeva koji se izravno ili neizravno koriste u kemijskoj, petrokemijskoj, agrokemijskoj, farmaceutskoj, kozmetičkoj i biotehnološkoj industriji. Hlapljiva organska otapala čine gotovo dvije trećine svih industrijskih emisija, većina ih je toksična, zapaljiva i korozivna, a njihovo su regeneriranje i recikliranje energetski i ekološki nepovoljni. Stoga se sve veća pozornost pridaje pronalasku novih, neškodljivih i ekološki prihvatljivih otapala. Iste trendove prati i organska sinteza, te se nastoje dizajnirati nove metode sinteze koje imaju minimalan negativan učinak na okoliš, uz uporabu ili nastajanje što manjih količina štetnih tvari i nusprodukata.

Zadnjih dvadesetak godina alternativna „zelená“ otapala privlače sve veću pozornost, kako znanosti tako i industrije. Početak njihove primjene naziva se „zelenom“ kemijskom revolucijom, čemu svjedoči kontinuiran porast broja objavljenih radova i patenata iz ovoga područja. Procjenjuje se da je do sada objavljeno preko 60 000 radova i više od 2 000 patenata, od čega je preko 5 000 radova objavljeno samo u posljednjih 10 godina (od toga 1 295 radova samo o eutektičkim otapalima). Ova relativno nova grupa otapala, zbog jedinstvenih fizikalno-kemijskih svojstava i mogućnosti učinkovite primjene u različitim reakcijama organske sinteze, može uvelike smanjiti uporabu toksičnih i ekološki opasnih organskih otapala. Eutektička otapala primjer su takvih „zelenih“ otapala, a opisuju se kao ekološki neškodljive smjese pristupačnih i biorazgradljivih tvari koje se mogu lako i uspješno reciklirati. Radi se o smjesi dvije ili više tvari koja ima jedinstveno i niže talište od tališta svake čiste komponente i bilo koje druge njihove mješavine. Eutektička otapala nalik su ionskim kapljevinaama od kojih se razlikuju sastavom, budući da se sastoje od smjese spojeva, a ne od samo jednog ionskog spoja. Poput ionskih kapljevina, eutektička otapala posjeduju karakteristike koje ih čine poželjnim „zelenim“ otapalima, čemu doprinosi i činjenica da se mogu prirediti od netoksičnih spojeva. Jedan od takvih spojeva koji se često koristi u pripravi eutektičkih otapala je kolin-klorid, ne samo zbog netoksičnosti već i zbog biorazgradljivosti i niske cijene.

Eutektička otapala su uspješno korištena u raznim reakcijama organske sinteze, a mogu poslužiti i kao katalizatori za većinu organskih reakcija koje su inače katalizirane konvencionalnim kiselim ili bazičnim katalizatorima. Diels-Alderova reakcija, Kabachnik-Fieldsova reakcija, Fisherova sinteza indola i Fisherova esterifikacija samo su neke od njih.

Acetiliranje je postupak uvođenja acetilne skupine u organske spojeve, te je temeljna kemijska reakcija neophodna za sintezu amida. Riječ je o jednoj od najčešće korištenih reakcija u organskoj kemiji kojom se na učinkovit i jeftin način može zaštititi amino-skupina. Reakcija acetiliranja se provodi tako da amin reagira s nekim od acetilirajućih reagensa, odnosno spojem koji sadrži acetilnu skupinu. Do sada je razvijeno nekoliko metoda *N*-acetiliranja amina, od kojih je najčešće korištena metoda acetiliranja uporabom anhidrida octene kiseline (acetanhidrida) ili acetil-klorida kao acetilirajućeg reagensa, u prisustvu kiselog ili bazičnog katalizatora u organskom mediju.

Konvencionalne metode *N*-acetiliranja imaju brojne nedostatke, poput dugog reakcijskog vremena, velikog utroška energije, uporabe skupih, opasnih i po okoliš štetnih reagensa, otapala i katalizatora, te nastanka nepoželjnih nusprodukata. Kako bi se izbjegle spomenute negativne strane acetiliranja, u zadnja dva desetljeća sve više se radi na razvoju blagih, netoksičnih, cijenom i po okoliš prihvatljivih metoda organske sinteze. U tom kontekstu, razvoj ekološki prihvatljivih metoda *N*-acetiliranja amina ima veliki značaj.

### 1.1. Cilj istraživanja

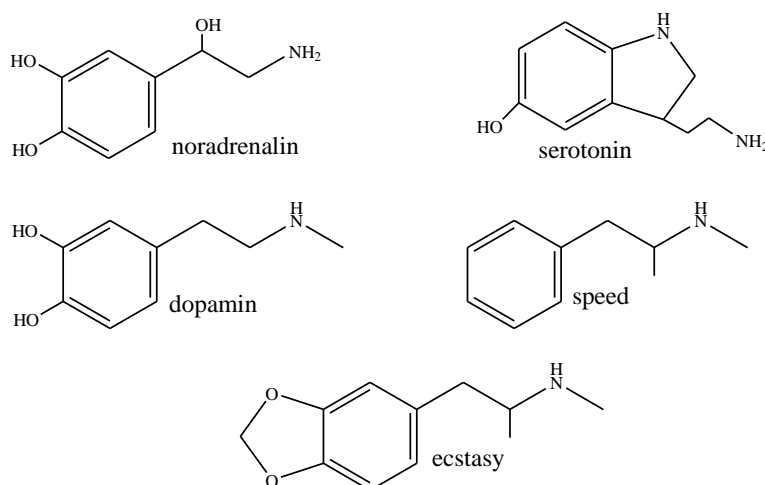
Razvoj „čistih“ reakcijskih procesa predmet je sve većeg broja znanstvenih istraživanja, osobito u reakcijama organske sinteze. Stoga je cilj ovog rada provesti i optimirati reakcije *N*-acetiliranja amina pomoću nove ekološki prihvatljive metode, odnosno po principima zelene kemije kreirati učinkovit i ekološki prihvatljiv protokol *N*-acetiliranja amina uporabom eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida. Cilj je izvesti reakcije *N*-acetiliranja amina pri blagim reakcijskim uvjetima uporabom eutektičkih otapala, te njima zamijeniti konvencionalna organska otapala i katalizatore koji su do sada korišteni u tu svrhu. Primjenom ekološki prihvatljive nekonvencionalne metode *N*-acetiliranja amina nastojat će se u kraćem vremenu ostvariti veće iskorištenje uz manji utrošak energije i reaktanata, te smanjiti negativan učinak na okoliš. Još jedna od potencijalnih prednosti uporabe eutektičkih otapala je mogućnost njihova recikliranja, stoga je cilj rada ispitati uspješnost regeneriranja i recikliranja korištenih otapala, odnosno mogućnost i učinak njihove ponovne uporabe na iskorištenje reakcije. Značajan doprinos ovog rada je što eutektička otapala na bazi kolin-klorida do sada nisu bila uporabljena u reakcijama *N*-acetiliranja amina.

Novi protokol *N*-acetiliranja amina trebao bi imati određene prednosti pred konvencionalnim metodama acetiliranja, poput jednostavnosti izvedbe, kraćeg reakcijskog vremena, ekonomičnih i ekološki prihvatljivih reakcijskih uvjeta koji se manifestiraju uporabom cijenom pristupačnih, lako dostupnih, netoksičnih i biorazgradljivih otapala, manjim utroškom reaktanata i energije, manjim udjelom nusprodukata, te boljim iskorištenjem reakcije.

## **2. TEORIJSKI DIO**

## 2.1. Amini

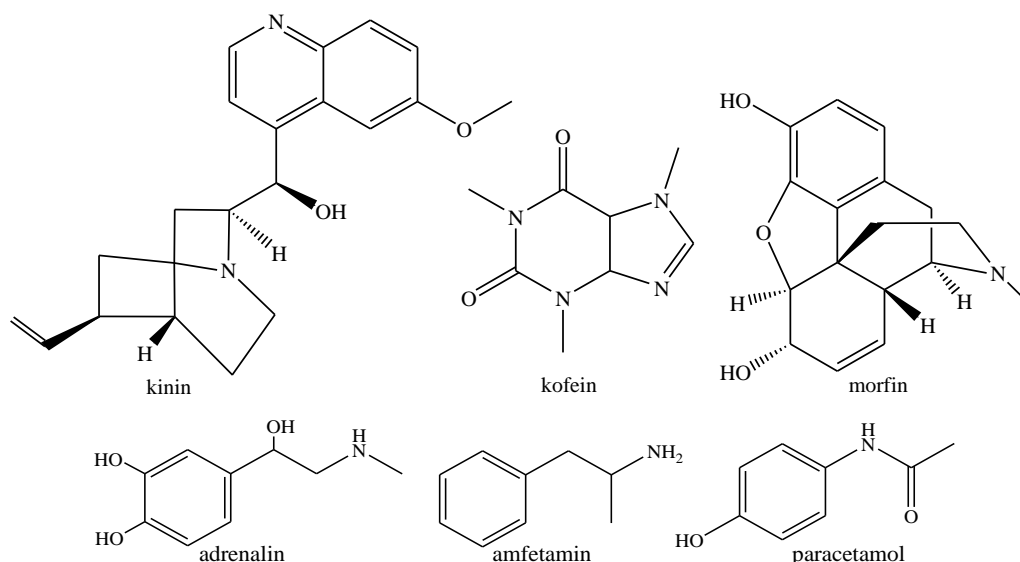
Amini su organski spojevi koji sadrže amino-skupinu ( $-NH_2$ ) ili supstituiranu amino-skupinu u kojoj su pojedini vodikovi atomi zamijenjeni drugim organskim skupinama, a mogu se smatrati derivatima amonijaka. Zamjena jednog atoma vodika u molekuli amonijaka alkilnom ili arilnom skupinom rezultira nastankom primarnog amina, zamijenjena dva vodika daje sekundarni amin, a zamjena sva tri vodikova atoma rezultira nastankom tercijarnog amina. U slučaju da je na dušikov atom amino-skupine vezana karbonilna skupina govorimo o amidnoj skupini, karakterističnoj za vrstu spojeva koji se nazivaju amidi (Amić, 2008). Aromatski amini izuzetno su toksični, a neki od njih su i kancerogeni, primjerice 2-naftilamin, koji je u Velikoj Britaniji prema zakonskoj legislativi (*The Control of Substances Hazardous to Health*, COSSH 1999) svrstan u spojeve čija je proizvodnja i uporaba zabranjena za sve svrhe (Brahmachari i sur. 2010a).



**Slika 1.** Strukture nekih prirodnih i sintetskih fiziološki aktivnih amina.

Amini su izuzetno značajna skupina spojeva, budući da su neki fiziološki aktivni spojevi po strukturi amini, poput hormona adrenalina i noradrenalina, te neurotransmitera dopamina i serotonina (Slika 1.). Osim njih, amino-skupinu sadrže i aminokiseline i proteini. Veliki broj prirodnih amina može se izolirati iz raznog bilja i koristiti kao lijek ili psihoaktivna tvar (droga). Ovi prirodni, fiziološki aktivni amini nazivaju se alkaloidi, a u njih ubrajamo kofein, morfin i kinin (Slika 2.). Antranilna kiselina (2-aminobenzojeva kiselina) (Slika 32. (a)), jedan od važnih prirodnih amina, prekursor je u sintezi aminokiseline triptofana, a u životinjskom organizmu nastaje i kao katalitički produkt razgradnje triptofana. Sastavni je dio i brojnih biljnih alkaloida, a u industriji se koristi za proizvodnju boja i lijekova. Primjerice, etil- i metil-antranilat značajne su komponente mirisa vina, a koncentracija metil-antranilata u bobicama grožđa povećava se samim zrenjem grožđa. Kukac *Holotrichia parallela* koristi antranilnu kiselinu kao feromon, a *N*-acetilirani derivati antranilne kiseline izolirani su iz zobi, *Avena sativa* (Wiklund, 2004).

Osim prirodnih amina, i sintetički amini i njihovi derivati važna su skupina spojeva, a koriste se kao intermedijari u proizvodnji agrokemikalija, kemikalija, farmaceutika, polimera i sl. (Valeur i Bradley 2009; Wang i sur. 2011; Chen i sur. 2014; Chikkulapalli i sur. 2015; Ouarna i sur. 2015). Aromatski i alifatski sekundarni amini koriste se kao antioksidansi u proizvodnji petrokemikalija, polimera i gume (Pillai, 1993), a zahvaljujući jedinstvenim biološkim karakteristikama, supstituirani amini imaju široku primjenu kao antihistaminici, protuupalni lijekovi, te antihipertenzivi (Bradshaw i sur. 1992; Bergeron i sur. 1997). Jedan od niza sintetičkih amina je amfetamin (Benedrin), stimulativna droga (zbog strukturne sličnosti adrenalinu, Slika 2.) koja se koristi za liječenje poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD). Metil-derivat amfetamina, *N*-metilamfetamin (metedrin ili *speed*, Slika 1.), halucinogena je droga, kao i derivat *N*-metilamfetamina, MDMA ili *ecstasy* (Slika 1.), koji ima stimulativno i halucinogeno djelovanje. Mnogi acetilirani derivati aromatskih amina farmakološki su važni spojevi, a neki od njih imaju analgetičko djelovanje, primjerice *N*-acetil-*p*-aminofenol ili paracetamol (Amić, 2008) (Slika 2.).



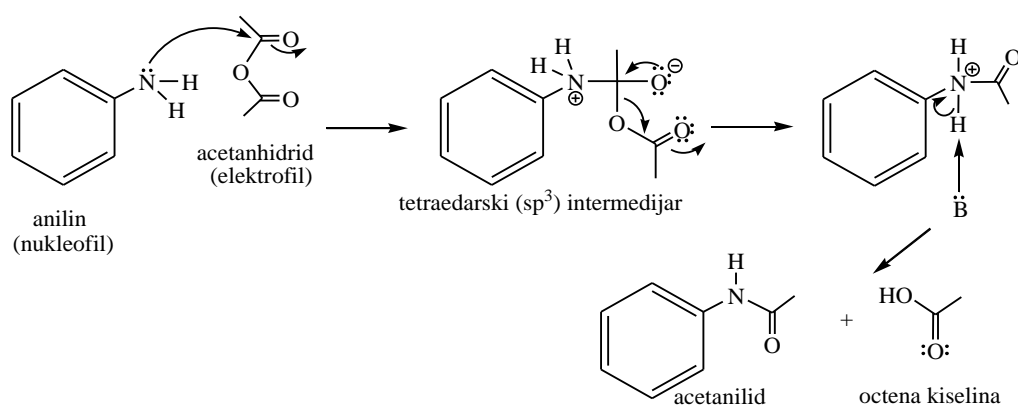
**Slika 2.** Strukture nekih važnih alkaloida, te adrenalina, amfetamina i paracetamola.

## 2.2. *N*-Aciliranje amina

*N*-Aciliranje amina temeljna je kemijska reakcija neophodna za sintezu amida, važnih prekursora u sintezi raznih kemijskih spojeva (Chikkulapalli i sur. 2015; Ouarna i sur. 2015). Ovom reakcijom se na ekonomičan i učinkovit način može zaštititi amino-skupina (Phukan i sur. 2009; Wuts i Greene 2007; Rajput i Gore 2011; Basu i sur. 2013; Ouarna i sur. 2015). Naime, u višestupanjskim reakcijama organske sinteze uspjeh reakcije svakog stupnja ovisi o uspjehu reakcije prethodnog stupnja. Zbog izražene nukleofine i reaktivne prirode amino-skupine, kako bi se osigurao nastanak ciljanog produkta tijekom većine reakcija organske sinteze nužna je selektivna zaštita amino-skupine (Brahmachari i sur. 2010a, b). Stoga ne čudi da je *N*-aciliranje amina jedna od najčešće korištenih reakcija u organskoj kemiji (Wuts i

Greene 2007), koja se provodi rutinski u svrhu zaštite amino-skupine u višestupanjskim sintezama (Kocićnski, 2003; Naik i sur. 2004a, b; Wuts i Greene 2007; Farhadi i Jahanara 2014; Ouarna i sur. 2015). Uz to, brojni lijekovi, poput penicilina (antibiotik) i pirazinamida (antituberkulotik), svoju specifičnu ulogu duguju amidnoj vezi, koja nastaje kao rezultat *N*-aciliranja amina (Rajput i Gore 2011).

*N*-Aciliranje amina ima dugu povijest, a prvi ga je put opisao Frédéric Gerhardt 1853. godine (Rajput i Gore 2011). Reakcija aciliranja amina može se provesti na nekoliko načina: (a) reakcijom amina i kiseline, (b) reakcijom amina i derivata kiseline, poput jednostavnog metilnog estera, (c) sintezom aktiviranog karbonilnog spoja (poput kiselninskih klorida, anhidrida, aktiviranih estera i sl.) i njegovom kondenzacijom s aminom, te (d) *one-pot* reakcijom karboksilne kiseline i amina (Phukan i sur. 2009).



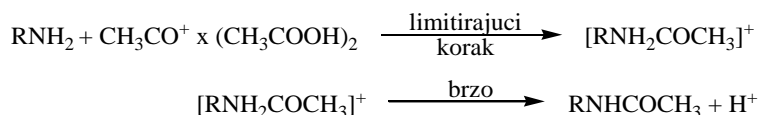
**Slika 3.** Mehanizam *N*-aciliranja anilina.

Mehanizam *N*-aciliranja amina prikazan je na Slici 3., na primjeru *N*-aciliranja anilina acetanhidridom ( $Ac_2O$ ). Amino-skupina anilina vrlo je reaktivna, pa se u svrhu njezine zaštite provodi reakcija *N*-aciliranja tako da anilin reagira sa spojevima koji sadrže acetilnu skupinu, pri čemu nastane acetanilid. Deaciliranje nastale amidne skupine može se provesti uz zagrijavanje pomoću jake kiseline ili jake baze (Aziz i Hamze 2012).

### 2.2.1. Kratki pregled konvencionalnih metoda *N*-aciliranja amina

Do danas je razvijeno nekoliko metoda *N*-aciliranja amina. Ova se reakcija najčešće provodi pomoću  $Ac_2O$  ili pomoću acetil-klorida (acetilirajući reagens), u prisustvu kiselog ili bazičnog katalizatora u organskom ili vodenom mediju. U nastavku je dan kratak pregled konvencionalnih metoda *N*-aciliranja amina.

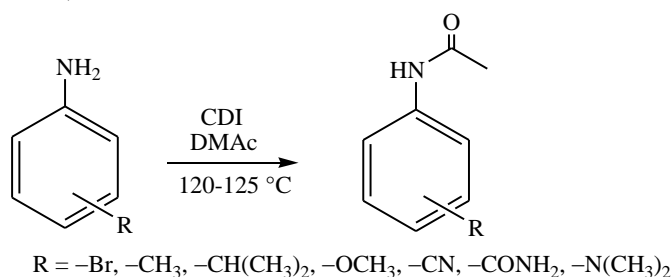
Bel'skii i Vinnik (1964.) istraživali su kinetiku i mehanizam aciliranja aromatskih amina u sustavu octena kiselina - acetanhidrid ( $AcOH-Ac_2O$ ). U tu svrhu proveli su *N*-aciliranje nekoliko aromatskih amina pomoću  $Ac_2O$  u ledenoj  $AcOH$  kao reakcijskom mediju. Utvrdili su da je u istraživanom mediju limitirajući korak reakcije interakcija između neioniziranog oblika amina i acetilnog kationa (Slika 4.).



**Slika 4.** *N*-Aciliranje amina u sustavu AcOH-Ac<sub>2</sub>O (Bel'skii i Vinnik 1964).

Naik i sur. (2004a) ispitali su uspješnost aciliranja aromatskih i alifatskih amina u vodenom mediju pomoću različitih anhidrida i uz dodatak natrijeva hidrogenkarbonata (NaHCO<sub>3</sub>). Dodatkom klorovodične kiseline amini se prevode u vodotopljivi oblik (amin-hidroklorid) koji u vodenom mediju ne reagira s anhidridom. Autori su utvrdili da se dodatkom baznih soli u ispitivani medij oslobađaju amini koji reagiraju s anhidridom. Iskorištenje reakcije u slučaju aromatskih amina veće je nego kod alifatskih, a u pojedinim slučajevima nastaje smjesa mono- i diacetiliranih produkata.

*N*-Aciliranje amina u *N,N'*-dimetilacetamidu (DMA) s *N,N'*-karbonildiimidazolom (CDI) (Slika 5.) ispitali su Chikkulapalli i sur. (2015). Zagrijavanjem DMA s CDI dolazi do *in situ* generiranja *N*-acetilimidazola, pomoću kojega se dalje odvija aciliranje amina. Isti protokol uz zračenje mikrovalovima rezultira kraćim vremenom reakcije, ali sličnim iskorištenjima (Tablica 1.).



**Slika 5.** *N*-Aciliranje amina, prema Chikkulapalli i sur. (2015).

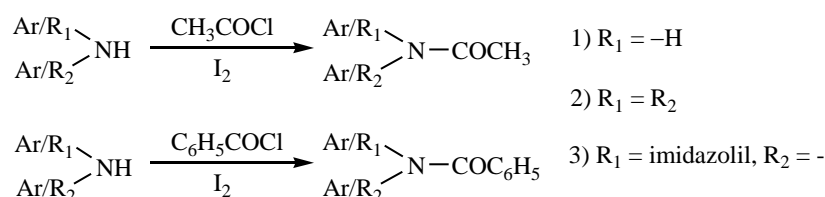
**Tablica 1.** Usporedba konvencionalne metode *N*-aciliranja amina i metode mikrovalnim zračenjem obzirom na vrijeme reakcije i iskorištenje (Chikkulapalli i sur. 2015).

Spoj	Konvencionalna metoda		Mikrovalno zračenje	
	Vrijeme reakcije (sati)	Iskorištenje (%)	Vrijeme reakcije (sati)	Iskorištenje (%)
anilin	2	90	0,5	92
2-metoksianilin	2	85	0,5	86
2-cijanoanilin	6	60	1	65
4-cijanoanilin	6	73	1	75
5-klorpiridin-2-amin	2	80	1	82

Naik i sur. (2004b) proveli su *N*-aciliranje alifatskih i aromatskih amina u neutralnom vodenom mediju pomoću različitih anhidrida i uz pomoć surfaktanta, natrijevog dodecil-

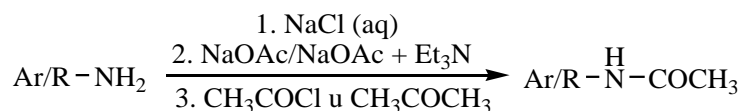
sulfata (SDS). Kako bi izbjegli uporabu kiselina i baza, autori su koristili SDS koji povećava vodotopljivost nekoliko aromatskih i alifatskih amina. Ostvarena su niska do visoka iskorištenja, ovisno o korištenom anhidridu (5-95%).

Phukan i sur. (2009) proveli su *N*-aciliranje primarnih i sekundarnih amina (alifatskih i aromatskih) pomoću acetil-klorida i benzoil-klorida pri sobnoj temperaturi i uz uporabu joda ( $I_2$ ) kao katalizatora (Slika 6.). Radi se o *one-pot solvent-free* protokolu koji se pokazao vrlo učinkovitim, budući da su njime u kratkom vremenu (minute) i odličnom iskorištenju (70-85% u reakciji s acetil-kloridom, te 55-99% u reakciji s benzoil-kloridom) acilirani raznovrsni amini.



**Slika 6.** *N*-Aciliranje amina pomoću acetil-klorida ( $\text{CH}_3\text{COCl}$ ) ili benzoil-klorida ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ ) uz  $I_2$  kao katalizator (Phukan i sur. 2009).

Basu i sur. (2013) ispitali su *N*-aciliranje primarnih amina u vodenoj otopini NaCl pomoću acetil-klorida u blago bazičnim uvjetima (natrijev acetat ( $\text{NaOAc}$ ) i/ili trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ )) pri sobnoj temperaturi. Ostvarena su niska do umjerena iskorištenja (Slika 7., Tablica 2.), a reakcije su trajale sat vremena.



**Slika 7.** *N*-Aciliranje amina u zasićenoj vodenoj otopini NaCl (Basu i sur. 2013).

**Tablica 2.** Iskorištenja nekih *N*-aciliranih produkata u različitim reakcijskim medijima, prema Basu i sur. (2013).

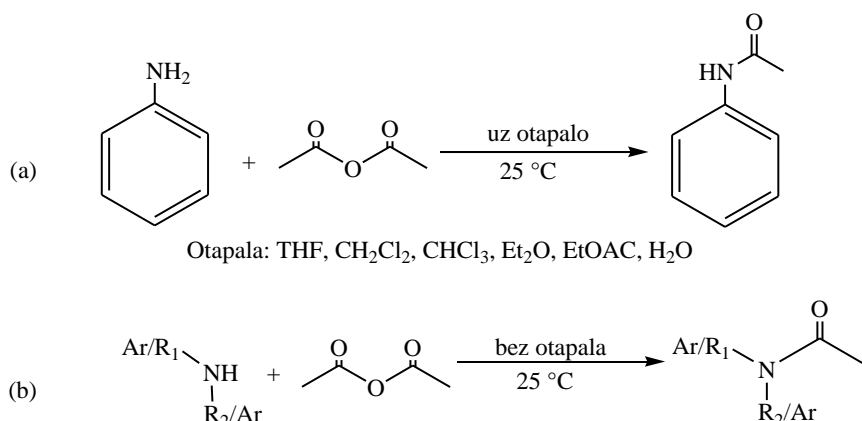
Spoj	Reakcijski medij	Iskorištenje (%)
anilin	otopina NaCl	8
	$\text{H}_2\text{O}$ -NaOAc	-
	NaCl-NaOAc	85
4-bromanilin	otopina NaCl	11
	$\text{H}_2\text{O}$ -NaOAc	6
	NaCl-NaOAc	93
aminocikloheksan	NaCl-NaOAc bez $\text{Et}_3\text{N}$	10
	NaCl- $\text{Et}_3\text{N}$ bez NaOAc	50
	NaCl-NaOAc s $\text{Et}_3\text{N}$	75



Ouarna i sur. (2015) proveli su aciliranje primarnih i sekundarnih alifatskih i aromatskih amina, aminoalkohola i sulfonamida pomoću  $\text{Ac}_2\text{O}$  pri sobnoj temperaturi (Slika 8., Tablica 3.) u različitim otapalima (tetrahidrofuran (THF), diklormetan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DCM), kloroform ( $\text{CHCl}_3$ , TCM), dietil-eter ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), etil-acetat ( $\text{EtOAc}$ )). Reakcijsko vrijeme aciliranja amina bilo je 5-15 minuta, a iskorištenje 68-91%.

**Tablica 3.** Rezultati *N*-aciliranje anilina u različitim otapalima prema Ouarna i sur. (2015).

Otapalo	Vrijeme reakcije (minute)	Iskorištenje (%)
THF	6	75
TCM	5	79
DCM	5	81
$\text{Et}_2\text{O}$	10	76
$\text{EtOAc}$	12	72
$\text{CH}_3\text{CN}$	7	78
$\text{H}_2\text{O}$	5	90
bez otapala	5	89



**Slika 8.** *N*-Aciliranje anilina (a) i sekundarnih amina (b) prema Ouarna i sur. (2015).

*N*-Aciliranje amina provedeno je i pomoću  $\text{Ac}_2\text{O}$  s različitim katalizatorima. Mihara i sur. (2003) proveli su reakciju *N*-aciliranja sekundarnih amina s TCM-om u prisustvu  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$  u acetonitrilu ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Utvrdili su da uporaba  $\text{KF}$  ili  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (neutralan medij) nije omogućila nastanak aciliranih produkata, dok je uporaba komercijalno dostupne smjese  $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$  (bazičan medij) rezultirala nastankom očekivanih amida u visokim prinosima (67-93%).

De (2004) je ispitao katalitički učinak rutenijevog(III) klorida ( $\text{RuCl}_3$ ) u reakcijama aciliranja alkohola, amina, fenola i tiola pomoću  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Autor je utvrdio da se reakcije aciliranja katalizirane  $\text{RuCl}_3$  odvijaju brže u  $\text{CH}_3\text{CN}$  nego u ostalim otapalima (TCM, DCM, THF), s tim da se u slučaju tekućih reaktanata ne mora koristiti nikakvo otapalo. Kao acilirajući reagens korišten je  $\text{Ac}_2\text{O}$  u omjeru 1 : 1,2 (spoj :  $\text{Ac}_2\text{O}$ ).

Uspješnost uporabe niobijevog pentaklorida ( $\text{NbCl}_5$ ) za selektivno aciliranje amina i tiola pomoću  $\text{Ac}_2\text{O}$  kao acilirajućeg reagensa (dodan u omjeru 1 : 1,5) ispitali su Yadav i sur. (2006). Reakcije su provedene u DCM-u pri sobnoj temperaturi u vremenu od 1-2 sata, a iskorištenja su iznosila 85-95% (veća iskorištenja ostvarena su aciliranjem aromatskih amina).

Hosseini-Sarvari i Shargi (2006) uspješno su proveli reakcije *N*-aciliranja amina uporabom mravlje kiseline ( $\text{HCO}_2\text{H}$ ) kao acilirajućeg reagensa i cinkova oksida ( $\text{ZnO}$ ) kao katalizatora. Reakcije su provedene pri različitim reakcijskim uvjetima, u trajanju od 10-720 minuta, s ostvarenim iskorištenjima od 60-99%.

Reddy i sur. (2006) ispitali su aciliranje alkohola, fenola i amina pomoću  $\text{Ac}_2\text{O}$  i lantanovog(III) nitrata heksahidrata ( $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) kao katalizatora. Reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi u trajanju od 15-20 minuta, a ostvarena iskorištenja iznosila su 98%.

Das i Thirupathi (2007) ispitali su učinkovitost heterogenog katalizatora,  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ , u reakciji aciliranja amina i alkohola u DCM-u, uz acilirajući reagens  $\text{Ac}_2\text{O}$  prema omjeru 1 : 1,2 (amin/alkohol :  $\text{Ac}_2\text{O}$ ). Reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi, trajale su 15-20 minuta s ostvarenim visokim iskorištenjem (92-95%).

Firouzabadi i sur. (2008) proveli su reakcije aciliranja alkohola, amina, fenola i tiola pomoću različitih acilirajućih reagensa ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , etil-metanoat, anhidrid benzojeve kiseline) i triklortitanovog(IV) trifluormetansulfonata ( $\text{TiCl}_3(\text{OTf})$ ) kao katalizatora. Katalizator je pripremljen prema protokolu dostupnom u literaturi (Nofle i Cady 1966). Reakcije su u kratkom vremenu (u prosjeku nekoliko minuta do sat vremena) ostvarile visoko iskorištenje (98-100% – određeno u reakcijskoj smjesi plinskom kromatografijom, ne odnosi se na izolirani produkt).

Učinkovitost još jednog heterogenog katalizatora, nanopraha bizmutova ferita ( $\text{BiFeO}_3$ ), u reakciji aciliranja amina, alkohola i fenola ispitali su Farhadi i Zaidi (2009). Katalizator je pripremljen pomoću nove metode opisane u radu. Kao acilirajući reagens korišten je  $\text{Ac}_2\text{O}$  i/ili acetil-klorid, a reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi, bez dodatka otapala. U 5-20 minuta ostvarena su umjerena do visoka iskorištenja (60-98%).

Meshram i Patil (2009) ispitali su reakcije aciliranja pomoću  $\text{Ac}_2\text{O}$  u prisustvu bezvodnog niklova(II) klorida ( $\text{NiCl}_2$ ) kao katalizatora, dok su Shekhar i sur. (2009) ispitali utjecaj raznih Lewisovih kiselina ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{LaCl}_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_3$ ) na reakciju aciliranja amina. Meshram i Patil (2009) su u kratkom vremenu (10-15 minuta) ostvarili visoka iskorištenja (94-97%), dok su Shekhar i sur. (2009) u dužem reakcijskom vremenu (10-900 minuta) ostvarili umjerena do visoka iskorištenja (60-98%).

Mogućnost uporabe joda kao katalizatora u reakciji aciliranja amina ispitali su Kim i Jang (2010). Kao acilirajući reagens koristili su  $\text{HCO}_2\text{H}$ , a reakcije su provodili pri 70 °C. U roku od 2-4 sata ostvarili su prinos do 96% (prosjek 69-84%). Iste godine (2010) Brahmachari i Laskar proveli su aciliranje amina katalizirano natrijevim formijatom u  $\text{HCO}_2\text{H}$  (acilirajući reagens i otapalo) pri sobnoj temperaturi, uz iskorištenje od 88-90%.

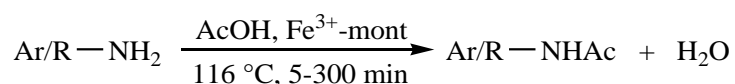
Muthukur Bhojgowd i sur. (2010) proveli su aciliranje amina uporabom  $\text{HCO}_2\text{H}$  (amin :  $\text{HCO}_2\text{H}$  = 1 : 3) i amberlita IR-120 kao katalizatora, u uvjetima mikrovalne sinteze (320 W). U roku od 1-2 minute postignuta su iskorištenja od 90-96%.

Lanigan i sur. (2013) proveli su sintezu amida iz amina i karboksilnih kiselina pomoću tris(2,2,2-trifluoretil)borata kao katalizatora i *N,N'*-dimetilformamida (DMF) kao acilirajućeg reagensa. Reakcije su provedene pri 80 °C tijekom 5 do 15 sati, a pojedine pri 100 °C tijekom 15 i 24 sata. Ostvarena iskorištenja iznosila su od 12-99%.

Nowrouzi i Alizadeh (2013) potvrdili su *in situ* generirani acil-imidazolijev acetat kao učinkovit katalizator i acilirajući reagens u reakcijama aciliranja alkohola, fenola i amina pri sobnoj temperaturi. U slučaju aromatskih amina reakcije su bile gotove u roku od nekoliko minuta, a ostvarena iskorištenja su iznosila 89-95%. Primarni i sekundarni alifatski amini nisu se mogli acilirati na ovaj način (acilirani produkt ne nastaje ni nakon 24 sata reakcije).

Farhadi i Jahanara (2014) ispitali su uporabu ZnAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> nanokompozita kao vrlo učinkovitog heterogenog katalizatora u reakciji aciliranja amina, alkohola i fenola pomoću Ac<sub>2</sub>O. Reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi u trajanju od 3-12 minuta, uz ostvareno iskorištenje od 85-96%.

Choudary i sur. (2001) ispitali su aciliranje primarnih i sekundarnih alifatskih i aromatskih amina uporabom karboksilne kiseline kao acilirajućeg reagensa i montmorilonita kao katalizatora (Slika 9.). Osim AcOH, aciliranje je uspješno provedeno i s propanskom (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COOH) i s butanskom kiselinom (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH) (Tablica 4.).

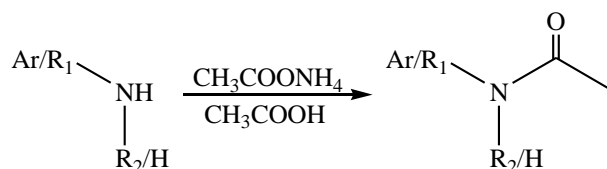


**Slika 9.** *N*-Aciliranje amina prema Choudary i sur. (2001).

**Tablica 4.** Vrijeme i iskorištenje reakcije *N*-aciliranja feniletilamina (Choudary i sur. 2001).

Kiselina	Temperatura (°C)	Vrijeme (sati)	Iskorištenje (%)
AcOH	116	0,75	98
AcOH (bez katalizatora)	116	6,00	52
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	120	1,00	99
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	120	0,75	98

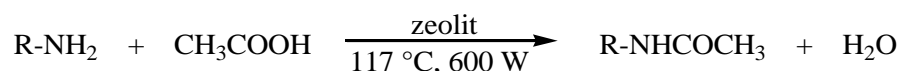
*N*-Aciliranje anilina i sekundarnih amina u sustavu amonijev acetat/octena kiselina, pri temperaturi refluksa (Slika 10.) proveli su Prasad i sur. (2005). Ovim protokolom ostvarena su umjerena do visoka iskorištenja (34-91%), ali uz prilično dugo reakcijsko vrijeme (do 24 sata).



**Slika 10.** *N*-Aciliranje amina prema Prasad i sur. (2005).

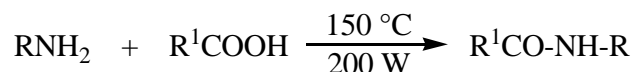
Aciliranje alkohola i aromatskih amina pomoću EtOAc u prisutnosti heteropolikiseline,  $H_6[PMo_9V_3O_{40}]$ , kao katalizatora proveli su Heravi i sur. (2007). Iako se transesterifikacija alkohola odvija uspješno i u visokim iskorištenjima (85-99%), aciliranje fenola i amina nije bilo uspješno. Uspješno je aciliran samo fenilmetilamin, čije je aciliranje bilo gotovo nakon 70 minuta refluksa, a iskorištenje je iznosilo 97%.

Krishna Mohan i sur. (2006) proveli su aciliranje alkohola i amina pomoću AcOH uz zeolit H $\beta$  kao katalizator i pomoću mikrovalnog zračenja (Slika 11.). Reakcije su provedene u mikrovalnom reaktoru pri temperaturi od 117 °C, u trajanju od 30-40 minuta.



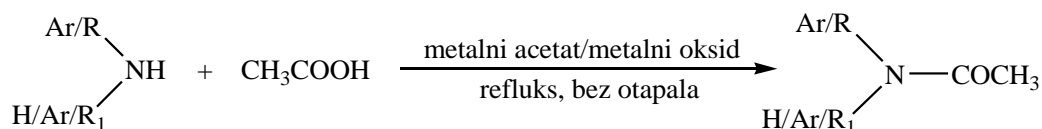
**Slika 11.** *N*-Aciliranje amina pomoću AcOH i zeolita kao katalizatora, potpomognuto mikrovalnim zračenjem (Krishna Mohan i sur. 2006).

Sintezu primarnih amida pomoću mikrovalnog zračenja u sustavu bez dodatnog otapala proveli su Wang i sur. (2008). Protokol se temelji na reakciji primarnih amina s karboksilnom kiselinom, koja se koristi kao acilirajući reagens i kao otapalo, bez dodatka katalizatora (Slika 12.). Reakcije su trajale nekoliko minuta (8-12). Većina primarnih amina imala je visoka iskorištenja, 90-95%, dok su iskorištenja aciliranja spojeva sa Cl<sup>-</sup>, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> i CF<sub>3</sub><sup>-</sup> skupinom, kao i heterocikličkih amina, bila 33-48%. Nedostatak metode je primjenjivost samo na primarne amine, te izostanak kemijske selektivnosti.



**Slika 12.** Sinteza primarnih amida pomoću mikrovalnog zračenja (Wang i sur. 2008).

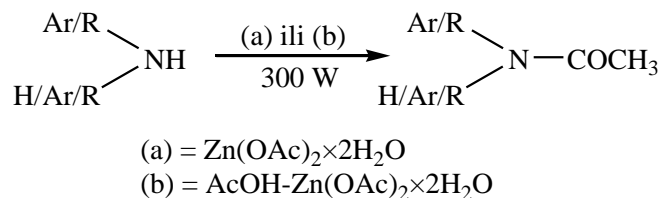
Brahmachari i sur. (2010a) ispitali su *N*-aciliranje primarnih i sekundarnih amina u AcOH pomoću katalitičke količine metalnih acetata ili metalnih oksida, u uvjetima refluksa (Slika 13). Ostvarena su umjerena do visoka iskorištenja (40-99%).



**Slika 13.** *N*-Aciliranje amina prema Brahmachari i sur. (2010a).

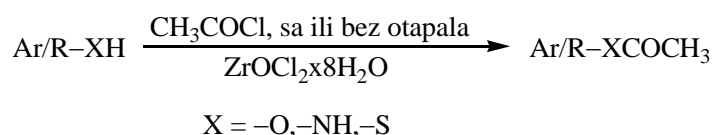
*N*-Aciliranjem amina u sustavu octena kiselina/cinkov acetat u uvjetima mikrovalnog zračenja (Slika 14.) kroz u prosjeku 20-tak minuta (5-24), dobivena su umjerena iskorištenja – 48-62% (u slučaju fenilmetilamina iskorištenje je iznosilo 94%). Uočena je i kemijska selektivnost procesa, budući da se fenol i tiol ni nakon 30 minuta reakcije nisu acilirali (Brahmachari i sur. 2010b).

Aciliranje amina se pokazalo uspješnim i uporabom  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  kao katalizatora u  $\text{AcOH}$ , pri mikrovalnom zračenju. Temperatura reakcijske smjese na kraju zračenja bila je oko 90-120 °C, a reakcije su trajale u prosjeku 2-26 minuta, s ostvarenim iskorištenjima oko 90%. I u ovom slučaju uočena je kemoselektivnost procesa.



**Slika 14.** *N*-Aciliranje amina pomoću (a)  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  i (b) u sustavu  $\text{AcOH}-\text{Zn}(\text{OAc})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  pomoću mikrovalnog zračenja, prema Brahmachari i sur. (2010b).

Ghosh i sur. (2005) ispitali su uspješnost aciliranja amina, alkohola, fenola i tiola pomoću acetil-klorida u sustavu sa ili bez otapala, te uporabom cirkonijevog(IV) oksiklorida oktahidrata ( $\text{ZrOCl}_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$ ) kao katalizatora (Slika 15.). Najbolji rezultati postignuti su provođenjem reakcije u  $\text{CH}_3\text{CN}$  kao otapalu (Tablica 5.) pri temperaturi od 50 °C.

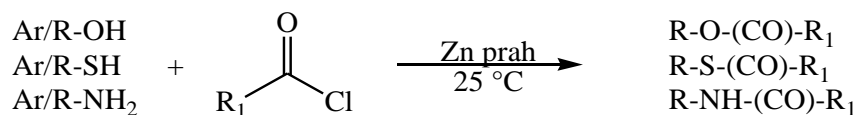


**Slika 15.** Aciliranje alkohola, fenola, amina i tiola pomoću acetil-klorida uz prisutnost  $\text{ZrOCl}_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$  kao katalizatora, prema Ghosh i sur. (2005).

**Tablica 5.** Rezultati aciliranja odabranih amina pomoću acetil-klorida uz  $\text{ZrOCl}_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$ , prema Ghosh i sur. (2005).

Spoj	Uz otapalo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )		Bez otapala	
	Vrijeme	Iskorištenje (%)	Vrijeme	Iskorištenje (%)
4-kloranilin	10 min	94	5 min	94
3-nitroanilin	5 min	90	-	-
4-nitroanilin	5 min	94	3 min	93
3-hidoksianilin	12 sati	94	8 sati	94
fenilmetilamin	30 min	98	-	-

Pasha i sur. (2010) ispitali su mogućnost uporabe cinkova praha kao katalizatora u reakcijama aciliranja amina, alkohola, fenola i tiofenola (Slika 16.). Reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi pomoću raznih acil-klorida, u sustavu bez otapala. Rezultati pokazuju visoka iskorištenja postignuta u relativno kratkom vremenu (Tablica 6).



**Slika 16.** Aciliranje amina, alkohola, fenola i tiofenola prema Pasha i sur. (2010).

**Tablica 6.** Rezultati aciliranja amina uz Zn prah kao katalizator, prema Pasha i sur. (2010).

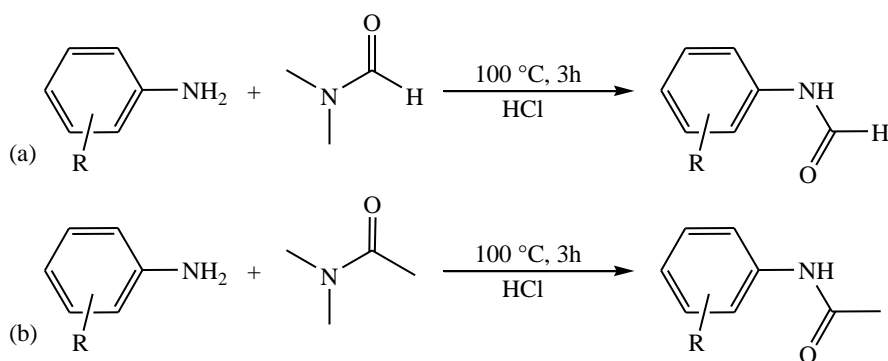
Acetil-klorid + Zn prah			Benzoil-klorid + Zn prah		
Spoj	Vrijeme (minute)	Iskorištenje (%)	Spoj	Vrijeme (minute)	Iskorištenje (%)
anilin	10	92	anilin	40	90
2-nitroanilin	15	90	2-nitroanilin	35	88
3-nitroanilin	20	89	3-nitroanilin	40	85
4-nitroanilin	15	90	4-nitroanilin	30	90
2-metoksianilin	20	93	2-metoksianilin	45	89
3-metilanilin	15	92	3-metilanilin	40	90
4-metilanilin	15	93	4-metilanilin	45	85
fenilmetilamin	10	90	fenilmetilamin	35	90
4-kloranilin	10	92	4-kloranilin	40	92

Choudhary i Dumbre (2011) ispitali su primjenu kompozitnog Ni-Fe-hidrotalcita kao katalizatora u reakciji aciliranja alifatskih i aromatskih amina pomoću različitih acil-klorida. Ostvareno je iskorištenje od 80-97%. Utvrđeno je da se reakcije s acetil-kloridom kao acilirajućim reagensom odvijaju brže od reakcija s benzoil-kloridom. Brzina reakcije ovisi i o dužini ugljikovodičnog lanca acil-klorida, te je veća što je dužina lanca acil-klorida manja.

Kao metoda aciliranja amina isprobana je i tehnika mikrovalne sinteze. *N*-Aciliranje alifatskih i aromatskih amina pomoću vodene otopine HCO<sub>2</sub>H (80%) i mikrovalnog zračenja (350 W) proveli su Bose i sur. (2006), pri čemu su u kratkom vremenu (minute) ostvarena visoka iskorištenja (80-95%).

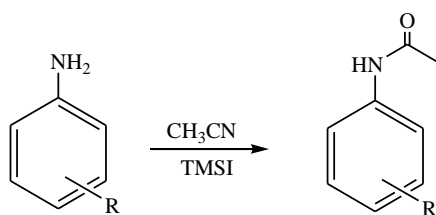
Uspješno *N*-aciliranje amina karboksilnim kiselinama pomoću heteropolianionskih ionskih kapljevine (*heteropolyanion-based ionic liquids*, HPAILs) kao katalizatora proveli su Chen i sur. (2014), uz ostvarena iskorištenja od 63-94%.

Zhang i Chen (2014) su ispitali uspješnost aciliranja aromatskih amina pomoću DMF-a i DMA kao acilirajućih reagensa, u prisustvu koncentrirane HCl (Slika 17.). Reakcija aciliranja provedena je zagrijavanjem reakcijske smjese na 100-120 °C i miješanjem 3 sata, a ostvarena su umjerena do odlična iskorištenja (s DMF-om 62-94%, s DMA-om 59-85%).



**Slika 17.** *N*-Aciliranje aromatskih amina pomoću (a) DMF-a i (b) DMA, prema Zhang i Chen (2014).

Saikia i sur. (2016) ispitali su *N*-aciliranje aromatskih amina pomoću  $\text{CH}_3\text{CN}$  kao acilirajućeg reagensa, te *in situ* generiranog trimetilsilil-jodida (TMSI) kao katalizatora pri mikrovalnom zračenju (Slika 18.). Reakcijska smjesa se zagrijavala kroz 15 minuta pri  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , a dobiveni je produkt pročišćen kromatografijom u koloni. Ostvarena iskorištenja iznosila su 63-81%.



**Slika 18.** *N*-Aciliranje amina pomoću  $\text{CH}_3\text{CN}$  i TMSI u uvjetima mikrovalnog zračenja, prema Saikia i sur. (2016).

Mnoge od spomenutih metoda imaju različite nedostatke koji ih čine nepodobnima, poput dugog reakcijskog vremena, uporabe skupih i opasnih reagensa, otapala i katalizatora, uporabe reagensa koji nisu kemoselektivni, te nastanka nepoželjnih nusprodukata (Naik i sur. 2004a, b; Phukan i sur. 2009; Brahmachari i sur. 2010a, b; Chikkulapalli i sur. 2015; Ouarna i sur. 2015; Saikia i sur. 2016). Neki se protokoli mogu primijeniti samo na određeni tip amina, primjerice samo na primarne amine (Brahmachari i sur. 2010a, b). Osim toga, reakcija amina i kiselinskih halogenida izuzetno je egzotermna, a kiselinski anhidridi u reakciji s aminima lako tvore imide. Aciliranje primarnih i sekundarnih amina esterima često zahtijeva uporabu snažnih bazičnih katalizatora i/ili visokog tlaka, a aciliranje pomoću karboksilnih kiselina rijetko ima preparativnu vrijednost.

Najčešće korišteni reagensi za aciliranje,  $\text{Ac}_2\text{O}$  i acetil-klorid, iako jeftini imaju i niz nedostataka. Prema sigurnosnom listu,  $\text{Ac}_2\text{O}$  (CAS 108-24-7) je zapaljiv i otrovan spoj koji djeluje korozivno na kožu, oči i dišni sustav. Radi se o spoju koji ima i ekotoksično djelovanje, budući da ispuštanjem u vodu stvara  $\text{AcOH}$  čime se mijenja pH vodene sredine. Sigurnosno tehnički list acetil-klorida (CAS 75-36-5) pokazuje da se radi o opasnom spoju



koji uzrokuje teške opekline kože i ozljede oka (sljepoća). Budući da u dodiru s vodom stvara HCl, ima ekotoksično djelovanje te ne smije dospjeti u okoliš. Uz to se radi o zapaljivom spoju, čija je smjesa para sa zrakom eksplozivna. Ac<sub>2</sub>O, razni drugi kiselinski anhidridi i acetil-klorid su higroskopi i vrlo reaktivni spojevi (slabo selektivni obzirom na prisutne funkcijske skupine), zbog čega se tijekom reakcije često dijelom raspadnu stvarajući neželjene nusprodukte i niže iskorištenje reakcije (Basu i sur. 2013; Chikkulapalli i sur. 2015; Saikia i sur. 2016).

Ni uporaba katalizatora ne umanjuje probleme konvencionalnih metoda *N*-aciliranja. Većina navedenih katalizatora ne može se reciklirati i ponovo upotrijebiti (Choudhary i Dumbre 2011; Farhadi i Jahanara 2014), a neki od njih su eksplozivni, skupi ili osjetljivi na vlagu. Reakcije aciliranja su i uz njihovu uporabu dugotrajne, opsežnih protokola, uz uporabu opasnih organskih otapala, s pretjeranom uporabom reagensa ili otapala, te prosječnih iskorištenja (Farhadi i Jahanara 2014).

Zbog velikog značaja i koristi amina i amida u organskoj sintezi i medicinskoj kemiji, potreban je razvoj novih ekološki prihvatljivih, jednostavnih i cijenom pristupačnih metoda *N*-aciliranja amina. Kako bi se izbjegle negativne strane konvencionalnih metoda i negativan učinak na prirodu i okoliš, sve više se radi na razvoju metoda koje koriste alternativna „zelena“ otapala i koje su obzirom na troškove i dobit, te obzirom na utjecaj na okoliš, isplative.

### 2.3. Zelena kemija i „zelena“ otapala

Zelena kemija svojevrsna je „filozofija“ kemijskih reakcija i kemijskog inženjerstva koja potiče dizajn produkata i procesa koji minimaliziraju uporabu i generiranje opasnih i po okoliš štetnih spojeva (Anastas i Williamson 1996; Jukić i sur. 2004; Chansetti, 2014; Del Monte i sur. 2014). Osobito velik problem u industriji i istraživačkoj kemiji predstavlja uporaba hlapljivih organskih otapala koja čine gotovo dvije trećine svih industrijskih emisija. Uz to su toksična, zapaljiva i korozivna, a njihovo su regeneriranje i recikliranje povezani s energetski zahtjevnom destilacijom uz znatne gubitke (Cvjetko Bubalo i sur. 2014).

Prema definiciji Američke agencije za zaštitu okoliša, zelena kemija je kemija koja sprečava nastanak onečišćenja okoliša kreirajući kemijske produkte i procese neškodljive za okoliš. Budući da nije tako jednostavno definirati neki kemijski proces kao „zelen“, Anastas i Warner još 1998. godine definirali su 12 načela zelene kemije koja su postala univerzalno prihvaćen set kriterija za brzu procjenu „zelenosti“ neke reakcije, kao i za utvrđivanje ekološki prihvatljivijeg od dva kompetitivna procesa (Del Monte i sur. 2014).

Ciljevi zelene kemije manifestiraju se ne samo u zaštiti okoliša, već i u ekonomskoj dobiti. Da bi se neki kemijski produkt mogao smatrati ekološki prihvatljivim on mora biti razgradljiv, s tim da njegovom razgradnjom ne nastaju štetni spojevi. Na taj se način sprečava akumuliranje produkata u okolišu, a time i dodatno onečišćenje okoliša. Ekološki prihvatljivi kemijski procesi temelje se na učinkovitim sintezama bez uporabe štetnih organskih otapala, egzotičnih i skupih reagensa i katalizatora, te na energetskoj učinkovitosti. Razvojem ovakvih kemijskih produkata i procesa, moguće je ostvariti velike uštede već na laboratorijskoj razini, ali i na industrijskoj razini (Vojvodić, 2009).



„Zelene” kemijske reakcije karakteriziraju tri „zelene” komponente: otapalo, reagens/katalizator i utrošak energije. Zaštita okoliša i ekonomska dobit ostvaruju se razvojem nekoliko pravaca kemijskih reakcija, kao što su kataliza, biokataliza, fotokataliza, uporaba alternativnih obnovljivih sirovina (biomasa), uporaba alternativnih reakcijskih medija (voda, superkritični fluidi, ionske kapljevine, eutektička otapala), uporaba alternativnih reakcijskih uvjeta (mikrovalno zračenje, mehanosinteza, ultrazvuk) (Jukić i sur. 2005).

U kontekstu zelene kemije, razvoj „zelenih“ i „čistih“ kemijskih metoda uglavnom se temelji na zamjeni štetnih i opasnih organskih otapala „zelenim“ otapalima (Ranke i sur. 2007; Plechova i Seddon 2008). Naime, otapala imaju ključnu ulogu u brojnim kemijskim reakcijama, osobito u području organske sinteze. Gotovo uvijek su količinski najzastupljenija komponenta u reakciji – čine 80-90% ukupnog volumena reakcijske smjese (Dunn i sur. 2010; Gu i Jerome 2013; Del Monte i sur. 2014), a u reakciji mogu sudjelovati ne samo kao reaktant, već i kao reakcijski medij i/ili kao katalizator. Otapala omogućuju bolji kontakt između reaktanata, mogu utjecati na njihovu reaktivnost, a mogu utjecati i na tijek reakcije tako da stabiliziraju ili destabiliziraju međuprodukte i/ili prijelazna stanja (Li i Du 2011; Gu i Jerome 2010). Budući da tako visok postotak reakcijske smjese čine otapala, ne čudi da gotovo najveći dio otpada nakon provedenih reakcija čine upravo otapala (Espino i sur. 2016), pa o njima ovisi metoda recikliranja i način skladištenja otpada (Gu i Jerome 2013). Osim u reakcijama sinteze, odgovarajuća otapala koriste se i u separacijskim postupcima (ekstrakcija i sl.) i postupcima pročišćavanja produkata (prekristalizacija i sl.).

Konvencionalna organska otapala imaju niz prednosti, ali većina ne zadovoljava kriterije za uporabu u zelenim tehnologijama budući da su vrlo hlapljiva, zapaljiva, eksplozivna, reaktivna i toksična. Ova su otapala karcinogena i ekotoksična, nisu biorazgradljiva, što rezultira njihovom akumulacijom u okolišu. Kako bi se izbjegao rizik vezan uz njihovu uporabu, idealno bi bilo provoditi reakcije bez otapala, što se može postići u slučaju da je jedan od reaktanata u tekućem agregatnom stanju pa može poslužiti i kao reakcijski medij. U suprotnom je poželjna zamjena organskih otapala stabilnim, nezapaljivim, netoksičnim i jeftinim „zelenim“ otapalima, zbog čega se velik napor ulaže u razvoj takvih otapala (Sheldon, 2005; Gu, 2012; Shanab i sur. 2013; Del Monte i sur. 2014; Espino i sur. 2016).

Prema principima zelene kemije (Anastas i Warner 1998), Gu i Jerome (2013) su osmislili 12 kriterija koje otapalo treba zadovoljiti da bi bilo „zeleno“ (Slika 19.). Jedno od kriterija je kontinuirana dostupnost, koja mora biti osigurana u velikim razmjerima (za potrebe industrije). Da dostupnost otapala na tržištu i njegova cijena ne bi varirale, proizvodni kapacitet otapala mora biti dobar, čime se ujedno osigurava i njegova kontinuirana primjena. „Zelena“ otapala moraju biti kompetitivna konvencionalnim otapalima cijenom, koja mora biti stalna kako bi se osigurala održivost kemijskih procesa u kojima se ta otapala koriste, te kako njihova uporaba ne bi varirala.

U pitanju su otapala koja se moraju moći reciklirati na učinkovit i ekološki prihvatljiv način, uporabom procesa i postupaka koji nisu ni ekološki ni ekonomski zahtjevni. Ova otapala bi trebala imati tehnički stupanj čistoće (čistoća  $\geq 90\%$ ) čime bi se izbjegli skupi postupci pročišćavanja, a za pripremu otapala treba koristiti postupke koji su energetski štedljivi i visoko atomski ekonomični. U tom slučaju, polazne sirovine maksimalno su

uključene u konačni proizvod čime se smanjuje količina nastalih nusprodukata i otpada, kao i problemi vezani uz njihovu obradu i skladištenje (Gu i Jerome 2013).



**Slika 19.** Svojstva „zelenih“ otapala, prema Gu i Jerome (2013).

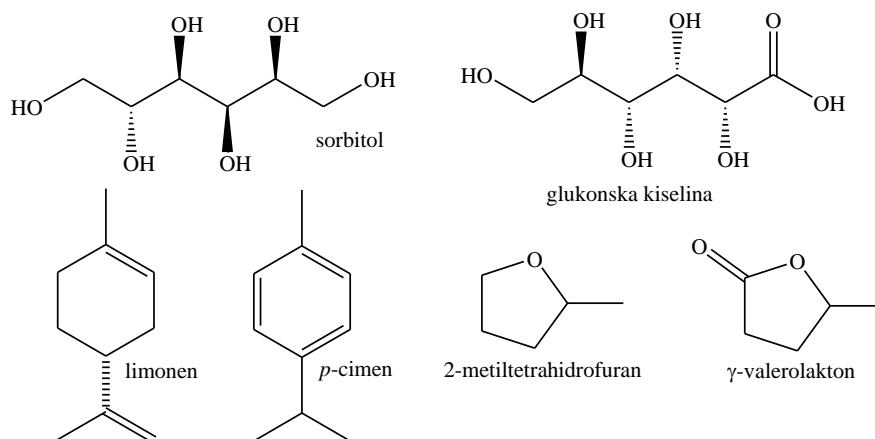
„Zelena“ otapala trebaju imati nisku ili nikakvu toksičnost, čime je smanjen rizik njihove uporabe i za ljude i za prirodu. Biorazgradljivost je još jedan „zeleni“ kriterij koji otapala trebaju zadovoljiti. „Zelena“ otapala trebaju biti potpuno biorazgradljiva, i to tako da njihovom razgradnjom ne nastaju toksični produkti. Njihova izvedba mora biti kompetitivna konvencionalnim otapalima, u odnosu na koje trebaju imati slična ili bolja svojstva (viskoznost, polarnost, gustoća) i mogućnost primjene. U kriterije koji moraju biti zadovoljeni ubrajaju se termo- i (elektro)kemijska stabilnost, te nezapaljivost čime se omogućava sigurna uporaba ovih otapala (Gu i Jerome 2013).

Pohrana i transport ovih otapala moraju biti jednostavni, sigurni i nezahtjevni, uporabom jeftinih i lako dostupnih materijala (staklene ili plastične bočice) i bilo kojeg prijevoznog sredstva. „Zelena“ otapala trebaju biti i obnovljiva, što znači da se za njihovu sintezu trebaju koristiti obnovljive sirovine (Gu i Jerome 2013).

Tijekom godina predložena su i ispitana brojna nekonvencionalna otapala, poput vode (Li i Chan 2007; Feng i sur. 2012; Cheng i sur. 2014; Rathi i sur. 2015), polietilen-glikola (Chen i sur. 2005; Reddy i sur. 2014), glicerola (Gu i Jerome 2010; Diaz-Alvarez i sur. 2011; Garcia i sur. 2014; Cintas i sur. 2014), fluoriranih otapala (Ryu i sur. 2005; Zhang, 2009; Hong i sur. 2010), raznih otapala na biološkoj bazi (*bio-based solvents*) (Slika 20.) (Yang i sur. 2012; Gu i Jerome 2013) i superkritičnih fluida (Hauthal, 2001; Jessop, 2006; Medina-Gonzalez i sur. 2014), od kojih svako ima neke prednosti ali i neke nedostatke (Adams i sur. 2004; Mikami, 2005; Handy, 2015; Gu i Jerome 2010; Liu i sur. 2015).

Otapala na biološkoj bazi smatraju se novom generacijom otapala važnih za kreiranje učinkovitih i ekološki prihvatljivih procesa katalize i organske sinteze. Tako su primjerice ugljikohidrati, najčešće monosaharidi i šećerni alkoholi, važna komponenta ovih otapala, te su ovi spojevi ispitani kao „zeleni“ otapala i kao dio manje toksičnih otapala. Međutim, izravna uporaba ugljikohidrata kao „zelenih“ otapala nije jednostavna, budući da se radi o spojevima

koji su ili krutine ili viskozne tekućine. Do danas su osmišljene dvije metode proizvodnje otapala na bazi ugljikohidrata – priprava vodene otopine ugljikohidrata, te priprava *low melting mixtures* u kombinaciji s ureom, amidima, karboksilnim kiselinama, solima, i dr. (primjerice sobitol : urea :  $\text{NH}_4\text{Cl}$  u omjeru 7 : 2 : 1). Brojne reakcije katalizirane prijelaznim metalima, poput Stillove, Suzukijeve i Sonogashira-ine reakcije, mogu se uspješno provesti u otapalima sastava ugljikohidrat : urea : sol (Gu i Jerome 2013).



**Slika 20.** Strukture nekih otapala na biološkoj bazi (*bio-based solvents*).

Još jedan od spojeva koji se može koristiti za pripravu otapala na biološkoj bazi je glukonska kiselina (Gu i Jerome 2013). Zhou i sur. (2011) ispitali su uporabu vodene otopine glukonske kiseline kao „zelenog“ otapala u reakcijama organske sinteze (Michaelova i Friedel-Craftsova reakcija indola), a Guo i sur. (2013) su ispitali uporabu istog otapala u reakcijama sinteze spiro-oksindola. Rezultati ovih i drugih istraživanja prikazuju glukonsku kiselinu kao učinkovit medij u reakcijama organske sinteze (Gu i Jerome 2013).

Voda koja je netoksična, jeftina i lako dostupna, mogla bi se smatrati idealnim otapalom, međutim uporaba vode kao otapala ima određena ograničenja. Neki su spojevi slabo topljivi ili nestabilni u vodi, a ponekad tijekom reakcije može doći do hidrolize katalizatora i produkata reakcije (Li i Chan 2007; Gu i Jerome 2010; Liu i sur. 2015). Osim toga, čak se ni voda ne može u svim reakcijama smatrati „zelenim“ otapalom, primjerice u paladijem kataliziranoj Heckovoj ili Suzukijevoj reakciji u kojima se eliminacija sintetizirane soli i recikliranje vode odvijaju energetski zahtjevnim procesima. Stoga je u ova dva slučaja bolje koristiti organska otapala (niskog vrelišta) koja omogućuju učinkovitu separaciju soli filtracijom, a regeneriraju se destilacijom na ekonomski i ekološki prihvatljiviji način od vode (Gu i Jerome 2013).

### 2.3.1. Ionske kapljevine

U zadnjih dvadesetak godina, kao potencijalna „zelená“ otapala intenzivno se istražuju ionske kapljevine (*ionic liquids*, ILs) (Giernoth, 2007; Petkovic i sur. 2011; Cvjetko Bubalo i sur. 2014). Ionske kapljevine su rastaljene organske soli koje su pri sobnoj temperaturi tekuće,

a čiji potencijal ovisi o mogućnosti kreiranja određenih svojstava kombiniranjem različitih aniona i kationa (Singh i sur. 2013; Smith i sur. 2014). Zanimljive su zbog jedinstvenih fizikalno-kemijskih svojstava, poput niskog tlaka para, nezapaljivosti, visoke termičke i (elektro)kemijske stabilnosti, visoke viskoznosti, gustoće i vodljivosti, te niske točke tališta koja je oko ili ispod 100 °C (Zhang i sur. 2012; Muhammad i sur. 2014; Khandelwal i sur. 2016). Zahvaljujući navedenim svojstvima, kao i sposobnosti katalitičkog djelovanja (Hallett i Welton 2011; Qureshi i sur. 2014), ionske kapljevine imaju značajan potencijal za industrijsku primjenu (Xue i sur. 2006; Zhang i sur. 2011; Naushad i sur. 2012).

Ionske kapljevine imaju dug povijesni razvoj, a prvi se put spominju 1914. godine u radu Paula Waldena koji je sintetizirao prvu ionsku kapljevinu, etilamonijev nitrat,  $(\text{EtNH}_3)\text{NO}_3$  (Dominguez de Maria i Mugeru 2011). Ova organska sol je tekuća na sobnoj temperaturi (točka tališta pri 13-14 °C), a u to vrijeme nije izazvala značajniji interes (Endres i El Abedin 2006). Tek se mnogo kasnije ispostavilo da je ovo otkriće zapravo otkriće potpuno nove skupine otapala, a dvadeset godina kasnije objavljen je prvi patent s ionskom kapljevinom *N*-etilpiridinijevim kloridom, za koji se pokazalo da otapa celulozu i utječe na njezina svojstva (Graenacher, 1934). Moderna povijest ionskih kapljevin započinje tek 1948. godine kada su sintetizirane kapljevine alkilpiridinijeva kloraluminata (Hurley i Wier 1951).

Ionske kapljevine su građene od supstituiranih velikih organskih molekula niske simetrije koje sadrže pozitivno nabijen atom N, S ili P, te do različitih aniona – halogenidi, tetrafluorborat, nitrat, sulfat, acetat i drugi (Gorke i sur. 2010a; Mai i sur. 2014). Razvijene su tri generacije ionskih kapljevin, a I. generacija je karakterizirana 1960.-tih godina (Dominguez de Maria i Mugeru 2011). Ionske kapljevine I. generacije sastoje se od kloraluminatnih ili klorferatnih aniona i različito supstituiranih organskih kationa (imidazolijevi i piridinijevi kationi) (Kärkkäinen, 2007; Cvjetko Bubalo i sur. 2014). Ovakve ionske kapljevine osjetljive su na vodu i zrak, pa su kao odgovor na njihove nedostatke 1990.-tih godina kreirane ionske kapljevine II. generacije. Druga generacija ionskih kapljevin nastala je kombiniranjem 1-etil-3-metilimidazolijevog ili imidazolijevog ili piridinijevog kationa s anionom stabilnim u vodi i na zraku, poput tetrafluorborata, heksafluorfosfata i sl. (Wilkes i Zaworotko 1992; Cvjetko Bubalo i sur. 2014). Ionske kapljevine III. generacije kreirane su relativno nedavno, a zovu se funkcionalne ionske kapljevine, budući da na kationu/anionu imaju kovalentno vezanu neku funkcijsku skupinu ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{Si}(\text{OR})_3$ , itd.) ili su kiralne (Baudequin i sur. 2005). Ove ionske kapljevine sadrže biorazgradljive i lako dostupne ione, poput prirodnih baza, aminokiselina, te karboksilnih kiselina (Wilkes, 2002).

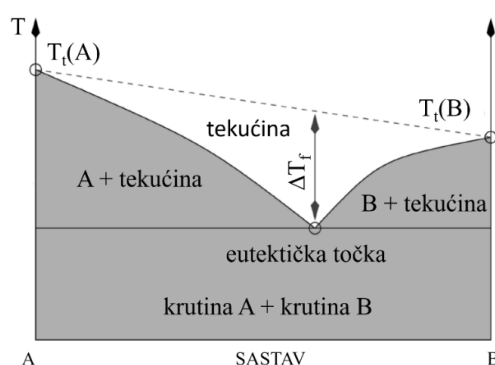
U zadnjih desetak godina provedena su brojna istraživanja o ionskim kapljevinama II. generacije, koja su ispitala mogućnost i način njihove primjene u raznim područjima kemije. Njihova uporaba u komercijalne svrhe ograničena je na svega nekoliko primjera, između ostalog zbog ekonomskih razloga (Burrell i sur. 2007; Hayyan i sur. 2014). Naime, sinteza ovih otapala odvija se u nekoliko složenih reakcijskih koraka, a zahtijeva i postsintetičke postupke obrade (Mai i sur. 2014), koji su neophodni jer i samo mala količina nečistoća značajno mijenja fizikalno-kemijska svojstva i mogućnost uporabe ovih otapala (Burrell i sur. 2007; Francisco i sur. 2012; Durand i sur. 2013a; Cvjetko Bubalo i sur. 2014; Chemat i sur. 2016).

U posljednje je vrijeme „zeleni“ karakter ionskih kapljevina postao upitan, budući da se radi o spojevima koji su slabo ili nikako biorazgradljivi i biokompatibilni (Paiva i sur. 2014; Espino i sur. 2015; Zhang i sur. 2015; Craveiro i sur. 2016). Istraživanja pokazuju da „zelenost“ ionskih kapljevina i njihov učinak na okoliš uvelike ovisi o tipu kationa i aniona koji ih izgrađuju (Reinhardt i sur. 2008; Deetlefs i Seddon 2010). Utvrđeno je da ionske kapljevine na bazi imidazola i piridinija nisu ekološki bezopasne kako se prethodno mislilo. Već sam proces njihove pripreme kao sirovine koristi petrokemikalije koje su odlično topljive u vodi i slabo biorazgradljive, što ih čini toksičnima za velik broj različitih mikroorganizama, bezkralježnjaka i kralježnjaka (Zhao i sur. 2007; Romero i sur. 2008; Durand i sur. 2013a; El-Harbawi, 2014). Iako niska hlapljivost ionskih kapljevina znači i nisko onečišćenje zraka u odnosu na konvencionalna organska otapala, ispuštanje ionskih kapljevina iz industrijskih pogona putem otpadnih voda može dovesti do značajnog onečišćenja voda (Khandelwal i sur. 2016). Uz to je i za dobar dio ionskih kapljevina utvrđeno da su zapaljive i osjetljive na vlagu (Smiglak i sur. 2006).

Još jedan od nedostataka ionskih kapljevina je i njihova cijena – one su 5 do 20 puta skuplje od konvencionalnih organskih otapala, primjerice cijena kilograma ionske kapljevine na bazi imidazola ili piridinija kreće se u rasponu 783 - 26 120 US\$ (5 622,06 - 187 545,63 HRK) (Zhang i sur. 2015). Osim toga, sinteza ionskih kapljevina zahtijeva uporabu velikih količina opasnih i reaktivnih organskih otapala (Zhao i sur. 2007; Cvjetko Bubalo i sur. 2014). Stoga je početkom 21.-og stoljeća razvoj novih „zelenih“ otapala rezultirao pojavom nove generacije otapala – pojavom eutektičkih otapala.

### 2.3.2. Eutektička otapala

Eutektičko otapalo ili eutektik je pojam koji označava mješavinu dvije ili više tvari koja ima jedinstveno i niže talište od tališta svake pojedine čiste komponente ili bilo koje njihove mješavine, što je rezultat nastanka nekovalentnih intermolekularnih interakcija, primjerice vodikove veze ili van der Waalsovih interakcija (Fischer, 2015; Durand i sur. 2016). Otapalo karakterizira eutektička točka, a to je najniža temperatura pri kojoj eutektičko otapalo može postojati u tekućoj fazi (Slika 21.).



**Slika 21.** Fazni dijagram dvikomponentnog sustava (Smith i sur. 2014).

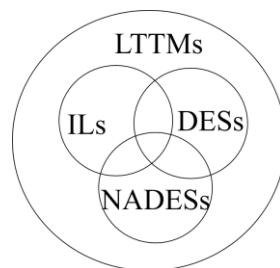
Abbott i sur. (2001) prvi su predstavili eutektička otapala kao alternativna otapala ionskim kapljevina. Prva eutektička otapala Abbott i sur. (2001) su priredili zagrijavanjem niza kvaternih amonijevih soli sa  $ZnCl_2$ , te su tako priređenim otapalima izmjerili temperaturu ledišta. Uočili su da je najniža temperatura ledišta iznosila 23-25 °C, a izmjerena je u otapalu koje je kao amonijevu sol sadržavalo kolin-klorid (ChCl). Isti autori su početnu studiju proširili, te je tijekom godina dizajniran širok raspon različitih eutektičkih mješavina sastavljenih od organskih soli i raznovrsnih donora vodikove veze (*hidrogen bond donor*, HBD). Jedna od njih je i eutektička mješavina sastavljena od ChCl i uree (U) (Abbott i sur. 2003). Miješanjem ove dvije komponente visokih tališta (ChCl 302 °C, U 133 °C) u određenom molarnom omjeru dosegne se eutektička točka, zbog čega je pripravljena mješavina pri sobnoj temperaturi tekućina s talištem pri 12 °C. Ovako visok pad točke tališta otapala u odnosu na talište čistih komponenata rezultat je nastanka vodikovih veza između uree i  $Cl^-$  iona (Abbott i sur. 2003).

Zbog svojstava sličnih svojstvima ionskih kapljevina (Ruß i König 2012), neki autori eutektička otapala smatraju trećom generacijom ionskih kapljevina (Phadtare i sur. 2013; Del Monte i sur. 2014; Lopes i sur. 2015; Zhang i sur. 2015; Khandelwal i sur. 2016). Ipak, zapravo se radi o zasebnoj kategoriji otapala budući da ova otapala nisu građena od jednog spoja već od mješavine spojeva, te se za razliku od ionskih kapljevina mogu prirediti i od ne-ionskih komponenata (Smith i sur. 2014). Važno je napomenuti da se u literaturi može naći nekoliko naziva za eutektička otapala (Liu i sur. 2015; Durand i sur. 2016), a sam naziv „eutektičko otapalo“, iako prvotno namijenjeno tipu III. eutektičkih otapala, u aktualnoj literaturi se odnosi na sva eutektička otapala (Smith i sur. 2014).

Za eutektička otapala na bazi ChCl-a koje su prvi opisali Abbott i sur. korišten je termin duboka/jaka eutektička otapala, odnosno *deep eutectic solvents* – DESs (Abbott i sur. 2003, 2004a; Smith i sur. 2014). Njihov naziv ukazuje na izuzetno visok pad točke tališta/ledišta otapala (Zhang i sur. 2012). Otapala na bazi šećera, uree i anorganskih soli koja su prvi opisali König i sur. nazvana su mješavinama niskog tališta, *low-melting mixtures* – LMMs (Imperato i sur. 2005, 2006). Osim njih, opisana su i prirodna duboka/jaka eutektička otapala ili *natural deep eutectic solvents* (NADESs), koja su prvi opisali Choi i sur. (2011). Još se dva termina mogu naći u literaturi – mješavine s niskom tranzicijskom temperaturom ili *low-transition temperature mixtures* (LTTMs) (Francisco i sur. 2012, 2013a, b), te duboke/jake eutektičke ionske kapljevine ili *deep eutectic ionic liquids* (DEILs) (Skopek i sur. 2009). Teško je strogo razgraničiti sve navedene termine jer se u određenim okolnostima svi termini mogu odnositi na jedno te isto otapalo (Slika 22.) (Durand i sur. 2016).

Svi navedeni termini odnose se na eutektička otapala sličnih fizikalno-kemijskih svojstava i ponašanja, jednostavne i jeftine pripreve. Zbog niže cijene i ekološke neškodljivosti, imaju veću mogućnost primjene od ionskih kapljevina, i u komercijalnom i u nekomercijalnom sektoru (Hayyan i sur. 2013). Budući da svojstva eutektičkih otapala ovise o komponentama otapala i njihovom stehiometrijskom omjeru, miješanjem odgovarajućih komponenti u odgovarajućem omjeru može se ciljano prirediti otapalo točno određenih svojstava (Zhang i sur. 2012; Lopes i sur. 2015).





**Slika 22.** Shematski prikaz preklapanja svojstava mješavina s niskom tranzicijskom temperaturom, *low transition temperature mixtures* – LTTMs (ILs – ionske kapljevine, DESs – duboka/jaka eutektička otapala, NADESs – prirodna duboka/jaka eutektička otapala) (Durand i sur. 2016).

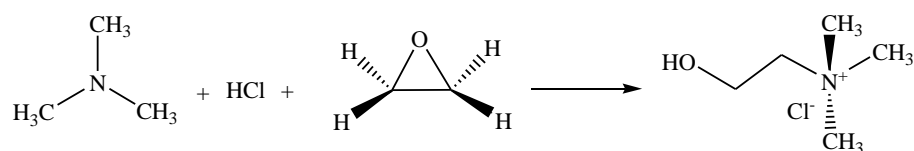
Dakle, prema Abbott i sur. (2004), eutektička otapala su nova kategorija organskih otapala koja su po sastavu jako bliska eutektičkom sastavu, odnosno molarnom omjeru komponenata koji ima najnižu točku tališta. Radi se o smjesama s izrazito niskim talištem u koja se ubrajaju otapala pripravljena miješanjem kvaternih amonijevih soli, poput  $\text{ChCl}$ -a (akceptor vodikove veze, *hidrogen bond acceptor*, HBA) s HBD-om, poput uree i glicerola, ili s nekom Lewisovom kiselinom (Zhang i sur. 2012; Dai i sur. 2013; Singh i sur. 2013; Khandelwal i sur. 2016). Između komponenata otapala nastaju intermolekularne nekovalentne interakcije koje su zaslužne za nastanak eutektika (Lobo i sur. 2012a). Naime, nastala vodikova veza između aniona HBA-a i HBD-a rezultira delokalizacijom naboja, što smanjuje anion-kation elektrostatske interakcije i dovodi do pada točke tališta/ledišta eutektičkog otapala (Singh i sur. 2013; Del Monte i sur. 2014; Durand i sur. 2016). Radi se o tome da je nastanak eutektika energetski manje zahtjevan od energetskog utroška neophodnog za formiranje kristalne rešetke svake čiste komponente otapala (Abbott i sur. 2003; Smith i sur. 2012).

**Tablica 7.** Usporedba svojstava organskih otapala, ionskih kapljevina i eutektičkih otapala (prilagođeno prema Cvjetko Bubalo i sur. 2014).

Svojstvo	Organska otapala	Ionske kapljevine	Eutektička otapala
Broj otapala	$\approx 600$	$> 1000$	$> 10^5$
Primjenjivost	jedna funkcija	multifunkcionalnost	multifunkcionalnost
Cijena	relativno jeftina	relativno skupa	relativno jeftina
Katalitička sposobnost	rijetko	često, mogućnost podešavanja	mogućnost podešavanja
Kiralnost	rijetko	mogućnost podešavanja	mogućnost podešavanja
Zapaljivost	da	ne	ne
Sposobnost otapanja	ograničena	izvrsna	izvrsna
Tlak para	visok	nizak	nizak

Eutektička otapala imaju brojna svojstva slična ionskim kapljevinama (Tablica 7.), poput niskog tlaka para, niskog tališta, visoke termičke i (elektro)kemijske stabilnosti, nezapaljivosti, te sposobnosti otapanja velikog broja različitih spojeva (Abbott i sur. 2003, 2004a; Lobo i sur. 2012a, b; Ruß i König 2012; Dai i sur. 2013; Paiva i sur. 2014; Wang i sur. 2014; Handy, 2015). Predstavljaju održivu i jeftinu alternativu konvencionalnim organskim otapalima i ionskim kapljevinama, budući da su biorazgradljivi, netoksični, stabilni, dostupni, jeftini, a mogu se i reciklirati (Abbott i sur. 2004; Weaver i sur. 2010; Zhang i sur. 2012; Francisco i sur. 2012; Azizi i sur. 2013; Hayyan i sur. 2013; Wang i sur. 2014; Aissaoui, 2015; Liu i sur. 2015). Priprava ovih otapala je 100% atomski ekonomična, a za nju se koriste prirodni i biorazgradljivi spojevi (Aissaoui, 2015; Chandam i sur. 2015; Liu i sur. 2015; Khandelwal i sur. 2016). Budući da nema nusprodukata, postsintetička obrada nije potrebna, a čistoća konačnog proizvoda ovisi o čistoći korištenih početnih komponenata (Francisco i sur. 2012; Del Monte i sur. 2014; Fischer, 2015; Liu i sur. 2015).

Njihova ekonomska isplativost rezultat je jednostavne priprave, jednostavnog skladištenja, jeftinog početnog materijala, biorazgradljivosti, netoksičnosti i neosjetljivosti na vlagu (Zhang i sur. 2012; Singh i sur. 2013). Primjerice, jedan od spojeva koji se često koristi u pripravi eutektičkih otapala je ChCl, (2-hidroksietil)trimetilamonijev klorid ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ ), koji se koristi kao dodatak ishrani peradi i komercijalno proizvodi na veliko u megatonama (Smith i sur. 2014), a cijena konačnog proizvoda je 1 - 2 eura/kg (7,57 - 15,14 HRK/kg) (Abbott i sur. 2004; Gorke i sur. 2008). Uz to, njegova proizvodnja se temelji na jednostavnoj, učinkovitoj i atomski ekonomičnoj reakciji koja se odvija u jednom koraku u plinovitoj fazi, te kojom gotovo da ne nastaje nikakav otpad (Slika 23.) (Lobo i sur. 2012a; Smith i sur. 2014; Zhang i sur. 2015). Osim toga, ChCl se može ekstrahirati iz biomase ili sintetizirati iz fosilnih goriva putem visoko atomski ekonomičnih procesa (Zhang i sur. 2012).



**Slika 23.** Sinteza ChCl.

ChCl je fiziološki značajan spoj koji se u niskim koncentracijama sintetizira i u ljudskom organizmu, te ima ključnu ulogu u nekim biokemijskim procesima – kao prekursor u sintezi fosfolipida fosfatidilkolina i sfingomijelina (sastavnice biomembrana i prekursori intracelularnih glasnika poput diacilglicerola), te kao prekursor u sintezi signalnih lipida i neurotransmitera acetilkolina (Blusztajn, 1998). Za pripravu eutektičkih otapala, ChCl se kombinira s ureom, tioureom, karboksilnim kiselinama, šećerima, amidima i sl. (Abbott i sur. 2003, 2004a; Imperato i sur. 2005; Kareem i sur. 2010; Choi i sur. 2011; Francisco i sur. 2012; Zhang i sur. 2012; Azizi i sur. 2013; Craveiro i sur. 2016).

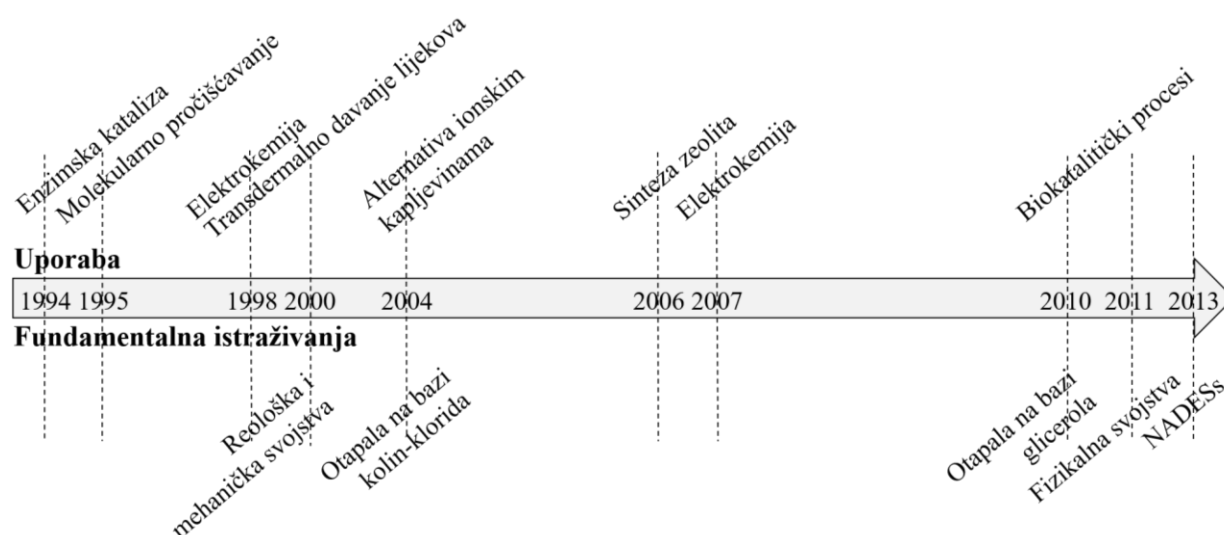
Urea,  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$  (U), još jedna od čestih komponenata eutektičkih otapala, ima široku primjenu u industriji i poljoprivredi, a njezina proizvodnja je 2012. godine iznosila 184



milijarde tona (Zhang i sur. 2015). Urea nastaje i u ljudskom tijelu kao glavni metabolički produkt dušikovih spojeva, a proizvodi ju i crijevna mikroflora. Sudjeluje u raznim biokemijskim procesima, te se urinom jednostavno i učinkovito eliminira iz organizma (Fischer, 2015). Glicerol,  $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$  (G), je glavni nusprodukt proizvodnje biodizela (Gu i Jerome 2013), dok se etilen-glikol,  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$  (EG), koristi kao sirovina u tekstilnoj industriji (godišnja proizvodnja iznosi 670 milijuna tona). Uporaba eutektičkih otapala na bazi  $\text{ChCl}$ -a predstavlja ekološki učinkovit način recikliranja ovih spojeva, čemu pripomaže i niska cijena proizvodnje otapala – cijena  $\text{ChCl}$ -a se kreće u rasponu 0,09 - 0,55 US\$/kg (0,65 - 3,95 HRK/kg), a raznih HBD-ova (urea, glicerol, etilen-glikol) u rasponu 0,22 - 2,2 US\$/kg (1,58 - 15,80 HRK/kg) (Zhang i sur. 2015).

### 2.3.2.1. Povijesni razvoj eutektičkih otapala i njihova primjena

Razvoj eutektičkih otapala počinje koncem 20. i početkom 21. stoljeća. Do tada se u literaturi mogu naći tek poneki radovi vezani uz ispitivanje uporabe eutektičkih otapala u određenu svrhu (Paiva i sur. 2014). Kratka povijest eutektičkih otapala shematski je prikazana na Slici 24.



**Slika 24.** Kronologija fundamentalnih istraživanja i uporabe eutektičkih otapala (prema Paiva i sur. 2014).

Još 1994. godine Gill i Vulfson, te López-Fañdino i sur., ispitivali su uporabu eutektičkih mješavina kao reakcijskog medija u enzimski kataliziranim reakcijama. Njihova su istraživanja pokazala da su eutektička otapala bolji reakcijski medij za enzimске reakcije od konvencionalnih organskih otapala. Istraživanjem ove primjene eutektičkih otapala bavili su se i Erbedinger i sur. (1998), koji su potvrdili prednosti uporabe eutektičkih otapala u enzimskim reakcijama.

Osim u enzimski kataliziranim reakcijama, ispitivana je i primjena eutektičkih otapala u raznim drugim biokatalitičkim procesima. Tako su Gutierrez i sur. (2010) istražili

preživljavanje organizama (bakterija) u eutektskim otapalima kao primjeru nevodenog medija. Velik broj radova o uporabi eutektskih otapala u enzimski kataliziranim i biokatalitičkim procesima rezultat je potrebe za poboljšanjem imobilizacije, stabilizacije i recikliranja biokatalizatora, čime bi se smanjili troškovi ovih procesa. Stoga eutektska otapala predstavljaju „zelenu” alternativu ionskim kapljevinama koje imaju veliku primjenu u biokatalizi (Lindberg i sur. 2010; Durand i sur. 2013a, b; Krystof i sur. 2013; Zhao i sur. 2013).

Davey i sur. (1995) istražili su primjenu eutektskih otapala kao alternativnog medija za kristalizaciju emulzija. Rezultati istraživanja ukazali su na prednosti korištenja eutektskih otapala u separaciji i pročišćavanju molekularnih mješavina obzirom na troškove i ostvareni prinos.

Stott i sur. (1998) su istražili primjenu eutektskih otapala kao medija za prijenos farmakološki aktivnih supstanci, primjerice za transdermalni prijenos lijekova. Ispitali su uspješnost apsorpcije mješavine sastavljene od raznih fiziološki aktivnih supstanci i od terpena, koji su korišteni kao pojačivači transdermalne permeacije ispitivanih supstanci. Dobiveni rezultati potvrđuju mogućnost primjene eutektskih otapala kao transdermalnih nosača lijekova, što im omogućava velik potencijal primjene u farmaceutskoj industriji i biomedicini.

Abbott i sur. (2004) prvi su istražili mogućnost zamjene ionskih kapljevinama eutektskim otapalima. Od 2004. godine započinje intenzivno istraživanje fizikalno-kemijskih svojstava i termodinamike eutektskih sustava (Paiva i sur. 2014).

Kao jedno od potencijalnih područja primjene eutektskih otapala istraživana je i sinteza zeolita (Liu i sur. 2009a, b; Dryle i sur. 2007). Parnham i sur. (2006a, b) ispitali su učinkovitost ionskih kapljevinama i/ili eutektskih otapala u ionotermalnoj sintezi zeolita, u kojoj se organski spojevi koriste i kao otapalo i kao materijal za rast zeolita. Uočili su da eutektska otapala imaju prednost pred konvencionalnom metodom sinteze zeolita, budući da se tijekom reakcije jedna od komponenata eutektske mješavine razgradi i služi kao izvor gradivnog materijala za sintezu zeolita (Parnham i sur. 2006a).

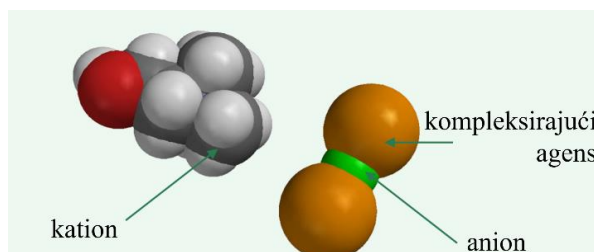
Istraživanja svojstava eutektskih otapala na bazi  $\text{ChCl}$ -a provedena 2007. godine dodatno su proširila područje primjene ove skupine otapala, osobito u elektrokemiji (Nkuku i LeSuer 2007). Jedna od mogućnosti primjene ovih otapala je pri elektrodepoziciji metala, koju potpomaže visoka topljivost metalnih soli u eutektskim otapalima, te visoka vodljivost ovih otapala (Haerens i sur. 2009).

Eutektska otapala s vremenom postaju sve zanimljivija znanstvenoj zajednici. Kako se sve više ispituju različite kombinacije različitih komponenata eutektskih otapala (vrsta spojeva, kao i njihov omjer), njihova svojstva i mogućnost primjene, područja u kojima se mogu koristiti te njihova konkretna primjena postaju sve brojniji.

### 2.3.2.2. Sastav i struktura eutektskih otapala

Eutektska otapala opisuje opća formula  $\text{Cat}^+\text{X}^-\text{zY}$ , gdje je  $\text{Cat}^+$  bilo koji amonijev, fosfonijev ili sulfonijev kation, a  $\text{X}^-$  je Lewisova baza, obično halogenidni anion. Kompleksni anioni nastaju stvaranjem vodikove veze između  $\text{X}^-$  i Lewisove ili Brønstedove

kiseline  $Y$  ( $z$  se odnosi na broj molekula  $Y$  koje stupaju u interakciju s anionom) (Smith i sur. 2014). Tipična eutektička mješavina sastoji se od kationa (npr. kolin), aniona i kompleksirajućeg agensa (npr. urea) (Slika 25.). Kompleksirajući agens stvara vodikove veze s ionima, pri čemu može nastati ili kompleksni kation ili kompleksni anion (jednadžbe (1) i (2)). Posljedica nastanka kompleksa je delokalizacija naboja i karakterističan pad točke tališta/ledišta, odnosno nastanak eutektičke mješavine.



**Slika 25.** Sastav eutektičkog otapala (Abbott i sur. 2003).

Eutektička otapala klasificiraju se na temelju prirode kompleksirajuće tvari, pa razlikujemo četiri tipa eutektičkih otapala (Tablica 8.). Tip I. nastaje miješanjem organske soli i metalne soli, a kako je broj bezvodnih metalnih soli pogodnih za nastanak eutektičkih otapala ograničen, miješanjem organske soli i hidratne metalne soli dizajniran je tip II. eutektičkih otapala (Smith i sur. 2014; Durand i sur. 2016). Relativno niska cijena hidratnih soli, u kombinaciji s njihovom stabilnošću na zraku i neosjetljivošću na vlagu, omogućuje uporabu ovih otapala u industriji (Smith i sur. 2014). Oba tipa eutektičkih otapala sadrže element metala zbog čega se često koriste u elektrokemiji (Zhang i sur. 2015).

**Tablica 8.** Klasifikacija eutektičkih otapala (prema Smith i sur. 2014).

Tip	Opća formula	Komponente	Primjer
TIP I	$\text{Cat}^+\text{X}^- \times z\text{MCl}_x$	$\text{M} = \text{Zn, Sn, Fe, Al, Ga, In}$	$\text{ChCl} + \text{ZnCl}_2$
TIP II	$\text{Cat}^+\text{X}^- \times z\text{MCl}_x \times y\text{H}_2\text{O}$	$\text{M} = \text{Cr, Co, Cu, Ni, Fe}$	$\text{ChCl} + \text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$
TIP III	$\text{Cat}^+\text{X}^- \times z\text{RZ}$	$\text{M} = -\text{CONH}_2, -\text{COOH}, -\text{OH}$	$\text{ChCl} + \text{CO}(\text{NH}_2)_2$
TIP IV	$\text{MCl}_x + \text{RZ} =$ $= \text{MCl}^+_{x-1} \times \text{RZ} + \text{MCl}^-_{x-1}$	$\text{M} = \text{Al, Zn,}$ $\text{Z} = -\text{CONH}_2, -\text{OH}$	$\text{ZnCl}_2 + \text{CO}(\text{NH}_2)_2$

Tip III. eutektičkih otapala nastaje formiranjem molekularnih kompleksa između organske soli i raznih kompleksirajućih tvari koje služe kao HBD (Smith i sur. 2014; Durand i sur. 2016). Ovaj tip otapala naziva se dubokim/jakim eutektičkim otapalom (DES), a predstavlja atraktivnu i „zelenu“ alternativu ionskim tekućinama, te održivu i jeftinu alternativu skupim aktualnim otapalima. Pripravljaju se jednostavnim postupkom miješanja komponenata otapala i njihovim zagrijavanjem, pri čemu ne nastaju nusprodukti ni otpad, a pripravljeno otapalo nije potrebno pročišćavati (Maugeri, 2014). Nastala otapala relativno su nereaktivna s vodom i biorazgradljiva, a velik broj različitih organskih soli i HBD-ova

osigurava pripremu raznovrsnih otapala visoko učinkovitih u svojoj namjeni. Stoga ovaj tip otapala karakterizira velika raznolikost i širok raspon primjene (Smith i sur. 2014).

Klasičan primjer pripreve tipa III. eutektičkog otapala je miješanjem  $\text{ChCl}$ -a i uree.  $\text{ChCl}$  se tali pri  $134\text{ }^\circ\text{C}$ , a urea pri  $302\text{ }^\circ\text{C}$  (Fischer, 2015). Utvrđeno je da u ovom slučaju eutektička točka nastane miješanjem komponenata u omjeru 1 : 2, čime nastane eutektičko otapalo s točkom leđišta pri  $12\text{ }^\circ\text{C}$ , zbog čega je pri sobnoj temperaturi tekućina (Abbott i sur. 2003, 2004a). Nastanak eutektičkog otapala nije ograničen na uporabu uree, već se kao HBD mogu koristiti razni spojevi, od kojih su neki prikazani u Tablici 9. (Zhang i sur. 2012).

Iako anorganski kationi zbog velike gustoće naboja ne stvaraju eutektička otapala, istraživanja su pokazala da mješavine halogenidnih soli i uree imaju točke tališta ispod  $150\text{ }^\circ\text{C}$ . Ispostavilo se da prijelazni metali mogu stvarati eutektička otapala, pa slično tipu III., tip IV. eutektičkih otapala nastaje miješanjem metalne soli (npr.  $\text{ZnCl}_2$ ) i nekog HBD-a (Smith i sur. 2014; Durand i sur. 2016).

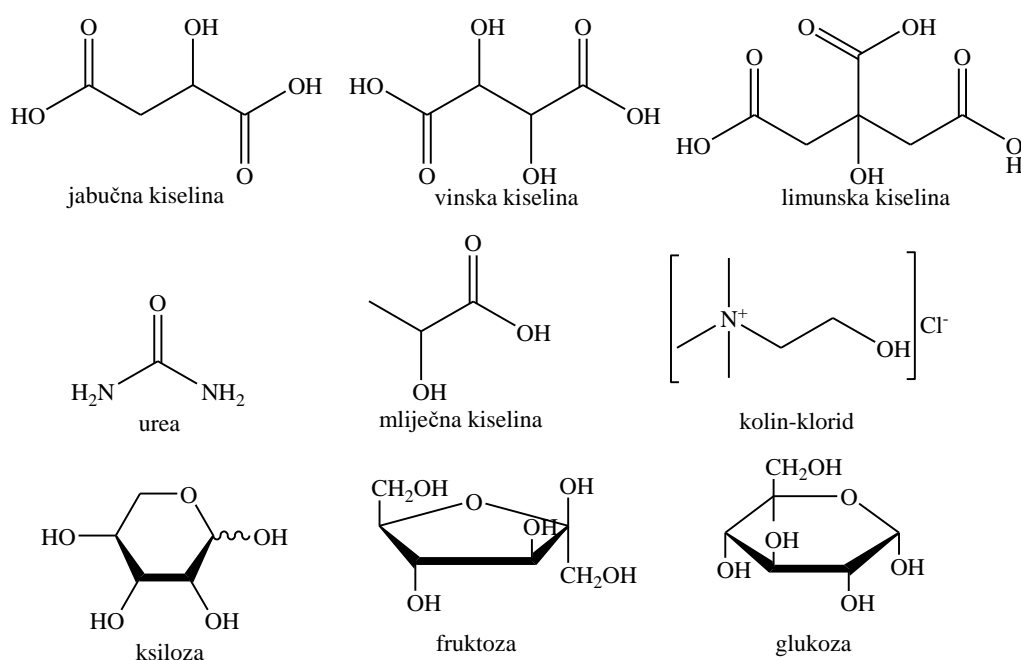
**Tablica 9.** Neka od eutektičkih otapala najzastupljenijih u literaturi.

HBA			
Kation	Anion	HBD	Kratica
	$\text{Cl}^-$		ChCl-U
	$\text{Cl}^-$		ChCl-EG
	$\text{I}^-$		ChI-G
	$\text{Cl}^-$		ChCl-MA(1)
	$\text{Br}^-$		MePh <sub>3</sub> Br-G
	$\text{Cl}^-$		ChCl-DU
	$\text{Cl}^-$		ChCl-TFA

**Tablica 9.** Neka od eutektičkih otapala najzastupljenijih u literaturi – nastavak.

HBA		HBD	Kratica
Kation	Anion		
	Cl <sup>-</sup>	ScCl <sub>2</sub>	ChCl-SnCl <sub>2</sub>
	Cl <sup>-</sup>		Et <sub>2</sub> (EtOH)NHCl-G
	Cl <sup>-</sup>		ChCl-AA
	Cl <sup>-</sup>		ChCl-OA
	Cl <sup>-</sup>		ChCl-PhOH
	Cl <sup>-</sup>		ChCl-G
	Cl <sup>-</sup>		ChCl-MA(2)
	Cl <sup>-</sup>		Et <sub>2</sub> (EtOH)NHCl-TsOH
	Cl <sup>-</sup>	ZnCl <sub>2</sub>	ChCl-ZnCl <sub>2</sub>
	Cl <sup>-</sup>		ChCl-TU
	Cl <sup>-</sup>		AcChCl-U
	Cl <sup>-</sup>		EtNH <sub>3</sub> Cl-U

Dai i sur. (2013a) opisali su velik broj stabilnih prirodnih eutektičkih otapala (NADESs), izgrađenih od primarnih metabolita biljaka, poput raznih organskih kiselina, aminokiselina, amina, alkohola i šećera (Slika 26.) (Paiva i sur. 2014). Riječ je o makromolekulama koje sadrže po nekoliko hidroksilnih, karboksilnih i/ili amino-skupina, koje stvarajući vodikove veze povećavaju intermolekularne interakcije između komponenata otapala, što rezultira nastankom visoko strukturiranih viskoznih tekućina. Nastankom vodikovih veza dolazi do delokalizacije naboja i značajnog pada točke tališta/ledišta karakterističnog za ovu porodicu otapala (Paiva i sur. 2014). Ove tekućine mogu stvarati dodatne vodikove veze s otopljenim tvarima, te tako povećati njihovu topljivost. Zbog biorazgradljivosti, netoksičnosti i ekonomičnosti, ova otapala imaju velik potencijal primjene u prehrambenoj, farmaceutskoj, medicinskoj i kozmetičkoj industriji (Dai i sur. 2014).



**Slika 26.** Strukture nekih čestih komponenata NADESs.

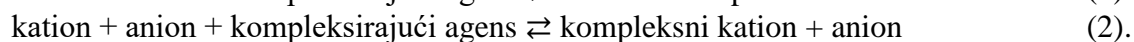
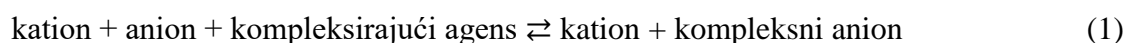
Riječ je o otapalima koja se mogu pojaviti u svim organizmima (smještena su oko biomembrana), a sudjeluju u biosintezi, otapanju i skladištenju metabolita i makromolekula slabo topljivih u vodi i/ili nestabilnih u stanici (Dai i sur. 2014; Durand i sur. 2016). Do danas je kao NADESs identificirano i karakterizirano preko sto kombinacija dvije ili više krutina, koje kada se pomiješaju u odgovarajućim uvjetima postaju tekućine (Durand i sur. 2016). Njihova točna uloga nije poznata, ali se pretpostavlja da se prirodno sintetiziraju u biljnim stanicama u sušnim periodima kao zamjena za vodu, zbog čega su biljni metaboliti i razne makromolekule dobro topljivi u njima, primjerice CO<sub>2</sub> i lignin (Choi i sur. 2011; Durand i sur. 2016). Upravo na temelju ove pretpostavke ispituje se učinkovitost uporabe eutektičkih otapala u procesima adsorpcije CO<sub>2</sub>, kao i u procesima pročišćavanja biomase.

Među sva četiri tipa eutektičkih otapala, osobito je zanimljivo otapalo sastavljeno od kolin-klorida i uree, ChCl-U (tip III.), koje se u reakcijama organske sinteze može ponašati i

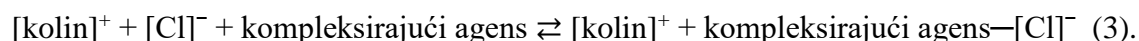
kao otapalo i kao katalizator. Zbog toga je potencijalna zamjena za većinu konvencionalnih organskih otapala često korištenih u reakcijama kataliziranim bazom ili kiselinom, u kojima sudjeluju jake kiseline, jake lužine, kao i kancerogene baze poput piperidina, piridina i sl. Do sada je ovo eutektičko otapalo uspješno korišteno u sintezi raznih spojeva (Parnham i sur. 2006a; Borse i sur. 2012), kemijskoj fiksaciji CO<sub>2</sub> (Zhu i sur. 2007), enzimski kataliziranim reakcijama (Gorke i sur. 2010b), i slično.

### 2.3.2.3. Eutektička otapala na bazi kolin-klorida

Nastanak dubokih/jakih eutektičkih otapala može se prikazati jednaždbama (1) i (2):



Eutektička otapala na bazi ChCl-a zapravo su mješavine organske soli (ChCl) i kompleksirajućeg agensa (metalna sol ili neki drugi HBD), u kojima kompleksirajući agens stvara kompleks s anionom (kloridni ion) organske soli (ChCl). Stoga se nastanak dubokog/jakog eutektičkog otapala na bazi ChCl-a može prikazati jednadžbom (3):



Kompleksirajući agens dovodi do nastanka inter- i intramolekularnih interakcija, od kojih su za svojstva eutektičkih otapala odgovorne vodikove veze, čije su postojanje u eutektičkom otapalu ChCl-U (1 : 2) NMR-om dokazali Abbott i sur. (2003).

Molekularna struktura eutektičkih otapala na bazi ChCl-a ovisi o tipu HBD-a, kao i o molarnom omjeru ChCl-a i HBD-a. Sun i sur. (2013) su računalnim simulacijama molekulske dinamike proučili molekularnu strukturu eutektičkog otapala ChCl-U, pri različitim omjerima ChCl i uree. Najbolja svojstva za brojne primjene pokazalo je otapalo ChCl-U omjera komponenata 1 : 2. Pri tom omjeru, kloridni ion stupa u interakciju s dvije neutralne molekule HBD-a (urea) tako da stvori po dvije vodikove veze sa svakom molekulom HBD-a, zbog čega slabi interakcija kloridnog iona s kationom.

Sadržaj vode također utječe na molekularnu strukturu eutektičkih otapala na bazi ChCl-a, budući da voda ima veliki potencijal stvaranja vodikovih veza. Voda je prirodno prisutna u otapalima na bazi ChCl-a. Urea je higroskopska, a pri 60 °C i atmosferskom tlaku maseni udio vode u otapalu ChCl-U (1 : 2) iznosi 3,5% (Zhang i sur. 2015). Još jedan često korišten HBD je glicerol, koji je također higroskopsan, a otapalo ChCl-G (1 : 2) pri 60 °C i atmosferskom tlaku sadrži 2,9% vode. Do danas nisu provedena ni teorijska ni eksperimentalna istraživanja sadržaja vode u ostalim otapalima na bazi ChCl-a. Uz to, još nije istražen utjecaj sadržaja vode u ovim otapalima na njihovu mikrostrukturu (Zhang i sur. 2015).

Eutektička otapala na bazi ChCl-a jednostavno se regeneriraju i recikliraju, za što se koriste dvije metode. Produkti reakcije mogu se izolirati ekstrakcijom organskim otapalima koja se ne miješaju s eutektičkim otapalom, primjerice eterom, EtOAc, TCM, DCM i sl. Eutektičko otapalo koje prilikom ekstrakcije čini zasebnu fazu, može se ponovo koristiti



nakon kratkog sušenja pri sniženom tlaku. U drugoj se metodi reakcijski produkti izoliraju dodatkom vode u eutektičko otapalo, nakon čega se voda odstrani iz otapala pri sniženom tlaku čime se otapalo regenerira. Ova metoda je energetski zahtjevna, osobito u slučaju primjene u industriji, što ju čini skupom i ne uvijek isplativom. Ipak, u većini radova koristi se upravo ova metoda recikliranja jer se njome produkti jednostavno izoliraju bez uporabe organskih otapala (Handy, 2015).

#### 2.3.2.4. Fizikalno-kemijska svojstva eutektičkih otapala

Svojstva eutektičkog otapala ovise o vrsti i strukturi komponenata koje ga izgrađuju (simetrija kationa HBA, prisutnost funkcijskih skupina na HBD-u, i sl.), o njihovom molarnom omjeru, broju i jakosti vodikovih veza, stupnju delokalizacije naboja na anionu, prisutnim nečistoćama, te sadržaju vode, koja zbog stvaranja dodatnih vodikovih veza utječe na strukturu otapala (Zhang i sur. 2015).

Iako je ispitan velik broj različitih komponenata eutektičkih otapala i konkretnih eutektičkih mješavina koje te komponente čine (u različitim kombinacijama i različitim omjeru), mehanizam nastanka eutektičkih otapala i njihova temeljna svojstva još nisu u potpunosti razjašnjeni. Do danas su istražena uobičajena fizikalna svojstva eutektičkih otapala, poput temperature tališta/ledišta, gustoće, viskoznosti, površinske napetosti, polarnosti, ionske vodljivosti i tlaka para. Toksičnost, toplinski kapacitet, termičko ponašanje i ostala svojstva ovih otapala slabo su istražena, a budući da uporaba otapala ovisi o svim njegovim svojstvima, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnila već dijelom istražena svojstva, i kako bi se istražila do sada neistražena svojstva.

##### 2.3.2.4.1. Točke tališta/ledišta eutektičkih otapala

Eutektička otapala općenito definiraju njihove izuzetno niske točke tališta/ledišta u odnosu na točke tališta/ledišta pojedinačnih čistih komponenti koje ih grade. U slučaju tipa I. eutektičkih otapala, interakcije između različitih metalnih soli i aniona kvaterni amonijeve soli rezultiraju nastankom spojeva sa sličnom entalpijom formiranja, a pad temperature točke tališta trebao bi biti između 200 i 300 °C. Da bi eutektičko otapalo nastao pri sobnoj temperaturi, točka tališta metalne soli trebala bi biti oko 300 °C ili niže, što objašnjava zašto metalne soli poput  $\text{AlCl}_3$  (talište = 193 °C),  $\text{FeCl}_3$  (308 °C),  $\text{SnCl}_2$  (247 °C),  $\text{ZnCl}_2$  (290 °C) i dr., pri sobnoj temperaturi sve stvaraju eutektička otapala. Isti je slučaj i kod kvaternih amonijeve soli, u kojima kation zbog manje simetrije ima i nižu točku tališta, zbog čega snižava točku tališta eutektičkog otapala (Tang i Row 2013; Smith i sur. 2014).

Tip II. eutektičkih otapala sadrži hidratne metalne soli, za koje je utvrđeno da imaju nižu točku tališta u odnosu na odgovarajuću bezvodnu sol. Voda prisutna u strukturi soli dodatno snižava točku tališta soli, budući da je zbog prisutne vode snižena i energija kristalne rešetke. Utvrđeno je da soli s nižom energijom kristalne rešetke imaju i slabije interakcije između kationa i aniona, što pogoduje nastanku eutektičkih otapala (Smith i sur. 2014).

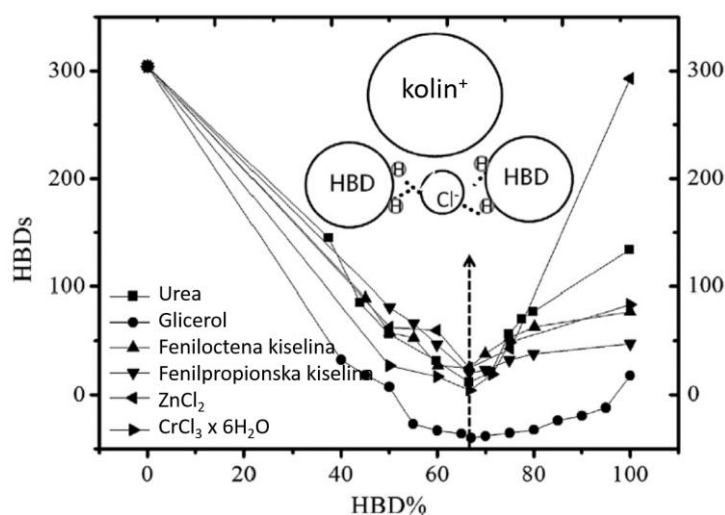
Nastanak tipa III. eutektičkih otapala ovisi o nastanku vodikove veze između aniona soli i HBD-a, a eutektička točka često nastaje već pri molarnom omjeru soli i HBD-a 1 : 1. Prema



Abbott i sur. (2011a) temperatura tališta/ledišta ovog tipa eutektičkih otapala ovisi o energiji kristalne rešetke eutektika, o interakciji između aniona soli i HBD-a, te o promjeni entropije koja nastupi pri nastanku tekuće faze (Maugeri, 2014).

Sve komponente eutektičkog otapala utječu na iznos točke tališta/ledišta, ali do sada nije u potpunosti razjašnjeno na koji način (Maugeri, 2014). U slučaju otapala sastavljenog od amida i kvaterne amonijeve soli, uočeno je da što amid ima veću sposobnost stvaranja vodikovih veza nastaje veći pad točke tališta/ledišta otapala. Što se tiče kationa, temperatura tališta/ledišta otapala pada kako pada simetrija kationa (Tang i Row 2013; Zhang i sur. 2015). Ovisno o prisutnom anionu, uočeno je da temperatura tališta/ledišta otapala opada u nizu  $F^- > NO_3^- > Cl^- > BF_4^-$ , što je u korelaciji s jakošću vodikove veze (Abbott i sur. 2003; Tang i Row 2013).

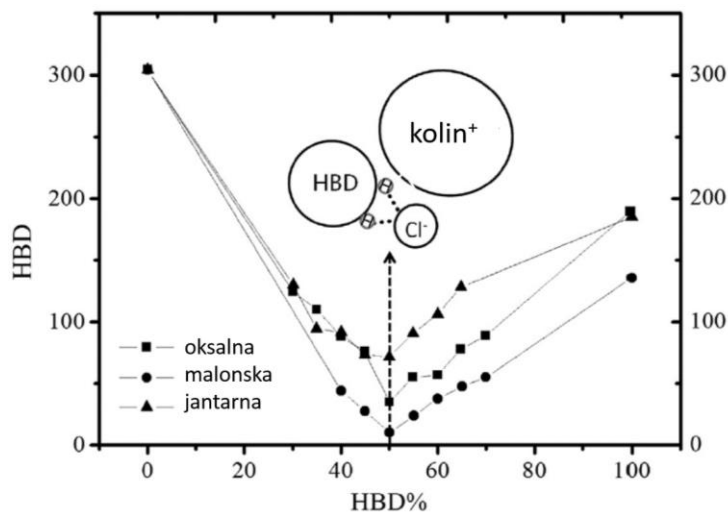
Što HBD ima veću sposobnost stvaranja vodikovih veza, nastaje veći pad temperature točke tališta/ledišta otapala. Osim toga, prema Smith i sur. (2014) pad točke tališta/ledišta eutektičkog otapala ovisi i o masenom udjelu HBD-a u otapalu, a prema Khandelwal i sur. (2016) i o molarnom omjeru soli i HBD-a u otapalu (Slike 27. i 28.). Primjerice, u eutektičkim mješavinama ChCl i uree (U), ChCl i glicerola (G), ChCl i feniloctene kiseline (PhAA), te ChCl i fenilpropionske kiseline (PhPA), nastalo eutektičko otapalo ima najnižu točku tališta/ledišta pri molarnom udjelu HBD-a od 67% (Slika 27.). To znači da se dvije molekule uree/kiseline kompleksiraju s kloridnim anionom, koji stoga stvara četiri vodikove veze, po dvije sa svakim HBD-om. Što je broj vodikovih veza veći, kao i njihova jačina, pad točke tališta/ledišta otapala je izraženiji. U slučaju ChCl-G talište/ledište otapala je ispod nule i iznosi  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  (Abbott i sur. 2007).



**Slika 27.** Tališta/ledišta eutektičkih otapala na bazi ChCl-a molarnog omjera ChCl : HBD (1 : 2) (Zhang i sur. 2015).

U slučaju dikarboksilnih kiselina, poput oksalne, malonske i jantarne kiseline (Slika 28.), eutektička mješavina nastaje pri omjeru 1 : 1, što znači da se kloridni anion kompleksira

s jednom molekulom kiseline, s kojom stvara samo dvije vodikove veze. Pretpostavlja se da pri tome anion stupa u interakciju s obje karboksilne skupine kiseline (Fischer, 2015). U tom slučaju, iako i dalje značajan, pad temperature tališta/ledišta eutektičkog otapala nije toliko drastičan kao u slučaju omjera komponenata otapala 1 : 2.



**Slika 28.** Tališta/ledišta eutektičkih otapala na bazi ChCl-a molarnog omjera ChCl : HBD (1 : 1) (Zhang i sur. 2015).

Ispitivanja su pokazala da i tip HBD-a utječe na pad temperature tališta/ledišta eutektičkog otapala, budući da jakost vodikove veze ovisi i o svojstvima tog spoja. Utvrđeno je da temperatura tališta/ledišta ovih otapala pada u nizu ChCl-amid > ChCl-karboksilna kiselina > ChCl-alkohol (Zhang i sur. 2015).

#### 2.3.2.4.2. Tlak para i hlapljivost eutektičkih otapala

Jedno od kriterija „zelenih“ otapala je niska hlapljivost, koja osigurava smanjeno zagađenje zraka i smanjenu opasnost po zdravlje pri radu s njima. Eutektička otapala se pripremaju miješanjem nehlapljivih i hlapljivih spojeva, pa je pitanje imaju li veću ili manju hlapljivost od konvencionalnih organskih otapala i od ionskih kapljevin.

Wu i sur. (2012) istražili su tlak para eutektičkih otapala na bazi ChCl-a i različitih HBD-ova, u temperaturnom rasponu od 30 do 70 °C i pri masenom udjelu otapala do 80% (ispitivali su otapala koja su sadržavala vodu). Istraživanje je dokazalo da tlak para ispitivanih eutektičkih otapala pada kako koncentracija otapala raste, te da je izmjeren tlak para eutektičkih otapala niži od tlaka para čiste vode. Iako tlak para bezvodnih eutektičkih otapala nije istraživano, iz rezultata Wu i sur. (2012) se vidi da su u pitanju otapala koja su slabo hlapljiva, osobito u usporedbi s konvencionalnim organskim otapalima.

### 2.3.2.4.3. Gustoća, viskoznost i vodljivost eutektičkih otapala

Ekperimentalni podaci pokazuju da je većina eutektičkih otapala gušća od vode, primjerice gustoća otapala  $\text{ZnCl}_2$ -HBD veća je od  $1,3 \text{ g/cm}^3$ . Po gustoći ova su otapala slična ionskim kapljevina, čija se gustoća kreće u rasponu od  $1,1 \text{ g/cm}^3$  do  $2,4 \text{ g/cm}^3$  (Fischer, 2015). Zbog sličnosti u ponašanju između ionskih kapljevina i eutektičkih otapala, modeli za predviđanje gustoće eutektičkih otapala slični su modelima za ionske kapljevine (Lazzus, 2009; Gardas i Coutinho 2009; Ye i Shreeve 2007; Palomar i sur. 2007), ali ne isti budući da u eutektičkim otapalima postoje dodatne interakcije kojih u ionskim kapljevina nema (Shahbaz i sur. 2011).

Gustoćom eutektičkih otapala bavi se teorija rupa (Abbott, 2004; Abbott i sur. 2007), prema kojoj su otapala sastavljena od velikih iona i malog slobodnog volumena, a prisutan je i razgranat sustav vodikovih veza koji smanjuje pokretljivost slobodnih iona u otapalu i time regulira gustoću (i viskoznost) otapala (Zhang i sur. 2015). U većine eutektičkih otapala, gustoća otapala opada s porastom temperature, što je vjerojatno posljedica bržeg kretanja čestica (Shahbaz i sur. 2011) i termičke ekspanzije otapala (Zhang i sur. 2015). Utvrđeno je da na gustoću utječu i sadržaj vode (Yadav i Pandev 2014; Yadav i sur. 2014), molarni omjer komponenata otapala (Abbott i sur. 2011a; Shabaz i sur. 2011), tlak (Zhang i sur. 2015), te vrsta prisutnog HBD-a (Garcia i sur. 2015).

Većina eutektičkih otapala ima visoku viskoznost pri sobnoj temperaturi, veću od  $100 \text{ mPa s}$  (viskoznost vode pri sobnoj temperaturi je  $8,9 \times 10^{-3} \text{ mPa s}$ ) (Abbott i sur. 2006; Zhang i sur. 2012). Na viskoznost eutektičkih otapala utječu vodikove veze i van der Waalsove sile, a viskoznost otapala se može i ciljano promijeniti zamjenom HBD-a, promjenom molarnog omjera  $\text{ChCl}$ -a i HBD-a, temperature i sadržaja vode (Abbott i sur. 2006; Abbott i sur. 2007; Fukaya i sur. 2007; Abbott i sur. 2011a; D'Agostino i sur. 2011; Ruß i König 2012, Zhang i sur. 2012; Ruß i König 2012; Francisco i sur. 2013; Yadav i Pandey 2014; Yadav i sur. 2014; Khandelwal i sur. 2016).

Utvrđena je korelacija između viskoznosti i vodljivosti eutektičkih otapala – što je viskoznost veća, vodljivost je manja (Garcia i sur. 2015). Budući da viskoznost ovisi o sastavu otapala, o njemu će ovisiti i vodljivost. Dodatak  $\text{ChCl}$ -a otapalu s glicerolom dovodi do pada viskoznosti, pri čemu dolazi do rasta vodljivosti (Fischer, 2015). Povećana vodljivost otapala vjerojatno nastaje zbog povećane pokretljivosti iona u manje viskoznom otapalu (Abbott i sur. 2011a).

### 2.3.2.4.4. Površinska napetost eutektičkih otapala

Površinska napetost eutektičkih otapala (veća nego u organskih otapala i usporediva s površinskom napetošću ionskih kapljevina) mijenja se na isti način kao i viskoznost, budući da oba svojstva ovise o jakosti interakcija između HBA i HBD-a (Abbott i sur. 2011a; Carriazo i sur. 2012; Ruß i König 2012; Zhang i sur. 2012; Francisco i sur. 2013; Zhao i Baker 2013). Osim toga, površinska napetost eutektičkih otapala ovisi i o vrsti HBD-a, molarnom omjeru komponenata otapala, temperaturi i sadržaju vode (Tang i Row 2013; Zhang i sur. 2012; Garcia-Alvarez, 2014; Zhang i sur. 2015).

Abbott i sur. (2006c) istraživali su površinsku napetost šest eutektičkih otapala – EtNH<sub>3</sub>Cl-Ac, EtNH<sub>3</sub>Cl-TFA, EtNH<sub>3</sub>Cl-U, ChCl-U, AcChCl-U, te ChCl-TFA. Uočili su da TFA, koji u otapalu služi kao HBD, značajno smanjuje površinsku napetost otapala.

Abbott i sur. (2011b) su usporedbom površinske napetosti dva otapala na bazi ChCl-a, ChCl-U (1 : 2) i ChCl-EG (1 : 2), utvrdili da je površinska napetost otapala s ureom veća zbog jačih vodikovih veza. Isti autori su ispitali napetost površine kao funkciju temperature, te su utvrdili da je rast napetosti površine linearno korelirana s padom temperature (Abbott i sur. 2011a; Zhang i sur. 2012; Tang i Row 2013; Garcia-Alvarez, 2014).

Kao što je slučaj s viskoznošću, površinska napetost eutektičkih otapala pada kako raste sadržaj HBA, budući da dodatak soli narušava razgranatu mrežu vodikovih veza HBD-a (Abbott i sur. 2011a; Carriazo i sur. 2012; Ruß i König 2012; Zhang i sur. 2012; Francisco i sur. 2013; Zhao i Baker 2013; Garcia-Alvarez, 2014).

#### 2.3.2.4.5. Polarnost i kiselost/bazičnost eutektičkih otapala

Eutektička otapala, kao i organska otapala i ionske kapljevine, interakcije s različitim spojevima ostvaruju pomoću vodikovih veza, dipol-dipol interakcija, van der Waalsovih interakcija, kao i pomoću elektrostatskih interakcija, čime je omogućeno miješanje eutektičkog otapala i polarnih spojeva (Zhang i sur. 2012). Eutektička otapala mogu biti i kisela i bazična, što ovisi o prirodi komponenata koje sačinjavaju eutektičko otapalo (Garcia-Alvarez, 2014; Khandelwal i sur. 2016). Otapalo blago kiselog ili bazičnog karaktera u reakciji se može ponašati poput katalizatora, koji će pri odgovarajućim uvjetima tu reakciju ubrzati (Maugeri, 2014).

Vrijednosti polarnosti eutektičkih otapala slične su vrijednostima ionskih kapljevine. Uočeno je da povećanje količine HBA (npr. ChCl-a) dovodi i do povećanja polarnosti otapala (Garcia-Alvarez, 2014).

Vodikove veze su odgovorne za polarnu prirodu eutektičkih otapala, a na nju može utjecati i prisutna voda. Li i sur. (2008a) su utvrdili da je otapalo ChCl-U (1 : 2) prema vrijednosti Hammettove funkcije H pri 25 °C blago bazično (H = 10,86). Također su uočili da prisutnost vode utječe na H vrijednost, pri čemu je voda (masenog udjela 1-3%) smanjila vrijednost H na 10,77, odnosno 10,65. Uz to, ovo otapalo može apsorbirati malu količinu CO<sub>2</sub>, što rezultira padom H vrijednosti na 6,25. Ispiranjem otapala ChCl-U dušikom može se ponovo postići početna H vrijednost, što znači da je kiselost/bazičnost ovog otapala reverzibilna (Li i sur. 2008).

Kareem i sur. (2010) ispitali su pH vrijednosti pet eutektičkih otapala na bazi fosfonija (npr. otapala s metiltrifenilfosfonijevim bromidom, MePh<sub>3</sub>PBr), a ispitali su i utjecaj temperature na pH ovih otapala. Uočili su da se pH otapala mijenja s temperaturom drugačije u svakom otapalu, te da vrsta HBD-a ima značajan učinak na utvrđivanje kiselosti ovih otapala. Utvrdili su da je otapalo MePh<sub>3</sub>PBr-glicin (1 : 1,75) pH neutralno, dok je otapalo MePh<sub>3</sub>PBr-TFA (1 : 8) kiselo (pH = 2,5 pri 20 °C). Osim toga, za eutektička otapala na bazi ChCl-a i raznih poliola utvrđeno je da su pH neutralna (Maugeri i Dominguez de Maria 2012).

Kiselost/bazičnost eutektičkog otapala ovisi i o kombinaciji kationa i aniona koji grade organsku sol. Primjerice, otapala koja kao HBD sadrže glicerol su neutralna, dok su otapala koja sadrže TFA kisela (Maugeri, 2014).

### 2.3.2.5. Ostala svojstva eutektičkih otapala

Većina radova o svojstvima eutektičkih otapala bavi se istraživanjem njihovih fizikalno-kemijskih svojstava. Do danas se samo nekolicina radova bavila istraživanjem nekih dodatnih svojstava eutektičkih otapala, poput netoksičnosti, ekološke neškodljivosti i biorazgradljivosti (Tang i sur. 2013).

Hayyan i sur. (2013) su ispitivali toksičnost i citotoksičnost eutektičkih otapala. Iako su utvrdili da ispitivana otapala nisu toksična, njihova je citotoksičnost bila veća od citotoksičnosti komponenata otapala (poglavlje 2.3.2.6.).

Morrison i sur. (2009) istraživali su termičko ponašanje eutektičkih otapala pomoću diferencijalne skenirajuće kalorimetrije i termalne mikroskopije, te mogućnost primjene ovih otapala kako bi se povećala topljivost u vodi netopljivih tvari. Utvrdili su da otapalo  $\text{ChCl-U}$  hlađenjem na  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  kristalizira u amorfno staklo. Pri zagrijavanju, kristalizacija amornog stakla započinje na  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  te je potpuna na  $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Taljenje kristalne faze započinje na oko  $17\text{ }^{\circ}\text{C}$  i potpuno je pri  $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Uočen je jedinstven obrazac rendgenske difrakcije praha za ovo otapalo u rasponu od  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , koji dokazuje prisutnost nove kristalne faze sastavljene od dvije molekule uree po svakoj čestici kolin-klorida – tzv. 2 : 1 kokristali, za koje je relativno nedavno dokazano da mogu povećati topljivost različitih tvari. Autori navode i da eutektička otapala mogu povećati topljivost slabo topljivih spojeva za 5 do 22 000 puta u odnosu na njihovu topljivost u vodi.

Leron i sur. (2012a, b) su ispitali molarni toplinski kapacitet otapala sastavljenih od  $\text{ChCl-a}$  i različitih HBD-ova, te njihovih mješavina s vodom pri standardnom tlaku i temperaturi od  $30$  do  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Uočili su da molarni toplinski kapacitet ovih otapala raste s temperaturom, dok kod hidratnih otapala raste s koncentracijom otapala.

Gu i Tu (2011) su ispitali termokromno ponašanje dva otapala,  $\text{ChCl-U}$  (1 : 2) i  $\text{ChCl-EG}$  (1 : 2), s metalnim kloridima u temperaturnom rasponu od sobne temperature do  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Utvrdili su da oba otapala s niklovim(II) kloridom heksahidratom ( $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ) pokazuju temperaturni raspon boja, odnosno pri određenoj temperaturi imaju određenu boju.

Leron i sur (2012b) su ispitivali refraktivne indekse nekoliko bezvodnih i hidratnih eutektičkih otapala na bazi  $\text{ChCl-a}$  pri atmosferskom tlaku i u temperaturnom rasponu od  $20$  do  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Uočili su pozitivne devijacije refraktivnih indeksa pri svim koncentracijama.

Figueiredo i sur. (2009) su cikličkom voltametrijom i elektrokemijskom impedancijskom spektroskopijom ispitivali svojstva međufaze između elektrode od platine/zlata/ugljika i eutektičkog otapala sastavljenog od  $\text{ChCl-a}$  i glicerola. Uočili su da krivulja ovisnosti električnog kapaciteta i jakosti električnog polja otapala ovisi o materijalu elektrode, što je najviše bilo izraženo u slučaju zlata. Izmjerene vrijednosti električnog kapaciteta slične su vrijednostima ionskih kapljevina, a uočeno je i da porast temperature dovodi do porasta električnog kapaciteta otapala.

D'Agostino i sur. (2011) ispitivali su molekularnu pokretljivost i difuziju iona u četiri eutektička otapala na bazi  $\text{ChCl}$ -a. Prvi su istražili mikroskopska transportna svojstva eutektičkih otapala, a dokazali su da struktura HBD-a značajno utječe na pokretljivost molekula otapala. Kation kolina u ispitivanim otapalima difundirao je sporije od HBD-a u otapalima s ureom, etilen-glikolom i glicerolom kao HBD-om, dok je u otapalu s malonskom kiselinom kao HBD-om donor difundirao sporije od kationa kolina.

### 2.3.2.6. „Zelena“ svojstva eutektičkih otapala

Otapalo koje ima sva svojstva „zelenog“ otapala (Slika 19.) trenutno ne postoji, ali su eutektička otapala blizu tome. Budući da eutektička otapala imaju niži tlak para od većine konvencionalnih organskih otapala, njihova emisija u atmosferu i zagađenje zraka su smanjeni. Međutim, kako se većina eutektičkih otapala miješa s vodom, ova otapala mogu lako završiti u vodenom okolišu i na taj način dovesti do zagađenja. Stoga je, da bi eutektička otapala postala prava „zelena“ otapala, potrebno razviti metode regeneriranja i recikliranja ovih otapala, kao i metode njihovog učinkovitog uklanjanja iz vodenog okoliša (Smith i sur. 2014).

Neka eutektička otapala su netoksična, budući da se sastoje od netoksičnih komponenata. Radi se o tipu III. eutektičkih otapala, sastavljenom od prirodnih i ekološki neškodljivih spojeva. S druge strane, tip I., II. i IV. sadrže metalne soli, te stoga imaju i veću toksičnost (Smith i sur. 2014). Ipak, samo zato što su komponente eutektičkih mješavina biorazgradljive i netoksične to ne znači nužno da je i eutektička mješavina takva, budući da eutektička mješavina ima svojstva koja čiste komponente nemaju.

Haerens i sur. (2009) su istražili utjecaj eutektičkog otapala  $\text{ChCl}$ -EG, koji se koristi u elektroplatanju, na okoliš. Obje komponente otapala su neškodljive i biorazgradljive, zbog čega je i otapalo biorazgradljivo. Utvrđeno je da je najveći utjecaj elektroplatanja na okoliš vezan uz prisutnost teških metala u otopinama za ispiranje i uz nastajanje nusprodukata elektrolize, koji se nalaze u otpadnim vodama ovog procesa i putem njih dospijevaju u okoliš. Međutim, samo eutektičko otapalo neškodljivo je po okoliš, osobito u usporedbi s većinom ionskih kapljevina, a metali se iz otpadne vode mogu odstraniti putem ionske izmjene.

Istraživanja su pokazala da su komponente eutektičkih otapala na bazi  $\text{ChCl}$ -a farmakološki prihvatljive. Primjerice, Morrison i sur. (2009) su ispitali mogućnost uporabe eutektičkih otapala kao medija za oralno doziranje farmakološki aktivnih supstanci (štakori) u farmakokinetičkim studijama. Zaključili su da uporaba eutektičkih otapala ima potencijal kao medij za doziranje supstanci, budući da njihova uporaba povećava dostupnost slabo topljivih tvari. Ova pretpostavka se temelji na sigurnosnim informacijama za pojedine komponente otapala koje definiraju spomenute spojeve kao prihvatljive – oralni  $\text{LD}_{50}$  za ureu za štakore iznosi 8,47 mg/kg, za  $\text{ChCl}$  3,40 mg/kg, a za malonsku kiselinu 1,31 mg/kg; oralni  $\text{LD}_{50}$  za miševu iznosi 11,00 mg/kg za ureu, 3,90 mg/kg za  $\text{ChCl}$ , te 4,00 mg/kg za malonsku kiselinu (Morrison i sur. 2009). Međutim, kako nisu uzeli u obzir sinergistički učinak komponenti eutektičkih otapala, njihova bi pretpostavka mogla biti pogrešna.

Hayyan i sur. (2013) su ispitali toksičnost četiri eutektička otapala na bazi  $\text{ChCl}$ -a (glicerol, etilen-glikol, trieten-glikol, urea) na dvije Gram-pozitivne (*Bacillus subtilis*,



*Staphylococcus aureus*) i dvije Gram-negativne bakterije (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Osim toksičnosti, ispitali su i citotoksičnost spomenutih otapala na račiću *Artemia salina*. Njihovi su rezultati pokazali da eutektička otapala imaju veću citotoksičnost u odnosu na citotoksičnost komponenti otapala. Pretpostavlja se da vodikove veze između HBD-a i aniona organske soli ne utječu samo na svojstva čistih komponenti otapala, već i na svojstva nastalog eutektičkog otapala. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se objasnio sinergistički učinak komponenata otapala. U svakom slučaju, pokazalo se da eutektička otapala imaju potencijal razaranja određenih tipova stanica, dok za druge tipove stanica nisu destruktivni. Stoga se postavlja pitanje imaju li eutektička otapala potencijal i kao antitumorski lijekovi i/ili kao medij za doziranje antitumorskih lijekova (Hayyan i sur. 2013).

Paiva i sur. (2014) su ispitali citotoksičnost jedanaest prirodnih eutektičkih otapala (NADESSs) i dvije ionske kapljevine. Ispitivanje su proveli na staničnoj liniji L-929 (stanice nalik fibroblastima). Dobiveni rezultati potvrđuju da je citotoksičnosti NADESSs-a puno manja od citotoksičnosti ionskih kapljevina.

Radošević i sur. (2015) su ispitali *in vitro* toksičnost tri eutektička otapala na ribljim CCO staničnim linijama (ATCC CRL-2772) i humanim tumorskim MCF-7 staničnim linijama (ATCC HTB-22), fitotoksičnost na pšenici (*Triticum aestivum*), a biorazgradljivost uporabom mikroorganizama otpadnih voda. Dobiveni rezultati pokazuju kako se radi o otapalima koja su biorazgradljiva s niskom (DES s glukozom i glicerolom) do umjerenom toksičnošću (DES s oksalnom kiselinom). Istraživanje fitotoksičnosti pokazuje da ispitana otapala nisu fitotoksična, a sva tri ispitana eutektička otapala pokazala su se biorazgradljivima, s visokim nivoom mineralizacije (68-96%).

Rezultati ovih istraživanja potvrđuju „zeleni“ profil eutektičkih otapala zbog čega se sve više radi na zamjeni ionskih kapljevina ovim otapalima, te na njihovoj primjeni u „zelenim“ tehnologijama (Craveiro i sur. 2016). Ipak, (eko)toksikološka istraživanja eutektičkih otapala nisu potpuna, budući da se ova tematika tek nedavno počela istraživati. Potrebno je pojasniti mehanizam toksičnosti ovih otapala, utvrditi biorazgradljivosti i toksičnosti produkata raspada otapala, te istražiti ekotoksičnost i biorazgradljivost eutektičkih otapala pri stvarnim okolišnim uvjetima. Trenutno dostupni podaci nisu dovoljni za procjenu dugoročnog učinka eutektičkih otapala na okoliš, niti se temeljem dostupnih podataka eutektička otapala mogu kategorički proglasiti „zelenim“ otapalima u svim reakcijama i pri svim reakcijskim uvjetima.

### **3. MATERIЈAL I METODE**



Sve kemikalije korištene u radu komercijalno su dostupni spojevi analitičke čistoće (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO, SAD). Priprava eutektičkih otapala i reakcije *N*-acetiliranja provedene su pomoću grijaće ploče s magnetskom miješalicom LLG-uniSTIRRER 3 (Lab Logistic Group, Meckenheim, Njemačka).

### 3.1. Priprava eutektičkog otapala na bazi kolin-klorida

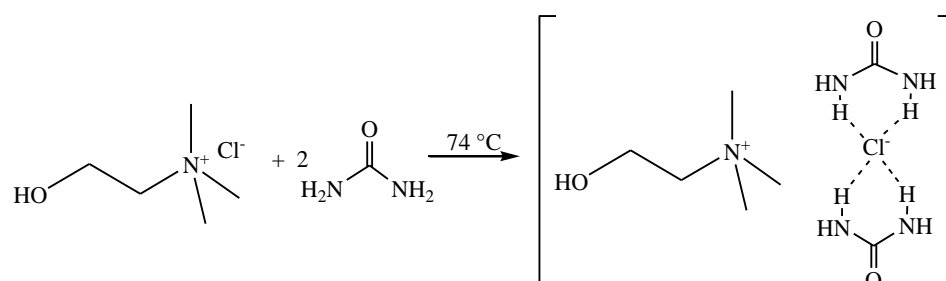
Sva eutektička otapala korištena u radu pripravljena su miješanjem ChCl-a i različitih donora vodikove veze (HBD), poput uree ili malonske kiseline, prema protokolu opisanom u literaturi (Zhang i sur. 2012).

#### *Priprava bazičnog eutektičkog otapala*

Pomiješano je 5 g ChCl (35,81 mmol) s 4,3 g uree (71,6 mmol) za jedno eutektičko otapalo, te 5 g ChCl (35,81 mmol) s 5,45 g tiouree (71,6 mmol) za drugo eutektičko otapalo. Reakcijska smjesa se potom zagrijavala sve dok se kruti sastojci ne bi otopili, te bi nastala bistra prozirna tekućina (Slike 29. i 30.). Tako pripravljeno bazično eutektičko otapalo (9,3 g, odnosno 10,45 g; 100%) koristilo se u reakcijama *N*-acetiliranja bez ikakvog pročišćavanja.



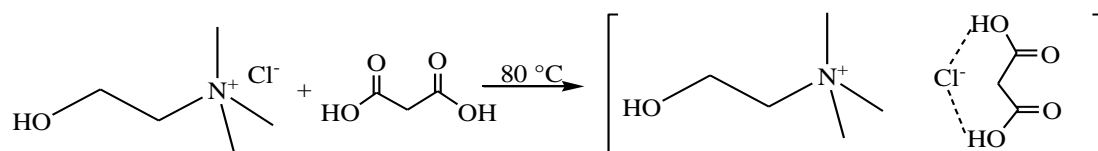
**Slika 29.** Agregatna stanja početnih komponenti (ChCl i urea) i konačnog eutektičkog otapala pri sobnoj temperaturi.



**Slika 30.** Priprava bazičnog otapala sastava ChCl-U (1 : 2) (prema Abbott i sur. 2003).

*Priprava kiselog eutektičkog otapala*

Pomiješano je 5 g ChCl (35,81 mmol) s 5,24 g adipinske kiseline (35,81 mmol); 5 g ChCl (35,81 mmol) s 3,72 g malonske kiseline (35,81 mmol) (Slika 31.) i 5 g ChCl (35,81 mmol) s 3,22 g oksalne kiseline (35,81 mmol). Reakcijska smjesa se potom zagrijavala sve dok se kruti sastojci ne bi otopili, te bi nastala homogena bistra prozirna tekućina. Tako pripravljeno kiselo eutektičko otapalo (10,24 g, odnosno 8,72 g, odnosno 8,22 g; 100%) koristilo se u reakcijama *N*-acetiliranja bez ikakvog pročišćavanja.



**Slika 31.** Priprava kiselog otapala sastava ChCl-MA(1) (1 : 1) (prema Abbott i sur. 2003).

Atomska učinkovitost za sva pripravljena eutektička otapala je 100%, budući da su svi atomi prisutni u početnom materijalu inkorporirani u nastali produkt. Prilikom pripreve eutektičkih otapala nisu nastali nusprodukti, te dobivena otapala nije bilo potrebno pročišćavati.

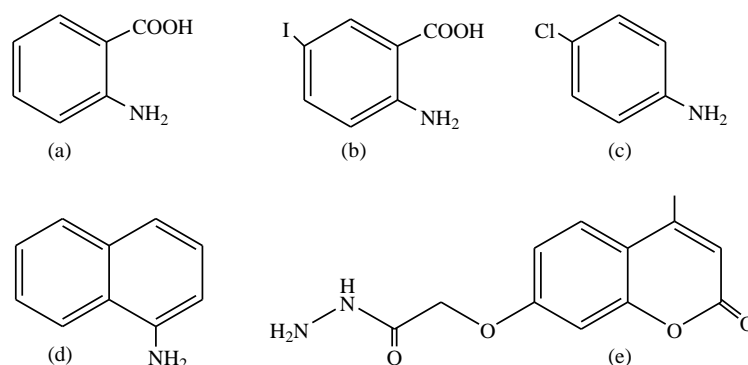
### 3.2. Optimiranje omjera antranilne kiseline i acetanhidrida u odabranom eutektičkom otapalu

Optimiranje omjera amina i Ac<sub>2</sub>O provedeno je *N*-acetiliranjem antranilne kiseline u kiselom eutektičkom otapalu sastava kolin klorid : malonska kiselina, ChCl-MA(1) (1 : 1). U prethodno pripravljeno i na sobnu temperaturu ohlađeno eutektičko otapalo dodano je 2,5 mmola antranilne kiseline. Reakcijska smjesa je miješana sve dok se antranilna kiselina nije otopila, a potom je u reakcijsku smjesu dodana određena količina Ac<sub>2</sub>O, da bi se dobio odgovarajući molarni omjer antranilne kiseline i Ac<sub>2</sub>O 1 : 3, 1 : 2, 1 : 1,5, 1 : 1,2 i 1 : 1. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC). Po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda, pri čemu se *N*-acetilantranilna kiselina (**1**) istaložila. Tako nastali talog vakuum filtracijom je odvojen od otapala i osušen.

### 3.3. Odabir najpogodnijeg otapala za *N*-acetiliranje odabranih amina i *N*-acetiliranje dodatnih amina

Nakon utvrđivanja optimalnog omjera reaktanata, uslijedilo je određivanje optimalnog otapala za reakciju *N*-acetiliranja amina. U tu je svrhu reakcija *N*-acetiliranja amina provedena u pet različitih eutektičkih otapala, koja su priređena po prethodno opisanom protokolu (Zhang i sur. 2012). Eutektička otapala koja su ispitana bila su kolin-klorid : urea, ChCl-U (1 : 2) i kolin-klorid : tiourea, ChCl-TU (1 : 2) (bazični eutektici), te kolin-klorid : adipinska kiselina, ChCl-AA(1) (1 : 1), kolin-klorid : malonska kiselina, ChCl-MA(1) (1 : 1) i kolin-klorid : oksalna kiselina, ChCl-OA (1 : 1) (kiseli eutektici). Optimalno od ispitanih otapala

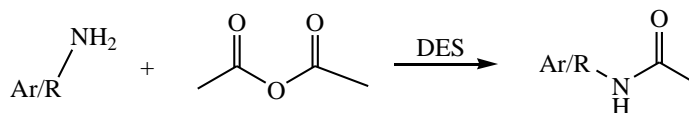
određeno je na temelju vremena reakcije i iskorištenja reakcije *N*-acetiliranja nekoliko odabranih amina – antranilne kiseline, 5-jodantranilne kiseline, 4-kloranilina, 1-naftilamina i 2-(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-iloksi)acetohidrazida (Slika 32., Tablica 10.).



**Slika 32.** Strukture odabranih amina – (a) antranilna kiselina, (b) 5-jodantranilna kiselina, (c) 4-kloranilin, (d) 1-naftilamin i (e) 2-(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-iloksi)acetohidrazid.

U pripravljeno i na sobnu temperaturu ohlađeno eutektičko otapalo dodano je 2,5 mmola odgovarajućeg amina. Reakcijska smjesa je miješana da se amin potpuno otopi, nakon čega je u reakcijsku smjesu dodana prethodno utvrđena optimalna količina Ac<sub>2</sub>O (5 mmola) (Slika 33.). Reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi, osim u slučaju kada eutektičko otapalo pri sobnoj temperaturi kristalizira. U tom se slučaju reakcijska smjesa zagrijala na 109 °C (ChCl-TU), odnosno 140 °C (ChCl-AA(1)). Reakcijska smjesa je miješana do završetka reakcije, a tijekom reakcije praćen je TLC-om. Ukoliko reakcija nije u potpunosti završena nakon 60 minuta, bila bi prekinuta. Po završetku reakcije, u reakcijsku smjesu dodana je voda, a nastali je talog vakuum filtracijom odvojen od otapala i osušen.

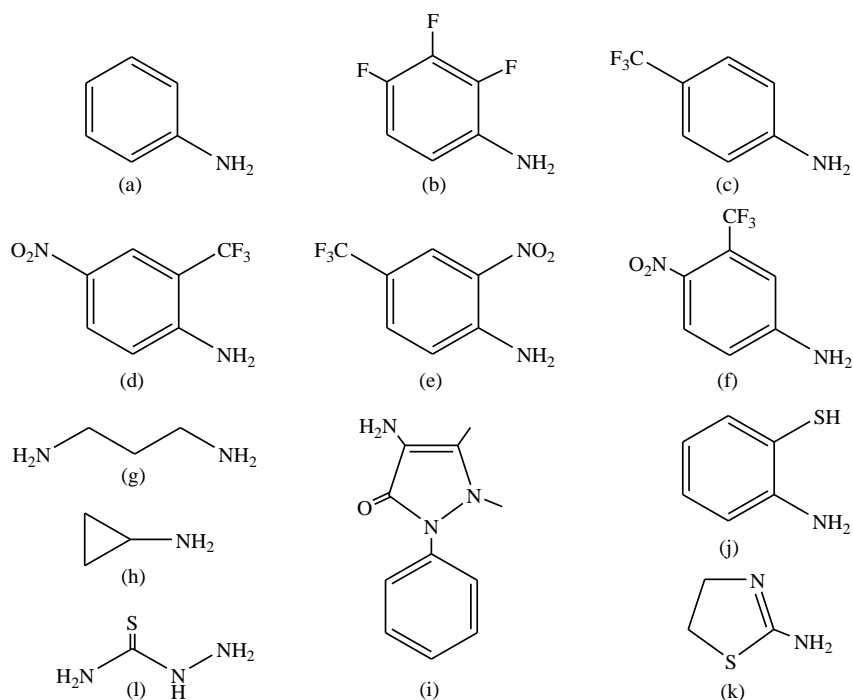
*N*-Acetiliranje dodatnih amina (Slika 33., Tablica 10.) provedeno je u dva eutektička otapala koja su se pokazala optimalnima za ovu vrstu reakcije (ChCl-U i ChCl-MA(1)), a za svaku reakciju je utvrđeno vrijeme reakcije i iskorištenje. U otapalo je dodano 2,5 mmola određenog amina i 5 mmola Ac<sub>2</sub>O uz konstantno miješanje na sobnoj temperaturi, tijekom reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije, u reakcijsku smjesu je dodana voda, a nastali produkt je vakuum filtracijom odvojen od otapala i osušen. Ukoliko dodatak vode ne rezultira taloženjem produkta, reakcijska smjesa je ekstrahirana odgovarajućim otapalom (DCM, kloroform).



**Slika 33.** Priprava *N*-acetiliranih spojeva (1-14) pomoću eutektičkih otapala na bazi ChCl.

*N*-Acetiliranje dodatnih amina provedeno je na anilinu, 4-(trifluorometil)anilinu, 2,3,4-trifluoranilinu, 4-nitro-2-(trifluorometil)anilinu, 2-nitro-4-(trifluorometil)anilinu, 4-nitro-3-

(trifluormetil)anilinu, 1,3-diaminopropanu, ciklopropilaminu, 4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-onu, 2-aminotiofenolu, 2-amino-2-tiazolinu i tiosemikarbazidu (Slika 34.).

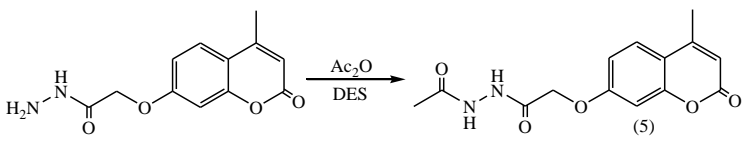
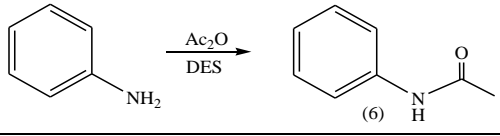
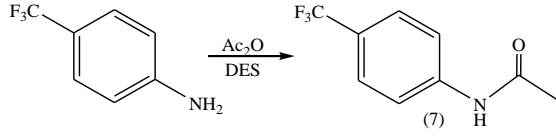
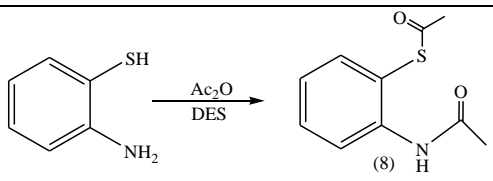
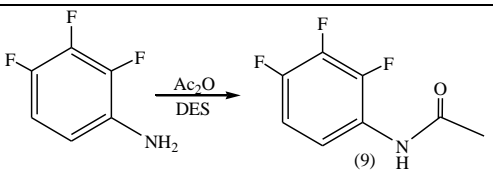
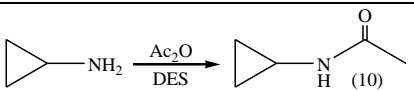
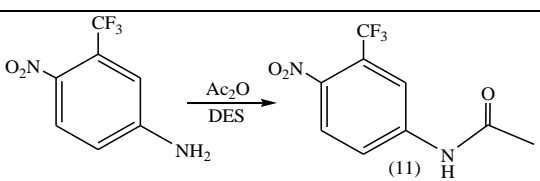
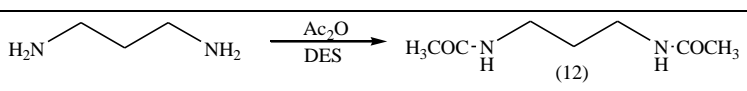
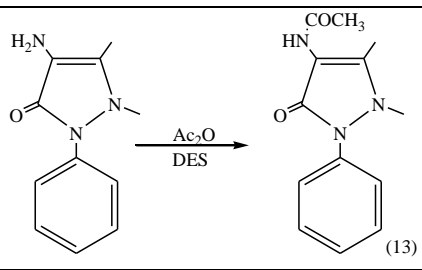
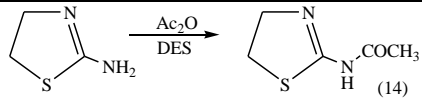


**Slika 34.** Strukture odabranih amina – (a) anilin, (b) 2,3,4-trifluoranilin, (c) 4-(trifluormetil)anilin, (d) 4-nitro-2-(trifluormetil)anilin, (e) 2-nitro-4-(trifluormetil)anilin, (f) 4-nitro-3-(trifluormetil)anilin, (g) 1,3-diaminopropan, (h) ciklopropilamin, (i) 4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-on, (j) 2-aminotiofenol, (k) 2-amino-2-tiazolin i (l) tiosemikarbazid.

**Tablica 10.** Pregled reakcija sinteze amida (1-14).

Spoj	Reakcija	Naziv produkta
(1)		<i>N</i> -acetilantranilna kiselina
(2)		<i>N</i> -4-(klorfenil)acetamid
(3)		<i>N</i> -acetil-5-jodantranilna kiselina
(4)		<i>N</i> -(naftalen-1-il)acetamid

Tablica 10. Pregled reakcija sinteze amida (1-14) – nastavak.

Spoj	Reakcija	Naziv spoja
(5)		<i>N'</i> -acetil-2-(4-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-7-iloksi)acetohidrazid
(6)		<i>N</i> -fenilacetamid
(7)		<i>N</i> -[4-(trifluormetil)-fenil]acetamid
(8)		<i>S</i> -(2-acetamidofenil)tioacetat
(9)		<i>N</i> -(2,3,4-trifluorfenil)acetamid
(10)		<i>N</i> -ciklopropilacetamid
(11)		<i>N</i> -[4-nitro-3-(trifluormetil)fenil]acetamid
(12)		<i>N,N'</i> -diacetil-1,3-propandiamin
(13)		<i>N</i> -(2-fenil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetamid
(14)		<i>N</i> -(2-acetamido)-2-tiazolin

### 3.4. Recikliranje eutektičkih otapala

Recikliranje otapala provedeno je uparavanjem vode iz korištenog otapala pomoću rotacijskog uparivača, te se u tako regeneriranom otapalu ponovo provela reakcija *N*-acetiliranja istog amina pri istim reakcijskim uvjetima. Reakcija na kojoj je ispitana mogućnost recikliranja eutektičkog otapala bila je reakcija *N*-acetiliranja 4-kloranilina, a ispitana je mogućnost recikliranja dva otapala – ChCl-U i ChCl-MA(1). Da bi se utvrdilo koliko se puta otapalo može ponovno koristiti bez velikih gubitaka na iskorištenju produkta, za svaku reakciju *N*-acetiliranja 4-kloranilina utvrđeno je iskorištenje reakcije (Tablica 14.).

### 3.5. Identifikacija i karakterizacija spojeva

*N*-Acetiliranjem amina dobiveni su amidi (**1-14**) koji su izolirani iz reakcijske smjese i pročišćeni do analitičke čistoće, a struktura im je potvrđena različitim metodama. Za spojeve koji su opisani u literaturi, dobiveni podaci su uspoređeni s dostupnim literaturnim podacima (Tablice 15.-28.). Identifikacija i karakterizacija amida uključivala je nekoliko metoda – tankoslojnu kromatografiju, određivanje točke tališta spoja, spektrometriju masa, <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektroskopiju, te elementarnu analizu.

Tankoslojnom kromatografijom na fluorescentnim silikagel pločama F<sub>254</sub> (Merck, Darmstadt, Njemačka) praćen je tijek svih reakcija. Za detekciju spojeva korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 i 365 nm. Sustav otapala benzen : aceton : AcOH (8 : 1 : 1) pokazao se optimalnim za praćenje tijeka sinteze većine amida, osim u slučaju *N*-ciklopropil-acetamida (**10**) čija je sinteza praćena u sustavu otapala DCM : EtOAc (20 : 1).

Spojevima pročišćenim do analitičke čistoće određena je točka tališta (kapilarni uređaj za određivanje točke tališta Electrothermal, Rochford, Velika Britanija), koja je karakteristična za svaki spoj. Točka tališta pojedinog spoja uspoređena je s literaturnim vrijednostima i navedena u rezultatima (Tablice 15.-28.).

Provedena je i spektrometrija masa (LC-MS/MS API 2000 (Applied Biosystems/MDS SCIEX, CA, SAD)), kojom su dobiveni podaci o molekularnoj masi sintetiziranog spoja. Rezultati su izraženi u obliku *m/z*, pri čemu je odnos *m/z* veličina karakteristična za svaku vrstu iona. Budući da je za većinu iona *z* = 1, *m/z* predstavlja masu određenog iona. Spojevi su otopljeni u metanolu i razrijeđeni na koncentraciju 1 µg/mL.

Snimanje NMR spektara provedeno je u Centru za NMR Instituta Ruđer Bošković, na uređaju Bruker Avance 600 MHz NMR spektrometru (Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten, Njemačka) u DMSO-d<sub>6</sub> kao otapalu.

Elementarna analiza provedena je na uređaju Analyzer 2440 Series II (Perkin-Elmer, Boston, MA, SAD). Ovom analizom određen je maseni udio atoma ugljika, vodika i dušika u uzorku, što je neophodno za određivanje strukture i čistoće spoja. Dobivene vrijednosti uspoređene su s izračunatim vrijednostima, pri čemu je dopušteno odstupanje od oko 0,4%. Izračunate vrijednosti elementarnog sastava za svaki spoj određene su uporabom Elemental Composition Calculator-a (University of Illinois, Microanalysis Laboratory, Urbana, IL, SAD). Zbog uporabe posebnih kiveta, elementarna analiza tekućih uzoraka u ovom radu nije provedena.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Optimiranje omjera antranilne kiseline i acetanhidrida u odabranom eutektičkom otapalu

Optimiranje omjera amina i Ac<sub>2</sub>O provedeno je *N*-acetiliranjem antranilne kiseline u kiselom eutektičkom otapalu, ChCl-MA(1), koje je odabrano jer se pokazao optimalnim za ovu reakciju. Rezultati *N*-acetiliranja antranilne kiseline prikazani su u Tablici 11.

**Tablica 11.** Optimiranje omjera antranilne kiseline i Ac<sub>2</sub>O za reakciju *N*-acetiliranja u kiselom otapalu ChCl-MA(1).

Omjer antranilna kiseline : Ac <sub>2</sub> O	Iskorištenje (%)	Vrijeme reakcije (minute)
1 : 3	57	1 - 3
1 : 2	57	10
1 : 1,5	52	60
1 : 1,2	49	120
1 : 1	15	180

#### 4.2. Optimiranje uvjeta *N*-acetiliranja odabranih amina

Rezultati optimiranja uvjeta *N*-acetiliranja odabranih amina prikazani su pojedinačno za svaki amin u Tablici 12. Optimiranje je provedeno u pet eutektičkih otapala (ChCl-U, ChCl-TU, ChCl-AA(1), ChCl-MA(1), ChCl-OA), pri optimalnom omjeru reaktanata i pri sobnoj temperaturi (optimalna temperatura). Iznimka su otapala ChCl-TU i ChCl-MA(1), koja pri sobnoj temperaturi kristaliziraju zbog čega je reakcijska smjesa zagrijana na 109 °C, odnosno 140 °C. Za svaku reakciju utvrđeno je vrijeme reakcije, čistoća sintetiziranih spojeva i iskorištenje reakcije, kako bi se utvrdilo optimalno kiselo i optimalno bazično otapalo za reakcije *N*-acetiliranja amina.



**Tablica 12.** Rezultati *N*-acetiliranja antranilne kiseline, 4-kloranilina, 5-jodantranilne kiseline, 1-naftilamina i 2-(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-iloksi)acetohidrazida (s.t. – sobna temperatura).

Spoj	Otapalo	t (°C)	Iskorištenje (%)	Vrijeme reakcije (minute)
(1)	ChCl-U	s.t.	68	15
	ChCl-MA(1)	s.t.	57	10
	ChCl-OA	s.t.	56	60
	ChCl-TU	109	52	60
	ChCl-AA(1)	140	-	60
(2)	ChCl-U	s.t.	98	30
	ChCl-MA(1)	s.t.	88	15
	ChCl-OA	s.t.	62	30
	ChCl-TU	109	87	15
	ChCl-AA(1)	140	64	30
(3)	ChCl-U	s.t.	34	60
	ChCl-MA(1)	s.t.	60	60
	ChCl-OA	s.t.	69	60
	ChCl-TU	109	58	60
	ChCl-AA(1)	140	-	60
(4)	ChCl-U	s.t.	86	15
	ChCl-MA(1)	s.t.	53	60
	ChCl-OA	s.t.	44	60
	ChCl-TU	109	99	30
	ChCl-AA(1)	140	86	30
(5)	ChCl-U	s.t.	52	30
	ChCl-MA(1)	s.t.	54	30
	ChCl-OA	s.t.	36	60
	ChCl-TU	109	47	60
	ChCl-AA(1)	140	33	15

### 4.3. *N*-Acetiliranje ostalih amina u optimalnom kiselom i bazičnom eutektičkom otapalu

Rezultati *N*-acetiliranja odabranih amina prikazani su u Tablici 13. *N*-Acetiliranje je provedeno u dva optimalna eutektička otapala (ChCl-U i ChCl-MA(1)), pri sobnoj temperaturi i pri optimalnom omjeru reaktanata. Za svaku reakciju utvrđeno je iskorištenje i vrijeme reakcije.

**Tablica 13.** Rezultati *N*-acetiliranja dodatnih amina.

Spoj	Otapalo	Iskorištenje (%)	Vrijeme reakcije (minute)
(6)	ChCl-U	91	30
	ChCl-MA(1)	60	30
(7)	ChCl-U	88	60
	ChCl-MA(1)	87	60
(8)	ChCl-U	65	60
	ChCl-MA(1)	57	60
(9)	ChCl-U	58	15
	ChCl-MA(1)	31	15
(10)	ChCl-U	36	60
	ChCl-MA(1)	44	60
(11)	ChCl-U	74	60
	ChCl-MA(1)	69	60
(12)	ChCl-U	21	60
	ChCl-MA(1)	24	60
(13)	ChCl-U	72	30
	ChCl-MA(1)	86	30
(14)	ChCl-U	36	15
	ChCl-MA(1)	41	60

#### 4.4. Recikliranje eutektičkih otapala

Rezultati recikliranja eutektičkih otapala prikazani su u Tablici 14., a odnose se na reakciju *N*-acetiliranja 4-kloranilina i sintezu spoja (2). Ispitana je mogućnost recikliranja dva eutektička otapala – ChCl-U i ChCl-MA(1). Reakcije acetiliranja provedene su pri optimalnom omjeru reaktanata i pri sobnoj temperaturi, a za svaku reakciju izračunato je iskorištenje reakcije kako bi se utvrdilo koliko se puta isto otapalo može ponovno koristiti bez velikih gubitaka na iskorištenju reakcije.

**Tablica 14.** Utjecaj recikliranja eutektičkog otapala na iskorištenje reakcije *N*-acetiliranja 4-kloranilina.

Otapalo	Broj ciklusa	Iskorištenje (%)	Otapalo	Broj ciklusa	Iskorištenje (%)
ChCl-U	0	98	ChCl-MA(1)	0	88
	1	94		1	88
	2	97		2	87
	3	97		3	87
	4	97		4	86
	5	96		5	87

#### 4.5. Identifikacija i karakterizacija sintetiziranih spojeva

Struktura sintetiziranih spojeva (**1-14**) potvrđena je različitim metodama, čiji su rezultati navedeni u nastavku (Tablice 15.-28.).

**Tablica 15.** Obilježja *N*-acetilantranilne kiseline (**1**).

Krutina prljavo bijele boje.	
Molekulska formula	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>
Molarna masa	179,176 g/mol
Talište	180 °C (lit. 184 °C prema Brahmachari i sur. 2010a, b; Meyyanathan, 2012; Basu i sur. 2013; 185 °C Furniss i sur. 1989)
R <sub>f</sub>	0,67
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	11,08 (s, 1H); 8,49-8,46 (d, 1H, <i>J</i> = 8,29); 8,00-7,97 (dd, 1H); 7,59 (t, 1H, <i>J</i> = 7,91, <i>J</i> = 1,51); 7,16 (t, 1H); 2,16 (s, 3H) (lit. <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm: 12,58 (s, 1H); 8,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,97 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H); 7,4 (m, Ar -1H i -NH); 7,02 (t, 1H); 2,08 (s, 3H) prema Basu i sur. 2013)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	170,0; 168,9; 141,3; 134,4; 131,5; 122,9; 120,4; 117,0; 25,4 (lit. <sup>13</sup> C NMR (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm: 165,16; 164,29; 140,16; 130,37; 128,03; 127,58; 120,07; 118,22; 23,31 prema Basu i sur. 2013)
MS (ESI): <i>m/z</i>	177,90 [M-H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (179,172): C 60,33; H 5,06; N 7,82; O 26,79%. Nađeno: C 59,95; H 5,42; N 7,83%.

**Tablica 16.** Obilježja *N*-(4-klorfenil)acetamida (**2**).

Krutina bijele boje.	
Molekulska formula	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClNO
Molarna masa	169,611 g/mol
Talište	179-181 °C (lit. 177-178 °C prema Prasad i sur. 2005; 178 °C Wang i sur. 2008; Brahmachari i sur. 2010a, b; Basu i sur. 2013; 179 °C Furniss i sur. 1989)
R <sub>f</sub>	0,59
<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	10,09 (br. s, 1H); 7,62-7,60 (d, <i>J</i> = 8,80, 1H); 7,34-7,35 (d, <i>J</i> = 8,80, 1H); 2,05 (s, 3H) (lit. <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ/ppm: 7,45 (s, 1H); 7,41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 7,22 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H); 2,13 (s, 3H) prema Zhang i Chen 2014)
<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	168,4; 138,2; 128,5; 126,7; 120,4; 24,0 (lit. <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) δ/ppm: 168,4; 136,4; 129,3; 128,9; 121,1; 24,5 prema Zhang i Chen 2014)
MS (ESI): <i>m/z</i>	167,80 [M-H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClNO (169,608): C 56,65; H 4,75; N 8,26; Cl 20,9; O 9,43%. Nađeno: C 56,66; H 4,63; N 8,17%.

**Tablica 17.** Obilježja *N*-acetil-5-jodantranilne kiseline (**3**).

Krutina sivo-smeđe boje.	
Molekulska formula	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> INO <sub>3</sub>
Molarna masa	305,073 g/mol
Talište	155 °C (lit. 160 °C prema Meyyanathan 2012)
R <sub>f</sub>	0,68
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	11,07 (br.s., 1H); 8,29-8,22 (d, 1H); 7,95-7,90 (d, 1H); 1,25 (s, 3H)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	169,0; 151,4; 142,5; 141,9; 139,4; 122,6; 119,5; 74,6; 25,5
MS (ESI): <i>m/z</i>	304,00 [M-H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> INO <sub>3</sub> (305,069): C 35,43; H 2,64; N 4,59; I 41,60; O 15,73%. Nađeno: C 35,09; H 2,52; N 5,01%.

**Tablica 18.** Obilježja *N*-(naftalen-1-il)acetamida (**4**).

Krutina blijedo ružičaste boje.	
Molekulska formula	$C_{12}H_{11}NO$
Molarna masa	185,227 g/mol
Talište	157 °C (lit. 158-160 °C prema Brahmachari i sur. 2010a, b; 160 °C Furniss i sur. 1989; Das i sur. 2007; 161-162 °C Prasad i sur. 2005)
$R_f$	0,67
$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ /ppm	9,94 (br.s., 1H); 8,13-7,46 (m, $J = 9,42$ , $J = 9,04$ , 7H); 2,21 (s, 3H)
$^{13}C$ NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ /ppm	169,4; 134,3; 134,2; 128,6; 126,4; 126,2; 126,0; 125,5; 123,2; 122,0; 24,0
MS (ESI): $m/z$	184,00 [M- $H^+$ ]
Elementarna analiza	Računato za $C_{12}H_{11}NO$ (185,221): C 77,81; H 5,99; N 7,56; O 8,64%. Nađeno: C 77,59; H 6,11; N 7,98%.

**Tablica 19.** Obilježja *N'*-acetil-2-(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-iloksi)acetohidrazida (**5**).

Krutina prljavo bijele boje.	
Molekulska formula	$C_{14}H_{14}N_2O_5$
Molarna masa	290,277 g/mol
Talište	237-239 °C
$R_f$	0,14
$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ /ppm	10,1 (br.s., 1H); 9,85 (br.s., 1H); 7,72-7,69 (d, $J = 9,04$ , 1H); 7,04-6,98 (m, 2H); 6,23 (s, 1H); 4,74 (s, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,88 (s, 3H)
$^{13}C$ NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ /ppm	168,6; 166,4; 161,1; 160,5; 154,9; 153,7; 127,0; 126,9; 114,1; 113,0; 111,9; 102,1; 66,7; 20,9; 18,6
MS (ESI): $m/z$	289,10 [M- $H^+$ ]
Elementarna analiza	Računato za $C_{14}H_{14}N_2O_5$ (290,271): C 57,93; H 4,86; N 9,65; O 27,56%. Nađeno: C 57,63; H 4,72; N 9,32%.

**Tablica 20.** Obilježja *N*-fenilacetamida (**6**).

Krutina prljavo bijele boje.	
Molekulska formula	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO
Molarna masa	135,166 g/mol
Talište	114-115 °C (lit. 112,8-114,1 °C prema Chen i sur. 2014; 113 °C Wang i sur. 2008; 113-115 °C Prasad i sur. 2005; 114 °C Furniss i sur. 1989, Brahmachari i sur. 2010a)
R <sub>f</sub>	0,41
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	11,06 (br.s., 1H); 8,47-8,44 (d, <i>J</i> = 8,29, 1H); 7,98-7,95 (d, <i>J</i> = 7,91, <i>J</i> = 1,51, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,13 (t, 1H); 2,13 (s, 3H) (lit. <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ/ppm: 7,74 (br s, 1H); 7,53-7,49 (m, 2H); 7,34-7,26 (m, 2H); 7,13-7,07 (m, 1H); 2,16 (s, 3H) prema Chen i sur. 2014; <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ/ppm: 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,28 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); 7,07 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 2,14 (s, 3H) prema Zhang i Chen 2014; <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>2</sub> ) δ/ppm: 3,3 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ); 6,5 (m, 5H, Ar-H); 7,2 (s, NH) prema Meshram i sur. 2009)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	169,9; 141,3; 134,4; 131,5; 123,0; 120,4; 116,9; 25,4 (lit. <sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ/ppm: 168,8; 138,0; 129,1; 124,4; 120,1; 24,6 prema Chen i sur. 2014; <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) δ/ppm: 168,4; 137,9; 128,9; 124,3; 119,9; 24,5 prema Zhang i Chen 2014)
MS (ESI): <i>m/z</i>	133,90 [M-H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO (135,163): C 71,09; H 6,71; N 10,36; O 11,84%. Nađeno: C 70,90; H 6,87; N 10,72%.

**Tablica 21.** Obilježja *N*-[4-(trifluormetil)fenil]acetamida (**7**).

Krutina bijele boje.	
Molekulska formula	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO
Molarna masa	203,165 g/mol
Talište	145 °C (lit. 150-154 °C prema CAS A12789; 153-155 °C Wang i sur. 2008)
R <sub>f</sub>	0,61
<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	10,33 (br.s, 1H); 7,80-7,64 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 4H); 2,09 (s, 3H)
<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	168,66; 142,8; 125,9; 125,8; 123,0; 122,9; 118,7; 24,0
MS (ESI): <i>m/z</i>	209,90 [M-H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO (203,161): C 53,21; H 3,97; N 6,89; F 28,05; O 7,88%. Nađeno: C 53,06; H 3,57; N 7,30%.

**Tablica 22.** Obilježja *S*-(2-acetamidofenil)tioacetata (**8**).

Krutina žuto-bijele boje (CAS 1204-55-3).	
Molekulska formula	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S
Molarna masa	209,270 g/mol
Talište	95-99 °C
R <sub>f</sub>	0,63
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	9,35 (br.s., 1H); 7,73-7,70 (m, 1H); 7,48-7,46 (m, 1H); 7,44-7,41 (m, 1H); 7,19-7,25 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,06 (s, 3H)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	193,6; 140,2; 137,0; 130,9; 125,8; 125,6; 30,7; 23,9
MS (ESI): <i>m/z</i>	210,20 [M+H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S (209,264): C 57,39; H 5,30; N 6,69; S 15,32; O 15,29%. Nađeno: C 56,90; H 5,68; N 7,06%.



**Tablica 23.** Obilježja *N*-(2,3,4-trifluorfenil)acetamida (**9**).

Krutina bijele boje.	
Molekulska formula	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO
Molarna masa	189,138 g/mol
Talište	89-91 °C (lit. 92 °C prema Natesan i Mohammed 2004)
R <sub>f</sub>	0,58
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	9,91 (br.s, 1H); 7,59-7,28 (m, 1H); 7,27-7,25 (m, 1H); 2,09 (s, 3H) (lit. <sup>1</sup> H NMR: 8,10-7,90 (m, 1H); 7.30 (br s, 1H); 7,02-6,87 (m, 1H); 2,23 (s, 3H) prema Natesan i Mohammed 2004)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	169,3; 145,5; 141,3; 138,0; 124,5; 119,3; 112,1; 23,6
MS (ESI): <i>m/z</i>	187,90 [M-H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO (189,134): C 50,8; H 3,2; N 7,41; F 10,13; O 8,46%. Nađeno: C 50,17; H 3,16; N 7,88%.

**Tablica 24.** Obilježja *N*-ciklopropilacetamida (**10**).

Prozirna žućkasta tekućina (CAS 29512-07-0).	
Molekulska formula	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO
Molarna masa	99,133 g/mol
R <sub>f</sub>	0,84 (DCM : EtOAc = 20 : 1)
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	7,83 (br.s, 1H); 2,64-2,53 (m, 1H); 1,91-1,74 (s, 3H); 0,59-0,56 (m, 2H); 0,36-0,34 (m, 2H) (lit. <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ/ppm: 7,35 (s, 1H); 2,7-2,53 (m, 1H); 2,1-1,8 (s, 3H); 0,8-0,5 (m, 2H); 0,45-0,44 (m, 2H) prema Gonzales-de-Castro i sur. 2015)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	170,67; 23,0; 22,7; 21,5; 6,0 (lit. <sup>13</sup> C NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ/ppm: 175,35; 79,0; 24,0; 22,9; 21,5; 6,0 prema Gonzales-de-Castro i sur. 2015)
MS (ESI): <i>m/z</i>	100,1 [M+H <sup>+</sup> ]

**Tablica 25.** Obilježja *N*-[4-nitro-3-(trifluormetil)fenil]acetamida (**11**).

Krutina žute boje.	
Molekulska formula	$C_9H_7F_3N_2O_3$
Molarna masa	248,162 g/mol
Talište	95-97 °C (lit. 108 °C prema CAS 393-12-4)
$R_f$	0,48
$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ /ppm	10,93 (br. s., 1H); 8,28-8,04 (m, $J = 9,54$ , $J = 8,80$ , 3H); 2,15 (s, 3H)
$^{13}C$ NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ /ppm	169,7; 143,9; 129,7; 127,7; 121,8; 116,9; 114,4; 53,1; 24,2
MS (ESI): $m/z$	247,00 [M-H $^+$ ]
Elementarna analiza	Računato za $C_9H_7F_3N_2O_3$ (248,158): C 43,56; H 2,84; N 11,29; F 22,97; O 19,34%. Nađeno: C 43,93; H 3,22; N 11,18%.

**Tablica 26.** Obilježja *N,N'*-diacetil-1,3-propandiamina (**12**).

Prozirna bezbojna tekućina (CB4184175).	
Molekulska formula	$C_7H_{14}N_2O_2$
Molarna masa	158,201 g/mol
$^1H$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ /ppm	7,79 (br. s. 2H); 3,01-2,98 (m, 4H); 1,78 (s, 2H); 1,51-1,46 (m, 2H)
MS (ESI): $m/z$	159,10 [M+H $^+$ ]

**Tablica 27.** Obilježja *N*-(2-fenil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (**13**).

Krutina prljavo bijele boje.	
Molekulska formula	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Molarna masa	245,282 g/mol
Talište	173-175 °C (lit. 192,7 °C prema CAS 83-15-8)
R <sub>f</sub>	0,21
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	9,1 (s, 1H); 7,3-7,5 (5H); 3,03 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 1,99 (s, 3H)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	168,8; 161,8; 152,3; 135,0; 129,1; 126,1; 123,4; 107,7; 55,1; 53,1; 36,0; 22,5; 11,1
MS (ESI): <i>m/z</i>	246,30 [M+H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (245,277): C 63,66; H 6,16; N 17,13; O 13,05%. Nađeno: C 63,68; H 6,57; N 17,21%.

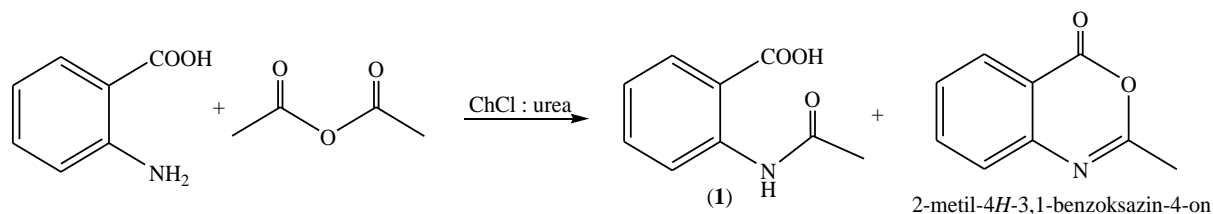
**Tablica 28.** Obilježja *N*-(2-acetamido)-2-tiazolina (**14**).

Krutina blijedo žuto-bijele boje.	
Molekulska formula	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS
Molarna masa	144,198 g/mol
Talište	89-91 °C
R <sub>f</sub>	0,59
<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	11 (s, 1H); 7,01-7,06 (m, 2H); 3,78-3,83 (m, 2H); 2,2 (s, 3H)
<sup>13</sup> C NMR (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ/ppm	171,8; 151,9; 55,63; 27,36; 26
MS (ESI): <i>m/z</i>	145,20 [M+H <sup>+</sup> ]
Elementarna analiza	Računato za C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> OS (144,198): C 41,65; H 5,59; N 19,43; S 22,24; O 11,10%. Nađeno: C 41,95; H 5,92; N 19,16%.

## **5. RASPRAVA**

*N*-acetiliranjem amina može se na učinkovit i jeftin način zaštititi amino-skupina, a kako razvoj ekološki prihvatljivih metoda *N*-acetiliranja amina ima velik značaj, u ovom je radu u tu svrhu ispitana uporaba eutektičkih otapala. Za pripremu eutektičkih otapala korišten je kolin-klorid (ChCl) zbog njegove niske toksičnosti, biorazgradljivosti i niske cijene, u kombinaciji s ureom (U), tioureom (TU) i karboksilnim kiselinama (adipinskom kiselinom (AA(1)), malonskom kiselinom (MA(1)), oksalnom kiselinom (OA)), a kao acetilirajući reagens korišten je acetanhidrid (Ac<sub>2</sub>O).

Optimiranje omjera amina i Ac<sub>2</sub>O provedeno je *N*-acetiliranjem antranilne kiseline u kiselom eutektičkom otapalu ChCl-MA(1) (1 : 1), koje je odabrano jer se pokazalo optimalnim za ovu reakciju. Naime, reakcija optimiranja omjera amina i Ac<sub>2</sub>O provedena je i u bazičnom eutektičkom otapalu, ChCl-U (1 : 2), u kojem je uočeno (TLC) nastajanje nusprodukta 2-metil-4*H*-3,1-benzoksazin-4-ona (Slika 35.), što je potvrđeno kromatografijom i masenom spektrometrijom. Benzoksazinon tijekom reakcije acetiliranja nestaje, ali je zbog njegova nastajanja vrijeme reakcije produženo. Kako u kiselom eutektičkom otapalu benzoksazinon ne nastaje, vrijeme reakcije *N*-acetiliranja u tom je mediju kraće, zbog čega je optimiranje omjera antranilne kiseline i Ac<sub>2</sub>O provedeno u kiselom otapalu.



**Slika 35.** *N*-Acetiliranje antranilne kiseline u bazičnom eutektičkom otapalu ChCl-U.

*N*-Acetiliranje antranilne kiseline u kiselom eutektičkom otapalu ChCl-MA(1) odvija se pri sobnoj temperaturi, a može se pratiti preko zamućenja reakcijske smjese, koje ukazuje na početak reakcije. Rezultati optimiranja omjera reaktanata prikazani su u Tablici 11. Omjer amin : Ac<sub>2</sub>O (1 : 3) nije rezultirao većim iskorištenjem (57%), dok je smanjenje količine dodanog Ac<sub>2</sub>O u odnosu na amin rezultiralo dužim reakcijskim vremenom (60-180 minuta). Obzirom na iskorištenje i vrijeme reakcije, kao optimalan omjer amina i Ac<sub>2</sub>O pokazao se omjer 1 : 2, pri kojemu je reakcija gotova za svega 10 minuta.

Nakon optimiranja omjera reaktanata provedeno je *N*-acetiliranje odabranih amina u pet eutektičkih otapala (ChCl-U, ChCl-TU, ChCl-AA(1), ChCl-MA(1), ChCl-OA), kako bi se utvrdilo optimalno kiselo i optimalno bazično otapalo za reakciju *N*-acetiliranja amina. Dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 12., a identifikacija i karakterizacija izoliranih acetiliranih produkata (**1-5**) prikazana je u Tablicama 15.-19. Obzirom na visoko iskorištenje i kratko reakcijsko vrijeme, među ispitanim otapalima kao optimalno bazično otapalo za ovaj tip reakcije pokazalo se otapalo ChCl-U, a kao optimalno kiselo otapalo pokazalo se otapalo ChCl-MA(1).

U većini ispitanih eutektičkih otapala reakcija *N*-acetiliranja amina može se provesti pri sobnoj temperaturi, budući da su točke leđišta ovih eutektičkih otapala pri niskim temperaturama (Tablica 29.). U dva otapala, ChCl-TU i ChCl-AA(1), zbog više točke leđišta

(69 °C, odnosno 85 °C) reakcije acetiliranja ne mogu se provesti pri sobnoj temperaturi, budući da pri toj temperaturi navedena otapala kristaliziraju. U slučaju ta dva otapala reakcijsku je smjesu bilo potrebno zagrijati na 109 °C (ChCl-TU), odnosno 140 °C (ChCl-AA(1)).

**Tablica 29.** Temperature ledišta korištenih eutektičkih otapala ( $t_l$ ) i tališta pripadnih HBD-ova ( $t_t$ ). Talište ChCl je 302 °C.

HBA	HBD	Otapalo	Omjer	$t_l$ (°C)	$t_t$ (°C)
	CO(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	ChCl-U	1 : 2	12	134
	CS(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	ChCl-TU	1 : 2	69	175
ChCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	ChCl-AA(1)	1 : 1	85	153
	CH <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	ChCl-MA(1)	1 : 1	10	135
	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	ChCl-OA	1 : 1	34	190

Rezultati *N*-acetiliranja antranilne kiseline prikazani su u Tablici 12., spoj (1). Sintezu spoja (1) proveli su Basu i sur. (2013), s ostvarenim iskorištenjem od 77%. Ono što karakterizira njihov protokol je uporaba štetnih organskih otapala i postsintetička obrada acetiliranih produkata koja je složenija (dodatak zasićene otopine NaHCO<sub>3</sub>, dodatak konc. HCl, filtriranje, prekrystalizacija iz metanola), te ekonomski i ekološki manje prihvatljiva u odnosu na postsintetičku obradu primijenjenu u ovom radu. Naime, u ovom radu nije bilo potrebno pročišćavati dobiveni produkt (TLC je pokazao da se radi o čistom spoju), tako da je nakon sušenja provedena karakterizacija spoja. Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (177,90), podaci za CHN elementarnu analizu su u granicama prihvatljivosti, a <sup>1</sup>H NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (11,08 ppm), aromatske protone (7,16-8,49 ppm), te protone –OCH<sub>3</sub> skupine (2,16 ppm) koja je acetiliranjem inkorporirana u antranilnu kiselinu. <sup>13</sup>C NMR spektar daje pomake karakteristične za svaku pojedinu skupinu, odnosno ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

Rezultati *N*-acetiliranja 4-kloranilina prikazani su u Tablici 12., spoj (2). Najkraće reakcijsko vrijeme (15 min) i najbolje iskorištenje (88%) acetiliranja 4-kloranilina pri sobnoj temperaturi ostvareni su u otapalu ChCl-MA(1), te u otapalu ChCl-U (30 min, 98%). Karakterizacija spoja (2) pokazuje da se radi o 4-kloranilidu: vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (167,80), podaci za CHN elementarnu analizu su u granicama prihvatljivosti, <sup>1</sup>H NMR pomaci daju signale za proton amidne skupine (10,09 ppm), aromatske protone (7,34-7,62 ppm), te protone –OCH<sub>3</sub> skupine (2,05 ppm), a <sup>13</sup>C NMR spektar dobivenog spoja daje pomake karakteristične za pojedini ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

Sintezu spoja (2) proveli su brojni istraživački timovi, primjerice Prasad i sur. (2005) (iskorištenje 48%), Wang i sur. (2008) (48%), Basu i sur. (2013) (85%), Zhang i sur. (2014) (75%), Saikia i sur. (2016) (79%). Usporedbe radi, u ovom radu pri sličnim ili blažim reakcijskim uvjetima (minute, temperatura 110 °C, bez mikrovalnog zračenja i bez

katalizatora) od onih koje su navedeni istraživački timovi koristili, ostvareno je veće iskorištenje – 98%.

Acetilirani produkt *N*-acetiliranja 5-jodantranilne kiseline u svim otapalima nastaje nakon 15 minuta, a reakcije su prekinute tek nakon sat vremena zbog konstantno prisutne neizreagirane 5-jodantranilne kiseline (Tablica 12.). *N*-Acetiliranje 5-jodantranilne kiseline proveo je i Meyyanathan (2012), tako da je 5-jodantranilnu kiselinu pomiješao s natrijevim acetatom i acetanhidridom (dodan u suvišku), te zagrijavao pri temperaturi refluksa 2,5 sata. Ostvareno iskorištenje iznosilo je 63,58%. Usporedbe radi, u ovom su radu reakcije trajale maksimalno sat vremena, izvedene su pri nižoj temperaturi, a ostvareno je slično i malo više iskorištenje (do 69%).

Analiza izoliranog produkta pokazala je da se radi o *N*-acetil-5-jodantranilnoj kiselini (**3**). Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (304,00), podaci dobiveni CHN elementarnom analizom su u granicama prihvatljivosti.  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (11,07 ppm), aromatske protone (7,90-8,29 ppm), te protone  $-\text{OCH}_3$  skupine (1,25 ppm) koja se acetiliranjem inkorporira u 5-jodantranilnu kiselinu.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar daje pomake karakteristične za pojedini ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

*N*-Acetiliranje 1-naftilamina u korištenim eutektičkim otapalima pokazalo se vrlo uspješnim, a rezultati su prikazani u Tablici 12., spoj (**4**). Aciliranje 1-naftilamina proveli su i drugi istraživački timovi, primjerice Choudary i sur. (2001) (99%); Farhadi i sur. (2009) (80%); Brahmachari i sur. (2010b) (71%); Fahardi i sur. (2014) (92%). U odnosu na njihove radove, u ovom radu nije korišten nikakav dodatni katalizator niti mikrovalno zračenje, već su ulogu katalizatora imala sama eutektička otapala, a ostvarena su slična iskorištenja (99%).

Karakterizacija spoja (**4**) dokazuje da se radi o *N*-acetiliranom 1-naftilaminu – vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (184,00), podaci CHN elementarne analize su u granicama prihvatljivosti,  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju signale za proton amidne skupine (9,94 ppm), aromatske protone (7,46-8,13 ppm), te protone  $-\text{OCH}_3$  skupine (2,21 ppm), dok  $^{13}\text{C}$  NMR spektar također daje pomake karakteristične za svaku pojedini ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

*N*-Acetiliranje 2-(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-iloksi)acetohidrazida također je bilo uspješno, a rezultati su navedeni u Tablici 12., spoj (**5**). Detaljan pregled objavljenih radova upućuje da je u pitanju novi spoj, budući da u dostupnoj literaturi nema radova o sintezi i svojstvima ovog spoja. Karakterizacija pokazuje da je spoj (**5**) *N*-acetilirani 2-(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-iloksi)acetohidrazid. Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (289,10), podaci CHN elementarne analize su u granicama prihvatljivosti, a  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (10,1 ppm), za aromatske protone kumarinske jezgre (6,98-7,72 ppm), za singlet na C-3 kumarinske jezgre (6,23 ppm), za protone metilne skupine na C-4 kumarinske jezgre (2,40 ppm), te za protone  $-\text{OCH}_3$  skupine (1,88 ppm) karakteristične za amide.  $^1\text{H}$  NMR spektar još pokazuje signale na 9,85 ppm (NH) i na 4,74 ppm (O-CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR daje pomake karakteristične za svaku pojedinu skupinu, odnosno ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

Dobiveni rezultati acetiliranja spojeva (**1-5**) pokazuju da reakcijsko vrijeme i iskorištenje pojedine reakcije ovisi o komponentama koje sačinjavaju eutektičko otapalo, odnosno o karakteristikama samog eutektičkog otapala. Rezultati su pokazali da se za reakciju *N*-acetiliranja amina kao optimalna otapala ističu dva otapala, ChCl-U (1 : 2) i ChCl-MA(1) (1 : 1), vezano za trajanje reakcije i ostvareno iskorištenje. Iz tog su razloga svi ostali amini acetilirani u ta dva otapala. Pri ovim reakcijama korišten je isti protokol kao do sada, što znači da je tijekom reakcije praćen na TLC-u, a reakcije su tekle dok sav reaktant ne bi izreagirao ili bi bile prekinute po isteku 60 minuta. Rezultati su prikazani u Tablici 13., a identifikacija i karakterizacija izoliranih produkata prikazana je u Tablicama 20.-28.

*N*-Acetiliranje anilina uspješno je provedeno u oba otapala, međutim zahtijevalo je postsintetičku obradu. Naime, po dodatku vode u reakcijsku smjesu nije došlo do taloženja acetiliranog produkta, te je on iz reakcijske smjese izoliran ekstrakcijom DCM-om. Postsintetička obrada acetiliranog produkta mogla je dovesti do gubitka na masi produkta, te posljedično do smanjenja iskorištenja izoliranog produkta. Nakon provedene ekstrakcije dobiven je čisti acetanilid (*N*-fenilacetamid), spoj (**6**), što je potvrđeno masenom spektrometrijom (dobivena *m/z* vrijednost odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (133,90)), CHN elementarnom analizom (rezultati u granicama prihvatljivosti), <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom (signal za proton amidne skupine (11,06 ppm), aromatske protone (7,13-8,47 ppm), protone –OCH<sub>3</sub> skupine (2,13 ppm)) i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.

Reakciju acetiliranja anilina proveli su brojni istraživački timovi, primjerice Yadav i sur. 2006; Hosseini-Sarvari i Shargi 2006; Muthukur Bhojgowd i sur. 2010; Basu i sur. 2013; Chikkupalli i sur. 2015; a ostvarena su prilično visoka iskorištenja (92-97%). Međutim, ove protokole karakterizira duže reakcijsko vrijeme (sati), visoka temperatura, mikrovalno zračenje, uporaba organskih otapala, uporaba katalizatora, te složeniji postsintetički postupak obrade acetiliranog produkta koji je ujedno i ekonomski i ekološki manje prihvatljiv u odnosu na postupak korišten u ovom radu.

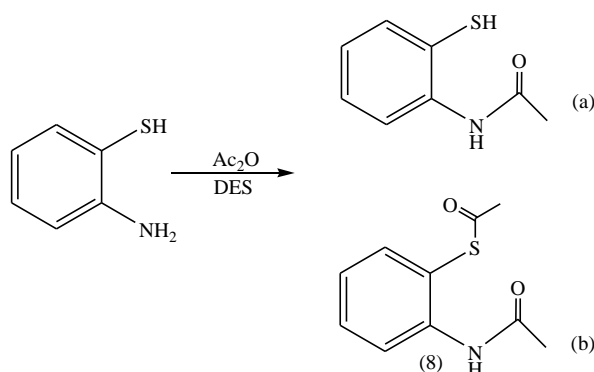
Uspješna je bila i reakcija *N*-acetiliranja 4-(trifluormetil)anilina, čiji su rezultati prikazani u Tablici 13. spoj (**7**). Vrijednost *m/z* spektrometrije masa odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (209,90), podaci za CHN elementarnu analizu su u granicama prihvatljivosti, a <sup>1</sup>H NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (10,33 ppm), aromatske protone (7,64-7,80 ppm), te protone –OCH<sub>3</sub> skupine (2,09 ppm) karakteristične za amide. <sup>13</sup>C NMR daje pomake karakteristične za odgovarajuću skupinu, odnosno za svaki pojedini ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

*N*-Acetiliranje 4-(trifluormetil)anilina proveli su i Wang i sur. (2008). Reakcija je provedena pomoću mikrovalnog zračenja (200 W, 150 °C), a kao acetilirajući reagens uporabljena je octena kiselina. Nakon 8-12 minuta ostvareno je iskorištenje od 44%. Usporedbe radi, u ovom su radu reakcije izvedene su sobnoj temperaturi i bez uporabe mikrovalova, a ostvareno je znatno više iskorištenje (do 88%).

*N*-Acetiliranje 2-aminotiofenola bilo je uspješno u oba otapala (Tablica 13., spoj (**8**)), a kao produkt ove reakcije može nastati monoacetilirani spoj (acetilirana je samo amino-skupina, Slika 36. (a)), diacetilirani spoj (acetilirane su i amino- i tiolna skupina, Slika 36. (b)), te smjesa ova dva spoja. Ispitivanja su potvrdila da je acetilirani produkt ove reakcije diacetilirani 2-aminotiofenol – *S*-(2-acetamidofenil)tioacetat (**8**).



Za spoj **(8)** vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa potvrđuje da se radi o molekularnom diacetiliranom ionu u pozitivnom modu (210,20), podaci CHN elementarne analize u granicama su prihvatljivosti, a  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (9,35 ppm), aromatske protone (7,19-7,73 ppm), te protone dvije  $-\text{OCH}_3$  skupine (2,40 ppm i 2,06 ppm) koje su acetiliranjem  $-\text{NH}_2$  i  $-\text{SH}$  skupine inkorporirane u dobiveni spoj.  $^{13}\text{C}$  NMR također daje očekivane pomake karakteristične za svaku pojedinu skupinu, odnosno za svaki ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.



**Slika 36.** Reakcija *N*-acetiliranja 2-aminotiofenola – (a) monoacetilirani i (b) diacetilirani produkt.

Rezultati *N*-acetiliranja 2,3,4-trifluoranilina prikazani su u Tablici 13., a karakterizacija spoja **(9)** potvrdila je da se radi o *N*-(2,3,4-trifluorfenil)acetamidu. Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara molekularnom ionu u pozitivnom modu (187,90), podaci CHN analize su u granicama prihvatljivosti.  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (9,91 ppm), aromatske protone (7,25-7,59 ppm), te protone  $-\text{OCH}_3$  skupine (2,09 ppm) inkorporirane u dobiveni amid.  $^{13}\text{C}$  NMR također daje pomake karakteristične za svaku pojedinu skupinu, odnosno ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

Pripravu spoja **(9)** proveli su i Natesan i Mohammed (2004), tako da su 2,3,4-trifluoranilinu dodali acetanhidrid i katalizator *N,N*-dimetilaminopiridin (DMAP). Reakcija je provedena na sobnoj temperaturi i trajala 6 sati, a ostvareno iskorištenje iznosilo je 95%. Usporedne radi, u ovom su radu ostvarena niža iskorištenja (do 58%), ali u neusporedivo kraćem vremenu (15 minuta).

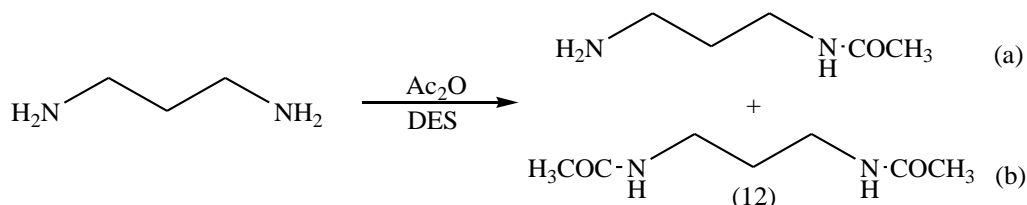
U oba otapala je uspješno provedeno i *N*-acetiliranje ciklopropilamina (Tablica 13., spoj **(10)**). Kako ni tijekom reakcije ni dodatkom vode nakon reakcije ne dolazi do stvaranja taloga *N*-acetiliranog produkta, reakcijska smjesa je ekstrahirana DCM-om. Na taj je način izoliran čist tekući spoj **(10)**, za koji su masena spektrometrija i  $^1\text{H}$  NMR pokazali da se radi o *N*-acetiliranom ciklopropilaminu. Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa potvrđuje da se radi o molekularnom ionu spoja **(10)** u pozitivnom modu (100,1), a  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (7,83 ppm), protone ciklopropilne skupine (0,34-0,36 ppm, 0,56-0,59 ppm, 2,53-2,64 ppm), te protone  $-\text{OCH}_3$  skupine (1,74-1,91 ppm) koja je

acetiliranjem inkorporirana u početni amin. Uz to, i  $^{13}\text{C}$  NMR spektar daje karakteristične pomake za pojedini ugljikov atom na koji su vezane određene funkcijske skupine.

*N*-Acetiliranje 4-nitro-2-(trifluormetil)anilina i 2-nitro-4-(trifluormetil)anilina nije bilo uspješno, dok se *N*-acetiliranjem 4-nitro-3-(trifluormetil)anilina u oba otapala dobio acetilirani produkt (**11**) (Tablica 13.). Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa pokazuje da se radi o molekularnom ionu spoja (**11**) u pozitivnom modu (247,00). Podaci CHN elementarne analize su u granicama prihvatljivosti.  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (10,93 ppm), aromatske protone (8,04-8,28 ppm), te protone  $-\text{OCH}_3$  skupine (2,15 ppm) karakteristične za nastali amid.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar daje odgovarajuće pomake karakteristične za svaki pojedini ugljikov atom s karakterističnom funkcijskom skupinom.

Kako bi provjerila utječe li temperatura reakcijske smjese na odvijanje reakcije *N*-acetiliranja 2-nitro-4-(trifluormetil)-anilina, ponovo je provedena reakcija acetiliranja ali pri temperaturi od 60 °C. Nakon 2,5 sata reakcije acetilirani produkt nije nastao, te je temperatura povišena na 120 °C. Reakcija je tekla još sat vremena, tijekom kojih nije došlo do sinteze acetiliranog produkta, te se u reakcijskoj smjesi nalazio samo neacetilirani reaktant.

*N*-Acetiliranje 1,3-diaminopropana provedeno je uspješno u oba otapala, ali je ostvareno nisko iskorištenje (Tablica 13., spoj (**12**)). Kao i pri acetiliranju anilina i ciklopropilamina, dodatkom vode u reakcijsku smjesu ne dolazi do taloženja acetiliranog produkta zbog čega je reakcijska smjesa ekstrahirana DCM-om. Na Slici 37. prikazani su mogući produkti *N*-acetiliranja 1,3-diaminopropana. Dobiveni acetilirani produkt bezbojna je tekućina, za koju je  $^1\text{H}$  NMR potvrdio da se radi o diacetiliranom 1,3-diaminopropanu – *N,N'*-diacetil-1,3-propandiaminu, spoj (**12**) (Slika 37. (b)).



**Slika 37.** Mogući produkti reakcije *N*-acetiliranja 1,3-diaminopropana –  
(a) monoacetilirani spoj i (b) diacetilirani spoj.

Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara molekularnom diacetiliranom ionu u pozitivnom modu (159,10).  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju signale za proton amidne skupine (7,79 ppm), protone propanskih C1 i C3 (3,01 ppm), proton propanskog C2 (1,49 ppm), te protone dvije  $-\text{OCH}_3$  skupine (1,78 ppm) koje su acetiliranjem inkorporirane u početni amin. Molekula je simetrična na propanskom C2, što nedvojbeno dokazuje da se radi o diacetiliranom produktu budući da monoacetilirani produkt ima više protonskih signala i drugačiji omjer integrala.

Uspješno je provedena i sinteza *N*-(2-fenil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)acetamida, spoj (**13**). Rezultati su prikazani u Tablici 13., a karakterizacija spoja (**13**) pokazuje da se radi o *N*-acetiliranom produktu – vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa odgovara

molekularnom ionu spoja (**13**) u pozitivnom modu (246,30), rezultati CHN analize su u granicama prihvatljivosti,  $^1\text{H}$  NMR spektar daje jasne signale za proton amidne skupine (9,1 ppm), aromatske protone (7,3-7,5 ppm), protone metilnih skupina i proton  $-\text{OCH}_3$  skupine (2,11 ppm), a  $^{13}\text{C}$  NMR spektar daje pomake karakteristične za svaki ugljikov atom s karakterističnom funkcijskom skupinom.

*N*-Acetiliranje 2-amino-2-tiazolina uspješno je provedeno u oba otapala (Tablica 13., spoj (**14**)). I u ovom slučaju, dodatak vode po završetku reakcije nije rezultirao taloženjem acetiliranog produkta ni u jednom otapalu, pa je provedena ekstrakcija kloroformom. Vrijednost  $m/z$  spektrometrije masa dobivenog produkta, *N*-(2-acetamido)-2-tiazolina (**14**), odgovara molekularnom ionu spoja (**14**) u pozitivnom modu (145,20). Podaci CHN elementarne analize u granicama su prihvatljivosti.  $^1\text{H}$  NMR pomaci daju jasne signale za proton amidne skupine (11 ppm), protone prstena (3,78-3,83 ppm, 4,01-4,06 ppm), te protone  $-\text{COCH}_3$  skupine (2,2 ppm) koja se acetiliranjem veže na amino-skupinu polaznog spoja.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar također daje pomake karakteristične za pojedini ugljikov atom na koji su vezane određene skupine.

*N*-Acetiliranje tiosemikarbazida nije bilo uspješno, budući da acetilirani produkt nije nastao ni nakon sat vremena reakcije. Budući da u dva optimalna otapala reakcija *N*-acetiliranja tiosemikarbazida nije uspješno provedena, reakcija je provedena i u preostala tri otapala, kako bi utvrdila može li se reakcija uspješno provesti u njima, međutim niti u jednom otapalu reakcija *N*-acetiliranja tiosemikarbazida nije bila uspješna.

Obzirom na strukturu tiosemikarbazida, moguće je da ovaj spoj u kombinaciji s kolin-kloridom stvara eutektičko otapalo budući da, slično urei i tiourei, preko amino-skupina može stvarati vodikove veze pa može poslužiti kao HBD. Nastanak eutektičkog otapala objasnio bi izostanak sinteze *N*-acetiliranog produkta. Literaturnih referenci o eutektičkom otapalu koje sadrži tiosemikarbazid prema našim saznanjima nema.

Zadnja faza istraživanja bilo je utvrđivanje mogućnosti uspješnog regeneriranja i recikliranja eutektičkih otapala. U tu svrhu provedena je reakcija *N*-acetiliranja 4-kloranilina u dva otapala,  $\text{ChCl-U}$  i  $\text{ChCl-MA}(1)$ , čiji su rezultati prikazani u Tablici 14. Rezultati jasno pokazuju da se korištena eutektička otapala mogu uspješno regenerirati i reciklirati i do pet puta, bez gubitka na ostvarenom iskorištenju izoliranog produkta reakcije.

Dobiveni rezultati pokazuju da se eutektička otapala mogu uspješno koristiti u reakcijama *N*-acetiliranja amina, osobito kada uzmemo u obzir da su spojevi (**1**) i (**2**) nastali gotovo trenutno i u visokim iskorištenjima. Pri *N*-acetiliranju ostalih amina također su ostvarena visoka iskorištenja u kratkom reakcijskom vremenu, a nastali produkti jednostavno su izolirani iz reakcijske smjese kao čisti spojevi. Sumarno, reakcije *N*-acetiliranja amina u eutektičkim otapalima provedene su u vremenskom trajanju od 10 do 60 minuta, s ostvarenim iskorištenjem koje je bilo u nekim slučajevima izuzetno visoko (spoj (**4**) 99%, (**2**) 98%, (**6**) 91%).

Prema dobivenim rezultatima, eutektička otapala na bazi  $\text{ChCl}$ -a pokazala su se „zelenim“ otapalima u ispitanim reakcijama organske sinteze, te otapalima koja imaju veliki potencijal za primjenu u zelenim tehnologijama. Smatra se da eutektička otapala u nekoj reakciji učinkovito funkcioniraju i kao otapalo i kao katalizator, pa u reakcijama mogu imati dvojnu ulogu, što objašnjava kratko reakcijsko vrijeme ostvareno u ovom radu. Osim toga,

ova se otapala mogu dizajnirati na taj način da budu maksimalno uspješna u određenoj ulozi/svrsi. Uporaba takvih eutektičkih otapala, odnosno otapala s točno određenim željenim osobinama, omogućava razvoj ekološki neškodljivih i ekonomski prihvatljivih protokola, koje karakteriziraju jednostavnost izvedbe i maksimalna učinkovitost. Ovakvi protokoli nisu privlačni samo znanstvenoj zajednici već i industriji, budući da mogu znatno pojednostavniti proces sinteze, povećati dobit i smanjiti troškove industrijskih procesa.

Zaključno, eutektička otapala po svojim svojstvima (cijena, zapaljivost, toksičnost, hlapljivost, recikliranje, katalitička sposobnost i sl.) imaju brojne prednosti u odnosu na konvencionalna organska otapala, kao i ionske kapljevine. Stoga bi, obzirom na cijenu, toksičnost i ostala gore navedena svojstva, zamjena konvencionalnih organskih otapala i ionskih kapljevina eutektičkim otapalima rezultirala razvojem ekološki prihvatljivih procesa, osobito u industriji u kojoj je cijena ionskih kapljevina jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika.

## **6. ZAKLJUČCI**

Uporabom eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida provedene su i optimirane reakcije *N*-acetiliranja amina pomoću nove ekološki prihvatljive metode, koja za ove reakcije do sada nije bila korištena. Po principima zelene kemije kreiran je učinkovit i ekološki neškodljiv protokol *N*-acetiliranja amina, u kojem eutektička otapala imaju ulogu reakcijskog medija i katalizatora.

Reakcijom amina i acetanhidrida u eutektičkom otapalu na bazi kolin-klorida nastaje očekivan *N*-acetilirani produkt, odnosno amid (spojevi **1-14**). U radu je uspješno provedeno *N*-acetiliranje antranilne kiseline, 4-kloranilina, 5-jodantranilne kiseline, 1-naftilamina, 2-(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-iloksi)acetohidrazida, anilina, 4-(trifluormetil)anilina, 2-aminotiofenola, 2,3,4-trifluor-anilina, ciklopropilamina, 4-nitro-3-(trifluormetil)anilina, 1,3-diaminopropana, 4-amino-1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-ona i 2-amino-2-tiazolina.

Sintetizirani spojevi identificirani su i karakterizirani različitim metodama (TLC, točka tališta, spektrometrija masa, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopija). Elementarnom analizom strukture dobivenih spojeva dodatno su potvrđene, budući da se izračunate i izmjerene vrijednosti udjela pojedinih elemenata u sintetiziranim spojevima podudaraju u dozvoljenim granicama odstupanja od 0,4%.

*N*-Acetiliranjem 1,3-diaminopropana i 2-amino-2-tiazolina dobiveni su diacetilirani produkti. U slučaju 1,3-diaminopropana nastupilo je acetiliranje obje amino-skupine, te je kao produkt dobiven *N,N'*-diacetil-1,3-propandiamin (**12**). Pri acetiliranju 2-amino-2-tiazolina acetilirala se i amino- i tiolna skupina, te je kao produkt dobiven *N*-(2-acetamido)-2-tiazolin (**14**).

*N*-Acetiliranje 4-nitro-2-(trifluormetil)anilina, 2-nitro-4-(trifluormetil)anilina i tiosemi-karbazida nije bilo uspješno, budući da ni nakon 60 minuta reakcije nisu nastali acetilirani produkti. Suprotno tim rezultatima, *N*-acetiliranje 4-nitro-3-(trifluormetil)anilina bilo je uspješno u oba otapala, te je nakon 60 minuta reakcije ostvareno visoko iskorištenje (74 i 69 %, spoj (**11**)).

Novi protokol *N*-acetiliranja amina ima nekoliko prednosti pred konvencionalnim metodama acetiliranja, a to su jednostavnost izvedbe, kraće reakcijsko vrijeme, ekonomični i ekološki prihvatljivi reakcijski uvjeti, uporaba jeftinih, netoksičnih i biorazgradljivih otapala, ušteda na energiji i količini potrebnih reaktanata, nastanak čistog produkta, te veće iskorištenje reakcije. Uz to, postsintetički postupak je puno jednostavniji (ili ga nema) nego kod konvencionalnih metoda, gdje je postsintetički postupak često neizbježan, dug, kompliciran, te energetski i ekološki nepovoljan. Eutektička otapala na bazi kolin-klorida mogu se i uspješno regenerirati i reciklirati do pet puta bez gubitaka na iskorištenju reakcije *N*-acetiliranja amina. Postupak je jednostavan, jeftin, brz, siguran, te energetski i ekološki povoljan.

Temeljem dobivenih rezultata provedenog istraživanja, vidljivo je da jedinstvena svojstva eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida (stabilnost, nehlapljivost, nezapaljivost, netoksičnost), kao i njihovo jednostavno i učinkovito regeneriranje i recikliranje, otvaraju mogućnost ne samo za zamjenu konvencionalnih organskih otapala već i za dizajn novih tehnoloških rješenja.

Zaključno, u radu prezentirana metoda *N*-acetiliranja amina daje priliku za praktičnu primjenu zelene kemije, budući da su provedene reakcije vrlo „čiste“ s dobrim do

izvanrednim iskorištenjima, bez nastajanja nusprodukata. Uz to, kromatografsko pročišćavanje produkata nije bilo potrebno, što opisanu metodu dodatno potvrđuje kao ekološki neškodljivu i prihvatljivu. Iako *N*-acetiliranje amina samo po sebi nije novina, jednostavnost i niska cijena ove metode čine ju izuzetno kompetitivnom ostalim metodama.

## **7. LITERATURA**



---

Abbott AP, Capper G, Davies DL, Munro HL, Rasheed RK, Tambyrajah V. 2001. Preparation of novel, moisture-stable, Lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains. *Chem. Commun.* 19:2010-2011.

Abbott AP, Capper G, Davies DL, Rasheed RK, Tambyrajah V. 2003. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chem. Commun.* 1:70-71.

Abbott AP. 2004. Application of hole theory to the viscosity of ionic and molecular liquids. *Chem. Phys. Chem.* 5:1242-1246.

Abbott AP, Boothby D, Capper G, Davies DL, Rasheed RK. 2004. Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids. *J. Am. Chem. Soc.* 126:9142-9147.

Abbott AP, Capper G, Gray S. 2006. Design of improved deep eutectic solvents using hole theory. *Chem. Phys. Chem.* 7:803-806.

Abbott AP, Harris RC, Ryder KS. 2007. Application of hole theory to define ionic liquids by their transport properties. *J. Phys. Chem. B* 111:4910-4913.

Abbott AP, Frisch G, Ryder KS. 2008. Metal complexation in ionic liquids. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. A.* 104:21-45.

Abbott AP, Harris RC, Ryder KS, D'Agostino C, Gladden L, Mantle MD. 2011a. Glycerol eutectics as sustainable solvent systems. *Green Chem.* 13:82-90.

Abbott AP, Barron JC, Frisch G, Gurman S, Ryder KS, Silva AF. 2011b. Double layer effects on metal nucleation in deep eutectic solvents. *Phys. Chem.* 13:10224-10231.

Adams DJ, Dyson PJ, Tavener SJ. 2004. Chemistry in alternative reaction media. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New York, USA. 28, 36 pp.

Agostino CD, Harris RC, Abbott AP, Gladden LF, Mantle MD. 2011. Molecular motion and ion diffusion in choline chloride based deep eutectic solvents studied by <sup>1</sup>H pulsed field gradient NMR spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13:21383-21391.

Aissaoui T. 2015. Novel contribution to the chemical structure of choline chloride based deep eutectic solvents. *Pharm. Anal. Acta.* 6:448-451.

Amić D. 2008. Organska kemija. Školska knjiga, Zagreb, 195, 203, 204 pp.

Anastas PT, Williamson TC. 1996. Green chemistry: An overview. Green chemistry: Designing chemistry for the environment. *ACS Symp. Ser.* 626:1-17.

---

Anastas PT, Warner JC. 1998. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, USA. 30 p.

Aziz J, Hamze A. 2012. Protecting Groups. Preuzeto sa stranice: [http://www.biocis.u-psud.fr/IMG/pdf/Gpts\\_protecteurs.pdf](http://www.biocis.u-psud.fr/IMG/pdf/Gpts_protecteurs.pdf), 29. 10. 2016.

Azizi N, Dezfooli S, Khajeh M, Hashemi MM. 2013. Efficient deep eutectic solvents catalyzed synthesis of pyran and benzopyran derivatives. *J. Mol. Liq.* 186:76-80.

Basu K, Chakraborty S, Sarkar AK, Saha C. 2013. Efficient acetylation of primary amines and amino acids in environmentally benign brine solution using acetyl chloride. *J. Chem. Sci.* 125:607-613.

Baudequin C, Brégeon D, Levillain J, Guillen F, Plaquevent J-C, Gaumont A-C. 2005. Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents? Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry* 16:3921-3945.

Bel'skii VE, Vinnik MI. 1964. Kinetics and mechanism of the acylation of aromatic amines in the system acetic acid – acetic anhydride. *Russ. Chem. Bull.* 13:33-37.

Bergeron RJ, Feng Y, Weimar WR, McManis JS, Dimova H, Porter C, Raisler B, Phanstiel O. 1997. A comparison of structure-activity relationships between spermidine and spermine analogue antineoplastics. *J. Med. Chem.* 40:1475-1491.

Blusztajn JK. 1998. Choline, a vital amine. *Science* 281:794-795.

Borse BN, Borude VS, Shukla SR. 2012. Synthesis of novel dihydropyrimidin-2(1H)-ones derivatives using lipase and their antimicrobial activity. *Curr. Chem. Lett.* 1:59-68.

Bose AK, Ganguly SN, Manhas MS, Guha A, Pombo-Villars E. 2006. Microwave promoted energy-efficient *N*-formylation with aqueous formic acid. *Tetrahedron Lett.* 47:4605-4607.

Bradshaw JS, Krakowiak KE, Izatt RM. 1992. Preparation of diamino ethers and polyamines. *Tetrahedron* 48:4475-4515.

Brahmachari G, Laskar S. 2010. A very simple and highly efficient procedure for *N*-formylation of primary and secondary amines at room temperature under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 51:2319-2322.

Brahmachari G, Laskar S, Sarkar S. 2010a. Metal acetate/metal oxide in acetic acid: An efficient reagent for the chemoselective *N*-acetylation of amines. *J. Chem. Res.* 34:288-295.

---

Brahmachari G, Laskar S, Sarkar S. 2010b. A green approach to chemoselective *N*-acetylation of amines using catalytic amount of zinc acetate in acetic acid under microwave irradiation. *Ind. J. Chem.* 49B:1274-1281.

Carriazo D, Serrano MC, Gutierrez MC, Ferrer ML, Del Monte F. 2012. Deep-eutectic solvents playing multiple roles in the synthesis of polymers and related materials. *Chem. Soc. Rev.* 41:4996-5014.

Chandam D, Mulik A, Patil P, Jagdale S, Patil D, Sankpal S, Deshmukh M. 2015. Oxalic acid dihydrate : proline (LTTM) as a new generation solvent for synthesis of 3,3-diaryloxindiole and chromone based bis(indolyl)alkanes: Green, chromatography free protocol. *J. Mol. Liq.* 207:14-20.

Chansetti U. 2014. Green chemistry: Environmentally benign chemistry. *IJARCS.* 1:110-115.

Chemat F, Anjum H, Shariff AM, Kumar P. 2016. Thermal and physical properties of (choline chloride + urea + L-arginine) deep eutectic solvents. *J. Mol. Liq.* 218:301-308.

Chen J, Spear SK, Huddleston JG, Rogers RD. 2005. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. *Green Chem.* 7:64-82.

Chen, Z, Fu R, Chai W, Zheng H, Sun S, Qiang L, Yuan R. 2014. An eco-benign and highly efficient procedure for *N*-acylation catalyzed by heteropolyanion-based ionic liquids using carboxylic acid under solvent-free conditions. *Tetrahedron* 70:2237-2245.

Cheng TY, Zhang DC, Li HX, Liu GH. 2014. Magnetically recoverable nanoparticles as efficient catalysts for organic transformations in aqueous medium. *Green Chem.* 16:3401-3427.

Chikkulapalli A, Aavula SK, Mona R, Karthikeyan C, Kumar CHV, Sulur GM, Shanmugam S. 2015. Convenient *N*-acetylation of amines in *N,N*-dimethylacetamide with *N,N*-carbonyldiimidazole. *Tetrahedron Lett.* 56:3799-3803.

Choi YH, van Spronsen J, Dai Y, Verberne M, Hollmann F, Arends IWCE, Witkamp GJ, Verpoorte R. 2011. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? *Plant Physiol.* 156:1701-1705.

Choudary BM, Bhaskar V, Lakshmi Kanam M, Rao KK, Raghavan KV. 2001. Acylation of amines with carboxylic acids: The atom economic protocol catalysed by Fe(III)-montmorillonite. *Catal. Lett.* 74:207-211.

- 
- Choudhary VR, Dumbre DK. 2011. Thermally decomposed Ni-Fe-hydrotalcite: A highly active catalyst for the solvent-free *N*-acylation of different amines by acid chlorides. *Catal. Commun.* 12:1351-1356.
- Cintas P, Tagliapietra S, Gaudino EC, Palmisano G, Cravotto G. 2014. Glycerol: A solvent and a building block of choice for microwave and ultrasound irradiation procedures. *Green Chem.* 16:1056-1065.
- Craveiro R, Aroso I, Flammia V, Carvalho T, Viciosa MT, Dionísio M, Barreiros S, Reis RL, Duarte ARC, Paiva A. 2016. Properties and thermal behaviour of natural deep eutectic solvents. *J. Mol. Liq.* 215:534-540.
- Cvjetko Bubalo M, Radošević K, Radojčić Redovniković I, Halambek J, Vorkapić-Furač J, Gaurina Srček V. 2014. Ionske kapljevine – razvoj i izazovi industrijske primjene. *Kem. Ind.* 64:163-171.
- D'Agostino C, Harris RC, Abbott AP, Gladden LF, Mantle MD. 2011. Molecular motion and ion diffusion in choline chloride based deep eutectic solvents studied by <sup>1</sup>H pulsed field gradient NMR spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13:21383-21391.
- Dai Y, van Spronsen J, Witkamp GJ, Verpoorte R, Choi YH. 2013. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Anal. Chim. Acta.* 766:61-68.
- Dai Y, Verpoorte R, Choi YH. 2014. Natural deep eutectic solvents providing enhanced stability of natural colorants from safflower (*Carthamus tinctorius*). *Food Chem.* 159:116-121.
- Das B, Thirupathi P. 2007. A highly selective and efficient acetylation of alcohols and amines with acetic anhydride using NaHSO<sub>4</sub>×SiO<sub>2</sub> as a heterogeneous catalyst. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 269:12-16.
- Das B, Thirupathi P, Kumar RA, Laxminarayana K. 2007. Part 148 in the Series "Studies on novel synthetic methodologies": Selective acetylation of alcohols, phenols and amines and selective deprotection of aromatic acetates using silica-supported phosphomolybdic acid. *Adv. Synth. Catal.* 349:2677-2683.
- Davey RJ, Garside J, Hilton AM, McEwan D, Morrison JW. 1995. Purification of molecular mixtures below the eutectic by emulsion crystallization. *Nature* 375:664-666.
- De SK. 2004. Ruthenium(III) chloride catalyzed acylation of alcohols, phenols, thiols, and amines. *Tetrahedron Lett.* 45:2919-2922.
-

---

Deetlefs M, Seddon KR. 2010. Assessing the greenness of some typical laboratory ionic liquid preparations. *Green Chem.* 12:17-30.

Del Monte F, Carriazo D, Serrano MC, Gutierrez M, Ferrer ML. 2014. Deep eutectic solvents in polymerizations: A greener alternative to conventional syntheses. *ChemSus Chem* 7:999-1009.

Diaz-Alvarez AE, Francos J, Lastra-Barreira B, Crochet P, Cadierno V. 2011. Glycerol and derived solvents: New sustainable reaction media for organic synthesis. *Chem. Commun.* 47:6208-6227.

Dominguez de Maria P, Maugeri Z. 2011. Ionic liquids in biotransformations: From proof-of-concept to emerging deep-eutectic-solvents. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 15:220-225.

Dunn PJ, Wells AS, Williams MT. 2010. Green chemistry in the pharmaceutical industry. Chapter 16: Future trends for green chemistry in the pharmaceutical industry. Wiley, Weinheim, Njemačka, 333-355 pp.

Durand E, Lecomte J, Villeneuve P. 2013a. Deep eutectic solvents: Synthesis, application, and focus on lipase-catalyzed reactions. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 115:379-385.

Durand E, Lecomte J, Baréa B, Dubreucq E, Lortie R, Villeneuve P. 2013b. Evaluation of deep eutectic solvent – water binary mixtures for lipase-catalyzed lipophilization of phenolic acids. *Green Chem.* 15:2275-2282.

Durand E, Lecomte J, Villeneuve P. 2016. From green chemistry to nature: The versatile role of low transition temperature mixtures. *Biochimie* 120:119-123.

El-Harbawi M. 2014. Toxicity measurement of imidazolium ionic liquids using acute toxicity test. *Procedia Chem.* 9:40-52.

Endres F, El Abedin SZ. 2006. Air and water stable ionic liquids in physical chemistry. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 8:2101-2116.

Erbeldinger M, Ni XW, Halling PJ. 1998. Enzymatic synthesis with mainly undissolved substrates at very high concentrations. *Enzyme Microb. Technol.* 23:141-148.

Espino M, de los Angeles Fernandez M, Gomez FJV, Silva MF. 2016. Natural designer solvents for greening analytical chemistry. *TrAC* 76:126-136.

---

Farhadi S, Zaidi M. 2009. Bismuth ferrite (BiFeO<sub>3</sub>) nanopowder prepared by sucrose-assisted combustion method: A novel and reusable heterogeneous catalyst for acetylation of amines, alcohols and phenols under solvent-free conditions. *J. Mol. Catal. A-Chem.* 299:18-25.

Farhadi S, Jahanara K. 2014. ZnAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> nanocomposite catalyst for the acetylation of alcohols, phenols and amines with acetic anhydride under solvent-free conditions. *Chin. J. Catal.* 35:368-375.

Feng EG, Zhou Z, Zhao F, Chen XJ, Zhang L, Jiang HL, Liu H. 2012. Gold-catalyzed tandem reaction in water: An efficient and convenient synthesis of fused polycyclic indoles. *Green Chem.* 14:1888-1895.

Figueiredo M, Gomes C, Costa R, Martins A, Pereira CM, Silva F. 2009. Differential capacity of a deep eutectic solvent based on choline chloride and glycerol on solid electrodes. *Electrochim. Acta* 54:2630-2634.

Firouzabadi H, Iranpoor N, Farahi S. 2008. Solid trichlorotitanium(IV) trifluoromethanesulfonate TiCl<sub>3</sub>(OTf) catalyzed efficient acylation of –OH and –SH: Direct esterification of alcohols with carboxylic acids and transesterification of alcohols with esters under neat conditions. *J. Mol. Catal. A.* 289:61-68.

Fischer V. 2015. Properties and applications of deep eutectic solvents and low-melting mixtures. Doktorska disertacija, University of Regensburg, Njemačka, 1-22 pp.

Florindo C, Oliveira FS, Rebelo LPN, Fernandes AM, Marrucho IM. 2014. Insights into the synthesis and properties of deep eutectic solvents based on cholinium chloride and carboxylic acids. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2:2416-2425.

Francisco M, van den Bruinhorst A, Kroon MC. 2012. New natural and renewable low transition temperature mixtures (LTTMs): Screening as solvents for lignocellulosic biomass processing. *Green Chem.* 14:2153-2157.

Francisco M, van den Bruinhorst A, Kroon MC. 2013. Low-transition-temperature mixtures (LTTMs): A new generation of designer solvents. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52:3074-3085.

Fukaya Y, Iizuka Y, Sekikawa K, Ohno H. 2007. Bio ionic liquids: Room temperature ionic liquids composed wholly of biomaterials. *Green Chem.* 9:1155-1157.

Furniss BS, Hannaford AJ, Smith PWG, Tatchell AR. 1989. Vogel's textbook of practical organic chemistry, 5<sup>th</sup> edition. Longman-ELBS, London, UK, 784-786, 906-921, 1361-1365 pp.

- 
- Garcia-Alvarez J. 2014. Handbook of Solvents, Volume 2. Use, health, and environment. Chapter 20.3. Deep eutectic solvents and their applications as new green and biorenewable reaction media. ChemTec Publishing, 707-734 pp.
- Garcia JI, Garcia-Marin H, Pires E. 2014. Glycerol based solvents: Synthesis, properties and applications. *Green Chem.* 16:1007-1033.
- Garcia G, Aparicio S, Ullah R, Atilhan M. 2015. Deep eutectic solvents: Physicochemical properties and gas separation applications. *Energy Fuels* 29:2616-2644.
- Gardas RL, Coutinho JAP. 2009. Group contribution methods for the prediction of thermophysical and transport properties of ionic liquids. *AIChE J.* 55:1274-1290.
- Ghosh R, Maiti S, Chakraborty A. 2005. Facile catalyzed acylation of alcohols, phenols, amines and thiols based on  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  and acetyl chloride in solution and in solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 46:147-151.
- Giernoth R. 2001. Homogeneous catalysis in ionic liquids. *Top. Curr. Chem.* 276:1-23.
- Gill I, Vulfson E. 1994. Enzymatic catalysis in heterogeneous eutectic mixtures of substrates. *Trends Biotechnol.* 12:118-122.
- Gonzales-de-Castro A, Broughton H, Martinez-Perez JA, Espinoza JF. 2015. Conformational features of secondary *N*-cyclopropyl amides. *J. Org. Chem.* 80: 3914-3920.
- Gorke JT, Srienc F, Kazlauskas RJ. 2008. Hydrolase-catalysed biotransformations in deep eutectic solvents. *Chem. Commun.* 10:1235-1237.
- Gorke JT, Srienc F, Kazlauskas RJ. 2010a. Toward advanced ionic liquids. Polar, enzyme-friendly solvents for biocatalysis. *Biotechnol. Bioproc. E.* 15:40-53.
- Gorke JT, Srienc F, Kazlauskas RJ. 2010b. Ionic liquid applications: pharmaceuticals, therapeutics, and biotechnology. ACS Symposium Series. Chapter 14: Deep eutectic solvents for *Candida antarctica* lipase B-catalyzed reactions, 169-180 pp.
- Graenacher C. 1934. US Patent 1943176 – Cellulose solution.
- Gu Y. 2012. Multicomponent reactions in unconventional solvents: State of the art. *Green Chem.* 14:2091-2128.
- Gu Y, Jerome F. 2010. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry. *Green Chem.* 12:1127-1138.
-



---

Gu CD, Tu JP. 2011. Thermochromic behavior of chloro-nickel(II) in deep eutectic solvents and their application in thermochromic composite films. *RSC Adv.* 1:1220-1227.

Gu Y, Jerome F. 2013. Bio-based solvents: An emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 42:9550-9570.

Guo RY, Wang P, Wang GD, Mo LP, Zhang ZH. 2013. One-pot three-component synthesis of functionalized spirooxidoles in gluconic acid aqueous solution. *Tetrahedron* 69:2056-2061.

Gutierrez MC, Ferrer ML, Yuste L, Rojo F, Del Monte F. 2010. Bacteria incorporation in deep-eutectic solvents through freeze-drying. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49:2158-2162.

Haerens K, Matthijs E, Chmielarz A, Van der Bruggen B. 2009. The use of ionic liquids based on choline chloride for metal deposition: A green alternative? *J. Environ. Manage.* 90:3245-3252.

Hallet JP, Welton T. 2011. Room-temperature ionic liquids: Solvents for synthesis and catalysis 2. *Chem. Rev.* 111:3508-3576.

Handy ST. 2015. Ionic Liquids – Current State of the Art. Chapter 3. Deep Eutectic Solvents in Organic Synthesis. InTech, 59-92 pp. DOI: 10.5772/58515

Hauthal WH. 2001. Advances with supercritical fluids (review). *Chemosphere* 43:123-135.

Hayyan M, Hashim MA, Hayyan A, Al-Saadi MA, AlNashef IM, Mirghani MES, Saheed OK. 2013. Are deep eutectic solvents benign or toxic? *Chemosphere* 90:2193-2195.

Hayyan A, Hashim MA, Hayyan M, Mjalli FS, AlNashef IM. 2014. A new processing route for cleaner production of biodiesel fuel using a choline chloride based deep eutectic solvent. *J. Clean Prod.* 65:246-251.

Heravi MM, Bakhtiari K, Javadi NM, Oskooie HA, Bamoharram FF. 2007. Selective acetylation of alcohols and amines with ethyl acetate in the presence of  $H_6[PMo_9V_3O_{40}]$  as the catalyst. *Monatsh. Chem.* 138:445-447.

Hong M, Cai C, Yi WB. 2010. Hafnium (IV) bis(perfluorooctanesulfonyl)imide complex catalyzed synthesis of polyhydroquinoline derivatives *via* unsymmetrical Hantzsch reaction in fluorous medium. *J. Fluor. Chem.* 131:111-114.

Hosseini-Sarvari M, Shargi H. 2006. ZnO as a new catalyst for *N*-formylation for amines under solvent free conditions. *J. Org. Chem.* 71:6652-6654.



---

Hurley FH, Wier TP. 1951. The electrodeposition of aluminium from nonaqueous solutions at room temperature. *Electrochem. Soc.* 95:207-212.

Imperato G, Eibler E, Niedermaier J, König B. 2005. Low-melting sugar–urea–salt mixtures as solvents for Diels–Alder reactions. *Chem. Commun.* 9:1170-1172.

Imperato G, Höger S, Lenoir D, König B. 2006. Low melting sugar–urea–salt mixtures as solvents for organic reactions – estimation of polarity and use in catalysis. *Green Chem.* 8:1051-1055.

Jessop PG. 2006. Homogenous catalysis using supercritical fluids: Recent trends and systems studied. *J. Supercrit. Fluids* 38:211-231.

Jukić M, Đaković S, Filipović-Kovačević Ž, Vorkapić-Furač J. 2004. „Zelena” kemija otvara put čistim ekološki prihvatljivim kemijskim procesima. *Kem Ind.* 53:217-224.

Jukić M, Đaković S, Filipović-Kovačević Ž, Kovač V, Vorkapić-Furač J. 2005. Dominantni trendovi zelene kemije. *Kem Ind.* 54:255-272.

Kareem MA, Mjalli FS, Hashim MA, AlNashef IM. 2010. Phosphonium-based ionic liquids analogues and their physical properties. *J. Chem. Eng. Data* 55:4632-4637.

Kärkkäinen J. 2007. Preparation and characterization of some ionic liquids and their use in the dimerization reaction of 2-methylpropene. Doktorska disertacija, University of Oulu, Finska, 21-27 pp.

Khandelwal S, Tailor YK, Kumar M. 2016. Deep eutectic solvents (DESs) as eco-friendly and sustainable solvent/catalyst systems in organic transformations. *J. Mol. Liq.* 215:345-386.

Kim JG, Jang DO. 2010. Facile and highly efficient *N*-formylation of amines using a catalytic amount of iodine under solvent-free conditions. *Synlett.* 14:2093-2096.

Krishna Mohan KVV, Narendar N, Kulkarni SJ. 2006. Zeolite catalyzed acylation of alcohols and amines with acetic acid under microwave irradiation. *Green Chem.* 8:368-372.

Krystof M, Pérez-Sánchez M, Domínguez de María P. 2013. Lipase catalyzed (trans)esterification of 5-hydroxy-methylfurfural and separation from HMF esters using deep eutectic solvents. *ChemSusChem* 6:630-634.

Kociński PJ. 2003. Protecting groups, 3<sup>rd</sup> edition. Thieme Chemistry Verlagsgruppe, New York, USA, 8-9, 14, 16, 510, 586, 597 pp.

- 
- Lanigan RM, Starkov P, Sheppard TD. 2013. Direct synthesis of amides from carboxylic acids and amines using  $B(OCH_2CF_3)_3$ . *J. Org. Chem.* 78:4512-4523.
- Lazlo P, Mathy A. 1987. Catalysis of Friedel-Crafts alkylation by a montmorillonite doped with transition-metal cations. *Helv. Chim. Acta* 70:577-586.
- Lazzus J. 2009. Estimation of density as a function of temperature and pressure for imidazolium-based ionic liquids using a multilayer net with particle swarm optimization. *Int. J. Thermo. Phys.* 30:883-909.
- Leron RB, Wong DSH, Li MH. 2012a. Densities of a deep eutectic solvent based on choline chloride and glycerol and its aqueous mixtures at elevated pressures. *Fluid Phase Equilib.* 335:32-38.
- Leron RB, Soriano AN, Li M. 2012b. Densities and refractive indices of the deep eutectic solvents (choline chloride + ethylene glycol or glycerol) and their aqueous mixtures at the temperature ranging from 298.15 to 333.15 K. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 43:551-557.
- Li CJ, Chan TH. 2007. Comprehensive organic reactions in aqueous media. 2<sup>nd</sup> edition. John Wiley & Sons, New York, USA, 289, 321-327pp.
- Li W, Zhang Z, Han B, Hu S, Song J, Xie Y, Zhou X. 2008. Switching the basicity of ionic liquids by  $CO_2$ . *Green Chem.* 10:1142-1145.
- Li CP, Du M. 2011. Role of solvents in coordination supramolecular systems. *Chem. Commun.* 47:5958-5972.
- Lindberg D, de la Fuente Revenga M, Widersten M. 2010. Deep eutectic solvents (DESs) are viable cosolvents for enzyme-catalyzed epoxide hydrolysis. *J. Biotechnol.* 147:169-171.
- Liu P, Hao JW, Mo LP, Zhang ZH. 2015. Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions. *RSC Adv.* 5:48675-48704.
- Lobo HR, Singh BS, Shankarling GS. 2012a. Deep eutectic solvents and glycerol: A simple, environmentally benign and efficient catalyst/reaction media for synthesis of *N*-aryl phthalimide derivatives. *Green Chem. Lett. Rev.* 5:487-533.
- Lobo HR, Singh BS, Shankarling GS. 2012b. Bio-compatible eutectic mixture for multi-component synthesis: A valuable acidic catalyst of novel 2,3-dihydroquinazolin-4-(1*H*)-one derivatives. *Catal. Comm.* 27:179-183.
-

- 
- Lopes EF, Gonçalves LC, Vinueza JCG, Jacob RG, Perin G, Santi C, Lenardão EJ. 2015. DES as a green solvent to prepare 1,2-bis-organylseleno alkenes. Scope and Limitations. *Tetrahedron Lett.* 56:6890-6895.
- López-Fañdino R, Gill I, Vulfson EN. 1994. Protease-catalyzed synthesis of oligopeptides in heterogenous substrate mixtures. *Biotechnol. Bioeng.* 43:1024-1030.
- Mai NL, Ahn K, Koo YM. 2014. Methods for recovery of ionic liquids – A review. *Process Biochem.* 49:872-881.
- Maugeri Z, Dominguez de Maria P. 2012. Novel choline-chloride-based deep-eutectic-solvents with renewable hydrogen bond donors: levulinic acid and sugar-based polyols. *RSC Adv.* 2:421-425.
- Maugeri Z. 2014. Deep eutectic solvents: Properties and biocatalytic applications. Doktorska disertacija, Der RWTH Aachen University, Njemačka, 1-18 pp.
- Medina-Gonzalez Y, Camy S, Condoret JS. 2014. ScCO<sub>2</sub>/Green solvents: Biphasic promising systems for cleaner chemicals manufacturing. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2:2623-2636.
- Meshram G, Patil VD. 2009. Simple and efficient method for acetylation of alcohols, phenols, amines, and thiols using anhydrous NiCl<sub>2</sub> under solvent-free conditions. *Synth. Commun.* 39:4384-4395.
- Meyyanathan SN. 2012. Indian Patent 254676 – Process for synthesis of quinazolinones as antimycobacterial agents.
- Mihara M, Ishino Y, Minakara S, Komatsu M. 2003. Convenient *N*-formylation of secondary amines: KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-promoted synthesis of formamide derivatives *via* dichlorocarbene generated from chloroform. *Synthesis* 15:2317-2320.
- Mikami K. 2005. Green reaction media in organic synthesis. Blackwell Publishing Ltd. Oxford, UK. 3-7 pp.
- Morrison HG, Sun CC, Neervannan S. 2009. Characterization of thermal behavior of deep eutectic solvents and their potential as drug solubilization vehicles. *Int. J. Pharm.* 378:136-139.
- Muhammad N, Man Z, Elsheikh YA, Bustam MA, Abdul Mutalib MI. 2014. Synthesis and thermophysical properties of imidazolium-based Brønsted acidic ionic liquids. *J. Chem. Eng. Data.* 59:579-584.
-

---

Muthukur Bhojgowd MR, Nizam A, Pasha MA. 2010. Amberlite IR-120: A reusable catalyst for *N*-formylation of amines with formic acid using microwaves. *Chin. J. Catal.* 31:518-520.

Naik S, Bhattacharjya G, Kavala VR, Patel BK. 2004a. Mild and eco-friendly chemoselective acylation of amines in aqueous medium. *ARKIVOC* 1:55-63.

Naik S, Bhattacharjya G, Talukdar B, Patel BK. 2004b. Chemoselective acylation of amines in aqueous media. *Eur. J. Org. Chem.* 6:1254-1260.

Natesan S, Mohammed AR. 2004. Patent WO 2004037765 A1 – A process for the preparation of 3,4,5-trifluoronitrobenzene.

Naushad M, Alothman ZA, Khan AB, Ali M. 2012. Effect of ionic liquid on activity, stability, and structure of enzymes: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 51:555-560.

Niedermeyer H, Hallett JP, Villar-Garcia IJ, Hunt PA, Welton T. 2012. Mixtures of ionic liquids. *Chem. Soc. Rev.* 41:7780-7802.

Nkuku CA, LeSuer RJ. 2007. Electrochemistry in deep eutectic solvents. *J. Phys. Chem. B.* 111:13271-13277.

Nofle RE, Cady GH. 1966. Preparation and properties of some trifluoromethanesulfonates. *Inorg. Chem.* 5:2182–2184.

Nowrouzi N, Alizadeh SZ. 2013. In situ generated acylimidazolium acetate as an efficient catalyst and acylating agent for the acetylation of alcohols, phenols, and amines at ambient temperature. *Chin. J. Catal.* 34:1787-1790.

Ouarna S, K'tir H, Lakrouf S, Ghorab H, Amira A, Aouf Z, Berredjem M, Aouf NE. 2015. An eco-friendly and highly efficient route for *N*-acylation under catalyst-free conditions. *Orient. J. Chem.* 31:913-919.

Paiva A, Craveiro R, Aroso I, Martins M, Reis RL, Duarte ARC. 2014. Natural deep eutectic solvents – solvents for the 21<sup>st</sup> century. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 5:1063-1071.

Palomar J, Ferro VR, Torrecilla JS, Rodríguez F. 2007. Density and molar volume predictions using COSMO-RS for ionic liquids. An approach to solvent design. *Ind. Eng. Chem. Res.* 46:6041-6048.

Parnham ER, Drylie EA, Wheatley PS, Slawin AMZ, Morris RE. 2006a. Ionothermal materials synthesis using unstable deep-eutectic solvents as template-delivery agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45:4962-4966.

---

Parnham ER, Wheatley PS, Morris RE. 2006b. The ionothermal synthesis of SIZ-6 – a layered aluminophosphate. *Chem. Commun.* 380-382.

Pasha MA, Reddy MBM, Manjula K. 2010. Zinc dust: An extremely active and reusable catalyst in acylation of phenols, thiophenol, amines and alcohols in a solvent-free system. *Eur. J. Chem.* 1:385-387.

Petkovic M, Seddon KR, Rebelo LPN, Pereira CS. 2011. Ionic liquids: A pathway to environmental acceptability. *Chem. Soc. Rev.* 40:1383-1403.

Phadtare SB, Jarag KJ, Shankarling GS. 2013. Greener protocol for one pot synthesis of coumarin styryl dyes. *Dyes Pigments.* 97:105-112.

Phukan K, Ganguly M, Devi N. 2009. Mild and useful method for *N*-acylation of amines. *Synth. Comm.* 39:2694-2701.

Pillai RBC. 1993. Synthesis of secondary amines by reductive alkylation using copper chromite catalyst: Steric effect of carbonyl compounds. *J. Mol. Catal.* 84:125-129.

Plechova NV, Seddon KR. 2008. Applications of ionic liquids in the chemical industry. *Chem. Soc. Rev.* 37:123-150.

Prasad HS, Srinivasa GR, Gouda DC. 2005. Convenient, cost-effective, and mild method for the *N*-acetylation of anilines and secondary amines. *Synth. Commun.* 35:1189-1196.

Qureshi ZS, Deshmukh KM, Bhanage BM. 2014. Applications of ionic liquids in organic synthesis and catalysis. *Clean Techn. Environ. Policy* 16:1487-1513.

Radošević K, Cvjetko Bubalo M, Gaurina Srček V, Grgas D, Landeka Dragičević T, Radojčić Redovniković I. 2015. Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents. *Ecotox. Environ. Safe.* 112:46-53.

Rajput AP, Gore RP. 2011. *N*-Acylation in non-aqueous and aqueous medium – method of amide synthesis in non-peptide compounds. *Der Pharma Chem.* 3:409-421.

Ranke J, Stolte S, Störmann R, Arning J, Jastorff B. 2007. Design of sustainable chemical products – the example of ionic liquids. *Chem. Rev.* 107:2183-2206.

Rathi AK, Gawande MB, Zboril R, Varma RS. 2015. Microwave-assisted synthesis – catalytic applications in aqueous media. *Coord. Chem. Rev.* 291:68-94.

- Reddy TS, Narasimhulu M, Suryakiran N, Mahesh KC, Ashalatha K, Venkateswarlu Y. 2006. A mild and efficient acetylation of alcohols, phenols and amines with acetic anhydride using  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  as a catalyst under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 47:6825-6829.
- Reddy CR, Mahipal B, Yaragorla SR. 2008. Lewis acid catalyzed *N*-acylation of carbamides and oxazolidinones. *ARKIVOC* 2:250-257.
- Reddy MV, Kim JS, Lim KT, Jeong YT. 2014. Polyethylene glycol (PEG-400): An efficient green reaction medium for the synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]-pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-ones under catalyst-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 55:6459-6462.
- Reinhardt D, Ilgen F, Kralisch D, König B, Kreisel G. 2008. Evaluating the greenness of alternative reaction media. *Green Chem.* 10:1170-1181.
- Ruß C, König B. 2012. Low melting mixtures in organic synthesis – an alternative to ionic liquids? *Green Chem.* 14:2969-2982.
- Ryu I, Matsubara H, Emnet C, Gladysz A, Takeuchi S, Nakamura Y, Curran DP. 2005. Green reaction media in organic synthesis. Chapter 3: Fluorous solvents. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, 59-124 pp.
- Saikia UP, Hussain FL, Suri M, Pahari P. 2016. Selective *N*-acetylation of aromatic amines using acetonitrile as acylating agent. *Tetrahedron Lett.* 57:1158-1160.
- Shahbaz K, Mjalli FS, Hashim MA, AlNashef IM. 2011. Prediction of deep eutectic solvents densities at different temperatures. *Thermochim. Acta* 515:67-72.
- Shanab K, Neudorfer C, Schirmer E, Spreitzer H. 2013. Green solvents in organic synthesis: An overview. *Curr. Org. Chem.* 17:1179-1187.
- Shekhar AC, Kumar AR, Sathaiah G, Paul VL, Sridhar M, Rao PS. 2009. Facile *N*-formylation of amines using Lewis acids as novel catalysts. *Tetrahedron Lett.* 50:7099-7101.
- Sheldon RA. 2005. Green solvents for sustainable organic synthesis: State of the art. *Green Chem.* 7:267-278.
- Singh BS, Lobo HR, Pinjari DV, Jarg KJ, Pandit AB, Shankarling GS. 2013. Ultrasound and deep eutectic solvent (DES): A novel blend of techniques for rapid and energy efficient synthesis of oxazoles. *Ultrason. Sonochem.* 20:287-293.
- Skopek MA, Mohamoud MA, Ryder KS, Hillman AR. 2009. Nanogravimetric observation of unexpected ion exchange characteristics for polypyrrole film p-doping in a deep eutectic ionic liquid. *Chem. Commun.* 935-937.

- 
- Smiglak M, Reichert WM, Holbrey JD, Wilkes JS, Sun L, Thrasher JT, Kirichenko K, Singh S, Katritzky AR, Rogers RD. 2006. Combustible ionic liquids by design: Is laboratory safety another ionic liquid myth? *Chem. Commun.* 24:2554-2556.
- Smith EL, Abbott AP, Ryder KS. 2014. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. *Chem. Rev.* 114:11060-11082.
- Stott PW, Williams AC, Barry BW. 1998. Transdermal delivery from eutectic systems: Enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *J. Control. Release* 50:297-308.
- Sun H, Li Y, Wu X, Li GH. 2013. Theoretical study on the structures and properties of mixtures of urea and choline chloride. *J. Mol. Model.* 19:2433-2441.
- Tang B, Row KH. 2013. Recent developments in deep eutectic solvents in chemical sciences. *Monatsh. Chem.* 144:1427-1455.
- Valeur E, Bradley M. 2009. Amide bond formation: Beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.* 38:606-631.
- Vojvodić V. 2009. Zaštita okoliša: Zelena proizvodnja u farmaceutskoj industriji i smanjenja troškova. *Kem Ind.* 58:32-33.
- Wang XJ, Yang Q, Liu F, You Q-D. 2008. Microwave-assisted synthesis of amide under solvent-free conditions. *Synth. Commun.* 38:1028-1035.
- Wang GW, Yuan TT, Li DD. 2011. One-pot formation of C–C and C–N bonds through palladium-catalyzed dual C–H activation: Synthesis of phenanthridinones. *Angew. Chem., Int. Ed.* 50:1380-1383.
- Wang P, Ma FP, Zhang ZH. 2014. L-(+)-Tartaric acid and choline chloride based deep eutectic solvent: An efficient and reusable medium for synthesis of *N*-substituted pyrroles via Clauson-Kaas reaction. *J. Mol. Liq.* 198:259-262.
- Weaver KD, Kim HJ, Sun J, MacFarlane DR, Elliott GD. 2010. Cyto-toxicity and biocompatibility of a family of choline phosphate ionic liquids designed for pharmaceutical applications. *Green Chem.* 12:507-513.
- Wiklund P. 2004. Synthesis of heterocycles from anthranilic acid and its derivatives. Karolinska University Press. Stockholm, Švedska, 4-16 pp.
- Wilkes JS, Zaworotko MJ. 1992. Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 965-967.
-



- 
- Wilkes JS. 2002. A short history of ionic liquids – from molten salts to neoteric solvents. *Green Chem.* 4:73-80.
- Wu SH, Caparanga AR, Leron RB, Li MH. 2012. Vapor pressure of aqueous choline chloride-based deep eutectic solvents (ethaline, glycerine, maline and reline) at 30-70 °C. *Themochim. Acta* 544:1-5.
- Wuts PGM, Greene TW. 2007. Greene's protective groups in organic synthesis, 4<sup>th</sup> edition. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA, 773-776, 803, 894-902 pp.
- Xue H, Verma R, Shreeve JM. 2006. Review of ionic liquids with fluorine-containing anions. *J. Fluor. Chem.* 127:159-176.
- Yadav JS, Narsaiah AV, Basak AK, Goud PR, Sreenu D, Nagaiah K. 2006. Niobium pentachloride: An efficient catalyst for the selective acetylation of amines and thiols under mild conditions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 255:78-80.
- Yadav A, Pandey S. 2014. Densities and viscosities of (choline chloride + urea) deep eutectic solvent and its aqueous mixtures in the temperature range 293.15 K to 363.15 K. *J. Chem. Eng. Data* 59:2221-2229.
- Yadav A, Trivedi S, Rai R, Pandey S. 2014. Densities and dynamic viscosities of (choline chloride + glycerol) deep eutectic solvent and its aqueous mixtures in the temperature range (283.15–363.15) K. *Fluid Phase Equilib.* 367:135-142.
- Yang J, Tan JN, Gu YL. 2012. Lactic acid as an invaluable bio-based solvent for organic reactions. *Green Chem.* 14:3304-3317.
- Ye CF, Shreeve JM. 2007. Rapid and accurate estimation of densities of room-temperature ionic liquids and salts. *J. Phys. Chem. A* 111:1456-1461.
- Zhang W. 2009. Green chemistry aspects of fluorous techniques – opportunities and challenges for small-scale organic synthesis. *Green Chem.* 11:911-920.
- Zhang Q, Zhang S, Deng Y. 2011. Recent advances in ionic liquid catalysis. *Green Chem.* 10:2619-2637.
- Zhang Q, De Oliveira-Vigier K, Royer S, Jerome FJ. 2012. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.* 41:7108-7146.
- Zhang Q, Chen C. 2014. Direct acylation of aryl amines using dimethylformamide and dimethylacetamide as the acyl resources. *J. Saudi Chem. Soc.* 20:114-119.
-



Zhang Y, Ji X, Lu X. 2015. Novel materials for carbon dioxide mitigation technology. Chapter 3: Choline-based deep eutectic solvents for mitigating carbon dioxide emissions. Elsevier, 87-106 pp.

Zhao D, Liao Y, Zhang Z. 2007. Toxicity of ionic liquids. *Clean* 35:42-48.

Zhao H, Baker GA. 2013. Ionic liquids and deep eutectic solvents for biodiesel synthesis: A review. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 88:3-12.

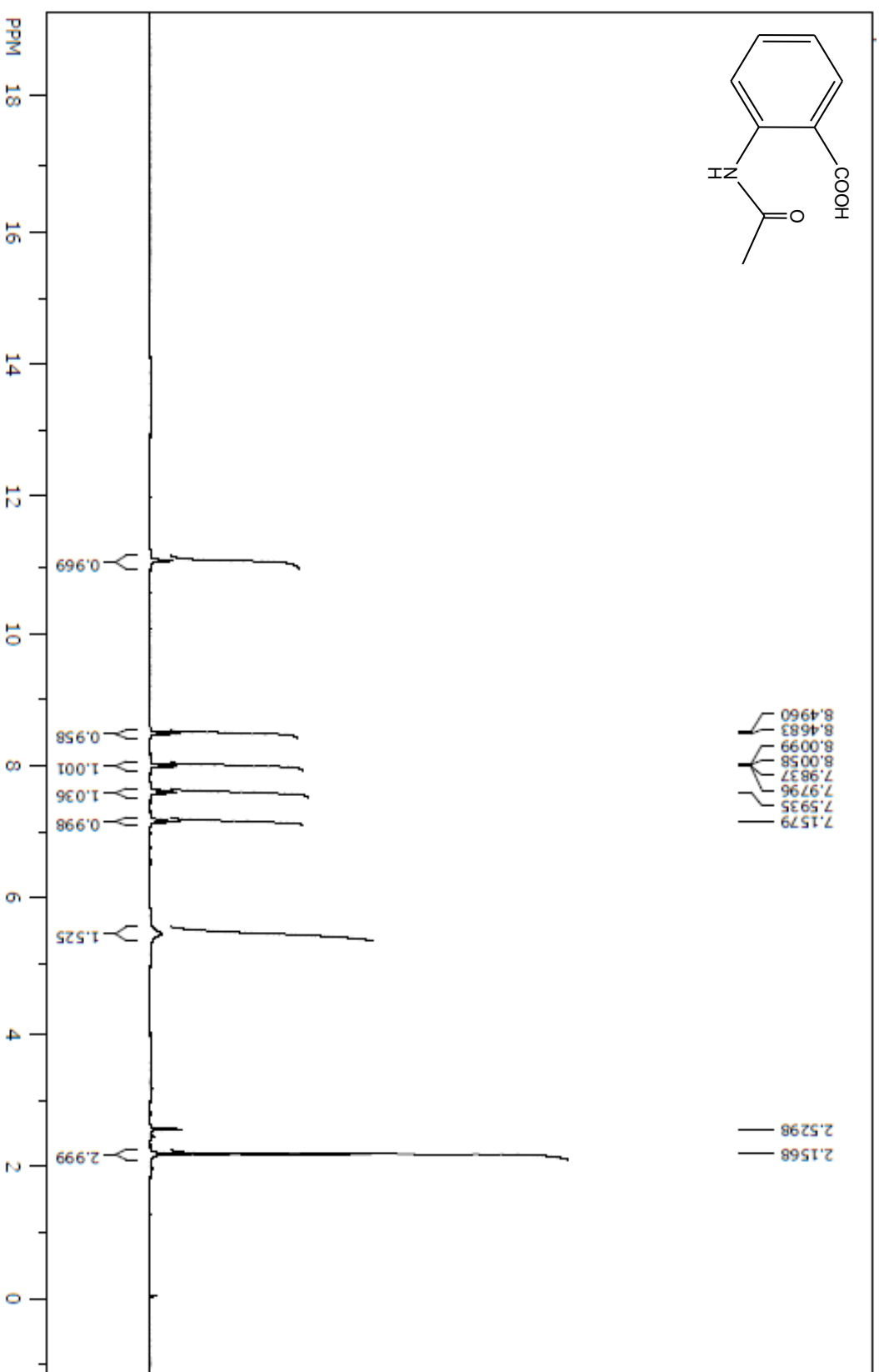
Zhao H, Zhang C, Crittle TD. 2013. Choline-based deep eutectic solvents for enzymatic preparation of biodiesel from soybean oil. *J. Mol. Catal. B Enzym.* 85-86:243-247.

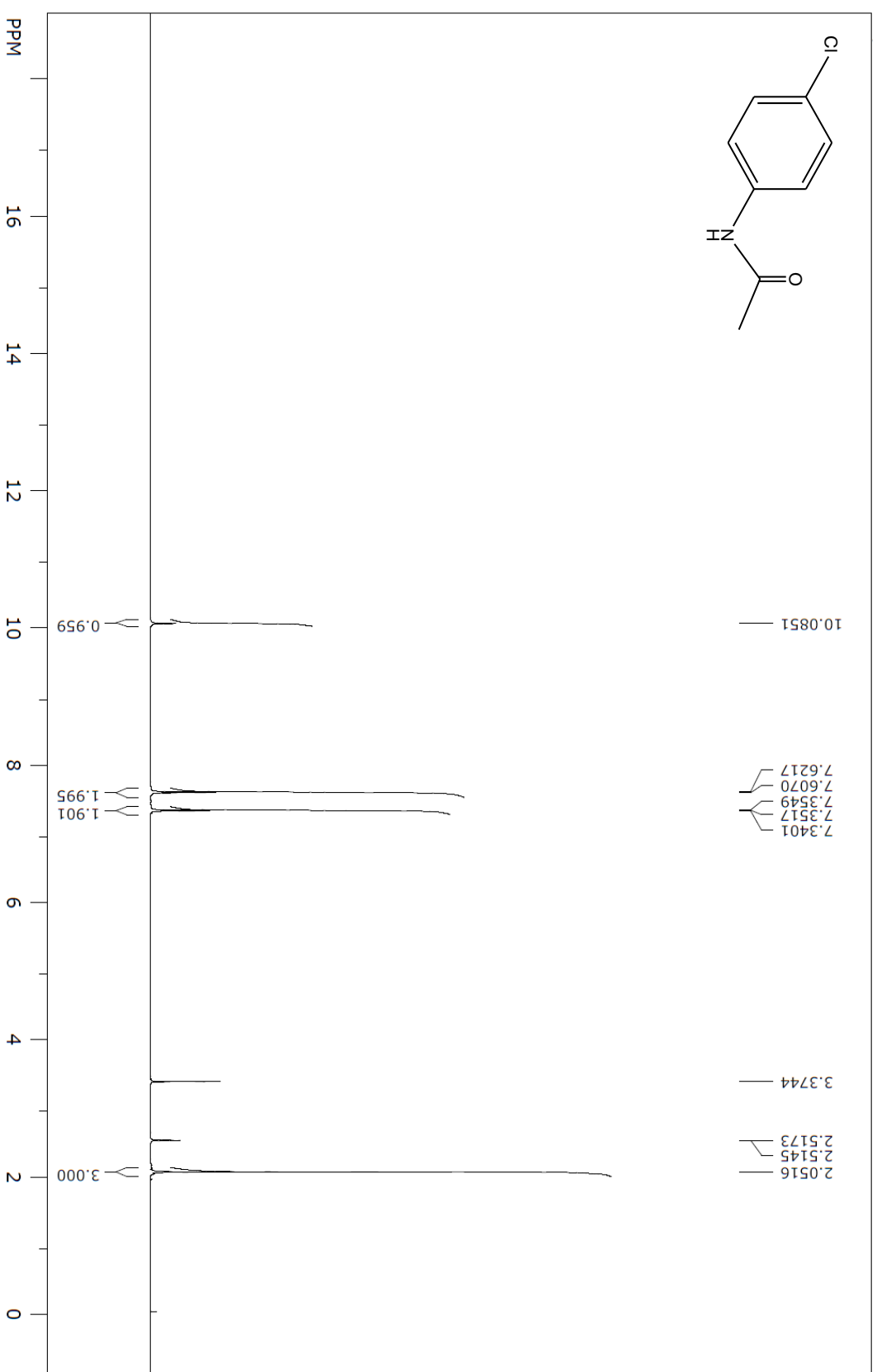
Zhou B, Yang J, Li M, Gu Y. 2011. Gluconic acid aqueous solution as a sustainable and recyclable promoting medium for organic reactions. *Green Chem.* 13:2204-2211.

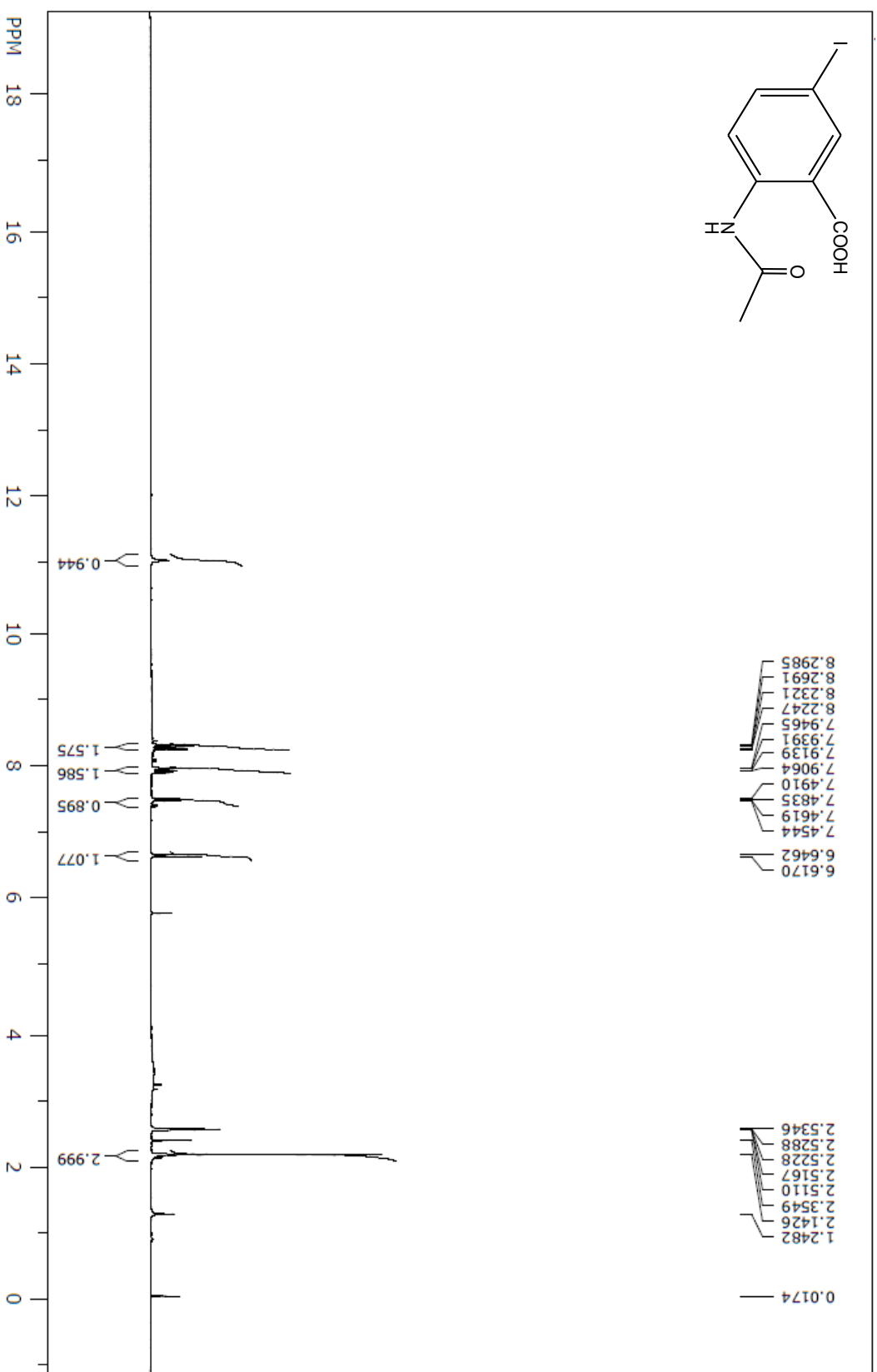
Zhu A, Jiang T, Han B, Zhang J, Xie Y, Ma X. 2007. Supported choline chloride/urea as a heterogeneous catalyst for chemical fixation of carbon dioxide to cyclic carbonates. *Green Chem.* 9:169-172.

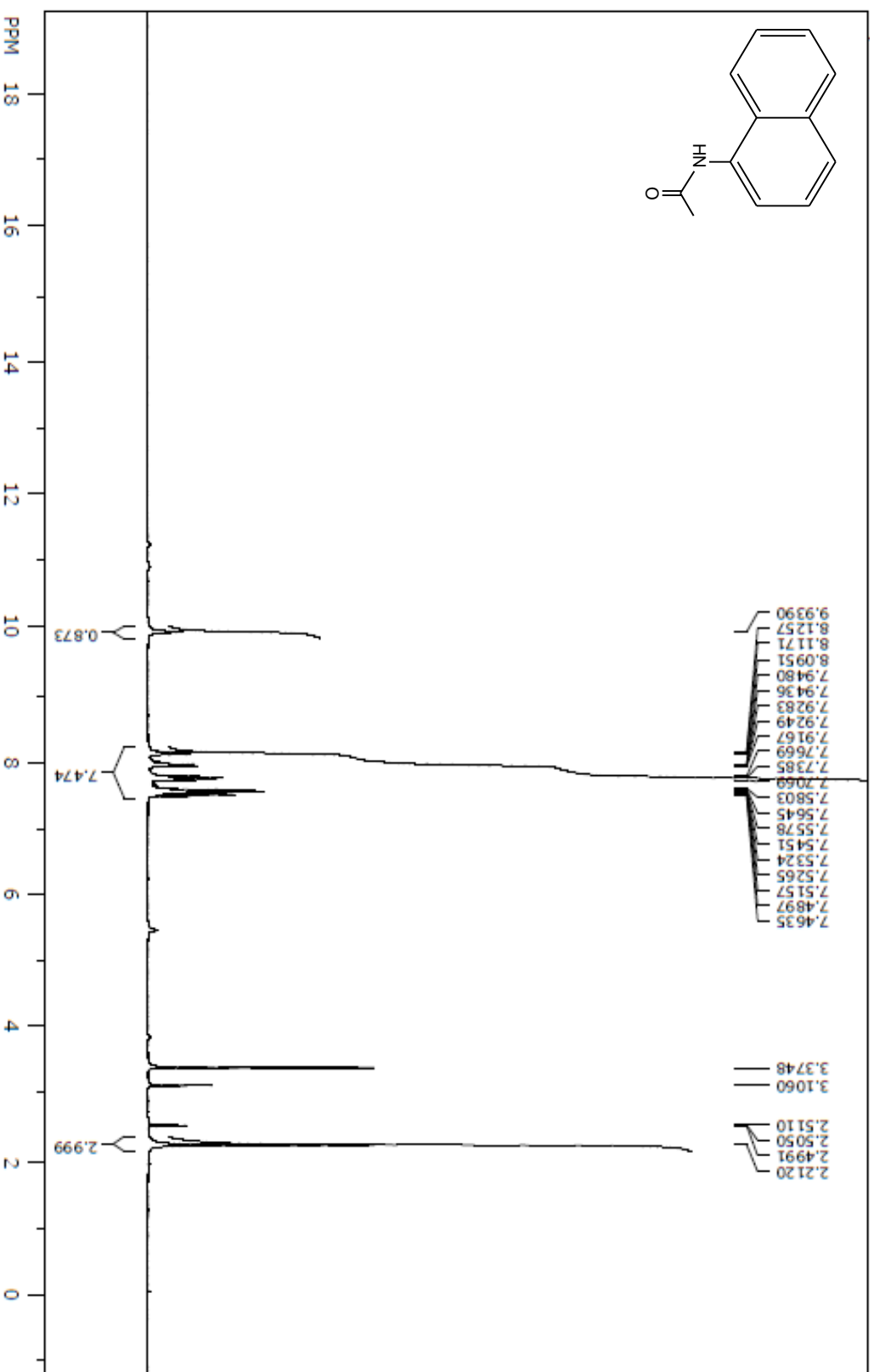
## **8. PRILOZI**

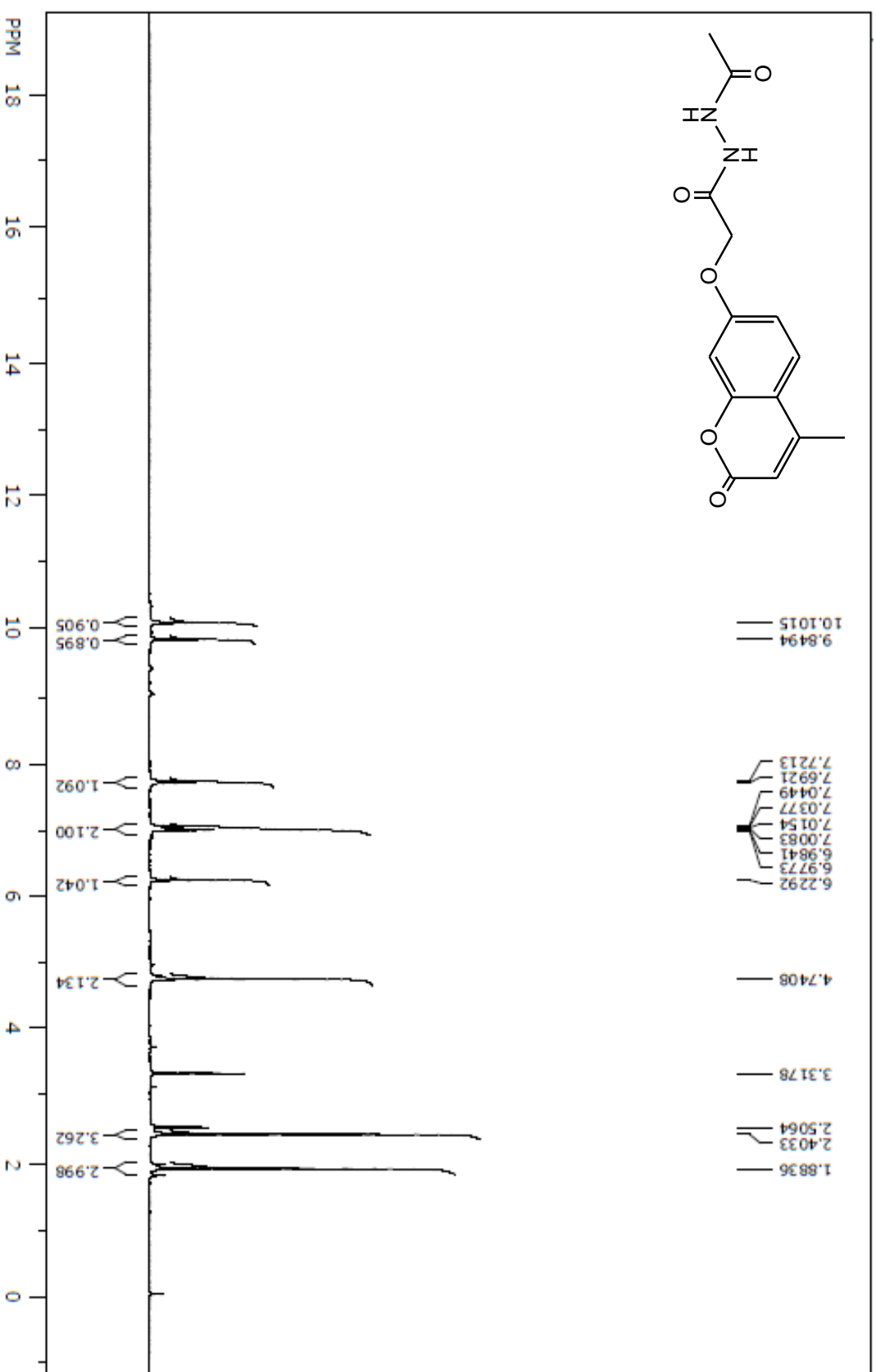
### **8.1. $^1\text{H}$ NMR spektri *N*-acetiliranih amina**

8.1.1. *N*-Acetilantranilna kiselina (1)

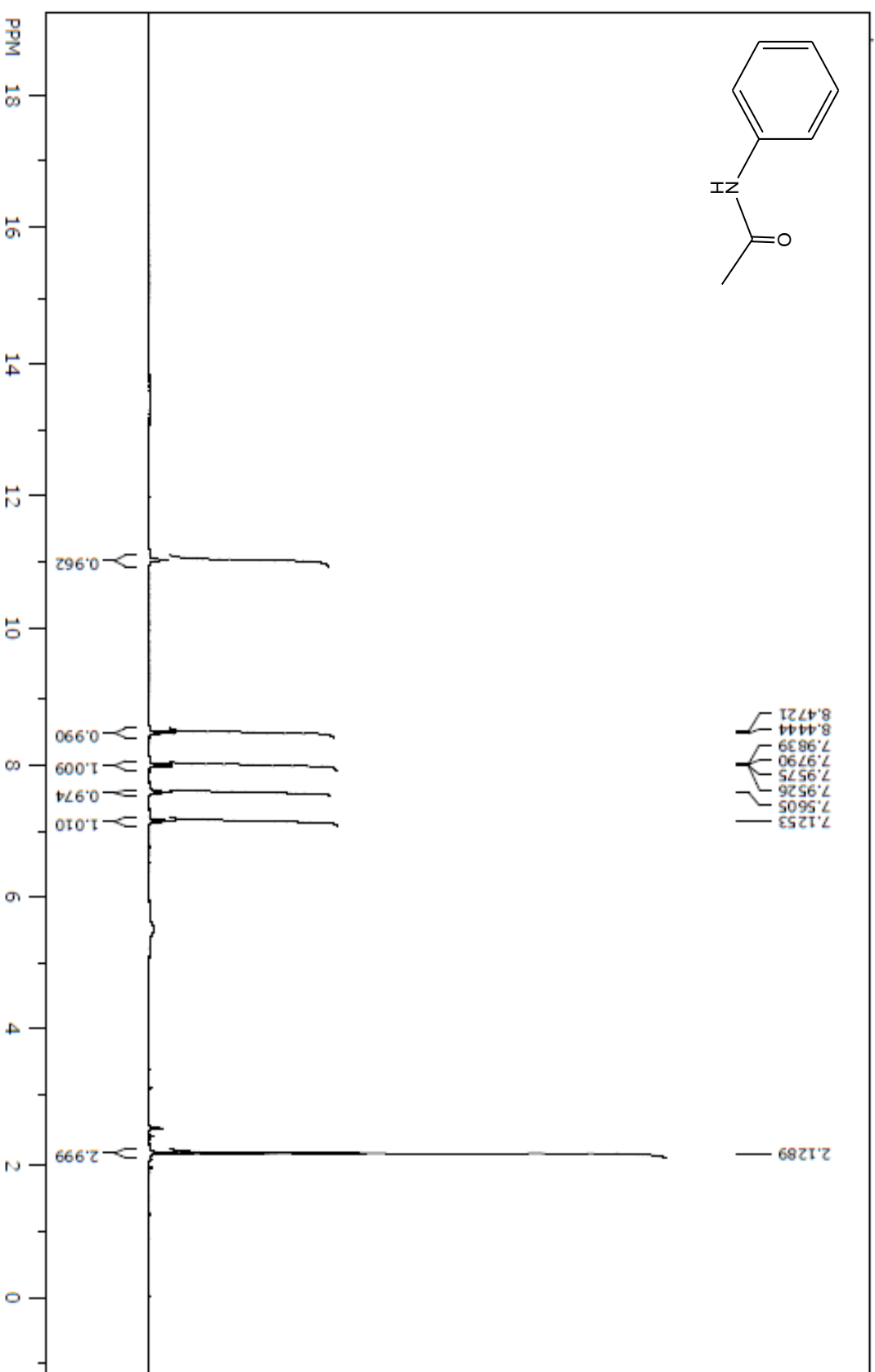
8.1.2. *N*-(4-Klorfenil)acetamid (2)

8.1.3. *N*-Acetil-5-jodantranilna kiselina (3)

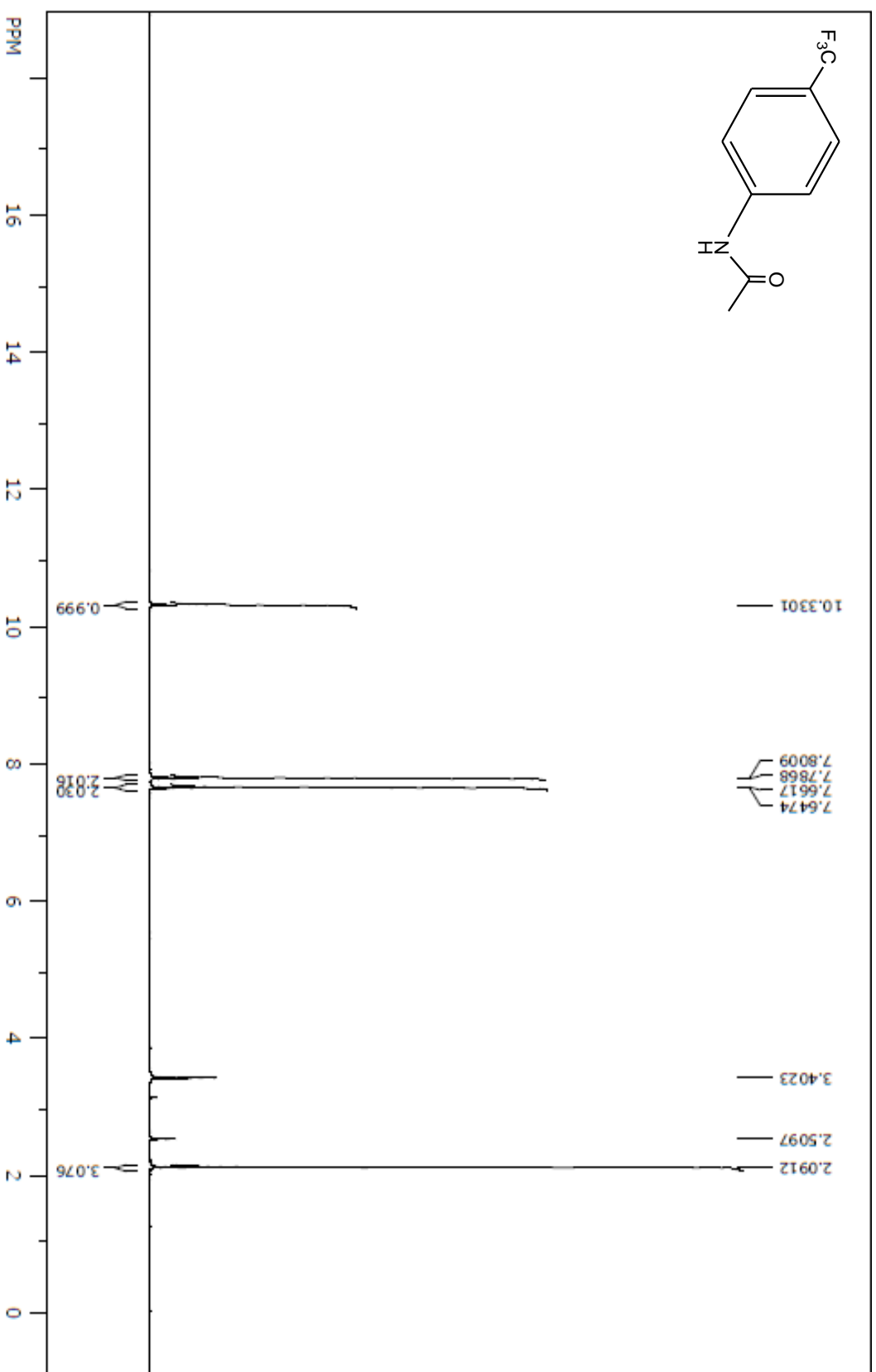
8.1.4. *N*-(Nafthalen-1-il)acetamid (4)

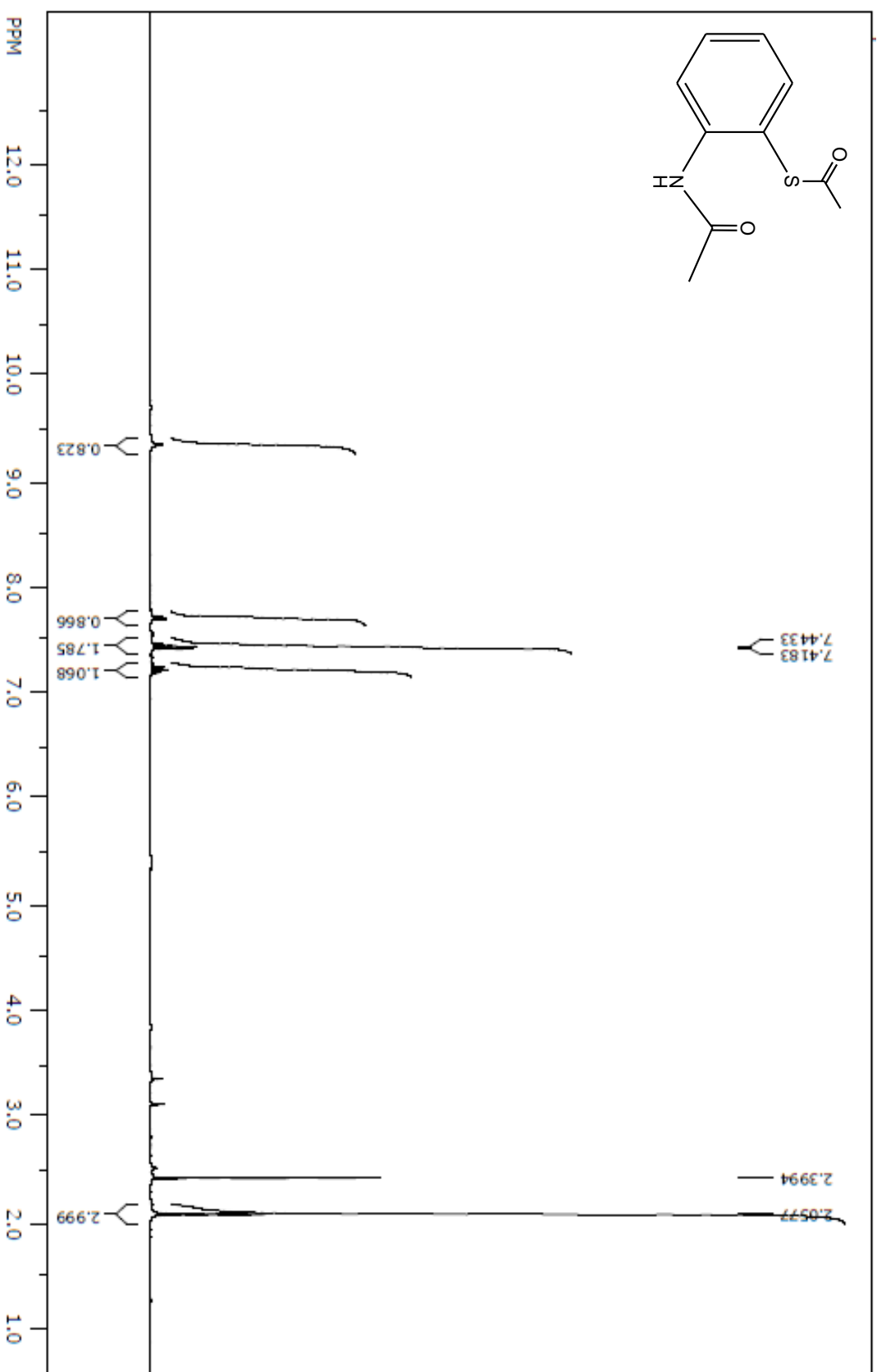
8.1.5. *N'*-Acetil-2-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-iloksi)acetohidrazid (5)

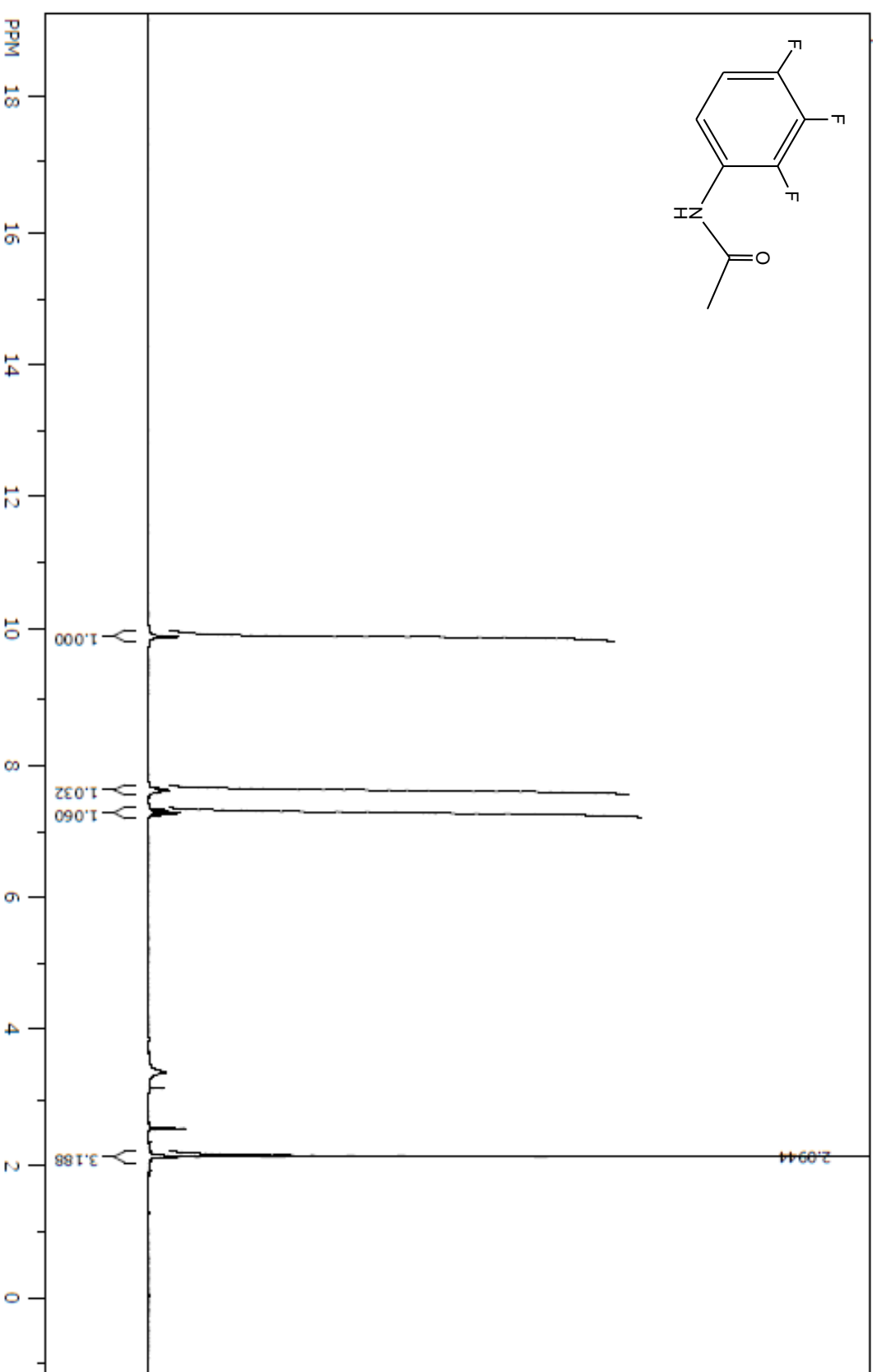


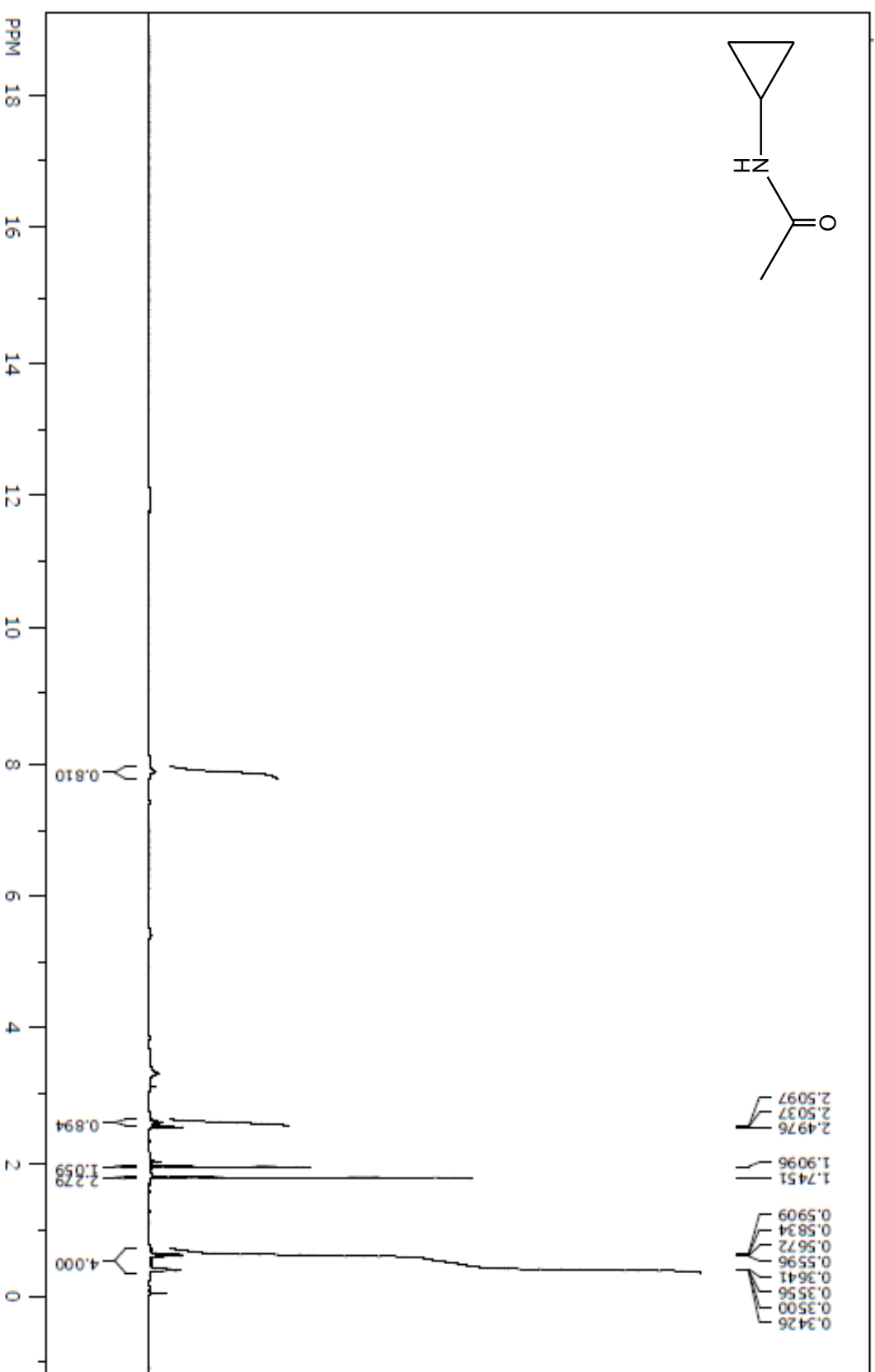
8.1.6. *N*-Fenilacetamid (6)

## 8.1.7. N-[4-(Trifluormetil)fenil]acetamid (7)

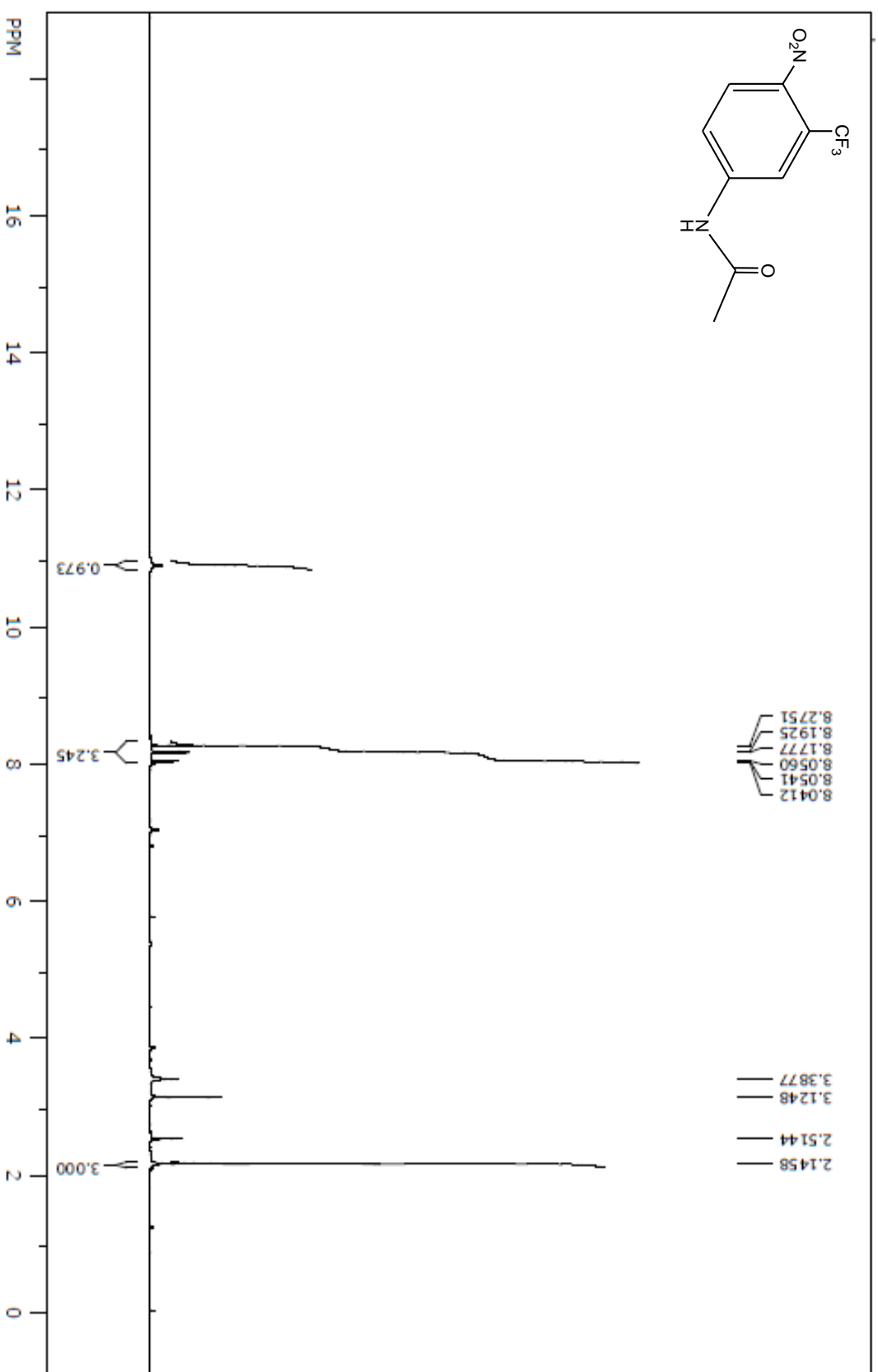


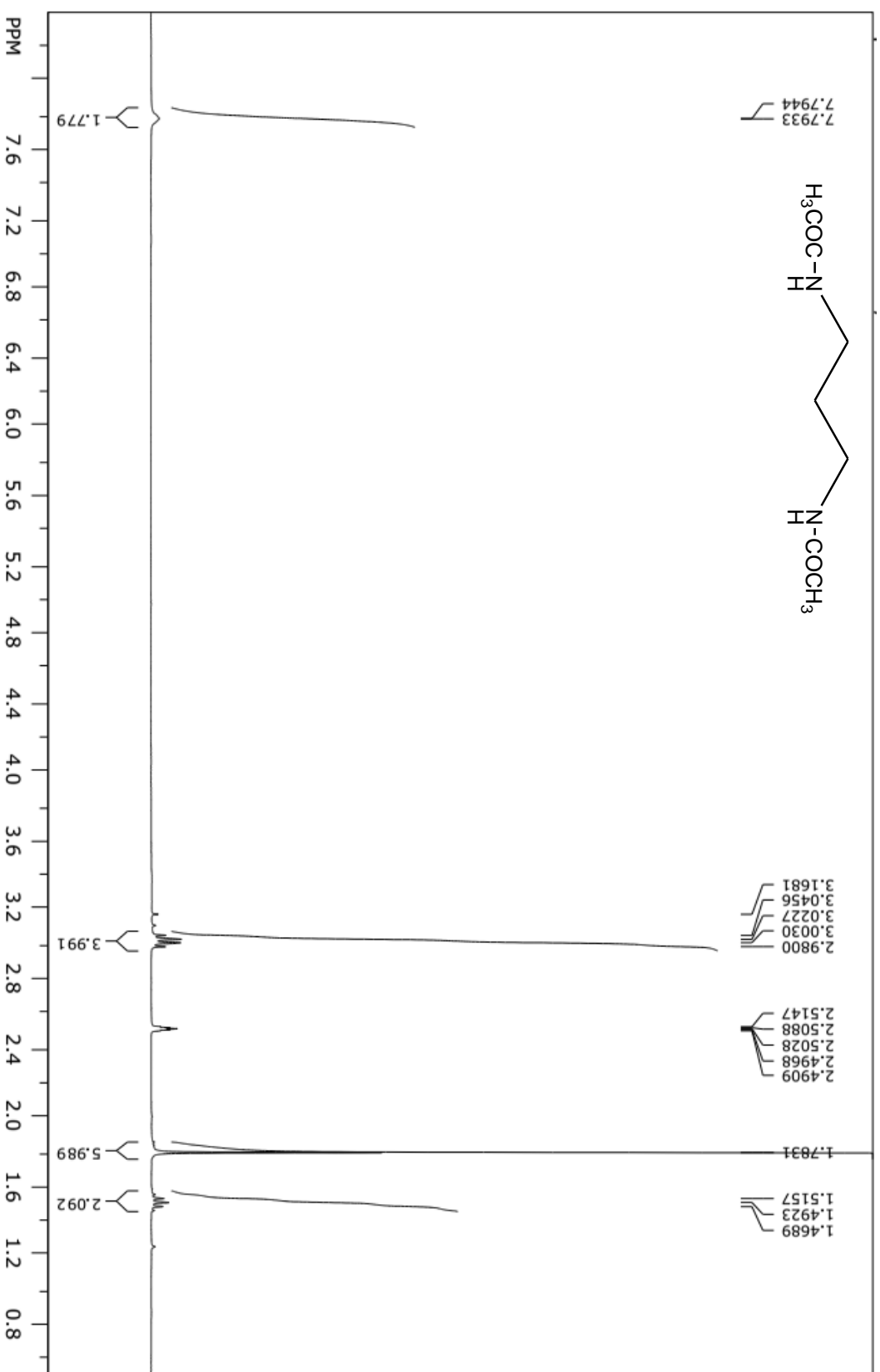
8.1.8. *S*-(2-Acetamidofenil)tiacetat (8)

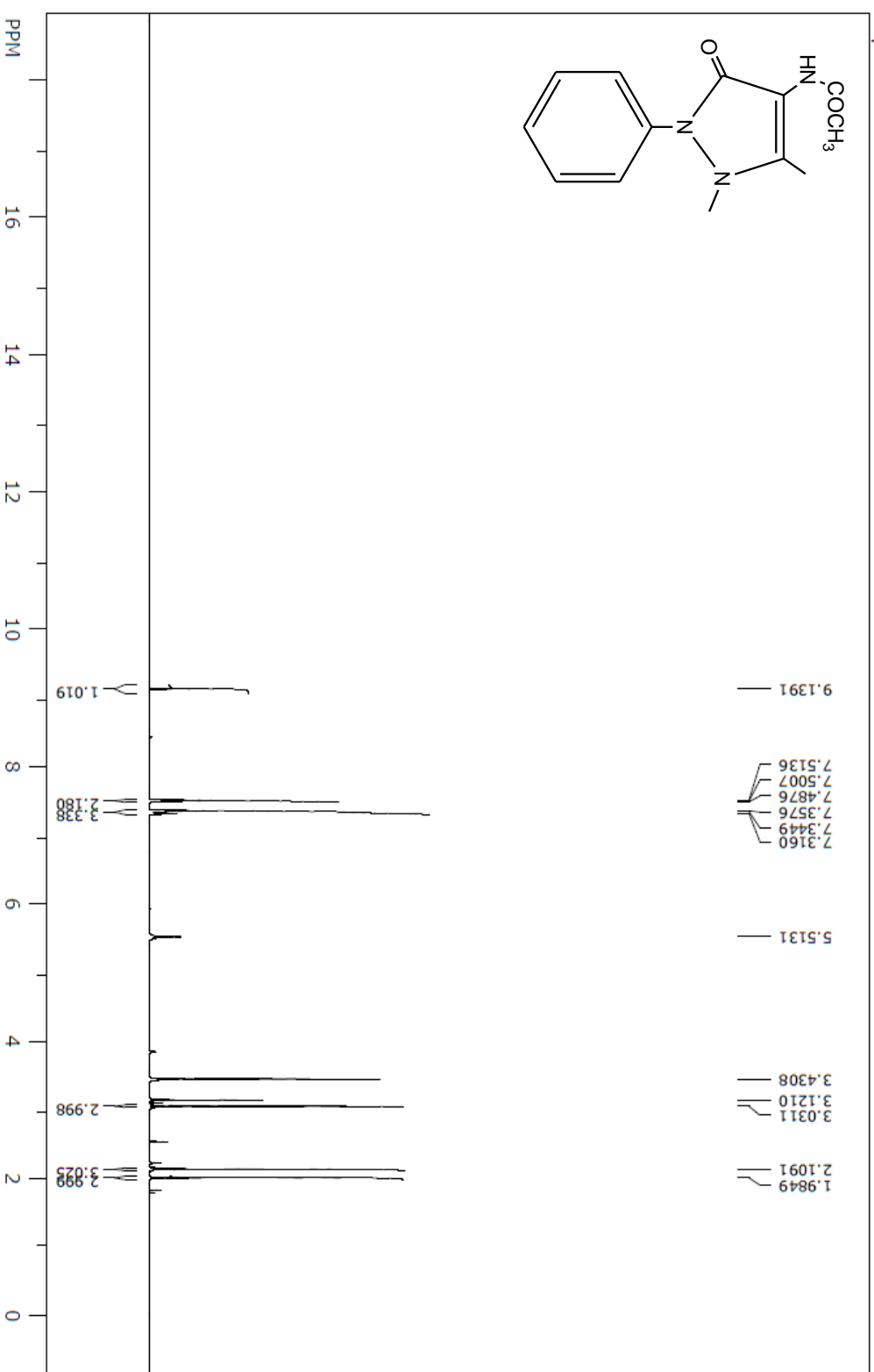
8.1.9. *N*-(2,3,4-Trifluorfenil)acetamid (9)

8.1.10. *N*-Ciklopropilacetamid (10)

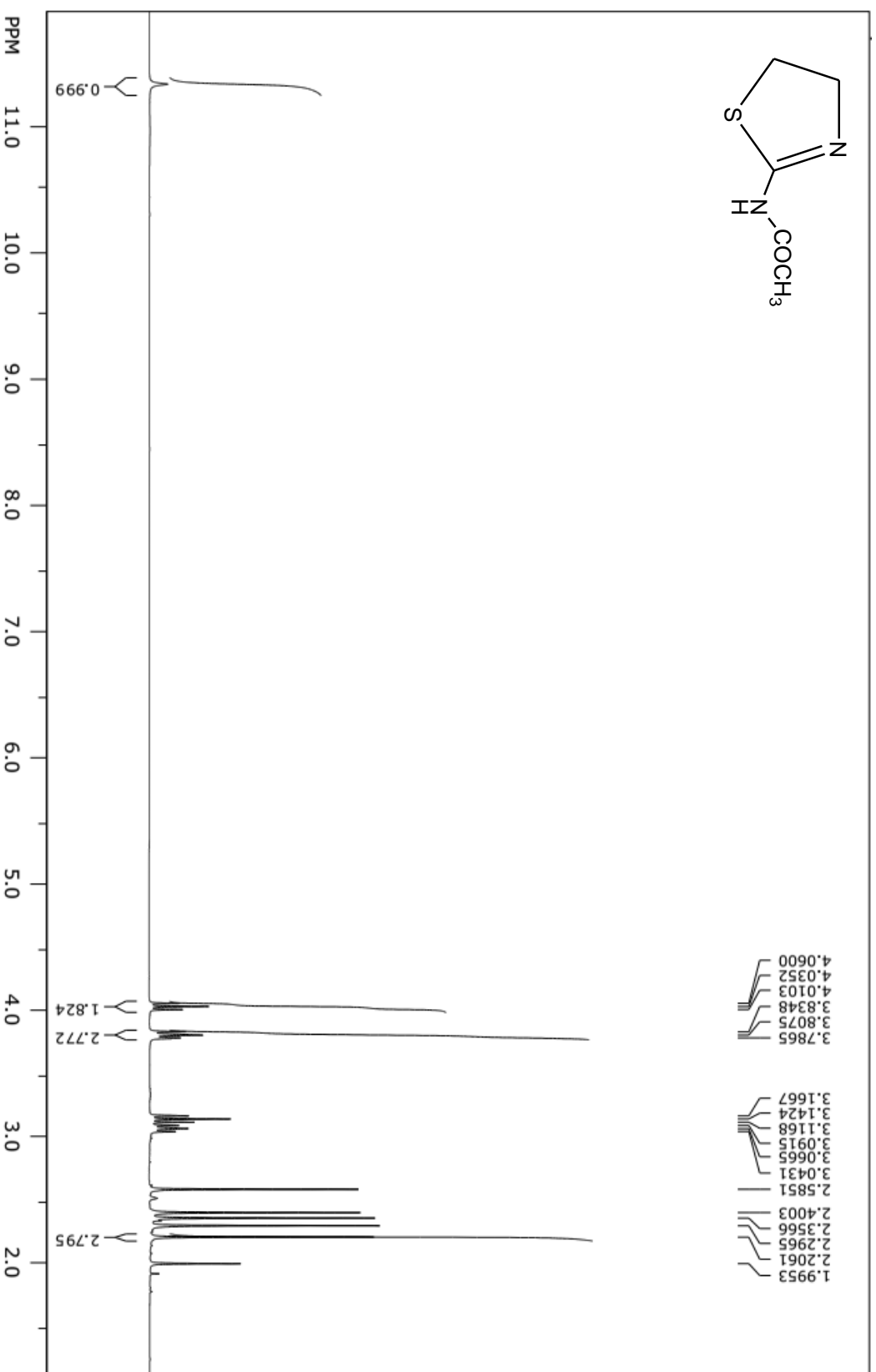
## 8.1.11. N-[4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil]acetamid (11)



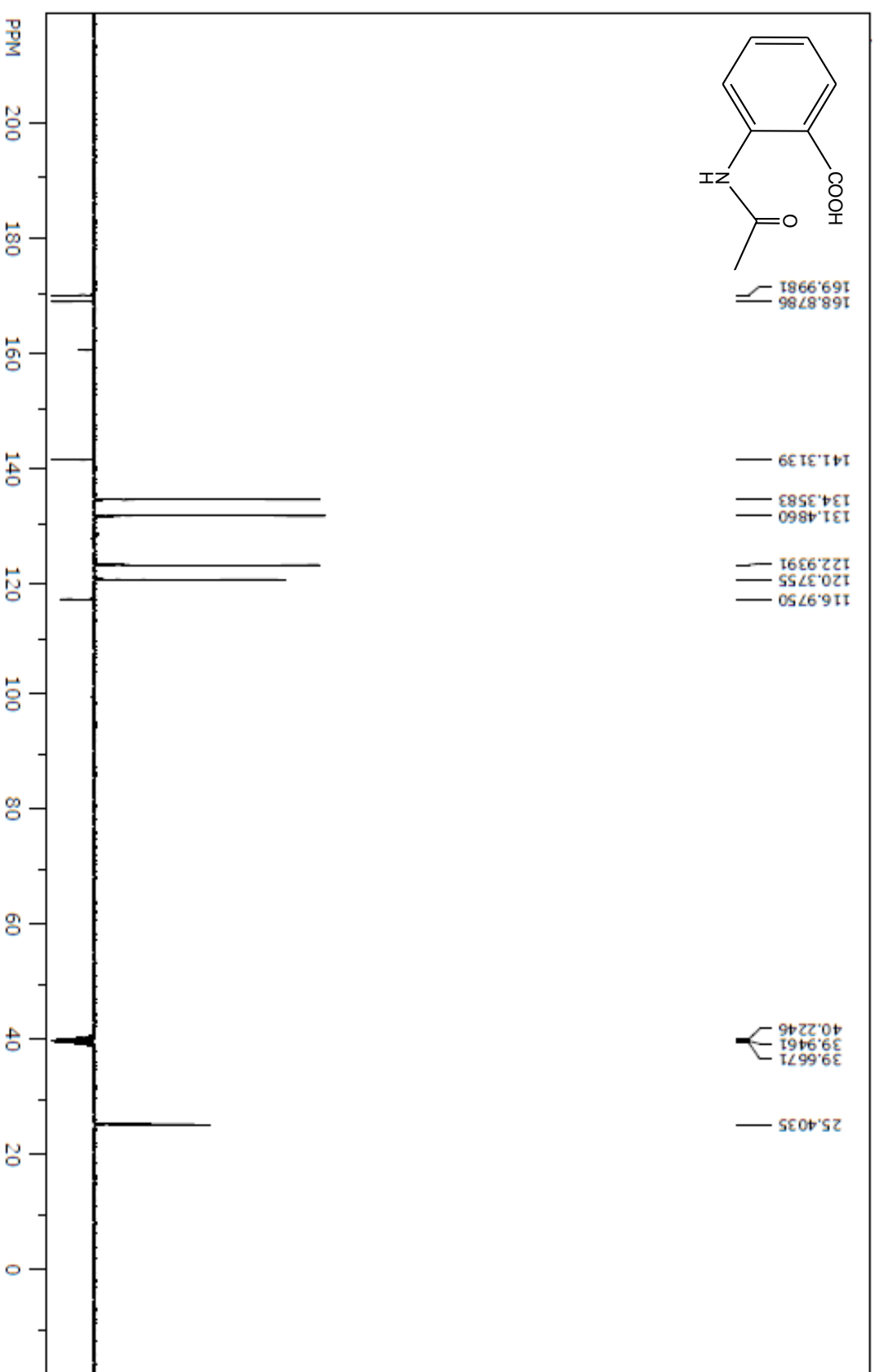
8.1.12. *N,N'*-Diacetil-1,3-propandiamin (12)

8.1.13. *N*-(2-Fenil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)acetamid (13)

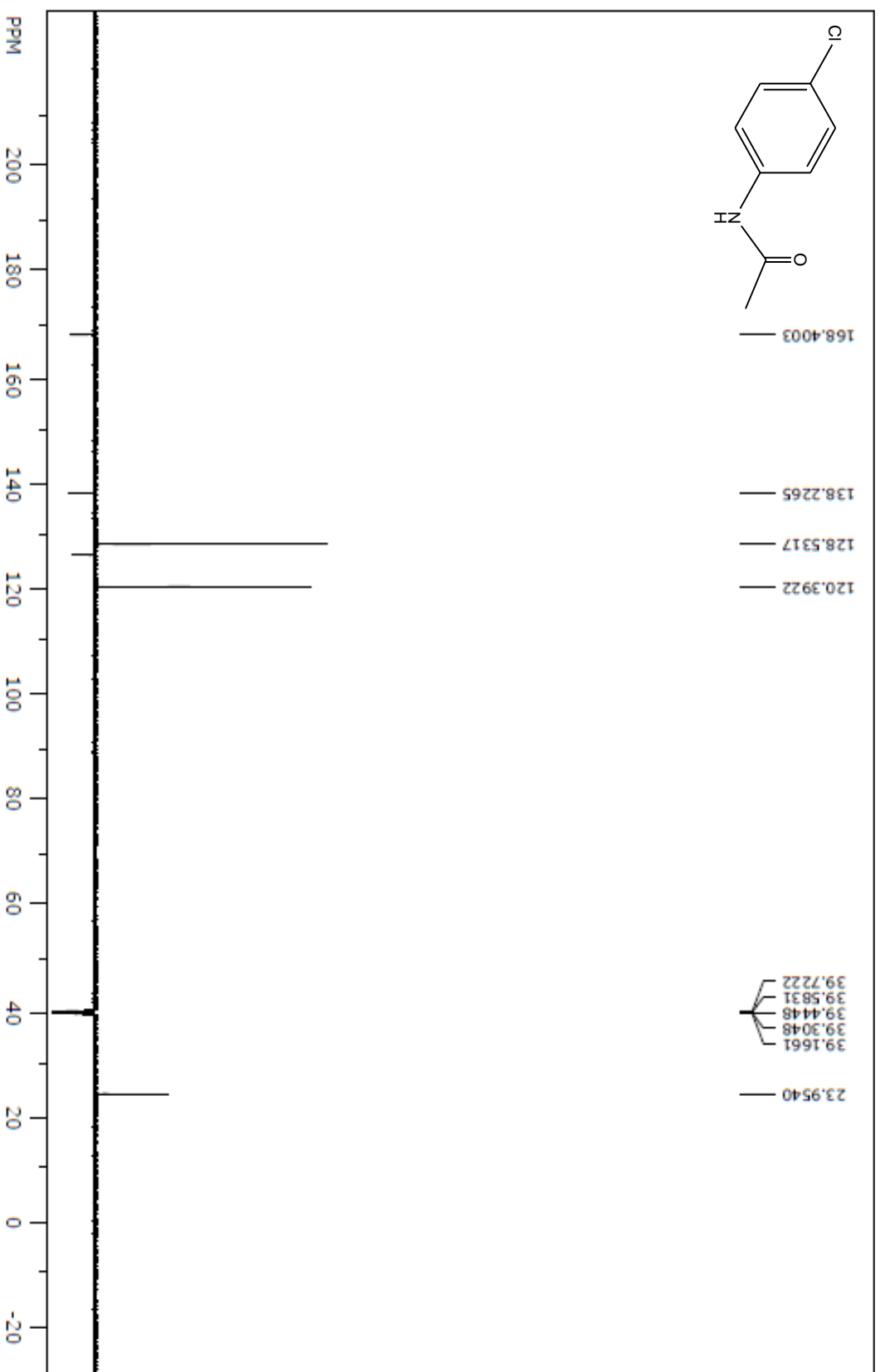


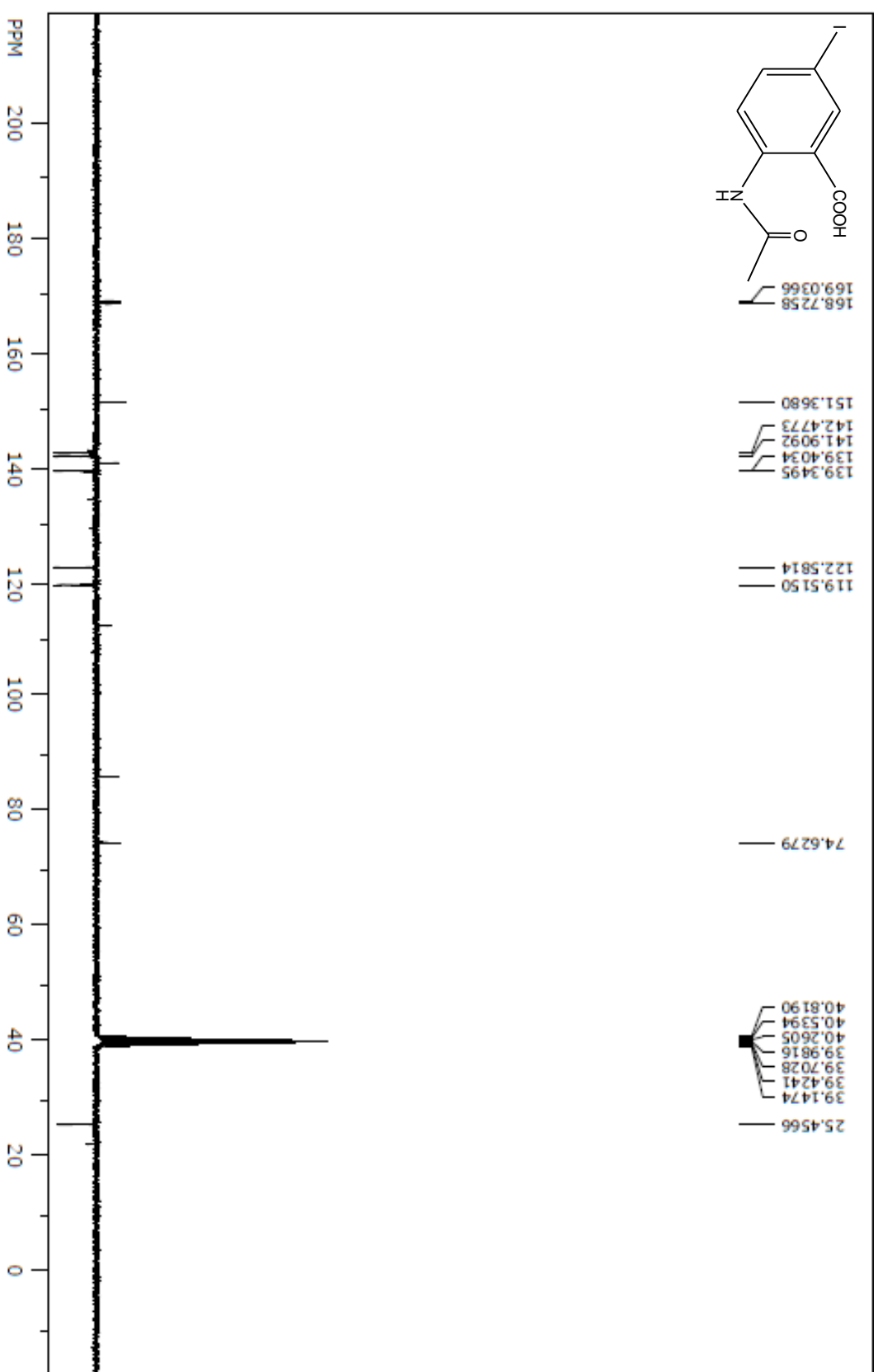
8.1.14. *N*-(2-Acetamido)-2-tiazolin (14)

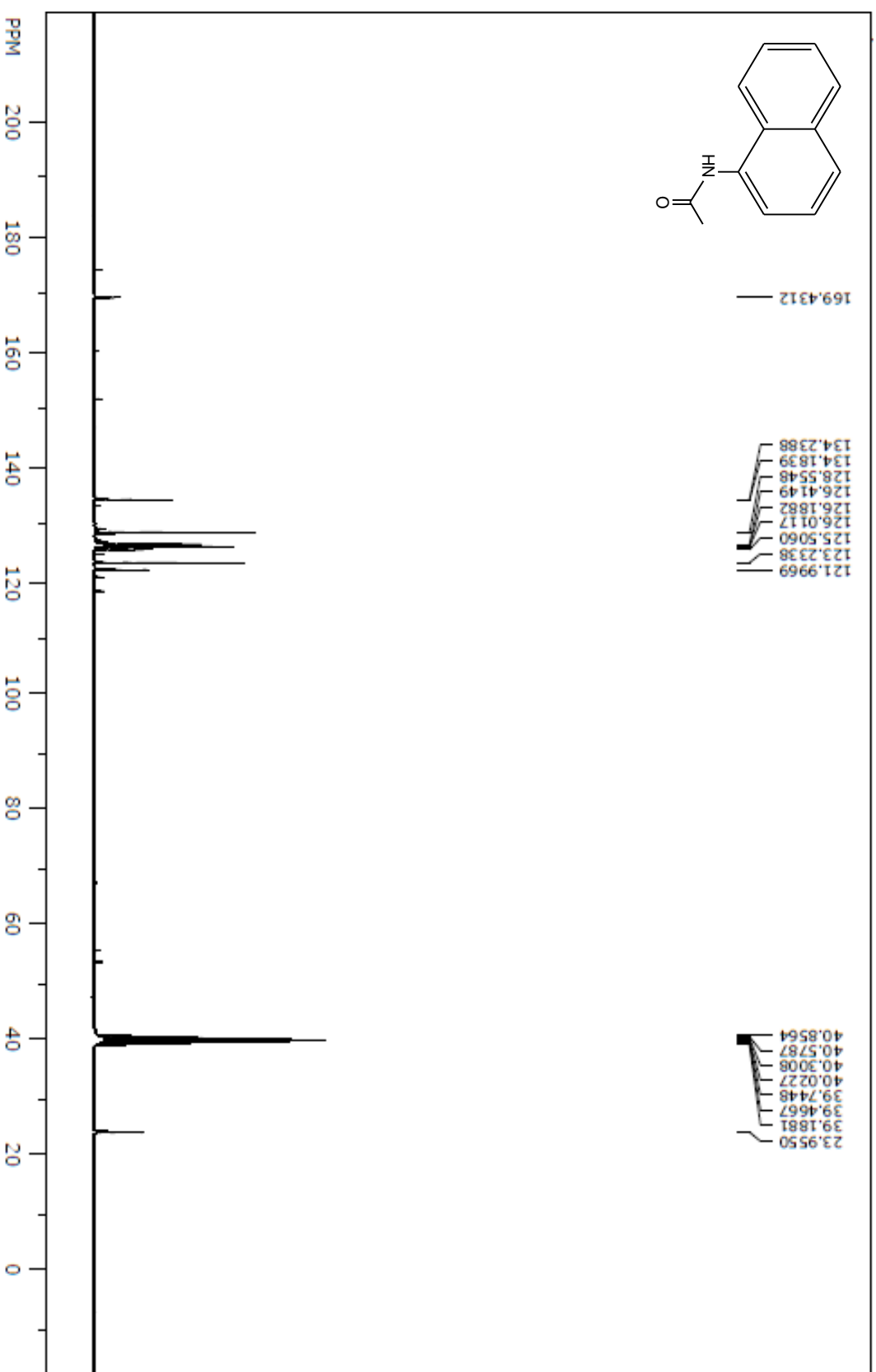
## **8.2. $^{13}\text{C}$ NMR spektri *N*-acetiliranih amina**

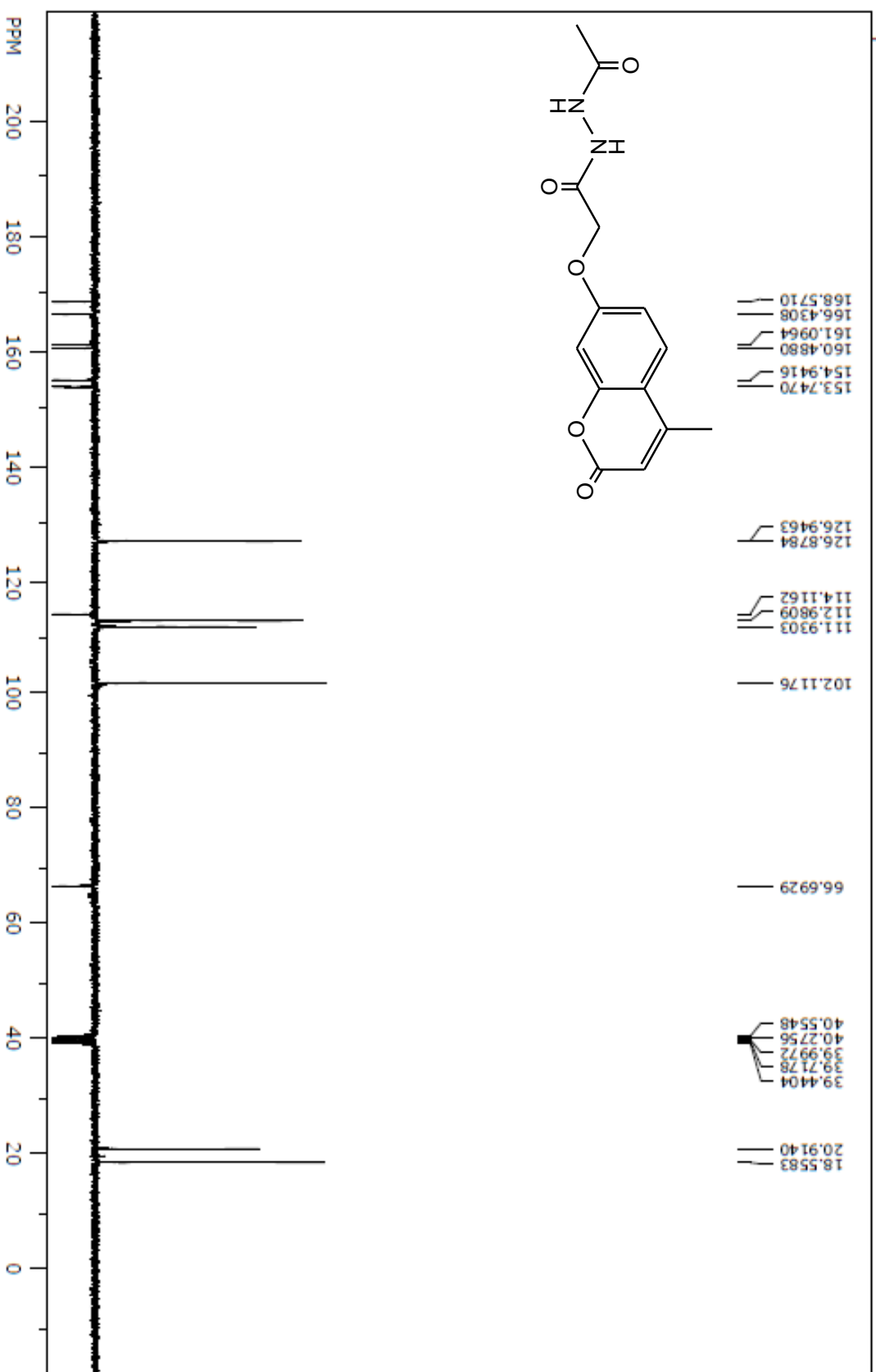
8.2.1. *N*-Acetilantranilna kiselina (1)

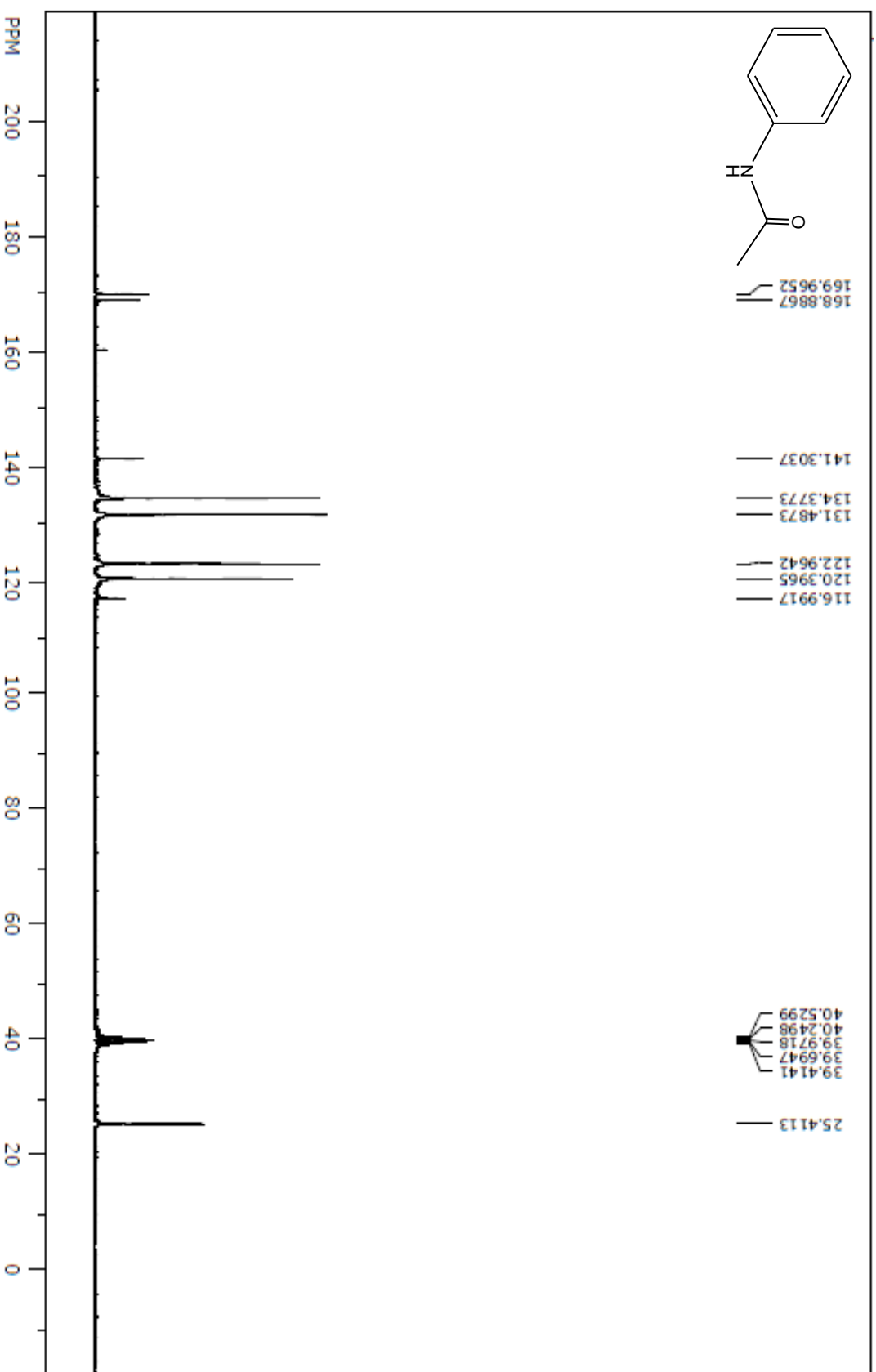
## 8.2.2. N-(4-Klorfenil)acetamid (2)



8.2.3. *N*-Acetil-5-jodantranilna Kiselina (3)

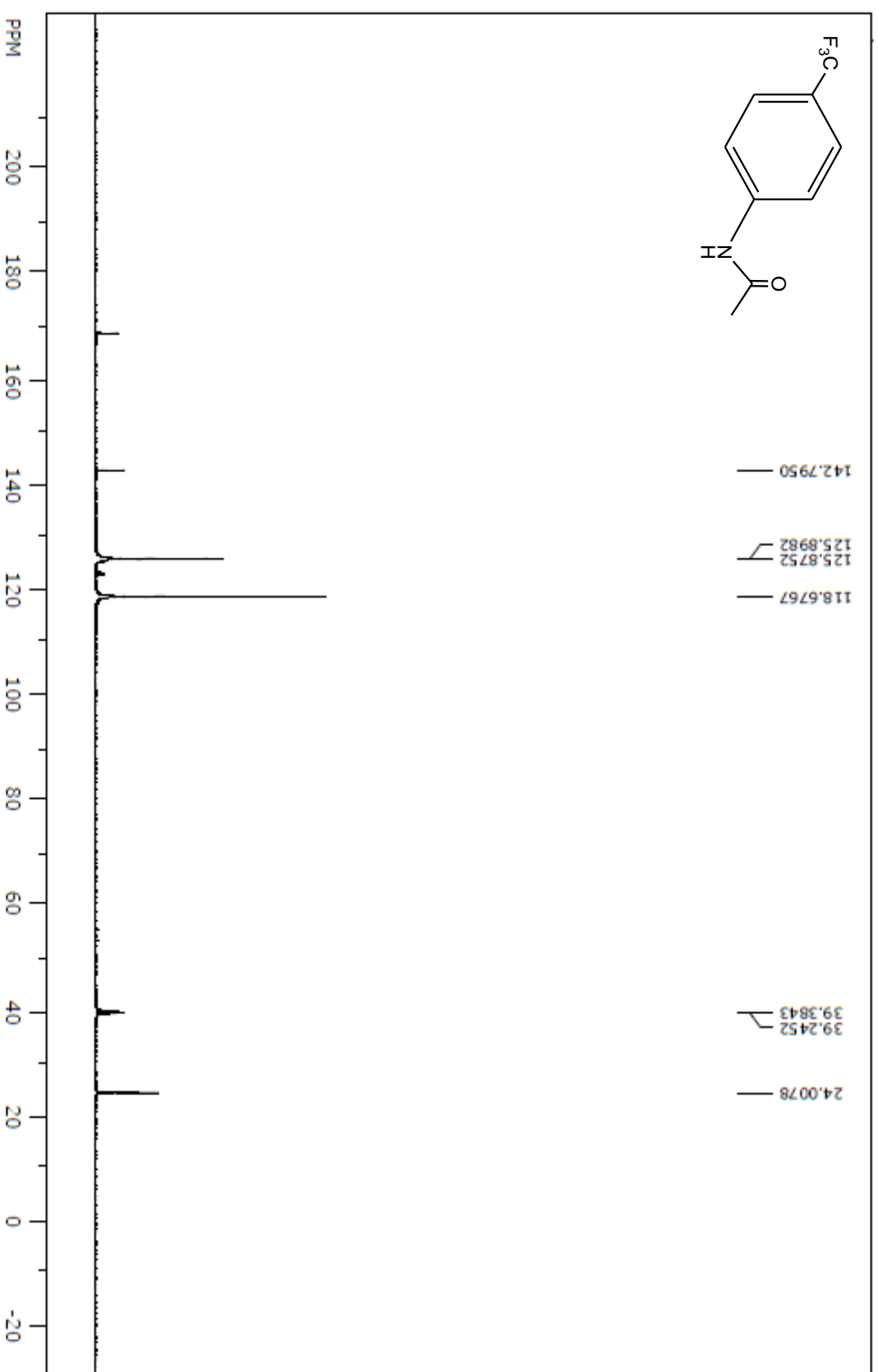
8.2.4. *N*-(Nafalen-1-il)acetamid (4)

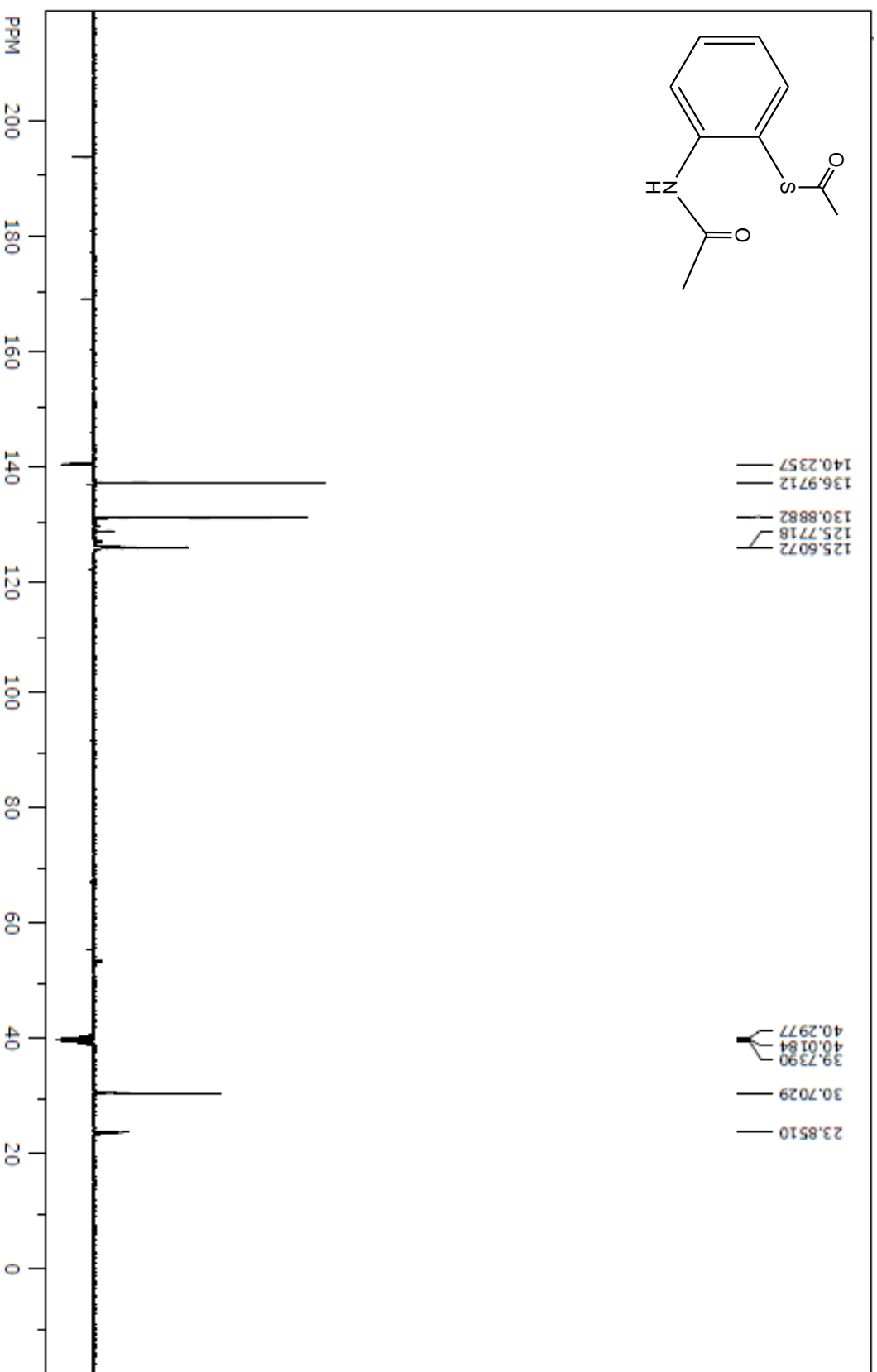
8.2.5. *N'*-Acetil-2-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-iloksi)acetohidrazid (5)

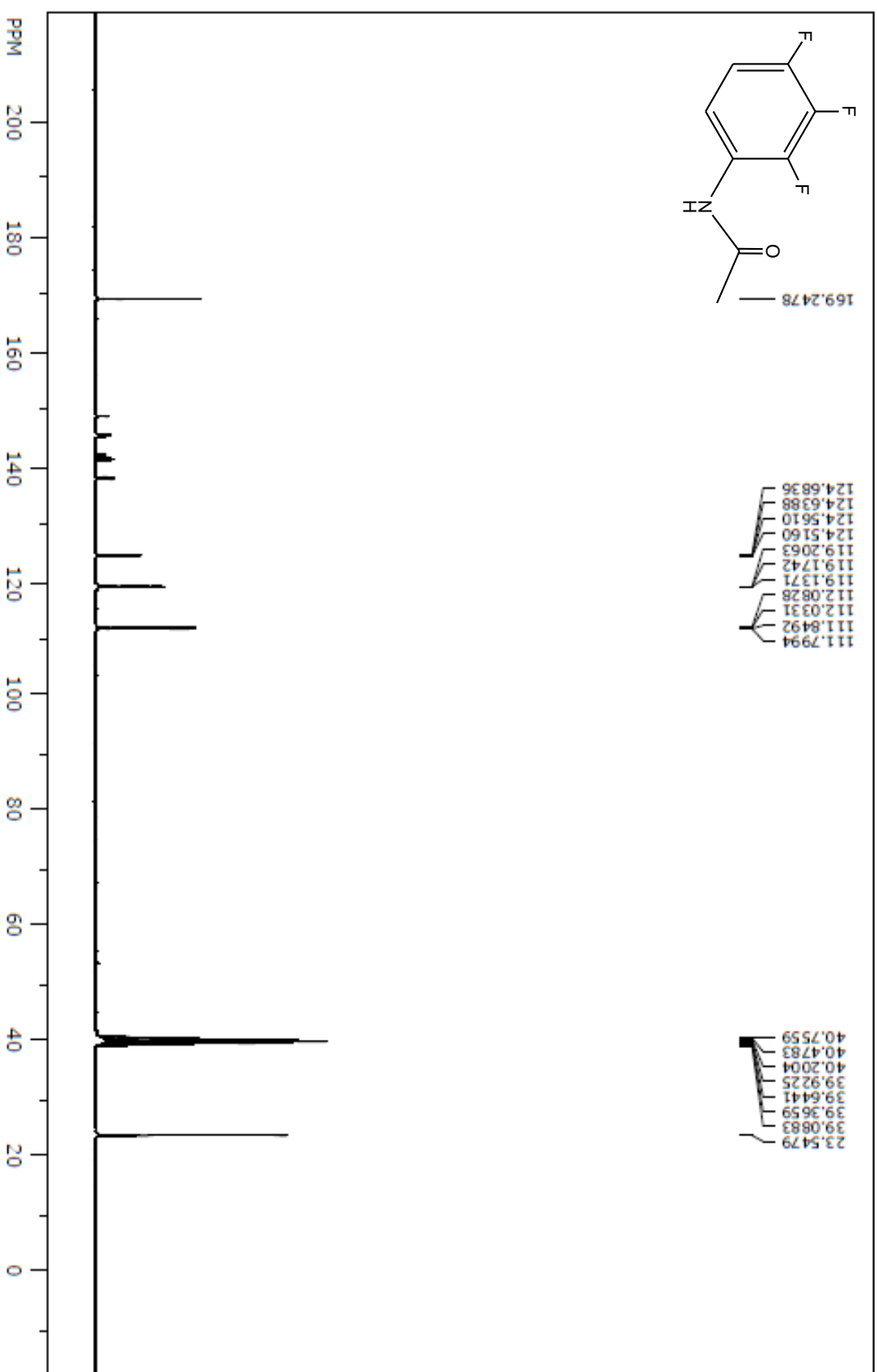
8.2.6. *N*-Fenilacetamid (6)



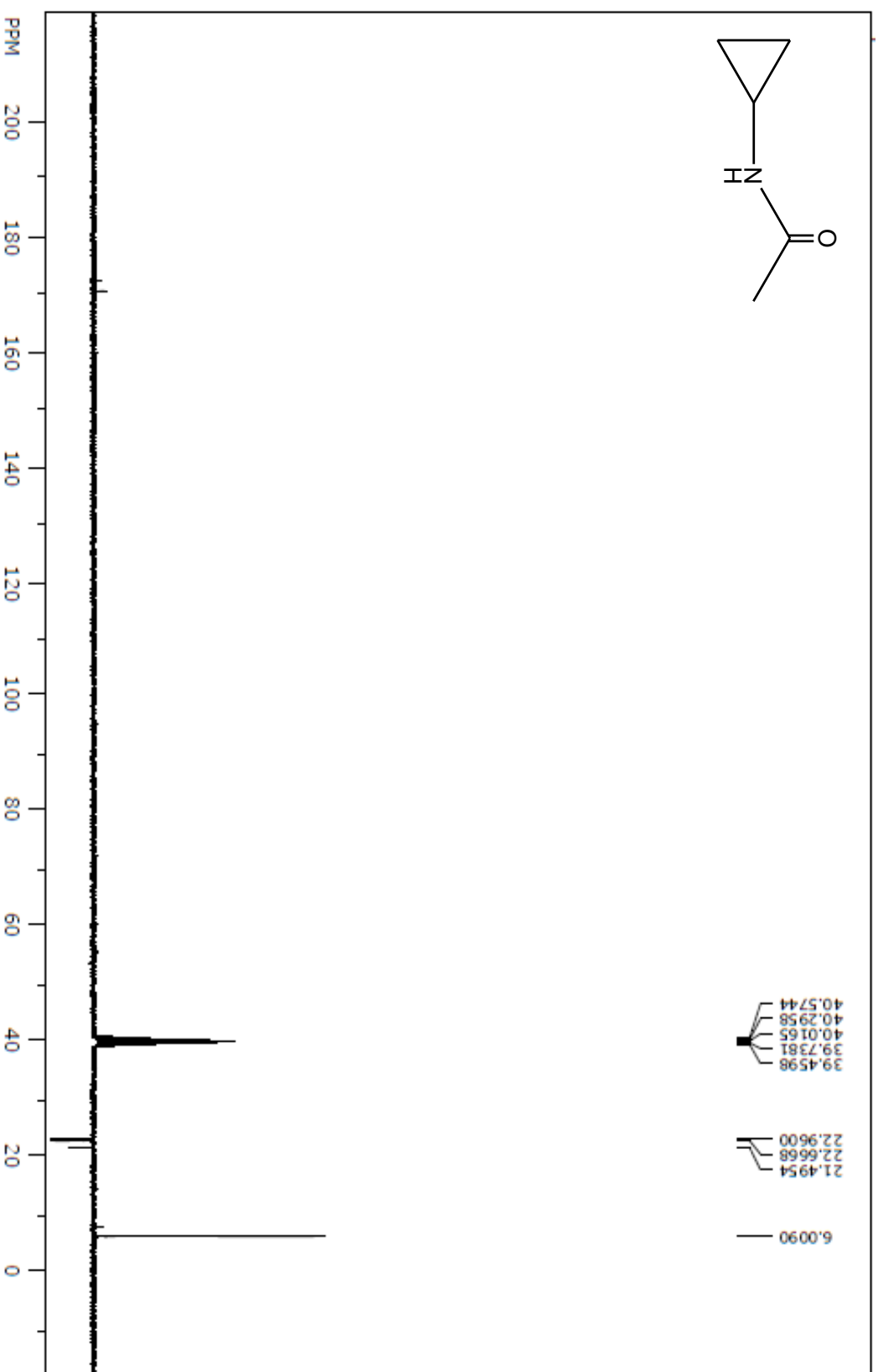
## 8.2.7. N-[4-(Trifluormetil)fenil]acetamid (7)



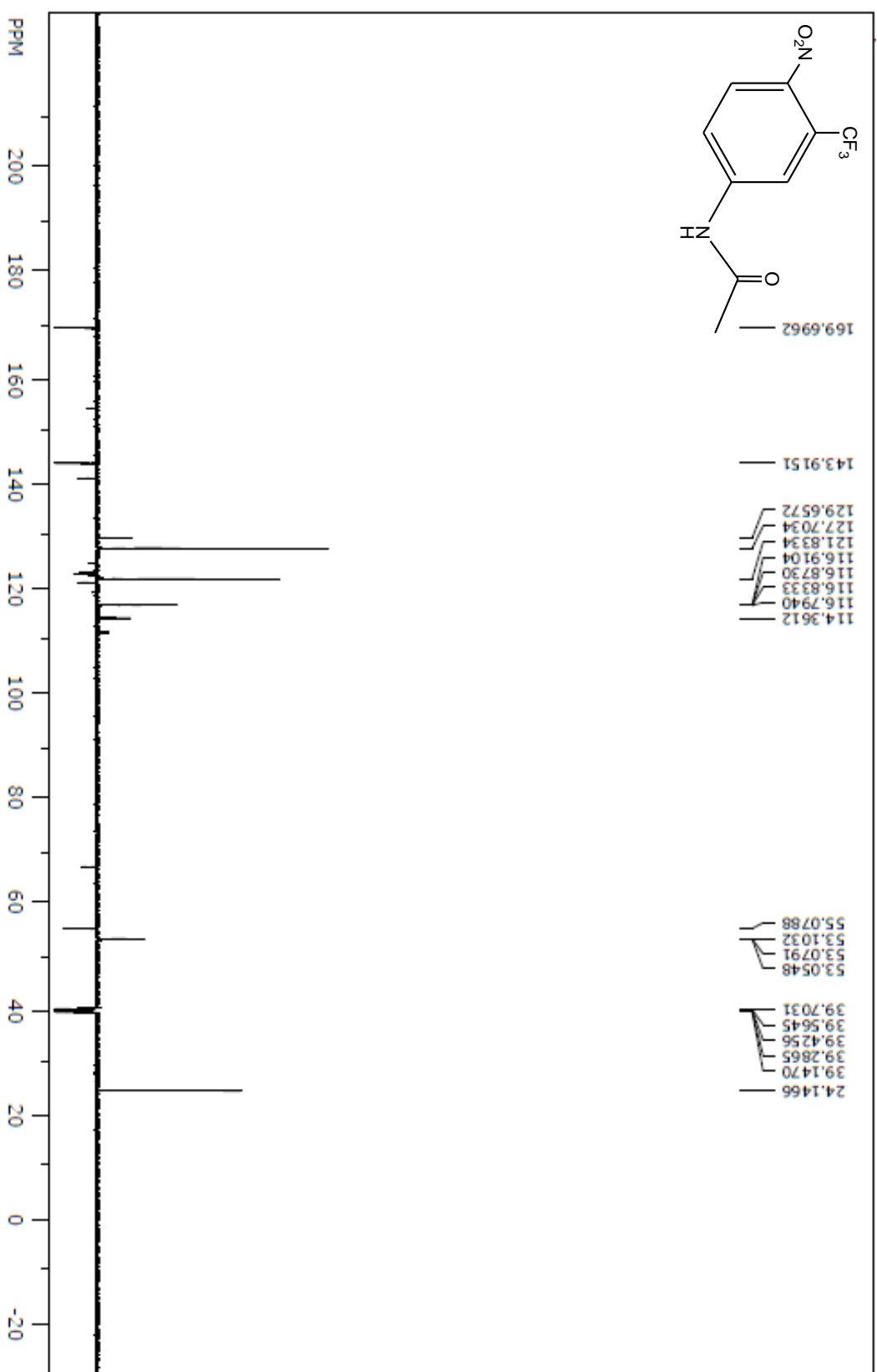
8.2.8. *S*-(2-Acetamidofenil)tioacetat (8)

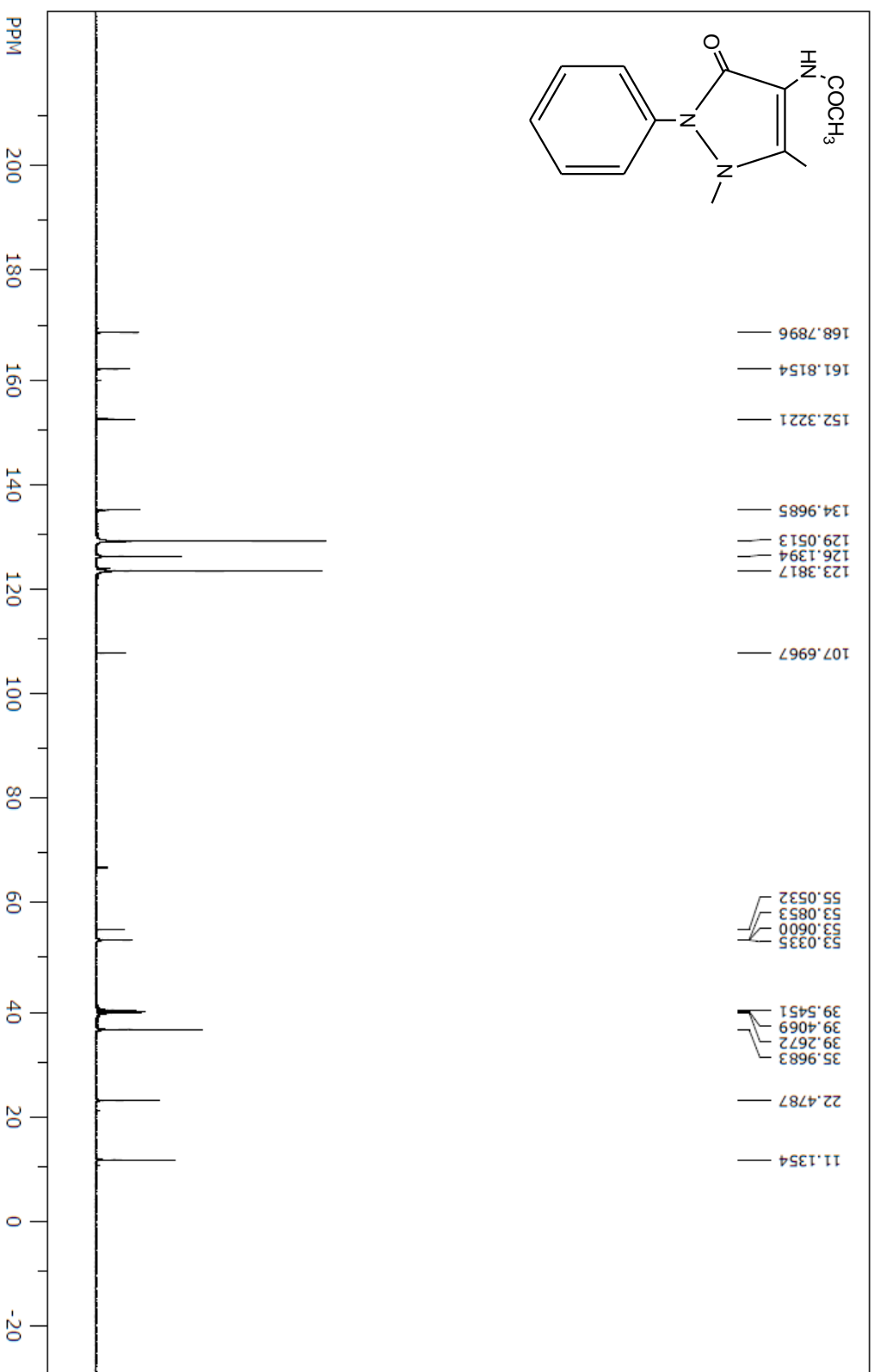
8.2.9. *N*-(2,3,4-Trifluorfenil)acetamid (9)

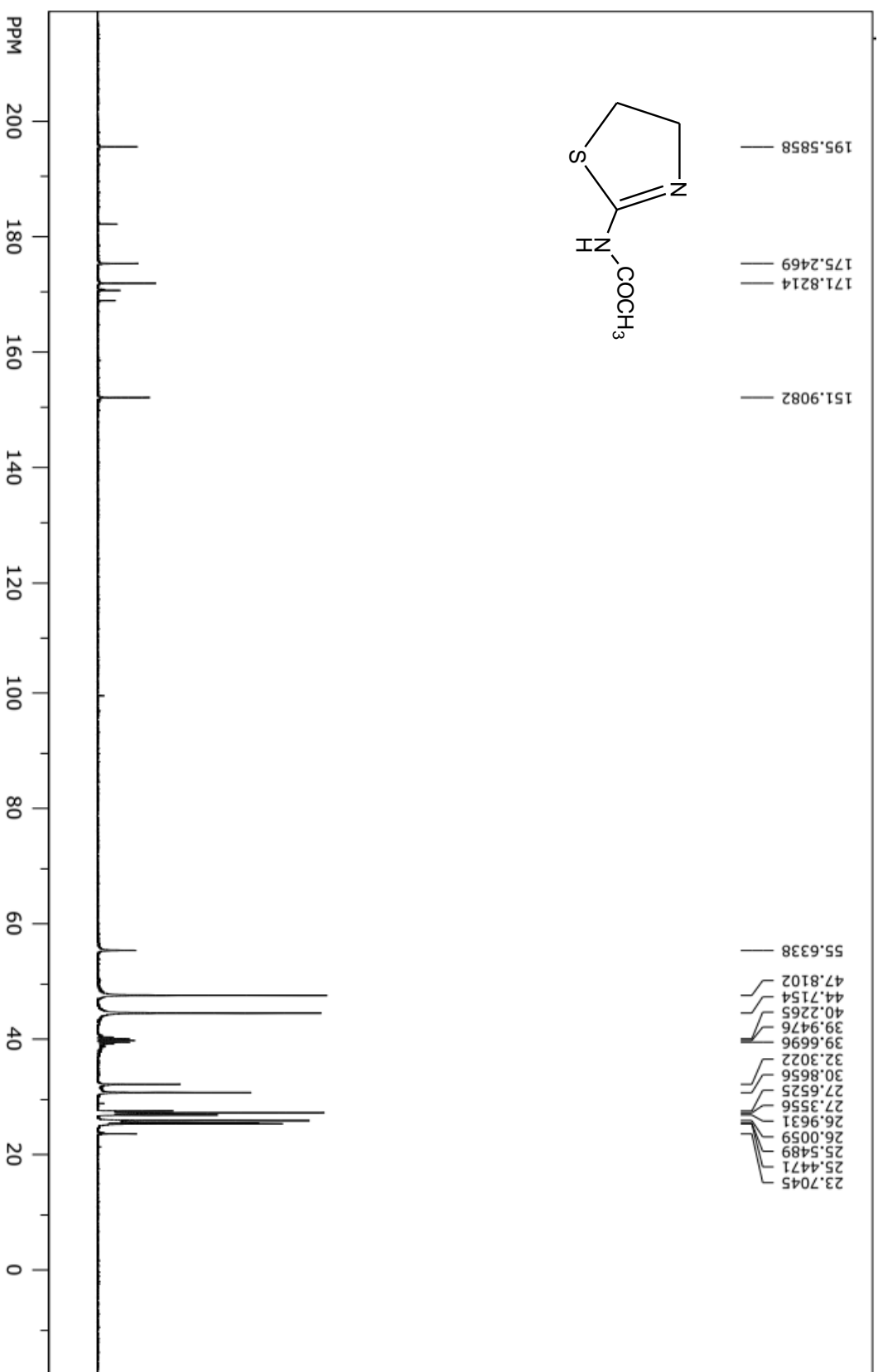
## 8.2.10. N-Ciklopropilacetamid (10)



## 8.2.11. N-[4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil]acetamid (11)



8.2.12. *N*-(2-Fenil-1,5-dimetil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)acetamid (13)

8.2.13. *N*-(2-Acetamido)-2-tiazolin (14)

## **9. ŽIVOTOPIS**



Rođena sam u Osijeku. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja upisala sam studij biologije i kemije na Odjelu za biologiju i Odjelu za kemiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. Diplomirala sam 2012. godine pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Vere Cesar i prof. dr. sc. Hrvoja Lepeduša obranivši diplomski rad naslova „Utjecaj navodnjavanja i prihrane dušikom na fotosintetsku aktivnost listova kukuruza, *Zea mays L.*”. Studij sam završila s prosječnom ocjenom 4,89, a tijekom studija primila sam Rektorovu nagradu i Nagradu Lions kluba Osijek.

Od veljače 2013. godine zaposlena sam kao asistent na Odjelu za biologiju Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, a od veljače 2017. godine kao asistent na Odjelu za kemiju. Sudjelujem u organizaciji i realizaciji nastave nekoliko predmeta preddiplomskog i diplomskog studija: Anatomija i histologija čovjeka (2012./'13., 2013./'14.), Kralježnjaci (2013./'14.), Praktikum metodike kemije (2012./'13.-2015./'16.), Metodičke vježbe iz kemije (2012./'13.-2016./'17.), Osnovni praktikum opće kemije (2014./'15.-2016./'17.), Organska kemija 1 (vježbe 2015./'16.), Praktikum biokemije (2016./'17.-). 2014. godine sudjelovala sam u radionici o ishodima učenja Centra za unaprjeđenje i osiguranje kvalitete visokog obrazovanja Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku.

2013. godine upisala sam poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij Zaštita prirode i okoliša. 2014. godine primila sam Nagradu pročelnika Odjela za biologiju, a 2015. godine na međunarodnoj konferenciji *15<sup>th</sup> International Conference on Bioinformatics and Bioengineering* (BIBE2015) primila sam nagradu za rad usmeno prezentiran na skupu. 2016. godine dobila sam potporu Zaklade Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti za realizaciju projekta „*Istraživanja antioksidacijskih mehanizama polifenola i njihovih metabolita*“.

Objavila sam dvanaest znanstvenih radova, od kojih je osam objavljeno u časopisima koje citira CC, te petnaest znanstvenih priopćenja koja su prezentirana na dva međunarodna studentska skupa, četiri domaća skupa s međunarodnim sudjelovanjem i devet međunarodnih skupova. Član sam Hrvatskog kemijskog društva.

## Popis objavljenih radova

### Izvorni znanstveni i pregledni radovi u CC časopisima

1. **Amić A**, Lučić B, Stepanić V, Marković Z, Marković S, Dimitrić Marković J, Amić D. 2017. Free radical scavenging potency of quercetin catecholic colonic metabolites: Thermodynamics of  $2H^+/2e^-$  processes. *Food Chem.* 218:144-151.
2. **Amić A**, Molnar M. 2017. An improved and efficient *N*-acetylation of amines using choline chloride based deep eutectic solvents. *Org. Prep. Proced. Int.* 49:249-257.
3. Jeremić S, Radenković S, Filipović M, Antić M, **Amić A**, Marković Z. 2017. Importance of hydrogen bonding and aromaticity indices in QSAR modelling of the antioxidative capacity of selected (poly)phenolic antioxidants. *J. Mol. Graph. Model.* 72:240-245.
4. **Amić A**, Lučić B, Marković Z, Amić D. 2016. Carboxyl Group as a Radical Scavenging Moiety: Thermodynamics of  $2H^+/2e^-$  Processes of Phloretic Acid. *Croat. Chem. Acta*

89:517-525.

5. **Amić A**, Marković Z, Dimitrić Marković JM, Jeremić S, Lučić B, Amić D. 2016. Free radical scavenging and COX-2 inhibition by simple colon metabolites of polyphenols: A theoretical approach. *Comput. Biol. Chem.* 65:45-53.

6. **Amić A**, Marković Z, Dimitrić Marković J, Lučić B, Stepanić V, Amić D. 2016. The  $2\text{H}^+/2\text{e}^-$  free radical scavenging mechanisms of uric acid: thermodynamics of N-H bond cleavage. *Comput. Theor. Chem.* 1077:2-10.

7. **Amić A**, Marković Z, Dimitrić Marković J, Stepanić V, Lučić B, Amić D. 2014. Towards an improved prediction of the free radical scavenging potency of flavonoids: The significance of double PCET mechanisms. *Food Chem.* 152:578-585.

8. Lučić B, Stepanić V, Plavšić D, **Amić A**, Amić D. 2014. Correlation between  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts and antiradical activity of flavonoids. *Monatsh. Chem.* 145:457-463.

#### **Znanstveni radovi u drugim časopisima**

1. Amić D, Lučić B, **Amić A**, Marković Z. 2014. On the novel ETE2 and BDE2 molecular descriptors of flavonoid free radical scavenging potency. *Int. J. Chem. Model.* 6: 287-299.

#### **Znanstveni radovi u zbornicima skupova s međunarodnom recenzijom**

1. Marković S, Đorović J, Petrović Z, **Amić A**. 2016. Examination of antioxidant activity of three dihydroxybenzoic acids. *13<sup>th</sup> International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, 71-74.

2. **Amić A**, Dimitrić Marković J, Jeremić S, Lučić B, Amić D. 2015. Free radical scavenging potency of 3-hydroxyphenylacetic acid: A DFT study. *15<sup>th</sup> International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, 2015 IEEE.

3. Jeremić S, **Amić A**, Marković Z. 2015. Mechanisms of scavenging reactions of alizarin with hydroperoxyl and methylperoxyl radicals. *15<sup>th</sup> International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, 2015 IEEE.

#### **Priopćenja na znanstvenim skupovima**

1. **Amić A**, Marković Z, Dimitrić Marković J, Lučić B, Amić D. 2016. The role of guaiacyl moiety in radical scavenging by 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl alcohol. *29<sup>th</sup> International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC<sup>2</sup>-29)*. Dubrovnik, Hrvatska, 1.

2. **Amić A**, Marković Z, Lučić B, Dimitrić Marković J, Amić D. 2017. Free radical scavenging potency of dihydrocaffeic acid: Thermodynamics of  $2\text{H}^+/2\text{e}^-$  processes. *10<sup>th</sup> Joint*

---

*Meeting on Medicinal Chemistry*. Dubrovnik, Hrvatska.

3. **Amić A**, Marković Z, Dimitrić Marković J, Jeremić S, Lučić B, Amić D. 2017. Radical scavenging and COX-2 inhibition by colon metabolites of polyphenols: A theoretical approach. *10<sup>th</sup> Joint Meeting on Medicinal Chemistry*. Dubrovnik, Hrvatska.
4. **Amić A**, Marković Z, Dimitrić Marković J, Jeremić S, Lučić B, Amić D. 2017. Radical scavenging potency of 4-hydroxyphenylpropionic acid: a theoretical approach. *25<sup>th</sup> Croatian meeting of chemists and chemical engineers with international participation*. Poreč, Hrvatska
5. **Amić A**, Marković Z, Lučić B, Amić D. The role of guaiacyl moiety and carboxyl group in radical scavenging by dihydroferulic acid. *25<sup>th</sup> Croatian meeting of chemists and chemical engineers with international participation*. Poreč, Dubrovnik.
6. **Amić A**, Gucek M, Školka A. 2017. Chemistry in colours. 3. *Međunarodna studentska konferencija Kreativnost i stvaralaštvo u odgoju i obrazovanju*. Slavonski Brod, Hrvatska.
7. **Amić A**, Ivkić M, Lesjak M. 2017. Beauty in chemical experiments. 3. *Međunarodna studentska konferencija Kreativnost i stvaralaštvo u odgoju i obrazovanju*. Slavonski Brod, Hrvatska.
8. **Amić A**, Lesjak M, Ivkić M, Gucek M, Školka A, Ćurčić N. 2017. Evaluation of polyphenol content in fruits, berries and beverages using the Phenol-Explorer database. *Belgrade International Molecular Life Science Conference for Students*. Beograd, Srbija.
9. **Amić A**, Tadić L. 2017. Nitrate concentration in Karašica-Vušica River surface waters. *7<sup>th</sup> International Scientific and Professional Conference Water for all*. Osijek, Hrvatska, 45-46.
10. **Amić A**, Molnar M. 2016. Ecologically friendly, efficient and catalyst-free *N*-acetylation of amines in choline chloride based deep eutectic solvents. *4<sup>th</sup> International Symposium on Environmental Management – Towards Circular Economy*. Zagreb, Hrvatska, 65.
11. **Amić A**, Lučić B, Stepanić V, Marković Z, Marković S, Dimitrić Marković J, Amić D. 2016. Free radical scavenging potency of phloretic acid: Thermodynamics of  $2\text{H}^+/2\text{e}^-$  processes. *28<sup>th</sup> International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC<sup>2</sup>-28)*. Dubrovnik, Hrvatska, 25.
12. **Amić A**, Marković Z. 2016. Antiradikalni potencijal kateholnih spojeva. *Radionica u sklopu projekta: „Primjena mikroreaktora u praćenju antioksidacijske aktivnosti samoniklog bilja (MICRO-AA)“*. Zagreb, Hrvatska, 33.
13. **Amić A**, Lučić B. 2015. PM7 and DFT study on the free radical scavenging mechanisms of uric acid. *Book of Abstracts XXIV. Croatian meeting of Chemists and Chemical engineers*. Zagreb, Hrvatska, 127.

14. **Amić A**, Lučić B, Stepanić V, Marković Z, Marković S, Dimitrić Marković J, Amić D. 2015. Free radical scavenging potency of quercetin and its catecholic colonic metabolites: A DFT study. *27<sup>th</sup> International Course and Conference on the Interfaces among Mathematics, Chemistry and Computer Sciences (Math/Chem/Comp, MC<sup>2</sup>-27)*. Dubrovnik, Hrvatska, 7.
15. **Amić A**, Pavić V, Molnar M. 2015. Synthesis of new oxadiazole based antioxidants. *Yearbook of 44th Conference Drug Synthesis and Analysis*. Brno, Češka, 38.
16. Jurković V, **Amić A**, Josipović M, Jurković Z, Šimić D, Lepeduš H. 2012. Utjecaj navodnjavanja i prihrane dušikom na fotosintetsku efikasnost listova kukuruza. 2. *Zbornik sažetaka – Okolišno prihvatljiva proizvodnja kvalitetne i sigurne hrane*. Osijek, Hrvatska.
17. Lučić B, **Amić A**, Amić D. 2010. Correlation Between <sup>13</sup>C NMR Chemical Shifts and Antiradical Activity of Flavonoids. *11<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium*. Peking, Kina, 47.