

Ispitivanje mogućnosti primjene eutektičkih otapala kao zamjene za standardna organska otapala u SN2 reakcijama

Vranješ, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:815624>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**

Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Sara Vranješ

Ispitivanje mogućnosti primjene eutektskih otapala kao zamjene za standardna organska otapala u S_N2 reakcijama

Diplomski rad

Mentorica: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

Komentorica: izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo–Sokač

Osijek, 2019.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Diplomski studij kemije
Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija

Ispitivanje mogućnosti primjene eutektičkih otapala kao zamjene za standardna organska otapala u S_N2 reakcijama

Sara Vranješ

Rad je izrađen na: Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

Komentor: izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

Sažetak: U svrhu istraživanja ekološki prihvatljive alternative standardnim organskim otapalima u S_N2 reakcijama, u ovome je radu ispitana mogućnost primjene eutektičkih otapala kao pogodnog medija u reakcijama kvaternizacije. Stoga su izvedene reakcije kvaternizacije nikotinamida s tri različito supstituirana 2-bromacetofenona. Reakcije su provedene konvencionalnom, mikrovalnom i ultrazvučnom sintetskom metodom. Provedeno istraživanje pokazalo je da su najpogodnija eutektička otapala na bazi kolin-klorida, kao akceptora vodikove veze, i uree, glicerola, acetamida i levulinske kiseline u molarnom omjeru 1 : 2, kao donora vodikove veze. Uporabom mikrovalnog zračenja i ultrazvuka znatno je skraćeno vrijeme reakcija, a konačna iskorištenja povećana su u odnosu na konvencionalnu metodu sinteze.

Diplomski rad obuhvaća: 40 stranica, 19 slika, 13 tablica, 40 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: eutektička otapala / kvaternizacija / mikrovalna sinteza / nikotinamid / supstituirani 2-bromacetofenoni / ultrazvučna sinteza / zelena kemija

Rad prihvaćen: 25. listopada 2019.

Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. doc. dr. sc. Marija Jozanović; predsjednik
2. doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik; mentor i član
3. izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač; komentor i član
4. doc. dr. sc. Tomislav Balić; zamjena člana

Rad je pohranjen: Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, Osijek

Josipa Juraj Strossmayer University of Osijek
Department of chemistry
Graduate Study of Chemistry
Scientific Area: Natural Sciences
Scientific Field: Chemistry

**Investigating the potential use of eutectic solvents as a substitute for standard organic solvents
in S_N2 reactions**

Sara Vranješ

Thesis completed at: Faculty of Food Technology Osijek
Supervisor: Martina Šrajer Gajdošik, Assistant Prof., PhD
Technical assistance: Dajana Gašo-Sokač, Associate Prof., PhD

Abstract: In this study, the possibility of using eutectic solvents as a suitable medium in quaternization reactions was examined to investigate an environmentally friendly alternative to standard organic solvents in S_N2 reactions. Therefore, quaternization reactions of nicotinamide were performed using three differently substituted 2-bromoacetophenones. Reactions were conducted using a conventional, microwave and ultrasonic synthetic method. Research has shown that the most suitable eutectic solvents are based on choline-chloride, as hydrogen bond acceptor, and urea, glycerol, acetamide and levulinic acid in a molar ratio of 1: 2, as hydrogen bond donors. The use of microwave radiation and ultrasound significantly reduced reaction time, and final yields were increased in comparison to the conventional synthesis method.

Thesis includes: 40 pages, 19 figures, 13 tables, 40 references

Original in: Croatian

Keyword: eutectic solvents / quaternization / microwave synthesis / nicotinamide / substituted 2-bromoacetophenones / ultrasonic synthesis / green chemistry

Thesis accepted: October 25, 2019

Reviewers:

1. assist. prof. Marija Jozanović, PhD; chair
2. assist. prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD; supervisor and member
3. assoc. prof. Dajana Gašo-Sokač, PhD; co-supervisor and member
4. assist. prof. Tomislav Balić, PhD; substitute member

Thesis deposited in: Library of Department of Chemistry, Kuhačeva 20, Osijek



Ovaj rad sufinancirala je Hrvatska zaklada za znanost projektom „*Zelene tehnologije u sintezi heterocikličkih spojeva*“ (UIP-2017-05-6593).

ZAHVALA

Ovim putem htjela bih se zahvaliti komentorici, izv. prof. dr. sc. Dajani Gašo-Sokač na uloženom trudu, susretljivosti i prenesenom znanju kako pri izradi diplomskog rada, tako i tijekom studiranja.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Valentini Bušić na korisnim savjetima prilikom izrade eksperimentalnog dijela rada.

Zahvaljujem dr. sc. Tomislavu Baliću na pomoći pri snimanju FT-IR spektara proučavanih spojeva.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Draženu Vikić-Topiću i dr. sc. Sunčici Roci na snimanju i interpretaciji NMR spektara.

Posebno hvala mojoj obitelji, bez čije bezuvjetne ljubavi, podrške i strpljenja nijedan moj uspjeh, pa tako ni ovaj, ne bi bio moguć.

Hvala i svima onima koji su svojim prisustvom uljepšali moje studentske dane.

Hvala Vam od srca!

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. LITERATURNI PREGLED | 2 |
| 2.1. Zelena kemija | 2 |
| 2.2. Eutektička otapala..... | 3 |
| 2.2.1. Sastav eutektičkih otapala | 4 |
| 2.2.2. Svojstva eutektičkih otapala | 6 |
| 2.2.3. Zelena obilježja eutektičkih otapala | 9 |
| 2.2.4. Primjena eutektičkih otapala..... | 9 |
| 2.3. Mikrovalna sinteza..... | 10 |
| 2.4. Ultrazvučna sinteza | 12 |
| 2.5. Heterociklički spojevi | 13 |
| 2.5.1. Nikotinamid | 13 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO..... | 15 |
| 3.1. Materijali | 15 |
| 3.2. Metode..... | 18 |
| 3.2.1. Priprava eutektičkih otapala | 18 |
| 3.2.2. Kvaternizacija nikotinamida u eutektičkim otapalima..... | 19 |
| 3.2.2.1. Konvencionalna sinteza | 19 |
| 3.2.2.2. Mikrovalna sinteza | 20 |
| 3.2.2.3. Ultrazvučna sinteza | 20 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 21 |
| 5. ZAKLJUČAK | 34 |
| 6. LITERATURA | 36 |
| 7. ŽIVOTOPIS | 39 |

1. UVOD

Povećana briga za očuvanjem okoliša i potreba za sigurnim proizvodima nametnuli su nove trendove u kemijskoj industriji. Kao ključna metoda za usklađivanje okoliša i tehnološkog razvoja prepoznata je implementacija modela održivog razvoja. Osnovna ideja održive kemijske proizvodnje je povećati učinkovitost procesa, ali uz minimiziranje i pravilno zbrinjavanje otpada koji nastaje tijekom različitih kemijskih reakcija. Jedan od temeljnih načina ostvarivanja zahtjeva održive kemije je zamijeniti štetna organska otapala, poput acetona, metanola, etanola itd., ekološki prihvatljivim alternativama [1]. U novije vrijeme sve veću pozornost privlače eutektička otapala zbog netoksičnosti, nehlapljivosti, jednostavne i ekonomične pripreme te mogućnosti dizajniranja željenih fizikalno-kemijskih svojstava ovisno o komponentama koje ih izgrađuju.

U svrhu pronalaska ekološki prihvatljive zamjene za standardna organska otapala u S_N2 reakcijama, u ovom su radu pripravljena različita eutektička otapala i kao takva korištena u reakciji kvaternizacije nikotinamida sa supstituiranim derivatima 2-bromacetofenona. Osim ispitivanja mogućnosti zamjene standardnih otapala eutektičkim otapalima, cilj rada bio je ispitati mogućnost primjene eutektičkih otapala u klasičnoj sintezi, mikrovalnoj sintezi (MS) i ultrazvučnoj sintezi (US). Pretpostavka je da će određena eutektička otapala moći zamijeniti standardna organska otapala te da će alternativne sintetske metode (MS i US) skratiti vrijeme reakcije, a samim time reducirati utrošak energije i povećati iskorištenje. Na temelju iskorištenja reakcija u pojedinim eutektičkim otapalima, pri određenim reakcijskim uvjetima, utvrdit će se najučinkovitija metoda za sintezu kvaternih soli nikotinamida.

Rad obuhvaća ukupno 5 poglavlja. Poglavlje 2 započinje tumačenjem osnovnih pojmova, kao i principa zelene kemije. Posebna pažnja posvećuje se zelenim, eutektičkim otapalima - njihovom sastavu, svojstvima, pripravi i primjeni. Isto tako navedene su značajne karakteristike heterocikličkih spojeva, s naglaskom na nikotinamid. Poglavlje 3 navodi potrebne reagense, kemikalije i instrumente za provođenje eksperimentalnog dijela rada. Također, opisuje cjelokupan proces pripreme eutektičkih otapala, kao i postupke kvaternizacije nikotinamida različitim metodama. U 4. poglavlju tablično se prikazuju i objašnjavaju rezultati uspješnosti provedenih sintetskih metoda. Analiziraju se i grafički prikazi rezultata FT-IR i NMR spektara. U poglavlju 5 izneseni su zaključci provedenog istraživanja. U posljednjem poglavlju navedena je upotrebljena literatura.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Zelena kemija

U nastojanjima da se krene prema održivom razvoju, 1990. godine utemeljena je *zelena kemija*. Zelena kemija definira se kao kemijska znanost, koja kroz skupinu načela nastoji dizajnirati proizvode na profitabilan način, ali i dalje održiv i siguran po ljudsko zdravlje i okoliš. Također, ova grana kemije posvećena je prevenciji nastanka otpada te redukciji utroška upotrebljenih materijala i energije u kemijskoj proizvodnji [2]. Okosnicu zelene kemije čini dvanaest principa. Ta su načela ključne smjernice za razvijanje ekološki prihvatljivije i dugoročno održive metodologije (**Tablica 2.1.**).

Tablica 2.1. Dvanaest principa zelene kemije

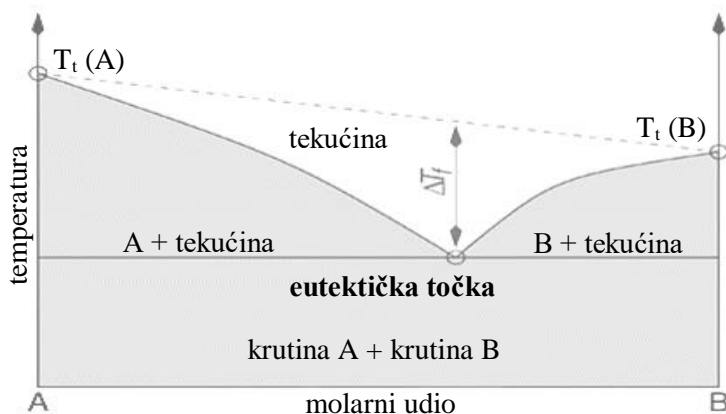
| | |
|-----|---|
| 1. | Bolje spriječiti nastajanje otpada, nego ga obrađivati i uništavati nakon što je nastao |
| 2. | Atomska efikasnost - tijekom kemijske sinteze treba osmisliti tako da se maksimalno uključe ulazne sirovine u konačni proizvod |
| 3. | Manje opasne/toksične kemijske sinteze - sintetske procese treba osmisliti tako da se upotrebljavaju što manje opasne kemikalije po ljudsko zdravlje i okoliš |
| 4. | Dizajniranje sigurnijih produkata - kemijske produkte treba osmisliti tako da im se zadrži efikasnost, a smanji toksičnost |
| 5. | Neškodljiva otapala i pomoćne tvari - uporaba sigurnijih otapala i reakcijskih uvjeta |
| 6. | Dizajnirana energetska učinkovitost - sintetske procese treba provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku kako bi se energetske zahtjevi sveli na minimum |
| 7. | Preferirana uporaba obnovljivih sirovina - potrebno je upotrebljavati obnovljive sirovine gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo |
| 8. | Kraće sinteze - redukcija procesa |
| 9. | Kataliza |
| 10. | Dizajniranje razgradljivih produkata - nastali produkti moraju imati mogućnost brze razgradnje u produkte neškodljive za okoliš |
| 11. | Kontrola procesa - potrebno je primjenjivati i razvijati metode analize praćenja proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka štetnih tvari |
| 12. | Sigurnost - potrebno je smanjiti uporabu tvari koje mogu uzrokovati razne štetne posljedice (vatra, štetno isparavanje, eksplozija) |

U okviru zelene kemije, otapala zauzimaju strateško mjesto. Naime, uobičajena otapala imaju značajnu ulogu u kemijskim laboratorijima jer se koriste za otapanje reaktanata, odvajanje smjesa, pročišćavanje sirovih produkata i drugo [3]. Najčešće korištena otapala organske su prirode, poput etanola, acetona, kloroforma, diklormetana, cikloheksana, heksana, itd. Karakteriziraju ih svojstva poput velike hlapljivosti, reaktivnosti, toksičnosti, zapaljivosti i nerazgradivosti, zbog čega se s njima uvijek mora oprezno rukovati. Usprkos obilnim mjerama opreza, prekomjerna uporaba konvencionalnih organskih otapala predstavlja potencijalni rizik za ljude i cjelokupan ekosustav. Većina nastalog opasnog otpada iz kemijske industrije povezan je s ovom vrstom otapala (80 - 85 %) [4]. Stoga, zelena kemija pridaje veliku pozornost upravo razvoju „zelenijih“ i ekološki manje štetnih otapala.

Kako bi se kvalificirala kao zeleni medij, ta otapala moraju zadovoljiti kriterije kao što su dostupnost, jednostavnost prilikom rukovanja, niska hlapljivost, stabilnost, mogućnost recikliranja, netoksičnost i niska cijena [5]. Sve se više istražuju otapala koja bi zadovoljila navedene zahtjeve, a veliku pozornost privlače *eutektička otapala*.

2.2. Eutektička otapala

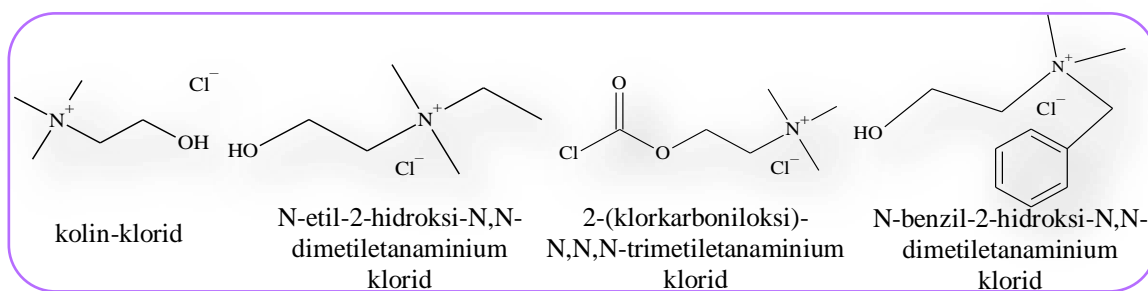
Eutektička su otapala (*engl. Eutectic Solvents, ES*) smjese dobivene jednostavnim miješanjem dviju ili više komponenti u tekućem ili krutom agregacijskom stanju. Njihovim miješanjem nastaje vodikova veza koja je odgovorna za delokalizaciju naboja. Kao rezultat, komponente prelaze u tekuću fazu pri točno određenoj temperaturi u kojoj je eutektička smjesa karakterizirana nižim talištem u odnosu na njezine pojedinačne sastojke. Tada sastav tekuće i krute faze postaje jednak [5, 6]. Opisana točka naziva se eutektičkom točkom (*Slika 2.1.*).



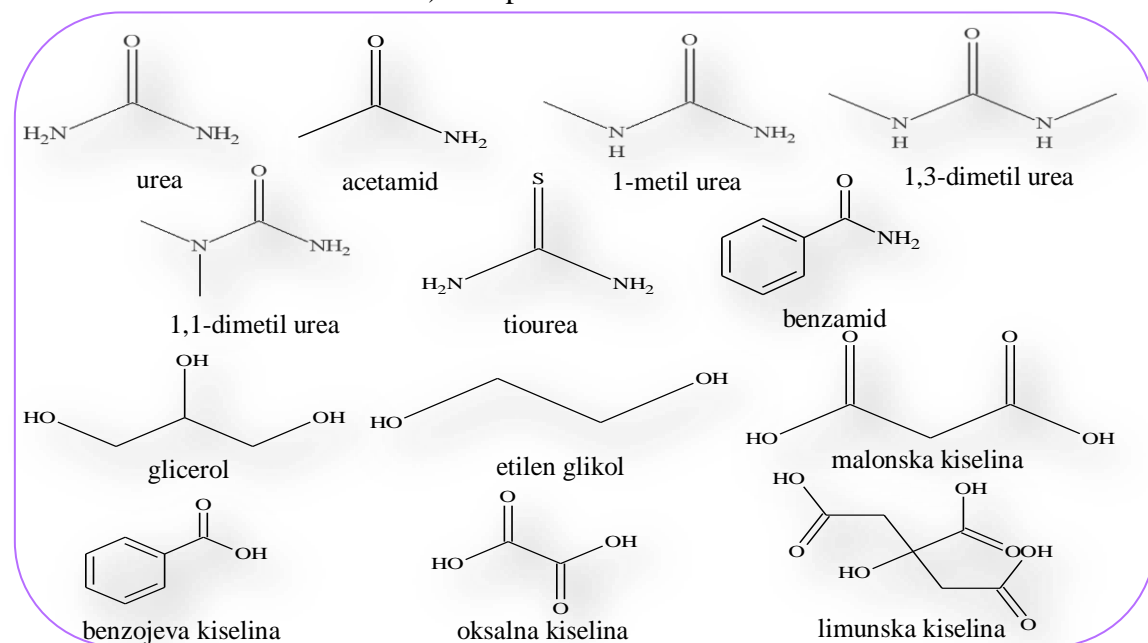
Slika 2.1. Shematski prikaz dvofaznog eutektičkog otapala [izvor: web 1]

2.2.1. Sastav eutektičkih otapala

Važan kriterij za uspješnu pripremu eutektičkih otapala s nižim talištem je odabir sastojaka. Naime, potrebno je kombinirati odgovarajuće donore i akceptore vodikove veze u unaprijed određenom molarnom omjeru. Najkorišteniji akceptor vodikove veze (*engl. Hydrogen Bond Donor, HBA*) je kolin-klorid (ChCl). Kolin-klorid je lako dostupna, vrlo jeftina, biorazgradiva i netoksična kvaterna amonijeva sol. Svojstvima zadovoljava kriterije zelene kemije i kao takav ima široku primjenu u sintezi ovih otapala. U kombinaciji s donorima vodikove veze (*engl. Hydrogen Bond Donor, HBD*), kao što su primjerice urea i karboksilne kiseline, kolin-klorid sposoban je za učinkovito stvaranje eutektičkih smjesa [5]. Princip sintetiziranja ovih otapala nije ograničen samo na kolin-klorid. Izmjenom donora i akceptora vodikove veze mogu se dizajnirati otapala različitih svojstava [7]. Primjeri često korištenih akceptora i donora vodikovih veza za pripremu eutektičkih otapala mogu se vidjeti na **Slici 2.2.** [8].



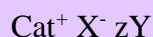
a) akceptori vodikove veze



b) donori vodikove veze

Slika 2.2. Primjeri akceptora i donora vodikovih veza korištenih za pripremu eutektičkih otapala

Sastav eutektičkih otapala opisan je općom formulom koja glasi:



gdje se Cat^+ odnosi na kation amonijaka, fosfonija ili sulfonija, X^- na halogenidni anion, dok z označava broj molekula Y (Lewisova ili Brønstedova kiselina) koje reagiraju s Lewisovom bazom, odnosno navedenim anionom. Ovisno o prirodi upotrijebljenih komponenata, eutektička se otapala klasificiraju u četiri kategorije (**Tablica 2.2.**).

Tablica 2.2. Klasifikacija eutektičkih otapala [8]

| <i>tipovi</i> | <i>opća formula</i> | <i>oznake</i> | <i>primjer</i> |
|---------------|---|---|---|
| I | $\text{Cat}^+ \text{X}^- + z\text{MCl}_x$ | $\text{M} = \text{Zn, In, Sn, Al, Fe}$ | $\text{ChCl} + \text{ZnCl}_2$ |
| II | $\text{Cat}^+ \text{X}^- + z\text{MCl}_x \cdot y\text{H}_2\text{O}$ | $\text{M} = \text{Cr, Ni, Cu, Fe, Co}$ | $\text{ChCl} + \text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ |
| III | $\text{Cat}^+ \text{X}^- + z\text{RZ}$ | $\text{Z} = \text{OH, COOH, CONH}_2$ | $\text{ChCl} + \text{urea}$ |
| IV | $\text{MCl}_x + z\text{RZ}$ | $\text{M} = \text{Zn, Al};$ $\text{Z} = \text{OH, CONH}_2$ | $\text{ZnCl}_2 + \text{urea}$ |

Prema **tablici 2.2.**, eutektičko otapalo *tipa I* sastoji se od kvaterne amonijeve soli i metalnog klorida. Glavni nedostatak ovog otapala je ograničen raspon komponenti za uspješno sintetiziranje eutektičke smjese s niskim talištem. Zbog toga se razvija *tip II* kojega čine kvaterna amonijeva sol i hidrirani metalni klorid. Voda kao sastavna komponenta ovog otapala omogućava učinkovitiju primjenu zbog inertnosti na vlagu i nižih troškova hidriranih metalnih halogena.

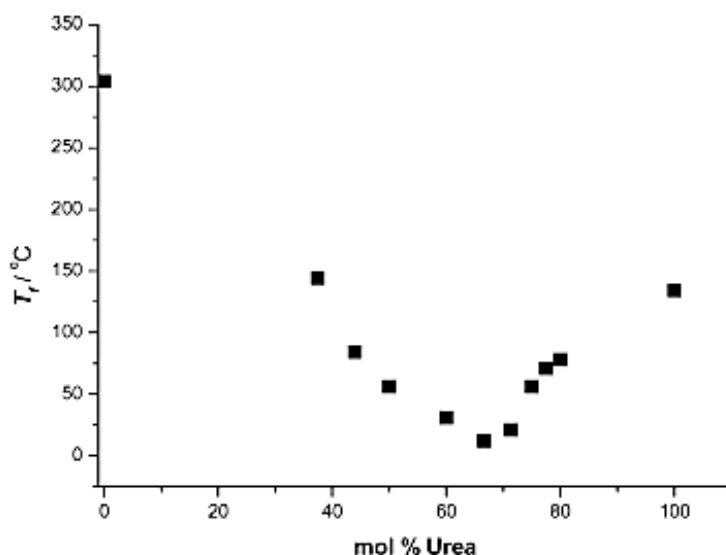
Najčešće proučavana i korištena vrsta eutektičkih otapala je *tip III* koji nastaje miješanjem kvaterne amonijeve soli i donora vodikove veze. Nastali eutektik se jednostavno priprema, jeftin je zbog lako dostupnih sirovina te je uglavnom biorazgradiv.

Širok raspon donora vodikove veze omogućuje učinkovito otapanje klorida, prijelaznih metala, kao i oksida. *Tip IV* građen je od metalnog klorida i donora vodikove veze. Međutim, često je onemogućeno uspješno formiranje ovog eutektičkog otapala zbog velike gustoće naboja anorganskih kationa [8, 9, 10, 11].

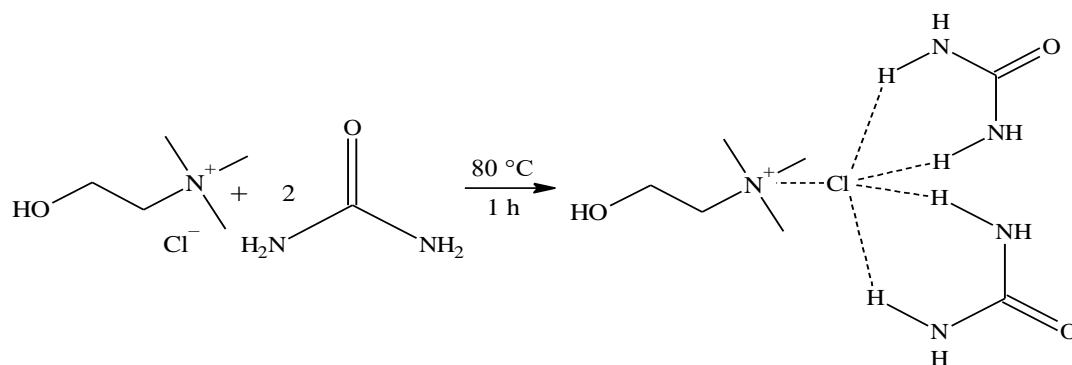
2.2.2. Svojstva eutektičkih otapala

Mnogi se napori ulažu u fizikalno-kemijsku karakterizaciju eutektičkih otapala kako bi se zadovoljili uvjeti zelene kemije. U tu svrhu, najčešće se istražuju talište, gustoća, viskoznost i električna vodljivost ovih otapala.

Brojna istraživanja sugeriraju da do smanjenja tališta eutektičkih otapala dolazi uslijed kompleksiranja donora i akceptora vodikove veze. Takvo je povezivanje popraćeno mjestimičnim premještanjem negativnog naboja i smanjenjem Columbovih interakcija između prisutnih kationa i aniona. Na taj se način narušava kationsko-anionska elektrostatska interakcija te dolazi do smanjenja tališta. Međutim, novije *ab initio* simulacije molekularne dinamike otkrivaju da vodikove interakcije nisu jedini razlog sniženja tališta. Na primjeru kolin-klorida i uree u molarnom omjeru 1 : 2, utvrđeno je da se molekula uree spontano unosi u međuprostore kristalne rešetke otopine kolin-klorida, narušavajući njegovu strukturu. Kao rezultat, povećava se entropija, a talište eutektičkog otapala postaje niže u usporedbi s pojedinačnim komponentama. Nastala eutektička smjesa tada ima talište 12 °C, dok tališta kolin-klorida i uree iznose 302 °C i 133 °C (*Slike 2.3. i 2.4.*). Ovo svojstvo ključno je za uspješnu uporabu eutektičke smjese kao otapala na sobnoj temperaturi [12, 13, 14].

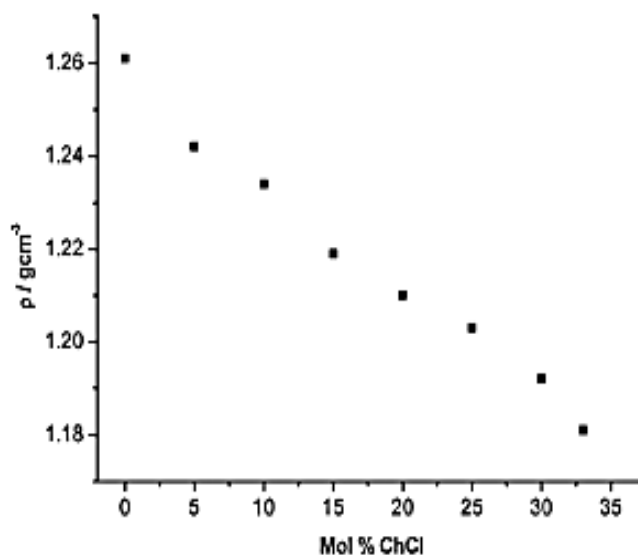


Slika 2.3. Grafički prikaz ovisnost tališta i molarnog omjera eutektičkog otapala kolin-klorid : urea [izvor: web 2]



Slika 2.4. Reakcija pripreme eutektičkog otapala kolin-klorid : urea

Potrebno je poznavati utjecaj gustoće za temeljnije razumijevanje eutektičkih otapala. Ta je veličina ponajprije ovisna o temperaturi. Gustoća se smanjuje gotovo linearno porastom temperature jer anioni i kationi u eutektičkom otapalu vibriraju tijekom zagrijavanja. Vibracije uzrokuju molekularnu preraspodjelu zbog slabljenja ionskih interakcija, što zauzvrat smanjuje gustoću tekućine. Osim o temperaturi, gustoća ovisi i o duljini ugljikovodičnog lanca. Ona se drastično smanjuje kako se lanac donora vodikove veze povećava. Nadalje, očigledan utjecaj na gustoću eutektičkih otapala ima i molarni omjer organske soli i donora vodikove veze. *Slika 2.5.* prikazuje kako se kontinuiranim dodatkom glicerola kolin-kloridu smanjuje gustoća cjelokupnog otapala [5].



Slika 2.5. Grafički prikaz ovisnost gustoće i molarnog udjela eutektičkog otapala kolin-klorid : glicerol [izvor: web 3]

Poznato je da su eutektička otapala vrlo viskozna pri sobnoj temperaturi. Karakteristična viskoznost pripisuje se vodikovim vezama između komponenti, koje rezultiraju manjom pokretljivošću slobodnog volumena unutar eutektičkih otapala [15]. Uz vodikovu vezu, prisutne Van der Waalsove i elektrostatske interakcije pridonose porastu viskoznosti [5].

Tablica 2.3. Vrijednosti viskoznosti odabranih eutektičkih otapala pri različitim temperaturama

| <i>organska sol</i> | <i>donor vodikove veze</i> | <i>množinski omjer komponenti</i> | <i>viskoznost (cP)</i> | <i>temperatura (°C)</i> |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|
| ChCl | urea | 1 : 2 | 750 | 25 |
| ChCl | urea | 1 : 2 | 169 | 40 |
| ChCl | etilen-glikol | 1 : 2 | 36 | 20 |
| ChCl | etilen-glikol | 1 : 2 | 37 | 25 |
| ChCl | etilen-glikol | 1 : 3 | 19 | 20 |
| ChCl | etilen-glikol | 1 : 4 | 19 | 20 |
| ChCl | malonska kiselina | 1 : 2 | 1124 | 25 |

Tablicom 2.3. prikazane su vrijednosti viskoznosti nekih uobičajenih eutektičkih otapala pri različitim temperaturama. Iz nje se može vidjeti da viskoznost otapala ovisi o odabiru donora vodikove veze, kao i o temperaturi. Na primjeru kolin-klorida i uree uočava se da se viskoznost i temperatura odnose obrnuto proporcionalno. Najniža vrijednost viskoznosti postiže se uporabom etilen-glikola kao donora vodikove veze. Suprotno tome, korištenje karboksilne kiseline uzrokuje povišenu viskoznost. U praksi su poželjnija eutektička otapala s nižom viskoznošću zbog obećavajuće primjene kao zelenog medija [16].

Elektrokemijska svojstva glavna su značajka eutektičkih otapala jer imaju značajnu ulogu u industriji. Stoga postoji velika potražnja za podacima koji se tiču njihovih električnih svojstava, ponajprije električne vodljivosti. Općenito, eutektička otapala imaju relativno nisku električnu vodljivost zbog smanjene pokretljivosti iona [15]. Međutim, nedavna su istraživanja pokazala da temperatura i molekularna struktura donora vodikove veze mogu poboljšati provođenje električne struje [17]. Vodljivost raste porastom temperature, kao i povećanjem količine donora vodikove veze u eutektičkom otapalu.

2.2.3. Zelena obilježja eutektičkih otapala

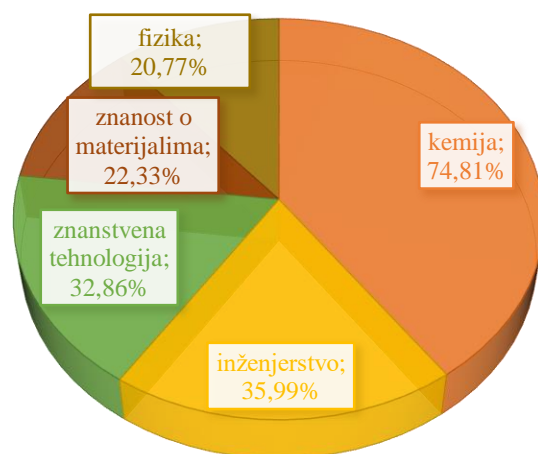
S aspekta zelene kemije važno je naglasiti da su eutektička otapala „zelena“ iz više razloga. Prilikom sintetiziranja postiže se maksimalna ekonomija atoma jer se polazni materijali maksimalno ugrađuju u konačni produkt i to bez dodatnog pročišćavanja. Gotovo svi korišteni prekursori u pripravi ovih otapala lako su dostupni, jeftini i netoksični. Glavni primjer su kolin-klorid i urea. Ostale prednosti eutektičkih otapala su kemijska i termička stabilnost, nezapaljivost, izvrsna sposobnost otapanja te smanjena hlapljivost kojom se smanjuje emisija u atmosferu.

Jedinstveno obilježje eutektičkih otapala je jednostavna sinteza s visokim stupnjem čistoće. Najčešće se pripremaju tako da se određena količina odabranih komponenti izvaže i blago zagrijava (pretežito do 100 °C) uz konstantno miješanje. Pojava homogene bistre tekućine, stabilne na sobnoj temperaturi, ukazuje na uspješno pripravljeno otapalo. Drugi način pripreme uključuje vakuumsko uparavanje u kojemu se ES sastojci otope u vodi, dok se voda uklanja rotacijskim vakuum uparivačem [18]. Sljedeća varijanta dobivanja eutektičkih otapala je liofilizacija. U tom se postupku tekuće komponente međusobno miješaju i zamrznu, a sušenjem stvaraju eutektičko otapalo [6].

Naročito ekološki korisna otapala su prirodna duboka eutektička otapala (*engl. Natural Deep Eutectic Solvents, NADES*). Ona predstavljaju specifičnu podvrstu eutektičkih otapala jer su građena od primarnih metabolita, poput organskih kiselina, alkohola, aminokiselina ili šećera. Glavno obilježje im je biorazgradivost jer sadrže prirodne i obnovljive sastojke.

2.2.4. Primjena eutektičkih otapala

Prije nešto više od desetljeća, eutektička su se otapala pokazala kao obećavajuća zamjena za štetna, konvencionalna organska otapala. Moguće varijacije prilikom dizajniranja njihovih svojstava omogućuje im moderniziranje različitih industrijskih procesa. Učinkovitu primjenu pronalaze u znanstvenim područjima kemije, inženjerstva, znanstvene tehnologije, znanosti o materijalima i fizici. Rezimirajući broj publikacija eutektičkih otapala u navedenim istraživačkim granama tijekom posljednjih pet godina, dobiva se uvid u važnost ovih otapala (*Slika 2.6.*). Rezultati pokazuju da su publikacije najzastupljenije u grani kemije, dok u ostalim interesnim područjima postoji prostor za daljnji razvoj ES-ovih aplikacija [19].



Slika 2.6. Postotak publikacija eutektičkih otapala u najzastupljenijim istraživačkim poljima u posljednjih pet godina

U području kemije eutektička su se otapala dokazala djelotvornima u reakcijama polimerizacije, procesima prerade biomase, sintezama poroznih materijala te u postupcima pročišćavanja i proizvodnje biodizela. Nadalje, eutektička se otapala koriste prilikom apsorpcije ugljikovog dioksida, u elektrokemijskim i ekstrakcijskim reakcijama te kao održivi mediji u enzimskim katalizama. Posebnu ulogu imaju u organskoj sintezi jer uvelike utječu na sintetski put raznih spojeva [20, 21, 22].

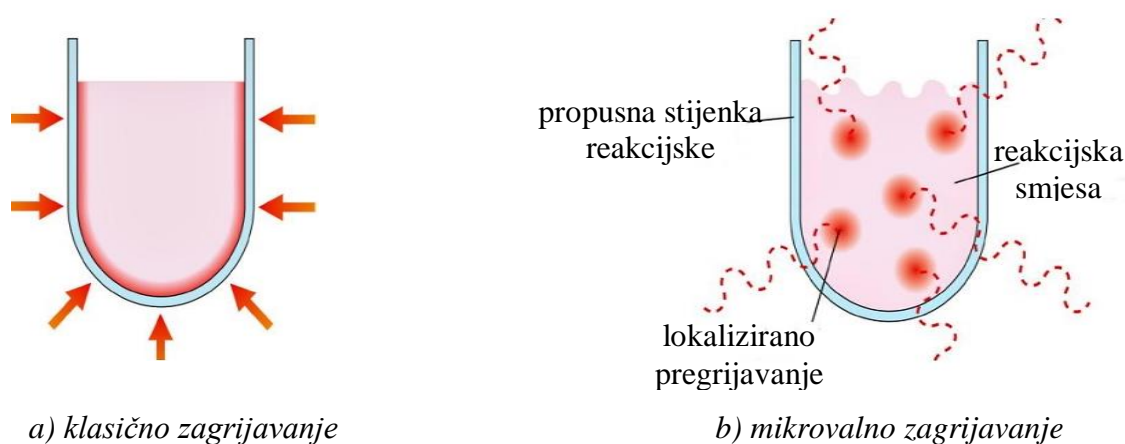
2.3. Mikrovalna sinteza

Mikrovalno zagrijavanje odnosi se na visokofrekventne elektromagnetske valove valnih duljina od 1 mm do 1 m, što odgovara frekvencijskom rasponu od 0,3 do 300 GHz. Izloženost mikrovalovima rezultira brzim i kontroliranim volumetrijskim zagrijavanjem reakcijske smjese jer se provedena magnetska energija izravno apsorbira kroz stijenke reakcijske posude i pretvara u toplinu [23].

Načelo mikrovalnog zagrijavanja temelji se na principima dipolarne polarizacije i ionske vodljivosti. Dipolarna polarizacija je proces zagrijavanja polarnih molekula zbog kretanja dipola u električnom polju. Uslijed djelovanja izmjeničnog električnog polja mikrovalnog zračenja dolazi do rotacije dipola polarnih molekula kako bi se uskladila međusobna kretanja. Međutim, polarne molekule ne mogu uspješno pratiti brze izmjene polja zbog prisutne inercije koja je uvjetovana međumolekulskim silama. Zbog toga dolazi do slučajnog gibanja čestica, unutarnjeg trenja i stvaranja topline.

Ključni zahtjev dipolarne polarizacije je da frekvencijski raspon oscilirajućeg izmjeničnog električnog polja bude prikladan kako bi se omogućila adekvatna interakcija između čestica [24]. Ionska vodljivost nastaje ako tvar sadrži slobodne ione ili ionske vrste tijekom mikrovalnog zračenja. Nabijene čestice osciliraju naprijed-nazad pod utjecajem izmjeničnog električnog polja. Kretanjem uzrokuju pucanje i preraspodjelu međumolekulskih sila, što u konačnici uzrokuje stvaranje toplinske energije [25, 26, 27].

Postoji nekoliko objašnjenja za rastući interes za mikrovalno zagrijavanje u odnosu na konvencionalne metode zagrijavanja. Tradicionalno, sinteza organskih spojeva vrši se zagrijavanjem reakcijske smjese s vanjskim izvorom topline, poput uljne kupelji. Međutim, ovaj način zagrijavanja je spor i energetski neefikasan jer se najprije toplinska energija prenosi s uljne kupelji na stijenke reakcijske posude, a zatim vruća površina reakcijske posude zagrijava sadržaj reakcijske smjese (*Slika 2.7.*). Nadalje, vruća površina reakcijske posude može uzrokovati lokalno pregrijavanje i raspad osjetljivog materijala. S druge strane, mikrovalno zagrijavanje je inovativan proces u kojemu mikrovalno zračenje izravno prolazi kroz propusne stijenke reakcijske posude, rezultirajući naglim i istovremenim zagrijavanjem reakcijske smjese na molekularnoj razini jer dolazi do interakcije s prisutnim molekulama (*Slika 2.7.*).



Slika 2.7. Usporedba zagrijavanja uzorka klasičnim (a) i mikrovalnim (b) zagrijavanjem

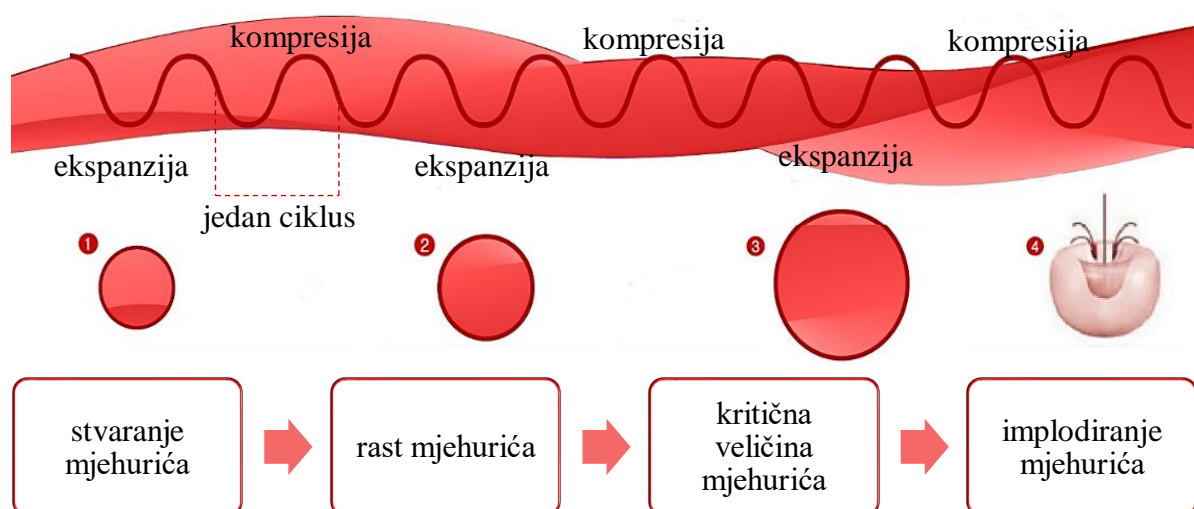
[web: izvor 4]

Ovakvo zagrijavanje skraćuje reakcijsko vrijeme, štedi energiju, upotrebljava manje otapala, smanjuje udio nusprodukata i povećava prinos proizvoda [25, 28, 29]. Uz navedene prednosti, sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem prihvaćena je kao obećavajuća metodologija za sintezu raznih reakcija. Tako se ona koristi ne samo za uobičajene reakcije poput sinteza materijala, reakcija polimerizacije i ekstrakcija biomase, već i za neki jedinstveni postupak kao što je hijerarhijsko sastavljanje nanomaterijala [23].

2.4. Ultrazvučna sinteza

Upotreba ultrazvučnih valova, kao alternativnog izvora energije, posljednjih godina privlači sve veći interes u organskoj sintezi. Veliki broj organskih reakcija može se provesti pomoću ultrazvučnog zračenja, a da se pri tome postignu veći prinosi, kraće reakcijsko vrijeme, energetska učinkovitost i blaži uvjeti u usporedbi s klasičnim zagrijavanjem [30]. Osim u organskoj sintezi, dokazano je da ultrazvučna sinteza učinkovito djeluje i u području medicine, zaštite okoliša (uništavanje bioloških i kemijskih onečišćenja) i inženjerskih procesa (poboljšana ekstrakcija, kristalizacija, galvansko posipanje i nove metode u polimernoj tehnologiji) [31].

Ultrazvučna sinteza temelji se na prijenosu ultrazvučnih valova, u frekvencijskom rasponu od 20 KHz do 10 MHz, kroz medij koji posjeduje elastični karakter [32]. Prilikom propuštanja ultrazvučnih valova kroz tekućinu, stvaraju se opetovane izmjene tlakova. Tako tijekom ciklusa niskog tlaka (ekspanzija) nastaju mikro mjehurići ili šupljine u ozračenom mediju. Mjehurići rastu ulaskom male količine otopljenog plina ili pare iz medija u njegovu unutrašnjost tijekom ciklusa visokog tlaka (kompresije). Rast traje sve dok se ne poveća gustoća interferencija mjehurića. Kao rezultat, mjehurići dostižu nestabilan volumen pri kojemu ne mogu više apsorbirati ultrazvučnu energiju pa oni implodiraju. Ti snažni raspad mjehurića oslobađaju pohranjenu energiju koja rezultira povećanjem lokalne temperature i tlaka reakcijske smjese. Navedena implozija zbog toga omogućava energiju za kemijske i mehaničke učinke. Opisani fizikalni fenomen zove se akustična kavitacija (*Slika 2.8.*) [33, 34, 35].



Slika 2.8. Prikaz životnog vijeka mjehurića tijekom akustične kavitacije [web: izvor 5]

2.5. Heterociklički spojevi

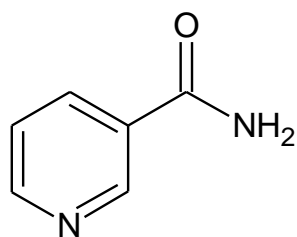
Posljednjih je godina heterociklička kemija obilježena drastičnim promjenama zbog otkrića eutektskih otapala. Mogućnosti koje se nude primjenom eutektskih otapala kao katalizatora i reakcijskog medija u sintezi heterocikličkih sustava, osobito su važni za buduća istraživanja.

Heterociklički spojevi definiraju se kao organski kemijski spojevi u kojima su unutar prstenaste strukture osim ugljikovih atoma, povezani atomi dušika, kisika ili sumpora. Navedeni ciklički spojevi imaju istaknutu biološku ulogu jer su često sastavni dijelovi biokemijskih komponenata neophodnih za život. Tako na primjer, nukleinske kiseline, kemijske tvari koje prenose genetske informacije, sadrže duge lance heterocikličkih jedinica. Mnogi prirodni pigmenti, vitamini i antibiotici sadrže heterocikličke spojeve. Nadalje, moderno društvo ovisi o sintetičkim heterociklima jer se koriste u proizvodnji lijekova, pesticida, boje i plastike.

Osobito važni heterocikli su oni sa šesteročlanim prstenom. Najvažniji predstavnik je spoj piridin. Piridin je pronašao svoju funkciju u gotovo svim aspektima organske kemije. Koristi se kao otapalo, baza, ligand i funkcionalna skupina [36]. Njegovi su dijelovi sastavni dio raznih bioloških sustava, među kojima je poseban utjecaj zapažen u vitaminu B₃ [37, 38]. Utvrđeno je da se vitamin B₃ sastoji od dva osnovna oblika, nikotinske kiseline i nikotinamida. U posljednje vrijeme zanimanja za nikotinamid se povećavaju zbog njegove farmakološke uloge.

2.5.1. Nikotinamid

Nikotinamid (*Slika 2.9.*), topljivi amidni oblik vitamina B₃, ključna je komponenta metaboličkog puta koji sudjeluje u proizvodnji nikotinamid adenin dinukleotida (NAD⁺), koenzima uključenog u proces staničnog disanja. Preko glavnog metabolizma NAD⁺, uključen je u široki raspon bioloških procesa, uključujući proizvodnju energije, sintezu masnih kiselina, kolesterola i steroida te u transdukciju signala i održavanja cjelovitosti genoma. Posebno je važan zbog protuupalnih i antioksidativnih svojstva [39]. Glavni izvor nikotinamida čine jaja, meso, riba i gljive. Preporučene dnevne doze nisu strogo definirane.



Slika 2.9. *Nikotinamid*

Međutim, kontinuirane promjene razine nikotinamida štetno utječu na zdravlje ljudi. Sve je više dokaza da je uključen u diferencijaciju neurona kojom može uzrokovati neurološke poremećaje poput Alzheimerove, Parkinsonove i Huntingtove bolesti [40]. Imajući to u vidu, važno je obratiti pozornost na unos namirnica bogatih nikotinamidom kako bi se održalo zdravlje.

Osnova piridinskog prstena je jedan od glavnih razloga zbog kojeg se povećalo zanimanje za nikotinamid. Njegovim posjedovanjem moguće su brojne reakcije, od kojih je zanimljiva reakcija kvaternizacije u kojoj nikotinamid djeluje kao nukleofil.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Za provođenje eksperimenta upotrijebljeni su kemijski reagensi analitičkog stupnja čistoće i bez prethodnog pročišćavanja. Njihove su značajne karakteristike sljedeće:

- nikotinamid; $C_6H_6N_2O$; 122,13 g/mol; $t_f = 128\text{ }^\circ\text{C}$ (Sigma-Aldrich)
- 2-brom-4'-nitroacetofenon; $C_8H_6BrNO_3$; 244,05 g/mol; $t_f = 94\text{ }^\circ\text{C}$ (Sigma-Aldrich)
- 2-brom-4'-fluoracetofenon; C_9H_8BrFO ; 217,04 g/mol; $t_f = 47 - 49\text{ }^\circ\text{C}$ (Sigma-Aldrich)
- 2-brom-2'-metoksiacetofenon; $CH_3OC_6H_4COCH_2Br$; 229,8 g/mol (Acros Organics)
- kolin-klorid; $C_5H_{14}ClNO$; 139,63 g/mol; $t_f = 298 - 304\text{ }^\circ\text{C}$ (Acros Organics)
- urea; CH_4N_2O ; 60,06 g/mol; $t_f = 133\text{ }^\circ\text{C}$ (Gram Mol)
- *N*-metilurea; $C_2H_6N_2O$; 74,08 g/mol; $t_f = 98-102\text{ }^\circ\text{C}$ (Acros Organics)
- tiourea; CH_4N_2S ; 76,12 g/mol; $t_f = 171 - 175\text{ }^\circ\text{C}$ (Acros Organics)
- glicerol; $C_3H_8O_3$; 92,09 g/mol; $t_f = 17,8\text{ }^\circ\text{C}$ (Kemika)
- acetamid; C_2H_5NO ; 59,07 g/mol; $t_f = 79 - 81\text{ }^\circ\text{C}$ (Acros Organics)
- jabučna kiselina; $HO_2CCH_2CH(OH)CO_2H$; 134,09 g/mol; $t_f = 131 - 133\text{ }^\circ\text{C}$ (Sigma-Aldrich)
- limunska kiselina; $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$; 210,14 g/mol; $t_f = 153\text{ }^\circ\text{C}$ (Gram Mol)
- vinska kiselina; $C_4H_6O_6$; 150,08 g/mol; $t_f = 168\text{ }^\circ\text{C}$ (Fisher Scientific)
- malonska kiselina; $C_3H_4O_4$; 104,06 g/mol; $t_f = 133-137\text{ }^\circ\text{C}$ (Fisher Scientific)
- oksalna kiselina; $C_2H_2O_4 \cdot 2 H_2O$; 126 g/mol; $t_f = 98 - 101\text{ }^\circ\text{C}$ (Alkaloid-Skopje)
- mliječna kiselina; $C_3H_6O_3$; 90,08 g/mol; $t_v = 125\text{ }^\circ\text{C}$ (Acros Organics)
- levulinska kiselina; $C_5H_8O_3$; 116,12 g/mol; $t_f = 33 - 35\text{ }^\circ\text{C}$ (Acros Organics)
- *trans*-cimetna kiselina; $C_9H_8O_2$; 148,16 g/mol; $t_f = 133\text{ }^\circ\text{C}$ (Acros Organics)
- 96%-tni etanol; C_2H_5OH ; 46,07 g/mol; $t_v = 78\text{ }^\circ\text{C}$ (Gram Mol)
- kloroform; $CHCl_3$; 119,38 g/mol; $t_v = 61,2\text{ }^\circ\text{C}$ (Gram Mol)
- metanol; CH_3OH ; 32,04 g/mol; $t_v = 64,5\text{ }^\circ\text{C}$ (Gram Mol)
- etil acetat; $C_4H_8O_2$; 88,11 g/mol; $t_v = 77,1\text{ }^\circ\text{C}$

Vaganje potrebnih uzoraka vrši se na analitičkoj vagi *Mettler Toledo PB 302*. Priprava eutektičkih otapala i konvencionalna metoda kvaternizacija provode se na *LGG uniSTIRRER 3* i *SLR Schott* magnetskim miješalicama s grijačima.

Tankoslojna kromatografija izvodi se na komercijalno dostupnim pločicama silikagela proizvođača *DC Alufolien Kieselgel 60 F254*. Kromatogrami dobiveni tankoslojnom kromatografijom razvijaju se u sustavu otapala kloroform : metanol u omjeru 6 : 2. Izolirane komponente detektiraju se *Herolad* UV lampom pri 254 nm.

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provode se u kućnoj, modificiranoj mikrovalnoj pećnici marke *Electrolux EMS 2105 S* s izlaznom snagom od 300 i 440 W (*Slika 3.1.*). Primjenom *Bandelin Sonorex Digitec* ultrazvučne kupelji s termostatskim grijačem postavljenim na 80 °C provode se ultrazvučne sinteze (*Slika 3.2.*). Vrijeme zračenja za svaku reakcijsku smjesu prilagođeno je s obzirom na polarnost. Mikrovalne i ultrazvučne obrade izvode se na Prehrambeno-tehnološkom fakultetu u Osijeku.



Slika 3.1. Aparatura za mikrovalnu sintezu



Slika 3.2. Aparatura za ultrazvučnu sintezu

FTIR spektri priređenih kvaternih soli snimaju se na Shimadzu FTIR 8400 S spektrometru (Odjel za kemiju, Osijek) u intervalu od 450 do 4000 cm^{-1} , s razlučenjem od 4 cm^{-1} . Za prikupljanje i obradu podataka koristi se računalni program IR Solution 1.30 (*Slika 3.3.*).



Slika 3.3. Uređaj za FTIR spektroskopiju

Spektri nuklearne magnetske rezonancije snimaju se na spektrometru *Bruker AV 600* (Institut Ruđer Bošković, Zagreb) pri 600,135 MHz za ^1H i 150,903 MHz za ^{13}C . Uzorci se otapaju u DMSO- d_6 i mjerenja vrše pri temperaturi od 298 K. Kemijski pomaci ^1H i ^{13}C izraženi su u ppm jedinicama u odnosu prema signalu tetrametilsilana (TMS).

3.2. Metode

3.2.1. Priprava eutektičkih otapala

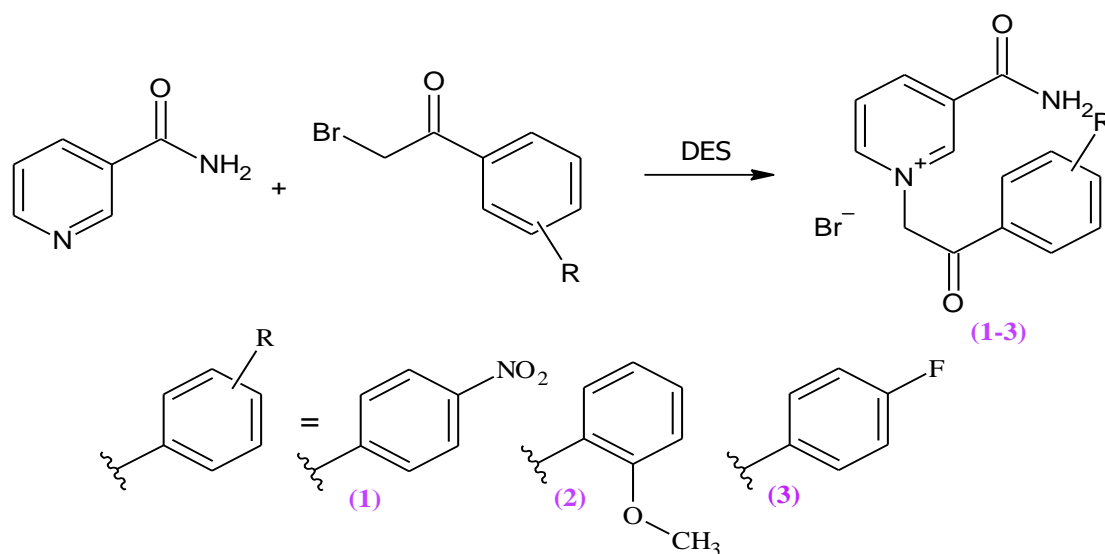
Priprava eutektičkih otapala provodi se tako da se u tikvicu s okruglim dnom od 100 mL stavi 5 g kolin-klorida i određena količina odabranog donora vodikove veze (HBD) (**Tablica 3.1.**). Reakcijska se smjesa miješa i zagrijava na 80 °C 3 h na magnetskoj miješalici. Postupak priprave završen je nastajanjem stabilne homogene tekućine, koja se nakon hlađenja koristi kao otapalo u reakcijama kvaternizacije.

Tablica 3.1. Popis pripremljenih eutektičkih otapala na bazi ChCl i različitih HBD

| <i>organska sol</i> | <i>HBD</i> | <i>množinski omjer komponenti</i> | <i>maseni omjer komponenti</i> |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| ChCl | urea | 1 : 2 | 5 g : 4,2 g |
| ChCl | <i>N</i> - metilurea | 1 : 3 | 5 g : 7,42 g |
| ChCl | tiourea | 1 : 2 | 5 g : 5,45 g |
| ChCl | glicerol | 1 : 2 | 5 g : 4,68 mL |
| ChCl | glicerol | 1 : 4 | 5 g : 9,36 mL |
| ChCl | acetamid | 1 : 2 | 5 g : 4,23 g |
| ChCl | jabučna kiselina | 1 : 1 | 5 g : 4,8 g |
| ChCl | limunska kiselina | 1 : 2 | 3 g : 8,26 g |
| ChCl | vinska kiselina | 1 : 1 | 5 g : 5,38 g |
| ChCl | malonska kiselina | 1 : 1 | 5 g : 3,75 g |
| ChCl | oksalna kiselina | 1 : 1 | 5 g : 3,21 g |
| ChCl | mliječna kiselina | 1 : 2 | 5 g : 5,34 mL |
| ChCl | levulinska kiselina | 1 : 2 | 5 g : 7,3 mL |
| ChCl | <i>trans</i> - cimetna kiselina | 1 : 1 | 5 g : 5,31 g |

3.2.2. Kvaternizacija nikotinamida u eutektskim otapalima

Kvaternizacija nikotinamida u eutektskim otapalima dijeli se u dvije faze (*Slika 3.4.*). Prva faza uključuje kvaternizaciju nikotinamida s 2-brom-4'-nitroacetofenomom u svih 14 priređenih eutektskih otapala. Zatim slijedi kvaternizacija nikotinamida s 2-brom-4'-fluoracetofenomom i 2-brom-2'-metoksiacetofenomom u 4 eutektska otapala koja su postigla najveće prinose u reakciji s 2-brom-4'-nitroacetofenomom. Sve reakcije kvaternizacije provode se na tri načina, konvencionalnom (klasičnom), mikrovalnom i ultrazvučnom sintezom.



Slika 3.4. Shematski prikaz kvaternizacije nikotinamida s 2' i 4' supstituiranim derivatima 2-bromacetofenona u eutektskim otapalima

3.2.2.1. Konvencionalna sinteza

U 2,3 mL prethodno pripravljenog eutektskog otapala dodaju se nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i derivat 2-bromacetofenona (1 mmol). Reakcijska se smjesa zagrijava u vodenoj kupelji na 80 °C i neprestano miješa na magnetskoj miješalici 4 sata, a zatim se ostavi stajati preko noći. Po završetku sinteze u reakcijsku smjesu dodaje se 5 mL apsolutnog etanola kako bi iz reakcijske smjese iskristalizirao produkt. Nastali produkt odvaja se vakuum filtracijom, a potom se suši do konstantne mase i važe.

3.2.2.2. Mikrovalna sinteza

U epruvetu za izvođenje mikrovalnih reakcija dodaje se 2,3 mL pripremljenog eutektičkog otapala, nikotinamid (0,122 g; 1 mmol), derivat 2-bromacetofenona (1 mmol) i miješajuće tijelo. Reakcijska se smjesa zatvori redukcijskim nastavkom, protrese se, postavi u mikrovalnu pećnicu i podvrgne zračenju. Optimalna snaga mikrovalova postavlja se na 300 i 440 W kako bi se spriječilo pregrijavanje smjese. Vrijeme trajanje sinteze odabire se ovisno o korištenim komponentama. Nakon mikrovalnog zračenja, u reakcijsku se smjesu dodaje 5 mL apsolutnog etanola kako bi se željeni produkt istaložio. Nakon taloženja, kristalni se produkt odvaja vakuum filtracijom, suši se do konstantne mase i važe.

3.2.2.3. Ultrazvučna sinteza

Za provođenje ultrazvučne metode upotrebljava se epruveta u koju se dodaje 2,3 mL pripremljenog eutektičkog otapala, nikotinamid (0,122 g; 1 mmol) i derivat 2-bromacetofenona (1 mmol). Reakcijska se smjesa protrese, učvrsti za stalak i uroni u ultrazvučnu kupelj te se sinteza provodi naredna 3 sata na 80 °C. Po završetku reakcije, u reakcijsku smjesu dodaje se 10 mL apsolutnog etanola, a nastali produkt odvaja se vakuum filtracijom.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Ukupno je izvedeno 38 sinteza u eutektičkim otapalima na bazi kolin-klorida i odabranih donora vodikove veze. Uspješno su priređene tri kvaterne soli nikotinamida: 3-karbamoil-1-(4'-nitrofenacil)piridinijev bromid (**1**), 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)piridinijev bromid (**2**) i 1-(4'-fluorfenacil)-3-karbamoilpiridinijev bromid (**3**). U većini eutektičkih otapala i reakcija došlo je do nastanka željenog produkta. Prinos varira u ovisnosti od upotrebljenog eutektičkog otapala i same metode sinteze (konvencionalna, mikrovalna ili ultrazvučna). Rezultati iskorištenja reakcija konvencionalne sinteze (zagrijavanje i miješanje na magnetskoj miješalici pri temperaturi od 80 °C u različitim eutektičkim otapalima prikazani su u **Tablici 4.1**.

Tablica 4.1. Iskorištenja reakcija konvencionalne sinteze

| redni broj | eutektičko otapalo | iskorištenje (%) (1) -NO ₂ | iskorištenje (%) (2) 2-OCH ₃ | iskorištenje (%) (3) -F |
|------------|---|--|--|----------------------------|
| 1. | ChCl : urea | 48,29 | 43,16 | u tragovima |
| 2. | ChCl : N - metilurea | 24,14 | - | - |
| 3. | ChCl : tiourea | raspad | - | - |
| 4. | ChCl : glicerol (1:2) | 60,36 | u tragovima | u tragovima |
| 5. | ChCl : glicerol (1:4) | 30,18 | - | - |
| 6. | ChCl : acetamid | 66,40 | u tragovima | u tragovima |
| 7. | ChCl : jabučna kiselina | 36,22 | - | - |
| 8. | ChCl : limunska kiselina | u tragovima | - | - |
| 9. | ChCl : vinska kiselina | u tragovima | - | - |
| 10. | ChCl : malonska kiselina | 60,36 | - | - |
| 11. | ChCl : oksalna kiselina | 40,24 | - | - |
| 12. | ChCl : mliječna kiselina | 34,20 | - | - |
| 13. | ChCl : levulinska kiselina | 72,43 | u tragovima | 99,25 |
| 14. | ChCl : <i>trans</i> - cimetna kiselina | u tragovima | - | - |

Kao najbolja otapala za reakciju sinteze 3-karbamoil-1-(4'-nitrofenacil)piridinijeva bromida (**1**) ističu se ChCl : levulinska kiselina (72 %), ChCl : acetamid (66 %), ChCl : glicerol (1 : 2) (60 %), ChCl : malonska kiselina (60 %) i ChCl : urea (48 %). Prema tome, ChCl : levulinska kiselina, ChCl : acetamid i ChCl : glicerol (1 : 2) izabrana su otapala za sintezu preostalih kvaternih soli nikotinamida (**2** i **3**). Osim navedenih otapala, eutektičko otapalo ChCl : urea odabrano je za sintetiziranje spojeva (**2**) i (**3**) jer je prema znanstvenoj literaturi najispitivanija alternativa standardnim organskim otapalima. Od četiri izabrana eutektička otapala, spoj **2** uspješno je priređen samo u ChCl : urea, dok je spoj **3** u gotovo kvantitativnom iskorištenju dobiven u ChCl : levulinska kiselina.

Rezultati iskorištenja reakcija mikrovalne sinteze spojeva **1-3** u različitim eutektičkim otapalima prikazani su u *tablicama 4.2. - 4.3.* Vrijeme reakcija iznosi od 30 s do 180 s, a odvijaju se pri mikrovalnoj snazi od 300 W.

Tablica 4.2. Iskorištenja reakcija mikrovalne sinteze spoja (**1**)

| <i>redni broj</i> | <i>eutektičko otapalo</i> | <i>množinski omjer komponenti</i> | <i>vrijeme reakcije (s)</i> | <i>iskorištenje (%)</i> |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1. | ChCl : urea | 1 : 2 | 30 | raspad |
| 2. | ChCl : N - metilurea | 1 : 3 | 80 | 70,42 |
| 3. | ChCl : tiourea | 1 : 2 | 30 | raspad |
| 4. | ChCl : glicerol | 1 : 2 | 90 | 46,27 |
| 5. | ChCl : glicerol | 1 : 4 | 30 | 16,10 |
| 6. | ChCl : acetamid | 1 : 2 | 60 | 90,54 |
| 7. | ChCl : jabučna kiselina | 1 : 1 | 120 | 42,25 |
| 8. | ChCl : limunska kiselina | 1 : 2 | 180 | nema produkta |
| 9. | ChCl : malonska kiselina | 1 : 1 | 60 | 62,37 |
| 10. | ChCl : oksalna kiselina | 1 : 1 | 60 | 54,33 |
| 11. | ChCl : mliječna kiselina | 1 : 2 | 60 | u tragovima |
| 12. | ChCl : levulinska kiselina | 1 : 2 | 90 | 74,45 |

Iz dobivenih podataka izdvajaju se ChCl : acetamid (91 %), ChCl : levulinska kiselina (74 %), ChCl : *N*-metilurea (70 %) i ChCl : malonska kiselina (62 %) kao najbolja otapala za sintezu spoja (1). Eutektičko otapalo ChCl : acetamid ističe se zbog gotovo kvantitativnog iskorištenja (90,54 %), a zatim slijedi ChCl: levulinska kiselina s iskorištenjem od 74,75 %. Reakcije kvaternizacije provedene uporabom glicerola i uree u uvjetima mikrovalne sinteze postižu skromnija iskorištenja u odnosu na ona dobivena klasičnim pristupom. Međutim, eutektička otapala ChCl : acetamid i ChCl : levulinska kiselina ostvaruju više prinose u odnosu na rezultate prikazane *tablicom 4.1*.

Rezultati sinteze spojeva 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil) piridinijevog bromida (2) i 1-(4'-fluorfenacil)-3-karbamoilpiridinijevog bromida (3) u odabrana četiri eutektička otapala prikazani su u *tablici 4.3 i 4.4*.

Tablica 4.3. Iskorištenja reakcija mikrovalne sinteze spoja (2)

| <i>redni broj</i> | <i>eutektičko otapalo</i> | <i>vrijeme reakcije (s)</i> | <i>iskorištenje (%)</i> |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1. | ChCl : urea | 30 | u tragovima |
| 2. | ChCl : glicerol | 60 | u tragovima |
| 3. | ChCl : acetamid | 60 | 62,35 |
| 4. | ChCl : levulinska kiselina | 30 | u tragovima |

Kao najpogodnije otapalo za reakciju sinteze spoja (2) ističe se ChCl : acetamid, s ostvarenim prinosom od 62 %. U ostalim eutektičkim otapalima produkt je prisutan u tragovima i nije ga moguće izolirati iz reakcijske smjese.

Tablica 4.4. Iskorištenja reakcija mikrovalne sinteze spoja (3)

| <i>redni broj</i> | <i>eutektičko otapalo</i> | <i>vrijeme reakcije (s)</i> | <i>iskorištenje (%)</i> |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1. | ChCl : urea | 60 | 89,33 |
| 2. | ChCl : glicerol | 60 | u tragovima |
| 3. | ChCl : acetamid | 60 | u tragovima |
| 4. | ChCl : levulinska kiselina | 30 | 19,85 |

Kvaternizacija nikotinamida s 2-brom-4'-fluoracetofenonom uspješno se odvija u eutektičkim otapalima ChCl : urea (89 %) i ChCl : levulinska kiselina (20 %). Iskorištenje reakcije u otapalu ChCl : levulinska kiselina znatno je niže u odnosu na konvencionalnu sintezu kojom je produkt nastao u gotovo kvantitativnom iskorištenju (99 %). U preostala dva eutektička otapala dolazi do nastanka produkta u tragovima.

Rezultati iskorištenja sinteze pod utjecajem ultrazvuka prikazani su u **tablici 4.5**.

Tablica 4.5. Iskorištenja reakcija ultrazvučne sinteze spojeva 1-3

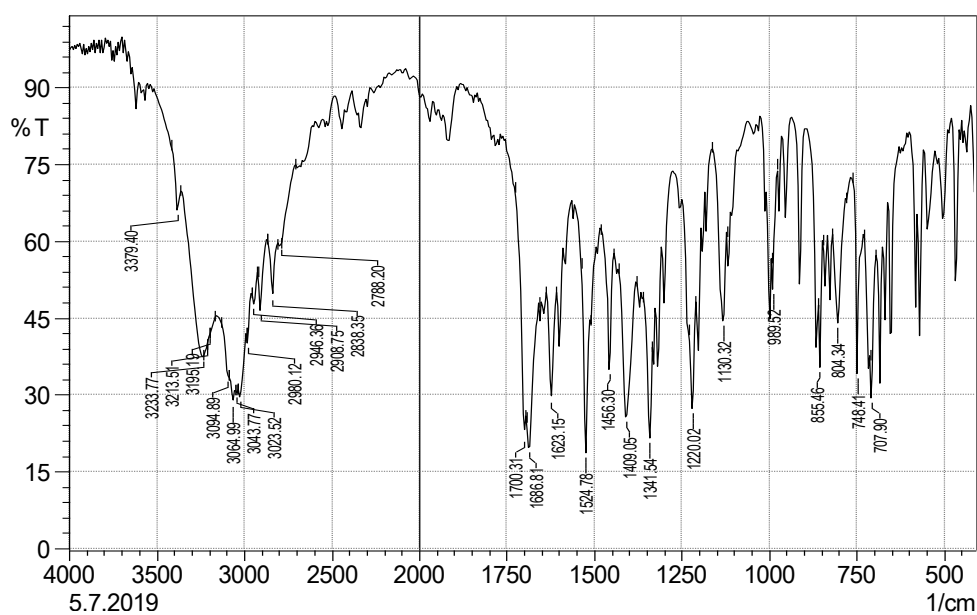
| redni broj | eutektičko otapalo | iskorištenje (%) (1) | iskorištenje (%) (2) | iskorištenje (%) (3) |
|------------|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1. | ChCl : urea | 50,30 | 52,76 | 57,07 |
| 2. | ChCl : N - metilurea | 6,04 | - | - |
| 3. | ChCl : tiourea | raspad | - | - |
| 4. | ChCl : glicerol (1 : 2) | 22,13 | 38,37 | u tragovima |
| 5. | ChCl : glicerol (1 : 4) | 50,30 | - | - |
| 6. | ChCl : acetamid | 60,36 | 64,75 | u tragovima |
| 7. | ChCl : jabučna kiselina | 58,35 | - | - |
| 8. | ChCl : limunska kiselina | u tragovima | - | - |
| 9. | ChCl : malonska kiselina | 60,36 | - | - |
| 10. | ChCl : oksalna kiselina | 42,25 | - | - |
| 11. | ChCl : mliječna kiselina | 60,36 | - | - |
| 12. | ChCl : levulinska kiselina | 86,52 | 59,95 | u tragovima |

Rezultati ultrazvučne sinteze jasno pokazuju da je eutektičko otapalo ChCl : levulinska kiselina (87 %) najpogodniji medij za provođenje reakcije kvaternizacije nikotinamida s 2-brom-4'-nitroacetofenonom. Kvaternizacija se uspješno provodi i u ostalim eutektičkim otapalima. Iznimku čini ChCl : limunska kiselina jer je izdvajanje produkta nastalog u tragovima onemogućeno. Reakcije kvaternizacije provedene uporabom acetamida, glicerola i levulinske kiseline u uvjetima ultrazvučne sinteze postižu skromnija iskorištenja u odnosu na ona dobivena klasičnim pristupom.

Međutim, eutektičko otapalo ChCl : urea ostvaruje viši prinos u odnosu na rezultat prikazan **tablicom 4.1**. Sinteza spoja (**3**) uspješna je samo u eutektičkom otapalu ChCl : urea (57 %), dok je spoj (**2**) uspješno sintetiziran u sva četiri eutektička otapala.

Identifikacija i karakterizacija sintetiziranih spojeva postiže se infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom signala (FT-IR) i nuklearno magnetskom rezonancijom (NMR). Dobiveni rezultati navedeni su i objašnjeni u nastavku.

Infracrveni spektar spoja (**1**) prikazan je na **slici 4.1**, dok su vrijednosti karakterističnih apsorpcijskih maksimuma prikazani **tablicom 4.6**.



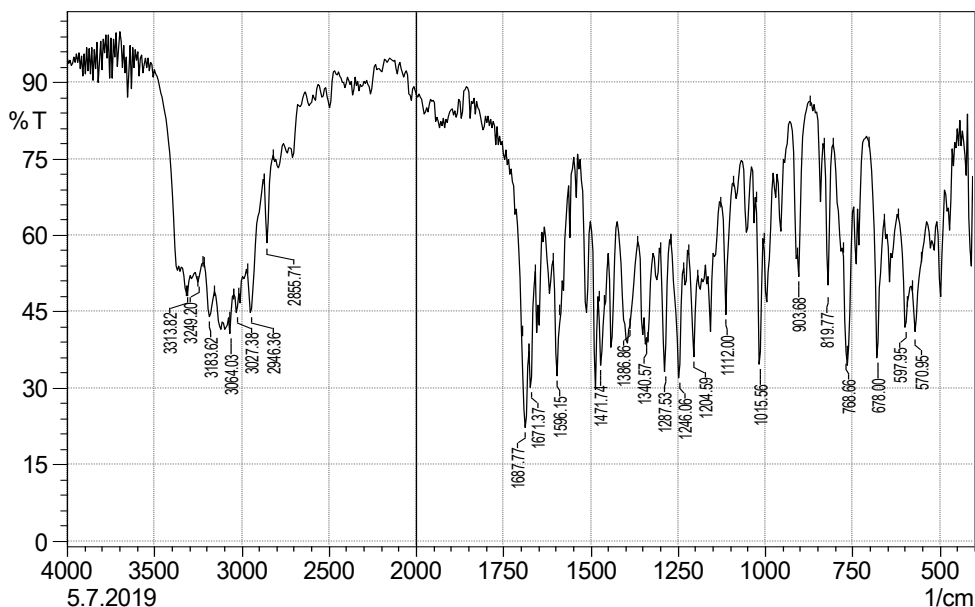
Slika 4.1. Grafički prikaz FT-IR spektra spoja (**1**)

U FT-IR spektru spoja (**1**) izdvaja se nekoliko jakih i srednje jakih maksimuma, svojstvenih za prisutne funkcijske skupine. Jaki maksimumi protežu se kroz prvi dio IR spektra. U području od $3379,40\text{ cm}^{-1}$ do $3213,51\text{ cm}^{-1}$ vidljive su šire apsorpcijske vrpce, karakteristične za istezanje N–H skupine. Neposredno iza njih uočavaju se apsorpcijske vrpce u području od $3094,89\text{ cm}^{-1}$ do $2788,20\text{ cm}^{-1}$. Navedeno je područje svojstveno C–H vezama. Srednje jaki maksimumi vidljivi su u području „otiska prsta“. U tom su dijelu detektirane dvije apsorpcijske vrpce pri $1686,81\text{ cm}^{-1}$ i $1623,15\text{ cm}^{-1}$. Prva vrpca ukazuje na istezanje C=O skupine, dok druga vrpca označava istezanje NO₂ skupine. U području od $1456,30\text{ cm}^{-1}$ do $1341,54\text{ cm}^{-1}$ uočavaju se C–N vibracije piridinskog prstena. Pri slabijim apsorpcijskim maksimumima uočavaju se supstitucije benzenskog prstena. Supstitucija benzenskog prstena u *para* (1,4) položaju vidljiva je pri $855,46\text{ cm}^{-1}$, dok se *meta* (1,3) supstitucija proteže pri $804,34\text{ cm}^{-1}$.

Tablica 4.6. Prikaz karakterističnih vrijednosti apsorpcijskih vrpca u spektru spoja (1)

| vibracija | područje valne duljine (cm^{-1}) |
|---|---|
| ν (N–H) | 3379,40 – 3213,51 |
| ν (C–H) | 3094,89 – 2788,20 |
| ν (C=O) | 1686,81 |
| ν (NO ₂) | 1623,15 |
| ν (C–N) | 1456,30 – 1341,54 |
| δ_{oop} (C–H) _p - supstitucija | 855,46 |
| δ_{oop} (C–H) _m - supstitucija | 804,34 |

Infracrveni spektar spoja (2) karakteriziran je raznim apsorpcijskim vrpca (Slika 4.2.). Vrijednosti karakterističnih apsorpcijskih maksimuma mogu se vidjeti u tablici 4.7.



Slika 4.2. Grafički prikaz FT-IR spektra spoja (2)

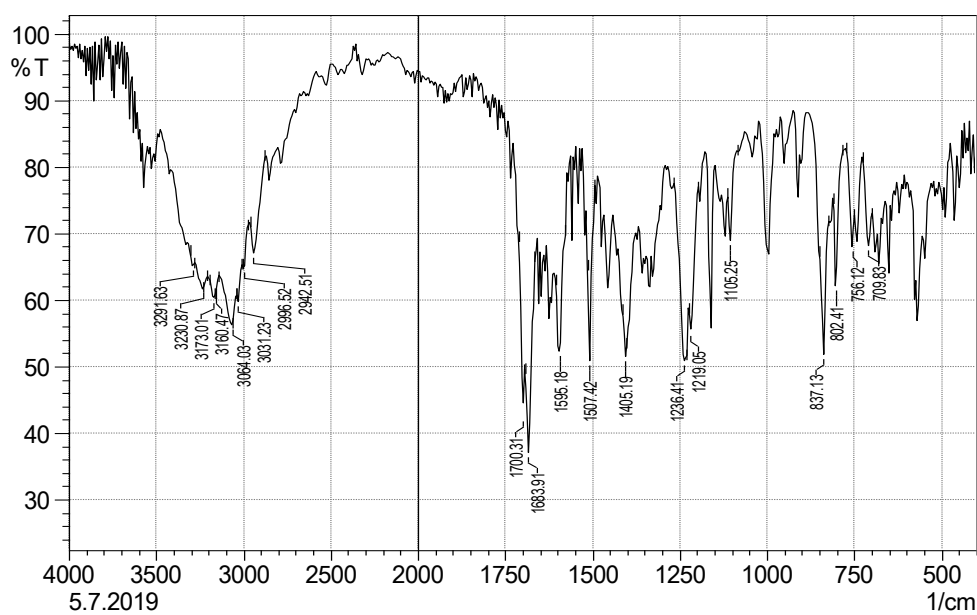
U apsorpcijskom spektru spoja (2) opaža se srednje intenzivna vrpca u intervalu od 3313,82 cm^{-1} do 3249,20 cm^{-1} koja odgovara istežanju N–H veze. U odnosu na spoj (1), vibracije istežanja N–H veze pojavljuju se u nižem valnom području. Vrpce opažene u području od 3183,62 cm^{-1} do 2855,71 cm^{-1} potječu od vibracija istežanja C–H veze. Oštra vrpca pri 1687,77 cm^{-1} uzrokovana je apsorpcijskim zračenjem C=O skupine. Položaj ove vrpce opaža se pri zanemarivo većem valnom broju, nego u spoju (1).

Nadalje, isteznu vibraciju OCH₃ skupine predstavlja signal pri 1246,06 cm⁻¹, dok su u području od 1471,74 cm⁻¹ do 1340,57 cm⁻¹ prisutne vibracije C–N skupine piridinskog prstena. Suprotan trend opaža se u spektru spoja (1) gdje C–N veza apsorbira u području viših frekvencija. Vibracija supstitucije benzenskog prstena u *meta* (1,3) položaju javlja se pri 819,77 cm⁻¹, dok se *ortho* (1,2) supstitucija uočava pri 768,66 cm⁻¹.

Tablica 4.7. Prikaz karakterističnih vrijednosti apsorpcijskih vrpca u FT-IR spektru spoja (2)

| vibracija | područje valne duljine (cm ⁻¹) |
|--|--|
| ν (N–H) | 3313,82 – 3249,20 |
| ν (C–H) | 3183,62 – 2855,71 |
| ν (C=O) | 1687,77 |
| ν (OCH ₃) | 1246,06 |
| ν (C–N) | 1471,74 – 1340,57 |
| δ_{oop} (C–H) _m - supstitucija | 819,77 |
| δ_{oop} (C–H) _o - supstitucija | 768,66 |

Na **slici 4.3.** prikazan je infracrveni spektar spoja (3), dok su vrijednosti karakterističnih apsorpcijskih vrpca prikazane **tablicom 4.8.**



Slika 4.3. Grafički prikaz FT-IR spektra spoja (3)

U infracrvenom spektru spoja (**3**) mogu se uočiti različiti intenziteti apsorpcijskih maksimuma. Vibracijsko istežanje u području $3291,63\text{ cm}^{-1}$ do $3160,47\text{ cm}^{-1}$ ukazuje na prisutnost istežanja N–H veze. U ovom se slučaju apsorpcijski maksimumi nalaze u području nižih valnih brojeva. Široka vrpca u području od $3064,03\text{ cm}^{-1}$ do $2924,51\text{ cm}^{-1}$ odgovara vibraciji istežanja C–H veze. Istežanje izraženo pri $1683,91\text{ cm}^{-1}$ označava prisutnost C=O apsorpcijske vrpce. S obzirom na kvaterne soli **2** i **3**, vrpca je pomaknuta prema zanemarivo nižem valnom broju. U području maksimuma pri $1405,19\text{ cm}^{-1}$ opaža se vibracija istežanja C–N veze. Spomenuta vrpca centrirana je u području nižeg valnog broja u odnosu na C–N vrpce spojeva (**1**) i (**2**). *Para* supstitucija benzenskog prstena uočava se pri $837,13\text{ cm}^{-1}$, a pri $802,41\text{ cm}^{-1}$ *meta* supstitucija.

Tablica 4.8. Prikaz karakterističnih vrijednosti apsorpcijskih vrpca u FT-IR spektru spoja (**3**)

| vibracija | područje valne duljine (cm^{-1}) |
|---|---|
| ν (N–H) | 3291,63 – 3160,47 |
| ν (C–H) | 3064,03 – 2924,51 |
| ν (C=O) | 1683,91 |
| ν (C–N) | 1405,19 |
| δ_{oop} (C–H) _p - supstitucija | 837,13 |
| δ_{oop} (C–H) _m - supstitucija | 802,41 |

Karakteristične vrijednosti kemijskih pomaka NMR spektara spojeva **1** - **3** prikazane su u *tablici 4.9.* i *slikama 4.4. - 4.10.*

Tablica 4.9. Rezultati identifikacije spojeva (**1**) - (**3**) spektroskopskim metodama: ^1H NMR i ^{13}C NMR

| | |
|----------|--|
| spoj (1) | $^1\text{H-NMR}$: 9.57 (1H, s, H-2), 9.21 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-6), 9.17 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-4), 8.69 (1H, br s, NHa), 8.48 (2H, d, J = 8.80 Hz, H-11, H-13), 8.44 (1H, dd, J = 8.0, 6.0 Hz, H-5), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-10, H-14), 8.22 (1H, br s, NHb), 6.68 (2H, s, H-7) |
| | $^{13}\text{C-NMR}$: 189.9 (C, C-8), 162.8 (C, CONH ₂), 150.6 (C, C-12), 147.8 (CH, C-2), 146.8 (CH, C-6), 144.1 (CH, C-4), 138.2 (C, C-9), 133.5 (C, C-3), 129.7 (CH, C-10, C-14), 127.6 (CH, C-5), 124.1 (CH, C-11, C-13), 66.7 (CH ₂ , C-7) |
| spoj (2) | $^1\text{H-NMR}$: 9.54 (1H, s, H-2), 9.17 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-6), 9.10 (1H, dt, J = 8.3, 1.2 Hz, H-4), 8.63 (1H, br s, NHa), 8.38 (1H, dd, J = 8.0, 6.2 Hz, H-5), 8.17 (1H, br s, NHb), 7.89 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz, H-10), 7.75 (1H, ddd, J = 7.3, 1.8 Hz, H-12), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-13), 7.16 (1H, m, H-11), 6.33 (2H, s, H-7), 4.05 (3H, s, OCH ₃) |
| | $^{13}\text{C-NMR}$: 189.8 (C, C-8), 162.7 (C, CONH ₂), 160.0 (C, C-14), 147.7 (CH, C-6), 146.4 (CH, C-2), 143.8 (CH, C-4), 136.3 (CH, C-12), 133.3 (C, C-3), 130.3 (CH, C-10), 127.2 (CH, C-5), 122.8 (C, C-9), 120.9 (CH, C-11), 113.1 (CH, C-13), 70.0 (CH ₂ , C-7), 56.3 (CH ₃ , C-15) |
| spoj (3) | $^1\text{H-NMR}$: 9.52 (1H, s, H-2), 9.16 (1H, d, J = 6.1 Hz, H-6), 9.13 (1H, dt, J = 8.2, 1.3 Hz, H-4), 8.64 (1H, br s, NHa), 8.41 (1H, dd, J = 8.0, 6.0 Hz, H-5), 8.19 (1H, br s, NHb), 8.16 (2H, m, H-10, H-14), 7.52 (2H, t, J = 8.8 Hz, H-11, H-13), 6.57 (2H, s, H-7) |
| | $^{13}\text{C-NMR}$: 189.1 (C, C-8), 165.7 (C, JC, F = 253 Hz, C-12), 162.7 (C, CONH ₂), 147.7 (CH, C-6), 146.6 (CH, C-2), 144.0 (CH, C-4), 133.5 (C, C-3), 131.4 (CH, JC, F = 10 Hz, C-10, C-14), 130.3 (C, JC, F = 3 Hz, C-9), 127.4 (CH, C-5), 116.2 (CH, JC, F = 22 Hz, C-11, C-13), 66.2 (CH ₂ , C-7) |

Podaci dobiveni ^1H NMR-om za spoj (**1**) ukazuju na protezanje maksimuma od 6,68 do 9,57 ppm. Pri pomacima od 9,57 ppm, 9,21 ppm, 9,17 ppm i 8,44 ppm prisutna su četiri jasna signala aromatskih protona karakterističnih za piridinsku strukturu. Navedeni signali nastaju djelovanjem H-2, H-4, H-5 i H-6 vodikovih atoma. Singlet pri 6,68 ppm nastaje zbog H-7 vodikovog atoma. Za uspješno tumačenje molekulske strukture ispitivane kvaterne soli, važni su signali pri 8,69 ppm i 8,22 ppm. U tim su područjima prisutni singleti –NH₂ skupina. Dva dupleta pri 8,48 i 8,32 ppm nastaju zbog H-11/13 i H-10/14 vodikovih atoma. Ti su signali karakteristični za protone prisutne u fenilnom prstenu.

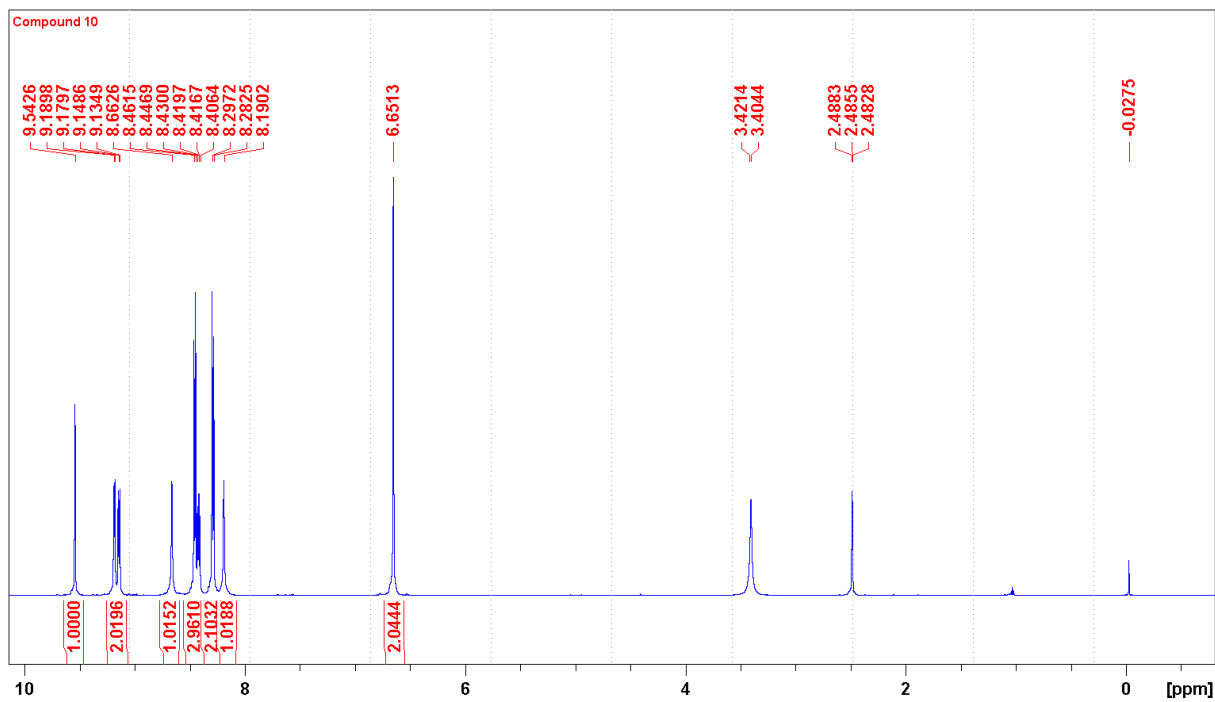
Podaci spoja (1) dobiveni ^{13}C NMR spektrom pokazuju pomake prisutnih funkcijskih skupina vezanih na ugljikov atom. Sve promatrane aromatske jezgre pronalaze se u rasponu od 150 do 120 ppm. Ključni korelacijski signali za potvrđivanje strukture dobivenog spoja nalaze se između vodikovih atoma H-7 i C-2/6 te H-10/14 i C-8.

Podaci dobiveni ^1H NMR-om spoja (2) pokazuju jasne signale u području od 4,05 ppm do 9,54 ppm. Pri višim kemijskim pomacima (9,54 ppm, 9,17 ppm, 9,10 ppm i 8,38 ppm) ističu se četiri jasna signala vodikovih atoma H-2, H-4, H-5 i H-6 karakterističnih za piridinsku strukturu. Signal H-7 vodikovog atoma nastaje pri 6,33 ppm. Nadalje, aromatično područje ^1H NMR-a sadrži dva singleta iz amidne skupine pri 8,63 ppm i 8,17 ppm. Također su prisutna i četiri različita signala (H-10 do H-13) zbog inkoponirane $-\text{OCH}_3$ skupine pri 4,05 ppm.

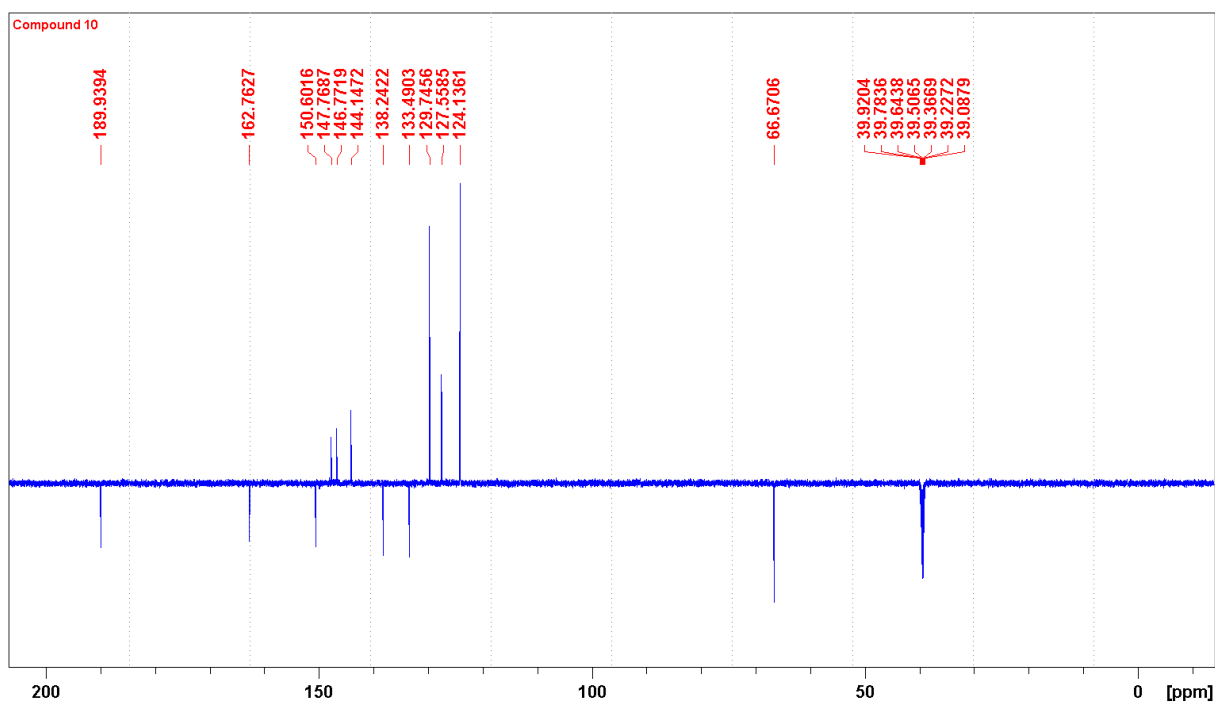
Pomaci karakterističnih funkcionalnih skupina vezanih na ugljikove atome spoja (2) prikazani su podacima dobivenim ^{13}C NMR spektrom. U rasponu od 150 do 120 ppm pronalaze se sve promatrane aromatske jezgre. Važno je naglasiti da se signal metoksi skupine nalazi pri 56,3 ppm, dok se ključni signali za potvrđivanje pretpostavljene strukture sintetiziranog spoja nalaze između vodikovih atoma H-7 i C-2/6 te H-10/14 i C-8.

Na ^1H NMR spektru spoja (3) uočavaju se maksimumi u području od 6,57 do 9,52 ppm. Četiri jasna signala prisutna su pri kemijskim pomacima 9,52 ppm, 9,16 ppm, 9,13 ppm i 8,41 ppm. Navedeni pomaci karakteristični su za protone piridinske strukture, a nastaju djelovanjem H-2, H-4, H-5 i H-6 vodikovih atoma. Signal pri 6,57 ppm odgovara H-7 vodikovom atomu. Signali pri 8,64 ppm i 8,19 ppm pripisuju se $-\text{NH}_2$ skupinama. Triplet pri 7,52 ppm nastaje zbog H-11/13, dok multiplet nastaje uslijed djelovanja H-10/14 vodikovih atoma. Ti su signali karakteristični za protone prisutne u fenilnom prstenu.

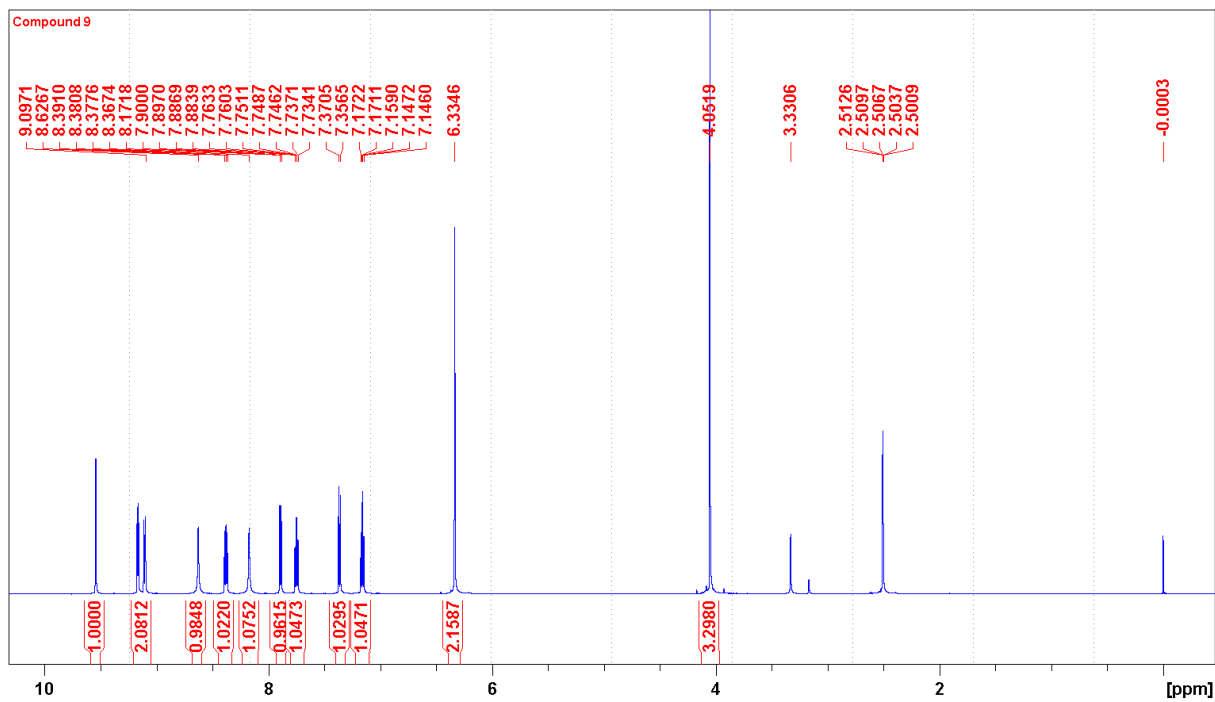
^{13}C NMR spektar spoja (3) daje pomake karakteristične za ugljikove atome za koje su vezane svojstvene funkcijske skupine. U rasponu kemijskih pomaka od 150 do 120 ppm pronalaze se promatrane aromatske jezgre. Signali između H-7 i C-2/6 te H-10/14 i C-8 ključni su za potvrđivanje pretpostavljene strukture.



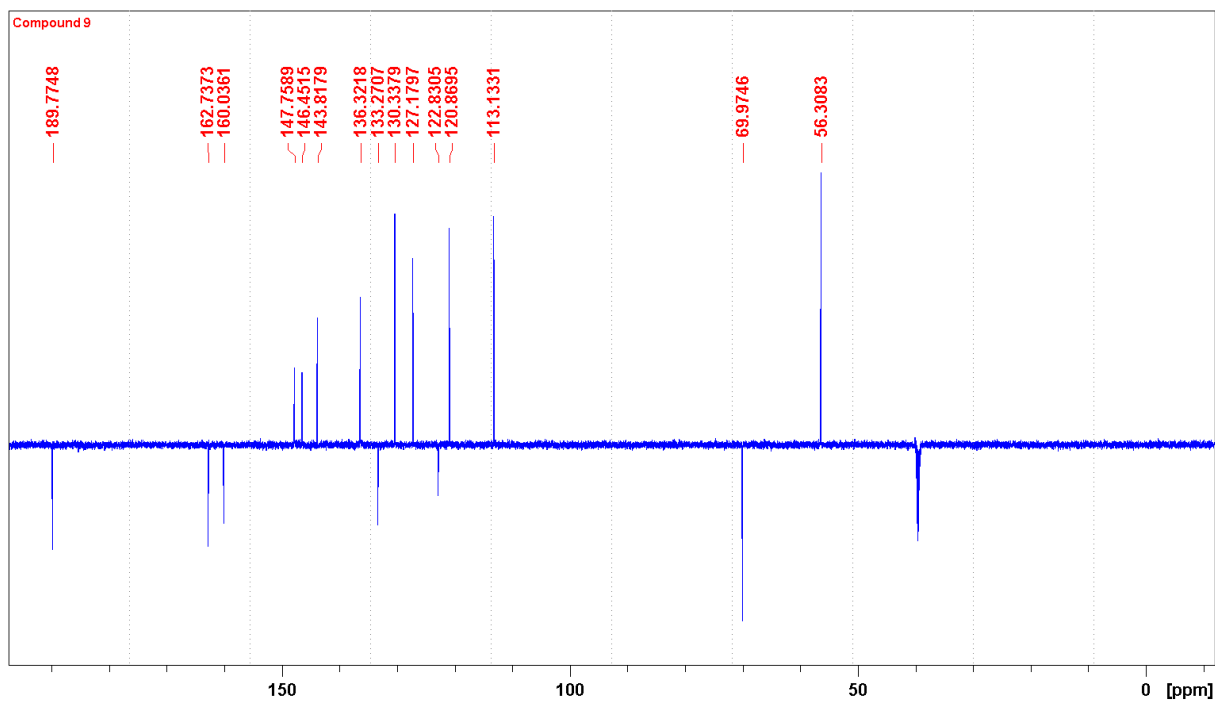
Slika 4.4. ^1H NMR spektar spoja (1)



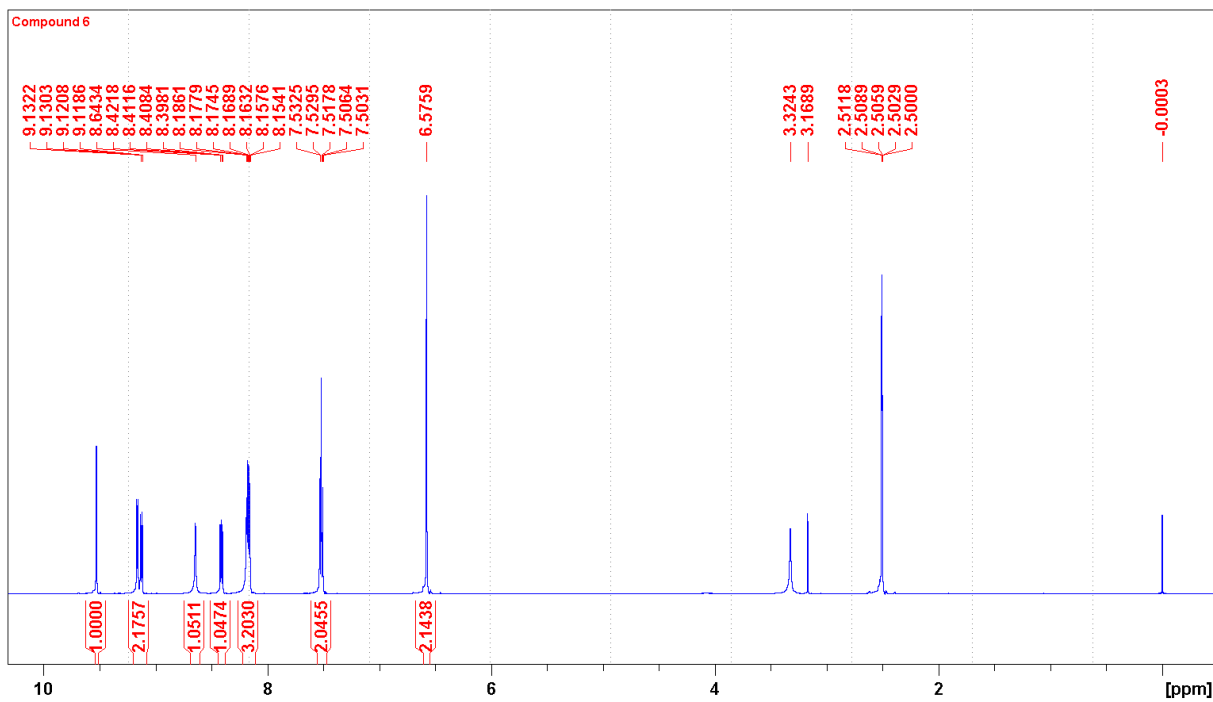
Slika 4.5. ^{13}C spektar spoja (1)



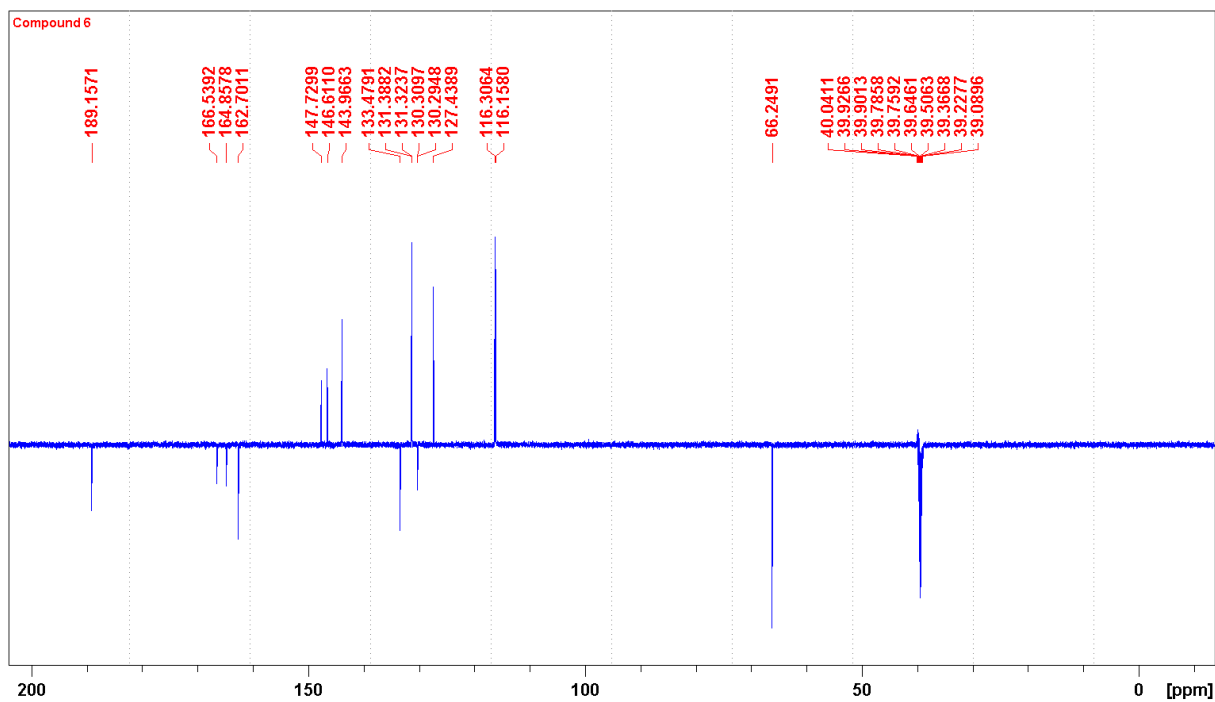
Slika 4.6. ^1H NMR spektar spoja (2)



Slika 4.7. ^{13}C spektar spoja (2)



Slika 4.8. ^1H NMR spektar spoja (3)



Slika 4.9. ^{13}C spektar spoja (3)

5. ZAKLJUČAK

Uspješno je priređeno 14 eutektičkih otapala na bazi ChCl , kao akceptora vodikove veze, i različitih donora vodikove veze (urea, *N*-metilurea, tiourea, glicerol, acetamid, jabučna, limunska, vinska, malonska, oksalna, mliječna, levulinska i *trans*-cimetna kiselina). Pripravljena otapala korištena su za reakcije kvaternizacije nikotinamida s 2' i 4' supstituiranim derivatima 2-bromacetofenona. Reakcije su provedene konvencionalnom, mikrovalnom i ultrazvučnom metodom.

Kvaternizacija nikotinamida s 2-brom-4'-nitroacetofenonom provedena je u svih 14 priređenih eutektičkih otapala. Najveći prinos reakcije sinteze spoja 3-karbamoil-1-(4'-nitrofenacil)piridinijeva bromida (**1**) ostvaren je mikrovalnom sintezom u eutektičkom otapalu ChCl : acetamid (91 %). Niži prinos ostvaren je ultrazvučnom sintezom u istom eutektičkom otapalu (60 %). Konvencionalnom sintezom postignuto je nešto više iskorištenje u odnosu na ultrazvučnu sintezu (66 %). Najveći prinos ultrazvučne sinteze spoja **1** postignut je u eutektičkom otapalu ChCl : levulinska kiselina (86 %).

Sinteza spojeva 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)piridinijevog bromida (**2**) i 3-(4'-fluorfenacil)-1-karbamoilpiridinijevog bromida (**3**) izvedena je u eutektičkim otapalima ChCl : levulinska kiselina, ChCl : acetamid, ChCl : glicerol (1 : 2) i ChCl : urea.

Sinteza 3-karbamoil-1-(2'-metoksifenacil)piridinijevog bromida (**2**) uspješno je izvedena ultrazvučnom metodom u sva četiri eutektička otapala. Navedeni je produkt konvencionalnom metodom nastao jedino u eutektičkom otapalu ChCl : urea (43 %), dok je mikrovalnom sintezom nastao samo u eutektičkom otapalu ChCl : acetamid (62 %).

3-(4'-fluorfenacil)-1-karbamoilpiridinijev bromid (**3**) priređen je konvencionalnom sintezom u eutektičkom otapalu ChCl : levulinska kiselina, uz gotovo kvantitativno iskorištenje (99 %). U ostala tri otapala nastaje u tragovima. Mikrovalnom sintezom produkt je nastao u eutektičkim otapalima ChCl : urea (58 %) i ChCl : levulinska kiselina (20 %), dok ultrazvučnom sintezom nastaje u eutektičkom otapalu ChCl : urea (57 %).

Na temelju dobivenih rezultata uočava se da se eutektička otapala mogu koristiti kao potencijalna zamjena za standardna organska otapala u pojedinim reakcijama kvaternizacije. S obzirom na kraće vrijeme reakcija i uštedu energije, mikrovalna i ultrazvučna sinteza mogu se koristiti kao pogodne alternativne konvencionalnoj sintezi. Kombinacijom ekološki prihvatljivih sintetskih metoda (MS i US) i odgovarajućeg eutektičkog otapala, uspješno se mogu ostvariti neki od principa zelene kemije.

6. LITERATURA

- [1] A. Cvetanović, *Chemistry Africa*, Volume 2 (2019), 343-349.
- [2] S. K. Sharma, A. Chaudhary, R.V. Singh, *Rasāyan Journal of Chemistry*, Vol. 1 (2008), 68-92.
- [3] C.-J. Li, B. M. Trost, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (2008), 13197–13202.
- [4] S. Kaur Brar, R. Pulicharla, M. Verma, *Hydrol Current Res* 5 (2014), 1000e114
- [5] Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jérôme, *Chemical Society Reviews* 41 (2012), 7108-7146.
- [6] M. Cvjetko Bubalo, *Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition* 11 (2016), 164-168.
- [7] A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R. L. Reis, A. R. C. Duarte, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 2 (2014), 1063–1071.
- [8] E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chemical Reviews* 114 (2014), 11060–11082.
- [9] G. Degam, *Deep Eutectic Solvents Synthesis, Characterization and Applications in Pretreatment of Lignocellulosic Biomass*, Theses and Dissertations, Open PRAIRIE (D. E. Raynie), South Dakota State University, 2017, 1156
- [10] P. Xu, G.-W. Zheng, M.-H. Zong, N. Li, W.-Y. Lou, *Bioresources and Bioprocessing* 4 (2017), 34.
- [11] D. Chandran, M. Khalid, R. Walvekar, N. M. Mubarak, S. Dharaskar, W. Y. Wong, T. C. S. M. Gupta, *Journal of Molecular Liquids* 275 (2019), 312-322.
- [12] R. Stefanovic, M. Ludwig, G. B. Webber, R. Atkin, A. J. Page, *Physical Chemistry Chemical Physics* 19 (2017), 3297–3306.
- [13] V. Migliorati, F. Sessa, P. D'Angelo, *Chemical Physics Letters: X* 2 (2019), 100001.
- [14] A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah, *Chemical Communications* 1 (2003), 70–71.

- [15] M. K. AlOmar, M. H. Hayyan, M. A. Alsaadi, S. Akib, A. Hayyan, M. A. Hashim, *Journal of Molecular Liquids* 215 (2016), 98–103.
- [16] H. Qin, X. Hu, J. Wang, H. Cheng, L. Chen, Z. Qi, *Green Energy & Environment* 4 (2019)
- [17] H. Ghaedi, M. Ayoub, S. Sufian, S. M. Hailegiorgis, G. Murshid, S. N. Khan, *J. Chem. Thermodynamics* 116 (2018), 50–60.
- [18] Y. Liu, J. B. Friesen, J. B. McAlpine, D. C. Lankin, S.-N. Chen, G. F. Pauli, *J Nat Prod.* 81 (2018), 679–690.
- [19] https://wcs.webofknowledge.com/RA/analyze.do?product=UA&SID=E2UUV3PlcBxuDTQxiVX&field=SJ_ResearchArea_ResearchArea_en&yearSort=false, 16. *kolovoza 2019*.
- [20] P. Liu, J.-W. Hao, L.-P. Mo, Z.-H. Zhang, *RSC Adv.* 5 (2015), 48675-48704.
- [21] X. Ge, C. Gu, X. Wang, J. Tu, *J. Mater. Chem. A* 5 (2017), 8209–8229.
- [22] G. S. Kanberoglu, E. Yilmaz, M. Soylak, *Journal of the Iranian Chemical Society* 15 (2018), 2307–2314.
- [23] Y. Wang, Q. Hou, M. Ju, W. Li, *Nanomaterials* 9 (2019), 647.
- [24] https://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/3197/8/08_chapter%201.pdf, 30. *kolovoza 2019*.
- [25] <https://wiki.anton-paar.com/en/microwave-assisted-synthesis/>, 30. *kolovoza 2019*.
- [26] D. Gangrade, S. D. Lad, A. L. Mehta, *Int J Res Pharm Sci* 5 (2015), 37 – 42.
- [27] D. R. Stanisavljev, *Hem. ind.* 63 (2009), 489–498.
- [28] <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/microwave-heating>, 30. *kolovoza 2019*
- [29] A. S. Grewal, K. Kumar, S. Redhu, S. Bhardwaj, *Int. Res J Pharm. App Sci.* 3 (2013), 278-285.
- [30] M. F. Mady, A. A. El-Kateb, I. F. Zeid, K. B. Jørgensen, *Journal of Chemistry* 2013 (2012)
- [31] S. Puri, B. Kaur, A. Parmar, H. Kumar, *Current Organic Chemistry* 17 (2013), 1790–1828.
- [32] V. Singh, K. P. Kaur, A. Khurana, G. L. Kad, *Resonance* 3 (1998), 56–60.
- [33] <https://www.hielscher.com/ultrasonic-cavitation-in-liquids-2.htm>, 14. *kolovoza 2019*.

- [34] T. J. Mason, Chemical Society Reviews 26 (1997), 443–451.
- [35] M. Čulig, Upotreba ultrazvuka u kemijskoj sintezi, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2018, 1–22.
- [36] <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/pyridine>, 19. kolovoza 2019.
- [37] A. Chaubey, S.N. Pandeya, Asian J Pharm Clin Res 4 (2011), 5-8.
- [38] <https://www.britannica.com/science/heterocyclic-compound#ref277860>, 19. kolovoza 2019.
- [39] M. Lappas, M. Permezel, Journal of Nutritional Biochemistry 22 (2011), 1195–1201.
- [40] R. A. Fricker, E. L. Green, S. I. Jenkins, S. M. Griffin, International Journal of Tryptophan Research 11 (2018)
- [izvor: web 1] <https://www.intechopen.com/media/chapter/52110/media/fig1.png>, 7. kolovoza 2019.
- [izvor: web 2] <http://sci-hub.tw/10.1039/B210714G>, 31. srpnja 2019.
- [izvor: web 3] <http://sci-hub.tw/10.1039/c2cs35178a>, 2. kolovoza 2019.
- [izvor: web 4]
http://doktori.bme.hu/bme_palyazat/2013/honlap/Kiss_Nora_Zsuzsa_en_files/image11s.jpg,
30. kolovoza 2019.
- [izvor: web 5] <http://sonicat-systems.com/wp-content/uploads/2019/02/rarefaction-03.jpg>,
15. kolovoza 2019.

7. ŽIVOTOPIS

Sara Vranješ

Psunjska 116 | 31 000 Osijek | +385 91 603 1638 | sara.vranjes@outlook.com

OSOBNE INFORMACIJE

- datum rođenja: 9.2.1995.
- mjesto i država rođenja: 31000 Osijek, Hrvatska

PROFESIONALNI CILJEVI

- razvoj profesionalnih i osobnih vještina
- upotreba znanja prikupljenog na fakultetu, u praksi i u slobodno vrijeme radeći u timu ili individualno
- sloboda izražavanja kreativnosti

EDUKACIJA

Diplomski sveučilišni studij Kemija - istraživački smjer, 10/2017 - 24/10/2019
Odjel za kemiju

Osijek, Hrvatska

- stečeno akademsko zvanje: magistra kemije (mag. chem.)

Faculdade de Ciências da Universidade do Porto 17/9/2018 - 5/2/2019
Erasmus+ individualna mobilnost

Porto, Portugal

- uspješno položeni kolegiji iz područja biokemije te kemije i tehnologije hrane

Preddiplomski sveučilišni studij kemija, Odjel za kemiju 9/2013 - 9/2017

Osijek, Hrvatska

- stečeno akademsko zvanje: sveučilišna prvostupnica kemije (univ. back. chem.)

Prirodoslovno - matematička gimnazija 2009 - 2013

Osijek, Hrvatska

TEHNIČKA ZNANJA I VJEŠTINE

- svakodnevno korištenje Office alata (Word, Excel, PowerPoint, Outlook)
- korištenje operacijskog sustava Windows
- osnovno poznavanje programskog jezika Microsoft Visual C++®

DRUGA ZNANJA I VJEŠTINE

- aktivno poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu
- osnovno poznavanje talijanskog i njemačkog jezika
- vozačka dozvola B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI

- sudjelovala u Erasmus+ razmjeni mladih
“*Cultural diversity through music & dance*”, Mileto, Italija 26/8/2019 - 1/9/2019
- sudjelovala s usmenom prezentacijom na
1. međunarodnoj studentskoj GREEN konferenciji u Osijeku 17/5/2018 - 18/5/2018
- studentska praksa u tvrtki Saponia d.d. u Osijeku 21/8/2017 - 1/9/2017
- sudjelovala u radionicama i promovirala Odjel za kemiju na
20. Smotri Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku 9/12/2016 - 10/12/2016
- volontirala u podučavanju srednjoškolskog gradiva iz kemije,
SOS Zajednica mladih Osijek 3/2016 - 6/2016
- sudjelovala u radionicama i promovirala Odjel za kemiju na
19. Smotri Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku 4/12/2015 - 5/12/2014