

Sinteza u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima

Diplomski studij
Primijenjena kemija

Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, studeni 2024.

Niskotemperaturna eutektička otapala

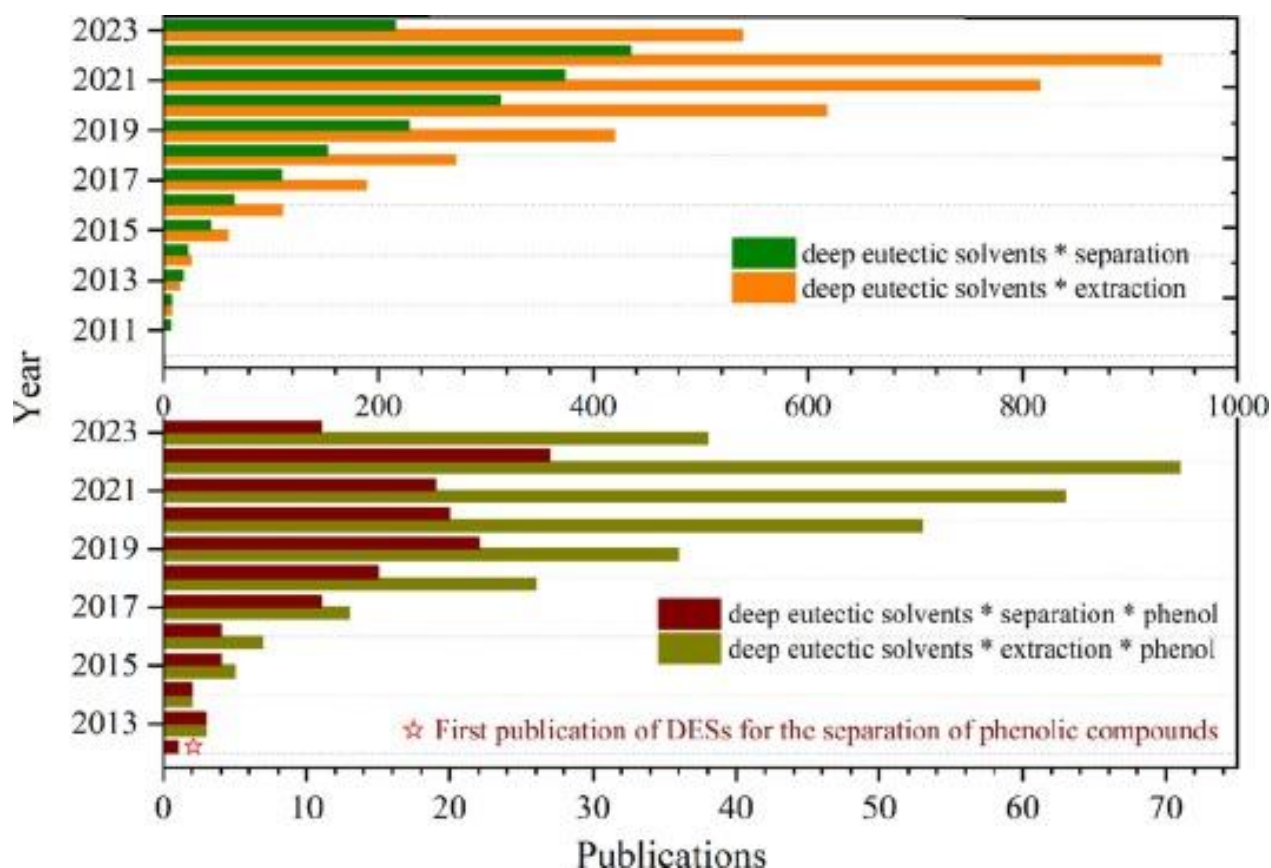
- **DES** – eng. **deep eutectic solvent**
- Abbott i suradnici 2003. - proučavanjem promjene u talištu smjese kvaterne organske soli kolin-klorida (ChCl) i uree u različitim molarnim omjerima uočili su kako je pri omjeru 1 : 2 talište takve smjese pri 12 °C, što je znatno niže od čistih komponenti
- **glavne značajke DES-a**: nizak tlak para, biorazgradljivost, niska toksičnost i podesiva fizikalno-kemijska svojstva
- **priprava miješanjem akceptora** (engl. *Hydrogen Bond Acceptor, HBA*) i **donora vodikove veze** (engl. *Hydrogen Bond Donor, HBD*) u određenom molarnom omjeru pri povišenoj temperaturi - sve komponente ulaze u sastav otapala bez dodatnog pročišćavanja čineći postupak 100 % atomski ekonomičnim
- mogu se pripremiti i otapanjem komponenti u vodi i uklanjanjem vode s pomoću rotacijskog uparivača pri sniženom tlaku, mljevenjem komponenti do formiranja bistre kapljevine, grijanjem u mikrovalnom reaktoru, pripravom potpomognutom ultrazvukom, smrzavanjem i uklanjanjem vode liofilizacijom

Svojstva niskotemperaturnih eutektičkih otapala



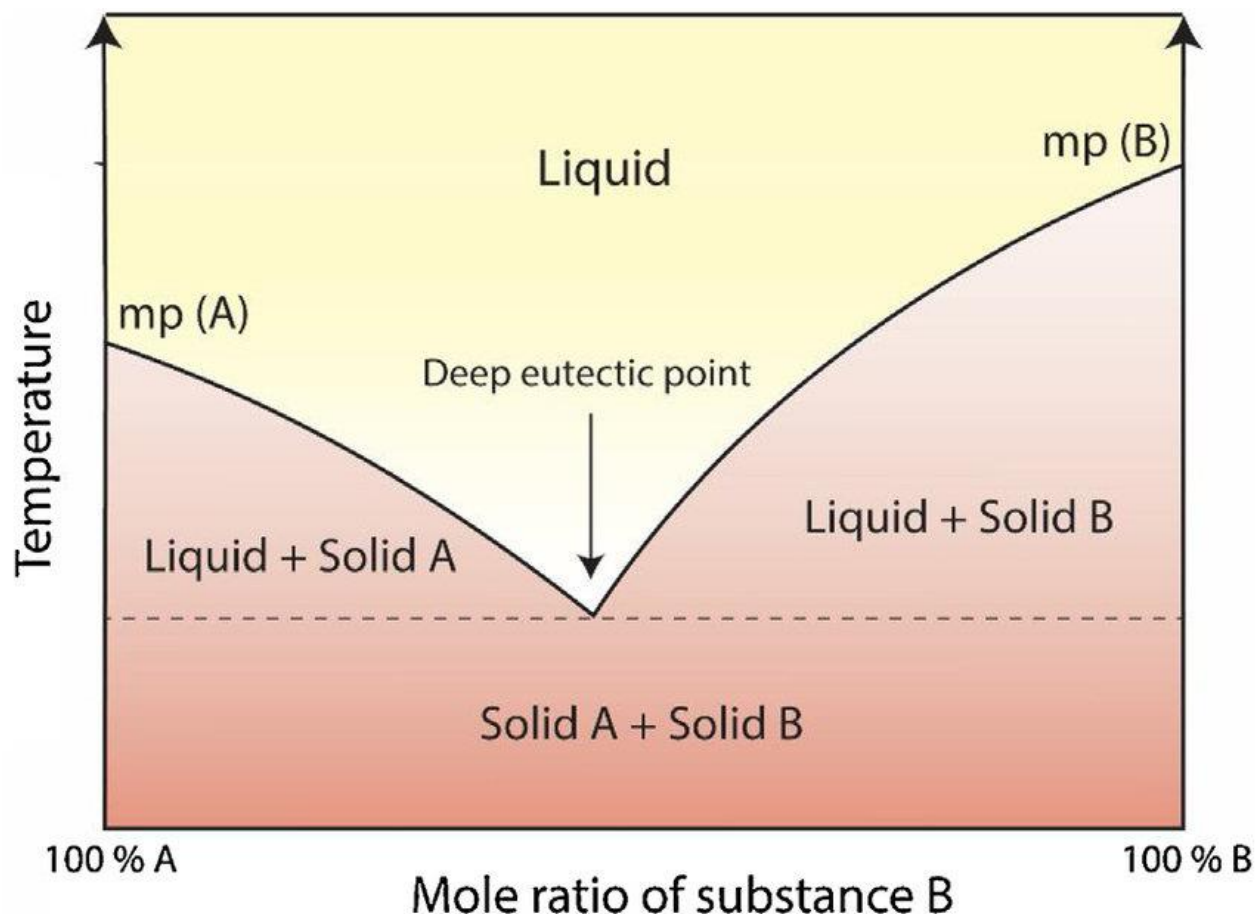
Niskotemperaturna eutektička otapala

- **smjese koje nastaju miješanjem dviju ili više tvari**, najčešće Lewisovih ili Brønsted-Lowryjevih kiselina i baza
- imaju niže talište u odnosu na čiste komponente koje ih čine
- niže talište posljedica je međumolekulskih interakcija između komponenti čime se postiže **eutektička točka** - u eutektičkoj je točki sastav tvari takav da se postiže **najniža temperatura** u kojoj sustav može postojati u tekućoj fazi

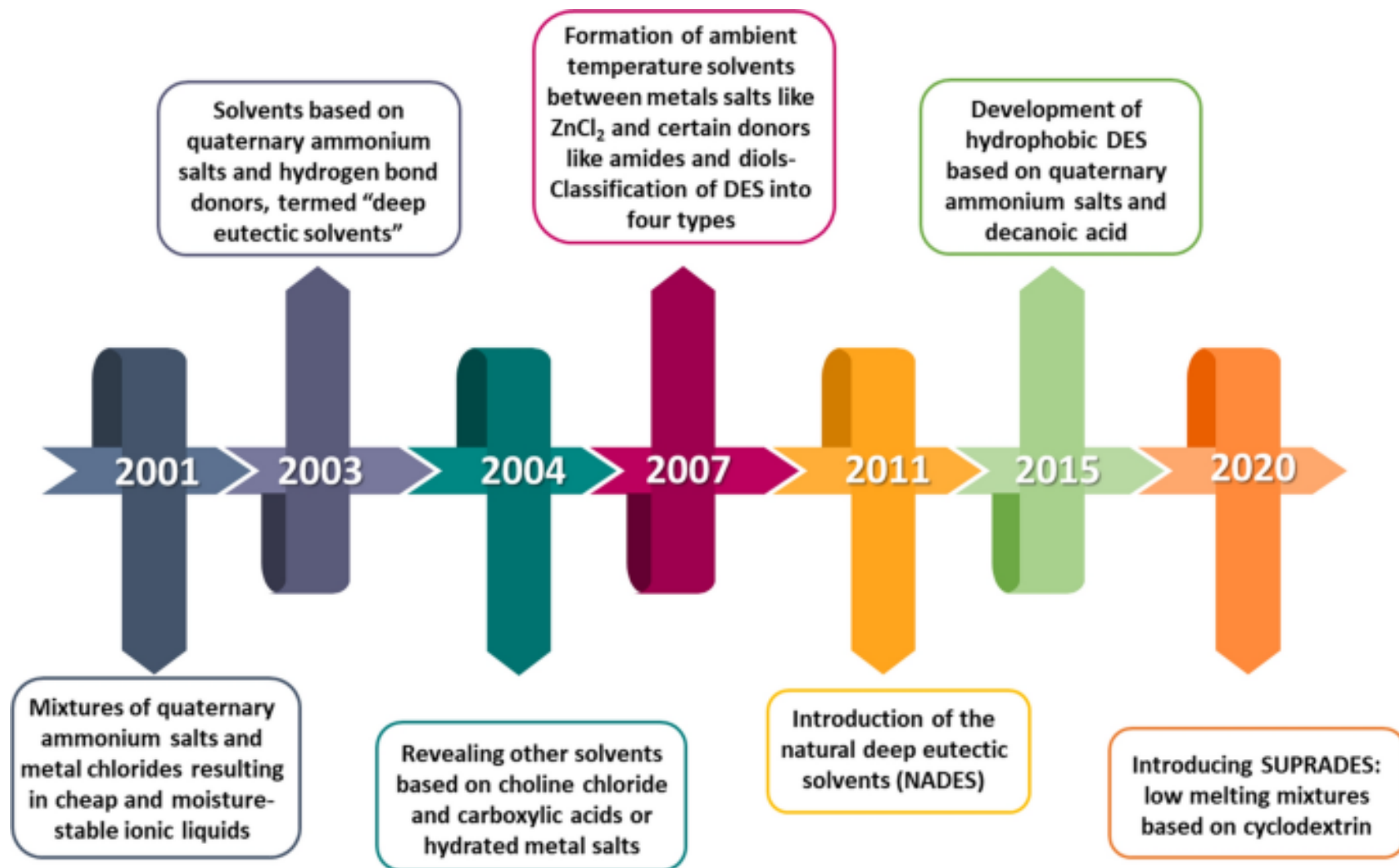


Niskotemperaturna eutektička otapala

- eutektička točka - sastav tvari takav da se postiže **najniža temperatura u kojoj sustav može postojati u tekućoj fazi**
- fazni dijagram binarnog sustava

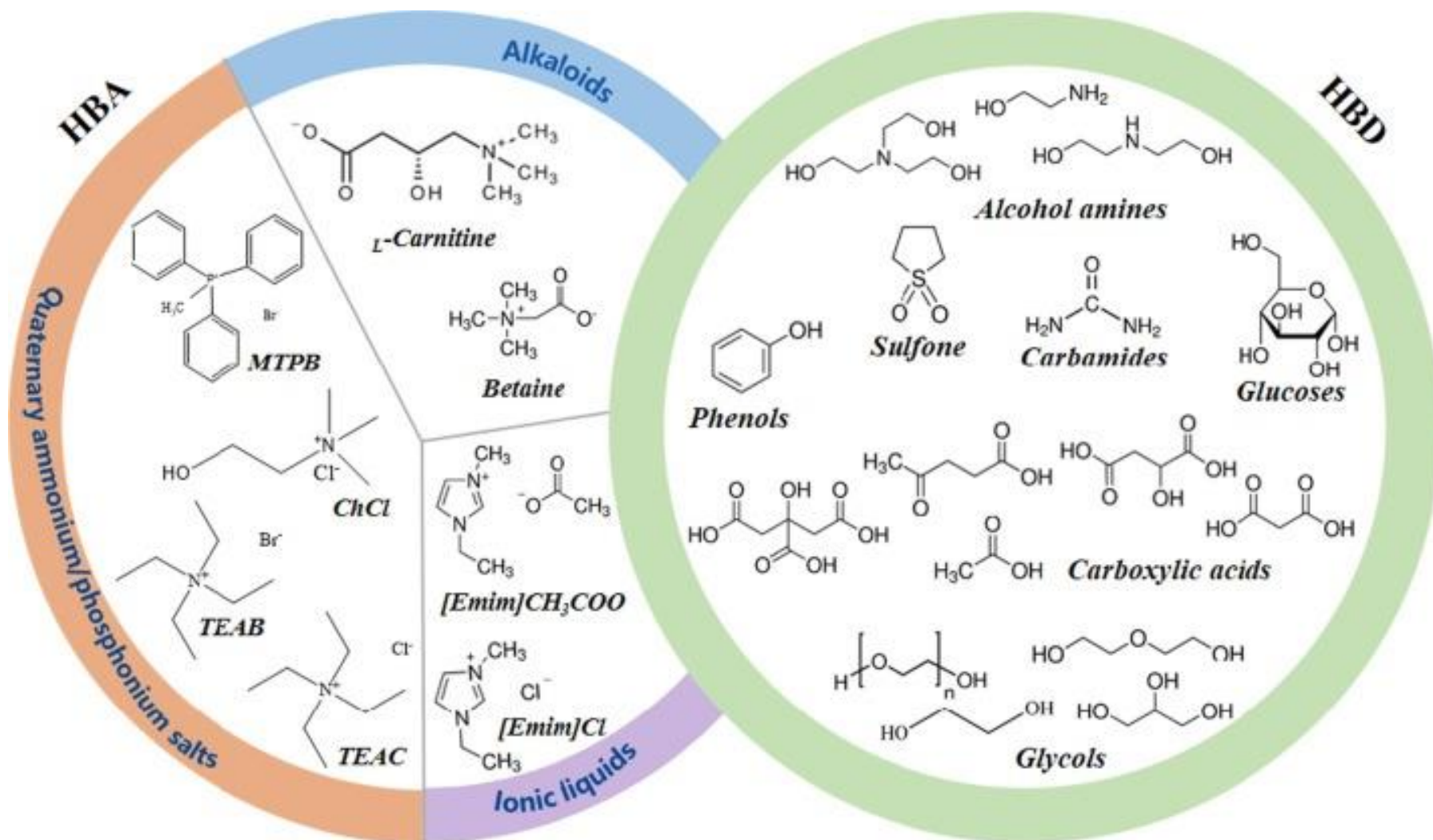


Povijest razvoja niskotemperaturnih eutektičkih otapala

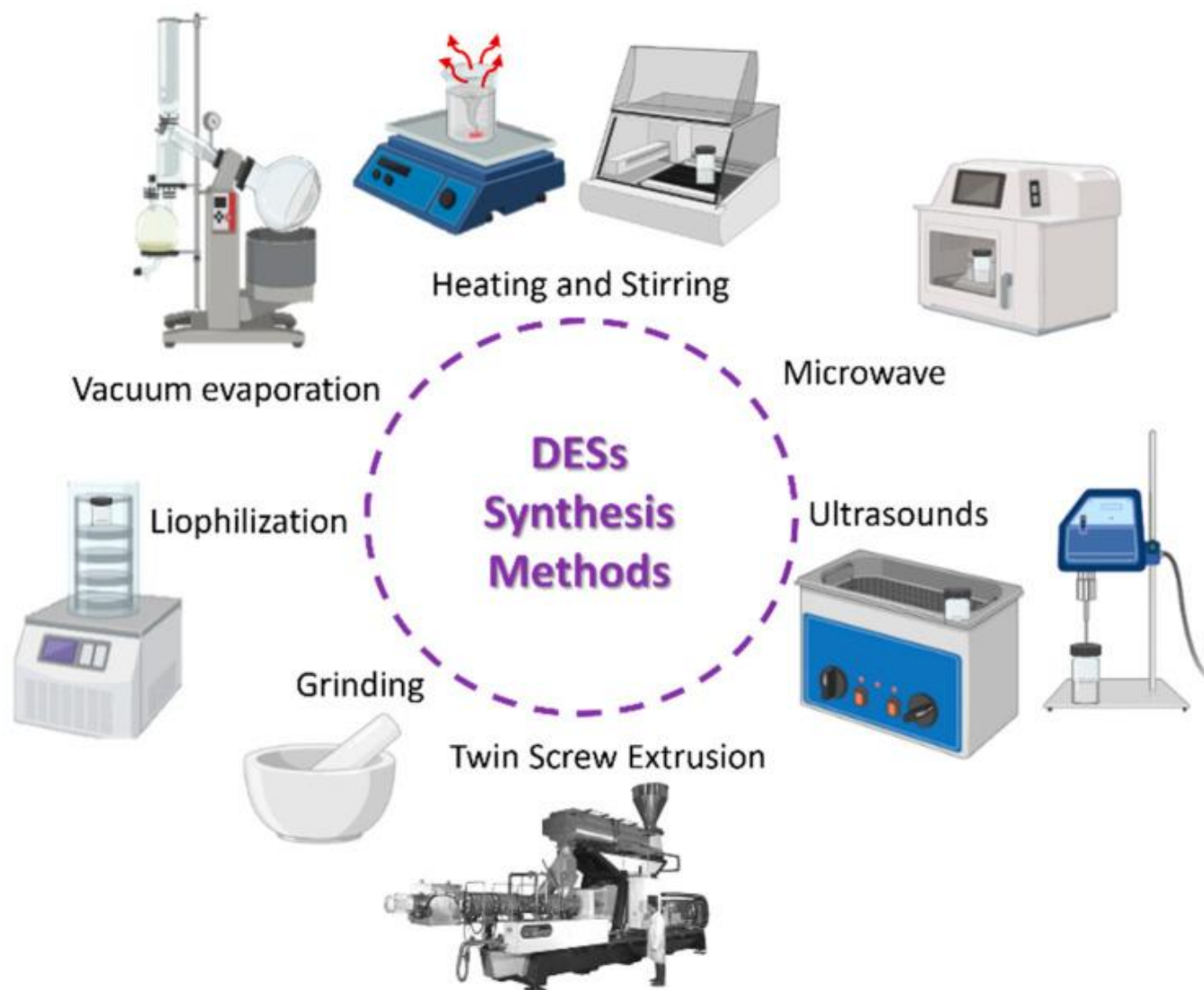


Niskotemperaturna eutektička otapala

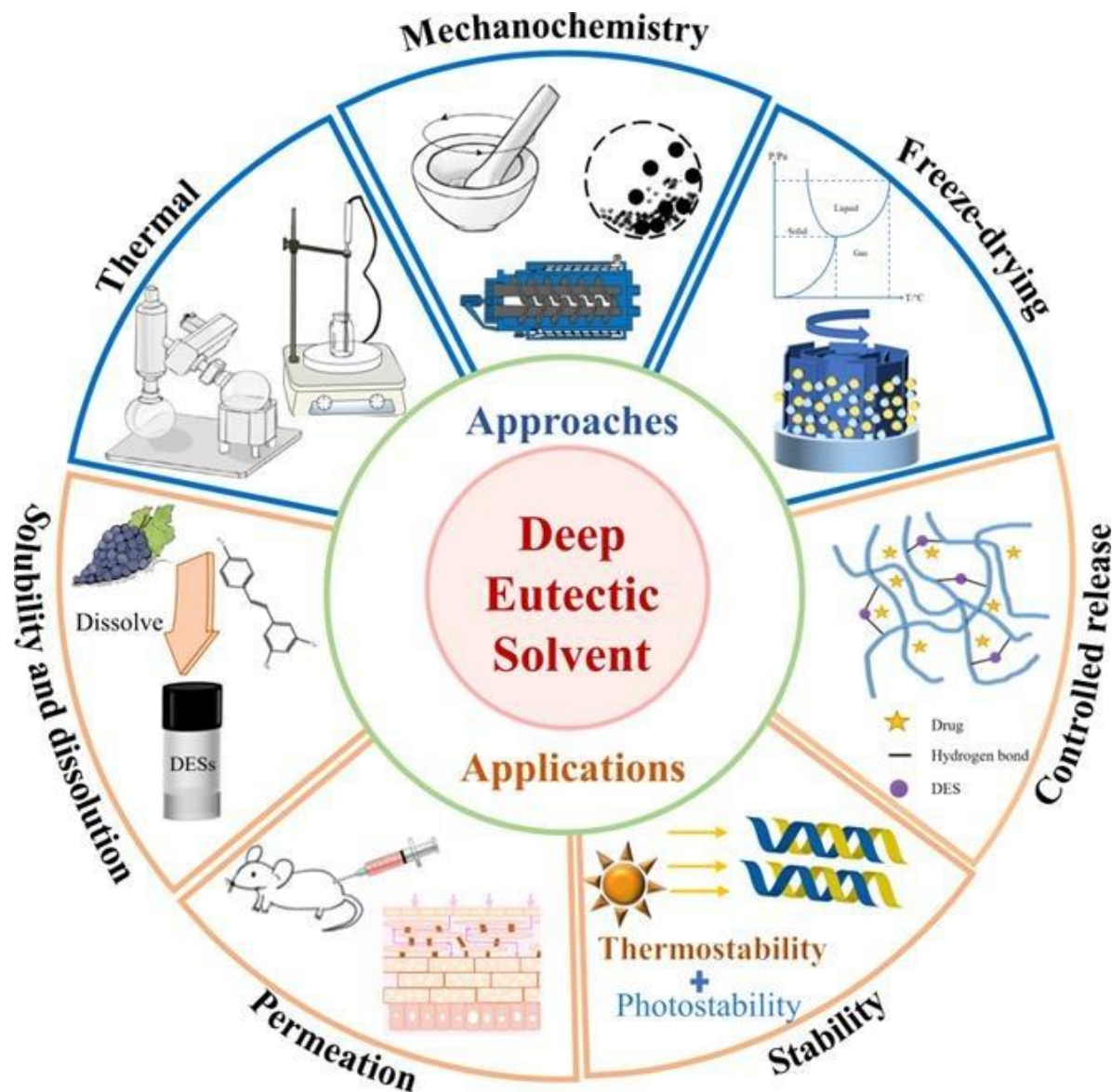
- neki od najčešćih primjera akceptora i donora vodikovih veza u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima



Priprema niskotemperaturna eutektičkih otapala

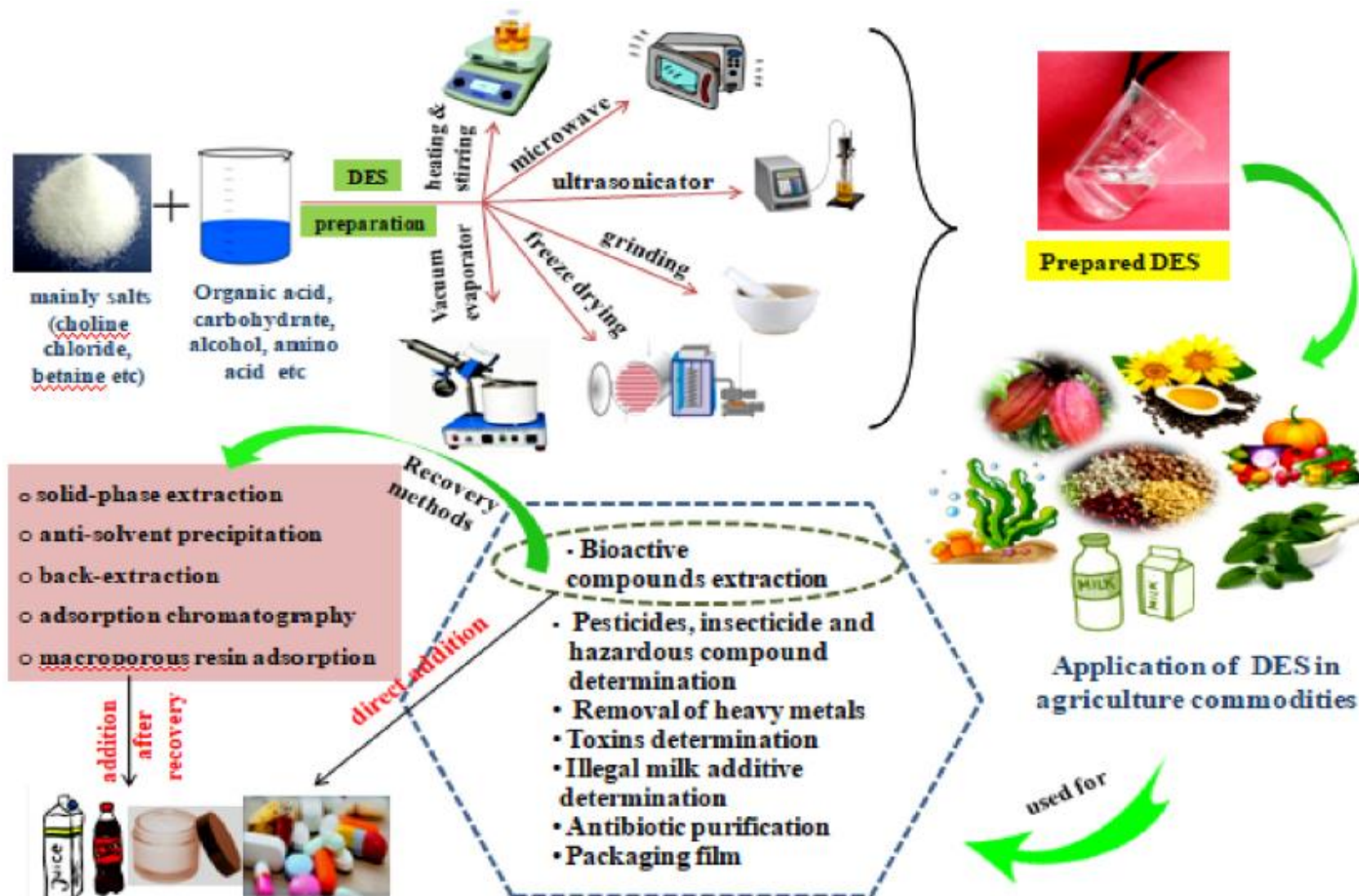


Primjena niskotemperaturna eutektičkih otapala



Niskotemperaturna eutektička otapala

■ Priprema i primjena nekih DES-ova

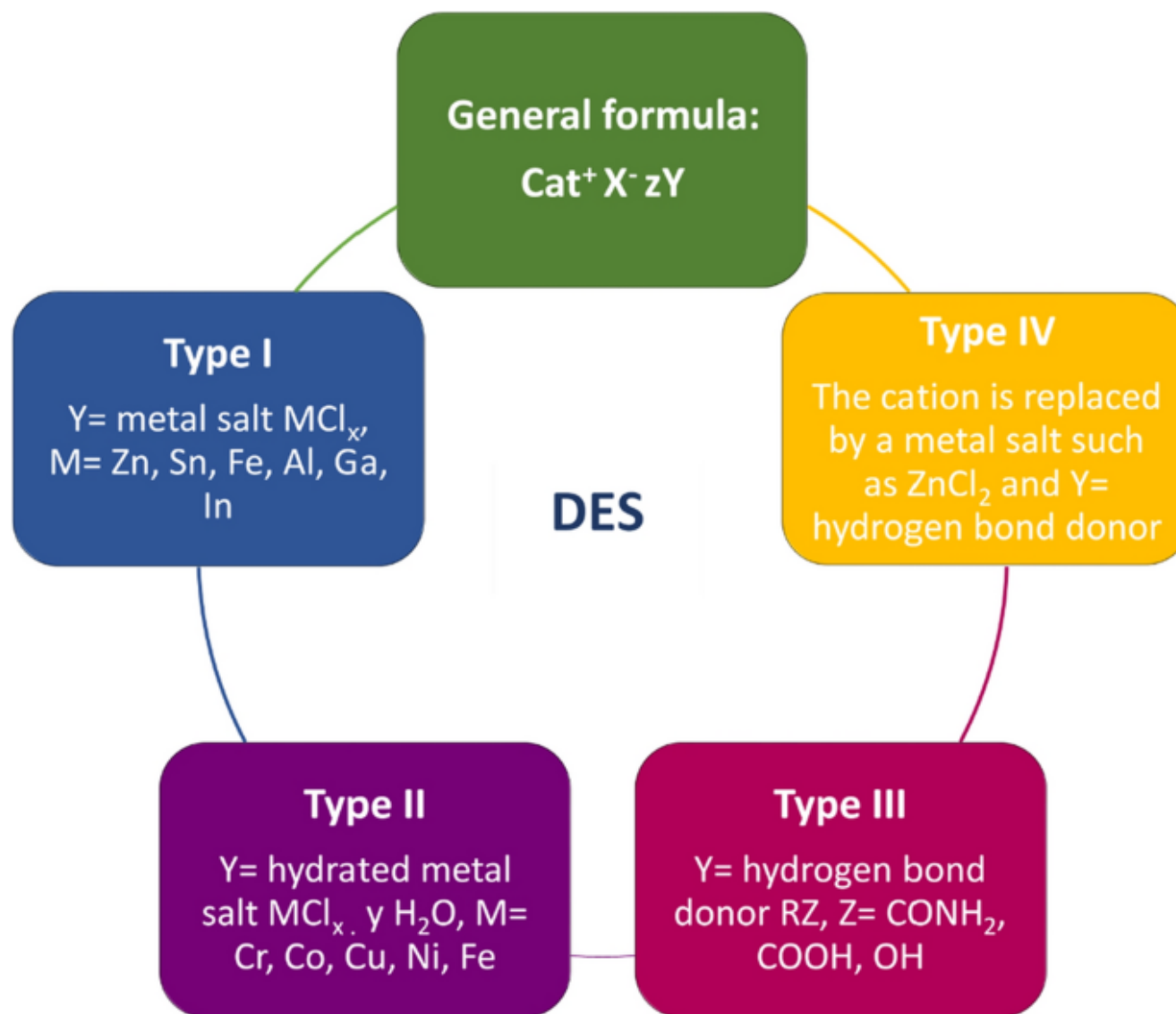


Niskotemperaturna eutektička otapala (DES)

■ fizikalno-kemijska svojstva nekih DES-ova

DES (HBA: HBD)	HBA	HBD	Viscosity (mPa.s)	Melting point (°C)	Density (g cm ⁻³)
Choline Chloride + Malonic Acid (1:1)			1124	10	1.25
Choline Chloride + Ethylene Glycol (1:2)				−66	
Choline Chloride + urea (1:2)				12	
Choline Chloride + Benzoic Acid (1:1)			–	95	–
- - -					
DES (HBA: HBD)	HBA	HBD	Viscosity (mPa.s)	Density ((g cm ⁻³)	
Choline Chloride + O-cresol (1:3)			77.6	1.071	
Choline Chloride + Phenol (1:3)			58.8	1.095	

Klasifikacija niskotemperaturnih eutektičkih otapala



Klasifikacija niskotemperaturnih eutektičkih otapala

Klasifikacija niskotemperaturnih eutektičkih otapala HBD/HBA

- I. kategorija** - miješaju se kvaterna organska sol i metalna sol
- II. kategorija** - s hidratnim solima
- otapala III., IV. i V. kategorije** - anorganske i organske soli, amidi, alkoholi, karboksilne kiseline, aminokiseline, te ugljikohidrati

Vrsta	Komponente
I	Kvarterna amonijeva sol + klorid metala
II	Kvarterna amonijeva sol + klorid metala (hidrat)
III	Kvarterna amonijeva sol + HBD
IV	Klorid metala (hidrat) + HBD
V	Neionski HBA + HBD

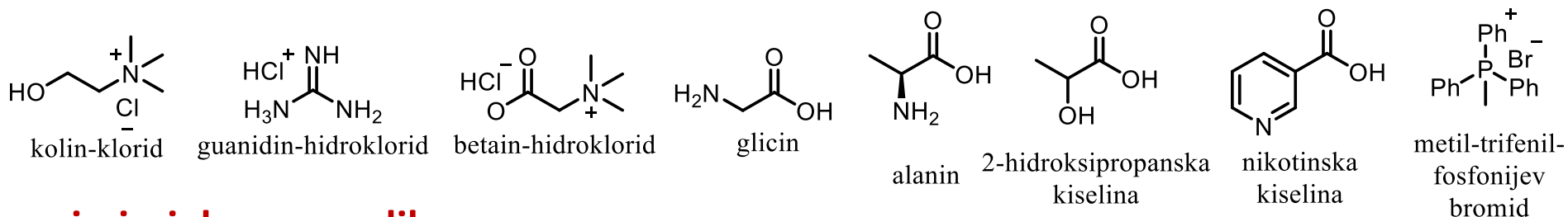
HBA – akceptor vodikove veze (engl. *Hydrogen bond acceptor*)

HBD – doner vodikove veze (engl. *Hydrogen bond donor*)

- uobičajeniji termin za otapala III. i V. kategorije - **prirodna niskotemperaturna eutektička otapala** (engl. *Natural Deep Eutectic Solvents, NADES*) zbog komponenti koje su prirodni metaboliti biljaka
- najviše DES-ova se bazira na kationu kvaterne amonijeve soli, kolinu**, odnosno 2-hidroksietiltrimetilamonijevom kationu; u usporedbi s piridinijevim ili imidazolijevim kationom, puno je jeftiniji i prednost mu je netoksičnost
- ChCl se uobičajeno proizvodi iz trimetilamina, oksirana i klorovodične kiseline

Niskotemperaturna eutektička otapala (DES)

primjeri akceptora vodikove veze



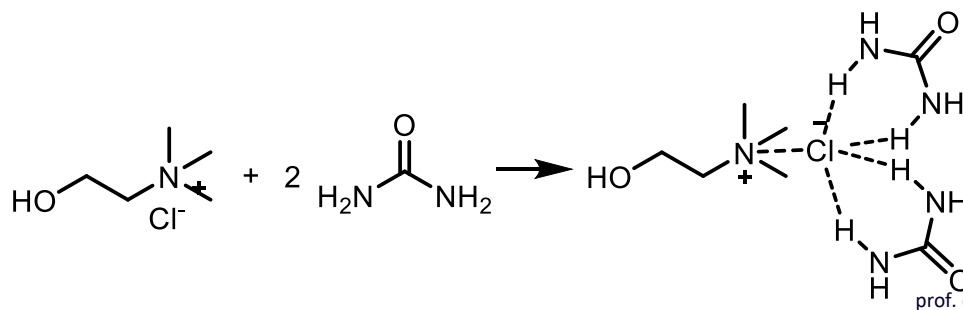
primjeri donora vodikove veze



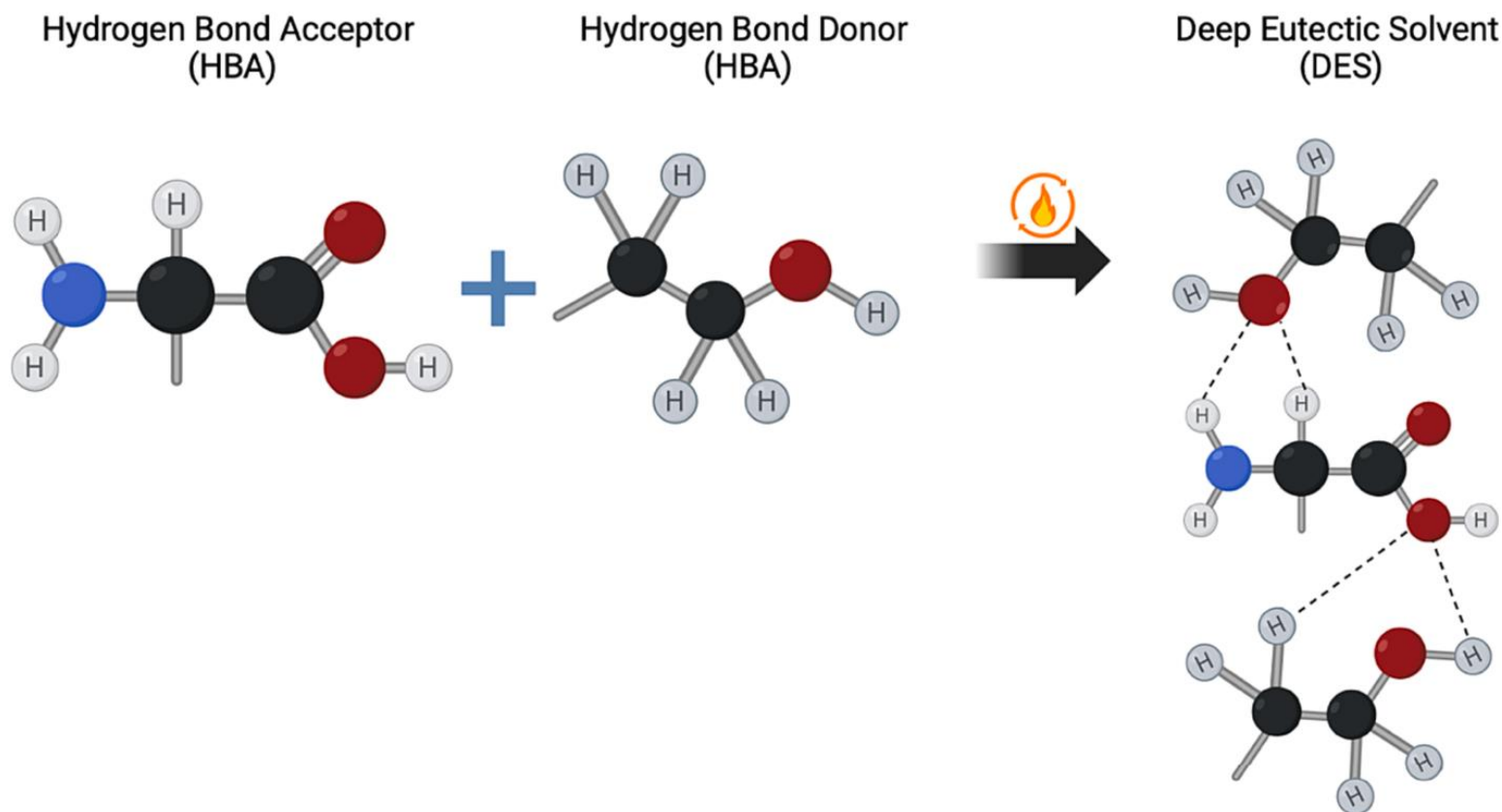
Sinteza kolin-klorida



Priprava otapala kolin-klorid : urea (1 : 2)

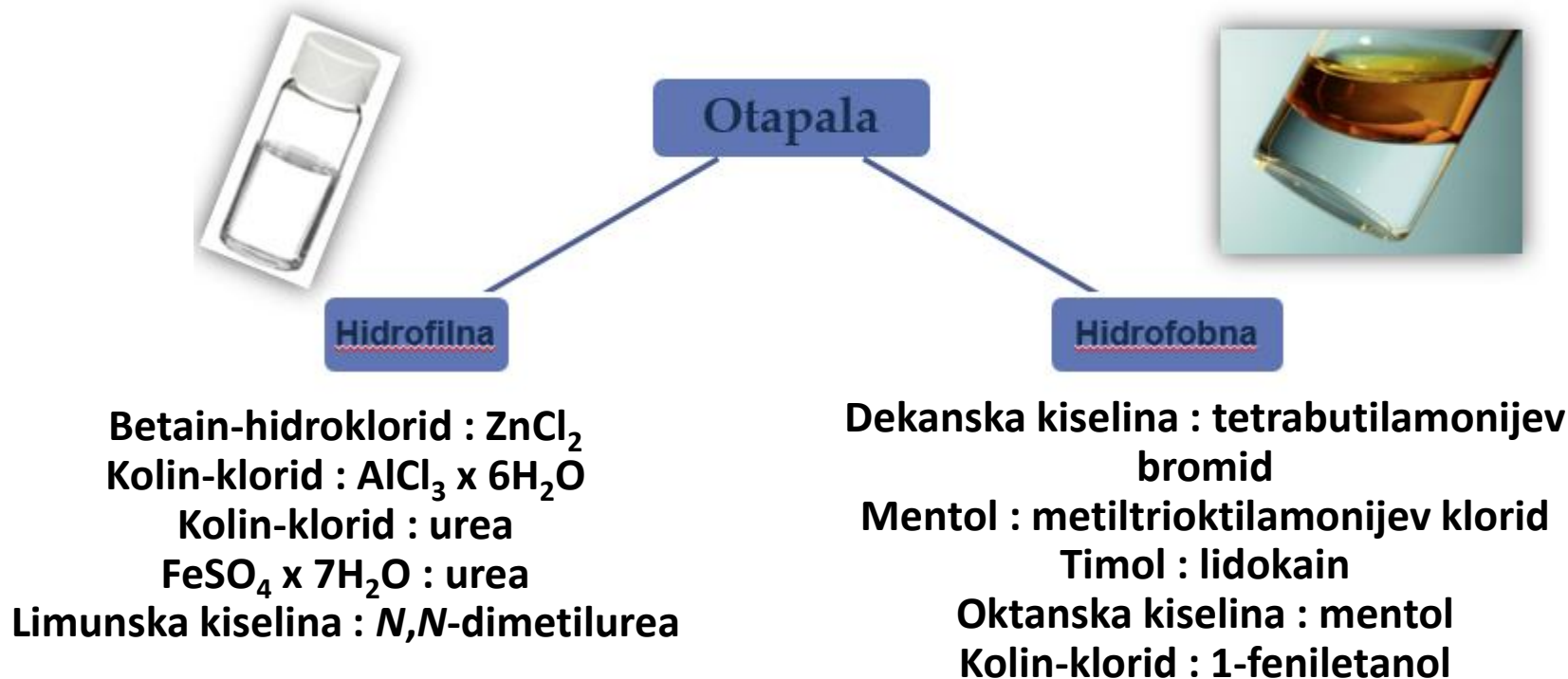


Priprema niskotemperaturna eutektičkih otapala



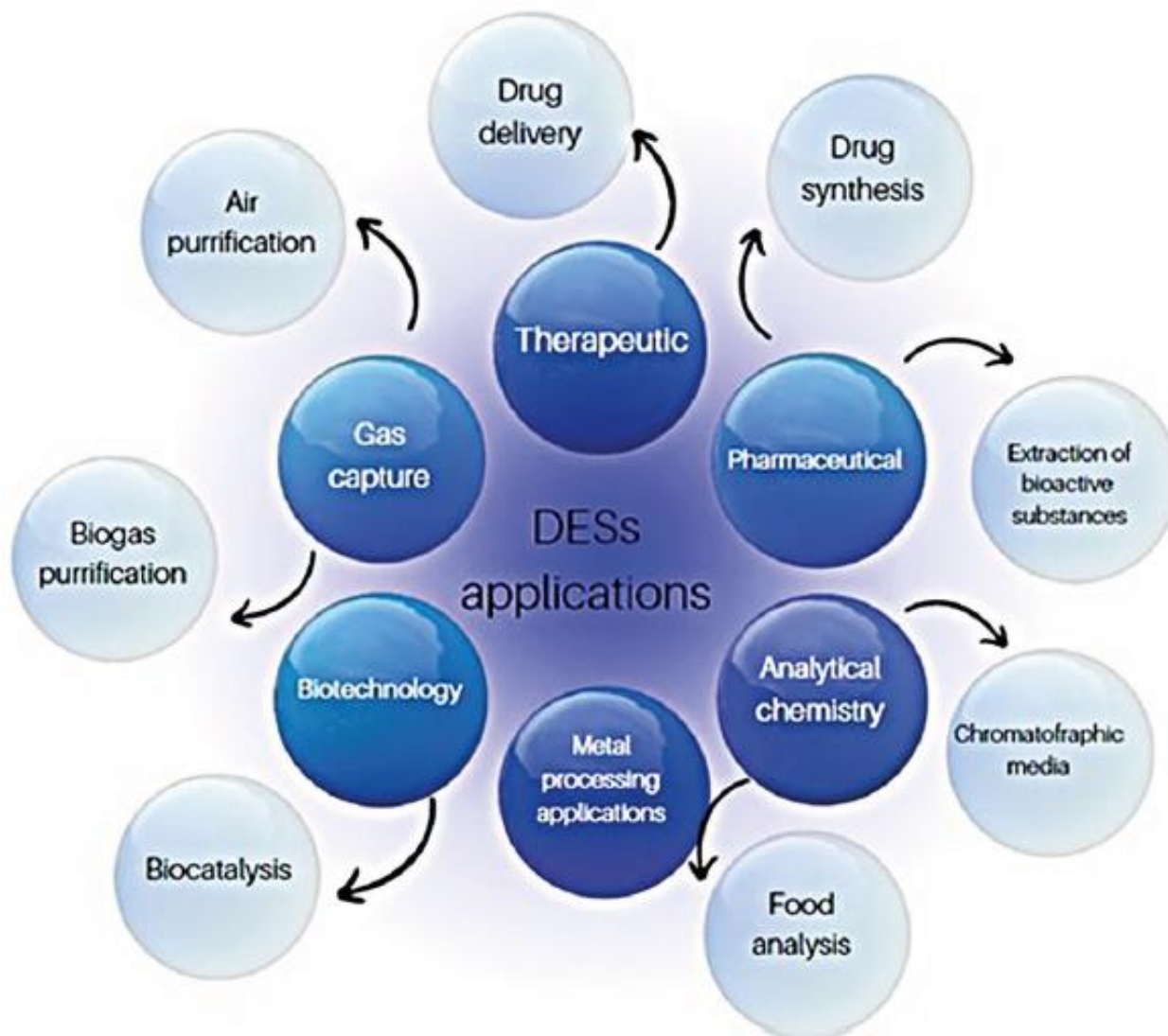
Niskotemperaturna eutektička otapala (DES)

- **dizajnerska otapala**
- prilagodljiva fizikalno-kemijska svojstva
- netoksičnost, biorazgradljivost, nizak tlak para i cijena
- **jednostavnost priprave**
- variranjem različitih komponenti i različitih molarnih omjera lako se mijenjaju talište, polarnost, gustoća, viskoznost, pH-vrijednost, tlak para, provodnost, indeks loma svjetlosti i kemijska inertnost



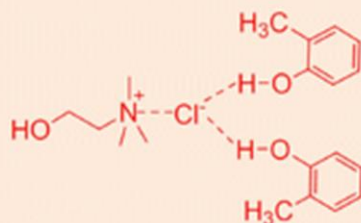
Primjena DES-ova

- u raznim granama znanosti

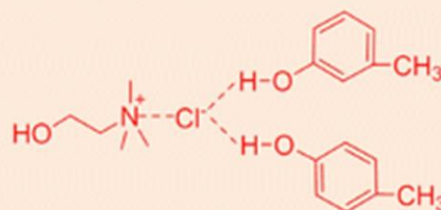


Primjena DES-ova u organskoj sintezi

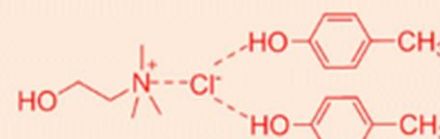
Hydrophobic DESs



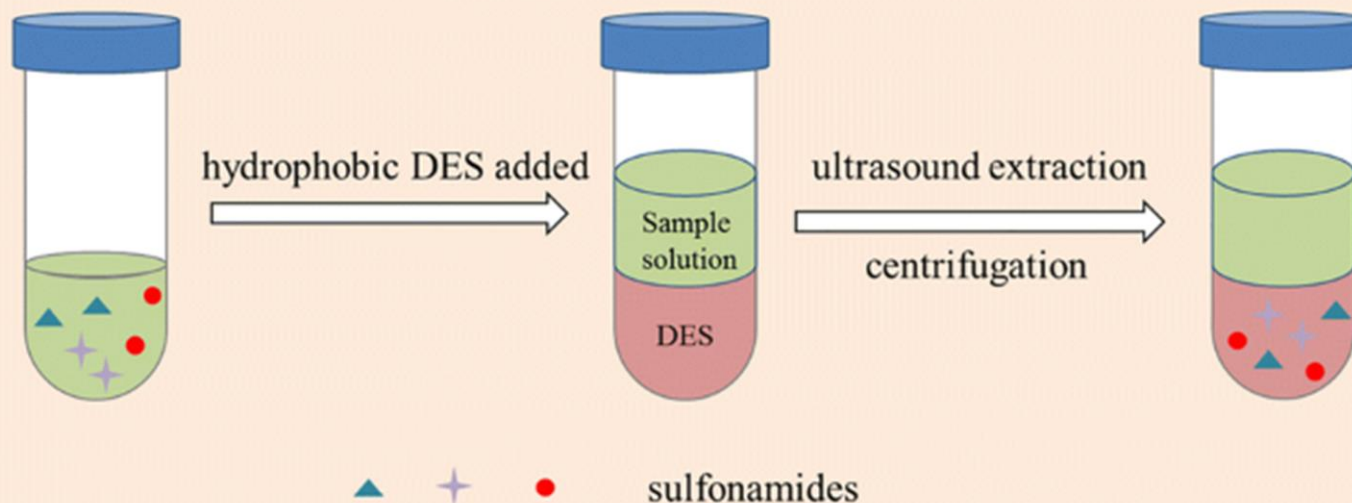
DES-6



DES-7



DES-8

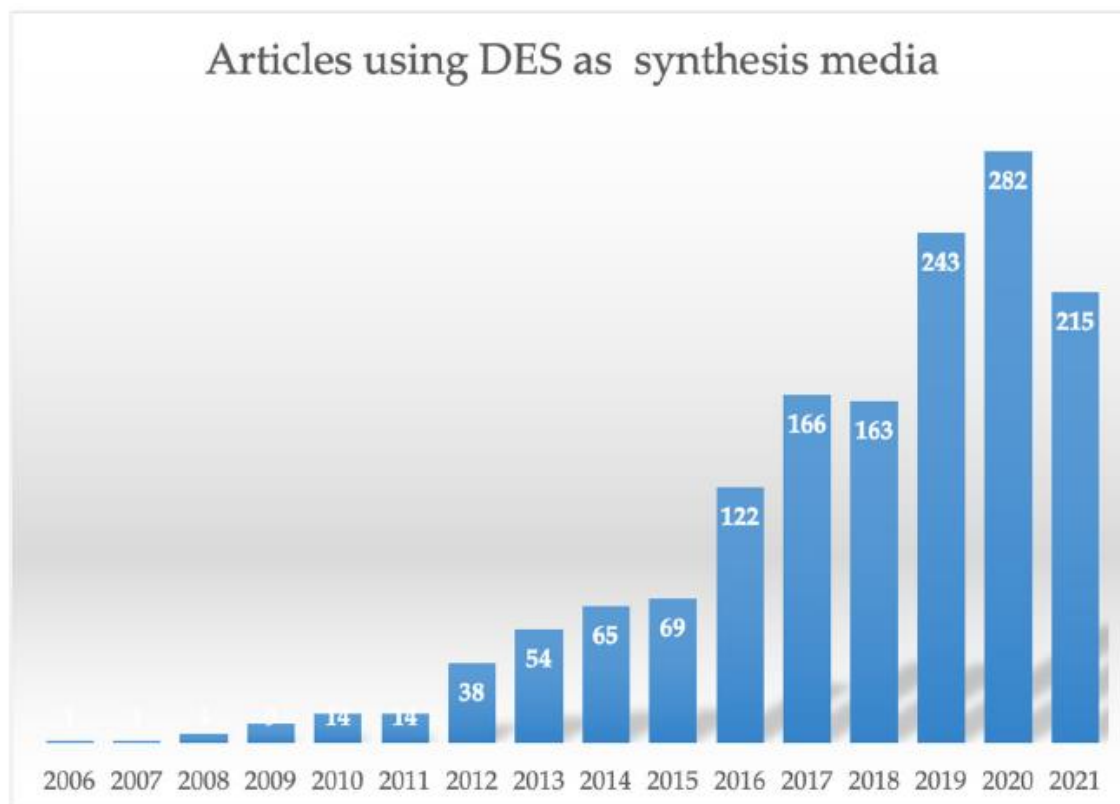


Primjena DES-ova u organskoj sintezi

GLAVNE KEMIJSKE REAKCIJE

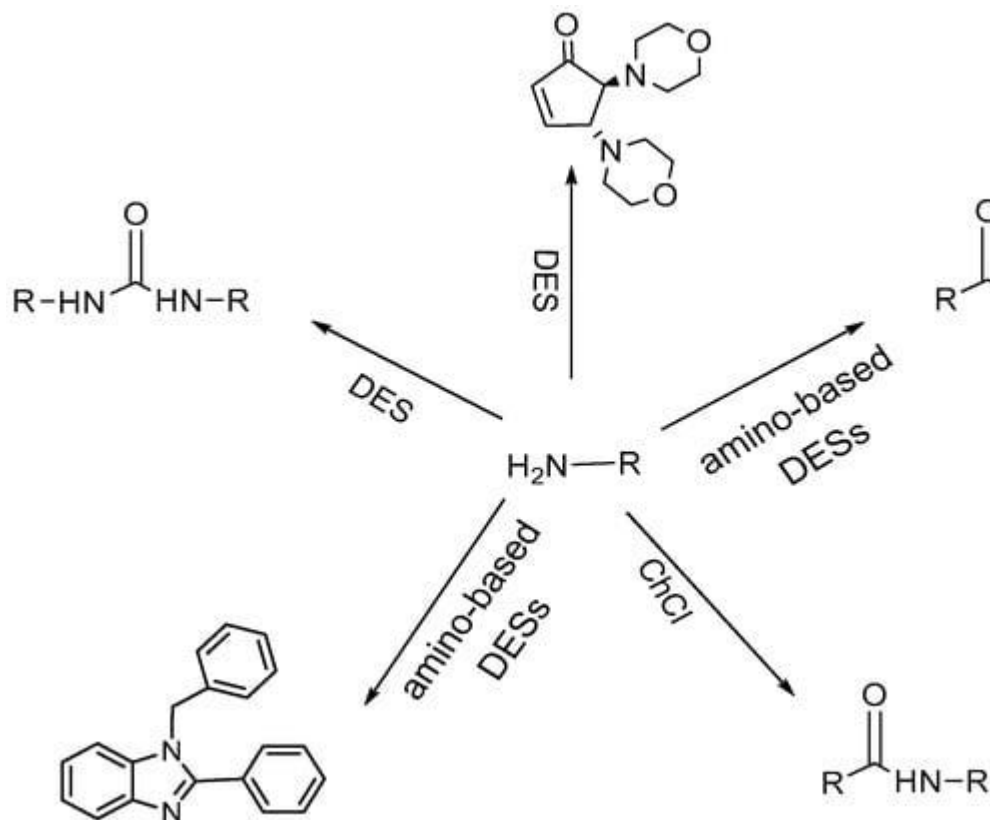
- EAS → Friedel-Craftsovo alkiliranje
- Adicija → Diels-Alderova reakcija
- Kondenzacija → Knoevenagelova
- Ciklizacija → Biginellijeva reakcija
- Eliminacija
- Pregrađivanja

- Otapalo (kootapalo)
- Katalizator

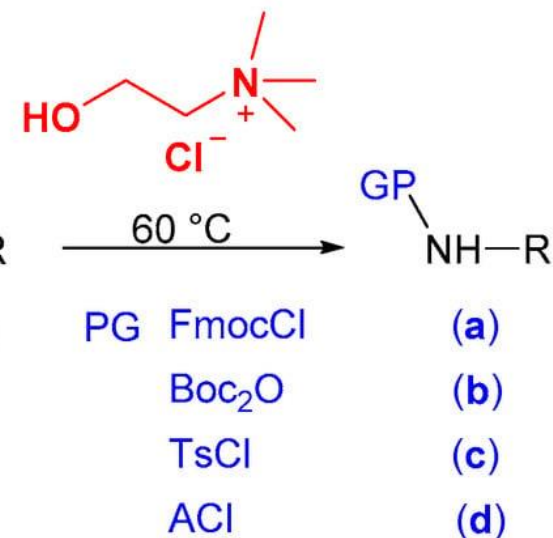


Primjer primjene DES-ova u organskoj sintezi

Derivatizacija amino funkcijske skupine



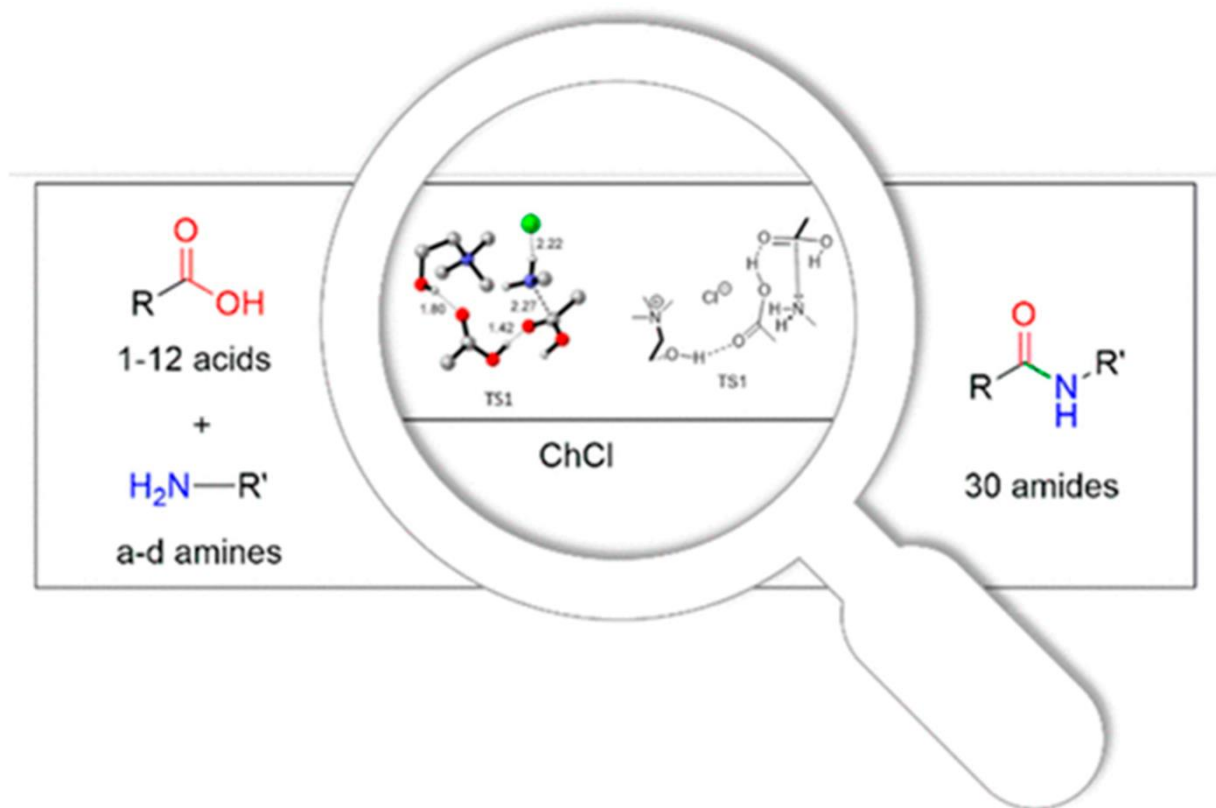
Zaštita amino skupine



Primjer primjene DES-ova u organskoj sintezi

Direktna amidacija karboksilnih kiselina

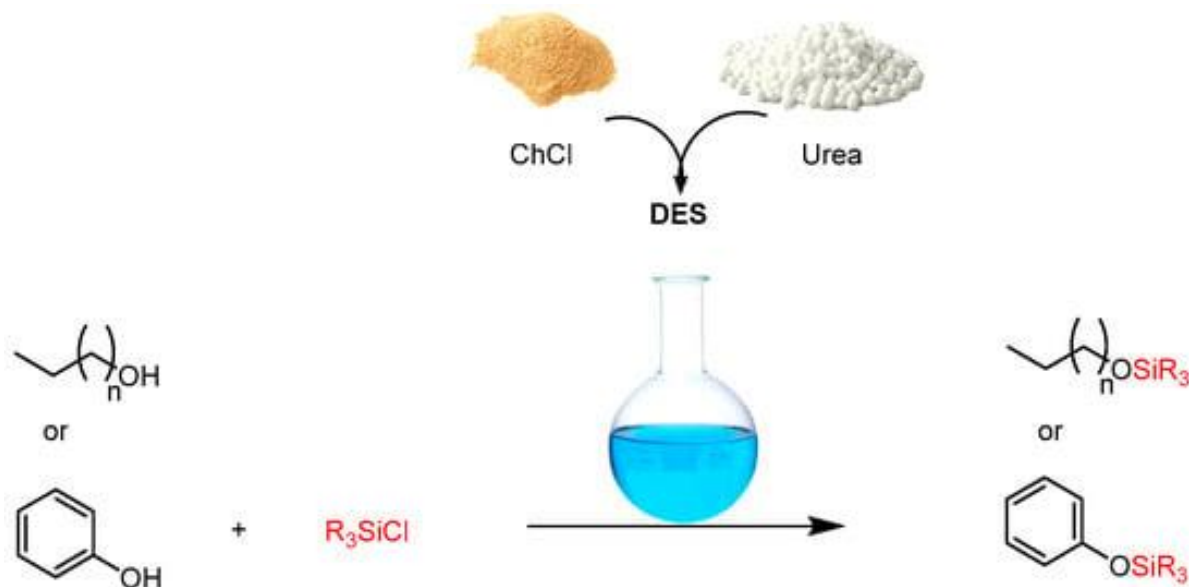
- kolin-klorid je korišten kao promotor za direktnu amidaciju karboksilnih kiselina korištenjem mikrovalnog zračenja
- provedene različite amidacije korištenjem primarnih, sekundarnih, benzilnih i aromatskih amina



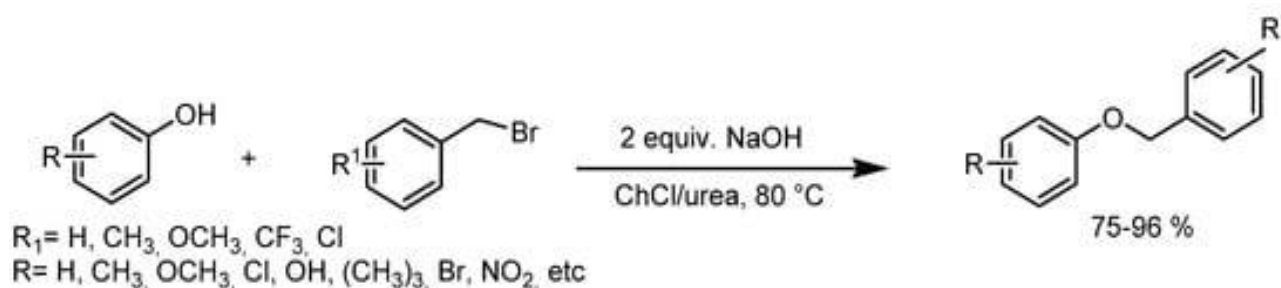
Primjer primjene DES-ova u organskoj sintezi

Bazno-katalizirana priprava sililnih etera

- korištenje trimetilsilil-klorida, trietilsilil-klorida i *t*-butildimetilsilil-klorida

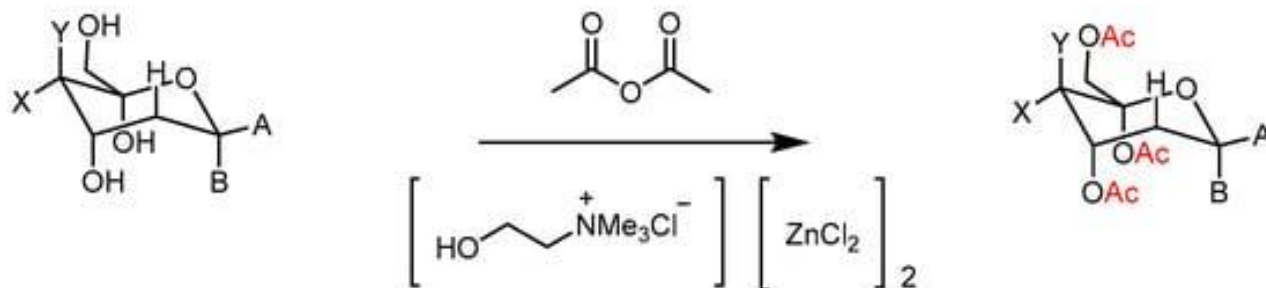


Benziliranje fenola s benzilnim bromidima

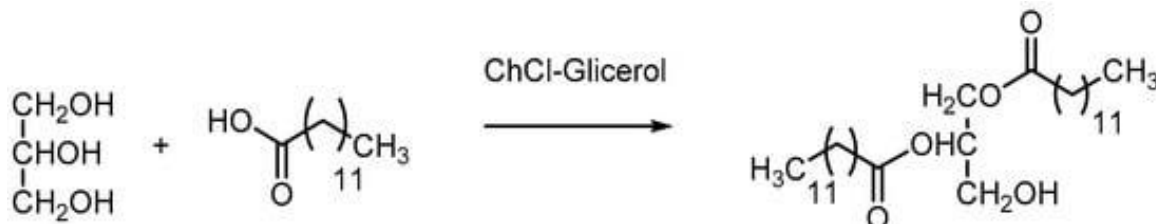


Primjer primjene DES-ova u organskoj sintezi

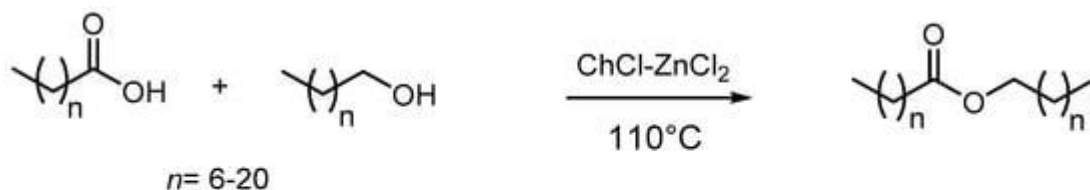
O-acetiliranje monosaharida



Esterifikacija glicerola laurinskom kiselinom korištenjem ChCl–glicerola



Esterifikacija glicerola laurinskom kiselinom korištenjem [ChCl][ZnCl2]2



19 examples

93-99%

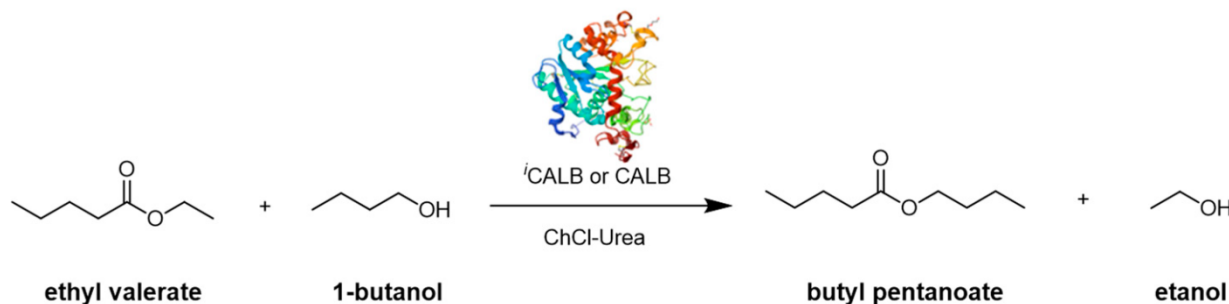
Primjer primjene DES-ova u organskoj sintezi

Enzimatsko aciliranje dihidromiricetina korištenjem imobilizirane lipaze s DES-om

- kolin-klorid i DES temeljen na glicerolu sprječavaju inaktivaciju enzima u visoko polarnim otapalima te poboljšavaju otapanje supstrata
- inovativni sustav kootapala



Transesterifikacija etilnog valerijata - biotransformacija

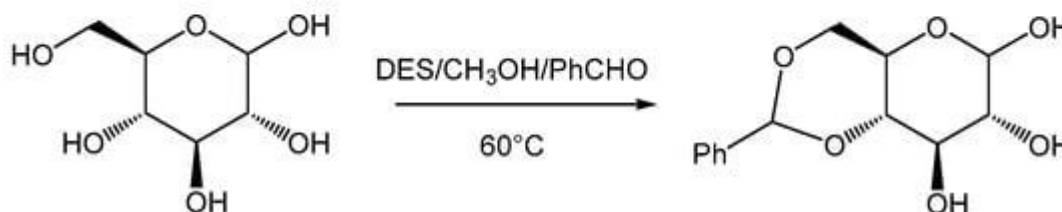
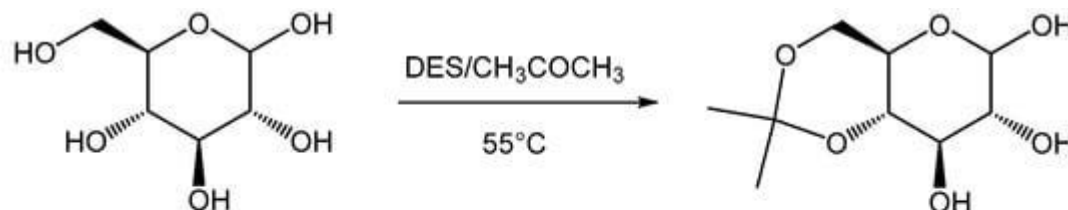


93-99%

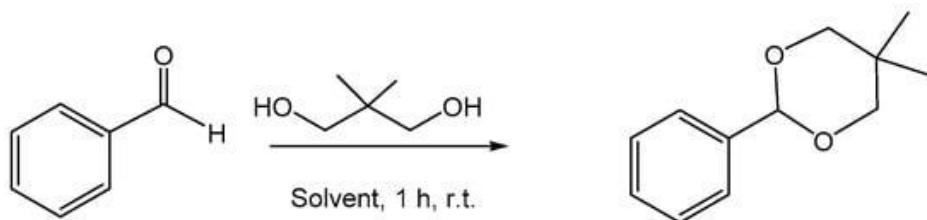
Primjer primjene DES-ova u organskoj sintezi

Glikoziliranje monosaharida

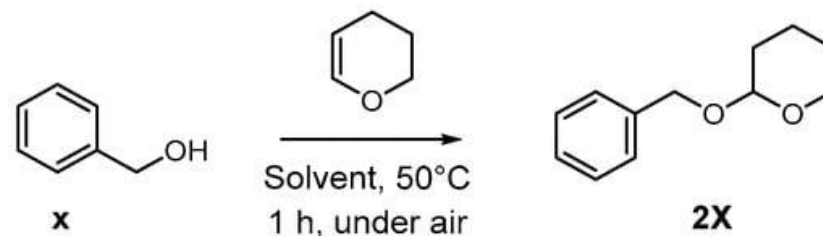
- sinteza *O*-izopropilidenskih i *O*-benzilidenskih glikozida



Priprava acetala iz benzaldehida



Priprava tetrahidropiranih etear

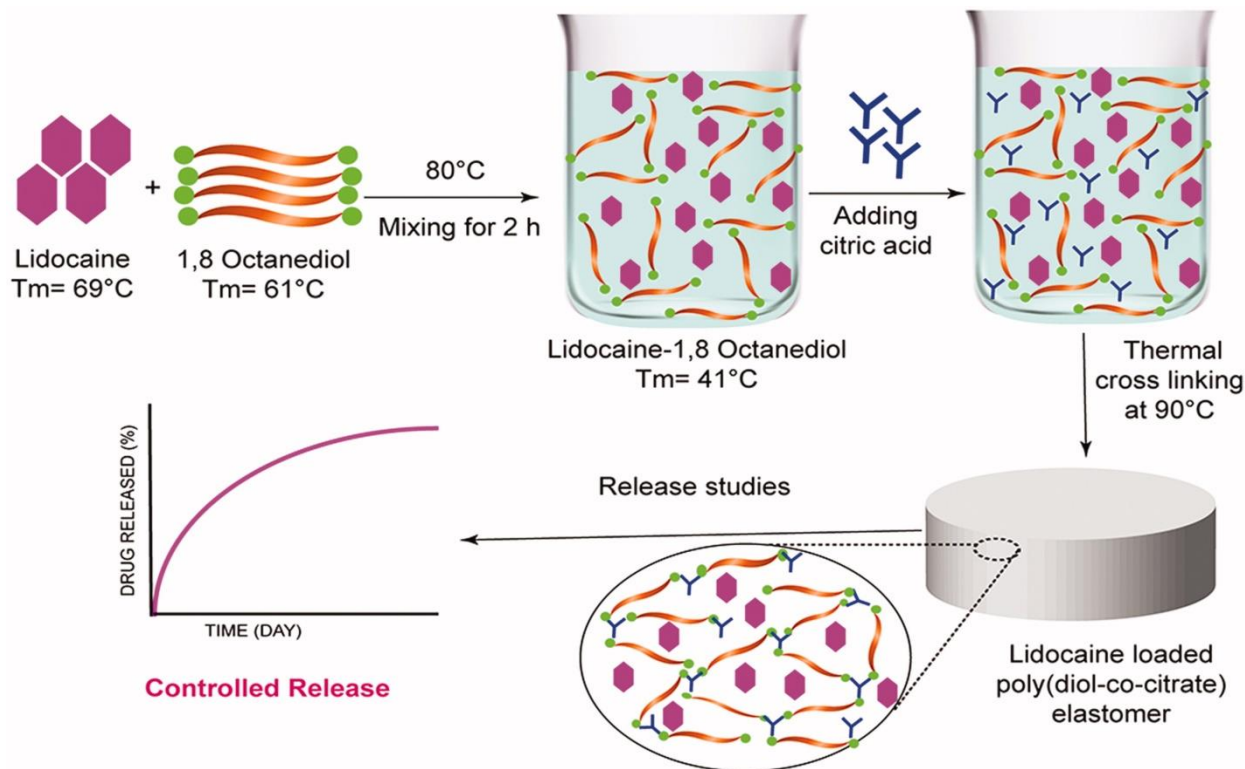


acidic NADESs= 86-96%
non acidic NADESs= -

Ostale primjene DES-ova

Primjena u sintezi polimera

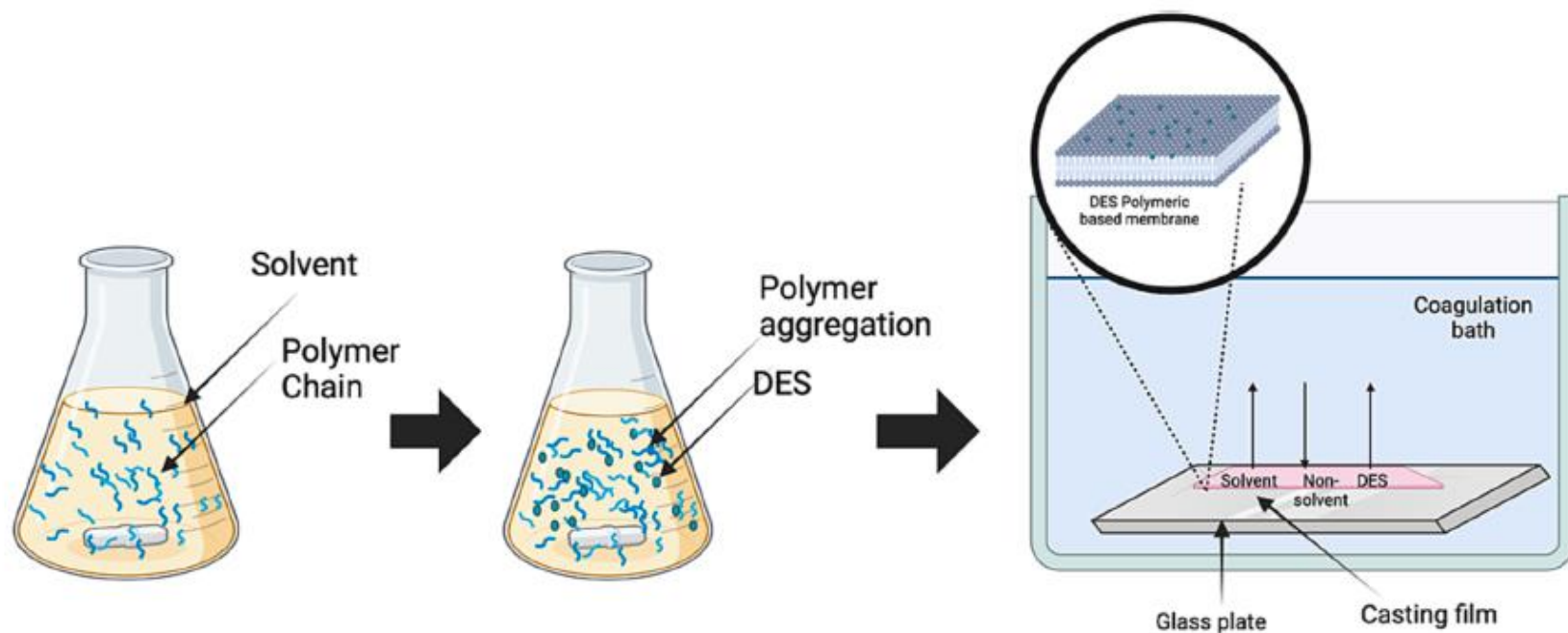
- prvi pokušaj dizajniranja polimernog nosača pomoću DES-a bila je polikondenzacija limunske kiseline s 1,8-oktandiolom - **poli(dioli-ko-citrat)**
- biorazgradivi i biokompatibilni elastomer
- temperaturno kontrolirana isporuka lijeka
- sinteza potpomognuta DES-om - **homogena i učinkovita isporuka lijeka** i zaštita termolabilnog lidokaina od razgradnje



Ostale primjene DES-ova

Membrane temeljene na polimerima piređenim u DESu

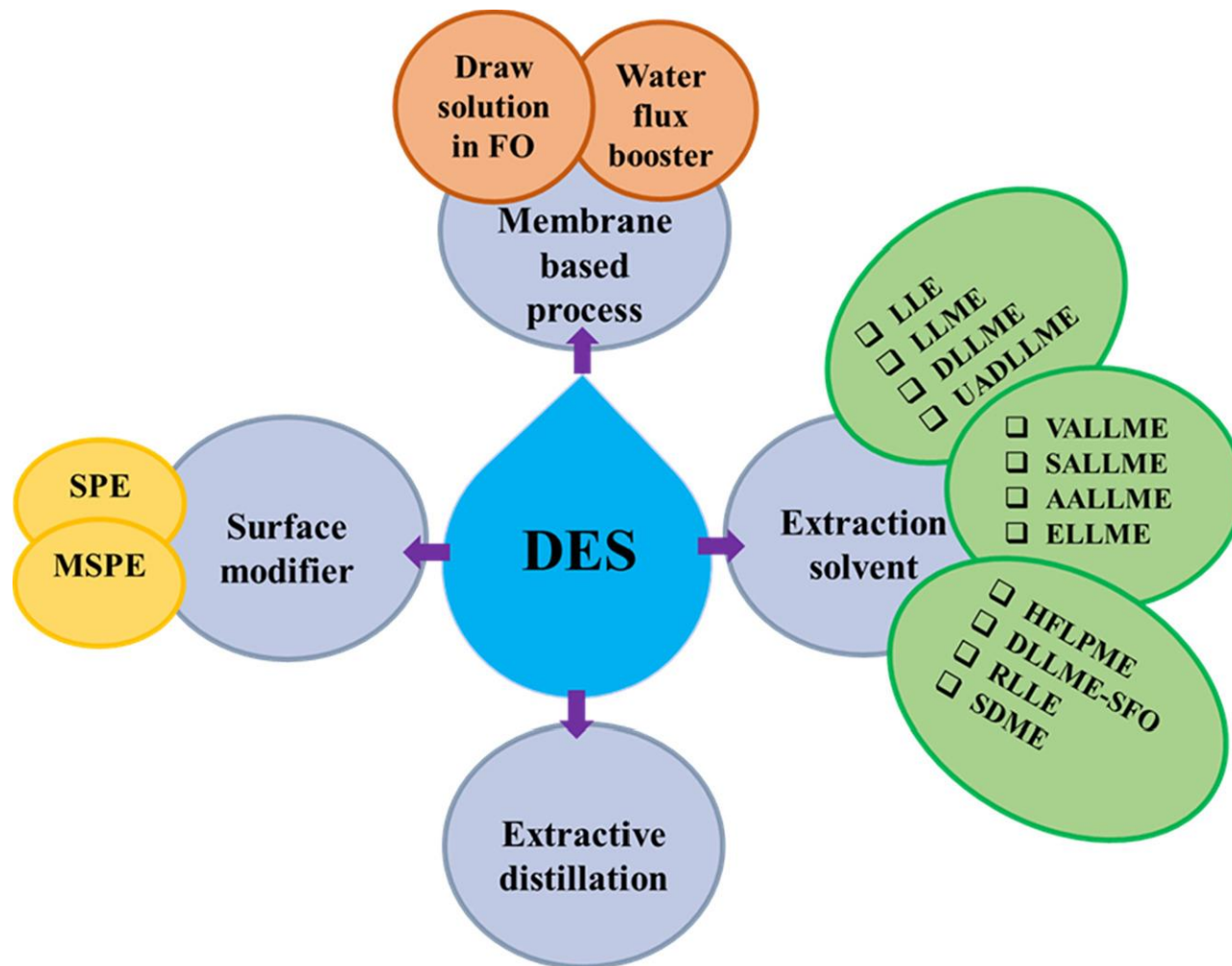
- međufazna polimerizacija
- sofisticirana metoda u kojoj su polimer i DES stopljeni – jedinstvena svojstva
- homogeni polimeri, dobra površinska pokrivenost, izvrsna mehanička i termalna stabilnost
- **tankoslojne kompozitne membrane** – obrada vode i otpadne vode



Ostale primjene DES-ova

Primjena DES-ova u procesima obrade vode

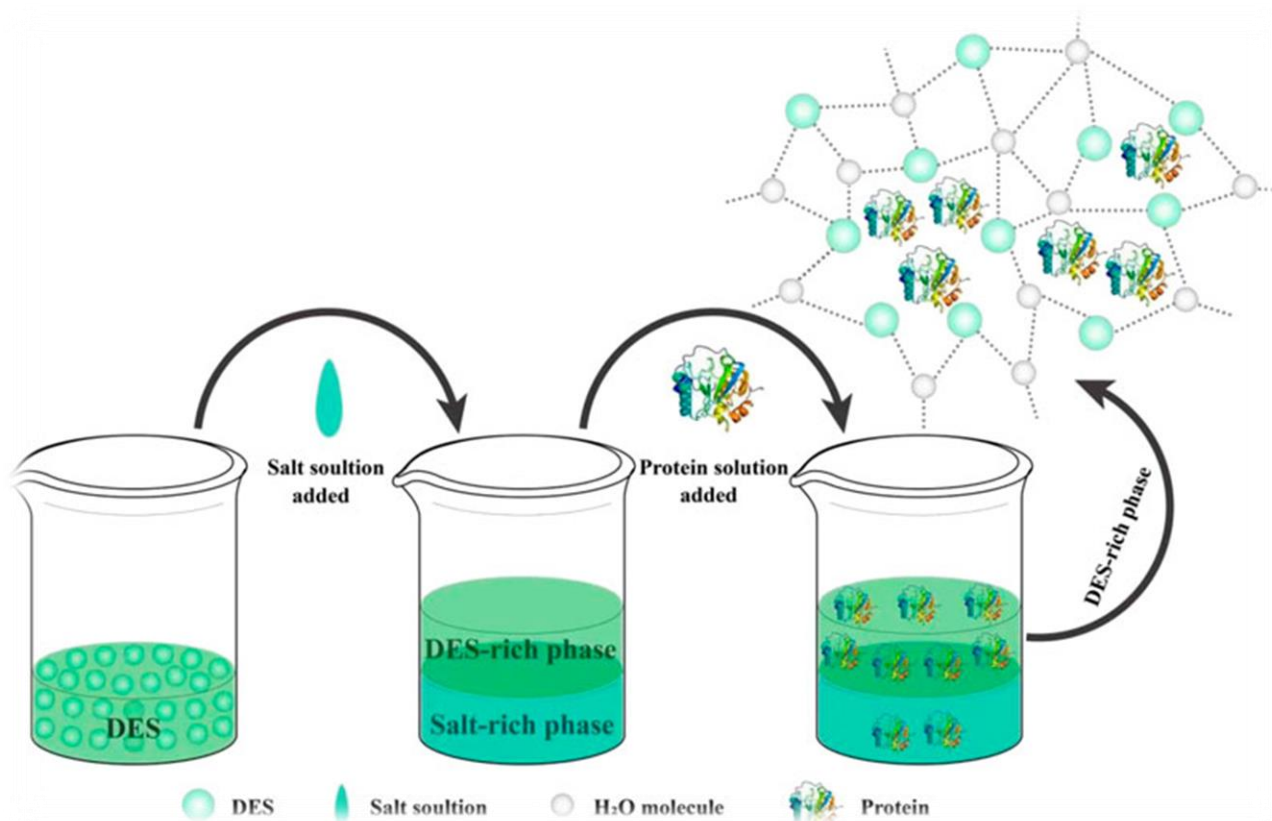
- membranski procesi, mikroekstrakcija i ekstrakcijska destilacija



Ostale primjene DES-ova

Primjena DES-ova za ekstrakciju i pročišćavanje proteina

- **konvencionalni načini pročišćavanja proteina:** uključuju taloženje lužinom, amonijevim sulfatom ili acetonom; isoljavanje, ionska izmjena
- **imaju štetne utjecaje na aktivnost proteina** – denaturiranje ili kompleksiranje, viši troškovi
- **korištenje DES-ova:**
kratko vrijeme pročišćavanja, sposobnost da se osigura zadržavanje bioaktivnosti, kratko vrijeme razdvajanja faza, visoka biokompatibilnost i niska toksičnost

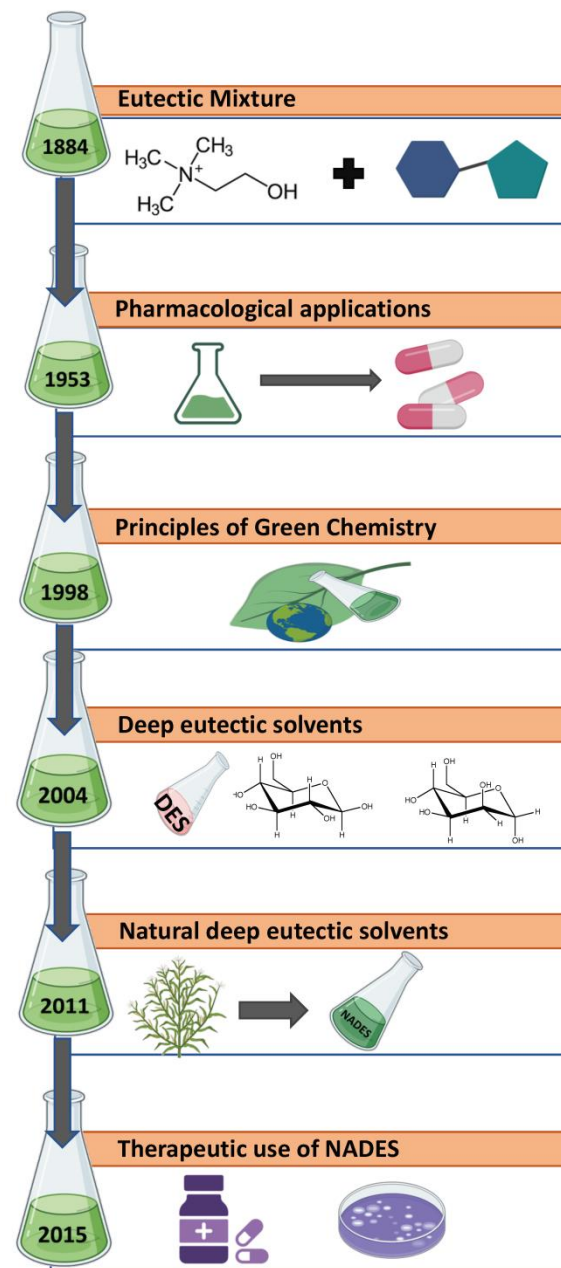


Ostale primjene DES-ova

Primjena DES-ova u farmaceutskoj industriji

- kako pronaći odgovarajući medij za lijekove koji su jako slabo ili nisu topljivi u vodi
- DES-ovi mogu znatno poboljšati topljivost

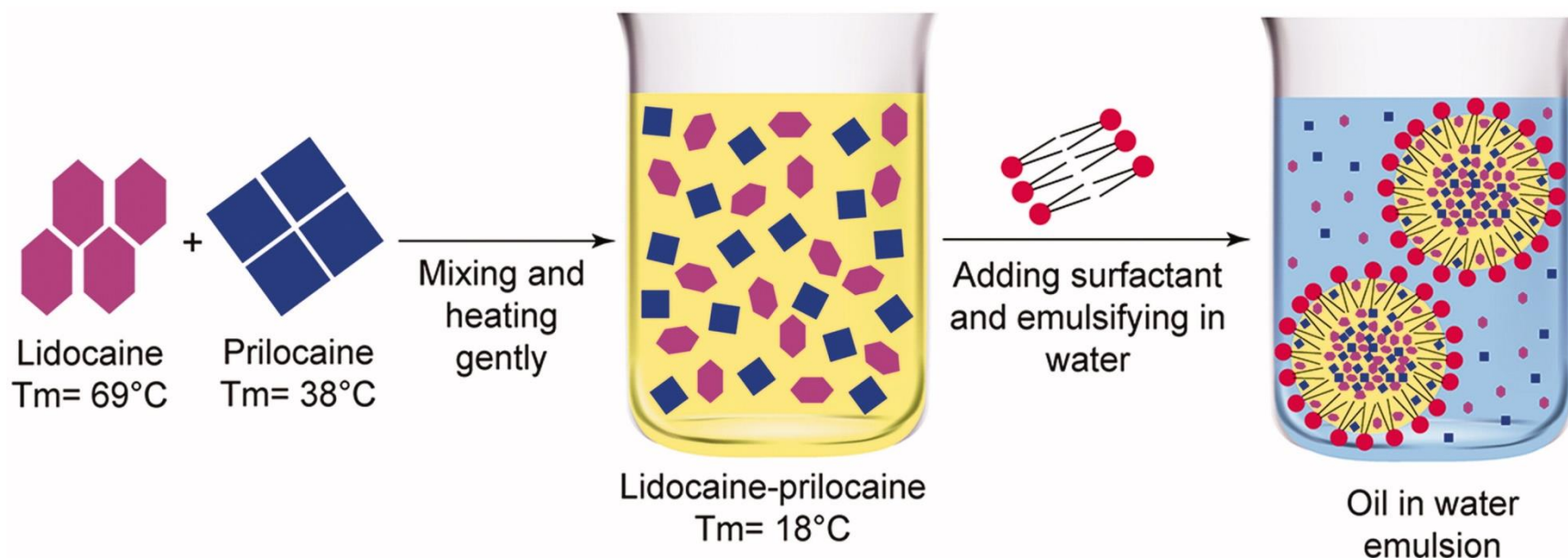
Eutectic Mixture	Drug	Increased Solubility with Respect to Water Solution (T = 298.15 K)
Choline chloride and urea (1:2)	Benzoic acid	80 times
	AMG517	100 times
Choline chloride and malonic acid (1:1)	Danazol	320 times
	AMG517	20,000 times
Choline chloride and glycolic acid (1:2)	Itraconazole	6700 times
	Piroxicam	430 times
	Lidocaine	2. times
	Posaconazole	6400 times
Choline chloride, glycolic acid, and oxalic acid (1:1.7:0.3)	Itraconazol	50,000 times
	Piroxicam	135 times
	Lidocain	81 times
	Posaconazole	7400 times
Menthol	Ibuprofen	2.5 times
Menthol:Poloxamer		6 times
Choline chloride and glycolic acid (1:2)	Cefixime trihydrate	2418 times



Ostale primjene DES-ova

Primjena DES-ova bolju isporuku lijekova

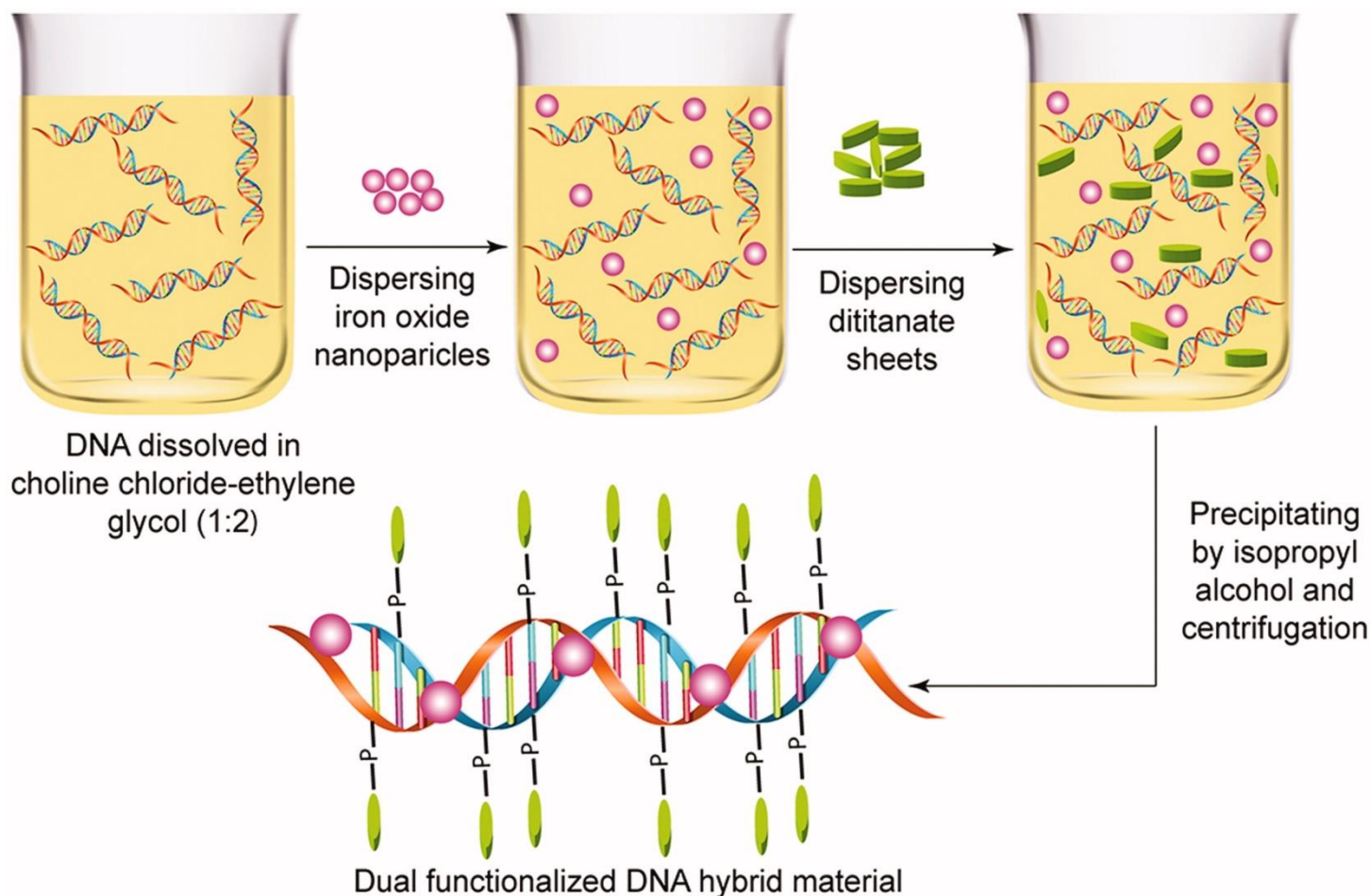
- dermalna i transdermalna isporuka lijekova
- priprema emulzije ulja u vodi na bazi smjese DES-a i lidokaina i prilokaina
- **1992. odobrila FDA za lokalnu anesteziju**
- jači analgetski učinak



Ostale primjene DES-ova

Primjena DES-ova u sintezi biopolimera

- DNA-hibridni nanomaterijali - za isporuku gena i lijekova te kao antimikrobna sredstva



Sinteza u ionskim kapljevina

Diplomski studij
Primijenjena kemija

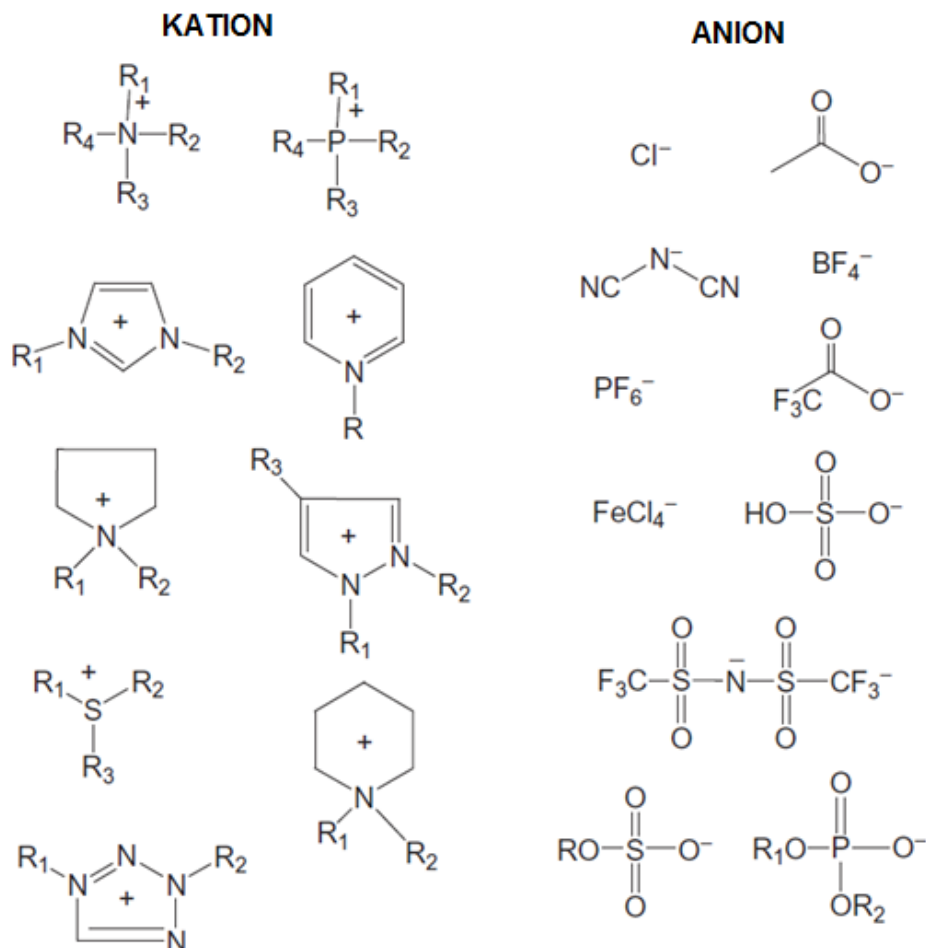
Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, studeni 2024.

Ionske kapljevine

- **eng. ionic liquids (IL) - organske soli s temperaturom tališta nižom od 100 °C**
- predmet intenzivnih istraživanja posljednjih 15 godina
- nehlapljiva i nezapaljiva otapala, termički stabilna, ekonomski prihvatljiva, solvatirani, nekoordinirajući medij u kojem se otapaju org. i anorg. Spojevi
- **u obliku kapljevine** – od sobne temperature pa sve do 200 °C
- poznate i kao **nova „zelena” otapala**
- alternativa hlapljivim i škodljivim klasičnim organskim otapalima
- građene od **različitih kombinacija organskih kationa i organskih ili anorganskih aniona** o kojima ovise i njihova fizikalno-kemijska svojstva
- u ionskim tekućinama su najčešće dugački, nesimetrični organski kationi poput imidazolijeva, pirolidinijeva, piridinijeva, amonijeva ili pak fosfonijeva kationa dok su najčešći anioni halogenidi (npr. Br⁻, Cl⁻), tetrafluorborat (BF₄), heksafluorofosfat
- **prva zabilježena ionska kapljevina je etil-amonijev nitrat** s točkom tališta na 12 °C koju je sintetizirao P. Walden za vojne potrebe (1914.) dok je moderna povijest ionskih kapljevina započela tek polovicom 20. stoljeća kada su F. Hurly i T. Weir primijenili alkilpiridinijev kloraluminat za jednostavniji i jeftiniji način galvanizacije aluminija (1951.)

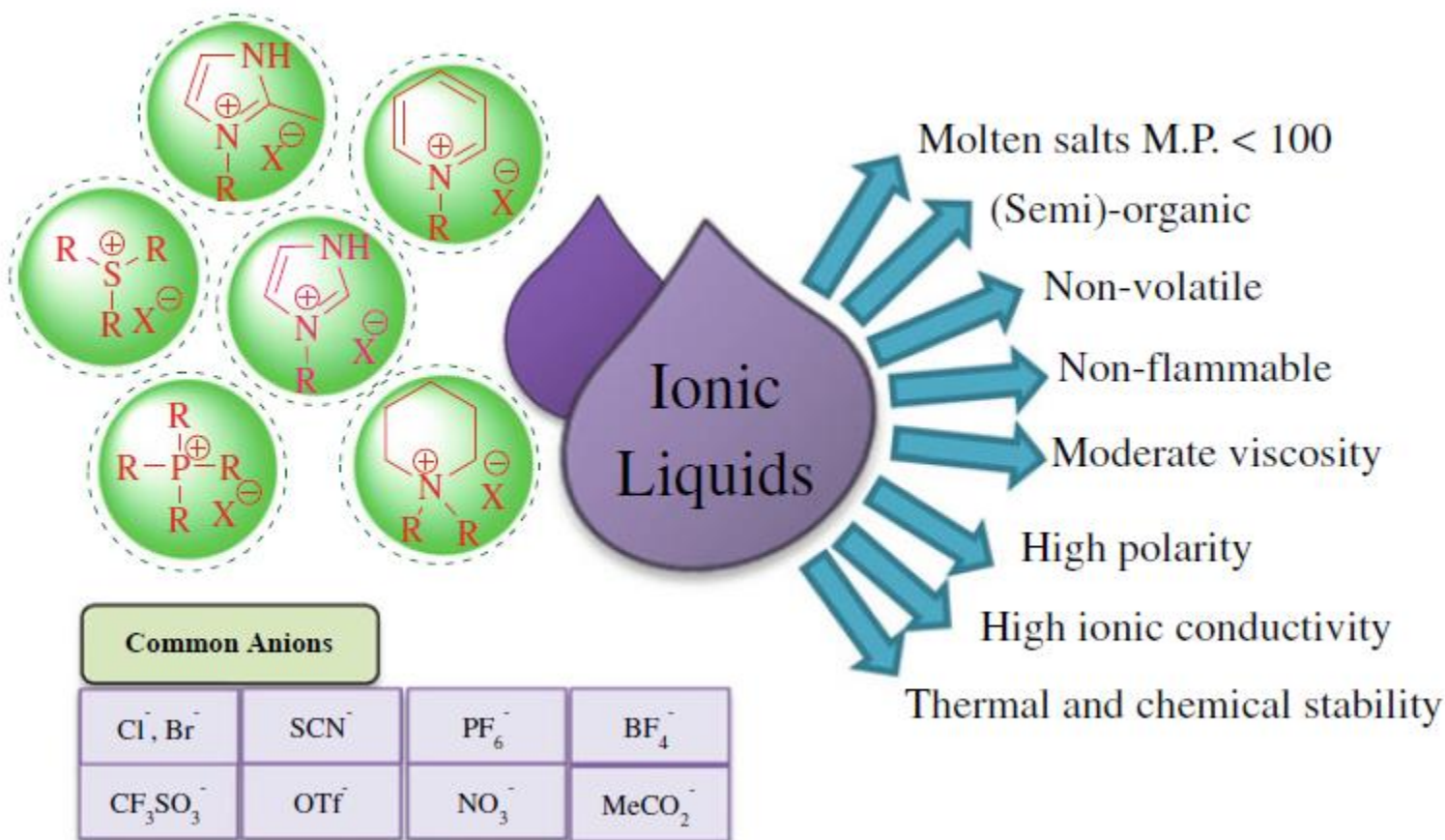
Ionske kapljevine

- **podjela ionskih kapljevina** s obzirom na strukturu, svojstva i vrijeme otkrivanja: ionske kapljevine prve, druge i treće generacije
- **ionske kapljevine prve generacije** - soli građene od kloraluminatnih ili klorferatnih aniona s odgovarajućim organskim kationima (različito supstituirani imidazolijevi i piridinijevi kationi) koje zbog izrazite higroskopsnosti te osjetljivosti na vodu i zrak nisu našle širu primjenu
- **ionske kapljevine druge generacije** - ne sadrže halogenide, zbog svojih svojstava kao što su stabilnost u prisutnosti vode i vlage, niske temperature tališta, dobre kemijske i toplinske stabilnosti te niske viskoznosti, našle su mnogo rašireniju primjenu od onih prve generacije
- **ionske kapljevine treće generacije** - u strukturi sadrže neku funkcionalnu skupinu (npr. -OH, -SH, -NH₂, -SO₃Cl itd.) ili su kiralne; primjena funkcionalnih ionskih kapljevina sve će se više proširiti na području kemije



Ionske kapljevine

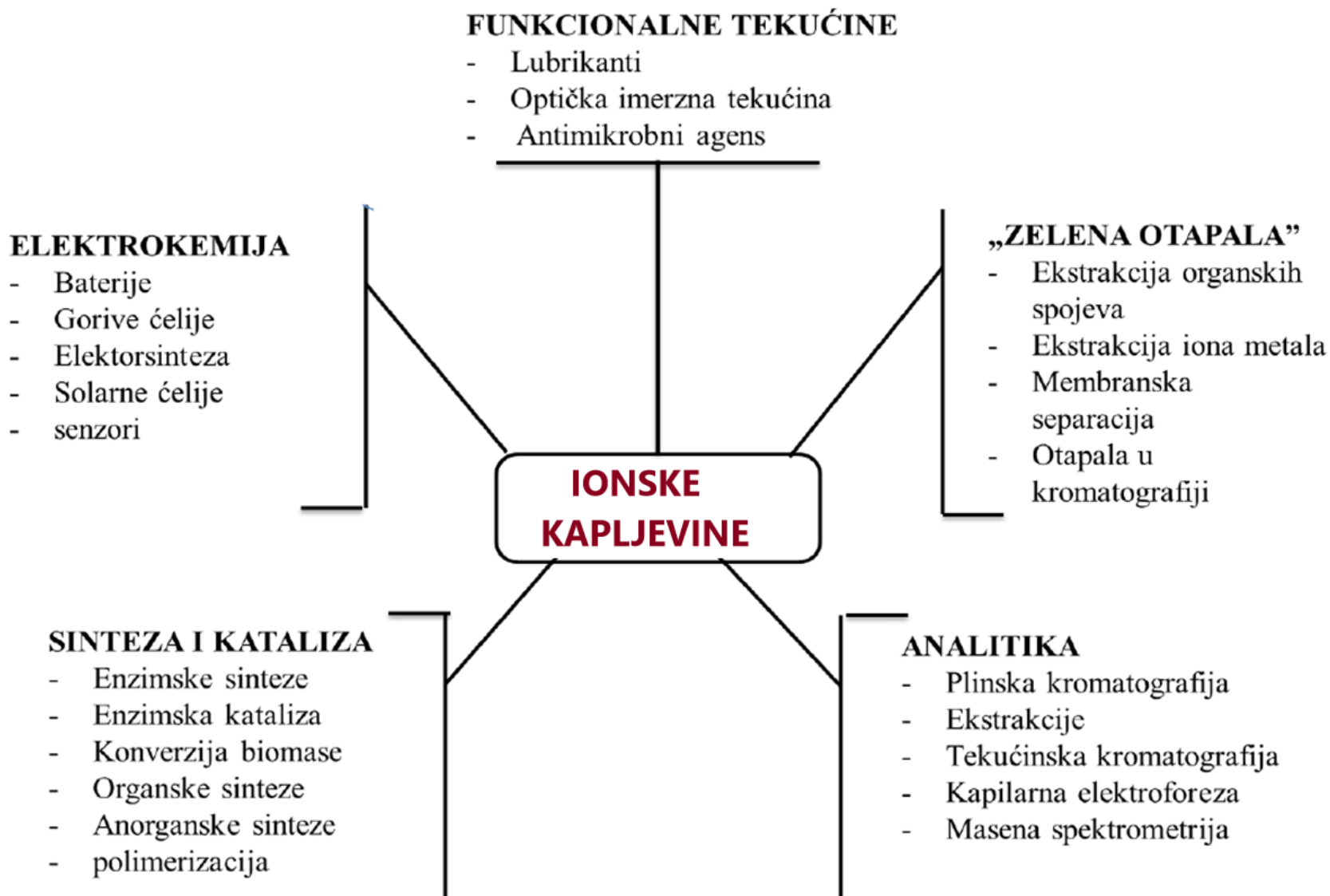
Općenita svojstva ionskih kapljevine



Primjena ionskih kapljevina



Primjena ionskih kapljevina

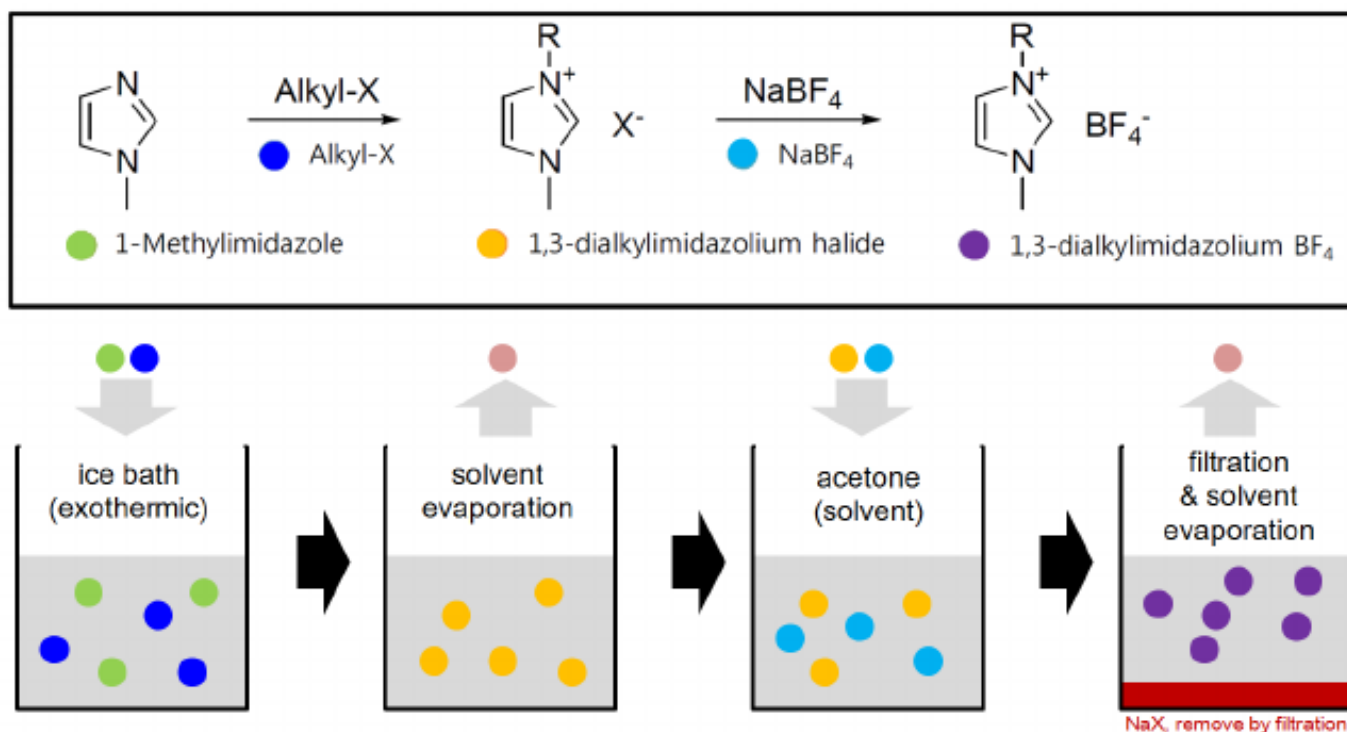


Priprava ionskih kapljevina

- **klasična priprava ionskih kapljevina** - u pravilu jednostavna, dugotrajna, uz tešku izolaciju i pročišćavanje kako bi se pripremle one zadovoljavajuće čistoće
- **priprava ionskih kapljevina najčešće u dva koraka:**
 1. *priprava željenog kationa reakcijom kvaternizacije tercijarnog amina ili fosfina s odgovarajućim alkilirajućim reagensom*
 2. *izmjena aniona solima ili kiselinama koje sadrže željeni anion*
- **kvartenizacija se odvija uz dovođenje topline** (50-80 °C) a reakcija se najčešće odvija u organskom otapalu iako je moguće provesti reakcije bez prisutnosti otapala; nakon kvaternizacije, komponente reakcijske smjese koje nisu reagirale ispiru se s organskim otapalom te se suše u vakuumu
- ako je halogenidna sol krutina pročišćavanje se provodi rekristalizacijom iz acetonitrila; nastala halogenidna ili sulfonatna sol može se izravno primijeniti kao ionska kapljevina, no češće se anion izmjenjuje postupcima izmjene aniona kako bi se pripravila ionska kapljevina s odgovarajućim anionom
- **nedostatci** - dugotrajne reakcije, visoke temp. pri kojima se reakcija provodi te primjena velike količine alkil-halogenida i organskih otapala; stoga se posljednjih desetak godina proučavaju sinteze ionskih kapljevina s učinkovitijim prijenosom topline, poput sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem, ultrazvukom te sinteze u mikrostrukturiranim uređajima

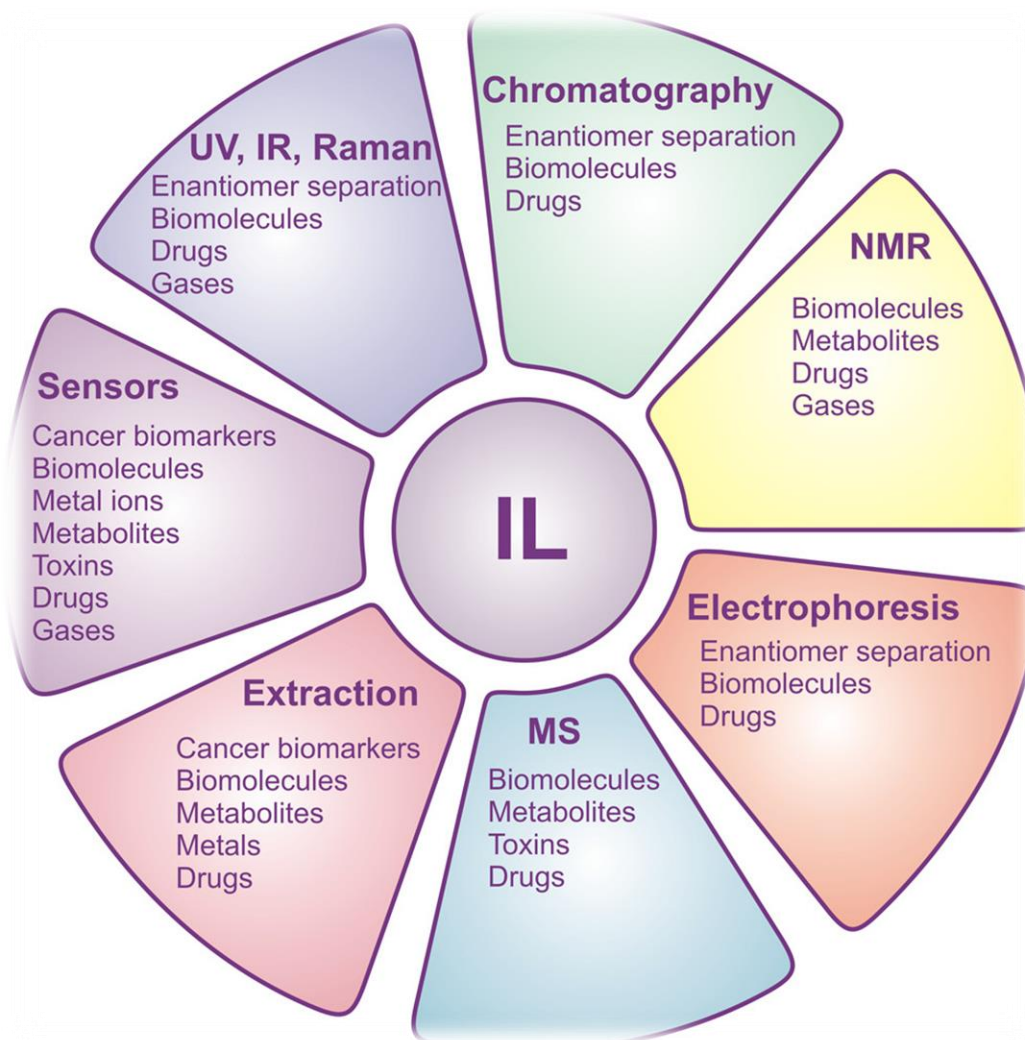
Priprava ionskih kapljevina

- klasična priprava ionskih kapljevina** - u pravilu jednostavna, dugotrajna, uz tešku izolaciju i pročišćavanje kako bi se pripremile one zadovoljavajuće čistoće



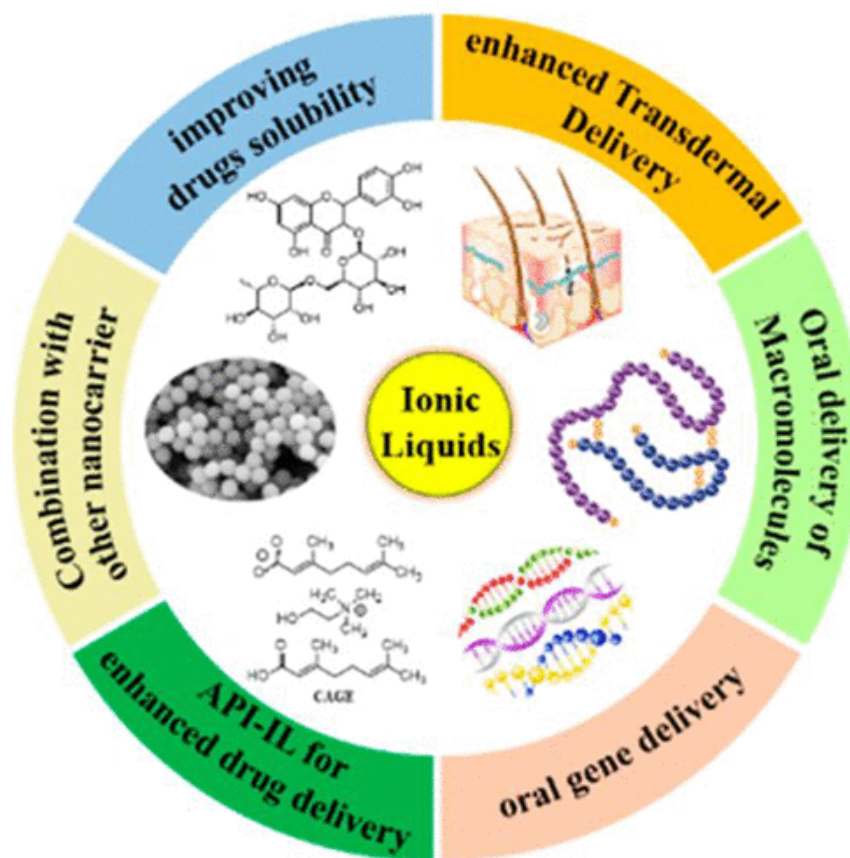
Primjena ionskih kapljevina – farmaceutska industrija i medicina

■ mnogobrojne primjene



Primjena ionskih kapljevina – isporuka lijeka

- **poboljšavaju topljivost** slabo topljivih lijekova
- omogućavaju **efikasniji prijelaz kroz fiziološke barijere**
- u kombinaciji s drugim strategijama mogu **poboljšati stabilnost malih molekula**



Primjena ionskih kapljevina – polimeri

- **magnetska porozna ionska kapljevina**
- kopolimerizacija 1-alil-3-metilimidazolijevog bromida i dimetilnog akrilata etilen-glikola kao unakrsnog reagensa
- ako je polimerizacija provedena bez otapala, nije uočen porozni produkt
- nova metoda za primjenu ionskih kapljevina **za ekstrakciju**

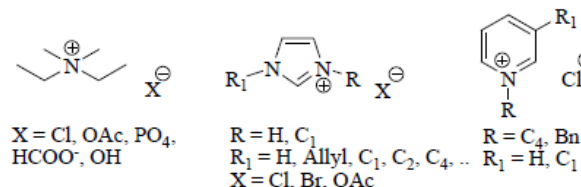


Primjena ionskih kapljevina – biopolimeri

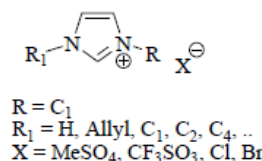
- **obnovljivi i održivi biopolimeri** – na bazi *ugljikohidrata* i aromatskog *lignina*
- polukristalinična celuloza i amorfna poluceluloza
- proizvodnja bioenergije – **biorafinerije**
- Za pripravu biopolimera se često koriste ionske kapljevine

Dissolution of biopolymers

Cellulose dissolution

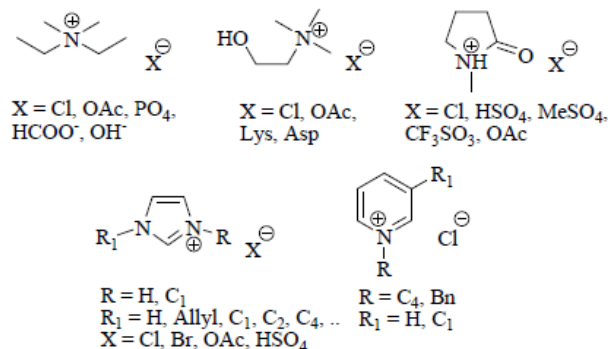


Lignin dissolution

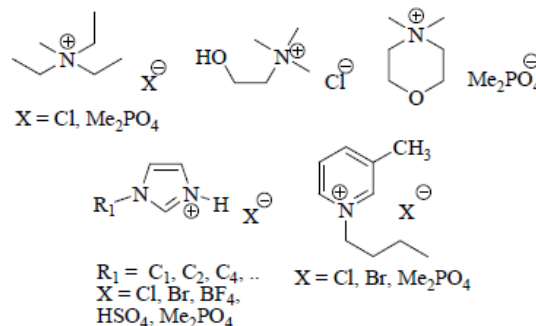


Processing of biopolymers

Cellulose hydrolysis and further processing

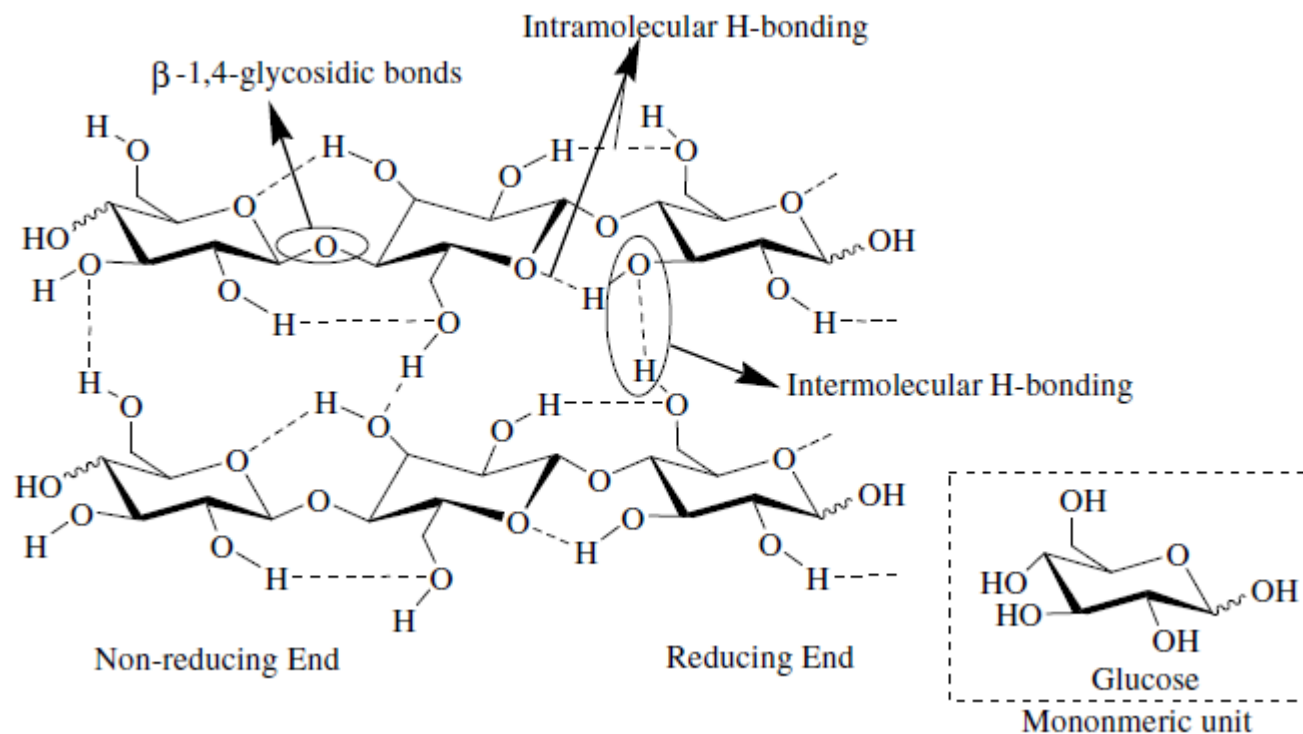


Lignin degradation



Primjena ionskih kapljevina – biopolimeri

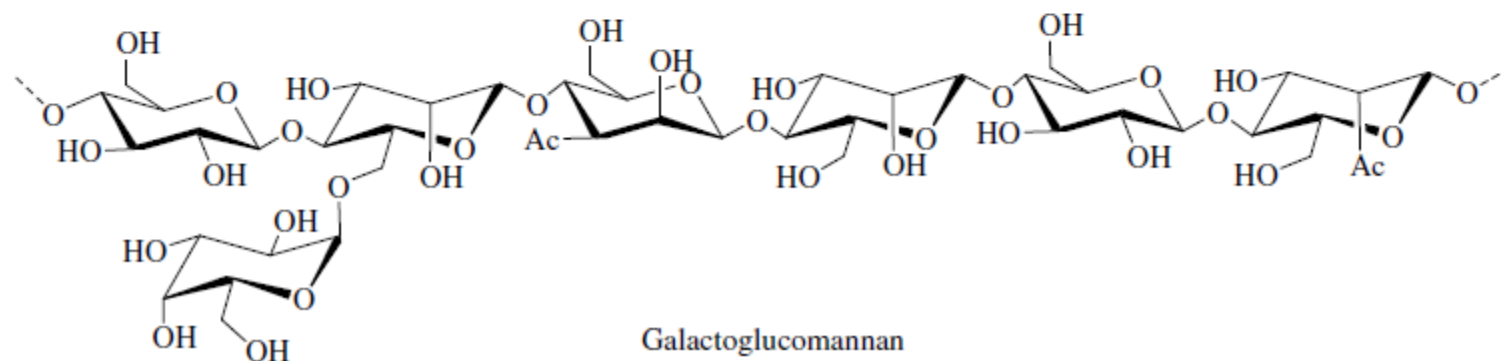
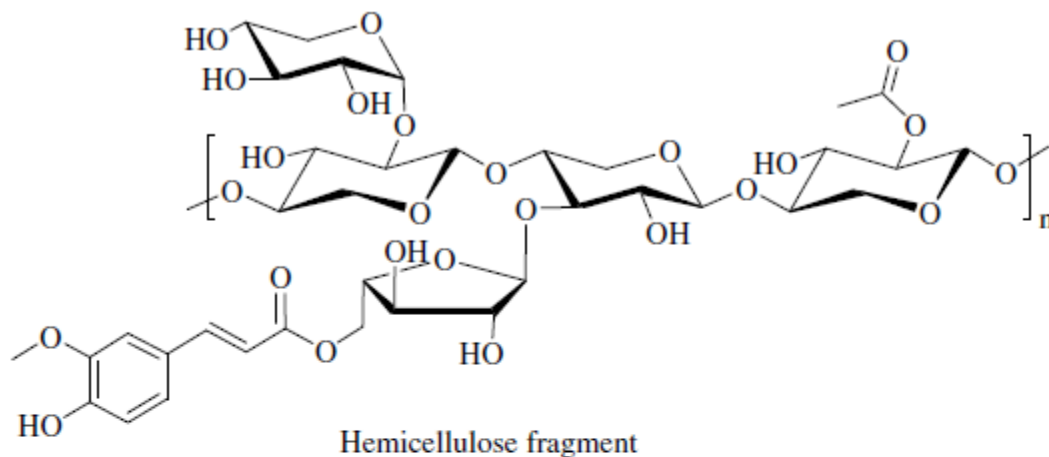
■ biopolimeri – na bazi celuloze



Source	Degree of polymerization (DP)
Cotton	800–1700
Wood	300–1700
Microcrystalline	150–300
Regenerated	250–500
Bacterial	6500–10,000

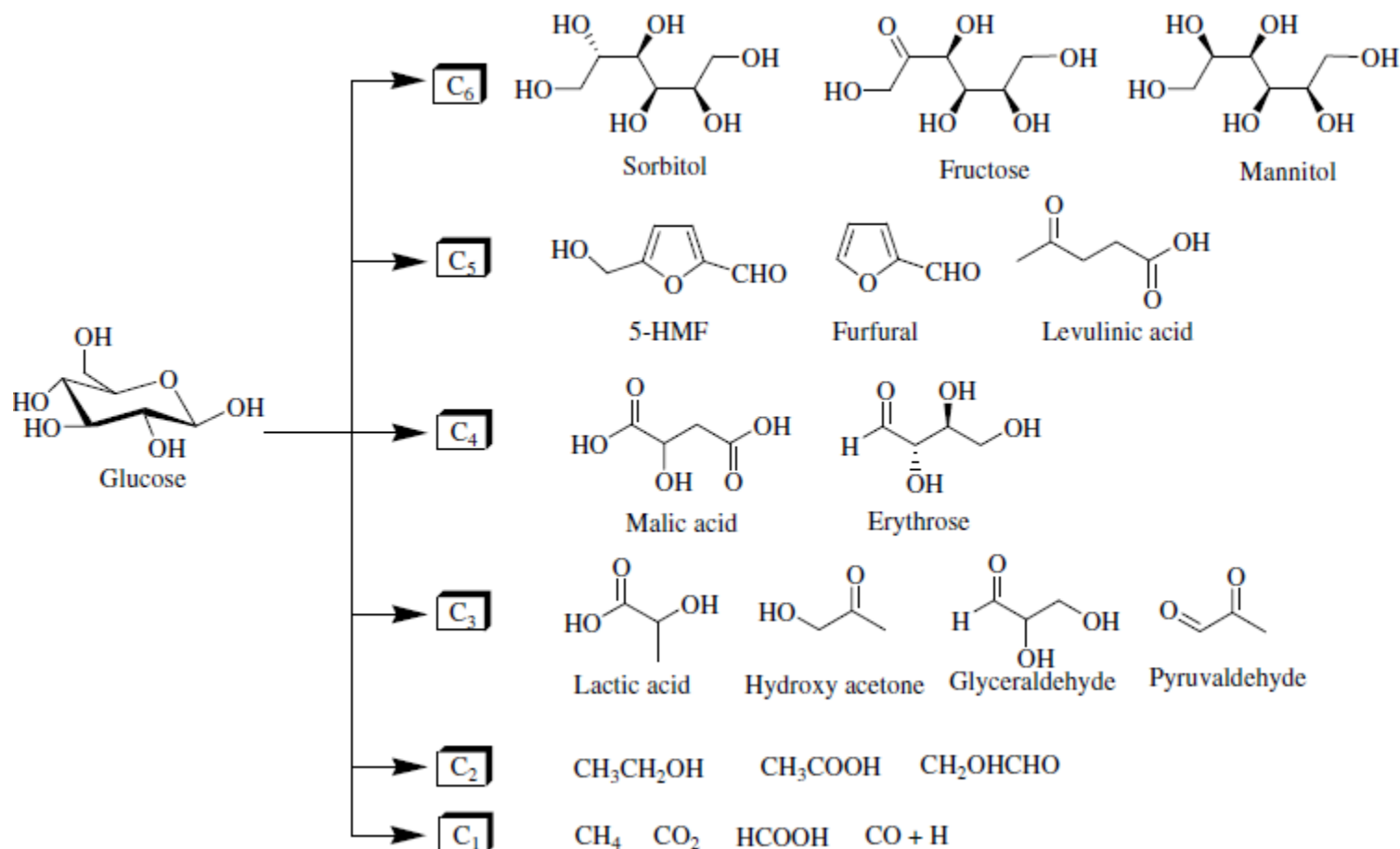
Primjena ionskih kapljevina – biopolimeri

- **biopolimeri** – na bazi poluceluloze
- **amorfni polimeri**



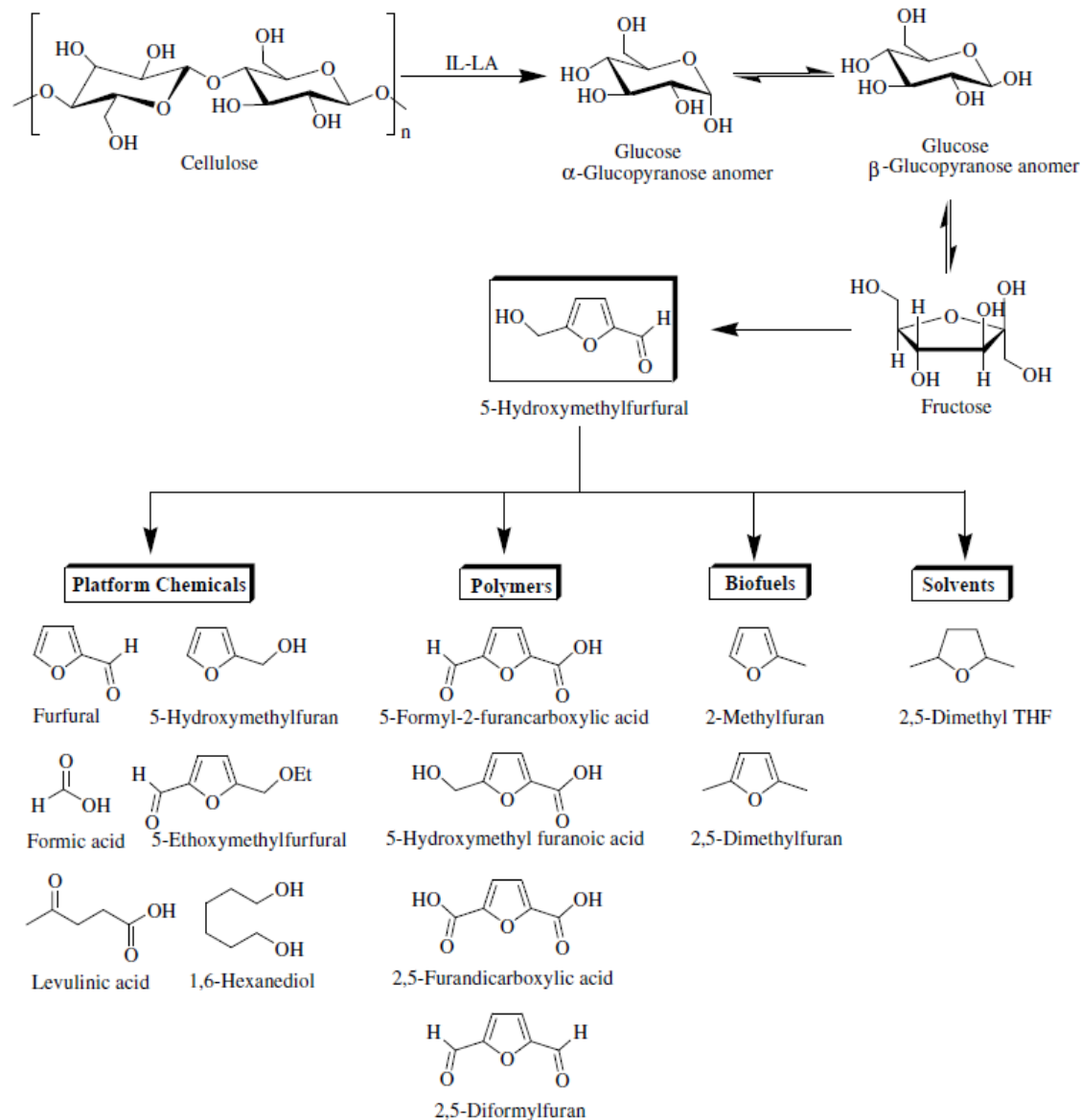
Primjena ionskih kapljevina – biopolimeri

- hidroliza celuloze u ionskim kapljevina
- dobivanje početnih materijala za biorafoinere
- 5-hidroksimetilfurfural (5-HMF) – jedan od najznačajnijih produkata – važan reaktant u petrokemijskoj industriji



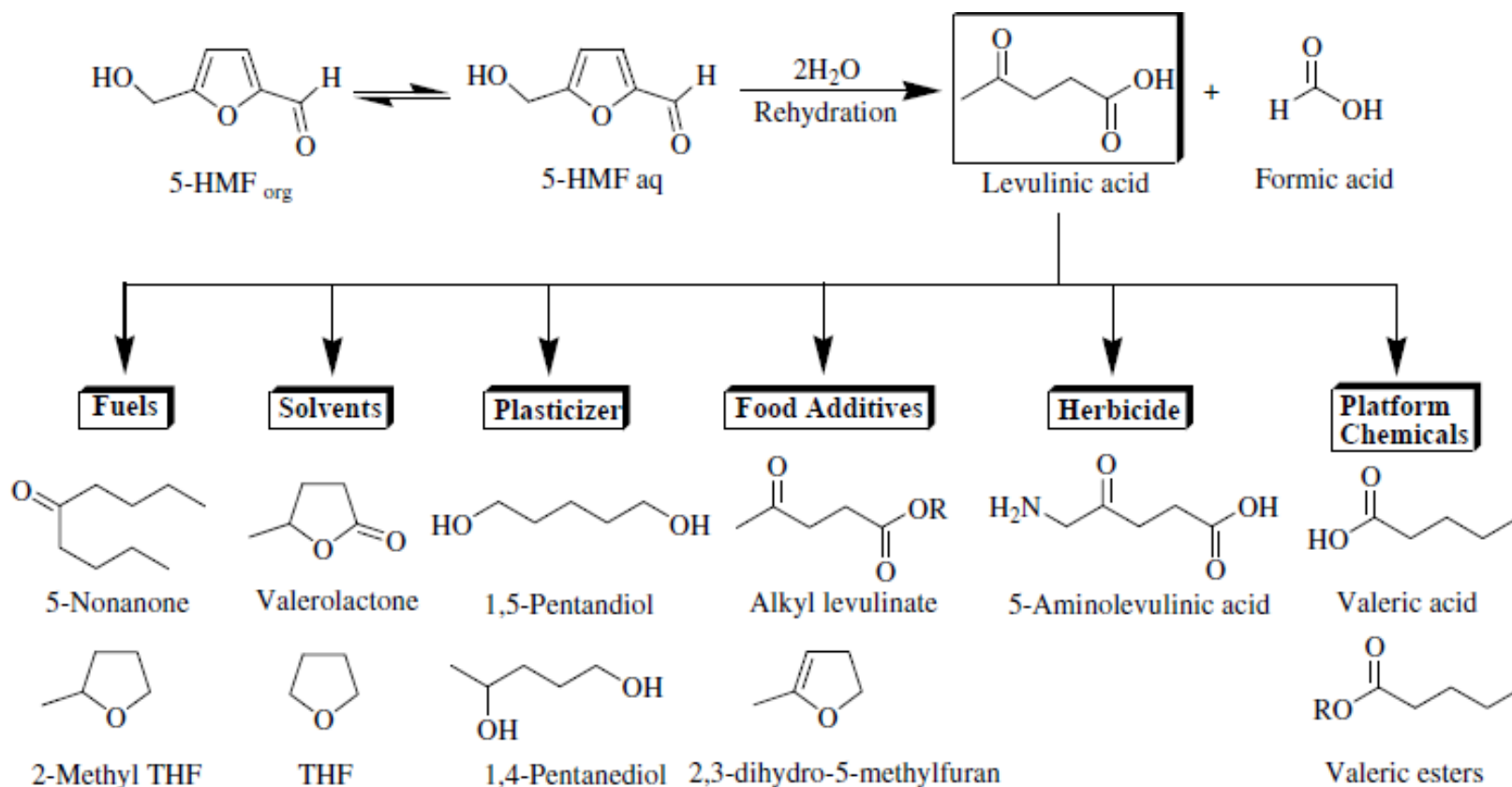
Primjena ionskih kapljevina – biopolimeri

■ 5-hidroksimetilfurfural (5-HMF)



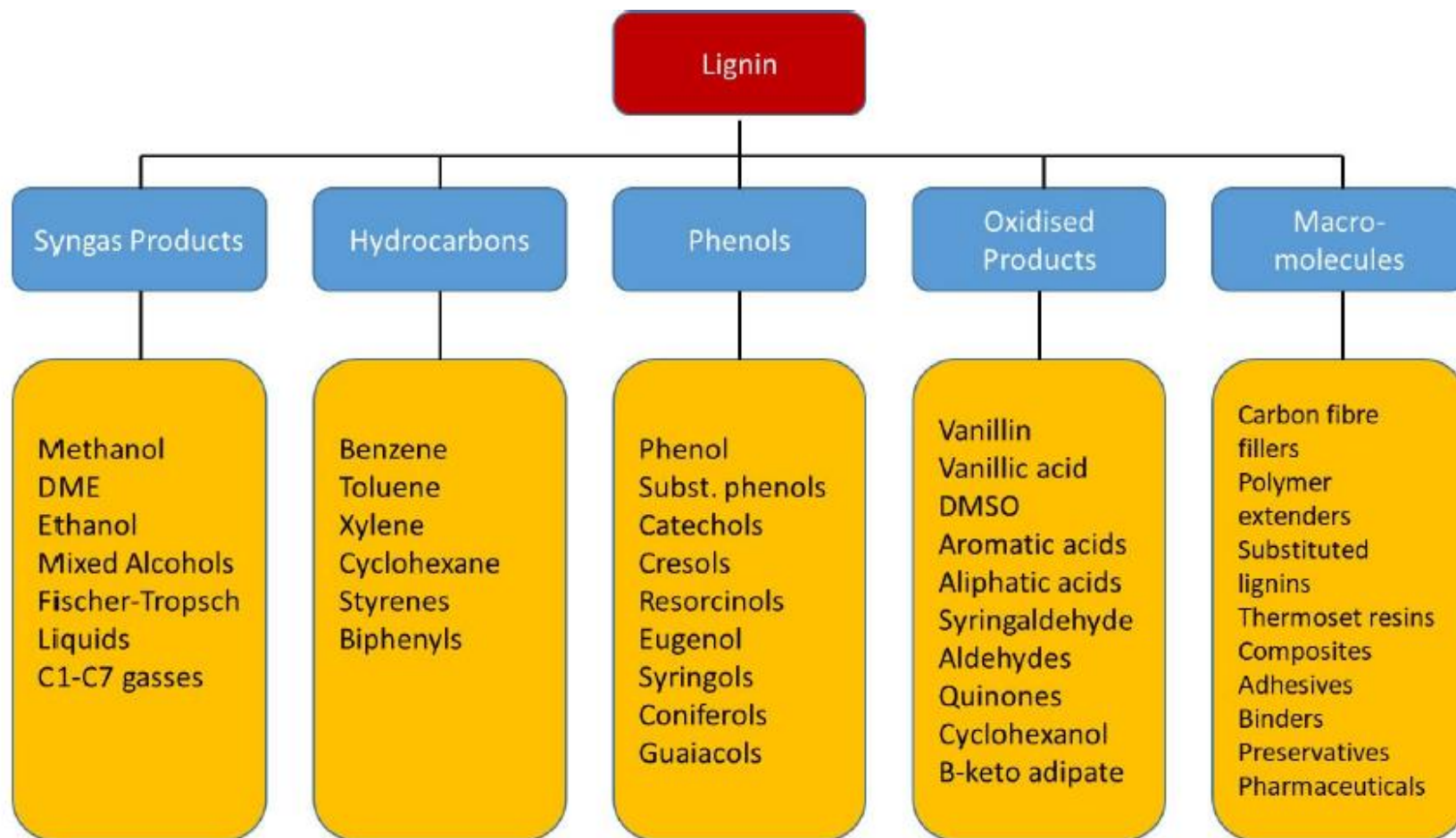
Primjena ionskih kapljčina – biopolimeri

- 5-hidroksimetilfurfural (5-HMF)
- za dobivanje biotapala



Primjena ionskih kapljevina – biopolimeri

■ lignin



Primjena ionskih kapljevina – biopolimeri

■ lignin

