EUTEKTIČKA OTAPALA KAO MEDIJ ZA SINTEZU NEKIH DERIVATA KUMARINA

Buljubašić, Martin

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:219146

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

ODJEL ZA BIOLOGIJU
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Repository / Repozitorij:

Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

ODJEL ZA BIOLOGIJU

Diplomski sveučilišni studij Biologija i kemija; smjer: nastavnički

Martin Buljubašić

EUTEKTIČKA OTAPALA KAO MEDIJ ZA SINTEZU NEKIH DERIVATA KUMARINA

Diplomski rad

OSIJEK, 2016.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Odjel za biologiju

Diplomski rad

Diplomski sveučilišni studij Biologija i kemija; smjer: nastavnički

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

EUTEKTIČKA OTAPALA KAO MEDIJ ZA SINTEZU NEKIH DERIVATA KUMARINA

Martin Buljubašić

Rad je izrađen: Prehrambeno-tehnološki fakultet, Katedra za kemiju i ekologiju; Odjel za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Mentor: Dr. sc. Valentina Pavić, doc.

Komentor: Dr. sc. Maja Molnar, doc.

Kratak sažetak diplomskog rada

Eutektička otapala su ekološki prihvatljiva otapala koja nastaju kombinacijom kvaterne amonijeve soli sa donorom vodikovih veza. Koriste se u mnogim kemijskim procesima kao npr. pri ekstrakcijama, polimerizacijama, obradi biomasa, kao održivi medij za kontroliranu sintezu funkcionalnih materijala te različite organske reakcije. Eutektičko otapalo sačinjeno od kolin klorida i uree (CC/U) se vrlo često upotrebljava i jedno je od najviše istraživanih otapala, posebice u organskoj sintezi. U radu je ispitivano je li eutektičko otapalo koje se sastoji od kolin klorida i uree pogodan medij za sintezu derivata kumarina. Prema dobivenim rezultatima utvrđeno je da je eutektičko otapalo kolin klorid/urea pogodno otapao za sintezu nekih derivata kumarina.

Broj stranica: 50

Broj slika: 38

Broj tablica: 3

Broj literaturnih navoda: 37

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi : eutektičko otapalo, kolin klorid, urea, kumarin

Datum obrane : 20. 07. 2016.

Stručno povjerenstvo za obranu :

1. **Dr.sc.** Valentina Pavić, **doc.**
2. **Dr.sc.** Maja Molnar, **doc.**
3. **Dr.sc.** Enrih Merdić, **red. prof.**

Rad je pohranjen u: knjižnici Odjela za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i u Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, u elektroničkom obliku, te je objavljen na web stranici Odjela za biologiju.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek MS thesis Department of Biology
Graduate university study programme in Biology and Chemistry Education
Scientific Area: Natural science
Scientific Field: Chemistry

EUTECTIC SOLVENT AS MEDIA FOR SYNTHESIS SOME DERIVATIVES OF COUMARIN

Martin Buljubašić

Thesis performed at Faculty of Food Technology, Subdepartment of Chemistry and Ecology, Department of Biology, University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Supervisor: Dr. sc. Valentina Pavić, doc.
Co-supervisor: Dr.sc. Maja Molnar, doc.

Short abstract

Eutectic solvents are environmentally friendly solvents that are created by combining quaternary ammonium salt with hydrogen bond donor. They are used in many chemical processes, like extraction, polymerization, processing of biomass, as a sustainable medium for controlled synthesis of functional materials and various organic reactions. Eutectic solvent composed of choline chloride and urea (CC/U) is very often used and is one of the most investigated solvents, especially in organic synthesis. We studied whether the eutectic solvent consisting of choline chloride and urea is suitable medium for the synthesis of coumarin derivatives. The results showed that the eutectic solvent choline chloride/urea is suitable solvent for the synthesis of certain derivatives of coumarin.

Number of pages: 50
Number of figures: 38
Number of tables: 3
Number of references: 37
Original in: Croatian
Key words: eutectic solvent, choline chloride, urea, coumarin
Date of the thesis defence: 20. 07. 2016.
Reviewers:

1. **Ph.D.** Valentina Pavić, **Assistant Professor**
2. **Ph.D.** Maja Molnar, **Assistant Professor**
3. **Ph.D.** Enrih Merdić, **Full Professor**

Thesis deposited in: Library of Department of Biology, University of J.J. Strossmayer Osijek and in National university library in Zagreb in electronic form. It is also disposable on the web site of Department of Biology, University of J.J. Strossmayer Osijek.

Htio bih se ovim putem zahvaliti svima onima koji su mi pomogli na mom akademskom putu.

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Valentini Pavić na usmjeravanju ka bavljenju organskim sintezama, te na strpljenju i trudu tokom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se komentorici doc. dr. sc. Maji Molnar na putovanju kroz svijet kumarina, te na posvećenom vremenu i prenesenom znanju.

Posebno i veliko hvala mojoj obitelji na bezgraničnoj podršci i podupiranju, te poticaju ka ostvarivanju sve većih i većih ciljeva.

Ništa manje nisam zahvalan svojim kolegama i prijateljima koji su bili uz mene svakodnevno.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. EUTEKTIČKA OTAPALA 1

1.1.1. Ionske tekućine 1

1.1.2. Eutektička otapala 2

1.1.3. Svojstva eutektičkih otapala 4

1.1.4. Reakcije u eutektičkim otapalima 10

1.1.5. Kolin klorid/urea eutektičko otapalo 15

1.2. KUMARINI 16

1.2.1. Struktura i uporaba kumarina 16

1.2.2. Dobivanje kumarina 17

1.2.3. Biološka svojstva kumarina i nekih njegovih derivata 19

1.2.4. Cilj rada 22

2. MATERIJALI I METODE 23

2.1. Opći podatci 23

2.2. Priprava prekursora za sinteze u eutektičkom otapalu 24

2.2.1. Priprava 3-acetilkumarina (1) 24

2.2.2. Priprava 3-(bromoacetil)kumarina (2) 24

2.2.3. Priprava 4-klorokumarina (3) 25

2.2.4. Priprava 3,6-dibromo-7-hidroksi-4-metilkumarina (5) 25

2.3. Priprava spojeva u eutektičkom otapalu 26

2.3.1. Priprava eutektičkog otapala 26

2.3.2. Priprava 3-[(4-kloroanilino)acetil]-2*H*-1-benzopiran-2-ona (5) 26

2.3.3. Priprava 3-{[(naftalen-1-il)amino]acetil}-4a,8a-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-ona (6) 26

2.3.4. Priprava 4-(4-kloroanilino)-2*H*-1-benzopiran-2-ona (7) 27

2.3.5. Priprava 4-[(naftalen-1-il)amino]-2*H*-1-benzopiran-2-ona (8) 27

2.3.6. Priprava (5*E*)-5-[(4-klorofenil)metiliden]-3-(2-oxo-2*H*-1-benzopiran-4-il)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (9) 28

2.3.7. Priprava 3,6-bis(4-kloroanilino)-7-hidroksi-4-metil-2*H*-1-benzopiran-2-ona (10) 28

3. REZULTATI 30

4. RASPRAVA 33

5. ZAKLJUČAK 37

6. METODIČKI DIO 38

7. LITERATURA 46

Popis oznaka kratica i simbola

˚C - stupanj Celzijev

T_f - točka ledišta

T_m, T_t - točka tališta

CC - kolin klorid

CC/U - kolin klorid urea otapalo

$ZnCl_2$ - cinkov klorid

MS - maseni spektar

m - masa

mL - mililitar

N_2 - molekularni dušik

CO_2 - ugljikov dioksid

K_2CO_3 - kalijev karbonat

R_f - faktor zaostajanja

1. UVOD

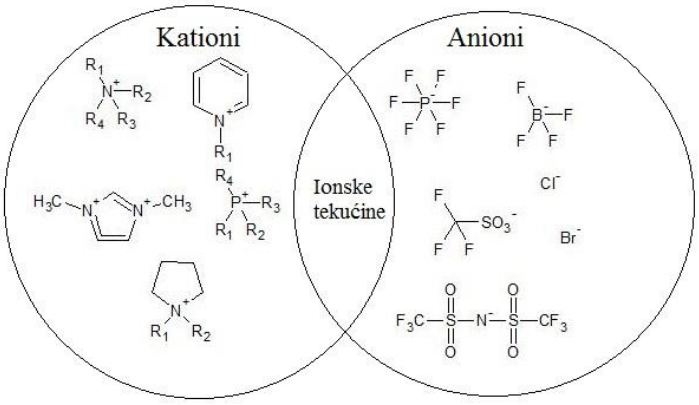
1. UVOD

1.1. EUTEKTIČKA OTAPALA

1.1.1. Ionske tekućine

Zelena tehnologija u kemiji je postala vrlo popularna posljednjih godina jer se bazira na očuvanju okoliša i redukciji negativnog utjecaja čovjeka na okoliš. Zelena tehnologija potiče upotrebu medija neopasnih za okoliš i razvoj novih okolišno prihvatljivih otapala. U tom kontekstu ionskim tekućinama i eutektičkim otapalima pridaje se sve više pozornosti, te počinju zamjenjivati trenutna organska otapala (Dai i sur., 2012).

Ionska otapala, poznata i kao rastaljene soli, važno su zeleno otapalo u kemijskoj industriji i laboratoriju zbog svojih jedinstvenih svojstava kao što su nizak tlak para, mogućnost recikliranja odnosno ponovne upotrebe, stabilnost i ne zapaljivost (Azizi i sur. 2013). Ionska otapala su mješavina kationa i aniona koji se prostorno ne sjedinjuju dobro međusobno i zbog toga ostaju tekućine i pri niskim do umjerenim temperaturama. Niske točke ledišta se najčešće postižu miješanjem velikih asimetričnih kationa sa slabo koordiniranim anionima (Dominguez i Maugeri, 2011). Neki od problema koji se javljaju prilikom korištenja ionskih tekućina su visoka cijena, kompliciranа priprema te neka toksična svojstva (Azizi i sur. 2013).



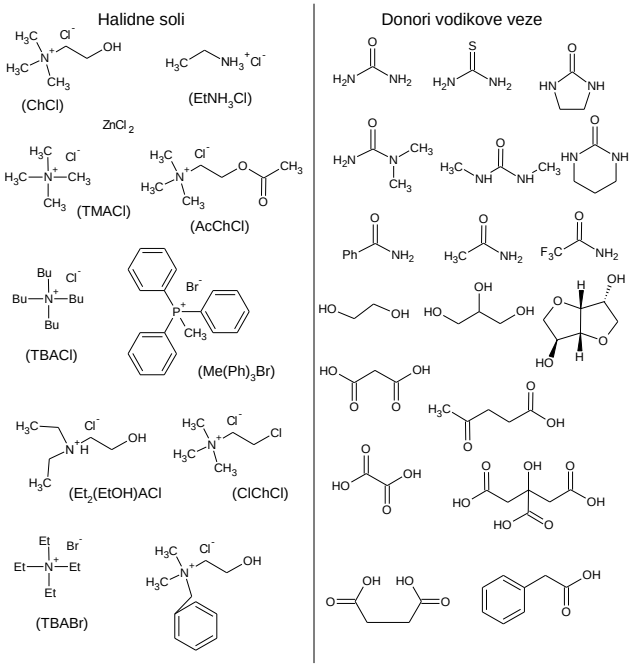
Slika 1. Primjeri iona koji mogu tvoriti ionske tekućine.

Ionske tekućine nisu novost. Zapravo, jedna od prvih ionskih tekućina opisana je 1914., no tada se tome nije pripisivalo toliko važnosti. Istraživanja na ionskim tekućinama počela su 1960-ih kada je kemijski opisana prva generacija ionskih tekućina. Prva generacija

je bila osjetljiva i na zrak i na vodu, a većinom je bila formirana od kationa kao što su dialkilimidazolinski i alkilpiridinski derivati te aniona kao što su kloroaluminati i drugi spojevi metala i halida. Druga generacija ionskih tekućina koja nadilazi probleme sa osjetljivošću na zrak i vodu pojavljuje se 1990-ih, a formirana je pomoću slabo koordinianih aniona BF_4 i PF_6. Tek nedavno pojavljuje se treća generacija ionskih tekućina sa biorazgradivim strukturama kao npr. baze, aminokiseline i karboksilne kiseline prirodnog podrijetla (Dominguez i Maugeri, 2011).

1.1.2. Eutektička otapala

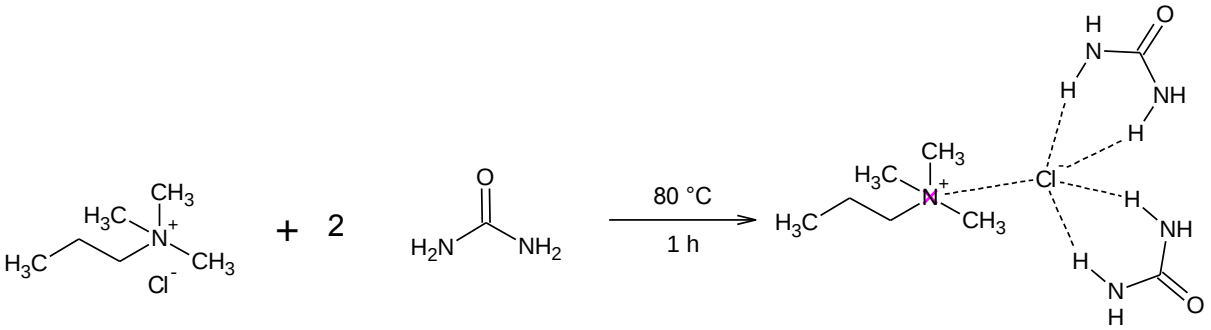
Nova, održivija alternativa tradicionalnim otapalima i ionskim tekućinama jesu eutektička otapala (Azizi i sur. 2013). Eutektička otapala su privlačnija alternativa budući da su povoljnija, sintetički dostupnija, netoksična i biorazgradiva (Shaabani i Hooshmand, 2015). Iako cijena eutektičkog otapala ovisi o komponentama koje ga čine, cijena tipičnog otapala koje se sastoji od kolin klorida i uree ili kolin klorida i glicerola je usporediva s onom standardnih organskih otapala primjerice acetonitrila ili N, N-dimetilformamida (Handy, 2015). Koriste se u mnogim kemijskim procesima kao npr. pri ekstrakcijama, polimerizacijama, obradi biomasa, kao održivi medij za kontroliranu sintezu funkcionalnih materijala te različite organske rekacije (Shaabani i Hooshmand, 2015).



Slika 2. Primjeri soli i donora vodikovih veza koje mogu tvoriti eutektičko otapalo.

Eutektička otapala su ionske mješavine dobivene kombiniranjem kvaterne amonijeve soli (npr. kolin klorida) sa donorom vodikove veze (ureom ili glicerolom) ili Lewisovom kiselinom (primjerice cinkovim kloridom). Iako je kolin klorid u ionskom obliku sastojak većine eutektičkih otapala, takva otapala se ne mogu smatrati ionskim tekućinama jer nisu u potpunosti napravljena od ionskih jedinki te se mogu dobiti i od ne ionskih jedinki (Zhang i sur., 2012).

Sposobnost stvaranja vodikove veze s halidnim ionom je ključna za nastajanje raznih kombinacija eutektičkih otapala (Lobo i sur., 2012). Delokalizacija naboja koja se javlja tijekom nastajanja vodikove veze između elektronegativne komponente, npr. halidni ion, i donora vodika je odgovorna za sniženje temperature tališta smjese komponenata u odnosu na točke tališta pojedinačnih komponenata (Shaabani i Hooshmand, 2015). Stoga je formiranje eutektika energetski povoljnije u odnosu na energiju rešetke čistih sastojaka (Lobo i sur., 2012). Također, potvrđeno je da je pri temperaturama između sobne temperature i 70 ˚C većina otapala u tekućem agregacijskom stanju (Zhang i sur., 2012).



Slika 3. Prikaz nastajanja eutektičkog otapala.

Iako su teoretski moguće mnoge kombinacije eutektičkih otapala, trenutni primjeri se mogu podijeliti u tri glavne porodice. Prva je oprimjerena tipičnim otapalom – 1:2 molarni odnos kolin klorida i uree – koji uključuje smjesu kvaterne amonijeve soli i donora vodikove veze (Handy, 2015). Eutektička mješavina kolin klorid/urea se može ponašati i kao katalizator i kao otapalo u području organskih sinteza i stoga je najučinkovitija zamjena za najčešće korištene reakcije katalizirane kiselinama ili lužinama koje uključuju upotrebu jakih kiselina ili lužina i kancerogenih baza kao piperidina, piridina itd. (Phadtare, 2012). Kolin je prirodni spoj i ne predstavlja opasnost ukoliko se ispusti u prirodu, bilo kao sam kolin ili kao dio

eutektičke smjese, dok je urea spoj prisutan u svim životinjama. Budući da su i kolin klorid i urea vrlo povoljni, reakcije u kojima se koriste kao eutektičko otapalo su ekonomski održive (Sonawane 2010).

Druga porodica je poprilično slična prvoj i uključuje kombinaciju kvaternih amonijevih soli i soli metala, primjerice kolin klorid i cinkov klorid u molarnom omjeru 1:2. Iako je ovakav pristup uobičajen, proučen je manji broj uzoraka. Ova vrsta otapala se također vrlo često koristi, ali u manjoj mjeri od prethodno opisane.

Treća porodica je dosta kompleksnija i uključuje kombinaciju ugljikohidrata, uree i amonijeve soli u različitim omjerima. Konkretan izbor komponenti i njihov omjer nije lako predvidljiv, ali postoji mnoštvo kombinacija što olakšava njihovu primjenu (Sonawane 2010).

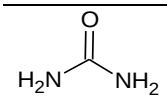
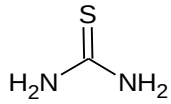
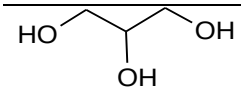
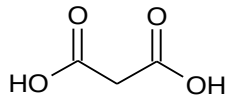
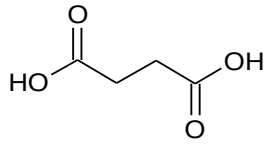
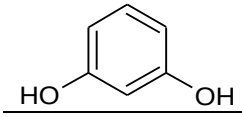
1.1.3. Svojstva eutektičkih otapala

Uzevši u obzir raznolikost i brojnost amonijevih soli i donora vodikovih veza ili soli metala koji se mogu međusobno kombinirati, vrlo se lako mogu podešavati svojstva eutektičkih otapala. Na ovaj način se postiže točno određena Lewisova ili Brönstedova kiselost, polarnost, topljivost otapala , točka ledišta, viskoznost i konduktivitet (Zhang i sur., 2012).

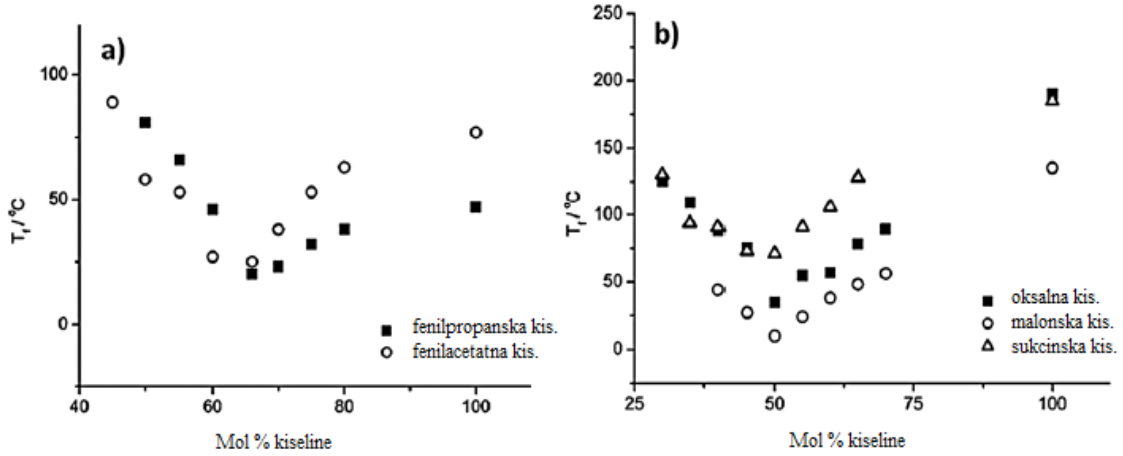
1.1.3.1. Točka ledišta eutektičkih otapala

Općenito gledano, eutektička otapala s točkom ledišta nižom od 50 ˚C su zanimljivija budući da su ekonomski isplativija. U Tablici 1. navedena su neka eutektička otapala s pripadajućim točkama ledišta. Iz Tablice 1. također je vidljivo da je i dalje ograničen broj otapala koji su u tekućem agregatnom stanju pri sobnoj temperaturi. Kombinacija kolin klorida i uree ili glicerola daje eutektička otapala koja su u tekućem stanju pri sobnoj temperaturi, a pretpostavlja se zbog većeg afiniteta navedenih komponenti za stvaranje vodikovih veza s kolin kloridom. Sve navedeno ukazuje na važnost odabira donora vodikovih veza koji će se kombinirati s kolin kloridom u eutektičko otapalo, a s tendencijom postizanja niže temperature smrzavanja (Zhang i sur., 2012).

Tablica 1. Točke ledišta (T_f) nekih eutektičkih otapala. (T_m): temp. tališta čistog donora vodikovih veza; CC-kolin klorid.

Donor vodikovih veza		CC/donor H-veza	T_m / ˚C	T_f / ˚C	Ref.
	Urea	1:2	134	12	Abbott i sur., 2003
	Tiourea	1:2	175	69	Abbott i sur., 2003
	Glicerol	1:2	17,8	-40	Hayyan i sur., 2010
	Malonska kiselina	1:1	135	10	Abbott i sur., 2004
	Sukcinska (jantarna) kiselina	1:1	185	71	Abbott i sur., 2004
	Rezorcinol	1:4	110	87	Carriazo i sur., 2010

Slika 4. prikazuje temperaturu ledišta smjese kolin klorida sa pet različitih karboksilnih kiselina, ovisno o molarnoj koncentraciji kiseline. Za eutektičko otapalo koje sadrži fenilpropansku kiselinu i fenilacetatnu kiselinu najniža temperatura ledišta zabilježena je kada je molarni udio kiselina 67%, što je slično kao i kod kolin klorid/urea sastava (Slika 4a.). Moguće je zaključiti da su potrebne dvije molekule karboksilne kiseline, koje imaju jednu karboksilnu skupinu, radi stvaranja kompleksa s halidnim ionom kolina i formiranja eutektičkog otapala. U slučaju dikarboksilnih kiselina, odnosno kiselina koje imaju dvije karboksilne skupine, kao primjerice oksalne, malonske i jantarne kiseline, eutektičko otapalo se formira s 50% molarnog udjela dikarboksilnih kiselina, iz čega je vidljivo da je potreban 1:1 omjer donora vodikovih veza i kolin klorida, što je vidljivo i iz Slike 4b.



Slika 4. Ovisnost temperature ledišta kolin klorid/kiselina eutektičkog otapala o molarnom udjelu: a) monokarboksilne kiseline; b) dikarboksilne kiseline (Abbott i sur., 2014).

Iako eutektička otapala karakterizira značajno smanjenje temperature ledišta do sada nije uspostavljena korelacija između točke ledišta otapala i točke tališta čistih komponenti. Moguće je uočiti veće smanjenje temperature točke ledišta kod kiselina s manjom molekularnom masom (Zhang i sur., 2012). Točka ledišta eutektičkih otapala vjerojatno ovise o energiji rešetke otapala, načinu na koji dolazi do interakcije između aniona i donora vodikovih veza te promjene entropije pri prelasku iz krutog u tekuće stanje (Abbott i sur., 2014).

Slično kao i sa donorom vodikovih veza na točku ledišta eutektičkog otapala utječe i odabir organske soli (npr. amonijeva ili fosfatna sol). Kada se primjerice urea kao donor vodikovih veza pomiješa sa različitim amonijevim solima u molarnom omjeru 2:1 (urea: sol) temperature ledišta dobivenih eutektičkih otapala se kreću u rasponu od -38 ˚C do 113 ˚C. Anioni u solima kolina također imaju značajan utjecaj na točku ledišta otapala, pa će u kombinaciji uree i kolinskih soli s različitim anionima, točke ledišta opadati u redoslijedu F^- > NO_3^-> Cl^- > BF_4^- (Zhang i sur., 2012).

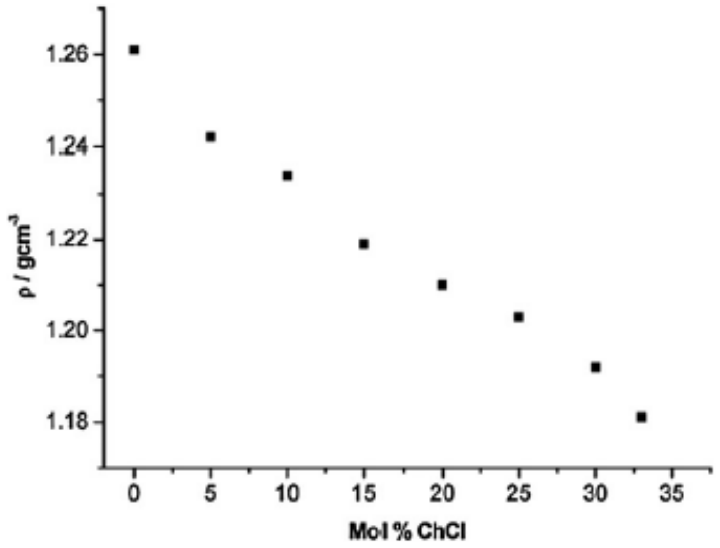
1.1.3.2. Gustoća

Gustoća je jedno od najvažnijih fizičkih svojstava otapala. Gustoća eutektičkih otapala se određuje pomoću specifičnog gravimetra. U Tablici 2. prikazana su najčešće korištena eutektička otapala s pripadajućim gustoćama.

Tablica 2. Gustoća nekih eutektičkih otapala pri 25˚C.

Soli	Donor vodikovih veza	Sol:donor	Gustoća (g/cm^3)	Ref.
ChCl	Urea	1:2	1,25	Abbott i sur., 2006
$ZnCl_2$	Urea	1:3,5	1,63	Abbott i sur., 2007
ChCl	Glicerol	1:2	1,18	Abbott i sur., 2007 i 2011
ChCl	Glicerol	1:3	1,20	Abbott i sur., 2007
ChCl	Etilen glikol	1:2	1,12	Abbott i sur., 2007

Većina ovih otapala ima veću gustoću od vode, a razlike u gustoći su vjerojatno posljedica drugačije organizacije molekula ili nastajanja otapala. Molarni omjer organske soli i donora vodikove veze svakako ima utjecaj na gustoću otapala što se može i vidjeti iz Slike 5. koja prikazuje gustoću glicerol/kolin klorid otapala ovisnu o molarnom udjelu kolin klorida (Zhang i sur., 2012).



Slika 5. Ovisnost gustoće kolin klorid/glicerol eutektičkog otapala o molarnom udjelu kolin klorida (Abbott i sur., 2011).

1.1.3.3. Viskoznost

Viskoznost eutektičkih otapala je jedno od svojstava koje je od iznimne važnosti za karakterizaciju eutektičkih otapala. Izuzev kolin klorid/etilen glikol smjese, većina otapala ima relativno visoku viskoznost pri sobnoj temperaturi. Visoka viskoznost je najčešće posljedica prisutnosti velikog broja vodikovih veza koje se formiraju među komponentama otapala, veličine iona i malog volumena praznog prostora među jedinkama otapala, kao i međumolekulskih van der Waalsovih sila, koje također utječu na veliku viskoznost. Viskoznost eutektičke smjese je dakle ovisna o kemijskoj prirodi komponenti, nadalje temperaturi i sadržaju vode. Uzevši u obzir gore navedeno, viskoznost otapala se može prilagođavati ovisno o potrebama. Ukoliko se kao donori vodikovih veza koriste mali kationi ili fluorirani donori, formirat će se otapalo male viskoznosti (Abbott i sur., 2006). Iz Tablice 3. se može vidjeti ovisnost viskoznosti otapala kojima je baza kolin klorid ovisi o prirodi donora vodikovih veza. Tako na primjer, otapalo kolin klorid/etilen glikol (1:4) ima manju viskoznost u odnosu na smjesu kolin klorida i nekog šećera (sorbitola npr.) ili karboksilne kiseline (malonske kiseline npr.) zahvaljujući stvaranju snažnije mreže vodikovih veza u prostoru (Zhang i sur., 2012).

Tablica 3. Viskoznost eutektičkih otapala pri različitim temperaturama.

Soli	Donor vodikovih veza	Sol:donor	Viskoznost (cP)	Ref.
ChCl	Urea	1:2	750 (25 ˚C)	D‘ Agostino i sur., 2011
ChCl	Urea	1:2	169 (40 ˚C)	Abbott i sur., 2006
ChCl	Etilen glikol	1:4	19 (20 ˚C)	Abbott i sur., 2007
ChCl	Sorbitol	1:1	12730 (30 ˚C)	Maugeri i sur., 2012
ChCl	Malonska kiselina	1:2	1124 (25 ˚C)	D‘ Agostino i sur., 2011

Viskoznost većine eutektičkih smjesa se mijenja ovisno o temperaturi i prati Arrheniusov model: smanjenje viskoznosti porastom temperature (Zhang i sur., 2012).

1.1.3.4. Kiselost i bazičnost

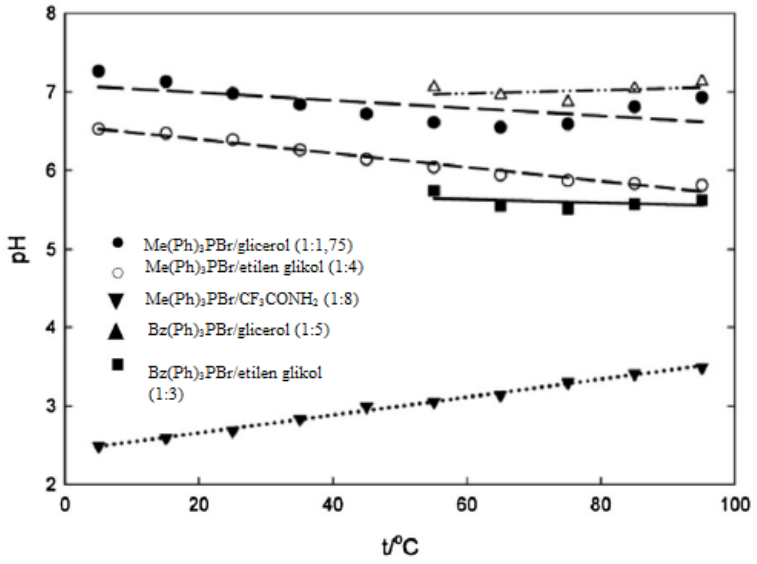
Za određivanje kiselosti ili bazičnosti nevodenih otapala koristi se Hammettova jednadžba pomoću koje se određuje stupanj ionizacije indikatora u sustavu. Za lužnate sustave, Hammettova jednadžba pokazuje sklonost otopine da primi protone. Ukoliko je slaba kiselina odabrana kao indikator Hammettova jednadžba se definira kao :

$$H_ = pK(HI) + \log([I^-]/[HI])$$

gdje je p*K*(HI) konstanta ionizacije indikatora u vodi, $[I^-]$ i [HI] predstavljaju molarnu koncentraciju aniona i neutralne jedinke indikatora. Što je vrijednost *H*_ veća, otopina je lužnatija.

Budući da je kolin klorid/urea eutektičko otapalo blago alkalno, dolazi do otapanja male količine plinova poput CO_2 iz zraka. Ukoliko se eutektičko otapalo nalazi u okruženju gdje je tlak CO_2 1 atmosfera, vrijednost *H*_ se smanji sa 10,86 na 6,25. Nakon uvođenja N_2 dolazi do obnavljanja početne vrijednosti *H*_, pa se može zaključiti o mogućnosti reverzibilne izmjene kiselosti ili bazičnosti eutektičkog uvođenjem plinova CO_2 i N_2 kroz otopinu (Zhang i sur., 2012).

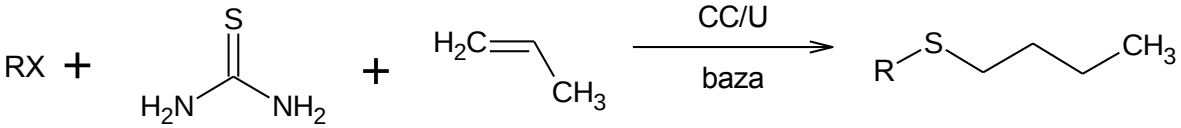
Kemijska priroda donora vodikove veze ima snažan utjecaj na kiselost ili bazičnost eutektičkog otapala. Slika 6. prikazuje ovisnost promjene pH vrijednosti nekih eutektičkih otapala koja sadrže fosfor o temperaturi (Kareem i sur., 2010). Iz Slike 6. vidljivo je da $Me(Ph)_3PBr$/glicerol (1:1,75) eutektičko otapalo ima neutralan pH koji se značajno ne mijenja s promjenom temperature. Nasuprot tome, pH vrijednost $Me(Ph)_3PBr/CF_3CONH_2$ eutektičkog otapala pri 20 ˚C iznosi 2,5 i raste povećanjem temperature.



Slika 6. Ovisnost pH vrijednosti nekih eutektičkih otapala o temperaturi.

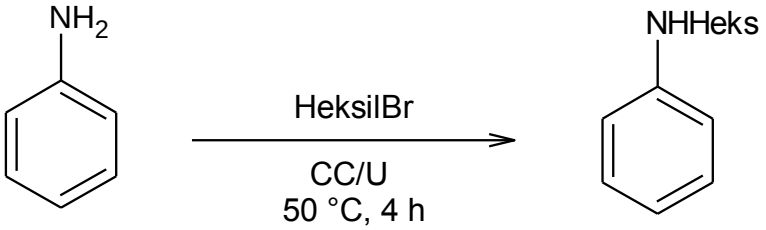
1.1.4. Reakcije u eutektičkim otapalima

Osnovni tip reakcije u organskoj kemiji je reakcija adicije. Reakcija adicije je najčešći način stvaranja C-C veze, C-N veze, C-S veze itd. Jednostavan i provjeren primjer Thia-Michaelove adicije u eutektičkom otapalu kojim nastaje C-S veza jest reakcija između alkilhalida, tiouree i alkena (Slika 7.). Također je ispitan i veći broj katalizarora (K_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH i trietilamin), ali se u usporedbi s drugima kao najbolji katalizator pokazao NaOH (Liu i sur., 2015).



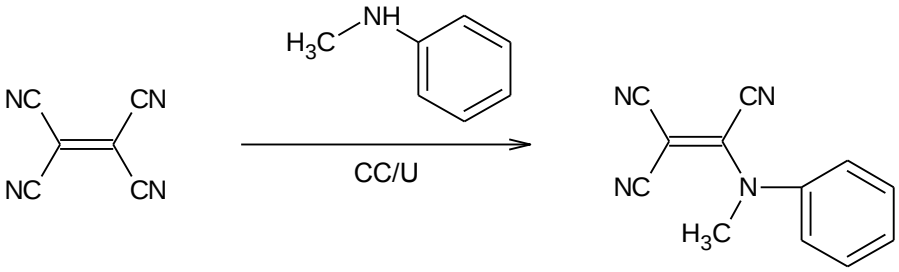
Slika 7. Thia – Michaelova adicija u CC/U otapalu.

Jedno od područja primjene CC/U jesu i reakcije alkiliranja i nukleofilne supstitucije. Primjer takve reakcije jest alkiliranje anilina pomoću alkil bromida (Slika 8.), uz iznenađujuće veliko iskorištenje, kao i vrijeme odvijanja reakcije. Svakako treba napomenuti kako je eutektičko otapalo korišteno nekoliko puta, te je recikliranjem uočen mali gubitak aktivnosti (iskorištenje reakcije od 78% nakon prve upotrebe do 65% nakon pete upotrebe). Zanimljivo je napomenuti kako je slično otapalo (kolin klorid i glicerol) dalo nešto manje iskorištenje, ali uz puno duže vrijeme odvijanja reakcije (Singh i sur., 2011).



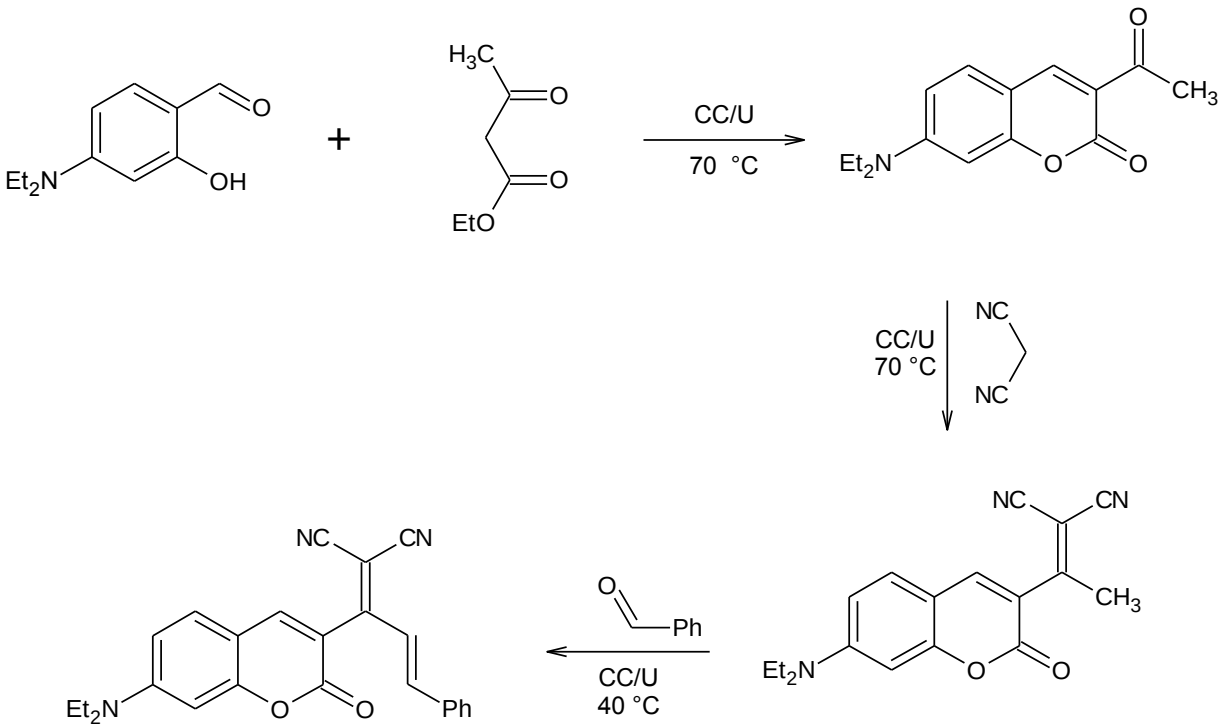
Slika 8. Alkiliranje anilina.

Uspoređujući reakcije nukleofilne supstitucije koje se odvijaju u CC/U otapalu i u otapalu uz prisustvo enzima, ustanovljena su bolja iskorištenja i omogućena ponovna upotreba sa CC/U otapalom za razliku od otapala uz prisustvo enzimima. Točnije za reakciju koja je prikazana na Slici 9. iskorištenje se smanjivalo od 89% do 73% kroz četiri ciklusa recikliranja CC/U otapala (Sanap i sur., 2014).



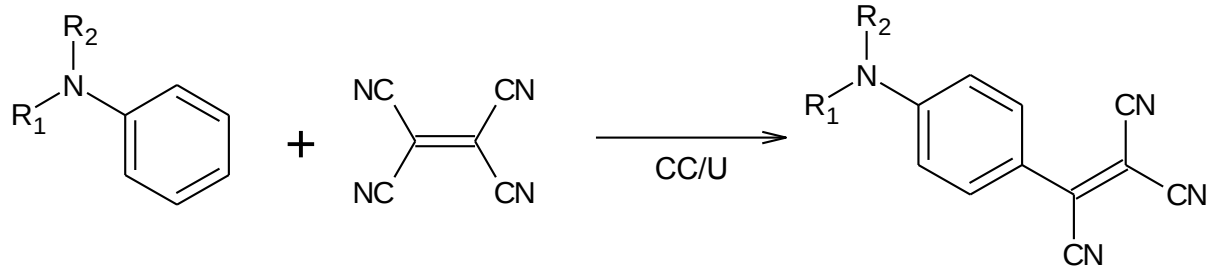
Slika 9. Supstitucija tetracijanoetilena.

Veliko područje primjene CC/U je i pri reakcijama kondenzacije. Ključne prednosti za reakcije kondenzacije su potencijal za organokatalitičke reakcije, aktivacija aldehida pomoću vodikovih veza uree i odsustvo vode u CC/U otapalu. Jedne od provjerenih reakcija koje se bez poteškoća odvijaju u CC/U otapalu su Knoevengelova i Perkinova te slične reakcije aldolnog tipa (Handy, 2015). Sinteza boja na bazi kumarina jest možda jedna od najklasičnijih primjera primjene CC/U otapala kod kondenzacijskih reakcija (Slika 10.). Reakcija se odvija kroz dvije Knoevenagelove i jedne aldolne kondenzacije. Sve tri kondenzacije se odvijaju na temperaturi od 30 ˚C do 75 ˚C uz odlična iskorištenja već nakon dva sata po jednoj kondenzaciji (otprilike 6 sati za sve tri kondenzacije) (Phadtare i sur., 2013).



Slika 10. Sinteza tricijanovinilnih aromatskih spojeva u CC/U.

Eutektička otapala se koriste i za sintezu aromatskih tricijanovinilnih spojeva uz pomoć nukleofilnog reaktanta i tetracijanoetilena (Slika 11.). Uspoređivana su različita otapala: kolin klorid/malonska kiselina, kolin klorid/oksalna kiselina, kolin klorid/urea, kolin klorid/urea/etanol te čisti kolin klorid i urea. Najbolje iskorištenje je zabilježeno u kolin klorid/urea eutektičkom otapalu. Također je ustanovljeno da se reakcija odvija i s anilinom uključujući supstituciju dušika kao i različitih alkilnih grupa (metil, etil, izobutil) (Sanap i Shankarling, 2014).

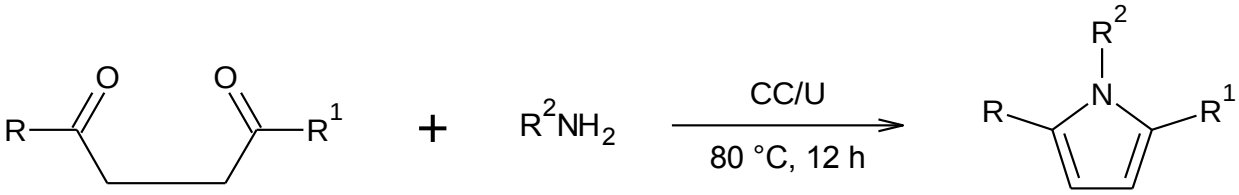


Slika 11. Sinteza tricijanovinilnih aromatskih spojeva u CC/U.

Reakcije ciklizacije su od velike važnosti u organskoj kemiji, pa su istraživanja usmjerena i na njihova provođenja u eutektičkom otapalu. Biginellijeva reakcija je jedna od osnovnih reakcija u kojima nastaju dihidropirimidinski derivati. Dihidropirimidini i njegovi

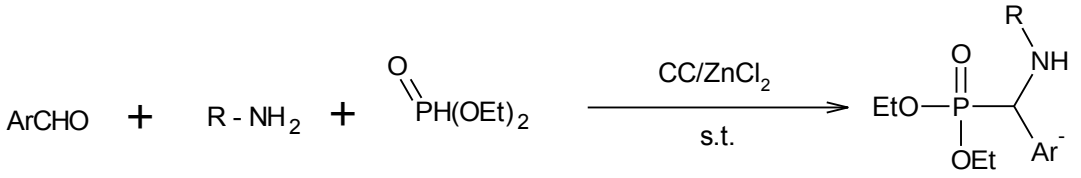
derivati se koriste kao blokatori kalcijevih kanala u stanici i antihipertenzijski agensi (Gore i sur.; 2011).

Pirolski prsten je veoma korisna i bitna struktura u farmaceutskoj i medicinskoj kemiji. Paal – Knorr reakcija je značajna i jednostavna reakcija između ciklokondenzacije primarnog amina i 1,4-dikarbonilnih spojeva, a kojom nastaju supstituirani pirolni prsteni (Zhang i sur., 2008). Paal-Knorr reakcija izvedena u CC/U otapalu pokazala se uspješnom (Slika 12.), a pretpostavlja se da je razlog tome veliki broj vodikovih veza koje tvori urea, radi omogućivanja zatvaranja prstena (Handy i Lavender, 2013).



Slika 12. Paal – Knorr reakcija u CC/U otapalu.

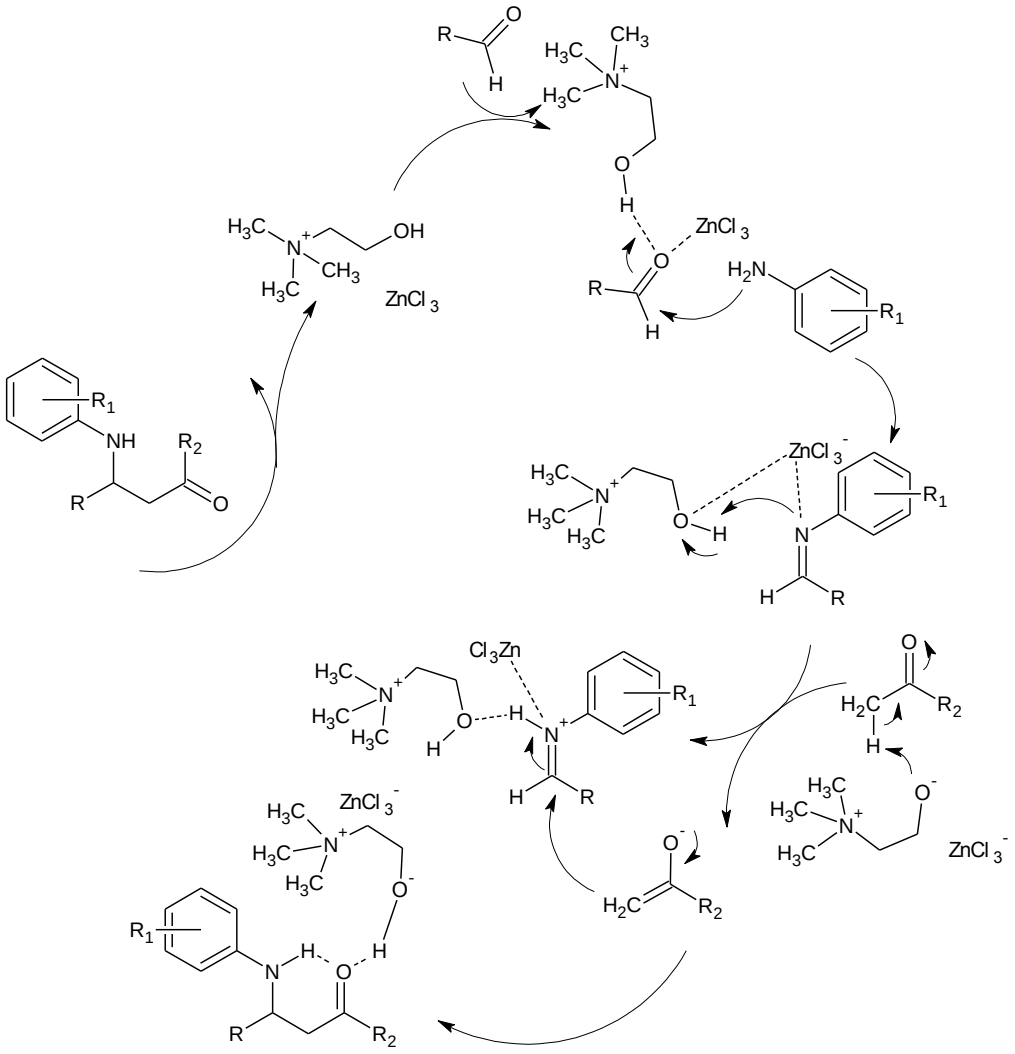
Multikomponentne reakcije postaju sve poznatije kao način sinteze kompleksnih molekula uz upotrebu dostupnih reaktanata, a s ciljem smanjenja koraka reakcije, te što jednostavnijom sintezom. Kabachnik - Fields reakcija predstavlja jednu od izravnijih i učestalijih načina priprave α-aminofosfonata. α-Aminofosfonat se sintetizira iz aril aldehida, anilina i dietil fosfita uz dugotrajno vrijeme reakcije uz zagrijavanje sa konvencionalnim organskim otapalom ili vodom (Slika 13.). No, ukoliko se reakcija odvija u kolin klorid/$ZnCl_2$ eutektičkom otapalu reakcija se odvija već pri sobnoj temperaturi (Sun i sur., 2010).



Slika 13. Kabachnik – Fields reakcija u CC/$ZnCl_2$ otapalu.

Mannichov tip reakcije je jedan od najraširenijih načina sinteze β-amino karbonilnih spojeva. U reakciji sudjeluju aldehidi, anilini i ketoni, a kao tradicionalna otapala koristile su se Lewisove kiseline, baze i soli metala (Arrayas i Carretero,2009). No, takva otapala su ekološki neprikladna, zbog čega se pristupilo istraživanju zamjenskih, ekološki prikladnih

otapala. Ustanovljeno je prikladno eutektičko otapalo koje se sastoji od kolin klorida i cinkovog klorida. Iskorištenje reakcije u tom eutektičkom otapalu je između 52% i 98%, a reakcija se odvija već pri sobnoj temperaturi. Predloženi mehanizam je prikazan na Slici 14.

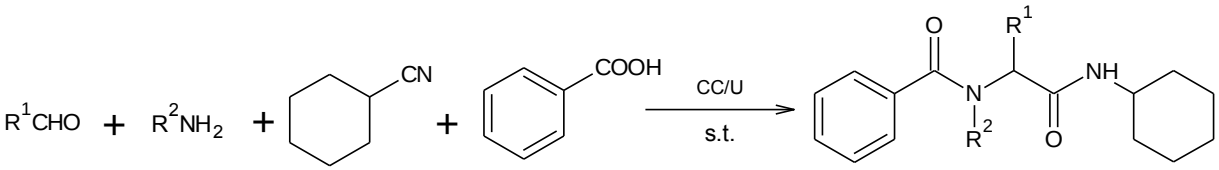


Slika 14. Mannich reakcija u CC/$ZnCl_2$ otapalu.

U ovom slučaju, jedinke koje nastaju u otapalu mogu biti $[ZnCl_3]^-$, $[ZnCl_5]^-$ i $[ZnCl_7]^-$. Te jedinke mogu predstavljati Lewisove baze i primiti proton koji daje keton radi prenošenja na anion. Štoviše, kolin klorid/cinkov klorid eutektičko otapalo može formirati akceptorsko donorski kompleks s aldehidom i iminom (Keshavarzipour i Tavakol, 2015).

Ugi reakcija je multikomponentna reakcija koja je dokazano najbrži način sinteze važnijih spojeva potrebnih za otkrivanje novih lijekova (Slika 15.). Ugi je četvero komponentna reakcija (U-4CR) u kojoj sudjeluju karbonilni derivati, amini, karboksilne kiseline i izocijanidi radi nastajanja α-amino kiselinskih derivata. Klasična provedba Ugi

reakcije se odvija organskom otapalu, kao na primjer metanol ili diklormetan (Brauch i sur.,2013). Odvijanjem reakcije odvija u kolin klorid/urea eutektičkom otapalu, postižu se puno bolji rezultati u odnosu na reakcije u konvencionalnom otapalu. Nadalje, reakcija završava već nakon 2-5 h na sobnoj temperaturi, a produkti se lako odvajaju iz eutektičkog otapala uz pomoć vode (Azizi i sur., 2013).



Slika 15. Ugi reakcija u CC/U otapalu.

1.1.5. Kolin klorid/urea eutektičko otapalo

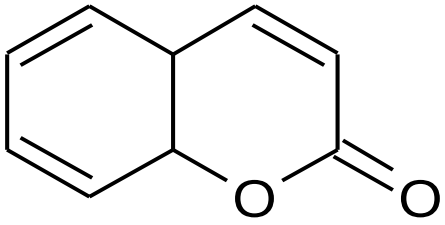
Eutektičko otapalo sačinjeno od kolin klorida i uree (CC/U) se vrlo često upotrebljava i jedno je od najviše istraživanih otapala, posebice u organskoj sintezi (Abbott i sur., 2003). To je moguće objasniti dostupnošću i niskom cijenom kolin klorida (Handy, 2015).

Nezanemariva je i činjenica lakog recikliranja CC/U otapala. Produkti reakcije se odvoje ekstrakcijom s organskim otapalom koje se ne miješa s CC/U, eterom ili etil acetatom, što omogućuje ponovno korištenje eutektičkog otapala nakon otparavanja organskog otapala. Drugi način odvajanja produkata reakcije je miješanje CC/U s vodom, te naknadno otparavanje vode iz eutektičkog otapala, koje se potom može ponovno koristiti za reakcije. Ovaj način recikliranja je pogodan kod malih količina CC/U eutektičkih otapala, jer je samo otparavanje vode često energetski nepovoljno, pa je stoga jednostavnije i isplativije prirediti novo eutektičko otapalo (Handy, 2015).

1.2. KUMARINI

1.2.1. Struktura i uporaba kumarina

Kumarini pripadaju skupini heterocikličkih spojeva koji u svojoj strukturi sadrže atome kisika kao heteroatome (Slika 16.). Po svojoj strukturi kumarin je 5,6-benzo-2-piron, i njegovi se derivati nalaze u brojnim biljnim vrstama, a pronađeni su i u produktima metabolizma mikroorganizama i životinja (Aslam i sur., 2010). Proučavanje kumarina započelo je prije 200 godina, a prvi puta kumarin je izoliran iz biljke *Comarouna odorata Aube (Dipteryx odorata)* 1820. g., po kojoj je i dobio ime (Ojala, 2001).



Slika 16. Struktura kumarina.

Kumarin je prirodni kemijski spoj koji se može pronaći u mnogim biljkama, osobito tonka sjemenkama (Slika 17.), lazarkinji i bizonskoj travi (Liu i sur., 2010), kao i gospinoj travi, jagodama, marelicama, višnji, cimetu i slatkoj djetelini (Aslam i sur., 2010).



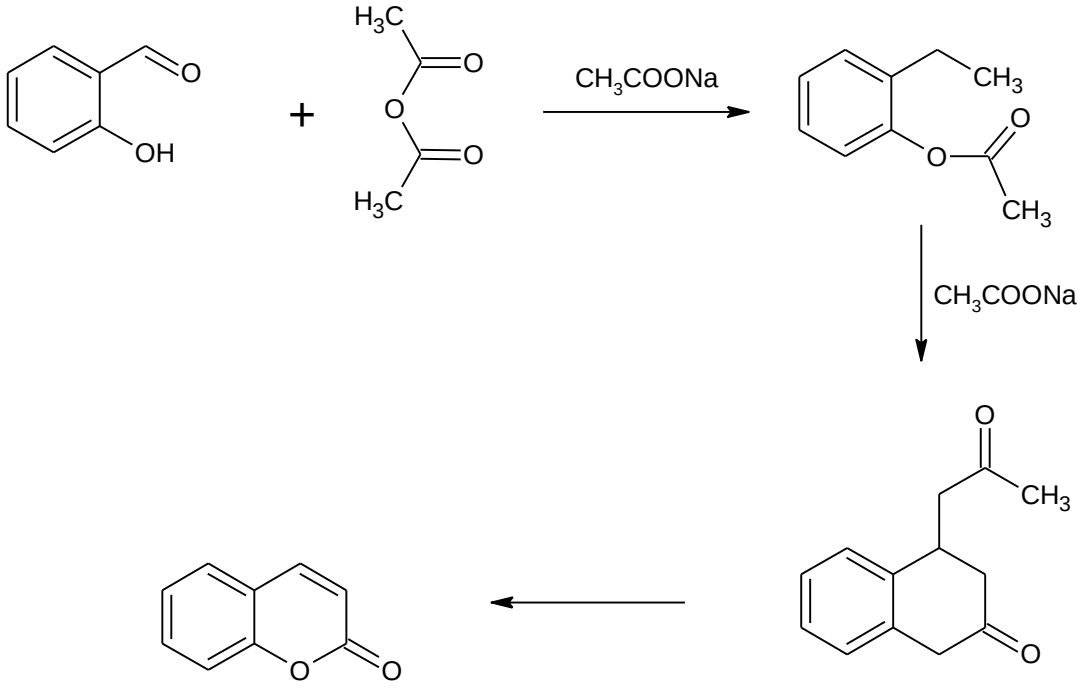
Slika 17. Tonka drvo, Tonkovac (*Dipteryx odorata*) (web 1).

Kumarin se koristi kao sredstvo za fiksiranje i pojačavanje u parfemima, dodaje se sapunu i detergentima, pasti za zube, duhanskim proizvodima i nekim alkoholnim pićima (Lake, 1999). Koristi se kao zaslađivač, pojačivač prirodnih ulja kao kod lavande te dodatak hrani u kombinaciji s vanilinom (Tyagi i sur., 2005).

1.2.2. Dobivanje kumarina

1.2.2.1. Perkinova sinteza

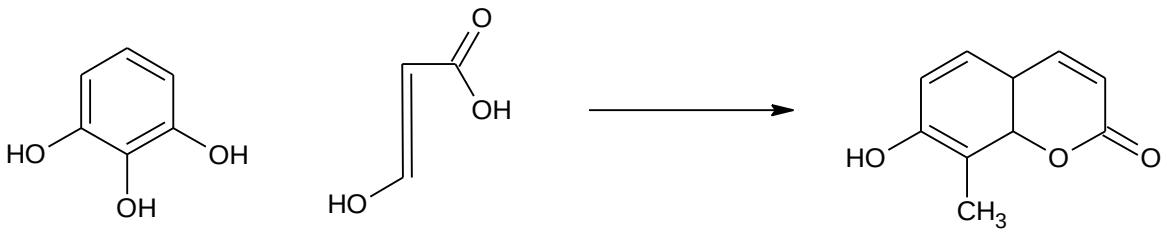
Kod Perkinove sinteze kumarin se dobiva reakcijom salicilnog aldehida (2-hidroksibenzaldehida) i anhidrida octene kiseline (etanoil-etanoat) uz natrijev acetat pri čemu dolazi do aldolne kondenzacije u kojoj natrijev acetat ima ulogu bazičnog katalizatora. U reakciji nastaje intermedijer, hidroksicimetna kiselina koja spontano prelazi u lakton tj. kumarin (Čačić, 1982).



Slika 18. Perkinova sinteza kumarina.

1.2.2.2. Pechmannova sinteza

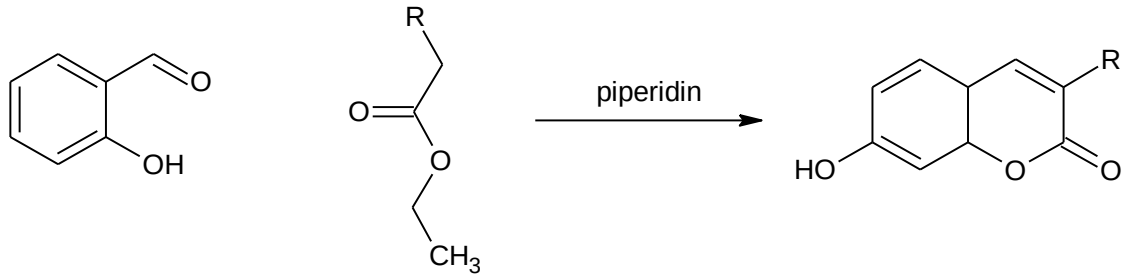
Pechmannova sinteza uključuje reakciju između fenola i jabučne kiseline ili β-ketoesterau prisustvu sumporne kiseline ili drugih kondenzirajućih agensa. Tijek reakcije ovisi o prirodi fenola i strukturi β-ketoestera, te o kondenzirajućem agensu (Kočić, 2000).



Slika 19. Pechmannova sinteza.

1.2.2.3. Knoevenagelova sinteza

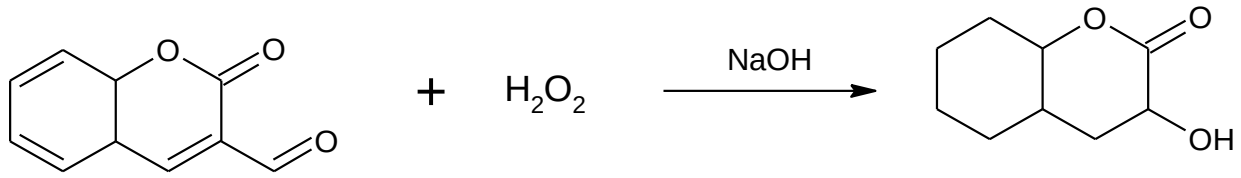
Ova sinteza se zasniva na reakciji *o*-hidroksibenzaldehida s etil-malonatom, etil-acetatom ili etil-cijanoacetatom uz prisutnost piperidina ili piridina. Reakcijom nastaju različiti derivati kumarina, ovisno o supstratu (Šarkanj, 2007).



Slika 20. Knoevenagelova sinteza.

1.2.2.4. Dackinova sinteza

Reakcija u kojoj sudjeluju vodikov peroksid i formil ili acetil kumarin u lužnatom mediju, a nastaje hidroksikumarin (Šarkanj, 2007).



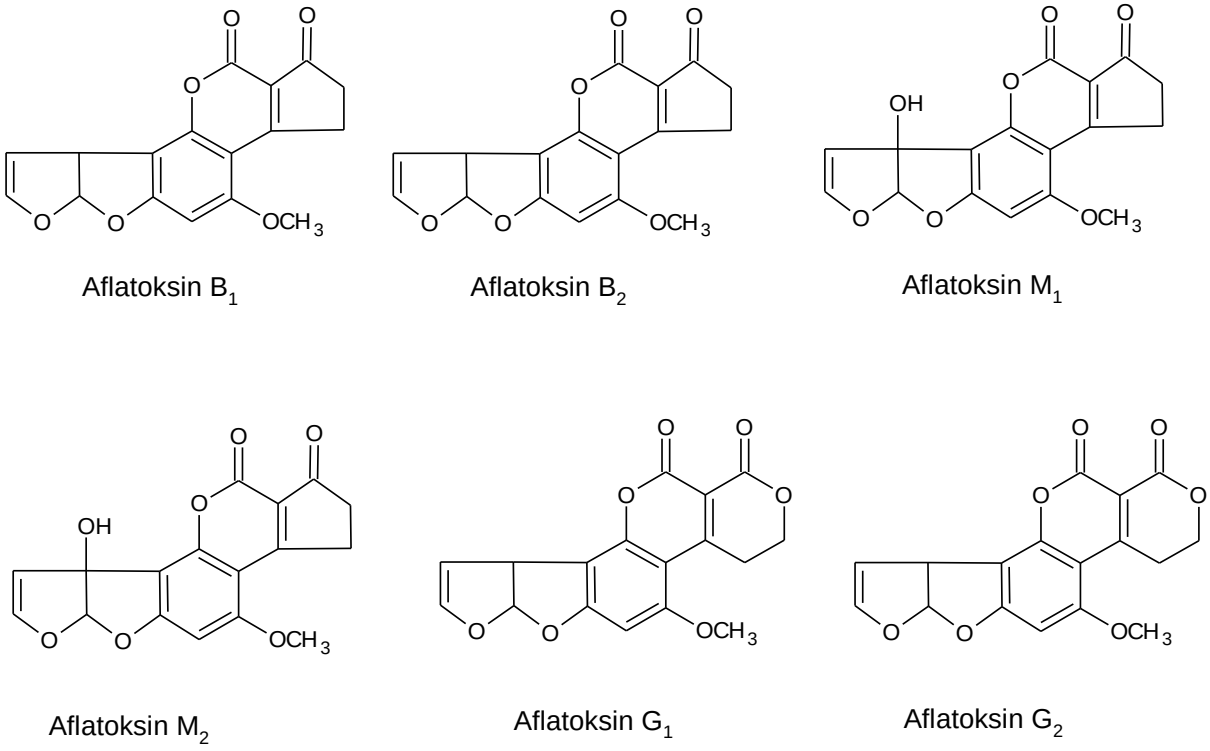
Slika 21. Dackinova sinteza.

1.2.3. Biološka svojstva kumarina i nekih njegovih derivata

Kumarini pokazuju mnoštvo bioloških aktivnosti, uključujući antikoagulacijsku, estrogenu, dermalno fotosenzitirajuću, antimikrobnu, vazodilatacijsku, moluskicidnu aktivnost, djeluju kao antihelmintici, sedativi i hipnotici, a pokazuju i analgetsko i hipotermičko djelovanje. Značajna je modulacija rasta stanica i antioksidacijska aktivnost, kao i antitumorski učinci, dok neki kumarini mogu uzrokovati značajne promjene u regulaciji imunološkog odgovora, rastu stanica i diferencijaciji (Molnar i Čačić, 2011).

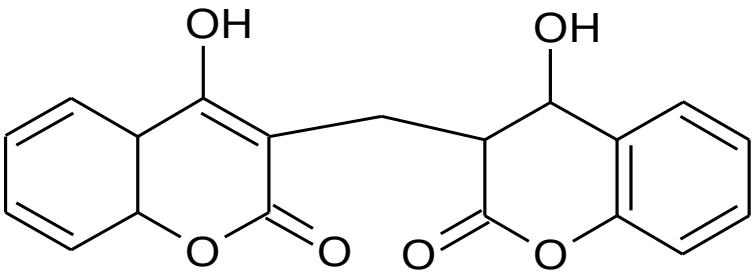
Od derivata kumarina najviše se ističu određeni aflatoksini koji pokazuju značajnu hepatotoksičnost i kancerogenost; dikumarol s antikoagulacijskim djelovanjem te novobiocin i kumermicin A s antibiotičkom aktivnošću (Sardari i sur., 2000).

Aflatoksini su heterociklički spojevi koji sadrže kumarinsku jezgru i produkti su metabolizma pojedinih rodova plijesni poput *Aspergillus niger*. Fiziološki su vrlo aktivni te dokazano kancerogeno djeluju na jetru. Kancerogenost aflatoksina opada od najsnažnijeg aflatoksina B1 prema slabijem kancerogenima G1, B2 i M1 (Frisvad i sur., 2005).



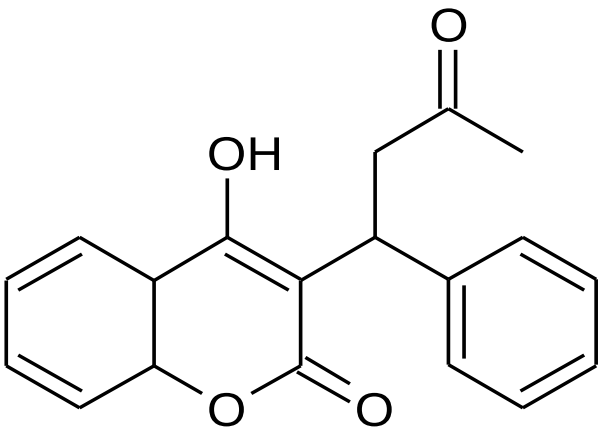
Slika 22. Strukture aflatoksina.

Jedan od prirodnih derivata kumarina je dikumarol, odnosno 3,3-metilen-bis-4-dihidroksikumarin, a djeluje kao antikoagulans. Dikumarol je antagonist vitamina K i inhibira sintezu protrombina u jetri i tako produžuje vrijeme normalne koagulacije krvi.



Slika 23. Struktura dikumarola.

Varfarin je također antikoagulans s kumarinskom jezgrom i pripada skupini 4-hidroksikumarina. Prvotno je korišten kao otrov za štakore, ali su ga zamijenili učinkovitiji i brži otrovi. Varfarin je i danas jedno od osnovnih antikoagulacijskih sredstava, iako neki drugi derivati 4-hidroksikumarina posjeduju još veću antikoagulacijsku aktivnost od varfarina (Borges i sur., 2005).

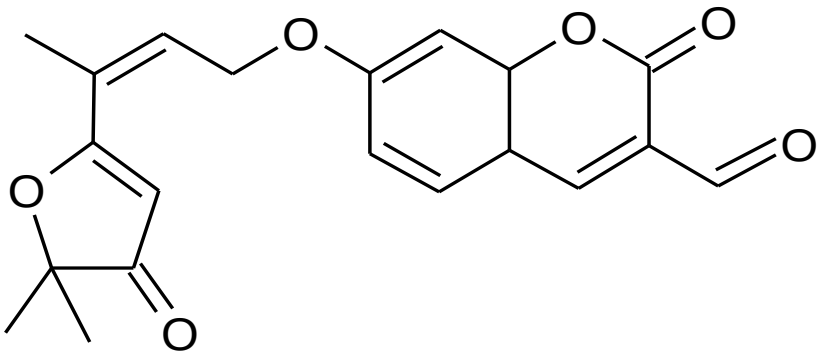


Slika 24. Struktura varfarina.

Ostol, kao jedan od derivata kumarina, inhibira agregaciju krvnih pločica (Hoult i Paya, 1996), te sprječava progresiju hepatitisa C u hepatokarcinomu kod ljudi (Okamoto i sur., 2001).

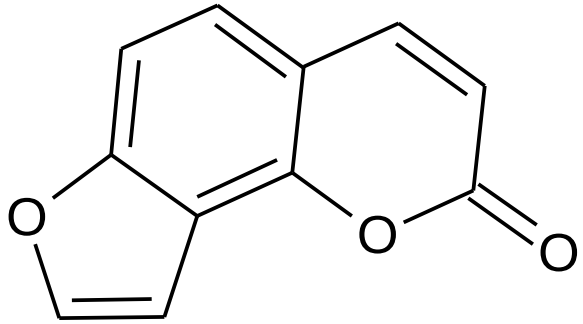
Određeni dimeri kumarina, posebno oni koji sadrže hidrofobne skupine, potentni su inhibitori HIV-1 integraze, dok 5,7,4'-trihidroksi-4-stirilkumarin pokazuje značajnu antivirusnu aktivnost prema *Herpes simplex* virusu (Borges i sur., 2005).

Geiparvarin pokazuje značajnu *in vitro* citostatsku aktivnost, a neki prirodni i sintetički kumarini inhibiciju kolinesteraze, što može naći primjenu u liječenju Alzheimerove, kao i Parkinsonove bolesti (Borges i sur., 2005).



Slika 25. Struktura geiparvarina.

Furokumarini se koriste u fotokemoterapeutskim tretmanima za neke kožne bolesti, limfome i atoimune poremećaje (Conforti i sur., 2009). Angelicin, jedan od furokumarina, pokazuje antiupalna, antipiretička (za smanjenje tjelesne temperature) i citotoksična svojstva na humane KB stanične linije (Conforti i sur., 2009).



Slika 26. Struktura angelicina.

1.2.4. Cilj rada

Cilj ovog rada je bio istražiti jesu li eutektička otapala na bazi kolin klorida pogodna za sintezu nekih derivata kumarina. Odabrana je reakcija alkiliranja nekih amina s alkil halogenidima. U tu svrhu sintetizirani su konvencionalnim metodama prekursori željenih reakcija. Dobiveni prekursori su halogenirani (klororani i bromirani) derivati kumarina, koji su kao takvi korišteni u reakcijama alkiliranja u CC/U eutektičkom otapalu. Reakcije su provedene uz i bez prisutnosti katalizatora (K_2CO_3). Dobiveni spojevi su potvrđeni različitim metodama (tankoslojna kromatografija, spektar masa, temperatura tališta).

2. MATERIJALI I METODE

2. MATERIJALI I METODE

2.1. Opći podatci

U eksperimentalnom radu su korišteni komercijalno dostupni reagensi i otapala.

Kolin klorid dobavljen je od *Acro*s-a (Kina), a urea od *Kemike* (Hrvatska).

Za praćenje tijeka reakcije, kontrolu čistoće spojeva i preliminarnu identifikaciju produkata provođena je tankoslojna kromatrografija na HF_{254} fluorescentnim silikagel pločama (Merck) pod UV 254 i 365 nm, uz sustav otapala benzen : aceton : octena kiselina (8 : 1 : 1) kao mobilnom fazom.

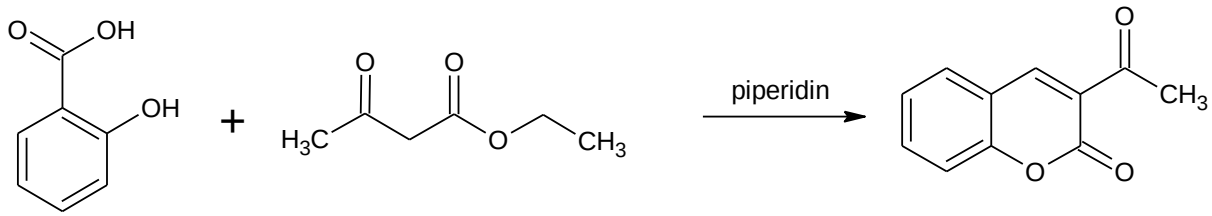
Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na instrumentu *Electrothermal*.

Maseni spektri su snimani na spektrometru masa LC-MS/MS (API 2000, Applied Biosystems).

2.2. Priprava prekursora za sinteze u eutektičkom otapalu

2.2.1. Priprava 3-acetilkumarina (1)

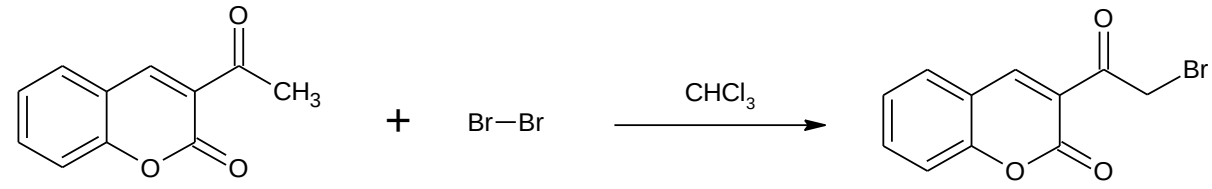
U smjesu ohlađenog salicilaldehida (21 mL, 0,1 mol) i etilacetoacetata (25 mL, 0,1 mol) dodan je piperidin (2,3 mL) uz konstantno miješanje. Nastali žutonaračnasti talog je odvojen i filtriran, te isparen etanolom (Gürsoy i Karali, 2003).



Slika 27. Priprava 3-acetilkumarina.

2.2.2. Priprava 3-(bromoacetil)kumarina (2)

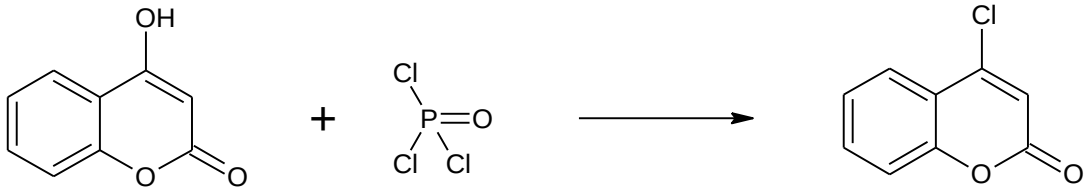
3-Acetilkumarin **1** (2 g, 0,01 mol) je uz miješanje otopljen u kloroformu ($CHCl_3$) (2 mL), u nastalu otopinu dokapavana je otopina broma (0,5 mL, 0,01 mol) u $CHCl_3$ (2 mL) uz konstantno miješanje pri temperaturi od 0-5 ˚C. Nakon 3 sata nastaje tamnožuti talog. Reakcijska smjesa je potom refluksirana 15 min, nakon čega je ohlađen, te je $CHCl_3$ otparen. Po potrebi su kristali pročišćeni prekristalizacijom u ledenoj octenoj kiselini (Osman i sur., 2012).



Slika 28. Priprava 3-(bromoacetil)kumarina.

2.2.3. Priprava 4-klorokumarina (3)

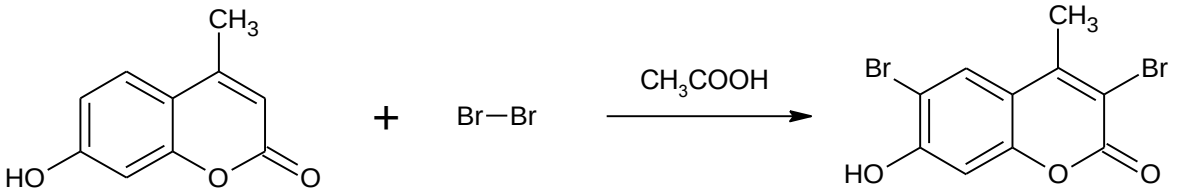
Smjesa 4-hidroksikumarina (30 g, 0,185 mol) i 60 mL $POCl_3$ je refluksirana 1 sat. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i polako izlivena preko usitnjenog leda (700 g) uz snažno miješanje. Dobiveni talog je filtriran i ispran hladnom vodom (Patel i sur., 2011).



Slika 29. Priprava spoja 4-klorokumarina.

2.2.4. Priprava 3,6-dibromo-7-hidroksi-4-metilkumarina (5)

Otopini 7-hidroksi-4-metil kumarina (3,52 g, 0,02 mola) u octenoj kiselini (30 mL) je uz miješanje dodan brom (1,6 mL, 0,03 mol) otopljen u octenoj kiselini (20 mL). Smjesa je refluksirana 2 sata, po završetku reakcije ohlađena, a talog filtriran. Talog je ispran vodom i prekristaliziran u etanolu pri čemu je dobiven 3,6-dibromo-7-hidroksi-4-metil kumarin (Ghantwal i Samant, 1999).



Slika 30. Priprava 3,6-dibromo-7-hidroksi-4-metil kumarina.

2.3. Priprava spojeva u eutektičkom otapalu

2.3.1. Priprava eutektičkog otapala

Kolin klorid (10 g, 0,007 mol) i urea (8,4 g, 0,014 mol) su miješani uz zagrijavanje na oko 80 °C dok nije dobivena prozirna tekućina. Nakon toga otapalo je ohlađeno do sobne temperature i kao takvo korišteno za daljnje reakcije.

2.3.2. Priprava 3-[(4-kloroanilino)acetil]-2*H*-1-benzopiran-2-ona (5)

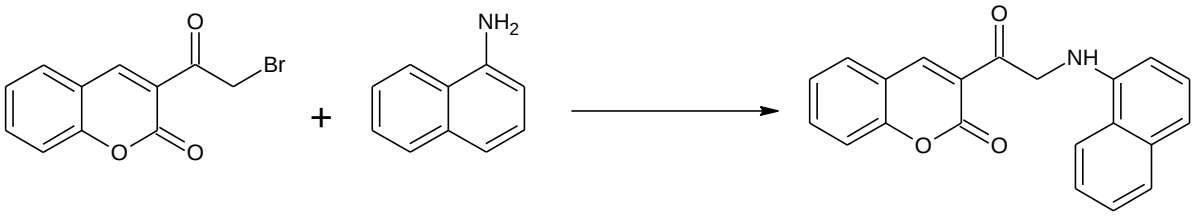
U CC/U eutektičko otapalo je dodan spoj **2** (0,41 g, 0,0015 mol) i 4-kloroanilin (0,2 g, 0,0015 mol). Smjesa je miješana uz lagano zagrijavanje do završetka reakcije. Tijek reakcije je praćen pomoću TLC-a. Kada je reakcija završena, smjesa je ohlađena i potom izlivena u čašu s vodom te miješana do pojave kristala. Kristali su filtrirani i isprani s vodom.



Slika 31. Priprava 3-[(4-kloroanilino)acetil]-2*H*-1-benzopiran-2-ona.

2.3.3. Priprava 3-{[(naftalen-1-il)amino]acetil}-4a,8a-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-ona (6)

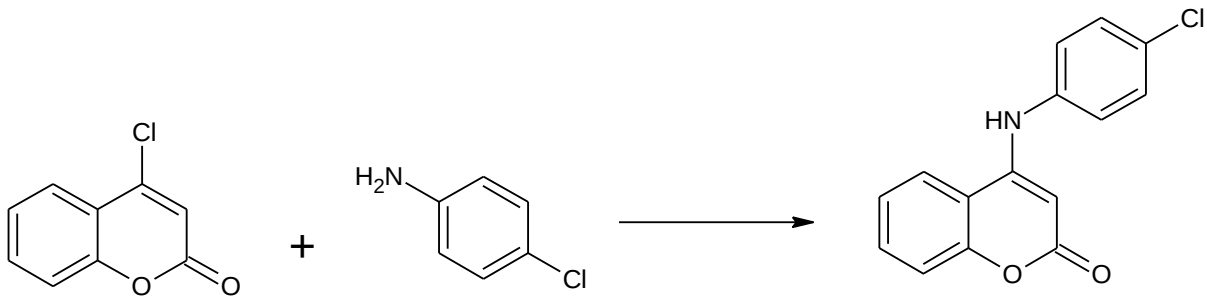
U CC/U eutektičko otapalo je dodan spoj **2** (1,27 g, 0,0047 mol) i naftilamin (0,7 g, 0,0047 mol). Smjesa je miješana uz lagano zagrijavanje do završetka reakcije. Tijek reakcije je praćen pomoću TLC-a. Kada je reakcija završena, smjesa je ohlađena i potom izlivena u čašu s vodom te miješana do pojave kristala. Kristali su filtrirani i isprani s vodom.



Slika 32. Priprava 3-{[(naftalen-1-il)amino]acetil}-4a,8a-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-ona.

2.3.4. Priprava 4-(4-kloroanilino)-2*H*-1-benzopiran-2-ona (7)

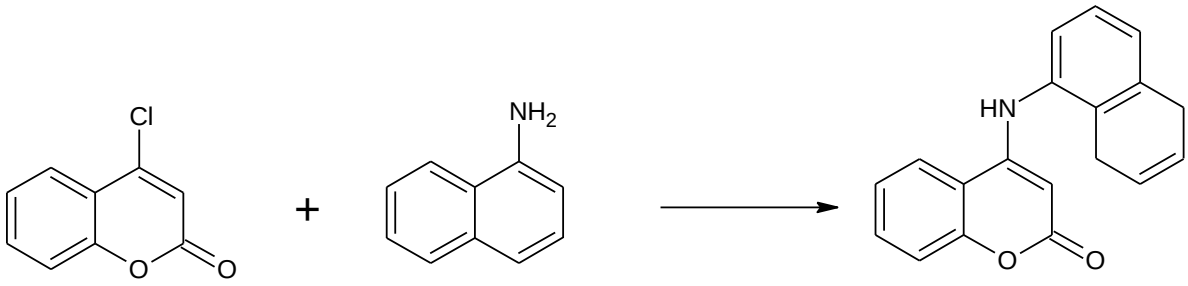
U eutektičko otapalo je dodan spoj **3** (0,2 g, 0,0011 mol) i 4-kloroanilin (0,14 g, 0,0011 mol). Smjesa je miješana uz lagano zagrijavanje do završetka reakcije. Tijek reakcije je praćen pomoću TLC-a. Kada je reakcija završena, smjesa je ohlađena i potom izlivena u čašu s vodom te miješana do pojave kristala. Kristali su filtrirani i isprani s vodom.



Slika 33. Priprava 4-(4-kloroanilino)-2*H*-1-benzopiran-2-ona.

2.3.5. Priprava 4-[(naftalen-1-il)amino]-2*H*-1-benzopiran-2-ona (8)

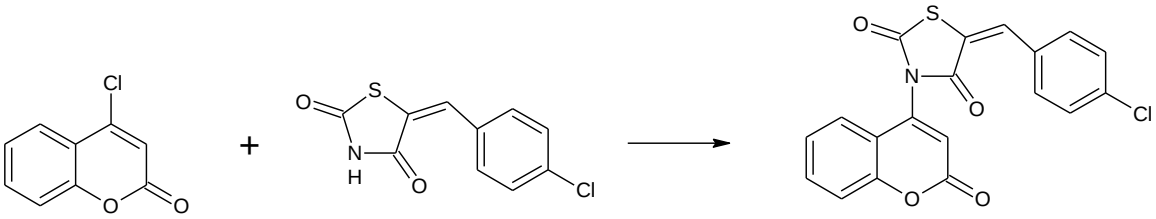
U eutektičko otapalo je dodan spoj **3** (0,2 g, 0,0011 mol) i naftilamin (0,161 g, 0,0011 mol), te je dodan K_2CO_3 radi postizanja lužnate pH vrijednosti. Smjesa je miješana uz lagano zagrijavanje do završetka reakcije. Tijek reakcije je praćen pomoću TLC-a. Kada je reakcija završena, smjesa je ohlađena i potom izlivena u čašu s vodom te miješana do pojave kristala. Kristali su filtrirani i isprani s vodom.



Slika 34. Priprava 4-[(naftalen-1-il)amino]-2*H*-1-benzopiran-2-ona.

2.3.6. Priprava (5*E*)-5-[(4-klorofenil)metiliden]-3-(2-oxo-2*H*-1-benzopiran-4-il)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (9)

U eutektičko otapalo je dodan spoj **3** (0,2 g, 0,0011mol) i tiazolidinon (0,26 g, 0,0011 mol) te je dodan K_2CO_3 radi postizanja lužnate pH vrijednosti. Smjesa je miješana uz lagano zagrijavanje do završetka reakcije. Tijek reakcije je praćen pomoću TLC-a. Kada je reakcija završena, smjesa je ohlađena i potom izlivena u čašu s vodom te miješana do pojave kristala. Kristali su filtrirani i isprani s vodom.

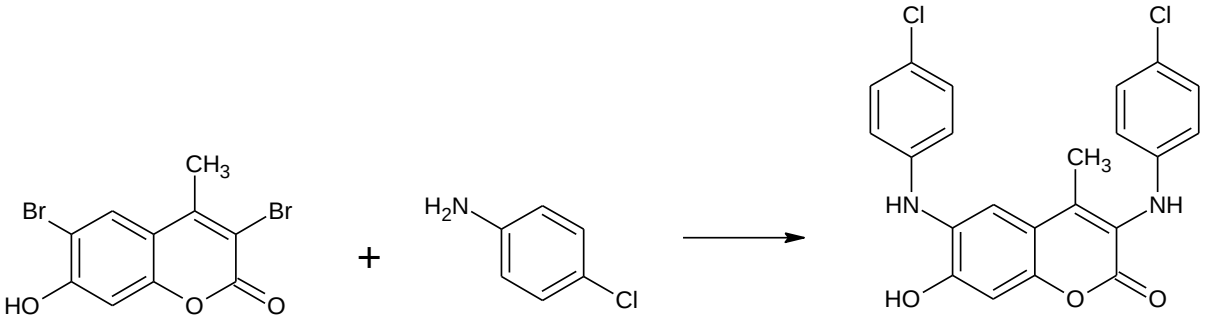


Slika 35. Priprava (5*E*)-5-[(4-klorofenil)metiliden]-3-(2-oxo-2*H*-1-benzopiran-4-il)-1,3-tiazolidin-2,4-diona.

2.3.7. Priprava 3,6-bis(4-kloroanilino)-7-hidroksi-4-metil-2*H*-1-benzopiran-2-ona (10)

U eutektičko otapalo je dodan spoj **4** (0,4 g, 0,0012 mol) i 4-kloroanilin (0,2 g, 0,0016 mol) te je dodan K_2CO_3 radi postizanja lužnate pH vrijednosti. Smjesa je miješana uz lagano zagrijavanje do završetka reakcije. Tijek reakcije je praćen pomoću TLC-a. Kada

je reakcija završena, smjesa je ohlađena i potom izlivena u čašu s vodom te miješana do pojave kristala. Kristali su filtrirani i isprani s vodom.

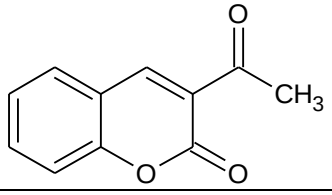
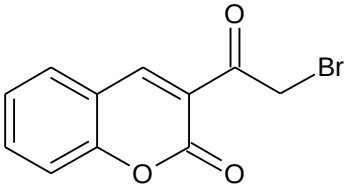
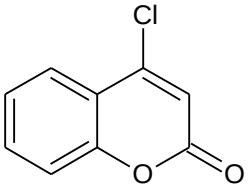
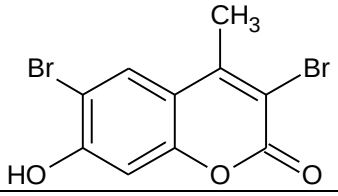


Slika 36. Priprava 3,6-bis(4-kloroanilino)-7-hidroksi-4-metil-2*H*-1-benzopiran-2-ona.

3. REZULTATI

3. REZULTATI

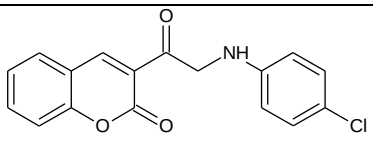
Kao prekursori sintetizirani su sljedeći spojevi:

Ime	Struktura
3-acetilkumarin	
3-(bromoacetil)kumarin	
4-klorokumarin	
3,6-dibromo-7-hidroksi-4-metil kumarin	

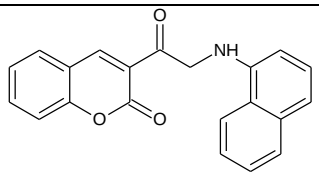
Točke tališta i maseni spektri prekursora poklapaju se sa literaturnim podatcima.

Sintezom u eutektičkom otapalu dobiveni su sljedeći spojevi:

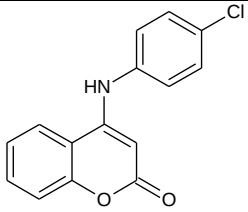
- 3-[(4-kloroanilino)acetil]-2*H*-1-benzopiran-2-on (5)

struktura	**boja**	**iskorištenje**	**T_t**	**R_f**	***m/z***
	svjetlo-smeđa	86%	160 ˚C	0,7	313,1 $[M - H]^-$, (M_r = 313,7)

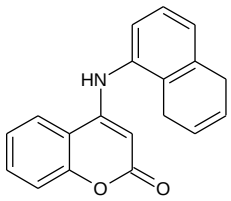
- 3-{[(naftalen-1-il)amino]acetil}-4a,8a-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-on (6)

struktura	**boja**	**iskorištenje**	**T_t**	**R_f**	***m/z***
	tamno-smeđa	83%	103 °C	0,72	328,5 [M - H]$^-$, (M_r = 329,35)

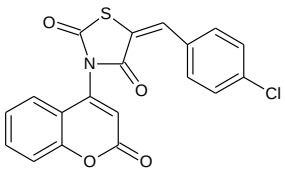
- 4-(4-kloroanilino)-2*H*-1-benzopiran-2-on (7)

struktura	**boja**	**iskorištenje**	**T_t**	**R_f**	***m/z***
	žuta	35%	235 °C	0,67	269,90 [M - H]$^-$, (M_r = 271,7)

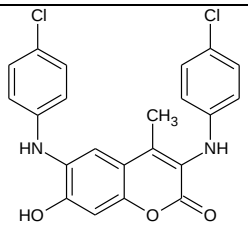
- 4-[(naftalen-1-il)amino]-2*H*-1-benzopiran-2-on (8)

struktura	**boja**	**iskorištenje**	**T_t**	**R_f**	***m/z***
	smeđa	42%	103 °C	0,67	286,00 [M - H]$^-$, (M_r = 289,32)

- (5*E*)-5-[(4-klorofenil)metiliden]-3-(2-oxo-2*H*-1-benzopiran-4-il)-1,3-tiazolidin-2,4-dion (9)
-

struktura	**boja**	**iskorištenje**	**T_t**	**R_f**	***m/z***
	žuto-smeđa	34,54%	>300°C	0,6	382,90 $[M - H]^-$, (M_r = 383,8)

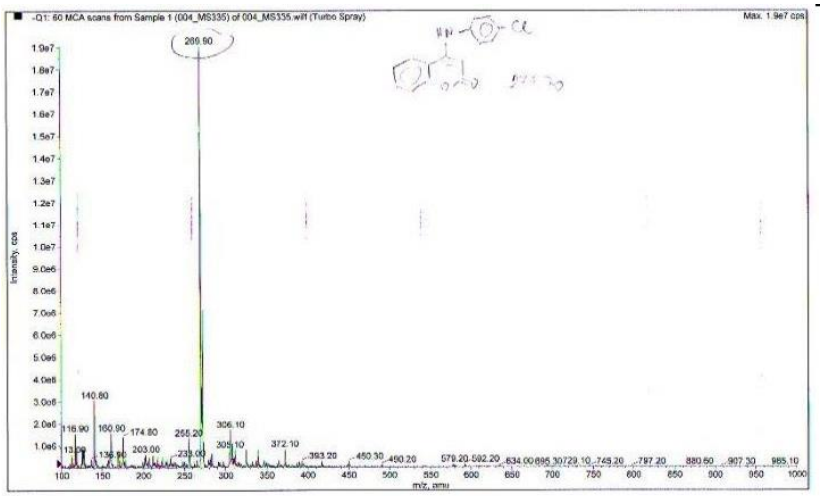
- 3,6-bis(4-kloroanilino)-7-hidroksi-4-metil-2*H*-1-benzopiran-2-on (10)

struktura	**boja**	**iskorištenje**	**T_t**	**R_f**	***m/z***
	smeđa	8,6%	184 °C	0,72	426,90 $[M - H]^-$, (M_r = 427,28)

4. RASPRAVA

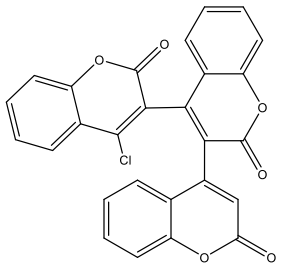
4. RASPRAVA

Prekursori za pripravu spojeva u eutektičkom otapalu sintetizirani su konvencionalnim putem, prema literaturno opisanim postupcima, a svi spojevi su provjereni spektrometrijom masa, gdje se spoj ionizira dovođenjem energije molekuli. Spektrometrijom masa dobiveni su podaci o molekularnoj masi analiziranog spoja, a rezultati su izraženi u obliku m/z (odnos m/z je veličina karakteristična za svaku vrstu iona, a kako je za većinu iona z = 1, m/z predstavlja masu određenog iona) (Slika 37.).



Slika 37. Maseni spektar 4-(4-kloroanilino)-2*H*-1-benzopiran-2-ona.

4-Klorokumarin je dobiven djelovanjem fosforil klorida na 4-hidroksikumarin prema Patel i sur. (2011), pri čemu je na spektru masa dobiven molekularni ion *m/z* 181,10 $[M + H]^+$ što odgovara molekularnoj masi spoja od 180,10, te se točka tališta dobivenog spoja podudara s literaturnom i iznosi 87-89 °C. Ovim načinom sinteze se kao nusprodukt u manjem iskorištenju dobije i spoj 4-kloro-3,4',3',4"-terkumarin (Slika 38.).



Slika 38. Struktura 4-kloro-3,4',3',4"-terkumarina.

Za sintezu 4-bromoacetil kumarina, prvo je bilo potrebno sintetizirati 3-acetilkumarin. Sinteza 3-acetilkumarina je vrlo brza reakcija, a odvija se djelovanjem etil acetoacetata na salicilaldehid uz piperidin (bazični uvjeti). Dobivenom 3-acetilkumarinu je određena točka tališta 118 °C, koja odgovara literaturnoj (118-119 °C prema Osman i sur., 2012). Nadalje, bromiranjem 3-acetilkumarina u kloroformu dobije se 3-bromoacetilkumarin, okarakteriziran molekularnim ion *m/z* 265,10 $[M - H]^-$ na spektru masa, te točkom tališta 225 °C, koja se podudara s literaturnom (162-165 °C prema Osman i sur., 2012).

3,6-Dibromo-4-metilkumarin je sintetiziran prema Ghantwal i Samant (1999), djelovanjem broma na 7-hidroksi-4-metilkumarin, što je potvrđeno i na spektrima masa s odgovarajućim molekularnim ionom *m/z* 332,70 $[M - H]^-$.

Prilikom priprave prekursora koriste se opasne kemikalije, poput nagrizajuće koncentrirane sumporne kiseline ili lako hlapljivog otrovnog kloroforma. No, pripravom spojeva u eutektičkom otapalu se teži izbjegavanju upotrebe takvih spojeva. Eutektička otapala su trenutno popularna vrsta otapala koja omogućuju provođenje reakcija na ekološki prihvatljiv način. To se prvenstveno odnosi na upotrebu netoksičnih, vrlo slabo hlapljivih otapala, smanjenu potrošnju vode i električne energije, budući da takva otapala omogućuju provedbu reakcije već pri sobnoj temperaturi.

Za reakcije dobivanja željenih derivata kumarina su korišteni prethodno opisani halogenirani derivati kumarina i halogenirani amini, a sinteza se provodila u CC/U eutektičkom otapalu. Budući da su i halogeni elementi i amini reaktivne naravi, bilo je za očekivati da će do reakcije alkiliranja svakako doći, te da će nastati odgovarajući produkti. Stoga su neke reakcije provedene bez katalizatora, koji povećavaju bazičnost, jer je i samo otapalo CC/U bazično po prirodi.

Reakcija alkiliranja 4-kloroanilina i 1-naftil amina je provedena djelovanjem 3-(bromoacetil)kumarina na navedene amine, bez prisutnosti katalizatora. Samo otapalo je samo po sebi bazičnog karaktera, a i Singh i sur. (2011) su također potvrdili da je ovakve reakcije moguće provesti bez katalizatora, u istoj vrsti otapala, uz dobro iskorištenje i uz malo nusprodukata. Djelovanjem 3-(bromoacetil)kumarina na 4-kloroanilin dobije se 3-[(4-kloroanilino)acetil]-2*H*-1-benzopiran-2-on, karakteriziran ionom *m/z* 313,10 $[M - H]^-$ na spektru masa, te točkom tališta koja se razlikuje od polaznih spojeva. Nadalje, djelovanjem 3-

(bromoacetil)kumarina na 1-naftilamin dobije se spoj 3-{[(naftalen-1-il)amino]acetil}-4a,8a-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-on, okarakteriziran ionom *m/z* 328,5 $[M - H]^-$ na spektru masa.

Nadalje, alkiliranje 4-kloroanilina i 1-naftilamina provedeno je i djelovanjem 4-klorokumarina na navedene amine. 4-(4-Kloroanilino)-2*H*-1-benzopiran-2-on je dobiven alkiliranjem 4-kloroanilina sa 4-klorokumarinom, bez prisutnosti katalizatora uz lagano zagrijavanje u eutektičkom otapalu. Ova reakcija je vrlo dobro provedena bez katalizatora, a dobiveni molekularni ion *m/z* 269,90 $[M - H]^-$ je potvrdio nastanak željenog derivata. Na isti način dobiven je i 4-[(naftalen-1-il)amino]-2*H*-1-benzopiran-2-on, djelovanjem 4-klorokumarina na 1-naftilamin, međutim za ovu reakciju bilo je potrebno dodati katalizator u rekacijsku smjesu. Nastali spoj je potvrđen spektrometrijom masa, a dobiven je molekularni ion *m/z* 286,00 $[M - H]^-$.

U sklopu ovog rada provedena je i sinteza 3,6-dibromo-4-metilkumaina, kojim se u eutektičkom otapalu djelovalo na 4-klorokumarin, te je dobiven spoj 3,6-bis(4-kloroanilino)-7-hidroksi-4-metil-2*H*-1-benzopiran-2-on, također potvrđen spektrometrijom masa s dobivenim molekularni ionom *m/z* 426,90 $[M - H]^-$.

Osim ovih gore navedenih reakcija, gdje se alkiliranje provodilo na primarnim aminima, jedna reakcija alkiliranja je provedena i na sekundarnom aminu, odnosno tiazolidindionu. Navedeni tiazolidindion sintetiziran je prema Čačić i Molnar (2011). Reakcija je provedena djelovanjem 4-klorokumarina na (*Z*)-5-(4-klorobenziliden)tiazolidin-2,4-dion uz katalizator, pri čemu se dobije (5*E*)-5-[(4-klorofenil)metiliden]-3-(2-oxo-2*H*-1-benzopiran-4-il)-1,3-tiazolidin-2,4-dion, s karakterističnim šiljkom (pikom) na spektru masa *m/z* 382,90 $[M - H]^-$.

Prilikom sinteze svih derivata kumarina u eutektičkom otapalu korišten je molarni omjer reaktanata 1 : 1. Iako su Singh i sur. (2011) uspješno proveli alkiliranje amina u eutektičkom otapalu bez upotrebe katalizatora, iz prethodno opisanih rezultata je vidljivo da pri nekim reakcijama iz ovog rada bila nužna upotreba katalizatora, dok za neke nije. U literaturi (Liu i sur., 2015) koja opisuje alkiliranje u eutektičkom otapalu se navodi da je za uspješniju reakciju potrebno postizanje lužnate pH vrijednosti eutektičkog otapala. Iako je otapalo samo po sebi lužnato, neke su sinteze zahtijevale dodatno povišenje pH pomoću katalizatora. Mjerenjem univerzalnim lakmus papirom utvrđena pH vrijednost uz dodatak K_2CO_3 je bila 10. U nekim se radovima (Liu i sur., 2015; Azizi i sur., 2014) spominje i

upotreba natrijeve lužine kao najefikasnijeg katalizatora. No za potvrđivanje toga potrebno je usporediti provedbu dvije reakcije s istim reaktantima, te pratiti potrebno vrijeme za dovršetak reakcije, te iskorištenje. Također je moguće uočiti da i uz korištenje katalizatora neke od reakcija nisu uspjele, što je dokazano praćenjem pomoću TLC, te spektrometrijom masa.

Tijek reakcije bio je praćen pomoću tankoslojne kromatografije. Za većinu do sada ispitivanih spojeva već opisanih u literaturi, a koji su sintetizirani u eutekičkom otapalu utvrđeno je kako je potrebno kraće vrijeme sinteze u odnosu na sintezu u konvencionalnim otapalima (Liu i sur.,2015). Za spojeve sintetizirane u ovom radu bilo je potrebno otprilike 4 sata. Svakako bi trebalo u daljnjem istraživanju sintetizirati ih i u konvencionalnom otapalu, kako bi se moglo usporediti i vrijeme potrebno za sintezu ovih spojeva.

Reakcije alkiliranja koje su provedene u ovom radu potrebno je još optimizirati s obzirom na iskorištenje i čistoću spoja, što će biti predmet daljnjeg istraživanja.

5. ZAKLJUČAK

5. ZAKLJUČAK

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Uspješno je pripravljeno i analizama potvrđeno šest derivata kumarina:

I. 3-[(4-kloroanilino)acetil]-2*H*-1-benzopiran-2-on

II. 3-{[(naftalen-1-il)amino]acetil}-4a,8a-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-on

III. 4-(4-kloroanilino)-2*H*-1-benzopiran-2-on

IV. 4-[(naftalen-1-il)amino]-2*H*-1-benzopiran-2-on

V. (5*E*)-5-[(4-klorofenil)metiliden]-3-(2-oxo-2*H*-1-benzopiran-4-il)-1,3-tiazolidin-2,4-dion

VI. 3,6-bis(4-kloroanilino)-7-hidroksi-4-metil-2*H*-1-benzopiran-2-on

- Eutektička otapala su pogodna ekološki prihvatljiva otapala za sintezu derivata kumarina.

- Potvrđena je ponovna upotreba istog eutektičkog otapala (reciklianje).

- Vrijeme odvijanja reakcije je skraćeno.

6. METODIČKI DIO

6. METODIČKI DIO

Priprema za izvođenje nastave

<table>
<tr><td colspan="2">Predmetni učitelj: Martin Buljubašić</td><td>odjel</td><td>nadnevak</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nastavni predmet: Kemija Međupredmetna povezanost:Biologija</td><td rowspan="2">2</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">Nastavna jedinica: Topljivost tvari i vrste otopina</td></tr>
<tr><td colspan="4">KLJUČNI POJMOVI: topljivost,zasićena i nezasićena otopina, prezasićena otopina, topljivost plinova</td></tr>
<tr><td>CILJ</td><td colspan="3">Upoznati se s topljivošću tvari. Pokusom usporediti zasićenu, nezasićenu i prezasićenu otopinu s obzirom na količinu otopljene tvari. Opisati utjecaj temperature na topljivost tvari. Razumjeti o čemu ovisi topljivost plinova u vodi i zašto je to važno za biološke sustave.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">POSTIGNUĆA</td><td colspan="3">Definirati što je topljivost i o čemu ona ovisi. Usporediti zasićenu, nezasićenu i prezasićenu otopinu prema količini otopljene tvari. Skicirati krivulju topljivosti. Definirati Henryjev zakon.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Potaknuti učenike da zaključe o važnosti topljivosti tvari u prirodi, odnosno u kemijskim i biološkim sustavima.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Razviti umijeće pozornog promatranja, bilježenja i tumačenja pojava tijekom izvođenja pokusa. Vježbati tumačenje grafova.</td></tr>
<tr><td colspan="4">ISHODI UČENJA: učenik će

1. Upoznati se s topljivošću tvari
1.1. Razlikovati otopine prema količini otopljene tvari (R1)
1.2. Definirati topljivost tvari (R1)
1.3. Objasniti o čemu ovisi topljivost tvari (R2)
1.4. Predvidjeti kako temperatura utječe na topljivost tvari (R2,3)
1.5. Objasniti što je krivulja topljivosti i znati ju skicirati (R1)
1.6. Analizirati podatke iz grafa koji prikazuje krivulje topljivosti (R2)

2. Upoznati se s topljivošću plinova u vodi
2.1. Definirati Henryjev zakon (R1)
2.2. Predvidjeti promjene topljivosti plina ovisno o promjeni tlaka i temperature (R2,3)
2.3. Primijeniti znanje o topljivosti plinova objašnjavajući topljivost kisika u vodi i krvi (R2)</td></tr>
<tr><td colspan="4">TIP SATA: obrada/ upoznavanje novih sadržaja</td></tr>
</table>

Etape nastavnog sata (artikulacija)	SOCIJALNI OBLICI RADA -frontalni -grupni
Uvodni dio (5 min): Učenici će biti podijeljeni u skupine te će svaka skupina izvesti pokus iz priloga 1, koji će poslužiti kao uvod u novu nastavnu jedinicu. Na temelju izvedenog pokusa i riješenih zadataka iz priloga, učenici će uvidjeti da se sve tvari ne otapaju jednako u vodi. **Glavni dio (35 min):** Glavni dio sata će započeti izvođenjem pokusa iz priloga 2. Cilj pokusa je da učenici samostalno zaključe što je topljivost, te kako nastaju nezasićena i zasićena otopina. Nakon odrađenog pokusa, zajedno s učenicima dodatno se pojašnjavaju i komentiraju odgovori na pitanja iz priloga 2. Na primjeru otopine iz priloga 2 podsjetiti učenike što je otapalo, a što otopljena tvar. Prilikom spominjanja pojma otapalo objasniti učenicima što su eutektička otapala. Naglasiti učenicima da su to ekološki prihvatljiva otapala u kojoj se reakcije odvijaju bez korištenja velikih količina vode inače potrebnih pri hlađenju standardnih otapala, te da nije potrebna visoka temperatura kako bi do reakcije došlo čime se štedi električna energija. Također im napomenuti da prilikom korištenja eutektičkih otapala nema nastanka toksičnih para, što je još jedna velika prednost. Jednu od čaša u kojoj su učenici pripremili otopinu prema pokusu iz priloga 2 zagrijati i pokazati im da se sav natrijev acetat otopio. Tim pokusom učenici će uvidjeti kako povišenje temperature utječe na topljivost natrijevog acetata. Na ploči skicirati graf koji prikazuje topljivost natrijevog acetata u vodi ovisno o temperaturi, te im objasniti što je krivulja topljivosti. Zajedno analizirati graf iz udžbenika koji prikazuje krivulje topljivosti različitih tvari (kojim solima se najviše povećava topljivost povišenjem temperature, na koje soli promjena temperature ne utječe, a čija se topljivost smanjuje). Potom doći do zaključka kako egzotermnost i endotermnost utječe na	NASTAVNE METODE - metoda razgovora, praktičnog rada, demonstracije

topljivost. Nadovezati se na pokus sa zagrijavanjem otopine natrijevog acetata, gdje će prvo učenici ponoviti kada je to bila nezasićena otopina, a kada zasićena, te im potom objasniti kako je to sada prezasićena otopina budući da se temperatura otopine spustila na sobnu temperaturu. Ubaciti kristalić natrijeva acetata i objasniti što se dogodilo. Potom staklenu čašu u kojoj je voda zagrijavati do temperature blizu vrenja s ciljem da učenici zapaze nastanak mjehurića. Navesti ih na zaključak kako su ti mjehurići ustvari plinovi zraka, te da se topljivost plinova smanjuje s povećanjem temperature. Povezati smanjenje topljivosti plinova s manjim jezerima i barama preko ljeta (veća temperatura vode → manje kisika otopljeno) Na primjeru iz svakodnevnog života (otvaranje boce gaziranog pića) ću im objasniti kako topljivost plinova ovisi i o tlaku. Iz tog primjera definirati Henryjev zakon. Objasniti važnost Henryjevog zakona. Navesti primjer ronioca, odnosno topljivost kisika i dušika u krvi pri promjeni tlaka tijekom izranjanja. **Završni dio (5 min):** Rješavanjem priloga 3. ponoviti ćemo gradivo odrađeno na satu.	**NASTAVNA POMAGALA I SREDSTVA** -udžbenik -radna bilježnica -ploča, kreda -pribor i kemikalije **IZVORI ZA PRIPREMANJE NASTAVNIKA** A. Habuš, D. Stričević, S. Liber, Opća kemija 2, Profil

POTREBNO PRIPREMITI (posuđe, tvari):

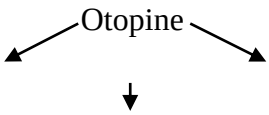
Navedeno u prilogu 1. i 2., plamenik

ZADATCI ZA UČENIKE S POSEBNIM POTREBAMA:

1. Objasni razliku između zasićene i nezasićene otopine.
2. Što je to topljivost?
3. Što je prezasićena otopina?
4. O čemu ovisi topljivost plinova u tekućini?

Prikaz sadržaja na školskoj ploči, plakatu, projekciji, nastavnim listićima:

Topljivost tvari i vrste otopina



nezasićena zasićena prezasićena

Zasićena otopina – sadrži najveću moguću količinu otopljene tvari pri određenoj temperaturi

Nezasićena otopina – sadrži manje otopljene tvari nego što je moguće pri određenoj temperaturi

Prezasićena otopina – sadrži otopljeno više tvari nego što odgovara topljivosti pri toj temperaturi i ne nalazi se u ravnotežnom stanju

Topljivost – najveća moguća masa otopljene tvari koja se može otopiti u nekoj količini otapala pri određenoj temperaturi

Temperatura ⇧ topljivost tvari ⇧ ➔otapanje ENDOTERMNA promjena

Temperatura ⇧ topljivost tvari ⇩ ➔otapanje EGZOTERMNA promjena

Henryjev zakon – topljivost plina pri određenoj temperaturi proporcionalna je tlaku plina iznad otopine

Prilog 1.

Pokus 1. Ispitivanje topljivosti tvari

Pribor i kemikalije: stalak sa dvije epruvete, dva gumena čepa, dvije žlice, voda, kuhinjska sol, sumpor

Postupak: U dvije epruvete ulij malo vode. U prvu dodaj žličicu sumpora, a u drugu žličicu soli. Protresi.

1. Što uočavaš u epruveti u koju si dodao sumpor, a što u epruveti u koju si dodao kuhinjsku sol? Otapaju li se obje tvari jednako?

   _____

2. Misliš li da bi se sumpor uspio otopiti u većoj količini vode?

   _____

Prilog 2.

Pokus 2. Ispitivanje topljivosti natrijevog acetata pri sobnoj temperaturi

Pribor i kemikalije: izvagana količina natrijevog acetata, menzura, čaša, stakleni štapić, voda

Postupak: U menzuri odmjeri 10 mL vode i ulij u čašu. Usipaj pola količine odvaganog natrijevog acetata u vodu i promiješaj staklenim štapićem.

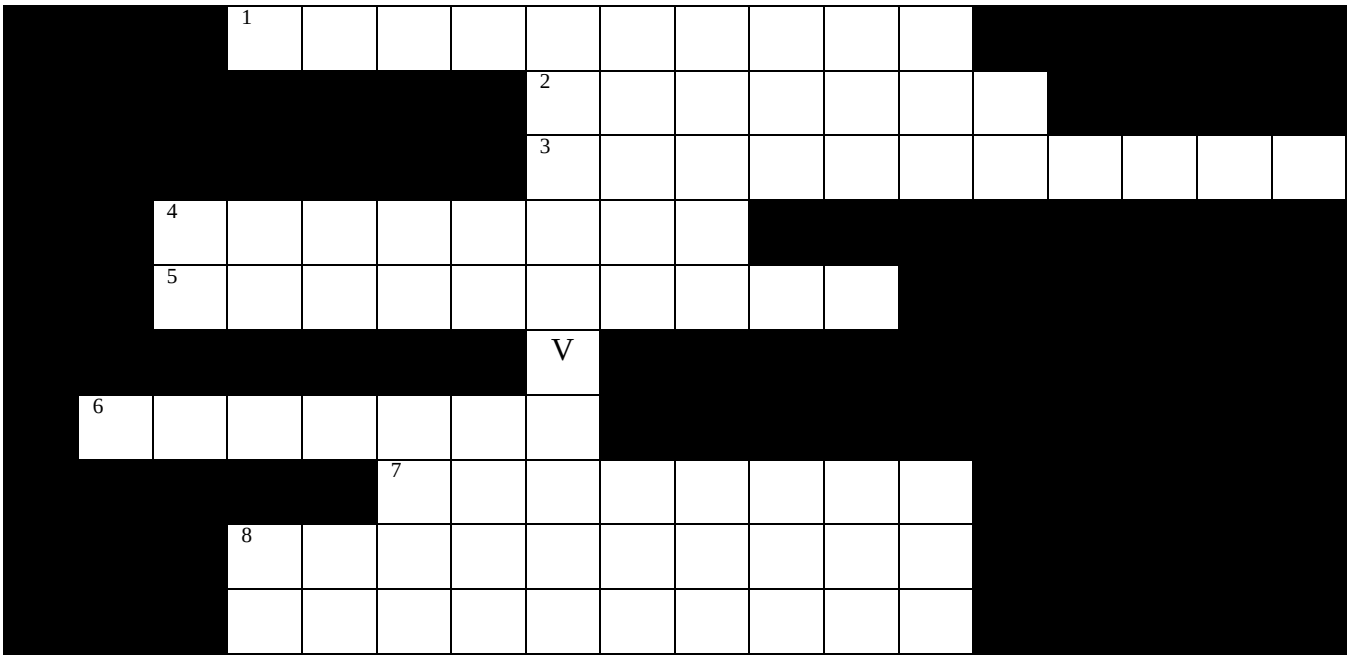
1. Što uočavaš u čaši nakon dodavanja pola količine natrijevog acetata? Misliš li da se u otopini može otopiti još natrijeva acetata?

   _____

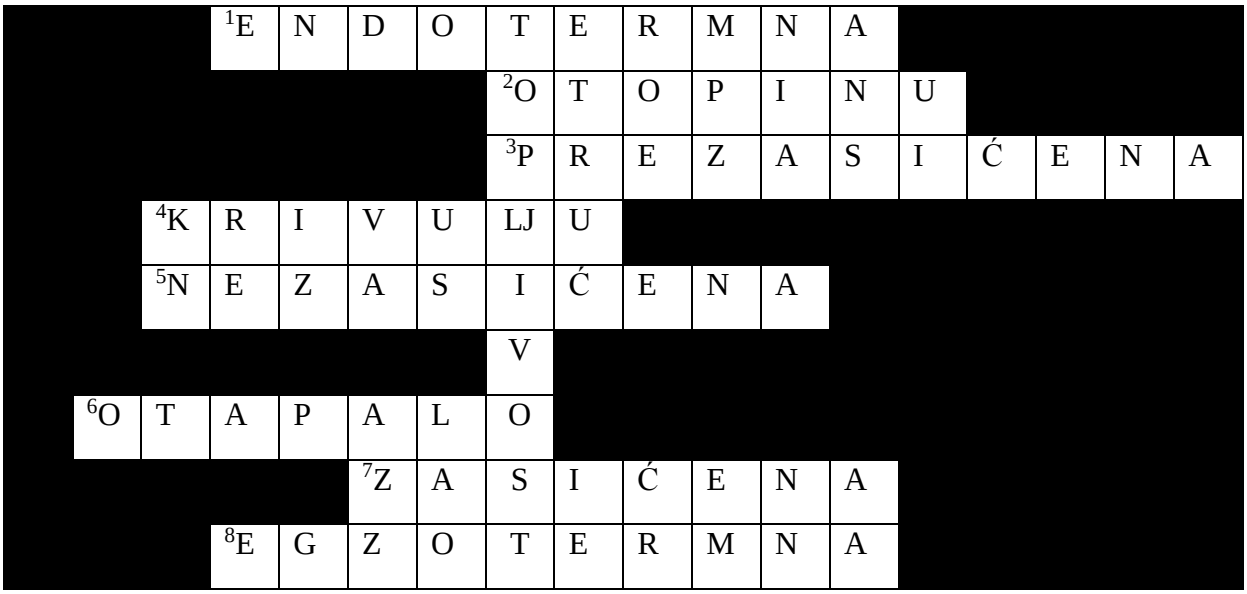
2. Dodaj ostali natrijev acetat i promiješaj. Je li se otopio sav natrijev acetat? Prema zasićenosti otapala, kakva otopina je nastala?

   _____

Prilog 3.



Nastavnik je Ivanu rekao kako mora otopiti 50 g KNO_3-a u 100 mL vode. Ivan je u vodu prvo dodao 10g KNO_3- a. U tom slučaju voda je bila __ 6__, a otopljena tvar KNO_3. Zajedno te dvije tvari čine __2__. Ujedno, prema količini otopljene tvari ta smjesa je i __5__ otopina. Kada je otopio najveću moguću količinu KNO_3-a pri sobnoj temperaturi nastala je __7__ otopina. Kako bi otopio svu sol, otopinu je zagrijavao i nastala je __3__ otopina. Zagrijavanjem otopine i otapanjem sve soli je dokazao kako se topljivost soli povećava s porastom temperature i da je to __1__ promjena. U suprotnom, da se topljivost soli smanjuje povećanjem temperature bila bi to __8__ promjena. Ivan je napravio i graf kojim je prikazao __4__ topljivosti KNO_3. Budući da je Ivan uspješno otopio svu sol nastavnik mu je dao odličan iz zalaganja.


1E N D O T E R M N A
2O T O P I N U
3P R E Z A S I Ć E N A
4K R I V U LJ U
5N E Z A S I Ć E N A
V
6O T A P A L O
7Z A S I Ć E N A
8E G Z O T E R M N A

7. LITERATURA

7. LITERATURA

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

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

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

Abbott AP, Barron JC, Ryder KS, Wilson D. 2007. Eutectic-based ionic liquids with metal-containing anions and cations. *Chem Eur J*13:6495–6501.

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

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

Arrayas RG, Carretero JC. 2009. Catalytic asymmetric direct Mannich reaction: a powerful tool for the synthesis of α,β-diamino acids. *Chem Soc Rev* 38:1940-1948.

Aslam K, Khosa MK, Jahan N, Nosheen S. 2010. Synthesis and applications of coumarin. *Pak J Pharm Sci* 23:449–454.

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

Azizi N, Dezfooli S, Hashemi MM. 2013. A sustainable approach to the Ugi reaction in deep eutectic solvent. *Comptes Rendus Chimie* 16:1098-1102.

Azizi N, Yadollahy Z, Rahimzadeh-Oskooee A. 2014. An atom-economic and odorless thia-Michael addition in a deep eutectic solvent. *Tetrahedron Lett* 55:1722-1725.

Carriazo D, Gutierrez MC, Luisa Ferrer M, del Monte F. 2010. Resorcinol-based deep eutectic solvents as both carbonaceous precursors and templating agents in the synthesis of hierarchical porous carbon monoliths. *Chem Mater* 22:6146–6152.

Čačić M, Molnar M. 2011. Design, synthesis and characterization of some novel 3-coumarinyl-5-aryliden-1,3-thiazolidine-2,4-diones and their antioxidant activity. *Z Naturforsch* 66b:177 – 183.

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

Dai Y, van Spronsen J, Witkamp GJ, Verpoorte R, Hae Choi Y. 2012. Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Anal Chim Acta* 766:61-68

Dominiguez de Maria P, Maugeri Z. 2011. Ionic liquids in biotransoformations: from proof-of-concept to emerging deep-eutetctic-solvents. *Curr Opin Chem Biol* 15:220-225.

Ghantwal SR, Samant SD. 1999. Claisen rearrangement of 3-bromo-,3,6-dibromo-,3,8-dibromo-and 8-iodo/aminomethyl/acetyl-7-allyloxy-4-methylcoumarins. *Indian J Chem* 38B:1242-1247.

Gore S, Baskaran S, Konig B. 2011. Efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones in low melting tartaric acid–ureamixtures. *Green Chem* 13:1009-1013.

Gürsoy A, Karali N. 2003. Synthesis, characterization and primary antituberculosis activity evaluation of 4-(3- coumarinyl)-3-benzyl-4-thiazolin-2-one benzylidenehydrazones. *Turk J Chem* 27:545-551.

Handy S, Lavender K. 2013. Organic synthesis in deep eutectic solvents: Paal–Knorr reactions. *Tetrahedron Lett* 54:4377-4379.

Handy S. 2015. Deep eutectic solvents in organic synthesis. *InTech* Chapter 3. 59-92p.

Hayyan M, Mjalli FS, Hashim MA, Al Nashef IM. 2010. A novel technique for separating glycerine from palm oil-based biodiesel using ionic liquids. *Fuel Process Technol* 91:116–120.

Keshavarzipour F, Tavakol H. 2015. Deep eutectic solvent as a recyclable catalyst for three-component synthesis of β-amino carbonyls. *Catal Lett* 145:1062-1066.

Lake BG. 1999. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: Relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol* 37:423-453.

Liu B, Raeth T, Beuerle T, Beerhues L. 2010. A novel 4-hydroxycoumarin biosynthetic pathway. *Plant Mol Biol* 72:17–25.

Liu P, Hao J, Mo L, Zhang Z. 2015. Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions. *RSC Adv* 5, 48675-48704.

Lobo HR, Singh BS, Shankarling GS. 2012. Bio-compatible eutectic mixture for multi-component synthesis: A valuable acidic catalyst for synthesis of novel 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives. *Catal Commun* 27:179-183.

Maugeri Z, Domínguez de María P. 2012. Novel choline-chloride-based deep-eutecticsolvents with renewable hydrogen bond donors: Levulinic acid and sugar-based polyols. *RSC* 2:421-425.

Osman H, Arshad A, Lam CK, Bagley MC. 2012. Microwave-assisted synthesis and antioxidant properties of hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives. *Chem Cent J* 17:6-32

Patel D, Patel N, Kumari P, Patel N. 2010. Synthesis and characterization of some new azetidin-2-ones containing coumarin moiety and their antimicrobial study. *Inter J Chem* 3:117-123.

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

Sanap AK, Shankarling GS. 2014. Eco-friendly and recyclable media for rapid synthesis of tricyanovinylated aromatics using biocatalyst and deep eutectic solvent. *Catal Commun* 49:58-62.

Shaabani A, Hooshmand SE. 2015. Choline chloride/urea as a deep eutectic solvent/organocatalyst promoted threecomponent synthesis of 3-aminoimidazo-fused heterocycles via Groebke-Blackburne-Bienayme process. *Tetrahedon Lett* 57:310-313

Singh B, Lobo H, Shankarling G. 2011. Selective N-alkylation of aromatic primary amines catalyzed by bio-catalyst or deep eutectic solvent. *Catal Lett* 141:178-182.

Sun GY, Hou JT, Dou JJ, Lu J, Hou YJ Xue T. 2010. Xanthan sulfuric acid as an efficient biodegradable and recyclable catalyst for the one-pot synthesis of α-amino phosphonates. *J Chin Chem Soc* 57:1315-1320.

Tyagi YK, Kumar A, Raj HG, Vohra P, Gupta G, Kumari R. 2005. Synthesis of novel amino and acetyl amino-4-methylcoumarins and evaluation of their antioxidant activity. *Eur J Med Chem* 40:413–420.

Zhang ZH, Li JJ, Li TS. 2008. Ultrasound-assisted synthesis of pyrroles catalyzed by zirconium chloride under solvent-free conditions. *Ultrason Sonochem* 15:673-676.

Web izvor:

1. http://www.kladovayalesa.ru/archives/5732