Primjena eutektičkih otapala u sintezi tiosemikarbazida i triazola

Periš, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:181:942970

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-21**

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

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Diplomski sveučilišni studij Biologija i kemija; smjer: nastavnički

Ivana Periš

Primjena eutektičkih otapala u sintezi tiosemikarbazida i triazola

Diplomski rad

Osijek, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA **Diplomski rad**

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Diplomski sveučilišni studij Biologija i kemija; smjer: nastavnički

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

PRIMJENA EUTEKTIČKIH OTAPALA U SINTEZI TIOSEMIKARBAZIDA I TRIAZOLA

Ivana Periš

Rad je izrađen: Prehrambeno-tehnološki fakultet, Katedra za primijenjenu kemiju i ekologiju

Odjel za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Mentor: Dr.sc. Valentina Pavić, doc.

Komentor: Dr.sc. Maja Molnar, izv. prof.

Neposredni voditelj: Mario Komar, asistent

Kratak sažetak diplomskog rada

„Zelena“ kemija obuhvaća niz ideja i aktivnosti temeljenih na 12 načela s ciljem uvođenja promjena u kemijske procese radi što manjeg utjecaja na okoliš i živa bića u njemu. Uporabom blažih, tzv. *„zelenih“* otapala nastoji se u što većoj mjeri smanjiti korištenje opasnih organskih otapala. Eutektička otapala predstavljaju jednu od tih alternativa. Zbog svoje slabe hlapljivosti, netoksičnosti, jednostavne priprave, niske cijene, biorazgradivosti te mogućnosti recikliranja, eutektička su se otapala pokazala kao odličan medij za brojne reakcije. Cilj ovoga rada je ispitati primjenu eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida u sintezi tiosemikarbazida i triazola. Prema dobivenim rezultatima, eutektička otapala pokazala su se pogodnima u sintezi željenih spojeva. Došlo je do sinteze čistih spojeva ili njihove smjese u različitim omjerima, ovisno o vrsti otapala. Otapala su se pokazala ekološki i ekonomski isplativa u sintezi navedenih spojeva.

Broj stranica: 47
Broj slika: 13
Broj tablica: 12
Broj literaturnih navoda: 36
Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: eutektička otapala, kolin-klorid, tiosemikarbazidi, triazoli, zelena kemija

Datum obrane: 25. rujna 2019.

Stručno povjerenstvo za obranu:

1. Dr.sc. Mirna Velki, doc., predsjednik povjerenstva
2. Dr.sc. Maja Molnar, izv.prof., komentor i član
3. Dr.sc. Irena Labak, doc., član
4. Dr.sc. Valentina Pavić, doc., mentor i zamjena člana

Rad je pohranjen: na mrežnim stranicama Odjela za biologiju te u Nacionalnom repozitoriju završnih i diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu.

BASIC DOCUMENTATION CARD **Master Thesis**

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Department of Biology

Graduate university study programme in Biology and Chemistry Education

Scientific Area: Natural science

Scientific Field: Chemistry

USE OF DEEP EUTECTIS SOLVENTS IN SYNTHESIS OD THIOSEMICARBAZIDES AND TRIAZOLES

Ivana Periš

Thesis performed at: Faculty of Food Technology Osijek, Department of Applied Chemistry and Ecology

Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Supervisor: Valentina Pavić, *Ph.D., Assistant Professor*

Co-supervisor: Maja Molnar, *Ph.D., Associate Professor*

Assistant Supervisor: Mario Komar, *Teaching Assistant*

Short abstract

Green chemistry encompasses a series of ideas and activities based on 12 principles, with the aim of introducing changes to chemical processes to reduce the negative impact on the environment and living system. The use of milder, so called green solvents seeks to minimize the use of hazardous organic solvents. Eutectic solvents represent one of these alternatives. Due to their low volatility, non-toxicity, easy preparation, low cost, biodegradability and recyclability, eutectic solvents have proven to be an excellent medium for many reactions. The aim of this paper is to explore the use of choline chloride-based deep eutectic solvents in the synthesis of thiosemicarbazides and triazoles. According to the obtained results, eutectic solvents have proved to be suitable for the synthesis of the desired compounds. It resulted in the synthesis of pure compounds or their mixtures in different proportions, depending on the type of solvent. Solvents have proven to be environmentally and economically viable in the synthesis of the mentioned compounds.

Number of pages: 47
Number of figures: 13
Number of tables: 12
Number of references: 36
Original in: Croatian

Key words: deep eutectic solvents, choline chloride, thiosemicarbazides, triazoles, green chemistry

Date of the thesis defence: 25th September 2019

Reviewers:

1. Mirna Velki, *Ph.D., Assistant Professor*, president
2. Maja Molnar, *Ph.D., Associate Professor*, co-supervisor and member
3. Irena Labak, *Ph.D., Assistant Professor*, member
4. Valentina Pavić, *Ph.D., Assistant Professor*, supervisor and substitute reviewer

Thesis deposited in: on the Department of Biology website and the Croatian Digital Theses Repository of the National and University Library in Zagreb.

Posebne zahvale mentorici doc.dr.sc. Valentini Pavić i komentorici izv.prof.dr.sc. Maji Molnar na prenesenom znanju, strpljenju i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se i Mariju Komaru, ass. na nesebičnoj pomoći tijekom provođenja eksperimentalnog dijela diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom školovanja.

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

Popis oznaka i kratica:

HBA – akceptor vodikove veze (*hydrogen bond acceptor*)

HBD – donor vodikove veze (*hydrogen bond donor*)

°C – Celzijev stupanj

ChCl – kolin-klorid

HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (*high pressure liquid chromatography*)

IR – infracrveno (*infrared*)

MS - maseni spektar

R_f - faktor zaostajanja

T_t - točka tališta

TLC – tankoslojna kromatografija (*thin-layer chromatography*)

TSC – tiosemikarbazidi

UV-VIS – ultraljubičasto-vidljivo (*ultraviolet-visible*)

3a - triazoli

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Zelena kemija 1

1.2. Zelena otapala 3

1.2.1. Ionske tekućine 3

1.3. Eutektička otapala na bazi ChCl 6

1.3.1. Struktura eutektičkih otapala 6

1.3.2. Kolin-klorid 9

1.3.3. Svojstva eutektičkih otapala 10

1.3.4. Primjena u zelenoj kemiji 15

1.4. Tiosemikarbazidi i triazoli 16

1.5. Cilj rada 18

2. MATERIJALI I METODE 19

2.1. Osnovni podaci 19

2.2. Priprava eutektičkog otapala 20

2.3. Sinteza tiosemikarbazida i triazola 21

2.4. Priprema 7-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i 2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotioamida 22

2.5 Priprema 7-{[5-merkapto-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metoksi}-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i *N*-(4-metoksifenil)-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamida 22

2.6. Priprema 7-[(4-etil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i *N*-etil-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-

il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamida 23

3. REZULTATI 25

3.1. Omjeri TSC i triazola (3a) u pripravljenim eutektičkim otapalima 25

3.2. Sintetizirani spojevi 26

3.3. Podaci o sintetiziranim spojevima 26

3.3.1. 7-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-on 26

3.3.2. 2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotioamid 27

3.3.3. 7-{[5-merkapto-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metoksi}-4-metil-2*H*-kromen-2-on 27

3.3.4. *N*-(4-metoksifenil)-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamid 28

3.3.5. 7-[(4-etil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-on 28

3.3.6. *N*-etil-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamid 29

4. RASPRAVA 30

5. ZAKLJUČAK 33

6. LITERATURA 34

7. PRILOZI 38

7.1. Prilog 1. Metodički dio 38

1. UVOD

1.1. Zelena kemija

Sve veći razvoj industrije u prošlom stoljeću, ostavio je brojne posljedice na okoliš. Brojne industrijske grane zahtijevaju organske sinteze tijekom kojih se koriste toksične kemikalije kao polazni reaktanti, brojna opasna otapala, te tijekom reakcija dolazi do stvaranja otpada koji šteti okolišu, a samim time čovjeku i svim živim bićima (Jukić i sur., 2004).

Veliki nalet razvoja industrije uzrokovao je nekontrolirana zagađenja, o kojima se nije vodilo računa pri osmišljavanju nekadašnjih industrijskih procesa. No njihov utjecaj i sve veće zagađenje dovelo je do promjena u ljudskoj svijesti koje su nužne kako bi se očuvao okoliš za sadašnje i buduće generacije.

Pokret osmišljen s ciljem zaštite okoliša naziva se *"zelena"* kemija. Sama zamisao toga koncepta kemije nije bila samo zbrinuti već nastali otpad, nego regulirati procese kako bi se u što većoj mjeri spriječio toksičan učinak organskih sinteza, smanjio nastanak otpada te na koncu i spriječio njegov nastanak (de Marco i sur., 2019). Zelena kemija ima utjecaj na brojne sfere znanosti, što direktno ima utjecaj i na našu budućnost.

Pojam *"zelena"* kemija prvi puta je spomenut 1990. godine. No *"zelena"* kemija koju kao takvu danas poznajemo, nastaje tek nakon što su Anastas i Warner (1998) dali svoj doprinos. Jedna od najznačajnijih godina je 1998. kada su izdali 12 načela koja čine osnovu *"zelene"* kemije:

1. Nužno je sprječavanje nastajanja otpada, a ne njegova prerada ili uništenje.

2. Prilikom sinteze proizvoda treba iskoristiti što više ulaznih sirovina kako bi bilo što manje otpadnih produkata.

3. U sintetskim proizvodima treba izbjegavati, koliko je moguće, tvari koje su opasne i otrovne za ljude, živi svijet i okoliš.

4. Cilj pri izradi ili uporabi kemijskih produkata je smanjiti toksičnost, a pri tome zadržati djelotvornost.

5. Različite pomoćne tvari koje sudjeluju u kemijskim procesima treba izbjegavati ili upotrebljavati one koje su ekološki prihvatljive.

6. Radi očuvanja energije sintezu treba provoditi pri sobnoj temperaturi i u uvjetima gdje je najmanja potrošnja energije.

7. Kada je moguće treba upotrebljavati obnovljive sirovine.

8. Procese, kod kojih nije nužno, ne treba proširivati.

9. Katalitički reagensi su bolje rješenje nego stehiometrijski reagensi.

10. Nakon prestanka djelovanja, kemijski produkti trebaju prijeći u tvari koje nisu štetne za okoliš.

11. Primjenjivanje i unaprijeđivanje analitičkih metoda koje ne proizvode opasne tvari.

12. Različiti kemijski procesi mogu izazvati eksplozije, isparavanja i slično pa je potrebno smanjiti uporabu takvih tvari koje su zaslužne za ove štetne posljedice (Anastas i Warner, 1998).

1995. godine pokrenut je program *The Presidentional Green Chemistry Challenge*. Velik broj organizacija vezanih za razne sfere industrijskog razvoja prihvaćaju taj program, čiji je cilj potaknuti razvoj procesa u industriji koji se bave smanjenjem uzročnika onečišćenja kako bi se zaustavilo onečišćenje okoliša (Jukić i sur., 2004; Web 1).

No bez obzira na prijedloge, vrlo je zahtjevno tijekom nekog procesa zadovoljiti svih 12 načela koje su predložili Anastas i Warner, no cilj je što više moguće načela primijeniti kako bi učinak reakcije bio što manje štetan (Jukić i sur., 2004).

Nekada se uspješnost reakcije gledala isključivo kroz iskorištenje reakcije. Reakcija je smatrana uspješnom ukoliko je iskorištenje bilo veliko. Kasnije se vodilo računa i koliko je atoma koji su krenuli u reakciju uklopljeno u produkt i koliko ih ostane neiskorištenih. Značajna mjera koja je uvedena za praćenje dobrobiti za okoliš je E-faktor. Sheldon je predložio E-faktor 1997. godine, koji se računa kao omjer mase nastalog otpada i mase produkta u kilogramima (Sheldon, 2017):

$$E = \text{masa otpada (kg)} / \text{masa produkta (kg)}$$

Kako bi se proces smatrao uspješnim u *„zelenoj“* kemiji, E-faktor mora biti vrlo nizak, a u idealnim uvjetima treba biti 0 (de Marco i sur., 2019). Unatoč čestom korištenju, ipak postoje i neki nedostaci. E-faktorom se ne procjenjuje nastali otpad, a podaci o tome mogu se dobiti kvocijentom Q, koji u obzir uzima i utjecaj otpada na okoliš (Tieves, 2019).

Izazovi sa kojima se susreće *„zelena“* kemija često su povezani i s neznanjem znanstvenika, nemarnošću ili željom da se proces obavi mnogo brže i jednostavnije, ne razmišljajući o posljedicama. Brojne metode kao što su HPLC, UV, VIS i IR spektrofotometrija koriste komercijalna organska otapala. Često korištena organska otapala su acetonitril i metanol, za koje je potvrđeno da imaju štetan utjecaj na okoliš. Također, potrebno je i odgovarajuće tretiranje toksičnog otapala prije odlaganja, a ekonomski trošak toga ovisi o tome koliko je otpad toksičan. No, unatoč naporima, čak i nakon smanjenja toksičnosti otapala njegove posljedice za okoliš će i dalje biti osjetne. Iako su itekako poznata štetna djelovanja organskih otapala, takav otpad se i dalje izbacuje direktno u prirodu (de Marco i sur., 2019). Osim štetnosti kemikalija za okoliš, u obzir se moraju uzeti i uvjeti rada koje donosi uporaba opasnih kemikalija. Često su zapaljive i otrovne te su osobe koje njima svakodnevno rukuju u opasnosti, zbog čega su potrebne alternativne zamjene (Beach i sur., 2009).

Zbog svega navedenog, *„zelena“* kemija predlaže uporabu blažih otapala čija djelovanja nisu toliko opasna po okoliš i živa bića. Prat i sur. su 2014. godine napravili podjelu otapala prema toksičnosti te otopine podijelili u 6 skupina: preporučene, preporučene ili problematične, problematične, problematične ili opasne, opasne i izrazito opasne.

1.2. Zelena otapala

1.2.1. Ionske tekućine

Zelena kemija nalazi načine kojima se reducira štetnost, a jedan od tih načina je istraživanje alternativnih *„zelenih“* otapala. Većina organskih otapala je hlapljiva i na taj način uzrokuju zagađenje zraka, a često su toksična i zapaljiva.

Kao najbolja zamjena za opasna otapala predlaže se voda, no neke reakcije nisu moguće u vodi. Druga opcija zamjene su superkritični fluidi (Patzold i sur., 2019), primjerice ugljikov(IV) oksid, koji također nije opasan za okoliš. Ionske tekućine su također prihvatljiva alternativa. One imaju velik potencijal u *“zelenoj“* kemiji zbog niske

hlapljivosti, taljenja pri temperaturi ispod 100 °C, visokog konduktiviteta te su ponekad i katalizatori (Abbott i sur., 2004). Zbog navedenih svojstava ionske su tekućine izazvale velik interes znanosti i bolja su opcija od organskih otapala (de Marco i sur., 2019). U Tablici 1 je prikazana usporedba organskih otapala sa ionskim tekućinama.

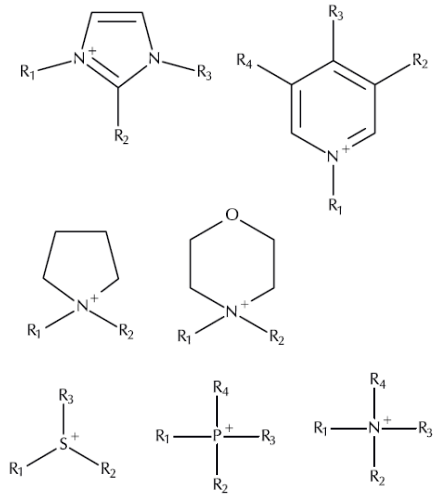
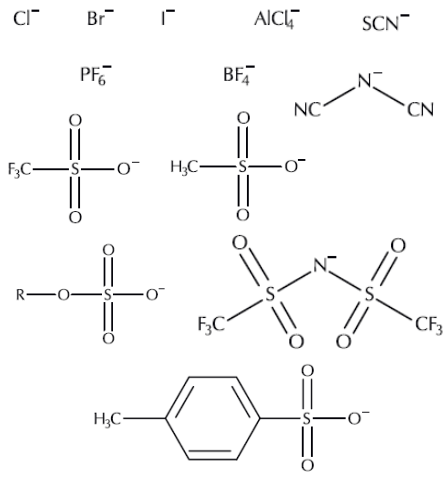
Tablica 1. Usporedba svojstava organskih otapala i ionskih tekućina (preuzeto iz Cvjetko i sur., 2014).

Svojstvo	Organska otapala	Ionske tekućine
Broj otapala	≈600	>1000
Primjenjivost	jedna funkcija	multifunkcionalnost
Cijena	relativno jeftina	relativno skupa
Mogućnost recikliranja	ekološki imperativ	ekonomski imperativ
Katalitička sposobnost	rijetko	uobičajeno, mogućnost podešavanja
Kiralnost	rijetko	mogućnost podešavanja
Zapaljivost	zapaljiva	nezapaljiva
Sposobnost otapanja	ograničena	izvrsna
Tlak para	značajan	nizak

Prva sintetizirana ionska tekućina je zabilježena 1914. godine Waldenovim istraživanjem etilamonijevog nitrata (Plechkova i sur., 2008). No, primjena ionskih tekućina u *„zelenoj“* kemiji zaživjela je tek posljednjih nekoliko godina.

Ionske tekućine, za razliku od organskih otapala, izgrađuju ioni. Građene su od dvaju komponenti, kationa i aniona (Tablica 2). Priprava je ovakvih otapala jednostavna, ali poprilično dugo traje. Često je potrebno pročišćivanje prije korištenja (Cvjetko i sur., 2014), jer čak i najmanja onečišćenja mogu imati utjecaja tijekom upotrebe (Karkkainen, 2007).

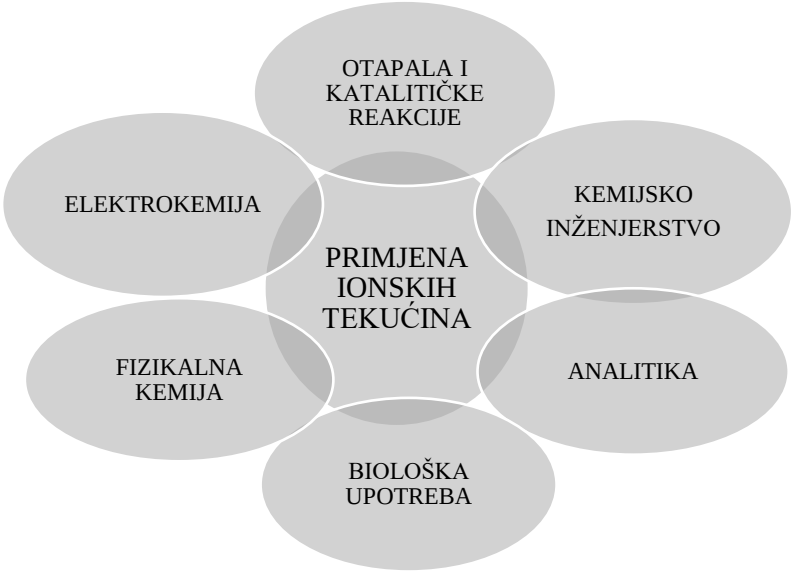
Tablica 2. Anioni i kationi koji mogu tvoriti ionske tekućine.

Kationi	Anioni
	

Termička stabilnost posljedica je jakosti veza koje nastaju te stabilnosti nastale ionske strukture. Veza između dušika i ugljika je jača od one vodikove veze između dušika i vodika te se sukladno tome može zaključiti da se stabilnost amonijevog kationa smanjuje od kvartarnog prema primarnom (Siedlecka i sur., 2011).

U odnosu na organska otapala, ionske su tekućine puno skuplje. Gledajući trošak i jednostavnost, često se upotrebljavaju organska otapala. Štetnost njihova korištenja uzima u obzir pozitivne strane ionskih tekućina kao što je ponovno korištenje i izolacija produkta, što se smatra ključnim za njihovu primjenu s obzirom na negativne strane (Park i Kazlauskas, 2003).

Područje primjene iz priložene Slike 1 ne obuhvaća nužno veliku sferu industrije, ali je od velike važnosti te se s vremenom želi uvesti njihovo djelovanje u što širu uporabu.



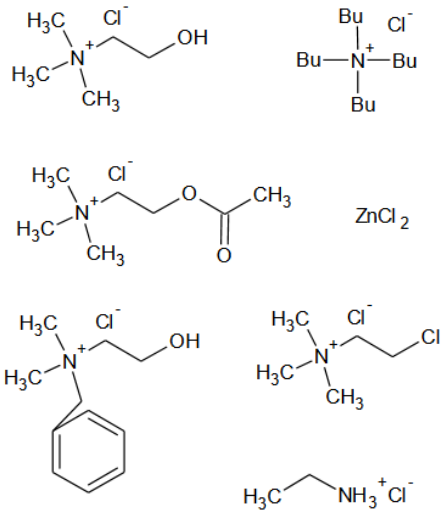
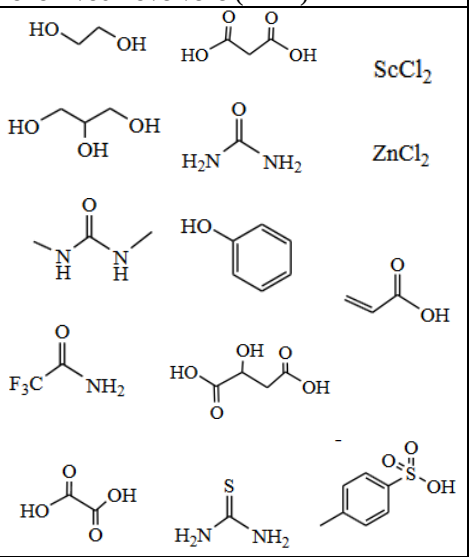
Slika 1. Područja primjene ionskih tekućina (Plechova i Seddon, 2008).

1.3. Eutektička otapala na bazi kolin-klorida

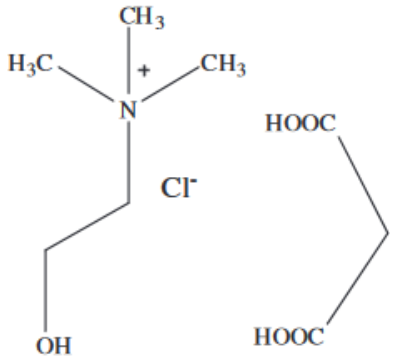
1.3.1. Struktura eutektičkih otapala

Eutektička otapala su smjese nastale miješanjem kvaternih amonijevih soli, kao akceptora vodikovih veza, i spoja koji će biti donor vodikove veze. Tablica 3 pokazuje neke od mogućih organskih soli te donora vodikove veze koji mogu formirati eutektička otapala.

Tablica 3. HBA i HBD koji mogu ulaziti u sastav eutektičkih otapala.

Akceptori vodikove veze (HBA)	Donori vodikove veze (HBD)
	

Ono što ih odvaja od ionskih tekućina je struktura, odnosno razlikuju se po tome što eutektička otapala grade i spojevi koji nisu ionski (Slika 2), što nije slučaj s ionskim kapljevinama (Shafiea i sur., 2019).

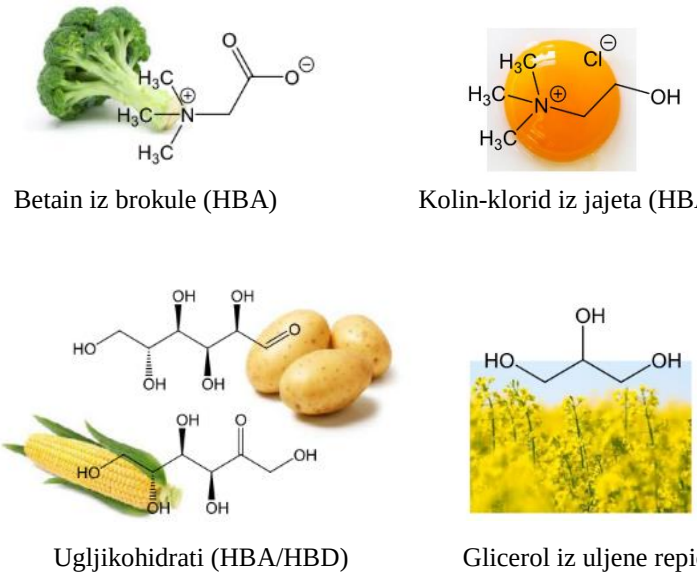


Slika 2. Struktura eutektičkog otapala kolin-klorid/malonska kiselina.

Eutektička otapala počinju se razvijati 2003. godine., kada je prvo sintetizirano eutektičko otpalo bilo kolin-klorid/urea (Abbott i sur., 2003).

Specifičnost ovih otapala je niža točka tališta u odnosu na talište pojedinačnih komponenti. Temelj za formiranje eutektičkih otapala je vodikova veza koja nastaje između njenih komponenti (Abbott i sur., 2004). Zaključno tome, eutektička otapala sastoje se od akceptora (HBA) i donora (HBD) vodikove veze. Upravo to vezanje vodikovim vezama utječe na smanjenje točke ledišta (Patzold i sur., 2019).

Pojam NADES (engl. *natural deep eutectic solvents*), odnosno prirodna eutektička otapala, odnosi se na eutektike u čiji sastav ulaze šećeri, organske kiseline, amini i slični prirodni spojevi (Abbott i sur., 2004). Velik broj prirodnih spojeva koristi se za njihovu pripremu, poput mliječne i limunske kiseline za donore vodikovih veza, a za akceptore koriste kolin-klorid, betain te razne šećere (Tablica 4), što ih čini „najzelenijim“ izborom otapala.



Slika 3. HBA i HBD koji mogu tvoriti NADES (preuzeto i prilagođeno prema Patzold i sur., 2019).

Tablica 4. Primjeri NADES-a (preuzeto i prilagođeno prema Choi i sur., 2011).

Sastav	Molarni omjer
Limunska kiselina/kolin-klorid	1:2, 1:3
Jabučna kiselina/kolin-klorid	1:1, 1:2, 1:3
Maleinska kiselina/kolin-klorid	1:1, 1:2, 1:3
Fruktoza/kolin klorid/voda	1:1:1
Jabučna kiselina/fruktoza	1:1

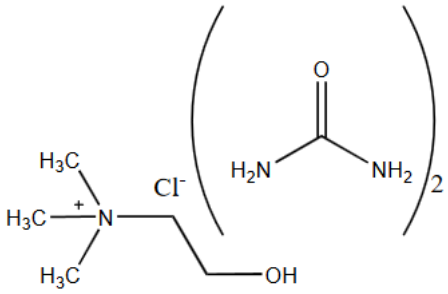
Eutektička otapala dijele se u četiri skupine (Tablica 5). Opća formula eutektičkog otapala je $Cat^{+}X^{-}zY$. Cat^{+} može biti primjerice amonijev kation, dok *z* predstavlja koliki broj molekula *Y* tvori vezu sa X^{-}.

Tablica 5. Podjela eutektičkih otapala (preuzeto i prilagođeno prema Smith i sur., 2014).

Tip	Formula
I	$Cat^{+}X^{-}\ zMCl_x$
II	$Cat^{+}X^{-}\ zMCl_x\ x\ yH_2O$
III	$Cat^{+}X^{-}\ zRZ$
IV	$MCl_x + RZ = MCl^{+}_{x-1}\ RZ + MCl^{-}_{x-1}$

Eutektičko otapalo tipa I će nastati od organske i metalne soli. Tip II je nešto drugačiji, odnosno sastoji se od organske soli i hidratne metalne soli. Tip III nastaje reakcijom organske soli i donora vodikove veze te posljednji tip IV formiraju metalne soli i donori vodikove veze (Smith i sur., 2014). *„Zeleni“* karakter najviše pokazuju eutektička otapala III. tipa te je stoga njihova primjena vrlo široka. Primjer takvog otapala je kolin-klorid/urea (Smith i sur., 2014).

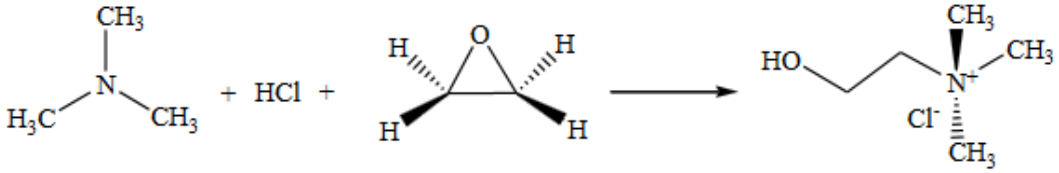
Jedno od najbolje istraženih otapala je upravo spomenuto otapalo kolin-klorid/urea (Slika 4). Kao što je gore navedeno, i ovo eutektičko otapalo ima *“zeleni”* karakter, odnosno nije toksično te je cjenovno vrlo prihvatljivo. Velika prednost ovoga otapala je ta što omogućuje velik broj reakcija, kao primjerice alkiliranje, nukleofilnu supstituciju, redukciju, halogeniranje te polimerizaciju. Prednosti su veliko iskorištenje te skraćeno vrijeme trajanja reakcije (Hardy, 2015).



Slika 4. Struktura eutektičkog otapala kolin-klorid/urea.

1.3.2. Kolin-klorid

Jedna od najzastupljenijih soli koja se koristi u pripravi eutektičkih otapala je kolin-klorid. Drugim nazivom vitamin B4 (Patzold i sur., 2019), (2-hidroksietil)trimetilamonijev klorid (ChCl) je kvaterna amonijeva sol koja se sastoji od kationa kolina i aniona klora. Sinteza zadovoljava načela *„zelene“* kemije zbog jednostavnosti sinteze u jednom koraku od trimetilamina, klorovodične kiseline te etilen oksida i neproizvodnje otpada (Smith i sur., 2014).



Slika 5. Sinteza kolin-klorida.

Eutektička otapala na bazi kolin-klorida su *„zelena“* otapala zbog toga što su razgradiva, imaju mogućnost recikliranja i ponovne uporabe, nezapaljiva su, imaju nizak tlak para, što ukazuje na to da nisu opasna za okoliš te su ekonomski isplativa (Abbott i sur., 2003; Lobo i sur., 2012). Prednosti ovih otapala mogu se pripisati i kolin-kloridu, koji je biološki vrlo prihvatljiv. Kolin-klorid nastaje i u ljudskom organizmu u malim količinama. Osim u organskim sintezama, kolin-klorid se komercijalno proizvodi u velikim količinama jer se koristi kao dodatak prehrani životinja (Smith, 2014; Gorke i sur., 2008).

U pripravi eutektičkih otapala, često se kombinira s diolima, derivatima fenola te ureom koji su donori vodikove veze (Pacheco-Fernández i sur., 2019).

1.3.3. Svojstva eutektičkih otapala

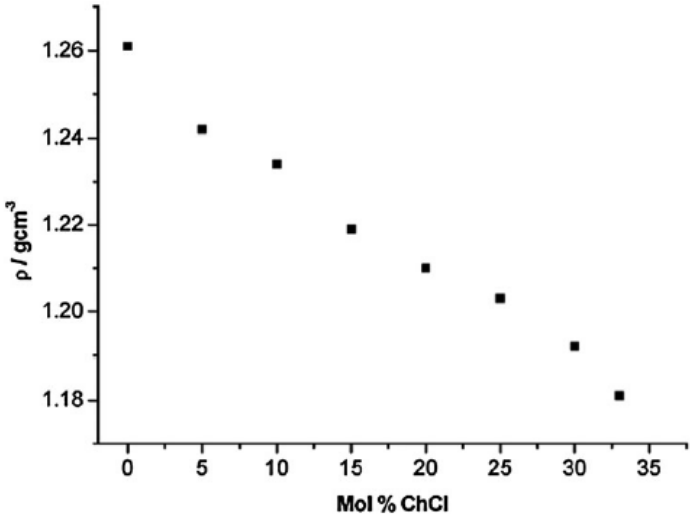
1.3.3.1. Gustoća

Kada je riječ o svojstvima otapala, gustoća se smatra jednim od najvažnijih te se njene vrijednosti mjere specifičnim gravimetrom. Većina eutektičkih otapala ima veće vrijednosti gustoće u odnosu na vodu. Do razlika u gustoći eutektičkih otapala dolazi zbog razlike u građi molekula ili formiranja eutektičkog otapala. Tablica 6 prikazuje vrijednosti gustoće eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida pri 25°C. Ista organska sol u kombinaciji s dva različita donora vodikove veze tvori eutektička otapala različite gustoće, kao što je primjerice eutektičko otapalo cinkov klorid/urea i cinkov klorid/acetamid, čije se gustoće razlikuju. Suprotno tome, moguće je i da dva potpuno različita eutektička otapala imaju jednaku gustoću, kao što je to primjer kolin-klorid/urea (1:2) te kolin-klorid/malonska kiselina (1:2).

Tablica 6. Gustoća eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida pri 25°C (preuzeto i prilagođeno prema Abbott i sur., 2006; Abbott i sur., 2007; Abbott i sur., 2011).

HBD	Sol:HBD (mol:mol)	Gustoća (g cm^{-3})
CF_3CONH_2	1:2	1,342
Urea	1:2	1,25
Glicerol	1:2	1,18
Glicerol	1:3	1,20
Etilen glikol	1:2	1,12
Etilen glikol	1:2	1,12

Osim o građi, gustoća uvelike ovisi i o molarnom omjeru organske soli i donora vodikove veze. Ovisno o povećanju omjera donora vodikove veze, gustoća može biti veća, manja ili jednaka (Tablica 6). Ovisnost gustoće je vidljiva iz primjera eutektičkog otapala kolin-klorid/glicerol, gdje je povećanje molarnog udjela kolin klorida utjecalo na smanjenje gustoće (Slika 6).



Slika 6. Utjecaj molarnog udjela kolin-klorida na gustoću eutektičko otapalo kolin-klorid/glicerol (preuzeto iz Abbott i sur., 2011).

Gustoća eutektičkih otapala također ovisi o temperaturi, te je u tijeku istraživanje metoda pomoću kojih bi se moglo doći i do tih podataka (Zhang i sur., 2012).

1.3.3.2. Polarnost

Polarnost se može iskazati pomoći $E_T(30)$ vrijednosti. Iz Tablice 7 može se zaključiti da polarnost eutektičkih otapala ovisi o omjeru akceptora i donora vodikove veze, te da povećanje koncentracije kolin-klorida dovodi do povećanja polarnosti.

Tablica 7. Polarnost eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida (preuzeto i prilagođeno prema Zhang i sur., 2012).

HBD	Sol:HBD (mol:mol)	$E_T(30)$ (kcal mol^{-1})
Glicerol	1:1	58,49
Glicerol	1:1,5	58,21
Glicerol	1:2	58,28
Glicerol	1:3	57,96

1.3.3.3. Točka tališta i ledišta

Jedno od svakako najznačajnijih svojstava je sniženje točke ledišta otapala u odnosu na pojedine komponente koje čine eutektičko otapalo. Bitno je naglasiti da su točke ledišta svih eutektičkih otapala manja od 150 °C. Najčešće korištena eutektička otapala su ona čija je točka ledišta ispod 50 °C. Kada je riječ o eutektičkim otapalima na bazi kolin-klorida, ako se govori o točki ledišta, ključan je donor vodikove veze. Također, točka ledišta ovisi i o akceptoru vodikove veze. Omjer organske soli i donora vodikove veze ima značajan utjecaj na točku ledišta. Kada je omjer ChCl/uree 1:2, točka ledišta iznosi 12°C (Tablica 8), dok promjena omjera na 1:1 mijenja točku tališta na >50°C (Zhang i sur., 2012).

Tablica 8. Točke ledišta eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida i točke tališta HBD (preuzeto i prilagođeno prema Abbott i sur., 2003).

HBD	Sol:HBD (mol:mol)	T_f (°C)	T_m (°C)
Urea	1:2	12	134
Acetamid	1:2	51	80
1-metilurea	1:2	29	93
1,3-dimetilurea	1:2	70	102
Tiourea	1:2	69	175

1.3.3.3. Viskoznost

Iz Tablice 9 može se zaključiti da većina eutektičkih otapala ima viskoznost iznad 100 cP, osim otapala kolin-klorid/etilen glikol. Viskoznost je posljedica vodikovih veza prisutnih između komponenata otapala. Uz vodikove veze, ovisi i o van der Waalsovim i drugim elektrostatskim silama. Vrijednosti viskoznosti mijenjat će se ovisno o temperaturi, donoru vodikove veze, omjeru organske soli i donora vodikove veze te prisutnosti vode. Viskoznost je veličina koja se mijenja s temperaturom, odnosno povećanjem temperature viskoznost će se smanjiti. Isto tako će se smanjiti i povećanjem omjera organske soli i donora vodikove veze, što je vidljivo na primjeru eutektičkog otapala kolin-klorid/glicerol pri 20 °C (Zhang i sur., 2012).

Tablica 9. Viskoznost nekih otapala na bazi kolin-klorida (preuzeto i prilagođeno prema Abbott i sur., 2006; Abbott i sur., 2007).

HBD	Sol:HBD (mol:mol)	Temperatura (°C)	Viskoznost (cP)
CF_3CONH_2	1:1,5	40	256
Glicerol	1:3	20	450
Glicerol	1:4	20	503
Etilen glikol	1:3	20	19
Urea	1:2	40	169
Butan-1,4-diol	1:3	20	140

1.3.3.4. Konduktivitet

Eutektička otapala imaju slab ionski konduktivitet, koji je pri sobnoj temperaturi niži od 2 ms cm^{-1}. Ionski konduktivitet će ovisiti, kao i gustoća i viskoznost, o temperaturi te o molarnom omjeru organske soli i donora vodikove veze. Povećanje omjera kolin-klorida utjecat će na povećanje konduktiviteta. Osim toga, može se zaključiti da se konduktivitet razlikuje u različitim eutektičkim otapalima na bazi kolin-klorida, što dovodi do zaključka da konduktivitet ovisi o donoru vodikove veze (Tablica 10). Iz same definicije je moguće zaključiti kako će povećanje temperature utjecati na povećanje konduktiviteta. Usko je povezano sa viskoznošću te dolazi do povećanja konduktiviteta uslijed povećanja temperature, upravo zbog toga što se viskoznost smanjuje (Zhang i sur., 2012).

Tablica 10. Konduktivitet nekih eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida (preuzeto i prilagođeno prema Abbott i sur., 2006; Abbott i sur., 2011).

HBD	Sol:HBD (mol:mol)	Temperatura (°C)	Konduktivitet (mS cm^{-1})
CF_3CONH_2	1:2	10	0,286
Glicerol	1:2	20	1,05
Etilen glikol	1:2	20	7,61
Urea	1:2	40	0,199
Butan-1,4-diol	1:3	20	1,64

1.3.3.5. Površinska napetost

Eutektička otapala pokazuju veću napetost površine u odnosu na druga otapala. Viskoznost i napetost površine ovise o jačini veza u otapalu, stoga je za očekivati da će napetost površine, kao i viskoznost, ovisiti o temperaturi te se linearno mijenjati s temperaturom. Također ovisi i o molarnom omjeru komponenata pa će povećanje koncentracije kolin-klorida uzrokovati smanjenje površinske napetosti (Zhang i sur., 2012).

Tablica 11. Napetost površine eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida pri 20°C (preuzeto i prilagođeno prema Abbott i sur. 2004; Abbott i sur., 2007).

HBD	Sol:HBD (mol:mol)	Površinska napetost (mN m^{-1})
Etilen glikol	1:3	45,4
Glicerol	1:3	50,8
Malonska kiselina	1:1	65,68
Butan-1,4-diol	1:3	47,6

1.3.3.6. Bazičnost i kiselost

Za iskazivanje bazičnosti, odnosno kiselosti, korištena je H_ vrijednost. Velika vrijednost H_ upućuje na jako bazičnu otopinu. Računa se preko Hammettove jednadžbe:

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

Utvrđeno je da je eutektičko otapalo kolin-klorid/urea slabo bazično. Utjecaj na bazičnost ima i udio vode; kada se udio vode poveća dolazi do smanjenja bazičnosti. Eutektičko

otapalo kolin-klorid/urea može apsorbirati CO_2 iz zraka te se time smanjuje H_ vrijednost. H_ vrijednost je moguće i vratiti na početnu vrijednost dovođenjem dušika.

Velik utjecaj na bazičnost ili kiselost otapala ima i donor vodikove veze. U nekim otapalima dolazi do promjena pH uslijed promjena temperature, dok su kod nekih otapala promjene pH vrijednosti neznatne (Zhang i sur., 2012).

1.3.4. Primjena eutektičkih otapala u zelenoj kemiji

Eutektička otapala zahvaljujući svojim svojstvima imaju širok krug upotrebe. Upotrebljavani su kao otapala u enzimatskim reakcijama. Analitička kemija preuzima *"zelenu"* inicijativu te koristi alternativnija otapala u analitičkim metodama umjesto opasnih otapala koja su inače korištena (Hardy, 2015). Nove metode ekstrakcije smanjuju otapala te energetski trošak korištenjem ultrazvuka, mikrovalova ili superkritičnih fluida (Beach i sur., 2009).

Uz sve navedene prednosti koje pruža korištenje eutektičkih otapala, mogućnost katalize je još jedna od njih. U komercijalnim organskim sintezama (Lobo i sur., 2012) često su korišteni opasni katalizatori. Biokataliza je jedno od područja u koja se nastoje uklopiti ionske tekućine. Enzimi suspendirani u ionskim tekućinama ostaju stabilni i katalitički aktivni, što nije slučaj u polarnim organskim otapalima. To ima veliku važnost u reakcijama koje uključuju polarne tvari, kao što su šećeri. Biokatalitičke reakcije u ionskim tekućinama pokazuju veliku selektivnost, brzinu reakcije i enzimsku stabilnost (Kazlauskas, 2003).

Kao što je ranije spomenuto, eutektička otapala se mogu reciklirati. No, nije dovoljno govoriti samo o mogućnosti recikliranja kao prednosti. Treba voditi računa o isplativosti korištenja recikliranih otapala, odnosno kakvu će posljedicu za iskorištenje reakcije imati korištenje recikliranog otapala. Brojna su istraživanja pokazala kako u velikom broju reakcija, iskorištenje reakcije minimalno opada sa svakim narednim korištenje recikliranoga otapala. Primjerice, Lobo i sur. su utvrdili 2012. da je tijekom korištenja otapala kolin-klorid/malonska kiselina u sintezi derivata kinazolina iskorištenje reakcije i dalje vrlo visoko te se neznatno smanjilo. Prva reakcija imala je iskorištenje od 94%, a nakon četiri kruga reakcija u recikliranom otapalu iskorištenje je bilo 90%.

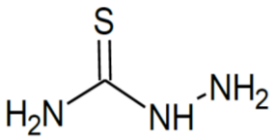
No, daljnjim istraživanjima došlo se do spoznaja koje opovrgavaju pozitivne ishode korištenja ionskih tekućina. Po mnogočemu zbog svojih svojstava, sastava i načina pripreme

lošije su rješenje u odnosu na eutektička otapala. Zbog slabe hlapljivosti nema opasnosti za odlazak toksina u zrak, no izražene su mogućnosti zagađenja vode (Stepnowski, 2005) te je istraženo da je toksičan učinak veći što je veći alkilni lanac. Eutektička su se otapala zbog navedenih svojstava, priprave iz spojeva koji ne štete okolišu, razgradivosti te mogućnosti recikliranja, ali i zbog niže cijene pokazala dobrom zamjenom za ionske kapljevine koje su financijski neisplativije zbog kompliciranijeg načina priprave, ali i korištenja opasnih kemikalija koje su ekološki štetnije.

No, uloga zelene kemije nije isključivo u uporabi neštetnih kemikalija, već obuhvaća čitav niz aktivnosti koje vode računa o koracima nekog procesa, troškovima, energiji te smanjenju štetnosti (de Marco i sur., 2019).

1.4. Tiosemikarbazidi i triazoli

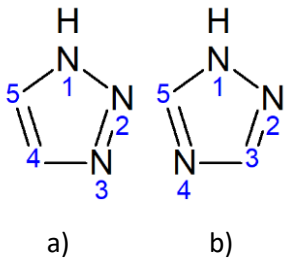
Tiosemikarbazidi pripadaju organskim spojevima (Slika 7). Prvi puta su ih sintetizirali Freund i Schander 1896. godine. Tiosemikarbazidi se koriste i kao prekursori u sintezama nekih heterocikličkih spojeva, kao primjerice triazola, oksadiazola, tiazolidinona i tiadiazola. Biološki su aktivni spojevi i dobri su antioksidansi. Antioksidativno se djelovanje povećava uz prisutnost supstituenta, npr. fenilne skupine (Silađi, 2015). Njihova velika uloga u industriji lijekova pripisuje se njihovom antibakterijskom, antifungalnom i antimikotoksikogenom djelovanju (Pishawikar i More, 2017; Kovač i sur., 2017). Osim toga, imaju antitumorsko djelovanje (He i sur., 2012) i antiepileptici su (Nevagi i sur., 2014). Neki derivati tiosemikarbazida imaju i inhibitorno djelovanje (Ali i sur., 2018).



Slika 7. Struktura tiosemikarbazida.

Triazoli su heterociklički spojevi, koji se sastoje od peteročlanog prstena s 3 dušikova atoma. Nalaze se u obliku dva izomera: 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol (Slika 8). Brojne reakcije sinteze triazola uključuju kemikalije opasne za okoliš. Također kao i tiosemikarbazidi imaju brojna svojstva zbog kojih imaju vrlo bitnu ulogu u farmaceutskoj industriji. Tradicionalan pristup otkrivanja lijekova podrazumijeva ligande s maksimalnom selektivnošću, ali teži se pristupu stvaranja lijekova koji će imati utjecaja na više bolesti. Upravo 1,2,4-triazoli imaju

veliku farmakološku aktivnost i imaju tu mogućnost reagirati s različitim uzročnicima (Kashyap i Silakari, 2018).



Slika 8. Struktura a) 1,2,3-triazola i b) 1,2,4-triazola.

1.5. Cilj rada

Cilj ovoga istraživanja bio je ispitati pogodnost eutektičkih otapala za pripravu tiosemikarbazida i triazola te odrediti optimalna otapala. Osim navedenog, cilj je bio i istražiti u kojoj mjeri temperatura i vrsta otapala utječu na sintezu željenih produkata te su se zbog toga sve reakcije u istom eutektičkom otapalu odvijale pri 40°C i 80°C.

Sintetizirani spojevi okarakterizirani su tankoslojnom kromatografijom, točkama tališta, spektrima masa i ^{1}H NMR-om.

2. MATERIJALI I METODE

2.1. Osnovni podaci

Kemikalije korištene u istraživanju su komercijalno dostupne i korištene su bez pročišćavanja. Određivanje spojeva i njihovih svojstava je obavljeno tankoslojnom kromatografijom (TLC), određivanjem točke tališta nastalog spoja, spektrometrijom masa te ^{1}H NMR-om. Reakcije su praćene pomoću tankoslojne kromatografije (TLC), koristeći silikagel ploče, a mobilnu fazu su činili benzen, aceton i octena kiselina u omjeru 8:1:1. Rezultati TLC-a detektirani su UV lampom.

Točke tališta određene su na kapilarnom uređaju Electrotermal.

Spektri masa snimani su na LC-MS/MS API 2000 i izraženi su u obliku *m/z* vrijednosti.

Za snimanje ^{1}H NMR spektara korišteno je otapalo DMSO-d6, a tetrametilsilan (TMS) je korišten kao standard. Uređaj kojim je sniman ^{1}H NMR je Bruker Avance NMR spektrometar, pri 293 K. Rezultati su izraženi u ppm.

2.2. Priprava eutektičkih otapala

Eutektička otapala pripremljena su zagrijavanjem i miješanjem dvije komponente na magnetnoj mješalici. Prvu komponentu eutektičkog otapala činio je kolin-klorid (5 g, 35,8 mmol), a drugu nekoliko različitih spojeva kao donori vodikove veze (Tablica 12). Nastala otopina je zagrijavana na 90°C dok otapalo nije postalo bezbojna tekućina. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, eutektička su se otapala koristila za reakcije.

Tablica 12. Pripravljena eutektička otapala na bazi kolin-klorida.

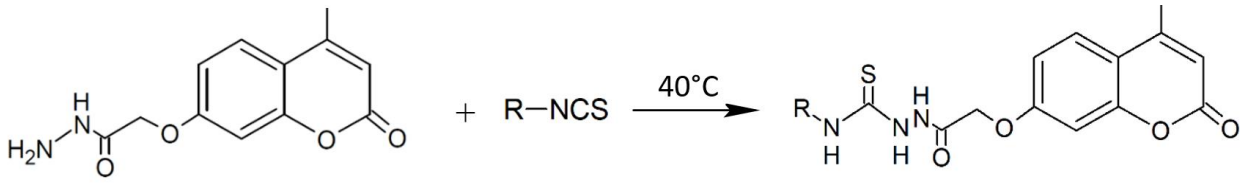
HBD	Sol:HBD (mol:mol)	Temperatura (°C)
Acetamid	1:2	40
Acetamid	1:2	80
Butan-1,4-diol	1:3	40
Butan-1,4-diol	1:3	80
Etan-1,2-diol	1:2	40
Etan-1,2-diol	1:2	80
Fruktoza	2:1	80
Glicerol	1:2	40
Glicerol	1:2	80
Glukoza	2:1	80
Jabučna kiselina	1:1	40
Jabučna kiselina	1:1	80
Ksilitol	1:1	80
Malonska kiselina	1:1	40
Malonska kiselina	1:1	80
N-metilurea	1:3	80
Sorbitol	1:1	40
Sorbitol	1:1	80
Tiourea	1:2	80
Urea	1:2	40
Urea	1:2	80
Vinska kiselina	1:1	80

2.3. Sinteza tiosemikarbazida i triazola

U pripremljena eutektička otapala su dodani 2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetohidrazid (0,413 g, 1,16 mmol) i jedan od tri izotiocijanata koja su korištena u istraživanju. Korišteni su etil izotiocijanat, fenil izotiocijanat i 4-metoksifenil izotiocijanat. Smjese su zagrijavane na 40°C i na 80°C uz miješanje na magnetnoj mješalici. Reakcija je praćena tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije, smjesa je ohlađena i dodana u čašu s vodom. Nastali kristali su filtrirani Buchnerovim lijevkom, isprani vodom te odloženi u odgovarajuće posude.

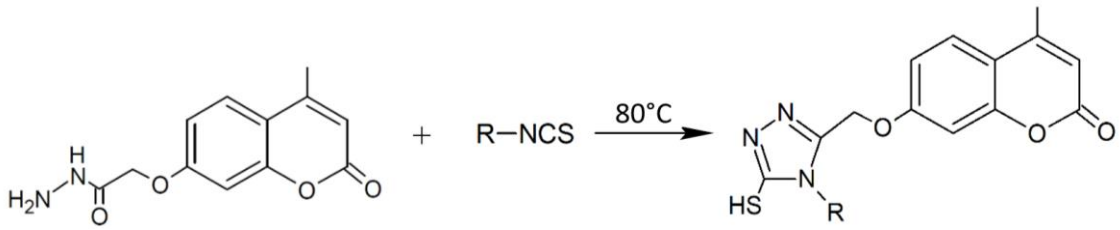
Ukoliko nije došlo do formiranja kristala, obavljena je ekstrakcija etil-acetatom i nakon toga otparavanje na rotacijskom vakuum uređaju.

Reakcije u određenim eutektičkim otapalima velike viskoznosti (kolin-klorid/ksilitol, kolin-klorid/tiourea, kolin-klorid/glukoza, kolin-klorid/*N*-metilurea i kolin-klorid/vinska kiselina), izvedene su samo pri temperaturi od 80°C.



R = fenil, 4-metoksifenil, etil

Slika 9. Reakcija sinteze tiosemikarbazida.

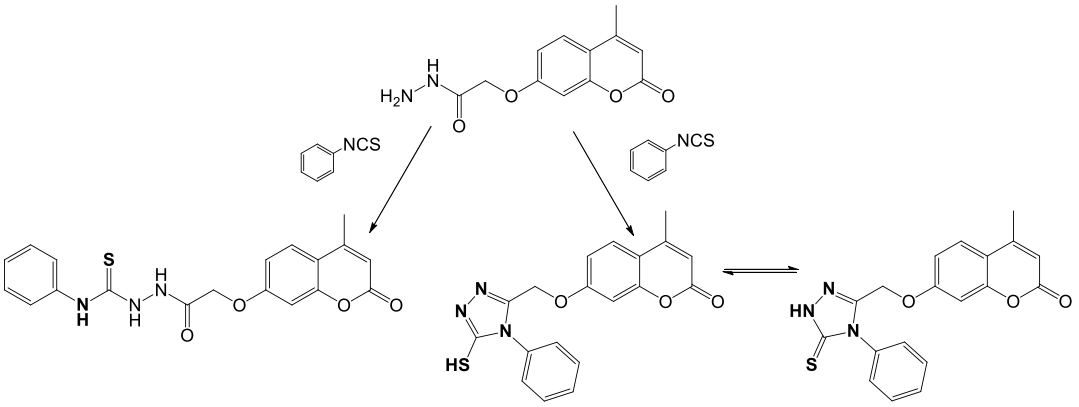


R = fenil, 4-metoksifenil, etil

Slika 10. Reakcija sinteze triazola.

2.4. Priprema 7-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i 2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotioamida

U pripremljeno eutektičko otapalo dodan je hidrazid (0,413 g, 1,6 mmol) i fenil izotiocijanat (200 µL, 1,6 mmol). Smjesa je zagrijavana na 80 °C uz miješanje pomoću magnetne mješalice. Reakcija je praćena tankoslojnom kromatografijom (TLC). Nakon završetka reakcije dodana je voda te su nakon hlađenja formirani kristali filtrirani Buchnerovim lijevkom i ostavljeni da se osuše.

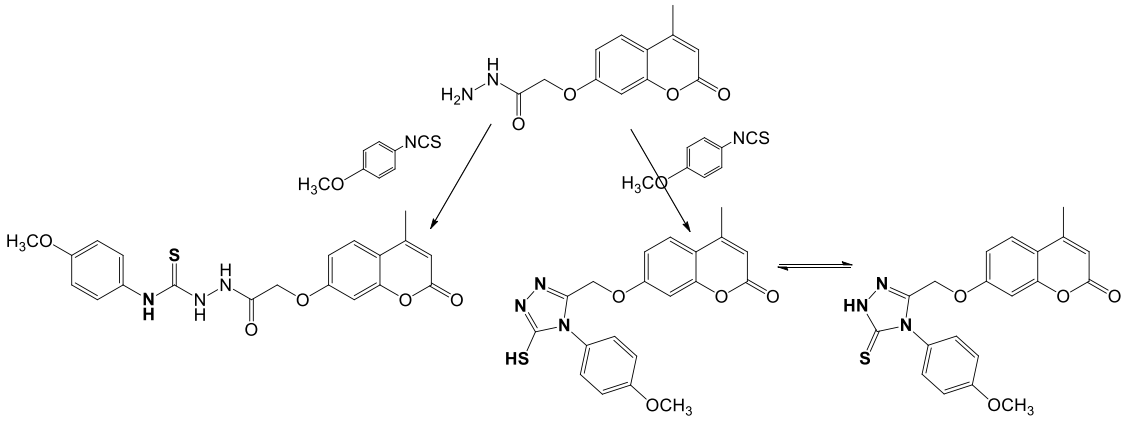


Slika 11. Reakcija sinteze 7-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i 2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotioamida.

2.5. Priprema 7-{[5-merkapto-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metoksi}-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i *N*-(4-metoksifenil)-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamida

U pripremljeno eutektičko otapalo dodan je hidrazid (0,413 g, 1,6 mmol) i 4-metoksifenil izotiocijanat (230 µL, 1,6 mmol). Smjesa je zagrijavana na 80°C uz miješanje pomoću magnetne mješalice. Reakcija je praćena tankoslojnom kromatografijom (TLC).

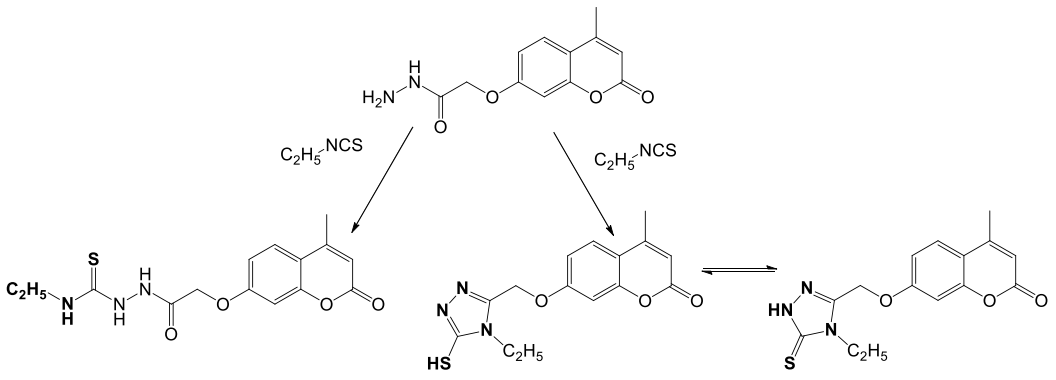
Nakon završetka reakcije dodana je voda, a nakon hlađenja su formirani kristali filtrirani Buchnerovim lijevkom i ostavljeni da se osuše.



Slika 12. Reakcija sinteze 7-{[5-merkapto-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metoksi}-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i *N*-(4-metoksifenil)-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamida.

2.6. Priprema 7-[(4-etil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i *N*-etil-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamida

U pripremljeno eutektičko otapalo dodan je hidrazid (0,413 g, 1,6 mmol) i etil izotiocijanat (150 μL, 1,6 mmol). Smjesa je zagrijavana na 80 °C uz miješanje pomoću magnetne miješalice. Reakcije je praćena tankoslojnom kromatografijom (TLC). Nakon završetka reakcije dodana je voda, a nakon hlađenja su formirani kristali filtrirani Buchnerovim lijevkom i ostavljeni da se osuše.



Slika 13. Reakcija sinteze 7-[(4-etil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-ona i *N*-etil-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamida.

3. REZULTATI

3.1. Omjeri TSC i triazola (3a) u pripravljenim eutektičkim otapalima

Otapalo	Sol:HBD (mol:mol)	Temperatura (°C)	TSC/3a
ChCl/acetamid	1:2	40	TSC
ChCl/acetamid	1:2	80	6:1
ChCl/butan-1,4-diol	1:3	40	TSC
ChCl/butan-1,4-diol	1:3	80	4:1
ChCl/etan-1,2-diol	1:2	40	TSC
ChCl/etan-1,2-diol	1:2	80	1,6:1
ChCl/fruktoza	2:1	80	1:1,11
ChCl/glicerol	1:2	40	TSC
ChCl/glicerol	1:2	80	2,5:1
ChCl/glukoza	2:1	80	1:1,78
ChCl/jabučna kiselina	1:1	40	TSC
ChCl/jabučna kiselina	1:1	80	smjesa
ChCl/ksilitol	1:1	80	1:1,26
ChCl/malonska kiselina	1:1	40	TSC
ChCl/malonska kiselina	1:1	80	1,7:1
ChCl/*N*-metilurea	1:3	80	3a
ChCl/sorbitol	1:1	40	2:1
ChCl/sorbitol	1:1	80	smjesa
ChCl/tiourea	1:2	80	4:1
ChCl/urea	1:2	40	smjesa
ChCl/urea	1:2	80	3a
ChCl/vinska kiselina	1:1	80	smjesa

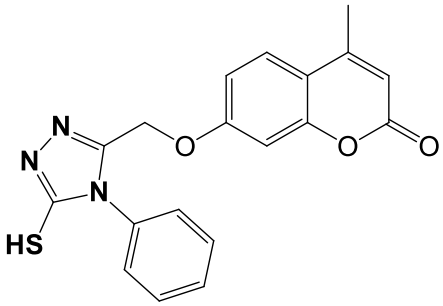
3.2. Sintetizirani spojevi

Sintezom u eutektičkom otapalu dobiveni su sljedeći spojevi:

- 7-[(5-merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2H-kromen-2-on
- 2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotioamid
- 7-{[5-merkapto-4-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metoksi}-4-metil-2H-kromen-2-on
- *N*-(4-metoksifenil)-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamid
- 7-[(4-etil-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2H-kromen-2-on
- *N*-etil-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamid

3.3. Podaci o sintetiziranim spojevima

3.3.1. 7-[(5-merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2H-kromen-2-on



Iskorištenje: 63%

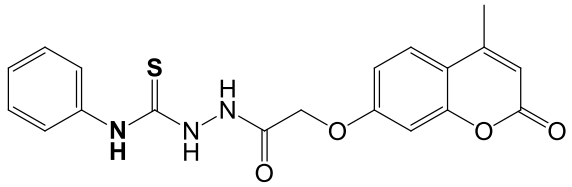
T_t = 245-247°C

R_f = 0,49

MS: m/z: 366,10 (M+), Mr=365,40

^{1}H NMR (300 MHz, ppm, DMSO-d6): 2,37 (s, 3H, CH_3), 5,12 (s, 2H, CH_2), 6,22 (s, 1H, coum.), 6,84 (dd, 1H, arom.), 6,95 (d, 1H, arom), 7,45–7,56 (m, 5H, arom.), 7,63 (d, 1H, arom.), 14,10 (s, 1H, SH)

3.3.2. 2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotioamid



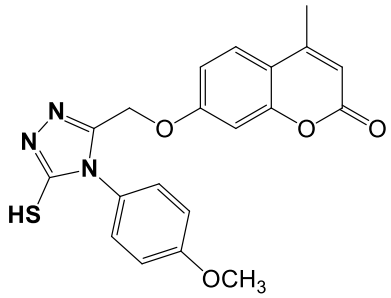
T_t = 189°C

R_f = 0,28

MS: m/z: 382 (M-), Mr=383,42

^{1}H NMR (300 MHz, ppm, DMSO-d6): 2,42 (s, 3H, CH_3, C-4), 4,81 (s, 2H, CH_2), 6,25 (s, 1H, H-3), 6,96 (d, 1H, H-6), 7,07 (s, 1H, H-8), 7,01-7,46 (d, 5H, arom.), 7,73 (d, 1H, H-5), 9,70 (s, 1H, NH), 10,26 (s, 1H, NH), 10,35 (s, 1H, NH)

3.3.3. 7-{[5-merkapto-4-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metoksi}-4-metil-2H-kromen-2-on



Iskorištenje: 67%

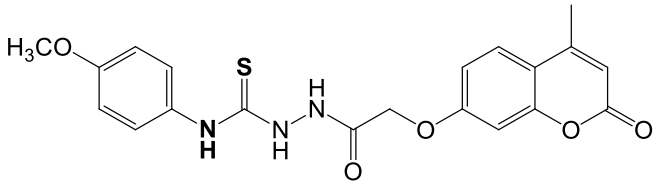
T_t = 190-192°C

R_f = 0,49

MS: m/z = 396,20 (M+), Mr=395,43

^{1}H NMR (300 MHz, ppm, DMSO-d6): 2,38 (s, 3H, CH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 5,09 (s, 2H, CH_2), 6,22 (s, 1H, coum.), 6,87–6,90 (m, 1H, arom.), 6,96–6,97 (m, 1H, arom), 7,02–7,05 (m, 2H,arom.), 7,34–7,37 (d, 2H, arom.), 7,63–7,66 (d, 1H, arom.), 14,05 (s, 1H, SH)

3.3.4. *N*-(4-metoksifenil)-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamid



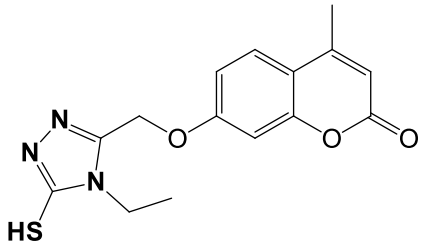
T_t = 180°C

R_f = 0,27

MS: m/z: 412,2 (M-), Mr=413,45

^{1}H NMR (300 MHz, ppm, DMSO-d6): 2,42 (s, 3H, CH_3, C-4), 3,77 (s, 3H, OCH_3, C-4, arom.), 4,80 (s, 2H, OCH_2), 6,24 (s, 1H, H-3), 6,93-7,31 (d, 4H, arom.), 6,94 (d, 1H, H-6), 7,06 (s, 1H, H-8), 7,73 (d, 1H, H-5), 9,62 (s, 1H, NH), 10,12 (s, 1H, NH), 10, 31 (s, 1H, NH)

3.3.5. 7-[(4-etil-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2H-kromen-2-on



Iskorištenje: 84%

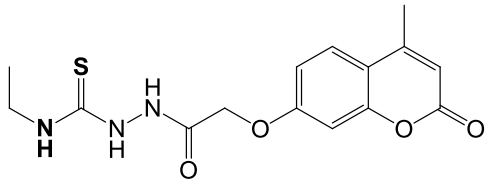
T_t = 235-237°C

R_f = 0,48

MS: m/z: 318,20 (M+), Mr=317,36

^{1}H NMR (300 MHz, ppm, DMSO-d6): 1,24–1,29 (t, 3H, CH_3), 2,39 (s, 3H, CH_3), 4,02–4,04 (q, 2H, CH_2), 5,38 (s, 2H, CH_2), 6,25 (s, 1H, coum.), 7,05–7,07 (d, 1H, arom.), 7,16 (s, 1H, arom), 7,71–7,74 (d, 1H, arom.), 13,88 (s, 1H, SH)

3.3.6. *N*-etil-2-{2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetil}hidrazinkarbotioamid



T_t = 216°C

R_f = 0,26

MS: m/z: 333,9 (M-), Mr=335,38

^{1}H NMR (300 MHz, ppm, DMSO-d6): 1,09 (t, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3, C-4), 3,49 (q, 2H, CH_2), 4,74 (s, 2H, OCH_2), 6,22 (s, 1H, H-3), 6,96 (d, 1H, H-6), 7.01 (s, 1H, H-8), 7,69 (d, 1H, H-5), 9,24 (s, 1H, NH), 9,43 (s, 1H, NH), 9,54 (s, 1H, NH)

4. RASPRAVA

Primijenjena su eutektička otapala na bazi kolin-klorida u sintezi željenih spojeva, a zbog brojnih prednosti u odnosu na druga organska otapala, kao što su netoksičnost, nisu hlapljiva (imaju nizak tlak para), reakcije se mogu odvijati pri nižim temperaturama te je moguća štednja energije i imaju mogućnost recikliranja i ponovne upotrebe.

Nekolicina različitih spojeva je pripremljena u eutektičkim otapalima reakcijom kumarinskog hidrazida s različitih izoticijanatima (etil izotiocijanatom, fenil izotiocijanatom i 4-metoksifenil izotiocijanatom) kako bi se u njima mogli sintetizirati željeni produkti, tiosemikarbazidi i triazoli.

Tiosemikarbazidi nastaju nuklefilnom adicijom dušikova atoma hidrazida na ugljikov atom izotiocijanata. Triazoli mogu nastati i iz tiosemikarbazida. Nastanak triazola iz tiosemikarbazida omogućuje ciklizacija do koje dolazi zbog nukleofilne adicije unutar molekule, odnosno adicije krajnjeg dušikovog atoma na ugljikov atom karbonilne skupine uz bazični katalizator.

Velik utjecaj na vrstu spoja koji je nastao sintezom hidrazida i izotiocijanta imala je vrsta eutektičkog otapala. Svako se eutektičko otapalo, ovisno o donoru vodikove veze, razlikuje u fizikalno-kemijskim svojstvima. Upravo zbog razlike u svojstvima, u nekim su otapalima nastali čisti spojevi (ili TSC ili triazol) ili su nastale smjese navedenih produkata. Sva eutektička otapala u kojima su nastale smjese tiosemikarbazida i triazola imale su njihov različit omjer.

Sve reakcije su se odvijale pri dvije temperature, 40°C i 80°C. Reakcije u nekoliko eutektičkih otapala su napravljene isključivo pri 80°C zbog njihove velike viskoznosti. To su otapala: kolin-klorid/ksilitol, kolin-klorid/tiourea, kolin-klorid/glukoza, kolin-klorid/*N*-metilurea i kolin-klorid/vinska kiselina.

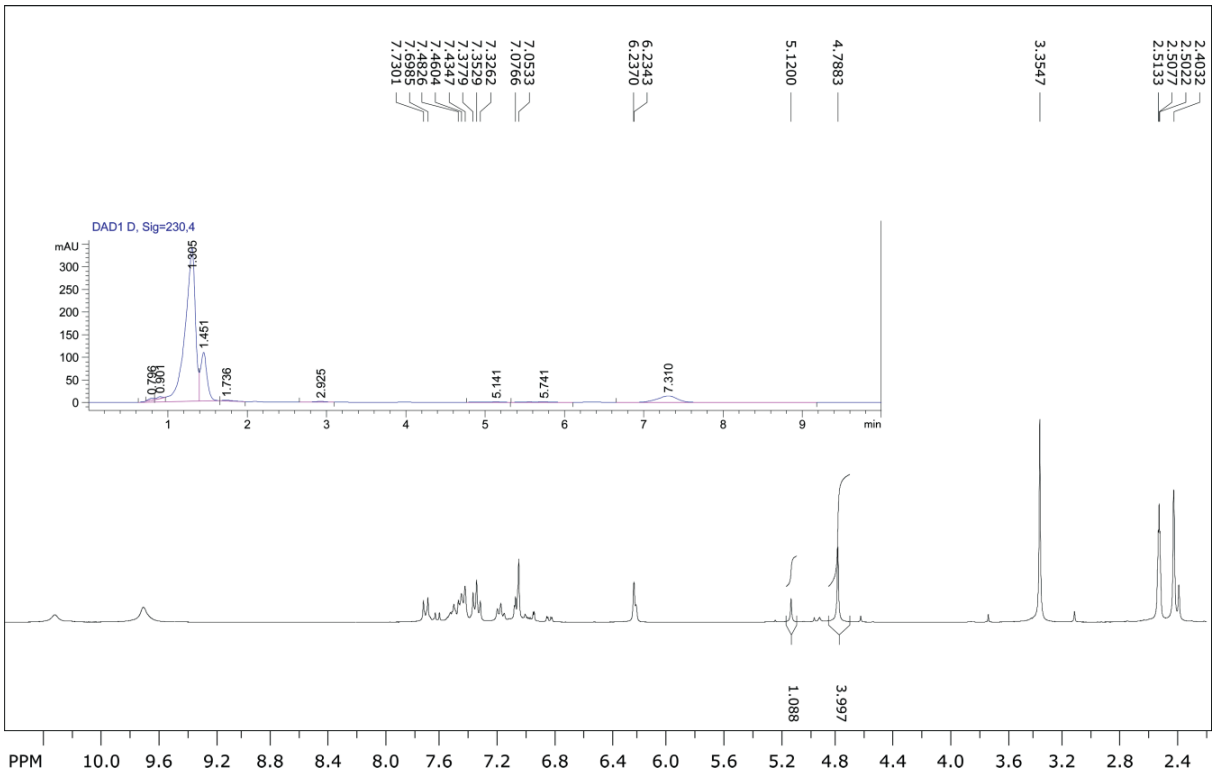
Osim vrste eutektičkog otapala, vrlo veliku ulogu imala je i temperatura. 40°C je temperatura koja je pogodnija za sintezu tiosemikarbazida, a 80°C za sintezu triazola.

Čisti triazoli su nastali samo u dva otapala, kolin-klorid/urea i kolin-klorid/*N*-metilurea pri temperaturi od 80°C. Isključivo tiosemikarbazidi su nastali u šest otapala: kolin-klorid/etan-1,2-diol, kolin-klorid/malonska kiselina, kolin-klorid/butan-1,4-diol, kolin-klorid/jabučna kiselina, kolin-klorid/acetamid i kolin-klorid/glicerol pri 40°C. U ostalim su eutektičkim otapalima nastale smjese tiosemikarbazida i triazola u različitim omjerima. U

otapalima u kojima su donori vodikove veze vinska kiselina, jabučna kiselina, tiourea te urea (pri 40°C) našli su se i još neki spojevi osim željenih produkata koji nisu identificirani.

Reakcije su trajale između 3 i 4 sata. Tijek i završetak reakcije je praćen TLC-om. Hidrazid i izotiocijanati su bili polazni reaktanti. Izotiocijanatima se ne može pratiti smanjenje koncentracije na silikagel pločama, stoga je hidrazid bio spoj koji je praćen za procjenu kraja reakcije. Tek nakon što je bilo vidljivo da hidrazid više nije prisutan na ploči, što je ukazalo na činjenicu da je u potpunosti izreagirao, određen je kraj reakcije. Već pri početnoj detekciji spojeva, TLC je pokazao u pojedinim reakcijama jedan produkt, a u nekim više različitih, no na taj se način nije se mogao znati točan omjer nastalih produkata.

Omjer nastalih spojeva u smjesi je određen ^{1}H NMR-om. Rezultati su izraženi u ppm. NMR spektri pokazuju posebne pikove za pojedine protone u molekuli. Prisutnost i udio tisemikarbazida i triazola je određen uspoređivanjem pikova –CH_2- skupine. Pik na 4,78 ppm je označavao –CH_2- skupinu tiosemikarbazida, a 5,12 ppm –CH_2- skupinu triazola (Slika 13.)



Slika 13. ^{1}H NMR produkata nastalih u eutektičkom otapalu ChCl/tiourea.

Spektri masa su izraženi u vrijednosti *m/z*. *M/z* je vrijednost koja je specifična za određenu vrstu iona te je inače *z*=1, što znači da *m/z* prikazuje masu određene vrste iona. Reakcijom 2-[(4-metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi]acetohidrazida i fenil izotiocijanata sintetiziran je spoj 7-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-on, čiji je spektar masa pokazao vrijednost *m/z* 366,10 (M+) te se ta vrijednost slaže sa vrijednošću molekularne mase spoja koja iznosi 365,40. Isto vrijedi i za ostale sintetizirane spojeve. Reakcijom hidrazida i 4-metoksifenil izotiocijanata nastao je 7-{[5-merkapto-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metoksi}-4-metil-2*H*-kromen-2-on, čiji je spektar masa iznosio *m/z* 396,20 (M+), a molekularna masa spoja je 395,43. Spoj 7-[(4-etil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-4-metil-2*H*-kromen-2-on, nastao reakcijom hidrazida i etil izotiocijanata, ima vrijednost *m/z*: 318,20 (M+), što potvrđuje nastali spoj jer mu je molekularna masa 317,36.

Iskorištenja reakcija su bila dobra do visoka, što ukazuje da su eutektička otapala pogodna za sintezu željenih produkata. Eutektička otapala su jednostavno pripravljena od lako dostupnih kemikalija. Reakcije su izvedene u jednom koraku, nisu korišteni katalizatori te duljina reakcije nije velika. Korištene su netoksične kemikalije i dobiveni su čisti produkti te nije nužno pročišćavanje. Nakon reakcije nije nastalo otpadnih produkata. Moguće je recikliranje i ponovno korištenje pripremljenih otapala, nakon kojeg ne dolazi do značajnog smanjenja iskorištenja reakcije. Sve navedeno upućuje na *„zeleni“* karakter ove metode dobivanja triazola.

5. ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata istraživanja može se zaključiti:

- Primijenjena eutektička otapala su se pokazala pogodna u sintezi tiosemikarbazida i triazola.
- Njihovom primjenom u sintezama su nastali isključivo tiosemikarbazidi, triazoli ili smjese oba navedena produkta.
- Sintetizirani spojevi su jednostavno izolirani.
- Temperatura je imala velik značaj u nastanku spojeva, te su niže temperature pogodnije za nastanak tiosemikarbazida, a više temperature za nastanak triazola.
- Eutektička otapala su se pokazala ekološki prihvatljiva i ekonomski isplativa u sintezama navedenih spojeva.

6. LITERATURA

Abbott, A. P., Capper, G., Davies, D. L., Rasheed, R. K., Tambyrajah, V. (2003) Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. Chemical Communications 9: 70-71.

Abbott, A. P., Boothby, D., Capper, G., Davies, D. L., Rasheed, R. K. (2004) Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. Journal of the American Chemical Society 126: 9142-9147.

Abbott, A. P., Capper, G., Gray, S. (2006) Design of improved deep eutectic solvents using hole theory. European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry 7: 803–806.

Abbott, A. P., Barron, J. C., Ryder, K.S., Wilson, D. (2007) Eutectic-based ionic liquids with metal-containing anions and cations. Chemistry: A European Journal 13: 6495–6501.

Abbott, A. P., Harris, R. C., Ryder, K. S., D'Agostino, C., Gladden, L. F., Mantle, M. D. (2011) Glycerol eutectics as sustainable solvent systems. Green Chemistry 13: 82-90.

Anastas, P. T., Warner, J. C. (1998) Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press, Oxford.

Ali, B., Khan, K. M., Arshia, Kanwal, Hussain, S., Ashraf, M., Riaz, M., Wadood, A., Perveen, S. (2018) Synthetic nicotinic/isonicotinic thiosemicarbazides: *In vitro* urease inhibitory activities and molecular docking studies. Bioorganic Chemistry 79: 34-45.

Beach, E. S., Cui, Z., Anastas, P. T. (2009) Green Chemistry: A design framework for sustainability. Energy & Environmental Science 2:1038-1049.

Choi, Y. H., van Spronsen, J., Dai, Y., Verberne, M., Hollmann, F., Arends, I. W. C. E., Verpoorte, R. (2011) Are Natural Deep Eutectic Solvents the Missing Link in Understanding Cellular Metabolism and Physiology? Plant physiology 156: 1701–1705.

Cvjetko Bubalo, M., Radošević, K., Radojčić Redovniković, I., Halambek, J., Vorkapić-Furač, J., Gaurina Srček, V. (2014) Ionske kapljevine – razvoj i izazovi industrijske primjene. Kemija u industriji 64:163-171.

Cvjetko Bubalo, M., Panić, M., Radošević, K., Radojčić Redovniković, I. (2016) Metode priprave eutektičkih otapala. Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition 11: 164-168.

Curtis, A. D. M., Jennings, N. (2008) 1,2,4-Triazoles. U: Katritzky, A., Christopher, R., Scriven, E., Taylor, R. (ur.) Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Elsevier, Amsterdam, str.159-209.

de Marco B. A., S. Recheo B., G. Totoli Eliane, Kogawa A. N., N. Salgado H. R. (2019) Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A Review. Saudi Pharmaceutical Journal 27: 1-8.

Gorke, J. T., Srienc, F., Kazlauskas, R. J. (2008) Hydrolase-catalyzed biotransformations in deep eutectic solvents. Chemical Communications 10: 1235-1237.

Handy, S. (2015) Deep eutectic solvents in organic synthesis. U: Hardy, S. (ur.) Ionic Liquids – Currient State of the Art. IntechOpen, London, str.59-92.

He, J., Wang, X., Zhao, X., Liang, Y., He, H., Fu, L. (2012) Synthesis and antitumor activity of novel quinazoline derivatives containingthiosemicarbazide moiety. European Journal of Medicinal Chemistry 54: 925-930.

Jukić, M., Đaković, S., Filipović-Kovačević, Ž. Vorkapić-Furač, J. (2004) Zelena kemija otvara put čistim ekološki prihvatljivim kemijskim procesima. Kemija u industriji 53: 217-224.

Kashyap, A., Silakari, O. (2018) Triazoles: Multidimensional 5-Membered Nucleus for Designing Multitargeting Agents. U: Silakari, O. (ur.) Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules. Elsevier, Amsterdam, str.323-342.

Kärkkäinen, J. (2007) Preparation and characterization of some ionic liquids and their use in the dimerization reaction of 2-methylpropene. Doktorska disertacija. University of Oulu, Faculty of Science, Department of Chemistry, Oulu.

Kazlauskas, S. (2003) Biocatalysis in ionic liquids – adventages beyond green tehnology. Current Opinion in Biotechnology 14:432-437.

Kovač, T., Kovač, M., Strelec, I., Nevistić, A., Molnar, M. (2017) Antifungal and antiaflatoxigenic activities of coumarinyl thiosemicarbazides against Aspergillus flavus NRRL 3251. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology 68: 9-15.

Lobo, H. R., Singh, B. S., Shankarling, G. S. (2012) Bio-compatible eutectic mixture for multi-component synthesis: A valuable acidic catalyst for synthesis of novel 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives. Catalysis Communications 27: 179-183.

Nevagi, R. J., Dhake, A. S., Narkhede, H. I., Kaur, P. (2014) Design, synthesis and biological evaluation of novel thiosemicarbazide analogues as potent anticonvulsant agents. Bioorganic Chemistry 54: 68-72.

Pacheco-Fernández, I., Pino, V. (2019) Green solvents in analytical chemistry. Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry 18: 42-50.

Park, S., Kazlauskas, R. J. (2003) Biocatalysis in ionic liquids - Advantages beyond green technology. Current Opinion in Biotechnology 14: 432-437.

Pätzold, M., Siebenhaller, S., Kara, S., Liese, A., Syldatk, C., Holtmann, D. (2019) Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents in Biocatalysis. Trend in biotehnology 37: 943-959.

Pishawikar, S. A., More, H. N. (2017) Synthesis, docking and in-vitro screening of mannich bases of thiosemicarbazide for anti-fungal activity. Arabian Journal of Chemistry, 10: 2714–2722.

Plechkova, N. V., Seddon, K. R. (2008) Applications of ionic liquids in the chemical industry. Chemical Society Reviews 37: 123–150.

Shafiea, M. H., Yusofb, R., Gan, C.-Y. (2019) Synthesis of citric acid monohydrate-choline chloride based deepeutectic solvents (DES) and characterization of theirphysicochemical properties. Journal of Molecular Liquids 288: 111081.

Sheldon, R. A. (2017) The *E* factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. Green Chemistry 9: 18-43.

Siedlecka, E. M., Czerwicka, M., Stolte, S., Stepnowski, P. (2011) Stability of Ionic Liquids in Application Conditions. Current Organic Chemistry 15: 1974-1991.

Silađi, T. (2015) Antioksidacijska svojstva derivata dipikolinske kiseline. Završni rad. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Osijek.

Smith, E. L., Abbott, A.P., Ryder, K. S. (2014) Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. Chemical Reviews 114: 11060-11082.

Stepnowski, P. (2005) Preliminary assesment of the sorption of some alkyl imidazolium cations as used in ionic liquids to soils and sediments. Australian Journal of Chemistry 58: 170-173.

Tieves, F., Tonin, F., Fernandez-Fueyo, E., Robbins, J. M., Bommarius, B., Bommarius, A. S., Alcalde, M., Hollmann, F. (2019) Energising the E-factor: The E^+- factor. Tetrahedron 75: 1311-1314.

Zhang. Q, Vigier. K., Royer, S., Jérôme, F. (2012) Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. Chemical Society Reviews 41: 7108–7146.

Mrežne stranice:

Web 1. https://www.epa.gov/greenchemistry/information-about-green-chemistry-challenge

(12.9.2019)

7. PRILOZI

7.1. Prilog 1. Metodički dio

Priprema za ogledni nastavni sat iz kemije

Datum: 2019.

Razred: 2. opće gimnazije

Ime i prezime učitelja/nastavnika kemije: Ivana Periš

Nastavna cjelina/tema:
Otopine

Nastavna jedinica:
Topljivost tvari i vrste otopina

Cilj
Analizirati proces otapanja i ovisnost topljivosti tvari. Nacrtati entalpijske dijagrame otapanja čvrstih tvari te na temelju entalpijskog dijagrama prepoznati je li proces otapanja egzoterman ili endoterman. Raščlaniti krivulju topljivosti i na temelju grafa analizirati topljivost čvrstih tvari i njihovu ovisnost o temperaturi.

Potrebna predznanja i vještine
Učenik treba znati mjere opreza pri izvođenju pokusa, znakove opasnosti na bocama u kojima su kemikalije, znati što je entalpija i razlikovati endotermni i egzotermni proces.

Razrada postignuća (ishoda) i zadaci/aktivnosti za provjeru njihove usvojenosti

POSTIGNUĆA IZ PIP-A	*ISHODI UČENJA I POUČAVANJA*	*RAZINA ISHODA (Crooks)*	*PLANIRANI ZADACI/AKTIVNOSTI ZA PROVJERU USVOJENOSTI ISHODA UČENJA I POUČAVANJA*	*OSTVARENOST PLANIRANIH ZADATAKA/AKTIVNOSTI ZA PROVJERU USVOJENOSTI ISHODA UČENJA I POUČAVANJA*
Povezuje rezultate pokusa s konceptualnim spoznajama.	Izvesti i konstruirati pokus ekstrakcije.	3	1. Izvedi pokus ekstrakcije. (R3) 2. Kakvog agregatnog stanja su tvari koje koristiš u pokusu? (R1) 3. Imenuj korištenu aparaturu za ekstrakciju. (R1)	
	Opisati odvajanje tvari ekstrakcijom.	2	1. Što je ekstrakcija? (R1) 2. Zbog čega dolazi do odvajanja slojeva? (R2)	

			3. Zbog čega je moguće izdvojiti jod iz otopine na ovaj način? (R2) 4. Gdje si se u svakodnevnom životu susreo sa sličnom situacijom? (R2)	
Uočava zakonitosti uopćavanjem podataka prikazanih tekstom, crtežom, modelima, tablicama i grafovima.	Navesti svojstva procesa otapanja.	1	1. Što je topljivosti? (R1) 2. Navedi neke tvari koje se mogu otapati u polarnim i neke koje se otapaju u nepolarnim otapalima. (R1) 3. O čemu ovisi topljivost tvari? (R1) 4. Što se mora dogoditi da bi došlo do otapanja čvrste tvari? (R1) 5. Do kakvih energetskih promjena dolazi tijekom otapanja? (R1) 6. Što su elektroliti, a što neelektroliti? (R1) 7. Navedi neke primjere elektrolita i neelektrolita. (R1)	
	Analizirati krivulju topljivosti.	2	1. Što je krivulja topljivosti? (R1) 2. Na temelju krivulje topljivosti zaključi koja će sol imati najmanju topljivost pri 10°C? (R2) 3. Što možeš zaključiti o topljivosti natrijevog klorida? (R2) 4. Zbog čega topljivost natrijevog klorida ne ovisi o temperaturi? (R2)	
	Utvrditi energetske promjene pri procesu otapanja.	2	1. Što je entalpija otapanja i kako se izražava? (R1) 2. Koje su još entalpije važne tijekom procesa otapanja? (R1) 3. Ako je otapanje amonijevog klorida endoterman proces, nacrtaj entalpijski dijagram otapanja. (R2) 4. Ako je otapanje kalcijevog klorida egzoterman proces, nacrtaj entalpijski dijagram otapanja. (R2) 5. Ako je proces otapanja egzoterman, što će se dogoditi s topljivosti tvari u vodi porastom temperature? (R2)	

Tijek nastavnog sata

ETAPE NASTAVNOG SATA	Aktivnosti učitelja/nastavnika	Aktivnosti učenika	Sociološki oblici rada
Uvodni dio (motivacija) 10 minuta	Sat započeti ponavljanjem gradiva, podsjećanjem razlika homogenih i heterogenih smjesa te pod koje smjese svrstavamo otopine. Upitati učenike što sve čini otopinu i jesu li otapala koja poznaju opasna ili ne za okoliš. Spomenuti zelenu kemiju i olujom ideja potaknuti učenike. Nakon oluje ideja, porazgovarati o pojmovima te reći o važnosti i primjeni zelenih otapala u kemijskoj industriji. Najaviti nastavnu jedinicu i zapisati naslov na ploču.	Učenici usmeno odgovaraju na pitanja za ponavljanje otopina, prave oluju ideja te zapisuju naslov u bilježnice.	Individualni rad

Središnji dio (obrada) 25 minuta	Za početak glavnog dijela sata podijeliti učenike u grupe, a za učenike s teškoćama podijeliti radne listiće uz koje mogu lakše pratiti nastavu tijekom sata (Prilog 3). Usmjerenim pitanjima provjeriti njihovo razumijevanje. Za darovite učenike može se pripremiti zadatak da prouče tekuće kristale koji imaju karakteristike uređene tekućine. Uputiti učenike na 1. zadatak s radnog listića i da na temelju slike zaključe što je potrebno za otapanje čvrste tvari. Opisati razliku između elektrolita i neelektrolita i pitati učenike da navedu primjere. Objasniti izvođenje pokusa u skupinama. Prije samog početka izvođenja pokusa s učenicima diskutirati i naglasiti koje se mjere opreza moraju poštovati prilikom izvođenja pokusa. Podijeliti potrebne kemikalije, pribor i protokole (Prilog 2) i naglasiti da svaka skupina ima jednu osobu koja izvodi pokus. Nakon izvođenja pokusa pitati učenike za opažanja tijekom pokusa. Navesti učenike na zaključak da se ekstrakcija temelji na različitoj topljivosti tvari. Uz pomoć PPT prezentacije objasniti učenicima entalpijski dijagram otapanja, entalpiju kristalne rešetke i hidratacije. Prepoznati da otapanje može biti endoterman i egzoterman proces i na koji način temperatura utječe na topljivost u ovisnosti o tome kakav je proces. Učenici riješavaju zadatak s radnog listića vezan za krivulju topljivosti i zapisuju definiciju, nakon čega slijedi analizira navedenog grafa. Na temelju grafičkog prikaza iz udžbenika koji prikazuje otapanje natrijevog klorida navesti učenike na prisjećanje Hessovog zakona.	Učenici odgovaraju na postavljena pitanja o mjerama opreza. Učenici u grupama izvode pokus, zapisuju opažanja i odgovaraju usmeno na postavljena pitanja. Učenici odgovaraju na postavljena pitanja, rješavaju radne listiće te zapisuju u bilježnicu.	Frontalni rad Individualni rad Grupni rad Frontalni rad Individualni rad
Završni dio (ponavljanje) 10 minuta	Nakon završetka obrade predviđenog gradiva, učenici će ponoviti obrađeno gradivo kroz kviz, odnosno pitanja na web-alatu Kahoot.	Učenici rješavaju pitanja na kvizu Kahoot.	Individualni rad

**učitelj/nastavnik kemije može upisati u tablicu okvirnu vremensku artikulaciju nastavnoga sata, nastavne metode i tip sata*

Materijalna priprema

Udžbenik, kemikalije, ploča, kreda, računalo, projektor, PPT, radni listići

Plan učeničkog zapisa

ENERGETSKE PROMJENE PRI OTAPANJU ČVRSTIH TVARI

TOPLJIVOST - najveća masa otopljene tvari u 100 g otapala pri određenoj temperaturi
- ovisi o kemijskoj prirodi otopljene tvari, otapala i o temperaturi

OTAPANJE ČVRSTIH TVARI
1) razaranje kristalne strukture - nastanak slobodnih iona (utrošak energije) - entalpija razaranja kristalne strukture
2) hidratacija iona (oslobađanje energije) - entalpija hidratacije

ELEKTROLITI – tvari koje u vodenim otopinama provode struju

NEELEKTROLITI – tvari koje u vodenim otopinama ne provode struju

KRIVULJA TOPLJIVOSTI - pokazuje ovisnost koncentracije otopljene tvari o temperaturi

Prilagodba za učenike s posebnim potrebama

Prilog 3: Radni listić za učenike s poteškoćama, zadatak za darovite učenike

Korištena metodička i stručna literatura za pripremu nastavnog sata

Nothing Hus, D., Herak, M., Novosel, F. *Opća kemija 2*. Zagreb: Školska knjiga

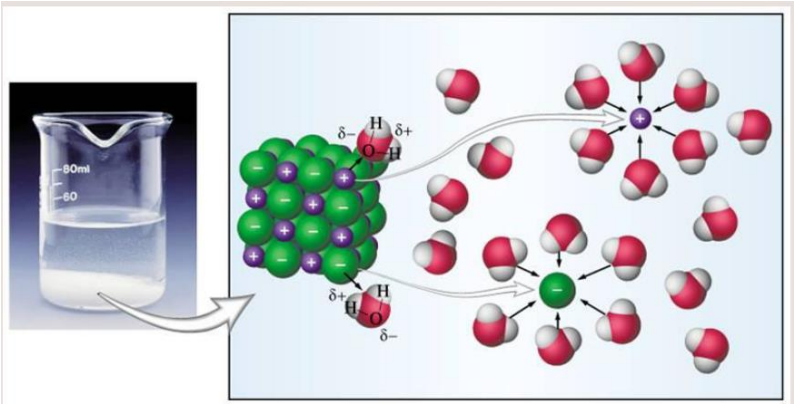
Prilozi

Prilog 1: Radni listić –Promjene pri procesu otapanja, prilog 2: Protokol za izvođenje pokusa, prilog 3: Radni listići za učenike s poteškoćama, zadatak za darovite učenike

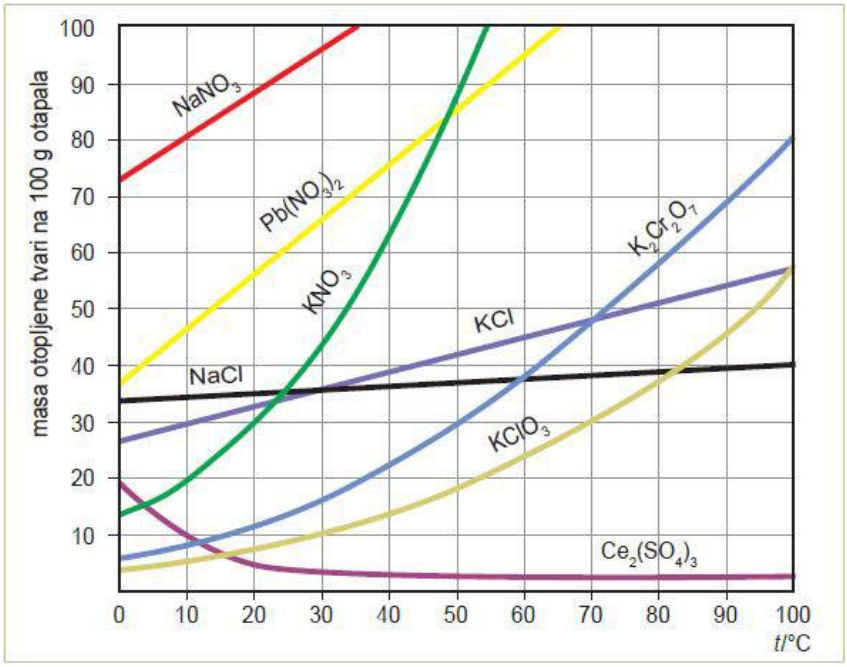
Prilog 1: Radni listić –Promjene pri procesu otapanja

Riješi zadatke!

1. Pomoću slike objasni što se događa tijekom otapanja.



2. Prouči krivulje topljivosti nekih čvrstih spojeva.



- Na temelju grafa definiraj što je to krivulja topljivosti.

- Koja sol ima najmanju topljivost pri 10 °C?

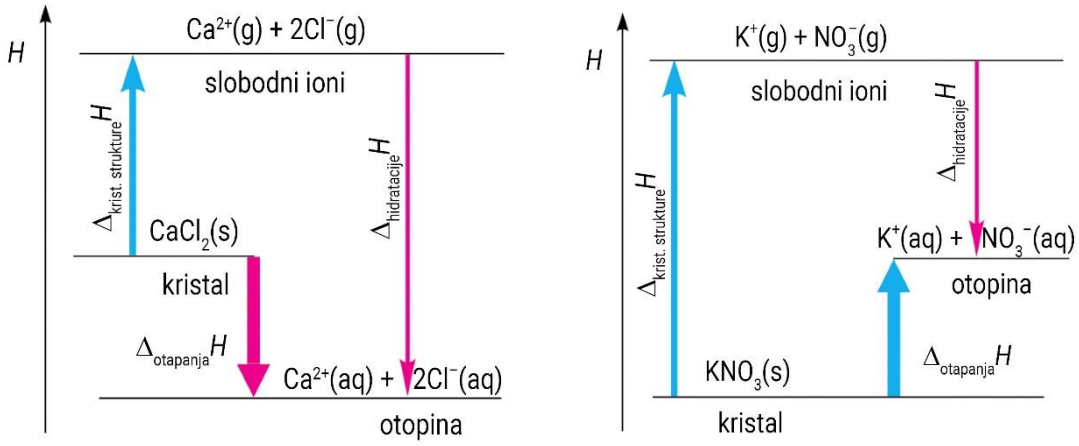
A. KNO_3
B. NaN_3
C. KCl
D. $KClO_3$

- Kojoj se od soli navedenih u dijagramu topljivost smanjuje povišenjem temperature od 0 °C do 30 °C?

A. $Ce_2(SO_4)_3$
B. $NaNO_3$
C. KCl
D. KNO_3

3. Na slici se nalazi entalpijski dijagram otapanja:
   a) $CaCl_2$
   b) KNO_3

a) b)



- Koji dijagram pokazuje egzoterman, a koji endoterman proces otapanja?

- Razmisli kako će temperatura utjecati na topljivost ove dvije soli?

Prilog 2: Protokol za izvođenje pokusa

POKUS: Ekstrakcija joda iz vodene otopiene koja sadrži jod i natrijev klorid

Pribor i kemikalije:
- 3 čaše, lijevak za odjeljivanje, stakleni štapić
- natrijev klorid, jod, toluen, srebrov nitrat

Postupak:
U čašu stavite malo natrijevog klorida i dva kristalića joda, te do polovice čaše ulijte vodu i sve dobro izmiješajte staklenim štapićem. Oko 100 mL bistre otopine ulijte u lijevak za odjeljivanje i dodajte jednaki volumen toluena. Začepite lijevak, sadržaj dobro izmućkajte i odložite na stalak. Kada se slojevi odijele, donji sloj ispustite u čistu čašu, a gornji izlijte kroz gornji otvor lijevka u drugu čašu. Pratite kako se promijenila boja donjeg sloja (toluena). U čašu u kojoj je gornji sloj iz lijevka dodajte nekoliko kapi otopine srebrovog nitrata. Zabilježite opažanja.

Opažanja:

Crtež:

Zaključak:

Prilog 3: Radni listić za učenike s teškoćama

Uz pomoć udžbenika riješi zadatke.

1. Što je topljivost?

_____

2. Koje dvije faze uključuje svako otapanje čvrste tvari?

_____

3. Napiši pojam koji nedostaje uz definiciju.

Tvari koje u vodenim otopinama provode struju nazivaju se _____.

Tvari koje u vodenim otopinama ne provode struju su _____.

4. Navedi koje se entalpije spominju pri procesu otapanja.

_____

Prilog 3: Zadatak za darovite učenike

Učenici koji žele znati više mogu istražiti što su to tekući kristali i po čemu se razlikuju od „običnih“ kristala ili od ostalih tekućina odnosno otopina. U rezultatima istraživanja istaknuti gdje se u prirodi nalaze tekući kristali i koja im je primjena u svakodnevnom životu.