

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET**

**ZELENO, ZELENO, ZELENO:  
OTAPALA, KATALIZATORI, PROCESI**

Andreja Jurič, Ana Potočki, Laura Šahnić

Zagreb, 2011. godina

Ovaj rad je izrađen u Laboratoriju za tehnologiju i primjenu stanica i biotransformacije Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom dr. sc. Jasne Vorkapić-Furač, redovite profesorice i dipl. ing. Marine Cvjetko, asistentice. Rad je predan na Natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2010./2011.

*Zahvaljujemo profesorici dr. sc. Jasni Vorkapić-Furač i dipl. ing. Marini Cvjetko na velikoj pomoći, podršci i strpljenju tijekom izrade ovog rada te danim savjetima koje ćemo nositi kroz život. Zahvaljujemo i doc. dr sc. Marijani Jukić, i prof. dr. sc. Vesni Zechner-Krpan koje su nam omogućile uporabu mikrovalnog odnosno ultrazvučnog reaktora te dr. sc. Marinu Roji s Instituta Ruđer Bošković u čijem su Laboratoriju izvedene kiralna HPLC- i GC- kromatografija. Također zahvaljujemo cijelom timu NMR-centra Instituta Ruđer Bošković na provedenim spektralnim analizama spojeva.*

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	6
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	3
2.1. ZELENA KEMIJA .....	3
2.2. IONSKE TEKUĆINE.....	5
2.2.1. Sastav ionskih tekućina.....	5
2.2.2. Svojstva ionskih tekućina .....	8
2.2.3. Sinteza ionskih tekućina .....	8
2.2.4. Priprava ionskih tekućina pomoću nekonvencionalnih metoda .....	10
2.2.4.1. Mikrovalno zračenje .....	10
2.2.4.2. Ultrazvuk.....	13
2.3. ASIMETRIČNA REDUKCIJA AROMATSKIH KETONA.....	16
2.3.1. Asimetrična redukcija aromatskih ketona s metalnim hidridima....	16
2.3.2. Asimetrična redukcija aromatskih ketona u ionskim tekućinama...	16
2.3.3. Asimetrična reakcija aromatskih ketona s mikroorganizmima .....	17
2.3.4. Asimetrična redukcija aromatskih ketona s biljkama.....	18
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	19
3.1. MATERIJALI.....	19
3.1.1. Biokatalizatori: .....	19
3.1.2. Kemikalije .....	19
3.1.3. Oprema.....	20
3.2. METODE RADA .....	22
3.2.1. Priprava 3-metil-1-pentoksimidazolijeva bromida [2] .....	22
3.2.2. Priprava 3-metil-1-pentoksiimidazolijeva tetrafluorborata [3] .....	23
3.2.3. Priprava 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata u jednom stupnju ("one pot" synthesis) .....	24
3.2.4. Priprava 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata u jednom stupnju ("one pot" synthesis) u mikrovalnom reaktoru .....	25
3.2.5. Priprava 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata u jednom stupnju ("one pot" synthesis) u ultrazvučnom reaktoru.....	26

3.2.6. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona s NaBH <sub>4</sub> u etanolu ..	27
3.2.7. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona s NaBH <sub>4</sub> u ionskoj tekućini .....	28
3.2.8. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću mrkve ( <i>Daucus carota</i> L.).....	29
3.2.9. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću celera ( <i>Apium graveolens</i> L.).....	30
3.2.10. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću hrena ( <i>Armoracia rusticana</i> ) .....	31
3.2.11. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću graha ( <i>Vulgaris</i> sp.).....	32
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>33</b>
<b>5. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>44</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>47</b>
<b>7. SAŽETAK .....</b>	<b>52</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>53</b>
<b>9. PRILOZI.....</b>	<b>56</b>

## **1. UVOD**

U posljednja dva desetljeća sve više raste svijest ljudi o potrebi zaštite okoliša pa se velika pozornost pridaje tzv. *zelenim* i održivim tehnologijama. Novi zakoni i odredbe imaju za cilj što bolje zaštititi ekosustav od štetnih utjecaja kemikalija, dok je kemijska zajednica mobilizirana da razvije nove spojeve i procese koji su manje opasni po ljudsko zdravlje i okoliš.

*Zelena kemija* kao nova grana kemije s ekološkim pristupom uključuje smanjenje ili uklanjanje uporabe štetnih supstancija u kemijskim procesima kao i smanjenje štetnih i toksičnih intermedijara i produkata. Tu su uključeni reagensi, otapala, katalizatori i produkti te uporaba održivih sirovina i izvora energije u procesima.

Stoga ne čudi pojava potpuno novih pristupa u vidu *Zelene kemije* koji se temelje na 12 principa kojima bi se spriječilo zagađenje. Osnovni principi *Zelene kemije* pokrivaju širok spektar načela u dizajniranju učinkovitijih procesa u organskoj sintezi kojima bi se smanjio nastanak nusproizvoda, smanjila uporaba opasnih kemikalija i pospješila uporaba sigurnijih i ekološki bezopasnih otapala i katalizatora te pospješila energetska održivost.

Svaka reakcija, koja se može nazvati *zelenom*, treba imati tri *zelene komponente*: otapalo, reagens/katalizator i utrošak energije. Stoga da bi se kemijske reakcije nazvalo *zelenim* potrebno je: rabiti neškodljiva otapala ili reakcije izvoditi bez otapala (*eng.* solvent-free), rabiti alternativne, učinkovitije i djelotvornije reagense/katalizatore te optimirati reakcijske uvjete uporabom isplativijeg, ekološki prihvatljivijeg alternativnog procesa (mikrovalna i ultrazvučna aktivacija).

Dugi niz godina jedna od najvažnijih reakcija u sintetskoj organskoj kemiji jest redukcija prokiralnih aromatskih ketona u kiralne alkohole, koji se rabe kao intermedijari i prekursori u razvoju farmakološki važnih lijekova, agrokemikalija, feromona, mirisa, aroma i drugih industrijski važnih spojeva. Obično se ta reakcija provodi uporabom metalnih hidrida kao reducirajućih sredstava, a najčešće se upotrebljava natrijev tetrahidroborat. *Zeleniji pristupi* uključuju redukcije ketona s mikroorganizmima i

izoliranim enzimima, dok se sve više rabe biljke koje se u redukcijama odlikuju visokom regio- i stereospecifičnošću.

Cilj ovog rada bio je:

- sinteza nove ionske tekućine 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata nekonvencionalnim *zelenim metodama* (uporabom mikrovalne i ultrazvučne aktivacije),
- provođenje asimetrične redukcije 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol pomoću natrijeva tetrahidroborata u sintetiziranoj ionskoj tekućini kao *zelenom otapalu*,
- provođenje asimetrične redukcije 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol pomoću dijelova biljaka: mrkve (*Daucus carota* L.), celera (*Apium graveolens* L.), hrena (*Armoracia rusticana*) i graha (*Vulgaris* sp.) kao *zelenih biokatalizatora*.



## **2. TEORIJSKI DIO**

## 2.1. ZELENA KEMIJA

U današnjem modernom načinu života, direktno ili indirektno, rabe se mnogi proizvodi kemijske, petrokemijske, farmaceutske i agrokemijske industrije, u koje spadaju razni polimeri, detergentski, lijekovi, boje, mirisi, lakovi, ljepljiva, proizvodi za čišćenje i ostale organske i anorganske fine kemikalije. Tijekom proizvodnje, primjene, a na kraju i zbrinjavanja, velike količine takvih proizvoda bit će ispuštene u okoliš, što potencijalno predstavlja neizbježnu opasnost za cijeli ekosustav (prirodu, čovjeka i životinje) (Valavanidis, 2009).

Posljednjih godina, zbog sve veće potrebe za smanjenjem zagađenja, kako bi se sačuvao okoliš i ljudsko zdravlje, razvili su se novi i sigurniji procesi proizvodnje i primjene kemikalija, opisani kao *Zelena kemija* koja se sastoji od 12 principa.

Osnovni principi *Zelene kemije* pokrivaju širok spektar pristupa sintezi organskih spojeva: dizajniranje procesa u organskoj sintezi kako bi se smanjio nastanak nusproizvoda/otpada, smanjila uporaba opasnih kemikalija/sirovina i pospješila uporaba sigurnijih ili ekološki bezopasnih otapala i (bio)katalizatora, obnovljivih sirovina te kako bi se pospješila energetska učinkovitost. Osim toga, *Zelena kemija* je zainteresirana za najbolji oblik zbrinjavanja otpada i dizajniranje procesa za razgradnju kemijskih proizvoda nakon uporabe i to sve u skladu s mjerama sprječavanja zagađenja i održivog razvoja (Valavanidis, 2009).

Većina organskih otapala su hlapljivi spojevi (*eng.* Volatile Organic Compounds, VOC's), što im daje veliku prednost u industrijskim procesima. S druge strane, hlapljivost pridonosi i povećanju rizika od vatre ili eksplozija, a njihovim ispuštanjem u atmosferu dolazi do nastanka smoga, ozonskih rupa i globalnog zatopljenja. Nadalje, mnoga konvencionalna hlapljiva otapala su toksična za ljude, životinje i biljke (Samori, 2010).

Budući da se sintetske reakcije organskih spojeva većinom izvode u hlapljivim organskim otapalima sve više se razvijaju alternativna, po čovjeka i okoliš, neškodljiva otapala. Idealno otapalo treba imati nisku hlapljivost, treba biti kemijski i fizički stabilno, treba postojati mogućnost njegove višekratne uporabe, sposobnost recikliranja i laganog rukovanja.

Kako bi se smanjili negativni učinci konvencionalnih otapala, nakon završetka sinteze potrebne su pojačane mjere opreza prilikom rukovanja i njihova zbrinjavanja. Ponovnim korištenjem (recikliranjem) otapala, mogu se znatno smanjiti utrošene količine otapala, no opasnost od potencijalnih nezgoda i dalje je prisutna. Prema prikladnosti uporabe konvencionalna se otapala dijele na pogodna, upotrebljiva i nepoželjna (tablica 1) (Samori, 2010).

**Tablica 1.** Odabir otapala prema prikladnosti uporabe (Samori, 2010)

<b>Pogodna</b>	<b>Upotrebljiva</b>	<b>Nepoželjna</b>
<i>Metanol</i>	<i>Cikloheksan</i>	<i>Pentan</i>
<i>Etanol</i>	<i>Metilcikloheksan</i>	<i>Heksan</i>
<i>Propan-1-ol</i>	<i>Heptan</i>	<i>Diizopropil-eter</i>
<i>Propan-2-ol</i>	<i>Izooktan</i>	<i>Diklormetan</i>
<i>Butan-1-ol</i>	<i>t-butil-metil-eter</i>	<i>Kloroform</i>
<i>t-butanol</i>	<i>Acetonitril</i>	<i>Benzen</i>
<i>Etil-acetat</i>	<i>Tetrahidrofuran</i>	<i>Dimetil-acetat</i>
<i>Izopropil-acetat</i>	<i>Octena kiselina</i>	<i>Ugljikov tetraklorid</i>
<i>Aceton</i>	<i>Ksilen</i>	<i>Dimetoksietan</i>
<i>Metil-etil-keton</i>	<i>Toluen</i>	<i>Piridin</i>

U novije se vrijeme sve više u sintetskim reakcijama rabe nekonvencionalna tzv. *zelena otapala*. Najviše potencijala u istraživanjima su pokazali voda, ionske tekućine, superkritični fluidi i fluorirana otapala, a sve više se izvode i reakcije bez prisutnosti bilo kojeg otapala (*eng.* solventless ili solvent-free).

Međutim voda ne može zamjeniti puno otapala zbog niske topljivosti i stabilnosti mnogih organskih tvari u vodenom mediju. Uporaba superkritičnih tekućina veoma je zanimljiva, ali je zasada tehnički ograničena jer zahtjeva uporabu visokog tlaka i temperature (Lévêque, 2006; Kärkkäinen, 2007).

Zasada se obećavajućom čini zamjena poznatih organskih otapala s otapalima koji se mogu reciklirati a to su ionske tekućine - soli koje su pri sobnoj temperaturi u tekućem stanju. Za razliku od hlapljivih organskih spojeva, ionske tekućine imaju nizak tlak para, ne isparavaju i ne gore tako lako, što rezultira sigurnijim kemijskim procesima. (Kärkkäinen, 2007).

## 2.2. IONSKE TEKUĆINE

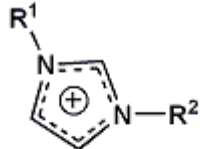
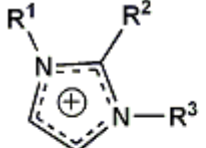
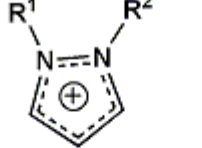

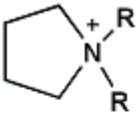
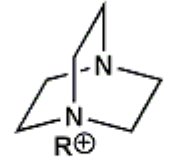
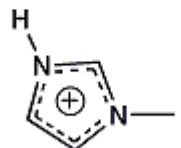
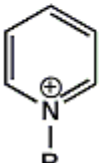
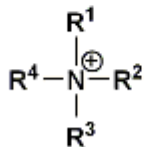
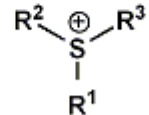
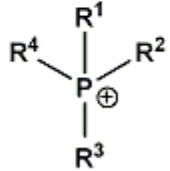
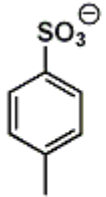
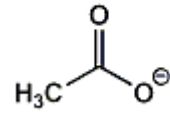
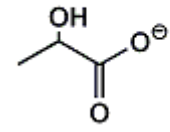
### 2.2.1. Sastav ionskih tekućina

Prva ionska tekućina sintetizirana je 1914. godine, ali tek u zadnjih nekoliko desetljeća ionske tekućine postaju poznate kao moguća zamjena za štetna organska otapala. Njihova nevjerojatna kemijska i fizikalna svojstva potaknula su brojne znanstvenike da istraže njihovu uporabu u različitim područjima: kemijskoj sintezi i analizi, separacijskim procesima, elektrokemiji, mehanici fluida i dr. (Lévêque, 2007).

Po svome sastavu ionske tekućine su soli koje su u potpunosti sastavljene od iona i to od većeg asimetričnog organskog kationa i manjeg organskog ili anorganskog aniona, a tale se pri niskim ( $< 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ili sobnim temperaturama (Ajam, 2005).

Kationi koji ulaze u sastav ionskih tekućina obično su velike organske molekule male simetrije. To su derivati imidazola, piridina, piperidina, pirolidina, amonijaka, fosfora i sumpora. Tipične anorganske anione čine halogenidi ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ), tetrakloraluminat  $[\text{AlCl}_4]^-$ , heksafluorofosfat  $[\text{PF}_6]^-$ , tetrafluorborat  $[\text{BF}_4]^-$  i bis(trifluormetilsulfonyl)imid  $[\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]^-$ , a tipični organski anioni su alkil-sulfati  $[\text{RSO}_4]^-$ , alkil-sulfonati  $[\text{RSO}_3]^-$ , *p*-toluensulfonat  $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3]^-$  i trifluoracetat  $[\text{CF}_3\text{CO}_2]^-$  (tablica 2) (Kärkkäinen, 2007).

**Tablica 2.** Najčešće upotrebljavani kationi i anioni i njihova kiselo-bazna svojstva (Samori, 2010)

	K I S E L E	N E U T R A L N E				B A Z I Č N E
K A T I O N I	 <i>N,N</i> -dialkilimidazolij	 <i>N,N,N</i> -trialkilimidazolij	 1,2-dialkipirazolij	 <i>N</i> -alkiltiazolij	 <i>N</i> -alkilmetilpirolidini	 1-alkil-4-aza-1-azoniabiclo[2.2.2]oktan
	 metilimidazolij	 <i>N</i> -alkilpiridini	 tetraalkilamonij	 trialkilsulfonij	 tetraalkilfosfonij	
A N I O N I	$\text{H}_2\text{PO}_4^\ominus$ hidrogenfosfat $\text{HSO}_4^\ominus$ hidrogensulfat $\text{AlCl}_4^\ominus$ tetrakloraluminat	 4-toluensulfonat	$\text{PF}_6^\ominus$ heksafluorofosfat $\text{CH}_3\text{-SO}_3^\ominus$ metilsulfonat	$\text{BF}_4^\ominus$ tetrafluorborat $\text{R-SO}_3^\ominus$ alkilsulfonat	$\text{NO}_3^\ominus$ nitrat $\text{Cl}^\ominus$ klorid $\text{Br}^\ominus$ bromid	 acetat  laktat $\text{N}^\ominus \equiv \text{N} \equiv \text{N}$ dicijanamid

Kombinacijama različitih kationa i aniona moguće je sintetizirati ionske tekućine s različitim kemijskim i fizikalnim svojstvima. Upravo zato se ionske tekućine opisuju kao *dizajnirana otapala* (eng. designer solvents) jer se njihova svojstva mogu prilagoditi tako da odgovaraju zahtjevima nekog procesa. Moguće je sintetizirati čak  $10^{18}$  ionskih tekućina s različitim kemijskim i fizikalnim svojstvima kao što su talište, gustoća, topljivost, hidrofobnost, kiselost, viskoznost i indeks loma (Ajam, 2005; Kärkkäinen, 2007).

Danas je poznato nekoliko generacija ionskih tekućina (tablica 3):

### 1. ionske tekućine prve generacije

- halogenaluminatne ionske tekućine  
nedostaci: higroskopnost, velika reaktivnost s organskim spojevima zbog čega je ograničena njihova primjena (Bonhote i sur., 1996).

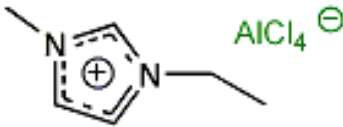
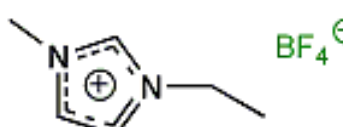
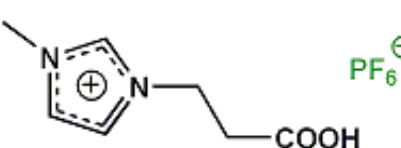
### 2. ionske tekućine druge generacije

- najpopularnije i najviše istražene ionske tekućine sastavljene od 1,3-dialkilimidazolijevoga prstena kao kationa i aniona poput tetrafluorborata, heksafluorofosfata, trifluormetansulfonata (Dupont, 2004).

### 3. ionske tekućine treće generacije

- čine ih anioni koji ne sadrže halogenide [ $C_6H_3CO_2^-$ ,  $C_6H_5SO_3^-$ ,  $(RO)_2PO_2^-$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $HSO_4^-$ ,  $RSO_4^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $BR_4^-$ ,  $RCB_{11}H_{11}^-$ ] (Hough, 2009).

**Tablica 3.** Prikaz generacija ionskih tekućina (Samori, 2010)

1. GENERACIJA (1980-te) Kloraluminatne ionske tekućine	2. GENERACIJA (1990-te) Ionske tekućine stabilne u vodi i na zraku	3. GENERACIJA (2000-te) Ionske tekućine s funkcionalnim skupinama
		

### 2.2.2. Svojstva ionskih tekućina

Neka glavna fizikalno-kemijska svojstva ionskih tekućina su:

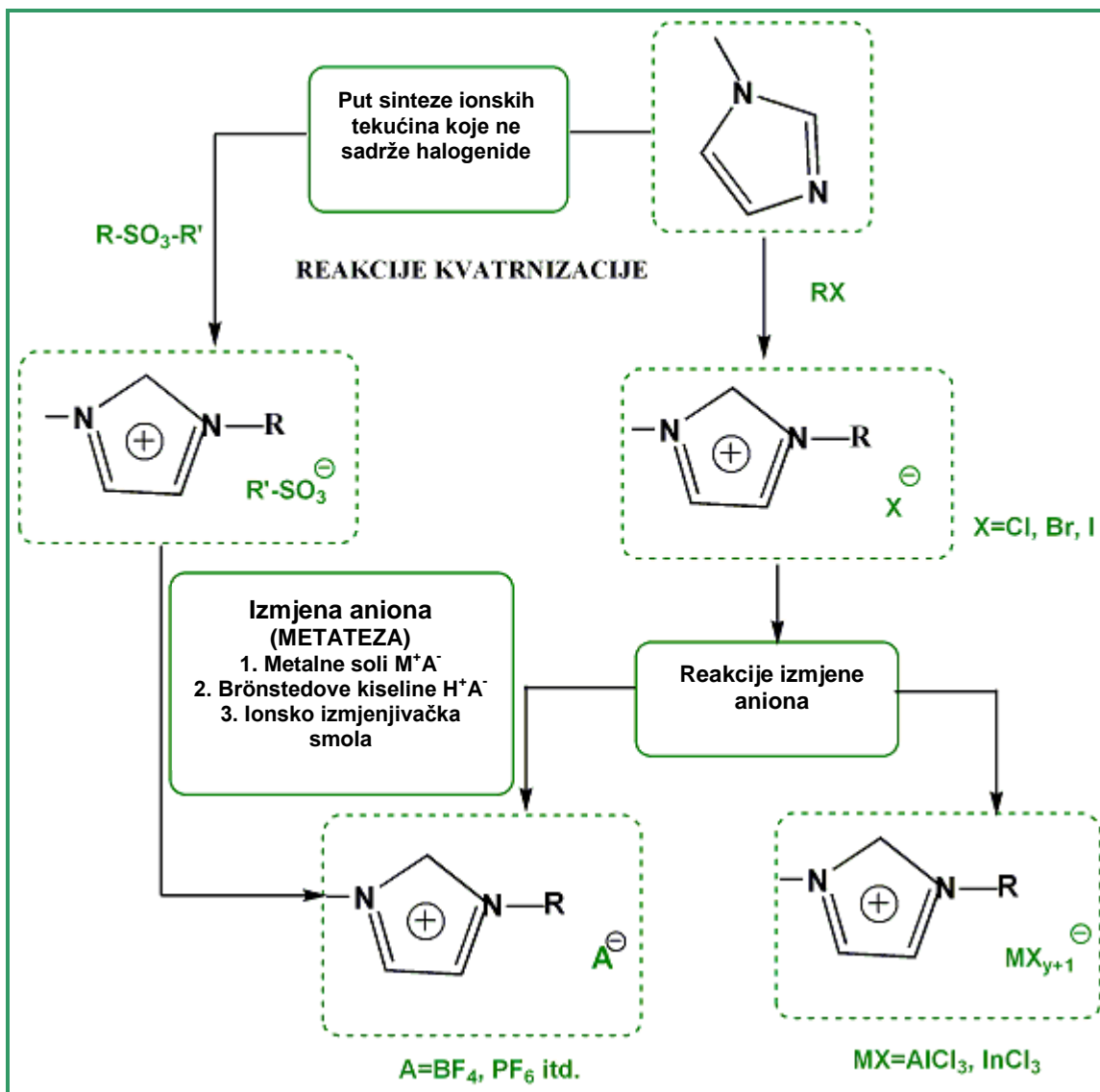
- velika sposobnost otapanja različitih organskih, anorganskih i organometalnih materijala pa se rabe kao otapala, kootapala i katalizatori
- ne miješaju se s alkanima i drugim nepolarnim otapalima pa se mogu rabiti kao dvofazni sustavi
- niske su hlapljivosti što ih čini pogodnim otapalima za reakcije koje se izvode u vakuumu ili pri visokim temperaturama
- u tekućem su stanju u inertnoj atmosferi pri temperaturnom rasponu od 200 do 300 °C
- ponašaju se kao kiseline (Brönsted, Lewis)
- imaju širok raspon elektrokemijske stabilnosti, dobru elektrokemijsku provodljivost kao i visoku ionsku pokretljivost
- izrazito su polarne, minimalno toksične, biorazgradive i mogu se lako reciklirati
- stabilne su na zraku i u vodi (ionske tekućine 2. i 3. generacije)

Upravo ove značajke daju ionskim tekućinama *zeleni karakter*, pa je njihova primjena moguća umjesto uobičajenih industrijskih otapala koja su lako hlapljiva, zapaljiva, toksična i štetna za okoliš (Ajam, 2005).

### 2.2.3. Sinteza ionskih tekućina

Priprava ionskih tekućina može se podijeliti u dva dijela:

1. stvaranje željenih kationa koji se mogu dobiti reakcijama kvaternizacije tercijarnih amina
2. izmjena aniona reakcijama neutralizacije ili reakcijama metateze (slika 1) (Kärkkäinen, 2007)



Slika 1. Reakcija sinteze ionskih tekućina (Samori, 2010).



#### 2.2.4. Priprava ionskih tekućina pomoću nekonvencionalnih metoda

Nekonvencionalne aktivacijske metode, koje proizlaze iz znanstvenih istraživanja u ranim osamdesetima, postale su popularane gotovo u isto vrijeme kada su se pojavile ionske tekućine druge generacije. Mikrovalno zračenje (MW) i ultrazvuk (US) danas su najpoznatije i najviše korištene nekonvencionalne metode u laboratorijskom istraživanju. Mikrovalno zračenje djeluje brzo i dovodi do dielektričnog zagrijavanja polarnih materijala dok ultrazvuk rezultira zanimljivom kemijskom i fizikalnom pojavom kavitacije (Lévêque, 2006).

Laboratoriji koji se bave sintezom, karakterizacijom i uporabom ionskih tekućina brzo su iskoristili veliki potencijal ovih metoda da bi poboljšali, ubrzali i pojednostavili pripravu ionskih tekućina. Zbog svoje ionske prirode ionske tekućine snažno apsorbiraju mikrovalno zračenje. Štoviše, reakcije u kojima se rabe istovremeno mikrovalno zračenje i ultrazvuk uspješno su provedene i u ionskim tekućinama. Time je, po principima *Zelene kemije*, rođena sinergija između nekonvencionalnih metoda (mikrovalno zračenje i ultrazvuk) i nekonvencionalnih otapala (ionske tekućine) (Lévêque, 2006).

##### 2.2.4.1. Mikrovalno zračenje

Početak XX-tog stoljeća farmaceutska je industrija, među prvima započela uporabom mikrovalnog zračenja. Od tada, popularnost mikrovalnog zračenja za brže i efikasnije provođenje kemijskih reakcija bilježi konstantan porast. Jedna od mnogih prednosti uporabe mikrovalnog zračenja je drastično smanjenje trajanja reakcije, pa tako reakcije koje se izvode klasičnim metodama traju danima i satima, dok u mikrovalnom reaktoru traju svega nekoliko minuta (Ajam, 2005).

Mikrovalno zračenje je elektromagnetsko zračenje frekvencijskog opsega od 0,3 do 300 GHz. Mogućnost molekula ili tvari da apsorbiraju i emitiraju mikrovalno zračenje dovodi do pojave mikrovalnog zagrijavanja zbog dipolarne polarizacije i ionske kondukcije.

Prve kemijske reakcije provedene su u klasičnim mikrovalnim pećnicama za domaćinstvo koje ne mogu precizno kontrolirati snagu, temperaturu ili trajanje reakcije.

Stoga, danas postoje različite izvedbe mikrovalnih reaktora za laboratorijske svrhe koji mogu automatski kontrolirati parametre procesa, posebice temperaturu i vrijeme trajanja reakcije (Kärkkäinen, 2007).

U uzorku ozračenom mikrovalnim frekvencijama, dipoli ili ioni smjese osciliraju i pregrupiraju se u izmjeničnom električnom polju. Zagrijavanje nastaje kao posljedica gubitka energije i molekularnog trenja. Mogućnost molekula u uzorku da se orijentiraju uslijed određene frekvencije zračenja u zadanom polju direktno je povezano s količinom topline koja se oslobodi. Sposobnost tvari ili otapala da prevede mikrovalnu energiju u toplinu kod dane frekvencije i temperature određena je s tangensom «faktora gubitka» ( $\tan \delta$ ). Otapala s visokim  $\tan \delta$  mogu apsorbirati više zračenja i razviti više topline (tablica 4) (Hakala, 2009).

**Tablica 4.** Klasifikacija otapala prema apsorpciji mikrovalnog zračenja (MW)  
(Hakala, 2009)

Otapalo	$\tan \delta$	MW apsorpcija
Etanol	0,941	VISOKA
DMSO	0,825	
Metanol	0,659	
Butanol	0,571	
Octena kiselina	0,174	SREDNJA
1,2-dikloretnan	0,127	
Voda	0,123	
Acetonitril	0,062	NISKA
Etil-acetat	0,059	
Aceton	0,054	
Diklormetan	0,042	

Iako za ionske tekućine nisu poznate vrijednosti  $\tan \delta$  svrstava ih se prema apsorpciji mikrovalnog zračenja u kategoriju otapala koja pokazuju srednju apsorpciju. Međutim, ionske tekućine koje se najčešće rabe npr. [bmim][BF<sub>4</sub>] i [bmim][PF<sub>6</sub>] imaju

idealna svojstva kao otapala za primjenu u reakcijama s mikrovalnom aktivacijom. Uz dobru termičku i kemijsku stabilnost, polarni i ionski karakter omogućava im da stupe u interakciju s oba mehanizma prijenosa mikrovalne energije (dipolarna polarizacija i ionska kondukcija).

Na tržištu postoje mikrovalni reaktori različitih proizvođača: CEM, Milestone i Biotage. Svaki reaktor, sadrži posebno posuđe za provođenje reakcija, magnetsko mješalo, sigurnosni prekidač te ekran za podešavanje temperature, tlaka, snage i brzine mješala. Ovisno o dizajnu, količini energije kojom raspolažu, te tipu reakcije koja se provodi, reaktori mogu biti složenije ili jednostavnije izvedbe (slika 2) (Kappe i Dallinger, 2005).



**Slika 2.** Mikrovalni reaktor (Anonymous, 2010).

Tijekom reakcije, jedan od parametara održava se konstantnim (najčešće temperatura), s time da se u reakcijsko vrijeme ne ubrajaju sekunde (15-30) potrebne za zagrijavanje i za hlađenje reakcijske smjese.

U klasičnim organskim sintezama, reakcijska smjesa se zagrijava preko izmjenjivača topline ili nekog drugog grijaćeg izvora (npr. vodena kupelj) tako da se toplina prenosi s toplijeg na hladnije tijelo. Ova metoda prijenosa toplinske energije je

spora i neučinkovita jer ovisi o toplinskoj provodnosti različitih materijala. Stoga da bi se postigla određena temperatura u reakcijskoj smjesi, mora se uložiti više energije (Kappe i Dallinger, 2005).

Primjena mikrovalnog zračenja pokazuje mnoge prednosti s obzirom na klasične metode zagrijavanja. Mikrovalnim zagrijavanjem omogućeno je direktno zagrijavanje "jezgre" reakcijske smjese što rezultira boljim i bržim zagrijavanjem. Upravo zato je znatno skraćeno vrijeme trajanja reakcije uz veći prinos i bolju konverziju supstrata u produkt. Dobiveni produkt je čišći te je olakšana njegova izolacija iz reakcijske smjese (Kärkkäinen, 2007).

Također, viša temperatura reakcije može se postići kombiniranjem ubrzanog mikrovalnog zračenja i hermetički zatvorene posude (npr. autoklav) što je pogodno za otapala s nižom točkom vrelišta, koja se u zatvorenoj posudi pod tlakom mogu zagrijavati na temperature znatno više od točke vrelišta (Kärkkäinen, 2007).

Pomoću mikrovalne aktivacije vrijeme reakcije se znatno skraćuje, stoga je priprava ionskih tekućina pomoću mikrovalnog zračenja posebno korisna kod reakcija kvaternizacije jer su one spore i dugo traju (Kärkkäinen, 2007).

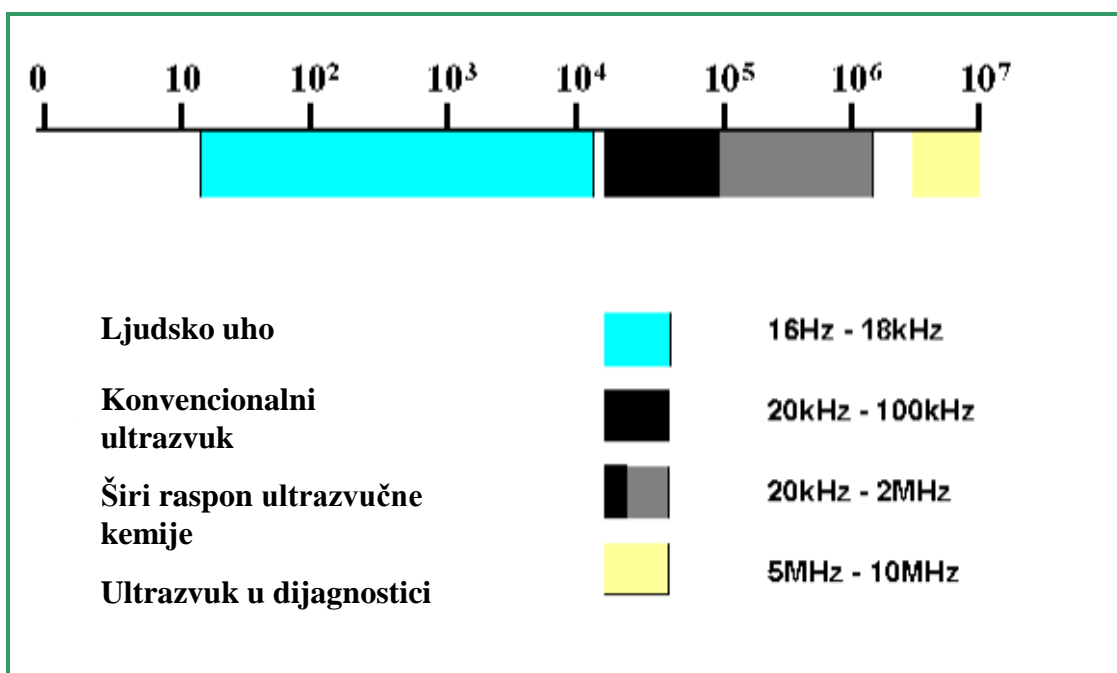
#### **2.2.4.2. Ultrazvuk**

Pokretačka snaga koja je dovela do nagle uporabe ultrazvuka u organskoj sintezi ima korijen u povećanju zahtjeva za ekološki čistom tehnologijom koja drastično smanjuje proizvodnju otpada. Ultrazvuk može ponuditi *čišće reakcije* poboljšanjem prinosa proizvoda, povećanjem selektivnosti, regeneracije proizvoda i kvalitete. Ova metoda dopušta uporabu neaktivnih i sirovih reagenasa te vode kao otapala pa je zato ultrazvuk netoksičan. Ultrazvuk se primjenjuje za poboljšanje tradicionalnih reakcija koje rabe skupe reagense, jake kiseline, za reakcije koje dugo traju, za reakcije koje se odvijaju pri visokim temperaturama te za reakcije koje imaju nezadovoljavajuće prinose. Karakteristika ultrazvuka je da se prenosi kroz bilo koju tvar koja posjeduje elastična svojstva, a može postojati u sva tri agregatna stanja – kruto, tekuće i plinovito (slika 3).



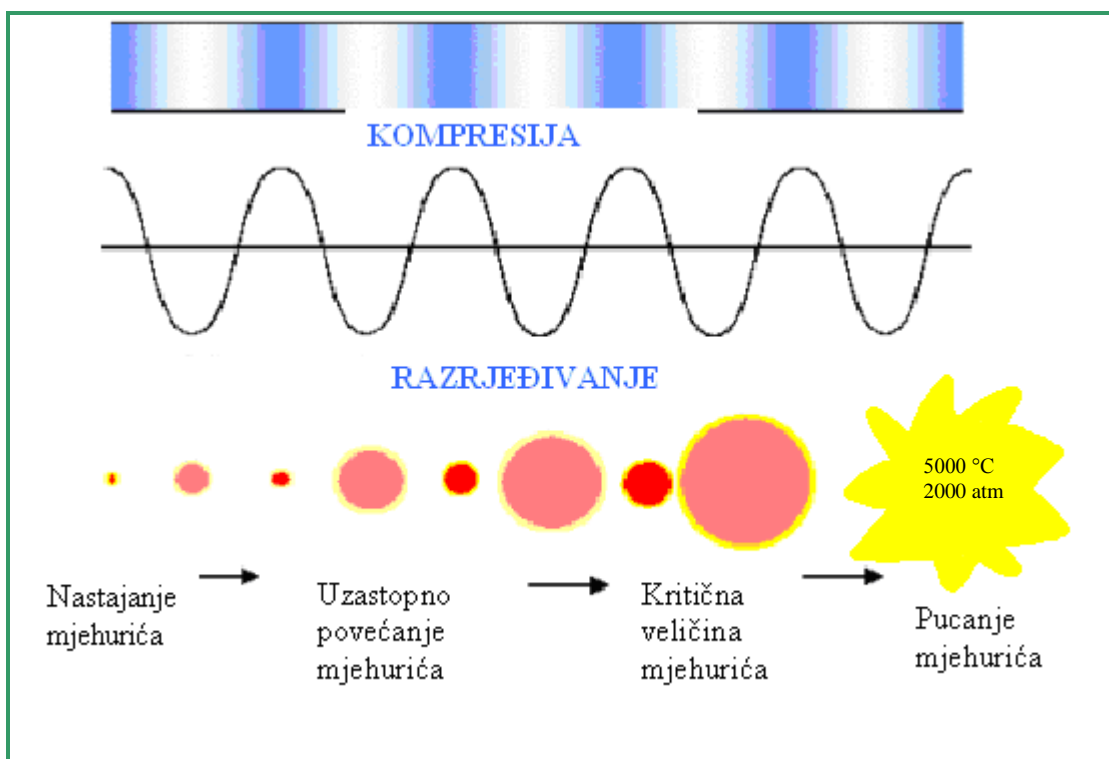
Slika 3. Ultrazvučni reaktor (vlastita fotografija).

Ultrazvuk je naziv za zvučne valove frekvencije veće od frekvencija koje ljudsko uho može čuti, odnosno veće od 16 kHz i valne duljine između 7,0 i 0,015 cm (slika 4).



Slika 4. Frekvencija zvuka (Mason, 2002).

Ultrazvučni valovi se mogu prenositi kroz bilo koji materijal koji posjeduje elastični karakter. Kretanje izvora zvuka prenosi se na čestice medija, koje osciliraju u smjeru valova koji mogu biti longitudinalne i transferzalne prirode. Uporaba ultrazvuka u kemijskim reakcijama u otopini stvara specifične aktivacije koje se temelje na fizikalnom fenomenu kavitacije. Kavitacija je proces u kojem mehanička aktivacija uništava snagu molekule u tekućoj fazi. Ovaj proces se odnosi na nastajanje i kasniji dinamički “život” mjehurića u tekućinama. Karakteristika ultrazvuka je da nakon razrjeđivanja (širenja) tekućine slijedi kompresija u kojoj nagli pad tlaka oblikuje male, oscilirajuće mjehuriće plinovitih tvari. Ovi mjehurići mogu biti popunjeni s plinom ili parom, organskim otapalima, biološkim tekućinama, tekućim helijem, rastaljenim metalima ili drugim tekućinama. Mjehurići se šire sve dok ne postignu kritičnu (nestabilnu) veličinu, nakon čega slijedi pucanje (kolaps) mjehurića (slika 5) (Mason, 1997; Sarpong, 2003).



**Slika 5.** Ponašanje mjehurića u otopini (Cheek, 2002).

U početku je uporaba ultrazvuka bila ograničena, međutim danas se ultrazvuk sve više rabi u različitim kemijskim reakcijama, što je rezultiralo poddisciplinom u kemiji pod nazivom *Ultrazvučna kemija* (Mason, 1997).

## 2.3. ASIMETRIČNA REDUKCIJA AROMATSKIH KETONA

### 2.3.1. Asimetrična redukcija aromatskih ketona s metalnim hidridima

Asimetrična redukcija aromatskih ketona u kiralne alkohole klasičan je primjer reakcije s potencijalom da se iz nekiralnih polaznih materijala proizvedu kiralni spojevi koji se primjenjuju kao prekursori i intermedijari u sintezi lijekova, agrokemikalija, feromona, mirisa, aroma i drugih industrijski važnih spojeva.

Uobičajeno se takav proces provodi pomoću metalnih hidrida, natrijeva tetrahidroborata ( $\text{NaBH}_4$ ) i litijeva tetrahidroaluminata ( $\text{LiAlH}_4$ ) kao reducirajućih sredstava. Ovi metalni hidridi su nekiralna reducirajuća sredstva te je pomoću njih moguće dobiti alkohole kao racemične smjese ili pojedinačne izomere ovisno o polaznoj sirovini i o kiralnosti otopine u kojoj se provodi reakcija (Schwartz, 2002).

Oba metalna hidrida su donori hidrid-iona, koji je snažan nukleofil. Litijev tetrahidroaluminat je veoma snažno reducirajuće sredstvo koje ne reagira samo s aldehidima i ketonima, već i s drugim spojevima koji sadrže karbonilnu skupinu, dok je natrijev tetrahidroborat selektivnije i mnogo blaže sredstvo redukcije.

Da bi se kontrolirao opseg redukcije  $\text{NaBH}_4$  pronađeni su brojni supstituirani borovi hidridi, a mnogi od njih su već i komercijalno dostupni. Ekonomska i ekološka pitanja koja postaju sve aktualnija zahtijevaju da se kemijske reakcije provode s ekološki sigurnijim sirovinama, zbog toga veću pozornost izazivaju organske reakcije koje se odvijaju bez prisutnosti otapala (*eng.* solvent-free), a prednost im je jednostavno rukovanje, ušteda energije te izbjegavanje opasnih i toksičnih otpadnih otapala (Zeynizadeh, 2005).

### 2.3.2. Asimetrična redukcija aromatskih ketona u ionskim tekućinama

U posljednje se vrijeme u sintezi organskih spojeva sve više umjesto hlapljivih organskih otapala rabe ionske tekućine u kojima se može izvoditi i redukcija natrijevim tetrahidroboratom. Najčešće upotrebljavana ionska tekućina u reakcijama redukcije s natrijevim tetrahidroboratom je 1-butil-3-metilimidazolijev tetrafluorborat u kojem se



natrijev tetrahidroborat dobro otapa. Jedna od prednosti je i hidrofilnost te ionske tekućine, a hidrofobnost aromatskog alkohola pojednostavljuje izdvajanje dobivenog spoja dodavanjem vode u reakcijsku smjesu. Prednost je i ta što se ionska tekućina može reciklirati i ponovno upotrebljavati u reakcijama (Xu, 2004).

U ionskim tekućinama izvode se i reakcije biotransformacije s mikroorganizmima i enzimima. Tako su Lou i sur. pripravili kiralni, enantiomerno čisti alkohol (S)-1-trimetilsililetanol pomoću asimetrične redukcije acetiltrimetilsilana imobiliziranim stanicama kvasca *Saccharomyces cerevisiae* u ionskim tekućinama [bmim]PF<sub>6</sub> i [bmim]BF<sub>4</sub>. Reakcija provedena u ionskoj tekućini je bila upješnija od one provedene u puferskoj otopini i heksanu. Ionske tekućine pokazuju dobru biokompatibilnu usklađenost sa stanicama, odlične početne brzine reakcija, maksimalne konverzije supstrata i stabilnost stanica. Razlog za takve rezultate bi mogla biti interakcija ionskih tekućina i nabijenih skupina na membrani stanica i supstrata pri čemu se mijenja naboj membrane, ona postaje propusnija i supstrat može lakše ući u stanicu (Lenourry, 2005; Lou, 2006; Wang, 2009).

### 2.3.3. Asimetrična reakcija aromatskih ketona s mikroorganizmima

U novije vrijeme sve više se kiralni, optički aktivni spojevi dobivaju reakcijama biotransformacije s mikroorganizmima i enzimima, među kojima je pekarski kvasac (*Saccharomyces cerevisiae*) mikroorganizam koji se najviše upotrebljava. Kvasac je idealan "reagens" zbog pristupačnosti, niske cijene, laganog rukovanja i netoksičnosti. U odnosu na katalizatore koji se rabe u klasičnim organskim sintezama pekarski kvasac manje zagađuje okolinu jer je biorazgradljiv, a reakcije s njim uglavnom se izvode u vodi.

Potrebno je naglasiti da se biotransformacije s kvascem mogu zakomplicirati različitim sporednim reakcijama, a zbog velike količine biomase i izdvajanje proizvoda je komplicirano, pa se češće rabe imobilizirane stanice kvasca. Bioredukcije pomoću imobiliziranih stanica su kemijski veoma specifične i stereospecifične i za endogene supstrate i za sintetske kemijske spojeve. Stereokemijski ishod bioredukcije se može



predvidjeti Prelogovim modelom za redukciju prokiralnih ketona (Csuk i Glänzer, 2000; Blanchard, 2006).

#### 2.3.4. Asimetrična redukcija aromatskih ketona s biljkama

Asimetrična redukcija aromatskih ketona može se provesti uporabom različitih biljaka kao biokatalizatora, a mogu se rabiti kao kalusna kultura stanica, suspenzijska kultura stanica, imobilizirane biljne stanice te djelovi svježih biljaka. Neki autori su u svojim radovima uspoređivali učinkovitost diferenciranih i nediferenciranih stanica te su došli do zaključka da se sa nediferenciranim stanicama dobivaju manji prinosi i stanice se ne mogu ponovno rabiti, dok su diferencirane stanice bile mnogo učinkovitije (Mironowcz, 2004; Sacchetti, 2006).

Biljke, koje se rabe kao biokatalizatori u asimetričnim redukcijama različitih sintetskih prokiralnih ketona su : jabuka (*Malus pumila*), bundeva (*Cucurbita pepo*) mrkva (*Daucus carota*), krastavac (*Cucumis sativus*), luk (*Allium cepa*), krumpir (*Solanum tuberosum*), rotkvica (*Raphanus sativus*), slatki krumpir (*Ipomea batatas*), gardenija (*Gardenia jasminoides*), duhan (*Nicotiana tabacum*) i mnoge druge. Dokazano je da se s tim biljkama, odnosno njihovim enzimima mogu reducirati ketoni s visokom enantioselektivnošću. To se može iskoristiti kao alternativa pekarskom kvascu i kulturama stanica zbog dostupnosti biljaka, jednostavnih uvjeta u kojima se reakcije odvijaju te uporabi čiste vode bez potrebe prisutnosti izvora ugljika (Lai, 2008).

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. MATERIJALI

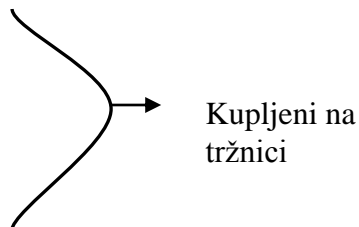
#### 3.1.1. Biokatalizatori:

Mrkva (*Daucus carota* L.)

Celer (*Apium graveolens* L)

Hren (*Armoracia rusticana*)

Grah (*Vulgaris* sp.)



#### 3.1.2. Kemikalije

Pri sintezi spojeva korištene su sljedeće organske i anorganske supstancije:

##### 3,4-dimetilacetofenon

p.a ALDRICH

( $M=148,20 \text{ g mol}^{-1}$ ;  $\rho=1,001 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $t_v = 47 - 50 \text{ }^\circ\text{C}$ )

##### 1-metilimidazol, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$

p.a ACROS

( $M = 82,11 \text{ g mol}^{-1}$ ;  $\rho= 1,03 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $t_v = 198 \text{ }^\circ\text{C}$ )

##### 1-brompentan., $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Br}$

p.a ALDRICH

( $M= 151,05 \text{ g mol}^{-1}$ ;  $\rho= 1,21 \text{ g cm}^{-3}$ ;  $t_v = 130 \text{ }^\circ\text{C}$ )

##### Natrijev tetrahidridoborat, $\text{NaBH}_4$

p.a ALDRICH

( $M= 37,83 \text{ g mol}^{-1}$ ;  $\rho= 1,07 \text{ g cm}^{-3}$ )

##### Amonijev tetrafluorborat, $\text{NH}_4\text{BF}_4$

p.a ALDRICH

( $M= 109,79 \text{ g mol}^{-1}$ )

U radu su korištena otapala: aceton, acetonitril, dietil-eter, diklormetan, izopropanol, metanol, n-heksan, petroleter, voda

Sve upotrijebljene kemikalije i otapala bili su analitičke čistoće.

### 3.1.3. Oprema

Infracrveni spektri (IR) snimljeni su u KBr-u na spektrofotometru BOMEM, Hertman & Brown, MB-Series, a valni brojevi ( $\nu$ ) izraženi su u  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  i  $^{13}\text{C-NMR}$ -spektri snimljeni su u deuteriranom dimetilsulfoksidu (DMSO-  $d_6$ ) na aparatu VARIAN XL-GEM 300. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (TMS,  $\delta = 0,00$  ppm) kao unutrašnjem standardu. Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet.

Tijek reakcije praćen je kromatografski na komercijalno dostupnim pločicama silikagela, DC-Aluifolien Kieselgel 60 F-254, Merck, debljine sloja 0,25 mm u smjesi otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v).

Kromatografsko čišćenje produkata izvedeno je kolonskom kromatografijom na silikagelu veličine zrna 0,063-0,2 mm, "Merck", a čisti produkt je eluiran smjesom otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v).

Kromatogrami su detektirani UV-lampom pri valnim duljinama 254 i 366 nm.

Reakcije su izvedene u mikrovalnom reaktoru Micro SYNTH platform, Milestone, Italija.

Reakcije su izvedene u ultrazvučnom reaktoru BANDELIN s ultrazvučnom sondom VS 70 T (12,7 mm)

Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) provedena je na instrumentu SHIMADZU LC-20 System uz UV detector pri valnoj duljini od 254 nm. Korištena je analitička kolona s kiralnim punilom Chiralcel OB-H dimenzija 25 cm x 4,6 mm, Daicel, Japan, s pokretnom fazom n-heksan : izopropanol (90:10, v/v).

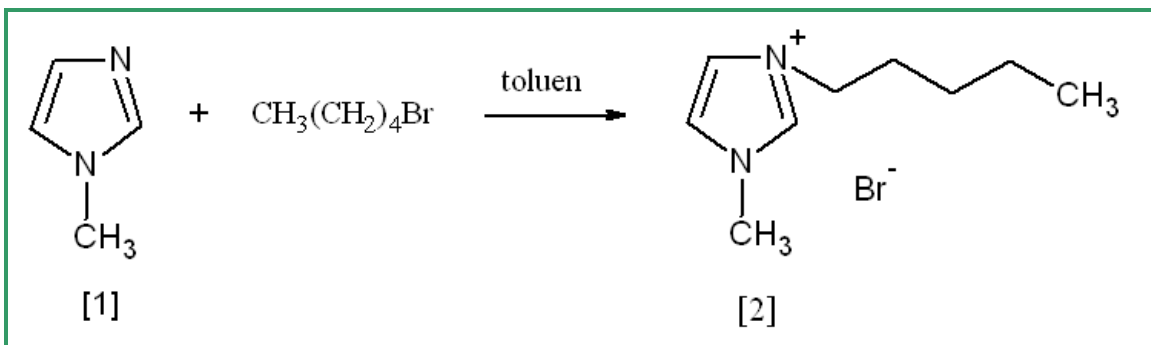
Plinska kromatografija (GC) rađena je na instrumentu HP Series II 5890 uz plameno ionizacijski detektor i uz PC-računarski program za prikupljanje i obradu kromatografskih podataka. Korištena je kiralna kapilarna kolona  $\beta$ -DEX 225 (30 m x 0,25 mm x 0.25  $\mu$ m). Ostali uvjeti: pećnica  $t_1 = 80$  °C (2 min),  $t_2 = 180$  °C ( $\Delta t = 5$  °C/min), injektor 250 °C, plin nosioc N<sub>2</sub> (tlak 100 kPa), detektor 300 °C.

Ekperimenti asimetrične redukcije s biljnim materijalom provedeni su na tresilici tvrtke Fisher Bioblock Scientific na sobnoj temperaturi i kod 200 °/min.

Uparavanja su izvedena na rotacijskom vakuum-uparivaču DEVAROT, Slovenija.

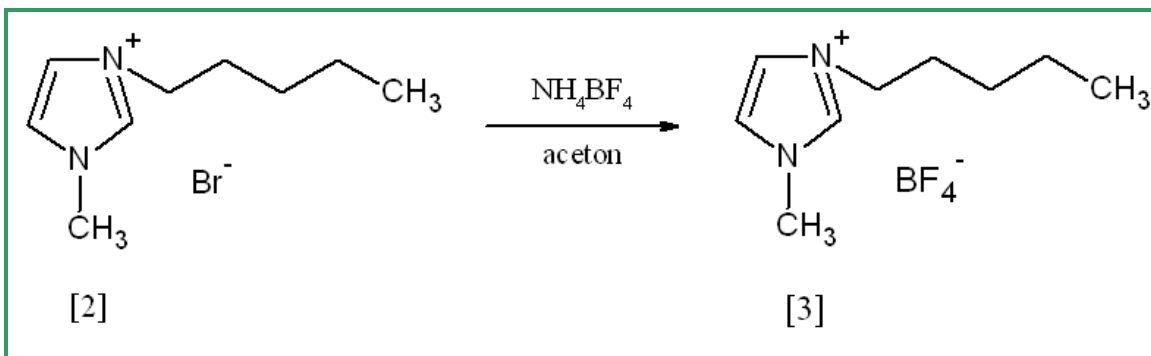
## 3.2. METODE RADA

### 3.2.1. Priprava 3-metili-1-pentoksimidazolijeva bromida [2]



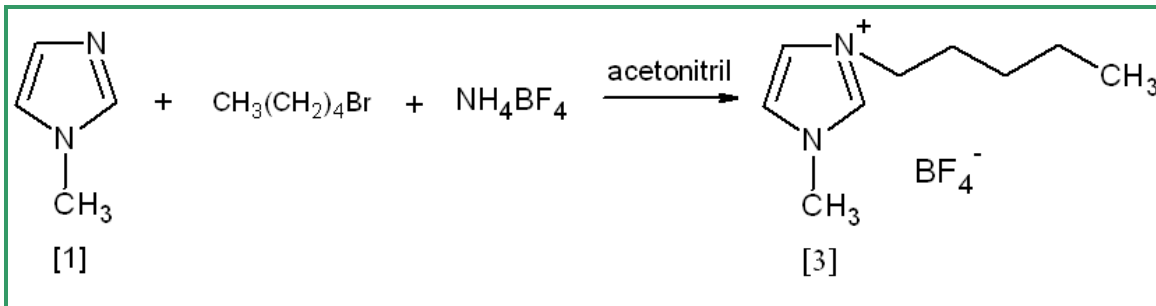
U tikvicu s okruglim dnom od 100 mL doda se 1-metilimidazol (3,18 g; 0,04 mol), toluen (30 mL) te uz hlađenje i miješanje lagano dokapa 1-brompentan (5,44 g; 0,04 mol). Reakcijska smjesa se miješa još neko vrijeme na sobnoj temperaturi, potom zagrije na 60 °C i pri toj temperaturi drži 3 sata, a nakon toga miješa na sobnoj temperaturi još 24 sata. Nakon uklanjanja neizreagiranih sirovina ispiranjem s dietil-eterom, reakcijska smjesa se upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobiven je **3-metil-1-pentoksiimidazolijev bromid [2]** kao žućkasta tekućina (7,65 g; 79,70 %).

### 3.2.2. Priprava 3-metil-1-pentoksiimidazolijeva tetrafluorborata [3]



U tikvicu s okruglim dnom dodaju se 3-metil-1-pentoksiimidazolijev bromid (7,65 g; 0,0328 mol), amonijev tetrafluorborat u 10 %-nom suvišku (3,78 g; 0,0368 mol) i aceton (30 mL). Reakcija se odvija na sobnoj temperaturi (25 °C) tijekom 24 sata. Nakon završetka reakcije nastali amonijev bromid uklanja se filtracijom preko filter-papira, a filtrat ostavi u hladnjaku 5 sati. Mogući zaostali amonijev bromid uklanja se filtracijom preko celita, a filtrat potom upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobiven je **3-metil-1-pentoksiimidazolijev tetrafluorborat [3]** kao narančasta viskozna tekućina (6,61 g; 83,97 %).

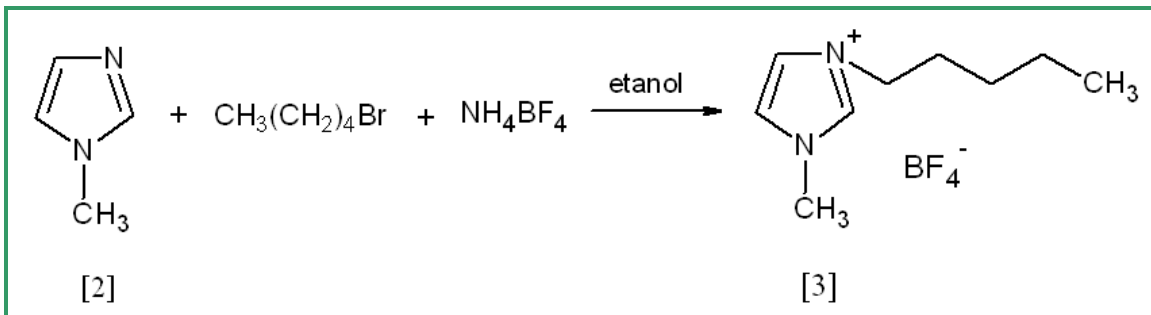
**3.2.3. Priprava 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata u jednom stupnju**  
 (“one pot” synthesis)



U Erlenmeyerovu tikvicu od 50 mL stavi se 1-metilimidazol (1,65 g; 0,02 mol), 1-brompentan (3,26 g; 0,02 mol) i amonijev tetrafluorborat (2,41 g; 0,022 mol). Reakcija se provodi uz refluks pri 80 °C uz miješanje 4,5 sati. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se razrijedi acetonitrilom (20 mL), a nastala sol (amonijev bromid) ukloni filtracijom preko celita. Nakon uparavanja na rotacijskom vakuum-uparivaču dobiven je **3-metil-1-pentilimidazolijev tetrafluorborat [3]** kao narančasta viskozna tekućina (0,84 g; 17,50 %).

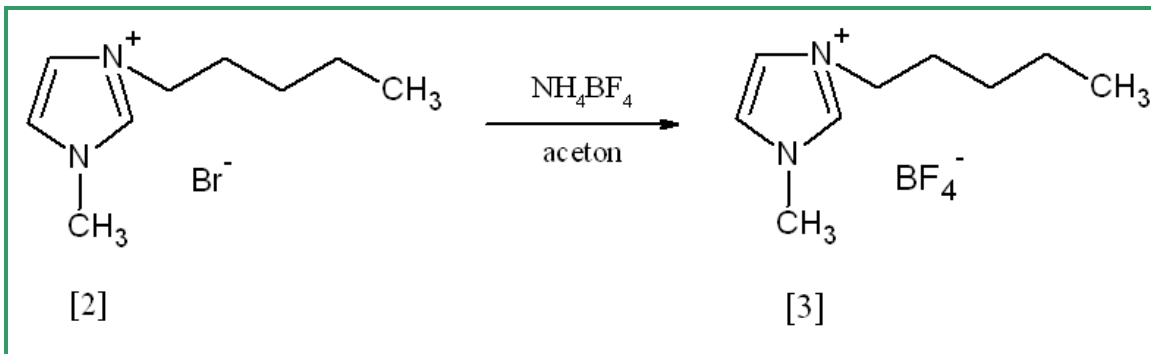


**3.2.4. Priprava 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata u jednom stupnju ("one pot" synthesis) u mikrovalnom reaktoru**

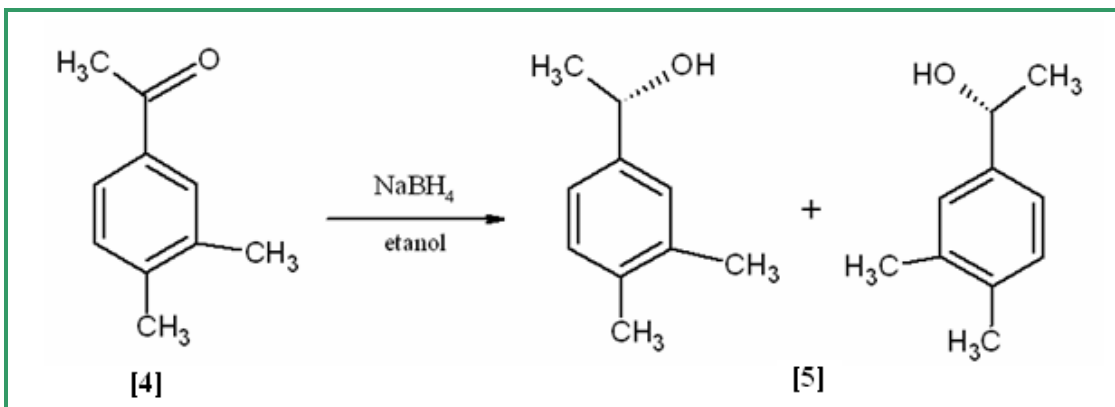


U tikvicu s okruglim dnom od 50 mL snabdjevenu s povratnim hladilom stavi se 1-metilimidazol (1,94 g; 0,02 mol), 1-brompentan (2,80 g; 0,022 mol), amonijev tetrafluorborat (2,31 g, 0,022 mol) i etanol (10 mL). Reakcija se izvodi u mikrovalnom reaktoru 4 sata pri temperaturi 70 °C (100 W). Nakon završene sinteze iz dobivene reakcijske smjese se upari etanol na rotacijskom vakuum-uparivaču, a potom se reakcijska smjesa izlije u aceton (25 mL), filtrira preko celita i aceton upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobiven je **3-metil-1-pentilimidazolijev tetrafluorborat [3]** kao narančasta viskozna tekućina (4,42 g; 92,00 %).

**3.2.5. Priprava 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata u jednom stupnju ("one pot" synthesis) u ultrazvučnom reaktoru**

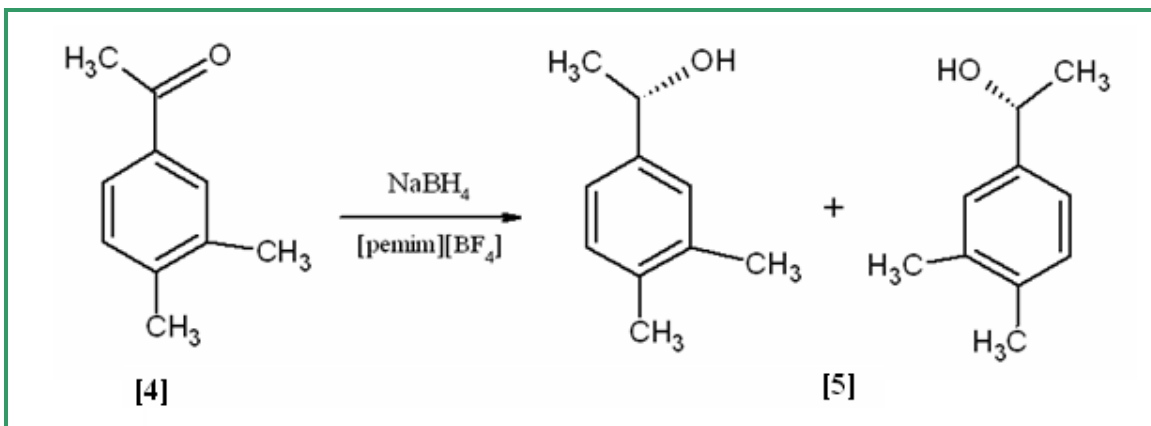


U plastičnu čašu od 100 mL stavi se 1-metilimidazol (1,94 g; 0,02 mol), 1-brompentan (2,80 g; 0,022 mol), amonijev tetrafluorborat (2,31 g; 0,022 mol) i aceton (25 mL). Reakcija se izvodi u ultrazvučnom reaktoru pri 20 kHz uz konstantno hlađenje reakcijske smjese ledenom kupelji. Nakon 2,5 sati reakcijska smjesa se filtrira preko celita da se ukloni nastala sol i upari na rotacijskom vakuum-uparivaču da se ukloni aceton. Dobiven je **3-metil-1-pentilimidazolijev tetrafluorborat [3]** kao narančasta viskozna tekućina (5,01 g; 95,00 %).

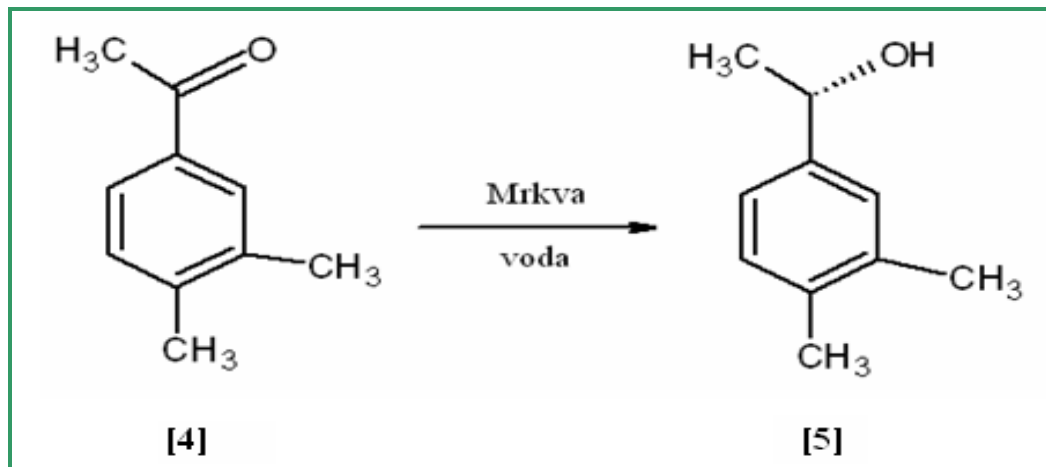
3.2.6. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona s  $\text{NaBH}_4$  u etanolu

U Erlenmeyerovoj tikvici od 50 mL otopi se  $\text{NaBH}_4$  (0,5 g; 0,013 mol) u 10 mL etanola i miješa staklenim štapićem. Nakon nekoliko minuta polagano se dokapava 3,4-dimetilacetofenon (1,3 g; 0,0087 mol). Reakcijska smjesa miješa se 15 minuta, a potom zakiseli 3 M HCl (5 mL). Grijanjem na 78 °C odvoje se 2 sloja. Miješanje se nastavlja još 20 min, a nakon toga se nastali alkohol ekstrahira dietil-eterom (20 mL). Eterski ekstrakt se suši nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrira i upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobiveno svijetlo žuto ulje pročišćava se na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v) kao eluens. Dobiven je **(R,S)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol** (0,56 g; 43,73 %; e.v. 50 %;  $R_f = 0,43$ ).

3.2.7. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona s NaBH<sub>4</sub> u ionskoj tekućini

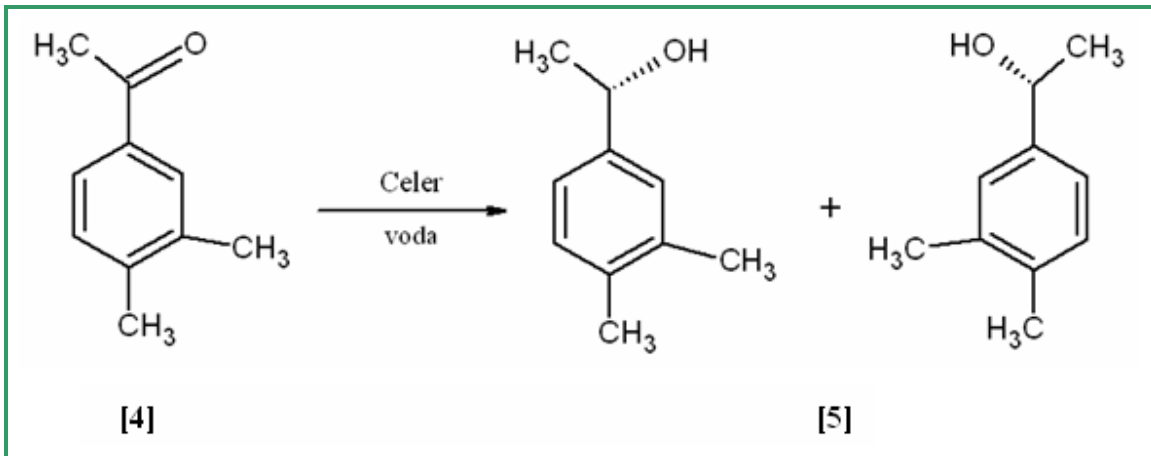


U Erlenmeyerovu tikvicu od 50 mL stavi se ionska tekućina (4,25 g; 0,0177 mol) te se u njoj otopi natrijev tetrahidroborat (0,252 g; 0,0066 mol) uz miješanje 20 min. Potom se tijekom 10 min polako dokapava 3,4-dimetilacetofenon (0,74 g; 0,005 mol). Reakcija traje 30 min i nakon završetka se doda voda (10 mL). Vodeni sloj se odvoji od dobivenog alkohola ekstrakcijom s dietil-eterom (2 x 30 mL). Eterski ekstrakt se suši nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrira i upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobiveno svijetlo žuto ulje pročišćava se na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v) kao eluens. Dobiven je (**R**)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol (0,51 g; 69,28 %; e.v. 84,9 %; R<sub>f</sub> = 0,43). U vodeni dio se doda diklormetan i ta se smjesa miješa 20 min. Nakon toga se otapalo upari na rotacijskom vakuum-uparivaču i dobije se reciklirana ionska tekućina.

**3.2.8. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću mrkve***(Daucus carota L.)*

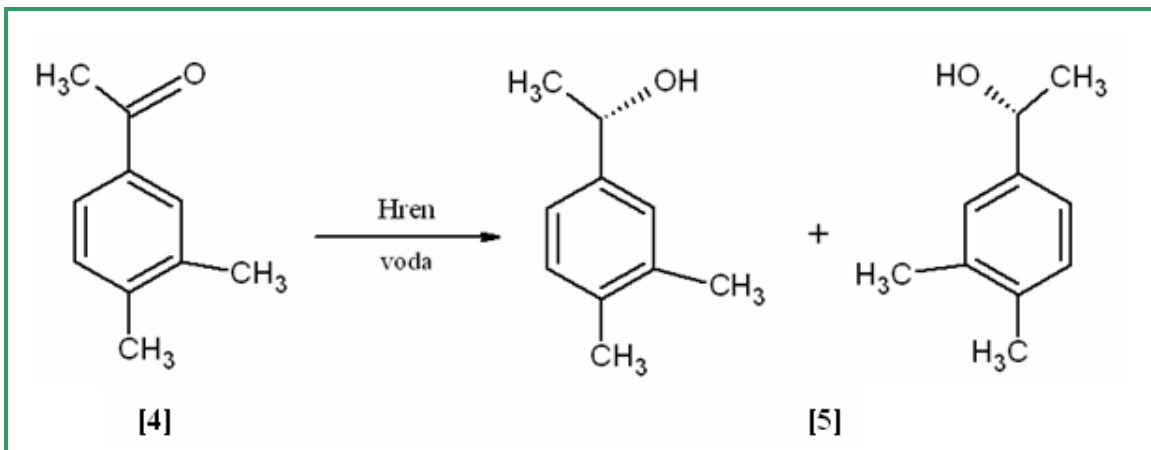
U Erlenmeyerovu tikvicu od 1000 mL stavi se 97,5 g mrkve (*Daucus carota* L.) narezane na komadiće približne veličine 5 mm x 5 mm x 2mm, 400 g vode i ostavi se na tresilici 15 minuta. Nakon toga se dokapa 3,4-dimetilacetofenon (0,5 g; 0,0034 mol) i ostavi miješati 3 dana. Kada je reakcija gotova, reakcijska smjesa se filtrira preko naboranog filter-papira, komadići mrkve se isperu etil-acetatom i dalje se vrši ekstrakcija etil-acetatom (5x 100 mL). Etil-acetatni ekstrakt se suši nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrira i upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobivena je tamno smeđa viskozna tekućina koja se pročišćava na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v) kao eluens. Dobiven je (*S*)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol (0,36 g; 71,93 %; e.v. 95,16 %;  $R_f=0,43$ ).

## 3.2.9. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću celera

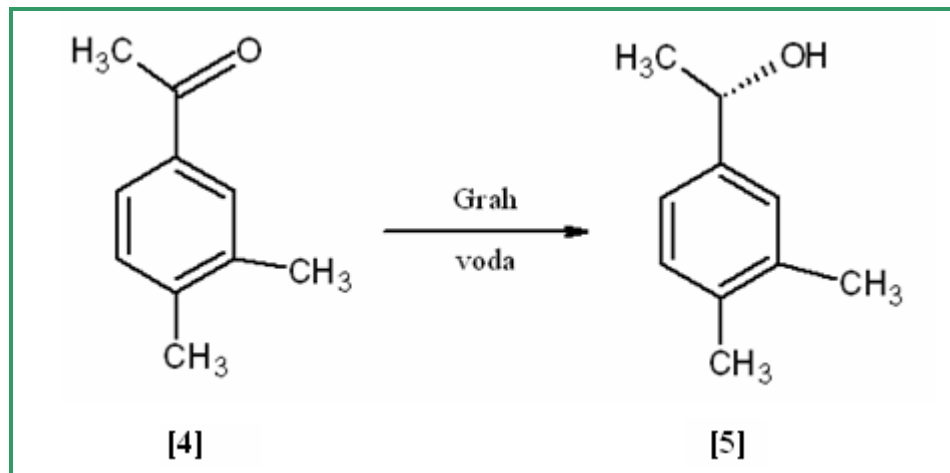
*(Apium graveolens L.)*

U Erlenmeyerovu tikvicu od 1000 mL stavi se 100 g celera (*Apium graveolens* L.) narezanog na komadiće približne veličine 5 mm x 5 mm x 2mm, 400 g vode i ostavi se na tresilici 15 minuta. Nakon toga se dokapa 3,4-dimetilacetofenon (0,5 g; 0,0034 mol) i ostavi miješati 3 dana. Kada je reakcija gotova, reakcijska smjesa se filtrira preko naboranog filter-papira, komadići celera se isperu etil-acetatom i dalje se vrši ekstrakcija etil-acetatom (5x 100 mL). Etil-acetatni ekstrakt se suši nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrira i upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobivena je žućkasta tekućina koja se pročišćava na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v) kao eluens. Dobiven je **1-(3,4-dimetilfenil)etanol** (0,33 g; 65,93 %; *S*(-)-enantiomer = 63,66 %; *R*(+)-enantiomer = 36,64%; *R<sub>f</sub>* = 0,43).

## 3.2.10. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću hrena

*(Armoracia rusticana)*

U Erlenmeyerovu tikvicu od 1000 mL stavi se 90,3 g hrena (*Armoracia rusticana*) narezanog na komadiće približne veličine 5 mm x 5 mm x 2mm, 400 g vode i ostavi na tresilici 15 minuta. Nakon toga se dokapa 3,4-dimetilacetofenon (0,45 g, 0,003 mol) i ostavi miješati 3 dana. Kada je reakcija gotova, reakcijska smjesa se filtrira preko naboranog filter-papira, komadići hrena se isperu etil-acetatom i dalje se vrši ekstrakcija etil-acetatom (5x 100 mL). Etil-acetatni ekstrakt se suši nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtrira i upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobivena je žućkasta tekućina koja se pročišćava na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v) kao eluens. Dobiven je **1-(3,4-dimetilfenil)etanol** (0,24 g; 54,34 %; e.v. 50 %;  $R_f = 0,43$ ).

**3.2.11. Asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona pomoću graha***(Vulgaris sp.)*

U Erlenmeyerovu tikvicu od 1000 mL zatvorenu vatenim čepom stavi se oprani grah (*Vulgaris sp.*) (50 g) i 400 g deionizirane vode i smjesa ostavi 24 sata na tresilici. Potom se polagano doda 3,4-dimetilacetofenon (0,54 g; 0,0037 mol), tikvica zatvori novim vatenim čepom te ostavi na tresilici daljnjih 24 sata. Nakon toga, reakcijska smjesa se filtrira i grah dobro ispere deioniziranom vodom (3 x 100 mL). Sakupljeni filtrat se ekstrahira kloroformom (5 x 200 mL). Dobiveni kloroformni ekstrakt se suši nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , i upari na rotacijskom vakuum-uparivaču. Dobivena je žućkasta tekućina koja se pročišćava na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v) kao eluens. Dobiven je **(S)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol** (0,27 g; 50,00 %; e.v. 99,9%;  $R_f = 0,43$ ).



## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Ideja ovog rada bila je da se na primjeru redukcije aromatskog ketona 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol primjene principi *Zelene kemije*, a to znači da se sama reakcija izvede u ekološki prihvatljivim *zelenim otapalima* (voda, ionska tekućina), da se odgovorajuća ionska tekućina sintetizira nekonvencionalnim *zelenim metodama* (mikrovalna i ultrazvučna aktivacija) i na kraju da se za redukciju primjene ekološki neškodljivi, *zeleni biokatalizatori* (biljke).

Da bi se redukcija mogla provesti po principima *Zelene kemije* sintetizirana je nova ionska tekućina 3-metil-1-pentoksiimidazolijev tetrafluorborat klasičnim načinom (dvostupanjska sinteza), a istražene su i tri nove metode sinteze ionskih tekućina: klasična jednostupanjska sinteza i sinteze u mikrovalnom i ultrazvučnom reaktoru.

U dvostupanjskoj sintezi (vidjeti 3.2.1. i 3.2.2.) 3-metil-1-pentoksiimidazolijeva tetrafluorborata prvo je provedena klasična reakcija kvaternizacije 1-metilimidazola s 1-brompentanom u toluenu kao otapalu uz zagrijavanje pri 60 °C, a sama je reakcija trajala dva dana. Nakon toga je dobiveni 3-metil-1-pentoksiimidazolijev bromid preveden u 3-metil-1-pentoksiimidazolijev tetrafluorborat reakcijom izmjene iona (metateza) s amonijevim tetrafluorboratom u acetonu. Reakcija se izvodila pri sobnoj temperaturi i trajala je 24 sata.

U jednostupanjskoj sintezi (vidjeti 3.2.3.) 3-metil-1-pentoksiimidazolijeva tetrafluorborata odmah su dodane sve tri sirovine (1-metilimidazol, 1-brompentan i amonijev tetrafluorborat), a reakcija se provodila u acetonitrilu uz refluks pri 80 °C i trajala je 4,5 sati. Reakcija je trajala kraće od dvostupanjske sinteze i prinos je bio manji.

Idući korak bila je sinteza (vidjeti 3.2.4.) 3-metil-1-pentoksiimidazolijeva tetrafluorborata u mikrovalnom reaktoru koja je provedena u jednom stupnju pri 70 °C i snazi od 100 W, a trajala je 4 sata i imala izvrstan prinos od 92%.

Identična reakcija (vidjeti 3.2.5.) provedena je i u ultrazvučnom reaktoru pri 20 kHz uz konstantno hlađenje reakcijske smjese ledenom kupelji. Reakcija je trajala samo dva sata, a prinos je iznosio 95 %.

Struktura i fizikalna svojstva nove ionske tekućine **3-metil-1-pentoksiimidazolijska tetrafluorborata [3]** prikazani su u tablici 4, a spektralna svojstva u tablicama 5 i 6.

$^1\text{H-NMR}$	$^{13}\text{C-NMR}$
<b>Molekulska formula</b>	<b>Molarna masa / <math>M</math></b>
$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}_4\text{B}$	$M = 240,0503 \text{ g mol}^{-1}$

**Tablica 4.** Fizikalna svojstva spoja 1-pentil-3-metilimidazolijsva tetrafluorborata [3]

**Tablica 5.** IR spektralna svojstva spoja 1-pentil-3-metilimidazolijsva tetrafluorborata [3]

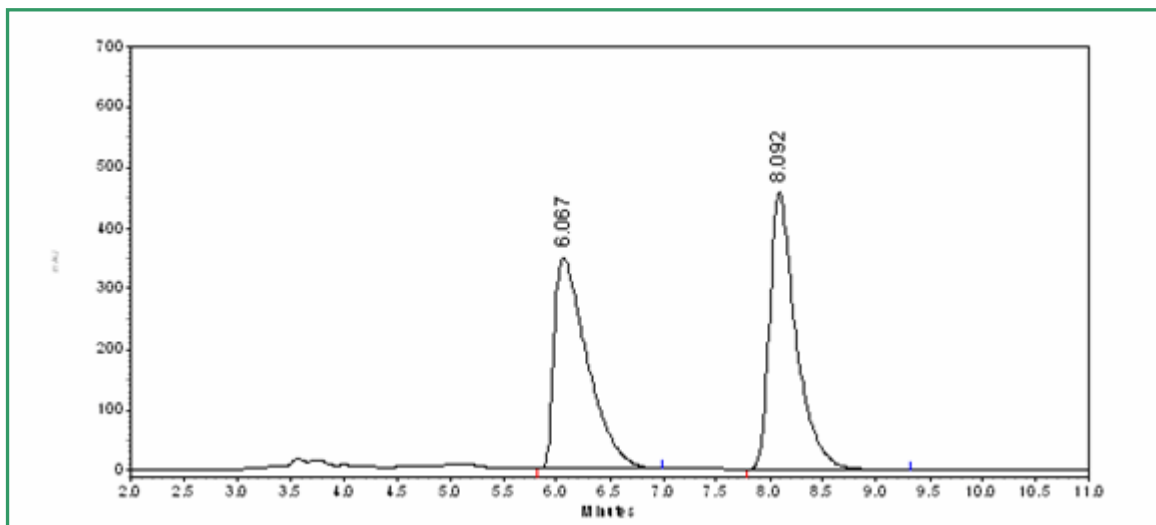
<b>Spoj</b>	<b>1-pentil-3-metilimidazolijsv tetrafluorborat [3]</b>
<b>IR</b> [ $\text{cm}^{-1}$ ]	2949, 2929, 1634, 1515, 1460, 1399, 1289, 1164, 1085, 1034, 973, 664, 625

**Tablica 6.**  $^1\text{H-NMR}$ - i  $^{13}\text{C-NMR}$ -spektari ( $\text{DMSO-}d_6$ ) spoja 1-pentil-3-metilimidazolijsva tetrafluorborata [3]

[ $\delta$ / ppm]	[ $\delta$ / ppm]
7,67(s, 1H, H-4)	144,18 (C-2)
7,59 (s, 1H, H-5)	122,23 (C-4)
4,11 (t, 2H, H-1')	120,79 (C-5)
3,76 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> )	47,43 (C-1')
1,66-1,76 (m, 2H, H-2')	34,62 (C-3')
1,19-1,38 (m, 4H, H-3', H-4' )	27,62 (C-4')
0,87 (t, 3H, H-5')	21,59 (N-CH <sub>3</sub> )
	13,69 (C-4')

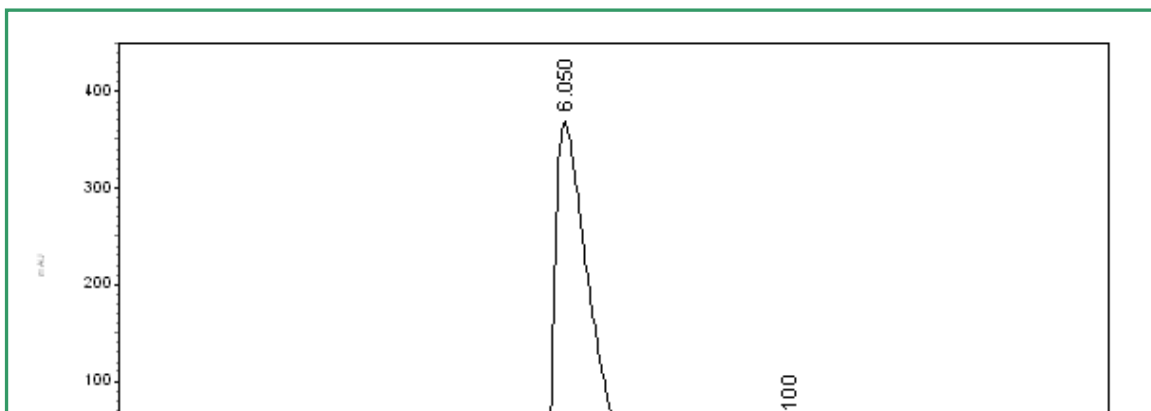
Redukcija aromatskih ketona u kiralne sekundarne alkohole obično se izvodi s natrijevim tetrahidroboratom u etanolu pa je i redukcija 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol najprije izvedena na taj način (vidjeti 3.2.6.). Pri tome je dobivena racemična smjesa alkohola tj. (*R,S*)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol uz prinos od 43,73 % i

enantiomerni višak od 50 % (slika 6).



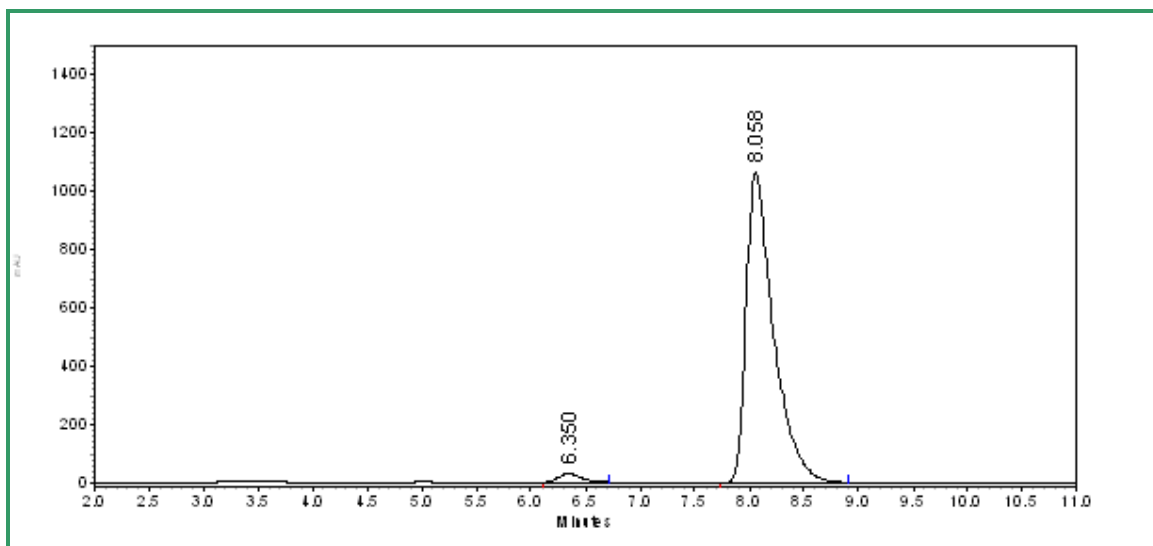
**Slika 6.** HPLC kromatogram spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanola:  $t_r$  *S*(-)-enantiomer = 8,092 min,  $t_r$  *R*(+)-enantiomer = 6,067 min.

Nakon toga provedena je asimetrična redukcija istog aromatskog ketona s natrijevim tetrahidroboratom u ionskoj tekućini 1-pentil-3-metilimidazolijevom tetrafluorboratu (vidjeti 3.2.7.) pri čemu je dobiven (*R*)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol uz prinos 69,28 % i enantiomerni višak od 84,90 % (slika 7). Vidljivo je da je redukcija u ionskoj tekućini, ne samo ekološki prihvatljiva zbog *zelene prirode* ionske tekućine, već je i sama reakcija enantioselektivna dajući prvenstveno *R*-enantiomer, a i prinos reakcije bio je značajno veći. Pored toga, vrijednost ove sinteze je i u mogućnosti recikliranja ionske tekućine pa se ona može višekratno rabiti kao otapalo.

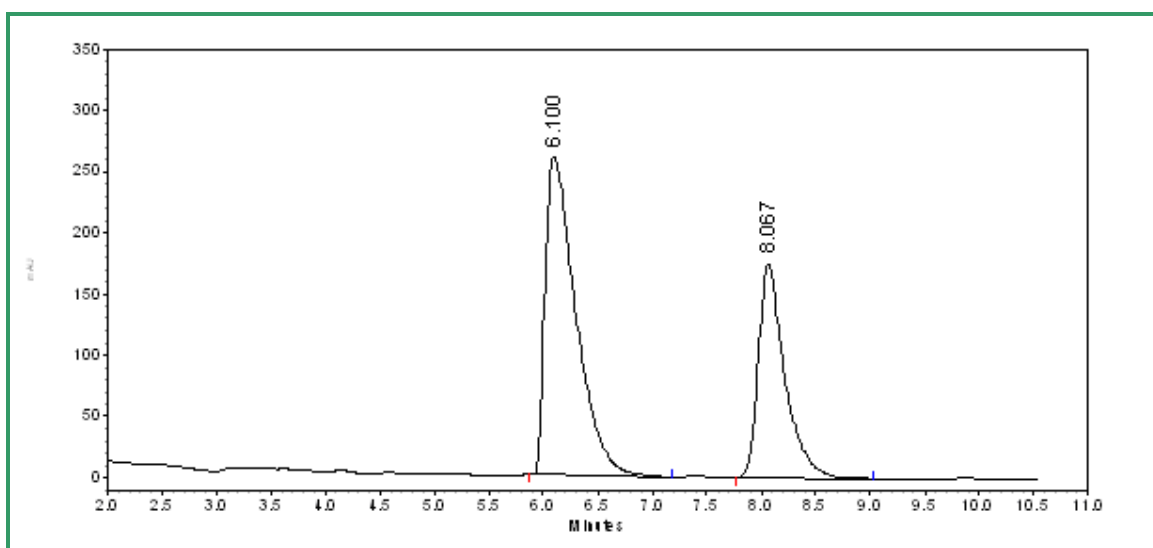


**Slika 7.** HPLC kromatogram spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanol:  $t_r$  *S*(-)-enantiomer = 8,100 min,  $t_r$  *R*(+)-enantiomer = 6,050 min.

Sljedeći segment ovog rada bio je posvećen biljkama kao *zelenim biokatalizatorima* u istoj reakciji redukcije 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol u vodi kao *zelenom otapalu* (vidjeti 3.2.8.-3.2.10.). Izabrane biljke bile su: mrkva (*Daucus carota* L.), celer (*Apium graveolens* L.), hren (*Armoracia rusticana*) i grah (*Vulgaris sp.*). Eksperimenti s mrkvom, celerom i hrenom izvedeni su miješanjem na tresilici kroz tri dana, a same biljke narezane na komadiće približne veličine 5 mm x 5 mm x 2mm dodane su u vodeni medij u koji je dodan 3,4-dimetilacetofenon. Dobiveni sirovi produkti bili su smjese spojeva koji su pročišćavani na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu otapala petroleter : etil-acetat (5:1, v/v) kao eluens. Dobri rezultati postignuti su s mrkvom gdje je dobiven (*S*)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol s prinosom 71,93 % i uz enantiomerni višak od 95,16 % (slika 8), dok je s celerom postignut prinos od 65,93 % i dobiven enantiomerni višak 23,72 % (slika 9).



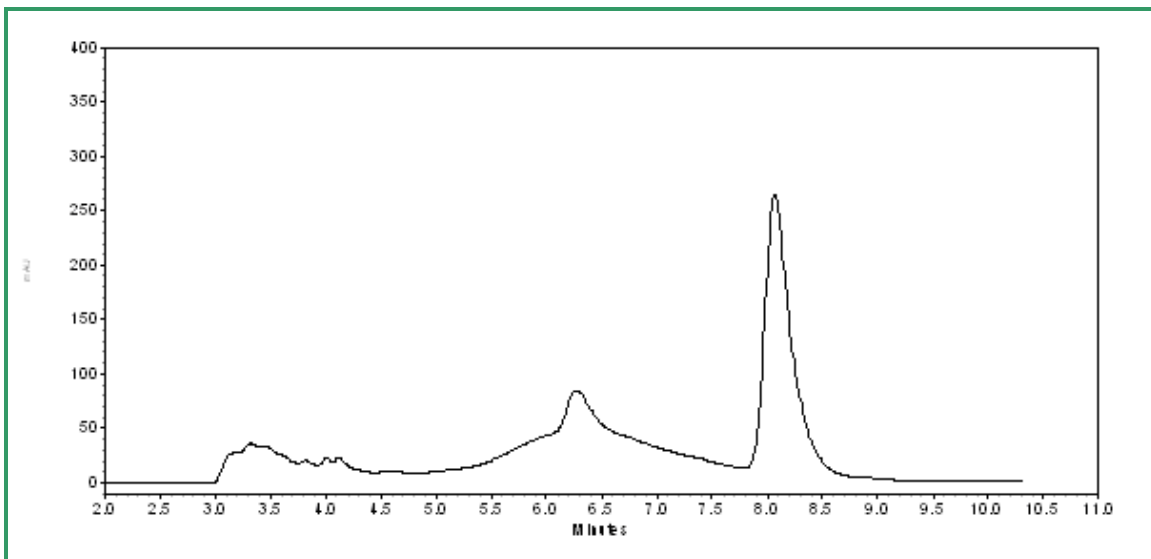
**Slika 8.** HPLC kromatogram spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanola:  $t_r R(+)$ -enantiomer = 6,350 min,  $t_r S(-)$ -enantiomer = 8,058 min.



**Slika 9.** HPLC kromatogram spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanola:  $t_r S(-)$ -enantiomer = 8,067 min,  $t_r R(+)$ -enantiomer = 6,100 min.

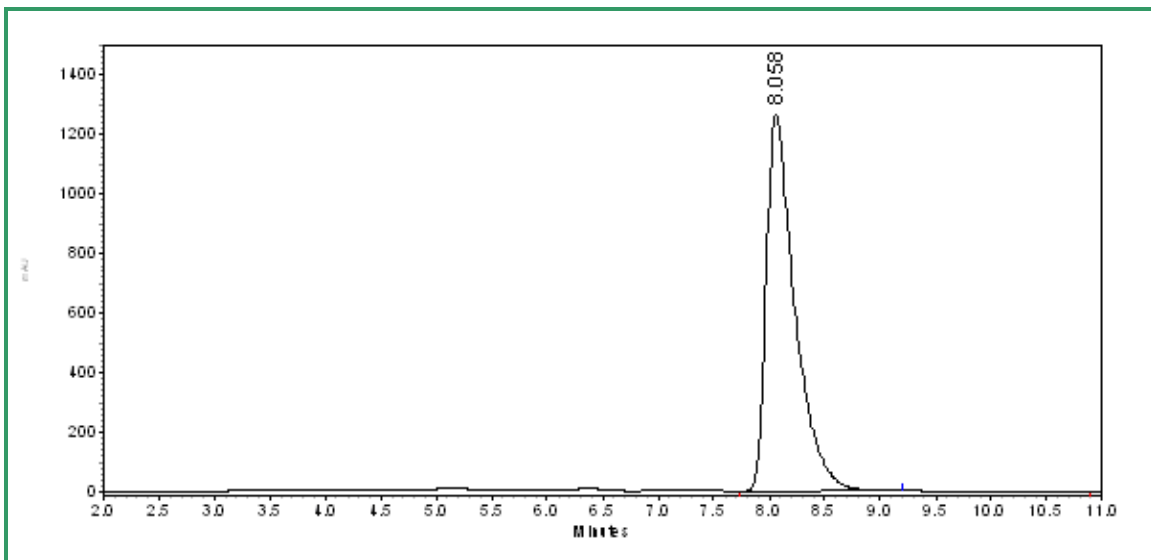
U eksperimentima s hrenom nisu dobiveni jednoznačni rezultati pa se nije mogao odrediti enantiomerni višak (slika10).





**Slika 10.** HPLC kromatogram spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanola, e.v. = 50 %

Najbolji rezultati redukcije 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol, što se tiče enantiomernog viška, postignuti su u eksperimentima s grahom. Nakon 24 sata fermentacije graha u deioniziranoj vodi dodana je sirovina 3,4-dimetilacetofenon i reakcija se odvijala još 24 sata (vidjeti 3.2.11.). Dobiven je spoj (*S*)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol s prinosom 50,00 % i uz enantiomerni višak od 99,90 % (slika 11).



**Slika 11.** HPLC kromatogram spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanola:  $t_r$  *S*(-)-enantiomer = 8,058 min.

Struktura i fizikalna svojstva novog kiralnog alkohola **1-(3,4-dimetilfenil)etanola** [5] prikazana su u tablici 7, a spektralna svojstva u tablicama 8 i 9.

**Tablica 7.** Fizikalna svojstva spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanol [5]

1-(3,4-dimetilfenil)etanol [5]	
<i>R</i>	<i>S</i>
Molekulska formula	Molarna masa / <i>M</i>
$C_{10}H_{13}O$	$M = 147,21 \text{ g mol}^{-1}$

**Tablica 8.** IR spektralna svojstva spoja 1-(3,4-dimetilfenil)etanol [5]

<b>Spoj</b>	<b>1-(3,4-dimetilfenil)etanol [5]</b>
<b>IR [cm<sup>-1</sup>]</b>	3400, 3090, 3060, 3020, 2975, 2920, 2890, 1490, 1450, 1375, 1205, 1075, 1005, 760, 700

**Tablica 9.** <sup>1</sup>H-NMR- i <sup>13</sup>C-NMR-spektari (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1-(3,4-dimetilfenil)etanol alkohola [5]

<sup>1</sup> H-NMR [ δ/ ppm]	<sup>13</sup> C-NMR [ δ/ ppm]
7,7-7,2 (m, 3H, Ph)	129,60 (C-1 i C-6, fenil)
2,97 (s, 1H, -CH-OH)	129,30 (C-2 i C-5, fenil)
1,47 (s, 1H, -CH-OH)	126,00 (C-3 i C-4, fenil)
1,23-1,17 (d, 6H, -CH <sub>3</sub> )	29,58 ( CH)
0,87-0,83 (d, 3H, -CH <sub>3</sub> )	26,98 ( CH <sub>3</sub> )
-	19,85( CH <sub>3</sub> )
-	19,61 ( CH <sub>3</sub> )

Strukture novosintetiziranih spojeva **3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata [3]** i **1-(3,4-dimetilfenil)etanola [5]** određene su IR-spektroskopijom, <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-nuklearnom magnetskom rezonancijom, a apsolutne konfiguracije kiralnog alkohola **1-(3,4-dimetilfenil)etanola [5]** određene su kiralnom HPLC i GC.

## **5. ZAKLJUČCI**

- ✓ U ovom su radu ostvarena tri ključna principa *Zelene kemije*: izvedene su reakcije sinteze *zelenim metodama* (mikrovalna i ultrazvučna aktivacija), reakcije redukcije sa *zelenim otapalima* (voda, ionska tekućina), kao i reakcije sa *zelenim biokatalizatorima* (biljke).
- ✓ Sintetizirana je nova ionska tekućina **3-metil-1-pentilimidazolijev tetrafluorborat [3]** poznatom klasičnom dvostupanjskom reakcijom (kvaternizacija i metateza), novom klasičnom jednostupanjskom i dvjema novim, jednostupanjskim nekonvencionalnim *zelenim metodama*.
- ✓ U usporedbi s klasičnom dvostupanjskom reakcijom sinteze pokazano je da su jednostupanjske nekonvencionalne *zelene metode* pripreme **3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata [3]** brže, učinkovitije, da produkt nastaje u izvrsnom prinosu, a što je najvažnije da su te nove metode ekološki prihvatljive.
- ✓ U dobivenoj ionskoj tekućini, kao *zelenom otapalu*, provedena je asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol pomoću natrijeva tetrahidroborata.
- ✓ U usporedbi s klasičnom redukcijom 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol pomoću natrijeva tetrahidroborata u etanolu uz zagrijavanje prednost ima reakcija redukcije izvedena u ionskoj tekućini, jer je ne samo ekološki prihvatljivija zbog *zelene prirode* ionske tekućine, već je reakcija enantioselektivna, a produkt nastaje s izvrsnim prinosom.
- ✓ Ista reakcija redukcije 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol izvedena je i s dijelovima biljaka: mrkve (*Daucus carota* L), celera (*Apium graveolens* L.), hrena (*Armoracia rusticana*) i graha (*Vulgaris sp.*) kao *zelenim biokatalizatorima*.
- ✓ Najbolji rezultati postignuti su u eksperimentima s mrkvom (*Daucus carota* L.) i grahom (*Vulgaris sp.*), kada je s obje biljke dobiven samo jedan enantiomer (*S*)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol uz izvrstan enantiomerni višak i s izvrsnim prinosom.

- ✓ Prema principima *Zelene kemije* sintetizirani su novi, do sada, neobjavljeni spojevi:
  - **3-metil-1-pentilimidazolijev tetrafluorborat [3]**
  - **(*R,S*)-1-(3,4-dimetilfenil)etanol [5]**
- ✓ Strukture novosintetiziranih spojeva određene su pomoću podataka dobivenih IR-spektroskopijom,  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -nuklearnom magnetskom rezonancijom, a apsolutne konfiguracije kiralnog alkohola 1-(3,4-dimetilfenil)etanola određene su kiralnom HPLC i GC.
- ✓ **Konačni zaključak bi bio da su biljke izvrsni *zeleni biokatalizatori* jer su široko dostupne, lako se s njima rukuje, jeftine su, a reakcije koje kataliziraju provode se u jednostavnim uvjetima i u vodi kao *zelenom otapalu***

## **6. LITERATURA**

- Ajam, M. (2005) Metathesis and hydroformylation reactions in ionic liquids. Magistarski rad, Sveučilište u Johannesburgu.
- Akakabe, Y., Naoshima Y. (1994) Biotransformation of Acetophenon with immobilized cells of carrot, tobacco and gardenia, *Phytochemistry* **35** (3), 661-664.
- Andrade, L.H., Utsunomiya, R.S., Omori, A.T., Porto, A.L.M., Comasseto, J:V. (2006) Edible catalysts for clean chemical reactions: Bioreduction of aromatic ketones and biooxidation of secondary alcohols using plants, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **38**, 84–90.
- Anonymous (2010) <<http://www.milestonesrl.com/analytical/products-microwave-synthesis-startsynth.html>>, Pristupljeno, 1. travnja 2011.
- Baldassarre, F., Bertoni, G., Chiappe, C., Marioni F. (2000) Preparative synthesis of chiral alcohols by enantioselective reduction with *Daucus carota* root as biocatalyst, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **11**, 55–58.
- Baskar, B., Ganesh, S., Lokeswari, T.S., Chadha, A. (2004) Highly stereoselective reduction of 4-Aryl-2-oxo but-3-enoic carboxylic esters by plant cell culture of *Daucus carota*, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **27**, 13–17.
- Baudequin, C., Brégeon, D., Levillain, J., Guillen, F., Plaquevent, J-C., Gaumont, A-C. (2005) Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents? Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis, *Asymmetry* **16**, 3921–3945.
- Blanchard, N., Weghe, P. (2006) *Daucus carota* L. mediated bioreduction of prochiral ketones, *Org. Biomol. Chem.* **4**, 2348–2353.



Bruni, R., Fantin, G., Maietti, S., Medici, A., Pedrini, P., Sacchetti G. (2006) Plants-mediated reduction in the synthesis of homochiral secondary alcohols, *Asymmetry* **17**, 2287–229.

Bruni, R., Fantin, G., Medici, A., Pedrini, P., Sacchetti, G. (2002) Plants in organic synthesis: an alternative to baker's yeast, *Tetrahedron Letters* **43**, 3377–3379.

Can, M.C (1999) Bringing State-of-the-Art, Applied, Novel, Green Chemistry to the Classroom by Employing the Presidential Green Chemistry Challenge Awards, *Journal of Chemical Education* **76** (12), 1639-1641.

Chadha, A., Manohar, M., Soundararajan, T., Lokeswari Asymmetric, T. S. (1996) Reduction of 2-Oxo-4-Phenylbutanoic Acid Ethyl Ester By *Daucus carota* Cell Cultures, *Asymmetry* **7** (6), 1571-1572.

Cheeke, J. D. N. (2002) *Fundamentals and Applications of Ultrasonic Waves*, CRC Press, Boca Raton.

Csuk,R., Glänzer,B.I. (2000) Yeast-mediated stereoselective biocatalysis U: Stereoselective Biocatalysis (Ramesh N. Patel, ured.) Marcel Dekker, New York-Basel, str. 527-579.

Durand, J., Teuma, E., Gómez, M. (2007) Ionic liquids as a medium for enantioselective catalysis, *C. R. Chimie* **10**, 152-177.

Hakala, U. (2009) Ionic Liquids and Microwaves in Promotion of Organic Synthesis, Friedel-Crafts reaction, Deuterolabelling and O-Demethylation, University of Helsinki, Faculty of Science.

Iersel, M.M. (2008) Sensible Sonochemistry, Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven.

Kärkkäinen, J. (2007) Preparation and characterization of some ionic liquids and their use in the dimerization reaction of 2-methylpropene. Disertacija, Sveučilište u Oulu.

Lenourry, A., Gardiner, J.M., Stephens, G. (2005) Hydrogenation of C-C double bonds in an ionic liquid reaction system using the obligate anaerobe, *Sporomusa termitida*, *Biotechnol.Lett.* **27** 161-165.

Lévêque, J-M, Desset, S., Suptil, J., Fachinger, C., Draye, M., Bonrath, W., Cravotto, G. (2006) A general ultrasound-assisted access to room-temperature ionic liquids, *Ultrasonics Sonochemistry*, **13**, 189-193.

Lévêque, J-M., Estager, J., Draye, J., Cravotto, G., Boffa L., Bonrath, W. (2007) Synthesis of Ionic Liquids Using Non Conventional Activation Methods: An Overview, *Monatshefte für Chemie* **138**, 1103-1113.

Lou, W.Y., Zong, M.H., Smith, T.J. (2006) Use of ionic liquids to improve whole-cell biocatalytic asymmetric reduction of acetyltrimethylsilane for efficient synthesis of enantiopure (S)-1-trimethylsilylethanol, *Green Chem.* **8** 147-155.

Maczka, W.K., Mironowicz, A. (2004) Enantioselective reduction of bromo- and methoxy-acetophenone derivatives using carrot and celeriac enzymatic system, *Asymmetry* **15**, 1965–1967.

Maczka, W.K., Mironowicz, A. (2002) Enantioselective hydrolysis of 1-aryl ethyl acetates and reduction of aryl methyl ketones using carrot, celeriac and horseradish enzyme systems, *Asymmetry* **13**, 2299–2302.

Martínez-Palou, R. (2010) Microwave-assisted synthesis using ionic liquids. *Mol Divers* **14**, 3–25.

Mason, T. J. (1997) Ultrasound in synthetic organic chemistry, *Chem. Soc. Rev.* **26**, 443.

Mason, T. J., Lorimer, J. P. (2002) Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing, Wiley-VCH, Weinheim.

Matsuda, T., Harada T. (2000) Two Classes of Enzymes of Opposite Stereochemistry in an Organism: One for Fluorinated and Another for Nonfluorinated Substrates, *J. Org. Chem.* **65**, 157-163.

Nakamura, K., Yamanaka, R., Matsuda, T., Harada T. (2003) Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts, *Asymmetry* **14**, 2659–2681.

Nort, M. (1998) The Baker's Yeast Reduction of Keto-Esters in Organic Solvents: A One-Week Research Project for Undergraduate Students, *Journal of Chemical Education* **75** (5), 630-631.

Oliver Kappe C., Dallinger D. (2005) The impact of microwave synthesis on drug discovery.

Orden, A.A., Bisogno, F.R., Giordano, O.S., Sanz, M.K (2008) Comparative study in the asymmetric bioreduction of ketones by plant organs and undifferentiated cells, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **51**, 49–55.

Orden, A.A., Bisogno, F.R., Cifuentes, D.A., Giordano, O.S., Sanz, M.K (2006) Asymmetric bioreduction of natural xenobiotic diketones by *Brassica napus* hairy roots, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **42**, 71–77.

Samori, C. (2010) Use of solvents and environmental friendly materials for applications in Green Chemistry, University of Bologna, Faculty of Mathematical, Physical and Natural Science.

Pohl, N., Clague, A., Schwarz K. (2002) Chiral Compounds and Green Chemistry in Undergraduate Organic Laboratories: Reduction of a Ketone by Sodium Borohydride and Baker's Yeast, *Journal of Chemical Education* **79** (6), 727-728.

Pedrini,P., Sacchetti, G., Bruni,R., Fantin,G., Maietti,S., Medici,A. (2006) Plants-mediated reduction in the synthesis of homochiral secondary alcohols, *Asymmetry* **17** 2287–2291.

Rao, A. B., Jhillu, S.Y., Garudammagari S. K. K. Reddy, Gowravaram, S., Avvaru D. K.,Attaluri R. P., Hafeez-U-R-Rahaman, Rao, K. V. (2007) *Daucus carota* and baker's yeast mediated bio-reduction of prochiral ketones, *Asymmetry* **18**, 717–723.

Scarpi, D., Occhiato, E.G., Guarna A. (2005) Selectivity of *Daucus carota* roots and baker's yeast in the enantioselective reduction of  $\alpha$ -nitroketones, *Asymmetry* **16**, 1479–1483.

Singh, V., Kaur, K.P., Khurana, A., Kad, G.L. (1988) Ultrasound: A Boon in the Synthesis of Organic Compounds, 56-60.

Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K. "Laboratory Experiments of Organic Synthesis and Decomposition of Hazardous Environmental Chemicals Following Green Chemistry Principles" International Conference "Green Chemistry and Sustainable development", Thessaloniki, 25-26/9/2009. Paper for Conference Proceedings, 2009.

Varma, R.S. (2006) 'Greener' Chemical Synthetic Processes Using Enzymatic, Mechanochemical Mixing or Microwave–and Ultrasound Irradiation, *Drug manufacturing i supply*, 1-4.

Vidya, P., Chadh, A. (2010) *Pseudomonas cepacia* lipase catalyzed esterification and transesterification of 3-(furan-2-yl) propanoic acid/ethyl ester: A comparison in ionic liquids vs hexane, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **65**, 68–72.

Villa, R., Molinari, F. (2008) Reduction of Carbonylic and Carboxylic Groups by Plant Cell Cultures, *J. Nat. Prod.*, **71**, 693–696.

Wang, W., Lou, W.Y., Zong, M.H. (2009) Use of an ionic liquid to improve asymmetric reduction of 4'-methoxyacetophenone catalyzed by immobilized *Rhodotorula* sp AS2.2241 cells, *J.Mol.Catal. B: Enzy* . **56** 70-76.

Xu, D.Q., Luo, S.P., Liu, B.Y., Xu, Z.Y., Shen, Y.C. (2004) Ambient Ionic Liquids Used in the Reduction of Aldehydes and Ketones, *Chinese Chemical Letters* **6**, 643-645.

Yadav, J.S., Reddy, G.S. K. K., Sabitha, G., Krishna, A.D., Prasad, A.R., Rahaman, H.U-R, Rao, K.V., Rao, A.B. (2007) *Daucus carota* and baker's yeast mediated bio-reduction of prochiral ketones, *Asymmetry* **18**, 717–723.

Yadav, J. S., Thirupathi Reddy, P., Nanda, S., Bhaskar Rao, A. (2001) Stereoselective synthesis of (R)-(-)-denopamine, (R)-(-)-tembamide and (R)-(-)-aegeline via asymmetric reduction of azidoketones by *Daucus carota* in aqueous medium, *Asymmetry* **12**, 3381–3385.

Zeynizadeh, B., Behyar, T. (2005) Fast and efficient method for reduction of carbonyl compounds with NaBH<sub>4</sub> /wet SiO<sub>2</sub> under solvent free condition, *J. Braz. Chem. Soc.* **16**, 1200-1209.

## **7. SAŽETAK**

# **ZELENO, ZELENO, ZELENO: OTAPALA, KATALIZATORI, PROCESI**

**ANDREJA JURIČ, 207/BPI  
ANA POTOČKI, 196/BPI  
LAURA ŠAHNIĆ, 197/BPI**

U ovom je radu sintetizirana nova ionska tekućina 3-metil-1-pentilimidazolijev tetrafluorborat klasičnim načinom te nekonvencionalnim *zelenim* metodama (mikrovalna i ultrazvučna aktivacija). Također je provedena asimetrična redukcija 3,4-dimetilacetofenona u 1-(3,4-dimetilfenil)etanol pomoću natrijeva tetrahidroborata u etanolu i ionskoj tekućini kao *zelenom* otapalu. Ista reakcija redukcije 3,4-dimetilacetofenona izvedena je s dijelovima biljaka: mrkve (*Daucus carota* L.), hrena (*Armoracia rusticana*), celera (*Apium graveolens* L.) i graha (*Vulgaris* sp.) kao *zelenim* biokatalizatorima. Strukture novosintetiziranih spojeva 3-metil-1-pentilimidazolijeva tetrafluorborata i 1-(3,4-dimetilfenil)etanola određene su IR-spektroskopijom te <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-nuklearnom magnetskom rezonancijom, a apsolutne konfiguracije kiralnog alkohola 1-(3,4-dimetilfenil)etanola pomoću kiralne HPLC i GC.

**Ključne riječi:** asimetrična redukcija, ionska tekućina, mikrovalna aktivacija, ultrazvučna aktivacija, zelena kemija

## 8. SUMMARY



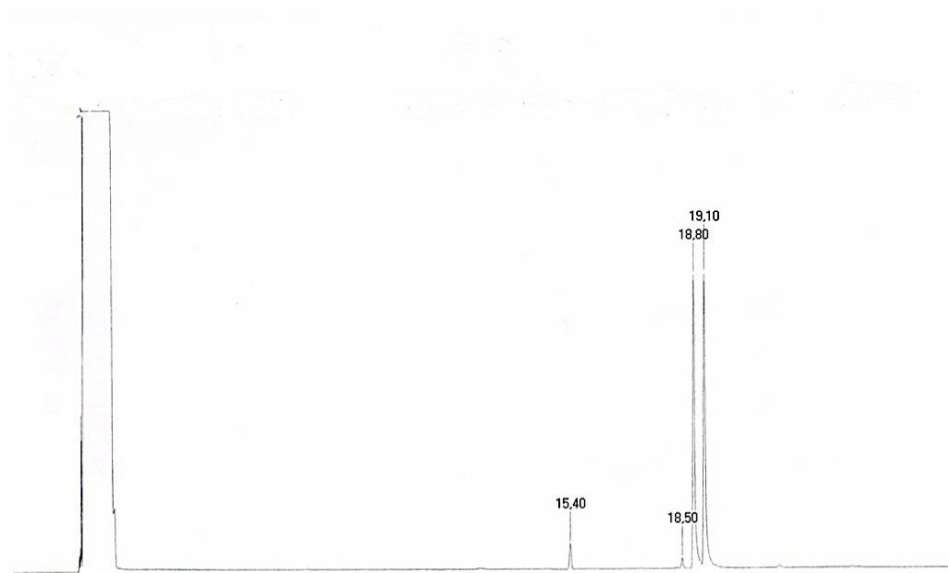
# GREEN, GREEN, GREEN: SOLVENTS, CATALYSTS, PROCESSES

ANDREJA JURIČ, 207/BPI  
ANA POTOČKI, 196/BPI  
LAURA ŠAHNIĆ, 197/BPI

In this paper novel ionic liquid 3-methyl-1-pentylimidazolium tetrafluoroborate has been synthesized by using conventional and unconventional *green* methods (microwave and ultrasonic irradiation). The asymmetric reduction of 3,4-dimethylacetophenone into 1-(3,4-dimethylphenyl)ethanol by using sodium tetrahydroborate in ethanol and ionic liquid as *green* solvent has been carried out, too. The same reduction of 3,4-dimethylacetophenone was performed by using parts of plants: carrot (*Daucus carota* L.), horseradish (*A Armoracia rusticana*), celery (*Apium graveolens* L.) and beans (*Vulgaris sp.*) as *green* biocatalysts. Structures of novel compounds 3-methyl-1-pentylimidazolium tetrafluoroborate and 1-(3,4-dimethylphenyl)ethanol were determined by IR spectroscopy, <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-nuclear magnetic resonance, and absolute configurations of chiral alcohol 1-(3,4-dimethylphenyl)ethanol by chiral HPLC and GC.

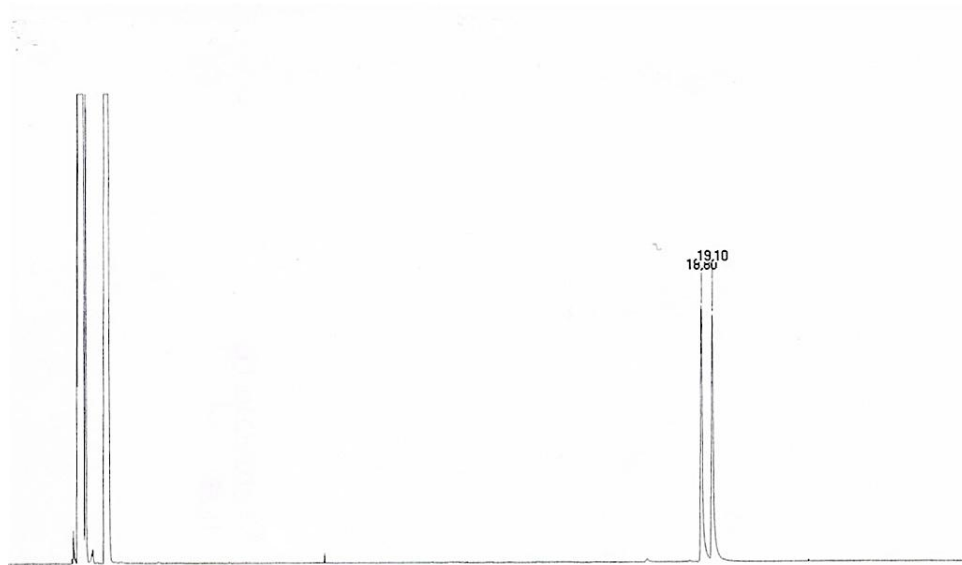
**Keywords:** asymmetric reduction, *green* chemistry, ionic liquids, microwave irradiation, ultrasonic irradiation

## **9. PRILOZI**



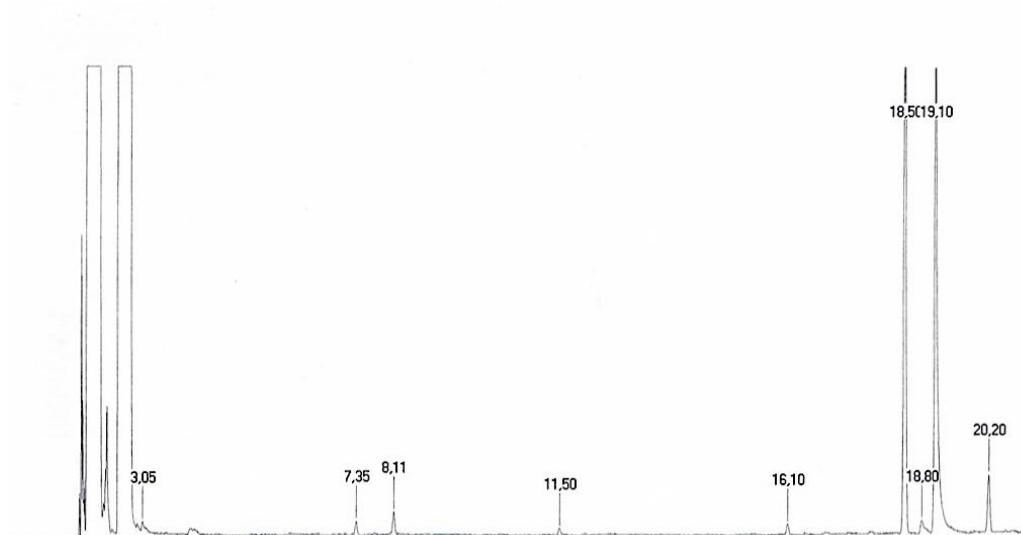
Pozicija pika / min	Povrsina pika	Udio / %	Pocetak pika / min	Kraj pika / min
15,400	3749,0	3,680	15,300	15,500
18,500	1329,1	1,310	18,400	18,600
18,800	48197,1	47,300	18,700	19,000
19,100	48534,0	47,700	19,000	19,400

**Prilog 1.** GC-kromatogram 1-(3,4-dimetilfenil)etanola dobivenog redukcijom 3,4-dimetilacetofenona s  $\text{NaBH}_4$  u etanolu



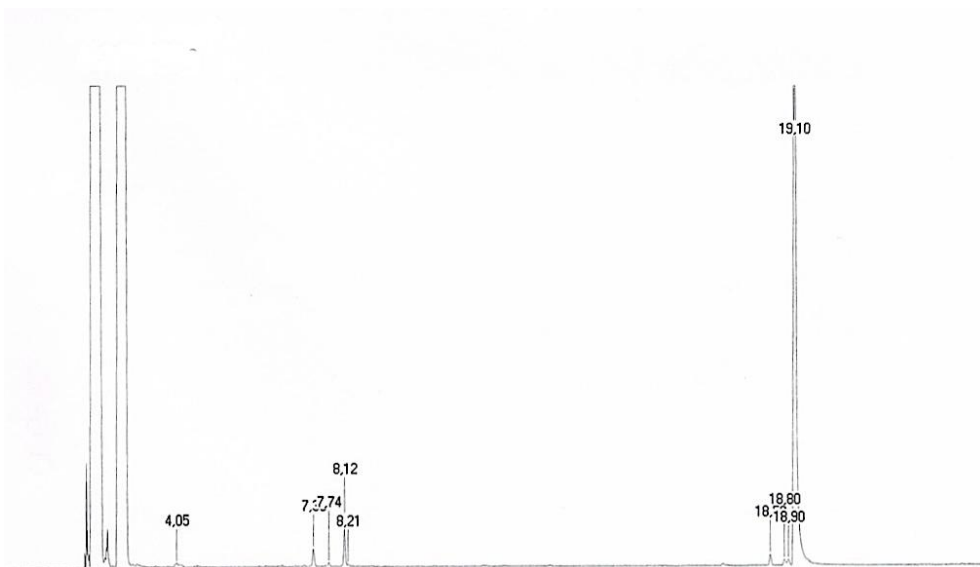
Pozicija pika / min	Povrsina pika	Udio / %	Pocetak pika / min	Kraj pika / min
18,800	40398,7	49,800	18,700	19,000
19,100	40733,0	50,200	19,000	19,400

**Prilog 2.** GC-kromatogram 1-(3,4-dimetilfenil)etanola dobivenog redukcijom 3,4-dimetilacetofenona s  $\text{NaBH}_4$  u ionskoj tekućini 3-metil-1-pentilimidazolijevu tetrafluorboratu



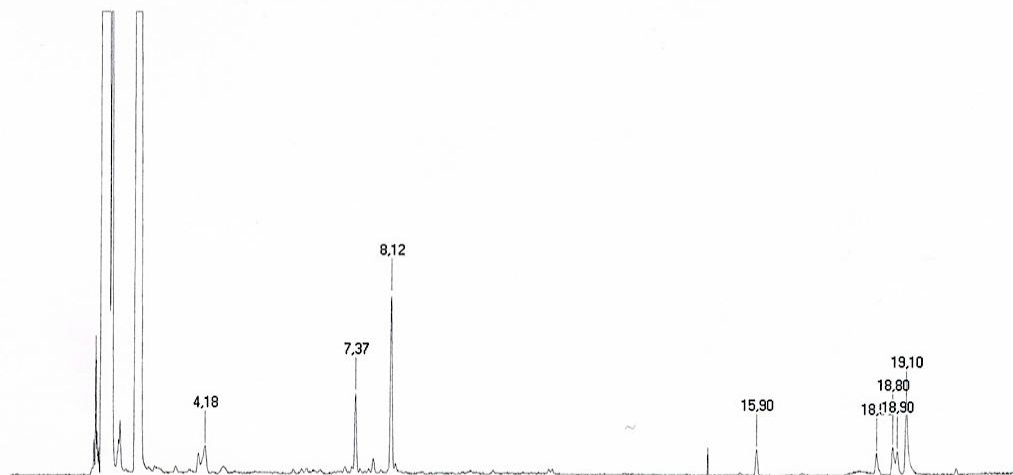
Pozicija pika / min	Povrsina pika	Udio / %	Pocetak pika / min	Kraj pika / min
3,050	102,6	0,286	3,000	3,100
7,350	1133,0	3,160	3,940	7,430
8,110	467,3	1,300	8,000	8,180
11,500	172,4	0,481	11,400	11,600
16,100	242,2	0,675	16,000	16,200
18,500	15944,0	44,500	18,400	18,600
18,800	245,1	0,683	18,700	18,900
19,100	16093,1	44,900	19,000	19,400
20,200	1468,0	4,090	20,100	20,300

**Prilog 3.** GC-kromatogram 1-(3,4-dimetilfenil)etanola dobivenog redukcijom 3,4-dimetilacetofenona s mrkvom (*Daucus carota* L.) u vodenom mediju



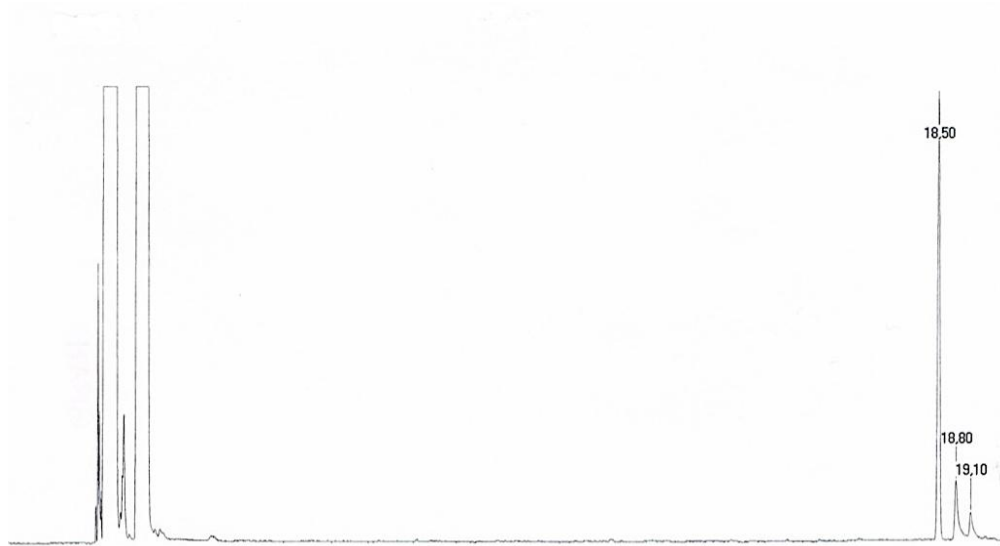
Pozicija pika / min	Povrsina pika	Udio / %	Pocetak pika / min	Kraj pika / min
4,050	263,0	0,269	3,020	4,110
7,360	1192,1	1,220	7,290	7,440
7,740	226,9	0,232	7,670	7,820
8,120	2636,4	2,700	8,000	8,170
8,210	146,3	0,150	8,170	8,270
18,500	1134,8	1,160	17,200	18,600
18,800	451,3	0,462	18,700	18,900
18,900	464,2	0,475	18,900	19,000
19,100	91241,3	93,300	19,000	19,400

**Prilog 4.** GC-kromatogram 1-(3,4-dimetilfenil)etanola dobivenog redukcijom 3,4-dimetilacetofenona s celerom (*Apium graveolens* L.) u vodenom mediju



Pozicija pika / min	Povrsina pika	Udio / %	Pocetak pika / min	Kraj pika / min
4,180	1191,0	10,100	4,070	4,300
7,370	1673,8	14,200	7,220	7,450
8,120	3814,5	32,300	8,010	8,170
15,900	614,0	5,200	15,800	16,000
18,500	597,6	5,060	18,400	18,600
18,800	741,3	6,270	18,700	18,900
18,900	764,8	6,470	18,900	19,000
19,100	2420,7	20,500	19,000	19,400

**Prilog 5.** GC-kromatogram 1-(3,4-dimetilfenil)etanola dobivenog redukcijom 3,4-dimetilacetofenona s hrenom (*Armoracia rusticana*) u vodenom mediju



Pozicija pika / min	Povrsina pika	Udio / %	Pocetak pika / min	Kraj pika / min
18,500	11335,0	78,000	18,400	18,600
18,800	2265,4	15,600	18,700	19,000
19,100	923,0	6,360	19,000	19,300

**Prilog 6.** GC-kromatogram 1-(3,4-dimetilfenil)etanola dobivenog redukcijom 3,4-dimetilacetofenona s grahom (*Vulgaris sp.*) u vodenom mediju



**Andreja Jurič** rođena je 4. rujna 1987. godine u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala je u Zagrebu, nakon čega je upisala VII. Gimnaziju gdje je 2006. godine maturirala s odličnim uspjehom. 2006. godine upisala je Prehrambeno–biotehnološki fakultet. 2010. godine postala je sveučilišna prvostupnica (baccalaurea) inženjerka biotehnologije. Svoju titulu opravdala je radom izrađenim na Prehrambeno–biotehnološkom fakultetu, u Laboratoriju za tehnologiju i primjenu stanica i biotransformacije pod naslovom “Priprema i karakterizacija kvaternih soli 1,2-dimetilimidazola–novih ionskih tekućina” voditeljice dr. sc. Jasne Vorkapić–Furač, red. prof. Na prvoj godini diplomskog studija opredijelila se za smjer Bioproceno inženjerstvo.

**Ana Potočki** rođena je 8. ožujka 1988. godine u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala je u Zagrebu, nakon čega je upisala XI. Gimnaziju gdje je 2006. godine maturirala s odličnim uspjehom. 2006. godine upisala je Prehrambeno–biotehnološki fakultet. 2010. godine postala je sveučilišna prvostupnica (baccalaurea) inženjerka biotehnologije. Svoju titulu opravdala je radom izrađenim na Prehrambeno–biotehnološkom fakultetu, u Laboratoriju za tehnologiju i primjenu stanica i biotransformacije pod naslovom “Priprava novih “zelenih” otapala reakcijama metateze” voditeljice dr. sc. Jasne Vorkapić–Furač, red. prof. Na prvoj godini diplomskog studija opredijelila se za smjer Bioproceno inženjerstvo.

**Laura Šahnić** rođena je 11. listopada 1987. godine u Zagrebu. Osnovnu školu pohađala je u Zagrebu, nakon čega je upisala V. Gimnaziju gdje je 2006. godine maturirala s odličnim uspjehom. 2006. godine upisala je Prehrambeno–biotehnološki fakultet. 2010. godine postala je sveučilišna prvostupnica (baccalaurea) inženjerka biotehnologije. Svoju titulu opravdala je radom izrađenim na Prehrambeno–biotehnološkom fakultetu, u Laboratoriju za tehnologiju i primjenu stanica i biotransformacije pod naslovom “Priprava supstituiranih piridinijevih soli pomoću mikrovalnog zračenja“ voditeljice dr. sc. Jasne Vorkapić–Furač, red. prof. Na prvoj godini diplomskog studija opredijelila se za smjer Bioproceno inženjerstvo.