

Priprema i karakterizacija prirodnih niskotemperaturnih eutektičkih otapala

Krmelić, Lara

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:677491>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ
KEMIJSKO INŽENJERSTVO

Lara Krmelić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, srpanj 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja Lara Krmelić

Predala je izrađen završni rad dana: 9. srpnja 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije
prof. dr. sc. Aleksandra Sander, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije
izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije
prof. dr. sc. Marijana Hranjec, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred
povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 12. srpnja 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ
KEMIJSKO INŽENJERSTVO

Lara Krmelić

PRIPREMA I KARAKTERIZACIJA PRIRODNIH
NISKOTEMPERATURNIH EUTEKTIČKIH OTAPALA
ZAVRŠNI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Članovi povjerenstva: prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

prof. dr. sc. Aleksandra Sander

izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić

Zagreb, srpanj 2024.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Jasni Prlić Kardum na podršci, savjetima, prenesenom znanju, uloženom trudu i pomoći pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem asistentici Ivi Zokić, mag. ing. oecoing, na podršci, opuštenoj i nasmijanoj atmosferi te na svim savjetima koji su mi uvelike pomogli.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom dosadašnjeg obrazovanja.

SAŽETAK

Niskotemperaturna eutektička otapala pojavila su se prije sedamnaest godina u području zelene kemije te se intenzivno proučavaju kao ekološki prihvatljiva zamjena za štetna organska otapala. Smatraju se posebnom vrstom zelenih otapala zbog visoke topljivosti, niskih troškova te jednostavne metode pripreme i sinteze. Nastaju kombinacijom dvaju spoja: akceptora vodikove veze (HBA) i donora vodikove veze (HBD). Struktura i fizikalno-kemijska svojstva tih otapala mogu se dizajnirati za specifičnu primjenu.

U ovom radu su pripremljena otapala koja se temelje na kolin kloridu i prirodnim organskim kiselinama. Provedena je fizikalno-kemijska karakterizacija pripremljenih DES-ova. Izmjerene su vrijednosti gustoće, viskoznosti te kiselost. Pratio se utjecaj promjene komponente koja je donor vodikove veze te dodatak masenog udjela vode na fizikalno-kemijska svojstva DES-ova. FTIR analizom je potvrđen nastanak strukture DES-a.

Svi pripremljeni DES-ovi su kapljevine, izrazito kisele i visoke viskoznosti te se ponašaju kao Newtonovi fluidi. Gustoća im se kreće u rasponu od 1,18 do 1,33 g/cm³. FTIR analizom dobiveni su pikovi karakteristični za DES-ove.

Ključne riječi: niskotemperaturno eutektičko otapalo, kolin klorid, fizikalno-kemijska karakterizacija

ABSTRACT

In the field of green chemistry, deep eutectic solvents first emerged seventeen years ago, and researchers are actively studying them as an environmentally friendly replacement for hazardous organic solvents. They are considered as a special type of green solvents due to their high solubility, low costs and simple methods of preparation and synthesis. They are formed by the combination of two compounds: a hydrogen bond acceptor (HBA) and a hydrogen bond donor (HBD). The structure and physicochemical properties of these solvents can be designed for a specific application.

In this work, solvents were prepared based on choline chloride and natural organic acids. Physicochemical characterization was made for prepared DESs. Density, viscosity and acidity values were measured. The influence of the hydrogen bond donor component and adding a mass proportion of water on the physicochemical properties of DESs were investigated. FTIR research confirmed the formation of the DES structure.

All DES are liquids, very acidic, highly viscous, and behave like Newtonian fluids. Their density changes between 1.18 and 1.33 g/cm³. The FTIR investigation identified DES-specific peaks.

Keywords: deep eutectic solvents, choline chloride, physicochemical characterization

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Niskotemperaturna eutektička otapala.....	2
2.1.1. Povijest	2
2.1.2. Priprema i svojstva niskotemperaturnih eutektičkih svojstava	3
2.1.3. Fizikalno-kemijska svojstva niskotemperaturnih eutektičkih otapala	5
2.2. Primjena niskotemperaturnih eutektičkih otapala	9
2.2.1. Farmaceutska industrija.....	10
2.2.2. Kozmetička industrija	12
3. EKSPERIMENTALNI DIO	13
3.1. Zadatak	13
3.2. Materijali	13
3.3. Priprema otapala	13
3.4. Fizikalno-kemijska karakterizacija otapala	14
3.4.1. Određivanje stabilnosti otapala	14
3.4.2. Mjerenje pH.....	14
3.4.3. Mjerenje viskoznosti	15
3.4.4. Mjerenje gustoće	15
3.4.5. FTIR analiza.....	15
4. REZULTATI I RASPRAVA	17
5. ZAKLJUČAK	27
6. POPIS SIMBOLA I KRATICA	28
7. LITERATURA	30

1. UVOD

Otapala su pogodna za uporabu u brojnim industrijskim procesima zbog svoje uloge u otapanju čvrstih komponenti, prijenosu tvari i topline. Zbog korištenja velikog broja zapaljivih i lako hlapljivih otapala u industriji, razvijena su alternativna otapala koja se temelje na zelenoj i održivoj tehnologiji. [1]

Niskotemperaturna eutektička otapala (engl. *Deep eutectic solvents*, DES), smjesa su dvije ili više komponenti koje pri određenim uvjetima mogu tvoriti kapljevinu zbog formiranja jakih vodikovih veza. Prednost takvih otapala je netoksičnost, dobra mogućnost biorazgradljivosti, niska cijena te njihova relativno laka priprema i mogućnost podešavanja profila oslobađanja djelatne tvari. [2]

Jedna od najrasprostranjenijih komponenti koja se koristi za pripravu je kolin klorid, zbog dobre biorazgradljivosti, netoksičnosti i jeftina je. U kombinaciji sa donorima vodikove veze (HBD) kao što su urea, obnovljive karboksilne kiseline ili polioli može brzo formirati DES. [3]

Prirodna niskotemperaturna eutektička otapala (engl. *Natural deep eutectic solvents*, NADES) novi su derivat DES-a. Smatraju se prirodnima jer su im sastavni dio eutektičke smjese skupine metabolita (šećeri, organske kiseline i baze te aminokiseline). [4]

Jedan od glavnih problema u farmaceutskoj industriji je slaba topljivost lijekova u vodi, što u ljudskom organizmu dovodi do niske bioraspoloživosti. Oko 40 % trenutno dostupnih lijekova i 90 % lijekova u razvoju sadrži djelatne tvari (engl. *Active pharmaceutical ingredient*, API) koje su slabo topljive u vodi. Stoga su načini pronalaska poboljšanja topljivosti djelatne tvari od izuzetne važnosti za farmaceutsku industriju. [5]

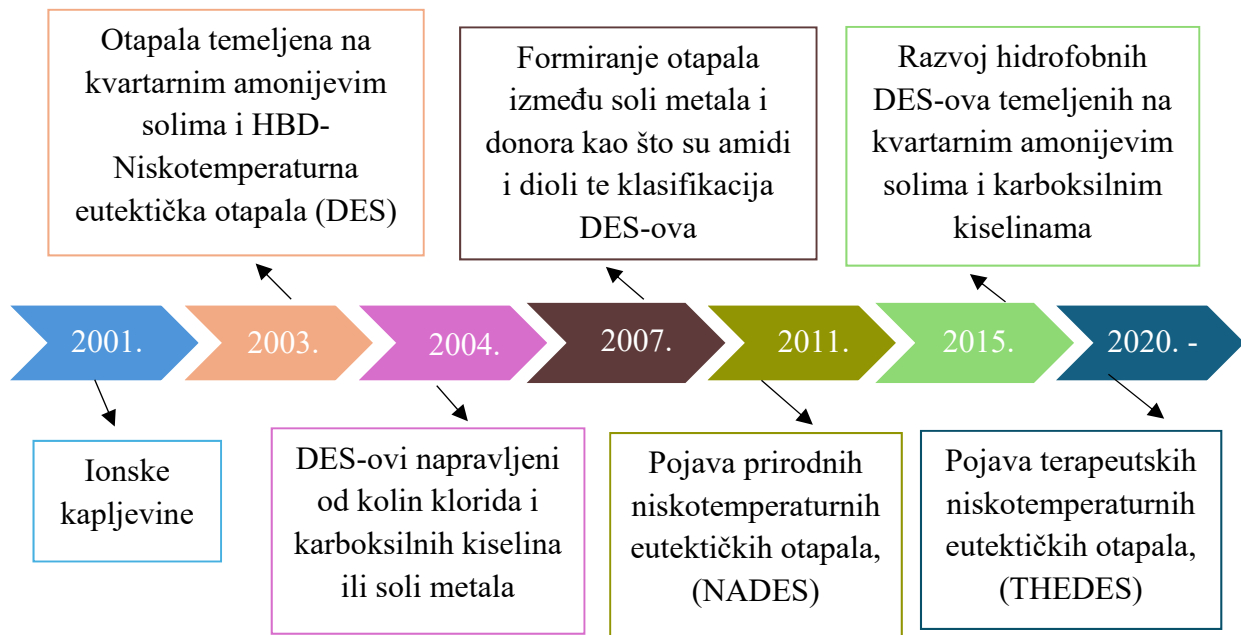
U laboratoriju je pripremljeno i karakterizirano sedam DES-ova koji se sastoje od akceptora vodikove veze (HBA), odnosno kolin klorida te prirodnih organskih kiselina koje su donori vodikove veze (tartarna, jabučna, oksalna, glikolna, limunska i askorbinska kiselina) u određenim molarnim odnosima. Kako bi se poboljšala topljivost djelatne tvari te omogućilo dobro miješanje, u viskozne i guste DES-ove dodano je 10 ili 20 mas% vode. Svim pripremljenim DES-ovima određena je gustoća, viskoznost i kiselost pri 37 °C. Nastanak DES-ova potvrđen je infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Niskotemperaturna eutektička otapala

2.1.1. Povijest

Prva pojava eutektika uočena je godine 1918., u otopini amonijaka. Nastanak je potvrđen toplinskom analizom kojom je određena temperatura tališta smjese $\text{NaNH}_2\text{-KNH}_2$. Temperatura tališta eutektičke točke iznosila je $97\text{ }^\circ\text{C}$, što je niže od temperatura tališta čistih komponenti. Zbog svoje kemijske stabilnosti i nehlapljivosti pri viskom temperaturama, eutektička smjesa natrijeva i kalijeva amida, 1946. godine prvi je put korištena kao medij za organske sinteze. Nakon toga trebalo je 30 godina da se svojstva tih otapala razviju i poboljšaju. Godine 1994. Gill i suradnici⁴ spominju eutektičke smjese kao susstrate za enzimске reakcije. Ovaj rad je pokazao da enzimi mogu zadržati svoju aktivnost kada su otopljeni u eutektičkim smjesama, koje osiguravaju bolji reakcijski medij nego konvencionalna organska otapala. U časopisu Nature, objavljen je rad 1995. u kojem je otkrivena mogućnost korištenja eutektičke smjese kao alternative za emulziju kristalizacije koja pruža isplativiju strategiju za odvajanje i pročišćavanje molekularnih smjesa. [4] U svom radu 2004. godine, Abbot i njegovi suradnici⁶ definirali su smjese amida (npr. urea, metilirani derivati uree i acetamid) i kvaterne amonijeve soli ($\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$, gdje X^- predstavlja anione Br^- , Cl^- , BF_4^- , NO_3^- , F^- i Cl^-) pri točno određenim molarnim omjerima, koje su pokazale svojstva eutektičkog sustava s niskom temperaturom tališta. Takvo ponašanje prvo je zapaženo u sastavu kolin klorida ($T_m=302\text{ }^\circ\text{C}$) i kristalne uree ($T_m=133\text{ }^\circ\text{C}$) u molnom odnosu 1:2, čijim se taljenjem dobila kapljevina, temperature tališta, T_m $12\text{ }^\circ\text{C}$. Tako veliko smanjenje temperature tališta posljedica je delokalizacije naboja putem vodikovih veza između molekula uree i kloridnog iona. Utvrđeno je da kapljevina koja nastaje ima zanimljiva svojstva otapala, slična svojstvima ionskih kapljevina. Kako bi se razlikovale takve kapljevine od ionskih, usvojen je izraz niskotemperaturna eutektička otapala (engl. *Deep Eutectic Solvents*, DES). [6] Od tada se eutektička otapala počinju razmatrati kao alternativa ionskim kapljevinama, eksponencijalno se povećava broj radova vezanih uz njihovu fizikalno-kemijsku karakterizaciju te se širi mogućnost njihove primjene. [4]



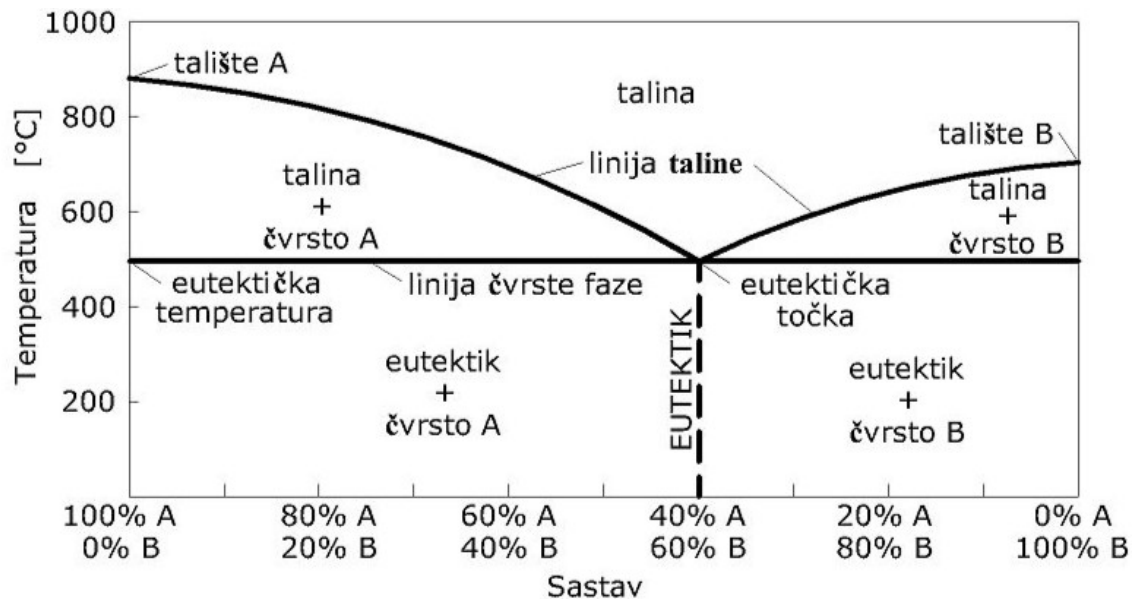
Slika 1. Povijest razvoja niskotemperaturnih eutektičkih otapala, (DES).

2.1.2. Priprema i svojstva niskotemperaturnih eutektičkih svojstava

DES-ovi se smatraju zelenijom alternativom u odnosu na konvencionalna otapala zbog komponenata koje su jednostavne strukture i mogu se lako pronaći na tržištu kemikalija, niske su hlapivosti, niske toksičnosti, lako se razgrađuju, stabilni su pri visokim temperaturama i nezapaljivi. DES-ovi se mogu dizajnirati za specifične primjene s obzirom na širok raspon mogućih spojeva. [3]

Postoji više načina pripreme DES-ova, a to ovisi o dostupnoj aparaturi. Metode pripreme su zagrijavanje i miješanje, mikrovalno zračenje, mljevenje, vakuumsko isparavanje te liofilizacija. Metodom zagrijavanja uz stalno miješanje nastaje homogena kapljevina. Temperatura zagrijavanja se kreće između 50 i 100 °C. Međutim, previsoka temperatura može dovesti do degradacije DES-a. Mikrovalno zračenje je jedna od brzih metoda jer se komponente miješaju u staklenim bocama te se izlažu mikrovalovima nekoliko sekundi. Kod metode mljevenja komponente se miješaju na sobnoj temperaturi, usitnjavanju što rezultira nastankom bistre kapljevine. Moguće ih je pripremiti u vakuum isparavaču kada se na temperaturi nižoj od 100 °C miješaju komponente zajedno s vodom pri čemu nastaje eutektička smjesa, najčešće bez vode jer voda tijekom miješanja isparava. Ako se radi o hidrofilnim

otapalima potrebno ih je čuvati u eksikatoru sa silika-gelom. Liofilizacijom se vodena otopina DES-a ili pojedine komponente suše zamrzavanjem, kako bi se sublimirala voda te nastalo čisto otapalo. [7,8]



Slika 2. Fazni dijagram.

Na slici 2. je prikazan fazni dijagram dvokomponentne eutektičke smjese na kojem je vidljivo da je talište eutektičke smjese niže od tališta čistih komponenti.

Vrijednosti temperature taljenja većine DES-ova obično se kreću između -69 °C i 149 °C. Izbor HBD-a, prirodne organske soli i njezinog aniona te molarni omjer soli/ vodika, mogu utjecati na točku taljenja smjese. Osim toga, način pripreme također može utjecati na točku taljenja, ali eutektički sastav pri tome mora ostati stalan. [9]

Polaritet je važna karakteristika za otapalo jer određuje njegovu moć otapanja te selektivnost. Ovisi o komponentama od kojih je otapalo sastavljeno. Otapala na bazi organskih kiselina su najpolarnija, dok su ona na bazi šećera i poliola manje polarna. U pravilu, polaritet raste s povećanjem međumolekulskih interakcija. Bitna je toplinska stabilnost DES-a jer se time ograničava maksimalna radna temperatura na kojoj se mogu koristiti. Jedna od karakteristika je i niski tlak pare koja može biti i prednost i nedostatak ovisno o primjeni. [7]

2.1.3. Fizikalno-kemijska svojstva niskotemperaturnih eutektičkih otapala

DES-ovi su privukli veliku pozornost u istraživanjima zbog obećavajućih fizikalno-kemijskih svojstava. Glavne fizikalno-kemijske karakteristike su gustoća, pH, viskoznost, ionska vodljivost, površinska napetost, polarnost. Opisuje ih niska hlapivost, nezapaljivost, netoksičnost komponenti te kemijska i toplinska stabilnost, koja ograničava radnu temperaturu za koju su ova otapala pogodna za primjenu. Osim toga, lako su dostupna i obnovljiva. Najveća prednost DES-ova je stvaranje različitih sastava jer spomenuta svojstva omogućuju podešavanje omjera i mijenjanje komponenti. Svojstva komponenti koje se koriste za pripremu DES-ova, čine ih jako polarnim i hidrofilnim. Također, većina otapala ima nisku ionsku vodljivost, veću gustoću od vode te visoku viskoznost, što utječe na njihovu daljnu primjenu. [10]

U radu su detaljnije obrazložena neka od najvažnijih svojstava koje karakteriziraju DES-ove.

Vodljivost

Vodljivost DES-a je još jedno važno svojstvo zbog upotrebe u elektrokemiji. DES-ovi imaju malu ionsku i električnu vodljivost pri sobnoj temperaturi jer su viskozni. Na povećanje vodljivosti utječe povećanje molarnog udjela komponente koja je donor vodikove veze, dužina alkilnog lanca te temperatura. Povećanjem temperature raste kinetička energija te se molekule brže gibaju što za posljedicu ima i povećanje vodljivosti DES-a. [9,11] Uglavnom su hidrofilnog karaktera iako se istraživanja proširuju i za hidrofobna otapala pa je time moguća priprema DES-ova različitih polariteta i hidrofilnosti/hidrofobnosti. Istraživanja su pokazala da otapala koja uključuju organske kiseline kao donore vodikove veze (npr. oksalna, limunska, jabučna ili vinska kiselina) pokazuju veću citotoksičnost od onih koja uključuju šećere kao donore vodikove veze (npr. glukoza, manoza, fruktoza i ksiloza), što je vjerojatno povezano s niskim pH vrijednostima otapala. [12]

Površinska napetost

Vrijednosti površinske napetosti su veće nego za većinu drugih otapala. Značajnu ulogu u tome ima priroda i duljina alkilnog lanca HBA, molarni omjer HBA:HBD te temperatura. [9] Uočeno je smanjenje površinske napetosti u spojevima s ChCl -om jer ChCl djeluje kao površinski aktivna tvar i smanjuje kohezijske sile na površini DES-a. Povećanje temperature smanjuje površinsku napetost. DES-ovi veće viskoznosti imaju veću površinsku napetost zbog izraženijih vodikovih veza. [6]

Indeks loma

Indeks loma se može koristiti za mjerenje elektronske polarizabilnosti molekula te može ukazati na prisutnost sila između molekula u otopini. Dosadašnja istraživanja su pokazala da DES-ovi imaju veću vrijednost indeksa loma nego na primjer etanol ili aceton. Također, linearno se smanjivao indeks loma kada bi se povećala temperatura.[1,6] Na primjer, istraživanje je pokazalo da interakcija između HBA i HBD, te smanjenje vodikovih veza ima veliki utjecaj na indeks loma, odnosno indeks loma se smanjivao na način: ChCl:MA> ChCl:OA> ChCl:Gly> ChCl:Glu> ChCl:Lev. Veće molekule ukazivale su na veću vrijednost indeksa loma. Dodatak masenog udjela vode u DES-ove, vrijednosti indeks loma se smanjuju. [13]

pH vrijednost

Općenito, pH vrijednost je važno fizikalno svojstvo te ima bitnu ulogu u kemijskim reakcijama. Utjecaj pH od velike je važnosti za DES u primjeni u biokatalizi, biokemijskim reakcijama ili pri obradi metala. S obzirom da se DES sastoji od komponenata Lewisovih ili Bronstedovih kiselina i baza, pH vrijednosti će varirati ovisno o kiselosti aniona i kationa komponente. Npr., Hayyan je u svojim istraživanjima proučavao DES-ove kao smjesu fruktoze i kolin klorida u različitim molnim odnosima. Rezultati su pokazali da slabljenjem vodikovih veza donora, pH vrijednosti DES-ova su se smanjivale. Također, pri različitim temperaturama u intervalu od 25 do 85 °C, pojavila se blaga linearna ovisnost pH. [6]

DES-ovi koji kao komponentu imaju organsku kiselinu koja je donor vodikove veze, imaju pH manji od 3. Na primjer, otapalo kolin klorid i limunska kiselina (1:2), ima pH vrijednost 0,83. Dok otapala koja u sebi sadrže amid kao donor vodikove veze su bazična s pH vrijednostima većim od 8, poput kolin klorida i uree (1:2), čiji pH iznosi 8,51. [14,15]

Dodatkom vode u otapala s niskim pH vrijednostima, vidljivo je povećanje kiselosti, a za otapala u gornjem području kiselosti pH vrijednosti se smanjuju povećanjem udjela vode. [16]

Viskoznost

Viskoznost (η) je unutarnje trenje pri strujanju fluida zbog različite brzine gibanja njegovih slojeva. Uzrokuju ju međumolekulske kohezijske sile u fluidu i adhezijske sile između fluida i

krutog tijela. Dinamička viskoznost se može opisati Newtonovim zakonom viskoznosti i izražava se u jedinicama Pa s (paskal sekunda):

$$\tau = \eta \cdot \left(-\frac{dv}{dy}\right)$$

gdje je τ smično naprezanje (Pa) odnosno tangencijalna sila primijenjena na površinu, η dinamička viskoznost, a dv/dy gradijent brzine (s^{-1}) koji predstavlja brzinu kutne deformacije. Fluidi kod kojih je smično naprezanje proporcionalno brzini kutne deformacije nazivaju se Newtonovi fluidi. [17]

Na viskoznost utječu komponente koje tvore niskotemperaturno eutektičko otapalo, njihov molni odnos, temperatura i sadržaj vode. [9] Ovisno o vrijednostima viskoznosti pri različitim temperaturama, odlučivat će se o primjenjivosti DES-a. Većina proučavanih DES-ova ima viskoznost veću od 100 cp, što je puno veće od viskoznosti vode pri sobnoj temperaturi. Glavni razlog za visoku viskoznost DES-a mogu biti jake vodikove interakcije između komponenti, zatim prisutnost van der Waalsovih ili elektrostatskih sila te veličina iona i mali slobodni volumeni. [18] Otapala su osjetljiva na kinetičku energiju koja može nadvladati snagu međumolekulskih sila i na taj način smanjiti viskoznost. [8] Za većinu DES-ova viskoznost se smanjuje kako se povećava temperatura, jer dolazi do veće molekularne aktivnosti i time se povećava molarni volumen otopine. [11] Osim toga, viskoznost se smanjuje kako se količina vode povećava. Međutim, preveliki udio vode u otapalu može razbiti kompleks donor-akceptor vodikove veze što rezultira vodenom otopinom pojedinih komponenata otapala zbog gubitka mreže vodikovih veza među njima. [1] Na primjer, viskoznost smjese glukoze i kolin klorida uz dodatak vode se smanjila za 1/3 pri razrijeđenju s 5% vode, odnosno na 1/10 izvorne vrijednosti uz dodatak 10% vode. [19]

Veći molni odnos HBA i HBD rezultira većim vrijednostima viskoznosti. Količina slobodnog volumena smanjuje se zbog složene strukture DES-ova, a to dovodi do sporijeg gibanja molekula i veće viskoznosti DES-a. Dodavanjem jedne -OH ili -COOH skupine također je pridonijelo povećanju viskoznosti. Jedan od takvih primjera su DES-ovi pripremljeni s različitim donorima, gdje broj C atoma raste. Što utječe na viskoznost nastalih DES-ova. Viskoznost DES-a raste redoslijedom: kolin klorid:oksalna kiselina > kolin klorid:malonska kiselina > kolin klorid:glikolna kiselina > kolin klorid:levulinska kiselina. [18]

Gustoća

Gustoća ovisi o izboru vodikove veze donora, molnom odnosu te temperaturi. Gustoća DES-a je u većini slučajeva veća od gustoće vode. Npr, eutektičke smjese koje se sastoje od ZnCl_2 i donora vodikove veze, imaju gustoće veće od $1,3 \text{ g/cm}^3$. Izmjerena gustoća za otapalo ZnCl_2 :urea u molnom odnosu 1:3.5 iznosila je $1,63 \text{ g/cm}^3$, odnosno za otapalo ZnCl_2 :acetamid u molnom odnosu 1:4, gustoća je iznosila $1,36 \text{ g/cm}^3$. Ova značajna razlika u gustoći može se pripisati različitoj molekularnoj strukturi DES-a. Ovaj fenomen može se objasniti teorijom rupa jer se DES-ovi sastoje od šupljina ili slobodnih mjesta, pa se prosječni radijus otvora smanjuje, a to rezultira blagim povećanjem gustoće DES-a. [20]

Većina DES-ova u literaturi imaju vrijednosti gustoće u rasponu između $1,0$ i $1,3 \text{ g/cm}^3$ na 25°C , a DES-ovi na bazi metalnih soli imaju gustoće od 1.3 do 1.6 g/cm^3 . [9]

Dodavanjem -OH skupina na komponentu koja je donor vodikove veze, stvaraju se vodikove veze što rezultira smanjenjem slobodnog volumena, ali povećanjem gustoće. [6]

DES-ovi s većim molnim omjerima HBA prema HBD imaju manje gustoće. Zabilježeno je da kada se količina kolin klorida povećava u DES-u, gustoća se smanjuje. S druge strane, kako se povećava količina limunske kiseline, povećava se gustoća. [6]

Na gustoće u DES-ovima također utječe promjena temperature, pri čemu gustoća opada s povećanjem temperature. [21]

Infracrvena spektroskopija s Fourierovom

Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (FTIR) je tehnika kojom se identificiraju i karakteriziraju nepoznati materijali kao što su filmovi, krutine, prašci ili kapljevine. Kao rezultat se dobije infracrveni spektar apsorbancije, transmitancije i fotovodljivosti materijala. Pomoću njega može se utvrditi utječe li dodana voda u DES-u, zatim za analizu nastanka vodikovih veza i za identifikaciju strukture DES-a. Analizira se spektralno područje od 400 do 4000 cm^{-1} . [22]

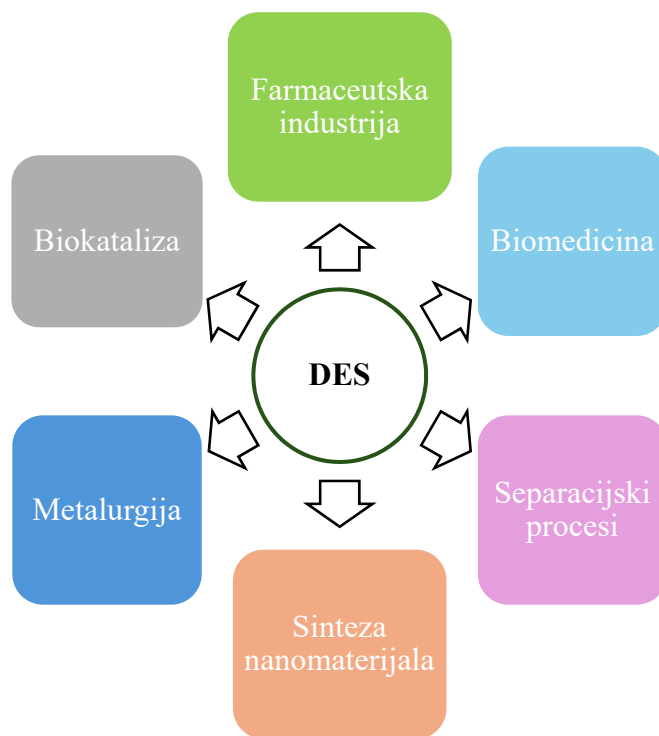
2.2. Primjena niskotemperaturnih eutektičkih otapala

Danas, zbog svojstava poput neznatne hlapljivosti, nezapaljivosti, biorazgradljivosti i niske toksičnosti, istraživanja su pokazala da DES-ovi imaju puno potencijalnih primjena, u različitim područjima poput elektrokemije, kemijske sinteze, biokatalize, izrade nanomaterijala, razdvajanja i analize različitih spojeva, biomedicine, farmaceutike i dr. [6]

Jedna od prvih primjena koja je potaknula interes za DES-ovima bila je primjena u metalurgiji. Metali i metalne soli imaju visoku topljivost i električnu vodljivost kada se koriste kao otapala. Time čine DES idealnim kandidatom za ekstrakciju metala u otopini te u procesu galvanizacije odnosno elektrotaloženja. [23] Zbog sposobnosti otapanja različitih organskih i anorganskih spojeva te stabilizaciji i povećanju selektivnosti katalizatora uspješno se koriste u kemijskim sintezama i biokatalizi. [24-26] Koriste se za obradu lignoceluloznih sirovina zbog sposobnosti otapanja te u proizvodnji biodizela, kao otapalo za uklanjanje glicerola. [27] Osim toga, koriste se u separacijskim procesima kao što su apsorpcija kiselih plinova (CO_2 , SO_2 , H_2S), ekstrakcija dušikovih i sumporovih spojeva goriva, separaciji smjesa aromatskih i alifatskih spojeva, te razdvajanje smjesa alkohola i estera. [28]

U farmaceutskoj industriji otapala se upotrebljavaju za poboljšanje topljivosti slabo topljivih spojeva te kao potencijalna sredstva za isporuku lijekova. Za mogućnost razvoja novih formulacija aktivnih djelatnih tvari, koje su sastavni dio nove klase niskotemperaturnih eutektičkih otapala, tzv. terapijskih niskotemperaturnih eutektičkih otapala (engl. *Therapeutic deep eutectic solvent*, THEDES). [7]

U biomedicini služe kao sredstva za čuvanje bioloških molekula (DNK, proteina) i materijala, odnosno za proučavanje genoma i nukleinskih kiselina organizama. DES-ovi zbog svojih svojstava omogućavaju održavanje strukture i stabilnost nukleinske kiseline za razvoj katalitičkih, biosenzorskih i enzimskih kompleksa. [6]



Slika 3. Primjena niskotemperaturnih eutektičkih otapala.

2.2.1. Farmaceutska industrija

Jedna od najvažnijih stavki pri proizvodnji i primjeni lijekova je topljivost i bioraspoloživost lijeka u organizmu. API je spoj na bazi kemikalija koji ima farmaceutsku uporabu, uglavnom se koristi u kombinaciji s drugim sastojcima za dijagnosticiranje, liječenje i ublažavanje bolesti. Svaki lijek sastoji se od glavne komponente (API-ja), koja je kemijski i biološki aktivna i pomoćne komponente poput laktoze ili mineralnog ulja u piluli koja je kemijski neaktivna, a osigurava volumen, slatki okus ili boju. Jedan od glavnih ciljeva farmaceutske industrije je poboljšanje svojstava postojećih lijekova. Kako bi se poboljšalo njihovo djelovanje, lijekovi mogu pretrpjeti postupne promjene, kao što je modifikacija oblika i formulacije lijeka, procjena novih kombinacija i uporaba različitih doza ili novih načina primjene. Jedna od karakteristika za poboljšanje je hidrofilnost. Približno 40% odobrenih lijekova i gotovo 90% lijekova u razvoju, slabo su topljivi u vodi, što dovodi do niske bioraspoloživosti.

Načini poboljšanja učinkovitosti lijekova bili su ograničeni zbog uporabe krutih oblika API-ja, povezanih s fizičkom i kemijskom nestabilnošću u njihovoj konačnoj dozi. Ova zabrinutost može biti posljedica pojave polimorfizma API-ja, što utječe na topljivost, oralnu apsorpcije te

bioraspoloživost lijeka. Otkriće DES-ova otvara mogućnost primjene API-ja u kapljevitom stanju. U odnosu na krute oblike, kapljevine pokazuju veću topljivost u vodi. Međutim, proizvodnja API-ja u tekućem obliku mora osigurati sigurnost, učinkovitost i stabilnost konačnog lijeka. Jedan od primjera razvoja kapljevinskih oblika API-ja je njihova pretvorba u ionske kapljevine koje su sastavljene od anionskih i/ili kationskih aktivnih sastojaka. Iako su ionske kapljevine imale prednost u korištenju, također su se pojavile poteškoće u korištenju, uglavnom zbog nedovoljnih spoznaja o toksičnosti, koje ovise o njihovoj kemijskoj strukturi. Ta je činjenica odgodila njihovu primjenu u farmaceutskim i biomedicinskim područjima. Stoga je bilo potrebno naći alternativu koja bi se mogla primijeniti u farmaceutskoj industriji. DES-ovi su se pokazali kao dobra alternativa za proizvodnju novih kapljevinskih oblika API-ja i povećanja njihove bioraspoloživosti. Poboljšanja topljivosti slabo topljivih lijekova u vodi obično zahtijevaju upotrebu organskih otapala kao što su etanol, aceton ili eteri. Veliko povećanje topljivosti može se postići upotrebom benignijih suotapala, kao što su sorbitol, glicerol, propilen glikol i polietilen glikol. Neka istraživanja su pokazala obećavajuće rezultate o solubilizaciji slabo topljivih lijekova u DES-u. Na primjer, topljivost ibuprofena u vodenoj otopini može se povećati upotrebom propilen glikola i polietilen glikola (PEG 300) kao suotapala, čime se postižu poboljšanja od 193 puta, odnosno 700 puta, a najveće poboljšanje je topljivosti je otapanjem u DES-u, 5400 puta. Poboljšanja su vidljiva i u topljivosti itrakonazola, korištenjem DES-a na bazi kolin klorida (ChCl) i glikolne kiseline u molnom omjeru 1:2. Dodatkom oksalne kiseline kao treće komponente, zabilježena je još uspješnija topljivost itrakonazola u molnom odnosu 1:1.6:0.4. [5]

Osim poboljšanja u topljivosti, DES se također navodi kao obećavajuće otapalo za poboljšanje kemijske stabilnosti API-ja. Na primjer, mnogi lijekovi koji sadrže estere, sklone su hidrolizi nakon duljeg skladištenja u vodi. Nedavno su DES-ovi istaknuti zbog svoje sposobnosti poboljšanja stabilnosti kada se koriste za solubilizaciju API-ja. Opisane karakteristike ključne su za povećanje bioraspoloživosti API-ja. Smjese na bazi ChCl-a su najviše istražene za otapanje API-ja. Upravo zbog činjenice da je kolin klorid jaka vrsta HBA te je siguran i jeftin spoj. [5]

2.2.2. Kozmetička industrija

U kozmetičkoj industriji nužna je primjena bioaktivnih komponenti. Ekstrakcija je jedna od najvažnijih procesa dobivanja bioaktivnih komponenti. Današnja istraživanja i podaci pokazuju veliki potencijal primjene DES-ova u području ekstrakcije biološki aktivnih tvari iz biljaka. Istražena je topljivost određenih bioaktivnih komponenti te su rezultati pokazali bolju topljivost u DES-u nego u vodi i lipidima. Na primjer, istraživali su se ekstrakti dugoživućih vrsta stabala azijskog područja kao potencijalni izvori bioaktivnih sastojaka za kozmetičke proizvode. Za pripremu ekstrakta biljaka *Ginko bilboa L.*, *Cinnamomum camphora* i *Cryptomeria japonica*, korišteni su DES-ovi. Pripremljeni ekstrakti imaju antimikrobni, antifungalni, antiupalni, antioksidativni učinak na ljudski organizam. U jednoj od studija ekstrahirali su se katehini (bioaktivni spojevi) iz lišća zelenog čaja (*Camellia sinensis*), koji se primjenjuju u kozmetičkim pripravcima zbog antioksidativnog i anti-aging djelovanja. Najveću efikasnost u ekstrakciji pokazalo je otapalo BGG čije su komponente betain, glicerol i D-(+)-glukoza, u usporedbi s vodom i organskim otapalima. Osim veće količine katehina u ekstraktu, u otapalu BGG zabilježena je dugotrajna stabilnost katehina. Korištene komponente koriste se kao aktivni sastojci u proizvodnji kozmetičkih proizvoda za hidrataciju. [29]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Zadatak

U ovom radu provedena je karakterizacija sedam otapala, čija je glavna komponenta kao akceptor vodikovih veza, kolin klorid. Također, u neka otapala dodano je 10 mas% ili 20 mas% vode. Prilikom karakterizacije izmjerena je viskoznost, pH vrijednost, gustoća i provedena je FTIR analiza.

3.2. Materijali

Tablica 1. Popis korištenih kemikalija.

Kemikalija	Molekulska formula	Molarna masa, g/mol	T _i , °C	CAS	Proizvođač	Čistoća
kolin klorid	C ₂ H ₁₄ ClNO	139,62	302	67-48-1	Acros organics	99 %
jabučna kiselina	C ₄ H ₆ O ₅	134,08	127	6915-15-7	Acros organics	99+ %
limunska kiselina	C ₆ H ₈ O ₇	192,12	153	77-92-9	Lach-Ner	99 %
oksalna kiselina	C ₂ H ₄ O ₄	90,03	198	144-62-7	Thermo scientific	98 %
vinska kiselina	C ₇ H ₆ O ₆	150,08	168-170	87-69-4	AnalaR NORMAPUR	99+ %
askorbinska kiselina	C ₆ H ₈ O ₆	176,12	189-193	50-81-7	Gram mol	99+ %
glikolna kiselina	C ₂ H ₄ O ₃	76,05	79	79-14-1	Thermo scientific	98 %

3.3. Priprema otapala

Otapala su pripravljena miješanjem kolin klorida (HBA) i prirodnih organskih kiselina (HBD). Komponente otapala izvagane su prema molarnim odnosima i miješane na magnetskoj miješalici pri temperaturi koja ne prelazi temperaturu tališta ni jedne od komponenata u spoju (temperature nisu prelazile 70 °C). U viskozne i guste DES-ove dodano je 10 ili 20 mas% vode kako bi se olakšao daljnji rad.

Tablica 2. Pripremljeni DES-ovi s pripadajućim molarnim odnosima i masenim udjelom dodane vode.

DES	Oznaka	Molarni omjer	Maseni udio vode, %
kolin klorid-jabučna kiselina	ChCl:MA	1:1	10
kolin klorid-askorbinska kiselina	ChCl:AA	2:1	10
kolin klorid-vinska kiselina	ChCl:TA	2:1	10
kolin klorid-oksalna kiselina	ChCl:OA	1:1	10
kolin klorid-glikolna kiselina	ChCl:GA	1:1	-
kolin klorid-limunska kiselina	ChCl:CA	1:1	20
kolin klorid-glikolna kiselina-oksalna kiselina	ChCl:GA:OA	1:1.6:0.4	-

3.4. Fizikalno-kemijska karakterizacija otapala

3.4.1. Određivanje stabilnosti otapala

Prisutnost kristala u DES-ovima određena je na svjetlosnom mikroskopu *Motic BA200* (Slika 4.) i odgovarajućeg software-a pod nazivom *Motic Images Plus*.



Slika 4. Svjetlosni mikroskop *Motic BA200*.

3.4.2. Mjerenje pH

pH vrijednosti izmjerene su uz pomoću uređaja *WTW InoLab pH/Cond 740* i *pH elektrode Sentix 91*. Mjerenje je provedeno u 0,5 M otopini svakog DES-a. Izvagana je masa pojedinog

DES-a u tikvici te je uzorak razrijeđen vodom do oznake. Otopine su termostatirane na temperaturu od 37 °C te je izmjeren pH.

3.4.3. Mjerenje viskoznosti

Viskoznost otapala određena je pomoću viskoziometra *Brookfield DV-111 ULTRA* (Slika 5.), primjenom koncentričnog vretena *SC4-21*. Softver *Rheocalc* omogućuje računalno upravljanje instrumentom i obradu dobivenih rezultata. Mjerenja su provedena pri temperaturi od 37 °C, a za održavanje te temperature koristio se termostat *Julabo F12*.



Slika 5. Reometar *Brookfield DV-111 ULTRA*.

3.4.4. Mjerenje gustoće

Gustoća je izmjerena korištenjem uređaja *Mettler Toledo densitometer 30PX* (slika 6.). Mjerenja su provedena pri temperaturi od 37 °C te su ponovljena tri puta za svako otapalo i izračunata je srednja vrijednost.



Slika 6. Densitometar *Mettler Toledo Densito 30PX*.

3.4.5. FTIR analiza

Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom je tehnika koja se koristi za dobivanje infracrvenog spektra apsorbancije ili transmitancije krutine, kapljevine ili plina.

Korišten je uređaj *Vertex 70, Bruker* (Slika 7.). Izmjerena je apsorbancija otapala i njihovih čistih komponenata te su vidljivi pikovi karakteristični za DES.



a)

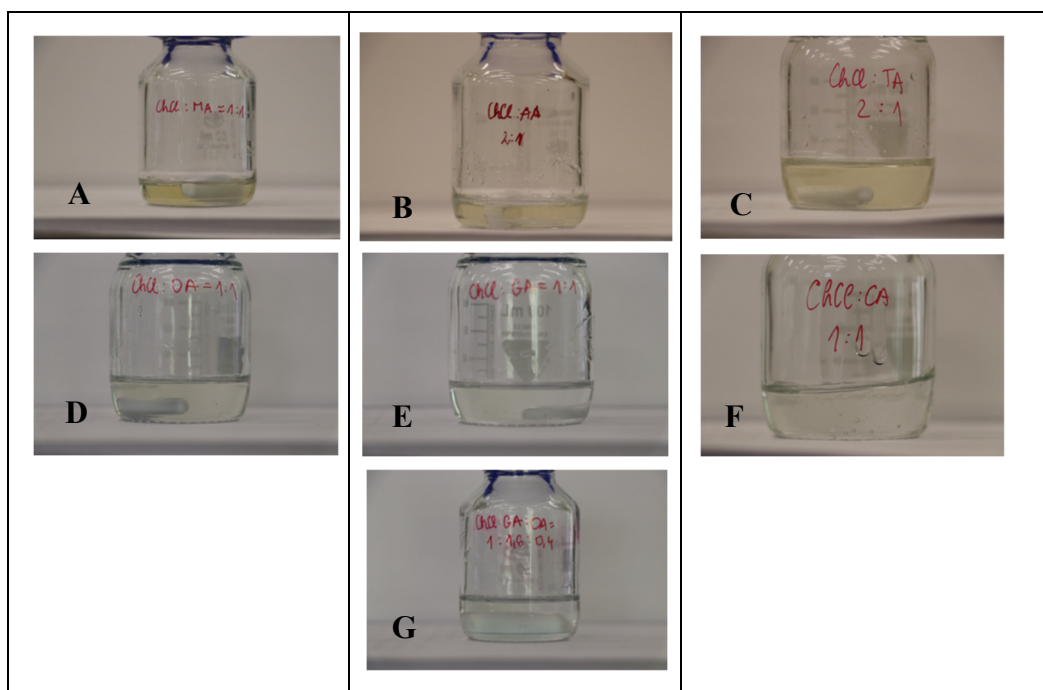


b)

Slika 7.: a) FTIR spektrofotometar *Vertex 70, Bruker*, b) Primjer mjerenja spektra krutine.

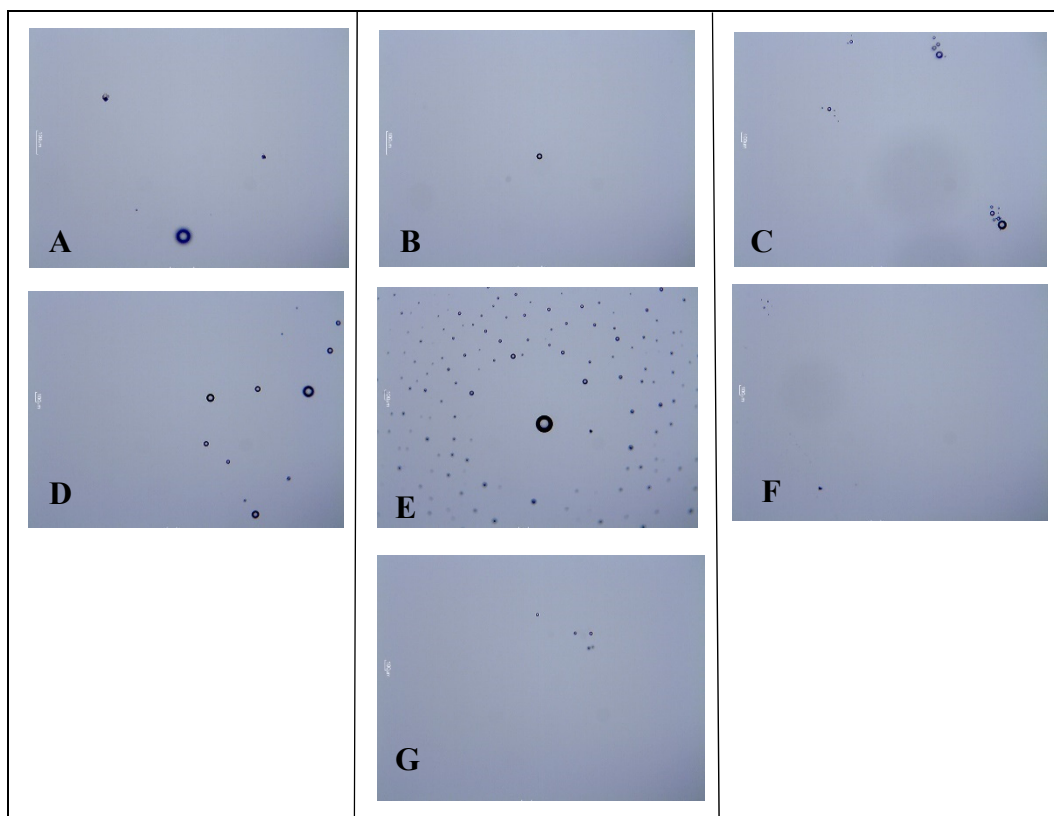
4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom radu je pripremljeno i karakterizirano sedam niskotemperaturnih eutektičkih otapala koja se sastoje od kolin klorida i prirodnih organskih kiselina. Budući da su DES-ovi relativno nova otapala koja se koriste za različite primjene, bitno je odrediti njihova fizikalno-kemijska svojstva kao što su gustoća, indeks loma, kiselost, napetost površine i viskoznost. U radu su izmjerene vrijednosti pH, viskoznosti, gustoće te je provedena FTIR analiza svih pripremljenih DES-ova. Svojstva otapala određena su na 37 °C zbog pripreme otapala za primjenu u farmaceutskoj ili kozmetičkoj industriji.



Slika 8. DES-ovi nastali miješanjem.

Na slici 8 prikazane su fotografije pripremljenih DES-ova. Uglavnom su to bezbojne do blago žute, prozirne kapljevine na sobnoj temperaturi. Većini DES-ova dodana je određena količina vode zbog smanjenja viskoznosti.



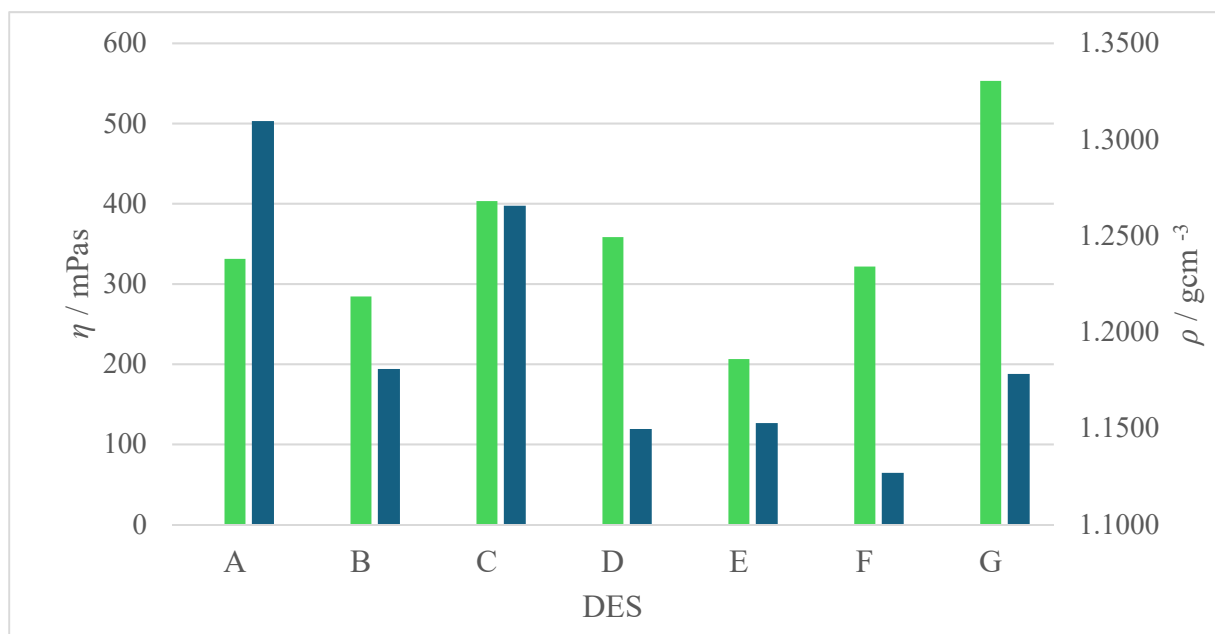
Slika 9. Mikrografije DES-ova pri uvećanju od 100x fotografirane nakon 6 mjeseci.

Budući da su svi DES-ovi, i 6 mjeseci nakon priprave, izgledali isto na svjetlosnom mikroskopu provjereno je ima li kristala koji nisu vidljivi golim okom. Slika 9 prikazuje mikrografije DES-ova pri uvećanju od 100 puta. Manji broj kristala vidljivi je u otapalima: ChCl:MA=1:1 s 10 % mas H₂O, ChCl:GA=1:1 i ChCl:CA=1:1 s 20 %mas H₂O. U ostalim otapalima uočena je pojava mjehurića zraka koji su, zbog velike viskoznosti DES-ova, zarobljeni prilikom prebacivanja na satno stakalce. Kako nije došlo do nastanka većeg broja kristala, može se smatrati da su otapala stabilna tijekom vremena.

Tablica 3. Izmjereni rezultati pH vrijednosti, gustoće i viskoznosti pri temperaturi od 37 °C.

oznaka	DES	w (H ₂ O)/ %	ρ / gcm ⁻³	η / mPas	pH
A	ChCl:MA=1:1	10	1,2380	503	2,143
B	ChCl:AA=2:1	10	1,2185	194	2,633
C	ChCl:TA=2:1	10	1,2680	397,5	2,045
D	ChCl:OA=1:1	10	1,2493	119,1	1,206
E	ChCl:GA=1:1	-	1,1860	126,6	2,209
F	ChCl:CA=1:1	20	1,2340	64,5	2,106
G	ChCl:GA:OA=1:1.6:0.4	-	1,3305	187,9	1,431

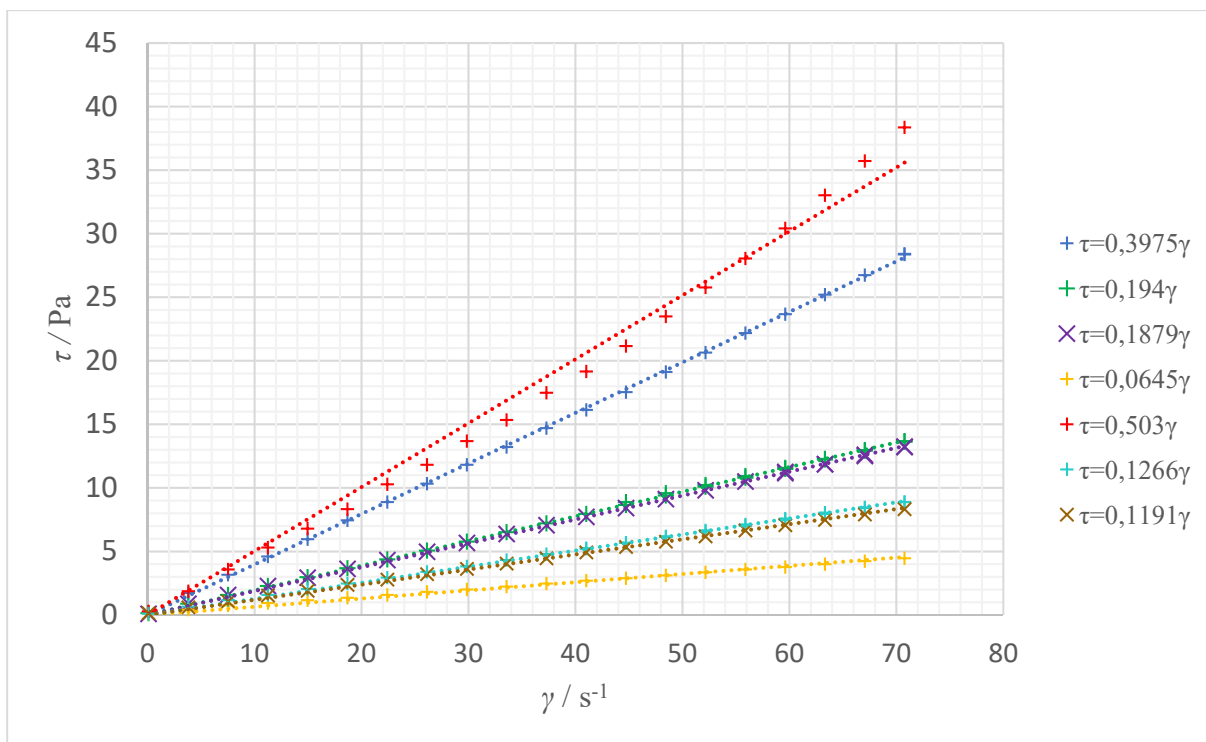
Podaci o gustoći DES-a ključni su parametri za projektiranje opreme i procesa, određivanje ravnoteže i prijenosa tvari između nemješljivih kapljevina te razvoja modela predviđanja za izračun termodinamičkih svojstava kao što su viskoznost, koeficijent ekspanzije i izotermna kompresibilnost. [30] Gustoća DES-a može znatno varirati ovisno o prirodi i koncentraciji njihovih sastojaka; međutim, većina DES-ova je gušća od vode, a uobičajeno je da se vrijednosti kreću u rasponu 1,0 and 1,35 g·cm⁻³. [31] Gustoće pripremljenih DES-ova variraju od 1,1860 do 1,3305 g/cm³ (tablica 3.) zbog različitih HBD komponenti te sadržaja vode. Najnižu vrijednost gustoće ima otapalo ChCl:GA=1:1 (unatoč tome što DES ne sadrži vodu), dok najveću ima ChCl:GA:OA=1:1.6:0.4. Upravo zbog većeg broja hidroksilnih skupina u trokomponentnom sustavu, gustoća je veća nego kod ostalih dvokomponentnih sustava. Naime, vodikova veza između HBA i HBD glavni je čimbenik za stvaranje DES. Povećanje broja OH funkcionalnih skupina u HBD-u obično rezultira većim brojem vodikovih veza. Veći broj vodikovih veza smanjuje raspoložive slobodne šupljine unutar kapljevine što rezultira povećanjem gustoće DES-ova. [31]



Slika 10. Viskoznost i gustoća pripremljenih DES-ova.

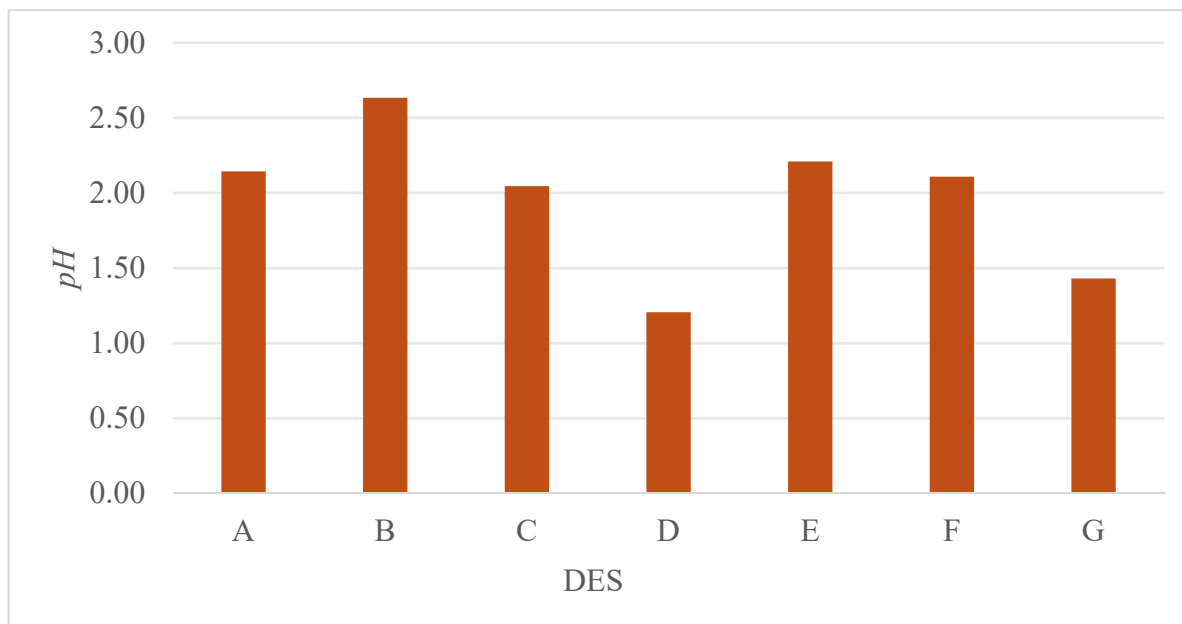
Viskoznosti pripremljenih otapala znatno se razlikuju zbog komponente koja je vodikov donor te zbog dodanog sadržaja vode u viskozne i guste DES-ove. Iz tablice 3 niže vrijednosti viskoznosti pokazuju DES-ovi sastava $\text{ChCl:AA}=2:1$ s udjelom vode od 10 % te $\text{ChCl:GA}=1:1$. Iako bi se viskoznost trebala povećavati dodatkom hidroksilne ili karboksilne skupine, ovim eksperimentom to nije u potpunosti dokazano s obzirom da DES-ovi sadrže 10 ili 20 mas% vode. Pa tako limunska kiselina sadrži veći broj hidroksilnih i karboksilnih skupina te bi s kolin kloridom trebala biti viskoznija, nego glikolna kiselina koja sadrži manje tih istih skupina. Međutim otapalo s kolin kloridom i limunskom kiselinom bez udjela vode bilo je previskozno, pa je dodano 20 mas% vode te se time znatno smanjila vrijednost viskoznosti. Kako velike viskoznosti nepovoljno utječu na većinu procesa u kojima bi se pripremljena otapala mogla koristiti, potrebno je smanjiti viskoznost eutektičkih otapala. To se može postići dodatkom vode, odnosno povišenjem temperature što dovodi do smanjenja viskoznosti i do dva reda veličine.

Pri dodatku vode, nužno je voditi računa da se ne doda prevelika količina vode (> 50 mas %) što može utjecati na slabljenje vodikovih veza te narušavanje strukture DES-a. [2]



Slika 11. Reološko ponašanje otapala pri temperaturi od 37 °C.

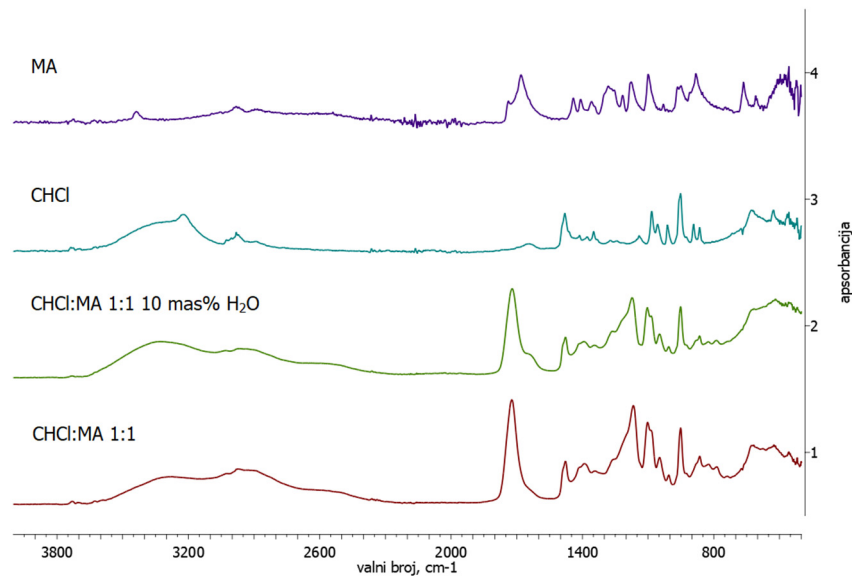
Iz slike 11. vidljivo je da se otapala ponašaju kao Newtonovi fluidi budući da je vidljiva linearna ovisnost smičnog naprezanja (τ) o smičnoj brzini (γ). Iz nagiba pravaca određena je viskoznost.



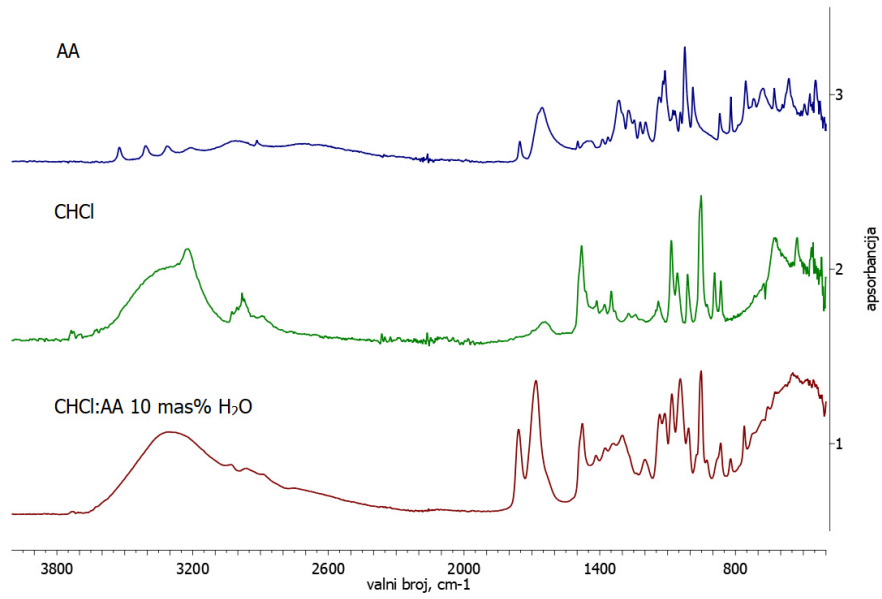
Slika 12. Kiselosti DES-ova.

pH vrijednost važno je svojstvo otapala, osobito su za DES-ove jedan od kritičnih parametara. Iako je nekoliko radova analiziralo pH ponašanje DES-ova, još uvijek postoje nedoumice u razumijevanju kako spojevi koji stvaraju DES-ove utječu na pH vrijednost. [32]

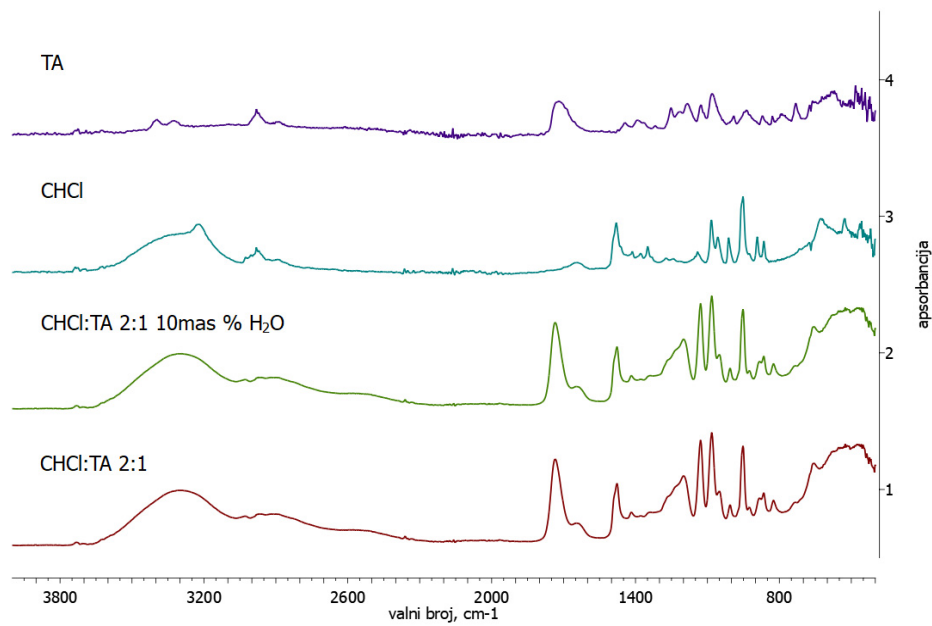
Iz tablice 3 je vidljivo da su sve kapljevine kao razrijeđene vodene otopine izrazito kisele. Vrijednosti pH su u intervalu od 1,206 do 2,633. Najmanju kiselost ima otapalo ChCl:AA=2:1 s 10 mas% H₂O. Ovaj DES pripravljen je s askorbinskom kiselinom koja nije karboksilna kiselina, za razliku od ostalih otapala koji sadrže karboksilne kiseline. Najniže vrijednosti pH pokazuju otapalo ChCl:OA=1:1 s 10 mas%H₂O te otapalo ChCl:GA:OA=1:1.6:0.4. Na to utječe organska kiselina kao donor vodikovih veza te dodatak vode koji povećavaju kiselost otapala.



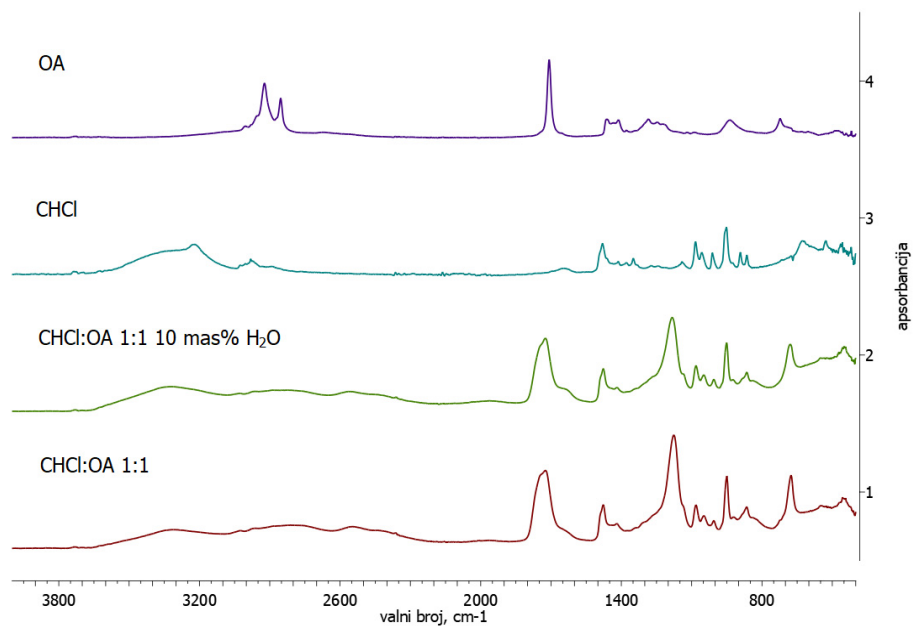
Slika 13. FTIR analiza otapala ChCl:MA=1:1 s 10 mas% H₂O i čiste komponente.



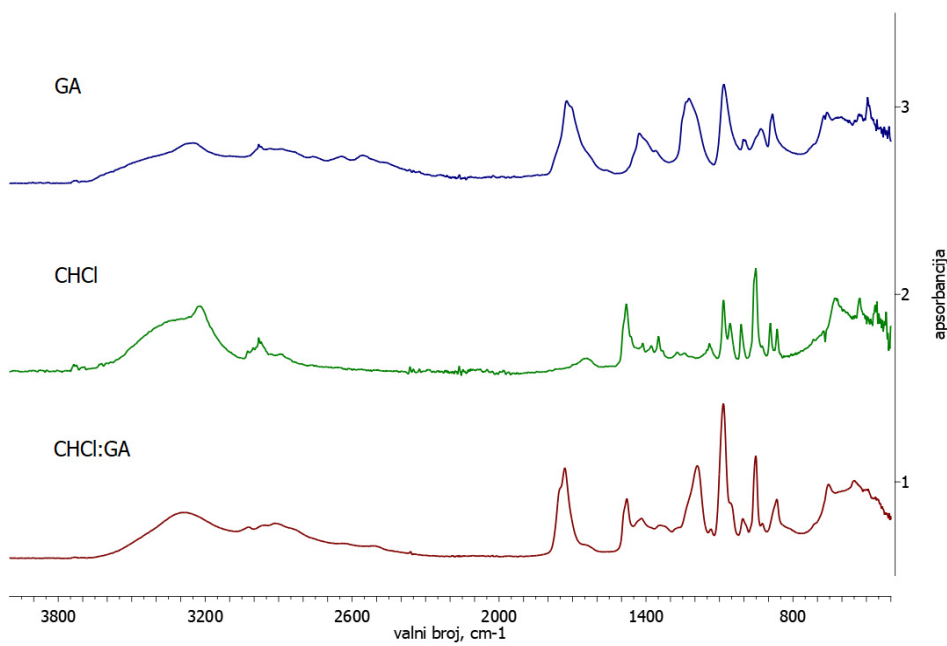
Slika 14. FTIR analiza otapala $\text{CHCl}:\text{AA}=2:1$ s 10 mas% H_2O i čiste komponente.



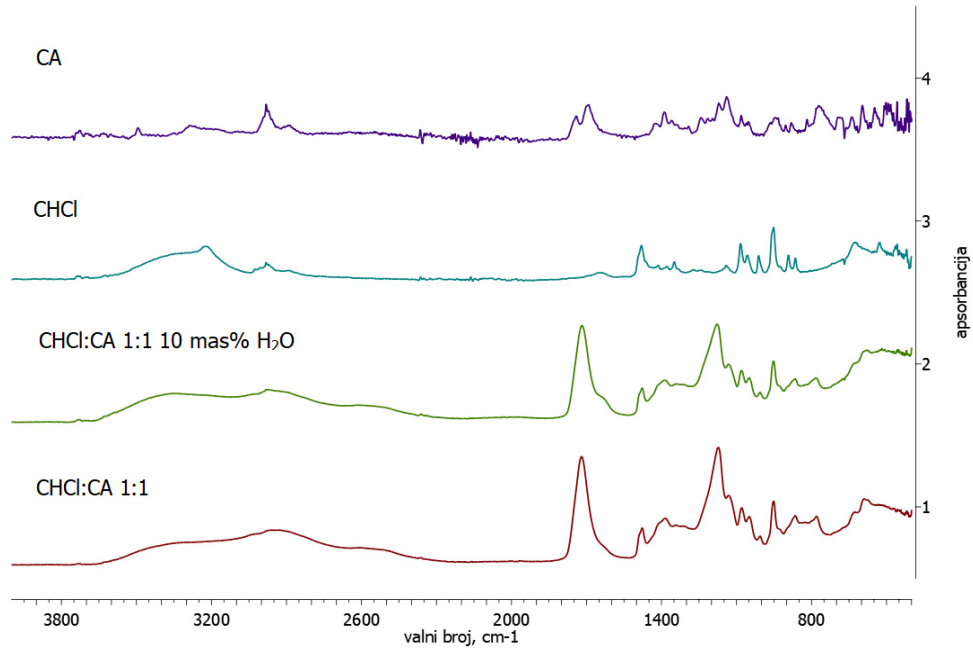
Slika 15. FTIR analiza otapala $\text{CHCl}:\text{TA}=2:1$ s 10 mas% H_2O i čiste komponente.



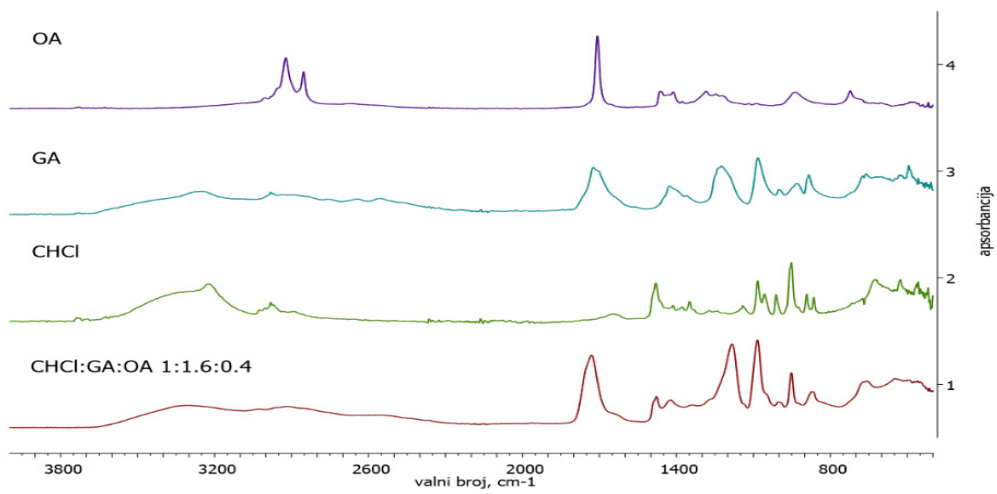
Slika 16. FTIR analiza otapala $\text{CHCl:OA}=1:1$ s 10 mas% H_2O i čiste komponente.



Slika 17. FTIR analiza otapala $\text{CHCl:GA}=1:1$ i čiste komponente.



Slika 18. FTIR analiza otapala $\text{CHCl}:\text{CA}=1:1$ s 20 mas% H_2O i čiste komponente.



Slika 19. FTIR analiza otapala $\text{CHCl}:\text{GA}:\text{OA}=1:1.6:0.4$ i čiste komponente.

Kako bi se dokazao nastanak DES-a i mogućih međumolekulskih interakcija provedena je FTIR analiza. Na slikama (13-19) spektri nastalih DES-ova uglavnom se preklapaju sa spektrima čistih komponenti, kolin klorida i korištenih kiselina. Kod dijela vrpce nastalih u DES-u javlja se pomak ili rastezanje u odnosu na spektre čistih komponenti što ukazuje na nastanak vodikovih veza. U svim spektrima DES-a vidljiv je pomak na pikovima od 1760 do 1780 cm^{-1} koji se pripisuju C=O rastezanju, odnosno H-O-H vibracijama. Također, spektru od 3600 do 2700 cm^{-1} može se pripisati O-H rastezanju odnosno na oko 2950 cm^{-1} pojavljuje alifatsko C-H rastezanje. [33]

5. ZAKLJUČAK

- Fizikalno-kemijskom karakterizacijom pokazano je da su sva niskotemperaturna eutektička otapala kapljevine.
- Svi DES-ovi se ponašaju kao Newtonovi fluidi.
- DES-ovi niže viskoznosti i veće gustoće su sastava ChCl:AA=2:1 s masenim udjelom vode od 10 % te sastava ChCl:GA=1:1.
- Sve dobivene kapljevine su izrazito kisele.
- FTIR analizom dobiveni su karakteristični pikovi za DES-ove te se spektri čistih komponenti preklapaju sa spektrima nastalih DES-ova.
- Osim toga nastale su nove vodikove veze i došlo je do rastezanja C=O veza odnosno do H-O-H vibracija .
- Svi dobiveni DES-ovi su stabilni i pogodni za daljnju primjenu

6. POPIS SIMBOLA I KRATICA

Kratice

DES- engl. Deep eutectic solvents, niskotemperaturno eutektičko otapalo

NADES- engl. Natural deep eutectic solvents, prirodno niskotemperaturno eutektičko otapalo

THEDES- engl. Therapeutic deep eutectic solvents, terapeutsko niskotemperaturno eutektičko otapalo

API- engl. Active pharmaceutical ingredient, djelatna tvar

HBD- engl. Hydrogen bond donor, donor vodikove veze

HBA- engl. Hydrogen bond acceptor, akceptor vodikove veze

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

ChCl- kolin klorid

MA- engl. Malic acid, jabučna kiselina

OA- engl. Oxalic acid, oksalna kiselina

AA- engl. Ascorbic acid, askorbinska kiselina

TA- engl. L-tartaric acid, vinska kiselina

GA- engl. Glycolic acid, glikolna kiselina

CA- engl. Citric acid, limunska kiselina

Gly- glicerol

Glu- glukoza

Lev- levulinska kiselina

FTIR- engl. Fourier-transform infrared spectroscopy, infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom

Simboli

$T_{m/t}$ - temperatura tališta, °C

ρ - gustoća, g/cm³

η - dinamička viskoznost, Pas

τ - smično naprezanje, Pa

dv/dy - gradijent brzine, s⁻¹

w (H₂O)- maseni udio vode, %

7. LITERATURA

- [1] S. Trombino, C. Siciliano, D. Procopio, F. Curcio, A.S. Lagana, M. L. Di Gioia, R. Cassano, Deep Eutectic Solvents for Improving the Solubilization and Delivery of Dapsone, Pharmaceuticals, **14** (2) (2022.) 1-14.
- [2] A. Mitar, M. Panić, J. Prlić Kardum, J. Halambek, A. Sander, K. Zagajski Kučan, I. Radojčić Redovniković, K. Radošević, Physicochemical Properties, Cytotoxicity, and Antioxidative Activity of Natural Deep Eutectic Solvents Containing Organic Acid, Chem. Biochem. Eng. Q., **33** (1) (2019.) 1-18.
- [3] N. P. E. Hikmawanti, D. Ramadon, I. Jantan, A. Mun'im, Natural Deep Eutectic Solvents (NADES): Phytochemical Extraction Performance Enhancer for Pharmaceutical and Nutraceutical Product Development, Plants, **10** (10) (2021) 2091.
- [4] A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R. L. Reis, A. R. C. Duarte, Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century, ACS Sustainable Chem. Eng., **2** (5) (2014) 1063-1071.
- [5] S. N. Pedro, M. G. Freire, C. S. R. Freire, A. J. D. Silvestre, Deep eutectic solvents comprising active pharmaceutical ingredients in the development of drug delivery systems, Expert Opinion on Drug Delivery, **16** (5) (2019.) 497-506.
- [6] B. B. Hansen, A. Horton, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, S. Spittle, J. Klein, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, B. Gurkan, E. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T. Zawodzinski, G. A. Baker, M. Tuckerman, R. F. Savinell, J. R. Sangoro, Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications, Chem. Rev., **121** (3) (2020), 1232-1285.
- [7] C. Ferreira, M. Sarraguça, A Comprehensive Review on Deep Eutectic Solvents and Its Use to Extract Bioactive Compounds of Pharmaceutical Interest, Pharmaceuticals, **17** (1) (2024) 124.
- [8] Y. Liu, J. Brent Friesen, J. B. McAlpine, D. C. Lankin, Shao-Nong Chen, G. F. Pauli, Natural Deep Eutectic Solvents: Properties, Applications, and Perspectives, J. of Nat. Prod., **81** (3) (2018) 679-690.
- [9] T. El Achkar, H. Greige-Gerges, S. Fourmentin, Basics and properties of deep eutectic solvents: a review, Environmental Chemistry Letters, **19** (2021), 3397-3408.

- [10] V. Jančíková, M. Jablonský, K. Voleková and I. Šurina, Summarizing the Effect of Acidity and Water Content of Deep Eutectic Solvent-like Mixtures-A Review, *Energies*, **15** (24) (2022) 9333.
- [11] I. Cichowska-Kopczynska, B. Nowosielski, D. Warminska, Deep Eutectic Solvents: Properties and Applications in CO₂ Separation, *Molecules*, **28** (2023) 5293.
- [12] M. Cvjetko Bubalo, A. Jurinjak Tušek, M. Vinković, K. Radošević, V. Gaurina Srček, I. Radojčić Redovniković, Cholinium-based deep eutectic solvents and ionic liquids for lipase-catalyzed synthesis of butyl acetate, *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **122** (2015) 188–198.
- [13] C. Florindo, F. S. Oliveira, L. P. N. Rebelo, Ana M. Fernandes, I. M. Marrucho, Insights into the Synthesis and Properties of Deep Eutectic Solvents Based on Cholinium Chloride and Carboxylic Acids, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2** (10) (2014) 2416–2425.
- [14] O. S. Hammond, D. T. Bowron, K. J. Edler, The Effect of Water upon Deep Eutectic Solvent Nanostructure: An Unusual Transition from Ionic Mixture to Aqueous Solution, *Angew. Chemie Int. Ed.* **56** (33) (2017) 9782–9785.
- [15] M. Cvjetko Bubalo, N. Čurko, M. Tomašević, K. Kovačević Ganić, I. Radojčić Redovniković, Green extraction of grape skin phenolics by using deep eutectic solvents, *Food Chem.* **200** (2016) 159–166.
- [16] P. Zhou, X. Wang, C. Zeng, W. Wang, B. Yang, F. Hollmann, Y. Wang, Deep Eutectic Solvents Enable More Robust Chemoenzymatic Epoxidation Reactions, *ChemCatChem.*, **9** (6) (2017) 934–936.
- [17] <https://www.enciklopedija.hr/clanak/viskoznost> (pristup 14. svibnja 2024.)
- [18] I. Valente Pires, Y. C. Nóvoa Sakurai, N. R. Ferreira, S. G. Carneiro Moreira, A. Manoel da Cruz Rodrigues, L. H. Meller da Silva, Elaboration and Characterization of Natural Deep Eutectic Solvents (NADESs): Application in the Extraction of Phenolic Compounds from pitaya, *Molecules*, **27** (23) (2022) 8310.
- [19] Y. Dai, J. van Spronsenb, G. J. Witkamp, R. Verpoortea, Y. Hae Choi, Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology, *Analytica Chimica Acta*, **766** (2013) 61–68.
- [20] Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jerome, Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications, *Chem. Soc. Rev.*, **41** (21) (2012) 7108–7146.

- [21] S. P. Ijardar, V. Singh, R. L. Gardas, Revisiting the Physicochemical Properties and Applications of Deep Eutectic Solvents, *Molecules*, **27** (4) (2022) 1368.
- [22] <https://rtilab.com/techniques/ftir-analysis/> (pristup 20. svibanj 2024.)
- [23] P. Guillamat, M. Cortés, E. Vallés, E. Gómez, Electrodeposited CoPt films from a deep eutectic solvent, *Surf. Coat. Tech.* **206** (2012.) 4439–4448.
- [24] F. Chen, S. Xie, X. Huang, X. Qiu, Ionothermal synthesis of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles as efficient heterogeneous Fenton-like catalysts for degradation of organic pollutants with H₂O₂, *J. Hazard Mater.* **322** (2017) 152–162.
- [25] A. Satlewal, R. Agrawal, S. Bhagia, J. Sangoro, A. J. Ragauskas, Natural deep eutectic solvents for lignocellulosic biomass pretreatment: Recent developments, challenges and novel opportunities, *Biotechnol. Adv.* **36** (8) (2018) 2032–2050.
- [26] C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, Deep eutectic solvents (DES) as green reaction media for the redox isomerization of allylic alcohols into carbonyl compounds catalyzed by the ruthenium complex [Ru(η³:η³-C₁₀H₁₆)C₁₂(benzimidazole)], *Catal. Commun.* **44** (238) (2014) 76–79.
- [27] X. D. Hou, G. J. Feng, M. Ye, C. M. Huang, Y. Zhang, Significantly enhanced enzymatic hydrolysis of rice straw via a high-performance two-stage deep eutectic solvents synergistic pretreatment, *Bioresource Technol.* **238** (2017) 139–146.
- [28] T. Long, Y. Deng, S. Gan, J. Chen, Application of choline chloride·xZnCl₂ ionic liquids for preparation of biodiesel, *Chinese J. Chem. Eng.* **18** (2010) 322–327.
- [29] A. Kyriakoudi, I. Radojcic Redovnikovic, S. Vidovic, K. Radosevic, T. Andreou, I. Mourtzinos, M. Cvjetko Bubalo, Coupling deep eutectic solvents with innovative extraction techniques towards plant derived bioactive compositions, *RSC Sustain.*, **2** (6) (2024) 1675–1691.
- [30] F.S. Mjalli, Mass connectivity index-based density prediction of deep eutectic solvents. *Fluid Phase Equilib.*, **409** (2016) 312–317.
- [31] A.K.; Halder, R. Haghbakhsh, I. V. Voroshylova, A.R.C.Duarte, M.N.D.S.Cordeiro, Density of Deep Eutectic Solvents: The Path Forward Cheminformatics-Driven Reliable Predictions for Mixtures. *Molecules*, **26** (19) (2021) 5779.

[32] A. P. Abbott, S. S. M. Alabdullah, A. Y. M. Al-Murshedi, K. S. Ryder, Brønsted Acidity in Deep Eutectic Solvents and Ionic Liquids., *Faraday Discuss.*, **206** (2017) 365–377.

[33] N. Delgado-Mellado, M. Larriba, P. Navarro, V. Rigual, M. Ayuso, J. García, F. Rodríguez, Thermal stability of choline chloride deep eutectic solvents by TGA/FTIR-ATR analysis, *J. of Mol. Liq.*, **260** (2018) 37-43.