



BACHELOROPPGAVE

Curcumin og ioniske væsker for utvikling av anti-cancer legemiddel

Curcumin and ionic liquids for the development of anti-cancer drug

Hiep Vo Tran & Roba Ayyad

Bachelor i kjemiingeniør

Fakultet for ingeniør- og naturvitenskap/Institutt for sikkerhet, kjemi- og

bioingeniørfag/Kjemiingeniør/Studieretning innen miljøteknologi og prosessteknologi

29. mai 2020

Forord

Bacheloroppgaven er utarbeidet av to kjemiingeniørstudenter med spesialisering innen studieretningene miljøteknologi og prosesssteknologi ved Høgskulen på Vestlandet (HVL), hvor bacheloroppgaven var det avsluttende emnet i bachelorutdanningen.

Bacheloroppgaven er en intern oppgave gitt av en intern veileder førsteamanuensis Yansong Zhao ved Fakultetet for ingeniør og naturvitenskap ved Institutt for kjemiingeniørfag ved HVL. Vi som studenter har lært mye gjennom studieforløpet og har fått god veiledning fra dyktige faglærere og ingeniører ved HVL. Bacheloroppgaven var en av flere som ble valgt ut. Årsaken til dette er bakgrunnen for dette temaet. Da den ble presentert, var det den som fanget oppmerksomheten. Den ga oss motivasjonen til utføring av det eksperimentelle arbeidet. Gruppens lidenskap var å utvikle og komme med nye ideer og tanker for nye kommende studenter. I sannhet kunne gruppen ikke ha kommet så langt under hele bachelorforløpet uten en sterk veileder som Yansong Zhao.

Vi ønsker derfor å rette en stor takk til vår interne veileder Yansong Zhao for hans engasjement og faglig veiledning igjennom dette prosjektet. Temaet som vår veileder kom fram med vil være et stort behov i framtiden, samt hjelpe nåværende forskere. En stor takk ønsker vi også å takke til Åse fra havforskningen for hjelp med gjennomføring av mikroskoparbeid. Samt ønsker vi å takke Kari Grete Nordli Børve for hjelp med FT-IR instrumentet. I tillegg ønsker vi å takke Gerard Ayuso Virgili for hjelp med UV-VIS spektrofotometer. Vi vil også takke Huishuang for hennes bidrag til å lære gruppen hvordan å syntetisere ioniske væsker.

Bergen, 29.mai 2020

Hiep Vo Tran

Roba Ayyad

Hiep Vo Tran

Roba Ayyad

Sammendrag

Utviklingen av nye anti-cancer legemidler har alltid vært en utfordring med tanke på moderne vitenskapelig og medisinsk forskning. I løpet av de siste tiårene har det vært en rask vekst i interesse ved bruk av naturlige forbindelser til terapeutiske anvendelser. Av spesiell interesse er curcumin den viktigste aktive ingrediensen i krydderet gurkemeie. På grunn av dens kjemiske og biologiske aktiviteter har curcumin fått en enorm popularitet over hele verden. Imidlertid har bruken av curcumin i terapeutiske behandlinger blitt hindret av begrensingen av dårlig vandig løselighet.

Hensikten med dette arbeidet er å forbedre løseligheten av curcumin for utvikling av anti-cancer legemiddel ved bruk av ioniske væsker. Den dårlige vannløseligheten av curcumin kan forbedres ved å løse det opp i ioniske væsker i ulike konsentrasjoner. Utvalgte ioniske væsker brukt i dette arbeidet er [Bmim]BF₄ og [Bmim]PF₆. Syntetiserte ioniske væsker brukt i dette arbeidet er [Bmim]FeCl₄, [MDEA]Cl, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]CH₃COO. En rekke andre løsningsmidler som etanol, etylenglykol, glyserol og MDEA blir også brukt for å teste løseligheten av curcumin i ulike konsentrasjoner. Dette er for å undersøke om ioniske væsker lett løser opp curcumin enn disse organiske løsningsmidlene.

Resultatene viser at curcumin ikke lett løses opp i glyserol, [Bmim]PF₆, [MDEA]Cl og [Bmim]CH₃COO. Blant organiske løsningsmidler viser at etanol lett løser opp curcumin med en konsentrasjon på 0.5000 wt % sammenliknet med etylenglykol og MDEA. De høyeste konsentrasjonene oppnådd i dette arbeidet er 1.0000 wt % av curcumin i [Bmim]FeCl₄, 1.0000 wt % av curcumin i [Bmim]BF₄ og 1.0000 wt % av curcumin i [MDEA]FeCl₄. Disse tre ioniske væskene viser best ytelse når det gjelder å forbedre løseligheten til curcumin. Dette bekrefter at det er mulig å forbedre løseligheten av curcumin ved bruk av ioniske væsker, men flere eksperimenter må utføres for å undersøke om ioniske væsker har potensial til å utvikle curcumin som et anti-cancer legemiddel.

Nøkkelord: Curcumin, ioniske væsker, terapi, anti-cancer legemiddel, løselighet

Abstract

The development of new anti-cancer drugs has always been a challenge in terms of modern scientific and medical research. Over the past decades, there has been a rapid growth in interest in the use of natural compounds for therapeutic applications. Of special interest, curcumin is the main active ingredient in spiced turmeric. Because of its chemical and biological activities, curcumin has gained tremendous popularity worldwide. However, the application of curcumin in therapeutic treatments has been hindered by the limitation of poor aqueous solubility.

The purpose of this work is to improve the solubility of curcumin for the development of anti-cancer drug using ionic liquids. The poor water solubility of curcumin can be improved by dissolving it in ionic liquids in various concentrations. Selected ionic liquids used in this work are [Bmim]BF₄ and [Bmim]PF₆. Synthesized ionic liquids used in this work are [Bmim]FeCl₄, [MDEA]Cl, [MDEA]FeCl₄ and [Bmim]CH₃COO. A series of other solvents such as ethanol, ethylene glycol, glycerol and MDEA are also used to test the solubility of curcumin in various concentrations. This is to determine whether ionic liquids readily dissolve curcumin better than these organic solvents.

The results show that curcumin is not readily dissolved in glycerol, [Bmim]PF₆, [MDEA]Cl and [Bmim]CH₃COO. Among other organic solvents, ethanol readily dissolves curcumin at a concentration of 0.5000 wt % compared to ethylene glycol and MDEA. The highest concentrations obtained in this work are 1.0000 wt % of curcumin in [Bmim]FeCl₄, 1.0000 wt % of curcumin in [Bmim]BF₄ and 1.0000 wt % of curcumin in [MDEA]FeCl₄. These three ionic liquids show the best performance in terms of improving the solubility of curcumin. This confirms that it is possible to improve the solubility of curcumin using ionic liquids, but several experiments must be performed to determine whether ionic liquids have the potential to develop curcumin as an anti-cancer drug.

Keywords: Curcumin, ionic liquids, therapy, anti-cancer drug, solubility

Forkortelser og desimalbruk

Forkortelse	Betydning
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
UV-VIS	Ultraviolet -Visible Spectroscopy
RF	Radio Frequency
SLN	Solid Lipid Nanoparticles
PLGA	Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)
CCM	Curcumin
ILs	Ionic Liquids
[Ch]Ole IL	Choline – Oleic Acid – Based Ionic Liquid
RT-ILs	Room Temperature Ionic Liquids
API	Active Pharmaceutical Ingredient
DNA	Deoxyribonucleic Acid
RNA	Ribonucleic Acid
AE	Atom Economy
RME	Reaction Mass Efficiency
MIL	Magnetic ionic liquid
[Bmim]BF ₄	1-Butyl-3-Methylimidazolium Tetrafluoroborate
[Bmim]PF ₆	1-Butyl-3-Methylimidazolium Hexafluorophosphate
[Bmim]Cl	1-Butyl-3-Methylimidazolium Chloride
[Bmim]FeCl ₄	1-Butyl-3-Methylimidazolium Tetrachloroferrate
[MDEA]Cl	N-Methyldiethanolamine Chloride
[MDEA]FeCl ₄	N-Methyldiethanolamine Tetrachloroferrate
[Bmim]CH ₃ COO	1-Butyl-3-Methylimidazolium Acetate

Desimalbruk: I dette arbeidet ble alle desimaler markert med et punktum. Sammendraget på norsk og engelsk ble punktum også benyttet. Det betyr at alle verdier oppført i tabeller, figurer og tekst ble punktum benyttet som desimaler i stedet for komma. Denne ideen ble foreslått av gruppen og ble akseptert av Yansong Zhao ved HVL.

Innhold

Forord	2
Sammendrag	3
Abstract	4
Forkortelser og desimalbruk	5
1. Introduksjon	9
1.1 Bakgrunn	9
1.2 Problemstilling og mål	12
2. Teori og instrumentering	14
2.1 CCM	14
2.1.1 Strukturen til CCM	14
2.1.2 Fysiske- og kjemiske egenskaper til CCM	15
2.1.3 CCM-metall-ion interaksjoner/komplekser	18
2.2 ILs	19
2.2.1 Introduksjon til ILs, dens egenskaper og generasjoner	19
2.2.2 Historisk bakgrunn	21
2.2.3 ILs som farmasøytiske ingredienser og polymorfisme	22
2.3 Grønn kjemi	23
2.4 Syntese av ILs	24
2.5 Kvalitative og kvantitative analysemetoder av CCM og ILs	25
3. Materialer og metoder	29
3.1 Formler og likninger	29
3.1.1 Formler	29
3.1.2 Reaksjonslikninger	30
3.2 Apparat og instrument	31
3.3 Utstyr	32
3.4 Kjemikalier og løsninger	33
3.5 Framgangsmåte	34

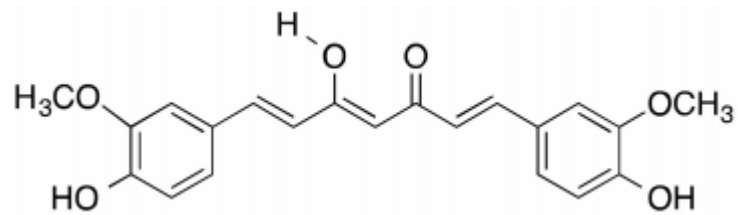
3.5.1 Syntese av ILs	35
3.5.2 Tillaging av løsninger	37
3.5.3 Karakterisering av CCM og [Bmim]BF ₄	38
3.5.4 Forberedelse av mikroskopprøver	40
4. Resultat	41
4.1 Innledning.....	41
4.2 CCM i løsningsmiddelsystemer	41
4.3 Karakterisering av CCM og [Bmim]BF ₄	48
4.4 Mikroskopisk nivå.....	51
4.5 Utbytte, atomøkonomi, RME & E-faktor	53
4.6 Høyeste konsentrasjon av CCM oppnådd i hvert løsningsmiddel	55
5. Diskusjon	56
5.1 Innledning.....	56
5.2 Løselighetsvurderingstest	56
5.2.1 CCM i ulike løsningsmiddelsystemer	56
5.2.2 CCM i flere enn ett løsningsmiddelsystem.....	65
5.3 Karakterisering av CCM og [Bmim]BF ₄	68
5.4 Mikroskopanalyse	70
5.5 Grønt perspektiv.....	72
6. Konklusjon	75
6.1 Fremtidige retninger.....	76
7. Referanser	77
8. Appendiks	84
Vedlegg 1 – Kjemiske og fysiske egenskaper, faresymboler samt H- og P-setninger av kjemikalier	84
Vedlegg 2 – Kjemiske strukturer av curcuminoider.....	104
Vedlegg 3 – CCM med sine farmakologiske aktiviteter slik som anti-cancer (kreftdempende) og soppdrepende	105
Vedlegg 4 – Viktigste anti-cancer egenskaper til CCM ved hindring av kreftutvikling (karsinogenese).....	106
Vedlegg 5 – Fremstilling av CCM-IL kompleks.....	107

Vedlegg 6 – De 12 prinsippene i grønn kjemi	108
Vedlegg 7 – Målt absorbans mot en rekke ulike konsentrasjoner av CCM i etanol og CCM i etylenglykol ..	109

1. Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Hovedfokuset for dette prosjektet er å forbedre løseligheten av curcumin (CCM) ved å benytte ioniske væsker (ILs) for utvikling av anti-cancer legemiddel. I denne oppgaven er det først viktig å forstå hva CCM faktisk er og hvorfor egenskapene til CCM fascinerer og tiltrekker forskere fra hele



Figur 1: Kjemisk struktur av CCM (Diferuloylmetan) (3).

verden før problemområdet blir presentert. Bakgrunnen for oppgaven er nemlig basert på en tidligere forskning utført av farmasøytisk avdeling, det andre folkehospitalet i Hefei (1). Denne forskningen var basert på CCM, vist i *Figur 1*, med farmakologiske aktiviteter som har et naturlig anti-kreftmiddel (anti-cancer) og soppdrepende middel. I denne studien skal fokuset være anti-cancer.

Ut fra forskningen (1) har CCM gode positive egenskaper som virker veldig interessante. CCM er typen fytokjemisk (planter) avledet fra rhizomen av *Curcuma longa*, altså kalt gurkemeie og ble først isolert i 1910. CCM regnes som et innholdsstoff og den viktigste aktive ingrediensen i gurkemeie. Dette stoffet har tradisjonelt blitt mye brukt som tilsetningsstoff til mat over hele verden i tusenvis av år, og dette gjelder land som har store befolkninger slik som Kina, India og mange andre asiatiske land. Gurkemeie inneholder curcuminoider. Ordet «curcuminoider» består av komponenter som diferuloylmetan (curcumin I), demetoksycurcumin (curcumin II) og bisdemetoksycurcumin (curcumin III). Den mest dominerende komponenten er den første curcumin I (se figur 1) siden omtrent 77 % av komponenten i CCM regnes som mer aktiv enn de to andre, som tilsvarer 17 % demetoksycurcumin og 3 % bisdemethoksycurcumin. Disse tre kjemiske strukturene er vist i *Vedlegg 2*. Det som er spesielt med CCM er at stoffet viser seg til å ha anti-cancer, anti-oksidant, anti-inflammatorisk, anti-angiogenisk, anti-proliferativ og soppdrepende aktiviteter. Studien har vist at CCM har potensiell kjemopreventiv og terapeutisk verdi mot et bredt ulike kreftformer slik som bukspyttkjertelen, bryst, tykktarm, blod, lever, lunge og hud, vist i *Vedlegg 3*.

Hvorfor akkurat CCM som et tema for oppgaven? Selv om CCM har gode egenskaper og aktiviteter, kan det også brukes som et anti-cancer legemiddel. CCM er et ideelt kjemoprevensivt middel, som fremmer eller reduserer utviklingen av kreft. Som et kjemoprevensivt middel, CCM er kjent som en sterk pleiotropisk forbindelse, noe som betyr at det samhandler med mange kreftmål. Hvordan virker det? CCM utøver sine kjemopreventive effekter ved å fremme svulst apoptose, hemme/nedsenke anti-angiogenese og spredning (proliferativ). Den fjerner også reaktiv oksidative arter og ikke minst reduserer de inflammatoriske molekylene i kreftceller. CCM har også vist seg å ha ulike effekter på signalmolekyler i ulike typer kreft, vist i *Vedlegg 4 (1)*. Dette vedlegget beskriver de viktigste egenskapene til CCM ved hindring av kreftutvikling. Hver av anti-cancer egenskapene til CCM har målrettede veier eller svulst (tumor) vektrelaterte molekylære mål. I tillegg til hver egenskap, virker hver av disse mot ulike krefttyper.

Denne studien (1) har vist at CCM er effektiv, trygg mot kreft og har lav toksisitet. CCM er imidlertid ikke tillatt som et terapeutisk middel på grunn av utilstrekkelig løselighet i vandige systemer, dårlig biotilgjengelighet og dårlig stabilitet. Det ble undersøkt om det finnes noen løsninger på dette. For å overvinne defektene relatert til CCM, har ulike medikamentleveringssystemer som liposomer, nanopartikler, faste lipid nanopartikler (SLN), miceller, nanoemulsjoner, konjugater og fosfolipidkomplekser blitt utviklet for å kapsle inn CCM for å forbedre løselighet, biotilgjengelighet og aktivitet. Liposomal CCM ble funnet å ha større effekt på å forhindre cellevekst og induksjon av apoptose (celledød) i bukspyttkjertelen og tykktarmskreft enn kjemoterapeutiske legemidler. En annen måte var å bruke CCM-lastet PLGA-formulering av nanopartikler som hadde evnen til å forbedre cellulært opptak av CCM og forbedret dens bioaktivitet/biotilgjengelighet i cisplatinresistans (eggstokk) og metastatisk (brystkreftceller) i forhold til fri CCM. En annen metode er å benytte SLN som et alternativt bærersystem for tradisjonelle kolloidale bærere som muligens kan forbedre anti-cancer aktiviteten til CCM. Studien har også indikert at CCM-lastede faste lipid nanopartikler (Cur-SLN) reduserte svulstvolumene med omtrent 65 % og forbedret målretting av lungesvulster.

En annen tidligere forskning utført av Chowdhury MR et al (2), altså MEXT, departementet for utdanning, kultur, sport, vitenskap og teknologi i Japan, gikk ut på å forbedre løseligheten, stabiliteten og aktiviteten til CCM. Bakgrunnen for dette studiet var fordi CCM i terapeutiske behandlinger ble hindret av tre store begrensinger, inkludert dens lave vandige løselighet (omtrent 30 NM i vann (H₂O)), dens kjemiske ustabilitet i vandig løsning under fysiologisk pH 7,4 hvor halveringstiden var på omtrent 20 minutter, og dets lave cellulære opptak. Ved å løse disse problemene, en ny tilnærming for den vandige formasjonen av CCM ble innkapslet av en biokompatibel [Ch][Ole] IL ved hjelp av en ett-trinns emulgering og rask frysetørkingsmetode. Dette var for å lage CCM-IL kompleks. Andre komplekser ble også laget for sammenlikning.

Ut fra forskningen (2) brukes vanligvis organiske løsningsmidler slik som dimetylsulfoksid (DMSO) og aceton-metanol for å oppløse CCM. Imidlertid er disse løsningsmidlene ikke trygge for biologiske anvendelser, spesielt i legemiddellegeringssystemer. Til dags dato er det blitt rapportert at for å overvinne begrensingene for CCM inkluderer fysisk-kjemiske modifikasjoner som polymerkonjugater, liposomer og silika-nanopartikler. Ingen av disse tilnærmingene er imidlertid tillatt for klinisk (sykehus) terapeutisk behandlingsbruk. Et annet alternativ for å forbedre potensialet til CCM var å benytte den ioniske væsken (IL), [Ch][Ole]. Denne IL bestod av kolin som kation og en lang karbonkjedefettsyre, også kalt oljesyre, C18:1 som anion. Men hvorfor oljesyre? Ifølge denne studien hadde oljesyre mange nyttige og interessante biologiske funksjoner som anti-inflammatoriske, antikreft-fremkallende, anti-oxidative og immunsystemaktiveringsegenskaper. Ved å bruke IL bestående av en langkjedet karbonryggrad som et overflateaktivt middel, var det interessant å utføre en alternativ måte for å forbedre løseligheten av dårlig vannløselige legemidler. En fremstilling av CCM-IL kompleks er vist i *Vedlegg 5*.

Studiet konkluderer med at de resulterende CCM-IL kompleksene kunne lett spres i vann, og viser forbedret løselighet, stabilitet og in-vitro (utenfor en levende organisme) anti-tumoraktivitet.

1.2 Problemstilling og mål

Hvorfor er løselighet så viktig i legemidler? Løselighet er en veldig viktig faktor for å produsere en god medisin siden det påvirker hvor godt stoffet kan tas opp av kroppen. Et legemiddel må oppløses for å komme i blodet og vevene. CCM vil ikke oppløse seg lett i vandige løsninger, og dette inkluderer også blodmømløpet. Hvis et medikament har dårlig oppløselighet i vann, kan det ikke tas opp så lett gjennom membraner og dermed vil permeabiliteten (gjennomtrengeligheten) være ubetydelig og biotilgjengeligheten vil være for lav.

ILs har bredere flytende regioner sammenliknet med molekylære løsningsmidler og har gunstige oppløsningsevner på grunn av dens unike egenskaper. CCM er et godt anerkjent som en lovende medikamentkandidat for behandling av mange sykdommer som kreft. Mange naturlige forbindelser som har anti-cancer aktivitet slik som CCM i et farmasøytisk medikament kan utvikles til et anti-cancer legemiddel. Problemet er at CCM ennå ikke er brukt i farmasøytiske legemidler. Laboratorie- og klinisk forskning har ikke bekreftet medisinsk bruk av CCM. I tillegg er det lite forsket på CCM for utvikling av anti-cancer legemiddel ved bruk av ILs. På bakgrunn av dette er det derfor interessant å undersøke om ILs har potensial til å utvikle CCM for anti-cancer legemiddel.

Målet med dette arbeidet er å forbedre løseligheten av CCM ved hjelp av ILs ved høyest mulig konsentrasjon. For å forbedre løseligheten av CCM ved bruk av ILs, er det hensiktsmessig å komme med flere hypoteser. En av disse hypotesene er å påvise at ILs gir best mulig forbedret løselighet av CCM sammenliknet med andre løsningsmidler som ikke er ILs. Dette er for å styrke problemstillingen.

I forhold til IL som ble utført av Chowdhury MR et al (2) der kation var kolin og anion var oljesyre, er det interessant å undersøke om det er en alternativ IL for å forbedre løseligheten til CCM ved å benytte [MDEA] som kation og andre type anioner. Denne ideen ble foreslått, i samarbeid med førsteamanuensis Yansong Zhao ved HVL. Som en annen hypotese, antar at [MDEA] som kation gir best mulig forbedret løselighet av CCM sammenliknet med andre ILs som ikke har kationen [MDEA]. Det finnes mange ulike ILs for å teste løseligheten til CCM, men mange av disse kan gi ulikheter i løselighet av CCM. Derfor er det ønskelig å sammenlikne løseligheten av CCM i ulike ILs.

CCM har utilstrekkelig vandig løselighet. En annen hypotese er å påvise at CCM oppløses bedre i ILs + vann enn CCM bare i ILs. Kroppen består av en del mengde vann og derfor er det nødvendig å teste CCM i ILs + vann ved høyest mulig konsentrasjon.

I dette arbeidet er det nødvendig å studere grønn kjemi for å undersøke om syntetiserte ILs kan skape forurensing i miljøet. En måte å undersøke dette på er å studere atomøkonomi, reaksjonsmasseeffektivitet og E-faktor for disse ILs. Kjemikalier som er forbundet med farlige egenskaper skal også studeres. Utbytte vil også spille en viktig rolle for å undersøke grønnheten til disse ILs.

Spørsmålet som er passende for målet er hvordan å utnytte ILs for å forbedre løseligheten til CCM. For å få svar på spørsmålet må det utføres bestemte analyser og undersøkelser. Dette er nemlig en eksperimentell oppgave hvor oppgaven innebærer å teste ut flere teorier og tidligere forskning. Oppgaven innebærer å foreta en viss sammenlikning av løsningsmidler for å teste løseligheten til CCM. Oppgaven vil derfor starte med litteratursøk og presentasjon av kvalitative og kvantitative analysemetoder for å svare på målet som gjelder for problemstillingen. Metodene er løselighetstest av CCM i ulike løsningsmiddelsystemer, karakterisering av CCM og ILs og mikroskoptest av CCM. For å utføre disse metodene skal instrumenter som mikroskop, FT-IR og UV-synlig spektrofotometer benyttes. Det er også nødvendig å observere tykkelsen til løsningene ved å bruke kunnskapen om viskositet. Viskositet til de ulike løsningene i denne oppgaven ble beskrevet ut fra observasjon.

Målet er viktig for problemstillingen, fordi for å kunne utvikle CCM for utvikling av anti-cancer legemiddel, må CCM ha god oppløselighet. For å forbedre løseligheten er det nødvendig å teste CCM i ILs.

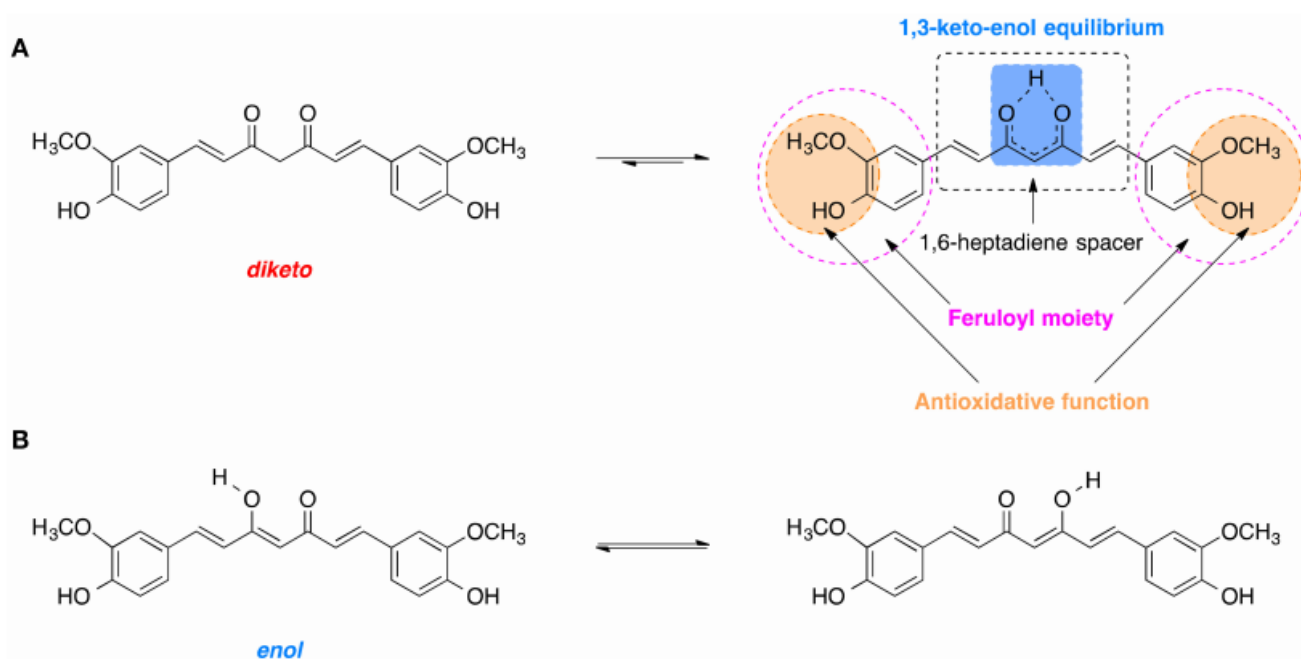
2. Teori og instrumentering

2.1 CCM

2.1.1 Strukturen til CCM

CCM er rett og slett et symmetrisk molekyl. IUPAC-navnet på CCM er (1E, 6E) – 1,7 bis (4-hydroksy-3-metoksyfenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion, med den kjemiske formelen $C_{21}H_{20}O_6$. CCM har tre kjemiske spesielle enheter i sin struktur. Disse tre strukturene består av to aromatiske ringsystemer som inneholder 4-hydroksy-3-metoksy substituenten. Begge sideenheter er bundet sammen av en syv karbon linker som består av to α , β – umettede karbonylgrupper som gjerne kalles diketoner (3). Diketonen kan danne stabile enoler og deprotoneres for å danne enolater. Keto-enolformen av CCM er vist i *Figur 1*.

Diketon-gruppen kan danne keto-enol tautomerisme. Ketoformen kommer fra karbonyl på keton, mens enol kommer fra hydroksylgruppen som er bundet på en av de samme karbonene som holder π -bindingen. Avhengig av pH på miljøet, eksisterer CCM i to mulige tautomere former som enol- og diketonform, hvor enolformen er den dominerende typen. Ketoformen er dominerende i surt og nøytralt miljø ($pH \leq 7.4$) samtidig i fast tilstand (s). Enolformen er dominerende i ikke-polart, moderat polart og basisk miljø ($pH \geq 8.0$). I tillegg eksisterer enolformen i to ekvivalente tautomere som gjennomgår intramolekylært hydrogenoverføring (H^+). CCM kan nå sin 1,3-keto-enolform i likevektstilstand under fysiologiske forhold ($pH \sim 7.4$) (3). *Figur 2* viser derimot tautomerisme av CCM i enol og diketonform.



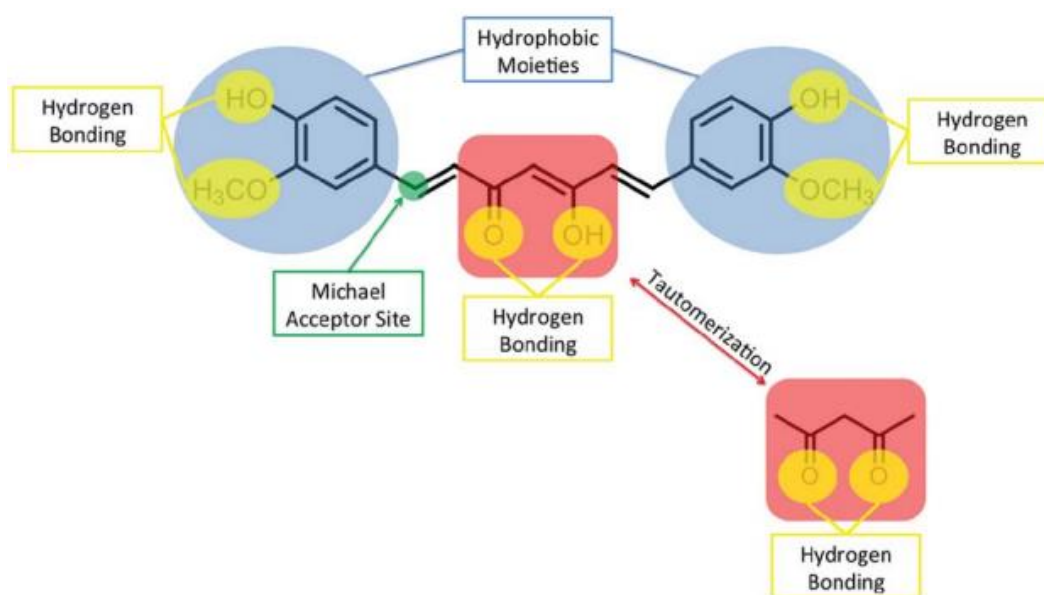
Figur 2: Tautomerisme av CCM: (A) Diketon og 1,3-keto-enol likevektsform av CCM med dets biologiske relevante strukturelle enheter. (B) Hydrogenoverføring i den mest stabile enolformen (3).

2.1.2 Fysiske- og kjemiske egenskaper til CCM

Strukturelle trekk ved CCM

Hvorfor har CCM anti-cancer egenskaper? CCM er i stand til å forstyrre flere biokjemiske involvert i spredning og overlevelse av kreftceller ved direkte og indirekte bindende for ulike mål. CCM har vist til å samhandle med ulike mål slik som DNA, RNA og flere proteiner som er involvert i celledifferensieringsveier. Kjemiske egenskaper av CCM peker på flere funksjoner som gjør det til en gunstig og allsidig partner for et bredt utvalg av molekylære mål, vist i *Figur 3* (4).

Etter å ha fått en klar forståelse av strukturene til CCM, har hver funksjonell gruppe i molekylet spesielle trekk. CCM har to hydrofobe fenylgrupper som er koblet til en fleksibel kobling. Det gjør at CCM kan anta ulike konformasjoner som kan maksimere π - π og van der Waals interaksjoner med aromatiske og andre hydrofobe aminosyrerester av proteiner. Aromatiske ringene koblet med hydroksyl- og metoksygrupper, så vel som keton- og enolgruppen (β -diketon-enhet) til stede på endene og midt på molekylet kan henholdsvis delta i sterk og rettet H-binding interaksjoner (se figur 3). Keto-enol tautomerisme kan gi ekstra funksjonalitet med mulighet for å ordne donor- og akseptorgrupper for H-binding i flere måter. Den α , β -umettede β -diketon delen med andre ord kan fungere som Michael-akseptor for nukleofilt angrep av tiolenheter av cysteinrester som donor. I denne sammenhengen kan også SeH fungere som donor (4).



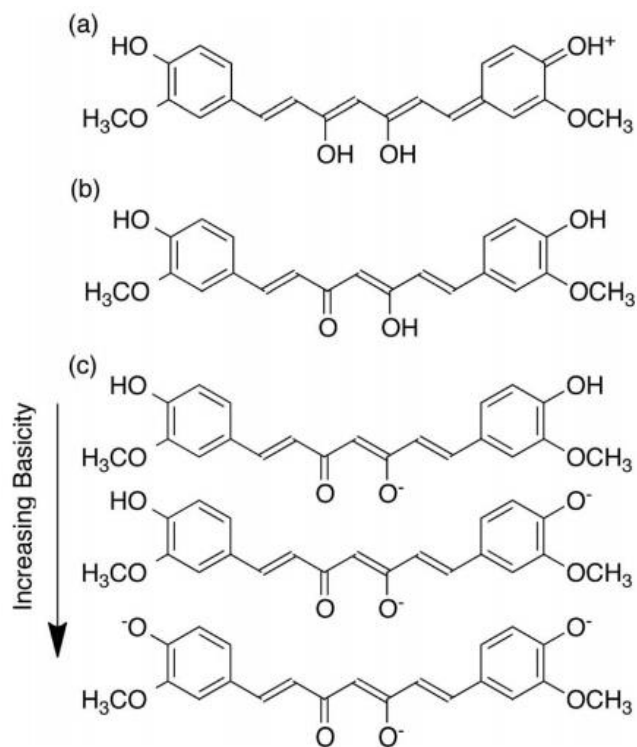
Figur 3: Strukturelle trekk ved CCM involvert i binding til protein (4).

Effekt av pH

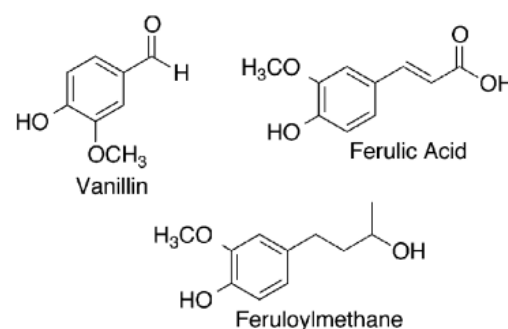
En nærmere beskrivelse av hvordan pH påvirker CCM. Ut fra en studie (4), så er pH en veldig viktig faktor som bestemmer strukturen til CCM, men også hvordan egenskapene til CCM endres. Denne studien viser at diketonformen av CCM dominerer i mildt sur vandig løsning og i cellemembraner. Studien har også antydnet at den sentrale metylgruppen i diketonformen kan fungere som en potent (sterk innvirkning) H-atom-donor ved radikale reaksjoner, og potensielt oppnå dens biologiske aktivitet. Ved hjelp av NMR-studier, viser at CCM eksisterer som keto-enol tautomer i en rekke hydrofobiske og hydrofile løsningsmidler, gjerne et pH-område mellom 3 og 9. Ut fra beregningene, viser det seg at keto-enolformen er mye mer stabil enn diketonformen med en verdi på $7.75 \text{ kcal mol}^{-1}$ avhengig av naturen av løsningsmidlet.

Ut fra *Figur 4*, viser den interessante strukturer av CCM med økende basisitet. Ved surt miljø oppfører CCM som en fullstendig konjugert protonert form, og ved nøytrale miljøer vil CCM oppnå keto-enol tautomerisme, mens ved basiske miljøer eksisterer CCM i likevekt i tre ulike former som danner fenol- og enolater. Ved basiske miljøer viser CCM økt vandig løselighet i alkaliske oppløsninger, mens CCM praktisk talt er uoppløselig i vann ved surt og nøytral pH. Imidlertid er det bekreftet at CCM kan gjennomgå degradering (nedbrytning) under alkaliske forhold, noe som gjør at molekylet blir mindre stabilt (4).

Under bestemte forhold nedbryter CCM og danner andre forbindelser. De tre nedbrytningsproduktene er blant annet vanillin, ferulinsyre og feruloylmetan, vist i *Figur 5*. Et annet produkt som dannes i større mengder kalles *trans*-6-(4'-hydrokso-3'-metoksyfenyl)-2,4-dioksso-5-heksenal. Degraderingen av CCM er funnet til å være gjennom den α , β -umettet β -diketon-enheten (4).



Figur 4: Strukturer av CCM: (a) surt miljø, (b) nøytral og (c) basiske miljø (4).



Figur 5: Nedbrytningsprodukter av CCM (4).

Stabiliteten av CCM i vandige løsninger og kinetikk

Stabiliteten av CCM er avgjørende for å opprettholde dens fysiologiske aktiviteter. I sure og nøytrale løsninger, gjerne pH fra 2.5 til 7.4, gir CCM en lys gul farge mens den skifter til rød ved pH over 7.4. Ut fra *Figur 4*, er CCM pH avhengig og det brytes ned raskere ved nøytral-basisk forhold, gjerne en pH over 7.4-8.0. CCM gjennomgår også rask hydrolytisk nedbrytning ved fysiologisk pH eller høyere som blir en betydelig ulempe ved dens terapeutiske anvendelser. Under sure forhold er nedbrytningen av CCM langsomt. Nedbrytningen av CCM følger 2. ordens kinetikk i metanol/vandig system med enten fosfat (pH 6-9) eller karbonat (pH 9-10) som buffere. Det viser at de nedbrytende reaksjonene av CCM har mye lavere hastighet i surt forhold enn ved høyere pH (5).

Ifølge denne studien (5) har CCM en halveringstid på omtrent $6.6 * 10^3$ timer ved pH 1.23, men er forkortet som pH økes til 7.98. Mellom pH 8.08 og 8.75, minimal degradering av CCM blir observert, men øker raskt ved pH > 9.0. I en løsning med pH 1.0-7.0, er CCM gulaktig og eksisterer stort sett i sur og nøytral form. Teorien om at CCM blir utsatt for degradering ettersom pH øker stemmer med tidligere forskning. I enkle vandige og vandige/organiske løsninger er CCM utsatt for rask nedbrytning, som øker når basisiteten til løsningene øker (5). CCM gjennomgår mye raskere degradering når den blir utsatt for sollys. Det er en vanlig observasjon av at CCM/gurkemeieflekker raskt kan fjernes ved eksponering for sollys (5) (6).

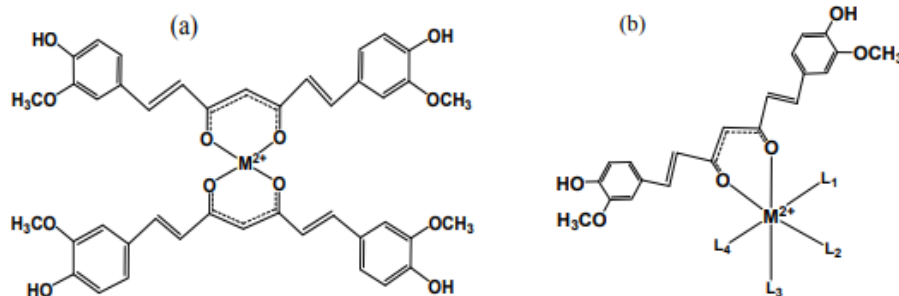
Løseligheten og absorpsjonen av CCM

På grunn av sin hydrofobe natur er CCM lite løselig i vann ved en nøytral og lavere pH. Dette resulterer i at løsningene blir veldig gule. Løseligheten til CCM er litt løselig under basiske forhold, men er lett oppløselig i organiske løsningsmidler slik som DMSO, metanol, etanol, isopropanol og aceton. CCM har moderat løselighet i heksan, sykloheksan, tetrahydrofuran og dioksan (5). I en annen studie (6), bekrefter at CCM er også løselig i acetonnitril, kloroform og etylacetat, mens i en annen studie (7) bekrefter at CCM er også løselig i alkali og oljer. Disse studiene er enige i stor grad at CCM er oppløselig i noen organiske løsningsmidler.

CCM viser sterk absorpsjon med maksimalt område fra 408 til 434 (5) (6). Absorpsjonsbåndet av CCM i de fleste polare løsningsmidler som metanol og DMSO er rødsiftet og bredt med maksimal ved omtrent 420 nm. I de fleste H-binding akseptor og proton donor løsningsmidler er den maksimale absorpsjonen sentrert ved 430 til 434 nm (5), unntak for metanol hvor den maksimale absorpsjonen ligger ved 423-428 nm (5) (6). I ikke-polare løsningsmidler som heksan og sykloheksan, er absorpsjonsspektret blåskiftet. Dette kan være forårsaket av den stabiliserende effekten av ikke-polare løsningsmidler mot den mindre polare diketonformen av CCM, som igjen øker konsentrasjonen til CCM i likevekt. I motsetning til enolerte formen av CCM, dominerer den i polare løsningsmidler, noe som resulterer i tilstedeværelsen av bredere absorpsjonstopper (5). Som regel, i de fleste ikke-polare og moderat polare løsningsmidler, enolformen er generelt mer stabilisert enn diketonformen avhengig av naturen av løsningsmidlet (6).

2.1.3 CCM-metall-ion interaksjoner/komplekser

CCM danner sterke komplekser med de fleste av de kjente metallionene. Den α , β -umettet β -diketondel av CCM er et utmerket chelateringsmiddel. CCM er en monobasisk bidentatligand og danner stabile komplekser med nesten alle metaller og ikke-



Figur 6: (a) Struktur av 2:1 CCM-metallkompleks, og (b) struktur av blandet ligand CCM-metallkompleks (6).

metaller. Generelt stabile strukturer med 2:1 (ligand: metall) støkiometri blir observert. Ut fra denne studien (6), finnes det få rapporter om 3:1 ligand: metallkomplekser, som for eksempel Fe^{3+} . Metallkoordinering av CCM oppstår gjennom enolisk gruppe, hvor det enoliske protonet erstattes av metallionet. I denne oppgaven er jern (III) ion et interessant ion siden ikke bare det kan danne et kompleks, men det kan også transformere til en IL. Eksempel på ILs som blir benyttet i dette arbeidet er [Bmim] $FeCl_4$ og [MDEA] $FeCl_4$. Disse ILs blir senere diskutert opp mot denne teorien, men også andre teorier relatert til CCM.

Det finnes overgangsmetaller som kan danne komplekser med CCM og disse overgangsmetallene er for eksempel Fe^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} og Zn^{2+} . Komplekser med ikke-overgang metallioner som for eksempel Al^{3+} . Strukturen og de fysiske egenskapene til disse kompleksene avhenger av naturen av metallionet, så vel som støkiometrien i reaksjonsbetingelsene, som igjen bestemmer deres stabilitet og reaktivitet.

Den generelle strukturen til 2:1 komplekser av CCM med metaller og strukturen for blandet ligand CCM-metallkomplekser er gitt i *Figur 6* (6). CCM komplekser har ulike egenskaper sammenliknet med en fri form for CCM på grunn av tilstedeværelsen av α , β -umettet β -diketondel knyttet til metallioner. Det komplekse molekylet er mer stabilt og gjør at molekylet oppnår bedre biotilgjengelighet. I CCM metall-komplekser, vil fysiske- og kjemiske egenskaper av CCM, og bioaktiviteten til metallionene endres. Generelt har det blitt observert at kompleksdannelse med CCM reduserer toksisiteten til metallionene (6) (8).

2.2 ILs

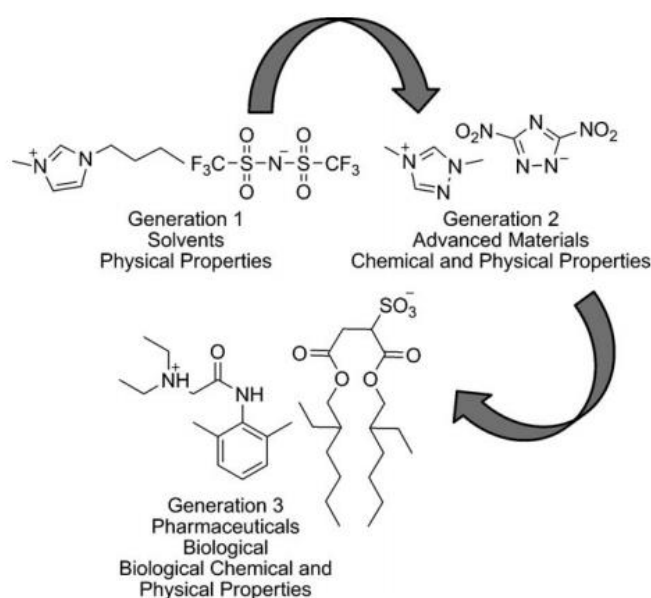
2.2.1 Introduksjon til ILs, dens egenskaper og generasjoner

Etter å ha fått en grei kunnskap om CCM og hva det brukes til, og dens evne til å fungere som en medisin mot kreft, er det interessant å kunne mer om ILs og hvordan det kan brukes i farmasøytisk industri. For det første er det veldig viktig å forstå hva ILs er, for det andre er det viktig å vite hva egenskapene til ILs er og bruksområdene, og sist er det viktig å få en grei kunnskap om den historiske bakgrunnen om ILs. Etter å ha lagt noen tanker i disse tre punktene, vil det være interessant å vite hvordan ILs kan brukes i farmasøytiske industrier.

ILs er ganske enkelt forbindelser som har en smeltetemperatur under 100 °C og er sammensatt av ioner. ILs kan betraktes som organiske salter, og de er væsker ved omgivelsesbetingelser betraktet som romtemperatur. ILs består av kationer og anioner hvor et kation består av en organisk del, mens et anion kan være enten en organisk eller uorganisk del. Romtemperaturen til ILs er forkortet med RT-ILs, også kjent som “designer solvents” eller kjemiske anvendelser. Disse kan fungere som miljøvennlig, og disse løsningsmidlene er blitt brukt til mange andre applikasjoner. Disse løsningsmidlene er interessante på grunn av deres ønskelige fysiske og kjemiske egenskaper. Egenskapene deres regnes som veldig unike. Eksempler på egenskapene er at ILs har lavt smeltepunkt, utmerket termisk og kjemisk stabilitet. Andre egenskaper er at ILs viser ofte lavt damptrykk (også lav eller ubetydelig flyktighet), mangel på brennbare egenskaper og har bredere flytende områder sammenlignet med molekylære løsningsmidler. ILs har også gunstige oppløsningsevner (9) (10).

Ifølge deres egenskaper, kan ILs grupperes i tre generasjoner, første, andre og tredje generasjon. Utviklingen av IL kan vises i *Figur 7*. Den første generasjonen IL (figur 7, 1. generasjon) handlet om deres unike og interessante fysiske og kjemiske egenskaper. Disse egenskapene var høy termisk og kjemisk stabilitet, tetthet, viskositet, konduktivitet og løselighet, som var flott å undersøke. Senere, da den andre generasjonen av ILs (figur 7, 2. generasjon) fant sted, var fokuset hovedsakelig på å justere noen av disse fysiske og kjemiske egenskapene til en spesifikk oppgave. Hva gikk oppgaven ut på? Vel, i utgangspunktet ble ILs designet for bruk i smøremidler, nanoteknologi, prosjektering, bioteknologi, magnetiske væsker og hydrauliske væsker. ILs ble også designet for bruk som katalysatorer og for separasjoner og ekstraksjoner, og de ble også brukt som elektrolytter. Hoveddelen av denne andre generasjonen var å designe mer miljøvennlige, også grønne reaksjonsløsningsmidler (9) (10).

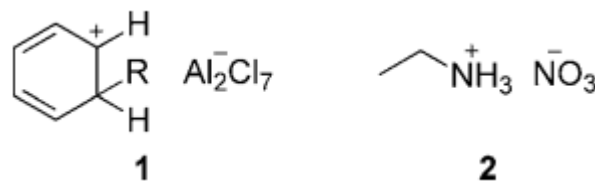
Nå inkluderer tredje og nyere generasjon IL (figur 7, 3. generasjon) aktive farmasøytiske ingredienser (API). Denne nyeste generasjonen fokuserer mer på å produsere IL ved å transformere eller gjøre APIs om til ILs selv for å lage salter (API-ILs) med biologisk aktivitet. Det er gjort en applikasjon der ILs ble brukt til oppløsning av APIs. Selv om det blir mer populært å produsere API-ILs, betyr ikke det at det kan leveres så enkelt. Årsaken til dette er fordi giftigheten og biologisk atferd kan spille en stor del av produksjonen, og for å designe sikrere medisiner, er det nødvendig å bruke ioner som har lav toksisitet for å produsere de ønskede ILs (9) (10).



Figur 7: Den vitenskapelige utviklingen av ILs fra unike fysiske egenskaper gjennom kombinasjoner av kjemiske og fysiske egenskaper til de nyere studier av deres farmasøytiske og biologiske aktiviteter (9).

2.2.2 Historisk bakgrunn

Når dukket den første IL opp? Den "røde oljen" var den første IL som ble produsert på midten av 1800-tallet. Denne IL ble produsert ved hjelp av Friedel-Crafts-reaksjoner, men sammensetningen av denne røde oljen ble identifisert som et salt. I *Figur 8* viser strukturen av heptaklordialuminat salt-mellomprodukt som nummer 1 i Friedel-Crafts-reaksjonene, mens nummer 2 tilsvarer

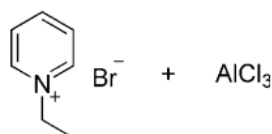


Figur 8: Struktur av heptaklordialuminat salt-mellomprodukt som nummer 1 i Friedel-Crafts-reaksjonene, mens etylammoniumnitrat som nummer 2 (9).

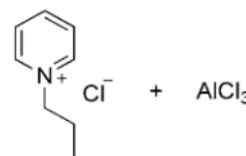
etylammoniumnitrat. Dette er for AlCl_3 -katalyserte reaksjoner siden det var et forslag for denne væsken (9).

Den røde oljen sammen med mer kompliserte strukturer var nyttige materialer siden de var nye, men det var ingen rapport om denne applikasjonen. Sammenlignet med 1900-1990, inneholder de nåværende ILs som brukes i dag, kvartære heterosykliske kationer som alkyropyridinium og/eller dialkylimidazolium og uorganiske anioner har en opprinnelse som kan spores til tradisjonelle smeltende salter med høy temperatur (eller smeltende salter). De uorganiske kloraluminat (heller ikke karbon festet til saltet) er meget kjent for salter mellom smeltet salt med høy temperatur og de nåværende ILs. Typisk for smeltet salt er for eksempel LiCl-KCl (9).

Ifølge kloraluminat-smeltede salter ble det gjort grunnleggende undersøkelser på dette som ble omgjort til praktisk bruk. En forskergruppe ledet av The United States Air Force Academy benyttet AlCl_3 -baserte smeltede salter og dette førte til utviklingen av elektrolytter for termiske batterier basert på blandinger av AlCl_3 og 1-etylpyridiniumhalogenider som brom og klorid. Et eksempel på en blanding mellom 1-etylpyridiniumbromid og AlCl_3 er vist i *Figur 9*, mens et eksempel på en blanding mellom 1-butylpyridiniumklorid og BPC-AlCl_3 er vist i *Figur 10*. Blandingen i *Figur 10* var kjent for å være et av de viktigste gjennombruddene i historien til IL, men hvorfor? Det var fordi denne typen klorid representerte en betydelig forbedring i forhold til blandet bromid-klorid ILs (9). Selv om det ble uttalt at det hadde noen ulemper, men med dette nye funnet har ny forskning kunnet utvikle muligheten for vannstabile ILs.



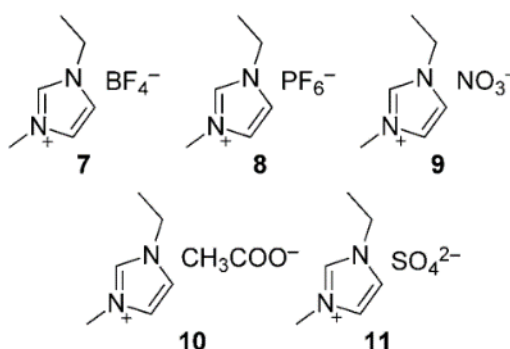
Figur 9: Eksempel på en blanding av 1-etylpyridiniumbromid og aluminiumklorid (AlCl_3) (9).



Figur 10: Eksempel på en blanding mellom 1-butylpyridiniumklorid og aluminiumklorid (AlCl_3) (9).

Senere ble en rekke av ILs fra de tradisjonelle dialkylimidazolium-kationene kombinert med forskjellige anioner benyttet til nye vannløselige ILs. Aktuelle og meget kjente anioner som fremdeles nylig er brukt er for eksempel tetrafluorborat (BF_4^-), heksafluorfosfat (PF_6^-), nitrat (NO_3^-), acetat (CH_3COO^-) og sulfat (SO_4^{2-}). Se *Figur 11* for hele strukturen for hver av de ILs (9).

Disse nye kationene og anionene har blitt undersøkt, og det ser ut til at bruken deres som løsningsmidler forbedrer sikkerheten og miljøprestasjonen, noe som er veldig bra i grønn kjemi (se avsnitt 2.3). Svært flyktige og brennbare organiske løsningsmidler er mindre sikre enn ILs, og det er en av mange grunner til at ILs kan benyttes som et grønt alternativ. Som nevnt tidligere, kan ILs benyttes til mange bruksområder, men ILs kan også benyttes som farmasøytiske løsningsmidler eller samløsningsmidler for levering av medisiner med dårlig vannløselighet. Dette er den interessante delen, fordi mange medisiner er uoppløselige eller dårlig oppløselige i vann, noe som betyr at en IL kan lette oppløsningen av disse medisinene (9).



Figur 11: Eksempler på nye klasser av kationer og anioner (9).

2.2.3 ILs som farmasøytiske ingredienser og polymorfisme

For å forstå mer om ILs for anti-cancer legemidler er det hensiktsmessig å forstå mer om medisiner og farmasøytiske anvendelser. Legemiddelindustrien utvikler, produserer og oppdager medisiner med det formål å kurere pasienter. Ifølge legemiddelindustrien anses nesten 50 % av tilgjengelige medisiner som salter. De fysiske, kjemiske og biofarmasøytiske egenskapene til visse medikamenter kan justeres ved sammenkobling med ulike motioner. Motvirkning kan forklares ved å bruke enten kation eller anion avhengig av om ionet er positivt eller negativt ladet. Den mest brukte kationen er natrium (Na^+), mens den mest brukte anionen i utgangspunktet er klorid (Cl^-) (9) (10).

En enkel måte å justere egenskapene til et bestemt medikament med ioniserbare funksjonelle grupper er å bruke parametere som smeltetemperatur og løselighet. Dette for å overvinne uønskede funksjoner eller funksjoner som finnes i stoffet. Smeltetemperaturen og løseligheten er viktige parametere på grunn av deres rutinemåling og deres potensielle innvirkning på medisinsprosessering og biotilgjengelighet. Derfor er det nødvendig å velge ionepar som kan påvirke farmakokinetikken til et legemiddel (9).

I den farmasøytiske industrien er det nødvendig å teste problemer så som spontan polymorf transformasjon av krystallinske medikamentformer, siden dette kan være en trussel for medikamentproduksjoner. Dette er farlig, for med denne typen trusler kan det skape dødelig dose ved å endre løseligheten til den aktive ingrediensen. Det er et begrep som er veldig populært å bruke, og det er krystallpolymorfisme (en fast forbindelse som har mange former). Med andre ord kan polymorfisme påvirke rene forbindelser, salter og alle typer legemidler og medikamenter (9).

Teoretisk er alle faste medisiner sårbare for uforutsigbar dannelse av polymorf. En brønmedisin kalt 5-fluorouracil ble beskrevet som en ny polymorf struktur. Det er uttalt at legemiddelfirmaene er avhengige av faste former, spesielt krystallinske former. Disse krystallinske formene benyttes til å levere for termisk stabilitet, renhet, produserbarhet og de er enklere å håndtere. Ulempen med disse faste krystallformene er at de har polymorf konvertering, lav oppløselighet og lav biotilgjengelighet. I et annet perspektiv, er det nødvendig å søke etter nye medikamentformer som salter og slik blir ILs presentert. Årsaken til dette er fordi aktive medikamenter i flytende form kan unngå noen av polymorfismeproblemer koblet til faste stoffer. Det er viktig å bruke medisiner i flytende form, fortrinnsvis flytende salter med smeltepunkt under romtemperatur. Det er åpenbart at RT-IL tilbyr mer fordel enn faste former. Omforming av APIs til RT-ILs er en god idé i legemiddelindustrien (9).

2.3 Grønn kjemi

Grønn kjemi ble introdusert av Paul Anastas i 1991. Det representerer en tekningsfilosofi og ikke en egen gren av kjemi. Et annet konsept som ofte benyttes er nemlig bærekraftig kjemi. Bærekraft betyr rett og slett å imøtekomme dagens behov uten at det går på bekostning av kommende generasjonens mulighet til å imøtekomme egne behov. Begrepet grønn kjemi er basert på 12 prinsipper som ble introdusert av Anastas og Warner (se vedlegg 6 for de 12 prinsippene i grønn kjemi). Målet med grønn kjemi er å redusere forurensing ved sin kilde ved å minimisere farene ved kjemiske løsningsmidler, produkter, råvarer og reagenser (11).

Prinsipp 5 fra grønn kjemi sier at bruken av hjelpestoffer som løsningsmidler og separasjonsmidler bør i hovedsakelig gjøres unødvendig og dersom det skal benyttes uskyldig. Løsningsmidler har giftige og farlige egenskaper slik som klorerte hydrokarboner som utgjør viktige miljøhensyn som atmosfæriske utslipp og forurensing av vannutløp. Det er forsket på at bruken av ikke-konvensjonelle løsningsmidler som et grønt alternativ kan redusere/minimere avfall løsningsmiddelsproduksjon og dermed redusere den negative påvirkningen på miljøet i stor grad. Dermed så finnes det mange av disse nye løsningsmidlene som inkluderer vann, superkritiske fluider (vannstrømning), løsningsmiddelfrie prosesser, fluor teknikker og ILs (12).

ILs regnes som en ikke-konvensjonelt løsningsmiddel som vekker interesse for mange. ILs har dermed dukket opp som et lovende tema. Som nevnt før, så er ILs definert som et salt med smeltepunkt under vannets kokepunkt som er under 100 °C. Det som ikke har blitt nevnt før er at for at ILs skal være flytende ved romtemperatur, bør kationene være usymmetriske. Dette betyr at alkylgruppen bør være ulik. Her vil polaritet og hydrofilisitet eller/og hydrofobisitet av ILs stilles inn ved hjelp av en kombinasjon av kation og anion. ILs er i stand til å løse en rekke organiske og uorganiske forbindelser. Det er denne egenskapen til ILs som har fått anerkjennelsen «designer solvents» (se avsnitt 2.2) (12).

2.4 Syntese av ILs

I et grønt perspektiv er syntesen av ILs problematisk, men hvorfor? Typisk involverer syntesen flyktige klorerte utgangsmaterialer og mellomprodukter. Klor er et problematisk element i organiske reagenser og løsningsmidler, spesielt i farmasøytisk og kjemisk industri siden elementet kan forårsake korrosjon i form av saltsyre, HCl. Selv om ILs har mange nyttige egenskaper, er det også viktig å vurdere den totale grønnheten til en syntese av ILs. I tillegg, har giftighet vært ulempen med ILs, og toksisiteten for mange av dem har vært ukjent.

Syntesen av ILs kan beskrives i to trinn. Det første trinnet er formasjonen av den ønskede kation. Ønsket anion kan syntetiseres enten ved protonering av aminet, en syre eller gjennom kvarterniseringsreaksjoner av amin med en halogenalkaner og varme opp blandingen. Det andre trinnet går ut på anionbytte. Hva vil det si? Det vil si at anionutvekslingsreaksjoner kan gjennomføres ved å behandle halogenidsalter med Lewis-syrer for å produsere Lewis syrebaserte ILs eller metatase. Et eksempel på en Lewis syrebasert IL er AlCl₃-baserte salter og denne type salt involverer blanding av Lewis-syren og halogenidsaltet som resulterer i dannelse av mer enn en anionisk art (12).

2.5 Kvalitative og kvantitative anlysemetoder av CCM og ILs

Mikroskop

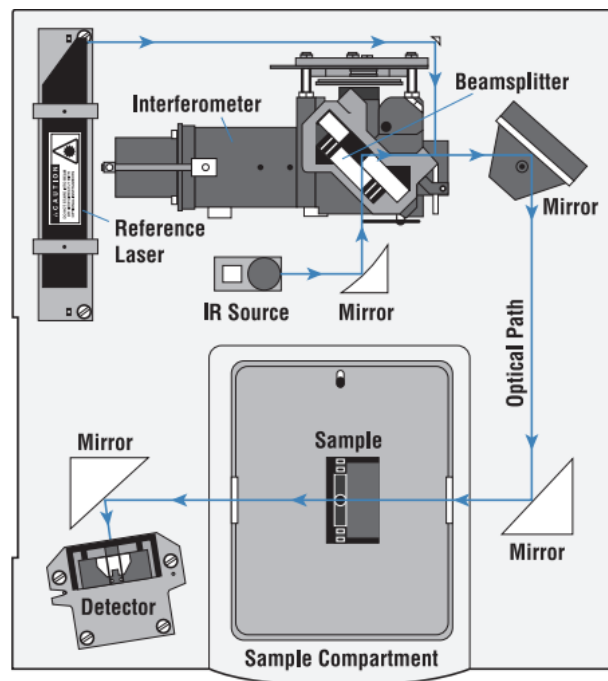
I dette arbeidet er mikroskop et av de viktigste metodene for å teste løseligheten til CCM i ulike løsningsmiddelsystemer inkludert ILs. Hva gjør den så spesielt? Mikroskop kan benyttes av mange ulike grunner slik som i biologi, mikropartikler og medisin. Mikroskop ligger i ordet hvor mikro betyr rett og slett liten, og skop betyr å forstørre. Det betyr at mikroskop har evnen til å gjøre små ting større. Dette instrumentet er derfor viktig for medisinske og vitenskapelige formål.

Generelt kan løselighet påvises ved mikroskop. Mikroskopet kan observere et objekt så lite som millimeter (mm) eller mindre som mikromillimeter (μm). Uten mikroskop er det ikke lett å påvise om et stoff er løst i et løsningsmiddel. En kjent grunnleggende teori fra kjemi er at likt løser likt. Hvis polariteten av både løsningsmiddelet og det oppløste stoffet er polare eller ikke-polare, da vil det oppløste stoffet mest sannsynligvis gå i oppløsning. Oppløsningen oppstår når det stoffet brytes opp fra en større krystall til en mye mindre grupper eller individuelle molekyler. Dette oppbruddet er rett og slett forårsaket av å komme i kontakt med løsningsmiddelet.

Selv om det er mulig å detektere om det oppløste stoffet går i oppløsning ved å bare observere løsningen med øyet, er det ikke nok å påvise om det finnes partikler igjen i løsningen. Mikroskop i denne sammenhengen vil hjelpe med å kontrollere gjenstander/objekter som er for små til å bli sett med det blotte øyet. Det gjør det mulig å observere små objekter i detalj. CCM er et stort molekyl og er uløselig i vann, men løselig i for eksempel etanol og aceton. Nyten av å benytte dette instrumentet vil styrke problemstillingen.

FT-IR spektroskopi

Hvorfor er FT-IR spektroskopi viktig i dette arbeidet? Årsaken til at FT-IR, altså Fourier-transformert infrarød spektroskopi, blir brukt i dette arbeidet er fordi det er interessant å undersøke den kjemiske strukturen til CCM. CCM er IR-aktivt som betyr at den kan absorbere stråling med frekvenser i IR-området. Identifisering av bølgelengden som absorpsjonen oppstår kan benyttes til kvalitativ analyse som betyr identifisering av CCM. For å bestemme mengden til CCM, kan graden av absorpsjon observeres fra data (kvantitativ analyse). Oppbyggingen av FT-IR kan observeres fra *Figur 12*. Denne figuren viser en enkelt FT-IR spektrometeroppsett hvor strålingen passerer gjennom hver enkelte deler av instrumentet helt til detektoren for endelig måling.



Figur 12: Oppbygging av et FT-IR spekter (14).

Målet med instrumentet er å tolke spekteret som et helt system og krever gode analyseevner. CCM er et stort molekyl og vil antakeligvis kreve mer av analytikerne som utfører dette eksperimentelle arbeidet. Metoden blir mest brukt til å undersøke om hvor mange funksjonelle grupper som eksisterer i CCM. Instrumentet vil identifisere og karakterisere CCM som er i fast form (s). Tolkning av spekteret bør gjennomføres ved å velge ut de viktigste båndene (toppene) som absorberes. Det vil si å unngå å tildele alle båndene i spekteret og velge de viktigste toppene som er relevante (13).

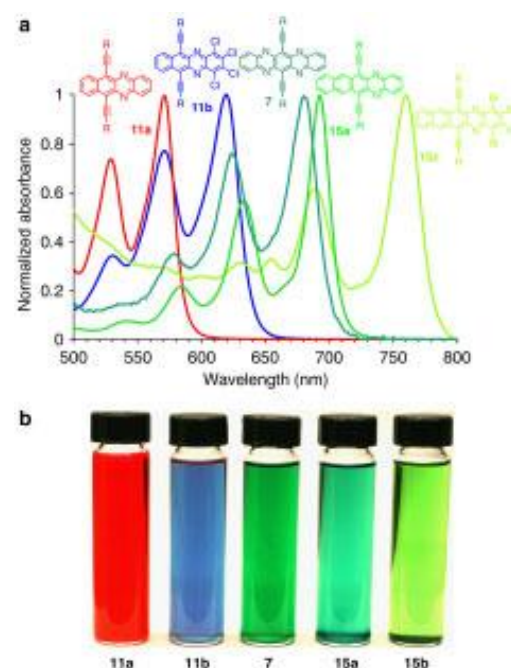
Den kjemiske strukturen til CCM kan også bli testet ved å løse den i ILs i væskeform og undersøke om ILs kan endre den kjemiske strukturen til CCM. Hvilket kation eller anion kan matche med den kjemiske strukturen til CCM? Spørsmålet her er veldig interessant, fordi ILs kan potensiell matche de strukturelle kravene som er nødvendige for å oppløse dårlig vannopløselige aktive farmasøytiske ingredienser.

UV-synlig spektrofotometer

CCM som analytt trenger å absorbere UV eller synlig lys, men hvordan? Ved å benytte UV-synlig spektrofotometer er det nødvendig å observere om hvor mye lys som blir absorbert av fargede forbindelser. Dette betyr at spektrofotometer kan måle lysstrålens intensitet som en funksjon av dens farge (bølgelengde). Denne type metode benyttes til analytter som kan bli oppløst i løsningsmidler. Denne metoden kan også benyttes til å bestemme konsentrasjonen av analytten ved å utføre en kvantitativ analyse (15).

Ut fra tidligere forskning viser det seg at CCM kan løse seg godt i etanol. Med UV-synlig spektrofotometer er det derfor interessant å utføre kvantitative målinger av CCM i etanol og andre ulike løsningsmidler for å bestemme den maksimale bølgelengden for hver av dem. I dette arbeidet kan mer enn en analytt utføres i en løsning, men dette kan bare utføres når de ikke forstyrrer hverandre. Forbindelser slik som CCM som absorberer UV/synlig lys har et UV/synlig spektrum. Blandinger kan analyseres dersom UV/synlig spekteret for forbindelser skiller seg tilstrekkelig fra hverandre. I forhold til FT-IR vil ikke denne metoden benyttes til å observere funksjonelle grupper, men brukes til å observere absorpsjonen til CCM i ulike løsningsmidler avhengig av hvor sterk eller hvor svak konsentrasjonen er. Jo sterkere fargen er, desto høyere konsentrasjon som finner sted, og jo svakere fargen er, desto lavere konsentrasjon som finner sted. *Figur 13* viser ulike komponenter/forbindelser som har ulike absorpsjonsspektre. Hvordan ser CCM ut i ulike løsningsmidler? Dette er interessant å observere.

Hvorfor er denne metoden viktig? Spektrofotometri er en viktig metode som benyttes i mange biokjemiske eksperimenter som involverer biokjemiske analyser, DNA, RNA, protein og enzymkinetikk. CCM har unike egenskaper, og det er interessant å undersøke om forbindelsen i ILs har noen effekt på DNA og protein.



Figur 13: Eksempler på ulike komponenter som har ulike absorpsjonsspektre (15).

Viskositet og tetthet

Når det er snakk om viskositet og tetthet er det ikke enkelt å skille mellom disse to. Men hva er forskjellen? Først og fremst er de ikke relatert til hverandre og for det andre har disse to ulike fysiske fenomener avhengig av totalt ulike aspekter. Det betyr at det finnes ingen relasjon mellom viskositet og tetthet av en væske. Viskositet blir målt ved hjelp av et viskosimeter, mens tetthet blir målt ved hjelp av et densitometer. Kombinert viskosimeter/densitometer blir ofte benyttet i kvalitative metoder. Viskositet er tykkelsen eller tynnheten til en væske, mens tettheten referer til rommet mellom partiklene. I dette arbeidet ble ikke målte verdier av viskositet og tetthet inkludert. I stedet ble løsningene sammenliknet ved å observere på tykkelsen.

Normalt sett så er viskositet den indre friksjonen av en væske. Viskositet er rett og slett bare friksjon mellom to lag av en væske når de to lagene beveger seg i forhold til hverandre. Det ofte brukte symbolet er eta, η . Enheten til viskositet er gitt som millipascal sekunder, altså mPa·s. Tetthet med andre ord blir ofte referert til som vekten av en væske. Tetthet er et vanlig konsept som er kjent siden den beskriver hvor mye plass en gjenstand eller stoff tar opp (dens volum) i forhold til mengden materie i det stoffet (dets masse). For å definere på en enklere måte, så er tettheten definert som masse per volumenhet. Det ofte brukte symbolet er ρ . Enheten til tetthet er som oftest gitt ved gram per kubikkcentimeter, $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

Hvorfor er viskositet spesielt viktig i dette arbeidet? Det er interessant å observere viskositet til CCM i ulike løsningsmidler for sammenlikning. Teoretisk påvirkes viskositeten og tettheten av temperaturen på alle typer væsker. Når temperaturen stiger, så blir væsken mindre tyktflytende og tettheten reduseres. En liten forskjell er at viskositeten vil endre seg raskt, mens tettheten vil variere litt med temperaturen. ILs er meget viskøse væsker avhengig av typen kation- og anionkombinasjon. Derfor er det interessant å undersøke om CCM i ILs er mer tyktflytende enn CCM i andre løsningsmidler som for eksempel etanol. Det er mulig å observere hvor viskøse løsningene er uten målte verdier. Det er også en måte å studere løseligheten av CCM i ILs. Generelt er det mer ønskelig at væsker er tyntflytende slik at de kan brukes for levering av legemidler. Selv om ILs er meget viskøse betyr ikke dette nødvendigvis at de er veldig tyktflytende. Mange ILs har fremdeles gode oppløsningsevner og regnes som grønne løsningsmidler sammenliknet med andre organiske forbindelser.

3. Materialer og metoder

3.1 Formler og likninger

3.1.1 Formler

Molaritet:

$$n = \frac{m}{M_w} \quad (1)$$

n : Stoffmengde (mol)

m : Masse (m)

M_w : Molekylvekt (g/mol)

Masseprosent:

$$wt \% = \left(\frac{m_{Stoff}}{m_{Total}} \right) * 100 \% \quad (2)$$

wt %: Masseprosent (%)

m_{Stoff} : Massen av et stoff (g)

m_{Total} : Totalmasse (g)

Utbytte:

$$\% Utbytte = \left(\frac{Faktisk\ utbytte}{Teoretisk\ utbytte} \right) * 100 \% \quad (3)$$

Faktisk utbytte i gram

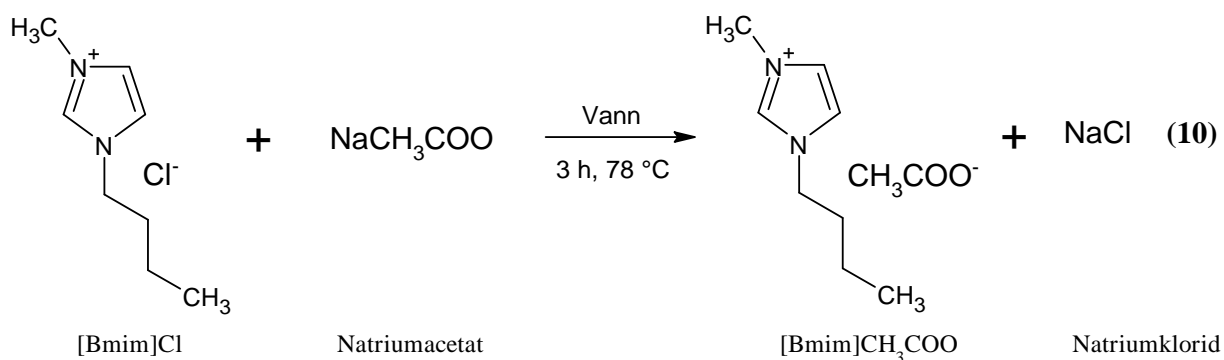
Teoretisk utbytte i gram

Atomøkonomi:

$$\% AE = \left(\frac{Relativ\ molekylvekt\ av\ \ddot{o}nskede\ produkter}{Relativ\ molekylvekt\ av\ alle\ reaktanter} \right) * 100 \% \quad (4)$$

AE : Atomøkonomi

Relativ molekylvekt av \ddot{o} nskede produkter i g/mol

Syntese av [Bmim]CH₃COO:**3.2 Apparaturl og instrument**

- **Mikroskop**
 - Type: LEICA DMLB
 - Kameratype: Nikon – DS-FI2
 - Størrelse: 5 megapixel
- **Fourier-transformert infrarødt spektroskopi (FT-IR spektroskopi)**
 - Type: FT-IR NICOLET iS5 fra Thermo Scientific
 - Programvare: Omnic og Omnic Spectra
 - Metoder:
 - Transmisjonsenheten
 - ATR enheten
- **UV-VIS spektrofotometer**
 - Type: Shimadzu UV-1800
 - Instrumentet består av:
 - Halogenlampe for synlig lys og en deuteriumlampe for ultrafiolett lys.
 - Czerny-Turner monokromator med et diffraksjonsgitter.
 - 6-celleholder for 6 kyvetter pluss en celleholder for en referansekyvette.
 - Silisiumfotodiode detektor.

3.3 Utstyr

Utstyr som ble benyttet i dette arbeidet ble hentet fra HVL ved Fakultetet for ingeniør- og naturvitenskap og Institutt for bio-kjemiingeniørfag. *Tabell 1* viser alle utstyrene som ble benyttet. *Tabell 2* viser alle kjemikalier som ble benyttet. *Tabell 3* viser løsninger som ble benyttet.

Tabell 1: Utstyr som ble benyttet i dette arbeidet.

Utstyr		
Drammeglass	Parafilm	Tilbakeløpskondensator
Målekolber	Engangskvetter	Trehalset kolber
Begerglass	Metallspatler	Dryppetrakt (skilletrakt)
Pasteur pipetter	Plastspatler	Sinter Nutch
Automatpipetter	Morter og morterstang	Magnetrorer med kokeplate
Glasspipetter	Tablettpresse i stål	Rundkolber
Analysevekt	Holder til fast stoff-tabletter	Objektglass
Veieskip	Lofritt tørkepapir	Dekkglass
Magnetrorer	Vakuumslinger	
Røremagnet	Sentrifugerer	

3.4 Kjemikalier og løsninger

Utleverte kjemikalier:

Tabell 2: Oversikt over utleverte kjemikalier (kjemiske og fysiske egenskaper, faresymboler samt H- og P-setninger er vist i vedlegg 1).

Kjemikalier	Tilstand	Kjemisk formel (Bruttoformel)	Molekylvekt (g/mol)
Curcumin	s	$C_{21}H_{20}O_6$	368.37
Ionebyttet vann	l	H_2O	18.016
Metanol	aq	CH_3OH	32.042
Etanol	aq	C_2H_5OH	46.07
Aceton	aq	C_3H_6O	58.08
Saltsyre	aq	HCl	36.46
Glyserol	aq	$C_3H_8O_3$	92.094
Etylenglykol	aq	$C_2H_6O_2$	62.07
Natriumklorid	s	$NaCl$	58.44
Natriumacetat	s	$NaCH_3COO$	82.04
N-Metyldietanolamin (MDEA)	aq	$C_5H_{13}NO_2$	119.16
Jern (III) klorid heksahydrat	s	$Cl_3FeH_{12}O_6$	270.29
1-Butyl-3- metylimidazolium tetrafluorborat [Bmim]BF ₄	l	$C_8H_{15}BF_4N_2$	226.02
1-Butyl-3- metylimidazolium heksafluorfosfat [Bmim]PF ₆	l	$C_8H_{15}F_6N_2P$	284.18
1-Butyl-3- metylimidazoliumklori d [Bmim]Cl	s	$C_8H_{15}ClN_2$	174.67

Løsninger

Tabell 3: Oversikt over syntetiserte løsninger (kjemiske og fysiske egenskaper, faresymboler samt H- og P-setninger er vist i vedlegg 1).

Syntetiserte løsninger	Tilstand	Kjemisk formel (Bruttoformel)	Molekylvekt
1-Butyl-3-metylimidazolium tetraklorferrat [Bmim]FeCl ₄	1	C ₈ H ₁₅ Cl ₄ FeN ₂	336.87
N-Metyldietanolaminklorid [MDEA]Cl	1	C ₅ H ₁₃ NO ₂ Cl	154.61
N-Metyldietanolamin tetraklorferrat [MDEA]FeCl ₄	1	C ₅ H ₁₃ Cl ₄ FeNO ₂	316.81
1-Butyl-3-metylimidazolium acetat [Bmim]CH ₃ COO	1	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	198.26

3.5 Framgangsmåte

I dette arbeidet ble flere metoder benyttet for å løse målet som var gitt i problemstillingen. Disse metodene ble benyttet for ulike aspekter. Under ble det listet over alle metodene som ble utført. Nærmere detaljer av metodene ble forklart under.

- Syntese av ILs
- Tillaging av løsninger
- Karakterisering av CCM og [Bmim]BF₄
- Forberedelse av mikroskopprøver

Alt av glassutstyr som ble benyttet i dette arbeidet ble vasket med destillert vann og etanol. Disse ble satt i ovnen ved 60-80 °C i noen få minutter før bruk. Plastkork ble også vasket med destillert vann og etanol og tørket i noen få minutter før bruk for eksperimentelt arbeid.

3.5.1 Syntese av ILs

ILs av [Bmim]FeCl₄, [MDEA]Cl, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]CH₃COO ble syntetisert. Utvalgte ILs var [Bmim]BF₄ og [Bmim]PF₆ som ble hentet fra HVL ved Fakultetet for ingeniør- og naturvitenskap og Institutt for bio-kjemiingeniørfag. Ekstraksjonstesten av de fire syntetiserte ILs og vandige løsninger ble utført eksperimentelt.

Syntese av [Bmim]FeCl₄

[Bmim]FeCl₄ ble fremstilt ved reaksjonen av [Bmim]Cl og FeCl₃·6H₂O. Synteseprosessen av [Bmim]FeCl₄ er vist i *Reaksjonslikning 7*. For å få dannet [Bmim]FeCl₄, ble prosedyren introdusert som følger: 8.74 g (0.05004 mol) av [Bmim]Cl og 13.55 g (0.05013 mol) av FeCl₃·6H₂O ble nøyaktig veid inn. [Bmim]Cl og FeCl₃·6H₂O ble tilsatt til en tre-halset kolbe med tilbakeløpskondensator. Reaksjonen ble utført under omrøring med en magnetrør i 5 timer ved 78 °C. Reaksjonsblandingen ble delt i to faser, altså en IL-fase og en vannfase. Vannet ble separert ved hjelp av en skilletrakt. Produktet gjennomgikk rotasjonsvakuumfordampning ved 350 mbar og 89 °C i omtrent 2 timer for å fordampe bort restvannet. Det ble oppnådd 13.59 g av ren [Bmim]FeCl₄.

Utbytte for [Bmim]FeCl₄ ble beregnet ved hjelp av *Formel 3* hvor den begrensende reaktanten var [Bmim]Cl. Atomøkonomien ble beregnet ved hjelp av *Formel 4*. Reaksjonsmasseeffektiviteten (RME) ble beregnet ved hjelp av *Formel 5*. E-faktor ble beregnet ved hjelp av *Formel 6* hvor det ble inkludert ureagerte stoffer som avfall, men biproduktet (H₂O) som ble dannet i reaksjonen ble utelukket i beregningen. Utbytte, atomøkonomien, RME og E-faktoren er vist i *Tabell 6*.

Alle disse formlene ble også brukt til syntese av [MDEA]Cl, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]CH₃COO. Alle disse beregningene ble også oppført i *Tabell 6*.

Syntese av [MDEA]Cl

[MDEA]Cl ble fremstilt ved reaksjonen av MDEA og HCl. Synteseprosessen av [MDEA]Cl er vist i *Reaksjonslikning 8*. For å få dannet [MDEA]Cl, ble prosedyren introdusert som følger: 9.5947 g (0.0805 mol) av MDEA og 10 mL av etanol ble tilsatt til en tre-halset kolbe med en tilbakeløpskondensator. Deretter ble det tilsatt 10.64 mL av HCl (0.0817 mol, 25 % vektinnhold med tetthet lik 1.12 g/mL) og 10 mL av etanol i en dryppetrakt og løsningen ble dryppet ned i den tre-halsede kolben fylt med MDEA på 30 minutter.

Reaksjonen ble utført under omrøring med magnetrør i 5 timer ved romtemperatur. Vannet og etanol ble separert gjennom rotasjonsvakuumfordamping ved 350 mbar og ved 89 °C i omtrent 2 timer. Det ble oppnådd 11.46 g av ren [MDEA]Cl.

Utbytte for [MDEA]Cl ble beregnet hvor den begrensende reaktanten var MDEA. Atomøkonomien og RME ble beregnet. E-faktor ble også beregnet hvor det ble inkludert ureagerte stoffer som avfall.

Syntese av [MDEA]FeCl₄

[MDEA]FeCl₄ ble fremstilt ved å først danne [MDEA]Cl og reagere med FeCl₃·6H₂O. Synteseprosessen av [MDEA]FeCl₄ er vist i *Reaksjonslikning 9*. For å få dannet [MDEA]FeCl₄, ble prosedyren introdusert som følger: 28.78 g (0.2415 mol) av MDEA og 20 mL av etanol ble tilsatt til en tre-halset kolbe med en tilbaketøpskondensator. Deretter ble det tilsatt 31.92 mL av HCl (0.2451 mol, 25 % vektinnhold med tetthet lik 1.12 g/mL) og 10 mL av etanol i en dryppetrakt og løsningen ble dryppet ned i den tre-halsede kolben fylt med MDEA på 30 minutter. Reaksjonen ble utført under omrøring med magnetrør i 5 timer ved romtemperatur. Deretter ble 0.2400 mol av FeCl₃·6H₂O tilsatt i reaksjonen i 5 timer ved romtemperatur. Vannet og etanol ble deretter separert gjennom rotasjonsvakuumfordamping ved 350 mbar og ved 89 °C i omtrent 2 timer. Det ble oppnådd 73.33 g av ren [MDEA]FeCl₄.

Utbytte for [MDEA]FeCl₄ ble beregnet hvor den begrensende reaktanten var FeCl₃·6H₂O. Atomøkonomien og RME ble beregnet. E-faktor ble også beregnet hvor det ble inkludert ureagerte stoffer som avfall, men biproduktet (H₂O) som ble dannet i reaksjonen ble utelukket i beregningen.

Syntese av [Bmim]CH₃COO

[Bmim]CH₃COO ble fremstilt ved reaksjonen av [Bmim]Cl og natriumacetat (NaCH₃COO). Synteseprosessen av [Bmim]CH₃COO er vist i *Reaksjonslikning 10*. For å få dannet [Bmim]CH₃COO, ble prosedyren introdusert som følger: 1.79 g (0.0102 mol) av [Bmim]Cl og 0.83 g (0.0101 mol) av NaCH₃COO ble tilsatt til en tre-halset kolbe med en tilbaketøpskondensator. 2 mL av vann ble deretter tilsatt til den tre-halset kolben som et løsningsmiddel. Reaksjonen ble utført under omrøring med magnetrør i 3 timer ved 78 °C. Vannet ble separert gjennom rotasjonsvakuumfordamping ved 350 mbar og 89 °C i omtrent 0.5 timer. Deretter ble det tilsatt 2 mL av etanol til løsningen.

Det ble dannet bunnfall av NaCl som deretter ble filtrert ved hjelp av en sugetrakt (sinter-nutch). Løsningen gjennomgikk rotasjonsvakuumfordamping igjen for å fjerne uønskede urenheter i produktet ved 89 °C i omtrent 10-15 minutter. Det resulterende produktet ble dannet og 1.71 g av ren [Bmim]CH₃COO ble oppnådd.

Utbytte for [Bmim]CH₃COO ble beregnet hvor den begrensende reaktanten var NaCH₃COO. Atomøkonomien og RME ble beregnet. E-faktor ble også beregnet hvor det ble inkludert ureagerte stoffer som avfall, men vann under opparbeidingen og biproduktet natriumklorid som ble dannet i reaksjonen ble utelukket i beregningen.

3.5.2 Tillaging av løsninger

Det ble levert følgende kjemikalier for tillaging av løsninger. Følgende kjemikalier som ble benyttet var etanol, etylenglykol, glyserol og MDEA. Det ble også benyttet ILs for tillaging av løsninger. Syntetiserte ILs som ble benyttet var [Bmim]FeCl₄, [MDEA]FeCl₄, [MDEA]Cl og [Bmim]CH₃COO. Utvalgte ILs som ble benyttet var [Bmim]BF₄ og [Bmim]PF₆. Disse kjemikaliene og syntetiserte og utvalgte ILs ble brukt til å lage løsninger med CCM.

Vektprosent av CCM i ulike løsningsmiddelsystemer ble beregnet ved å benytte masseprosent (se formel 2). Hvert løsningsmiddel hadde ulike løselighetsegenskaper og hvor oppløselig CCM var i disse løsningsmidlene. Hensikt med denne metoden var å undersøke om hvilke av løsningene som lett oppløste CCM. For å undersøke om CCM oppløst i disse ulike løsningsmiddelsystemene var å observere fargen på løsningene og om løsningene var veldig flytende (lav viskositet) og om løsningene var mettede. For å undersøke om CCM ikke oppløst var å observere om det var mye eller delvis partikler igjen i løsningene. Hvis løsningene var veldig tyktflytende, ble CCM også betraktet som ikke oppløst. CCM ble lett oppløst i noen løsningsmidler enn andre. Løsningsmidlene som tok lengre tid å oppløse CCM ble satt under omrøring til CCM var oppløst. For å påvise med sikkerhet om CCM faktisk oppløst, ble et mikroskop benyttet for å teste for eventuelle partikler igjen i løsningene (se avsnitt 4.4). Selv om det fantes noen små partikler i løsningene, resulterte ikke dette dårlig oppløselighet. Bare relevante løsninger som var av interesse, ble valgt for mikroskoptest.

Tabell 4 under resultat (se avsnitt 4.2) viser relevante løsninger av CCM i ulike løsningsmiddelsystemer i henhold til varierende konsentrasjoner. For eksempel ble det laget 0.1000, 0.2000, 0.3000, 0.4000 og 0.5000 wt % av CCM i etanol. For 0.1000 wt % av CCM i etanol ble det veid inn 0.0093 g av CCM og 9.4162 g av etanol hvor totalmassen var 10 g. De andre løsningene ble laget på samme måte med ulike konsentrasjoner ettersom hvor godt CCM oppløste seg i disse løsningsmidlene. *Tabell 5* viser derimot løsninger av CCM i flere enn et løsningsmiddelsystem (se resultat).

3.5.3 Karakterisering av CCM og [Bmim]BF₄

Karakterisering av CCM

Strukturen til CCM ble bestemt av FT-IR spektroskopi. En struktur av CCM ble først analysert av FT-IR av typen FT-IR NICOLET iS5 fra Thermo Scientific. Absorbans av fortynnet CCM i etanol og etylenglykol ble målt ved bruk av UV-VIS spektrofotometer av typen Shimadzu UV-1800.

Strukturen av CCM ble analysert ved hjelp av to ulike metoder, ATR metoden og transmisjonsmetoden. En bakgrunnsspekter for luft ble først tatt opp før disse metodene ble tatt i bruk. Ved ATR metoden ble CCM tatt opp uten forbehandling av prøven. Diamant og spissen ble først vasket med metanol. IR-spekteret ble tatt opp ved at analytten (CCM) ble plassert direkte på krystallen i enheten. CCM som fast stoff ble plassert med et ytre trykk mot prøven. Ved transmisjonsmetoden ble CCM tatt opp etter forbehandling av prøven. 1 del CCM ble blandet med 9 deler kaliumbromid (KBr) i en morter og ble finmalt. En liten mengde av pulverblandingen ble overført til en tablettpresse som ble brukt til å lage en tynn tablett av CCM. Tabletten ble plassert i transmisjonsenheten i en tabletholder for opptak av spekter. Resultatet fra ATR metoden av CCM er vist i *Figur 24*. Resultatet fra transmisjonsmetoden av CCM ble ikke tatt med.

Karakterisering av [Bmim]BF₄

FT-IR ble også utført for karakterisering av [Bmim]BF₄. Spekteret av [Bmim]BF₄ ble analysert ved hjelp av transmisjonsmetoden. En bakgrunnsspekter ble først tatt opp. To alkalihalidplater ble vasket med aceton for å tørke av umiddelbart. En dråpe av [Bmim]BF₄ ble plassert på en av platene og de to platene ble presset sammen slik at [Bmim]BF₄ ble jevnt fordelt. Platene ble festet i en holder som ble satt i transmisjonsenheten. Spektret ble tatt opp. *Figur 25* viser spektret av [Bmim]BF₄.

Karakterisering av CCM i [Bmim]BF₄

Karakterisering av CCM i [Bmim]BF₄ ble utført på samme måte som for karakterisering av [Bmim]BF₄ ved å benytte transmisjonsmetoden av væskeprøve. Konsentrasjonen som ble valgt var 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ som væskeprøven. *Figur 26* viser spektret av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄.

UV-VIS kalibreringskurver av CCM i etanol og etylenglykol

En relasjon av absorbans og konsentrasjon av CCM i etanol og CCM i etylenglykol ble plottet ved hjelp av UV-VIS spektrofotometeret. Prosedyren ble gjennomført ved å først kalibrere spektrofotometeret. Spektrofotometeret ble først skrudd på og lot lampene varme opp i en passende periode i omtrent 20 minutter for å stabilisere dem. En kyvette ble fylt med løsningsmidlet for prøven (løsningen) og det ble sørget for at utsiden av kyvetten var ren. Dette var blankprøven som hjalp med å redegjøre for lette tap på grunn av absorpsjon av løsningsmidlet.

Kyvetten ble så plassert i spektrofotometeret og det ble sørget for at kyvetten var plassert på riktig side, da kyvetten hadde ofte to sider. Blankprøven ble lest av og absorbansen skulle være minimal. Det neste var å utføre et absorpsjonsspektrum. En kyvette ble fylt med løsningen hvor CCM var analytten. Kyvetten ble fylt omtrent $\frac{3}{4}$ full. I denne metoden var det viktig at utsiden av alle kyvettene var ren. Kyvetten ble plassert i spektrofotometeret i riktig retning. Det ble samlet et absorbansspekter ved å la instrumentet skanne gjennom ulike bølgelengder og absorbansen ble samlet. Bølgelengdeområdet som ble stilt inn med informasjon om løsningen ble valgt fra 300 til 600 nm som standard. Denne informasjonen ble hentet fra referanse (29).

Ut fra det innsamlede absorbansspekter, ble den maksimale bølgelengden bestemt, λ_{\max} . Den maksimale bølgelengden av CCM i etanol ble funnet å være mellom 425.20 og 426.80 nm. Den maksimale bølgelengden av CCM i etylenglykol ble funnet å være mellom 433 og 435 nm. Den siste delen var å lage en kalibreringskurve. UV-VIS spektret ble samlet til en rekke ulike konsentrasjoner. Prosedyren ble gjennomført to ganger siden det var to løsningsmidler som ble målt. Løsningsmidlene var etanol og etylenglykol. Det ble laget et plott av CCM i etanol og et plott av CCM i etylenglykol. *Vedlegg 7* viser målte absorbanser mot en rekke ulike konsentrasjoner som ble beregnet for å lage kalibreringskurvene. Disse løsningene ble fortynnet til lavere konsentrasjoner ved å bruke de eksperimentelle verdiene fra *Tabell 4* (se resultat) for å så beregne nye konsentrasjoner.

3.5.4 Forberedelse av mikroskopprøver

I denne delen av metoden ble utvalgte løsninger bestående av CCM i ulike løsningsmiddelsystemer med ulike konsentrasjoner testet. Ved bruk av et mikroskop ble hver løsning undersøkt for å observere om noen partikler eller krystaller var igjen i løsningene. Basert på kjemiske egenskaper av CCM (se vedlegg 1), består CCM av oransjegult, krystallpulver. Prosedyren som ble beskrevet under ble utført på samme måte for alle prøver.

Metoden ble utført ved å først skru lyset på mikroskopet. Objektivlinsen ble deretter satt til riktig størrelse. Mikroskopet hadde 3-4 objektivlinser. Det ble brukt objektivlinse 20x som var den mest foretrukne forstørrelseevnen. Da det ble kombinert med en 20x objektivlinse, ble den totale forstørrelseevnen satt til 200x (10 multiplisert med 20x). Bildet måtte være målsatt. Det ble benyttet objektglass, dekkglass og pasteur pipetter. Pasteur pipette ble benyttet for å overføre en liten dråpe på objektglasset for å dekke det med et dekkglass. Prøven ble så plassert på prøvestadiet i mikroskopet. Prøven ble undersøkt gjennom den okulære linsen eller kameraet. Ved hjelp av datamaskinen som var koblet til mikroskopet, var det mulig å bevege på skjermen for å observere ulike plasseringer av prøven.

Krystallene observert i mikroskopet ble fotografert ved å innstille objektstørrelsen ned til 100 μm (noen ganger 50 μm). Det ble tatt 2-3 bilder av nesten hver prøve. For hver prøve ble et bilde tatt med store krystaller, mens et annet bilde med mindre eller ingen krystaller. Som for eksemplet i 0.1000 wt % av CCM i etanol, viser et bilde med store krystaller, mens det for det andre bildet viser mindre krystaller. Målet var å velge bilder som var interessante å studere. Ut fra avsnitt 4.4 (se resultat) viser det noen eksempler på bilder som ble undersøkt ved hjelp av mikroskopet.

4. Resultat

4.1 Innledning

I denne delen av arbeidet ble resultatene presentert i form av tabeller og figurer (bilder, spektre og plott). Dette avsnittet dekket i hovedsakelig det faglige arbeidet som ble utført eksperimentelt. Tabeller og figurer ble presentert i logisk rekkefølge. Resultatene er tett knyttet til målet som var gitt i problemstillingen. Diskusjon av resultatene ble forklart i detalj i avsnitt 5 (se diskusjon).

4.2 CCM i løsningsmiddelsystemer

Ut fra *Tabell 4*, viser det løsninger av CCM i ulike løsningsmiddelsystemer inkludert ILs med ulike konsentrasjoner, mens *Tabell 5* viser løsninger av CCM i flere enn et løsningsmiddelsystem med ulike konsentrasjoner. Se avsnitt 3.5.2 under tillaging av løsninger for mer detaljert beskrivelse av metoden.

Legg merke til at beregning av vektprosent for 0.5000 % av CCM i etanol ble beregnet ved å benytte 1.0000 wt % av CCM i etanol. I stedet for å multiplisere med 100 % (ut fra formel 2), ble løsningen multiplisert med 1.0000 % for å få eksperimentelt 0.5017 wt %. Vektprosent for 0.0100 wt % og 0.0250 wt % av CCM i etylenglykol ble beregnet ved å benytte 0.1250 wt % av CCM i etylenglykol for å få 0.0099 wt % og 0.0247 wt % respektive. Resten av de andre løsningene ble direkte beregnet ved hjelp av *Formel 2*. CCM ble også testet i komponenten $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ + vann med en konsentrasjon på 0.1000 wt %. Det ble ikke foretatt noen beregninger for den eksperimentelle verdien av CCM, men det ble observert at CCM ikke lot seg oppløse i denne løsningen.

Noen viktige bilder av løsninger ble tatt under det eksperimentelle arbeidet. *Figur 14* viser 0.1000, 0.3000, 0.4000 og 0.50000 wt % av CCM i etanol. *Figur 15* viser 0.1000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etanol + 30 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etanol + 40 % vann og 0.2000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann. *Figur 16* viser 0.0250, 0.0500, 0.0750 og 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol. *Figur 17* viser 0.1000 wt % av CCM i glyserol. *Figur 18* viser 0.0100 og 0.0200 wt % av CCM i MDEA. *Figur 19* viser 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]CH₃COO. *Figur 20* viser 0.1000, 0.2000, 0.3000, 1.0000, 3.0000, 5.0000 og 10.0000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄.

Figur 21 viser 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ + 10 % vann, 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ + 85 % vann og 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ + 95 % vann. *Figur 22* viser 0.1000, 0.5000 og 1.0000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄. *Figur 23* viser 0.1000, 0.5000 og 1.0000 wt % av [Bmim]BF₄.

Tabell 4: Oversikt over løsningsmidler av CCM i ulike løsningsmiddelsystemer ved ulike konsentrasjoner.

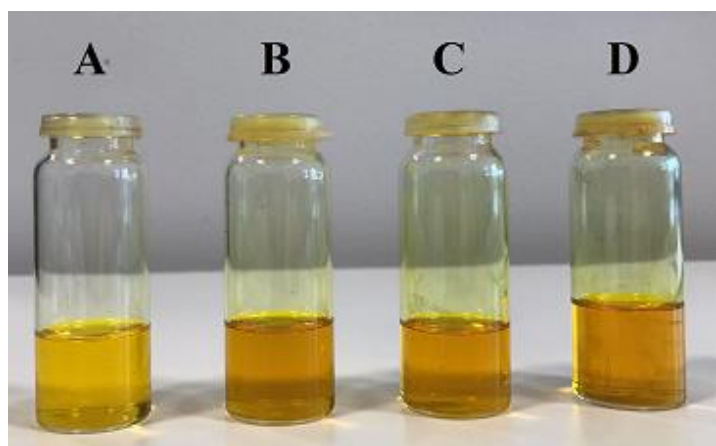
Løsningsmiddel	Vektprosent av CCM (%) Teoretisk	Vekt av CCM (g)	Vekt av løsningsmiddel (g)	Vektprosent av CCM (%) Eksperimentelt
Etanol	0.1000	0.0093	9.4162	0.0987
	0.2000	0.0204	10.1996	0.1996
	0.3000	0.0283	9.4033	0.3000
	0.4000	0.0386	9.6184	0.3997
	0.5000	5.0230	5.0139	0.5017
Etylenglykol	0.0100	0.7815	9.0194	0.0099
	0.0250	2.0015	8.1372	0.0247
	0.0500	0.0056	11.1752	0.0500
	0.0750	0.0079	10.5419	0.0748
	0.1000	0.0090	8.9297	0.1007
	0.1250	0.0133	10.6020	0.1253
	0.1500	0.0160	10.6537	0.1500
	0.2000	0.0265	12.7783	0.1998
Glyserol	0.0500	0.0064	12.7783	0.0500
	0.1000	0.0122	12.4987	0.0975
	0.2000	0.0222	11.1016	0.1996
MDEA	0.0100	0.0130	13.0000	0.0090
	0.0200	0.0020	9.9000	0.0202
	0.0300	0.0031	10.3000	0.0300

[Bmim]FeCl₄	0.1000	0.0105	10.5502	0.0994
	0.2000	0.0028	2.0458	0.1368
	0.3000	0.0043	2.0195	0.2125
	1.0000	0.0189	2.0670	0.9061
	3.0000	0.0571	2.0776	2.6748
	5.0000	0.1032	1.9595	5.0032
	10.0000	0.2000	1.8140	9.9305
[MDEA]Cl	0.1000	0.0098	9.7825	0.1000
[MDEA]FeCl₄	0.1000	0.0031	3.1028	0.0998
	0.5000	0.0126	2.5493	0.4918
	1.0000	0.0211	2.1585	0.9680
[Bmim]CH₃COO	0.1000	0.0036	3.5961	0.1000
[Bmim]BF₄	0.1000	0.0015	1.4773	0.1014
	0.5000	0.0125	2.5157	0.4944
	1.0000	0.0211	2.1720	0.9621
[Bmim]PF₆	0.1000	0.0022	2.2250	0.0987

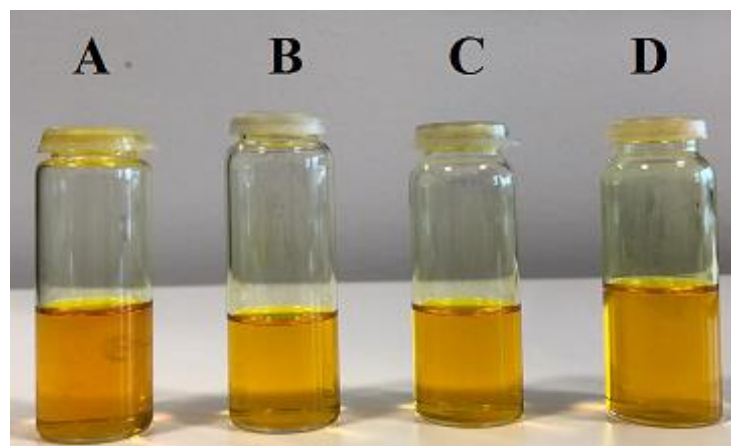
Tabell 5: Oversikt over løsninger av CCM i flere enn et løsningsmiddelsystem.

Løsningsmidler	Vektprosent av CCM i løsningsmidler (%)	Vekt av CCM (g)	Vekt av løsningsmidler (g)		Vektprosent av CCM & vektprosent av løsningsmidlet (%)	
			Vekt av etanol (g)	Vekt av vann (g)	Vektprosent av CCM (%)	Vektprosent av vann (%)
Etanol + Vann	0.1000 wt % CCM + Etanol + 20 % Vann	0.0123	9.6673	1.9184	0.1061	16.5408
	0.1000 wt % CCM + Etanol + 30 % Vann	0.0104	7.2985	3.0203	0.1007	29.2404
	0.1000 wt % CCM + Etanol + 40 % Vann	0.0113	6.7601	3.9789	0.1051	37.0120
	0.1000 wt % CCM + Etanol + 50 % Vann	0.0112	5.5900	5.1959	0.1037	48.1231
	0.2000 wt % CCM + Etanol + 10 % Vann	0.0200	9.0440	1.0232	0.1983	10.1435
	0.2000 wt % CCM + Etanol + 20 % Vann	0.0254	10.1578	2.5458	0.1995	20.0000
	0.2000 wt % CCM + Etanol + 30 % Vann	0.0205	7.1864	3.2148	0.1967	30.8717

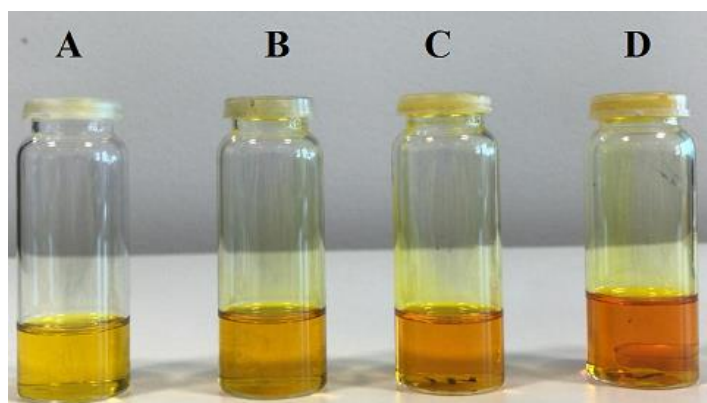
			Vekt av etylenglykol (g)	Vekt av vann (g)	Vektprosent av CCM (%)	Vektprosent av vann (%)
Etylenglykol + Vann	0.0500 wt % CCM + Etylenglykol + 10 % Vann	0.0051	9.1976	1.1254	0.0494	10.9018
	0.1000 wt % CCM + Etylenglykol + 10 % Vann	0.0097	8.7160	0.9672	0.1000	9.9884
	0.1000 wt % CCM + Etylenglykol + 20 % Vann	0.0117	9.4111	2.3432	0.0994	19.9348
FeCl₃*6H₂O + Vann	0.1000 wt % CCM + FeCl ₃ *6H ₂ O + Vann	Målte verdier: Ikke tatt med i denne tabellen				
			Vekt av [Bmim]FeCl ₄ (g)	Vekt av vann (g)	Vektprosent av CCM (%)	Vektprosent av vann (%)
[Bmim]FeCl₄ + Vann	0.1000 wt % CCM + [Bmim]FeCl ₄ + 10 % Vann	0.0020	1.9239	0.2978	0.0899	13.3921
	0.1000 wt % CCM + [Bmim]FeCl ₄ + 85 % Vann	0.0021	0.3344	1.9110	0.0934	85.0278
	0.1000 wt % CCM + [Bmim]FeCl ₄ + 95 % Vann	0.0021	0.1321	2.5583	0.0780	95.0158



Figur 14: CCM i etanol: (A) 0.1000 wt %, (B) 0.3000 wt %, (C) 0.4000 wt % og (D) 0.5000 wt %.



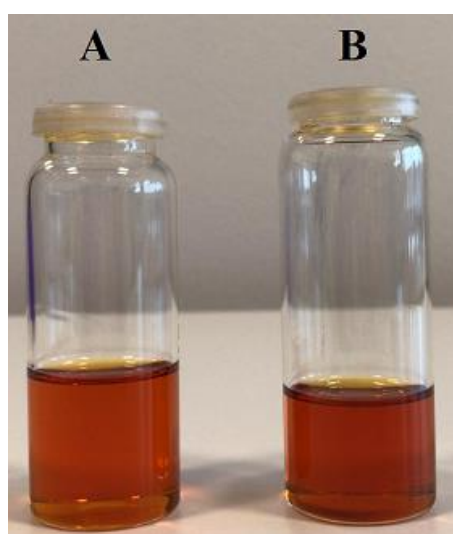
Figur 15: (A) 0.1000 wt % CCM i etanol + 20 % vann, (B) 0.1000 wt % CCM i etanol + 30 % vann, (C) 0.1000 wt % CCM i etanol + 40 % vann og (D) 0.2000 wt % CCM i etanol + 20 % vann.



Figur 16: CCM i etylenglykol: (A) 0.0250 wt %, (B) 0.0500 wt %, (C) 0.0750 wt % og (D) 0.1000 wt %.



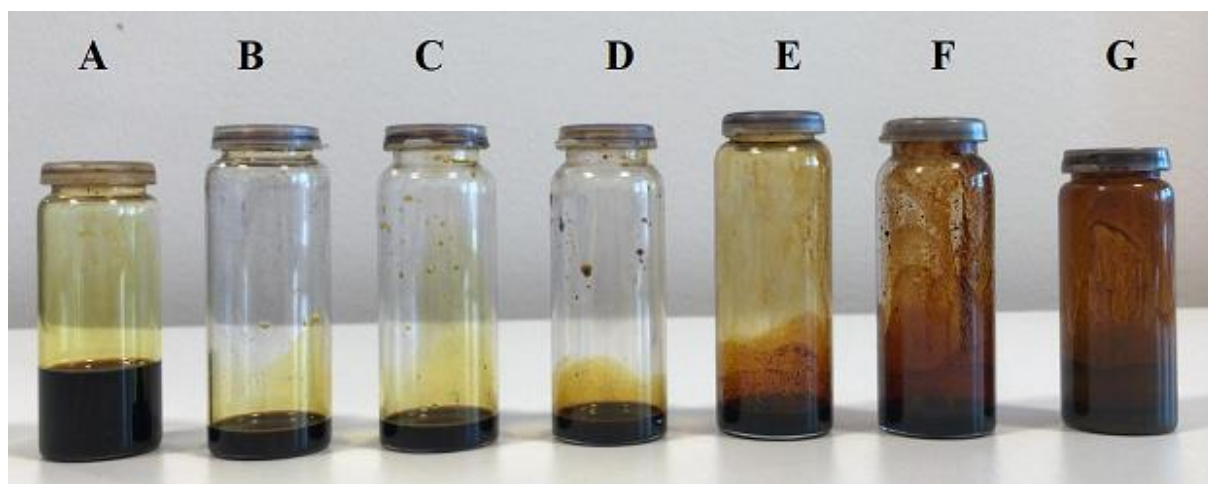
Figur 17: (A) 0.1000 wt % av CCM i glyserol.



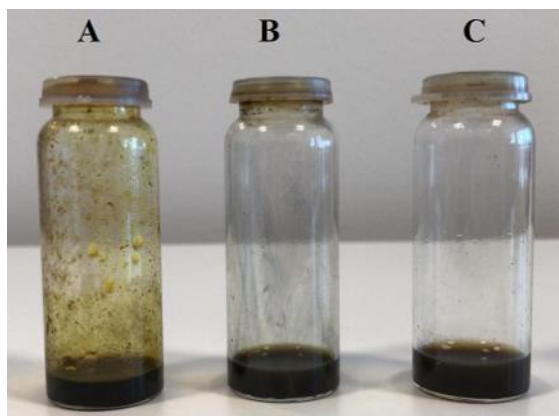
Figur 18: CCM i MDEA: (A) 0.0100 wt% og (B) 0.0200 wt %.



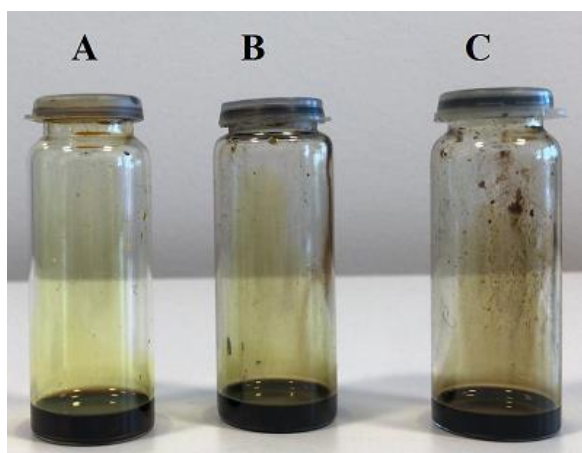
Figur 19: (A) 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]CH₃COO.



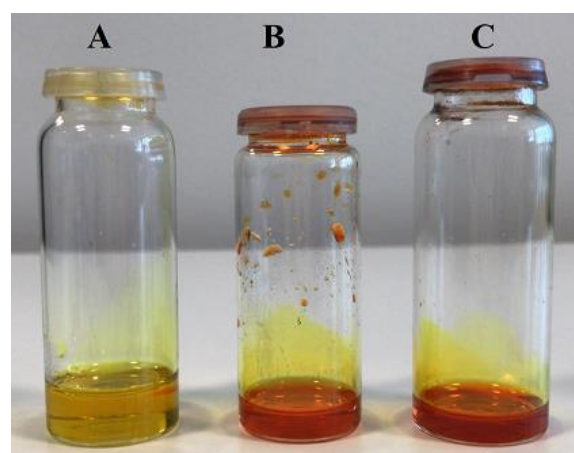
Figur 20: CCM i $[Bmim]FeCl_4$: (A) 0.1000 wt %, (B) 0.2000 wt %, (C) 0.3000 wt %, (D) 1.0000 wt %, (E) 3.0000 wt %, (F) 5.0000 wt % og (G) 10.0000 wt %.



Figur 21: (A) 0.1000 wt % av CCM i $[Bmim]FeCl_4$ + 10 % vann, (B) 0.1000 wt % av CCM i $[Bmim]FeCl_4$ + 85 % vann og (C) 0.1000 wt % av CCM i $[Bmim]FeCl_4$ + 95 % vann.



Figur 22: CCM i $[MDEA]FeCl_4$: (A) 0.1000 wt %, (B) 0.5000 wt % og (C) 1.0000 wt %.

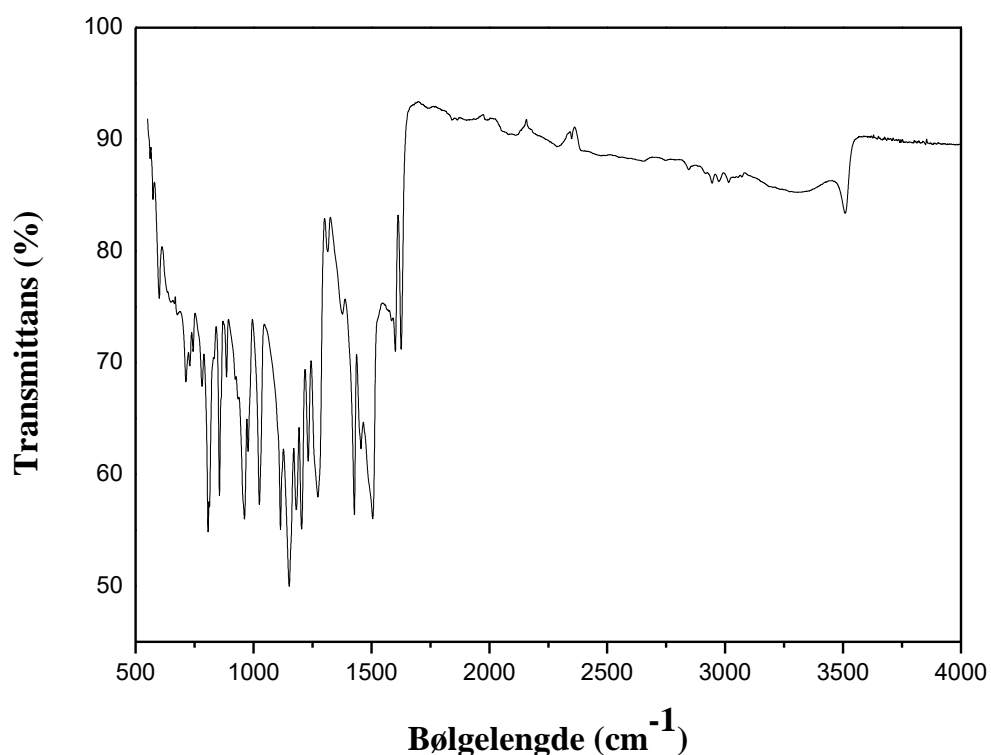


Figur 23: CCM i $[Bmim]BF_4$: (A) 0.1000 wt %, (B) 0.5000 wt % og (C) 1.0000 wt %.

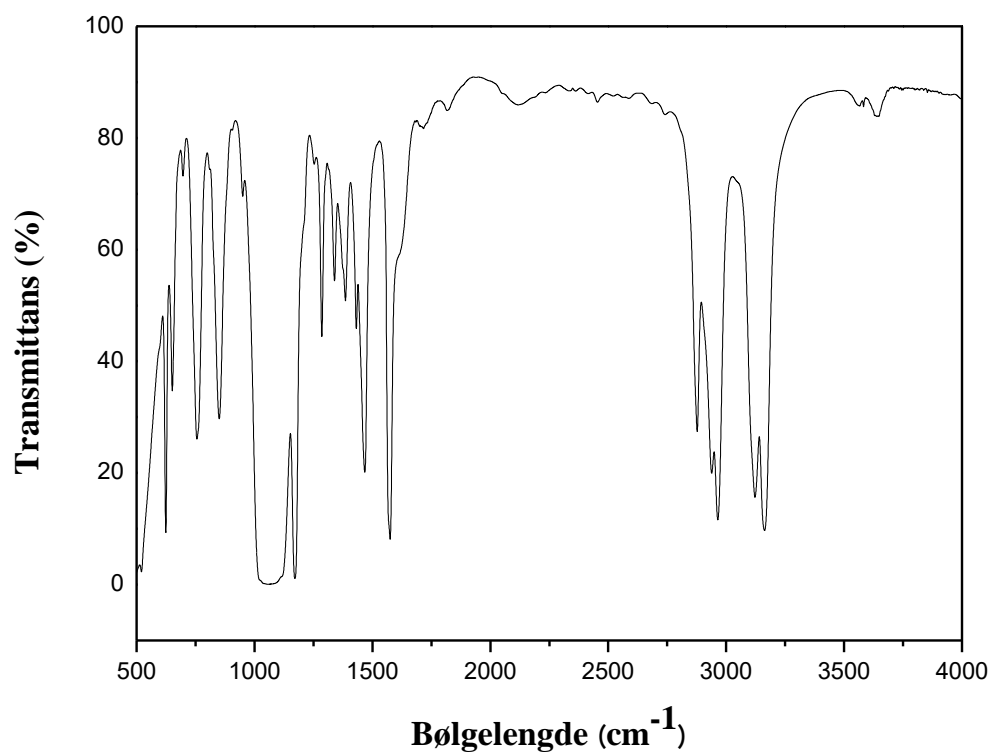
4.3 Karakterisering av CCM og [Bmim]BF₄

I dette arbeidet ble karakteriseringen av CCM bestemt av FT-IR spekter og UV-VIS spektrofotometer. Karakteriseringen av [Bmim]BF₄ og 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ ble også bestemt av FT-IR spekter. *Figur 24* viser et FT-IR spekter av CCM. *Figur 25* viser et FT-IR spekter av [Bmim]BF₄. *Figur 26* viser et FT-IR spekter av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄. *Figur 27* viser FT-spektre av CCM, [Bmim]BF₄ og 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ ved en bølglengde fra 2000 til 4000 cm⁻¹. En detaljert beskrivelse av metoden er vist i avsnitt 3.5.3. En detaljert diskusjon av spektrene er vist i avsnitt 5.3.

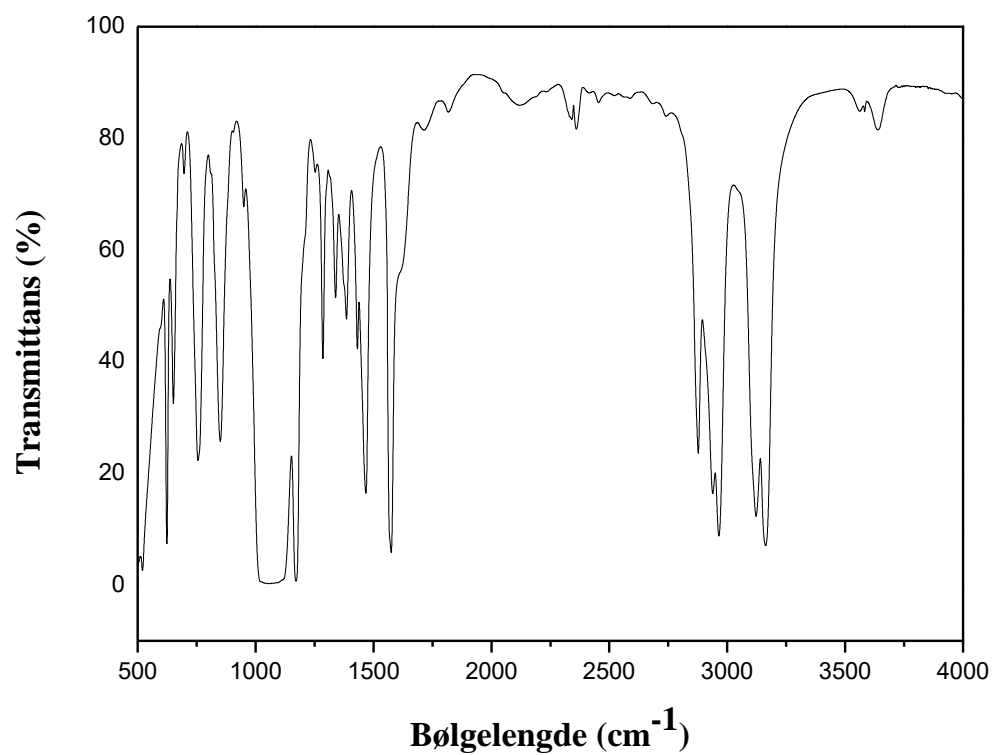
Figur 28 viser UV-VIS spektrofotometer av lineær relasjonsgraf mellom absorpsjon og konsentrasjon. Konsentrasjonene er uavhengige av absorpsjonene, men absorpsjonene er avhengige av konsentrasjonene. Lineær relasjonsgrafen av CCM i etanol vises i blått, mens lineær relasjonsgrafen av CCM i etylenglykol vises i oransje.



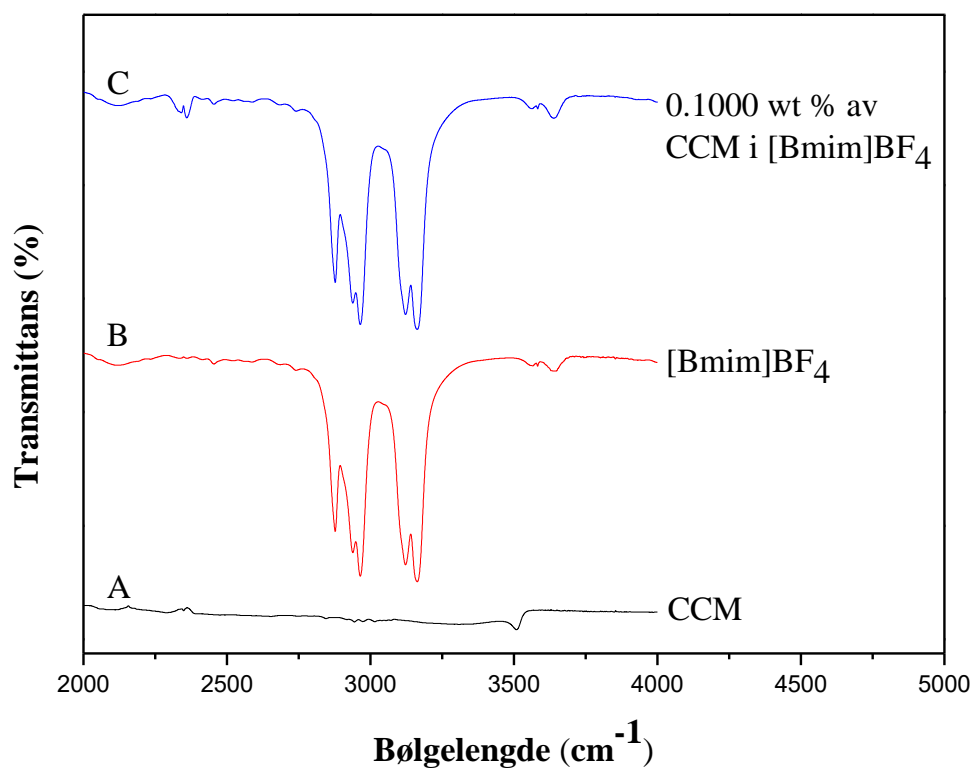
Figur 24: FT-IR spekter av CCM.



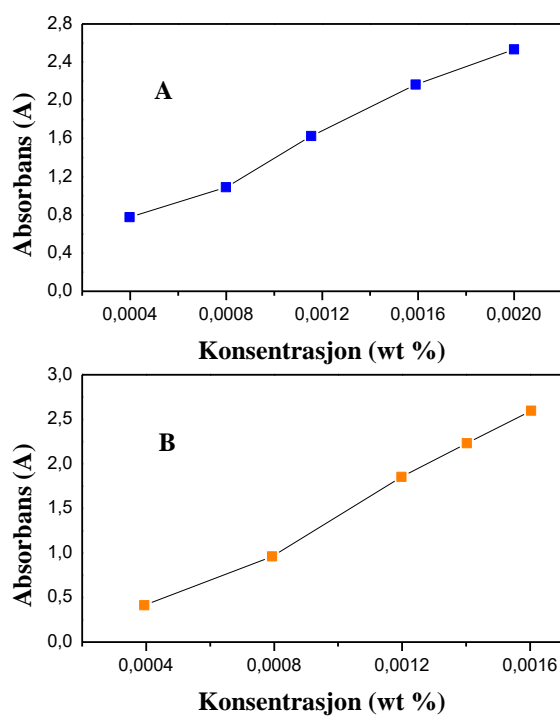
Figur 25: FT-IR spekter av [Bmim]BF₄.



Figur 26: FT-IR spekter av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄.



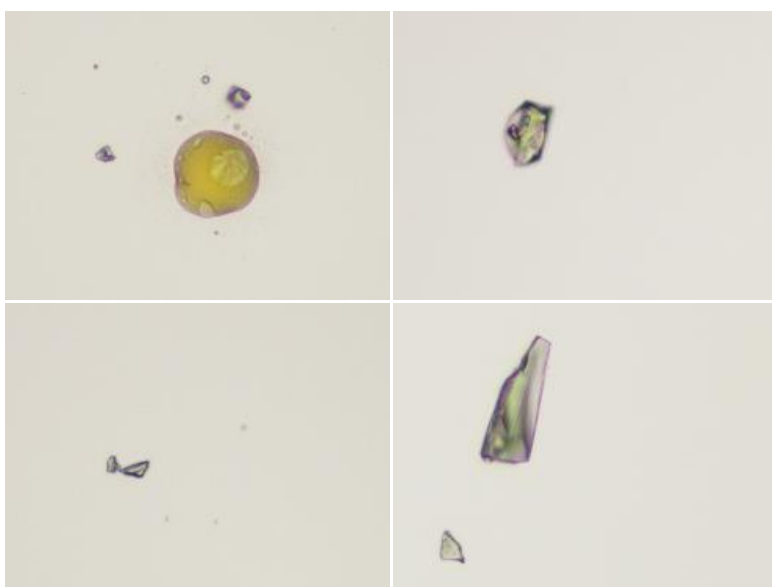
Figur 27: FT-IR spekter av: (A) CCM, (B) [Bmim]BF₄ og (C) 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄.



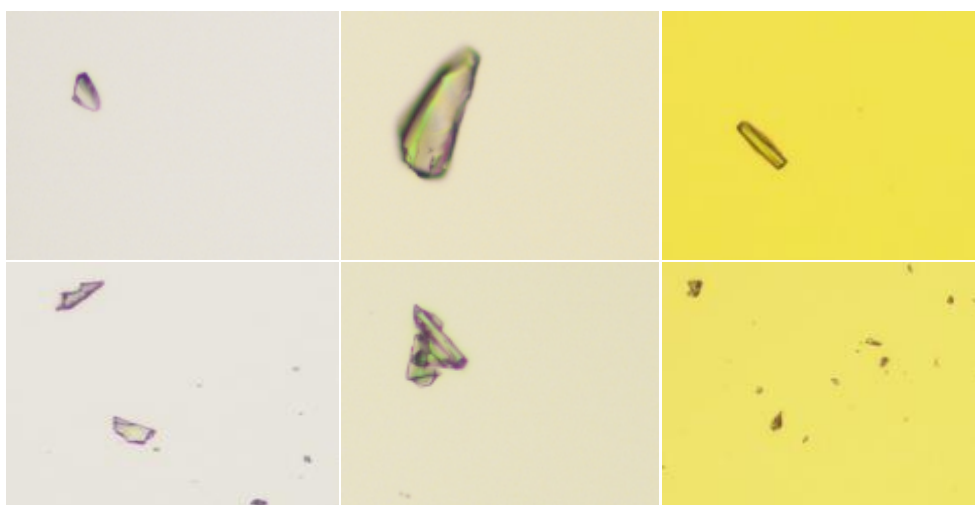
Figur 28: UV-VIS spektrofotometer av lineærrelasjonsgraf mellom absorbans og konsentrasjon: (A) CCM i etanol og (B) CCM i etylenglykol.

4.4 Mikroskopisk nivå

I dette resultatdelen viser interessante og relevante mikroskopbilder som ble utført eksperimentelt. Alle bildene viser objektstørrelse 100 μm i mikroskopisk nivå. *Figur 29* viser 0.1000 og 0.5000 wt % av CCM i etanol. *Figur 30* viser 0.0100, 0.1000 og 0.2000 wt % av CCM i etylenglykol. *Figur 31* viser 0.0100 og 0.0300 wt % av CCM i MDEA. *Figur 32* viser 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄, 0.1000 wt % av CCM + 85 % vann i [Bmim]FeCl₄, og 0.1000 wt % av CCM + 95 % i [Bmim]FeCl₄. *Figur 33* viser 0.1000 og 0.5000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄. *Figur 34* viser 0.1000 og 0.5000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄. *Figur 35* viser 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄, 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ og 1.0000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄.



Figur 29: Mikroskopbilder av 0.1000 wt % av CCM i etanol (*venstre*), og 0.5000 wt % av CCM i etanol (*høyre*).



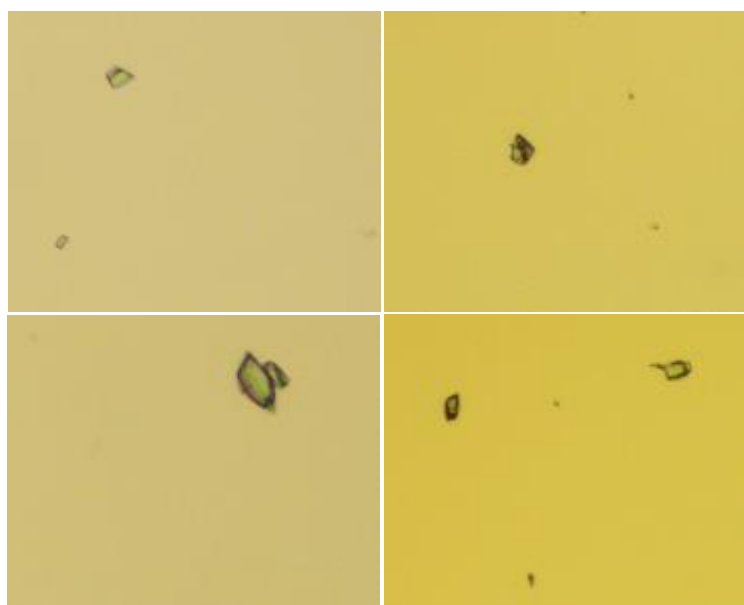
Figur 30: Mikroskopbilder av 0.0100 wt % av CCM i etylenglykol (*venstre*), 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol (*midten*), og 0.2000 wt % av CCM i etylenglykol (*høyre*).



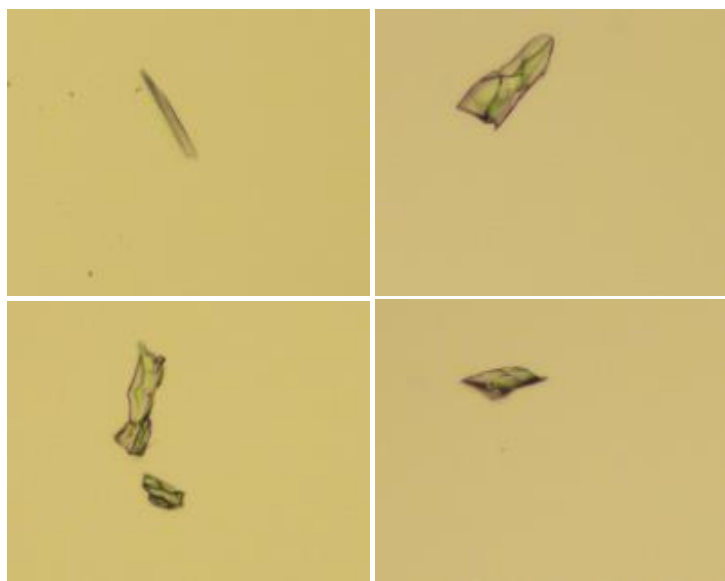
Figur 31: Mikroskopbilder av 0.0100 wt % av CCM i MDEA (venstre), og 0.0300 wt % av CCM i MDEA (høyre).



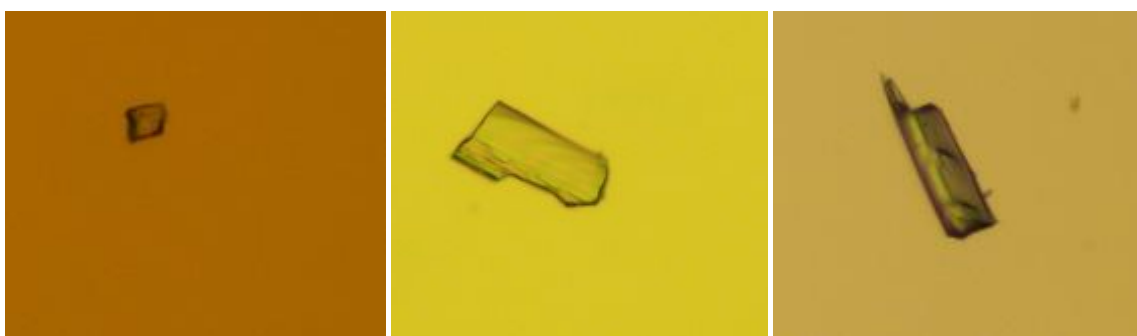
Figur 32: Mikroskopbilder av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ (venstre), 0.1000 wt % av CCM + 0.85 % av vann i [Bmim]FeCl₄ (midten), og 0.1000 wt % av CCM + 95 % av vann i [Bmim]FeCl₄ (høyre).



Figur 33: Mikroskopbilder av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ (venstre), og 0.5000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ (høyre).



Figur 34: Mikroskopbilder av 0.1000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄ (venstre), og 0.5000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄ (høyre).



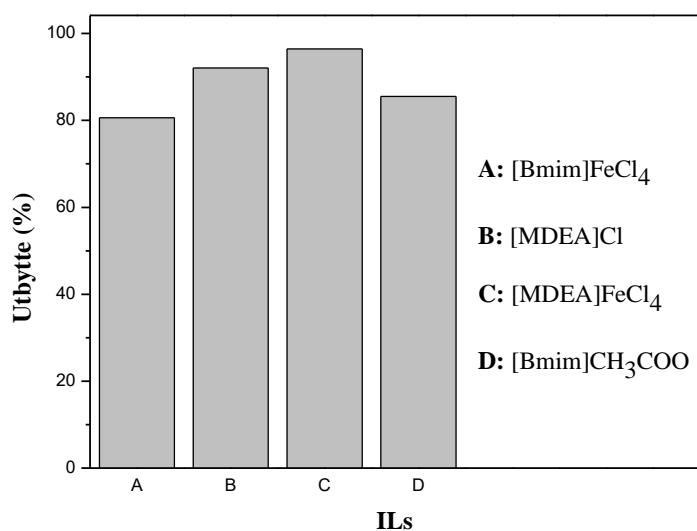
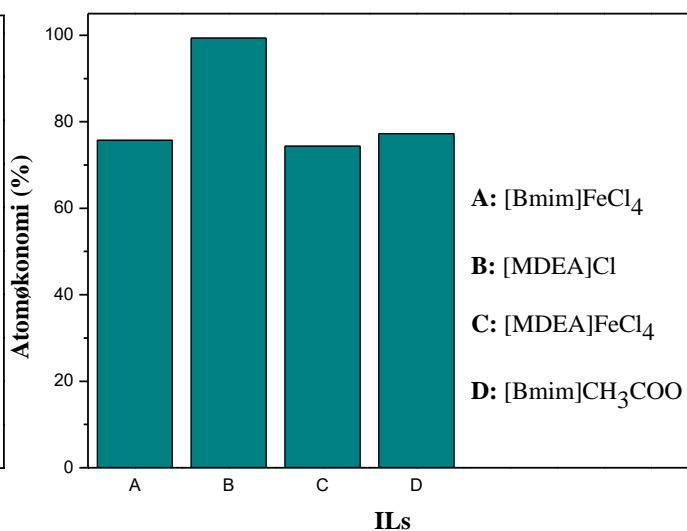
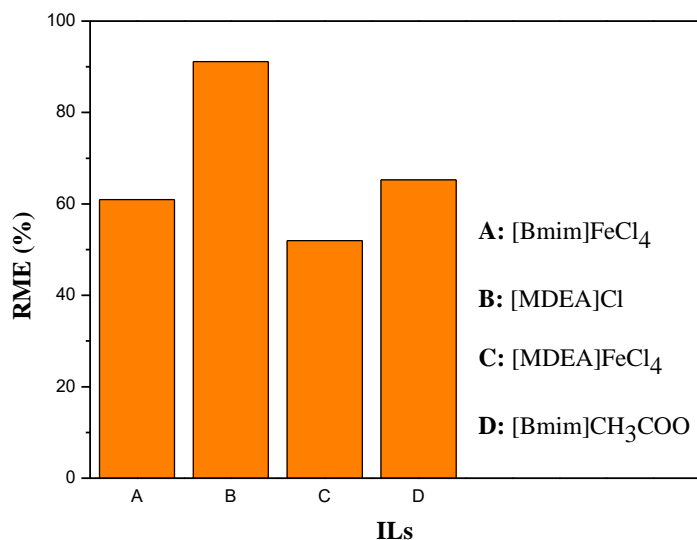
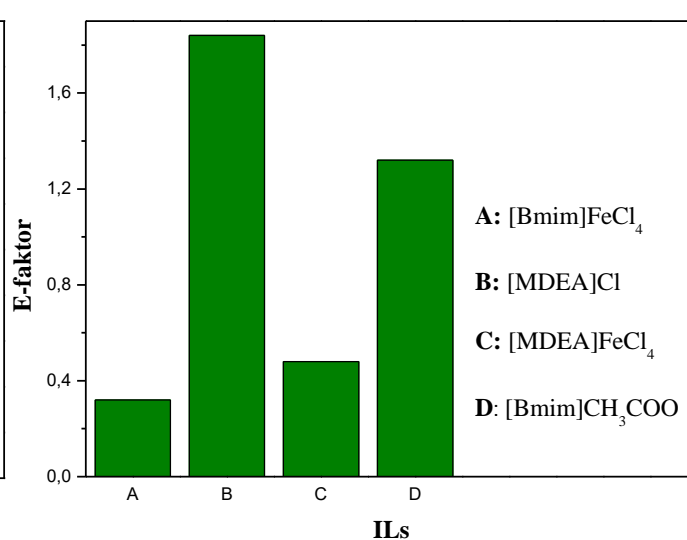
Figur 35: Mikroskopbilder av 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ (venstre), 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ (midten), og 1.0000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄ (høyre).

4.5 Utbytte, atomøkonomi, RME & E-faktor

Tabell 6 viser utbytte, atomøkonomi, RME og E-faktor for syntetiserte ILs. Syntetiserte ILs er [Bmim]FeCl₄, [MDEA]Cl, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]CH₃COO (se avsnitt 3.5.1 for en nærmere beskrivelse av metoden). Figur 36 viser utbyttet av syntetiserte ILs. Figur 37 viser atomøkonomien til syntetiserte ILs. Figur 38 viser RME av syntetiserte ILs. Figur 39 viser E-faktoren for syntetiserte ILs.

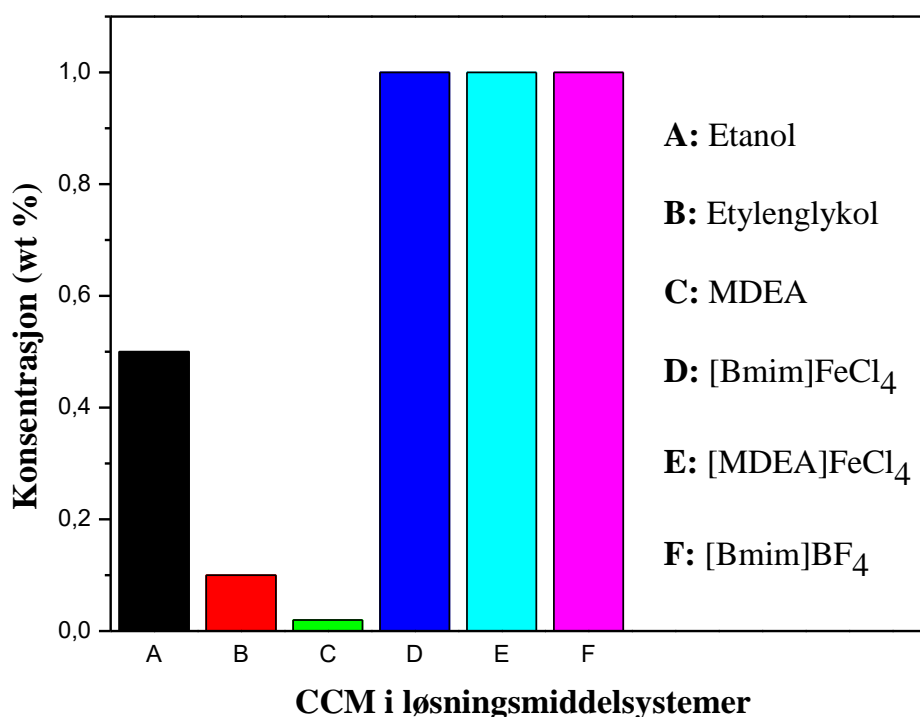
Tabell 6: Utbytte, atomøkonomi, RME og E-faktor for syntetiserte ILs.

Grønt perspektiv	ILs			
	[Bmim]FeCl ₄	[MDEA]Cl	[MDEA]FeCl ₄	[Bmim]CH ₃ COO
Utbytte (%)	80.60	92.05	96.45	85.50
Atomøkonomi (%)	75.70	99.35	74.38	77.23
RME (%)	60.97	91.14	51.95	65.27
E-faktor	0.32	1.84	0.48	1.32

**Figur 36:** Utbyttet av syntetiserte ILs.**Figur 37:** Atomøkonomien til syntetiserte ILs.**Figur 38:** RME av syntetiserte ILs.**Figur 39:** E-faktoren for syntetiserte ILs.

4.6 Høyeste konsentrasjon av CCM oppnådd i hvert løsningsmiddel

Figur 40 viser løsningsmidler som løste opp CCM i dette arbeidet. Denne figuren viser den høyeste konsentrasjon av CCM oppnådd i hvert løsningsmiddel. Løsningsmidlene var etanol, etylenglykol, MDEA, [Bmim]FeCl₄, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]BF₄. Resten av de løsningsmidlene som ikke oppløste CCM i noen av konsentrasjonene oppført i Tabell 4, ble utelukket. CCM i flere enn ett løsningsmiddelsystemer, oppført i Tabell 5, ble også utelukket. Under diskusjon (se avsnitt 5.2.1) ble det diskutert at etanol kunne oppløse CCM opptil 10 mg/ml, men i dette arbeidet ble det bare utført opptil 0.5000 wt % av CCM i etanol.



Figur 40: CCM i løsningsmiddelsystemer: (A) 0.5000 wt % av CCM i etanol, (B) 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol, (C) 0.0200 wt % av MDEA, (D) 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄, (E) 1.0000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄ og (F) 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄.

5. Diskusjon

5.1 Innledning

I dette arbeidet ble resultatene diskutert opp mot problemstilling og mål som ble presentert under introduksjonskapitlet. Resultatene ble også diskutert opp mot teori. Det viktigste med dette arbeidet var å vurdere om hvor gode resultatene var. Målet gikk ut på å forbedre løseligheten av CCM i ILs ved høyest mulig konsentrasjon. Forskjellen mellom dette arbeidet og tidligere studier var at det ble brukt ulike ILs og andre metoder for å forbedre løseligheten av CCM. Budskapet var å komme med nye ideer og forslag. Denne diskusjonen handlet derfor mye om vurdering og sammenlikning av egne resultater. Det ble også diskutert om resultatene var gode nok eller ikke for å utnytte dem til videre arbeid.

5.2 Løselighetsvurderingstest

5.2.1 CCM i ulike løsningsmiddelsystemer

Det ble laget en rekke ulike løsninger med ulike konsentrasjoner for å observere hvilke av løsningene som hadde potensiale til å forbedre løseligheten til CCM. Alle løsningene av CCM i ulike løsningsmiddelsystemer ble vurdert fra eksperimenter med egne data for å undersøke løseligheten av disse løsningene, som ble oppført i *Tabell 4*. CCM i flere enn et løsningsmiddelsystem ble oppført i *Tabell 5*.

CCM i etanol

Løseligheten av CCM i etanol ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.1000, 0.2000, 0.3000, 0.4000 og 0.5000 wt %. Mengden CCM oppløst var avhengig av konsentrasjonene. 0.1000 wt % av CCM i etanol hadde bedre oppløselighet enn 0.5000 wt % av CCM i etanol. Det viser at CCM oppløst bedre i etanol med synkende konsentrasjoner. Selv om 0.1000 wt % av CCM i etanol ga bedre oppløsning enn 0.5000 wt % av CCM i etanol, ble det vurdert at en konsentrasjon på 0.5000 wt % av CCM i etanol ga et godt resultat. Dette er fordi mengden av 0.5000 wt % av CCM i etanol oppløst ble observert å være tilnærmet mettet. Dermed ga alle løsningene av CCM i etanol tilfredsstillende resultater. Ifølge litteraturdata kan etanol fremstille opptil 10 mg/mL CCM – oppløsning (17). Dette tilsvarer en løsning på 1.0 %. Det betyr at etanol har en ganske sterk oppløsningseffekt på CCM. I samme litteratur (17) kan DMSO løse opp CCM opptil 25 mg/ml (2.5 %) som er høyere enn etanol. Ifølge artikkelen til Chowdhury MR et al (2) kan ikke DMSO brukes som levering for legemidler.

Teoretisk så er etanol polar på grunn av hydroksylgruppen (OH⁻). Med den høye elektronegativiteten til oksygen gjør at hydrogenbinding (H-binding) kan finne sted med andre molekyler. Etylgruppen (CH₂-CH₃) i etanol er dermed ikke-polar og tiltrekker ikke-polare molekyler. Dermed kan etanol løse opp både polare og ikke-polare stoffer. Når etanol interagerer med CCM, vil det dannes H-bindinger på grunn av OH⁻ i CCM og oksygenatomet i etanol. Etylgruppen i etanol vil også reagere i noen grad med den karbonkjeden til CCM slik at London-krefter kan oppstå. Derfor er etanol et veldig godt løsningsmiddel for CCM. Etanol som et organisk løsningsmiddel regnes som det nest viktigste løsningsmidlet etter vann. Vann er klart tryggere enn etanol, men etanol er den minst giftige av alkoholene (den er bare giftig i store mengder). Selv om etanol er tryggere enn andre organiske løsningsmidler, kan etanol forårsake uønskede påvirkninger på miljøet, og regnes ikke som miljøvennlig løsningsmiddel i forhold til mange ILs.

Fargen på løsningene av CCM i etanol var gul, vist i *Figur 14*. Tykkelsen til de ulike konsentrasjonene var lett flytende. Det ble vurdert at jo mindre konsentrasjon, desto lettere var løsningene. Noen av løsningene ga en lysere gul farge, mens andre løsninger ga en oransjegul farge. Løsningen som var mest gul var på 0.1000 wt % av CCM i etanol. Det viser at den gule fargen ble omformet til en lys oransjegul farge med økende konsentrasjon. Den høyeste konsentrasjonen av CCM i etanol oppnådd i dette arbeidet var 0.5000 wt %. Basert på pH skalaen er løsningene gul når pH-verdien øker, men pH-verdien synker når fargen er oransjegul. Dette indikerer at jo lavere konsentrasjonen er, desto høyere er pH-verdien for CCM i etanol. Ifølge artikkelen til Salem M et al (4), tydet på at alle løsningene eksisterte i diketon eller nøytralform under sure forhold, men ikke i fenol- og enolatformer.

Løseligheten av CCM i etanol oppnådd i dette arbeidet er i godt samsvar med artikkelen til Lee WH et al., Priyadarsini KI et al., Jankun J et al., Cheng C et al., og Cunico LP et al (5) (6) (7) (18) (19). Dette inkluderer også andre artikler hvor CCM oppløser godt i etanol. Dette er i tråd med det faktum at etanol har evnen til å oppløse CCM.

CCM i etylenglykol

Løseligheten av CCM i etylenglykol ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.0100, 0.0250, 0.0500, 0.0750, 0.1000, 0.1250, 0.1500 og 0.2000 wt %. Det viser at CCM ble oppløst i konsentrasjoner på 0.0100, 0.0250, 0.0500, 0.0750 og 0.1000 wt %, men CCM ble ikke oppløst i konsentrasjoner på 0.1250, 0.1500 og 0.2000 wt %. Etanol løste opp CCM med en konsentrasjon på 0.5000 wt %. Da var det ikke mulig å løse opp større mengder CCM i etylenglykol med denne konsentrasjonen siden den høyeste konsentrasjonen som ble nådd var 0.1000 wt %.

Etylenglykol er et polart molekyl på grunn av OH⁻ gruppene. CCM kan dermed delta i H-bindingsinteraksjoner gjennom den enoliske gruppen av β -diketonenheten og substituentene på de to aromatiske ringene. Selv om H-bindingsinteraksjonene er de sterkeste, er etylenglykol også i stand til å danne London-krefter med CCM i liten grad. Men hvorfor kunne etanol lett løse opp CCM ved høye konsentrasjoner? Det tydet på at London-krefter mellom etylenglykol og CCM er litt svakere enn etanol og CCM. Molekylarrangementet er også veldig ulik mellom etanol og etylenglykol. Strukturen og egenskapen til CCM er komplisert, men ut fra resultatet viser det at etylenglykol ikke er et godt løsningsmiddel for CCM.

Figur 16 viser at fargen på løsningene av etylenglykol var gul, mens noen av løsningene hadde en litt oransjegul farge. Disse løsningene var tyntflytende og var veldig lik de løsningene av CCM i etanol hvor tykkelsen økte med økt konsentrasjon. De gule fargene viser at løsningene hadde lave konsentrasjoner som 0.0250 og 0.0500 wt % av CCM i etylenglykol. Dette indikerer at CCM i etylenglykol viser å ha høyere pH ved lave konsentrasjoner. De oransjegule løsningene indikerer at pH i løsningene sank ved høye konsentrasjoner. I henhold til pH skalaen skal den gule fargen ha høyere pH enn oransjegul. Det betyr at CCM i etylenglykol ved høyere konsentrasjoner som 0.0750 og 0.1000 wt % ga lavere pH. Ifølge artikkel (4), tydet på at alle løsningene av CCM i etylenglykol eksisterte i diketon eller nøytralform under sure forhold. Siden fargen på løsningene ikke var rød kan det tyde på at løsningene ikke var i basisk miljø. Under sure forhold var nedbrytningen av CCM langsom. Konsentrasjon av CCM i etylenglykol hadde åpenbart en stor innvirkning på pH i løsningen.

Alle løsningsene av CCM i etylenglykol hadde lave konsentrasjoner sammenliknet med etanol. Dette indikerte at etylenglykol var mindre foretrukket sammenliknet med etanol. Mange tidligere arbeider har bekreftet etanol som et godt løsningsmiddel for CCM. Etylenglykol ble ikke nevnt i artikkelen til Lee WH et al., Priyadarsini KI et al., og Jankun J et al (5) (6) (7). Imidlertid er det lite forsket på CCM i etylenglykol. Dermed ble det vurdert at løseligheten av CCM i etylenglykol ikke ga tilfredsstillende resultater.

CCM i glyserol

Løseligheten av CCM i glyserol ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.0500, 0.1000 og 0.2000 wt %. Det viser at CCM ikke ble oppløst i alle nevnte konsentrasjonene. Fargen på 0.1000 wt % av CCM i glyserol var gul, vist i *Figur 17*. Løsningsene var veldig tyktflytende, og det ble observert at løsningsene ble etter hvert tilnærmet fast. Det ble også funnet flere partikler i løsningsene sammenliknet med etanol og etylenglykol. Teoretisk så betraktes tyktflytende væsker som oppløst dersom den maksimale mengden løst stoff er oppløst, men i dette arbeidet var det viktig å løse opp CCM fullstendig ved lav viskositet som mulig. Ut fra artikkelen til Ferraz R (9), så var det viktig å bruke medisiner i flytende form, helst ikke i tyktflytende form.

Glyserol er en trihydroksylalkohol med tre OH⁻ grupper sammenliknet med vannets O og to H-atomer. Det betyr at glyserol kan danne flere H-bindinger enn vann avhengig av mengden H-binding per molekyl. Dette indikerer hvorfor CCM i glyserol ga tyktflytende løsninger på grunn av flere H-bindinger (relativ høy viskositet). Sammenliknet med vann, så har glyserol mindre relativ polaritet. Grunnen til at den relative polariteten er mindre, er fordi polariteten tar hensyn til molekylarrangementet. I glyserol er OH⁻ gruppene anordnet noe mer symmetrisk rundt de sentrale tre karbonatomene, mens arrangementet av ladninger i vann er mer asymmetrisk. De fysiske egenskapene til glyserol avhenger av om den polare eller den ikke-polare delen av strukturen dominerer. Faktorer som bestemmer dette, inkluderer lengden på den ikke-polare karbonkjeden og antallet til tilstedeværende polare OH⁻ grupper. OH-bindingene er gruppen som dominerer mest. De ikke-polare gruppene har problemer med å finne et sted med god kontakt med CCM.

Glyserol ble ikke nevnt i artikkelen til Lee WH et al., Priyadarsini KI et al., og Jankun J et al (5) (6) (7). Løseligheten av CCM i glyserol oppnådd i dette arbeidet ble vurdert til å være dårlig oppløst. Er det da nødvendig å utforske glyserol til videre arbeid?

CCM i MDEA

Løseligheten av CCM i MDEA ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.0100, 0.0200 og 0.0300 wt %. Det viser at CCM ble oppløst i konsentrasjoner på 0.0100 og 0.0200 wt %, men ikke i en konsentrasjon på 0.0300 wt %. Fargen på de oppløste løsningene var sterk rød, noe som indikerer at løsningene var i basisk miljø, vist i *Figur 18*. I disse løsningene ble det observert at væskene var mellomflytende. Det betyr at disse løsningene ikke var for flytende eller for tykke. Det ble vurdert at tykkelsen på disse løsningene var større enn for CCM i etanol og etylenglykol, men mindre enn for glyserol. Løseligheten av CCM i MDEA ble vurdert til å være blant de løsningsmidlene som kunne bare oppløse CCM ved veldig lave konsentrasjoner. For å forbedre løseligheten av CCM, så var det viktig å øke konsentrasjonen så høyt som mulig for å få et godt resultat, men slik var det ikke for MDEA. Som etanol og etylenglykol kan MDEA danne H-bindinger med CCM, men imidlertid er det ikke bekreftet at MDEA er et godt løsningsmiddel for CCM. MDEA ble ikke nevnt i artikkelen til Lee WH et al., Priyadarsini KI et al., og Jankun J et al (5) (6) (7). Det er for lite forskning på MDEA og dermed ble det vurdert at løseligheten av CCM i MDEA ikke ga tilfredsstillende resultater.

CCM i [Bmim]FeCl₄

Løseligheten av CCM i [Bmim]FeCl₄ ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.1000, 0.2000, 0.3000, 1.0000, 3.0000, 5.0000 og 10.0000 wt %. Det viser at CCM ble oppløst i konsentrasjoner på 0.1000, 0.2000, 0.3000 og 1.0000 wt %, men ikke i konsentrasjoner på 3.0000, 5.0000 og 10.0000 wt %. [Bmim]FeCl₄ er et polart molekyl. Som regel så inneholder ILs store asymmetriske organiske kationer koblet med organiske og/eller uorganiske anioner. Kationet er 1-butyl-3-metylimidazolium (Bmim), mens anionet er tetraklorferrat (FeCl₄). Denne IL var i stand til å komme i kontakt med CCM slik at oppløsningen oppsto. Var det kationet eller anionet som løste opp CCM eller hadde begge lik rolle i oppløsningen av CCM?

Ut ifra arbeidet til Chowdhury MR et al (2), kunne CCM lett oppløses i IL som besto av kationisk kolin og anionisk oljesyre. Denne IL fungerte som et overflateaktivt middel (surfaktant) på grunn av oljesyrens meget lange karbonkjede. For å sammenlikne med [Bmim]FeCl₄, betraktes [Bmim] som en type overflateaktivt middel. Dette er fordi molekylet er et kvaternært overflateaktivt ammoniumsalt som er positivt ladet. [Bmim] er et amfifilt, noe som betyr at den inneholder både hydrofobe grupper (lange karbonkjeden) og hydrofile grupper (det ammoniumsaltet). Derfor kan [Bmim] regnes som en oljeløselig komponent. Dette overflateaktive middelet kunne muligens løse opp CCM. Grunnen til dette er at CCM fungerer som en olje.

Imidlertid finnes det lite forskning basert på dette og flere eksperimenter må utføres for å bekrefte at [Bmim] har noen innflytelse i oppløsningen av CCM. FeCl₄ med andre ord hadde evnen til å løse opp CCM. En kombinasjon av kationet og anionet gjorde at CCM kunne løse opp mye bedre, men spørsmålet er hvilken del fremmet oppløsningen av CCM sterkest?

Det viser at det var FeCl₄ som fremmet oppløsningen av CCM sterkest. Det betyr at Fe³⁺ i FeCl₄ kunne interagere med den enoliske gruppen av CCM hvor det enoliske protonet ble erstattet av Fe³⁺. Ut fra artikkelen til Priyadarsini KI et al (6), kan CCM danne komplekser med metallioner. Det komplekse molekylet er mer stabilt enn fri CCM og gjør at molekylet oppnår bedre biotilgjengelighet. Det er imidlertid ikke bekreftet at CCM-komplekser kan forbedre løseligheten av CCM, men det tyder på at ILs som består av anionisk metallioner kan fremme oppløsningen av CCM. Dette er en påstand, men det er fullt mulig at ILs med metallioner som anion har stor innflytelse på løseligheten av CCM.

Under det eksperimentelle arbeidet ble komponenten jern (III) kloridheksahydrat (FeCl₃·6H₂O) + vann sammenliknet med [Bmim]FeCl₄. Det viser at CCM ikke ble oppløst i FeCl₃·6H₂O + vann. Dette forsterker at CCM ble oppløst i [Bmim]FeCl₄ bedre enn FeCl₃·6H₂O + vann. Det indikerer at [Bmim] fremmet oppløsningen av CCM i noen grad på grunn av en kombinasjon med FeCl₄. Polariteten til [Bmim] kan også ha innflytelse på oppløsningen av CCM. Som vist i *Figur 20*, er fargen på løsningene til CCM i [Bmim]FeCl₄ stort sett brun. Løsningene var tyktflytende som forventet. Dette bekrefter at jo høyere konsentrasjonen er, desto mer tyktflytende væsken er. Kan denne IL da brukes til utvikling av anti-cancer legemiddel? Flere forskning bør derfor utføres.

Ifølge artikkelen til Safarov J et al (20), betraktes [Bmim]FeCl₄ som en magnetisk IL (MIL). [Bmim]FeCl₄ utgjør en rekke attraktive fysiske egenskaper, og dette er fordi denne IL har de karakteristiske egenskapene til ILs endret med sterk magnetisk respons. Denne IL viser å være lovende når det gjelder oppgradering av tunge oljer og som en effektiv katalysator i Michael-addisjon. I tillegg så er denne IL lovende når det gjelder syntese av kinazoliner eller esterifisering av oljesyre. [Bmim]FeCl₄ fungerer også som ekstraksjonsmiddel for avsvovling av hydrokarbonbrensel eller separasjon av aromatiske og alifatiske hydrokarboner.

Som andre ILs, så er denne IL interessant på grunn av den unike strukturen (se reaksjonslikning 7) og egenskaper. Imidlertid er denne IL meget ny med tanke på forskning basert på dette området. Løseligheten av CCM i [Bmim]FeCl₄ ble vurdert til å være tilfredsstillende siden den høyeste konsentrasjonen oppnådd i dette arbeidet ble funnet å være 1.0000 wt %.

CCM i [MDEA]Cl

Løseligheten av CCM i [MDEA]Cl ble testet i en konsentrasjon på 0.1000 wt %. Det viser at CCM ikke gikk i oppløsning ved denne konsentrasjonen. Det var derfor ikke hensiktsmessig å teste ved lavere eller høyere konsentrasjoner. Hypotesen om at kationet [MDEA] gir best mulig forbedret løselighet av CCM stemte ikke. Det kan tyde på at [MDEA] hadde liten innvirkning på oppløsningen av CCM eller at anionet Cl⁻ reduserte oppløsningen av CCM. Det er imidlertid ikke bekreftet at [MDEA] som kation er et godt løsningsmiddel for CCM. [MDEA]Cl er også en ny IL basert på denne forskningen. Ut fra resultatet ble løseligheten av CCM i [MDEA]Cl evaluert som dårlig oppløst.

CCM i [MDEA]FeCl₄

Løseligheten av CCM i [MDEA]FeCl₄ ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.1000, 0.5000 og 1.0000 wt %. Det viser at CCM ble oppløst i alle nevnte konsentrasjoner. Sammenliknet med [MDEA]Cl, ble CCM oppløst i [MDEA]FeCl₄. Det ble ikke testet høyere konsentrasjoner av CCM i [MDEA]FeCl₄. Spørsmålet om denne IL kan løse opp CCM ved høyere konsentrasjoner enn 1.0000 wt % krever flere eksperimenter. Men ut ifra mikroskopbilder ble det bekreftet at størrelsen på krystallen i 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ var mindre enn krystallen i 1.0000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄ (se avsnitt 5.4). Det ble derfor antatt at [MDEA]FeCl₄ bare kunne løse opp CCM ved 1.0000 wt % som den høyeste konsentrasjonen.

Hvis CCM i [MDEA]FeCl₄ kan oppnå en høyere konsentrasjon enn 1.0000 wt %, er det mulig at denne IL vil være mer dominerende enn [Bmim]FeCl₄ som bare kunne løse opp CCM i 1.0000 wt %.

I tillegg var fargen på løsningene av CCM i [MDEA]FeCl₄ brun, vist i *Figur 22*. Løsningene av CCM i [Bmim]FeCl₄ var også brune, og dette skyldes anionet FeCl₄. Løsningene av CCM i [MDEA]FeCl₄ var også tyktflytende sammenliknet med [Bmim]FeCl₄. Tykkelsen økte med økt konsentrasjon. Påstanden om at [MDEA] som kation gir best mulig forberedt løselighet av CCM er bekreftet ikke sant. [Bmim]FeCl₄ hadde også evnen til å løse opp CCM ved en konsentrasjon på 1.0000 wt %. Men hvorfor spesielt kunne [MDEA]FeCl₄ løse opp CCM? Dette var fordi FeCl₄ var den delen som fremmet oppløsningen av CCM. Det er den samme resonnetet som CCM i [Bmim]FeCl₄ at CCM oppfører som et utmerket chelateringsmiddel.

Men hva med [MDEA] og hvordan påvirket kationet oppløsningen av CCM? Sammenliknet med [Bmim]FeCl₄, ble det undersøkt at [Bmim] fremmet oppløsningen av CCM til en viss grad, mens FeCl₄ fremmet i større grad. Det var mulig at [MDEA] fremmet oppløsningen av CCM i noen grad på grunn av en kombinasjon med anionet, FeCl₄. Dette indikerer at anionet har en stor betydning i oppløsningen av CCM. Det tyder på at FeCl₄ kunne samvirke sammen med [MDEA] for å løse opp CCM.

Imidlertid er det lite forsket på CCM i [MDEA]FeCl₄, men løsningene av CCM i [MDEA]FeCl₄ ble vurdert til å være tilfredsstillende siden den høyeste konsentrasjonen oppnådd i dette arbeidet ble funnet å være 1.0000 wt %.

CCM i [Bmim]CH₃COO

Løseligheten av CCM i [Bmim]CH₃COO ble testet i en konsentrasjon på 0.1000 wt %. Det viser at CCM ikke gikk i oppløsning ved denne konsentrasjonen. Det ble funnet flere partikler i løsningen sammenliknet med etylenglykol, men løsningen var mindre tyktflytende sammenliknet med [Bmim]FeCl₄ og [MDEA]FeCl₄. Løsningen av CCM i [Bmim]CH₃COO var ganske rød, vist i *Figur 19*. CCM i [Bmim]CH₃COO var i basisk miljø. Natriumacetat (NaCH₃COO) er et basisk salt og kan deprotonere H-atomet og transformere til acetationet (CH₃COO⁻). Acetationet kunne muligens øke oppløsningens pH som ga den røde fargen. Men dette sier ikke noe om hvor løselig CCM var i [Bmim]CH₃COO.

Det er mulig at [Bmim]CH₃COO kan oppløse CCM ved mye lavere konsentrasjoner enn 0.1000 wt %, men disse konsentrasjonene vil ikke gi tilfredsstillende resultater sammenliknet med [Bmim]FeCl₄ og [MDEA]FeCl₄. Det tyder på at [Bmim] i denne sammenhengen hadde en liten innflytelse i oppløsningen av CCM. Dermed ble løseligheten av CCM i [Bmim]CH₃COO evaluert som dårlig oppløst.

CCM i [Bmim]BF₄

Løseligheten av CCM i [Bmim]BF₄ ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.1000, 0.5000 og 1.0000 wt %. Det viser at CCM ble oppløst i alle nevnte konsentrasjoner. Dette styrker målsetningen, fordi dette bekrefter at ILs har evnen til å løse opp CCM ved høye konsentrasjoner avhengig av hvilke kationer og anioner som ble benyttet. [Bmim]FeCl₄ og [MDEA]FeCl₄ oppløste CCM i en konsentrasjon på 1.0000 wt %, og det viser også at [Bmim]BF₄ hadde evnen til å løse opp CCM i den samme konsentrasjonen.

Tidligere ble det nevnt at FeCl₄ fremmet oppløsningen av CCM mer enn [Bmim] og [MDEA], noe som indikerte at anionet var en faktor som ikke burde utelukkes. Dette indikerte at BF₄ fremmet oppløsningen av CCM, mens [Bmim] hadde en liten innflytelse.

Fargen på løsningene ble observert å være rød med økende konsentrasjoner, vist i *Figur 23*. Sammenliknet med de andre ILs, var denne IL som ga best resultat når det gjelder tykkelse. Konsentrasjonen på 0.1000 wt % av CCM i denne IL ga nesten like resultater som 0.1000 wt % av CCM i etanol. Denne IL var derfor mer tyntflytende enn de andre ILs. Det ble også vurdert at tykkelsen økte med økende konsentrasjon. Når det gjelder om løsningene var i surt, nøytralt eller basisk miljø var fargene ulik. 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ var gul, mens 0.5000 og 1.0000 wt % CCM i [Bmim]BF₄ var rød. Den høyeste konsentrasjonen ga en sterkere rød farge enn med 0.5000 wt %. Dette indikerte at begge løsningene var i basiske omgivelser. Det var mulig at CCM ble degradert i [Bmim]BF₄ og at CCM eksisterte enten i fenolat- eller enolatform. Flere eksperimenter må utføres for å undersøke om [Bmim]BF₄ degraderer CCM. Men ifølge målsetningen viser at [Bmim]BF₄ løste opp CCM i en høy konsentrasjon sammenliknet med andre løsningsmidler som ble testet i dette arbeidet.

Ifølge artikkelen til Safarov J et al (20), tilhører [Bmim]BF₄ den klassiske IL i andre generasjon som var preget av et svakt koordinert anion, BF₄. Den største fordelen denne IL har er forbedret stabilitet mot vann og luft. I tillegg er [Bmim]BF₄ polart, enzymvennlig løsningsmiddel i bioteknologi, som forbindelse i oksidativ esterifisering av aldehyder og i fjerning av dibenzotiofen fra flytende drivstoff.

Selv om det finnes lite forskning basert på løseligheten av CCM i [Bmim]BF₄, viser det seg at denne IL har et stort potensial. Det er derfor trygt å vurdere at [Bmim]BF₄ er et akseptabelt IL for oppløsning av CCM. Løseligheten av CCM i [Bmim]BF₄ ble vurdert til å være tilfredsstillende siden den høyeste konsentrasjonen oppnådd i dette arbeidet ble funnet å være 1.0000 wt %.

CCM i [Bmim]PF₆

Løseligheten av CCM i [Bmim]PF₆ ble testet i en konsentrasjon på 0.1000 wt %. Det viser at CCM ikke gikk i oppløsning ved denne konsentrasjonen. Det var derfor ikke hensiktsmessig å teste ved lavere eller høyere konsentrasjoner. Sammenliknet med [Bmim]BF₄, er [Bmim]PF₆ også en klassisk og den mest studerte IL (20). Dette bekrefter igjen at anionet er en viktig faktor når det gjaldt oppløsningen av CCM. [Bmim] hadde tydeligvis en liten innflytelse i oppløsningen av CCM. Det var også mulig at [Bmim] var avhengig av anionet og kanskje PF₆ reduserte oppløsningen av CCM. Imidlertid er det heller ingen forskning basert på oppløsningen av CCM i [Bmim]PF₆. Dermed ble løseligheten av CCM i [Bmim]PF₆ evaluert som dårlig oppløst.

5.2.2 CCM i flere enn ett løsningsmiddelsystem

CCM i etanol + vann

Løseligheten av CCM i etanol + vann ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.1000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etanol + 30 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etanol + 40 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etanol + 50 % vann, 0.2000 wt % av CCM i etanol + 10 % vann, 0.2000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann og 0.2000 wt % av CCM i etanol + 30 % vann.

Det viser at CCM ble oppløst i konsentrasjoner på 0.1000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etanol + 30 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etanol + 40 % vann, 0.2000 wt % av CCM i etanol + 10 % vann og 0.2000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann, men CCM ble ikke oppløst i konsentrasjoner på 0.1000 wt % av CCM i etanol + 50 % vann og 0.2000 wt % av CCM i etanol + 30 % vann.

Teoretisk så tiltrekkes OH^- gruppen i etanol med vannmolekylet siden begge er polare. Med denne teorien skal etanol og vann være blandbare med hverandre. Det viser seg at CCM ble oppløst i etanol + vann og ingen emulsjoner ble dannet. CCM kan ikke oppløse i vann, men etanol har evnen til å forsterke oppløsningen av CCM i vann. Dette bekrefter igjen at etanol er et veldig godt løsningsmiddel. Spørsmålet som er passende å stille, hvor høy konsentrasjon kan CCM i etanol + vann oppnå? Ut ifra dette arbeidet viser resultatet at CCM kan bare oppløses i etanol + vann til en viss grad. Den høyeste konsentrasjonen oppnådd var 0.2000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann.

Fargen på løsningene var oransjegul, vist i *Figur 15*. I disse løsningene ble det observert at væskene var tyntflytende. Dette stemmer, fordi vann er meget tyntflytende og sammen med etanol ble det forventet at løsningene var mindre tykke. Fargen ble i liten grad endret til lysere oransje med økende konsentrasjon. Det betyr at den laveste konsentrasjonen på 0.1000 wt % CCM i etanol + 20 % vann var mer oransjegult enn andre løsninger. Faktorer som påvirket fargen, var pH-området. Vil pH være høyere når fargen på løsningene går fra oransjegul til gul? I motsetning til bare CCM i etanol ble det nevnt at jo høyere konsentrasjon, desto lavere pH-verdien. For CCM i etanol + vann indikerte dette at pH-verdien økte med økende konsentrasjoner. Løsningene av CCM i etanol + vann var i sure omgivelser. Dette var et godt tegn, for hvis CCM eksisterte i basiske omgivelser, var det mest sannsynlig at CCM ble degradert.

Per dags dato er det lite forskning basert på CCM i etanol + vann. Spørsmålet er om den høyeste konsentrasjonen på 0.2000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann oppnådd i dette arbeidet ga et tilfredsstillende resultat eller ikke. Sammenliknet med CCM i etanol som kunne oppløses til en konsentrasjon på 0.5000 wt %, ble det vurdert at 0.2000 wt % av CCM i etanol + 20 % vann ikke ga et tilfredsstillende resultat. Konsentrasjoner på 0.1000 wt % av CCM i etanol + 50 % vann og 0.2000 wt % av CCM i etanol + 30 % vann ble vurdert til å være dårlig oppløst, mens resten av andre løsninger ble vurdert som ikke tilfredsstillende.

CCM i etylenglykol + vann

Løseligheten av CCM i etylenglykol + vann ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.0500 wt % av CCM i etylenglykol + 10 % vann, 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol + 10 % vann og 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol + 20 % vann. Det viser at ingen av de nevnte løsningene ble oppløst. Det tyder på at etylenglykol har ikke evnen til å forsterke løseligheten av CCM + vann sammenliknet med CCM i etanol + vann. Det finnes også lite forskning på om etylenglykol kan oppløse CCM i vann. Løseligheten av CCM i etylenglykol + vann ble vurdert til å være dårlig oppløst.

CCM i [Bmim]FeCl₄ + vann

Løseligheten av CCM i [Bmim]FeCl₄ + vann ble sammenliknet i ulike konsentrasjoner på 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ + 10 % vann, 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ + 85 % vann og 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄ + 95 % vann. Det viser at ingen av de nevnte løsningene ble oppløst. Sammenliknet med CCM bare i [Bmim]FeCl₄, var fargen på CCM i [Bmim]FeCl₄ + vann ganske mørk, vist i *Figur 21*. Forskjellen mellom disse løsningene og løsningene av CCM bare i [Bmim]FeCl₄ var at CCM i [Bmim]FeCl₄ + vann hadde lettere tykkelse enn CCM i [Bmim]FeCl₄. Dette stemmer i stor grad siden vann er tynt med lav viskositet.

Ifølge artikkelen til Jankun J et al (7) kan vannløseligheten av CCM økes ved inkorporering av den i ulike overflateaktive midler slik som polyetylen glykol, polysakkarider og natriumdodecylsulfat. Det ble nevnt at CCM er en type olje og effekten av overflateaktive midler gjør at oljen kan oppløses i vann. Men slik var det ikke for CCM i [Bmim]FeCl₄ + vann. Det ble observert at emulsjoner ble dannet i alle løsninger til en viss grad. Løseligheten av CCM i [Bmim]FeCl₄ + vann ble dermed vurdert til å være dårlig oppløst.

OH⁻ gruppene kan ikke bidra til å løse opp CCM i vann ved milde betingelser, men ved basisk miljø så er det mulig. Den sure fenylgruppen i CCM vil dissosiere dens hydrogen, og danne et fenolation. Det gjør at det er mulig å få oppløst CCM i vann i en veldig liten grad. Generelt så er fenol tilstrekkelig surt til at det har gjenkjennelig sure egenskaper selv om det er en veldig svak syre. Fenol kan derfor miste et hydrogenion og overføre til en base. Enolgruppen i CCM kan også dissosiere H-atomet og danne et enolation ved basisk miljø.

5.3 Karakterisering av CCM og [Bmim]BF₄

FT-IR spektrere av CCM er vist i *Figur 24*. En bred topp ved 3295-3305-cm⁻¹ og den skarpe på 3508 cm⁻¹ indikerer tilstedeværelsen av OH-grupper. Den breie toppen og den skarpe intensiteten er i godt samsvar med det i arbeidet til Mohan PRK et al., Ismail EH et al., og Tung BT et al (21) (22) (23). Den sterke toppen på 1626 cm⁻¹ har en overlappende strekkvibrasjoner av alkener (C=C) og karbonylkarakterer (C=O) som mest sannsynlig er umettede ketongrupper. Denne sterke toppen er også i godt samsvar med de nevnte referansene (21) (22) og (23). Et annet sterkt bånd på 1601 cm⁻¹ er knyttet til den symmetriske aromatiske ringen som strekker vibrasjoner av (C=C-ring). Dette sterke båndet er i godt samsvar med referanse (21) og (23). Toppen på 1505-1510 cm⁻¹ indikerer mest sannsynlig (C=O) karakter, mens toppen på 1273 cm⁻¹ indikerer enten enol (C-O) strekk eller (C-O) fenylobånd, mens toppen på 1024 cm⁻¹ indikerer (C-O-C) karakter. Disse toppene er i godt samsvar med referanse (21) (22) og stemmer i noen grad med arbeidet til Zhao Z et al (24). Basert på FT-IR analysen ble det bekreftet at forbindelsen var CCM.

FT-IR spektrere av [Bmim]BF₄ er vist i *Figur 25*. De skarpe toppene i området 3122-3162 cm⁻¹ tyder på kvartær aminsaltdannelse med BF₄. Toppene med bølgeområdet 2877-3000 cm⁻¹ indikerer (C-H) strekkvibrasjoner fra de alifatiske asymmetriske og symmetriske CH-bindingene i imidazolium-ringen. Disse toppene er i godt samsvar med det i arbeidet til Dharaskar SA et al., og Ammam M et al (25) (26). Toppene på 1468-1575 cm⁻¹ indikerer imidazolium-ringstrekningen som er i godt samsvar med referanse (26). Toppen på 1171 cm⁻¹ og 1060 cm⁻¹ skyldes (H-C-C) og (H-C-N) strekkvibrasjoner. Dette stemmer med referanse (26), men stemmer i liten grad med referanse (25). Spektret viser også (C-N) strekkvibrasjoner ved en bølgelengde på 624 og 755 cm⁻¹, noe som er i godt samsvar med referanse (25) og (26).

Det viser at [Bmim]BF₄ som ble benyttet i dette arbeidet stemmer i stor grad med referanse (26). Dette fordi [Bmim]BF₄ ikke ble syntetisert, men ble hentet. Sammenliknet med referanse (25), ble [Bmim]BF₄ syntetisert. Basert på FT-IR analysen ble det bekreftet at forbindelsen var [Bmim]BF₄.

FT-IR spektre av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ er vist i *Figur 26*. Det kan bli observert at FT-IR spektre av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ og [Bmim]BF₄ viser ikke betydelige ulikheter. De karakteristiske toppene på 3122-3162 cm⁻¹, 2877-3000 cm⁻¹, 1468-1575 cm⁻¹ og 624 og 755 cm⁻¹ ble tilskrevet strekkvibrasjonene i kvartær aminsaltdannelse med BF₄, (C-H) strekkvibrasjoner, imidazolium-ringstrekningen og (C-N) strekkvibrasjoner respektive, i 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄. Toppen på 1060 cm⁻¹ som ble funnet i [Bmim]BF₄ ble forskjøvet til 1055 cm⁻¹ i 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄. Det kan også bli observert at FT-IR spektre av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ viser en ny topp på 2360 cm⁻¹, vist i *Figur 27*. Denne toppen tyder på en overtonetopp. Disse funnene indikerte at mindre strukturelle endringer oppsto på molekylært nivå. Det ble ikke observert store og skarpe nye karakteristiske topper av 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄. Dermed var det ingen endring i den kjemiske sammensetningen av prøven sammenliknet med FT-IR spektre av [Bmim]BF₄.

En lineær relasjonsgraf mellom absorbans og konsentrasjon av CCM i etanol og CCM i etylenglykol er vist i *Figur 28*. Figuren viser en økende trend for både CCM i etanol og CCM i etylenglykol. Det kan bli observert at absorpsjonen stiger med økende konsentrasjoner. Dette er på grunn av fargeintensiteten til de fortynnede løsningene. Plottet av CCM i etanol viser ikke en god trend. Det første punktet er i tråd med det tredje og fjerde punktet, men punktene 2 og 5 havnet litt utenfor den lineære linjen. Dette er på grunn av interferens med målt absorbans. Feilkildene i dette arbeidet var unøyaktig fortynning av etanol, dårlig resting/blanding eller eventuelle luftbobler som ikke ble fjernet tilstrekkelig før absorbansen ble målt. Med andre ord viser plottet av CCM i etylenglykol en bedre trend. Alle punkter ble observert å være i lik linje med unntak av punkt 2, der det ble utført unøyaktig fortynning av etylenglykol.

En annen mulig feilkilde var høy absorbansverdi som kunne gi mer feil svar. Noen av prøvene ga en absorbansverdi over 1.0. Det betyr at mesteparten av lyset ble absorbert av prøven og bare liten mengde lys ble oppdaget av detektoren. Teoretisk sett så øker feilen når det er målt lavt signal i målingen. Disse prøvene ble vurdert til å være for konsentrerte. Spørsmålet var om en absorbansverdi større enn 1.0 var teoretisk mulig. Ifølge referanse (27) er det nyttige absorbansområdet fra 0.1 til 1.0 for de fleste spektrometre, men ifølge referanse (15) kan absorpsjonen nå 1.5 eller høyere for noen spektrometre. Spektrometrene er ofte begrenset i lineært område og vil ikke kunne måle en absorbansverdi større enn 1.0-1.5. Ut fra dette arbeidet ble noen av absorbansverdiene for prøvene målt utenfor absorpsjonsområdet. Dette indikerte at det var mulig å måle en absorbansverdi over 1.5. Løsningene ble estimert spektrometrisk ved bruk av Shimadzu UV-1800.

Den maksimale bølgelengden, λ_{\max} av CCM i etanol er i godt samsvar med det i arbeidet til Van Nong H et al., og Muhamed H et al (28) (29). Den maksimale bølgelengden av CCM i etanol oppnådd i dette arbeidet ble funnet å være mellom 425.20 og 426.80 nm. I henhold til referanse (28) er denne bølgelengden typisk for CCM oppløst i organiske løsningsmidler. Denne bølgelengden kan skyldes enten en $n \rightarrow \pi^*$ overgang eller til en kombinasjon av $\pi \rightarrow \pi^*$ og $n \rightarrow \pi^*$ overganger, noe som stemmer godt med referanse (28) og (29).

5.4 Mikroskopanalyse

Hva var så viktig med løselighet i dette arbeidet? Det var viktig å observere løselighet i form av den maksimale mengden løst stoff oppløst i et løsningsmiddel ved likevekt. Den resulterende løsningen ble kalt for en mettet løsning. Det betyr at løsningen skal inneholde så mye løst stoff som mulig. Enkelte komponenter eller stoffer er løselige i alle forhold med et gitt løsningsmiddel. Denne egenskapen ble kalt for blandbarhet. I denne mikroskopanalysen ble det valgt noen løsninger for å observere om det fantes krystaller/partikler igjen i løsningene. For hver løsning ble det fotografert ulike plasseringer av prøven. Det var viktig å lete etter store og små krystaller som var synlige fra mikroskopbildene. Krystallene som ble funnet fra mikroskopbildene kunne ikke observeres uten et mikroskop. Selv om det fantes få krystaller, var ikke det nødvendigvis at prøvene var dårlig oppløst. Det er flere faktorer som må diskuteres. Disse faktorene er blant annet størrelse, skarphet, konsentrasjon og form.

Ved hjelp av *Figur 29*, viser bildene til venstre 0.1000 wt % av CCM i etanol, mens bildene til høyre viser 0.5000 wt % av CCM i etanol. Det ble påvist noen krystaller i begge løsningene. Det øverste bildet til venstre viser tydelig en stor sirkulær krystall, mens bildet nederst til venstre viser en ikke-sirkulær krystall der størrelsen er mye mindre. Det øverste bildet til høyre viser en passende stor krystall, mens bildet nederst til høyre viser en litt større krystall. 0.1000 wt % av CCM i etanol ga åpenbart mindre antall krystaller, mens 0.5000 wt % av CCM i etanol ga mer antall krystaller. Dette indikerer at CCM gikk i oppløsning i 0.1000 wt % bedre enn i 0.5000 wt % i etanol. Ifølge avsnitt 5.2.1 ble det diskutert at jo lavere konsentrasjonen var, desto bedre oppløsning hadde CCM. Selv om det ble funnet noen krystaller i løsningene, indikerte ikke dette dårligere resultater.

Ved hjelp av *Figur 30*, viser bildene til venstre 0.0100 wt % av CCM i etylenglykol, mens bildene i midten viser 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol og bildene til høyre viser 0.2000 wt % av CCM i etylenglykol. Det ble påvist mindre krystaller i øvre og nedre del av venstre bildet. Størrelsen på krystallene av 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol var større enn 0.2000 wt %, men det var mindre antall krystaller påvist i 0.1000 wt %. Det ble bekreftet flere krystaller i 0.0100 wt % av CCM i etylenglykol sammenliknet med 0.1000 wt % av CCM i etanol. Krystallene som ble påvist i 0.1000 wt % av CCM i etylenglykol hadde mye større krystaller enn 0.1000 wt % av CCM i etanol. Det viser tydelig at CCM hadde bedre oppløselighet i etanol enn etylenglykol. Dette bekrefter at etanol løste opp CCM bedre enn etylenglykol.

Figur 31 viser mikroskopbilder av CCM i MDEA. Bildet til venstre viser 0.0100 wt % av CCM i MDEA og figuren til høyre viser 0.0300 wt %. Krystallene som ble påvist var små krystaller. Krystallen til høyre med 0.0300 wt % var enda mindre, mens krystallen til venstre med 0.0100 wt % var litt større. Betyr det at 0.0300 wt % av CCM i MDEA ga bedre oppløselighet av CCM enn med 0.0100 wt %? Ut fra avsnitt 5.2.1 ble det vurdert at CCM ikke gikk i oppløsning i 0.0300 wt %. Det var fullt mulig at blandingen av CCM i 0.0100 wt % ikke ble ristet godt nok. Jo lavere konsentrasjonen er, desto bedre oppløsning av CCM. Med slike lave konsentrasjoner ga ingen av disse løsningene tilfredsstillende resultater.

Figur 32 viser tre ulike mikroskopbilder med ulik konsentrasjon av CCM i [Bmim]FeCl₄. Bildet til venstre viser 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄, mens bildet i midten viser 0.1000 wt % av CCM + 85 % av vann i [Bmim]FeCl₄, og bildet til høyre viser 0.1000 wt % av CCM + 95 % av vann i [Bmim]FeCl₄. Det ble ikke påvist noen krystaller på venstre bildet, men i bildet i midten ble det påvist ett mellomstort krystall. Bildet til høyre ble det påvist mange partikler som var mest sannsynlig krystaller. Dette viser at det ikke var nyttig å tilføre vann. Jo høyere konsentrasjon av vann, desto mer krystaller. Det betyr at CCM ikke lot seg oppløse i denne IL kombinert med vann. Men dette bekrefter ikke at CCM oppløser bedre bare i ILs enn ILs + vann. Flere metoder og forskning bør utføres på CCM i andre ILs.

Figur 33 viser mikroskopbilder av CCM i [Bmim]BF₄. Bildet til venstre viser 0.1000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ og bildet til høyre viser 0.5000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄. Krystallene som ble påvist på høyre bildet var flere enn bildet til venstre. Bildet til venstre hadde større krystaller, men mindre antall krystaller. Dette styrker også at CCM blir bedre løst opp i lave konsentrasjoner ifølge avsnitt 5.2.1. Selv om det var påvist krystaller på begge bildene, gikk CCM i oppløsning.

Figur 34 viser mikroskopbilder av [MDEA]FeCl₄. Bildene til venstre viser 0.1000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄, mens bildene til høyre viser 0.5000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄. Det ble påvist både små og store krystaller. Bildene til venstre hadde mer krystaller enn bildene til høyre med 0.5000 wt %, men størrelsen av krystallene var større i 0.5000 wt % som forventet. CCM gikk i oppløsning ved alle konsentrasjoner utfra avsnitt 5.2.1.

Figur 35 viser mikroskopbilder av tre ulike stoffer som er [Bmim]FeCl₄, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]BF₄. Bildet til venstre viser 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]FeCl₄, mens bildet i midten viser 1.0000 wt % av CCM i [Bmim]BF₄ og bildet til høyre viser 1.0000 wt % av CCM i [MDEA]FeCl₄. Det ble i alle bildene påvist krystaller med ulik størrelse. Krystallen i bildet til venstre er minst, mens krystallen i midten og til høyre er nesten like stor. Krystallene som ble påvist indikerer ikke at det er dårlig oppløselighet, i forhold til andre mikroskopbilder med flere krystaller. Disse krystallene som ble funnet, ble funnet utfra flere plasseringer. Dette bekrefter at CCM ble oppløst best i disse tre ILs.

5.5 Grønt perspektiv

Dette avsnittet vil for det meste dekke beregninger som måler aspekter av en kjemisk syntese relatert til prinsippene i grønn kjemi. Disse beregningene ble brukt til å kvantifisere effektiviteten eller miljømessige ytelsen til kjemiske prosesser. I dette arbeidet ble utbytte, atomøkonomi, RME og E-faktor beregnet for syntetiserte ILs. Alle disse beregningene ble oppført i *Tabell 6*.

Syntesen av [Bmim]FeCl₄ hadde et utbytte på 80.60 %. Utbyttet viser til å være mindre enn 100 % som forventet, fordi det faktiske utbyttet ble beregnet til å være mindre enn den teoretiske verdien. Årsaken til dette skyldes ufullstendige eller konkurrerende reaksjoner og litt tap av prøve under syntesen. Det betyr at reaktantene ikke ble fullstendig omdannet til det ønskede produktet, men et utbytte på over 80 % ble vurdert til å være veldig god. Atomøkonomien med andre ord ble beregnet til å være 75.70 %. Det betyr at 75.70 % av reaktantatomene havnet i det ønskede produktet, mens 24.30 % ble betraktet som avfall/biprodukt. Ifølge referansen til Lancaster (11, s. 7-9 og 80-81) ble atomøkonomien vurdert til å være god. Beregningen av RME var moderat som ga en verdi på 60.97 %. Det betyr at 60.97 % av massen av reaktantene havnet i det ønskede produktet.

E-faktoren ble beregnet til å være 0.32. Det viser at ble brukt mindre materialer og mindre biprodukter ble dannet i denne syntesen. E-faktoren tok hensyn til massen av alle materialer som ble brukt i syntesen, bortsett fra vann. Ifølge Lancaster (11, s. 81) ble E-faktoren vurdert til å være god.

Syntesen av [MDEA]Cl hadde et utbytte på 92.05 %. Sammenliknet med [Bmim]FeCl₄, ble reaktantene nesten fullstendig omdannet til [MDEA]Cl. Et utbytte på over 90 % ble vurdert til å være utmerket. Atomøkonomien ble beregnet til å være 99.35 % og RME ble beregnet til å være 91.14 %. Atomøkonomien og RME ble også vurdert til å være utmerket. E-faktoren ble beregnet til å være 1.84 som var litt høyere enn E-faktoren til [Bmim]FeCl₄. Det viser rett og slett at det ble brukt mer materialer i syntesen av [MDEA]Cl. I denne sammenhengen var ikke resultatet dårlig siden E-faktoren ble vurdert til å være god. Jo lavere E-faktoren er, desto bedre.

Syntesen av [MDEA]FeCl₄ hadde et utbytte på 96.45 % som ble vurdert til å være utmerket. Dette utbyttet var mye høyere enn for [Bmim]FeCl₄ og [MDEA]Cl. Atomøkonomien til [MDEA]FeCl₄ ble beregnet til å være 74.38 % og ble vurdert til å være god. RME med andre ord ble vurdert til å være akseptabelt siden 51.95 % var litt lavt i forhold til de andre nevnte ILs. E-faktoren til [MDEA]FeCl₄ ble beregnet til å være 0.48 og ble vurdert til å være veldig god. Hvorfor var E-faktoren lavere for denne IL? Det tyder på at det faktiske utbyttet av [MDEA]Cl ble beregnet til å være høyt. Det faktiske utbyttet av [MDEA]Cl var lavere enn det totale avfallet. Dermed ga E-faktoren til [MDEA]Cl høyere verdi enn [MDEA]FeCl₄.

Syntesen av [Bmim]CH₃COO hadde et utbytte på 85.50 %. Dette utbyttet var høyere enn for [Bmim]FeCl₄, men lavere enn for [MDEA]Cl og [MDEA]FeCl₄. Men det er ingen tvil om at utbyttet av [Bmim]CH₃COO ble vurdert til å være veldig god. Atomøkonomien ble beregnet til å være 77.23 %. Samme som de andre nevnte ILs ga [Bmim]CH₃COO også en god atomøkonomi. RME ga en verdi på 65.27 % og ble vurdert til å være moderat. E-faktoren ble beregnet til å være 1.32. Igjen viser det lav E-faktor og et godt resultat.

For å oppsummere grønnheten til alle disse ILs, viser det at alle disse ga høye utbytter, høye atomøkonomier og gode E-faktorer, vist i *Figur 36, 37 og 39* respektive. Når det gjelder beregningen av RME, viser det at [MDEA]Cl ga best verdi, mens de andre ga mye lavere verdi, vist i *Figur 38*. RME for [Bmim]FeCl₄, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]CH₃COO trekker derfor litt ned for grønnheten. Biproduktet til noen av disse syntetiserte ILs er vann som er et harmløst stoff. Det var også positivt at opparbeidingen oppstod med vann.

Ulempen med disse syntesene var bruken av klor som et utgangsmateriale. Ut fra teori, så er klor problematisk på grunn at det kan forårsake korrosjon i form av HCl. Det ble også dannet NaCl i syntesen av [Bmim]CH₃COO som ikke var veldig miljøvennlig. Alle syntetiserte ILs krevde lange reaksjonstider og krevde mye energi. Det var positivt å bruke etanol som var relativt ufarlig, men for stor mengde av etanol var ikke miljøvennlig. Den eneste utfordringen som kunne forbedres var å utføre syntesene ved romtemperatur siden disse syntesene ble utført ved høye temperaturer.

Spørsmålet som er viktig å stille, er grønnheten til disse ILs viktig for målet? Dette er viktig for målet, da det gjelder livssyklusen til et kjemisk produkt, inkludert design, produksjon, bruk og endelig disponering. For å produsere et kjemisk produkt som ILs, er det veldig viktig å ta hensyn til omgivelsene for å redusere eller eliminere bruk av farlige stoffer. Syntese av CCM-baserte ILs for utvikling av CCM som et anti-cancer legemiddel vil være relevant for fremtidige eksperimenter. Derfor er det viktig å lage bedre, tryggere kjemikalier, samtidig som det blir valgt de sikreste og mest effektive måtene å syntetisere dem og ikke minst redusere avfall.

Noen organiske løsningsmidler slik som DMSO løser opp CCM bedre enn [Bmim]FeCl₄, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]BF₄. Imidlertid er bruken av DMSO ikke trygg og sikker. De nevnte ILs er sikre på grunn av deres egenskaper. De kan derfor benyttes som grønne alternativer sammenliknet med DMSO. Med andre ord er etanol mye mer sikker enn DMSO og de fleste flyktige og brennbare organiske løsningsmidler. Etanol kan løse CCM opptil 1.0 %, noe som betyr at etanol løser opp CCM så godt som de nevnte ILs. Spørsmålet er om etanol eller de nevnte ILs er mest trygg. I denne sammenhengen vil ILs være mest trygg, fordi de kan brukes til mange anvendelser. Problemstillingen om at det er lite forskning på CCM for utvikling av anti-cancer legemiddel ved bruk av ILs bør undersøkes videre. Eksperimenter må utføres for å undersøke om ILs kan brukes som farmasøytiske løsningsmidler for levering av medisiner. Som vist i *Figur 40*, kan disse ILs ha store potensial.

6. Konklusjon

I dette arbeidet ble løseligheten av CCM testet i ulike løsningsmiddelsystemer. CCM ble testet i etanol, etylenglykol, glyserol, MDEA, [Bmim]BF₄, [Bmim]PF₆, [Bmim]FeCl₄, [MDEA]Cl, [MDEA]FeCl₄ og [Bmim]CH₃COO. CCM ble også testet i etanol + vann, etylenglykol + vann, FeCl₃·6H₂O + vann og [Bmim]FeCl₄ + vann.

Resultatet viser at CCM lett løses opp i etanol, [Bmim]FeCl₄, [Bmim]BF₄, og [MDEA]FeCl₄. Den høyeste konsentrasjonen av CCM i etanol, [Bmim]FeCl₄, [Bmim]BF₄ og [MDEA]FeCl₄ oppnådd i dette arbeidet ble funnet å være 0.5000 wt %, 1.0000 wt %, 1.0000 wt % og 1.0000 wt % respektive. Alle disse løsningene ga tilfredsstillende resultater. Den høyeste konsentrasjonen av CCM i etylenglykol og MDEA oppnådd i dette arbeidet er 0.1000 wt % og 0.0200 wt % respektive. Disse to løsningene ga ikke tilfredsstillende resultater. Ut fra resultat viser det at CCM ikke oppløses i glyserol, [Bmim]PF₆, [Bmim]CH₃COO og [MDEA]Cl.

Løseligheten av CCM i etanol + vann løser opp i noen grad i motsetning til etylenglykol + vann, FeCl₃·6H₂O + vann og [Bmim]FeCl₄ + vann hvor disse ikke ble løst opp. Den høyeste konsentrasjonen av CCM i etanol + vann oppnådd i dette arbeidet ble funnet å være 0.2000 wt % i etanol + 20 % vann. Denne konsentrasjonen av CCM i etanol + vann ga ikke et tilfredsstillende resultat sammenliknet med CCM bare i etanol.

Påstanden om at ILs gir best mulig forbedret løselighet av CCM sammenliknet med andre løsningsmidler som ikke er ILs stemmer i stor grad. Det avhenger av hvilke kationer og anioner som benyttes. Påstanden om at ILs som består av kationet [MDEA] gir best mulig forbedret løselighet av CCM stemmer ikke. Dette er fordi [Bmim]FeCl₄ og [Bmim]BF₄ oppløser CCM like godt som [MDEA]FeCl₄. Påstanden om at CCM oppløser bedre i ILs + vann enn CCM i bare ILs må utføres flere eksperimenter med ulike ILs for å vurdere om dette stemmer eller ikke.

Målet i dette arbeidet er oppnådd i stor grad siden [Bmim]FeCl₄, [Bmim]BF₄ og [MDEA]FeCl₄ oppløser CCM ved høye konsentrasjoner. Selv om resten av de andre ILs ikke løser opp CCM, betyr det ikke nødvendigvis at ILs skal utelukkes når det gjelder å løse opp CCM for fremtidige eksperimenter. Det er ingen tvil om at ILs har potensial til å forbedre løseligheten av CCM. De kan benyttes som grønt alternativ sammenliknet med andre organiske løsningsmidler. Som konklusjon kreves det flere eksperimenter av ILs for utvikling av CCM som et anti-cancer legemiddel.

6.1 Fremtidige retninger

CCM er et spesielt molekyl som har fascinerende egenskaper. Det er naturlig å anta at den kjemiske strukturen til CCM ser veldig enkelt, men med økende vitenskapelig forståelse er CCM mer sammensatt, unikt og vanskelig å forstå. Den har en intens gul farge, som endres til rød i basisk pH løsning. Den er mer utsatt for degradering når basisiteten til løsningene øker, og også ved eksponering for sollys. I tillegg til løselighet, er ikke det lett å forstå oppløsningsegenskapene til CCM. Det er fremdeles mye å undersøke med hensyn på CCM og dens terapeutiske egenskaper. Det er tydelig at CCM viser en rekke helsemessige fordeler, men det er også bekreftet at selve molekylet er ansvarlig for en rekke ulemper. Dette skyldes utilstrekkelig vandig løselighet, kjemisk ustabilitet og dårlig biotilgjengelighet. CCM har et stort potensial innen behandling og forebygging mot kreft. For å kunne utvikle CCM som et anti-cancer legemiddel, er det nødvendig å forbedre løseligheten av CCM ved hjelp av ILs. Imidlertid er det lite forskning på dette emnet, spesielt når det gjelder ILs for behandling av kreft og andre sykdommer.

Det finnes mange potensielle anvendelser av ILs med enkle ikke-halogenerte organiske anioner som formiat, alkylsulfat, alkylfosfat eller glykolat. Disse kan brukes til videre arbeid. Det ble også diskutert at metallioner som anion har stor innflytelse på oppløsningen av CCM. Eksempler på metallioner som kan benyttes er Zn^{2+} , Ni^{2+} eller Cu^{2+} , men toksisiteten til disse bør testes før de brukes til videre arbeid. I dette arbeidet er [Bmim]FeCl₄ det mest foretrukne løsningsmidlet, men [MDEA]FeCl₄ kan også benyttes til videre eksperimenter. [Bmim]BF₄ krever med andre ord flere eksperimenter selv om denne IL løste opp CCM ved en konsentrasjon på 1.0000 wt %. Grunnen til dette er fordi CCM i denne IL ga rød farge ved basisk miljø. Hvis CCM degraderer i denne IL, bør det utelukkes.

7. Referanser

1. Chen J, He ZM, Wang FL, Zhang ZS, Liu XZ, Zhai DD, et al. Curcumin and its promise as an anticancer drug: An analysis of its anticancer and antifungal effects in cancer and associated complications from invasive fungal infections. *European Journal of Pharmacology*. 2016;772:33-42.
2. Chowdhury MR, Moshikur RM, Wakabayashi R, Tahara Y, Kamiya N, Moniruzzaman M, et al. Development of a novel ionic liquid-curcumin complex to enhance its solubility, stability, and activity. *Chemical Communications*. 2019;55(54):7737-40.
3. Tewari D, Stankiewicz AM, Mocan A, Sah AN, Tzvetkov NT, Huminiecki L, et al. Ethnopharmacological Approaches for Dementia Therapy and Significance of Natural Products and Herbal Drugs. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10.
4. Salem M, Rohani S, Gillies ER. Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: a review of its chemical properties, bioactivity and approaches to cancer cell delivery. *Rsc Advances*. 2014;4(21):10815-29.
5. Lee WH, Loo CY, Bebawy M, Luk F, Mason RS, Rohanizadeh R. Curcumin and its Derivatives: Their Application in Neuropharmacology and Neuroscience in the 21st Century. *Current Neuropharmacology*. 2013;11(4):338-78.
6. Priyadarsini KI. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091-112.
7. Jankun J, Wyganowska-Świątkowska M, Dettlaff K, Jelińska A, Surdacka A, Wątróbska-Świetlikowska D, et al. Determining whether curcumin degradation/condensation is actually bioactivation (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;37(5):1151-8.
8. Hieu TQ, Thao DTT. Enhancing the Solubility of Curcumin Metal Complexes and Investigating Some of Their Biological Activities. *Journal of Chemistry*. 2019;2019:1-8.
9. Ferraz R, Branco LC, Prudencio C, Noronha JP, Petrovski Z. Ionic Liquids as Active Pharmaceutical Ingredients. *Chemmedchem*. 2011;6(6):975-85.
10. Balk A, Holzgrabe U, Meinel L. 'Pro et contra' ionic liquid drugs - Challenges and opportunities for pharmaceutical translation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;94:291-304.
11. Lancaster, M. *Green Chemistry: An Introductory Text*. 3. utg. United Kingdom: The Royal Society of Chemistry; 2016.

12. Ratti R. Ionic Liquids: Synthesis and Applications in Catalysis. *Advances in Chemistry*. 2014;2014:1-16.
13. RTI Laboratories. FTIR Analysis [Internett]. USA: u.å; 2015 [Hentet 06.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://rtilab.com/techniques/ftir-analysis/>.
14. Thermo Scientific. Introduction to Fourier Transform Infrared Spectroscopy [Internett]. USA: u.å [Hentet 06.03.2020]. Tilgjengelig fra: http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/BR50555_E_0513M_H_1.pdf.
15. JoVE. Ultraviolet-Visible (UV-Vis) Spectroscopy [Internett]. New England: My Jove Corp; u.å [Hentet 02.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.jove.com/science-education/10204/ultraviolet-visible-uv-vis-spectroscopy>.
16. Chromedia. UV/VIS Spectrometry Basics [Internett]. u.å; 2020 [Hentet 07.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.chromedia.org/chromedia?waxtrapp=fotjtbEsHiemBpdmBIIEcCAtB&subNav=1nijabEsHiemBpdmBIIEcCAtBN>.
17. Santa Cruz Biotechnology. Curcumin [Internett] USA: u.å; 2017 [Hentet 12.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.scbt.com/p/curcumin-458-37-7>.
18. Cheng C, Peng SF, Li ZL, Zou LQ, Liu W, Liu CM. Improved bioavailability of curcumin in liposomes prepared using a pH-driven, organic solvent-free, easily scalable process. *Rsc Advances*. 2017;7(42):25978-86.
19. Cunico LP, Acosta MC, Turner C. Experimental measurements and modeling of curcumin solubility in CO₂-expanded ethanol. *Journal of Supercritical Fluids*. 2017;130:381-8.
20. Safarov J, Sperlich C, Namazova A, Aliyev A, Tuma D, Shahverdiyev A, et al. Carbon dioxide solubility in 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate and 1-butyl-3-methylimidazolium tetrachloroferrate over an extended range of temperature and pressure. *Fluid Phase Equilibria*. 2018;467:45-60.
21. Mohan PRK, Sreelakshmi G, Muraleedharan CV, Joseph R. Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. 2012;62:77-84.
22. Ismail EH, Sabry DY, Mahdy H, Khalil MMH. Synthesis and Characterization of some Ternary Metal Complexes of Curcumin with 1,10-phenanthroline and their Anticancer Applications. 2014;6(3).

23. Tung BT, Hai NT, Son PK. Hepatoprotective effect of Phytosome Curcumin against paracetamol-induced liver toxicity in mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;53(1).
24. Zhao Z, Xie M, Li Y, Chen A, Li G, Zhang J, et al. Formation of curcumin nanoparticles via solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂. 2015:3171.
25. Dharaskar SA, Wasewar KL, Varma MN, Shende DZ, Yoo C. Synthesis, characterization and application of 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate for extractive desulfurization of liquid fuel. *Arabian Journal of Chemistry*. 2016;9(4):578-87.
26. Ammam M, Fransaer J. Synthesis and characterization of hybrid materials based on 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquid and Dawson-type tungstophosphate K₇[H₄PW₁₈O₆₂]·18H₂O and K₆[P₂W₁₈O₆₂]·13H₂O. 2011;184(4):818-24.
27. Chemistry Libre Texts. Beer's Law [Internett]. California: u.å; 2019 [Hentet 08.05.2020]. Tilgjengelig fra:
[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Analytical_Chemistry\)/Analytical_Sciences_Digital_Library/Active_Learning/In_Class_Activities/Molecular_and_Atomic_Spectroscopy/03_Text%3A_Molecular_and_Atomic_Spectroscopy/1%3A_General_Background_on_Molecular_Spectroscopy/1.2%3A_Beer%E2%80%99s_Law](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Supplemental_Modules_(Analytical_Chemistry)/Analytical_Sciences_Digital_Library/Active_Learning/In_Class_Activities/Molecular_and_Atomic_Spectroscopy/03_Text%3A_Molecular_and_Atomic_Spectroscopy/1%3A_General_Background_on_Molecular_Spectroscopy/1.2%3A_Beer%E2%80%99s_Law).
28. Van Nong H, Hung LX, Thang PN, Chinh VD, Vu LV, Dung PT, et al. Fabrication and vibration characterization of curcumin extracted from turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes of the northern Vietnam. *SpringerPlus*. 2016;5(1).
29. Muhamed H, Jayandran M, Anand B, Balasubramanian V, Muthu M. Synthesis and characterization of bioactive Curcumin derived from selected turmeric plants in India. *International journal of natural products research*. 2014;4:82-87.
30. PubChem. GHS classification [Internett]. u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ghs/#_prec..
31. Pubchem. Curcumin [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516>.
32. PubChem. Water [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/962>.

33. PubChem. Methanol [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/887>
34. ChemicalBook. Methanol [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/chemicalproductproperty_en_cb7854099.
35. PubChem. Methanol (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/887#section=Safety-and-Hazards>.
36. PubChem. Ethanol [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/702>.
37. ChemicalBook. Ethanol [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB2362508.htm.
38. PubChem. Ethanol (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/702#section=Safety-and-Hazards>.
39. PubChem. Acetone [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/180>.
40. ChemicalBook. Acetone [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb3130928.htm.
41. PubChem. Acetone (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 15.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/180#section=Safety-and-Hazards>.
42. PubChem. Hydrochloric acid [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 28.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/313>.
43. ChemicalBook. Hydrochloric acid [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 28.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/chemicalproductproperty_en_cb7421538.htm.

44. PubChem. Hydrochloric acid [(Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 28.03.2020]. Tilgjengelig fra:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/313#section=Safety-and-Hazards>.
45. PubChem. Glycerol [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/753>.
46. ChemicalBook. Glycerol [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra:
https://www.chemicalbook.com/chemicalproductproperty_en_cb5339206.
47. PubChem. Ethylene glycol [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020].
Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/174>.
48. ChemicalBook. Ethylene glycol [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra:
https://www.chemicalbook.com/chemicalproductproperty_en_cb7852707.
49. PubChem. Ethylene glycol (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/174#section=Safety-and-Hazards>.
50. PubChem. Sodium chloride [Internet]. USA. NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020].
Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5234>.
51. PubChem. Sodium chloride (Safety and Hazards) [Internet]. USA. NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5234#section=Safety-and-Hazards>.
52. PubChem. Sodium acetate [Internet]. USA. NCBI; u.å [Hentet 27.03.2020].
Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/517045>.
53. ChemicalBook. Sodium acetate [Internet]. USA. NCBI; u.å [Hentet 27.03.2020].
Tilgjengelig fra:
https://www.chemicalbook.com/productchemicalpropertiescb1230044_en.htm.
54. PubChem. Methyl diethanolamine [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020].
Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7767>.

55. ChemicalBook. N- Methyl diethanolamine [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 27.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/chemicalproductproperty_en_cb3260193.
56. PubChem. N-Methyldiethanolamine (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7767#section=Safety-and-Hazards>.
57. ChemicalBook. Iron (III) hexahydrate [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 27.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/chemicalproductproperty_en_cb6450492.htm.
58. ChemicalBook: 1-Butyl-3methylimidazolium tetrafluoroborate [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 27.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb1381191.htm.
59. PubChem 1-Butyl-3methylimidazolium tetrafluoroborate (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2734178#section=Safety-and-Hazards>.
60. ChemicalBook. 1-Butyl-3methylimidazolium hexafluorophosphate [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 27.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb6203652.htm.
61. PubChem. 1-Butyl-3methylimidazolium hexafluorophosphate (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2734174#section=Safety-and-Hazards>.
62. ChemicalBook. 1-Butyl-3methylimidazolium chloride [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 27.03.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb5114025.htm.
63. PubChem. 1-Butyl-3methylimidazolium chloride (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 27.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2734161#section=Safety-and-Hazards>.

64. ChemicalBook. 1-Butyl-3methylimidazolium tetrachloroferrate [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra:

https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4712361.htm.

65. PubChem. 1-Butyl-3methylimidazolium tetrachloroferrate (Safety and Hazards) [Internett]. USA: NCBI; u.å [Hentet 16.03.2020]. Tilgjengelig fra:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11674455#section=Safety-and-Hazards>.

66. ChemicalBook. 1-Butyl-3methylimidazolium acetate [Internett]. u.å; 2017 [Hentet 28.03.2020]. Tilgjengelig fra:

https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0482660.htm.

8. Appendiks

Vedlegg 1 – Kjemiske og fysiske egenskaper, faresymboler samt H- og P-setninger av kjemikalier

En oversikt over klassifisering og merking av kjemikalier er beskrevet ved hjelp av GHS (globalt harmonisert system). GHS inneholder kriterier for klassifisering av helse-, fysiske og miljømessige farer og i tillegg hvilken informasjon som skal inkluderes på etiketter på farlige kjemikalier og sikkerhetsdatablad (30).

Under viser alle kjemikalier som ble benyttet i dette arbeidet. Alle kjemikaliene ble beskrevet med kjemiske og fysiske egenskaper. Samtidig ble faresymbolene og H- og P-setninger henvist.

Curcumin (31)

Kjemisk formel: $C_{21}H_{20}O_6$

Molekylvekt (M_w): 368.37 g/mol

Farge/Form: Oransjegult, krystallpulver

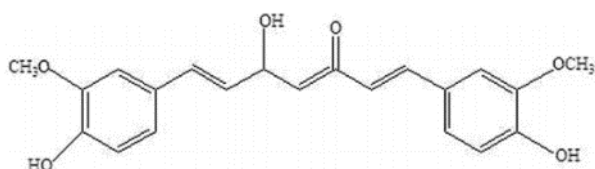
Smeltepunkt: 183 °C

Løselighet: Litt løselig, uløselig i kaldt vann, vann og eter, veldig løselig i etanol og eddiksyre.

Tetthet: 0.9348 g/cm³ ved 59 °F (15 °C)

Damptrykk: $3.08 \cdot 10^{-12}$ mm Hg ved 25 °C

Kjemisk struktur (1):



Faresymboler:**H-setninger:**

H304, H317 og H412

P-setninger:

P261, P272, P273, P280, P301 + P310, P302 + P352, P321, P331, P333 + P313, P363, P405 og P501

Ionebyttet vann (32)

Kjemisk formel: H₂O

Molekylvekt: 18.016 g/mol

Farge/fysisk beskrivelse: Fargeløs væske og klar, giftfri væske.

Kokepunkt: 212 °F (100 °C) ved 750 mm Hg

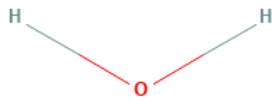
Smeltepunkt: 32 °F (0 °C)

Løselighet: Fullstendig blandbar, løser opp en viss mengde nesten hvert faststoff eller gass det kommer i kontakt med. Veldig løselig i etanol, metanol og aceton.

Tetthet: 0.9950 g/cm³ ved 77 °F (25 °C)

Viskositet:

- Dynamisk viskositet: 0.8949 mPa*s ved 25 °C
- Kinematisk viskositet: 0.8976 mPa*s ved 25 °C

Kjemisk struktur:**Faresymboler:**

Ikke klassifisert

H-setninger:

Ikke klassifisert

P-setninger:

Ikke klassifisert

Metanol (33)

Kjemisk formel: CH₃OH

Molekylvekt: 32.042 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Fargeløs væske med karakteristisk skarpt lukt.

Kokepunkt: 148.3 °F (64.7 °C) ved 760 mm Hg

Smeltepunkt: -144 °F (-97.8 °C)

Flammepunkt: 52 °F (11 °C)

Løselighet: ≥ 100 mg/mL ved 70 °F (21.1 °C). Vannløselighet lik 31.21 mol/L. Blandbar med vann både ved 20 og 25 °C, blandbar med etanol, eter, benzen og meste av organiske løsningsmidler og ketoner. Løselig i aceton og kloroform.

Tetthet: 0.792 g/cm³ ved 68 °F (20 °C)

Viskositet: 0.544 mPa*s ved 25 °C

Damptrykk: 100 mm Hg ved 70.2 °F (21.22 °C), 237.87 mm Hg ved 100 °F (37.78 °C), 127 mm Hg ved 77 °F (25 °C).

Kjemisk struktur (34):



Faresymboler (35):



H-setninger (35):

H225, H301, H311, H331 og H370

P-setninger (35):

P210, P233, P240, P241, P242, P243, P260, P261, P264, P270, P271, P280, P301 + P310, P302 + P352, P303 + P361 + P353, P304 + P340, P307 + P311, P311, P312, P321, P322, P330, P361, P363, P370 + P378, P403 + P233, P403 + P235, P405 og P501

Etanol (36)

Kjemisk formel: C₂H₆O

Molekylvekt: 46.07 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Tydelig fargeløs væske med en karakteristisk vinøs lukt og skarp smak.

Kokepunkt: 173.3 °F (78.5 °C) ved 760 mm Hg

Smeltepunkt: -174.4 °F (-114.1 °C)

Flammepunkt: 55 °F (12.78 °C)

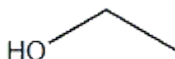
Løselighet: ≥ 100 mg/mL ved 73 °F (22.78 °C), ≥ 100 mg/mL ved 66 °F (18.89 °C), 1000 mg/mL ved 77 °F (25 °C). Vannløselighet lik 21,71 mol/L. Blandbar med dietyleter, aceton, kloroform, løselig i benzen.

Tetthet: 0.79 g/cm³ ved 68 °F (20 °C), 0.978 g/cm³ ved 81 °F (27.2 °C), 0.7893 g/cm³.

Viskositet: 1.074 mPa*s ved 25 °C.

Damptrykk: 40 mm Hg ved 66 °F (18.89 °C), 50 mm Hg ved 77 °F (25 °C), 30.6 mm Hg ved 77 °F (25 °C), 88.2 mm Hg ved 108 °F (42.2 °C).

Kjemisk struktur (37):



Faresymboler (38):



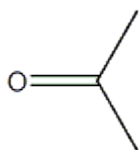
Flammable

H-setninger (38):

H225

P-setninger (38):

P210, P233, P240, P241, P242, P243, P280, P303 + P361+ P353 + P378, P403 + P235 og P501

Aceton (39)**Kjemisk formel:** C₃H₆O**Molekylvekt:** 58.08 g/mol**Farge/fysiske beskrivelser:** Fargeløs flyktig væske med karakteristisk lukt.**Kokepunkt:** 133 °F (56.1 °C) ved 760 mm Hg**Smeltepunkt:** -137 °F (-93.89 °C)**Flammepunkt:** 0 °F (-17.78 °C)**Løselighet:** ≥ 100 mg/mL ved 72 °F (22.2 °C). Vannløselighet lik 17.22 mol/L. Blandbar med vann, benzen, alkohol, dimetylformamid og eter.**Tetthet:** 0.791 g/cm³ ved 68 °F (20 °C)**Viskositet:** 0.32 mPa*s ved 20 °C, 0.27 mPa*s ved 40 °C**Damptrykk:** 180 mm Hg ved 68 °F (20 °C), 270 mm Hg ved 86 °F (30 °C), 231 mm Hg ved 25 °C.**Kjemisk struktur** (40):**Faresymboler** (41):

Flammable



Irritant

H-setninger (41):

H225, H319 og H336

P-setninger (41):

P210, P233, P240, P241, P242, P243, P261, P264, P271, P280, P303 + P361 + P353, P304 + P340, P305 + P351 + P338, P312, P337 + P313, P370 + P378, P403 + P233, P403 + P235, P405 og P501

Saltsyre (42)

Kjemisk formel: HCl

Molekylvekt: 36.46 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Fargeløs væske med en skarp lukt.

Kokepunkt: 123 °F (50.56 °C) ved 760 mmHg

Smeltepunkt: -174.6 °F (-114.78 °C)

Løselighet: 82.3 g/100 g ved 32 °F (0.00 °C). Løselig i vann og etanol.

Tetthet: 1.05 g/cm³ ved 59 °F (15 °C)

Viskositet: 0.405 mPa*s

Damptrykk: 413.6 mm Hg

Kjemisk struktur (43):

HCl

Faresymboler (44):**H-setninger (44):**

H314 og H331

P-setninger (44):

P260, P261, P264, P271, P280, P301 + P330 + P331, P303 + P361 + P353, P304 + P340, P305 + P351 + P338, P310, P311, P321, P363, P403 + P233, P405 og P501

Glyserol (45)

Kjemisk formel: C₃H₈O₃

Molekylvekt: 92.094 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Klar, fargeløs sirupaktig væske med ikke mer enn en svak karakteristisk lukt.

Kokepunkt: 554 °F (290 °C) ved 760 mm Hg

Smeltepunkt: 64 °F (17.78 °C)

Flammepunkt: 320 °F (160 °C)

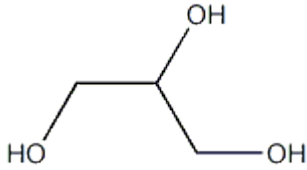
Løselighet: ≥ 100 mg/mL ved 64 °F (17.78 °C). Vannløselighet lik 10.86 mol/L. Blandbar med etanol. Litt løselig i dietyler, uløselig i benzen, karbontetraklorid, kloroform, karbondisulfid, petroleum eter, faste og flyktige oljer.

Tetthet: 1.261 g/cm³ ved 68 °F (20 °C)

Viskositet: 954 mPa*s ved 25 °C

Damptrykk: 0.0025 mm Hg ved 122 °F (50 °C), 40 mm Hg ved 388 °F (197.78 °C)

Kjemisk struktur (46):



Faresymboler (46):



H-setninger (46):

H320, H225, H302 + H312 +H332, H315 og H319

P-setninger (46):

P264, P305 + P351 + P338 + P337, P313, P280, P337, P313, P210, P261, P280, P305 + P351 + P338, P370 + P378 og P403 + P235

Etylenglykol (47)

Kjemisk formel: C₂H₆O₂

Molekylvekt: 62.07 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Klar, fargeløs sirupaktig væske.

Kokepunkt: 387.7 °F (197.2 °C) ved 760 mm Hg

Smeltepunkt: 9 °F (-12.78 °C)

Flammepunkt: 232 °F (111.1 °C)

Løselighet: ≥ 100 mg/mL ved 63.5 °F (17.22 °C). Vannløselighet lik 16.11 mol/L. Blandbar med vann. Blandbar med lavere alifatiske alkoholer, glyserol, eddiksyre, aceton og liknende ketoner, aldehyder, pyridin og liknende kulltjærebaser. Littløselig i eter (1:200). Praktisk uløselig i benzen, dets homologer, klorerte hydrokarboner, petroleumeter, oljer.

Tetthet: 1.115 g/cm³ ved 68 °F (20 °C)

Viskositet: 1.61 mPa*s ved 25 °C

Damptrykk: 0.06 mm Hg ved 68 °F (20 °C), 1 mm Hg ved 127.4 °F (52.78 °C)

Kjemisk struktur (48):



Faresymboler (49):



H-setninger (49):

H302

P-setninger (49):

P264, P270, P301 + P312, P330 og P501

Natriumklorid (50)

Kjemisk formel: NaCl

Molekylvekt: 58.44 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Fargeløs, gjennomsiktig krystall eller hvitt, krystallinsk pulver.

Kokepunkt: 2575 °F (1412.78 °C) ved 750 mm Hg

Smeltepunkt: 1474 °F (801.1 °C)

Løselighet: ≥ 100 mg/mL ved 68 °F (20 °C), 36.0 g/100 g av vann ved 25 °C. Litt løselig i etanol.

Tetthet: 2.165 g/cm³ ved 77 °F (25 °C)

Viskositet: 1.93 mPa*s

Damptrykk: 1 mm Hg ved 1589 °F (865 °C)

Kjemisk struktur (50):



Faresymboler (51):



Irritant

H-setninger (51):

H319

P-setninger (51):

P264, P280, P305 + P351 + P338 og PP337 + P313

Natriumacetat (52)

Kjemisk formel: C₂H₃NaO₂

Molekylvekt: 82.04 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Tørt, hvitt, luktfritt, kornet og hygroskopisk pulver

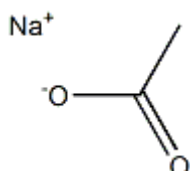
Smeltepunkt: 615.2 °F (324 °C)

Flammepunkt: > 482 °F (>250 °C)

Løselighet: Løselighet i vann er lik 1 g/ml. Litt løselig i alkohol. Uløselig i eter.

Tetthet: 1.528 g/cm³

Kjemisk struktur (53):



Faresymbol (53):



Corrosive

H-setninger (53):

H303

P-setninger (53):

Ikke klassifisert

Metyldietanolamin (54)

Kjemisk formel: C₅H₁₃NO₂

Molekylvekt: 119.16 g/mol

Farge/fysiske beskrivelser: Fargeløs væske med karakteristisk lukt.

Kokepunkt: 477 °F (247.22 °C) ved 760 mm Hg

Smeltepunkt: -6 °F (-21.2 °C)

Flammepunkt: 260 °F (126.67 °C)

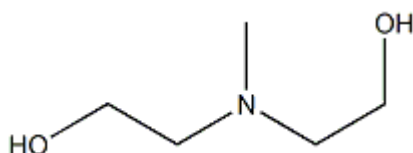
Løselighet: Veldig løselig. Vannløselighet lik 8.39 mol/L. Blandbar med vann og benzen.
Veldig løselig med vann.

Tetthet: 1.0377 g/cm³ ved 68 °F (20 °C)

Viskositet: 101 mPa*s ved 20 °C

Damptrykk: < 0.01 mm Hg ved 68 °F (20 °C)

Kjemisk struktur (55):



Faresymboler (56):



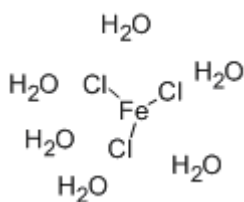
Irritant

H-setninger (56):

H319

P-setninger (56):

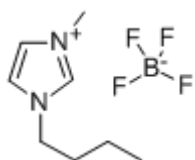
P264, P280, P305 + P351 + P338 og P337 + P313

Jern (III) klorid heksahydrat (57)**Kjemisk formel:** $\text{Cl}_3\text{FeH}_{12}\text{O}_6$ **Molekylvekt:** 270.29 g/mol**Farge/form:** Rensede og gulbrune klumper**Smeltepunkt:** 37 °C**Kokepunkt:** 280-285 °C**Flammepunkt:** 280-285 °C**Løselighet:** Vannløselighet er lik 920 g/L ved 20 °C**Damptrykk:** 1 mm Hg ved 194 °C**Kjemisk struktur (57):****Faresymboler (57):****H-setninger (57):**

H290, H302, H315 H314 og H318

P-setninger (57):

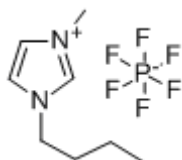
P280, P309, P310, P305 + P351 + P338

1-Butyl-3-metylimidazolium tetrafluorborat ([Bmim]BF₄) (58)**Kjemisk formel:** C₈H₁₅BF₄N₂**Molekylvekt:** 226.02 g/mol**Form/farge:** Viskøs væske, klar gul-oransje**Smeltepunkt:** -71 °C**Flammepunkt:** 288 °C**Tetthet:** 1.21 g/cm³ ved 20 °C**Løselighet:** Blandbart med aceton, acetonitril, etylacetat, isopropylalkohol og metylenklorid.
Ikke blandbar med heksan, toluen og vann.**Kjemisk struktur (58):****Faresymboler (59):****H-setninger (59):**

H301, H315, H319, H335 og H411

P-setninger (59):

P261, P264, P270, P271, P273, P280, P301 + P310, P302 + P352, P304 + P340, P305 + P351 + P338, P312, P321, P330, P332 + P313, P337 + P313, P362, P391, P403 + P233, P405 og P501

1-Butyl-3-metylimidazolium heksafluorofosfat ([Bmim]PF₆) (60)**Kjemisk formel:** C₈H₁₅F₆N₂P**Molekylvekt:** 284.18 g/mol**Form/farge:** Viskøs væske, fargeløs til blek gul**Kokepunkt:** > 340 °C**Smeltepunkt:** 6.5 °C**Flammepunkt:** > 350 °C**Tetthet:** 1.38 g/cm³ ved 20 °C**Løselighet:** Blandbar med diklormetan, kloroform, etylacetat. Ikke blandbar med vann, dietyleter og heksan.**Kjemisk struktur (60):****Faresymboler (61):****H-setninger (61):**

H315, H319 og H335

P-setninger (61):

P261, P264, P271, P280, P302 + P352, P304 + P340, P305 + P351 + P338, P312, P321, P332 + P313, P337 + P313, P362, P403 + P233, P405 og P501

1-Butyl-3-metylimidazoliumklorid ([Bmim]Cl) (62)

Kjemisk formel: C₈H₁₅ClN₂

Molekylvekt: 174.67 g/mol

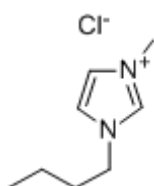
Smeltepunkt: 70 °C

Flammepunkt: 192 °C

Tetthet: 1.08 g/cm³

Form/farge: Masse, krem til gul

Løselighet: Løselig i aceton, acetonitril, varmt etylacetat, isopropylalkohol, metylenklorid og metanol. Uløselig i vann, heksan og toluen.

Kjemisk struktur (62):**Faresymboler (63):**

H-setninger (63):

H301, H315, H319, H320, H373, H401, H411

P-setninger (63):

P260, P264, P270, P273, P280, P301 + P310, P302 + P352, P305 + P351 + P338, P314, P321, P330, P332 + P313, P337 + P313, P362, P391, P405 og P501

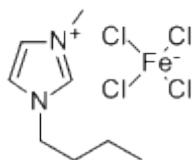
1-Butyl-3-metylimidazolium tetraklorferrat ([Bmim]FeCl₄) (64)

Kjemisk formel: C₈H₁₅Cl₄FeN₂

Molekylvekt: 336.87 g/mol

Smeltepunkt: -11 °C

Tetthet: 1.38 g/cm³

Kjemisk struktur (64):**Faresymboler (65):****H-setninger (65):**

H315 og H319

P-setninger (65):

P264, P280, P302 + P352, P305 + P351 P 338, P321, P332 + P313, P337 + P313 og P362

1-Butyl-3-metylmetylimidazolium ([Bmim]CH₃COO) (66)

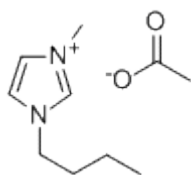
Kjemisk formel: C₁₀H₁₈N₂O₂

Molekylvekt: 198.26 g/mol

Smeltepunkt: -20 °C

Flammepunkt: 153 °C

Tetthet: 1.05 g/cm³

Kjemisk struktur (66):**Faresymboler:**

Ikke klassifisert

H-setninger:

Ikke klassifisert

P-setninger:

Ikke klassifisert

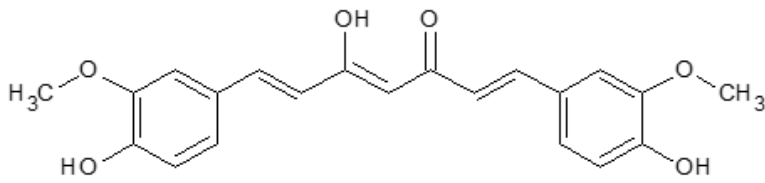
Metyl-dietanolamin tetraklorferrat ([MDEA]Cl**Kjemisk formel:** $C_5H_{13}NO_2Cl$ **Molekylvekt:** 154.61 g/mol**Fysiske egenskaper/faresymboler/H- og P-setninger:**

Ikke klassifisert

Metyl-dietanolaminklorid ([MDEA]FeCl₄**Kjemisk formel:** $C_5H_{13}Cl_4FeNO_2$ **Molekylvekt:** 316.81 g/mol**Fysiske egenskaper/faresymboler/H- og P-setninger:**

Ikke klassifisert

Vedlegg 2 – Kjemiske strukturer av curcuminoider

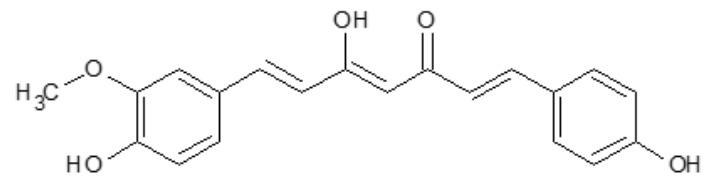


Diferuloylmetan (Curcumin I)

Kjemisk formel: $C_{21}H_{20}O_6$

Molekylvekt: 368 g/mol

77 %

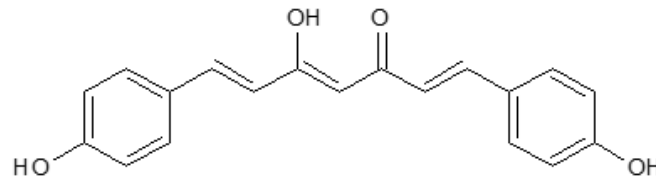


Demetoksyscurcumin (Curcumin II)

Kjemisk formel: $C_{20}H_{18}O_5$

Molekylvekt: 338 g/mol

17 %



Bisdemetoksyscurcumin (Curcumin II)

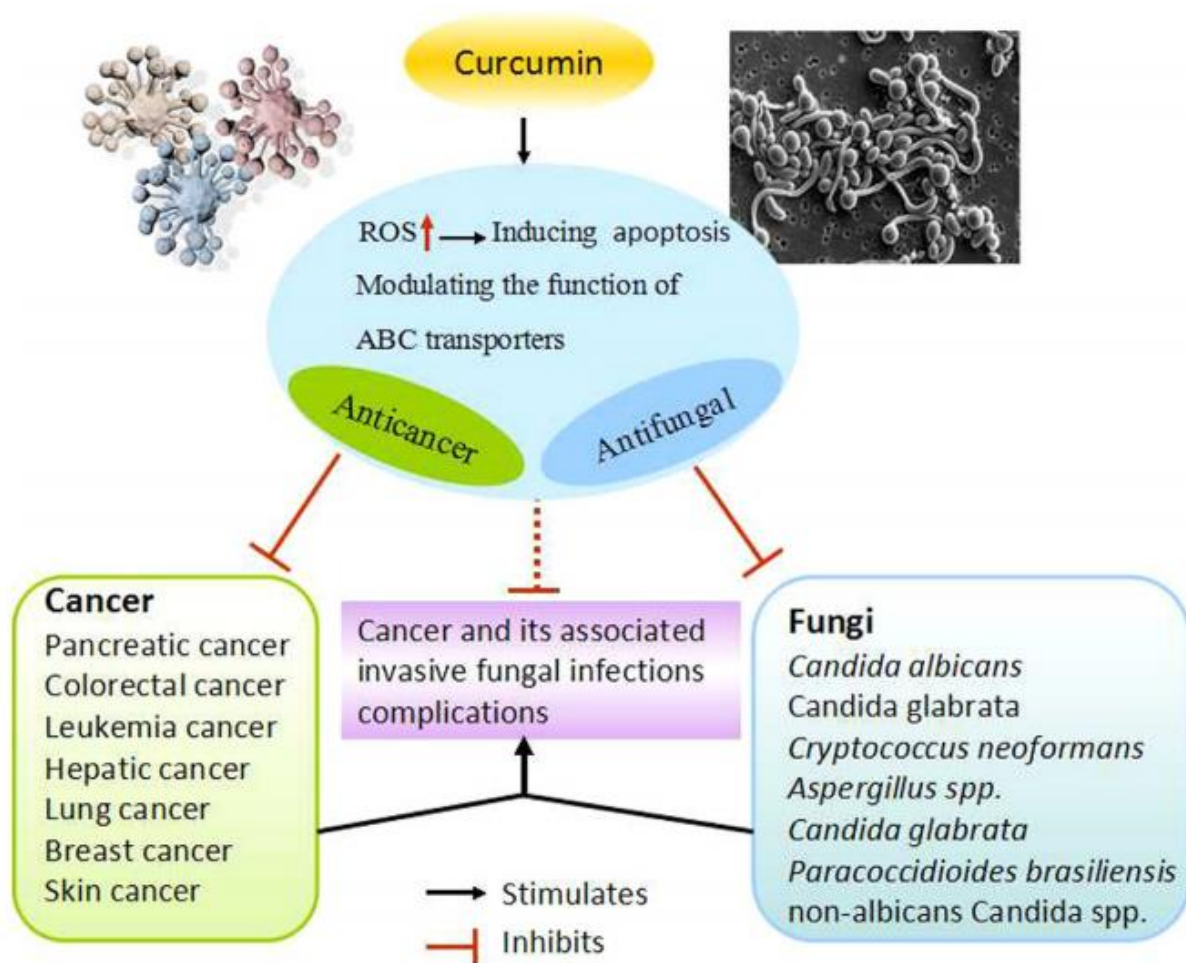
Kjemisk formel: $C_{19}H_{16}O_4$

Molekylvekt: 308 g/mol

3 %

Figur 41: Kjemiske strukturer av curcuminoider (1) (3).

Vedlegg 3 – CCM med sine farmakologiske aktiviteter slik som anti-cancer (kreftdempende) og soppdrepende

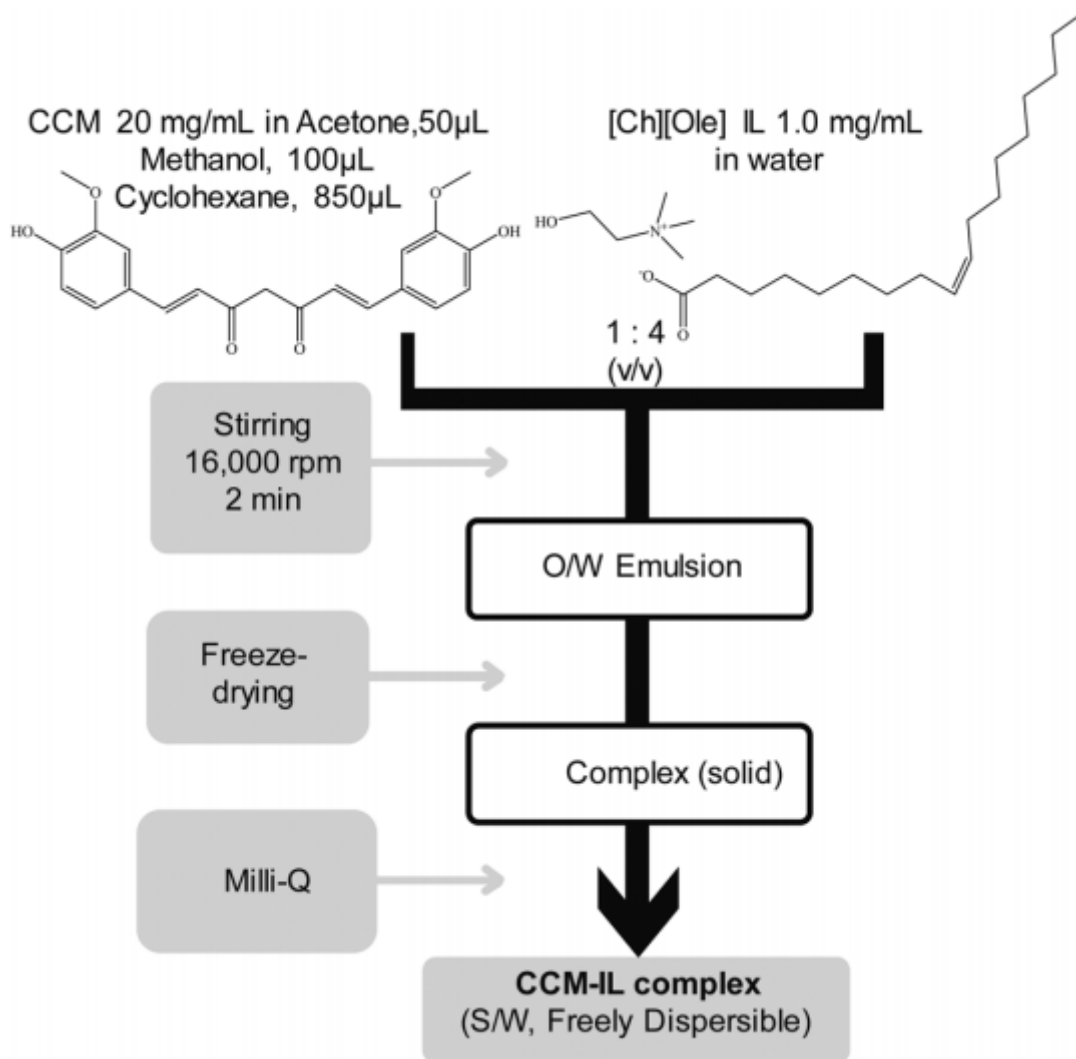


Figur 42: CCM med sine farmakologiske aktiviteter slik som anti-cancer og soppdrepende aktiviteter (1).

Vedlegg 4 – Viktigste anti-cancer egenskaper til CCM ved hindring av kreftutvikling (karsinogenese)

Tabell 7: Viktigste anti-cancer egenskaper til CCM ved hindring av kreftutvikling (1).

Anticancer properties	Targeted pathways or tumour growth-related molecular targets	Type of cancer
Inducing cell apoptosis	Bcl-2, Bcl-xL, IAP, COX-2, NF- κ B, activator protein-1 and Akt \downarrow Bax, cytochrome c, cleavage of caspases, PARP, reactive oxygen species, p53, JNK and GADD \uparrow	Hepatic, lung, colorectal, and bladder
Inhibiting cell proliferation	EGFR, Cyclins, Cdks, eNOS, NO, and activity of telomerase \downarrow cell-cycle arrest at G2 or M phases \uparrow	Pancreatic, lung, and breast
Regulating cell metastasis	MMP-2 and MMP-9 \downarrow , TIMP1 and TIMP4 \uparrow	Breast
Anti-Angiogenesis	VEGF, b-FGF, EGF, MMP-2, MMP-9, IL-8, HIF-1, and VEGFR2 \downarrow	Colorectal, breast, Leukaemia, pancreatic, and hepatic
Anti-oxidant/pro-oxidant	reactive oxygen species \downarrow/\uparrow , HO-1 \uparrow/\downarrow	Breast and hepatic
Anti-cell adhesion, motility and invasion	β -catenin, E-cadherin, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, E-selectin, α 6 β 4 integrin, HLJ1, and visfatin \downarrow	Breast, Colorectal, lung, hepatic and pancreatic

Vedlegg 5 – Fremstilling av CCM-IL kompleks

Figur 43: Fremstilling av CCM- IL kompleks ved å benytte kolin som kation og oljesyre som anion (2).

Vedlegg 6 – De 12 prinsippene i grønn kjemi

1. **Prevensjon** – Det er bedre å forhindre avfall/biprodukter enn å behandle eller rydde opp i avfall etter at det er opprettet
2. **Atomøkonomi** – Syntetiske metoder bør utformes for å maksimere inkorporering av alle materialer som benyttes i prosessen i sluttproduktet.
3. **Mindre farlige kjemiske synteser** – Der det er praktisk mulig, bør syntetiske metoder utformes for å benytte og generere stoffer som har liten eller ingen giftighet for menneskers helse og miljø.
4. **Design tryggere kjemikalier** – Kjemiske produkter skal utformes for å påvirke ønsket funksjon samtidig som de reduserer giftigheten,
5. **Tryggere løsningsmidler og hjelpestoffer** – Bruk av hjelpestoffer (løsningsmidler, separasjonsmidler, osv.). Bør gjøres unødvendig når det er mulig og uskyldig når det brukes.
6. **Design for energieffektivitet** - Energikrav til kjemiske prosesser bør anerkjennes for deres miljømessige og økonomiske virkninger og bør minimeres. Hvis mulig, bør syntetiske metoder utføres ved omgivelsestemperatur og trykk.
7. **Bruk av fornybare råvarer** – En råvare eller råstoff bør være fornybar i stedet for å tømme når det er teknisk og økonomisk praktisk mulig.
8. **Reduserer derivater** – Unødvendig derivatisering (bruk av blokkeringsgrupper, beskyttelse / avbeskyttelse, midlertidig modifisering av fysiske / kjemiske prosesser) bør minimeres eller unngås om mulig, fordi slike trinn krever ytterligere reagenser og kan generere avfall.
9. **Katalyse** – Katalytiske reagenser (så selektive som mulig) er overlegne støkiometriske reagenser.
10. **Design for degradasjon** – Kjemiske produkter skal utformes slik at de etter endt funksjon brytes ned i uskyldige nedbrytningsprodukter og ikke vedvarer i miljøet.
11. **Analyse i sanntid for forebygging av forurensing** – Analysemetoder må videreutvikles for å muliggjøre overvåking og kontroll i sanntid i prosessen før dannelse av farlige stoffer.
12. **Iboende tryggere kjemi for forebygging av forurensing** – Stoffer og form av et stoff som benyttes i en kjemisk prosess, bør velges for å minimere potensialet for kjemiske ulykker, inkludert utslipp, eksplosjoner og branner.

Vedlegg 7 – Målt absorbans mot en rekke ulike konsentrasjoner av CCM i etanol og CCM i etylenglykol

Tabell 8: Målt absorbans mot en rekke ulike konsentrasjoner av CCM i etanol og CCM i etylenglykol.

Løsningsmiddel	Vektprosent av CCM (%)	Konsentrasjon (wt %)	Absorbans (A)
Etanol	0.1000	0.000398	0.775
	0.2000	0.000799	1.090
	0.3000	0.001155	1.625
	0.4000	0.001590	2.166
	0.5000	0.002000	2.532
Etylenglykol	0.0100	0.000394	0.414
	0.0250	0.000794	0.962
	0.0500	0.001198	1.853
	0.0750	0.001402	2.230
	0.1000	0.001603	2.596