Spektrometrija masa kompleksa srebra(I) sa Schiffovim bazama

Božić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

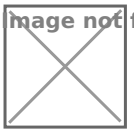
2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:941868

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

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

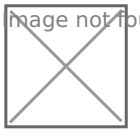


Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository







SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Medicinska kemija

Marko Božić

Spektrometrija masa kompleksa srebra(I) sa Schiffovim bazama

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Medicinska kemija

Marko Božić

Spektrometrija masa kompleksa srebra(I) sa Schiffovim bazama

Diplomski rad

Mentor rada: Prof. dr. sc. Dražen Vikić-Topić
Komentor: Dr. sc. Sunčica Roca

Rijeka, 2018.

Diplomski rad obranjen je dana 27. rujna 2018. godine
pred povjerenstvom:

1. Izv. prof. dr. sc. Dean Marković

2. Doc. dr. sc. Karlo Wittine

3. Prof. dr. sc. Dražen Vikić-Topić

Rad ima 45 stranica, 21 + D20 slika, 2 tablice i 21 literaturni navod.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Draženu Vikić-Topiću na uloženom trudu, razumijevanju i korisnim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem komentorici dr. sc. Sunčici Roci na uloženom trudu, razumijevanju, konstruktivnim primjedbama i brojnim savjetima.

Veliko hvala i izv. prof. dr. sc. Dajani Gašo Sokač i doc. dr. sc. Valentini Bušić na pomoći pri sintezi istraživanih liganada.

Zahvaljujem *Željki Peršurić, mag.nutr. i Lidiji Brkljačić, dipl. inž. na uloženom trudu pri snimanju spektara spektrometrije masa.*

Zahvaljujem se svim članovima Centra za NMR Instituta Ruđer Bošković.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su bili uz mene tijekom mog studija.

Marko

Sažetak

Reakcijom razrijeđene octene kiseline i *para*-nitrofenilhidrazina s *para*-metoksiacetofenonom, odnosno s *para*-nitrobenzaldehidom u molarnom omjeru 1 : 1 priređena su dva nova derivata hidrazina, $C_{13}H_{10}N_4O_4$ i $C_{15}H_{15}N_3O_3$. Pripravljeni spojevi identificirani su pomoću elementne analize, dok je njihova struktura u otopini okarakterizirana 1D i 2D tehnikama spektroskopije NMR (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N). Reakcijom srebrova(I) nitrata s pripravljenim ligandima istražen je utjecaj različitih otapala (DMSO-d_6, CD_3CN-d_3, $CDCl_3$-d) na vezanje liganda i metala u omjeru 1:1, [($AgL(NO_3)$]. Koncentracijskim titracijama praćenima snimanjem ^{1}H NMR spektara uzoraka istražen je množinski omjer vezanja te mjesto koordinacije liganda na metal. Pripravljeni kompleksi okarakterizirani su ^{1}H i ^{1}H-^{15}N HMBC tehnikama NMR te spektrometrijom masa (ESI–MS).

Ključne riječi: metoksiacetofenon / nitrobenzaldehid / nitrofenilhidrazin / spektroskopija NMR / spektrometrija masa / srebrov(I) ion

Abstract

Two new hydrazine derivatives, $C_{13}H_{10}N_4O_4$ and $C_{15}H_{15}N_3O_3$ were prepared by diluting acetic acid and para-nitrophenylhydrazine with para-methoxyacetophenone or para-nitrobenzaldehyde in a molar ratio of 1:1. The prepared compounds were identified by elemental analysis, while their structure in the solution was characterized by 1D and 2D NMR spectroscopy techniques (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N). Different solvents effects on ligand and metal binding at molar ratio 1:1 [($AgL(NO_3)$), were investigated with the reaction of silver(I) nitrate with prepared ligands (DMSO-d_6, CD_3CN-d_3, $CDCl_3$-d). Concentration titrations followed by the ^{1}H NMR spectra of the samples investigated the multivalent binding ratio and the ligand coordination site on the metal. The prepared complexes were characterized by ^{1}H and ^{1}H-^{15}N HMBC NMR techniques and mass spectrometry (ESI-MS).

Key words: mass spectrometry / methoxyacetophenone / nitrobenzaldehyde / nitrophenylhydrazine / silver (I) ion / spectroscopy NMR

Sadržaj

1. Uvod 2

1.1. Schiffove baze (imini) 2

1.1.1. Hidrazoni 4

1.2. Srebro i njegova upotreba 6

1.3. Kompleksi srebra(I) sa Schiffovim bazama i hidrazonima 8

1.4. Spektroskopija NMR 10

1.5. Spektrometrija masa 11

2. Cilj rada 14

3. Materijali i metode 15

3.1. Kemikalije 15

3.2. Priprava liganada 15

3.2.1. (*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil) hidrazon (**L1**) 15

3.2.2. (*E*)–1–(4–nitrobenziliden)–2–(4–nitrofenil)hidrazon (**L2**) 15

3.3. Priprava kompleksa sa srebrovim(I) nitratom 16

3.4. Spektroskopija NMR 17

3.5. Spektrometrija masa 18

4. Rezultati 19

4.1. (*E*)–1–(4–nitrobenziliden)–2–(4–nitrofenil)hidrazon (**L1**) 19

4.2. (*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (**L2**) 19

4.3. Kompleks **K1-11** (**L1** : Ag = 1 : 1) 20

4.4. Kompleks **K2-11** (**L2** : Ag = 1 : 1) 20

5. Rasprava 21

6. Zaključak 32

7. Literatura 34

8.Dodatak 36

8.1. Spektri NMR 36

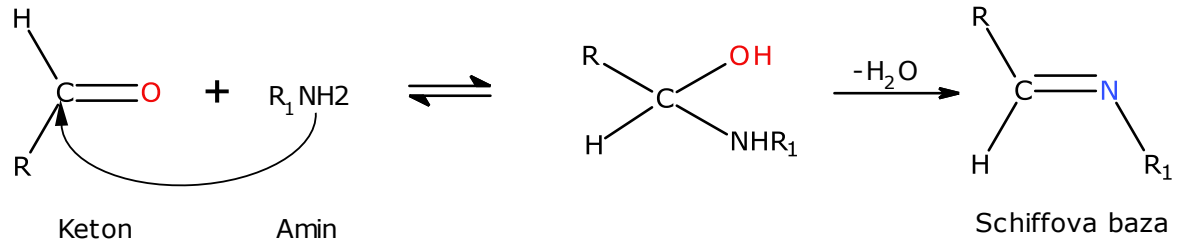
8.2. Spektri spektrometrije masa 42

9. Životopis 48

1. Uvod

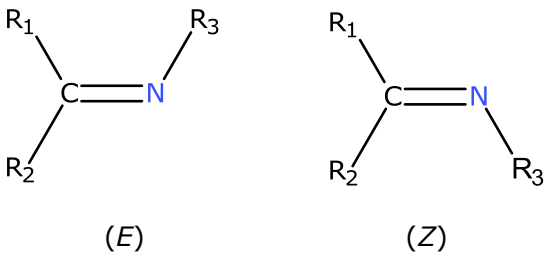
1.1. Schiffove baze (imini)

Imin je spoj nastao sintezom primarnih amina s karbonilnim skupinama aldehida ili ketona (Slika 1). Prvi je takvu sintezu napravio njemački kemičar Hugo Schiff te se njemu u čast još nazivaju i Schiffove baze.



Slika 1. *Prikaz sinteze Schiffovih baza.*

Ovisno o supstituentima na karbonilnoj i aminskoj skupini stabilnost Schiffovih baza vrlo je raznolika (Slika 2). Schiffove baze s aromatskim supstituentima mnogo su stabilnije. Za sintezu određenih Schiffovih baza neophodna je uporaba bezvodnih otapala jer su jako podložne hidrolizi te je svu nastalu vodu u reakciji potrebno uklanjati. Osim izrazito nestabilnih Schiffovih baza postoje i one izrazito stabilne koje mogu prekristalizirati iz vode. Schiffove baze nastaju lakše iz aldehida nego iz odgovarajućih ketona jer su aldehidi reaktivniji i imaju manje steričke smetnje. Sinteza Schiffovih baza odvija se i u živim organizmima kao međuprodukt u enzimski kataliziranim reakcijama.[1]

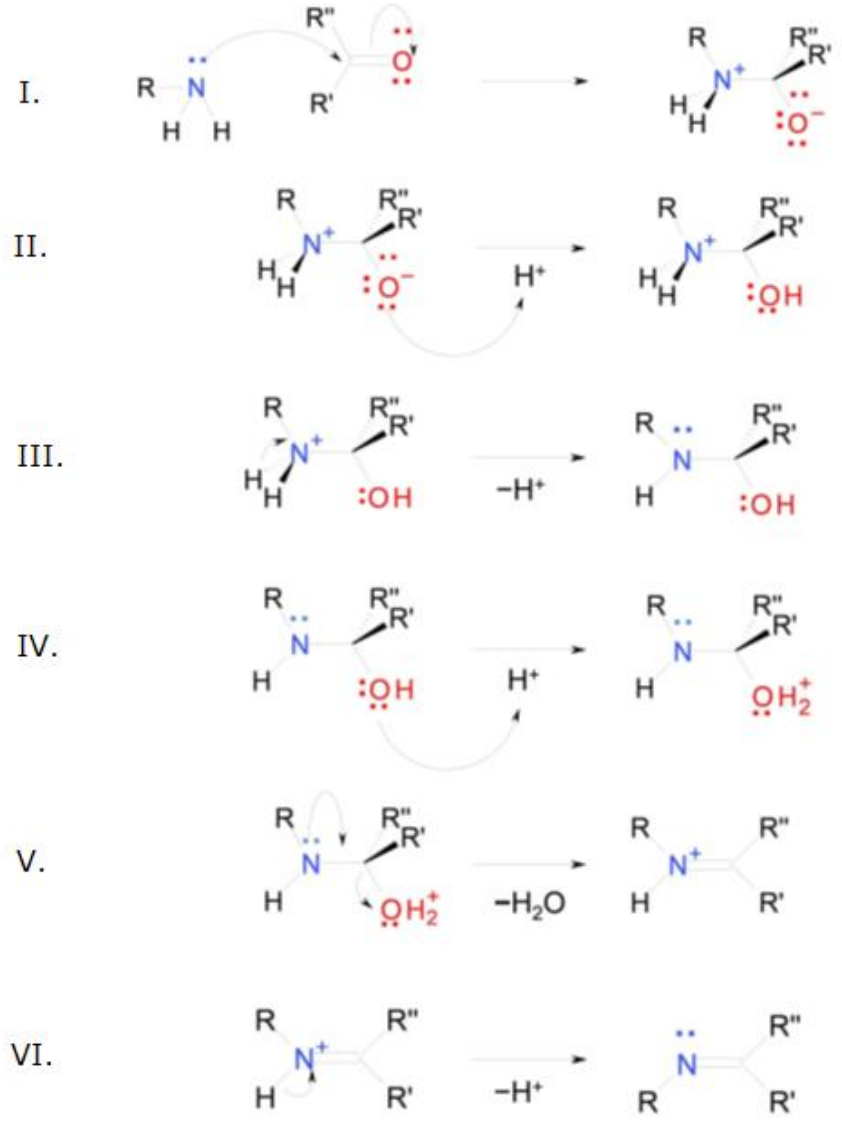


(R_1 = H, alkil, aril; R_2 i R_3 = alkil, aril)

Slika 2. *Prikaz Z i E izomera Schiffove baze.*

Jedna od najvažnijih karakteristika Schiffovih baza je vrlo lako stvaranje kompleksa s metalima. Kompleksi metala sa Schiffovim bazama važni su za biokemiju, biomedicinu, supramolekularnu kemiju, katalizu i znanost o materijalima, procesima odvajanja i inkapsuliranja, te stvaranja spojeva s neobičnim svojstvima i strukturama. Schiffove baze također služe kao osnova za sintezu različitih heterocikličkih spojeva.[2]

Mehanizam nastanka Schiffovih baza možemo podijeliti u šest koraka (Slika 3). Umjereno kiseli uvjeti potrebni su za provođenje ove reakcije kako bi se protonirala hidroksilna skupina. Prevelika kiselost smanjuje nukleofilnost dušika primarnog amina te usporava deprotonaciju dušika.

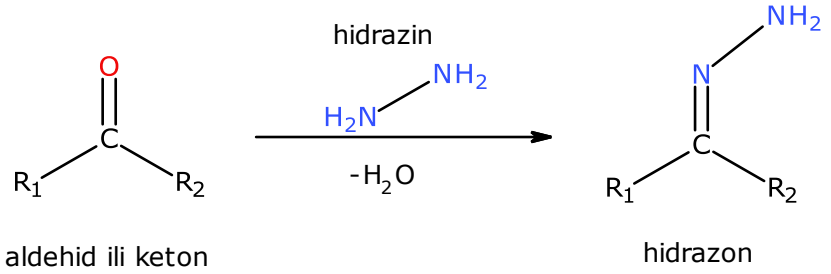


Slika 3. *Shematski prikaz mehanizma nastanka Schiffovih baza.*

U prvom koraku dolazi do nukleofilnog napada dušika iz amina na karbonilni ugljik. U drugom koraku dolazi do protonacije enolata. U trećem deprotonacije aminskog dušika. U četvrtom koraku dolazi do protonacije hidroksilne skupine koje se zatim u petom koraku eliminira u obliku molekule vode. U šestom koraku se provodi deprotonacije iminskog dušika što dovodi do nastajanja Schiffove baze.[3]

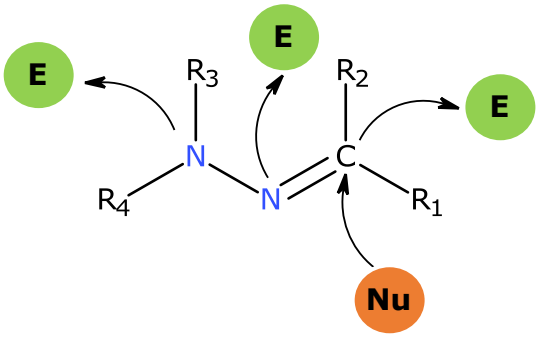
1.1.1. Hidrazoni

Hidrazoni su organski spojevi koji nastaju sintezom aldehida ili ketona s hidrazinom (Slika 5)[4]. Zbog jednostavnog načina sinteze i njihove hidrolitičke stabilnosti hidrazoni su pogodni za proučavanje. Najviše se koriste u dizajnu lijekova te u sintezi hidrocikličkih supstanci. Zbog svojstva da reagiraju s metalnim ionima, hidrazoni su pogodni za upotrebu kao ligandi u kompleksima.



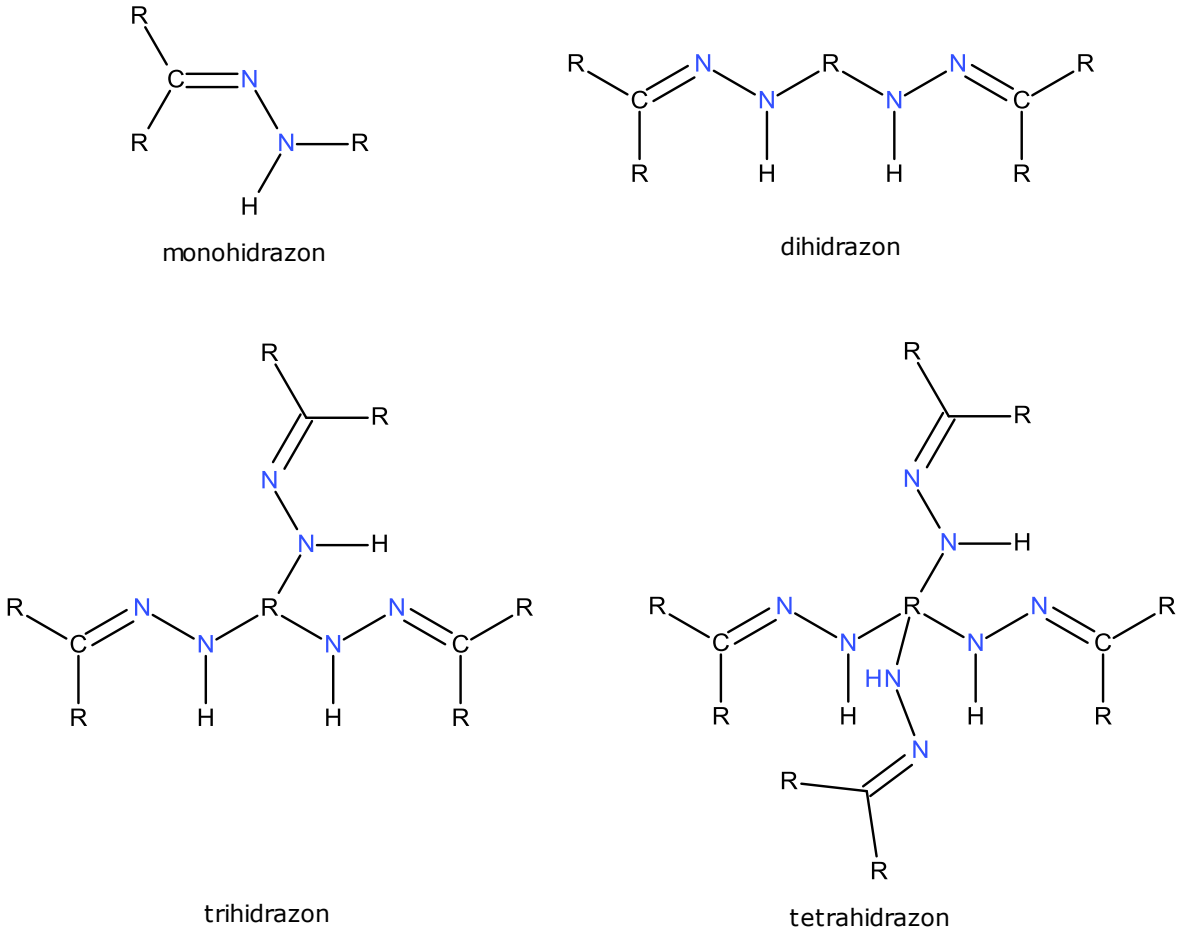
Slika 4. *Prikaz sinteze hidrazona*

Osnovna struktura hidrazona sastoji se od iminskog i hidrazinskog atoma dušika. C=N dvostruka veza konjugirana je sa slobodnim elektronskim parom. Hidrazinski dušik je reaktivniji od iminskog, iako oba imaju nukleofilna svojstva (Nu). Atom ugljika ima i nukleofilna (Nu) i elektrofilna (E) svojstva. Zbog svog svojstva da može reagirati s nukleofilima i elektrofilima, hidrazoni se često koriste u organskim sintezama (Slika 5). Hidrazoni pokazuju antimikrobno i antivirusno djelovanje. Dodavanjem dodatnih funkcionalnih skupina širi se područje njihove primjene. Upravo iz tog razloga vrlo su zanimljivi za upotrebu u medicinske i biotehnološke svrhe. U kompleksima sa srebrom imaju još širi spektar djelovanja te lakše prolaze staničnu membranu što je jako važno za njihovu ulogu potencijalnog lijeka.[5]



Slika 5. *Shematski prikaz aktivnih centara hidrazona.*

Reguliranjem omjera hidrazina ili njegovih derivata u odnosu na monokarbonilne aldehide/ketone možemo dobiti monohidrazone, dihidrazone, trihidrazone i tetrahidrazone (Slika 6).



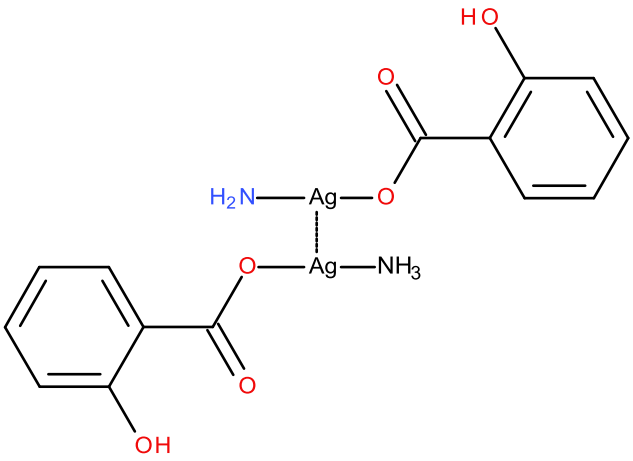
Slika 6. *Prikaz strukture mono- di-, tri- i tetrahidrazona.*

U slučaju sinteze u omjeru jedna molekula hidrazina naspram jedne molekule aldehida ili ketona nastaju monohidrazoni. Kako bi dobili dihidrazone u sintezu s hidrazinom moramo uvesti dvije molekule monokarbonilnog aldehida/ketona ili jednu molekulu s dva karbonilna ugljika. Za dobivanje trihidrazona ili tetrahidrazona potrebno je tri odnosno četiri molekule monokarbonilnog aldehida ili ketona.[6]

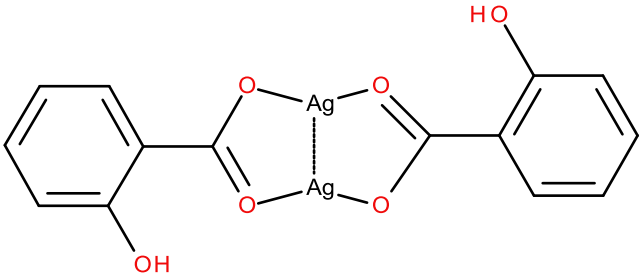
1.2. Srebro i njegova upotreba

Srebro je kemijski inertan plemeniti metal koji se lako kuje, razvlači u listiće i izvlači u žicu. Otporan je na koroziju pa je popularan pri izradi vodiča u elektrotehnici. To je metal s najboljom električnom i toplinskom vodljivošću, a pokazuje i veliku refleksivnost, pogotovo u području IR zračenja i vidljivog dijela spektra. Elektronska konfiguracija srebra je $[Kr]4d^{10}5s^{1}$. U prirodi dolazi u elementarnom stanju, ali ga najčešće nalazimo u slitinama zajedno s bakrom, cinkom i niklom. Najveće količine slitina srebra koriste se za izradu novca, nakita i pribora za jelo. Srebro samo po sebi nije otrovno, ali njegove soli jesu. Soli srebra koriste se u zubarstvu za proizvodnju amalgamskih plombi, u kemiji za proizvodnju kemijski otpornog posuđa te kao katalizatori. Srebro u svojim važnijim spojevima ima oksidacijski broj I, a u slabije zastupljenim spojevima ima više oksidacijske brojeve (II, III, IV). Spojevi s višim oksidacijskim brojevima su jaki oksidansi i prilično se teško dobivaju.[7]

Antimikrobna svojstva srebra(I) poznata su još od vremena Egipta i antičke Grčke i od tada se i koriste u liječenju. Njihova primjena istisnuta je otkrićem antibiotika sredinom prošlog stoljeća. Kompleksi sa srebrovog(I) iona su prisutni danas u velikom broju antimikrobnih lijekova.[8] Primjena spojeva srebra(I) u medicini i biotehnologiji je u naglom porastu. Danas se smatra da je za antimikrobno djelovanje kompleksnih spojeva srebra najzaslužniji srebrov(I) ion, a da ligandi imaju ulogu prenositelja. Srebrovi(I) ioni imaju biocidna svojstva te za razliku od antibiotika srebrovi ioni imaju različite mehanizme djelovanja. Osim antimikrobnih učinaka spojevi srebrovog(I) iona imaju i antitumorske učinke (Slika 7).[9]



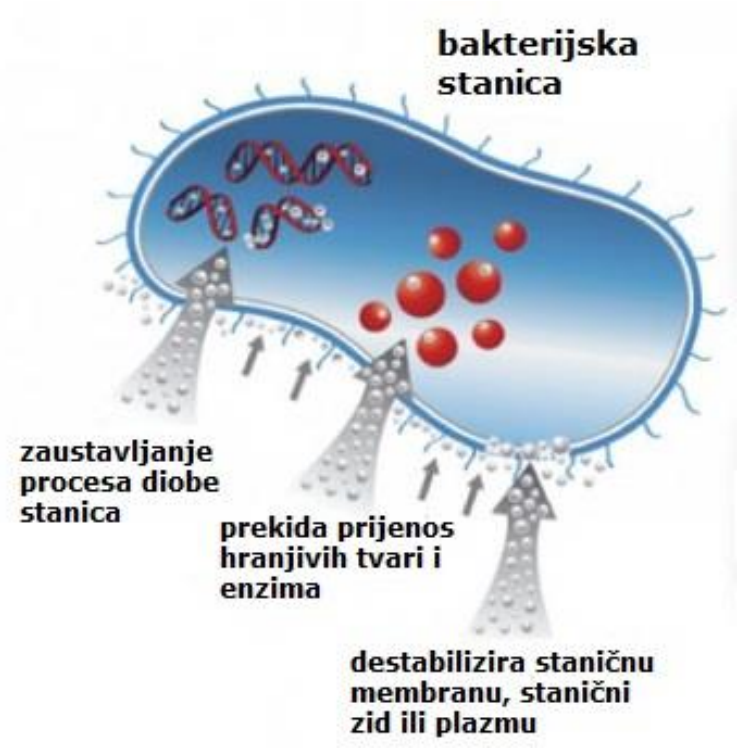
$[Ag_2(NH_3)_2(salH)_2]$



$[Ag_2(salH)_2]$

Slika 7. *Prikaz struktura kompleksa srebra(I) s antitumorskim djelovanjem.*

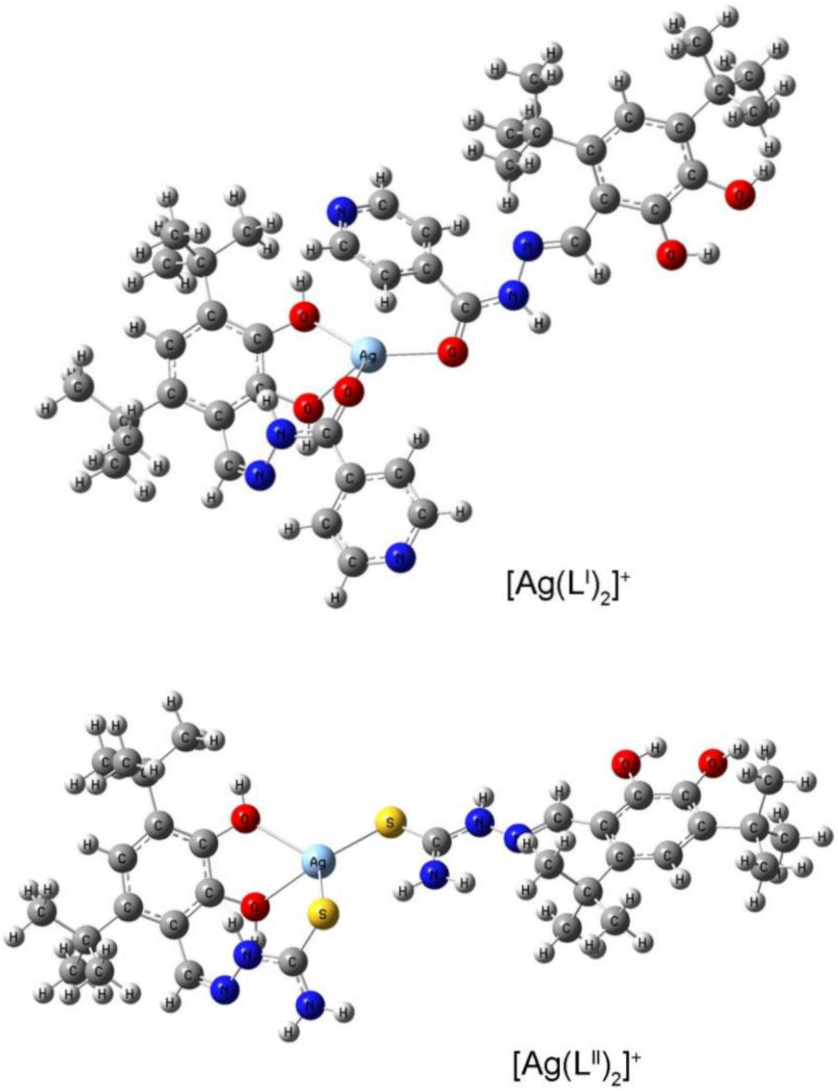
Posebno osjetljive na djelovanje srebrovih(I) kompleksa su sulfhidrilne skupine. One su osjetljive na denaturaciju, ali najosjetljivija enzimska mjesta za djelovanje srebrovih(I) iona su između citokroma b i a3. Za razliku od antibiotika srebrovi(I) ioni imaju i dodatna ciljna mjesta što se pokazalo vrlo korisnim u njihovom biološkom djelovanju. Bioaktivnost spoja je veća što brže ligand prodire u stanice jer tada srebrov(I) ion može brže doći do aktivnog mjesta. Kada ioni srebra(I) dopru do stanične stijenke oni je oštećuju te prolaze kroz nju do stanične membrane gdje se vežu za proteine. Vezanjem u membrani povećavaju njezinu propusnost kako za ione srebra(I) tako i za druge spojeve.[10.9] Ulaskom u stanicu, srebrovi(I) ioni mogu se vezati na RNK, DNK, enzime, proteine pri čemu inhibiraju diobu bakterijske stanice, rad enzima i mijenjaju ulogu proteina (Slika 8).[11,12]



Slika 8. *Mjesta napada srebrova(I) iona na bakterijsku stanicu.*

1.3. Kompleksi srebra(I) sa Schiffovim bazama i hidrazonima

Za razliku od antibiotika lijekovi sa srebrovim(I) kompleksima imaju puno manju mogućnost stvaranja otpornosti, širi spektar djelovanja (bakterije, kvasci i plijesni) te ih je puno lakše dozirati.[11] Derivati hidrazona i tiosemikarbazona imaju antimikrobno, antimalarijsko te antivirusno djelovanje. Srebrovi(I) kompleksi s hidrazonima pripravljeni kondenzacijom izonikotinoilhidrazida pokazuju antimikrobnu aktivnost veću od antituberkulotskog lijeka prve linije.[11] Provedena mikrobiološka istraživanja pokazuju da su srebrovi(I) kompleksi aktivniji od samih liganada. Pretpostavlja se da je razlog tome to što je lipofilnost kompleksa veća od one samog liganda pa brže ulazi u stanicu i brže dolazi do ciljnog mjesta. Testiran je učinak kompleksa $[Ag(L^{I})_2]NO_3$ i $[Ag(L^{II})_2]NO_3$ na Gram-negativnim i Gram-pozitivnim bakterijskim vrstama (Slika 9).[11]



Slika 9. *Koordinacijsko okruženje srebrova(I) iona kod kationa* $[Ag(L^I)_2]^+$ *i* $[Ag(L^{II})_2]^+$ *(L^I = 4,6-di-tert-butil-2,3-dihidroksibenzaldehid izonikotinoil hidrazon; L^{II} = 4,6-di-tert-butil-2,3-dihidroksibenzaldehid tiosemikarbazon).*

Rezultati istraživanja pokazuju da je inhibicija rasta bakterija veća nego kod nekih standardnih antibiotika. Rezultati farmakološkog pregleda koji karakteriziraju antifungalnu aktivnost spojeva protiv kvasaca i plijesni pokazuju da je najveća aktivnost kompleksa $[Ag(L^I)_2]NO_3$ slična aktivnosti koju pokazuje amfotericin B, antifungalni antibiotik širokog spektra.

S obzirom na sve veću rezistenciju današnjih mikroorganizama na postojeće antibiotike, pretpostavlja se da će u budućnosti lijekovi sa srebrovim(I) kompleksima biti zastupljeniji.[5,11]

1.4. Spektroskopija NMR

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) jedna je od najkorištenijih spektroskopskih metoda koja temelji se na principu interakcija unutar jezgre pobuđenih radiovalnih zračenjem. NMR je jedna od vodećih analitičkih metoda jer je moguće raditi istraživanja na 116 jezgri različitih atoma u čvrstoj, tekućoj i plinskoj fazi. Fenomen NMR vidljiv je samo kod jezgri sa spinskim kvantnim brojem različitim od nule ($I \neq 0$), odnosno kod jezgara kojima broj protona i neutrona nije paran. Takve se jezgre ponašaju kao magnetski dipoli. Zemljino magnetsko polje je vrlo slabo (5×10^{-5} T) i u njemu se jezgre orijentiraju nasumično u svim smjerovima te postoji statistička raspodjela spinova. Kada se jezgre stave u dodatno jače vanjsko magnetsko polje poprimaju $2I + 1$ spinskih stanja (I označava vrijednost kvantnog broja, a broj orijentacija je $2I + 1$).[13] Za jezgre kojima je $I = 1/2$ postoje dvije moguće orijentacije; +1/2 u smjeru polja (niža energija) i —1/2 suprotno od smjera polja (viša energija).[14] Pri prijelazu jezgri iz jednog u drugo spinsko stanje dolazi do apsorpcije energija zračenja.[13,14] Struktura molekula treba se odrediti u otopini jer se molekula nalazi u otopini kad je u živoj stanici. Upravo određivanjem strukture u otopini možemo pokušati predvidjeti molekularnu dinamiku i međumolekulske interakcije.[15] Jednodimenzijski spektri NMR imaju dvije dimenzije: x os odgovara frekvenciji (kemijski pomaci izraženi u ppm jedinicama), a y os odgovara relativnom intenzitetu. Za razliku od 1D, 2D spektar sadrži dvije frekvencijske osi, a na trećoj osi prikazan je relativni intenzitet. U standardnom 1D protonskom eksperimentu, nastajanje signala počinje nedugo nakon odašiljanja pulsa radiofrekvencijskog zračenja. Svi 2D eksperimenti su dizajnirani prema istom načelu: sastoje se od niza 1D eksperimenata u kojima je jedno odgađanje promijenjeno u dužini.[16]

Od 1D tehnika najčešće se koriste standardna ^{1}H i ^{13}C APT (engl*. attached proton test).* APT koristi tehniku potpunog rasprezanja spinova za istovremeno označivanje uzoraka rezonantnom frekvencijom ^{13}C jezgri i radiovalnim poljem koje pokriva cijelo područje rezonancije protona. Kao rezultat korištenja ove tehnike dobiva se spektar jezgre ^{13}C-atoma NMR u kojem su multipletne rezonancije prikazane kao singleti. Nemoguća je sprega ^{13}C—^{1}H zbog zasićenja ^{1}H apsorpcije.[13,14,17]

COSY (engl. *correlation spectroscopy*) je dvodimenzijska tehnika koja korelira kemijske pomake ^{1}H atoma koji su međusobno spregnuti kroz dvije (geminalna sprega) ili tri kemijske veze (vicinalna sprega). Rezultat korištenja ove tehnike je dvodimenzijski spektar s kemijskim pomacima protona na x i y osi. Na temelju spin—spin sprege određuje se povezanost jezgri. U spektru postoje dvije vrste signala dijagonalni i koleracijski (izvandijagonalni). Jednodimenzijski protonski spektar molekula prikazan je dijagonalnim signalima, a izvandijagonalni signali dolaze od protona između koji se vrši prijenos magnetizacije. U tehnici COSY koristimo dva pulsa odvojena vremenom, COSY se smatra jednim od najkraćih i najjednostavnijih eksperimenata 2D NMR. [13,14,17]

HMQC (engl*. heteronuclear multiple quantum coherence*) je dvodimenzijska tehnika gdje se ^{13}C jezgre utvrđuju pomoću detekcije ^{1}H jezgri te dolazi do rasprezanje ^{13}C od protona. U pitanju je inverzna tehnika kojoj je osnova heteronuklearna skalarna sprega koja se odvija kroz jednu kemijsku vezu. U spektru možemo detektirati kemijske pomake ^{1}H koji koreliraju pomacima ^{13}C, a to se odvija kroz jednu vezu putem C-H sprege. Pomoću HMQC se mogu detektirati C-atomi koji imaju direktnu vezu s H-atomima, ali ne mogu C-atomi koji nemaju direktno vezan H-atom.[14,17]

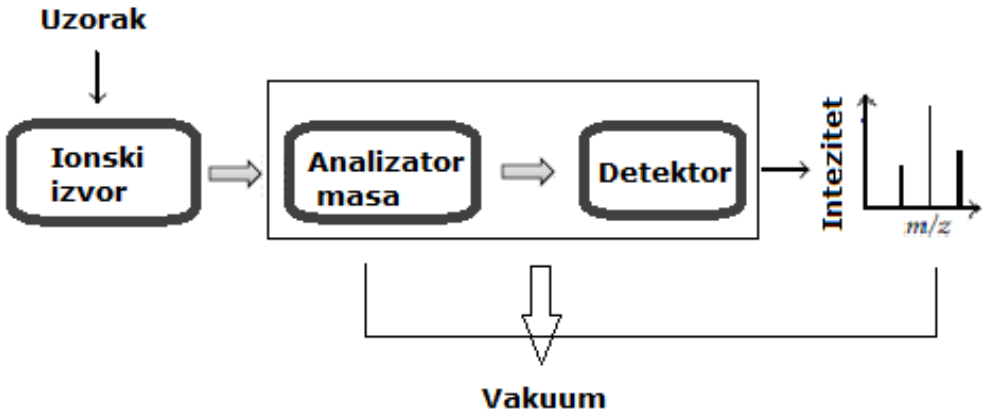
HMBC je dvodimenzijska inverzna tehnika poput HMQC samo se detekcija heteronuklearne spinske korelacije odvija kroz više kemijskih veza. Korištenjem filtara za korelaciju metoda je primjenjiva za sprege dugog dosega. Najveća prednost u odnosu na HMQC je što se u HMBC spektrima može vidjeti veći broj kontakata C-atoma na jedan proton i veći broj kontakata protona na jedan C-atom što je u HMQC ograničeno na jedan kontakt u 2D spektru. Iz tehnoloških razloga reducirana je vrijednost sprege kroz jednu C—H vezu to se naziva rezidualna sprega.[14,17]

1.5. Spektrometrija masa

Aston F. William konstruirao je prvi spektrometar masa 1919. godine. Korištenjem spektrometra masa uspio je dokazati da je većina kemijskih elemenata smjesa dvaju ili više izotopa. Spektrometrija masa (MS) je analitička metoda pomoću koje se analiziraju molekule na temelju njihovih relativnih masa i naboja. MS ima široku upotrebu u kemiji, biotehnologiji, fizici, farmaciji i

medicini. Spektrometar masa sastoji se od 3 glavna dijela: ionizatora, analizatora i detektora. Na ionizatoru se odvija prvi korak u analizi molekula, a to je ionizacija molekula. Ioni dobiveni na ionizatoru dalje se provode kroz analizator masa gdje dolazi do razdvajanja na temelju masa i naboja. Nakon prolaska kroz analizator masa ioni putuju do detektora gdje se vrši računalna obrada signala te dobiva spektar masa. MS se koristi za kvalitativnu analizu, kvantitativnu analizu, određivanje strukture organskih molekula, za određivanje aminokiselinskog slijeda, peptida, proteina.[18]

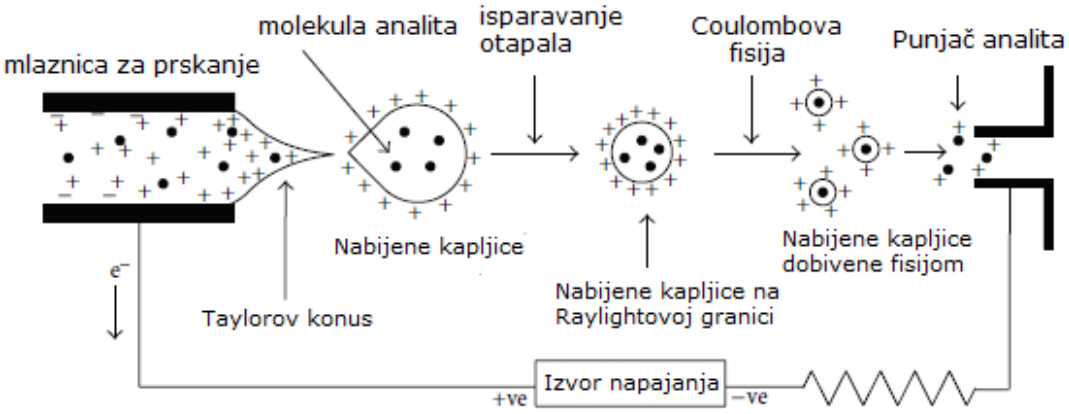
Jedna od najkorištenijih tehnika je ionizacija raspršenim elektronima (ESI). ESI radi na principu ioniziranju analita ili iona u obliku otopine kako bi se prenijeli u plinovitu fazu (Slika 9). ESI-MS je vrlo korisna za analizu male količine velikih bioloških molekula koje teško ioniziraju, ali i za analizu kompleksa prijelaznih metala. Proces ionizacije ovisan je o svojstvima molekule koju analiziramo. Uvjeti u kojima se odvija ionizacija su tlak od 1 atmosfere i temperatura iznad 100 °C. Regulacijom napona na kapilari i kolektorskoj elektrodi ionizacija može biti negativna ili pozitivna. Najveći nedostatak tehnike ESI-MS je što matrica ima utjecaj na promjenu signala.



Slika 9. *Osnovni dijelovi spektrometra masa.*

Ioni dobiveni ionizacijom raspršenim elektronima višestruko su nabijeni, ali je analit očuvan jer nije došlo do fragmentacije. U pozitivnom ionskom modu do punjenja dolazi protoniranjem analita, a kod negativnom ionskom modu do punjenja dolazi deprotoniranjem analita. Nakon prijenosa analita iz otopine u plinovitu fazu, otopina s analitima prolazi kroz tri procesa (Slika 10). Prvi proces

je proizvodnja nabijenih kapljica iz kapilarnog vrha gdje se ubrizgava otopina analita. Drugi proces je ponovno isparavanje otapala te dezintegracija kapljica, što dovodi do vrlo malog nabijanja kapljica koje su u stanju proizvesti nabijeni analit. Treći proces je konačni mehanizam kojim se formira plinoviti ion. Postupak elektroraspršenja postojao je prije pojave ESI-MS, tako što se koristio u elektrostatsku disperziju tekućina i stvaranje aerosola.



***Slika 10**. Shematski prikaz procesa ionizacije elektroraspršenjem.*

Prva dva procesa su odavno dobro proučena jer su već dugo u upotrebi, ali treći proces, kojim se formira plinoviti ion još uvijek nije u potpunosti razjašnjen jer postoje male nesuglasice između hipoteza koje objašnjavaju kako se taj proces odvija.[19]

2. Cilj rada

Cilj ovog diplomskog rada priprava je dvaju novih hidrazonskih derivata iz *para*-metoksiacetofenona, odnosno *para*-nitrobenzaldehida i otopine razrijeđene octene kiseline s *para*-nitrofenilhidrazinom izlaganjem mikrovalnom zračenju. Također, nakon priprave samih liganada istražit će se množinski omjer njihovog kompleksiranja sa srebrovim(I) ionom iz srebrova(I) nitrata, mjesto koordinacije srebrova(I) iona na ligande te utjecaj otapala (DMSO-d_6, CD_3CN-d_3, $CDCl_3$-d) na stvaranje kompleksa.

Nastanak samih liganada potvrditi će se elementnom analizom te 1D (^{1}H, ^{13}C APT) i 2D (^{1}H–^{1}H COSY, ^{1}H–^{13}C HMQC, ^{1}H–^{13}C HMBC, ^{1}H–^{15}N HMBC) tehnikama spektroskopije NMR. Nastanak srebrovih(I) kompleksa, utjecaj otapala na kompleksiranje, množinski omjer vezanja ligand : metal, kao i mjesto koordinacije metalnog iona na ligand istražit će se pomoću standardne ^{1}H tehnike NMR te 2D ^{1}H–^{15}N HMBC tehnike NMR. Nastali kompleksi također će se istražiti i ESI-MS tehnikom spektrometrije masa u pozitivnom i negativnom modu.

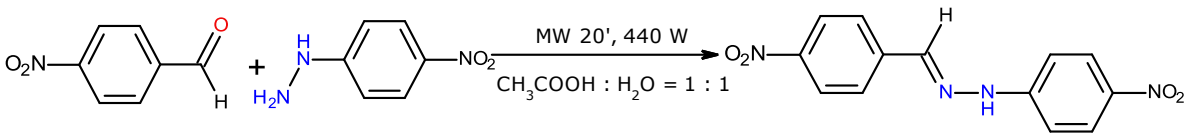
3. Materijali i metode

3.1. Kemikalije

Kemikalije korištene u istraživanju nabavljene su od Sigma-Aldrich Co., Kemika i Euriso-Top proizvođača, a u sintezi spojeva korištene su bez dodatnog pročišćavanja. Sva korištena otapala su *p.a.* (*pro analysi*) čistoće, odnosno čistoća svih spojeva veća je od 97 %.

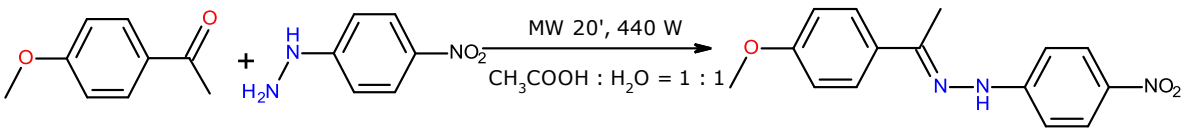
3.2. Priprava liganada

*3.2.1. (E)–1–(4–nitrobenziliden)–2–(4–nitrofenil)hidrazon (**L1**)*



Otopini razrijeđene octene kiseline (5 mL octene kiseline u 5 mL vode, 1 : 1) i *para*-nitrofenilhidrazina (1,15 g, 0,0075 mol) doda se *para*-nitrobenzaldehid (0,76 g, 0,005 mol). Dodavanjem *para*-nitrobenzaldehida u otopinu boja otopine postaje narančasta. Otopina se zatim podvrgne mikrovalnom zračenju u trajanju od 20 minuta i snazi od 440 W, uslijed kojeg dolazi do potpunog otapanja polaznih materijala, a otopina je poprima crveno-narančastu boju. Ozračena otopina ostavi se stajati na ledu pri čemu dolazi do taloženja produkta. Talog dobiven iz otopine nekoliko je puta ispran razrijeđenom octenom kiselinom (0,04 M) te je prekristaliziran iz etanola.

*3.2.2. (E)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil) hidrazon (**L2**)*



Otopini razrijeđene octene kiseline (5 mL octene kiseline u 5 mL vode, 1 : 1) i *para*-nitrofenilhidrazina (1,15 g, 0,0075 mol) doda se *para*-metoksiacetofenon (0,75 g, 0,005 mol). Dodavanjem

para-metoksiacetofenona u otopinu boja otopine postaje narančasto-smeđa. Otopina se zatim podvrgne mikrovalnom zračenju u trajanju od 20 minuta i snazi od 440 W, uslijed kojeg dolazi do potpunog otapanja polaznih materijala, a otopina poprima smeđu boju. Ozračena otopina ostavi se stajati na ledu pri čemu dolazi do taloženja produkta. Smeđi talog, dobiven iz otopine, nekoliko se puta ispere razrijeđenom octenom kiselinom (0,04 M) te se prekristalizira iz etanola.

3.3. Priprava kompleksa sa srebrovim(I) nitratom

Direktnim dodatkom otopine srebrova(I) nitrata, $AgNO_3$, u deuteriranom acetonitrilu istoj takvoj otopini liganda **L1**, odnosno **L2** istražen je omjer, kao i mjesto koordinacije metalnog iona na ligande. U tablici 1 navedene su priređene mase reaktanata (m / g), kao i množine tvari (n / mmol) korištene u pripravljenim uzorcima.

Tablica 1. *Masa (m / g) i množina tvari (n / mol) srebrova(I) nitrata i liganada **L1** i **L2** korištena pri istraživanju kompleksa.*

Cjevčica	Omjer ligand : metal	*m* ($AgNO_3$) / g *n* ($AgNO_3$) / mol	*m* (**L1**) / g *n* (**L1**) / mol	*m* (**L2**) / g *n* (**L2**) / mol
1	1:1	$2{,}97\times10^{-3}$ $1{,}75\times10^{-5}$	0,005 $1{,}75\times10^{-5}$	0,005 $1{,}76\times10^{-5}$
2	1:2	$5{,}93\times10^{-3}$ $3{,}47\times10^{-5}$		
3	1:5	0,0148 $8{,}74\times10^{-5}$		
4	1:8	0,0237 $1{,}39\times10^{-4}$		
5	1:11	0,0326 $1{,}92\times10^{-4}$		
6	1:14	0,0415 $2{,}44\times10^{-4}$		

3.4. Spektroskopija NMR

Spektri NMR pripravljenih uzoraka snimljeni su u Centru za NMR Instituta Ruđer Bošković pomoću instrumenata visokog razlučivanja Bruker AV300 (B_0 = 7,05 T) i Bruker AV600 (B_0 = 14,1 T) pri temperaturi od 25 °C. Na oba instrumenta korištene su direktne probe širokog raspona frekvencija ozračivanja sa *z*-gradijentom i to kod instrumenta Bruker AV300 5 mm BBO BB-1H Z3934/0190 proba, a na instrumentu Bruker AV600 5 mm BBO BB-1H Z-GRD Z8478/53 proba. Uzorci su snimljeni u deuteriranom dimetilsulfoksidu (DMSO-d_6) s 0,05 % (V/V) tetrametilsilanom (TMS), acetonitrilu (CD_3CN-d_3) te kloroformu ($CDCl_3$-d) s 0,03 % (V/V) tetrametilsilanom (TMS).

1D i 2D spektri novosintetiziranih liganada snimljeni su na instrumentu Bruker AV600 u DMSO-d_6. Od jednodimenzijskih tehnika NMR korištene su ^{1}H i ^{13}C APT, a od dvodimenzijskih ^{1}H–^{1}H COSY, ^{1}H–^{13}C HMQC i ^{1}H–^{13}C HMBC.

Spektri jezgri ^{1}H-atoma snimljeni su pri frekvenciji od 600,130 MHz odnosno pri frekvenciji od 150,903 MHz za jezgre ^{13}C-atoma. Prema pomacima signala metilnih skupina otapala (DMSO-d_6) određeni su kemijski pomaci (δ / ppm) i to za ^{1}H δ = 2,51 ppm, a za ^{13}C δ = 39,51 ppm. Spektralna širina od 20 ppm (12000 Hz) korištena je za snimanje spektara ^{1}H NMR, s vremenom akvizicije od 1,36 s i relaksacijskim vremenom odgode od 1,0 s, u rasponu od 16 do 64 pulsa po spektru. Digitalno razlučivanje je iznosilo 0,37 Hz po točki. Spektri ^{13}C APT snimljeni su uz spektralnu širinu od 260 ppm (39370 Hz), relaksacijsko vrijeme odgode od 1,0 s te s vremenom akvizicije od 0,832 s. Primijenjeno je 100 do 600 pulseva po pojedinačnom spektru. Digitalno razlučivanje iznosilo je 0,60 Hz po točki.

Za snimanje homonuklearnih ^{1}H–^{1}H COSY spektara korišteno je 2048 točaka u dimenziji f_2 i 512 inkremenata u dimenziji f_1. Svaki primijenjeni inkrement sadrži 2 pulsa. Spektralna širina snimanja iznosi 16 ppm (9615 Hz) uz relaksacijsko vrijeme odgode od 1,0 s. Digitalno razlučivanje dobiveno u ovim eksperimentima iznosilo je oko 28,58 Hz po točki u dimenziji f_1, odnosno 4,69 Hz po točki u dimenziji f_2.

Za snimanje heteronuklearnih spektara ^{1}H–^{13}C HMQC i ^{1}H–^{13}C HMBC upotrebljeno je 2048 točaka u dimenziji f_2 i 256 inkremenata u dimenziji f_1. Za svaki inkrement primijenjeno je 4 do 8 pulseva uz relaksacijsko vrijeme odgode

od 1,0 s. Korištena spektralna širina iznosila je 9615 Hz (f_2) i 36240 Hz (f_1), a digitalno razlučivanje 4,69 (f_2) i 141,48 Hz (f_1) po točki.

Nastajanje kompleksa srebra(I), množinski omjer vezanja metalnog iona i liganda, kao i spektri liganada u različitim otapalima (DMSO-d_6, CD_3CN-d_3, $CDCl_3$-d) istraženi su na instrumentu Bruker AV300. Spektri jezgara ^{1}H-atoma snimljeni su pri frekvenciji od 300,133 MHz. Prema pomacima signala tetrametilsilana (TMS) određeni su kemijski pomaci (δ / ppm) signala u spektrima uzoraka otopljenima u DMSO-d_6 i $CDCl_3$-d (δ_{TMS} = 0,0 ppm), a prema pomaku signala metilne skupine kod uzoraka otopljenih u CD_3CN-d_3 (δ = 1,94 ppm). Kod spektara ^{1}H NMR korištena je spektralna širina od 20 ppm (6172 Hz) s vremenom akvizicije od 2,65 s i relaksacijskim vremenom odgode od 1,0 s te s 64 pulsa po spektru. Digitalno razlučivanje iznosilo je oko 0,19 Hz po točki.

Mjesto koordiniranja liganda na metalni ion istraženo je i pomoću tehnike ^{1}H–^{15}N HMBC na instrumentu Bruker AV600 pri frekvenciji od 61,834 MHz. U ovim eksperimentima korišteno je 2048 točaka u dimenziji f_2 i 256 inkremenata u dimenziji f_1. Broj pulseva po jednom spektru je 16, a relaksacijsko vrijeme odgode 1,5 s. Spektralna širina iznosi 9615,38 Hz (f_2) i 36600 Hz (f_1). Digitalno razlučivanje spektra u dimenziji f_1 jednako je 4,69, a u f_2 dimenziji 142,56 Hz. Kod svih spektara HMBC, korišteno je dodatno vrijeme opuštanja od 0,065 s kako bi se u spektru vidjele i C–H i N–H sprege kroz više veza (2 – 4).

3.5. Spektrometrija masa

U Laboratoriju za biomimetičku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković snimljeni su spektri masa pripravljenih uzoraka spektrometrom masa s trostrukim kvadrupolom Agilent 6420. Ionizacija raspršenim elektronima (ESI) korištena je kao ionizator. Metanol je korišten kao otapalo za uzorke. 135,0 V je iznosio napon kolizijske ćelije. Molekulska masa spoja (molekulski ion, $[M+H]^+$) određena je pomoću snimaka spektara uzoraka. U *Dodatku* se nalaze slike dobivenih spektara snimljenih u pozitivnom i negativnom modu (ESI^+-MS i ESI^--MS). Rezultati su prikazani kao ovisnost relativnog intenziteta signala (%) i omjera mase i naboja (*m / z).*

4. Rezultati

4.1. *(E)–1–(4–nitrobenziliden)–2–(4–nitrofenil)hidrazon (L1)*

Iskorištenje: 1,10 g (58 %).

Anal. Računato za $C_{13}H_{10}N_4O_4$ (286,3): C, 54,55; H, 3,52; N, 19,57 %. Nađeno: C, 54,55; H, 3,30; N, 19,79 %.

^{1}H NMR (600,130 MHz, DMSO, 25°C): *δ* 11,58 (1H, s, NH), 8,23 (2H, d, *J* = 8,86 Hz, H-2), 8,14 (2H, d, *J* = 9,11 Hz, H-10), 8,08 (1H, s, H-α), 7,93 (2H, d, *J* = 8,86 Hz, H-3), 7,22 (2H, d, *J* = 8,64 Hz, H-9) ppm. ^{13}C NMR (150,903 MHz, DMSO, 25°C): *δ* 149,9 (1C, C-8), 146,9 (1C, C-1), 141,2 (1C, C-4), 139,2 (1C, C-11), 138,8 (1C, C-α), 127,0 (2C, C-3), 125,9 (2C, C-10), 123,9 (2C, C-2), 111,9 (2C, C-9) ppm.

^{1}H NMR (300,133 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): *δ* 9,75 (1H, s, NH), 8,25 (2H, d, *J* = 9,09 Hz, H-2), 8,17 (2H, d, *J* = 9,09 Hz, H-10), 8,00 (1H, s, H-α), 7,92 (2H, d, *J* = 8,59 Hz, H-3), 7,26 (2H, d, *J* = 9,09 Hz, H-9). ^{15}N NMR (61,834 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): 141,9 (1N, NH), 335,2 (1N, C=N) ppm.

^{1}H NMR (300,133 MHz, $CDCl_3$-d, 25 °C): *δ* 8,33 – 8,21 (5H, m, H-2 / H-10 / H-α), 7,86 (1H, d, *J* = 8,27 Hz, H-3), 7,22 (2H, d, *J* = 9,54 Hz, H-9). NH signal nije detektiran.

4.2. *(E)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (L2)*

Iskorištenje: 1,25 g (66 %).

Anal. Računato za $C_{15}H_{15}N_3O_3$ (284,3): C, 63,15; H, 5,30; N, 14,73 %. Nađeno: C, 63,40; H, 5,08; N, 14,91 %.

^{1}H NMR (600,130 MHz, DMSO-d_6, 25 °C): *δ* 10,14 (1H, s, NH), 8,14 (2H, d, *J* = 9,21 Hz, H-10), 7,80 (2H, d, *J* = 8,74 Hz, H-3), 7,33 (2H, d, *J* = 8,74 Hz, H-9), 6,99 (2H, d, *J* = 8,74 Hz, H-2), 3,80 (3H, s, OCH_3), 2,31 (3H, s, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (150,903 MHz, DMSO-d_6, 25 °C): *δ* 159,7 (1C, C-1), 151,4 (1C, C-8), 146,2 (1C, C-α), 138,2 (1C,C-11), 130,8 (1C, C-4), 127,1 (2C, C-3), 125,8 (2C, C-10), 113,7 (2C, C-2), 111,8 (2C, C-9), 55,1 (1C, OCH_3), 13,3 (1C, CH_3) ppm.

^{1}H NMR (300,133 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): *δ* 8,69 (1H, s, N<u>H</u>), 8,16 (2H, d, *J* = 9,37 Hz, H-10), 7,83 (2H, d, *J* = 8,70 Hz, H-3), 7,32 (2H, d, *J* = 9,37 Hz, H-9), 6,99 (2H, d, *J* = 9,03 Hz, H-2), 3,85 (3H, s, OC<u>H</u>$_3$), 2,30 (3H, s, C<u>H</u>$_3$) ppm. ^{15}N NMR (61,834 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): 133,4 (1N, NH), 312,0 (1N, C=N), 382,1 (1N, NO_2) ppm.

^{1}H NMR (300,133 MHz, $CDCl_3$-d, 25 °C): *δ* 8,19 (2H, d, *J* = 9,01 Hz, H-10), 7,76 (2H, d, *J* = 9,01 Hz, H-3), 7,75 (1H, s, N<u>H</u>), 7,17 (2H, d, *J* = 9,32 Hz, H-9), 6,94 (2H, d, *J* = 9,01 Hz, H-2), 3,86 (3H, s, OC<u>H</u>$_3$), 2,28 (3H, s, C<u>H</u>$_3$).

4.3. Kompleks K1-11 (L1 : Ag = 1 : 1)

^{1}H NMR (300,133 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): *δ* 10,35 (1H, s, N<u>H</u>), 8,25 (2H, d, *J* = 8,85 Hz, H-2), 8,17 (2H, d, *J* = 9,37 Hz, H-10), 8,10 (1H, s, H-α), 7,93 (2H, d, *J* = 8,33 Hz, H-3), 7,30 (2H, d, *J* = 8,33 Hz, H-9). ^{15}N NMR (61,834 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): 143,5 (1N, NH), 337,2 (1N, C=N) ppm.

ESI$^+$-MS (CH_3CN, *m/z*): 106,9 Ag^+, 147,9 $[Ag(CH_3CN)]^+$, 214,0 $[Ag_2]^+$, 275,0 $[Ag_2NO_3]^+$, 393,2 $[Ag(L1)]^+$, 783,0 $[Ag(L1)_2(CH_3CN)(NO_3)]^+$. ESI$^-$-MS ($CH_3CN$, *m/z*): 137,0 $[C_6H_5N_2O_2]^-$, 231,0 $[Ag(NO_3)_2]^-$, 285,0 $[L1]^-$, 402,0 $[Ag_2(NO_3)_3]^-$, 456,0 $[Ag(L1)(NO_3)]^-$.

4.4. Kompleks K2-11 (L2 : Ag = 1 : 1)

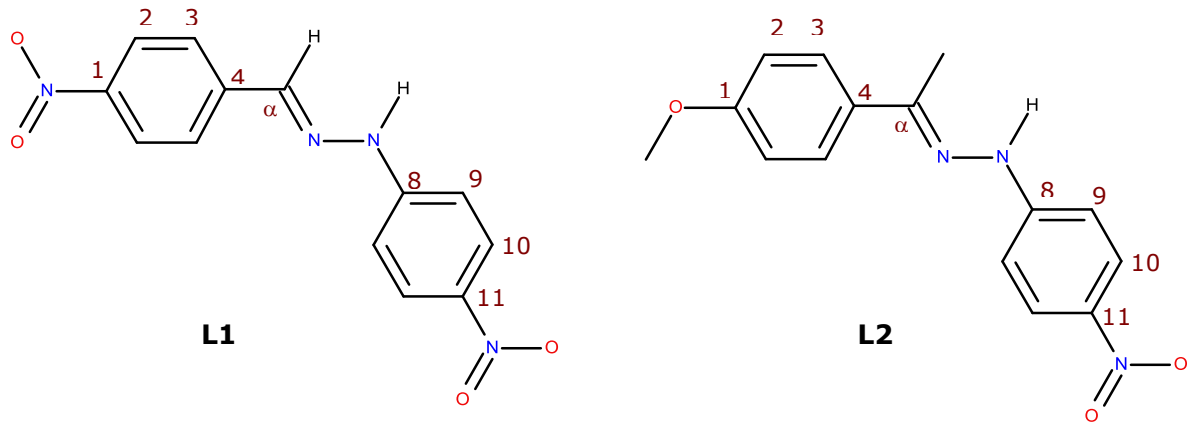
^{1}H NMR (300,133 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): *δ* 8,89 (1H, s, N<u>H</u>), 8,15 (2H, d, *J* = 9,51 Hz, H-10), 7,82 (2H, d, *J* = 9,51 Hz, H-3), 7,32 (2H, d, *J* = 9,51 Hz, H-9), 6,98 (2H, d, *J* = 9,51 Hz, H-2), 3,85 (3H, s, OC<u>H</u>$_3$), 2,30 (3H, s, C<u>H</u>$_3$) ppm. ^{15}N NMR (61,834 MHz, CD_3CN-d_3, 25 °C): 134,2 (1N, NH), 312,3 (1N, C=N), 382,0 (1N, NO_2) ppm.

ESI$^+$-MS (CH_3CN, *m/z*): 106,9 Ag^+, 147,9 $[Ag(CH_3CN)]^+$, 275,0 $[Ag_2NO_3]^+$, 286,0 $[L2+H]^+$, 394,0 $[Ag(L2)]^+$, 561,8 $[Ag_2(L2)(NO3)]^+$, 677,0 $[Ag(L2)_2]^+$. ESI$^-$-MS (CH_3CN, *m/z*): 136,0 $[C_6H_5N_2O_2]^-$, 231,0 $[Ag(NO_3)_2]^-$, 284,0 $[L2]^-$, 402,0 $[Ag_2(NO_3)_3]^-$.

5. Rasprava

U sklopu ovog rada sintetizirana su dva nova liganda (Slika 11):

(*E*)–1–(4–nitrobenziliden)–2–(4–nitrofenil)hidrazon, $C_{13}H_{10}N_4O_4$, **L1**,
(*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon, $C_{15}H_{15}N_3O_3$, **L2**.



Slika 11. *Predložena struktura liganada **L1** i **L2** i brojanje atoma korišteno pri asignaciji signala u spektrima NMR.*

Ligand **L1** pripravljen je iz otopine razrijeđene octene kiseline i *para*-nitrofenilhidrazina dodatkom *para*-nitrobenzaldehida (narančasta otopina). Ligand **L2** pripravljen je iz otopine razrijeđene octene kiseline i *para*-nitrofenilhidrazina uz dodatak *para*-metoksiacetofenona (smeđa otopina). Obje otopine podvrgnute su djelovanju mikrovalnog zračenja snage 440 W tijekom 20 minuta.

Također, istražena je i koordinacija pripravljenih liganada (**L1**, **L2**) na srebrov(I) ion iz srebrova(I) nitrata (**K1**, **K2**; Tablica 2) pri različitim omjerima ligand : metal (1:1, 1:2, 1:3, 1:5, 1:8, 1:11, 1:14) te u različitim otapalima (DMSO-d_6, $CDCl_3$-d, CD_3CN-d_3). Sufiks iza oznake kompleksa u daljnjem tekstu označava omjer liganda i metalnog iona korišten pri pripremi kompleksa, npr. oznaka **K1-11** označava kompleks s omjerom ligand : metal = 1 : 1.

Za analizu liganada i kompleksa primjenjenje su dvije analitičke metode: spektroskopija NMR u otopini (DMSO-d_6, $CDCl_3$-d, CD_3CN-d_3) i spektrometrija masa (CH_3CN). Nastanak liganada potvrđen je i elementnom analizom.

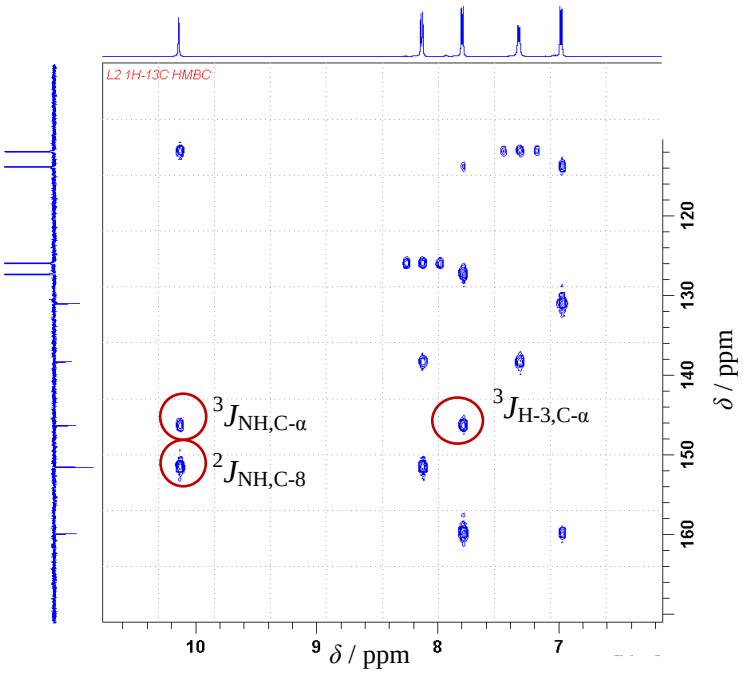
Tablica 2. *Priređeni ligandi i njihovi kompleksi sa srebrovim(I) ionom priređeni u omjeru 1 : 1.*

Oznaka spoja	Omjer vezanja metal : ligand	Formula spoja
L1	/	$C_{13}H_{10}N_4O_4$
L2	/	$C_{15}H_{15}N_3O_3$
K1-11*	1 : 1	$[Ag(C_{13}H_{10}N_4O_4)]NO_3$
K2-11	1 : 1	$[Ag(C_{15}H_{15}N_3O_3)]NO_3$

** L : M = 1 : 1.*

Iz spektara NMR dobivenih tehnikama ^1H, ^{13}C APT, ^1H–^1H COSY, ^1H–^{13}C HMQC i ^1H–^{13}C HMBC u DMSO-d_6 određena je struktura liganada **L1** i **L2** u otopini. Na slici 11 koja prikazuje pretpostavljenu strukturu spojeva **L1** i **L2** prikazan je i redoslijed brojanja atoma korišten pri asignaciji spektara NMR.

Križni signali u ^1H–^{13}C HMBC spektru liganda **L2** između jezgri atoma H-3 i C-α, N<u>H</u> i C-α te N<u>H</u> i C-8 potvrđuju nastajanje željenog liganda (Slika 12). Signal jezgre atoma C-1 u istom spektru otkriva njegova sprega s jezgrom vodika metoksi skupine (–OC<u>H</u>$_3$), a signal atoma C-11 sprega s jezgrama atoma H-9 i H-10 aromatskog prstena. Zbog međusobne vicinalne sprege sve se aromatske jezgre ^1H-atoma cijepaju u dublete, a parovi koji pripadaju prvom (označeni brojevima 1 – 4), odnosno drugom prstenu (označeni brojevima 8 – 11) otkriveni su iz križnih signala u ^1H-^1H COSY spektru te iz križnih signala u ^1H–^{13}C HMQC i ^1H–^{13}C HMBC spektrima.



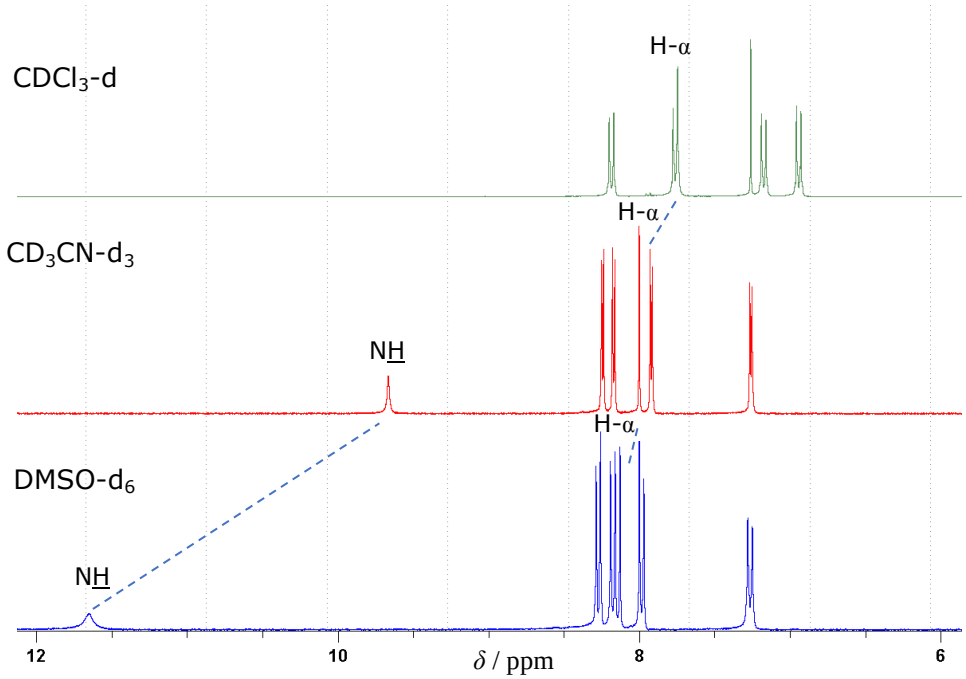
Slika 12. *^{1}H-^{13}C HMBC spektar spoja **L2** s označenim važnijim križnim signalima.*

Kemijski pomaci i konstante sprege u ^{1}H i ^{13}C APT spektrima liganda **L1** također ukazuju na nastanak željenog spoja (uspoređeno s istima u ligandu **L2**), ali kod ove molekule magnetizacija nije prošla s NH skupine na nitrofenilni prsten. Nastanak liganda **L1** i **L2** potvrđuju i rezultati elementne analize (navedeni u poglavlju *Rezultati*).

Signal NH skupine u ^{1}H spektrima liganda **L1** lako se razlikuje od signala jezgre H-α atoma jer NH nema križni signal u ^{1}H–^{13}C HMQC spektru (Slike D3 i D7 u *Dodatku*). Upravo je taj signal i najodsjenjeniji u ^{1}H spektrima obaju liganada i opažen je pri 11,60 ppm kod spoja **L1**, odnosno pri 10,14 ppm kod spoja **L2**. Signal jezgre H-α atoma kod liganda **L1** zasjenjeniji je i dolazi pri 8,08 ppm (Slike D1A i D5A u *Dodatku*).

Osim u DMSO-d_6, ligandi **L1** i **L2** otopljeni su u acetonitrilu (CD_3CN-d_3) i kloroformu ($CDCl_3$-d) kako bi se istražio utjecaj otapala na topljivost liganda i na kemijski pomak signala u spektru. Usporedba je prikazana na slici 13 za ligand **L1**. Topljivost u DMSO-d_6 i CD_3CN-d_3 pri sobnoj temperaturi veća je nego u $CDCl_3$-d. Također, manje su i razlike u kemijskim pomacima signala aromatskih jezgri i jezgre H-α između prva dva otapala, dok su signali jezgri ^{1}H-atoma kod $CDCl_3$-d zasjenjeniji. Najveća razlika između DMSO-d_6 i CD_3CN-d_3 je u pomaku

signala jezgara ^{1}H-atoma iz NH skupine ($\Delta\delta$ = 1,92 ppm). Pretpostavljamo da je signal NH skupine u DMSO-d_6 odsjenjeniji jer i sa samim otapalom može stvarati vodikove veze. Signal ^{1}H-atoma iz NH skupine u $CDCl_3$-d nije detektiran.

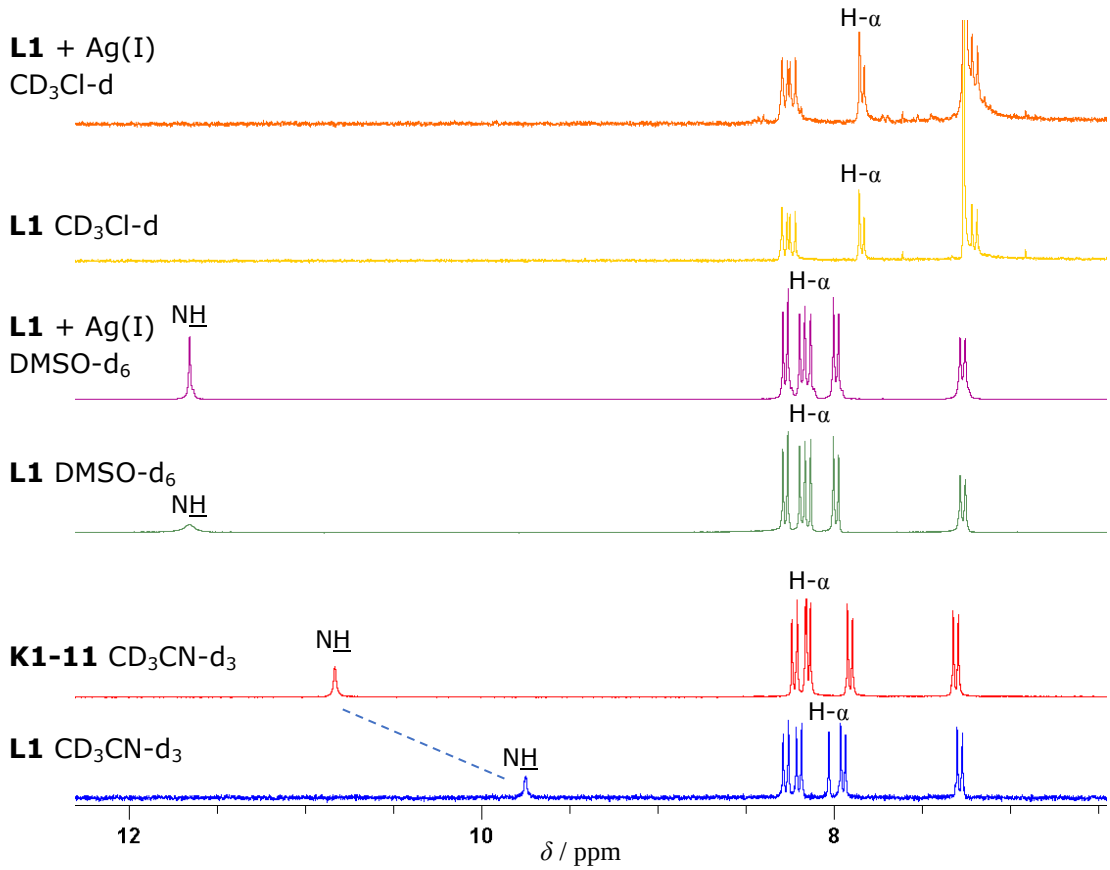


Slika 13. *^{1}H spektri spoja **L1** u različitim otapalima.*

Vezanje pripravljenih liganada sa srebrovim(I) ionom također je istraženo u različitim otapalima (DMSO-d_6, CD_3CN-d_3 i $CDCl_3$-d), te u različitim omjerima ligand : metal, a praćeno je snimanjem jezgri ^{1}H-atoma standardnom ^{1}H tehnikom NMR odmah po miješanju liganda i srebrova(I) nitrata u različitim omjerima ligand : metal (1:1, 1:2, 1:3, 1:5, 1:8, 1:11, 1:14).

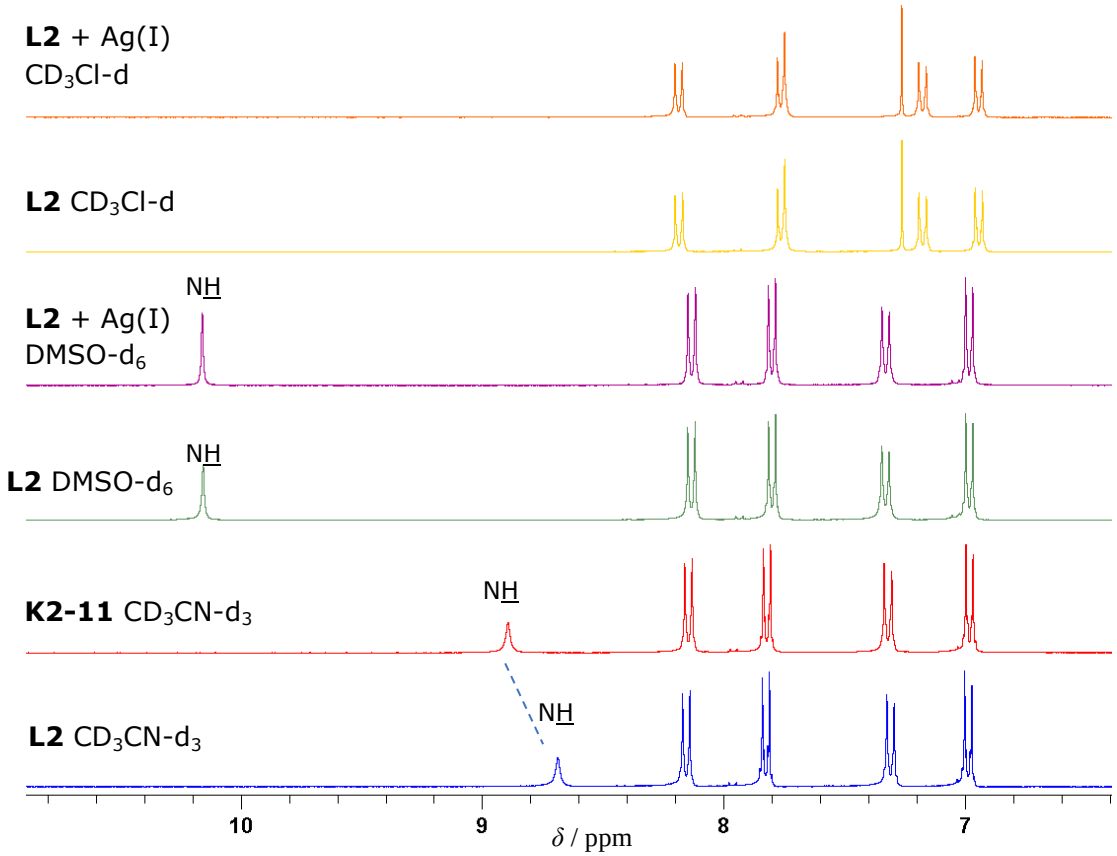
Usporedba kemijskih pomaka signala ^{1}H-atoma u spektru liganda **L1** i njegovog kompleksa sa srebrovim(I) nitratom (1 : 1) u istom otapalu (**K1-11**) pokazuje da do kompleksiranja dolazi samo kada se kao otapalo koristi CD_3CN-d_3 (Slika 14). U tom slučaju najviše se odsjenjuje signal jezgre ^{1}H-atoma NH skupine ($\Delta\delta$ = 1,10 ppm), zatim signal jezgre H-α atoma ($\Delta\delta \approx$ 0,30 ppm), a manji pomak osjećaju i sve jezgre aromatskih skupina. Navedeni pomaci ukazuju na koordinaciju srebrova(I) iona na dušikov atom NH skupine u CD_3CN-d_3. Dodatkom srebrova(I) nitrata otopini **L1** u DMSO-d_6 i $CDCl_3$-d ne dolazi do promjene kemijskih pomaka signala ^{1}H-atoma liganda, pa smatramo da ne dolazi do stvaranja kompleksa. Opaženo je također da odmah po otapanju spoja **L1** s

DMSO-d_6 boja otopine prelazi iz narančaste u zelenu, pa pretpostavljamo da samo otapalo ulazi u reakciju s ligandom.



Slika 14. *Utjecaj otapala na stvaranje kompleksa srebrova(I) nitrata s ligandom* ***L1*** *u omjeru 1 : 1 (****K1-11****).*

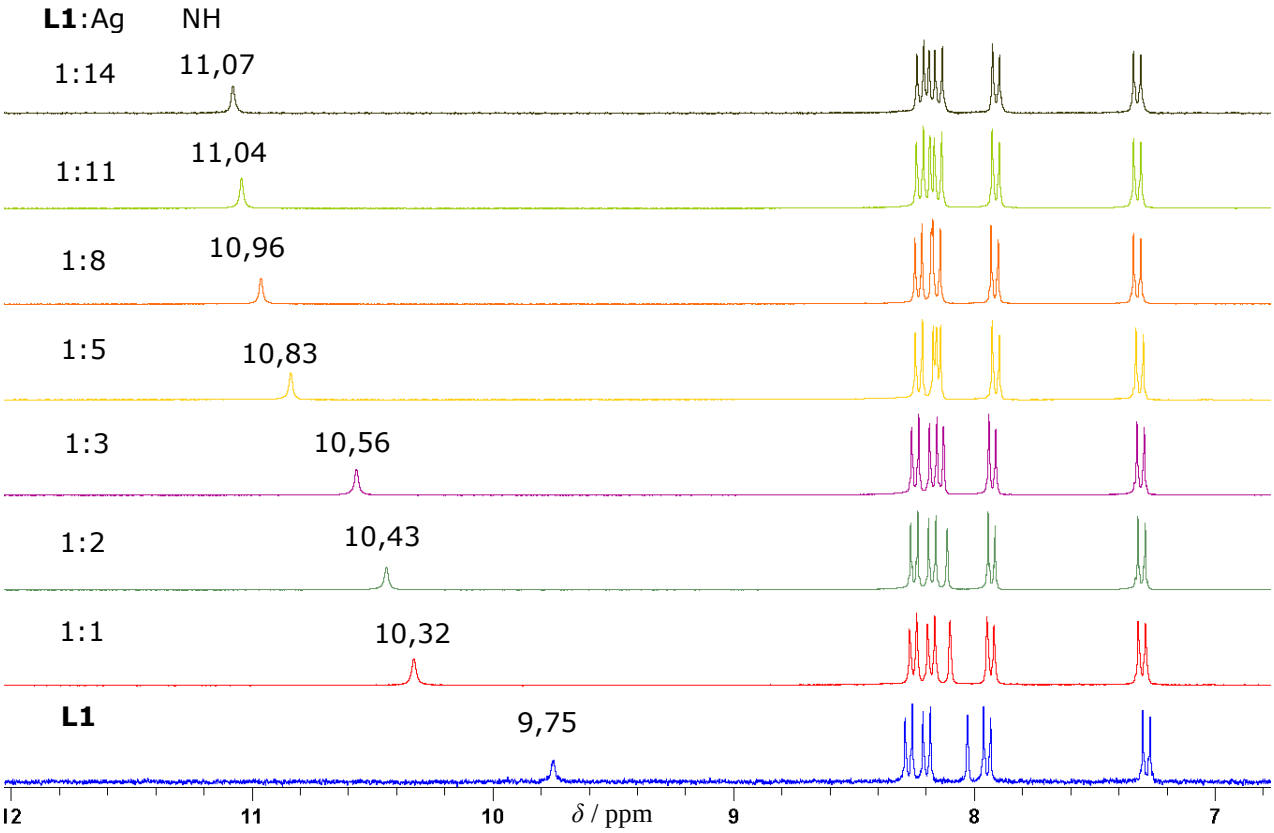
U spektru liganda **L2** u DMSO-d_6 signal jezgre ^{1}H-atoma NH skupine opažen je pri 10,20 ppm, dok je u CD_3CN-d_3 zasjenjeniji i dolazi pri 9,70 ppm. Isti signal ni kod ovog liganda nije vidljiv u $CDCl_3$-d (Slika 15). Također, i ovdje do stvaranja kompleksa dolazi samo nakon dodatka srebrova(I) nitrata u otopinu liganda **L2** u CD_3CN-d_3 što se vidi po pomaku signala ^{1}H-atoma NH skupine ($\Delta\delta$ = 0,20 ppm) pa i ovdje pretpostavljamo da se pripravljeni ligand upravo preko atoma dušika koordinira na srebro(I). Kod ostalih jezgri ^{1}H-atoma u molekuli **L2** nakon dodatka srebrova(I) nitrata ne dolazi do značajnijih kemijskih pomaka signala. Razlika u pomaku signala jezgre ^{1}H-atoma NH supine kod spoja **L2** manja je nego kod spoja **L1** ($\Delta\delta \approx$ 0,20 ppm). Pretpostavljamo da je to zbog metilne skupine supstituirane na C-α atomu koja ometa vezanje srebrova(I) iona na atom dušika.



Slika 15. *Utjecaj otapala na stvaranje kompleksa srebrova(I) nitrata s ligandom* ***L2*** *u omjeru 1 : 1 (****K2-11****).*

Budući da do stvaranja kompleksa **K1** i **K2** dolazi samo kada se kao otapalo koristi CD_3CN-d_3, upravo u tom otapalu je i istražen omjer vezanja ligand : metal i to tako da je neposredno nakon svakog dodatka srebrova(I) nitrata u otopinu liganda (**L1**, **L2**) snimljen ^1H spektar uzorka standardnom ^1H tehnikom spektroskopije NMR (Slike 16 i 17). Dodatkom srebrove soli u otopinu liganada u omjeru ligand : metal 1 : 1 dolazi do kompleksiranja što se zaključuje po pomaku signala jezgre ^1H-atoma NH skupine i H-α atoma kod **K1-11** kompleksa, odnosno po pomaku signala jezgre ^1H-atoma NH skupine kod **K2-11** kompleksa. U spektrima na slikama 16 i 17 vidi se da se i daljnjim dodatkom srebrova(I) nitrata otopini liganda, odnosno u omjerima ligand : metal = 1 : 2, 1 : 3, 1 : 5, 1 : 8, 1 : 11, 1 : 14, signali jezgre ^1H-atoma NH skupine (**K1**, **K2**) i H-α atoma (**K1**) i dalje odsjenjuju. Odsjenjenje je u početku veće (≈ 0,13 ppm po točki mjerenja do omjera 1 : 5), a onda se prema omjeru 1 : 14 polako smanjuje pa razlika između zadnje dvije točke mjerenja iznosi tek 0,03 ppm kod **K1**. To nam ukazuje na vezanje srebrova(I) iona na pripravljene ligande i u suvišku što je u

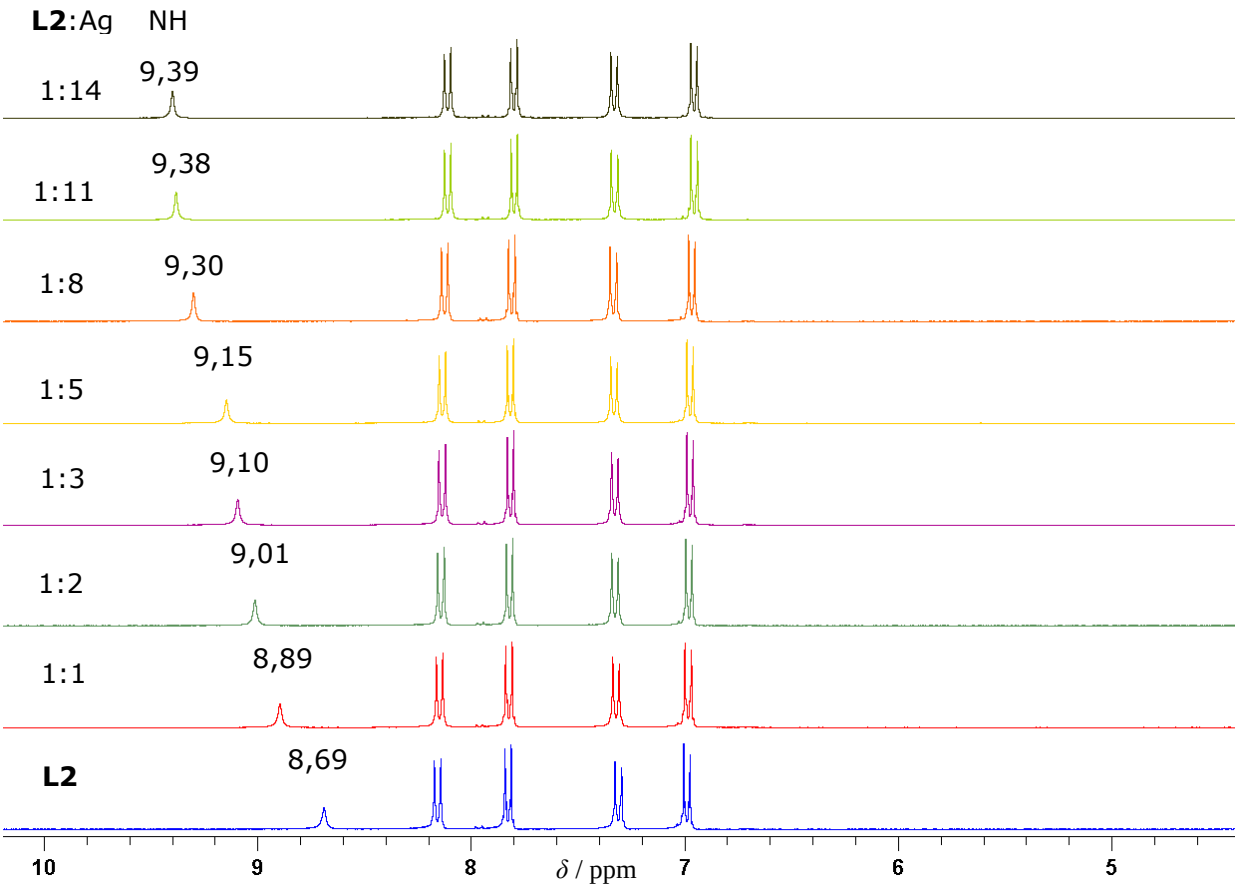
prirodi tog iona jer ono može ostvarivati strukture s koordinacijskim brojem 2 – 8 što pridonosi raznolikim arhitekturama njegovih kompleksnih spojeva.[20]



Slika 16. *Ovisnost pomaka signala u kompleksu* ***K1*** *o omjeru* ***L1*** *: metal u CD_3CN-d_3.*

Signal jezgre H-α atoma kompleksa **K1** dodatkom srebrova(I) iona od prve do zadnje točke titracije zasjenjuje se za –0,08 ppm, a signali aromatskih jezgri zasjenjuju se za ≈ –0,02 do –0,03 ppm (H-2, H-10, H-3), odnosno odsjenjuju za 0,02 ppm (H-9).

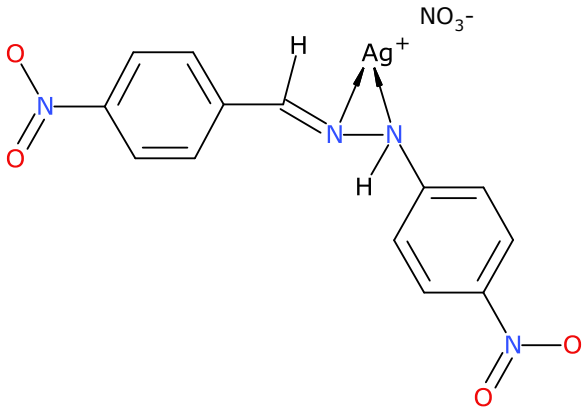
Kod kompleksa **K2** najveća razlika u kemijskom pomaku jezgre ^{1}H-atoma NH signala je između prve dvije točke titracije (≈ 0,20 ppm), dok je razlika u pomaku signala između zadnje dvije točke titracije neznatna i iznosi tek 0,01 ppm. Koncentracijska titracija liganda **L2** također potvrđuje da metilna skupina ometa koordinaciju srebrova(I) iona na atom dušika. Signali aromatskih jezgri ovdje se zasjenjuju za ≈ –0,04 ppm (H-10, H-3, H-2), odnosno odsjenjuju za 0,02 ppm (H-9).



Slika 17. *Ovisnost pomaka signala u kompleksu* ***K2*** *o omjeru* ***L2*** *: metal u* CD_3CN-d_3.

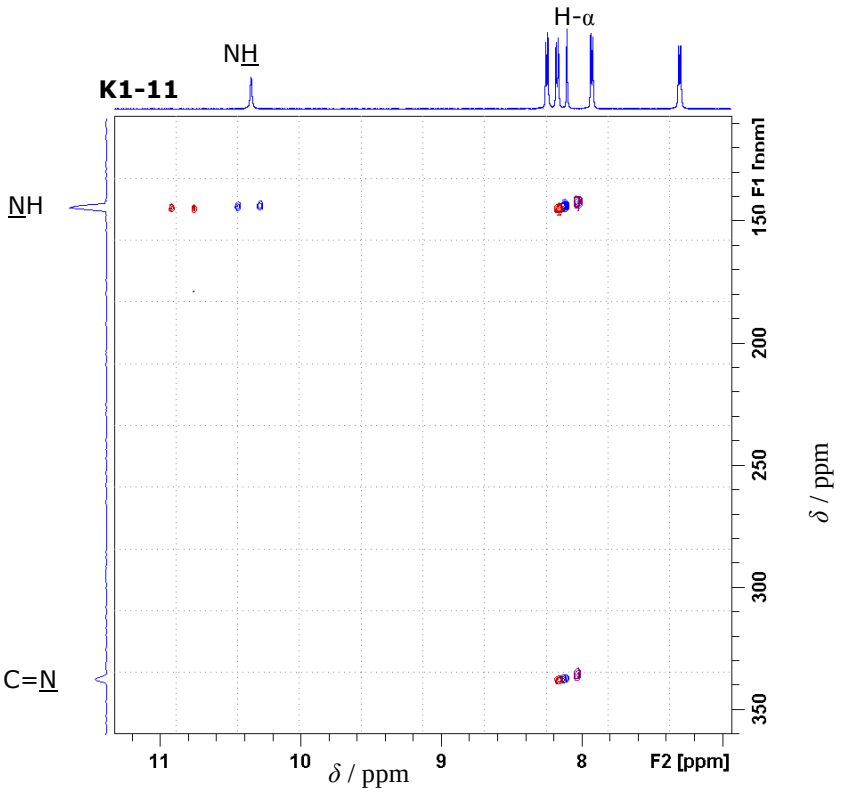
Nastali kompleksi s većim udjelom srebrova(I) nitrata nisu jako stabilni. Naime, već nakon tjedan dana stajanja dolazi do izlučivanja elementarnog srebra.

Koordinacija srebrova(I) iona na atom dušika (NH), ali i na azometinski dušik (C=N) kod liganada potvrđena je 2D ^{1}H-^{15}N HMBC tehnikom NMR (Slika 18). Na slici 19 vidi se razlika u kemijskom pomaku signala obaju atoma dušika u molekuli, C=N i NH, u spektru liganda (označen ljubičasto), te u spektrima kompleksa istraženog u omjeru 1 : 1 (označen plavom) i 1 : 5 (označen crvenom). Dodatkom srebrova(I) nitrata signali jezgri obaju dušika se kod kompleksa **K1-11** i **K1-15** odsjenjuju za ≈ 1 – 2 ppm. Pretpostavljamo da do odsjenjenja dolazi jer srebrov(I) ion privlači elektrone s dušikovog atoma i tako ga odsjenjuje. Odsjenjenje kod kompleksa **K2-11** i **K2-15** je manje i iznosi 0,8 ppm za NH skupinu, odnosno 0,3 ppm za C=N skupinu.



Slika 18. *Pretpostavljena struktura kompleksa* ***K1-11****.*

^{15}N atom	δ_{L1} / ppm	δ_{K1-11} / ppm L : Ag = 1 : 1	δ_{K1-15} / ppm L : Ag = 1 : 5
NH	141,9	143,5	145,6
C=N	335,2	337,2	338,0

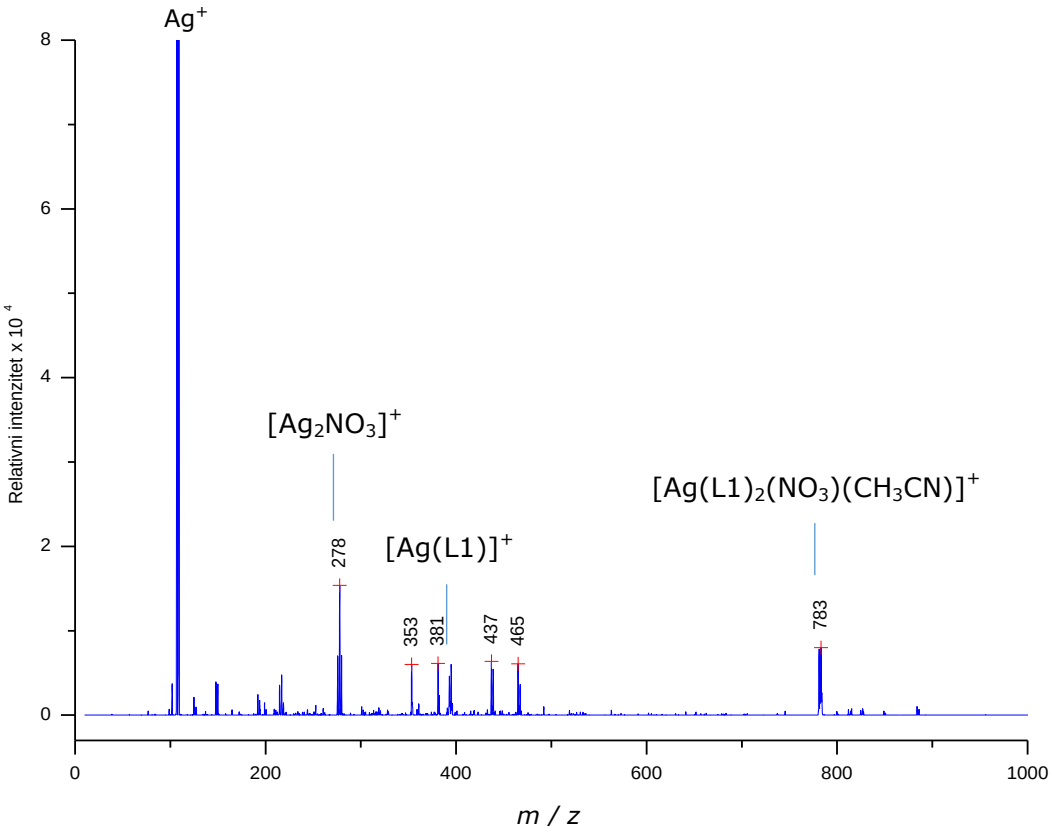


Slika 19. *Kemijski pomaci jezgri ^{15}N-atoma u* ***L1*** *i* ***K1*** *te usporedba ^{1}H-^{15}N HMBC spektara liganda* ***L1*** *(označen ljubičasto), kompleksa* ***K1-11*** *(1:1; označen plavom) i kompleksa* ***K1-15*** *(1:5; označen crvenom). 1D spektar prikazan na osi X pripada uzorku* ***K1-11****.*

Koordinacija srebrova(I) iona na pripravljene ligande **L1** i **L2** istražena je i spektrometrijom masa i to elektroraspršenjem u pozitivnom i negativnom modu. Svi uzorci otopljeni su i snimljeni u acetonitrilu (CH_3CN). Od svakog kompleksa snimljeni su uzorci s omjerom ligand : metal = 1 : 1 (**K1-11**, **K2-11**), 1 : 5 (**K1-15**, **K2-15**) i 1 : 14 (**K1-114**, **K2-114**).

Za srebrov(I) ion karakterističnо je da radi agregate s pratećim ionima (NO_3^-) i acetonitrilom i takvi su fragmenti i pronađeni u svim snimljenim ESI-MS spektrima te navedeni u poglavlju *Rezultati* (Slike D10 do D21 u *Dodatku*).[21]

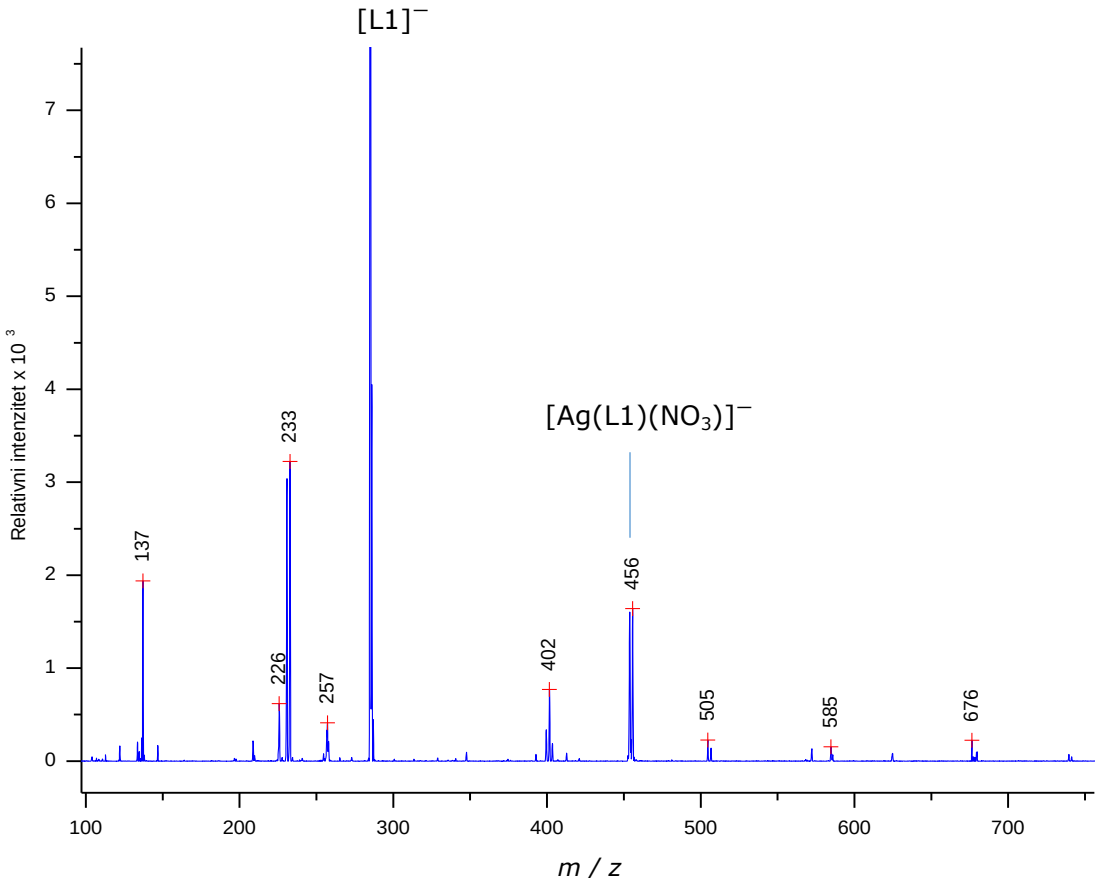
U svim ESI^+-MS spektrima kompleksa **K1** (**K1-11, K1-15, K1-114**) pronađeni su isti fragmenti bez obzira na omjer liganda i srebrova(I) iona. Kao osnovni signal dolazi ion srebra, Ag^+, pri vrijednosti *m/z* 106,9. Fragmenti pri vrijednostima *m/z* 393,2 i 783,0 pripisani su agregatima srebra(I) s ligandom, $[Ag(L1)]^+$ i $[Ag(L1)_2(NO_3)(CH_3CN)]^+$ (Slika 20).



Slika 20. *ESI^+-MS spektar kompleksa* ***K1-11****.*

U ESI^+-MS spektru kompleksa **K2-11** kao osnovni signal dolazi fragment $[L+H]^+$ (*m/z* 286,0), a nakon dodatka srebrova(I) nitrata (**K2-15, K2-114**) srebrov(I) ion (*m/z* 106,9). Nastanak kompleksa ovdje potvrđuju fragmenti $[Ag(L2)]^+$ (*m/z* 394,0) i $[Ag(L2)_2]^+$ (*m/z* 677,0). Fragmenti koji se pojavljuju u spektru kompleksa **K2-11** opaženi su i u spektrima uzoraka **K2-15** i **K2-114**. Jedino je u spektru uzorka **K2-15** opažen jači intenzitet fragmenta $[Ag_2(L2)(NO_3)]^+$ (*m/z* 561,8*)*.

U spektrima ESI^--MS gotovo svih uzoraka kompleksa **K1** i **K2** kao osnovni signal dolazi fragment liganda, $[L]^-$, pri vrijednosti *m/z* 285,0, odnosno *m/z* 284,0, osim u spektru uzorka **K2-114** gdje je osnovni signal opažen pri *m/z* 231,0 i pripisan fragmentu $[Ag(NO_3)_2]^-$. U negativnom modu kod svih uzoraka opaženi su fragmenti samog liganda i srebrova(I) iona s nitratnom skupinom, a kod kompleksa **K1** i fragment srebrova iona s ligandom i nitratnom skupinom, $[Ag(L1)(NO_3)]^-$ pri *m/z* 456,0 (Slika 21).



Slika 21. *ESI^--MS spektar kompleksa* ***K1-11.***

6. Zaključak

Reakcijom razrijeđene octene kiseline i *para*-nitrofenilhidrazina s *para*-metoksiacetofenonom, odnosno *para*-nitrobenzaldehidom u omjeru 1 : 1, uz djelovanje mikrovalnog zračenja, sintetizirana su dva hidrazonska derivata s dobrim iskorištenjima (58 %, 66 %):

*$C_{13}H_{10}N_4O_4$, (E)–1–(4–nitrobenziliden)–2–(4–nitrofenil)hidrazon (**L1**),*
*$C_{15}H_{15}N_3O_3$, (E)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil) hidrazon (**L2**).*

Struktura priređenih liganada istražena je elementnom analizom i spektroskopijom NMR u otopini (DMSO-d_6). Asignacija signala u spektrima ^{1}H, ^{13}C i ^{15}N liganada provedena je kombinacijom 1D i 2D tehnika NMR (^{1}H–^{1}H COSY, ^{1}H–^{13}C HMQC, ^{1}H–^{13}C(^{15}N) HMBC). Korelacijski signali između jezgri atoma H-3 i C-α, N<u>H</u> i C-α te N<u>H</u> i C-8 u spektru ^{1}H–^{13}C HMBC liganda **L2** ključni su za potvrdu nastanka liganda. Usporedba kemijskih pomaka signala u ^{1}H i ^{13}C spektrima spoja **L1** s ligandom **L2** potvrđuje i nastajanje prvog liganda.

Kompleksni spojevi pripravljenih liganada sa srebrovim(I) nitratom (**K1**, **K2**) pripravljeni su direktnim miješanjem reaktanata u različitim omjerima ligand : metal (1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 5, 1 : 8, 1 : 11, 1 : 14) i u tri različita otapala (DMSO-d_6, $CDCl_3$-d, CD_3CN-d_3). U DMSO-d_6 i $CDCl_3$-d ne dolazi do promjene kemijskog pomaka sigala u ^{1}H spektrima NMR između liganada i njihovih kompleksa što nam ukazuje na to da se u tim otapalima srebro(I) ne veže s ligandom. Nastajanje kompleksa u CD_3CN-d_3 potvrđuju pomaci signala jezgre ^{1}H-atoma NH skupine ($\Delta\delta$ = 1,10 ppm) i signala jezgre H-α atoma ($\Delta\delta \approx$ 0,30 ppm) kod spoja **K1** te pomak ^{1}H-atoma NH skupine ($\Delta\delta$ = 0,20 ppm) kod kompleksa **K2**. Utjecaj srebrova(I) iona na ^{1}H i ^{13}C jezgre atoma fenilnih prstenova nije velik što se zaključuje iz malih kemijskih pomaka njihovih signala u spektrima nakon kompleksiranja. Jedan set signala vidljiv u titracijskim spektrima NMR svih kompleksa u CD_3CN-d_3 potvrđuje vezanje srebrova(I) nitrata i liganda ne samo u množinskom omjeru 1 : 1, već i kad se srebrov(I) ion doda u suvišku. Stabilnost takvih spojeva je slabija i već nakon nekoliko dana dolazi do taloženja elementarnog srebra. Razlika u vrijednosti kemijskih pomaka signala u ^{1}H i ^{15}N spektrima NMR poslije i prije kompleksiranja pokazuje da se srebrov(I) ion preko dušikovog atoma NH skupine veže na **L1** i **L2**.

Dokaz nastajanju kompleksa **K1** i **K2** daju i rezultati spektrometrije masa. U svim ESI^+-MS spektrima kompleksa pronađeni su isti fragmenti bez obzira na omjer liganda i srebrova(I) iona s tek ponegdje razlikom u intenzitetu signala. Pri pozitivnoj ionizaciji kompleksa **K1** pronađeni su fragmenti liganda sa srebrovim(I) ionom i to: $[Ag(L1)]^+$ i $[Ag(L1)_2(NO_3)(CH_3CN)]^+$. Pri pozitivnoj ionizaciji kompleksa **K2** pronađeni su fragmenti liganda sa srebrovim(I) ionom i to: $[Ag(L2)]^+$, $[Ag(L2)_2]^+$ i $[Ag_2(L2)(NO_3)]^+$. U spektrima ESI^--MS svih uzoraka opaženi su fragmenti samog liganda te srebrova(I) iona s nitratnom skupinom, a kod kompleksa **K1** i fragment srebrova iona s ligandom i nitratnom skupinom, $[Ag(L1)(NO_3)]^-$.

7. Literatura

1 Kanis M. SVEUČILIŠTE J.J. STROSSMAYERA U OSIJEKU ODJEL ZA KEMIJU PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE. ; : 26.

2 Vibhute AY, Mokle SS, Nalwar YS, Vibhute YB, Gurav VM. *An Efficient and Operationally Simple Synthesis of Some New Schiff Bases Using Grinding Technique*.

3 Brekalo I. SCHIFFOVE BAZE IZVEDENE IZ MESALAZINA I AROMATSKIH AMINA: MEHANOKEMIJSKA SINTEZA I SINTEZA U ČVRSTOM STANJU POTPOMOGNUTA PARAMA OTAPALA. ; : 96.

4 Hidrazon. Wikipedia. 2014.https://sh.wikipedia.org/w/index.php?title=Hidrazon&oldid=3641996 (preuzeto 1. kolovoza 2018. godine).

5 Hutchinson DJ, Cameron SA, Hanton LR, Moratti SC. Sensitivity of Silver(I) Complexes of a Pyrimidine–Hydrazone Ligand to Solvent, Counteranion, and Metal-to-Ligand Ratio Changes. *Inorg Chem* 2012; **51**: 5070–5081.

6 Božić AR. *N-heteroaromatični hidrazoni i dihidrazoni dihidrazida ugljene i tiougljene kiseline:karakterizacija, kvantnomehanička studija i biološka aktivnost*. 2017.http://oatd.org/oatd/record?record=oai%5C%3Aeteze.bg.ac.rs%5C%3A5364 (preuzeto 1. kolovoza 2018. godine).

7 ElectronConfAg.jpg (531×328). https://pilgaardelements.com/Silver/Graphics/ElectronConfAg.jpg (preuzeto 1. kolovoza 2018. godine).

8 Morones-Ramirez JR, Winkler JA, Spina CS, Collins JJ. Silver enhances antibiotic activity against gram-negative bacteria. *Sci Transl Med* 2013; **5**: 190ra81.

9 Banti CN, Hadjikakou SK. Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver(i) compounds. *Metallomics* 2013; **5**: 569.

10 Roca S. *Karakterizacija srebrovih(I) kompleksa s monohalogen i dihalogen derivatima piridina u otopini i čvrstom stanju*. 2017.https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:337934 (preuzeto 1. kolovoza 2018. godine).

11 Loginova NV, Koval'chuk TV, Gres AT, Osipovich NP, Polozov GI, Halauko YS *et al.* Redox-active metal complexes of sterically hindered phenolic ligands: Antibacterial activity and reduction of cytochrome c. Part IV. Silver(I) complexes with hydrazone and thiosemicarbazone derivatives of 4,6-di-tert-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde. *Polyhedron* 2015; **88**: 125–137.

12 oDHBa4g.jpg (520×352). http://i.imgur.com/oDHBa4g.jpg (accessed 8 Aug2018).

13 Dražen Vikić Topić – Kratki uvod u spektroskopiju ^{13}C nuklearne magnetne rezonancije ; Institut Ruđer Bošković,Zagreb,1988.

14 *Novak, Predrag ; Jednačak, Tomislav - Strukturna analiza spojeva spektroskopskim metodama;2014.*

15 Foster MP, McElroy CA, Amero CD. Solution NMR of large molecules and assemblies. *Biochemistry* 2007; **46**: 331–340.

16 Van QN, Issaq HJ, Jiang Q, Li Q, Muschik GM, Waybright TJ *et al.* Comparison of 1D and 2D NMR spectroscopy for metabolic profiling. *J Proteome Res* 2008; **7**: 630–639.

17 Pičuljan K. STRUKTURA I VODIKOVE VEZE DERIVATA TIOSEMIKARBAZONA U OTOPINI. *Dr THESIS*; : 147.

18 Horvatić A. SPEKTROMETRIJA MASA FRAGMENATA PEPTIDNIH IONA NASTALIH DJELOVANJEM RADIKALA. ; : 128.

19 Banerjee S, Mazumdar S. Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Technique to Access the Information beyond the Molecular Weight of the Analyte. *Int J Anal Chem* 2012; **2012**: 1–40.

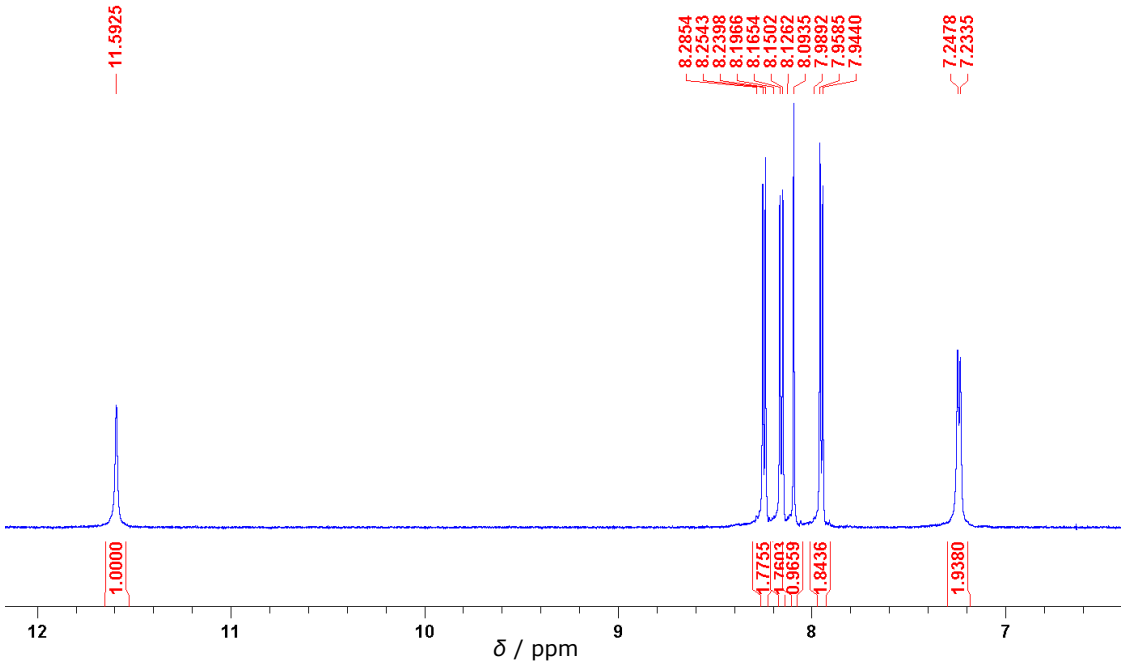
20 Allen FH, Davies JE, Galloy JJ, Johnson O, Kennard O,. Macrae CF, Mitchell EM, Mitchell GF, Smith JM, Watson DG. The development of versions 3 and 4 of the Cambridge Structural Database System. *J. Chem. Inf Comput Sci;* 1991*;* **31**: 187–204.

21 Lewandowski W, Fuks L, Kalinowska M, Koczon P. The influence of selected metals on the electronic system of biologically important ligands. *Spectrochim. Acta A* **59** (2003) 3411–3420.

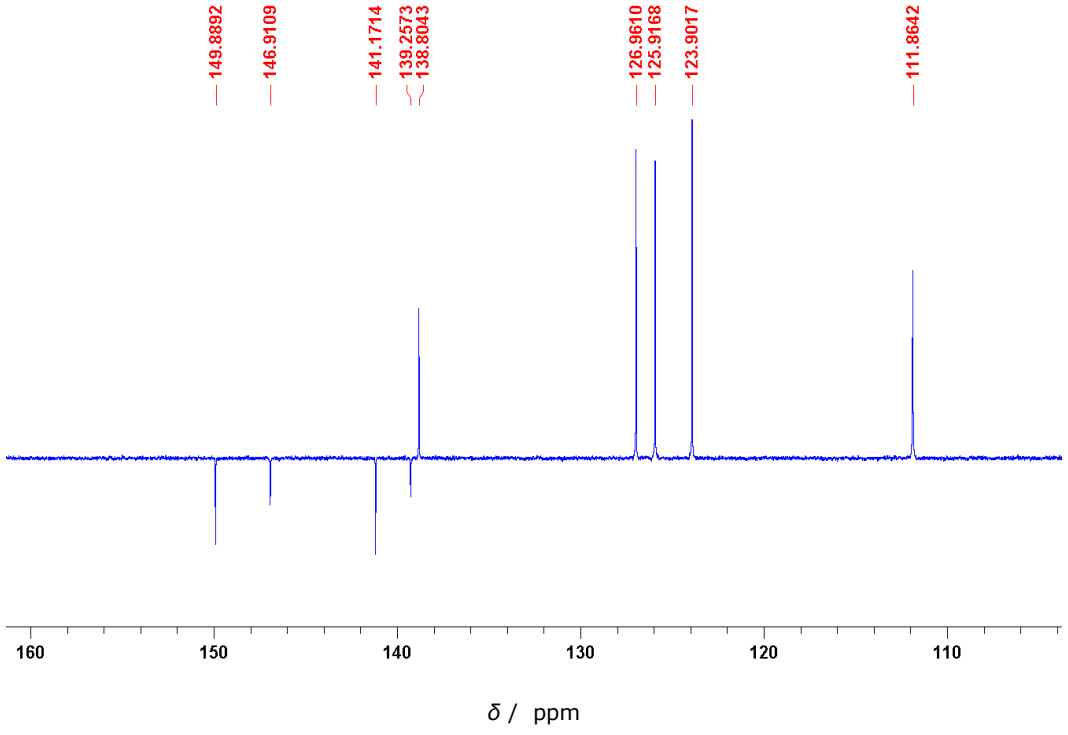
8.Dodatak

8.1. Spektri NMR

(E)–1–(4–nitrobenziliden)–2–(4–nitrofenil)hidrazon (**L1**)

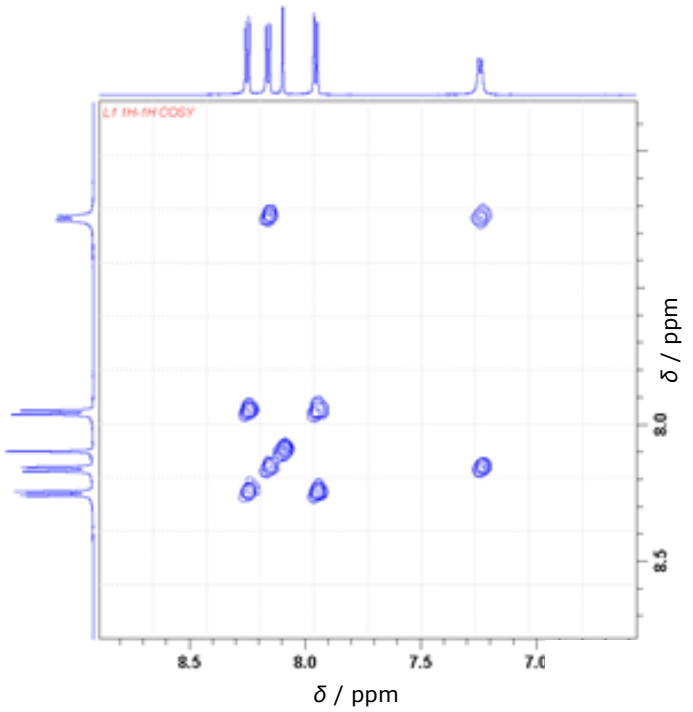


A

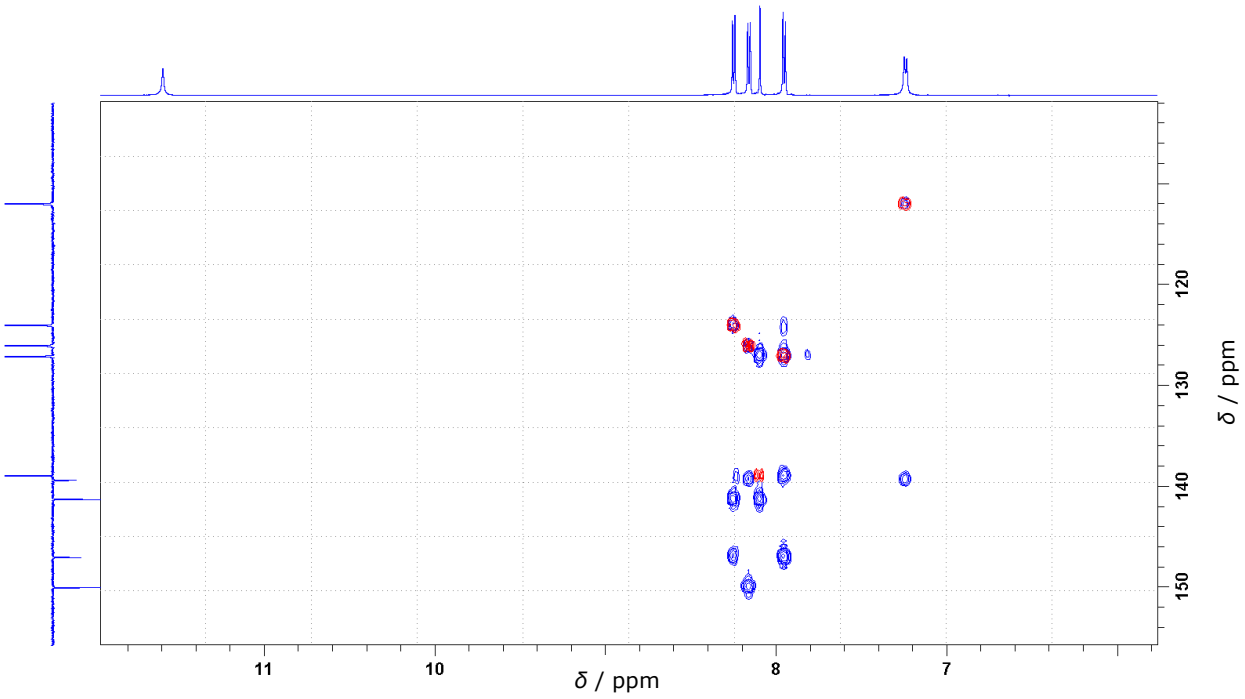


B

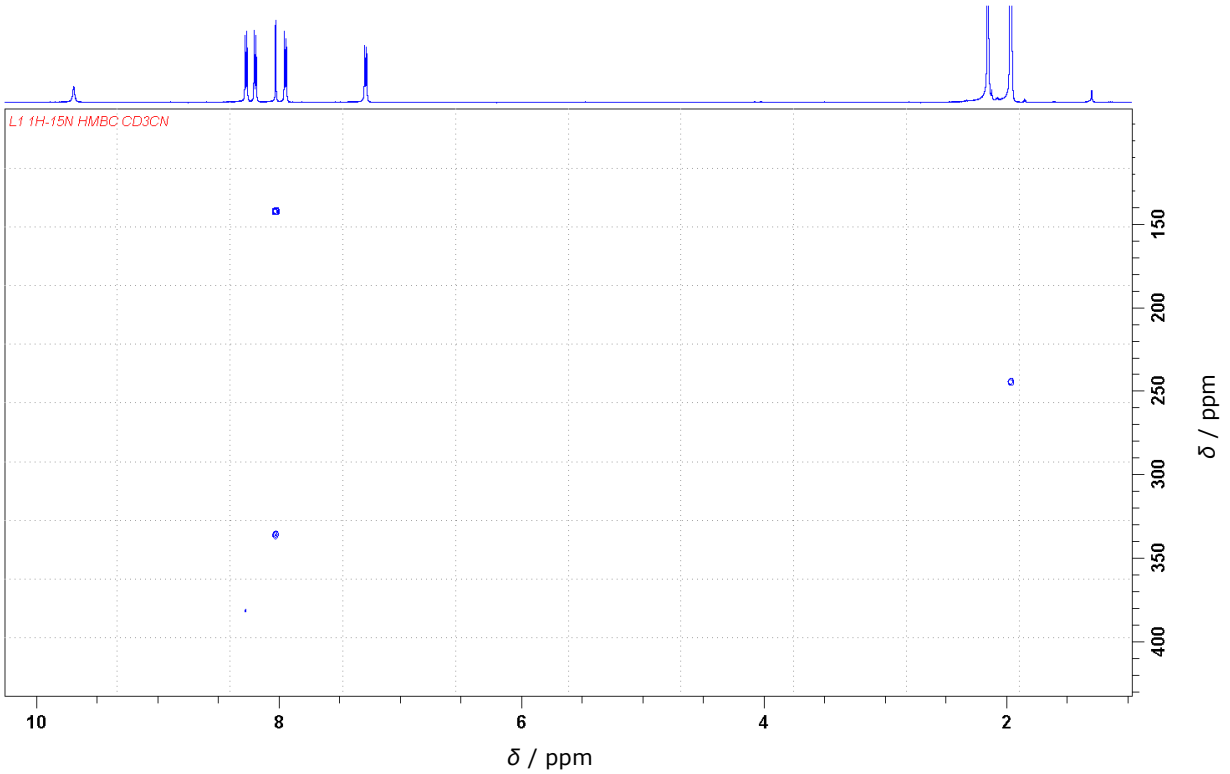
Slika D1. *A) ^{1}H i B) 13C spektar NMR spoja* ***L1****.*



Slika D2. *$^{1}H—^{1}H$ COSY spektar spoja* ***L1.***

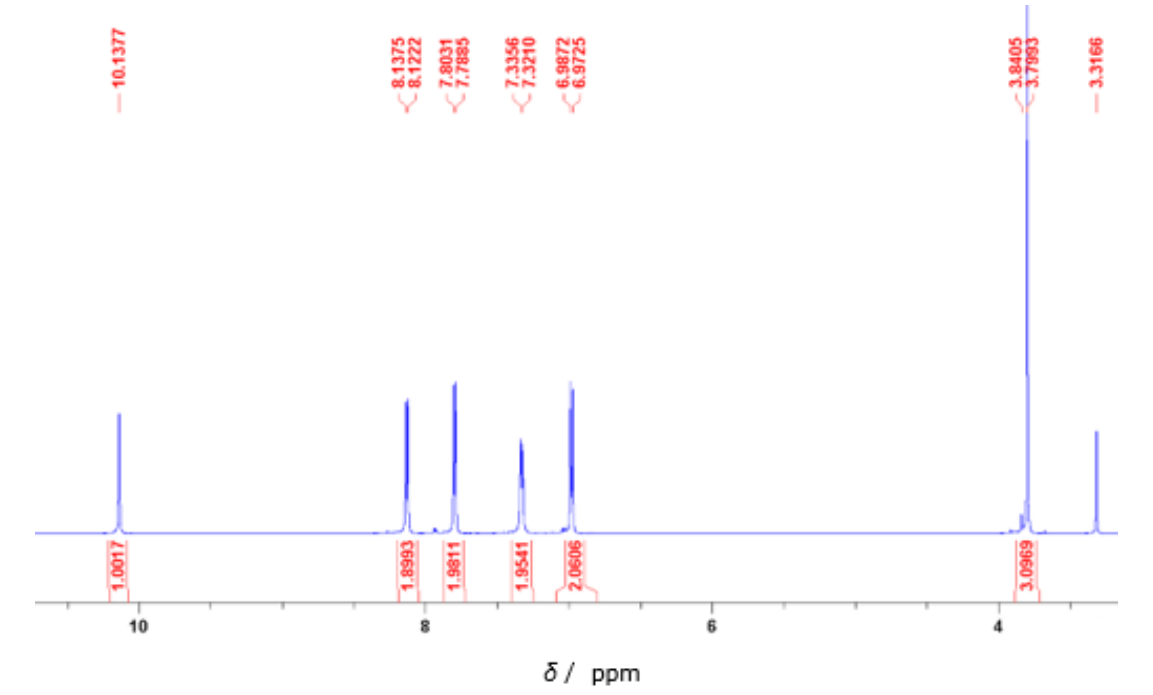


Slika D3. *^{1}H-^{13}C HMQC (označen crveno) i HMBC (označen plavo) spektri spoja* ***L1.***

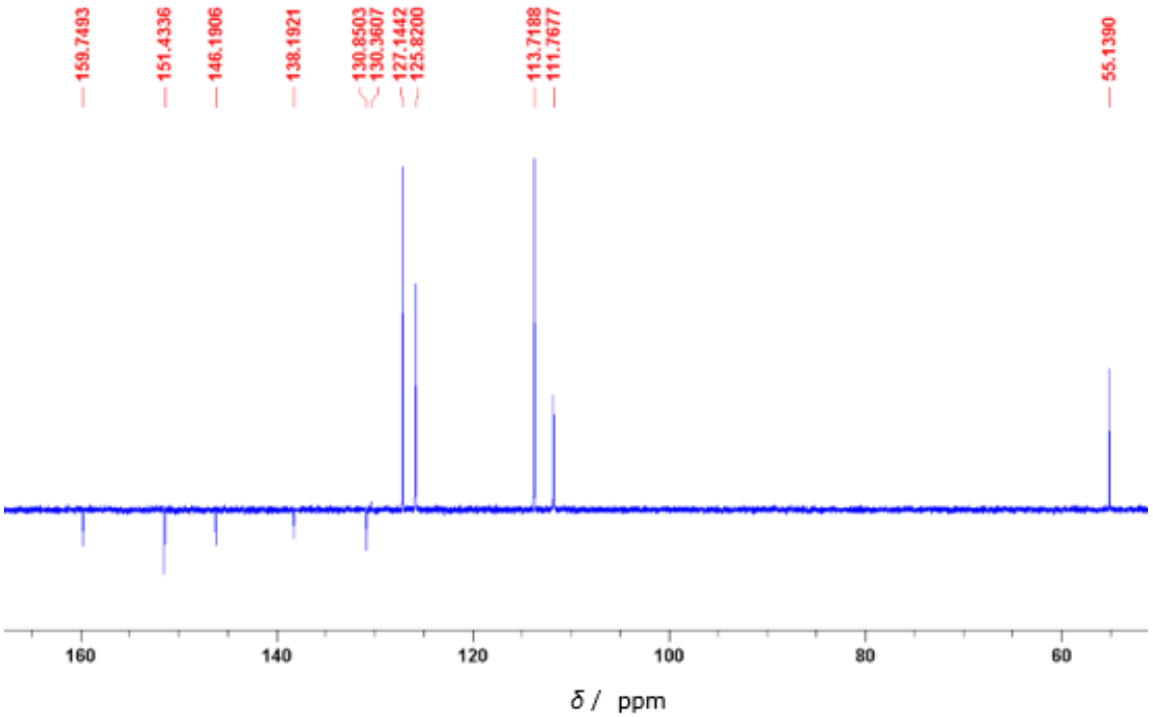


Slika D4. *1H-15N HMBC spoja* ***L1****.*

(E)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (**L2**)

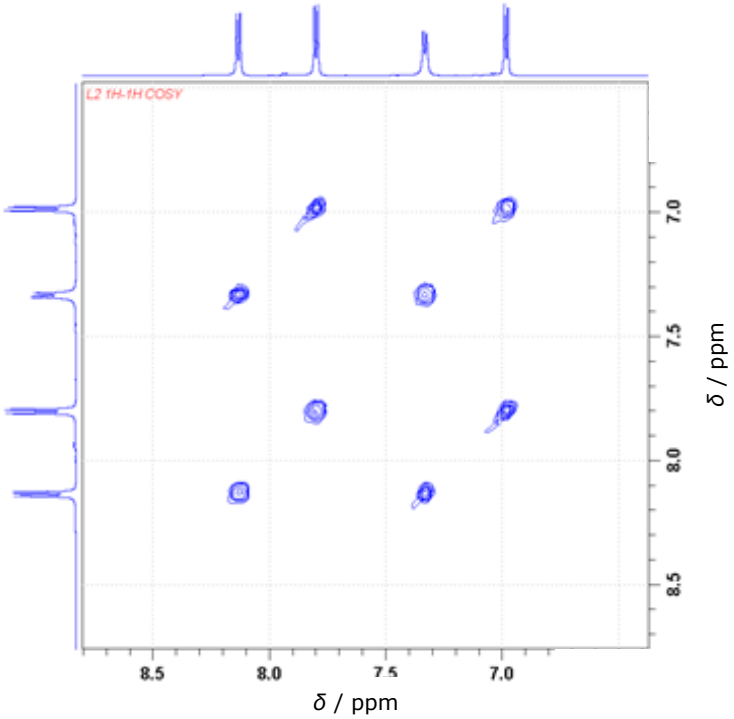


A

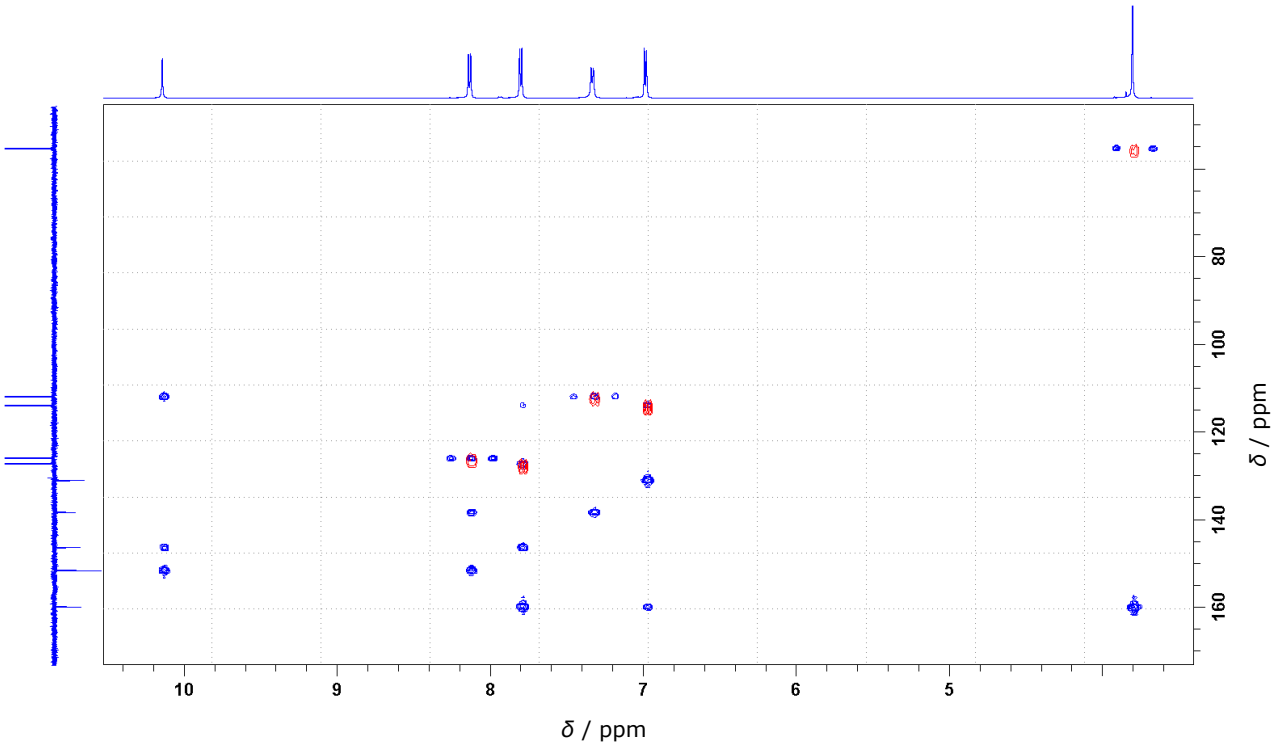


B

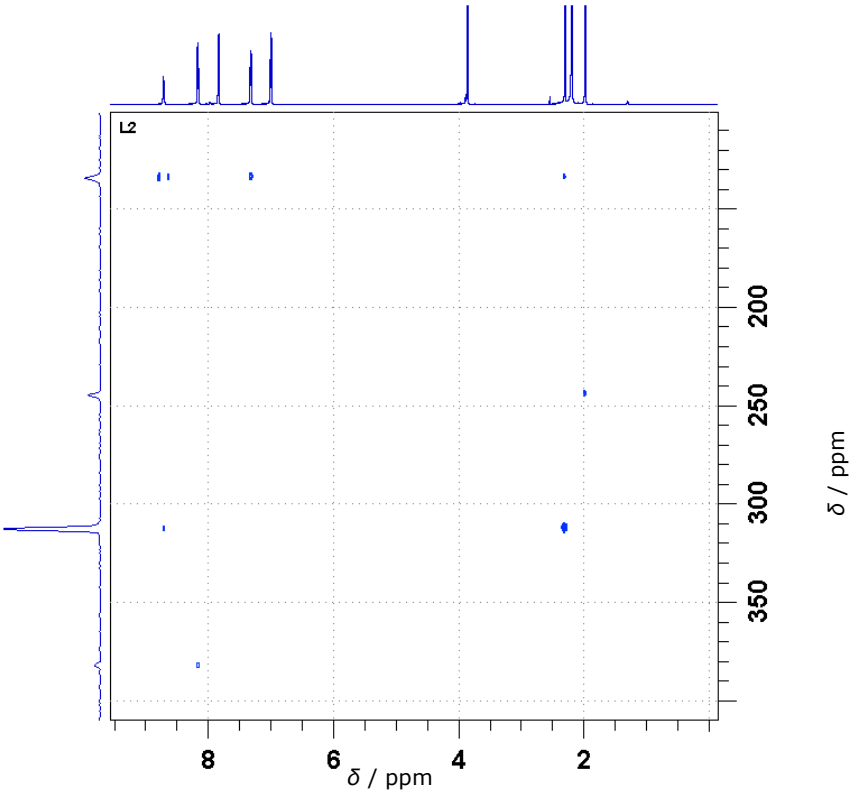
Slika D5. *A) ^{1}H i B) ^{13}C NMR spektar spoja* ***L2****.*



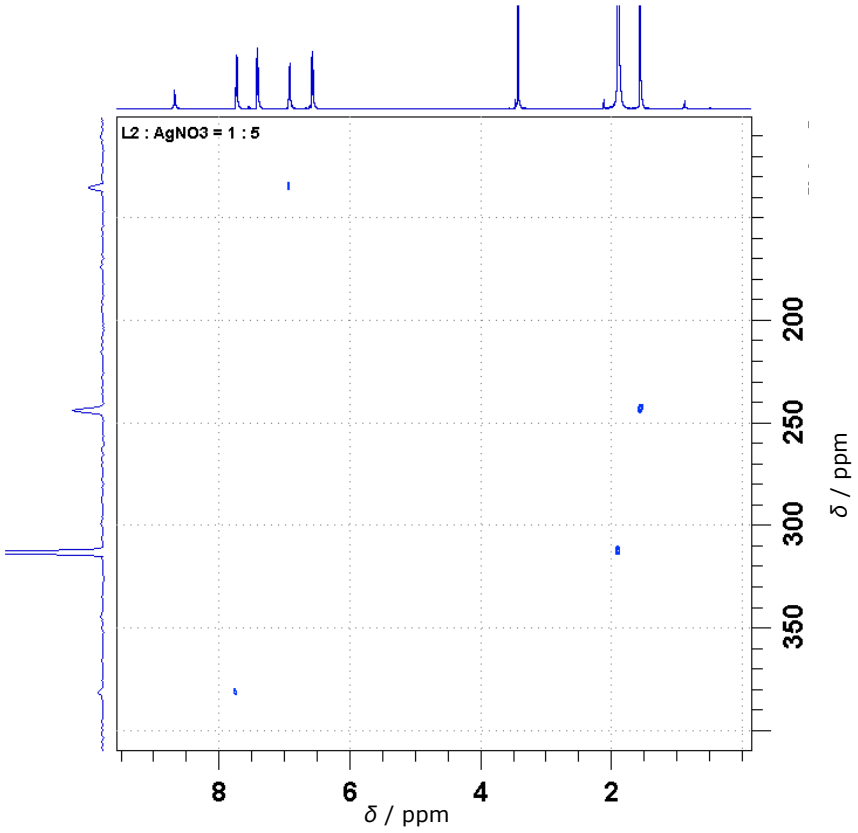
Slika D6. *$^{1}H—^{1}H$ COSY spektar spoja* ***L2.***



Slika D7. *^{1}H-^{13}C HMQC (označeni crveno) i HMBC (označeni plavo) preklopljeni spektri spoja* ***L2****.*

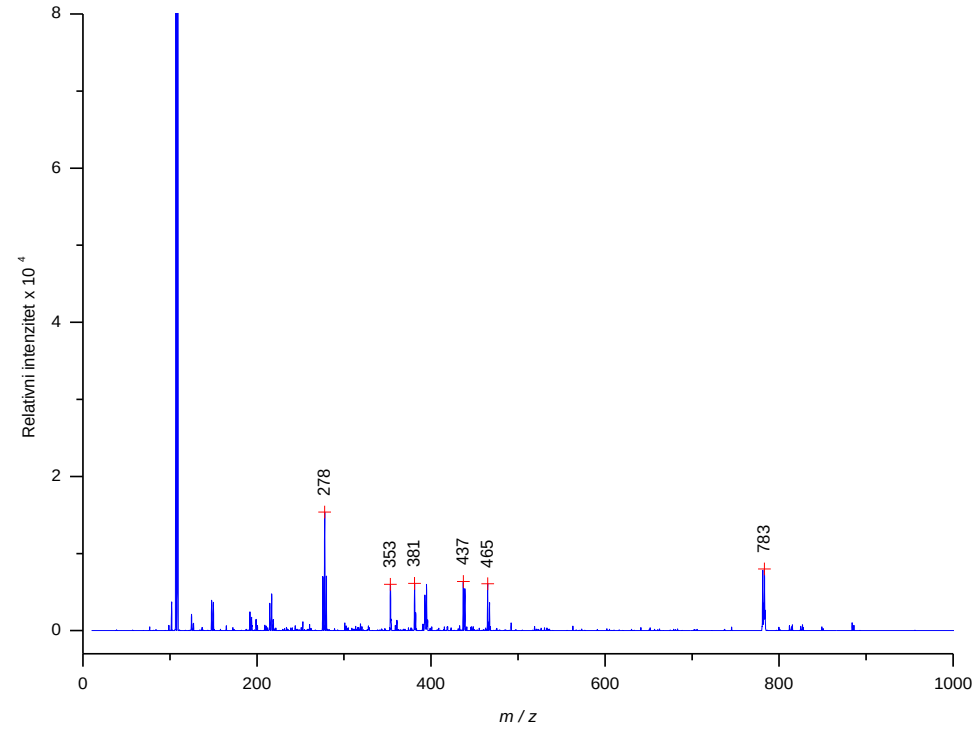


Slika D8. *^{1}H-^{15}N HMBC spoja* ***L2.***

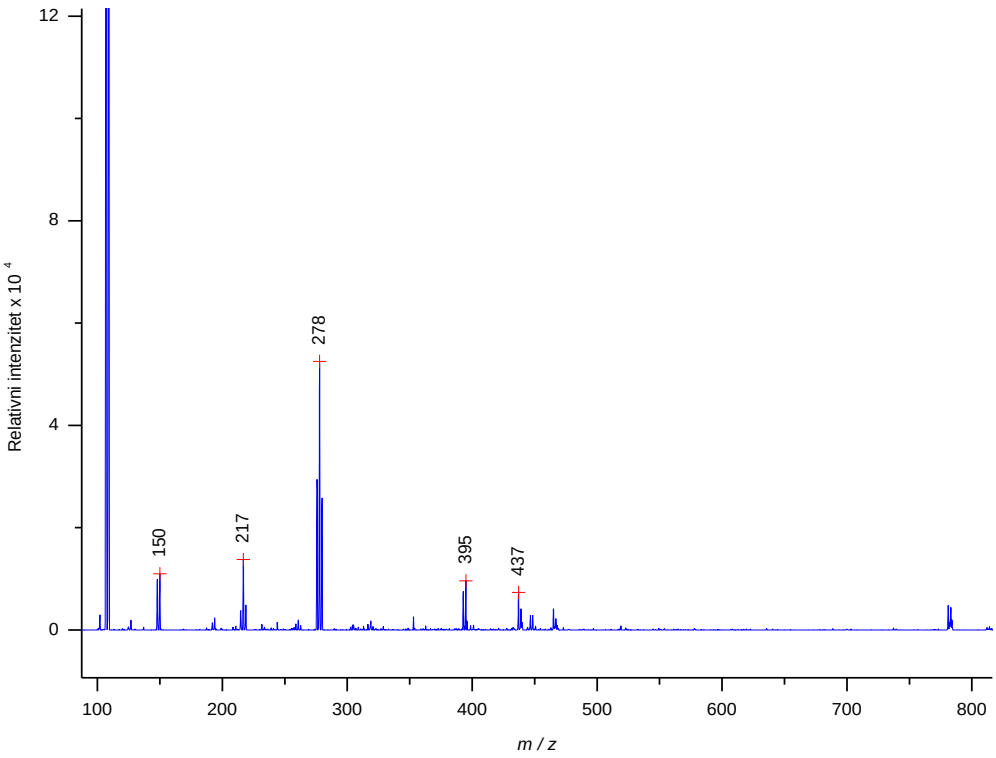


Slika D9. *^{1}H-^{15}N HMBC spoja* ***K2-15*** *(1:5).*

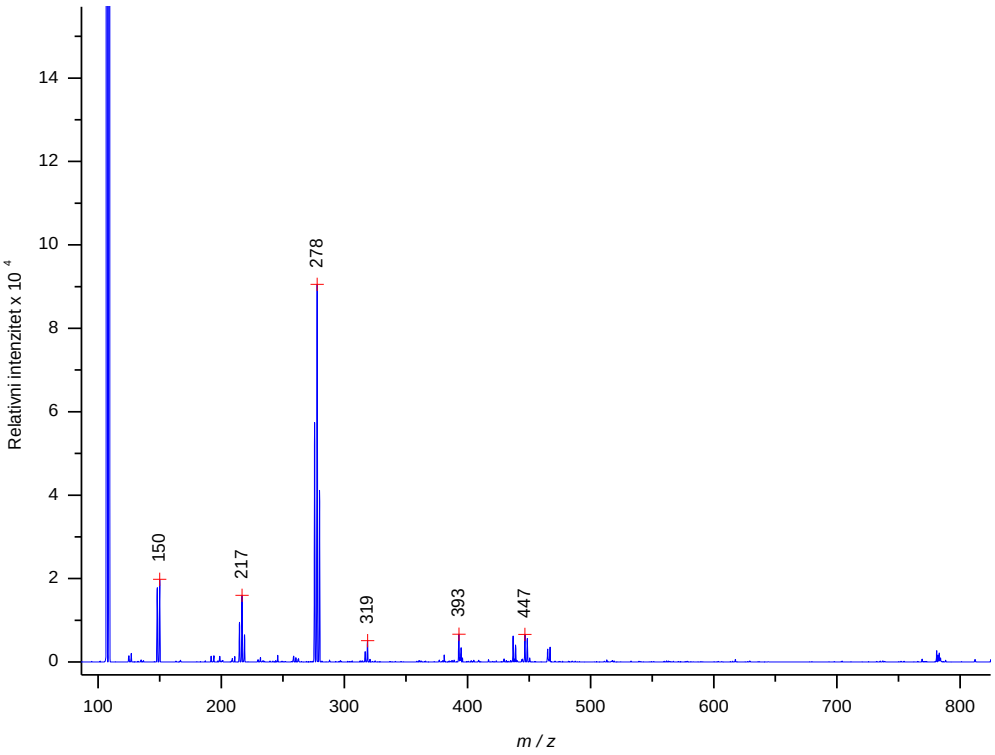
8.2. Spektri spektrometrije masa



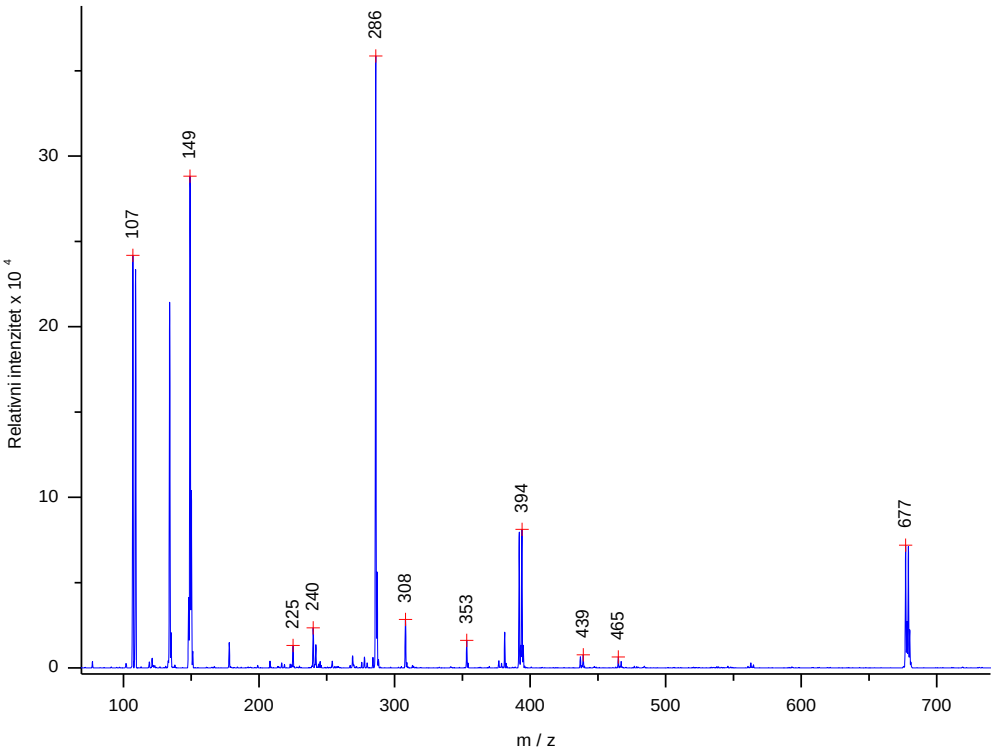
Slika D10. *ESI$^+$- MS spektar spoja* ***K1-11****.*



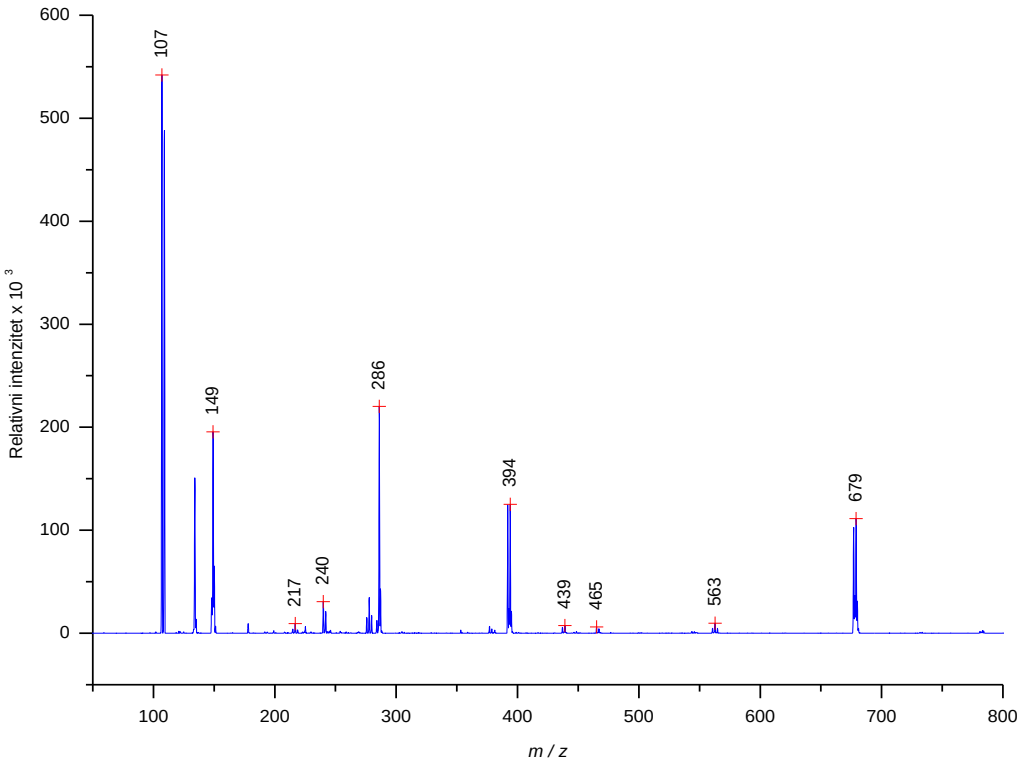
Slika D11. *ESI$^+$- MS spektar spoja* ***K1-15****.*



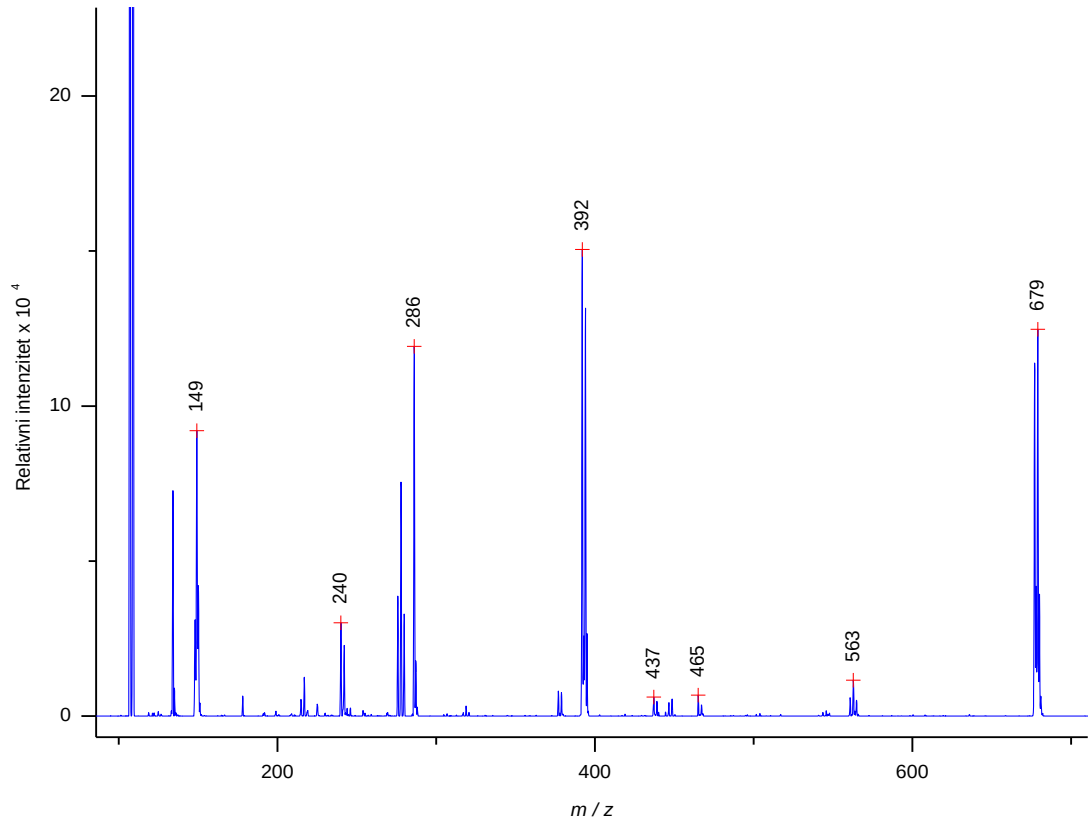
Slika D12. *ESI⁺- MS spektar spoja* ***K1-114****.*



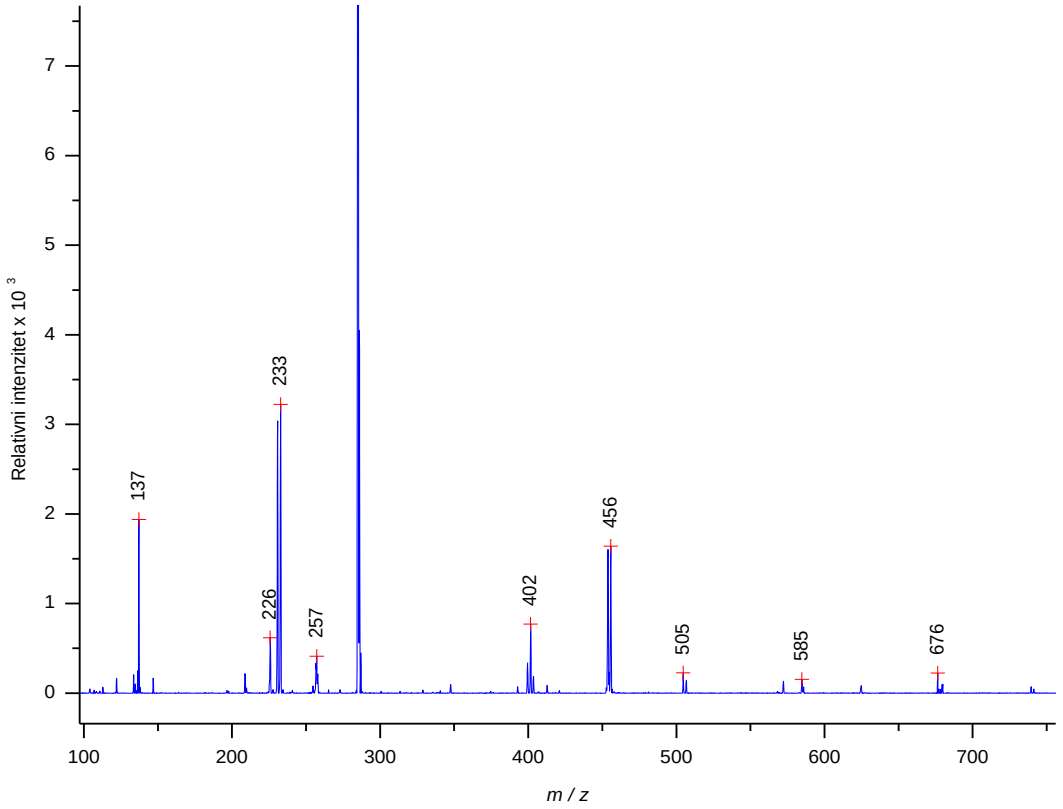
Slika D13. *ESI⁺- MS spektar spoja* ***K2-11****.*



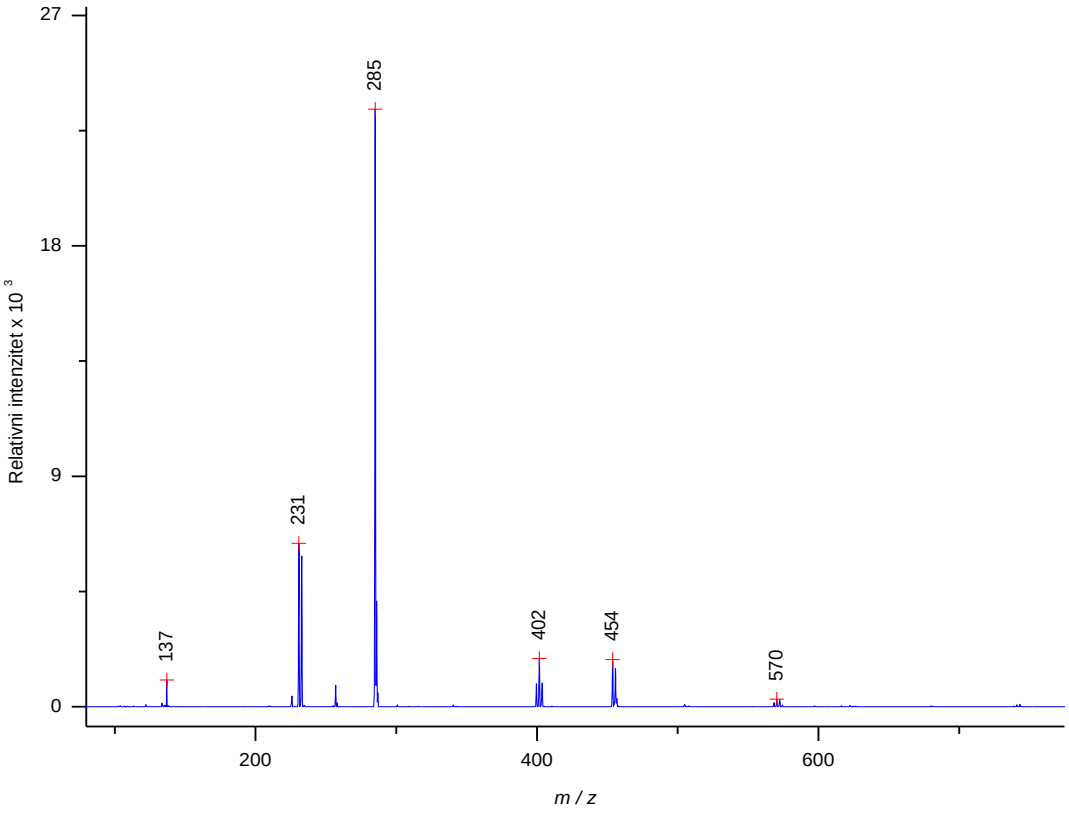
Slika D14. *ESI+- MS spektar spoja* ***K2-15****.*



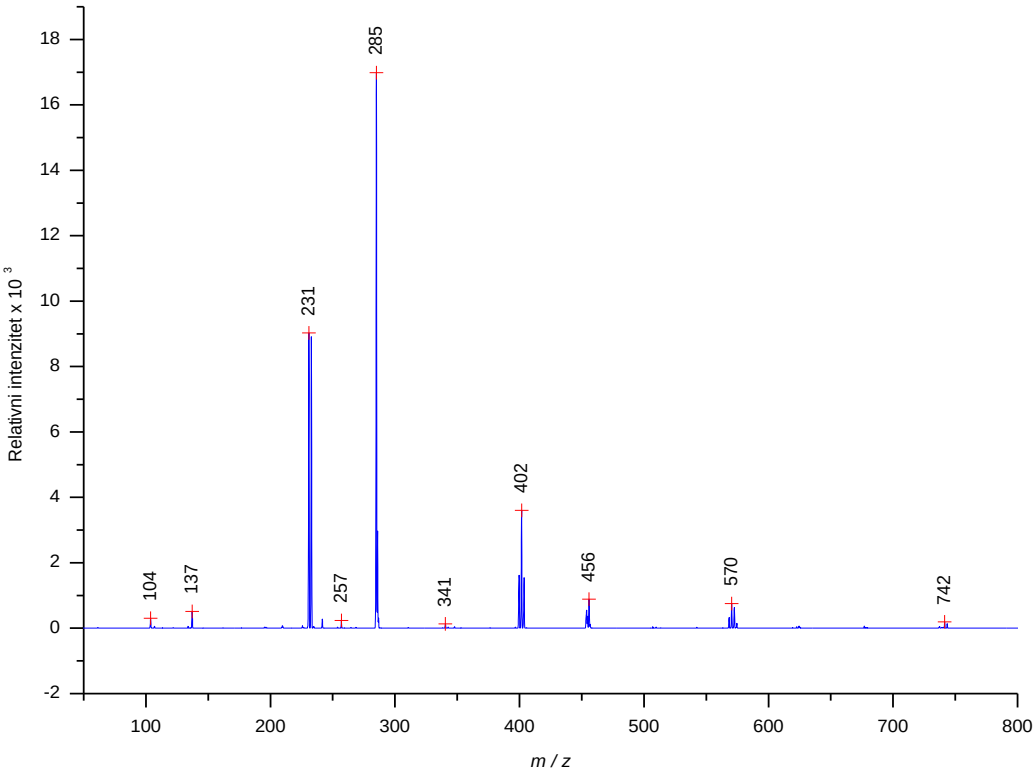
Slika D15. *ESI+- MS spektar spoja* ***K2-114****.*



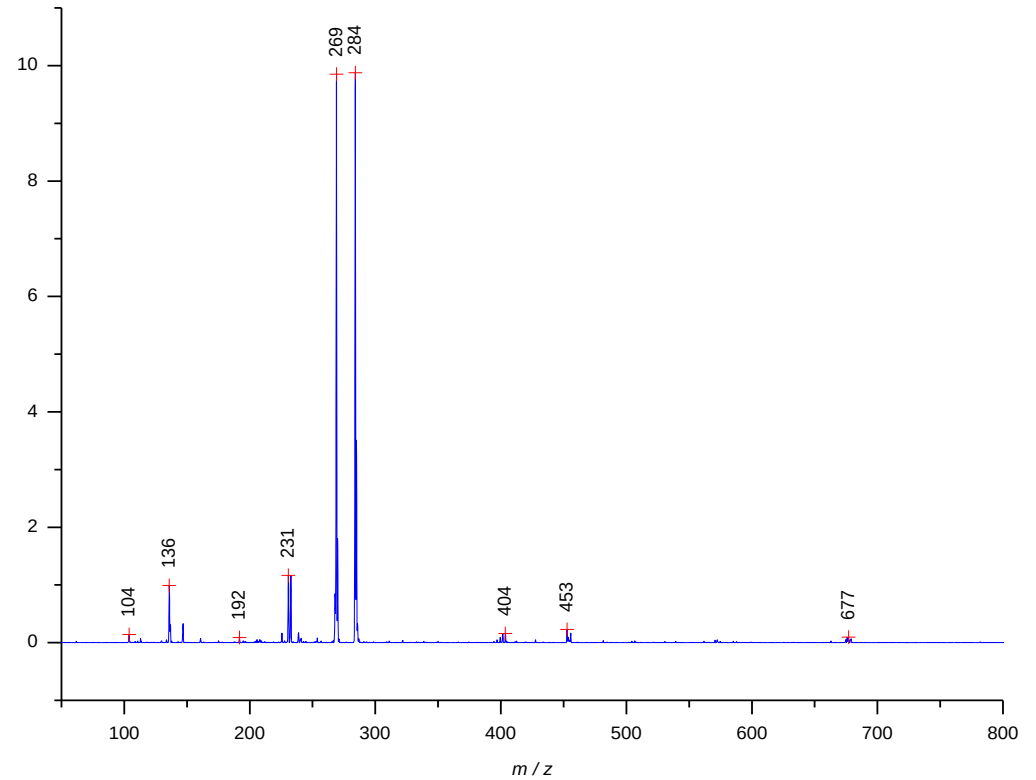
Slika D16. *ESI⁻- MS spektar spoja* ***K1-11****.*



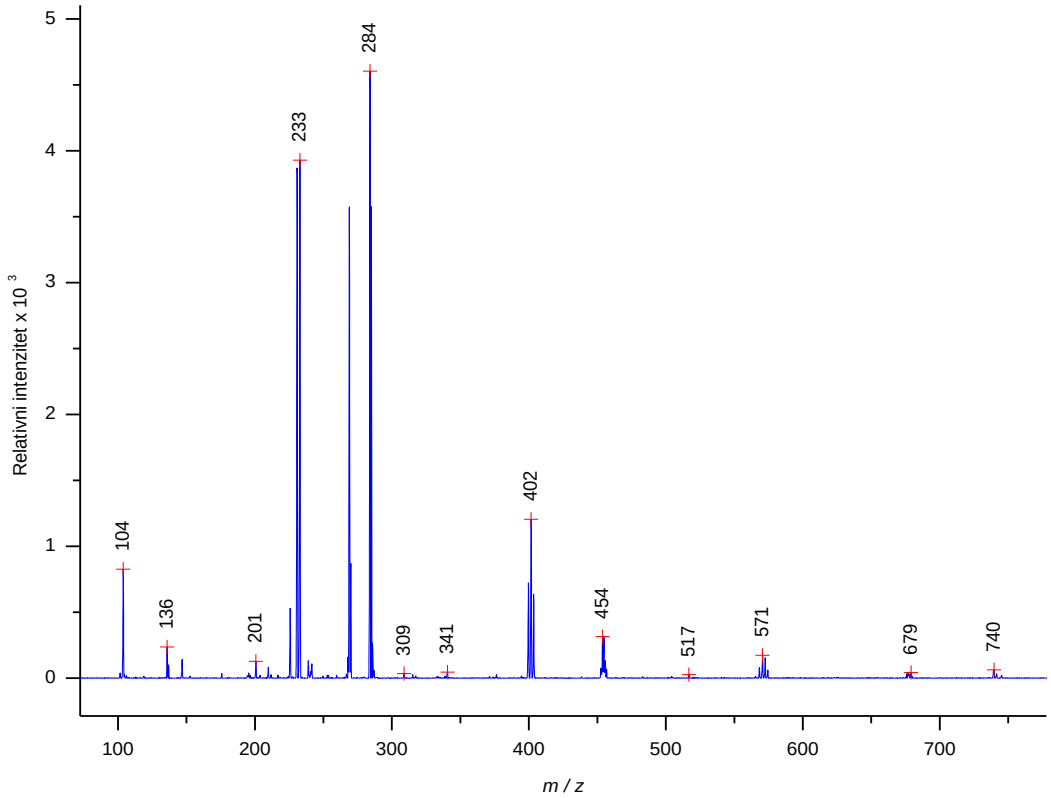
Slika D17. *ESI⁻- MS spektar spoja* ***K1-15****.*



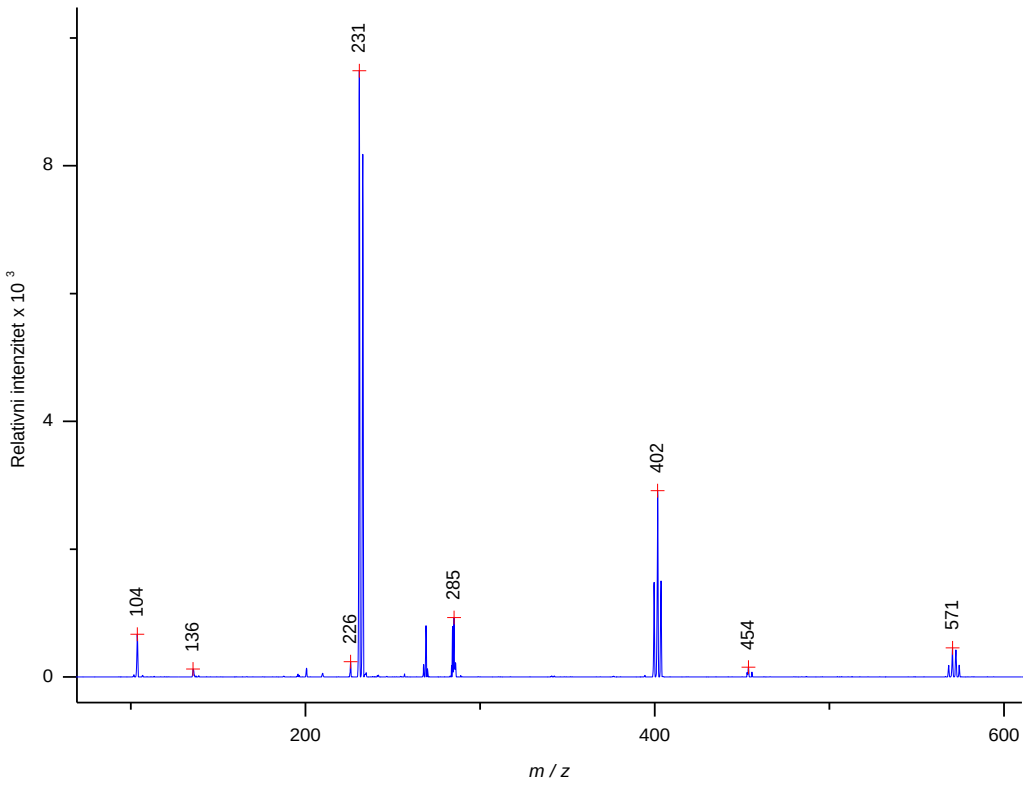
Slika D18. *ESI⁻- MS spektar spoja* ***K1-114****.*



Slika D19. *ESI⁻- MS spektar spoja* ***K2-11***



Slika D20. *ESI⁻- MS spektar spoja* ***K2-15****.*



Slika D21. *ESI⁻- MS spektar spoja* ***K2-114****.*

9. Životopis

OSOBNE INFORMACIJE

Marko Božić

Ede Starca 11, 51000 Rijeka (Hrvatska)

0914531932

bozo93dv@gmail.com

RADNO ISKUSTVO

ožujak 2018.–rujan 2018.

Izrada diplomskog rada

Centar za NMR, Institut Ruđer Bošković;
HR-10000 Zagreb, Hrvatska

Tema: *Spektrometrija masa kompleksa srebra(I) sa Schiffovim bazama*
Mentor: prof.dr.sc.Dražen Vikić-Topić

svibanj 2015.–lipanj 2015.

Stručna praksa

Jadran galenski labaratorij
Svilno 20, 51000 Rijeka (Hrvatska)

Djelatnost ili sektor : Sterilne otopine

2015.–2018.

Trener u školi nogometa HNK Orijent 1919

HNK Orijent 1919
Kumičićeva ulica 66, 51000 Rijeka (Hrvatska)

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2015–2018

Diplomirani medicinski kemičar

Sveučilište u Rijeci - Odjel za biotehnologiju
Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka (Hrvatska)

2012–2015

Sveučilišni prvostupnik biotehnologije i istraživanja lijekova

Sveučilište u Rijeci - Odjel za biotehnologiju
Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka (Hrvatska)

2008–2012

Završeno gimnazijsko obrazovanje

Prva sušačka hrvatska gimnazija u Rijeci
Ljudevita Gaja 1, 51000 Rijeka (Hrvatska)

OSOBNE VJEŠTINE

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezici

RAZUMIJEVANJE	GOVOR	PISANJE

	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C1	C1	C1	C1	C1

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusni korisnik
Zajednički europski referentni okvir za jezike

Komunikacijske vještine

-Komunikativna osoba i spremna za rad

-Sposoban na brzu prilagodbu novom okruženje te samostalno rješavanje problema

-Rad kao koordinator u školi nogometa omogućio mi je da razvijem komunikacijske vještine jer radno mjesto zahtjeva stalne kontakte s roditeljima, trenerima i upravom

Organizacijske / rukoviditeljske vještine

Radio sam kao koordinator škole nogometa HNK Orijent 1919.
Organizirao studente za rad u građevinskoj firmi.

Digitalne vještine

SAMOPROCJENA				
Obrada informacija	Komunikacija	Stvaranje sadržaja	Sigurnost	Rješavanje problema
Iskusni korisnik	Iskusni korisnik	Iskusni korisnik	Iskusni korisnik	Iskusni korisnik

Digitalne vještine - Tablica za samoprocjenu

Ostale vještine

Upoznat s mogućnostima i načinom rada današnjih programa za analizu strukture i funkcije biomolekula, osposobljen za analize struktura i funkcija biološki aktivnih molekula na računalima.

Vozačka dozvola

B

DODATNE INFORMACIJE