

Schiffove baze - istraživanje kompleksa s ionima prijelaznih metala 3d skupine

Božić, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:193:082107>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



image not found or type unknown

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



zir.nsk.hr

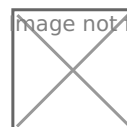


image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Medicinska kemija

Marta Božić

**Schiffove baze – istraživanje kompleksa s ionima prijelaznih
metala 3d skupine**

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Medicinska kemija

Marta Božić

**Schiffove baze – istraživanje kompleksa s ionima prijelaznih
metala 3d skupine**

Diplomski rad

Mentor rada: Prof. dr. sc. Dražen Vikić-Topić

Komentor: Dr. sc. Sunčica Roca

Rijeka, 2019.

Diplomski rad obranjen je dana 7. svibnja 2019. 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 64 stranice, 32 + D17 slika, 1 shemu, 4 tablice i 36 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Draženu Vikić-Topiću na spremnosti preuzimanja mentorstva, prenesenom znanju, stručnim savjetima i pomoći tijekom izrade rada.

Posebna zahvala komentorici dr. sc. Sunčici Roci na stručnom vodstvu, korisnim savjetima i uloženom trudu pri snimanju spektara NMR.

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

Zahvaljujem dr. sc. Mateji Đud na pomoći pri snimanju spektara FT-IR zračenja.

Zahvaljujem dr. sc. Lidiji Brkljačić na snimanju spektara spektrometrije masa.

Veliko hvala svim članovima Centra za NMR, posebno Nikolini Višić na pomoći pri snimanju spektara NMR spektroskopije.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima na podršci tijekom čitavog studija.

Marta

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Schiffove baze i hidrazoni	1
1.2.	Prijelazni metali 3d bloka periodnog sustava elemenata	6
1.2.1.	Nikal (Ni)	7
1.2.2.	Cink (Zn)	11
1.3.	Metoda kontinuirane varijacije (MKV)	13
1.4.	Spektroskopija NMR	14
2.	CILJ RADA.....	16
3.	MATERIJALI I METODE	17
3.1.	Kemikalije	17
3.2.	Priprava Schiffovih baza i hidrazona iz <i>para</i> - supstituiranog benzaldehida	17
3.2.1.	(<i>E</i>)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (L1)	17
3.2.2.	(<i>E</i>)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (L2)	17
3.2.3.	(<i>E</i>)-4,4'-dinitro- <i>N</i> -benzilidenanilina (L3).....	18
3.3.	Priprava metalnih kompleksa s pripremljenim ligandima	18
3.3.1.	Mehanička priprava kompleksa.....	19
3.3.2.	Titracija otopine liganada otopinom metalne soli	19
3.4.	Spektroskopija NMR u otopini.....	21
3.5.	Spektroskopija IR	21
3.6.	Spektrometrija masa	22
4.	REZULTATI.....	23
4.1.	(<i>E</i>)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (L1).....	23
4.2.	(<i>E</i>)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (L2).....	23
4.3.	4,4'-dinitro- <i>trans-N</i> -benzilidenanilin (L3).....	24
4.4.	((<i>E</i>)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon) cinkov(II) nitrat heksahidrat (K1)	24
4.5.	((<i>E</i>)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon) cinkov(II) nitrat heksahidrat (K3).....	24
4.6.	((<i>E</i>)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon) niklov(II) nitrat heksahidrat (K4).....	24
4.7.	(4,4'-dinitro- <i>trans-N</i> -benzilidenanilin)niklov(II) nitrat heksahidrat (K6).....	24

5.	RASPRAVA.....	25
5.1.	Identifikacija pripravljenih liganada (L1 - L3).....	26
5.2.	Istraživanje stehiometrije kompleksa (K1 – K6).....	31
5.1.1.	Mehanička priprema kompleksa	39
6.	ZAKLJUČAK	42
7.	LITERATURA.....	44
8.	DODATAK	47
8.1.	Spektri IR zračenja	47
8.2.	Spektri NMR.....	49
8.3.	Spektri spektrometrije masa	60
9.	ŽIVOTOPIS	63

SAŽETAK

Reakcijom *para*-nitrofenilhidrazina s *para*-metoksiacetofenonom, odnosno s *para*-nitrobenzaldehydom u razrijeđenoj octenoj kiselini, u molarnom omjeru 1 : 1, priređeni su novi derivati hidrazina, $C_{13}H_{10}N_4O_4$ i $C_{15}H_{15}N_3O_3$. Reakcijom kondenzacije *para*-nitrobenzaldehyda i *para*-nitroanilina u alkoholnom mediju u molarnom omjeru 1 : 1 pripravljena je Schiffova baza, $C_{13}H_9N_3O_4$. Struktura pripremljenih spojeva okarakterizirana je 1D i 2D tehnikama spektroskopije NMR u $DMSO-d_6$. Metodom kontinuirane varijacije istražen je stehiometrijski omjer vezanja cinkova(II) i niklova(II) nitrata heksahidrata sa sintetiziranim ligandima u otopini $DMSO-d_6$. Priprava istih kompleksa provedena je i mehanokemijskom reakcijom bez otapala, u omjeru metal : ligand = 1 : 1. Kompleksi su okarakterizirani 1H NMR spektroskopijom.

Ključne riječi: kompleksi Schiffovih baza / metoksiacetofenon / nitroanilin / nitrobenzaldehyd / nitrofenilhidrazin / spektroskopija

SUMMARY

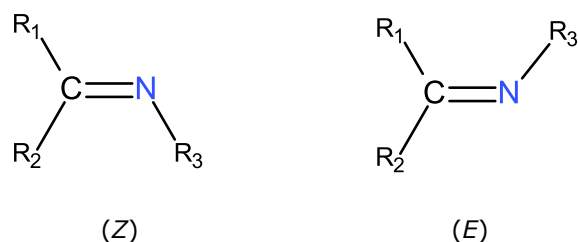
Novel hydrazine derivatives, $C_{13}H_{10}N_4O_4$ and $C_{15}H_{15}N_3O_3$, were synthesized by diluting acetic acid and *para*-nitrophenylhydrazine with *para*-methoxyacetophenone and *para*-nitrobenzaldehyde with a molar ratio of 1:1. The Schiff base, $C_{13}H_9N_3O_4$, was synthesized by the condensation of *para*-nitrobenzaldehyde with *para*-nitroaniline in alcohol medium in a molar ratio of 1:1. The molecules were characterized by one- and twodimensional NMR spectroscopy. Using the continuous variation method (Job plot) the stoichiometric binding ratio of zinc(II) and nickel(II) nitrate hexahydrate with the synthesized ligands were investigated in $DMSO-d_6$ solutions. The synthesis of the same complexes was also carried out by mechanochemical reaction without solvent, in a molar ratio metal : ligand = 1:1. The synthesized compounds were characterized by 1H NMR spectroscopy.

Key words: methoxyacetophenone / nitroaniline / nitrobenzaldehyde / nitrophenylhydrazine / Schiff base complexes / spectroscopy

1. UVOD

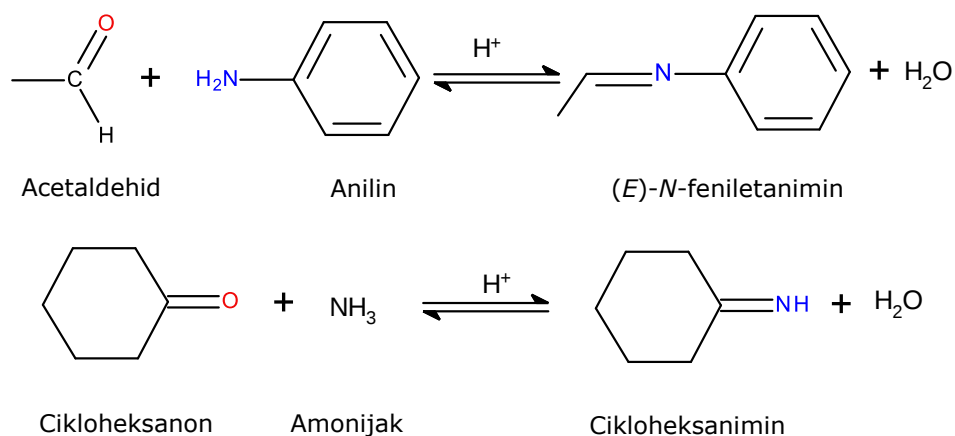
1.1. Schiffove baze i hidrazoni

Schiffove baze (imini) spojevi su koji nastaju adicijom nukleofila, odnosno primarnog amina, na karbonilni ugljik aldehida ili ketona. Karakterizira ih dvostruka veza između atoma ugljika i atoma dušika, a prikazuju se općom formulom $R_1R_2C=NR_3$ (Slika 1). Kao supstituent na položajima R_1 i R_2 može se nalaziti atom vodika, alkilna, arilna ili heteroarilna skupina, a na *N*-imino kraju (R_3) osim gore navedenih i atom metala kao što su npr. silicijev, aluminijev, kositrov itd. Sinteza Schiffovih baza iz aldehida jednostavnija je nego iz ketona zbog njihove manje steričke zaklonjenosti što ih čini reaktivnijima. Reakcija sinteze imina može se katalizirati dodatkom kiseline, a nastali produkt može formirati (*E*) i (*Z*) izomere jer je imino veza dvostruka veza.¹ Promjena pH vrijednosti značajno utječe na promjenu brzine reakcije pri sintezi Schiffovih baza, a najoptimalnija pH vrijednost je od 3 do 5.



Slika 1. Prikaz opće strukture Schiffove baze ($R_1 = H$, alkil, aril; R_2 i $R_3 =$ alkil, aril).

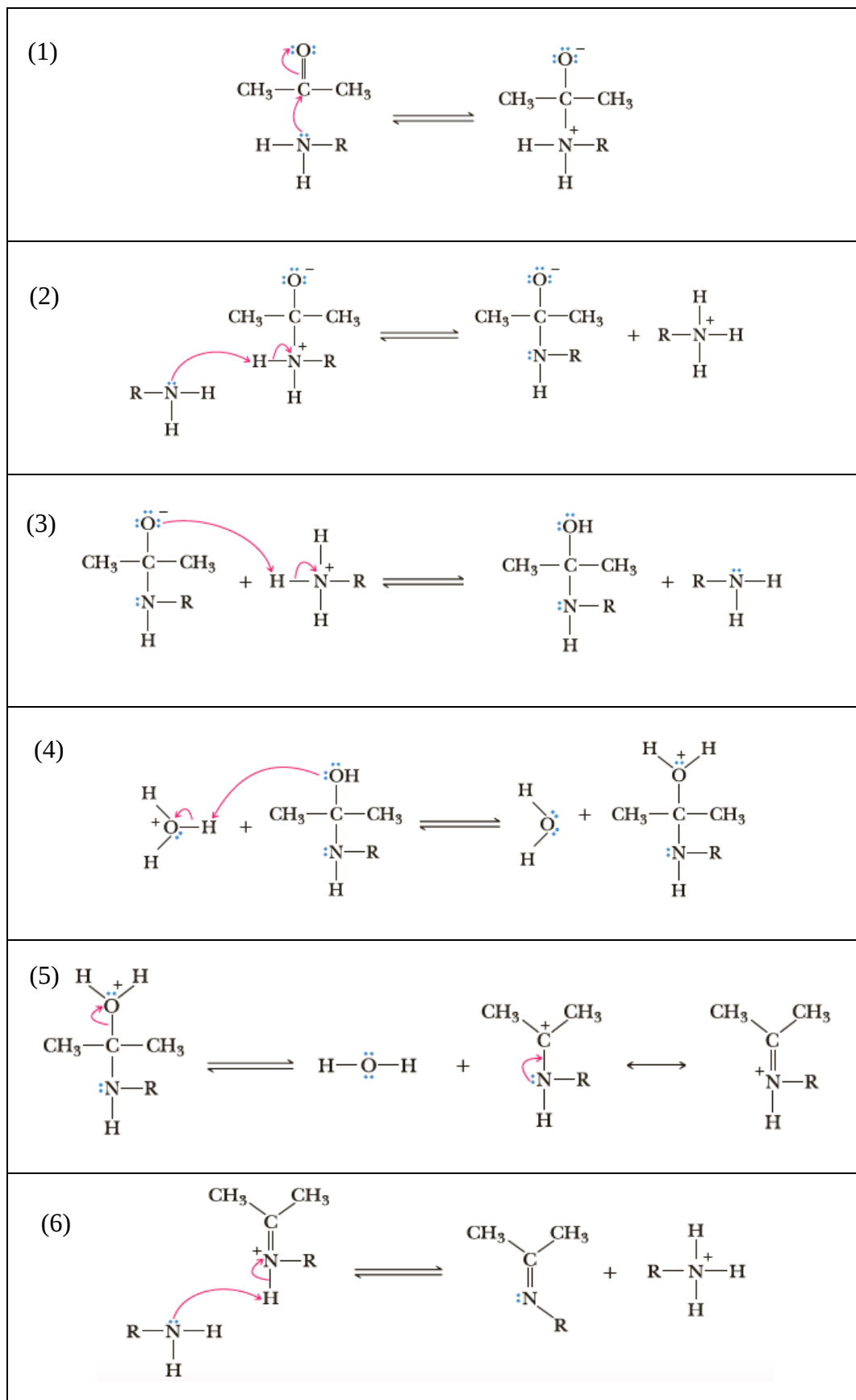
Reakcije nastajanja Schiffovih baza iz aldehida i ketona prikazane su na slici 2. Iminski dušik je sp^2 hibridiziran. Jedna sp^2 orbitala tvori vezu s iminskim ugljikom, druga oblikuje vezu sa supstituentom, a treća sadrži nespareni elektronski par. Preklapanjem p orbitala dušika i ugljika formira se π veza.²



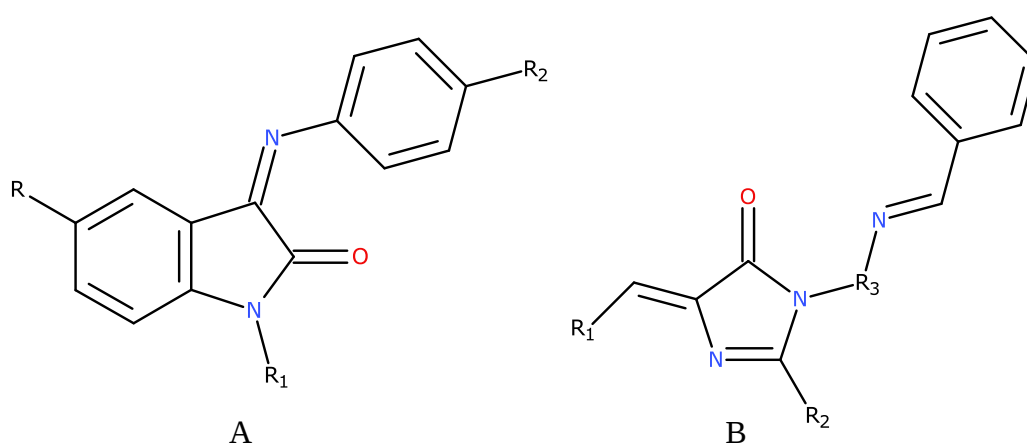
Slika 2. Reakcije nastajanja Schiffovih baza iz aldehida i ketona.

Mehanizam nastanka Schiffovih baza u otopini dobro je poznat, a objašnjava se preko šest općih koraka prikazanih na slikama u tablici 1. Prvi korak je nukleofilni napad aminskog dušika na ugljikov atom karbonilne skupine (Tablica 1.1). Zatim slijedi deprotonacija aminskog dušika i protonacija nastalog enolatnog aniona (Tablica 1.2 i 1.3). Očekuje se da se koraci u tablici 1.2 i 1.3 pojavljuju više ili manje istodobno i mogu se odvijati bilo kojim redoslijedom. U četvrtom koraku hidroksilna se skupina protonira, da bi generirala bolju izlaznu skupinu, vodu (Tablica 1.4). Idući korak jest nastanak dvostruke C=N veze iminijevog iona uz izlazak vode kao izlazne skupine (Tablica 1.5). Posljednji korak je deprotonacija iminskog dušika, što rezultira nastajanjem neutralnog imina, tj. Schiffove baze (Tablica 1.6).³

Tablica 1. *Mehanizam nastajanja Schiffovih baza.*

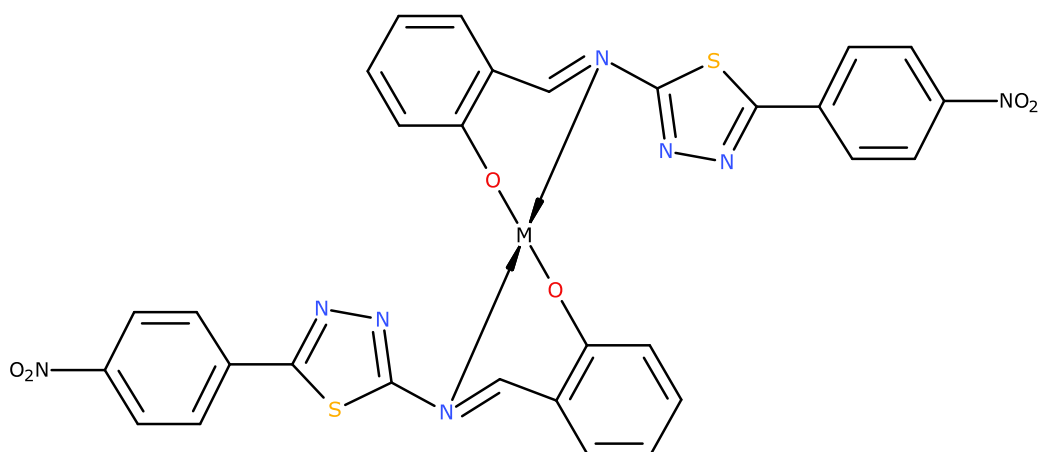


Schiffove baze su spojevi koji nastaju u živim organizmima kao međuprodukti enzimski kataliziranih reakcija, a neke od njih su transaminacija, transaldolazna reakcija, degradacija i sinteza aminokiselina.⁴ Kao biološki modeli, pomažu u otkrivanju strukture biomolekula i razumijevanju bioloških procesa u živim organizmima. Također, mogu se koristiti za imobilizaciju enzima. Zbog dobre biološke aktivnosti i slabe toksičnosti kod većih kralježnjaka i ljudi, Schiffove baze izrazito su zanimljive za proučavanje. Tako su derivati isatina poznati kao potencijalni antikonvulzivi,⁵ a derivati oksazolinona i imidazolinona, kao spojevi s umjerenim antimikrobnim djelovanjem na vrste *B. subtilis*, *K. pneumoniae* te gljivicu *C. albicans* (Slika 3).⁶ Nadalje, kao dobri antioksidansi pokazale su se Schiffove baze kitozana i karboksimetil-kitozana.⁷ Za nitro- i fenilne derivate Schiffovih baza pokazalo se da imaju bolju antibakterijsku aktivnost od nesupstituiranih Schiffovih baza, ali slabiju aktivnost od nekih komercijalnih lijekova. Antimikrobne i antitumorske aktivnosti zabilježene su kod nitro- i halo-derivata Schiffovih baza. Visoku antivirusnu aktivnost pokazale su Schiffove baze gosipola.⁸



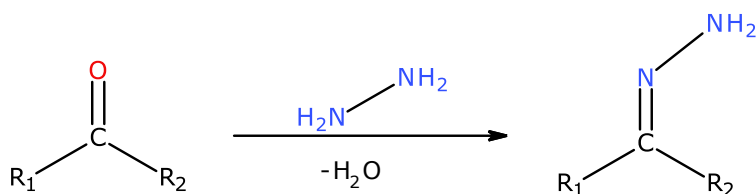
Slika 3. A) Schiffove baze derivata isatina ($R = \text{Br}, \text{NO}$; $R_1 = \text{CH}, \text{COCH}$; $R_2 = \text{NO}, \text{COOH}, \text{OCH}, \text{Cl}, \text{F}$) te B) derivata oksazolinona i imidazolinona ($R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$; $R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$; $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_4$).

Velik broj kompleksa Schiffovih baza, različitih struktura i svojstava, opisan je u literaturi. Biološka svojstva metalnih kompleksa Schiffovih baza mogu biti znatno poboljšana u odnosu na nekompleksirane Schiffove baze.⁹ U koordinacijskoj kemiji spojevi Schiffovih baza s ionima prijelaznih metala spominju se kao radiofarmaci za ciljanje stanica raka i agrokemikalija.¹⁰



Slika 4. Koordinacijsko okruženje metalnog iona ($M = Ru, Au, Pd, Co$) u kompleksu s 2N-saliciliden-5-(para-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazolom.

Hidrazoni su organski spojevi koji nastaju reakcijom aldehida (R_1COH) ili ketona (R_1R_2CO) s hidrazinom (H_2N-NH_2) uz oslobađanje molekule vode prema reakciji na slici 5.¹¹ Koriste se u dizajnu lijekova te u sintezi raznih hidrocikličkih spojeva. Zbog nesparenog elektronskog para na atomima dušika hidrazoni se lako koordiniraju na metalne ione pa se često koriste kao ligandi u kompleksima s ionima prijelaznih metala.



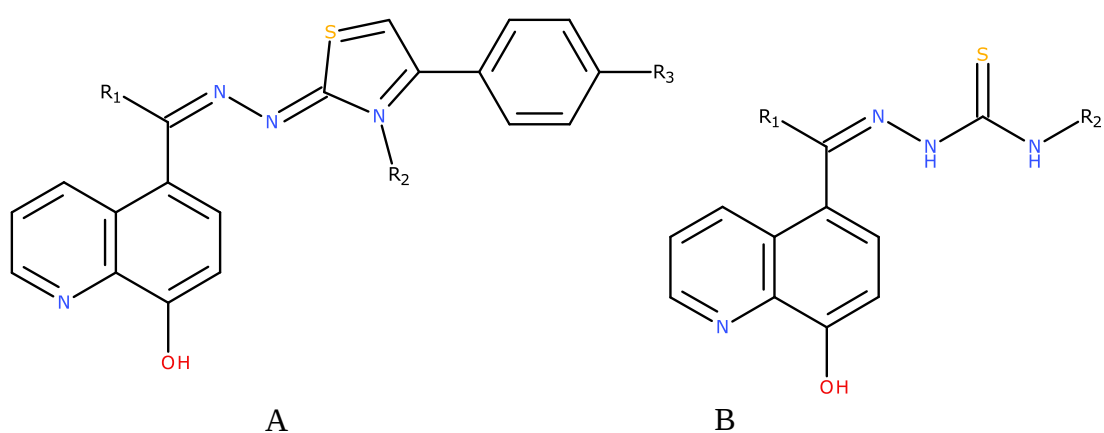
Slika 5. Prikaz sinteze hidrazona, iz aldehida ili ketona, reakcijom s hidrazinom.

Molekula hidrazona sastavljena je od iminskog i hidrazinskog atoma dušika, a $C=N$ dvostruka veza konjugirana je sa slobodnim elektronskim parom. Iako oba imaju nukleofilna svojstva, hidrazinski dušik (NH) reaktivniji je od iminskog ($C=N$). Ugljikov atom u hidrazonima pokazuje nukleofilna i elektrofilna svojstva pa se ovi spojevi često koriste u organskim sintezama. Korištenjem različitih omjera derivata hidrazina i aldehida, odnosno ketona, dobiju se monohidrazoni, dihidrazoni, trihidrazoni ili tetrahidrazoni.¹²

Spojevi s hidrazonskom funkcionalnom skupinom ($-C=N-NH-$) od velike su važnosti s obzirom na njihovu raznovrsnu primjenu u područjima organske sinteze, medicinske i supramolekulske kemije, kemije bojila te u farmaceutici.¹³ Medicinskim

kemičarima posebno su zanimljivi zbog širokog spektra bioloških aktivnosti koji pokazuju antitubekularno, analgetsko, antitumorsko, antibakterijsko, antifungalno i protu-upalno djelovanje.¹² Jedan od njih prikazan je na slici 6.A.

Klasa spojeva koja posjeduje široki spektar aktivnosti su tiosemikarbazoni. Njihovi derivati pokazali su antimikrobne, antiamibične, antimalarijske i antitumorske aktivnosti. Također, za tiazolinsku jezgru dokazana je povezanost s farmakološkim djelovanjima, poput antimikrobnog, protu-upalnog, antioksidirajućeg i antitumorskog djelovanja. Istraživanja derivata kinolina pokazala su antimikrobna, antimalarijska, antivirusna, antitumorska, imunomodulacijska, antiaritmijska i protuupalna djelovanja tih spojeva (Slika 6.B).¹⁴



Slika 6. Biološki aktivni: (A) hidrazoni i (B) tiosemikarbazoni ($R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$; $R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{ciklo-C}_6\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_5$; $R_3 = \text{H}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3$).

1.2. Prijelazni metali 3d bloka periodnog sustava elemenata

Prema definiciji IUPACA-a u prijelazne metale ubrajaju se oni čiji atomi imaju djelomično popunjenu d -podljusku elektrona ili formiraju katione s djelomično popunjenom d -podljuskom elektrona. U 3d skupinu spadaju prijelazni metali četvrte periode periodnog sustava elemenata (Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu). Često se i elementi 12. skupine periodnog sustava elemenata (skupine cinka) svrstavaju u prijelazne elemente iako su njihove d -podljuske popunjene (popunjene su već kod 11. skupine bakra).¹⁵ Svi su prijelazni elementi u elementarnom stanju metali, visokih temperatura tališta i vrelišta te dobre toplinske i električne vodljivosti. U svakodnevnom životu česta je njihova uporaba u obliku legura. Uz vrlo malo izuzetaka, pokazuju varijabilnu valenciju, a zbog nesparenih elektrona u podljusci često tvore i paramagnetične spojeve. U aktivnim istraživačkim područjima u modernoj anorganskoj kemiji izučavaju se brojni organometalni spojevi, kao

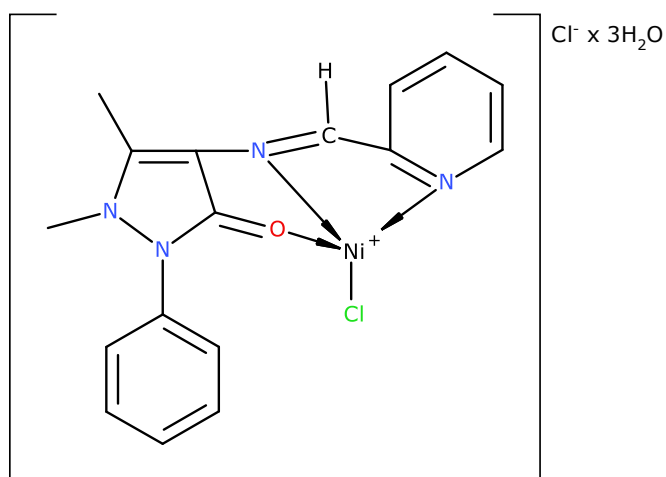
i koordinacijski kompleksi. Ioni prijelaznih metala imaju biološki važnu ulogu jer sudjeluju u katalizi, transferu elektrona, transportu i skladištenju kisika te pokazuju aktivnost u liječenju raznih bolesti.^{16,17}

1.2.1. Nikal (Ni)

Nikal je srebrnastobijeli, teško taljiv metal, slabo feromagnetičan i prilično otporan prema koroziji. Na zraku, pri standardnim uvjetima tlaka i temperature, nikal tamni vrlo polako, a jakim zagrijavanjem nastaje niklov(II) oksid. Otporan je prema vodi i lužinama sve do temperature od 500 °C. U kiselinama koje nemaju oksidacijskog djelovanja nikal se otapa vrlo sporo, dok ga razrijeđene oksidirajuće kiseline otapaju vrlo brzo. Više od tri četvrtine proizvedenog nikla upotrebljava se za izradu legura.¹⁸ Elektronska konfiguracija nikla u osnovnom stanju je $[Ar]3d^84s^2$. Tetraedarski i oktaedarski kompleksi nikla(II) paramagnetični su, za razliku od planarnih koji su dijamagnetični.¹⁹

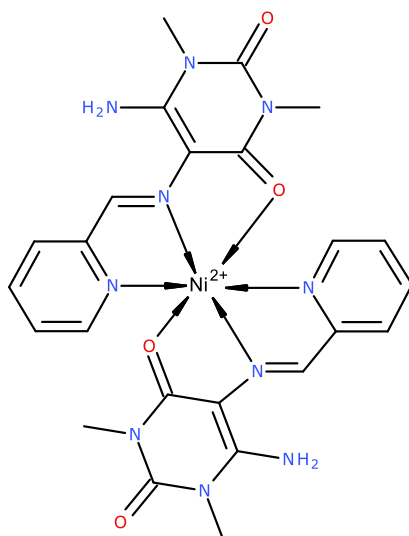
U biološkom smislu nikal je esencijalan za mnoge vrste, a stimulacija metabolizma jedna je od njegovih glavnih uloga u organizmu. Dnevno potrebna količina nikla iznosi 0,3–0,5 mg. Ukupna masa elementa u osobi prosječne mase od 70 kg iznosi 15 mg. Iako je u malim količinama potreban organizmu, u većim su količinama i nikal i njegovi spojevi toksični. Također, nikal dolazi u sastavu enzima ureaze i hidrogenaze.²⁰

U literaturi su opisani koordinacijski kompleksi VO(II), Co(II), Ni(II) i Cu(II) sa Schiffovim bazama izvedenim iz isatina s 3-kloro-4-floroanilinom i 2-piridinkarboksaldehidom s 4-aminoantipirinom sintetizirani konvencionalnom i mikrovalnom metodom (Slika 7). Ti spojevi su karakterizirani elementarnom analizom, molarnom vodljivošću, elektronskim spektrom, FT-IR, masenom spektrometrijom i mjerenjima magnetske osjetljivosti. Podatci dobiveni spektrometrijom masa pokazali su degradaciju kompleksa. Oba liganda su pokazala bidentatno i tridentatno koordiniranje preko O i N donora. Metalni ioni u kompleksima imaju koordinacijske brojeve 4, 5 ili 6. Schiffova baza i metalni kompleksi pokazuju dobru antibakterijsku aktivnost spram vrsta *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Streptococcus fecalis* te gljivica *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Trichoderma polysporum* i *Candida albicans*. Antimikrobni rezultati također ukazuju da su metalni kompleksi bolji antimikrobni agensi u usporedbi sa Schiffovim bazama. Minimalne inhibitorске koncentracije metalnih kompleksa pronađene su u rasponu od 10 do 40 µg / mL.²¹

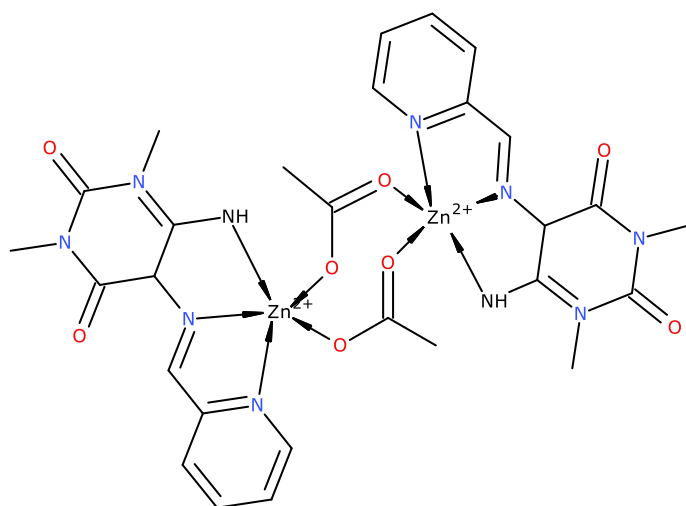


Slika 7. Koordinacijsko okruženje niklova(II) iona u kompleksu s derivatom isatina.

Illán-Cabeza i sur. sintetizirali su jedanaest kompleksa nikla(II), cinka(II) i kadmija(II) sa Schiffovim bazama dobivenima iz piridin-2-karboksaldehida i 5,6-diamino-1,3-dimetiluracila (Slika 8). Spojevi su okarakterizirani elementnom analizom, IR i NMR spektroskopijom, a za devet spojeva napravljena je i rentgenska strukturna analiza. Djelovanje dobivenih spojeva istraženo je na aminopeptidaze, enzime koji reguliraju renin-angiotenzin sustav (RAS) na staničnoj liniji ovisnoj o estrogenu i staničnoj liniji trostruko negativnog karcinoma dojke.²²



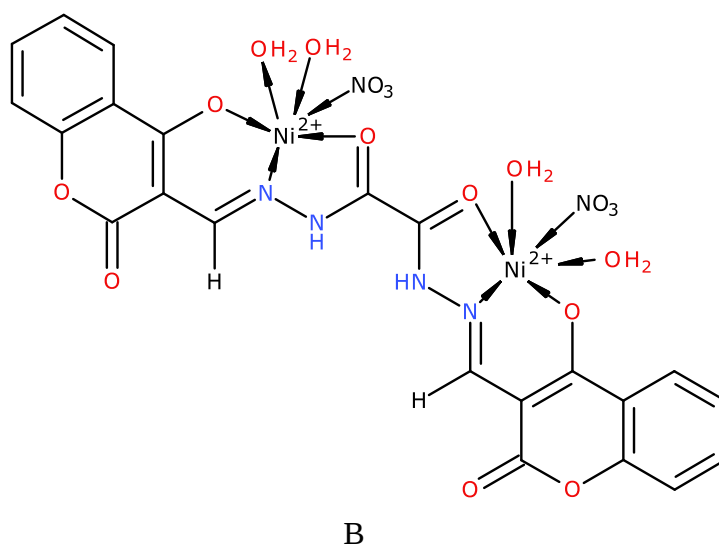
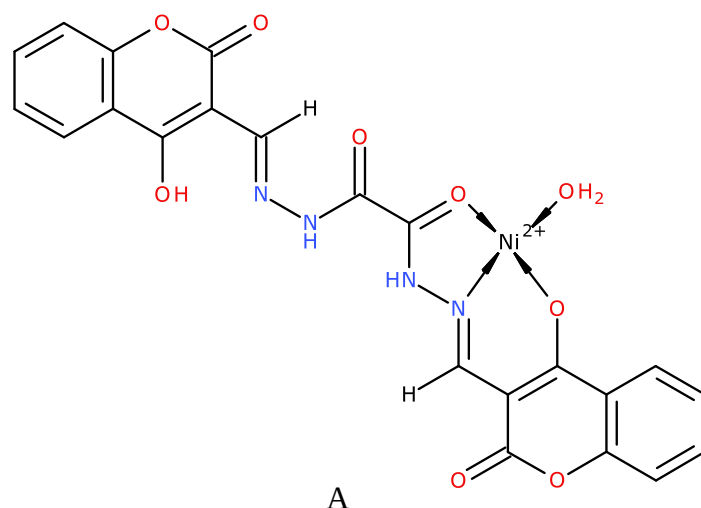
A



B

Slika 8. Koordinacijsko okruženje A) niklova(II) iona i B) cinkova(II) iona kod kompleksa Schiffovih baza dobivenih iz piridin-2-karboksaldehida i 5,6-diamino-1, 3-dimetiluracila.

Jedno od istraživanja metalnih kompleksa uključuje hidrazonski ligand dobiven kondenzacijom 3-formil-4-hidroksikumarina i oksalildihidrazida, kompleksiran s ionima nikla(II), bakra(II), kobalta(II), željeza(III) i vanadijev(IV) oksidom (Slika 9). Schiffov bazni ligand djeluje kao mono-, bi-, tri- ili čak tetradentatni ligand s metalnim kationima u molarnim omjerima 1 : 1 ili 2 : 1 (metal : ligand) kako bi se dobili mono- ili binuklearni kompleksi kao keto ili enol izomeri.



Slika 9. Koordinacijsko okruženje niklova(II) iona u kompleksu s hidrazonskim ligandom dobivenim kondenzacijom 3-formil-4-hidroksikumarina i oksalildihidrazida u molarnom omjeru metal : ligand = 1 : 1 (A) i 2 : 1 (B).

Ligand i njegovi metalni kompleksi okarakterizirani su elementarnom analizom, IR i NMR spektroskopijom (^1H tehnika), UV-Vis spektroskopijom te spektrometrijom masa. Sintetizirani kompleksi pokazali su slabu antibakterijsku aktivnost spram Gram-pozitivnih (*Staphylococcus aureus*) i Gram-negativnih (*Pseudomonas fluorescens*) bakterijskih vrsta te protiv gljivice *Fusarium oxysporum*.²³

1.2.2. Cink (Zn)

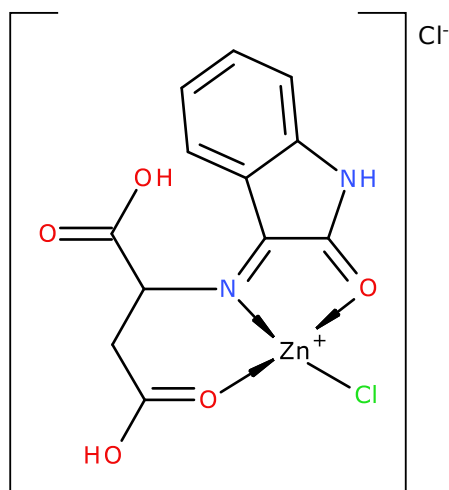
Cink, zajedno s kadmijem i živom spada u 12. skupinu periodnog sustava elemenata. Elektronska konfiguracija cinka u osnovnom stanju je $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$. Kako su im d - i s -podljuske popunjene do kraja, ove konfiguracije se smatraju stabilnima zbog čega se elementi 12. skupine znatno razlikuju po nekim fizičkim svojstvima od prijelaznih elemenata (npr. imaju mnogo niže vrijednosti tališta).

Iako se ne pojavljuje u prirodi u elementarnom stanju, cink je odavno poznat jer se lako dobiva iz drugih ruda. Glavni izvor cinka je sfalerit, $(\text{ZnFe})\text{S}$.¹⁶ Cink je plavkasto-bijeli metal koji se može kovati i valjati u tanke ploče.²⁴ Lako reagira s ne-oksidirajućim kiselinama, otpušta vodik i daje dvovalentne ione. Otapa se u jakim bazama zbog svoje sposobnosti stvaranja iona ZnO_2^{2-} . Prilikom zagrijavanja s kisikom cink lako reagira dajući okside. Također, izravno reagira s halogenim elementima i s nemetalima kao što su S, Se, P. U koordinacijskoj kemiji kompleksi cinka(II) skloniji su tetraedarskoj koordinaciji, iako mogu tvoriti i spojeve s oktaedarskom koordinacijom.¹⁹

Mnogi cinkovi spojevi svoju su upotrebu pronašli u tehnici i medicini.¹⁶ Dnevno potrebna količina cinka u organizmu iznosi 5 – 40 mg, a ukupna masa elementa u prosječnoj osobi od 70 kg iznosi 2,3 g. Biološki gledano jedan je od najvažnijih metala i esencijalan je za sve vrste.²⁵ Vjerojatno je samo željezo ispred njega kada govorimo o biološkim svojstvima među teškim metalima. U proteklih 15 – 20 godina identificirano je više od 25 proteina koji sadržavaju cink(II), od kojih su većina enzimi. Cinkov(II) ion se nalazi u nekoliko dehidrogenaza, aldolaza, peptidaza, fosfataza, izomerazi kvasca, transfosforilazi i fosfolipazi, što potvrđuje njegovu važnost u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i bjelančevina u gotovo svim organizmima.²⁶

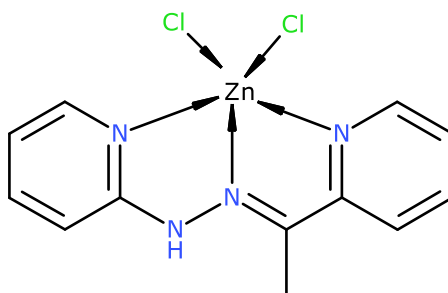
Cink je metal zanimljiv za ispitivanje jer djeluje na više aspekata imunološkog sustava, a metalni kompleksi znaju biti biološki učinkovitiji od nekoordiniranih liganada.²⁷ U literaturi je zabilježen velik broj kompleksa Schiffovih baza i hidrazona s cinkom(II).

Reakcijom kondenzacije sintetizirana je nova Schiffova baza izvedena iz isatina i asparaginske kiseline te je istražena njena koordinacija na cink(II). Iz spektralne i fizikalne karakterizacije podataka potvrđeno je stvaranje liganda i kompleksa te je utvrđena tetraedarska geometrija kompleksa (Slika 10).²⁸



Slika 10. Prikaz tetraedarske geometrije kompleksa Schiffove baze izvedene iz isatina i asparaginske kiseline s cinkom(II).

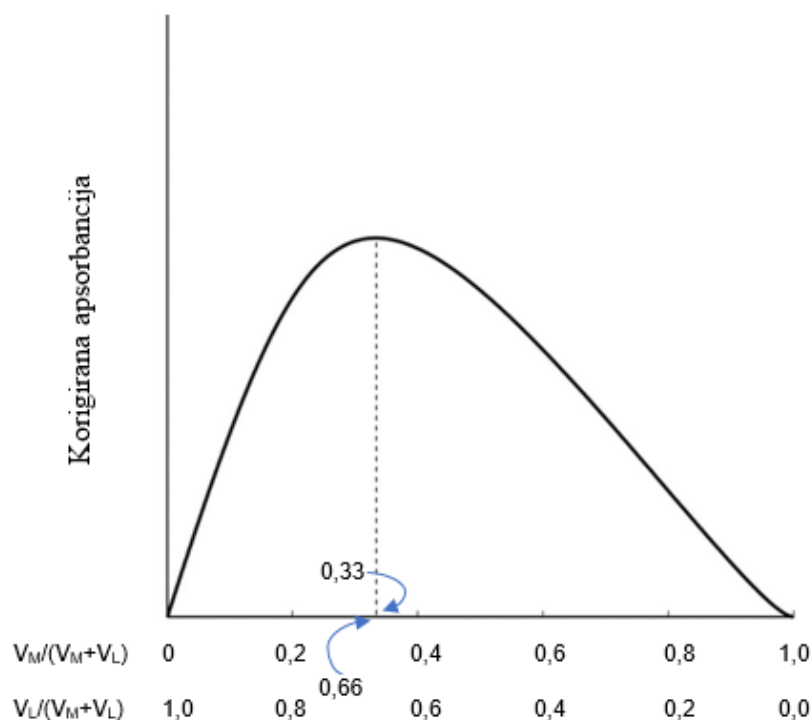
U literaturi su opisane i DNA i protein interakcije tetra-koordiniranog kelata cinka(II) i biološki aktivnih Schiffovih baza. Kao protein interakcija, istraživana je interakcija sintetiziranih spojeva s goveđim serumskim albuminom (BSA). Kompleks je pokazao afinitet za proteine s relativno visokim konstantama vrijednosti vezivanja. Uz to, *in vitro* i *in silico* studije pokazuju da su spojevi razgradivi bakterijskim i gljivičnim biorazgradivim aktivnostima.²⁹ Nadalje, istraživan je kompleks Schiffove baze i cinka koji inhibira proliferaciju i inducira apoptozu ljudskih stanica osteosarkoma.³⁰ Zabilježeni su i kompleksi Schiffovih baza derivata iz salicilaldehida i β -alanina s cinkom koji su pokazali antiradikalnu i antidijabetičku aktivnost.³¹ Sintetizirana su i strukturno karakterizirana tri nova kompleksa tridentatnog hidrazonskog liganda 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazinil)piridina. Biološki testovi kompleksa cinka i liganda pokazuju nisku citotoksičnost protiv hepatocelularne stanične linije karcinoma HepG2 (Slika 11).³²



Slika 11. Koordinacijsko okruženje cinkova(II) iona u spoju s 2-(2-(1-(piridin2-il)etiliden)hidrazinil)piridinom.

1.3. Metoda kontinuirane varijacije (MKV)

Za ispitivanje stehiometrije kompleksa u kemiji se koristi eksperimentalna metoda kontinuirane varijacije (Jobov dijagram). P. Job je 1928. godine, proučavajući ionske asocijacije, prvi put objavio ovu metodu. Potrebno je pripremiti niz otopina jednakih koncentracija liganda i kationa u pogodnom otapalu (CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CH_3CN). Dobivene ekvimolarne otopine liganda i kationa pomiješane su u raznim omjerima (molarni udio kationa se povećava od 0 do 1 dok se istovremeno molarni udio liganda smanjuje od 1 do 0) pri čemu je ukupna koncentracija obaju tvari konstantna. Za svaku pojedinu smjesu snimljen je spektar ^1H NMR pri 25 °C. Izražavanjem ovisnosti kemijskog pomaka protona koji je odgovoran za vezivanje, $\Delta\delta$, o molarnoj frakciji liganda ($x(\text{L})$) dobiva se niz točaka koji se mogu povezati u krivulju čiji maksimum ili minimum odgovara omjeru u kojem su asociirani ligand i kation (a/b). Tako npr. maksimum krivulje pri molarnom udjelu $x(\text{L}) = 0,5$ potvrđuje stehiometrijski omjer 1 : 1 nastalog kompleksa u otopini, a $x(\text{L}) = 0,333$ stehiometriju 2 : 1 (ligand : kation) vezivanja (Slika 12).^{33,34}



Slika 12. Jobov dijagram koji pokazuje stehiometrijski omjer vezanja ligand : kation u omjeru 2 : 1 (L = ligand, M = metalni ion).

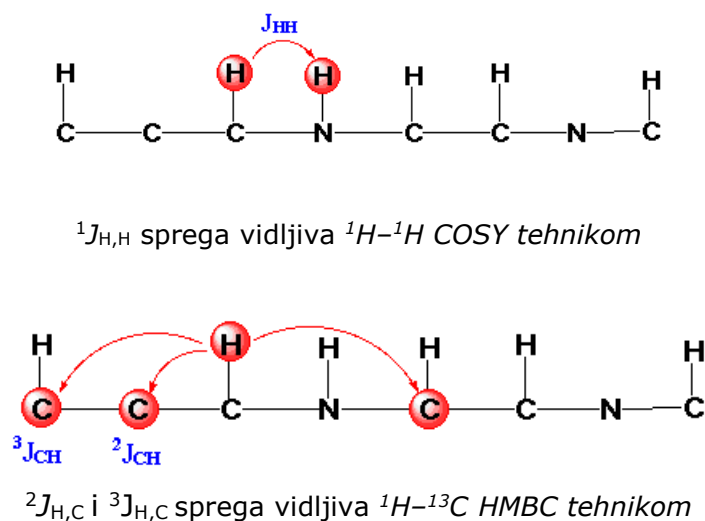
1.4. Spektroskopija NMR

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) metoda je koja se koristi za identifikaciju i određivanje strukture organskih spojeva te izučavanje dinamike i svojstava molekula. U samom početku spektroskopija NMR je bila ograničena na jezgru "lakog" vodika (protona) zbog visoke prirodne zastupljenosti (99,985 %) i zbog povoljnih magnetskih svojstava kao što su veliki magnetni moment i kvantni broj spina jezgre, $I=1/2$. Već pedesetih godina počelo se proučavati ^{31}P , ^{14}N , i ^{19}F jezgre. Istraživanje ^{13}C jezgre od posebne je važnosti radi dobivanja informacija o strukturi organskih molekula čiji skelet radi ugljik. Mala prirodna zastupljenost (1,1 %) i mali magnetni moment (1/4 momenta ^1H) nedostaci su ^{13}C jezgre koji su prevladani korištenjem pulsni tehnika pobuđivanja i Fourierove transformacije te mikroračunala integriranih u spektrometre. Time se riješio problem osjetljivosti u NMR, koji je u odnosu na UV i IR spektroskopiju metoda bitno manje osjetljivosti. Danas NMR omogućava istraživanje čak 116 jezgri u čvrstoj, tekućoj i plinskoj fazi pa se smatra jednom od vodećih analitičkih metoda.

Elementarne čestice (protone, neutrone i elektrone) karakterizira svojstvo spina (kutni moment; *engl.* spin = vrtnja). NMR efekt je moguć zato što vrtnja pozitivno

nabijenih protona inducira magnetsko polje, tj. magnetski moment jezgre (μ). Magnetski moment jezgre je definiran spinskim kvantnim brojem I ($I = 0, 1/2, 1...$ itd). Spin je karakteriziran kvantnim brojem ukupnog spina jezgre I . Uvjet za postizanje NMR efekta je neparan broj protona i neutrona, odnosno NMR spektroskopijom mogu se proučavati jezgre s neparnim atomskim ili neparnim masenim brojem čiji je kvantni broj nuklearnog spina I različit od nule ($I \neq 0$).^{35,36}

Razlikujemo jednodimenzijske (1D) i dvodimenzijske (2D) tehnike NMR spektroskopije. Signali u 1D spektroskopiji NMR funkcija su kemijskog pomaka. Spektri jednodimenzijskih tehnika, ^1H i ^{13}C NMR spektri, prikazuju signale kemijski neekvivalentnih protona, odnosno ugljika u spoju. Dvodimenzijskom NMR spektroskopijom dobivaju se spektri opisani s dvije dimenzije (evolucijskom F1 i detekcijskom F2). Dvodimenzijske NMR tehnike se temelje na skalarnom sprezanju jezgara (kroz kovalentne veze). ^1H – ^1H COSY i ^1H – ^{13}C HMQC/HMBC su dvodimenzijske tehnike korištene u ovom radu. Homonuklearnom skalarnom tehnikom ^1H – ^1H COSY (*engl.* Correlation Spectroscopy) otkrivaju se dva susjedna H atoma kroz dvije do tri kemijske veze. ^1H – ^{13}C HMQC (*engl.* Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) je heteronuklearna tehnika koja se temelji na sprezi kroz jednu kovalentnu vezu između vodika i ugljika. ^1H – ^{13}C HMBC (*engl.* Heteronuclear Multiple Bond Correlation) je heteronuklearna tehnika koja se temelji na sprezanju vodika i ugljika koji su udaljeni za dvije, tri ili četiri kovalentne veze (Slika 13).



Slika 13. Sprezanje u COSY i HMBC spektrima.

2. CILJ RADA

Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti kompleksiranje hidrazona i Schiffove baze s dva prijelazna metalna iona. Pripremljena su dva hidrazona i jedna Schiffova baza, utvrđene njihove strukture te istraženo njihovo kompleksiranje s cinkovim(II) i niklovim(II) nitratom heksahidratom u otopini i u čvrstom stanju. Kompleksi su u otopini pripremljeni direktnim dodavanjem otopine metalne soli u otopinu liganda. Za svaki od pripremljenih kompleksa, metodom kontinuirane varijacije (Jobova metoda) određeni su stehiometrijski koeficijenti vezanja metalnog iona i liganda u otopini na osnovi zabilježenih kemijskih pomaka u ^1H spektrima NMR. Posebna pozornost posvećena je ekološki prihvatljivijoj mehanokemijskoj pripravi kompleksa bez dodatka otapala.

Pripremljeni spojevi okarakterizirani su s 1D i 2D tehnikama spektroskopije NMR, spektroskopijom IR zračenja te spektrometrijom masa.

Pripremljeni ligandi, zbog nesporenog elektronskog para na iminskom i hidrazonskom dušiku imaju dobar potencijal za koordinaciju na metalne ione, a tako nastali kompleksi nerijetko pokazuju veću biološku aktivnost od samih liganada što ih čini vrlo zanimljivom temom za izučavanje.

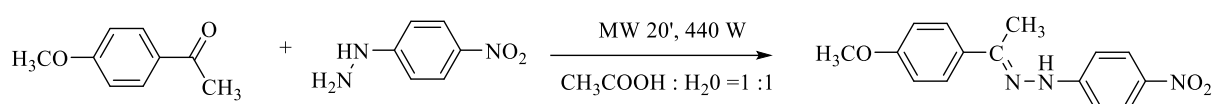
3. MATERIJALI I METODE

3.1. Kemikalije

Sve korištene kemikalije nabavljene su od Sigma-Aldrich Co., Kemika i Euriso-Top proizvođača. U sintezi spojeva korištene su bez dodatnog pročišćavanja. Čistoća svih spojeva veća je od 97 %, a korištena otapala su *p.a.* (*pro analysi*) čistoće.

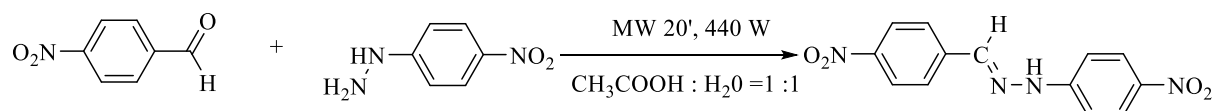
3.2. Priprava Schiffovih baza i hidrazona iz *para*- supstituiranog benzaldehida

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



Otopini *para*-nitrofenilhidrazina (1,15 g, 0,0075 mol) u razrijeđenoj octenoj kiselini (5 mL octene kiseline u 5 mL vode) doda se *para*-metoksiacetofenon (0,75 g, 0,005 mol). Odmah po miješanju reaktanata boja otopine mijenja se u narančasto-smeđu. Pripremljena reakcijska smjesa izloži se mikrovalnom zračenju (20 min, 440 W) pri čemu se polazni materijali u potpunosti otope, a reakcijska smjesa poprimi smeđu boju. Odmah po stavljanju ozračene otopine na led željeni se produkt istaloži. Dobiveni smeđi talog ispere se 0,04 mol dm⁻³ octenom kiselinom te prekrystalizira iz etanola.

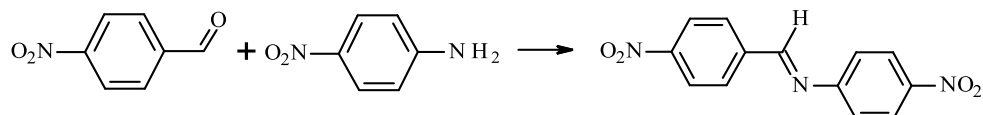
3.2.2. (*E*)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (**L2**)



Otopini *para*-nitrofenilhidrazina (1,15 g, 0,0075 mol) u razrijeđenoj octenoj kiselini (5 mL octene kiseline u 5 mL vode) doda se *para*-nitrobenzaldehyd (0,76 g, 0,005 mol). Odmah po miješanju reaktanata otopina se oboji u intenzivno narančastu. Pripremljena reakcijska smjesa izloži se mikrovalnom zračenju (20 min, 440 W) pri čemu se polazni materijali u potpunosti otope, a reakcijska smjesa poprimi crveno-narančastu boju. Ozračena otopina stavi se na led, a željeni produkt odmah se istaloži. Dobiveni talog u

nekoliko se navrata ispere razrijeđenom octenom kiselinom ($0,04 \text{ mol dm}^{-3}$) i u konačnici prekrizalizira iz etanola.

3.2.3. (E)-4,4'-dinitro-N-benzilidenanilina (**L3**)



U acetonitrilnu (5 mL) otopinu *para*-nitrobenzaldehida (0,16 g; 1,08 mmol) dodana je acetonitrilna otopina (5 mL) *para*-nitroanilina (0,15 g; 1,09 mmol). Reakcijska smjesa zagrijava se uz refluks ($80 \text{ }^{\circ}\text{C}$) na magnetskoj miješalici oko 24 sata, a potom se ostavi hladiti pri sobnoj temperaturi. Nastali talog odvojen je od matičnice vakuum filtracijom, ispran hladnim etanolom (5 mL) i osušen u eksikatoru.

3.3. Priprava metalnih kompleksa s pripravljenim ligandima

Nastajanje metalnih kompleksa pripravljenih liganada (**L1** – **L3**) s cinkovim(II) nitratom heksahidratom ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$) i niklovim(II) nitratom heksahidratom ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$) istraživano je mehaničkim putem te titriranjem otopine liganda ($\text{DMSO-}d_6$) otopinom metalne soli ($\text{DMSO-}d_6$) uz praćenje reakcije neposrednim snimanjem ^1H spektara spektroskopijom NMR.

3.3.1. Mehanička priprava kompleksa

Kod svih liganada (**L1** – **L3**) primijenjen je jednak postupak kompleksiranja mehaničkim putem. Metalna sol i ligand miješani su u ahatnom tarioniku u množinskom omjeru 1 : 1 oko 20 minuta pri sobnoj temperaturi (Tablica 2).

Tablica 2. Masa (m / g) i množina tvari (n / mmol) liganada (**L1** – **L3**) i metalnih soli ($Zn(NO_3)_2$, $Ni(NO_3)_2$) korištena pri mehaničkoj pripravi kompleksa (**K1** – **K6**).

Kompleks	Ligand	m_{liganda} / g $n_{\text{liganda}} / \text{mmol}$	$m_{Zn(NO_3)_2} / g$ $n_{Zn(NO_3)_2} / \text{mmol}$	$m_{Ni(NO_3)_2} / g$ $n_{Ni(NO_3)_2} / \text{mmol}$
K1	L1	0,0028 0,0101	0,0031 0,0104	/
K2	L1	0,0026 0,0094	/	0,0029 0,0098
K3	L2	0,0026 0,0090	0,0030 0,0101	/
K4	L2	0,0027 0,0091	/	0,0026 0,0089
K5	L3	0,0027 0,0010	0,0030 0,0099	/
K6	L3	0,0026 0,0094	/	0,0027 0,0094

3.3.2. Titracija otopine liganada otopinom metalne soli

Za svaku metalnu sol ($Zn(NO_3)_2 \times 6H_2O$, $Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$) i za svaki ligand (**L1** – **L3**) pripravljene su zasebne otopine u 2400 μL deuteriranog dimetilsulfoksida ($\text{DMSO-}d_6$) prema podacima u tablici 3.

Tablica 3. Masa (m / g) i množina tvari ($n / mmol$) liganada (**L1** – **L3**) i metalnih soli ($Zn(NO_3)_2$, $Ni(NO_3)_2$) korištena pri titraciji.

Ligand	m_{liganda} / g $n_{\text{liganda}} / mmol$	$m_{Zn(NO_3)_2} / g$ $n_{Zn(NO_3)_2} / mmol$	m_{liganda} / g $n_{\text{liganda}} / mmol$	$m_{Ni(NO_3)_2} / g$ $n_{Ni(NO_3)_2} / mmol$
L1	0,0255 0,0937	0,0271 0,0911	0,0255 0,0937	0,0274 0,0942
L2	0,0252 0,0869	0,0263 0,0884	0,0257 0,0886	0,0253 0,0870
L3	0,0049 0,0181	0,0058 0,0195	0,0050 0,0184	0,0057 0,0196

Pripremljene otopine međusobno su pomiješane direktno u cjevčicama za NMR prema podacima navedenima u tablici 4 i na taj su se način dobili različiti omjeri liganda i metalnog iona.

Tablica 4. Volumni omjeri liganda (**L1** – **L3**) i metalnog iona (cink(II), nikal(II)).

Točka titracije	$V_{\text{liganda}} / \mu L$	$V_{\text{metalnog iona}} / \mu L$
I	450	/
II	450	50
III	400	100
IV	350	150
V	300	200
VI	250	250
VII	200	300
VIII	150	350
IX	100	400
X	50	450

3.4. Spektroskopija NMR u otopini

U Centru za NMR Instituta Ruđer Bošković snimljeni su NMR spektri pripremljenih uzoraka pomoću instrumenta visokog razlučivanja Bruker AV600 ($B_0 = 14,1 \text{ T}$). Za snimanje je korištena 5 mm proba BBO BB-1H Z-GRD Z8478/53 s z-gradijentom. Uzorci su otopljeni u deuteriranom dimetilsulfoksidu ($\text{DMSO-}d_6$) i snimljeni pri 25°C . Kemijski pomaci signala u spektru (δ / ppm) određeni su prema signalima metilnih skupina otapala ($\text{DMSO-}d_6$). Od tehnika NMR korištene su 1D (^1H i ^{13}C) i 2D (COSY, HMQC/HMBC).

^1H spektri snimljeni su pri frekvenciji od 600,130 MHz, spektralnoj širini od 20 ppm, uz relaksacijsko vrijeme odgode (D_1) od 1,0 s te s vremenom akvizicije (AQ) od 1,36 s. Broj pulseva po spektru (NS) iznosio je 16–64. Digitalno razlučivanje (FIDRES) je iznosilo 0,37 Hz po točki.

^{13}C APT spektri snimljeni su pri frekvenciji od 150,903 MHz, uz spektralnu širinu od 260 ppm, relaksacijsko vrijeme odgode (D_1) od 1,0 s te s vremenom akvizicije (AQ) od 0,832 s. Broj pulseva po spektru (NS) iznosio je 100–600 pulseva. Digitalno razlučivanje (FIDRES) iznosilo je 0,60 Hz po točki.

^1H – ^1H COSY spektri snimljeni su upotrebom 2048 točaka u dimenziji f_2 i 512 inkremenata u dimenziji f_1 . Svaki primijenjeni inkrement sastavljen je od 2 pulsa. Spektralna širina snimanja iznosi 16 ppm uz relaksacijsko vrijeme odgode od 1,0 s. Digitalno razlučivanje dobiveno u ovim eksperimentima iznosilo je oko 4,69 Hz po točki u dimenziji f_2 , odnosno 28,58 Hz po točki u dimenziji f_1 .

^1H – ^{13}C HMQC i ^1H – ^{13}C HMBC snimljeni su upotrebom 2048 točaka u dimenziji f_2 i 256 inkremenata u dimenziji f_1 . Za svaki inkrement primijenjeno je 4–8 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.

3.5. Spektroskopija IR

Spektri IR zračenja (priloženi u *Dodatku*) snimljeni su pomoću FTIR/ATR Perkin Elmer UATR spektrofotometra na Institutu Ruđer Bošković u području od 4000 do 350 cm^{-1} s rezolucijom od 4 cm^{-1} . Dobiveni rezultati prikazani su kao ovisnost transmitancije (T) o valnom broju ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$).

3.6. Spektrometrija masa

Spektri masa (priloženi u *Dodatku*) sintetiziranih spojeva snimljeni su na Institutu Ruđer Bošković pomoću spektrometra masa s trostrukim kvadrupolom Agilent 6420. Kao ionizator korištena je ionizacija raspršenim elektronima u pozitivnom i negativnom načinu rada (ESI⁺-MS, ESI⁻-MS). Uzorci su otopljeni u metanolu (CH₃OH). Napon kolizijske ćelije iznosio je 135,0 V. Pomoću snimljenih spektara uzoraka određena je molekulska masa spoja (molekulski ion, [M+H]⁺ ili [M-H]⁻), a rezultati su prikazani kao ovisnost relativnog intenziteta signala (%) i omjera mase i naboja (m/z).

4. REZULTATI

4.1. (E)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (L1)

Iskorištenje: 1,17 g (61 %).

^1H 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.

FT-IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 3299 (m-s), 2836 (w), 1594 (s), 1497 (m), 1304 (s), 1253 (s), 1177 (m), 1109 (s), 1031 (m), 838 (m), 749 (w-m), 633 (w), 527 (w-m).

4.2. (E)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (L2)

Iskorištenje: 1,20 g (63 %).

^1H NMR (600,130 MHz, DMSO- d_6 , 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- d_6 , 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.

FT-IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 3279 (m), 3064 (w), 2423 (w), 1591 (s), 1494 (s), 1314(s), 1265 (s), 1140 (m), 1095 (s), 916 (w-m), 838 (m), 748 (m), 688 (w-m), 531 (w), 492 (w).

4.3. 4,4'-dinitro-trans-*N*-benzilidenanilin (L3)

Iskorištenje: 0,068 g (22 %).

^1H NMR (600,130 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ 8,86 (1H, s, H α), 8,40 (2H, d, J = 8,73 Hz, H-2), 8,33 (2H, d, J = 8,89 Hz, H-9), 8,24 (2H, d, H-3), 7,53 (2H, d, J = 8,86 Hz, H-8) ppm. ^{13}C NMR (150,903 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ 162,3 (1C, C α), 156,6 (1C, C-7), 149,3 (1C, C-1), 145,4 (1C, C-10), 140,7 (1C, C-4), 130,2 (2C, C-3), 124,9 (2C, C-9), 124,0 (2C, C-2), 122,0 (2C, C-8) ppm.

FT-IR ($\tilde{\nu}$ / cm^{-1}): 3078 (w), 1933 (w), 1796 (w), 1582 (m), 1509 (s), 1340 (s), 1190 (m), 1109 (m), 983 (m), 965 (m), 859 (s), 808 (m), 756 (m), 690 (m), 632 (m), 523 (m).

4.4. ((*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon) cinkov(II) nitrat heksahidrat (K1)

^1H NMR (600,130 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ 10,15 (1H, s, NH), 8,13 (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 $_3$), 2,32 (3H, s, CH $_3$) ppm.

4.5. ((*E*)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon) cinkov(II) nitrat heksahidrat (K3)

^1H NMR (600,130 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ 11,64 (1H, s, NH), 8,27 (2H, d, J = 8,86 Hz, H-2), 8,17 (2H, d, J = 9,11 Hz, H-10), 8,14 (1H, s, H α), 7,99 (2H, d, J = 8,86 Hz, H-3), 7,27 (2H, d, J = 8,64 Hz, H-9) ppm.

4.6. ((*E*)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon) niklov(II) nitrat heksahidrat (K4)

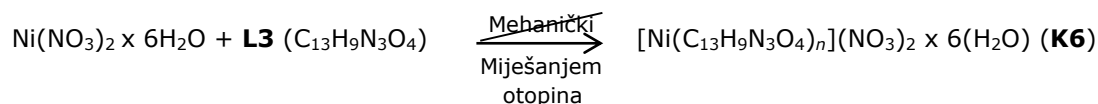
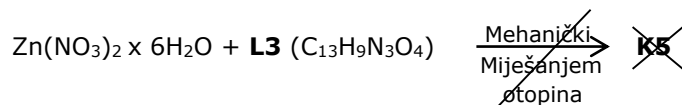
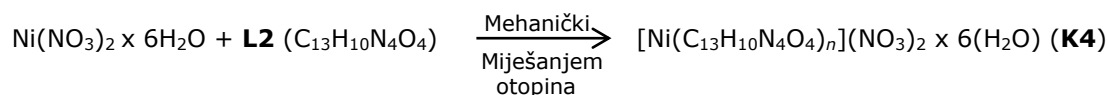
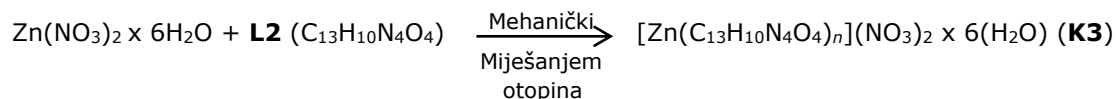
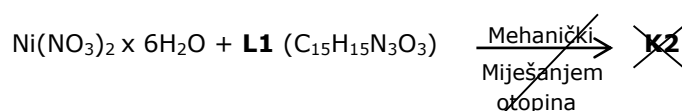
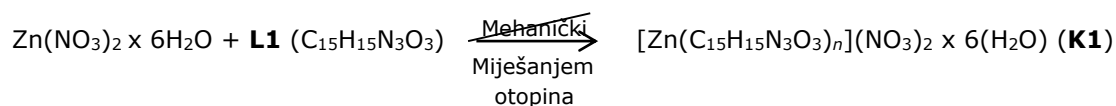
^1H NMR (600,130 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ 11,64 (1H, s, NH), 8,27 (2H, d, J = 8,86 Hz, H-2), 8,17 (2H, d, J = 9,11 Hz, H-10), 8,13 (1H, s, H α), 7,98 (2H, d, J = 8,86 Hz, H-3), 7,27 (2H, d, J = 8,64 Hz, H-9) ppm.

4.7. (4,4'-dinitro-trans-*N*-benzilidenanilin)niklov(II) nitrat heksahidrat (K6)

^1H NMR (600,130 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ 8,85 (1H, s, H α), 8,41 (2H, d, J = 8,73 Hz, H-2), 8,33 (2H, d, J = 8,89 Hz, H-9), 8,24 (2H, d, H-3), 7,53 (2H, d, J = 8,86 Hz, H-8) ppm.

5. RASPRAVA

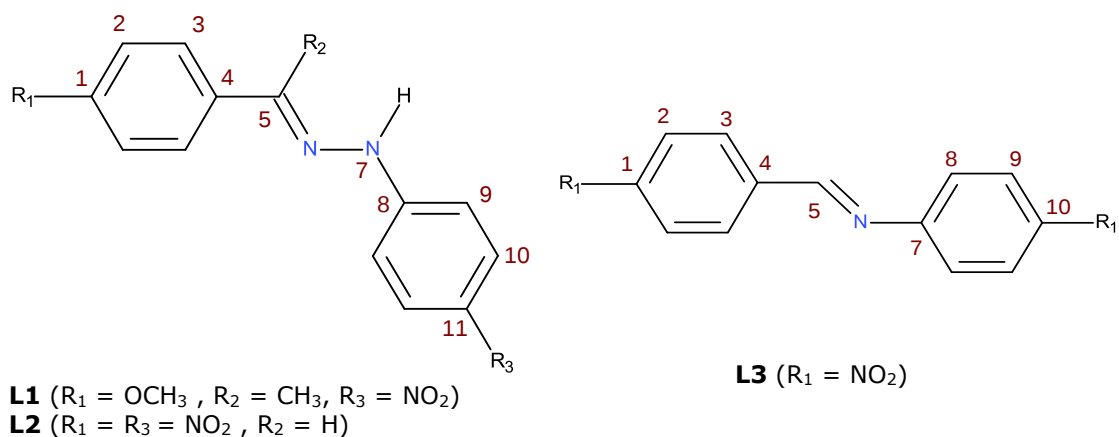
Reakcijom *para*-nitrofenilhidrazina ($C_6H_7N_3O_2$) i *para*-metoksiacetofenona ($C_9H_{10}O_2$), *para*-nitrofenilhidrazina ($C_6H_7N_3O_2$) i *para*-nitrobenzaldehida ($C_7H_5NO_3$) te *para*-nitrobenzaldehida ($C_7H_5NO_3$) i *para*-nitroanilina ($C_6H_6NO_2$) u omjeru 1 : 1 pripravljena su tri nova spoja (**L1** – **L3**). Izolirani spojevi okarakterizirani su na temelju rezultata dobivenih spektroskopijom NMR i IR zračenja te masenom spektrometrijom. Kompleksiranje pripremljenih liganada s cinkovim(II) i niklovim(II) nitratom heksahidratom (**K1** – **K6**) istraženo je dodavanjem otopine metalne soli otopini liganda u dimetilsulfoksidu (DMSO- d_6), a reakcija je praćena standardnom 1H tehnikom NMR (titracija). Također je istraženo nastajanje kompleksa i mehaničkim putem, bez dodatka otapala, u omjeru metal : ligand = 1 : 1 (Shema 1).



Shema 1. Priprema cinkovih(II) i niklovih(II) kompleksa pripremljenih liganada (**L1** – **L3**) mehaničkim putem i direktnim miješanjem otopina metalnih soli i liganada.

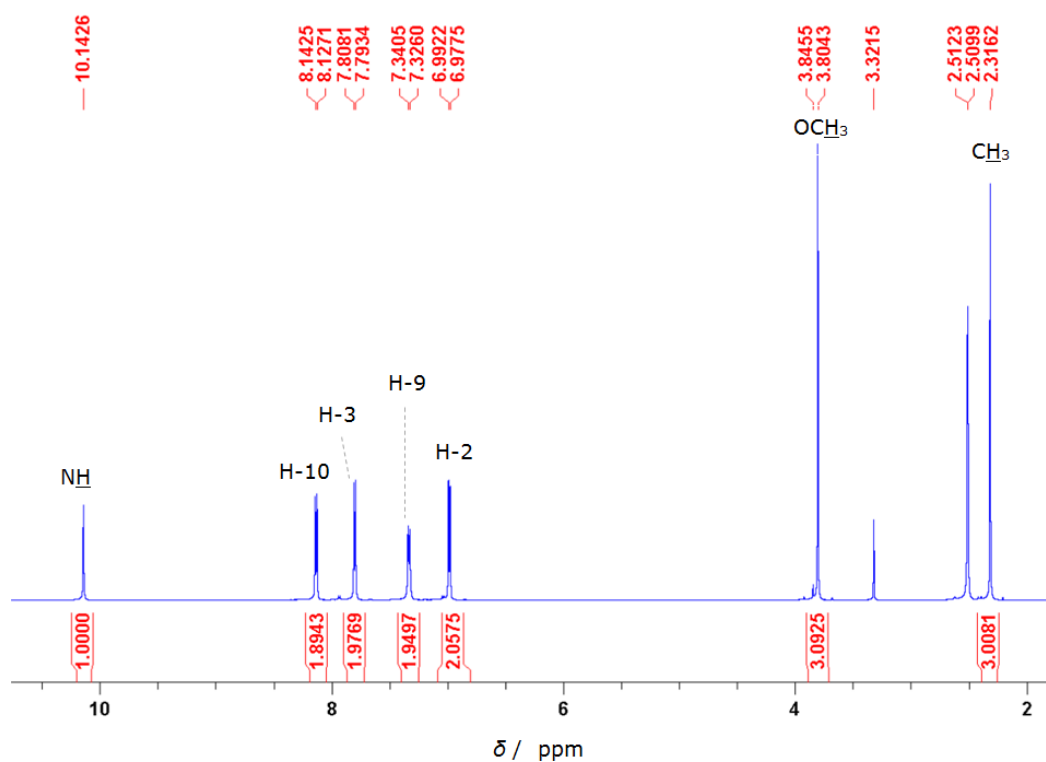
5.1. Identifikacija pripremljenih liganada (L1 - L3)

Što točnija asignacija signala u 1D ^1H i ^{13}C APT spektrima NMR liganada (**L1**, **L2**, **L3**) utvrđena je pomoću korelacijskih signala iz spektara dobivenih 2D tehnikama NMR (COSY, HMQC, HMBC). Kemijski pomaci (δ / ppm), konstante sprega (J / Hz), intenziteti signala, omjeri integrala i multiplitnost u ^1H spektrima odgovaraju pretpostavljenim strukturama svih triju liganada. Pri asignaciji spektara NMR korišteno je brojanje atoma u spojevima kako je prikazano na slici 14.

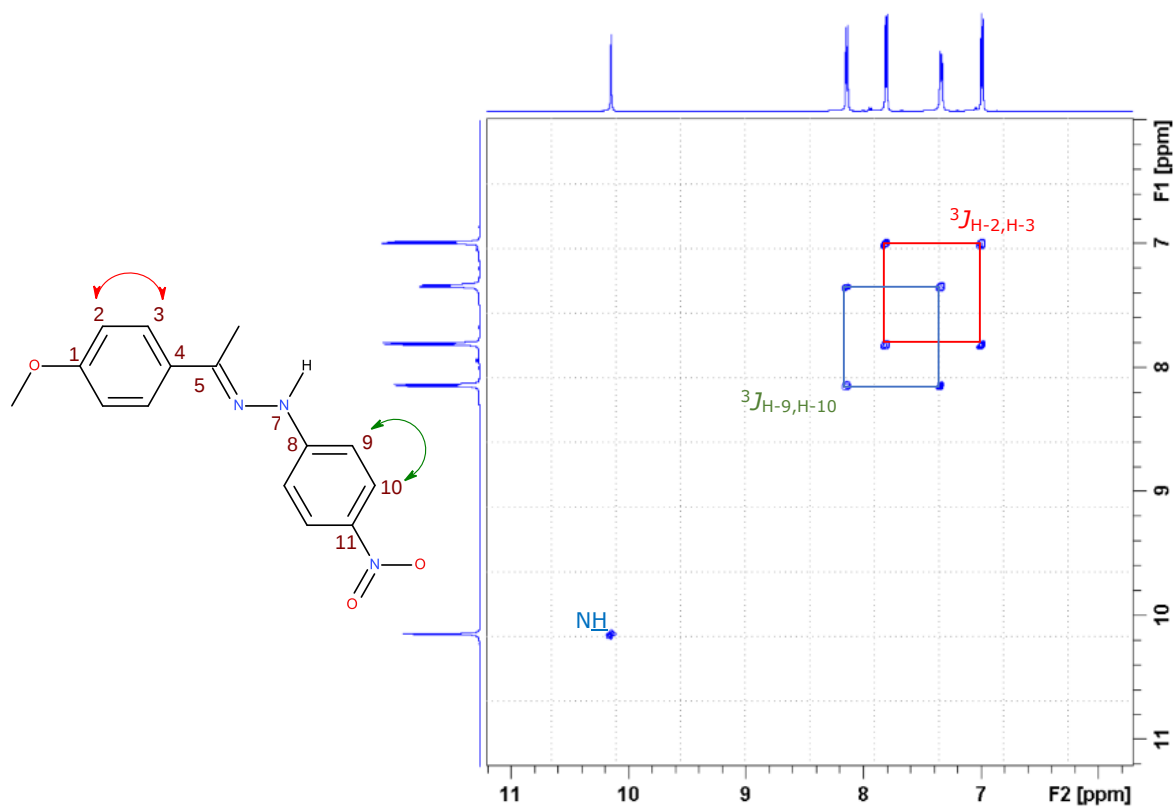


Slika 14. Brojanje atoma kod spojeva **L1**, **L2** i **L3** korišteno pri asignaciji signala u spektrima NMR.

U ^1H spektru NMR spoja **L1** četiri signala u području od 8,20 do 6,80 ppm, pocijepana u dublete, pripisana su jezgrama ^1H atoma aromatskih prstenova (Slika 15). Iz korelacijskih signala u ^1H - ^1H COSY spektru (vicinalna sprega, 3J) otkriveni su parovi koji pripadaju svakom aromatskom prstenu (slika 16), H-2 i H-3 (6,99 ppm, 7,80 ppm) te H-9 i H-10 (7,33 ppm, 9,21 ppm). Najodsjenjeniji signal u spektru pri 10,14 ppm pripisan je jezgri ^1H atoma hidrazonskog dušika (NH) što potvrđuje i spektar dobiven tehnikom ^1H - ^{13}C HMQC u kojem taj signal ne pokazuje korelaciju niti s jednim ^{13}C signalom na osi y (F1). Signali pri 2,31 ppm i 3,80 ppm pripisani su CH_3 , odnosno OCH_3 skupini.

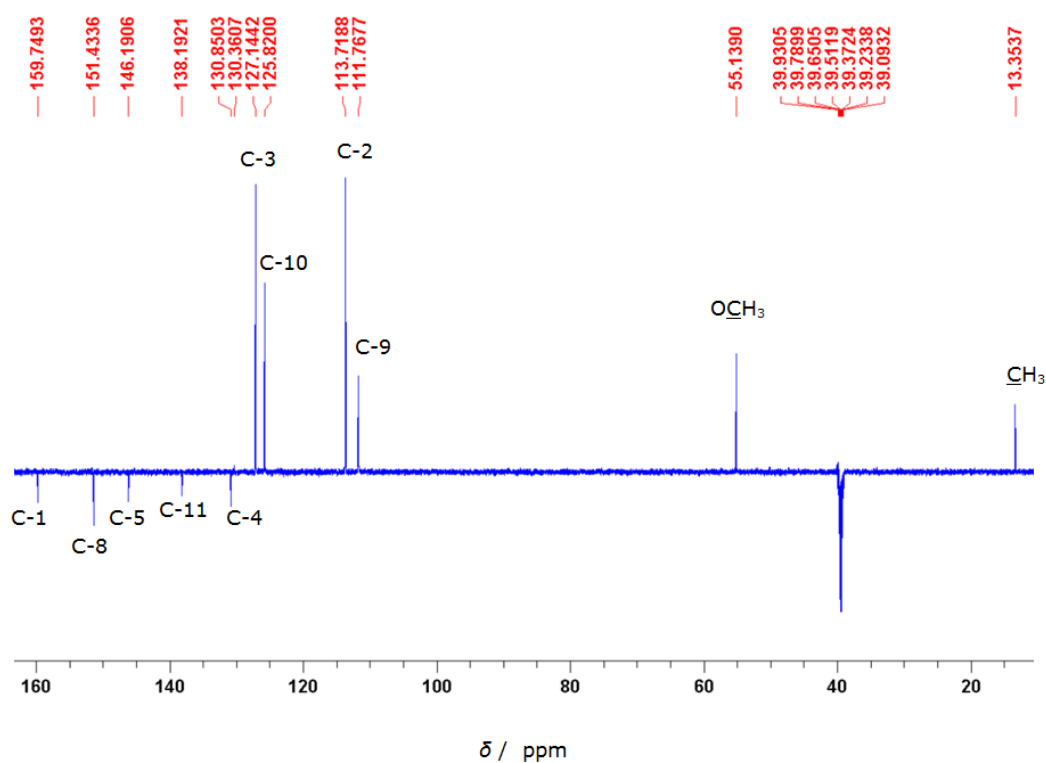


Slika 15. ^1H spektar NMR spoja **L1**.

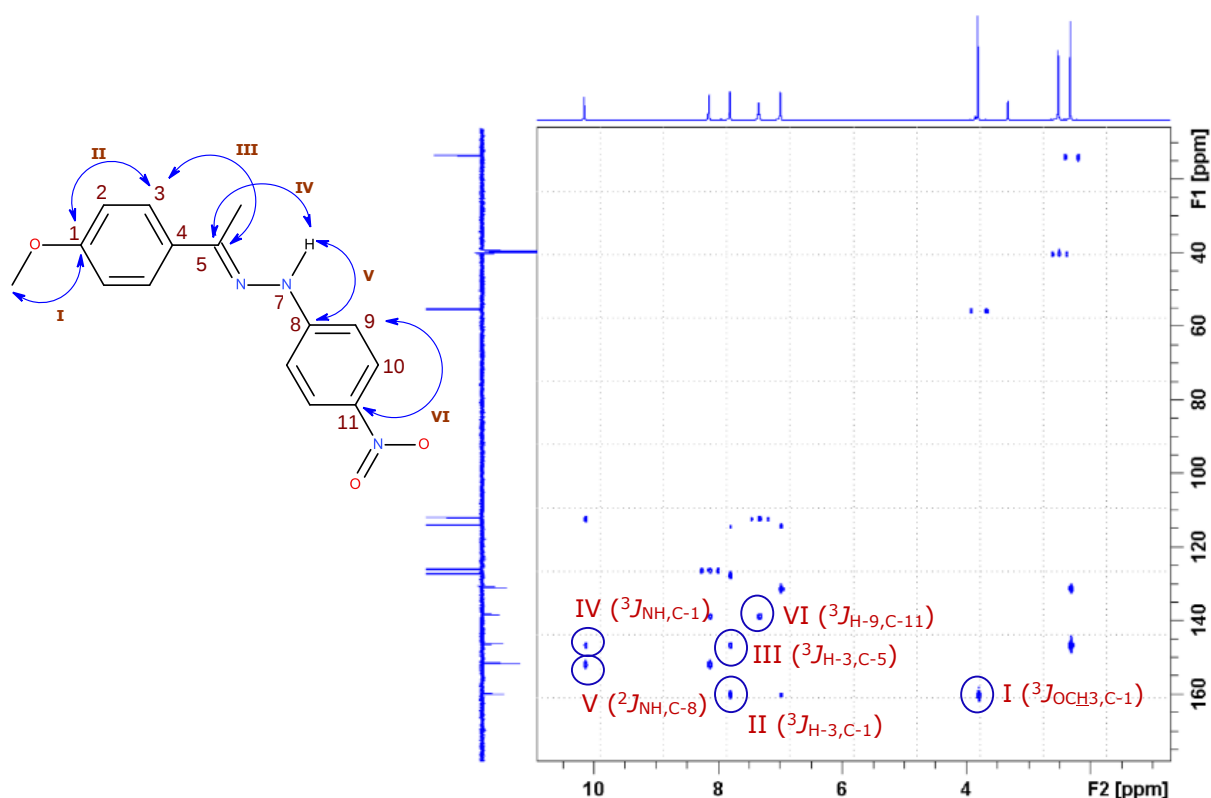


Slika 16. ^1H - ^1H COSY spektar NMR spoja **L1**.

Asignaciji signala u ^1H , ali i u ^{13}C APT spektru NMR (Slika 17) pridonijeli su i spektri dobiveni tehnikama 2D ^1H - ^{13}C HMQC i ^1H - ^{13}C HMBC. Najznačajniji korelacijski signali dobiveni tehnikom ^1H - ^{13}C HMBC su oni između jezgri atoma C- α (146,2 ppm) i NH , C- α i H-3 te C-8 (151,4 ppm) i NH (Slika 18) koji ujedno potvrđuju i nastanak željenog produkta. Također, iz istog HMBC spektra utvrđene su i sprege između jezgre atoma C-11 (138,2 ppm) s jezgrama atoma H-9 i H-10 te sprege jezgre atoma C-1 (159,7 ppm) s jezgrom vodika metoksi skupine ($-\text{OCH}_3$) i jezgrama atoma aromatskog prstena H-2 i H-3.



Slika 17. ^{13}C APT spektar NMR spoja **L1**.



Slika 18. ^1H – ^{13}C HMBC spektar NMR spoja **L1** s označenim važnijim skalarnim spregama između jezgri ^1H i ^{13}C atoma u molekuli.

Spektri spoja **L2** vrlo su slični spektrima spoja **L1** pa su po istom principu i asignirani (Slike D6 i D7 u *Dodatku*). Signal NH skupine je i ovdje najodsjenjeniji u ^1H spektru (11,60 ppm), a signal pri 8,08 ppm pripisan je jezgri H- α atoma. Kod liganda **L2** na položaju C-1 supstituirana je NO_2 skupina pa je susjedni proton H-2 odsjenjeniji nego u spoju **L1** ($\Delta\delta = 1,24$ ppm). Signal jezgre H-3 atoma u spektru spoja **L2** također je odsjenjen ($\Delta\delta = 0,13$ ppm) u odnosu na pomak istog atoma u spektru spoja **L1**. Metilna skupina kod **L1**, odnosno atom vodika (kod **L2**) vezani na C-5 atom u molekuli utječu na pomak signala jezgre C-4 atoma, koji je kod **L2** molekule odsjenjeniji ($\Delta\delta = 10,4$ ppm), i C-5, koji je kod **L2** molekule zasjenjeniji ($\Delta\delta = -7,4$ ppm).

Pripravljeni ligand **L3** Schiffova je baza čiji su ^1H i ^{13}C spektri prikazani na slici D8, a 2D spektri na slici D9 u poglavlju *Dodatci*. Na *para*- položajima obaju aromatskih prstenova supstituirane su nitro skupine, kao i u spoju **L2**, pa su i pomaci signala u ^1H i ^{13}C spektru spojeva **L2** i **L3** vrlo slični. Najveća razlika je u pomaku signala H- α atoma koji je kod spoja **L3** odsjenjeniji za 0,8 ppm nego u spoju **L2** (8,86 ppm). U spektru ^{13}C atoma spoja **L3** signal C- α atoma dolazi pri 162,3 ppm, odnosno odsjenjeniji je za 23,5 ppm od signala istog atoma u spoju **L2**. Nedostatak hidrazonske skupine ovdje se vidi i po pomaku signala atoma C-7 koji je u molekuli spoja **L3** odsjenjeniji za 6,7 ppm (156,6 ppm). 2D tehnike spektroskopije NMR i ovdje su pridonijele točnijoj asignaciji signala u 1D ^1H i ^{13}C

spektrima. Iz ^1H - ^1H COSY spektra otkrivene su skalarne sprege između H-2 i H-3, odnosno H-8 i H-9 protona (Slika D9.A u *Dodatku*). Unakrsni signali u ^1H - ^{13}C HMBC spektru otkrivaju skalarne sprege između jezgri atoma H-3 i C- α , H- α i H-2 s C-4 te H- α i H-9 s C-7 (Slika D9.C u *Dodatku*).

Nastanak željenih hidrazona u spektru IR zračenja potvrđuju vrpce istezanja opažene pri 3299 cm^{-1} ($\nu(\text{N-H})$) i 1594 cm^{-1} ($\nu(\text{C=N})$) kod **L1**, odnosno vrpce istezanja pri 3279 cm^{-1} ($\nu(\text{N-H})$) i 1591 cm^{-1} ($\nu(\text{C=N})$) kod spoja **L2** (Slike D1 i D2 u *Dodatku*). Nastanak Schiffove baze u spektru IR zračenja (Slika D3 u *Dodatku*) potvrđuje pojava vrpce umjerenog intenziteta pri 1582 cm^{-1} koja se pripisuje istezanju C=N skupine u spektru spoja **L3**, $\nu(\text{C=N})$.

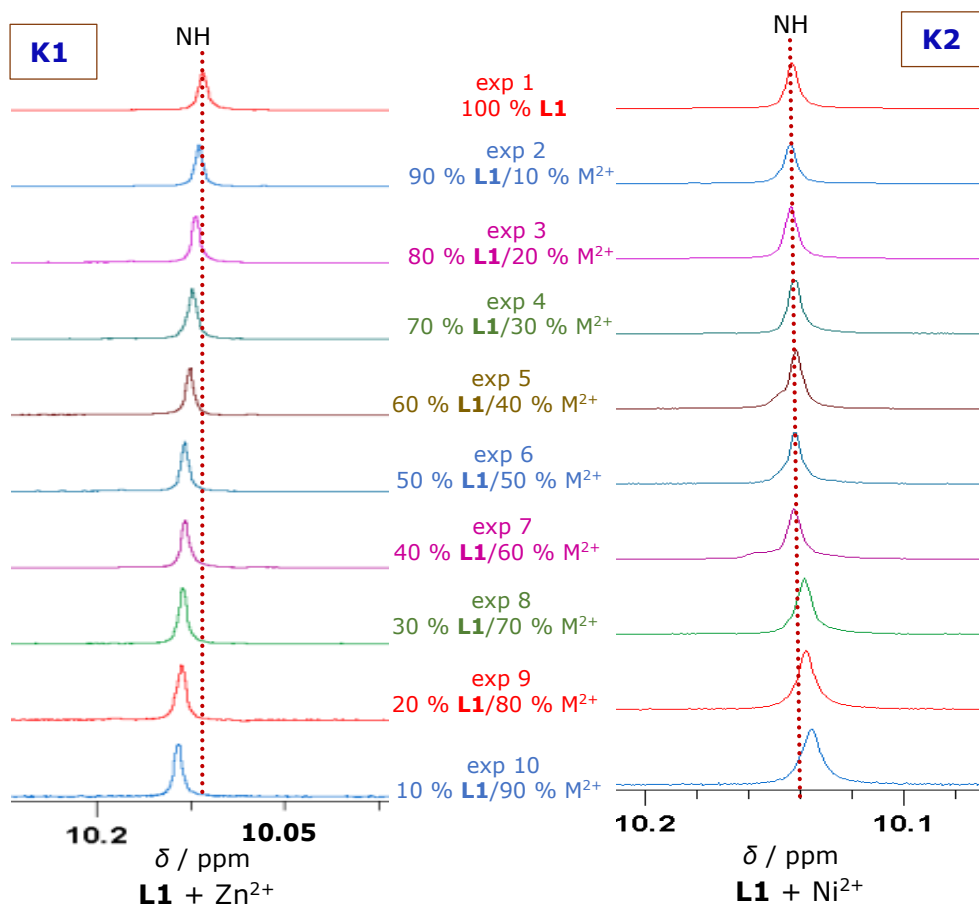
U spektrima ESI⁻-MS spojeva **L1** i **L2** osnovni signal je molekulski ion, $[\text{L-H}]^-$, pri vrijednosti m/z 284,0, odnosno m/z 285,0. U ESI⁻-MS spektru spoja **L1** opažen je i signal pri m/z 269 koji je pripisan fragmentu $[\text{L-H-CH}_3]^-$ te signal pri m/z 136,0 koji je pripisan fragmentu $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2]^-$. U ESI⁻-MS spektru spoja **L2** opažen je i signal pri m/z 137 koji je pripisan fragmentu $[\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2]^-$. U pozitivnom modu kod uzorka **L1** opažen je signal molekulskog iona $[\text{L+H}]^+$, pri vrijednosti m/z 286,0 te signal pri m/z 149,0 pripisan fragmentu $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO+H}]^+$. U pozitivnom modu spoja **L2** fragmentacija je bila prejak pa je dobiven veći broj signala koji nismo uspjeli odrediti. U negativnom modu u spektru masa spoja **L3** kao osnovni signal dolazi fragment $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2]^-$ pri m/z 137, a molekulski ion $[\text{L}]^-$ pri m/z 272,0. U pozitivnom modu u spektru masa spoja **L3** zabilježen je velik broj fragmenata, a osnovni pri m/z 122 pripisan je ionu $[\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$. Svi spektri masa priloženi su u *Dodatku* (Slike D15–D17).

5.2. Istraživanje stehiometrije kompleksa (K1 – K6)

Stehiometrijski omjer koordinacije liganada na metalne ione u otopini dimetilsulfoksida (DMSO- d_6) istražen je pomoću metode kontinuirane varijacije (Jobova metoda) tako što je pripravljen niz otopina jednakih koncentracija liganda (**L1** – **L3**) i metalnog iona. Koncentracije za izvođenje eksperimenta ^1H spektroskopijom NMR su bile $\approx 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ kod liganada **L1** i **L2**, odnosno $\approx 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ kod liganda **L3**. Dobivene ekvimolarne otopine liganda i metalnog iona pomiješane su u raznim omjerima (molarni udio kationa se povećava od 0 do 1, dok se istovremeno molarni udio liganda smanjuje od 1 do 0) pri čemu je ukupna koncentracija obje tvari konstantna. Volumni udio liganda i metalnog iona označen je kod svakog eksperimenta (Slika 19). Za svaku pojedinu smjesu snimljen je ^1H spektar NMR pri 25 °C. Izražavanjem ovisnosti kemijskog pomaka (protona koji je odgovoran za vezivanje) o molarnoj frakciji receptora (x) dobiven je niz točaka koji se može povezati u krivulju čiji maksimum odgovara omjeru u kojem su asocirani ligand i metalni ion.

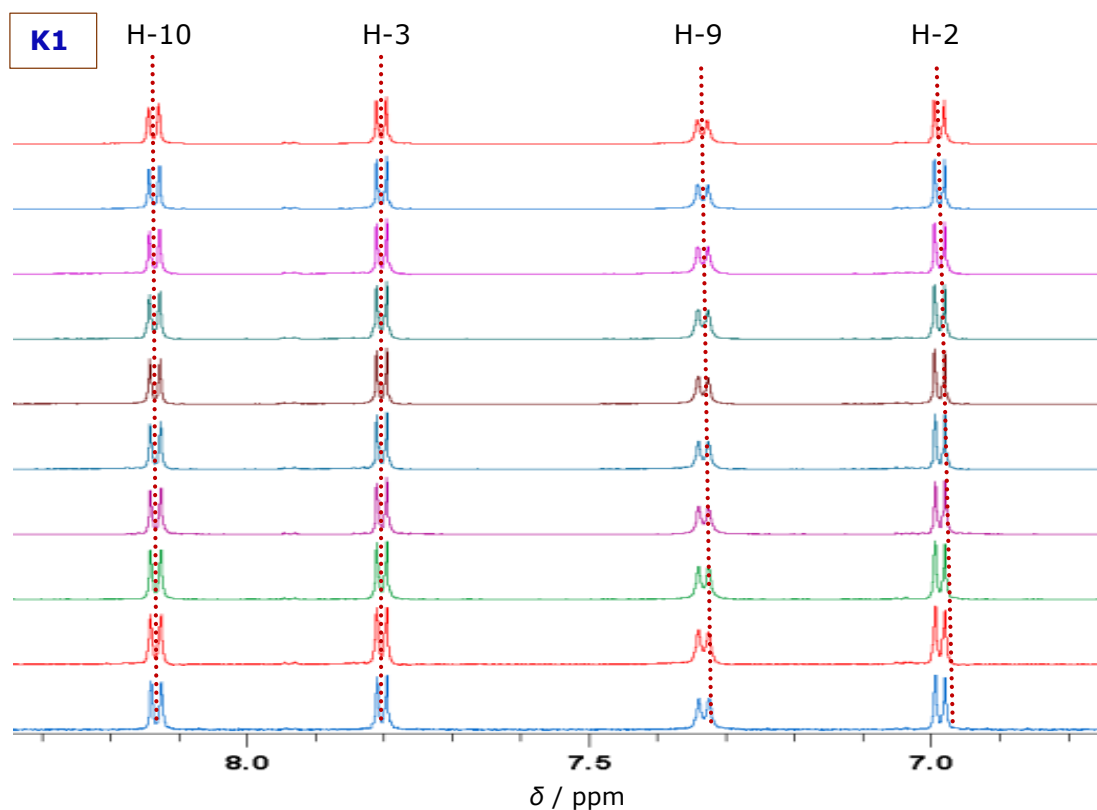
Kao eksperiment 1 (exp 1 na Slici 19) označen je spektar spoja s 100 %-tnim udjelom liganda. Uzorak svakog sljedećeg snimljenog spektra sadrži za 10 % manji volumni udio liganda, odnosno za toliko veći postotak volumnog udjela otopine metalnog iona. Isti udjeli primijenjeni su kod svih titracijskih eksperimenata u ovom radu. Slika 19 prikazuje pomicanje signala jezgre ^1H -atoma NH skupine liganda **L1** zabilježeno uslijed titracije s $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, odnosno s $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$. S povećanjem udjela niklovih(II) iona u smjesi ^1H signal NH skupine pomiče se u više magnetsko polje (zasjenjenje), ali tek pri većim koncentracijama nikla(II), odnosno pri volumnom udjelu većem od 70 % (**K2**). Prema dobivenim podacima nije se mogao pomoću MKV metode izračunati množinski omjer vezanja liganda **L1** s niklom(II).

S većim udjelom cinkovih(II) iona u smjesi, ^1H signal NH skupine kod spoja **L1** pomiče se u niže magnetsko polje (odsjenjenje). Pretpostavlja se da se ligand preko slobodnog elektronskog para dušika koordinira na cinkov(II) ion, koji slobodni elektronski par privlači bliže sebi, pri čemu elektronegativniji dušik privlači k sebi zajednički elektronski par iz veze s vodikom, što se u ^1H spektru NMR vidi kao odsjenjenje njegovog signala (**K1**). Vezanje metalnog iona ima mali utjecaj na aromatske prstenove u molekuli što se očituje u jako malom pomaku signala njihovih ^1H -atoma u spektrima NMR (Slika 20).



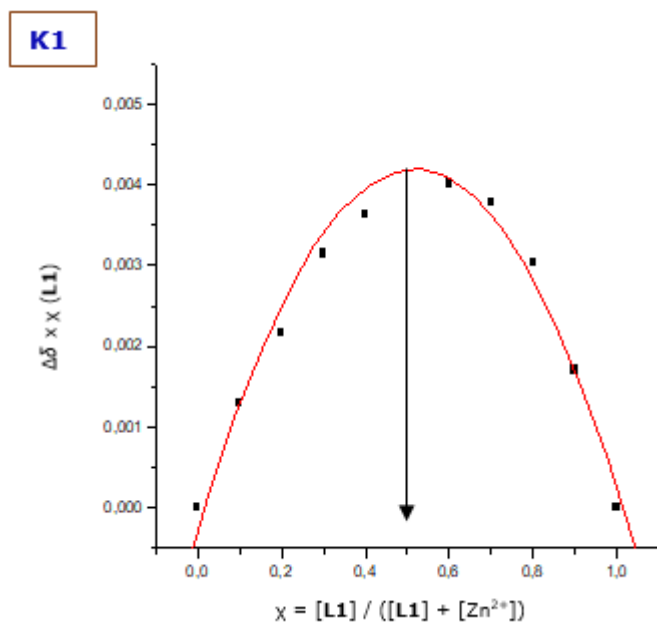
Slika 19. Pomak signala protona NH skupine spoja **L1** titracijom s $Zn(NO_3)_2 \times 6H_2O$ (**K1**) i $Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$ (**K2**).

Na temelju podataka dobivenih titracijom prikazanom na slici 20, metodom MKV izračunat je stehiometrijski omjer vezanja liganda **L1** i cinkova(II) iona u otopini DMSO- d_6 . U obzir su uzeti samo kemijski pomaci signala protona hidrazonske skupine jer se oni kontinuirano, ali i najviše pomiču u spektru. Položaj maksimuma na Jobovom dijagramu pri $\chi \approx 0,5$ pokazuje da je stehiometrijski omjer vezanja metal : ligand = 1 : 1 (Slika 21).

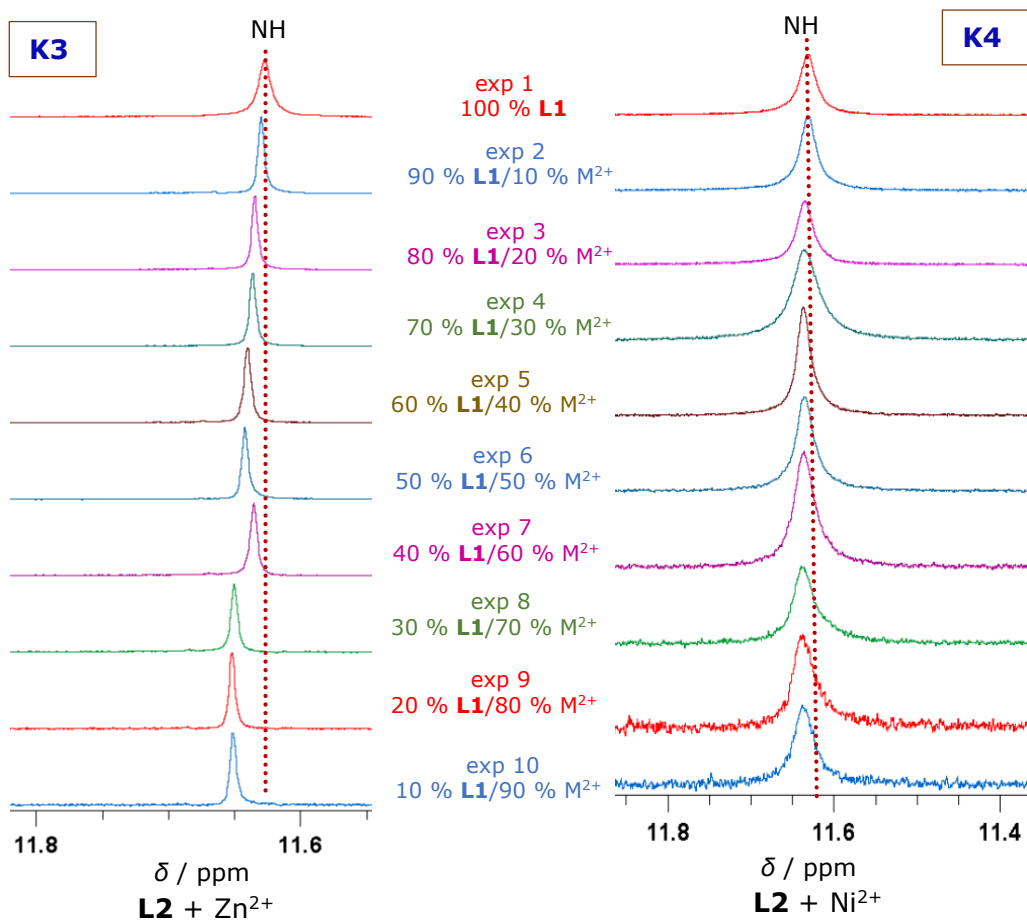


Slika 20. Kemijski pomak signala ^1H -atoma aromatskih prstenova kod spoja **L1** titracijom s $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (**K1**).

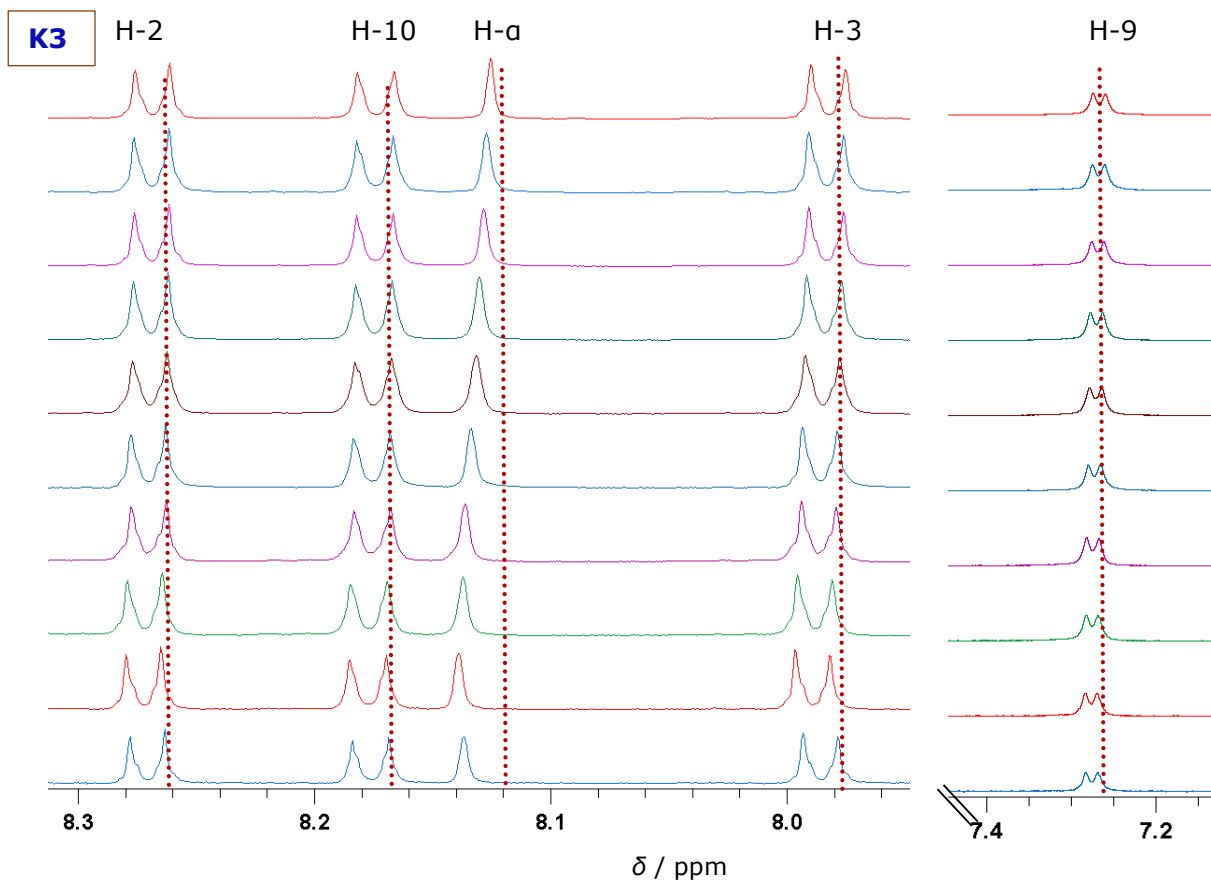
Jednaka titracija napravljena je i za drugi pripravljeni hidrazonski ligand **L2** pri čemu su najveći pomaci zabilježeni za proton hidrazinske skupine (NH) i proton imino skupine ($\text{HC}=\text{N}$). Iz spektara na slikama 22 i 23 vide se pomaci signala protona NH i $\text{HC}=\text{N}$ skupine nastali uslijed titracije s otopinom cinkova(II) nitrata heksahidrata. S većim volumnim udjelom metalnih iona ^1H signal obiju skupina se odsjenjuje što se pripisuje koordinaciji liganda **L2** na cinkov(II) ion preko hidrazonskog i preko iminskog protona. Vezanje cinka(II) utječe i na pomake signala u oba aromatska prstena (Slika 23). Maksimum krivulje u Jobovom dijagramu pri molarnom udjelu $x \approx 0,5$ potvrđuje stehiometrijski omjer vezanja metal : ligand u omjeru 1 : 1 (Slika 24).



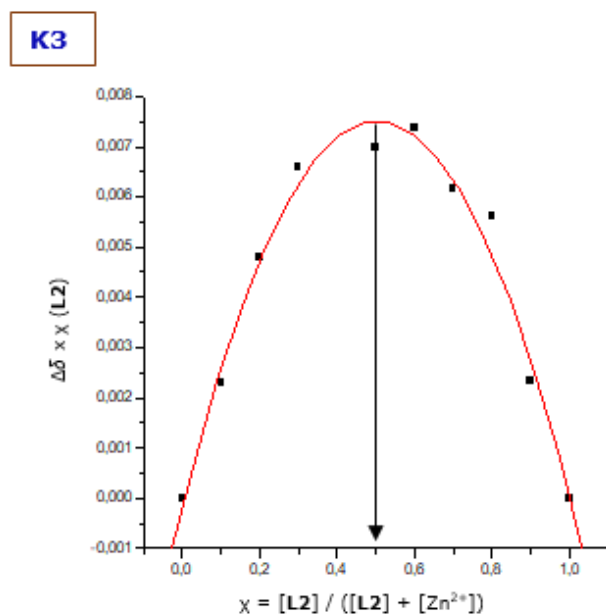
Slika 21. Jobov dijagram za vezivanje spoja **L1** s cinkom(II), pri ukupnim koncentracijama $3,8 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ u DMSO- d_6 pri 25 °C.



Slika 22. Pomak signala protona NH skupine spoja **L1** titracijom s $Zn(NO_3)_2 \times 6H_2O$ (**K3**) i $Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$ (**K4**).



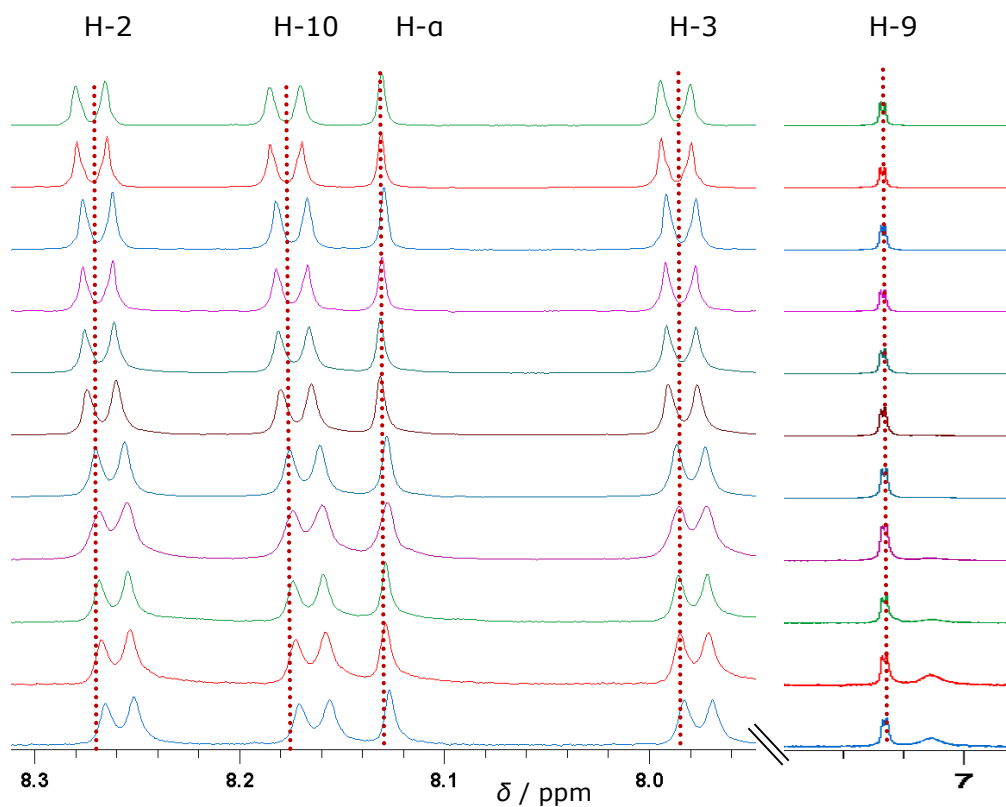
Slika 23. Kemijski pomak signala ^1H -atoma aromatskih prstenova i H-a kod spoja **L2** nakon titracije s $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (**K3**).



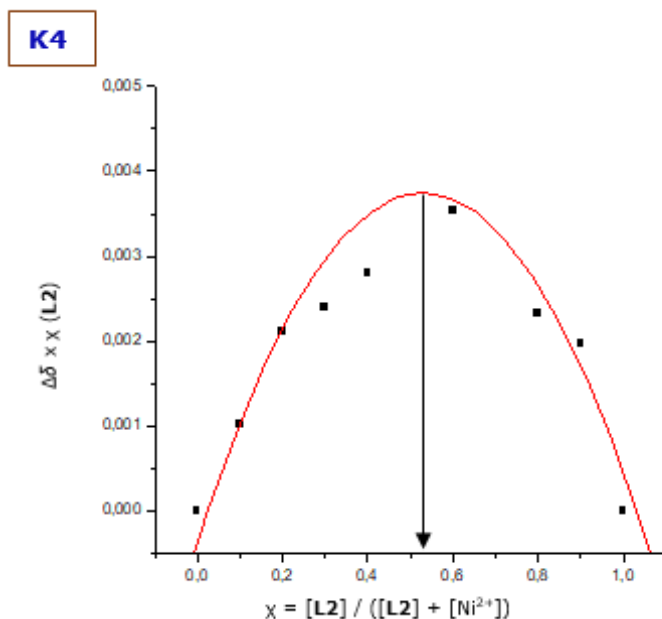
Slika 24. Jobov dijagram za vezivanje spoja **L2** s cinkom(II), pri ukupnim koncentracijama $3,6 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ u DMSO-d_6 pri 25°C .

Također je istraženo i vezanje spoja **L2** s $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$. Ukupni pomak signala hidrazonske skupine (Slika 25) značajniji je od onoga imino skupine, ali pretpostavljamo da se i ovdje oba dušikova atoma koordiniraju na niklov(II) ion. **L2** se od liganda **L1** razlikuje po funkcionalnoj skupini vezanoj na atom C- α . Kod liganda **L2** supstituiran je atom vodika, dok je u **L1** vezana metilna skupina. Pretpostavljamo da je zbog steričke smetnje CH_3 skupine u spoju **L1**, kod spoja **L2** kompleksiranje uspješnije za oba istraživana metalna iona. Maksimum krivulje u Jobovom dijagramu na slici 26 pri molarnom udjelu $\chi \approx 0,5$ potvrđuje stehiometrijski omjer vezanja 1 : 1 za spoj **L2** s $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

K4



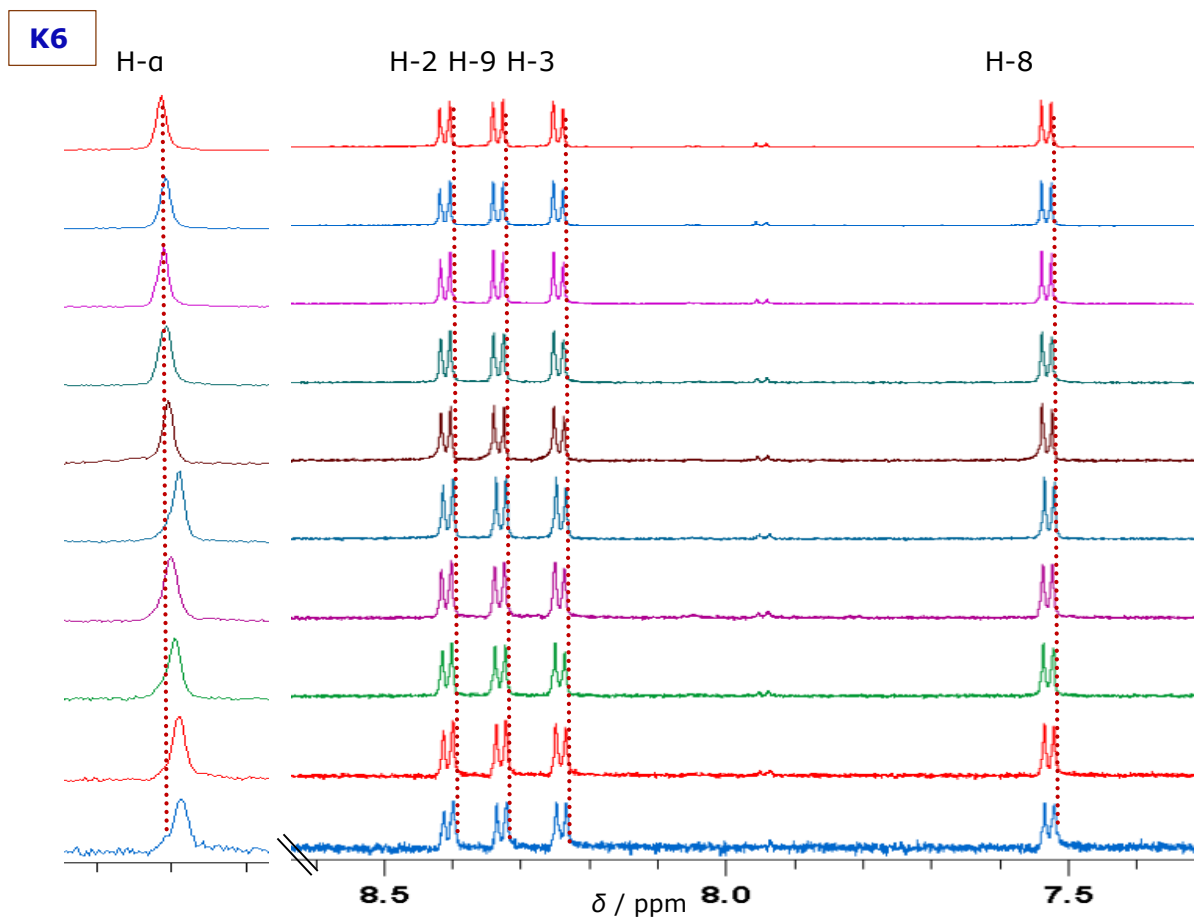
Slika 25. Kemijski pomak signala ^1H -atoma aromatskih prstenova i H- α kod spoja **L2** nakon titracije s $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (**K4**).



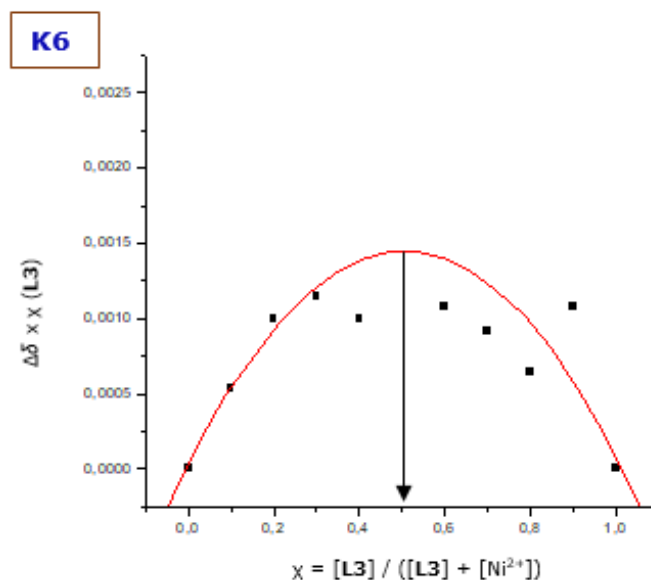
Slika 26. Jobov dijagram za vezivanje spoja **L2** s niklom(II), pri ukupnim koncentracijama $3,6 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ u DMSO- d_6 pri 25 °C.

Treći odabrani ligand (**L3**) pripada skupini imina. Analizom spektara dobivenih njegovom titracijom s $Zn(NO_3)_2 \times 6H_2O$ ustanovljeno je da ne dolazi do kemijskih promjena niti jednog signala, pa je za pretpostaviti da se **L3** u DMSO- d_6 ne koordinira na cinkov(II) ion.

Schiffova baza **L3** titrirana je i s otopinom niklova(II) nitrata heksahidrata, a dobiveni spektri ukazuju na njihovo međusobno vezanje zbog pomicanja signala H-atoma imino skupine (Slika 27). Dobiveni pomaci su statistički značajni, a maksimum krivulje u Jobovom dijagramu pri molarnom udjelu $x \approx 0,5$ potvrđuje stehiometrijski omjer vezanja 1 : 1 (Slika 28).



Slika 27. Kemijski pomak signala H-a i aromatskih protona u ^1H spektrima liganda **L3** titracijom s $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (**K6**).

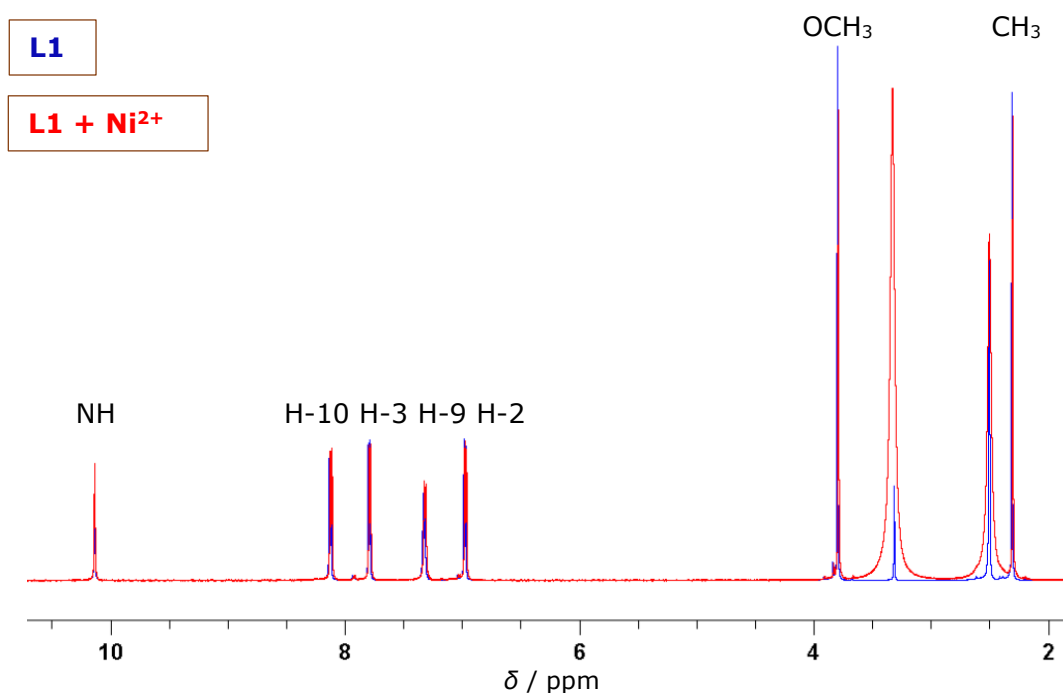


Slika 28. Jobov dijagram za vezivanje spoja **L3** s niklom(II), pri ukupnim koncentracijama $7,7 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ u DMSO-d_6 pri 25°C .

5.1.1. Mehanička priprema kompleksa

Osim titracijom, komplekse odabranih liganda i metala (**K1** — **K6**), pokušalo se pripremiti i mehaničkim putem miješanjem liganda i metalne soli u ahatnom tarioniku u množinskom omjeru 1 : 1 oko 20 minuta pri sobnoj temperaturi. Nakon miješanja, smjese su analizirane spektroskopijom NMR.

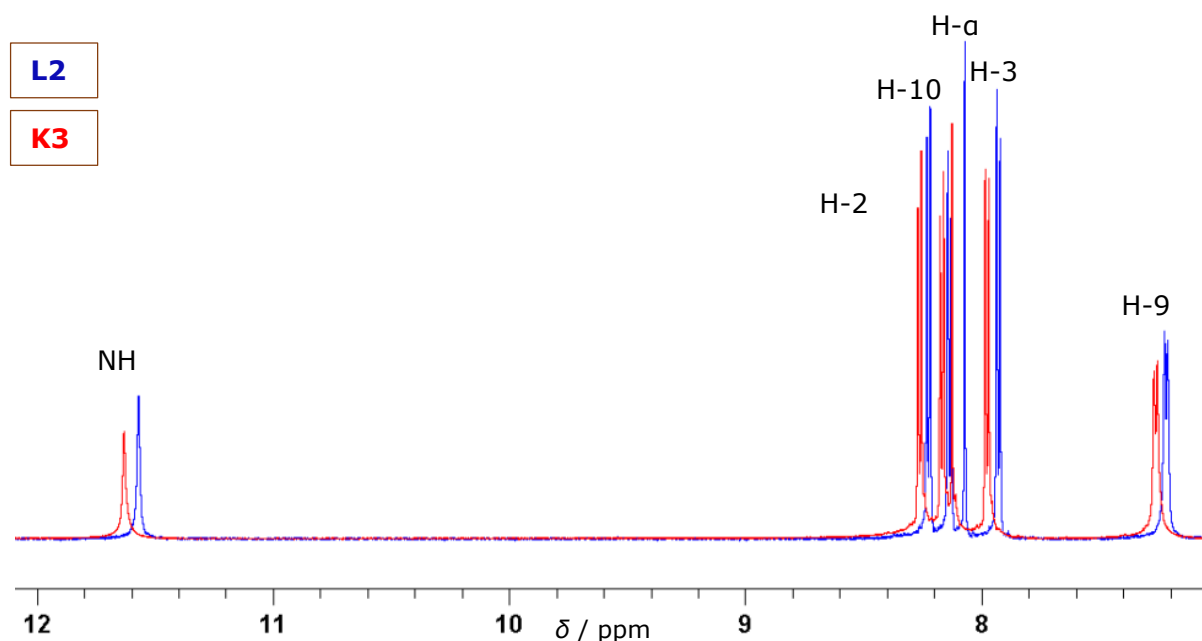
Mehaničkom pripravom liganda **L1** s $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ dobiveni su rezultati prikazani na slici 29. Plavo je označen ^1H spektar liganda (**L1**), a crveno spektar smjese dobivene mehaničkim miješanjem metalne soli i **L1**. Budući da se signali čistog liganda i smjese potpuno preklapaju, zaključujemo da mehaničkim putem bez dodatka otapala nije došlo do nastajanja niklovog(II) kompleksa s **L1**. Isti je ligand, **L1**, u ahatnom tarioniku pomiješan i s $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$. Preklapanjem ^1H spektra čistog liganda i smjese liganda s cinkom(II), vidimo da se spektri i u ovom slučaju potpuno preklapaju. Pretpostavka je da u ovim reakcijama nije došlo do stvaranja metalnih kompleksa (**K1** i **K2**) zbog steričkih smetnji metilne skupine vezane na C- α atom u molekuli liganda **L1**.



Slika 29. Usporedba ^1H NMR spektra liganda **L1** (označen plavo) i njegove smjese s $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ dobivene mehaničkim miješanjem bez dodatka otapala (označena crveno).

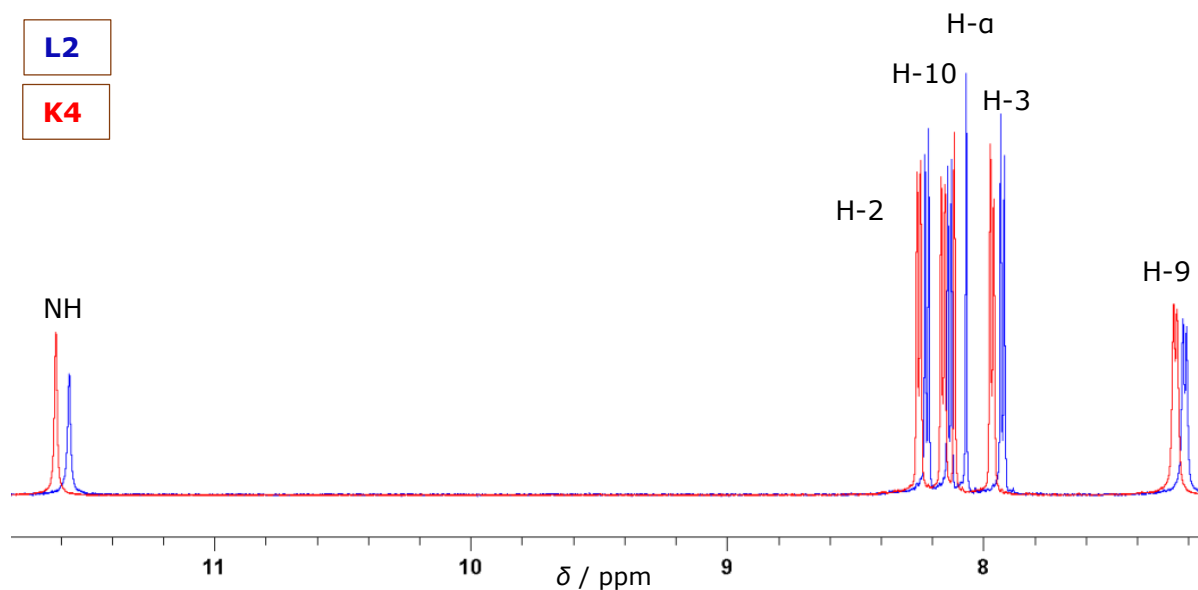
Preklapanjem ^1H spektra samog liganda **L2** (na slici 30 označen plavo) i ^1H spektra smjese dobivene miješanjem liganda **L2** s $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (na slici 31 označen crveno) vidimo da im se signali međusobno ne preklapaju što potvrđuje nastajanje kompleksa **K3**.

Svi signali kompleksa u spektru odsjenjeni su u odnosu na signale liganda. Najveće pomicanje signala uočeno je za ^1H signal hidrazonske skupine ($\Delta\delta \approx 0,02$ ppm) te ^1H signal imino skupine ($\Delta\delta \approx 0,02$ ppm) pa se pretpostavlja da se ligand upravo preko nevezanih elektronskih parova obaju atoma dušika koordinira na cinkov(II) ion.



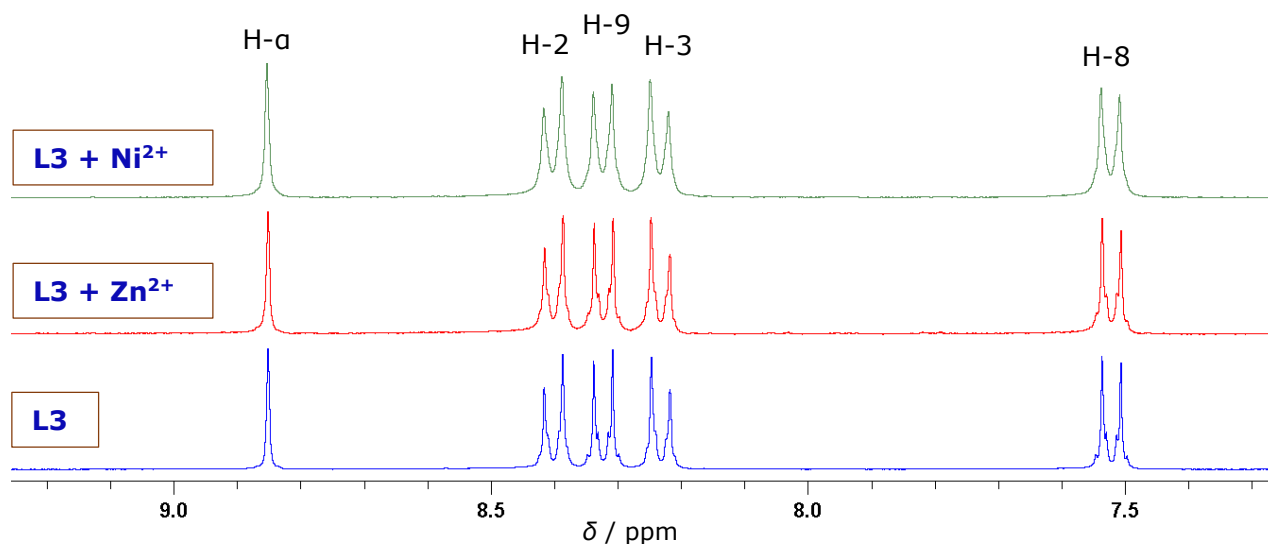
Slika 30. Usporedba ^1H NMR spektra liganda **L2** (označen plavo) i mehanički dobivenog kompleksa **K3** (označen crveno).

Istim postupkom pripreman je i kompleks **K4**. Slika 31 prikazuje usporedbu kemijskih pomaka ^1H signala spektra **L2** (označen plavo) i kompleksa **K4** (označen crveno). Odsjenjenje signala kompleksa potvrđuje stvaranje kompleksa **K4**. Kod ovog spoja, na položaju C- α , vezan je atom vodika pa se ligand **L2** lakše koordinira na metalne ione od liganda **L1** i to opet preko slobodnog elektronskog para hidrazonskog i iminskog dušika.



Slika 31. Usporedba ^1H NMR spektra čistog liganda **L2** (označen plavo) i mehanički dobivenog kompleksa **K4** (označen crveno).

Također, miješanjem liganda **L3** s cinkovom(II) i niklovom(II) soli oko ≈ 15 minuta u ahatnom tarioniku opaženo je da ne dolazi do značajne promjene u boji smjese, niti do promjene kemijskih pomaka signala čistog liganda i smjese liganda i metalnog iona u ^1H spektrima NMR što znači da mehaničkim putem bez dodatka otapala nije nastao željeni kompleks niti s cinkovim(II) niti s niklovim(II) ionima (Slika 32).



Slika 32. Usporedba ^1H NMR spektra čistog liganda **L3** (označen plavo) i mehanički priređene smjese liganda **L3** s cinkom(II) (označen crveno) i niklom(II) (označen plavo).

6. ZAKLJUČAK

Reakcijom *para*-nitrofenilhidrazina i *para*-metoksiacetofenona, odnosno *para*-nitrobenzaldehida djelovanjem mikrovalnog zračenja (20 min, 440 W) u razrijeđenoj octenoj kiselini dobiveni su hidrazonski ligandi **L1** i **L2**, dok je Schiffova baza (**L3**) dobivena reakcijom kondenzacije (24 h, 80 °C) *para*-nitrobenzaldehida i *para*-nitroanilina u acetonitrilu:

$C_{14}H_{14}N_3O_3$, (*E*)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (**L1**),

$C_{13}H_{14}N_4O_4$, (*E*)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon (**L2**),

$C_{13}H_9N_3O_4$, (*E*)-4,4'-dinitro-*N*-benzilidenanilin (**L3**).

Reaktanti kod svih triju reakcija pomiješani su u omjeru 1 : 1. Spojevi **L1** i **L2** dobiveni su s dobrim iskorištenjem ($\approx 60\%$), dok je **L3** dobiven s manjim iskorištenjem (22 %). Korelacijski signali u 2D 1H - 1H COSY i 1H - ^{13}C HMBC spektrima NMR nepobitno potvrđuju nastanak željenih liganada. U spektrima masa ESI⁺-MS spojeva **L1** i **L2** kao osnovni signal dolazi molekulski ion $[L-H]^+$. U pozitivnom modu kod uzorka **L1** opažen je također signal molekulskog iona $[L+H]^+$. U negativnom modu u spektru masa spoja **L3** kao osnovni signal dolazi fragment $[C_6H_5N_2O_2]^-$, ali je vidljiv i molekulski ion $[L]^-$. Nastanak željenih spojeva potvrđuju i vrpce istežanja u spektrima IR zračenja i to $\nu(N-H)$ i $\nu(C=N)$ kod spojeva **L1** i **L2**, te vrpca istežanja $\nu(C=N)$ u spektru spoja **L3**.

Nastajanje niklovih(II) i cinkovih(II) kompleksa (**K1** – **K6**) s pripremljenim ligandima (**L1** – **L3**) istraženo je mehaničkim putem bez dodatka otapala u množinskom omjeru 1 : 1, ali i titracijom liganda sa otopinom metalne soli ($Zn(NO_3)_2 \times 6H_2O$, $(Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O)$) u DMSO-*d*₆:

$[Zn(C_{15}H_{15}N_3O_3)_n](NO_3)_2$ $\times 6(H_2O)$	((<i>E</i>)-1-(1-(4-metoksifenil)etiliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon)cinkov(II) nitrat heksahidrat	(K1),
$[Zn(C_{13}H_{10}N_4O_4)_n](NO_3)_2$ $\times 6(H_2O)$	((<i>E</i>)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon)cinkov(II) nitrat heksahidrat	(K3),
$[Ni(C_{13}H_{10}N_4O_4)_n](NO_3)_2$ $\times 6(H_2O)$	((<i>E</i>)-1-(4-nitrobenziliden)-2-(4-nitrofenil)hidrazon)niklov(II) nitrat heksahidrat	(K4),
$[Ni(C_{13}H_9N_3O_4)_n](NO_3)_2$ $\times 6(H_2O)$	(4,4'-dinitro- <i>trans-N</i> -benzilidenanilin)niklov(II) nitrat heksahidrat	(K6).

Reakcija titracije praćena je snimanjem ^1H spektara NMR odmah po miješanju priređenih smjesa. Rezultati analize pokazuju da kompleksi **K1** i **K6** nastaju samo miješanjem otopina, dok kompleksi **K3** i **K4** nastaju i miješanjem otopina i mehaničkim postupkom. Nastanak kompleksa **K1** potvrđuju kemijski pomaci signala protona hidrazonske skupine jer se oni kontinuirano i najviše pomiče u ^1H spektru. Za komplekse **K3** i **K4** najveći pomaci su zabilježeni za proton hidrazinske skupine (NH) i proton imino skupine (HC=N). Kod kompleksa **K6** dobiveni spektri ukazuju na međusobno vezanje Schiffove baze **L3** i niklova(II) nitrata heksahidrata zbog pomicanja signala H-atoma imino skupine. Vezanje metalnog iona na ligand ima mali utjecaj na aromatske prstenove u molekuli što se očituje u malom kemijskom pomaku signala njihovih ^1H -atoma u spektrima NMR. **L2** se pokazao najpogodnijim ligandom za kompleksiranje oba metala.

Stehiometrijski omjer koordinacije liganada na metalne ione cinka(II) i nikla(II) u otopini dimetilsulfoksida ($\text{DMSO}-d_6$) istražen je pomoću metode kontinuirane varijacije (Jobova metoda). Maksimum krivulje u Jobovom dijagramu pri molarnom udjelu $x \approx 0,5$ potvrđuje stehiometrijski omjer vezanja metal : ligand = 1 : 1 za komplekse **K1**, **K3**, **K4** i **K6**. Kompleksi **K2** i **K5** nisu dobiveni niti u otopini niti mehaničkim miješanjem spojeva.

7. LITERATURA

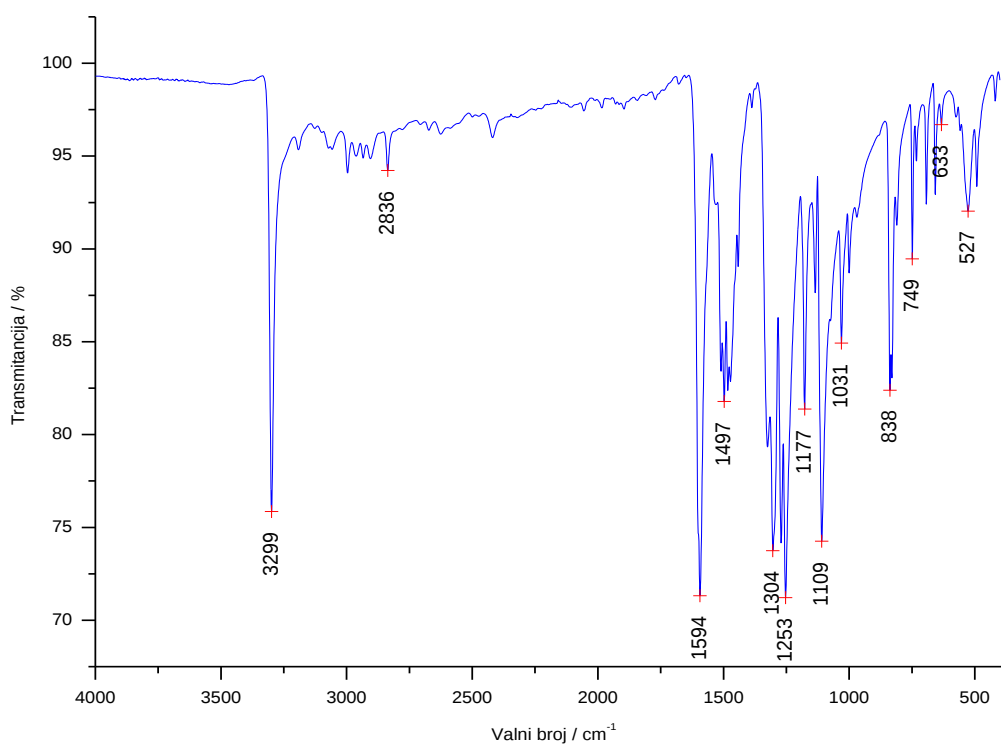
- 1 Qin W, Long S, Panunzio M, Biondi S. Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. *Molecules* 2013; **18**: 12264–12289.
- 2 Bruice PY. *Organic chemistry*. Eighth edition. Pearson: Upper Saddle River, NJ, 2016.
- 3 Brown WH, Iverson BL, Anslyn E, Foote CS. *Organic Chemistry*. 7 edition. Cengage Learning: Australia ; Belmont, CA, 2013.
- 4 Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 7th ed. W.H. Freeman: New York, 2012.
- 5 Verma M, Pandeya SN, Singh KN, Stables JP. Anticonvulsant activity of Schiff bases of isatin derivatives. *Acta Pharm* 2004; **54**: 49–56.
- 6 De B, Gupta JK, Saravanan VS. Synthesis of some oxazolinones and imidazolinones and their antimicrobial screening. *Acta Pharm* 2005; **55**: 287–296.
- 7 Guo Z, Xing R, Liu S, Yu H, Wang P, Li C *et al*. The synthesis and antioxidant activity of the Schiff bases of chitosan and carboxymethyl chitosan. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; **15**: 4600–4603.
- 8 Meenachi S., Chitra S. A Review of Chemistry and Biological Importance of Schiff Base. *Int. J. Sci. Res. Rev.* 2014; **3**: 8–18.
- 9 Mini PSSP, Antony R, Manickam STD, Thanikaikarasan S, Subramanian R, Balakumar S *et al*. Synthesis, Characterization and Electrochemical Properties of Schiff Base Complexes Derived from Amino Acids. *J New Mater Electrochem Syst* 2014; **17**: 179–183.
- 10 Anand P, Patil VM, Sharma VK, Khosa RL, Masand N. Schiff bases: A Review on Biological Insights. *Int. J. Drug Discov.* 2012; **3**: 851-869.
- 11 Hidrazon. Wikipedia.
2014.<https://sh.wikipedia.org/w/index.php?title=Hidrazon&oldid=3641996> (preuzeto 1. kolovoza 2018.).
- 12 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.).
- 13 X. Su, I. Aprahamian. Hydrazone-based switched, metallo-assemblies and sensors. *Chem. Soc. Rev.* 2014; **43**: 1963–1981.
- 14 Hussein M, Kafafy A-H, Abdel-Moty S, Abou-Ghadir O. Synthesis and biological activities of new substituted thiazoline-quinoline derivatives. *Acta Pharm* 2009; **59**: 365–382.
- 15 Prijelazni element @ Kemijski rječnik & glosar.
<https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=prijelazni+element> (preuzeto 21. studenoga 2018.).
- 16 Cotton FA, Wilkinson G, Murillo CA, Bochmann M. *Advanced Inorganic Chemistry*. 6 edition. Wiley-Interscience: New York, 1999.

- 17 Transition Metals in Biology. <https://2012books.lardbucket.org/books/principles-of-general-chemistry-v1.0/s27-06-transition-metals-in-biology.html> (preuzeto 13. prosinca 2018.).
- 18 Filipović I, Lipanović S. Opća i anorganska kemija. 9. izdanje. Školska knjiga: Zagreb, 1995. <http://library.foi.hr/m3/kd1.php?sqlx=50495&sqlid=20&B=20&H=> (preuzeto 3. listopada 2018.).
- 19 Pleše-Jovanović M. Sintaza kompleksnih spojeva s ugljikohidratima. 2014. <https://www.bib.irb.hr/741525> (preuzeto 3. listopada 2018.).
- 20 NIKAL, Ni - Bioloski podaci - Periodni Sustav Elemenata. http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/ni/bioloski_podaci.html#BIOLOSKI (preuzeto 3. listopada 2018.).
- 21 Mishra AP, Mishra R, Jain R, Gupta S. Synthesis of New VO(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes with Isatin-3-Chloro-4-Floroaniline and 2-Pyridinecarboxylidene-4-Aminoantipyrine and their Antimicrobial Studies. *Mycobiology* 2012; **40**: 20–26.
- 22 Illán-Cabeza NA, Jiménez-Pulido SB, Hueso-Ureña F, Ramírez-Expósito MJ, Sánchez-Sánchez P, Martínez-Martos JM *et al.* Effects on estrogen-dependent and triple negative breast cancer cells growth of Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with the Schiff base derived from pyridine-2-carboxaldehyde and 5,6-diamino-1,3-dimethyluracil explored through the renin-angiotensin system (RAS)-regulating aminopeptidases. *J Inorg Biochem* 2018; **185**: 52–62.
- 23 Knittl ET, Abou-Hussein AA, Linert W. Syntheses, characterization, and biological activity of novel mono- and binuclear transition metal complexes with a hydrazone Schiff base derived from a coumarin derivative and oxalyldihydrazine. *Monatshefte Für Chem - Chem Mon* 2018; **149**: 431–443.
- 24 CINK, Zn - Periodni Sustav Elemenata. <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/zn/index.html#OPCENITO> (preuzeto 3. listopada 2018.).
- 25 CINK, Zn - Bioloski podaci - Periodni Sustav Elemenata. http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/zn/bioloski_podaci.html#BIOLOSKI (preuzeto 3. listopada 2018.).
- 26 Emsley J. *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*. OUP Oxford, 2011.
- 27 Đaković M, Vinković M, Roca S, Popović Z, Vicković I, Vikić-Topić D *et al.* Structural study of picolinamide complexes of Ni(II), Zn(II), Cd(II), and Hg(II) nitrates in solid state and solution. *J Coord Chem* 2012; **65**: 1017–1032.
- 28 View of Synthesis, Characterization and Electrochemical Properties of Schiff Base Complexes Derived from Amino Acids. <http://new-mat.org/ejournal/index.php/jnmes/article/view/419/329> (preuzeto 3. listopada 2018.).
- 29 Sedighipoor M, Kianfar AH, Sabzalian MR, Abyar F. Synthesis and characterization of new unsymmetrical Schiff base Zn (II) and Co (II) complexes and study of their interactions with bovin serum albumin and DNA by spectroscopic techniques. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2018; **198**: 38–50.
- 30 Yan M, Pang L, Ma T-T, Zhao C-L, Zhang N, Yu B-X *et al.* A novel schiff base zinc coordination compound inhibits proliferation and induces apoptosis of human

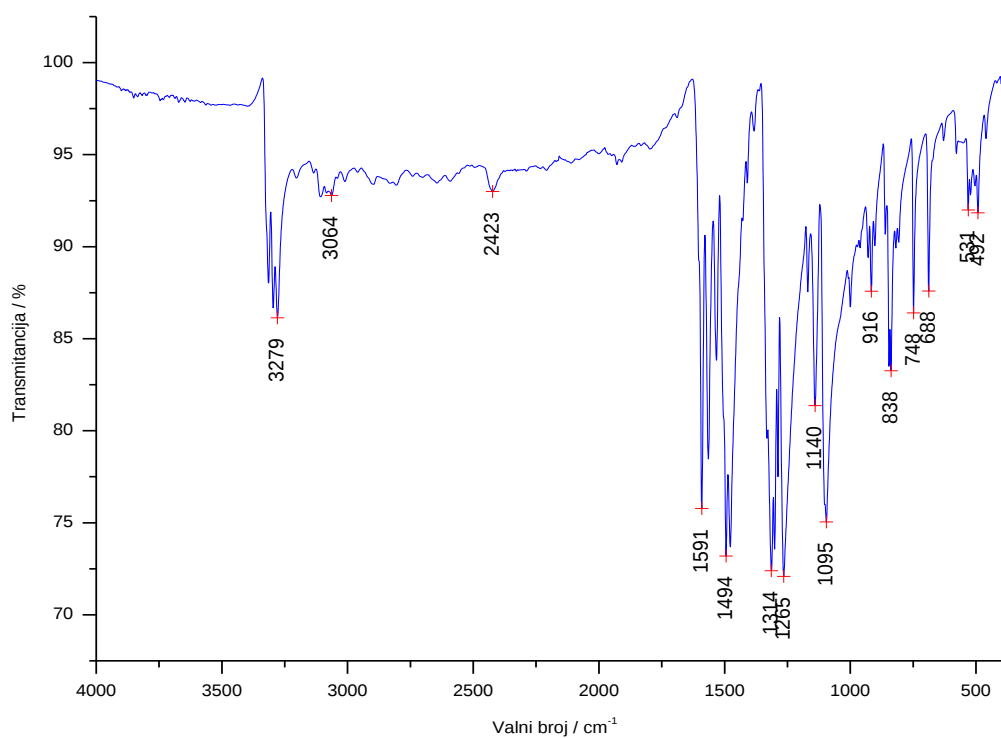
- osteosarcoma cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban* 2015; **35**: 700–706.
- 31 Vanco J, Marek J, Trávníček Z, Racanská E, Muselík J, Svajlenová O. Synthesis, structural characterization, antiradical and antidiabetic activities of copper(II) and zinc(II) Schiff base complexes derived from salicylaldehyde and beta-alanine. *J Inorg Biochem* 2008; **102**: 595–605.
 - 32 Megger DA, Rosowski K, Radunsky C, Kösters J, Sitek B, Müller J. Structurally related hydrazone-based metal complexes with different antitumor activities variably induce apoptotic cell death. *Dalton Trans Camb Engl* 2003 2017; **46**: 4759–4767.
 - 33 Renny JS, Tomasevich LL, Tallmadge EH, Collum DB. Method of Continuous Variations: Applications of Job Plots to the Study of Molecular Associations in Organometallic Chemistry. *Angew Chem Int Ed* 2013; **52**: 11998–12013.
 - 34 Skoog DA, West DM, Holler FJ. Osnovne analitičke kemije. Školska knjiga: Zagreb, 1999.
 - 35 Vikić-Topić D. Kratki uvod u spektroskopiju ¹³C nuklearne magnetne rezonancije. Institut Ruđer Bošković: Zagreb, 1988.
 - 36 Novak P, Jednačak T. Strukturna analiza spojeva spektroskopskim metodama. TIVA Tiskara Varaždin: Varaždin 2013, 5–62.

8. DODATAK

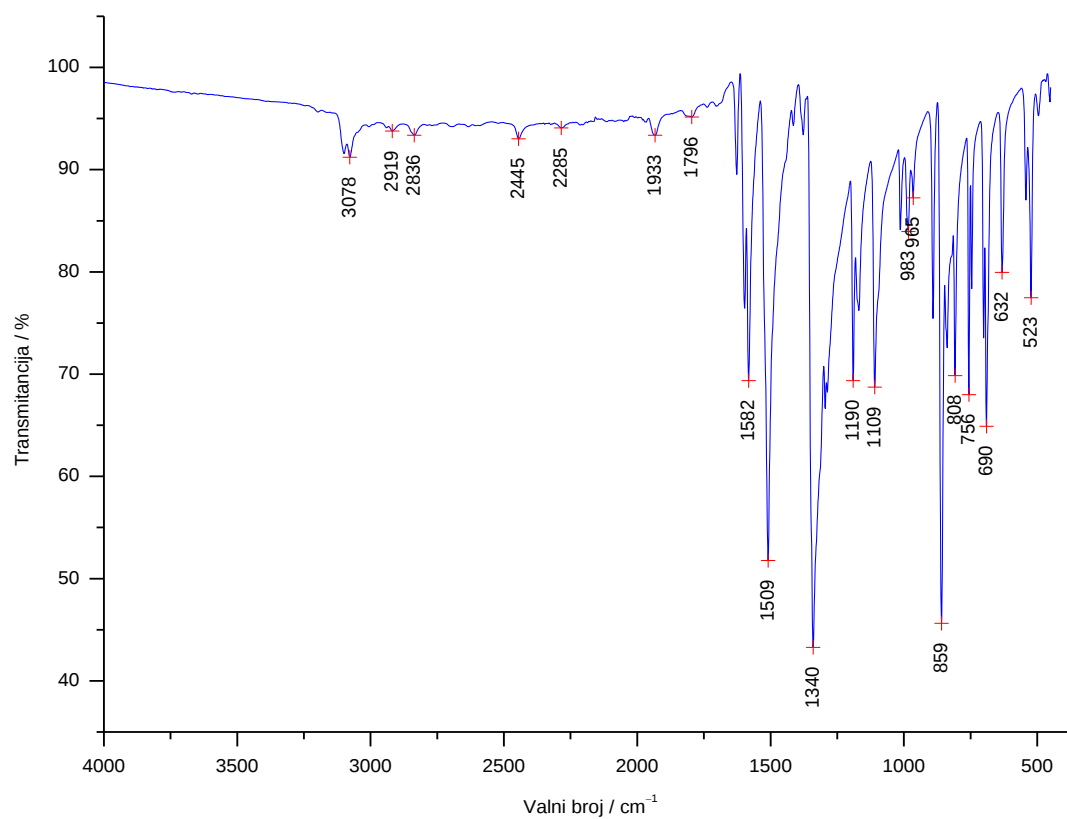
8.1. Spektri IR zračenja



Slika D1. Spektar IR zračenja spoja **L1**.



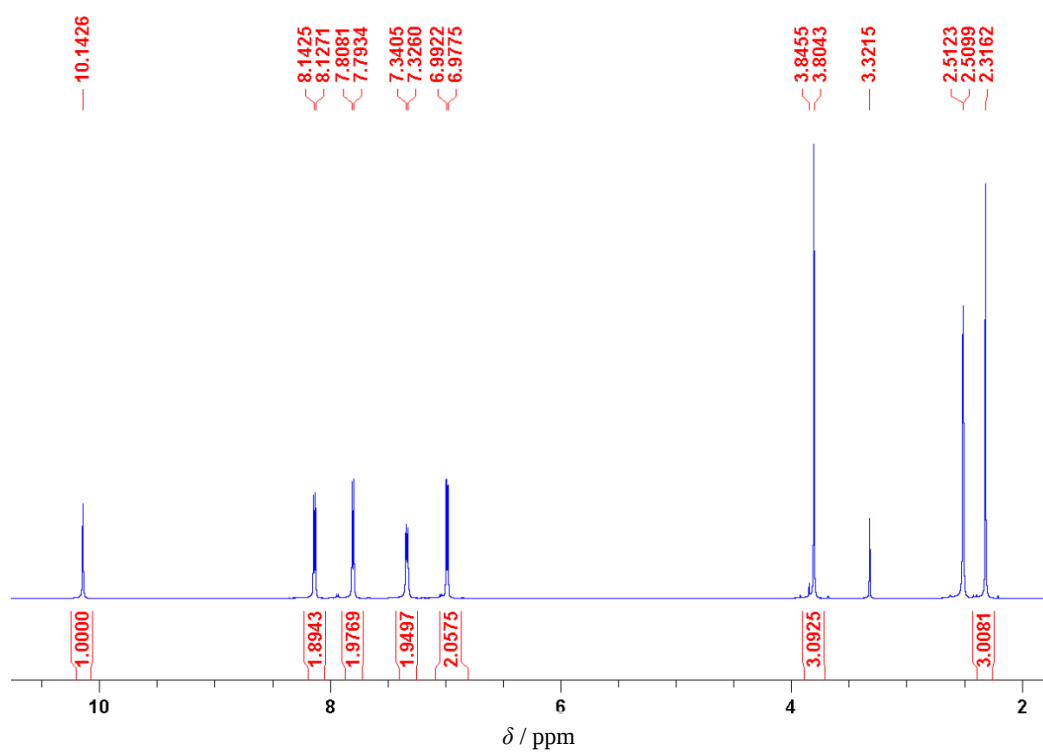
Slika D2. Spektar IR zračenja spoja **L2**.



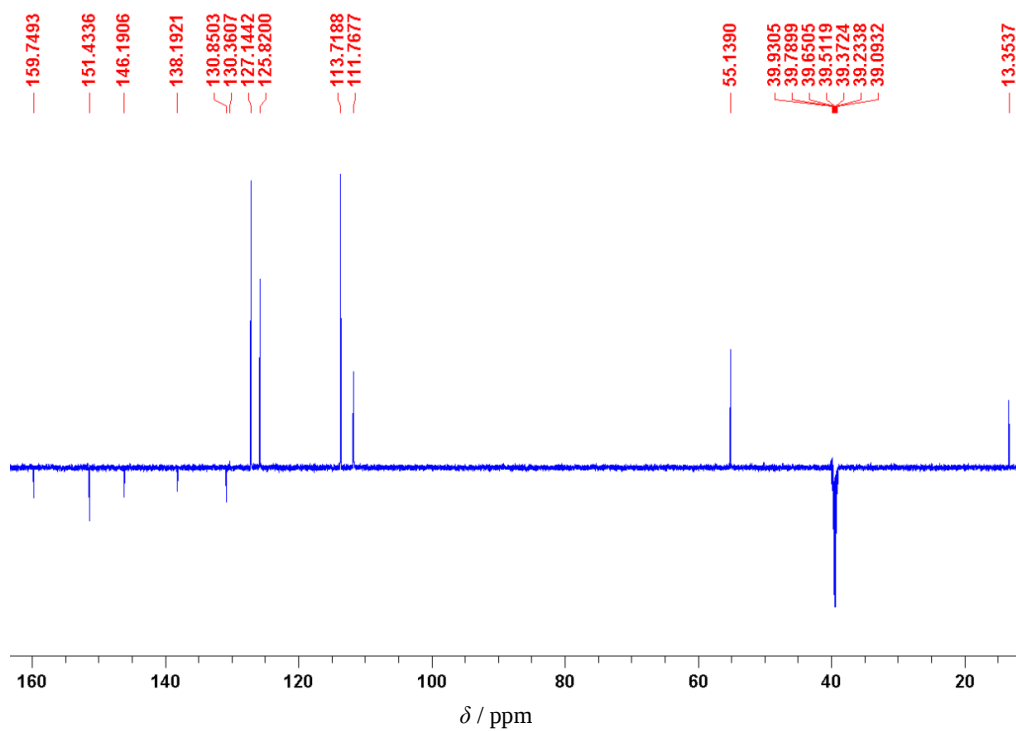
Slika D3. Spektar IR zračenja spoja **L3**.

8.2. Spektri NMR

L1

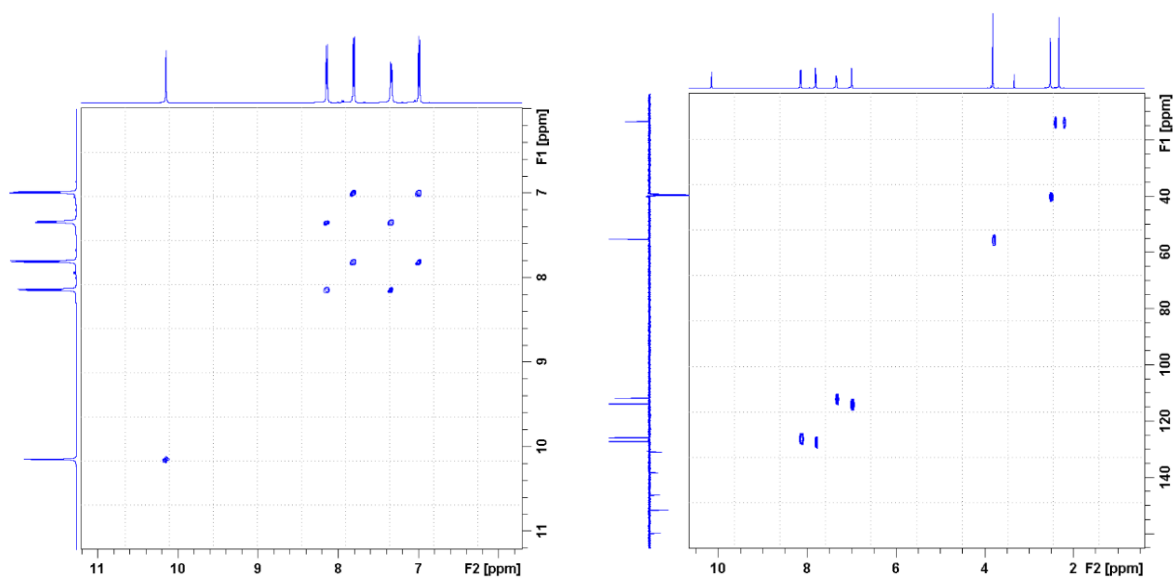


A



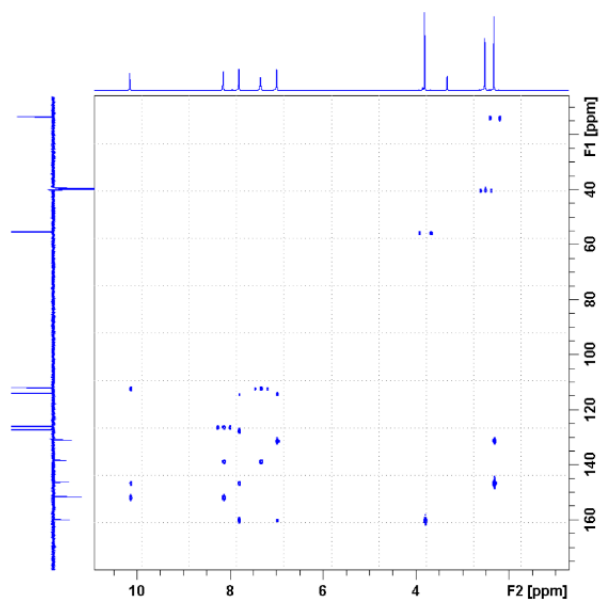
B

Slika D4. A) ^1H i B) ^{13}C spektar NMR spoja **L1**.



A

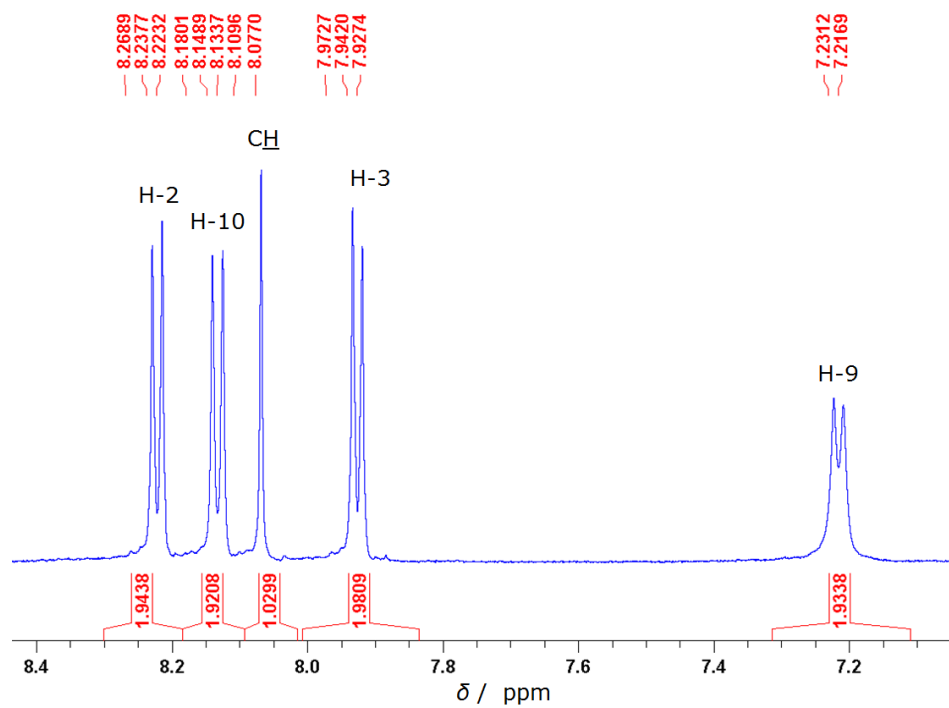
B



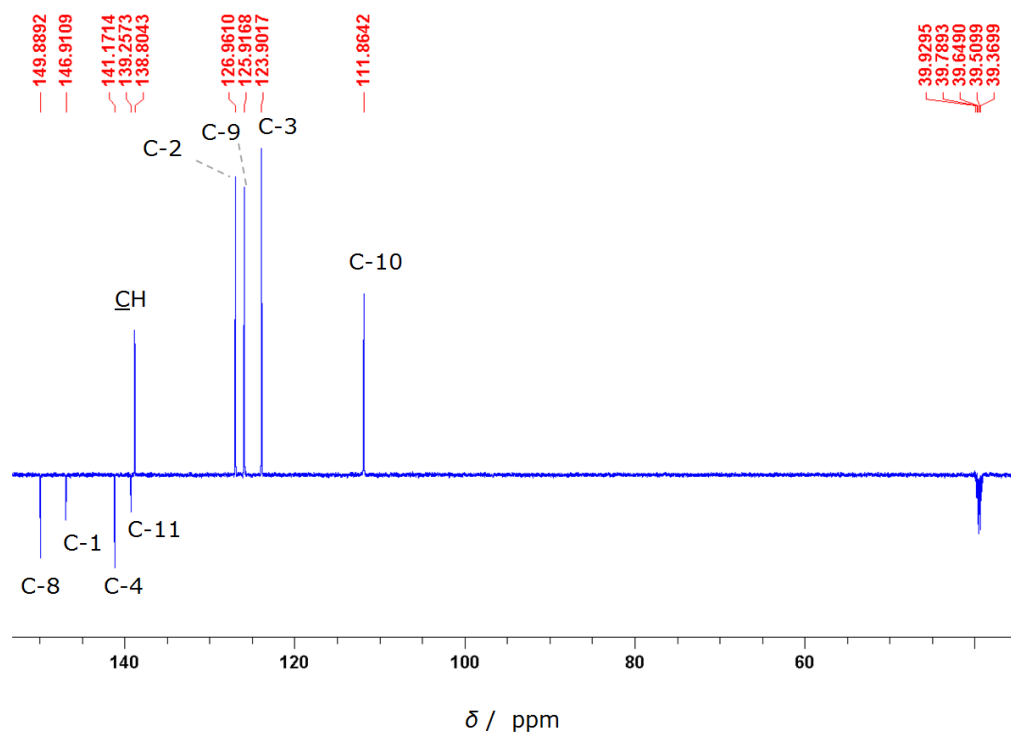
C

Slika D5. A) ^1H – ^1H COSY, B) ^1H – ^{13}C HMQC i C) ^1H – ^{13}C HMBC spektar spoja **L1**.

L2

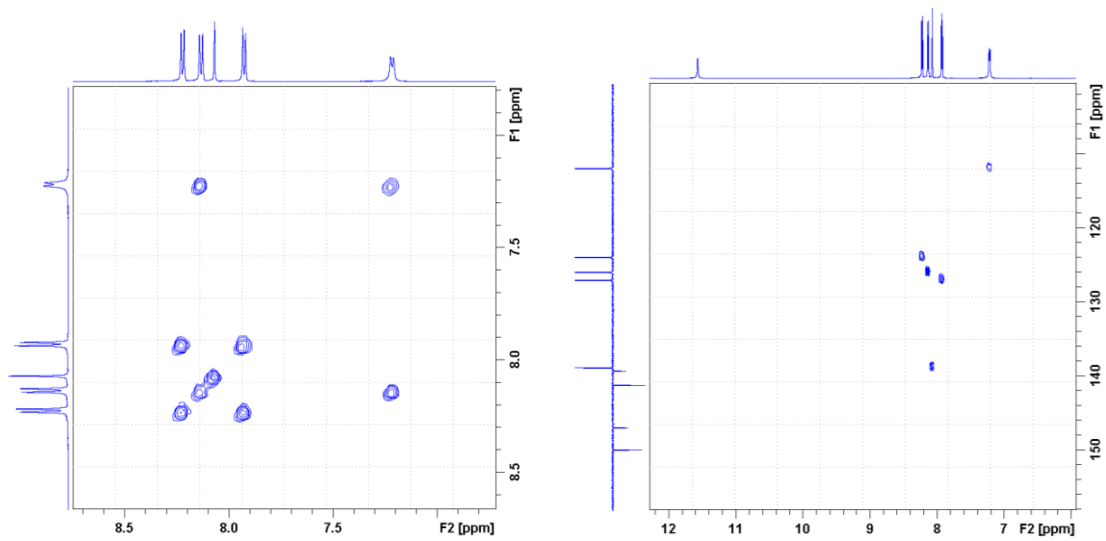


A



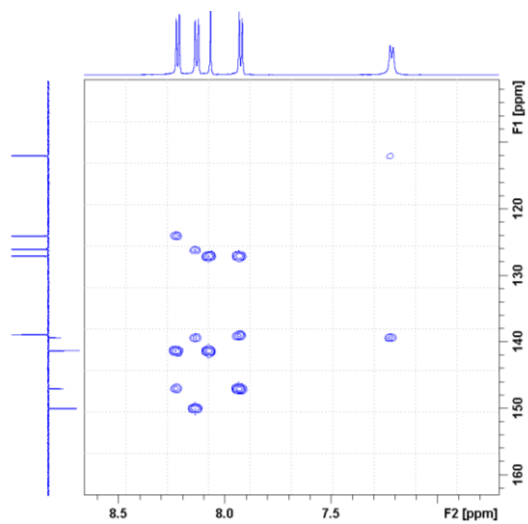
B

Slika D6. A) ^1H i B) ^{13}C spektar NMR spoja **L2**.



A

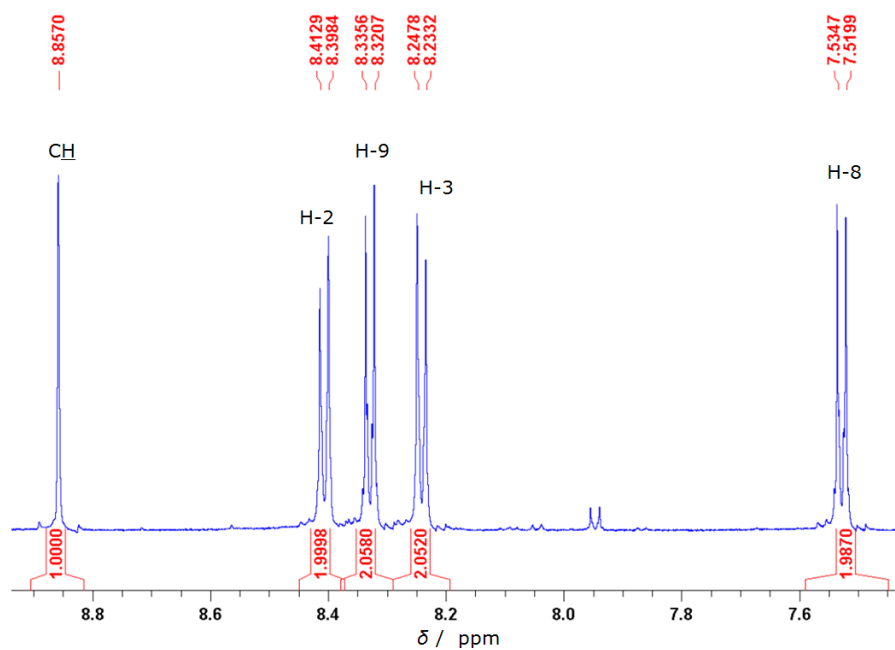
B



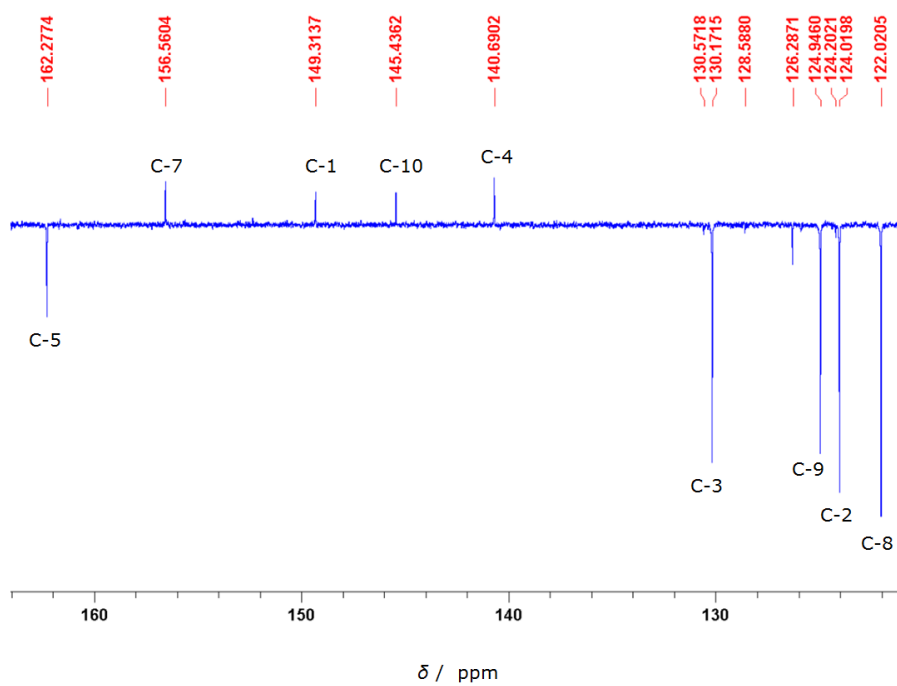
C

Slika D7. A) ^1H — ^1H COSY, B) ^1H — ^{13}C HMQC i C) ^1H — ^{13}C HMBC spektar spoja **L2**.

L3

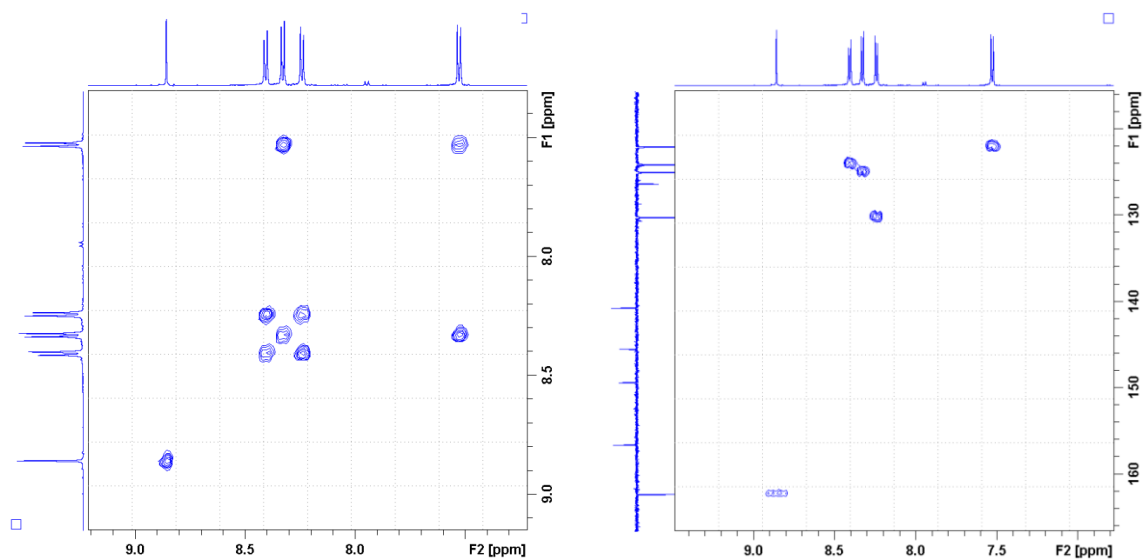


A



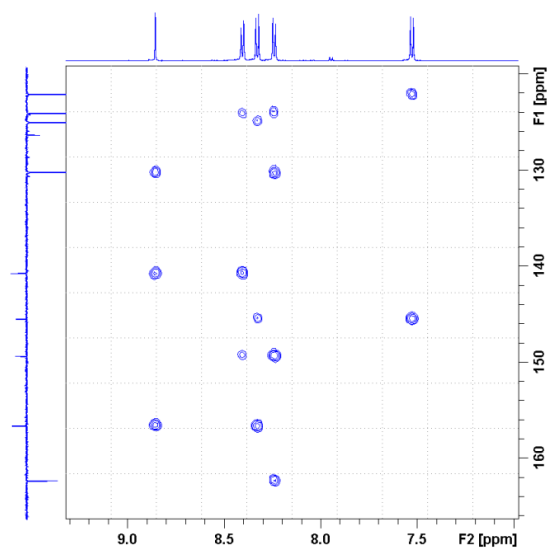
B

Slika D8. A) ¹H i B) ¹³C NMR spektar spoja **L3**.



A

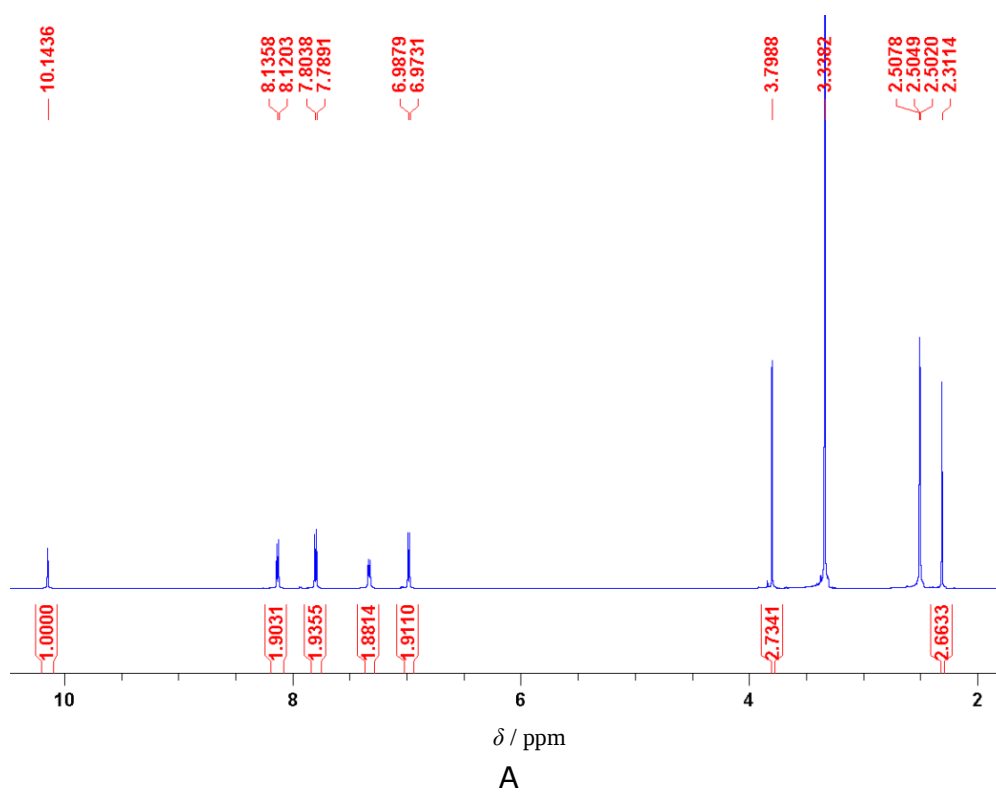
B



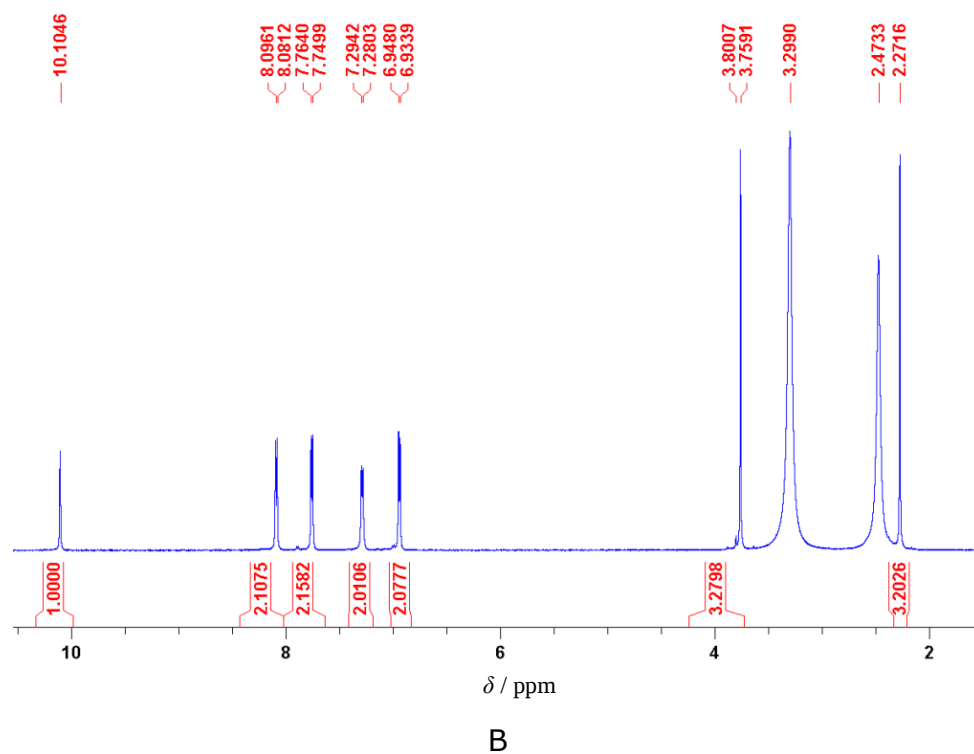
C

Slika D9. A) ^1H — ^1H COSY, B) ^1H — ^{13}C HMQC i C) ^1H — ^{13}C HMBC spektar spoja **L3**.

K1

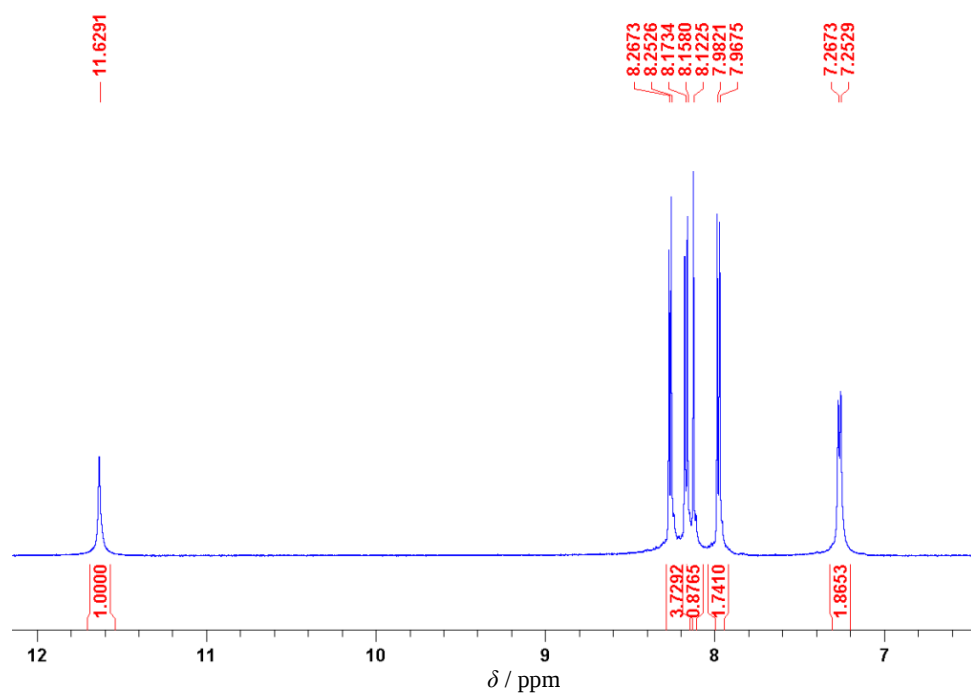


K2



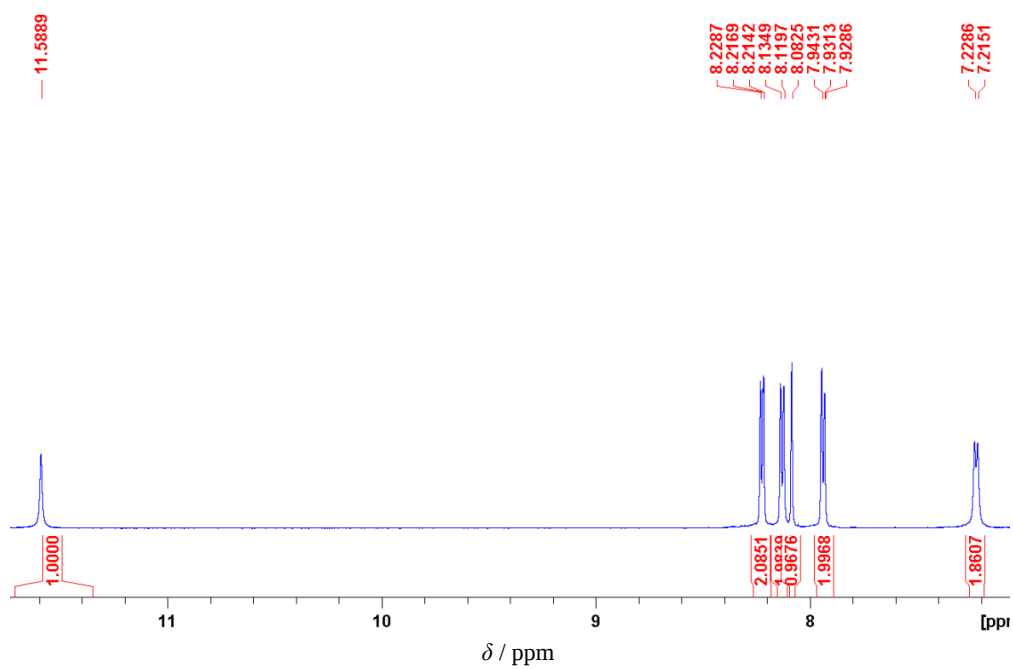
Slika D10. ^1H NMR spektar spoja A) **K1** i B) **K2**.

K3



A

K4

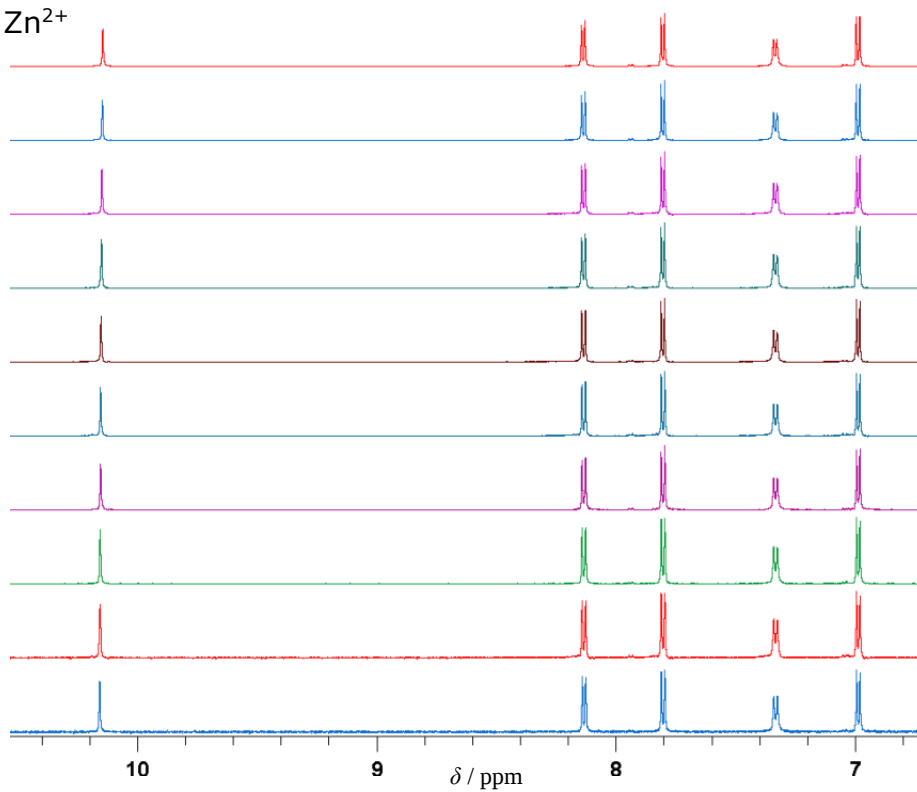


B

Slika D11. ^1H NMR spektar spoja A) **K3** i B) **K4**.

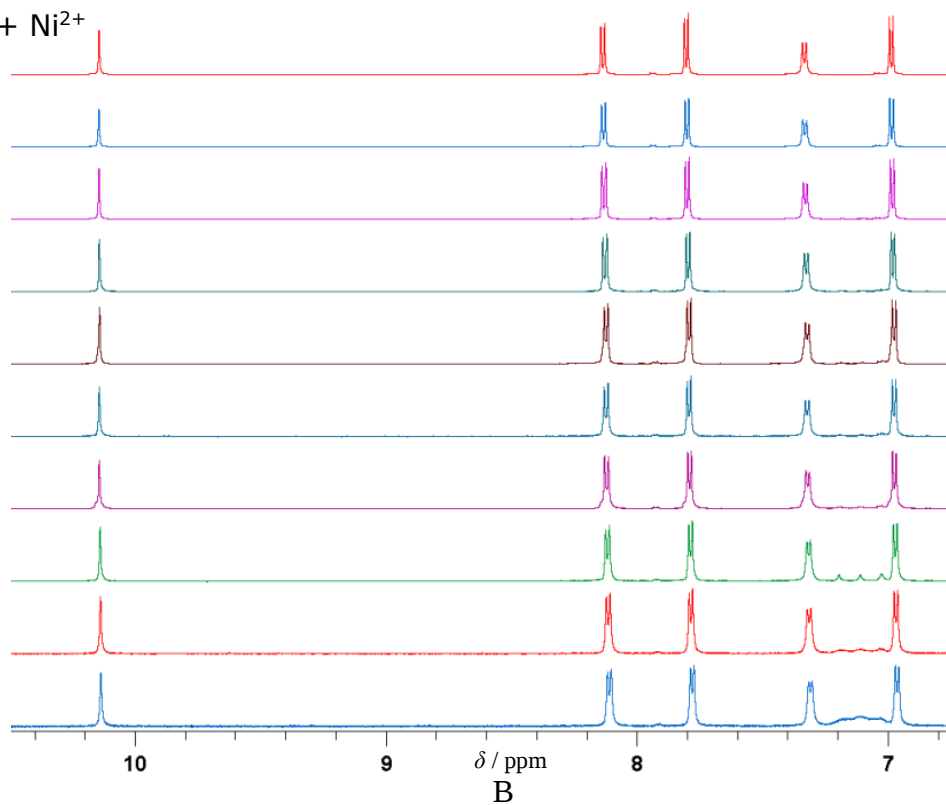
Titracijski eksperimenti

L1 + Zn^{2+}



A

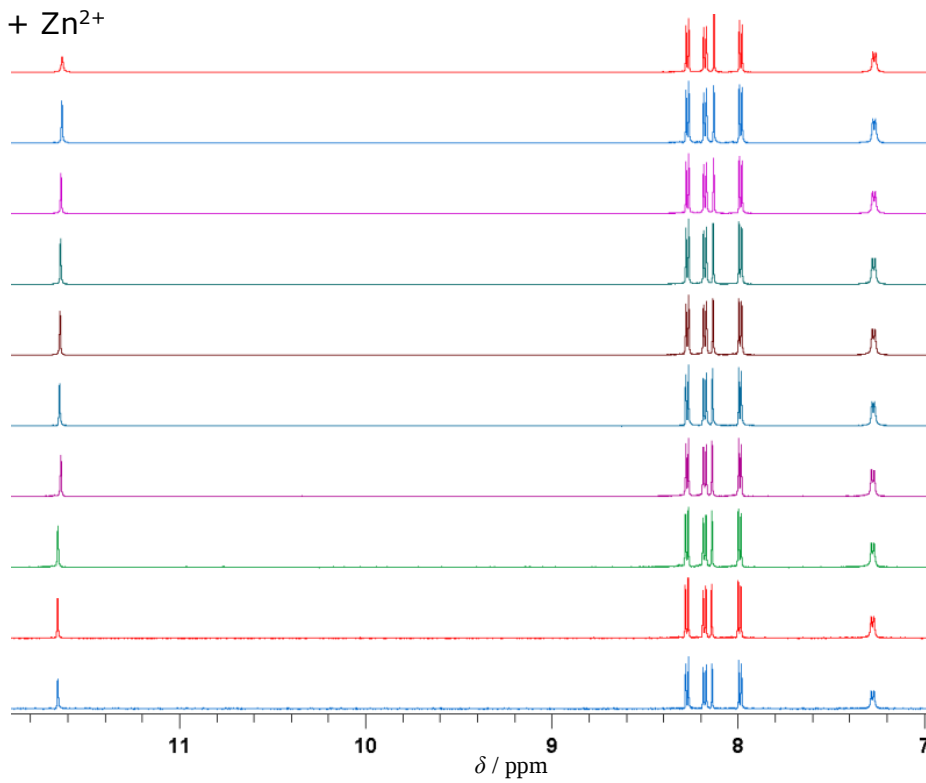
L1 + Ni^{2+}



B

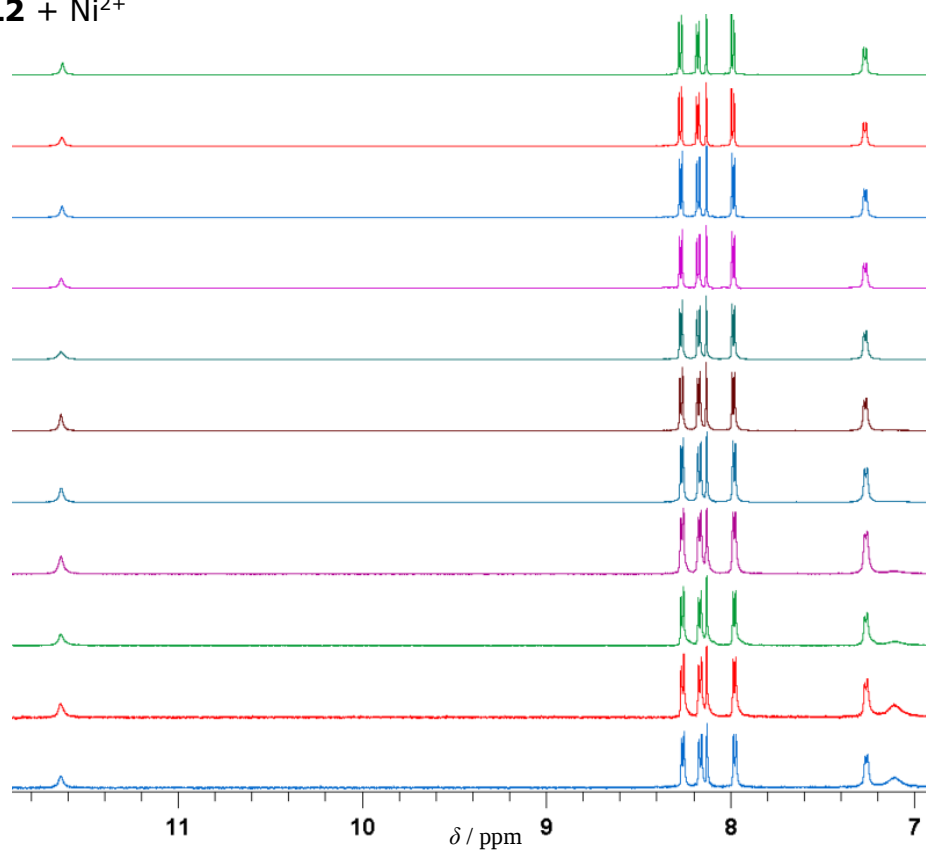
Slika D12. Titracija **L1** s A) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ i B) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

L2 + Zn²⁺



A

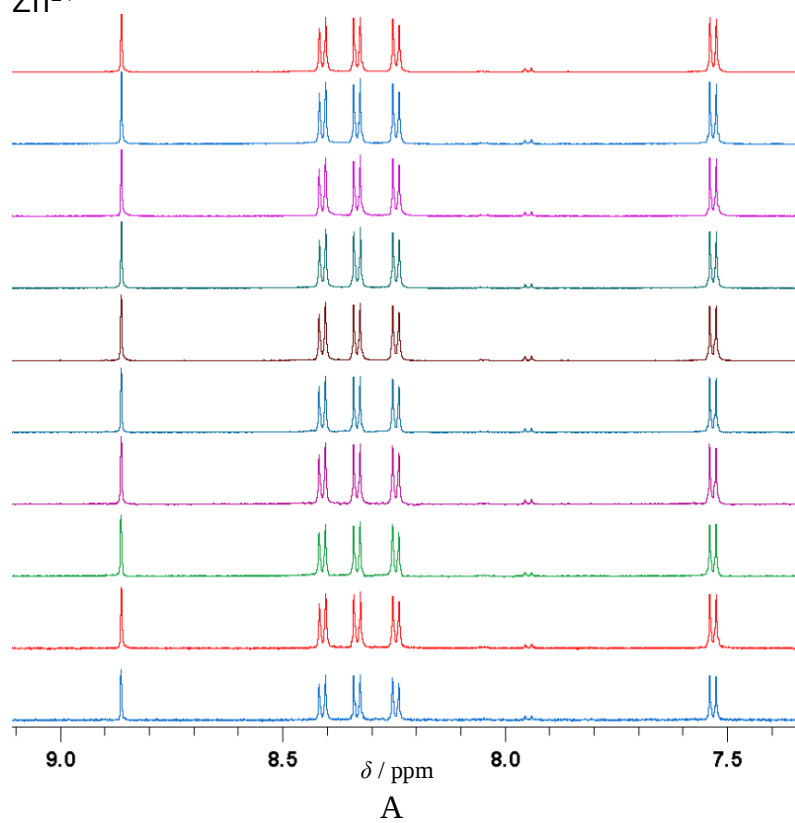
L2 + Ni²⁺



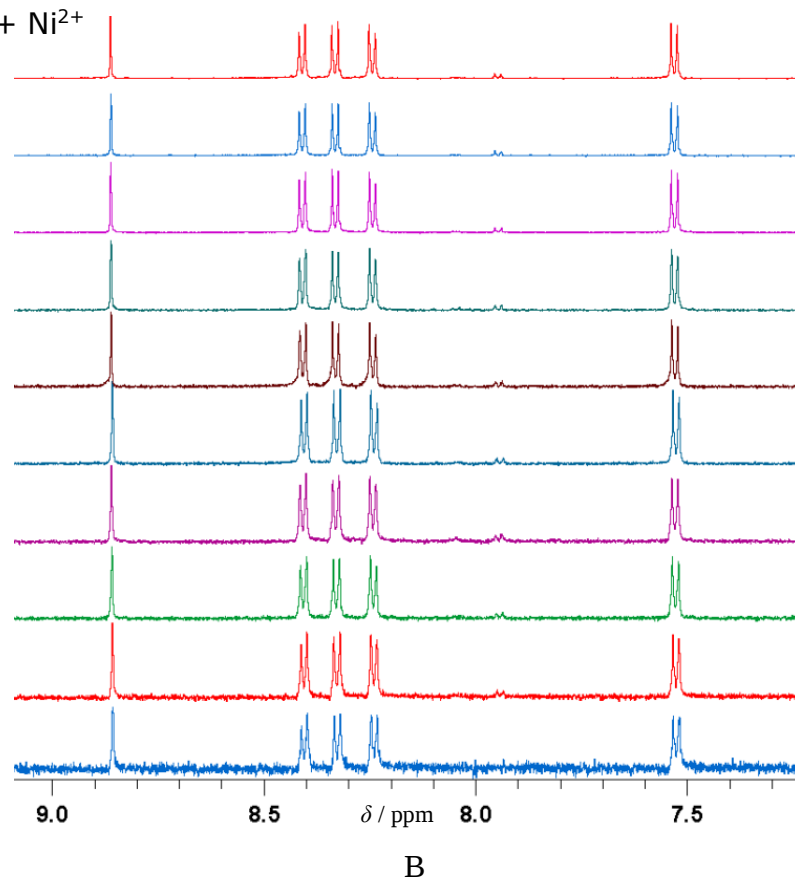
B

Slika D13. Titracija **L2** s A) Zn(NO₃)₂ × 6H₂O i B) Ni(NO₃)₂ × 6H₂O.

L3 + Zn²⁺



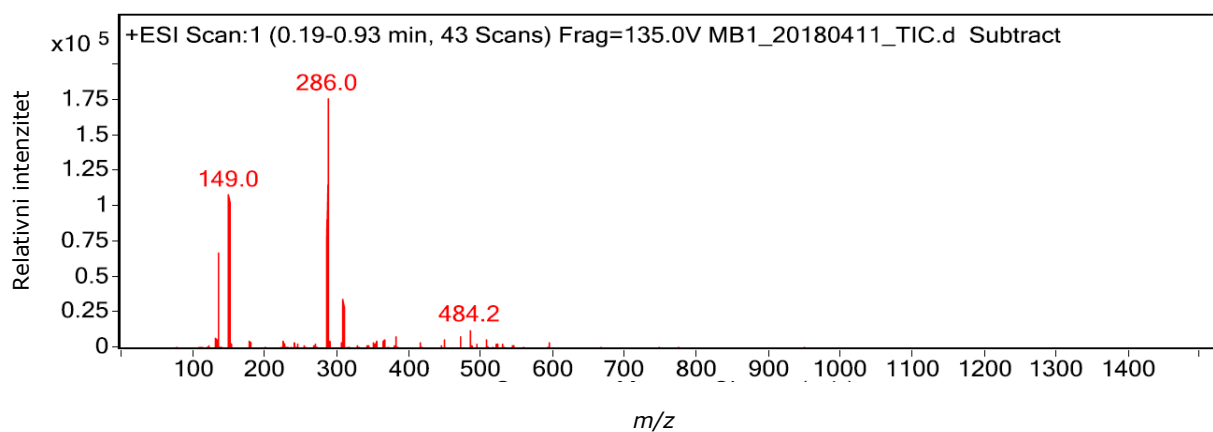
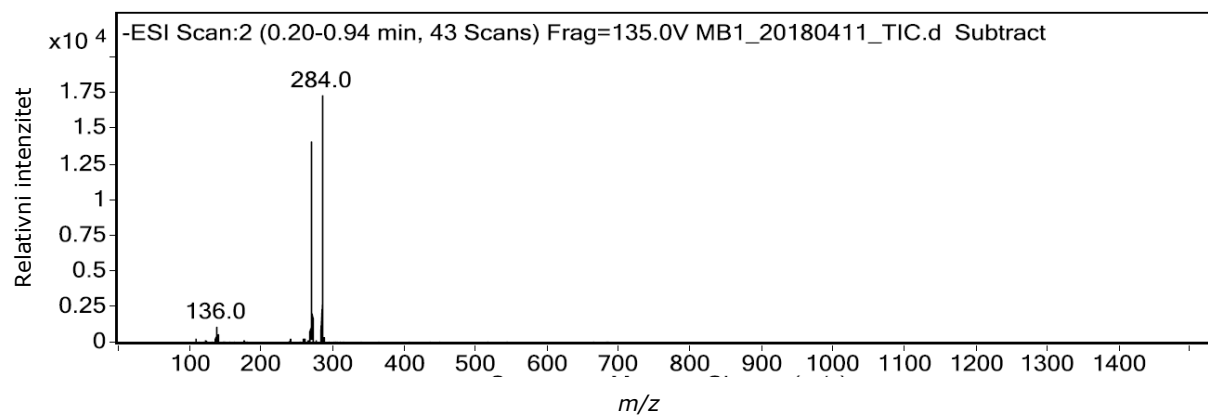
L3 + Ni²⁺



Slika D14. Titracija **L3** s A) Zn(NO₃)₂ × 6H₂O i B) Ni(NO₃)₂ × 6H₂O.

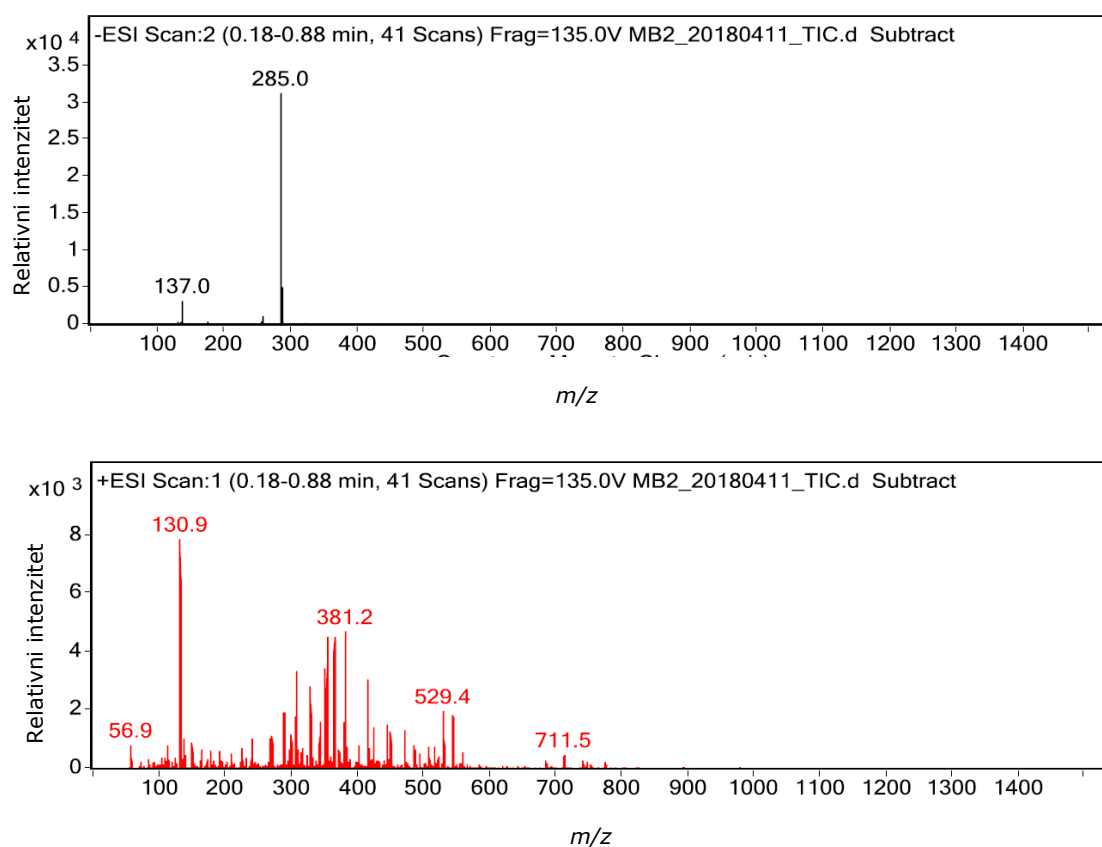
8.3. Spektri spektrometrije masa

L1



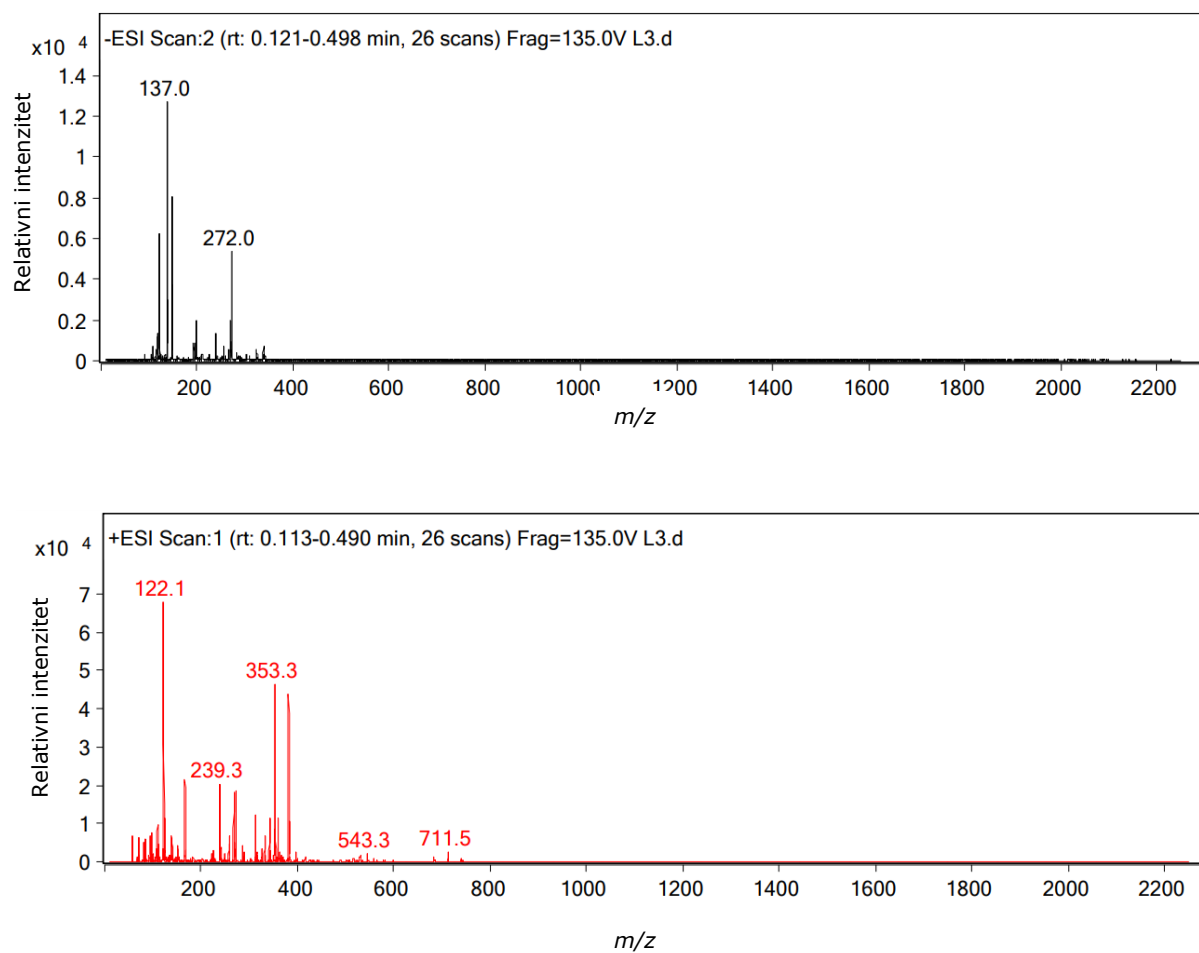
Slika D15. ESI^- - MS i ESI^+ - MS spektar spoja **L1**.

L2



Slika D16. ESI^- - MS i ESI^+ - MS spektar spoja **L2**.

L3



Slika D17. ESI⁻ - MS i ESI⁺ - MS spektar spoja **L3**.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNJE INFORMACIJE

Marta Božić

📍 Ede Starca 11, Rijeka 51000, Hrvatska

☎ 0914531933

✉ bozicmarta82@gmail.com

OBRAZOVANJE

2016. – danas **Diplomski sveučilišni studij "Medicinska kemija"**
Sveučilište u Rijeci – Odjel za biotehnologiju
Radmile Matejčić 2, Rijeka 51000 (Hrvatska)
2013. – 2016. **Sveučilišna prvostupnica biotehnologije i istraživanja lijekova**
Sveučilište u Rijeci – Odjel za biotehnologiju
Radmile Matejčić 2, Rijeka 51000 (Hrvatska)
2009. – 2013. **Završeno gimnazijsko obrazovanje**
Prva sušačka hrvatska gimnazija u Rijeci
Ljudevita Gaja 1, 51000 Rijeka (Hrvatska)

RADNO ISKUSTVO

- ožujak 2018.–
studen 2018. **Izrada diplomskog rada**
Centar za NMR, Institut Ruđer Bošković;
Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb (Hrvatska)
Tema: *Schiffove baze – istraživanje kompleksa s ionima prijelaznih metala 3d skupine*
Mentor: prof. dr. sc. Dražen Vikić-Topić
Komentor: dr. sc. Sunčica Roca, IRB
- svibanj 2015.–
lipanj 2015. **Stručna praksa**
Jadran galenski laboratorij
Svilno 20, 51000 Rijeka (Hrvatska)
Djelatnost ili sektor : Kontrola kvalitete

OSOBNJE VJEŠTINE

Materinski jezik Hrvatski

Ostali jezici

Engleski

RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
C1	C1	B2	B2	C1

Stupnjevi: A1/2: Temeljni korisnik - B1/B2: Samostalni korisnik - C1/C2 Iskusni korisnik
[Zajednički europski referentni okvir za jezike](#)

Komunikacijske vještine

Komunikativna sam i ljubazna osoba, snalažljiva i prilagodljiva novim radnim izazovima. Odgovorno i samostalno pristupam rješavanju problema, također sam spremna i na rad u grupi.

Digitalne vještine

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

Stupnjevi: Temeljni korisnik - Samostalni korisnik - Iskusni korisnik
[Digitalne vještine - Tablica za samoprocjenu](#)

Promocija znanosti i natjecanja

Case study, 2015.

Case study natjecanje tvrtke JGL d.d. bazirano na rješavanju problema unutar sektora Kontrole kvalitete

Kongresi
6. – 8. 10. 2017.

International Experimental Biology and Medicine Conference
 Odjel za biotehnologiju, Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka, Hrvatska
 Tema: Biological clocks: mechanisms and application

Ostale vještine

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

Vozačka dozvola

B

DODATNE INFORMACIJE

Stipendija

Višegodišnja korisnica stipendije djece hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata