Priprava i svojstva novih anionskih senzora temeljenih na gvanidinskoj podjedinici

Barešić, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:898061

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Luka Barešić

PRIPRAVA I SVOJSTVA NOVIH ANIONSKIH SENZORA TEMELJENIH NA GVANIDINSKOJ PODJEDINICI

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistra kemije

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je izrađen u Laboratoriju za fizikalno-organsku kemiju Zavoda za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu pod mentorstvom dr. sc. Zorana Glasovca. Nastavnik imenovan od strane Kemijskog odjseka je prof. dr. sc. Hrvoj Vančik.

Zahvale

Zahvaljujem,

mentoru dr. sc. Zoranu Glasovcu, na ukazanom povjerenju tokom obavljanja eksperimentalnog dijela, na svim stručnim savjetima i raspravama te izuzetnoj pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Također se zahvaljujem i prof. dr. sc. Hrvoju Vančiku na velikoj pomoći.

Hvala svim kolegama iz Laboratorija za fizikalno-organsku kemiju Instituta Ruđer Bošković na savjetima, pomoći i bodrenju prilikom izvođenja eksperimentalnog dijela. Također velika hvala ide i tehničaru Anti Pupačiću. Svi skupa ste me jako dobra prihvatili te stvorili ugodnu atmosferu za rad.

Hvala mojoj obitelji te prijateljima i kolegama na podršci i savjetima. Posebno zahvaljujem Josipi na dugim razgovorima, strpljenju, podršci i motivaciji kako tokom studija tako i tokom izrade ovog diplomskog rada.

Sadržaj

SAŽETAK ..... **V**
ABSTRACT ..... **VI**
§ 1. UVOD **1**
§ 2. LITERATURNI PREGLED **3**
2.1. Gvanidin **3**
2.2. Metode sinteze gvanidina **3**
2.3. Senzori temeljeni na gvanidinskoj podjedinici **6**
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO **11**
3.1. Materijali **11**
3.2. Sinteza tiourea **12**
3.2.1. Sinteza N-benzoil-N'-fenil tiouree[42] (tu1) *12*
3.2.2. Sinteza N-(p-nitrobenzoil)-N'-fenil tiouree (tu2) *12*
3.2.3. Sinteza N-benzoil-N'-(p-metoksifenil)tiouree (tu3) *13*
3.2.4. Sinteza Metil-4-(3-benzoiltioureido)benzoata (tu4) *13*
3.3. Sinteza gvanidina **14**
3.3.1. Sinteza N-benzoil-N'-fenil gvanidina (1) *14*
3.3.2. Sinteza N-(p-nitrobenzoil)-N'-fenil gvanidina (2) *14*
3.3.3. Sinteza N-benzoil-N'-(p-metoksifenil) gvanidina (3) *15*
3.3.4. Sinteza metil-4-(3-benzoilgvanidino) benzoata (4) *15*
3.4. Spektroskopske metode **19**
3.5. Kvantno-mehanički račun **19**
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA **21**
4.1. Sinteza ciljnih molekula **21**
4.2. Računalni dio **24**
4.3. UV titracije **28**
4.3.1. Titracija hidrokloridne soli gvanidina 1, 2 i 6 anionima u acetonitrilu *29*
4.3.2. Titracija hidrokloridne soli spoja 1 te njegovih derivata u acetontrilu anionima *31*
4.3.3. Utjecaj vode na titraciju hidrokloridne soli spoja 1 te njegovih derivata s anionima *35*
§ 5. ZAKLJUČAK **40**
§ 6. LITERATURNI IZVORI **42**
§ 7. DODATAK ..... **XV**
§ 8. ŽIVOTOPIS ..... **XLVIII**

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVA I SVOJSTVA NOVIH ANIONSKIH SENZORA TEMELJENIH NA GVANIDINSKOJ PODJEDINICI

Luka Barešić

U ovom radu ispitani su sintetski putevi priprave anionskih senzora temeljenih na benzoilgvanidinskoj podjedinici. Na dobivenim spojevima ispitivana je interakcija s odabranim anionima u acetonitrilu, smjesi otapala acetonitril-voda te u vodi. Promjene su praćene u UV području.

Računskom DFT metodom su optimirane strukture spojeva te je određena pK_a vrijednost za protoniranu formu spojeva. Dodatno je na nekim primjerima računski simuliran UV spektar da bi se pobliže istražilo koja jedinka najviše pridonosi izgledu UV spektra.

Pokazano je da interakcija između senzora i aniona ovisi o njihovim kiselo-baznim svojstvima. Ispitivanjem utjecaja vode na ovakvim sustavima ustanovljeno je da voda otežava interakciju anion-gvanidinijev kation te da voda bez prisustva aniona uzrokuje sličnu promjenu UV spektra, ispitivanih spojeva, kao i anioni.

(45 stranica, 24 slike, 3 tablica, 60 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: anionski senzori, DFT, gvanidin, sinteza, UV titracija,

Mentor: dr. sc. Zoran Glasovac, v. zn. sur.
Nastavnik (imenovan od strane Kemijskog odsjeka): prof. dr. sc. Hrvoj Vančik
Ocjenitelji:
1. prof. dr. sc. Hrvoj Vančik
2. izv. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki
3. prof. dr. sc. Predrag Novak

Zamjena: prof. dr. sc. Zlatko Mihalić

Datum diplomskog ispita: 27. lipnja 2017.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERISTICS OF NOVEL ANIONIC SENSORS BASED ON GUANIDINE SUBUNIT

Luka Barešić

In this master thesis, synthetic pathways for the preparation of anionic sensors based on the benzoylguanidine subunit were tested. The compounds obtained were subjected to interaction with the selected anions in acetonitrile, a mixture of acetonitrile-water and water. Changes were monitored in the UV area.

With the computational DFT method the structures of the compounds were optimized and p*K*a values were determined for the protonated forms of the compounds. In some instances, a computationally simulated UV spectrum is used to investigate which of the structures is the one that contributes most to the appearance of the UV spectrum.

It has been shown that interaction between sensors and anions depends on their acid-base properties. By examining the influence of water on such systems, it was found that water inhibits the interaction of anion-guanidinium cation and that water without the presence of anion causes a similar change in UV spectrum as anions.

(45 pages, 24 figures, 3 tables, 60 references, original in croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: anionic sensors, DFT, guanidine, synthesis, UV titration

Mentor: Dr. Zoran Glasovac, Senior Research Associate
Supervisor (appointed by the Department of Chemistry): Dr. Hrvoj Vančik, Professor

Reviewers:
1. Dr. Hrvoj Vančik, Professor
2. Dr. Biserka Prugovečki, Associate Professor
3. Dr. Predrag Novak, Professor
Substitute: Dr. Zlatko Mihalić, Professor

Date of exam: 27th June 2017.

§ 1. UVOD

Gvanidinska podjedinica je građevni element velikog broja prirodnih spojeva[1] od kojih je najpoznatija esencijalna aminokiselina arginin i nukleotid gvanin. Također, niz široko primjenjivanih lijekova sadrži gvanidin kao temeljnu farmakofornu podjedinicu.[2] Gvanidinska funkcijska skupina je interesantna i zbog njene visoke intrinsičke bazičnosti kao i karakteristične strukture koja omogućuje ostvarivanje višestrukih vodikovih veza. Zbog toga su razni gvanidinski derivati široko ispitivani kao potencijalni bazni organokatalizatori[3,4], receptori za anione[5,6] kao i mjesto prepoznavanja pri dizajnu molekulskih preklopnika.[7] U svim navedenim slučajevima, odlučujuću ulogu ima interakcija gvanidinske podjedinice s polarnom komplementarnom funkcijskom skupinom putem vodikovih veza.[8] Ova interakcija može biti dodatno pojačana Coulombovskim privlačenjem ukoliko je gvanidinska podjedinica protonirana.[8] Zbog svoje visoke prirođene bazičnosti (pK_a gvanidina u vodi iznosi 13,6)[9], gvanidinska skupina je protonirana u širokom rasponu pH te je prikladna za vezanje aniona i anionskih funkcionalnih skupina. Imajući u vidu ova svojstva gvanidina, Anslyn je dizajnirao tripodalne senzore aniona koji su pokazali visoku selektivnost prema arsenatnom i fosfatnom anionu.[10]

Aromatski gvanidini znatno mijenjaju svoj UV spektar prilikom protoniranja/deprotoniranja što je iskorišteno kod mjerenja pK_a ovakvih spojeva UV/VIS titracijom.[11,12] Analogno tome, vezanjem aniona na gvanidinsku podjedinicu receptora dolazi do prijenosa elektronske gustoće prema kromoforu te, posljedično, i promjene spektroskopskih svojstava.[13] Poznato je da strukturno srodne uree i tiouree, također, pokazuju značajne pomake vrpci uslijed vezanja aniona, što je posebno izraženo u slučaju vezanja jako bazičnih aniona poput fluorida i acetata na tioureidne receptore gdje su nerijetko primijećene golim okom vidljive promjene boje.[14] Ovaj fenomen je pripisan procesu deprotoniranja relativno kiselih tiourea, ali i drugih dovoljno kiselih receptora prilikom vezanja jako bazičnih aniona.[15-17] Sličan proces deprotoniranja se očekuje i u slučaju korištenja derivata gvanidina i gvanidinijevih soli. Obzirom da deprotoniranje neutralnog gvanidina zahtjeva prisustvo daleko jače baze,[18] gvanidinijeve soli se nameću kao bolji izbor senzora prisustva aniona. Nedavna istraživanja promjene spektroskopskih svojstava aril gvanidinijevih kationa, kao posljedice procesa vezanja

aniona i deprotoniranja potvrdila su očekivane veće promjene uzrokovane deprotoniranjem nego samim vezanjem aniona.[19]

2006. C. Schmuk je definirao 4 pravila kako povećati afinitet gvanidina prema anionima, a između ostaloga naveo je acil gvanidine kao bolje donore vodikove veze što povećava afinitet prema vezanju aniona.[20] To je pripisao njihovoj manjoj bazičnosti u odnosu na alkil ili aril gvanidine navodeći pri tome pK_a acil gvanidina od ca 7-8.

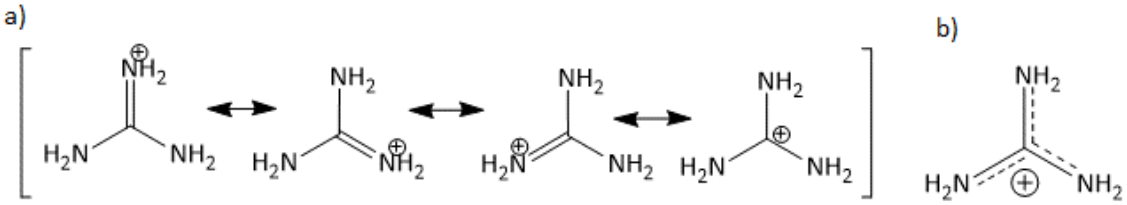
Tema ovog diplomskog rada jest priprava novih derivata benzoilgvanidinijevih soli (klorida) supstituiranih s kromofornom podjedinicom i istraživanje procesa koji dovode do karakterističnih promjena u UV/Vis spektrima uslijed interakcije s anionima. Prisustvo klorida kao protuiona omogućuje korištenje protonirane gvanidinske podjedinice prilikom UV titracija. S druge strane, navedeni anion nije pokazivao bitan utjecaj na UV spektre jednostavnih aril gvanidina.[19] U ovim istraživanjima, kombinacijom spektroskopije i DFT računskih metoda, istražena je struktura modelnih kromofor-gvanidin sustava te promjene spektroskopskih svojstava uslijed protoniranja, vezanja aniona i deprotoniranja gvanidinijevog kationa. Kao pogodni anioni, odabrani su jako bazični anioni acetat i fluorid, srednje bazičan dihidrogenfosfat te slabo bazični nitrat i perklorat.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Gvanidin

Gvanidin je prvi izolirao Adolph Strecker 1861. godine.[21] Zbog svoje visoke bazičnosti gvanidin je bilo teško iskristalizirati kao neutralni spoj te je tek 2009. godine riješena njegova kristalna struktura difrakcijom rentgenskog zračenja na monokristalu.[22] Nekoliko godina nakon toga (2013. godine), da bi se dobio točan položaj vodikovih atoma u kristalnoj strukturi gvanidina, je određena kristalna struktura na monokristalu uz pomoć neutronskog zračenja.[23] Time je upotpunjena kristalna struktura slobodnog gvanidina. Za razliku od neutralne forme, kristalne strukture različitih gvanidinjevih soli su određene jos 1935. g. (gvanidinijev jodid i bromid).[24] Ovisno o vrsti aniona u kristalnoj strukturi gvanidinijeve soli mogući motivi su 2D i 3D mreže (primjer 2D mreže kao anion mogu imati perklorat ili dikarboksilat, a 3D mreže heksafluorfosfatni anion).[25-27]

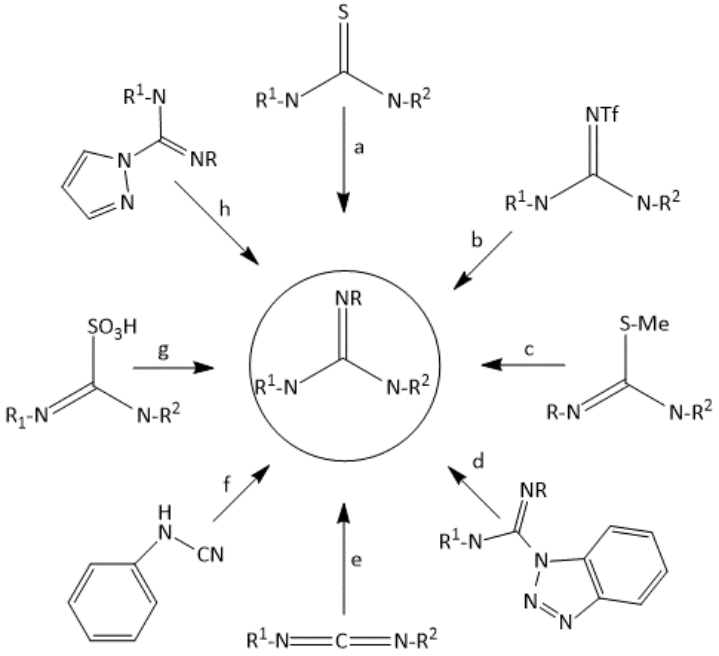
Velika bazičnost gvandina se pripisuje stabilnosti gvanidinijevog kationa koji ima šest π elektrona čija delokalizacija stabilizira kation (shema 1).[28]



Shema 1. Rezonantne strukture gvanidinijevog kationa (a), rezonantni hibrid kationa (b)

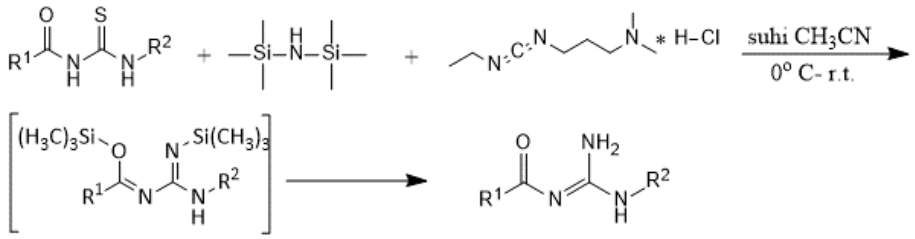
2.2. Metode sinteze gvanidina

Postoji više opisanih postupaka sinteze gvanidina iz različitih prekursora. Alonso-Morena i ostali su shematski prikazali niz najčešće primjenjivanih postupaka priprave gvanidina.[29] Jedan od najčešćih puteva priprave gvanidina koristi tiouree kao polazne sirovine, a njihova aktivacija se postiže: primjenom metalnih oksida ili soli (npr. žuti HgO, $CuSO_4$, $HgCl_2$, bizmutove soli…)[30], drugih desulfurizacijskih reagensa (npr. *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid hidroklorid (EDCI), 2-klor-1-metilpiridinijev jodid)[31,32], prevođenjem tiourea u izotiouronijeve soli pomoću metil-jodida[31] itd.



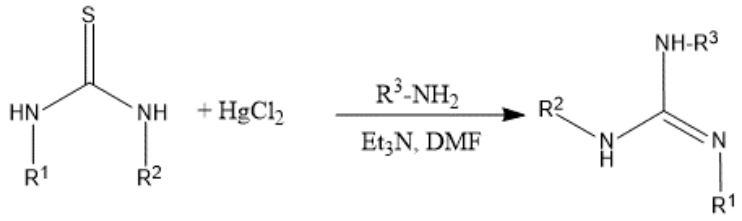
Shema 2. Neki od mogućih prekursora u sintezi gvanidina a- tiourea, b- triflil-gvanidin, c- izotiourea, d- benzotriazolkarboksamidin, e- karbodiimid, f- cijanamid, g- amidin-sulfonska kiselina, h- pirazol-karboksiimidamidin

Većina navedenih metoda, ako ne i sve, mogu biti pogodne i za pripravu aciltiourea, a izbor metode određuje struktura ciljne molekule. Sam aktivacijski reagens određuje mehanizam same reakcije pa se tako alkilirajući reagensi poput metil-jodida mogu koristiti za pripravu mono-, ali i polisupstituiranih derivata gvanidina. Nasuprot tome, desulfurizacijski reagensi dovode do nastajanja karbodiimida kao međuprodukta te ne mogu biti primjenjeni za pripravu pentasupstituiranih gvanidina. Primjer takvog reagensa je EDCI. Naime, Shinada i ostali su pripravili niz disupstituiranih benzoilgvanidina reakcijom odgovarajućih benzoiltiourea i 1,1,1,3,3,3-heksametildisilazana (HMDS) kao aminskog sintona.[33] Reakcija je ispitivana na nizu različito supstituiranih tiourea gdje je R^1 skupina fenilna ili metilna dok su neke od R^2 skupina fenilina, benzilna ili adamantilna (shema 3). Kada je R^2 skupina na tiourei pirolidilna (sekundarni, ciklički amin) tada ne dolazi do reakcije gvanilacije te je prema tome pretpostavljen mehanizam koji uključuje nastajanje karbodiimida iz tiouree nakon čega bi slijedio nukleofilni napad dušikova atoma iz HMDS-a na karbodiimidni ugljikov atom te potom uklanjanje trimetil-sililne skupine s dušikova atoma.



Shema 3. Shema reakcija gvanilacije

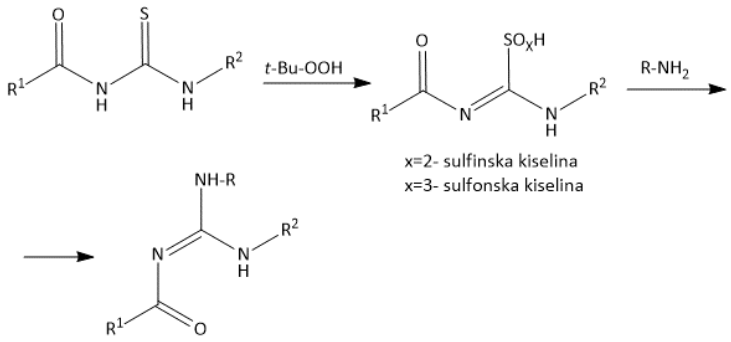
Drugi postupak gvanilacije tiouree kao reagens koristi živin(II)-klorid uz neku dušikovu bazu, najčešće je to trietil-amin.[34-36] U ovakvom tipu sinteze korištene su razne skupine R (shema 4). Ovim postupkom su uspješno sintetizirani gvanidini gdje je R^1 benzoilna, *p*-nitrobenzoilna te *m*-metoksibenzoilna skupina, R^2 skupina fenilna, p-nitrofenilna, *p*-metoksifenilna i R^3 skupina n-butilna.[34]



Shema 4. Sinteza gvanidina pomoću živina(II)-klorida

Ovaj postupak, kao i prethodni, zahtijeva N^1, N^3-disupstituiranu tioureu kao reaktant jer i u ovom slučaju nastaje karbodiimid kao intermedijer. Ko i suradnici su na primjerima desulfurizacije dialkil tiourea dokazali da u reakcijama nastaju odgovarajući karbodiimidi. Ukoliko je reakcija provedena polazeći od mono ili trisupstituirane tiouree, nije došlo do gvanilacije niti do nastajanja karbodiimida.[36]

Desulfurizacija tiouree i uvođenje amina se može provesti i oksidacijom tiouree. U tu svrhu može poslužiti više različitih oksidacijskih sredstava poput organskih perkiselina, perjodatne ili kloritne soli ili kvaternog amonijevog permanganata.[37] Oksidacijom tiouree nastaje amino-imino-metansulfonska i -metansulfinska kiselina. Reakcija oksidacije tiouree s *tert*-butil-hidroperoksidom (*t*-BuOOH) se pokazala uspješnom za tiouree koje imaju benzoilnu skupinu na jednom dušiku, a na drugom *p*-metoksifenilnu, fenilnu, *p*-nitrofenilnu ili benzilnu skupinu. Neki od uvođenih amina su anilin i benzilamin te za nesupstituirane gvanidine na jednom dušiku kao nukleofil je moguće uvesti i amonijak (shema 5).[37]

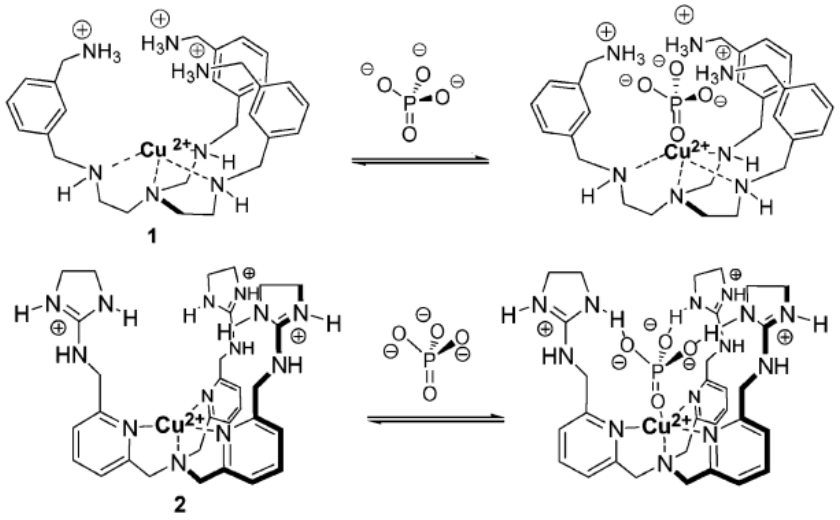


Shema 5. Postupak priprave gvanidina oksidacijom tiouree s tert-butil-hidroperoksidom

2.3. Senzori temeljeni na gvanidinskoj podjedinici

Senzori koji sadrže gvanidinsku podjedinicu se temelje na nekovalentnim interakcijama između molekule domaćina i molekule gosta.[5] Interakcije u kojima mogu sudjelovati molekula domaćin i molekula gost su po svojoj prirodi odbojne ili privlačne. Primjer interakcija koje mogu biti odbojne ili privlačne su interakcije između dvije nabijene vrste i između dva dipola. U prvom slučaju, hoće li sila između dvije nabijene vrste biti privlačna ili odbojna ovisi o vrsti naboja između njih, dok u drugom slučaju ovisi o prostornoj orijentiranosti dipola. Primjer privlačnih interakcija su vodikova veza, hidrofilna te hidrofobna interakcija, ion-dipol, ion-inducirani dipol ili dipol-inducirani dipol interakcija. Da bi gvanidinska podjedinica stupila u povoljnu interakciju, poželjno je da ima komplementarnu geometriju i/ili naboj molekuli gosta.[5] Primjer komplementarnosti gvanidinske skupine (u fiziološkim uvjetima gvanidin postoji kao gvanidinijev kation) i nekih aniona najbolje je pogledati u živim organizmima koji koriste sustav molekulskog prepoznavanja. Gvanidinijev kation može biti donor više vodikovih veza, a kao komplementarni anioni po svojoj geometriji mogu biti karboksilat, fosfat, nitrat, sulfat ali i ostali manje zastupljeni polioksoanioni.[38]

Utjecaj gvanidinske podjedinice na konstantu vezanja i selektivnost pri vezanju aniona na anionske senzore u vodi, je ispitan na primjeru spojeva prikazanim na shemi 6.[10] Anslyn i njegova grupa su dizajnirali takve senzore koji imaju šupljinu prilagođenu za prihvat tetraedarskih aniona. Šupljina odgovara fosfatnom anionu po svojoj veličini, obliku i komplementarnosti naboja. Spoj **1** (shema 6) predstavlja senzor koji nema gvanidinsku podjedincu, dok spoj **2** ima. U oba slučaja korišten je bakrov (II) kation kao metalni centar te je predstavljen način vezanja fosfatnog aniona.



Shema 6. Anionski senzori (uz dopuštenje E. V. Anslyna i ACS)

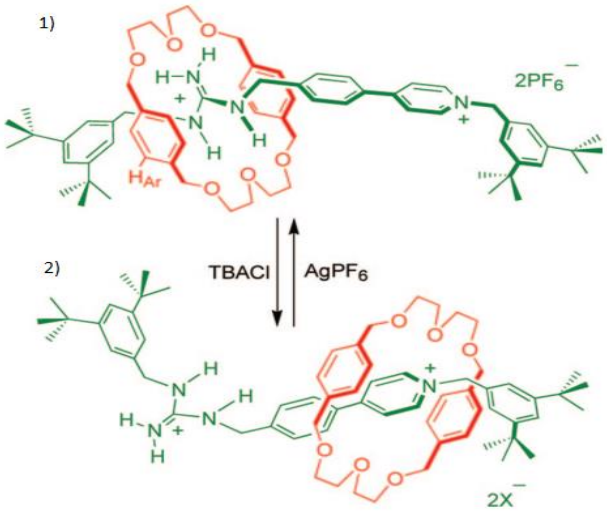
Na oba spoja ispitivana je konstanta vezanja za različite anione. Ono što valja istaknuti jest opažena ovisnost stehiometrijskog omjera i iznosa konstante vezanja o geometriji aniona. U slučaju vezanja arsenatnog i fosfatnog aniona na spoj **1** dobivene su konstante vezanja približno jednake vrijednosti ($2{,}5 \times 10^4\ dm^3\ mol^{-1}$), dok je konstanta perrenatnog aniona za red veličine manja, što je pripisano tome što je perrenatni anion veći te ima manji naboj. Nitratni i acetatni anioni imaju relativno male konstante vezanja (20 odnosno 900 $dm^3 mol^{-1}$). Kloridni ion, koji je u usporedbi s ostalima manji, stvara komplekse u omjeru 2:1 te konstanta vezanja nije mogla biti određena. Vezanjem aniona na spoj **2** određena je konstanta vezanja za fosfatni anion ($1{,}5 \times 10^4\ dm^3\ mol^{-1}$) i arsenatni aniona ($1{,}75 \times 10^4\ dm^3\ mol^{-1}$). Za ostale spomenute anione, za spoj **2**, iznos konstante je za dva reda veličine manji.[10]

Zaključak istraživanja je da su spojevi **1** i **2** visoko selektivni za arsenatne i fosfatne anione u vodenim otopinama. Spoj **1** zbog svoje fleksibilnosti ima manju selektivnost u odnosu na spoj **2** čija rigidnost za posljedicu ima smanjeni afinitet za fosfat.[10]

Za proces vezanje fosfatnog aniona na receptore **1** i **2** (shema 6), ispitivana je termodinamika sustava.[39] Uz argument da je u vodi solvatacijska sfera oko amino kationa receptora **1**, uređenija u odnosu na solvatacijsku sferu gvanidinijevog kationa[40] receptora **2**, doneseni su sljedeći zaključci: (a) vezanje fosfatnog aniona na receptor **1** je vođeno povoljnom promjenom entropije, (b) vezanje aniona na receptor **2** vođeno je povoljnom promjenom entalpije što je pripisano povoljnom utjecaju i položaju gvanidinske skupine pri stvaranju kompleksa.[39]

Slično prethodnom primjeru, dizajnirani su tripodalni senzori temeljeni na gvanidinskoj podjedinici kao mjestu interakcije.[13] Ispitivan je utjecaj fluoridnog, kloridnog, bromidnog, nitratnog i metansulfonskog aniona na sintetizirane senzore te je ustanovljeno da za sve anione osim fluoridnog ne dolazi do značajnih promjena u NMR spektru te UV/Vis apsorpciji i fluorescenciji. ^{1}H-NMR spektri, snimani nakon dodatka alikvota fluoridnog aniona na receptore do točke ekvivalencije, pokazuju proširenje N-H vrpce, što je pripisano stvaranju vodikovih veza između F^- i gvanidinske podjedinice. Dodatkom fluoridnog aniona u suvišku dolazi do nestajanja jednog N-H signala u ^{1}H-NMR spektru i do pojave novog signala s većim kemijskim pomakom. Ova promjena je pripisana deprotonaciji gvanidinske podjedinice i nastajanju nove vrste, HF_2^-. Ispitivanja vezanja F^- na receptor vršena su u dimetilsulfoksidu s različitim udjelima vode te je ustanovljeno da pri većim udjelima vode (>7,5%) ne dolazi do značajne promjene fluorescencijskog spektra, što je pripisano kompetetivnom vezanju molekula vode na gvanidinsku skupinu i hidrataciji fluoridnog aniona. Oba procesa otežavaju vezanje F^- na senzor.[13] Ovdje treba napomenuti da niti jedna gvanidinska podjedinica u ovom radu nije bila protonirana.

Gvanidinska podjedinica se može iskoristiti i kao motiv za izgradnju molekulskih preklopnika, temeljen na razlikama u afinitetu gvanidinijevog kationa za stvaranje vodikovih veza s kloridnim, bromidnim ili acetatnim anionom u odnosu na kisikove atome iz kruna-etera.[7] U sintetiziranom spoju, sličnom rotaksanu, dio osovine čini protonirani gvanidin na kojem je vodikovim vezama vezan kruna-eter preko svojih kisikovih atoma. Drugi dio osovine čini kvaterni dušikov atoma piridinske podjedinice (shema 7).



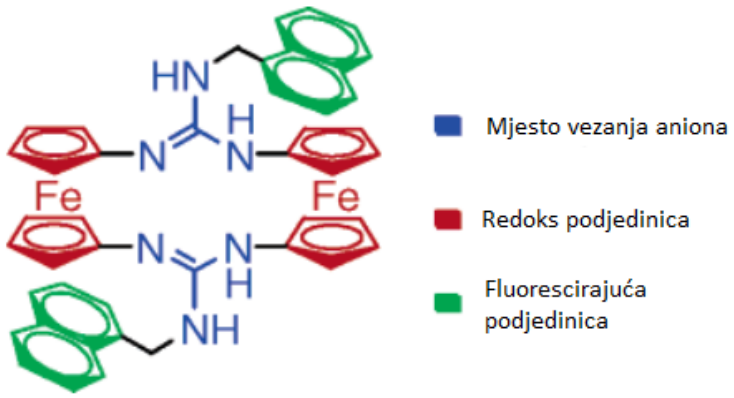
Shema 7. Molekulski preklopnik temeljen na gvanidinskoj podjedinici (uz dopuštenje S.-H. Chiu i ACS)

Ono što je uočeno je da dodatkom kloridnih iona u otopinu s prikazanim spojem, (shema 7, pod 1), dolazi do premještanja kruna-etera s gvanidinske podjedinice na piridinski dušikov atom (shema 7, pod 2). Pomicanje kruna-etera se može obrnuti uklanjanjem kloridnih aniona iz otopine (taloženjem uz pomoć srebrovih iona).[7]

Ferocenska podjedinica, ugrađena u supramolekulski kompleks, predstavlja mjesto prepoznavanja aniona, kationa ili neutralnih molekula na način da dolazi do promjene oksidacijskog potencijala ferocena. Kombinirajući ovo svojstvo ferocena s gvanidinskom skupinom na koju se mogu vezati ioni, dobiven je senzor temeljen na promjeni oksidacijskog potencijala ferocenske podjedinice (slika 1), a koji može razlučivati anione i katione.[41]

Voltametrijskim mjerenjem neutralnog spoja (slika 1), u smjesi dimetisulfoksida i vode (4:1), dobivena su dva pika, jedan pri −0,35 V, a drugi pri −0,09 V, koja su pripisana Fe^{II}/Fe^{III} redoks paru svake ferocenske podjedinice. Dodatkom fluoridnih ili acetetnih iona u otopinu, u obliku njihovih tetra-butil amonijevih soli, drugi pik iščezava s povećanjem količine dodanog aniona. Dodatak dihidrogenfosfatnog aniona utječe na pomak prvog pika *prema anodi*, prema negativnijim vrijednostima redoks potencijala, dok se drugi pik pomiče *prema katodi*, prema pozitivnijim vrijednostima redoks potencijala. Hidrogensulfatni anion ima jednak utjecaj na pomak pikova, a razlika je u tome što hidrogensulfatni anion pomiče prvi pik prema anodi za otprilike isto koliko i dihidrogenfosfat pomiče drugi pik prema katodi i obrnuto. Uzimajući u obzir veću kiselost hidrogensulfatnog aniona od dihidrogenfosfatnog i veći pomak prvog pika prema anodi ustanovljeno je da dolazi do prijenosa protona s hidorgensulfatnog aniona na

gvanidinsku podjedinicu senzora, nakon čega slijedi vezanje aniona na senzor. Dodatak nitratnog i kloridnog aniona nije imao utjecaj na položaj pikova.[41]



Slika 1. Senzor temeljen na ferocenskoj i gvanidinskoj podjedinici (uz dopuštenje P. Molina i ACS)

Protoniranjem ferocenskog receptora fluoroboratnom kiselinom u diklormetanu dobivena je sol s kojom su vršena ispitivanja promjene redoks potencijala uz prisustvo aniona. Protonirana forma senzora ima dva karakteristična pika, dobivena voltametrijskim mjerenjem i dodatkom fluoridnog, acetatnog, hidrogensulfatnog ili dihidrogenfosfatnog aniona, koja se pomiču prema vrijednostima za neutralni senzor, što znači da dolazi do deprotonacije senzora navedenim anionima. Dodatkom kloridnog ili nitratnog aniona dolazi do pomicanja vrijednosti pika prema katodi u oba slučaja, ali za različite iznose.[41]

Navedeni primjer senzora, koji u sebi ima ferocensku i gvanidinsku podjedinicu, u mogućnosti je razlikovati nekoliko različitih aniona na temelju promjene redoks potencijala uslijed interakcije aniona s gvanidinskom podjedinicom.[41]

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Za potrebe sinteza korištene su sljedeće kemikalije: amonijev tiocijanat (CH_3N_2S, *Sigma-Aldrich*), *p*-metoksianilin (C_7NH_9O, *Alfa Aesar*), metil-4-aminobenzoat ($C_8H_9NO_2$, *Sigma-Aldrich*), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid hidroklorid ($C_8H_{17}N_3xHCl$, *Alfa Aesar*), heksametildisilazan ($C_6H_{19}NSi_2$, *Alfa Aesar*), živin(II) klorid ($HgCl_2$, *Sigma- Aldrich*), propilamin (C_3H_9N, *Sigma-Aldrich*), trietilamin ($C_6H_{15}N$, *Alfa Aesar*), 1,3-diaminopropan ($C_3H_{10}N_2$, *Sigma-Aldrich*), tris(2-aminoetil)amin ($C_6H_{18}N_4$, *Alfa Aesar*), *p*-nitrobenzoil-klorid ($C_7H_4O_3NCl$, *Alfa Aesar*). Sve navedene kemikalije su p.a. čistoće te nisu dodatno pročišćavane. Također korištene su i sljedeće kemikalije, koje su prethodno predestilirane: benzoil-klorid (C_7H_5OCl), anilin (C_6H_7N).

Acetonitril je sušen na kalcijevom hidridu, predestiliran te čuvan na molekulskim sitima. Dimetilformamid je sušen na bezvodnom kalcijevom sulfatu, predestiliran te čuvan na molekulskim sitima.

Za praćenje tijeka reakcija korištena je tankoslojna kromatografija (TLC) na pločicama silikagela (TLC Silicagel 60, 63-200 μm, 254 nm, *Merck KGaA*).

Za pročišćavanje spoja na koloni korišten je silikagel (φ 63-200 μm, *Merck KGaA*).

3.2. Sinteza tiourea

*3.2.1. Sinteza N-benzoil-N'-fenil tiouree[42] (**tu1**)*

U okruglu dvogrlu tikvicu (150 mL), u struji suhog dušika, dodano je 25 mL suhog acetona te je u tome otopljeno 4,244 g amonijevog tiocijanata (55,7 mmol). Uz miješanje je polagano dokapavana otopina benzoil-klorida, 5,85 mL (7,084 g; 50,3 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Nakon što je dodan sav benzoil-klorid, reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi još 5-10 minuta. Potom je u reakcijsku smjesu dokapavana otopina anilina, 4,55 mL (4,650 g; 49,9 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Kada je dokapan cijeli volumen otopine, zatvoren je protok dušika te je reakcijska smjesa zagrijana do refluksa. Reakcijska smjesa je zagrijavana 30 minuta, nakon čega je ostavljena da se ohladi na sobnu temperaturu. Ohlađena reakcijska smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s destiliranom vodom (100 mL), pri čemu je došlo do taloženja sirove benzoiltiouree **tu1**. Dobiveni sirovi produkt je odsisan, osušen te prekristaliziran iz 96%-tnog etanola. Masa dobivenog produkta, **tu1**, iznosi 11,690 g (45,6 mmol), a iskorištenje reakcije je 91%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 7,24-7,30 (1H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 7,69-7,71 (2H, d, $^{3}J_{HH}$= 7,8 Hz), 7,97-8,01 (2H, m), 11,53 (1H, br s, NH), 12,62 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 124,7; 126,7; 128,9; 129,1; 132,6; 133,5; 138,4; 168,7; 179,5

*3.2.2. Sinteza N-(p-nitrobenzoil)-N'-fenil tiouree (**tu2**)*

U okruglu dvogrlu tikvicu (100 mL), u struji suhog dušika, dodano je 20 mL suhog acetona i 3,400 g amonijevog tiocijanata (44,6 mmol). Uz miješanje magnetskom miješalicom je polagano dokapavana otopina *p*-nitrobenzoil-klorida, 7,422 g (39,9 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Nakon što je dodan sav *p*-nitrobenzoil-klorid reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi još 5-10 minuta. Potom je u reakcijsku smjesu dokapava otopina anilina, 3,72 mL (3,801 g; 40,8 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Kada je dokapan cijeli volumen otopine, zatvoren je protok dušika te je reakcijska smjesa zagrijana do refluksa. Reakcijska smjesa je zagrijavana 30 minuta, nakon čega je ostavljena da se ohladi na sobnu temperaturu. Ohlađena reakcijska smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s destiliranom vodom (100 mL), pri čemu je došlo do taloženja sirove benzoiltiuree **tu2**. Dobiveni sirovi produkt je odsisan, osušen te prekristaliziran iz 96%-tnog etanola. Masa dobivenog produkta, **tu2**, iznosi 1,278 g (4,2 mmol), a iskorištenje reakcije je 10%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 7,26-7,31 (1H, t, $^3J_{HH}$= 7,3 Hz), 7,41-7,46 (2H, t, $^3J_{HH}$= 7,7 Hz), 7,68-7,70 (2H, d, $^3J_{HH}$= 7,7 Hz), 8,16-8,19 (2H, d, $^3J_{HH}$= 8,8 Hz), 8,33-8,36 (2H, d, $^3J_{HH}$= 8,7 Hz), 11,95 (1H, br s, NH), 12,39 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 123,8; 124,7; 126,8; 129,1; 130,7; 138,4; 138,5; 150,3; 167,1; 179,2

*3.2.3. Sinteza N-benzoil-N'-(*p*-metoksifenil)tiouree (**tu3**)*

U okruglu dvogrlu tikvicu (100 mL), u struji suhog dušika, dodano je 20 mL suhog acetona i 0,841 g amonijevog tiocijanata (11 mmol). Uz miješanje magnetskom miješalicom, polagano je dokapavana otopina benzoil-klorida, 1,16 mL (1,404 g; 10 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Nakon što je dodan sav benzoil-klorid, reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi još 5-10 minuta. Potom je u reakcijsku smjesu dokapavana otopina p-metoksianilina, 1,231 g (10 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Kada je dokapan cijeli volumen otopine, zatvoren je protok dušika te je reakcijska smjesa zagrijana do refluksa. Reakcijska smjesa je zagrijavana 30 minuta, nakon čega je ostavljena da se ohladi na sobnu temperaturu. Ohlađena reakcijska smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s destiliranom vodom (100 mL), pri čemu je došlo do taloženja sirove benzoiltiuree **tu3**. Dobiveni sirovi produkt je odsisan, osušen te prekristaliziran iz 96%-tnog etanola. Masa dobivenog produkta, **tu3**, iznosi 2,088 g (7,0 mmol), a iskorištenje reakcije je 70%.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 3,77 (3H, br s), 6,96-6,99 (2H, d, $^3J_{HH}$= 8,9 Hz), 7,51-7,58 (4H, m), 7,63-7,68 (1H, t, $^3J_{HH}$= 7,3 Hz), 7,96-7,99 (2H, d, $^3J_{HH}$= 7,2 Hz), 11,51 (1H, br s, NH), 12,46 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 55,7; 114,2; 126,3; 128,8; 129,1; 131,3; 132,6; 133,5; 157,9; 168,7; 179,6

*3.2.4. Sinteza Metil-4-(3-benzoiltioureido)benzoata (**tu4**)*

U okruglu dvogrlu tikvicu (100 mL), u struji suhog dušika, dodano je 25 mL suhog acetona i 0,850 g amonijevog tiocijanata (11,1 mmol). Uz miješanje magnetskom miješalicom, polagano je dokapavana otopina benzoil-klorida, 1,429 g (10,1 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Nakon što je dodan sav benzoil-klorid, reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi još 5-10 minuta. Potom je u reakcijsku smjesu dokapavana otopina metil-*p*-aminobenzoata, 1,457 g (15,6 mmol) otopljenog u 10 mL suhog acetona. Kada je dokapan cijeli volumen otopine, zatvoren je protok dušika te je smjesa zagrijana do refluksa. Reakcijska smjesa je zagrijavana 30 minuta, nakon čega je ostavljena da se ohladi na sobnu temperaturu. Ohlađena reakcijska

smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s destiliranom vodom (100 mL), pri čemu je došlo do taloženja sirove benzoiltioeree **tu4**. Dobiveni sirovi produkt je odsisan, osušen te prekristaliziran iz metanola. Masa dobivenog produkta, **tu4**, iznosi 2,582 g (8,2 mmol), a iskorištenje reakcije je 81%.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, δ/pppm): δ=3,86 (3H, br s), 7,54-7,57 (2H, t, $^{3}J_{HH}$= 7,77 Hz), 7,66-7,69 (1H, t, $^{3}J_{HH}$= 7,42 Hz), 7,94- 8,02 (6H, m), 11,70 (1H, br s, NH), 12,81 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 52,5; 123,9; 127,3; 128,9; 129,1; 130,2; 132,5; 133,6; 142,7; 166,0; 168,6; 179,4

3.3. Sinteza gvanidina

*3.3.1. Sinteza N-benzoil-N'-fenil gvanidina (**1**)*

U dvogrloj okrugloj tikvici (50 mL), u struji suhog dušika, otopljeno je 0,520 g *N*-benzoil-*N*'-fenil tiouree (**tu1**) (2,0 mmol) u 20 mL suhog acetonitrila te je u to dodano 4,20 mL heksametildisilazana (3,234 g; 20,0 mmol). Otopina je zatim ohlađena u hladnoj vodenoj kupelji i uz miješanje magnetskom miješalicom je u nju dodano 0,771 g *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilkarbodiimid hidroklorida (4,0 mmol). Nakon 45 minuta, hladna vodena kupelj je maknuta te je protok dušika zaustavljen pri čemu se reakcija nastavlja odvijati na sobnoj temperaturi. Nakon dva sata, reakcijska smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s vodenom otopinom HCl-a (100 mL, c(HCl) = 1 mol dm^{-3}) te ekstrahirana s etil-acetatom (tri puta sa po 50 mL). Organski slojevi su spojeni te je otapalo upareno pri sniženom tlaku. Dobiveni sirovi produkt je prekristaliziran iz 96%-tnog etanola. Masa benzoilgvanidina **1** iznosi 0,358 g, a iskorištenje reakcije je 60%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 7,42-7,65 (7H, m), 7,73-7,78 (1H, t, $^{3}J_{HH}$= 7,4 Hz). 8,27-8,30 (2H, d, $^{3}J_{HH}$= 7,4 Hz), 8,93 (1H, br s, NH), 9,47 (1H, br s, NH), 11,54 (1H, br s, NH), 12,43 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 126,1; 128,6; 129,0; 129,4; 130,4; 131,5; 133,7; 134,6; 154,3; 168,1

IR (ATR, $\tilde{\nu}$/cm^{-1}): 1672 (C=O str), 1690 (C=N str)

*3.3.2. Sinteza N-(p-nitrobenzoil)-N'-fenil gvanidina (**2**)*

U U dvogrloj okrugloj tikvici (25 mL), u struji suhog dušika, otopljeno je 0,305 g *N*-(*p*-nitrobenzoil)-*N*'-fenil tiouree (**tu2**) (1,0 mmol) u 10 mL suhog acetonitrila te je u to dodano 2,10 mL heksametildisilazana (1,617 g; 10,0 mmol). Otopina je zatim ohlađena u hladnoj

vodenoj kupelji i uz miješanje magnetskom miješalicom je u nju dodano 0,383 g *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilkarbodiimid hidroklorida (1,9 mmol). Nakon 45 minuta, hladna vodena kupelj je maknuta te je protok dušika zaustavljen pri čemu se reakcija nastavlja odvijati na sobnoj temperaturi. Nakon dva sata, reakcijska smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s vodenom otopinom HCl-a (100 mL, c(HCl) = 1 mol dm^{-3}) te je ekstrahirana etil-acetatom (tri puta sa po 40 mL). Organski slojevi su spojeni te je otapalo upareno pri sniženom tlaku. Dobiveni sirovi produkt je prekristaliziran iz metanola. Masa benzoilgvanidina **2** iznosi 0,079 g (0,2 mmol), a iskorištenje reakcije je 25%.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 7,40-7,55 (5H, m), 8,41 (4H, s), 8,93 (1H, br s, NH), 9,35 (1H, br s, NH), 11,29 (1H, br s, NH), 12,67 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 124,2; 125,8; 128,3; 130,6; 130,4; 133,9; 137,6; 150,8; 154,4; 167,0

IR (ATr, $\tilde{\nu}$/cm^{-1}): 1527 (N-O str), 1681 (C=O str), 1690 (C=N str)

*3.3.3. Sinteza N-benzoil-N'-(p-metoksifenil) gvanidina (**3**)*

U dvogrloj okrugloj tikvici (50 mL), u struji suhog dušika, otopljeno je 0,286 g *N*-benzoil-*N*'(*p*-metoksifenil) (**tu3**) tiouree (0,9 mmol) u 10 mL suhog acetonitrila te je u to dodano 2,10 mL heksametildisilazana (1,617 g; 10,0 mmol). Otopina je zatim ohlađena u hladnoj vodenoj kupelji i uz miješanje magnetskom miješalicom je u nju dodano 0,383 g *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilkarbodiimid hidroklorida (1,9 mmol). Nakon 45 minuta, hladna vodena kupelj je maknuta te je protok dušika zaustavljen pri čemu se reakcija nastavlja odvijati na sobnoj temperaturi. Nakon dva sata, reakcijska smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s vodenom otopinom HCl-a (100 mL, c(HCl) = 1 mol dm^{-3}) te je ekstrahirana etil-acetatom (tri puta sa po 50 mL). Organski slojevi su spojeni te je otapalo upareno pri sniženom tlaku. Dobiveni sirovi produkt je prekristaliziran iz metanola. Masa benzoilgvanidina **3** iznosi 0,145 g (0,5 mmol), a iskorištenje reakcije je 53%.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 3,80 (3H, br s), 7,08-7,09 (2H, d, $^3J_{HH}$= 4,4 Hz), 7,35 (2H, br s), 7,61-7,64 (2H, t, $^3J_{HH}$= 3,9 Hz), 7,74-7,76 (2H, t, $^3J_{HH}$= 3,7 Hz), 8,23-8,25 (2H, d, $^3J_{HH}$= 3,7 Hz) 8,71 (1H, br s, NH), 9,29 (1H, br s,NH), 11,19 (1H, br s, NH), 12,31 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 55,9; 115,5; 125,9; 128,1; 129,0; 129,4; 131,4; 134,6; 154,8; 159,5; 168,0

IR (ATR, $\tilde{\nu}$/cm^{-1}): 1250 (C-O str), 1672 (C=O str)

*3.3.4. Sinteza metil-4-(3-benzoilgvanidino) benzoata (**4**)*

U dvogrloj okrugloj tikvici (100 mL), u struji suhog dušika otopljeno je 1,257 g metil-4-(3-benzoiltioureido)benzoata (**tu4**) (3,9 mmol) u 40 mL suhog acetonitrila te je u to dodano 8,36 mL heksametildisilazana (6,437 g; 39,8 mmol). Otopina je zatim ohlađena u hladnoj vodenoj kupelji i uz miješanje magnetskom miješalicom je u nju dodano 1,532 g *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilkarbodiimid hidroklorida (7,9 mmol). Nakon 45 minuta, hladna vodena kupelj je maknuta te je protok dušika zaustavljen pri čemu se reakcija nastavlja odvijati na sobnoj temperaturi. Nakon dva sata, reakcijska smjesa je prelivena u Erlenmayerovu tikvicu s vodenom otopinom HCl-a (100 mL, c(HCl) = 1 mol dm^{-3}) te je ekstrahirana etil-acetatom (tri puta sa po 40 mL). Organski sloj je jednom ispran vodom (15 mL), slojevi su razdvojeni te je otapalo organskog sloja upareno pri sniženom tlaku. Dobiveni sirovi produkt je prekristaliziran iz metanola. Masa benzoilgvanidina **4** iznosi 0,469 g (1,1 mmol), a iskorištenje reakcije je 35%.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 3,88 (3H, br s, CH_3), 7,56-7,64 (4H, m), 7,72-7,77 (1H, t, $^3J_{HH}$=7,34 Hz), 9,22 (1H, br s, NH), 9,58 (1H, br s, NH), 11,66 (1H, br s, NH), 12,26 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 52,8; 125,5; 128,8; 129,0; 129,4; 131,3; 134,6; 138,6; 154,2; 166,0

IR (ATR, $\tilde{\nu}$/cm^{-1}): 1689 (C=O str, karbonil), 1725 (C=O str, ester)

*3.3.5. Sinteza N-benzoil-N'-fenil-N''-propil gvanidina (**5**)*

U dvogrloj okrugloj tikvici (20 mL), u struji suhog dušika, otopljeno je 0,263 g *N*-benzoil-*N*'-fenil tiouree (**tu1**) (1,0 mmol), 82,2 μL propilamina (0,059 g; 0,9 mmol), 278,76 μL trietilamina (0,202 g; 1,9 mmol) u 5 mL suhog dimetilformamida. Smjesa je, uz miješanje magnetskom miješalicom, ohlađena na temperaturu hladne vodene kupelji te je potom u nju dodano 0,271 g živina(II) klorida (0,9 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi hladne vodene kupelji 45 minuta, nakon čega je protok dušika zaustavljen, a reakcija je ostavljena da se odvija na sobnoj temperaturi (36 sati). Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je razrijeđena s etil-acetatom (10 mL) te je profiltrirana preko celita. Celit je dodatno ispran diklormetanom (10 mL). Otapala iz filtrata su uparena pri sniženom tlaku, a zaostala otopina je razrijeđena diklormetanom (15 mL) te je isprana vodom (tri puta sa po 15 mL). Nakon ispiranja, organsko otapalo je prvo upareno pri sniženom tlaku, a zatim je zaostali dimetilformamid sukcesivno uparavan pri sniženom tlaku uz dodavanje malih količina dietiletera. Dobiveni uljasti sirovi produkt je prekristaliziran iz medicinskog benzina. Masa produkta **5** iznosi 0,124 g, a iskorištenje reakcije je 39%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ /pppm): δ= 0,94-0,98 (3H, t, $^{3}J_{HH}$= 7,2 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 7,18 (1H, br s), 7,38-7,45 (7H, m), 8,03 (2H, s), 8,72 (1H, br s, NH), 10,61 (1H, br s, NH), 11,84 (1H, br s, NH)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ /pppm): δ= 11,8; 22,7; 43,1; 120,3; 124,6; 128,3; 128,9; 131,3; 139,2; 158,8; 175,9

IR (ATR, $\tilde{\nu}$/cm^{-1}): 1656 (C=N str), 1676 (C=O str)

*3.3.6. Sinteza N,N'-((propan-1,3-diilbis-(azanediil))bis-((fenilamino)-metanililiden))dibenzamida (**6**)*

Priprava ovog spoja je provedena u dvije odvojene reakcije čiji su sirovi produkti nakon izolacije spojeni.

U okruglu dvogrlu tikvicu, u struji suhog dušika, dodan je suhi dimetilformamid te su u tome otopljene odgovarajuće količine *N*-benzoil-*N*'-fenil tiouree (**tu1**), 1,3-propildiamina i trietil amina. Smjesa je, uz miješanje magnetskom miješalicom, ohlađena na temperaturu hladne vodene kupelji te je potom u nju dodan živin(II) klorid. Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi hladne vodene kupelji još 45 minuta, nakon čega je protok dušika zaustavljen, a reakcija je ostavljena da se odvija na sobnoj temperaturi (36 sati). Nakon prekida reakcije, reakcijska smjesa je razrijeđena etil-acetatom (5 mL) te je profiltrirana preko celita. Celit je dodatno ispran etil-acetatom (40 mL). Filtrat je zatim ispran vodom (10 mL), a zatim zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL). Organski sloj je uparen, a zaostali dimetilformamid je uklonjen destilacijom pri sniženom tlaku.

1. Reakcija:

U reakciji 0,256 g *N*-benzoil-*N*'-fenil tiouree (**tu1**) (0,9 mmol), 43,72 μL 1,3-diaminopropana (0,038 g; 0,5 mmol), 206,41 μL trietil amina (0,130 g; 1,2 mmol) i 0,298 g živina(II) klorida (1,1 mmol) u 5 mL suhog DMF-a, dobiven je sirovi produkt koji je naknadno potamnio te je još jednom profiltriran preko vate.

2. Reakcija:

U reakciji 0,512 g *N*-benzoil-*N*'-fenil tiouree (**tu1**) (1,9 mmol), 83,5 μL 1,3-diaminopropana (0,073 g; 0,9 mmol), 0,558 mL trietil amina (0,404 g; 3,9 mmol) i 0,543 g živina(II) klorida (2,0 mmol) u 10 mL suhog DMF-a, dobiven je sirovi produkt koji nije potamnio.

Dobiveni sirovi produkti iz dviju reakcija su spojeni i dodatno pročišćeni. Produkt je otopljen u etil-acetatu te je otopina zakiseljena vodenom otopinom klorovodične kiseline (100 mL, c(HCl) = 1 mol dm^{-3}). Otopina je miješana na sobnoj temperaturi 45 minuta. Nakon toga

je organski sloj odvojen od vodenog te je organski sloj uparen pri sniženom tlaku. Sirova hidrokloridna sol je otopljena u minimalnoj količini etil-acetata uz dodatak medicinskog benzina do zamućenja. Ovako dobivena smjesa je ostavljena preko noći u hladnjaku. Istaloženi bijeli kristali su profiltrirani preko sinter lijevka. Masa produkta **6** iznosi 0,449 g (0,7 mmola), a iskorištenje reakcije je 50%.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 2,05-2,09 (2H, t, $^{3}J_{HH}$= 6,7 Hz), 3,67 (4H, br s), 7,21-7,26 (2H, m), 7,34-7,41 (8H, m), 7,44-7,49 (4H, t, $^{3}J_{HH}$= 7,5 Hz), 7,57-7,62 (2H, t, $^{3}J_{HH}$= 7,3 Hz), 7,90-7,92 (4H, d, $^{3}J_{HH}$= 5,8 Hz), 10,11 (3H, br s), 11,43 (3H, br s)

^{13}C NMR (DMSO-d$_6$, δ/pppm): δ= 27,3; 41,2; 124,3; 127,0; 128,8; 129,0; 129,5; 130,2; 132,0; 133,8; 136,6; 152,5; 166,5

IR (ATR, $\tilde{\nu}$/cm^{-1}): 1656 (C=N str), 1676 (C=O str)

*3.3.7. Sinteza N,N',N''-(((nitrilotris-(etan-2,1-diil))tris-(azanediil))tris-((fenilamino)methaniliden))tris-(1-fenilformamid) (**7**)*

U okruglu tikvicu (50 mL) dodano je, u struji suhog dušika, 15 mL suhog dimetilformamida, 0,786 g *N*-benzoil-*N*'-fenil tiouree (**tu1**) (2,9 mmol), 150 µL tris-(2-aminoetil) amina (0,146 g; 0,9 mmol) i 836 µL trietilamina (0,606 g; 5,9 mmol). Smjesa je, uz miješanje magnetskom miješalicom, ohlađena na temperaturu hladne vodene kupelji te je potom u nju dodano 0,814 g živina(II) klorida (2,9 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi hladne vodene kupelji 30 minuta, nakon čega je protok dušika zaustavljen, a reakcija je ostavljena da se odvija na sobnoj temperaturi (36 sati). Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je razrijeđena etil-acetatom (20 mL) te je reakcijska smjesa profiltrirana preko celita. Celit je dodatno ispran diklormetanom (30 mL). Dobiveni filtrat je uparen pri sniženom tlaku i otopina koja je zaostala nakon uparavanja, razrijeđena je diklormetanom (25 mL) te isprana vodom (4 puta sa po 20 mL). Dobiveni organski sloj je prvo uparen pri sniženom tlaku, a zatim je zaostali dimetilformamid uparen na visokom vakuumu.

Dobiveni sirovi produkt je pročišćen na koloni preko silika gela. Kao eluens korištena je smjesa otapala etil-acetat: medicinski benzin 1:2 do izlaska prve točke, nakon toga je eluens promijenjen na etil-acetat: medicinski benzin 1:1 do izlaska druge točke, zatim je opet promijenjen omjer otapala etil-acetat: medicinski benzin 2:1 do izlaska treće točke nakon čega je kao eluens korišten metanol dok kolona nije u potpunosti isprana. Za daljnji rad uzete su frakcije koje su skupljane pri omjeru otapala etil-acetat: medicinski benzin 2:1, frakcije su skupljene u jednu tikvicu te je otapalo upareno pri sniženom tlaku. Dobiveni sirovi produkt je prekristaliziran tako da je otopljen u minimalnoj količini diklormetana uz dodatak dietiletera

do zamućenja. Tikvica s otopinom je začepljena te ostavljena preko noći u hladnjaku. Istaloženi produkt je profiltriran preko sinter lijevka. Masa produkta **7** iznosi 0,314 g (0,3 mmol), a iskorištenje reakcije je 38%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 1,42 (2H, br s), 2,90-2,95 (6H, t, $^3J_{HH}$= 6,4 Hz), 3,16 (5H, br s), 3,57-3,63 (6H, m), 7,14-7,18 (3H, t, $^3J_{HH}$= 6,6 Hz), 7,32-7,44 (20H, m), 8,05-8,08 (6H, d, $^3J_{HH}$= 7,0 Hz)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ/pppm): δ= 26,8; 53,8; 124,5; 128,1; 129,0; 129,4; 131,1; 139,3; 158,8

IR (ATR, $\tilde{\nu}$/cm^{-1}): 1561 (N-H ben)

3.4. Spektroskopske metode

3.4.1. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR)

NMR spektri su mjereni na Bruker Avance spektrometru na 300 i 600 MHz (^{1}H) odnosno 75 i 150.9 MHz (^{13}C). Kemijski pomaci su mjereni uz TMS kao standard.

3.4.2. Infracrvena spektroskopija (IR)

IR spektri su snimani na uređaju Perkin Elmer Spectrum two s dodatnim modulom za ATR na sobnoj temperaturi. Spektri su snimani u području od 4000 do 400 cm^{-1}, uz spektralno razlučivanje od 1 cm^{-1}, na način da je mala količina uzorka stavljena na ATR modul.

3.4.3. UV/Vis spektrofotometrija

UV/Vis mjerenja su vršena na uređaju PG Instruments Ltd T80+ spectrophotometer with chemstation software na sobnoj temperaturi u rasponu valnih duljina od 200 do 400 nm uz spektralno razlučivanje od 2 nm. Za snimanje je korištena kiveta optičke duljine 1 cm, napravljena od aluminijevog(III) oksida. Za određivanje konstante stabilnosti (konstanta vezanja ili konstanta formiranja) korišten je program HypSpec[43].

3.5. Kvantno-mehanički račun

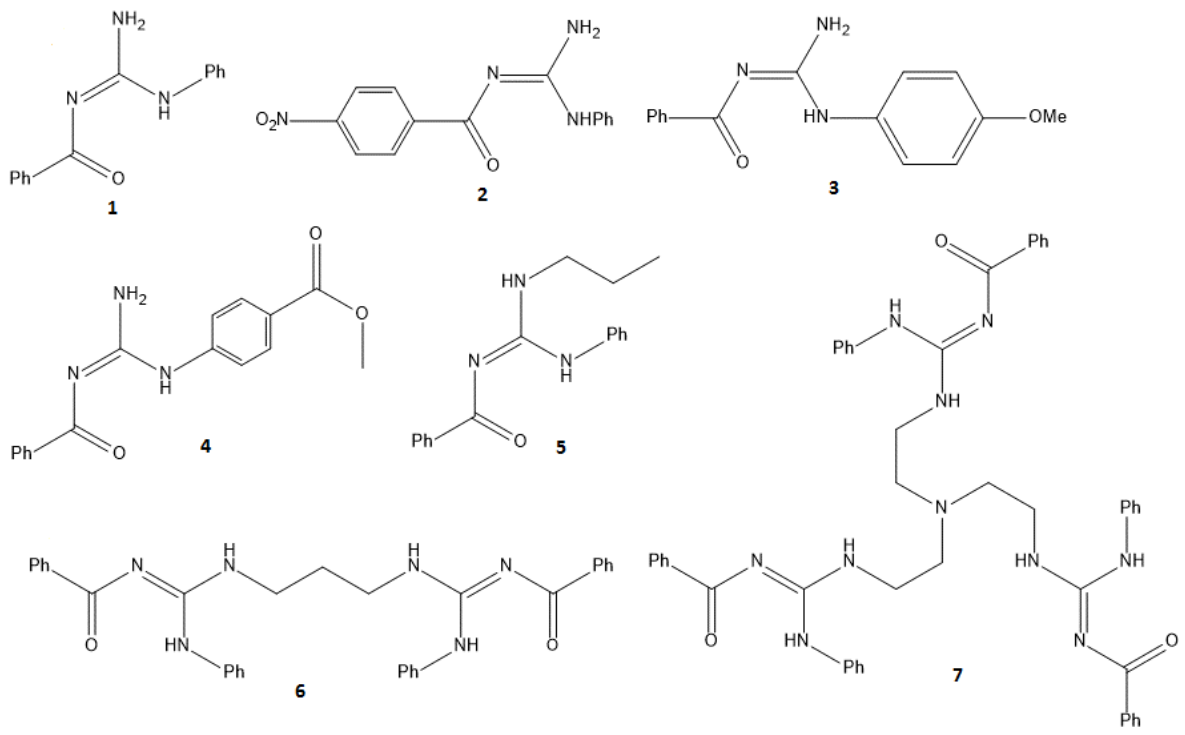
Svi računi provedeni su u programskom paketu *Gaussian 03*[44] i *Gaussian 09*[45]. Pretraživanje optimalnih konformacija je provedeno DFT kvantno-kemijskim proračunima, primjenom B3LYP[46-49] funkcionala gustoće uz 6-31+G(d,p) osnovni skup . Nakon optimizacije je računat *single point* račun na B3LYP razini teorije i osnovnom skupu 6-311+G(2df,p) te su najstabilnije konformacije neutralnih i protoniranih formi korištene za račun pK_a. U računima za određivanje pK_a korištene su reoptimizirane strukture spojeva primjenom B3LYP/6-311+G(2df,p)//B3LYP/6-31G(d). Gibbsova energija solvatacije (ΔG_{solv}) izračunata je CPCM/HF/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d) pristupom uz acetonitril kao implicitno zadano

otapalo. Izračunate pK_a vrijednosti su skalirane koeficijentima dobivenim iz baždarne krivulje za 57 različitih dušikovih baza.[44] Ovaj jednostavan pristup je do sada davao zadovoljavajuća slaganja eksperimentalnih i teorijskih pK_a vrijednosti za sustave bez intramolekulskih vodikovih veza. Energije elektronskih pobuda računate su vremenski ovisnim (TD) funkcionalom gustoće PBE1PBE[50] ili CAM-B3LYP[51] uz 6-311+G(d,p) osnovni skup funkcija uz SMD[52] pristup opisu otapala (acetonitril) kao dielektričkog kontinuuma. Ovi računi su provedeni na B3LYP/6-31+G(d,p) optimiranim geometrijama, bez dodatne reoptimizacije strukture. Vizualizacija strukture i UV spektara provedena je programom GaussView 5.0.9.[53]

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteza ciljnih molekula

Kao ciljne molekule u ovom istraživanju, odabrali smo derivate benzoilgvanidina različitih elektronskih svojstava i to *N*-benzoil-*N*'-fenil gvanidin (**1**), kao referentnu molekulu, zatim *N*-(*p*-nitrobenzoil)-*N*'-fenil gvanidin (**2**), i metil-4-(3-benzoilgvanidino)benzoata (**4**), analoge s dodatnom elektron-izvlačećom skupinom i *N*-benzoil-*N*'-(*p*-metoksifenil) gvanidin (**3**), koji posjeduje tipičnu elektron-donirajuću skupinu. Strukture navedenih spojeva su prikazane na slici 2.



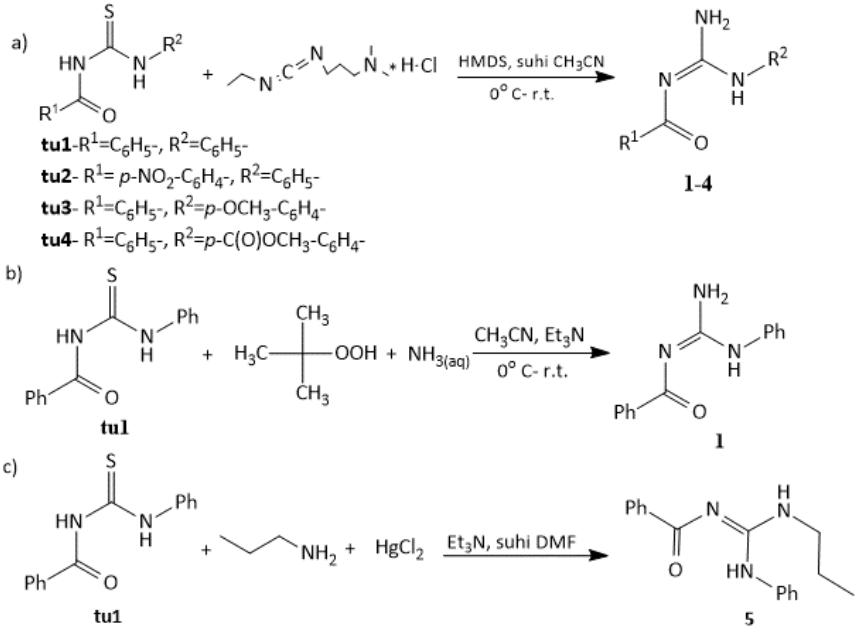
Slika 2. Struktura spojeva **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** i **7**

Osim spomenutih spojeva pripravljen je i *N*-benzoil-*N*'-fenil-*N*''-propil gvanidin, **5**. Korišteni su postupci koji su se već pokazali uspješnima za sintezu strukturno sličnih spojeva[35,36] te su isti postupci primijenjeni za sintezu *N*, *N*'-((propan-1,3-diilbis-(azanediil))bis-((fenilamino)-metanililiden))dibenzamida, **6** i *N*,*N*',*N*''-(((nitrilotris-(etan-2,1-diil))tris-(azanediil))tris-((fenilamino)metanililiden))tris-(1-fenilformamida), **7**.

Svrha sinteze ovih spojeva je bila napraviti takve spojeve koji će dati promjenu apsorpcijskog spektra u UV području prilikom titracije s anionima te saznati dolazi li tijekom titracije do deprotonacije ili do vezanja aniona na protoniranu gvanidinsku podjedinicu, pri čemu bi rezultat bio karakteristična promjena UV spektra. Oba procesa zahtijevaju izmjenu kloridnog aniona s anionom kojim se titrira kao prvi korak.

Do danas je, u literaturi, objavljeno nekoliko puteva priprave benzoilgvanidina kako je opisano u literaturnom pregledu. Od navedenih puteva, mi smo odabrali tri postupka koja, kao međukorak u sintezi, uključuju pripravu benzoiltiouree.

a) Reakcija benzoiltiouree s heksametildisilazanom (HMDS) uz *N*^{1}-etil-*N*^{3}-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid hidroklorid (EDCI) kao aktivirajući reagens.[33]
b) Oksidacija benzoiltiouree u sulfinsku kiselinu pomoću tBuOOH u prisustvu vodene otopine amonijevog hidroksida[37]
c) Reakcija benzoiltiouree s odgovarajućim aminom i živinim(II) kloridom kao desulfonirajućim reagensom[35,36]



Shema 8. Primjeri reakcije sinteze spoja **1**-**4** (a,b) te spoja **5** (c)

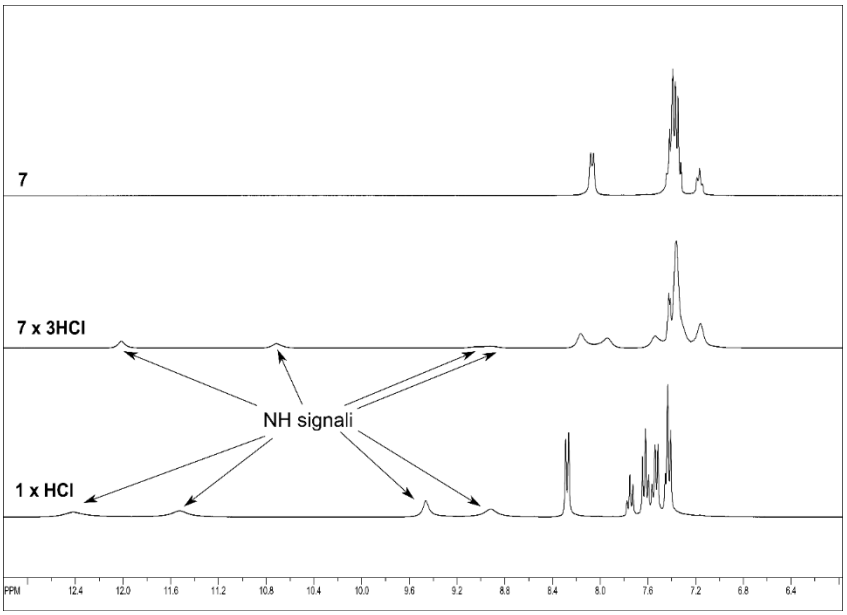
Sve sinteze benzoiltiourea su rađene prema već opisanom postupku za sintezu *N*-benzoil-*N*'-fenil tiouree.[42]

Prva dva reakcijska puta su ispitana na *N*-benzoil-*N*'-fenil tiourei u svrhu sinteze spoja **1** te je reakcijski put a) dao bolji prinos reakcije (60% za reakciju a) u odnosu na 22% za reakciju b)) i uz to je nastao manji broj nusprodukata. Zbog toga je postupak a) primijenjen za pripravu

ostalih derivata (spojevi **2**, **3** i **4**). Spoj **5** je uspješno sintetiziran postupkom c), prikazanim na shemi 8c. Pokušaj sinteze spoja **7** okisdacijom benzoiltiouree s *t*-ButOOH (Shema 8b) dao je veliki broj nusprodukata stoga je za sintezu ovog spoja, kao i za spoj **6**, odabran treći način sinteze.

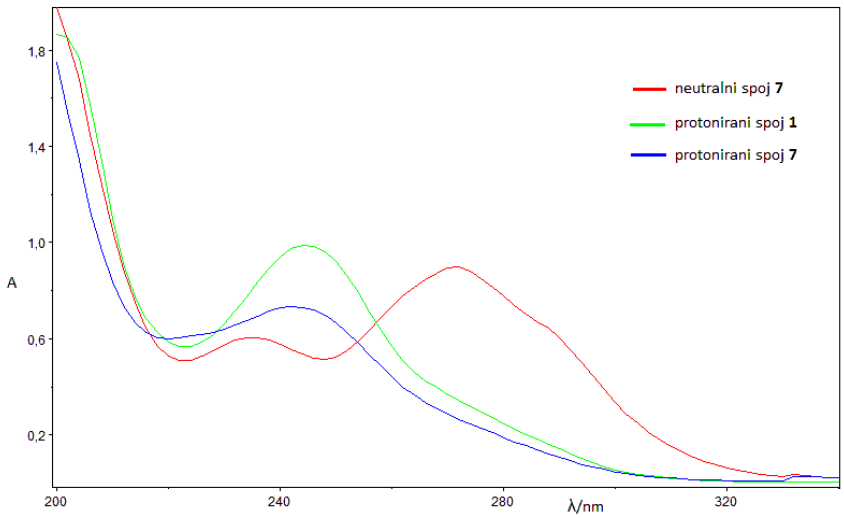
Iskorištenja reakcija sinteza tiourea su relativno visoka (iznad 70 %) osim za *N*-(*p*-nitrobenzoil)-*N*'-fenil tioureu (10 %). TLC analizom reakcijske smjese ustanovljeno je nastajanje niza nusprodukata, ali oni nisu identificirani. Pokušaj sinteze *N*-benzoil-*N*'-(*p*-nitrofenil) tiouree ovom metodom je pokazao nastajanje produkta u tragovima. Iskorištenja reakcije sinteze gvanidina imaju osrednje prinose (25 – 60 %).

Svi pripravljeni monogvanidini su izolirani u obliku hidrokloridne soli, dok je spoj **6** izoliran kao dihidrokloridna sol. Poseban slučaj je spoj **7**, koji je pročišćavan preko kolone te je tijekom eluiranja došlo do deprotonacije, pri čemu je spomenuti spoj jedini izoliran kao neutralna jedinka. Dokaz tome su bitne razlike u NMR podatcima i UV spektar ovoga spoja. Naime, sve hidrokloridne soli pripravljene u ovom radu imaju karakteristične signale kiselih protona pri kemijskim pomacima iznad 8 ppm (četiri signala u obliku proširenih singleta). Ovi signali nisu prisutni u ^{1}H-NMR spektru spoja **7** (slika 3). Protonirani oblik spoja **7** (**7**·3HCl) je pripravljen djelovanjem 3 ekvivalenta HCl-a na neutralni oblik te uparavanjem smjese do suha u vakuumu. ^{1}H-NMR spektar dobivene soli ima karakteristične NH signale kao i derivat **1**.



Slika 3. Usporedni prikaz NMR-a spoja **7**, protoniranog spoja **7** (**7**·3HCl) i protoniranog spoja **1**

Uz navedenu analizu, argument za deprotoniranje prilikom kromatografije smo dobili i snimanjem UV spektra. UV spektar spoja **7** ima prvi maksimum u apsorpcijskom spektru pri 272 nm (uz acetonitril kao otapalo) dok, pri istim uvjetima, hidrokloridna sol spoja **1** (**1**·HCl) ima prvi maksimum pri 244 nm (slika 4). Praćenjem promjena UV spektra spoja **7**, uočeno je da uz dodatak trifluormetansulfonske kiseline dolazi do nestajanja vrpce pri 272 nm i pojave novog maksimuma pri 242 nm (hipsokromni pomak vrpce). Ovaj novi maksimum odgovara protoniranoj formi, što vidimo iz usporedbe sa spektrom hidrokloridne soli spoja **1**.



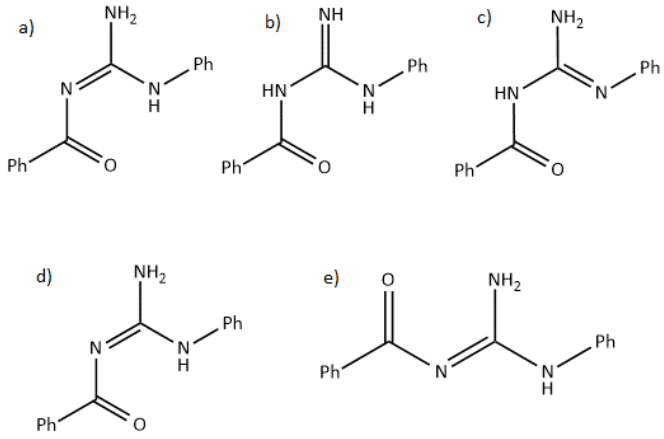
Slika 4. UV spektar **1**·HCl protonirani (zelena krivulja), **7** neutralni (crvena krivulja), $\mathbf{7}H^{3+}$ (plava krivulja)

Analogni hipsokromni pomak vrpci uslijed protoniranja opisan je već ranije prilikom istraživanja spektroskopskih svojstava na jednostavnim arilgvanidinama.[19] Nadalje, UV titracija spoja **7** s acetatnim anionom je pokazala da ne dolazi do promjene spektra, za razliku od strukturno sličnih spojeva **1** i **6**. Navedena tri spoja imaju iste kromoforne podjedinice te izostanak promjene UV spektra prilikom titracije acetatnim anionom, uz ostala gore navedena opažanja, govori da spoj **7** nije izoliran u obliku hidrokloridne soli.

4.2. Računalni dio

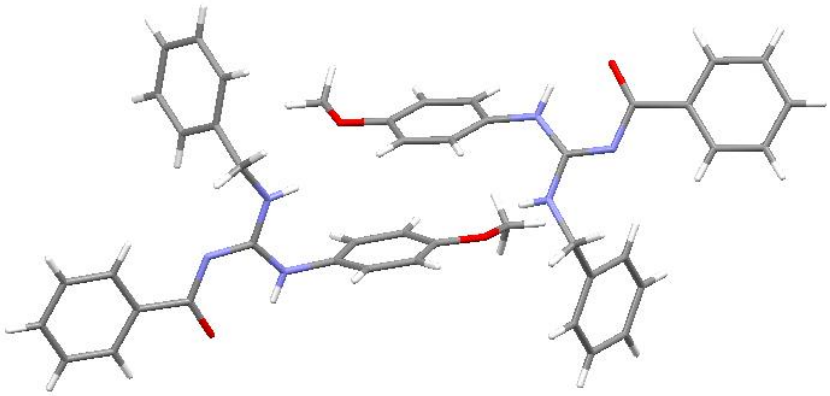
Rezultat praćenja promjena UV spektara uslijed interakcije s anionima analizirani su u kontekstu kiselo-baznih svojstava samih gvanidina. Pošto niti jedan od ciljnih gvanidina nema izmjeren pK_a, pristupili smo modeliranju struktura i procjeni pK_a vrijednosti ovih spojeva računskim putem. Prvi korak je uključivao određivanje najpovoljnije konformacije neutralne i protonirane forme sintetiziranih gvanidina. Gvanidinska podjedinica ima tri različita tautomera

te je onaj koji ima dvostruku vezu ugljik-dušik prema karbonilnoj skupini (slika 5a) računski određen kao najstabilniji tautomer kod spojeva **2** i **3**, što odgovara riješenoj kristalnoj strukturi, strukturno im sličnog, *N*-benzil-*N*'-benzoil-*N*''-(*p*-metoksifenil) gvanidina.[37] Ovaj položaj dvostruke veze ugljik-dušik je primijenjen i na ostale gvanidine.



Slika 5. Tautomeri (a-c) i izomeri (d-e) spoja **1**

Računata je i razlika energije između *cis*- i *trans*- izomera u odnosu na dvostruku vezu ugljik-dušik gvanidinske podjedinice kod spoja **1** te je dobiveni, energetski povoljniji, izomer prikazan na slici 5d. Kao i za prethodni slučaj, rezultat računa je pokazao slaganje u strukturi s riješenom kristalnom strukturom sličnog spoja[37] te je prema tome određeno da se s tom strukturom ide u izračune i za ostale spojeve.

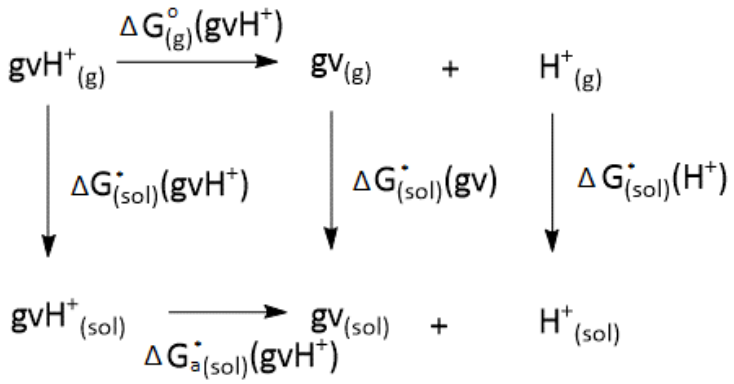


Slika 6. Asimetrična jedinica *N*-benzil-*N*'-benzoil-*N*''-(*p*-metoksifenil) gvanidina

Jednom kada je dobivena zadovoljavajuća neutralna struktura spoja, ona je prevedena u protoniranu formu (pr. **1** + H^+ → **1**H^+) tako da je dodan jedan proton na imino dušikov atom nakon čega je struktura reoptimizirana.

U literaturi je opisano nekoliko različitih termodinamičkih ciklusa[54-57] preko kojih se može odrediti pK_a vrijednost. Ciklus prikazan na shemi 9 odgovara postupku dobivanja pK_a

vrijednosti iz Gibbsove energije protoniranja ($\Delta G_{a(sol)}$) prema literaturi[54] te su vrijednosti konstanti disocijacije konjugiranih kiselina sintetiziranih benzoilgvanidina izračunate analogno tom postupku.



Shema 9. Termodinamički ciklus

Oznaka gvH^+ predstavlja protoniranu formu spoja, dok oznaka gv predstavlja neutralnu formu spoja. Znak * se odnosi na Gibsovu energiju deprotonacije konjugirane kiseline, gvH^+, pri standardnim uvjetima za otopine, c = 1 mol dm^{-3}. Indeks „a“ predstavlja deprotonaciju konjugirane kiseline. Iz termodinamičkog ciklusa proizlazi da se izraz za $\Delta G^*_{a,(sol)}$ (gvH^+) može napisati kao:

$$\Delta G^*_{a,(sol)} = G^\circ_{(g)}(gv) + \Delta G^*_{(sol)}(gv) - G^\circ_{(g)}(gvH^+) - \Delta G^*_{(sol)}(gvH^+) + G^\circ_{(g)}(H^+) + \Delta G^*_{(sol)}(H^+) + RT\times\ln(24{,}46) \quad (1)$$

Odnos Gibbsove energije i pK_a vrijednosti dane su izrazom:

$$pK_a = \frac{\Delta G^*_{a,(sol)}(gvH^+)}{\ln(10)\times RT} \quad (2)$$

Budući da je Gibbsova energija protona u otapalu konstantna ($G^\circ_{(g)}$ (H^+) + $\Delta G^*_{(sol)}$ (H^+)), kao i izraz RTln(24,46) pri određenoj temperaturi T, njihova suma može biti skraćeno napisana kao C' (C'= $G^\circ_{(g)}$ (H^+) + $\Delta G^*_{(sol)}$ (H^+) + RTln(24,46)). Izraz $\Delta G^*_{(sol)}$ (H^+) = $\Delta G^\circ_{(sol)}$ (H^+) + RTln(24,46) predstavlja slobodnu Gibbsovu energiju solvatacije protona u acetonitrilu pri standardnom stanju, c = 1 mol dm^{-3}. G(H^+) je slobodna Gibbsova energija protona u plinovitoj fazi i iznosi −6,28 kcal mol^{-1}.[47] Izraz za konstantu disocijacije tada postaje:

$$pK_a = \frac{1}{2{,}303\times RT}\times\left[\Delta G'_{a,(sol)}(gvH^+) + C'\right] \quad (3)$$

Gdje je $\Delta G'_{a,(sol)}$ (gvH^+)= $G^\circ_{(g)}$ (gv) + $\Delta G^*_{(sol)}$ (gv) − $G^\circ_{(g)}$ (gvH^+) − $\Delta G^*_{(sol)}$ (gvH^+).

Grafičkom usporedbom eksperimentalno dobivenih vrijednosti pK_a spojeva, koji su međusobno slični (pr. različite dušikove baze poput primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina,

različito supstituirani gvanidini, imino spojevi itd.), u nekom otapalu i njihovih izračunatih vrijednosti za isto to otapalo, moguće je vidjeti dolazi li do međusobnog slaganja podataka. Ukoliko je računska metoda za određivanje kiselosti spojeva dobra, utoliko bi skup vrijednosti za različito kisele spojeve trebao pokazati linearnu ovisnost. U idealnom slučaju, nagib pravca dobiven linearizacijom podataka bi bio 1, a odsječak na osi bi bio 0. Dosadašnja istraživanja su pokazala da to, u pravilu, nije slučaj nego postoje sustavna odstupanja nagiba pravca i odsječka.[54] To znači da izračunate vrijednosti pK_a prema prethodno navedenom termodinamičkom ciklusu sadrže sustavnu pogrešku, stoga je uveden postupak skaliranja kojim se računska vrijednost pK_a korigira primjenom jednadžbe 4 dobivene iz baždarnog pravca izvedenog iz podataka za skup baza poznatog pK_a

$$pK_a(sc) = a \times pK_a(calc) + b \qquad (4)$$

gdje su a i b iznosi sustavne pogreške nagiba i odsječka iz baždarnog pravca, pK_a(calc) je direktno izračunata vrijednost pK_a neke konjugirane kiseline, a pK_a(sc) je njena skalirana vrijednost. Navedeni baždarni pravac za 57 dušikovih baza je određen ranije[19] uz korelacijski koeficijent r^2= 0,990, a koeficijenti su: a= 1,18 i b= −7,02

Na ovaj način moguće je računski odrediti konstantu disocijacije kiseline za neki spoj, bilo da je on već sintetiziran ili nije. Navedeni postupak daje dobra slaganja s eksperimentalnim vrijednostima pK_a za aromatske gvanidine.[19] Dobivene vrijednosti pK_a konjugiranih kiselina spojeva su prikazane u tablici 1, skupa s vrijednostima pK_a skaliranima koeficijentima dobivenim iz baždarnog pravca.[54]

Tablica 1. Izračunate pK_a vrijednosti konjugiranih kiselina spojeva **1**-**6**

Spojevi:	**pK_a (calc)**	**pK_a (sc)**
1H^+	10,27	14,6
2H^+	8,55	13,2
3H^+	11,33	15,5
4H^+	9,82	14,3
5H^+	9,41	13,9
6H^{+a}	10,81[a]	15,1[a]

*a) za kation **6**H^+ izračunata je samo prva vrijednost pK_a*

Dobivene vrijednosti pK_a prva četiri spoja iz tablice 1 su u skladu s očekivanjima. Kao najkiseliji se pokazao **2** spoj koji zbog svoje nitro skupine u *para*- položaju na benzoilu odvlači elektronsku gustoću[58] s gvanidinske podjedinice čime olakšava otpuštanje protona. Najmanje kiseo spoj je spoj **3** koji, u *para*- položaju, na benzenskom prstenu ima metoksi skupinu. Kisik iz metoksi skupine u ovom primjeru može rezonantno donirati svoj elektronski par[58] u benzenski prsten i takav sustav ima utjecaj na pozitivan naboj na gvanidinskoj podjedinici na način da ga stabilizira. Spoj **4** ima u svom *para*- položaju na benzenskom prstenu estersku skupinu koja je elektron izvlačeća skupina[58] kao i -NO_2, no spoj **4**H^+ je za red veličine manje kiseo od spoja **2**H^+. Ovu razliku u kiselosti moguće je pripisati tome da nitro skupina na benzoilu ima veći utjecaj na smanjenje elektronske gustoće na gvanidinskoj podjedinici od esterske skupine na benzenskom prstenu.

4.3. UV titracije

Za titraciju otopina gvanidina korištene su otopine tetrabutilamonijevih soli. Ove soli su uobičajen izvor aniona u reakcijama kompleksiranja jer tetrabutilamonijev kation ne radi asocijate u otopinama.[13,39,41]

Prije usredotočavanja na same rezultate mjerenja, potrebno je navesti očekivane procese u otopini koji se događaju prilikom titracije soli **1** × HCl nekim anionom (primjerice acetatom). Obzirom da polazimo iz kloridne soli, treba imati na umu mogućnost postojanja ove soli u otopini kao intimnog ionskog para, kao ionskog para odvojenog jednom ili više molekula otapala zadržavajući istu solvatacijsku sferu ili kao potpuno odvojeni ioni sa vlastitim solvatacijskim sferama. Konstanta disocijacije kloridnog aniona (K_1) (jednadžba 5) jest prvi doprinos ukupnoj konstanti reakcije i ona može biti zanemariva ukoliko je interakcija klorida i benzoilgvanidinijevog kationa slaba. U tom slučaju je i velika vjerojatnost zamjene klorida acetatom. Prethodna eksperimentalna i teorijska istraživanja UV/Vis spektara arilgvanidina s različitim anionima, ukazala su na slabu interakciju između gvanidinijevog kationa i kloridnog aniona, što proizlazi iz činjenice da su eksperimentalni spektri vrlo slični spektru izračunatog izoliranog arilgvanidinijevog kationa.[19]

Sljedeći doprinos u ukupnoj konstanti reakcije je asocijacija gvanidinijevog kationa i acetatnog aniona, pri čemu nastaje ionski par (jednadžba 6). Nastanak ovakvih asocijata ovisi o konstanti asocijacije (K_2) između dva različito nabijena iona. Treći doprinos je prijenos protona unutar solnog mosta između gvanidnijevog kationa i acetatnog aniona (jednadžba 7). Hoće li doći do prijenosa protona ovisi o pK_a gvanidnijevog kationa i pK_b acetatnog aniona u

acetonitrilu. pK_a octene kiseline u acetonitrilu je 23,51[59], što ukazuje na to da je ona slaba kiselina, odnosno da je acetatni anion jaka baza, u odnosu na pK_a(sc) **1**H$^+$, koji iznosi 14,6. Iz navedenih podataka vidljivo je da može doći do prijenosa protona, odnosno deprotonacije **1**H$^+$ (K_3). Četvrti doprinos je disocijacija kompleksa između neutralnog gvanidina i octene kiseline (jednadžba 8) i on ovisi o konstanti disocijacije (K_4).

$$\mathbf{1} \times \mathrm{HCl} \rightleftharpoons \mathbf{1}\mathrm{H}^+ + \mathrm{Cl}^- \quad (K_1) \tag{5}$$

$$\mathbf{1}\mathrm{H}^+ + \mathrm{AcO}^- \rightleftharpoons [\mathbf{1}\mathrm{H}^+\ \mathrm{AcO}^-]^0 \quad (K_2) \tag{6}$$

$$[\mathbf{1}\mathrm{H}^+\ \mathrm{AcO}^-]^0 \rightleftharpoons [\mathbf{1}\ \mathrm{AcOOH}]^0 \quad (K_3) \tag{7}$$

$$[\mathbf{1}\ \mathrm{AcOOH}]^0 \rightleftharpoons \mathbf{1} + \mathrm{AcOOH} \quad (K_4) \tag{8}$$

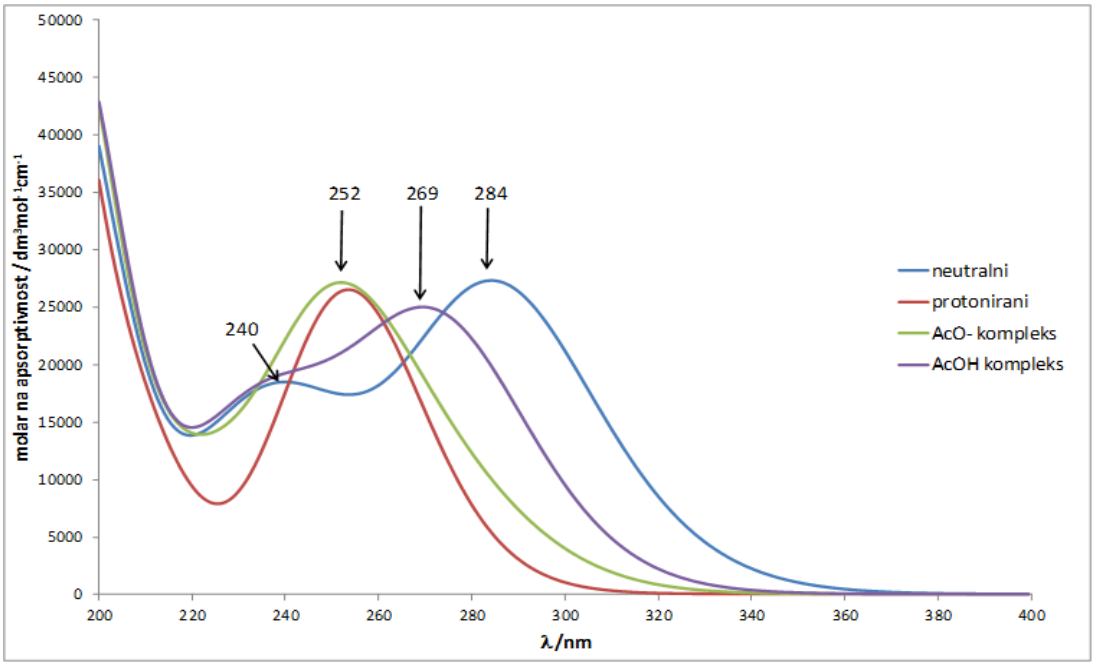
Ukupna konstanta reakcije (K_{uk}) prikazana je jednadžbom 9.

$$K_{uk} = K_1 \times K_2 \times K_3 \times K_4 \tag{9}$$

Sve titracije su provedene polazeći od otopine derivata gvanidinskih soli u acetonitrilu koncentracije $c \approx 5\text{x}10^{-5}$ mol dm^{-3}. U slučaju kada je UV spektar mjeren u različitim omjerima otapala acetonitril-voda, odgovarajuća količina otopine gvanidina u acetonitrilu razrijeđena je u kiveti dodatkom adekvatne količine vode i acetonitrila. Titracije su provedene dodavanjem alikvota otopina tetrabutilamonijevih soli u acetonitrilu. U tu svrhu pripremljene su otopine tetrabutilamonijevog acetata (TBAAcO, anion AcO$^-$), tetrabutilamonijevog fluorida trihidrata (TBAF, anion F$^-$), tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata (TBADHP, anion DHP$^-$), tetrabutilamonijevog nitrata (TBAN, anion N$^-$) i tetrabutilamonijevog perklorata (TBAP, anion P$^-$) približno 10× veće koncentracije u odnosu na otopine gvanidinskih derivata. Prije svake titracije gvanidina ispitivana je linearna ovisnost apsorbancije o koncentraciji spoja. Ustanovljeno je da se, za sve analizirane spojeve, apsorbancija pri određenoj valnoj duljini linearno povećava s koncentracijom. Zadržana linearnost ukazuje da, u promatranom rasponu koncentracija, nema ionskog sparivanja ili stvaranja dimera ili većih agregata. Rezultati su prikazani na slikama D55-D58 u Dodatku.

*4.3.1. Titracija hidrokloridne soli gvanidina **1**, **2** i **6** anionima u acetonitrilu*

Iz jednadžbi 5 - 8 proizlazi da prilikom interakcije ispitivanih benzoilgvanidina s anionima, benzoilgvanidini mogu postojati u četiri forme: kao solvatirani kation, neutralna molekula, u obliku ionskog para ili kao asocijat neutralnog gvanidina i kiseline. Da bi dominantna jedinka u otopini bila prepoznata, provedeno je, na primjeru spoja **1**H$^+$ i acetatnog aniona, računska simulacija UV spektara svake od njih. Usporedba ovih spektara je prikazana na slici 7.



Slika 7. Simulirani UV spektri potencijalnih konačnih produkata titracije **1**H$^+$ s TBAAcO u acetonitrilu izračunati SMD/TD/PBE1PBE/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) pristupom

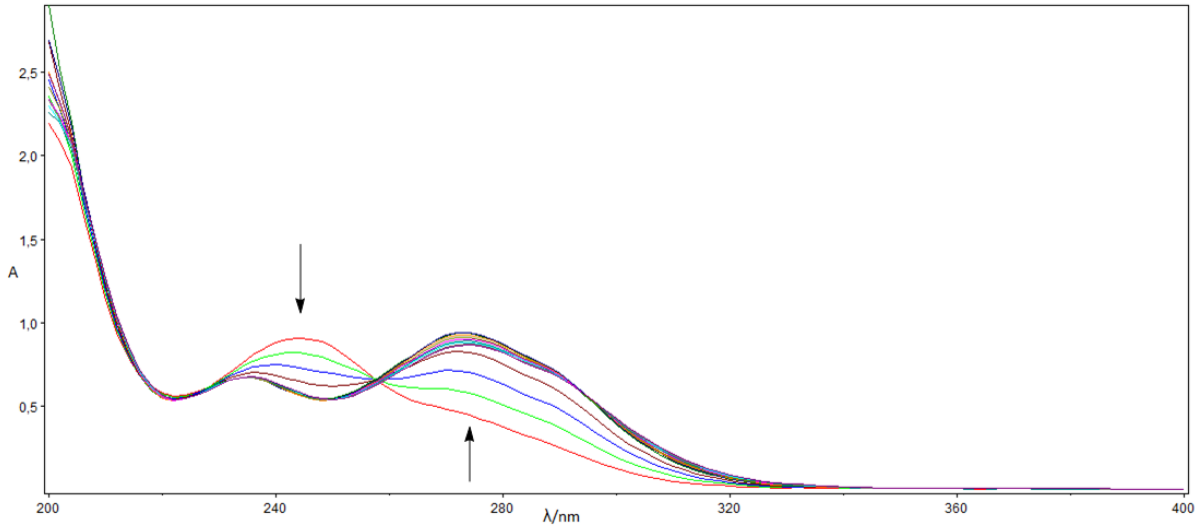
Iz slike 7 se jasno vidi bitna razlika UV spektara asocijata [**1** AcOH]^0 u odnosu na spektre neutralnog i protoniranog gvanidina **1** odnosno **1**H$^+$. S druge strane, UV spektar [**1**H$^+$ AcO$^-$]^0 ionskog para (λ_{max} = 252 nm) je gotovo jednak spektru neasociranog solvatiranog kationa **1**H$^+$ (λ_{max} = 254 nm) i malo je proširen. Dakle, ono što sa sigurnošću možemo vidjeti iz promjene spektara jest deprotoniranje gvanidinske podjedinice.

Kod ni jedne otopine gvanidina titrirane otopinom TBAN i TBAP nije došlo do promjene UV spektra te je zaključeno da oni ne sudjeluju u deprotonaciji. Iz usporedbe pK_a vrijednosti dušične kiseline u acetonitrilu koja iznosi 8,80[59] i najkiselijeg gvanidina, **2** (pK_a(sc)= 13,2) proizlazi da ne može doći do deprotonacije spoja **2** nitratnim anionom, a posljedično tome ni do deprotonacije ostalih, bazičnijih, protoniranih gvanidina. Analogno prethodnom primjeru moguće je pretpostaviti da zbog istog razloga ne dolazi ni do deprotonacije gvanidinijevog kationa perkloratnim anionom. Izostanak bilo kakve promjene pozicije apsorpcijskih maksimuma, kao i oblika vrpce, upućuje na izostanak kontakta gvanidinskog derivata s bilo kojim od ovih aniona. Drugim riječima, istraživani benzoilgvanidini **1**, **2** i **6** u acetonitrilnoj otopini, najvjerojatnije postoje u disociranom obliku kao solvatirani kation. Ostali anioni (acetat, fluorid i dihidrogenfosfat) dovode do deprotoniranja benzoilgvanidinijevih kationa, a usporedba eksperimentalnih titracijskih krivulja s izračunatim UV spektrima upućuje na

formiranje potpuno solvatirane neutralne jedinke, a ne asocijata s kiselinom što je detaljnije opisano na primjeru titracije spoja **1**·HCl s TBAAcO.

*4.3.2. Titracija hidrokloridne soli spoja **1** te njegovih derivata u acetontrilu anionima*

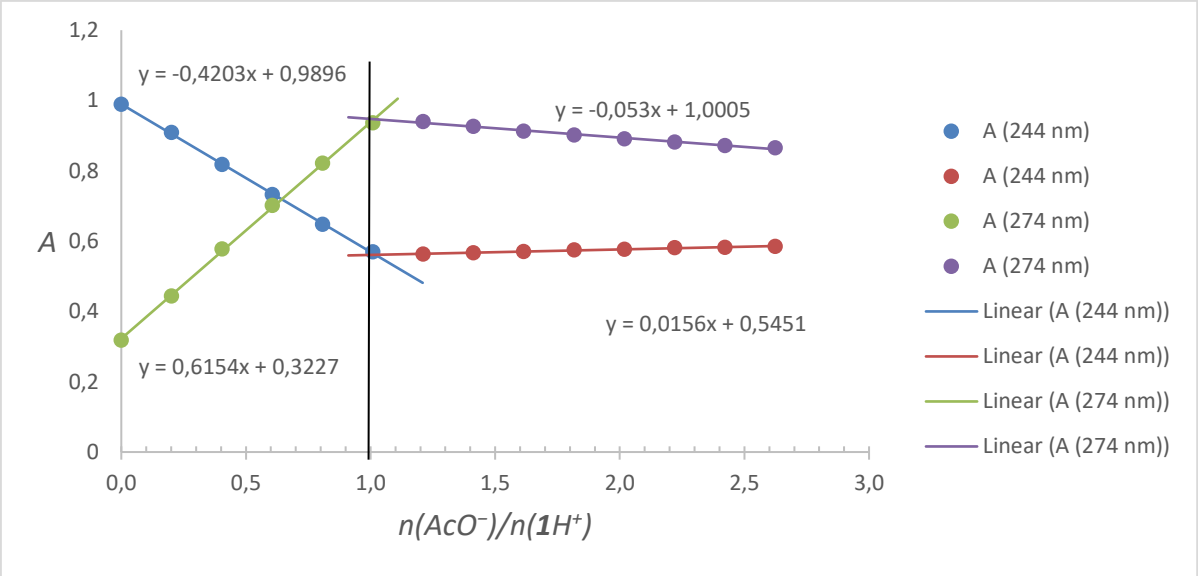
Titracijom otopine **1**·HCl u acetonitrilu otopinom tetrabutilamonijevih soli acetatnog aniona (TBAAcO), uočeno je smanjivanje inteziteta vrpce s maksimumom pri 244 nm te pojava dva nova apsorpcijska maksimuma pri 274 nm i pri 234 nm (slika 8). Početni i konačni spektri odgovaraju izračunatima za neasocirani kation i neutralni benzoilgvanidin (**1**H^+ odnosno **1**). Primjetan je sustavni pomak vrpci od ca 6-10 nm, ali relativni položaji vrpci i njihovi intenziteti su u vrlo dobrom slaganju.



Slika 8. UV spektar titracije **1**H^+ s AcO^-, strelice označavaju smjer promjene

Obje novonastale vrpce odgovaraju onima primijećenima u spektru neutralnog spoja **7** (vidi sliku D52. u Dodatku) te je opažena promjena pripisana procesu deprotoniranja gvanidina.

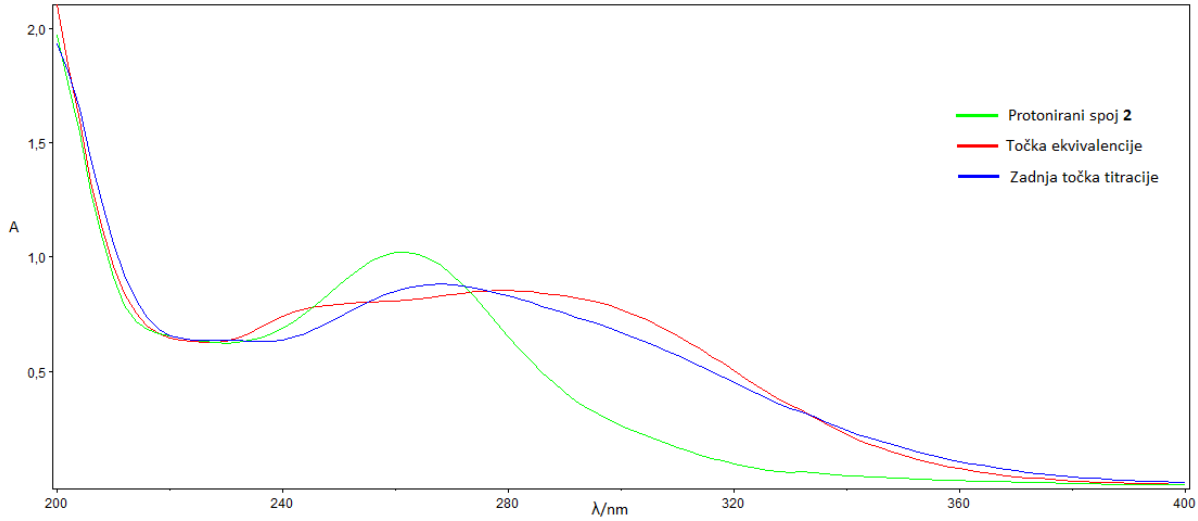
U titracijskim spektrima uočena je samo jedna značajna izozbestična točka pri valnoj duljini od približno 258 nm. Pojava samo jedne izozbestične točke sugerira da se odvija jedan proces[60] prilikom titracije pri čemu gvanidin prelazi iz protonirane forme u neutralnu, što odgovara procesima prikazanima jednadžbama 7 i 8, uz nastajanje solvatiranog neutralnog spoja **1**. Ovaj rezultat implicira da je disocijacija neutralnog kompleksa dovoljno brza da se ne može primijetiti kao pojava zasebne jedinke na vremenskoj skali mjerenja. Slika 9 prikazuje da spoj **1**H^+ i AcO^- reagiraju u omjeru 1:1.



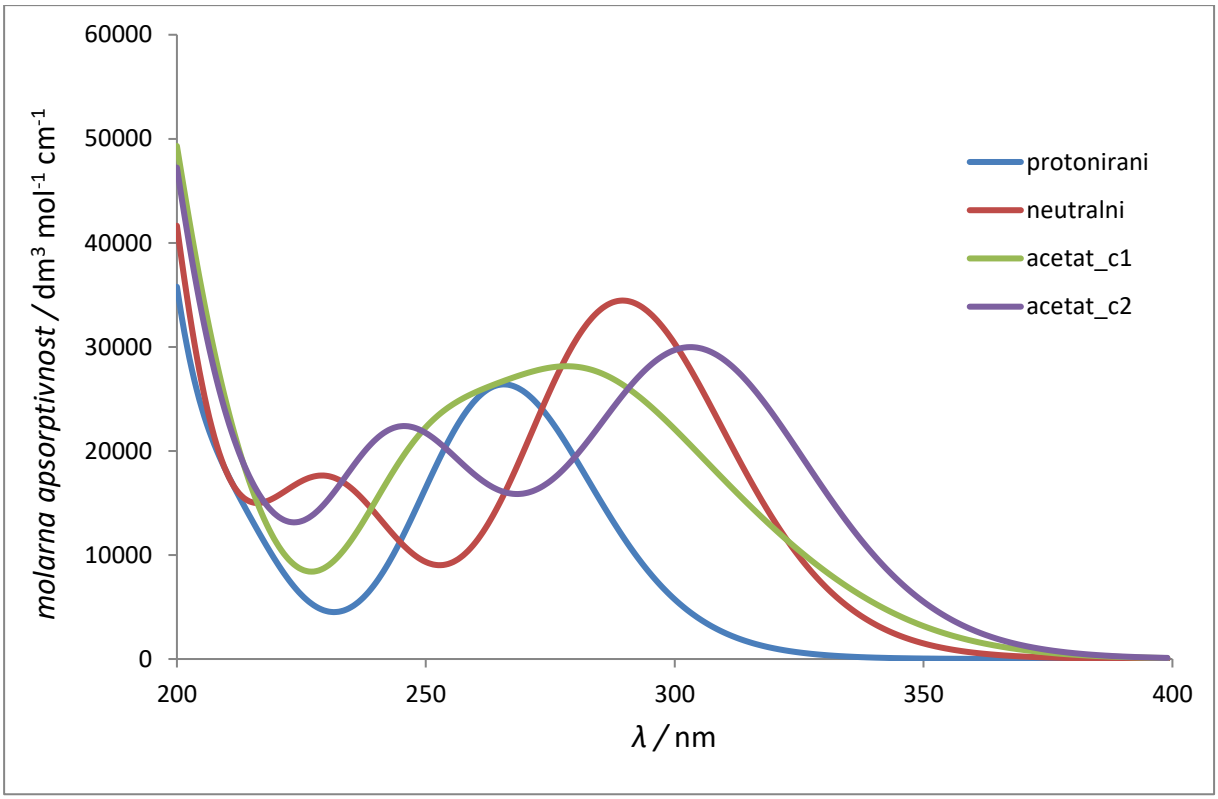
Slika 9. Titracija **1**H$^+$ s TBAAcO, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona

Na isti način su provedene titracije spoja **1** s dihidrogenofosfatom i fluoridom pri čemu je, također, dobiveno deprotoniranje gvanidinske podjedinice. Provedene su i titracije hidroklorida spojeva **2** i **6** s prethodno spomenuta tri aniona (acetat, fluorid i dihidrogenfosfat) uz istovjetne rezultate. Osnovne karakteristike UV/Vis spektara polaznih i konačnih jedinki tijekom titracije prikazani su u dodatcima, tablica D1. Slike titracijskih krivulja za sve provedene titracije prikazane su u dodatcima slike D22-D45.

Prikazani podatci pokazuju da promjenom aniona ne dolazi do promjene apsorpcijskih maksimuma i pomicanja ili stvaranja nove izozbestične točke, osim za titraciju spoja **2**·HCl s acetatnim anionom. Titracijom otopine spoja **2**H$^+$ u acentonitrilu otopinom TBAAcO uočeno je smanjivanje intenziteta vrpce s maksimumom pri 262 nm te pojava novog apsorpcijskog maksimuma prvo pri 294 nm, a zatim pri 266 nm (slika 10 i slika D30). Ono što je također vidljivo na slici je da pri valnoj duljini od 294 nm dolazi do povećanja apsorbancije do točke ekvivalencije. Pri tome je vidljiva jedna izozbestična točka pri valnoj duljini od približno 274 nm. Ovakav trend promjene UV spektra je sličan promjenama u ostalim slučajevima UV tritracija, što je pripisano deprotonaciji gvanidina. Nakon točke ekvivalencije ponovo dolazi do promjene UV spektra. Pojavljuje se novi maksimum pri valnoj duljini od 266 nm, dok se vrijednost apsorbancije pri 294 nm smanjuje, što se dijelom može pripisati i efektu razrjeđenja. Također, dolazi do pojave druge izozbestične točke pri otprilike 254 nm. Pojava druge izozbestičke točke i promjena izgleda UV spektra može sugerirati nastajanje nove vrste s karakterističnim UV spektrom.[60]



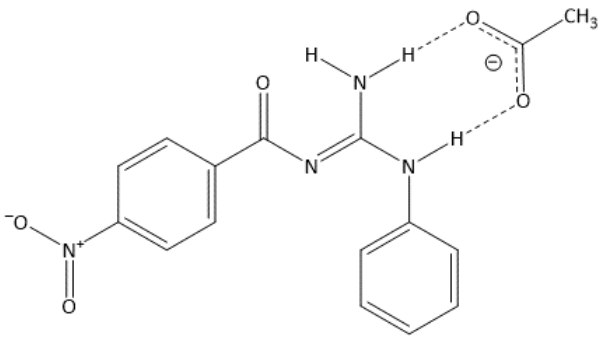
Slika 10. UV spektar hidrokloridne soli spoja **2** (protonirana forma, zelena linija), točka ekvivalencije (neutralna forma, crvena linija) i posljednja točka titracije (suvišak actetatnog aniona, plava linija)



Slika 11. Simulirani UV spektri potencijalnih konačnih produkata titracije **2**·HCl s TBAAcO u acetonitrilu izračunati SMD/TD/ CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p) pristupom

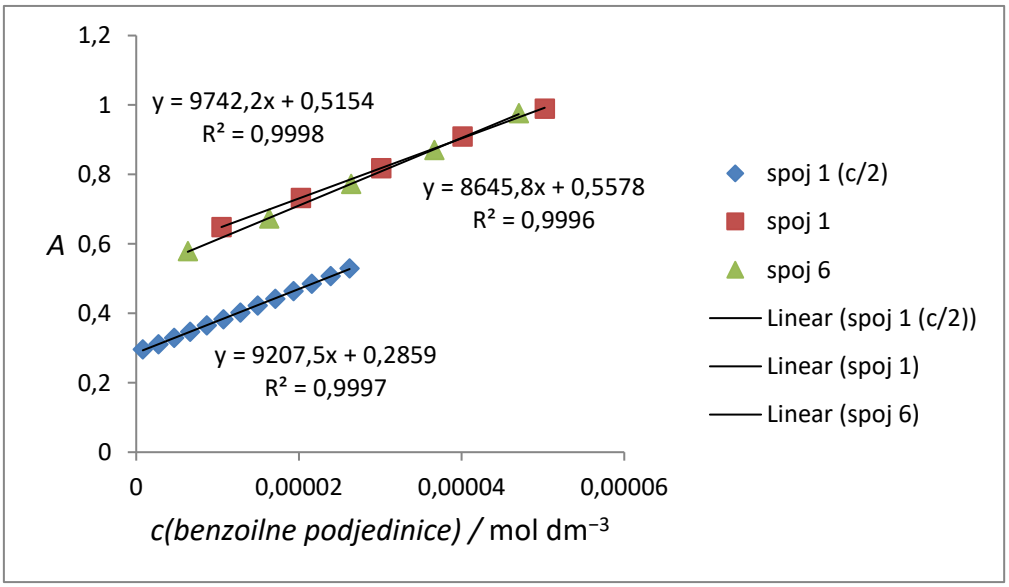
Simulirani UV spektar neutralnog i protoniranog spoja **2** (slika 11) kvalitativno odgovara eksperimentalnim spektrima (slika 10). Položaj λ_{max} kompleksa [**2**H^+ $AcO^-]^0$ (278 nm) pada

između λ_{max} protonirane (266 nm) i neutralne (290 nm) forme što, usporedno s eksperimetnalno dobivenim UV spektrima (slika 10), govori da dodatkom suviška acetatnog aniona dolazi do stvaranja kompleksa između neutralnog spoja **2** i acetatnog aniona.



Slika 12. Kompleks spoja **2** s acetatnim anionom (acetat_c1)

Usporedba spektara (slika 8 i slika D40) i titracijskih krivulja (slika 9 i slika D41) spoja **1** i spoja **6** s TBAAcO ukazuje na izostanak bilo kakvog kooperativnog djelovanja dviju benzoilgvanidinskih podjedinica u potonjemu.



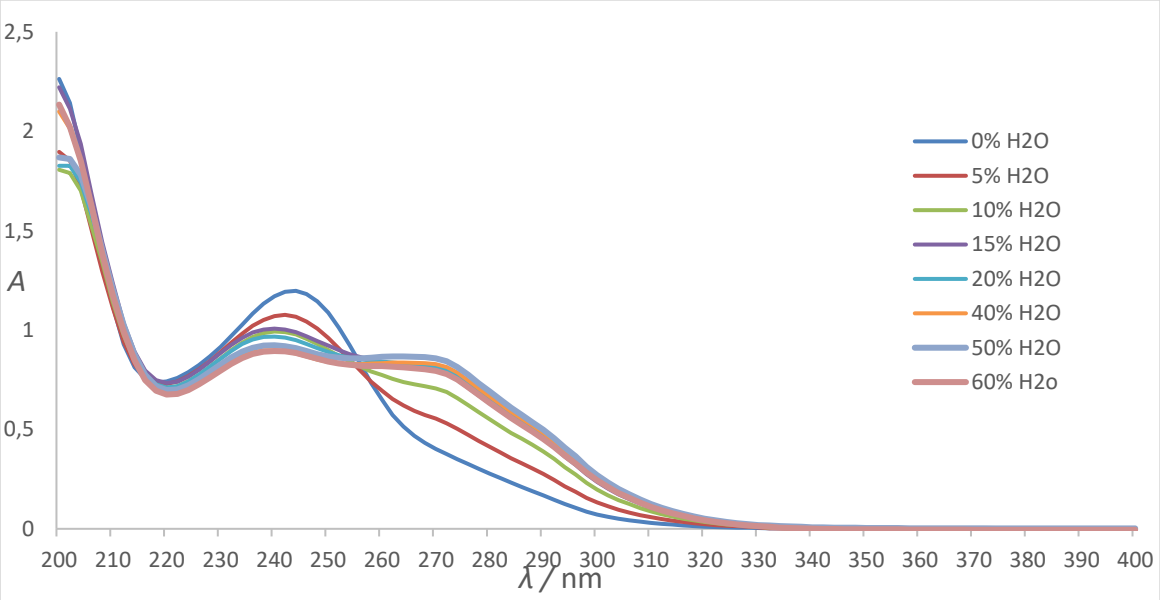
Slika 13. Zajednički prikaz titracijskih krivulja normaliziran na koncentraciju benzoilgvanidinske podjedinice za spoj **1** i **6**

Naime, za svaku od navedenih titracija, primjećene su samo dvije, dobro definirane, izozbestične točke što upućuje na postojanje samo dvije spektroskopski aktivne jedinke. Nadalje, zajednički prikaz titracijskih krivulja normaliziran na koncentraciju benzoilgvanidinske podjedinice ($2 \times c$ (**6**) u slučaju spoja **6**) (slika 13) ukazuje na podjednake nagibe pravaca i podjednake odsječke. Pored toga, prikazana je i titracijska krivulja spoja **1** s

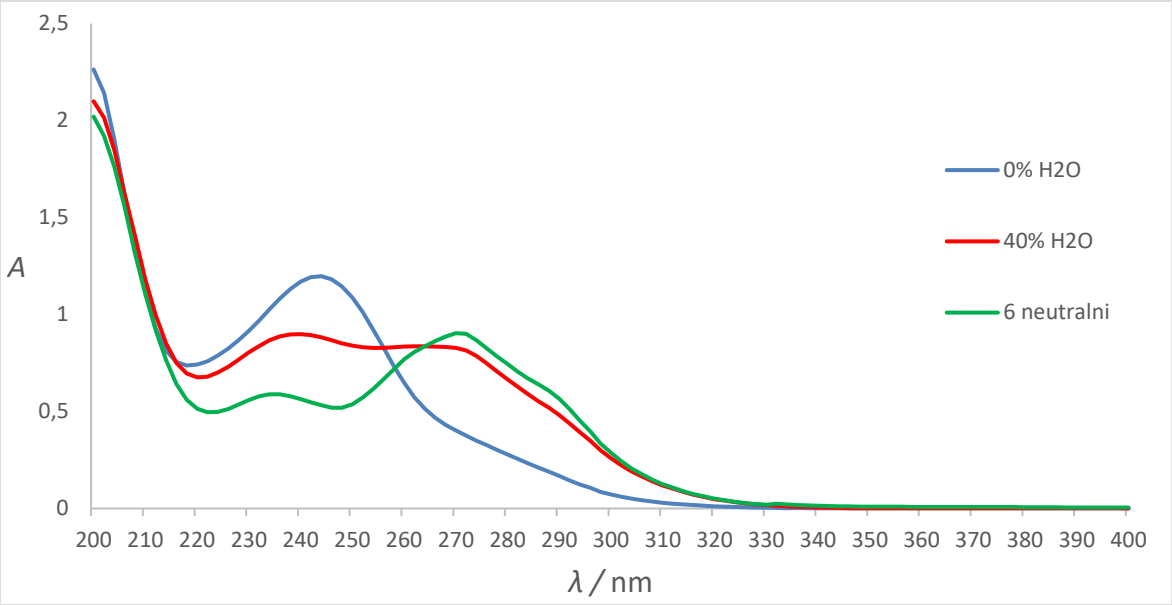
TBAAcO pri dvostruko nižoj koncentraciji gdje je također dobiven sličan nagib pravca te dvostruko niži odsječak na osi. Važno je napomenut da su sva tri pravca praktički paralelna i bez naznaka zakrivljenosti što potvrđuje istovjetno ponašanje spojeva **1** i **6** prilikom titracije s acetatnim anionom neovisno o koncentraciji.

*4.3.3. Utjecaj vode na titraciju hidrokloridne soli spoja **1** te njegovih derivata s anionima*

Kod dizajna receptora za anione uvijek se promatra ponašanje sustava u vodenim otopinama.[10,13,38] Stoga je i u ovome radu istražen utjecaj vode na proces deprotoniranja benzoilgvanidina anionima. Utjecaj vode je ispitivan snimanjem UV spektra otopina spoja **6** uz različite udjele vode u acetonitrilu. Dobiveni rezultati pokazuju, što je prikazano na primjeru spoja **6,** da povećanjem udjela vode u otopini dolazi do promjene UV spektra i prije dodavanja aniona (slika 14). Udio vode u otopini je variran u rasponu od 0 do 60%.



Slika 14. UV spektar acetonitrilne otopine **6**H_2^{2+} s različitim udjelima vode



Slika 15. Usporedni prikaz UV spektara otopine dihidrokloridne soli spoja **6** u acetonitrilu (plava linija), otopina neutralnog spoja **6** (zelena linija) i acetonitrilna otopina dihidrokloridne soli spoja **6** s 40% vode (crvena linija)

Usporedbom spektara neutralnog i protoniranog spoja **6** sa spektrima za 0 i 40% vode u otopini (slika 15) vidljivo je da voda ima sličan utjecaj na promjenu spektra kao i titracija spoja s bazičnim anionima. Odnosno, vidljivo je i povećanje inteziteta vrpce pri 272 nm što u potpunosti odgovara pojavi deprotonirane forme, dok se maksimum druge vrpce nalazi na 238 nm, pomaknuto prema kraćim valnim duljinama u odnosu na vrpcu protonirane forme. Daljnje povećanje udjela vode nije značajnije utjecalo na oblik i položaj vrpci, a pri udjelima vode od 50 i 60% UV spektar se minimalno mijenja, što znači da je postignuta ravnoteža. Navedene promjene spektara ukazuju na promjenu ravnoteže protonirana/neutralna forma, vjerojatno kao posljedicu približavanja vrijednosti pK_a spoja **6** s pK_a vode u smjesi.

Na temelju ovih podataka, za ispitivanje utjecaja vode prilikom titracije spojeva **1**, **2**, **3** i **4** s acetatnim anionom uzet je udio vode od 50%, a za spojeve **1** i **2** i udio vode od 100%. Usporedba izmjerenih maksimuma apsorpcije (λ_{max}) u acetonitrile (Tablica D1 u Dodatcima) I smjesi acetonitrile-voda = 1:1 (Tablica 2) upućuje na zanemariv utjecaj vode na položaj I intezitet vrpci. Promjene spektra, uzrokovane anion-dipol interakcijom, opisane u prethodnom poglavlju prilikom titracije spoja **2**H^+ s acetatnim anionom u acetonitrilu, nisu uočene prilikom titracije uz prisustvo vode.

Osnovne karakteristike UV/Vis spektra titracije hidrokloridnih soli spojeva **1-4** acetatnim anionom uz udio vode od 50% prikazane su u tablici 2. Iz navedenih podataka vidljiv

je utjecaj različitih skupina na gvanidinu na položaj apsorpcijskih maksimuma protoniranih i neutralnih formi. Spoj **1** je referentni spoj u odnosu, prema kojem se gleda utjecaj vezanih skupina na ostalim spojevima. Elektron-izvlačeće skupine, nitro skupina (**2**) i esterska skupina (**4**), pomiču apsorpcijski maksimum za protoniranu formu prema većim valnim duljinama, dok elektron-donirajuća skupina, metoksi skupina (**3**), pomiče apsorpcijski maksimum prema nižim valnim duljinama. Isti efekt je primijećen i u položajima apsorpcijskih maksimuma za neutralne forme spojeva.

Tablica 2. Osnovne karakteristike UV/Vis spektara benzoilgvanidinijevih soli **1**·HCl – **4**·HCl te njihovih deprotoniranih formi uslijed interakcije s acetatnim anionom (u tablici su podatci za 50% H_2O)

	λ_{max} / nm (ε / dm^3 mol^{-1} cm^{-1})	λ_{max}(1) / nm (ε / dm^3 mol^{-1} cm^{-1})	λ_{max}(2) / nm (ε / dm^3 mol^{-1} cm^{-1})
Polazni hidroklorid	(protonirani)	(neutralni)	(neutralni)
1·HCl	244 (24 023)	270 (19 232)	236 (14 571)
2·HCl	262 (15 487)	278 (15 237)	/
3·HCl	240 (18 939)	268 (16 782)	234 (14 986)
4·HCl	250 (22 184)	298 (24 577)	258 (19 829)

Osim na položaj maksimuma, elektronski utjecaj supstituenta se odražava i na kiselo/bazna svojstva gvanidinske podjedinice (vidi poglavlje 4.2), a time i na tendenciju deprotoniranja sustava anionima. Zbog toga su izmjerene vrijednosti ukupnih konstanti za proces deprotoniranja ovisno o promjeni pK svojstava komponenti. Tako su u acetonitrilu mjerene K_{uk} za deprotoniranje spojeva **1** i **2** fluoridom, acetatom i dihidrogen fosfatom, a u smjesi acetonitril : voda = 1 : 1, titrirani su spojevi **1**-**4** s acetatom. Na taj način povezane su promjene pK_b aniona odnosno pK_a njihovih konjugiranih kiselina s promjenama pK_a spojeva istraživanih u ovome radu. Dobiveni rezultati su prikazani u tablici 3.

Tablica 3. Logaritmi ukupnih konstanti (K_{uk}) određenih iz titracija spojeva **1**-**4** i **6** s odabranim anionima.

Anion: / **Spoj:**	**Fluorid**[a]	**Dihidrogenfosfat**[a]	**Acetat**[a]	**Acetat**[b]	**Acetat**[c]
1·HCl	6,85±0,03	4,30±0,01	7,11±0,02	4,21±0,00	d
2·HCl	6,34±0,11	5,17±0,00	7,73±0,12	6,03±0,03	2,66±0,03
3·HCl	e	e	e	2,77±0,06	e
4·HCl	e	e	e	5,16±0,01	e
6·2HCl	4,92±0,03	4,92±0,01	5,22±0,01	e	e

a)- acetonitril kao otapalo, b)- smjesa CH_3CN : H_2O = 1:1, c) voda kao otapalo, d)iz dobivenih rezultata konstanta nije mogla biti određena, e)- nije mjereno

Vrijednosti K_{uk} za titracije spojeva s anionima u acetonitrilu su u korelaciji s bazičnostima aniona. Kako je prethodno spomenuto, acetatni anion je najbazičniji. Također je, prema mjerenjima izvršenima na spojevima **1**, **2**, i **6**, njegova K_{uk} u usporedbi s ostala dva aniona po iznosu veća.

Usporedbom vrijednosti konstanti određenih prilikom titracije spoja **1** acetatnim anionom u acetonitrilu i u smjesi otapala acetonitril:voda 1:1, vidljivo je da ukupna konstanta opada. Također, potrebno je dodati veći broj ekvivalenata aniona kada je u otopini prisutna voda (stehiometrija u acetonitrilu je 1:1 dok je u smjesi otapala ≈ 1:200). Primjetna je i značajna razlika log(K_{uk}) vrijednosti ovisno o elektronskom utjecaju substituenta na način da se konstanta povećava polazeći od elektron donirajućeg prema elektron izvlačećim supstituentima, odnosno s povećanjem kiselosti gvanidinijevog kationa.

U vodi, titracija spoja **1**·HCl s acetatom nije bila gotova ni nakon dodatka ≈ 600 ekvivalenata aniona. Zbog toga, za ovu kombinaciju, nije mogla biti određena K_{uk}. Voda je, zbog svoje veće polarnosti od acetonitrila, jače vezana na anion te je pretpostavka da se anion teže oslobađa svoje solvatacijske sfere kako bi stupio u reakciju. Na primjeru spoja **2**, također je vidljiv utjecaj vode na smanjenje vrijednosti konstante s povećanjem udjela vode.

Povećanjem udjela vode u otopini, potrebno je dodavanje većeg broja ekvivalenata aniona do završetka titracije (1 ekvivalent za acetonitril kao otapalo, ≈1,1 ekvivalent za smjesu otapala te 3 ekvivalenta za vodu kao otapalo).

Utjecaj vode na spektroskopska svojstva trihidrokloridne soli spoja **7** (Slike D51 i D52 u Dodatku) je gotovo identičan situaciji kod spoja **6**·2HCl te vrijede isti zaključci.

§ 5. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju su pronađeni uspješni sintetski putevi za pripravu novih anionskih senzora temeljenih na gvanidinskoj podjedinici i ispitana je njihova interakcija s anionima.

U sintezi željenih derivata gvanidina, kao međuprodukt korištene su odgovarajuće tiouree te su se u postupku gvanilacije dva postupka pokazala uspješnima. Prvi je korištenje EDCI-a kao desulforirajućeg agensa, a drugi korištenje živina(II) klorida. Iskorištenja sinteza gvanidina su zadovoljavajuća, pri čemu valja istaknuti da ima prostora za optimizaciju postupaka. Svi spojevi, osim spoja **7**, su izolirani u obliku odgovarajućih hidrokloridnih soli, što je potvrđeno ^{1}H-NMR spektrima i UV spektrima.

Ispitivana je interakcija spojeva s pet različitih aniona (acetatni, fluoridni, dihidrogenfosfatni, nitratni i perkloratni anion) te je zaključeno da ne dolazi do interakcije derivata gvanidina s nitratnim i perkloratnim anionom u acetonitrilu. Ovo je pripisano niskoj bazičnosti navedenih aniona.[50] Prilikom titracija acetonitrilnih otopina gvanidinijevih soli s anionima dolazi do promjene UV spektra. Opis mogućih interakcija između gvanidinijevog kationa i aniona, koje mogu uzorkovati promjenu spektra, prikazan je jednadžbama 5-8, te je ukupna konstanta (K_{uk}) dana kao produkt konstanti (K) za svaki opisani proces. Određivanjem ukupne konstante iz promjena UV spektra prilikom titracije ustanovljeno je da je konstanta veća što je bazičnost aniona veća i što je gvanidinijev kation kiseliji. Titracijom derivata gvanidina s anionima u smjesi otapala acetonitril-voda = 1:1 pokazano je da je ukupna konstanta veća što je gvanidijev kation kiseliji. Iz navedena tri argumenta, proizašla iz eksperimenta, moguće je ustvrditi kako je proces koji uključuje deprotonaciju gvanidinijevog kationa onaj koji najviše doprinosi ukupnoj konstanti. Neočekivana promjena UV spektra u acetonitrilu spoja **2** s dodatkom suviška acetatnog aniona zahtijevala je dodatna istraživanja te je stoga računski simuliran spektar spoja **2** u kompleksu s acetatnim anionom. Uočeno je kvalitativno slaganje eksperimentalnog i računskog UV spektra iz čega proizlazi zaključak da u suvišku navedenog aniona dolazi do stvaranja kompleksa, što nije bilo uočeno kod ostalih primjera titracija.

Ispitivanje utjecaja vode na sustav anion-gvanidinijev kation je pokazalo da voda otežava interakciju, što je moguće pripisati tome da voda bolje solvatira anione te se oni teže oslobađaju svoje solvatacijske sfere. Povećanje udjela vodi u otopini, ima sličan utjecaj na promjenu UV spektra ispitivanih spojeva, kao i postupno dodavanje alikvota otopine aniona. Navedene

promjene spektara ukazuju na promjenu ravnoteže protonirana/neutralna forma kao posljedicu približavanja vrijednosti pK_a ispitivanih spojeva s pK_a vode u smjesi.

§ 6. LITERATURNI IZVORI

1. R. G. S. Berlinck, S. Romminger, *Nat. Prod. Rep.* **33** (2016) 456-490.
2. F. Saczewski, L. Balewski, *Expert Op. Ther. Patents* **19** (2009) 1417-1448.
3. P. Selig, *Synthesis* **45** (2013) 0703-0718.
4. X. Fu, C-H. Tan, *Chem. Commun*. **47** (2011) 8210-8222.
5. K. A. Schug, W. Lindner, *Chem. Rev*. **105** (2005) 67-113.
6. M. D. Best, S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **240** (2003) 3-15.
7. T.-C. Lin, C.-C. Lai, S.-H. Chiu, *Org. Lett.* **11** (2009) 613-616.
8. K. A. Schung, W. Linder, *Chem. Rev.* **105** (2005) 67-113.
9. S. J. Angyal, W. K. Warburton, *J. Chem. Soc.* (1951) 2492-2494.
10. S. L. Tobey, B. D. Jones, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 4026-4027.
11. P. S. Nagle, A. Kahvedžić, T. McCabe, I. Rozas, *Struct. Chem.* **23** (2012) 315-323.
12. K. T. Leffek, P. Pruszynski, K. Thanapaalasingham, *Can. J. Chem.* **67** (1989) 590-595.
13. W. Kim, S. K. Sahoo, G.-D. Kim, H.-J. Choi, *RSC Adv.* **6** (2016) 7872-7878.
14. D. Jimenez, R. Nartinez-Manez, F. Sancenon, J. Soto, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 2823-2825.
15. V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabrizzi, L. Mosca, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 6345-6355.
16. H. Xie, S. Yi, X. Yang, S. Wu, *New. J. Chem.* **23** (1999) 1105-1110.
17. L. S. Evans, P. A. Gale, M. E. Light, R. Quesada, *Chem. Commun.* **9** (2006) 965-967.
18. P. J. Bailey, S. Pace, *Coord. Chem. Rev.* **214** (2001) 91-141.
19. I. Antol, Z. Glasovac, D. Margetić, R. Crespo-Otero, M. Barbatti, *J. Phys. Chem. A* **120** (2016) 7088-7100.
20. C. Schmuck, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3053-3067.
21. A. Strecker, *Liebigs Ann*. **118** (1861) 151-177.
22. T. Yamada, X. Liu, U. Englert, H. Yamane, R. Dronskowski, *Chem. Eur. J.* **15** (2009) 5651-5655.
23. P. K. Sawinski, M. Meven, U. Englert, R. Dronskowski, *Cryst. Growth Des.* **13** (2013) 1730-1735.
24. D. J. Haas, D. R. Haaris, H. H. Millis, *Acta Cryst.* **19** (1965) 676-679.

25. M. Grottel, A. Kozak, A. E. Koziol, Z. Pajak, *J. Phys.: Condeds. Matter* **1** (1989) 7069-7083.
26. V. Videnova-Adrabinska, E. Obara, T. Lis, *New J. Chem.* **31** (2007) 287-295.
27. M. Szafranski, *J. Phys. Chem. B* **115** (2001) 8755-8762.
28. G. Bouchoux, M. Eckert-Maksić, *Mass Spec. Rev.* (2016) 1-32.
29. C. Alonso-Moreno, A. Antinolo, F. Carrillo-Hermosilla, A. Otero, *Chem. Soc. Rev*. **43** (2014) 3406-3425.
30. S. Cunha, M. T. Rodrigues, Jr., *Tetrahedron Lett*. **47** (2006) 6955-6956.
31. A. Katritzky, B. V. Rogovoy, *ARKIVOC*, **2005** (2005) 49-87.
32. Y. F. Yong, J. A. Kowalski, M. A. Lipton, *J. Org. Chem*. **62** (1997) 1540-1542.
33. T. Shinada, T. Umezawa, T. Ando, H. Kozuma, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 1945-1947.
34. J. Zhang, Y. Shi, P. Stein, K. Atwal, C. Li, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 57-59.
35. S. Cunha, M. B. Costa, H. B. Napolitano, C. Lariucci, I. Vencato, *Tetrahedron Lett.* **57** (2001) 1671-1675.
36. C. Levallet, J. Lerpiniere, S. Y. Ko, *Tetrahedron Lett.* **53** (1997) 5291-5304.
37. H. Esteves, A. de Fatima, R. de P. castro, J. R. Sabino, F. Macedo Jr., T. O. Brito, *Tetrahedron Lett.* **56** (2015) 6872-6874.
38. E. Wexselblatt, J. D. Esko, Y. Tor, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 6766-6774.
39. S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 14807-14815.
40. P. E. Mason, G. W. Neilson, C. E. Dempsey, A. C. Barnes, J. M. Cruickshank, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **100** (2003) 4557-4561.
41. F. Otón, A. Tárrage, P. Molina, *Org. Lett.* **8** (2006) 2107-2110.
42. R. L. Frank, P. V. Smith, *Org. Synth.* **28** (1948) 89.
43. P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **43** (1996) 1739-175.
44. Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D.

Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

45. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
46. A.D. Becke, *J.Chem.Phys*. **98** (1993) 5648-5652.
47. C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785-789.
48. S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys*. **58** (1980) 1200-1211.
49. P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *J.Phys.Chem*. **98** (1994) 11623-11627.
50. C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **110** (1999) 6158-6169.
51. T. Yanai, D. Tew, and N. Handy, *Chem. Phys. Lett.*, **393** (2004) 51-57.
52. A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 6378-6396.
53. GaussView, Version 5, R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *Semichem Inc*., Shawnee Mission KS, 2009.
54. Z. Glasovac, M. Eckret-Maksić, Z. B. Maksić, *New J. Chem.* **33** (2009) 588-597.
55. J. R. Pliego Jr., *Chem. Phys. Lett.* **367** (2003) 145-149.
56. K. S. Alongi, G. C. Shields, *Comput. Chem.* **6** (2010) 113-138.
57. J. Ho, M. L. Coote, *Theor. Chem. Acc.* **125** (2010) 3-21.
58. J. Clayden, N. Greeves, S. Wareen, *Organic Chemistry*, 2. izd., Oxford university press Inc., New York 2012.
59. J. T. Muckerman, J. H. Skone, M. Ning, Y. Wasada-Tsutsui, *Biochi. et Biophys. Acta* **1827** (2013) 882-891.

60. M.-F- Pouët, E. Baures, S. Vaillant, O. Thomas, *Appl. Spectr.* **58** (2004) 486-490.

§ 7. DODATAK

Slika D1. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **1**

Slika D2. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **1**

Slika D3. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **2**

Slika D4. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli **2**

Slika D5. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **3**

Slika D6. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **3**

Slika D7. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **4**

Slika D8. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **4**

Slika D9. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **5**

Slika D10. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **5**

Slika D11. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **6**

Slika D12. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **6**

Slika D13. ^{1}H-NMR spektar spoja **7**

Slika D14. ^{13}C NMR spektar spoja **7**

Slika D15. IR spektar hidrokloridne soli spoja **1**

Slika D16. IR spektar hidrokloridne soli spoja **2**

Slika D17. IR spektar hidrokloridne soli spoja **3**

Slika 218. IR spektar hidrokloridne soli spoja **4**

Slika D19. IR spektar hidrokloridne soli spoja **5**

Slika D20. IR spektar hidrokloridne soli spoja **6**

Slika D21. IR spektar spoja **7**

Slika D22. UV spektar titracije spoja **1**H^+ s DHP^-, strelice označavaju smjer promjene

Slika D23. Titracija spoja **1**H^+ s TBADHP, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona

Slika D24. UV spektar titracije spoja **1**H^+ titriran s F^-, strelice označavaju smjer promjene

Slika D25. Titracija spoja **1**H^+ s TBADF, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona

Slika D26. UV spektar titracije **1**H^+ s AcO^- u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene

Slika D27. Titracija **1**H^+ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona
Slika D28. UV spektar tirtacije **1**H^+ s AcO^- u vodi, strelice označavaju smjer promjene
Slika D29. Titracija **1**H^+ s TBAAcO u vodi, ovisnost apsorbancije za zadanu valnu duljinu o dodanom broju ekvivalenata aniona

Slika D30. UV spektar titracije spoja **2**H^+ s AcO^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene

Slika D31. Titracija spoja **2**H^+ s TBAAcO u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona

Slika D32. UV spektar titracije **2**H^+ s AcO^- u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene

Slika D33. Titracija **2**H^+ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona

Slika D34. UV spektar titracije **2**H^+ s AcO^- u vodi, strelice označavaju smjer promjene
Slika D35. Titracija **2**H^+ s TBAAcO u vodi, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona
Slika D36. UV spektar titracije spoja **2**H^+ s DHP^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene

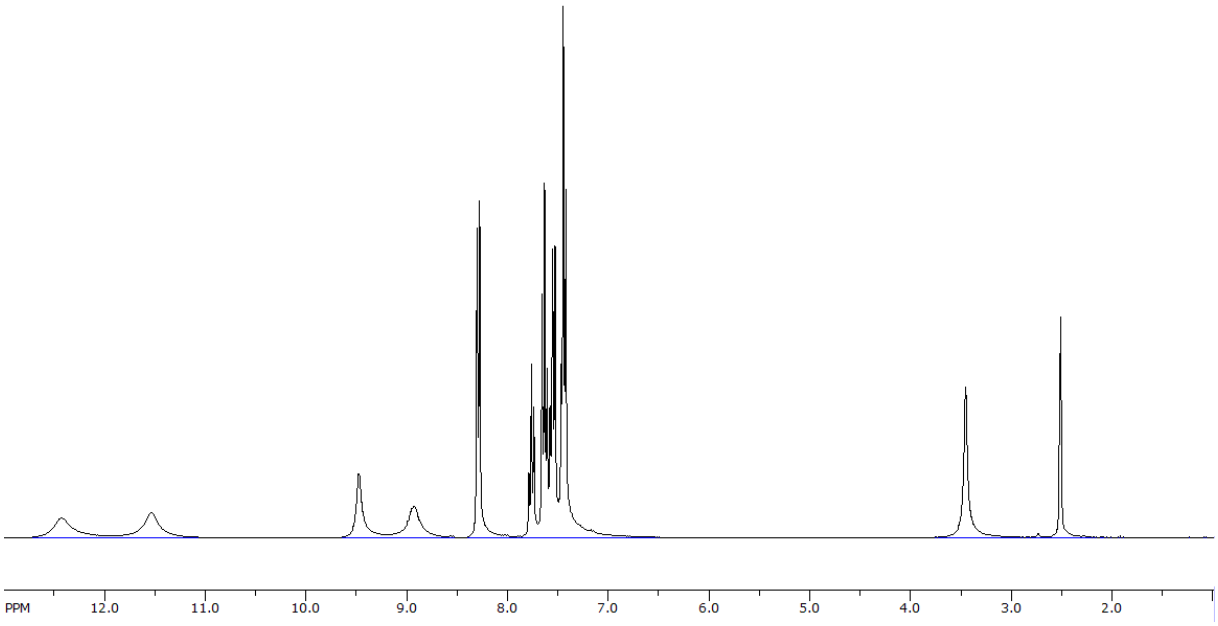
Slika D37. Titracija spoja **2**H^+ s TBADHP u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona

Slika D38. UV spektar titracije spoja **2**H^+ s F^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene

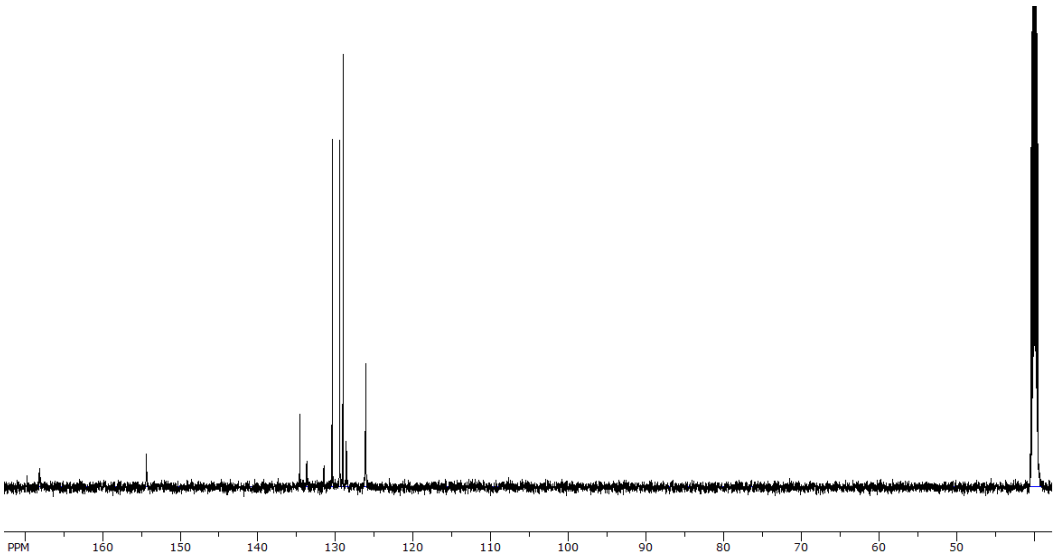
Slika D39. Titracija spoja **2**H^+ s TBAF u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona

Slika D40. UV spektar titracije **6**H_2^{2+} s AcO^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene
Slika D41. Titracija **6**H_2^{2+} s TBAAcO u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona
Slika D42. UV spektar titracije **6**H_2^{2+} s DHP^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene

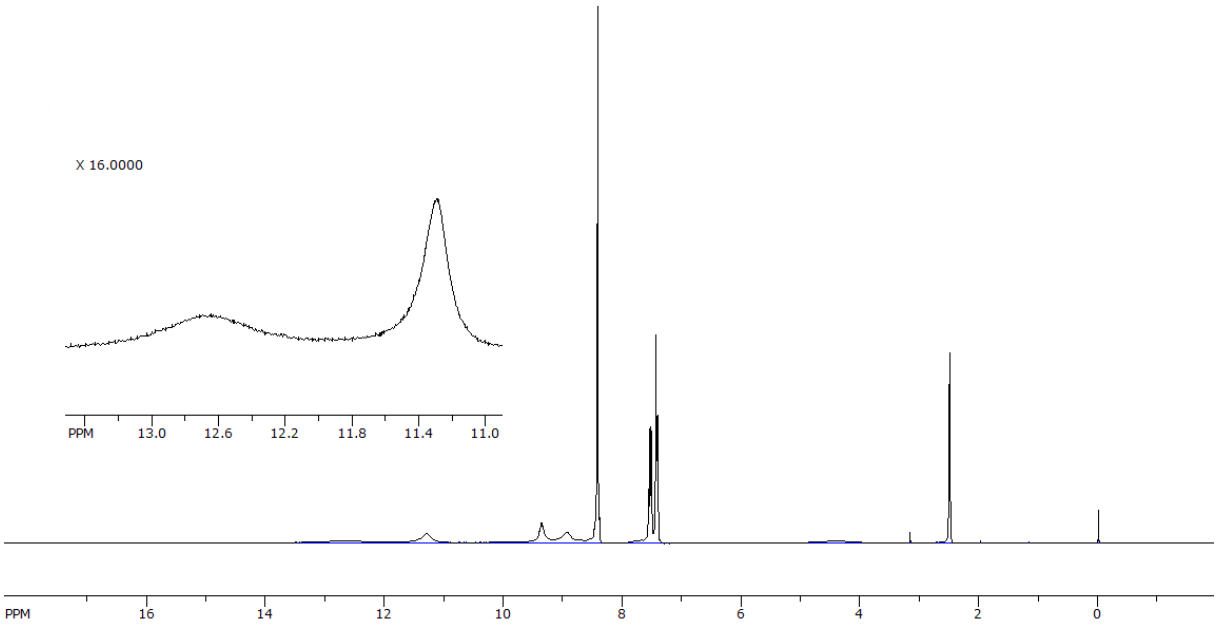
Slika D43. Titracija **6**H_2^{2+} s TBADHP u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona
Slika D44. UV spektar titracije **6**H_2^{2+} s F^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene
Slika D45. Titracija **6**H_2^{2+} s TBAF u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona
Slika D46. Ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o udjelu vode u acetonitrilnoj otopini **6**H_2^{2+}
Tablica D1. Osnovne karakteristike UV/Vis spektara benzoilgvanidinijevih soli **1**xHCl, **4**xHCl i **6**x2HCl te njihovih deprotoniranih formi uslijed interakcije s anionima
Slika D47. UV spektar titracije spoja **3**H^+ s AcO^- u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene
Slika D48. Titracija spoja **3**H^+ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona
Slika D49. UV spektar titracije spoja **4**H^+ s AcO^- u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene
Slika D50. Titracija spoja **4**H^+ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona
Slika D51. UV spektar acetonitrilne otopine spoja **7** s različitim udjelima vode
Slika D52. Usporedni prikaz UV spektara otopine hidrokloridne soli spoja **7** u acetonitrilu pri 0% udjela vode (siva linija) i 40% vode (žuta linija), otopina neutralnog spoja **7** (plava linija) i otopina protoniranog spoja **7** (crvena linija)
Slika D53. UV spektar titracije spoja **7** s trifluormetansulfonskom kiselinom, strelice označavaju smjer promjene
Slika D54. Titracija spoja **7** s trifluormetansulfonskom kiselinom, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o broju dodanih ekvivalenata kiseline
Slika D55. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **1**
Slika D56. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **2**
Slika D57. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **6**
Slika D58. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **7**



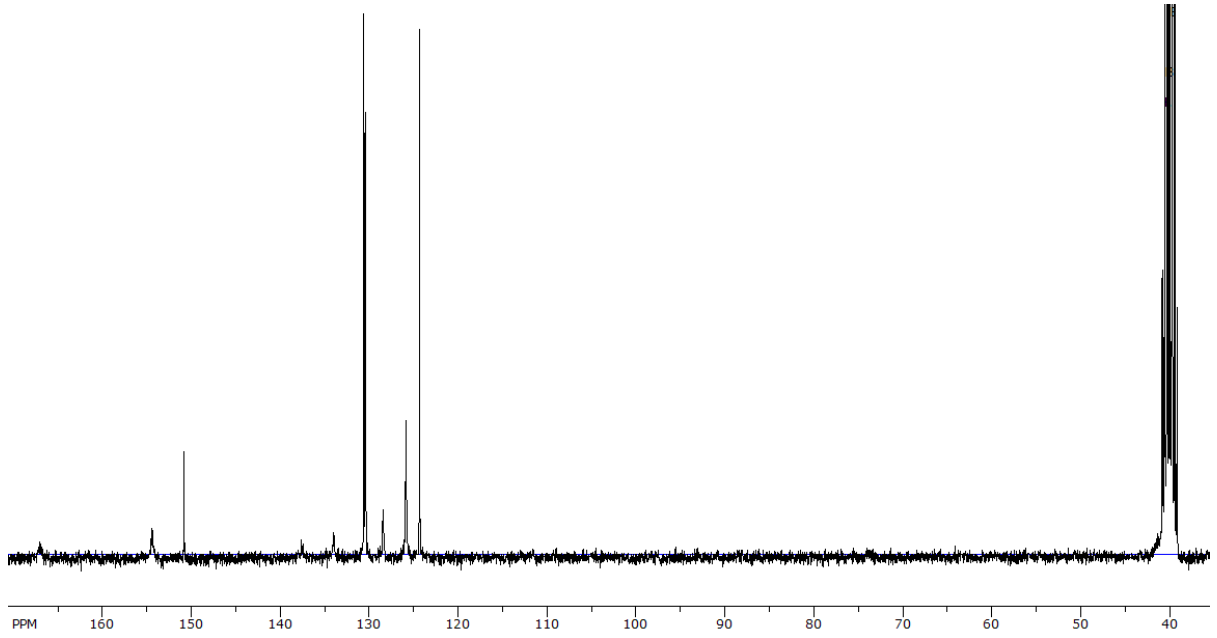
Slika D1. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **1**



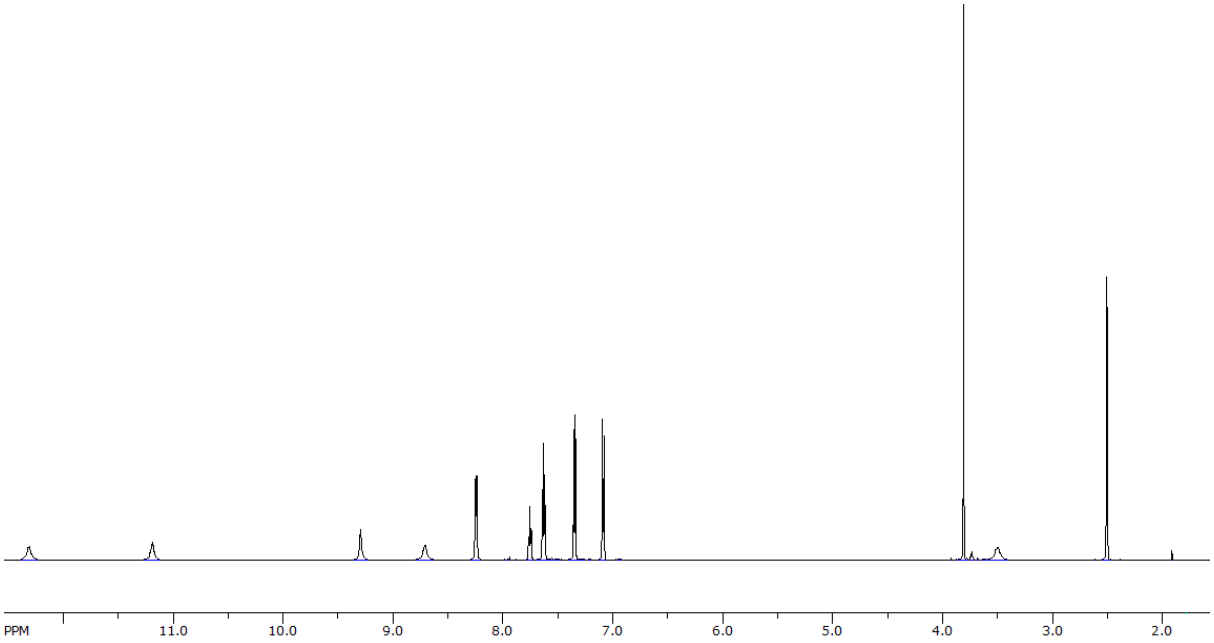
Slika D2. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **1**



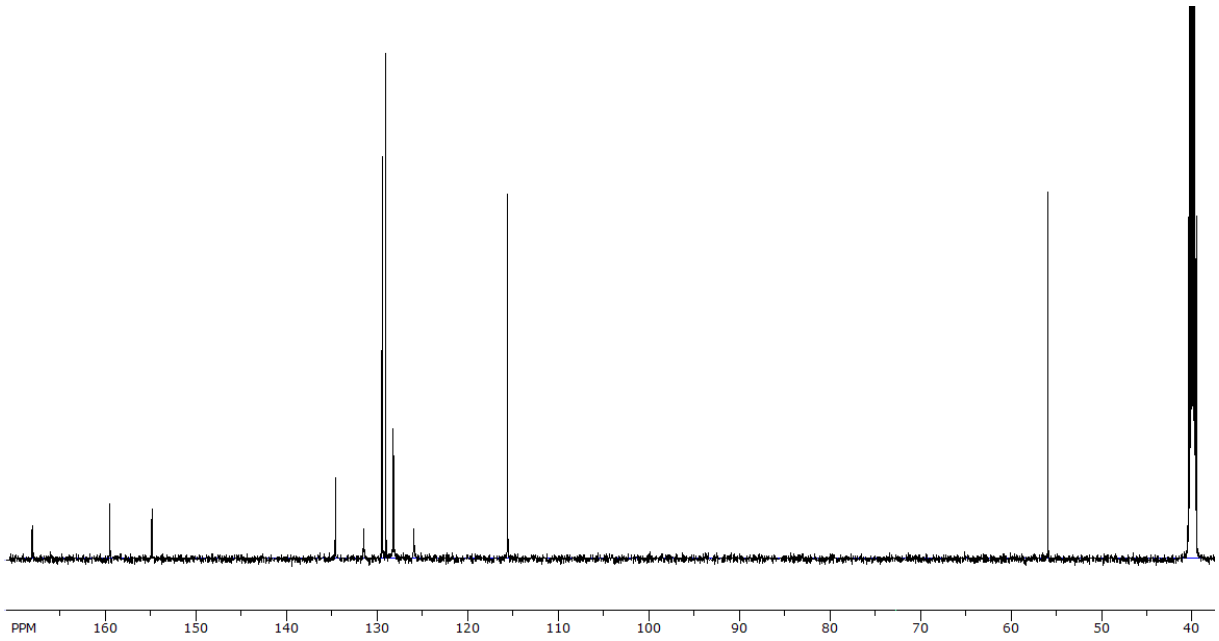
Slika D3. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **2**



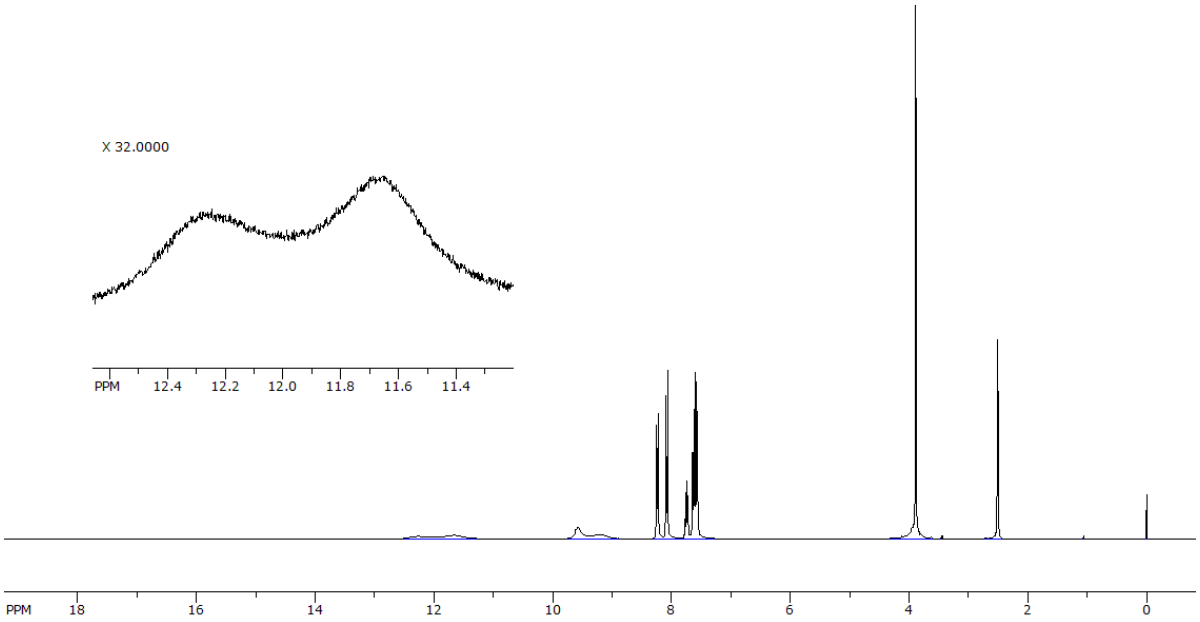
Slika D4. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **2**



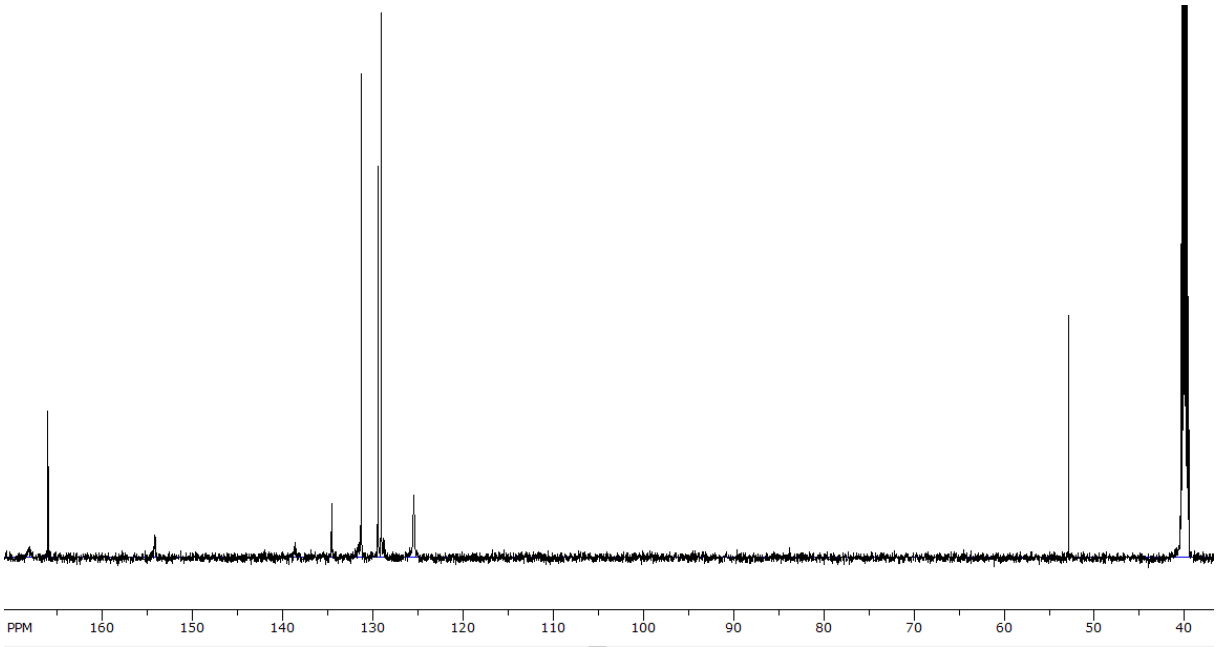
Slika D5. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **3**



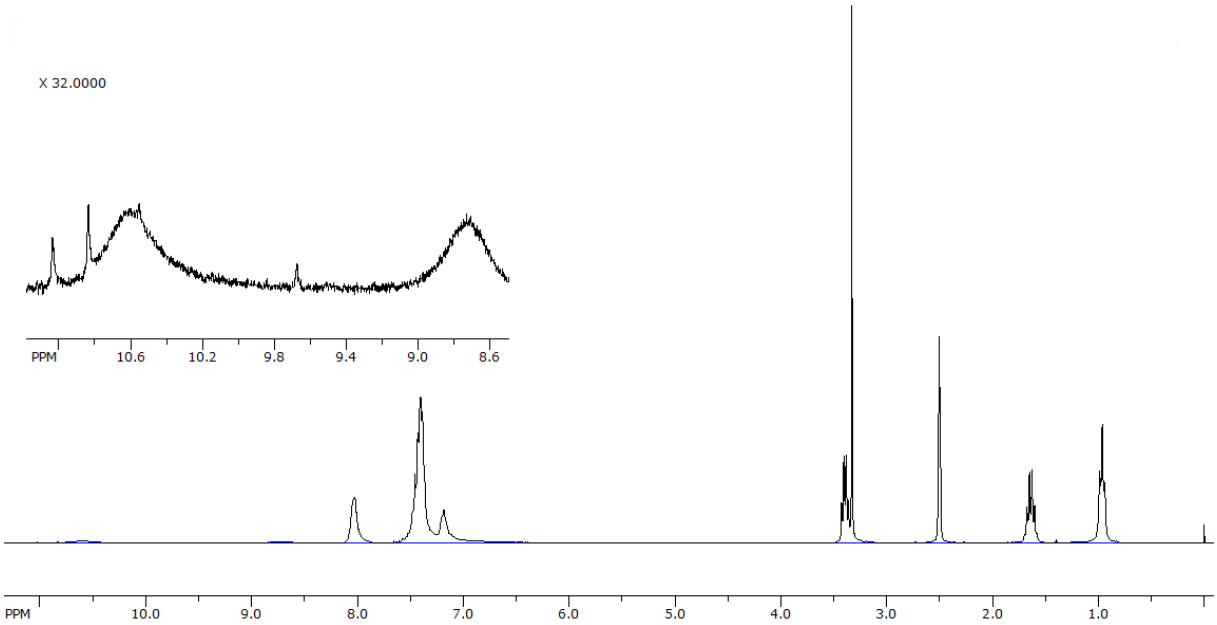
Slika D6. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **3**



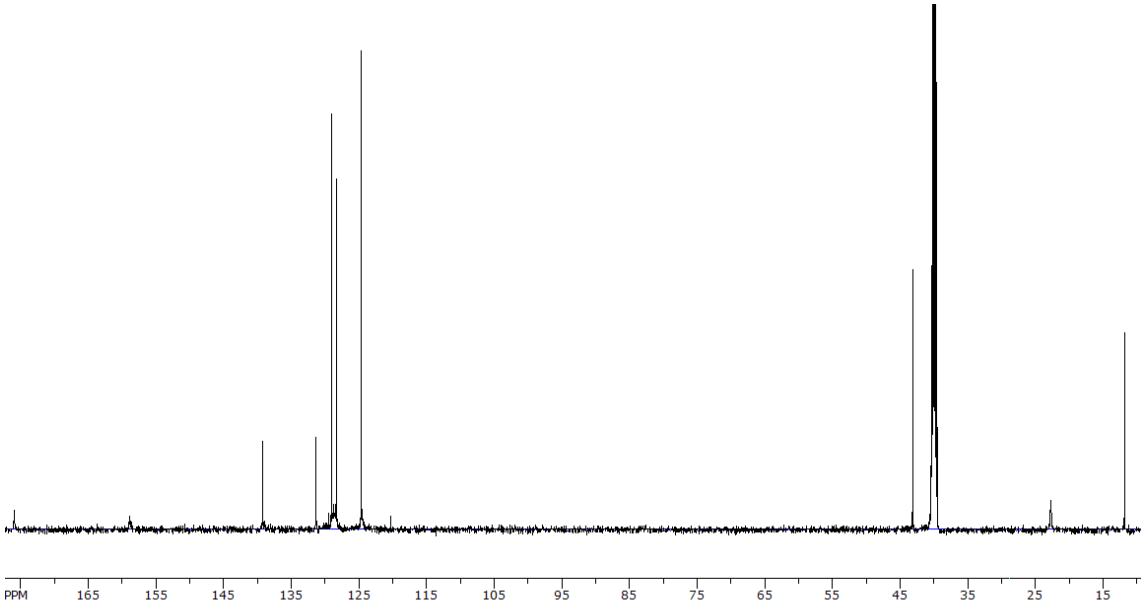
Slika D7. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **4**



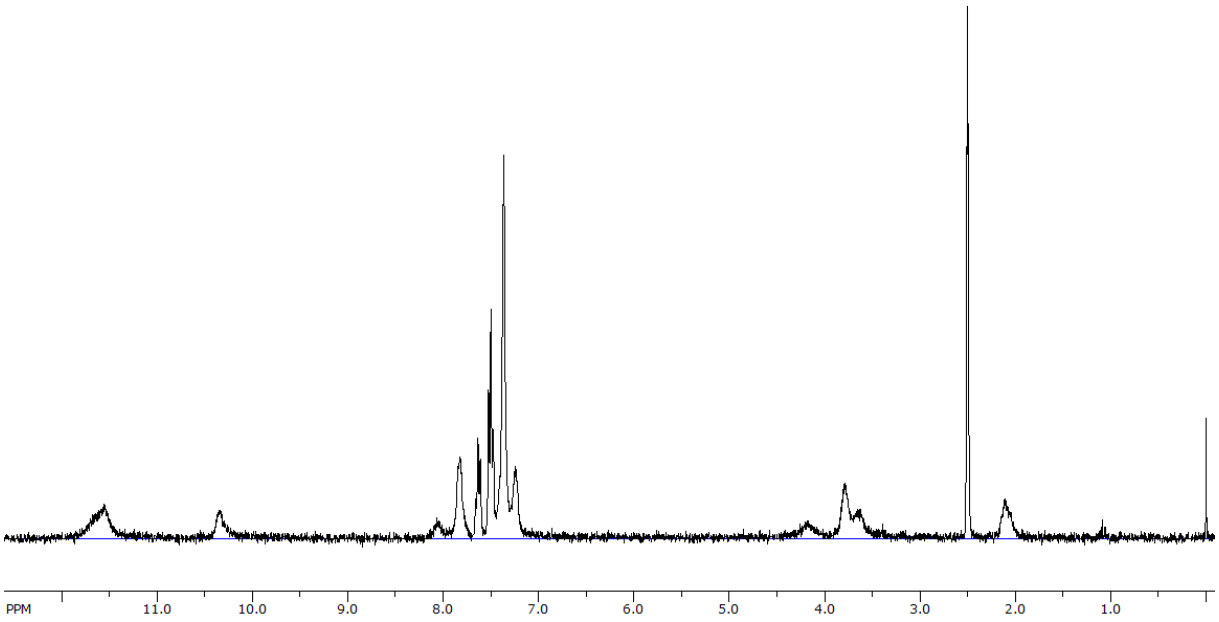
Slika D8. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **4**



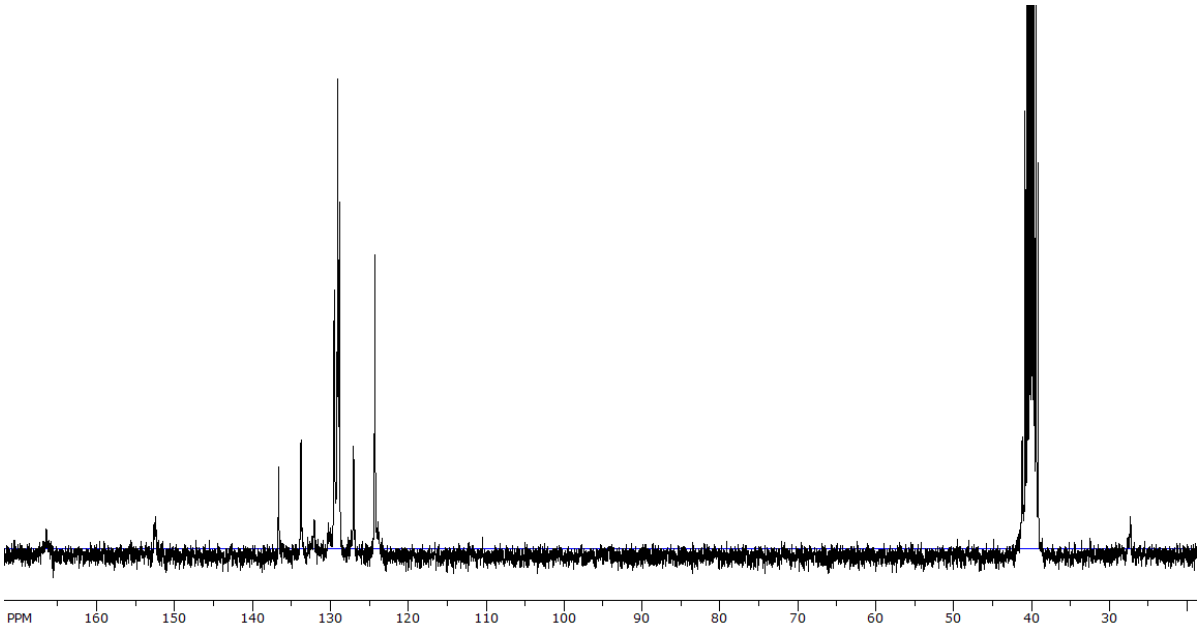
Slika D9. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **5**



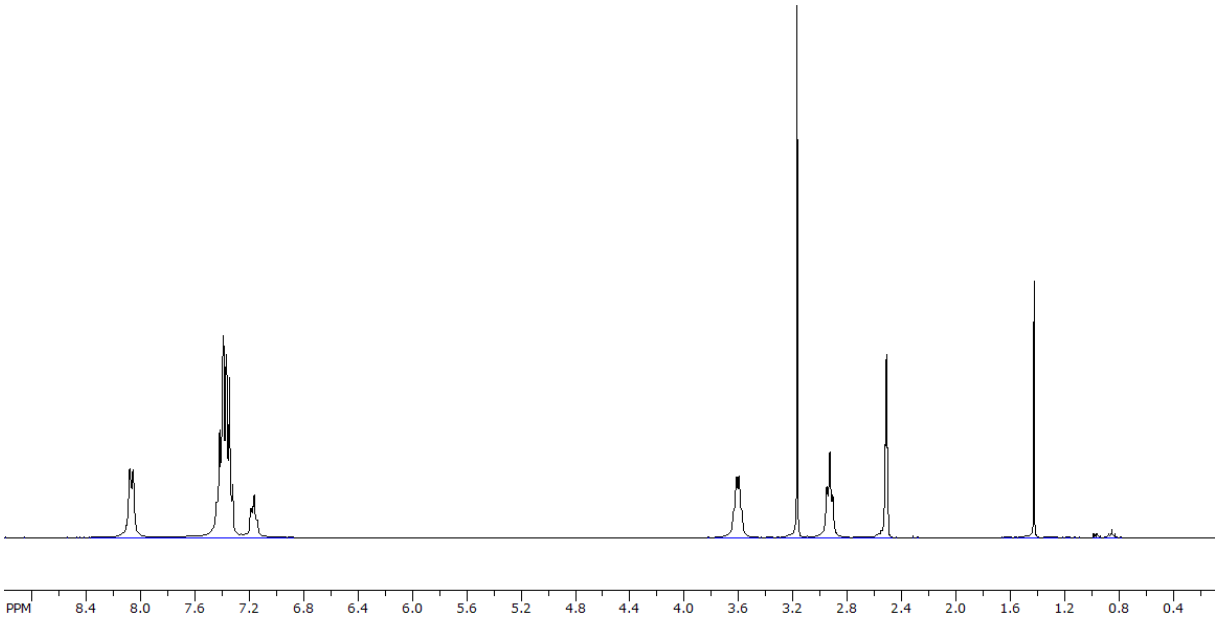
Slika D10. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **5**



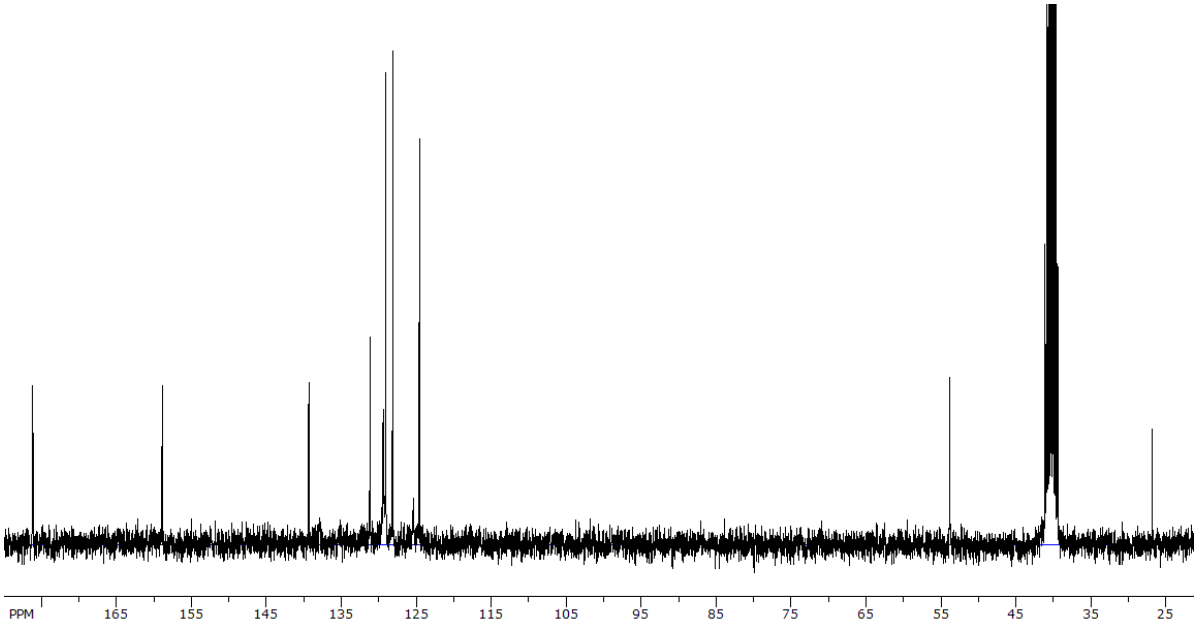
Slika D11. ^{1}H-NMR spektar hidrokloridne soli spoja **6**



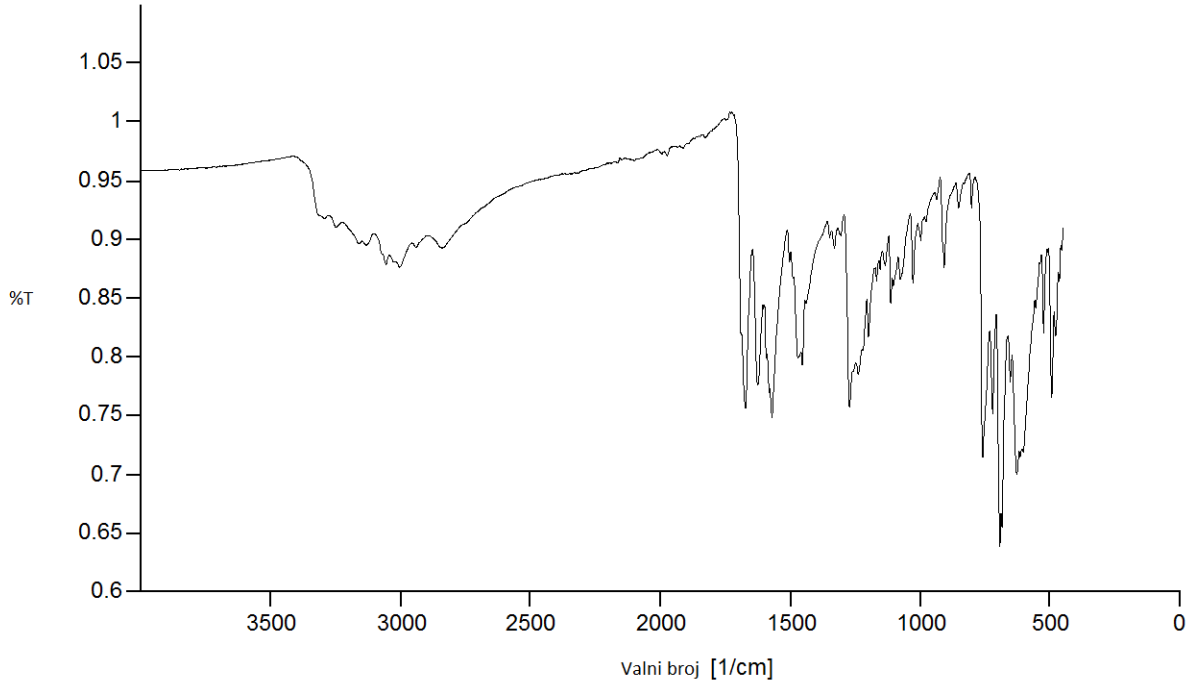
Slika D12. ^{13}C NMR spektar hidrokloridne soli spoja **6**



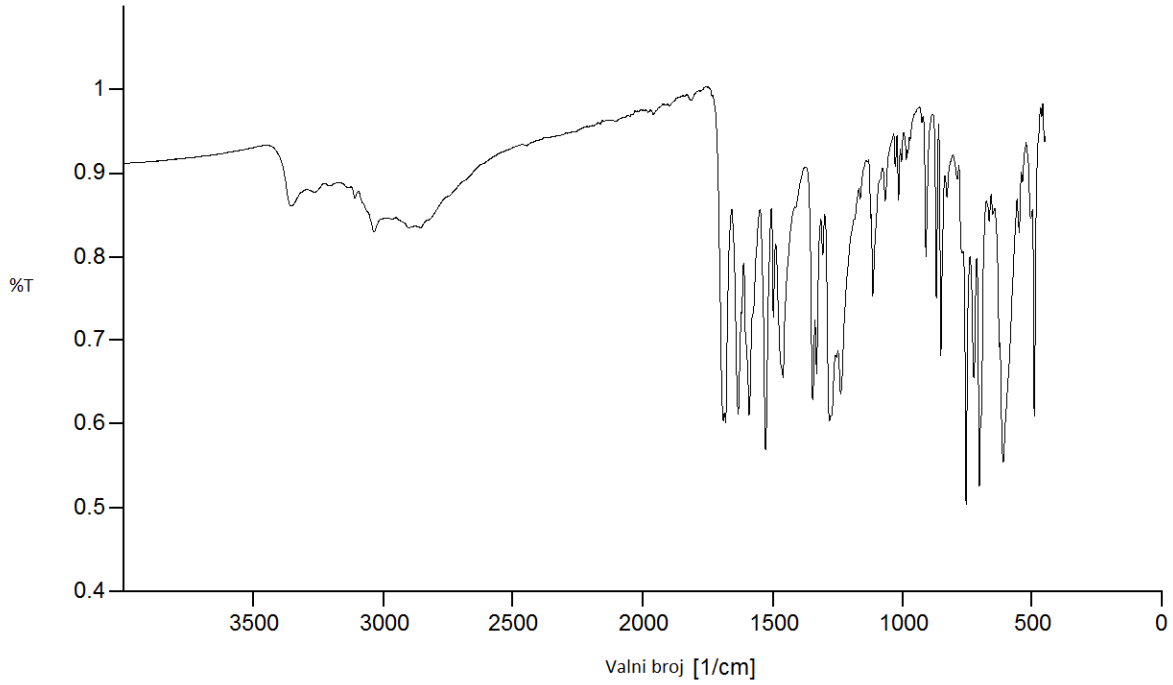
Slika D13. ^{1}H-NMR spektar spoja **7**



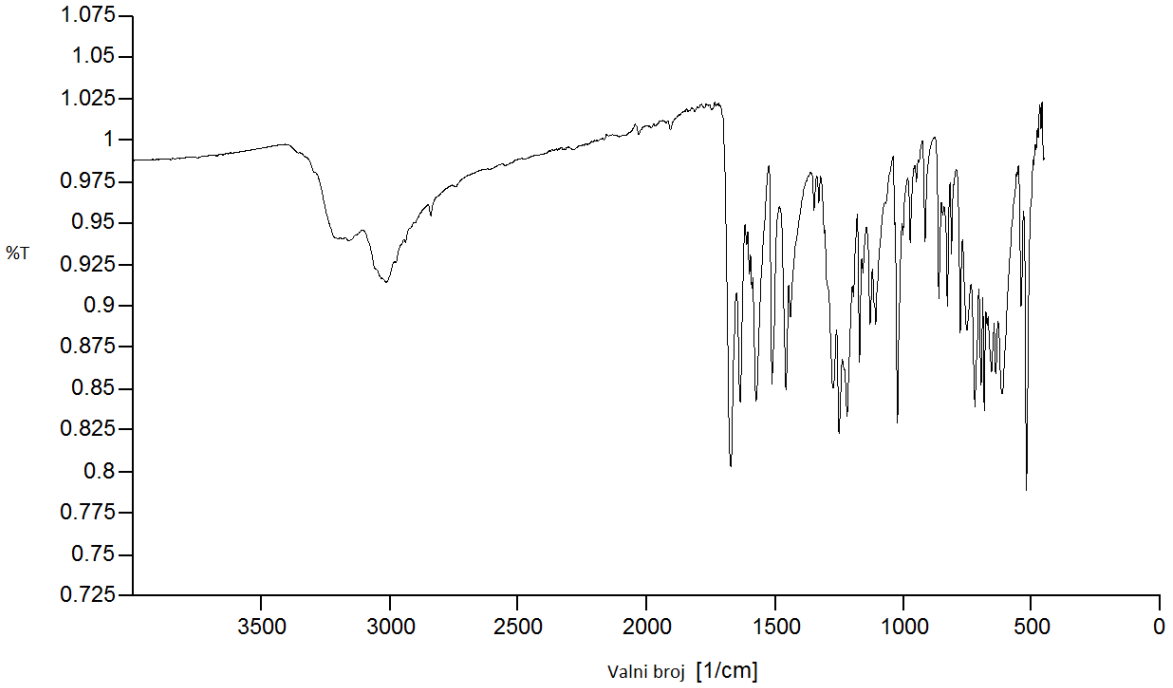
Slika D14. ^{13}C NMR spektar spoja **7**



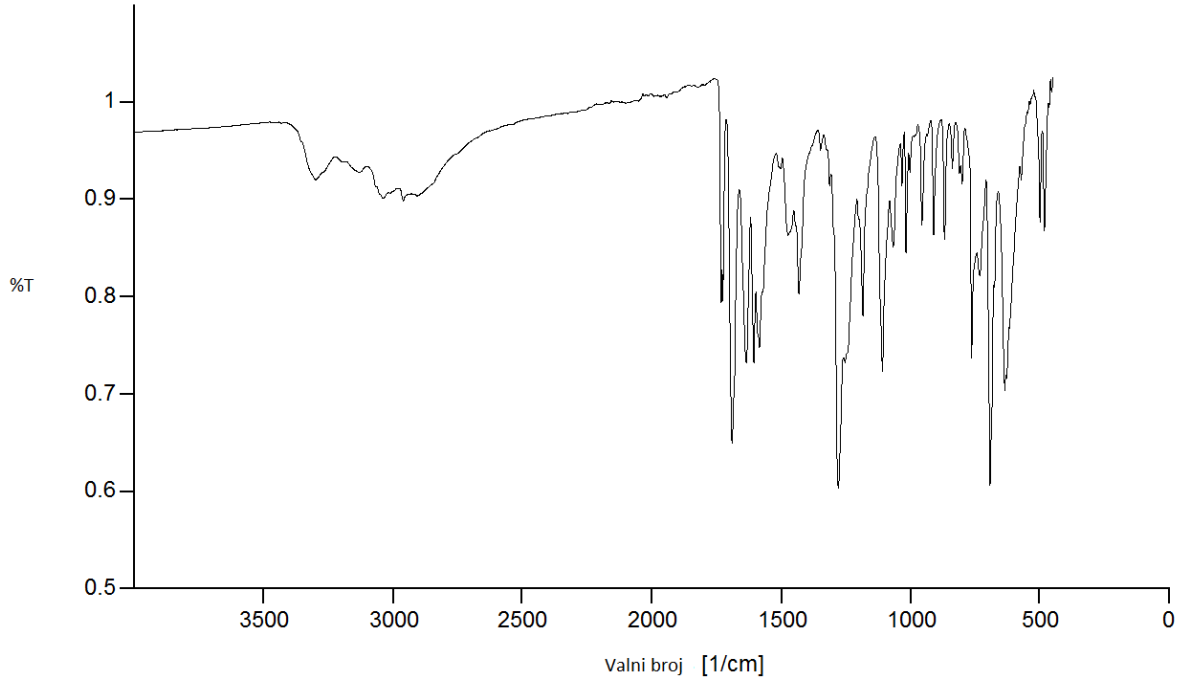
Slika D15. IR spektar hidrokloridne soli spoja **1**



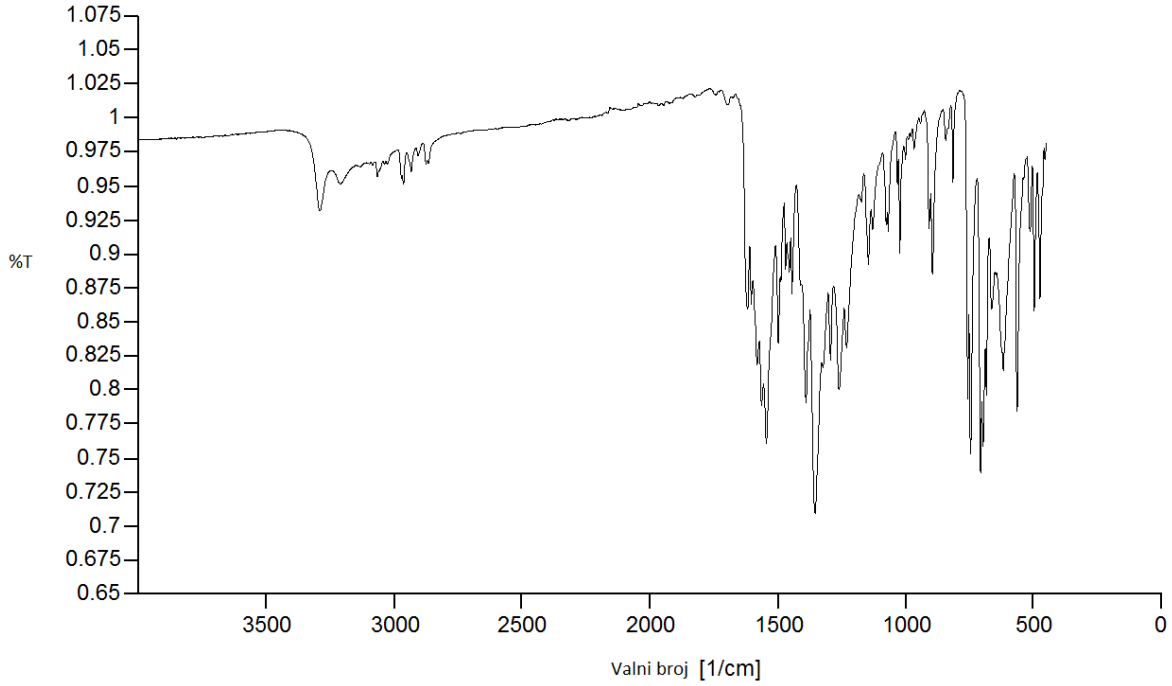
Slika D16. IR spektar hidrokloridne soli spoja **2**



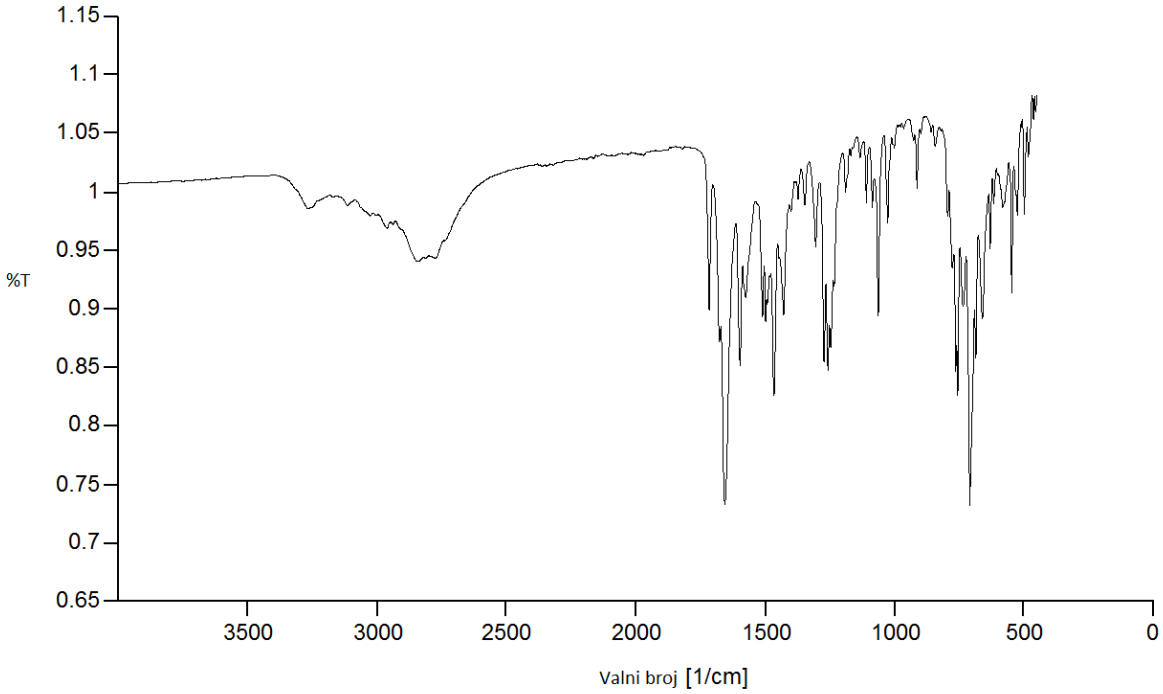
Slika D17. IR spektar hidrokloridne soli spoja **3**



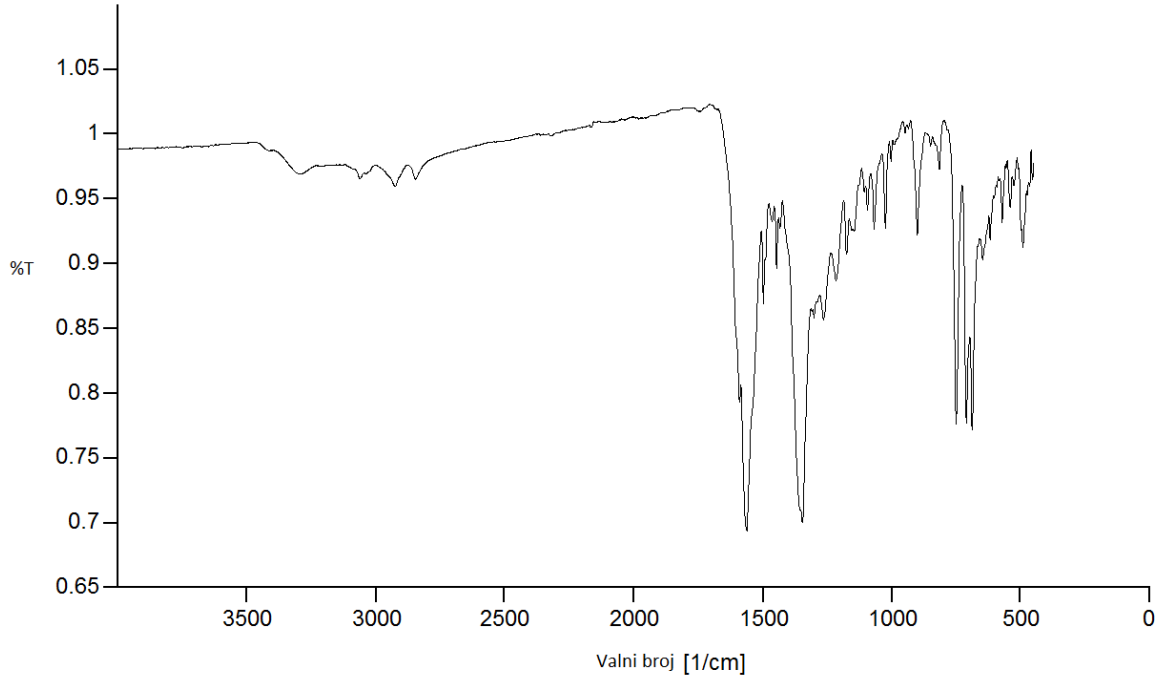
Slika 318. IR spektar hidrokloridne soli spoja **4**



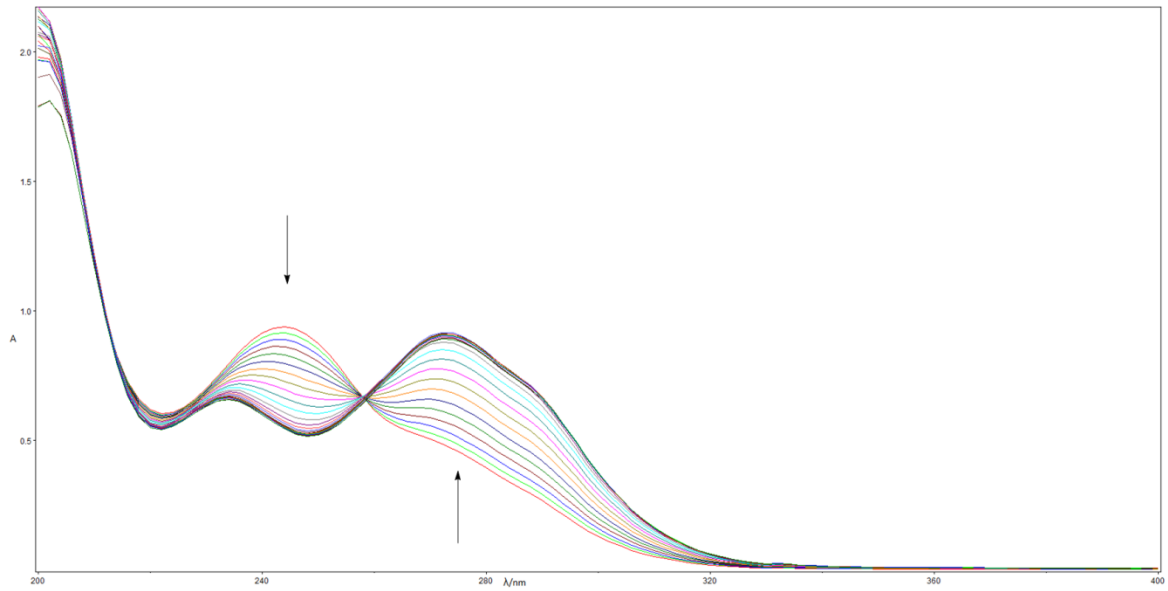
Slika D19. IR spektar hidrokloridne soli spoja **5**



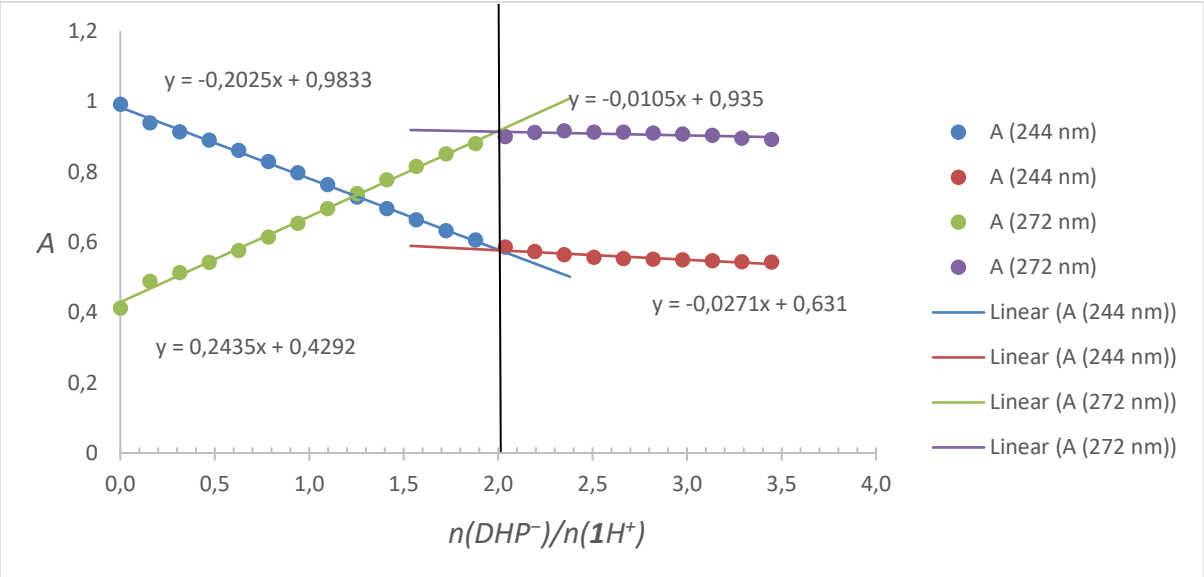
Slika D20. IR spektar hidrokloridne soli spoja **6**



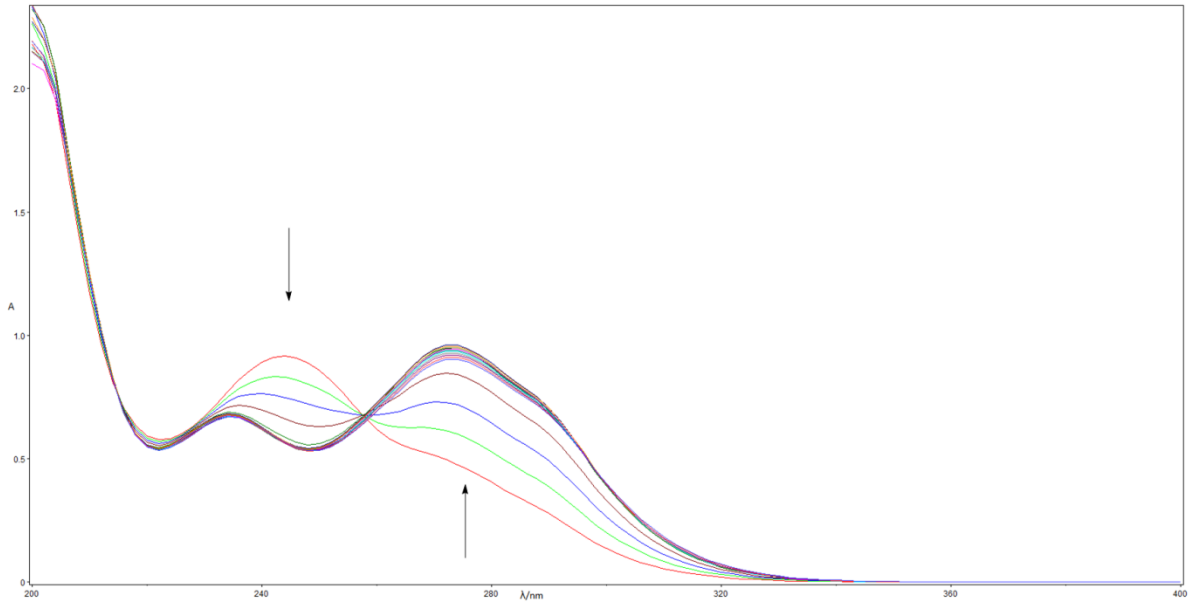
Slika D21. IR spektar spoja **7**



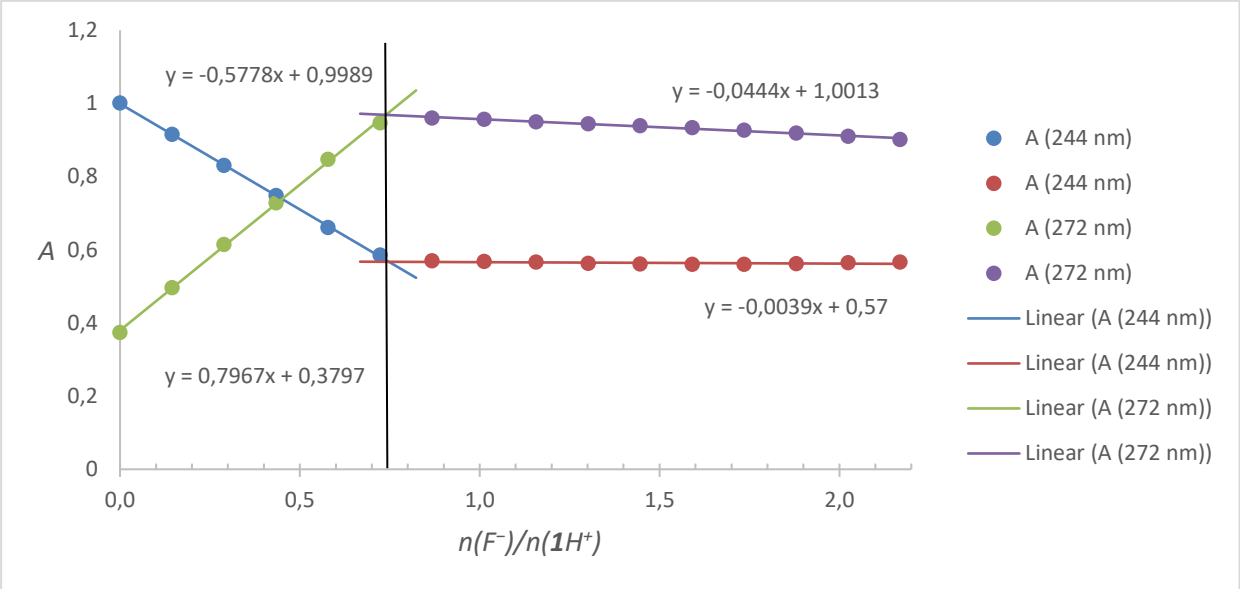
Slika D22. UV spektar titracije spoja **1**H^+ s DHP^-, strelice označavaju smjer promjene



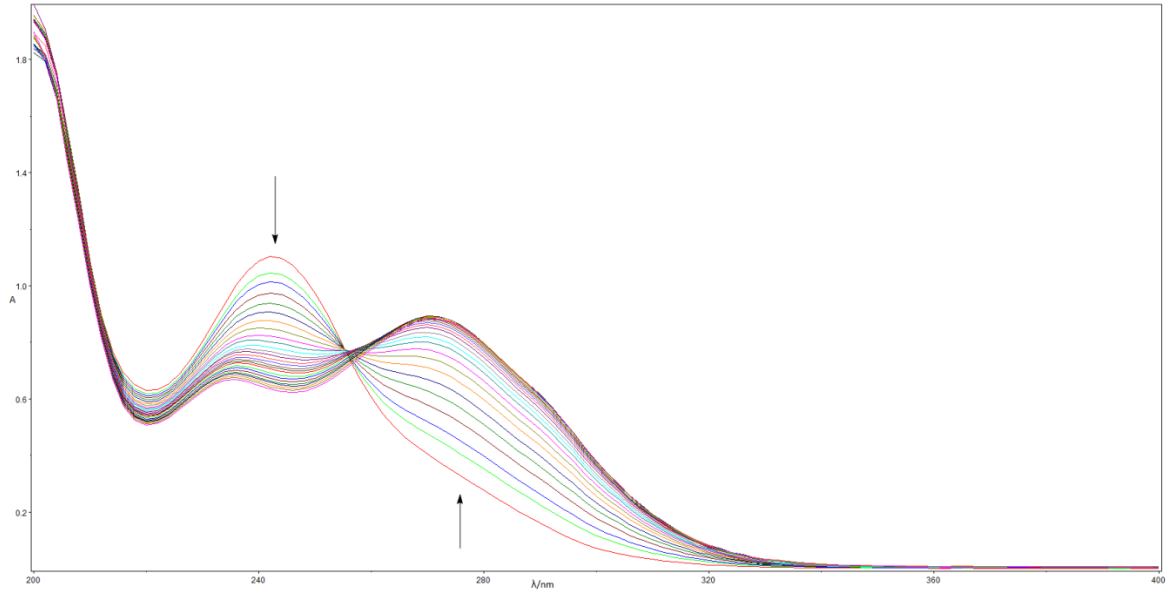
Slika D23. Titracija spoja **1**H$^+$ s TBADHP, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



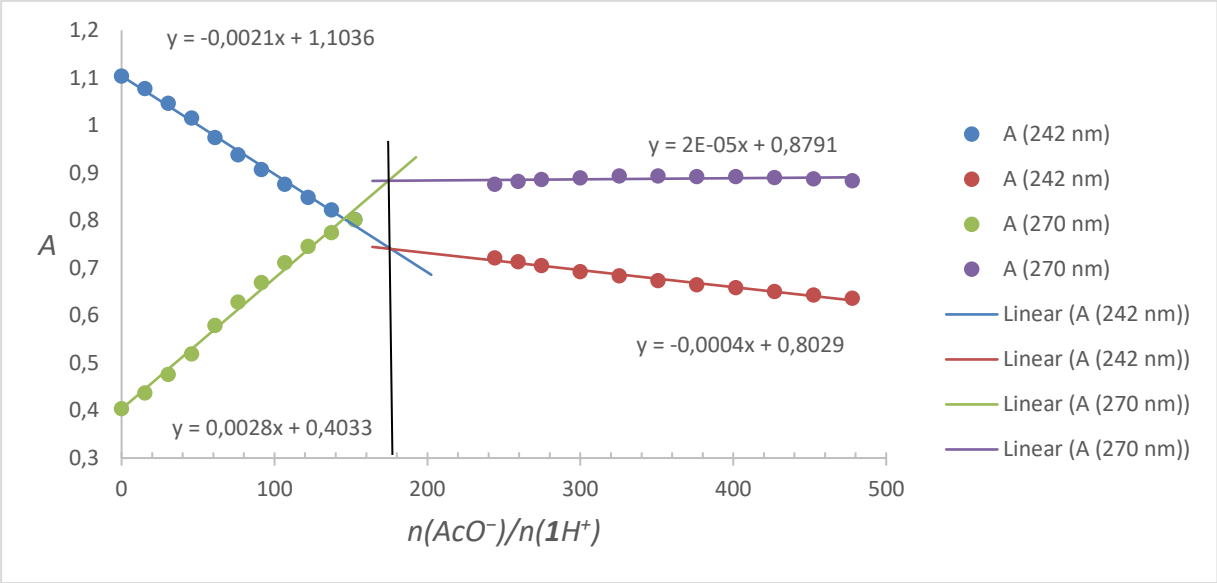
Slika D24. UV spektar titracije spoja **1**H$^+$ titriran s F$^-$, strelice označavaju smjer promjene



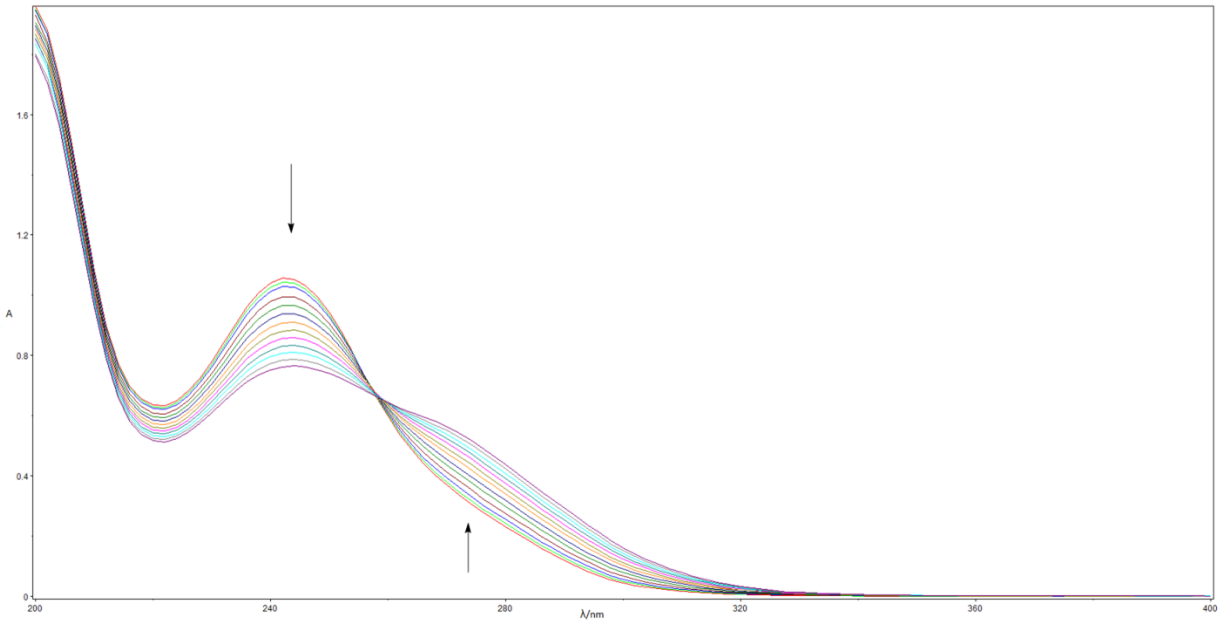
Slika D25. Titracija spoja **1**H$^+$ s TBADF, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



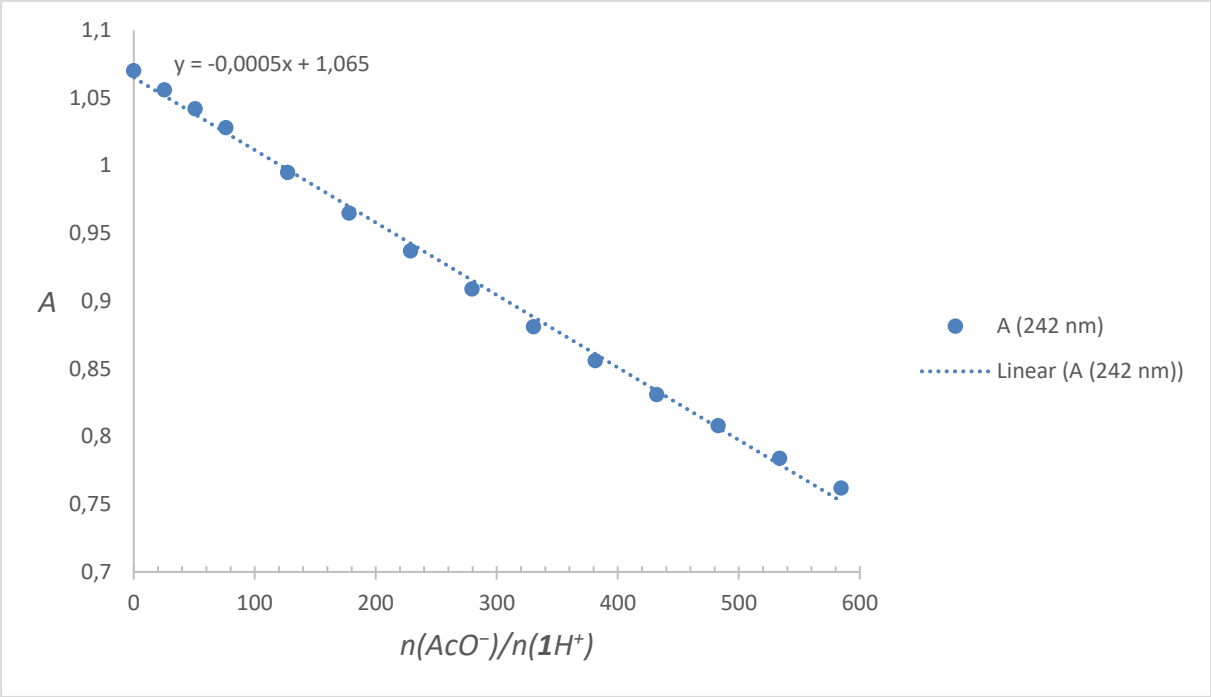
Slika D26. UV spektar titracije **1**H$^+$ s AcO$^-$ u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene



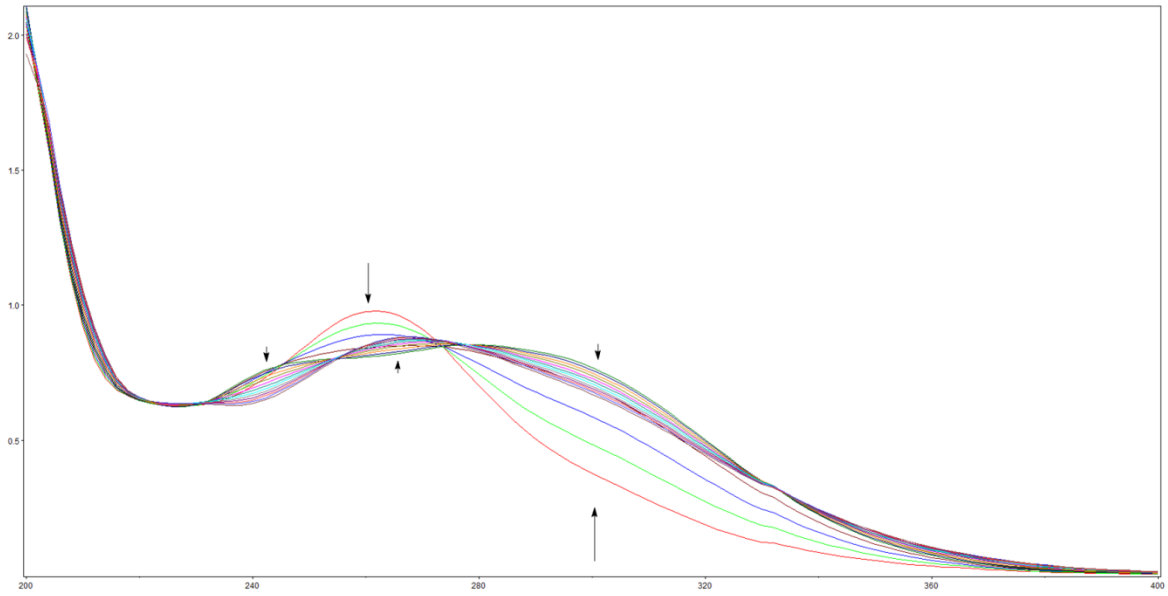
Slika D27. Titracija $\mathbf{1}H^+$ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



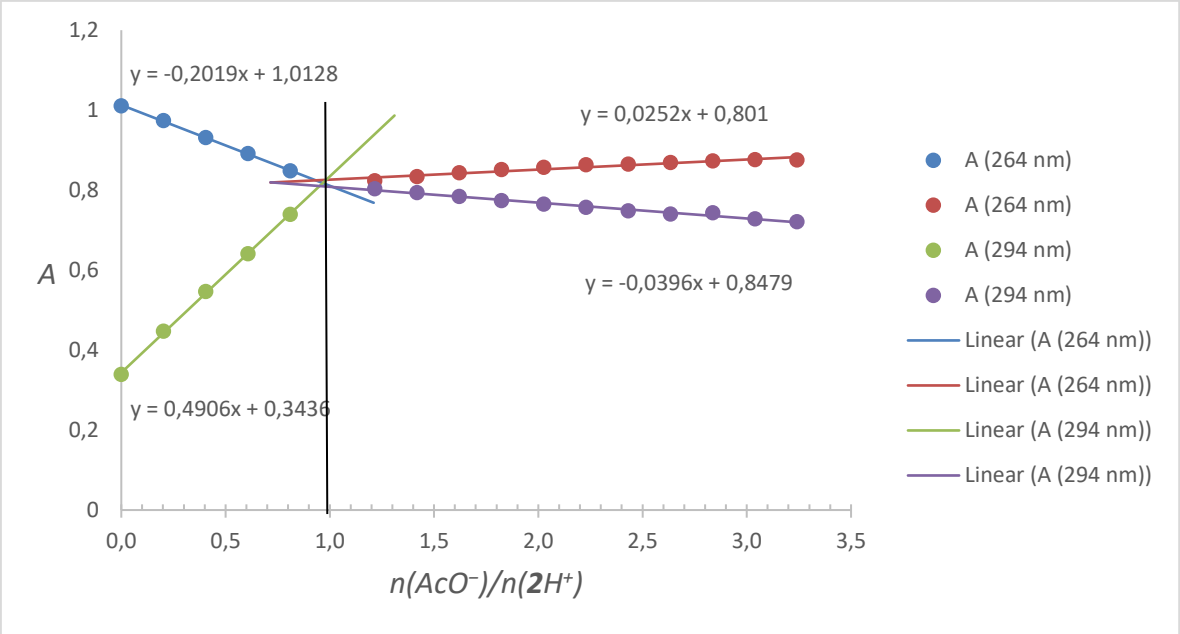
Slika D28. UV spektar tirtacije $\mathbf{1}H^+$ s AcO^- u vodi, strelice označavaju smjer promjene



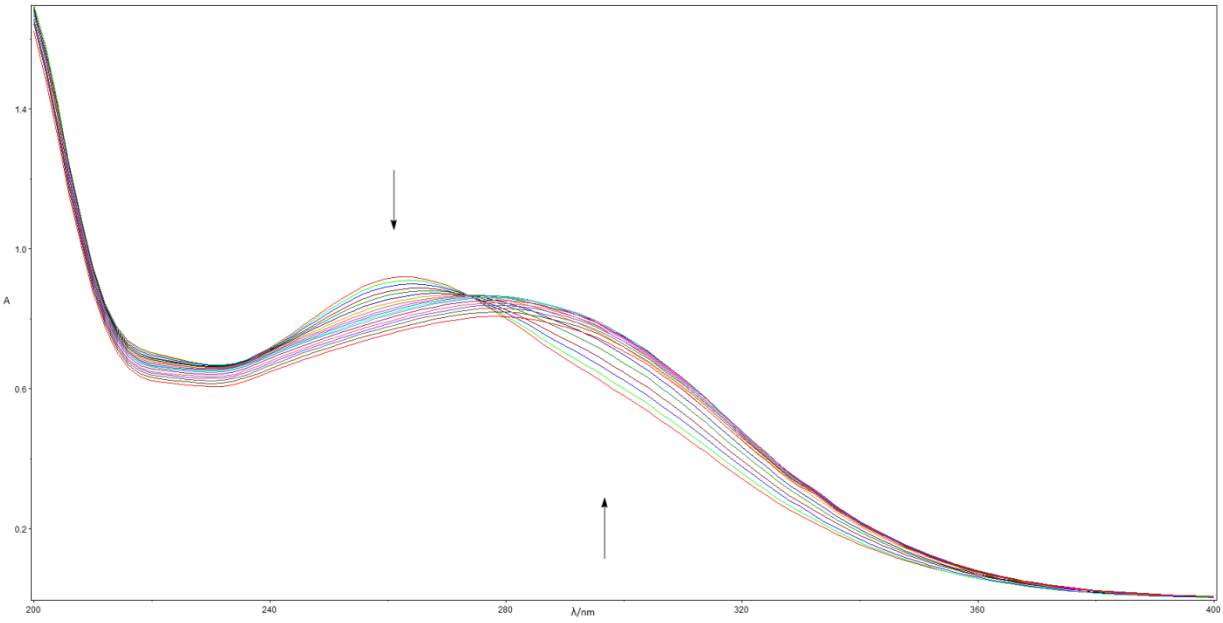
Slika D29. Titracija $\mathbf{1}H^+$ s TBAAcO u vodi, ovisnost apsorbancije za zadanu valnu duljinu o dodanom broju ekvivalenata aniona



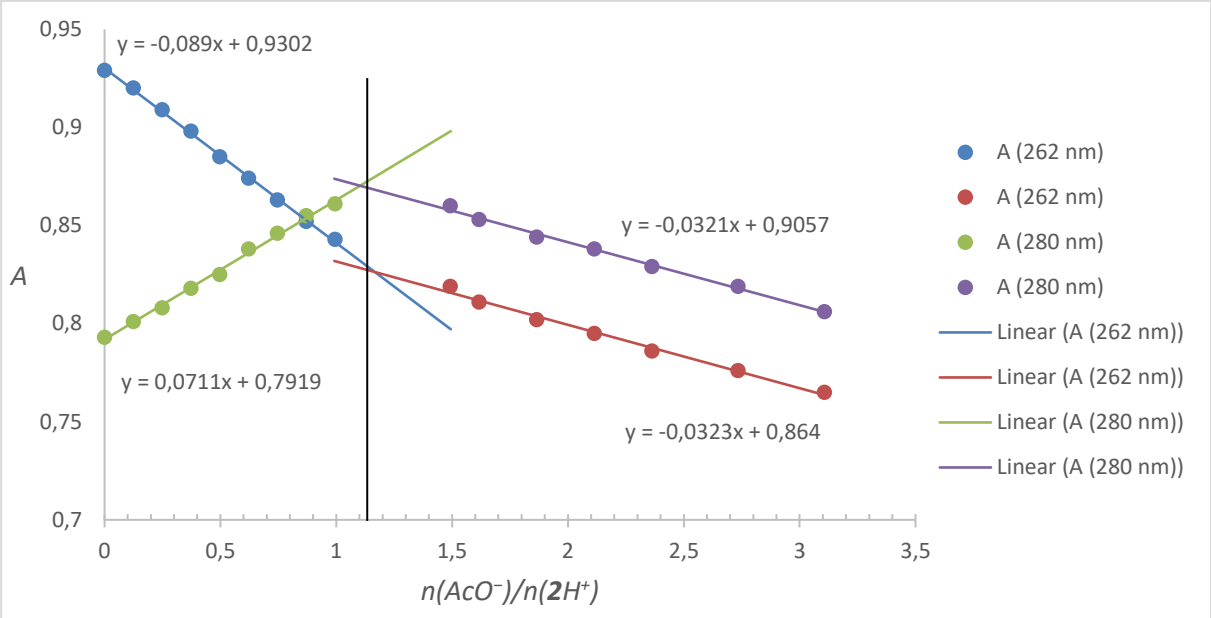
Slika D30. UV spektar titracije spoja $\mathbf{2}H^+$ s AcO^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene



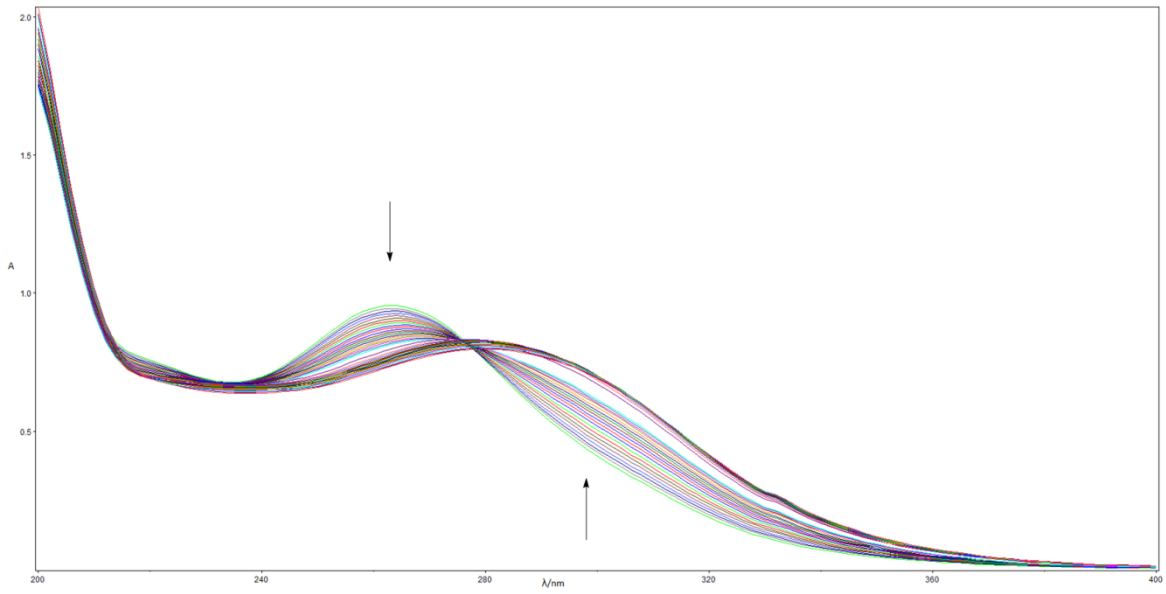
Slika D31. Titracija spoja $\mathbf{2}H^+$ s TBAAcO u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



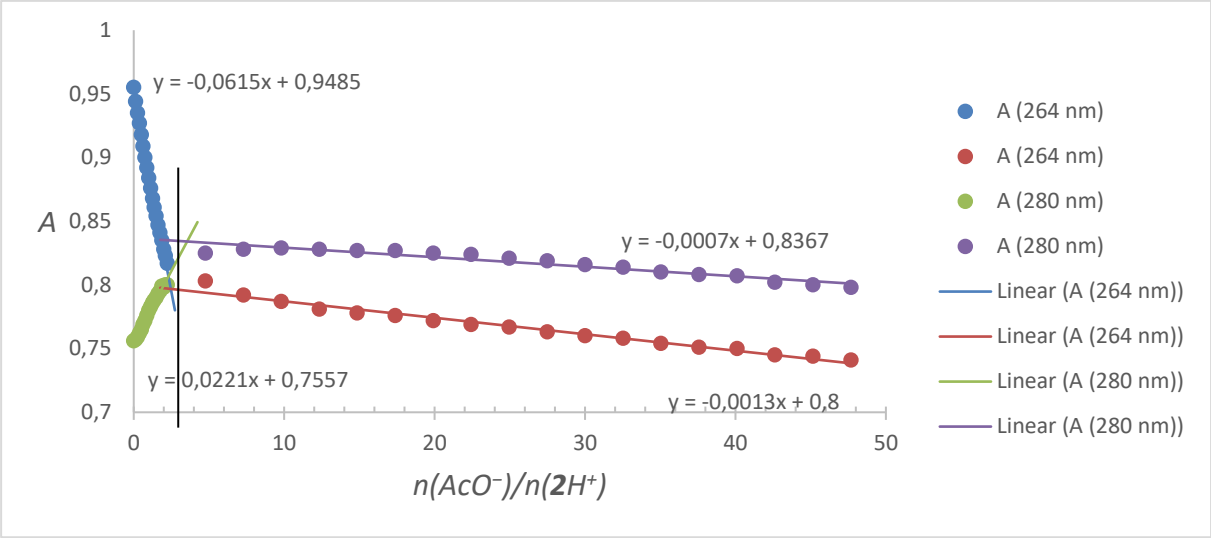
Slika D32. UV spektar titracije $\mathbf{2}H^+$ s AcO^- u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene



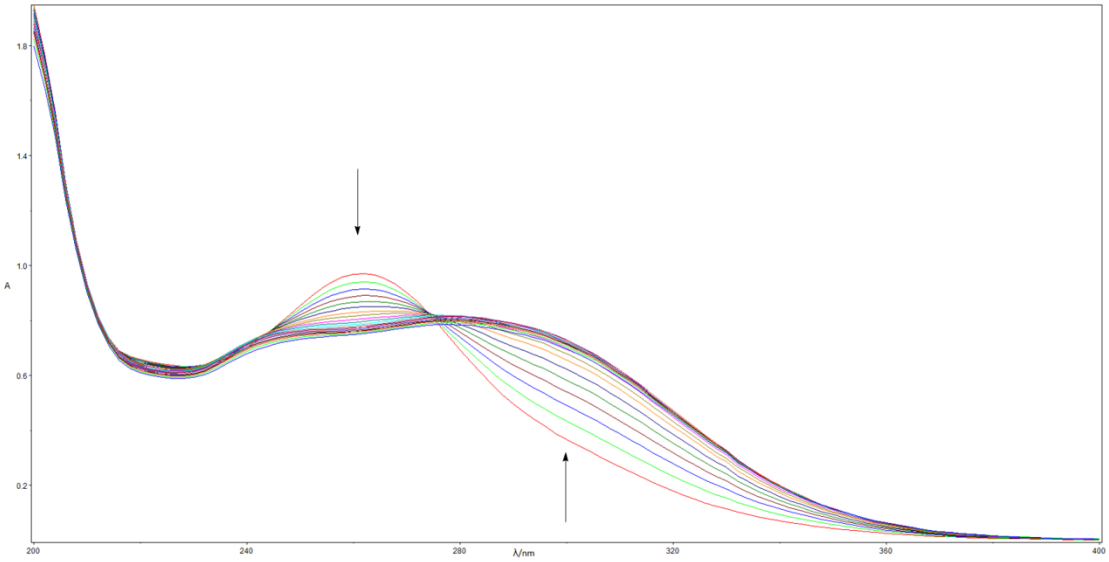
Slika D33. Titracija $\mathbf{2}H^+$ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



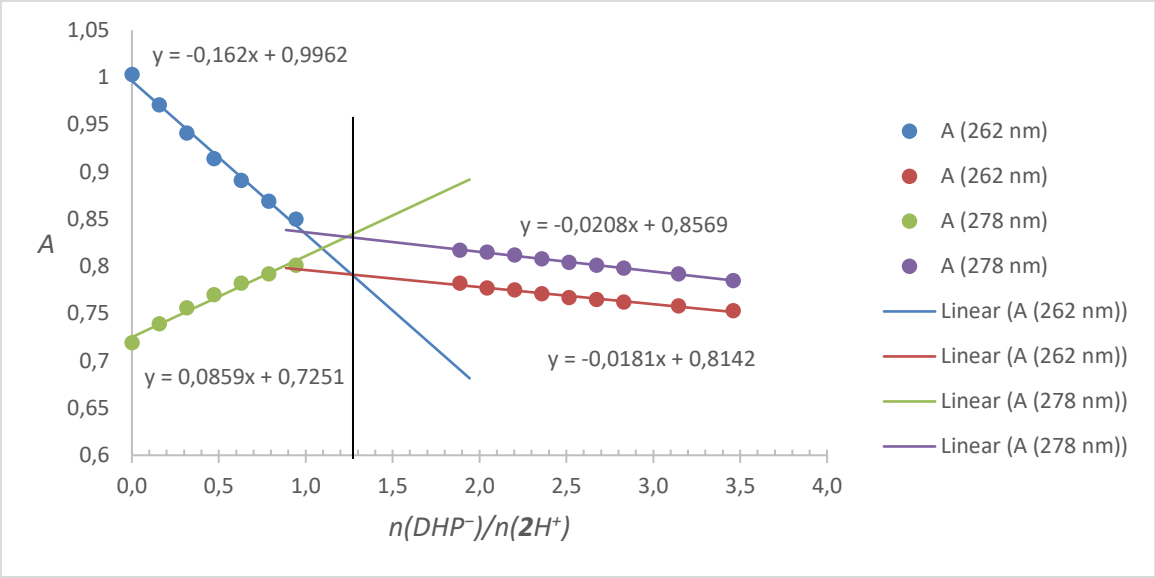
Slika D34. UV spektar titracije $\mathbf{2}H^+$ s AcO^- u vodi, strelice označavaju smjer promjene



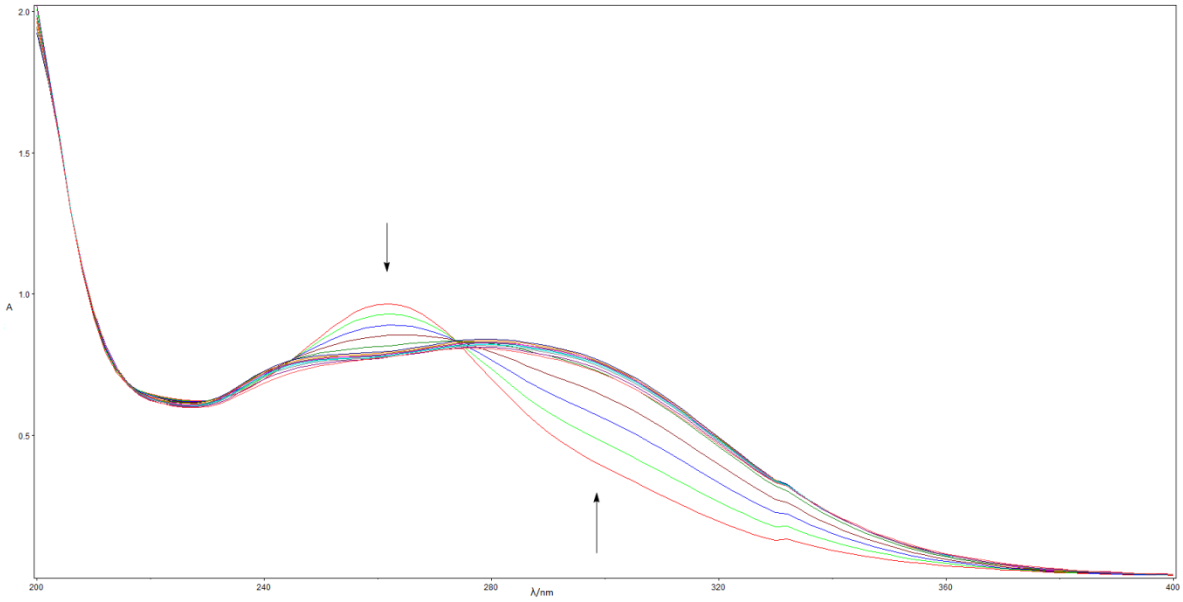
Slika D35. Titracija $\mathbf{2}H^+$ s TBAAcO u vodi, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



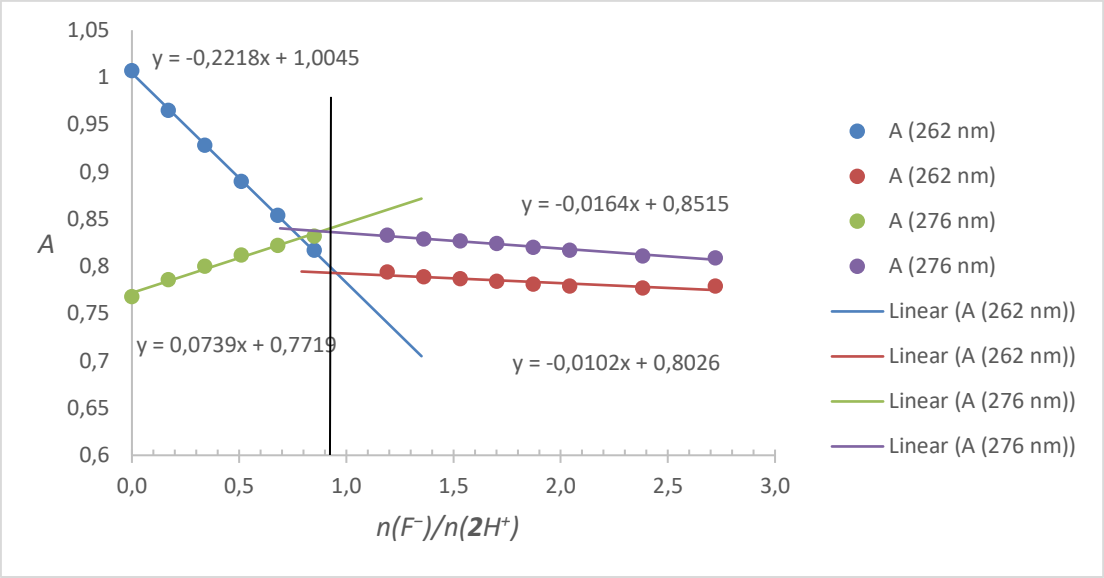
Slika D36. UV spektar titracije spoja $\mathbf{2}H^+$ s DHP^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene



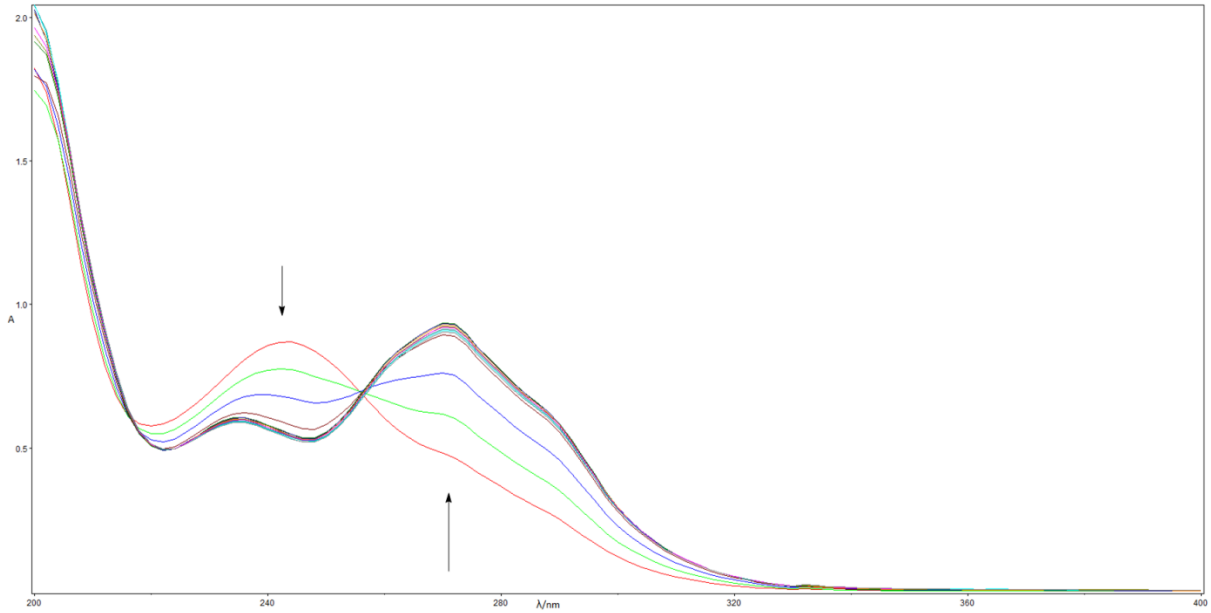
Slika D37. Titracija spoja $\mathbf{2}H^+$ s TBADHP u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



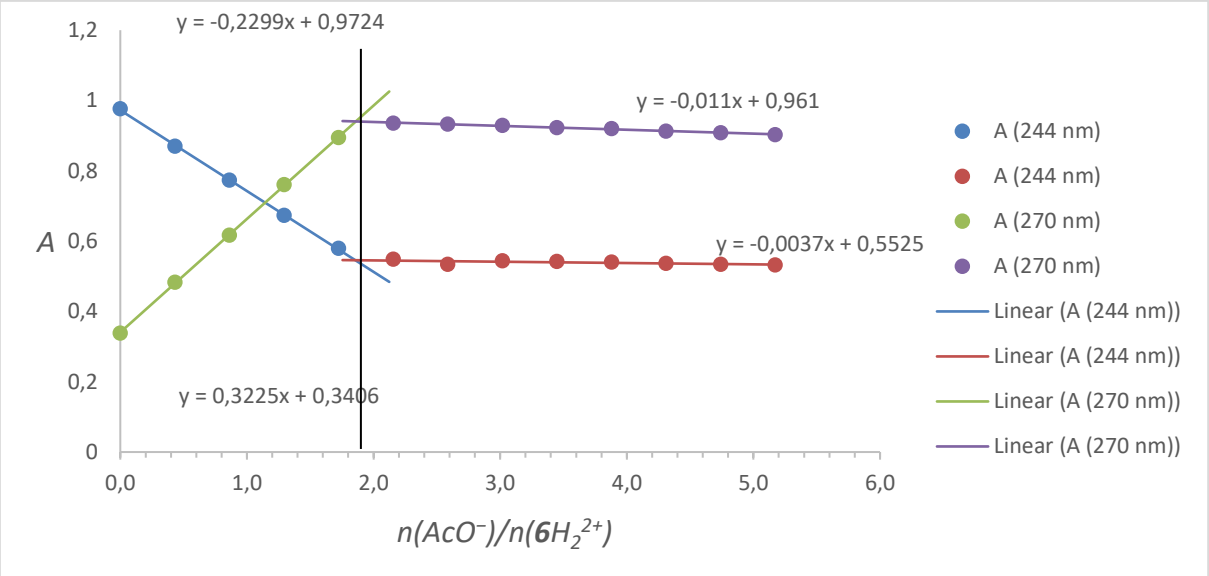
Slika D38. UV spektar titracije spoja $\mathbf{2}H^+$ s F^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene



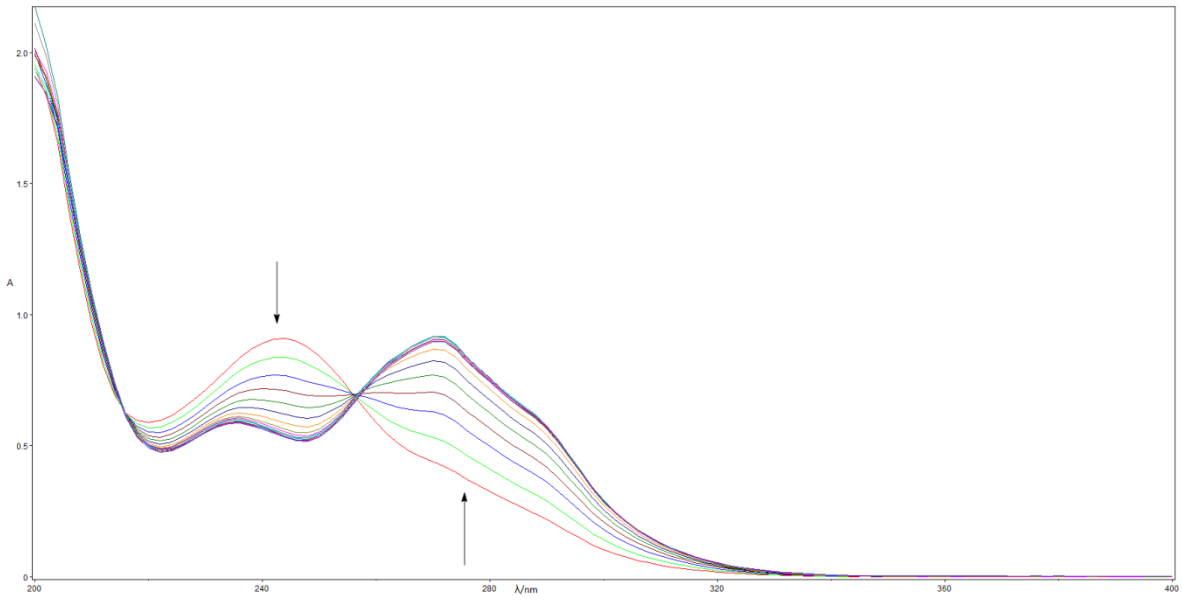
Slika D39. Titracija spoja **2**H^+ s TBAF u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



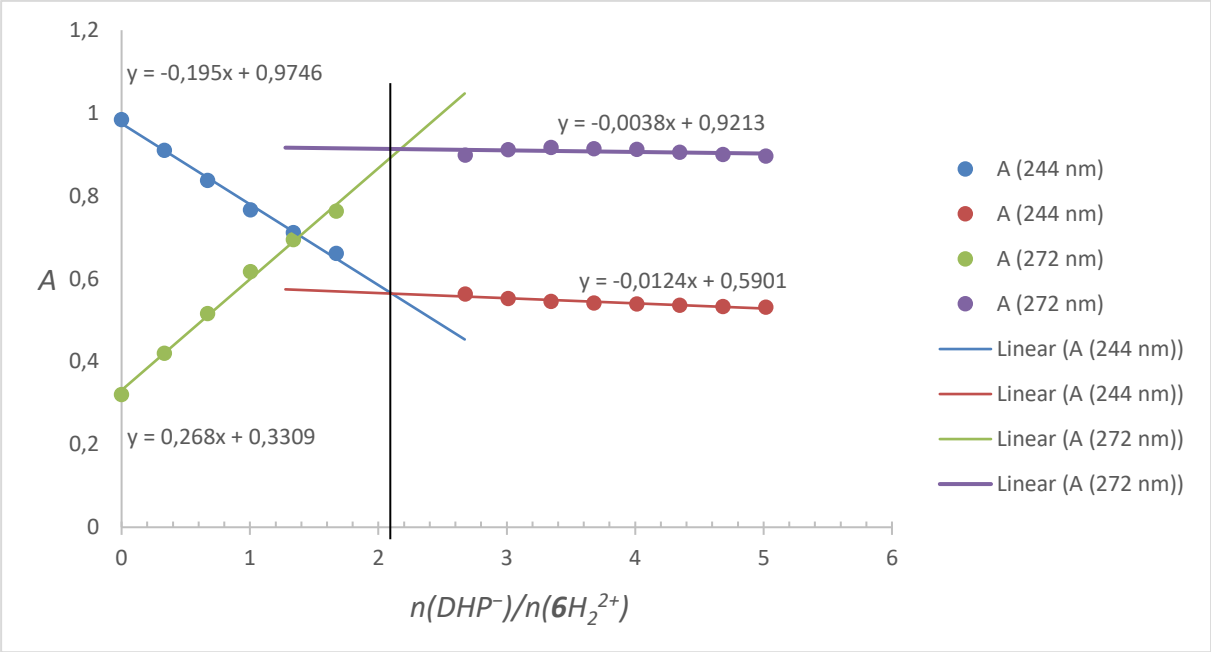
Slika D40. UV spektar titracije **6**H_2^{2+} s AcO^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene



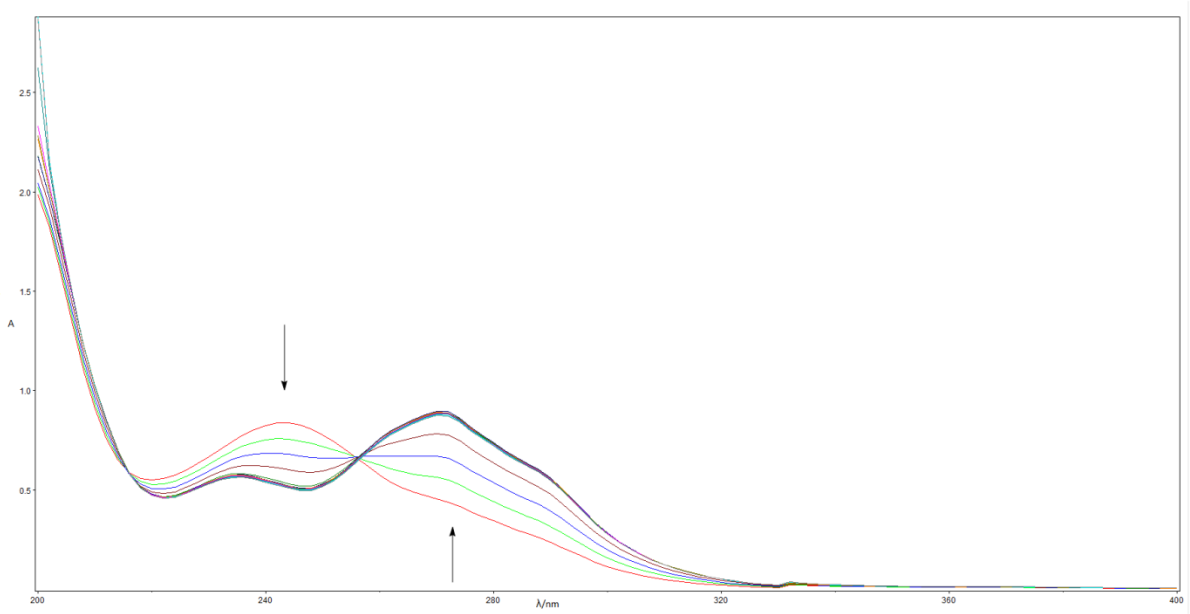
Slika D41. Titracija $\mathbf{6}H_2^{2+}$ s TBAAcO u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



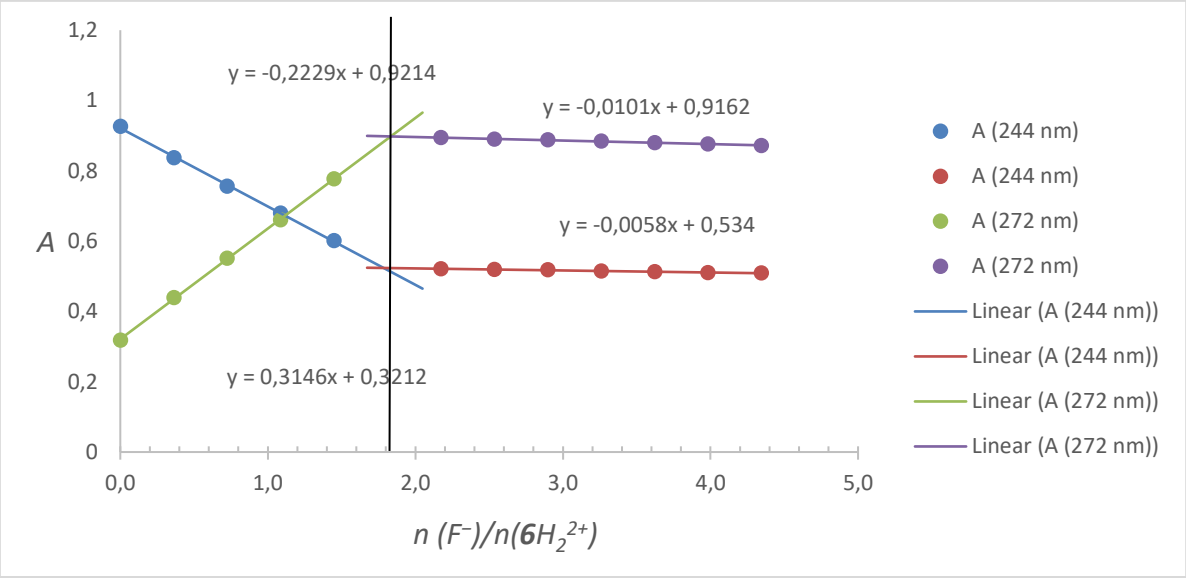
Slika D42. UV spektar titracije $\mathbf{6}H_2^{2+}$ s DHP^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene



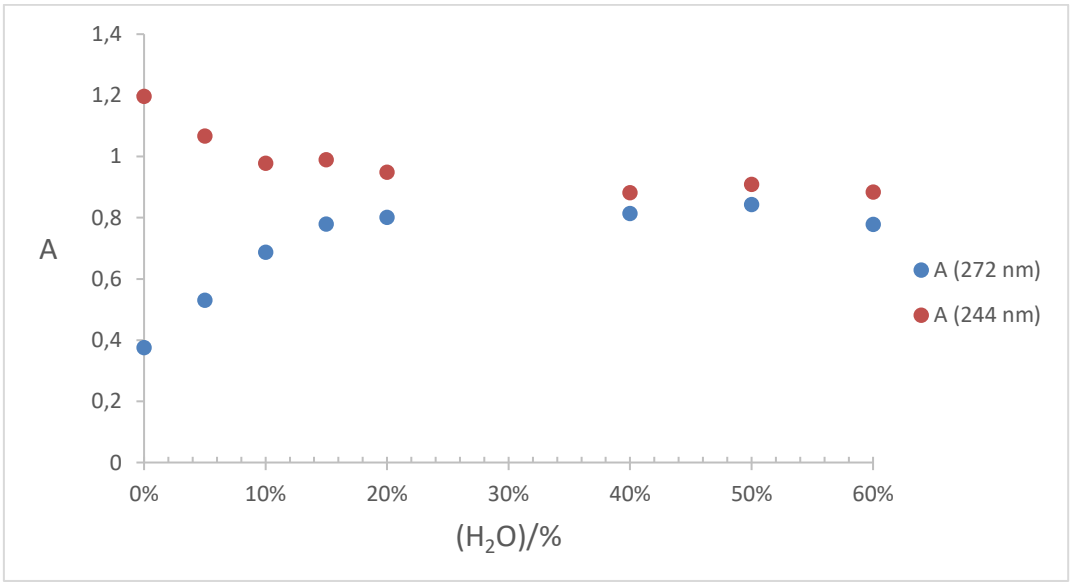
Slika D43. Titracija $\mathbf{6}H_2^{2+}$ s TBADHP u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



Slika D44. UV spektar titracije $\mathbf{6}H_2^{2+}$ s F^- u acetonitrilu, strelice označavaju smjer promjene



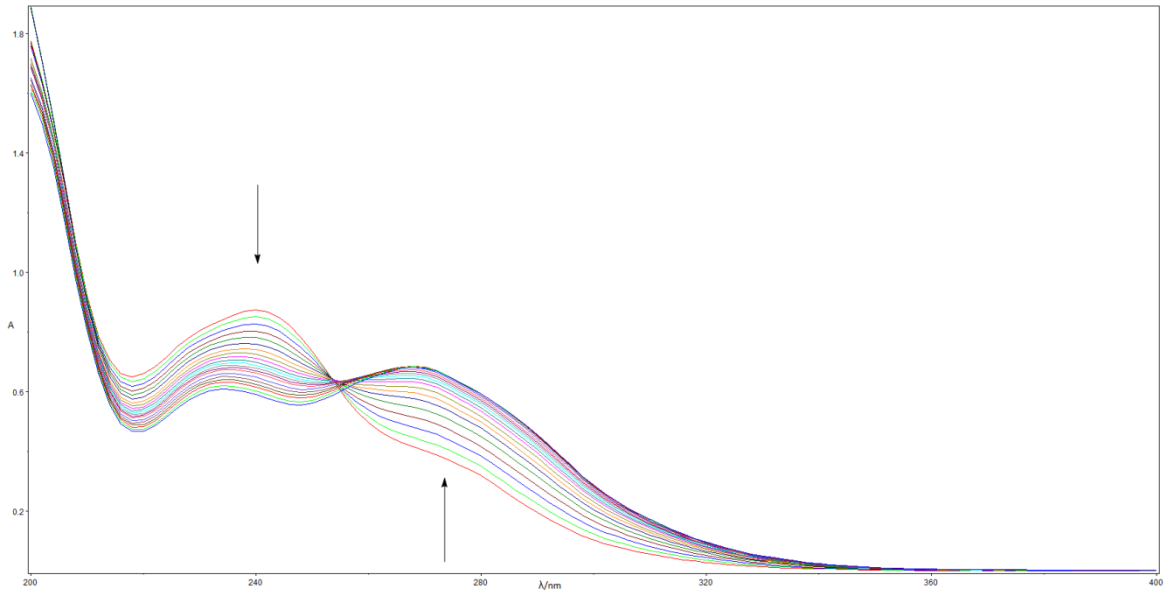
Slika D45. Titracija $\mathbf{6}H_2^{2+}$ s TBAF u acetonitrilu, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



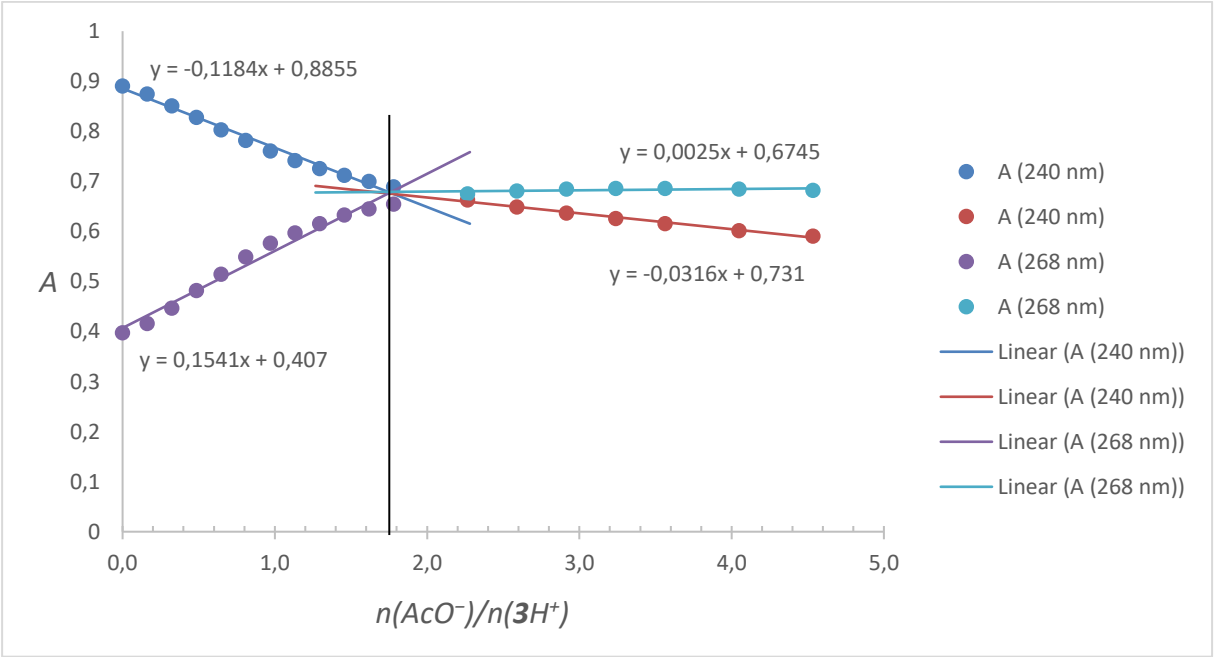
Slika D46. Ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o udjelu vode u acetonitrilnoj otopini $\mathbf{6}H_2^{2+}$

Tablica D1. Osnovne karakteristike UV/Vis spektara benzoilgvanidinijevih soli **1**·HCl, **4**·HCl i **6**·2HCl te njihovih deprotoniranih formi uslijed interakcije s anionima

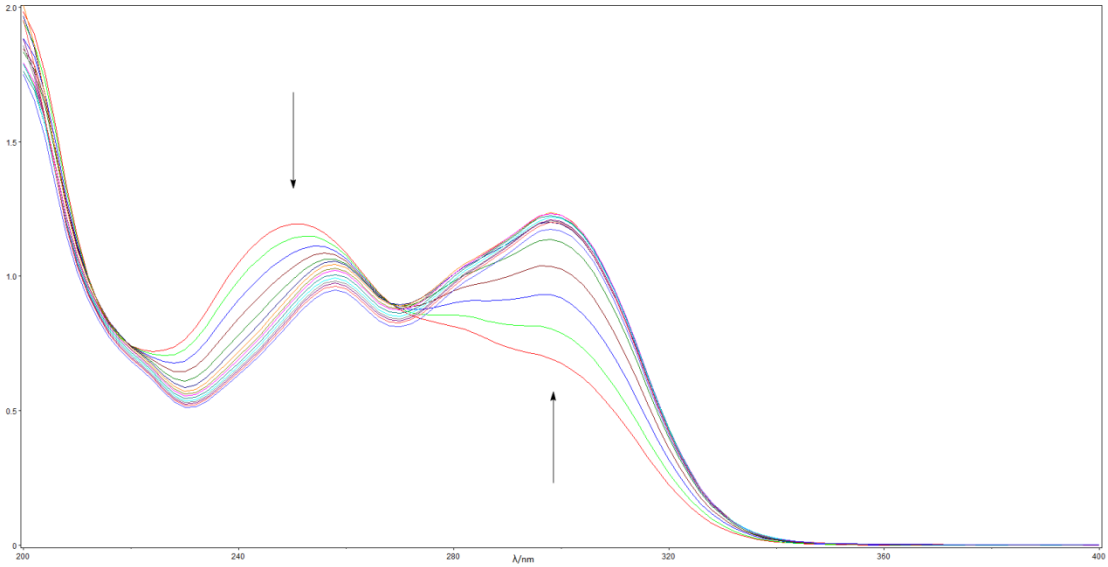
Polazni hidroklorid	**Anion s kojim se titrira**	λ_{max} **/ nm** (ε / **dm^3 mol^{-1} cm^{-1}**)	λ_{max}**(1) / nm** (ε / **dm^3 mol^{-1} cm^{-1}**)	λ_{max}**(2) / nm** (ε / **dm^3 mol^{-1} cm^{-1}**)
		(protonirani)	(neutralni)	(neutralni)
1·HCl	Acetat	244 (19 694)	274 (19 481)	236 (14 758)
1·HCl	Fluorid	244 (19 933)	272 (19 556)	236 (14 434)
1·HCl	Dihidrogenfosfat	244 (19 754)	272 (20 107)	234 (14 877)
2·HCl	Acetat	264 (20 208)	294 (15 240)	nema
2·HCl	Fluorid	262 (20 128)	276 (17 723)	nema
2·HCl	Dihidrogenfosfat	262 (20 048)	276 (17 762)	nema
6·2HCl	Acetat	244 (41 507)	270 (41 167)	236 (26 852)
6·2HCl	Fluorid	244 (39 380)	270 (39 754)	236 (25 667)
6·2HCl	Dihidrogenfosfat	244 (41 847)	272 (41 534)	236 (27 164)



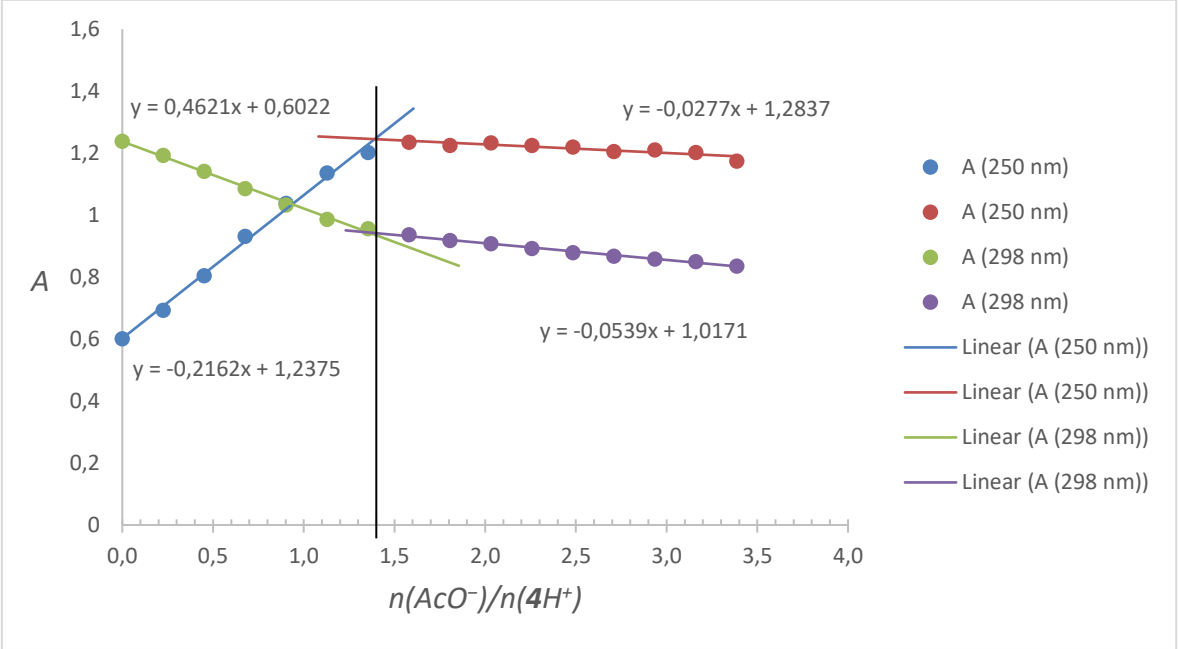
Slika D47. UV spektar titracije **3**H$^+$ s AcO$^-$ u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene



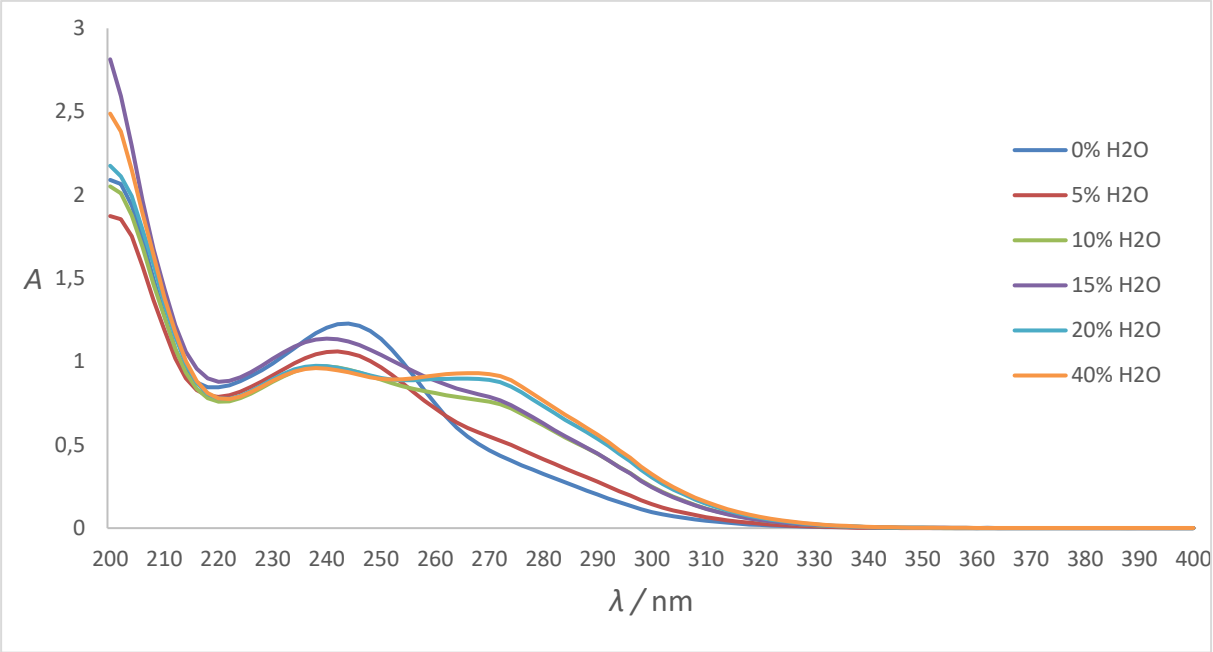
Slika D48. Titracija **3**H$^+$ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



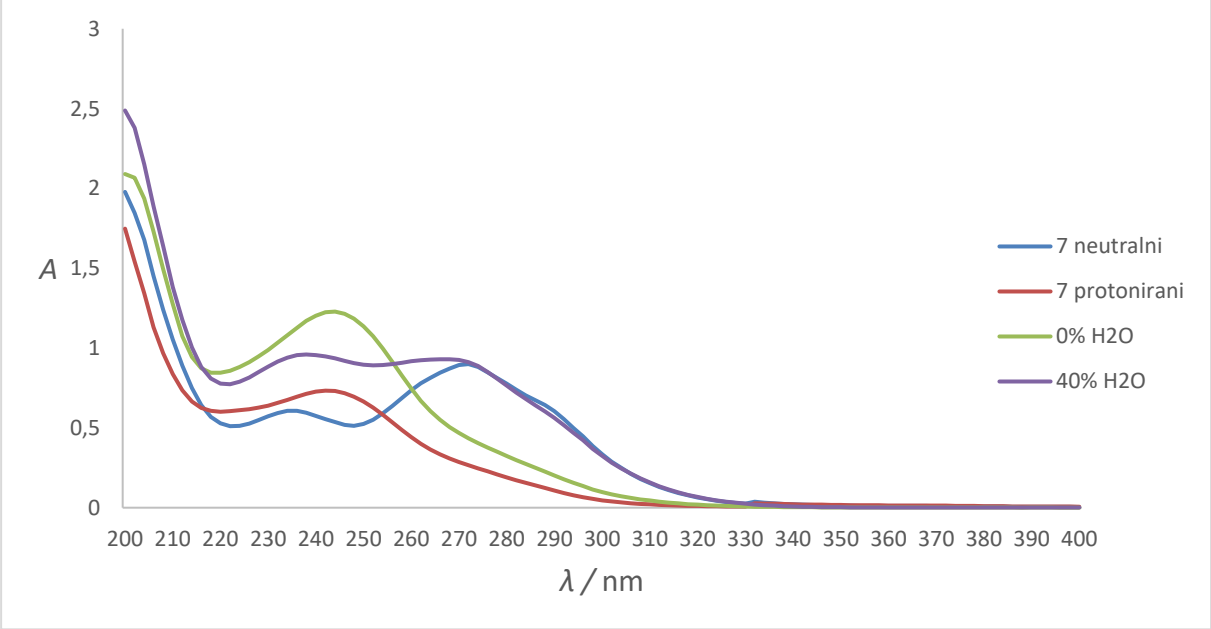
Slika D49. UV spektar titracije **4**H$^+$ s AcO$^-$ u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, strelice označavaju smjer promjene



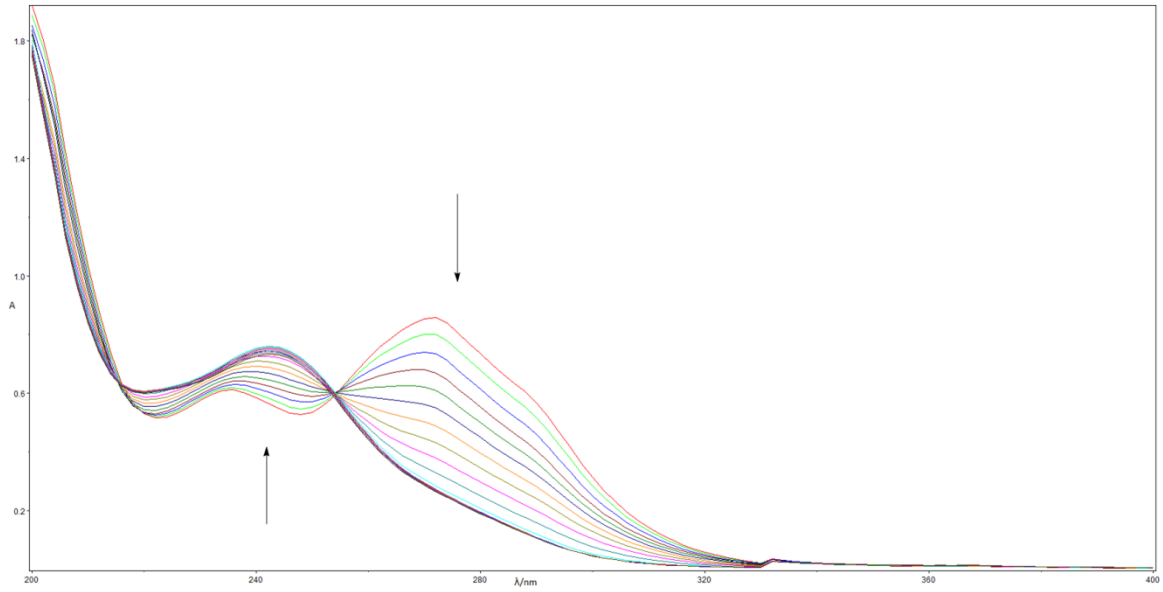
Slika D50. Titracija **4**H$^+$ s TBAAcO u smjesi otapala acetonitril-voda 1:1, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o dodanom broju ekvivalenata aniona



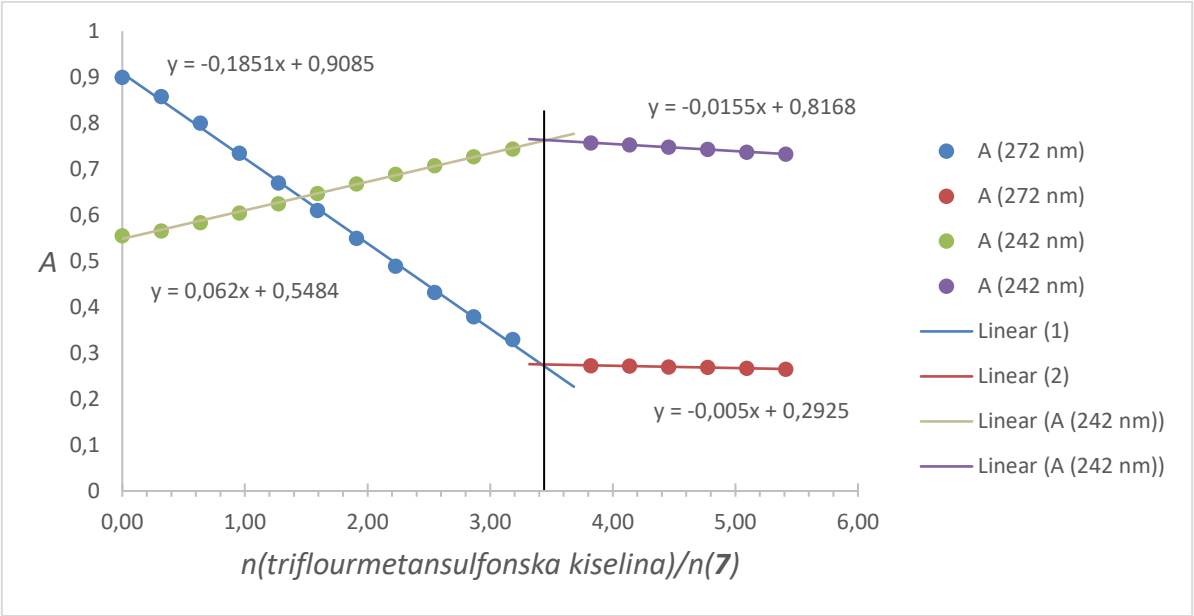
Slika D51. UV spektar acetonitrilne otopine spoja **7** s različitim udjelima vode



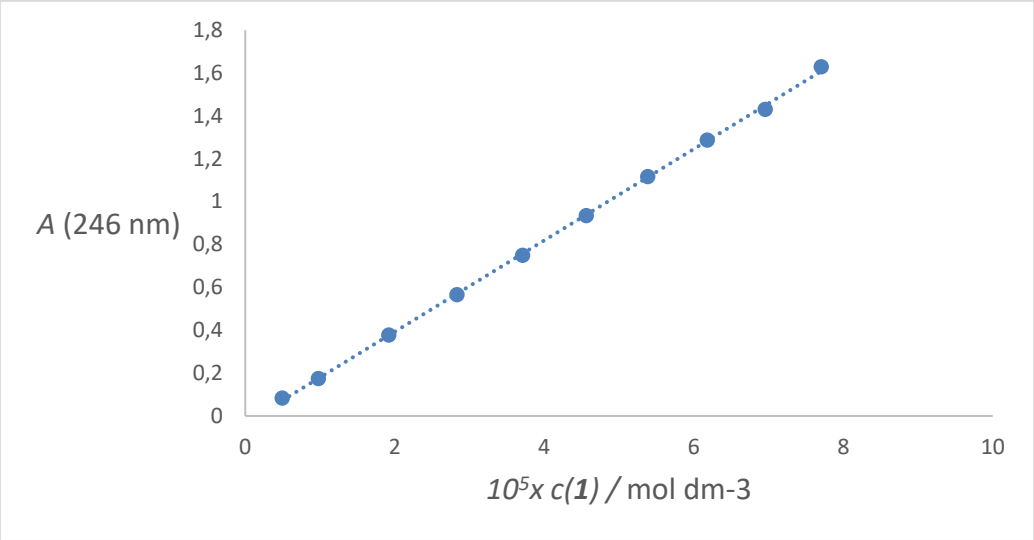
Slika D52. Usporedni prikaz UV spektara otopine hidrokloridne soli spoja **7** u acetonitrilu pri 0% udjela vode (siva linija) i 40% vode (žuta linija), otopina neutralnog spoja **7** (plava linija) i otopina protoniranog spoja **7** (crvena linija)



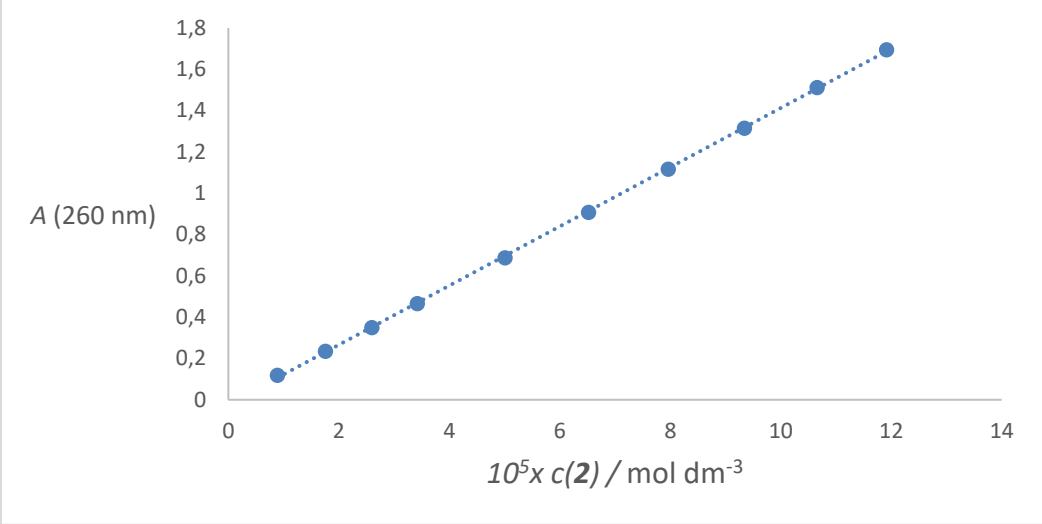
Slika D53. UV spektar titracije spoja **7** s trifluormetansulfonskom kiselinom, strelice označavaju smjer promjene



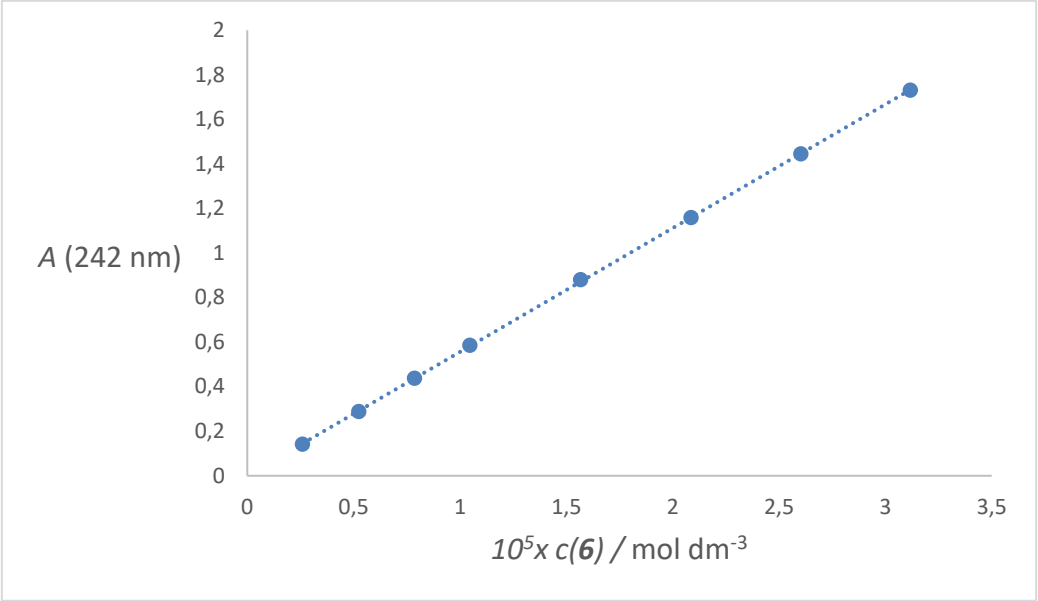
Slika D54. Titracija spoja **7** s trifluormetansulfonskom kiselinom, ovisnost apsorbancije za zadane valne duljine o broju dodanih ekvivalenata kiseline



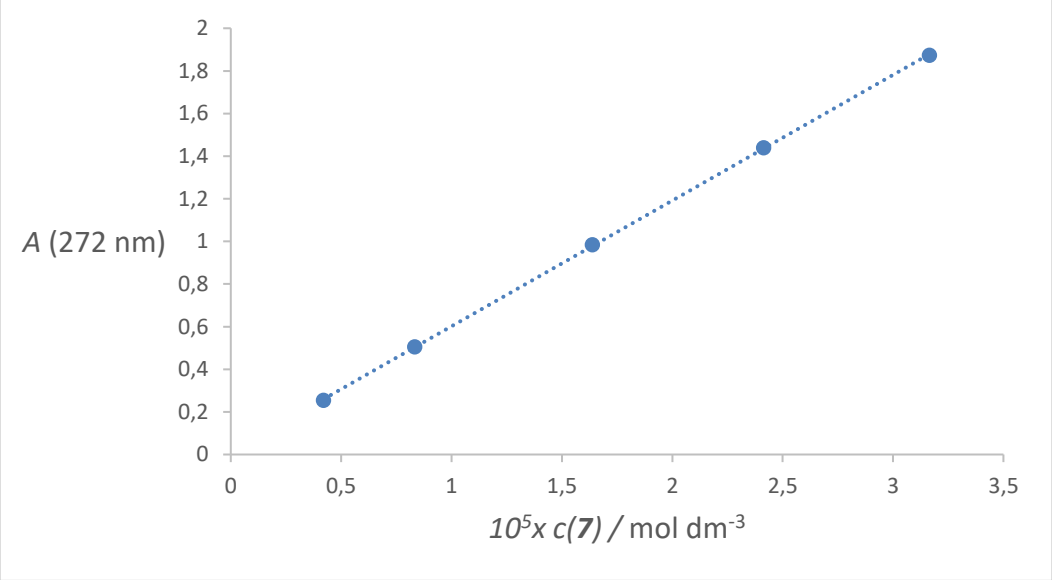
Slika D55. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **1**



Slika D56. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **2**



Slika D57. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **6**



Slika D58. Ovisnost apsorbancije o koncentraciji za spoj **7**

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Luka Barešić

Datum rođenja: 15. listopada 1989.

Mjesto rođenja: Zadar

Obrazovanje

1996.–2004.	Osnovna škola Pakoštane, Pakoštane
2004.–2008.	Srednja škola Biograd na moru, Biograd na moru
2008.–2014.	Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2014.	Otvoreni dan kemije