# Sinteza i studij samoudruživanja aromatskih donor-akceptorskih sustava

**Đud, Mateja**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2018**

*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:217:703027

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Mateja Đud

# SINTEZA I STUDIJ SAMOUDRUŽIVANJA AROMATSKIH DONOR-AKCEPTORSKIH SUSTAVA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018.

University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Mateja Đud

# SYNTHESIS AND STUDY OF SELF-ASSEMBLY OF AROMATIC DONOR-ACCEPTOR SYSTEMS

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2018.

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Mateja Đud

# SINTEZA I STUDIJ SAMOUDRUŽIVANJA AROMATSKIH DONOR-AKCEPTORSKIH SUSTAVA

DOKTORSKI RAD

Mentor:
Dr. sc. Davor Margetić

Zagreb, 2018.

University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Mateja Đud

# SYNTHESIS AND STUDY OF SELF-ASSEMBLY OF AROMATIC DONOR-ACCEPTOR SYSTEMS

DOCTORAL THESIS

Supervisor:
Dr. Davor Margetić

Zagreb, 2018.

***Zahvale***

*Zahvaljujem se najprije svom mentoru, dr. sc. Davoru Margetiću, na pruženoj prilici i povjerenju, vodstvu tijekom doktorskog studija, stručnoj pomoći i brojnim čajankama kao povodima za rasprave. Hvala na podržavanju mojih ideja, a naročito na podršci prilikom odlaska u Madrid.*

*Prof. Davidu González-Rodríguezu, koji mi je prihvaćanjem u grupu te svojim iskustvom, savjetima i idejama izuzetno pomogao u izradi spektroskopskog dijela, hvala na pruženom povjerenju, prijateljstvu i predivnim trenucima na UAM-u i van njega. Svim članovima MSMn grupe hvala na pomoći, ugodnoj radnoj atmosferi i prijateljstvu.*

*Dr. sc. Nikoli Basariću iznimna hvala na silnim savjetima i komentarima, te stalnoj spremnosti na pomoć prilikom izvedbe spektroskopskih eksperimenata i analize rezultata.*

*Hvala i dr. sc. Zoranu Glasovcu na brojnim raspravama, te preostalim članovima LFOK-a na pomoći tijekom ovih godina.*

*Da doktorat nije samo prolazna etapa ispisana u dvjestotinjak stranica, pokazuju ljudi koje putem susretneš, a koji ostaju nakon njega. Koki i Nato, neizmjerna hvala što ste unijeli toliko radosti i smijeha, što ste uvijek bili tu kad ste trebali. Olakšali ste godine na Ruđeru i učinili ih posebnima. Naročito posebna bila je i Autónoma, zahvaljujući velikom kemičaru i još većem prijatelju. Ne pronalazim riječi kojima bih ti dovoljno zahvalila za pruženu pomoć i povjerenje, tolike riječi ohrabrenja, za sve predivne trenutke provedene u smijehu, pa makar bili i na račun mog naglaska. Neopisiv je užitak bio raditi s tobom. Mil gracias, Germán.*

*Za kraj, najveću zahvalu uputila bih onima koji su cijelo vrijeme bili uz mene, pružajući bezuvjetnu potporu - mojim roditeljima. Ovaj rad je toliko vaš koliko i moj, jer žrtvovali ste i izdržali toliko toga kako bi meni omogućili da se nađem ovdje. Hvala najveća.*

# Sadržaj

**SAŽETAK** ..... **XIV**

**ABSTRACT** ..... **XVI**

**§ 1. UVOD** ..... **1**

**1.1. Definicija problema** ..... **1**

**1.2. Svrha rada** ..... **5**

**§ 2. LITERATURNI PREGLED** ..... **7**

**2.1. D-A sustavi za umjetnu fotosintezu** ..... **7**

2.1.1. Povezivanje D-A komponenata ..... 9

2.1.2. Solni most ..... 12

**2.2. Mehanokemijska sinteza** ..... **32**

**§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO** ..... **35**

**3.1. Opće napomene** ..... **35**

**3.2. Sinteza monosupstituiranih tiourea mehanokemijskom aminacijom 1-tiokarbamoilbenzotriazola** ..... **37**

3.2.1. Sinteza 1-tiokarbamoilbenzotriazola ..... 37

3.2.1.1. 1-[(naftalen-1-il)tiokarbamoil]benzotriazol (**2a**) ..... 38

3.2.1.2. 1-[(antracen-1-il)tiokarbamoilbenzotriazol (**2b**) ..... 38

3.2.1.3. 1-[(antracen-2-il)tiokarbamoil]benzotriazol (**2c**) ..... 39

3.2.1.4. 1-[(piren-1-il)tiokarbamoil]benzotriazol (**2d**) ..... 40

3.2.2. Sinteza *N*-monosupstituiranih tiourea ..... 41

3.2.2.1. *N*-(naftalen-1-il)tiourea (**3a**) ..... 41

3.2.2.2. *N*-(antracen-1-il)tiourea (**3b**) ..... 42

3.2.2.3. *N*-(antracen-2-il)tiourea (**3c**) ..... 43

3.2.2.4. *N*-(piren-1-il)tiourea (**3d**) ..... 44

**3.3. Sinteza aromatskih monosupstituiranih gvanidina** ..... **45**

3.3.1. Sinteza $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina ..... 45

3.3.1.1. $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-fenilgvanidin (**5**) ..... 46

3.3.1.2. $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(4-nitrofenil)gvanidin (**6**) ..... 46

3.3.1.3. $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(3,5-dinitrofenil)gvanidin (**7**) ..... 47
3.3.1.4. $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(naftalen-1-il)gvanidin (**8**) ..... 47
3.3.1.5. $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(antracen-1-il)gvanidin (**9**) ..... 48
3.3.1.6. $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(antracen-2-il)gvanidin (**10**) ..... 49
3.3.1.7. $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(piren-1-il)gvanidin (**11**) ..... 50
3.3.2. Deprotekcija $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina ..... 51
3.3.2.1. *N*-(4-nitrofenil)gvanidin (**12**) ..... 52
3.3.2.2. *N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidin (**13**) ..... 52
3.3.2.3. *N*-(antracen-1-il)gvanidin (**14**) ..... 53
3.3.2.4. *N*-(antracen-2-il)gvanidin (**15**) ..... 53
3.3.2.5. *N*-(piren-1-il)gvanidin (**16**) ..... 54
**3.4. Sinteza porfirinskih derivata ..... 55**
3.4.1. 5,10,15,20-tetrafenilporfirin (**17**) ..... 55
3.4.2. 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**18**) ..... 56
3.4.3. 5-[($N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-4-gvanidinofenil]-10,15,20-trifenilporfirin (**19**) ..... 57
3.4.4. 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**20**) ..... 60
3.4.5. Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**21**) ..... 61
3.4.6. 5-(4-karboksifenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**22**) ..... 62
**3.5. Titracijski eksperimenti ..... 63**
**§ 4. REZULTATI I RASPRAVA ..... 64**
**4.1. Pregled vlastitih istraživanja ..... 64**
**4.2. Sinteza monosupstituiranih aromatskih i poliaromatskih gvanidina ..... 67**
4.2.1. Sinteza monosupstituiranih tiourea mehanokemijskom aminacijom 1-tiokarbamoilbenzotriazola ..... 70
4.2.1.1. Sinteza 1-tiokarbamoilbenzotriazola ..... 70
4.2.1.2. Aminacija 1-tiokarbamoilbenzotriazola – sinteza primarnih tiourea ..... 71
4.2.2. Sinteza aromatskih monosupstituiranih gvanidina upotrebom pirazolom aktiviranih karboksamidina ..... 75
4.2.2.1. Sinteza $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina ..... 75
4.2.2.2. Deprotekcija $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina ..... 80
**4.3. Sinteza porfirinskih derivata ..... 84**

**4.4. Računalne studije ..... 91**
4.4.1. Optimirane geometrijske strukture D-A sustava ..... 91
4.4.1.1. Kompleksi porfirinskih gvanidina s 3,5-dinitrobenzojevom kiselinom ... 93
4.4.1.2. Kompleksi porfirinskih gvanidina s piren-1-karboksilnom kiselinom ..... 95
4.4.1.3. Kompleks *N*-(piren-1-il)gvanidina **16** i porfirinske kiseline **22** ..... 95
4.4.1.4. Kompleksi D-A parova temeljenih na 1-pirenil i 3,5-dinitrofenilnim kromoforima ..... 96
4.4.2. Elektronska struktura kompleksa ..... 97
4.4.3. Bazičnost aromatskih gvanidina ..... 100
**4.5. Spektroskopski studij samoudruživanja aromatskih D-A sustava preko solnog mosta ..... 101**
4.5.1. D-A sustavi pirenskih donorskih komponenata i 3,5-dinitrofenilnih akceptora . 103
4.5.1.1. Kompleks *N*-(piren-1-il)gvanidina (**16**) i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline 103
4.5.1.2. Kompleks piren-1-karboksilne kiseline i *N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidina (**13**) ..... 109
4.5.2. D-A sustavi porfirinskih donorskih komponenata i 3,5-dinitrofenilnih akceptora ..... 114
4.5.2.1. Kompleks 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**20**) i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline ..... 114
4.5.2.2. Kompleks Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**21**) i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline ..... 121
4.5.3. D-A sustavi temeljeni na pirenskim i porfirinskim kromoforima ..... 130
4.5.3.1. Kompleks *N*-(piren-1-il)gvanidina (**16**) i 5-(4-karboksifenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**22**) ..... 130
4.5.3.2. Kompleks 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**20**) i piren-1-karboksilne kiseline ..... 134
4.5.3.3. Kompleks Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**21**) i piren-1-karboksilne kiseline ..... 138
**4.6. Fotofizikalne studije D-A sustava ..... 144**
**§ 5. ZAKLJUČAK ..... 145**
**§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA ..... 148**
**§ 7. LITERATURNI IZVORI ..... 150**

§ 8. DODATAK .....XVIII
§ 9. ŽIVOTOPIS.....LXIV

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
**Kemijski odsjek**

Doktorska disertacija

# SAŽETAK

## SINTEZA I STUDIJ SAMOUDRUŽIVANJA AROMATSKIH DONOR-AKCEPTORSKIH SUSTAVA

Mateja Đud
Institut Ruđer Bošković, Bijenička 54, Zagreb, Hrvatska

U sklopu disertacije provedena je sinteza aromatskih i poliaromatskih monosupstituiranih gvanidina i karboksilnih kiselina, koji se nekovalentnim interakcijama samoudružuju u donorsko-akceptorske sustave. Za povezivanje komponenata korišten je solni most gvanidinij-karboksilat, kao način povezivanja koji kombinira dvije vrste interakcija - vodikove veze i elektrostatske interakcije. Sinteza novih spojeva uključuje optimiranje postojećih te razvoj novih sintetskih metoda, korištenjem mehanokemijskog mljevenja kao ekološki prihvatljivog postupka. Pritom je e*x situ* FTIR-ATR spektroskopija korištena za ispitivanje mehanizama te praćenje tijeka reakcija. Studij samoudruživanja karboksilnih kiselina i gvanidina koji u svojoj strukturi sadrže 3,5-dinitrofenilni, 1-pirenski ili *mezo*-tetrafenilporfirinski kromofor, proveden je upotrebom $^1$H NMR, apsorpcijske i emisijske spektroskopije. Eksperimentalno su određene konstante stabilnosti kompleksa iz fluorescencijskih titracija u acetonitrilu. Iz podataka dobivenih $^1$H NMR titracijama potvrđen je nastanak kompleksa stehiometrije 1:1, a za pojedine su izračunate i konstante stabilnosti u $d_6$-DMSO. DFT računima određene su geometrijske i elektronske strukture kompleksa.

(155 stranica, 66 slika, 15 shema, 9 tablica, 98 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: aromatski gvanidin / D-A sustav / fotoinducirani prijenos elektrona / mehanokemija / samoudruživanje / solni most / spektroskopija

Mentor: dr. sc. Davor Margetić, zn. savj.

Rad prihvaćen: 29. lipnja 2018.

Ocjenitelji: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič
dr. sc. Nikola Basarić, zn. savj.
izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

University of Zagreb
Faculty of Science
**Department of Chemistry**

Doctoral Thesis

# ABSTRACT

## SYNTHESIS AND STUDY OF SELF-ASSEMBLY OF AROMATIC DONOR-ACCEPTOR SYSTEMS

Mateja Đud
Ruđer Bošković Institute, Bijenička 54, Zagreb, Croatia

Within the scope of the thesis aromatic and polyaromatic monosubstitued guanidines and carboxylic acids, which form donor-acceptor systems through non-covalent interactions, have been synthesised. They associate by a guanidinium-carboxylate salt bridge, which combines hydrogen bonding and electrostatic interactions. The synthesis includes the optimization of existing and the development of new methods by using mechanochemical milling as an environmentally friendly method. *Ex situ* FTIR-ATR spectroscopy was utilised for monitoring the progress of reactions and gaining insight into their mechanisms. $^{1}$H NMR, absorption and emission spectroscopy were employed for the study of self-assembly of carboxylic acids and guanidines based on 3,5-dinitrophenyl, pyrene-1-yl or *meso*-tetraphenylporphyrin as chromophores. Association constants were determined from fluorescence titrations in acetonitrile. The formation of 1:1 complexes, as well as association constants in $d_6$-DMSO for several systems were determined from $^{1}$H NMR titrations. DFT calculations were used for modelling of the geometric and electronic structure of complexes.

(155 pages, 66 figures, 15 schemes, 9 tables, 98 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: aromatic guanidine / D-A system / photoinduced electron transfer / mechanochemistry / salt bridge / self-assembly / spectroscopy

Supervisor: Dr. Davor Margetić, Senior Scientist

Thesis accepted: June 29, 2018

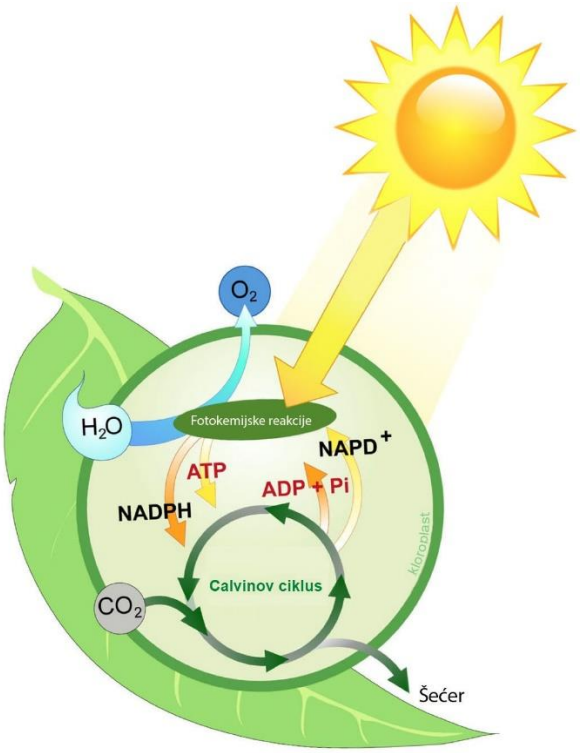
Reviewers: Dr. Ines Primožič, Senior Scientist
Dr. Nikola Basarić, Senior Scientist
Dr. Vesna Petrović Peroković, Senior Scientist

# § 1. UVOD

## 1.1. Definicija problema

Iz znanstvenih izvještaja[1] o procjeni klimatskih promjena i njihovih utjecaja na okoliš i socio-ekonomsko stanje, zaključeno je kako je ovisnost globalnog gospodarstva o fosilnim gorivima kao primarnom izvoru svjetske energije dovela atmosfersku koncentraciju stakleničkih plinova do kritičnih maksimalnih razina u posljednjih 800 000 godina. 2015. godine, gotovo 82 % svjetske opskrbe energijom dolazilo je iz fosilnih goriva.[1b] Istovremeno, predviđa se da će globalni porast stanovništva i ekonomski razvoj barem udvostručiti trenutnu potražnju za energijom do 2050. godine.[2] Osim toga, iskorištavanje zaliha nafte znatno je brže od minimalne brzine kojom rezerve mogu biti geofizički obnovljene. Ovaj uznemirujući scenarij ukazuje na važnost razvoja i implementacije obnovljive energije, kao što su solarna energija, energija vjetra, hidroenergija, geotermalna energija i biomasa, kako bi se ublažila globalna potražnja za fosilnim gorivima.

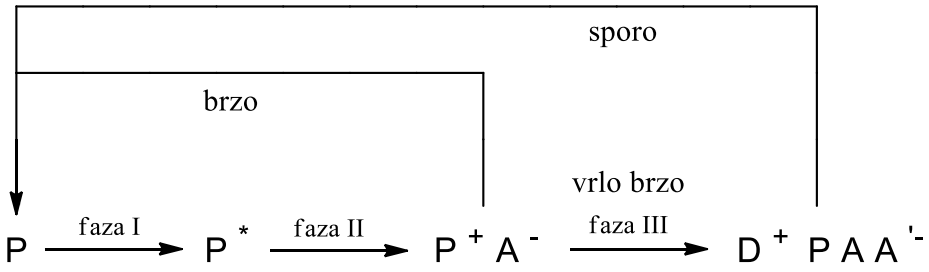
Sunčeva svjetlost je najobilniji i obnovljivi izvor energije dostupan čovječanstvu. Zemlja prima sunčevu energiju mjerom otprilike 120,000 TW (1 TW=$10^{12}$ W), što znatno premašuje godišnju svjetsku stopu potrošnje energije od približno 15 TW.[3] Fotosintetski organizmi vrlo efikasno koriste sunčevu svjetlost u procesu fotosinteze,[4] biološkom procesu u kojem se sunčeva energija hvata i skladišti nizom fizikalno-kemijskih događanja koja pretvaraju energiju svjetlosti u biokemijsku energiju potrebnu za život (slika 1). Ovaj proces zapravo je kvalitativno najvažniji biokemijski proces na Zemlji jer se apsorbirana energija pomoću vode i $CO_2$ ugrađuje u energijom bogate kemijske veze organskih spojeva, nezamjenjiva je u stvaranju kisika i hrane za sve heterotrofne organizme te nam pruža većinu energetskih resursa, a time i temelj za sav život. Fotosinteza je i u kvantitativnom smislu presudan proces jer se svake godine više od 200 milijardi tona ugljika pretvori u 500 milijardi tona organskih tvari, pri čemu se oslobađaju goleme količine kisika potrebnog za disanje.




**Slika 1.** Pojednostavljena shema procesa fotosinteze.[5]

Sam proces dijeli se u četiri različite faze sastavljene od primarnih (fotokemijskih) procesa, za koje je nužna sunčeva svjetlost, te sekundarnih (tzv. Calvinov ciklus), koji se odvijaju u tami. U prvoj fazi dolazi do apsorpcije svjetlosti od strane pigmenata te usmjeravanja svjetlosne energije molekulskim antenama do reakcijskih centara. Najčešći antenski sustavi uključuju klorofile, koji imaju specifične valne duljine apsorpcije te karotenoide kao pomoćne pigmente, koji apsorbiraju svjetlost valnih duljina koje ne mogu apsorbirati klorofili i na taj način proširuju spektar boja koje mogu pokretati fotosintezu, čime znatno povećavaju količinu energije koja može biti apsorbirana. Apsorpcijom elektromagnetskog zračenja nastaje pobuđeno stanje pigmenata (P*) koje u idućem koraku podliježe fotoinduciranom prijenosu elektrona (engl. photoinduced electron transfer, PET) do reakcijskog centra, koji vodi do razdvajanja naboja u reakcijskom centru. Naime, pobuđeno stanje iznimno je jaka reducirajuća vrsta te vrlo brzo gubi elektron i predaje ga susjednoj elektron-akceptorskoj molekuli (A), čime se stvara ionski par $P^+A^-$. Ovo je primarna reakcija fotosinteze, u kojoj se svjetlosna energija pretvara u elektrokemijsku energiju. Sustav je sad u osjetljivoj poziciji, gdje može doći do gubitka energije prijenosom nazad s $A^-$ do $P^+$ budući da

se nalaze vrlo blizu, čime se energija pretvara u toplinu i gubi. Međutim, sustav izbjegava ovaj scenarij rekombinacije jer posjeduje seriju iznimno brzih (manje od nanosekunde) sekundarnih reakcija prijenosa elektrona koje prostorno razdvajaju pozitivne i negativne naboje, čime se smanjuje učinkovitost rekombinacije (shema 1). Stabilizacija energije sekundarnim procesima je ujedno treća faza procesa. U većini slučajeva kvantni prinos je blizu 1. Posljednja faza uključuje proizvodnju stabilnih molekula visokog sadržaja energije (npr. šećera nastalih redukcijom $CO_2$) i njihovo korištenje za pokretanje raznih staničnih procesa.




**Shema 1**. Općenita shema prijenosa elektrona u fotosintetskim reakcijskim centrima.[4]

Upravo razumijevanje mehanističkih detalja fotosinteze i njihovo oponašanje u sintetskim modelnim sustavima ključni su koraci u iskorištavanju svjetlosne energije. Solarna se energija može pretvoriti u električnu energiju, termodinamički ili elektronski. Dok solarni termalni sustavi proizvode električnu energiju neposredno, pretvorbom sunčeve energije u toplinsku, fotonaponski sustavi temelje se na izravnoj pretvorbi sunčeve svjetlosti u električnu energiju fotonaponskim efektom, pomoću solarnih ćelija. Istraživanja organskih fotonaponskih sustava započela su 1950.-ih, kad su istraživane obične organske boje poput klorofila i ftalocijanina, s vrlo malom učinkovitošću pretvorbe energije. Najveća slabost ovih molekulskih arhitektura jest rekombinacija naboja, pripisana činjenici da ekscitoni koji nastaju prilikom fotopobude ne disociraju u većini organskih poluvodiča. Stoga je za razvoj organskih fotonaponskih sustava važan dizajn novih donorsko-akceptorskih sustava koji će služiti za umjetnu fotosintezu u kojima prilikom fotopobude nastaju dugoživuća stanja razdvojenih naboja.

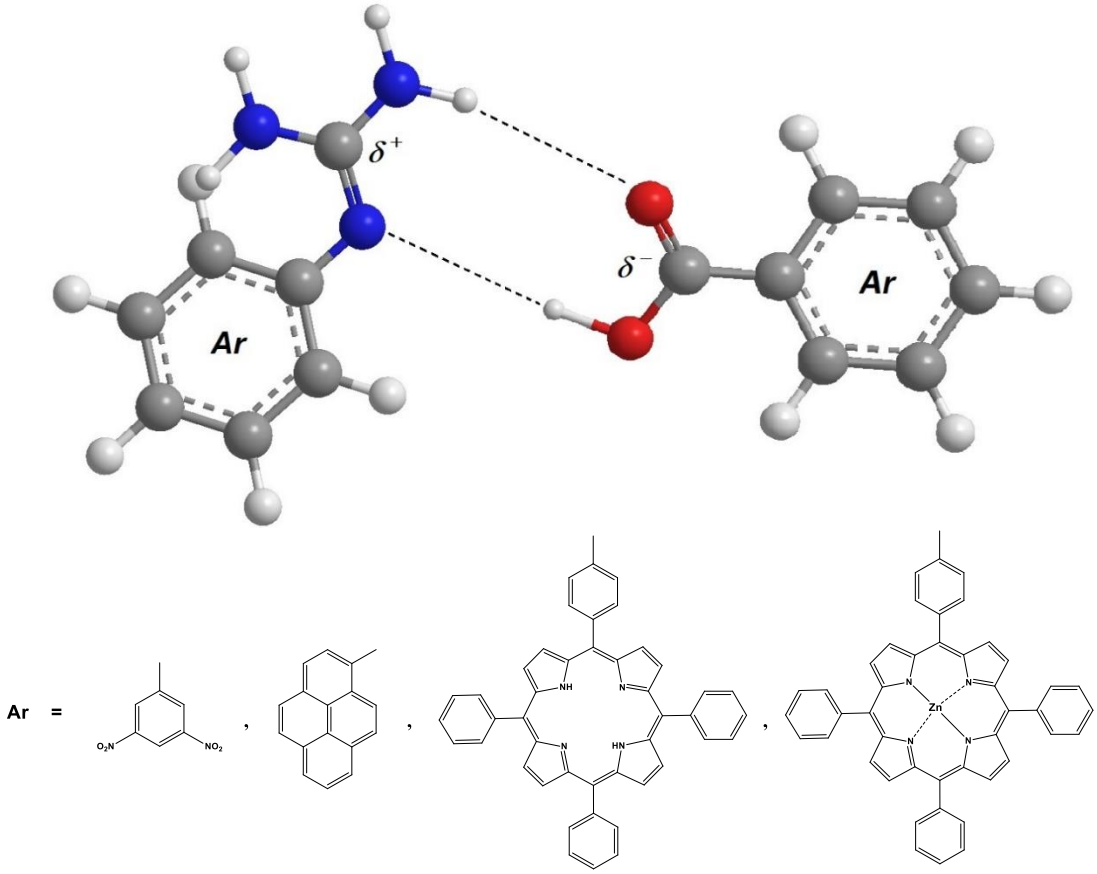
Među najčešće korištenim molekulama u modelnim sustavima su porfirini, koji su dobri elektron-donori zbog niskog oksidacijskog potencijala, a uz to imaju dobra spektralna i fotofizička svojstva, kao što su kruta i planarna struktura, apsorpcija svjetlosti u velikom rasponu valnih duljina vidljivog područja (karakteriziraju se intenzivnom apsorpcijskom Soretovom vrpcom u području 420-450 nm i manje intenzivnim Q vrpcama u višem valnom području (500-700 nm)), visoki molarni apsorpcijski koeficijent, mala razlika energija HOMO i LUMO zbog aromatske konjugacije koja se proteže preko cijele strukture, jaka fluorescencijska emisija te mogućnost podešavanja kemijskih i fizikalnih svojstava kompleksiranjem s metalnim kationima (s kojima tvore vrlo stabilne komplekse preko dušikovih atoma pirola) kao centralnim atomima i periferalnom supstitucijom. Kao učinkoviti materijali za optoelektroničke svrhe proučavaju se i policiklički aromatski ugljikovodici (engl. polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs), prvenstveno zahvaljujući njihovoj planarnoj strukturi visoke razine π-konjugacije i delokalizacije naboja, što smanjuje razliku energija HOMO i LUMO. Dodatno, njihova elektro-optička svojstva također se mogu pažljivo podesiti uvođenjem specifičnih elektron-donirajućih ili elektron-odvlačećih funkcijskih skupina.

Dizajn sve većeg broja D-A sustava temelji se na povezivanju komponenata nekovalentnim interakcijama, pri čemu se ispituje utjecaj brojnih čimbenika (vrsta interakcija, udaljenost D i A te njihova prostorna orijentacija, orijentacija dipola u vodikovoj vezi, temperatura, otapalo, itd.) na brzinu prijenosa elektrona i vrijeme života stanja razdvojenih naboja.

Međutim, uz samo iskorištavanje i razvoj novih obnovljivih izvora energije, sve se veći naglasak stavlja na energetsku učinkovitost kemijske proizvodnje i procesa.[6] U skladu s time razvila se zelena kemija, kao područje kemije i kemijskog inženjerstva koje se fokusira na razvoj proizvoda i procesa koji će minimizirati korištenje i generiranje štetnih supstanci[7], među kojima se posljednjih godina naročito razvila mehanokemija.[8]

## 1.2. Svrha rada

Cilj istraživanja u okviru disertacije je sinteza novih elektron-donorskih i elektron-akceptorskih komponenata te studij njihovog samoudruživanja u supramolekulske donorsko-akceptorske sustave, osnovane na dosad relativno slabo korištenom motivu supramolekulskog povezivanja solni most gvanidinij-karboksilat (shema 2). Kao modelne komponente sintetizirani su aromatski derivati monosupstituiranih gvanidina i karboksilnih kiselina, među kojima je detaljnije proučavano samoudruživanje derivata pirena i *mezo*-tetrafenilporfirina (*mezo*-TPP), koje karakteriziraju maksimumi u apsorpcijskim spektrima iznad 300 nm, što omogućava dobro praćenje spektralnih promjena prilikom nastajanja kompleksa.




**Shema 2.** Shematski prikaz ispitivanog motiva supramolekulskog povezivanja korištenih aromatskih donorskih i akceptorskih komponenata funkcionaliziranih gvanidinskom, odnosno karboksilnom skupinom.

Korištenjem porfirinske komponente otvara se dodatna mogućnost tvorbe multikomponentnih sustava, preko metal-ligand aksijalne koordinacije i vodikovih veza gvanidinske funkcijske skupine, zahvaljujući mogućnosti uvođenja metala u središnji prsten porfirina. Središnji metalni atom metaloporfirina aksijalno koordinira s ligandima koji sadrže dušik, pa je moguć dizajn sustava u kojima će se prijenosom elektrona na treću komponentu povećati udaljenost donora i akceptora, čime se sprječava neželjena pojava rekombinacije naboja.[9]

Uz klasične postupke organske sinteze u otopini, priprema spojeva provedena je i mehanokemijskim metodama suhog mljevenja (engl. neat grinding, NG) i tekućinom potpomognutog mljevenja (engl. liquid assisted grinding, LAG), u svrhu povećanja učinkovitosti i ekološke prihvatljivosti reakcija. Za potrebe disertacije bilo je važno razraditi sintezu aromatskih monosupstituiranih gvanidina, kao ključnih komponenata u konstrukciji D-A sustava. Mehanistički detalji pojedinih mehanokemijskih reakcija pritom su studirani upotrebom *ex situ* infracrvene (FTIR-ATR) spektroskopije. Provedena istraživanja rezultirala su sintezom teško dostupnih funkcionalnih derivata aromatskih spojeva, čime je demonstrirana mogućnost primjene mehanokemijske sinteze bez otapala te njene prednosti u odnosu na otopinsku sintezu. Ušteda otapala, energije i vremena važan su korak u smanjenju utjecaja kemijskih procesa na okoliš.

Provedeno je ispitivanje samoudruživanja komponenata apsorpcijskim i emisijskim spektroskopskim titracijama te $^{1}$H NMR titracijama iz kojih su određene stehiometrije vezanja i konstante stabilnosti kompleksa u otopini. Ispitan je i utjecaj orijentacije solnog mosta na jačinu vezanja komponenata, konstrukcijom sustava u kojima je elektron-donorska komponenta funkcionalizirana gvanidinskom, a elektron-akceptorska karboksilnom skupinom te obrnuto, upotrebom gvanidina kao akceptora te karboksilne kiseline kao donora elektrona. Saznanja dobivena proučavanjem samoudruživanja gvanidina i karboksilnih kiselina bit će od velike koristi u fotofizičkom ispitivanju učinkovitosti pripravljenih sustava kao sustava za fotoinducirani prijenos energije i elektrona.

# § 2. LITERATURNI PREGLED

## 2.1. D-A sustavi za umjetnu fotosintezu

Povećane potrebe za energijom te iznimne karakteristike primijećene u prirodnim fotosintetskim sustavima, gdje se svjetlosna energija učinkovito pretvara u kemijsku preko kaskade prijenosa energije i elektrona između dobro uređenih organskih pigmenata, intenzivirale su tijekom posljednjih desetljeća istraživanja i izradu umjetnih fotosintetskih sustava čiji je cilj imitacija prirodnih procesa za pretvorbu i skladištenje svjetlosne energije.

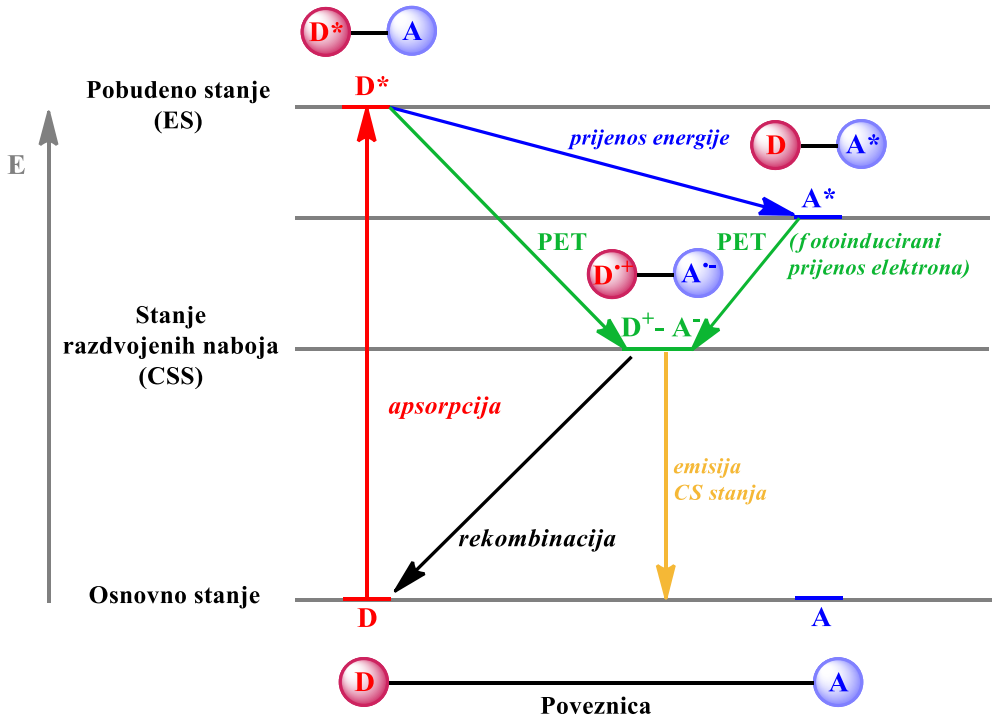
Jednostavni umjetni fotosustavi sastavljeni su od elektron-donorske jedinice (D), koja je kromofor koji sakuplja svjetlost, povezane s akceptorom elektrona (A) preko poveznice, koja može povezivati obje jedinice kovalentnim vezama ili supramolekularnim interakcijama. Elektron-donor je uglavnom karakteriziran malim ionizacijskim potencijalom (energija potrebna da se ukloni elektron iz njegove najviše okupirane molekulske orbitale, HOMO), dok je poželjno da elektron-akceptor ima visok elektronski afinitet (oslobođena energija kada se sustavu dovodi jedan elektron u nepopunjenu orbitalu najniže energije, LUMO).[10]

Prilikom apsorpcije fotona, prvi korak procesa je pobuda elektrona donora iz njegove HOMO orbitale u LUMO orbitalu, čime se stvara $S_1$ singletno pobuđeno stanje (eksciton), koje može biti ugašeno prijenosom elektrona ili energije s D na A. U procesu prijenosa elektrona, elektron putuje s donora na akceptor zbog razlike potencijala, gdje može biti prenesen u LUMO orbitalu akceptora, čime nastaje kompleks stanja razdvojenih naboja (engl. charge separated state, CSS), koji uključuje radikal-kation donora ($D^{\bullet+}$) i radikal-anion akceptora ($A^{\bullet-}$).[10] Pokretačka sila, odnosno Gibbsova slobodna energija ($\Delta G^{\circ}$) za bilo koji prijenos elektrona može se procijeniti iz razlike redukcijskog potencijala akceptora ($E_{red}$) i oksidacijskog potencijala donora ($E_{ox}$), koji se mogu dobiti elektrokemijskim mjerenjima u otapalu. Fotoinducirani prijenos elektrona također mora uračunati energiju potrebnu za generiranje pobuđenog stanja ($E_{0,0}$), budući da energija najnižeg vibracijskog nivoa pobuđenog stanja može utjecati na termodinamiku prijenosa elektrona osnovnog stanja. Budući da se fotoinducirani prijenos elektrona obično događa iz najnižeg pobuđenog singletnog ili tripletnog stanja, grubo se može procijeniti slobodna energija povezana s PET-om preko Rehm-Wellerove jednadžbe (jedn. 1).[11]

$$\Delta G^{\circ} = E_{red}\,(A) - E_{ox}\,(D) - E_{0,0} \quad (1)$$

Međutim, zbog blizine D i A, radikalski ionski par koji nastaje nakon fotopobude može se vratiti u osnovno stanje procesom rekombinacije naboja (engl. charge recombination, CR), koji je kompetitivan procesu nastanka slobodnih nosilaca naboja i predstavlja jedan od mehanizama gubitka energije (slika 2).

U slučaju prijenosa energije, energija pobuđenog stanja prenosi se na akceptor, ostavljajući donorsku molekulu u osnovnom stanju, a akceptorsku u pobuđenom stanju. S druge strane, jednom kad je molekula pobuđena apsorpcijom fotona, može se vratiti u osnovno stanje brojnim putevima, kao što su unutarnja konverzija, međusustavni prijelaz, fluorescencija ili fosforescencija. Prema tome, brzine prijenosa energije/elektrona moraju biti veće od brzina deaktivacijskih procesa kako bi se postigao učinkovit prijenos elektrona.




**Slika 2**. Prikaz fotoinduciranog prijenosa energije između povezanih donora i akceptora.

U pravilu, za izradu učinkovitih umjetnih fotoaktivnih uređaja, moraju biti ispunjeni sljedeći osnovni zahtjevi:

- visoki molarni apsorpcijski koeficijenti u vidljivom dijelu spektra,
- kvantni prinos procesa razdvajanja naboja mora biti blizu 1, kako ne bi došlo do gubitaka pobudne energije,
- energetska razina stanja razdvojenih naboja mora biti visoka i blizu energijske razine početnog pobuđenog stanja, kako bi se minimizirao gubitak energije,
- kinetika rekombinacije naboja mora biti što sporija kako bi vrijeme života stanja razdvojenih naboja bilo što dulje moguće.

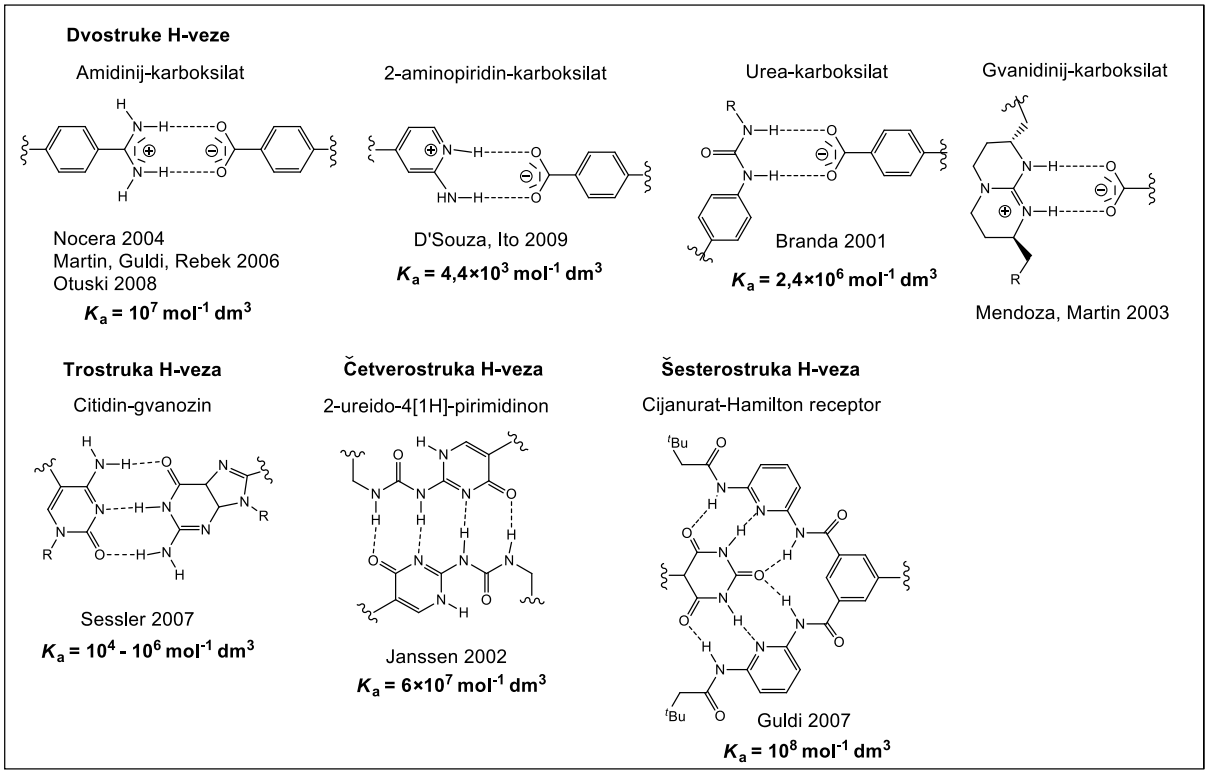
### 2.1.1. Povezivanje D-A komponenata

Velik broj D-A sustava je napravljen i proučavan u svrhu postizanja dugoživućih stanja razdvojenih naboja. Fotoinducirani jednostupnjeviti prijenos elektrona može se postići dizajnom jednostavnih D-A parova povezanih kovalentnim ili nekovalentnim vezama. Modelne molekulske sustave koji su kovalentno povezani odlikuje veća stabilnost i jednostavnost pripreme te većina sustava u literaturi koristi kovalentno povezivanje u svrhu dobivanja precizne kontrole udaljenosti i efikasnijeg elektronskog sprezanja zbog jačine veza u odnosu na vodikovu. Međutim, upravo čimbenici koji utječu na elektronsko sprezanje također favoriziraju i rekombinaciju naboja uz nastajanje osnovnog stanja. Dodatno, sama sinteza ovih sustava često je otežana i vrlo skupa te rezultira produktima dobivenim u niskim iskorištenjima.

S druge strane, prirodni fotosintetski reakcijski centri temeljeni su na visoko organiziranim supramolekularnim cjelinama u kojima se prijenos elektrona odvija preko mreže vodikovih veza koje omogućavaju nastanak dugoživućih stanja razdvojenih naboja. Zbog toga su umjetni D-A sustavi povezani nekovalentnim interakcijama važni za razumijevanje uloge vodikovih veza u prirodnim sustavima (bilo kao jednostavnog molekulskog sučelja ili, zanimljivije, kao funkcionalnog motiva, koji pruža vrlo učinkovitu kontrolu procesa prijenosa elektrona preko veze te elektronsko sprezanje između D i A na daljinu) te se formiraju i proučavaju s ciljem primjene u pretvorbi solarne energije u električnu energiju.[12] Nekovalentne interakcije koje su najčešće prisutne su vodikova veza,

metal-ligand aksijalna koordinacija i π–π interakcije. Odabirom interakcije za povezivanje D-A sustava može se utjecati na vrijeme života CS stanja.

Jedna od prednosti nekovalentnog povezivanja nad kovalentnim jest nastajanje termodinamički reverzibilnih sklopova, na čiju se stabilnost može utjecati pažljivim odabirom supramolekularnih interakcija i vanjskim uvjetima, poput temperature ili polarnosti otapala. U ovom kontekstu, kontrola stabilnosti otvara mogućnost modulacije nekih fizikalnih svojstava sustava.[13] Kod supramolekularnih sustava temeljenih na povezivanju komponenata vodikovom vezom, može se odabirom odgovarajućeg motiva vodikove veze fino utjecati na stabilnost, tj. stabilnost nastalog kompleksa i u konačnici na elektronsko sprezanje.[14] Stoga su za samoudruživanje u supramolekulske sustave vodikovom vezom korišteni razni motivi ilustrirani na slici 3.



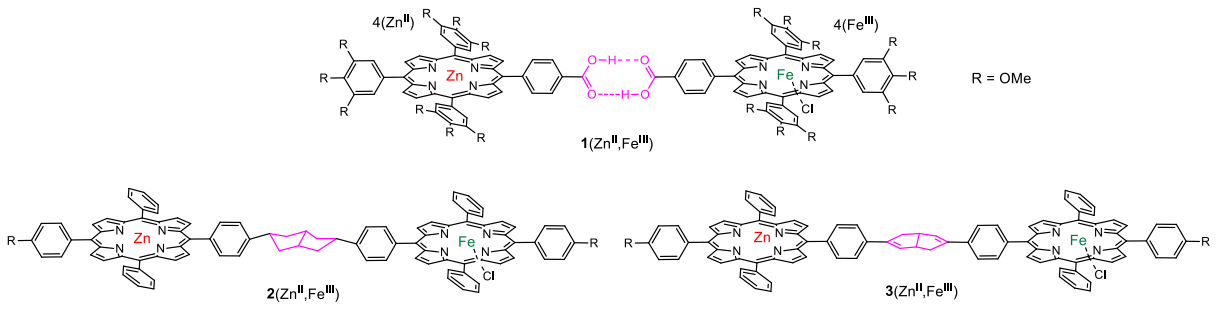

**Slika 3.** Razni motivi H-veza u D-A sustavima.

Problem samoudruženih D-A sustava jest njihova fleksibilnost, koja dovodi do prostorne približenosti D i A, što omogućava prijenos elektrona kroz prostor te se teško postiže čisti prijenos elektrona kroz vodikovu vezu, što je čest slučaj kod većih porfirinskih i

fulerenskih supramolekularnih sustava. Navedena pojava može se spriječiti konstrukcijom rigidnijih D-A sustava, primjerice korištenjem amidinij-karboksilat veze.[12,15] U takvim dijadama, prisutnost dvije vodikove veze rezultira nastajanjem stabilnih sklopova u kojima su D i A na fiksiranoj udaljenosti, što omogućava pripremu sklopova smanjene strukturne fleksibilnosti. Dvije vodikove veze osiguravaju optimalan put za kretanje naboja i elektronsko sprezanje između elektroaktivnih jedinica, čime se maksimizira dinamika prijenosa elektrona kroz vodikovu vezu.[16]

Pionirski rad Theriena pokazao je da je elektronska komunikacija preko vodikove veze kao sučelja učinkovitija od one nađene u usporedivim σ- ili π-povezanim sustavima.[17] Naime, uspoređeno je elektronsko sprezanje kroz H-veze sa sprezanjem u σ- ili π-povezanim sustavima. Tri supramolekularna biskromoforna sustava koji sadrže Zn(II) i Fe(III) porfirin sintetizirani su kako bi se procijenili dosezi elektronskog sprezanja omogućenog vodikovim, σ- i π-vezama. ET modelni sustavi koji su korišteni prikazani su na slici 4. Supramolekularni kompleksi **1**, **2** i **3** sastavljeni su od (porfinato)Zn(II) donora i (porfinato)Fe(III)klorid akceptora razdvojenih prividno konstantnim udaljenostima. Mostovi koji povezuju D i A su rigidni i održana je konstantna udaljenost komponenata.

D-A kompleks **1** nastaje samoudruživanjem dva benzojevom kiselinom derivatizirana porfirina u aprotičnom otapalu. Fotopobudom Zn(II) generira se singletno pobuđeno stanje ($^1$ZnP*) vremena života 1,42 ns. U prisutnosti Fe(III), nastaje kompleks čija se emisija gasi zbog prijenosa elektrona. Dva kovalentno vezana modela (povezivanje jednostrukom i dvostrukom ugljikovom vezom) sintetizirana su iz halogeniranih (porfinato)Zn(II) prekursora, metalom potpomognutim reakcijama unakrsnog povezivanja (engl. cross-coupling).




**Slika 4.** Modelni ET sustavi.[15]

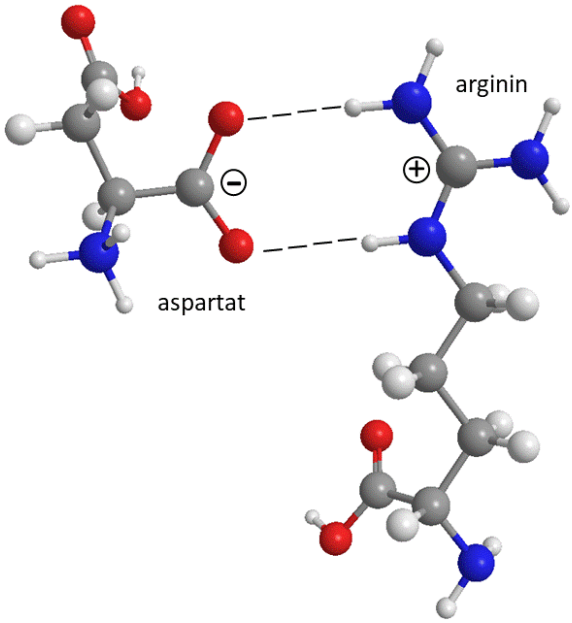
Laserskom pulsnom pobudom generirana su singletna pobuđena stanja (porfinato)cink kromofora, koja se ponašaju kao dobri reducensi, te se gase prijenosom elektrona na (porfinato)Fe(III)klorid. Mjerenje konstanti brzine fotoinduciranog prijenosa elektrona omogućilo je izravnu usporedbu kako ove tri vrste kemijskih interakcija omogućavaju prijenos elektrona. Otkriveno je da je konstanta brzine prijenosa elektrona za kompleks **1** veća od one za **2** i usporediva s onom za kompleks **3** (tablica 1). Navedeno opažanje se pripisuje upravo razlici u elektronskom sprezanju, koje je očito veće preko vodikove veze od onog preko σ-veza.

**Tablica 1.** Konstante brzine prijenosa elektrona za modelne sustave **1**, **2** i **3.**

| ET sustav | $k_{ET}$ ($10^9$ $s^{-1}$) |
|---|---|
| **1** | 8,1 |
| **2** | 4,3 |
| **3** | 8,8 |

### 2.1.2. Solni most

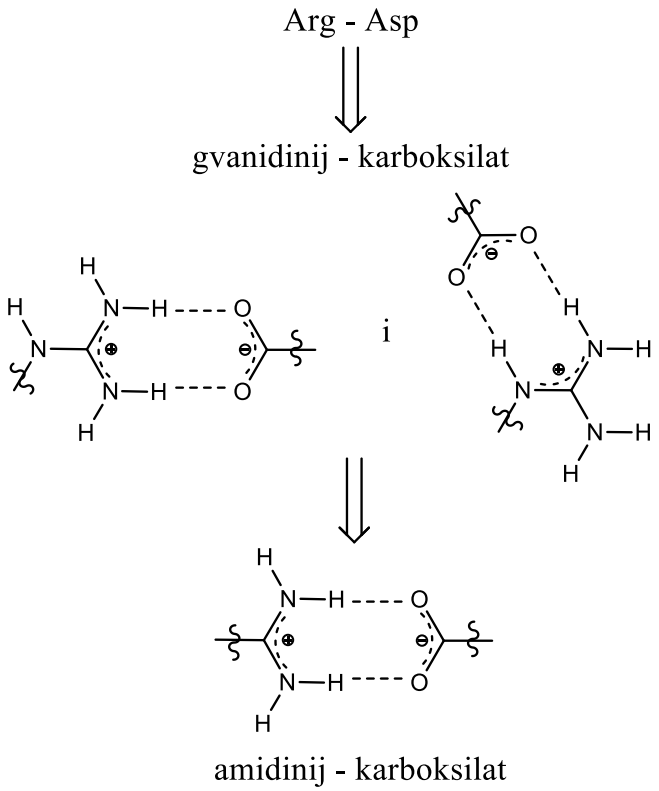
Solni most način je povezivanja molekulskih komponenata koji kombinira dvije vrste nekovalentnih interakcija – vodikove veze i elektrostatske interakcije. Važan je stabilizirajući strukturni element u mnogim biološkim sustavima, uključujući RNA i DNA (najčešće je viđen primjer stabilizacije entropijski nepovoljne uvinute konformacije proteina, što se može vidjeti na primjeru arginina i aspartata, kod kojih dolazi do povezivanja anionskog karboksilata aspartata s kationskim gvanidinijem arginina, slika 5).[18]




**Slika 5.** Prikaz solnog mosta između ariginina i asparaginske kiseline.

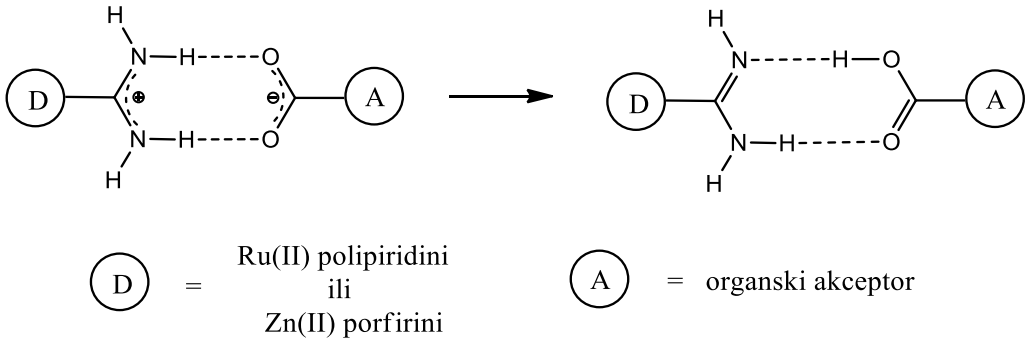
Fotoinducirani prijenos elektrona u metaloproteinima i enzimima uglavnom je posredovan i kretanjem protona u svrhu stabilizacije nastalih ionskih radikalskih parova, koje može utjecati na kinetiku prijenosa elektrona. Navedena pojava naziva se protonom spregnuti prijenos elektrona (engl. proton coupled electron transfer, PCET).

Jedan od fundamentalnih radova u ovom području objavljen je 1992. godine,[19] od strane prof. Daniela G. Nocere, koji se smatra pionirom u izučavanju PCET-a i koji je otvorio brojna područja u osnovnom istraživanju mehanizama pretvorbe energije u biološkim procesima. Nocera je PCET proučavao upotrebom solnog mosta amidinij-karboksilat. Radi se o vezi sličnoj onoj nađenoj u biološkim sustavima (Arg-Asp gvanidinij-karboksilat veza), ali pojednostavljena je jer postoji samo jedan način povezivanja amidina i karboksilata vodikovim vezama, dok kod gvanidina to nije slučaj, što je prikazano na slici 6.



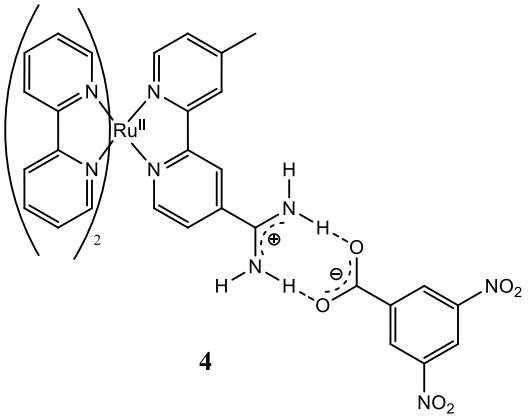

**Slika 6.** Solni most amidinij-karboksilat - pojednostavljen model za proučavanje PCET-a.

Kao donore elektrona Nocera je koristio Zn(II) porfirine i Ru(II) polipiridine funkcionalizirane amidinskom skupinom, a kao akceptore razne organske karboksilne kiseline, među kojima najčešće dinitrobenzojevu kiselinu (slika 7). Interakcija amidinske skupine s karboksilatom rezultira izvanredno stabilnim supramolekularnim kompleksima povezanim s dvije vodikove veze. U ovako nastalim asimetričnim sučeljima kretanje protona praćeno je promjenama naboja i polarnosti unutar sučelja te je značajna preraspodjela naboja prilikom kretanja protona.[16]




**Slika 7**. Općeniti prikaz spojeva korištenih za proučavanje PCET-a.

U samim počecima istraživanja, ispitivana je kinetika kompleksa nastalog samoudruživanjem rutenijeva polipiridilnog amidina (Ru-(bipiridin)$_3^{2+}$) kao donora i 3,5-DNBA kao akceptora (slika 8). Solni most amidinij-karboksilat izravno se formira miješanjem ovih dviju komponenata.

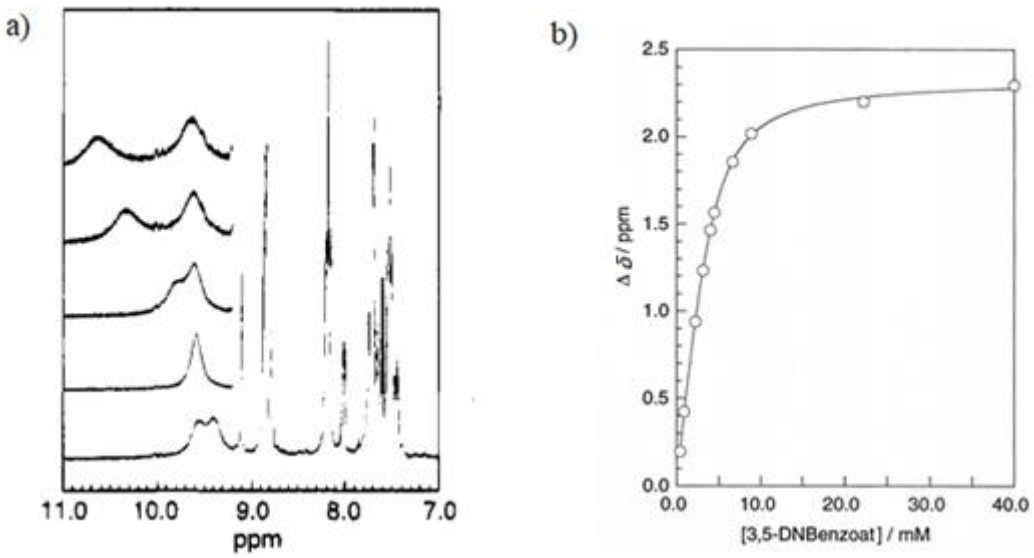



**4**

**Slika 8.** Strukturna formula D-A para rutenijev polipiridilni amidin (Ru-(bipiridin)$_3^{2+}$) i 3,5-DNBA.

Nastajanje kompleksa **4** praćeno je $^1$H NMR spektroskopijom u deuteriranom DMSO (slika 9). Nastajanje kompleksa vidljivo je iz pomaka signala amidinskih protona, koji se u početku javljaju kao prošireni singleti u području od oko 9,5 ppm, a prilikom titracije s tetrametil-amonijevom soli 3,5-dinitrobenzoata dolazi do pomaka (> 2 ppm) signala protona uključenih

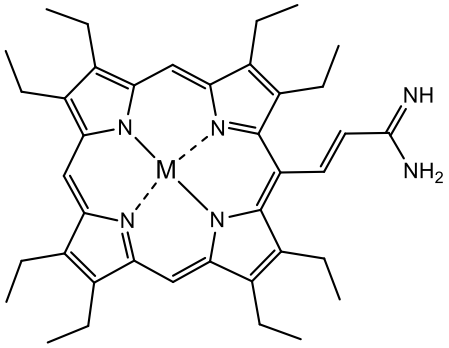
u vodikovu vezu s karboksilatom prema nižem polju, dok se pomak signala susjednih protona, nevezanih na karboksilat, neznatno mijenja (9,55-9,65 ppm).




**Slika 9.** a) $^{1}$H NMR spektri $(bpy)_2Ru(bpy\text{-}amidinij)^{3+}$ prilikom dodavanja tetrametilamonijeve soli 3,5-dinitrobenzoata pri koncentracijama 0; 0,44; 0,89; 2,2 i 3,1 mmol dm$^{-3}$ u $d_6$-DMSO (dolje prema gore). $^{1}$H signali protona bipiridina pojavljuju se između 7,3 i 9,2 ppm; dva proširena singleta preklopljena su na 9,5 ppm i odgovaraju pomacima signala amidinijevih protona. b) Grafički prikaz odnosa kemijskog pomaka signala amidinijevog protona vezanog na karboksilat i koncentracije karboksilata (0,44 mmol dm$^{-3}$–40 mmol dm$^{-3}$).[16]

Iz rezultata titracije izračunata je konstanta stabilnosti kompleksa pri 19,5 °C, nelinearnom regresijskom analizom krivulje odnosa kemijskog pomaka signala amidinijevih protona i karboksilata i iznosi $K_a$ = 1136 ± 93 mol$^{-1}$ dm$^3$ u $d_6$-DMSO. Netopljivost donora u diklormetanu nije omogućila određivanje konstante u tom otapalu, koje se inače najčešće koristi za određivanje kinetike prijenosa elektrona. Primijećeno je da konstanta asocijacije raste sa smanjenjem polarnosti otapala (dobivena je i konstanta u acetonitrilu i iznosi 2432 mol$^{-1}$ dm$^3$). Luminiscencija donora u diklormetanu ugašena je prilikom adicije 3,5-DNBA, što je u skladu s mehanizmom gašenja prijenosom elektrona te je dobivena konstanta brzine prijenosa elektrona ($k_{ET}$ = 2,4×10$^9$ mol$^{-1}$ dm$^3$ s$^{-1}$). Vrijeme života pobuđenog stanja donorskog amidina inače je 1300 ns, ali u prisutnosti DNBA, zbog kompleksacije pada na 820 ns.

Nocera je koristio i metalirane porfirine, prikazane na slici 10, kao dobre donore elektrona u proučavanju PCET-a korištenjem solnog mosta amidinij-karboksilat.[20]

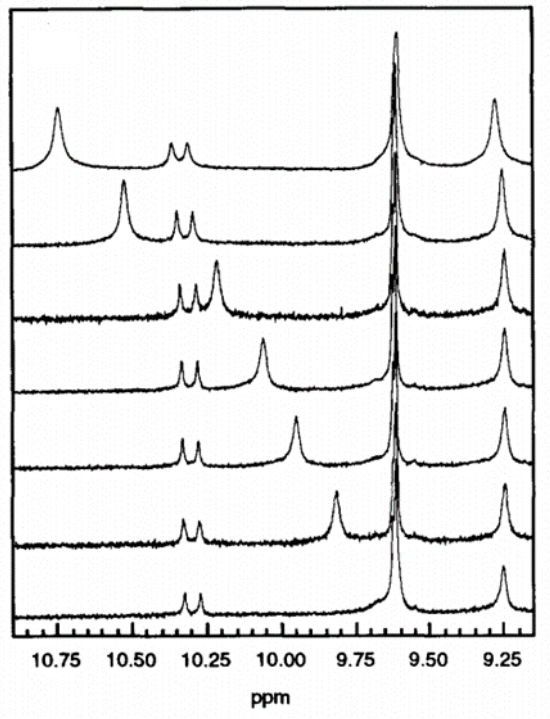



**5** M = Ni
**6** M = Zn

**Slika 10.** Strukturna formula metaliranih porfirina kao donora elektrona u supramolekulskim kompleksima s karboksilnim kiselinama.

$^1$H NMR titracijom donora **5** i **6** s 3,4-DNBA u deuteriranom DMSO dolazi do već viđenih pomaka signala amidinskih protona prilikom kompleksiranja, odnosno nastajanja vodikove veze s karboksilatom. Signali protona uključenih u vodikovu vezu pomiču se prema nižem polju za > 1 ppm, dok ne dolazi do promjene u pomaku signala preostalih protona amidina u čitavom koncentracijskom rasponu. Konstante asocijacije porfirina **5** i **6** su gotovo identične; u slučaju povezivanja **5** s 3,5-DNBA konstanta iznosi 3500 $mol^{-1}$ $dm^3$ u $d_6$-DMSO pri 23,5 °C (slika 11). Singletno pobuđeno stanje amidina **6** u diklormetanu na 25 °C gasi se prilikom dodatka benzojeve kiseline, zbog prijenosa elektrona posredovanog solnim mostom, uz konstantu brzine prijenosa elektrona $k_{ET} = 7{,}5\times10^8$ $s^{-1}$.

Provedena je i titracija kloridne soli amidina **5** s tetrametilamonijevom soli karboksilata, prilikom čega dolazi do istovjetnog pomaka signala protona u NMR-u, ali smanjena je konstanta stabilnosti jer je povećana ionska jakost zbog prisustva vanjskih soli.




**Slika 11.** Odabrani $^{1}$H NMR spektri **5** u prisutnosti 3,4-DNBA pri koncentracijama 1,7; 2,6; 3,5; 4,3; 6,1; 13,0 i 26,0 mmol dm$^{-3}$ u deuteriranom DMSO (dolje prema gore). Prikazan je samo dio koji obuhvaća amidinijeve protone, vicinalne protone sučelja i *mezo* protone porfirinskog prstena.[20]

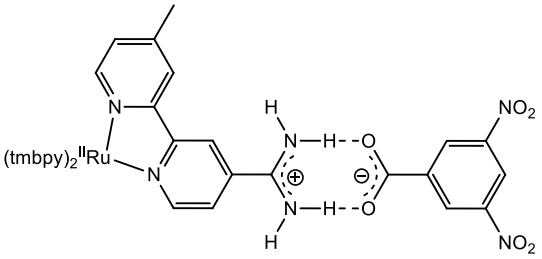
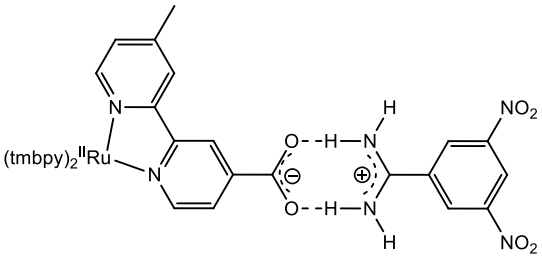
Također je zaključeno da favorizirani elektrostatski naboj unutar solnog mosta bitno utječe na njegovo stvaranje. Naime, usporedbom povezivanja urea s karboksilatima, primijećen je porast konstante stabilnosti kompleksa u slučaju amidina, vjerojatno zbog dodatne stabilizacije nastale zbog molekularnog prepoznavanja negativno nabijenog karboksilata s pozitivno nabijenim amidinijevim ionom, za razliku od neutralnih urea. Za usporedbu, u Nocerinom radu iz 1992. godine,[17] gdje su korištene strukturno vrlo slične D i A komponente, ali obje funkcionalizirane karboksilatom, konstanta stabilnosti je manja (552 mol$^{-1}$ dm$^{3}$). U ovom slučaju sučelje je simetrično i premještanje protona s jedne strane sučelja kompenzirano je onim s druge strane pa je raspodjela naboja zanemariva.

Izravna eksperimentalna mjera utjecaja solnog mosta na prijenos elektrona je utjecaj orijentacije dipola u vodikovoj vezi, koji je ispitan konstruiranjem kompleksa D---(amidinij-karboksilat)---A i kompleksa zamjenjenog sučelja, D---(karboksilat-amidinij)---A.[21]

Kao donorske komponente korišteni su ponovno rutenijevi polipiridilni spojevi, $[(tmbpy)_2$-Ru(Mebpy-amH$^+$)$]^{3+}$ ili $[(tmbpy)_2$Ru(Mebpy-COO$^-$)$]^+$ (tmbpy = 3,3′,4,4′-tetrametil-2,2′-bipiridin; Mebpy-amH$^+$ = 4-metil-2,2′-bipiridin-4′-amidinij; Mebpy-COO$^-$ = 4-metil-2,2′-bipiridin-4′-karboksilat), a kao akceptorske komponente 3,5-dinitrobenzen funkcionaliziran odgovarajućom skupinom - amidinskom ili karboksilnom (kompleksi **7** i **8**, tablica 2). Ru(II) karboksilatni i amidinski kompleksi tvore odmah solni most s odgovarajućim akceptorom. Kompleksi **7** i **8** okarakterizirani su NMR-om, u kojem je ponovno vidljiv pomak signala amidinskih protona uključenih u vodikovu vezu prema nižem polju za 2,4 ppm te neosjetljivost kemijskog pomaka signala preostalih amidinskih protona, čiji se pomak mijenja za neznatnih < 0,3 ppm.

Konstante asocijacije određene su iz pomaka signala amidinskih protona određenih $^1$H NMR titracijama odgovarajućih amidinskih komponenata različitim količinama komplementarnih karboksilata. Za **7**, heksafluorfosfatna sol donora titrirana je tetrabutilamonijevim 3,5-dinitrobenzoatom, dok je kod **8** 3,5-dinitrobenzamidinijev tetrafenilborat titriran heksafluorfosfatnom soli $[(tmbpy)_2$Ru(Mebpy-COO$^-$)$]^+$. Konstanta stabilnosti za **7** iznosi 386 mol$^{-1}$ dm$^3$, a Jobovim dijagramom određena je stehiometrija vezanja 1:1. Kod kompleksa **8** konstanta iznosi 2297 mol$^{-1}$ dm$^3$ u $d_6$-DMSO. Ova veća konstanta stabilnosti je posljedica utjecaja elektron-odvlačećih nitro-skupina, koje smanjuju bazičnost karboksilne skupine DNBA, što rezultira smanjenom jakosti vodikovih veza kod kompleksa **7**.

**Tablica 2.** Konstante asocijacije i brzine prijenosa elektrona za D-A komplekse **7** i **8** povezane solnim mostom amidinij-karboksilat u diklormetanu pri 22 °C.

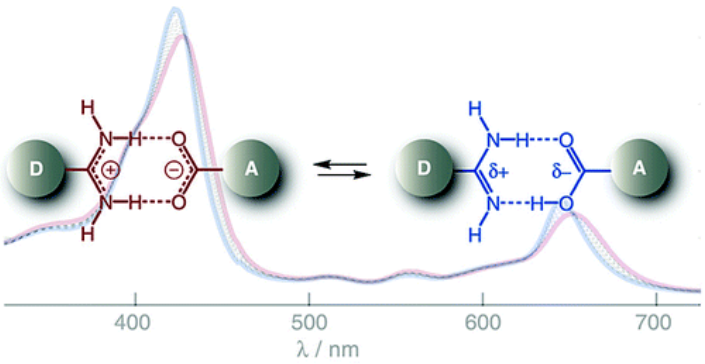
| **Kompleks** | $K_a$ / mol$^{-1}$ dm$^3$ ($d_6$-DMSO) | $k_{ET}$ / 10$^9$ mol$^{-1}$ dm$^3$ s$^{-1}$ |
|---|---|---|
|  **7** | 386 | 1,2 |
|  **8** | 2297 | 3,3 |

Fotopobuda u ovom slučaju uzrokuje prijenos elektrona s metala na ligand, s kojeg on dalje može prijeći na dinitrobenzojev akceptor. Luminiscencija kompleksa je dugoživuća, uz izmjerena vremena života pobuđenih stanja od 1200 ns za **8** te 470 ns za **7**. Konstanta brzine prijenosa elektrona za kompleks **7** bitno je manja nego za **8**, što pokazuje da postojanje solnog mosta, odnosno postojanje unutarnjeg elektrostatskog polja, te njegova orijentacija uvelike mogu utjecati na prijenos elektrona.

Manja brzina može imati nekoliko uzroka. U kompleksu **7**, stalni dipol ($\delta^+\delta^-$) solnog mosta je u istom smjeru s prijenosom elektrona, dok je kod **8** suprotno orijentiran pa unutarnje elektrostatsko polje povoljno doprinosi pokretačkoj sili reakcije, tj. kompleksacije. Dodatno, kod kompleksa **7** prateći prijenos protona s Ru(II) amidinskog donora na karboksilatni akceptor može stabilizirati naboj elektrona, dok kod **8** dolazi do prijenosa elektrona na akceptor koji već sadrži proton, pa prijenos protona nije nužan za stabilizaciju naboja koji se

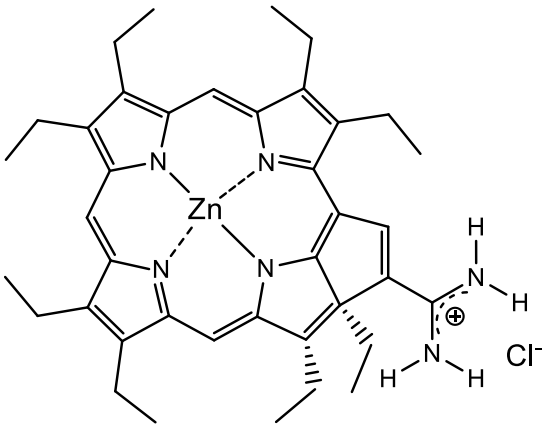
razvija na akceptoru. Točnije, reorganizacijska energija[22], definirana kao energija utrošena za geometrijsku modifikaciju produkta i njegove okoline kako bi dostigla ravnotežnu konfiguraciju stanja reaktanta je manja, pa je samim time brzina prijenosa elektrona veća. Razlike u jačini vodikovih veza na asimetričnim sučeljima mogu se manifestirati i u razlikama učinkovitosti elektronskog sprezanja. Elektron-odvlačeće nitro-skupine stabiliziraju negativan naboj na karboksilatu, što smanjuje jakost vodikove veze kod **7**, a samim time i put elektronskog sprezanja.

Kinetika PCET reakcija određena je i položajem protona unutar D-A sučelja. Pogledaju li se dvije tautomerne forme sučelja (slika 12), neionizirana forma amidin-karboksilna kiselina te solni most amidinij-karboksilat, jasno je da će se kinetika razlikovati za proton koji putuje neutralnim sučeljem i onaj koji putuje nabijenim sučeljem, zbog različitog sprezanja s polarizacijom okolnog medija. I jačina vodikove veze, a samim time i elektronskog sprezanja, može se razlikovati za ova dva tautomera. Zato je jedan od važnih čimbenika koji se mora uzeti u obzir i relativni p$K_a$ donora i akceptora.[23]

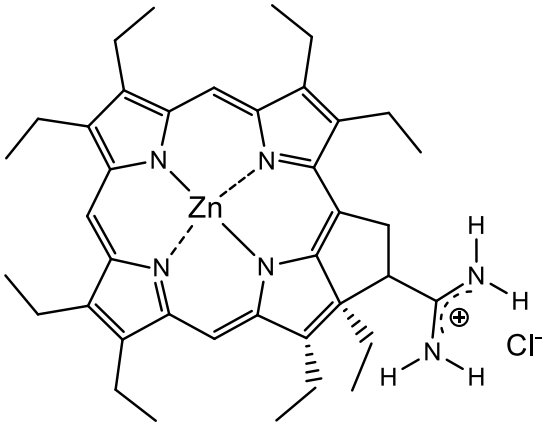



**Slika 12.** Moguće tautomerne forme sučelja nastalog povezivanjem amidinske i karboksilatne komponente.[20]

U dotadašnjim istraživanjima, raspodjela naboja unutar sučelja bila je loše razjašnjena zbog nedostatka spektroskopskih pokazatelja kojima bi se odredio položaj protona. Kako bi se odredio p$K_a$ donorskog amidina, 2006. godine je pripremljen purpurin **9** (slika 13), kod kojeg se protonirano stanje može raspoznati praćenjem pomaka Soretove vrpce i Q vrpci u apsorpcijskom spektru uslijed konjugacije između amidinske funkcijske skupine i kromofora.



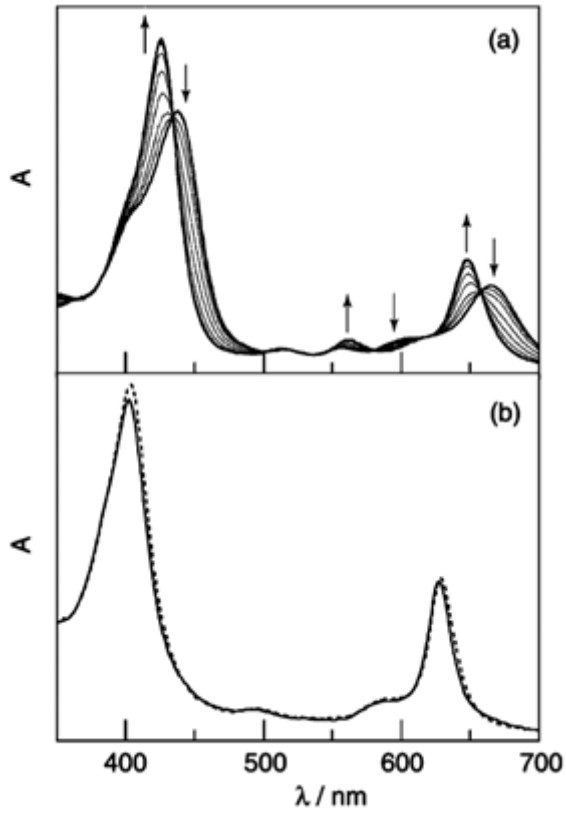

**9**




**10**

**Slika 13.** Strukturne formule purpurina **9**, kod kojeg je omogućeno praćenje položaja protona te klorina **10**, čiji je apsorpcijski spektar neovisan o pH.

Prilikom deprotoniranja amidinske skupine purpurina **9** dolazi do hipsokromnog (plavog) pomaka Soretove vrpce, koja se pomiče sa 436 nm na 424 nm, uz jasne izosbestičke točke na 434, 621 i 657 nm (slika 14). Plavi pomak Soretove vrpce je praćen kod sprezanja između protonskog sučelja i porfirinskog kromofora. Kad je prekinuta π-konjugacija između kromofora i protonske skupine, bilo prisustnošću zasićenog mosta (vidljivo na primjeru klorina **10**) ili pomicanjem amidina izvan ravnine porfirinskog π-sustava, promjene u spektrima uzrokovane deprotoniranjem su neznatne (slika 14).

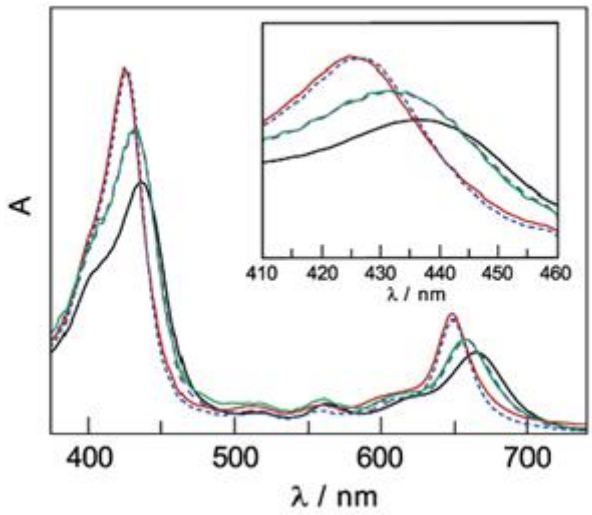



**Slika 14.** a) Apsorpcijski spektri purpurina **9** ($0{,}80\times10^{-6}$ mol $dm^{-3}$) u prisutnosti 0,0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,4; 1,8 i 2,4 ekv. DBU u $CH_2Cl_2$. b) Apsorpcijski spektri klorina **10** ($0{,}90\times10^{-6}$ mol $dm^{-3}$) u odsutnosti (—) i prisutnosti (···) 3,0 ekv. DBU u $CH_2Cl_2$.[23]

Titracijom purpurina **9** s bazama poznatih p$K_a$ vrijednosti (DMAP) određen je p$K_a$ amidinskog purpurina, koji iznosi 9,6 ± 0,1 u acetonitrilu, čime je utvrđeno da je znatno kiseliji od karboksilnih kiselina poput benzojeve i octene kiseline te dinitrobenzoata u organskim otapalima (p$K_a$ 20,1; 22,3 i 16,1 u acetonitrilu), što se bitno razlikuje od p$K_a$ vrijednosti u vodi (amidinijeve soli oko 11-12, a kiseline 5-6) u kojima se očekuje ionizirano sučelje.

Međutim, p$K_a$ vrijednosti nisu jedini čimbenik koji određuje strukturu sučelja, već se i elektrostatske energije specifične za sučelje moraju uzeti u obzir. Zbog toga dielektrična konstanta otapala mora biti uzeta u obzir jer otapalo može neutralizirati stabilizaciju tautomerne forme proizašle iz razlike p$K_a$. Zbog teškoće predviđanja konačne razlike ovih energija, eksperimentalno je bilo potrebno utvrditi položaj protona unutar sučelja, što je

učinjeno ispitivanjem optičkih spektara purpurina vezanog na razne anionske konjugate (slika 15).

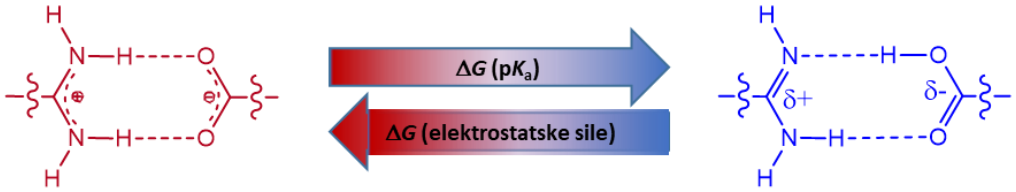



**Slika 15.** Apsorpcijski spektri u $CH_2Cl_2$: protonirani purpurin **9** (crno, $\lambda_{max}$ = 436 nm); deprotonirani purpurin (crveno, $\lambda_{max}$ = 424 nm); purpurin nakon dodatka benzoata (plavo, $\lambda_{max}$ = 424 nm); nakon dodatka fenil-sulfonata (zeleno, $\lambda_{max}$ = 432 nm); nakon dodatka 3,5-dinitrobenzoata (ljubičasto, $\lambda_{max}$ = 432 nm).[23]

Apsorpcijski spektar kompleksa s elektronima bogatim benzoatom više odgovara spektru deprotoniranog purpurina, dok je kod kompleksa s elektronima siromašnom DNBA i fenil-sulfonatnom kiselinom (kod koje je sulfonatna skupina kiselija od karboksilne) obrnuto te spektri pokazuju crveni pomak i približavaju se protoniranoj formi. Odstupanje od pojedinačnih formi pripisuje se asocijaciji, iako se radi o ioniziranom solnom mostu. Navedeno ponašanje dovodi do zaključka da se za kisele akceptore preferira ionizirani solni most i PCET se odvija preko D---[amidinij-karboksilat]---A kompleksa, dok kod akceptora bogatih elektronima ne dolazi do premještanja protona karboksilne skupine i kompleks je u obliku D---[amidin-karboksilna kiselina]---A. Dakle, donor mora biti bazičniji, odnosno imati veći p$K_a$ kako bi se potaknulo nastajanje solnog mosta.

Međutim, elektrostatske interakcije unutar sučelja koje stabiliziraju nakupljanje naboja u nekim slučajevima dovode do ioniziranog sučelja i kada razlike u p$K_a$ vrijednostima

predviđaju nastajanje neutralnog tautomera u otopini određene dielektrične konstante (slika 16).[20]

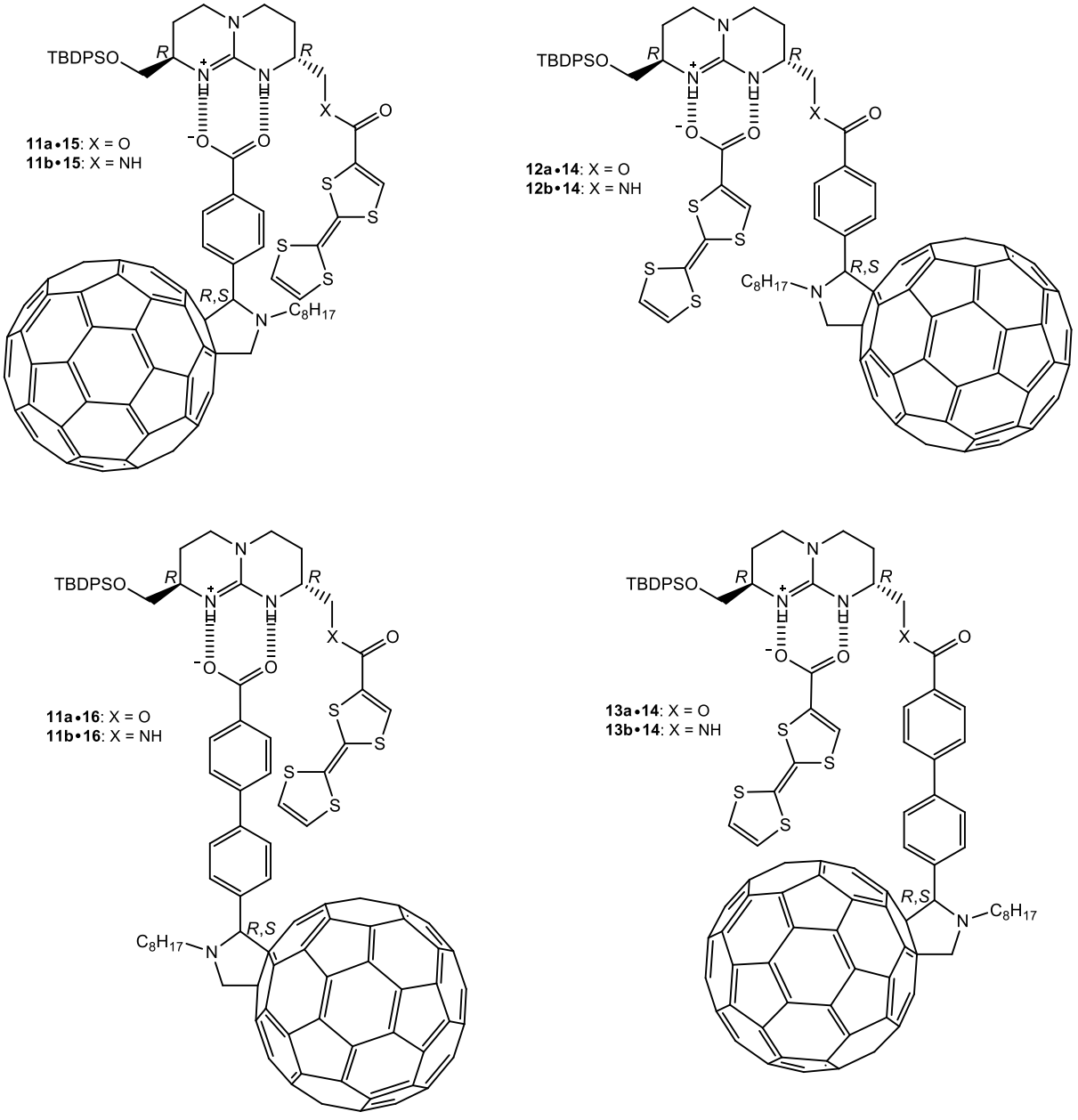



**Slika 16.** Čimbenici koji utječu na nastajanje ioniziranog, odnosno neutralnog sučelja u kompleksima povezanih solnim mostom.

Zato je 2008. godine eksperimentalno ustanovljeno kolika je razlika u p$K_a$ potrebna da bi se postiglo ionizirano sučelje, vezanjem protoniranog purpurinskog amidina na karboksilatne i sulfonatne anione u otapalima različitih dielektričnih konstanti (THF, $\varepsilon$ = 7,58; $CH_2Cl_2$, $\varepsilon$ = 8,93 i acetonitril, $\varepsilon$ = 37,5).[24] Iako je iz razlike p$K_a$ u $CH_2Cl_2$ i THF predviđeno slično ponašanje sustava, kvalitativno razumijevanje ponašanja sučelja izvedeno je iz eksperimentalnih podataka. Primijećeno je da u $CH_2Cl_2$ sučelje održava ioniziranu konfiguraciju kod iste razlike p$K_a$ kao u MeCN, međutim u otapalu niže dielektrične konstante (THF) prijelaz u ionizirani tautomer pomiče se prema nižim $\Delta$p$K_a$. THF ne tolerira stvaranje naboja kao MeCN i $CH_2Cl_2$ te time favorizira neionizirano sučelje pri nižoj slobodnoj energiji.

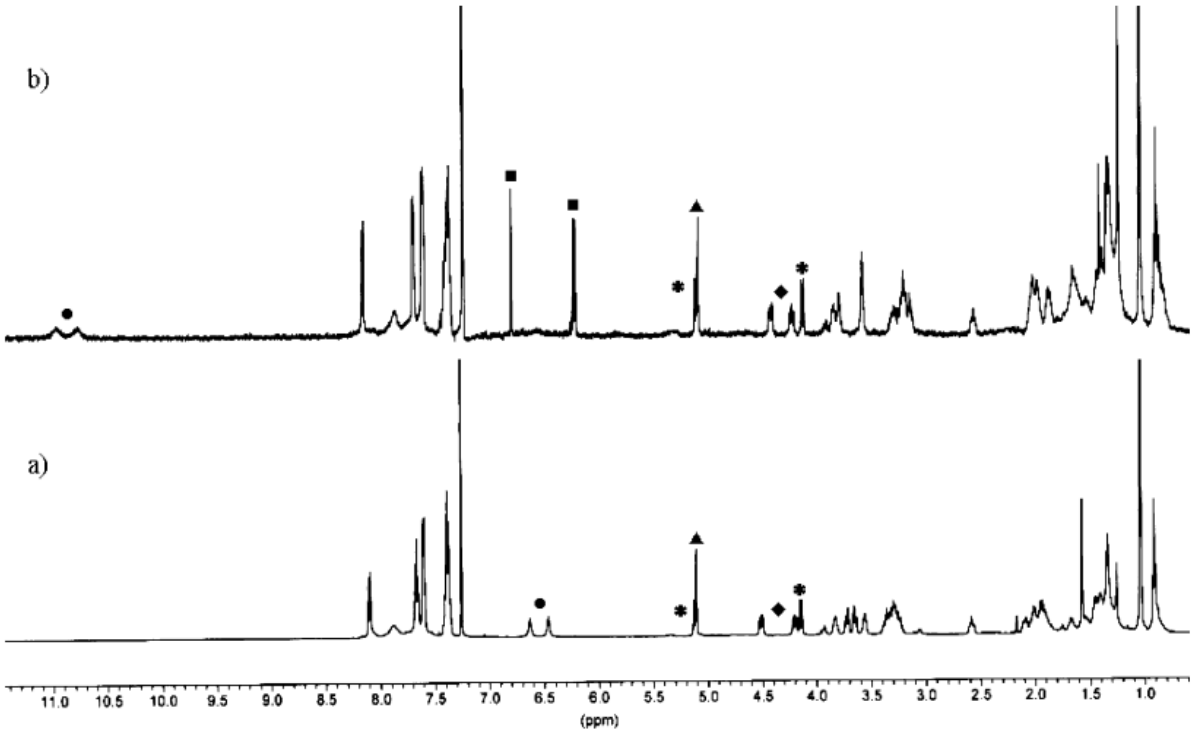
Dok su D-A sustavi temeljeni na amidinij-karboksilat sučelju detaljno proučavani, supramolekulski D-A sustavi nastali samoudruživanjem preko sučelja gvanidinij-karboksilat do sada nisu gotovo uopće istraživani. Rijetki predstavljeni primjeri temelje se na povezivanju preko sučelja gvanidinij-karboksilat, u kojem postoji samo jedan mogući način povezivanja, što je vidljivo na primjeru rada Mendoze, Guldija i suradnika iz 2003. godine[25], kada je konstruiran niz supramolekulskih dijada prikazanih na slici 17, temeljenih na povezivanju fulerenskih akceptorskih komponenata ($C_{60}$) s donorskim tetratiafulvalenskim komponentama (TTF), prilikom čega je mijenjana priroda i sastav poveznica koje povezuju TTF i $C_{60}$,

korištenjem različitih funkcijskih skupina (esterska i amidna) te duljina poveznica (fenil i bifenil). Na ovaj način omogućeno je ispitivanje mehanizma odvijanja prijenosa elektrona kroz vezu ili prostor.




**Slika 17.** Strukturne formule kompleksa nastalih povezivanjem $C_{60}$ i TTF komponenata vodikovim vezama.[25]

Donorsko-akceptorski kompleksi pripremljeni su tekućinskom ekstrakcijom vodenih otopina odgovarajućih karboksilata i diklormetanskih otopina gvanidinijevih heksafluorfosfatnih soli. Pritom nastaju dijastereomerne smjese pojedinih komponenata, a tako i nastalih kompleksa, zbog postojanja stereogenog centra na pirolidinskom prstenu, koje se ne mogu razlučiti u $^1$H NMR spektrima. Fizikalno-kemijska svojstva nastalih kompleksa, čija fotopobuda dovodi do nastanka visokoenergetskih i dugoživućih stanja razdvojenih naboja, ispitivana su cikličkom voltametrijom, fluorescencijskom spektroskopijom i tranzijentnom apsorpcijskom spektroskopijom.




**Slika 18.** $^1$H NMR spektri (500 MHz, $CDCl_3$) a) spoja **13a** i b) kompleksa **13a•14** na sobnoj temperaturi: gvanidinijevi (NH) protoni ●, CH TTF ■, CH pirolidin▲, $CH_2$ pirolidin ∗, $CH_2O$ ♦.[25]

U svim kompleksima, zabilježen je prilično velik pomak (oko 4 ppm) signala gvanidinskih NH protona prema nižem magnetskom polju (slika 18), zbog nastanka jakih vodikovih veza.

Fluorescencijska mjerenja provedena su u otapalima koja podržavaju nastanak vodikovih veza (toluen, kloroform, diklormetan). U polarnijim otapalima, bolja je solvatacija nabijenih vrsta, poput fulerenskog radikal-aniona i TTF radikal-kationa, što smanjuje energiju radikalskih ionskih parova u odnosu na onu osnovnog singletnog stanja.

TTF pokazuje puno slabiju apsorpciju u vidljivom dijelu spektra u odnosu na fulerensku jezgru, što prilikom fotopobude na 300-400 nm dovodi isključivo do tvorbe singletnog pobuđenog stanja fulerena. U tablici 3 su navedeni najbitniji parametri dobiveni fluorescencijskim mjerenjima.

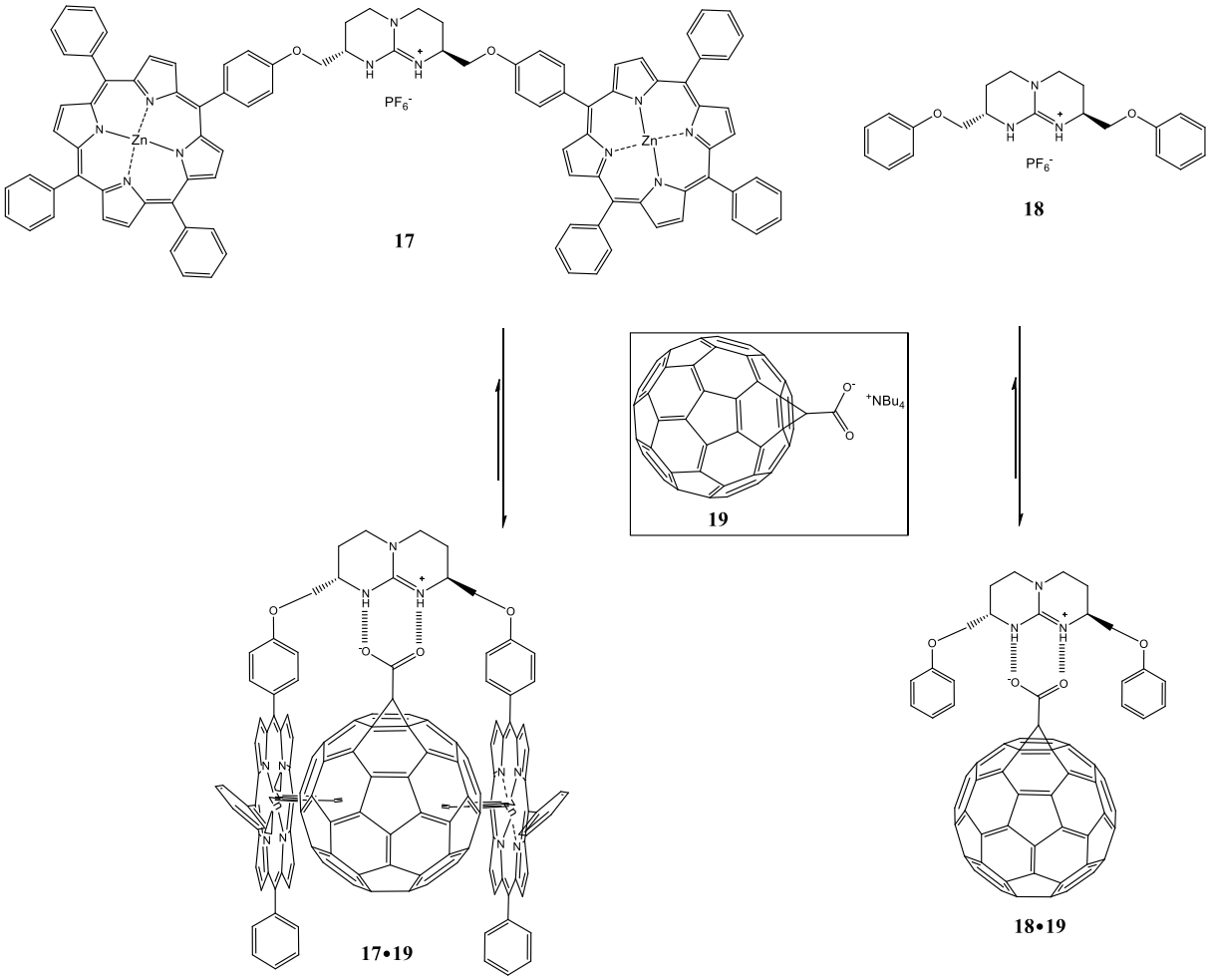
**Tablica 3** . Fotofizikalna svojstva **$C_{60}$•TTF** kompleksa.[25]

| | **toluen** | | **kloroform** | | **diklormetan** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\Phi$ | **vrijeme života (ns)** | $\Phi$ | **vrijeme života (ns)** | $\Phi$ | **vrijeme života (ns)** |
| **11a•15** | $3{,}6\times10^{-4}$ | 1,05 | $2{,}8\times10^{-4}$ | 0,86 | $2{,}7\times10^{-4}$ | 0,82 |
| **11b•15** | $3{,}4\times10^{-4}$ | 1,05 | $2{,}8\times10^{-4}$ | 0,83 | $2{,}7\times10^{-4}$ | 0,80 |
| **11a•16** | $4{,}2\times10^{-4}$ | 1,25 | $3{,}3\times10^{-4}$ | 1,06 | $3{,}3\times10^{-4}$ | 1,09 |
| **11b•16** | $4{,}2\times10^{-4}$ | 1,26 | $3{,}2\times10^{-4}$ | 1,08 | $3{,}2\times10^{-4}$ | 1,10 |
| **12a•14** | $4{,}2\times10^{-4}$ | 1,19 | - | - | $3{,}6\times10^{-4}$ | 1,02 |
| **12b•14** | $3{,}9\times10^{-4}$ | 1,13 | - | - | $3{,}4\times10^{-4}$ | 0,97 |
| **13a•14** | $4{,}2\times10^{-4}$ | 1,22 | - | - | $3{,}0\times10^{-4}$ | 1,01 |
| **13b•14** | $4{,}0\times10^{-4}$ | 1,24 | - | - | $3{,}1\times10^{-4}$ | 1,06 |

Najbitnije zapažanje je pojava gašenja fluorescencije fulerena, koji ima svoj karakterističnu apsorpcijski maksimum na 715 nm, što se bez sumnje pripisuje prijenosu elektrona usred nastanka kompleksa. Potvrđena su i ranija zapažanja da povećanje polarnosti otapala dovodi do pojačanja gašenja fluorescencije. Dodatno, zbog fleksibilne prirode poveznice između TTF i $C_{60}$, moguća su dva načina prijenosa elektrona – kroz vezu i kroz prostor. Kako bi se pokušao utvrditi stvarni mehanizam, konstruirani su sustavi s različitim poveznicama. U slučaju kad je razlika u tome radi li se o amidnoj ili esterskoj poveznici, viđeno je da nema značajne razlike jer obje smještaju donor i akceptor na približno jednaku udaljenost ($4{,}2\times10^{-4}$ za **11a•16** i **11b•16**), neovisno o otapalu, što upućuje na to da se radi o

prijenosu elektrona kroz prostor. U idućem setu kompleksa, proučavan je utjecaj duljine poveznice na fotoreaktivnost, korištenjem fenila (**11b•15**), odnosno bifenila (**11b•16**). Korištenje rigidnog bifenila dovodi do smanjenja deaktivacije pobuđenog stanja fulerena, što ponovno ide u prilog hipotezi da se prijenos elektrona odvija kroz prostor, a ne kroz vezu. Nadalje, primijećen je i blagi batokromni pomak fluorescencije kompleksa sa 715 na 718 nm u odnosu na referentni *N*-metilfuleropirolidin, što ponovno sugerira da dolazi do elektronske komunikacije između dva kromofora kroz prostor. I izmjerena vremena života fluorescencije u skladu su s kvantnim prinosima fluorescencije. Nadalje, usporedbom primjerice kompleksa **11a•15** i **12a•14**, primijećeno je da su prilikom korištenja kraćih, fenilnih razmaknica, interakcije u svim otapalima snažnije u slučaju kad se gvanidinska skupina nalazi na TTF-u, dok kod bifenilnih razmaknica nema bitne razlike. Eksperimentima tranzijentne apsorpcijske spektroskopije potvrđeno je da prilikom fotopobude dolazi do prijenosa elektrona, čime nastaju TTF radikal-kation i $C_{60}$ radikal-anion te je elektronsko sprezanje slabije korištenjem bifenilne poveznice.

Isti autori 2014. godine su predstavili još jedan primjer samoudruženih sustava temeljenih na gvanidinij-karboksilat povezivanju. Ovaj put pripremljena je gvanidinska bis-porfirinska pinceta **17**, specifično dizajnirana kako bi stupala u interakciju s fulerenskim akceptorom **19** (shema 3).[26] Povezivanje je u ovom slučaju dodatno ojačano $\pi-\pi$ interakcijama između porfirina i fulerena. Kako bi se odvojio utjecaj doprinosa vodikovih veza gvanidinij-karboksilat, pripremljena je i donorska komponenta **18**, koja ne sadrži tetrafenilporfirinske supstituente koji omogućavaju dodatno povezivanje $\pi-\pi$ interakcijama.




**Shema 3.** Samoudruživanje fulerenskog karboksilata **19** s bis-porfirinskom pincetom **17** i bis-arilnom gvanidinijevom soli **18**.[26]

Nastajanje oba kompleksa potvrđeno je najprije $^1$H NMR spektroskopijom, te je iz pomaka signala gvanidinskih protona izračunata konstanta stabilnosti kompleksa **18•19**, koja iznosi $3{,}3\times10^3$ mol$^{-1}$ dm$^3$ u klorbenzenu-$d_5$. Dodatne informacije o interakciji **17** i **19** u osnovnom stanju dobivene su apsorpcijskom titracijom $9{,}0\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$ otopine **17** u *ortho*-diklorbenzenu s **19** (do molarnog omjera 1:5), pri čemu su praćene promjene na Soretovoj vrpci porfirina (425 nm). Prilikom kompleksacije dolazi do blagog crvenog pomaka Soretove vrpce, uz pad intenziteta apsorpcije. Ukoliko se u otopinu nastalog kompleksa dodaje **18**, dolazi do zamjene gvanidinskih komponenata i nastanka kompleksa **18•19**, ali tek uslijed dodatka suviška **18** (do $5\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$), što ukazuje na smanjenu stabilnost kompleksa. U

svrhu potvrde razlike u stabilnosti kompleksa, otopina **17** titrirana je ekvimolarnom smjesom **18** i **19**, čime je očekivano nastao kompleks **17•19**, kod kojeg postoje dodatne π–π interakcije. Provedena je i titracija **17** s fulerenom $C_{60}$, prilikom koje ne dolazi do promjena u apsorpcijskom spektru, ali zato su one zamjetne u emisijskom spektru, gdje dolazi do gašenja fluorescencije **17**. Iz provedenih fluorescencijskih titracija određene su konstante stabilnosti kompleksa u *ortho*-diklorbenzenu, koje iznose $3{,}3\times10^3$ $mol^{-1}$ $dm^3$ za **17•C$_{60}$**, odnosno $2{,}3\times10^6$ $mol^{-1}$ $dm^3$ za **17•19**. Razlike u veličini konstanti stabilnosti za ova tri kompleksa potvrda su kako kooperativnost između π–π interakcija i vodikovih veza rezultira jakim vezanjem. Točnije, prisutnost veze gvanidinij-karboksilat uzrokuje povećanje konstante nastajanja kompleksa za tri reda veličine, s $10^3$ na $10^6$ $mol^{-1}$ $dm^3$ za **17•C$_{60}$** i **17•19.**

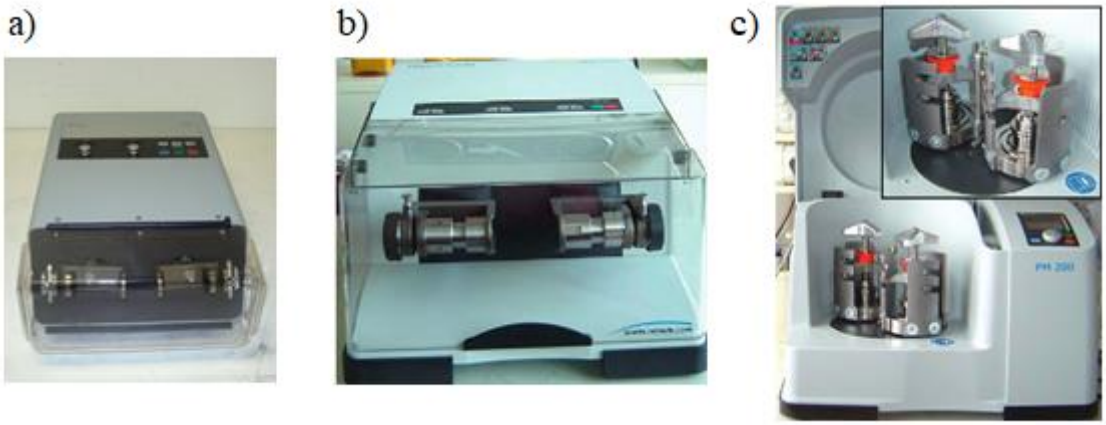
U svrhu priprave komponenti novih D-A sustava povezanih preko gvanidinij-karboksilat sučelja, u ovome radu velika pažnja je posvećena korištenju ekološki prihvatljivijih sintetskih metoda, posebice mehanokemijskoj sintezi.

## 2.2. Mehanokemijska sinteza

S ciljem razvoja učinkovitijih i samoodrživih proizvoda i kemijskih procesa, koji će minimizirati korištenje i generiranje štetnih supstanci, u posljednjih dvadesetak godina naglašen je razvoj zelene kemije. Ukoliko se pogleda predloženih 12 načela zelene kemije[27], koji predstavljaju zahtjeve koji bi trebali biti ispunjeni kako bi se određeni proces učinio okolišno prihvatljivijim, jasno je da ih se dosta (primjerice sigurnost, energetska učinkovitost, sprječavanje nastanka otpada, blagi uvjeti temperature i tlaka, jednostavnost izvedbe) može ispuniti prijenosom reakcija iz otopine u čvrsto stanje. Upravo u tom kontekstu, došlo je i do reotkrivanja i intenzivnog razvoja mehanokemije, za koju postoje zapisi čak iz 4. st. prije Krista, kada je drobljenjem cinabarita dobivena živa. Mehanokemija tako pronalazi primjenu ponajviše u supramolekularnoj kemiji (za sintezu metaloorganskih mreža i kokristala), ali sve više koristi se i u sintetskoj organskoj kemiji, gdje su poznate brojne reakcije oksidacije, redukcije, metalima katalizirane reakcije, reakcije stvaranja kovalentnih veza, kondenzacijske reakcije[8], a tijekom 2017. godine predstavljene su i prve fotokemijske mehanokemijske pretvorbe.[28] Reakcije u čvrstom stanju na sobnoj temperaturi i tlaku provedene mehanokemijskom sintezom, koje ne zahtijevaju upotrebu otapala često su uspješnije i selektivnije od reakcija provedenih u otopini, uz nastajanje manje otpada u obliku neželjenih nusprodukata. Osim toga, reakcijsko vrijeme potrebno za dobivanje željenog produkta puno je kraće nego vrijeme utrošeno na dobivanje istih produkata otopinskom sintezom, što ujedno smanjuje i utrošak energije.

Mehanokemija obuhvaća kemijske transformacije potaknute i/ili održavane primjenom mehaničke sile, što se postiže ručnim drobljenjem ili mehanokemijskim mljevenjem. U klasičnoj mehanokemijskoj reakciji, reaktanti se jednostavno drobe u tarioniku korištenjem tučka, pri čemu se mehanička sila unosi rukom, što ima niz nedostataka, poput nejednolikog unosa energije koji rezultira nereproducibilnošću rezultata i izlaganja reakcijske smjese vanjskim utjecajima.[29] S druge strane, mehanokemijsko ili kuglično mljevenje, koje se provodi u automatiziranim kugličnim ili planetarnim mlinovima (slika 19) uz dodatak kuglica za mljevenje, metoda je koja pruža mogućnost unosa veće količine energije te je pouzdanija jer omogućuje preciznu kontrolu parametara poput frekvencije mljevenja, reakcijskog vremena, broja i veličine kuglica, vrste materijala za izradu posudica i kuglica (nehrđajući

čelik, teflon, plastika, itd.) te se reakcije provode u zatvorenoj atmosferi, što znatno utječe na reproducibilnost.[8]




**Slika 19**. Najčešće korištene izvedbe mlinova. Kuglični mlinovi: a) Retsch MM200 i b) Retsch MM400 za sintezu na laboratorijskoj skali (1,5-50 mL posudice), te c) planetarni mlin Retsch PM200 (12-500 mL posudice).

Uz osnovnu metodu mljevenja, tzv. suho mljevenje (NG), razvijene su i nove tehnike koje koriste katalitičke aditive za kontrolu reaktivnosti, koji mogu ubrzati ili usmjeriti reakcije ili čak rezultirati reakcijama koje se ne mogu provesti u otopini. Najznačajnija i najučestalija tehnika je mljevenje potpomognuto tekućinom (LAG). Dok se kod suhog mljevenja kruti reaktanti melju bez dodatka otapala, kod LAG-a se mljevenje provodi u prisutnosti katalitičke količine otapala, za koju se otkrilo da bitno može utjecati na ishod i iskorištenje reakcije. Količina dodanog otapala definira se empirijski, parametrom $\eta$, koji predstavlja omjer dodane tekućine u odnosu na ukupnu količinu krutih reaktanata, te je za LAG eksperimente određeno da je u rasponu 0–1 μL $mg^{-1}$. Pri toj količini dodano otapalo utječe na tijek reakcija, ali ne na način da potpomaže reakcije zbog topljivosti reaktanata.[30] Istraživanja pokazuju da otapalo ima dvojni efekt: poboljšavanje difuzije molekula reaktanata, koja je nužna za molekulsko prepoznavanje, čime se objašnjava veća brzina i učinkovitost ovih reakcija u odnosu na suho mljevenje te katalitički efekt, ovisno o vrsti i svojstvima otapala. U nastavku istraživanja, Friščić i suradnici uočili su da dodatak katalitičke količine soli također može ubrzati proces ili usmjeriti sintezu u drugom smjeru, na primjeru sinteze metaloorganskih mreža, prilikom čega pod učinkom jednostavnih kationa ili aniona dolazi do nastanka različitih polimorfa, čime započinje razvoj mljevenja potpomognutog ionima i tekućinom (engl. ion and liquid assisted

grinding, ILAG).[31] Nedavno su Hasa i suradnici predstavili i metodu koja koristi polimerne makromolekularne katalizatore (polietilenglikol, PEG) za usmjeravanje kristalizacije krutih aktivnih farmaceutskih supstanci, tzv. POLAG (engl. polymer and liquid assisted grinding).[32]

Unatoč svim dobrobitima, razvoj mehanokemije donedavno je bio poprilično usporen nerazumijevanjem mehanizama samih reakcija. Naime, jedini način praćenja tijeka reakcija temeljio se na *ex situ* pristupu, kod kojeg se eksperiment mljevenja prekida kako bi se reakcijska smjesa analizirala prikladnom tehnikom u čvrstom stanju, kao što su IR i Raman spektroskopija, NMR spektroskopija u čvrstom stanju, difrakcija rendgenskog zračenja na prahu (engl. powder X-ray diffraction, PXRD) i sl. Međutim, nemoguće je bilo pratiti promjene koje se događaju unutar zatvorenih posudica u realnom vremenu - lokalnu temperaturu, tlak, kemijske ili fizikalne promjene molekula. Upravo zbog potrebe za određivanjem kinetike i mehanizama mehanokemijskih reakcija, posljednjih je godina došlo do razvoja *in situ* instrumentalnih tehnika za praćenje koje se provode na molekularnoj razini - PXRD spektroskopije korištenjem sinkrotronskog zračenja[33] te Ramanove spektroskopije, koja ima dodatnu mogućnost praćenja promjena tijekom reakcija koje uključuju amorfne materijale[34] ili njihove kombinacije.

Najnovija saznanja o procesima koji se odvijaju tijekom provedbe mehanokemijskih reakcija dobivena su 2018. godine, razvojem instrumenta za praćenje temperature reakcijske smjese.[35] Naime, već je ranije primijećeno da tijekom provođenja reakcija u mlinu dolazi do zagrijavanja rekcijske smjese, uslijed trenja nastalog udaranjem kuglica o stijenke posuda i materijal. Drugi energetski fenomen koji se javlja je entalpija prilikom same kemijske reakcije ili promjene faze. Ovim istraživanjem, istovremenim praćenjem temperaturnih promjena i promjena do kojih dolazi prilikom mljevenja metaloorganske mreže ZIF-8 (kristalizacija – amorfizacija – rekristalizacija) *in situ* PXRD-om, potvrđena je hipoteza da reakcijske entalpije imaju zanemariv toplinski doprinos u odnosu na zagrijavanje koje je posljedica trenja te se neočekivano može dogoditi i da temperatura reakcijske smjese pada čak i usred egzotermne reakcije, kao posljedica promjene svojstava i elastičnosti materijala koji se melje, čime se mijenja količina preuzete kinetičke energije od kuglica i posudice.

# § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

## 3.1. Opće napomene

Komercijalno dostupni reagensi dobavljeni su od sljedećih proizvođača kemikalija: Sigma Aldrich, Alfa Aesar ili Acros Organics te su korišteni bez daljnjeg pročišćavanja, ukoliko nije drugačije navedeno. Otapala su dobavljena od Kemike, Sigmae Aldrich ili VWR Chemicals. Za potrebe provođenja reakcija pri suhim uvjetima, otapala su sušena korištenjem standardnih metoda.[36]

**Kromatografija:** za praćenje tijeka reakcija korištena je tankoslojna kromatografija, upotrebom aluminijskih pločica prevučenih silikagelom (Silica gel 60 $F_{254}$, Merck). Analiza pločica provedena je korištenjem UV lampi valnih duljina 254 i 365 nm. Pročišćavanje i razdvajanje sintetiziranih produkata provedeno je kolonskom kromatografijom, korištenjem silikagela (Silica gel 60, 0,063–0,200 mm, Merck). Otapala za eluiranje i njihovi omjeri navedeni su za svaku pojedinu sintezu.

**Mehanokemijske reakcije:** reakcije mljevenja provedene su na vibracijskom mlinu Retsch MM400, pri frekvenciji od 30 Hz uz korištenje posudica od nehrđajućeg čelika volumena 10 mL i čelične kuglice promjera navedenog za svaki pojedini slučaj.

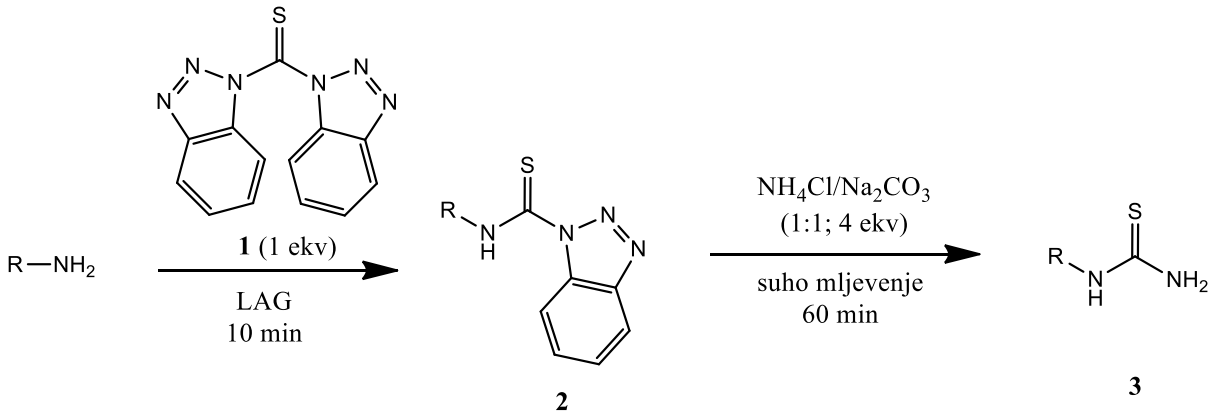
**Nuklearna magentska rezonancija (NMR):** spojevi su identificirani jednodimenzionalnom i/ili dvodimenzionalnom $^{1}H$ i $^{13}C$ spektroskopijom, koristeći Bruker Avance 300 MHz i Bruker Avance 600 MHz spektrometre. Za snimanja su korištena komercijalno dostupna deuterirana otapala. Kemijski pomaci ($\delta$) izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (TMS) kao internom standardu, a konstante sprezanja ($J$) izražene su u hercima (Hz). Sljedeće kratice korištene su za označavanje multipliciteta signala u $^{1}H$ spektrima: s, singlet; d, dublet; dd, dublet dubleta; t, triplet; m, multiplet; bs, prošireni signal.

**Spektrometrija masa visoke razlučivosti (HRMS):** maseni spektri visoke razlučivosti (HRMS) snimljeni su na MALDI TOF/TOF 4800 Plus Analyser uređaju (IRB, Zagreb).

**Infracrvena spektroskopija:** infracrveni spektri (FTIR-ATR) snimljeni su koristeći Fourier Transform – Infrared Attenuated Total Reflection PerkinElmer UATR Two spektrometar, u rasponu od 400 $cm^{-1}$ do 4000 $cm^{-1}$.

**Rendgenska difrakcija na prahu (PXRD):** analiza PXRD uzoraka provedena je koristeći PANalytical X'Pert Highscore Plus programski paket. Podaci rendgenske difrakcije na prahu visoke rezolucije prikupljeni su na Diamond Light Source-u (UK), korištenjem zrake I12-JEEP ($\lambda$ = 0,23307Å).

## 3.2. Sinteza monosupstituiranih tiourea mehanokemijskom aminacijom 1-tiokarbamoilbenzotriazola

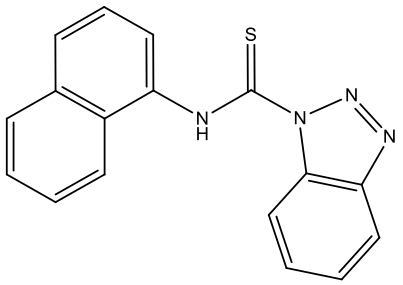



### 3.2.1. Sinteza 1-tiokarbamoilbenzotriazola[37]

*Općeniti postupak:*

Ekvimolarna smjesa amina i bis(benzotriazolil)metantiona (**1**) stavljena je u posudu za mljevenje od nehrđajućeg čelika, volumena 10 mL, zajedno s čeličnom kuglicom promjera 10 mm. Reakcijska smjesa je mljevena u prisutnosti suhog acetonitrila u eksperimentu tekućinom potpomognutog mljevenja ($\eta$ = 0,25 μL mg$^{-1}$) 10 minuta (osim ako nije drugačije navedeno) pri frekvenciji od 30 Hz. Po završetku mljevenja, smjesa je ostavljena u digestoru kako bi acetonitril ishlapio, a zatim ostrugana sa stijenki posudice, suspendirana u 10 mL destilirane vode i miješana na sobnoj temperaturi 30 minuta. Talog je sakupljen filtracijom, ispran destiliranom vodom, a dobivena krutina sušena je na zraku, čime je dobiven poliaromatski 1-tiokarbamoilbenzotriazol.

*3.2.1.1. 1-[(naftalen-1-il)tiokarbamoil]benzotriazol (**2a**)*

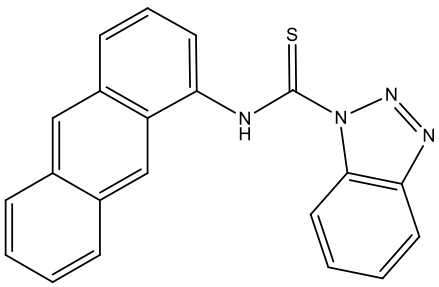



Produkt **2a** je pripravljen prema općem postupku za sintezu 1-tiokarbamoilbenzotriazola opisanom u poglavlju 3.2.1. Mljevenjem 200 mg ekvimolarne smjese naftalen-1-amina (67,6 mg, 0,4723 mmol) i **1** (132,4 mg, 0,4723 mmol) u prisutnosti 50 μL suhog acetonitrila dobiveno je dobiveno je 137,3 mg (96 %) **2a** u obliku žute krutine.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3209, 3099, 3064, 2107 (NCS, nastao zbog raspada), 1596, 1512, 1490, 1446, 1381, 1345, 1327, 1282, 1236, 1155, 1139, 1090, 1052, 1030, 959, 924, 867, 768, 752, 648, 601.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 10,88 (s, 1H; NH), 8,97 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H; Ar-H), 8,20 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H; Ar-H), 8,06-8,03 (m, 1H; Ar-H), 8,01-7,82 (m, 3H; Ar-H), 7,71 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H; Ar-H), 7,66-7,46 (m, 4H; Ar-H).

*3.2.1.2. 1-[(antracen-1-il)tiokarbamoil]benzotriazol (**2b**)*




Produkt **2b** je pripravljen prema općem postupku za sintezu 1-tiokarbamoilbenzotriazola opisanom u poglavlju 3.2.1. Mljevenjem ekvimolarne smjese antracen-1-amina (100,0 mg, 0,5175 mmol) i **1** (145,0 mg, 0,5175 mmol) u prisutnosti 61,3 μL suhog acetonitrila dobiveno je 182,9 mg (99 %) **2b** u obliku narančastog praha.

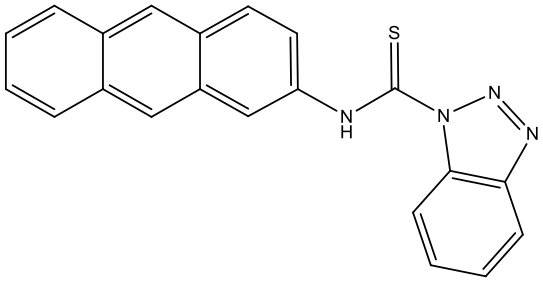
Antracen-1-amin je komercijalno dostupna kemikalija (Sigma Aldrich), čistoće 90 %. Spoj je prije upotrebe u reakciji dodatno pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu,

korištenjem smjese otapala heksan:diklormetan 1/1 kao eluensa, čime je dobiven čisti spoj kao žuta krutina.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3232, 3046, 1591, 1569, 1555, 1537, 1487, 1461, 1450, 1409, 1321, 1285, 1193, 1173, 1156, 1040, 1025, 946, 889, 790, 767, 741, 650, 604, 461.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 11,01 (s, 1H; NH), 9,0 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H; Ar-H), 8,60 (s, 1H; Ar-H), 8,57 (s, 1H; Ar-H), 8,23 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H; Ar-H), 8,10 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H; Ar-H), 8,03 (m, 2H; Ar-H), 7,96 (d, $J$ = 7,0 Hz, 1H; Ar-H), 7,73 (t, $J$ = 7,0 Hz, 1H; Ar-H), 7,62-7,54 (m, 2H; Ar-H), 7,53-7,46 (m, 2H; Ar-H).

*3.2.1.3. 1-[(antracen-2-il)tiokarbamoil]benzotriazol (**2c**)*



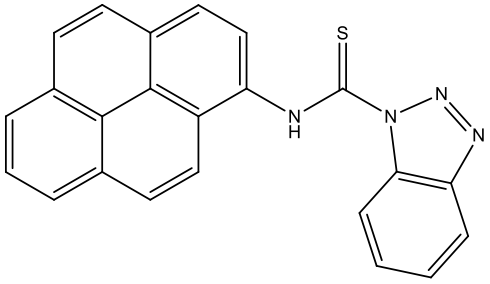

Produkt **2c** je pripravljen prema općem postupku za sintezu 1-tiokarbamoilbenzotriazola opisanom u poglavlju 3.2.1. Mljevenjem ekvimolarne smjese antracen-2-amin (100,0 mg, 0,5175 mmol) i **1** (145,0 mg, 0,5175 mmol) u prisutnosti 61,3 μL suhog acetonitrila dobiveno je 181,3 mg (99 %) **2c** u obliku žutog praha.

Antracen-2-amin je komercijalno dostupna kemikalija (Sigma Aldrich), čistoće 96 %. Spoj je prije upotrebe dodatno pročišćen prekristalizacijom iz etanola, čime je dobiven čisti spoj u obliku kristala zlatne boje.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3232, 3045, 1591, 1569, 1555, 1487, 1461, 1409, 1320, 1285, 1193, 1173, 1156, 1025, 946, 889, 790, 767, 741, 650, 461.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 10,94 (s, 1H; NH), 9,00 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H; Ar-H), 8,66 (s, 1H; Ar-H), 8,48 (d, $J$ = 8,3 Hz, 2H; Ar-H), 8,18 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H; Ar-H), 8,10 (d, $J$ = 9,0 Hz, 1H; Ar-H), 8,06-7,93 (m, 2H; Ar-H), 7,80-7,64 (m, 2H; Ar-H), 7,61-7,40 (m, 3H; Ar-H).

*3.2.1.4. 1-[(piren-1-il)tiokarbamoil]benzotriazol (**2d**)*




Produkt **2d** je pripravljen prema općem postupku za sintezu 1-tiokarbamoilbenzotriazola opisanom u poglavlju 3.2.1. Mljevenjem ekvimolarne smjese piren-1-amina (100,0 mg, 0,4603 mmol) i **1** (129,0 mg, 0,4603 mmol) u prisutnosti 57,3 μL suhog acetonitrila dobiveno je 170,8 mg (98 %) **2d** u obliku žute krutine.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3276, 3040, 1590, 1507, 1478, 1444, 1380, 1354, 1323, 1284, 1237, 1156, 1137, 1005, 923, 843, 823, 786, 765, 742, 698, 633, 570.
**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 11,12 (s, 1H; NH), 9,00 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H; Ar-H), 8,39-8,02 (m, 10H; Ar-H), 7,72 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H; Ar-H), 7,61-7,53 (m, 1H; Ar-H).

Piren-1-amin sintetiziran je modifikacijom literaturno poznatog postupka, u dva koraka, počevši od pirena, u ukupnom iskorištenju od 47 %. Utvrđeno je da $^1$H NMR spektri odgovaraju literaturnim podacima.[38]

*Nitriranje pirena:*

U otopinu pirena (2,0 g, 9,89 mmol) i acetanhidrida (2,6 mL, 27,40 mmol) u EtOAc (20 mL) dodan je $Cu(NO_3)_2 \times 2{,}5H_2O$ (3,5 g, 15,05 mmol). Reakcijska smjesa snažno je miješana na sobnoj temperaturi 24 sata, prilikom čega nastaje gusti žuti talog. Anorganski materijal uklonjen je filtracijom i ispran s EtOAc. Krutina dobivena otparavanjem otapala iz filtrata pročišćena je prekristalizacijom iz etanola, čime je dobiveno 1,22 g (50 %) 1-nitropirena u obliku kristala jantarne boje. $^1$H NMR spektar odgovara literaturno poznatom.[38]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,75-8,68 (m, 2H; Ar-H), 8,55-8,48 (m, 3H; Ar-H), 8,47-8,39 (m, 2H; Ar-H), 8,32 (d, $J$ = 9,0 Hz, 1H; Ar-H), 8,24 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H; Ar-H).

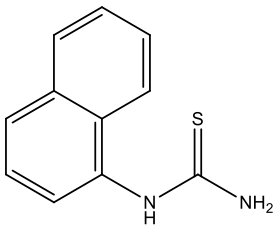
*Redukcija 1-nitropirena:*

Provedena je katalitičkim hidrogeniranjem. 1-nitropiren (1,22 g, 4,92 mmol) je otopljen u metanolu (50 mL) u boci za hidrogeniranje i dodan je katalizator – 10 % Pd na aktivnom ugljenu (0,122 g, 10 % mase 1-nitropirena). Hidrogeniranje je provedeno uz mućkanje na Parrovom aparatu za hidrogeniranje pri tlakovima 2-3 bara tokom 4 dana. Nakon toga katalizator je uklonjen filtracijom preko sloja celita, a otapalo je otpareno pod sniženim tlakom. Dobivena krutina podvrgnuta je kolonskoj kromatografiji na silikagelu, korištenjem diklormetana kao eluensa. Dobiven je 1 g (94 %) piren-1-amina u obliku zeleno-žute krutine. $^1$H NMR spektar odgovara literaturno poznatom.[38]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,25 (d, $J$ = 9,2 Hz; Ar-H), 8,02-7,82 (m, 6H; H-3; Ar-H), 7,71 (d, $J$ = 8,9 Hz, 1H; Ar-H), 7,36 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H; Ar-H), 6,32 (bs, 2H; $NH_2$).

### 3.2.2. Sinteza *N*-monosupstituiranih tiourea[39]

#### *3.2.2.1.* N-*(naftalen-1-il)tiourea (**3a**)*




Smjesa 1-[(naftalen-1-il)tiokarbamoil]benzotriazola **2a** (143,8 mg, 0,4723 mmol), amonijevog klorida (101,0 mg, 1,8892 mmol) i natrijevog karbonata (200,2 mg, 1,8892 mmol) mljevena je 60 minuta korištenjem jedne čelične kuglice promjera 10 mm pri frekvenciji od 30 Hz. Dobivena smjesa sastrugana je sa stijenki posudice, suspendirana u destiliranoj vodi (10 mL) i miješana na sobnoj temperaturi 30 minuta. Talog je sakupljen filtracijom, ispran destiliranom vodom, a dobivena krutina sušena je na zraku, čime je dobiveno 90,0 mg (94 %) mono-tiouree **3a** u obliku sive krutine.

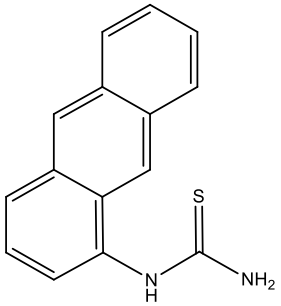
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3410, 3251, 3154, 2992, 1614, 1595, 1522, 1504, 1462, 1391, 1285, 1094, 1058, 1039, 790, 770, 714, 636, 604, 491.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 9,73 (s, 1H; NH), 8,00-7,80 (m, 3H; Ar-H), 7,63-6,80 (m, 6H; preklopljeni Ar-H, $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 182,3; 134,4; 133,9; 129,6; 128,1; 126,8; 126,2; 126,1; 125,7; 124,9; 122,8.

**HRMS-MALDI** nađeno: 203,0645; izračunato za $C_{11}H_{11}N_2S$ $[M+H]^+$: 203,0638.

*3.2.2.2.* N-*(antracen-1-il)tiourea (**3b**)*




Smjesa 1-[(antracen-1-il)tiokarbamoil]benzotriazola **2b** (184,3 mg, 0,5175 mmol), amonijevog klorida (110,7 mg, 2,07 mmol) i natrijevog karbonata (219,4 mg, 2,07 mmol) mljevena je 60 minuta korištenjem jedne čelične kuglice promjera 10 mm pri frekvenciji od 30 Hz. Dobivena smjesa sastrugana je sa stijenki posudice, suspendirana u destiliranoj vodi (10 mL) i miješana na sobnoj temperaturi 30 minuta. Talog je sakupljen filtracijom, ispran destiliranom vodom, a dobivena krutina sušena je na zraku, čime je dobiveno 123,9 mg (95 %) mono-tiouree **3b** u obliku smeđe krutine.

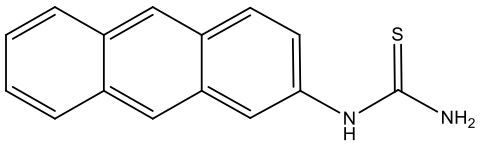
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3296, 3057, 2076, 1589, 1508, 1447, 1395, 1355, 1328, 1156, 1065, 1030, 995, 870, 766, 741, 726, 741, 726, 632, 596, 463.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 9,85 (s, 1H; NH), 8,64 (s, 1H; Ar-H), 8,52 (s, 1H; Ar-H), 8,13-8,08 (m, 2H; Ar-H), 8,03 (d, $J$ = 7,5 Hz, 1H; Ar-H), 7,59-7,43 (m, 5H; preklopljeni Ar-H, $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 182,4; 134,4; 132,0; 131,2; 131,0; 128,3; 128,1; 127,9; 127,0; 126,5; 126,0; 125,9; 125,2; 124,1; 121,3.

**HRMS-MALDI** nađeno: 252,0703; izračunato za $C_{15}H_{12}N_2S$ $[M]^+$: 252,0716.

*3.2.2.3.* N-*(antracen-2-il)tiourea (**3c**)*




Smjesa 1-[(antracen-2-il)tiokarbamoil]benzotriazola **2c** (184,3 mg, 0,5175 mmol), amonijevog klorida (110,7 mg, 2,07 mmol) i natrijevog karbonata (219,4 mg, 2,07 mmol) mljevena je 60 minuta korištenjem jedne čelične kuglice promjera 10 mm pri frekvenciji od 30 Hz. Dobivena smjesa sastrugana je sa stijenki posudice, suspendirana u destiliranoj vodi (10 mL) i miješana na sobnoj temperaturi 30 minuta. Talog je sakupljen filtracijom, ispran destiliranom vodom, a dobivena krutina sušena je na zraku, čime je dobiveno 124,3 mg (95 %) mono-tiouree **3c** u obliku žute krutine.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3360, 3264, 3167, 3057, 1608, 1584, 1561, 1548, 1526, 1480, 1413, 1365, 1319, 1300, 1213, 954, 906, 896, 872, 736, 703, 474.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 9,94 (s, 1H; NH), 8,49 (d, $J$ = 25 Hz, 2H; Ar-H), 8,15 (s, 1H; Ar-H), 8,04 (m, 3H; Ar-H), 7,86-7,34 (m, 5H, preklopljeni Ar-H, $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 181,2; 136,2; 131,5; 131,3; 130,7; 128,9; 128,5; 128,0; 127,7; 125,8; 125,7; 125,2; 125;1, 123;7, 118,1.

**HRMS-MALDI** nađeno: 275,06; izračunato za $C_{15}H_{12}N_2S$ $[M+Na]^+$: 275,0613.

*Otopinska sinteza:*

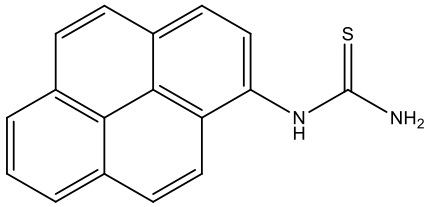
*N*-(antracen-2-il)tiourea sintetizirana je u dva stupnja iz antracen-2-amina prema literaturno poznatom postupku.[40]

U smjesu amonijevog tiocijanata (2,17 g, 0,0285 mol) i suhog acetona (13 mL), kap po kap dodan je benzoil-klorid (3,0 mL, 0,0259 mol). Reakcijska smjesa refluksirana je 10 minuta. Otopina antracen-2-amina (5,0 g, 0,0259 mol) u smjesi suhog acetona (100 mL) i suhog dimetilformamida (60 mL) dodana je preko lijevka za dokapavanje unutar sat vremena. Reakcijska smjesa ohlađena je na sobnu temperaturu i, uz miješanje, izlivena na destiliranu vodu (300 mL). Dobiveni talog sakupljen je filtracijom i preko noći sušen na zraku. Prekristalizacijom iz toluena dobiveno je 5,1 g (55 %) *N*-(antracen-2-il)-*N*'-benzoiltiouree u obliku žutih kristala.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3228, 3110, 3020, 1673, 1624, 1579, 1513, 1482, 1329, 1310, 1301, 1250, 1155, 1084, 1026, 958, 934, 894, 884, 839, 800, 740, 698, 658, 613, 518, 465.
**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 12,86 (s, 1H; NH), 11,70 (s, 1H; NH), 8,68-8,41 (m, 3H; Ar-H), 8,18-7,95 (m, 5H; Ar-H), 7,77-7,63 (m, 2H; Ar-H), 7,61-7,45 (m, 4H; Ar-H).

Kristali bis-tiouree (500,0 mg, 1,403 mmol) grijani su sat vremena uz suvišak kipuće 10 %-tne vodene otopine NaOH. Krutina dobivena nakon filtracije ispirana je destiliranom vodom do pH neutralno, a potom sušena na zraku, čime je dobiveno 335,0 mg (95 %) mono-tiouree **3c** u obliku žutog praha.

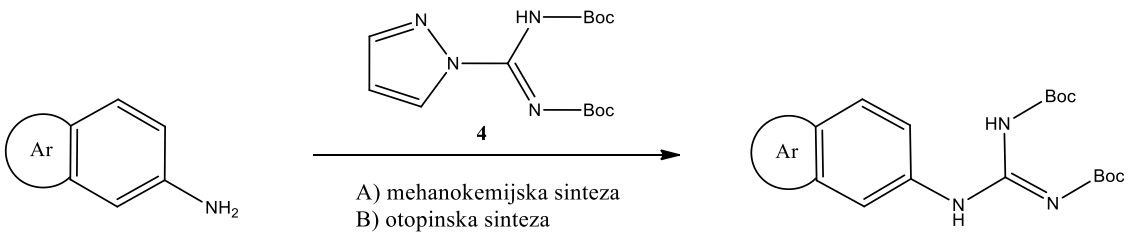
*3.2.2.4.* N-*(piren-1-il)tiourea (**3d**)*




Smjesa 1-[(piren-1-il)tiokarbamoil]benzotriazola **2d** (150,0 mg, 0,3963 mmol), amonijevog klorida (84,8 mg, 1,5852 mmol) i natrijevog karbonata (168,0 mg, 1,5852 mmol) mljevena je 60 minuta korištenjem jedne čelične kuglice promjera 10 mm pri frekvenciji od 30 Hz. Dobivena smjesa sastrugana je sa stijenki posudice, suspendirana u destiliranoj vodi (10 mL) i miješana na sobnoj temperaturi 30 minuta. Talog je sakupljen filtracijom, ispran destiliranom vodom, a dobivena krutina sušena je na zraku, čime je dobiveno 103,6 mg (94 %) mono-tiouree **3d** u obliku zelenkaste krutine.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3426, 3243, 3141, 2970, 1613, 1551, 1520, 1460, 1373, 1313, 1295, 1250, 1185, 1120, 1078, 838, 708, 681, 613.
**$^1$H NMR** (600 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 10,08 (s, 1H; NH), 8,40-7,99 (m, 9H; Ar-H), 7,74-6,75 (bs, 2H; $NH_2$).
**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 182,6; 132,3; 130,6; 130,4; 129,4; 127,5; 127,1 (2 C); 126,4; 125,9; 125,4; 125,2; 125,1; 124,5; 123,8; 122,3; 121,7.
**HRMS-MALDI** nađeno: 277,0805; izračunato za $C_{17}H_{13}N_2S$ $[M+H]^+$: 277,0805.

## 3.3. Sinteza aromatskih monosupstituiranih gvanidina




### 3.3.1. Sinteza $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina

*Općeniti postupak:*

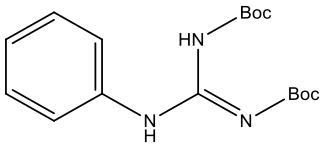
**Metoda A (mehanokemijska sinteza):**

Amin (25 mg) i 2 ekvivalenta $N^1$,$N^2$-bis-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidina (**4**) stavljena su u posudicu za mljevenje od nehrđajućeg čelika, volumena 10 mL, zajedno s jednom kuglicom od nehrđajućeg čelika, promjera 12 mm. Potom je dodan suhi kloroform u katalitičkoj količini ($\eta$ = 0,25 μL mg$^{-1}$) kako bi se proveo eksperiment mljevenja potpomognutog tekućinom. Reakcijska smjesa mljevena je 4 sata (kako bi se omogućila potpuna reakcija svih amina) pri frekvenciji od 30 Hz, nakon čega je suspendirana ili otopljena u diklormetanu kako bi se odstranila s čelične posudice za mljevenje te je otapalo otpareno pod sniženim tlakom. Dobivena smjesa podvrgnuta je kolonskoj kromatografiji na silikagelu korištenjem odgovarajuće smjese otapala kao eluensa, kako je navedeno za pojedine spojeve.

**Metoda B (otopinska sinteza):**

U smjesu amina i 1,5 ekvivalenta $N^1$,$N^2$-bis-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidina (**4**) u atmosferi argona dodan je suhi kloroform (3 mL) kao otapalo te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi, do potpune potrošnje amina kao limitirajućeg reaktanta (osim u slučaju 3,5-dinitroanilina). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon što je primijećen nestanak amina, otapalo je otpareno pod sniženim tlakom te je reakcijska smjesa podvrgnuta kolonskoj kromatografiji na silikagelu korištenjem odgovarajuće smjese otapala kao eluenta, kako je navedeno za pojedine spojeve.

*3.3.1.1.* N[1],N[2]-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)*-N[3]-*fenilgvanidin (**5**)*

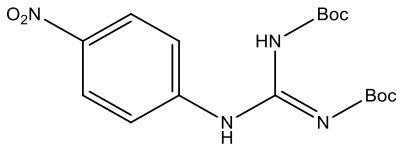



Spoj **5** je pripravljen prema općem postupku za sintezu *N*[1],*N*[2]-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom A, odnosno mljevenjem anilina (24,5 μL, 0,2684 mmol) i **4** (166,6 mg, 0,5368 mmol) u prisutnosti suhog $CHCl_3$ (47,9 μL), nastaje smjesa, iz koje je pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:EtOAc 10/1 kao eluensa, izolirano 89,4 mg (99 %) **5** u obliku bijelih kristala. Utvrđeno je da $^1$H NMR spektar odgovara literaturno poznatom.[41]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) *δ*/ppm: 11,64 (bs, 1H; NH), 10,33 (bs, 1H; NH), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H; Ar-H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H; Ar-H), 7,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H; Ar-H), 1,54 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,51 (s, 9H; 3 $CH_3$).

*3.3.1.2.* N[1],N[2]-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)*-N[3]-*(4-nitrofenil)gvanidin (**6**)*

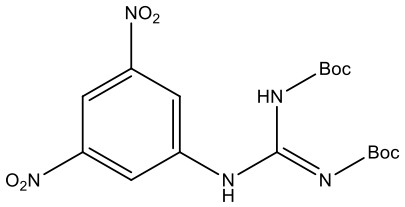



Spoj **6** je pripravljen prema općem postupku za sintezu *N*[1],*N*[2]-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom A, odnosno mljevenjem 4-nitroanilina (25,0 mg, 0,1810 mmol) i **4** (112,3 mg, 0,362 mmol) u prisutnosti suhog $CHCl_3$ (34,3 μL), nastaje smjesa, iz koje je pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:EtOAc 2/1 kao eluensa, izolirano 45,4 mg (86 %) **6** u obliku bijelih kristala. Utvrđeno je da $^1$H NMR spektar odgovara literaturno poznatom.[41]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) *δ*/ppm: 11,60 (bs, 1H; NH), 10,76 (bs, 1H; NH), 8,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H; Ar-H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H; Ar-H), 1,55 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,53 (s, 9H; 3 $CH_3$).

*3.3.1.3.* N[1],N[2]-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)*-N[3]-*(3,5-dinitrofenil)gvanidin (**7**)*




Spoj **7** je pripravljen prema općem postupku za sintezu *N*[1],*N*[2]-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom B, nakon 8 dana miješanja smjese 3,5-dinitroanilina (25,0 mg, 0,1365 mmol) i **4** (64,0 mg, 0,2048 mmol) u $CHCl_3$, nije došlo do potpunog nestanka reaktanata. Reakcija je prekinuta te je razdvajanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:EtOAc 10/1 kao eluensa, izolirano 41,0 mg (71 %) **7** obliku bijele krutine.

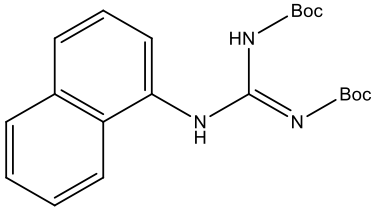
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3111, 2977, 2937, 1728, 1666, 1626, 1549, 1419, 1343, 1313, 1239, 1148, 1112, 1071, 892, 846, 821, 785, 729.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 11,58 (bs, 1H; NH), 10,95 (bs, 1H; NH), 8,93 (d, $J$ = 2,0 Hz, 2H; Ar-H), 8,74 (t, $J$ = 2,0 Hz, 2H; Ar-H), 1,56 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,53 (s, 9H; 3 $CH_3$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 162,6 (C=O); 153,3 (C=N); 153,1 (C=O); 148,6; 139,6; 121,4; 113,7; 85,1 (Boc); 80,8 (Boc); 28,0 (6 C; $CH_3$).

**HRMS-MALDI** nađeno: 447,1379; izračunato za $C_{17}H_{23}N_5O_8$ $[M\text{-}H+Na]^+$: 447,1366.

*3.3.1.4.* N[1],N[2]-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)*-N[3]-*(naftalen-1-il)gvanidin (**8**)*




Spoj **8** je pripravljen prema općem postupku za sintezu *N*[1],*N*[2]-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom A, odnosno mljevenjem naftalen-1-amina (25,0 mg, 0,1746 mmol) i **4** (108,4 mg, 0,3492 mmol) u prisutnosti suhog $CHCl_3$ (33,4 μL), nastaje smjesa, iz koje je pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:EtOAc 2/1 kao eluensa, izolirano 42,3 mg (63 %) **8** u obliku bijelih kristala.

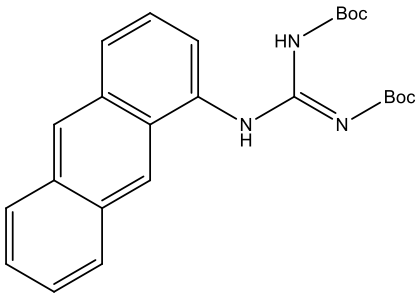
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 2989, 2969, 2929, 1715, 1639, 1573, 1511, 1474, 1391, 1366, 1329, 1283, 1249, 1233, 1149, 1118, 1087, 1061, 861, 790, 761, 730, 718, 647, 555, 463.

**$^{1}$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 11,81 (bs, 1H; NH), 10,79 (bs, 1H; NH), 8,18 (d, $J$ = 7,5 Hz, 1H; Ar-H), 8,02 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H; Ar-H), 7,85 (d, $J$ = 7,5 Hz, 1H; Ar-H), 7,68 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H; Ar-H), 7,59-7,44 (m, 3H; Ar-H), 1,59 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,47 (s, 9H; 3 $CH_3$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 163,8 (C=O); 154,6 (C=N); 153,7 (C=O); 134,2; 132,0; 128,6; 127,6; 126,6; 125,9; 125,8; 125,7; 121,9; 121,7; 83,9 (Boc); 79,8 (Boc); 28,3 (6 C; $CH_3$).

**HRMS-MALDI** nađeno: 386,2080; izračunato za $C_{21}H_{27}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 386,2080.

*3.3.1.5.* N$^1$,N$^2$-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)*-N$^3$-*(antracen-1-il)gvanidin (**9**)*




Spoj **9** je pripravljen prema općem postupku za sintezu $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom A, odnosno mljevenjem antracen-1-amina (25,0 mg, 0,1294 mmol) i **4** (80,3 mg, 0,2588 mmol) u prisutnosti suhog $CHCl_3$ (26,3 μL), nastaje smjesa, iz koje je pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje medicinskog benzina, uz postupni dodatak EtOAc do omjera otapala medicinski benzin:EtOAc 4/1 kao eluensa, izolirano 41,6 mg (74 %) **9** u obliku žute krutine.

Metodom B, nakon 5 sati miješanja smjese antracen-1-amina (25,0 mg, 0,1294 mmol) i **4** (60,2 mg, 0,1941 mmol) u $CHCl_3$, pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje medicinskog benzina, uz postupni dodatak EtOAc do omjera otapala medicinski benzin:EtOAc 4/1 kao eluensa, izolirano 15,3 mg (27 %) **9** u obliku žute krutine.

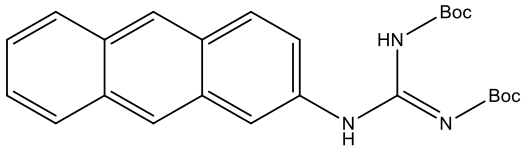
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3257, 2978, 2927, 1712, 1638, 1588, 1401, 1366, 1324, 1251, 1142, 1109, 1058, 873, 729.

**$^{1}$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) *δ*/ppm: 11,87 (bs, 1H; NH), 10,99 (bs, 1H; NH), 8,58 (s, 1H; Ar-H), 8,43 (s, 1H; Ar-H), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H; Ar-H), 8,10-8,03 (m, 1H; Ar-H), 8,03-7,96 (m, 1H; Ar-H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H; Ar-H), 7,53-7,44 (m, 3H; Ar-H), 1,63 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,49 (s, 9H; 3 $CH_3$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) *δ*/ppm: 163,9 (C=O); 154,6 (C=N); 153,8 (C=O); 32,2; 131,8; 131,6; 128,8; 127,9; 127,1; 126,5; 125,9; 125,8; 125,7; 125,2; 120,8; 119,8; 83,9 (Boc); 79,8 (Boc); 28,3 (6 C; $CH_3$).

**HRMS-MALDI** nađeno: 436,2253; izračunato za $C_{25}H_{29}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 436,2236.

*3.3.1.6.* $N^1$,$N^2$-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)*-$N^3$-*(antracen-2-il)gvanidin (**10**)*




Spoj **10** je pripravljen prema općem postupku za sintezu $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom A, odnosno mljevenjem antracen-2-amina (25,0 mg, 0,1294 mmol) i **4** (80,3 mg, 0,2588 mmol) u prisutnosti suhog $CHCl_3$ (26,3 μL), nastaje smjesa, iz koje je pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje medicinskog benzina kao eluensa, izolirano 38,6 mg (69 %) **10** u obliku žute krutine.

Metodom B, nakon 4 sata miješanja smjese antracen-2-amina (25,0 mg, 0,1294 mmol) i **4** (60,2 mg, 0,1941 mmol) u $CHCl_3$, pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje medicinskog benzina kao eluensa, izolirano je 22 mg (39 %) **10** u obliku žute krutine.

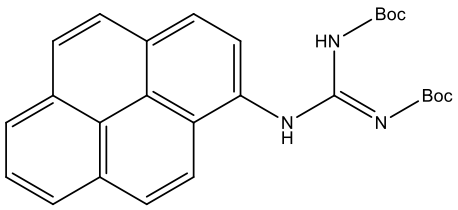
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/$cm^{-1}$: 3114, 2982, 1727, 1643, 1587, 1557, 1398, 1347, 1321, 1295, 1269, 1231, 1143, 1113, 1056, 929, 850, 710.

**$^{1}$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) *δ*/ppm: 11,70 (bs, 1H; NH), 10,57 (bs, 1H; NH), 8,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H; Ar-H), 8,01-7,93 (m, 3H; Ar-H), 7,60 (dd, *J* = 9,1, 2,0 Hz, 1H; Ar-H), 7,48-7,40 (m, 2H; Ar-H), 1,57 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,55 (s, 9H; 3 $CH_3$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) *δ*/ppm: 163,7 (C=O); 153,7 (C=N); 153.6 (C=O); 133,8; 132,2; 131,9; 131,4; 129,6; 129,1; 128,3; 128,1; 126,1; 125,6; 125,2; 122,5; 118,6; 83,9 (Boc); 79,9 (Boc); 28,4 (3 C; $CH_3$); 28,3 (3 C; $CH_3$).

**HRMS-MALDI** nađeno: 436,2240; izračunato za $C_{25}H_{29}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 436,2236.

*3.3.1.7.* $N^1$,$N^2$-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)*-$N^3$-*(piren-1-il)gvanidin* ***(11)***




Spoj **11** je pripravljen prema općem postupku za sintezu $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom A, odnosno mljevenjem piren-1-amina (25,0 mg, 0,1146 mmol) i **4** (71,1 mg, 0,2292 mmol) u prisutnosti suhog $CHCl_3$ (24,0 μL), nastaje smjesa, iz koje je pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:EtOAc 2/1 kao eluensa, izolirano 45,4 mg (86 %) **11** u obliku žute krutine.

Metodom B, nakon 5 dana miješanja smjese piren-1-amina (25,0 mg, 0,1146 mmol) i **4** (53,3 mg, 0,1719 mmol) u $CHCl_3$, pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:EtOAc 2/1 kao eluensa, izolirano je 43,4 mg (82 %) **11** u obliku žute krutine.

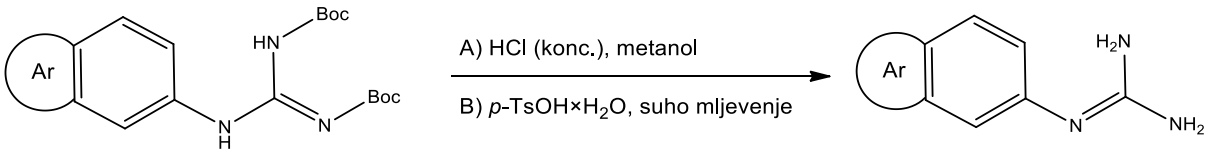
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/$cm^{-1}$: 3139, 2983, 2933, 1713, 1634, 1599, 1574, 1543, 1488, 1407, 1367, 1335, 1305, 1265, 1251, 1229, 1152, 1137, 1120, 1089, 1050, 838, 800, 744, 710 675, 607.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 11,88 (bs, 1H; NH), 11,06 (bs, 1H; NH), 8,67 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H; Ar-H), 8,26-8,11 (m, 5H; Ar-H), 8,07-7,96 (m, 3H; Ar-H) 1,63 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,48 (s, 9H; 3 $CH_3$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 163,9 (C=O); 154,7 (C=N); 153,8 (C=O); 131,4; 130,9; 130,0; 129,1; 128,2; 127,4; 126,9; 126,1; 125,4; 125,2; 125,2; 125,1; 124,8; 124,0; 123,3; 120,7; 84,0 (Boc); 79,8 (Boc); 28,3 (3 C; $CH_3$); 27,9 (3 C; $CH_3$).

**HRMS-MALDI** nađeno: 460,2227; izračunato za $C_{27}H_{29}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 460,2236.

### 3.3.2. Deprotekcija $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina




*Općeniti postupak:*

**Metoda A (otopinska deprotekcija):**

$N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićeni gvanidin suspendiran je u metanolu i dodan je suvišak koncentrirane klorovodične kiseline. Reakcijska smjesa miješana je nekoliko sati, sve do nestanka reaktanta (praćeno tankoslojnom kromatografijom).

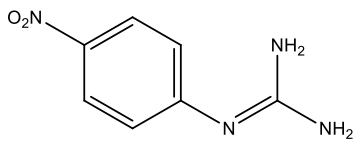
Reakcijska smjesa je po završetku reakcije zalužena zasićenom vodenom otopinom KOH. Nakon nekoliko sati miješanja na sobnoj temperaturi, metanol je otparen pod sniženim tlakom, a dobiveni materijal ekstrahiran je etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni i sušeni na bezvodnom $MgSO_4$. Otparavanjem otapala pod sniženim tlakom, dobiveni su neutralni gvanidini.

**Metoda B (mehanokemijska deprotekcija):**

$N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićeni gvanidin i monohidrat *p*-toluensulfonske kiseline (*p*-TsOH×$H_2O$, 6 ekvivalenata) stavljeni su u posudicu za mljevenje od nehrđajućeg čelika, volumena 10 mL, zajedno s jednom kuglicom promjera 12 mm i mljeveni su 30 minuta u eksperimentu suhog mljevenja.

Reakcijska smjesa po završetku reakcije suspendirana je u dietil-eteru kako bi se uklonio suvišak *p*-TsOH×$H_2O$, a talog sakupljen filtracijom otopljen je u destiliranoj vodi i zalužen zasićenom vodenom otopinom $Na_2CO_3$. Provedena je ekstrakcija etil-acetatom te su organski slojevi spojeni i sušeni na bezvodnom $MgSO_4$. Otparavanjem otapala pod sniženim tlakom, dobiveni su neutralni gvanidini.

*3.3.2.1.* N-*(4-nitrofenil)gvanidin* ***(12)***

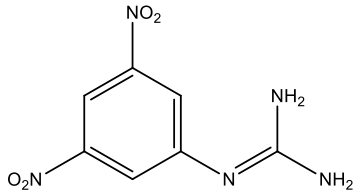



Spoj **12** je pripravljen prema općem postupku za sintezu aromatskih monosupstituiranih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.2.

Metodom B, odnosno suhim mljevenjem **6** (25,0 mg, 0,0657 mmol) i *p*-TsOH×$H_2O$ (75,0 mg, 0,3942 mmol), dobiveno je 11,6 mg (98%) **12** u obliku žuto-narančaste krutine.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,04-7,96 (m, 2H; Ar-H), 6,85 (d, $J$ = 8,6 Hz, 2H; Ar-H), 5,92 (bs, 4H; 2 $NH_2$).

*3.3.2.2.* N-*(3,5-dinitrofenil)gvanidin* ***(13)***




Spoj **13** je pripravljen prema općem postupku za sintezu aromatskih monosupstituiranih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.2.

Metodom A spoj **7** hidrolizira u početni amin.

Metodom B, odnosno suhim mljevenjem amina **7** (43,0 mg, 0,1011 mmol) i *p*-TsOH×$H_2O$ (115,4 mg, 0,6066 mmol), dobiveno je 16,0 mg (70%) **13** u obliku jarko narančaste krutine.

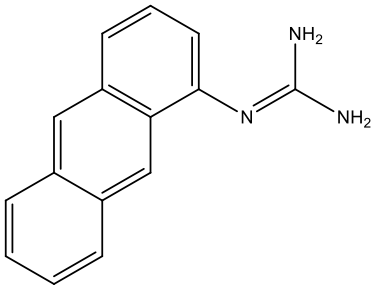
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/$cm^{-1}$: 3469, 3437, 3379, 3087, 1667, 1629, 1580, 1535, 1508, 1344, 1299, 1074, 989, 915, 891, 866, 815, 727, 649, 491.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,15 (t, $J$ = 2,0 Hz, 1H; Ar-H), 7,83 (d, $J$ = 1,7 Hz, 2H; Ar-H), 5,88 (bs, 4H; 2 $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (151 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 155,4 (C=N); 154,5 (Ar-C-N); 148,6; 122,5; 107,3.

**HRMS-MALDI** nađeno: 226,0576; izračunato za $C_7H_7N_5O_4$ $[M+H]^+$: 226,0576.

*3.3.2.3.* N-*(antracen-1-il)gvanidin* ***(14)***




Spoj **14** je pripravljen prema općem postupku za sintezu aromatskih monosupstituiranih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.2.

Metodom B, odnosno suhim mljevenjem **9** (50,0 mg, 0,1148 mmol) i *p*-TsOH×$H_2O$ (131,0 mg, 0,6888 mmol), dobiveno je 26,2 mg (97%) **14** u obliku žute krutine.

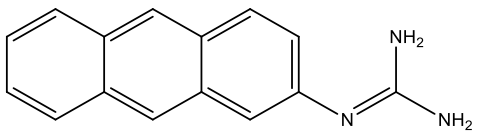
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/$cm^{-1}$: 3460, 3324, 3043, 1637, 1590, 1553, 1532, 1474, 1420, 1397, 1366, 1339, 1310, 1263, 1220, 1157, 953, 875, 806, 729, 470

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,68 (s, 1H; Ar-H), 8,47 (s, 1H; Ar-H), 8,09-7,99 (m, 2H; Ar-H), 7,66 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H; Ar-H), 7,53-7,34 (m, 3H; Ar-H), 6,93 (d, $J$ = 6,9 Hz, 1H; Ar-H), 5,74 (bs, 4H; 2 $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 152,9 (C=N); 147,0 (Ar-C-N); 132,9; 131,1; 130,3; 129,1; 128,5; 127,7; 126,5; 125,4; 125,3; 124,8; 122,9; 120,1; 115,3.

**HRMS-MALDI** nađeno: 236,1190; izračunato za $C_{15}H_{13}N_3$ $[M+H]^+$: 236,1188.

*3.3.2.4.* N-*(antracen-2-il)gvanidin* ***(15)***




Spoj **15** je pripravljen prema općem postupku za sintezu aromatskih monosupstituiranih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.2.

Metodom A, odnosno miješanjem **10** (50,0 mg, 0,1148 mmol) i koncentrirane HCl u metanolu, dobiveno je 25,6 mg (95%) **15** u obliku žute krutine.

Metodom B, odnosno suhim mljevenjem **10** (50,0 mg, 0,1148 mmol) i *p*-TsOH×$H_2O$ (131,0 mg, 0,6888 mmol), dobiveno je 23,2 mg (86%) **15** u obliku žute krutine.

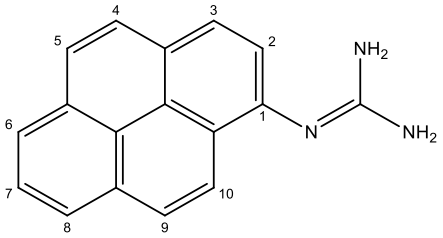
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3476, 3419, 3361, 3048, 1651, 1607, 1573, 1456, 1428, 1337, 1302, 1276, 1234, 1182, 1126, 954, 890, 733, 610, 472.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,40 (s, 1H; Ar-H), 8,26 (s, 1H; Ar-H), 8,04-7,88 (m, 3H; Ar-H), 7,13 (dd, $J$ = 8,9; 1,6 Hz, 1H; Ar-H), 6,01 (bs, 4H; 2 $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (151 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 153,4 (C=N); 132,7; 131,4; 129,8; 128,5; 128,3; 128,0; 127,5; 126,2; 125,4; 125,2; 124,1; 123,5; 116,3.

**HRMS-MALDI** nađeno: 236,1191; izračunato za $C_{15}H_{13}N_3$ $[M+H]^+$: 236,1188.

*3.3.2.5.* N-*(piren-1-il)gvanidin (**16**)*




Spoj **16** je pripravljen prema općem postupku za sintezu aromatskih monosupstituiranih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.2.

Metodom A, odnosno miješanjem **11** (100,0 mg, 0,2176 mmol) i koncentrirane HCl u metanolu, dobiveno je 52,4 mg (93%) **16** u obliku bež krutine.

Metodom B, odnosno suhim mljevenjem **11** (50,0 mg, 0,1088 mmol) i *p*-TsOH×$H_2O$ (124,2 mg, 0,6528 mmol), dobiveno je 24,2 mg (86%) **16** u obliku blijedo smeđe krutine.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3462, 3336, 3040, 1633, 1592, 1499, 1484, 1416, 1327, 1270, 1096, 965, 889, 843, 831, 760, 712, 679.

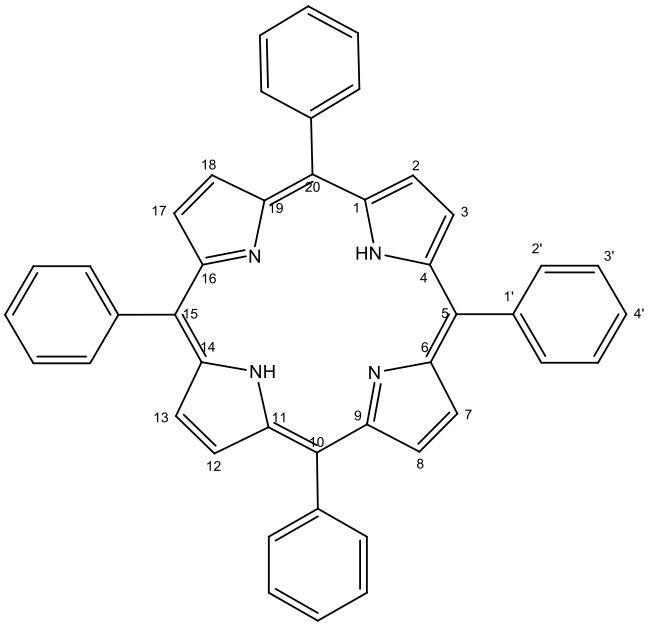
**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,27 (d, $J$ = 9,2 Hz, 1H; H-9), 8,13-8,05 (m, 3H; H-6, H-8), 8,03-7,87 (m, 4H; H-4, H-5, H-7, H-10), 7,53 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H; H-2 ), 5,38 (bs, 4H; 2 $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 152,9 (C=N); 146,4 (Ar-C-N); 131,4; 131,3; 127,5; 125,8 (2 C); 125,4; 124,9; 124,7; 124,2; 123,9; 123,8; 123,5; 123,3; 121,2.

**HRMS-MALDI** nađeno: 260,1176; izračunato za $C_{17}H_{13}N_3$ $[M+H]^+$: 260,1188.

## 3.4. Sinteza porfirinskih derivata

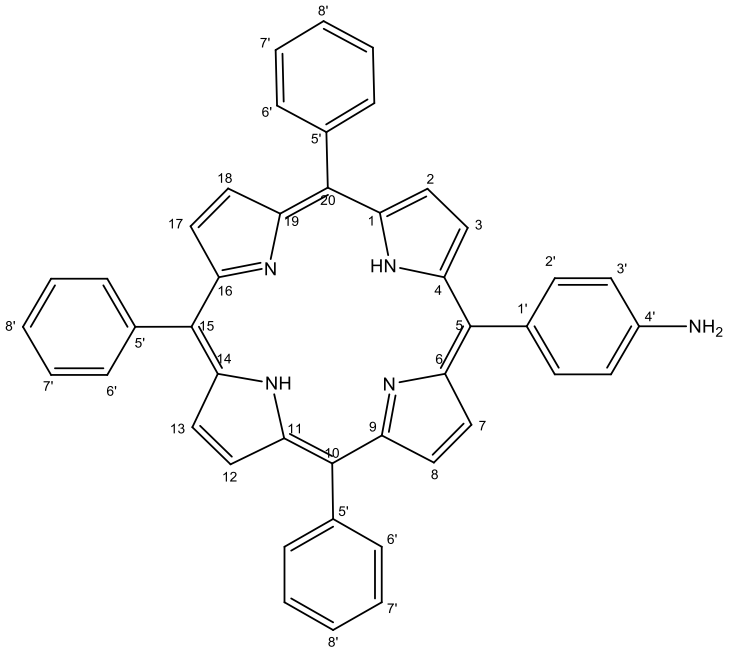
### 3.4.1. 5,10,15,20-tetrafenilporfirin (**17**)




Spoj **17** je pripremljen je prema literaturno poznatom postupku.[42] U zagrijanu propionsku kiselinu (600 mL) dodan je najprije benzaldehid (16,0 mL, 0,16 mol), a zatim pirol (11,2 mL, 0,16 mol). Reakcijska smjesa refluksirana je 30 minuta. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa je profiltrirana te su dobiveni ljubičasti kristali isprani metanolom. Nakon sušenja na zraku, dobiveno je 4,9 g (20 %) produkta **17**.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 8,85 (s, 8H; H-2, H-3, H-7, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8,28-8,16 (m, 8H; H-2'), 7,82-7,68 (m, 12H; H-3', H-4'), -2,75 (bs, 2H; NH).

3.4.2. 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**18**)

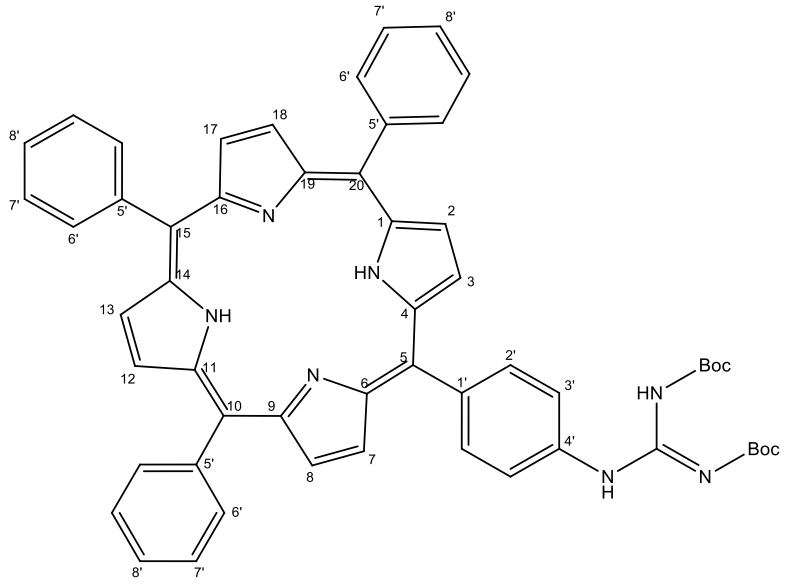



Spoj **18** pripremljen je modifikacijom literaturno poznatog postupka.[43]

U otopinu **17** u trifluoroctenoj kiselini, ohlađenu na ledu, dodan je $NaNO_2$ (0,8 ekv), uz snažno miješanje. Nakon 5 minuta reakcijska smjesa izlivena je na destiliranu vodu, a potom ekstrahirana diklormetanom. Organski sloj ispran je zasićenom vodenom otopinom $NaHCO_3$ i vodom, a potom osušen na bezvodnom $MgSO_4$, profiltriran te je otpareno otapalo. Dobivena krutina suspendirana je u koncentriranoj klorovodičnoj kiselini i dodan je suvišak $SnCl_2 \times 2H_2O$ (10 ekvivalenata u odnosu na početnu količinu **17**). Reakcijska smjesa miješana je 2 sata na 65 °C, a potom izlivena na vodu i pH je podešen na 8 dodatkom zasićene vodene otopine NaOH. Prilikom neutralizacije je nastala vrlo gusta suspenzija, koja je ekstrahirana diklormetanom. Zbog prirode nastale suspenzije, dolazilo je do poteškoća prilikom ekstrakcije i, vrlo vjerojatno, gubitaka materijala. Krutina dobivena nakon otparavanja otapala podvrgnuta je kolonskoj kromatografiji na silikagelu, korištenjem smjese otapala medicinski benzin:diklormetan 1/1 kao eluensa. Na ovaj način dobiven je **18** u obliku ljubičaste krutine, prilikom čega iskorištenje reakcije varira od 19-62 %, neovisno o tome na kojoj je skali provođena reakcija, vjerojatno zbog gubitka materijala prilikom ekstrakcije.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 8,94 (d, $J$ = 4,8 Hz, 2H; H-3, H-7), 8,83 (s, 6H; H-2, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8,29-8,16 (m, 6H; H-6'), 8,00 (d, $J$ = 8,3 Hz, 2H; H-2'), 7,83-7,67 (m, 9H; H-7', H-8'), 7,07 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H; H-3'), 4,03 (bs, 2H; $NH_2$), -2,75 (bs, 2H; NH).

3.4.3. 5-[($N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-4-gvanidinofenil]-10,15,20-trifenilporfirin (**19**)




Spoj **19** pripremljen je prema općem postupku za sintezu $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.1.

Metodom B, nakon 8 dana miješanja smjese amina **18** (50,0 mg, 0,0794 mmol) i $N^1$,$N^2$-bis-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidina **4** (37,0 mg, 0,1191 mmol) u $CHCl_3$ (5 mL), pročišćavanjem kolonskom kromatografijom, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:diklormetan 1/1 kao eluensa, izolirano je 76,3 mg ljubičaste krutine, s **19** kao većinskim produktom (u $^1$H NMR spektru vidljivi tragovi nečistoća u aromatskom području).

**Metoda C:**

U otopinu $N^1$,$N^2$-bis-Boc-$N^3$-trifluormetansulfonil-gvanidina (198,9 mg, 0,5082 mmol) i trietilamina (75,0 μL, 0,5336 mmol) u diklormetanu (3 mL) dodan je amin **18** (160,0 mg, 0,2541 mmol) i reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 15 dana, kada je tanskoslojnom kromatografijom utvrđeno da je izreagirao sav amin. Reakcijska smjesa je uparena te je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu, uz korištenje smjese otapala medicinski benzin:diklormetan 1/1 kao eluensa. Frakcija u kojoj se nalazi željeni produkt dodatno je pročišćena još jednom kolonskom kromatografijom pri istim uvjetima, čime je dobiveno 246,0 mg ljubičaste krutine, sastavljene od produkta **19**, blago onečišćenog $N^1$,$N^2$-bis-Boc-$N^3$-trifluormetansulfonil-gvanidinom.

**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3309, 2980, 2933, 1787, 1721, 1655, 1625, 1555, 1423, 1367, 1342, 1308, 1231, 1203, 1151, 1099, 1058, 966, 796, 726, 700.

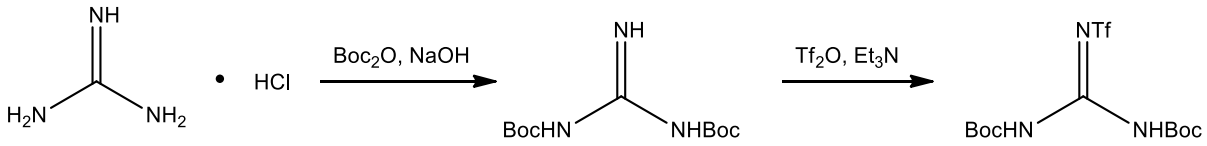
**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 11,80 (bs, 1H; $NH_{gvanidin}$), 10,77 (bs, 1H; $NH_{gvanidin}$), 8,91 (d, $J$ = 4,7 Hz, 2H; H-3, H-7), 8,88-8,81 (m, 6H; H-2, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8,25-8,16 (m, 8H; H-6', H-2'), 8,05 (d, $J$ = 8,5 Hz, 2H; H-3'), 7,83-7,68 (m, 9H; H-7', H-8'), 1,62 (s, 9H; 3 $CH_3$), 1,58 (s, 9H; 3 $CH_3$), -2,78 (s, 2H; 2 $NH_{pirol}$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 163,8 (C=O); 153,8 (C=N); 151,5 (C=O); 142,3; 138,6; 136,9; 135,2; 134,7; 127,8; 126,8; 121,5; 120,3; 119,8; 119,3; 84,1 (Boc); 80,0 (Boc); 28,0 (6 C; $CH_3$).

**HRMS-MALDI** nađeno: 872,3910; izračunato za $C_{55}H_{49}N_7O_4$ $[M+H]^+$: 872,3924.

*Sinteza* N$^1$,N$^2$*-bis-Boc-*N$^3$*-trifluormetansulfonil-gvanidina:*

*N*$^1$,*N*$^2$-bis-Boc-*N*$^3$-trifluormetansulfonil-gvanidin je sintetiziran u dva koraka, prema literaturno poznatom postupku,[44] počevši od gvanidin hidroklorida, u sveukupnom iskorištenju od 33 %. Utvrđeno je da $^1$H NMR spektri odgovaraju literaturno poznatima.[44]




*Sinteza* N$^1$,N$^2$*-bis(*tert*-butoksikarbonil)gvanidina:*

U otopinu gvanidin hidroklorida (477,7 mg, 5,0 mmol) i NaOH (800,0 mg, 20,0 mmol) u vodi (5 mL) dodan je 1,4-dioksan (10 mL) te je reakcijska smjesa ohlađena na 0 °C. Di-*tert*-butilpirokarbonat (2,53 mL, 11,0 mmol) dodan je u 3 porcije u intervalu od 5 minuta. Dobivena blago žuta otopina puštena je da se grije na sobnu temperaturu tokom 2 sata, prilikom čega nastaje bijeli talog. Reakcijska smjesa potom je miješana na sobnoj temperaturi 20 sati, nakon čega je koncentrirana otparavanjem otapala pri sniženom tlaku do 1/3 volumena. Nastala suspenzija razrijeđena je destiliranom vodom (10 mL) i ekstrahirana s EtOAc (3×10 mL). Organski slojevi spojeni su i isprani 10 %-tnom vodenom otopinom limunske kiseline, vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl, te sušeni nad bezvodnim

$MgSO_4$. Nakon filtracije i otparavanja otapala, dobiveno je 741,0 mg (57 %) produkta u oblliku bijele krutine, koja je korištena u sljedećem stupnju bez daljnjeg pročišćavanja.

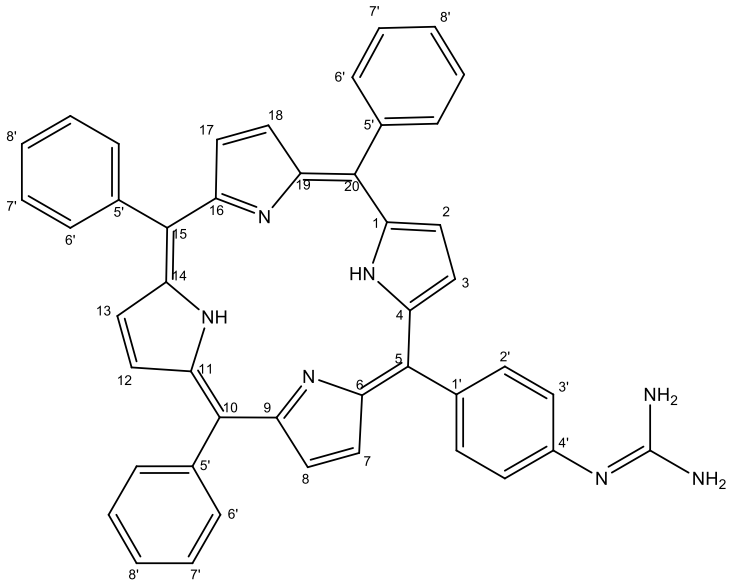
**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 10,39 (bs, 1H), 8,48 (bs, 2H), 1,41 (s, 18H).

*Sinteza* N$^1$,N$^2$*-bis-Boc*-N$^3$*-trifluormetansulfonil-gvanidina:*

Otopina $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butoksikarbonil)-gvanidina (690,0 mg, 2,661 mmol) i trietilamina (390,0 mL, 2,7941 mmol) u suhom diklormetanu (14 mL) u atmosferi argona ohlađena je na -78 °C (aceton/suhi led). Triflatni anhidrid (470,1 mL, 2,7941 mmol) dokapavan je, pazeći da temperatura ne prijeđe -65 °C. Nakon dodatka cijele količine anhidrida, reakcijska smjesa puštena je da se grije na sobnu temperaturu tokom 4 sata. Nastala otopina ekstrahirana je 2 mol dm$^{-3}$ vodenom otopinom $KHSO_4$ i vodom, te sušena iznad bezvodnog $MgSO_4$. Nakon filtracije i otparavanja otapala pod sniženim tlakom, provedena je kolonska kromatografija na silikagelu, korištenjem diklormetana kao eluensa, čime je dobiveno 601,5 mg (58 %) produkta u obliku bijele krutine.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 11,03 (bs, 2H), 1,46 (s, 18H).

3.4.4. 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**20**)




Spoj **20** je pripravljen prema općem postupku za sintezu aromatskih monosupstituiranih gvanidina opisanom u poglavlju 3.3.2.

Metodom A, odnosno miješanjem gvanidina **19** (50,0 mg, 0,0573 mmol) i koncentrirane HCl u metanolu, dobiveno je 30,1 mg (78%) **20** u obliku ljubičaste krutine.

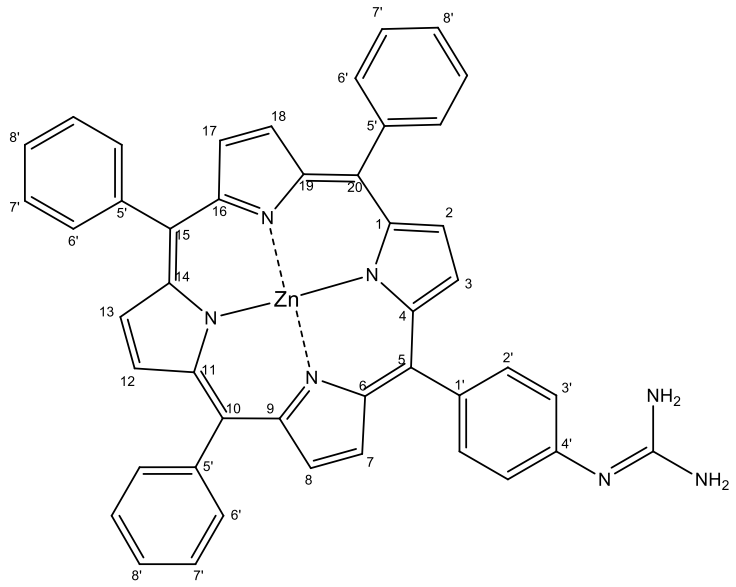
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3463, 3318, 3023, 1657, 1590, 1471, 1440, 1349, 1174, 1071, 1001, 965, 800, 734, 701.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 9,04 (d, $J$ = 4,8 Hz, 2H; H-3, H-7), 8,87-8,76 (m, 6H; H-2, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8,27-8,18 (m, 6H; H-6'), 8,00 (d, $J$ = 8,2 Hz, 2H; H-2'), 7,89-7,78 (m, 9H; H-7', H-8'), 7,19 (d, $J$ = 6,6 Hz, 2H; H-3'), 5,39 (bs, 4H; 2 $NH_2$), -2,87 (s, 2H; 2 $NH_{pirol}$).

**$^{13}$C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 151,1 (C=N); 148,7; 142,2; 136,1; 135,8; 134,5; 127,6; 126,6; 121,3; 120,4; 119,9; 119,8.

**HRMS-MALDI** nađeno: 672,2891; izračunato za $C_{45}H_{33}N_7$ $[M+H]^+$: 672,2876.

3.4.5. Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**21**)




Spoj **21** je pripravljen modifikacijom literaturno poznatog postupka metalacije porfirina u mlinu.[45] Gvanidin **20** (50,0 mg, 0,0744 mmol) i $Zn(OAc)_2 \times 2H_2O$ (16,3 mg, 0,0744 mmol) stavljeni su u posudicu za mljevenje od nehrđajućeg čelika, volumena 10 mL, zajedno s jednom čeličnom kuglicom promjera 12 mm. Reakcijska smjesa mljevena je 30 minuta pri frekvenciji od 30 Hz u uvjetima suhog mljevenja. Dobiven ljubičasti prah suspendiran je u metanolu te je dodan suvišak zasićene vodene otopine KOH. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi preko noći, nakon čega je metanol otparen, a preostala smjesa ekstrahirana je diklormetanom. Organski slojevi spojeni su i osušeni na bezvodnom $MgSO_4$. Nakon filtracije, otapalo je otpareno te je dobiveno 50,5 mg (92%) produkta **21** u obliku ljubičastih kristala.

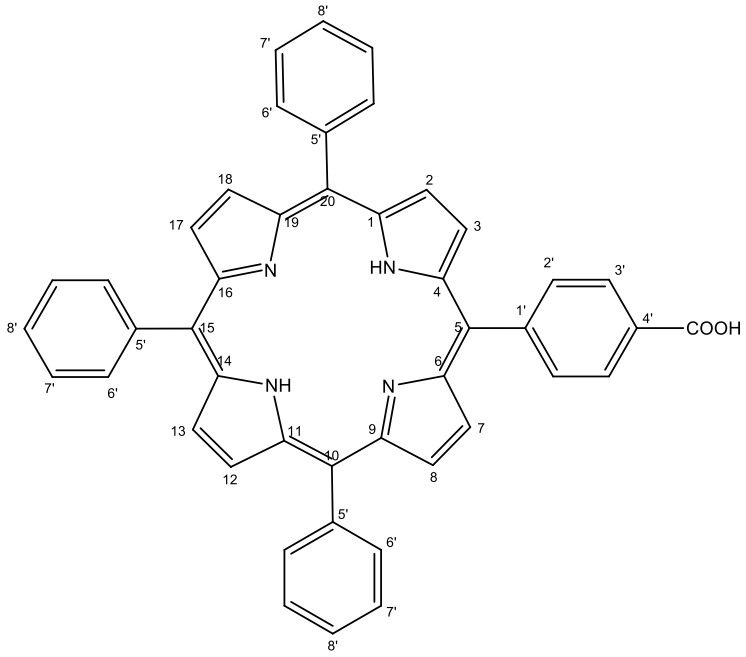
**FTIR-ATR** $\tilde{\nu}$/cm$^{-1}$: 3365, 3048, 3028, 1634, 1593, 1482, 1439, 1336, 1202, 1067, 989, 793, 717, 699

**$^1$H NMR** (300 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 8,97 (d, $J$ = 4,7 Hz, 2H; H-3, H-7), 8,80-8,72 (m, 6H; H-2, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8,22-8,14 (m, 6H; H-6'), 7,96 (d, $J$ = 8,3 Hz, 2H; H-2'), 7,85-7,75 (m, 9H; H-7', H-8'), 7,14 (d, $J$ = 6,8 Hz, 2H; H-3'), 5,32 (bs, 4H; 2 $NH_2$).

**$^{13}$C NMR** (151 MHz, $d_6$-DMSO) $\delta$/ppm: 152,7 (C=N); 149,8; 149,2; 149,1; 142,8; 134,9; 134,2; 132,2; 131,4; 131,3; 131,1; 127,3; 126,5; 121,5; 120,1; 119,9.

**HRMS-MALDI** nađeno: 733,1952; izračunato za $C_{45}H_{31}N_7Zn$ $[M]^+$: 733,1932.

3.4.6. 5-(4-karboksifenil)-10,15,20-trifenilporfirin (**22**)




Spoj **22** je pripravljen prema literaturno poznatom postupku.[46]

U zagrijanu propionsku kiselinu (250 mL) dodani su 4-karboksibenzaldehid (3,75 g, 0,025 mol) i benzaldehid (7,7 mL, 0,075 mol). U tako pripremljenu otopinu dokapavan je pirol (7,0 mL, 0,1 mol) te je reakcijska smjesa refluksirana 30 minuta, prilikom čega nastaje ljubičasto obojenje. Nakon hlađenja, u reakcijsku smjesu dodana je voda (200 mL) te je smjesa profiltrirana. Ljubičasto-crni talog podvrgnut je kolonskoj kromatografiji na silikagelu, korištenjem diklormetana kao eluensa. Na ovaj način dobiveno je 44 mg (0,3 %) **22** u obliku ljubičaste krutine.

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$/ppm: 8,94-8,82 (m, 6H; H-2, H-8, H-12, H-13, H-17, H-18), 8,81 (d, $J$ = 4,5 Hz, 2H; H-3, H-7), 8,52 (d, $J$ = 8,1 Hz, 2H; H-3'), 8,36 (d, $J$ = 8,1 Hz, 2H; H-2'), 8,27-8,16 (m, 6H; H-6'), 7,84-7,69 (m, 9H; H-7', H-8'), -2,77 (bs, 2H; NH).

## 3.5. Titracijski eksperimenti

U svim titracijskim eksperimentima uzorci su vagani na analitičkoj vagi uz točnost od 0,01 mg. Volumeni otapala mjereni su špricama tvrtke Hamilton.

Prilikom svih titracija u otopinu molekule domaćina poznate koncentracije dodavani su alikvoti otopine molekule gosta pripremljene u otopini molekule domaćina koncentracije jednake onoj koja će se koristiti za titraciju, kako bi se koncentracija otopine domaćina držala konstantnom.

**UV-Vis i fluorescencijska spektroskopija:** UV-Vis eksperimenti napravljeni su na Zavodu za organsku kemiju i biokemiju, Instituta Ruđer Bošković (IRB, Zagreb), korištenjem Varian Cary 100 UV-Vis spektrofotometra te na Zavodu za organsku kemiju, Universidad Autónoma de Madrid (UAM, Madrid) korištenjem JASCO V-660 spektrofotometra. Emisijski spektri snimljeni su na Zavodu za organsku kemiju i biokemiju (IRB, Zagreb), korištenjem Varian Cary Eclipse fluorimetra te na Zavodu za organsku kemiju (UAM, Madrid) korištenjem JASCO V-8600 fluorimetra. Temperature u oba slučaja kontrolirane su korištenjem termostata Agilent Cary (IRB, Zagreb), odnosno JASCO Peltier (UAM, Madrid). Za mjerenja su korištena otapala spektroskopske čistoće.

Sve titracije izrađene su u kvarcnim kivetama, proizvođača Hellma Analytics, s optičkim putem od 10 mm. Prilikom titracija kivete su termostatirane na temperaturu navedenu za pojedini eksperiment (20 °C ili 25 °C) te je provedena korekcija za otapalo u slučaju UV-Vis titracija.

Dobiveni podaci obrađeni su korištenjem komercijalnih programa za multivarijantnu analizu ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA (Jplus Consulting) i HypSpec.

**NMR spektroskopija:** Titracijski NMR eksperimenti provedeni su korištenjem Bruker Avance 300 MHz i Bruker Avance 400 MHz spektrometara. Iz podataka dobivenih u provedenim eksperimentima određene su ravnotežne konstante nastajanja kompleksa korištenjem programa za globalni fit putem web stranice *supramolecular.org* ili računalnog programa Origin 8.5.

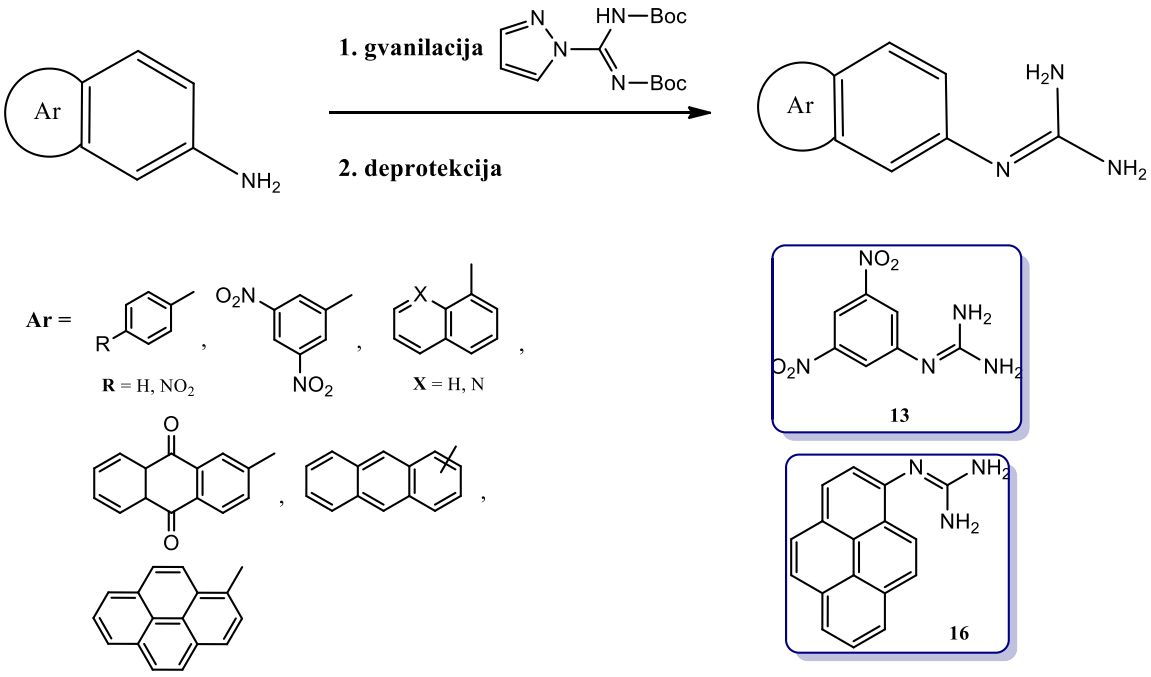
# § 4. REZULTATI I RASPRAVA

## 4.1. Pregled vlastitih istraživanja

**Glavni cilj disertacije** bio je priprava novih donorsko-akceptorskih supramolekularnih sustava koji se mogu koristiti u svrhu proučavanja procesa prijenosa elektrona i energije, samoudruživanjem aromatskih i poliaromatskih D i A komponenata preko solnog mosta gvanidinij-karboksilat.

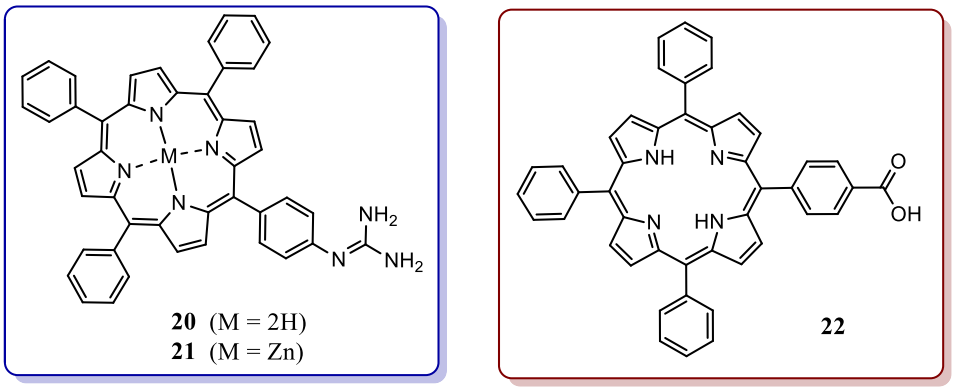
**Prvi dio istraživanja** sastojao se od sinteze aromatskih i poliaromatskih kromofora funkcionaliziranih gvanidinskom, odnosno karboksilnom skupinom. Velika pažnja posvećena je razvoju novih i optimizaciji postojećih sintetskih metoda upotrebom mehanokemijskog mljevenja kao ekološki prihvatljivog postupka. Pritom je praćenje dosega reakcija i njihovih mehanizama provedeno upotrebom *ex situ* FTIR-ATR spektroskopije, u slučajevima gdje razlike u strukturi polaznih spojeva i produkata dovode do zamjetnih promjena u IR spektrima (nestanka postojećih, odnosno pojave novih karakterističnih vibracijskih vrpca istezanja i savijanja pojedinih funkcijskih skupina).

Iako su reakcije gvanilacije česta tema znanstvenih istraživanja, zahvaljujući velikom interesu koji pobuđuju gvanidini, do sada nisu razvijene učinkovite metode za prevođenje slabo reaktivnih amina u monosupstituirane gvanidine. Stoga je velik dio vremena bio posvećen upravo pronalasku rješenja za sintezu ciljnih aromatskih i poliaromatskih gvanidina. U prvom poglavlju će, osim razvijene mehanokemijske metode gvanilacije amina sa sheme 4, biti predstavljeni i prvobitni, neuspjeli pokušaji sinteze gvanidina, budući da su rezultirali razvojem nove sintetske metode pripreme monosupstituiranih tiourea. Sinteze su započete korištenjem jednostavnijih i uglavnom reaktivnijih aromatskih amina (anilina te različito supstituiranih fenilamina) kao modelnih molekula, nakon čega se nastavilo sa zahtjevnijim poliaromatskim aminima, najveću pažnju pridajući sintezi *N*-(piren-1-il)gvanidina kao ciljne molekule.



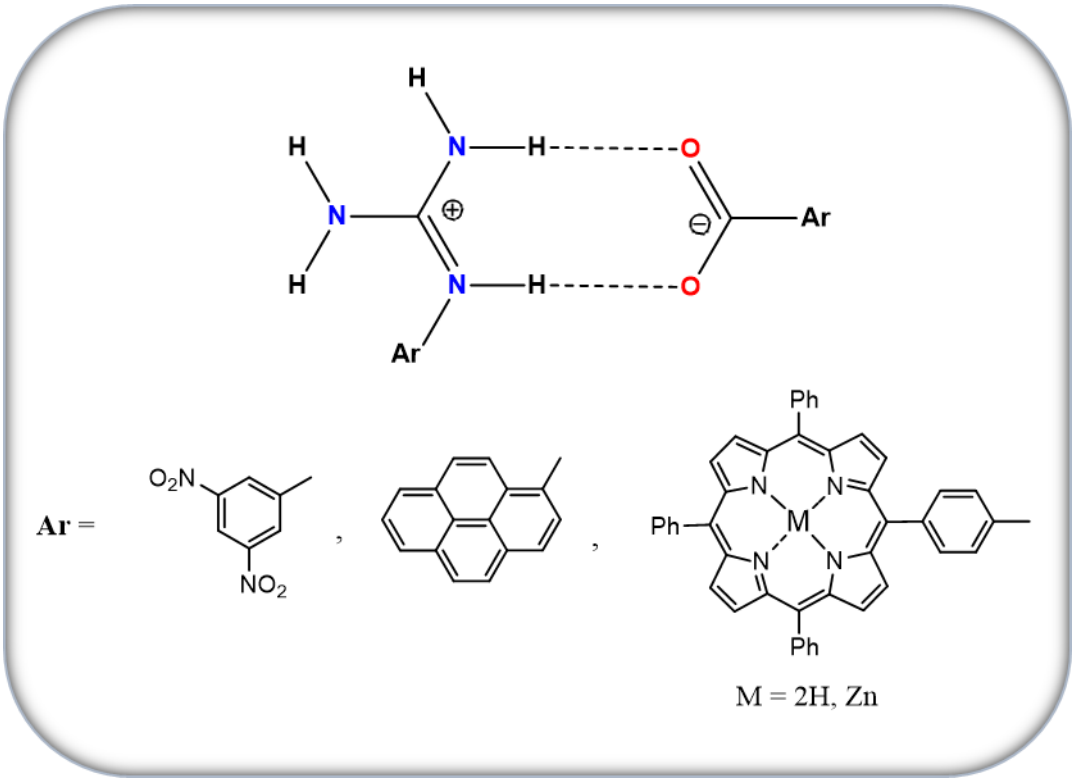

**Shema 4.** Skraćeni shematski prikaz strategije gvanilacije aromatskih i poliaromatskih amina, uz prikaz gvanidina **13** i **16**, korištenih u samoudruživanju u D-A sustave.

U nastavku istraživanja, donorske i akceptorske molekule razvijat će se prema kompleksnijim poliaromatskim sustavima, točnije *mezo*-tetrafenilsupstituiranim porfirinima **20**-**22**, prikazanima na slici 20 .




**Slika 20.** Strukture *mezo*-tetrafenilsupstituiranih porfirinskih derivata, korištenih u izradi D-A sustava.

**Drugi dio istraživanja** obuhvatio je studij samoudruživanja pripravljenih D i A komponenata preko solnog mosta gvanidinij-karboksilat (shema 5) apsorpcijskom, emisijskom i $^{1}$H NMR spektroskopijom. Kao pomoć u dizajnu D-A sustava korišteno je i računalno modeliranje, provedeno s ciljem određivanja molekulske i elektronske strukture aromatskih gvanidina i njihovih supramolekulskih kompleksa.



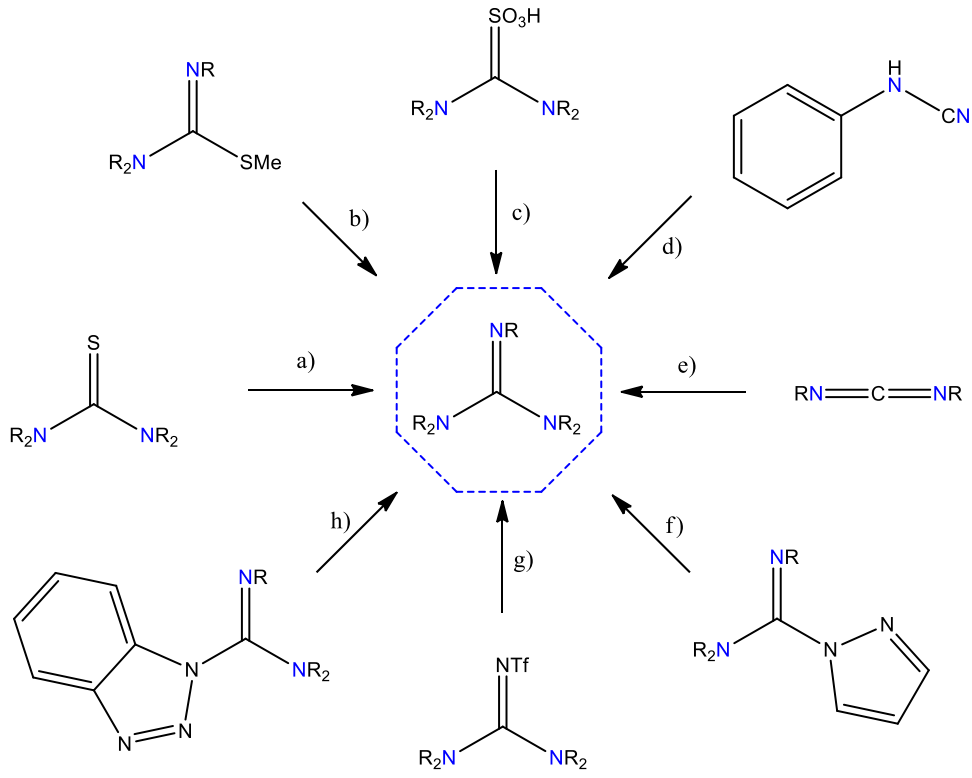

**Shema 5.** Samoudruživanje aromatskih donorskih i akceptorskih komponenata preko solnog mosta gvanidinij-karboksilat.

Eksperimentalno su određene stehiometrije vezanja i konstante stabilnosti 1:1 kompleksa, a dodatno je ispitan i utjecaj zamjene funkcijskih skupina na aromatskim jezgrama na kompleksiranje.

## 4.2. Sinteza monosupstituiranih aromatskih i poliaromatskih gvanidina

Kao najbitnije ciljne molekule koje je bilo potrebno sintetizirati u sklopu ove disertacije ranije su navedeni monosupstituirani aromatski i poliaromatski gvanidini. Uz već spomenutu činjenicu da su alifatski gvanidini čest motiv u prirodi, gdje se naročito ističe primjer aminokiseline arginina kao stabilizacijske podjedinice proteina, prirodni i sintetski gvanidini od velikog su interesa i zahvaljujući svojim fizikalno-kemijskim svojstvima[47] i biološkoj aktivnosti.[48]

Neke od osnovnih metoda sinteze gvanidina uključuju njihovo dobivanje iz tiourea, izotiourea, cijanamida, karbodiimida, pirazol-1-karboksamidina, triflil-gvanidina i benzotriazola (slika 21).[48,49]

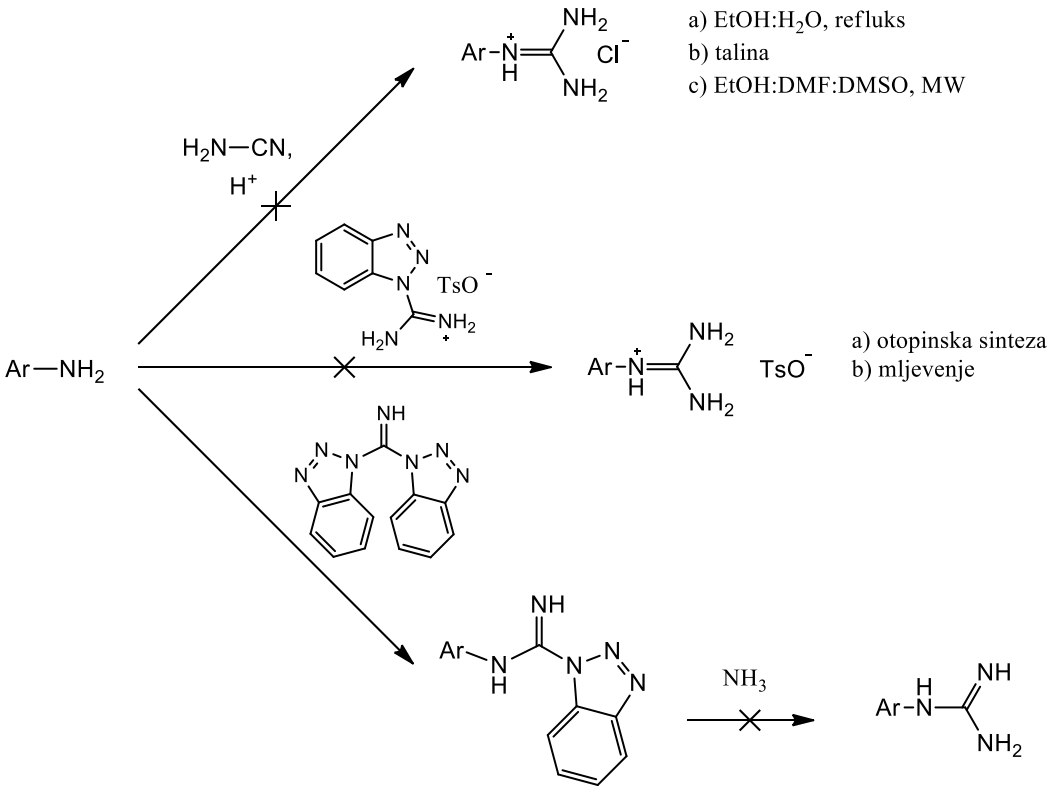



**Slika 21.** Uobičajeni prekursori za sintezu gvanidina: a) tiouree, b) izotiouree, c) amidin-sulfonske kiseline, d) cijanamidi, e) karbodiimidi, f) pirazol-karboksimidamidi, g) triflil-gvanidini, h) benzotriazolni reagensi.[50]

Navedene metode pokazale su se djelotvornima kada se kao supstrat koriste alifatski amini ili aromatski amini koji nisu deaktivirani steričkim, elektronskim ili rezonantnim utjecajima. Slaba reaktivnost deaktiviranih monoaromatskih, a naročito poliaromatskih amina, kod kojih se dodatno javlja i problem slabije topljivosti, znatno otežavaju pripravu gvanidina.

Od poliaromatskih monosupstituiranih gvanidina, literaturno je poznata metoda sinteze *N*-(naftalen-1-il)gvanidina iz odgovarajućeg amina.[51] Navedeni spoj je dobiven četverostupnjevitom sintezom u sveukupnom iskorištenju od 48 % prema početnom aminu. Sinteza se sastoji od prevođenja amina u benzoil-zaštićenu tioureu, koja se gvanilira pomoću heksametildisilazana i $N^1$-etil-$N^3$-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidroklorida (EDCI). Hidrolizom dobivenog benzoil-zaštićenog gvanidina pripravljena je hidrokloridna sol, koja se u posljednjem stupnju neutralizira pomoću natrijevog metoksida. Budući da je reakcija provedena jedino na naftalenu, bilo je upitno kako će povećanje broja kondenziranih benzenskih prstenova utjecati na ishod i iskorištenje reakcije. Stoga je u ovome radu pokušano provođenje reakcije polazeći iz piren-1-amina. Željeni produkt je uspješno dobiven, u ukupnom iskorištenju četiri koraka od 51 %. Međutim, kada smo prešli na porfirinski derivat, već nakon prvog koraka dobivena je smjesa kromatografski vrlo teško odvojivih produkata. Iako i sama nepročišćena smjesa reagira u drugom koraku, pri čemu prljavština ne utječe na ishod reakcije, konačno iskorištenje ne može se utvrditi s velikom točnošću. Korištenje velikog suviška reagensa rezultira velikim gubicima polaznih komponenata, a same sinteze uglavnom rezultiraju niskim iskorištenjima. Stoga je bilo potrebno pronaći alternativu ovoj višestupnjevitoj sintezi, pri čemu smo se odlučili istraživati reakcije koje se mogu prevesti i u uvjete mehanokemijskog mljevenja[52], zbog već spomenutog problema slabe topljivosti poliaromatskih komponenata u organskim otapalima. U tu svrhu razmotreno je nekoliko literaturno poznatih metoda dobivanja gvanidina, za koje se pretpostavilo da bi se mogle koristiti za dobivanje poliaromatskih gvanidina (shema 6). Jedan od pristupa koji smo pokušali koristiti jest onaj koji je razvio Katritzky, koji koristi benzotriazolne reagense, poput benzotriazol-1-karboksamidinijevog tosilata[53] i bis(benzotriazolil)karboksimidamida[54] u blagim uvjetima, uz vrlo jednostavnu izolaciju produkata. Dobivanje gvanidina iz deaktiviranih amina (antracen-2-amin, piren-1-amin) prvom metodom nije rezultiralo nastankom produkata, dok je kod druge metode uspješno proveden korak prevođenja amina u benzotriazolom zaštićen gvanidin, međutim deprotekcija reakcijom aminacije bila je

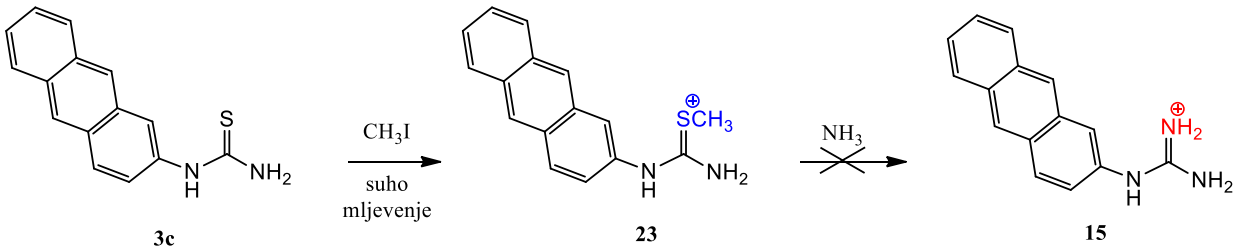
neuspješna. Pokušana je i reakcija amina (antracen-2-amin, piren-1-amin, porfirinski amin **17**) s cijanamidom, u raznim uvjetima, u otopini, talini te sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem. Međutim, nijedan postupak nije rezultirao sintezom gvanidina.




**Shema 6.** Metode primijenjene u svrhu pokušaja gvanilacije poliaromatskih primarnih amina.

Stoga je razmotren drugi pristup – sinteza iz monosupstituiranih tiourea, budući da su tiouree vrlo čest prekursor za sintezu gvanidina. Ideja je bila metiliranjem sumpora generirati određenu *S*-metil-tioureu, koja bi reagirala s amonijakom u idućem koraku, kako je prikazano na shemi 7. Reakcija metiliranja uspješno je provedena, mljevenjem **3c** sa sveukupno 4 ekvivalenta metil-jodida unutar sat vremena. Sljedeći korak trebao je biti reakcija aminacije nastale *S*-metil-tiouree **23**, kako bi se supstitucijom metiliranog sumpora dobio gvanidin **15**. Reakcija je pokušana korištenjem različitih izvora amonijaka: miješanjem tiouree u tekućem amonijaku (hlađenjem korištenjem smjese $CO_2$ i acetona), starenjem (engl. aging)[55] u bočici s ampulom s vodenom otopinom amonijaka kao izvorom para amonijaka, mljevenjem s metanolnom otopinom amonijaka ili miješanjem tiouree s metanolnom otopinom amonijaka u

ampuli na sobnoj temperaturi. Unatoč očekivanjima, tiourea **3c** nije prevedena u željeni gvanidin **15**.




**Shema 7.** Pokušaj sinteze *N*-(antracen-2-il)gvanidina **15** iz odgovarajuće tiouree **3c**.

Prilikom ovih istraživanja razvijena je vrlo učinkovita, ekološki prihvatljiva metoda sinteze tiourea mehanokemijskom aminacijom 1-tiokarbamoilbenzotriazola, sintetskih ekvivalenata izotiocijanata, čija je metoda sinteze mljevenjem predstavljena 2015. godine.[37] Radi se o ekološki prihvatljivoj, vrlo jednostavnoj metodi sinteze tiourea u dva stupnja. Za usporedbu, uobičajene metode sinteze tiourea svode se na otopinske reakcije primarnih amina s alkalijskim metalima ili amonijevim tiocijanatom u prisutnosti kiseline, baznu hidrolizu benzoil-tiourea, termičku razgradnju amonijevog tiocijanata u prisutnosti amina ili adiciju amonijaka na izotiocijanate. Svi ovi postupci zahtjevaju ili upotrebu toksičnih otapala, štetnih reagensa, visokih tlakova ili niskih/visokih temperatura.

### 4.2.1. Sinteza monosupstituiranih tiourea mehanokemijskom aminacijom 1-tiokarbamoilbenzotriazola

#### *4.2.1.1. Sinteza 1-tiokarbamoilbenzotriazola*

1-tiokarbamoilbenzotriazoli dobiveni su tiokarbamoilacijom ciljnih aromatskih i poliaromatskih amina (osim u slučaju antracen-9-amina). Reakcija je provedena prema literaturno poznatom postupku[37], mehanokemijskim mljevenjem amina s jednim

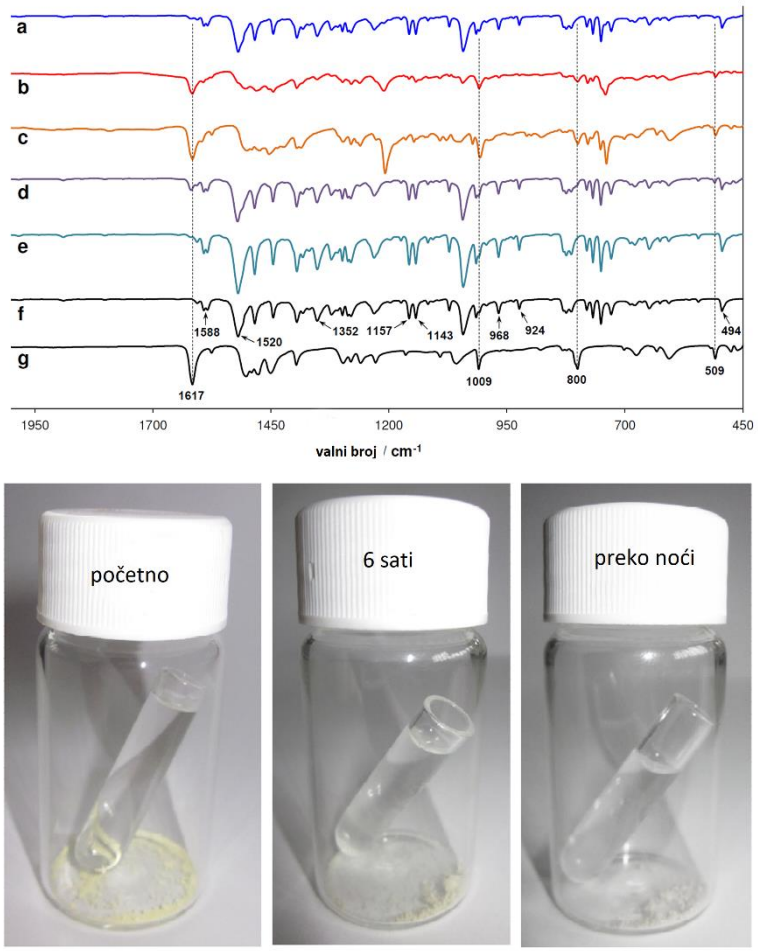
ekvivalentom bis(benzotriazolil)metantiona **1** u 10 minuta, uz dodatak suhog acetonitrila u LAG eksperimentu, u gotovo kvantitativnom iskorištenju.

Svi produkti okarakterizirani su $^1$H NMR i IR spektroskopijom. Kao dokaz nastanka intermedijera, u IR spektrima se javlja karakteristična vrpca vibracije istezanja N-H tiokarbamoilne funkcijske skupine u rasponu 3200-3250 cm$^{-1}$, a u $^1$H NMR spektrima dobivenima za stabilnije produkte javlja se specifični pomak signala NH protona u kloroformu u području 10,6-11,1 ppm te pomaci signala benzotriazolnih dubleta na oko 8,95 i 8,15 ppm i tripleta na oko 7,65 i 7,55 ppm. Dobiveni rezultati potvrda su mogućnosti primjene mehanokemije u sintezi 1-tiokarbamoilbenzotriazola kao korisnih reaktivnih intermedijera te je primjena ranije predstavljene reakcije povećana, obuhvativši sada i slabije reaktivne i teško topljive poliaromatske amine.

*4.2.1.2. Aminacija 1-tiokarbamoilbenzotriazola – sinteza primarnih tiourea*

U sljedećem stupnju bilo je potrebno provesti aminaciju dobivenih intermedijera, za što je kao modelna reakcija korištena aminacija 1-[(4-bromfenil)tiokarbamoil]benzotriazola **2h**.

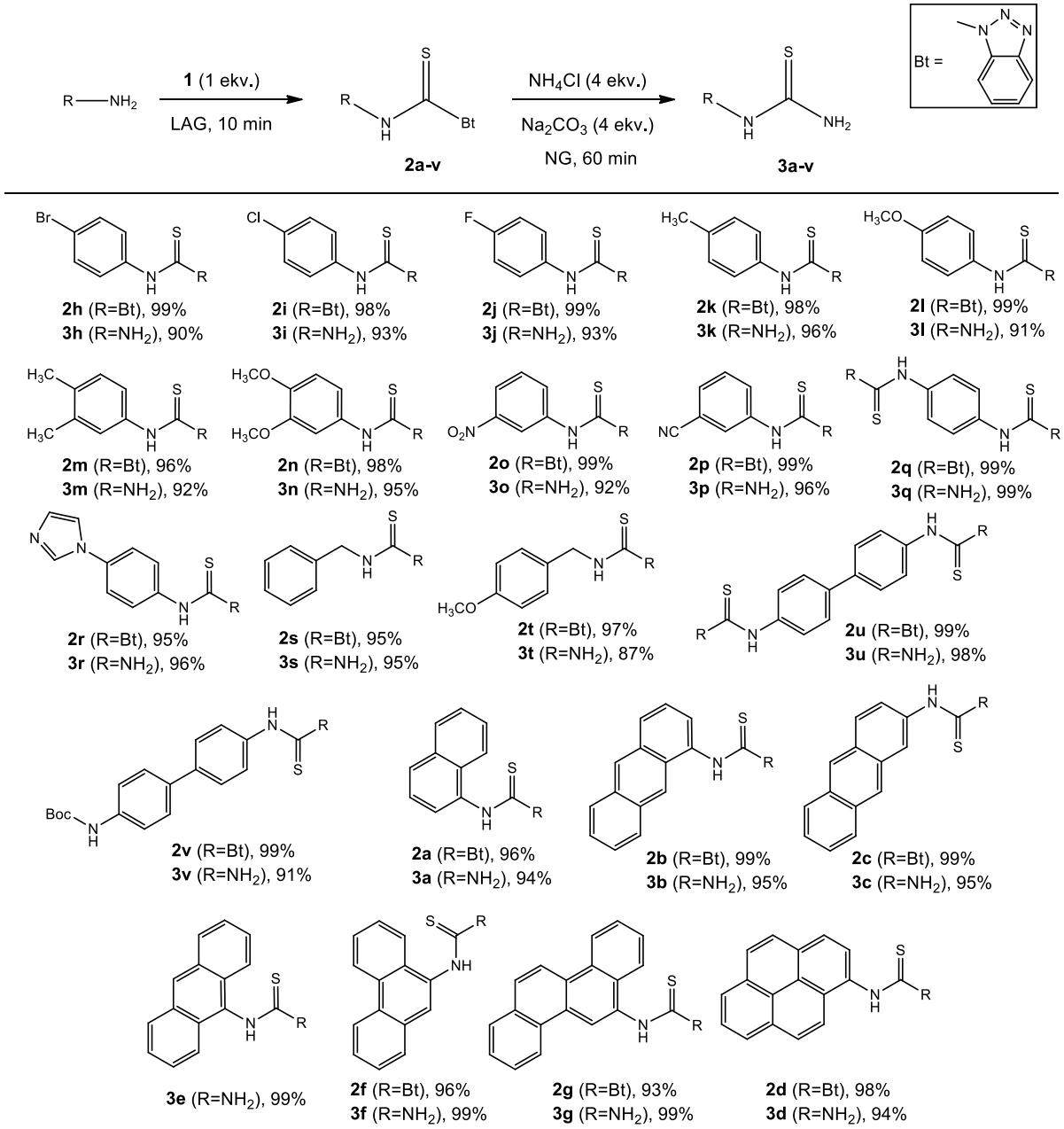
Kako bi se ispitala reaktivnost u parama amonijaka, uzorak **2h** podvrgnut je $NH_3$(g) dobivenim iz vodene otopine amonijaka na sobnoj temperaturi te je tijek reakcije praćen *ex situ* FTIR-ATR spektroskopijom. Pojava apsorpcijskih vrpci na 509 i 1617 cm$^{-1}$ nakon 90 minuta uputila je na nastanak *N*-(4-bromfenil)tiouree **3h**, dok je starenje nakon 6 sati rezultiralo značajnom transformacijom intermedijera, vidljivom smanjenjem intenziteta vrpci na 1588, 1520, 1157, 1143, 968, 924, 494 cm$^{-1}$, uz istovremeni porast intenziteta vrpci tiouree (509 i 1617 cm$^{-1}$), vidljivo na slici 22 (a i b). Moguće je tijekom reakcije bilo zamjetiti i vrpcu između 2000 i 2200 cm$^{-1}$, koja odgovara nastanku izotiocijanata kao reaktivne vrste nastale raspadom 1-tiokarbamoilbenzotriazola. Konačno, izlaganje parama amonijaka tijekom noći dovelo je do kvantitativne konverzije (slika 22c). Navedena kemijska transformacija je bila vidljiva i promjenom boje uzorka iz blijedo žute u bijelu (slika 22, dolje). Još je nekoliko tiourea sintetizirano na ovaj način, čime se pokazalo kako se starenje može koristiti u organskoj sintezi kao vrlo jednostavan, niskoenergetski i ekološki prihvatljiv način provođenja reakcija.




**Slika 22.** Gore: FTIR-ATR analiza aminacije 1-tiokarbamoilbenzotriazola **2h** korištenjem vodene otopine amonijaka. Starenje **2h** u parama amonijaka pri sobnoj temp. u zatvorenoj viali nakon: a) 90 minuta, b) 6 sati i c) preko noći. d) LAG reakcija korištenjem $NH_3$(aq), e) LAG korištenjem vode s *in situ* proizvedenim amonijakom iz $NH_4Cl$ i $Na_2CO_3$, f) **2h** i g) tiourea **3h**. Dolje: vidljive promjene tijekom starenja **2h** u parama amonijaka (dobivenim iz 1 mL konc. $NH_3$(aq)) u zatvorenoj bočici.

Reakcija pretvorbe 1-tiokarbamoilbenzotriazola u tiouree, također je pokušana u LAG eksperimentu, korištenjem vodene otopine amonijaka kao aminacijskog reagensa, ali ujedno i tekućeg medija za provođenje LAG eksperimenta. Međutim, IR analiza je pokazala da dolazi do izrazito male konverzije (23,6 %, slika 22d), što je upućivalo na to da voda igra ključnu ulogu u neuspjehu reakcije. Stoga je plinoviti amonijak generiran *in situ* mljevenjem ekvimolarnih količina $NH_4Cl$ i $Na_2CO_3$.

Iz dosega reakcije, prikazanog na shemi 8, vidljivo je da je širok spektar aromatskih tiourea sintetiziran i izoliran u iskorištenju > 90 %, u dva koraka, uz vrlo jednostavnu vodenu obradu, čime je gotovo u potpunosti izbjegnuto korištenje otapala.




**Shema 8.** Produkti mehanokemijske sinteze 1-tiokarbamoilbenzotriazola (**2a-v**) i mehanokemijske aminacije dobivenih (**3a-v**) korištenjem sustava $NH_4Cl/Na_2CO_3$ u uvjetima mljevenja. Tipični uvjeti mljevenja: 2 ekv. **4**, 10 mm kuglica, 10 mL posudica, 30 Hz, suhi MeCN ($\eta$ = 0,25 μL mg$^{-1}$), 10 min (1. korak) i 60 min (2. korak). Kod **2q** i **2u** korištena su 2 ekv. **1**. Aminacija **2s** i **2t** je postignuta korištenjem 5 ekv. $Na_2CO_3$ u uvjetima LAG-a.

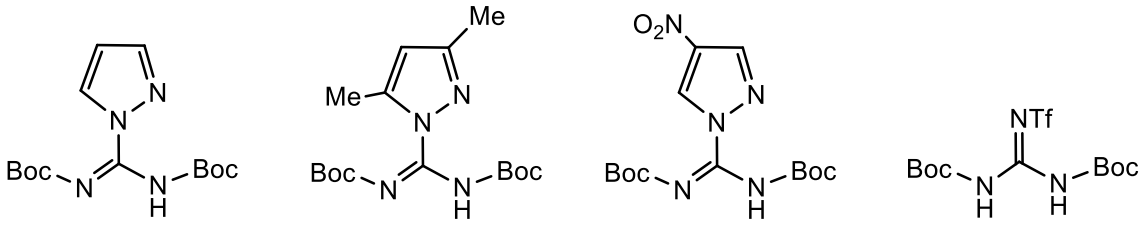
Doseg reakcije proširen je i na alkilne derivate **3s** i **3t**, koji doduše zahtijevaju dodatni ekvivalent baze za potpunu pretvorbu tiouree, vjerojatno zbog povećane stabilnosti intermedijera, koje je inače moguće pripremiti i izolirati klasičnim otopinskim metodama.
Jedinu iznimku predstavlja 9-aminoantracenski derivat **3e**, u čijem je slučaju aminacija provedena reakcijom antracen-9-izotiocijanata, mljevenjem 90 minuta uz dodatak acetonitrila, čime je pokazano da izotiocijanati mogu biti korišteni u slučaju kad su 1-tiokarbamoilbenzotriazoli nedostupni. Za usporedbu, provedena je i klasična otopinska sinteza *N*-(antracen-2-il)tiouree (**3c**) prema poznatom postupku.[56] Prevođenjem amina u *N*-(antracen-2-il)-*N*'-benzoiltioureu u prvom koraku, uz iskorištenje od 55 % (nakon prekristalizacije iz toluena) te hidrolizom otopinom NaOH (95 % iskorištenje), dobivena je ciljna tiourea u sveukupnom iskorištenju od 52 %. Za usporedbu, mehanokemijska sinteza rezultirala je dobivenom tioureom **3c** u iskorištenju od 94 % unutar samo sat vremena, uz jednostavnu obradu vodom.

Osim spektroskopski, molekularne strukture poliaromatskih tiourea (**3a-d**) i nekih intermedijera određene su i PXRD analizom.

## 4.2.2. Sinteza aromatskih monosupstituiranih gvanidina upotrebom pirazolom aktiviranih karboksamidina

### *4.2.2.1. Sinteza* $N^1$,$N^2$-*bis(*tert-*butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina*

Noviji gvanilacijski reagensi temelje se na pirazolom i benzotriazolom aktiviranim karboksamidinima. Na taj način se izbjegava upotreba teških metala, koji se vrlo često koriste za aktivaciju preostalih gvanilacijskih reagensa, ranije navedenih u poglavlju 4.2.1. Pirazol-karboksamidinski reagensi sa slike 23 pokazuju veću učinkovitost, a njihova reaktivnost dodatno se može povećati uvođenjem elektron-odvlačećih supstituenata na pirazolni prsten, čime se omogućuje postizanje još blažih uvjeta za provođenje reakcija. Ovi reagensi rezultiraju dobivanjem *N*-zaštićenih gvanidina (zaštićenih Boc, Bn, CBz ili Ts zaštitnim skupinama), pri čemu se pokazalo da je moguće gvanilirati i aromatske amine. Ovakvim djelovanjem se razlikuju od 1*H*-pirazol-1-karboksamidin hidroklorida,[57] čija je reaktivnost ograničena na primarne, sekundarne i aromatske amine koji nisu deaktivirani na bilo koji način.

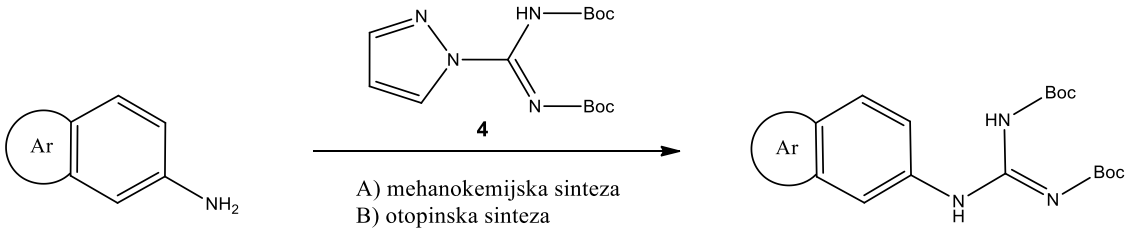



**4** **24** **25** **26**

**Slika 23.** Učestali gvanilacijski reagensi.

Primjerice, $N^1$,$N^2$-bis-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin **4** reagira s anilinom u refluksu acetonitrila unutar 4 sata, pri čemu se dobiva željeni gvanidin u 71 %-tnom iskorištenju[41] ili u DMF-u pri sobnoj temperaturi (11 %, 20 h).[58] Prisutnost elektron-odvlačeće nitro-skupine kod 4-nitroanilina drastično smanjuje reaktivnost amina i iskorištenje na samo 5 % u refluksu acetonitrila, ali iskorištenje ovisi o otapalu te je veće iskorištenje postignuto u kloroformu pri sobnoj temperaturi (37 %, 3 dana).[41] Korištenjem elektrofilnijeg nitro-derivata **25**, postignuta su veća iskorištenja (DMF, sobna temp., 20 h).[58]

Mehanokemijsko mljevenje iskorišteno je i za sintezu gvanidina, korištenjem **4** kao gvanilacijskog reagensa (shema 9). Komercijalno dostupan **4** je odabran budući da je stabilan, reaktivan spoj i u čvrstom je stanju te reagira u prilično blagim uvjetima[41,59], što potencijalno dopušta preseljenje reakcije iz otopine u uvjete mehanokemijskog mljevenja.

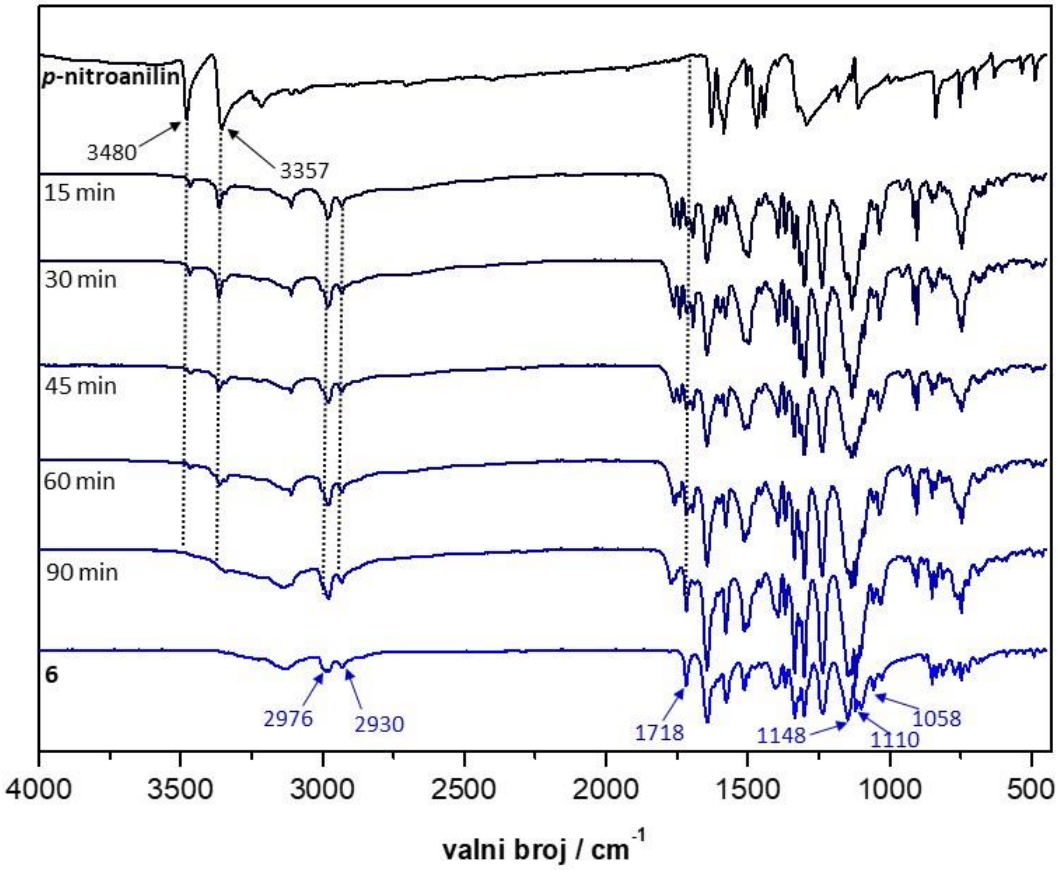



**Shema 9**. Shema sinteze $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina.

Reaktivnost **4** ispitana je na nekoliko različitih amina, počevši od potencijalno najmanje reaktivnog piren-1-amina. Eksperimentom suhog mljevenja, korištenjem najprije 1,5 ekvivalenta **4**, nije postignuta značajna pretvorba amina (praćeno tankoslojnom kromatografijom). Tek dodatkom katalitičke količine kloroforma ($\eta$ = 0,25 μL mg$^{-1}$), a potom i dodatnih 1,5 ekvivalenata **4** u reakcijsku smjesu, postignuta je značajnija pretvorba. Međutim izolacija nije provedena, već je prijeđeno na mljevenje potpomognuto tekućinom, korištenjem kloroforma kao medija za provođenje eksperimenata. Pokazalo se da mljevenjem upotrebom 2 ekvivalenta **4** unutar samo 4 sata u uvjetima LAG-a dolazi do potpune konverzije početnog amina u željeni produkt. U ovim uvjetima, Boc-zaštićeni gvanidin **11** izoliran je u visokom iskorištenju (86 %), što je potvrđeno pojavom karakterističnih NH signala gvanidina na 11,88 i 11,06 ppm te signala kemijski neekvivalentnih metilnih protona iz Boc skupina na 1,63 i 1,48 ppm u $^1$H NMR spektru, te karbonilnih ugljika Boc skupina (C=O) na 163,9 i 153,8 ppm, kvarternog gvanidinskog ugljika (C=N) na 154,7 ppm te preostalih ugljika Boc skupina (C(CH$_3$)$_3$: kvarterni 84,0 i 79,8 ppm, metilni 28,3 i 27,9 ppm) u $^{13}$C NMR spektru. Proveden je i *scale-up* reakcije povećanjem količine amina s 25 mg na 100 mg ($\eta$ = 85 %).

Praćenje reakcije gvanilacije moguće je provesti i *ex situ* IR spektroskopijom, što je prikazano na primjeru reakcije *p*-nitroanilina (slika 24). Kao dokaz nastanka produkta

gvanilacije, u IR spektrima se javljaju dvije karakteristične vrpce vibracije istezanja $CH_3$ skupine Boc-a (jedna na otprilike 2930 $cm^{-1}$, te manje intenzivna u području 2970-2980 $cm^{-1}$) i vrpca vibracije istezanja karbonilne skupine (C=O) Boc-a u području 1710-1730 $cm^{-1}$. U produktu je moguće uočiti i tri vrpce u području 1050-1150 $cm^{-1}$, koje odgovaraju vibracijama istezanja C-O. Dodatno praćenje dosega reakcije omogućava i nestanak dviju karakterističnih vrpci vibracija istezanja amino-skupine u području 3300-3500 $cm^{-1}$.




**Slika 24.** FTIR-ATR spektri sirovih reakcijskih smjesa nakon mljevenja *p*-nitroanilina s 2 ekv. **4** pri uvjetima mokrog mljevenja ($CHCl_3$, $\eta$ = 0,25 μL $mg^{-1}$) te prikaz spektra izoliranog produkta **6**.

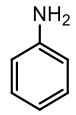
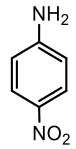
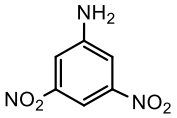
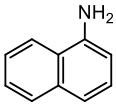
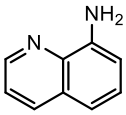
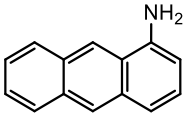
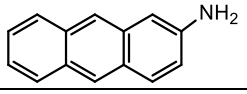
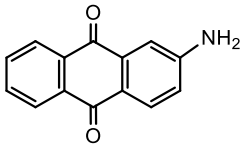
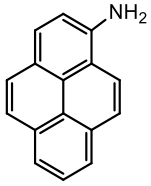
Iako je utvrđeno da *p*-nitroanilin potpuno reagira unutar samo 90 minuta, reakcije s ostalim aminima provođene su 4 sata, korištenjem 2 ekvivalenta **4** u LAG eksperimentu, uz dodatak suhog $CHCl_3$ ($\eta$ = 0,25 μL $mg^{-1}$), kako bi se osigurali isti uvjeti za sve supstrate i omogućila

reakcija aromatskih amina različite reaktivnosti, od reaktivnijih anilina i naftalen-1-amina, do manje reaktivnih antracenilnih derivata i nitro-skupinom deaktiviranih anilina (tablica 4). Jedini korišteni supstrat koji nije bilo moguće prevesti u gvanidin u uvjetima mehanokemijskog mljevenja, kao niti otopinskom sintezom, bio je 1-aminoantrakinon, čija je reaktivnost jako oslabljena intramolekularnom vodikovom vezom između amino-skupine i kisika karbonilne skupine.[60] Preostali amini prevedeni su u odgovarajuće gvanidine u dobrim do vrlo visokim iskorištenjima (62-99 %).

Radi usporedbe, reakcije su provedene i u otopini, korištenjem 1,5 ekvivalenta **4**, budući da je u originalnom postupku[41] također korištena manja količina spoja **4**. Miješanjem na sobnoj temperaturi u kloroformu, amini su prevedeni u odgovarajuće zaštićene gvanidine unutar nekoliko sati do nekoliko dana, u slabijim iskorištenjima nego one provedene mljevenjem (tablica 4). Razlog tome veća je količina nastalih nusprodukata, koje nismo uspjeli okarakterizirati. Najveće količine nusprodukata primijećene su za antracenske derivate, kod kojih je jedan nusprodukt ($R_f$ vrijednosti malo manje od one željenog produkta) uspješno izoliran kolonskom kromatografijom te su snimljeni i NMR spektri (prilog 27) u svrhu karakterizacije, međutim struktura nusprodukta ostala je nepoznata.

Pokušano je i provođenje gvanilacija u DMF-u, zbog bolje topljivosti poliaromatskih amina, međutim reakcije su puno sporije te je postignuta manja konverzija pri istim reakcijskim uvjetima, u slučaju otopinske i mehanokemijske sinteze. Nadalje, pokušane su i gvanilacije upotrebom $N^1$,$N^2$-bis-Boc-$N^3$-trifluormetansulfonil-gvanidina **26** kao gvanilacijskog reagensa, ali u većini slučajeva postignuta su ili manja iskorištenja ili uopće nije došlo do reakcije. Iznimka je 2-aminoantracen, koji mljevenjem 4 h uz dodatak suhog diklormetana u LAG eksperimentu daje produkt **10** u 45 %-tnom iskorištenju (ponovno nastaje i već viđeni nusprodukt).

**Tablica 4.** Doseg reakcije otopinske[a] i mehanokemijske[b] gvanilacije aromatskih i poliaromatskih amina.

| Reaktant | Oznaka produkta | Otopinska reakcija | | Mljevenje |
|---|---|---|---|---|
| | | Vrijeme | $\eta$ / % | $\eta$ / % |
|  | **5** | 20 h[c] | 71[c] | 99 |
|  | **6** | 3 dana[d] | 37[d] | 86 |
|  | **7** | 8 dana[e] | 71 | - |
|  | **8** | - | - | 63 |
|  | **27** | 7 dana | 71 | 72 |
|  | **9** | 5 h | 27 | 74 |
|  | **10** | 4 h | 39 | 69 |
|  | **28** | 3 dana | 98 | 62[f] |
|  | **11** | 5 dana | 82 | 86<br>85[g] |

[a] Reakcije provedene uz 1,5 ekv. **4** u suhom $CHCl_3$ pri sobnoj temperaturi. [b] Uvjeti mljevenja: 2 ekv. **4**, 12 mm kuglica, 10 mL posudica, 30 Hz, suhi $CHCl_3$ ($\eta$ = 0,25 μL mg$^{-1}$), 4 h. [c] Lit. podatak[41]: 0,83 ekv. **4**, MeCN, refluks. [d] Lit. podatak[41]: $CHCl_3$, sobna temp. 3 dana, 0,83 ekv. **4**. [e] Preostaje neizreagirani amin. [f] Gubitak materijala zbog kristalizacije na koloni. [g] *Scale-up*.

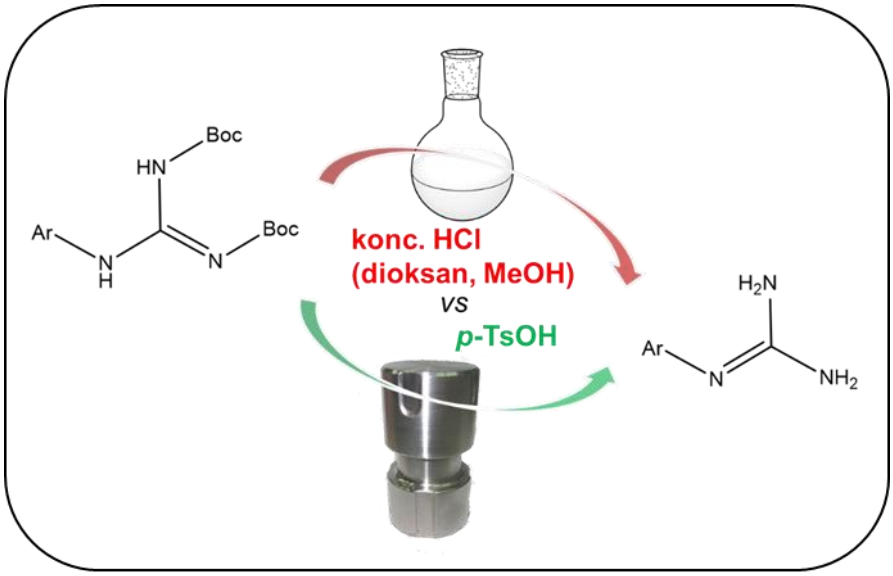
$N^1$,$N^2$-bis-Boc-zaštićeni gvanidini okarakterizirani su $^1$H i $^{13}$C NMR spektroskopijom. U $^1$H spektrima javljaju se karakteristična dva proširena singleta NH protona u području

12,28-11,57 ppm i 11,70-10,33 ppm te singleti metila iz *tert*-butiloksikarbonilnih skupina, koji nisu kemijski ekvivalentni i javljaju se kao dva bliska, ali odvojena signala u području 1,63-1,54 ppm i 1,56-1,47 ppm. Nekoliko je karakterističnih pomaka signala u $^{13}$C NMR spektrima: pomaci signala karbonilnih skupina (C=O) iz Boc-a na 163,9-163,0 ppm i 153,8-151,5 ppm; pomak signala gvanidinskog ugljika (C=N) na 154,7-153,3 ppm; pomaci signala kvarternih ugljikovih atoma iz Boc zaštitne skupine koji su kemijski neekvivalentni (84,1-83,4 ppm i 80,0-79,7 ppm) te signala 6 ugljika metilnih skupina u području 28,4-27,9 ppm, koji se javljaju kao jedan ili dva bliska signala.

### *4.2.2.2. Deprotekcija* N$^1$,N$^2$*-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina*

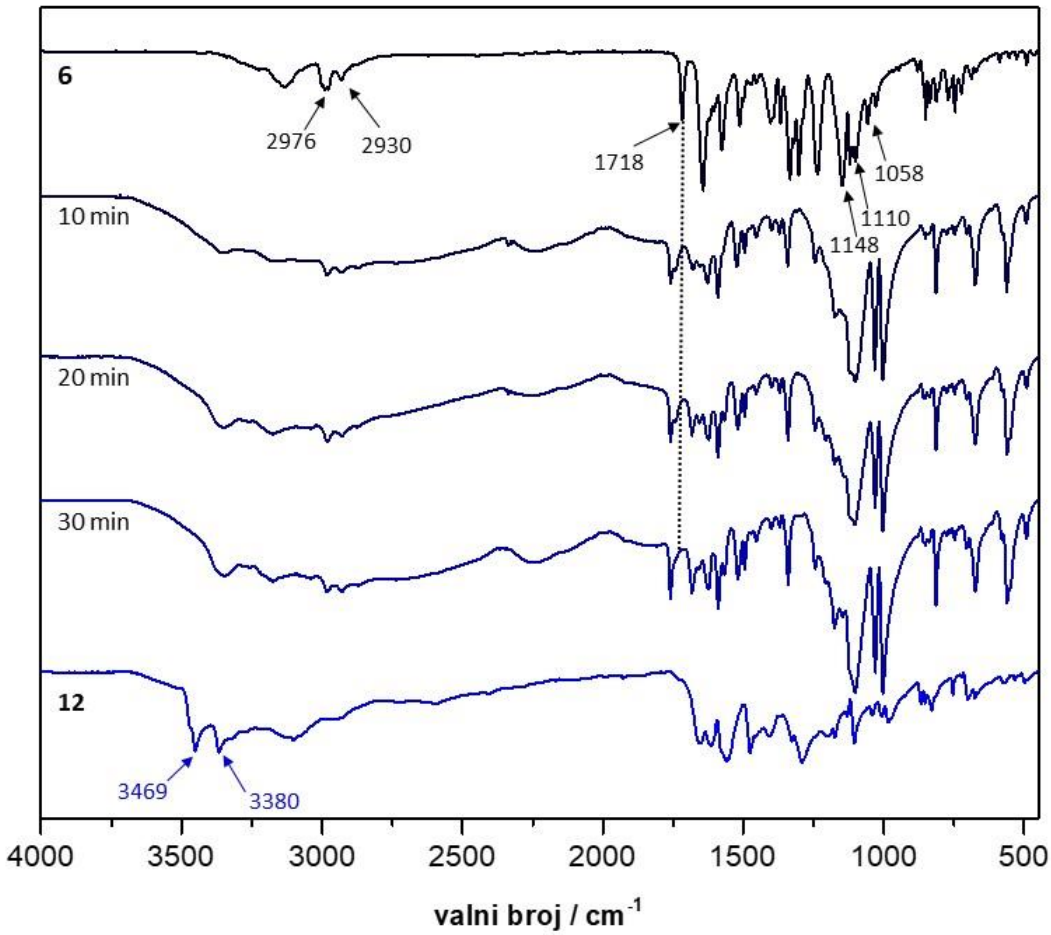
Uklanjanje *tert*-butiloksikarbonilne (Boc) zaštitne skupine provodi se u kiselim uvjetima, obično korištenjem jakih kiselina poput trifluoroctene u diklormetanu ili klorovodične kiseline u dioksanu ili metanolu (slika 25).[61] Međutim, nekoliko je publikacija objavljeno o uklanjanju ove zaštitne bez upotrebe otapala, gdje su korištene metode poput drobljenja u tarioniku s tučkom s jodom[62], termoliza na 180-185 °C[63], termoliza na silikagelu na 50 °C pri sniženom tlaku[64], mikrovalovima potpomognuta termolitička deprotekcija na silikagelu unutar samo jedne minute[65] i grijanje u mikrovalnom reaktoru na neutralnom aluminiju s $AlCl_3$.[66]

Potaknuti navedenim literaturnim primjerima, pokušali smo provesti reakciju deprotekcije suhim mljevenjem alifatskih supstrata, koristeći katalitičke količine joda ili silikagel. Unutar 60 minuta nije došlo do deprotekcije, što nije bilo u skladu s očekivanjima na temelju literature. Stoga smo, potaknuti ranije predstavljenom mikrovalovima potpomognutom deprotekcijom korištenjem *p*-TsOH u toluenu,[67] odlučili iskoristiti navedenu kiselinu u uvjetima mehanokemijskog mljevenja (slika 25).[68] U objavljenom radu nekolicina alifatskih monosupstituiranh gvanidina je uspješno deprotektirana korištenjem 2 ekvivalenta monohidrata *p*-toluensulfonske kiseline po Boc skupini, u samo 10 minuta suhog mljevenja. U gotovo kvantitativnom iskorištenju gvanidini su izolirani u obliku tosilatnih soli, prilikom čega se uvidjelo i da je reakcija deprotekcije selektivna te druge amidne ili esterske skupine ostaju netaknute.




**Slika 25**. Deprotekcija $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-zaštićenih gvanidina.

Pokušaj mehanokemijske deprotekcije aromatskih i poliaromatskih Boc-zaštićenih gvanidina nije rezultirao potpunom konverzijom polaznih spojeva pri istim uvjetima, ali niti prilikom produljenja reakcije na 30 minuta. Stoga je pokušana deprotekcija korištenjem 3 ekvivalenta *p*-TsOH×$H_2O$ po Boc skupini i tijek reakcije praćen je *ex situ* IR spektroskopijom, kako bi se utvrdilo vrijeme potrebno za potpunu konverziju zaštićenih gvanidina. Kao modelna reakcija korištena je deprotekcija *p*-nitro-derivata **6**, upotrebom 6 ekvivalenata *p*-TsOH×$H_2O$ u eksperimentu suhog mljevenja. Najznačajnija promjena koja se uočava prilikom reakcije jest nestanak vrpce koja odgovara vibraciji istezanja C=O iz Boc skupine na 1718 $cm^{-1}$ te je upravo ona korištena za praćenje tijeka reakcije, čime je uočeno da se deprotekcija odvija unutar 30 minuta (slika 26). U spektru produkta dobivenog neutralizacijom dobivene tosilatne soli jasno su vidljive dvije karakteristične vrpce vibracija istezanja $NH_2$ skupina iz neutralnog gvanidina, na 3380 $cm^{-1}$ i 3469 $cm^{-1}$.




**Slika 26.** FTIR-ATR spektri sirovih reakcijskih smjesa nakon mljevenja **6** sa 6 ekv. *p*-TsOH×$H_2O$ pri uvjetima suhog mljevenja te prikaz spektra izoliranog produkta **12**.

Mehanokemijska deprotekcija preostalih aromatskih i poliaromatskih Boc-zaštićenih gvanidina također je provedena unutar 30 minuta uz ukupno 6 ekvivalenata kiseline. Zbog potrebe za neutralnim gvanidinima, produkti nisu izolirani u obliku tosilatnih soli, već su reakcijske smjese neutralizirane upotrebom zasićene vodene otopine $Na_2CO_3$, a ekstrakcijom odgovarajućim otapalom (ovisno o topljivosti dobivenog produkta) izolirani su neutralni gvanidini **12-16**. Iako je tankoslojnom kromatografijom i FTIR-ATR spektroskopijom utvrđeno da dolazi do potpune konverzije zaštićenih gvanidina, zbog lošije topljivosti, izolirana iskorištenja su varirala od 70 do 98 %, ovisno o strukturi dobivenog produkta, kako je prikazano u tablici 5. Za usporedbu, provedena je i deprotekcija u klasičnim otopinskim uvjetima (miješanjem s konc. HCl na sobnoj temperaturi u metanolu). I ovom metodom

produkti su izolirani u visokim iskorištenjima (> 90 %), ali zanimljivo je da je u ovako snažnim uvjetima došlo do hidrolize gvanidina **7** u početni 3,5-dinitroanilin.

**Tablica 5.** Deprotekcija aromatskih gvanidina s *p*-TsOH u otopini[a] i pri uvjetima mljevenja[b].

| Oznaka reaktanta | Oznaka produkta | Otopinska reakcija $\eta$ / %[a] | Mljevenje $\eta$ / %[b] |
|---|---|---|---|
| **6** | **12** | - | 98 |
| **7** | **13** | 0[c] | 70 |
| **9** | **14** | - | 97 |
| **10** | **15** | 95 | 86 |
| **11** | **16** | 93 | 86 |

[a] Izolirano iskorištenje nakon obrade reakcijske smjese dobivene miješanjem gvanidina s konc. HCl u metanolu do nestanka reaktanta (praćeno TLC-om). [b] Suho mljevenje, 6 ekv. *p*-TsOH×$H_2O$, 12 mm kuglica, 30 min, 30 Hz.
[c] Izolacijom je dobiven početni amin.

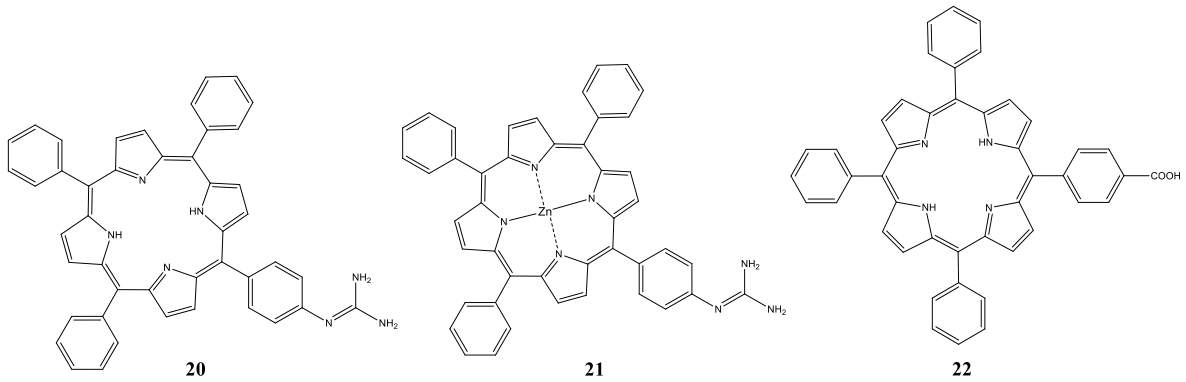
Svi produkti okarakterizirani su NMR i IR spektroskopijom. Kao dokaz nastanka monosupstituiranih gvanidina, u IR spektrima javljaju se dvije karakteristične vrpce vibracija istezanja $NH_2$ skupina gvanidina u rasponu 3300-3500 $cm^{-1}$. U $^1H$ NMR spektrima javlja se specifičan pomak signala $NH_2$ gvanidinskih protona u $d_6$-DMSO u području 5,38-5,92 ppm, a u $^{13}C$ NMR spektrima ($d_6$-DMSO) specifičan pomak signala C=N ugljika u području 152,9-155,4 ppm.

Rezultati prikazani u poglavlju 4.2.2. dodatni su pokazatelj važnosti razvoja mehanokemijskih metoda u provođenju kemijskih transformacija. U reakciji gvanilacije aromatskih i poliaromatskih amina, korištenjem katalitičkih količina otapala, u vrlo visokim iskorištenjima (62-99 %) dobiveni su Boc-zaštićeni gvanidini unutar samo 4 sata, što predstavlja značajno poboljšanje u odnosu na otopinsku sintezu, koja se u većini slučajeva provodi danima. Iste je gvanidine moguće suhim mljevenjem kvantitativno prevesti u

odgovarajuće tosilatne soli, čime se ponovno izbjegavaju oštri uvjeti otopinske deprotekcije, koja uključuje miješanje s izuzetno jakim kiselinama u toksičnim otapalima.

## 4.3. Sinteza porfirinskih derivata

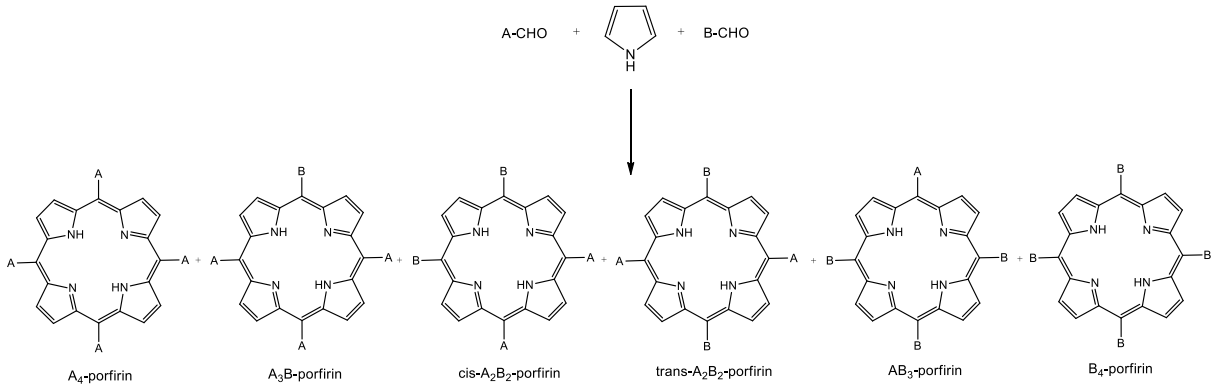
Za potrebe disertacije sintetizirani su *mezo*-tetrasupstituirani gvanidinski porfirin **20** i njegov metalirani analog **21** te karboksilna kiselina **22**, prikazani na slici 27. Uspješna sinteza ciljnih porfirina omogućit će nam proučavanje njihove interakcije s aromatskim karboksilnim kiselinama, odnosno gvanidinima, te proučavanje utjecaja metala na samoudruživanje i donorsko-akceptorska svojstva porfirinskih komponenata.




**Slika 27.** Strukture *mezo*-tetrafenilsupstituiranih porfirina korištenih u konstrukciji D-A sustava.

Najčešće metode sinteze *mezo*-tetrasupstituiranih porfirina uključuju kondenzacijske reakcije pirola i različito funkcionaliziranih aldehida, ovisno o željenom konačnom produktu. Vjerojatno najpoznatija i najjednostavnija je sinteza simetričnog *mezo*-TPP **17**, koju je razvio Rothemund i kasnije optimizirali Adler, Longo i suradnici 1960-tih godina.[42] Radi se o reakciji ekvimolarnih količina pirola i benzaldehida u refluksu propionske kiseline. Hlađenjem reakcijske smjese iskristalizira željeni porfirin u 20 %-tnom iskorištenju (što je jednako literaturno dobivenom iskorištenju[42]).

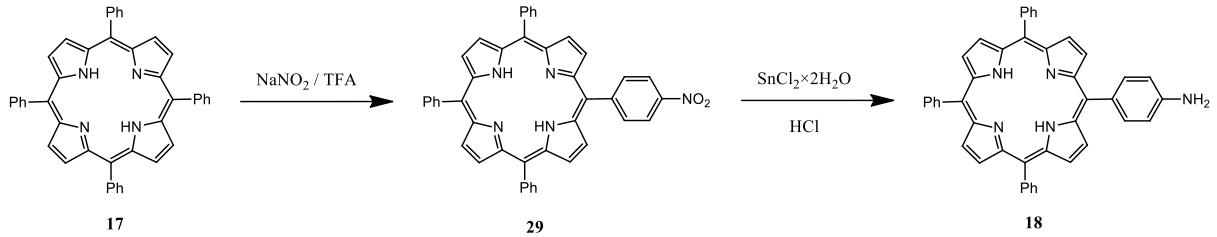
Zahtjevnija je sinteza asimetričnih porfirina, poput produkta **22**, koji se dobivaju kondenzacijom smjesa aldehida, prilikom kojih je moguć nastanak 6 različitih produkata prikazanih na shemi 10.




**Shema 10**. Prikaz mogućih produkata miješane aldehidne kondenzacije.[46]

Miješane aldehidne kondenzacije zahtijevaju izolaciju produkata kolonskom kromatografijom, a na sam odnos količine mogućih produkata može se, do određene mjere, utjecati regulacijom stehiometrijskog omjera korištenih aldehida. Stoga je, u slučaju sinteze **22** ($A_3B$-porfirin) korišten omjer aldehida A (benzaldehid) i B (4-karboksibenzaldehid) 3:1. U praksi, iskorištenja ovakvih kondenzacija iznose oko 5 %.[46,69] Međutim, porfirin karboksilna kiselina **22** je u sklopu disertacije pripremljena u znatno manjem iskorištenju (0,3 %).

Budući da je iskorištenje miješane aldehidne kondenzacije izuzetno nisko, za sintezu spojeva **20** i **21** nisu korišteni funkcionalizirani aldehidi, već smo se odlučili za pristup sinteze *mezo*-TPP-a **17**, te njegove funkcionalizacije, prema shemi 11.




**Shema 11.** Sinteza 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**18**).

Nakon što je uspješno reproducirana Adler-Longova metoda, kojom je dobiven **17** u 20 %-tnom iskorištenju, provedena je daljnja funkcionalizacija (nitriranje i aminacija) modifikacijom postojećeg literaturnog postupka.[43] Ponavljanjem originalnog postupka, koji

koristi 1,8 ekvivalenata $NaNO_2$ u TFA pri sobnoj temperaturi za nitriranje, dobivena je smjesa produkata. Točnije, od mogućih pet produkata (jedan mononitro-, dva dinitro-, jedan trinitro- i jedan tetranitro-derivat), dobivena je smjesa porfirin 5-(4-nitrofenil)-10,15,20-trifenilporfirina **29** te porfirina u kojem su dva fenilna supstituenta nitrirana. Kako su ovi produkti slične polarnosti i teško ih je odvojiti kolonskom kromatografijom, pokušana je modifikacija postupka korištenjem manje količine $NaNO_2$. Međutim, samo smanjenje količine nitrita nije rezultiralo čistim produktom **29**, te je pokušano i provođenje reakcije miješanjem reakcijske smjese na ledu. Tek kombinacijom ove dvije promjene, odnosno korištenjem 0,8 ekvivalenata $NaNO_2$ na sniženoj temperaturi (ledena kupelj), dobiven je nakon 5 minuta isključivo **29**, u smjesi jedino s neizreagiranim **17**. Takva smjesa bez daljnje obrade korištena je u reakciji redukcije, budući da **17** ne utječe na ishod redukcije, koja se provodi korištenjem $SnCl_2 \times 2H_2O$ u koncentriranoj HCl. Selektivnom redukcijom nitro-skupine dobiven je **18**, koji je izoliran ekstrakcijom nakon neutralizacije reakcijske smjese. Iskorištenja reakcija varirala su, neovisno o skali na kojoj je reakcija provođena (tablica 6), vjerojatno zbog poteškoća nastalih prilikom ekstrakcije. Naime, prilikom zaluživanja otopinom NaOH, dobiva se vrlo gusta suspenzija, prilikom čije je ekstrakcije izuzetno otežano odvajanje organskog i vodenog sloja te uvijek zaostaje i netopljivi dio u obje faze. Uslijed toga dolazi do znatnog gubitka materijala, što utječe na konačno iskorištenje.

**Tablica 6.** Eksperimenti sinteze amina **18** iz *mezo*-TPP **17** u dva stupnja, provedeni polazeći iz različitih količina **17**.

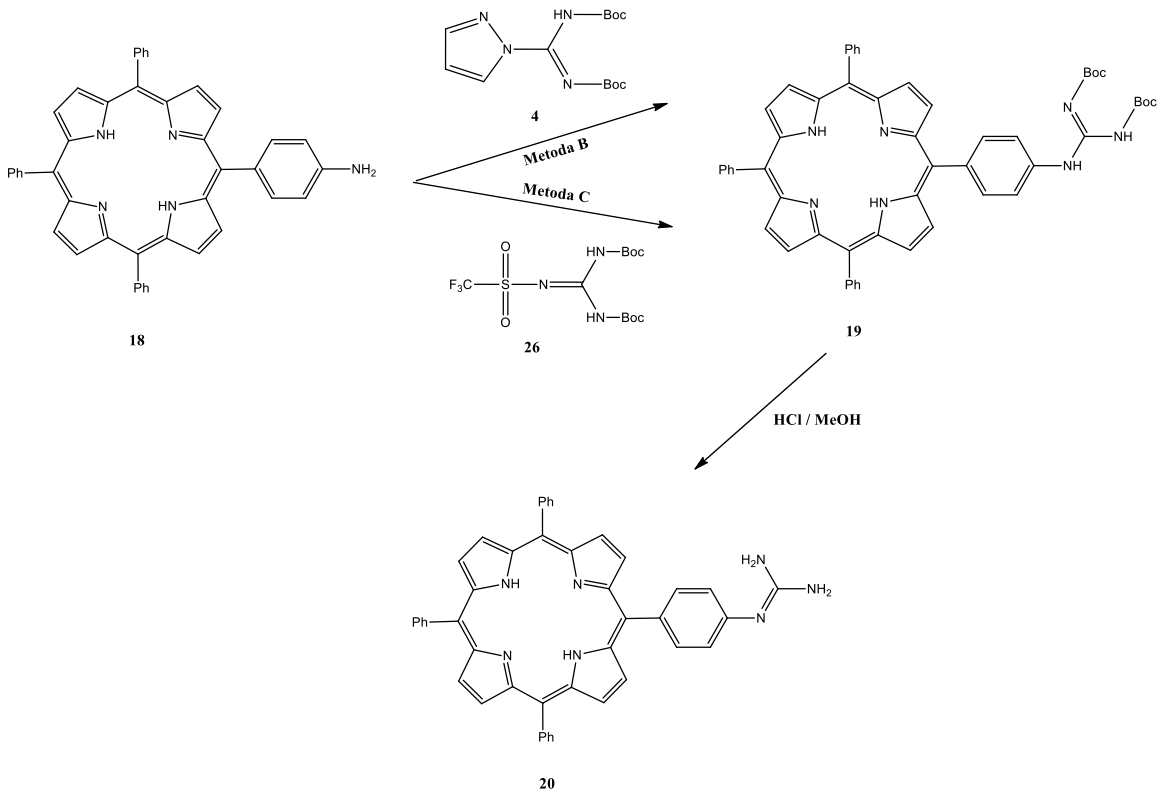
| **Eksperiment** | | **Nitriranje**[a] | | **Redukcija**[b] | | $\eta$ / % [c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***m* (17) / g** | ***n* (17) / mmol** | ***m* ($NaNO_2$) / g** | ***V* (TFA) / mL** | ***m* ($SnCl_2$) / g** | ***V* (HCl) / mL** | |
| 0,1 | 0,16 | 0,009 | 10 | 0,22 | 10 | 39 |
| 1,0 | 1,6 | 0,09 | 50 | 2,2 | 60 | 62 |
| 1,0 | 1,6 | 0,09 | 50 | 2,2 | 60 | 16 |
| 0,5 | 0,8 | 0,045 | 25 | 1,1 | 30 | 19 |
| 1,0 | 1,6 | 0,09 | 50 | 2,2 | 60 | 37 |
| 0,5 | 0,8 | 0,045 | 25 | 1,1 | 30 | 56 |
| 0,5 | 0,8 | 0,045 | 25 | 1,1 | 30 | 33 |

[a] Nakon 5 min miješanja u ledenoj kupelji, reakcijska smjesa je izlivena na destiliranu vodu i ekstrahirana s $CH_2Cl_2$. Krutina dobivena otparivanjem otapala izravno je korištena u reakciji redukcije. [b] Reakcijska smjesa miješana je na 65 °C dva sata. [c] Izolirano iskorištenje nakon kolonske kromatografije produkta dobivenog ekstrakcijom iz prethodno neutralizirane reakcijske smjese dobivene u reakciji redukcije.

Aminoporfirin **18** polazni je spoj za sintezu gvanidina **19**. Nekoliko je radova objavljeno na temu gvanilacije *mezo*-tetrafenilporfirinskih komponenata, među kojima jedan od njih koristi **4** kao gvanilacijski reagens, za dobivanje produkta u kojem su sva 4 fenilna supstituenta niklom metaliranog porfirina funkcionalizirana gvanidinskom skupinom.[70] Željeni produkt **19** dobiven je nakon 5-7 dana miješanja sa **4** u kloroformu pri sobnoj temperaturi u 65 %-tnom iskorištenju. Još zanimljivija učinila nam se metoda koju su opisali Vincente i suradnici,[71] kojom je ciljni produkt **19** dobiven grijanjem **18** s cijanamidom u smjesi 12 mol $dm^{-3}$ HCl, DMF-a i metanola na 70 °C. Nakon 24 sata Vincente je dobio željeni produkt u obliku hidrokloridne soli u 42 %-tnom iskorištenju. Pokušaj ponavljanja literaturno poznatog postupka nije rezultirao nastajanjem **19**, kako u navedenom radu opisanim uvjetima, tako niti prilikom provođenja iste reakcije upotrebom mikrovalnog zračenja.

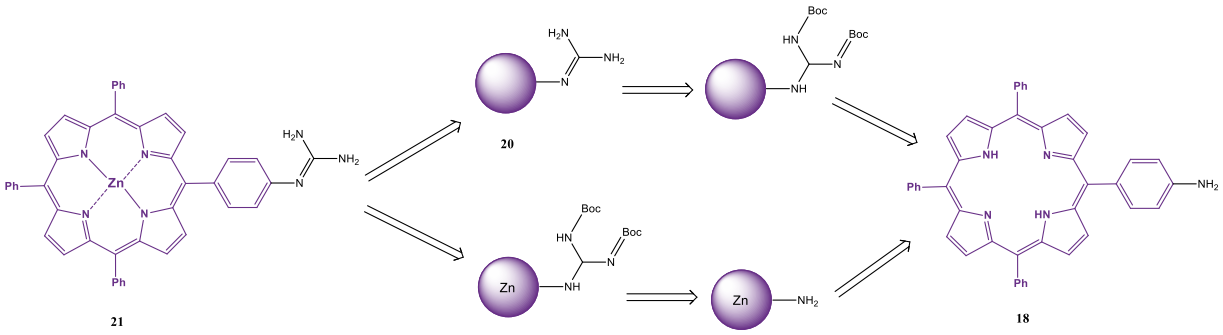
Stoga je pokušana metoda gvanilacije ranije predstavljena u poglavlju 4.2.2.1, korištenjem $N^1$,$N^2$-bis-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidina **4** kao gvanilacijskog reagensa (metoda B sa sheme 12). Iako je željeni produkt **19** dobiven miješanjem reakcijske smjese 8 dana pri sobnoj temperaturi u gotovo kvantitativnom iskorištenju, u $^1$H NMR spektru vidljive

su nečistoće u aromatskom području, koje nisu vidljive tankoslojnom kromatografijom. Zbog nemogućnosti detekcije nečistoće i pročišćavanja **19** te neponovljivosti reakcije, pokušana je reakcija upotrebom $N^1$,$N^2$-bis-Boc-$N^3$-trifluormetansulfonil-gvanidina **26** (metoda C sa sheme 12). Iako u duljem reakcijskom vremenu (15 dana), dobiven je željeni produkt, ponovno u gotovo kvantitativnom iskorištenju. U ovom slučaju, niti nakon provedene dvije kolonske kromatografije u svrhu uklanjanja nečistoće koja dolazi od **26**, produkt nije izoliran potpuno čist. Međutim, dobivena smjesa reagirala je u sljedećem koraku (deprotekcija), pri čemu je uspješno dobiven čisti monosupstituirani **20**.



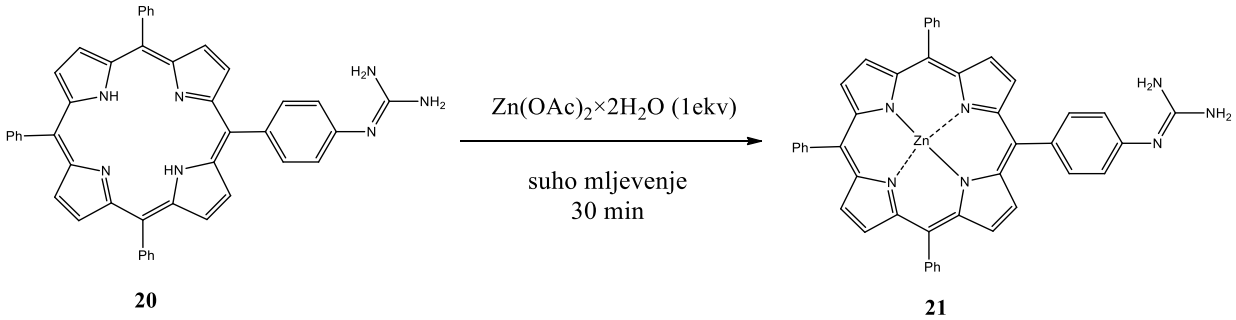

**Shema 12.** Shematski prikaz gvanilacije TPP-amina **18** upotrebom dva različita $N^1$,$N^2$-bis-Boc-zaštićena reagensa i deprotekcija nastalog produkta.

Retrosintetskom analizom (shema 13) uočena su dva moguća pristupa sintezi metaliranog derivata **21** - metaliranje gvanidina **20** i gvanilacija prethodno metaliranog amina **18**. Odabran je prvi pristup, jer u slučaju gvanilacije **18** ne bi bilo moguće provesti reakciju uklanjanja Boc skupina, koja se provodi u kiselim uvjetima, u kojima je poznato da se također i uklanja cink iz porfirinskog prstena.[72]



**Shema 13.** Retrosinteza metaliranog gvanidina **21**.

Metaliranje porfirina uobičajeno se provodi miješanjem porfirinskog supstrata sa soli željenog metala u toksičnim otapalima, poput DMF-a, benzena, metanola i kloroforma, uz grijanje na refluksu i do nekoliko dana.[73] Međutim, 2016. godine predstavljena je mehanokemijska metalacija porfirina bez otapala[45], kojom se unutar 20-90 minuta mljevenja **17** s nizom monohidrata metalnih acetata u omjeru 1:1 postiže kvantitativna konverzija **17**. Izolacija produkata provedena je jednostavnim grijanjem 2 h na 100 ºC kako bi se uklonile nastala octena kiselina i voda, kao jedini nusprodukti reakcije. Zbog važnosti čistoće željenog produkta **21**, mehanokemijska metoda metalacije porfirina pokazala se izuzetno korisnom i nadmoćnom u odnosu na otopinsku metodu za prevođenje **20** u njegov metalirani analog **21.**




**Shema 14.** Mehanokemijska metalacija gvanidina **20**.

U samo 30 minuta suhog mljevenja **20** s jednim ekvivalentom $Zn(OAc)_2{\times}2H_2O$, dobiven je **21** (shema 14). Budući da je i nakon 4 sata grijanja na 100 ºC primijećen signal

octene kiseline u $^{1}$H NMR spektru, literaturni je postupak modificiran na način da je reakcijska smjesa neutralizirana vodenom otopinom KOH i produkt je ekstrahiran diklormetanom, čijim je otparavanjem dobiven **21** u 92 %-tnom iskorištenju.

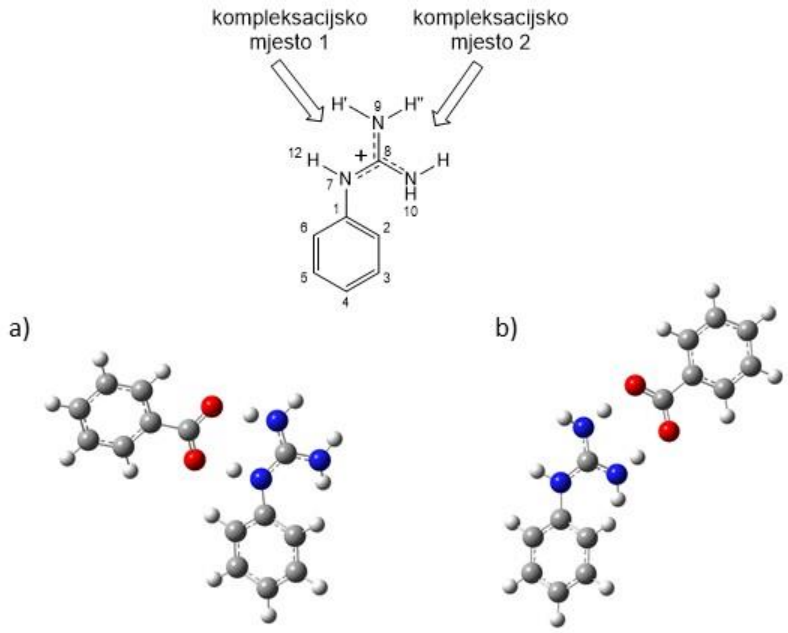
## 4.4. Računalne studije

Molekulsko modeliranje je korišteno kao važan element studija geometrijske i elektronske strukture supramolekulskih D-A sustava, kako bi pomoglo u dizajnu D-A sustava i objašnjenju fotofizičkih svojstava pripremljenih kompleksa aromatskih gvanidina i aromatskih karboksilnih kiselina. Zbog veličine modeliranih sustava kvantno-kemijski računi provedeni su korištenjem metode funkcionala gustoće (engl. density functional theory, DFT). S ciljem određivanja molekulske i elektronske strukture aromatskih gvanidinskih kromofora i njihovih supramolekulskih kompleksa s aromatskim karboksilnim kiselinama, korištena je B3LYP DFT metoda na 6-31G* osnovnom skupu koji predstavlja adekvatan kompromis između točnosti i vremena optimizacije.[74] Ova DFT metoda je često korištena u literaturi, te je pokazano da dobro reproducira eksperimentalno određene strukture organskih molekula.[75]

Za račune je korišten Gaussian03[76] programski paket implementiran na računalnom klasteru Izabela sveučilišnog računskog centra u Zagrebu.

### 4.4.1. Optimirane geometrijske strukture D-A sustava

Karboksilat anion može kompleksirati aromatski gvanidin na dva različita položaja i tvoriti solni most gvanidinij-karboksilat preko N7H-N9H' (mjesto kompleksiranja 1) ili N10H-N9H'' (mjesto kompleksiranja 2) vodikovih veza (slika 28).[51] Računi za kompleksiranje karboksilat aniona na gvanidinskoj funkcijskoj skupini pokazali su da je kompleksiranje na položaju 1 energetski povoljnije za 0,06 eV od položaja 2 u modelnom kompleksu fenilgvanidina (PhGv) i benzojeve kiseline (PhCOOH). Zbog toga su dalje modelirani samo kompleksi preko položaja 1.




**Slika 28.** Optimirane strukture kompleksa **PhGv•PhCOOH**: a) položaj 1 i b) položaj 2.

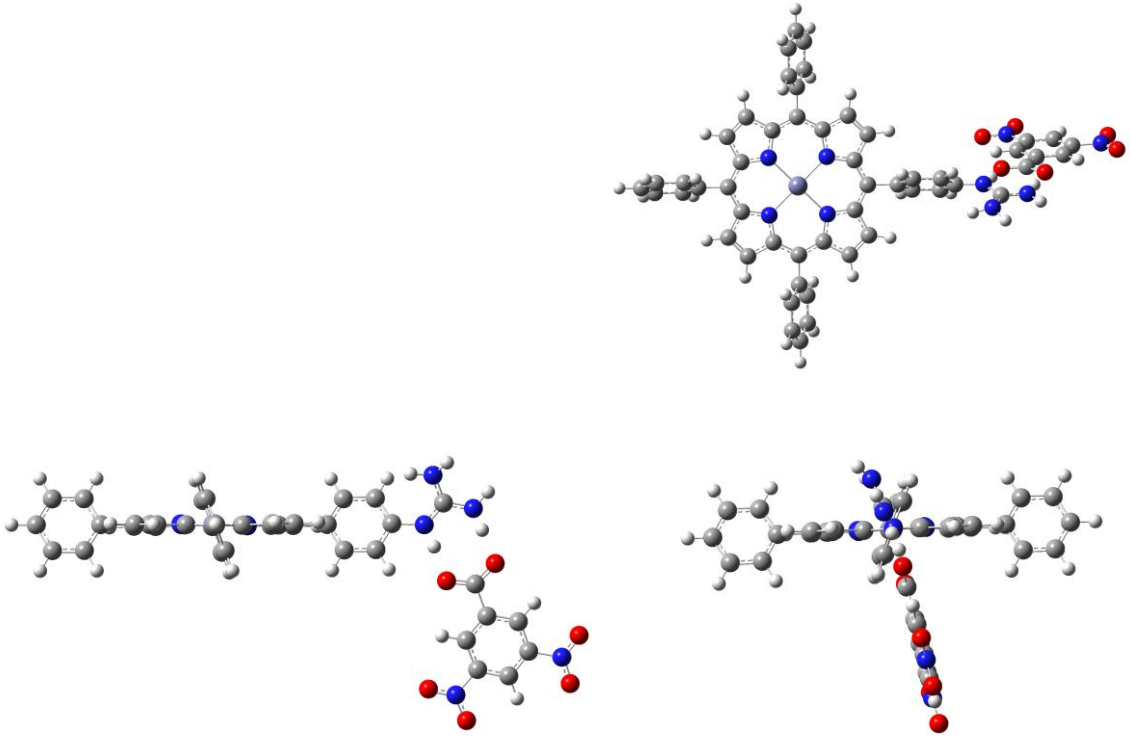
Za model studija interakcija preko solnog mosta je odabran najjednostavniji par aril-gvanidin/aril-karboksilna kiselina - PhGv i PhCOOH. Vezne energije izračunate su oduzimanjem totalnih energija pojedinačnih komponenata, uz dodanu vrijednost vibracijske energije nulte točke (engl. zero-point vibrational energy, ZPVE[77]) od energije supramolekulskog kompleksa, prema jednadžbi 2.[78]

$$E = E_{\text{kompleks}} - (E_{\text{GV+}} + E_{\text{HCOO}^-}) \quad \textbf{(2)}$$

Izračunata B3LYP/6-31G*+ZPVE energija za kompleks **PhGv•PhCOOH** u položaju 1 iznosi -5,31 eV, dok je za položaj 2 dobivena nešto manja energija od -5,25 eV. Negativni predznak označava stabilizaciju procesom kompleksiranja, a energije su slične dobivenima u literaturi za kompleks gvanidina i mravlje kiseline (5,63 eV) korištenjem RHF/6-31G* računa.[78]

*4.4.1.1. Kompleksi porfirinskih gvanidina s 3,5-dinitrobenzojevom kiselinom*

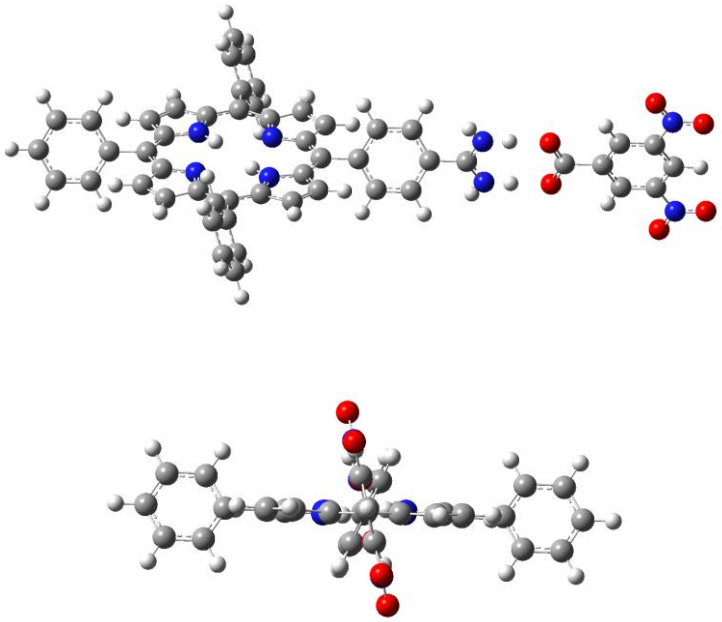
Na slici 29 vidljivo je da su u kompleksu **20•3,5-DNBA** u strukturi porfirina **20** fenilni supstituenti okomiti na ravninu makrocikličkog porfirinskog prstena (slika 29, gore lijevo), što je sukladno s literaturom.[79] Identična geometrijska situacija je računski predviđena za metalirani porfinski kompleks **21•3,5-DNBA** (slika 29, gore desno). Nadalje, gvanidinski supstituent također ne leži u ravnini s fenilnim prstenom, nego je zakrenut pod kutem od 45°, slično kao u ranijoj studiji.[51] Zbog toga je geometrijska orijentacija dva aromatska kromofora gotovo okomita jedan na drugog u oba kompleksa (slika 29, dolje).



**Slika 29.** B3LYP optimirane strukture kompleksa **20•3,5-DNBA** (gore lijevo) i **21•3,5-DNBA** (gore desno) u tri različite orijentacije (dolje: dvije orijentacije, jednake za oba kompleksa).

Usporede li se strukture modeliranih kompleksa porfirinskih gvanidina s onom modeliranom za kompleks odgovarajućeg TPP porfirinskog amidina s 3,5-DNBA[12], vidi se da se amidinski kompleks značajno razlikuje u međusobnom položaju dva aromatska kromofora, stoga je za očekivati drugačije ponašanje u procesu prijenosa energije. Molekulsko

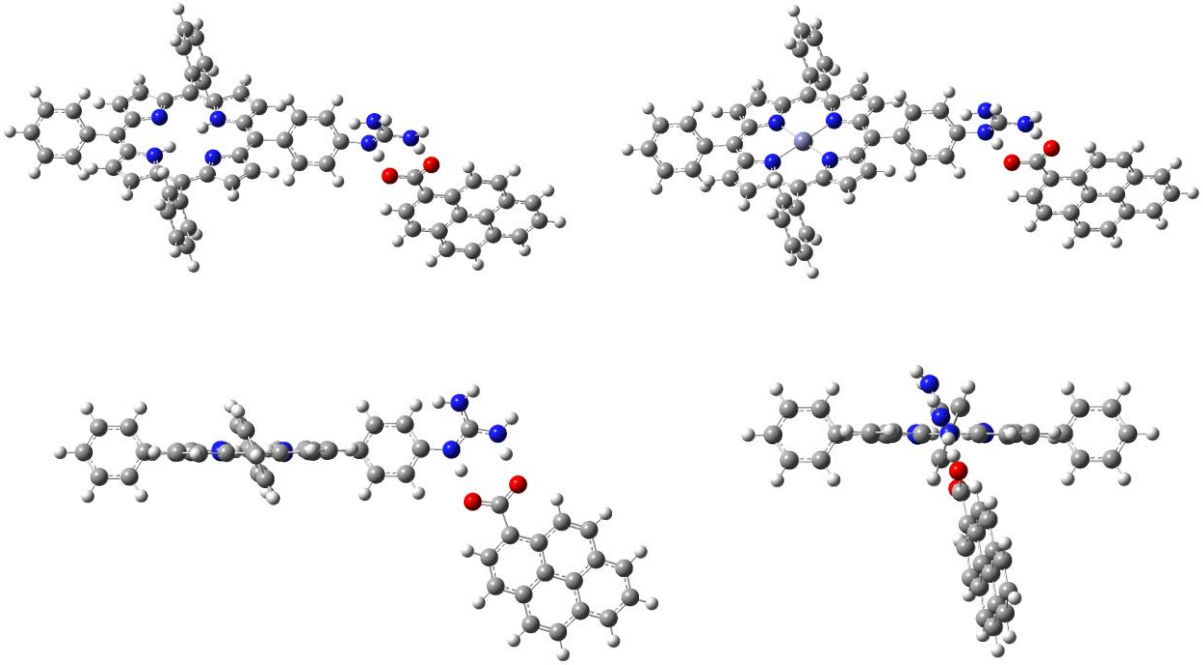
modeliranje za kompleks porfirinskog amidina i 3,5-DNBA predviđa simetričniju strukturu, u kojoj su dva aromatska kromofora također međusobno okomito orijentirana (slika 30).



**Slika 30.** B3LYP optimirana struktura kompleksa **TPP amidin•3,5-DNBA** (dvije različite orijentacije).

*4.4.1.2. Kompleksi porfirinskih gvanidina s piren-1-karboksilnom kiselinom*

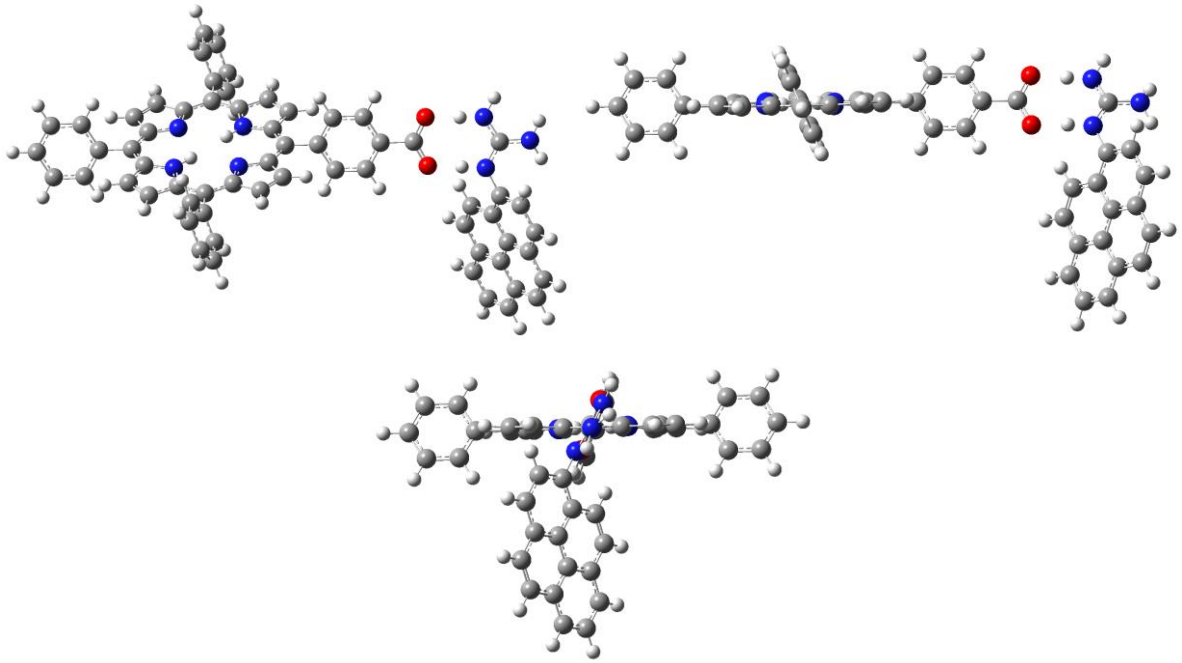
Izračunata interplanarna orijentacija dva kromofora u kompleksima porfirinskih gvanidina (demetaliranog **20** i metaliranog **21**) **s** piren-1-karboksilnom kiselinom (1-pyCOOH) je slična kao za komplekse s 3,5-DNBA, pri čemu su orijentacije ponovno identične za komplekse oba porfirina uslijed velike udaljenosti atoma cinka od veznog mjesta (slika 31).



**Slika 31.** B3LYP optimirana struktura kompleksa **20•1-pyCOOH** (gore lijevo) i **21•1-pyCOOH** (gore desno) u tri različite orijentacije (dolje: dvije orijentacije, jednake za oba kompleksa).

*4.4.1.3. Kompleks* N-*(piren-1-il)gvanidina **16** i porfirinske kiseline **22***

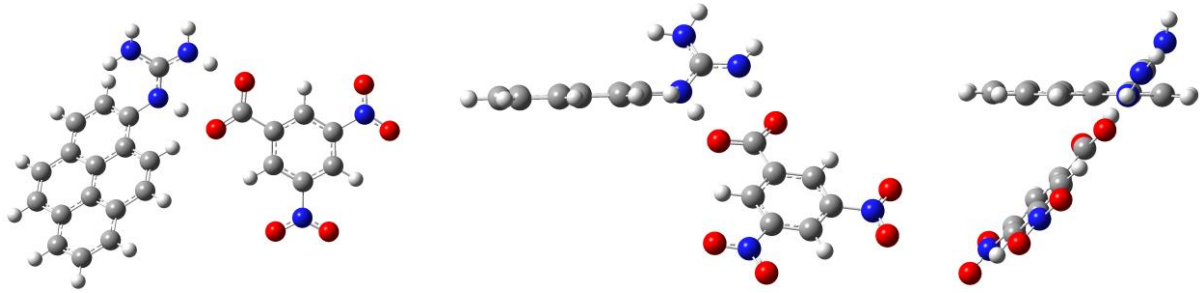
Računi pokazuju veliku sličnost međusobne orijentacije aromatskih kromofora u kompleksima pirenskih i porfirinskih komponenata u slučaju zamjene funkcijskih skupina na aromatima (slika 32).



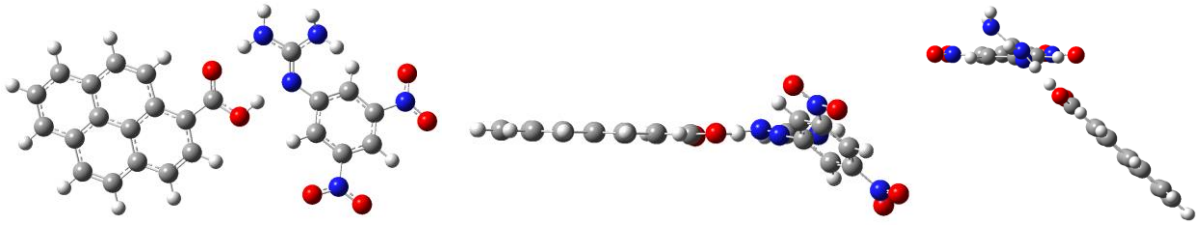
**Slika 32.** B3LYP optimirana struktura kompleksa **16•22** (tri različite orijentacije).

*4.4.1.4. Kompleksi D-A parova temeljenih na 1-pirenil i 3,5-dinitrofenilnim kromoforima*

Nepostojanje dodatnog fenilnog prstena na *N*-(piren-1-il)gvanidinu **16** u odnosu na porfirinske gvanidine **20** i **21** dovodi do prostornog približavanja dva aromatska kromofora u kompleksu **16•3,5-DNBA** te međusobnog kuta između dva aromatska prstena od približno 60$^{o}$. Slična geometrija je računski predviđena kod zamjene funkcijskih skupina u kompleksu **1-pyCOOH•13** (slike 33 i 34).



**Slika 33.** B3LYP optimirana struktura kompleksa **16•3,5-DNBA** (tri različite orijentacije).



**Slika 34.** B3LYP optimirana struktura kompleksa **1-pyCOOH•13** (tri različite orijentacije).

### 4.4.2. Elektronska struktura kompleksa

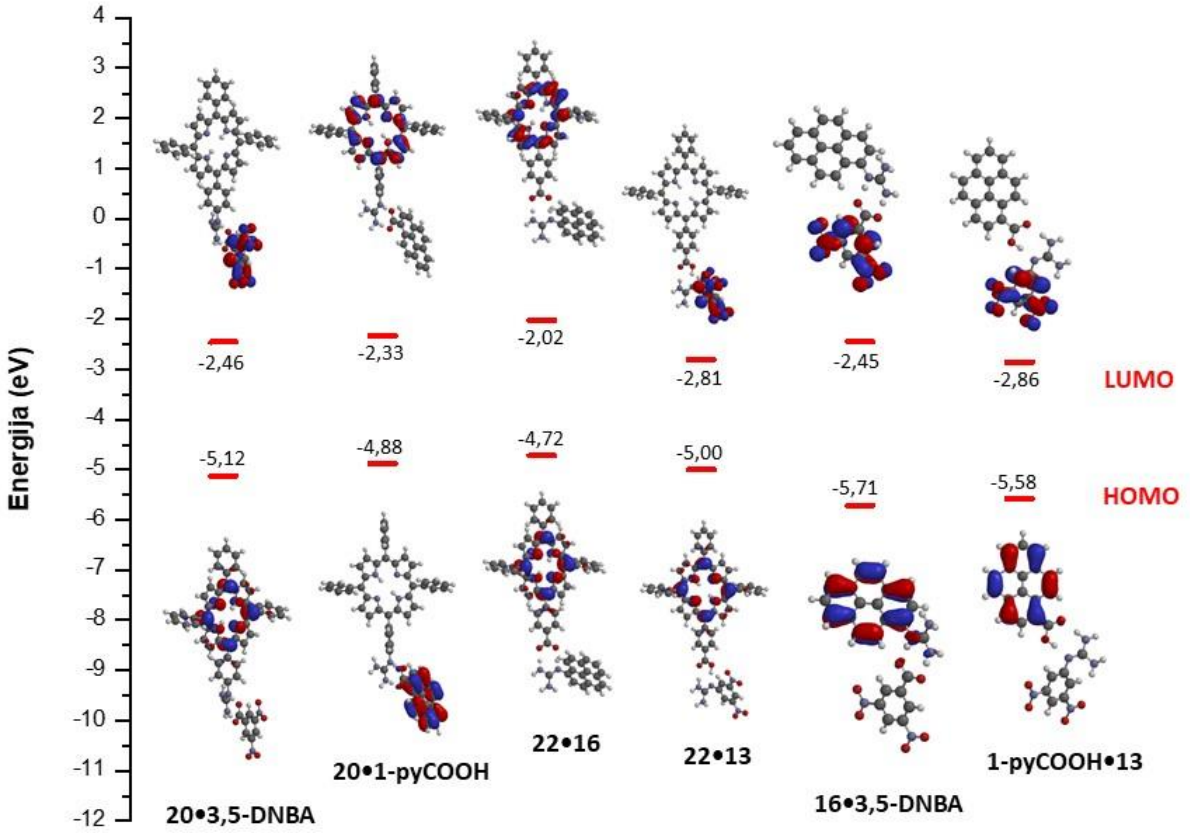
Studij elektronske strukture kompleksa, posebice graničnih molekulskih orbitala pokazuje da je u kompleksima porfirinskih gvanidina **s** 3,5-dinitrobenzojevom kiselinom, **20•3,5-DNBA** i **21•3,5-DNBA**, najviša popunjena molekulska orbitala (HOMO) locirana na porfirinskom dijelu, dok je najniža nepopunjena molekulska orbitala (LUMO) locirana na 3,5-DNBA fragmentu, ukazujući na to da je u osnovnom stanju samoudruženog D-A sustava porfirinska jezgra elektron-donorska komponenta, a 3,5-DNBA elektron-akceptorska. Ovakva elektronska raspodjela ukazuje na to da će u supramolekulskom kompleksu stanje razdvojenih naboja biti **20**$^{\bullet+}$-3,5-DNBA$^{\bullet-}$, odnosno **21**$^{\bullet+}$-3,5-DNBA$^{\bullet-}$ u slučaju metaliranog derivata porfirina.

U slučaju kompleksa porfirinskih gvanidina s piren-1-karboksilnom kiselinom, **20•1-pyCOOH** i **21•1-pyCOOH**, situacija je obrnuta i HOMO orbitala ima najveće orbitalne koeficijente na pirenskoj komponenti, a LUMO na porfirinskoj. Tek su HOMO-1 i HOMO-2 orbitale locirane na porfirinu, a LUMO+1 i LUMO+2 na pirenu.

Zamjenom gvanidinske i karboksilne funkcijske skupine, u kompleksima porfirinskih kiselina s *N*-(piren-1-il)gvanidinom, **22•16** i **ZnTPP-COOH•16**, obje granične orbitale (HOMO i LUMO), kao i energijski susjedne (HOMO-1 i LUMO+1) su locirane na porfirinskoj podjedinici, dok je u kompleksima s *N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidinom, **22•13** i **ZnTPP-COOH•13**, HOMO orbitala locirana na porfirinskoj podjedinici, a LUMO na **13**.

Konačno, u kompleksima temeljenima na pirenskim i 3,5-dinitrofenilnim kromoforima, **16•3,5-DNBA** i **1-pyCOOH•13**, HOMO je locirana na pirenskoj komponenti, a LUMO na 3,5-dinitrofenilu.

Navedeni rezultati sažeto su prikazani na slici 35.




**Slika 35.** Granične molekulske orbitale (HOMO i LUMO) odabranih kompleksa aromatskih gvanidina i aromatskih karboksilnih kiselina, s odgovarajućim energetskim nivoima (eV). Kompleksi metaliranih porfirinskih komponenata pokazuju slično ponašanje kao kompleksi nemetaliranih spojeva pa su radi bolje preglednosti izostavljeni sa slike (priloženi su u poglavlju 8).

Energetska razlika graničnih orbitala, $E_g$ (HOMO-LUMO *gap*) u modeliranim kompleksima prikazan je u tablici 7. Najmanji je u kompleksu **ZnTPP-COOH•13** (2,19 eV), a najveći u **16•3,5-DNBA** (3,26 eV). Općenito, kod kompleksa porfirinskih komponenata, $E_g$ je veći prilikom kompleksacije metaliranog porfirina, bilo da se radi o porfirinskom gvanidinu ili karboksilnoj kiselini. Pritom je nešto veći za sustav gdje je piren funkcionaliziran gvanidinskom skupinom, a porfirin karboksilnom, iako se radi o vrlo maloj razlici energija.

**Tablica 7.** Energetski nivoi graničnih (HOMO i LUMO) orbitala i razmak njihovih energija ($E_g$) u modeliranim kompleksima aromatskih gvanidina i karboksilnih kiselina.

| **Kompleks** | HOMO / **eV** | LUMO / **eV** | $E_g$ / **eV** |
|---|---|---|---|
| **21•3,5-DNBA** | -5,19 | -2,46 | 2,73 |
| **20•3,5-DNBA** | -5,12 | -2,46 | 2,66 |
| **21•1-pyCOOH** | -4,88 | -2,25 | 2,63 |
| **20•1-pyCOOH** | -4,88 | -2,33 | 2,55 |
| **ZnTPP-COOH •16** | -4,80 | -1,94 | 2,86 |
| **22•16** | -4,72 | -2,02 | 2,70 |
| **ZnTPP-COOH•13** | -5,08 | -2,81 | 2,27 |
| **22•13** | -5,00 | -2,81 | **2,19** |
| **16•3,5-DNBA** | -5,71 | -2,45 | **3,26** |
| **1-pyCOOH•13** | -5,58 | -2,86 | 2,72 |

### 4.4.3. Bazičnost aromatskih gvanidina

Računski su također određene bazičnosti serije aromatskih gvanidina koji su sintetizirani (tablica 8). Bazičnost spojeva, tj. apsolutni protonski afinitet u plinskoj fazi s dva osnovna skupa (APA i APA(2)) te bazičnost u plinskoj fazi (engl. gas phase basicity, GB) su prvo izračunati za modelni spoj anilin. U literaturi je pokazano da je primijenjena računska metodologija za gvanidine vrlo točna.[80] Izračunate vrijednosti za APA(2) variraju od 9,75 do 10,74 eV, a visoka bazičnost aromatskih gvanidina s izračunatim APA vrijednostima od preko 10,5 eV, svrstava ove spojeve u organske superbaze.[47] Najmanje vrijednosti su predviđene za nitro-derivate anilina (3,5-dinitrofenil i *p*-nitrofenil), dok su APA(2) vrijednosti za ostale derivate u vrlo malom rasponu od samo 0,20 eV, što upućuje na veliku sličnost u bazičnosti. Slične vrijednosti i relativni odnos su predviđeni za GB, s još manjim rasponom vrijednosti (0,17 eV). Također je uočena korelacija između bazičnosti i veličine aromatskog sustava: piren>antracen>naftalen>benzen. Porfirinski gvanidini su iznimke, s bazičnošću koja je slična onima naftalena i antracena, što ukazuje na manji utjecaj porfirinskog prstena na elektronsku strukturu fenilnog supstituenta uslijed njegove okomite orijentacije i posljedično smanjene konjugacije.

**Tablica 8**. Računski određene bazičnosti aromatskih gvanidina (eV)[a].

| Gvanidinska baza | APA | APA(2) | GB |
|---|---|---|---|
| ***N*-fenilgvanidin** | 10,71 | 10,54 | 10,49 |
| ***N*-(4-nitrofenil)gvanidin (12)** | 10,19 | 10,01 | 9,96 |
| ***N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidin (13)** | 9,94 | 9,75 | 9,69 |
| ***N*-(naftalen-1-il)gvanidin** | 10,83 | 10,65 | 10,61 |
| ***N*-(naftalen-2-il)gvanidin** | 10,77 | 10,61 | 10,55 |
| ***N*-(antracen-1-il)gvanidin (14)** | 10,86 | 10,69 | 10,62 |
| ***N*-(antracen-2-il)gvanidin (15)** | 10,82 | 10,65 | 10,59 |
| ***N*-(antracen-9-il)gvanidin** | 10,86 | 10,68 | 10,63 |
| ***N*-(piren-1-il)gvanidin (16)** | 10,90 | 10,74 | 10,66 |
| **$H_2$TPPGv (20)** | 10,82 | 10,65 | 10,60 |
| **ZnTPPGv (21)** | 10,82 | 10,66 | 10,62 |

[a] APA B3LYP/6-31G*; APA(2) B3LYP/6-311+G**//B3LYP/6-31G*

## 4.5. Spektroskopski studij samoudruživanja aromatskih D-A sustava preko solnog mosta

Sposobnost pripremljenih monosupstituiranih gvanidina (**13**, **16**, **20** i **21**) da tvore komplekse s karboksilnim kiselinama, povezivanjem preko solnog mosta gvanidinij-karboksilat, analizirana je najprije upotrebom $^1$H NMR spektroskopije. Titracijski $^1$H NMR eksperimenti provedeni su u deuteriranom DMSO, pri koncentracijama od $2\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$. Odabir otapala za NMR je posljedica netopljivosti zasebnih spojeva ili kompleksa u drugim otapalima pri koncentraciji korištenoj prilikom titracija (što je bio slučaj kod pokušaja provođenja titracije *N*-(piren-1-il)gvanidina **16** i 3,5-DNBA u deuteriranom acetonitrilu).

Dodatne informacije o nastajanju kompleksa potom su dobivene UV-Vis apsorpcijskom i emisijskom spektroskopijom u acetonitrilu, budući da se on pokazao kao otapalo koje favorizira nastajanje kompleksa, u usporedbi s manje polarnim kloroformom i toluenom. Sve titracije ($^1$H NMR, apsorpcijske i emisijske titracije) provedene su na način da je koncentracija molekule domaćina održavana konstantnom (pripremom otopine molekule gosta u otopini domaćina koncentracije jednake onoj koja će se koristiti za titraciju), kako bi se izbjegao faktor razrjeđenja.

Za izračun konstanti stabilnosti 1:1 kompleksa, korišteni su rezultati fluorescencijskih titracija jer je to metoda koja zbog izuzetne osjetljivosti omogućava praćenje promjena pri izuzetno niskim koncentracijama, koje nisu zamjetne u UV-Vis apsorpcijskim spektrima.[81] Konstante stabilnosti određene su nelinearnom regresijskom analizom krivulja ovisnosti intenziteta fluorescencije domaćina o količini dodanog gosta, korištenjem dva različita računalna programa, ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA i HypSpec. Budući da su se rezultati dobiveni pomoću oba programa podudarali, ovdje će biti predstavljeni rezultati iz programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA, dobiveni uz manju nesigurnost. Iz pomaka signala protona dobivenih $^1$H NMR titracijama, konstante stabilnosti izračunate su, u slučajevima gdje je to bilo moguće, korištenjem programa za globalni fit putem web stranice *supramolecular.org*, koju je uspostavio P. Thordarson[82] ili u računalnom programu Origin 8.5. U pojedinim slučajevima konstante stabilnosti nije bilo moguće izračunati zbog prevelike jačine vezanja ($K_a > 10^5$ mol$^{-1}$ dm$^3$) ili su dobivene uz veliku pogrešku.

Istraživanje je započeto manjom, modelnom molekulom *N*-(piren-1-il)gvanidina **16**, a potom je prošireno na kompleksnije porfirinske gvanidine **20** i **21**. Najprije je ispitano

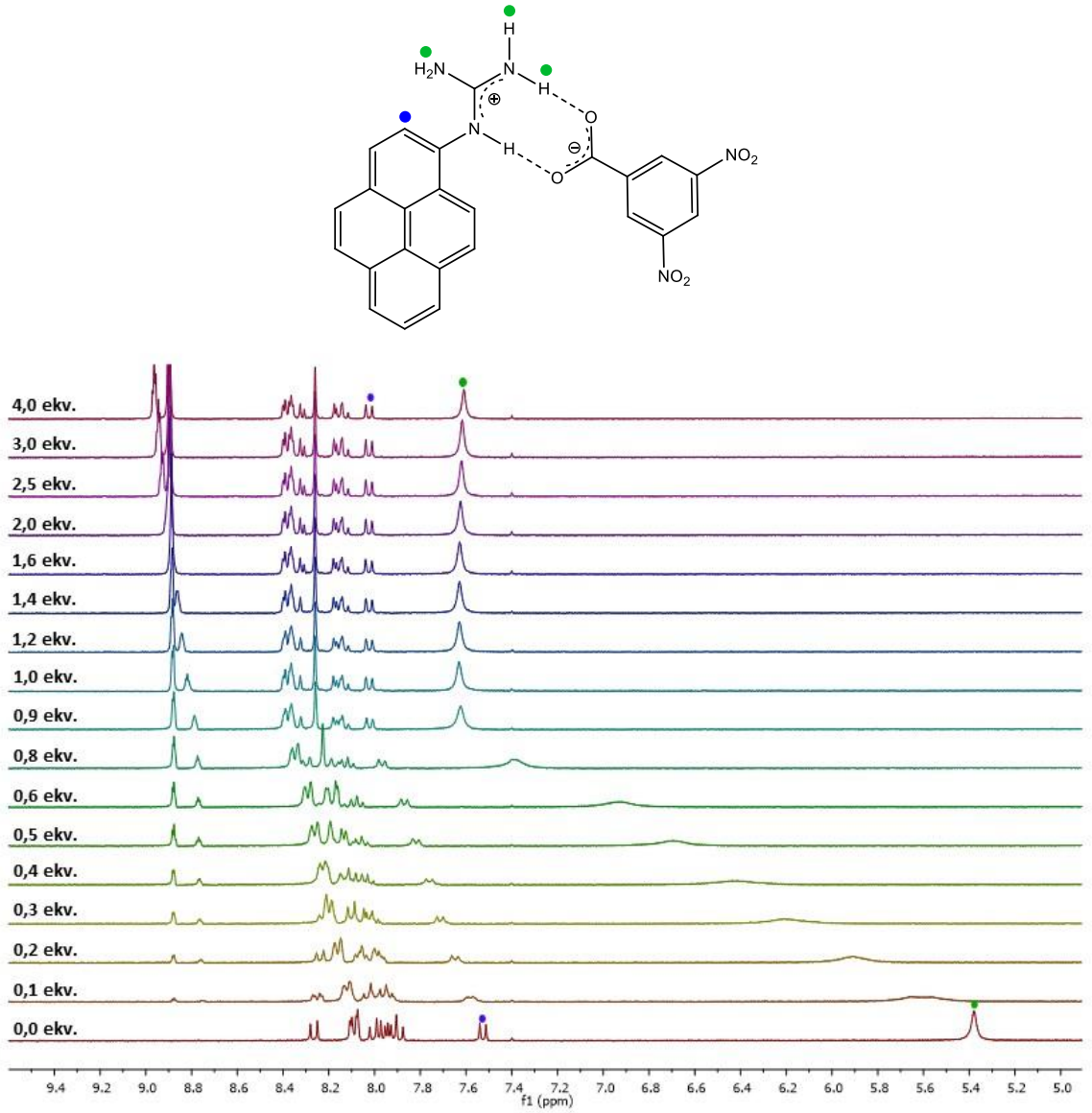
samoudruživanje gvanidina s 3,5-DNBA, kao dobrim akceptorom elektrona (poznato iz Nocerinih radova, predstavljenih u poglavlju 2.1.). Na temelju literature očekivala se tvorba 1:1 kompleksa između gvanidina i karboksilne kiseline, povezivanjem preko solnog mosta, uz gašenje fluorescencije ukoliko dolazi do prijenosa elektrona s donorskog gvanidina na akceptorsku 3,5-DNBA kiselinu. Studija je potom proširena na kompleksnije sustave uvođenjem poliaromatskih karboksilnih kiselina (piren-1-karboksilna kiselina i porfirinska kiselina **22**), kao donora ili akceptora elektrona u kompleksima s poliaromatskim gvanidinima.

## 4.5.1. D-A sustavi pirenskih donorskih komponenata i 3,5-dinitrofenilnih akceptora

### *4.5.1.1. Kompleks* N-*(piren-1-il)gvanidina (**16**) i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline*

Nastajanje kompleksa između gvanidina **16** i 3,5-DNBA najprije je praćeno $^{1}$H NMR spektroskopijom, tehnikom koja je prikladna za određivanje strukturnih karakteristika i praćenje dinamike procesa samoudruživanja.[83] $^{1}$H NMR titracijom 0,002 mol dm$^{-3}$ otopine **16** dodavanjem 3,5-DNBA u $d_6$-DMSO primijećen je niz promjena u pomacima signala protona gvanidina (slika 36). Asignacija protona **16** provedena je na temelju snimljenog 2D (COSY) NMR spektra, priloženog u poglavlju 8 (prilog 20). Prilikom dodatka 3,5-DNBA dolazi do pomaka signala protona **16** prema nižem magnetskom polju, pri čemu se signali gvanidinskih protona, koji izravno sudjeluju u vodikovoj vezi s kiselinom, pomiču najviše, za 2,23 ppm (s 5,38 na 7,61 ppm), a signal susjednog protona pirena za 0,49 ppm (sa 7,53 na 8,02 ppm). Pomak signala ostalih protona pirena je mnogo manji, a može se zamijetiti i pomak signala protona koji se nalaze u *ortho* položaju u odnosu na karboksilnu skupinu u 3,5-DNBA. Takvo ponašanje je očekivano na temelju ponašanja sustava temeljenog na gvanidinij-karboksilat povezivanju, koje su opisali Mendoza i suradnici, opisanog u poglavlju 2.1. (slika 18), u kojem dolazi do pomaka signala gvanidinskih protona od oko 4 ppm.

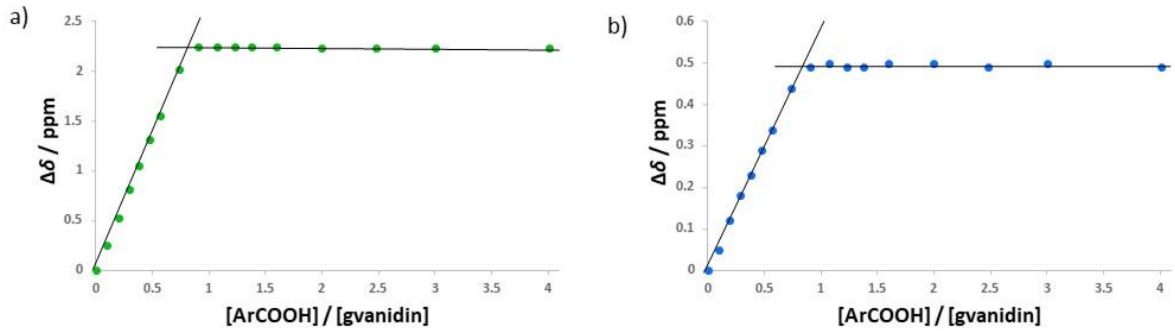
Do točke zasićenja dolazi već pri dodatku jednog ekvivalenta molekule gosta te nisu primijećene promjene prilikom daljnjeg dodatka 3,5-DNBA, što potvrđuje pretpostavljeni nastanak 1:1 kompleksa **16•3,5-DNBA**. Tijekom titracije dolazi do jakog proširenja signala gvanidinskih protona uslijed dodatka 3,5-DNBA, što upućuje na to da se interakcija između gvanidina i kiseline odvija u režimu srednje izmjene. Brzina izmjene strogo je vezana uz jačinu interakcije komponenata.[84] Točnije, jače vezanje rezultira nastankom kompleksa koji dulje postoji i rjeđe disocira, što dovodi do sporije izmjene između slobodnih molekula i molekula kompleksa.[85] Tako kod nastajanja kompleksa **16•3,5-DNBA** srednja brzina izmjene ukazuje na postojanje interkonverzije između slobodnih i kompleksiranih molekula tijekom perioda detekcije u NMR eksperimentu, zbog čega nastaje uprosječeni signal između ove dvije vrste, koji se javlja kao prošireni singlet.




**Slika 36.** $^{1}$H NMR titracija **16** ($2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 do $8{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$ (4,0 ekvivalenta) u $d_6$-DMSO pri 25°C.

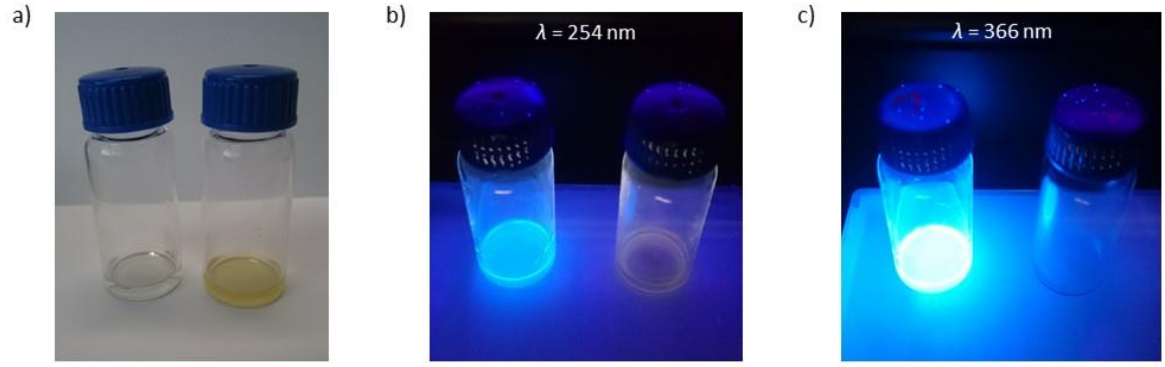
Velika konstanta stabilnosti kompleksa omogućila je određivanje stehiometrije nastalog kompleksa korištenjem metode molarnih omjera.[86] Ova metoda koristi vezne izoterme u kojima se koncentracija molekule domaćina (u ovom slučaju gvanidina) održava konstantnom, dok se koncentracija molekule gosta (u ovom slučaju karboksilne kiseline) mijenja, koje predstavljaju kemijski pomak signala protona u odnosu na omjer molova komponenata, odnosno koncentraciju molekule gosta. Točka sjecišta dvaju ekstrapoliranih

pravaca koji povezuju linearne dijelove početka i kraja krivulje odgovaraju sastavu kompleksa, odnosno stehiometrijskom omjeru domaćin:gost. Korištenjem ove metode, potvrđena je 1:1 stehiometrija kompleksa **16•3,5-DNBA** (Slika 37). Konstanta stabilnosti je prevelika ($K > 10^5$ $mol^{-1}$ $dm^3$, što se navodi kao praktični limit NMR titracija[81]) da bi se s točnošću kvantitativno odredila iz NMR titracijskog eksperimenta pri korištenoj koncentraciji, dok bi niže koncentracije onemogućile precizno praćenje promjena NMR tehnikom.




**Slika 37 .** Ovisnost promjena kemijskih pomaka signala protona **16** o količini dodane kiseline, prikazana za: a) gvanidinske protone (●) i b) proton pirena u susjedstvu gvanidinske funkcijske skupine (●). Pravci koji spajaju naizgled linearne dijelove početka i kraja krivulje ekstrapolirani su do točke sjecišta, koja odgovara stehiometrijskom omjeru gvanidin:karboksilna kiselina.

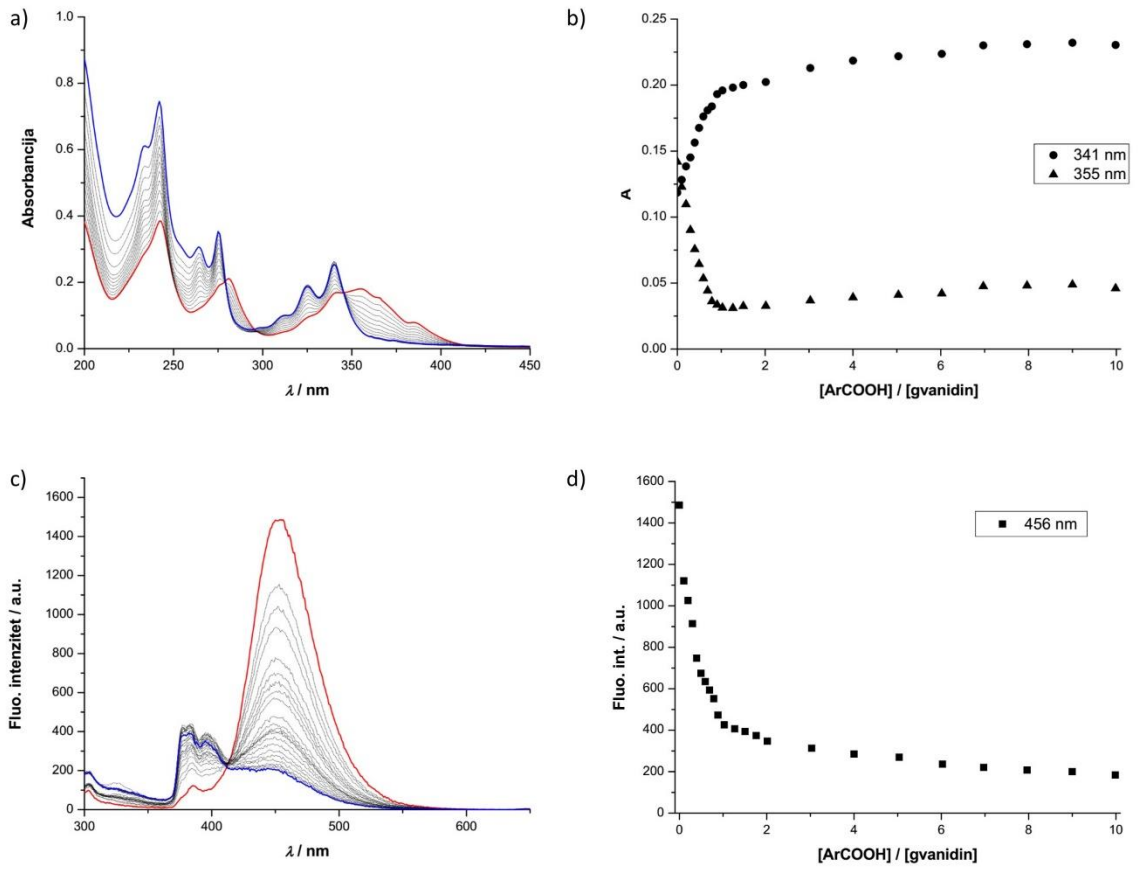
Zanimljivo je za primijetiti postojanje razlike u boji otopina pripremljenih za potrebe NMR titracije (slika 38a). Dok su otopine zasebnih komponenata bezbojne, otopina 3,5-DNBA pripremljena u matičnoj otopini **16**, mjenja se u žutu. Ukoliko se iste pogledaju osvjetljene pod UV lampom na 254 i 366 nm (slika 38b,c), zamjetno je gašenje fluorescencije donorske komponente **16**, što je dobra indikacija da dolazi do prijenosa elektrona u nastalom kompleksu.




**Slika 38**. Fotografije otopina pripremljenih za potrebe $^{1}$H NMR titracije (lijevo: **16** ($c = 2\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) u deuteriranom acetonitrilu; desno: 3,5-DNBA ($c = 2\times10^{-2}$ mol dm$^{-3}$) u matičnoj otopini **16**): a) na danjem svjetlu, b) otopine osvjetljavane pod UV lampom na 254 nm i c) otopine osvjetljavane pod UV lampom na 366 nm.

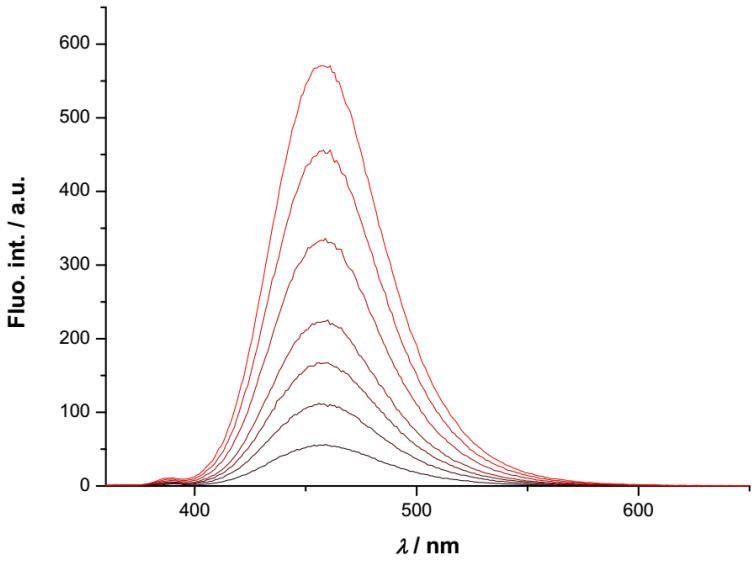
Dodatni detalji o nastajanju kompleksa **16•3,5-DNBA** dobiveni su iz provedenih apsorpcijskih i emisijskih titracijskih eksperimenata, čiji su rezultati prikazani na slici 39. Apsorpcijski spektar **16** pokazuje karakteristične vrpce pirena u području između 300 i 400 nm, s maksimumom apsorpcije na 355 nm. Prilikom titracije s 3,5-DNBA dolazi do blagog porasta intenziteta apsorbancije te hipsokromnog (plavog) pomaka maksimuma apsorpcije s 355 nm na 341 nm, uz pojavu dodatne vrpce na 325 nm. Jasno su vidljive tri izosbestičke točke na 280 nm, 297 nm i 345 nm, kao potvrda nastanka kompleksa **16•3,5-DNBA** (slika 39a). Titracija je provedena pri koncentraciji od $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$, koja je prevelika za određivanje konstante stabilnosti kompleksa u slučaju povezivanja **16** i 3,5-DNBA. Budući da je pri nižoj koncentraciji apsorbancija **16** premalena za praćenje promjena, za potrebe određivanja konstante stabilnosti korišteni su podaci fluorescencijske titracije.

Budući da akceptorska 3,5-DNBA pokazuje znatno manju apsorpciju u vidljivom području nego **16**, fotopobudom u području iznad 290 nm dolazi do nastanka isključivo pobuđenog stanja pirenske komponente. Prilikom fotopobude na valnoj duljini jedne od izosbestičkih točaka (297 nm) dolazi do pojave intenzivne, široke vrpce s maksimumom emisije na 456 nm, što ukazuje na nastanak ekscimera **16**, uz koju se javlja i blaga vrpca monomera **16** u području ispod 400 nm (slika 39c).




**Slika 39.** Titracijski spektri gvanidina **16**: a) apsorpcijski spektri titracije **16** ($1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $2{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (2 ekv, plava linija) i c) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 297 nm) titracije **16** ($1{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (10 ekv, plava linija) u acetonitrilu pri 20 °C. Grafičke ovisnosti promjene intenziteta b) apsorbancije **16** i d) emisije **16** o količini dodane 3,5-DNBA u acetonitrilu pri 20 °C.

Emisijski spektar koncentracijske ovisnosti **16** (slika 40) pokazuje da i pri smanjenoj koncentraciji ($1\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$) fotopobudom nastaje ekscimer gvanidina **16**, uslijed intramolekularnih π-π interakcija molekula **16**.

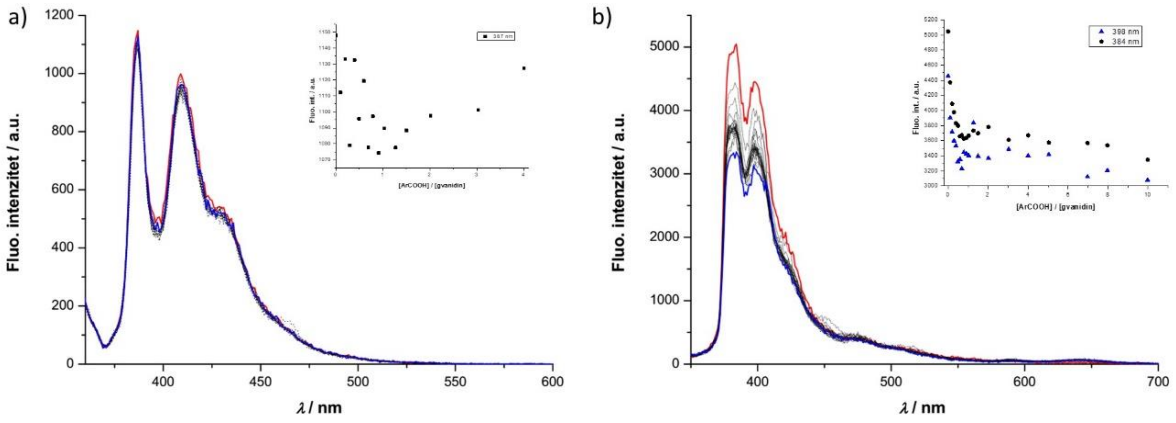



**Slika 40.** Emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 297 nm) otopina **16** različitih koncentracija (crveno, $1\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$; crno, $1\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$). Fotopobudom u cijelom području koncentracija nastaje ekscimer **16** u acetonitrilu pri 20 °C.

Dodatkom 3,5-DNBA, dolazi do gašenja emisije ekscimera, što upućuje na prijenos elektrona s elektron-donora **16** na 3,5-DNBA kao akceptor elektrona. Paralelno s gašenjem fluorescencije ekscimera, uočena je i pojava dviju novih vrpci, na 380 i 396 nm, karakterističnih za emisiju monomera pirena, čiji je emisijski spektar obično zrcalna slika apsorpcijskog spektra, ali zbog Stokesovog je pomaka pomaknut prema crvenom dijelu spektra u odnosu na apsorpcijski[87] (slika 39c). Pojava vrpci monomera može se pripisati prostornom udaljavanju molekula **16**, uslijed tvorbe kompleksa s 3,5-DNBA. Sličan mehanizam već je viđen u literaturi, na primjeru tvorbe kemosenzora za anione, temeljenom na mehanizmu pretvorbe ekscimera u monomer.[88]

Promjene u emisijskom spektru (slika 39d) upućuju na nastajanje kompleksa uz visoku konstantu stabilnosti, jer se stacionarno stanje uspostavlja već prilikom dodatka 3-4 ekvivalenta 3,5-DNBA, što je i kvantitativno potvrđeno izračunom konstante stabilnosti, korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA. Dobivena konstanta stabilnosti 1:1 kompleksa **16•3,5-DNBA** iznosi $(1,79 \pm 0,05)\times10^{7}$ mol$^{-1}$ dm$^{3}$.

Utjecaj polarnosti otapala na kompleksiranje je ispitan provedbom titracijskih eksperimenata s 3,5-DNBA pri istoj koncentraciji i temperaturi, korištenjem toluena i kloroforma kao otapala. Na slici 41a vidljivo je da u toluenu kao najmanje polarnom otapalu ne dolazi do zamjetne promjene intenziteta fluorescencije dodatkom do 4 ekvivalenta kiseline. S druge strane, u nešto polarnijem kloroformu dolazi do blagog gašenja fluorescencije **16**, međutim promjene nisu toliko izražene kao kad se koristi acetonitril kao otapalo (slika 41b). Valja primijetiti da u manje polarnim otapalima fotopobudom nastaje pobuđeno stanje monomera, a ne ekscimer, koji nastaje fotopobudom u acetonitrilu. Budući da preferira nastajanje kompleksa, u daljnjim titracijskim eksperimentima kao otapalo je korišten isključivo acetonitril.



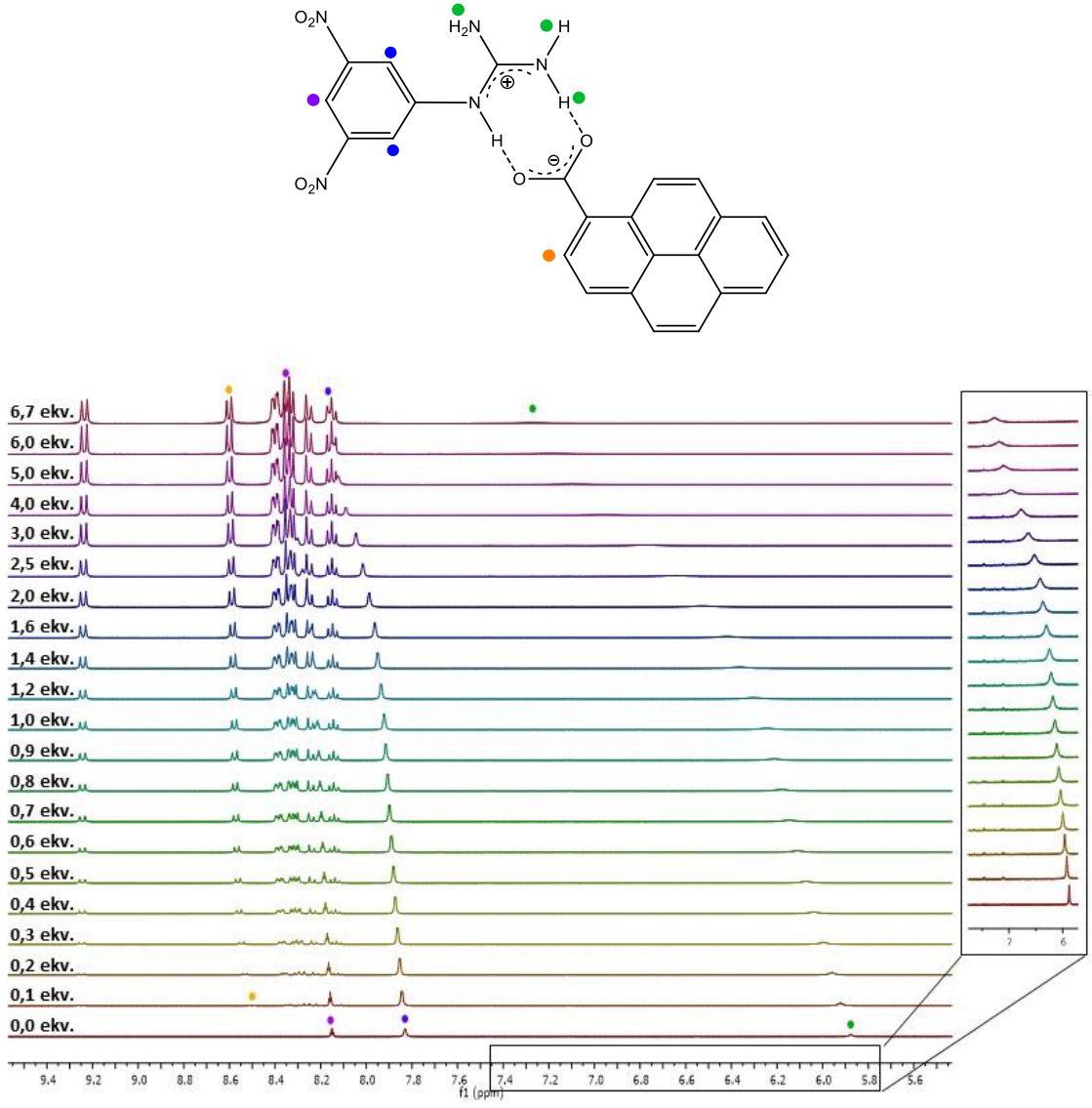

**Slika 41.** Emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 345 nm) titracije **16** ($1{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$): a) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $4{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$ (4 ekv, plava linija) u toluenu pri 20 °C i b) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (10 ekv, plava linija) u kloroformu pri 20 °C.

*4.5.1.2. Kompleks piren-1-karboksilne kiseline i* N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidina (**13**)*

Proučavan je i utjecaj zamjene funkcijskih skupina na aromatskim jezgrama na kompleksiranje, provođenjem eksperimenata titracije *N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidina **13** s piren-1-karboksilnom kiselinom.

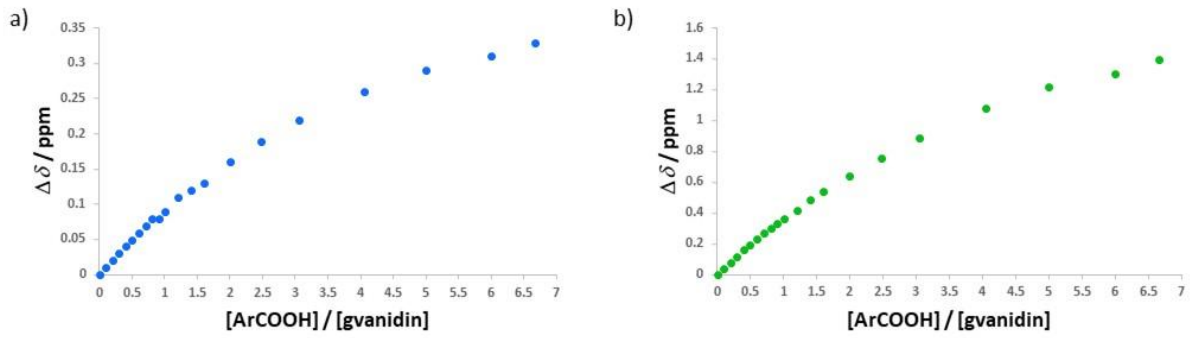
$^1$H NMR titracija **13** s 1-pyCOOH omogućila je promatranje promjena u signalima protona gvanidina (slika 42). Vidljivo je da prilikom dodatka kiseline dolazi do pomaka signala protona **13** prema nižem magnetskom polju, pri čemu se signali gvanidinskih protona,

koji izravno sudjeluju u vodikovoj vezi s kiselinom, pomiču najviše, za 1,4 ppm (s 5,88 na 7,28 ppm). Signal najbližih protona, odnosno protona u *ortho* položaju (dva ekvivalentna H) se pomiče znatno manje, za 0,33 ppm (sa 7,83 na 8,16 ppm), dok je najmanja promjena primijećena za signal protona u *para* položaju, koji je najudaljeniji od mjesta vezanja i pomiče se za 0,22 ppm (s 8,15 na 8,37 ppm). Zamjetan je i pomak dubleta protona 1-pyCOOH najbližeg mjestu vezanja, prikazanog narančastom bojom (asignacija provedena na temelju snimljenog COSY spektra, prilog 28). Niti dodatkom 6,7 ekvivalenata kiseline ne dolazi do uspostavljanja ravnotežnog stanja, tako da navedeni pomaci nisu konačni.




**Slika 42.** $^{1}$H NMR titracija **13** ($2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) s 1-pyCOOH od 0 do $1{,}3\times10^{-2}$ mol dm$^{-3}$ (6,7 ekvivalenata) u $d_6$-DMSO pri 25 °C. Uvećano područje prikazuje pomake signala gvanidinskih protona.

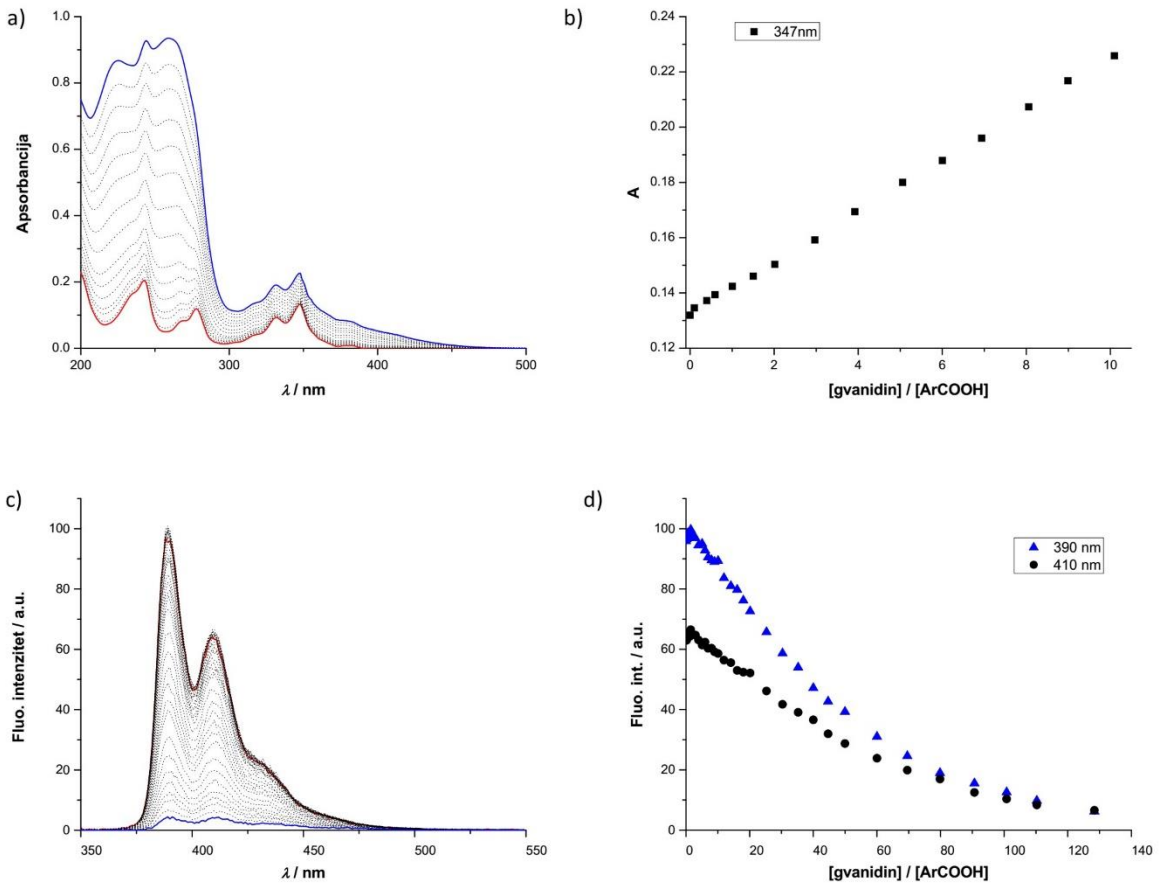
Konstanta stabilnosti za 1:1 kompleks **13•1-pyCOOH** određena je iz grafičkog odnosa promjena pomaka signala protona **13** o koncentraciji dodane karboksilne kiseline (slika 43). Nelinearnom regresijskom analizom dobivenih podataka korištenjem programa za globalni fit, koji uključuje sva tri protona gvanidina označena na slici 42, putem aplikacije s web stranice *supramolecular.org*, dobivena je konstanta koja iznosi 96,6 ± 0,78 % $mol^{-1}$ $dm^3$ u $d_6$-DMSO pri 25 °C.




**Slika 43.** Ovisnost promjena kemijskih pomaka signala protona **13** o količini dodane 1-pyCOOH, prikazana za: a) *ortho* protone **13** (●) i b) gvanidinske protone (●).

U apsorpcijskom spektru 1-pyCOOH javljaju se karakteristične vrpce pirena, s maksimumom apsorpcije na 347 nm. Prilikom UV-Vis titracije ne dolazi do promjene položaja vrpci 1-pyCOOH, već samo njihovog intenziteta (slika 44a). Porast intenziteta apsorpcije isključivo se javlja zbog porasta koncentracije gvanidina **13**. Fotopobudom na valnoj duljini od 347 nm nastaje pobuđeno stanje monomera 1-pyCOOH, koje karakteriziraju dvije izražene vrpce u području od 380 do 450 nm, s maksimumima emisije na 390, odnosno 410 nm, a koje se gasi dodatkom **13** (slika 44c). Budući da u apsorpcijskom spektru nema naznaka nastanka kompleksa, upitan je stvaran razlog gašenja fluorescencije. Dva su moguća razloga gašenju fluorescencije – prijenos elektrona uslijed nastajanja kompleksa između ove dvije komponente ili jednostavno smanjenje intenziteta fluorescencije zbog neželjene pobude gvanidinske komponente. Naime, iz grafičkog prikaza ovisnosti promjene intenziteta fluorescencije (slika 44d) vidljivo je da pri samom početku titracije ne dolazi do značajne promjene intenziteta emisije 1-pyCOOH, no s povećanjem koncentracije **13** dolazi do pada

intenziteta emisije, što se može objasniti gašenjem fluorescencije uslijed fotopobude gvanidina **13** koji nije fluorescentan, a koji ne emitira u promatranom području. Međutim, rezultati računalne studije pokazuju da je za očekivati da će doći do prijenosa elektrona s 1-pyCOOH, na kojoj je smještena HOMO orbitala, na akceptorski gvanidin **13**, na kojem je smještena LUMO orbitala. Stoga se ne može isključiti niti mehanizam gašenja zbog prijenosa elektrona preko solnog mosta, koji se sporije odvija zbog smanjene konstante stabilnosti (što je ranije primijećeno u $^{1}$H NMR titraciji).




**Slika 44.** Titracijski spektri 1-pyCOOH: a) apsorpcijski spektri titracije 1-pyCOOH ($5{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s **13** od 0 (crvena linija) do $5{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (10 ekv, plava linija) i c) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 347 nm) titracije 1-pyCOOH ($5{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s **13** od 0 (crvena linija) do $7{,}5\times10^{-4}$ mol dm$^{-3}$ (150 ekv, plava linija) u acetonitrilu pri 20 °C. Grafička ovisnost promjene intenziteta b) apsorbancije 1-pyCOOH i d) emisije 1-pyCOOH o količini dodanog **13** u acetonitrilu pri 20 °C.

Pod pretpostavkom da je gašenje emisije posljedica mehanizma prijenosa elektrona u D-A sustavu **13•1-pyCOOH**, iz promjena u emisijskom spektru (slika 44d), korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA, određena je konstanta stabilnosti za 1:1 kompleks, koja iznosi $(2{,}13 \pm 0{,}01)\times10^3$ mol$^{-1}$ dm$^3$ i u skladu je s malom konstantom stabilnosti dobivenom $^1$H NMR titracijom.

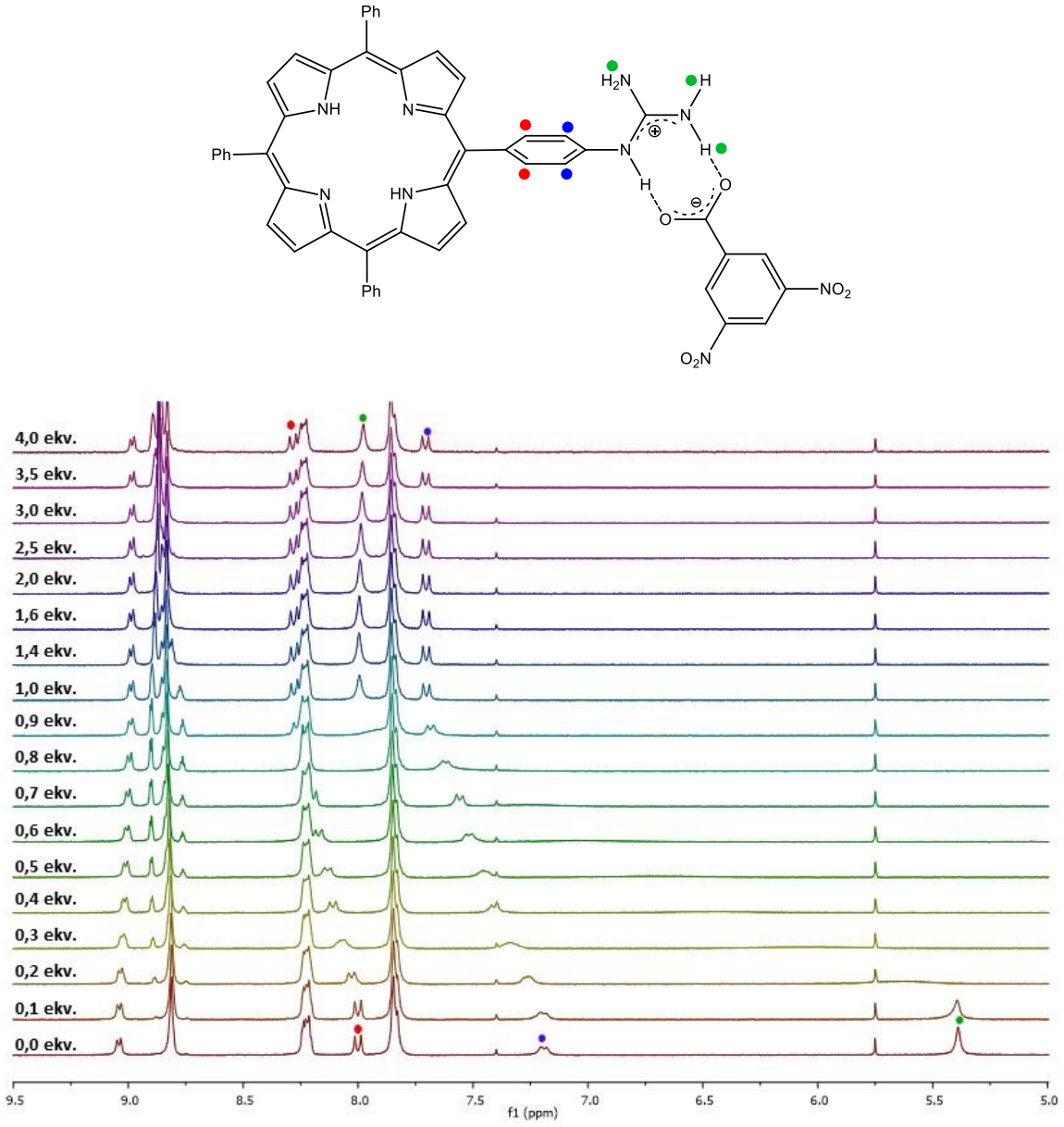
Usporedbom rezultata studije samoudruživanja **13** i 1-pyCOOH u supramolekularni sustav donor---(karboksilat–gvanidinij)---akceptor s rezultatima dobivenim za kompleks **16•3,5-DNBA** s obrnutim sučeljem, donor---(gvanidinij–karboksilat)---akceptor, vidljivo je da su konstate stabilnosti kompleksa dobivene iz $^1$H NMR i fluorescencijske titracije bitno veće kad se gvanidinska skupina nalazi na pirenskoj komponenti (donoru), a karboksilna skupina na 3,5-dinitrofenilnoj komponenti (akceptoru). Konstanta stabilnosti za kompleks **16•3,5-DNBA**, dobivena iz rezultata fluorescencijske titracije, čak je za 4 reda veličine veća od one za **13•1-pyCOOH**. Eksperimentalni podaci slažu se i s provedenom računalnom studijom, čiji rezultati pokazuju da je bazičnost gvanidina **13** zbog elektron-odvlačećeg utjecaja nitro-supstituenata puno manja u odnosu na bazičnost **16**. Dobiveni rezultat u suprotnosti je s rezultatom Nocerine studije samoudruživanja amidina i karboksilnih kiselina,[21] kod kojih je povezivanje jače kad je donorski amidin funkcionaliziran karboksilnom skupinom. Pritom se konstante razlikuju samo za jedan red veličine. Ovakva razlika može potjecati od razlike u bazičnosti amidina i gvanidina, ali i činjenice da smo prilikom titracija koristili neutralne gvanidine i karboksilne kiseline, dok je Nocera u spomenutom istraživanju koristio soli amidina i karboksilnih kiselina.

### 4.5.2. D-A sustavi porfirinskih donorskih komponenata i 3,5-dinitrofenilnih akceptora

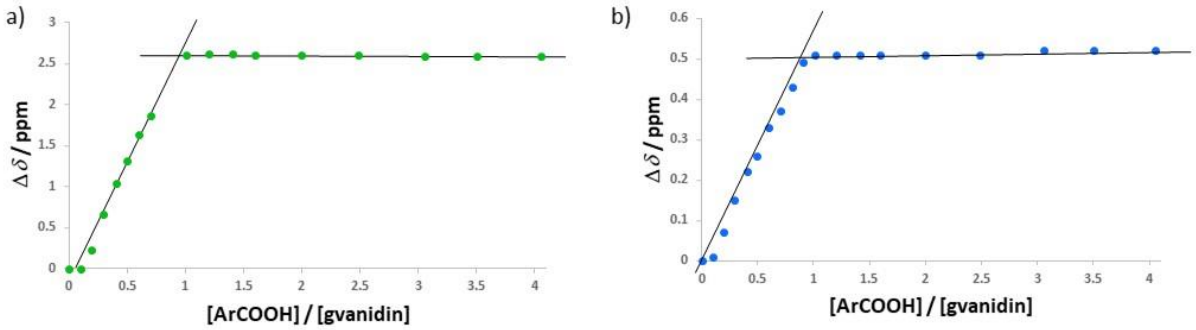
Studij samoudruživanja aromatskih gvanidina i kiselina u D-A sustave je potom proširen na porfirinski kromofor, funkcionaliziran odgovarajućom funkcijskom skupinom (gvanidinskom, odnosno karboksilnom).

#### *4.5.2.1. Kompleks 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**20**) i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline*

$^1$H NMR titracija gvanidina **20** s 3,5-DNBA pokazuje promjene u signalima protona gvanidina koji upućuju na mjesto interakcije (vezanja) dvije komponente (slika 45). Prilikom dodatka kiseline dolazi do pomaka signala protona **20** prema nižem magnetskom polju. Pritom se ponovno najviše pomiču signali gvanidinskih protona (za 2,59 ppm; s 5,39 na 7,98 ppm), koji izravno sudjeluju u stvaranju vodikove veze solnog mosta s 3,5-DNBA. Signal protona gvanidina najbližih mjestu vezivanja, odnosno protona funkcionaliziranog fenila u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu pomiče se za 0,52 ppm (sa 7,19 na 7,71 ppm), a protona funkcionaliziranog fenila u *meta* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu za 0,29 ppm (s 8,0 na 8,29 ppm). Pomaci signala preostalih protona porfirina nisu osjetljivi na prisutnost kiseline u čitavom koncentracijskom rasponu. Aromatski signali 3,5-DNBA su prekriveni signalima porfirina te se njihove promjene tijekom titracije ne mogu odrediti. Do točke zasićenja dolazi već pri dodatku 1,2 ekvivalenta molekule gosta, što ukazuje na nastanak kompleksa visoke konstante stabilnosti. Očekivana stehiometrija kompleksa 1:1 potvrđena je na temelju linearnog odziva promjena kemijskih pomaka signala protona gvanidina **20** o koncentraciji karboksilne kiseline te grafova na slici 46, gdje se pravci koji spajaju linearne dijelove krivulje sjeku pri vrijednosti koncentracije koja odgovara omjeru 1:1. I u ovom slučaju konstanta stabilnosti je prevelika da bi se s točnošću odredila.

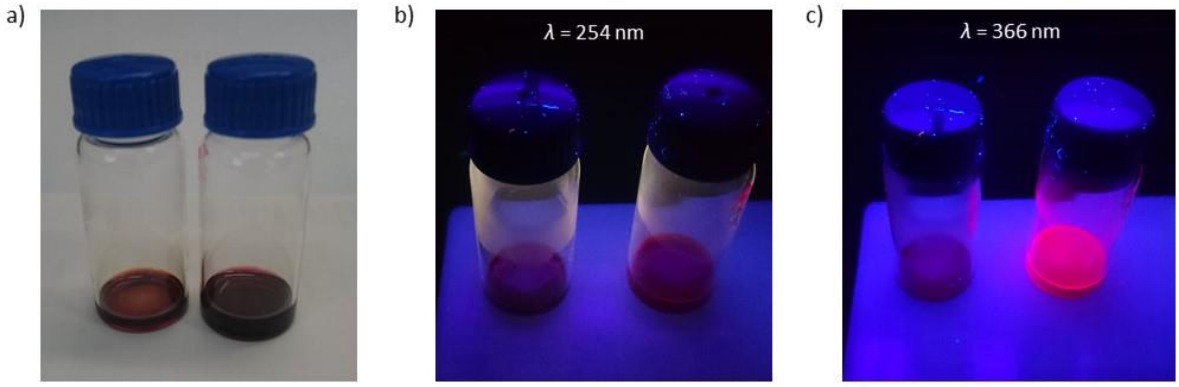



**Slika 45.** $^{1}$H NMR titracija **20** ($2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 do $8{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$ (4,0 ekvivalenta) u $d_6$-DMSO pri 25°C.




**Slika 46.** Ovisnost promjena kemijskih pomaka signala protona **20** o količini dodane kiseline, prikazana za: a) gvanidinske protone (●) i b) proton funkcionaliziranog fenila **20** u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu (●). Pravci koji spajaju naizgled linearne dijelove početka i kraja krivulje ekstrapolirani su do točke sjecišta, koja odgovara stehiometrijskom omjeru gvanidin:karboksilna kiselina 1:1.

I u ovom slučaju zamjetna je razlika u boji otopina pripremljenih za potrebe NMR titracije (slika 47). Osvjetljavanjem pod UV lampom na 366 nm primijećen je porast fluorescencije gvanidina **20** (slika 47c), što nije u skladu s očekivanim mehanizmom prijenosa elektrona te je ovaj efekt ispitan daljnjim spektroskopskim studijama.

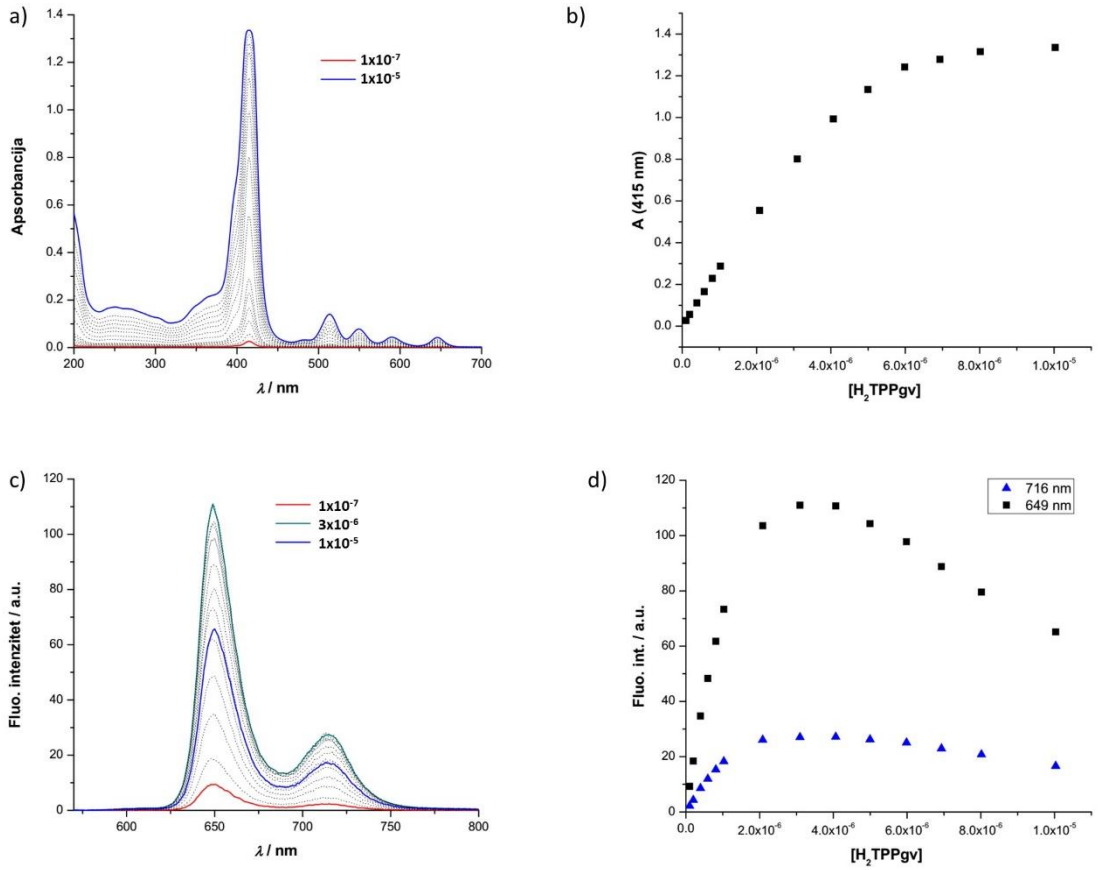



**Slika 47**. Fotografije otopina pripremljenih za potrebe $^{1}$H NMR titracije (lijevo: **20** ($c$ = 2×10$^{-3}$ mol dm$^{-3}$) u $d_6$-DMSO; desno: 3,5-DNBA ($c$ = 2×10$^{-2}$ mol dm$^{-3}$) u matičnoj otopini **20**): a) na danjem svjetlu, b) otopine osvjetljavane pod UV lampom na 254 nm i c) otopine osvjetljavane pod UV lampom na 366 nm.

Poznato je da porfirini zbog jake π–π interakcije općenito pokazuju sklonost stvaranju agregata, J-tipa (tzv. *side-by-side* ili *edge-by-edge*), u kojem su monomeri pomaknuti jedan u odnosu na drugoga u smjeru gotovo paralelnom ravnini makrocikličkog prstena, te H-tipa (tzv. *face-to-face*), kod kojih je smjer slaganja u idealnom slučaju okomit na ravninu makrocikličkog prstena porfirina. Ova dva tipa agregata najlakše je razlikovati upravo prema njihovim elektronskim spektrima, u kojima H-agregate karakterizira plavi pomak apsorpcijske vrpce, a J-agregate crveni pomak u odnosu na apsorpcijsku vrpcu monomera.[89]

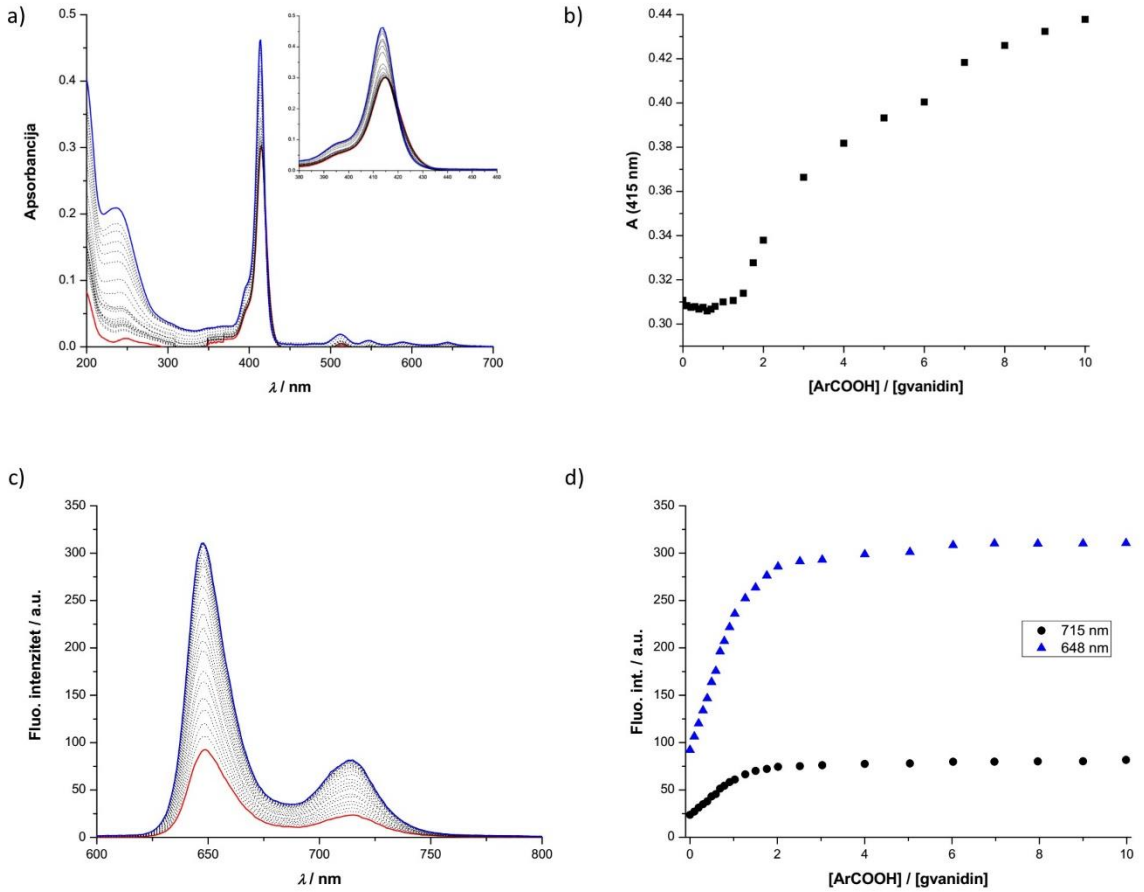
Kako bi se utvrdilo da li **20** agregira, ispitana je koncentracijska ovisnost apsorbancije, odnosno fluorescencije tog spoja u acetonitrilu pri 20 °C (slika 48). U UV-Vis apsorpcijskim spektrima **20** javljaju se karakteristični pomaci porfirina, intenzivna Soretova vrpca na 415 nm te 4 manje intenzivne, Q vrpce, na 514 nm, 549 nm, 591 nm i 646 nm (slika 48a). Soretova vrpca odgovara prijelazu iz osnovnog u drugo pobuđeno stanje, dok Q vrpce odgovaraju prijelazu iz osnovnog u prvo pobuđeno stanje.[90] Fotopobudom na valnoj duljini maksimuma apsorpcije (415 nm) dobiveni su emisijski spektri, s izražena dva maksimuma na 716 nm i 649 nm (slika 48c).

Koncentracijski ovisni eksperimenti pokazali su da pri nižim koncentracijama ne dolazi do promjena u spektrima koje bi upućivale na nastanak agregata, odnosno apsorbancija i emisija linearno rastu s povećanjem koncentracije **20**. Međutim, pri koncentracijama većim od $3\times10^{-6}$ mol $dm^{-3}$ dolazi do nelinearnog porasta apsorbancije, praćenog blagim proširenjem spektara (slika 48a,b), a također i nelinearne promjene fluorescencije (slika 48c,d), čiji se intenzitet smanjuje, a maksimum se pomiče sa 649 nm na 650 nm. Proširenje Soretove vrpce i odstupanje ovisnosti apsorbancije o koncentraciji **20** od Lambert-Beerovog zakona te gašenje fluorescencije upućuju na očekivano nastajanje agregata **20**, pri čemu blagi batokromni pomak upućuje na nastajanje agregata J-tipa. Provedenim eksperimentima utvrđeno je koncentracijsko područje u kojem ne dolazi do nastajanja agregata, što je poslužilo prilikom odabira koncentracije **20** pri kojoj će se provesti daljnja spektroskopska ispitivanja interakcije tog spoja s odabranim aromatskim karboksilnim kiselinama.




**Slika 48.** Eksperimenti koncentracijske ovisnosti **20** u acetonitrilu pri 20 °C: a) apsorpcijski spektri **20** od $1\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$ (crvena linija) do $1\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (plava linija), b) grafički prikaz ovisnosti apsorbancije o koncentraciji **20**, c) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 415 nm) **20** od $1\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$ (crvena linija) do $1\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (plava linija), d) grafički prikaz ovisnosti emisije **20** o njegovoj koncentraciji.

Dodatni detalji o nastajanju kompleksa **20•3,5-DNBA** dobiveni su iz apsorpcijskih i emisijskih titracijskih eksperimenata, provedenih u uvjetima u kojima se očekuje postojanje isključivo monomera **20** (koncentracija $1{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$, 20 °C), čiji su rezultati prikazani na slici 49.




**Slika 49.** Titracijski spektri **20**: a) apsorpcijski spektri titracije **20** ($1{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (10 ekv, plava linija) i c) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 415 nm) titracije **20** ($1{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (10 ekv, plava linija) u acetonitrilu pri 20 °C. Grafička ovisnost promjene intenziteta b) apsorbancije **20** i d) emisije **20** o količini dodane kiseline.

Titracijom **20** s 3,5-DNBA u acetonitrilu dolazi do hipsokromnog pomaka Soretove vrpce za otprilike 1 nm (s 415 nm na 414 nm), uz porast intenziteta apsorpcije (slika 49a). Zbog vrlo malog pomaka onemogućeno je precizno određivanje izosbestičke točke, ali vidljivo je da ona postoji približno na 417 nm, što upućuje na nastajanje kompleksa **20•3,5-DNBA**. U emisijskom spektru, protivno očekivanjima, dolazi do porasta intenziteta fluorescencije, s maksimumom na 649 nm, a uslijed dodatka kiseline dolazi i do blagog hipsokromnog pomaka ponovno za 1 nm (sa 649 nm na 648 nm, odnosno 716 nm na 715 nm

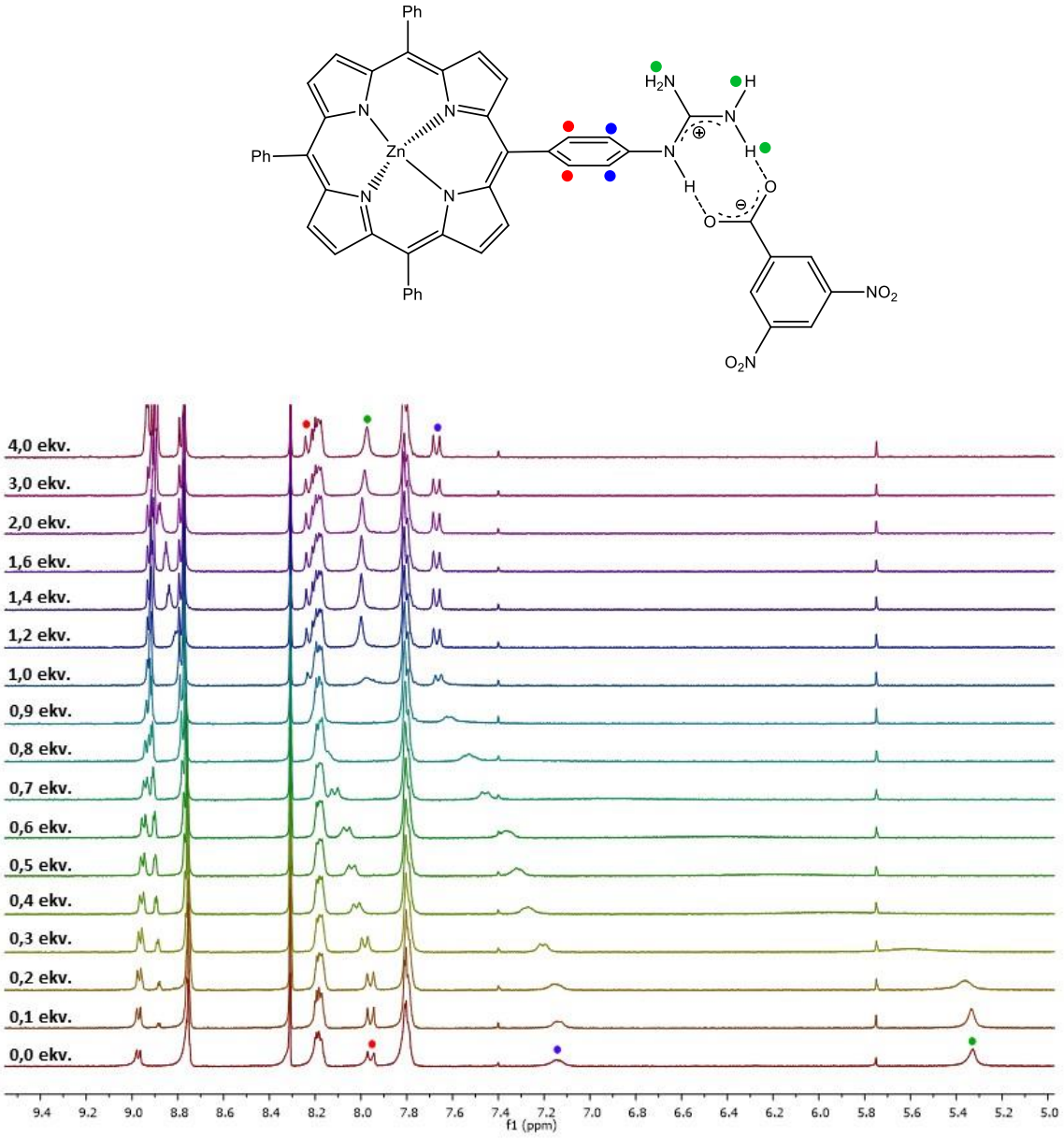
za vrpcu manjeg intenziteta, slika 49c). Prvi uzrok porasta fluorescencije na koji bi se posumnjalo je deagregacija **20**, iako je malo vjerojatan ukoliko se usporede promjene primijećene prilikom titracije s 3,5-DNBA s promjenama u koncentracijski ovisnim eksperimentima (za usporedbu vidi sliku 48). Iz dobivenih rezultata bi se moglo pretpostaviti da pri uvjetima (otapalo, koncentracija i temperatura) pri kojima su provedeni titracijski eksperimenti **20** postoji u obliku monomera. Budući da obje vrste (**20** i kompleks **20•3,5-DNBA**) apsorbiraju u vrlo sličnom, gotovo istom području valnih duljina, bez jasno vidljive valne duljine izosbestičke točke na kojoj bi se provela fotopobuda, moguće je porast intenziteta fluorescencije prilikom fotopobude **20** na 415 nm pripisati porastu apsorpcije nastale vrste, pretpostavljenog kompleksa **20•3,5-DNBA**, na valnoj duljini pobude. Međutim, moguće je i da nastaje CT kompleks u osnovnom stanju, čiji je kvantni prinos fluorescencije veći u odnosu na onaj početnog spoja, ali do prijenosa elektrona ne dolazi. Kao moguć uzrok porasta intenziteta fluorescencije u literaturi je poznat efekt agregacijom uzrokovane emisije (engl. aggregation-induced emission)[91]. U slučaju porfirina, poznato je da u određenim slučajevima, prilikom kompleksiranja, intermolekularne sile potiskuju intramolekularne rotacije oko jednostruke veze između porfirinskog prstena i supstituenata, što sprječava gubitak energije uslijed rotacije C-C veze u razrjeđenim otopinama.[92] I u porfirinu **20** za očekivati je postojanje slobodne rotacije C-C veze između porfirinske jezgre i fenilnih supstituenata, koja bi se potisnula uslijed povezivanja gvanidinske skupine vodikovim vezama s karboksilnom skupinom 3,5-DNBA.

Budući da rezultati $^{1}$H NMR i UV-Vis titracije potvrđuju nastajanje 1:1 kompleksa **20•3,5-DNBA**, pretpostavljeno je da se porast fluorescencije može pripisati povezivanju komponenata preko solnog mosta u kompleks u kojem ne dolazi do prijenosa elektrona, te je određena konstanta stabilnosti za 1:1 kompleks **20•3,5-DNBA**, korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA i iznosi $(4{,}54 \pm 0{,}02)\times10^{6}\ \mathrm{mol^{-1}\ dm^{3}}$.

*4.5.2.2. Kompleks Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**21**) i 3,5-dinitrobenzojeve kiseline*

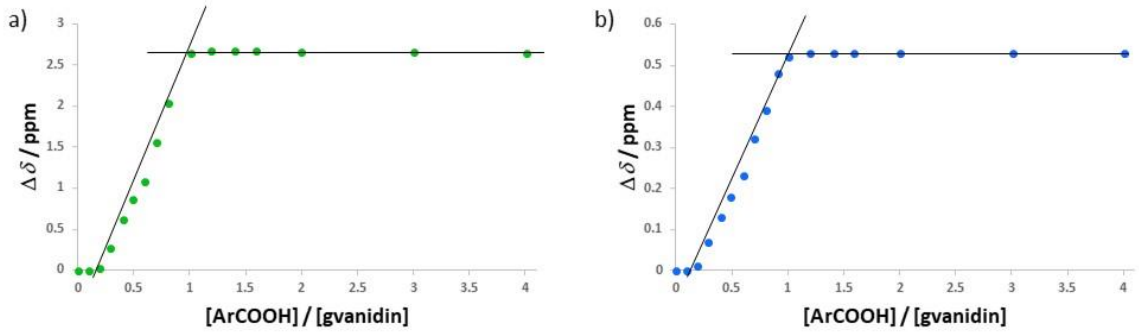
Samoudruživanje **20** i 3,5-DNBA u D-A sustav je uspoređeno s porfirinskim kromoforom koji sadrži cink u porfirinskoj jezgri. Primijećeno je slično ponašanje metaliranog gvanidina **21** u titracijskim eksperimentima s karboksilnom kiselinom.

$^{1}$H NMR titracija **21** s 3,5-DNBA pokazuje slične promjene u pomacima signala protona gvanidina kao u slučaju **20** (slika 50). Vidljivo je da prilikom dodatka kiseline dolazi do pomaka signala protona **21** prema nižem magnetskom polju, pri čemu se najviše pomiču signali gvanidinskih protona, za 2,64 ppm (s 5,33 na 7,97 ppm). Signal protona najbližih mjestu vezanja, odnosno protona funkcionaliziranog fenila u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu pomiče se za 0,53 ppm (sa 7,14 na 7,67 ppm), a protona funkcionaliziranog fenila u *meta* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu za 0,27 ppm (sa 7,96 na 8,23 ppm). Do točke zasićenja dolazi već pri dodatku 1,2 ekvivalenta molekule gosta, što ukazuje na nastanak kompleksa visoke konstante stabilnosti. Očekivana stehiometrija kompleksa 1:1 potvrđena je na temelju linearnog odziva promjena kemijskih pomaka signala protona gvanidina **20** o koncentraciji karboksilne kiseline te grafova na slici 51, gdje se pravci koji spajaju linearne dijelove krivulje sjeku pri vrijednosti koncentracije koja odgovara omjeru 1:1.



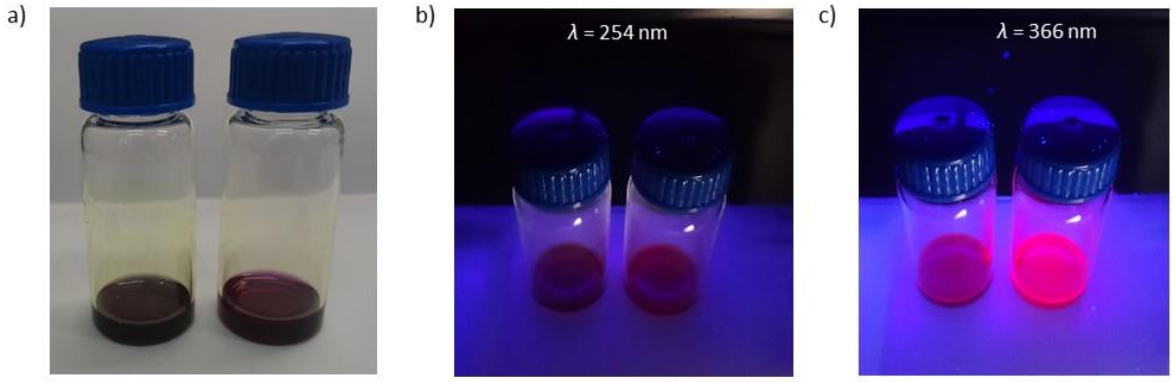

**Slika 50.** $^1$H NMR titracija **21** ($2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 do $8{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$ (4,0 ekvivalenta) u $d_6$-DMSO pri 25°C.

Konstanta stabilnosti ponovno je reda veličine > $10^5$ mol$^{-1}$ dm$^3$, stoga se ne može odrediti iz podataka dobivenih $^1$H NMR titracijom. Usporedi li se ovaj rezultat s Nocerinim sustavom, u kojem je kao donor korišten metalirani porifirinski amidin u interakciji s 3,4-DNBA[20], a konstanta je iznosila 3500 mol$^{-1}$ dm$^3$ u $d_6$-DMSO, vidljivo je značajno povećanje konstante prilikom korištenja gvanidinskog donora.



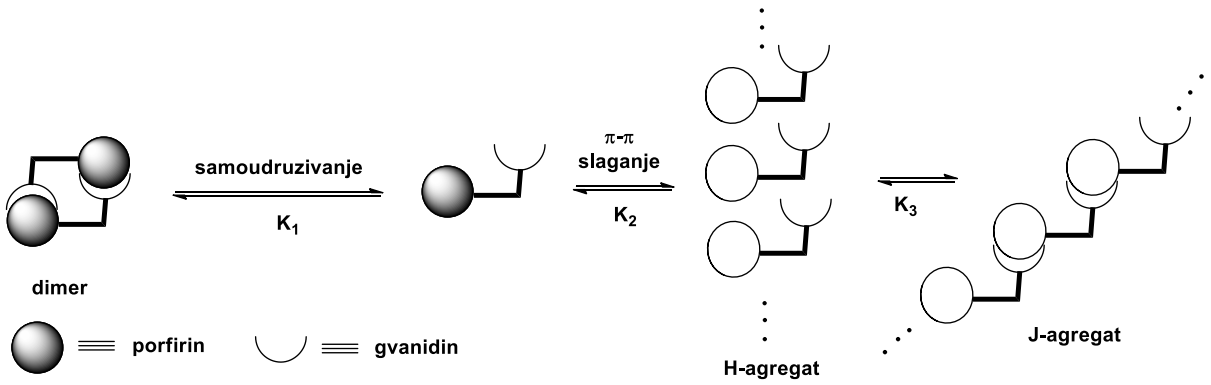

**Slika 51.** Ovisnost promjena kemijskih pomaka signala protona **21** o količini dodane kiseline, prikazana za: a) gvanidinske protone (●) i b) proton funkcionaliziranog fenila **21** u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu (●). Pravci koji spajaju naizgled linearne dijelove početka i kraja krivulje ekstrapolirani su do točke sjecišta, koja odgovara stehiometrijskom omjeru gvanidin:karboksilna kiselina.

Kao i kod nemetaliranog gvanidina **20**, boje pripremljenih otopina se razlikuju, a osvjetljavanjem pod UV lampom na 366 nm primijećen je porast fluorescencije **21** (slika 52), što je oprečno mehanizmu prijenosa elektrona i ispitano je daljnjim spektroskopskim studijama.



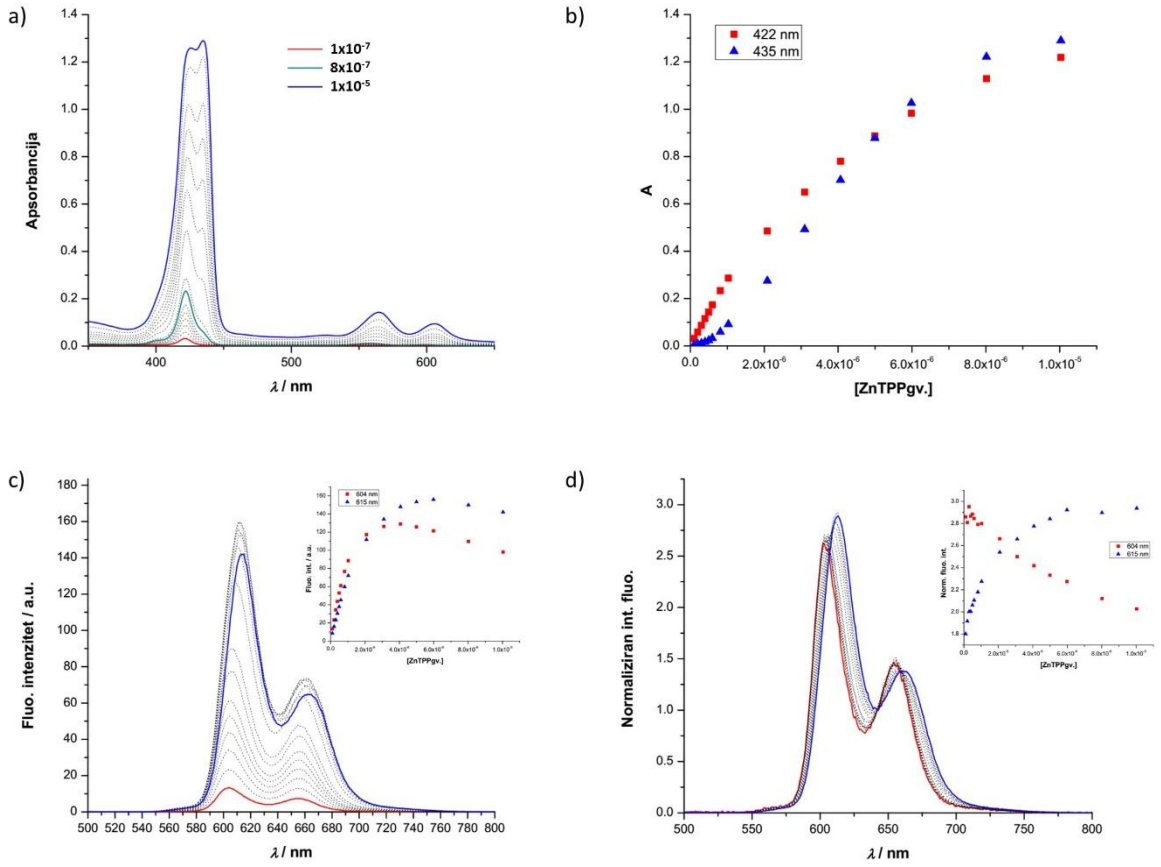

**Slika 52**. Fotografije otopina pripremljenih za potrebe $^{1}$H NMR titracije (lijevo: **21** ($c$ = 2×10$^{-3}$ mol dm$^{-3}$) u $d_6$-DMSO; desno: 3,5-DNBA ($c$ = 2×10$^{-2}$ mol dm$^{-3}$) u matičnoj otopini **21**): a) na danjem svjetlu, b) otopine osvjetljavane pod UV lampom na 254 nm i c) otopine osvjetljavane pod UV lampom na 366 nm.

I u slučaju porfirina **21** očekuje se sklonost stvaranju agregata. Međutim, kod metaliranog gvanidina **21** moguć je još jedan tip samoudruživanja, a to je dimerizacija koordinacijom dušika gvanidina sa cinkom središnjeg porfirinskog prstena. Slična situacija primijećena je prilikom snažne dimerizacije ftalocijaninskog metaliranog amidina.[9] Dakle, tri su tipa interakcija moguća, što je shematski prikazano na shemi 15.




**Shema 15.** Moguće koordinacijske ravnoteže za **21**: stvaranje intradimera ($K_1$) i stvaranje agregata H-tipa ($K_2$), odnosno J-tipa ($K_3$).[93]

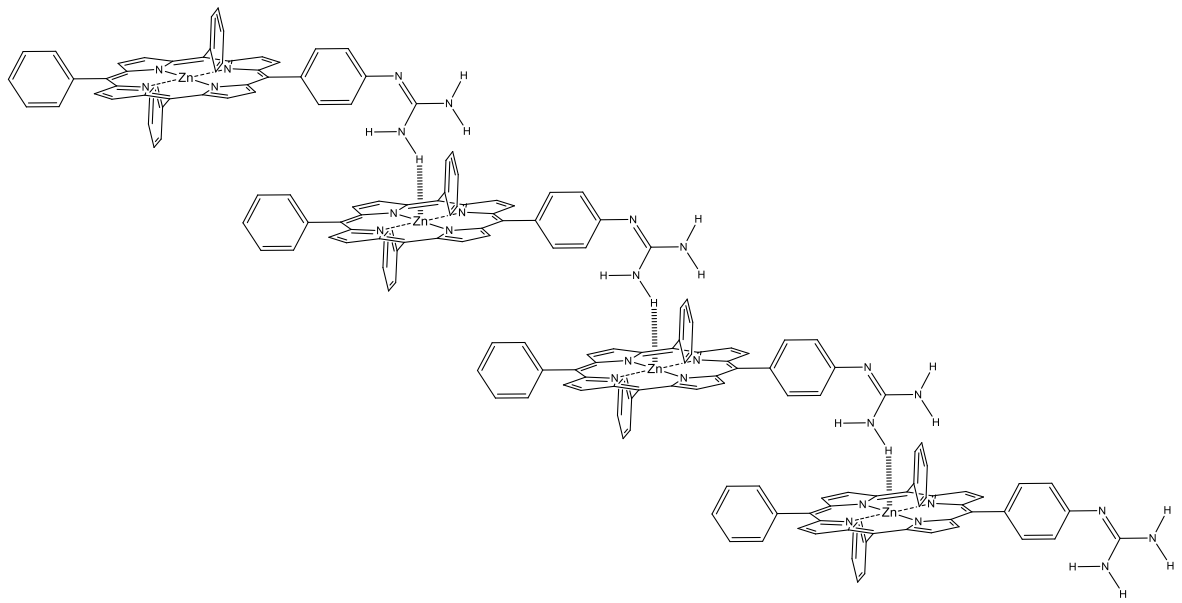
Kako bi se prije provedbe daljnjih spektroskopskih studija (apsorpcijskih i emisijskih titracija s 3,5-DNBA) utvrdilo do kojeg tipa intramolekularnih interakcija dolazi i pri kojim koncentracijama, i u ovom slučaju su provedeni eksperimenti ovisnosti apsorbancije, odnosno emisije **21** o njegovoj koncentraciji. U apsorpcijskim spektrima **21** javljaju se karakteristične vrpce porfirina, intenzivna Soretova vrpca na 422 nm te dvije manje intenzivne Q vrpce, na 557 nm i 598 nm (slika 53a). Metaloporfirini imaju simetričniji makrocikl, što dovodi do pojednostavljenja spektra te se stoga javljaju samo dvije Q vrpce, čiji relativni intenziteti ovise o stabilnosti metalokompleksa. U ovom slučaju Q vrpca na nižoj valnoj duljini većeg je intenziteta od one na višoj valnoj duljini, što znači da je metal formirao stabilan kompleks s četiri unutrašnja dušikova atoma porfirina i nije lagano izmjenjiv protonima.[90] Prilikom fotopobude **21** na 424 nm, u fluorescencijskom spektru se javljaju dva maksimuma na 604 nm i 655 nm (slika 53c,d).




**Slika 53.** Spektri koncentracijske ovisnosti **21** u acetonitrilu pri 25 °C: a) apsorpcijski spektri **21** od $1\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$ (crvena linija) do $1\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (plava linija), b) grafički prikaz ovisnosti apsorbancije o koncentraciji **21**, c) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 424 nm) **21** od $1\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$ (crvena linija) do $1\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (plava linija) i d) normalizirani emisijski spektri **21**. Na isječcima je prikazana grafička ovisnost promjene intenziteta emisije **21** o količini dodane kiseline.

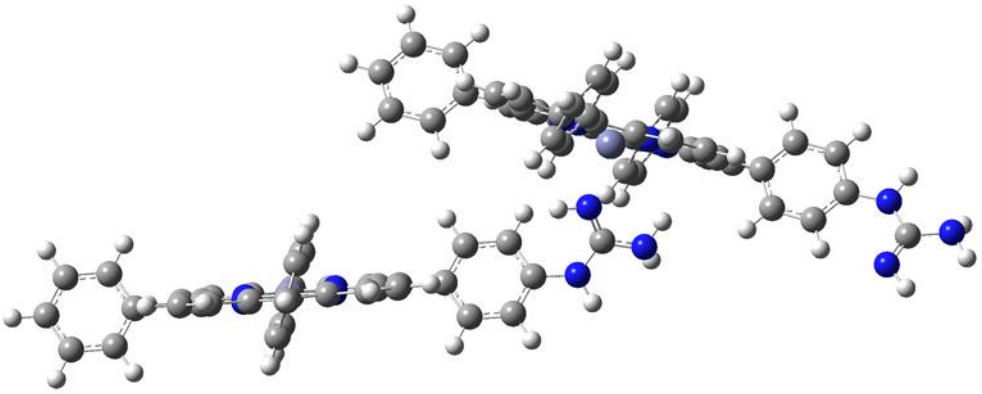
Koncentracijski ovisni eksperimenti potvrđuju očekivano nastajanje J-agregata **21** (shematski prikazan na slici 54). U apsorpcijskom spektru dolazi do pojave novog maksimuma na 435 nm (Soretova vrpca) te batokromnog pomaka Q vrpci (s 557 nm na 564 nm i s 598 nm na 605 nm). Novi signal pokazuje batokromni pomak u odnosu na Soretovu vrpcu monomera, ukazujući na nastajanje J-agregata, što je u skladu s očekivanim jer cink iz središnjeg porfirinskog prstena može koordinirati s dušikovim atomima gvanidinske funkcijske skupine. Stoga u ovom slučaju već pri koncentraciji od $8\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$, pri 25 °C dolazi do pojave

agregata, što je vidljivo na slici 53a (zeleni spektar). U emisijskom spektru dolazi najprije do porasta fluorescencije uslijed porasta koncentracije **21**, a potom slijedi blago gašenje fluorescencije praćeno batokromnim pomakom maksimuma fluorescencije, sa 604 nm na 615 nm, odnosno sa 655 nm na 664 nm za manje intenzivnu vrpcu.



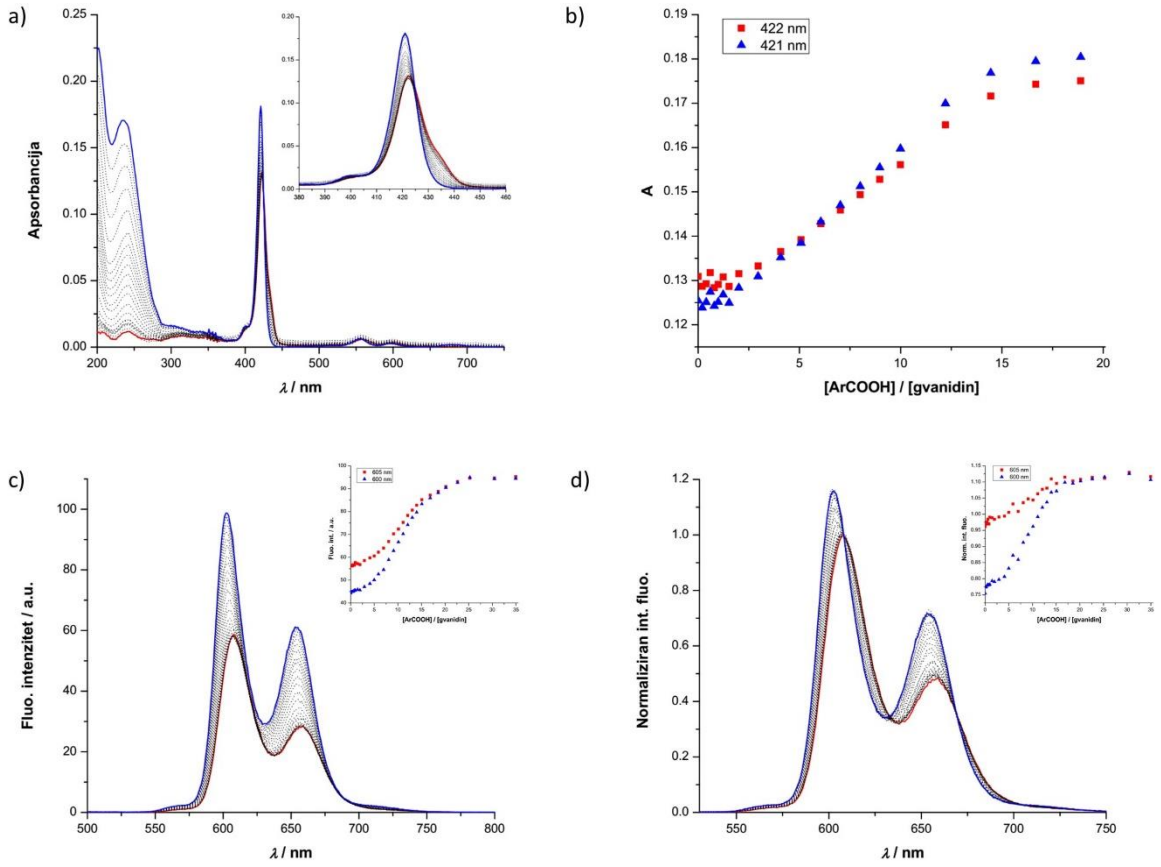
**Slika 54.** Shematski prikaz dijela J-agregata **21**, čije se nastajanje očekuje koordinacijom gvanidina s cinkom.

Dodatno, računski je određena molekulska struktura dimera **21**, čime je pokazano da je geometrijski nepovoljno samoudruživanje porfirina u intramolekulski dimer, gdje gvanidinska skupina koordinira s centralnim atomom cinka u porfirinskoj jezgri (shema 15). To je posljedica steričkih ometanja fenilnih supstituenata na porfirinima, kao i geometrijskom orijentacijom dušikova atoma gvanidina koji sudjeluje u koordinaciji. Molekulsko modeliranje stoga predstavlja dodatnu potvrdu da dolazi do intermolekulske agregacije J-tipa (Slika 55).



**Slika 55.** B3LYP optimirana struktura dimera **21**.

Ovaj put titracije su provedene pri nešto povišenoj temperaturi u odnosu na ostale eksperimente (25 °C) te pri sniženoj koncentraciji jer se u koncentracijskim eksperimentima pokazalo da **21** lakše stvara agregate, vjerojatno zbog koordinacije dušika iz gvanidinske skupine s cinkom središnjeg porfirinskog prstena. U apsorpcijskom spektru dolazi do hipsokromnog pomaka Soretove vrpce za otprilike 1 nm (sa 422 nm na 421 nm), uz porast intenziteta apsorpcije, uz vidljivu izosbestičku točku na 424 nm (slika 56a). Prilikom fotopobude **21** na 424 nm (izosbestička točka iz UV-Vis titracijskog eksperimenta), ponovno dolazi do neočekivanog porasta intenziteta fluorescencije **21**, čiji je maksimum na 605 nm, a uslijed dodatka kiseline dolazi i do hipsokromnog pomaka za 5 nm (sa 605 nm na 600 nm za vrpcu jačeg intenziteta, slika 56c). Na slici 56d, iz prikaza normaliziranih spektara fluorescencijske titracije, jasnije se vidi dobiveni pomak vrpci, zajedno s pripadajućim izosbestičkim točkama. U oba slučaja promjene su sporije u početku titracije (do dodatka otprilike 2,5 ekvivalenta), nakon čega slijede izraženije promjene, uz postizanje stacionarnog stanja prilikom dodatka otprilike 15 ekvivalenata 3,5-DNBA.




**Slika 56.** Gore: UV-Vis titracija **21** s 3,5-DNBA u acetonitrilu pri 25 °C: a) apsorpcijski spektri titracije **21** ($5{,}0\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (20 ekv, plava linija) i b) grafički prikaz ovisnosti promjene intenziteta apsorbancije **21** o količini dodane kiseline. Dolje: Fluorescencijska titracija **21** s 3,5-DNBA u acetonitrilu pri 25 °C: c) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 424 nm) titracije **21** ($5{,}0\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $1{,}75\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (35 ekv, plava linija) i d) normalizirani emisijski spektri. Na isječcima je prikazana grafička ovisnost promjene intenziteta emisije **21** o količini dodane kiseline.

Iako bi porast fluorescencije ponovno mogao upućivati na proces deagregacije **21**, usporedbom koncentracijskih i titracijskih eksperimenata, primijećeno je da se u oba slučaja polazi iz iste vrste (pretpostavljenog monomera **21**). Dok agregacija uslijed povećanja koncentracije dovodi do batokromnog pomaka vrpci, kod titracije kiselinom dolazi do pomaka u obratnom smjeru, odnosno hipsokromnog pomaka. Za razliku od provedene

titracije **20** s 3,5-DNBA, u ovom je slučaju fotopobuda provedena na valnoj duljini izosbestičke točke iz apsorpcijske titracije, stoga je kao moguć razlog porasta fluorescencije isključen porast apsorbancije nastale vrste, koja opet apsorbira u vrlo bliskom području kao polazna komponenta. Stoga se s priličnom sigurnošću može tvrditi da je ovaj rezultat naznaka da dolazi do nastajanja CT kompleksa u osnovnom stanju, kvantnog prinosa fluorescencije većeg u odnosu na **21**, možebitno zbog efekta agregacijom uzrokovane emisije.

Iz promjena u emisijskom spektru, korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA, određena je konstanta stabilnosti za 1:1 kompleks **21•3,5-DNBA**, koja iznosi $(5{,}38 \pm 0{,}1)\times10^4$ mol$^{-1}$ dm$^3$.

Radi adekvatne usporedbe kompleksacijskog ponašanja porfirina **21** s demetaliranim analogom **20**, provedena je i titracija **20** s 3,5-DNBA pri koncentraciji $5{,}0\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$ (prilog 40). Dobivena konstanta iznosi $(4{,}5 \pm 0{,}02)\times10^5$ mol$^{-1}$ dm$^3$ te je za red veličine veća od one za nastajanje kompleksa **21•3,5-DNBA**. Iako je računalna studija predvidjela veći HOMO-LUMO razmak te neznatno veću bazičnost metaliranog gvanidina **21**, eksperimentalno dobiveni podaci ukazuju na obrnuto ponašanje porfirinskih gvanidina u stvaranju kompleksa s 3,5-DNBA.

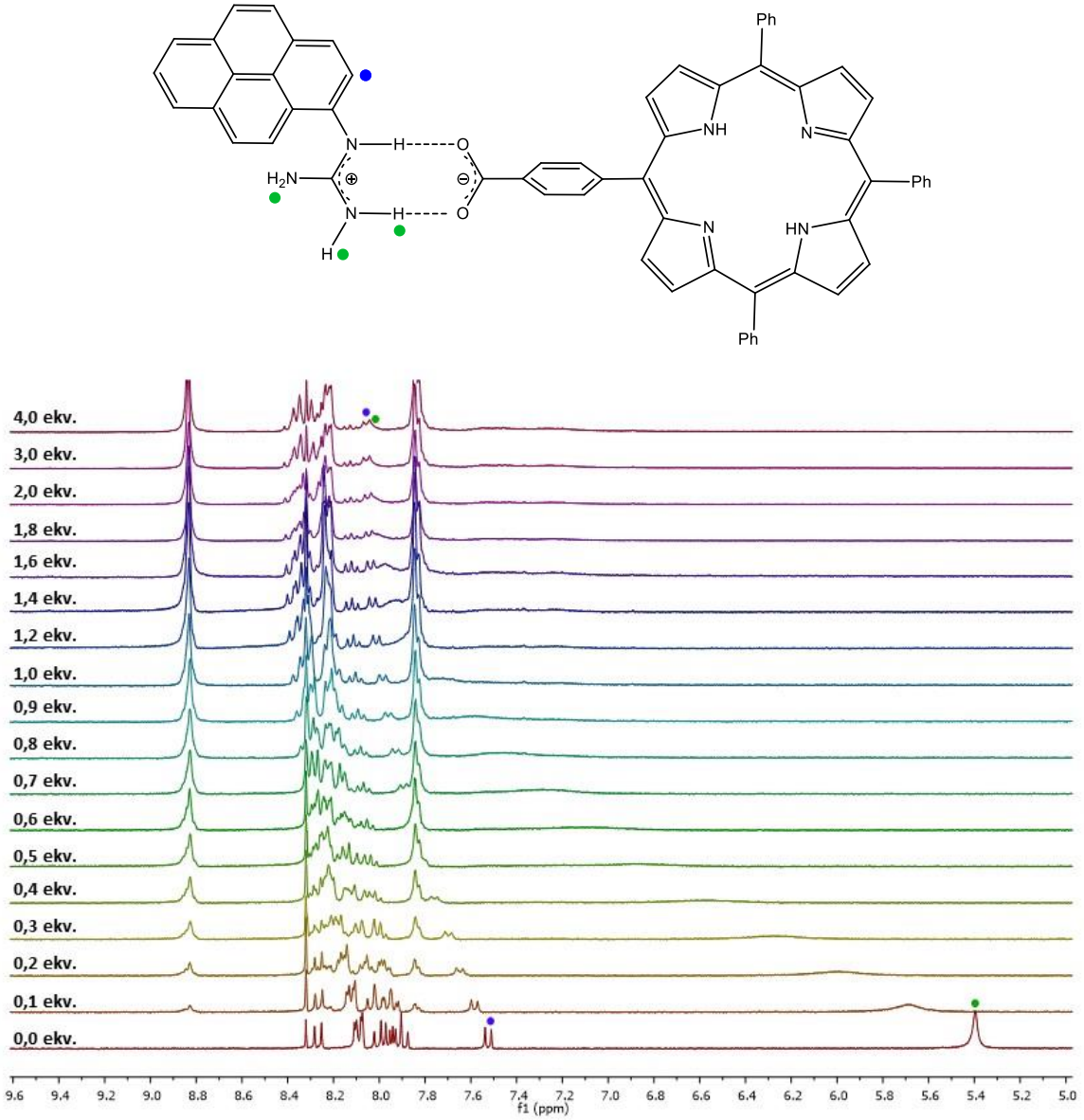
Za primijetiti je da su promjene u početku titracije dosta sporije kada se kao molekula domaćina koristi metalirani derivat **21**, a zbog njegove veće sposobnosti stvaranja agregata moguće je da čak i pri temperaturama i koncentracijama korištenim u spektroskopskim titracijama i dalje jedan dio **21** postoji u obliku dimera i/ili agregata, što prividno smanjuje konstantu stabilnosti kompleksa. Ukoliko se pogleda početni dio titracije, izračunata vezna izoterma nije u toliko dobrom slaganju s eksperimentalnim podacima (prilog 41) te je konstanta stabilnosti kompleksa dobivena uz nešto veću pogrešku u odnosu na ostale eksperimente, što bi moglo potvrditi navedenu hipotezu. Međutim, valja primijetiti i da su bazičnosti izračunate kao protonski afinitet u plinskoj fazi, tako da različitom ponašanju eksperimentalnih podataka može pridonijeti i utjecaj otapala.

### 4.5.3. D-A sustavi temeljeni na pirenskim i porfirinskim kromoforima

#### *4.5.3.1. Kompleks* N-*(piren-1-il)gvanidina (**16**) i 5-(4-karboksifenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**22**)*

Zanimljivi su i rezultati dobiveni studijom samoudruživanja **16** i porfirinske karboksilne kiseline **22**.

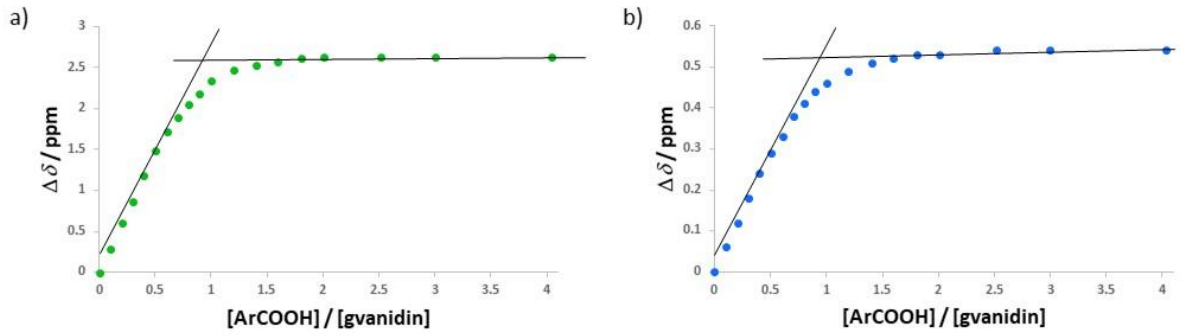
$^1$H NMR titracija **16** s **22** (slika 57) pokazuje da prilikom dodatka kiseline dolazi do pomaka signala protona **16** prema nižem magnetskom polju, pri čemu se signali gvanidinskih protona, koji izravno sudjeluju u vodikovoj vezi s kiselinom, najznačajnije pomiču, za 2,63 ppm (s 5,40 na 8,03 ppm), a susjednog aromatskog protona pirena za 0,54 ppm (sa 7,52 na 8,06 ppm). Usporedbom dobivenih rezultata s onima iz titracije **16** s 3,5-DNBA, vidljivo je da su konačni pomaci signala protona **16** veći u kompleksu **16•22**, ali sporija je uspostava ravnoteže, što ukazuje na nastajanje kompleksa uz manju konstantu stabilnosti. Zbog preklapanja u aromatskom području spektara (7,9-8,4 ppm) teško je razlučiti signale koji pripadaju protonima porfirina, iako je vidljiva pojava signala na 8,38 ppm, što bi moglo odgovarati dubletu protona funkcionaliziranog fenila u *ortho* položaju u odnosu na karboksilnu skupinu. Do točke zasićenja dolazi već pri dodatku jednog ekvivalenta molekule gosta, što potvrđuje pretpostavljeni nastanak 1:1 kompleksa **16•22**.




**Slika 57.** $^{1}$H NMR titracija **16** ($2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) s **22** od 0 do $8{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$ (4,0 ekvivalenta) u $d_6$-DMSO pri 25°C.

Budući da nije bilo moguće izračunati konstantu stabilnosti kompleksa putem programa s web stranice *supramolecular.org*, korišten je računalni program Origin 8.5. Iz grafičkog prikaza odnosa promjena pomaka signala protona iz pirenskog prstena gvanidina **16** (●) o koncentraciji dodane karboksilne kiseline (slika 58b), nelinearnom regresijskom analizom[94] je određena konstanta koja iznosi $(1{,}4 \pm 0{,}2)\times10^{4}$ mol$^{-1}$ dm$^{3}$ u deuteriranom DMSO pri 25°C. U izračunu je korišten upravo ovaj proton, budući da se NH protoni gvanidina (●), čiji signali

pokazuju veći pomak ($\Delta\delta$), proširuju uslijed spore izmjene, pa su kao takvi manje pogodni za određivanje konstante.[81]

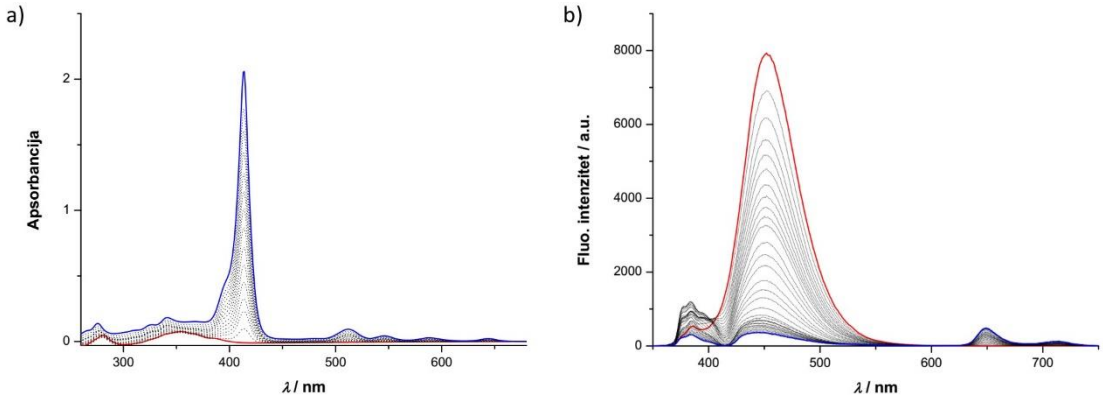



**Slika 58.** Ovisnost promjena kemijskih pomaka signala protona **16** o količini dodane kiseline, prikazana za: a) gvanidinske protone (●) i b) proton pirena u susjedstvu gvanidinske funkcijske skupine (●). Pravci koji spajaju naizgled linearne dijelove početka i kraja krivulje ekstrapolirani su do točke sjecišta, koja odgovara stehiometrijskom omjeru gvanidin:karboksilna kiselina.

UV-Vis titracija kvalitativan je pokazatelj nastanka kompleksa uslijed vidljive promjene u dijelu spektra između 300 i 400 nm, u kojem apsorbira uglavnom **16**. Međutim, budući da i **22** pokazuje blagu apsorpciju u navedenom području valnih duljina, zbog preklapanja apsorpcijskih spektara kvantitativno nije bilo moguće mjeriti ikakve promjene (slika 59a). Fotopobudom na valnoj duljini od 345 nm, na kojoj prvenstveno apsorbira pirenska komponenta, dobiven je emisijski spektar ekscimera **16**, čija se fluorescencija gasi uslijed dodatka **22** (slika 59b). Paralelno dolazi i do pojave novih vrpci u području 630-750 nm, u kojem emitiraju porfirini, s maksimumom emisije na 649 nm. Navedeno ponašanje ukazuje na mehanizam prijenosa energije fluorescentnom rezonancijom, tzv. FRET (engl. Förster resonance energy transfer, fluorescence resonance energy transfer),[95] koji se temelji na interakciji između dva fluorofora, prilikom čega se prenosi energija s donora na akceptor bez emisije fotona. Uvjet za FRET je da molekule donora i akceptora budu dovoljno blizu i da se apsorpcijski spektar akceptora preklapa s emisijskim spektrom donora. Pogledaju li se spektri pojedinih komponenata, vidljivo je da je glavni uvjet ispunjen, odnosno emisijski spektar

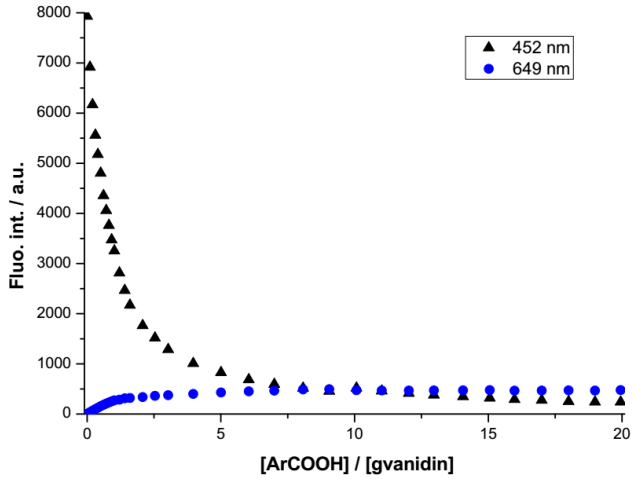
donorskog gvanidina **16** (400-550 nm) preklapa se s apsorpcijskim spektrom kiseline **22** (380-450 nm), tako da je moguć FRET mehanizam.

Ovi su rezultati u skladu s računalnom studijom, koja je predvidjela da u kompleksu **16•22** neće doći do prijenosa elektrona i nastajanja stanja razdvojenih naboja.




**Slika 59.** Titracijski spektri **16**: a) apsorpcijski spektri **16** ($5{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s **22** od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (2 ekv, plava linija) i b) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 345 nm) **16** ($5{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s **22** od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-4}$ mol dm$^{-3}$ (20 ekv, plava linija) u acetonitrilu pri 20 °C.

U promatranoj titraciji stacionarno stanje postiže se već pri dodatku otprilike 7 ekvivalenata kiseline **22** (slika 60). Promjene u emisijskom spektru omogućile su određivanje konstante stabilnosti za 1:1 kompleks **16•22**, korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA, te je dobivena vrijednost $K_a = (6{,}82 \pm 0{,}03)\times10^5$ mol$^{-1}$ dm$^3$.



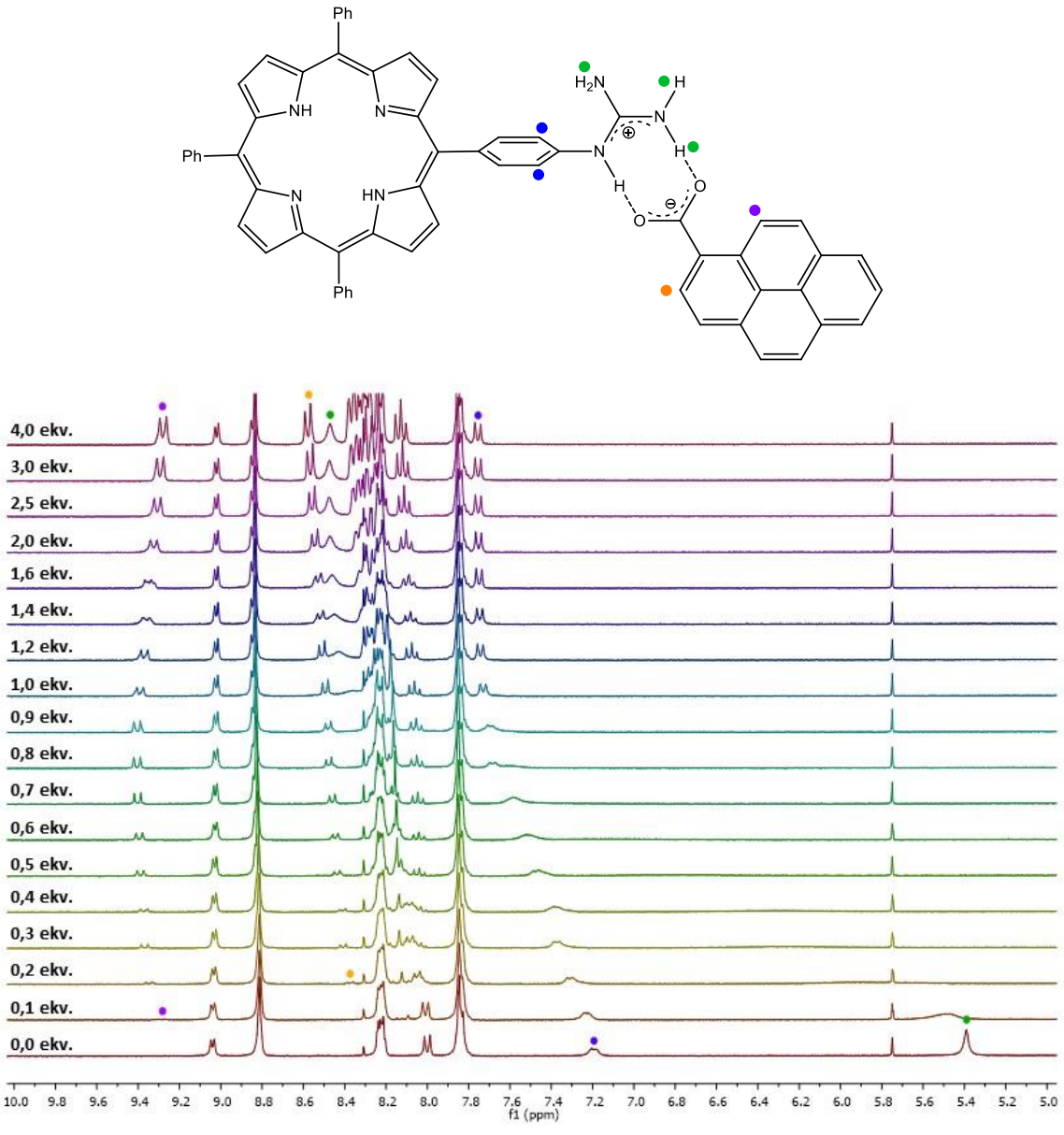

**Slika 60.** Grafičke ovisnosti promjene intenziteta emisije o količini dodane kiseline **22**, prikazane za maksimum emisije gvanidina **16** (▲) i maksimum nastale vrpce **22** (●).

U nastavku je ispitan utjecaj zamjene funkcijskih skupina na pirenu i porfirinu na kompleksiranje.

### *4.5.3.2. Kompleks 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**20**) i piren-1-karboksilne kiseline*

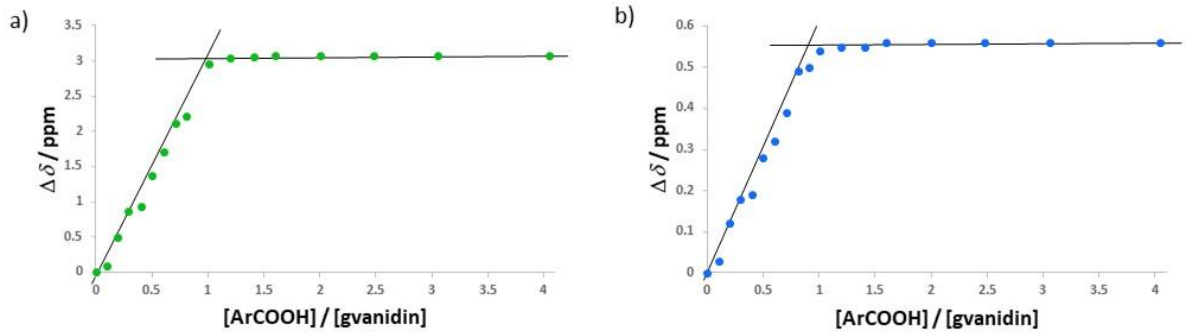
$^1$H NMR titracija **20** s 1-pyCOOH omogućila je promatranje promjena u signalima protona gvanidina (slika 61). Prilikom dodatka kiseline signali protona **20** pomiču se prema nižem magnetskom polju, pri čemu se signali gvanidinskih protona, koji izravno sudjeluju u vodikovoj vezi s kiselinom, pomiču za 3,08 ppm (s 5,39 na 8,47 ppm), a susjednih protona (protoni fenila u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu) za 0,56 ppm (sa 7,19 na 7,75 ppm). Ukupan pomak signala protona **20** veći je nego u slučaju titracije s 3,5-DNBA, što odgovara ponašanju viđenom također za pirenski gvanidin **16** (opisano u poglavlju 4.5.3.1.). Zbog preklapanja u aromatskom području spektara (8,0-8,4 ppm) teško je razlučiti signale porfirinske i pirenske komponente, tako da nije bilo moguće u potpunosti pratiti signal protona u *meta* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu, čiji je pomak vidljiv sve do dodatka 0,6 ekvivalenata 1-pyCOOH. Jasno je vidljiv pomak dubleta protona pirena H-2 (narančasto) i H-10 (ljubičasto), što je u skladu s očekivanim, budući da se radi o protonima

najbližima karboksilnoj skupini, koja sudjeluje u tvorbi vodikove veze s gvanidinom. Do točke zasićenja dolazi već pri dodatku 1,2 ekvivalenta 1-pyCOOH, što ukazuje na nastanak kompleksa visoke konstante stabilnosti. Očekivana stehiometrija kompleksa 1:1 potvrđena je na temelju linearnog odziva promjena kemijskih pomaka signala protona gvanidina **20** o koncentraciji 1-pyCOOH te sjecišta grafova na slici 62.




**Slika 61.** $^{1}$H NMR titracija **20** ($2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) s 1-pyCOOH od 0 do $8{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$ (4,0 ekvivalenta) u $d_6$-DMSO pri 25°C.

Iz grafičkog prikaza ovisnosti promjena pomaka signala protona **20** o koncentraciji dodane karboksilne kiseline (slika 62), pokušano je određivanje konstante stabilnosti kompleksa uključenjem oba prikazana protona **20**, korištenjem programa za globalni fit putem aplikacije s web stranice *supramolecular.org*. Međutim, dobivena je vrijednost od $8{,}3\times10^4$ ± 88,2 % $mol^{-1}$ $dm^3$. Budući da je ovisnost promjene pomaka signala protona gvanidina **20** o koncentraciji kiseline gotovo linearna, pretpostavlja se da je $K_a > 10^5$ $mol^{-1}$ $dm^3$, što objašnjava dobivenu pogrešku u izračunu.

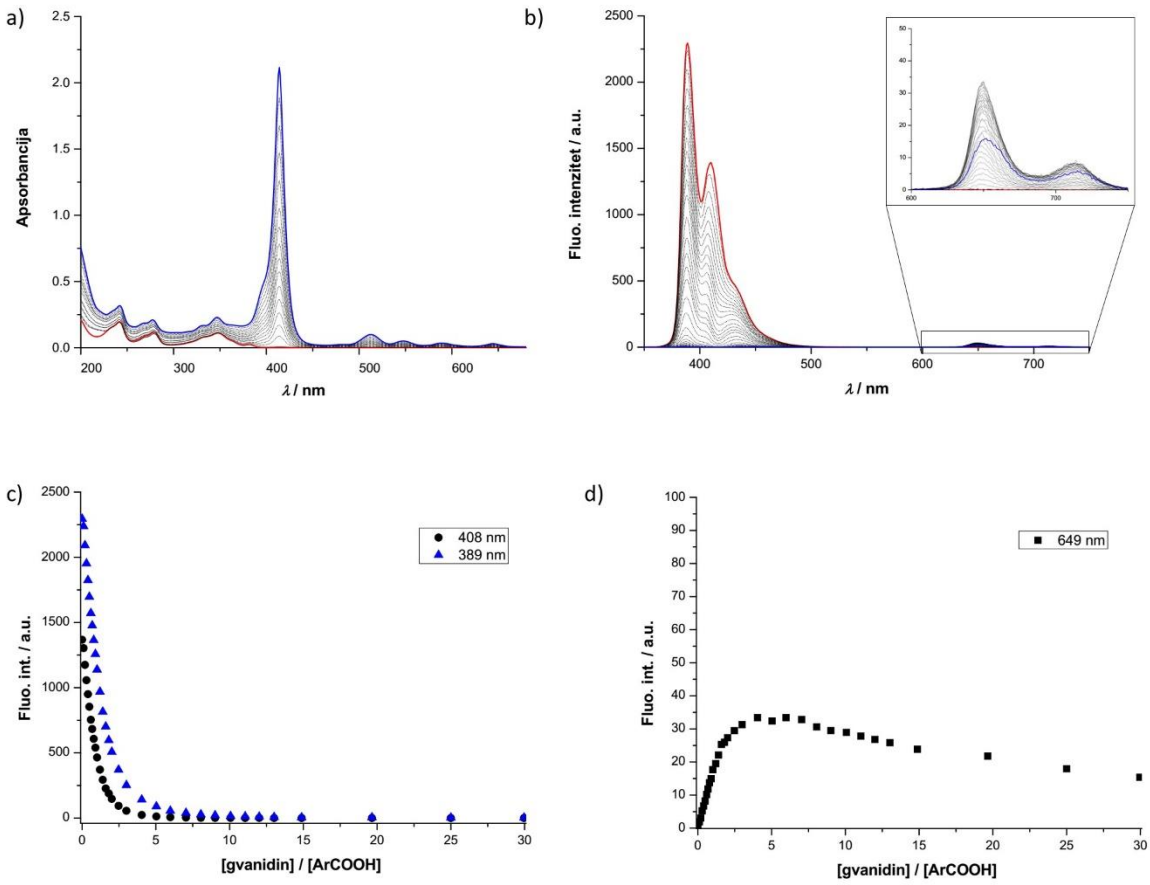



**Slika 62.** Ovisnost promjena kemijskih pomaka signala protona **20** o količini dodane kiseline, prikazana za: a) gvanidinske protone (●) i b) proton funkcionaliziranog fenila **20** u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu (●). Pravci koji spajaju naizgled linearne dijelove početka i kraja krivulje ekstrapolirani su do točke sjecišta, koja odgovara stehiometrijskom omjeru gvanidin:karboksilna kiselina.

U ovom slučaju titracije su provedene na način da su u otopinu 1-pyCOOH dodavani alikvoti **20** jer se pokazalo da je praćenje promjena u apsorpcijskom spektru pirenskog kromofora olakšano u odnosu na praćenje promjena na vrpcama porfirinskog kromofora. Dodatno, računalna studija pokazala je da je u kompleksu **20•1-pyCOOH** HOMO orbitala smještena na 1-pyCOOH, a LUMO na **20**, tako da je za očekivati da će se 1-pyCOOH ponašati kao donor elektrona u nastalom kompleksu.

U titracijskom apsorpcijskom spektru nema vidljive promjene, dok fotopobudom na 278 nm, pri kojoj pirenska kiselina apsorbira, a **20** u bitno manjoj mjeri, dolazi do gašenja fluorescencije pobuđenog stanja monomera kiseline, uz pojavu novih vrpci u području 600-750 nm, u kojem apsorbiraju porfirini, uz maksimum emisije na 649 nm (slika 63a,c), što odgovara već primijećenom maksimumu emisije **20**. Prilikom dodatka otprilike 5

ekvivalenata **20**, dolazi do uspostave stacionarnog stanja. Navedeno ponašanje ponovno ukazuje na mehanizam prijenosa energije fluorescentnom rezonancijom (FRET). Budući da je uvjet za FRET preklapanje apsorpcijskog spektra akceptora s emisijskim spektrom donora, i u ovom sustavu pirenska se komponenta (1-pyCOOH) ponaša kao donor elektrona, dok je porfirinski gvanidin **20** akceptorska komponenta, što je u skladu s rezultatima računalne studije.




**Slika 63.** Titracijski spektri 1-pyCOOH: a) apsorpcijski spektri 1-pyCOOH ($5{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s **20** od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (2 ekv, plava linija) i b) emisijski spektri ($\lambda_{eks}$ =278 nm) 1-pyCOOH ($5{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s **20** od 0 (crvena linija) do $1{,}5\times10^{-4}$ mol dm$^{-3}$ (30 ekv, plava linija) u acetonitrilu pri 20 °C. Grafičke ovisnosti promjene intenziteta emisije o količini dodanog gvanidina **20**, prikazane za c) dva maksimuma 1-pyCOOH i d) maksimum nastale vrpce **20**.

Iz promjena u emisijskom spektru (slika 63c) određena je konstanta stabilnosti za 1:1 kompleks **20•1-pyCOOH**, korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA i iznosi $K_a = (6{,}07 \pm 0{,}03)\times10^5\ mol^{-1}\ dm^3$.

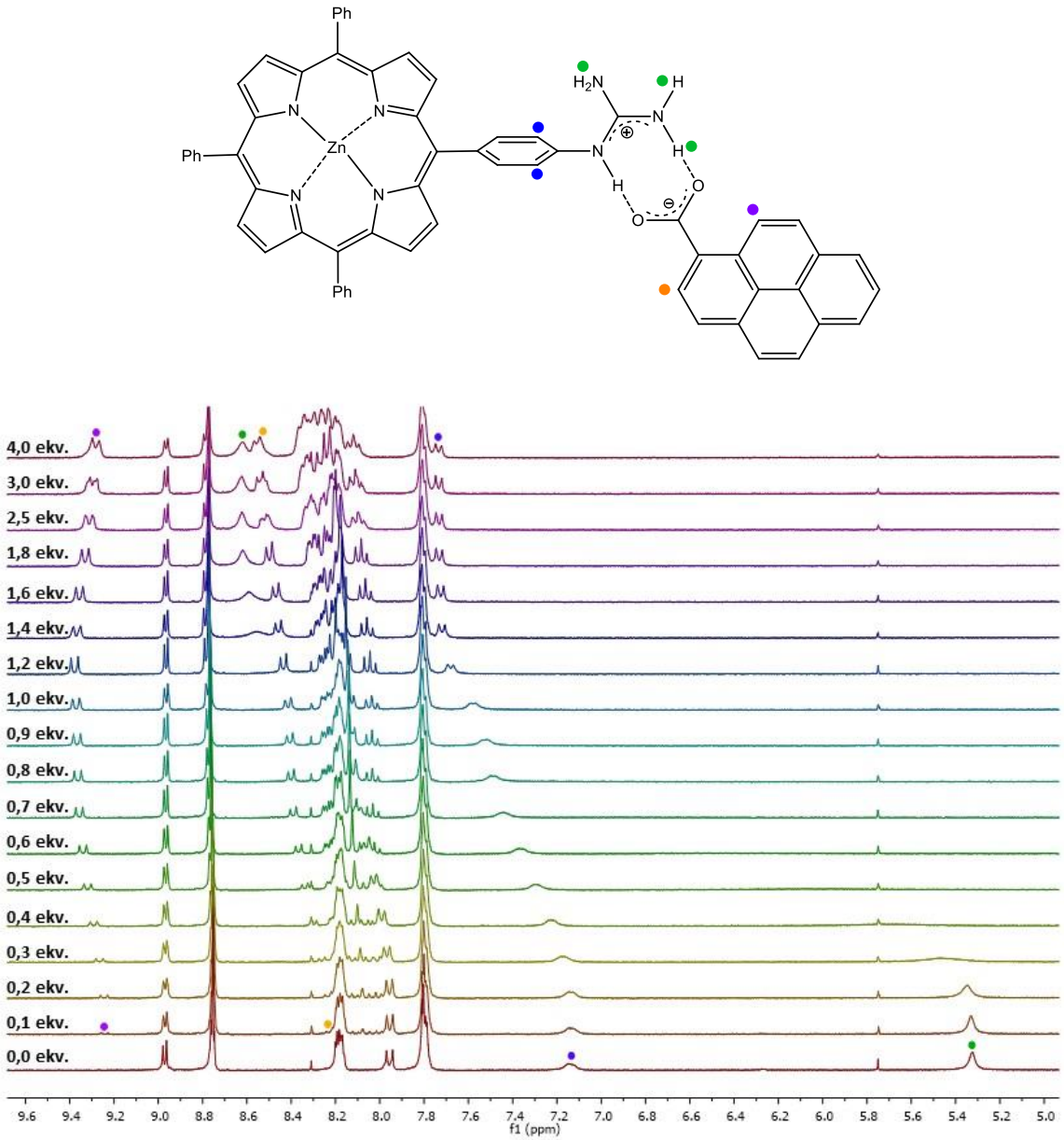
Konstanta stabilnosti kompleksa **20•1-pyCOOH** usporediva je s onom za kompleks obrnutog sučelja, **16•22** ($K_a = (6{,}82 \pm 0{,}03)\times10^5\ mol^{-1}\ dm^3$). Izračunate konstante istog su reda veličine, pri čemu je konstanta stabilnosti kompleksa u kojem je gvanidinska skupina na pirenskoj komponenti, a karboksilna skupina na porfirinskoj komponenti (**16•22**) neznatno veća. Dobiveni rezultat je u skladu i s računalnom studijom, koja je predvidjela veću bazičnost **16** u odnosu na **20**. Usporedba na temelju rezultata dobivenih $^1$H NMR titracijom se ne može provesti, zbog velike pogreške dobivene prilikom izračuna konstante stabilnosti za kompleks **20•1-pyCOOH**.

#### *4.5.3.3. Kompleks Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**21**) i piren-1-karboksilne kiseline*

Studij utjecaja metalacije porfirina s cinkom na stvaranje kompleksa porfirinskih gvanidina s 1-pyCOOH ukazuje na slično ponašanje gvanidina **21** onome viđenom za nemetalirani analog **20** što se $^1$H NMR titracije tiče, ali uz sporije uspostavljanje ravnoteže.

U spektrima provedene $^1$H NMR titracije **21** s 1-pyCOOH (slika 64), uočava se pomak signala protona **21** uslijed dodatka kiseline prema nižem magnetskom polju. Ponovno je najveći pomak zabilježen za signale gvanidinskih protona, koji izravno sudjeluju u vodikovoj vezi s kiselinom i pomiču se za 3,3 ppm (s 5,32 na 8,62 ppm), dok se signal susjednih protona (protoni fenila u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu) pomiče za 0,59 ppm (sa 7,14 na 7,73 ppm). Preklapanje u aromatskom području spektara (7,9-8,3 ppm) također je otežalo razlučivanje signala porfirinske i pirenske komponente, tako da nije bilo moguće u potpunosti pratiti signal protona u *meta* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu, čiji je pomak vidljiv sve do dodatka 0,7 ekvivalenata kiseline. Jasno je vidljiv pomak dubleta protona pirena H-2 (narančasto) i H-10 (ljubičasto), što je u skladu s očekivanim, budući da se radi o protonima najbližima karboksilnoj skupini, koja sudjeluje u tvorbi vodikove veze s gvanidinom. Do točke zasićenja dolazi pri dodatku 1,4 ekvivalenta molekule gosta, što ukazuje na nastanak kompleksa visoke konstante stabilnosti. Očekivana stehiometrija

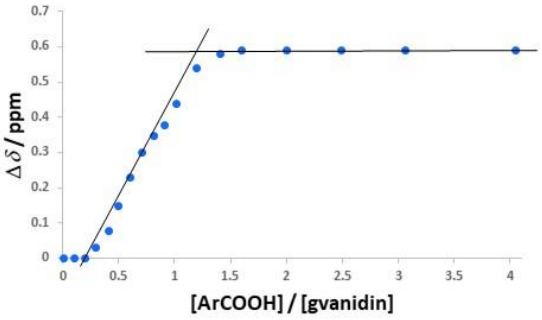
kompleksa 1:1 potvrđena je na temelju linearnog odziva promjena kemijskih pomaka signala protona gvanidina **21** o koncentraciji 1-pyCOOH te sjecišta grafova na slici 65.




**Slika 64.** $^1$H NMR titracija **21** ($2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$) s 1-pyCOOH od 0 do $8{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$ (4,0 ekvivalenta) u $d_6$-DMSO pri 25°C.

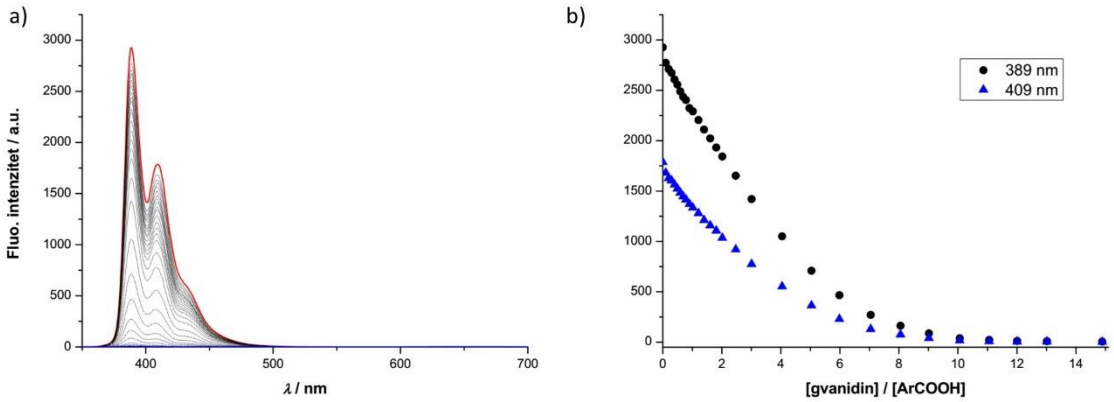
Iz grafičkog prikaza odnosa promjena pomaka signala protona fenila u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu **21** (●) o koncentraciji dodane karboksilne kiseline (slika

65), nelinearnom regresijskom analizom korištenjem programa Origin 8.5., određena je konstanta koja iznosi $(1,1 \pm 0,3)\times10^4$ $mol^{-1}$ $dm^3$ u deuteriranom DMSO pri 25°C.




**Slika 65.** Ovisnost promjene kemijskog pomaka signala protona fenila u *ortho* položaju u odnosu na gvanidinsku skupinu **21** o količini dodane kiseline. Pravci koji spajaju naizgled linearne dijelove početka i kraja krivulje ekstrapolirani su do točke sjecišta, koja odgovara stehiometrijskom omjeru gvanidin:karboksilna kiselina. Pomak signala gvanidinskih protona nije prikazan jer ga nije bilo moguće odrediti u području od 0,6–1,4 ekv, u kojem se javlja ili kao izrazito proširen signal ili je preklopljen s aromatskim signalima komponenata.

Budući da je ponašanje **21** u titracijama s 1-pyCOOH slično onome gvanidina **20**, prikazan je samo rezultat fluorescencijske titracije (slika 66a), koja je i u ovom slučaju provedena dodavanjem alikvota **21** u otopinu 1-pyCOOH stalne koncentracije. Fotopobudom na valnoj duljini maksimuma apsorpcije kiseline, pri kojoj **21** pokazuje zanemarivu apsorpciju, dobiven je emisijski spektar pobuđenog stanja monomera kiseline, koje se gasi dodatkom **21**, pri čemu se stacionarno stanje uspostavlja pri dodanih 10 ekvivalenata gvanidina. Dakle, **21** pokazuje slabiju interakciju s kiselinom te u ovom slučaju nije uočena pojava vrpci porfirina, što isključuje mehanizam FRET. Prema tome, gašenje fuorescencije vjerojatno proizlazi iz prijenosa elektrona s elektron-donorske pirenske kiseline na akceptor elektrona, gvanidin **21**. I računalna studija predvidjela je da će se u D-A sustavu **21•1-pyCOOH** pirenska komponenta ponašati kao donor elektrona, budući da je HOMO orbitala smještena na pirenskom kromoforu.

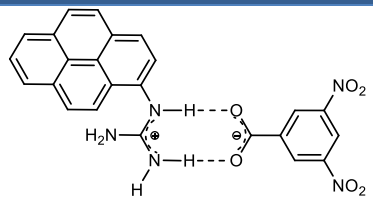
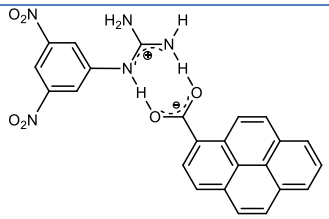
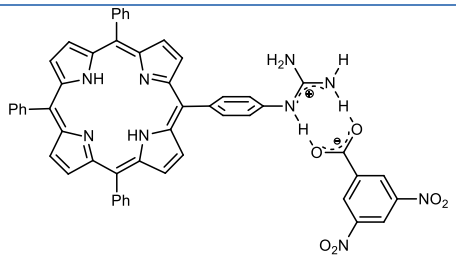
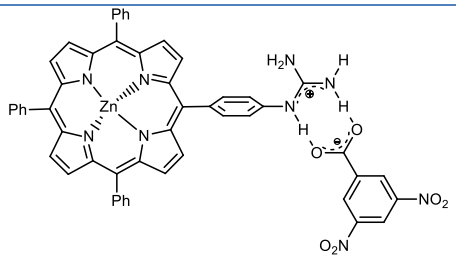
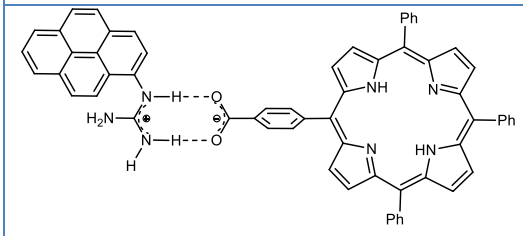


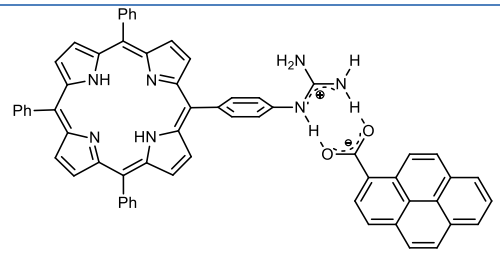
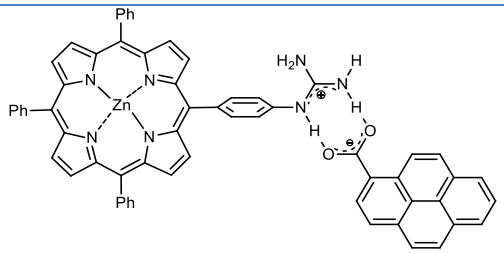

**Slika 66.** a) Emisijski titracijski spektri ($\lambda_{eks}$ = 341 nm) 1-pyCOOH ($5{,}0\times10^{-6}$ mol dm$^{-3}$) s **21** od 0 (crvena linija) do $7{,}5\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (15 ekv, plava linija) u acetonitrilu pri 20 °C. b) Ovisnost promjene intenziteta emisije o količini dodanog **21**.

Iz promjena u emisijskom spektru (slika 66b) određena je konstanta stabilnosti za 1:1 kompleks **21•1-pyCOOH**, korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA i iznosi $K_a$ = (5,48 ± 0,03)×10$^4$ mol$^{-1}$ dm$^3$, što je za red veličine manje u odnosu na nastajanje kompleksa nemetaliranog derivata, **20•1-pyCOOH**. Ovaj trend opadanja konstante stabilnosti kompleksa kada se u konstrukciji D-A sustava koristi metalirani derivat porfirina **21** već je viđen kod kompleksacije s 3,5-DNBA (poglavlje 4.5.2.) i potvrda je da uvođenje cinka u središnji porfirinski prsten smanjuje sposobnost stvaranja kompleksa porfirinskih gvanidina pri korištenim uvjetima titracija (otapalo, koncentracija, temperatura).

Rezultati studije samoudruživanja aromatskih gvanidina i karboksilnih kiselina emisijskom i $^1$H NMR spektroskopijom sumirani su u tablici 9.

**Tablica 9.** Rezultati studije samoudruživanja aromatskih gvanidina i karboksilnih kiselina emisijskom i $^1$H NMR spektroskopijom.

| Kompleks | $c_{domaćin}$ /M | $K_a$ / mol$^{-1}$ dm$^3$ (UV-Vis)[a] | $K_a$ / mol$^{-1}$ dm$^3$ (NMR)[b] |
|---|---|---|---|
|  **16•3,5-DNBA** | $1{,}0\times10^{-6}$ | $(1{,}79 \pm 0{,}05)\times10^{7}$ | $> 10^5$ |
|  **13•1-pyCOOH** | $5{,}0\times10^{-6}$ | $(2{,}13 \pm 0{,}01)\times10^{3}$ | $96{,}6 \pm 0{,}7805\%$ [c] |
|  **20•3,5-DNBA** | $1{,}0\times10^{-6}$<br>$5{,}0\times10^{-7}$ | $(4{,}54 \pm 0{,}02)\times10^{6}$<br>$(4{,}50 \pm 0{,}02)\times10^{5}$ | $> 10^5$ |
|  **21•3,5-DNBA** | $5{,}0\times10^{-7}$ | $(5{,}38 \pm 0{,}1)\times10^{4}$ | $> 10^5$ |
|  **16•22** | $5{,}0\times10^{-6}$ | $(6{,}82 \pm 0{,}03)\times10^{5}$ | $(1{,}4 \pm 0{,}2)\times10^{4}$ [d]<br>R = 0,9984 |

| | | | |
|---|---|---|---|
|  **20•1-pyCOOH** | $5{,}0\times10^{-6}$ | $(6{,}07 \pm 0{,}03)\times10^{5}$ | $> 10^{5}$ |
|  **21•1-pyCOOH** | $5{,}0\times10^{-6}$ | $(5{,}48 \pm 0{,}03)\times10^{4}$ | $(1{,}1 \pm 0{,}3)\times10^{4}$ [d] R = 0,9885 |

[a] Konstanta određena iz fluorescencijskih titracijskih eksperimenata provedenih u acetonitrilu, korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.
[b] Titracije provedene pri koncentraciji $2{,}0\times10^{-3}$ mol dm$^{-3}$ u $d_6$-DMSO, pri 25 °C.
[c] Konstanta određena korištenjem programa za globalni fit putem aplikacije s web stranice *supramolecular.org*.
[d] Konstanta određena korištenjem programa Origin 8.5.

Valja primijetiti da je način prikazivanja kompleksa takav da je sučelje prikazano u ioniziranom obliku, gdje je na gvanidinu pozitivan naboj, a na karboksilnoj skupini negativan naboj. Naime, u uvodnom je dijelu istaknuto da je kinetika PCET reakcija određena položajem protona unutar D-A sučelja, koje može postojati u dvije forme – neioniziranoj formi (gvanidin-karboksilna kiselina), te u obliku solnog mosta kao ionizirane forme (gvanidinij-karboksilat). Pokazalo se da se povećanjem bazičnosti, odnosno p$K_a$ donora potiče nastajanje solnog mosta, prilikom čega utjecaj ima i otapalo (polarnija otapala favoriziraju ionizirano sučelje).[23,24] Usporede li se literaturno poznate vrijednosti p$K_a$ gvanidinske skupine (13,6)[96] i 3,5-DNBA (2,67)[97] u vodi, očekuje se nastanak solnog mosta na temelju velike razlike p$K_a$ vrijednosti. Međutim, prisutnost elektron-odvlačećih skupina smanjuje p$K_a$ vrijednost gvanidina, a dodatno se p$K_a$ vrijednosti mijenjaju i promjenom otapala. Tako p$K_a$ 3,5-DNBA u acetonitrilu iznosi 17,36[97], a p$K_a$ aromatskih gvanidina koje su dosad eksperimentalno određene[51] iznose 20,0 za *N*-fenilgvanidin, odnosno 19,4 za manje bazičan *N*-(naftalen-1-il)gvanidin. Budući da i u acetonitrilu gvanidini pokazuju veću bazičnost,

očekuje se premještanje protona karboksilne skupine na gvanidinsku i tvorbe ioniziranog sučelja, odnosno solnog mosta gvanidinij-karboksilat.

## 4.6. Fotofizikalne studije D-A sustava

Provedene računalne i eksperimentalne studije dale su određen uvid u procese koji se odvijaju prilikom interakcije odabranih D i A komponenata. Međutim, u nekim slučajevima rezultati dobiveni apsorpcijskom i emisijskom spektroskopijom ne mogu se sa sigurnošću objasniti. Stoga je potrebno provesti daljnja istraživanja fotofizikalnih svojstava sustava, poput tranzijentnih apsorpcijskih mjerenja i mjerenja vremenski razlučive fluorescencije[98], u svrhu dobivanja detaljnijeg uvida u procese koji se odvijaju u pobuđenom stanju, identifikacije radikal-ionskih parova koji nastaju prilikom fotopobude te određivanja vremena života pobuđenih stanja i očekivanih stanja nastalih razdvojenih naboja.

U tu svrhu, sintetizirane spojeve planiramo poslati dr. sc. Barbari Ventura, Istituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività – CNR, Bologna.

# § 5. ZAKLJUČAK

U okviru disertacije sintetizirani su aromatski i poliaromatski gvanidini i karboksilne kiseline kao potencijalni donori i akceptori elektrona u samoudruženim D-A sustavima za prijenos elektrona i energije. Sinteze su započete od manjih, modelnih aromatskih spojeva te razvijane prema poliaromatskim spojevima slabije reaktivnosti, a u konačnici je prijeđeno i na derivate porfirina kao kompleksnije molekule, čije sinteze rezultiraju bitno manjim iskorištenjima, naročito kad je u pitanju sinteza porfirinskog makrocikla.

Uz klasične otopinske metode sinteze, priprema spojeva provedena je mehanokemijskim mljevenjem, koje se u većini slučajeva pokazalo kao metoda koja značajno skraćuje vrijeme provođenja reakcija. Pritom su postignuta usporediva ili bolja iskorištenja, što bitno povećava učinkovitost reakcija i time predstavlja dodatnu potvrdu ekološke prihvatljivosti mehanokemijske sinteze. Mljevenje se pokazalo kao izuzetno dobra metoda funkcionalizacije poliaromatskih amina, koji u otopini slabo reagiraju. Razlog prednosti mehanokemijske sinteze nad otopinskom može se pripisati problemu netopljivosti poliaromatskih ugljikovodika i njihovih derivata u organskim otapalima, koji nema utjecaj na ishod mehanokemijskih reakcija. Tijek reakcija pritom je praćen e*x situ* FTIR-ATR spektroskopijom, koja je poslužila i za ispitivanje mehanizama pojedinih reakcija. Tako je u mlinu unutar par sati tekućinom potpomognutog mljevenja (LAG), korištenjem katalitičke količine otapala ($\eta$ = 0,25 μL mg$^{-1}$), niz poliaromatskih amina preveden u bis-Boc-zaštićene gvanidine upotrebom $N^1$,$N^2$-bis-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidina kao gvanilacijskog reagensa, u prilično velikim iskorištenjima (62-99 %). Otopinska sinteza istih vrlo često je zahtijevala dane miješanja pri sobnoj temperaturi, prilikom čega je većina gvanidina dobivena u manjim iskorištenjima. Boc zaštitna skupina je uspješno uklonjena nakon samo 30 minuta suhog mljevenja s blagom *p*-TsOH.

Nadalje, ispitana je sposobnost samoudruživanja sintetiziranih komponenata u D-A sustave, povezivanjem preko solnog mosta gvanidinij-karboksilat, temeljenog na dvije vrste supramolekulskih interakcija – vodikovim vezama i elektrostatskim interakcijama. Najprije je provedeno računalno modeliranje korištenjem DFT metode, kako bi se potpomognuo dizajn D-A sustava. Pritom su određene geometrijske i elektronske strukture sintetiziranih gvanidina

i njihovih supramolekulskih kompleksa, te su određeni protonski afiniteti (u plinskoj fazi) sintetiziranih gvanidina.

Za daljnji eksperimentalni studij odabrani su gvanidinskom, odnosno karboksilnom skupinom funkcionalizirani 3,5-dinitrofenilni derivati (*N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidin **13** i 3,5-dinitrobenzojeva kiselina), pirenski derivati (*N*-(piren-1-il)gvanidin **16** i piren-1-karboksilna kiselina) i *mezo*-tetrafenilporfirinski derivati (nemetalirani 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirin **20** i 5-(4-karboksifenil)-10,15,20-trifenilporfirin **22** te metalirani Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirin **21**). Ispitivanja samoudruživanja ove dvije klase spojeva provedena su pomoću $^1$H NMR, apsorpcijskih i emisijskih titracija.

Kao nepobitni dokaz nastajanja kompleksa u $^1$H NMR spektrima dolazi do značajnog pomaka signala NH protona gvanidina, koji izravno sudjeluju u stvaranju vodikovih veza s karboksilnim kiselinama, prema nižem magnetskom polju, za 2,23-2,63 ppm kod pirenskog gvanidina **16** te 2,59-3,3 ppm kod porfirinskih gvanidina **20** i **21**. Pomak je nešto manji kod **13**, ali nije konačan budući da tijekom titracije nije postignuto ravnotežno stanje. Pritom je pomak signala NH protona nešto veći u sustavima nastalih samoudruživanjem komponenata u D-A sustave temeljene na kombinaciji pirenskih i porfirinskih kromofora. $^1$H NMR titracijama u $d_6$-DMSO potvrđen je nastanak očekivanih 1:1 kompleksa, a za sustave **13•1-pyCOOH**, **16•22** i **21•1-pyCOOH** izračunate su i konstante stabilnosti, koje su reda veličine $10^4$, dok su za preostale komplekse (**16•3,5-DNBA**, **20•3,5-DNBA**, **21•3,5-DNBA** i **20•1-pyCOOH**) prevelike, tj. $K_a > 10^5$ mol$^{-1}$ dm$^3$, što onemogućava njihov izračun, ako se uzme u obzir da je $K_a = 10^5$ mol$^{-1}$ dm$^3$ praktični limit NMR titracija.

Budući da su konstante stabilnosti kompleksa pri koncentracijama korištenim u NMR eksperimentima (0,002 mol dm$^{-3}$) prevelike, kao metoda za određivanje konstanti stabilnosti korištena je emisijska spektroskopija, koja omogućava praćenje promjena pri mikromolarnim koncentracijama komponenata. Paralelno s fluorescencijskim titracijama, provedene su i UV-Vis apsorpcijske titracije u acetonitrilu, kako bi se dobio i kvalitativan uvid u promjene do kojih dolazi prilikom interakcije gvanidina i karboksilnih kiselina. Kao dokaz nastajanja kompleksa u apsorpcijskim spektrima javlja se hipsokromni (plavi) pomak maksimuma apsorpcije molekula domaćina (osim prilikom upotrebe 1-pyCOOH, koja ne pokazuje promjene), uz blagi porast intenziteta apsorbancije (hiperkromni pomak), pri čemu su promjene manje izražene u slučaju derivata porfirina. Konstante stabilnosti dobivene iz titracijskih krivulja prate isti trend kao one procijenjene NMR titracijama.

Tako su upravo kompleksi aromatskih gvanidina s 3,5-DNBA dobiveni uz najveće konstante stabilnosti, pri čemu one slijede niz **16•3,5-DNBA** > **20•3,5-DNBA** > **21•3,5-DNBA**. Ponašanje **16** u skladu je s računalnom studijom, koja predviđa najveću bazičnost pirenskog gvanidina, dok porfirinski derivati pokazuju obrnuto ponašanje, odnosno za metalirani derivat **21** predviđena je nešto veća bazičnost. Dobivena razlika je minimalna, gotovo zanemariva, a izračunata je za ponašanje gvanidina u plinskoj fazi, koje je zasigurno drugačije u otopini. Isti trend porfirinskih gvanidina primijećen je i prilikom samoudruživanja s 1-pyCOOH, pri čemu su konstante stabilnosti kompleksa manje u odnosu na konstante stabilnosti kompleksa istovjetnih gvanidina s 3,5-DNBA.

Konstrukcijom sustava obrnutog sučelja, u kojem je elektron-donorska komponenta funkcionalizirana karboksilnom skupinom, a gvanidin se koristi kao akceptor, **13•1-pyCOOH**, ispitan je utjecaj orijentacije solnog mosta na jačinu povezivanja, što će se kasnije odraziti i na razliku u prijenosu elektrona, odnosno energije. Izračunata je konstanta za čak 4 reda veličine manja u odnosu na konstantu stabilnosti kompleksa **16•3,5-DNBA**, u kojem je gvanidinska skupina na donoru elektrona (**16**). Zamjenom sučelja kompleksa **20•1-pyCOOH** u odnosu na **16•22**, također je dobivena veća konstanta stabilnosti kompleksa u slučaju kad se gvanidinska skupina nalazi na donorskoj molekuli, međutim konstante su ovaj puta istog reda veličine. Ovakva razlika može se pripisati snažnom elektron-odvlačećem utjecaju dvaju nitro-supstituenata, koja čine 3,5-DNBA, kao i gvanidinski analog **13**, izuzetno dobrim akceptorima elektrona.

Gašenje fluorescencije donorskih komponenata prilikom titracije s otopinama akceptora nedvojbeno ukazuju na prijenos elektrona u kompleksima **16•3,5-DNBA**, **13•1-pyCOOH** i **21•1-pyCOOH**. Gašenje fluorescencije molekula donora u kompleksima **16•22** i **20•1-pyCOOH** praćeno je i pojavom emisijskih vrpci porfirinskih akceptora, što ukazuje na FRET mehanizam prijenosa energije. Kod kompleksa **20•3,5-DNBA** i **21•3,5-DNBA** zabilježen je neobičan efekt porasta fluorescencije, što upućuje na nepostojanje fotoinduciranog prijenosa elektrona. Navedeni je rezultat iznenadio, budući da je računalna studija pokazala da se HOMO orbitala nalazi na porfirinskim gvanidinima **20** i **21**, a LUMO na 3,5-DNBA kao dobrom akceptoru elektrona.

Saznanja dobivena proučavanjem samoudruživanja gvanidina i karboksilnih kiselina bit će od velike koristi u fotofizičkom ispitivanju učinkovitosti pripravljenih sustava kao sustava za fotoinducirani prijenos energije i elektrona.

# § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

A – akceptor elektrona

ArCOOH – aromatska karboksilna kiselina

Bn – benzil

Boc - *tert*-butiloksikarbonil, $(CH_3)_3COCO$-

CBz – karboksibenzil, $PhCH_2OCO$-

CR - rekombinacija naboja (engl. charge recombination)

CS – razdvajanje naboja (engl. charge separation)

CSS – stanje razdvojenih naboja (engl. charge separated state)

D – donor elektrona

DBU – 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undek-7-en

DFT - teorija funkcionala gustoće (engl. density functional theory)

DMAP - 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridin

DMSO – dimetil-sulfoksid

DMF – *N*,*N*-dimetilformamid

DNBA – dinitrobenzojeva kiselina

$E_g$ – raspon energija u kojima ne postoji elektron, aproksimiran kao razlika između energija HOMO i LUMO nivoa (engl. energy gap)

ES – elektronski pobuđeno stanje (engl. excited state)

ET – prijenos elektrona (engl. electron transfer)

FRET - mehanizam prijenosa energije fluorescentnom rezonancijom (engl. Förster resonance energy transfer, fluorescence resonance energy transfer)

FTIR-ATR – infracrvena spektroskopija uz Fourierovu transformaciju temeljena na prigušenoj totalnoj refleksiji (engl. Fourier-transform infrared spectroscopy – attenuated total reflectance)

HOMO – najviša popunjena molekulska orbitala (engl. highest energy occupied molecular orbital)

HRMS – spektrometrija masa visoke rezolucije (engl. high resolution mass spectrometry)

ILAG – mljevenje potpomognuto ionima i tekućinom (engl. ion and liquid assisted grinding)

IR – infracrveni

$K_a$ – konstanta asocijacije

$k_{ET}$ – konstanta brzine prijenosa elektrona

LAG – tekućinom potpomognuto mljevenje (engl. liquid assisted grinding)

LUMO – najniža nepopunjena molekulska orbitala (engl. lowest energy unoccupied molecular orbital)

MALDI – matricom potpomognuta ionizacija laserskom desorpcijom (engl. matrix-assisted laser desorption/ionization)

MeCN – acetonitril

MeOH – metanol

NG – suho mljevenje (engl. neat grinding)

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

PAH - policiklički aromatski ugljikovodik (engl. polycyclic aromatic hydrocarbon)

PCET - protonom spregnut prijenos elektrona (engl. proton coupled electron transfer)

PET - fotoinducirani prijenos elektrona (engl. photoinduced electron transfer)

p$K_a$ – negativni logaritam konstante disocijacije kiseline; mjera kiselosti/bazičnosti spojeva

POLAG - mljevenje potpomognuto polimerima i tekućinom (engl. polymer and liquid assisted grinding)

PXRD – difrakcija rendgenskog zračenja na prahu (engl. powder X-ray diffraction)

pyCOOH – piren-1-karboksilna kiselina

Tf – trifluormetansulfonat (triflat), $CF_3SO_3^-$

TLC – tankoslojna kromatografija (engl. thin layer chromatography)

TMS – tetrametilsilan

TPP – tetrafenilporfirin

Ts – *p*-toulensulfonil (tosil), $CH_3PhSO_2^-$

UV – ultraljubičasto

ZPVE – vibracijska energija nulte točke (engl. zero-point vibrational energy)

# § 7. LITERATURNI IZVORI


1. a) Izvještaj „Climate Change 2014: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change“, R. K. Pachauri i L. A. Meyer, IPCC, Geneva, Switzerland, 2014.; b) Izvještaj „Key World Energy Statistics“; International Energy Agency, Paris, France, 2017.
2. R. F. Service, *Science*, **309** (2005) 548-551.
3. R. E. Blankenship, D. M. Tiede, J. Barber, G. W. Brudvig, G. Fleming, M. Ghirardi, M. R. Gunner, W. Junge, D. M. Kramer, A. Melis, T. A. Moore, C. C. Moser, D. G. Nocera, A. J. Nozik, D. R. Ort, W. W. Parson, R. C. Prince i R. T. Sayre, *Science*, **332** (2011) 805-809.
4. R. E. Blankenship, *Molecular Mechanisms of Photosynthesis, Ed.* Blackwell Science: Malden, MA, 2002, str. 1-9.
5. https://bio.libretexts.org/TextMaps/Map%3A_Introductory_Biology_(CK-12)/2%3A_Cell_Biology/2._23%3A_Photosynthesis_Summary (preuzeto 29. travnja 2018. god.)
6. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=legissum:180101_27 (preuzeto 13. travnja 2018. god.)
7. https://www.epa.gov/greenchemistry (preuzeto 13. travnja 2018. god.)
8. D. Margetić i V. Štrukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 2016.
9. M. Garciá-Iglesias, K. Peuntinger, A. Kahnt, J. Krausmann, P. Vázquez, D. González-Rodriguez, D. M. Guldi i T. Torres, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 19311-19318.
10. K. A. Mazzio i C. K. Luscombe, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 78-90.
11. M. A. Fox, *Photochemistry and Photobiology*, **52** (1990) 617-627.
12. L.Sanchez, M. Sierra, N. Martín, A. J. Myles, T. J. Dale, J. Rebek, W. Seitz i D. M. Guldi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 4637-4641.
13. F. D'Souza i O. Ito, *Coordination Chemistry Reviews*, **249** (2005) 1410-1422.

14. G. Bottari, O. Trukhina, M. Ince i T. Torres, *Coordination Chemistry Reviews*, **256** (2012) 2453-2477.
15. L. Otsuki, Y. Kanazawa, A. Kaito, D.-M. S. Islam, Y. Araki i O. Ito, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 3776-3784.
16. F. D'Souza, G. M. Venukadasula, K. Yamanaka, N. K. Subbaiyan, M. E. Zandler i O. Ito, *Org. Biomol. Chem.* **7** (2009) 1076-1080.
17. P. J. F. De Rege, S. A. Williams i M. J. Therien, *Science*, **269** (1995) 1409-1413.
18. P. Kirby, J. A. Roberts i D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 8051-8052.
19. C. Turró, C. K. Chang, G. E. Leroi, R. I. Cukier i D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 4013-4015.
20. J. P. Kirby, N. A. van Dantzig, C. K. Chang i D. G. Nocera, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 3477-3480.
21. P. Kirby, J. A. Roberts i D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 9230-9236.
22. T. P. Silverstein, *J. Chem. Educ.* **89** (2012) 1159-1167.
23. J. Rosenthal, J. M. Hodgkiss, E. R. Young i D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 10474-10483.
24. E. R. Young, J. Rosenthal i D. G. Nocera, *Chem. Commun.* **0** (2008) 2322–2324.
25. M. Segura, L. Sánchez, J. Mendoza, N. Martín i D. M. Guldi, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 15093-15100.
26. R. M. K. Calderon, J. Valero, B. Grimm, J. Mendoza i D. M. Guldi, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 11436-11443.
27. T. Anastas i J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998, str. 30.
28. a) J. G. Hernández, *Beilstein J. Org. Chem.* **13** (2017) 1463–1469.; b) V. Štrukil i I. Sajko, *Chem. Commun.* **53** (2017) 9101-9104.
29. G. – W. Wang, *Chem.Soc.Rev.* **42** (2013) 7668-7700.
30. T. Friščić, A. V. Trask, W. Jones i W. D. S. Motherwell, *Angew. Chem., Int. Ed.* **45** (2006) 7546-7550.
31. T. Friščić, D. G. Reid, I. Halasz, R. S. Stein, R. E. Dinnebier i M. J. Duer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49** (2010) 712-715.

32. D. Hasa, G. S. Rauber, D. Voinovich i W. Jones, *Angew. Chem., Int. Ed.* **54** (2015) 7371-7375.
33. T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimäki i R. E. Dinnebier, *Nature Chemistry*, **5** (2013) 66-73.
34. D. Gracin, V. Štrukil, T. Friščić, I. Halasz i K. Užarević, *Angew. Chem., Int. Ed.* **53** (2014) 6193-6197.
35. K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Friščić i I. Halasz, *Chem. Sci.* **9** (2018) 2525-2532.
36. D. D. Perrin i W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals,* Butterworth Heinemann, Oxford, 1996, str. 63-360.
37. V. Štrukil, D. Gracin, O. Magdysyuk, R. E. Dinnebier i T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 8440-8443.
38. Y. C. Kung i S. H. Hsiao, *J. Mater. Chem.* **20** (2010) 5481-5492.
39. M. Đud, Oxana V. Magdysyuk, D. Margetić i V. Štrukil, *Green. Chem.* **18** (2016) 2666-2674.
40. I. B. Douglass i F. B. Dains, *J. Am. Chem. Soc.* **56** (1934) 1408-1409.
41. B. Drake, M. Patek i M. Lebl, *Synthesis,* **6** (1994) 579-582.
42. A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour i L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **32** (1967) 476-476.
43. R. Luguya, L. Jaquinod, F. R. Fronczek, M. G. H. Vicente i K. M. Smith, *Tetrahedron*, **60** (2004) 2757-2763.
44. K. Feichtinger, C. Zapf, H. L. Sings i M. Goodman, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 3804-3805.
45. K. Ralphs, C. Zhang i S. L. James, *Green Chem.* **19** (2017) 102-105.
46. R. F. Shago, Syntheses, electrochemistry and spectroscopic studies of metallocene-containing porphyrin complexes with biomedical applications, Doktorski rad, University of the Free State, 2010.
47. D. Margetić, *Physico-Chemical Properties of* Organosuperbases, u T. Ishikawa (ur.), *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, Wiley, Chichester, 2009, str. 9-48.
48. F. Sączewski i Ł. Balewski, *Expert Opin. Ther. Pat.* **8** (2013) 965-995.
49. A. R. Katritzky i B. V. Rogovoy, *Arkivoc,* **4** (2005) 49-87.

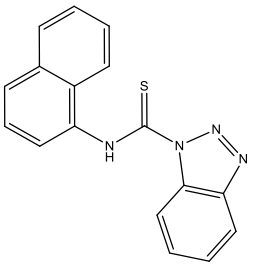
50. C. A. Moreno, A. Antiñolo, F. C. Hermosilla i A. Otero, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 3406-3425.
51. I. Antol, Z. Glasovac, D. Margetić, R. Crespo-Otero i M. Barbatti, *J. Phys. Chem.* **36** (2016) 7088-7100.
52. V. Štrukil, *Beilstein J. Org. Chem.* **13** (2017) 1828-1849.
53. A. R. Katritzky, R. L. Parris, S. M. Allin i P. J. Steel, *Synth. Commun.* **25** (1995) 1173-1186.
54. A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, C. Chassaing i V. Vvedensky, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 8080-8082.
55. M. J. Cliffe, C. Mottillo, R. S. Stein, D.-K. Bučar i T. Friščić, *Chem. Sci.* **3** (2012) 2495-2500.
56. I. B. Douglass i F. B. Dains, *J. Am. Chem. Soc*. **56** (1934) 1408-1409.
57. M. S. Bernatowicz, Y. Wu i G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 2497-2502.
58. Y. F. Yong, J. A. Kowalski, J. C. Thoen i M. A. Lipton, *Tetrahedron Lett*. **40** (1999) 53-56.
59. M. S. Bernatowicz, Y. Wu i G. R. Matsueda, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 3389-3392.
60. C. Müler, J. Schroeder i J. Troe, *J. Phys. Chem. B*, **110** (2006) 19820-19832.
61. http://commonorganicchemistry.com/Rxn_Pages/Boc_Protection/Boc_Protection_Index.htm (preuzeto 14. ožujka 2018. god.)
62. G. P. Kumar, D. Rambabu, M. V. B. Rao i M. Pal, *Journal of Chemistry*, 2013.
63. V. H. Rawal i M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 6141-6142.
64. T. Apleqvist i D. Wensbo, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 1471-1472.
65. J. G. Siro, J. Martín, J. L. García-Navío, M. J. Remuiñan, i J. J. Vaquero, *Synlett*, **2** (1998), 147-148.
66. D. S. Bose i V. Lakshminarayana, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 5631-5634.
67. V. V. S. Babu, B. S. Patil i G.-R. Vasanthakumar, *Synth. Commun.* **35** (2005) 1795-1802.
68. M. Đud i D. Margetić, *Int. J. Org. Chem.* **7** (2017) 140-144.
69. C. B. Hansen, G. J. Hoogers i W. Drenth, *Journal of Molecular Catalysis*, **79** (1993) 153-163.

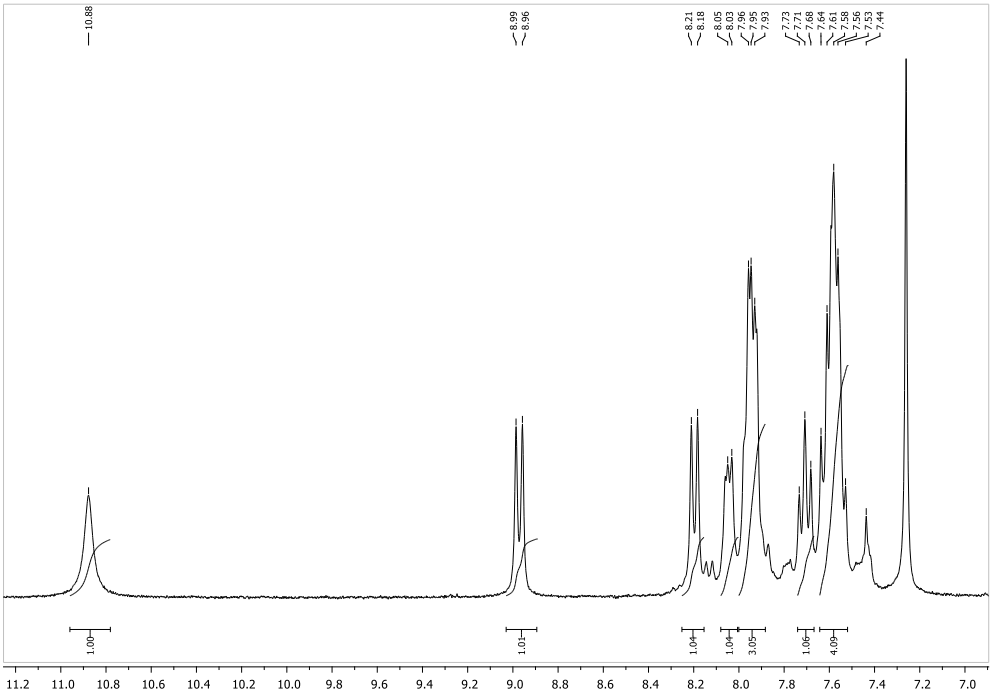
70. L. Sabater, M.-L. Nicolau-Travers, A. D. Rache, E. Prado, J. Dejeu, O. Bombarde, J. Lacroix, P. Calsou, E. Defrancq, J.-L. Mergny, D. Gomez i G. Pratviel, *J. Biol. Inorg. Chem.* **20** (2015) 729-738.
71. M. Sibrian-Vazquez, I. V. Nesterova, T. J. Jensen i M. G. H. Vicente, *Bioconjugate Chem.*, **19** (2008) 705-713.
72. B. Ventura, L. Flamigni, G. Marconi, F. Lodato i D. L. Officer, *New J. Chem.* **32** (2008) 166-178.
73. A. D. Alder, F. R. Longo, F. Kampas i J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.* ***32*** (1970) 2443-2445.
74. A. Ghosh, D. A. Jose, A. Das i B. Ganguly, *J. Mol. Model*. **16** (2010) 1441-1448.
75. J. T. Rives i W. L. Jorgensen, *J. Chem. Theory Comput.* **4** (2008) 297-306.
76. 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 i J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision D.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
77. R. S. Grev, C. L. Janssen i H. F. Schaefer, *J. Chem. Phys.* **95** (1991) 5128-5132.
78. A. M. Sapse i C. S. Russell, *Int. J. Quantum Chem.***26** (1984) 91-99.
79. a) P. Bhyrappa i K. S. Suslick, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2** (1998) 391-396; b) S. Preiß, C. Förster, S. Otto, M. Bauer, P. Müller, D. Hinderberger, H. H. Haeri, L. Carella i K. Heinze, *Nature Chemistry*, **9** (2017) 1249-1255.
80. B. Kovačević i Z. B. Maksić, *Org. Lett.* **3** (2001) 1523-1526.

81. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305-1323.
82. D. Brynn Hibbert, P. Thordarson, *Chem. Commun.* **52** (2016) 12792-12805.
83. G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, M. F. Parisi, I. Pisagatti, S. Pappalardo, D. Garozzo, A. Messina, Y. Cohen i S. Slovak, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 7280-7289.
84. G. S. Rule i K. T. Hitchens, *Fundamentals of protein nmr spectroscopy*, Springer, Dordrecht, 2006, str. 427-430.
85. a) I. R. Kleckner i M. P. Foster, *Biochim. Biophys. Acta*. **8** (2011) 942-968; b) T. K. Ronson, W. Meng i J. R. Nitschke, *J. Am. Chem. Soc.* **139** (2017) 9698-9707.
86. Y. Marcus, *Israel Journal of Chemistry*, **5** (1967) 143-149.
87. http://elte.prompt.hu/sites/default/files/tananyagok/IntroductionToPractical Biochemistry/ch04s07.html (preuzeto 17. travnja 2018. god.)
88. L. Gai, H. Chen, B. Zou, H. Lu, G. Lai, Z. Li i Z. Shen, *Chem. Commun.* **48** (2012) 10721-10723.
89. D'Urso, M. E. Fragalà i R. Purrello, *Chem. Commun.* **48** (2012) 8165-8176.
90. R. Giovannetti, The Use of Spectrophotometry UV-Vis for the study of Porphyrins, u J. Uddin (ur.), *Macro To Nano Spectroscopy*, InTech, Rijeka, 2012, str. 87-108.
91. Y. Hong, J. W. Y. Lam i B. Z. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 5361-5388.
92. L. Wang, H. Li, G. Fang, J. Zhou i D. Cao, *Sensors and Actuators B*, **196** (2014) 653-662.
93. M. Morisue, T. Morita i Y. Kuroda, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010) 3457-3463.
94. C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Weinheim, 2012, str. 39-53.
95. J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, New York, 1999, str. 367-388.
96. E. D. Raczyńska, M. K. Cyrański, M. Gutowski, J. Rak, J.-F. Gal, P.-C. Maria, M. Darowska i K. Duczmal, *J. Phys. Org. Chem.* **16** (2003) 91-106.
97. J. Jover, R. Bosque i J. Sales, *QSAR Comb. Sci.* **27** (2008) 563-581.
98. C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Weinheim, 2012, str. 319-328.

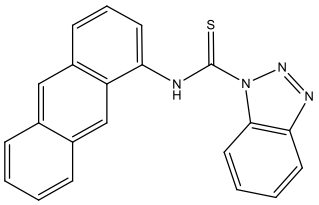
# § 8. DODATAK

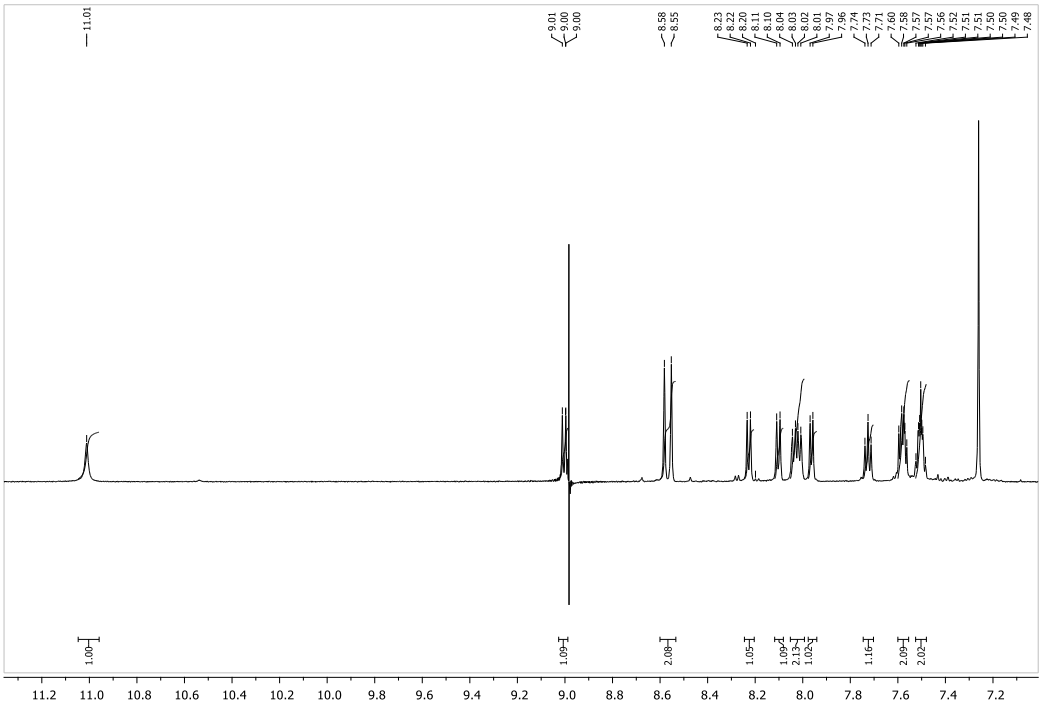
**Prilog 1.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar djelomično raspadnutog 1-[(naftalen-1-il)tiokarbamoil]benzotriazola (**2a**).



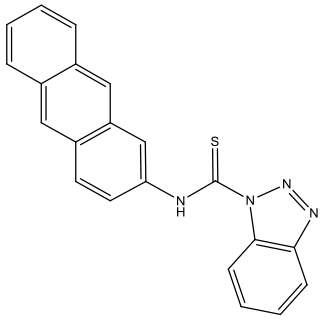



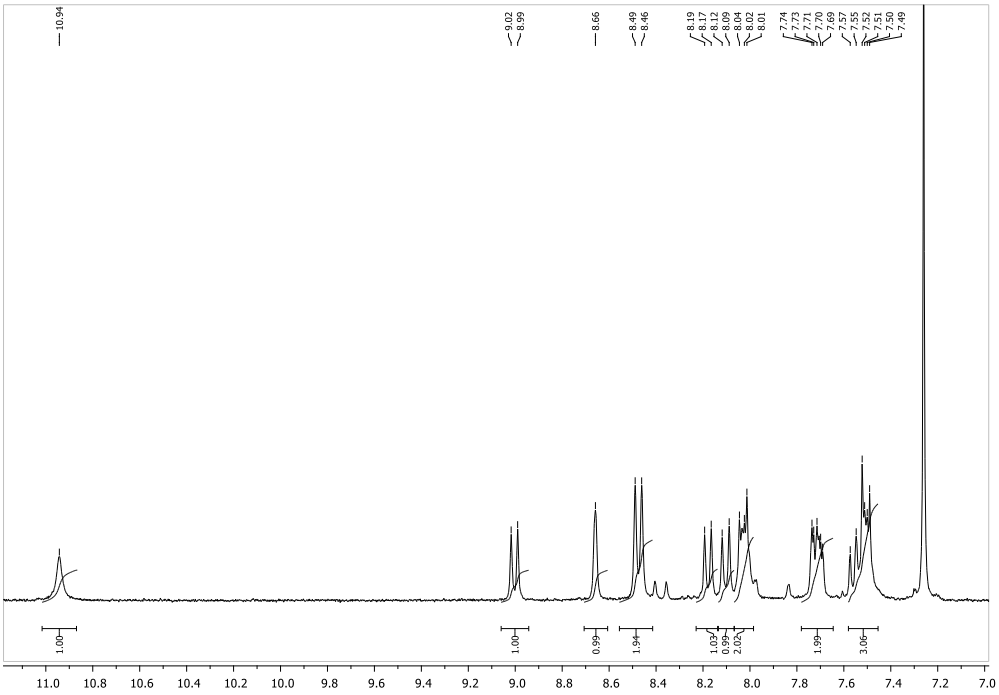
**Prilog 2.** $^{1}$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) spektar 1-[(antracen-1-il)tiokarbamoil]benzotriazola (**2b**).



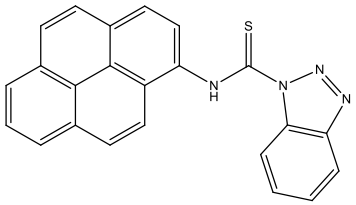



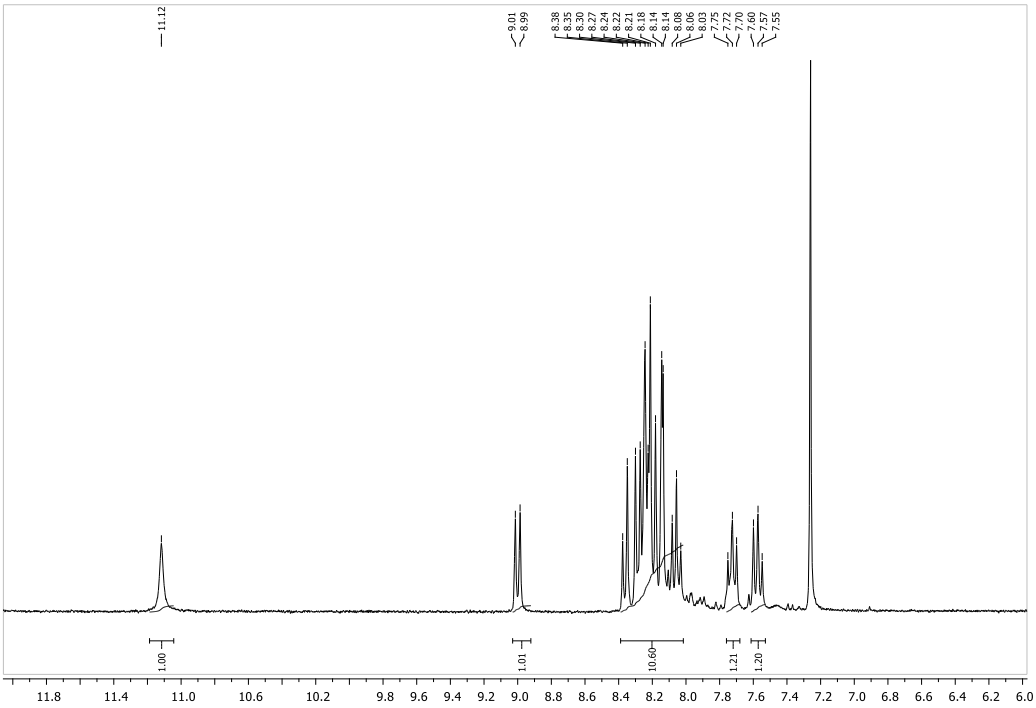
**Prilog 3.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar 1-[(antracen-2-il)tiokarbamoil]benzotriazola (**2c**).



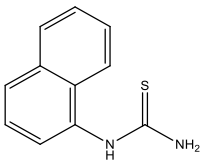



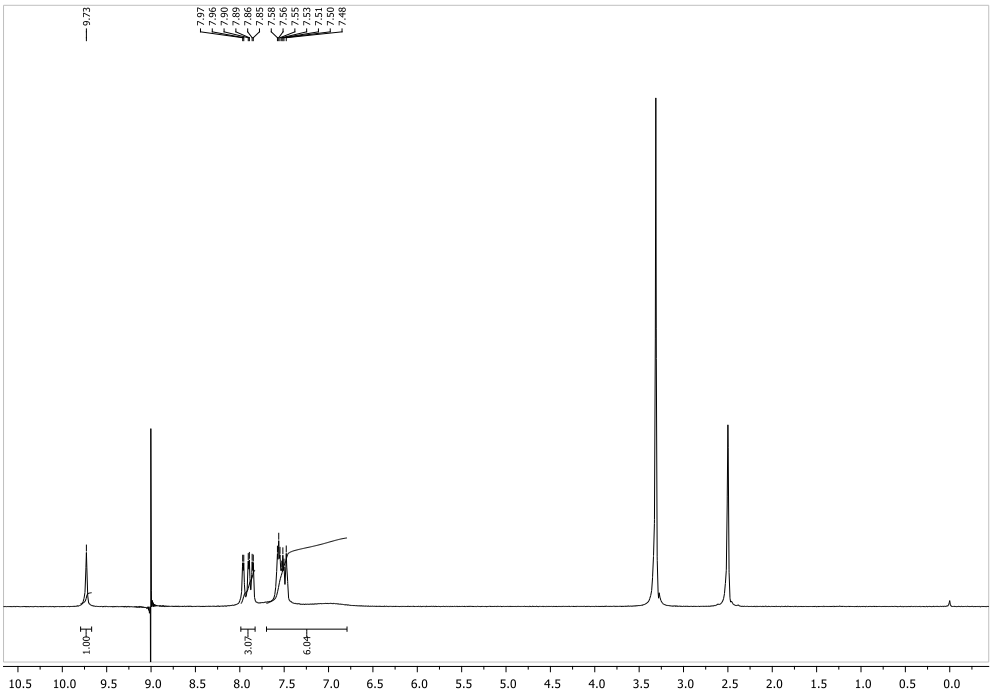
**Prilog 4.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar djelomično raspadnutog 1-[(piren-1-il)tiokarbamoil]benzotriazola (**2d**).

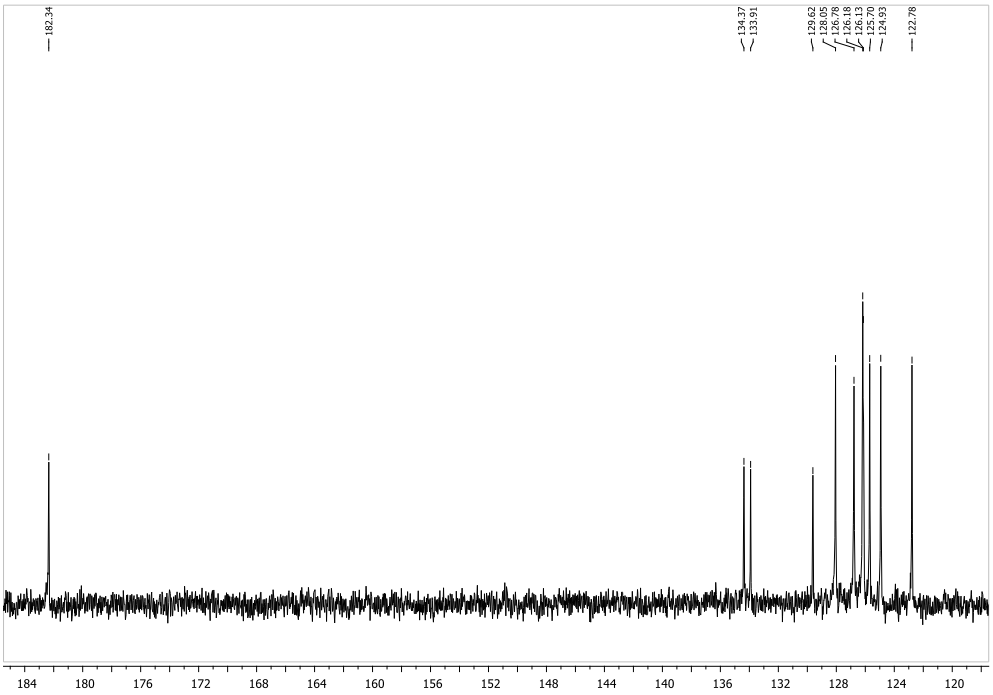


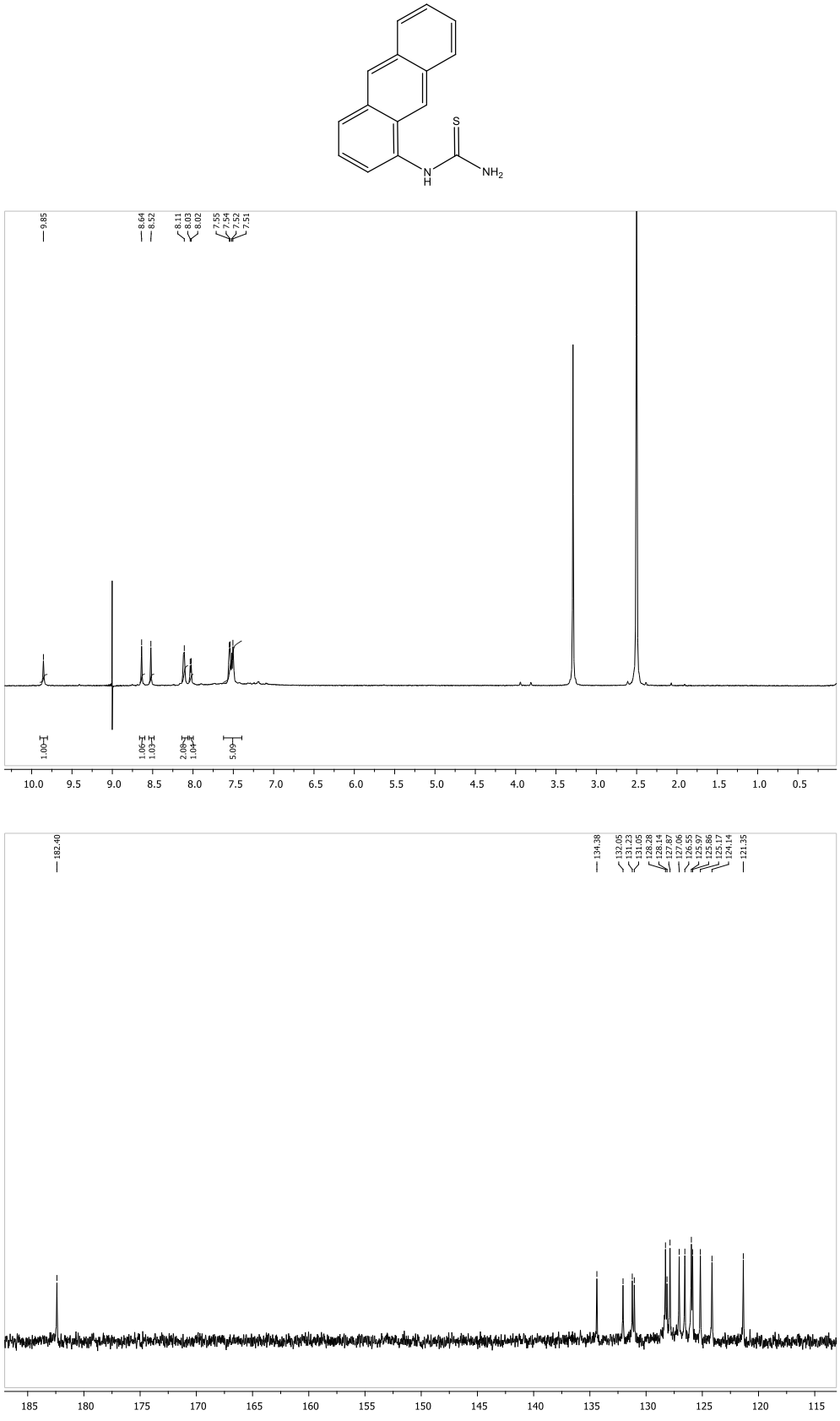
**Prilog 5.** $^{1}$H NMR (600 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) spektri *N*-(naftalen-1-il)tiouree (**3a**).



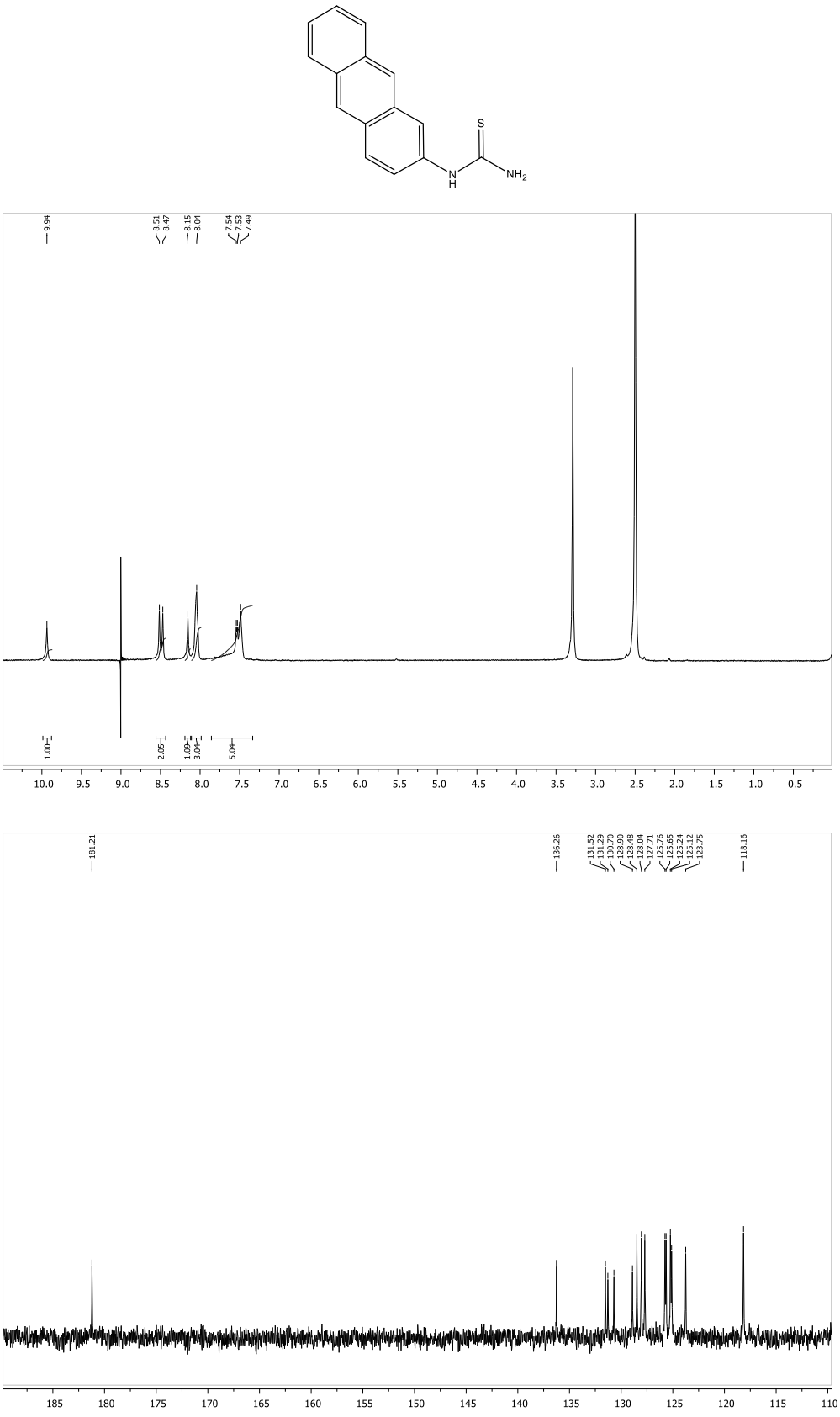



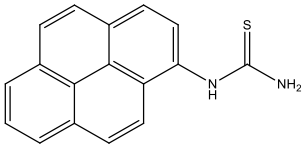
**Prilog 6.** $^{1}$H NMR (600 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) spektri *N*-(antracen-1-il)tiouree (**3b**).

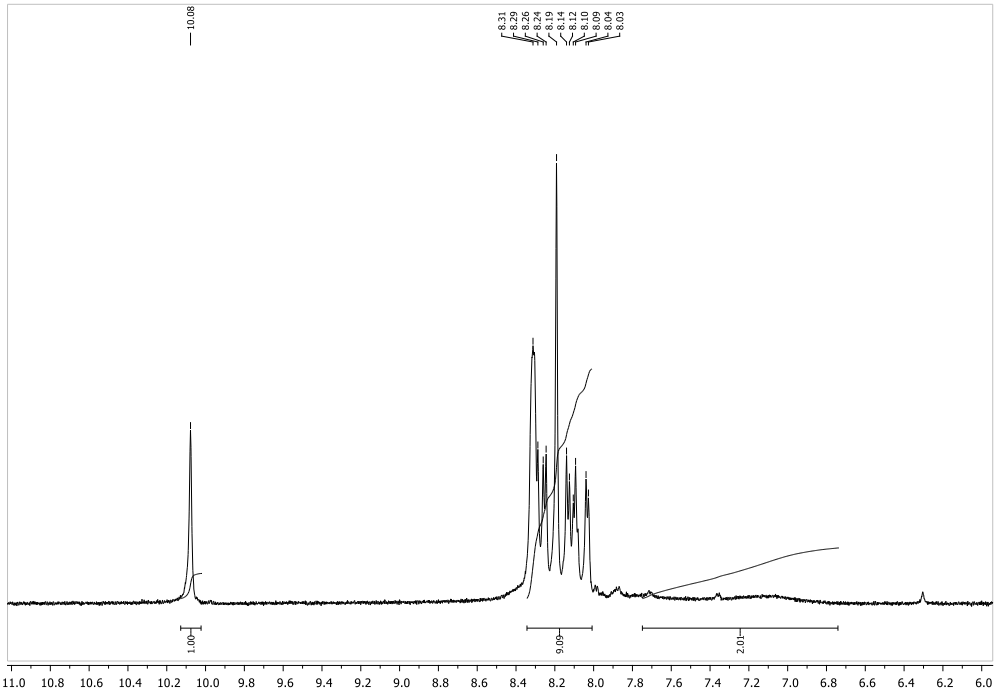


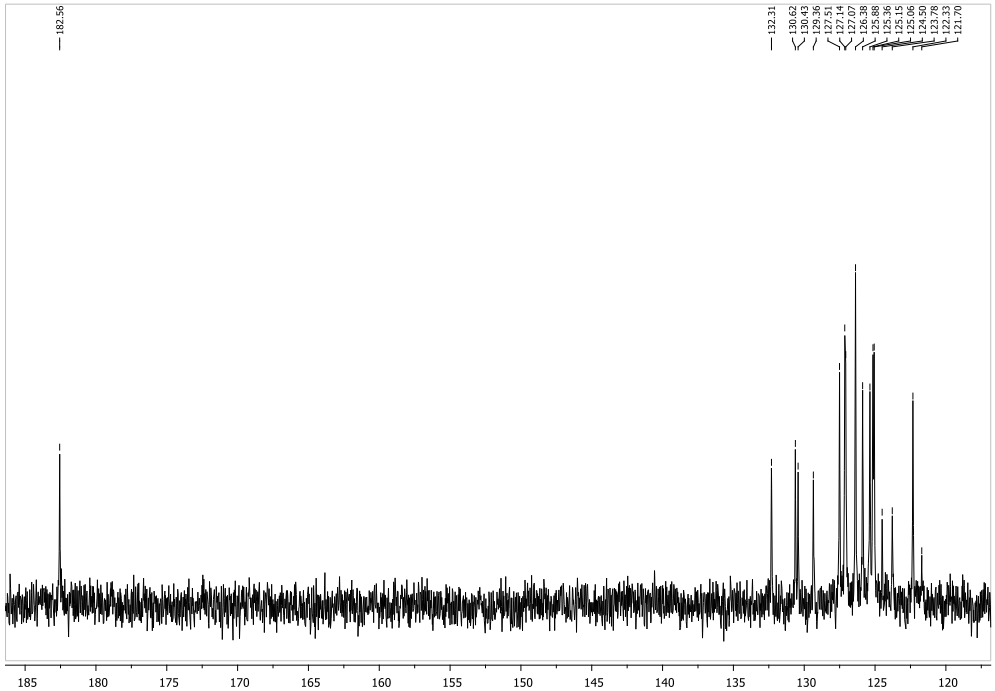
**Prilog 7.** $^{1}$H NMR (600 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) spektri *N*-(antracen-2-il)tiouree (**3c**).



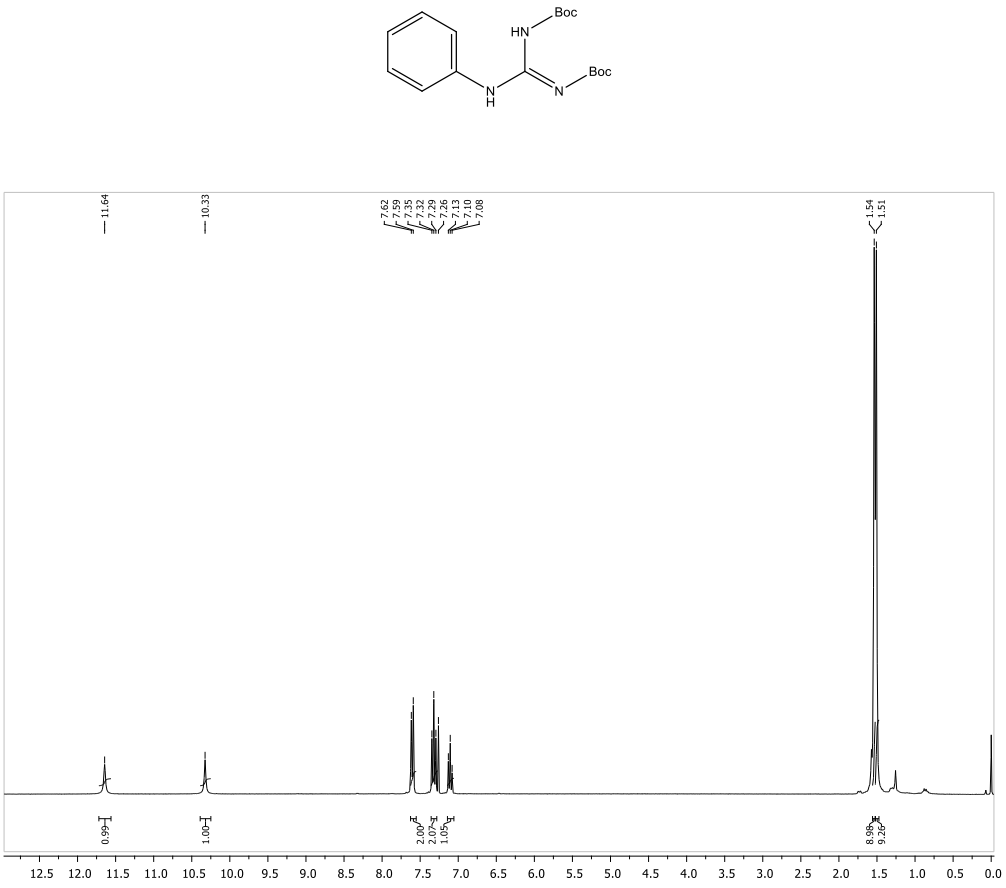
**Prilog 8.** $^{1}$H NMR (600 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) spektri *N*-(piren-1-il)tiouree (**3d**).



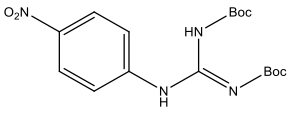



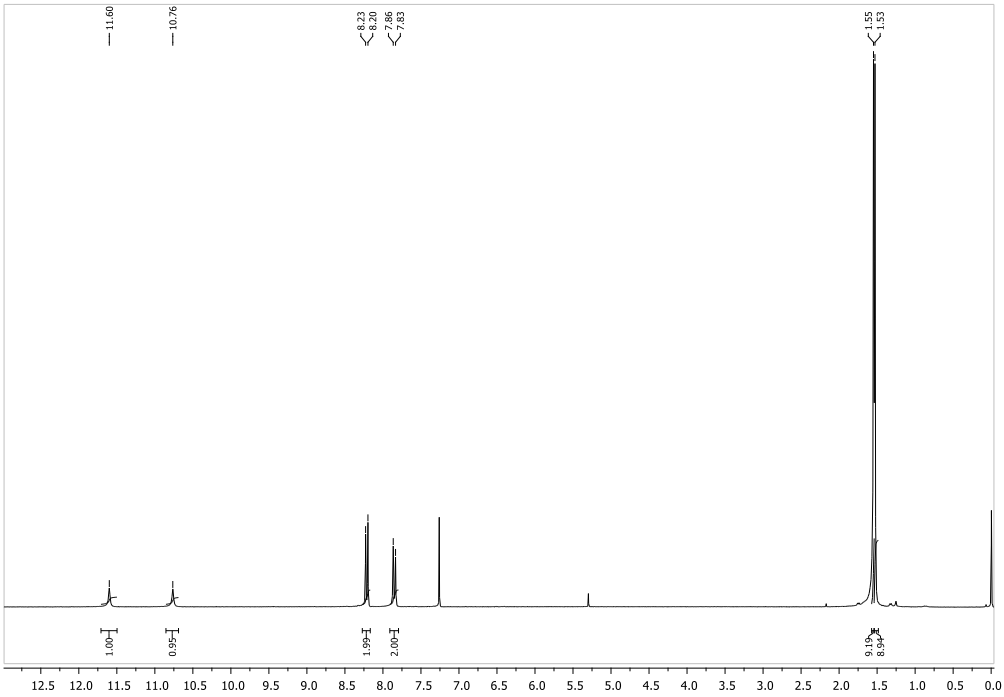



**Prilog 9.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-fenilgvanidina (**5**).

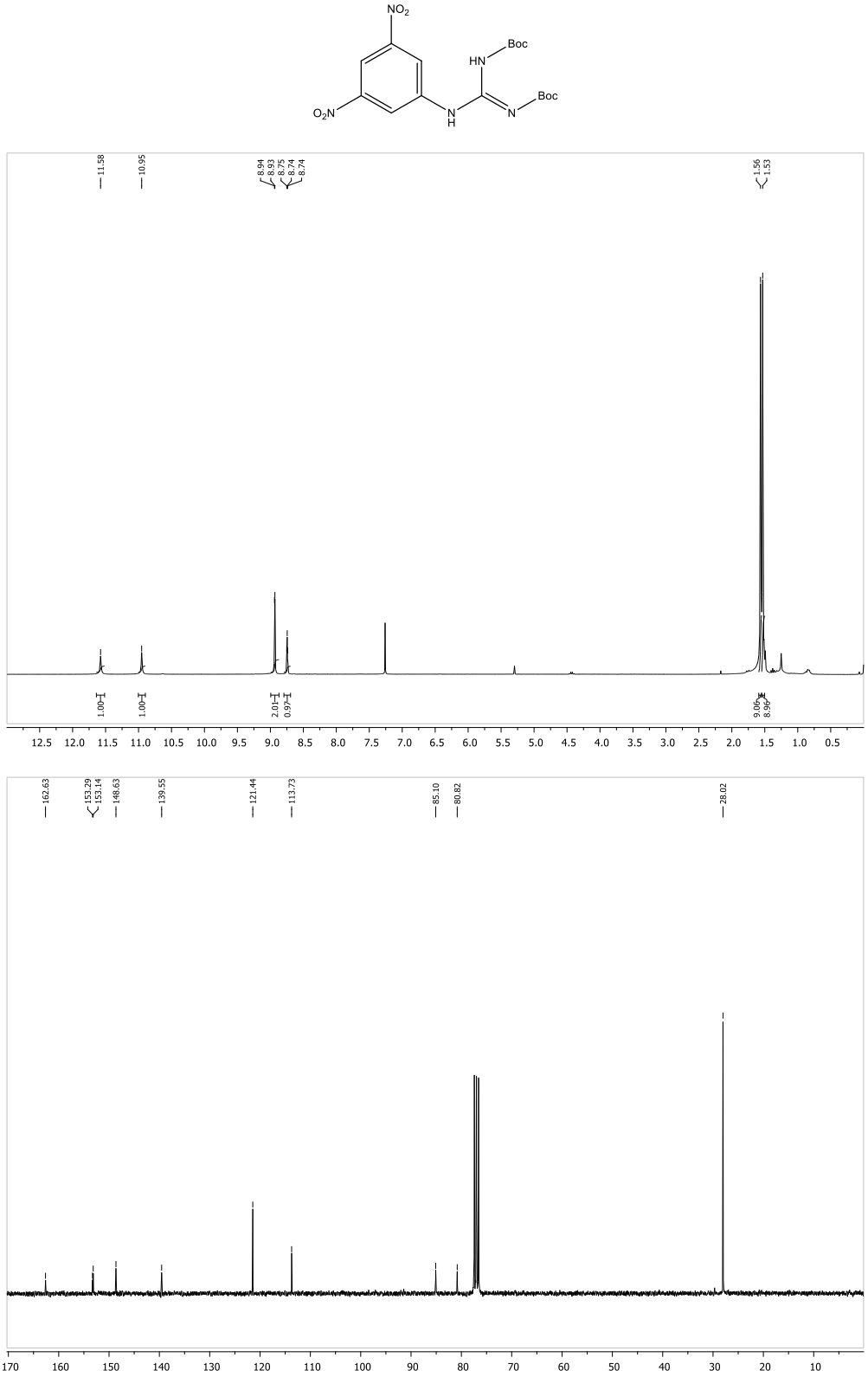


**Prilog 10.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(4-nitrofenil)gvanidina (**6**).

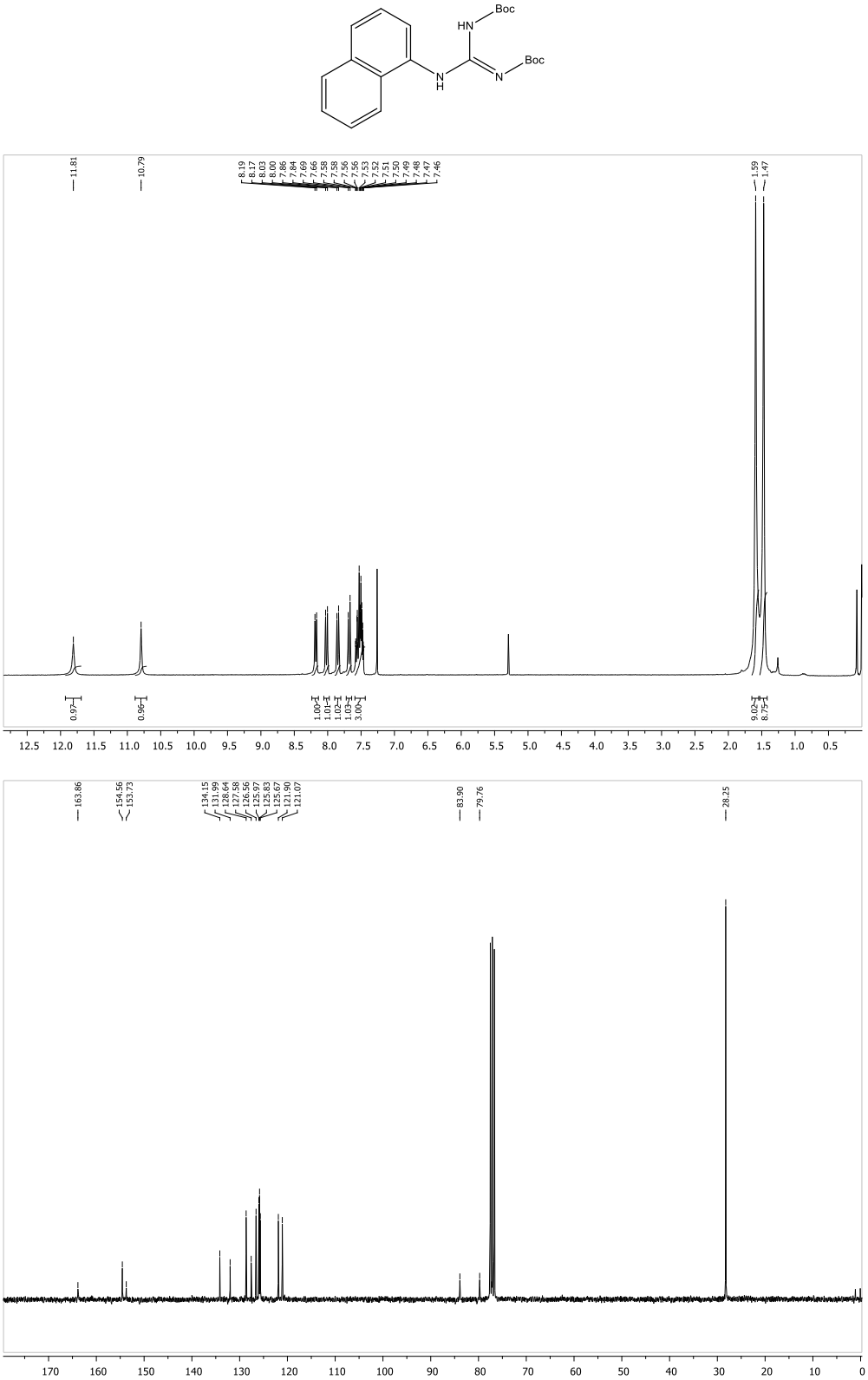


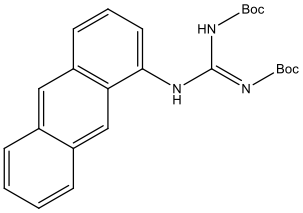
**Prilog 11.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(3,5-dinitrofenil)gvanidina (**7**).

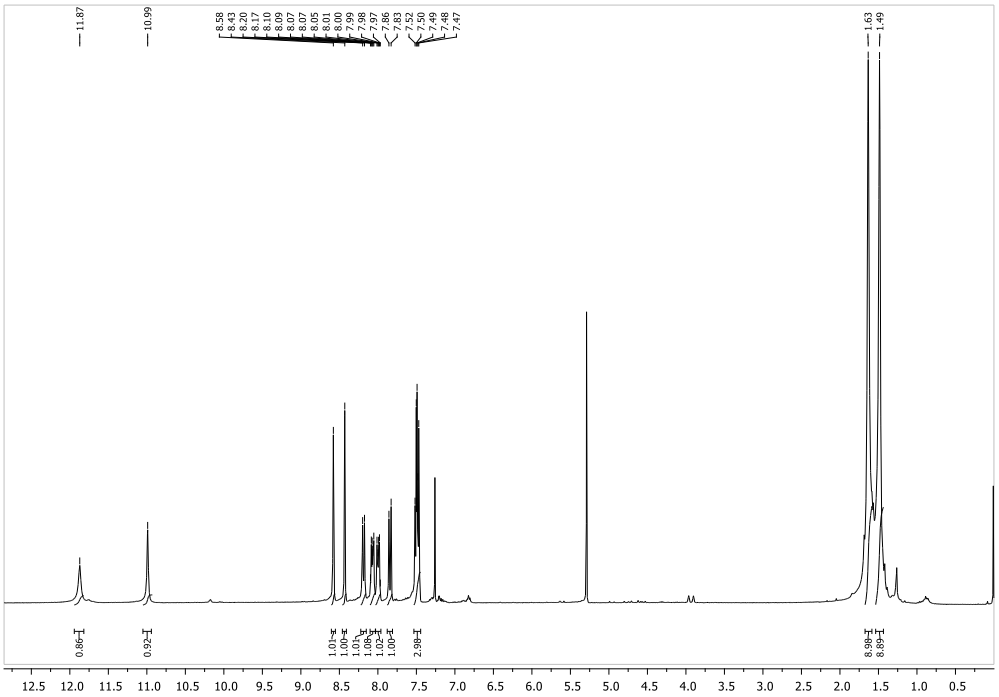


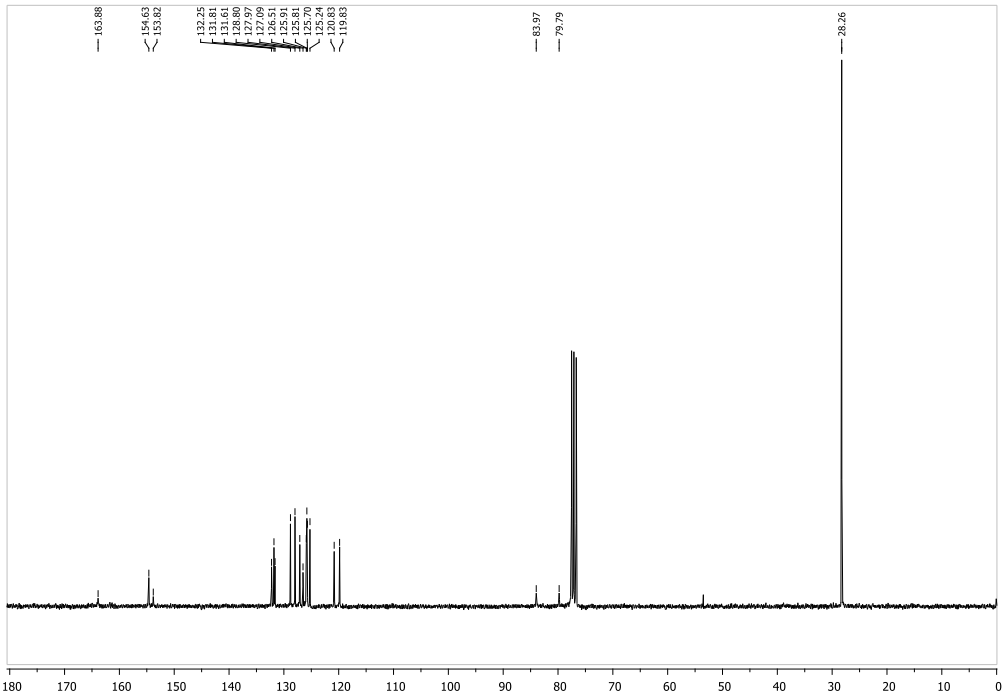
**Prilog 12.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(naftalen-1-il)gvanidina (**8**).



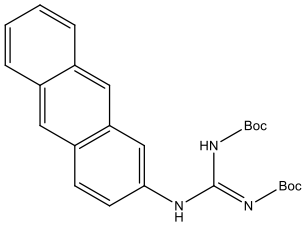
**Prilog 13.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri *N*$^{1}$,*N*$^{2}$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-*N*$^{3}$-(antracen-1-il)gvanidina (**9**).

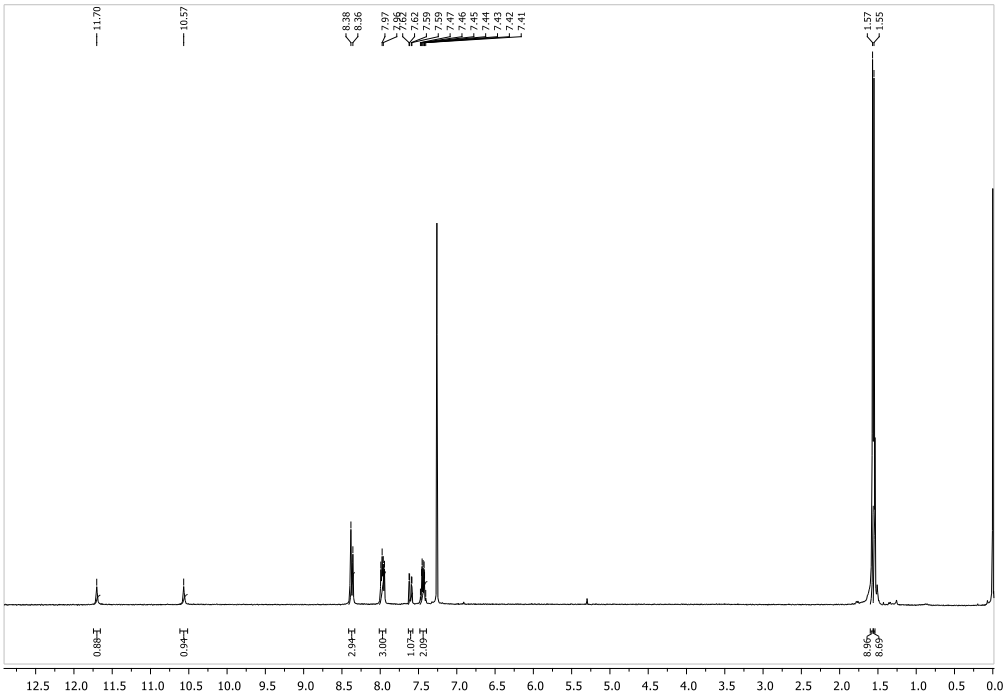


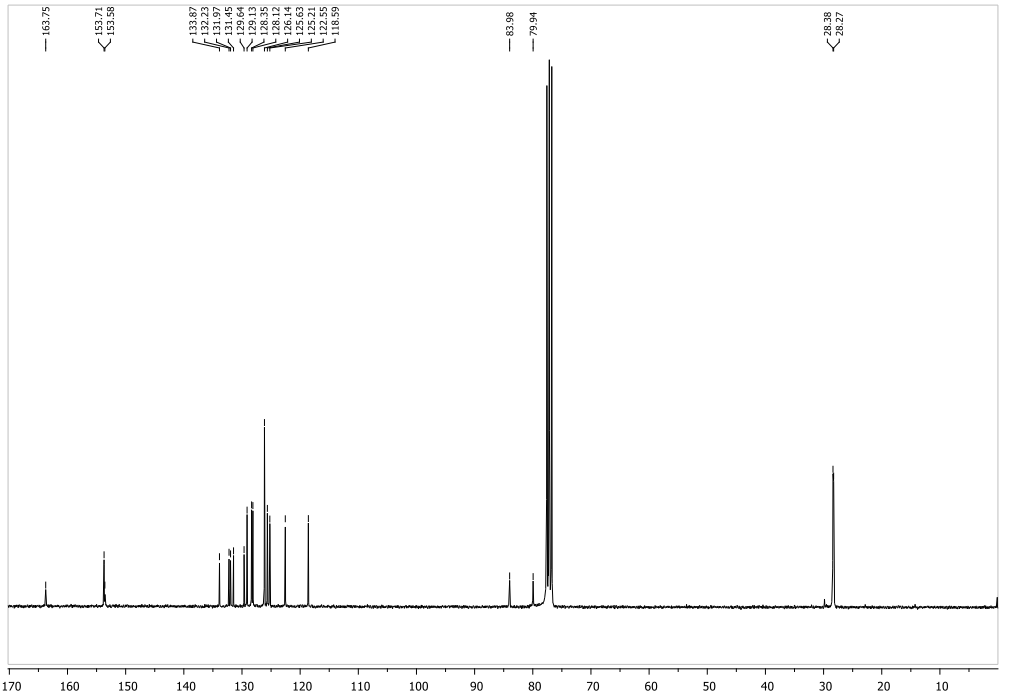



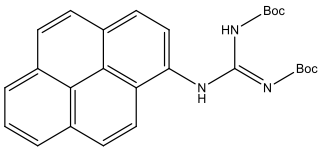
**Prilog 14.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(antracen-2-il)gvanidina (**10**).

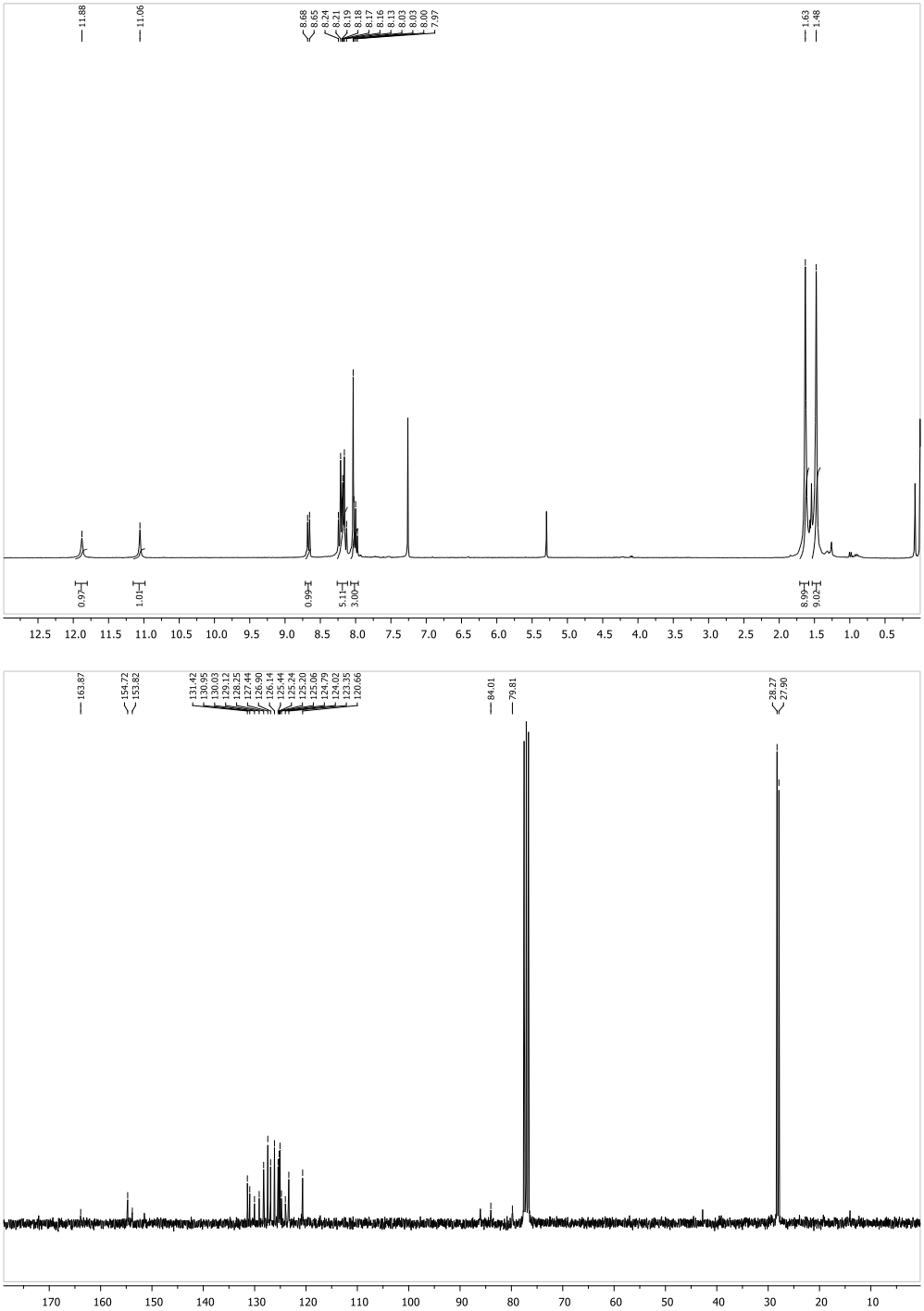


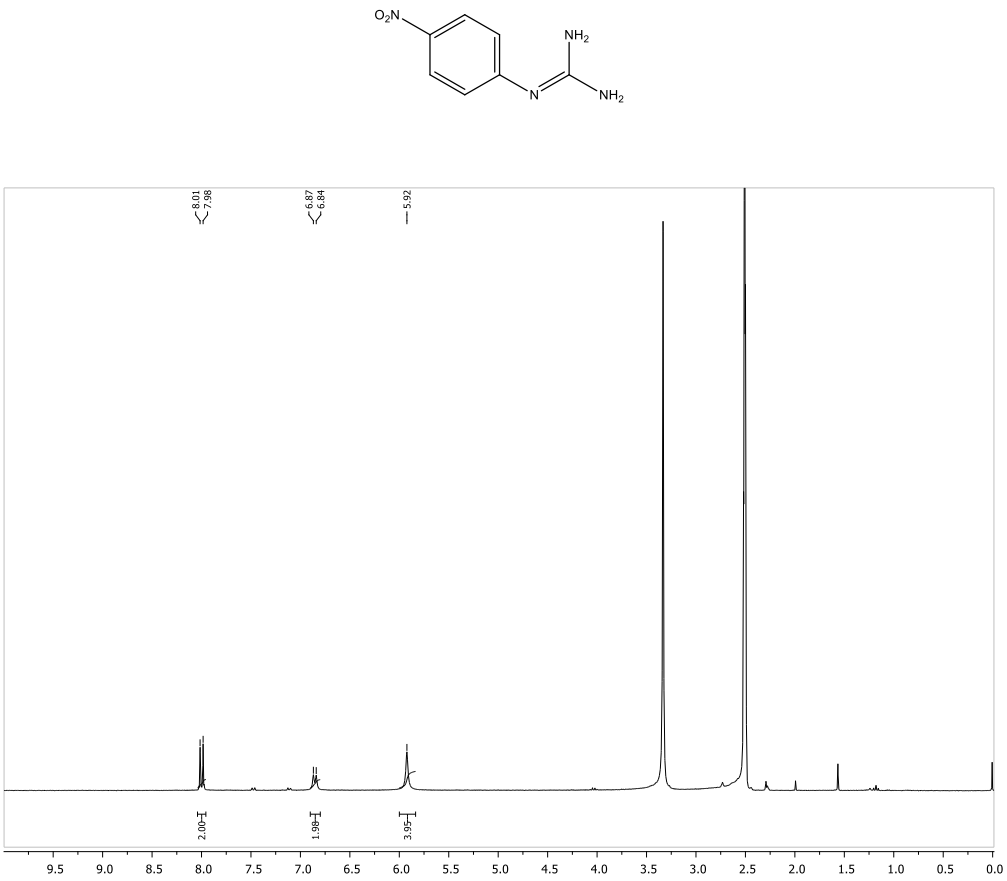



**Prilog 15.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri $N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-$N^3$-(piren-1-il)gvanidina (**11**).

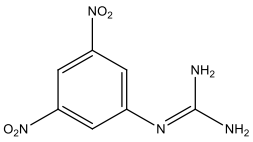


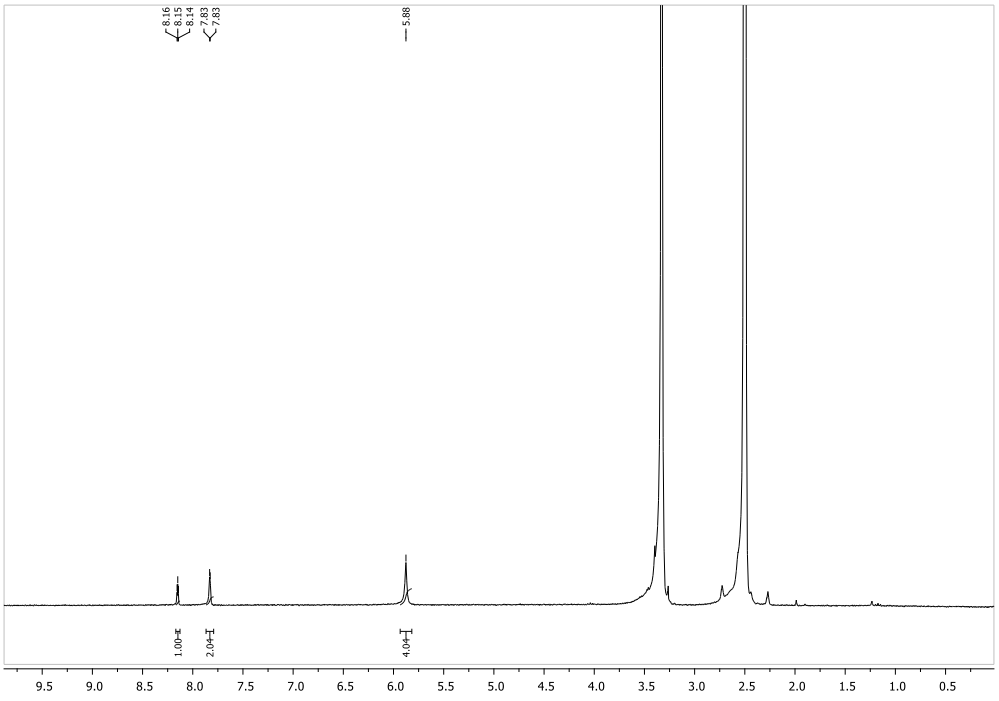



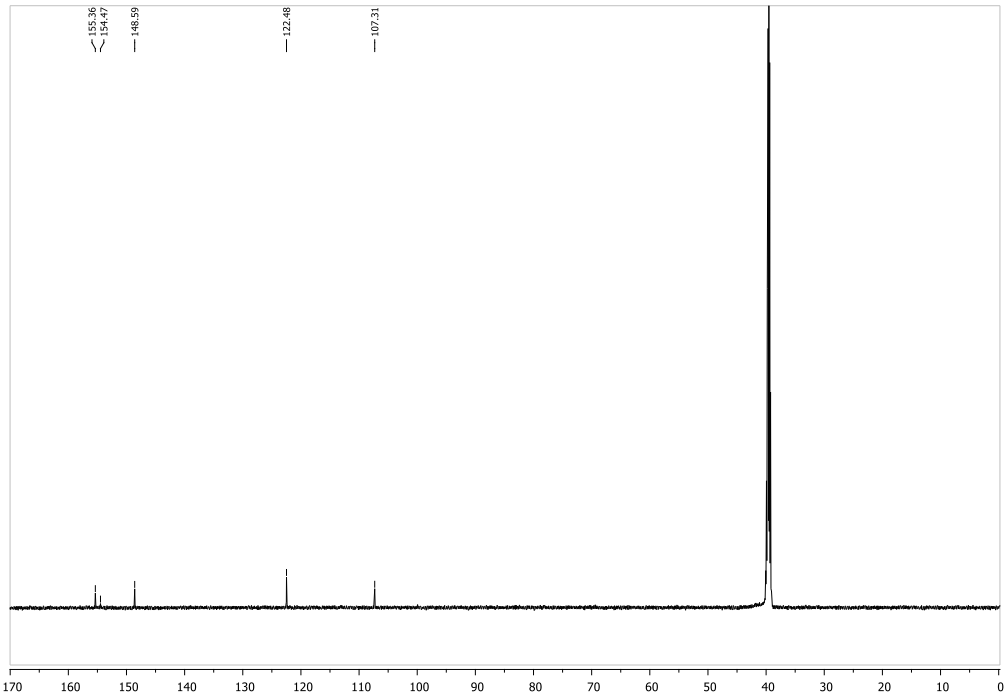
**Prilog 16.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) spektar *N*-(4-nitrofenil)gvanidina (**12**).



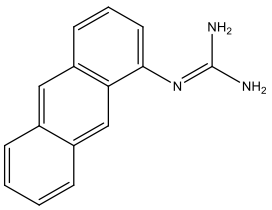
**Prilog 17.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (151 MHz, $d_6$-DMSO) spektri *N*-(3,5-dinitrofenil)gvanidina (**13**).

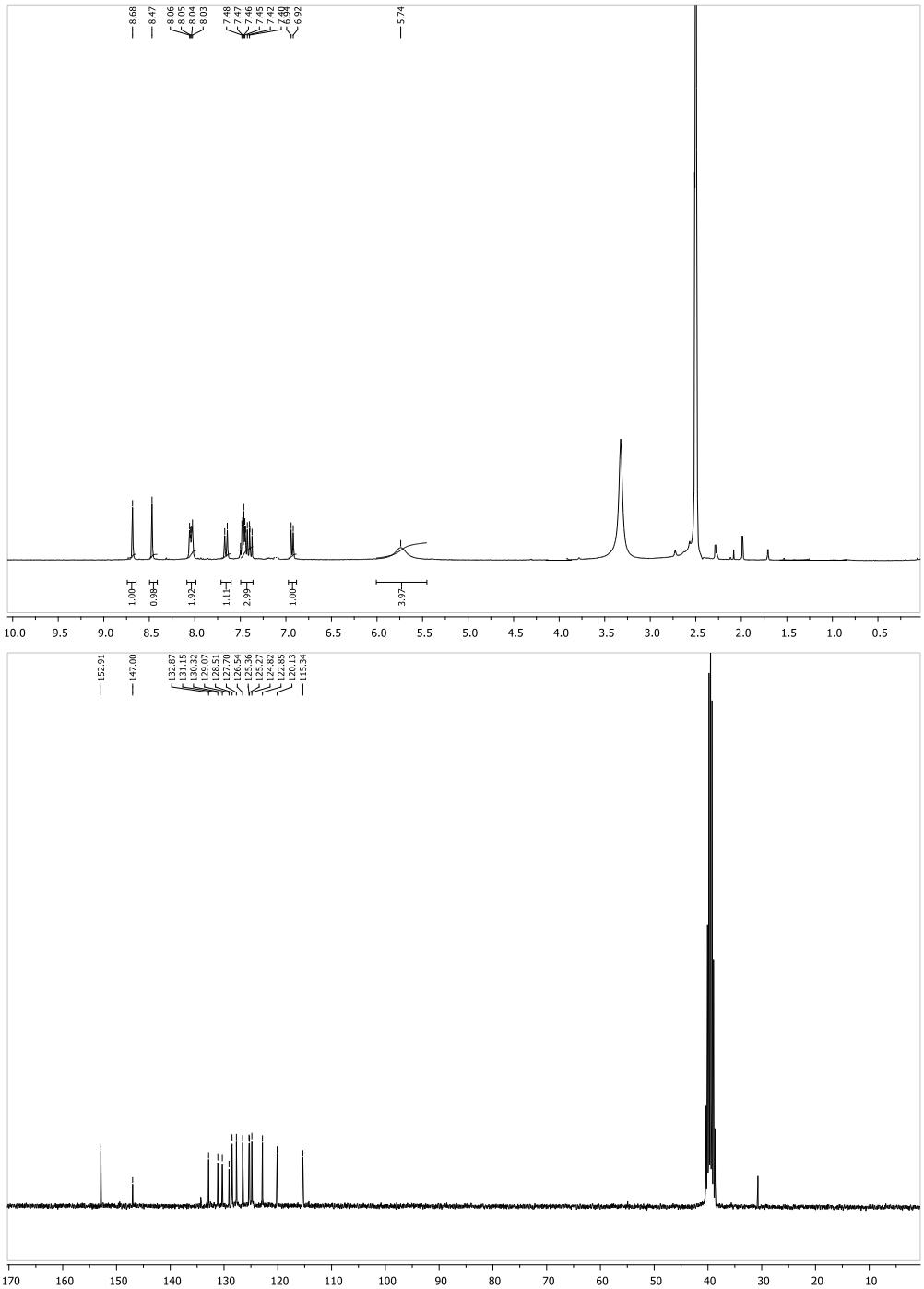


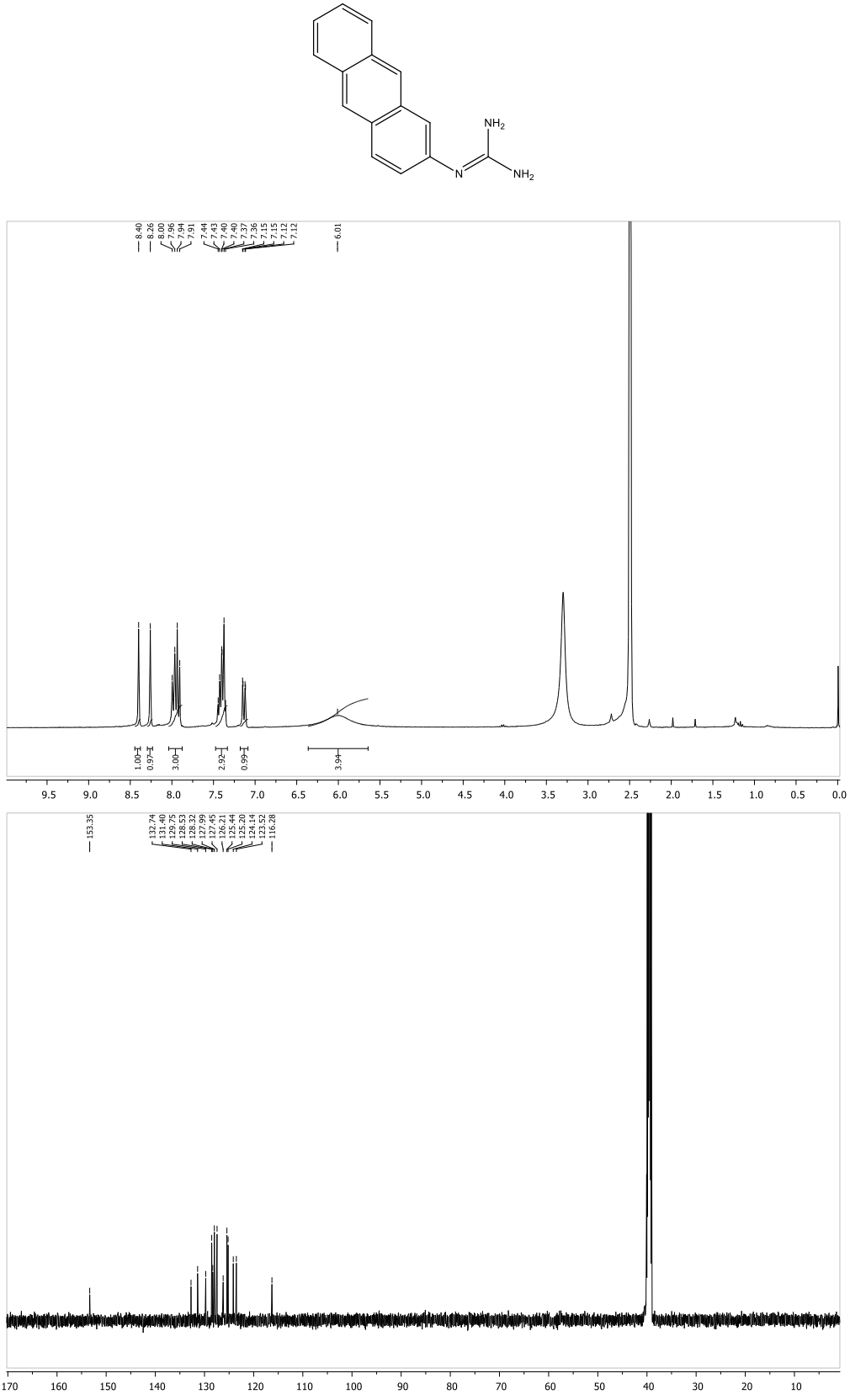



**Prilog 18.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) spektri *N*-(antracen-1-il)gvanidina (**14**).

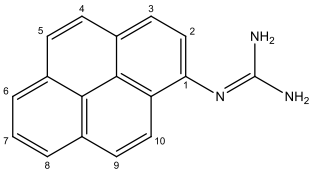


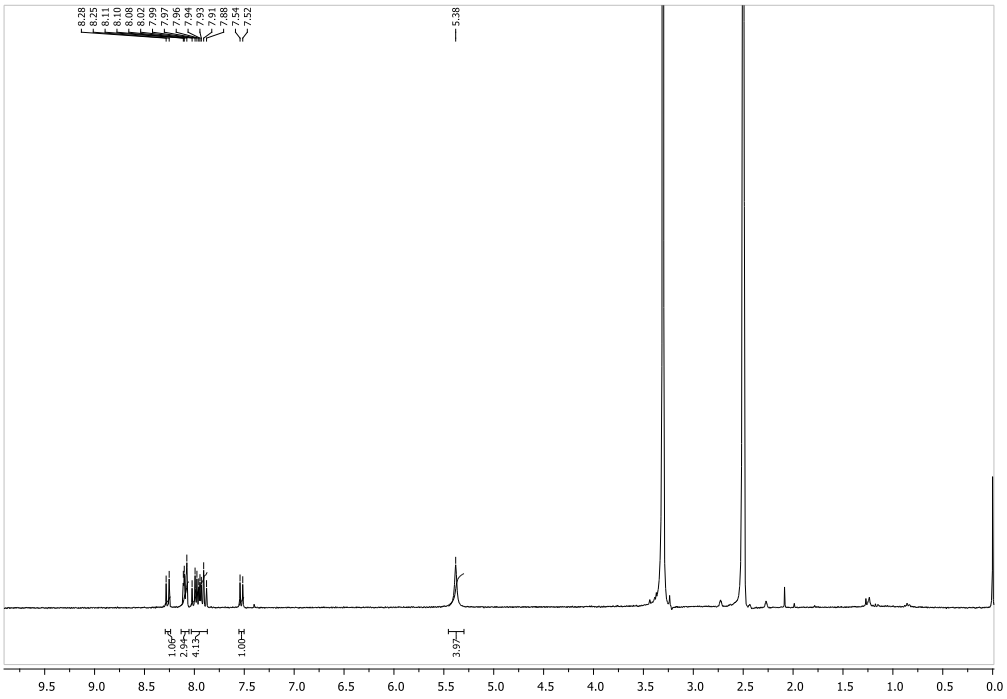



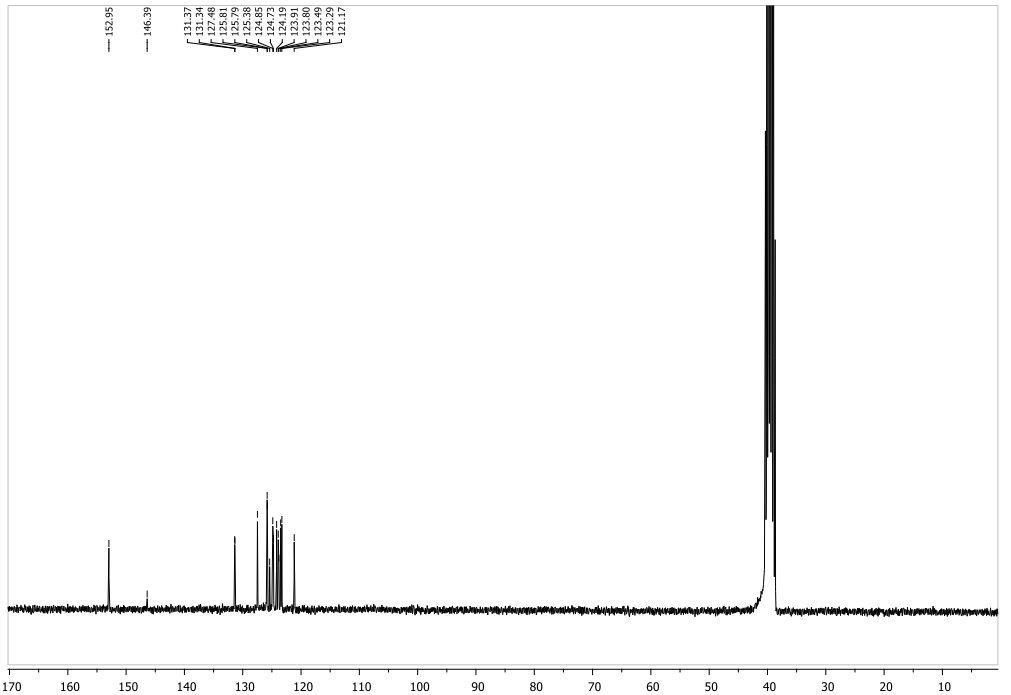
**Prilog 19.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (151 MHz, $d_6$-DMSO) spektri *N*-(antracen-2-il)gvanidina (**15**).

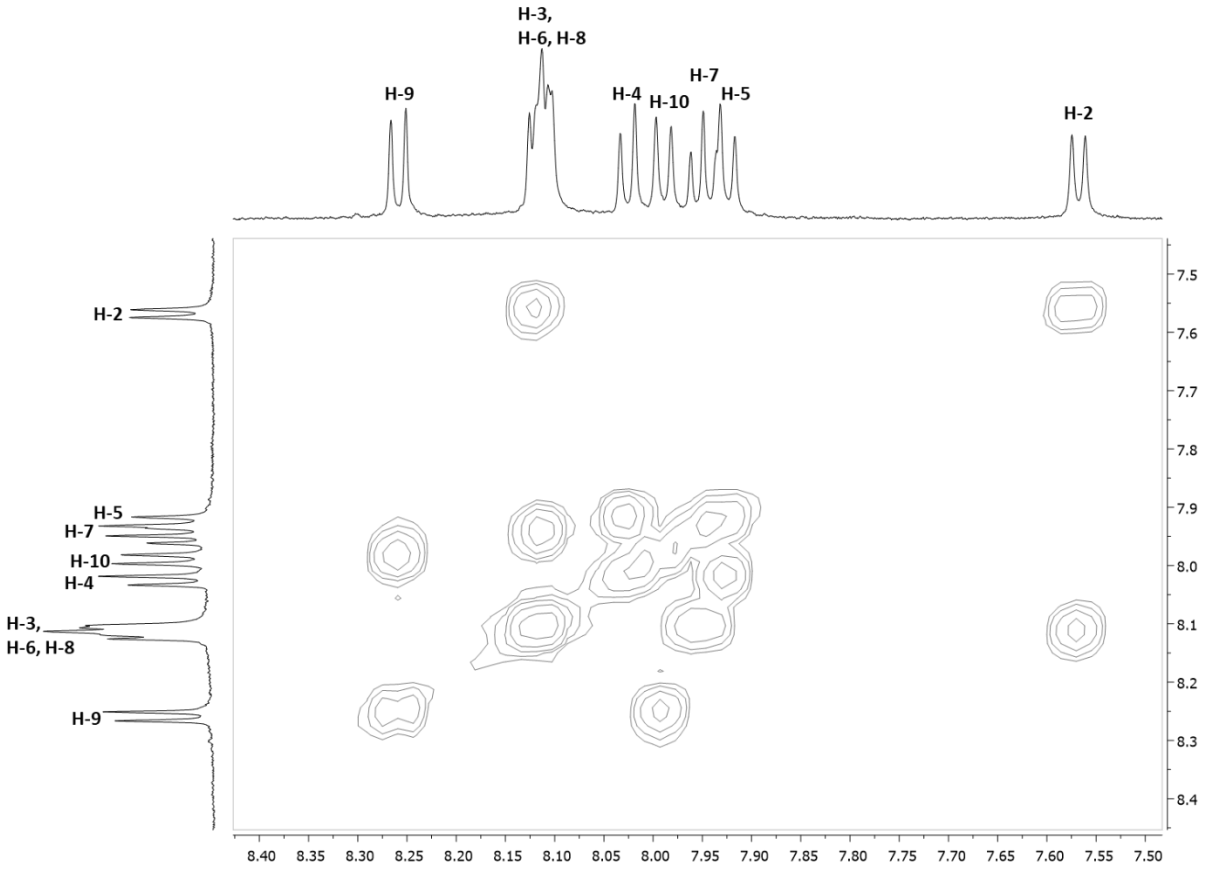


**Prilog 20.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO), $^{13}$C NMR (75 MHz, $d_6$-DMSO) i COSY spektri *N*-(piren-1-il)gvanidina (**16**).

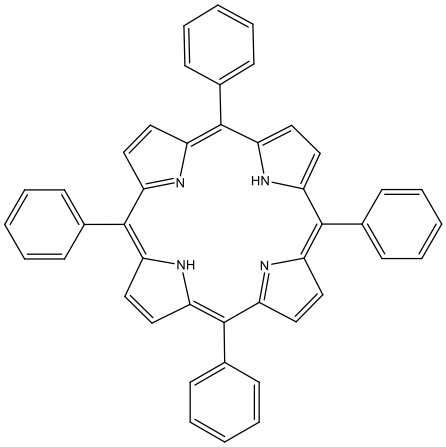


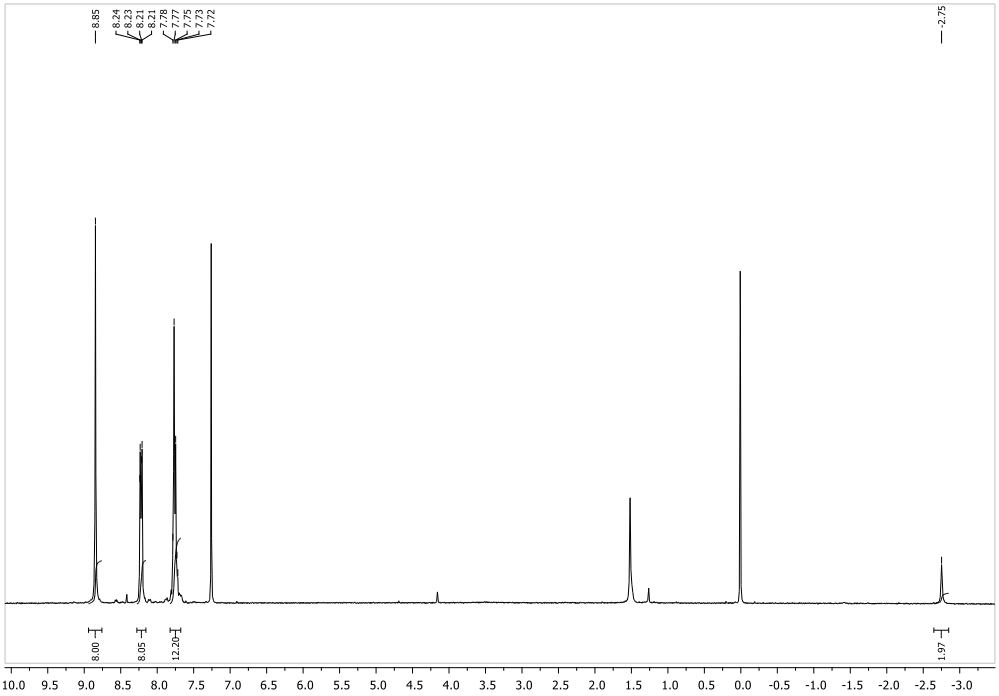



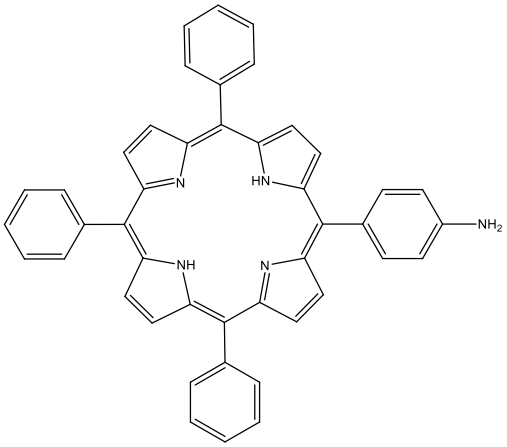

H-3,
H-6, H-8
H-9
H-4
H-10
H-7
H-5
H-2
H-2
H-5
H-7
H-10
H-4
H-3,
H-6, H-8
H-9
7.5
7.6
7.7
7.8
7.9
8.0
8.1
8.2
8.3
8.4
8.40 8.35 8.30 8.25 8.20 8.15 8.10 8.05 8.00 7.95 7.90 7.85 7.80 7.75 7.70 7.65 7.60 7.55 7.50

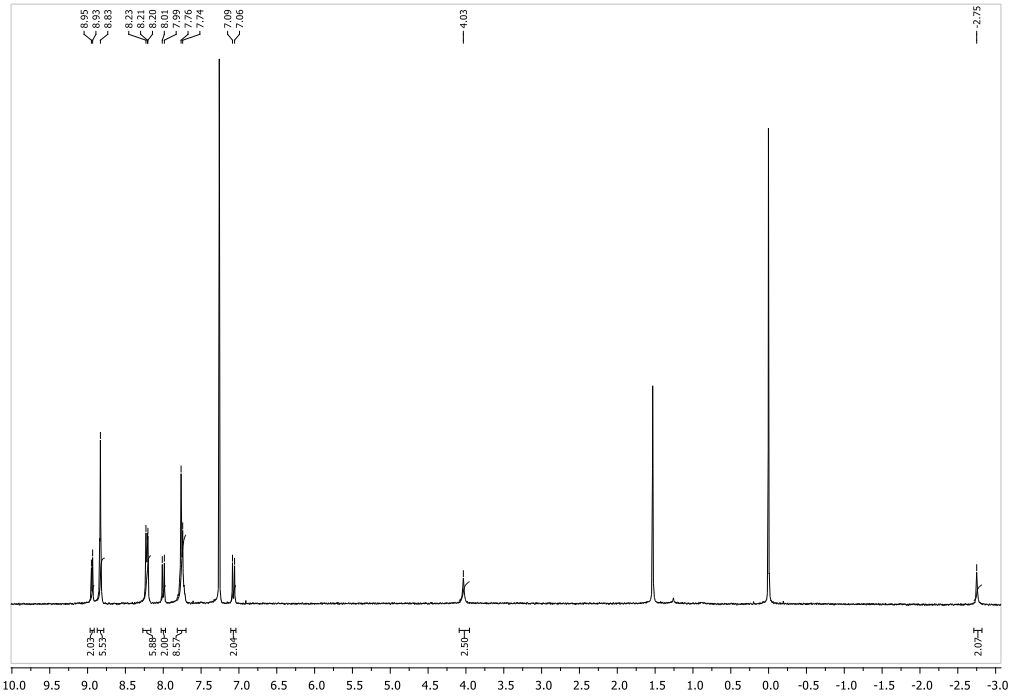
**Prilog 21.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (**17**).



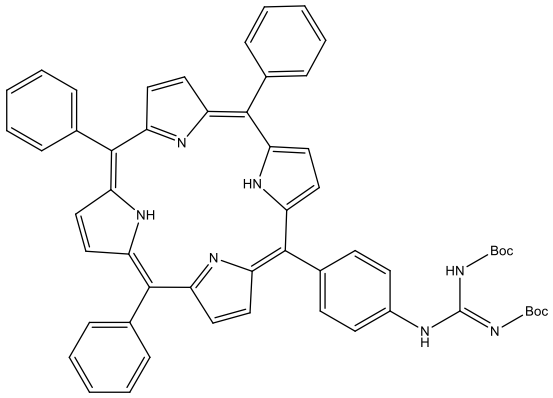



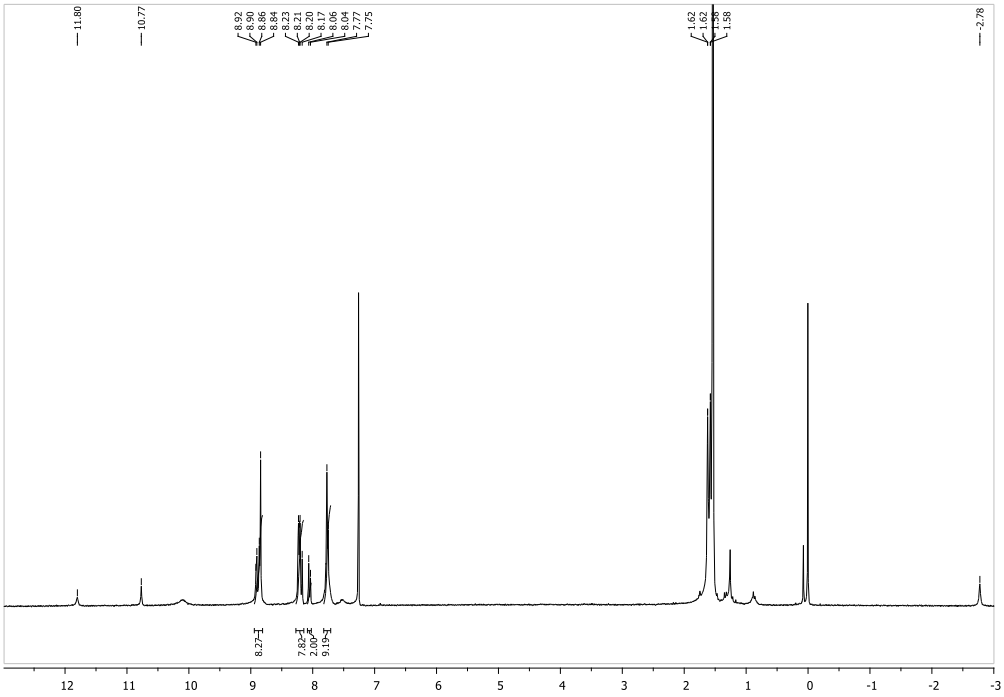
**Prilog 22.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar 5-(4-aminofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**18**).



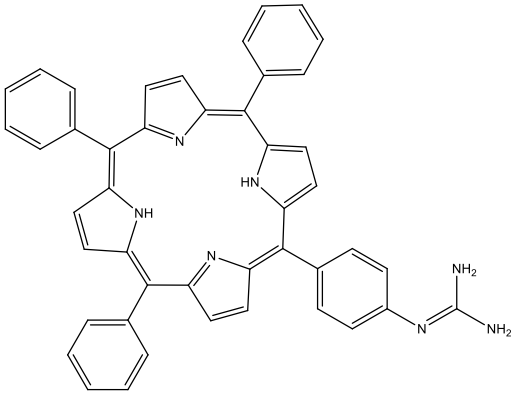



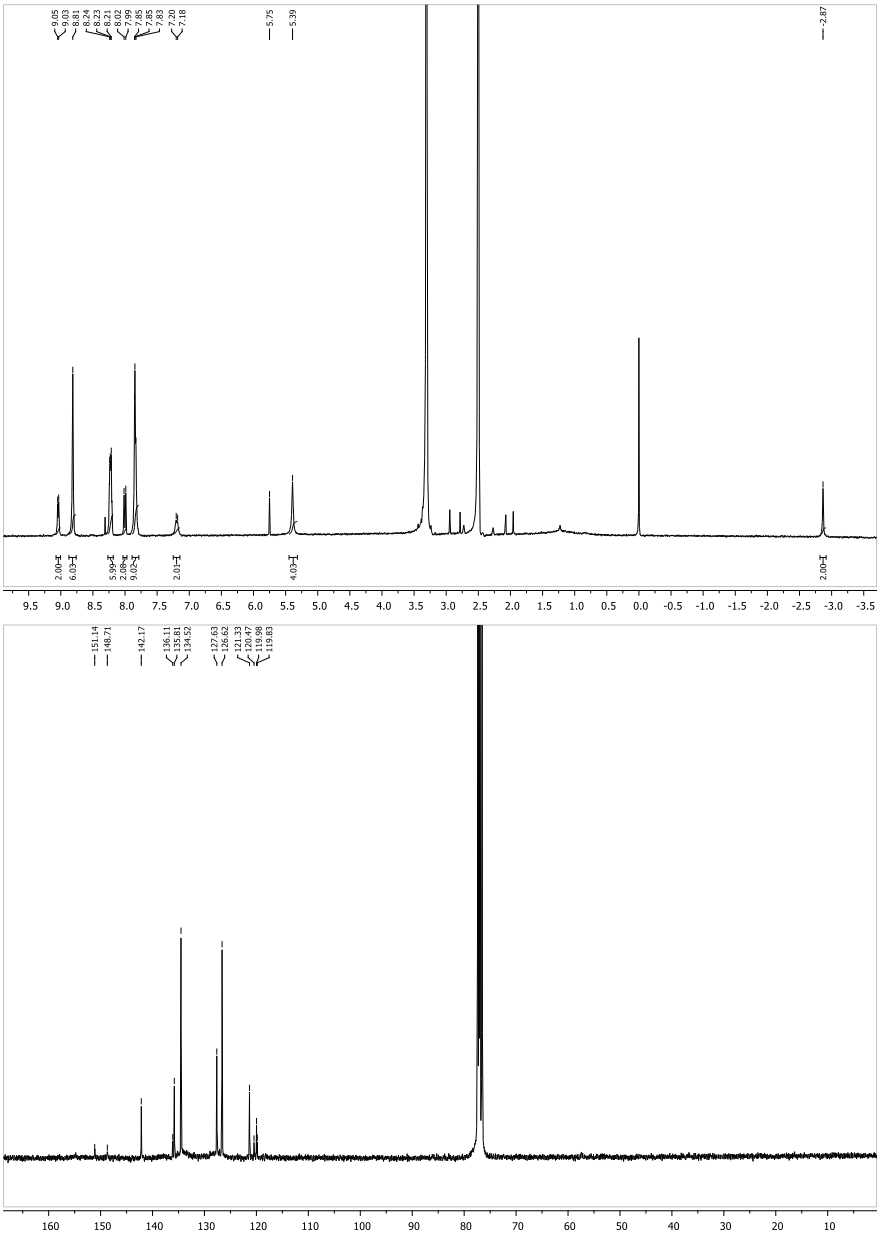
**Prilog 23.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri 5-[($N^1$,$N^2$-bis(*tert*-butiloksikarbonil)-4-gvanidinofenil]-10,15,20-trifenilporfirina (**19**).



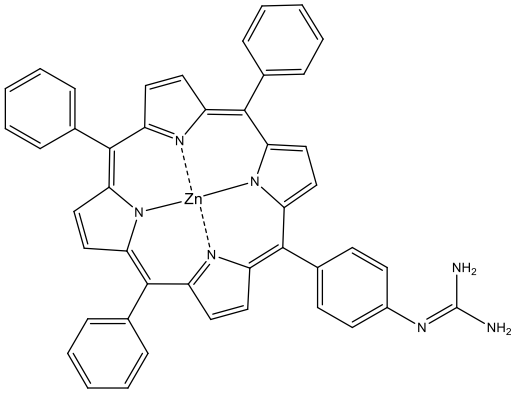



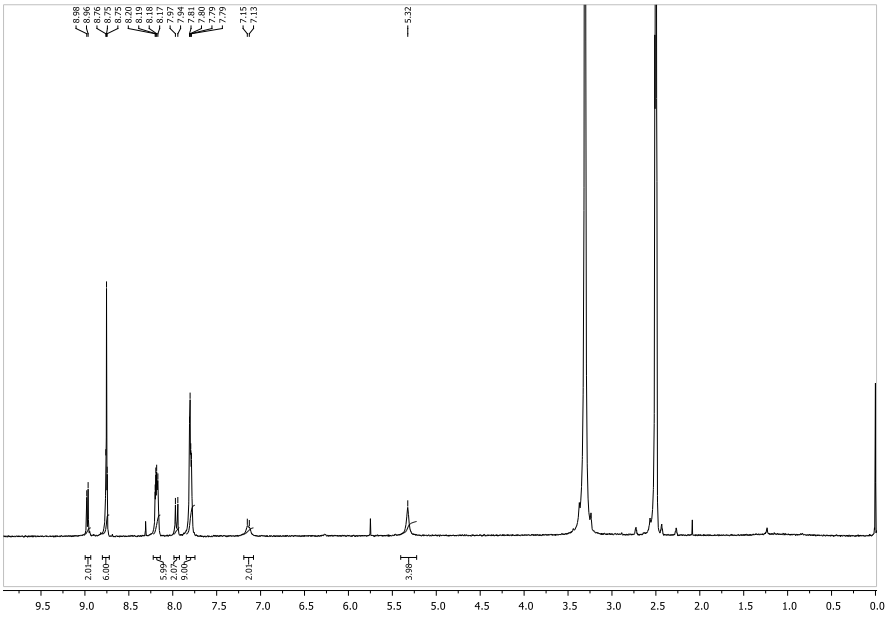
**Prilog 24.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**20**).

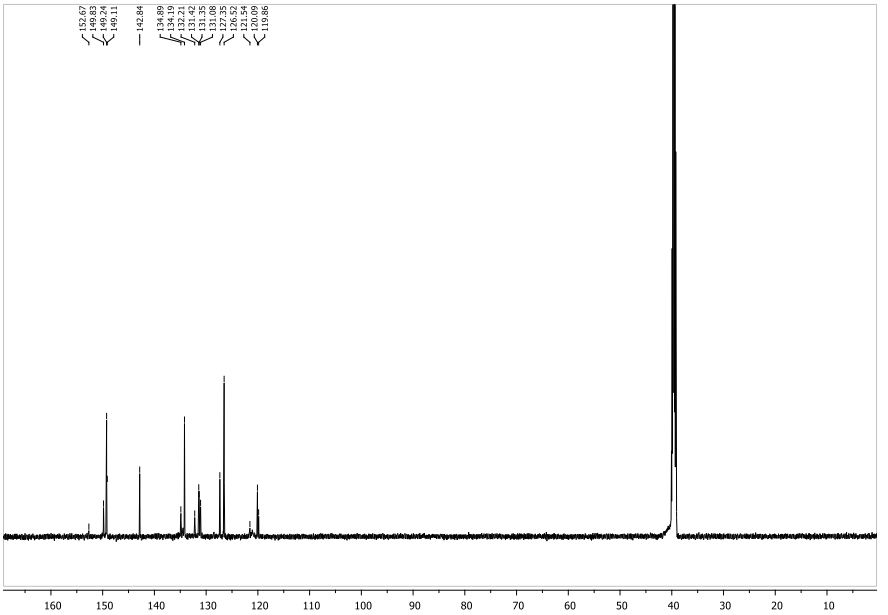


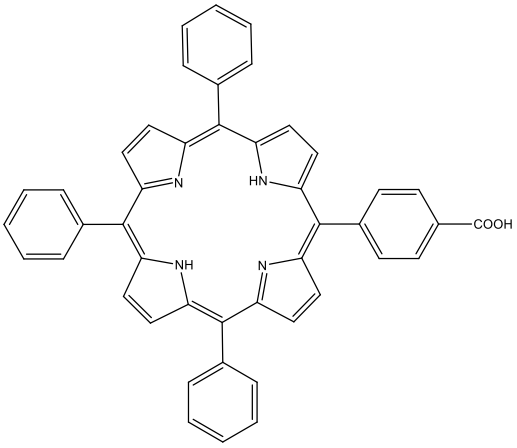
**Prilog 25.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $d_6$-DMSO) i $^{13}$C NMR (151 MHz, $d_6$-DMSO) spektri Zn(II) 5-(4-gvanidinofenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**21**).

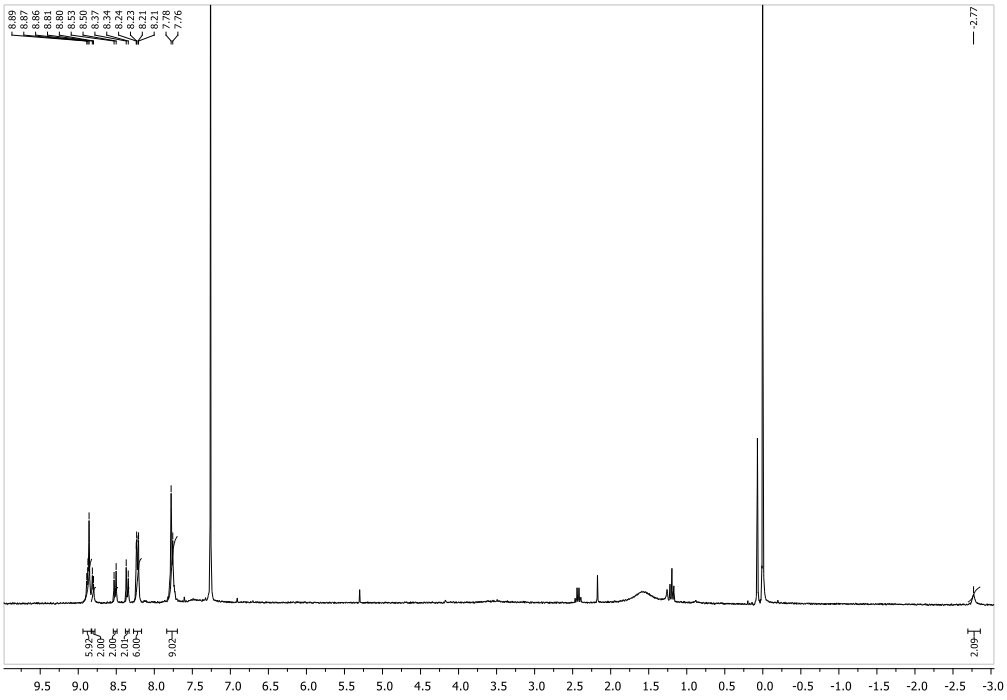


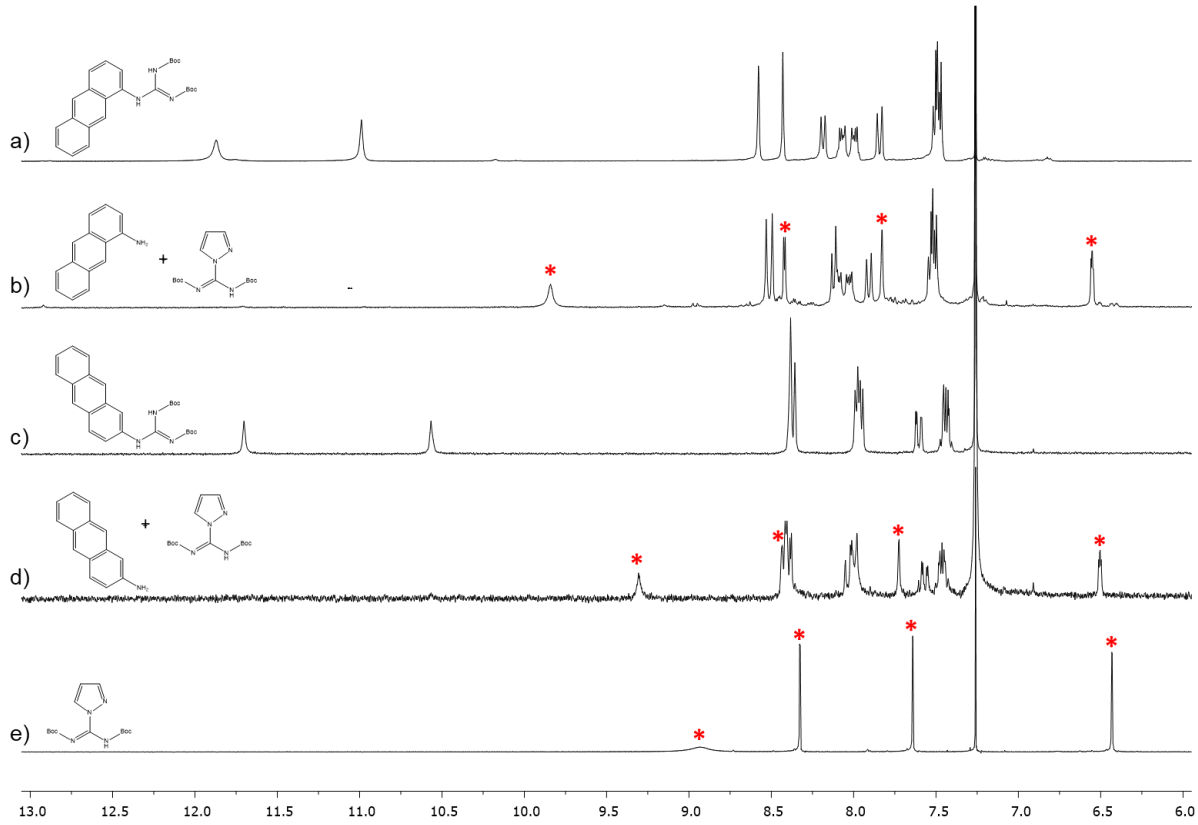



**Prilog 26.** $^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar 5-(4-karboksifenil)-10,15,20-trifenilporfirina (**22**).

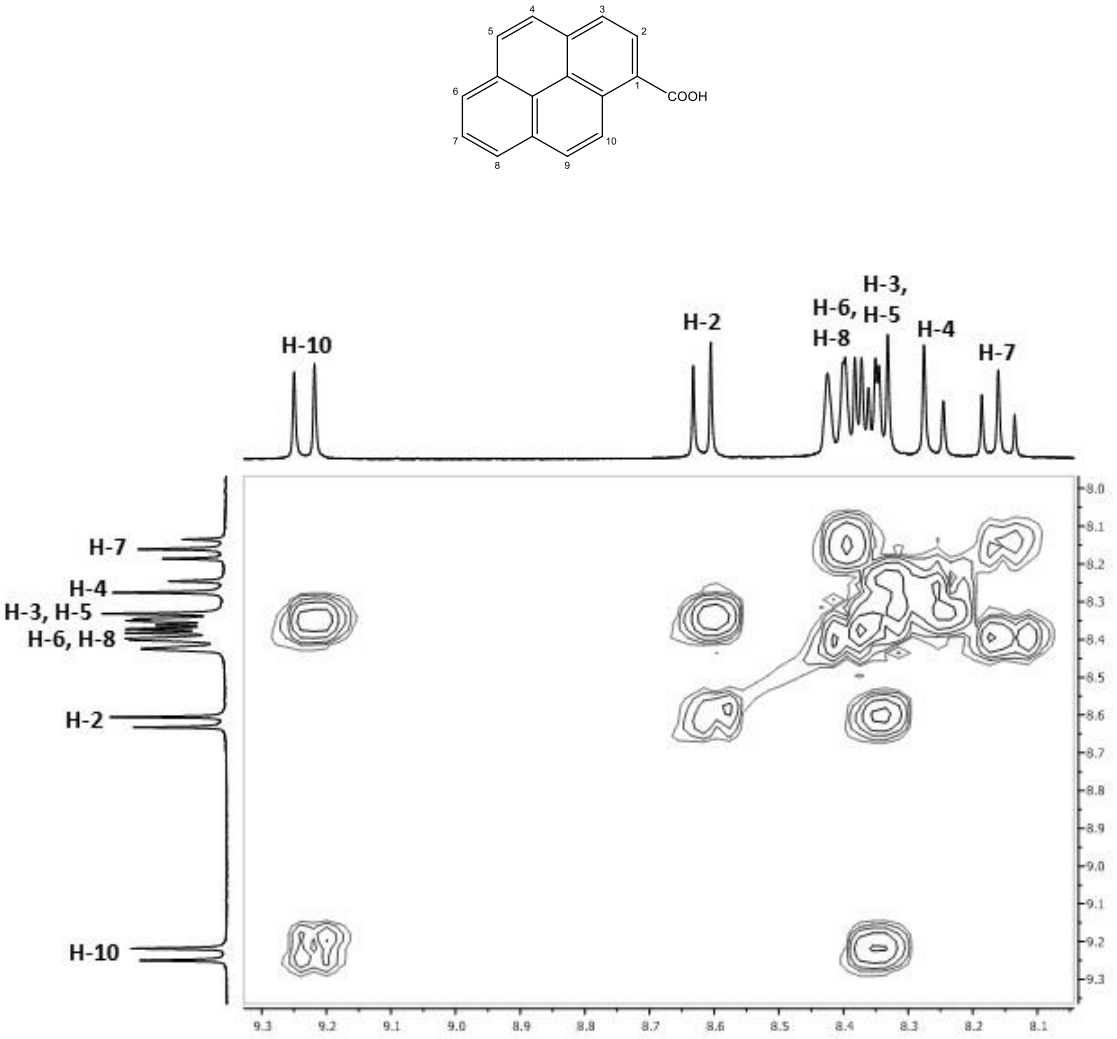


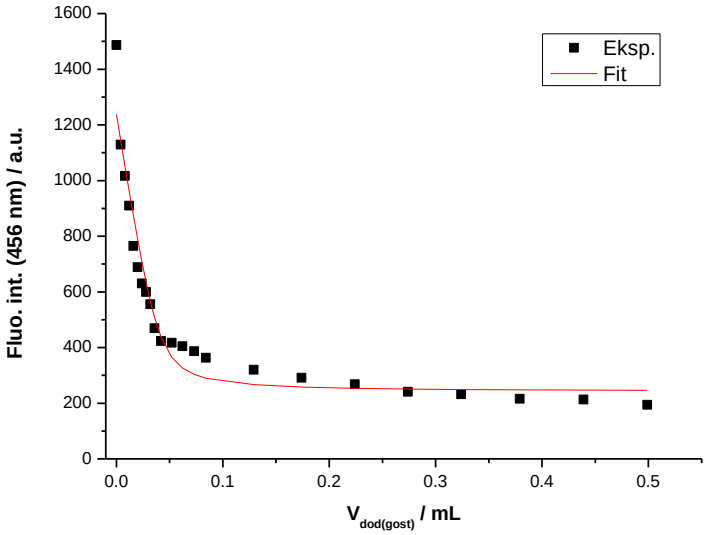
**Prilog 27.** Dijelovi $^1$H NMR spektara ($CDCl_3$) reakcija derivata antracena s **4** (b i d) i željenih produkata **9** i **10** (a i c). Nastali nusprodukti sastoje se od antracenskog djela, gotovo identične kemijske okoline kao u željenim produktima, te pirazolnog dijela bez Boc-skupina (kod b i d nisu primijećeni signali protona Boc-skupina u području < 6 ppm), pri čemu su signali pirazola te signal NH protona **4** (*) pomaknuti u niže magnetsko polje.



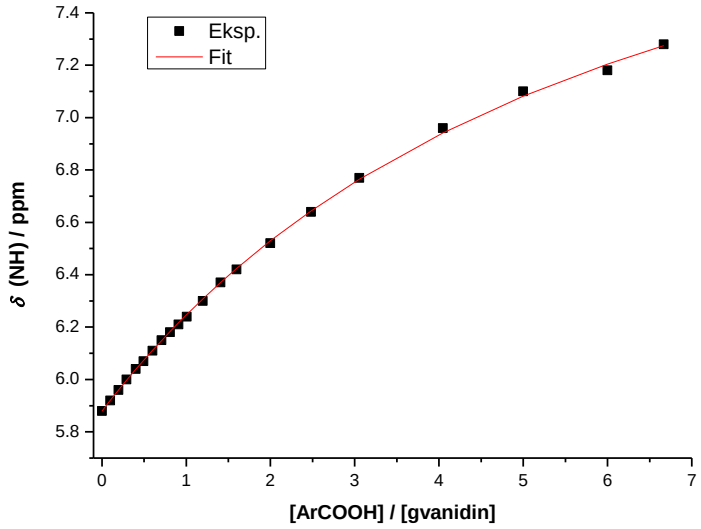
**Prilog 28.** COSY (300 MHz, $d_6$-DMSO) spektar 1-pyCOOH.



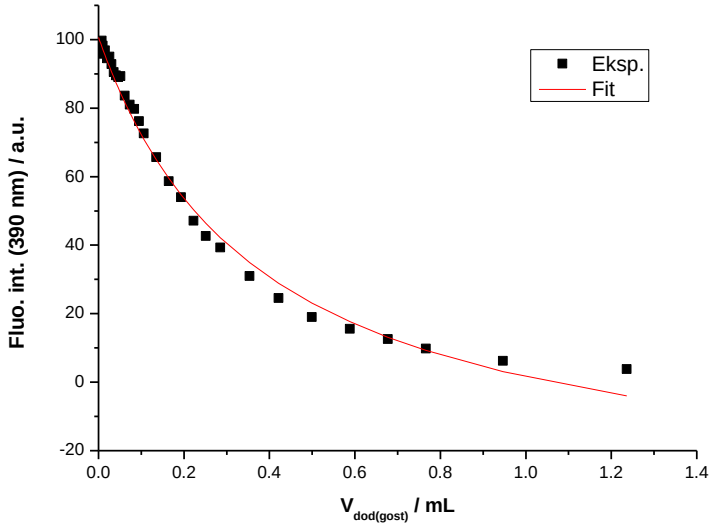
**Prilog 29.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije **16** o količini dodane 3,5-DNBA u acetonitrilu pri 20 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



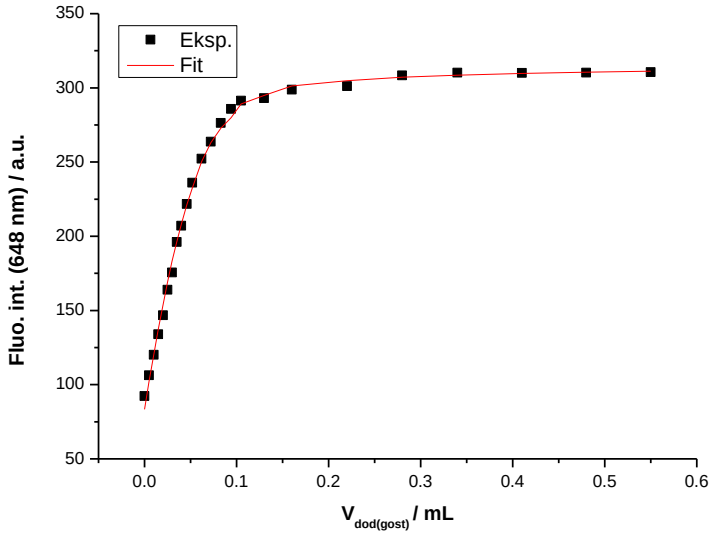

**Prilog 30.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti pomaka protona **13** o količini dodane 1-pyCOOH u DMSO-$d_6$ pri 25°C, provedene putem web stranice *supramolecular.org*. U izračun konstante stabilnosti uključeni su pomaci signala sva tri protona **13**, iako je grafički prikazan samo pomak signala NH protona.



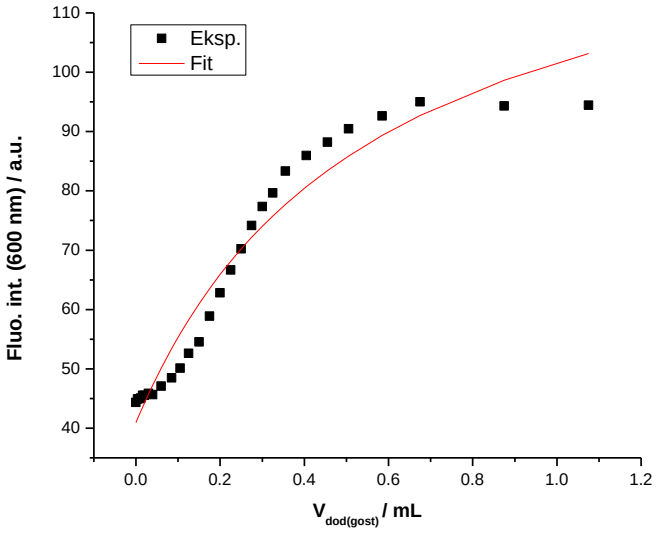
**Prilog 31.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije **13** o količini dodane 1-pyCOOH u acetonitrilu pri 20 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



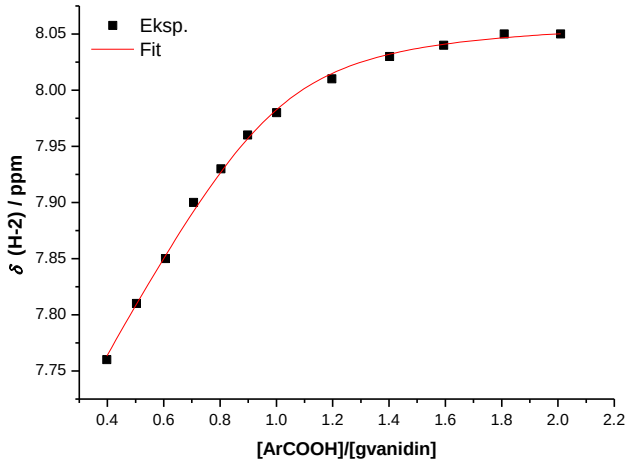

**Prilog 32.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije **20** o količini dodane 3,5-DNBA u acetonitrilu pri 20 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



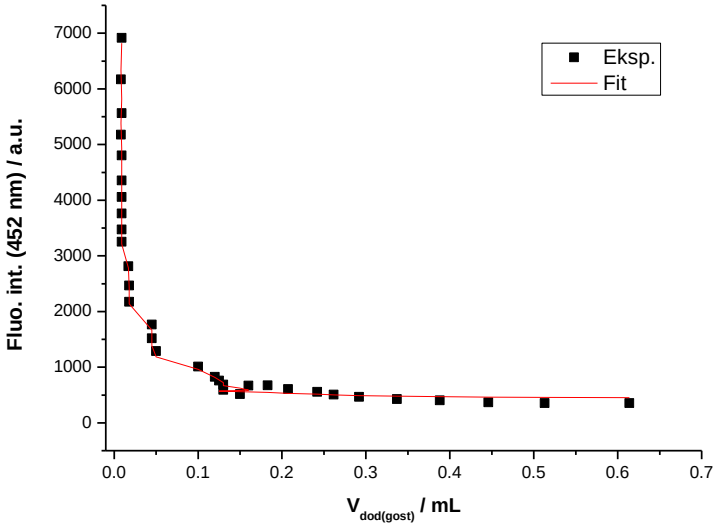
**Prilog 33.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije **21** o količini dodane 3,5-DNBA u acetonitrilu pri 25 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



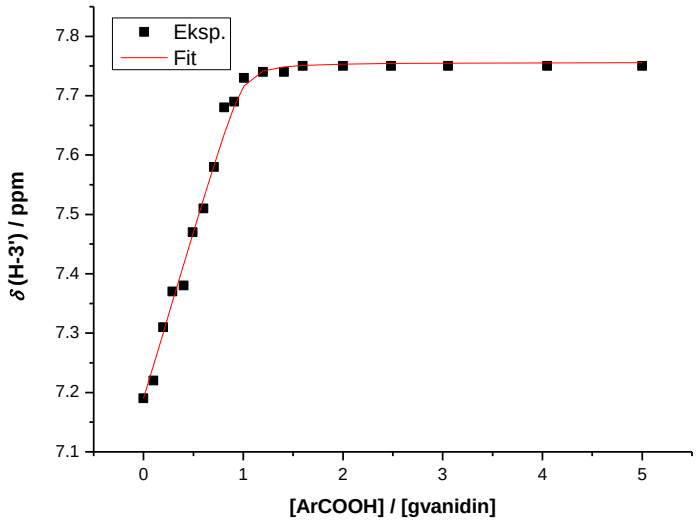

**Prilog 34.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti pomaka H-2 protona **16** o količini dodane porfirinske kiseline **22** u DMSO-$d_6$ pri 25°C, provedene korištenjem programa Origin 8.5.



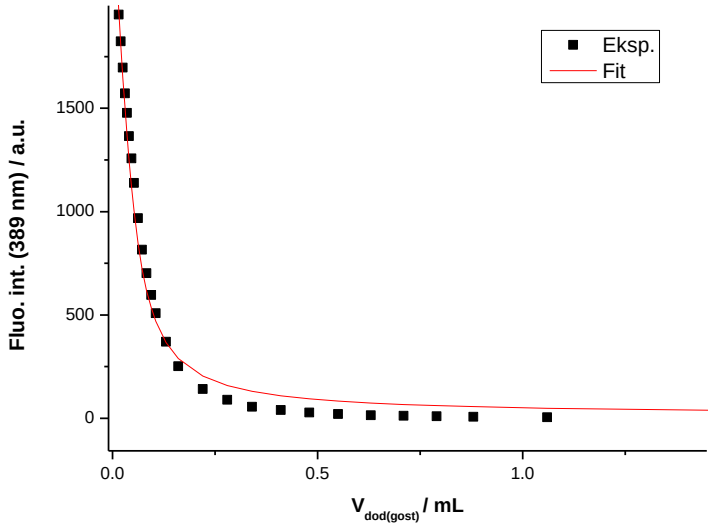
**Prilog 35.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije **16** o količini dodane **22** u acetonitrilu pri 20 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



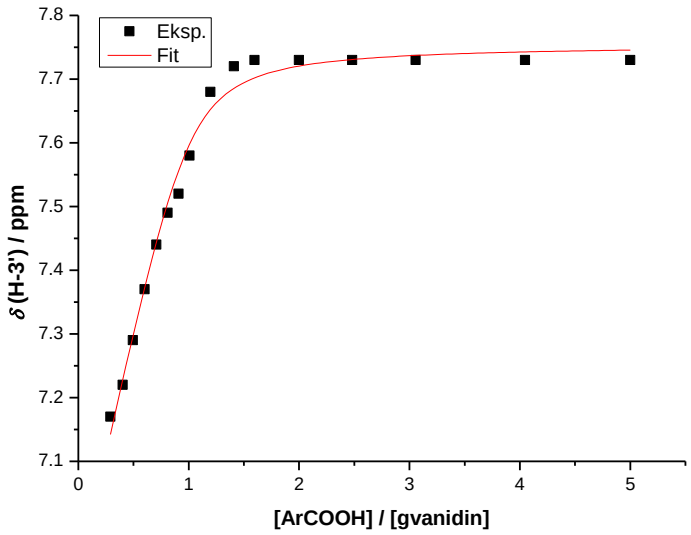

**Prilog 36.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti pomaka protona **20** o količini dodane 1-pyCOOH u DMSO-$d_6$ pri 25°C, provedene putem web stranice *supramolecular.org*. Grafički je prikazan samo pomak signala H-3' protona, iako je u izračun konstante stabilnosti uključen i pomak signala gvanidinskog NH protona.



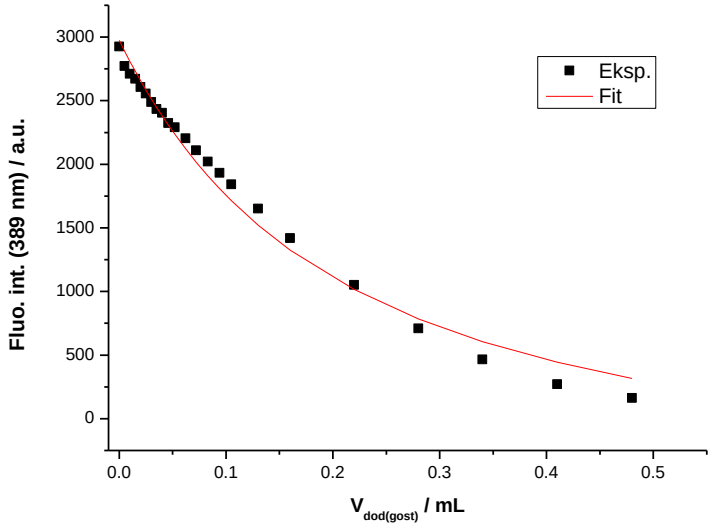
**Prilog 37.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije 1-pyCOOH o količini dodanog **20** u acetonitrilu pri 20 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



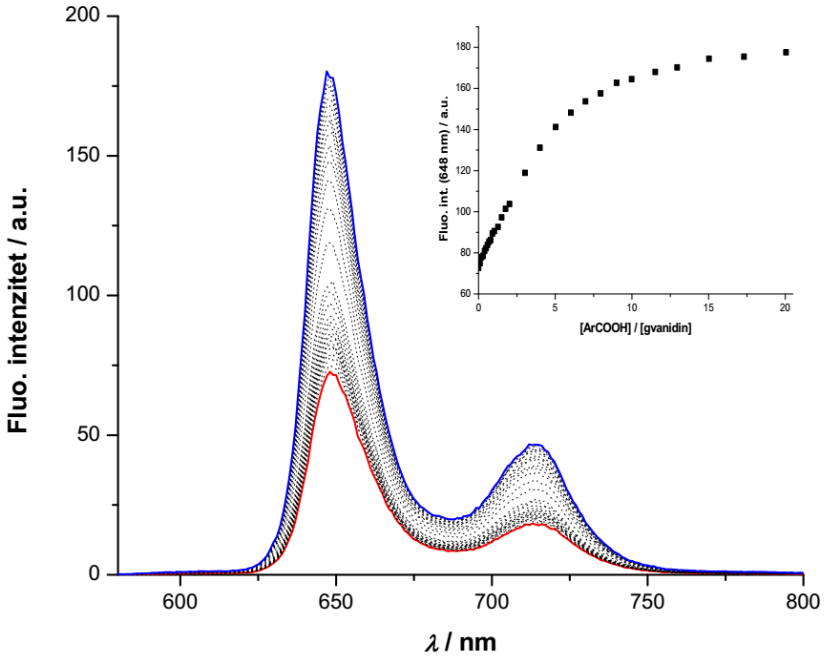

**Prilog 38.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti pomaka H-3' protona **21** o količini dodane 1-pyCOOH u DMSO-$d_6$ pri 25°C, provedene korištenjem programa Origin 8.5.



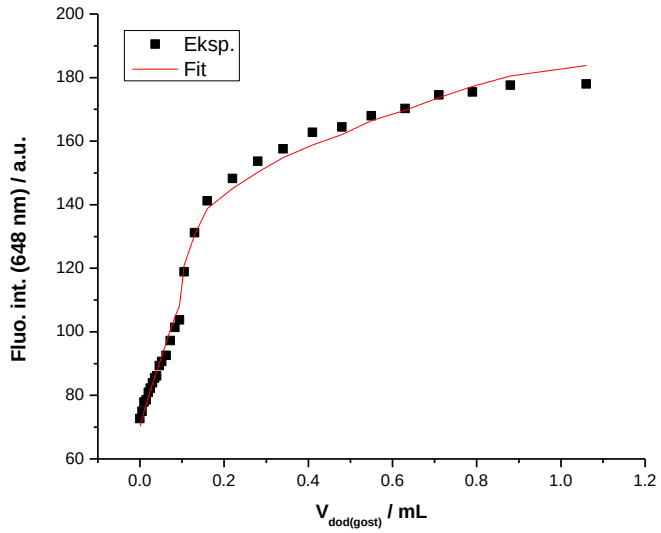
**Prilog 39.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije 1-pyCOOH o količini dodanog **21** u acetonitrilu pri 20 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



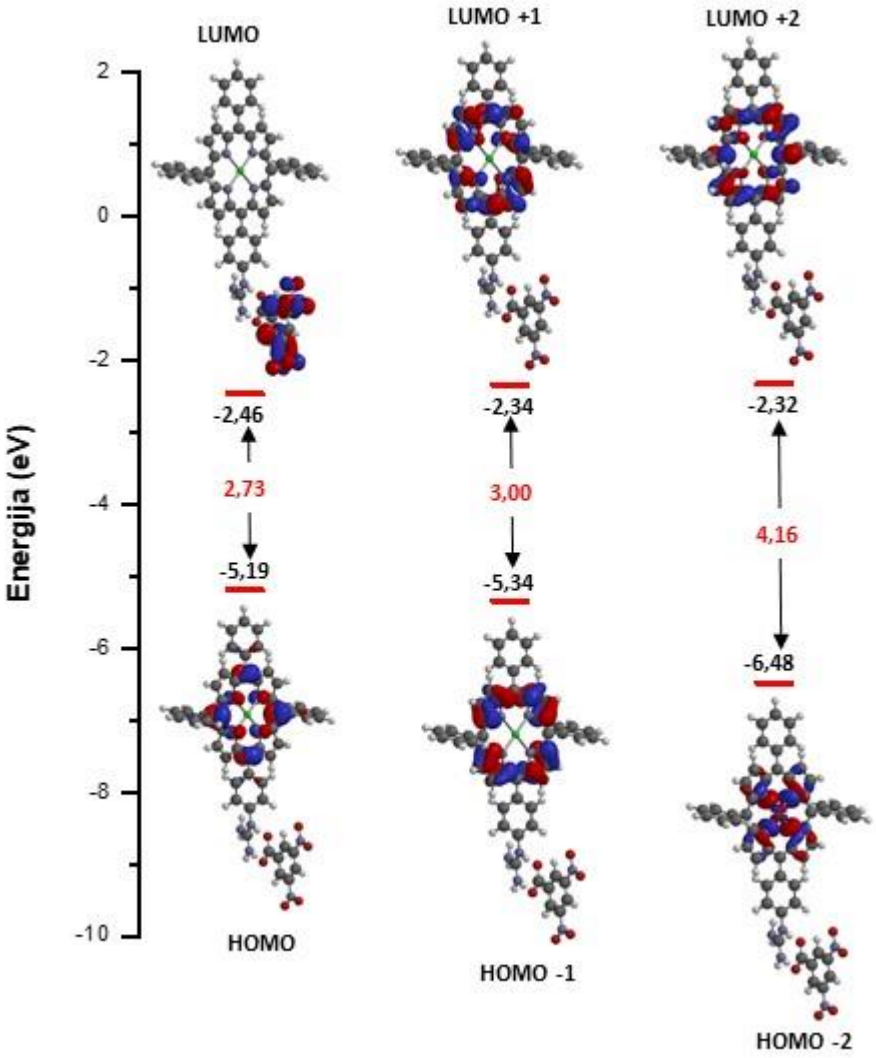
**Prilog 40.** Emisijski titracijski spektri **21** ($5{,}0\times10^{-7}$ mol dm$^{-3}$) s 3,5-DNBA od 0 (crvena linija) do $1{,}0\times10^{-5}$ mol dm$^{-3}$ (20 ekv, plava linija) u acetonitrilu pri 20 °C.



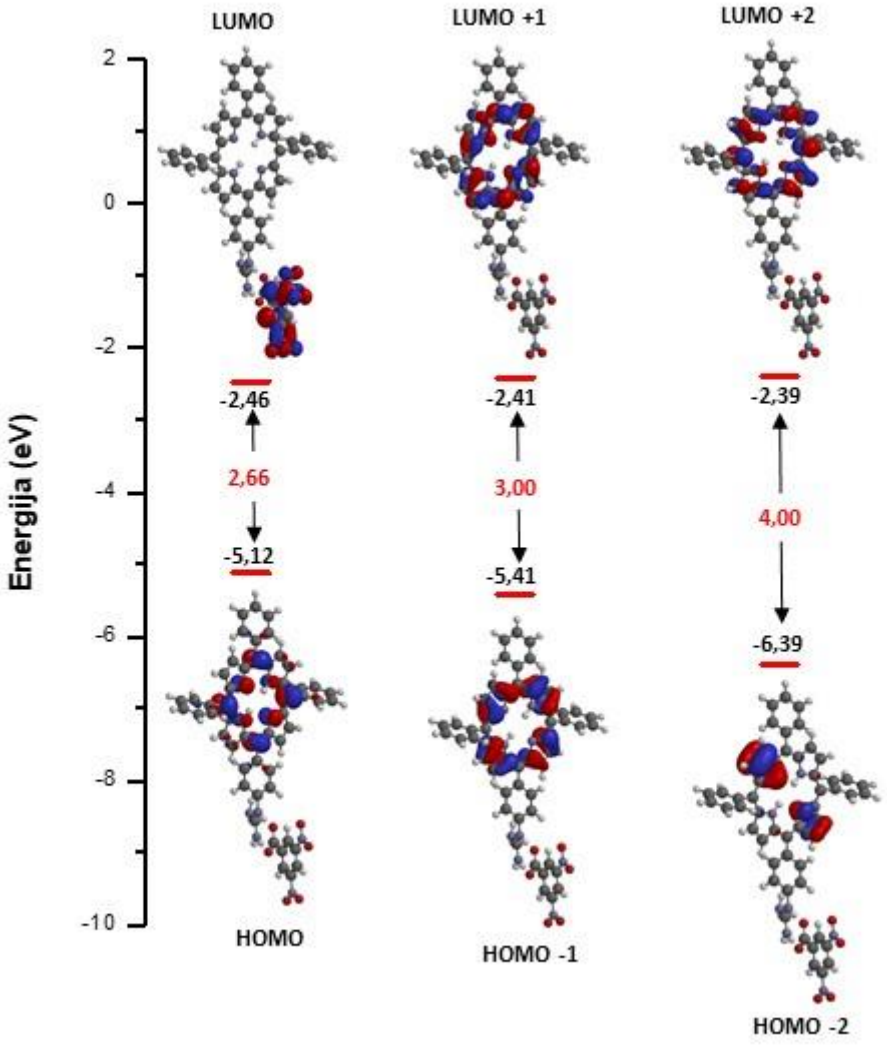

**Prilog 41.** Rezultat nelinearne regresijske analize krivulje ovisnosti intenziteta fluorescencije **21** o količini dodane 3,5-DNBA u acetonitrilu pri 20 °C, provedene korištenjem programa ReactLab$^{TM}$ EQUILIBRIA.



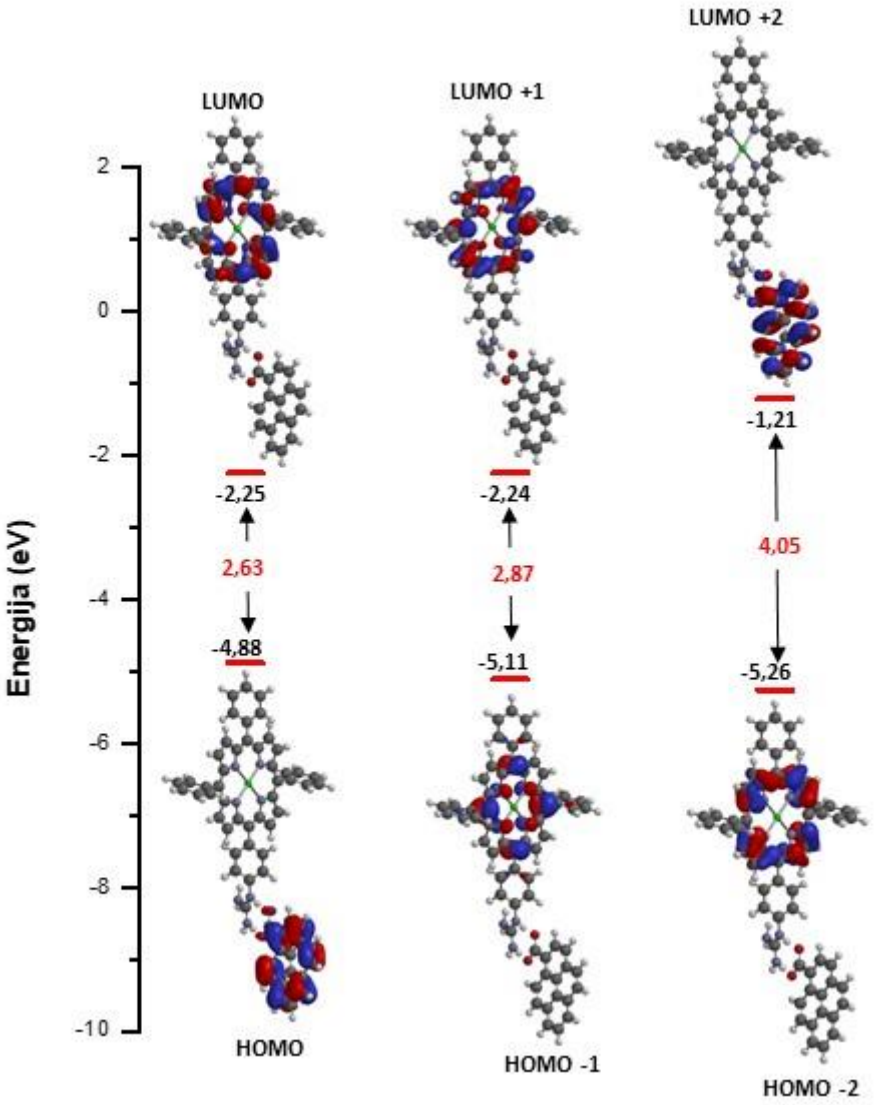
**Prilog 42.** Granične molekulske orbitale kompleksa **21•3,5-DNBA** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



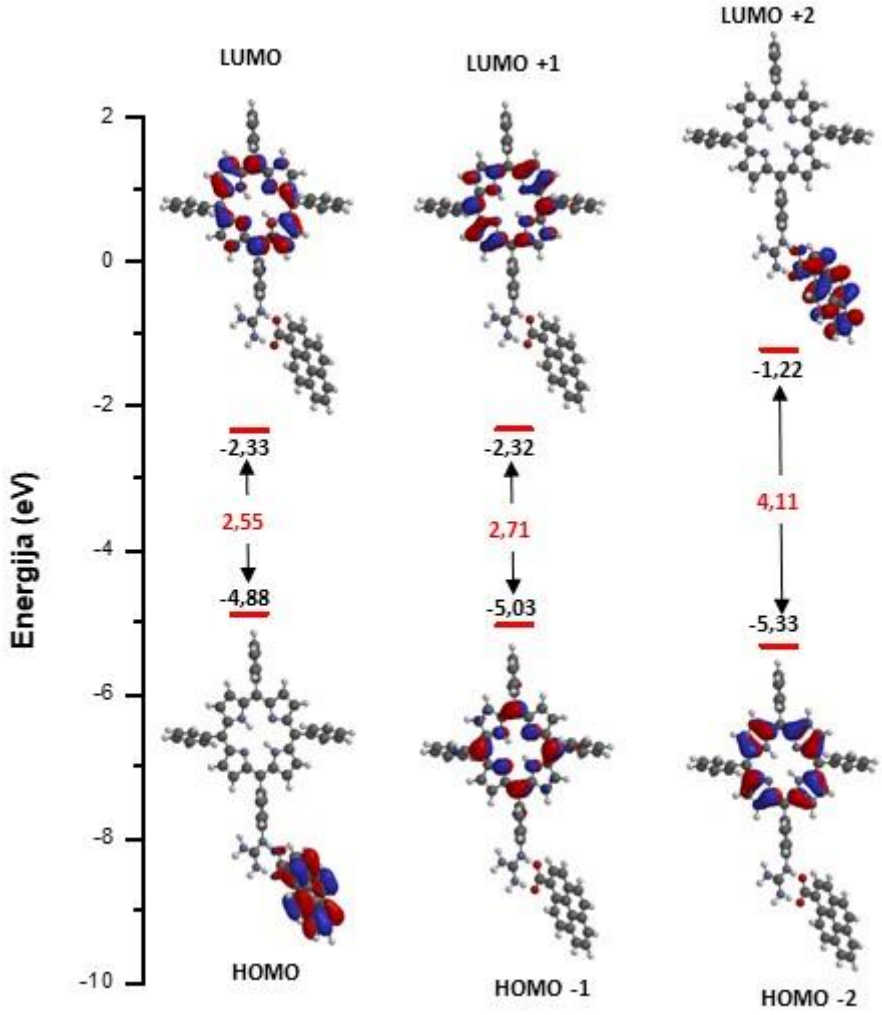
**Prilog 43.** Granične molekulske orbitale kompleksa **20•3,5-DNBA** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



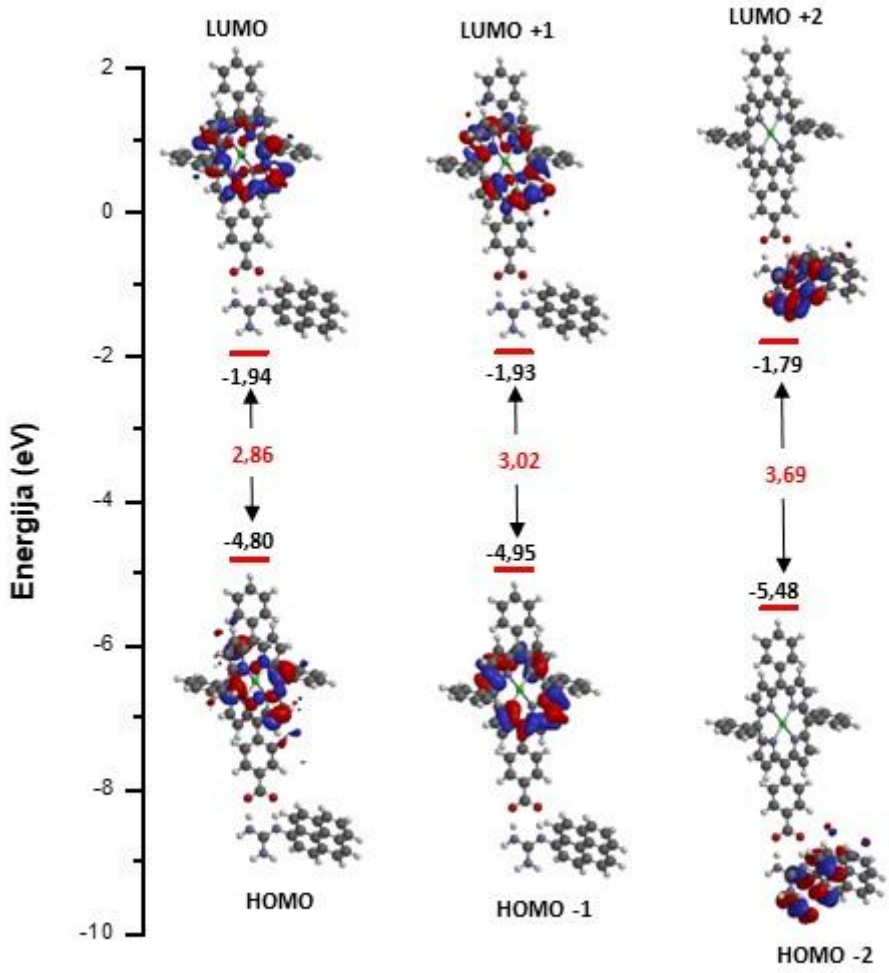
**Prilog 44.** Granične molekulske orbitale kompleksa **21•1-pyCOOH** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



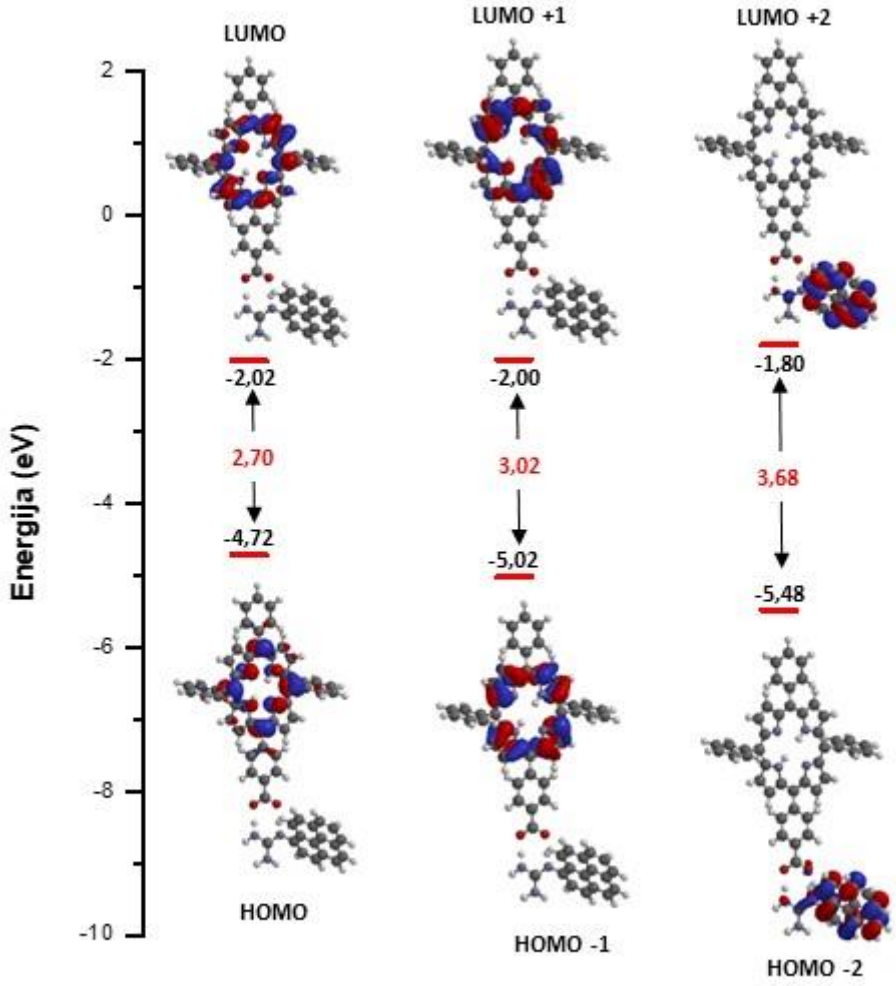
**Prilog 45.** Granične molekulske orbitale kompleksa **20•1-pyCOOH** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



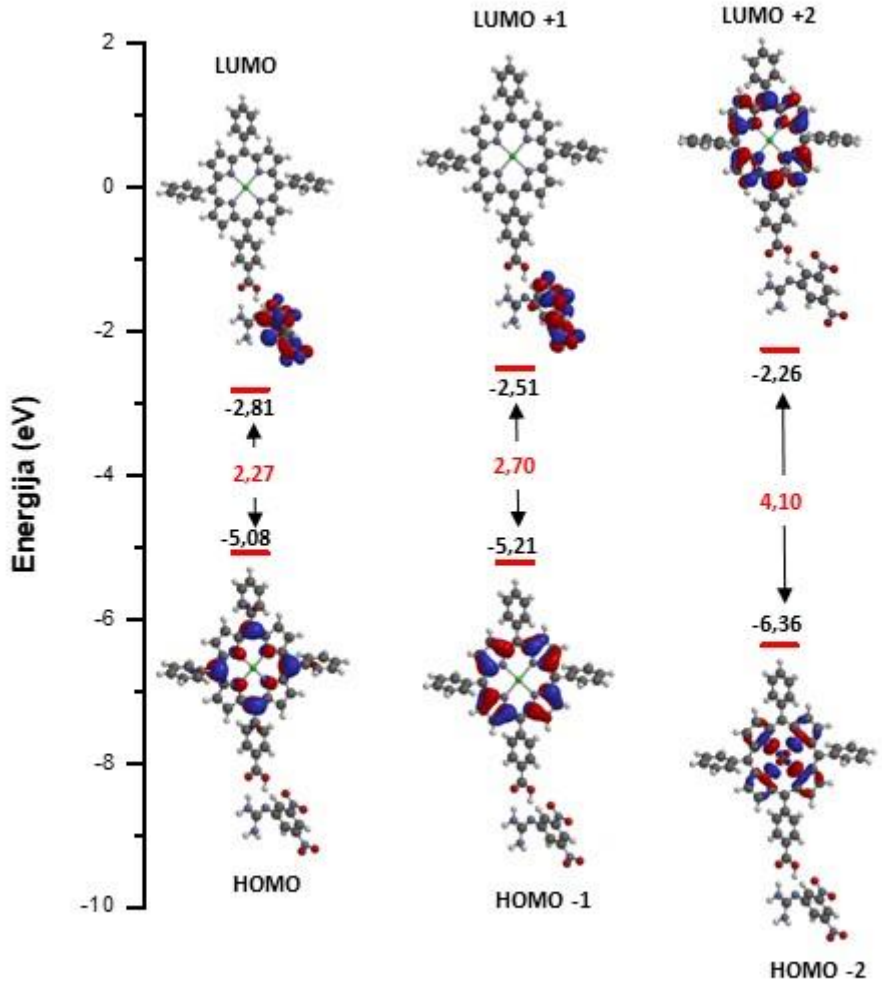
**Prilog 46.** Granične molekulske orbitale kompleksa ZnTPP-COOH•**16** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



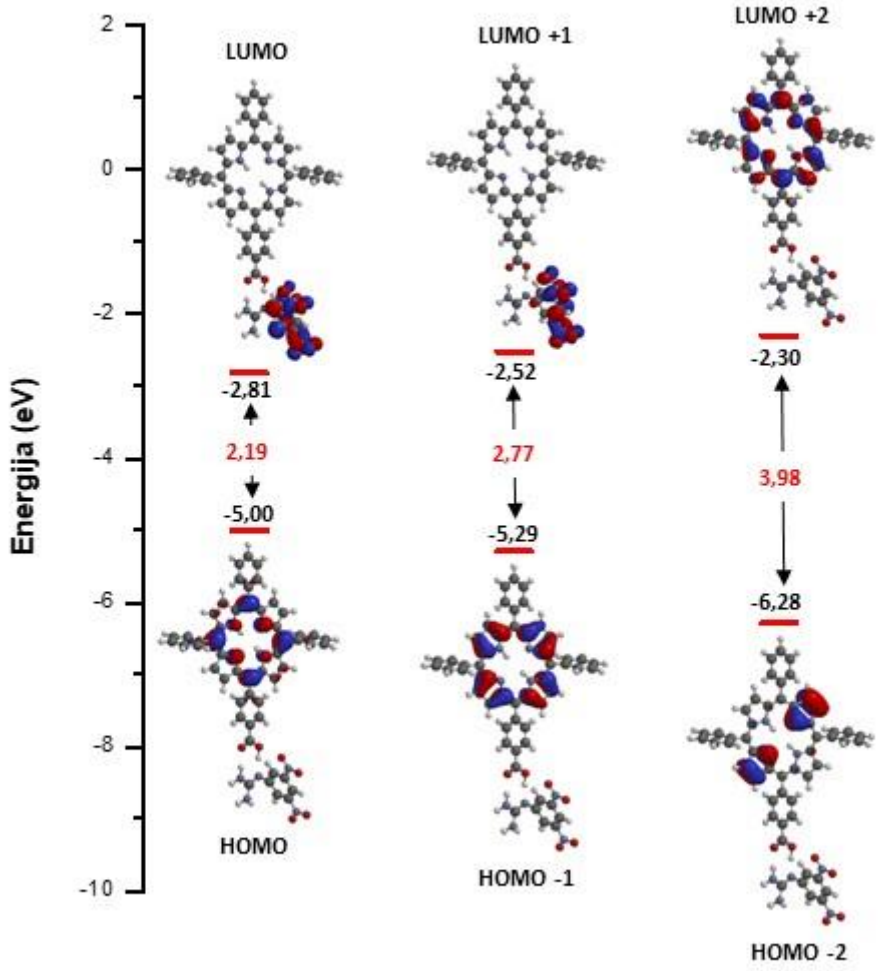
**Prilog 47.** Granične molekulske orbitale kompleksa **22•16** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



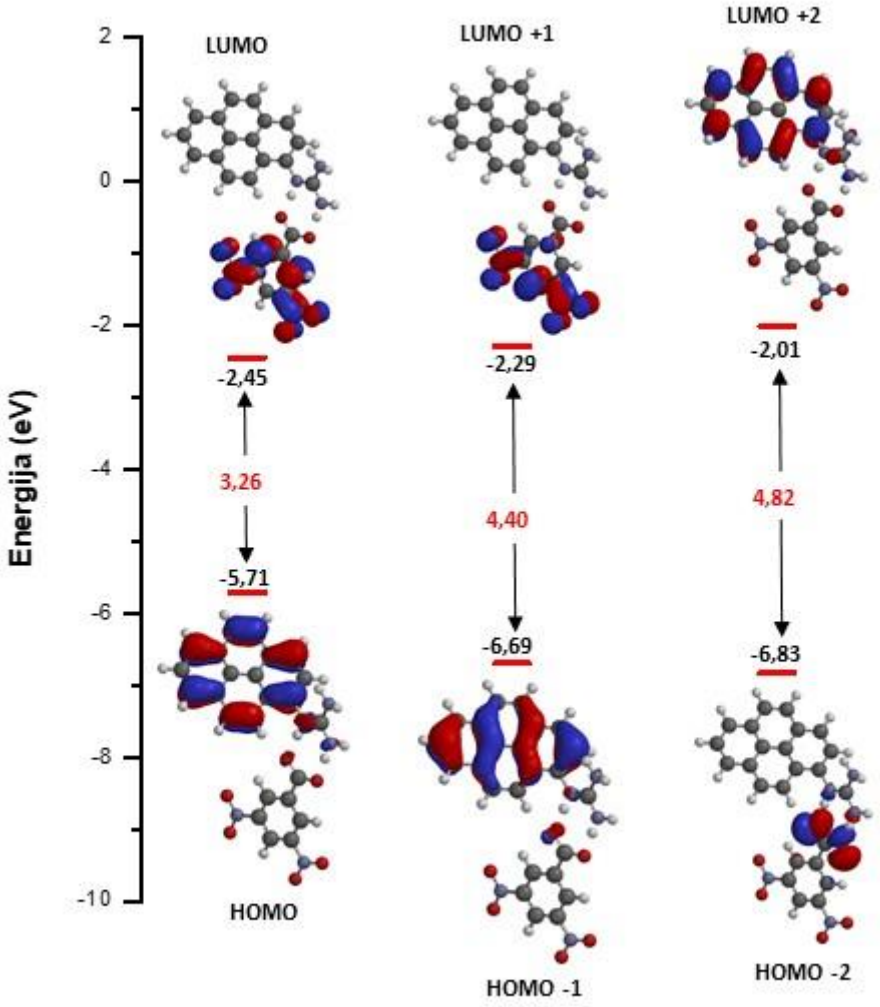
**Prilog 48.** Granične molekulske orbitale kompleksa **ZnTPP-COOH•13** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



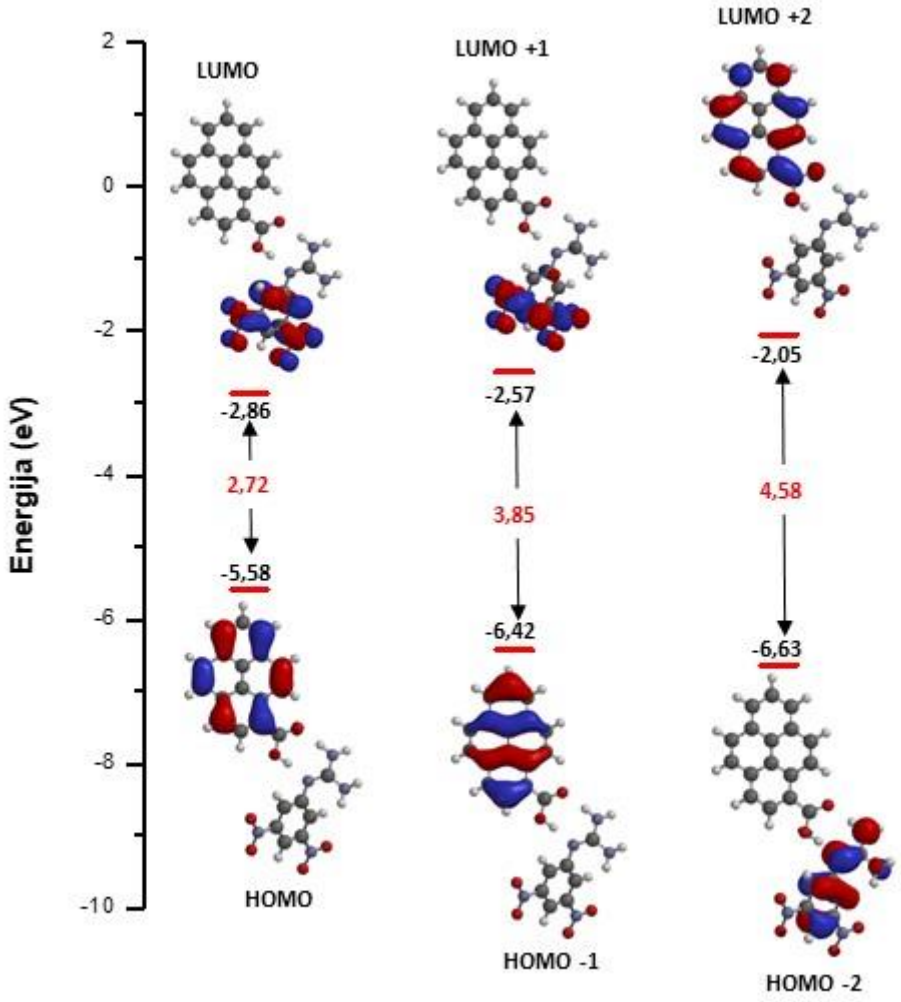
**Prilog 49.** Granične molekulske orbitale kompleksa **22•13** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



**Prilog 50.** Granične molekulske orbitale kompleksa **16•3,5-DNBA** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



**Prilog 51.** Granične molekulske orbitale kompleksa **1-pyCOOH•13** s odgovarajućim energetskim nivoima (eV).



# § 9. ŽIVOTOPIS

**Osobni podaci:**

| | |
|---|---|
| Ime i prezime: | Mateja Đud |
| Datum rođenja: | 13. rujna 1990. |
| Mjesto rođenja: | Koprivnica, Hrvatska |

**Obrazovanje:**

| | |
|---|---|
| 2015. – danas | Poslijediplomski sveučilišni (doktorski) studij Kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu |
| 2009. – 2014. | Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, stečeno zvanje magistar primijenjene kemije |
| 2005. – 2009. | Srednja škola Koprivnica, smjer farmaceutski tehničar |

**Radno iskustvo i projekti:**

| | |
|---|---|
| 2015. – danas | Znanstveni suradnik, Laboratorij za fizikalno-organsku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska<br>Projekt: Nekovalentne interakcije u dizajnu novih fotoosjetljivih molekula; Projekt Hrvatske zaklade za znanost; Voditelj projekta: dr. sc. Davor Margetić |
| 2017. – 2018. | Stručna praksa, Nanostructured Molecular Systems and Materials (MSMn), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Španjolska<br>Projekt: Programmed Nanostructuration of Organic Materials; Voditelj projekta: Dr. David González Rodríguez |
| 2011. – 2012. | Volonter, Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, Hrvatska |

Projekt: Razvoj novih prolijekova i lijekova protiv virusa i raka; Projekt Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta; Voditelj projekta: prof. dr. sc. Mladen Mintas

**Publikacije:**

Izvorni znanstveni radovi u CC časopisima:

1. M. Đud, Z. Glasovac i D. Margetić, The utilization of ball-milling in synthesis of aryl guanidines through guanidinylation and *N*-Boc-deprotection sequence // *poslano na recenziju*
2. A. Briš, M. Đud i D. Margetić, Mechanochemical *N*-alkylation of imides, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **13** (2017) 1745-1752.
3. M. Đud, O. V. Magdysyuk, D. Margetić i V. Štrukil, Synthesis of monosubstituted thioureas by vapour digestion and mechanochemical amination of thiocarbamoyl benzotriazoles, *Green Chemistry*, **18** (2016) 2666-2674.

Ostali znanstveni radovi:

1. M. Đud i D. Margetić, Solvent-free mechanochemical deprotection of *N*-Boc group, *International Journal of Organic Chemistry*, **7** (2017) 140-44.

Priopćenja na znanstvenim skupovima:

1. M. Đud, Z. Glasovac i D. Margetić, Synthesis of polyaromatic monosubstituted guanidines by mechanochemical guanylation of amines // *16th Belgian Organic Synthesis Symposium*, 2018, Bruxelles, Belgium (poster)
2. M. Đud, Z. Glasovac i D. Margetić, Self-assembly of aromatic donor-acceptor systems by guanidine-carboxylate binding // *24st IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry*, 2018, Faro, Portugal (poster)
3. M. Đud, Z. Glasovac i D. Margetić, Application of mechanochemistry in the functionalization of aromatic compounds // *Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a*, 2018, Zagreb, Croatia (poster)
4. M. Đud, Z. Glasovac i D. Margetić, Synthesis and study of supramolecular self-assemblies of aromatic donor-acceptor systems possessing guanidine and carboxylate functionalities // *International Conference for Young Chemists (ICYC)*, 2017, Penang, Malaysia (poster)

5. M. Đud, V. Štrukil, I. Jušinski, D. Gracin i D. Margetić, Mechanochemical Friedel-Crafts acylations // *20th European Symposium on Organic Chemistry*, 2017, Cologne, Germany (poster)
6. M. Đud i D. Margetić, Mechanochemical *N*-alkylation of imides, *XXV Croatian meeting of chemists and chemical engineers*, 2017, Poreč, Croatia (poster)
7. D. Margetić, M. Đud, V. Štrukil, I. Jušinski i D. Gracin, Mechanochemical synthesis of aryl ketones // *XXV. Susret mladih kemijskih inženjera*, 2017, Poreč, Croatia (poster)
8. M. Đud, Z. Glasovac i D. Margetić, Synthesis of polyaromatic monosubstituted guanidines by mechanochemical guanylation of amines // *1st Solid-State Science & Research meeting*, 2017, Zagreb, Croatia (poster)
9. M. Đud, O. V. Magdysyuk, D. Margetić i V. Štrukil, Synthesis of monsubstituted thioureas by mechanochemical amination of benzotriazoles // *17th Tetrahedron Symposium*, 2016, Sitges, Spain (poster)
10. M. Đud, V. Štrukil i D. Margetić, Explorations of mechanochemical Friedel-Crafts acylations // *PACIFICHEM 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies*, 2015, Honolulu, Hawaii, USA (predavanje)
11. M. S. Babić, M. Đud i M. Mintas, Synthesis of halogenated 3-deazapurine and *L*-ascorbic acid derivatives // *IX. Susret mladih kemijskih inženjera*, 2012, Zagreb, Croatia (poster)