

Sinteza neutralnih kompleksa bakra i vandija s hidroksipironima

Šantić, Natalija

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:381120>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-20**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Završni rad

NATALIJA ŠANTIĆ

SINTEZA NEUTRALNIH KOMPLEKSA BAKRA I VANADIJA S HIDROKSIPIRONIMA

**(Synthesis of Neutral Complexes of Copper and Vanadium with
Hydroxypyrones)**

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Berislav Marković

Neposredna voditeljica: Nikolina Filipović, mag. educ. chem.

Osijek, rujan 2018.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	SPECIFIKACIJE LIGANADA.....	2
2.1	HIDROKSIPIRONI.....	2
2.2	KOJIČNA KISELINA.....	3
2.3	KUMALIČNA KISELINA	4
2.4	KELIDONSKA KISELINA	6
2.5	KOMENIČNA KISELINA	7
3.	PRIMJENA SPOJEVA BAKRA I VANADIJA U MEDICINI	8
4.	ODREĐIVANJE TOPLJIVOSTI LIGANADA	9
5.	EKSPERIMENTALNI DIO.....	10
5.1	METODA I MATERIJALI	10
5.1.1	BAKROV(II) SULFAT PENTAHIDRAT.....	10
5.1.2	VANADIL(IV) SULFAT MONOHIDRAT	11
5.2	APARATURA.....	11
5.3	RAČUN: MASE SOLI I LIGANADA.....	12
5.4	POSTUPAK.....	14
6.	METODE IDENTIFIKACIJE.....	17
6.1	TERMOGRAVIMETRIJSKA ANALIZA/ DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMetriJA (TGA/DSC)	17
6.2	FT-IR SPEKTROSKOPIJA	19
6.3	ELEMENTNA ANALIZA CHN.....	21
6.4	RENDGENSKA STRUKTURNA ANALIZA (RSA).....	21
7.	REZULTATI I RASPRAVA	23
8.	ZAKLJUČAK	26
9.	LITERATURNI IZVORI.....	27
9.1	Izvori slika	28

SAŽETAK:

Glavni cilj ovog rada jest sinteza neutralnih kompleksa bakra i vanadija s hidroksipironima. Uz poznata svojstva bakra i vanadija kao i svojstva njihovih soli korištenima u sintezi, analizirana su svojstva hidroksipirona, a ponajviše kumalične kiseline koja je jedan od najčešćih reaktanata u reakcijama. Osim sinteze, u radu će se raspravljati i o analizi dobivenih kompleksa pomoću elementne analize (CHN), infracrvene spektroskopije s Fourierovom transformacijom (FTIR) i simultane termalne analize (TGA/DSC).

Ključne riječi: bakar, vanadij, soli, kumalična kiselina, sinteza, FTIR, TGA.

ABSTRACT:

The main goal of this work is the synthesis of neutral complexes of Copper and Vanadium with Hydroxypyrones. The aim is to get acquainted with properties of particular metals and their salts used in the synthesis, and also with properties of hydroxypyrones especially Coumalic acid which is a starting material. Moreover, except synthesis, the elemental analysis (CHN) as well as Infrared Spectroscopy (FTIR) and Thermogravimetric analysis (TGA) of obtained products is described..

Key words: Copper, Vanadium, salts, Coumalic acid, synthesis, FTIR, TGA

1. UVOD

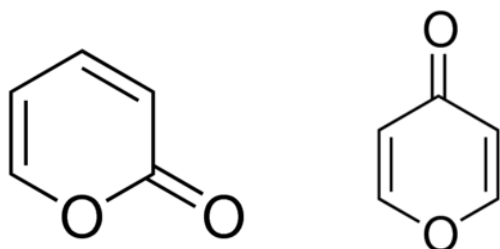
Skupina malih, šesteročlanih, O- i N-heterocikličkih spojeva, poznatijih kao hidroksipironi intenzivno se i istražuje i proučava. Razlog tome jest što su sintetski lako dostupni, funkcionalni, a profil toksičnosti je nizak.[1] Zajedničko svojstvo ovih liganada je šesteročlani prsten s kisikovim atomom u -orto ili -para prema keto skupini, a također i postojanje dvaju egzocikličkih kisikovih atoma u orto položaju koji sudjeluju u stvaranju veza i nastajanju neutralnih kompleksa s ionima metala: trovalentnih poput Fe^{3+} i Al^{3+} , dvovalentnih poput Cu^{2+} , Ni^{2+} , ili $[\text{VO}]^{2+}$ itd. Ovi spojevi, a posebno 3-hidroksi-4-pironi i piridinoni izazivaju posebnu pažnju zbog O,O-bidentatnog metalnog veznog okruženja te elektron bogate keto i orto-hidroksilne skupine.[1] Hidroksipironi imaju veliki afinitet prema mnogim metalnim ionima te samim time imaju i raznoliku primjenu u sintezama i koristan su materijal za stvaranje terapijskih metalofarmaka. Koriste se kao kelatori iona metala od biološkog značaja te se kelatoterapijom postiže željena koncentracija iona u organizmu. Primjerice, vanadijevi kompleksni spojevi imaju inzulinomimetska svojstva, dok se za kompleksne spojeve bakra smatra da imaju potencijalna antitumorska djelovanja (potencijalni su citostatici).[2][3] Ligandi koji su upotrebljavani u eksperimentalnom dijelu rada su: kojična kiselina i njeni derivati, komeična i kumalična kiselina. Kao izvor metalnog kationa korištene su soli metala: nitrati, sulfati, halogenidi i acetati. Spojeve se pokušavalo dobiti metodom otopinske kemije: kao otapala su korišteni voda i etanol.

Dobiveni spojevi su identificirani infracrvenom spektroskopijom s Fourierovom transformacijom (FT-IR), ispitana im je termička stabilnost termogravimetrijom (TGA/DSC), a CHN - analizom udio elemenata ugljika, vodika i dušika.

2. SPECIFIKACIJE LIGANADA:

2.1 HIDROKSIPIRONI

Hidroksipironi su ciklički spojevi koji u strukturi sadržavaju pironozni prsten na koji su vezane druge funkcionalne skupine poput hidroksilne ili karboksilne. To su O- i N-heterociklički spojevi koji čine skupinu liganada s iznimnom potencijalnom primjenom u medicinskoj kemiji. Prsten pirona je nezasićeni šesteročlani prsten koji sadrži atom kisika i funkcionalnu keto-skupinu.[1] Postoje dva izomera prikazanih na *Slici 1.* : 2 -piron (dio strukture prstena kumarina) i 4 - piron (npr. u kojičnoj kiselini). Često se koriste u kemijskoj, farmaceutskoj, kozmetičkoj i prehrambenoj industriji.



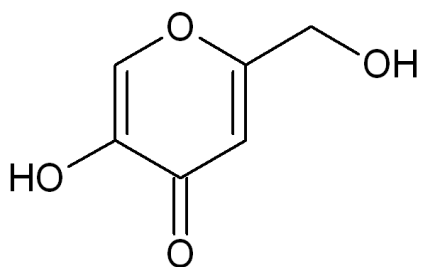
Slika 1. Strukturna formula izomera 2-pirona i 4-pirona (1)

Kako su to bidentatni ligandi, često korišten termin je i kelatni ligandi. Prisutni kisikovi atomi mogu donirati dva elektronska para, svaki po jedan, metalnom atomu. [1] Stoga, kada se deprotoniraju, s lakoćom formiraju neutralne bis- i tris- kompleksne spojeve s dvovalentnim (Cu^{2+} , Ca^{2+} , Ni^{2+} , ili $[\text{VO}]^{2+}$) i trovalentnim (Fe^{3+} i Al^{3+}) metalnim ionima. Upravo zbog takvih svojstava, upotrebljavaju se kao agensi za „*in situ*“ formiranje ionskih metalnih kompleksa kao i za uklanjanje viška metalnih iona u organizmu. Takvi metalni kompleksi testiraju su kao novi lijekovi koji bi imali svrhu apsorpcije i biodistribucije metalnih iona. Dijabetes, anemija i talasemija primjeri su bolesti u kojima takvi lijekovi imaju ulogu potencijalnih terapeutika. Metalni kompleksni spojevi se formiraju deprotoniranjem hidroksipirona. Prisutnost π -elektrona unutar strukture ukazuje na posjedovanje aromatskih svojstava.[4] Π -elektroni se nalaze u dvostrukim ili trostrukim vezama, ili konjugiranim p-orbitalama, a preklapanjem p-orbitala nastaje π -veza te se time elektronska gustoća raspoređuje na veću površinu. Aromatičnost je svojstvo konjugiranih cikličkih spojeva gdje je povećana stabilnost uzrokovana upravo mogućnošću delokalizacije

π -elektrona. Kako bi se ispunili uvjeti aromatičnosti, molekula mora biti ciklička, potpuno konjugirana, planarna i sadržavati određeni broj π -elektrona tzv. Hückel-ov¹ broj.

2.2 KOJIČNA KISELINA

Kojična kiselina ili prema IUPAC-u 5-hidroksi-2-hidroksimetil-4-piran-4-on je fungicidni metabolit koji proizvode *Aspergillus*, *Acetobacter* i *Penicillium* gljivice. Otkrivena je prilikom izolacije spoja iz gljivičnog rasta *Aspergillus oryzae* na kuhanoj riži. Sadrži heterociklični polifunkcionalni prsten s kisikom. Takvi spojevi podliježu reakcijama adicije, alkiliranja, nukleofilne supstitucije, oksidacije i redukcije, elektrofilne aromatske supstitucije te reakcijama keliranja. Ima protugljivična, protuupalna svojstva, a koristi se u kozmetici za posvjetljivanje kože, prevenira oksidaciju te u prehrambenoj industriji za očuvanje boja supstanci. [5]



Slika 2. Strukturna formula kojične kiseline (2)

Opći podaci:

Molekularna formula: C₆H₅O₄

Molekulska masa: 142,11 g/mol

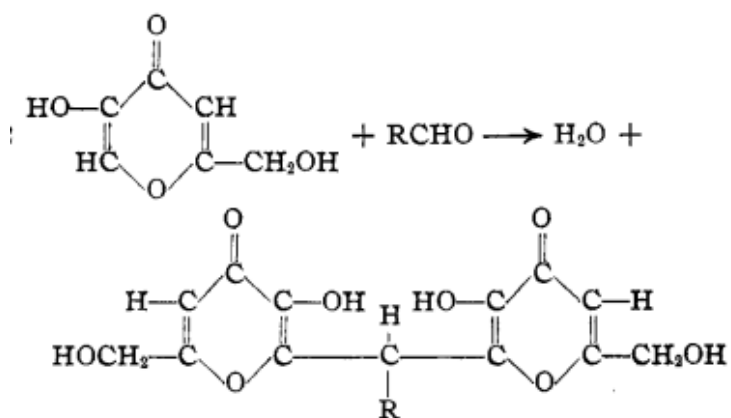
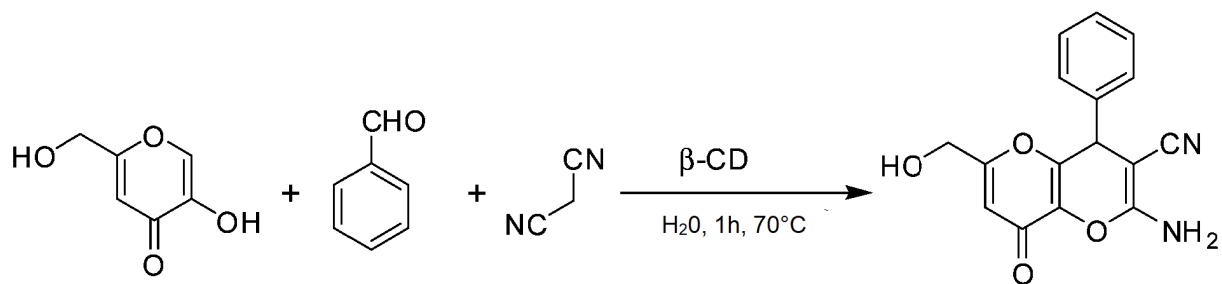
Donori vodikovih veza: 2

Akceptori vodikovih veza: 4

Agregatno stanje: čvrsto pri sobnoj temperaturi

Temperatura taljenja: 153,5 °C

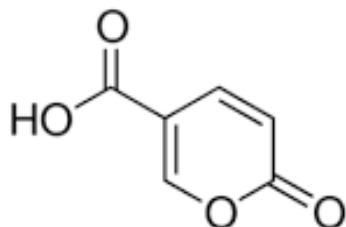
¹ Hückel-ov broj je pravilo π -elektrona i glasi $(4n+2)$, odnosno kako bi spoj bio aromatičan mora imati 2, 6, 10, 14, 18 i tako dalje tom serijom π -elektrona.



Slika 3. Reakcija kojične kiseline s aldehydima i dobiveni produkti (3)

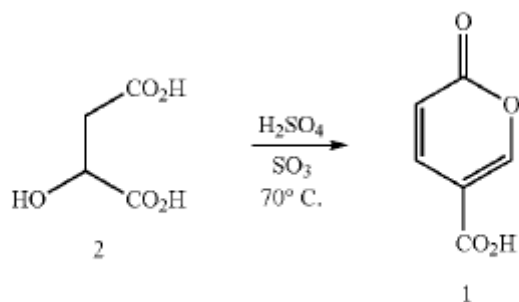
2.3 KUMALIČNA KISELINA:

Kumalična kiselina (dalje u tekstu CoumH) jedan je od derivata kromen-2-ona, spoja zanimljivog zbog farmaceutskih svojstava. Kumalična kiselina sastojak je čajnih napitaka i koristi se za inhibiciju tamnjenja (posmeđivanja) čajnih proizvoda.



Slika 4. Strukturna formula kumalične kiseline (4)

Priprava kumalične kiseline uključuje zagrijavanje maleinske kiseline sa sulfatnom kiselinom u dikloretanu ili otopine maleinske kiseline i perfluorosulfonske kiseline. Još jedan način priprave je dodavanje kiseline koja sadrži sulfatnu ili perfluorosulfonsku kiselinu otopini maleinske kiseline u dikloretanu. Nadalje, zagrijavanjem takve otopine na određeni period dolazi do konverzije maleinske kiseline u većinski produkt kumaličnu kiselinu te manjinski produkt fumarinsku kiselinu. [6]



Slika 5. Shematski prikaz dobivanja kumalične kiseline iz maleinske kiseline (5)

Opći podaci:

Molekularna formula: $C_6H_4O_4$

Molekulska masa: 140,094 g/mol

Donori vodikovih veza: 1

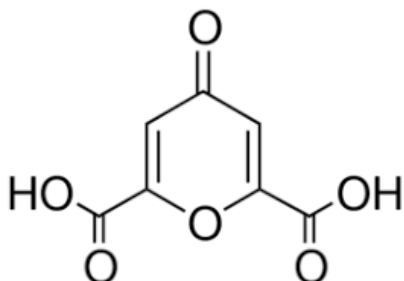
Akceptori vodikovih veza: 4

Agregatno stanje: čvrsto pri sobnoj temperaturi

Temperatura taljenja: 210 °C

2.4 KELIDONSKA KISELINA

Kelidonska kiselina je heterociklična kiselina s piranskim prstenom. U prirodi se u velikim koncentracijama nalazi u mnogim biljkama poput rosopasa (*Chelidonium majus*). Za pripremu kelidonske kiseline natrij se otapa u čistom i suhom etanolu, a nastali natrijev etoksid dodaje se smjesi suhog acetona i dietil oksalata. Reakcijska smjesa se jedan sat ostavi na temperaturi od 60°C kako bi se reakcija završila. Nakon toga doda se voda pa koncentrirana klorovodična kiselina. Smjesa se miješa na 50°C 24 sata. Etanol se iz smjese uklanja pod smanjenim tlakom, zatim se ponovo dodaje otopina HCl-a i vode i nastavi se miješanje. Nastaju kristali koji se filtriraju, ispiru s vodom, a onda s acetonom.[7]



Slika 6. Strukturna formula kelidonske kiseline (6)

Opći podaci:

Molekularna formula: $C_7H_4O_6$

Molekulska masa: 184,103 g/mol

Donori vodikovih veza: 2

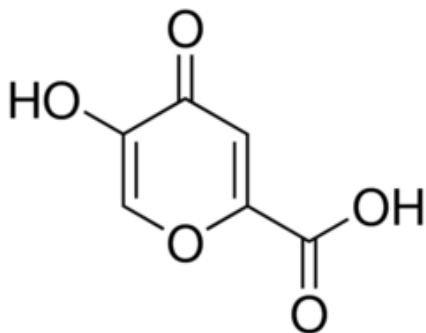
Akceptori vodikovih veza: 6

Agregatno stanje: čvrsto pri sobnoj temperaturi

Temperatura taljenja: 265 °C

2.5 KOMENIČNA KISELINA

U prirodi se proizvodi reakcijom octene kiseline bakterija na glukozu. Međutim može se pripremiti i dekarboksilacijom mekonične kiseline u prisutnosti praškastog bakra ili vrenjem u vodenoj otopini klorovodične kiseline.[8]



Slika 7. Strukturalna formula komeične kiseline (7)

Opći podaci:

Molekularna formula: $C_6H_4O_5$

Molekulska masa: 156,093 g/mol

Donori vodikovih veza: 2

Akceptori vodikovih veza: 5

Agregatno stanje: čvrsto pri sobnoj temperaturi

Temperatura taljenja: 260 °C

3. PRIMJENA SPOJEVA BAKRA I VANADIJA U MEDICINI

Inzulinomimetski efekt vanadijevih iona otkriven je 1980. godine kada je dokazana povezanost vanadilnog iona i oksidacije glukoze u adipoznim stanicama miša. Nedostatak vanadata jest slaba apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta u krv i također je toksičan, a koncentracije koje se primjenjuju kod sisavaca moraju biti blizu toksičnoj razini ako se želi postići inzulinomimetički učinak. Vanadat se u *in vivo* uvjetima reducira u vanadil. Vanadil unesen oralnim putem u obliku vanadij(III) sulfata snižava razinu glukoze i lipida u krvi i sprječava sekundarne komplikacije kod dijabetesa poput očne mrežnice ili kardiološke disfunkcije. Vanadij(III) sulfat se također slabo apsorbira.[17]

Prve ideje o antitumorskom djelovanju kompleksa bakra pojavljuju se u 60-ima prošlog stoljeća. Unatoč trudu da se sintetiziraju takvi spojevi veoma malo podataka je dostupno i poznato u vezi njihove biološke aktivnosti. Bakar i njegovi kompleksi intenzivno se počinju istraživati nakon otkrića *cisplatina*, antineoplastičnog lijeka iz grupe spojeva platine. Toksičnost bakra uzrokovana je njegovom mogućnošću da proizvodi reaktivne kisikove vrste (ROS), zamjenjuje vezna mjesta s drugim metalnim ionima, peroksidira lipide i izravno cijepa deoksiribonukleinsku i ribonukleinsku kiselinu.[18]

Povišene koncentracije bakra primijećene su u mnogim vrstama ljudskog oblika raka. Ipak za razliku od platine, bakar je esencijalni kofaktor u mnogim enzimskim i fiziološkim procesima te ga to čini manje toksičnim. Prema tome različiti kompleksi su testirani kao citotoksični agensi te su pokazali antitumorsko djelovanje u nekoliko *in vitro* testova, ali i nekoliko *in vivo* eksperimenata na miševima.

4. ODREĐIVANJE TOPLJIVOSTI LIGANADA

Anorganske soli dobro se otapaju u vodi, dok je prethodno navedenim ligandima, prije početka eksperimentalnog dijela rada, određena je topljivost. Topljivost liganada ovisi o njegovoj kemijskoj prirodi (funkcionalnim skupinama, polarnosti i strukturi), o izboru potencijalnog otapala te isto tako i o uvjetima pri određivanju topljivosti - tlaku i temperaturi.

Tablica 1. Topljivost pojedinih liganada u otapalima različite polarnosti

	Dielektrična konstanta F/m	Kojična kiselina	Kumalična kiselina	Kelidonska kiselina	Komenična kiselina
BENZEN	2,3	ne otapa se	slabo topljiva	slabo topljiva	-
KLOROFORM	4,8	slabo topljiva	slabo topljiva	ne otapa se	-
DMSO	48,9	otapa se	otapa se	otapa se	-
METANOL	33,0	otapa se	otapa se	otapa se	otapa se
VODA	80,3	otapa se slabije nego u metanolu	otapa se slabije nego u metanolu	otapa se	otapa se

Za ispitivanje topljivosti u epruvetu su dodane manje količine kelatnih liganada (navedenih u tablici 1.) i zasebno soli te su otopljene u manjoj količini otapala. Kojična i kumalična kiselina u vodi se mogu u potpunosti otopiti zagrijavanjem. Određivanje topljivosti liganada bilo je od velike važnosti kako bi odredili uvjete sinteze. Stoga, voda se koristila za otapanje anorganskih soli bakra i vanadija, a etanol za otapanje liganada. Etanol i metanol su slični po svojstvima tako i po topljivosti, no ipak je korišten etanol u svrhu otapanja liganada zbog njegove manje toksičnosti na ljudski organizam.

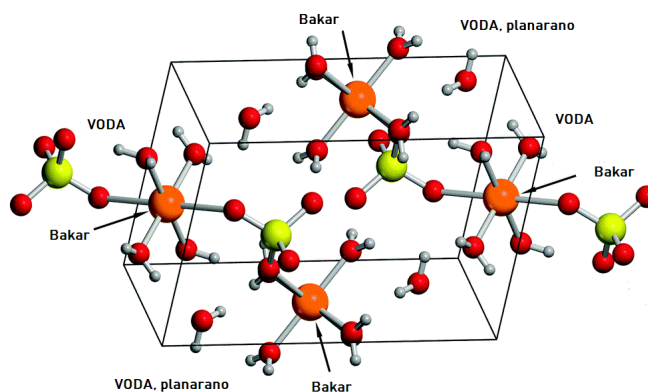
5. EKSPERIMENTALNI DIO

5.1 METOD I MATERIJALI:

U eksperimentalnom dijelu rada korištene su sljedeće kemikalije: bakrov(II) sulfat pentahidrat (T.T.T. doo, 99%), vanadil(IV) sulfat monohidrat (Alfa Aesar, 99,9%), voda, etanol, natrijev karbonat (10%).

5.1.1 BAKROV(II) SULFAT PENTAHIDRAT

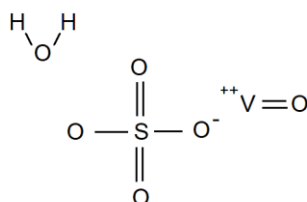
Poznatiji pod nazivom modra galica, molekulske formule $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ predstavlja jedan od polaznih materijala za sintezu. Kristalizira u triklinskom sustavu i posjeduje centar simetrije. Činjenica je da 2 atoma bakra leže u centru inverzije, daje nam uvid u položaj molekula voda, odnosno da se 4 molekule vode nalaze u ravnini oko atoma bakra. Peta molekula vode je nekoordinirana, ali ipak u kontaktu s dva kisika i dvije molekule vode.[9] Spomenuta peta molekula u kristalnoj strukturi naziva se kristalizacijska voda. Kristalizacijska voda se odnosi na molekulu vode koja se nalazi u kristalnoj strukturi soli, a nije direktno vezana na metalni kation nego je koordinirana s ostatkom molekule. Takva molekula vode se prva uklanja pri zagrijavanju uzorka soli što može uzrokovati gubitak nekih svojstava (npr. boja), a uz to dolazi i do smanjenja mase. Plavi kristali modre galice (Slika 8.) nastaju iz zasićene otopine pri sobnoj temperaturi. Dobro se otapa u vodi, također i u metanolu dok je netopljiva u etanolu.



Slika 8. Kristali i struktura bakrovog(II) sulfata pentahidrata (8)

5.1.2 VANADIL(IV) SULFAT MONOHIDRAT:

Molekulske formule, $\text{VO}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, higroskopni je spoj plave boje i najčešći je izvor vanadija, a odražava ga velika stabilnost. Vanadij može postojati u četiri valentna stanja: 2, 3, 4 i 5. U otopinama s pH nižim od 3,5 prevladava vanadil, VO^{2+} , dok se u bazičnijim otopinama nalazi ortovanadat, VO_4^{3-} , oblik. U neutralnim otopinama nalazimo, VO_4 , a metavanadat, VO_3^- , nalazimo u tjelesnim tekućinama. Analizama je utvrđeno da se u ljudskom organizmu nalazi između 100 i 200 μg vanadija, a smatra se da se dnevno unosi od 10 do 160 μg najčešće iz papra, gljiva, peršina, kopra, špinata i školjki. Može se dobiti redukcijom vanadijevog peroksida sa sumporovim oksidom.[10] U vodenoj otopini kristalizira kao pentahidrat, u čvrstom stanju peta molekula vode nije vezana na metalni atom vanadija. Kao i kod modre galice prisutna je tzv. kristalizacijska voda koja zbog slabog vezanja prilikom zagrijavanja izlazi prva. Vanadil(IV) sulfat je perkursor ostalih vanadil derivata. Topljiv je u vodi stoga ga se rijetko može pronaći u prirodi.

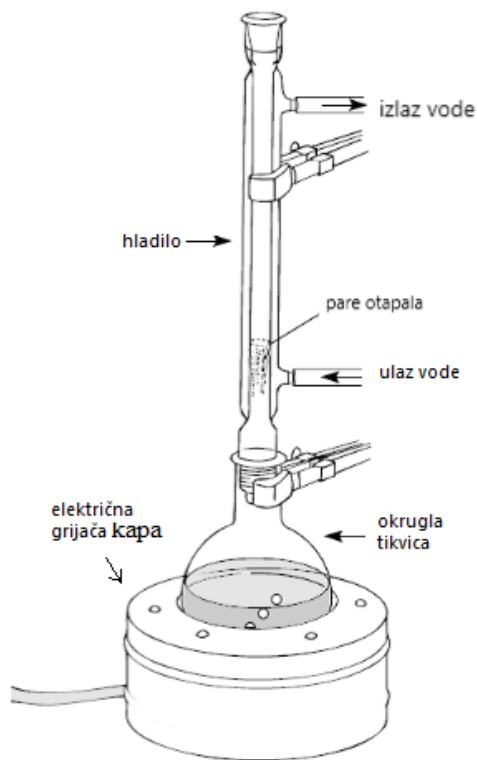
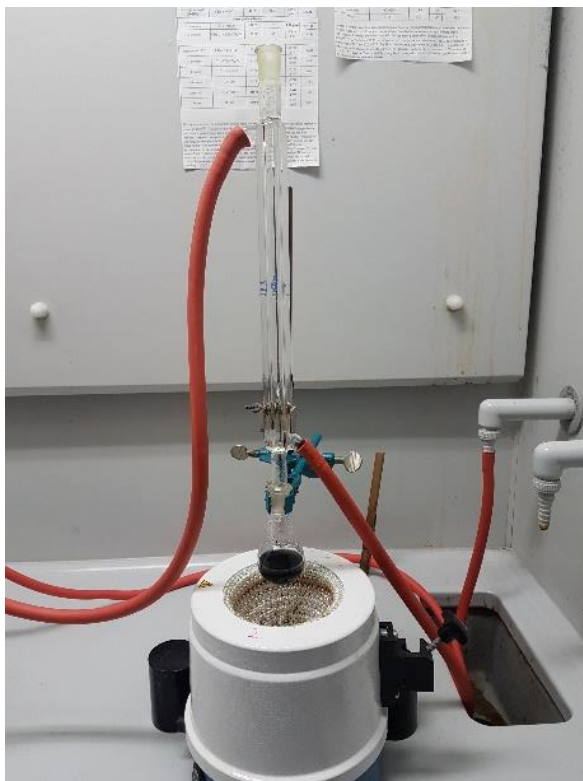


Slika 9. Kristali vandil(IV)sulfata monohidrata i njegova strukturna formula (9)

5.2 APARATURA

Za izvođenje eksperimenata korištena je aparatura za refluks (pretok). Tehnika refluksiranja ima široku primjenu u kemiji. Refluksiranje omogućuje da se reakcija provodi pri točki vrenja otapala uz istovremenu prevenciju gubitka otapala zbog isparavanja. Okrugla tikvica od 25 mL ili 50 mL spojena je na hladilo koje je spojeno na dotok hladne vode. (Slika 10.) Voda ulazi kroz donji otvor i izlazi na gornji otvor povratnog hladila. Pri tome takvo kruženje vode uzrokuje kondenzaciju para otapala iz reakcijske smjese i sprječava izlazak para otapala. Tikvica se nalazi u električnoj grijaćoj kapi te se na taj način se može podesiti

optimalna temperatura za reakcijsku smjesu. Tijekom provedbe postupka sinteze temperatura je relativno podešena na temperaturu vrenja vode, odnosno približno oko 100°C.



Slika 10. Aparatura za refluksiranje (10)

5.3 RAČUN: MASE SOLI I LIGANADA

Nakon što je određena topljivost liganada u pojedinim otapalima, u daljnjem eksperimentu voda se koristi kao otapalo za anorganske soli bakrov(II) sulfat pentahidrat i vanadil(IV) sulfat monohidrat, dok se etanol koristi za otapanje liganada. Masa anorganskih soli je, prema dogovoru iznosila 0,20 g, iako na samom početku eksperimentalnog dijela koristila se i nešto niža masa od 0,15 g što se ispostavilo ipak nedostatnom količinom za vezanje liganada te uopće stvaranje kompleksnog spoja. Prema omjeru reakcije polaznih sirovina određena je masa liganada, odnosno, prema stehiometrijskom odnosu soli i liganda računski određujemo potrebnu masu.

Tablica 2. Izračun za dobivanje potrebne mase CoumH

	CuSO ₄ x5H ₂ O	kumalična kiselina
omjer	1	2
masa / g	0,20	x
molarna masa / g·mol ⁻¹	250	140
molarna masa prema omjeru	250	280
masa / g	0,20	0,224

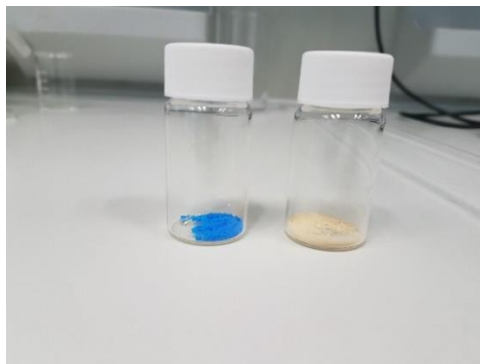
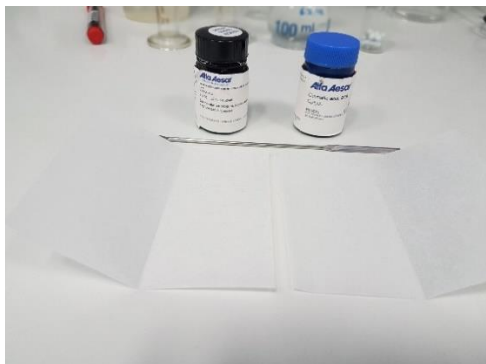
Tablica 3: Izračun za dobivanje potrebne mase CoumH

	VOSO ₄ xH ₂ O	CoumH
omjer	1	2
masa / g	0,20	x
molarna masa / g·mol ⁻¹	181	140
molarna masa prema omjeru	181	280
masa / g	0,20	0,31

Za modru galicu i vanadijevu sol (vanadijev(IV) sulfat monohidrat) te kiselinu kao ligand, omjer jer 1:2. Masa soli je određena (0,20 g) kao i molarne mase soli i kelatnog liganda. Stoga unakrsnim množenjem dobijemo masu kiseline koja nam je potrebna za sintezu kako je u Tablici 2. i 3. prikazano.

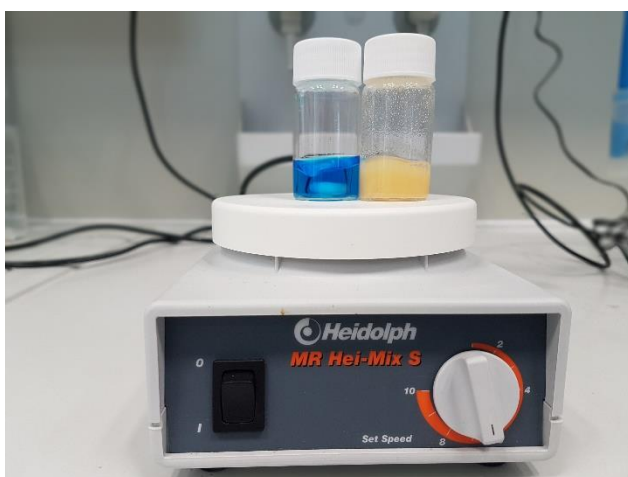
5.4 POSTUPAK:

Na papiriću za vaganje odvažu se potrebne mase soli i liganda tj. kiseline, potom se izvagana količina prebaci u zasebne vijalice. Bitno je da i sol i kiselinu otopimo u što manjem volumenu otapala. Anorgansku sol otapamo u 5 mL vode, a kiselinu u 5 mL etanola.



Slika 11. Papirić za vaganje i vijalice s potrebnim masama soli i liganda

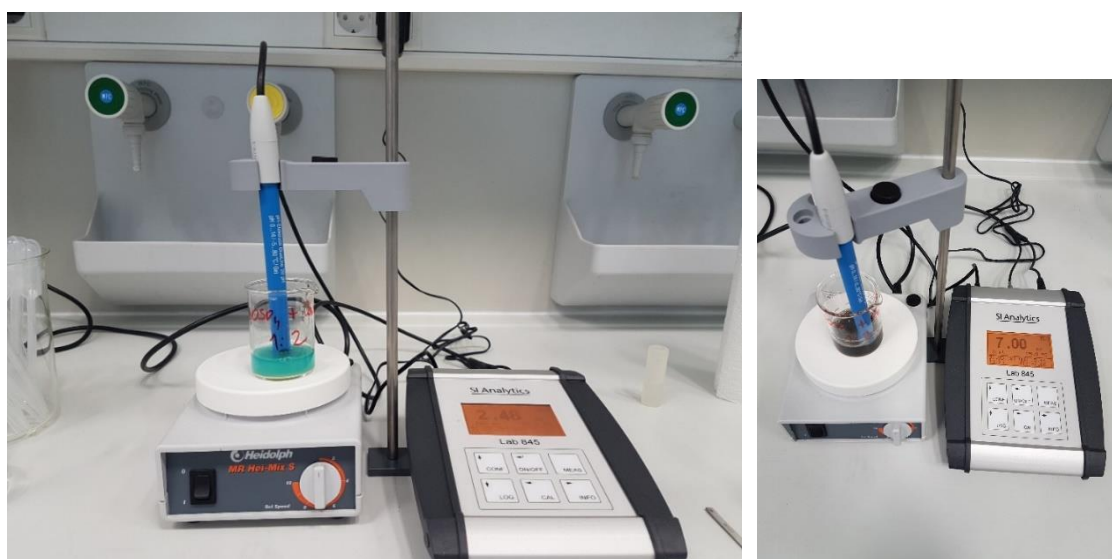
Sljedeći korak u sintezi jest otapanje soli i kiseline. Vijalice se stavljaju na magnetsku miješalicu 10 minuta kako bi se dobila što homogenija smjesa prije refluksiranja. (Slika 10.) Otapanje se može pospješiti eventualnim zagrijavanjem tijekom miješanja na temperaturi od oko 40°C.



Slika 12. Magnetska miješalica s vijalicama

Nakon miješanja na miješalici, pomiješa se sadržaj dviju vijalica u čašu, prvo kako bi se izmjerio pH, a poslije se sadržaj prebaci u okruglu tikvicu od 25 mL ili 50 mL. Ukoliko zaostane neotopljene soli ili kiseline u vijalici, otopiti ostatke u što manjem volumenu vode ili etanola te sjediniti u okruglu tikvicu. Anorganske soli se općenito vrlo dobro otapaju u vodi čak i bez zagrijavanja što je slučaj i s bakrovim(II) sulfatom pentahidratom i vanadil(IV) sulfat monohidratom.

Hidroksipironi, kao što je prikazano u *Tablici 1.*, otapaju se u metanolu. Naime, kako se sinteza nastojala prilagoditi zahtjevima „zelene kemije“ za otapanje hidroksipirona korišten je ipak nešto manje toksičan etanol. Stoga, otapanje kiseline u etanolu je nešto slabije nego u metanolu. Nadalje, kako je cilj sinteze dobiti neutralne komplekse soli i liganda, važno je prije refluksiranja provjeriti pH reakcijske smjese. U svrhu mjerenja može se koristiti univerzalni lakmusov papir ili pH-metar kako bi se izmjerila pH vrijednost. U laboratoriju, kako je prikazano na *Slici 11.*, korišten je pH-metar. Elektroda pH-metra uroni se u čašu s otopinom soli i liganda koja se nalazi na magnetskoj miješalici. pH vrijednost za reakcijsku smjesu barova(II) sulfata pentahidrata i kumalične kiseline iznosi 3, a za vanadil(IV) oksid sulfat monohidrat i kumaličnu kiselinu iznosi 2,46. Za neutralizaciju, kiselog medija reakcijske smjese koristi se 10 %-tna otopina natrijevog karbonata. Pri dodavanju 10 % otopine Na_2CO_3 sadržaj se miješa na magnetskoj miješalici, zatim se miješalica isključi, pričekava se da se magnet, a isto tako i otopina smire i tek onda se uranja pH elektrodu u smjesu i očitava pH na zaslonu pH-metra.



Slika 13. Mjerenje pH otopine soli i hidroksipirona pH-metrom

Postupak ponavljamo do pH 7. Važno je polako dodavati otopinu natrijevog karbonata kako ne bismo premašili vrijednost pH 7 i dobili lužnati medij koji isto nije pogodan za sintezu. Tijekom neutralizacije dolazi do pojavljivanja mjehurića zbog izlaska CO₂ iz reakcijske smjese. Nakon neutralizacije, smjesa se prebacuje u okruglu tikvicu i spaja na aparaturu za refluksiranje (*Slika 10.*). Pusti se voda kroz hladilo kako bi se pare otapala kondenzirale. Refluksiranje se izvodi oko 2 sata te se prate se promjene boje. Nakon završetka reakcije nastale kristale prebacujemo u čašu koju prekrijemo parafilmom i ostavimo određeni period u hladnoj atmosferi. Kristalizacija zaista dugo traje, čak do nekoliko tjedana.

Unatoč efikasnosti gore opisane metode sinteze dodatno se pokušalo uspostaviti reakciju i mehanokemijskim putem. Mehanokemijske metode se temelje na poticanju reakcije na principu mehaničkog rada (mljevenjem, miješanjem). Mljevenje predstavlja rad u kojem se tvrdom površinom prolazi kroz sirovine.[11] U ahatnom tarioniku pomoću tučka mehaničkim putem pokušalo se inducirati reakciju liganda i anorganske soli uz eventualno dodavanje male količine otapala. Upravo mehanokemijskom metodom pripremljen je suhi i praškasti uzorak za CHN analizu. Na vrhu špatule se dodaju male količine polaznih sirovina, kumalične kiseline i vanadil(IV) sulfata, a pomoću tučka se sjedine. Potrebno je veoma dobro usitniti smjesu kako bi dobili suhu i praškastu smjesu koja se dalje analizira.

Tijekom sinteze praćene su promjene boje. U tablici su prikazane boje prije i poslije refluksiranja. Promjene boja u prisutnosti metala ukazuju na reakcije oksidacije i redukcije, kao što se može kod vanadija i zaključiti, VO²⁺ se reducira u V⁺.

Tablica 4. Promjene boje smjese na početku i kraju postupka

sol+ligand	prije refluksa	nakon refluksa
CuSO ₄ x5H ₂ O	zelena	tamno zelena
VO ₂ SO ₄ xH ₂ O	smaragdno zelena	smeđa

6. METODE IDENTIFIKACIJE

Provedene su identifikacijske analize u svrhu analiziranja identiteta nastalih spojeva. Metode koje su se primjenjivale su TGA/DSC, FT-IR, CHN koje ćemo pobliže upoznati u sljedećim poglavljima.

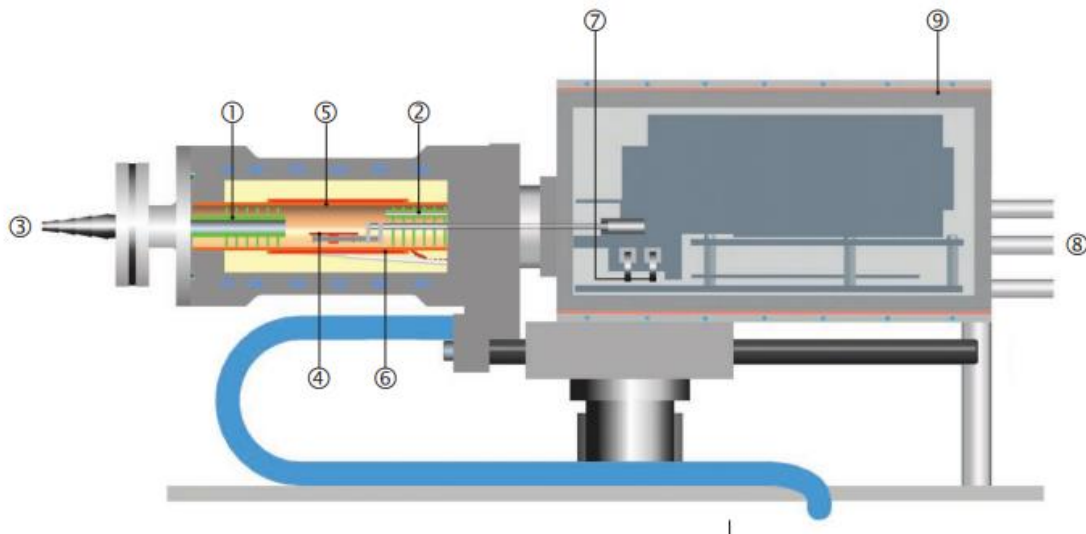
6.1 TERMOGRAVIMETRIJSKA ANALIZA/ DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA (TGA/DSC)

Termalne metode ispitivanja odnose se na termalne analize ili termalne tehnike i imaju široku primjenu u ispitivanju. Definišu se kao eksperimentalne metode za opisivanje sustava poput elementa, spoja ili pak smjesa pomoću određivanja promjene u fizikalnim i kemijskim svojstvima pri povišenoj temperaturi kao funkcija povišenja temperature. Dvije glavne metode su diferencijalna pretražna kalorimetrija u kojoj se promjene u toplinskom sadržaju definišu kao funkcija porasta temperature i termogravimetrijske analize u kojoj se prati promjena mase kao funkcija porasta temperature. Ostale metode koje se primjenjuju u sklopu termalnih analiza uključuju promjene volumena, tlaka, promjene u čvrstom volumenu, promjene u električnoj otpornosti, promjene u ultraljubičastoj, vidljivoj ili infracrvenoj transmisiji ili refleksiji. [12]



Slika 14. TGA/DSC 3+ uređaj s Odjela za kemiju (Mettler Toledo)

Metode se dijele na statičku termogravimetriju u kojoj se masa uzorka promatra pri konstantnoj temperaturi i kvazistatičnu (dinamičku) u kojoj se masa uzorka prati na nekoliko različitih temperatura. Za termogravimetrijsku analizu potrebna su precizna vaga i peć koji su programirani za linearan rast temperature s vremenom. Termogravimetrijska analiza pruža uvid u navedene karakteristike, ali ne i kristalične prijelaze, fuziju i reakcije čvrstog stanja bez gubitaka mase. Komplementarni DSC senzor za toplinski tok može istovremeno detektirati toplinske događaje poput taljenja i kristalizacije, ali uz to pruža informacije u točne i precizne temperature prelaska. Masa uzorka se može ručno vagati na laboratorijskoj analitičkoj vagi, ali TGA/DSC 3+ koristi TGA vagu koja je ipak nizom tehničkih mogućnosti poput vaganja neovisno o položaju, automatiziranim internim kalibracijskim utezima, velikom mjernom rasponu, bolji izbor pri vaganju jer je točnija i preciznija.[13] Dobiveni rezultati se mogu predstaviti grafički kao ovisnost mase i temperature, tzv. termogravimetrijska krivulja, ili raspon gubitka mase, tzv. diferencijalna termogravimetrijska krivulja.



Slika 15. Prikaz unutrašnjosti TGA/DSC 3+ uređaja (11)

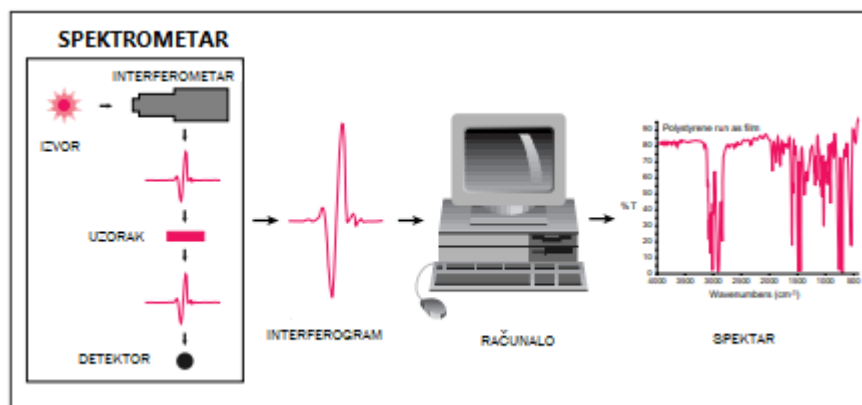
Termička ispitivanja dobivenih spojeva provedena su na simultanom TGA-DSC uređaju, TGA/DSC 1 model, Mettler Toledo (Slika 14.), a isti je spojen na računalo i printer.

Iz *Slike 15.*, redosljedom na 1. se nalaze pregrade, uz to uređaj sadrži reaktivnu plinsku kapilaru (2) , izlaz plina (3) , temperaturne senzore (4), naravno peć (5), senzore temperature u peći (6), prstene za podešavanje težine (7), priključak za zaštitu i čišćenje plina (8) i termostatski uravnoteženu komoru (9).

Postupak je vrlo jednostavan ukoliko se prate upute. Uzorci su ispitivani u atmosferi zraka, u temperaturnom rasponu od 30 do 550 °C ili 600 °C s korakom snimanja od 10 °C/min te brzinom protoka plina od 200 cm³ u minuti. Prije početka snimanja, potrebno je izvagati uzorak pomoću a prvo se važe prazna vijalica nakon toga se uzorak stavlja u nju i utisne. Pribor se pere etanolom, a suši acetonom. Uređaj i vijalice imaju ugrađen mehanizam hlađenja kako ne bi došlo do taljenja i otapanja uzorka. Vijalice se biraju na temelju odabira temperature za snimanje pa ukoliko se snima na temperaturama do 600°C vijalice su od aluminijske ako se snima na višim temperaturama od 600°C onda se koriste vijalice od aluminijskog(III) oksida. Nakon paljenja uređaja pokreće se program „STARe Software 10.0“, a nizom izbornika postavljaju se parametri temperature, masu uzorka, pri kojoj temperaturi se želi započeti snimanje. Važno je postaviti nižu temperaturu za prvi parametar kako bi se uzorak postupno zagrijavao.

6.2 FT-IR SPEKTROSKOPIJA

Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom je analitička metoda koja se koristi za identifikaciju organskih, polimernih, a ponekad i anorganskih materijala. Metoda se temelji na infracrvenom zračenju, odnosno promatra se apsorpcija u ovisnosti o valnoj duljini. IR zračenje prolazi kroz uzorak, a dio tog zračenja apsorbira se. Rezultat se detektira kao spektar najčešće u rasponu od 4000 cm⁻¹ do 400 cm⁻¹ i takav spektar predstavlja „fingerprint“ odnosno otisak prsta uzorka.[14] Kako bi se snimio spektar zračenja svakako mora doći do apsorpcije odnosno atomi i molekule u uzorku moraju titrati s frekvencijom u IR dijelu elektromagnetskog spektra, mora postojati promjena dipolnog momenta. Kada nema promjene dipolnog momenta kao što je slučaj kod metala, takvi elementi, spojevi su neaktivni u IR području i iste nije moguće snimiti.



Slika 16 . Shematski prikaz principa rada FT-IR spektroskopije (12)

Snimanje spektra je instrumentalni proces koji započinje od izvora IR energije koja se emitira iz sjajnog crnog tijela. Zatim snop ulazi u interferometar, a potom dolazi do uzorka koji se nalazi u nosaču uzoraka i tu se apsorbira ili reflektira. Važan dio FTIR sustava čine pomična zrcala koja usmjeravaju svjetlosni snop prema uzorku, a kasnije prema detektoru gdje dolazi do mjerenja interferogramnog signala. Izmjereni signal se digitalizira i šalje računalu gdje se odvija Fourierova transformacija.

Kako su analizirani spojevi u krutom stanju za snimanje se koristi DRIFT tehnika (eng. Diffuse reflectance infrared Fourier transform). Potrebno je pripremiti uzorak tako da se fino usitni u ahatnom tarioniku i pomiješa u homogenu smjesu s nekom tvari koja neće apsorbirati u IR području. Za neapsorbirajuću tvar koristi se KBr, veoma je higroskopan stoga treba paziti pri skladištenju kako ne bi bio izložen vlazi. IR spektri priređenih spojeva snimljeni su pomoću Shimadzu FTIR 8400S spektrometra, a za obradu podataka korišten je program IR Solution 1.30. Postojanje pojedinih apsorpcijskih vrpci i pikova ukazuje na postojanje određenih veza, ali i na pojedine funkcionalne skupine.

6.3 ELEMENTNA ANALIZA CHN

Analiza se vrši pomoću CHN analizatora (CHNS/O analyser 2400, Perkin Elmer, Massachusetts SAD), instrumenta koji određuje koncentracije elemenata u danom uzorku. Kao što sam naziv govori, koristi se za mjerenje ugljika, vodika i dušika u uzorku. Količinski je potrebno jako malo uzorka tek nekoliko miligrama, ali to ovisi i o uređaju koji se koristi. Proces zahtijeva visoku temperaturu sagorijevanja (peć na cca 1000°C) u kisikom bogatom okolišu i instrument koristi sagorijevanje kako bi oksidirao uzorak u jednostavnije spojeve koji se detektiraju termalnom konduktivnom detekcijom ili IR spektroskopijom.[15] Prema tome, ugljik se prevodi ugljikov dioksid, vodik u vodu, a dušik u dušikove okside ili u se prevodi u dušik u plinovitom stanju. CHN elementna analiza ima široku primjenu u različitim granama industrije kao što su kemijska, naftna, farmaceutska, prehrambena itd. Uzorak za analizu se priprema u praškastom obliku. (Vidi 4.4 Postupak, 14. str).

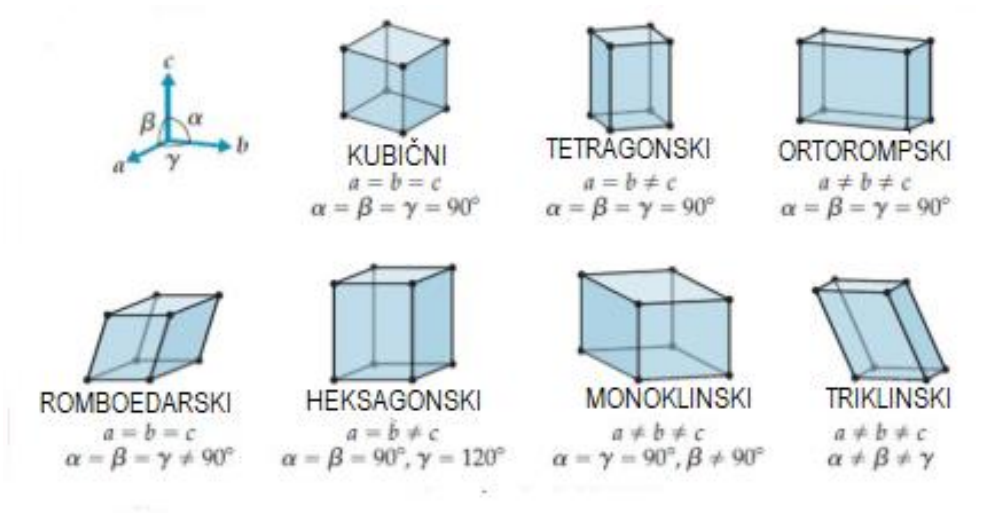
6.4 RENDGENSKA STRUKTURNA ANALIZA (RSA)

RSA je tehnika za određivanje prostornog periodičkog rasporeda čestica od kojih je kristal izgrađen.[16] Bitna je tehnika u objašnjavanju 3D strukture molekula. Otkriće Wilhelma Conrada Röntgena 1895. godine zračenja koje može prodirati kroz čvrstu materiju veliki je korak za istraživački rad na području različitih znanstvenih disciplina. Prvi korak u analizi jest kristalizacija odnosno nastajanje jediničnog (monokristala) kristala. Razlikujemo dva tipa monokristala: idealni jedinični kristal koji se sastoji samo od jedne komponente koju je moguće opisati samo jednom kristalnom rešetkom i realni jedinični kristal koji sadrži mnogo blokova uzrokovanih defektima, izgleda kao mozaik. (Slika 17.)



Slika 17. Lijevo idealni jedinični kristal i desno monokristal s defektima

X-zračenje prolazi kroz kristal gdje započinje interakcija X-zrake s elektronskim oblacima atoma. Podaci dobiveni rendgenskom strukturnom analizom predstavljaju zamisao kristalne rešetke u recipročnom prostoru, a matematički se onda može dobiti izgled u realnom prostoru. Stvaranje kvalitetnih kristala predstavlja najveći problem kada je u pitanju rendgenska analiza. Za nastajanje kristala kompleksnih spojeva koji su se pokušali sintetizirati kroz ovaj rad potreban je hladniji okoliš te su se čaše s uzorcima prekrile parafilmom.

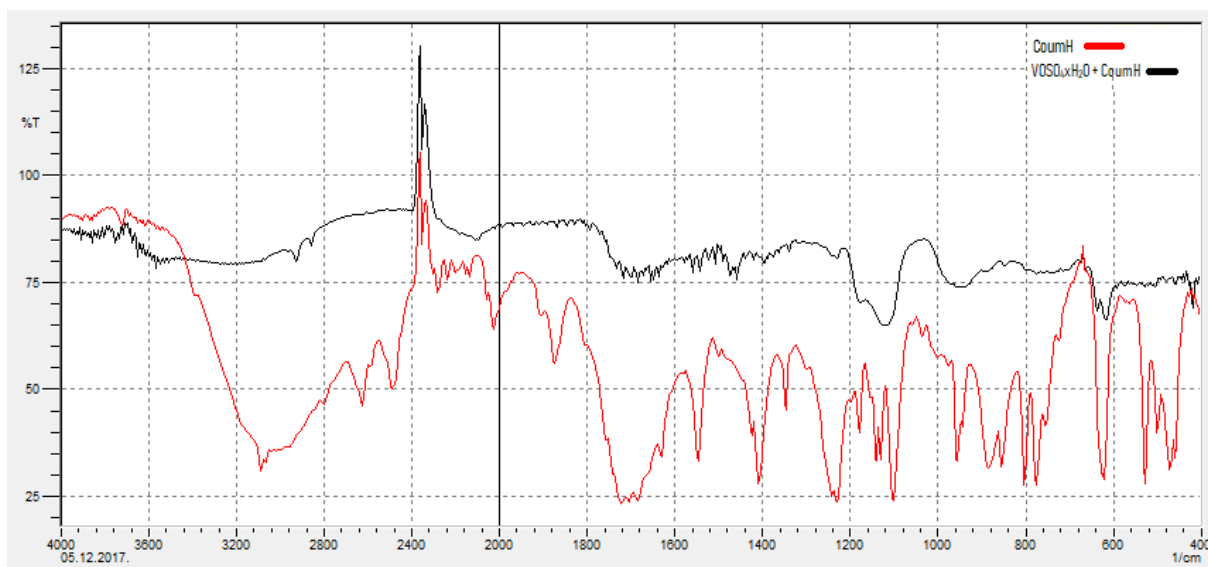


Slika 18. Sedam kristalnih sustava

7. REZULTATI I RASPRAVA

Kroz opisane identifikacijske metode u prethodnom poglavlju pokušaj je da se otkrije nešto više o samim svojstvima nastalih spojeva.

FT-IR spektroskopijom dobiven je spektar. Prvo se snimao spektar kumalične kiseline, a nakon toga uzorak s potencijalnim produktom. Zapravo spektar kumalične kiseline služi kao referentni spektar odnosno kako bi se pikovi mogli usporediti i ustanoviti postoje li pomaci u pikovima. Upravo promjene u spektrima ukazuju na mogućnost nastajanja novih kompleksnih spojeva, a daljnjim analizama se pokušavalo otkriti o kojim i kakvim je kompleksima riječ. Na *Slici 19*, jasno se vidi da se spektar kumalične kiseline i smjese kumalične kiseline s $\text{VOSO}_4 \cdot \text{xH}_2\text{O}$ razlikuju.



Slika 19. IR spektar kumalične kiseline i smjese kumalične kiseline i $\text{VOSO}_4 \cdot \text{xH}_2\text{O}$

Iz snimljenog spektra vidljivo je da određene promjene postoje. Široki maksimum koji se nalazi oko 3100 cm^{-1} ukazuju prisustvo OH skupine (iz vode), što može dovesti do zaključka da molekula vode nije koordinirana. Može se opaziti i pomak u pikovima između $1800\text{-}2000 \text{ cm}^{-1}$ i $1400\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ što je svakako pokazatelj da se neka reakcija ipak odvija između soli i kelatnog liganda i da isti vjerojatno daju nekakav produkt. Zbog nedovoljne količine uzorka spektar kumalične kiseline i soli je manjkav i ne može se sa sigurnošću utvrditi nastajanje kompleksa. Preporuka je da se istim postupkom sinteze pokuša dobiti više uzorka.

Eksperimentalno je CHN analizom određeno da uzorak sadrži 30,39% C i 1,94% H. Sljedeći korak je zapravo pretpostavka o tome kako će se ligand i metal vezati. Neke informacije možemo dobiti i iz strukture samog metala i liganda pa tako iz strukture kumalične kiseline (*Slika 4.*) vidi se da nove veze mogu nastati na tri mjesta, na -COOH skupini i na jedan ili drugi kisikov atom. Zatim se izračuna relativna molekularna masa liganda, a za kumaličnu kiselinu s formulom C₆H₄O₄ iznosi 140,098 g/mol. Ukoliko dođe do deprotoniranja liganda, a tijekom reakcije dolazi, onda od navedene mase oduzimamo masu vodika i konačno dobijemo da je molekularna masa liganda 139,09 g/mol (Ar(C)= 12,01 g/mol, Ar(H)= 1,008 g/mol i Ar(O)= 15,998 g/mol) s obzirom na četiri molekule vodika prisutne u kumaličnoj kiselini. Vratimo se na pretpostavke o potencijalnoj strukturi nastalih kompleksa, teoretski su određene tri potencijalne strukture. Ukoliko se stehiometrijski izračuni i eksperimentalno dobiveni podaci podudaraju može se predložiti struktura. Dopusštena devijacija CHN analize u odnosu na računski način određivanja jest 0,3%.

1. Slučaj: VOL2 (MeL₂) ; Mr= 345,122 g/mol (Ar(V)= 50,94 g/mol, Ar(O)= 15,998 g/mol i za ligand uzima se prethodno određena masa tj. 139,09 g/mol)

Prema tim podacima dalje je potrebno izračunati postotak ugljika, prema formuli kumalične kiseline Ar(C)=12,01 g/mol x 6 = 72,06 g/mol, dobivena se masa pomnoži s 2 prema formuli pretpostavljene strukture VOL2, stoga kao krajnji rezultat dobije se 144,12 g/mol. Prema $w(x) = m(x)/m(\text{spoj})$, dobije se da je udio ugljika 41,76%, a za udio vodika 1,17%.

$$w(C) = \frac{m(C)}{m(\text{liganda})} = \frac{144,12 \text{ g/mol}}{345,122 \text{ g/mol}} \times 100\% = 41,76 \%$$

$$w(H) = \frac{m(H)}{m(\text{liganda})} = \frac{4,032 \text{ g/mol}}{345,122 \text{ g/mol}} \times 100\% = 1,17 \%$$

Kako se takav postotak ne podudara s eksperimentalni podatkom odbacuje se mogućnost ovakvog vezanja između hidroksipirona i metala.

2. Slučaj: VL₃ (MeL₃) ; prema takvom stehiometrijskom omjeru masa potencijalnog spoja iznosila bi 468,212 g/mol. Kako je prethodno prikazano izračuna se udio ugljika, Mr(C)= (12,01 g/mol x 6)x2= 216,18 g/mol

$$w(C) = \frac{m(C)}{m(\text{liganda})} = \frac{216,18 \text{ g/mol}}{467,184 \text{ g/mol}} \times 100\% = 46,27 \%$$

$$w(H) = \frac{m(H)}{m(\text{liganda})} = \frac{4,032 \text{ g/mol}}{467,184 \text{ g/mol}} \times 100\% = 0,86 \%$$

Upravo kao i u prethodnom primjeru podaci ne korespondiraju eksperimentalnima prema tome može se zaključiti da struktura ne odgovara dobivenom kompleksom spoju.

3. Slučaj: VO²⁺L⁻ (Me²⁺L⁻) ; masa spoja iznosi 202,99 g/mol, a masa ugljika je 72,066 g/mol (Ar(C)x3) jer je pretpostavka da se u strukturi spoja nalazi samo jedan vezani ligand.

$$w(C) = \frac{m(C)}{m(\text{liganda})} = \frac{72,066 \text{ g/mol}}{202,99 \text{ g/mol}} \times 100\% = 35,50 \%$$

$$w(H) = \frac{m(H)}{m(\text{liganda})} = \frac{4,032 \text{ g/mol}}{202,99 \text{ g/mol}} \times 100\% = 1,99 \%$$

Dobivene vrijednosti su približno istovjetne eksperimentalno dobivenim rezultatima pa prema tome može se zaključiti da bi 3. pretpostavka strukture odgovarala dobivenom spoju.

8. ZAKLJUČAK

Tema, a ujedno i cilj završnog rada bio je pobliže upoznati hidrokspirone u ulozi liganada, njihova svojstva s naglaskom na inzulinomimetska i antitumorska te ponašanje u kemijskim reakcijama. Hidrokspironima je zajedničko da u svojoj strukturi sadrže šesteročlani prsten s kisikovim atomom u -orto ili -para položaju -prema keto skupini i dva egzociklička kisikova atoma u orto položaju koji sudjeluju u stvaranju veza s ostalim molekulama.

Metodama otopinske kemije pokušalo se sintetizirati neutralne komplekse kelatnog liganda kumalične kiseline s anorganskim solima bakrovim(II) sulfatom i vanadil(IV) sulfatom. Metoda se pokazala najefikasnijom za sintezu, dok se reakcija mehaničkim usitnjavanjem liganda i soli pokazala manje efikasnom metodom, no ipak poslužila je za pripremu uzorka za CHN analizu. Kod mehanokemijske pripreme uzorka za CHN analizu, reaktanti se nisu dodavali prema izračunatom stehiometrijskom omjeru pa prema tome analiza je nepouzdana. Promjene boje tijekom sinteza ukazivale su na odvijanje redoks reakcija, u slučaju reakcije kumalične kiseline i vanadija gdje se boja iz smaragdno zelene mijenja u smeđu dolazi do redukcije vanadil iona, VO^{2+} , u vanadij, V^{3+} .

Opisanim metodama identifikacije u ovom radu pokušavalo se nešto više saznati o nastalim spojevima. Međutim, kako bi se dobilo više informacija o samoj strukturi spoja, koordinaciji među atomima, položajima atoma u kristalnoj rešetci, a nadalje i o biološkoj aktivnosti, pozitivan iskorak prema tim spoznajama bilo bi dobivanje monokristala snimanje istog na difraktometru te analiziranje uz pomoć rentgenske strukturne analize, točnije softwera za rješavanje sustava (npr. WinGX).

9. LITERATURNI IZVORI

1. D.M. Weekes, *Lanthanum Complexes as therapeutic agents for the treatment of bone resorption disorders*, The University of British Columbia, 2016.
2. J. H. McNeil; C. Orvig, *Vanadium compounds in the treatment of elevated blood sugar levels*, US Patent, 1999.
3. Antoniadou, V., Sioga, A., Dietrich, E.M., Meditskou, S., Ekonomou, L. i Antoniadou, K., *Is copper chelation an effective anti-angiogenic strategy for cancer treatment?. Medical hypotheses*, 81(6), 2003. pp.1159-1163.
4. Zborowski, K.K., Solà, M., Poater, J. and Proniewicz, L.M., *Theoretical studies on aromaticity of selected hydroxypyrones. Part 3#. Chelatoaromaticity phenomenon in metalcomplexes of hydroxypyrones. Journal of Physical Organic Chemistry*, 24(6), 2011., pp.499-506.
5. Bentley, R., *From miso, sake and shoyu to cosmetics: a century of science for kojic acid. Natural product reports*, 23(6), 2006., pp.1046-1062.
6. Kraus, G.A., Iowa State University Research Foundation (ISURF), *Synthesis of coumalic acid*. U.S. Patent 9,617,236, 2017.
7. Riegel, E.R. and Zwiiglmeyer, F., *Chelidonic acid. Organic Syntheses*, 17, 2007., pp.40-40.
8. Easterly, J.P. and Hennis, H.E., Dow Chemical Co, *Preparation of coumalic and pyromelic acids*. U.S. Patent 3,152,148, 1964.
9. Beevers, C.A. and Lipson, H., *The crystal structure of copper sulphate pentahydrate, CuSO₄. 5H₂O. Proc. R. Soc. Lond. A*, 146(858), 1934., pp.570-582.
10. Leigh, G.J. and De Souza, J.S., *New chemistry of vanadium (II). Coordination chemistry reviews*, 154, 1996., pp.71-81.
11. Lež, T., *Mehanokemijska sinteza organskih i anorganskih materijala* Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, Odsjek za kemiju, 2017.
12. Coats, A.W. and Redfern, J.P., *Thermogravimetric analysis. A review. Analyst*, 1963., 88(1053), pp.906-924.
13. https://www.mt.com/int/en/home/products/Laboratory_Analytics_Browse/TA_Family_Browse/TGA_DSC.html (1.9.2018.)
14. <http://rtilab.com/techniques/ftir-analysis/> (1.9.2018.)
15. Thompson, M., *CHNS Elemental Analysers*. amc technical briefs. *Analytical Methods Committee AMCTB*, (29), 2008.

16. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/x-ray-crystallography> (27.08.2018.)
17. Srivastava, A.K. and Mehdi, M.Z., *Insulino- mimetic and anti- diabetic effects of vanadium compounds. Diabetic medicine*, 2005., 22(1), pp.2-13.
18. Marzano, C., Pellei, M., Tisato, F. and Santini, C., *Copper complexes as anticancer agents. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 2009., 9(2), pp.185-211.

9.1 Izvori slika

1. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/463159?lang=en®ion=HR> ,9.9.2018.
2. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/kojicacid1421150130411?lang=en®ion=HR>, 9.9.2018
3. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/nj/c5nj01902h> (9.9.2018.) i Barham H. N.,Reed, G. N. The Reaction of Kojic Acid with Aldehydes^{1,2}. *Journal of the American Chemical Society*, 1938. god. 60(7), 1541–1545.
4. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/c85409?lang=en®ion=HR> , 9.9.2018.
5. <https://patents.google.com/patent/WO2014189926A1>, 9.9.2018.
6. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/chelidonicacid184109932111?lang=en®ion=HR>, 9.9.2018.
7. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/681970?lang=en®ion=HR>, 9.9.2018
8. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/cp/c5cp05554g>, 9.9.2018.
9. <http://www.sajan-overseas.com/vanadium-salt.html>, 9.9.2018
10. <https://www.chegg.com/homework-help/criticize-following-techniques-reflux-conducted-stopper-top-chapter-t7-problem-4p-solution-9781439049327-exc>, 9.9.2018.
11. https://www.mt.com/dam/Analytical/ThermalAnalysis/TADF/TGA_DSC3+ Bro_en_30247110_V0 5.15_Original_38479.pdf, 9.9.2018.
12. Introduction to fourier transform infrared spectrometry, priručnik, 2001.god.