



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Doroteja Lončarić

**Fosfatni esteri kao novi supramolekulski  
receptori - sinteza i fizikalno-kemijska  
karakterizacija**

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Bregović  
Nesposredni voditelj: dr. sc. Nikola Cindro

Zagreb, 2019. godina.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Nikole Bregovića, i neposrednim vodstvom dr. sc. Nikole Cindre i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS KRATICA I NJIHOVIH OBJAŠNENJA

AcO <sup>-</sup>	acetatni anion
d	dublet
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropil-etilamin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMF- <i>d</i> <sub>7</sub>	deuterirani <i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	deuterirani dimetilsulfoksid
ITC	izotermna titracijska kalorimetrija
m	multiplet
MeCN	acetonitril
MeCN- <i>d</i> <sub>3</sub>	deuterirani acetonitril
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
s	singlet
TBA <sup>+</sup>	tetrabutilamonijev kation
TBAP	tetrabutilamonijev dihidrogenfosfat
THF	tetrahidrofuran
TMA <sup>+</sup>	tetrametilamonijev kation
UV-Vis	ultraljubičasta vidljiva spektroskopija

## Sadržaj

§ SAŽETAK.....	- 1 -
§ SUMMARY.....	- 2 -
§ 1. UVOD.....	- 3 -
§ 2. LITERATURNI PREGLED.....	- 6 -
2.1. Kiselinsko-bazna svojstva fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima.....	- 6 -
2.2. Fosfatni esteri .....	- 10 -
2.3. Retrosintetska analiza liganada .....	- 12 -
2.4. Supramolekulska kemija dihidrogenfosfatnog aniona i alkilfosfatnih estera .....	- 13 -
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	- 16 -
3.1. Materijali i metode.....	- 16 -
3.2. Sinteza liganada.....	- 16 -
3.2.1. Dibenzilfosfit .....	- 16 -
3.2.2. Dibenzilfosforokloridat .....	- 17 -
3.2.3. Tetrabenzil-heksan-1,6-diil-bisfosfat .....	- 17 -
3.2.4. Tetrabenzil-trietilenglikolil-bisfosfat .....	- 17 -
3.2.5. Tetrabenzil-dekan-1,10-diil-bisfosfat.....	- 18 -
3.2.6. Heksan-1,6-diil-bis(dihidrogenfosfat) (DL2).....	- 19 -
3.2.7. Trietilenglikolil-bis(dihidrogenfosfat) (DL1).....	- 19 -
3.2.8. Dekan-1,10-diilbis(dihidrogenfosfat) (DL3).....	- 20 -
3.3. Fizikalno-kemijska mjerenja .....	- 20 -
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....	- 22 -
4.1. Sinteza liganada.....	- 22 -
4.2. Fizikalno-kemijska karakterizacija.....	- 24 -
4.3. Kristalizacija kompleksa kationa s DL1 .....	- 32 -
§ 5. ZAKLJUČAK .....	- 34 -
§ 6. PRILOG - NMR I IR SPEKTRI .....	- 35 -
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	- 47 -

---

## § Sažetak

Doroteja Lončarić

Fosfatni esteri kao novi supramolekulski receptori – sinteza i fizikalno-kemijska karakterizacija

Cilj ovoga istraživanja bio je proučiti mogućnosti stvaranja supramolekulskih kompleksa sa bis-fosfatnim esterima temeljenim na interakcijama između protoniranog i anionskog oblika fosfatne skupine. U okviru nedavnih istraživanja, otkriveno je da u aprotičnim organskim otapalima nastaju vrlo stabilni homoasocijati dihidrogenfosfatnog aniona i fosforne kiseline. Osnovna hipoteza ovog rada jest da analogne interakcije mogu tvoriti i bis-fosfatni esteri, što se potencijalno može iskoristiti u dizajnu supramolekulskih receptora.

Osmišljen je novi sintetski put dobivanja fosfatnih estera kojim su sintetizirani bis-fosfatni esteri s heksilnom, decilnom i trietilenglikolnom poveznicom. Interakcije pripremljenih spojeva s nekoliko aniona ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , i  $\text{ClO}_4^-$ ) ispitane su u dimetilsulfoksidu. Zbog povoljne disocijacije protona s fosfatnih skupina dolazi do prijenosa protona na bazične anione ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  i  $\text{AcO}^-$ ). U slučaju dihidrogenfosfata te su reakcije istražene pomoću nekoliko eksperimentalnih metoda u dimetilformamidu i utvrđeno je da se uspostavlja vrlo složen sustav kemijskih ravnoteža, koje uključuju prijenos protona i homoasocijacija fosfata.

Kiselinsko-bazna svojstva dobivenih spojeva u vodi ispitana su potenciometrijskim titracijama. Potvrđeno je da pripremljeni fosfatni esteri vrlo lako disociraju te se prva dva deprotonacijska koraka mogu smatrati potpunima, dok je vrijednosti  $\text{p}K_{\text{a},3}$  i  $\text{p}K_{\text{a},4}$  bilo moguće odrediti potenciometrijski. Ovisnost izmjerenih protonacijskih konstanti ravnoteže o prisutnom kationu ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{TMA}^+$ ) upućuje na zaključak da dolazi do stvaranja kationskih kompleksa. Iz otopine spoja s trietilenglikolnom poveznicom uz prisutnost natrijevog dihidrogenfosfata dobiven je kompleks jednostruko deprotoniranog receptora s  $\text{Na}^+$  kationom kojem je određena kristalna struktura. Utvrđeno je da se kation koordinira kisikovim atomima, dok su ioni receptora međusobno povezani vrlo čvrstim vodikovim vezama između fosfatnih skupina. Ključne riječi: fosfatni esteri, supramolekulski receptori, dihidrogenfosfat, homoasocijacija, mikrokalorimetrija, potenciometrija

---

## § Summary

Doroteja Lončarić

Phosphate esters as novel supramolecular receptors – synthesis and physico-chemical characterisation

The objective of this research was to study the possibilities of supramolecular complex formation with bis-phosphate esters based on interactions between protonated and anionic form of the phosphate group. Recent publication showed that dihydrogenphosphate anion and phosphoric acid form very stable homoassociates in aprotic organic solvents. The primary hypothesis of this research is that analogous interactions can be formed by bis-phosphate esters, which can potentially be used in design of supramolecular receptors.

A novel synthetic pathway for alkyl phosphate ester production was designed and utilized to make phosphate esters with hexyl, decyl and triethylenglycolic linkers. Interactions of prepared compounds with several anions ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , and  $\text{ClO}_4^-$ ) were studied in dimethylsulfoxide. Favourable deprotonation of phosphate groups causes proton transfer from receptors to basic anions ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  and  $\text{AcO}^-$ ). Reactions with dihydrogenphosphate were examined in detail by several different experimental methods in dimethylformamide. It was confirmed that a very complex equilibrium system is established, which includes reactions of proton transfer and phosphate homoassociation.

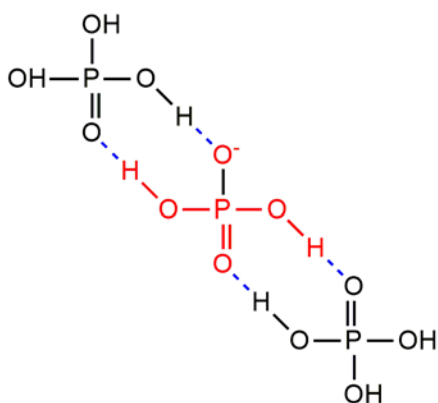
Acid-base properties of prepared compounds were studied in water by potentiometric titrations. The data proved that triethyleneglycolic derivate dissociates rather easily. While it was possible to determine the values for  $\text{p}K_{\text{a},3}$  i  $\text{p}K_{\text{a},4}$  by potentiometry, the first two deprotonation steps could be considered complete. Dependency of the measured protonation equilibrium constants on the cation present in solution ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{TMA}^+$ ) lead to conclusion that cationic complexes were formed. In the presence of sodium dihydrogenphosphate the complex of monodeprotonated receptor with  $\text{Na}^+$  cation crystallized from the solution of triethyleneglycolic derivate, and its crystal structure was determined. It was shown that cation coordination is achieved by oxygen atoms, while the receptor ions are interconnected by very strong hydrogen bonds between phosphate groups.

Key words: phosphate esters, supramolecular receptors, dihydrogenphosphate, homoassociation, microcalorimetry, potentiometry

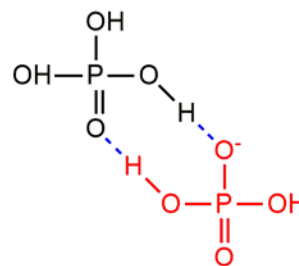
---

## § 1. UVOD

Disocijaciju fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima poput acetonitrila, dimetilformamida i dimetilsulfoksida prate procesi homoasocijacije i dimerizacije.<sup>1, 2, 3</sup> Homoasocijacija označava asocijaciju kiseline i njezine konjugirane baze, dok je dimerizacija asocijacija dvije identične vrste. Fosforna kiselina i dihidrogenfosfat povezuju se vodikovim vezama u homoasocijat (slika 1). Viši homoasocijati mogu nastati vezanjem još jedne molekule fosforne kiseline (slika 2) ili dihidrogenfosfata. Kako dihidrogenfosfat i fosforna kiselina sudjeluju u više ravnotežnih procesa koji definiraju kiselinsko-bazna svojstva ovakvoga sustava, određivanje  $pK_a$  je otežano te je nužna karakterizacija svih vrsta koje nastaju u otopinama. Kako bi se odredile konstante ravnoteže svih navedenih procesa potrebno je kombinirati više fizikalno-kemijskih metoda.<sup>1</sup>

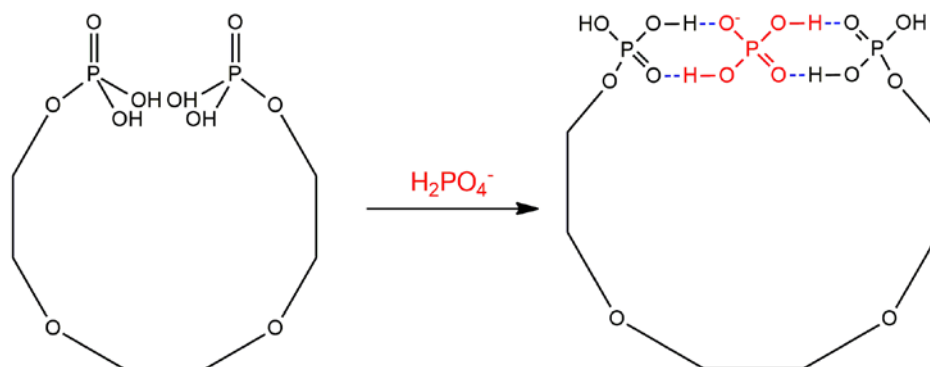


Slika 2. Viši homoasocijat dvije molekule fosforne kiseline i dihidrogenfosfatnog aniona..



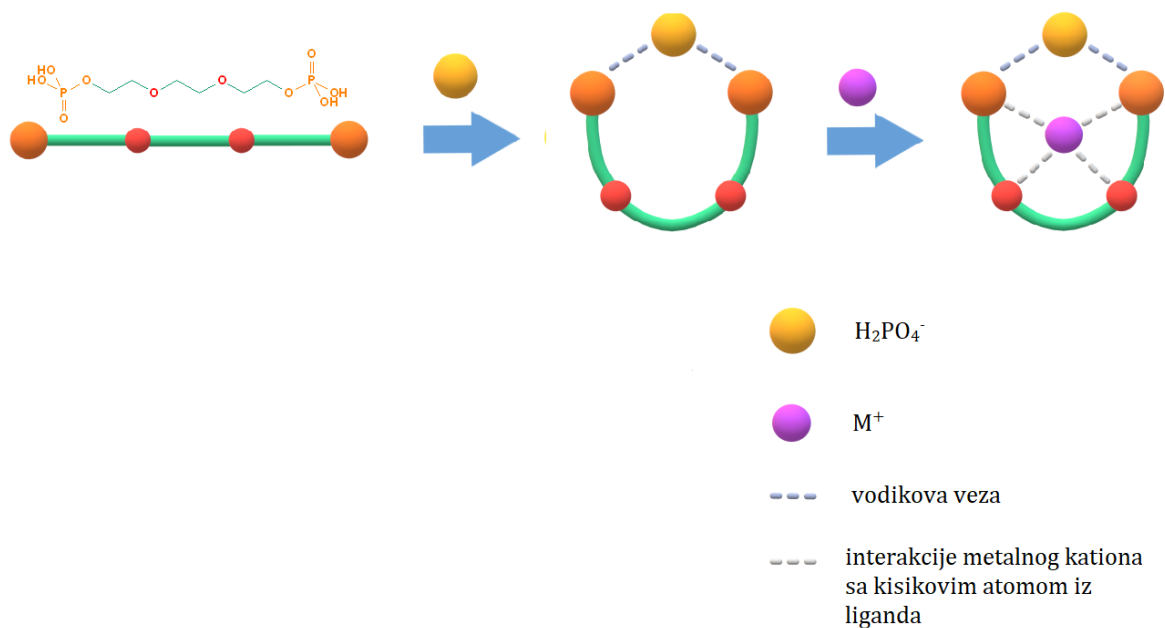
Slika 1. Homoasocijat fosforne kiseline i dihidrogenfosfatnog aniona.

Budući da su se homoasocijati pokazali izuzetno stabilnima u korištenim otapalima, ideja ovog projekta bila je iskoristiti analogne interakcije kao temelj novih supramolekulskih kompleksa. Pritom se kao primarna ideja nameće hipoteza da bi fosfatni esteri mogli biti dobri receptori za dihidrogenfosfat. Nadalje, esteri potencijalno mogu interagirati s dihidrogenfosfatnim anionom pomoću obje fosfatne skupine, a pritom bi uzorak vodikovih veza bio analogan onome kod višeg homoasocijata dvije fosforne kiseline i jednog dihidrogenfosfatnog aniona (slika 3).



Slika 3. Homoasocijacija dihidrogenfosfatnog aniona i alkilfosfatnog diestera.

Takva interakcija estera s dihidrogenfosfatom može dovesti do kooperativnog efekta pri kompleksiranju (slika 4). Naime, vezanje dihidrogenfosfata može inducirati značajne konformacijske promjene i dovesti do prostornog rasporeda funkcionalnih skupina pogodnog za vezanje drugih vrsta, primjerice alkalijskih kationa, čime nastaju kompleksi ionskih parova.

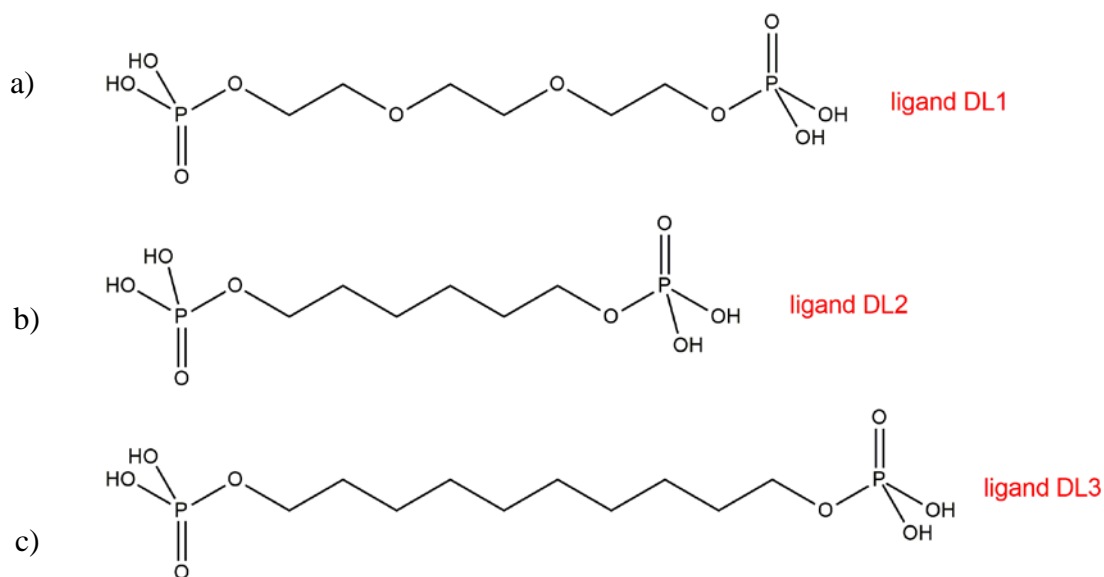


Slika 4. Pretpostavljeni kooperativni efekt pri vezanju ionskog para.

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je istražiti mogućnosti stvaranja supramolekulskih kompleksa sa bis-fosfatnim esterima temeljenim na interakcijama između protoniranog i anionskog oblika fosfatne skupine. S tom svrhom sintetizirana su tri različita bis-fosfatna estera i proučena njihova kiselinsko-bazna svojstva te mogućnost vezanja kationa i



dihidrogenfosfatnog aniona. Trietilenglikolil-bisfosfat (ligand DL1) (slika 5. a)) dizajniran je zbog pretpostavke da bi kisikovi atomi mogli tvoriti povoljne interakcije s odgovarajućim kationom. Heksan-1,6-diil-bisfosfat (ligand DL2) (slika 5. b)) odabran je kako bi se mogao usporediti utjecaj kisikovih atoma na kiselost liganda i vezanje kationa u odnosu na ugljikovodični lanac. Decil-1,10-diil-bisfosfat (ligand DL3) (slika 5. c)) odabran je kako bi se proučio utjecaj duljine alkilnoga lanca na kiselinsko-bazna svojstva. U okviru ovog rada receptor DL3 jest sintetiziran, no nije provedena detaljnija fizikalno-kemijska karakterizacija.



Slika 5. Proučavani bis-fosfatni esteri: a) trietilenglikolil-bis(dihidrogenfosfat); b) heksan-1,6-diil-bis(dihidrogenfosfat); c) decil-1,10-diil-bis(dihidrogenfosfat).

## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Kiselinsko-bazna svojstva fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima

U aprotičnim organskim otapalima fosforna kiselina i njezina konjugirana baza, dihidrogenfosfatni anion, stvaranjem vodikovih veza grade niz stabilnih homoasocijata različitih stehiometrija. Uz to, u aprotičnim organskim otapalima dihidrogenfosfatni anion pomoću vodikove veze stvara stabilne dimere. Nedavnim istraživanjem navedene vrste su identificirane i termodinamički okarakterizirane u acetonitrilu (MeCN), dimetilformamidu (DMF) i dimetilsulfoksidu (DMSO).<sup>1, 2</sup> Kako je takav sustav ravnoteža izrazito složen (tablica 1) za potpunu karakterizaciju korišteno je više fizikalno-kemijskih metoda, koje uključuju <sup>31</sup>P NMR titracije, UV-Vis spektroskopske titracije, izotermne mikrokolorimetrijske titracije (ITC) te konduktometrijske titracije. U tablici i tekstu dihidrogenfosfatni anion označen je crvenom bojom zbog jasnoće prikaza.

Tablica 1. Ravnotežne reakcije fosforne kiseline i dihidrogenfosfatnog aniona.

Reakcija	Konstanta ravnoteže
$\text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_3\text{PO}_4$	$K^{\text{H}} = \frac{[\text{H}_3\text{PO}_4]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-][\text{H}^+]}$
$2\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$	$K_{0,2} = \frac{[(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]^2}$
$\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$	$K_{1,1} = \frac{[\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_3\text{PO}_4][\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$
$\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$	$K_{1,2} = \frac{[\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2]}{[\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-][\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$
$\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons (\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$	$K_{2,1} = \frac{[(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_3\text{PO}_4][\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-]}$

---

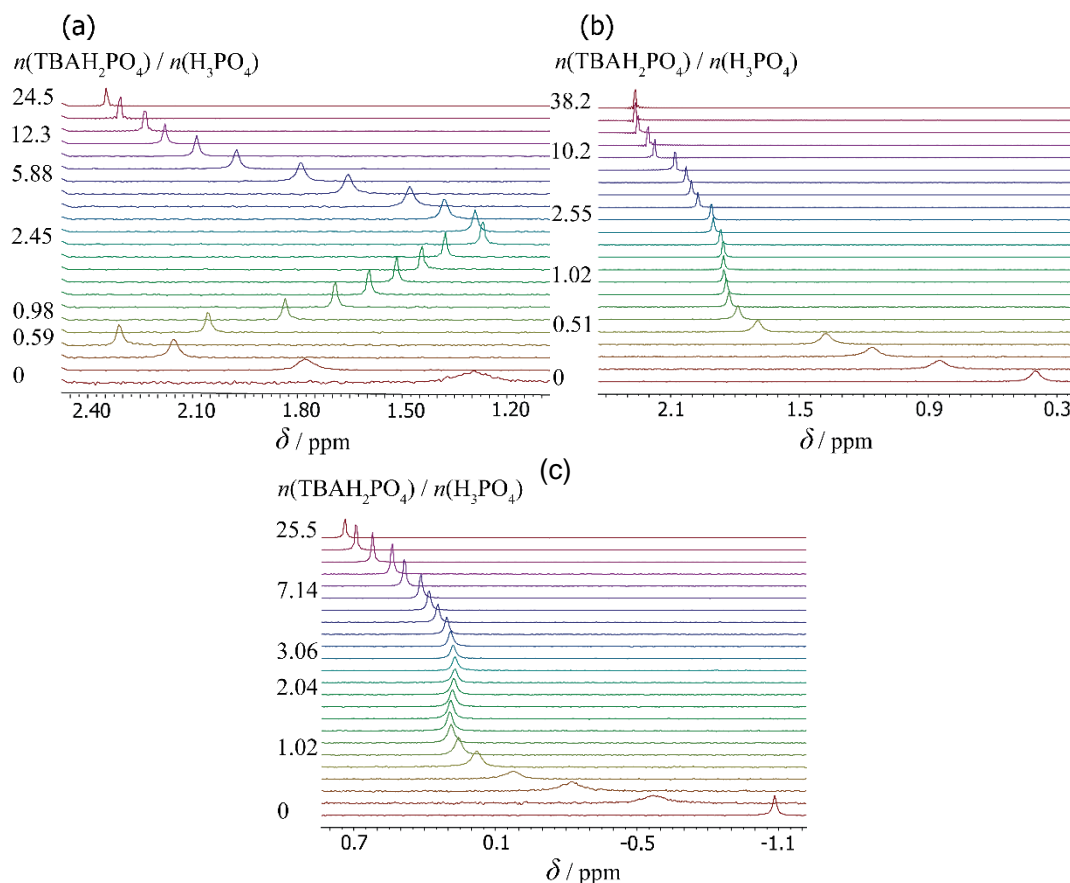
Kako konstante ravnoteže drugog i trećeg stupnja disocijacije fosforne kiseline imaju jako malu vrijednost u aprotičnim organskim otapalima, nastajanje hidrogenfosfatnog i fosfatnog iona je zanemareno.

Dimerizacija dihidrogenfosfatnoga aniona ispitana je u DMSO i MeCN.<sup>2</sup> Mikrokalorimetrijski je izmjerena toplina nastala uslijed razrjeđenja otopine TBAP. Zamijećene su endotermne promjene entalpije neočekivano velikih vrijednosti. Kako se ne očekuje da razrjeđenje otopine soli ima toliko značajan toplinski efekt, pretpostavljeno je da dolazi do disocijacije dimera dihidrogenfosfatnog aniona. Provedeno je nekoliko eksperimenata koji su podržali tu pretpostavku. Kako perkloratni anion ne može biti donor vodikove veze, ne može graditi dimere poput dihidrogenfosfatnog aniona. Analogna mikrokalorimetrijska mjerenja sa tetrabutilamonijevim perkloratom nisu pokazala značajne promjene entalpije, što je u skladu sa očekivanjem da perkloratni anion ne dimerizira. Provedena konduktometrijska mjerenja pokazuju porast molarne provodnosti sa porastom koncentracije dihidrogenfosfatnoga aniona. Porast molarne provodnosti može se objasniti nastankom dimera koji ima veći naboj od samoga dihidrogenfosfatnog aniona, a čije je nastajanje preferirano pri višoj koncentraciji dihidrogenfosfatnog aniona. Nelinearnom regresijom podataka dobivenih kalorimetrijom dobivene su vrijednosti ravnotežnih konstanti dimerizacije dihidrogenfosfata u DMSO i MeCN.<sup>2</sup> U istome radu ispitano je vezanje dihidrogenfosfatnog aniona na (tio)ureidne receptore u dimetilsulfoksidu i acetonitrilu. Izmjerene krivulje ovisnosti promjene entalpije o dodatku dihidrogenfosfatnog aniona mogle su se dobro opisati tek kada je u model uključena reakcija dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona.

Procesi homoasocijacije fosforne kiseline prvo su ispitani <sup>31</sup>P NMR spektroskopijom. <sup>31</sup>P NMR titracijom fosforne kiseline s tetrabutilamonijevim dihidrogenfosfatom (TBAP) u sva tri korištena otapala dobivene su titracijske krivulje koje ukazuju na više ravnotežnih procesa (slika 6). Iako podatke nije bilo moguće kvantitativno obraditi, dobivene titracijske krivulje dale su kvalitativnu sliku ravnoteža prisutnih u otopini.<sup>1</sup> U DMF-*d*<sub>7</sub> i MeCN-*d*<sub>3</sub> primijećen je porast kemijskog pomaka do polovice dodanog ekvivalenta TBAP, što ukazuje na nastajanje višeg homoasocijata u kojemu su dvije molekule kiseline vezane na jedan dihidrogenfosfatni anion, (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>. U MeCN-*d*<sub>3</sub> uslijedio je pad pomaka do dva ekvivalenta, što upućuje na postojanje višeg homoasocijata H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>)<sub>2</sub>. U DMF-*d*<sub>7</sub> kemijski pomak se nije značajno promijenio do 2 ekvivalenta. Izostanak pada kemijskog pomaka koji je zamijećen u MeCN-*d*<sub>3</sub> može se objasniti nastajanjem stabilnog homoasocijata H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> uz

---

$\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ . U  $\text{DMSO-}d_6$  zabilježena je oštra promjena kemijskog pomaka kod jednog ekvivalenta dodanog TBAP, što ukazuje na nastajanje 1:1 homoasocijata. Od jednog do četiri dodana ekvivalenta TBAP spektar se jako malo mijenja, što se može objasniti nastajanjem  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$  koji u  $\text{DMSO-}d_6$  vjerojatno ima sličan kemijski pomak kao 1:1 homoasocijat. Pri većim koncentracijama dodanog TBAP u svim otapalima je zapažen porast kemijskog pomaka, što je objašnjeno nastajanjem dimera dihidrogenfosfatnog aniona.



Slika 6.  $^{31}\text{P}$  NMR titracija  $\text{H}_3\text{PO}_4$  s TBAP u: a)  $\text{MeCN-}d_3$  ( $c(\text{H}_3\text{PO}_4) = 1.01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $c(\text{TBAP}) = 5.03 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ), b)  $\text{DMF-}d_7$  ( $c(\text{H}_3\text{PO}_4) = 7.73 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $c(\text{TBAP}) = 4.97 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ); c)  $\text{DMSO-}d_6$  ( $c(\text{H}_3\text{PO}_4) = 9.6 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s TBAP ( $c = 4.95 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ );  $\theta = (25.0 \pm 0.1) \text{ }^\circ\text{C}$ .

Kompeticijskim UV-Vis titracijama sa bromtimol plavim kao indikatorom određene su  $K^{\text{H}}$  te  $K_{1,1}$  i  $K_{1,2}$  u DMF, DMSO i MeCN.<sup>1</sup> TBAP je dodavan na bromtimol plavo u navedenim otapalima. Na izmjerenim spektrima vidljiva su dva tipa spektralnih promjena kojima odgovaraju dva stupnja disocijacije bromtimol plavog. Između jednog i dva dodana ekvivalenta

TBAP nisu opažene promjene u apsorbanaciji indikatora. Nakon jednog dodanog ekvivalenta titransa sav indikator je u jednostruko deprotoniranom obliku. Očekivano je da će se novi dodatak dihidrogenfosfata trošiti na drugi stupanj disocijacije indikatora, što bi se trebalo očitovati u promjeni apsorbanacije. Ova anomalija objašnjena je nastajanjem  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ , kojeg tvore dodani dihidrogenfosfati i fosforna kiselina nastala protonacijom prvog ekvivalenta TBAP. Na dva ekvivalenta dodanog titransa opažena je promjena apsorbanacije indikatora uzrokovana drugim disocijacijskim stupnjem indikatora. Dobiveni podaci dobro se slažu s  $^{31}\text{P}$  NMR titracijskim krivuljama, što dodatno potvrđuje pretpostavljeni model ravnoteža. Ipak, zbog samog dizajna pokusa UV-Vis titracijom nije bilo moguće odrediti konstantu nastajanja  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ . U ovakvoj titraciji fosforna kiselina nastaje samo prijenosom protona sa bromtimol plavog na dihidrogenfosfat i zbog toga nikada nije u suvišku u odnosu na dihidrogenfosfat. Nastajanje  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  nije preferirano pri takvom odnosu koncentracija dihidrogenfosfatnog aniona i fosforne kiseline.

Vrijednost  $pK_a$  najveća je za MeCN, a najmanja za DMSO. Odnos dobivenih konstanti u različitim otapalima može se djelomično objasniti različitom solvatacijom protona. Gibbsova energija prijenosa protona iz acetonitrila u DMF, odnosno DMSO, je negativna, i približno ista. To govori da je proton podjednako dobro solvatiran u dimetilformamidu i dimetilsulfoksidu te također da je solvatacija protona u ova dva otapala povoljnija nego u acetonitrilu, što objašnjava najveću vrijednost  $pK_a$  fosforne kiseline u acetonitrilu. Kako solvatacija protona ne može objasniti razliku u konstantama u DMSO-u i DMF-u, može se zaključiti da se solvatacija fosforne kiseline ili dihidrogenfosfata znatno razlikuje ova dva otapala. Veća vrijednost  $pK_a$  u DMF-u sugerira da je fosforna kiselina bolje solvatirana u DMF-u, odnosno da je dihidrogenfosfatni anion bolje solvatiran u DMSO-u.

Podaci dobiveni izotermnom mikrokalorimetrijskom titracijom fosforne kiseline sa TBAP u DMF i DMSO mogli su se obraditi samo uz pretpostavku da dolazi do reakcija homoasocijacije koje su već potvrđene NMR i UV-Vis titracijama. Kako je prijašnjim metodama pokazano da su konstante protonacije fosforne kiseline velike u odnosu na konstante nastajanja homoasocijata, deprotonacija fosforne kiseline mogla se zanemariti prilikom obrade podataka dobivenih kalorimetrijski. Konstanta nastajanja 1:1 homoasocijata nije se mogla odrediti zbog složenosti ravnoteža u otopini. Pokazano je kako su svi praćeni procesi egzotermni. Za nastajanje 1:1 homoasocijata u oba otapala najznačajniji je entalpijski doprinos, dok se entropijski doprinos pokazao bitnijim za nastajanje viših homoasocijata. Reakcijske

---

entalpije za nastajanje homoasocijata imaju slične vrijednosti u oba otapala, no u DMF-u su ovi procesi entropijski znatno povoljniji, što rezultira većom stabilnošću homoasocijata u DMF-u.<sup>1</sup> Uz podatke dobivene obradom ITC titracijskih krivulja bilo je moguće obraditi i NMR-titracijske krivulje, što potkrepljuje ispravnost modela.

Kako podatke dobivene ITC titracijom u MeCN nije bilo moguće kvantitativno obraditi, napravljene su konduktometrijske titracije TBAP fosfornom kiselinom. Dodatkom fosforne kiseline zabilježen je pad molarne provodnosti. Pokazano je kako, uz homoasocijate koji su već okarakterizirani UV-Vis titracijom, nastaje homoasocijat  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Određena je njegova konstanta nastajanja te molarne ionske provodnosti svih negativno nabijenih vrsta. Napravljene su analogne konduktometrijske titracije u DMF i DMSO te su kod obrade podataka konstante nastajanja viših homoasocijata držane konstantnima. Na taj način dobivena je konstanta nastajanja  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ , čija se vrijednost slagala s onom dobivenom UV-Vis spektroskopijom.

Dobivene molarne ionske provodnosti  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  i  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  manje su od molarne ionske provodnosti  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , što je u skladu s očekivanjima. Naboj sve tri vrste je jednak, no kako homoasocijati imaju veći radijus, njihova je molarna provodnost manja. S druge strane,  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$  ima veći naboj od  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  pa je i njegova molarna provodnost veća. Vrijednosti dobivenih molarnih ionskih provodnosti su različite u tri proučavana otapala, što se može objasniti različitom viskoznošću otapala. Molarne ionske provodnosti najveće su u otapalu najmanje viskoznosti, acetonitrilu.<sup>1</sup>

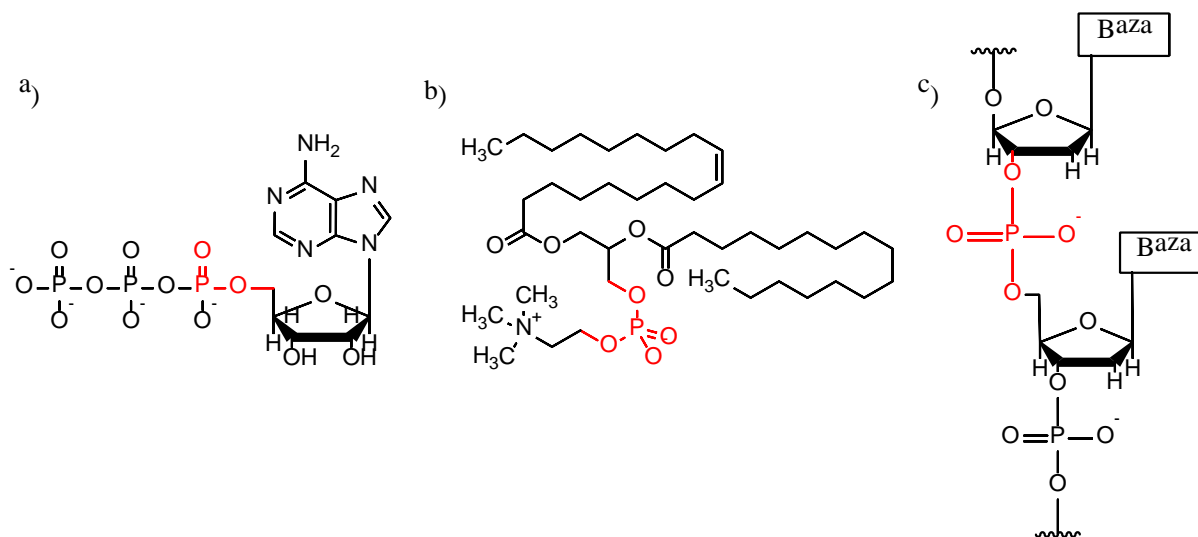
Većina podataka o kiselinsko-baznim svojstvima fosfatnih estera odnosi se na vodene otopine. Fosfatni esteri su relativno slabo istraženi u aprotičnim organskim otapalima, dok podataka o homoasocijaciji uopće nema.

## 2.2. Fosfatni esteri

Fosfatni esteri spadaju u skupinu organofosforovih spojeva. Mnogobrojni biološki značajni spojevi sadrže fosfoestersku funkcijsku skupinu, zbog čega je istraživanje različitih pristupa sintezi fosfatnih estera izrazito bitno. Primjerice, adenzin trifosfat (ATP) i ostali nukleozid-trifosfati sadrže fosfoestersku vezu koja povezuje ribozu i fosfatnu skupinu (slika 7. a). Reakcije fosforilacije u kojima sudjeluju nukleozid trifosfati ključne su za prijenos signala u stanici. Hidroliza fosfoanhidridne veze adenzin trifosfata, kojom nastaju fosfatni anion i adenzin difosfat, izrazito je egzergona reakcija koja služi kao glavni izvor energije u stanici.

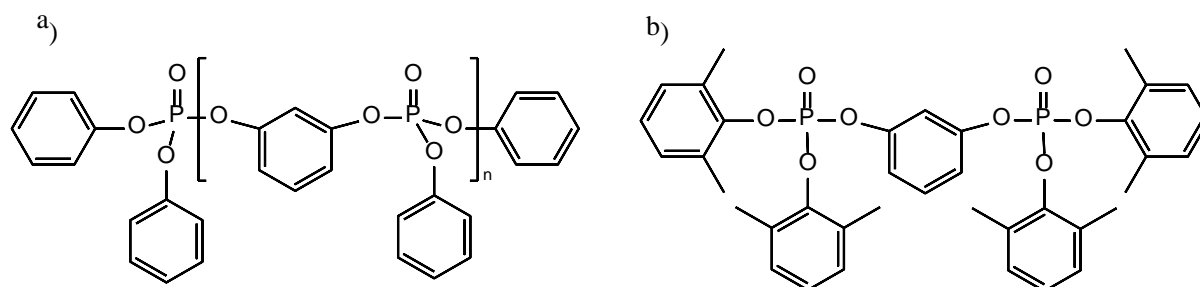
---

Glicerofosfolipidi, molekule koje sudjeluju u izgradnji staničnih membrana, sadrže fosfodietersku vezu koja nastaje između glicerola i male molekula poput serina, kolina ili etanolamina (slika 7. b)). Fosfodieterska veza nalazi se i strukturi nukleinskih kiselina, u kojima povezuje nukleotide u lanac (slika 7.b)).<sup>4</sup>



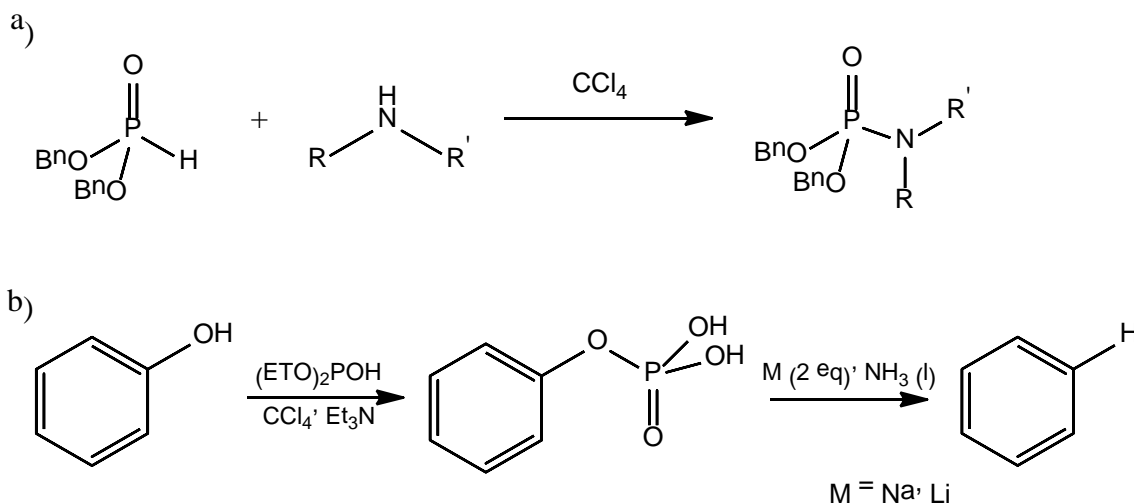
Slika 7. Primjer fosfoesterske skupine u: a) adenzin-trifosfatu; b) 1-oleil-2-palmitoil-fosfatidilkolinu; c) deoksiribonukleinskoj kiselini.

Fosfatni esteri pronašli su primjenu i u kemiji materijala, gdje se najviše koriste kao retardanti plamena. Sve više dobivaju na važnosti u tom području jer su alternativa spojevima sa halogenim elementima, koji su potencijalno štetni za okoliš.<sup>5</sup> Dodaju se materijalima poput polikarbonata, poliuretana, poliesteru i najlonu kako bi im se smanjila zapaljivost. Neki od fosfatnih estera koji se koriste kao retardanti plamena su rezorcinol-bis(difenilfosfat) (slika 8. a)) te rezorcinol-bis(di-2,6-diksililfosfat) (slika 8. b)).



Slika 8. Retardanti plamena: a) rezorcinol-bis(difenilfosfat); b) rezorcinol-bis(di-2,6-diksililfosfat).

Fosfoestersku vezu moguće je uvesti Atherton-Toddovom reakcijom. Originalno se Atherton-Toddovom reakcijom dialkilfosfit prevodi u fosforamidat s primarnim ili sekundarnim aminom u prisutnosti baze i tetraklormetana (slika 9. a)).<sup>6</sup> Prihvaćeni mehanizam uključuje prvo nastajanje dialkilfosforokloridata kao intermedijera, koji zatim u reakciji supstitucije s aminom daje fosforoamidat. U reakciji se umjesto amina mogu koristiti i drugi nukleofili, primjerice fenoli, pri čemu nastaje dialkil-aril-fosfatni ester. Zbog loših prinosa alkilni alkoholi poput etanola ili metanola koriste se rjeđe. Ipak, ukoliko se u reakciji koristi metanol kao otapalo, može nastati značajna količina metilnog estera kao nusprodukta. Fosfoesterska skupina, uvedena na fenole, dalje se može transformirati na različite načine te predstavlja način aktivacije hidroksilne skupine fenola. Primjerice, nastali dialkil-aril-fosfatni ester može se reducirati ili koristiti u reakcijama unakrsnog povezivanja i ciklizacije. U primjeru iz literature fenol je aktiviran uvođenjem fosfoesterske skupine. Nastali dietil-fenilfosfat zatim je preveden u benzen redukcijom uz natrij ili litij u tekućem amonijaku (slika 9. b)).<sup>7</sup>



Slika 9. Atherton-Toddova reakcija: a) korištena za dobivanje fosforamidata, b) korištena za aktivaciju hidroksilne skupine fenola.

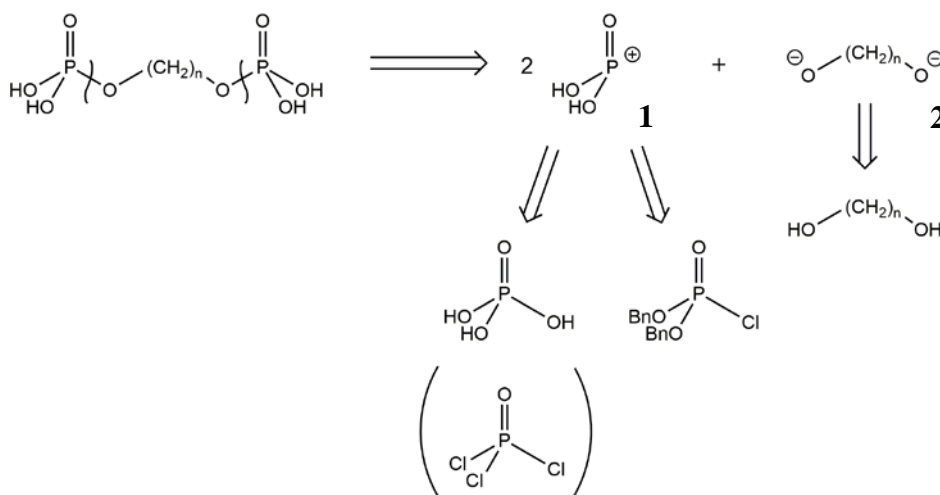
### 2.3. Retrosintetska analiza liganada

Ciljne molekule u ovom radu bili su bis-fosfatni esteri. Razmatranje njihove strukture navodi na zaključak da je najlogičnije napraviti diskonekciju na esterskoj P-O vezi, koja vodi do sintona **1** i **2** (slika 10). Iz sintona **2** dolazi alkilna poveznica u esteru, a njegov sintetski analog je diol s pripadnim alkilnim lancem. Sinton **1** dovodi fosfatnu skupinu u molekulu i ima više mogućih sintetskih analoga, od kojih je jedna fosforna kiselina. Sinteza alkilfosfatnih estera iz diola i fosforil-klorida, aktiviranog derivata fosforne kiseline, već je opisana u literaturi.<sup>8</sup> Po



danoj metodi reakcija se provodi zagrijavanjem fosforil-klorida i diola u organskom otapalu. U sljedećem koraku reakcije dodaje se voda kako bi se hidrolizirale preostale P-Cl veze te čisti produkt taloži iz vodene otopine. S obzirom da su spojevi topljivi u vodi, taloženje nije zamijećeno.

U drugome mogućem pristupu kao analog sintona **1** koristi se dibenzilfosforokloridat, koji se dobiva u dva koraka. U prvoj reakciji se po metodi opisanoj u literaturi pripravlja dibenzilfosfit iz dimetilnilina, benzilnoga alkohola i fosforovog triklorida.<sup>9</sup> Kloriranjem pomoću *N*-klorosukcinimida dibenzilfosfit se prevodi u dibenzilfosforokloridat.<sup>10, 11</sup> Zatim slijedi reakcija esterifikacije u kojoj je prvi korak deprotonacija alkohola. Na nastali alkoxid dodaje se dibenzilfosfit. Nakon reakcije potrebno je pročišćavanje reakcijske smjese, poslije čega slijedi hidrogeniranje produkta kako bi se uklonila benzilna zaštita



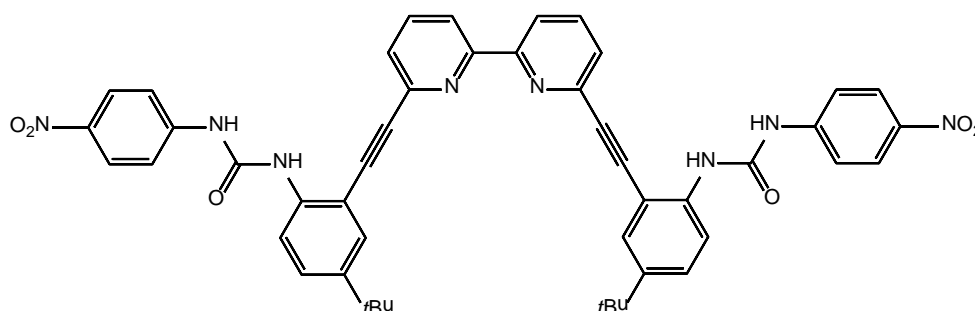
Slika 10. Retrosintetska analiza.

## 2.4. Supramolekulska kemija dihidrogenfosfatnog aniona i alkilfosfatnih estera

Supramolekulska kemija polje je kemije koje proučava sustave složene od više molekula koje su povezane intermolekulskim interakcijama. Radi se o širokom području koje se bavi mnogobrojnim tematikama čija je zajednička karakteristika molekulske prepoznavanje, odnosno ostvarivanje povoljnih interakcija između receptora (domaćina) i manjih vrsta (gosta) koje imaju visoku specifičnost. Taj princip inspiriran je reakcijama u biološkim sustavima poput enzimske katalize i vezanja supstrata na receptorski protein. Jedan od ciljeva supramolekulske kemije je dizajn umjetnih receptora koji čine supramolekulu zajedno sa ligandom kojeg vežu. Nastanak supramolekulskog kompleksa može se dalje iskoristiti za

katalizu, tj. receptor može pospješiti kemijsku transformaciju gosta. Također, receptor se može iskoristiti za prijenos gosta (primjerice aniona) kroz medij u kojemu sam gost nije topljiv, npr. staničnu membranu.<sup>12, 13</sup>

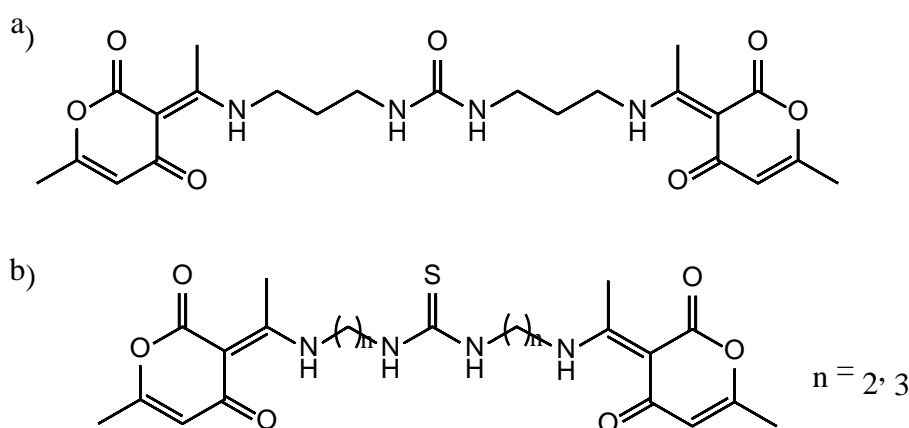
U literaturi postoji malen broj radova koji se bave vezanjem molekula gosta pomoću fosfatne skupine molekule domaćina<sup>15</sup>, a nema zapisa o korištenju homoasocijacije fosfata u izgradnji supramolekulskih kompleksa. S druge strane, mnogo je radova objavljeno na temu vezanja dihidrogenfosfatnih aniona.<sup>2, 14</sup> Primjerice, opisan je bis-ureidni molekularni prekidač koji veže dihidrogenfosfatne anione.<sup>14</sup> Struktura receptora sastoji se od bipiridinske jezgre na koju su vezana dva ogranka s ureidnim veznim mjestima (slika 11). Bipiridin, odnosno jednostruka veza između dva piridina koja se može rotirati, omogućuje promjenu konformacije koja je ključna za djelovanje receptora kao molekularnog prekidača. Pokazano je kako receptor selektivno veže dihidrogenfosfatni anion. Pripadna konstanta stabilnosti kompleksa je jedan, odnosno dva reda veličine veća od konstanti stabilnosti za odgovarajuće komplekse s acetatnim i hidrogensulfatnim anionom. Opažena selektivnost objašnjena je mogućim nastajanjem dodatne vodikove veze između hidrogenfosfatnog aniona i receptora. Konstante stabilnosti kompleksa dobivene su <sup>1</sup>H NMR i UV-Vis titracijama receptora s pripadnim anionima. <sup>1</sup>H NMR titracije sa halogenidnim anionima i oksoanionima ukazale su na to kako dodatak i vezanje aniona uzrokuje promjenu konformacije receptora u odnosu na slobodni receptor. Također, kloridni anion i hidrogensulfatni anion potiču različite konformacijske promjene. Tako molekularni prekidač može imati dvije različite konformacije u kojima je „uključen“, ovisno o tome koji anion se nalazi u suvišku u otopini.



Slika 11. Struktura ureidnog receptora selektivnog za dihidrogenfosfatni anion.

U sklopu rada u kojem je određena konstanta dimerizacije dihidrogenfosfatnoga aniona u acetonitrilu i dimetilsulfoksidu proučeno je i vezanje dihidrogenfosfatnoga aniona na ureidne

i tioureidne receptore (slika 12). UV i  $^1\text{H}$  NMR spektroskopskim titracijama te mikrokalorimetrijskim titracijama određene su vrijednosti konstante ravnoteže nastajanja kompleksa dihidrogenfosfatnog aniona i sintetiziranih kompleksa u DMSO i MeCN, te vrijednosti pripadne reakcijske entropije i entalpije.<sup>2</sup> U acetonitrilu je opaženo nastajanje 1:1 i 1:2 kompleksa (receptor/anion), dok su u dimetilsulfoksidu opaženi samo kompleksi 1:1 stehiometrije. Kompleksi sa tioureidnim receptorom pokazali su se značajno stabilnijima od kompleksa sa ureidnim receptorom. Za sve je komplekse opaženo kako su stabilniji u acetonitrilu, što je objašnjeno činjenicom da je dimetilsulfoksid bolji akceptor vodikove veze od acetonitrila te kompetira sa anionom za vezanje s receptorom.



Slika 12. Strukture a) ureidnoga i b) tioureidnih receptora.

U literaturi je opisano vezanje aminokiselina na kaliks[4]arene koji sadrže fosfoestersku skupinu.<sup>15</sup> Kaliksareni, uz ciklodekstrine, kriptande, krunaste etere i kukurbiturile, tvore jednu od najznačajnijih skupina spojeva koji se koriste kao molekule domaćina. Fosfatnu skupinu moguće je postaviti na gornji ili donji obod kaliksarena, a uvođenje fosfatne funkcijske skupine poboljšava i topljivost kaliksarena u vodi.  $^1\text{H}$  NMR i UV-Vis spektroskopskim titracijama određene su konstante asocijacije aminokiselina s alifatskim bočnim ogrankom s kaliks[4]arenom koji je fosforiliran na gornjem obodu. Pokazano je kako nastaju kompleksi 1:1 i 1:2 (aminokiselina/kaliks[4]aren) stehiometrije. Pretpostavlja se kako amino skupine iz gosta stvaraju vodikove veze s fosfatnim skupinama kaliks[4]arena, dok se alifatski bočni ogranak smješta u „košaru“ kaliks[4]arena, što je stabilizirano hidrofobnim efektom.<sup>15</sup>

---

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

Sve kemikalije i otapala nabavljeni su od uobičajenih dobavljača (Merck, Aldrich, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics) i korišteni bez pročišćavanja osim ako nije drugačije navedeno. Fosforov triklorid je pročišćen destilacijom, kao i dimetilanilin, koji je prije destilacije miješan 24 sata s kalcijevim hidridom. Diklormetan kupljen je tehničke čistoće i destilirana prije korištenja. Tetrahidrofuran i toluen posušeni su destilacijom uz natrij. Za kromatografiju na koloni korišten je silika gel 60 (Aldrich), dok su za tankoslojnu kromatografiju korištene pločice silika gela 60 na staklenom nosaču s fluorescentnim indikatorom (Merck), a za vizualizaciju je korištena UV lampa.

Otopine natrijevog, kalijevog i tetrametilamonijevog hidroksida korištene u fizikalno-kemijskim mjerenjima standardizirane su prije korištenja titracijom standardne otopine klorovodične kiseline ( $c_0 = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ).

NMR spektri snimljeni su pomoću spektrometra Bruker Ascend 400 MHz. Kao standard pri obradi  $^1\text{H}$  NMR spektara korišten je signal tetrametilsilana. Broj pulseva variran je ovisno o koncentraciji spoja.

HRMS spektri snimani su pomoću Bruker Microflex MALDI-TOF instrumenta.

IR spektri snimljeni su na Perkin Elmer UATR Two FT-IR spektrometru.

### 3.2. Sinteza liganada

#### 3.2.1. *Dibenzilfosfit*

U okruglu tikvicu dodani su fosforov triklorid (32 mL; 0,36 mol) i suhi toluen (400 mL). Otopina benzilnog alkohola (78,75 g; 0,7282 mol) i dimetilanilina (95,31 g; 0,7864 mol) u toluenu (100 mL) dodavana je pomoću lijevka za dokapavanje tijekom jednoga sata uz miješanje magnetskom miješalicom i hlađenje na ledenoj kupelji. U reakcijsku smjesu je zatim dodana voda (150 mL) te je reakcijska smjesa miješana još pola sata. Vodeni sloj je zatim odvojen od organskog u lijevku za odjeljivanje te je ekstrahirana s eterom (200 mL). Organski ekstrakti su spojeni i isprani vodom (3×200 mL) te posušeni uz bezvodni magnezijev sulfat. Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 73,52 g (77%) produkta.  $^1\text{H}$  NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

---

### 3.2.2. Dibenzilfosforokloridat

U okrugloj tikvici otopljen je dibenzilfosfit (2,70 g; 10,3 mmol) u toluenu (50 mL). U pripravljenu otopinu dodan je *N*-klorosukcinimid (1,85 g; 13,9 mmol). Reakcijska smjesa je zaštićena od vlage klor-kalcijevom cijevi te je miješana preko noći. Pri obradi se dodaje petroleter (80 mL), istaloženi sukcinimid se profiltrira preko vate te se filtrat upari na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 2,90 g (95%) sirovog produkta koji je korišten u idućem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

### 3.2.3. Tetrabenzil-heksan-1,6-diil-bisfosfat

U okrugloj tikvici otopljen je heksan-1,6-diol (0,412 g; 3,49 mmol, 1 eq) u suhom tetrahidrofuranu (100 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena na 0°C u ledenoj kupelji pod argonom. Zatim je dokapan *n*-butil-litij (3 mL, 7,67 mmol; 2,2 eq; 2,5 mol dm<sup>-3</sup>), a potom i dibenzilfosforokloridat otopljen u 10 mL tetrahidrofurana (2,90 g; 9,76 mmol; 2,8 eq). Smjesa je miješana magnetskom miješalicom preko noći. Pri obradi dodana je zasićena otopina natrijevog klorida (100 mL). Sirova smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje pomoću 50 mL etera. Vodeni sloj je odijeljen te je organski sloj ispran dva puta otopinom natrijevog klorida (100 mL, *w* (NaCl) = 5%). Organski sloj je posušen na bezvodnom natrijevom sulfatu, smjesa je profiltrirana te je filtrat uparen na rotacijskom uparivaču. Dobiveni sirovi produkt (2,67 g) pročišćen je kromatografijom na koloni uz siliku kao stacionarnu fazu. Kao eluens korišten je diklormetan sa gradijentom metanola (0-5%). Frakcije koje su sadržavale produkt rekromatografirane su u istom sustavu otapala. Dobiveno je 419 mg (19%) čistoga produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,28 (m, 20H), 5,07-4,98 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 6,7 Hz, 4H), 1,59-1,50 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,94 (d, *J* = 6,85 Hz), 128,55 (d, *J* = 5,91 Hz), 127,93, 69,18 (d, *J* = 5,38 Hz), 67,74 (d, *J* = 5,99 Hz), 30,02 (d, *J* = 6,9 Hz), 24,94, **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0,75; **FTIR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3055,00; 3034,04; 2942,46; 2897,46; 1455,82; 1272,19; 994,19; 877,47; 734,78; 696,04; 500,16; 495,58 **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> - izračunato (C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>) – 639,2277, pronađeno 639,2281

### 3.2.4. Tetrabenzil-trietilenglikolil-bisfosfat

U okrugloj tikvici otopljen je trietilenglikol (1,05 g; 7,02 mmol, 1 eq) u suhome tetrahidrofuranu (100 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena na 0°C u ledenoj kupelji pod

argonom. Zatim je dodan *n*-butil-litij (10,5 mL, 16,8 mmol; 2,4 eq; 1,6 mol dm<sup>-3</sup>), a potom i dibenzilfosforokloridat otopljen u 10 mL tetrahidrofurana (5,83 g; 19,6 mmol; 2,8 eq). Smjesa je miješana magnetskom miješalicom preko noći. Sirova smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje pomoću 50 mL etera. Vodeni sloj je odijeljen te je organski sloj ispran dva puta otopinom natrijevog klorida (100 mL, *w* (NaCl) = 5%). Organski sloj je posušen sa bezvodnim natrijevim sulfatom, smjesa je profiltrirana te je filtrat upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt (5,46 g) pročišćen je kromatografijom na koloni uz siliku kao stacionarnu fazu. Kao eluens korišten je 2,5% metanol u diklormetanu. Dobiveno je 2,25 g (50%) čistog produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55-7,38 (m, 20H), 5,08-4,99 (m, 8H), 4,12-4,07 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 4H), 3,55 (s, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,87 (d, *J* = 6,61 Hz), 128,55 (d, *J* = 4,76 Hz), 70,56, 69,95 (d, *J* = 7,07 Hz), 69,25 (d, *J* = 5,05); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 0,92; **FTIR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3475,08; 3064,92; 3034,00; 2950,89; 2892,27; 1717,82; 1455,79; 1271,87; 1005,92; 879,95; 734,94; 696,31; 500,41; 496,33; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> - izračunato (C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>) – 693,1994, pronađeno 693,2028

### 3.2.5. Tetrabenzil-dekan-1,10-diil-bisfosfat

U okrugloj tikvici otopljen je dekan-1,10-diol (2,00 g; 11,48 mmol, 1 eq) u suhome tetrahidrofuranu (200 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena na 0°C u ledenoj kupelji. Zatim je dodan *n*-butil-litij (17 mL, 27,5 mmol; 2,4 eq; 1,6 mol dm<sup>-3</sup>), a potom i dibenzilfosforokloridat otopljen u 10 mL tetrahidrofurana (10,79 g; 36,4 mmol; 2,8 eq). Smjesa je miješana magnetskom miješalicom preko noći. Pri obradi dodana je zasićena otopina natrijevog klorida (200 mL). Sirova smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje pomoću 50 mL etera. Vodeni sloj je odijeljen te je organski sloj ispran dva puta otopinom natrijevog klorida (100 mL, *w* (NaCl) = 5%). Organski sloj je posušen sa bezvodnim natrijevim sulfatom, smjesa je profiltrirana te je filtrat uparen na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt (11,35 g) pročišćen je kromatografijom na koloni uz siliku kao stacionarnu fazu. Kao eluens korišten je diklormetan sa gradijentom metanola (2,5-5%). U rekromatografiji korišten je 2,5% metanol u diklormetanu. Dobiveno je 329 mg (4%) čistoga produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,29 (m, 20H), 5,08-4,98(m, 8H), 3,97 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,59 (m, 6H), 1,31-1,20 (m, 10H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135, 98 (d, *J* = 6,85 Hz),

---

128,52 (d,  $J = 9,25$  Hz), 127,90, 69,13 (d,  $J = 5,4$  Hz), 68,02 (d,  $J = 6,03$  Hz), 30,18 (d,  $J = 7,31$  Hz), 29,39, 29,09, 25,38;  **$^{31}\text{P}$  NMR** (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -0,77; **FTIR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3472,89; 3034,18; 3065,25; 2855,24; 2928,18; 1497,79; 1455,86; 1380,52; 1267,33; 1214,27; 994,85; 878,39; 734,21; 695,65; 500,14; 495,79; **HRMS** (MALDI-TOF)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  - izračunato ( $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{P}_2$ ) – 695,2903, pronađeno 695,2915

### 3.2.6. Heksan-1,6-diil-bis(dihidrogenfosfat) (DL2)

U okrugloj tikvici otopljen je tetrabenzil-heksan-1,6-diil-bisfosfat (419 mg; 0,656 mmol) u metanolu (50 mL). U otopinu je dodan paladij na ugljenu (5%, ~50 mg). Reakcijska smjesa je miješana pod atmosferom vodika preko noći. Paladij na ugljenu je uklonjen vakuumskom filtracijom. Uparavanjem je reduciran volumen otopine te je filtracijom kroz HPLC filter uklonjen preostali paladij na ugljenu. Uparavanjem otapala dobiven je čist produkt. Dobiveno je 188 mg (100%) čistog produkta.

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,81(q,  $J=6.6$  Hz, 4H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,36-1,29 (m, 4H)  **$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  65,48 (d,  $J = 5,21$  Hz), 30,25 (d,  $J = 7,35$  Hz), 25,12;  **$^{31}\text{P}$  NMR** (162 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) -1,04; **FTIR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2941,71; 2915,54; 2862,89; 2324,80; 1703,65; 1474,03; 1409,88; 1186,86; 1069,12; 1022,35; 998,25; 958,21; 843,93; 730,36; 526,84; 487,91; **HRMS** (MALDI-TOF)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  - izračunato ( $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{O}_8\text{P}_2$ ) – 279,0399, pronađeno 279,0400

### 3.2.7. Trietilenglikolil-bis(dihidrogenfosfat) (DL1)

U okrugloj tikvici otopljen je tetrabenzil-trietilenglikolil-bisfosfat (419 mg; 0,656 mmol) u metanolu (50 mL). (5%, ~50 mg). Reakcijska smjesa je miješana pod atmosferom vodika preko noći. Paladij na ugljenu je uklonjen vakuumskom filtracijom. Uparavanjem je reduciran volumen otopine te je filtracijom kroz HPLC filter uklonjen preostali paladij na ugljenu. Uparavanjem otapala dobiven je čist produkt. Dobiveno je 1,06 g (100%) čistoga produkta.

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  3,94-3,88 (m, 4H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,55 (s, 4H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  70,20, 70,15(d,  $J = 9,7$  Hz), 64,94 (d,  $J = 5,2$  Hz);  **$^{31}\text{P}$  NMR** (162 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) -1,13; **FTIR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2878,88; 2298,16; 1696,83; 1456,24; 1365,04;

---

---

971,81; 831,62; 758,10; 475,15; **HRMS** (MALDI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$  - izračunato ( $C_6H_{16}O_{10}P_2$ ) – 311,0297, pronađeno 311,0290

### 3.2.8. Dekan-1,10-diilbis(dihidrogenfosfat) (DL3)

U okrugloj tikvici otopljen je tetrabenzil-dekan-1,10-diil-bisfosfat (419 mg; 0,656 mmol) u metanolu (50 mL). U otopinu je dodan paladij na ugljenu (5%, ~50 mg). Reakcijska smjesa je miješana pod atmosferom vodika preko noći. Paladij na ugljenu je uklonjen vakuumskom filtracijom. Uparavanjem je reduciran volumen otopine te je filtracijom kroz HPLC filter uklonjen preostali paladij na ugljenu. Uparavanjem otapala dobiven je čist produkt. Dobiveno je 139 mg (100%) čistoga produkta.

**$^1H$  NMR** (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,79 (q,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 12H)<sup>13</sup>  
**C NMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  65,63 (d,  $J = 5,96$  Hz), 30,36 (d,  $J = 6,49$  Hz), 29,36, 29,04, 25,55;  **$^{31}P$  NMR** (162 MHz, DMSO- $d_6$ ) -1,12; **FTIR** (ATR,  $cm^{-1}$ ) 2916,68; 2852,50; 2324,09; 1704,33; 1468,56; 1403,94; 1157,70; 1089,31; 1017,25; 985,00; 956,64; 837,57; 721,90; 543,79; 502,38; 466,09; 408,84; **HRMS** (MALDI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$  - izračunato ( $C_{10}H_{24}O_8P_2$ ) – 335,1025, pronađeno 335,1020

## 3.3. Fizikalno-kemijska mjerenja

### 3.3.1. Ispitivanje vezanja aniona $^1H$ NMR spektroskopijom

Kako bi se ispitala mogućnost vezanja aniona na receptore, snimljeni su  $^1H$  NMR spektri otopina liganda DL1 u DMSO- $d_6$  u koje su dodane sljedeće soli: TBAP, TBAOAc, TBANO<sub>3</sub>, TBAHSO<sub>4</sub> i TMACl. Omjer množina liganda i aniona bio je 1:10. NMR spektri snimljeni su pomoću spektrometra Bruker Ascend 400 MHz te je kao standard pri obradi  $^1H$  NMR spektara korišten je signal tetrametilsilana.

### 3.3.2. Konduktometrijske titracije

Provedene su konduktometrijske titracije tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata (TBAP,  $c = 0,453$  mmol  $dm^{-3}$ ) s DL1 ( $c = 4,376$  mmol  $dm^{-3}$ ) te TBAP ( $c = 0,453$  mmol  $dm^{-3}$ ) s DL2 ( $c = 3,682$  mmol  $dm^{-3}$ ). Također, izmjerena je promjena provodnosti DMF-a pri dodatku otopina DL1 ( $c = 4,027$  mmol  $dm^{-3}$ ) i DL2 ( $c = 3,826$  mmol  $dm^{-3}$ ). Sve otopine priređene su u dimetilformamidu. Za mjerenje provodnosti korišten je konduktometar (Metrohm 712) i konduktometrijska ćelija (Metrohm 6.0910.120). Otopina titransa dodavana je pomoću uređaja

---



---

Hamilton Microlab 500. Temperatura otopina održavana je konstantom na 25,0 °C pomoću termostata.

### 3.3.3. *Izotermne mikrokolorimetrijske titracije*

Provedene su mikrokolorimetrijske titracije DL1 ( $c = 0,437 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TBAP ( $c = 14,971 \text{ mmol dm}^{-3}$ ), DL2 ( $c = 0,736 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TBAP ( $c = 14,971 \text{ mmol dm}^{-3}$ ), TBAP ( $c = 0,503 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL1 ( $c = 7,76 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) te TBAP ( $c = 0,31 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL2 ( $c = 3,76 \text{ mmol dm}^{-3}$ ). Sve otopine priređene su u dimetilformamidu. Mikrokolorimetrijske titracije napravljene su pomoću izoternog mikrokolorimetra (Microcal, VP-ITC) pri 25,0 °C. Topline pojedinih dodataka titransa izračunate su iz izmjerenih podataka pomoću programa Origin 7.0.

### 3.3.4. *Potenciometrijske titracije*

Potenciometrijske titracije DL1 u vodi s ciljem određivanja vrijednosti  $pK_a$  provedene su tako da je otopini DL1 s potpunim elektrolitom (kloridne soli  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{TMA}^+$  kationa,  $c = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$ ) dodavana otopina hidroksida odgovarajućeg kationa. Korištene su sljedeće koncentracije otopina: DL1 ( $c = 0,509 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s NaOH ( $c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ ), DL1 ( $c = 0,819 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s KOH ( $c = 0,0105 \text{ mol dm}^{-3}$ ), DL1 ( $c = 5,81 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s KOH ( $c = 0,0485 \text{ mol dm}^{-3}$ ), DL1 ( $c = 0,696 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TMAOH ( $c = 0,00499 \text{ mol dm}^{-3}$ ), DL1 ( $c = 6,96 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TMAOH ( $c = 0,0499 \text{ mol dm}^{-3}$ ). Za mjerenje elektromotivnosti korišten je potenciometar (Metrohm 827) i kombinirana elektroda (Metrohm 6.0234.100). Otopina titransa dodavana je pomoću uređaja Hamilton Microlab 500. Temperatura otopina održavana je konstantom na 25,0 °C pomoću termostata. Podaci su kvantitativno obrađeni pomoću programa Hyperquad 2008. Prilikom obrade titracijskih krivulja utočnjavana je množina  $\text{H}^+$  iona.

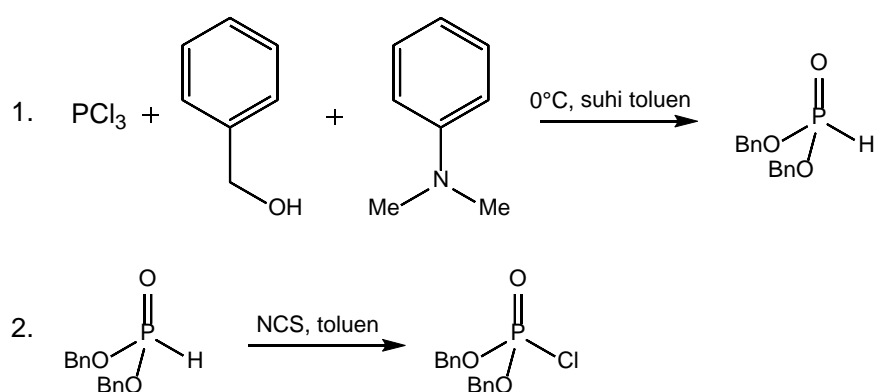
---

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Sinteza liganada

Prvi pristup sintezi liganada bila je esterifikacija fosforil-klorida, aktiviranog derivata fosforne kiseline.<sup>8</sup> Kako se na fosforil-klorid ne uvode zaštitne skupine, moguć problem ove reakcije je nastajanje nusprodukata kod kojih se dvije ili tri molekule alkohola vežu na jednu molekulu fosforil-klorida. Autori zato predlažu dodatak suviška fosforil-klorida, što osigurava supstituciju samo jednog klorida alkoholom. Ovim postupkom pokušana je sinteza liganda DL3. Dekan-1,10-diol pomiješan je sa suviškom  $\text{POCl}_3$  te je nakon 12 sati zagrijavanja dodana voda. Nastali klorid se tako hidrolizira te se očekuje taloženje čistoga produkta iz vode. Ipak, utvrđeno je kako su svi ligandi dobro topljivi u vodi. Toplivost u vodi otežava pročišćavanje sirovog produkta, a za fizikalno-kemijska mjerenja potreban je uzorak visoke čistoće. Kako nije pronađen zadovoljavajući način pročišćavanja, ovaj sintetski put je odbačen.

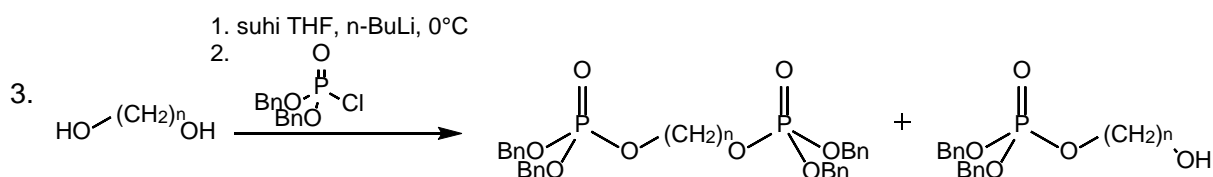
Drugim pristupom, u kojem se kao prekursor fosfatne skupine u molekuli koristi dibenzilfosforokloridat, sintetizirana su sva tri liganda. Benzilne zaštitne skupine osiguravaju supstituciju jednoga klorida alkoholom, čime se rješava problem nusprodukata sa di- i trisupstituiranim fosfatnim skupinama. Također, benzilne skupine smanjuju topljivost u vodi, što mijenja pristup pročišćavanju produkta. Dibenzilfosforokloridat dobiven je kloriranjem dibenzilfosfita pomoću *N*-klorosukcinimida.<sup>10, 11</sup> Dibenzilfosfit pripremljen je reakcijom benzilnog alkohola i fosforovog triklorida uz dimetilamin u suhom toluenu (slika 13).<sup>9</sup>



Slika 13. Dobivanje dibenzilfosforokloridata.

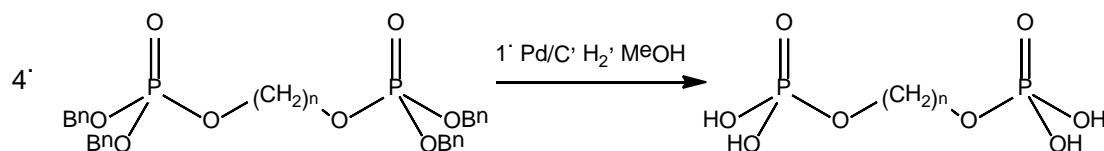
Reakcija diola i dibenzilfosforokloridata odvija se uz dodatak baze koja služi za deprotonaciju alkohola (slika 14). U reakciji heksan-1,6-diola sa dibenzilfosforokloridatom isprobano je više

različitih baza i otapala: DIPEA u toluenu, te litijev hidrid, natrijev hidrid, *n*-butil-litij i kalijev karbonat u tetrahidrofuranu. Većina se pokazala neprikladna za reakciju. Uz DIPEA i  $K_2CO_3$  nije došlo do reakcije. TLC analiza i  $^1H$  NMR spektri pokazali su kako je izrazito mala količina reaktanta prešla u produkt. To se može objasniti time što su u korištenim otapalima DIPEA i  $K_2CO_3$  vjerojatno preslabe baze kako bi deprotonirale alkohol. Natrijev hidrid je, pak, stvarao alkoxid netopiv u tetrahidrofuranu. Jedina efikasna baza za reakciju bio je *n*-butil-litij. Tetrahidrofuran je prikladno otapalo za reakciju s *n*-butil-litijem, kao i za reakcije s drugim organometalnim reagensima, jer je aprotičan. Usto, koordinacija eterskoga kisika na litij omogućuje povoljnu solvataciju nastalog litijevog alkoksida. Nakon koraka supstitucije sirovu smjesu je potrebno pročititi kromatografijom na koloni. Glavni nusprodukt u reakciji je monosupstituirani diol, koji nastaje u značajnoj količini usprkos suvišku baze i dibenzilfosforokloridata. Njegovo odvajanje od produkta je posebno zahtjevno kod derivata sa ugljikovodičnim poveznicama, zbog čega je u slučaju heksilnoga i decilnoga derivata bilo potrebno napraviti rekromatografiju.



Slika 14. Reakcija diola i dibenzilfosforokloridata.

Frakcije koje sadrže produkt se nakon kromatografije spajaju i hidrogeniraju uz paladij na ugljenu kako bi se uklonila benzilna zaštita (slika 15). U ovoj reakciji gotovo sav reaktant prelazi u produkt, koji se nakon reakcije dobiva u visokoj čistoći.

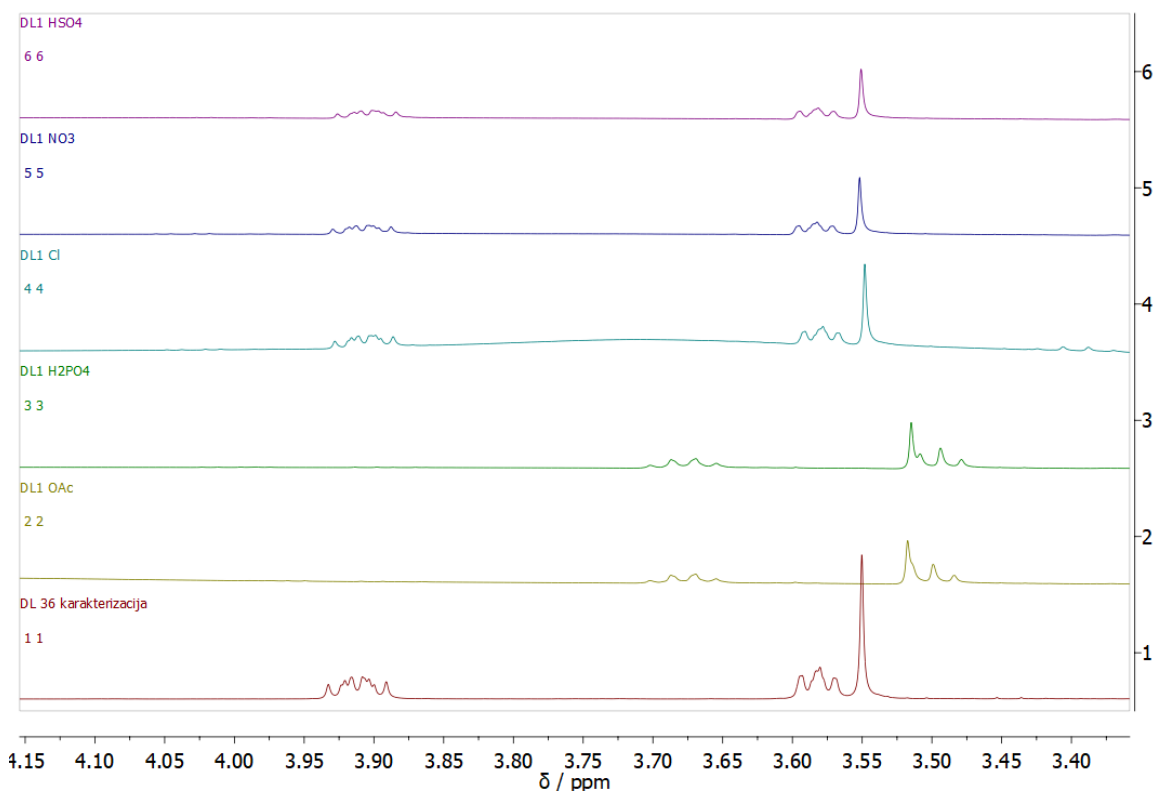


Slika 15. Uklanjanje benzilnih zaštita.

## 4.2. Fizikalno-kemijska karakterizacija

### 4.2.1. Fosfatni esteri kao anionski receptori

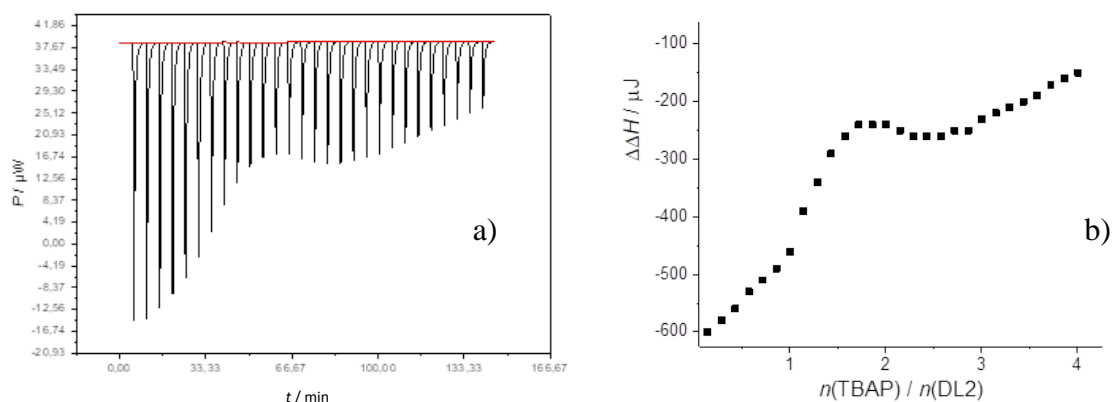
Snimljeni su  $^1\text{H}$  NMR spektri spoja DL1 uz dodatak tetraalkilamonijevih soli nekoliko aniona ( $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{AcO}^-$ , i  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) u  $\text{DMSO-}d_6$  (slika 16). U slučaju slabo bazičnih aniona nisu uočene promjene u NMR spektru, dok je dodatkom acetata i dihidrogenfosfata došlo do značajnih spektralnih promjena. Taj nalaz može se objasniti nastajanjem kompleksa receptora s anionom. Ipak, kako nema značajnih razlika između spektara sa dihidrogenfosfatnim i acetatnim anionom, moguće je da je došlo i samo do deprotonacije receptora. Kako bi se vezanje aniona dalje ispitalo, napravljene su konduktometrijske i mikrokalorimetrijske titracije TBAP s ligandima DL1 i DL2.



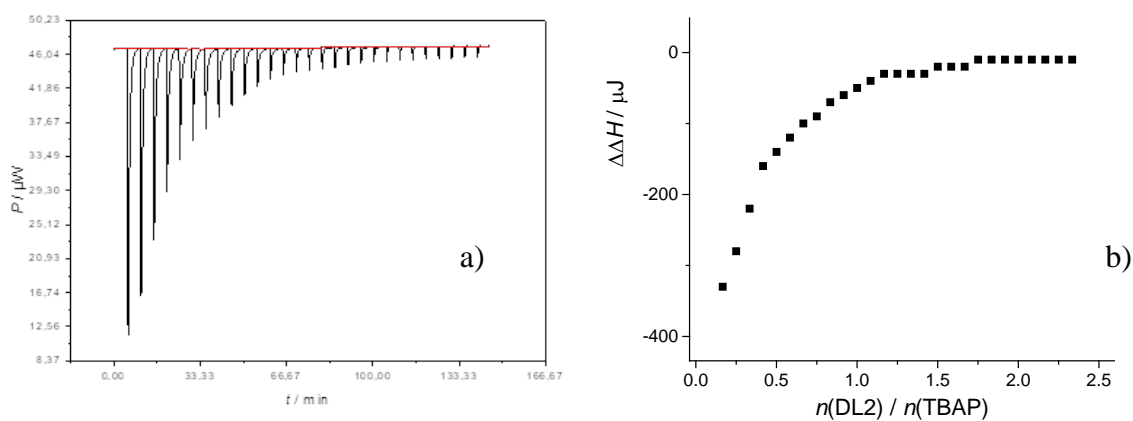
Slika 16.  $^1\text{H}$  NMR spektri DL1 i dodanih aniona ( $n(\text{DL1}) : n(\text{aniona}) = 1:10$ ) u  $\text{DMSO-}d_6$ , te otopine čistog DL1 u  $\text{DMSO-}d_6$  (DL36 karakterizacija).

Ovisnosti sukcesivne promjene entalpije uslijed dodatka liganada DL1 i DL2 otopini TBAP o omjeru množine titransa i titranda prikazane su na slikama 17-20. U dobivenim titracijskim

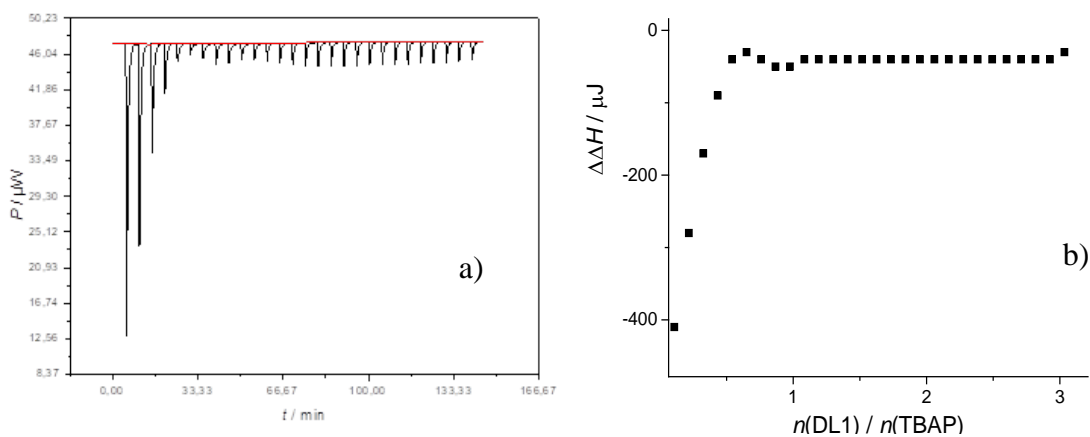
krivuljama jasno se uočava više različitih trendova. Složenost titracijskih krivulja ukazuje na to da dihidrogenfosfatni anion i ligandi sudjeluju u više ravnotežnih procesa.



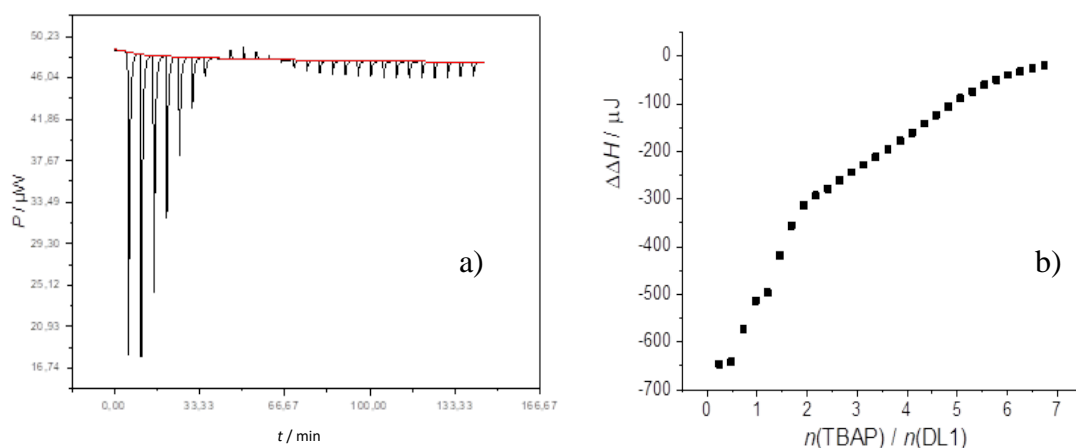
Slika 17. a) Mikrokolorimetrijska titracija DL2 ( $c = 0,736 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TBAP ( $c = 14,97 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u DMF pri  $25^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o broju ekvivalenata dodanog TBAP.



Slika 18. a) Mikrokolorimetrijska titracija TBAP ( $c = 0,31 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL2 ( $c = 3,76 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u DMF pri  $25^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o broju ekvivalenata dodanog liganda.

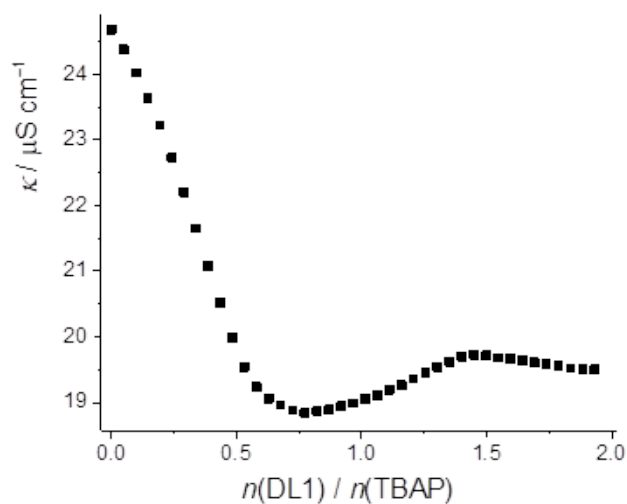


Slika 19. a) Mikrokolorimetrijska titracija TBAP ( $c = 0,503 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL1 ( $c = 7,76 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u DMF pri  $25^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o broju ekvivalenata dodanog liganda.

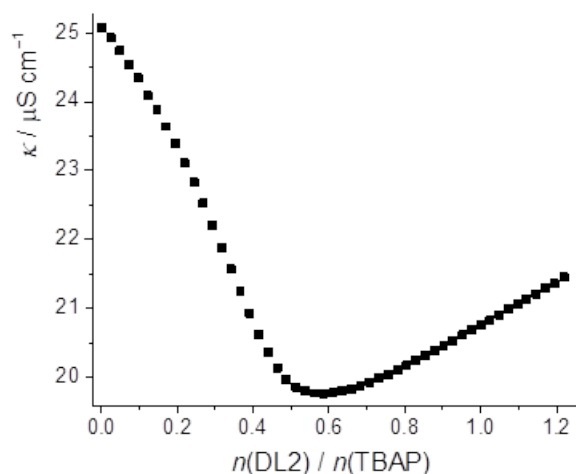


Slika 20. a) Mikrokalorimetrijska titracija DL1 ( $c = 0,437 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TBAP ( $c = 14,971 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u DMF pri  $25^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o broju ekvivalenata dodanog TBAP.

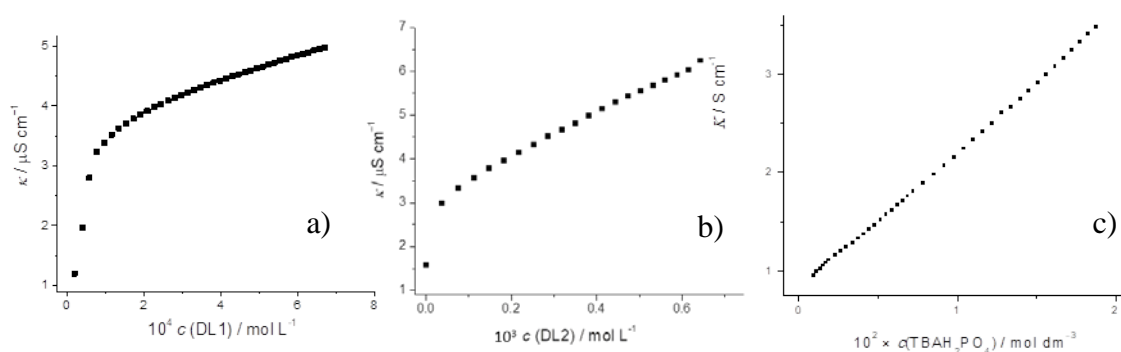
Za provedene konduktometrijske titracije TBAP s ligandima DL1 i DL2 dobivene krivulje ovisnosti provodnosti o broju ekvivalenata dodanog titransa (slike 21 i 22) pokazuju nekoliko trendova. Kao i kod mikrokalorimetrijskih titracija može se zaključiti da u otopini tijekom titracije dolazi do više ravnotežnih procesa. Do otprilike polovice ekvivalenta dodanog liganda na TBAP primjećuje se pad provodnosti, dok nakon toga slijedi rast.



Slika 21. Konduktometrijska titracija TBAP ( $c = 0,453 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL1 ( $c = 4,376 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u DMF pri  $25^\circ\text{C}$ .



Slika 22. Konduktometrijska titracija TBAP ( $c = 0,453 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL2 ( $c = 3,682 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u DMF pri  $25^\circ\text{C}$ .



Slika 23. Ovisnosti provodnosti o koncentraciji a) DL1 ( $c = 4,027 \text{ mmol dm}^{-3}$ ), b) DL2 ( $c = 3,826 \text{ mmol dm}^{-3}$ ), c) fosforne kiseline u DMF pri  $25^\circ\text{C}$ .

Složene titracijske krivulje mogu se objasniti pretpostavkom nastajanja vrsta viših stehiometrija kod kojih je više od jednog dihidrogenfosfata vezano na ligand. Međutim, dobiveni podaci nisu se mogli obraditi ni jednim pretpostavljenim modelom, odnosno stehiometrijom kompleksa. Prema tome, prikupljeni rezultati upućivali su na zaključak da u otopini dolazi do deprotonacije liganada uslijed protonacije dodanog aniona, što je u skladu s mikrokolorimetrijskim rezultatima. U prilog tomu idu i konduktometrijska mjerenja koncentracijske ovisnosti provodnosti otopina pripremljenih receptora koja upućuju na to da su DL1 i DL2 jače kiseline od fosforne kiseline u dimetilformamidu (slika 23).<sup>1</sup> Naime, porast provodnosti otopina liganada s njihovom koncentracijom znatno je izraženiji u odnosu na otopinu fosforne kiseline, posebice pri vrlo niskim koncentracijama. Nadalje, literaturni izvori navode kako metilni ester fosforne kiseline ima niže  $pK_a$  vrijednosti od fosforne kiseline ( $pK_{a1}$  i  $pK_{a2}$ ) u vodi.<sup>16</sup>

---

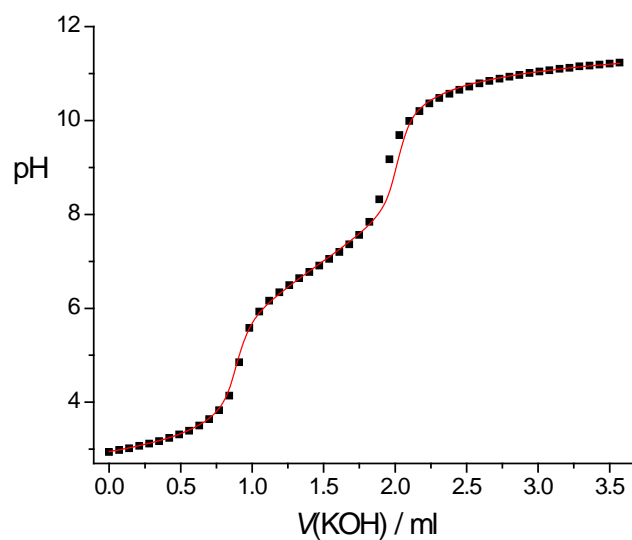
Budući da prijenosom protona na dihidrogenfosfat dolazi do stvaranja fosforne kiseline, u otopini nastaju i brojni homoasocijati te na temelju prikupljenih titracijskih krivulja nije bilo moguće odrediti stehiometriju kompleksa  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  s fosfatnim esterima niti sa sigurnošću utvrditi dolazi li uopće do nastajanja tih kompleksa.

#### 4.2.2. Protonacijska svojstva liganda DL1

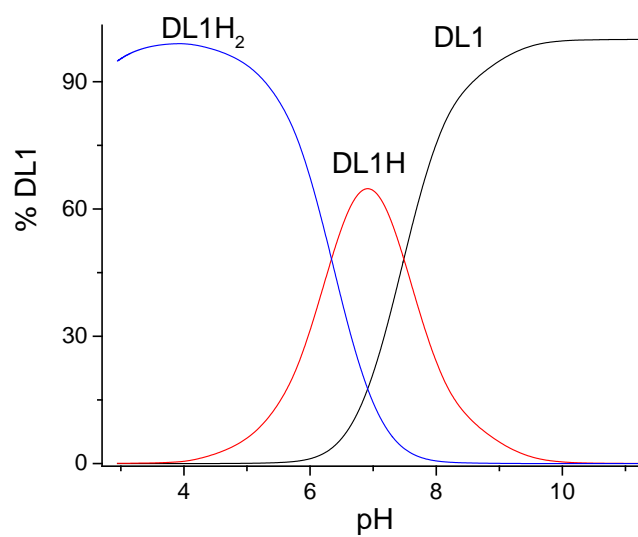
Na temelju konduktometrijskih i mikrokolorimetrijskih podataka evidentno je da protonacijska svojstva pripremljenih spojeva igraju ključnu ulogu u korištenju fosfatnih estera kao supramolekulskih receptora. Stoga je nužno pobliže ispitati kiselost pripremljenih spojeva, što je u okviru ovog rada napravljeno u vodi za trietilenglikolni derivat DL1. Napravljene su potenciometrijske titracije liganda DL1 s ciljem određivanja vrijednosti  $\text{p}K_a$  liganda DL1 u vodi. Kako bi se provjerio utjecaj prisutnosti različitih kationa na kiselinsko-bazna svojstva liganda, titracije su napravljene uz prisutnost tri različita kationa:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{TMA}^+$ . Pritom je, osim potpornog elektrolita koji sadrži ispitivani kation, korišten i odgovarajući hidroksid. Također, kako bi se ispitalo nastaje li homoasocijat liganda u vodenoj otopini titracije su napravljene pri dvije različite koncentracije liganda. Naime, ukoliko takav proces ima značajnu konstantu ravnoteže, veća koncentracija liganda uzrokovati će nastajanje veće količine homoasocijata, što se mora odraziti na titracijsku krivulju. Dobivene titracijske krivulje (slike 24, 26-29) obrađene su jednostavnim modelom pri kojem je pretpostavljena isključivo reakcija disocijacije protona (slika 25). Prve dvije  $\text{p}K_a$  vrijednosti bile su preniske da bi se mogle pouzdano odrediti korištenom metodom te je pretpostavljena potpuna disocijacija prvog protona s obje fosfatne skupine. Preostale dvije protonacijske konstante ravnoteže određene su nelinearnom regresijskom analizom krivulja i dane su u tablici 2. Uočen je značajan utjecaj kationa na dobivene vrijednosti  $\text{p}K_a$  što upućuje na zaključak da dolazi do uspostavljanja specifičnih interakcija između fosfatnih receptora i ispitivanih kationa. Detaljnija ispitivanja termodinamike reakcija kompleksiranja kationa bit će predmetom budućih istraživanja. Utjecaj koncentracije receptora nije bio značajan te se može pretpostaviti da u vodi ne nastaju homoasocijati negativno nabijenih oblika receptora.

---

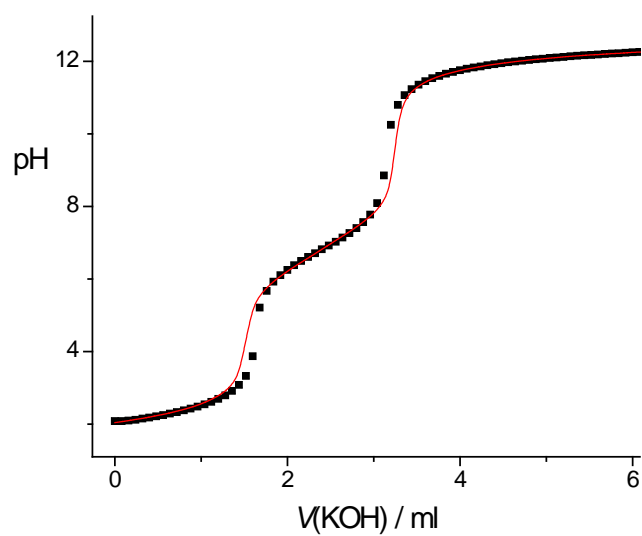




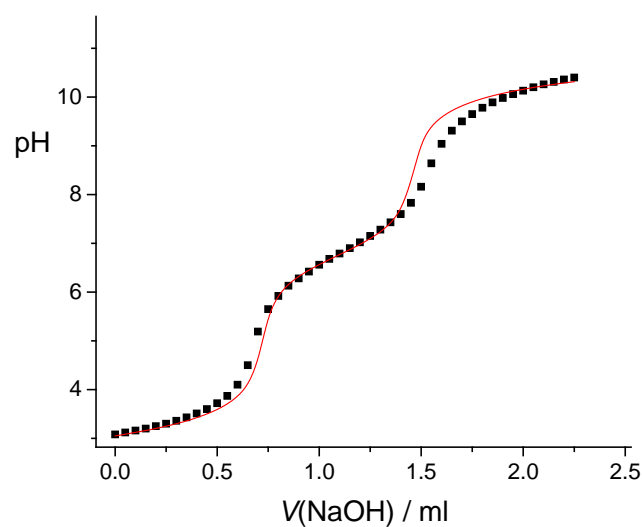
Slika 24. Potenciometrijska titracija DL1 ( $c = 0,819 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s KOH ( $c = 0,0105 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$  i  $I_c \approx 0.05 \text{ mol dm}^{-3}$  (KCl). ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



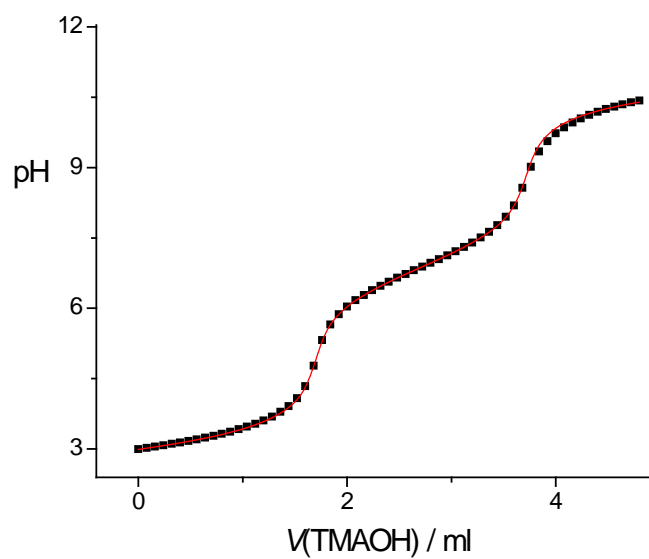
Slika 25. Distribucija protoniranih oblika DL1.



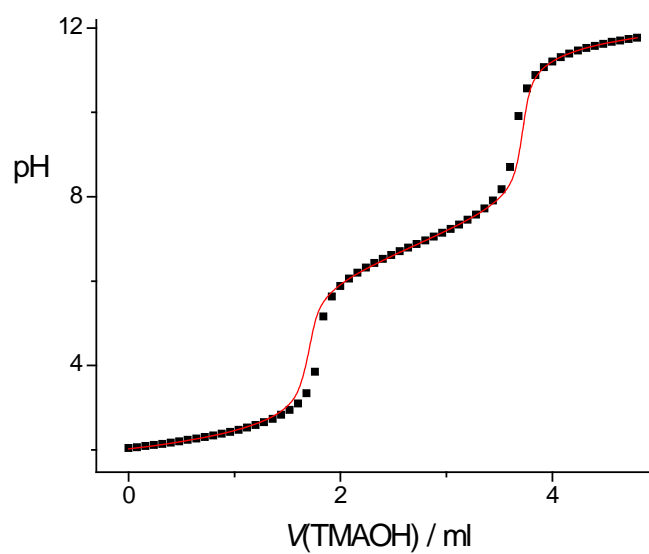
Slika 26. Potenciometrijska titracija DL1 ( $c = 5,81 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) sa KOH ( $c = 0,0485 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$  i  $I_c \approx 0.05 \text{ mol dm}^{-3}$  (KCl) ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



Slika 27. Potenciometrijska titracija DL1 ( $c = 0,509 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s NaOH ( $c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$  i  $I_c \approx 0.05 \text{ mol dm}^{-3}$  (NaCl) ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



Slika 28. Potenciometrijska titracija DL1 ( $c = 0,696 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TMAOH ( $c = 0,00499 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$  i  $I_c \approx 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$  (TMACl) ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



Slika 29. Potenciometrijska titracija DL1 ( $c = 6,96 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s TMAOH ( $c = 0,0499 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$  i  $I_c \approx 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$  (TMACl) ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

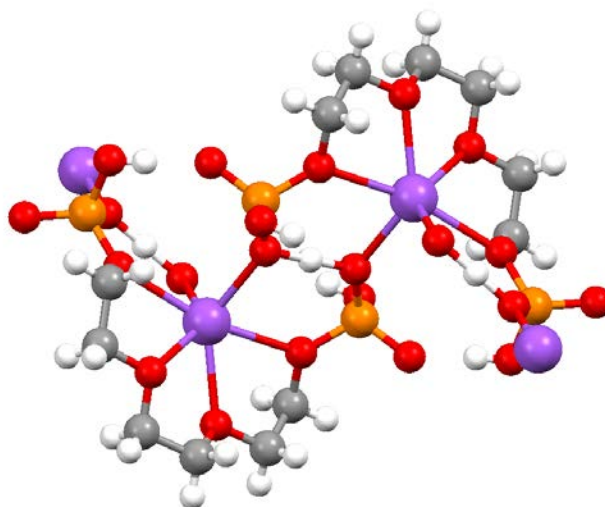
Tablica 2. Dobivene  $pK_{a,3}$  i  $pK_{a,4}$  vrijednosti liganda DL1 u vodi pri 25 °C.

$c$ (DL1) / mol dm <sup>-3</sup>	$pK_{a,3}$			$pK_{a,4}$		
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	TMA <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	TMA <sup>+</sup>
$5 \times 10^{-3}$	-	6,19	7,38	-	7,4	6,32
$5 \times 10^{-4}$	6,61	6,33	7,30	6,89	7,49	6,44

### 4.3. Kristalizacija kompleksa kationa s DL1

Kako bi se ispitala mogućnost vezanja kationa, pripravljena je otopina DL1 u 5% otopini metanola u acetonitrilu. U dobivenu otopinu dodan je natrijev dihidrogenfosfat ( $n(\text{Na}^+) : n(\text{DL1}) = 1:2$ ), inače netopiv u korištenom otapalu. Pretpostavka je bila da će se, ukoliko DL1 može vezati natrij, sol otopiti. Premda nije došlo do potpunog otapanja soli, nakon nekoliko dana su se iz smjese izlučili kristali značajno drugačije morfologije od kristala  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

Pomoću difrakcije rendgenskih zraka na monokristalu određena je struktura dobivenih kristala (slika 23) te je utvrđeno da je riječ o natrijevoj soli receptora DL1.<sup>i</sup>



Slika 30. Kristalna struktura kompleksa deprotonirane forme DL1 s natrijevim kationom.

U čvrstom stanju ligand ostvaruje interakcije s natrijevim kationima pomoću eterskih i esterskih kisika. Dihidrogenfosfat nije vezan u strukturi kristala, već je omogućio deprotonaciju jedne

<sup>i</sup> Difraktogram rendgenskih zraka snimljen je na Zavodu za opću i anorgansku kemiju PMF-a. Zahvaljujem prof. dr. sc. Mirti Rubčić na rješavanju kristalne strukture.

fosfatne skupine estera, što je u skladu s ranije opisanim rezultatima, tj. činjenicom da je deprotonacija DL1 znatno povoljnija od deprotonacije fosforne kiseline u dimetilformamidu. Također, utvrđeno je da jednostruko deprotonirani ester ne ostvaruje intramolekulske vodikove veze, već se deprotonirana fosfatna skupina jednog estera veže vodikovom vezom za protoniranu fosfatnu skupinu drugoga. Na taj način molekule estera grade polimerni lanac unutar kristala stabiliziran interakcijama analognim onima zaslužnim za visoku stabilnost homoasocijatima fosforne kiseline. Valja napomenuti da je ta vodikova vrlo jaka, što se očituje u izuzetno maloj udaljenosti između fosfatnih skupina te se vodikov atom nalazi na jednakoj udaljenosti između donora i akceptora H-veze.

---

---

## § 5. ZAKLJUČAK

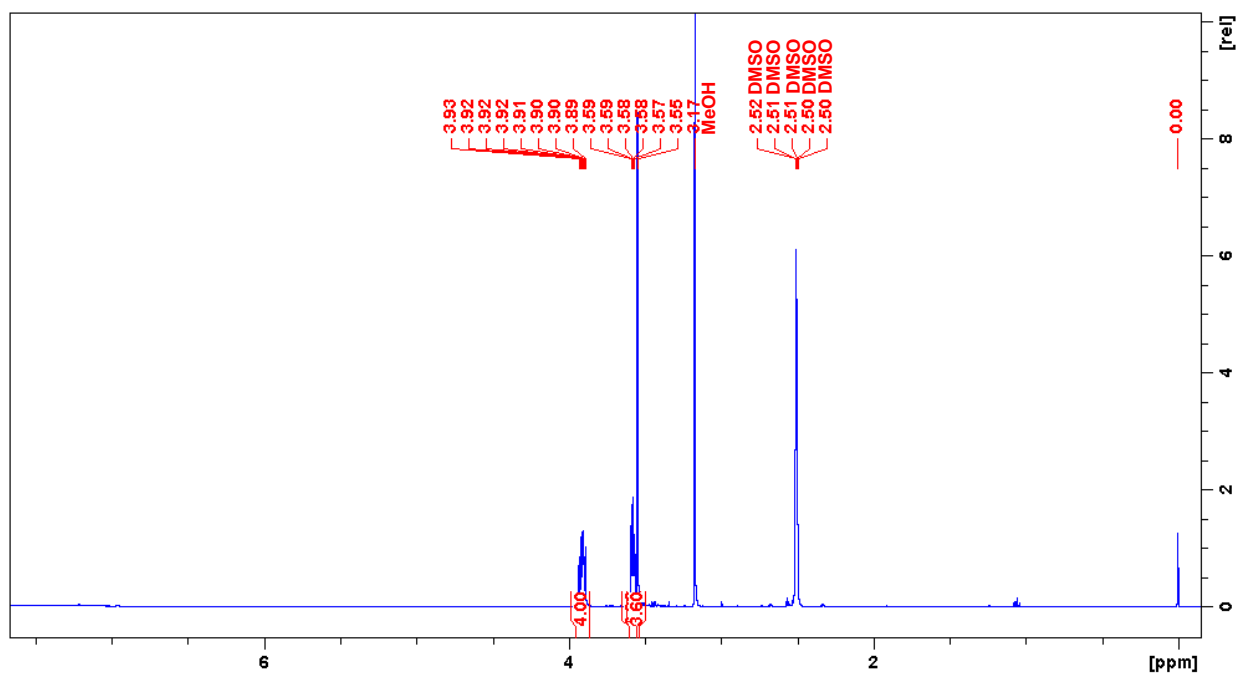
Uspješno su sintetizirani alkilfosfatni esteri sa trietilenglikolnom, heksilnom te decilnom poveznicom između fosfata. Provedena su fizikalno-kemijska mjerenja i kristalizacijski pokusi kako bi se ispitaio afinitet liganada prema vezanju aniona i kationa. Spektroskopijom NMR utvrđeno je da trietilenglikolni derivat interagira isključivo s bazičnim anionima ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  i  $\text{AcO}^-$ ). Konduktometrijskim i mikrokalorimetrijskim titracijama u dimetilformamidu utvrđeno je da dolazi do uspostavljanja složenog sustava ravnoteža u kojima sudjeluju dihidrogenfosfat i pripravljeni ligandi. Prikupljeni podaci upućuju na zaključak da dolazi do prijenosa protona s liganda na anion što uzrokuje niz drugih reakcija homokonjugacije.

Protonacijska svojstva trietilenglikolnog receptora istražena su potenciometrijski u vodi. Određene su vrijednosti  $\text{p}K_{\text{a},3}$  i  $\text{p}K_{\text{a},4}$ , dok se disocijacija prva dva protona pokazala vrlo povoljnom i nije bilo moguće izmjeriti pripadne konstante ravnoteže. Nije primijećena koncentracijska ovisnost izmjerenih  $\text{p}K$  vrijednosti na temelju čega se može zaključiti da u vodi ne dolazi do homoasocijacije liganda. S druge strane, dobivene konstante ovisile su o korištenom kationu prilikom titracije, što ukazuje na uspostavljanje specifičnih interakcija receptora s kationima.

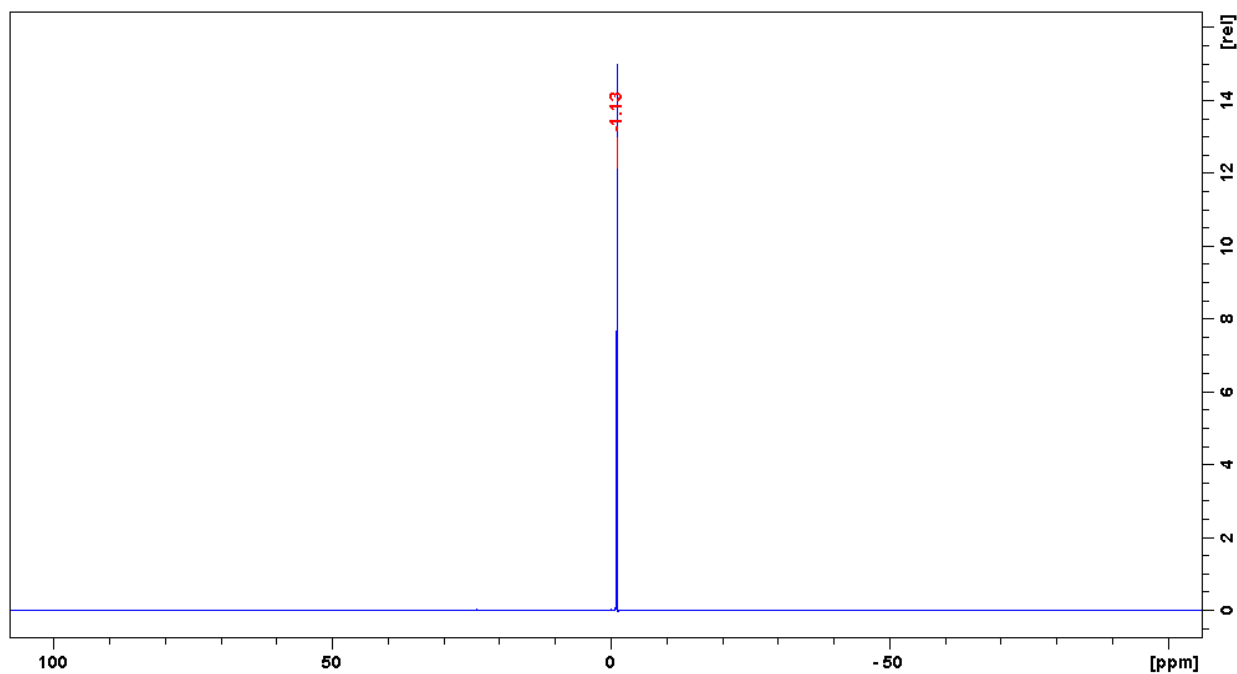
Dobiveni su kristali jednostruko deprotoniranog oblika spoja DL1 s  $\text{Na}^+$  što dodatno potvrđuju pretpostavku da ligand DL1 može vezati katione, ali ne ukazuje na mogućnost nastajanja intramolekulskog homokonjugata ili vezanju dihidrogenfosfatnog aniona. Ipak, u kristalnoj strukturi primijećena je vrlo čvrsta vodikova veza između neutralne i deprotonirane fosfatne skupine receptora, što vodi do zaključka da ispitivani spojevi imaju sklonost homoasocijaciji.

---

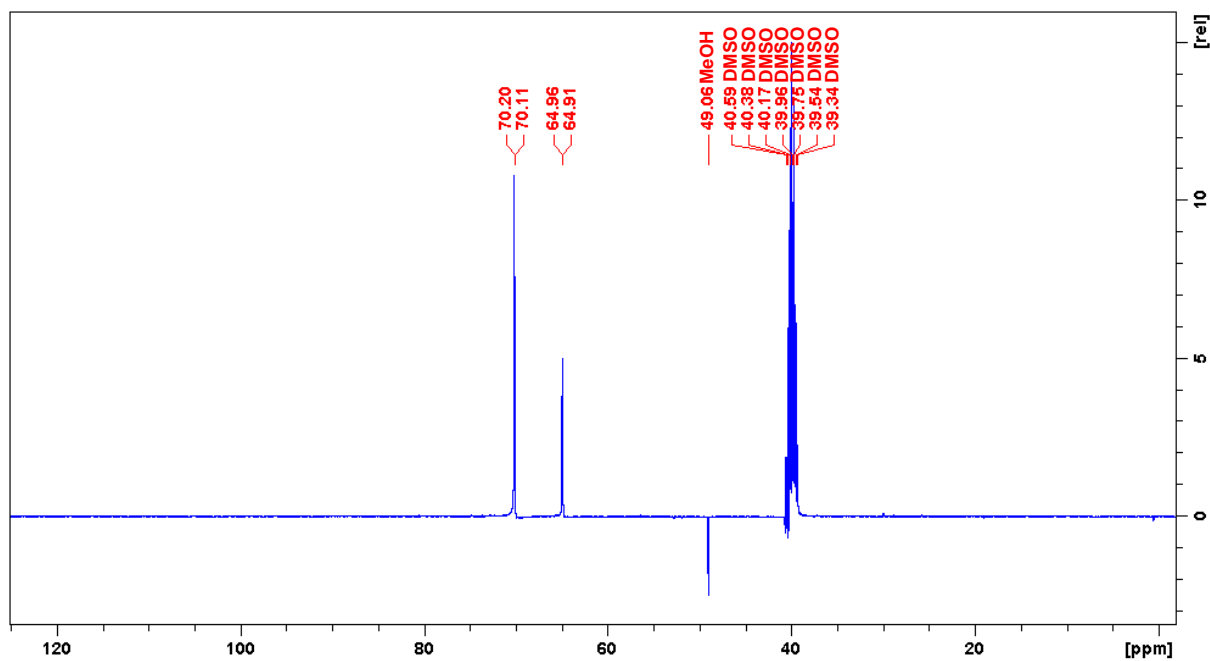
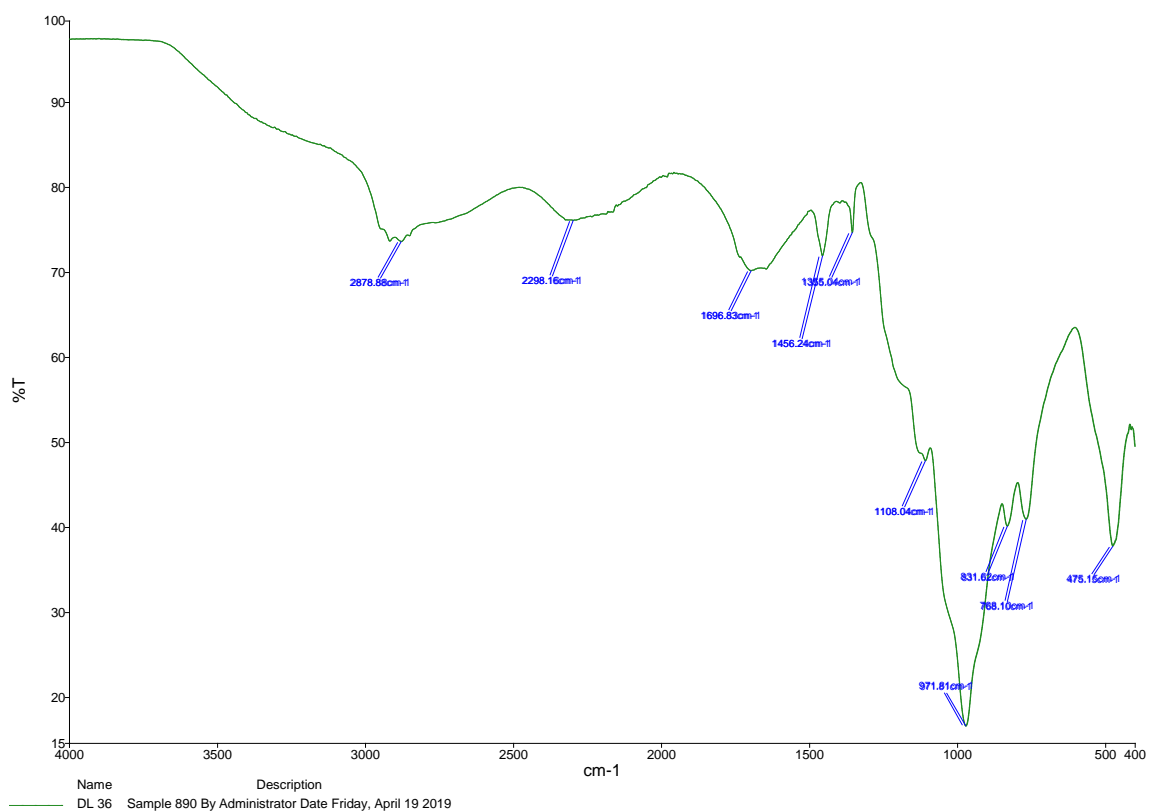
## § 6. PRILOG - NMR I IR SPEKTRI



Slika 31.  $^1\text{H}$  NMR spektar liganda DL1 u  $\text{DMSO-}d_6$

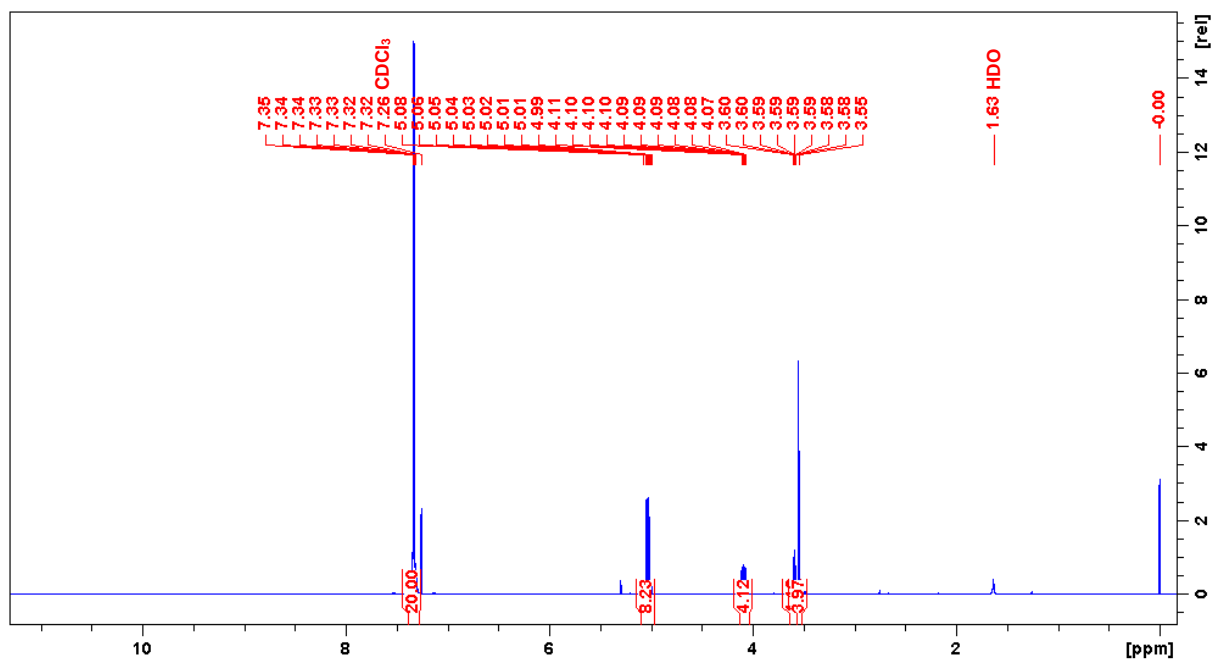
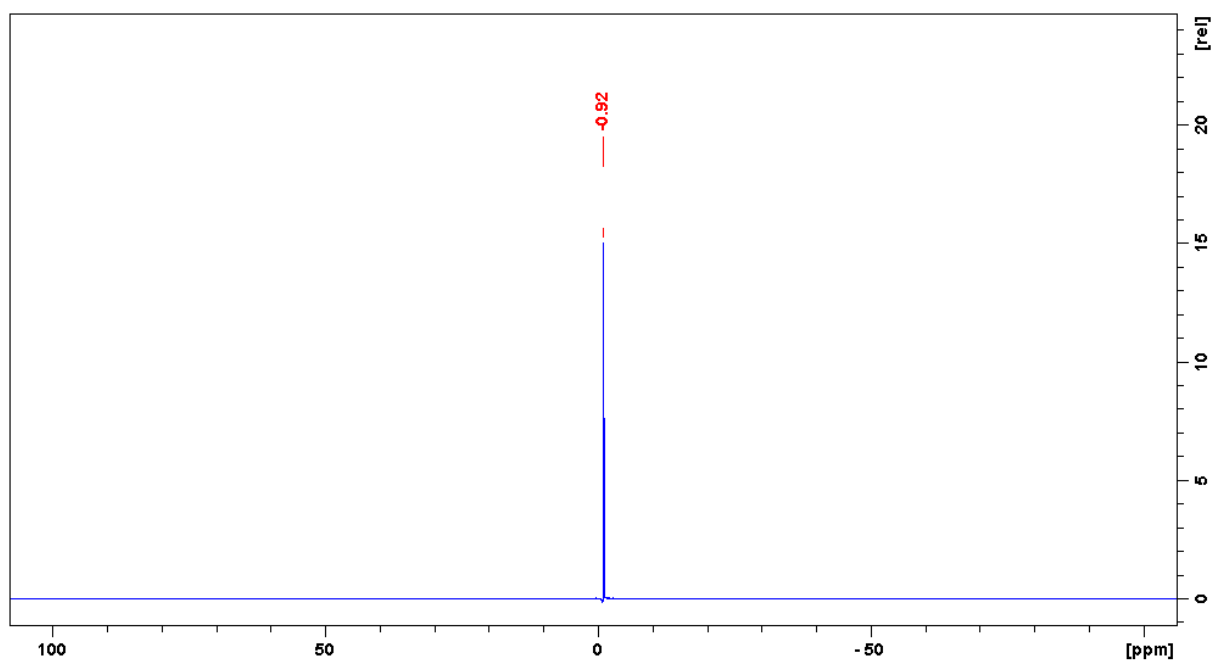


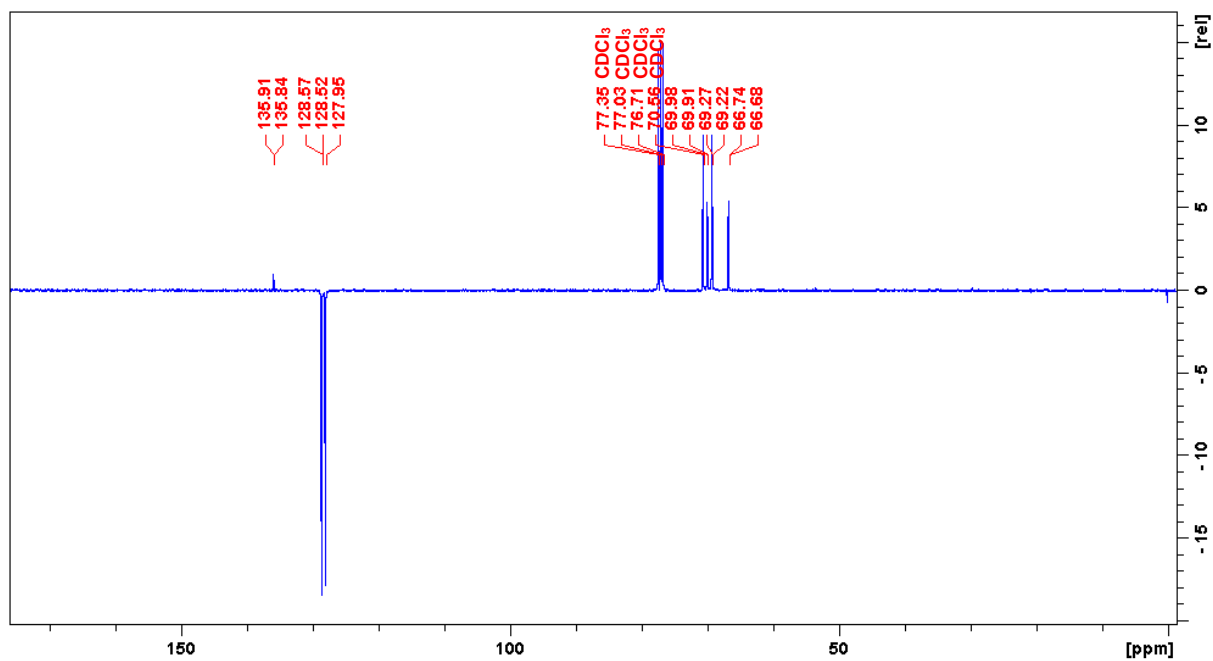
Slika 32.  $^{31}\text{P}$  NMR spektar liganda DL1 u  $\text{DMSO-}d_6$

Slika 33.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar liganda DL1 snimljen tehnikom DEPTQ u  $\text{DMSO}-d_6$ 

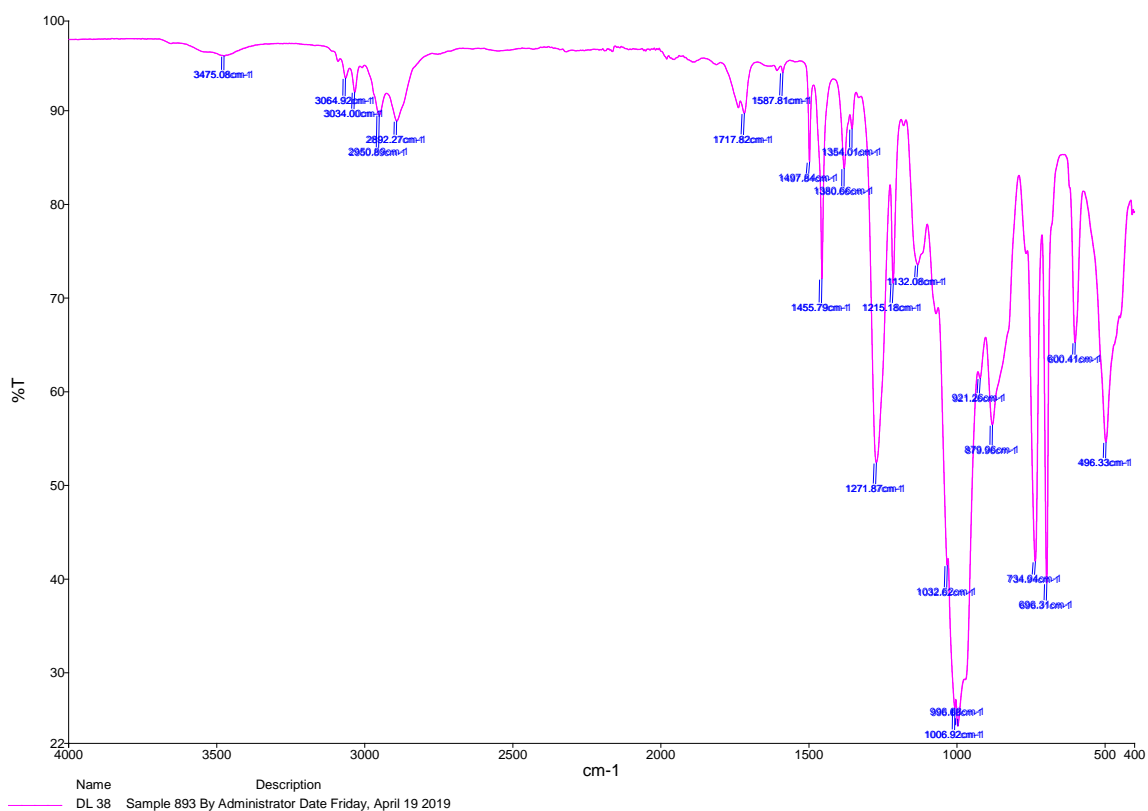
Slika 34. IR spektar liganda DL1



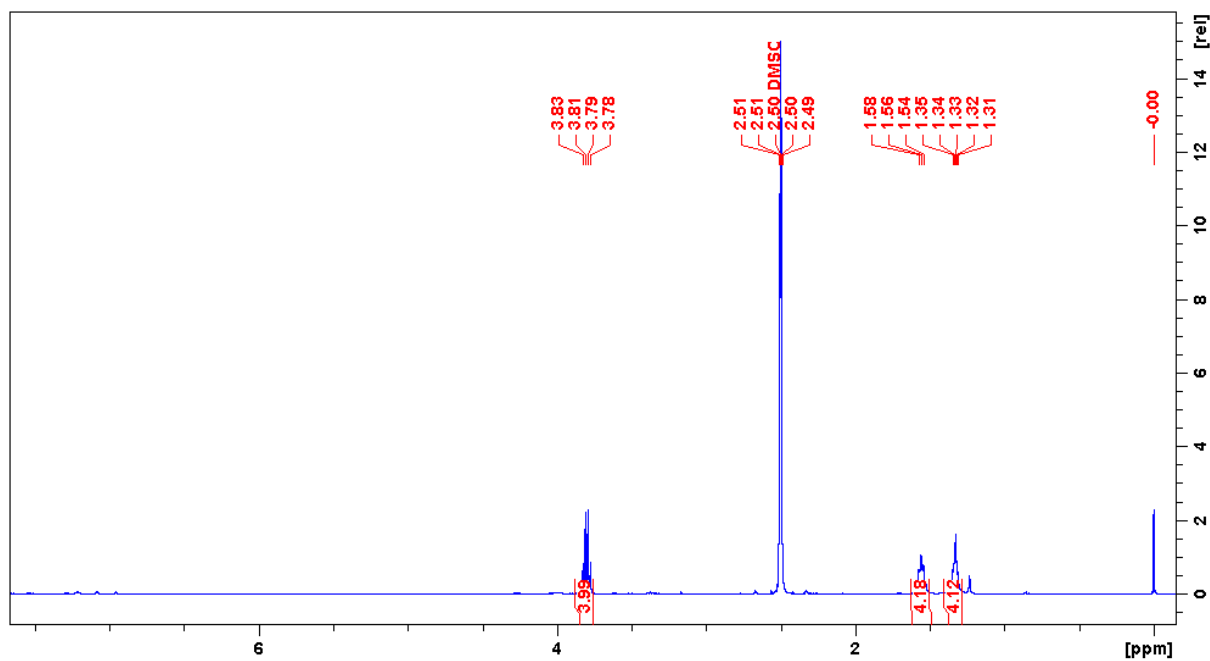
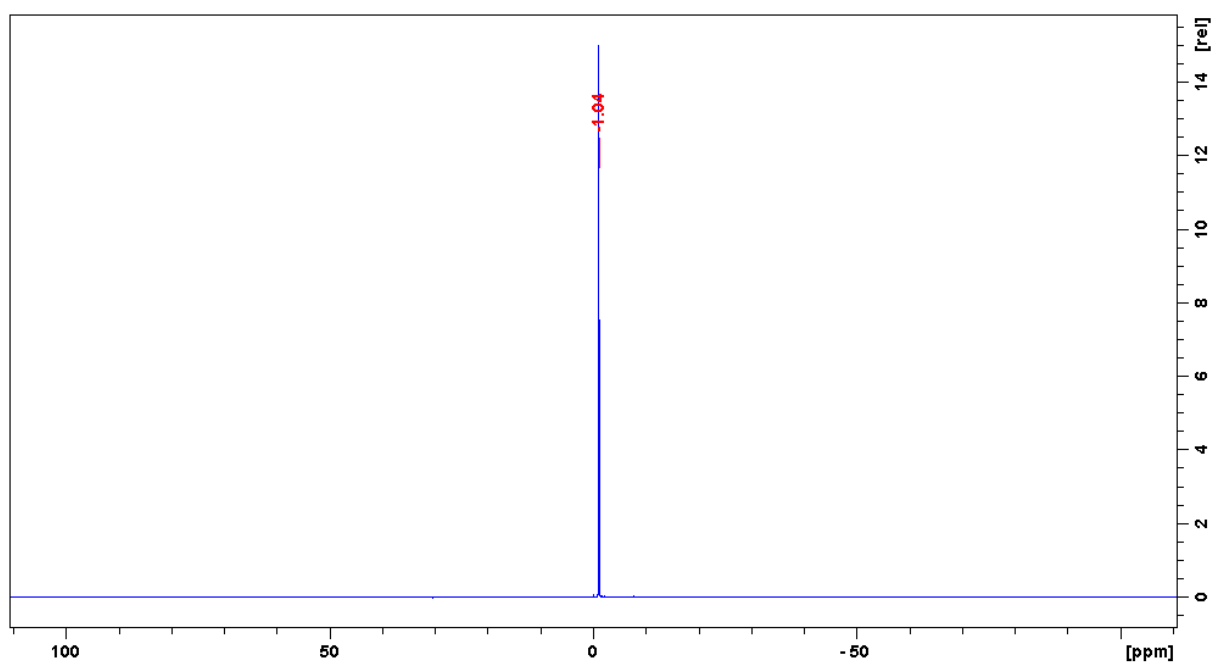
Slika 35. <sup>1</sup>H NMR spektar tetrabenzil-heksan-1,6-diil-bisfosfata u CDCl<sub>3</sub>Slika 36. <sup>31</sup>P spektar tetrabenzil-heksan-1,6-diil-bisfosfata u CDCl<sub>3</sub>

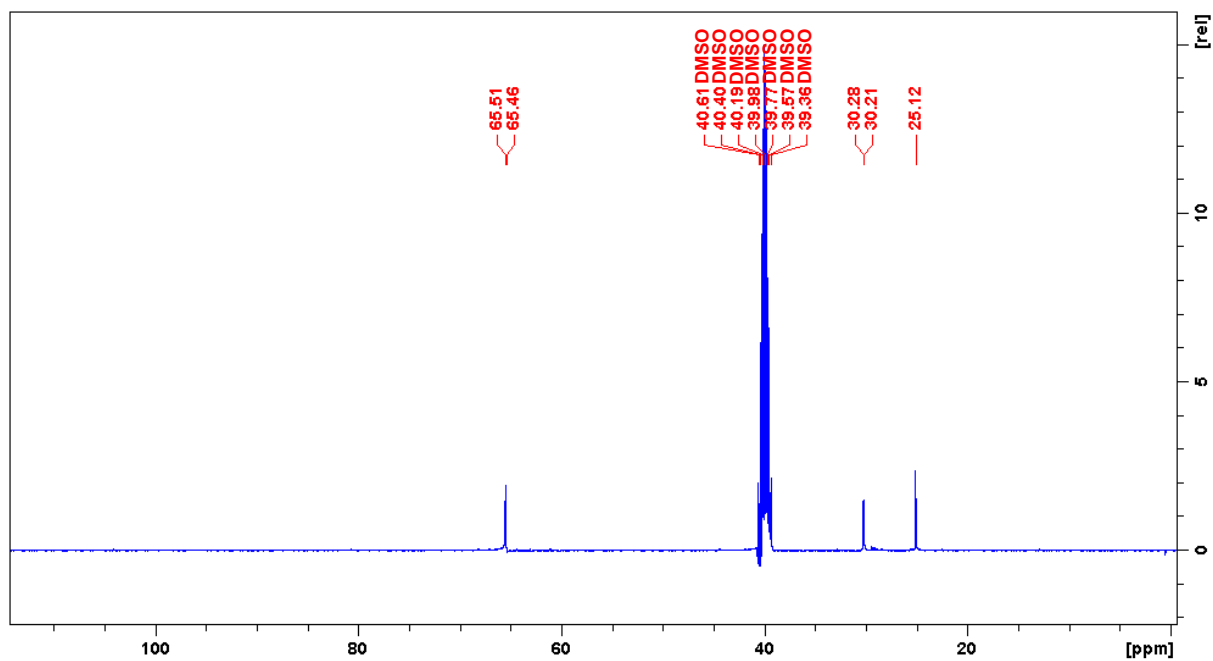


Slika 37.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar tetrabenzil-heksan-1,6-dii-bisfosfata snimljen tehnikom DEPTQ u  $\text{CDCl}_3$

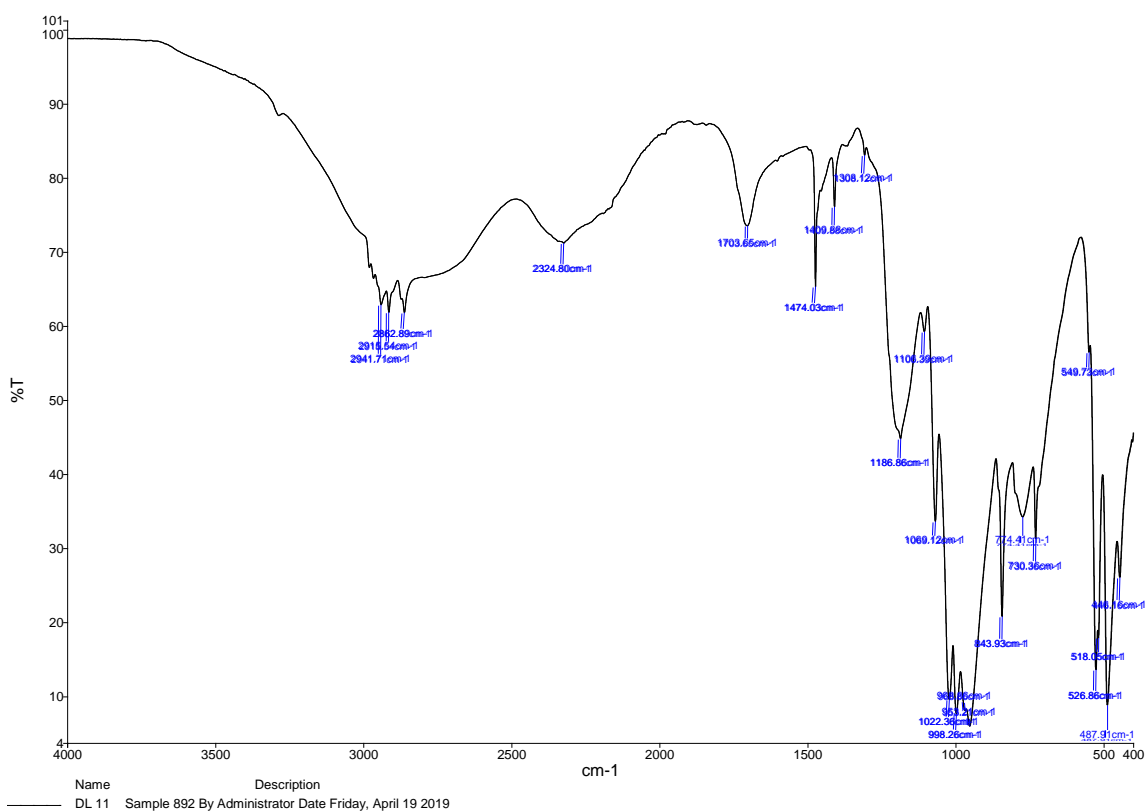


Slika 38. IR spektar tetrabenzil-heksan-1,6-dii-bisfosfata

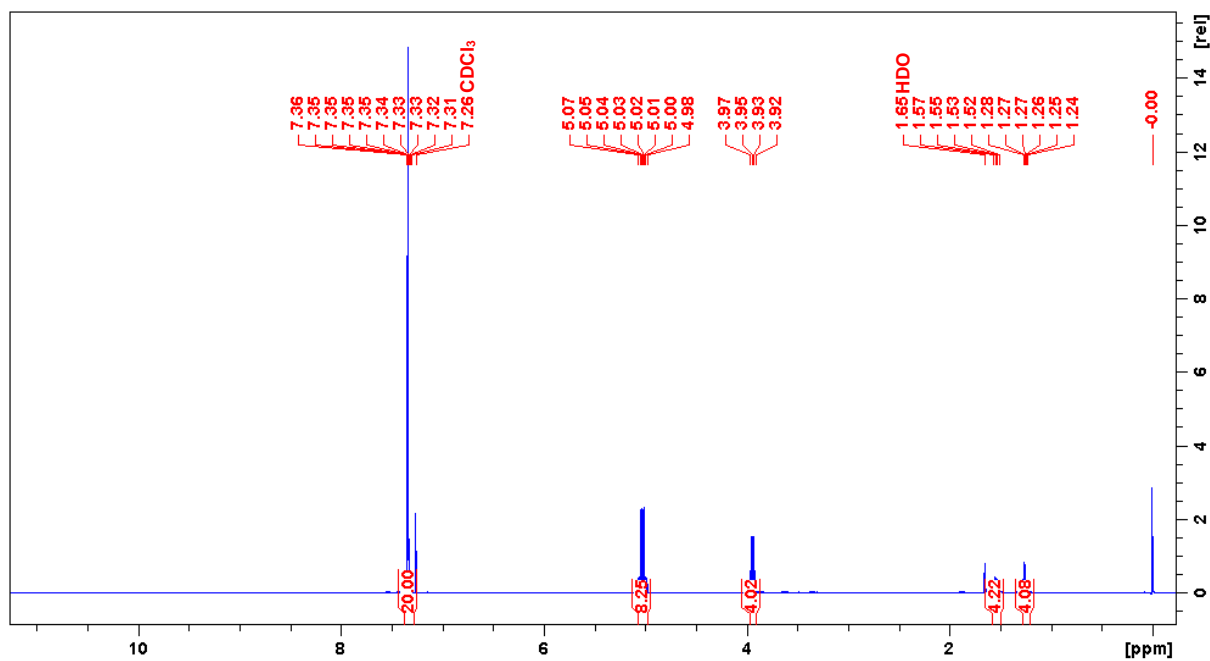
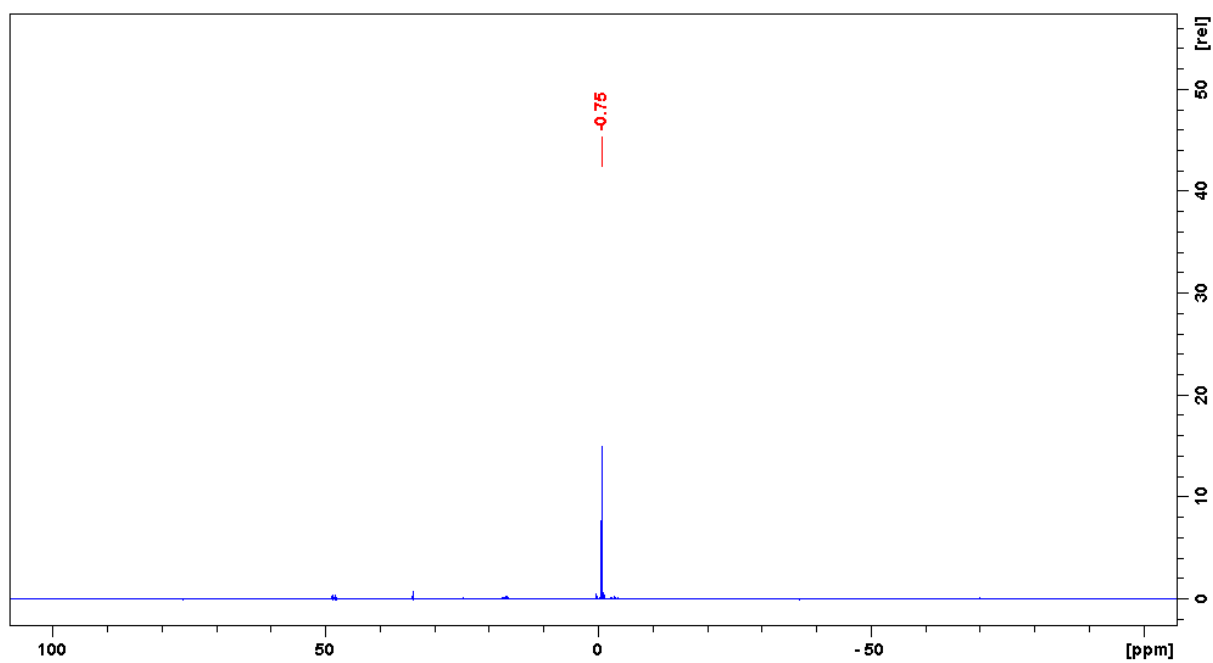
Slika 39.  $^1\text{H}$  NMR spektar liganda DL2 u  $\text{DMSO-}d_6$ Slika 40.  $^{31}\text{P}$  NMR spektar liganda DL2 u  $\text{DMSO-}d_6$

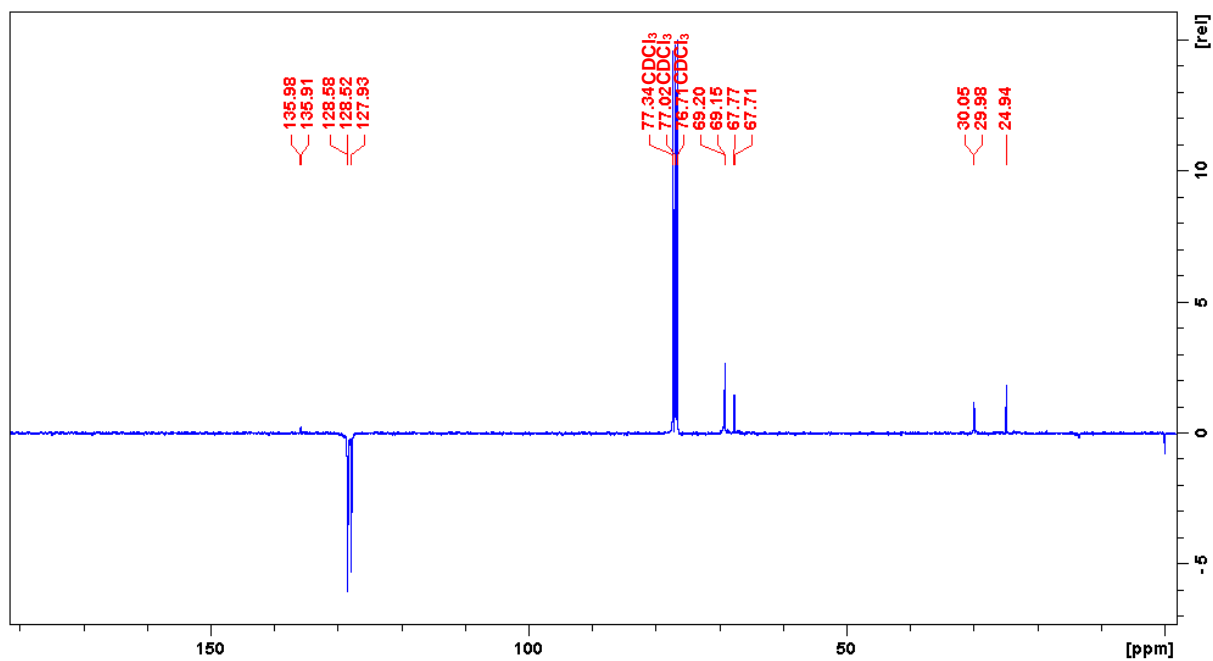


Slika 41. <sup>13</sup>C NMR spektar liganda DL2 snimljen tehnikom DEPTQ u DMSO-*d*<sub>6</sub>

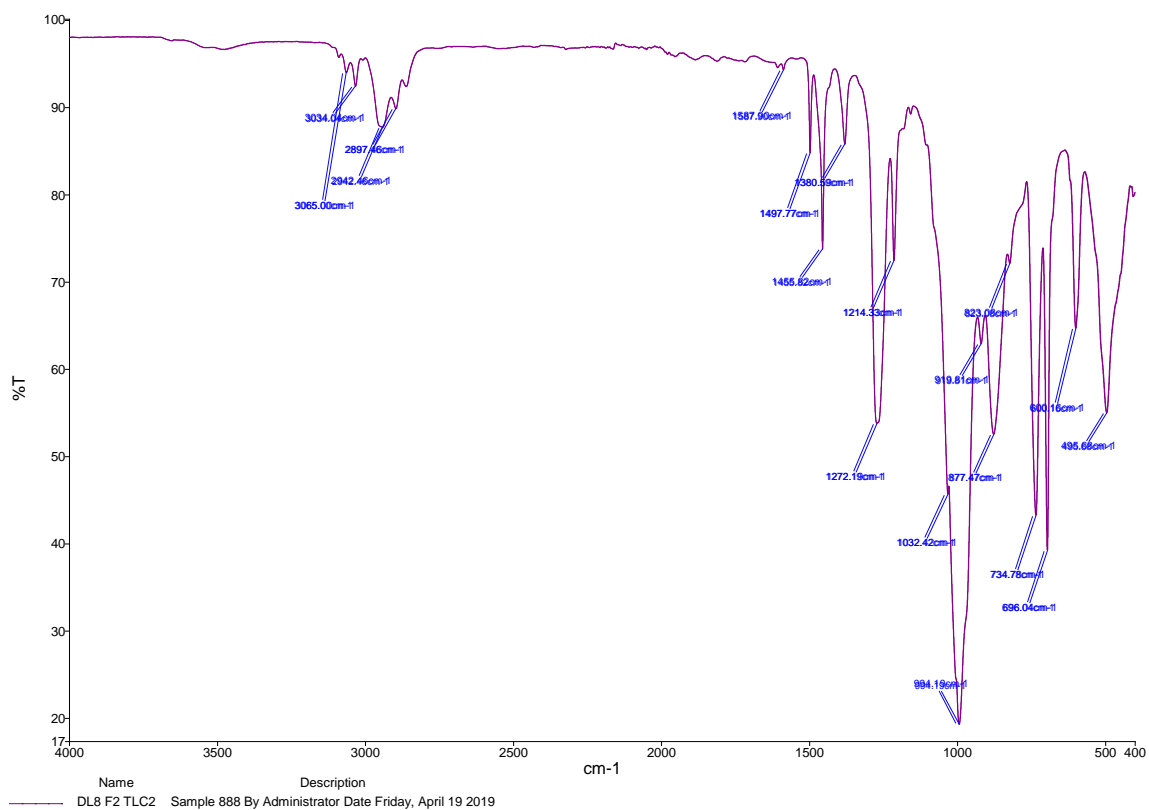


Slika 42. IR spektar liganda DL2

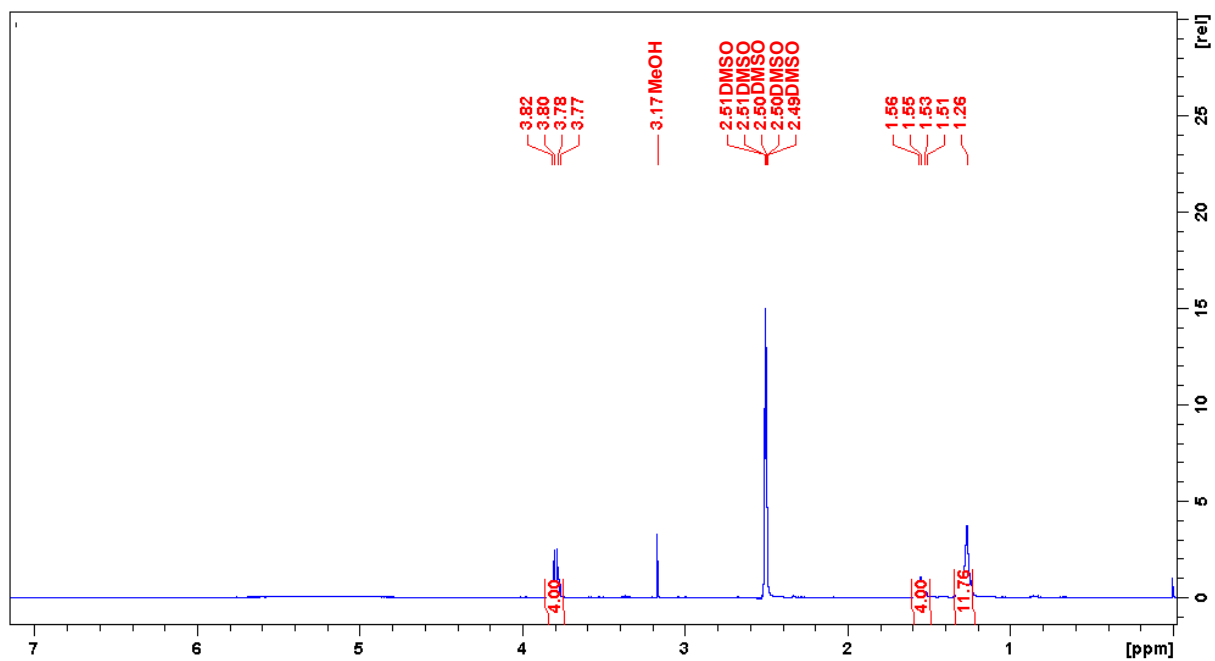
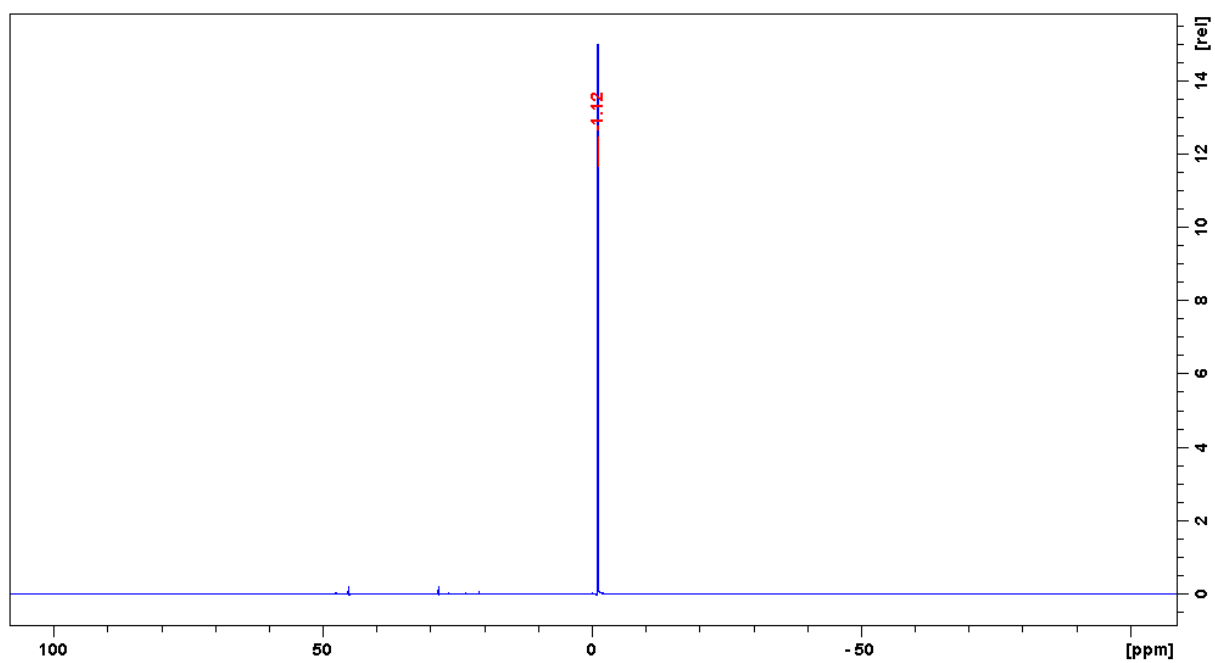
Slika 43  $^1\text{H}$  NMR spektar tetrabenzil-triethylnglikolil-bisfosfata u  $\text{CDCl}_3$ Slika 44  $^{31}\text{P}$  NMR spektar tetrabenzil-triethylnglikolil-bisfosfata u  $\text{CDCl}_3$

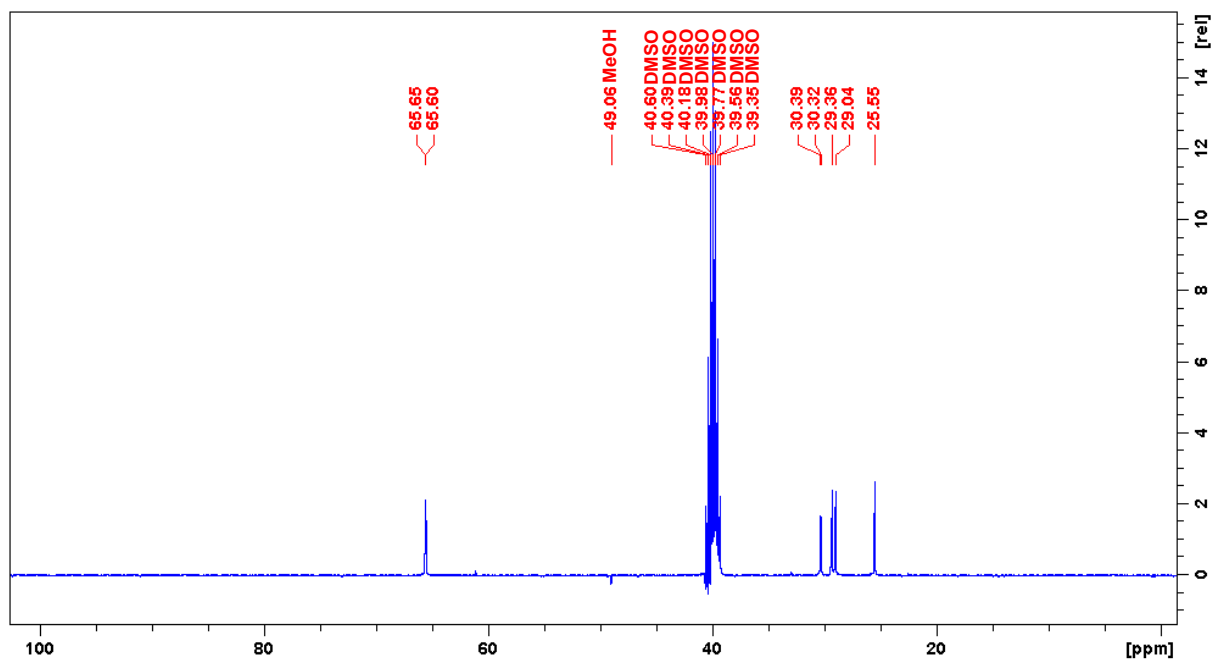


Slika 45. <sup>13</sup>C NMR spektar tetrabenzil-triethylnglikolil-bisfosfata snimljen tehnikom DEPTQ u CDCl<sub>3</sub>

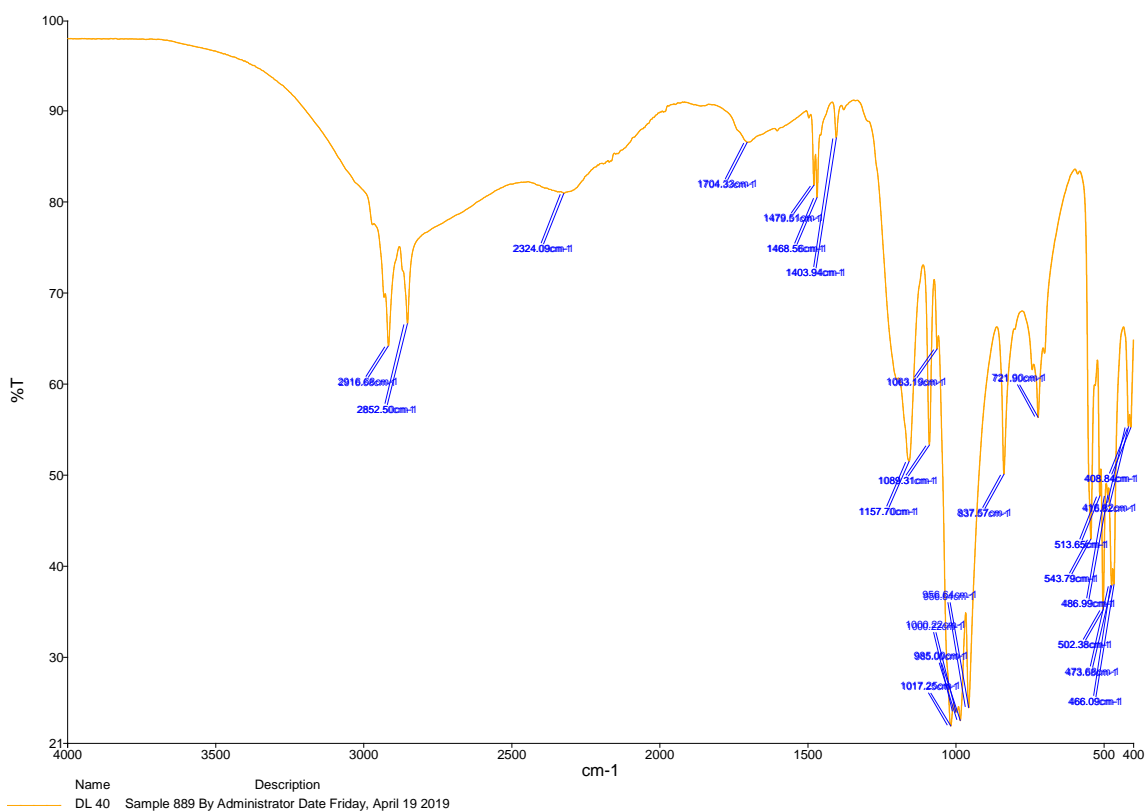


Slika 46. IR spektar tetrabenzil-triethylnglikolil-bisfosfata

Slika 47  $^1\text{H}$  NMR spektar liganda DL3 u  $\text{DMSO-}d_6$ Slika 48  $^{13}\text{P}$  NMR spektar liganda DL3 u  $\text{DMSO-}d_6$

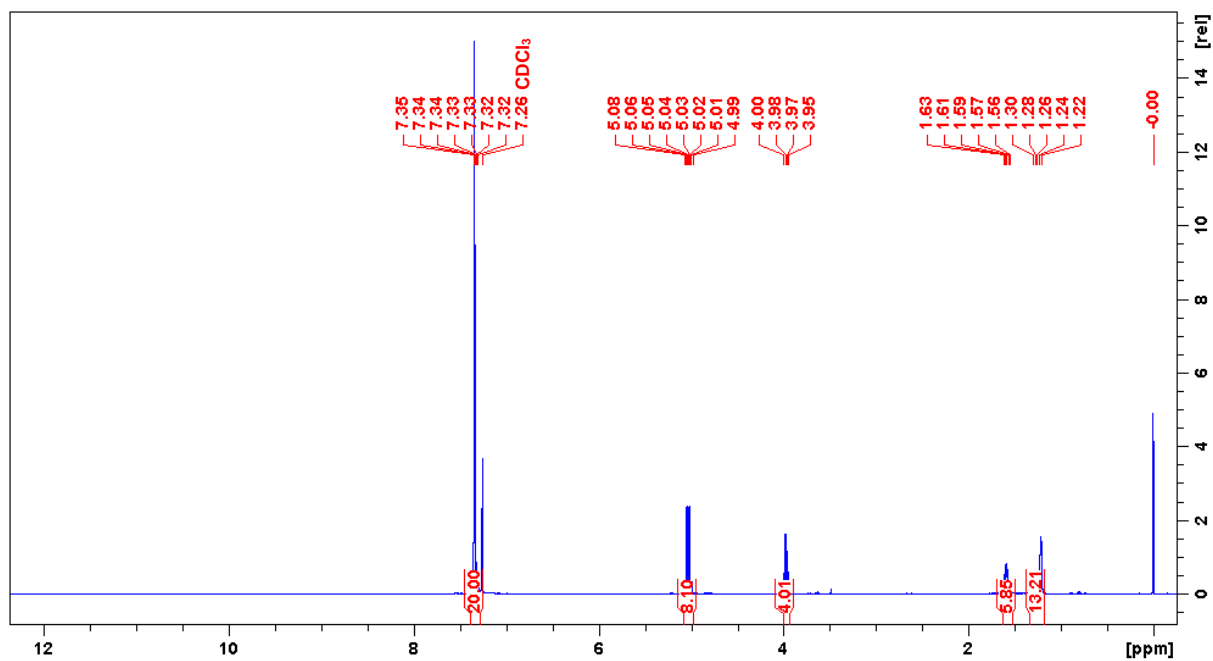
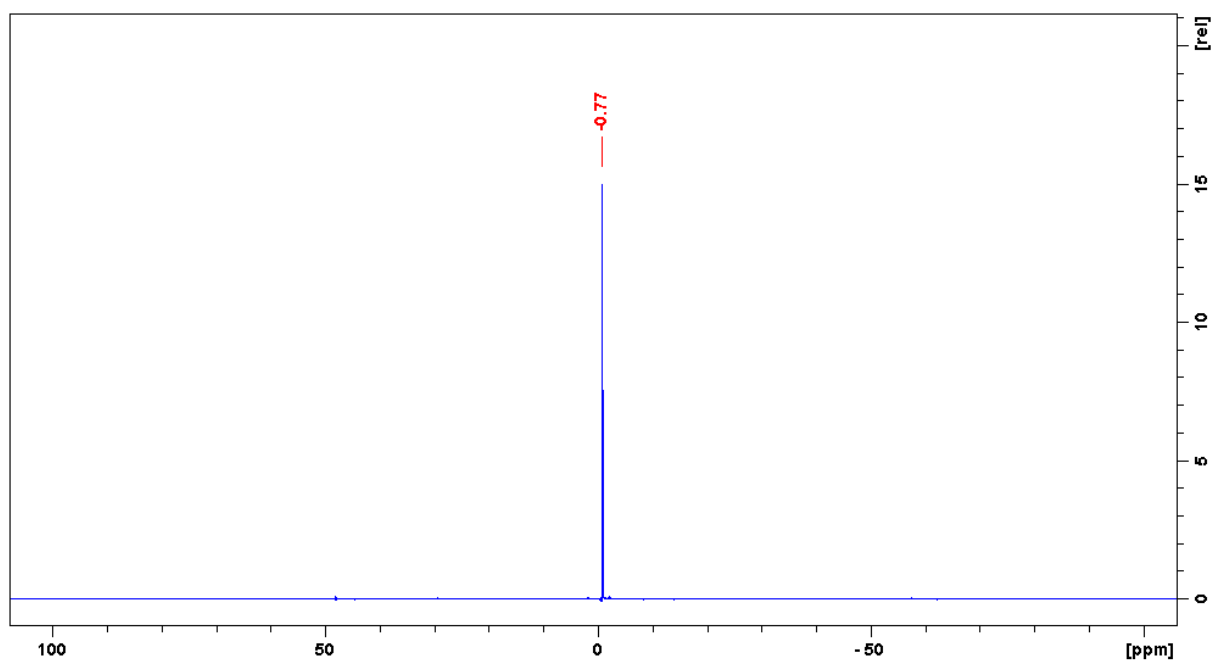


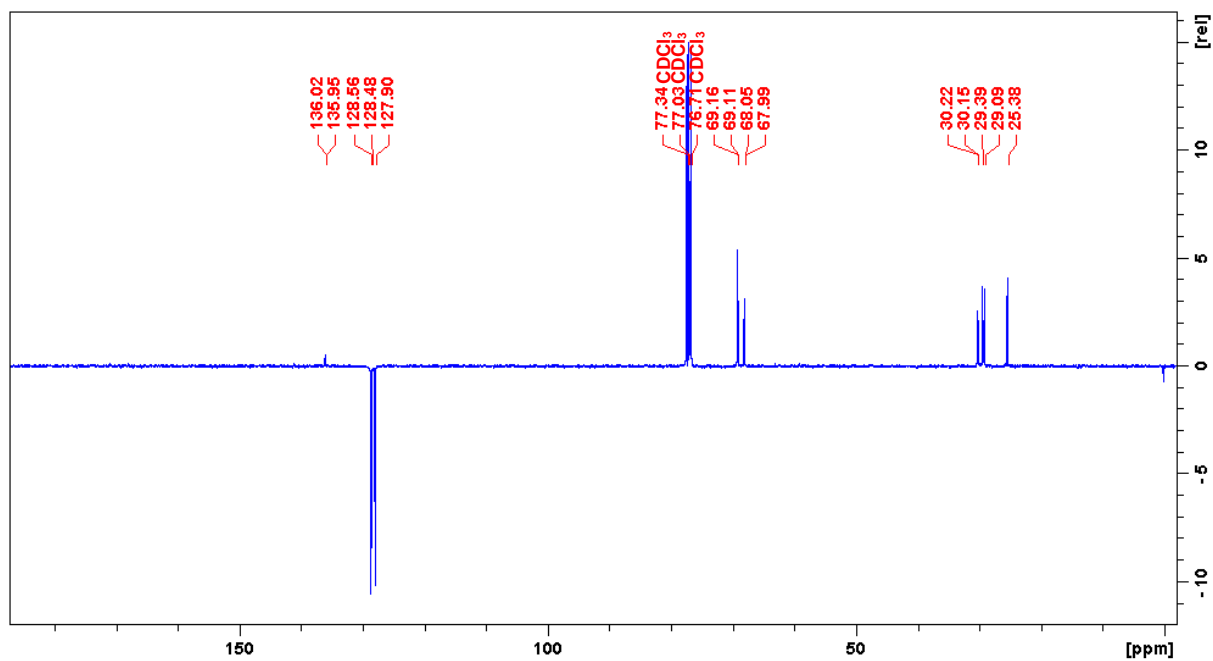
Slika 49 <sup>13</sup>C NMR spektar liganda DL3 snimljen tehnikom DEPTQ u DMSO-*d*<sub>6</sub>



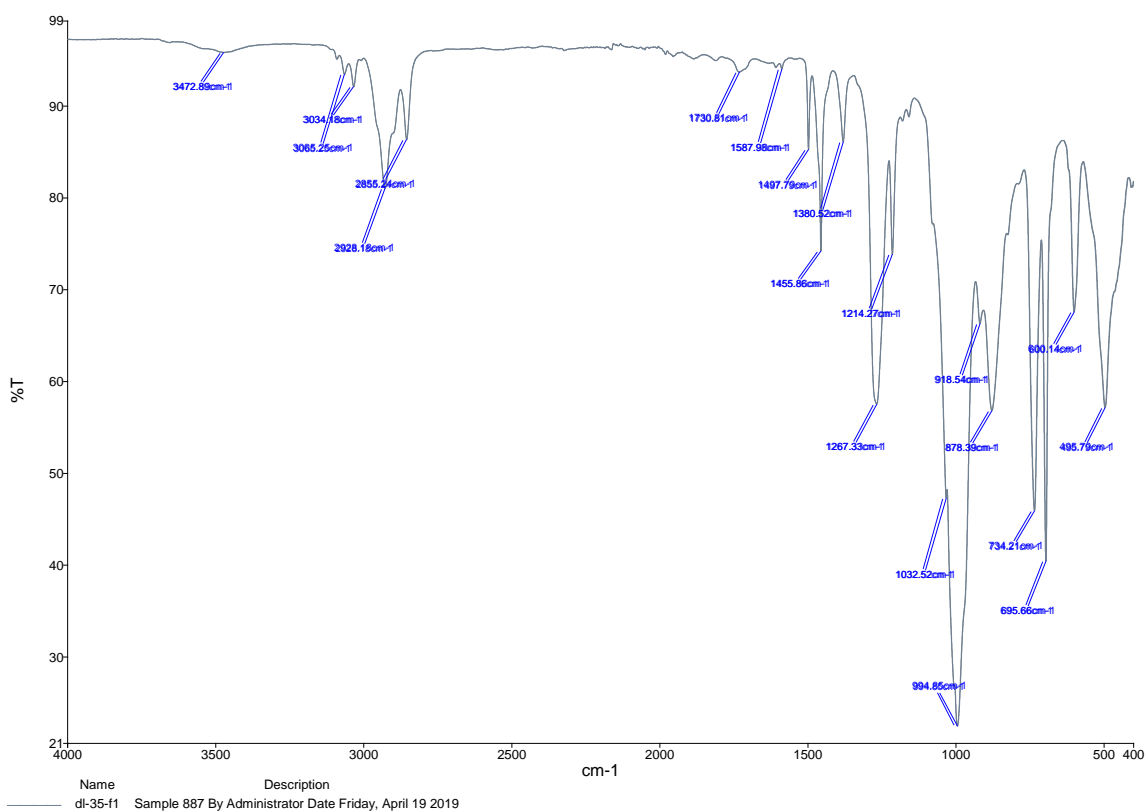
Slika 50 IR spektar liganda DL3



Slika 51. <sup>1</sup>H NMR spektar tetrabenzil-dekan-1,10-diil-bisfosfata u CDCl<sub>3</sub>Slika 52. <sup>31</sup>P NMR spektar tetrabenzil-dekan-1,10-diil-bisfosfata u CDCl<sub>3</sub>



Slika 53. <sup>13</sup>C NMR spektar tetrabenzil-dekan-1,10-diil-bisfosfata snimljen tehnikom DEPTQ u CDCl<sub>3</sub>



Slika 54. IR spektar tetrabenzil-dekan-1,10-diil-bisfosfata

---

## § 7. LITERATURNI IZVORI

1. D. Barišić, V. Tomišić, N. Bregović, *Anal. Chim. Acta* **1046** (2018) 77-92.
  2. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, *Chem. Eur. J.* **20** (2014) 15863-15871.
  3. I. M. Kolthoff, *Anal. Chem.* **43** (1974) 1992-2003.
  4. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W.H. Freeman, 2012.
  5. S. V. Levchik, E. D. Weil, *J. Fire Sci.* **24** (2006) 345-364.
  6. S. S. Le Corre, M. Berchel, H. Couthon-Gourves, J.-P. Haelters, P.-A. Jaffres, *Beilstein J. Org. Chem.* **10** (2014) 1166-1196
  7. G. W. Kenner, N. R. Williams, *J. Chem. Soc.* (1995), 522-525
  8. D. Meziane, A. Elias, E. Guénin, *J. Chem.* **2016** (2016) 1-7
  9. F. R. Atherton, H. T. Openshaw, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **0** (1945) 382-285.
  10. G.-M. Lin, H. G. Sun, H. Liu, *Org. Lett.* **18** (2016) 3438-3441.
  11. V. Nemmara, D. F. Xiang, A. Fedorov, E. V. Fedorov, J. B. Bonanno, S. C. Almo, F. M. Raushel, *Biochemistry* **57** (2018) 6219-6227.
  12. J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **36** (2007) 151-160
  13. J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **27** (1988) 89-112.
  14. J. V. Gavette, N. S. Mills, L. N. Zakharov, C. A. Johnson II, D. W. Johnson, M. M. Haley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 10270-10274
  15. L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim, J. Vicens, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 2777-2796
  16. J. R. White, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, (1950), 1859-1860.
-