Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet

Dajana Barišić

Sinteza aromatskih *orto*-*bis*-ureidnih aromatskih derivata i termodinamička karakterizacija njihovih protonacijskih reakcija i kompleksiranja aniona u otopini

Zagreb, 2016.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Vladislava Tomišića te neposrednim vodstvom dr. sc. Nikole Bregovića i Nikole Cindre, mag. chem. te je predan na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2015./2016.

Popis i objašnjenje kratica

BTB	bromtimol plavo
$CHCl_3$	kloroform
d	dublet
dd	dublet dubleta
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	diklormetan
DMSO	dimetilsulfoksid
ITC	izotermna titracijska kalorimetrija
m	multiplet
MeCN	acetonitril
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
s	singlet
t	triplet
TBA	tetrabutilamonijev kation
UV-Vis	ultraljubičasta vidljiva spektrofotometrija

Sadržaj

Sažetak ..... **i**

Abstract ..... **ii**

1. Uvod **2**

2. Literaturni pregled **4**

2.1. Ureidni anionski receptori **4**

2.2. *Bis*-ureidni anionski receptori **7**

2.3. Metodologija proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa$^-$ **11**

2.3.1. Spektrofotometrijsko proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa *13*

2.3.2. Proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa spektroskopijom NMR *14*

2.3.3. Mikrokalorimetrijsko proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa *15*

3. Eksperimentalni dio **17**

3.1. Materijali **17**

3.2. Mjerne metode **17**

3.2.1. Spektrofotometrija *17*

3.2.2. NMR spektroskopija *18*

3.2.3. Mikrokalorimetrija *18*

3.2.4. Konduktometrija *18*

3.3. Obrada podataka **18**

3.4. Sinteza istraživanih anionskih receptora **19**

*3.4.1. Sinteza 1,2-bis(N-fenilkarbamoilamino)benzena (**1**H_2)* *19*

*3.4.2. Sinteza 1,2-bis(N-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzena (**2**H_2)* *19*

*3.4.3. Sinteza 1,2-bis(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena (**3**H_2)* *20*

3.5. Određivanje protonacijskih svojstava acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona **21**

3.6. Određivanje protonacijske konstante ravnoteže DBU **21**

3.6.1. Spektrofotometrijske titracije *21*

3.6.2. Mikrokalorimetrijske titracije *21*

3.6.3. Konduktometrijske titracije *21*

3.7. Određivanje protonacijskih konstanti istraživanih receptora **22**

3.8. Ispitivanje dimerizacije ispitivanih receptora **22**

3.9. Određivanje konstanti stabilnosti kompleksa istraživanih receptora s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionim **22**

3.9.1. Spektrofotometrijske titracije *22*

3.9.2. ^{1}H NMRtitracije *22*

3.9.3. Konduktometrijske titracije 23

4. Rezultati i rasprava 24

4.1. Sinteza istraživanih receptora 24

4.2. Protonacijska svojstva istraživanih receptora 25

4.3. Protonacijska svojstva ispitivanih aniona 34

4.4. Kompleksiranje istraživanih receptora s acetatnim anionom 41

4.5. Kompleksiranje istraživanih receptora s dihidrogenfosfatnim anionom 53

5. Zaključak 65

6. Literaturna vrela 68

Sažetak

Dajana Barišić

Sinteza aromatskih *orto-bis*-ureidnih aromatiskih derivata i termodinamička karakterizacija njihovih protonacijskih reakcija i kompleksiranja aniona u otopini

U ovom radu sintetizirana su tri ureidna derivata *o*-fenilendiamina te su detaljno istražene njihove reakcije s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionom u dimetilsulfoksidu. Utvrđeno je da u otopinama soli navedenih aniona i ispitivanih liganada dolazi do uspostavljanja složenog sustava kemijskih ravnoteža. Iscrpnim istraživanjem ustanovljeno je da uz reakcije nastajanja kompleksa anion-receptor dolazi i do disocijacije liganada uslijed protonacije i homokonjugacije aniona. Korištenjem brojnih fizikalno-kemijskih metoda (spektroskopija ^{1}H NMR, spektrofotometrija, konduktometrija, mikrokalorimetrija) provedena je termodinamička karakterizacija svih navedenih reakcija. Kompeticijskim spektrofotometrijskim titracijama određene su konstante ravnoteže protonacije acetata i dihidrogenfosfata u dimetilsulfoksidu, a reakcije homokonjugacije dodatno su istražene konduktometrijski i mikrokalorimetrijski te su izmjerene odgovarajuće reakcijske entalpije i entropije. Rezultati dobiveni u slučaju acetata u dobrom su slaganju s literaturnim vrijednostima, dok su vrijednosti konstanti ravnoteže protonacije i homokonjugacije fosfata u dimetilsulfoksidu određene po prvi puta.

Protonacijska svojstva *bis*-ureidnih liganada istražena su spektroskopijom ^{1}H NMR te spektrofotometrijskim titracijama s 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-enom. Utvrđeno je da dolazi do disocijacije obje ureidne skupine te su određene odgovarajuće konstante ravnoteže.

Stvaranje anionskih kompleksa kvantitativno je istraženo spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR, na temelju čega se stekao i uvid u osnovne strukturne karakteristike kompleksa. Važno je napomenuti da su prilikom obrade podataka u obzir uzete i reakcije prijenosa protona. Premda je značaj tih reakcija u otopinama i ranije prepoznat, one su u ovom radu po prvi puta kvantitativno uzete u obzir. Utvrđeno je da nastaju stabilni anionski kompleksi stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor), što je dodatno potvrđeno konduktometrijski. S obzirom na geometrijsku sličnost istraživanih aniona, ne iznenađuje činjenica da se stabilnosti kompleksa s acetatom i dihidrogenfosfatom podudaraju. Pri tome se

utjecaj supstituenata po kojima se razlikuju sintetizirani ligandi može pripisati njihovom elektron-donorskom efektu koji utječe na afinitet ureidnih skupina za stvaranje vodikovih veza.

Ključne riječi: anionski receptori, kiselinsko-bazne ravnoteže, *orto-bis*-ureidni aromatski derivati, termodinamička karakterizacija

Abstract

Dajana Barišić

Syntheses of aromatic *ortho-bis*-urea derivatives and thermodynamic characterization of their protonation reactions and anion binding in solution

In this work three urea derivatives of *o*-phenilenediamine were synthesized and their reactions with acetate and dihydrogen phosphate in dimethylsulfoxide were studied. It was determined that in the solutions containing anions and the studied ligands a complex chemical equilibrium system is established which includes complex formation, as well as deprotonation of the ligands coupled with protonation and homoconjugation of the basic anions. A detailed study was carried out by means of using several physico-chemical methods (^{1}H NMR spectroscopy, spectrophotometry, microcalorimetry, conductometry) enabling quantitative characterization of the investigated reactions. The equilibrium constants for protonation and homoconjugation of acetate and dihydrogenphosphate were determined by competitive spectrophotometric titrations. The homoconjugation reactions were additionally studied by conductometry and microcalorimetry, which enabled their thorough thermodynamic characterisation, *i.e.* determination of the corresponding reaction enthalpies and entropies in dymethylsulfoxide. The results obtained in the case of acetate are in good agreement with the previously published data, while the analogous results regarding dihydrogen phosphate are reported for the first time in this work.

Protonation properties of the *bis*-urea ligands were investigated by means of spectrophotometric and ^{1}H NMR titrations with DBU. It was found that dissociation of both urea moieties occurred and the related equilibrium constants were determined.

Formation of anion complexes was studied spectrophotometrically and by ^{1}H NMR spectroscopy. Proton transfer reactions were taken into account in the interpretation of the experimental data. Although the importance of these reactions in dimethylsulfoxide was repeatedly recognised in the literature, in this work they are taken into account quantitatively for the first time. The formation of stable complexes of 1:1 and 2:1 (anion:receptor) stoichiometries was detected. The stabilities of the complexes with both dihydrogen

phosphate and acetate were similar, which is most likely due to geometric similarity of these anions. The influence of the substituents present in the peripheral phenyl groups of the studied compounds on the stability of the anion complexes could be ascribed to their electron-donating effect which affected the affinity of the urea-groups for the formation of hydrogen bonds.

Keywords: anion receptors, acid-base equilibria, *ortho-bis*-urea aromatic derivatives, thermodynamic characterization

1. Uvod

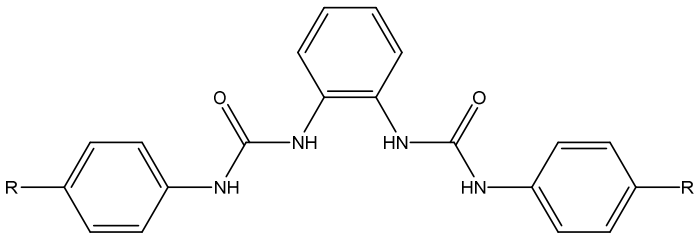
Proučavanje interakcija aniona s raznim prirodnim i sintetskim anionskim receptorima predmet je brojnih modernih istraživanja. Razlog tome je sveprisutnost aniona u prirodi te široki spektar potencijalne primjene anionskih receptora, od zbrinjavanja otpada i selektivnog uklanjanja anionskih vrsta sve do biomedicinske analize i terapije.[1] Razvoj sintetskih anionskih receptora i istraživanje njihovih svojstava jedno je od najbrže rastućih područja supramolekulske kemije. Teži se k sintezi novih receptora sa željenim svojstvima, a uglavnom su to selektivnost i specifičnost prema određenim anionskim vrstama. Dizajn željenih anionskih receptora zahtjevniji je od dizajna kationskih receptora jer treba uzeti u obzir parametre koje se u većini slučajeva mogu zanemariti u slučaju kationskih receptora, poput veličine aniona, brojnih geometrija koje mogu poprimati anionske vrste, kontrole pH i dr. te istraživanja njegovog utjecaj kako na anione, tako i na anionske receptore, utjecaj otapala na kompleksiranje anionskih vrsta i druge potencijalne reakcije u sustavu i sl.[2]

Godinom začetka istraživanja anionskih kompleksa smatra se 1968. kada su Simmons i Park prvi put opisali kompleksiranje poliaminskog makrocikla s kloridnim ionima.[3] Idući značajniji doprinos ovom području je otkriće Grafa i Lehna 1976. kada je opisan protonirani kriptand koji je stvarao komplekse s fluoridnim, bromidnim i kloridnim anionima.[4] U prirodi je pronađeno da je transport sulfatnih i fosfatnih aniona kroz staničnu membranu reguliran neutralnim proteinima koji kompleksiraju anione.[5] Uočena je visoka specifičnost koja je manjkala kod pozitivno nabijenih anionskih receptora zbog dominantnih jakih privlačnih Coulombovih interakcija koje u tom slučaju kontroliraju stvaranje anionskih kompleksa. S druge strane, neutralni anionski receptori uglavnom stvaraju komplekse s anionskim vrstama preko vodikovih veza ili koordinacijom aniona pomoću organometalnih liganada, centara koji su Lewisove kiseline. Podjedinice koje su donori vodikove veze, poput amidnih, sulfonamidnih, ureidnih te tioureidnih često selektivno stvaraju stabilne komplekse s anionima.[6] Jedna od najviše istraživanih klasa neutralnih anionskih receptora upravo su oni s ureidnim podjedinicama koji će biti detaljnije opisani u nastavku ovog rada.

Brojna istraživanja kompleksiranja aniona razjasnila su mnoge mehanizme i zakonitosti vezanja anionskih vrsta na receptore. Za kvantitativan opis reakcija u sustavu najčešće se koriste titracijski eksperimenti, a ovisno o sustavu prate se fizikalna svojstva poput promjene

kemijskog pomaka ili apsorpcije koji su osjetljivi na supramolekulske interakcije koje se proučavaju.[7] Velik broj čimbenika koji značajno utječu na ravnoteže reakcija kompleksiranja te činjenica da su te reakcije često spregnute s drugim procesima razlozi su još uvijek prisutnih nepoznanica u ovom području, a posljedično i izostanka visokoselektivnih anionskih receptora koji tvore izrazito stabilne komplekse.

U okviru ovog rada sintetizirana su tri aromatska diureidna receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 (slika 1) te su detaljno okarakterizirani procesi koji se odvijaju u otopinama tih spojeva i acetatnog te dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO.



1H_2 R = H
2H_2 R = CH_3
3H_2 R = OCH_3

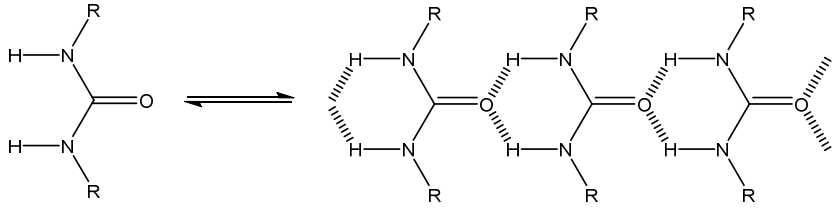
Slika 1. Struktura aromatskih diureidnih receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2.

Receptor **1**H_2 literaturno je poznati spoj[8-11] koji je trebao poslužiti kao referentni sustav u odnosu na koji bi se promatrao utjecaj supstituenata u *para*-položaju na benzenskim prstenima ureidnih podjedinica na kompleksacijska svojstva promatranih receptora. Literaturne vrijednosti konstanti stabilnosti anionskih kompleksa s diureidnim receptorom **1**H_2 dobivene su pomoću spektroskopije ^{1}H NMR. Budući da je u strukturi receptora prisutan kromofor, navedene reakcije su se u okviru ovog rada planirale kvantitativno okarakterizirati spektrofotometrijskim titracijama te se očekivala potvrda ranije određenih vrijednosti pomoću druge eksperimentalne metode. Međutim, vrijednosti konstanti ravnoteže nastajanja kompleksa dobivene u ovom radu nisu se slagale s literaturnim podatcima te je uočeno da je to posljedica značajno različitih koncentracija korištenih prilikom titracijskih eksperimenata. Ti rezultati upućivali su na nedostatke u samom modelu, tj. na njegovu nepotpunost. Ti su problemi riješeni u ovom radu te je utvrđeno da osim reakcija kompleksiranja dolazi i do reakcija prijenosa protona, a uz korištenje brojnih fizikalno-kemijskih metoda dan je i potpun kvantitativni opis tih reakcija za sva tri sintetizirana liganda s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionom u DMSO.

2. Literaturni pregled

2.1. Ureidni anionski receptori

Za neutralne receptore aniona bitno je da sadržavaju funkcionalne skupine koje su vrlo dobri donori vodikove veze kako bi mogli stvarati stabilne vodikove veze s anionskim vrstama, a dobro je poznato da je ureidna skupina upravo takva. Naime, ureidne skupine su planarne i sadrže dvije NH skupine koje mogu donirati svoje protone, a elektron-odvlačeći kisikov atom dodatno povećava njihov donorski karakter. Pronađeno je da je najstabilnija konformacija ureidnih podjedinica *trans-trans* konformacija koja dopušta stvaranje dviju vodikovih veza interakcijom s NH protonima (slika 2).[12] Zbog povećane elektronske gustoće na kisiku, ureidna skupina može djelovati i kao akceptor vodikove veze te su iz tog razloga ureidni derivati poznati kao samoorganizirajuće molekule te se često koriste kao organogelatori.[13]



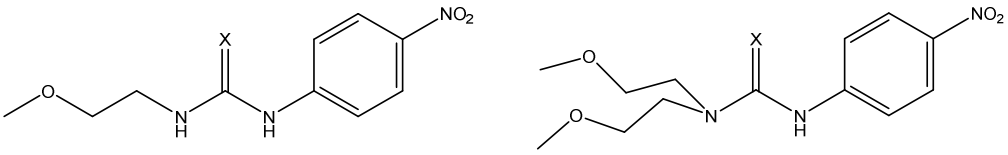
Slika 2. Prikaz povezivanja *N*,*N*- disupstituiranih ureidnih podjedinica vodikovim vezama.[12]

Receptore koji sadrže ureidne podjedinice uglavnom nije moguće proučavati u vodenom mediju zbog često premale topljivosti ureidnih derivata, ali i visokokompetitivnih uvjeta u vodenom mediju. Naime, voda kompetira kao donor i akceptor vodikove veze te se stoga kao otapala uglavnom koriste organska bezvodna otapala među kojima je moguće odabrati ono željene polarnosti, poput $CHCl_3$, MeCN i DMSO.[14]

Početkom 90-ih godina prošlog stoljeća počeli su se proučavati ureidni receptori. U radu Etter i sur. istražene su vodikove veze koje diarilureidni spojevi stvaraju sa serijom akceptora vodikove veze.[15] Poznato je da ureidne podjedinice s oksoanionima stvaraju osmeročlane, a s halogenidima šesteročlane prstenove, strukturne motive koji su vrlo stabilni. Također, primijećeno je da u sustavu u kojem se nalaze relativno kiseli protoni NH skupina i bazični anioni može doći do prijenosa protona s NH skupina na anionske vrste. Prvi su to primijetili Gunnlaugsson i suradnici koji su proučavali fluorescentne naftalimidne derivate kojima je došlo do gašenja fluorescencije dodatkom fluoridnog ili acetatnog aniona u otopinu.[16]

Fabbrizzi i suradnici kvantitativno su opisali ravnotežne reakcije kompleksiranja opažene pri proučavanju interakcija monoureidnog receptora sa serijom oksoaniona te je uočeno da je stabilnost nastalih kompleksa proporcionalna bazičnosti anionskih vrsta. U slučaju bazičnog fluoridnog aniona primijećeno je da dolazi i do deprotonacije ureidnog receptora, no taj sustav kemijskih ravnoteža nije kvantitativno opisan na odgovarajući način, već uz značajno pojednostavljenje ravnotežnog modela.[17]

U radu Yatsimirskog i sur. prvi je put detaljno opisana kvantitativna karakterizacija sustava u kojima se uz kompleksiranje anionske vrste odvija i deprotonacija tioureidnih receptora.[18] Proučavani su receptori čije su strukture prikazane na slici 3.



L1: X = O
L3: X = S

L2: X = O
L4: X = S

Slika 3. Strukture receptora **L1-4.** [18]

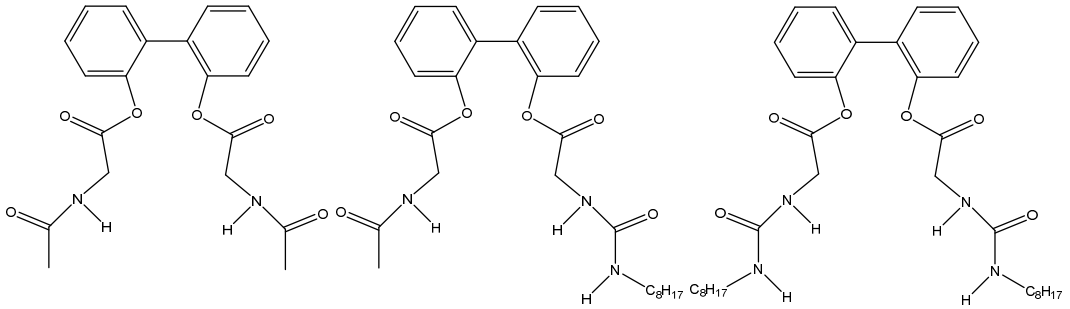
Deprotonacija anionskog receptora ovisi o bazičnosti aniona. U slučaju u kojem ne dolazi do deprotonacije, prilikom spektrofotometrijskih titracija uočio se batokromni pomak koji odgovara samo kompleksiranju anionske vrste, a u ^{1}H NMR spektrima pomak signala protona ureidnih podjedinica prema većim kemijskim pomacima. U slučaju da je anion dovoljno bazičan da može deprotonirati receptor, dodatkom aniona u UV-Vis spektrima se obično pojavljuje nova apsorpcijska vrpca, a signali protona ureidnih podjedinica prilikom ^{1}H NMR titracija poprimaju znatno veće vrijednosti kemijskog pomaka te pri visokom suvišku aniona iščezavaju.

Protoni ureidnih receptora manje su kiseli od onih tioureidnih te acetatni anion koji se proučavao u ovom radu nije mogao deprotonirati ureidne derivate. Stoga je kod njih uočeno samo kompleksiranje acetata. U slučaju tiourednih derivata uočena je deprotonacija receptora, a to se pripisuje većoj kiselosti protona vezanih na tioureidne skupine zbog prisustva sumpora koji pokazuje jači elektron-odvlačeći karakter od kisikovog atoma. Uočeno je da dodatkom suviška octene kiseline otopini acetatnog aniona i receptora dolazi do disocijacije kompleksa uslijed nastanka $(AcO)_2H^-$, vrste s kojom anionski receptor ne stvara kompleks, što je

poslužilo za spektrofotometrijsko određivanje konstante ravnoteže nastajanja $(AcO)_2H^-$ u MeCN i DMSO. Potom je konstanta ravnoteže nastanka kompleksa receptora **L3** s acetatnim anionom određena spektrofotometrijskim titracijama dodatkom male količine octene kiseline u titriranu otopinu kako bi se spriječila deprotonacija receptora. Time je osigurano da sve spektralne promjene do kojih dolazi prilikom titracije odgovaraju nastanku spomenutog kompleksa, a ne deprotonaciji. Analogni eksperimenti korištenjem ^{1}H NMR spektroskopije provodili su se pri višim koncentracijama receptora pri kojima je doseg reakcije deprotonacije receptora mnogo manji nego u slučaju razrjeđenijih otopina koje su se koristile prilikom spektrofotometrijskih eksperimenata. Iz tog se razloga deprotonacija receptora nije mogla primijetiti tijekom ^{1}H NMR titracija, a sve spektralne promjene su pripisane samo nastanku acetatnog kompleksa s receptorom. Kod receptora **L4** uočena je samo deprotonacija, a ne i kompleksiranje anionske vrste, za razliku od ureidnog derivata **L2**, kod kojeg je, međutim, acetatni kompleks više od sto puta manje stabilnosti od onog s receptorom **L1**, što je pripisano činjenici da disupstituirani ureidni receptori sadrže samo jednu proton-donorsku NH skupinu.

Naglasak je u tom radu bio stavljen i na važnost opreza prilikom interpretacije eksperimentalnih podataka, odnosno odabira odgovarajućeg ravnotežnog modela. Pokazano je da se podatci dobiveni titracijom mogu dobro opisati i uz korištenje modela koji uključuje samo kompleksiranje anionske vrste, kao i modelom koji uz kompleksiranje uzima u obzir i deprotonaciju receptora, što je ispravan model koji je dokazan i okarakteriziran zasebnim eksperimentima. Upravo je rad Yatsimirskog i sur. poslužio kao inspiracija prilikom karakterizacije procesa koje se odvijaju u reakcijskim sustavima koji su promatrani u okviru ovog rada.

Poznato je da broj vodikovih veza koji receptor može stvarati utječe na konstante stabilnosti kompleksa promatranog receptora s anionskim vrstama. U radu Albrechta i sur. procijenjen je utjecaj broja donorskih skupina receptora na reakcijsku Gibbsovu energiju nastajanja kompleksa te je pronađeno da uspostavljanje jedne vodikove veze uzrokuje njeno smanjenje za 2-3 kJ mol^{-1}.[19] Na slici 4 prikazane su strukture ispitivanih receptora, a pronađeno je da je konstanta stabilnosti diureidnog receptora **L7** čak za red veličine veća od one diamidnog receptora **L5.**



L5 **L6** **L7**

Slika 4. Strukture receptora **L5**-**7**.[19]

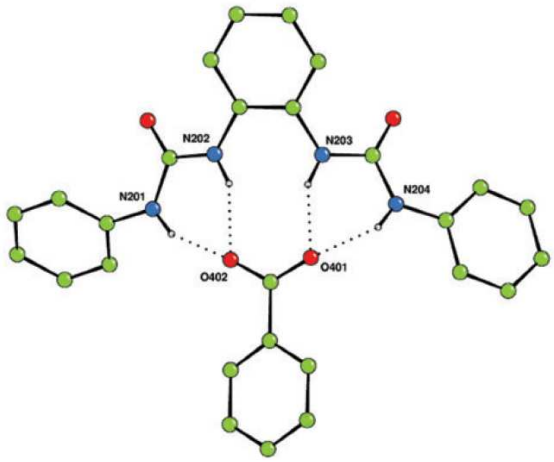
Područje anionskih ureidnih receptora intenzivno se razvija i proučava te je danas poznat velik broj anionskih receptora koji se razlikuju po svojim svojstvima, selektivnosti i specifičnosti.[20] Moguće ih je podijeliti prema obliku na linearne i cikličke ili pak prema broju ureidnih podjedinica u promatranom sustavu - od onih najjednostavnijih, monoureidnih, sve do receptora koji sadrže četiri ureidne skupine. U nastavku ovog literaturnog pregleda detaljnije će se obraditi isključivo *bis*-ureidni receptori, budući da ligandi koji su predmet izučavanja ovog rada spadaju u tu klasu spojeva.

2.2. *Bis*-ureidni anionski receptori

Bis-ureidni anionski receptori mogu stvarati veći broj vodikovih veza u odnosu na monoureidne te su stoga konstante stabilnosti njihovih kompleksa s anionima u pravilu veće. Stabilnost kompleksa povećana je i uvođenjem rigidnosti u molekulu kojom se ograničava rotacijska sloboda receptora. Time je moguće postići optimalnu geometriju veznog mjesta, a posljedično i veću selektivnost prema određenoj anionskoj vrsti. Rigidnost je moguće uvesti preko odgovarajućih razmaknica između dviju ureidnih skupina[21] poput benzenske[8], naftalenske[22], antracenske[23], cikloheksanske[24], dibenzilne[25], piridinske[26], norbornanske[27], adamantanske[28], saharidne[29], steroidne[30] ili kaliksarenske[31] podjedinice. U ovom je radu korišten benzenski prsten kao premosnica pa će se u nastavku naglasak staviti na tu vrstu receptora.

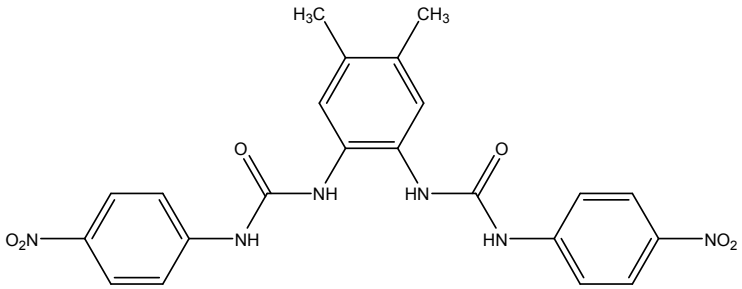
Bis-ureidne aromatske anionske receptore koji sadrže ureidne podjedinice u *orto*-položaju proučavao je Gale sa suradnicima.[8] Jedan od proučavanih spojeva odgovara receptoru **1**H_2 korištenom u ovom radu. ^{1}H NMR spektroskopijom proučeno je kompleksiranje halogenida i oksoaniona u DMSO-d_6 s 0,5 % vode. Utvrđeno je da nastaju stabilni kompleksi stehiometrije

1:1 te da postoji selektivnost prema karboksilatnim anionima koja je pripisana pogodnoj geometriji veznog mjesta kao i stabilizaciji kompleksa putem vodikovih veza preko četiri NH protona ureidnih skupina (slika 5).



Slika 5. Struktura benzoatnog kompleksa receptora **1**H_2 određena difrakcijom rendgenskog zračenja u čvrstom stanju.[8b]

Kim i sur. proučavali su kompleksacijska i deprotonacijska svojstva sličnih receptora kojima je dodatno uvedena nitro-skupina, a primijećene su i kolorimetrijske promjene receptora **L8** (slika 6.) prilikom titracije s anionskim vrstama.[32] Utvrđeno je da stabilnost kompleksa pada s padom bazičnosti aniona u nizu $F^- > AcO^- > Br^- > Cl^-$. Receptor **L8** pokazao se kao dobar kemijski senzor za fluoridni i karboksilatni anion pri sobnoj temperaturi.



L8

Slika 6. Struktura receptora **L8**.[32]

Receptori ovog tipa predmet su brojnih aktualnih istraživanja[8-11] te je vrlo bitno točno i precizno kvantitativno okarakterizirati sve procese u sustavu. Leito i sur. predložili su novi način određivanja konstanti ravnoteža nastajanja kompleksa ^{1}H NMR titracijama.[33] Reakciju kompleksiranja aniona stehiometrije 1:1 moguće je prikazati jednadžbom:

$$L + A \rightleftarrows LA \tag{1}$$

u kojoj L predstavlja receptor, a A anion (naboji su izostavljeni radi jednostavnosti zapisa). Standardnu konstantu ravnoteže tog procesa moguće je definirati kao:

$$K^\circ = \frac{a_{LA}}{a_L a_A} \tag{2}$$

gdje su a_{LA}, a_L i a_A aktiviteti pojedinih vrsta u otopini. Do pogrešaka pri određivanju konstanti ravnoteža može doći zbog pojave vode u organskom otapalu koje se koristi, pogotovo kod higroskopnih otapala, nastanka ionskih parova ili homokonjugata i sl. Svaki od tih procesa utječe na određenu konstantu te se kompleksiranje ne može kvantitativno točno odrediti bez poznavanja konstanti ravnoteža tih procesa. U slučaju anionskih vrsta procesi poput nastanka dimera ili homokonjugata u otopini često nisu literaturno poznati pa se ne mogu obračunati. Leito i sur. predlažu određivanje relativnih konstanti ravnoteže kompleksiranja dva liganda i jedne anionske vrste prema jednadžbi:

$$L_1 + L_2A \rightleftarrows L_1A + L_2 \tag{3}$$

Relativna konstanta ravnoteže kompleksiranja može se izraziti kao:

$$\Delta \log K^\circ = \log K^\circ(L_1A) - \log K^\circ(L_2A) = \log \frac{a_{L_1A} a_{L_2}}{a_{L_2A} a_{L_1}} \tag{4}$$

gdje su a_L, a_A, a_{L_1A} i a_{L_2A} ravnotežni aktiviteti pojedinih vrsta. Na taj se način eliminira većina nepoželjnih procesa do kojih može doći u otopini jer su sadržani u obje titracije pa se njihovi doprinosi eliminiraju ukoliko se titracija provodi pri identičnim uvjetima, a jedino što se mijenja je molekula receptora. U slučaju ravnotežne konstante, aktiviteti pojedinih vrsta odgovaraju umnošku koeficijenta aktiviteta i ravnotežnih koncentracija pojedinih vrsta. Može se pretpostaviti da su omjeri $\gamma(L_i)/\gamma(L_iA)$ $\gamma(L_i)/\gamma(L_iA)$ slični za oba receptora pa se izraz (4) može pojednostaviti:

$$\Delta \log K = \log K(\mathrm{L_1A}) - \log K(\mathrm{L_2A}) = \log \frac{[\mathrm{L_1A}][\mathrm{L_2}]}{[\mathrm{L_2A}][\mathrm{L_1}]} \quad (5)$$

Kako bi potvrdili valjanost te metode autori su odredili konstante kompleksiranja acetatnog aniona za 28 sintetskih receptora u MeCN s 0,5 % vode. Receptori su bili različito supstituirane uree, tiouree, antrakinoni i sl. Za nekoliko je spojeva bilo potrebno odrediti apsolutne konstante kompleksiranja te u odnosu na njih iskazati sve druge. Izabrani su spojevi s najvećom i najmanjom konstantom kompleksiranja te jedan u samoj sredini tog niza. Eventualna deprotonacija istraživanih spojeva ispitana je spektrofotometrijski usporedbom njihovih titracija s TBAOH i TBAOAc. Deprotonacija receptora opisana je jednadžbama (6) i (7) te je izraženija pri kraju titracije gdje je koncentracija aniona visoka, a moguć je i porast koncentracije homokonjugata u slučaju njegovog nastanka.

$$\mathrm{LHA^-} \rightleftharpoons \mathrm{L^-} + \mathrm{HA} \quad (6)$$

$$\mathrm{LHA^-} + \mathrm{A^-} \rightleftharpoons \mathrm{L^-} + \mathrm{AHA} \quad (7)$$

Kasnijim istraživanjem iste grupe autora primijećeno je slaganje konstanti kompleksiranja određenih pomoću dviju različitih metoda, ^{1}H NMR spektroskopije i UV-Vis spektrofotometrije.[11] Također su se koristile relativne konstante kompleksiranja, a istraživalo se kompleksiranje 33 receptora sličnih struktura kao i u prijašnjem radu, no kao otapalo korištena je smjesa DMSO s 0,5 % vode. UV-Vis spektrofotometrija pokazuje neka ograničenja u odnosu na ^{1}H NMR spektrometriju - potreban je kromofor u molekuli, otapalo ne smije apsorbirati u području u kojem se odvijaju spektralne promjene te spektralne promjene moraju biti dovoljno izražene da bi se kompleksiranje moglo pouzdano kvantitativno odrediti. Utvrđeno je dobro slaganje između podataka dobivenih dvjema metodama te je zaključeno da se obje mogu naizmjenično koristiti. To je važno jer su koncentracije koje se koriste prilikom ^{1}H NMR titracija oko dva reda veličine veće od onih potrebnih za spektrofotometriju pa je ovisno o svojstvima receptora bitno da se korištenjem obiju metoda mogu dobiti podatci koji su usporedivi.

Iz navedenog je primjera vidljivo da iako se ovom aktualnom tematikom bave brojne istraživačke grupe, postoji još mnogo nepoznanica. Područje ureidnih receptora vrlo je široko te pokazuje velik potencijal za daljnjim razvojem. Strukturnim promjenama receptora moguće je pripraviti receptor komplementarne geometrije anionu koji se promatra, odgovarajuće

veličine, kontrolirati konformacijske promjene, kiralno prepoznati anionsku vrstu i sl. Vrlo je bitno pouzdano i točno okarakterizirati sve procese koji se odvijaju u otopinama, kao i prepoznati sve prednosti i mane mjernih tehnika te njihovu komplementarnost. Prilikom interpretacije podataka treba biti pažljiv jer su mogući mnogi neželjeni procesi koji utječu na konstantu ravnoteže kompleksiranja anionskih vrsta, a koje nije uvijek jednostavno detektirati ili okarakterizirati.

2.3. Metodologija proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa[34-36]

Stabilnost kompleksnih spojeva u otopini može se kvantitativno izraziti konstantama stabilnosti. Reakcije kompleksiranja moguće je prikazati jednadžbama (8-10).

$$\mathrm{L} + \mathrm{A} \rightleftarrows \mathrm{LA} \tag{8}$$

$$\mathrm{LA} + \mathrm{A} \rightleftarrows \mathrm{LA_2} \tag{9}$$

$$\vdots$$

$$\mathrm{LA}_{n-1} + \mathrm{A} \rightleftarrows \mathrm{LA}_n \tag{10}$$

Konstante stabilnosti nastalih kompleksa mogu se definirati kao sukcesivne (11-13) ili kumulativne (14-16):

$$K_1^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}} \tag{11}$$

$$K_2^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA_2}}}{a_{\mathrm{LA}} a_{\mathrm{A}}} \tag{12}$$

$$\vdots$$

$$K_n^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA}_n}}{a_{\mathrm{LA}_{n-1}} a_{\mathrm{A}}} \tag{13}$$

$$\beta_1^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}} \tag{14}$$

$$\beta_2^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA_2}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}^{\ 2}} \tag{15}$$

$$\vdots$$

$$\beta_n^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA_n}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}^{\ n}} \tag{16}$$

gdje je *a* ravnotežni relativni aktivitet pojedinih vrsta koji se može izraziti kao:

$$a_{\mathrm{B}} = \gamma_{\mathrm{B}} [\mathrm{B}] / c^\circ \tag{17}$$

B označava bilo koju vrstu u otopini, γ_{B} koeficijent aktiviteta te vrste, dok je c° standardna koncentracija koja iznosi 1 mol dm^{-3}. Odnos sukcesivnih i kumulativnih konstanti dan je izrazom:

$$\beta_i^\circ = \prod_{j=1}^{i} K_j^\circ \tag{18}$$

Uvrštavanjem jednadžbe (17) u izraze za standardne konstante ravnoteže moguće ih je zapisati kao:

$$K_i^\circ = \frac{\gamma_{\mathrm{LA}} c^\circ}{\gamma_{\mathrm{LA}_{i-1}} \gamma_{\mathrm{A}}} K_i \tag{19}$$

$$\beta_i^\circ = \frac{\gamma_{\mathrm{LA}} (c^\circ)^i}{\gamma_{\mathrm{LA}_{i-1}} \gamma_{\mathrm{A}}^{\ i}} \beta_i \tag{20}$$

gdje su K_i i β_i koncentracijske konstante stabilnosti. One ovise o ionskoj jakosti, tj. o sastavu, dok standardne konstante ravnoteže ovise samo o temperaturi. Koncentracijske konstante ravnoteže različitih kompleksa su stoga usporedive samo ako su mjerene pri istoj ionskoj jakosti i temperaturi.

Za kvantitativni opis reakcija u sustavu najčešće se koriste titracijski eksperimenti, a ovisno o sustavu prate se fizikalna svojstva poput promjene kemijskog pomaka ili apsorpcije koji su osjetljivi na supramolekulske interakcije koje se proučavaju. Mjerenjem svojstava otopine koja su ovisna o koncentraciji prisutnih vrsta te obradom ovisnosti tih svojstava o

sastavu otopine mogu se izračunati konstante ravnoteže. Pri tome je potrebno istražiti moguće popratne reakcije poput asocijacije slobodnih molekula receptora ili aniona, protonacije i sl. Ovisno o svojstvima receptora i aniona te iznosu konstante ravnoteže kompleksiranja odabire se metoda pogodna za njihovo određivanje. Najčešće korištene metode su potenciometrija, UV-Vis i NMR spektroskopija, fluorimetrija, (mikro)kalorimetrija i konduktometrija. Svaka od navedenih metoda pogodna je za određeni raspon iznosa konstanti stabilnosti, što je prvenstveno posljedica različitih koncentracijskih područja koja se rabe prilikom mjerenja. Procjene gornjih granica konstanti stabilnosti koje se mogu odrediti pojedinom metodom su od 10^8 za fluorimetriju, preko 10^7 za spektrofotometriju i mikrokalorimetriju do 10^4 za ^{1}H NMR spektrometriju.

2.3.1. Spektrofotometrijsko proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa

Spektrofotometrijska titracija pogodna je za određivanje ravnotežnih konstanti u slučajevima kada se molarni apsorpcijski koeficijenti reaktanata (najčešće receptora) i produkata (kompleksa) razlikuju u određenom području valnih duljina. Uz pretpostavku da se u sustavu zbiva reakcija prema jednadžbi (8) te da na valnoj duljini na kojoj se prati promjena apsorbancije tijekom titracije apsorbiraju samo vrste L i LA, moguće je nakon uspostave ravnoteže pomoću Beer-Lambertovog zakona zapisati:

$$a = \frac{A}{l} = \varepsilon_{\mathrm{L}}[\mathrm{L}] + \varepsilon_{\mathrm{LA}}[\mathrm{LA}] = \varepsilon_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{L}} - (\varepsilon_{\mathrm{L}} - \varepsilon_{\mathrm{LA}})[\mathrm{LA}] \tag{21}$$

gdje je A apsorbancija, l duljina puta zrake svjetlosti kroz uzorak, ε_{L}, ε_{A} ε_{L} i $\varepsilon_{\mathrm{LA}}$ molarni apsorpcijski koeficijenti vrsta koje apsorbiraju, [L] i [LA] ravnotežne koncentracije vrsta koje apsorbiraju, a c_{L} c_{L} ukupna koncentracija receptora. Uvrštavanjem bilance mase:

$$c_{\mathrm{L}} = [\mathrm{L}] + [\mathrm{LA}] \tag{22}$$

$$c_{\mathrm{A}} = [\mathrm{A}] + [\mathrm{LA}] \tag{23}$$

u izraz za konstantu ravnoteže moguće je dobiti:

$$K = \frac{[\mathrm{LA}]}{(c_{\mathrm{L}} - [\mathrm{L}])(c_{\mathrm{A}} - [\mathrm{A}])} \tag{24}$$

Iz gornje relacije moguće je izraziti ravnotežnu koncentraciju kompleksa te ju uvrstiti u jednadžbu (16) čime se dobiva izraz:

$$a = \varepsilon_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{L}} - \left(\varepsilon_{\mathrm{L}} - \varepsilon_{\mathrm{LA}}\right) \frac{c_{\mathrm{L}} + c_{\mathrm{A}} + \frac{1}{K} - \sqrt{\left(c_{\mathrm{L}} + c_{\mathrm{A}} + \frac{1}{K}\right)^2 - 4 c_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{A}}}}{2} \tag{25}$$

Podatci se uglavnom obrađuju računskim programima za multivarijantnu nelinearnu regresijsku analizu u kojima se koriste cjelokupni spektri, a ne samo podatci pri jednoj valnoj duljini. Tim se postupkom može odrediti iznos konstante ravnoteže, kao i svojstveni spektri vrsta koje apsorbiraju.

2.3.2. Proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa spektroskopijom NMR

Kemijski pomak signala pojedine jezgre u NMR spektru linearna je funkcija množinskog udjela svih prisutnih vrsta u otopini. Uz pretpostavku da se u sustavu zbiva reakcija prema jednadžbi (8) te da su L i LA jedine spektroskopski aktivne vrste, moguće je nakon uspostave ravnoteže tu ovisnost opisati jednadžbom:

$$\delta = \delta_{\mathrm{L}} x_{\mathrm{L}} + \delta_{\mathrm{LA}} x_{\mathrm{LA}} \tag{26}$$

gdje je δ ukupni kemijski pomak, δ_{L} i δ_{LA} kemijski pomaci spektroskopski aktivnih tvari, a x_{L} i x_{LA} njihovi množinski udjeli. Uvrštavanjem bilanci mase moguće je dobiti izraz za ovisnost kemijskog pomaka δ o množinskim koncentracijama $x_{\mathrm{L}}x_{\mathrm{L}}$ i $x_{\mathrm{LA}}x_{\mathrm{LA}}$ koji glasi:

$$\delta = \delta_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{L}} - \left(\delta_{\mathrm{L}} - \delta_{\mathrm{LA}}\right) \frac{x_{\mathrm{L}} + x_{\mathrm{A}} + \frac{1}{K} - \sqrt{\left(x_{\mathrm{L}} + x_{\mathrm{A}} + \frac{1}{K}\right)^2 - 4 x_{\mathrm{L}} x_{\mathrm{A}}}}{2} \tag{27}$$

Treba naglasiti da ove jednadžbe vrijede samo u slučaju kad su brzine reakcije nastajanja i disocijacije kompleksa brze, odnosno kada je konstanta brzine reakcije izmjene (k) znatno veća od razlike u frekvencijama rezonancije jezgara slobodnog receptora i kompleksa:

$$k >> \left|\nu_{\mathrm{L}} - \nu_{\mathrm{LA}}\right| \tag{28}$$

U slučaju spore izmjene u spektru se pojavljuju odvojeni signali vrsta prisutnih u otopini, a omjer njihovih množinskih udjela dan je omjerom površina pripadajućih signala. U tom

slučaju, ukoliko su poznate ukupne (analitičke) koncentracije c_L i c_A u otopini, izraz za konstantu ravnoteže za slučaj nastanka kompleksa stehiometrije 1:1 (anion:receptor) postaje:

$$K = \frac{1}{c_A - \frac{f}{1+f} \times c_L} \times f \tag{29}$$

gdje je f omjer integrala signala kompleksa i slobodnog receptora, odnosno omjer njihovih ravnotežnih množinskih udjela:

$$f = \frac{x_{LA}}{x_A} \tag{30}$$

Kada je razlika u frekvencijama pri kojima dolazi do rezonancije određene jezgre u pojedinom obliku usporediva s konstantom brzine izmjene, nije moguće koristiti niti jedan od navedenih načina određivanja konstante ravnoteže, odnosno pri temperaturi pri kojoj vrijedi jednadžba (31) nije moguće kvantitativno okarakterizirati ravnotežu takve reakcije ^{1}H NMR spektroskopijom.

$$k \approx \left| \nu_L - \nu_{LA} \right| \tag{31}$$

2.3.3. Mikrokalorimetrijsko proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa

Kalorimetrijskom titracijom moguće je odrediti termodinamičke reakcijske veličine, odnosno reakcijske entalpije, entropije i konstante ravnoteže. Toplina izmjerena nakon jednog dodatka titransa odgovara promjeni entalpije sustava i direktno je povezana s promjenom dosega reakcije i reakcijskom entalpijom:

$$q_p = \Delta H = \Delta\xi \cdot \Delta_r H \tag{32}$$

Ukoliko se promatra reakcije prema jednadžbi (8) moguće je promjenu dosega reakcije izraziti pomoću promjene koncentracije nastalog kompleksa:

$$q_p = \Delta\xi \cdot \Delta_r H = \left([LA]_2 - [LA]_1 \right) \cdot V \cdot \Delta_r H \tag{33}$$

pri čemu je $[LA]_2$ ravnotežna koncentracija kompleksa nakon dodatka titransa, $[LA]_1$ ravnotežna koncentracija kompleksa prije dodatka, a V je volumen sustava. Izraz za koncentracijsku konstantu ravnoteže moguće je izvesti na analogan način kao u slučaju

spektrofotometrijskog određivanja konstanti ravnoteže uvrštavanjem bilance mase u jednadžbu (33) te je on jednak izrazu (24). Kombinacijom jednadžbi (24) i (33) moguće je izvesti izraz za ravnotežni doseg:

$$\xi = \left[\frac{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right) - \sqrt{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right)^2 - 4K^2 c_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{A}}}}{2K} \right] V \tag{34}$$

Promjena entalpije sustava ovisi o analitičkim koncentracijama L i A te je dana jednadžbom:

$$\Delta H = \Delta_{\mathrm{r}} H \left[\frac{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right) - \sqrt{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right)^2 - 4K^2 c_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{A}}}}{2K} \right] V \tag{35}$$

Često se umjesto kumulativne promjene entalpije izražavaju sukcesivne promjene:

$$\Delta\left(\Delta H\right) = \left(\Delta H_n - \Delta H_{n-1}\right) = \Delta_{\mathrm{r}} H \left(\xi_n - \xi_{n-1}\right) \tag{36}$$

gdje *n* predstavlja redni broj dodatka titransa, a ξ_n i ξ_{n-1} reakcijske dosege pojedinog dodatka titransa.

3. Eksperimentalni dio

3.1. Materijali

Spojevi **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 sintetizirani su u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Prilikom sinteze korištene su komercijalno dostupne kemikalije analitičke čistoće, a korištena otapala pročišćena su standardnim literaturnim postupcima.[37] Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločicama presvučenim silikagelom (0,2 mm, Kieselgel 60, F 254, Merck).

Pri fizikalno-kemijskim mjerenjima kao otapalo korišten je dimetilsulfoksid (DMSO, Sigma-Aldrich, *spectroscopic grade*). U slučaju ^{1}H NMR spektroskopskih mjerenja, kao otapalo korišten je deuterirani DMSO (DMSO-d_6, Sigma-Aldrich > 99,8%).

Otopine aniona pripremljene su korištenjem sljedećih soli: tetrabutilamonijev dihidrogenfosfat ($TBAH_2PO_4$, Sigma-Aldrich, >97 %) i tetrabutilamonijev acetat (TBAOAc, Sigma-Aldrich, >97 %).

Za pripravu otopina baza korištenih prilikom određivanja protonacijskih konstanti korišteni su indikator bromtimol plavo($C_{27}H_{28}Br_2O_5S$, Kemika, >95%) i DBU ($C_9H_{16}N_2$, Sigma-Aldrich, >99,0%).

Za pripravu otopina kiselina korištene su koncentrirana octena kiselina (Kemika, >95%) i koncentrirana fosforna kiselina (Kemika, >98%).

3.2. Mjerne metode

3.2.1. Spektrofotometrija

Svi UV-Vis spektri snimljeni su pomoću spektrometra Cary 5 tvrtke Varian. Temperatura otopina od (25,0 ± 0,1) °C održavana je stalnom prilikom snimanja pomoću termostata kojima je opremljen spektrometar. Spektri su snimljeni s korakom 1 nm uz integracijsko vrijeme 0,2 s, a pokriveno spektralno područje je u većini slučajeva bilo u rasponu od 260 do 350 nm, osim u slučaju snimanja spektara spojeva koji apsorbiraju pri većim valnim duljinama te je tada raspon iznosio od 260 do 800 nm. Korištene se kvarcne kivete debljine 1 cm.

3.2.2. NMR spektroskopija

NMR spektri snimljeni su uz pomoć spektrometra Bruker Avance 400 MHz pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. Kao standard korišten je signal tetrametilsilana. Broj pulseva prilikom snimanja ^{1}H NMR spektara varirao je ovisno o koncentraciji spoja.

3.2.3. Mikrokalorimetrija

Mikrokalorimetrijska mjerenja provedena su pomoću izotermnog titracijskog kalorimetra VP-ITC tvrtke Microcal pri 25,0 °C. Otopine titransa dodavane su automatski pomoću birete ukupnog volumena 300 µL, dok je početni volumen titranda iznosio 1,4182 mL. Topline su dobivene integracijom ovisnosti toplinske snage o vremenu pomoću programa Origin 7.5. Točnost i preciznost kalorimetra ranije je provjerena električnim i kemijskim baždarenjem.

3.2.4. Konduktometrija

Za sva konduktometrijska mjerenja korišten je konduktometar Metrohm 712 i konduktometrijska ćelija Metrohm 6.0970.120. Za dodavanje titransa korišten je automatski titracijski uređaj Hamilton ML 500. Kalibracija ćelije provedena je mjerenjem vodljivosti vodene otopine KCl (c = 0,10 mol dm^{-3} ili 0,01 mol dm^{-3}) poznatih provodnosti te je određena konstanta ćelije K_{cell} = 0,85 cm^{-1}. Sva konduktometrijska mjerenja provedena su u termostatiranim ćelijama pri θ = (25,0 ± 0,1) °C uz miješanje magnetskom miješalicom.

3.3. Obrada podataka

Prilikom obrade podataka spektrofotometrijskih titracija korišten je program Hyperquad,[38] a ^{1}H NMR titracije su obrađene programom HypNMR.[39] Mikrokalorimetrijski podatci obrađivani su programom Origin 7.5 koji je korišten i pri grafičkom prikazivanju podataka te za druge računske obrade podataka. Distribucijski dijagrami računani su pomoću programa Hyss.[40]

Sva mjerenja kod kojih su izmjereni podaci kvantitativno obrađivani, osim ^{1}H NMR titracija, ponovljena su barem tri puta te su u tablicama dane srednje vrijednosti izračunanih termodinamičkih veličina, a nepouzdanosti određenih vrijednosti izražene su kao standardne pogreške aritmetičke sredine.

3.4. Sinteza istraživanih anionskih receptora

3.4.1. Sinteza 1,2-bis(N-fenilkarbamoilamino)benzena (**1**H_2)

U okrugloj tikvici otopljen je *o*-fenilendiamin (*m* = 200 mg, *n* = 1,85 mmol) u 15 mL suhog diklormetana te je dodan fenil-izocijanat (*V* = 500 μL, *n* = 4,63 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana 15 h u inertnoj atmosferi argona. Sirova smjesa je ohlađena, a nastali talog je ofiltriran uz vakuum te ispran s diklormetanom. Sirovi spoj (690 mg) prekristaliziran je iz metanola te je dobiveno 600 mg čistog spoja u obliku bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 94%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 9,06 (s, 2H, H3), 8,05 (s, 2H, H4), 7,63-7,57 (m, 2H, H2), 7.47 (d, 4H, *J* = 8,40 Hz, H5), 7,27 (dd(t), 4H, *J* = 8,02 Hz, H6), 7,11-7,06 (m, 2H, H1), 6,96 (t, 2H, *J* = 7,37 Hz, H7)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 153,18 (C8), 139.83 (C4), 131,26 (C3), 128,75 (C6), 123,99 (C2), 123,94 (C1), 121,74 (C7), 118,13 (C5)

3.4.2. Sinteza 1,2-bis(N-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzena (**2**H_2)

U okrugloj tikvici otopljen je *o*-fenilendiamin (*m* = 812 mg, *n* = 7,51 mmol) u 50 mL suhog diklormetana te je dodan *p*-tolil-izocijanat (*V* = 1,90 mL, *n* = 15,1 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 h pri sobnoj temperaturi u inertnoj atmosferi argona. Sirova smjesa je ohlađena, a nastali talog je ofiltriran uz vakuum te ispran s diklormetanom. Dobiveno je 2,60 g sirova spoja. Sirovi spoj trituriran je vrelim metanolom te je dobiveno 2,3 g čistog spoja u obliku bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 82 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 8,94 (s, 2H, H3), 8,00 (s, 2H, H4), 7,60-7,55 (m, 2H, H2), 7,35, (d, 4H, *J*= 8,46 Hz, H5), 7,07 (d, 4H, *J* =8,43 Hz, H6), 7,09-7,03 (m, 2H, H1), 2,23 (s, 3H, H7)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 153, 21 (C8), 137,26 (C4), 131,27 (C3), 130,52 (C5), 129,15 (C7), 123,90 (C6), 123,81 (C2), 118,24 (C1), 20,32 (C9)

3.4.3. Sinteza 1,2-bis(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena (**3**H_2)

U okrugloj tikvici otopljen je *p*-metoksibenzoil-azid (*m* = 1,51 g, *n* = 8,52 mmol) u 20 mL suhog toluena te je reakcijska smjesa refluksirana 45 minuta u inertnoj atmosferi argona. Otapalo je potom upareno, a u reakcijsku tikvicu je dodano 20 mL suhog diklormetana i *o*-fenilendiamin (*m* = 310 mg, *n* = 2,84 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana 35 minuta u inertnoj atmosferi argona, a potom je miješana 19 h na sobnoj temperaturi. Smjesa je profiltrirana uz vakuum, a talog je ispran diklormetanom. Dobiveno je 1,21 g sirova produkta koji je potom prekristaliziran iz ledene octene kiseline. Dobiveni talog je profiltriran, ispran vrelom octenom kiselinom, dietil-eterom te diklormetanom. Dobiveno je 980 mg čistog spoja u obliku bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 85%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 8,86 (s, 1H, H3), 7,76 (s, 1H, H4), 7,60-7,55 (m, 2H, C2), 7,37 (d, 4H, J = 8,23 Hz, C5), 7,09-7,03 (m, 2H, H1), 6,86 (d, 4H, *J*=8,25 Hz, H6), 3,71 (s, 3H, H7)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 154,39 (C7), 153,36 (C8), 132,87 (C4), 131,37 (C3), 123,89 (C2), 123,75 (C1), 119,94 (C5), 113,96 (C6), 55,13 (C9)

3.5. Određivanje protonacijskih svojstava acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona

Provedene su spektrofotometrijske titracije bromtimol plavog ($c \approx 3{,}5 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) sa otopinama TBAOAc ($c \approx 5 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) odnosno $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 5 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) u DMSO pri θ = (25,0± 0,1) °C. U otopinu bromtimol plavog postupno je dodavana otopina određene soli te je nakon svakog dodatka snimljen UV-Vis spektar. Za dodavanja su korištene baždarne štrcaljke. Dobivene UV-Vis titracijske krivulje obrađivane su uz fiksiranu vrijednosti protonacijske konstante bromtimol plavog.

3.6. Određivanje protonacijske konstante ravnoteže DBU

3.6.1. Spektrofotometrijske titracije

Provedene se spektrofotometrijske titracije bromtimol plavog ($c \approx 3{,}2 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) s DBU ($c \approx 2{,}4 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) u DMSO pri θ = (25,0± 0,1) °C. U otopinu bromtimol plavog postupno je dodavana otopina DBU te je nakon svakog dodatka snimljen UV-Vis spektar. Za dodavanja su korištene baždarne štrcaljke. Dobivene UV-Vis titracijske krivulje obrađivane su uz fiksiranu vrijednosti protonacijske konstante bromtimol plavog.

3.6.2. Mikrokalorimetrijske titracije.

Mikrokalorimetrijske titracije otopina soli TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 3 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) s otopinama njihovih konjugiranih kiselina ($c \approx 1{,}0 \times 10^{-1}$ mol dm^{-3}) provedene su u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C.

3.6.3. Konduktometrijske titracije

Konduktometrijske titracije otopina soli TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ ($C \approx 3 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) s otopinama njihovih konjugiranih kiselina ($C \approx 1{,}0 \times 10^{-1}$ mol dm^{-3}) provedene su u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C.

3.7. Određivanje protonacijskih konstanti istraživanih receptora

Protonacijske konstante receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 ($c \approx 6{,}0 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) određene su pomoću ^{1}H NMR titracija s DBU ($c \approx 6{,}5 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. Otopini receptora postepeno je dodavana otopina DBU baždarnom štrcaljkom. Dobivene UV titracijske krivulje obrađivane su uz fiksiranu vrijednosti protonacijske konstante DBU.

3.8. Ispitivanje dimerizacije ispitivanih receptora

Dimerizacija receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 ispitana je pomoću ^{1}H NMR spektrometrije u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. Snimani su spektri pri različitim koncentracijama receptora te se promatrao eventualni pomak signal. Dodatci otopine receptora dodavani su u otopinu najmanje koncentracije baždarnom štrcaljkom.

3.9. Određivanje konstanti stabilnosti kompleksa istraživanih receptora s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionim

3.9.1. Spektrofotometrijske titracije

Provedene su spektrofotometijske titracije anionskih receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 ($c \approx 2{,}9 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) sa solima TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 1{,}1 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. Otopini receptora postepeno su dodavane otopine odgovarajućih soli te je nakon svakog dodatka snimljen UV spektar. Za dodavanja su korištene baždarne štrcaljke.

Prilikom obrade podataka fiksirani su svojstveni spektri potpuno deprotonirane i jednostruko deprotonirane forme receptora koji su dobiveni spektrofotometrijskom titracijom receptora s DBU. Dobivene UV titracijske krivulje obrađivane su uz fiksirane vrijednosti protonacijskih konstanti receptora, konstanti ravnoteža nastanka homokonjugata i prijenosa protona na istraživani anion te konstante dimerizacije u slučaju dihidrogenfosfatnog aniona.

3.9.2. ^{1}H NMRtitracije

^{1}H NMR titracije receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 ($c \approx 6{,}0 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3}) provedene su sa solima TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 8{,}7 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. Otopini

receptora postepeno su dodavane otopine odgovarajućih soli te je nakon svakog dodatka snimljen ^{1}H NMR spektar. Za dodavanja su korištene baždarne štrcaljke. Prilikom titracija se koncentracija receptora održavala konstantnom.

Dobivene ^{1}H NMR titracijske krivulje obrađivane su uz fiksirane vrijednosti protonacijskih konstanti receptora, konstanti ravnoteža nastanka homokonjugata i prijenosa protona na istraživani anion te konstante dimerizacije u slučaju dihidrogenfosfatnog aniona. Fiksirana je i vrijednost konstante ravnoteže nastanka kompleksa stehiometrije 2:1 (anion:receptor) koja je određena UV spektrofotometrijskom titracijom istraživanih anionskih receptora sa odgovarajućim anionima. Također su fiksirane vrijednosti kemijskih pomaka potpuno protoniranog istraživanog receptora kao i njegovih jednostruko i dvostruko deprotoniranih formi koje su određene ^{1}H NMR titracijom receptora s DBU.

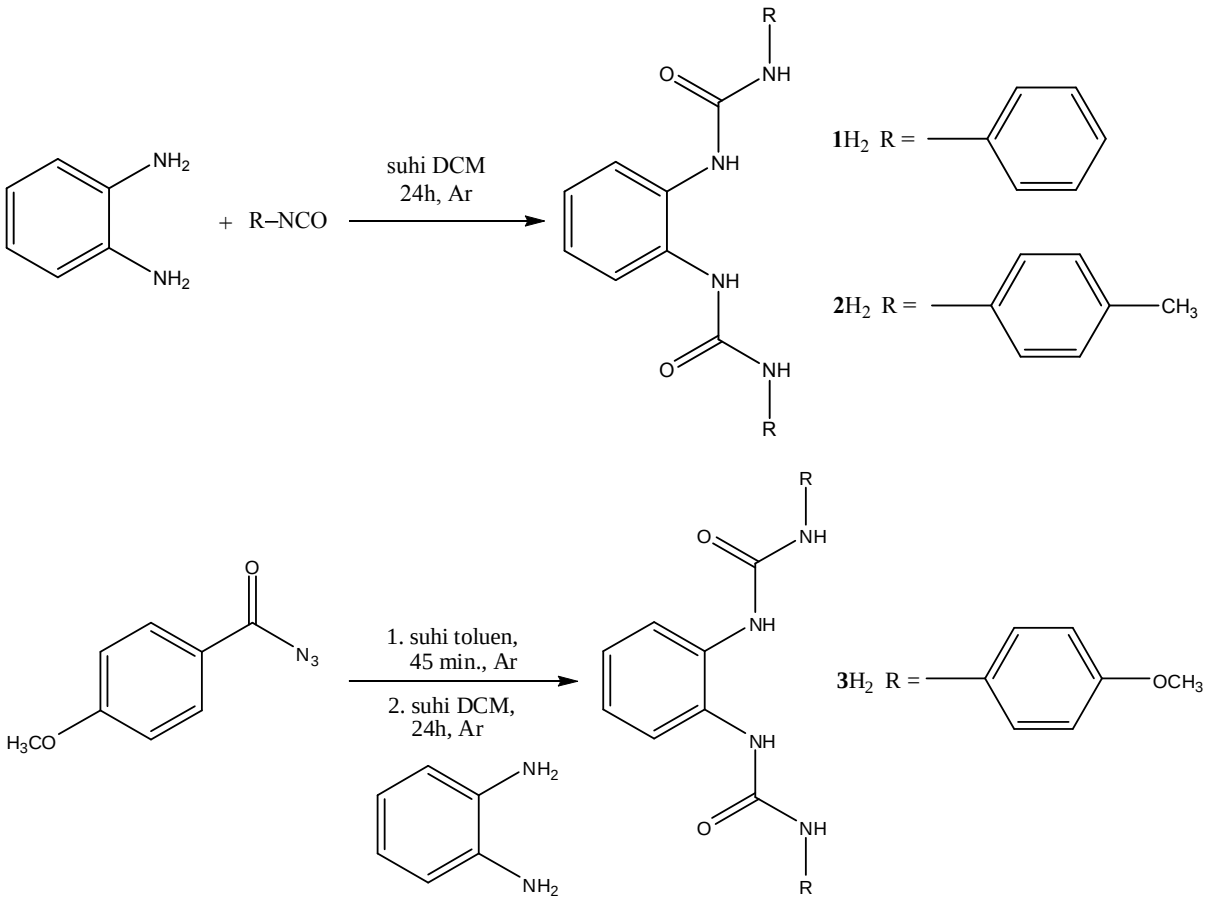
3.9.3. Konduktometrijske titracije

Konduktometrijske titracije otopina soli TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 1 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) s otopinama receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 ($c \approx 1{,}0 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) provedene su u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C.

4. Rezultati i rasprava

4.1. Sinteza istraživanih receptora

Anionski receptori istraživani u ovom radu sintetizirani su prema shemi 1.



Shema 1. Sinteze receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2.

Bis-ureidne anionske receptore poput gore prikazanih spojeva općenito je moguće sintetizirati reakcijom aromatskih diamina sa supstituiranim izocijanatima. Receptori **1**H_2 i **2**H_2 sintetizirani su reakcijom *o*-fenilendiamina s odgovarajućim izocijanatom. Izocijanati su vrlo reaktivni te je potrebno reakciju provoditi u uvjetima u kojima se eliminiraju sporedne reakcije s nukleofilima te koristiti nepolarna aprotična otapala. Reakcija amina i izocijanata započinje nukleofilnim napadom amino-skupine na ugljikov atom izocijanata. Nakon toga slijedi prijenos protona pri čemu dolazi do formiranja ureidne skupine.

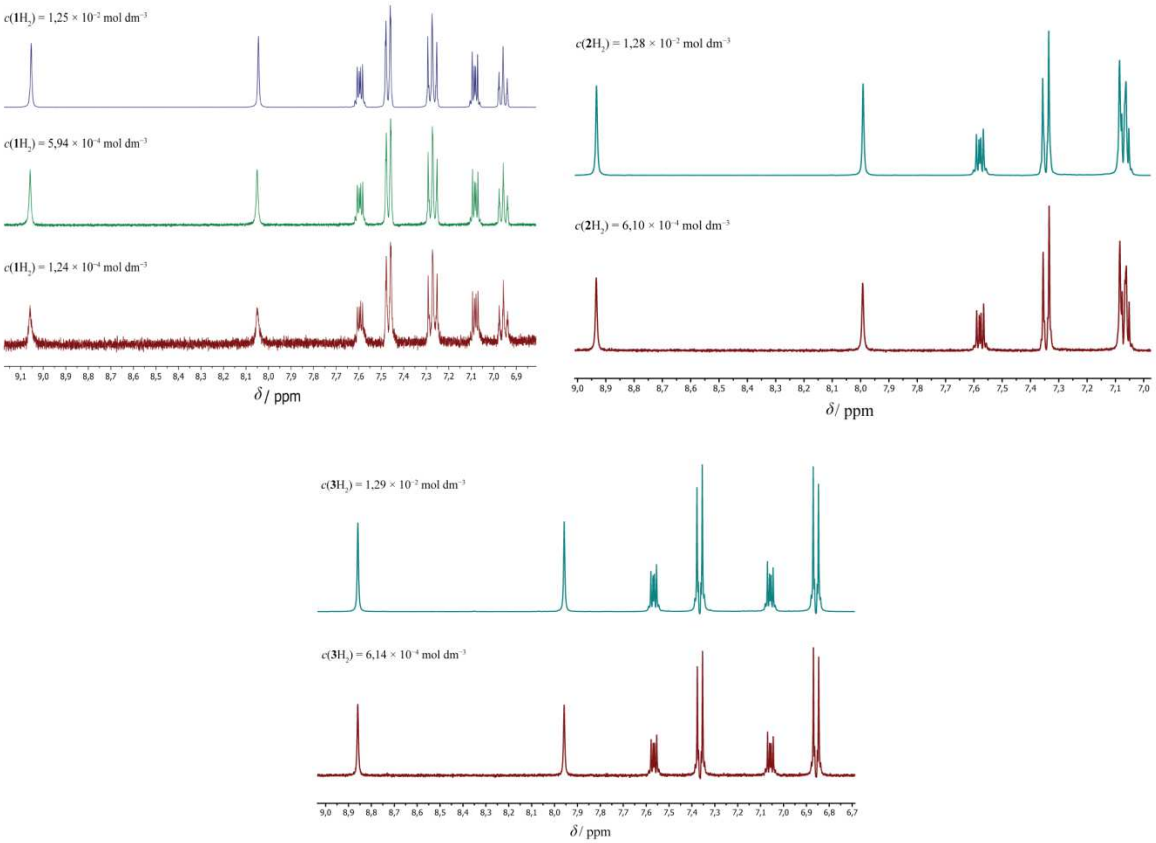
Veliki broj izocijanata komercijalno je dostupan, a također se mogu i lako pripraviti. U slučaju receptora **3**H_2 *p*-metoksifenil-izocijanat pripravljen je iz pripadnog acil-azida Curtisovom pregradnjom. Acil-azidi mogu se dobiti reakcijom komercijalno dostupnih acil-klorida i natrijeva azida. U literaturnom je pregledu spomenuto da se brojni ureidni receptori koriste kao organogelatori jer se mogu samoorganizirati u nekim reakcijskim uvjetima.[12] Nakon pregradnje bilo je potrebno promijeniti otapalo u kojem se provodi daljnja reakcija jer je dodatkom *o*-fenilendiamina uz korištenje toluena kao otapala došlo do geliranja reakcijske smjese. Kako bi se to izbjeglo, sama reakcija s diaminom se provodila u suhom DCM.

Relativno jednostavna sinteza kao i veliki broj komercijalno dostupnih izocijanata jedan su od razloga velike proučavanosti ureidnih receptora. Uz dobar odabir reakcijskih uvjeta moguće je dobiti željeni produkt u visokom iskorištenju te visoke čistoće.[14]

4.2. Protonacijska svojstva istraživanih receptora

U Literaturnom pregledu naglašeno je da u otopinama soli bazičnih aniona i receptora koji sadrže skupine koje mogu disocirati postoji mogućnost prijenosa protona s receptora na bazični anion. Deprotonacija receptora derivata uree uglavnom se zanemaruje jer se smatra da su vrijednosti konstanti protonacije dovoljno visoke te se često konstanta ravnoteže tog procesa u DMSO izjednačuje s odgovarajućom vrijednosti za ureu log K^H = 26,9 ili *bis*-fenilureu log K^H = 19,5.[41] Na temelju toga pretpostavlja se da je udio deprotoniranih formi receptora u reakcijskoj smjesi dovoljno malen da se može u potpunosti zanemariti prilikom kvantitativne obrade podataka, što je bio slučaj i kod ranijeg istraživanja kompleksacijskih svojstava receptora **1**H_2.[8] Međutim, u ovom radu provedene su titracije analogne onima u navedenoj publikaciji te su dobiveni rezultati u značajnom neslaganju s literaturnima. Pritom je primijećena ovisnost konstante ravnoteže stabilnosti kompleksa o koncentraciji liganda. Takvi rezultati u literaturi se redovito objašnjavaju pretpostavkom da dolazi do određenih dodatnih procesa čiji doseg ovisi o koncentraciji, a najčešće se pretpostavlja da je riječ o agregaciji (dimerizaciji) receptora. Ta je mogućnost ispitana u ovom radu za sve sintetizirane receptore praćenjem koncentracijske ovisnosti njihovih ^{1}H NMR spektara (slika 7). Nisu primijećene nikakve promjene u tim spektrima, na temelju čega se može s prilično sigurnošću zaključiti da do agregacije receptora u DMSO ne dolazi. Naime, može se pretpostaviti da bi dimeri (ili viši agregati) liganada bili bi stabilizirani vodikovim vezama između ureidnih skupina koje bi pritom imale ulogu donora (NH) i akceptora (C=O).

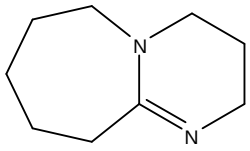
Nastajanje takvih interakcija neupitno bi imalo značajan utjecaj na većinu signala protona u ^{1}H NMR spektru, a naročito na položaj signala NH-protona.



Slika 7. ^{1}H NMR spektri istraživanih liganada pri različitim koncentracijama u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C.

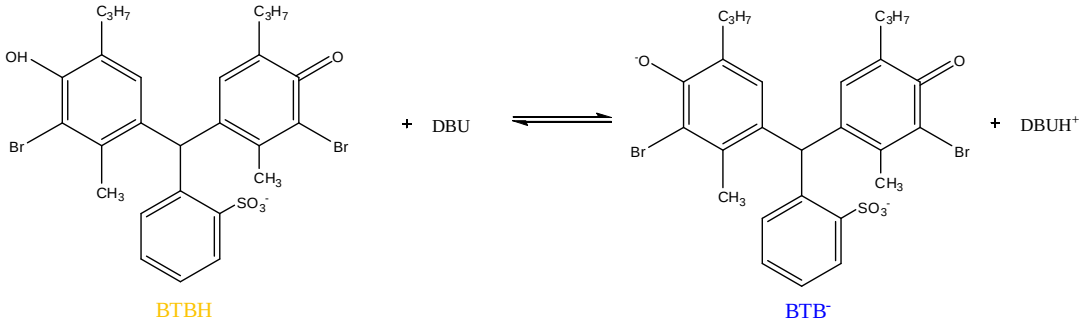
Nadalje, utvrđeno je da se iznos dobivene konstante ravnoteže kompleksiranja, osim s varijacijom koncentracijskog područja, značajno mijenja i promjenom signala koji se koristi pri njenom određivanju. Navedeni rezultati upućivali su na mogućnost da u ispitivanim otopinama dolazi do prijenosa protona. Kako bi se potvrdila navedena pretpostavka te kvantitativno istražile navedene reakcije, nužno je poznavati protonacijska svojstva receptora i aniona, što je potrebno odrediti zasebnim eksperimentima.

Ravnoteže protonacije receptora istražene su njihovim kompeticijskim spektrofotometrijskim titracijama s 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-enom (DBU, slika 8) kao bazom.



Slika 8. Strukturna formula 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-ena (DBU).

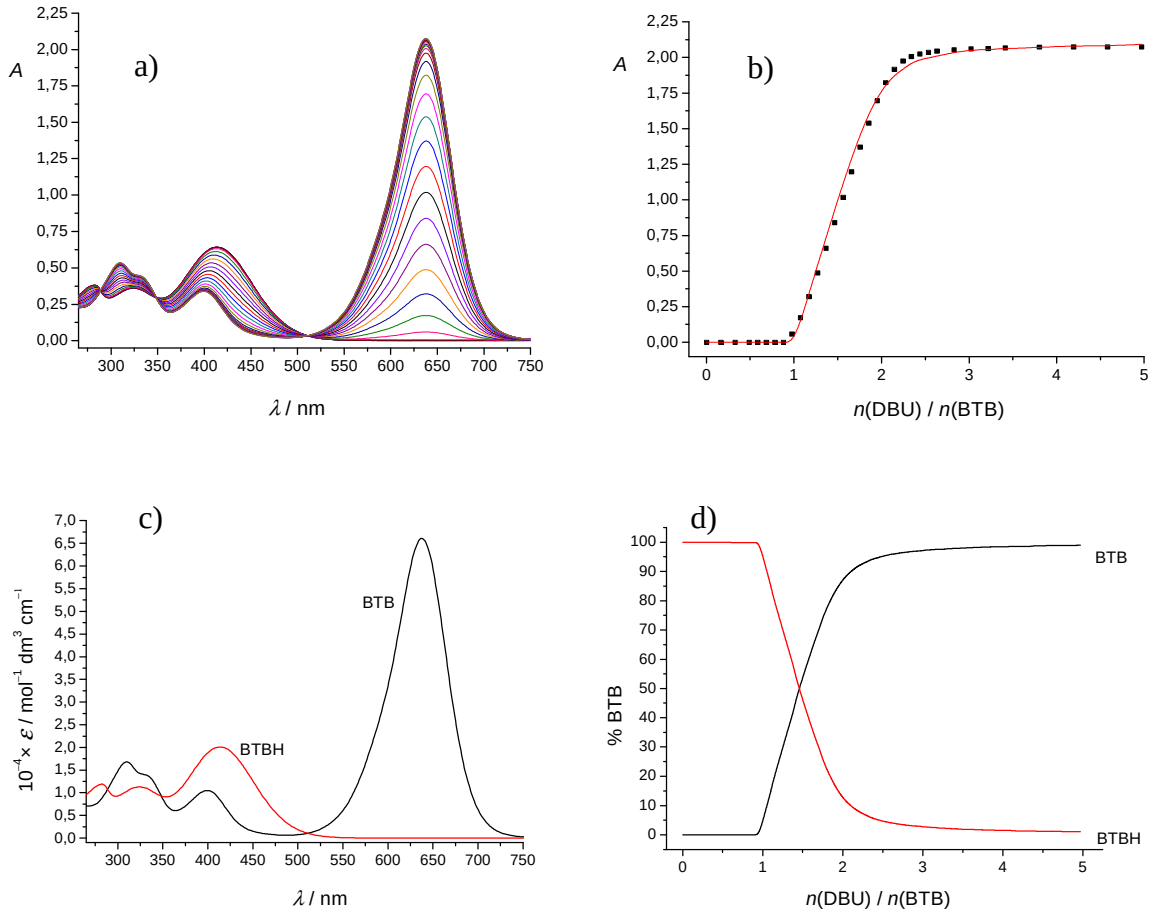
Pritom je prvotno bilo potrebno odrediti konstantu ravnoteže protonacije DBU u DMSO pri 25 °C koji je izabran kao pogodna baza za istraživanje procesa disocijacije ureidnih liganada zbog visoke bazičnosti, izostanka spektralne aktivnosti u UV-Vis području, dobre topljivosti u DMSO te nemogućnosti kompleksiranja s ureidnim ligandima. Budući da konstanta ravnoteže protonacije DBU u DMSO nije bila ranije poznata ta je vrijednost određena u ovom radu kompeticijskim UV-Vis titracijama bromtimol plavog (BTB) s DBU.



Shema 2. Reakcija DBU s jednostruko protoniranim oblikom bromtimol plavog – ravnoteža na kojoj se temelji spektrofotometrijsko određivanje konstante ravnoteže protonacije DBU.

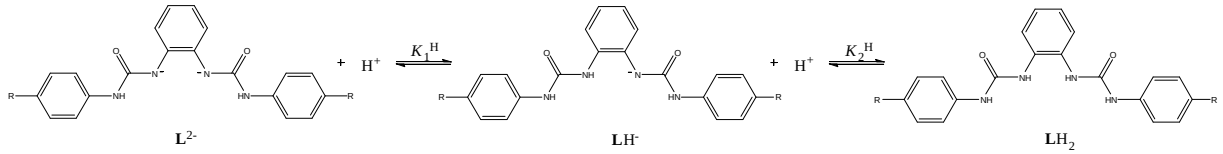
Bromtimol plavo je indikator koji apsorbira u vidljivom dijelu elektromagnetskog spektra kod kojeg postoje izražene spektralne razlike između protonacijskih oblika. Dodatkom DBU otopini BTB do ekvimolarnog omjera ne dolazi do spektralnih promjena, budući da je BTB dvoprotonska kiselina pri čemu je disocijacija prvog protona u DMSO gotovo potpuna. Prema tome, dodatkom prvog ekvivalenta DBU disocirani H^+ ioni vežu se s dodanim DBU pa se u tom titracijskom području ne mijenja UV-Vis spektar otopine, budući da ne dolazi ni do promjene u distribuciji BTB. Pri molarnim omjerima n(DBU) / n(BTB) > 1 dolazi do znatnih spektralnih promjena, a najočitiji su pojava i porast maksimuma pri 638 nm te smanjenje apsorpcije pri 414 nm (slika 9a). Posljedica je to disocijacije BTB uslijed protonacije DBU, a navedene spektralne promjene očitovale su se i izrazitom promjenom boje otopine, od žute na početku titracije gdje je bromtimol plavo u protoniranom obliku, sve do plave na kraju titracije gdje je dominantna vrsta potpuno deprotonirani oblik BTB. Nelinearnom

regresijskom analizom spektralne ovisnosti otopine BTB o koncentraciji dodane baze (DBU) uz poznatu vrijednost konstante protonacije bromtimol plavog pri korištenim eksperimentalnim uvjetima (log K_1^H = 11,3[42]) određena je konstanta protonacije DBU koja iznosi log K^H = 13,13(7). Dobiveno je dobro slaganje eksperimentalnih i izračunanih podataka uz pretpostavljeni ravnotežni model (slika 9b), a izračunani svojstveni spektri BTB u skladu su s očekivanim (slika 9c).



Slika 9. a) Spektrofotometrijska titracija bromtimol plavog (c = 3,19 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s DBU (c = 2,37 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine bromtimol plavog pri 638 nm o množinskom omjeru n(BTB) / n(DBU). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Karakteristični UV-Vis spektri protonirane i deprotonirane forme bromtimol plavog d) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine bromtimol plavog s DBU.

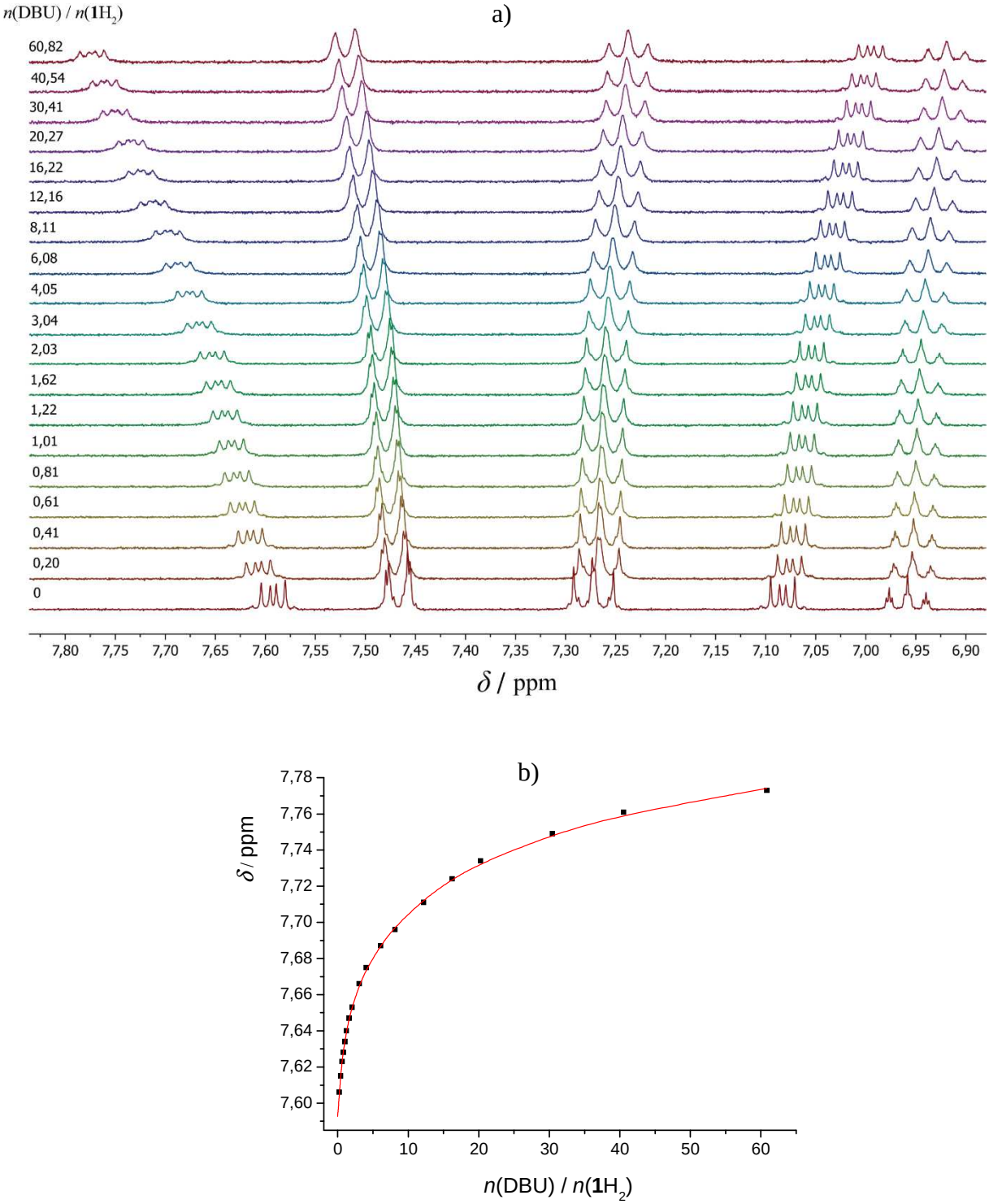
Uz poznatu vrijednost protonacijske konstante DBU bilo je moguće odrediti protonacijske konstante ravnoteže anionskih receptora istraživanih u ovom radu pomoću ^{1}H NMR titracija anionskih receptora s DBU kao bazom (slike 10, 11 i 12), dok su spektrofotometrijskim titracijama određeni UV spektri protonacijskih oblika receptora. Dodatkom DBU otopinama liganada primijećene su promjene kemijskih pomaka svih signala prisutnih u ^{1}H NMR spektru, pri čemu su one najizraženije za ureidne NH-protone te uključuju značajno odsjenjenje i širenje signala uz pad odgovarajućih integrala. Ti se rezultati očekuju upravo u slučaju pretpostavljenog reakcijskog modela, odnosno reakcije prijenosa protona s ureidne skupine na DBU. Konstante ravnoteže disocijacije određene su multivarijatnom nelinearnom regresijskom analizom dobivenih titracijskih krivulja, a prilikom obrade podataka u obzir su uzeti isključivo signali protona vezanih na ugljikove atome receptora. Naime, ovisnost kemijskog pomaka signala ureidnih protona ne može se opisati jednadžbom analognom j. (26) na kojoj se temelji određivanje konstanti ravnoteže, budući da dolazi do djelomične disocijacije tih protona. Ipak, spektralne promjene koje se odnose na preostale signale pokazale su se adekvatnima za pouzdano određivanje konstanti ravnoteže protonacije istraživanih receptora te je dobiveno izvrsno podudaranje izračunanih i eksperimentalnih podataka uz pretpostavku da dolazi do disocijacije obje ureidne skupine. Pretpostavka je opravdana budući da se radi o simetričnim ligandima s dvije ureidne skupine koje mogu disocirati. Otpuštanje drugog protona s već disocirane ureidne skupine je energijski izrazito nepovoljno, zbog čega do tog procesa ne dolazi pri korištenim eksperimentalnim uvjetima. Pri kvantitativnom opisu tih procesa u ovom radu koristit će se konstante ravnoteže protonacije receptora (shema 3) koje odgovaraju recipročnim vrijednostima konstanti disocijacije urea, a definirane su jednadžbama (37-38).



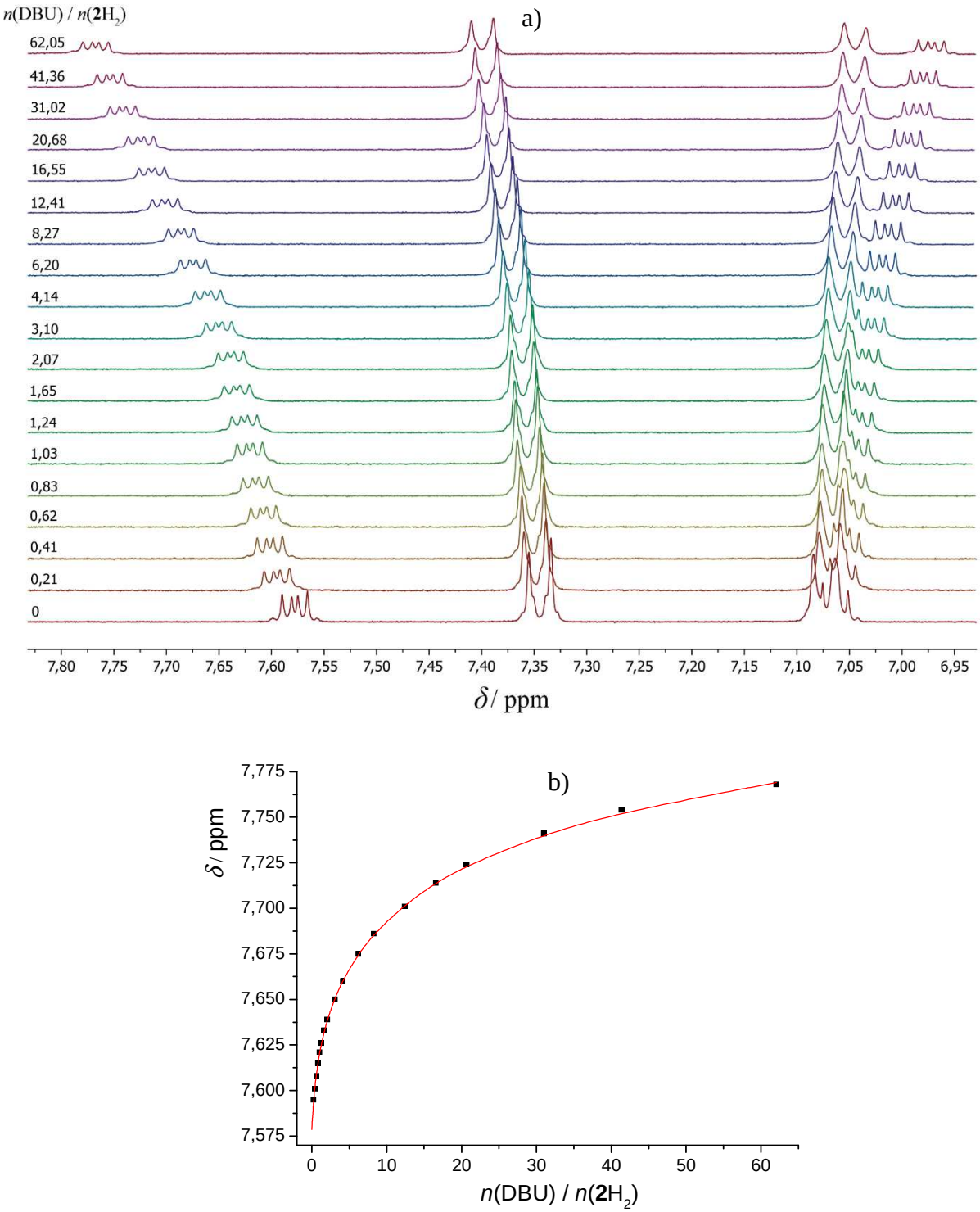
Shema 3. Protonacijske ravnoteže istraživanih ureidnih receptora; **L** = **1**, **2** i **3**, R = H, CH_3 ili OCH_3.

$$K_1^{\mathrm{H}} = \frac{[\mathrm{LH}^-]}{[\mathrm{L}^{2-}][\mathrm{H}^+]} \tag{37}$$

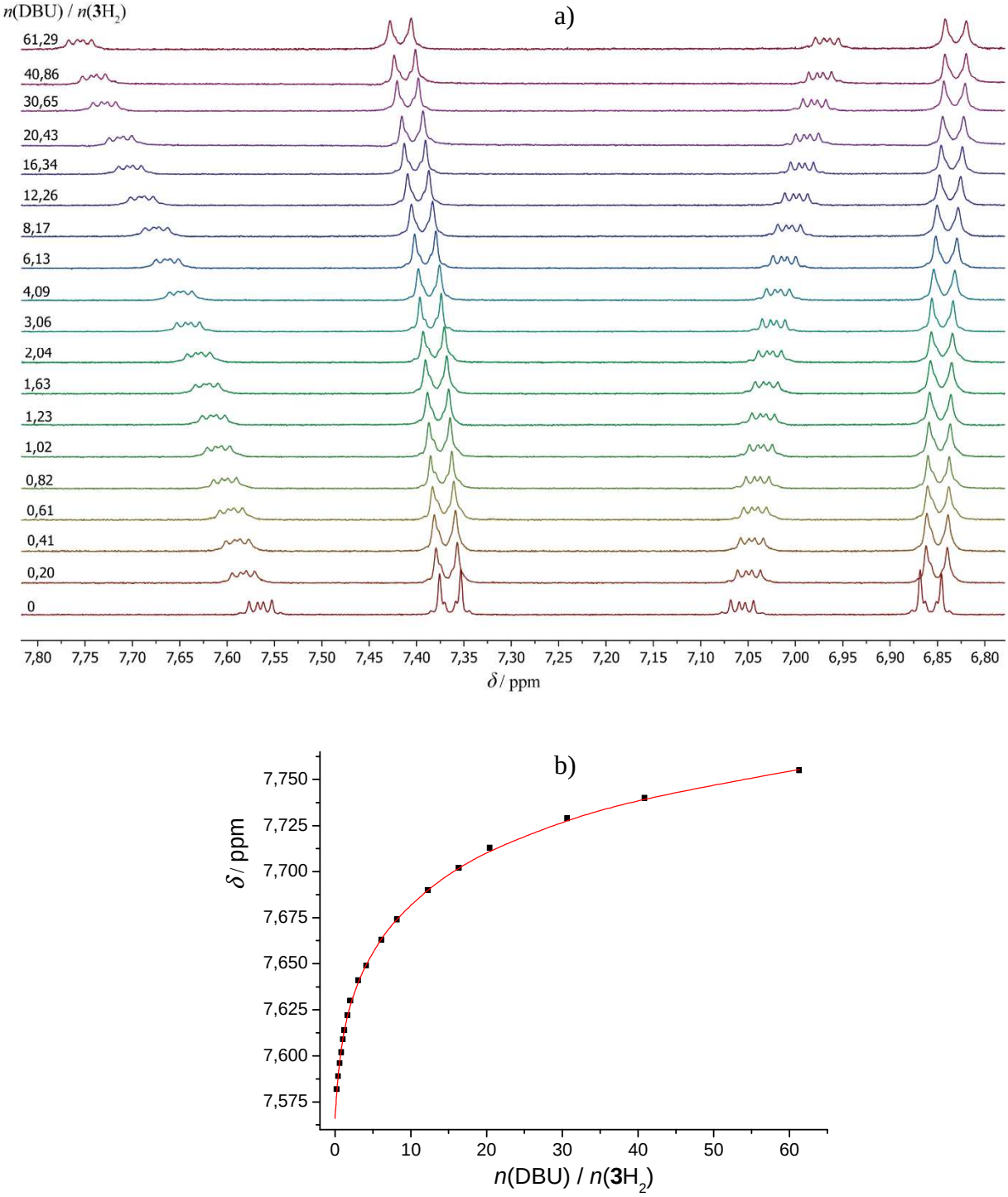
$$K_2^{\mathrm{H}} = \frac{[\mathrm{LH}_2]}{[\mathrm{LH}^-][\mathrm{H}^+]} \tag{38}$$



Slika 10. a) ^{1}H NMR titracija **1**H$_2$ (c = 5,94 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 6,32 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona spoja **1**H$_2$ tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**1**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 11. a) ^{1}H NMR titracija **2**H_2 (c = 6,14 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 6,67 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona spoja **2**H_2 tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**2**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 12. a) ^{1}H NMR titracija **3**H$_2$ (c = 6,19 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 6,64 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona spoja **3**H$_2$ tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**3**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Vrijednosti protonacijskih konstanti dane su u tablici 1. Valja uočiti da se razlikuju od one za jednostavnu ureu za nešto više od 12 redova veličine, te oko pet redova veličine od konstante ravnoteže disocijacije određene za difenilureu. To je vrlo vjerojatno posljedica stabilizacijskog utjecaja većeg broja benzenskih prstenova, odnosno izrazite rezonantne stabilizacije deprotoniranog oblika ovdje istraživanih spojeva. Također, taj nalaz upućuje na zaključak da se disocijacija aromatskih ureidnih derivata u otopinama u kojima su prisutne bazične vrste mora uzeti u obzir češće nego što se pretpostavljalo, kao što će se i pokazati u nastavku ovog rada.

Tablica 1: Konstante protonacije anionskih receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C određene pomoću ^{1}H NMR spektrometrije.[a]

	$\log K_1^H$	$\log K_2^H$
1H_2	14,32(4)	13,0(2)
2H_2	14,50(7)	13,5(2)
3H_2	14,35(5)	13,1(2)

[a] nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija

Može se primijetiti da je konstanta ravnoteže prvog stupnja protonacije približno za red veličine veća od one za drugi stupanj. Budući da se za protonaciju dvije identične i potpuno neovisne skupine očekuje omjer konstanti 4:1 jasno je da disocijacija prvog protona utječe na proces disocijacije druge NH skupine. To ne iznenađuje s obzirom da dolazi do delokalizacije negativnog naboja deprotoniranih oblika, zbog čega procesi disocijacije ureidnih skupina nisu neovisni. Do najvećeg pomaka u kemijskom signalu dolazi kod protona koji se nalaze na 7,59 ppm i 7,08 ppm. To su protoni koji su vezani na benzenski prsten koji služi kao premosnica dviju ureidnih skupina, što se može objasniti pretpostavkom da je povoljnija deprotonacija NH skupine koja se nalazi bliže toj premosnici te je veći udio odgovarajućih vrsta u ravnoteži.

4.3. Protonacijska svojstva ispitivanih aniona

Kao što je ranije spomenuto, za potpun opis procesa u otopinama aniona, gdje je uz nastajanje anionskih kompleksa moguća i protonacija aniona, potrebno je na kvantitativnoj razini poznavati njihova protonacijska svojstva opisana odgovarajućim konstantama ravnoteže. Pritom je važno voditi računa o činjenici da su u organskim otapalima u slučaju aniona visokog akceptorskog afiniteta za vodikovu vezu vrlo povoljne i reakcije homokonjugacije dane jednadžbom;

$$HA + A^- \rightleftharpoons HA \cdot A^- \tag{39}$$

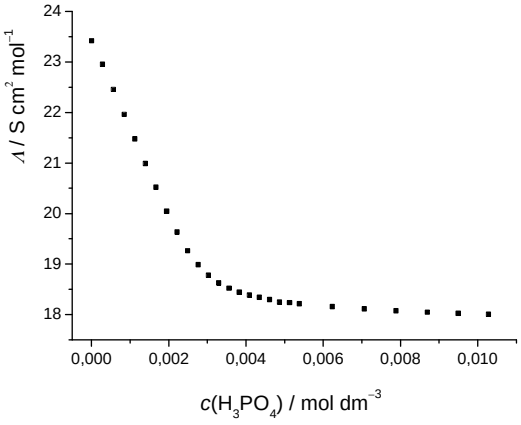
gdje A^- predstavlja anion, HA je odgovarajuća konjugirana kiselina, a konstanta ravnoteže reakcije homokonjugacije K_h definirana je jednadžbom:

$$K_h = \frac{[HA \cdot A^-]}{[HA][A^-]} \tag{40}$$

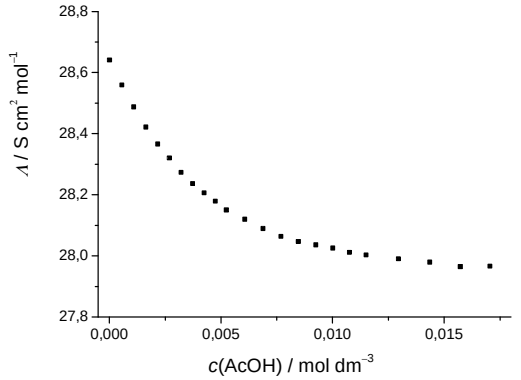
dok je konstanta ravnoteže protonacije aniona dana jednadžbom:

$$K_1^H = \frac{[HA]}{[A^-][H^+]} \tag{41}$$

Postojanje tih ravnoteža u ovom radu dokazano je konduktometrijskim titracijama otopina TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ s odgovarajućim kiselinama (slike 13 i 14). Dodatkom kiselina u otopine soli primijećen je značajan pad molarne provodnosti. Taj je nalaz u skladu s pretpostavkom da dolazi do nastajanja homokonjugata, budući da se očekuje da te vrste imaju manju molarnu provodnost od slobodnih aniona. Premda vezanjem kiseline i aniona nastaju također jednostruko nabijene vrste, one su približno dvostruko veće vrste u odnosnu na slobodne anione.



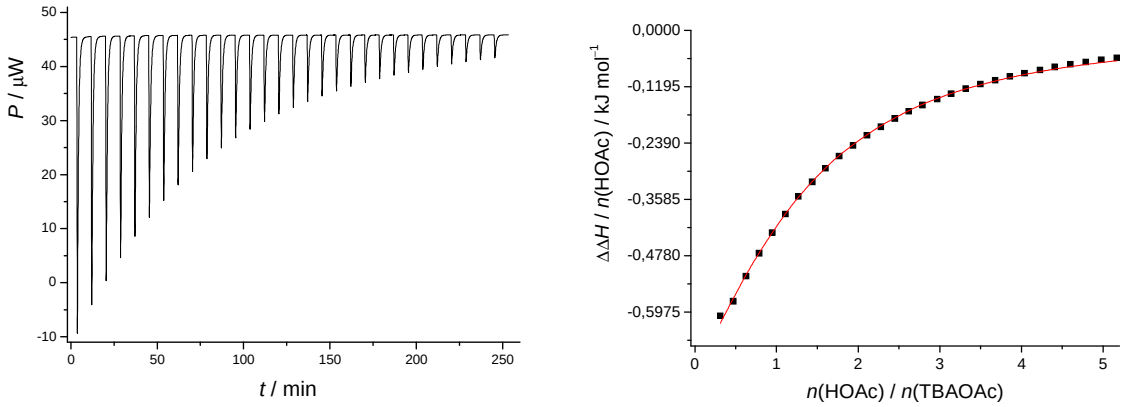
Slika 13. Konduktometrijska titracija otopine $TBAH_2PO_4$ (c = 3,0 × 10^{-2} mol dm^{-3}) s H_3PO_4 (c = 0,113 mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ±0,1).



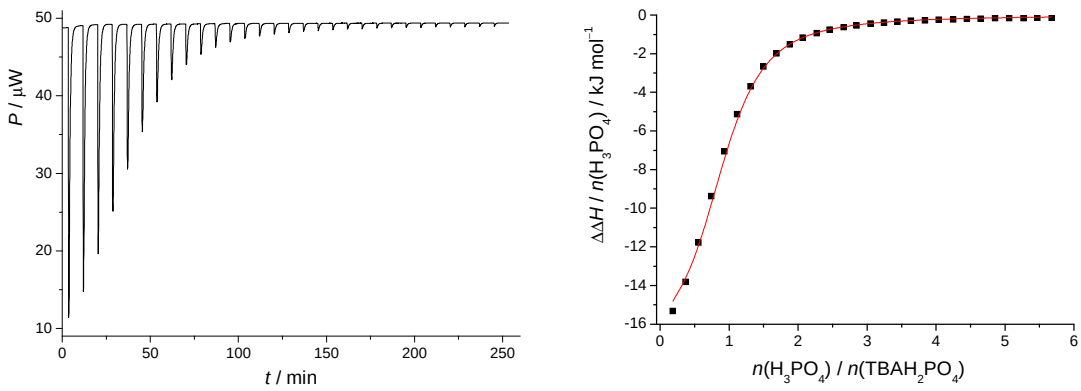
Slika 14. Konduktometrijske titracije otopina TBAOAc (c = 3,0 × 10^{-2} mol dm^{-3}) s HOAc (c = 0,11 mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ±0,1) °C.

Termodinamička karakterizacija homokonjugacije istraživanih aniona provedena je pomoću izotermne titracijske kalorimetrije. Dodatkom otopine HOAc, odnosno H_3PO_4 otopinama odgovarajućih soli primijećene su značajne promjene entalpije (slike 15 i 16). Budući da su octena i fosforna kiselina vrlo slabo disocirane u organskim otapalima (što će se dodatno potvrditi u nastavku), naročito u otopinama koje uz te kiseline sadrže i njihove soli, njihova disocijacija prilikom mikrokalorimetrijskih titracija može se u potpunosti zanemariti. Stoga se može zaključiti da su primijećeni toplinski efekti posljedica isključivo homokonjugacije odnosno reakcije nedisociranih oblika kiselina s njihovim konjugiranim bazama. Na temelju ovisnosti sukcesivnih promjena entalpije o sastavu otopina određene su konstante ravnoteže homokonjugacije istraživanih sustava te odgovarajuće reakcijske

entalpije i entropije (tablica 2), a prilikom obrade mikrokalorimetrijskih titracijskih krivulja za $TBAH_2PO_4$ uzeta je u obzir dimerizacija dihidrogenfosfata, budući da su poznate vrijednosti konstanta ravnoteže (K_d) i reakcijska entalpija tog procesa.[43] Već i površnim promatranjem dobivenih termograma (slike 15a i 16a), jasno je da su istraživani procesi egzotermni, što se odražava i u izračunanim reakcijskim entalpijama (tablica 2). Taj rezultat ne iznenađuje s obzirom da između aniona i kiseline mogu nastati vrlo jake, simetrične vodikove veze te je povoljni entalpijski doprinos njihovog nastajanja izraženiji od onog djelomične desolvatacije aniona, odnosno kiseline. Konstanta ravnoteže homokonjugacije znatno je veća za $H_2PO_4^-$ u odnosu na acetat (približno 100 puta), što je velikim dijelom posljedica znatno negativnije reakcijske entalpije, dok su odgovarajuće reakcijske entropije približno jednake za oba procesa. Pri usporedbi dobivenih reakcijskih entalpija potrebno je u obzir uzeti mogućnost stvaranja većeg broja vodikovih veza između H_3PO_4 i $H_2PO_4^-$, budući da obje vrste mogu biti i donor i akceptor vodikove veze, a u slučaju acetatnog homokonjugata očekivano je nastajanje samo jedne jake vodikove veze. Standardna reakcijska entropija u oba je slučaja pozitivna te su te vrijednosti vrlo slične za oba istražena procesa. Posljedica je to približno jednako povoljnog doprinosa desolvatacije, i s druge strane gubitka entropije povezivanjem dvije vrste u jednu u oba slučaja. Literaturna vrijednost konstante ravnoteže homokonjugacije acetata određena posredno spektrofotometrijski u dobrom je slaganju s onom određenom u ovom radu.[18] Pritom valja napomenuti da je u ovom radu po prvi puta dan potpuni termodinamički opis procesa homokonjugacije te je korištena metoda neposrednog određivanja odgovarajućih termodinamičkih funkcija.



Slika 15. a) Mikrokalorimetrijska titracija otopine TBAOAc (c = 5 × 10^{-3} mol dm^{-3}) s octenom kiselinom (c(HOAc) = 0,110 mol dm^{-3}) u DMSO pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru n(HOAc) / n(TBAOAc); ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 16. a) Mikrokalorimetrijska titracija otopine $TBAH_2PO_4$ (c = 5,18 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s fosfornom kiselinom ($c(H_3PO_4)$ = 0,0226 mol dm^{-3}) u DMSO pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(H_3PO_4)$ / $n(TBAH_2PO_4)$; ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Tablica 2 Termodinamički parametri reakcija protonacije i homokonjugacije acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO pri 25 °C.

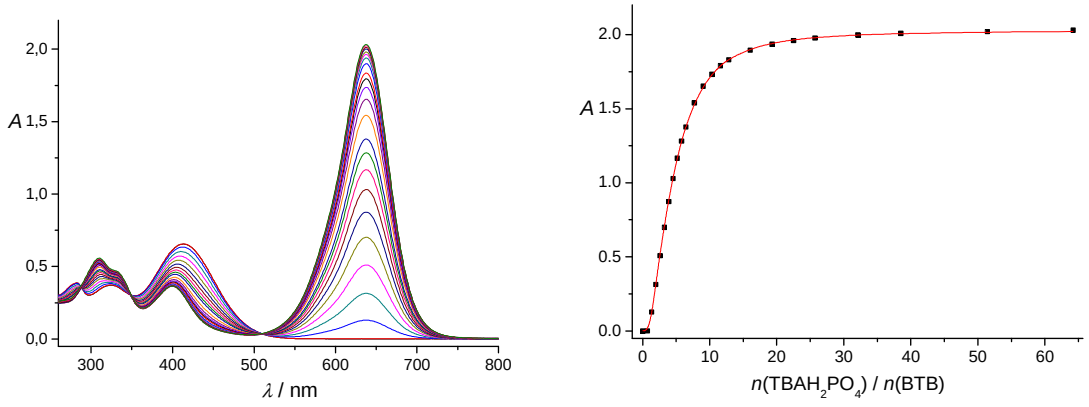
anion	UV			ITC			
	log K^{H}	log K_h	log K_d	log K_h	log K_d	$\Delta_r H°$ / kJ mol^{-1}	$\Delta_r S°$ / J K^{-1} mol^{-1}
OAc^-	12,82(3)	–	–	2,22(1)	–	–6,6(1)	20,4(6)
$H_2PO_4^-$	10,79(1)	4,20(3)	1,76(8)	4,23(1)	1,71[b]	–19,0(4)	17(1)

[a] nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija

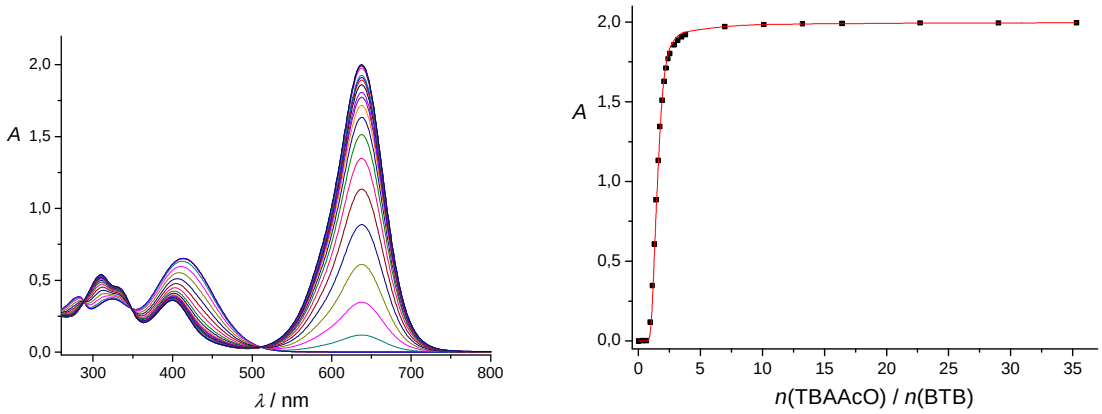
[b] preuzeto iz ref. 43

Kao što je već spomenuto, ravnotežni doseg reakcija disocijacija octene i fosforne kiseline u DMSO gotovo je zanemarivo malen, što onemogućuje direktno određivanje odgovarajućih konstanti ravnoteža konduktometrijskim mjerenjima. U prilog tome ide činjenica da je provodnost otopina istraživanih kiselina zanemariva čak i pri vrlo visokim koncentracijama, što je izmjereno prilikom izrade ovog rada. Nadalje, potenciometrijska mjerenja pH u organskim otapalima znatno su zahtjevnija u odnosu na vodeni medij, prvenstveno zbog nestabilnijeg odziva staklene elektrode i problema pri njenoj kalibraciji.

Zbog navedenih razloga, reakcije protonacije dihidrogenfosfatnog i acetatnog aniona istražene su kompeticijskim spektrofotometrijskim titracijama bromtimol plavog s otopinama tetrabutilamonijevih soli istraživanih aniona. Kao i u slučaju titracija BTB s DBU (v. poglavlje 4.2) pri molarnim omjerima n(sol) / n(DBU) > 1 došlo je do značajnih spektralnih promjena koje odgovaraju nastajanju potpuno deprotoniranog oblika BTB uslijed protonacije acetata (slika 17), odnosno dihidrogenfosfata (slika 18).



Slika 17. a) Spektrofotometrijska titracija BTB (c = 3,48 × 10^{-4} mol dm^{-3}, V_0 = 2,28 mL) s $TBAH_2PO_4$ (c = 5,01 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,01 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 638 nm o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / n(BTB); ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 18. a) Spektrofotometrijska titracija BTB (c = 3,48 × 10^{-5} mol dm^{-3}, V_0 = 2,28 mL) s TBAOAc (c = 5,00 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0.1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 638 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(BTB); ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

U slučaju titracijskih krivulja dobivenih dodatkom $TBAH_2PO_4$ najbolje slaganje izmjerenih i izračunanih podataka (slika 17a) dobiveno je uključivanjem reakcija homokonjugacije i dimerizacije (uz deprotonaciju BTB i protonaciju aniona) u ravnotežni model te su utočnjavane sve tri konstante ravnoteže, a dobivene vrijednosti dane su u tablici 2. Obje konstante (K_h i K_d) vrlo se dobro podudaraju s kalorimetrijski određenim vrijednostima.

U slučaju acetata određivana je isključivo konstanta ravnoteže protonacije acetata, dok je konstanta ravnoteže homokonjugacije prilikom obrade podataka održavana konstantnom pri vrijednosti određenoj kalorimetrijski, budući da ravnotežni doseg te reakcije nije bio dovoljan za istovremeno određivanje obje konstante. Obradom titracijskih krivulja s oba aniona izračunani svojstveni spektri odgovarajućih protonacijskih oblika BTB međusobno su se podudarali te su odgovarali očekivanima na temelju titracija BTB s DBU. Kao što je i bilo očekivano, acetat se pokazao znatno bazičnijim anionom te je protonacijska konstanta tog aniona gotovo 100 puta veća od vrijednosti dobivene za dihidrogenfosfat. Ipak, obje su konstante više od 10^{10} mol dm^{-3}, što u potpunosti opravdava pretpostavku o zanemarivoj disocijaciji octene i fosforne kiseline u DMSO, korištenih prilikom obrade kalorimetrijskih titracija. Treba napomenuti da prilikom razmatranja bazičnosti $H_2PO_4^-$ u obzir treba uzeti i vrlo povoljnu reakciju njegove homokonjugacije, budući da stvaranje homokonjugata pomiče ravnotežu reakcije disocijacije prema produktima. Vrijednost konstante ravnoteže određena za octenu kiselinu u dobrom je slaganju s literaturnim podacima,[42] dok odgovarajući podaci za H_3PO_4 nisu nađeni u literaturi. Posebno je važno primijetiti da konstante ravnoteže protonacije istraživanih aniona nisu drastično manje od onih određenih za sintetizirane ureidne receptore, što upućuje na zaključak da se doseg reakcije prijenosa protona među tim vrstama u DMSO ne može zanemariti, naročito u slučaju acetata, što je i bila važna hipoteza ovog rada.

4.4. Kompleksiranje istraživanih receptora s acetatnim anionom

Spektrofotometrijskim mjerenjima utvrđeno je da ne dolazi do reakcija između sintetiziranih spojeva i kloridnog, nitratnog te perkloratnog aniona, na što je upućivao izostanak spektralnih promjena otopina liganada prilikom dodataka soli navedenih aniona (prilog). S druge strane, dodatkom soli dihidrogenfosfatnog i acetatnog aniona primijećene su signifikantne promjene u UV spektrima otopina spojeva **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2, što je upućivalo na selektivno kompleksiranje tih aniona, a termodinamička karakterizacija odgovarajućih reakcija bit će opisana u idućim poglavljima.

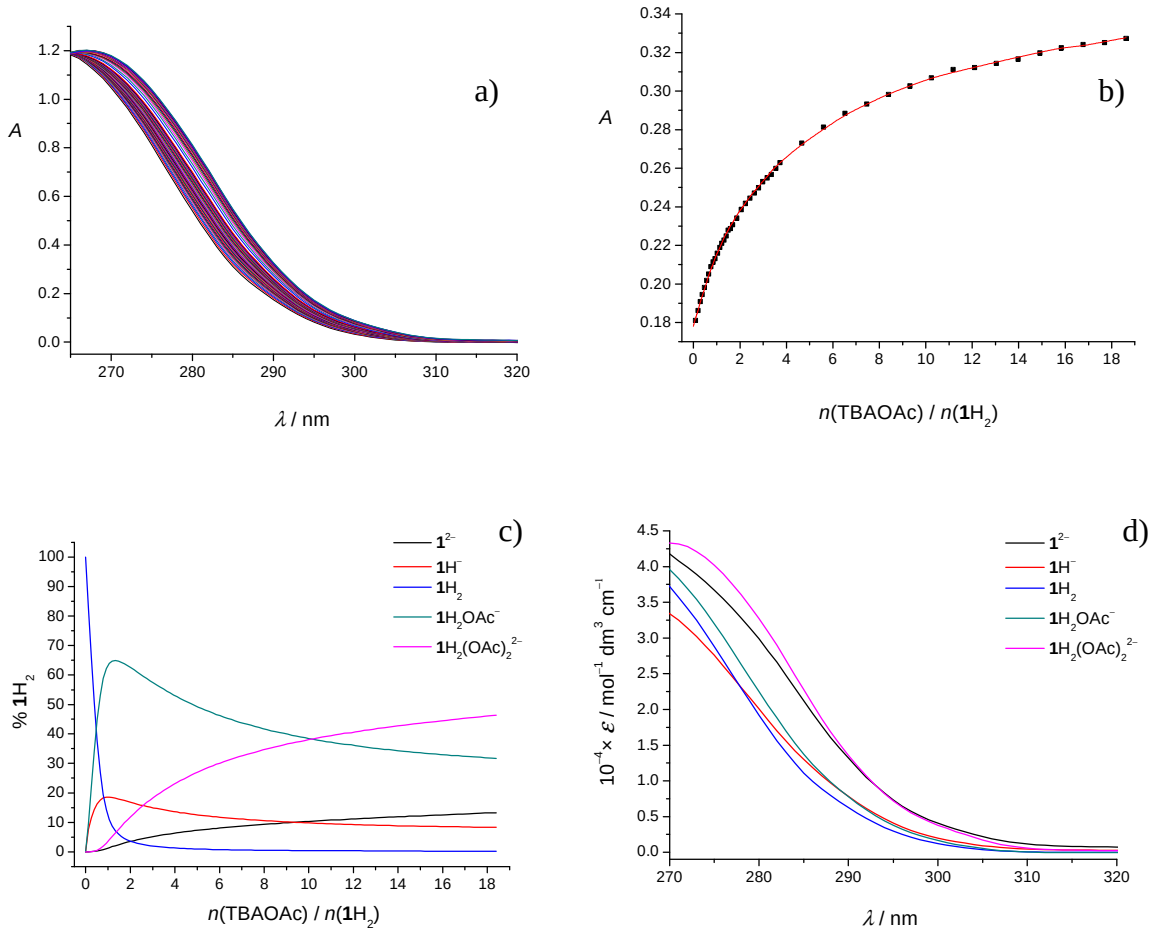
U sklopu ovog rada određene su konstante ravnoteže nastajanja homokonjugata i protonacije acetatnog iona u DMSO. Uz poznavanje konstanti protonacije istraživanih anionskih receptora, postalo je jasno da u sustavu ne dolazi samo do reakcije kompleksiranja između receptora i acetatnog aniona koji su do sada smatrani jedinim vrstama prisutnim u otopini te da je potrebno uzeti u obzir i reakcije prijenosa protona, a potencijalno i nastajanje kompleksa viših stehiometrija. Kvantitativna karakterizacija stabilnosti acetatnih kompleksa korištenih *bis*-ureidnih derivata provedena je pomoću UV spektrofotometrije (slike 19-21.). Analogni titracijski eksperimenti provedeni su za sva tri receptora, tj. **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2, te su dobiveni vrlo slični rezultati, zbog čega će se u nastavku diskusije zajednički komentirati dobiveni rezultati uz označavanje svih receptora sa **L**H_2.

Uočeno je da prilikom titracija **L**H_2 u gotovo cijelom promatranom spektralnom području dolazi do porasta apsorbancije te su navedene spektralne promjene opisane uz pretpostavku da nastaju acetatni kompleksi stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor). Pritom su u obzir uzete i kiselinsko-bazne ravnoteže aniona i receptora, a odgovarajuće konstante ravnoteža održavane su stalnima. Na taj je način dobiveno znatno bolje slaganje eksperimentalnih i izračunanih podataka u odnosu na model koji ne uključuje neku od navedenih ravnoteža.

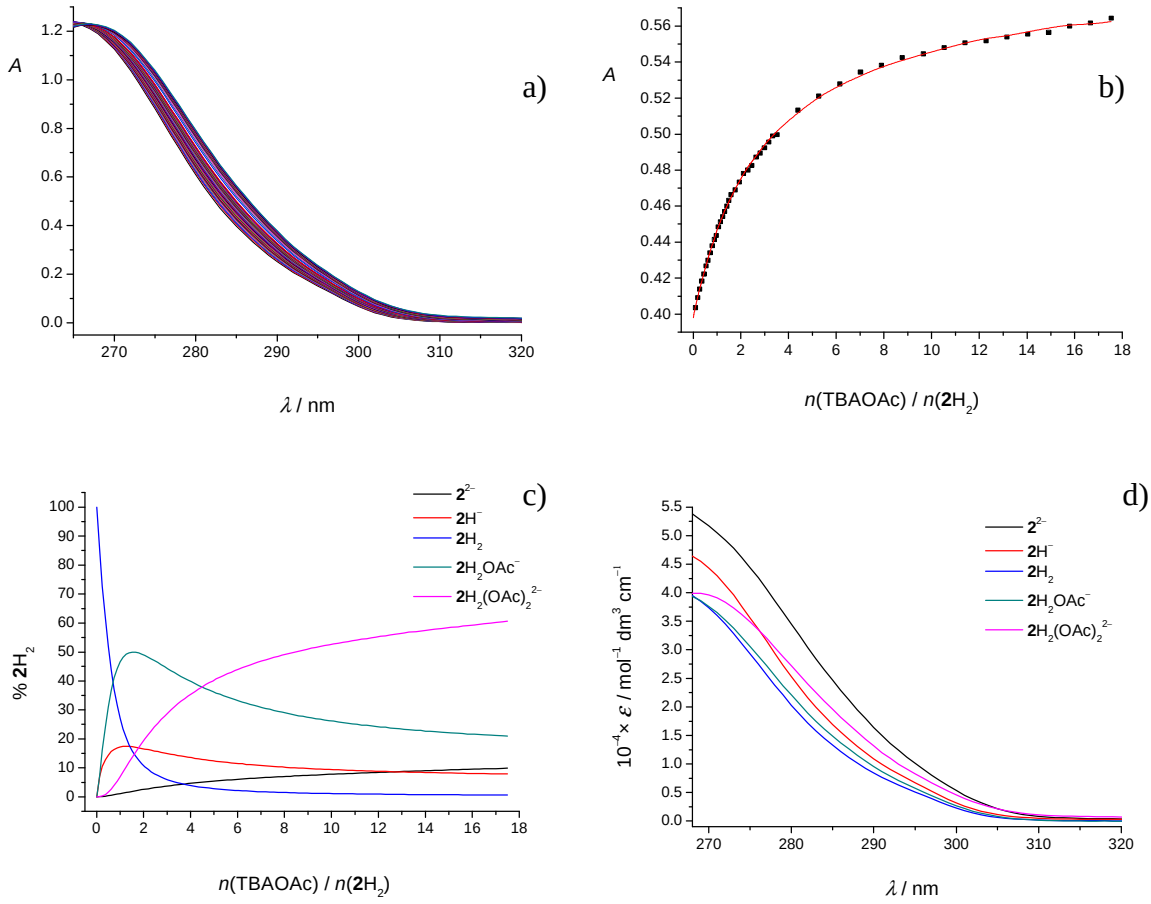
U ranijim radovima nije primijećeno nastajanje acetatnog kompleksa više stehiometrije *bis*-ureidnih receptora analognih struktura. Naime, dok je množinski omjer *n*(TBAOAc) / *n*(**L**H_2) pri kraju titracije provedene u ovom radu iznosio oko 20, ranija ispitivanja receptora **1**H_2 provodila su se uz postizanje znatno manjih množinskih omjera, uglavnom do oko 4, što je vrlo vjerojatno uzrok neotkrivanja ove vrste u prijašnjim istraživanjima. Pored toga, Yatsimirski i suradnici pokazali su da je titracijske krivulje moguće dobro opisati bez

uzimanja prijenosa protona u obzir, usprkos postojanju tih ravnoteža, zbog čega ni taj proces nije ranije primijećen.[18]

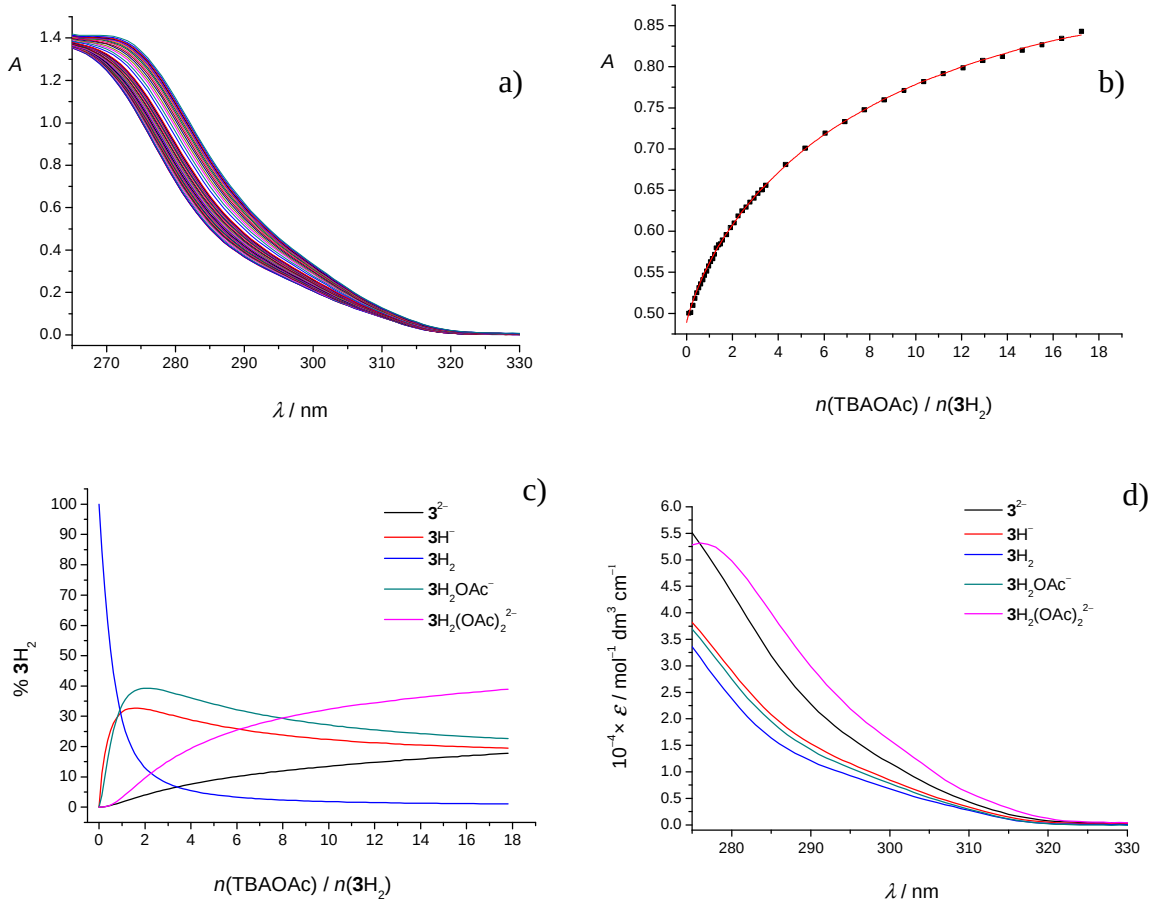
Na temelju dobivenih konstanti stabilnosti kompleksa izračunani su distribucijski dijagrami (slike 19-21c) te je vidljivo da na početku titracije dolazi do naglog pada udjela potpuno protonirane forme receptora pri čemu pretežno nastaje stabilni kompleks s acetatnim ionom stehiometrije 1:1. Maksimum udjela te vrste nalazi se pri množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**L**H_2) ≈ 2 te on iznosi oko >40 %. Do množinskog omjera ≈ 4, do kojeg su se provodila dosadašnja istraživanja ovog receptora, moguće je spektralne promjene dobro opisati i modelom koji ne uzima u obzir nastanak dianionskog kompleksa. Međutim, pri višim molarnim omjerima n(TBAOAc) / n(**L**H_2) udio kompleksa stehiometrije 2:1 (anion:receptor) postaje značajniji, zbog čega eksperimentalne podatke nije moguće kvantitativno obraditi bez uzimanja tog kompleksa u obzir. Udio **L**$H_2(OAc)_2^{2-}$ na kraju titracije iznosi oko 50 %, a udio jednostruko i dvostruko deprotonirane forme receptora tijekom titracije nije zanemariv. (slike 19-21c) Maksimalan udio jednostruko deprotonirane forme receptora iznosi oko 20 %, dok je pri kraju titracija udio vrsta $\mathbf{L}^{2-}$ oko 15 %. Iz toga je očito da se procesi deprotonacije receptora moraju uzeti u obzir prilikom kvantitativne obrade podataka. Valja spomenuti da su obradom podataka dobivenih spektrofotometrijskim titracijama **L**H_2 s TBAOAc izračunani svojstveni spektri nastalih kompleksa (slike 19-21d), dok su spektri protonacijskih oblika receptora održavani stalnima, budući da su ranije određeni spektrofotometrijskim titracijama tih spojeva s DBU.



Slika 19. a) Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 2,85 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,22 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **1**H_2 pri 290 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**1**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **1**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spektralno aktivnih vrsta tijekom titracije **1**H_2 s TBAOAc.



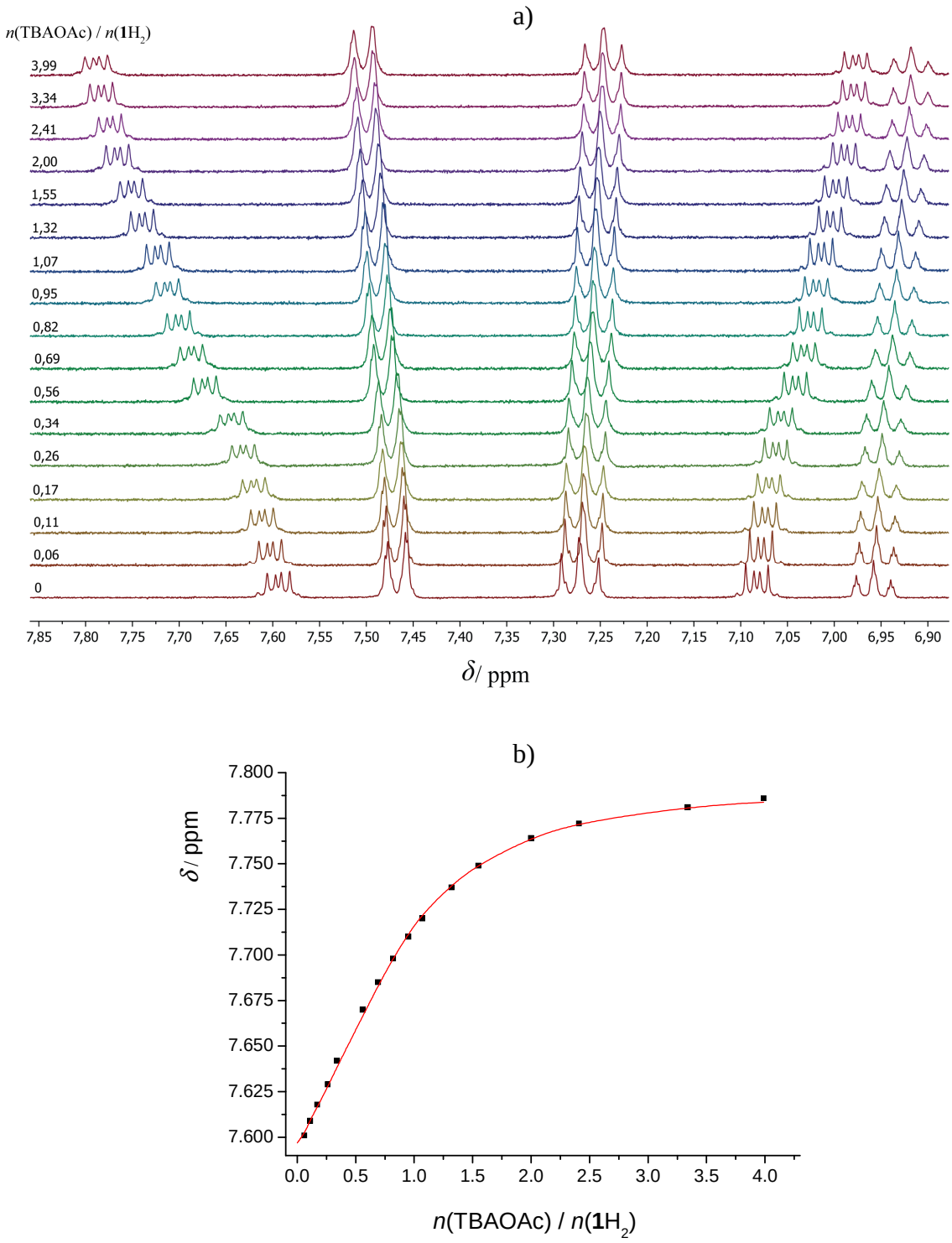
Slika 20. a) Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 3,00 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,22 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **2**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**2**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **2**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spektralno aktivnih vrsta tijekom titracije **2**H_2 s TBAOAc.



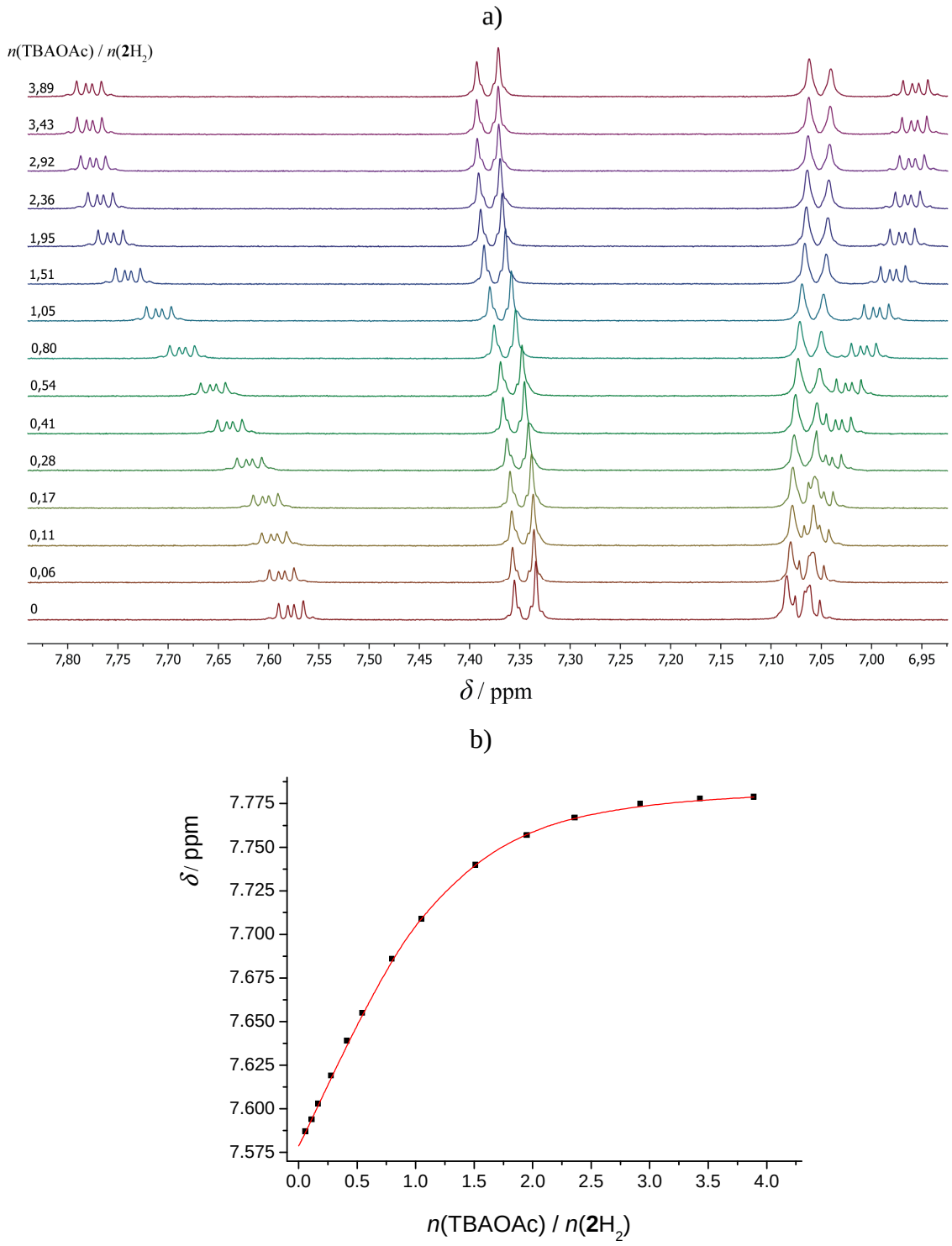
Slika 21. a) Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 2,95 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,18 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **3**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**3**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **3**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spektralno aktivnih vrsta tijekom titracije **3**H_2 s Bu_4NOAc.

U svrhu dodatne potvrde predloženog modela i detaljnije karakterizacije procesa kompleksiranja, provedene su ^{1}H NMR titracije istraživanih receptora s TBAOAc (Slike 22-24). Može se uočiti da dolazi do značajnih kemijskih pomaka protona vezanih na ugljikove atome receptora **1**H_2. Kao i u slučaju UV spektrofotometrijskih titracija, nije dobiveno zadovoljavajuće slaganje izračunanih i izmjerenih podataka bez uzimanja u obzir stvaranja dianionskog kompleksa, čija je konstanta stabilnosti prilikom obrade ^{1}H NMR podataka održavana stalnom pri vrijednosti izmjerenoj spektrofotometrijski, a fiksirane su i vrijednosti protonacijskih konstanti te svojstveni ^{1}H NMR spektri protonacijskih oblika kompleksa. Na

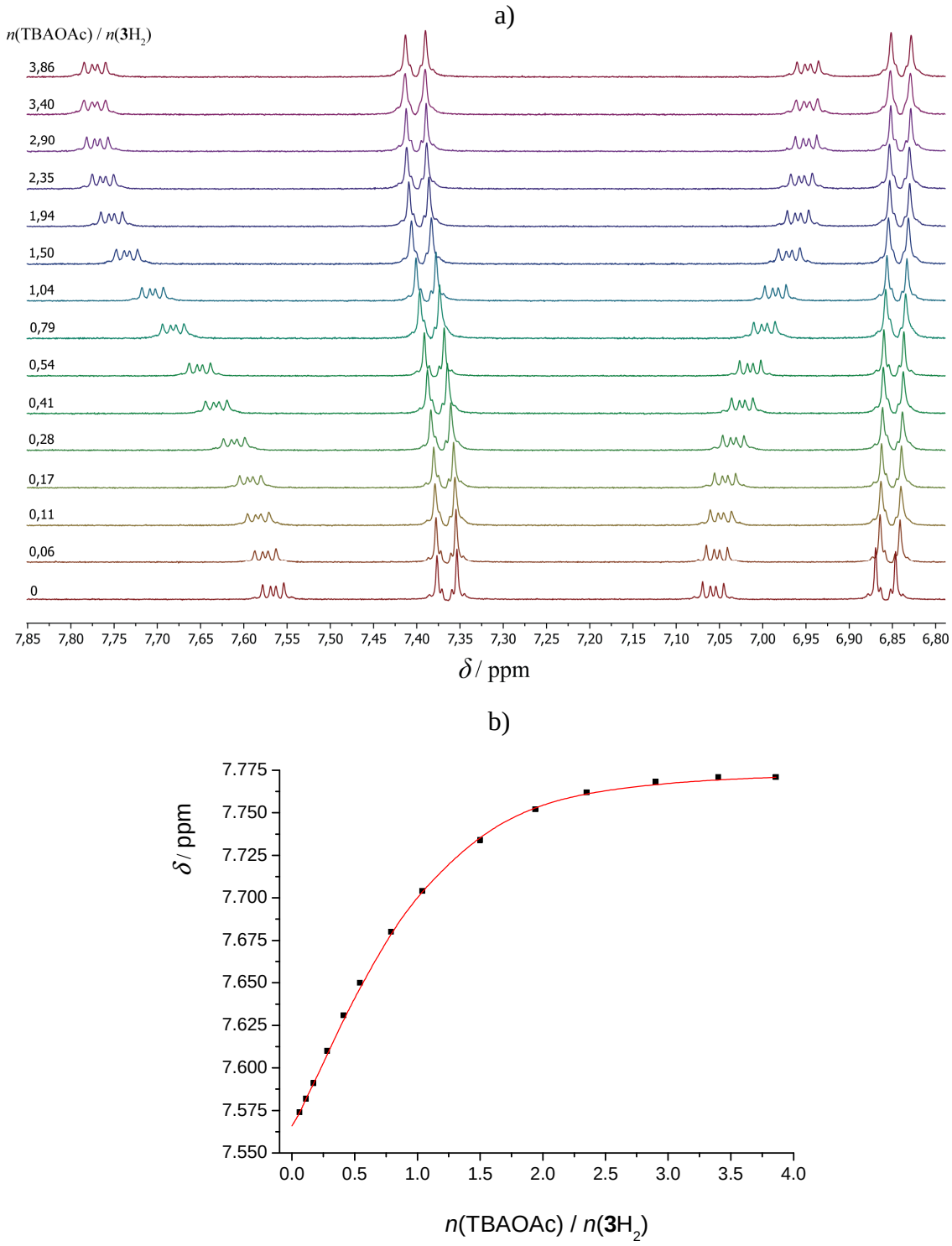
taj je način dobiveno vrlo dobro slaganje eksperimentalnih i izračunanih vrijednosti kemijskih pomaka svih protona (slike 22-24b), određena je konstanta ravnoteže nastajanja kompleksa $\mathbf{L}H_2OAc^-$ te su izračunani svojstveni ^1H NMR spektri (tablice 3-5). Kao i prilikom određivanja protonacijskih konstanti ravnoteže, u obzir su uzeti isključivo CH-protoni sintetiziranih spojeva iz analognih razloga (poglavlje 4.2.), a njihova asignacija dana je u Prilogu.



Slika 22. a) ^{1}H NMR titracija **1**H$_2$ (c = 5,95× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61× 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**1**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti,— izračunane vrijednosti.



Slika 23. a) ^{1}H NMR titracija **2**H$_2$ (c = 6,10× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**2**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 24. a) ^{1}H NMR titracija **3**H$_2$ (c = 6,14× 10^{-4}moldm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**3**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Tablica 3. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **1**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	1H_2	**1**H_2OAc^-	**1**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H2	7,595	7,732	7,791
H5	7,468	7,493	7,504
H6	7,269	7,253	7,247
H1	7,082	7,008	6,974
H7	6,957	6,929	6,917

Tablica 4. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **2**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	2H_2	**2**H_2OAc^-	**2**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H2	7,578	7,727	7,785
H5	7,344	7,372	7,383
H6	7,074	7,054	7,052
H1	7,064	6,985	6,953

Tablica 5. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **3**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	3H_2	**3**H_2OAc^-	**3**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H2	7,566	7,759	7,776
H5	7,363	7,399	7,401
H6	7,056	6,955	6,945
H1	6,855	6,840	6,847

Konstante stabilnosti kompleksa stehiometrije 1:1 određene pomoću dvije metode (UV spektrofotometrija i ^{1}H NMR spektrometrija) u dobrom su slaganju što sugerira ispravnost modela korištenog prilikom obrade podataka (tablica 6). Za spoj **1**H_2 literaturna vrijednost konstante ravnoteže kompleksiranja acetata iznosi log K_1 =3,5[8] (određena uz nepotpuni model uzevši u obzir isključivo reakciju nastanka kompleksa stehiometrije 1:1), dok je ovim radom ustanovljeno da promatrani receptor s acetatnim anionom stvara znatno stabilnije komplekse te su dobivene vrijednosti log K_1 > 5. Na temelju podataka u tablici 4. može se razmotriti utjecaj supstituenata u *para*-položaju benzenskih prstenova vezanih na ureidne podjedinice. Prema Hammetovoj skali *sigma*-vrijednosti za različite supstituente u *para*-položaju, metoksi-skupina posjeduje nižu *sigma*-vrijednost u odnosu na metilnu skupinu, tj. pokazuje izraženiji elektron-donorski karakter.[44] Prema tome, može se zaključiti da se stabilnost istraživanih acetatnih kompleksa smanjuje s povećanjem elektron-donorskog karaktera supstituenata te je konstanta stabilnosti kompleksa s nesupstituiranim ligandom približno 10 puta veća od derivata s metilnom skupinom u *para*-položaju. To se može protumačiti smanjenjem proton-donorskog karaktera ureidnih NH grupa uslijed povećanja elektronske gustoće u tom djelu molekule zbog utjecaja elektron-donorskih supstituenata. U slučaju nastanka dianionskog kompleksa analogni efekt manje je naglašen, što rezultira međusobno sličnijim konstantama stabilnosti kompleksa.

Tablica 6. Konstante stabilnosti anionskih kompleksa s receptorima **1**H_2, **2**H_2, i **3**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR

	log K_1		log K_2
	UV spektrofotometrija[a]	^{1}H NMR[b]	UV spektrofotometrija[a]
1H_2	5,6(1)	5,43(7)	3,64(6)
2H_2	5,0(3)	5,11(7)	3,94(6)
3H_2	4,8(2)	4,61(7)	3,71(9)

[a] nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3-4).
[b]nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija

Reakcije acetatnog aniona i liganda **1**H_2 dodatno su istražene konduktometrijski. (Prilog) Uočeno je da dolazi do pada provodnosti otopine TBAOAc dodatkom otopine liganada, što se može pripisati prvenstveno nastajanju anionskih kompleksa, a dobivena titracijska krivulja mogla se znatno bolje opisati modelom s uključena oba kompleksa, tj. **1**H_2OAc^- i **1**$H_2(OAc)_2^{2-}$. Na temelju podataka dobivenih ovom metodom nisu se mogle pouzdano odrediti odgovarajuće konstante ravnoteže, budući da nije bilo moguće obračunati reakcije prijenosa protona zbog prevelikog broja parametara koje bi pritom bilo potrebno utočnjavati. Međutim, činjenica da se podaci dobiveni konduktometrijskom titracijom mogu dobro opisati uz pretpostavku nastajanja kompleksa više stehiometrije ide u prilog valjanosti reakcijskog modela korištenog za opis UV i ^{1}H NMR titracijskih krivulja.

4.5. Kompleksiranje istraživanih receptora s dihidrogenfosfatnim anionom

Kao što je već spomenuto, dihidrogenfosfatni anion od velikog je značaja za biološke sustave, odnosno žive organizme te su brojna istraživanja usmjerena na proučavanje njegovih svojstava i bolje razumijevanje procesa u kojima sudjeluje.[45] Fosforilirani spojevi ključni su u brojnim biološkim procesima poput skladištenja energije i signalnih puteva, a fosfatni anion pokazuje značajni utjecaj na prirodu u procesima poput eutrofikacije. To su samo neki od razloga zbog kojih su receptori koji kompleksiraju s različitim oblicima fosfatnog aniona predmet proučavanja brojnih aktualnih istraživanja.[46]

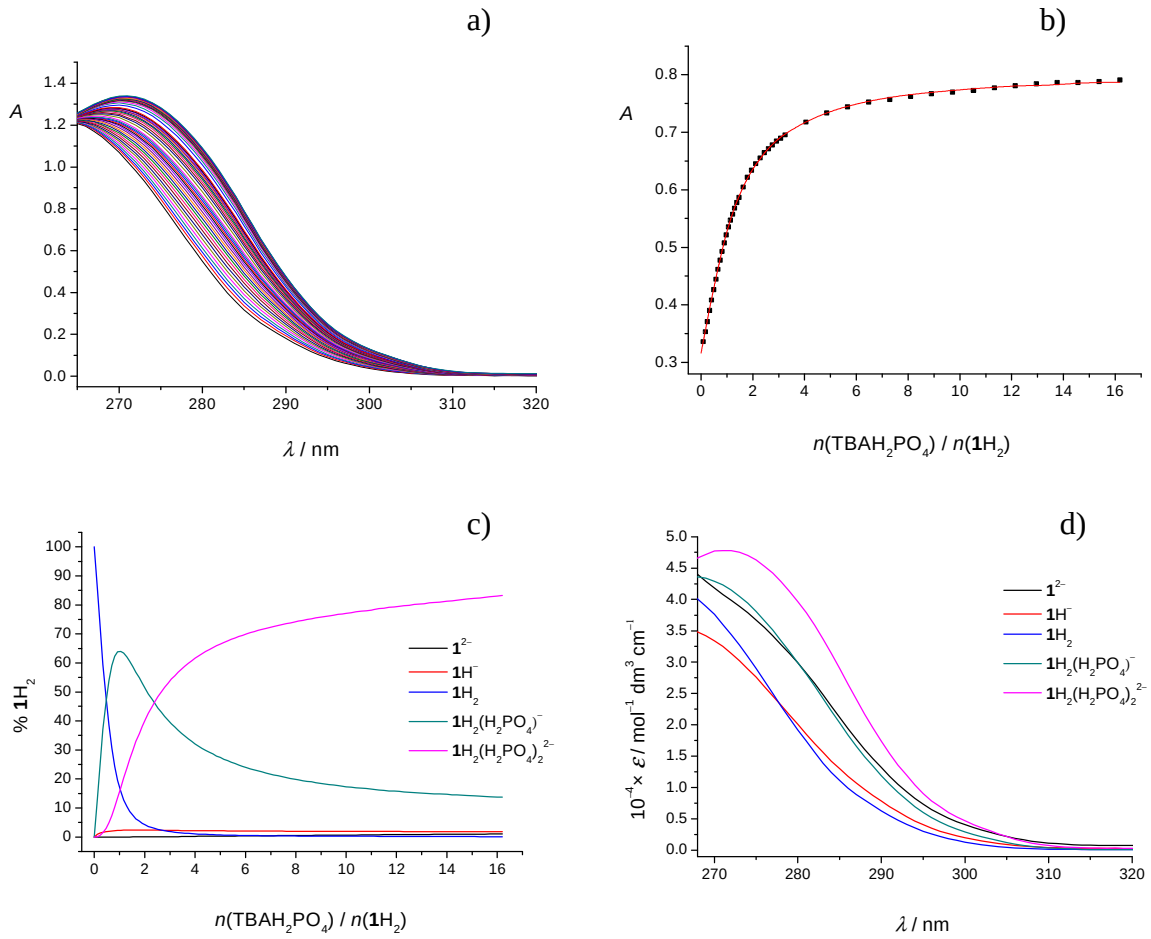
Ispitivanju nastajanja dihidrogenfosfatnog kompleksa s istraživanim receptorima u sklopu ovog rada najprije se pristupilo spektrofotometrijskim titracijama koje su provedene za sva tri receptora (slike 25-27). Primijećeno je da dodatkom otopine $TBAH_2PO_4$ u otopine sintetiziranih spojeva dolazi do značajnog porasta apsorbancije u cijelom promatranom spektralnom području te su nelinarnom regresijskom analizom dobivenih spektralnih ovisnosti okarakterizirani procesi koji ih uzrokuju. Prilikom obrade tih podataka uzete su u obzir prethodno istražene ravnoteže protonacije spojeva, kao i protonacija, homokonjugacija i dimerizacija dihidrogenfosfata. Spektri protonacijskih oblika receptora održavani su stalnima, na jednak način kao i kod obrade titracija s acetatom (poglavlje 4.3). Važno je naglasiti da je dobiveno znatno bolje slaganje izračunanih i izmjerenih podataka uzimanjem u obzir nastanka kompleksa stehiometrija 1:1 i 2:1 (anion:receptor) (slike 25-27b). Kao i u slučaju acetata provedene su konduktometrijske titracije $TBAH_2PO_4$ s istraživanim receptorima (Prilog) iz istih razloga kao u slučaju acetatnog aniona. Ti su rezultati, naime, poslužili karakterizaciji ravnotežnih procesa isključivo na kvalitativnoj razini, odnosno u svrhu potvrde korištenog modela, s obzirom da su se konduktometrijske titracijske krivulje mogle dobro opisati isključivo uzimanjem mono- i dianionskih kompleksa u obzir. Nastajanje oba kompleksa očekivano je s obzirom na strukturu spojeva, odnosno njihovu ditopičnu prirodu, što opravdava korišteni ravnotežni model. Konstante ravnoteža izračunane na temelju spektrofotometrijskih titracija navedene su u tablici 7, distribucijski dijagrami dani su na slikama 21-23c, a UV spektri svih vrsta koje tijekom titracija nastaju prikazani su na slikama 21-23d te odgovaraju očekivanima. U izračunanim distribucijskim dijagramima može se uočiti da je do množinskog omjera $n(TBAH_2PO_4) / n(\mathbf{L}H_2) \approx 1$ dominantan proces nastajanja

kompleksa stehiometrije 1:1 (anion:receptor), kojem je maksimalan udio tijekom titracije oko 65 %. Nakon toga, pri većim množinskim omjerima titransa i titranda najveći je doseg reakcije nastajanja kompleksa stehiometrije 2:1 (anion:receptor) čiji udio na kraju titracije iznosi oko 85 % za **1**H_2, 60 % za **2**H_2 i tek oko 25 % u slučaju **3**H_2. Vidljivo je i da udjeli deprotoniranih formi receptora u reakcijskoj smjesi nisu toliko značajni kao u slučaju titracija s acetatom (manji su od 10 %), što je posljedica manje bazičnosti $H_2PO_4^{2-}$ u odnosu na OAc^-. Na prvi pogled to sugerira da uzimanje u obzir procesa prijenosa protona pri korištenim eksperimentalnim uvjetima nije neophodno za obradu titracijskih podataka. Međutim, na taj je način neupitno dan potpun opis specijacije istraživanih otopina i određene su pouzdanije vrijednosti konstanti stabilnosti, a kada se u obzir uzme biološki značaj dihidrogenfosfatnog aniona i intenzitet istraživanja koja se s njim provode, jasno je da je to od iznimne važnosti.

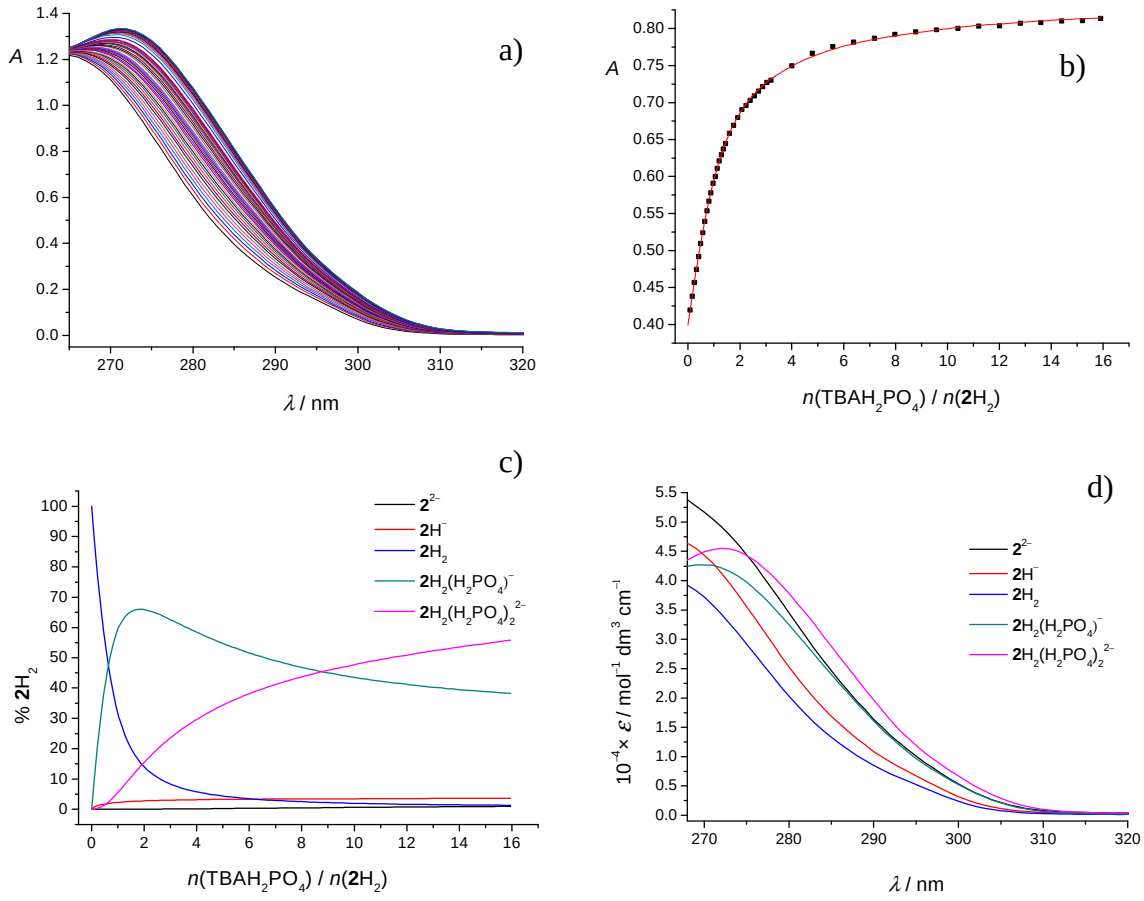
Tablica 7. Konstante stabilnosti anionskih kompleksa s receptorima **1**H_2, **2**H_2, i **3**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR

	log K_1		log K_2
	UV spektrofotometrija[a]	^{1}H NMR[b]	UV spektrofotometrija[a]
1H_2	5,53(9)	5,7(1)	4,34(4)
2H_2	5,0(1)	4,98(2)	3,7(3)
3H_2	4,88(5)	4,69(5)	3,1(3)

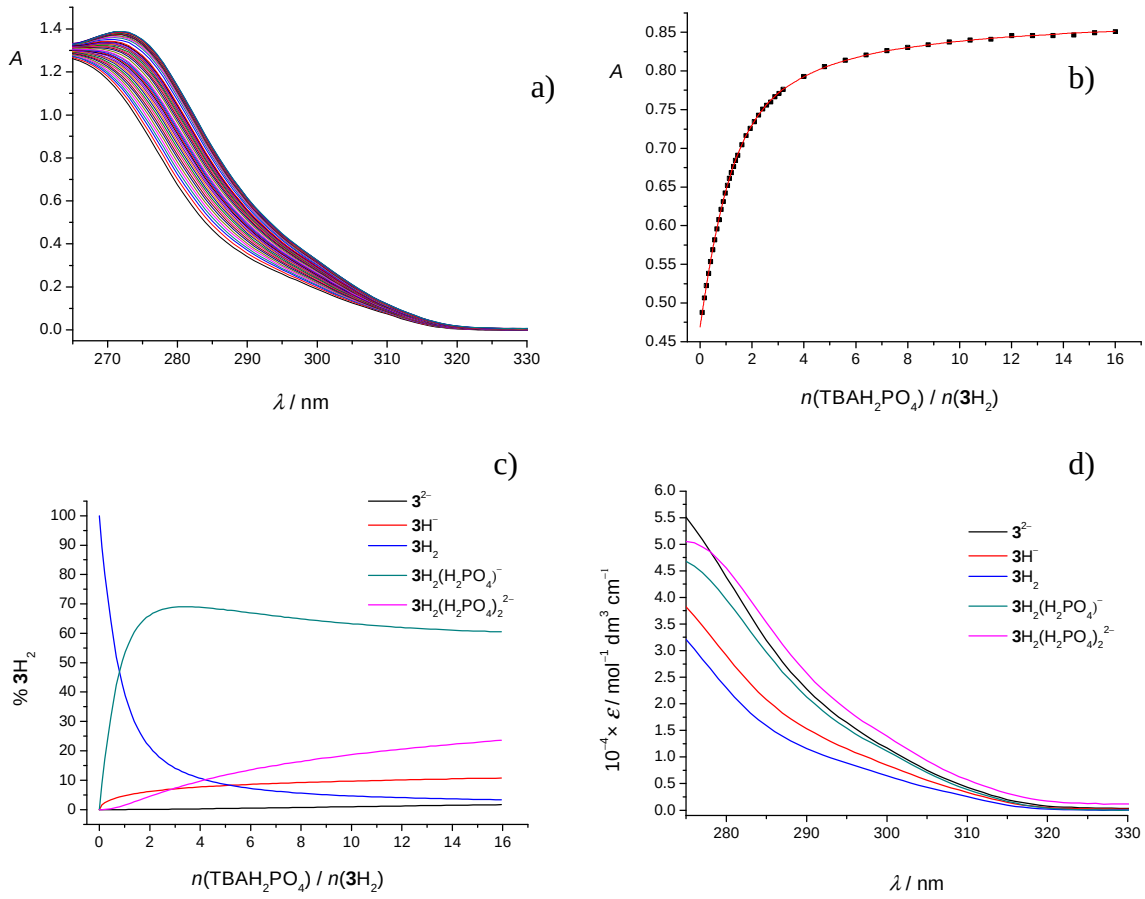
[a] nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3-4).
[b]nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija



Slika 25. a) Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 2,85 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,07 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **1**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**1**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **1**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spektralno aktivnih vrsta tijekom titracije **1**H_2 s $TBAH_2PO_4$.



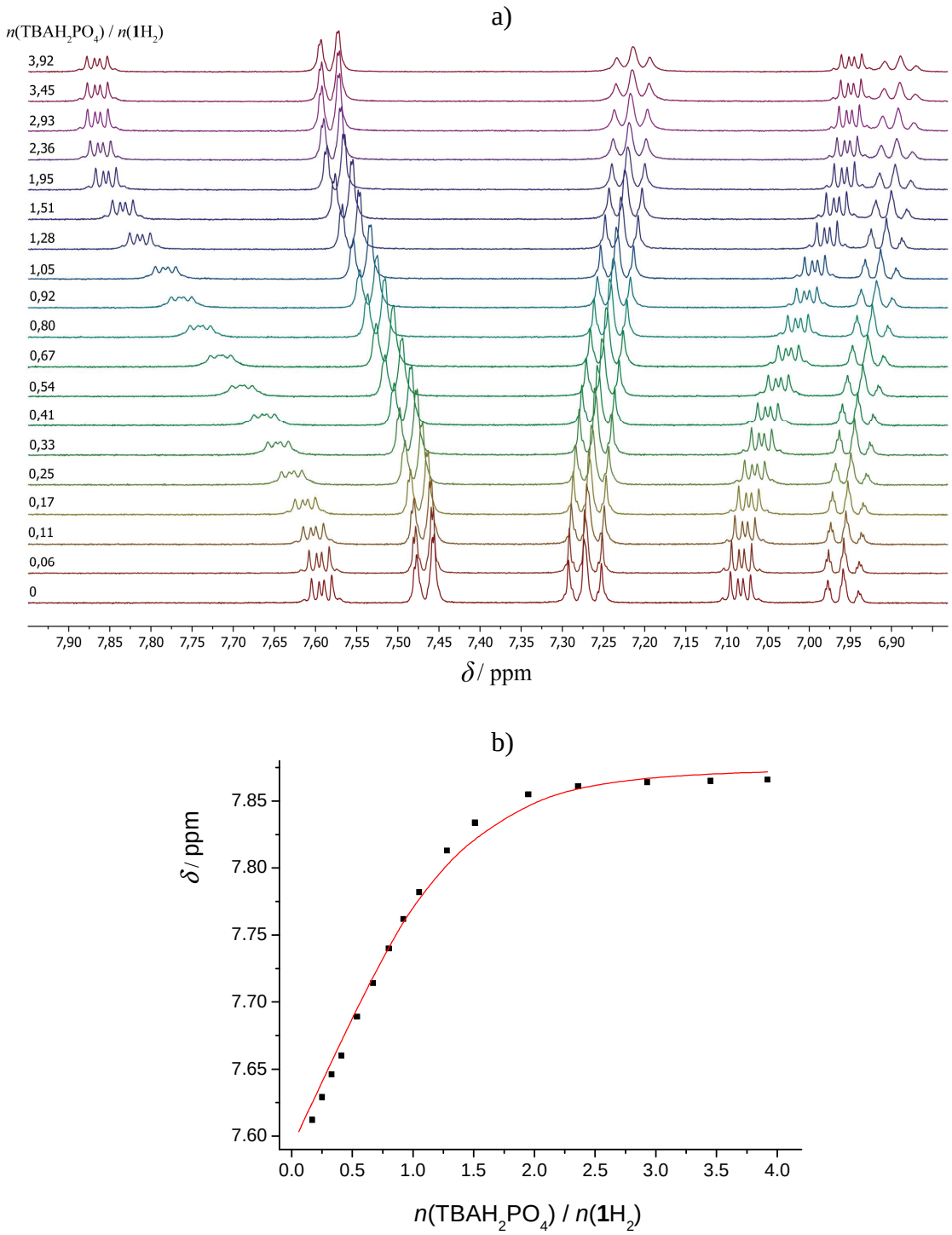
Slika 26. a) Spektrofotometrijska titracija $\mathbf{2}H_2$ (c = 3,00 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,11 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine $\mathbf{2}H_2$ pri 285 nm o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / $n(\mathbf{2}H_2)$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine $\mathbf{2}H_2$ s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spektralno aktivnih vrsta tijekom titracije $\mathbf{2}H_2$ s $TBAH_2PO_4$.



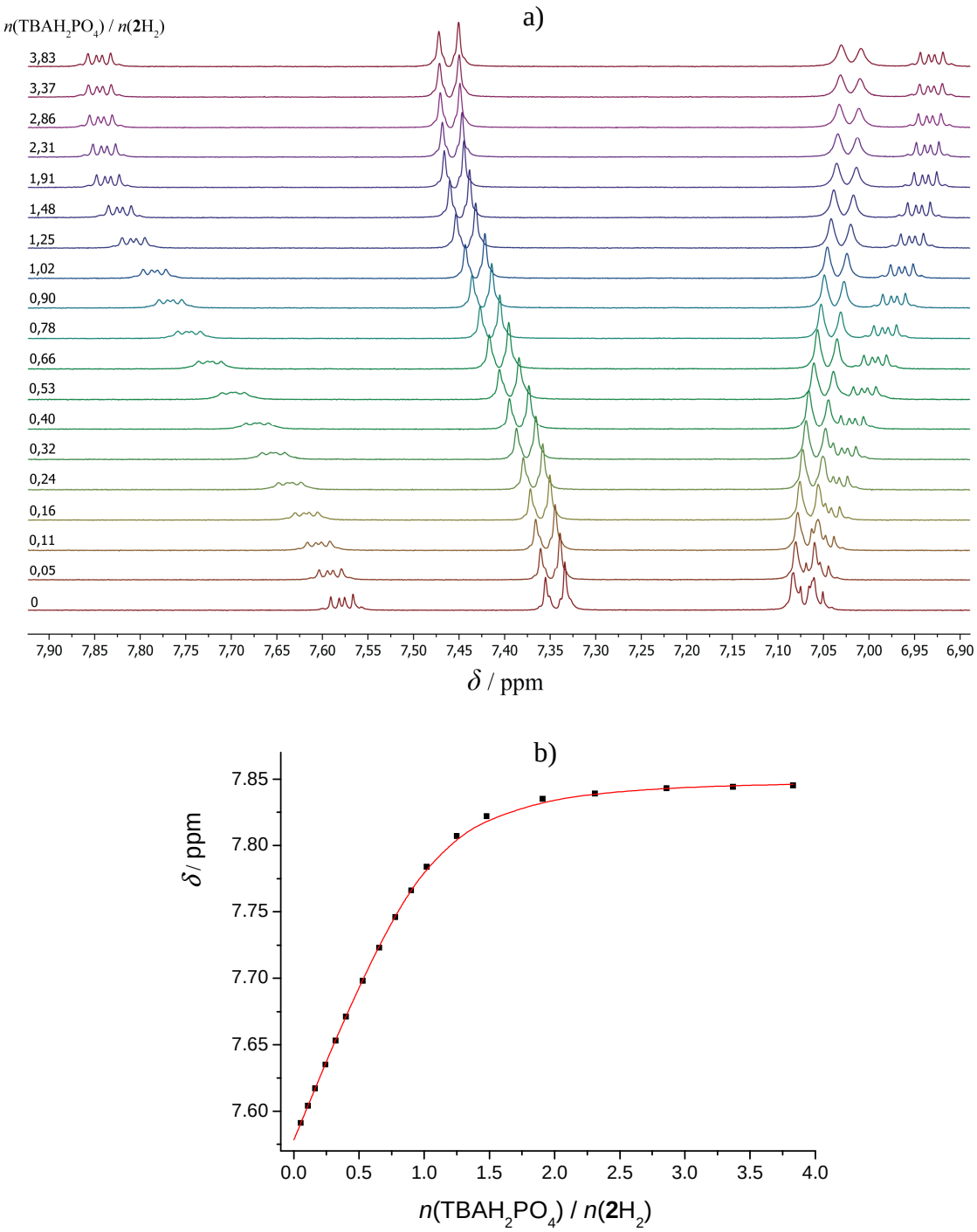
Slika 27. a) Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 2,95 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,11 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **3**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**3**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **3**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spektralno aktivnih vrsta tijekom titracije **3**H_2 s $TBAH_2PO_4$.

Osim spektrofotometrijskih, provedene su i ^{1}H NMR titracije promatranih receptora s dihidrogenfosfatnim anionom (slike 28-30). Kao i u slučaju UV titracija, nije dobiveno zadovoljavajuće slaganje izračunanih i izmjerenih podataka ukoliko u obzir nije uzet proces stvaranja dianionskog kompleksa, čija je konstanta stabilnosti prilikom obrade ^{1}H NMR podataka održavana stalnom pri vrijednosti izmjerenoj spektrofotometrijski (tablica 7). S druge strane, uključivanjem te ravnoteže u ravnotežni model dobiveno je dobro slaganje

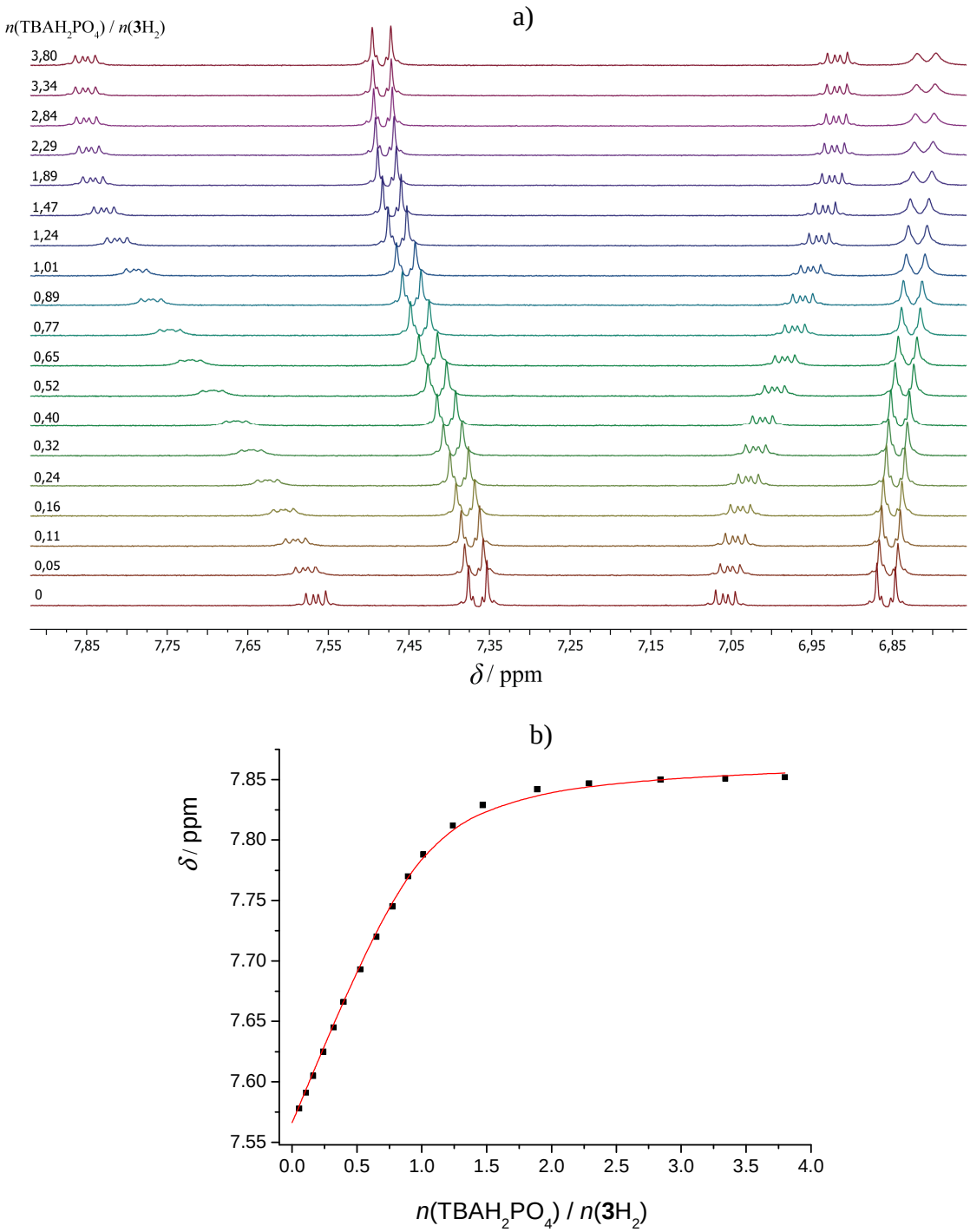
eksperimentalnih podataka i izračunanih vrijednosti kemijskih pomaka svih signala protona (slike 28-30b).



Slika 28. a) ^{1}H NMR titracija **1**H_2 (c = 5,95 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 8,78× 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona tijekom ^{1}H NMR titracije s $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**1**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 29. a) ^{1}HNMR titracija **2**H_2 (c = 6,10× 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 8,78 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona tijekom ^{1}H NMR titracije s $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / n(**2**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 30. a) ^{1}H NMR titracija **3**H_2 (c = 6,10× 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$(c = 8,78 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri θ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H2 protona tijekom ^{1}H NMR titracije s $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**3**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

U tablicama 8-10 dane su vrijednosti kemijskih pomaka protona kompleksa (asignacija protona dana je u Prilogu) koji su u skladu s očekivanima te potvrđuju ureidne skupine kao primarna vezna mjesta, budući da su u svim slučajevima najznačajnije promjene kemijskih pomaka kompleksa u odnosu na slobodni ligand dobivene za H2 protone koji se nalaze u susjedstvu ureidne skupine.

Tablica 8. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **1**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	1H_2	**1**$H_2(H_2PO_4)^-$	**1**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H2	7,593	7,787	7,878
H5	7,467	7,545	7,588
H6	7,270	7,231	7,213
H1	7,083	6,991	6,944
H7	6,957	6,914	6,889

Tablica 9. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **2**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	2H_2	**2**$H_2(H_2PO_4)^-$	**2**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H2	7,578	7,727	7,785
H5	7,344	7,372	7,383
H6	7,074	7,054	7,052
H1	7,064	6,985	6,953

Tablica 10. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **3**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	3H_2	**3**$H_2(H_2PO_4)^-$	**3**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H2	7,566	7,842	7,876
H5	7,363	7,475	7,497
H6	7,056	6,926	6,904
H1	6,855	6,814	6,802

Konstante stabilnosti kompleksa stehiometrije 1:1 u dobrom su slaganju sa spektrofotometrijski određenim vrijednostima (tablica 7), bez obzira na razlike u korištenom koncentracijskom području receptora i aniona, što nije bio slučaj kad su podaci obrađivani jednostavnijim modelima. Tada su se, naime, konstante ravnoteža razlikovale gotovo za red veličine. Kao i u slučaju acetatnog aniona, može se primijetiti utjecaj supstituenata u *para*-položaju benzenskih prstenova vezanih na ureidne podjedinice na stabilnost kompleksa koja se za sve identificirane dihidrogenfosfatne komplekse smanjuje s povećanjem elektron-donorskog karaktera supstituenata, kao i kod monoanionskih acetatnih kompleksa. Stabilnosti kompleksa acetatnih i dihidrogenfosfatnih kompleksa relativno su slične usprkos znatno izraženijoj bazičnosti acetata, što se često navodi kao mjera afiniteta određenog aniona za stvaranje vodikovih veza. Taj nalaz upućuje na bolju geometrijsku komplementarnost ureidne skupine kao donora i dihidrogenfosfata kao akceptora vodikove veze u odnosu na acetat. Kompleksiranje prvog aniona povoljnije je od nastajanja dvostruko nabijenih dianionskih kompleksa, što je vrlo vjerojatno uzrokovano statističkim i steričkim faktorima. Ne može se isključiti ni mogućnost da je to posljedica interakcije obje ureidne skupine s anionom u kompleksima stehiometrije 1:1, što nije moguće u slučaju dianionskih kompleksa. Tu bi mogućnost trebalo istražiti usporedbom ovdje dobivenih konstanti ravnoteža sa stabilnošću kompleksa monoureidnih analoga, što će je u planu u nastavku ovog istraživanja.

Vrijednosti konstanti stabilnosti oba kompleksa receptora **1**H_2 s $H_2PO_4^{2-}$ veće su od 10^4 mol dm^{-3} (tablica 4), dok su ranija istraživanja upućivala da s dihidrogenfosfatnim anionom taj spoj stvara isključivo kompleks stehiometrije 1:1, a odgovarajuća konstanta stabilnosti određena spektroskopijom ^{1}H NMR iznosila je log K_1 = 2,86.[8] Ta vrlo značajna razlika

gotovo je neupitno posljedica izostanka uračunavanja reakcije nastajanja dianionskih kompleksa, ali i prijenosa protona prilikom obrade titracijskih podataka. Zanimljivo je primijentiti da su Gale i sur. su u sklopu navedenog rada istraživali i receptor koji se od spoja **1**H_2 razlikovao dodatno uvedenom nitro-skupinom u *para*-položaju na perifernim benzenskim prstenima. Indikativno je da prilikom istraživanja kompleksiranja tog receptora s dihidrogenfosfatnim anionom uz pretpostavku nastanka kompleksa stehiometrije 1:1 nije postignut dobar opis dobivenih titracijskih krivulja. Autori su kao razlog tome predložili nastanak kompleksa neke druge stehiometrije, ali te procese nisu uspjeli okarakterizirati. Na temelju rezultata ovog rada može se pretpostaviti da nitro-skupina prisutna u strukturi tog spoja uzrokuje dodatnu stabilizaciju njegovih deprotonairanih oblika, zbog čega je potencijalno značajniji doprinos prijenosa protona. Valjanost te pretpostavke također će se ispitati u nastavku ovog istraživanja.

5. Zaključak

Provedena je sinteza spojeva **1**H_2 (1,2-*bis*(N-fenilkarbamoilamino)benzen), **2**H_2 (1,2-*bis*(*N*-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzen) i **3**H_2 (1,2-*bis*(*N*-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzen), pri čemu su **2**H_2 i **3**H_2 sintetizirani i istraživani po prvi puta.

Svojstva pripravljenih *bis*-ureidnih derivata kao receptora aniona u DMSO istražena su uz pomoć nekoliko eksperimentalnih tehnika (spektroskopija ^{1}H NMR, spektrofotometrija, konduktometrija, mikrokalorimetrija). Utvrđeno je da je doseg reakcija između aniona i ispitivanih liganada u DMSO značajan isključivo u slučaju acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona. Naime, uslijed dodatka tih aniona primijećene su značajne promjene u spektralnim i elektrokemijskim svojstvima odgovarajućih otopina, što nije bio slučaj prilikom dodatka drugih ispitanih aniona (Cl^-, NO_3^-, ClO_4^-). Navedena opažanja mogu su se objasniti uz pretpostavku da u otopinama aniona i istraživanih receptora dolazi do uspostavljanja složenog sustava kemijskih ravnoteža koje uključuju reakcije nastajanja kompleksa i disocijaciju liganada uslijed protonacije i homokonjugacije aniona. U ranijim istraživanjima liganda **1**H_2 primijećeno je isključivo nastajanje kompleksa tih aniona stehiometrije 1:1, dok je u ovom radu utvrđeno da taj spoj, kao i njegovi strukturni analozi **2**H_2 i **3**H_2, mogu vezati i dvije anionske vrste, odnosno da u DMSO nastaju i dianionski kompleksi s OAc^- i $H_2PO_4^-$. Konstante stabilnosti tih kompleksa vrlo su visoke, ($\log K_1 \approx 5$, $\log K_2 \approx 3{,}5$) s obzirom na kompetitivni medij visoke polarnosti kao što je DMSO. Ponešto veća stabilnost kompleksa stehiometrije 1:1 očekivana je, a može se pripisati prvenstveno statističkim i steričkim utjecajima. Dobiveni rezultati potvrdili su pretpostavku da su upravo ureidne skupine zaslužne za stabilizaciju anionskih kompleksa, ali nisu upućivali na zaključak da nastaju vodikove veze obje ureidne skupine s jednim anionom, već sugeriraju neovisno vezanje aniona na oba vezna mjesta. Visoka stabilnost anionskih kompleksa s istraživanim spojeva, ali i njihova selektivnost, ukazuje na visok potencijal relativno jednostavnih derivata urea kao anionskih receptora.

Važno je naglasiti da je u otopinama soli navedenih aniona i ispitivanih liganada primijećeno da dolazi do prijenosa protona s ureidnih liganada na korištene bazične anione, a navedene su reakcije uključene u ravnotežni model prilikom obrade podataka, što je u velikoj većini ranijih istraživanja bilo zanemareno. Kako bi bilo moguće obračunati doseg navedenih reakcija, provedeno je zasebno istraživanje protonacijskih svojstava, kako sintetiziranih

ureidnih derivata, tako i korištenih aniona. U svrhu određivanja protonacijskih konstanti ravnoteža liganada upotrijebljene su kompeticijske ^{1}H NMR titracije s DBU kao bazom te je utvrđeno da se obje ureidne skupine ispitivanih spojeva mogu deprotonirati, a odgovarajuće konstante ravnoteže protonacije reda su veličine 10^{14}, što je gotovo 12 redova veličine manja vrijednost od one za nesupstituiranu ureu u istom otapalu. Iznimna stabilizacija disociranih oblika istraživanih derivata uree pripisana je rezonantnim efektima benzenskih prstenova. Utjecaj supstituenata na benzenskom prstenu u *para*-položaju na protonacijska svojstva ureidnih skupina može se objasniti uzimajući u obzir njihov elektron-donorski karakter, no to se nije pokazalo naročito izraženim.

Vrlo važan doprinos ovog rada odnosi se na istraživanje kiselo-baznih ravnoteža acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona koje je provedeno pomoću kompeticijskih spektrofotometrijskih titracija uz korištenje bromtimol plavog kao indikatora. Pritom je prepoznata važnost reakcija homokonjugacije u DMSO, a te su reakcije dodatno istražene konduktometrijski i mikrokalorimetrijski, što je omogućilo određivanje odgovarajućih reakcijskih entalpija i entropija. Rezultati dobiveni u slučaju acetata u dobrom su slaganju s literaturnim vrijednostima, dok su vrijednosti konstanti ravnoteže protonacije i homokonjugacije $H_2PO_4^-$ u dimetilsulfoksidu određene po prvi puta. Dihidrogenfosfatni anion pokazao se znatno manje bazičnim u odnosu na acetat, što ne iznenađuje uzmu li se u obzir odgovarajuće bazičnosti određene u vodenim otopinama. S druge strane, reakcija homokonjugacije mnogo je povoljnija u slučaju $H_2PO_4^-$, što je posljedica značajno negativnije reakcijske entalpije za taj proces uz približno jednake odgovarajuće reakcijske entropije. To se može objasniti strukturnim značajkama istraživanih aniona. Naime, acetat može djelovati isključivo kao akceptor vodikove veze, dok dihidrogenfosfat može dodatno biti i donor te ostvariti veći broj povoljnih interakcija s konjugiranom kiselinom.

Iako je vrlo detaljan pristup izučavanju ravnotežnih reakcija u ovom radu iziskivao velik broj eksperimenata upotrebom nekoliko eksperimentalnih tehnika, na taj je način ostvaren detaljan uvid u ravnotežne reakcije ureidnih derivata s nekim od najčešće ispitivanih i nadasve važnih aniona. Time se po prvi puta potvrdilo postojanje reakcija prijenosa protona između ureidnih receptora i bazičnih aniona (acetat i dihidrogenfosfat), što je u dostupnoj literaturi bilo na razini nagađanja, a ovim je radom provedena kvantitativna karakterizacija tih procesa. Dobiveni ravnotežni parametri za reakcije acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO moći će se koristiti prilikom studija njihovog vezanja s različitim receptorima. Također se

može nagađati da će inovativni metodološki pristup istraživanju opisan u ovom radu poslužiti kao inspiracija prilikom budućih proučavanja anionskog kompleksiranja.

6. Literaturna vrela

1. B.A. Moyer, R.P. Singh, *Fundamentals and Applications of Anion Separations*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2004.

2. J.L. Sessler, P.A. Gale, W.S. Cho, *Anion Receptor Chemistry (Monographs in Supramolecular Chemistry*, Stoddart JF, RSC, Cambridge 2006.

3. C.H. Park, H.E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc*. **90** (1968) 2431.

4. E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 6403.

5. a) J.J. He, F.A. Quiocho, *Science* **251** (1991) 1479; b) Z.F. Kanyo, D.W. Christianson, *J. Biol. Chem.* **266**, (1991) 4246; c) H. Luecke, F.A. Quiocho, *Nature* **347** (1990) 402.

6. M.M.G. Antonisse, D.N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **4** (1998) 443.

7. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305.

8. A) S.J. Brooks, P.A. Gale, M.E. Light, *CrystEngComm.* **7** (2005) 586; b) S.J. Brooks, P.R. Edwards, P.A. Gale, M.E. Light, *New J. Chem*. **30** (2006) 65.

9. S.J. Moore, C.J.E. Haynes, J. González, J.L. Sutton, S.J. Brooks, M.E. Light, J. Herniman, G.J. Langley, V. Soto-Cerrato, R. Pérez-Tomás, I. Marques, P.J. Costa, Vítor Félix, P.A. Gale, *Chem. Sci*. **4** (2013) 103.

10. F. Ulatowski, J. Jurczak, *Tetrahedron: Asymmetry* **25** (2014) 962.

11. A. Kadam, K. Haav, L. Toom, T. Haljasorg, I. Leito, *J. Org. Chem*. **79** (2014) 2501.

12. F. Lortie, S. Boileau, L. Bouteiller, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 3008.

13. J.W. Steed, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3686.

14. V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **39 (**2010) 3889.

15. M.C. Etter, Z. Urbakzyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T.W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 8415.

16. T. Gunnlaugsson, P.E. Kruger, T. Clive Lee, R. Parkesh, F.M. Pfeffera, G.M. Husseya, *Tetrahedron Letters* **44** (2003) 6575.

17. M. Boiocchi, L. Del Boca, D.E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc* **126** (2004) 16507.

18. C. Pérez-Casas, A.K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 2275.

19. M. Albrecht, J. Zauner, R. Burgert, H. Röttele, R. Fröhlich, *Materials Science and Engineering C* **18** (2001) 185.

20. V. Blažek Bregović, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Coordination Chemistry Reviews* **295** (2015) 80.

21. A.N. Leung, D.A. Degenhardt, P. Bühlmann, *Tetrahedron* **64** (2008) 2530.

22. J.Y. Lee, E.J. Cho, S. Mukamel, K.C. Nam, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 943.

23. S.K. Kim, N.J. Singh, S.J. Kim, K.M.K. Swamy, S.H. Kim, K.-H. Lee, K.S. Kim, J. Yoon, *Tetrahedron* **61** (2005) 4545.

24. V. Amendola, M. Boiocchi, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 2632.

25. G. Bian, H. Fan, S. Yang, H. Yue, H. Huang, H. Zong, L. Song, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 9137.

26. C.N. Carroll, O.B. Berryman, C.A. Johnson, 2nd, L.N. Zakharov, M.M. Haley, D.W. Johnson, *Chem. Commun.* (2009) 2520.

27. A.J. Lowe, G.A. Dyson, F.M. Pfeffer, *Org. Biomol. Chem.* **5** (2007) 1343.

28. V. Blažek, N. Bregović, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, *Tetrahedron* **67** (2011) 3846.

29. J.L.J. Blanco, P. Bootello, J.M. Benito, C. Ortiz Mellet, J.M.G. Fernández, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 5136.

30. A.J. Ayling, M.N. Pérez-Payán, A.P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 12716.

31. A.V. Yakovenko, V.I. Boyko, V.I. Kalchenko, L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 3223.

32. Y.-J. Kim, H. Kwak, S.J. Lee, J.S. Lee, H.J. Kwon, S.H. Nam, K. Lee, C. Kim, *Tetrahedron 62* (2006) 9635.

33. K. Haav, S.A. Kadam, L. Toom, P.A. Gale, N. Busschaert, M. Wenzel, J. R. Hiscock, I.L. Kirby, T. Haljasorg, M. Lõkov, I. Leito, *J. Org. Chem*. **78** (2013) 7796.

34. G. Horvat, *Eksperimentalno određivanje konstanti stabilnosti*, rukopis kolegija Kemijska termodinamika.

35. N. Bregović, *Doktorski rad: Kompleksiranje anionskih i neutralnih vrsta s derivatima dehidracetne kiseline i kaliks4.arena u otopini*, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2014.

36. G. Horvat, *Reakcijska kalorimetrija*, rukopis kolegija Kemijska termodinamika.

37. W.L.F. Armarego, C.L.L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Inc., Waltham, USA, 2009.

38. P. Gans, A, Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **43** (1996) 1739.

39. a) C. Frassineti, L. Alderighi, P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, S. Ghelli, *Anal. Biochem.* **376** (2003) 1041; b) C. Frassineti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **231** (1995) 374.

40. L. Alderighi , P. Gans, A. Ienco , D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev*. **184** (1999) 311.

41. F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc*. **110** (1988) 5904.

42. K. Izutsu, Electrochemistry in Nonaqueous Solutions, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.

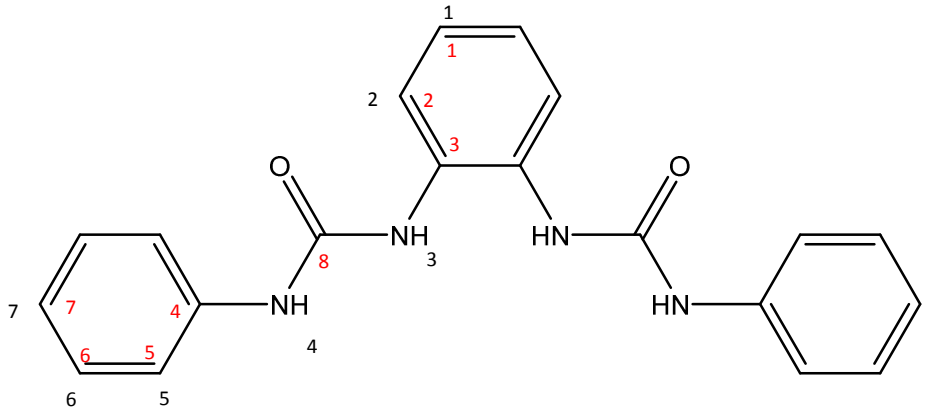
43. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, *Chemistry : a European journal*. **20** (2014) 15863**.**

44 E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, 2006.

45. A.E. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J.L. Sessler, E.V. Anslyn, *Chem. Rev.* **111** (2011) 6603.

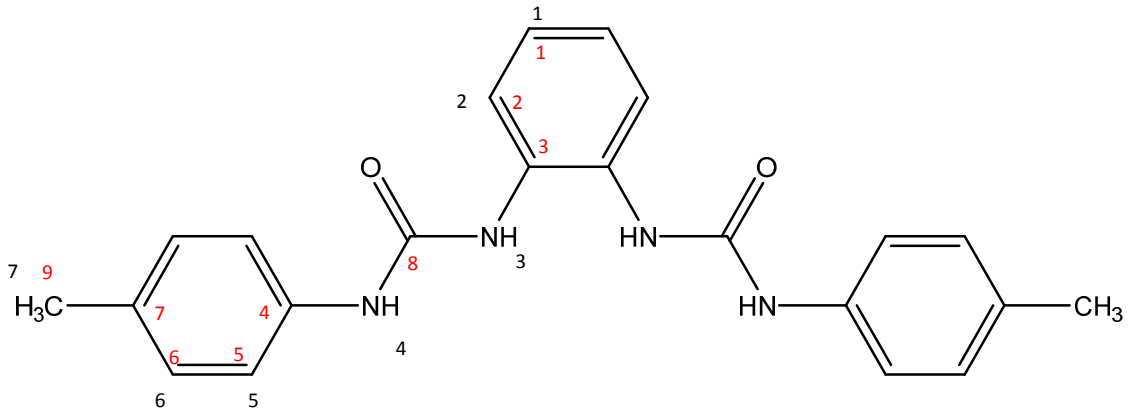
46. a) P.A. Gale, J.R. Hiscock, S.J. Moore, C. Caltagirone, M.B. Hursthouse, M.E. Light, *Chem Asian J*. **5** (2010) 555: b) P.A. Gale, J.R. Hiscock, N. Lalaoui, M.E. Light, N.J. Wells, M. Wenzel, *Org Biomol Chem*. **10** (2012) 5909; c) S. Kondo, Y. Hiraoka, N. Kurumatani, Y. Yano, *Chem Commun*. (2005) 1720; d) S. Kondo, R. Takai, Org Lett. **15** (2013) 538.

Prilog



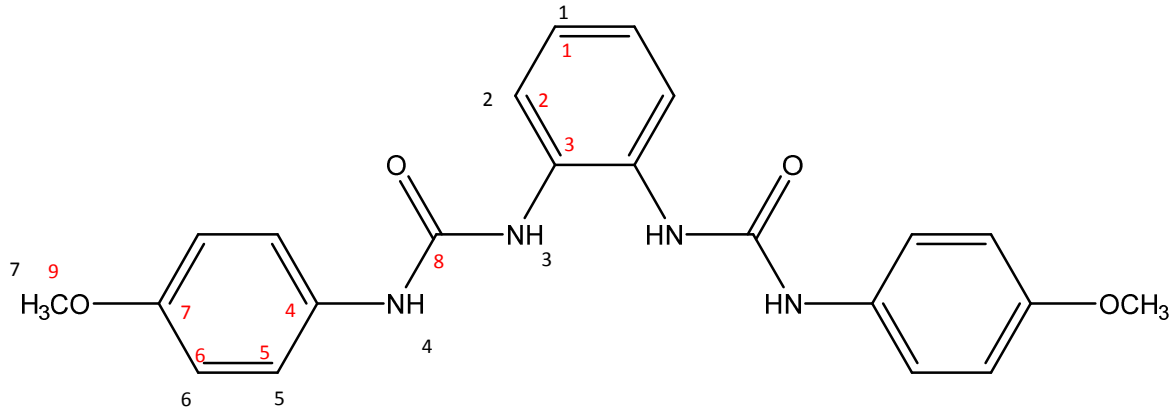
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 9,06 (s, 2H, H3), 8,05 (s, 2H, H4), 7,63-7,57 (m, 2H, H2), 7.47 (d, 4H, *J* = 8,40 Hz, H5), 7,27 (dd(t), 4H, *J* = 8,02 Hz, H6), 7,11-7,06 (m, 2H, H1), 6,96 (t, 2H, *J* = 7,37 Hz, H7)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 153,18 (C8), 139.83 (C4), 131,26 (C3), 128,75 (C6), 123,99 (C2), 123,94 (C1), 121,74 (C7), 118,13 (C5)



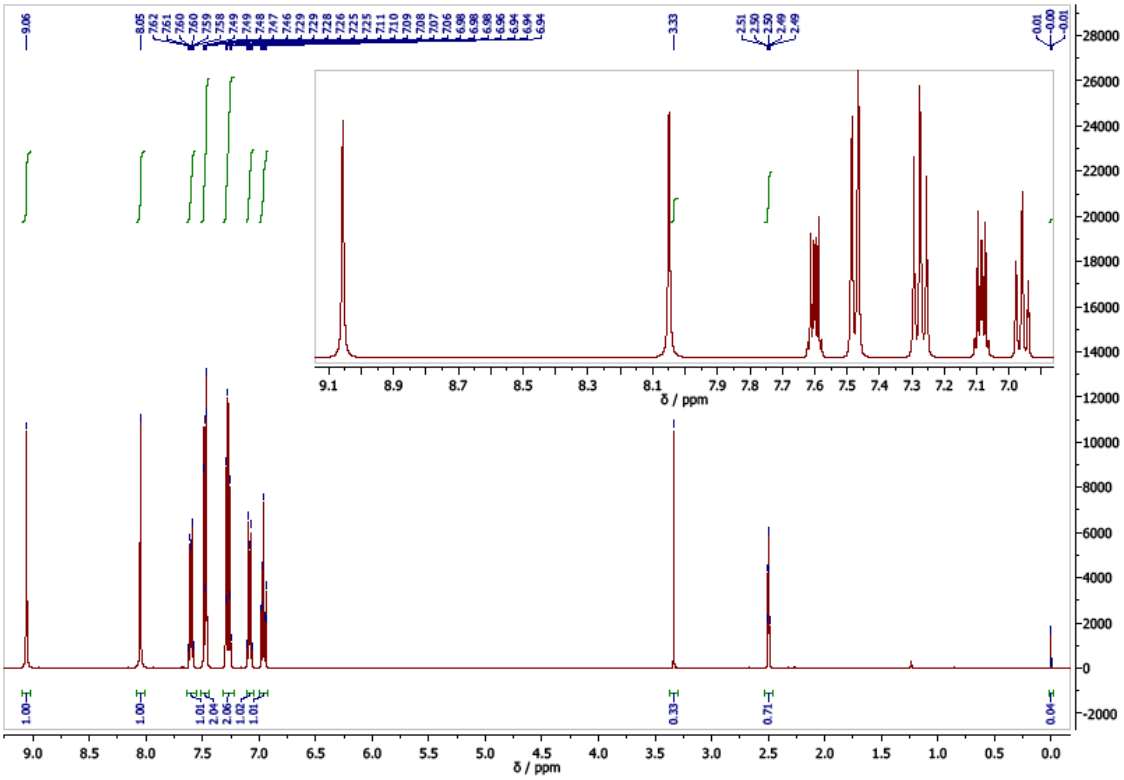
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 8,94 (s, 2H, H3), 8,00 (s, 2H, H4), 7,60-7,55 (m, 2H, H2), 7,35, (d, 4H, *J*= 8,46 Hz, H5), 7,07 (d, 4H, *J* =8,43 Hz, H6), 7,09-7,03 (m, 2H, H1), 2,23 (s, 3H, H7)

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 153, 21 (C8), 137,26 (C4), 131,27 (C3), 130,52 (C5), 129,15 (C7), 123,90 (C6), 123,81 (C2), 118,24 (C1), 20,32 (C9)

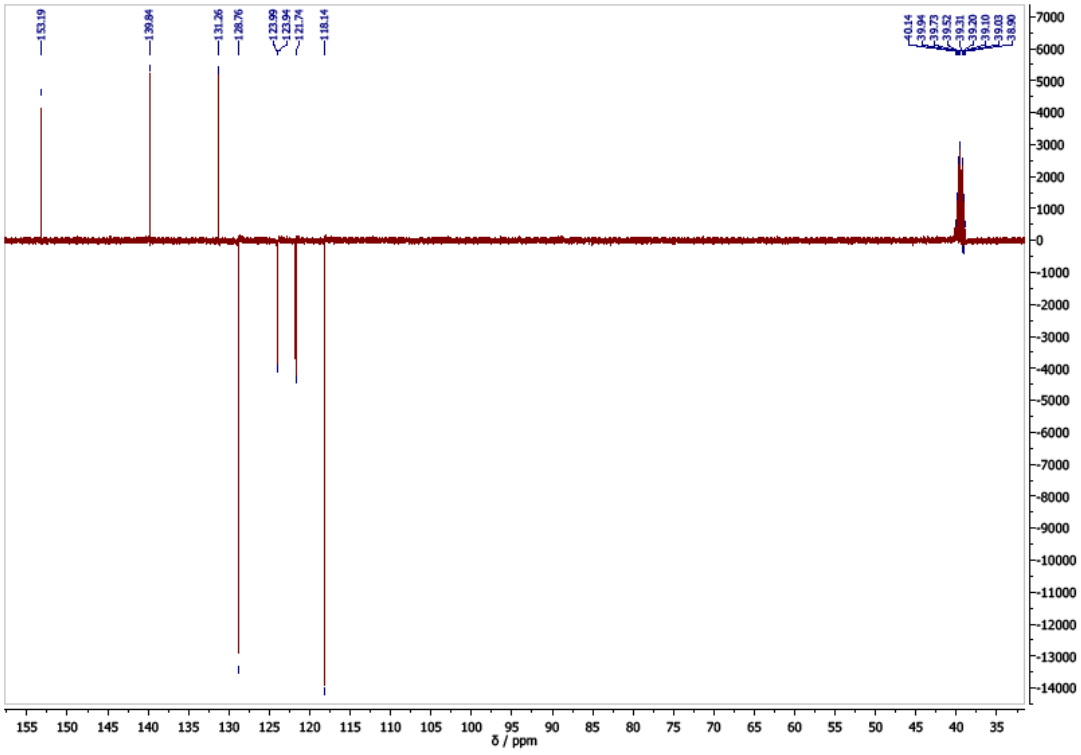


^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 8,86 (s, 1H, H3), 7,76 (s, 1H, H4), 7,60-7,55 (m, 2H, C2), 7,37 (d, 4H, J = 8,23 Hz, C5), 7,09-7,03 (m, 2H, H1), 6,86 (d, 4H, *J*=8,25 Hz, H6), 3,71 (s, 3H, H7)

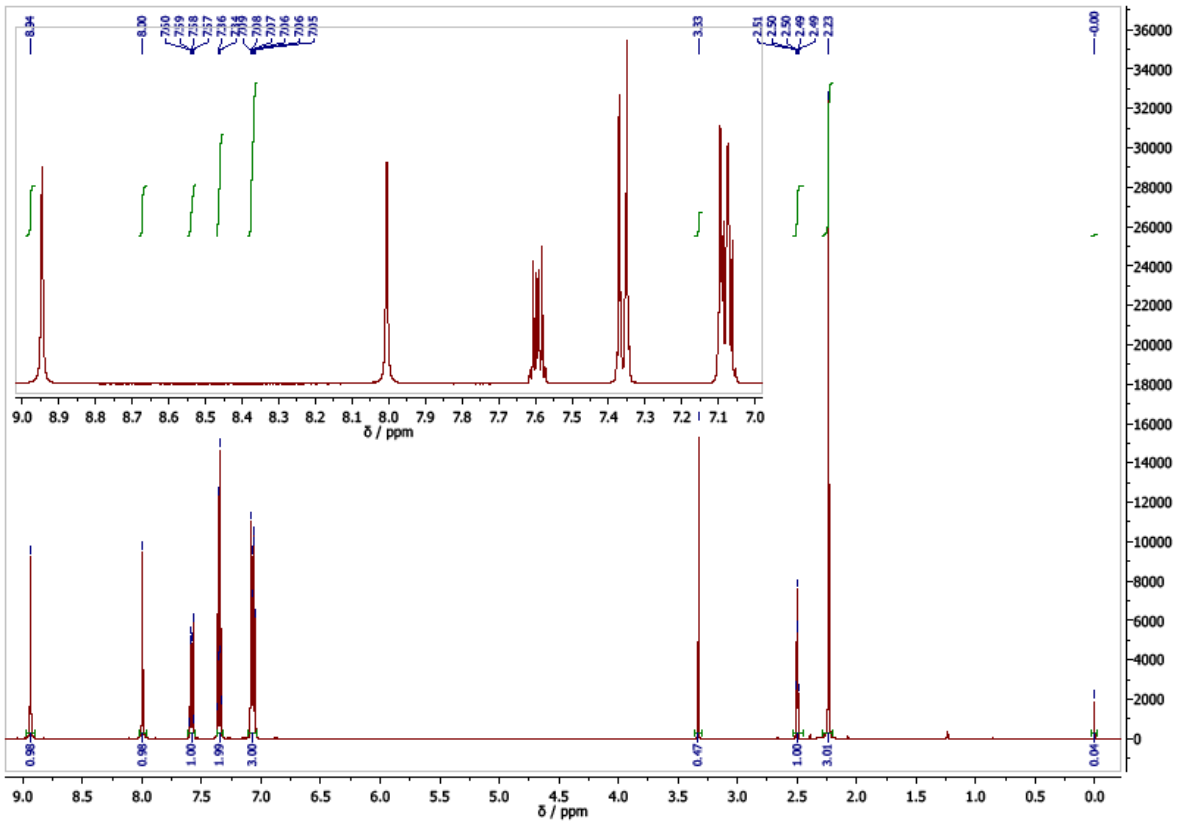
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 154,39 (C7), 153,36 (C8), 132,87 (C4), 131,37 (C3), 123,89 (C2), 123,75 (C1), 119,94 (C5), 113,96 (C6), 55,13 (C9)



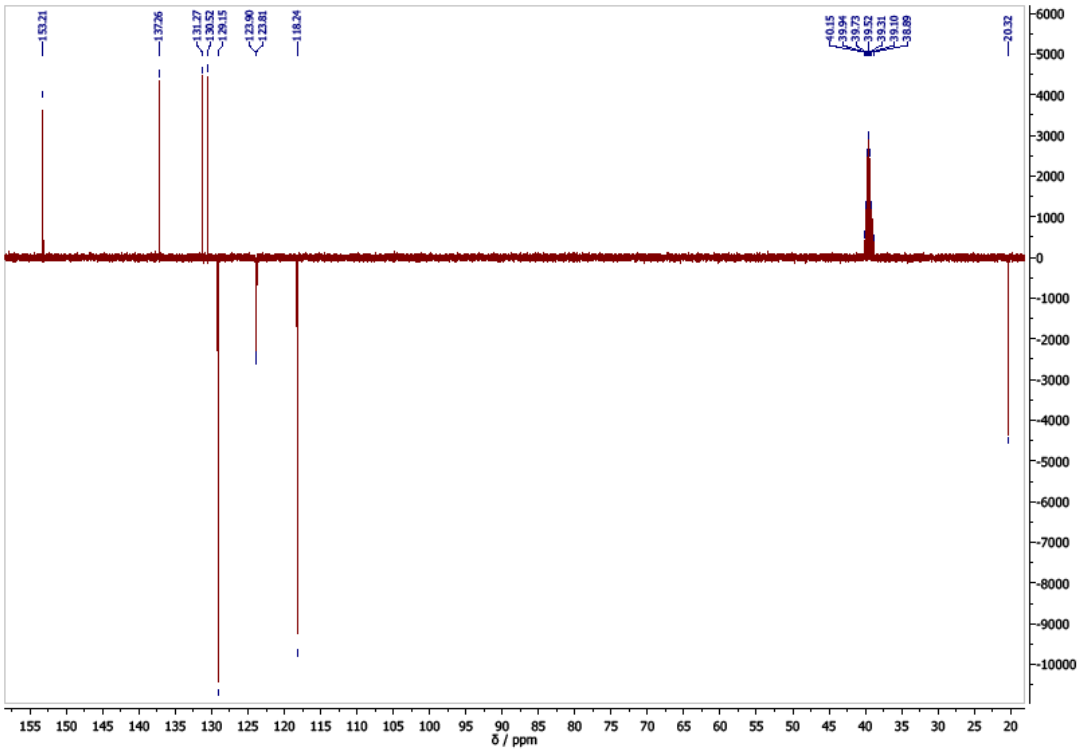
^{1}H NMR spektar spoja **1**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



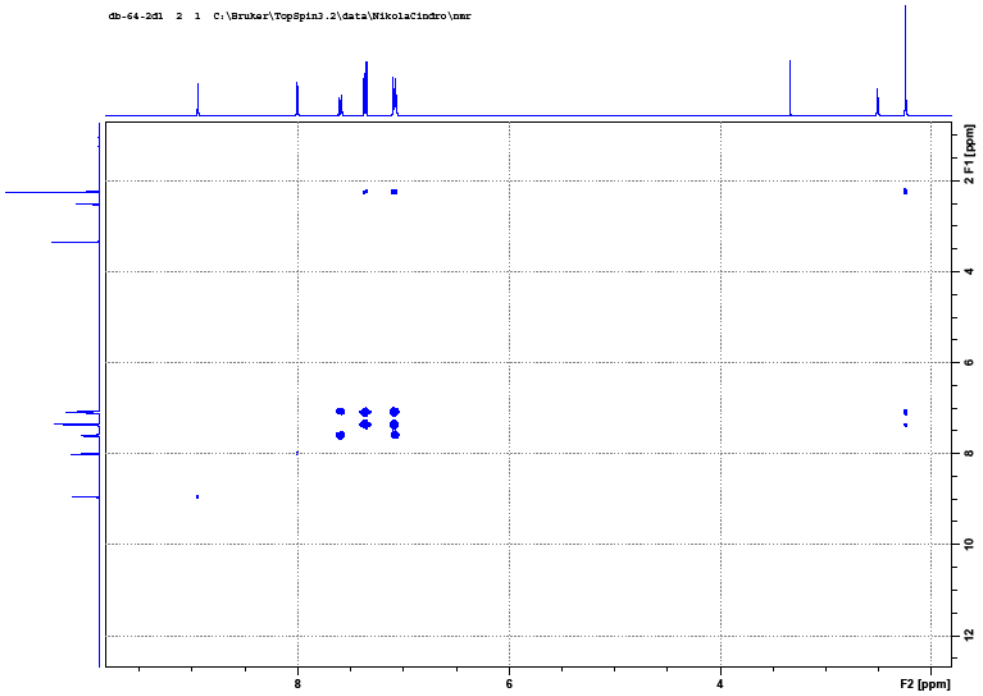
^{13}C NMR spektar spoja **1**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



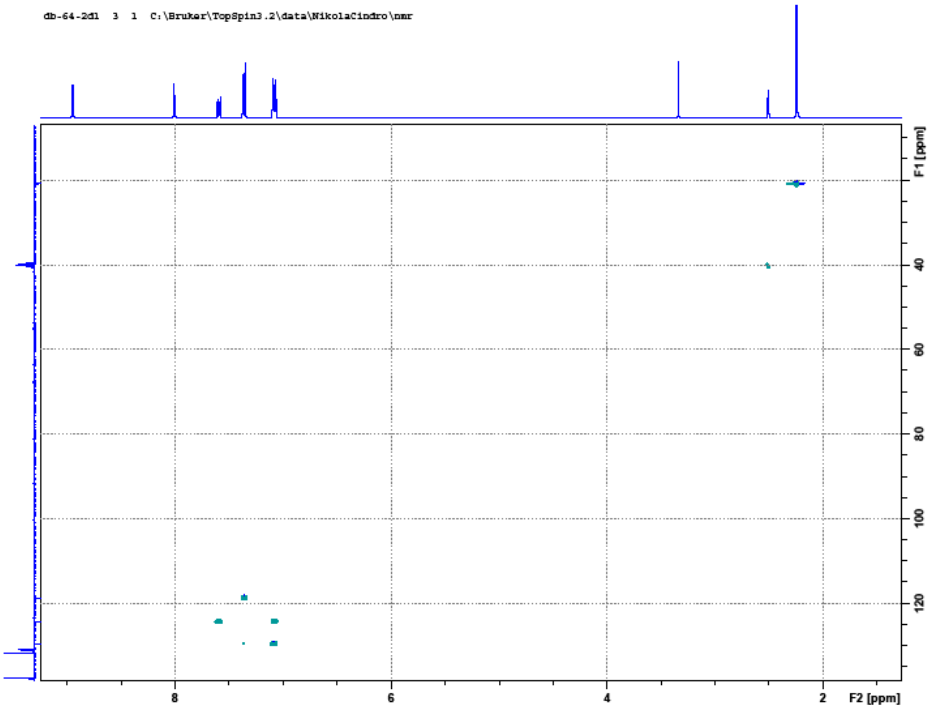
^{1}H NMR spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



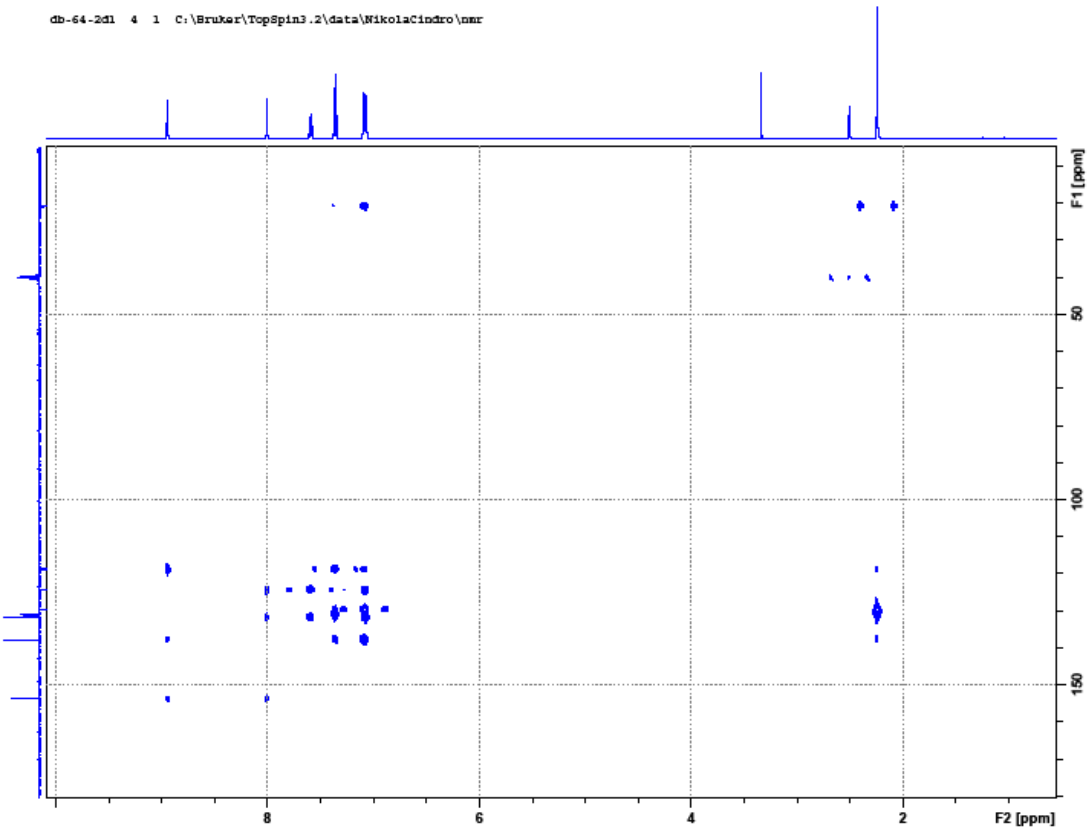
^{13}C NMR spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



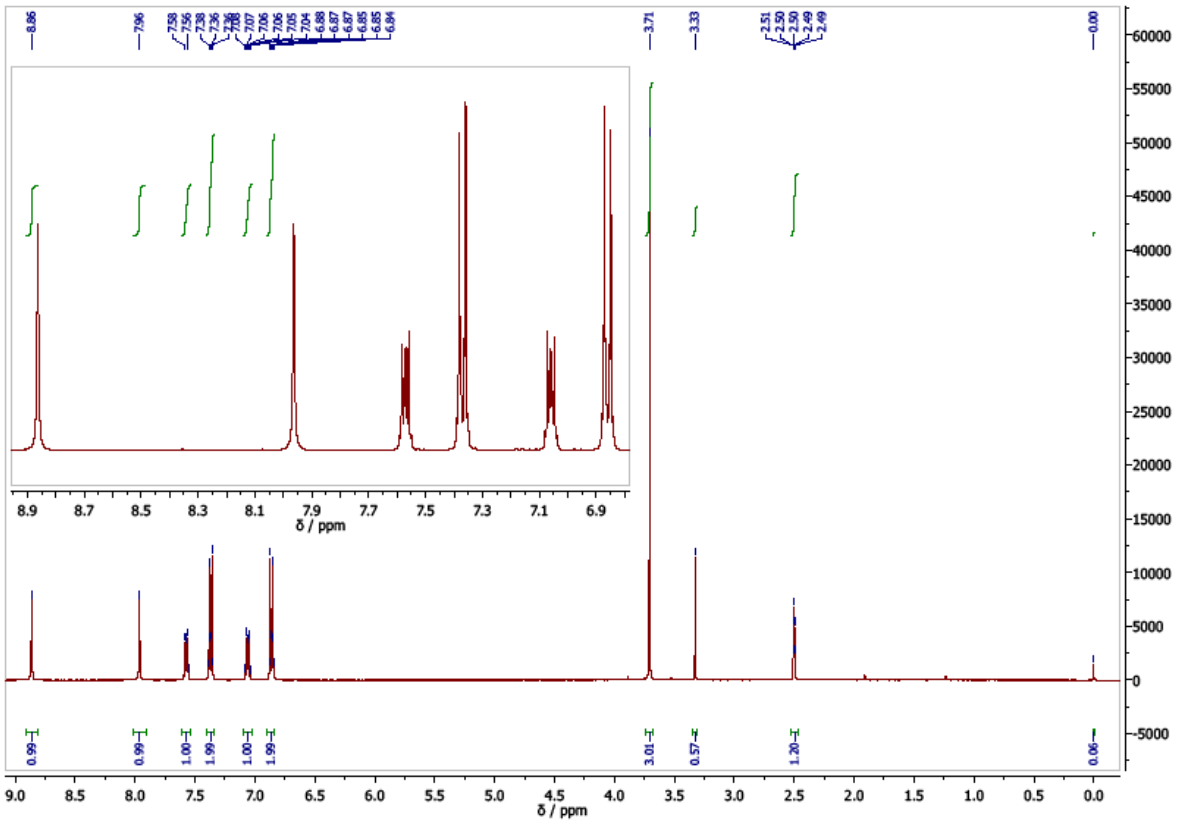
COSY spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



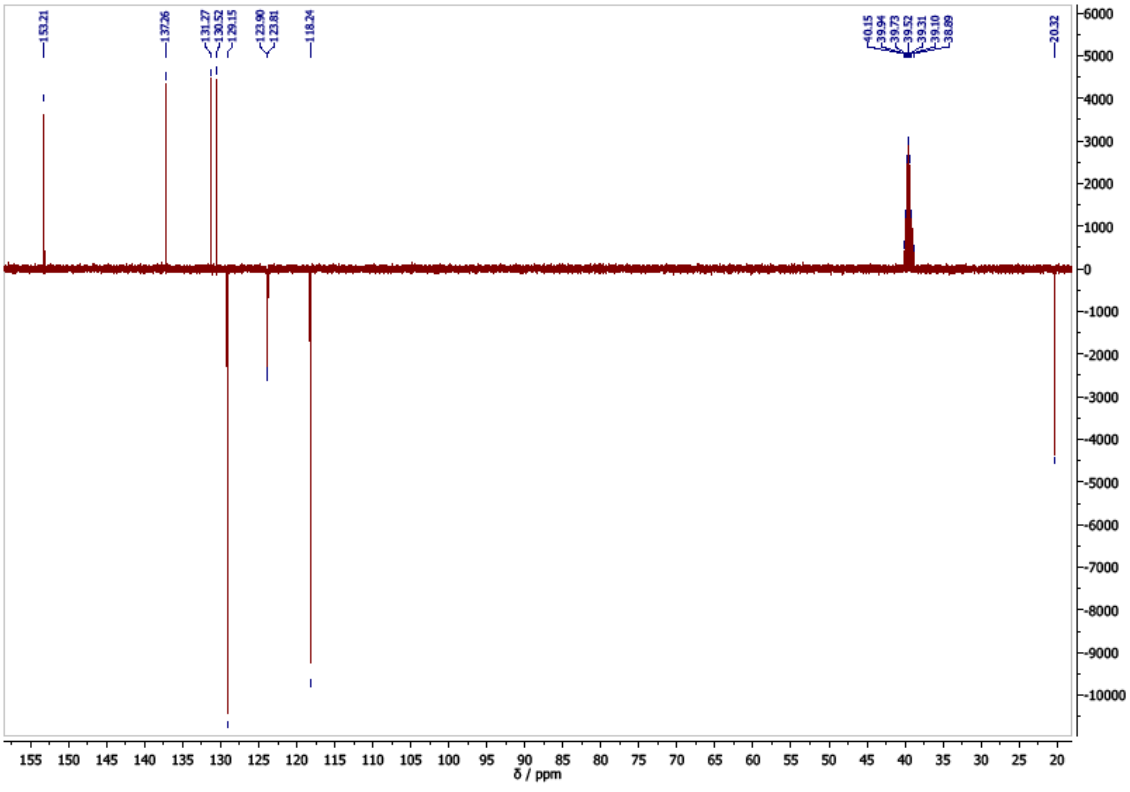
HSQC spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



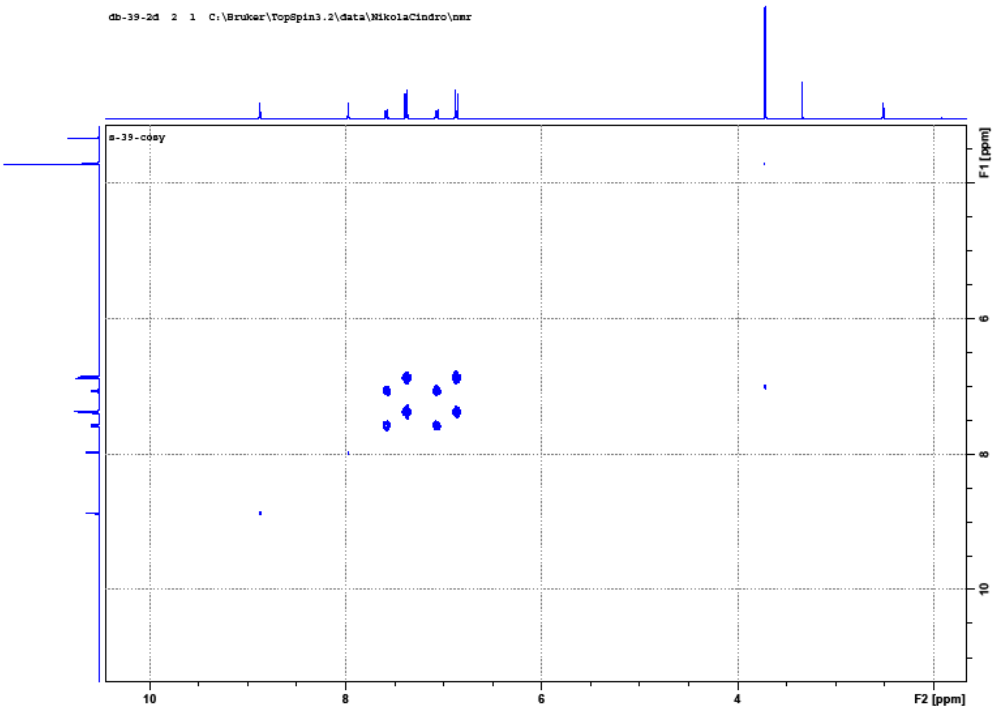
HMBC spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



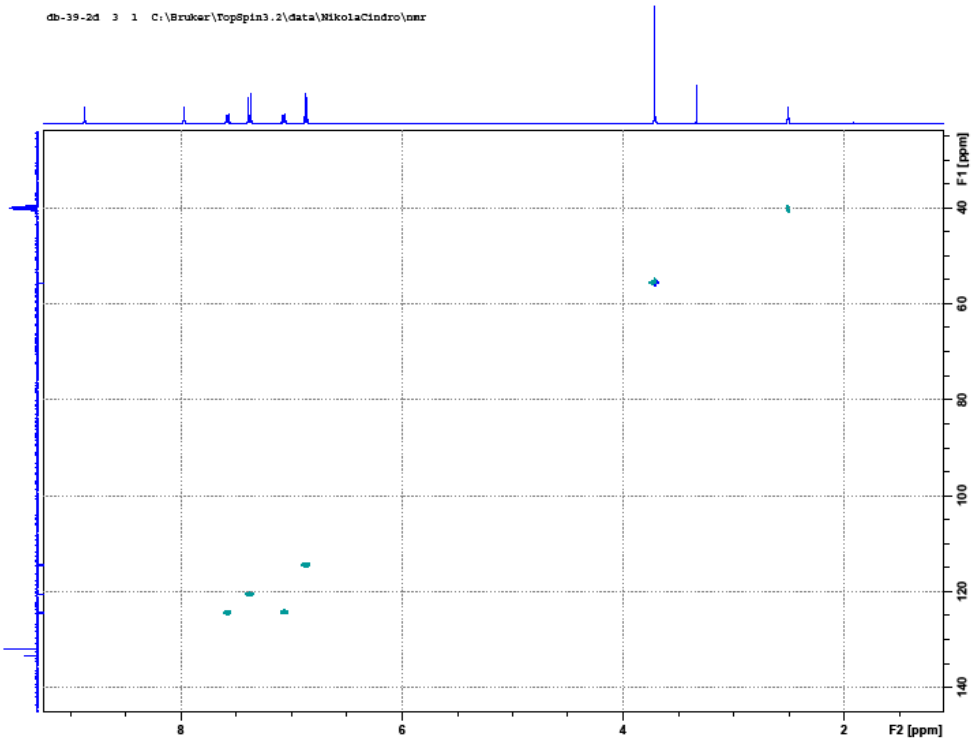
^{1}H NMR spektar spoja **3**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



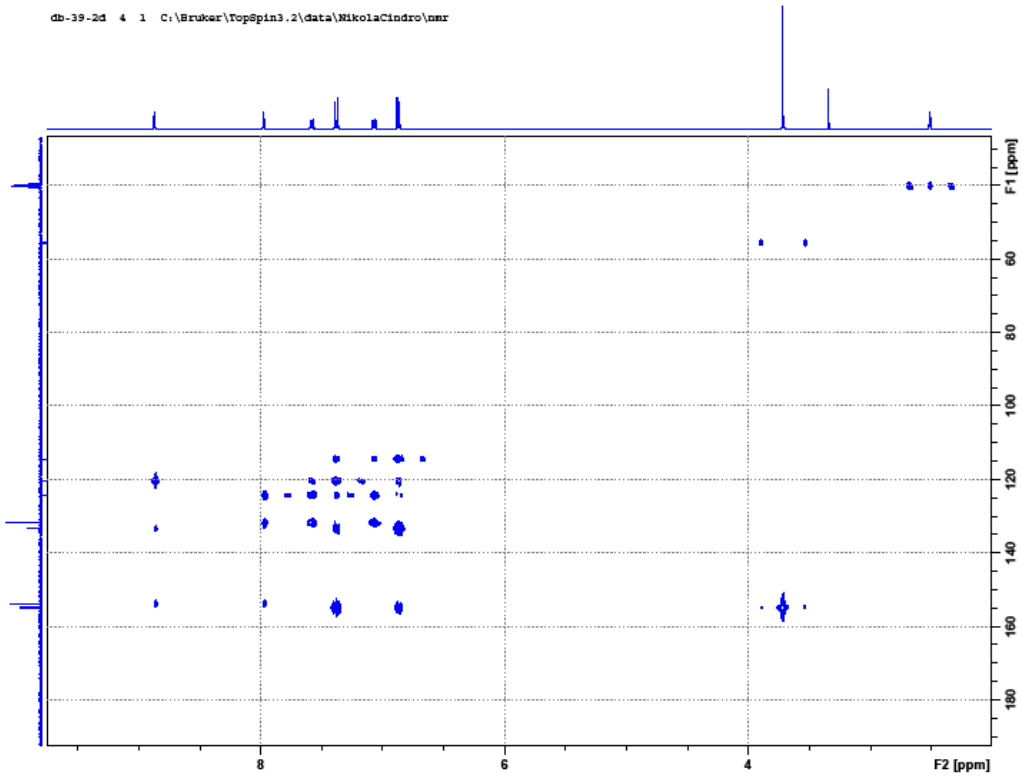
^{13}C NMR spektar spoja **3**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



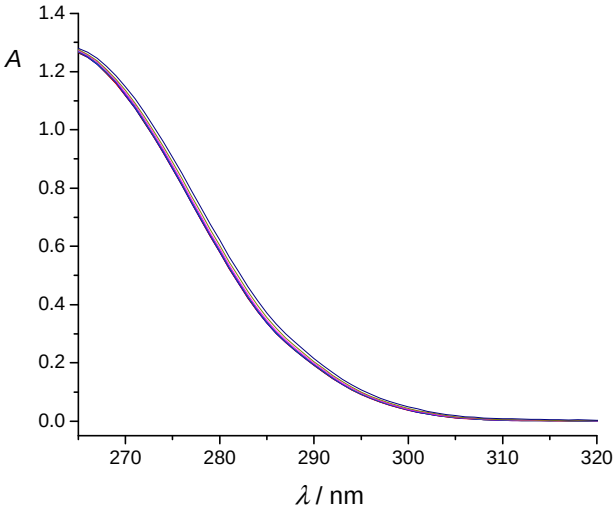
COSY spektar spoja **3**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



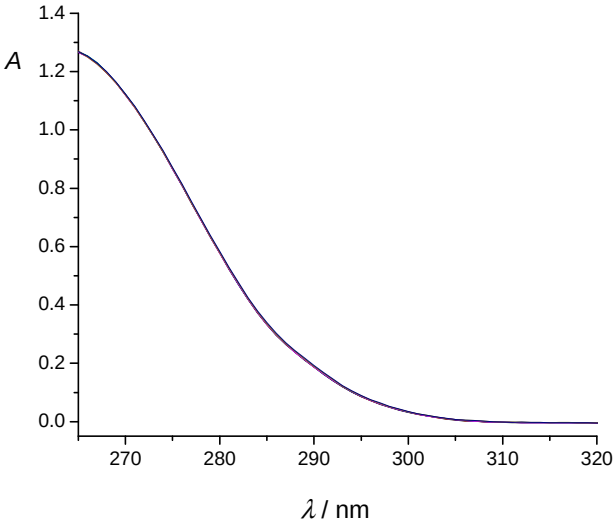
HSQC spektar spoja **3**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



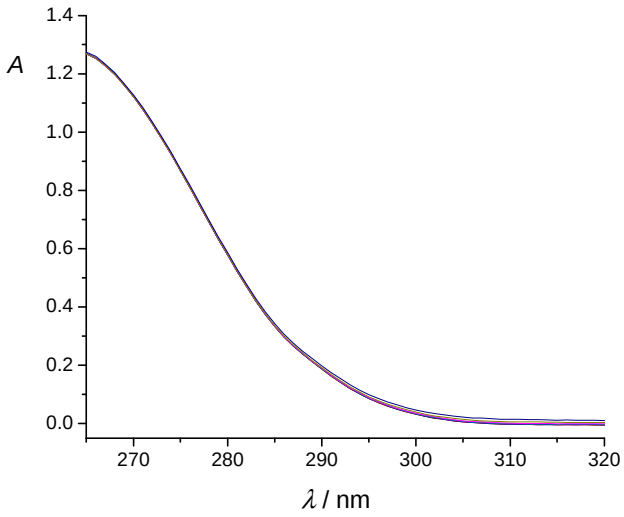
HMBC spektar spoja **3**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



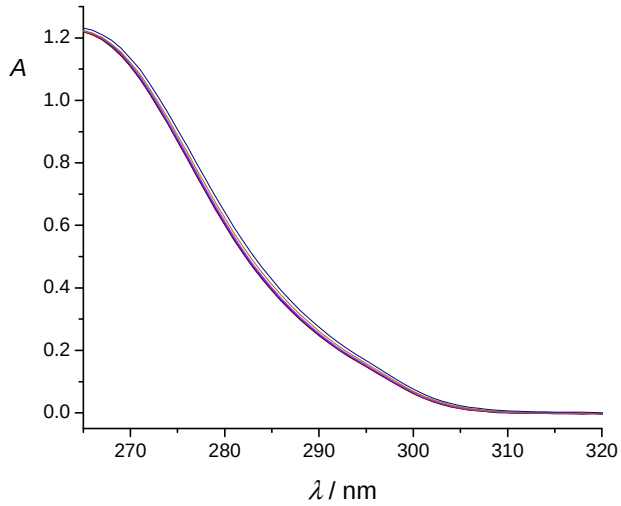
Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 3,25 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 7,80 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**1**H_2) na kraju titracije iznosi 103. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



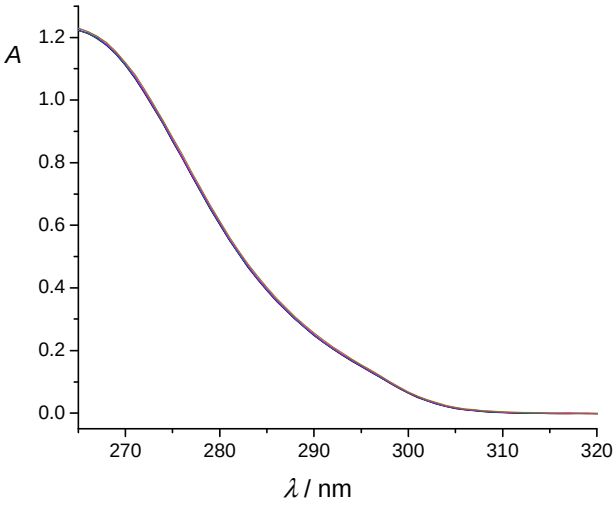
Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 3,25 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,03 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBAClO_4$) / n(**1**H_2) na kraju titracije iznosi 93. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



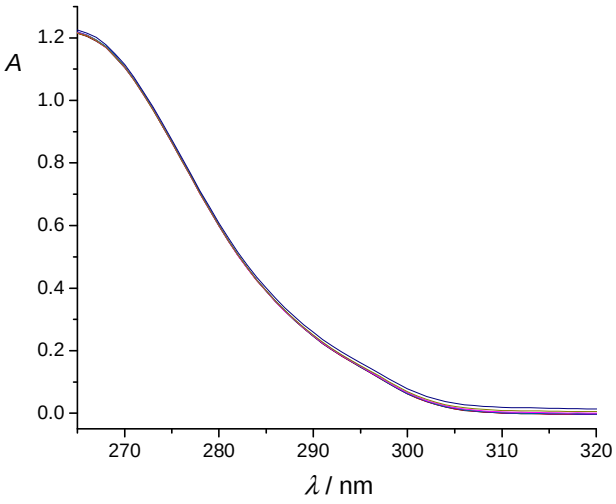
Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 3,25 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,04 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBANO_3$) / n(**1**H_2) na kraju titracije iznosi 93. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



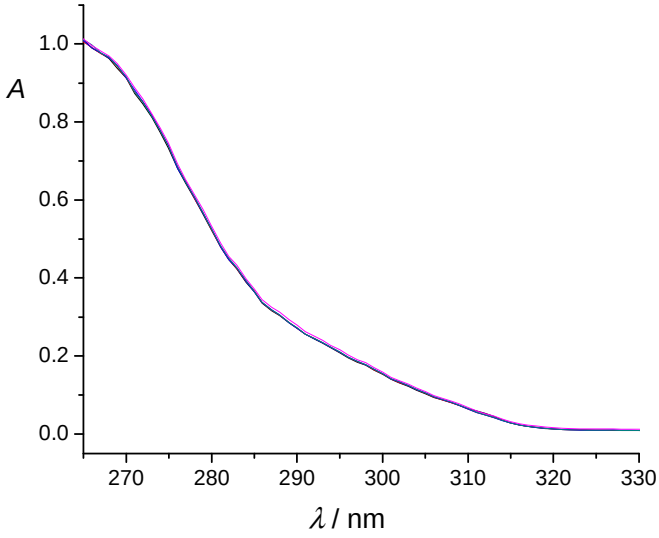
Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,98 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 7,80 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**2**H_2) na kraju titracije iznosi 113. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



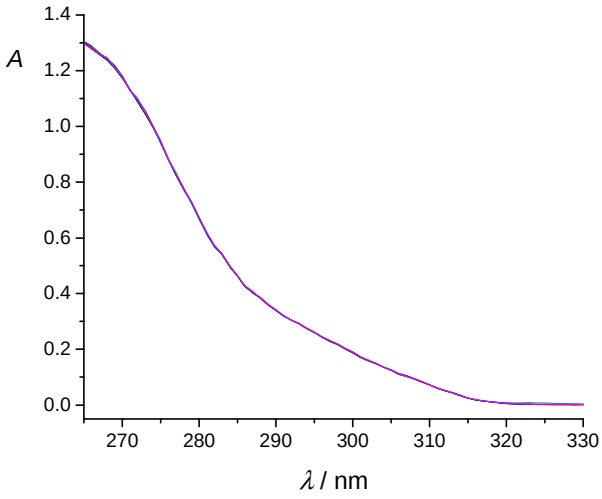
Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,98 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,80 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBAClO_4$) / n(**2**H_2) na kraju titracije iznosi 102. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



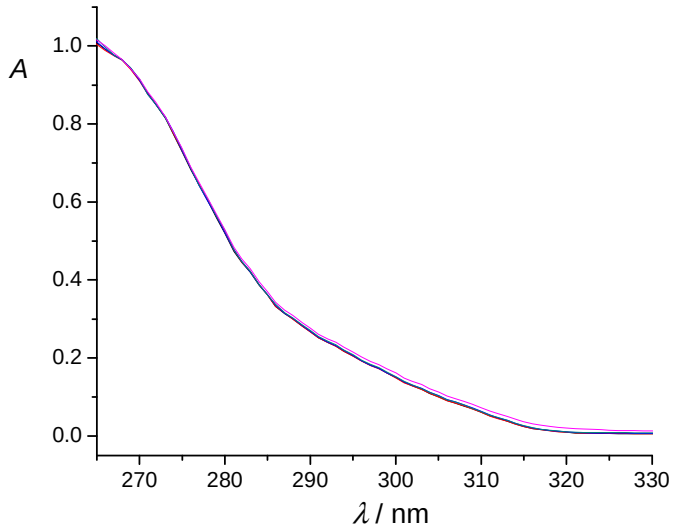
Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,98 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,80 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBANO_3$) / n(**2**H_2) na kraju titracije iznosi 102. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



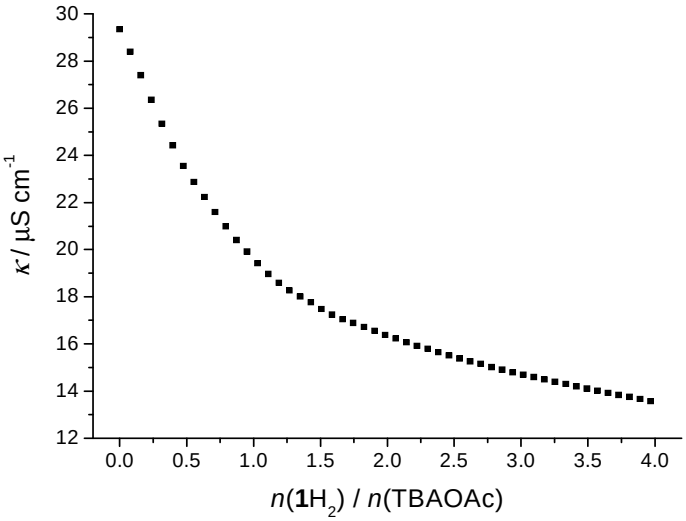
Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 3,24 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 1,06 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**3**H_2) na kraju titracije iznosi 10. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



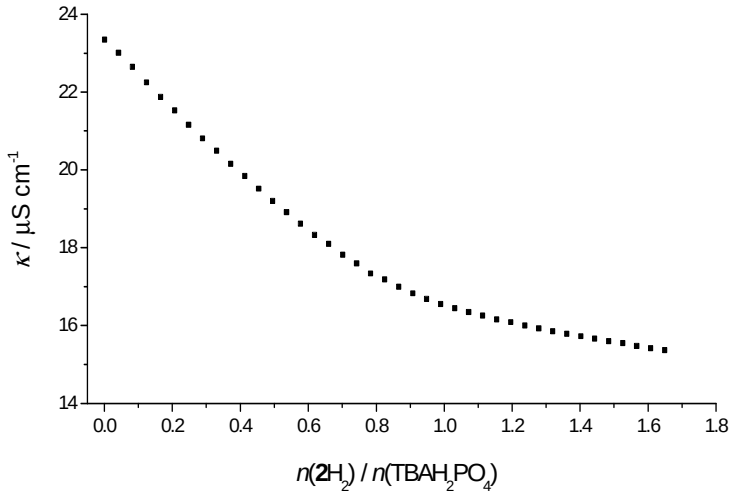
Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 3,24 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 9,86 × 10^{-4} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBAClO_4$) / n(**3**H_2) na kraju titracije iznosi 9. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



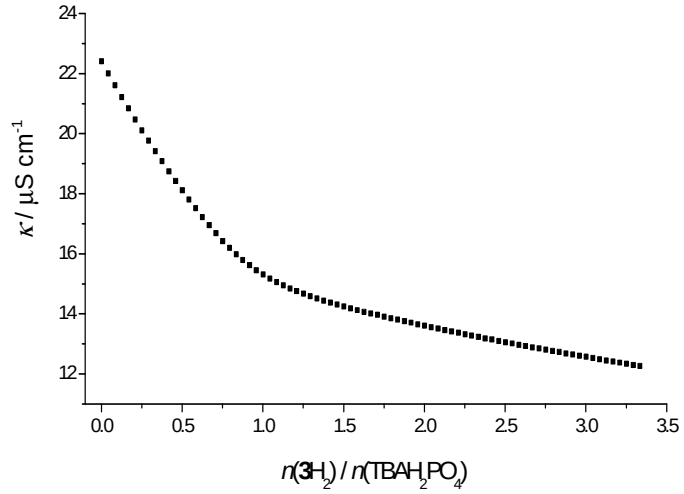
Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 3,24 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 1,01 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBANO_3$) / n(**3**H_2) na kraju titracije iznosi 9. l = 1 cm, θ = (25,0 ± 0,1) °C.



Ovisnost provodnosti otopine Bu_4NOAc o množinskom omjeru n(**1**H_2) / n(TBAOAc) tijekom konduktometrijske titracije TBAOAc (c = 1,05 × 10^{-3} mol dm^{-3}) s **1**H_2 (c = 1,00 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C.



Ovisnost provodnosti otopine $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(\mathbf{2}H_2) / n(TBAH_2PO_4)$ tijekom konduktometrijske titracije $TBAH_2PO_4$ (c = 1,01 × 10^{-3} mol dm^{-3}) s $\mathbf{2}H_2$ (c = 9,99 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C.



Ovisnost provodnosti otopine $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(\mathbf{3}H_2) / n(TBAH_2PO_4)$ tijekom konduktometrijske titracije $TBAH_2PO_4$ (c = 6,65 × 10^{-3} mol dm^{-3}) s $\mathbf{3}H_2$ (c = 9,96 × 10^{-4} mol dm^{-3}) u DMSO pri θ = (25,0 ± 0,1) °C.

Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **1**H_2 u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	1^{2-}	**1**H^-	**1**H_2
H2	7,8276	7,6644	7,595
H5	7,5361	7,4886	7,4678
H6	7,2253	7,2568	7,2692
H1	6,9682	7,0488	7,082
H7	6,906	6,9425	6,9567

Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **2**H_2 u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	2^{2-}	**2**H^-	**2**H_2
H2	7,8371	7,6768	7,5784
H5	7,4185	7,3739	7,3438
H6	7,0373	7,0558	7,0736
H1	6,9387	7,018	7,0642

Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **3**H_2 u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	3^{2-}	**3**H^-	**3**H_2
H2	7,814	7,6433	7,5661
H5	7,4324	7,384	7,3633
H6	6,938	7,0222	7,0558
H1	6,8234	6,8418	6,8549

Životopis

Dajana Barišić rođena je 18. svibnja 1991. u Banja Luci. Pohađala je Sedmu gimnaziju u Zagrebu te je 2010. godine upisala preddiplomski studij Kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. 2014. godine upisala je istraživački smjer diplomskog studija Kemije, grane fizikalna i organska kemija, koji trenutno pohađa. Tijekom studija uključila se u aktivnosti popularizacije znanosti. Od 2011. član je Znanstvenih čarolija, volonterskog projekta Studentske sekcije Hrvatskog kemijskog društva koji se bavi popularizacijom znanosti ponajviše među djecom vrtićke dobi i nižih razreda osnovne škole. Od 2013. obnaša dužnost voditeljice projekta. Održala je preko 100 znanstvenih radionica te je sudjelovala na brojnim manifestacijama vezanim za popularizaciju znanosti poput Festivala znanosti, Festivala nauke, Znanstvenog piknika, Noći istraživača i sl. Sudjelovala je i u brojnim aktivnostim popularizacije znanosti u organizaciji Kemijskog odsjeka poput Otvorenog dana Kemijskog odsjeka, Smotre Sveučilišta u Zagrebu i Čarolija u kemiji. Za svoje je aktivnosti dobila dvije Posebne Rektorove nagrade za područje prirodnih znanosti, prvu u ak. god. 2010./2011. za projekt Znanstvene čarolije te drugu u ak. god. 2012./2013. za sudjelovanje u organizaciji 6. Otvorenog dana Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu.

Sažeci u zbornicima skupova

1. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić; Sinteza i kompleksacijska svojstva aromatskih diurea // 2. Simpozij studenata kemičara, Knjiga sažetaka / A. Milas, T. Piteša (ur.). Zagreb, 2015. 16-16 (predavanje, sažetak, znanstveni)

2. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić; Complexation properties of aromatic diureas // Pharma NMR Conference: Application of NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Industry - Programme & Book of Abstracts / P. Novak, V. Tomišić, N. Bregović (ur.). Zagreb : IAPC, 2015. 17-17 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni).

3. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić; Synthesis and complexation properties of aromatic diureas and phenantroline ditopic receptor // XXIV. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Knjiga sažetaka / Š. Ukić , T. Bolanča (ur.). Zagreb : Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa, 2015. 170-170 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni)