

Kompleksiranje anionskih i neutralnih vrsta s derivatima dehidracetne kiseline i kaliksa[4]arena u otopini

Bregović, Nikola

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:925812>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

NIKOLA BREGOVIĆ

**KOMPLEKSIRANJE ANIONSКИH I
NEUTRALNIH VRSTA S DERIVATIMA
DEHIDRACETNE KISELINE I
KALIKS[4]ARENA U OTOPINI**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić

Zagreb, 2014.



University of Zagreb

Faculty of Science

NIKOLA BREGOVIĆ

**COMPLEXATION OF ANIONIC AND
NEUTRAL SPECIES BY
DEHYDROACETIC ACID AND
CALIX[4]ARENE DERIVATIVES IN
SOLUTION**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: prof. Vladislav Tomišić

Zagreb, 2014

Ova disertacija izrađena je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Vladislava Tomišića.

Stvaranje ovog rada bilo je prožeto učenjem, igrom i zagonetkama, a provelo me kroz neobično važan i zanimljiv dio životne priče. Stoga iznimnu zahvalnost dugujem svima koji su potakli nastajanje ovog rada te onima koji su tijekom tog procesa pomogli da se problemi pretvore u zagonetke, a posao postane igrom.

Zahvaljujem mentoru, prof. Tomišiću na zanosu i entuzijazmu prema znanosti te iznimnom znanju koje je, barem dijelom, no nadam se trajno, prenio na mene kroz nebrojene diskusije. Hvala mu i na nadasve prijateljskom odnosu i ustrajnoj vjeri u mene.

Hvala svim članovima Zavoda na nesebičnoj pomoći, stalnoj potpori i povremeno nužnoj toleranciji, zbog čega će mi svaki dan proveden na Drugom katu ostati u dragom sjećanju. Hvala i brojnim drugim, sadašnjim i bivšim djelatnicima te studentima Kemijskog odsjeka koji su na različite načine sudjelovali u nastajanju ove disertacije.

Sintezu spojeva koje sam istraživao proveli su dr. sc. K. Užarević, N. Cindro, mag. chem. i dr. sc. L. Frkanec, no to nikako nije jedino na čemu im trebam zahvaliti. Hvala im što su bili neiscrpan izvor inspiracije, suradnici kakve bi svatko poželio, ali prije svega prijatelji.

Izvedba NMR eksperimenata ne bi bila moguća bez pomoći Centra za NMR IRB-a, zbog čega veliko hvala cijelom Centru, a posebno mr. sc. Ž. Mariniću na strpljenju tijekom titracija. Zahvaljujem L. Brkljačić na pomoći kod snimanja, a prof. N. Galić kod interpretacije spektara mase te Zavodu za fizičku kemiju IRB-a i Zavodu za biokemiju PMF-a što su mi omogućili korištenje fluorimetara.

Postoji mnogo razloga zbog kojih sam zahvalan dečkima iz sobe 205. Hvala što ste bili tako dobri uzori, što ste mi proširili vidike, od onih znanstvenih do glazbenih i hvala vam što smo postali i ostali ekipa...

Hvala svim prijateljima zbog kojih sam povremeno u potpunosti zaboravljao na kemiju.

Hvala baki Ani i mojoj proširenoj obitelji, plemenu Blažek, na ogromnoj potpori. Neizmjereno hvala mami i tati na svakoj rečenici, savjetu, pitanju, prijedlogu, šutnji... koji su me doveli do ovog trenutka. Uz oslonac poput vas nikad ništa nije teško.

Mojoj najdražoj Vesni hvala što svemu daje smisao i značaj, što sa mnom dijeli svaki trenutak, što je uvijek uz mene i što je moja glavna uloga.

SADRŽAJ

Sažetak	i
Abstract	ii
1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	5
2.1. Aminski receptori aniona	6
2.1.1. Kompleksiranje anorganskih aniona s aminskim receptorima	6
2.1.2. Kompleksiranje karboksilatnih vrsta s aminskim receptorima	16
2.2. Kaliksarenski receptori aniona i ionskih parova	36
2.3. Ureidni i tioureidni receptori aniona	42
2.4. Metodologija proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja anionskih kompleksa	50
3. EKSPERIMENTALNI DIO	58
3.1. Materijali	58
3.2. Mjerne metode	59
3.2.1. Spektrofotometrija	59
3.2.2. Potenciometrija	59
3.2.3. Konduktometrija	60
3.2.4. NMR spektroskopija	60
3.2.5. Mikrokalorimetija	60
3.2.6. Fluorimetrija	61
3.2.7. Spektrometrija masa	61
3.3. Obrada podataka	62
3.4. Određivanje protonacijskih konstanti ravnoteža karboksilnih kiselina	63
3.5. Dimerizacija dihidrogenfosfatnog aniona	64
3.6. Određivanje topljivosti $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$	64
3.7. Aminski derivati dehidracetne kiseline (1, 2 i 3)	65
3.7.1. Konduktometrijske titracije	65
3.7.2. Spektrofotometrijske titracije	65
3.7.3. NMR spektroskopija	65
3.7.4. Potenciometrijske titracije	66

3.7.5. Spektrofotometrijsko-potenciometrijske titracije	66
3.8. Ureidni i tioureidni derivati dehidracetne kiseline (4, 5 i 6)	67
3.8.1. Spektrofotometrijske titracije	67
3.8.2. Mikrokolorimetrijske titracije	67
3.8.3. ^1H NMR titracije	68
3.8.4. Spektrometrija masa	68
3.8.5. Određivanje topljivosti spojeva 4, 5 i 6	69
3.9. Kaliksarenski receptor (7)	70
3.9.1. Spektrofotometrijske titracije	70
3.9.2. Fluorimetrijske titracije	70
3.9.3. ^1H NMR spektroskopija	70
4. REZULTATI I RASPRAVA	71
4.1. Protonacijska svojstva istraživanih karboksilnih kiselina u metanolu	71
4.2. Dimerizacija dihidrogenfosfata	82
4.3. Kompleksi aaminskih derivata dehidracetne kiseline (1, 2 i 3)	90
4.3.1. Kompleksiranje anorganskih aniona s aaminskim receptorima	93
4.3.1.1. Ovisnost potenciometrijski određenih vrijednosti K_{HL}^* o koncentraciji aniona	98
4.3.1.2. Simultano potenciometrijsko mjerenje pH i pCl	102
4.3.2. Kompleksiranje karboksilnih kiselina s aaminskim derivatima DHA	114
4.4. Kompleksi ureidnih i (tio)ureidnih derivata DHA (4, 5 i 6)	125
4.4.1. Kompleksiranje dihidrogenfosfata s (tio)ureidnim receptorima	125
4.4.1.1. Kompleksi s dihidrogenfosfatom u acetonitrilu	126
4.4.1.2. Kompleksi s dihidrogenfosfatom u dimetilsulfoksidu	146
4.4.2. Kompleksiranje drugih aniona (AcO^- , Cl^- , HSO_4^- , NO_3^- , ClO_4^-) s (tio)ureidnim receptorima	154
4.4.3. Utjecaj solvatacije i strukturnih značajki na reakcije kompleksiranja	167
4.5. Kompleksi kaliksarenskog derivata s triptofanskim podjedinicama (7)	174
5. ZAKLJUČAK	191
6. LITERATURA	194
7. ŽIVOTOPIS	204
8. DODATAK se nalazi u elektroničkom obliku na priloženom CD-u.	

SAŽETAK

KOMPLEKSIRANJE ANIONIJSKIH I NEUTRALNIH VRSTA S DERIVATIMA DEHIDRACETNE KISELINE I KALIKS[4]ARENA U OTOPINI

Nikola Bregović

Zavod za fizikalnu kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu

U okviru ove disertacije istražena su svojstva aaminskih, ureidnih i tioureidnih derivata dehidracetne kiseline (3-acetil-2-hidroksi-6-metil-4*H*-piran-4-on, DHA) te kaliks[4]arena s triptofanskim podjedinicama na donjem obodu kaliksarenskog prstena kao receptora različitih vrsta u otopinama. Reakcije kompleksiranja istražene su potencijometrijskim, spektrofotometrijskim, mikrokolorimetrijskim i konduktometrijskim titracijama te NMR spektroskopijom.

Proučene su reakcije niza anorganskih aniona (Cl^- , NO_3^- , ClO_4^- , PF_6^- , SbF_6^-) s aaminskim derivatima DHA u metanolu. Istraženo je i kompleksiranje nekoliko dikarboksilnih kiselina (maleinska, fumarna, ftalna, izoftalna, jantarna) sa simetričnim monoaminskim receptorom. Također je provedeno istraživanje protonacijskih svojstava tih kiselina te aaminskih receptora zasnovanih na DHA. U slučaju anorganskih aniona nije zapažena selektivnost proučavanih receptora, što je posljedica njihove fleksibilnosti. S druge strane, uočena je selektivnost simetričnog monoaminskog receptora za maleinsku, odnosno ftalnu kiselinu.

Određeni su termodinamički parametri reakcija nastajanja kompleksa nekoliko aniona (H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^- , Cl^-) s (tio)ureidnim derivatima dehidracetne kiseline u acetonitrilu i dimetilsulfoksidu. Utvrđeno je da ti spojevi tvore anionske komplekse stehiometrije 1:1 (anion:receptor), osim u slučaju dihidrogenfosfata u acetonitrilu, gdje nastaje i kompleks stehiometrije 2:1. Dimerizacija dihidrogenfosfatnog aniona također je kvantitativno istražena u oba otapala.

Derivat kaliks[4]arena s triptofanskim podjedinicama pokazao se selektivnim za fluoridni anion te je ispitana njegova mogućnost vezanja parova iona u acetonitrilu. Utvrđeno je da nastaju ionski asocijati između fluoridnog aniona i kationa ispitanih metala koji imaju značajan utjecaj na ravnoteže reakcija kompleksiranja te je s tim u vezi potencijometrijski određena konstanta ravnoteže nastajanja Na^+F^- .

Svi dobiveni rezultati diskutirani su s obzirom na svojstva aniona, strukturne značajke receptora, a u obzir je uzet i utjecaj otapala na proučavane ravnoteže.

(204 stranice, 132 slike, 18 tablica, 134 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: anionski receptori, dehidracetna kiselina, kaliks[4]aren, kompleksi, konstanta stabilnosti, termodinamika

Mentor: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić

Ocjenitelji: prof. dr. sc. Marina Cindrić
prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
dr. sc. Nikola Basarić, zn. savj.

Rad prihvaćen: studeni 2014.

ABSTRACT

COMPLEXATION OF ANIONIC AND NEUTRAL SPECIES BY DEHYDROACETIC ACID AND CALIX[4]ARENE DERIVATIVES IN SOLUTION

Nikola Bregović

Division of Physical Chemistry, Department of Chemistry,
Faculty of Science, University of Zagreb

Complexation of various species by amine, urea, and thiourea derivatives of dehydroacetic acid (3-acetyl-2-hydroxy-6-methyl-4*H*-pyran-4-one, DHA), as well as by calix[4]arene derivative bearing tryptophan units at the lower rim, has been studied using NMR spectroscopy, potentiometric, spectrophotometric, microcalorimetric, and conductometric titrations.

Complexation reactions of a series of inorganic anions (Cl^- , NO_3^- , ClO_4^- , PF_6^- , SbF_6^-) with amine derivatives of DHA were studied in methanol. In addition, complexation of several dicarboxylic acids (maleic, fumaric, phthalic, isophthalic, and succinic) by the symmetrical monoamine DHA derivative was investigated. The protonation properties of the acids and the amine-based DHA receptors were also studied. In the case of inorganic anions, no selectivity was observed. In contrast, it was found that the symmetrical monamine receptor was selective for maleic and phthalic acid among the investigated dicarboxylic acids.

The thermodynamic parameters for complex formation of (thio)urea derivatives with several anions (H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^- , Cl^-) in acetonitrile and dimethyl sulfoxide were determined. The complexes were found to be of 1:1 (anion:receptor) stoichiometry, with the exception of dihydrogen phosphate anion, which formed both 1:1 and 2:1 complexes. It was found that the extent of the dimerisation of dihydrogen phosphate was significant in both solvents used. Hence, this reaction was also quantitatively studied, and was taken into account in the course of the anion-binding studies.

Calix[4]arene derivative with tryptophan subunits was shown to be selective for fluoride anion among the other halide anions investigated (Cl^- , Br^- , I^-). The possibility of ion-pair binding by this derivative was also explored, whereby the ion-association process, *i.e.* formation of $\text{M}^{m+}\text{F}_m^-$ species (M stands for metal), was found to play an important role. The equilibrium constant for the formation of Na^+F^- associate was determined potentiometrically.

The gathered results were discussed with respect to anion and receptor structural properties. The solvent effect on the studied equilibria was also addressed in detail.

(204 pages, 132 figures, 18 tables, 134 references, original in Croatian)

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

Keywords: anion receptors, dehydroacetic acid, calix[4]arene, complexes, stability constant, thermodynamics

Supervisor: Professor Vladislav Tomišić

Reviewers: Professor Marina Cindrić
Professor Vladislav Tomišić
Dr. Nikola Basarić, Senior Scientist

Thesis accepted: November 2014

1. UVOD

Anioni igraju izuzetno važnu ulogu u brojnim, čovjeku izrazito važnim sustavima, dio su svih živih organizama te su prisutni u nebrojenim industrijskim procesima. Zbog toga je često neophodno detektirati njihovu prisutnost, odrediti njihovu koncentraciju, a ponekad ih i selektivno ukloniti iz složenih smjesa. Stoga nimalo ne iznenađuje golem trud znanstvenika uložen u dizajn, sintezu i karakterizaciju spojeva koji će na željen način interagirati s negativno nabijenim vrstama. Kao rezultati tih napora mogu se navesti brojni funkcionalni sintetski anionski receptori čija su specifična svojstva detaljno okarakterizirana, na temelju čega je, osim daljnjeg razvoja sintetskih, omogućeno i razumijevanje svojstava velikog broja prirodnih anionskih receptora.¹

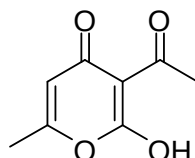
Među istraživanim receptorima aniona najčešći su dušikovi spojevi, poput onih s amino,² ureidnim i tioureidnim,³ amidnim⁴ ili gvanidinskim skupinama.⁵ Navedene funkcionalne skupine poznate su kao dobri donori vodikove veze te su njihovi anionski kompleksi najčešće stabilizirani upravo tim vezama. Često važnu ulogu u stabilizaciji kompleksa imaju i elektrostatske interakcije koje anioni mogu ostvariti s protoniranim receptorima ili kationskim kompleksima.⁶

Određivanje termodinamičkih reakcijskih veličina ključno je za razumijevanje procesa nastajanja anionskih kompleksa. Pri tome je često značajnu pozornost potrebno posvetiti identifikaciji i termodinamičkoj karakterizaciji dodatnih procesa spregnutih s reakcijama nastajanja kompleksa, bilo da se radi o reakcijama koje pospješuju anionsko kompleksiranje, kao što su protonacija aminske receptora i kompleksiranje kationa,^{6,7} ili pak kompeticijskim reakcijama poput ionskog sparivanja,⁸ deprotonacije veznog mjesta^{3a,9} te agregacije molekula receptora.¹⁰

Jedno od najčešćih načela korištenih za dobivanje visoko selektivnih anionskih receptora temelji se na kelatnom efektu te uključuje dizajniranje uređenog, relativno rigidnog veznog mjesta čija je geometrija komplementarna vrsti koja se veže kako bi se ostvario što veći broj povoljnih interakcija uz minimizaciju nepovoljnog entropijskog efekta.¹¹ Sinteza takvih receptora često je izrazito zahtjevnja,¹² a usprkos uložnim naporima visoka selektivnost i stabilnost kompleksa rijetko se postižu u kompetitivnim otapalima kao što su voda ili niži alkoholi. Posljedica je to visoke energije solvatacije aniona,¹³ manje gustoće naboja u odnosu na izoelektronske katione te često ovisnosti svojstava aniona i receptora o vrijednosti pH otopine.^{1d} Alternativni pristup dizajnu receptora aniona oslanja se na korištenje podanada, fleksibilnih molekula koje prilikom nastajanja kompleksa prilagođavaju

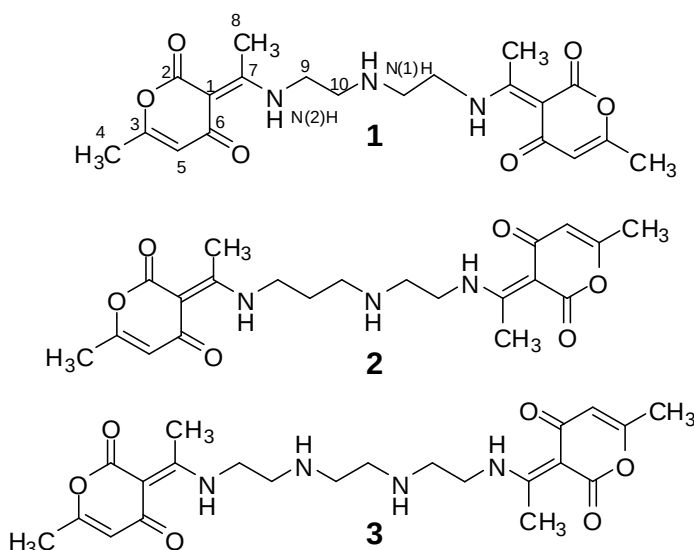
strukturu ostvarujući maksimalan broj povoljnih interakcija, a ponekad uslijed kompleksiranja aniona stvaraju supramolekulske pseudomakrocikličke polimere.^{1e,14} Ovaj rad obuhvaća istraživanja obje klase receptora, kako fleksibilne podande (derivati dehidracetne kiseline), tako i makrociklički ligand (kaliksarenski receptor).

Dehidracetna kiselina (slika 1) derivat je pirona koji se redovito upotrebljava u prehrambenoj i kozmetičkoj industriji, prvenstveno zbog svog fungicidnog djelovanja.¹⁵ Sintetizirani su i istraženi brojni derivati tog spoja različitih svojstava.¹⁶



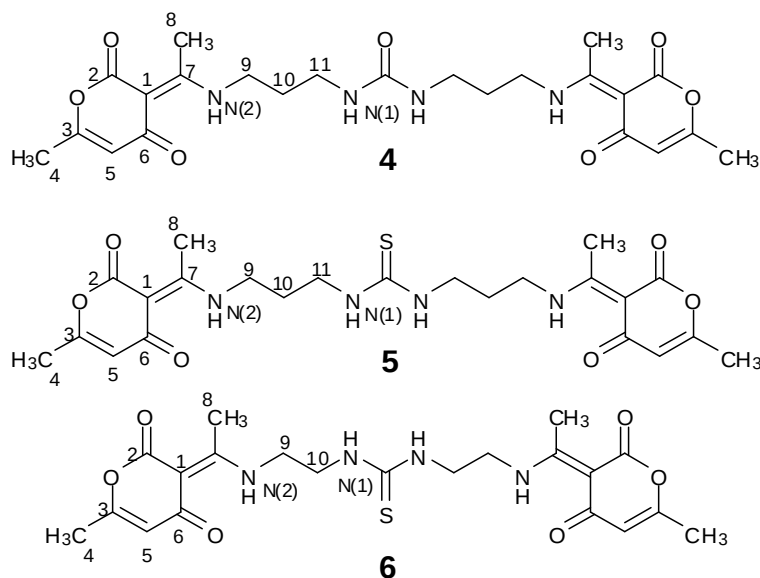
Slika 1. Struktura dehidracetne kiseline (DHA).

U okviru istraživanja Užarevića i sur. sintetizirana je serija aaminskih derivata DHA te je za neke od tih spojeva primijećeno zanimljivo samoudruživanje njihovih protoniranih oblika u kristalnim strukturama njihovih soli (kompleksa) s različitim anionima.¹⁷ U slučaju nitrarnog kompleksa simetričnog monoaminskog derivata DHA ostvareno je čak dvanaest vodikovih veza receptora s anionom u čvrstom stanju, što je prvi takav primjer opisan u literaturi.^{17a} Istraživanje anionskih kompleksa aaminskih derivata DHA (spojevi **1**, **2** i **3**, slika 2) nastavljeno je u okviru ove disertacije, pri čemu je cilj bio detaljno opisati reakcije njihovog nastajanja u otopinama.^{17b}



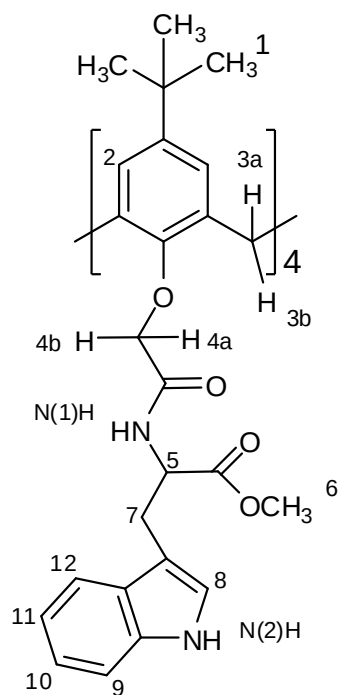
Slika 2. Strukture aaminskih receptora **1**, **2** i **3**.

Kako bi se ispitao utjecaj uvođenja drugih veznih skupina i povećala stabilnost anionskih kompleksa receptora zasnovanih na DHA, pripremljeni su (tio)ureidni derivati **4**, **5** i **6** (slika 3) te su istražena njihova svojstva kompleksiranja aniona.¹⁸



Slika 3. Strukture (tio)ureidnih receptora **4**, **5** i **6**.

Kaliksareni su makrociklički oligomeri koji sadrže nekoliko međusobno povezanih fenolnih podjedinica. Zbog izrazite stabilnosti i iznimnih mogućnosti derivatizacije predstavljaju jednu od najčešće istraživanih klasa supramolekulskih receptora. Kaliksarenski receptor s triptofanskim podjedinicama **7** (slika 4) čija su svojstva proučavana u ovom radu ditopskog je tipa, budući da sadrži vezna mjesta za katione i anione. Reakcije vezanja kationa alkalijskih metala i nekih lantanoida s tim ligandom ranije su istražena.¹⁹ Stoga je u okviru ove disertacije nastavak istraživanja spoja **7** usmjeren ispitivanju njegovih anionskih kompleksa.



Slika 4. Struktura kaliksarenskog receptora 7.

Istraživanje svojstava svih receptora provedeno je korištenjem komplementarnih metoda. Na taj način razjašnjeni su temelji selektivnosti aminske receptora prema određenim dikarboksilnim kiselinama, ali i izrazita sličnost konstanti stabilnosti kompleksa svih ispitanih anorganskih aniona. Treba naglasiti da je nekoliko problema koji se pojavljuju prilikom istraživanja kompleksiranja aniona (vezanih prvenstveno uz kompeticijske reakcije), a često se spominju u literaturi,⁶⁻⁹ u okviru ove disertacije uspješno riješeno. Pri tome su korištene metode koje, premda se mogu smatrati relativno jednostavnima, nisu ranije korištene prilikom karakterizacije anionskih kompleksa. Uz reakcije kompleksiranja aniona, kvantitativno je istražen i proces dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u organskim otapalima, kao i reakcija sparivanja kationa Na^+ s fluoridom. Potanko je diskutiran i uzrok većeg afiniteta tioureidnih derivata za stvaranje anionskih kompleksa u odnosu na spojeve koji sadrže ureidnu skupinu te je dobiven detaljan uvid u utjecaj otapala na proučavane ravnoteže.

Zaključci proizašli iz istraživanja provedenih tijekom izrade ove doktorske disertacije mogli bi značajno doprinijeti području anionske koordinacijske kemije kako s metodološkog, tako i s aspekta temeljnih saznanja o reakcijama kompleksiranja aniona u otopini.

2. LITERATURNI PREGLED

Tijekom zadnjeg desetljeća područje istraživanja kompleksiranja aniona poprimilo je znatne razmjere te su danas poznate brojne zakonitosti vezane uz procese vezanja negativnih vrsta kako u otopini tako i u čvrstom stanju. Na temelju velikog broja strategija kojima se, više ili manje uspješno, pokušala postići selektivnost sintetiziranih anionskih receptora te uz pomoć znanja stečenog proučavanjem sintetskih anionskih receptora, ali i onih koji se nalaze u prirodnim sustavima, moguće je predvidjeti brojna svojstva vezana uz koordinaciju aniona te pristupiti ciljanom razvoju novih receptora s poželjnim svojstvima. To, međutim, nikako ne znači da istraživanja vezana uz kompleksiranje aniona, posebno razvoj visoko-selektivnih anionskih receptora, i dalje nisu izazov znanstvenicima. Naime, utjecaji raznih čimbenika na ravnoteže kompleksiranja aniona i drugih vezanih reakcija još nisu u potpunosti razjašnjeni, tj. doprinos pojedinog tipa interakcija ukupnoj stabilnosti anionskog kompleksa u velikom broju slučajeva nije moguće utvrditi, a parametri koji definiraju produkt kristalizacije iz otopina koje sadrže anionske komplekse također su vrlo često nepoznanica.

Kako bi se predstavila načela i osnovne zakonitosti koordinacijske kemije aniona, u idućim poglavljima (2.1.–2.3.) bit će pobliže opisani rezultati brojnih ranijih istraživanja, pri čemu će posebna pozornost biti usmjerena identifikaciji interakcija kojima se kompleksi stabiliziraju, utjecaju svojstava veznih skupina i njihovom rasporedu na termodinamičku stabilnost kompleksa. Budući da je tema ove disertacije prvenstveno vezana uz reakcije u otopini, utjecaj otapala na te reakcije, kao i metodologija korištena u provedenim istraživanjima bit će detaljnije razmotreni.

2. 1. Aminski receptori aniona

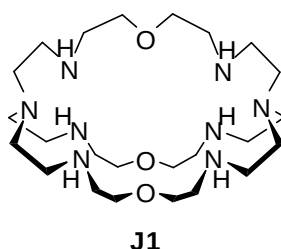
2.1.1. Kompleksiranje anorganskih aniona s aminskim receptorima

Aminski receptori mogu se svrstati u jednu od temeljnih klasa anionskih receptora iz nekoliko razloga. Osim što su upravo poliaminski spojevi među prvima za koje je primijećeno da ostvaruju specifične interakcije s anionskim vrstama,²⁰ istraživanje stabilnosti njihovih anionskih kompleksa omogućilo je bolje razumijevanje i razvoj nekoliko temeljnih supramolekulskih koncepata²¹ te razlučivanje doprinosa pojedinih interakcija ukupnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji kompleksiranja.²² Ta su znanja primijenjena i u području biokemije budući da su doprinijela shvaćanju uloga biogenih poliamina u stanici te mehanizama pomoću kojih se one ostvaruju.²³ Aminski derivati svakako su jedni od najčešće proučavanih anionskih receptora u vodi i drugim protičnim otapalima, zbog relativno visokog afiniteta protoniranih oblika prema anionima, ali i činjenice da su dobro topljivi u tim otapalima. Brojnosti aaminskih derivata čija su anion-kompleksirajuća svojstva proučavana zasigurno doprinosi i mogućnost relativno lake i raznolike funkcionalizacije zahvaljujući brojnim sintetskim tehnikama stvaranja C–N veza.

Prvi primjer anionskog kompleksa u literaturi opisan je u radu Parka i Simmonsa 1968. godine, a radi se o poliaminskom makrociklu za kojeg je nađeno da kompleksira kloridne ione.²⁰ Daljnji razvoj kemije poliaminskih anionskih kompleksa posljedica je rada Lehna i sur.^{21,24} Na temelju rezultata predstavljenih u brojnim kasnijim publikacijama kako Lehnovim tako i onima drugih autora koji su se bavili područjem anionske supramolekulske kemije,² može se zaključiti da poliaminski receptori u načelu pokazuju slabu selektivnost. Kako bi se postiglo selektivno vezanje određenog aniona, nužno je značajno ograničiti konformacijske slobode receptora te ostvariti gotovo savršenu geometrijsku komplementarnost između veznog mjesta i aniona koji se kompleksira. Sinteza rigidnih makrocikličkih molekula često uključuje brojne korake što te postupke drastično otežava i čini skupljima. Koncept geometrijske komplementarnosti lako je primjenjiv ukoliko se receptori dizajniraju kako bi selektivno vezali određenu vrstu u nizu aniona koji se međusobno značajno razlikuju po prostornom rasporedu negativno nabijenih skupina ili dimenzijama. To je čest slučaj kod organskih aniona o čemu će više govora biti u idućem poglavlju. Međutim, kada se radi o jednostavnijim anorganskim anionima, među njima su razlike u radijusima često gotovo zanemarive. Primjerice, u seriji jednostruko nabijenih aniona: Cl^- , NO_3^- , HSO_4^- i H_2PO_4^- , razlika između aniona s najvećim (H_2PO_4^-) i najmanjim (Cl^-) radijusom iznosi <20 pm. Na temelju razlike u obliku i veličini aniona naročito je teško

postići selektivnost u slučaju fleksibilnijih makrocikala i acikličkih poliaminskih receptora. S druge strane, za rigidnije kriptande i njihove derivate češće je primijećena vrlo visoka selektivnost prema određenom anionu čemu pridonosi raspored veznih skupina kompatibilan s oblikom aniona koji se kompleksira.²

Primjer istraživanja makrobicikličkog spoja zasnovanog na tris(2-aminoetil)aminskim podjedinicama (**J1**, slika 5) zbog nekoliko razloga će poslužiti kao model na kojem se mogu prikazati neka općenita obilježja aaminskih receptora te njihovih anionskih kompleksa, kao i uobičajeni eksperimentalni pristupi istraživanju reakcija kompleksiranja te njihova ograničenja.^{7,21}

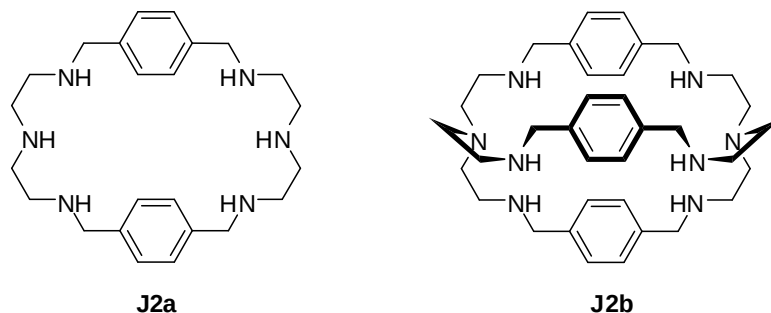


Slika 5. Struktura makrobicikličkog liganda **J1**.⁷

Kompleksiranje anorganskih aniona s heksaprotoniranim oblikom spoja **J1** ispitano je NMR titracijama pri pH = 5 te su određene konstante stabilnosti kompleksa s halogenidnim anionima, perkloratom, nitratom te azidom.²¹ Za potonji je dobivena značajno veća konstanta ravnoteže u odnosu na ostale anione, što je pripisano najboljem poklapanju oblika aniona i raspodjele njegovog negativnog naboja sa šupljinom makrocikla **J1**. Od ispitanih halogenidnih iona taj receptor nabolje veže bromid te je odgovarajuća konstanta stabilnosti kompleksa približno red veličine veća od one za Cl⁻ i I⁻. Taj je nalaz pripisan komplementarnosti dimenzija šupljine receptora i aniona. Navedene reakcije okarakterizirane su titracijama vodenih otopina **J1** i 6 ekvivalenata perklorne kiseline sa solima ispitivanih aniona te je naglašeno da određene vrijednosti konstanti odgovaraju prividnim konstantama stabilnosti. Naime, utvrđeno je da dolazi i do kompleksiranja perkloratnog aniona te je za tu reakciju procijenjena konstanta ravnoteže ≈20. U nastavku istraživanja koordinacijskih svojstava spoja **J1** potencijometrijski su određene konstante stabilnosti njegovih kompleksa u različitim protonacijskim stanjima receptora s Cl⁻ i NO₃⁻.⁷ Utvrđeno je da se minimalno dvije amino skupine moraju protonirati kako bi došlo do kompleksiranja anionskih vrsta te je primijećena značajna ovisnost konstanti ravnoteže reakcija kompleksiranja aniona o broju protoniranih amino skupina. Spomenute konstante ravnoteža kompleksiranja određene su na temelju razlike u prividnim protonacijskim konstantama ravnoteže dobivenim uz prisutnost

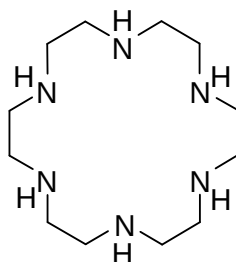
određenog aniona u odnosu na slučaj kad je u otopinu kao elektrolit dodan NaClO_4 . Naime, uočeno je da konstante ravnoteže protonacije određene potenciometrijskim titracijama ovise o vrsti dodanog elektrolita, odnosno anionu koji dodana sol sadrži, što je slučaj i kod brojnih drugih makrocikličkih poliamina.^{25,26} Na temelju navedene ovisnosti, uz pretpostavku da protonacijske konstante određene uz prisutnost perklorata u titriranim otopinama odgovaraju stvarnim protonacijskim konstantama, moguće je izračunati konstante vezanja drugih aniona. Treba, međutim, imati na umu da vrijednosti određene u tom radu, kao i brojnim drugim istraživanjima gdje je korišten analogan pristup, također odgovaraju prividnim konstantama koje uključuju i kompeticijsku reakciju kompleksiranja perklorata, što autori i naglašavaju.⁷

Izvrstan pregled istraživanja kompleksiranja aniona s velikim brojem kriptanada i njihovim makrocikličkim analogima dan je u radu Mateusa i sur.,²⁷ gdje je posebna pažnja posvećena upravo utvrđivanju efekta trodimenzionalnog okruživanja aniona aminskim veznim skupinama kod kriptanada te usporedbi s makrocikličkim receptorima sličnih strukturnih značajki. Na temelju usporedbe stabilnosti kompleksa sedam parova analognih kriptanada i makrocikla (primjer prikazan na slici 6) utvrđeno je da između te dvije klase spojeva ne postoje značajne razlike u afinitetu prema vezanju aniona. Ipak, kriptandi pokazuju veću selektivnost temeljenu na dimenzijskoj kompatibilnosti, budući da prilikom kompleksiranja anion ulazi u njihovu rigidnu šupljinu, za razliku od kompleksa s makrociklima čije su vezne skupine smještene u ravnini.



Slika 6. Struktura makrocikličkog poliaminskog liganda **J2a** i analognog kriptanda, **J2b**.

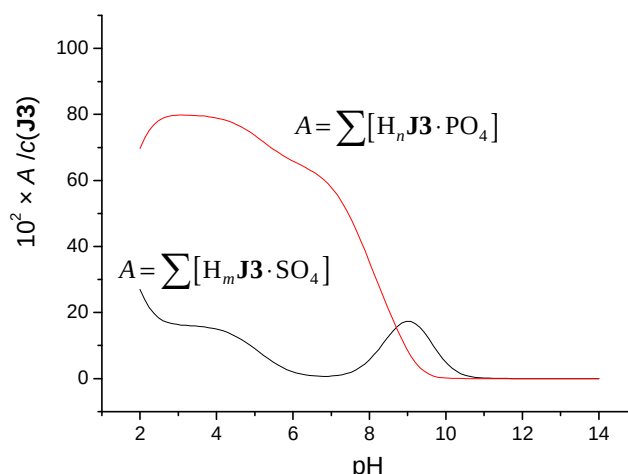
Detaljnija karakterizacija termodinamike reakcija kompleksiranja, odnosno određivanje entalpijskog i entropijskog doprinosa reakcijskoj Gibbsovoj energiji, relativno se rijetko može naći u literaturi. Stoga vrijedi detaljnije opisati nekoliko radova u kojima je tome posvećeno više pažnje. U istraživanju P. Arranz i sur. detaljno je ispitana termodinamika kompleksiranja sulfata²⁸ i fosfata²⁹ s različitim poliaminima pomoću mikrokolorimetrijskih i potenciometrijskih titracija. Jedan od spojeva iz te serije jest receptor **J3** čija je struktura prikazana na slici 7.



Slika 7. Struktura poliaminskog makrocikla **J3**.^{28,29}

Utvrđeno je da je entalpija reakcija kompleksiranja protoniranih poliamina sa SO_4^{2-} u većini slučajeva pozitivna i relativno malog iznosa, a dominantan doprinos stabilnosti kompleksa ima povećanje entropije sustava. Primijećeno je također da vrijednost standardne reakcijske entropije raste s povećanjem broja protoniranih amino skupina kompleksa.²⁸

Endoternost reakcije kompleksiranja sulfatnog aniona, kao i porast entropije uslijed te reakcije velikim su dijelom posljedice desolvatacije kako sulfatnog aniona tako i receptora, budući da su istraživanja provedena u vrlo polarnom i protičnom otapalu, tj. vodi. Takav nalaz očekivan je u slučaju kada su interakcije između aniona i receptora pretežno elektrostatske prirode. U slučaju fosfatnih kompleksa, termodinamički parametri reakcija njihovog nastajanja ovise o protonacijskom stanju fosfata. Parametri reakcije kompleksiranja s hidrogenfosfatom slični su onima dobivenim za sulfatni ion, dok se oni koji odgovaraju nastajanju kompleksa s dihidrogenfosfatom značajno razlikuju, tj. ta je reakcija egzotermna i entropijski manje povoljna, a u nekim slučajevima i nepovoljna ($\Delta_r S^\circ < 0$). To upućuje na zaključak da je priroda veze u kompleksima liganda **J3** s dihidrogenfosfatom drugačija od one ostvarene u kompleksu sa sulfatom. Naime, dihidrogenfosfat, koji je u značajnijem udjelu prisutan u otopini pri nižem pH, posjeduje svojstvo donora vodikove veze, dok amini dušici mogu imati ulogu akceptora. Očekuje se da će se nastajanje takve vodikove veze očitovati u sniženju entalpije sustava (egzoternosti) uslijed kompleksiranja, ali i smanjenju odgovarajuće reakcijske entropije, što je i primijećeno.²⁹



Slika 8. Ovisnost udjela fosfatnih odnosno sulfatnih kompleksa s poliaminskim ligandom **J3** o pH otopine u vodi; $n = 4-7$; $m = 2, 4, 5$; $c(\text{PO}_4^{3-}) = c(\text{SO}_4^{2-}) = c(\text{J3}) = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.²⁸

Udio svih kompleksnih vrsta u otopini raste sniženjem pH (slika 8), što je očekivana posljedica porasta pozitivnog naboja liganda protonacijom sve većeg broja amino skupina. Međutim, pri vrijednostima pH iznad 9 taj ligand veže gotovo isključivo sulfat, dok pri nižem pH ima znatno veći afinitet prema fosfatnom anionu. Pri visokom pH dolazi do deprotonacije fosfata te on djelomice gubi donorska svojstva zbog čega se afinitet liganda prema fosfatu drastično smanjuje. Sulfat je u cijelom ispitivanom pH području potpuno deprotoniran i ne može djelovati kao donor vodikove veze, već se prilikom vezanja ponaša isključivo kao akceptor, dok su protonirani aminski dušici donori vodikove veze. Gubitkom donorskih svojstava fosfata pri visokim vrijednostima pH njegovo vezanje postaje manje povoljno čime udio sulfatnog kompleksa počinje prevladavati, bez obzira što se afinitet liganda prema sulfatnom anionu ne mijenja značajno.

Opisani primjer vrlo dobro ilustrira kako se kontrola kiselosti otopine može koristiti kao jedan od načina kontrole selektivnosti sintetskih liganada te ističe koliko je bitno u obzir uzeti protonacijska svojstva kako liganada tako i aniona prilikom dizajna novih, specifičnih anionskih receptora. Također, ta istraživanja mogu poslužiti kao potvrda pretpostavki da se u slučaju nastajanja vodikovih veza između protonirane amino skupine i aniona radi o interakcijama pretežno elektrostatske prirode što se očituje u pozitivnim reakcijskim entropijama i endotermnosti reakcija nastajanja vrsta stabiliziranih tim interakcijama. S druge strane, dodatne vodikove veze između neutralnih skupina, primjerice OH skupina aniona kao donora i deprotoniranih amino skupina kao akceptora, imaju povoljan entalpijski doprinos.^{22a}

Istraživanje Arranz i sur. samo je jedno u nizu onih koje se bave spojem **J3** čija su svojstva kompleksiranja raznih drugih aniona, ali i kationa, proučavana u otopini i čvrstom

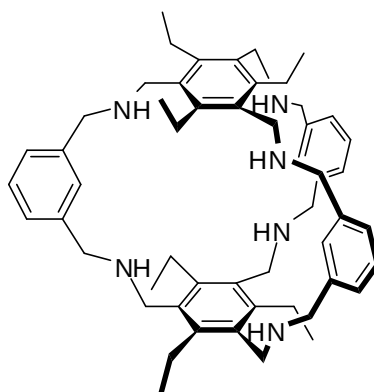
stanju.³⁰ Međutim, publikacije Zompe i sur. u kojima je opisano kompleksiranje nekoliko anorganskih aniona s tim, vrlo popularnim heksaaminskim makrociklom treba istaknuti kao primjer posebno detaljnog istraživanja termodinamike nastajanja anionskih kompleksa.^{26b,c} Na temelju rezultata Zompe i sur. može se detaljnije razjasniti utjecaj svojstava aniona i solvatacije na termodinamičke parametre reakcija njihovog kompleksiranja. Osim što je brojnim potencijometrijskim mjerenjima pokazano da konstante ravnoteže protonacije određene uz prisutnost NaI u otopini uistinu odgovaraju samo procesu protonacije, odnosno da ne dolazi do vezanja jodidnog iona (određene su stvarne, a ne prividne konstante ravnoteže protonacije), konduktometrijskim titracijama je dokazano da receptor **J3** veže ispitivane anione isključivo u potpuno protoniranom obliku.^{26b,c} Uzeta je u obzir i ovisnost konstanti ravnoteže proučavanih procesa o ionskoj jakosti te su sve vrijednosti određene pri različitim ionskim jakostima uz pomoć procjene koeficijenata aktiviteta Debye-Hückelovim zakonom, korigirane na proizvoljno uzetu „standardnu“ ionsku jakost. Nakon korekcije dobivene su približno jednake vrijednosti konstanti ravnoteže reakcija kompleksiranja, bez obzira pri kojoj ionskoj jakosti bile određene. Reakcijske entalpije i entropije protonacije i kompleksiranja određene su iz temperaturne ovisnosti odgovarajućih konstanti ravnoteža na temelju van't Hoff-ovih dijagrama. Prema termodinamičkim parametrima dobivenim za reakcije njihovog nastajanja, kompleksi liganda **J3** mogu se podijeliti u tri kategorije:^{26b,c}

- entropijski stabilizirani kompleksi s pozitivnom vrijednosti reakcijske entalpije nastajanja (Cl^- , CF_3COO^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2^-$)
- entropijski stabilizirani kompleksi, čije je nastajanje gotovo izoentalpijski proces (NO_3^- , IO_3^-)
- kompleksi čije je nastajanje entropijski nepovoljno, a entalpijski povoljno (ClO_4^-)

Navedene rezultate autori tumače uzimajući u obzir razlike u narušavanju solvatacijske sfere makrocikla **J3** uzrokovanom kompleksiranjem.^{26b,c} Tako, primjerice, kloridni ion ostvaruje snažne interakcije neposredno s protoniranim amino skupinama. Pritom se i ligand i klorid značajno desolvatiraju, što ima izražen nepovoljni entalpijski doprinos, budući da dolazi do kidanja vodikovih veza s molekulama otapala. Ipak, taj je proces povoljan zbog povećanja entropije sustava uslijed oslobađanja vezanih molekula otapala iz primarne solvatacijske sfere receptora. Valja napomenuti da je na temelju protonacijskih konstanti pokazano da je receptor izuzetno dobro solvatiran te se može pretpostaviti da molekule vode tvore vrlo uređenu strukturu unutar njegove primarne solvatacijske sfere. Nitratni i jodatni kompleksi nastaju uz znatno manju promjenu entropije i gotovo zanemarivu promjenu entalpije jer

njihovo kompleksiranje ne uključuje toliko izraženu desolvataciju receptora, a i djelomična desolvatacija aniona manje je entalpijski nepovoljna. Naposljetku, vezanje perkloratnog aniona entropijski je nepovoljan proces zbog smanjenja translacijske entropije formiranjem jedne čestice (kompleks) iz početno dvije vrste (slobodni anion i receptor), budući da ne dolazi do značajne promjene u solvatacijskoj sferi receptora. Relativno malen iznos reakcijske entalpije kompleksiranja posljedica je elektrostatskih interakcija između receptora i aniona koje se ostvaruju posredno, bez eliminacije molekula otapala. Pojednostavljeno, može se reći da u protičnim otapalima amini receptori tvore komplekse vrlo sličnih stabilnosti s anionima značajno različitih afiniteta za stvaranje vodikove veze, što je posljedica entalpijsko-entropijske kompenzacije uzrokovane utjecajem otapala, odnosno procesom desolvatacije. Anioni visokog akceptorskog afiniteta ostvaruju stabilne vodikove veze kako s receptorom tako i s otapalom, zbog čega je njihovo vezanje entropijski kontrolirano. S druge strane, slabo solvatirani anioni niskog afiniteta za stvaranje vodikove veze mogu se vezati elektrostatskim silama pri čemu su promjene u solvataciji minimalne, a molekule otapala premošćuju ligand i kompleks.

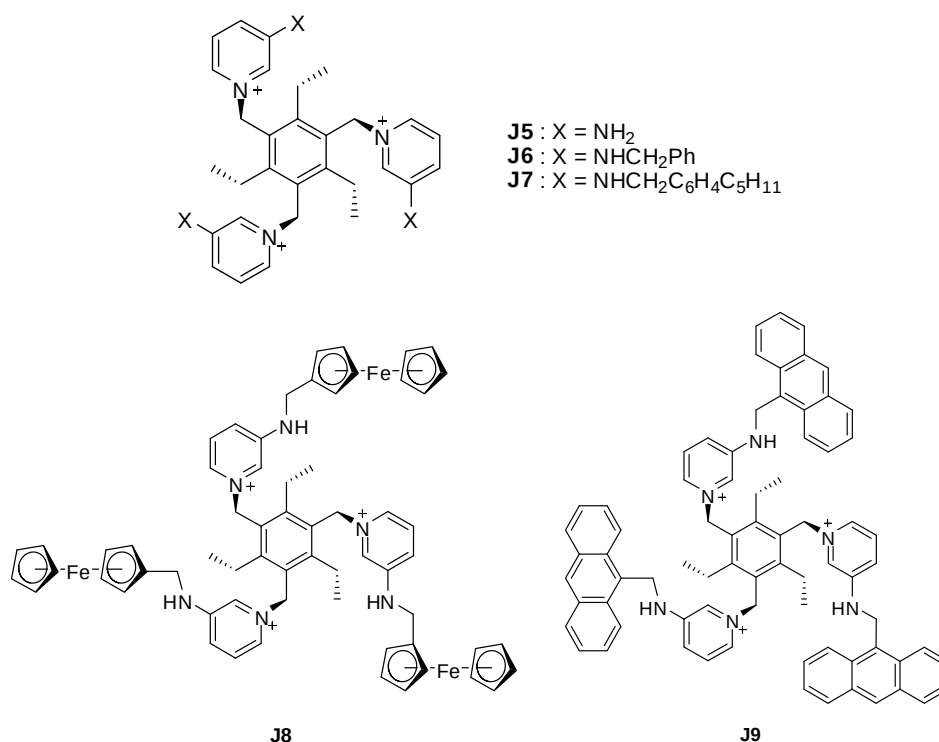
Slični rezultati dobiveni su i u manje kompetitivnim otapalima, primjerice u smjesi otapala metanol-voda (1/1 volumni omjer) u kojem su Mateus i sur. ispitali vezivanje brojnih anorganskih aniona s heksaazakriptandom **J4** (slika 9).³¹ Među jednostruko nabijenim anionima kao što su Cl^- , I^- , NO_3^- i ClO_4^- nije primijećena značajna selektivnost te su konstante stabilnosti kompleksa tih aniona s heksaprotoniranim oblikom iznosile približno 100. S druge strane, kompleksi dvostruko nabijenih aniona (SO_4^{2-} , SeO_4^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, HPO_4^{2-}) pokazali su se znatno stabilnijima.



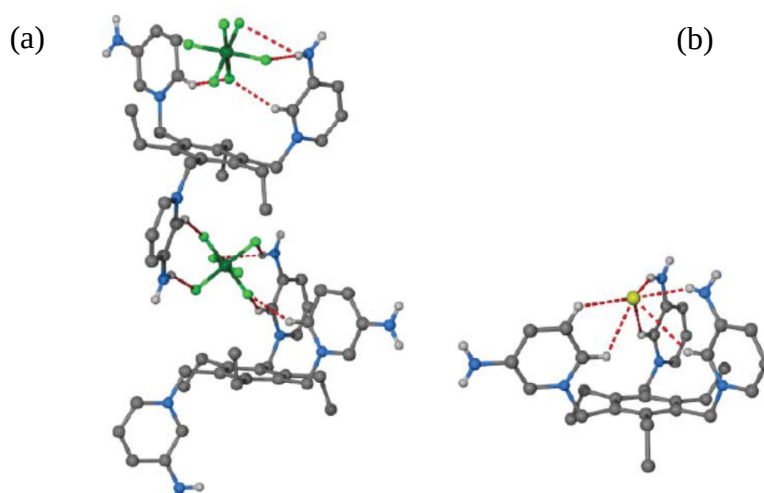
Slika 9. Struktura heksaazakriptanda **J4**.³¹

Premda bi se na temelju navedenih, ali i brojnih drugih primjera opisanih u literaturi³² mogao steći dojam da su amini receptori za anorganske anione nužno makrocikli ili kriptandi, brojne publikacije to demantiraju te je vidljivo da i linearni poliamini te razni drugi

podandi redovito efikasno kompleksiraju anione.^{1e,23,33} Primjerice, fleksibilni aminopiridinijevi spojevi poput **J5–J7** pokazuju zanimljiva svojstva koja se odnose na njihove interakcije s anionima.³⁴ Budući da ti spojevi nisu konformacijski zakočeni, dobiveni su različiti supramolekulski motivi ovisno o anionu prisutnom u kompleksu u čvrstom stanju. Primjerice, u slučaju kompleksa s PF_6^- dvije vezne skupine molekule receptora **J5** interagiraju s jednim anionom, dok treća djeluje kao premošćujuća i ostvaruje interakciju s drugim anionom (slika 10). S druge strane, bromidni anion u kristalnoj strukturi kompleksa s tim spojem okružen je sa sve tri piridinijeve skupine.



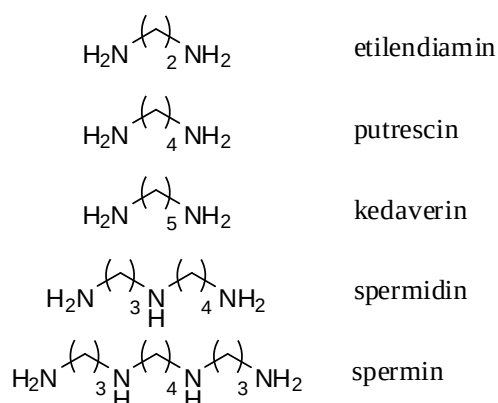
Slika 10. Strukture aminopiridinijevih podanada **J5–J9**.³⁴



Slika 11. Strukture kompleksa **J5**·PF₆ (a) i **J5**·Br (b) dobivene difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu. Preuzeto iz ref. 34.

Reakcije kompleksiranja različitih aniona s receptorima **J5–J9** proučavane su ¹H NMR spektroskopijom u acetonitrilu.³⁴ Utvrđeno je da nastaju kompleksi **J5** s brojnim anionima, uključujući i PF₆⁻, a najstabilniji je kloridni kompleks upravo sa spojem **J5**. Smanjenje konstanti ravnoteže nastajanja kompleksa s Cl⁻ uvođenjem ferocenskih ili antracenskih supstituenata posljedica je steričkih smetnji zbog kojih anioni u kompleksima s **J8** i **J9** ne mogu interagirati sa sve tri amino skupine, a i njihovo elektrostatsko privlačenje s nabijenim piridinijevim skupinama iz istog je razloga znatno oslabljeno. Pretpostavka da uslijed vezanja klorida dolazi do prilagođavanja konformacije receptora **J5** kako bi se ostvarilo maksimalan broj povoljnih interakcija potvrđena je ¹H NMR spektroskopijom pri niskim temperaturama. Naime, u slučaju kad je u otopini **J5** prisutan samo PF₆⁻, pri niskim temperaturama dobiven je složeni spektar, što je posljedica ravnoteže između različitih konformacija receptora, dok je uz suvišak kloridnog iona dobiven jednostavan spektar koji upućuje na simetričnost strukture (C₃), odnosno postojanje isključivo jedne konformacije spoja **J5** u otopini, a odgovarajuće strukture dobivene su i u čvrstom stanju (slika 11). Zanimljivo, autori navode da je dizajn tih anionskih receptora inspiriran ranijim rezultatima detaljnog istraživanja kompleksa alifatskih linearnih poliamina s halogenidnim anionima u čvrstom stanju.³⁵ U tom je istraživanju utvrđeno da ovisno o rasporedu donorskih amino skupina, blizini kompetirajućih deprotoniranih NH skupina i veličini aniona, halogenidni anioni mogu biti okruženi različitim brojem koordinirajućih NH skupina te su za klorid najčešće primijećeni koordinacijski brojevi 2–4.³⁵ Nadalje, za bromid je uobičajena koordinacija s 3–5 skupina, dok je jodid u kristalnim strukturama poliaminskih kompleksa okružen s 5 ili 6 donorskih skupina.

Na temelju nekih navoda u tom radu,³⁵ te dosad navedenih primjera aaminskih receptora aniona može se naslutiti da doseg reakcija kompleksiranja aniona s jednostavnim, linearnim poliaminima u otopinama nije značajan, već da anione kompleksiraju isključivo makrociklički amino spojevi. Ipak, brojni rezultati de Robertisa i sur.,^{36,37} ali i brojnih drugih autora² idu u prilog suprotnom i naglašavaju važnost linearnih alifatskih poliamina kao anionskih receptora u otopini, posebice u biološkim sustavima. Ta istraživanja su velikim dijelom usmjerena na biološki važne anione kao što su fosfat, sulfat te klorid,³⁶ ali i nukleozid-polifosfati poput ATP,³⁷ odnosno na njihovo kompleksiranje sa serijom jednostavnih amino spojeva (slika 12) od kojih su neki u značajnim koncentracijama prisutni u organizmima. Konstante stabilnosti kloridnih kompleksa s linearnim poliaminima nisu veće od 50, no procijenjeno je da je u biološkim tekućinama s visokim koncentracijama klorida, poput urina, više od 50 % spermina i spermidina u obliku kloridnog kompleksa što naglašava na njihovu važnost. Konstante stabilnosti kompleksa spermidina u pojedinim protonacijskim stanjima sa sulfatnim i hidrogenfosfatnim anionom veće su od 100 što ujedno rezultira i više nego značajnim udjelom tih kompleksa u biološkim tekućinama. Na tom primjeru također dolazi do izražaja značajan utjecaj vodikovih veza ostvarenih između OH skupine hidrogenfosfata kao donora i dušikovih atoma receptora. Posljedica su znatno veće konstante ravnoteže reakcija nastajanja hidrogenfosfatnog kompleksa sa spermidinom pri niskom stupnju protonacije u odnosu na analogne sulfatne komplekse. Općenito, može se zaključiti da najznačajniji utjecaj na stabilnost tih kompleksa ima naboj aniona te stupanj protonacije amina, dok veličina i oblik aniona, kao i broj atoma u razmaknici između protoniranih amino skupina relativno malo utječu na konstante ravnoteže nastajanja kompleksa.



Slika 12. Strukture linearnih poliamina istraživanih u radu de Robertisa i sur.³⁶

2. 1. 2. Kompleksiranje karboksilatnih vrsta s aaminskim receptorima

Istraživanja vezana uz karboksilne kiseline i njihove anione izuzetno su brojna te se radovi vezani uz tu problematiku redovito pojavljuju u časopisima vrlo različitih tematskih opredjeljenja, od onih vezanih uz razvoj novih materijala,³⁸ do onih kojima su u centru interesa biokemijski procesi. Razlog potonjem lako je pronaći uzme li se u obzir činjenica da brojne karboksilne kiseline igraju ključne uloge u organizmima, a uključene su u različite domene, od metaboličkih putova,³⁹ do prijenosnih procesa.⁴⁰ Stoga ne iznenađuje da su upravo karboksilne kiseline aktivne supstance brojnih komercijalno vrlo uspješnih lijekova,⁴¹ uključujući i aspirin. Neke dikarboksilne kiseline proučavane u okviru ove disertacije, poput fumarne i jantarne, imaju važnu ulogu u biološkim sustavima te su dio ključnog niza metaboličkih procesa ciklusa limunske kiseline.³⁹ S druge strane, *cis*-izomer butenske dikarboksilne kiseline (maleinska kiselina) nepovoljno djeluje na funkcioniranje organizma uzrokujući poremećaje u radu bubrega,⁴² a poznato je da ima značajno inhibitorsko djelovanje na enzimske sustave, poput sukcinat-dehidrogenaze i koenzimske aktivnosti glutaciona.⁴³ Zanimljivo je da se usprkos tome istraživala mogućnost upotrebe maleinske kiseline u sastavu ljepljiva za ortodonska pomagala.⁴⁴ Na sreću, prisutnost maleinske kiseline u tim materijalima nije poboljšala njihova adhezijska svojstva pa nisu našli komercijalnu primjenu.

Specifičnost karboksilnih kiselina, posljedično i njihovih anionskih oblika jest velika mogućnost funkcionalizacije različitim skupinama, čime se mogu postići različita svojstva, smanjiti ili povećati kiselost molekule,⁴⁵ inducirati selektivnost prema određenom metalnom kationu,⁴⁶ poboljšati topljivost u vodenom ili pak nepolarnom, organskom mediju^{47,48b} te utjecati na apsorpcijska odnosno emisijska svojstva derivata karboksilnih kiselina.⁴⁸ Kao što je već navedeno, razvojem selektivnih receptora za pojedine kemijske vrste moguće je na različitim razinama znatno unaprijediti i kontrolirati ishode procesa u kojima te vrste igraju glavnu ulogu. Primjerice, selektivno uklanjanje određenih vrsta iz smjese⁴⁹ ili njihova efikasna detekcija⁵⁰ neki su od neizostavnih koraka u razvoju i sintezi novih materijala.⁵¹ Nadalje, kvantitativno određivanje pojedinih vrsta u otopinama ključno je za područje analitičke kemije,⁵² a ukoliko je analit, poput karboksilata, prisutan u biološkim sustavima, navedena problematika postaje dijelom bioloških i medicinskih istraživanja.⁵³

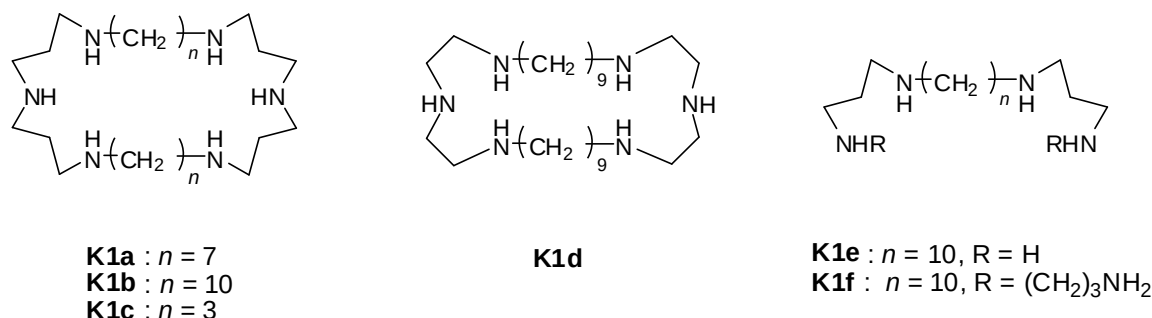
U okviru ove disertacije bit će dan pregled temeljnih istraživanja vezanih uz razvoj i analizu novih sintetskih receptora karboksilnih kiselina i njihovih aniona, čime će se

predstaviti strategije razvoja receptora željenih svojstava, prvenstveno visoke selektivnosti i afiniteta za kompleksiranje.

Kao jedan od razloga zadržke razvoja anionskih receptora u odnosu na kationske u velikom broju publikacija spomenuta je ovisnost svojstava aniona o pH, odnosno njihova (de)protonacija, zbog čega kvantitativna analiza ravnotežnih reakcija kompleksiranja u otopinama postaje zamršenija.^{5a,54} U slučaju karboksilatnih aniona taj je problem dodatno izražen, budući da je riječ o relativno slabim organskim kiselinama, čije se pK vrijednosti u vodi kreću u rasponu od $\approx 1,5$ do ≈ 5 . Zbog toga je gotovo neizostavni dio istraživanja vezanja karboksilatnih aniona analiza njihovih protonacijskih svojstava, što se prvenstveno odnosi na određivanje konstanti protonacije karboksilnih kiselina, ali i receptora, posebice onihaminskih. Uobičajeni pristup rješavanja ovog zadatka jest odvojenim eksperimentima, najčešće potenciometrijskim pH-titracijama, odrediti konstante protonacije karboksilnih kiselina i receptora, nakon čega se pristupa istraživanju nastajanja njihovih kompleksa. Jedan od ranijih, ali po mnogočemu neobično važnih primjera istraživanja gdje je korišten takav pristup opisan je u seriji radova J.-M. Lehna i sur.^{55,56,57} U okviru tih istraživanja okarakterizirane su reakcije kompleksiranja različitih aniona sa skupinom makrocikličkih poliaminskih derivata u vodi i drugim protičnim otapalima, poput alkohola te miješanim otapalima. Sintetizirani su brojni aciklički i makrociklički ligandi te je modificiran raspored njihovih veznih skupina i veličina šupljine unutar koje se smješta anion prilikom nastajanja kompleksa kako bi se postigla selektivnost pri vezanju određenih karboksilata. U strukturu nekih receptora uključene su skupine koje ostvaruju dodatne interakcije stabilizirajući komplekse s određenom serijom karboksilata ili čak samo s jednom specifičnom anionskom vrstom, što se pokazalo efikasnom strategijom postizanja selektivnosti. Konstante stabilnosti kompleksa, kao i protonacijske konstante ravnoteže poliamina u tim su istraživanjima određivane upravo potenciometrijski, dok su za većinu korištenih karboksilata protonacijske konstante bile ranije poznate.

U jednom od ranijih radova iz ove serije opisana su svojstva makrocikličkih poliamina **K1a–f** čije su strukture prikazane na slici 13, a rezultatima predstavljenim u tom radu vrijedi posvetiti više pažnje.⁵⁵ Kao što je već na prvi pogled vidljivo, spojevi **K1a–c** sadrže dva identična vezna mjesta koja se sastoje od tri amino skupine, a razlikuju se po duljini razmaknice među veznim mjestima. Spoj **K1d** sadrži triaza-vezna mjesta kod kojih su dušici povezani etilenskim razmaknicama, dok ostali spojevi sadrže propilensku razmaknicu. Seriji makrocikličkih ditopskih poliaminskih receptora pridodani su i aciklički analozi **K1e** i

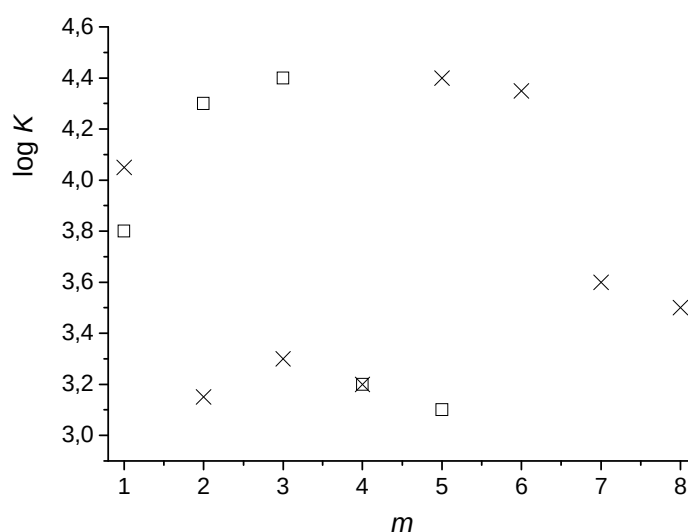
K1f kako bi se ispitao utjecaj rigidnosti strukture receptora na stabilnost kompleksa s karboksilatima.



Slika 13. Strukture poliaminskih anionskih receptora **K1a–K1f**.⁵⁵

S obzirom na simetričan raspored veznih mjesta u nizu receptora **K1a–K1f**, lako je zaključiti da su anioni prema kojima će afinitet tih receptora biti najveći oni koji posjeduju dvije akceptorske skupine za vodikove veze na suprotnim krajevima molekule, odnosno α - ω dikarboksilati. Upravo je serija takvih aniona ispitana te su određene konstante stabilnosti kompleksa s brojnim dikarboksilatnim anionima, među kojima su oksalat, maleinat, fumarat, i glutarat, a određene su i konstante stabilnosti kompleksa s anionima nekoliko aminokiselina. Na taj način ispitani su utjecaji na stabilnost nastalih kompleksa, kao što su prisutnost dvostruke veze i NH skupine u strukturi aniona te stupanj protonacije receptora, no prvenstveno je analiziran utjecaj duljine razmaknice između dvije karboksilne skupine i kompatibilnosti dimenzija receptora i aniona. Određene su konstante stabilnosti kompleksa s tetra-, penta- i heksaprotoniranim ligandom te je zanimljivo primijetiti da je u najvećem broju slučajeva doprinos protonacije pete i šeste amino skupine ukupnoj stabilnosti kompleksa približno jednak za pojedini receptor. Međutim, doprinos protonacije tih amino skupina ukupnoj stabilnosti značajno se razlikuje kod različitih receptora. To opažanje može se objasniti kompatibilnošću struktura liganda aniona. Naime, kompleksiranjem aniona koji oblikom i dimenzijama odgovara šupljini liganda ostvaruje se povoljnija interakcija sa svakom protoniranom amino skupinom bez značajnijih konformacijskih promjena, a povećanje naboja veznih skupina značajnije doprinosi ukupnoj stabilnosti kad su vezne skupine u neposrednoj blizini karboksilnih. Usporede li se stabilnosti kompleksa heksaprotoniranih receptora **K1a** i **K1b** s linearnim karboksilatima različitih duljina (slika 14), vidljiva je izrazita ovisnost stabilnosti kompleksa o duljini alifatskih lanaca između karboksilnih skupina te je potvrđena hipoteza o značaju navedene kompatibilnosti dimenzija aniona i receptora kao jednog od osnovnih koncepata supramolekulske kemije općenito. Zanimljivo je također primijetiti da je stabilnost kompleksa s ligandom **K1d**, u kojem su

amino skupine veznog mjesta međusobno bliže, značajno veća u odnosu na **K1a** i **K1b** što je objašnjeno većom lokalizacijom pozitivnog naboja i boljim poklapanjem s oblikom karboksilne skupine, kao i većom rigidnošću veznog mjesta. Naravno, jedna od posljedica manjeg razmaka među NH skupinama je i značajnije odbijanje pozitivnog naboja među protoniranim skupinama, zbog čega heksaprotonirani oblik spoja **K1d** u otopini dominira tek pri vrlo niskim vrijednostima pH, što smanjuje udio kompleksiranih vrsta pri istom pH u odnosu na **K1a** i **K1b**.



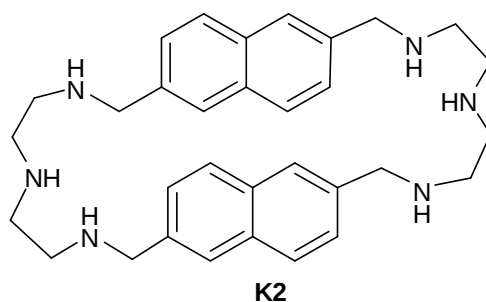
Slika 14. Vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa heksaprotoniranih receptora **K1a** (□) i **K1b** (×) s dikarboksilatnim anionima različitih duljina alifatskog lanca između karboksilatnih skupina; m = broj $-(CH_2)-$ skupina između karboksilatnih skupina.⁵⁵

Dok za spoj **K1a** nije primijećena gotovo nikakva razlika u afinitetu prema maleinatu (*cis*-izomer) u odnosu na fumarat (*trans*-izomer), znatno kraći spoj **K1d** tvori stabilniji kompleks s maleinatom, što upućuje da u tom slučaju anion ne ulazi u šupljinu makrocikla već ostvaruje interakcije s veznim skupinama ostajući izvan nje. To pogoduje vezanju maleinata, budući da obje karboksilne skupine mogu sudjelovati u stabilizaciji kompleksa, što u slučaju fumarata nije moguće.

Ranije je spomenuto da brojni spojevi strukturno vrlo slični receptorima **K1a-f** kompleksiraju i s anorganskim anionima.^{28,29,30} Stoga se pojavljuje problem moguće kompeticije halogenidnih i perkloratnog aniona čije su soli u navedenim, ali i brojnim drugim istraživanjima dodavane u otopinu u velikom suvišku kao inertni elektrolit. Na temelju nekoliko rezultata ta je kompeticija potvrđena, što znatno ograničava mogućnosti usporedbe dobivenih termodinamičkih parametara reakcija kompleksiranja budući da rezultati mjerenja u otopinama u kojima je prisutan npr. klorid ne odgovaraju isključivo procesu kompleksiranja

karboksilata već i zamjeni kloridnog aniona karboksilatom.^{30a,55,58} Štoviše, i u slučaju prisutnosti *p*-toluensulfonata, aniona koji se često smatra inertnim zbog svoje veličine i raspršenosti naboja, primijećeno je nastajanje kompleksa s nekim aminskim receptorima.⁵⁵ Premda tom problemu Lehn i sur. pridodaju zasluženu pozornost, kasnije se on redovito ignorira te se bez provjere pretpostavlja inertnost aniona dodavanih u svrhu postizanja stalne ionske jakosti otopina.

Jedan od smjerova u kojem je nastavljena Lehnova studija poliaminskih makrocikala doveo je do sinteze skupine spojeva nazvane interkalandima,⁵⁹ čiji je kasniji razvoj usmjeren k postizanju stabilnih kompleksa s DNA.⁶⁰ Inspiriran načinom povezivanja komplementarnih purinskih i pirimidinskih baza, dizajn interkalanada bazira se na uvođenju dodatnih stabilizirajućih skupina zadržavajući triaminski motiv kao primarna vezna mjesta za stabilizaciju anionskog kompleksa. Najčešće se u strukturama interkalanada nalaze planarne aromatske skupine pozicionirane na pogodnoj udaljenosti kako bi dodatnim π - π interakcijama stabilizirale komplekse s gostima koji također posjeduju π -konjugirani elektronski sustav.

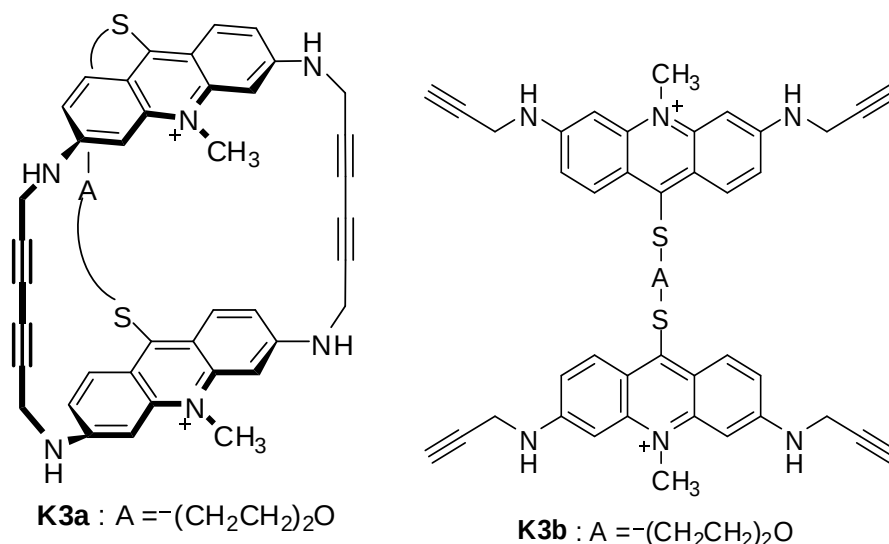


Slika 15. Struktura interkalanda **K2**.^{59a}

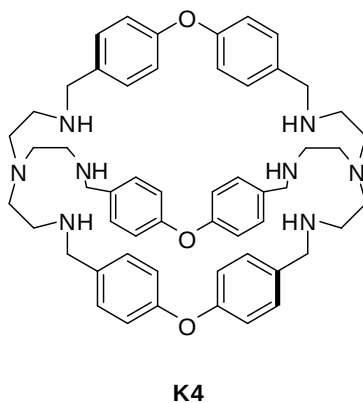
Konstante stabilnosti kompleksa interkalanda **K2** (slika 15) s brojnim anionskim i neutralnim vrstama poput karboksilata, nukleotida i nukleozida u vodi određene su NMR spektroskopijom i fluorimetrijom.^{59a} Među istraživanim karboksilatima ponovno su anioni stereoizomera buten- i benzen-dikarboksilne kiseline. Utvrđena je značajna selektivnost prema fumaratu u odnosu na maleinat (približno red veličine veći iznos konstante stabilnosti), što je objašnjeno boljim poklapanjem strukture gosta i veznih mjesta receptora. Kao što je na temelju strukturnih značajki receptora **K2** i bilo očekivano, od tri izomera benzen-dikarboksilata, najstabilniji kompleks je onaj s tereftalatom (*p*-izomer), budući da su obje karboksilne skupine u tom slučaju dostupne za interakciju s veznim amino skupinama, a dodatne π - π interakcije uspostavljaju se bez nepovoljnih steričkih utjecaja. Razlika u konstantama stabilnosti između *m*- i *p*-izomera benzen dikarboksilne kiseline iznosi tek 0,2

jedinice na logaritamskoj skali što upućuje da se i u slučaju *m*-izomera ostvaruju interakcije s obje karboksilne skupine, premda su zbog rasporeda veznih skupina one slabije.

Za razliku od triaminskih interkalanada kod kojih se anioni vežu elektrostatskim interakcijama i vodikovim vezama s aminskim skupinama, u slučaju akridinskih receptora (**K3a** i **b**) prikazanih na slici 16, π - π interakcije pokazale su se izrazito važnima za stabilizaciju kompleksa s različitim nabijenim i neutralnim spojevima koji sadrže aromatske podjedinice.^{59b} Premda su navedeni receptori pozitivno nabijeni, nije primijećena značajna ovisnost stabilnosti njihovih kompleksa o naboju vrste koja se kompleksira. Tako su, primjerice, njihovi kompleksi nukleozid mono-, di- i trifosfata, kao i mono- i dikarboksilata približno jednake stabilnosti. Bitno je spomenuti da autori taj pomalo iznenađujući nalaz objašnjavaju uzimajući u obzir kompeticiju otapala, odnosno bolju solvataciju gosta s povećanjem naboja, što povećava standardnu Gibbsovu energiju kompleksiranja, budući da pri tom procesu dolazi do desolvatacije gosta.^{59b} S druge strane, primijećena je značajna ovisnost stabilnosti kompleksa o veličini, odnosno površini planarnih aromatskih podjedinica prisutnih u strukturi gosta, što potvrđuje važnost π - π interakcija za stabilizaciju tih kompleksa. Premda je uobičajeno da su stabilnosti kompleksa makrocikličkih liganada znatno veće od onih koje tvore fleksibilniji, aciklički ligandi,² u slučaju akridinskih liganada anionski kompleksi acikličkog receptora **K3b** (slika 16b) pokazali su se znatno stabilnijima od onih s makrocikličkim ligandom **K3a** za gotovo sve ispitane anione i neutralne molekule.^{59b} S druge strane, selektivnosti ta dva receptora ne razlikuju se značajno. Pojašnjenje tih neuobičajenih rezultata autori nalaze u steričkim smetnjama uzrokovanim centralnim mostom koji spaja dvije aromatske podjedinice, kao i mogućnosti da su akridinske podjedinice međusobno previše udaljene za komplementarno vezanje s gostom. Ti rezultati povećavaju značaj supramolekulskog koncepta pincetnog vezanja, budući da se pokazalo da i fleksibilni ligandi uz ispravan raspored veznih skupina mogu biti vrlo efikasni receptori, ponekad većeg afiniteta od njihovih makrocikličkih analoga.^{59b}

Slika 16. Strukture akridinskih receptora **K3a** i **b**.^{59b}

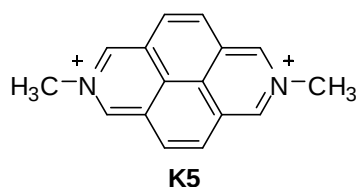
Daljnji razvoj makrocikličkih liganada opisanih u Lehnovim istraživanjima predstavlja istraživanje Carvahlo i sur.⁶¹ Spojevi čije je kompleksiranje istraživano u tom slučaju ubrajaju se u skupinu makrocikličkih receptora s amino skupinama u veznim mjestima i tri difenileterske prenosne skupine, a na slici 17 prikazana je struktura jednog od spojeva iz te serije, receptora **K4**. Anioni čije je vezanje s tim receptorom istraženo bili su aromatski di- i trikarboksilati, a konstante ravnoteže odgovarajućih reakcija određene su potencijometrijskim titracijama u smjesi otapala metanol/voda (1:1, volumni omjer).

Slika 17. Struktura makrocikličkog receptora **K4**.⁶¹

Relativno rigidna šupljina receptora **K4** pokazala se dovoljno velikom za smještanje proučavanih aniona. Među kompleksima aniona izomera benzen dikarboksilne kiseline, najstabilniji je tereftalatni kompleks, a uvođenje dodatne karboksilne skupine rezultiralo je povećanjem stabilnosti kompleksa u odnosu na dikarboksilate, tj. stabilnost kompleksa 1,3,5-benzen trikarboksilata znatno je veća u odnosu na benzen dikarboksilatne komplekse.⁶¹ Zanimljivo je usporediti i stabilnost kompleksa aniona 1,3,5-benzen trikarboksilata sa

stabilnošću kompleksa *cis-cis*-1,3,5-cikloheksan trikarboksilata (CTK). U slučaju aniona 1,3,5-benzen trikarboksilata uočena je značajno veća stabilnost odgovarajućeg kompleksa, što je pripisano nepovoljnom utjecaju veće fleksibilnosti strukture cikloheksanskog prstena u odnosu na benzenski prsten.⁶¹ Pri interpretaciji tog rezultata vrlo vjerojatno je potrebno uzeti u obzir i izostanak π - π interakcija u slučaju CTK.

Kako bi se naglasio značaj utjecaja π - π interakcija na stabilnost anionskih kompleksa, vrijedi navesti još jedan primjer receptora koji se pri vezanju karboksilata oslanja prvenstveno na te interakcije (**K5**, slika 18), zbog čega pokazuje izrazitu selektivnost prema karboksilatima s velikim konjugiranim sustavom π -elektrona, kao što su izomeri naftalen dikarboksilata.⁶² Budući da se receptor **K5** može reducirati, a reducirani i oksidirani oblik pokazuju različita svojstva vezanja aniona, ciklička voltametrija pokazala se pogodnom za proučavanje reakcija kompleksiranja aniona tim receptorom. Značajno različiti voltamogrami dobiveni su uz prisutnost aromatskih karboksilata u otopini spoja **K5**, dok su oni dobiveni nakon dodataka onih alifatskih odgovarali voltamogramu dobivenom bez prisutnosti karboksilatnih aniona u otopini. Vrijedi spomenuti da su rezultati vezani uz selektivnost receptora **K5** prema aromatskim karboksilatima dobiveni voltametrijski u dobrom slaganju s onima dobivenim NMR spektroskopijom. Značaj planarnosti komplementarnih π -elektronskih sustava između kojih dolazi do interakcije prilikom kompleksiranja istaknut je činjenicom da se uvođenjem skupina koje su narušavale planarnost anionskog gosta, smanjila i stabilnost nastalih kompleksa.



Slika 18. Struktura receptora **K5**.⁶²

Već je nekoliko puta spomenuta važnost amina i karboksilnih kiselina u biološkim sustavima, što velikim dijelom i potiče razvoj područja kemije vezanog uz različite sintetske aminske receptore karboksilata. Iz istog razloga može se naći velik broj istraživanja amina koji se nalaze u biološkim sustavima te njihovih interakcija s karboksilatima. U radovima de Robertisa i sur. detaljno je istražena termodinamika kompleksiranja već spomenutih biogenih amina (putrescin, kedaverin, spermin i spermidin (slika 12)), ne samo s anorganskim anionima,^{36a,b} o čemu je bilo riječi u prethodnom poglavlju, već i s brojnim organskim anionima.^{36c,63} U tim su istraživanjima osim protonacijskih konstanti ravnoteže te konstanti ravnoteže nastajanja kompleksa između pojedinog protonacijskog oblika biogenog amina i

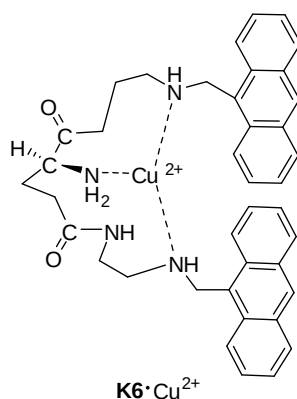
karboksilatnog aniona, izmjereni i drugi termodinamički parametri tih reakcija, odnosno odgovarajuće reakcijske entalpije i entropije. Premda linearni poliamini bolje vežu anorganske anione s većom gustoćom naboja, tvore i relativno stabilne komplekse s karboksilatima u vodi. O biološkoj relevantnosti tih kompleksa, odnosno njihovom množinskom udjelu u biološkim tekućinama, teško je donijeti jednoznačne i nedvojbene zaključke usprkos iscrpnom istraživanju njihovih stabilnosti. Razlog tome jest prvenstveno činjenica da su izmjerene vrijednosti dane za otopine nulte ionske jakosti, a osim toga teško je u obzir uzeti sve kompetitivne vrste prisutne u biološkim tekućinama složenog sastava, kao što su krv ili citoplazma. Međutim, na temelju izmjerenih konstanti ravnoteže i poznatog koncentracijskog područja uobičajenog za biološke tekućine, kao i njihovih pH-vrijednosti, može se pretpostaviti da je značajan udio karboksilata u organizmima u obliku poliaminskih kompleksa. Treba spomenuti da je opažena manja stabilnost anionskih kompleksa biogenih poliamina u odnosu na poliamine u kojima su amino skupine razmaknute etilenskim razmaknicama (etilendiamin, dietilentriamin, trietilentetramin). Takav rezultat autori pripisuju manjoj gustoći naboja u slučaju biogenih poliamina, a može se pretpostaviti da i induktivni efekt susjednih aaminskih podjedinica pritom igra važnu ulogu.⁶⁴ Ima li visok afinitet poliamina s etilenskim razmaknicama za stvaranje kompleksa s karboksilatima veze s njihovim odsustvom iz bioloških sustava, ostaje u domeni nagađanja.

Kao i u slučaju anorganskih aniona, stabilnost kompleksa prvenstveno je određena nabojem vrsta koje se vežu, odnosno brojem protoniranih amino skupina receptora i negativno nabijenih karboksilatnih skupina. S druge strane, utjecaj geometrijskih parametara, odnosno veličine i oblika aniona i receptora na stabilnost odgovarajućih kompleksa mnogo je manje izražen. Sukladno tome, primijećena je linearna ovisnost reakcijske Gibbsove energije o apsolutnoj vrijednosti umnoška naboja vrsti koje kompleksiraju. Procijenjen je doprinos pojedine interakcije reakcijskoj Gibbsovoj energiji te je za organske anione dobivena vrijednost od $-5,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ po paru nabijenih skupina. Kod svih kompleksa dominantan je entropijski stabilizacijski efekt, dok je u većini slučajeva entalpijski doprinos stabilnosti kompleksa nepovoljan. Uzrok nepovoljnog entalpijskog efekta na kompleksiranje linearnih poliamina s karboksilatnim anionima ponovno se može pronaći u kompeticiji molekula otapala. Brojne molekule vode prilikom kompleksiranja uklanjaju se iz primarne solvatacijske sfere, što je entalpijski nepovoljan proces koji povoljne elektrostatske interakcije između poliamina i karboksilata ne uspijevaju nadvladati. Zbog toga je i reakcijska entalpija kompleksiranja rastuća linearna funkcija apsolutne vrijednosti umnoška naboja vrsta koje reagiraju. Temeljem činjenice da stabilnost kompleksa ne ovisi značajno o

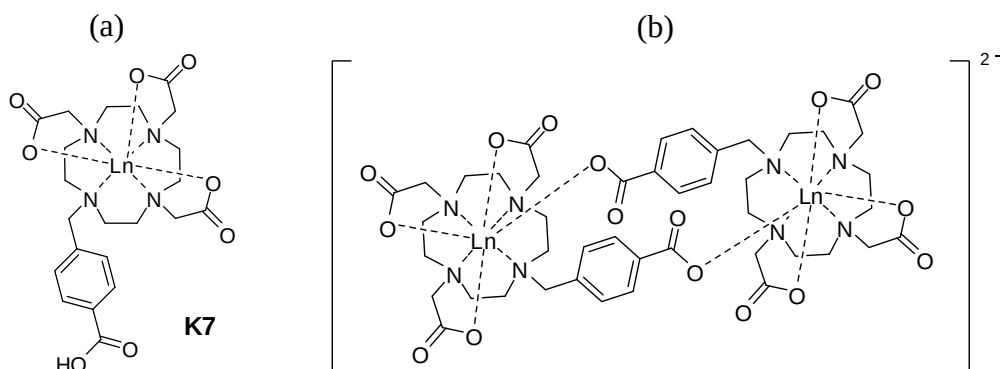
strukturnim parametrima, već gotovo isključivo o naboju, odnosno broju skupina između kojih se ostvaruju interakcije, autori su došli do zaključka da se interakcije između karboksilata i poliamina mogu opisati kao isključivo elektrostatske.⁶³ Poznato je da slabe vodikove veze gotovo u potpunosti gube kovalentni karakter, tj. postaju pretežno elektrostatske prirode, posljedica čega je široki raspon kutova $D-H\cdots A$, kao i relativno niske energije tih interakcija,^{22a} koje odgovaraju onima navedenim za komplekse poliamina i karboksilata. Treba spomenuti da su analogni rezultati dobiveni i za slučaj kompleksiranja anorganskih aniona, što upućuje na sličnost interakcija koje stabiliziraju komplekse anorganskih i organskih aniona.

Opus istraživanja de Robertisa i sur.^{36c,63} može se smatrati jednim od najopširnijih i najdetaljnijih istraživanjaaminskih anionskih kompleksa u vodi i drugim protičnim otapalima. Pritom treba posebno naglasiti činjenicu da su u tim istraživanjima u obzir uzete gotovo sve moguće kompeticijske reakcije, kao što je kompleksiranje kloridnog iona te interakcije karboksilata s Na^+ kationom te da su reakcije kompleksiranja istraživane brojnim eksperimentalnim tehnikama, dok se u literaturi mogu naći i primjeri površne interpretacije termograma dobivenih titracijama receptora s karboksilatima.⁶⁵

Jedna od relativno često korištenih strategija prilikom dizajna receptora za karboksilatne anione jest uključivanje metalnih kationa u strukturu receptora, pri čemu se najčešće radi o stabilnim metalnim kompleksima sa slobodnim koordinacijskim mjestima na koja se koordiniraju anioni. S obzirom na efikasno vezanje kationa prijelaznih metalaaminskim derivatima, česti su njihovi ternarni anionski kompleksi s primjerice Cu^{2+} , Zn^{2+} ili Cd^{2+} kationima. Kao primjer može se navesti rad Chena i sur. koji su proučavali kompleksiranje karboksilnih i amino kiselina s bakrovim(II) kompleksima amin-amidnog receptora **K6** (slika 19).⁶⁶ Taj receptor pokazao je veći afinitet prema aminokiselinama u odnosu na karboksilne kiseline, najvjerojatnije zbog interakcije Cu^{2+} kationa s njihovom amino skupinom, no kao najvažniju značajku autori ističu njegovu enantioselektivnost pri vezanju bademove kiseline.

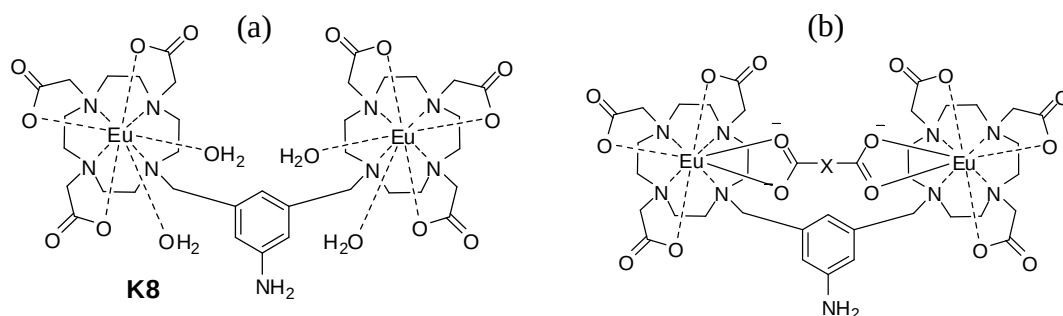
Slika 19. Struktura bakrovog(II) kompleksa receptora **K6**.⁶⁶

Seriya radova Faulknera i sur. posvećena je istraživanju ternarnih kompleksa karboksilata s kationima lantanoida, pri čemu je detaljno proučavan utjecaj pH-vrijednosti, kao i puferskog sastava otopine na proučavane ravnotežne reakcije.⁶⁷ Zanimljivost tih istraživanja, osim velike stabilnosti nastalih kompleksa, leži i u činjenici da se kompleksiranjem karboksilata induciraju emisijska svojstva kationa metala poput europija, što se potencijalno može koristiti u različite svrhe u tehnologiji. Vrijedi izdvojiti primjer kompleksa lantanoidnih kationa **K7** koji sadrži četiri karboksilatne skupine vezane na tetraazamakrocikličku jezgru (slika 20a).^{67a} Tri karboksilatne skupine vezane preko metilenske skupine uz dušikove atome makrocikla koordiniraju kation čime nastaje stabilan kompleks, no u koordinacijskoj sferi ostaje molekula otapala. Četvrta karboksilna skupina vezana preko benzilne skupine djeluje kao premošćujuća skupina koordinirajući kation drugog kompleksa te se kompleksi povezuju u dimere (slika 20b) koji su dominantna vrsta u otopinama visokog pH. Zakiseljavanjem otopine dolazi do njihove disocijacije zbog protonacije karboksilne skupine spoja **K7**.

Slika 20. Strukture receptora **K7** (a) i njegovog dinuklearnog kompleksa (b).^{67a}

Kovalentnim povezivanjem dva receptora **K7** pomoću 5-amino-*m*-ksilenske poveznice dobiven je dinuklearni kompleks s dva Eu^{3+} kationa **K8** (slika 21) koji se također mogu

koordinirati dodatnom karboksilnom skupinom, budući da im koordinacijska sfera nije popunjena.^{67c}



Slika 21. Struktura receptora **K8** (a) i njegovog kompleksa s dikarboksilnim kiselinama (b).^{67c}

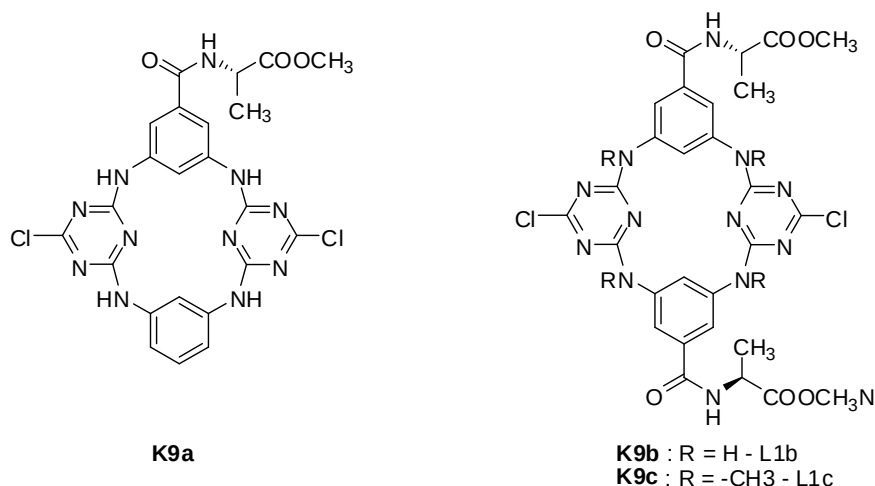
Najstabilnijim kompleksom pokazao se onaj s izoftalatom, čija je konstanta stabilnosti čak 100 puta veća od one određene za komplekse s benzoatom ili ftalatom te približno red veličine veća od one tereftalatnog kompleksa. Valja napomenuti da su sva istraživanja provedena pri stalnom pH, pri kojem su istraživane karboksilne kiseline potpuno deprotonirane, a korištena je smjesa otapala metanol/voda. Nastavak istraživanja usmjeren je proučavanju interakcija između dikarboksilata i lantanoidnih kompleksa u vodi, pri čemu je zbog slabe topljivosti izoftalata kao anion korišten anion slične strukture, no znatno bolje topljivosti u vodi, dinikotinat.^{67d} I u vodenom mediju kompleks **K8** pokazao se vrlo dobrim receptorom za dikarboksilatne anione, a osim samog vezanja ispitan je utjecaj i pH te sastava korištenog pufera na određene vrijednosti konstanti stabilnosti nastalih kompleksa. Utvrđeno je da konstante stabilnosti kompleksa **K8** s dinikotinatom ne ovise o pH u rasponu od 7 do 9, no odabir puferskog sustava znatno je utjecao na parametre reakcija kompleksiranja te je u fosfatnom puferu određena znatno veća konstanta stabilnosti od ostalih puferskih sustava. Premda uzroci nisu u potpunosti razjašnjeni, taj primjer ukazuje na važnost utvrđivanja eventualnog utjecaja pufera korištenog pri istraživanjima supramolekulskih kompleksa, što se u najvećem broju publikacija zanemaruje te se *a priori* pretpostavlja inertnost puferskih komponenti. Izostanak utjecaja pH na konstante stabilnosti nije iznenađujuć, s obzirom da se u ispitivanom rasponu pH-vrijednosti ne očekuje značajna promjena distribucije protonacijskih vrsta.

U aprotičnim otapalima proučavanje interakcija između karboksilata i receptora najčešće je znatno jednostavnije od onog u protičnim otapalima. Naime, u otapalima kao što su acetonitril (MeCN), kloroform (CHCl₃) ili dimetilsulfoksid (DMSO) doseg reakcija protonacije karboksilatnih aniona u otopinama njihovih soli (uslijed deprotonacije molekule

otapala) redovito je zanemariv. Također, stupanj disocijacije karboksilnih kiselina u tim otapalima iznimno je nizak zbog visokih protonacijskih konstanti. Stoga se kvantitativno istraživanje stabilnosti karboksilatnih kompleksa u tim otopinama može provesti relativno jednostavno, najčešće spektrofotometrijskim, NMR ili konduktometrijskim titracijama pri čemu nije potrebno voditi računa o pH otopine, a česta je praksa da se pritom ne kontrolira ni ionska jakost otopine. Iznos dobivenih empirijskih konstanti ravnoteža nerijetko se izjednačava sa standardnom vrijednošću te se iz njih računa standardna reakcijska Gibbsova energija, što u brojnim slučajevima nije opravdano budući da već pri relativno niskim ionskim jakostima dolazi do značajnog odstupanja od idealnosti. Nadalje, potpuno zanemarivanje mogućnosti postojanja reakcija protonacije, odnosno prijenosa protona u aprotičnim otapalima može dovesti do nepouzdatih kvantitativnih rezultata te upitnih zaključaka, što će biti vidljivo iz nekoliko primjera u predstojećem tekstu. Pogodnost korištenja aprotičnih otapala kod proučavanja reakcija kompleksiranja prvenstveno je vezana uz njihova znatno slabija solvacijska svojstva, što je povezano i s manje izraženom kompeticijom za vodikove veze s receptorima. Zbog toga su najčešće anionski kompleksi znatno stabilniji u tim otapalima u odnosu na protična. Premda mala električna permitivnost, slaba polarnost te aprotičnost otapala pogoduju reakcijama kompleksiranja, ta su svojstva potencijalno uzrok drugog problema, u vidu kompeticijske reakcije ionskog sparivanja.^{8,68} Doseg tih reakcija posebno je značajan u slučaju iona veće gustoće naboja, odnosno manjih radijusa kao što su F^- i Cl^- , no i u slučaju karboksilatnih aniona primijećeno je da dolazi do nastajanja ionskih asocijata s primjerice Na^+ kationima.^{8a}

Stabilni kompleksi karboksilata s receptorima koji posjeduju isključivo neutralne amino skupine relativno su rijetki, čak i u nekompetitivnim organskim otapalima, što upućuje na zaključak da su neprotonirane amino skupine relativno slabi donori vodikove veze te će se iz primjera navedenih u ovom poglavlju vidjeti da su ti kompleksi najčešće osim vodikovom vezom između amino skupina receptora i karboksilne skupine stabilizirani dodatnim interakcijama.

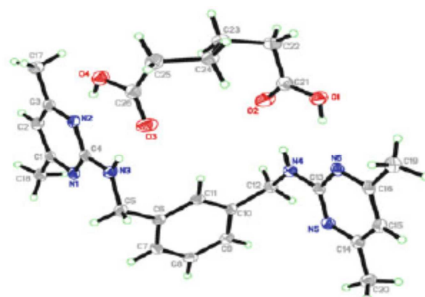
Primjeri neutralnih receptora karboksilata opisani su u radu Vincente i sur. koji su proučavali vezanjeaminskih i amidnih derivata triazina s aromatskim karboksilatima.⁶⁹ Na temelju usporedbe stabilnosti anionskih kompleksa receptora **K9a** i **K9b** (slika 22) zaključeno je da dodatna amidna skupina ne utječe značajno na stabilizaciju kompleksa, dok zamjena sekundarnih amino skupina tercijarnim uvođenjem metilne skupine drastično smanjuje afinitet tako dobivenog receptora **K9c** (slika 22) prema vezanju karboksilata.

Slika 22. Strukture triazinskih receptora **K9a–c**.⁶⁹

Treba naglasiti da se u tim slučajevima radi o interakciji neutralnog receptora s dvostruko nabijenim karboksilatima te su dobivene konstante ravnoteže vrlo visoke (≈ 100) s obzirom na kompeticiju molekula otapala (DMSO). Kompeticija molekula DMSO očitovala se i u kristalnim strukturama liganda **K9b** koji je kristalizirao isključivo kao solvat s tim otapalom. Za razliku od titracija s izoftalnom (*m*-izomer) ili tereftalnom (*p*-izomer) kiselinom, tijekom titracija s *o*-izomerom benzen dikarboksilne kiseline autori su primijetili neočekivan tip promjena u ^1H NMR spektrima aaminskih derivata **K9a** i **K9b**. Te su promjene uključivale izrazito proširivanje signala NH protona te njihov pomak prema višem magnetskom polju, što nije uobičajeno za kompleksiranje s anionima te odstupa od zapažanja dobivenih titracijama s drugim izomerima benzen-dikarboksilne ili -trikarboksilne kiseline. Objašnjenje tih nalaza pronađeno je uzimanjem u obzir kiselost premošćujućih amino skupina i neobično visoku bazičnost ftalatnog aniona. Pretpostavljeno je, naime, da dodatkom ftalata dolazi do deprotonacije amino skupine odnosno protonacije ftalatnog aniona, budući da tijekom ^1H NMR titracija nije održavana stalna vrijednost pH.⁶⁹ Ta pretpostavka potvrđena je na temelju rezultata dobivenih titracijom liganada **K9a** i **K9b** s tetrametilamonijevim hidroksidom u DMSO- d_6 . Iz tog je primjera jasno vidljivo da i u aprotičnim otapalima dolazi do uspostavljanja ravnoteža reakcija prijenosa protona, odnosno (de)protonacije. Naime, budući da je u aprotičnim otapalima vodikov ion slabo solvativan, a same molekule otapala ne disociraju, često se kiselinsko-bazna svojstva mnogih spojeva u tim otapalima ne očituju, tj. stupanj disocijacije im je zanemarivo malen. Međutim, ukoliko se u otopini uz spoj bazičnih svojstava nalazi i spoj koji može otpustiti proton, između njih dolazi do uspostavljanja ravnoteže (de)protonacije definirane njihovim konstantama ravnoteže protonacije. S obzirom da se protonacijska svojstva u nevodenim otapalima često drastično razlikuju od onih u vodi,

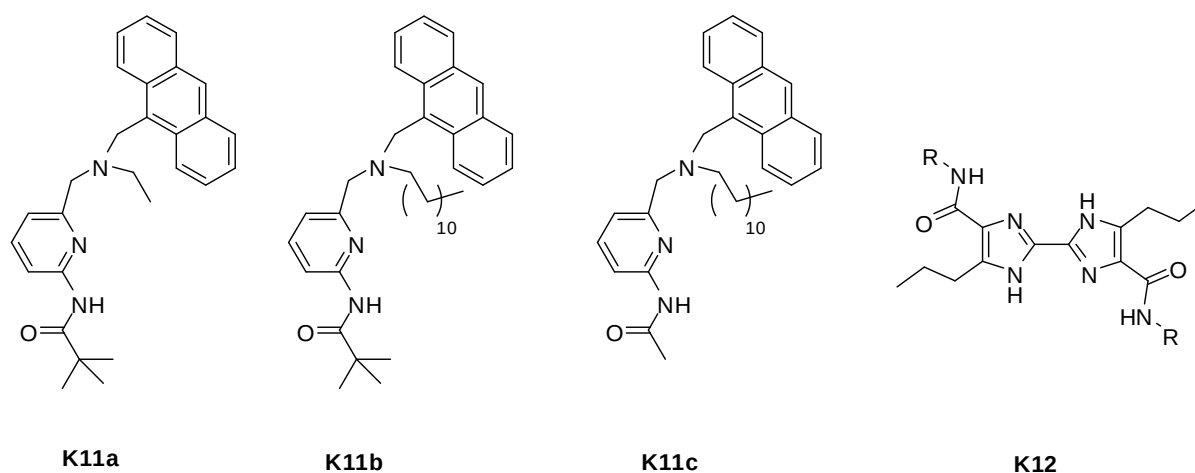
redovito dolazi do reakcija prijenosa protona koje na prvi pogled, na temelju protonacijskih svojstava spojeva u vodi, nisu očekivane. Treba spomenuti i da se bazičnost brojnih aniona povećava zbog nastajanja homokonjugata HA_2^- u otapalima niže polarnosti, koji su najstabilniji u slučaju fluorida i karboksilatnih aniona.^{3b,9a,70} Usprkos tome, deprotonacija neutralnih aaminskih liganada vrlo je rijetko primijećena te su reakcije primijećene u radu Vincente i sur. svojevrsna iznimka, budući da su u većem broju slučajeva kiselosti aaminskih protona značajno manje od konjugiranih kiselina proučavanih aniona.

Nerijetki su primjeri kompleksa kod kojih suprotno očekivanjima prijenos protona izostaje te dolazi do stvaranja kompleksa bez separacije naboja, odnosno između potpuno protoniranog oblika karboksilata i neutralnih aaminskih receptora, što je slučaj kod kompleksiranja nekoliko α - ω -dikarboksilnih kiselina s pirimidin-aminskim receptorom s ksilenskom razmaknicom **K10** (slika 23) u kloroformu i acetonitrilu.⁷¹ U tom slučaju uočene su značajne promjene NMR spektara dodatkom dikarboksilnih kiselina otopini receptora **K10**, a spektrofotometrijskim titracijama određene su konstante stabilnosti nastalih kompleksa u acetonitrilu te je utvrđeno da su oni vrlo stabilni kompleksi. Bez obzira što su u vodenim otopinama amino skupine znatno bazičnije od karboksilatnih iona, autori su zaključili da tijekom titracija receptora **K10** nije došlo do prijenosa protona. Osim dobrog slaganja eksperimentalnih rezultata i onih izračunanih korištenjem jednostavnog modela uz pretpostavku nastajanja isključivo kompleksa 1:1 stehiometrije, na to upućuju i kristalne strukture kompleksa. Interakcije koje stabiliziraju te komplekse su vodikove veze, pri čemu je amino skupina receptora donor H-veze, dok se pirimidinski dušik ponaša kao akceptor vodikove veze s OH skupinom karboksilne kiseline. Kao što je i očekivano, stabilnost nastalih kompleksa ovisna je o duljini alifatskog lanca između karboksilnih skupina te su se najstabilnijima pokazali kompleksi s glutarnom i adipinskom kiselinom budući da u tim slučajevima dolazi do vrlo dobrog poklapanja između udaljenosti veznih mjesta i alifatske poveznice između karboksilnih skupina.



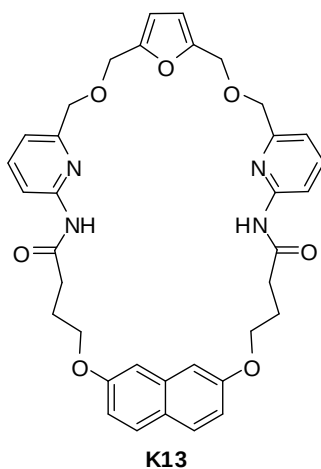
Slika 23. Struktura kompleksa receptora **K10** s adipinskom kiselinom određena difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu. Preuzeto iz ref. 71.

Takav tip povezivanja karboksilnih kiselina posebno je čest kod receptora čije vezno mjesto sadrži i donorsku i akceptorsku skupinu. U slučaju **K10** to su premosna NH skupina i pirimidinski dušikov atom,⁷¹ kod liganada **K11a–c** radi se o amidnoj NH skupini i piridinskom dušiku (slika 24),⁷² dok analogne uloge u slučaju liganda **K12** igraju amidna i imidazolna skupina,⁷³ a NH skupina susjednog imidazolnog prstena može također djelovati kao donor vodikove veze (slika 25).



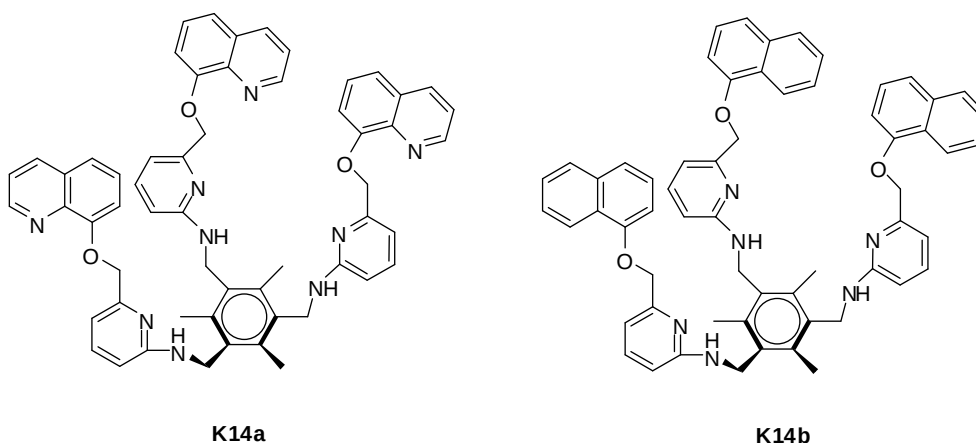
Slika 24. Strukture liganada s kombinacijom donorskih i akceptorskih skupina u veznom mjestu.^{72,73}

Premda su konstante ravnoteže reakcije vezanja s nedisociranim karboksilnim kiselinama ovih liganada relativno niske, navedeni primjeri upućuju na zaključak da i protonirane karboksilne skupine posjeduju akceptorska svojstva za vodikovu vezu te da supramolekulska kemija spojeva s karboksilnom skupinom nije ograničena na vezanje isključivo njihovih anionskih oblika. Rezultati istraživanja makrocikličkog liganda **K13** čiji kompleksi s protoniranim α - ω -karboksilnim kiselinama u kloroformu imaju izrazito visoke konstante stabilnosti ($K > 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$) to posebno naglašavaju.



Slika 25. Struktura makrocikličkog liganda **K13**.⁷³

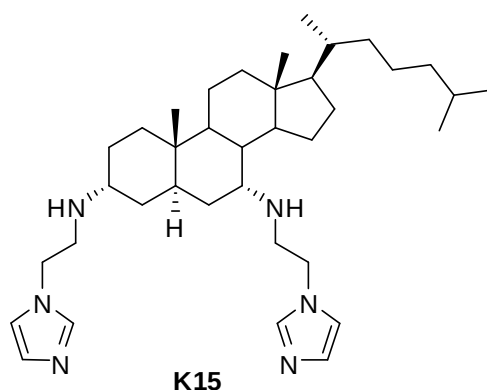
Kinolinski derivati **K14a** i **b** (slika 26) među rijetkim su receptorima za koje je utvrđeno da kompleksiraju neutralne karboksilne kiseline isključivo preko vodikovih veza koje ostvaruju sekundarnim amino skupinama.⁷⁴ Zaključak da se radi o vodikovim vezama bez prijenosa protona s karboksilnih na amino skupine donesen je na temelju usporedbe ¹H NMR spektara otopina karboksilata i receptora **K14a** u DMSO sa spektrom otopine precipitata dobivenog nakon propuhivanja klorovodika kroz kloroformnu otopinu **K14a** u DMSO. Činjenica da je nakon protonacije s HCl došlo do taloženja receptora, dok se u otopini receptora otapaju inače gotovo potpuno netopljive karboksilne kiseline također ide u prilog pretpostavci da do prijenosa protona uistinu ne dolazi.⁷⁴ Uzmemo li se u obzir tri vezne skupine receptora **K14a** i **K14b**, ne iznenađuje činjenica da se pokazao selektivnim za troprotonsku, limunsku u odnosu na dvoprotonske kiseline, kao što su jabučna i vinska. Treba, međutim, naglasiti da se ponovno radi o kompleksiranju u kloroformu, aprotičnom i nekompetitivnom otapalu niske električne permitivnosti. U miješanom otapalu dobivenom dodatkom samo 0,7 % DMSO primijećen je značajan pad konstanti stabilnosti odgovarajućih kompleksa.⁷⁴



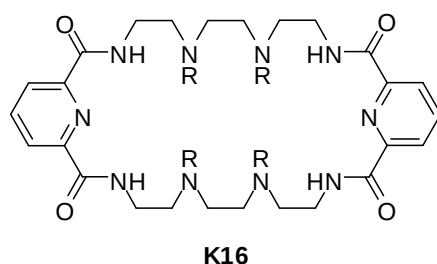
Slika 26. Strukture kinolinskih receptora **K14a** i **b**.⁷⁴

Izuzetno visoke konstante stabilnosti kompleksa između neutralnog aminskog receptora i protoniranog oblika dikarboksilata u kompetitivnom mediju, kao što je DMSO određene su u istraživanju Kima i sur.⁷⁵ Rezultate ¹H NMR titracija spoja **K15**, koji sadrži amino i imidazolne podjedinice (slika 27), autori interpretiraju isključivo kao posljedicu kompleksiranja s neutralnim receptorom te obradom tih podataka dobivaju konstante reda veličine 10⁴ za maleinsku, oksalnu, jabučnu i vinsku kiselinu.⁷⁵ Nasuprot tome, za fumarnu, ftalnu ili jantarnu kiselinu konstante ravnoteže reakcija kompleksiranja su približno dva reda veličine manje. Kim i sur. su uz pomoć molekulskog modeliranja pokazali da receptor **K15** može ostvariti brojne vodikove veze s neutralnim karboksilnim kiselinama, pri čemu

imidazolni dušici djeluju kao akceptori, a NH protoni amino skupine kao donori vodikove veze. Na prvi pogled neočekivane promjene u kemijskim pomacima CH protona imidazalnog prstena autori također pripisuju nastajanju vodikove između karboksilne skupine kao akceptora i CH protona kao donora. Izrazito visoki afiniteti za kompleksiranje i gotovo savršena selektivnost (npr. među stereoizomerima butenske kiseline) ovog relativno fleksibilnog receptora pomalo iznenađuje, zbog čega rezultate ^1H NMR titracija i njihovu interpretaciju treba detaljnije razmotriti. Uzme li se u obzir vrlo visoka bazičnost sekundarnih amino skupina vezanih na cikličke alifatske spojeve, sličnih onima u strukturi receptora **K15** te polarnost molekula DMSO, vrlo je mala vjerojatnost da u otopinama **K15** i relativno jakih karboksilnih kiselina ne dolazi do reakcije prijenosa protona. Stoga je sasvim opravdano pretpostaviti da su rezultati NMR titracija receptora **K15** pogrešno interpretirani te da su primijećene promjene posljedica spregnutih ravnoteža protonacije i kompleksiranja aniona i/ili neutralnog oblika kiselina. U prilog tome govori i činjenica da su najveće konstante stabilnosti dobivene s kiselinama najnižih pK -vrijednosti, kao što su oksalna i maleinska, dok su drastično niže konstante stabilnosti sa slabijim kiselinama, odnosno fumarnom ili ftalnom. Nadalje, protonacija može imati značajan utjecaj i na pomake protona koji nisu u blizini skupine koja se protonira, što objašnjava pomake CH protona u imidazolnim prstenovima. S druge strane, značajan utjecaj OH skupina u strukturi proučavanih karboksilnih kiselina na izračunane konstante ravnoteža upućuje da protonacija nije jedini proces te da uistinu dolazi do kompleksiranja. Protonacijom jedne ili obje NH skupine receptora on postaje značajno bolji donor H-veze te vrlo vjerojatno može stvarati stabilnije komplekse kako s nastalim anionima karboksilata, tako i s neutralnim oblicima kiselina. Za određivanje konstanti koje odgovaraju pojedinim procesima (protonacija i vezanje) bilo bi potrebno provesti veći broj mjerenja te je potpuna karakterizacija sustava ravnoteža vrlo zahtjevna, kao što se moglo vidjeti u slučajevima ranije opisanih istraživanjaaminskih receptora u vodenim sustavima. U nevedenim otapalima pojavljuje se i dodatni problem mjerenja i definicije pH. Ipak, konstante dane u radu Kima i sur. mogu poslužiti kao kvalitativna procjena interakcija između receptora **K15** i proučavanih karboksilata te ovaj primjer predstavlja zanimljivu strategiju postizanja selektivnosti receptora, koji se manje oslanja na geometrijsku kompatibilnost, nego što se temelji na razlikama u protonacijskim svojstvima, odnosno kiselosti spojeva koji se kompleksiraju.

Slika 27. Struktura receptora **K15**.⁷⁵

Za razliku od netom opisanog, pomalo površnog pristupa istraživanju i rezultatima dobivenim ^1H NMR titracijama, u radu Korendovych i sur. velika pozornost pridana je mogućim protonacijskim ravnotežama za koje je pokazano da imaju izrazit utjecaj na rezultate ^1H NMR titracija makrocikličkog receptora **K16** (slika 28) u DMSO-d_6 .⁷⁶

Slika 28. Struktura makrocikličkog receptora **K16**.⁷⁶

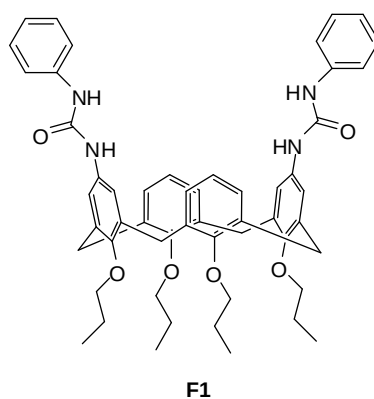
U tom radu provedene su ^1H NMR titracije receptora kako s karboksilnim kiselinama tako i s njihovim solima. U slučaju dodatka dianionskih oblika, ligand **K16** pokazao je skromnu selektivnost prema maleinatnom anionu, dok su dodatkom odgovarajućih kiselina dobiveni sasvim drugačiji rezultati. U slučaju maleinske kiseline nisu primijećene gotovo nikakve promjene koje bi ukazivale na kompleksiranje, a dodatkom fumarne dobivena je krivulja čijom obradom je procijenjeno da konstanta stabilnosti nastale vrste iznosi $>10^5$. Interpretaciji tih pomalo iznenađujućih rezultata autori su pristupili s oprezom te su ispitali utjecaj protonacije amino skupina receptora na ^1H NMR spektar spoja dodavanjem otopine 2,6-di-*tert*-butilpiridinijevog heksafluorofosfata za koji je poznato da se ponaša kao vrlo jaka kiselina u DMSO .⁷⁷ Dok je protonacija **K16** (dodatak 2,6-di-*tert*-butilpiridinijevog heksafluorofosfata) imala zanemariv utjecaj na položaj amidnih protona, uslijed dodatka fumarne (i nekih drugih kiselina), ti su signali u NMR spektru pokazivali značajne pomake, što potvrđuje pretpostavku nastajanja kompleksa sa spomenutim kiselinama. Pritom se ne može isključiti mogućnost da je reakcija kompleksiranja spregnuta s ravnotežom reakcije

prijenosa protona s karboksilne na amino skupinu. Dodatkom 4 ekvivalenta jake kiseline prije titracije s fumaratnim dianionom promjene u položajima signala amidnih protona ne primjećuju se do omjera $n(\text{fum}^{2-})/n(\text{K16}) \approx 1$, nakon čega titracijska krivulja sličí onoj dobivenoj titracijom s $(\text{Et}_4\text{N})_2\text{fum}$ nakon dodatka 2 ekvivalentna jake kiseline te odgovara očekivanom za slučaj da nastaje isključivo kompleks protoniranog liganda i fumaratnog dianiona stehiometrije 1:1. S druge strane, tijekom analognih pokusa s maleinatom nije dobivena nikakva promjena u spektrima sve dok nije dodana dvostruko veća količina maleinata, odnosno množina maleinata jednaka prethodno dodanoj množini jake kiseline. Iz navedenih rezultata moglo se jednoznačno zaključiti da su obje protonacijske konstante ravnoteže fumarata znatno više od onih za treću i četvrtu protonaciju tetraamina **K16** zbog čega dolazi do deprotonacije tih skupina dodatkom ekvivalenta fumarata. Nakon toga u otopini zaostaje fumaratni anion koji se veže s dvostruko protoniranim oblikom što je identičan proces onom u slučaju dodatka 2 ekvivalenta jake kiseline. U slučaju maleinske kiseline prva protonacijska konstanta znatno je veća od druge zbog mogućnosti nastajanja intramolekulske vodikove veze između protonirane i nabijene karboksilne skupine. Zbog toga je samo prvi stupanj protonacije maleinata povoljniji od protonacije amino skupina, no konstanta ravnoteže tog procesa znatno je veća od protonacijskih konstanti sve četiri amino skupine liganda **K16**. Iz tog razloga dodatkom maleinata u potpunosti se neutralizira ligand prilikom čega nastaje hidrogenmaleinat koji se, kao ni maleinska kiselina, ne veže s **K16**. Nakon neutralizacije svih protona dodanih jakom kiselinom u otopini zaostaje dvostruko nabijeni maleinat koji se može vezati vodikovim vezama s receptorom što se očituje kao porast kemijskog pomaka signala amidnih protona liganda u NMR spektru. Rezultati titracije maleinatnog kompleksa s jakom kiselinom također su odgovarali očekivanju uz navedene pretpostavke.

2.2. Kaliksarenski receptori aniona i ionskih parova

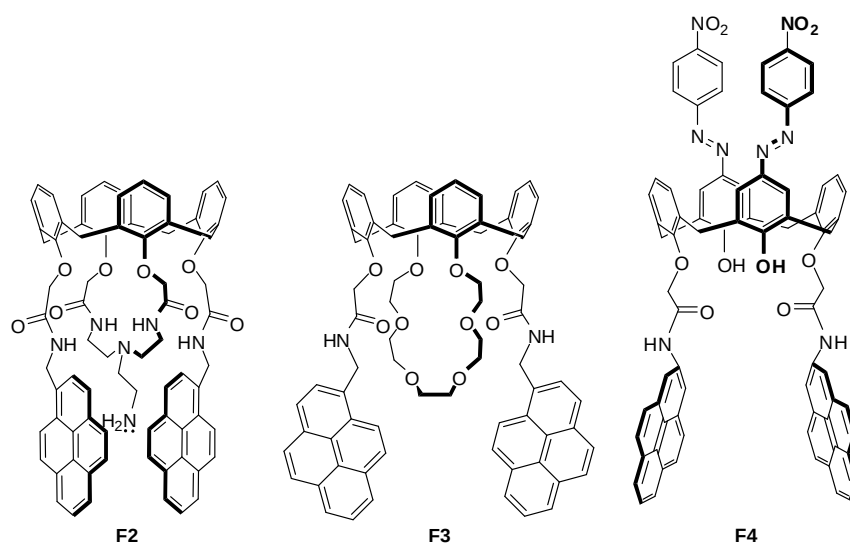
Nakon što je početkom 70-ih godina prošlog stoljeća, prepoznat potencijal kaliksarena kao molekula kojima se mogu imitirati enzimske sustavi, razvoj supramolekulske kemije tih cikličkih oligomera ne staje do danas.⁷⁸ Budući da se kaliksareni mogu funkcionalizirati na raznovrsne načine, sintetiziran je velik broj njihovih derivata te su istraženi brojni kompleksi kaliksarena s različitim vrstama koje uključuju katione,⁷⁹ anione⁸⁰ te neutralne molekule,⁸¹ a nerijetko se primjećuje nastajanje kompleksa jednog spoja s različitim vrstama.⁸² S obzirom da je u okviru ove disertacije proučavan kaliksaren s triptofanskim podjedinicama koji može vezati i katione i anione, posebna pažnja u ovom kratkom pregledu kaliksarenskih derivata bit će posvećena ditopskim receptorima.

Budući da je kaliksarenski prsten relativno rigidan, uvođenjem veznih skupina (najčešće 4 ili 6) na gornji ili donji obod prstena dobiva se dobro definirano, relativno rigidno vezno mjesto koje može ostvariti velik broj interakcija s gostom. Na taj se način postižu stabilni kompleksi jer su doprinosi pojedinih interakcija aditivni uz vrlo malen nepovoljni entropijski efekt, budući da je gubitak translacijskih i rotacijskih sloboda ostvarivanjem tih interakcija minimalan. Prema tome, najčešća strategija dizajna kaliksarenskih anionskih receptora jest uvođenje skupina za koje je poznato da interagiraju s negativno nabijenim vrstama na kaliksarensku okosnicu. Pritom se selektivnost može postići uobičajenim supramolekulskim principima koji najčešće uključuju pravilno razmještanje primarnih te uvođenje sekundarnih veznih skupina i podešavanje veličine veznog mjesta. Kao primjer efikasnog kaliksarenskog receptora može poslužiti receptor **F1** s ureidnim skupinama u veznom mjestu (slika 29).⁸³ Utvrđeno je da taj spoj u smjesi otapala, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$, (4:1, volumni omjer) od ispitanih aniona (Cl^- , AcO^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$) najbolje veže benzoat, što je objašnjeno dodatnim povoljnim interakcijama benzenskih prstenova aniona i receptora.



Slika 29. Kaliksarenski anionski receptor **F1** selektivan za benzoatni anion.⁸³

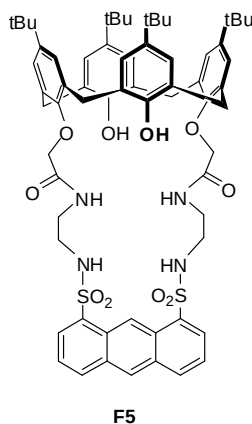
U literaturi se relativno često spominju primjeri amidnih derivata kaliksarena čije selektivno vezanje fluoridnog aniona nije neuobičajeno, a nerijetko se u njihovoj strukturi nalaze i fluorescentne podjedinice. Prilikom kompleksiranja u pravilu dolazi do značajne promjene u emisijskim svojstvima tih molekula, što otvara mogućnost korištenja takvih spojeva kao kemijskih senzora. Vrijedi pojasniti da je korištenje promjena emisijskih svojstava (gašenje ili pojačavanje fluorescencije) u svrhu detekcije kemijskih vrsta posebno zanimljivo zbog vrlo niske granice osjetljivosti prilikom detekcije emitiranog svjetla. Kemija brojnih fluorescentnih kaliksarenskih senzora detaljno je opisana u preglednom radu Kima i Quanga.⁸⁴



Slika 30. Strukture fluorescentnih kaliksarenskih receptora fluoridnog aniona.⁸⁴

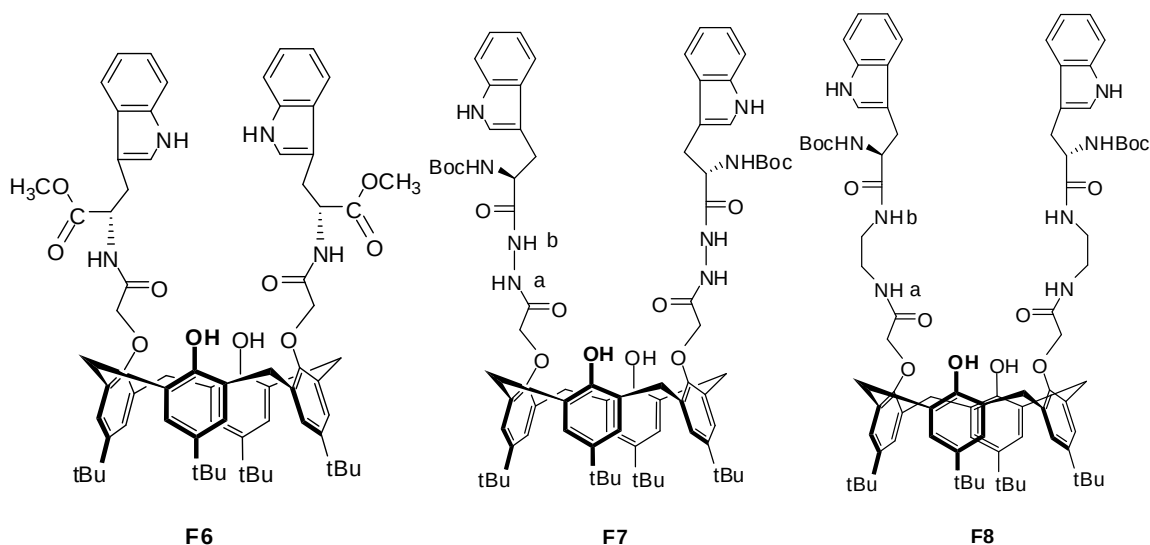
Niz spojeva čije je selektivno kompleksiranje fluoridnog aniona u otopini praćeno gašenjem fluorescencije prikazan je na slici 30.⁸⁴ Usprkos razlikama u njihovim svojstvima, kao što su selektivnost, stabilnost nastalih kompleksa s fluoridom te intenziteta fluorescencije, u svim je slučajevima primijećeno gašenje fluorescencije kao posljedica kompleksiranja F^- . Takva opažanja uobičajena su i kod receptora selektivnih za druge anionske vrste,⁸⁵ a uzrokovana su prijenosom elektrona u pobuđenom stanju (*Photoinduced Electron Transfer*, PET). Ipak treba napomenuti da su primijećeni i primjeri suprotnog trenda, odnosno povećanja intenziteta emitiranog svjetla vezanjem aniona.⁸⁶ Jedan od takvih slučajeva opisan je u radu Chena i sur. gdje su istražena svojstva amidnog receptora **F5** (slika 31) koji se pokazao selektivnim za dihidrogenfosfatni anion, no uočeno je i kompleksiranje s drugim anionima (F^- , CN^- , AcO^- , Cl^-).⁸⁷ Stehiometrije kompleksa spoja **F5** u acetonitrilu ovise o anionu, a s $H_2PO_4^-$ taj receptor tvori kompleks stehiometrije 2:1 (anion:receptor). Povećanje intenziteta fluorescencije objašnjeno je inhibicijom PET procesa stvaranjem

vodikovih veza aniona sa sulfonamidnim skupinama te povećanjem rigidnosti sustava uslijed kompleksiranja.



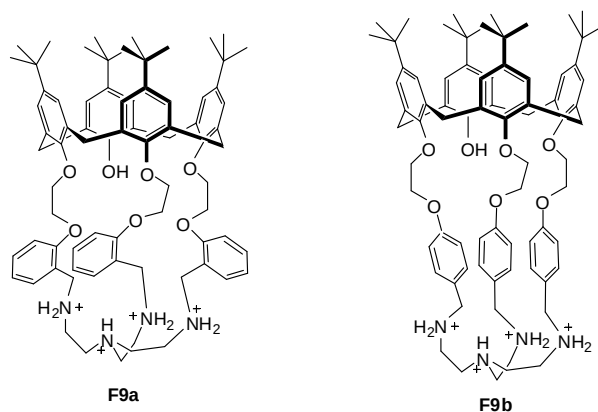
Slika 31. Strukture amidnog kaliksarenskog receptora **F5**.⁸⁷

L-triptofan jedna je od esencijalnih aminokiselina koja posjeduje fluorescencijska svojstva, a sadrži više funkcionalnih skupina koje mogu stvarati koordinacijske i vodikove veze, zbog čega ne čudi da je ta aminokiselina iskorištena kao vezna i signalna podjedinica u više sintetskih receptora.⁸⁸ Derivati kaliksarena **F6–8** (slika 32) strukturno vrlo slični onima istraživanim u okviru ove disertacije, pokazali su se iznimno enantioselektivnim receptorima kiralnih karboksilnih aniona.^{88a} Konstante ravnoteže reakcija nastajanja kompleksa tih receptora, s anionima brojnih kiralnih karboksilnih kiselina i aminokiselina određene su fluorimetrijski u DMSO, a detaljnija identifikacija interakcija koje stabiliziraju te komplekse provedena je na temelju ¹H NMR spektroskopije te je utvrđeno da osim amidnih NH skupina receptora, kao donori vodikove veze u stabilizaciji kompleksa sudjeluju i NH skupine aniona aminokiselina.



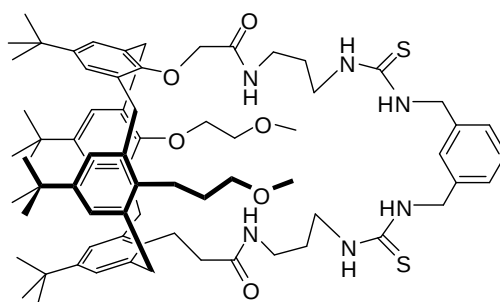
Slika 32. Strukture triptofanskih derivata kaliksarena.^{88a}

Pretpostavka da će stabilnost anionskog kompleksa sa slobodnim (neutralnim) kaliksarenskim receptorima biti manja od one s kationskim kompleksima istih kaliksarena čini se opravdanom, budući da se prilikom vezanja na kationski kompleks anion dodatno stabilizira elektrostatskim interakcijama. Premda je dizajn velikog broja receptora potaknut upravo tom idejom, rijetki su primjeri koji su u potpunosti u skladu s tim razmatranjem te se vezanjem kationa relativno rijetko primjećuje izraženi hetero-alosterički efekt poput onog prilikom kompleksiranja ionskog para s izopropilamonijevim kationom u istraživanjima Jabina i sur.⁸⁹ Kao najčešći uzrok odstupanja od takvog ponašanja navedene su konformacijske promjene receptora vezanjem kationa koje dovode do rasporeda veznih skupina nepovoljnog za vezanje druge vrste.^{82b,c} Drugi, relativno rijetko prepoznati utjecaj leži u kompeticijskim reakcijama ionskog sparivanja čiji doseg može biti značajan u otapalima niske permitivnosti. Primjerice, Tuntulani i sur. sintetizirali su spojeve **F9a** i **b** (slika 33) te proučavali njihovo kompleksiranje halogenidnih aniona i utjecaj kationa alkalijskih metala na konstante ravnoteže nastajanja anionskih kompleksa u DMSO- d_6 i miješanom otapalu $CDCl_3/CD_3OD$.⁹⁰ Pokazalo se da ti spojevi najbolje vežu jodid, slabije bromid, a nastajanje kompleksa s fluoridnim anionom nije uočeno. Prisutnost Na^+ u otopini u svim je slučajevima uzrokovala smanjenje stabilnosti kompleksa, a jedino se kompleks **F9a**· K^+ u DMSO pokazao boljim receptorom za Br^- od slobodnog receptora, što je pripisano preorganizaciji molekule uslijed vezanja kationa. U slučaju izomera **F9b**, čija su svojstva proučena u $CDCl_3/CD_3OD$, prisutnost oba kationa (Na^+ i K^+) nepovoljno je utjecala na stabilnost anionskog kompleksa. Ti rezultati posljedica su nastajanja relativno stabilnih ionskih parova, što smanjuje prividnu konstantu stabilnosti anionskog kompleksa kad je u otopini prisutan kation. Primjeri istraživanja u kojima su kompeticijske reakcije ionskog sparivanja uzete u obzir pri kvantitativnoj obradi titracijskih podataka vezanih uz receptore ionskih parova vrlo su rijetki.



Slika 33. Strukture kaliksarenskihaminskih receptora **F9a** i **b**.⁹⁰

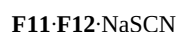
Još jedan primjer istraživanja koji ide u prilog činjenici da utjecaj kompleksiranja kationa na vezanje aniona nije jednostavno predvidjeti opisali su Kilburn i sur.⁹¹ Neobična inverzija selektivnosti prema anionima uzrokovana vezanjem kationa primijećena je kod receptora **F10** (slika 34) koji sadrži amidne i tioureidne skupine. U slobodnom obliku taj receptor bolje veže acetatni ion dok je nakon vezanja natrijevog kationa povoljnije kompleksiranje difenilfosfata. To je posljedica elektrostatskog odbijanja aromatskog prstena skupina difenilfosfata i eterskih kisika receptora u slobodnom obliku. U natrijevom kompleksu taj je utjecaj manje izražen zbog drugačije prostorne orijentacije aromatskih skupina, a povoljne interakcije između aniona i natrijevog kationa dodatno stabiliziraju kompleks ionskog para. Taj primjer upućuje na važnost prostornog rasporeda veznih skupina, ali i promjena njihovih položaja uslijed kompleksiranja, na stabilnost ternarnih kompleksa.

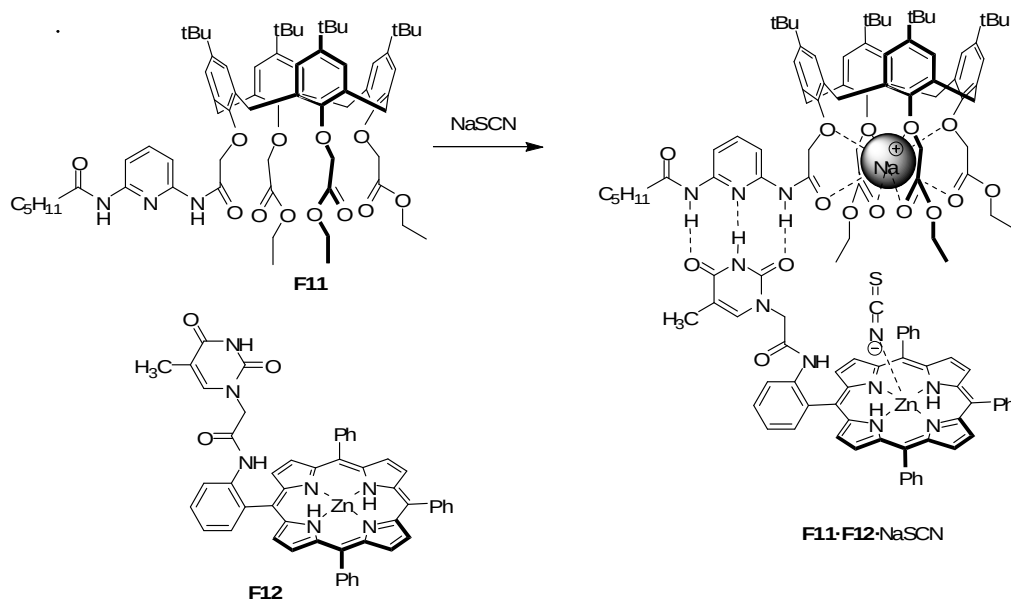


F10

Slika 34. Struktura receptora **F10**.⁹¹

Reinhoudt i sur. također su istraživali vrlo zanimljiv supramolekulski sustav koji uključuje samoudruživanje receptora **F11** i **F12**. (slika 35).⁹² Oba receptora zasebno pokazuju kompleksirajuća svojstva, pri čemu je **F11** klasični kaliksarenski receptor kationa, dok je **F12** relativno slab receptor tiocijanata ($K(\mathbf{F12} \cdot \text{SCN}) = 10$).





Slika 35. Prikaz struktura receptora **F11** i **F12** te supramolekulskog kompleksa **18·19·NaSCN**.⁹²

Pomiješaju li se **F11** i **12**, uz dodatak Na^+ dolazi do interakcije diaminopiridinske skupine s receptora **F12** i timinskog dijela molekule **F11** te procesom samoudruživanja nastaje supramolekulski spoj koji je izrazito selektivan za ione SCN^- koje veže ≈ 2500 puta bolje od slobodnog liganda **F12**. Bez Na^+ vezanog u etil-esterskom dijelu kaliksarena interakcija **F11** i **F12** ne može biti ostvarena zbog intramolekulskih interakcija diaminopiridinske podjedinice s etil-esterskim dijelom molekule. Navedeni sustav, predstavlja izuzetan primjer korištenja supramolekulskih principa za stvaranje vrlo složenih vrsta koji otvara brojne mogućnosti kontrole procesa u otopini.

2. 3. Ureidni i tioureidni receptori aniona

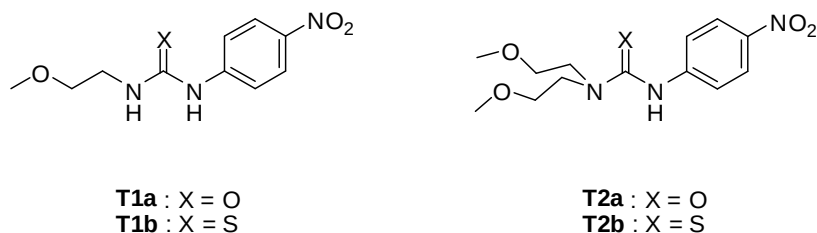
Kao što se može vidjeti iz brojnih do sada navedenih literaturnih primjera, aaminski derivati gotovo isključivo vežu anione u pozitivno nabijenom, protoniranom obliku. Kako bi neutralni (molekulski) receptori mogli stvarati stabilne anionske komplekse, njihova vezna mjesta moraju sadržavati funkcionalne skupine koje su znatno bolji donori vodikove veze. Skupine koje su se pokazale vrlo sklonima stvaranju stabilnih vodikovih veza s anionima su ureidna i tioureidna skupina pa su spojevi koji ih sadrže među najbrojnijim istraživanim molekulskim receptorima aniona.^{1e,93} Naime, na ugljikovom atomu između NH skupina vezan je elektron-odvlačeći kisikov, odnosno sumporov atom, što uvelike povećava donorski karakter NH skupina te su njihove interakcije s anionima znatno povoljnije od onih koje ostvaruju amino skupine. Osim toga, (tio)ureidne skupine su planarne te sadrže dvije proton-donorske NH podjedinice čija je paralelna orijentacija (*trans-trans* konformacija)ⁱ energijski povoljna, zbog čega te skupine mogu stvarati dvije vodikove veze.⁹⁴ Prema tome, interakcijom s oksoanionima ili karboksilatima nastaje osmeročlani, dok se s halogenidima ostvaruje šesteročlani prsten. Poznato je da su oba strukturalna motiva vrlo stabilna i često se susreću u supramolekulskim sustavima općenito.⁹⁵ Treba također naglasiti da je sinteza (tio)ureidnih derivata u velikom broju slučajeva relativno jednostavna. Primjerice, ti se spojevi mogu dobiti reakcijom amina s (tio)izocijanatnim derivatima,⁹⁶ a poznat je i vrlo učinkovit mehanokemijski postupak njihove sinteze.⁹⁷

Većina (tio)ureidnih anionskih receptora istraživana je u nevodenom mediju, prvenstveno zbog vrlo loše topljivosti te preniskih konstanti stabilnosti njihovih anionskih kompleksa u vodi za njihovo pouzdano određivanje. Nadalje, zbog mogućnosti nastajanja stabilne intermolekulske vodikove veze česta je pojava agregacije (tio)ureidnih derivata u otopinama. To kvantitativnu karakterizaciju reakcija njihovog kompleksiranja aniona čini zahtjevnijom, budući da agregacija receptora utječe na ravnotežu vezanja aniona.¹⁰ U više je slučajeva primijećeno da osim reakcije nastajanja anionskih kompleksa, tijekom titracija otopina (tio)ureidnih receptora dolazi i do prijenosa protona s relativno kiselih NH skupina receptora na bazične anione, kao što su fluorid ili karboksilati. To su prvi primijetili Gunnlaugson i sur.,⁹⁸ dok su Fabbrizzi i sur. prvi ponudili kvantitativni opis ravnotežnih reakcija.⁹⁹ Između ostalog, zaključili su da je reakcija deprotonacije (tio)ureidne skupine dodatno pospješena nastajanjem stabilnih homokonjugata koji nastaju interakcijom protoniranog i deprotoniranog aniona. kao što je ranije napomenuto, takva je vrsta posebno

ⁱ nomenklatura konformera (tio)ureidnih derivata preuzeta je iz ref. 127

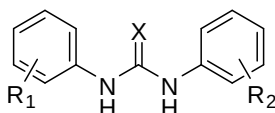
stabilna upravo u slučaju fluorida (HF_2^-),^{70a} a postoje dokazi da je udio analognih dimera acetata u acetonitrilnim otopinama također značajan.¹⁰⁰ Deprotonacija receptora najčešće se očituje u izraženim UV-Vis spektralnim promjenama, koje uključuju pojavu nove apsorpcijske vrpce, dok je kompleksiranje aniona bez prijenosa protona obično popraćeno pomacima položaja apsorpcijskih maksimuma i njihovog intenziteta. Fabbri i sur. su pri kvantitativnom opisu tih ravnoteža koristili jednostavni model uz pretpostavku nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor).^{10a,99} Pri tome reakciju nastajanja kompleksa stehiometrije 2:1 interpretiraju kao reakciju prijenosa protona. Premda dobivene konstante sadrže kvalitativne informacije o ravnotežnim reakcijama u proučavanim otopinama, treba imati na umu da je riječ o uvjetnim konstantama koje ne odgovaraju stvarnim procesima. Prvi primjer detaljne kvantitativne karakterizacije takvih sustava ravnoteža proveli su Yatsmirski i sur.^{9a} pa tom istraživanju vrijedi posvetiti više pažnje. Premda su konstante ravnoteže nastajanja $(\text{AcO})_2\text{H}^-$ u MeCN i DMSO bile ranije određene potencijometrijskim titracijama,⁷⁰ Yatsmirski i sur. ponovno određuju te konstante u MeCN i DMSO indirektnim spektrofotometrijskim titracijama. Uočeno je naime da dodatkom suviška octene kiseline otopini tioureidnog receptora **T1a** i suviška acetata dolazi do disocijacije kompleksa što je pripisano nastajanju $(\text{AcO})_2\text{H}^-$. S obzirom da spoj **T1a** s tom vrstom ne stvara kompleks povećanjem koncentracije AcOH dolazi do disocijacije kompleksa uslijed nastajanja $(\text{AcO})_2\text{H}^-$. Obradom titracijskih krivulja dobivenih postupnim dodavanjem octene kiseline otopini **T1a** i AcO^- , uz poznavanje konstante stabilnosti kompleksa **T1a**· AcO^- , određena je konstanta ravnoteže reakcije nastajanja $(\text{AcO})_2\text{H}^-$. Dok u slučaju ureidnog derivata **T1a** nije primijećena deprotonacija, nekoliko rezultata upućivalo je na zaključak da titracijom tioureidnog analoga **T1b** dolazi do tog procesa, što je u skladu s višom pK vrijednošću ureidne skupine u odnosu na tioureidnu.¹⁰¹ Primjerice, dobiven je sličan trend spektralnih promjena dodatkom Bu_4NOH i Bu_4NAcO , odnosno primijećena je pojava nove apsorpcijske vrste pri većim valnim duljinama. Međutim, u slučaju titracija s OH^- uočene su jasne izosbestičke točke, što nije bio slučaj kod titracija s AcO^- . Taj nalaz, zajedno s činjenicom da ureidni analog stvara stabilne komplekse s acetatom upućivao je na zaključak da u slučaju dodatka AcO^- osim deprotonacije nastaje i kompleks **T1b**· AcO^- . Konstanta ravnoteže nastajanja tog kompleksa određena je tako da se dodatkom male količine octene kiseline u titriranu otopinu spriječila deprotonacija receptora. Na taj način postignuto je da dobivene spektralne promjene uistinu odgovaraju procesu kompleksiranja acetata. Za razliku od spektrofotometrijskih titracija receptora **T1b**, u slučaju analognih ^1H NMR eksperimenata spektralne promjene odgovarale su nastajanju isključivo kompleksa, što je objašnjeno

znatnim razlikama u koncentracijskom području korištenom kod te dvije metode. Budući da je koncentracija tijekom spektrofotometrijskih titracija bila mnogo manja, doseg reakcije deprotonacije višestruko je veći nego u slučaju koncentriranijih otopina pogodnih za snimanje ^1H NMR spektara. Zbog toga, se proces disocijacije liganda nije primijetio, čemu je doprinijela i manja osjetljivost ^1H NMR spektroskopije u odnosu na spektrofotometriju. Kod disupstituiranog tioureidnog analoga **T2b** nije primijećeno nastajanje kompleksa s acetatom, već isključivo deprotonacija, dok je stabilnost acetatnog kompleksa s disupstituiranim ureidnim derivatom **T2a** više od 100 puta manja od **T1a** što je pripisano činjenici da ti receptori posjeduju samo jednu proton-donorsku NH skupinu.



Slika 36. Strukture (tio)ureidnih receptora **T1** i **T2**.^{10e}

Slični spojevi, odnosno (tio)ureidni derivati koji sadrže jednu veznu skupinu, pri čemu supstituenti ne uzrokuju značajne steričke smetnje prilikom vezanja brojnih aniona, vrlo su česti. Primjerice, sintetizirani su brojni derivati *N,N'*-bifenil (tio)urea te su provedena detaljna istraživanja kompleksiranja aniona s tim derivatima.¹⁰²



- T3:** $R_1 = R_2 = -\text{NO}_2$; X = O
T4: $R_1 = o\text{-NH}_2$; $R_2 = p\text{-NO}_2$; X = O, S
T5a: $R_1 = R_2 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$; X = O
T5b: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$; $R_2 = p\text{-NO}_2$; X = O
T5c: $R_1 = R_2 = p\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3)_2$; X = O
T5d: $R_1 = p\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3)_2$; $R_2 = p\text{-NO}_2$; X = O
T6: $R_1 = \text{CF}_3$; $R_2 = \text{-NHCOCH}_3$; X = O
T7: $R_1 = R_2 = \text{-OCH}_3$; X = O

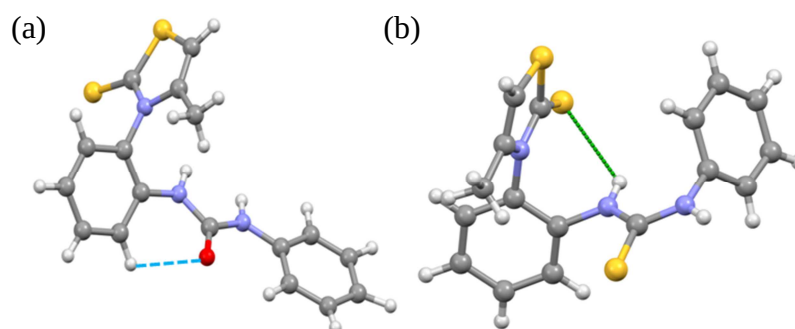
Slika 37. Strukture brojnih *N,N'*-bifenil (tio)ureidnih receptora aniona.¹⁰²

Selektivnost pojedinog receptora iz te skupine, kao i kod velikog broja drugih fleksibilnih mono(tio)ureidnih derivata uvelike ovisi o bazičnosti aniona pa (tio)ureidni receptori posebno dobro vežu fluorid koji se ističe svojom bazičnošću među anorganskim anionima.^{102,103} U većini slučajeva anioni se prema stabilnosti kompleksa s tioureidnim derivatima mogu svrstati u sljedeći niz: $\text{F}^- \approx \text{H}_2\text{PO}_4^- \approx \text{karboksilati} > \text{Cl}^- \approx \text{HSO}_4^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{ClO}_4^-$. Kao što je već napomenuto, dihidrogenfosfatni i karboksilatni kompleksi tih receptora, osim zbog

svoje bazičnosti, vrlo su stabilni zbog komplementarnosti njihovih donorskih, odnosno akceptorskih skupina. Naime, prilikom stvaranja tih kompleksa ne dolazi do značajne promjene geometrije (tio)ureidne skupine, zbog čega mogu nastati dvije vodikove veze pod kutom od gotovo 180° , a takve su vodikove veze izrazito stabilne. Stoga se konstante ravnoteže nastajanja kompleksa acetata i dihidrogenfosfata s tioureidnim receptorima redovito izdvajaju kao najveće, uz fluoridne komplekse.

S druge strane, stabilnost kompleksa (tio)ureidnih, kao i drugih molekulskih receptora, povezana je s kiselošću njegovih veznih skupina, odnosno njihovim afinitetom za stvaranje vodikovih veza. To se primjerice očituje u činjenici da nitrofenilni derivat **T5d** (slika 37) stvara znatno stabilnije komplekse sa svim ispitanim anionima od receptora **T5c** (slika 37) koji ne sadrži NO_2 skupinu.^{102c} Naime, uvođenjem elektron-odvlačeće NO_2 skupine u strukturu receptora povećava se kiselost NH podjedinica zbog čega su ti receptori skloniji stvaranju vodikovih veza s anionima. Treba također skrenuti pozornost na činjenicu da su u pravilu kompleksi tioureidnih derivata znatno stabilniji u odnosu na njihove ureidne analoge, što je posebice izraženo u manje polarnim otapalima kao što su MeCN i CHCl_3 , dok su u polarnijem dimetilsulfoksidu konstante stabilnosti tioureidnih i ureidnih analoga ponešto sličnijih iznosa, što se većinom povezuje s većim proton-akceptorskim afinitetom molekula DMSO.

Opisani su, međutim, i primjeri receptora kod kojih se primjećuje suprotno, što može biti uzrokovano brojnim dodatnim utjecajima. Primjerice, uočeno je da je *trans-trans* konformacija ureidnog receptora **T8a** u otopini znatno stabilnija, dok tioureidni analog **T8b** većinom poprima *cis-trans* konformaciju (slika 38).¹⁰⁴

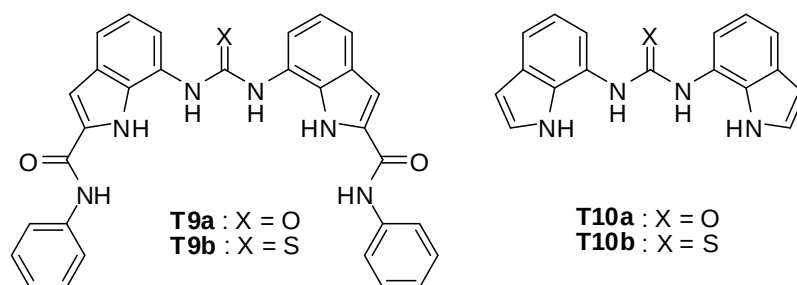


Slika 38. Strukture receptora **T8a** (a) i **T8b** (b) određene difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalima. Intramolekulske vodikove veze u kojima sudjeluju (tio)ureidne skupine prikazane su crtanim linijama.¹⁰⁴

Jasno je da u *trans-trans* konformaciji receptor može ostvariti dvije vodikove veze, za razliku od *cis-trans* gdje je moguća tek jedna H-veza s anionom, što uzrokuje veću stabilnost

kompleksa ureidnog receptora. Kod tioureidnih derivata općenito je primijećena veća stabilnost *cis-trans* konformacije, no uobičajeno je da prilikom nastajanja kompleksa dođe do konformacijske promjene te se uspostavljaju vodikove veze se obje NH skupine tioureidnih spojeva. Međutim, stabilnost *cis-trans* konformacije u slučaju spoja **T8b** posebno je izražena, što je pripisano stabilnim intramolekulskim vezama tioureidnih NH protona s nasuprotnim sumporovima atomima, uslijed rotacije peteročlanog tioeterskog prstena pa spoj **T8b** ne može ostvariti dvije vodikove veze s anionom te je stabilnost tioureidnog kompleksa manja od onog s ureidnim derivatom **T8a**.

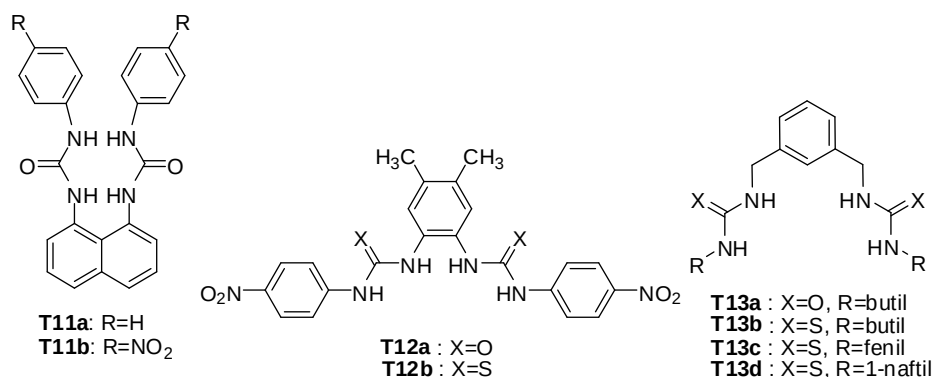
Spojevi koji sadrže dodatne proton-donorske skupine uz (tio)ureidne, također često pokazuju suprotan trend stabilnosti anionskih kompleksa u odnosu na očekivanja temeljena na kiselosti tih skupina. Zanimljiv primjer su diindolni derivati uree (**T9a**) i tiouree (**T9b**) te strukturno slični, ali jednostavniji receptori **T10a** i **T10b** (slika 39), čije su kompleksiranje s fosfatom istraživali Gale i sur.¹⁰⁵ Veća stabilnost dihidrogenfosfatnih kompleksa ureidnih derivata i u ovim je slučajevima objašnjena pomakom položaja konformacijske ravnoteže prema *cis-trans* konformeru kod tioureidnih spojeva, ali je naglašeno i da zbog veličine sumporovog atoma tioureidna skupina gubi planarnost što je čini slabijim donorem vodikove veze.¹⁰⁶ Nadalje, kristalizacijom kompleksa spoja **T9a** s fosfatom i određivanjem njegove strukture difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu, otkriveno je da se radi o kompleksu s HPO_4^{2-} , što nije bilo u skladu s rezultatima vezanim uz otopinu. Pretpostavljeno je da je uslijed vezanja dihidrogenfosfata receptor postao skloniji deprotonaciji te je došlo do prijenosa protona na slobodni anion. Bez obzira je li ta pretpostavka ispravna, radi se o zanimljivom primjeru koji ilustrira činjenicu da se stehiometrija kompleksa u otopini i čvrstom stanju može značajno razlikovati, naročito kad postoji mogućnost uspostavljanja različitih protonacijskih ravnoteža.



Slika 39. Strukture (tio)ureidnih receptora s indolnim podjedinicama.¹⁰⁶

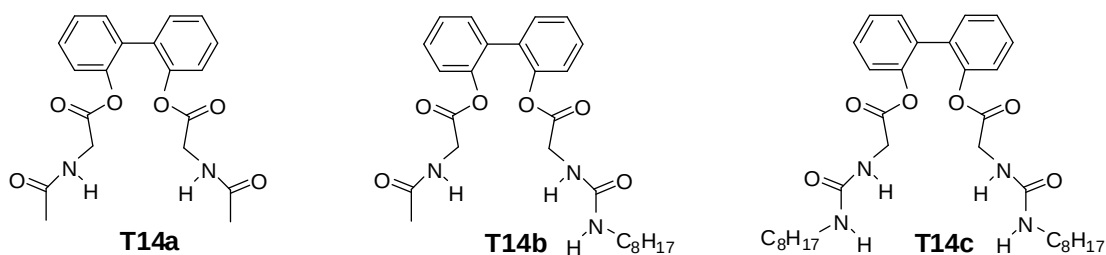
Kao što se može zaključiti iz dosad navedenih primjera, s većinom anionskih vrsta mono(tio)ureidni receptori najčešće ostvaruju komplekse stehiometrije 1:1. Takvo je ponašanje primijećeno i kod brojnih bis(tio)ureidnih receptora, naročito kod onih s rigidnijim

okosnicama u kojima su vezne skupine orijentirane jedna prema drugoj te su dovoljno blizu da tvore jedinstveno vezno mjesto, primjerice kod receptora **T11–T13** (slika 40).¹⁰⁷



Slika 40. Strukture bis(tio)ureidnih receptora sklonih stvaranju 1:1 kompleksa s anionima.¹⁰⁷

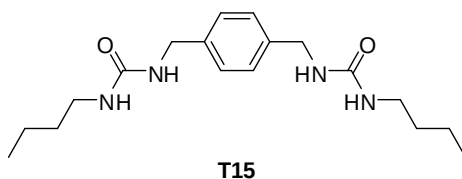
Očekivano je da obje vezne skupine tih receptora ostvaruju interakcije s anionima zbog čega su redovito stabilnosti odgovarajućih kompleksa stehiometrije 1:1 veće od onih s mono(tio)ureama te je npr. u DMSO konstanta stabilnosti acetatnog kompleksa spoja **T12a** veća od 10⁵. Doprinos pojedine vezne skupine stabilnosti kompleksa ovisi o brojnim čimbenicima, kao što su geometrijska svojstva aniona, mogućnost nastajanja intramolekulske vodikove veze između veznih podjedinica, rigidnost okosnice na koju su one vezane te otapalu u kojem se kompleksiranje proučava. U radu Albrechta i sur.¹⁰⁸ procijenjen je utjecaj broja donorskih skupina receptora na reakcijsku Gibbsovu energiju nastajanja kompleksa na temelju usporedbe konstanti stabilnosti nitratnih kompleksa amidnih i ureidnih derivata difenola **T14a–c** (slika 41) u CDCl₃. Utvrđeno je da uspostavljanje jedne vodikove veze uzrokuje smanjenje Gibbsove energije kompleksiranja za 2–3 kJ mol⁻¹ zbog čega je stabilnost bisureidnog derivata čak red veličine veća od bisamidnog.¹⁰⁸



Slika 41. Strukture receptora **T14a–c**.¹⁰⁸

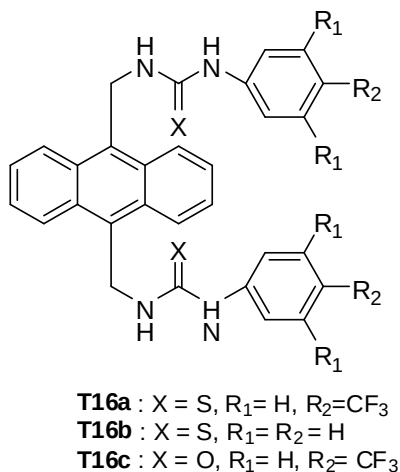
Specifičan dizajn strukture bis(tio)ureidnog receptora **T15** omogućio je njegovo selektivno i vrlo efikasno kompleksiranje s dikarboksilatima te su određene relativno visoke konstante nastajanja kompleksa s glutaratom u metanolu (MeOH), a u DMSO je detaljnije istražena termodinamika reakcije nastajanja tog kompleksa te je utvrđeno da je entalpijski doprinos

njegovoj stabilizaciji dominantan, dok je standardna reakcijska entropija tog procesa vrlo bliska nuli.



Slika 42. Struktura bisureidnog receptora **T15** selektivnog za glutarat.

Slično je primijećeno i u slučaju serije bis(tio)ureidnih derivata **T16a–c** koji s dikarboksilatima i pirofosfatom tvore komplekse 1:1 stehiometrije.¹⁰⁹ Međutim, vezne skupine tih receptora suprotno su usmjerene pa u slučaju acetata i dihidrogenfosfata ne dolazi do kooperativnog vezanja aniona, već nastaju kompleksi stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) pri čemu svaki anion interagira s pojedinom veznom skupinom.



Slika 43. Strukture antracenskih bis(tio)ureidnih receptora **T16a–c**.¹⁰⁹

U slučaju dihidrogenfosfata općenito se vrlo često primjećuje nastajanje 2:1 (anion:receptor) kompleksa, ne samo s receptorima s dvije vezne jedinice, već i u slučaju receptora koji sadrže samo jednu (tio)ureidnu, a ne posjeduju ni druge skupine za koje bi se očekivala značajna interakcija s H₂PO₄⁻.⁹⁶ Nastajanje takvih kompleksa naročito se često primjećuje u otapalima manje polarnosti, primjerice acetonitrilu. Nadalje, u kristalnim strukturama (tio)ureidnih kompleksa s dihidrogenfosfatom također se izuzetno često pojavljuje motiv međusobno povezanih dihidrogenfosfatnih aniona. Tako se u čvrstom stanju mogu naći dihidrogenfosfati povezani vodikovim vezama u lance,^{99c} tetramere,¹¹⁰ ili čak oktamere.¹¹¹ Premda se takvi složeni agregati dihidrogenfosfata ne nalaze u otopinama zbog nepovoljnog entropijskog doprinosa standardnoj Gibbsovoj energiji reakcija njihovog nastajanja, najjednostavniji asocijati (dimeri) primijećeni su čak i u protičnom otapalu poput

vode. To je neke autore navelo na zaključak da su u aprotičnim otapalima takvi dimeri dovoljno stabilni da njihov udio bude značajan i u otopinama relativno niskih koncentracija fosfata.⁹⁶ Prema tome, nije iznenađujuće ni nastajanje (tio)ureidnih kompleksa s dimerima $(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$. Kao jedna od posljedica reakcije dimerizacije dihidrogenfosfata često se navodi loše slaganje vrijednosti konstanti stabilnosti određenih pri različitim eksperimentalnim uvjetima, odnosno početnim koncentracijama receptora, a posljedično i aniona, tijekom titracije. S druge strane, neki autori zanemaruju postojanje vrste $(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ u otopini te pretpostavljaju da prilikom vezanja dihidrogenfosfata s (tio)ureidnim receptorom dolazi do povećanja afiniteta aniona kao akceptora H-veze, što pospješuje nastajanje 2:1 kompleksa u kojem značajan doprinos stabilizaciji imaju vodikove veze između dva aniona.¹¹²

Složenost sustava ravnoteža u otopinama te ograničena topljivosti navode se kao najčešći ograničavajući faktori razvoja funkcionalnih (tio)ureidnih receptora i detaljnog istraživanja termodinamike njihovog kompleksiranja s anionima. Ipak, kao što je vidljivo iz brojnih opisanih primjera, ti problemi nisu spriječili brojne znanstvenike da sintetiziraju mnoštvo efikasnih (tio)ureidnih receptora i pomno istraže njihovo kompleksiranje s anionima te razluče osnovne parametre koji definiraju stabilnost nastalih kompleksa. To je omogućilo procjenu doprinosa pojedine vodikove veze, poboljšavanje stabilnosti nastalih kompleksa, a u rjeđim slučajevima i postizanje selektivnosti pomoću ciljanog dizajna strukture receptora s veznim mjestom kompatibilnim određenom anionu te razvoj specifičnih molekulskih senzora.

2. 4. Metodologija proučavanja ravnotežnih reakcija anionskih receptora

Nakon opisivanja svojstava brojnih spojeva kao receptora različitih aniona, vrijedi dati kratak osvrt na eksperimentalne metode kojima se njihove ravnotežne reakcije u otopinama istražuju i navesti neke detalje vezane uz rezultate dobivene pojedinom metodom.

Općenito, reakcije kompleksiranja aniona mogu se prikazati jednadžbom:



U svim jednadžbama u ovom poglavlju L predstavlja receptor, A je anion, l i a su apsolutne vrijednosti odgovarajućih stehiometrijskih koeficijenata, a naboji su izostavljeni radi jednostavnosti zapisa. Jedna od temeljnih veličina koja se vrlo često određuje prilikom kvantitativne karakterizacije kompleksiranja jest konstanta ravnoteže reakcije nastajanja kompleksa. Takve konstante, koje se često nazivaju konstantama stabilnosti kompleksa, mogu se definirati kao sukcesivne (jj. 2–6) ili kumulativne (jj. 7–10).

$$K_{11} = \frac{[L \cdot A]}{[L][A]} \quad (2)$$

$$K_{21} = \frac{[L_2 \cdot A]}{[L][L \cdot A]} \quad (3)$$

$$K_{12} = \frac{[L \cdot A_2]}{[L \cdot A][A]} \quad (4)$$

⋮

$$K_{l(a-1)} = \frac{[L_l \cdot A_{a-1}]}{[L][L_{l-1} \cdot A_{a-1}]} \quad (5)$$

$$K_{(l-1)a} = \frac{[L_{l-1} \cdot A_a]}{[L_{l-1} \cdot A_{a-1}][A]} \quad (6)$$

$$\beta_{11} = \frac{[L \cdot A]}{[L][A]} \quad (7)$$

$$\beta_{12} = \frac{[L \cdot A_2]}{[L][A]^2} \quad (8)$$

$$\beta_{21} = \frac{[L_2 \cdot A]}{[L]^2[A]} \quad (9)$$

⋮

$$\beta_{la} = \frac{[L_l \cdot A_a]}{[L]^l[A]^a} \quad (10)$$

Premda češće nastaju isključivo kompleksi stehiometrije 1:1, nije neuobičajeno ni nastajanje kompleksa viših stehiometrija, a pouzdano određivanje stehiometrije svih nastalih produkata te odgovarajućih konstanti ravnoteže rijetko je jednostavna zadaća. Jedna od uobičajenih metoda za određivanje stehiometrije kompleksa jest metoda kontinuirane varijacije (Jobova metoda).¹¹³ Treba napomenuti da je ta metoda pouzdana isključivo u slučaju kad je u otopini u značajnom udjelu prisutan samo jedna kompleksna vrsta. U složenijim sustavima ponekad je nužno pretpostaviti stehiometriju na temelju strukturalnih značajki receptora, odnosno broja njegovih veznih mjesta. Ukoliko se na taj način pretpostavljenim ravnotežnim modelom dobije znatno bolje slaganje eksperimentalnih i izračunanih podataka od onog uz korištenje drugih metoda, može se s priličnom sigurnošću zaključiti da uistinu nastaje pretpostavljeni tip kompleksa. Preostale metode provjere stehiometrije kompleksa uključuju usporedbu rezultata (konstanti stabilnosti) dobivenih pri različitim koncentracijama ili različitim metodama, usporedbu sa strukturom (stehiometrijom) kompleksa u čvrstom stanju ili onom procijenjenom pomoću računalnih metoda te neke specifične pokazatelje stehiometrije kompleksiranja, poput izosbestičkih točaka.¹¹⁴

Kako bi se odredile vrijednosti konstanti stabilnosti, najčešće se provode titracije tijekom kojih se uslijed postupnog povećavanja koncentracije titransa mjeri neko svojstvo otopine koje ovisi o doseg u reakcije nastajanja kompleksa (Y). Ovisno o svojstvima receptora i aniona te iznosu konstante ravnoteže kompleksiranja odabire se metoda pogodna za njihovo određivanje. Najčešće korištene metode su potencijometrija, 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. Vrlo gruba procjena gornjih granica iznosa konstanti stabilnosti 1:1 kompleksa koje se mogu pouzdano odrediti navedenim metodama jest 10^4 za NMR, 10^5 (10^6) za UV-Vis i kalorimetriju te 10^6 (10^7) u slučaju fluorimetrije. Da bi se određenu ravnotežnu reakciju moglo proučavati navedenim spektroskopskim metodama, odnosno konduktometrijski, nužno je da se svojstveni spektri vrsta u ravnoteži, odnosno njihove molarne provodnosti značajno razlikuju. Ovisnosti apsorbancije, intenziteta emisije (fluorescencije) te molarne provodnosti pritom su linearne funkcije koncentracija svih prisutnih vrsta u ravnoteži, dok je kemijski pomak signala pojedine jezgre u NMR spektru linerana funkcija množinskog udjela svih prisutnih vrsta u otopini. Za slučaj nastajanja 1:1 kompleksa te su ovisnosti dane jednadžbama:

$$Y = Y_L [L] + Y_{L \cdot A} [L \cdot A] + Y_A [A] \quad (11)$$

$$\delta = \delta_L x(L) + \delta_{L \cdot A} x(L \cdot A) \quad (12)$$

Uvrštavanjem bilance mase u jednadžbe 11 i 12 može se dobiti ovisnost mjerenog signala Y o c_A i c_B ,

$$Y = Y_L c_L - (Y_L - Y_{L \cdot A}) \frac{c_L + c_A + \frac{1}{K} - \sqrt{\left(c_L + c_A + \frac{1}{K}\right)^2 - 4c_L c_A}}{2} \quad (13)$$

odnosno kemijskog pomaka δ o x_A i x_B :

$$\delta = \delta_L c_L - (\delta_L - \delta_{L \cdot A}) \frac{x_L + x_A + \frac{1}{K} - \sqrt{\left(x_L + x_A + \frac{1}{K}\right)^2 - 4x_L x_A}}{2} \quad (14)$$

Valja naglasiti da jednadžbe 13 i 14 vrijede u slučaju kad prisutnost slobodnog aniona ne utječe na mjereno svojstvo otopine, primjerice kad su jedine spektralno aktivne vrste receptor i kompleks. Konstante proporcionalnosti Y_L i $Y_{L \cdot A}$ ovise o korištenoj metodi te odgovaraju umnošku molarnih apsorpcijskih koeficijenata i duljine optičkog puta u slučaju spektrofotometrije te molarnim provodnostima kod konduktometrijskih mjerenja uz pretpostavku da molarne provodnosti ostaju stalne u mjerenom koncentracijskom području. Također, bitno je naglasiti da jj. (12) i (14). vrijede samo u slučaju kad su brzine reakcija nastajanja i disocijacije kompleksa brze, odnosno kad je konstanta brzine reakcije izmjene (k) znatno veća od razlike u frekvencijama rezonancije jezgara slobodnog receptora i kompleksa:

$$k \gg |\nu_L - \nu_{L \cdot A}| \quad (15)$$

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, račun konstante ravnoteže postaje vrlo jednostavan te je za jednostavan slučaj kompleksa stehiometrije 1:1 izraz za konstantu ravnoteže sljedeći:

$$K = \frac{1}{\left(c_A - \frac{f}{1+f} \times c_L\right)} \times f \quad (16)$$

gdje je f omjer integrala signala kompleksa i slobodnog receptora, odnosno omjer njihovih ravnotežnih množinskih udjela (j. 17).

$$f = \frac{x_{L \cdot A}}{x_A} \quad (17)$$

Treba naglasiti da u slučaju kad je razlika u frekvencijama pri kojima dolazi do rezonancije određene jezgre u pojedinom obliku usporediva s konstantom brzine izmjene, nije moguće koristiti ni jedan od navedenih načina određivanja konstante ravnoteže. Drugim riječima, pri temperaturi pri kojoj vrijedi:

$$k \approx |\nu_L - \nu_{L \cdot A}| \quad (18)$$

nije moguće kvantitativno okarakterizirati ravnotežu takve reakcije ^1H NMR spektroskopijom.

Reakcije prilikom kojih dolazi do značajne promjene entalpije mogu se proučavati mikrokolorimetrijski. Za razliku od ranije navedenih metoda, kalorimetrijsko se određivanje temelji na ovisnosti promjene entalpije sustava o dosegu reakcije:

$$\Delta H = \Delta_r H \cdot \xi \quad (19)$$

koji se može dovesti u vezu s ravnotežnim koncentracijama vrsta u otopini, što je u slučaju nastajanja kompleksa $L \cdot A$:

$$\xi = [L \cdot A]V \quad (20)$$

gdje je V volumen reakcijskog sustava.

Kombinacijom jednadžbi (24) i (22) dobiva se:

$$\xi = \left[\frac{(Kc_L + Kc_A + 1) - \sqrt{(Kc_L + Kc_A + 1)^2 - 4K^2 c_L c_A}}{2K} \right] V \quad (21)$$

a ovisnost promjene entalpije sustava o analitičkim koncentracijama L i A dana je jednadžbom:

$$\Delta H = \Delta_r H \left[\frac{(Kc_L + Kc_A + 1) - \sqrt{(Kc_L + Kc_A + 1)^2 - 4K^2 c_L c_A}}{2K} \right] V \quad (22)$$

Često se umjesto kumulativne promjene entalpije izražavaju sukcesivne promjene:

$$\Delta(\Delta H) = (\Delta H_n - \Delta H_{n-1}) = \Delta_r H (\xi_n - \xi_{n-1}) \quad (23)$$

gdje n predstavlja redni broj dodatka titransa. Dosezi ξ_{n-1} i ξ_n dani su jednadžbom (21) uz odgovarajuće $c_{L(n)}$ i $c_{L(n-1)}$, odnosno $c_{A(n)}$ i $c_{A(n-1)}$, a konstanta ravnoteže također se određuje nelinearnom regresijom ovisnosti $\Delta(\Delta H)$ o c_A i c_B . Osim konstante ravnoteže nastajanja kompleksa, tim postupkom određuje se i reakcijska entalpija, što predstavlja izuzetno vrijedan rezultat u termodinamičkoj karakterizaciji reakcija kompleksiranja.

U slučaju reakcija čiji doseg ovisi o koncentraciji iona čija se koncentracija može mjeriti potenciometrijski (H^+ , Na^+ Cl^- itd.), ta se metoda vrlo često koristi pri određivanju konstanti ravnoteže reakcija kompleksiranja, a najuobičajenija su potenciometrijska mjerenja pH. Kod obrade potenciometrijskih podataka pristup je vrlo sličan opisanom za druge metode. Mjerni signal, elektromotivnost (E), u tom slučaju linearno ovisi o $\lg a_X$ (X predstavlja ion koji utječe na potencijal ion-selektivne elektrode), a parametri funkcije E vs. $\lg a_X$ određuju se kalibracijom elektrokemijskog članka koji se sastoji od referentne i ion-selektivne elektrode. U slučaju mjerenja pH staklenom elektrodom najčešće se provodi kalibracija pomoću standardnih pufera, a kod potenciometrijskog mjerenja drugih ionskih vrsta uobičajena je koncentracijska kalibracija. Treba napomenuti da aktivitet ionskih vrsta ovisi o ionskoj jakosti otopine te je tijekom potenciometrijskih mjerenja potrebno održavati ionsku jakost približno stalnom, što se najčešće postiže dodatkom suviška inertnog elektrolita. Premda se potenciometrijska mjerenja mnogo češće provode u vodenom mediju, brojne ion-selektivne elektrode (poput staklenih i polikristalnih) mogu se koristiti i u nekim organskim otapalima (metanol, acetonitril, DMSO, dioksan i dr.). Nadalje, u svrhu određivanja protonacijskih svojstava, odnosno konstanti ravnoteže kompleksiranja, često se provode simultana potenciometrijska mjerenja pX (X predstavlja ion koncentracije iona koji sudjeluje u proučavanim reakcijama, najčešće H^+) i spektralnih promjena (bilo UV, NMR ili fluorescencijskih) uslijed promjene pX . Nelinearnom regresijom spektralnih promjena u ovisnosti o pX mogu se vrlo pouzdano odrediti konstante ravnoteža u otopinama. Prednost te metode pred, primjerice, uobičajenim pH titracijama kod kojih se mjeri samo pH pri određivanju protonacijskih konstanti ravnoteža (K^H) jest mogućnost korištenja znatno manje koncentracije uzorka prilikom mjerenja te je na taj način ponekad moguće odrediti znatno širi raspon vrijednosti odgovarajućih konstanti.

Kao što se može zaključiti na temelju brojnih primjera opisanih u Literaturnom pregledu (poglavlja 2.1.1. i 2.1.2.), ravnoteže kompleksiranja aniona vrlo često spregnute su upravo s reakcijama protonacije, što je slučaj i kod jednog dijela spojeva istraženih u okviru ove disertacije. Stoga se vrijedi detaljnije posvetiti opisu metoda kojima se takvi sustavi ravnoteža istražuju te naglasiti specifičnosti rezultata dobivenih pojedinim načinom. Pristupi proučavanju reakcija kompleksiranja reakcija koje ovise o pH mogu se podijeliti na sljedeći način:

- a) Spektrometrijske (UV-Vis, fluorimetrija, NMR i dr.) ili kalorimetrijske titracije uz održavanje stalne vrijednosti pH
- b) Potenciometrijska mjerenja u širokom rasponu pH

U slučaju spektrometrijskih titracija (a) uz stalnu vrijednost pH pri kojoj je prisutan isključivo po jedan protonacijski oblik receptora odnosno gosta ravnotežne reakcije mogu se opisati nizom jednažbi (2)–(10) te je najčešće moguće jednoznačno identificirati reakcije kojima odgovara izračunana konstanta ravnoteže. Budući da su u nekim istraživanjima aaminskih receptora navedenim u literaturnom pregledu protonacijske konstante receptora bile dovoljno visoke, ispitivani anioni (uključujući i karboksilate) bili su prisutni u potpuno deprotoniranom obliku u pH-području u kojem su s druge strane sve amino skupine receptora protonirane. Valja spomenuti da u jednom slučaju autori navode kako je upravo iz tog razloga kao vezna skupina upotrijebljena podjedinica s tri, a ne s većim brojem amino skupina.^{59a} Međutim, takvi su slučajevi relativno rijetki, naročito kad se radi o kompleksima aniona relativno slabih karboksilnih kiselina i aaminskih receptora s više amino skupina međusobno blisko pozicioniranih u strukturi liganda. Stoga se nerijetko događa da se prati vezanje nekoliko protonacijskih oblika aniona s različito nabijenim oblicima receptora. Uz pretpostavku kompleksiranja stehiometrije 1:1, konstanta ravnoteže određena pri stalnom pH odgovara uvjetnoj konstanti (K_{ef}) definiranoj izrazom:¹¹⁵

$$K_{ef} = \frac{\sum_{j=0}^n H_{j+i} LA}{\sum_{j=0}^{n-i} H_j L \times \sum_{i=0}^{n-j} H_i A} \quad (24)$$

Bitno je napomenuti da uvjetne konstante nisu jednoznačno povezane s termodinamičkim parametrima reakcije, budući da nisu definirane za određenu reakciju, već čitav niz procesa. Zbog toga je potrebno vrlo oprezno pristupiti interpretaciji temperaturne ovisnosti tih vrijednosti ili kalorimetrijski određenih vrijednosti reakcijskih entalpija kompleksiranja određenih pri stalnom pH. Također je prilikom usporedbe kondicionalnih konstanti ravnoteže dobivenih za različite sustave nužno voditi računa o brojnim ograničenjima kako bi se donijeli relevantni zaključci. Često se želi procijeniti koliko ukupnoj stabilnosti kompleksa doprinose pojedine interakcije, npr. vodikove veze ili broj protoniranih skupina receptora. To se obično temelji na usporedbi rezultata kompleksiranja receptora analognih struktura. Pri tome usporedbe efektivnih konstanti ravnoteža receptora dobivenih, primjerice uvođenjem ili eliminacijom neke od veznih skupina, mogu dovesti do potpuno pogrešnih zaključaka. Naime, vrlo je velika vjerojatnost da će promjene strukture receptora osim na interakcije s anionom utjecati i na protonacijska svojstva spoja. Budući da efektivna konstanta ravnoteže ovisi i o protonacijskim konstantama receptora, nije moguće razlučiti pojedine doprinose promjeni K_{ef} . S druge strane, K_{ef} predstavlja vrlo dobru

kvantitativnu procjenu selektivnosti određenog receptora prema nekoj od vrsta budući da je ta vrijednost jednaka omjeru zbroja koncentracija svih kompleksiranih i umnošku koncentracija slobodnih oblika receptora i gosta. Lako je zaključiti da je ta veličina naročito korisna za usporedbu efikasnosti kompleksiranja više receptora kad se istraživanje tih reakcija za seriju spojeva provodi pri istim uvjetima, dotično istoj pH-vrijednosti.

Obradom podataka dobivenih potencijometrijskim titracijama uz prethodno poznavanje protonacijskih konstanti ravnoteže protonacije karboksilata i receptora određuju se kumulativne konstante ravnoteže niza reakcija općenito danih jednadžbom:



Na temelju tih konstanti ravnoteža može se izračunati distribucijski dijagram, odnosno ovisnost udjela pojedinog kompleksa kako o pH tako i o ukupnim koncentracijama liganda i karboksilata, a također se mogu odrediti i sukcesivne konstante ravnoteže za reakcije nastajanja pojedinog kompleksa. Sukcesivne konstante ravnoteže pogodne su za usporedbu selektivnosti i afiniteta receptora analognih struktura u istom protonacijskom stanju te za ranije spomenutu procjenu utjecaja pojedine interakcije na ukupnu stabilnost kompleksa. Može se reći da se određivanjem kumulativnih konstanti ravnoteža dobiva gotovo potpuna informacija o promatranom sustavu ravnoteža. Ipak, bitno je naglasiti da je ponekad teško sa sigurnošću utvrditi koji procesi dominiraju u otopini te im pripisati odgovarajuću sukcesivnu konstantu ravnoteže, odnosno identificirati između kojih oblika dolazi do kompleksiranja. Primjerice, vrsta kojoj odgovara formula H_2LA može nastati interakcijom H_2L i A ili HL s HA . Kumulativna konstanta ravnoteže definirana je za reakciju danu jednadžbom:



U slučaju kad su protonacijske konstante ravnoteže liganda i aniona slične, u otopini su pri određenom pH prisutni svi oblici (HL i HA i H_2L) pa kompleks H_2LA može nastati putem obje navedene reakcije. U takvim slučajevima izračunane konstante stabilnosti se nerijetko intuitivno pripisuju određenom procesu, što pak može dovesti do pogrešne interpretacije selektivnosti receptora o čijim se kompleksima radi. Kako bi se sa sigurnošću utvrdio dominantni mehanizam nastajanja kompleksa nužno je provesti kinetička mjerenja, no ni to ne dovodi nužno do jednoznačnih zaključaka.

Budući da se na temelju kumulativnih konstanti ravnoteže može izračunati distribucija pojedinih oblika u ravnoteži, jednostavan je i izračun kondicionalne konstante stabilnosti pri odabranoj vrijednosti pH.

Osim titracijskih postupaka, u termodinamičkoj karakterizaciji korisnima su se pokazali i ekstrakcijski eksperimenti, a vrijedni podaci o termodinamici kompleksiranja mogu se dobiti i na temelju kinetičkih istraživanja. Budući da ti postupci nisu korišteni tijekom izrade ove disertacije, opisu tih metoda nije posvećeno više pažnje.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Spojeve **1–3** sintetizirao je dr. sc. Krunoslav Užarević u Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,^{17,49,116} dok je spojeve **4–6** sintetizirao Nikola Cindro, mag. chem. u Zavodu za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković.¹⁸ Spoj **7** sintetizirali su dr. sc. Leo Frkanec i dr. sc. Dijana Jadreško u Zavodu za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković.

Pri fizikalno-kemijskim mjerenjima korištena su sljedeća otapala: metanol (J.T. Baker, *HPLC grade* i Sigma-Aldrich, *spectroscopic grade*), acetonitril (MeCN, J.T. Baker, *HPLC grade*), dimetilsulfoksid (DMSO, Sigma-Aldrich, *spectroscopic grade*). U slučaju ¹H NMR spektroskopskih mjerenja, kao otapala korišteni su deuterirani metanol (MeOD-d₄, CIL, >99,8 %), acetonitril (MeCN-d₃, Sigma-Aldrich, >99,8 %) i deuterirani DMSO (DMSO-d₆, Sigma-Aldrich > 99,8).

Otopine aniona pripremljene su korištenjem sljedećih soli: tetraetilamonijev klorid (Fluka, >99 %), tetrabutilamonijev fluorid (Bu₄NF, Sigma-Aldrich, >98 %), tetrabutilamonijev perklorat (Bu₄NClO₄, Sigma-Aldrich, >98 %), tetraetilamonijev perklorat (Et₄NClO₄, Fluka, >99 %), tetrabutilamonijev nitrat (Bu₄NNO₃, Aldrich, >99 %), tetrabutilamonijev dihidrogenfosfat (Bu₄NH₂PO₄, Sigma-Aldrich, >97 %), tetrabutilamonijev hidrogensulfat (Bu₄NHSO₄, Sigma-Aldrich, >97 %), tetrabutilamonijev acetat (Bu₄NOAc, Sigma-Aldrich, >97 %), kalijev heksafluorofosfat (KPF₆, Janssen, >98 %), kalijev heksafluoroantimonat (KSbF₆, Aldrich, >99 %).

Za pripravu otopina dikarboksilnih kiselina uporabljene su: jantarna kiselina (H₂**suc**, Sigma-Aldrich >99 %), fumarna kiselina (H₂**fum**, Sigma-Aldrich), maleinska kiselina (H₂**mal**, Merck, >99 %), *meta*-ftalna (izoftalna) kiselina (H₂**ipa**, Merck, > 97 %), *orto*-ftalna (ftalna) kiselina (H₂**opa**, Kemika, Zagreb, >98 %)

Za pripremu pufera korištenih kod kalibracije kombinirane staklene elektrode u metanolu upotrijebljene su salicilna kiselina (Fluka, *p.a.*), oksalna kiselina (Sigma-Aldrich, *p.a.*), jantarna kiselina (Sigma-Aldrich, >99 %), natrijev salicilat (Sigma-Aldrich, *p.a.*) i amonijev hidrogenoksalat (Aldrich, *p.a.*).

Korištene su sljedeće soli alkalijskih i zemnoalkalijskih kationa: natrijev perklorat (Sigma Aldrich, >98%), kalijev perklorat (Fluka, >98%), kalcijev perklorat (Sigma-Aldrich, *p.a.*), magnezijev perklorat (Fluka, 97 %) stroncijev perklorat (Aldrich).

3. 2. Mjerne metode

3. 2. 1. Spektrofotometrija

Svi UV-Vis spektri snimljeni su pomoću spektrofotometara Cary 5 i Cary 50 tvrtke Varian. Temperatura otopina od $(25,0 \pm 0,1)$ °C održavana je stalnom prilikom snimanja pomoću termostata kojima su opremljeni spektrometri. Spektri su snimljeni s korakom 1 nm uz integracijsko vrijeme 0,2–0,4 s, a pokriveno spektralno područje ovisilo je o korištenom otapalu te je u većini slučajeva bilo u rasponu od 200 do 600 nm. Najčešće su korištene kivete debljine 1 cm, no u nekim slučajevima upotrijebljene su i kivete optičkog puta 0,1 cm, odnosno 10 cm. Kod simultanih potenciometrijsko-spektrofotometrijskih titracija korištena je sonda s optičkim vlaknima (Hellma) koja je uronjena u otopinu koja se nalazila u termostatiranoj titracijskoj posudi. Pri tome je optički put iznosio 1 cm ili 0,2 cm.

3. 2. 2. Potenciometrija

Za mjerenje pH korišten je Metrohm 827 pH-metar uz kombiniranu staklenu elektrodu Metrohm 6.0234.100. kojoj je odjeljak za referentnu elektrodu bio napunjen metanolnom otopinom Et_4NCl ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$) te je elektroda ostavljena u metanolnoj otopini kloridne kiseline ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$) nekoliko dana prije korištenja. Sva potenciometrijska mjerenja provedena su uz propuhivanje otopina titranda argonom u termostatiranoj ćeliji ($\theta = (25,0 \pm 0,1)$ °C) te je otopina miješana magnetskom miješalicom. Prije svake potenciometrijske titracije staklena elektroda kalibrirana je pomoću tri metanolna pufera. Korišteni su sljedeći puferi: oksalna kiselina / amonijev hidrogenoksalat ($\text{pH} = 7,52$), jantarna kiselina / natrijev sukcinat ($\text{pH} = 8,75$) i salicilna kiselina / natrijev hidrogensalicilat ($\text{pH} = 5,79$). Svi puferi pripremljeni su tako da su koncentracije pojedinih komponenti iznosile $0,01 \text{ mol dm}^{-3}$. Prilikom kalibracije mjerena je elektromotivnost kombinirane elektrode uronjene u otopinu pufera u termostatiranoj staklenoj posudici. U svim slučajevima utvrđena je linearna ovisnost E vs. pH uz nagib pravca blizak Nernstovom.

Prilikom mjerenja koncentracije kloridnih iona kao indikatorska elektroda korištena je klorid-selektivna elektroda Metrohm ISE 6.0502.120., dok je kao referentna elektroda upotrijebljena elektroda Ag/AgCl/Cl^- (Metrohm 6.726.100.) ispunjena metanolnom otopinom Et_4NCl ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$) sa solnim mostom ispunjenim metanolnom otopinom Bu_4NNO_3 ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$). Prije titracija provedena je koncentracijska kalibracija članka mjerenjem elektromotivnosti otopina Et_4NCl različitih koncentracija. Koncentracija Et_4NCl za kalibraciju klorid-selektivne elektrode podešavana je postupnim dodavanjem metanolne

otopine te soli ($c \approx 1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Pri tome je primijećena linearna ovisnost elektromotivnosti o pCl uz nagib 52–55 mV.

3. 2. 3. Konduktometrija

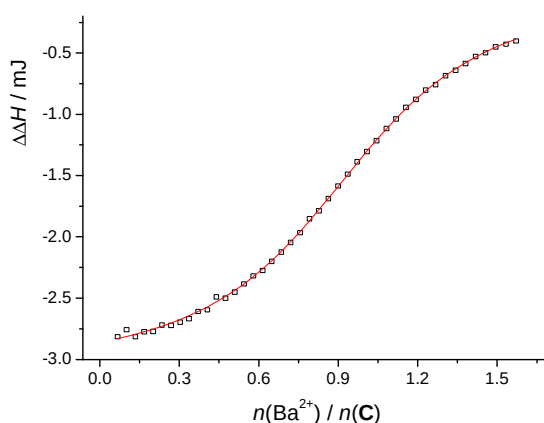
Za sva konduktometrijska mjerenja korišten je konduktometar Metrohm 712 i konduktometrijska ćelija Metrohm 6.0970.120. Kalibracija ćelije provedena je mjerenjem vodljivosti vodene otopine KCl ($c = 0,10 \text{ mol dm}^{-3}$ ili $0,01 \text{ mol dm}^{-3}$) poznatih provodnosti. Sva konduktometrijska mjerenja provedena su u termostatiranim ćelijama pri $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ uz miješanje magnetskom miješalicom.

3. 2. 4. NMR spektroskopija

NMR spektri snimljeni su uz pomoć spektrometara Bruker Avance 600 MHz i 300 MHz. U slučaju kada su kao otapalo korišteni deuterirani metanol ili DMSO, kao standard je korišten signal tetrametilsilana dok su spektri u MeCN- d_3 snimljeni uz signal otapala kao standard. Broj pulseva prilikom snimanja ^1H NMR spektara varirao je ovisno o koncentraciji spoja.

3. 2. 5. Mikrokalorimetrija

Mikrokalorimetrijska mjerenja provedena su pomoću izoternog titracijskog kalorimetra VP-ITC tvrtke Microcal pri $25,0 ^\circ\text{C}$. Otopine titransa dodavane su automatski pomoću birete ukupnog volumena $300 \mu\text{l}$, dok je početni volumen titranda iznosio $1,4182 \text{ ml}$. Topline su dobivene integracijom ovisnosti toplinske snage o vremenu pomoću programa Origin 7.5. Točnost i preciznost kalorimetra ranije je provjerena električnim baždarenjem, a u okviru ovog rada provjera je dodatno provedena mjerenjem reakcijske entalpije i konstante ravnoteže reakcije kompleksiranja kationa Ba^{2+} s 18-kruna-6 krunastim eterom **C** (slika 44) pri čemu su dobivene vrijednosti ($K = (6000 \pm 100)$, $\Delta_r H = (-30,7 \pm 0,1)$) bile bliske literaturnima.¹¹⁷



Slika 44. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **C** ($c = 2,14 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s BaCl_2 ($c = 2,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o množinskom omjeru $n(\text{Ba}^{2+})/n(\text{C})$.

3. 2. 6. Fluorimetrija

Emisijski spektri snimljeni su uz pomoć Cary Eclipse i Perkin Elmer LS 55 spektrofluorimetara uz valnu duljinu pobudne svjetlosti od 282 nm. Širine pukotina varirale su od 4–10 nm. Raspon valnih duljina snimljenih emisijskih spektara bio je od 250 do 600 nm.

3. 2. 7. Spektrometrija masa

ESI-MS spektri snimani su pomoću Agilent 1200 spektrometra masa s trostrukim kvadrupolom kao detektorom. Ionizacijski napon iznosio je 4000 V, dok je tlak raspršivača bio $1,03 \times 10^5 \text{ Pa}$, a temperatura je podešena na 300 °C. Svi spektri prikupljeni su u negativnom načinu snimanja te je pokriveno područje vrijednosti m/z do ≈ 1500 .

3. 3. Obrada podataka

Prilikom obrade podataka spektrofotometrijskih titracija korišten je program Hyperquad,¹¹⁸ dok su podaci simultanih spektrofotometrijsko-potenciometrijskih titracija obrađivani programom pHab,¹¹⁹ a ^1H NMR titracije programom HypNMR.¹²⁰ Mikrokalorimetrijski podaci 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.¹²¹

Sva mjerenja kod kojih su izmjereni podaci kvantitativno obrađivani, osim ^1H 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. Određivanje protonacijskih konstanti ravnoteža dikarboksilnih kiselina

Spektrofotometrijsko-potenciometrijske titracije dikarboksilnih kiselina koje apsorbiraju u UV spektralnom području, tj. maleinske (**H₂mal**), fumarne (**H₂fum**), ftalne (**H₂opa**) i izoftalne (**H₂ipa**) provedene su pomoću spektrofotometra Cary 50 uz korištenje sonde s optičkim vlaknima duljine optičkog puta 1 cm. U termostatiranu ćeliju ($\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$) dodano je 40 ml metanolne otopine određene dikarboksilne kiseline (koncentracija od $2,5 \times 10^{-4}$ do $6,2 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $I_c = 1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ (Et_4NCl)) te je početna vrijednost pH podešena na približno 4 dodatkom otopine perklorne kiseline ($c \approx 1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ili $\approx 2,9 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Toj je otopini postupno dodavana metanolna otopina NaOH ($c \approx 5 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) te je nakon svakog dodatka snimljen UV spektar i izmjerena vrijednost pH. Za dodavanje otopine NaOH korištena je automatska bireta Metrohm 876 Dosimat plus, kontrolirana pomoću računala. Vrijednost pH otopina pri kraju titracija iznosila je ≈ 13 . Multivarijatnom nelinearnom regresijskom analizom dobivenih podataka izračunane su ravnotežne konstante protonacije i svojstveni spektri pojedinih protonacijskih oblika. U slučaju o-ftalne kiseline spektar potpuno deprotoniranog oblika (**opa²⁻**) određen je dodatkom približno 35 ekvivalenata NaOH u otopinu ftalne kiseline zbog visoke vrijednosti protonacijske konstante ravnoteže tog oblika.

Budući da jantarna kiselina (**H₂suc**) ne apsorbira u UV-Vis spektralnom području, protonacijske konstante su u tom slučaju određene potenciometrijski. Standardizirana otopina NaOH ($c = 5,0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) postupno je dodavana otopini jantarne kiseline ($V_0 = 8$ ili 9 ml , $c \approx 8 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $I_c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ (Et_4NCl)) uz mjerenje pH nakon svakog dodatka. Ponovno je za dodavanje korištena automatska bireta Dosimat plus.

3. 5. Dimerizacija dihidrogenfosfatnog aniona

Mikrokalorimetrijska mjerenja razrjeđenja otopina $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ i Bu_4NClO_4 u MeCN i DMSO provedena su tako da su otopine navedenih soli postupno dodavane u odgovarajuće otapalo (otopine). Početne koncentracije otopina soli korištenih za mikrokalorimetrijska mjerenja razrjeđenja dane su uz slike koje prikazuju rezultate pojedinog eksperimenta.

Konduktometrijsko mjerenje provodnosti otopina $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ i Bu_4NClO_4 provedeno je tako da su otopine tih soli u MeCN i DMSO postupno dodavane u čisto otapalo pomoću baždarenih štrcaljki (Hamilton). Nakon svakog dodatka izmjerena je provodnost otopina. Izmjerene vrijednosti korigirane su za provodnost otapala.

Snimljeni su ESI-MS spektri $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u acetonitrilu pri čemu je koncentracija soli iznosila $0,01 \text{ mol dm}^{-3}$.

3. 6. Određivanje topljivosti $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$

Topljivosti $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ u MeCN i DMSO određene su potencijometrijskim titracijama zasićene otopine u odgovarajućem otapalu. U slučaju DMSO 6 ml zasićene otopine pomiješano je s 20 ml redestilirane vode i titrirano sa standardiziranom otopinom NaOH ($c = 6,375 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$), dok je u slučaju MeCN kao titrans korištena standardizirana otopina HClO_4 ($c = 9,14 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$). Mjerenje elektromotivnosti u MeCN provedeno je s kombiniranom staklenom elektrodom prekondicioniranom za MeCN s odjeljkom za referentnu elektrodu ispunjenim otopinom Et_4NCl u MeCN ($c = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Tijekom titracija mjerena je elektromotivnost kombinirane staklene elektrode nakon svakog dodatka titransa, a koncentracija H_2PO_4^- određena je iz točke infleksije dobivene krivulje ovisnosti E vs. $V(\text{NaOH})$ odnosno E vs. $V(\text{HClO}_4)$. Zasićene otopine pripremljene su stajanjem suspenzije $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ u MeCN odnosno DMSO 5 do 8 dana uz termostatiranje zračnim termostatom ($\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$). Korištena je redestilirana voda iz koje je uklonjen CO_2 prokuhavanjem i propuhivanjem argonom. U slučaju MeCN primijećeno je da nastaje koloidna suspenzija $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ te je suspenzija centrifugirana (13000 G) prije titracije. Mjerenje je ponovljeno dva puta (5 i 8 dana nakon pripremanja suspenzija) kako bi se potvrdilo da je postignuta ravnoteža otapanja.

3. 7. Aminski derivati (1, 2, 3)

3. 7. 1. Konduktometrijske titracije

Konduktometrijske titracije otopina soli (Et_4NCl , Et_4NClO_4 , Bu_4NNO_3 , KSbF_6 , KPF_6 , $c \approx 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 22 \text{ ml}$) s otopinom spoja **1** ($c \approx 5 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) provedene su u metanolu. Množinski omjer $n(\mathbf{1}) / n(\text{sol})$ pri kraju titracije iznosio je približno 10.

3. 7. 2. Spektrofotometrijske titracije

Provedene su spektrofotometrijske titracije aaminskih derivata **1**, **2** i **3** ($V_0 = 2,0$ do $2,5 \text{ ml}$, $c \approx 5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s anorganskim kiselinama (HCl , HNO_3 , HClO_4 i H_2SO_4) koncentracija od $6,25 \times 10^{-4}$ do $2,5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ i solima (Et_4NCl , Et_4NClO_4 , Bu_4NNO_3 , KSbF_6 , KPF_6) koncentracija od $\approx 2,5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

Spektrofotometrijske titracije spoja **1** s organskim kiselinama (H_2mal , H_2fum , H_2opa , H_2ipa i H_2suc) provedene su tako da je metanolnoj otopini spoja **1** ($V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$, $c \approx 5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) postupno dodavana otopina dikarboksilne kiseline ($c = 3 \times 10^{-3}$ do $5 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) te je nakon svakog dodatka snimljen UV spektar. Za dodavanje su korištene baždarene štrcaljke. Te titracije dale su kvalitativne informacije, no nisu kvantitativno obrađivane.

Analogne titracije spoja **1** provedene su i s otopinama hidrogenkarboksilatnih soli ispitivanih dikarboksilnih kiselina. Te otopine pripremljene su dodavanjem ekvivalenta NaOH otopinama dikarboksilnih kiselina osim u slučaju ftalatnog aniona koji je dodavan u obliku kalijeve soli. Množinski omjer $n(\text{anion}) / n(\mathbf{1})$ pri kraju titracije iznosio je približno 50.

3. 7. 3. NMR spektroskopija

^1H NMR titracije spoja **1** s H_2mal , i H_2opa u deuteriranom metanolu provedene su tako da je otopini liganda ($V_0 \approx 0,5 \text{ ml}$, $c = 1,26 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) postepeno dodavana otopina odgovarajuće kiseline i liganda **1** iste koncentracije kao i u otopini titranda. Korištene su dvije otopine kiselina različitih koncentracija ($c \approx 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ i $c \approx 2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Dobivene ^1H NMR titracijske krivulje obrađivane su uz fiksirane vrijednosti protonacijskih konstanti liganda i karboksilata.

NOESY spektri otopine čistog liganda **1** ($c \approx 1,2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) i uz dodatak maleinske kiseline ($c(\mathbf{1}) \approx 1,2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{H}_2\text{mal}) \approx 3,2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) snimljeni su u DMSO-d_6 .

3. 7. 4. Potenciometrijske titracije

Konstante ravnoteže protonacije aaminskih liganada **1** i **2** te njihovog kompleksiranja s kloridnim anionom određene su simultanim potenciometrijskim mjerenjem pH i pCl tijekom titracija metanolnih otopina navedenih spojeva i klorovodične kiseline ($V = 20$ ml, $c(\mathbf{1}, \mathbf{2}) = c(\text{HCl}) \approx 5 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³) sa standardiziranom otopinom NaOH ($c \approx 5 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³). Prilikom potenciometrijske titracije spoja **3** koncentracija HCl bila je dvostruko veća od koncentracije receptora. Ovisnosti pH i pCl o volumenu dodane baze obrađivane su simultano, a pri tome su u obzir uzeti samo podaci prije točke ekvivalencije, budući da je utvrđeno da značajna promjena pH utječe na elektrodni potencijal klorid-selektivne elektrode.

Na analogan način provedene su i kompeticijske titracije pri kojima je osim HCl u otopinu dodana sol drugog aniona (Et₄NClO₄, Bu₄NNO₃, KSbF₆, KPF₆). Koncentracija receptora pritom je bila $\approx 2,5 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³ zbog slabije topljivosti kompleksa s nekim od aniona, a time se postigla i identična ionska jakost kao i u slučaju titracija s prisutnim isključivo kloridnim anionom. Pri tome su nitratni i perkloratni anion dodavani u ekvimolarnim količinama.

3. 7. 5. Spektrofotometrijsko-potenciometrijske titracije

Spektrofotometrijsko-potenciometrijskim titracijama kvantitativno su proučavane stabilnosti kompleksa liganda **1** s dikarboksilnim kiselinama. Te su titracije provedene tako da je otopini liganda **1** ($c \approx 2,5 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³, $V_0 \approx 30$ ml) postupno dodavana otopina karboksilne kiseline ($c \approx 1 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³), nakon čega su UV spektri snimani direktno u otopini pomoću sonde s optičkim vlaknima uz optički put 0,2 cm te je izmjerena vrijednost pH otopine. Prilikom obrade podataka fiksirane su konstante protonacije karboksilata i liganda te svojstveni spektri pojedinih protonacijskih vrsta.

3. 8 Ureidni i tioureidni derivati dehidracetne kiseline (4, 5, 6)

3. 8. 1. Spektrofotometrijske titracije

Spektrofotometrijske titracije (tio)ureidnih derivata provedene su tako da je acetonitrilnim otopinama receptora **4**, **5** ili **6** ($c \approx 5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) postupno dodavana otopina tetraalkilamonijeve soli određenog aniona ($\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{SO}_4$, Et_4NCl , Bu_4NAcO). Za dodavanje titransa korištene su baždarene štrcaljke od 10, 25 i 100 μl (Hamilton). Koncentracije otopina aniona s kojima su titrirane otopine (tio)ureidnih receptora, kao i broj dodataka te volumeni pojedinih dodataka ovisili su o konstantama stabilnosti kompleksa s anionom i topljivosti korištene soli, a točne koncentracije dane su u opisima slika koje prikazuju rezultate pojedinih eksperimenata. U slučaju dihidrogenfosfata vrijeme između dodataka titransa iznosilo je približno 10 min, budući da je primijećeno da dolazi do promjene u spektrima u tom vremenskom intervalu zbog relativno spore kinetike kompleksiranja. Praćenjem vremenske ovisnosti spektara ustanovljeno je da se nakon približno 10 min postiže ravnoteža.

3. 8. 2. Mikrokalorimetrijske titracije

Mikrokalorimetrijske titracije ureidnih derivata u MeCN i DMSO provedene su tako da je otopinama liganada postupno dodavana otopina soli pojedinog aniona u odgovarajućem otapalu. Dobiveni kalorimetrijski podaci korigirani su s obzirom na topline razrjeđenja otopina soli koje su određene analognim eksperimentima tijekom kojih su otopine titransa dodavane u čisto otapalo. Vrijeme između dodataka tijekom mikrokalorimetrijskih mjerenja u MeCN iznosilo je od 300 do 500 s, budući da u tom slučaju nije primijećeno sporo uravnoteženje sustava. Kvantitativno su obrađene titracije s dihidrogenfosfatnim anionom u MeCN, dok pokušaji obrade ostalih eksperimentalnih podataka nisu bili uspješni.

Dodatkom otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ otopinama spojeva **4**, **5** i **6** u DMSO primijećeno je da dolazi do vrlo sporog uravnoteženja sustava, odnosno da je potrebno vrlo dugo vrijeme između pojedinih dodataka titransa kako bi se postigla ravnoteža u otopini. Zbog toga su odgovarajuće mikrokalorimetrijske titracije provedene uz dugo vrijeme između pojedinih dodataka titransa (80–160 min). Vrijeme između dodataka duže od 160 min nije korišteno zbog higroskopnosti DMSO. Primijećeno je da ukoliko se za titracijski eksperiment koriste otopine koje su duže stajale, dolazi do značajnih razlika u termogramima kalorimetrijskih titracija u odnosu na rezultate dobivene sa svježije pripremljenim otopinama. Mikrokalorimetrijski je praćeno razrjeđenje spojeva **4**, **5** i **6** koncentracija jednakih onima

korištenim u titracijskim eksperimentima ($c(\mathbf{4}) = 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\mathbf{5}) \approx c(\mathbf{6}) \approx 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$), pri čemu su acetonitrilne otopine receptora dodavane kao titrans.

3. 8. 3. ^1H NMR titracije

U deuteriranom acetonitrilu (MeCN-d_3) provedene su titracije (tio)ureidnih receptora s dihidrogenfosfatom tako da su otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c \approx 0,01$ i $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$) i određenog receptora ($c(\mathbf{4}) = 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\mathbf{5}) \approx c(\mathbf{6}) \approx 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) dodavane otopini receptora jednake koncentracije, čime je koncentracija receptora održavana stalnom. Različite koncentracije $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ korištene su kako bi se moglo pouzdano odrediti konstante stabilnosti kompleksa 1:1 i 2:1 stehiometrije. U slučaju spoja **4** korištena je manja koncentracija zbog slabije topljivosti tog receptora u acetonitrilu. Pri obradi podataka u obzir su uzeti signali protona N(1)H, N(2)H i C(8)H₃ (slika 3) u slučaju liganada **5** i **6**, dok je u slučaju liganda **4** korišten i signal C(9)H₂ protona, budući da u ^1H NMR spektru **4** ne dolazi do preklapanja tog signala sa signalima drugih propilenskih protona. U slučaju spoja **6** nije bilo moguće odrediti konstantu stabilnosti kompleksa stehiometrije 2:1, zbog čega je vrijednost određena spektrofotometrijski fiksirana prilikom obrade titracijskih podataka.

U slučaju drugih ispitivanih aniona nisu provedene titracije već su snimljeni spektri otopina pojedinog receptora i suviška aniona pri čemu su koncentracije receptora bile slične onima u slučaju ^1H NMR titracija $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, a množinski omjer, $n(\text{anion})/n(\text{receptor})$, iznosio je od 2 do 30, ovisno o anionu.

^1H NMR titracije u DMSO-d_6 s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionom provedene su tako da su otopine različitih množinskih omjera $n(\text{anion})/n(\text{receptor})$ pripremljene u nizu cjevčica (*batch* titracija) te su spektri snimani približno sat vremena nakon pripreme otopina kako bi sastav otopine odgovarao ravnotežnom. Koncentracije receptora pritom su iznosile približno $4 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, dok su broj otopina i koncentracija aniona odabrani prema konstanti stabilnosti nastalih kompleksa.

3. 8. 4. Spektrometrija masa

Snimljeni su ESI-MS spektri otopina (tio)ureidnih receptora u MeCN i njihovih otopina uz dodatak $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ različitih množinskih omjera ($R = n(\text{anion})/n(\text{receptor}) \approx 0,2$ do 6), pri čemu je koncentracija receptora u ishodnoj otopini iznosila: $c(\mathbf{4}) \approx 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\mathbf{5}) \approx c(\mathbf{6}) \approx 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

3. 8. 5. Određivanje topljivosti spojeva **4**, **5** i **6**

Topljivosti (tio)ureidnih receptora određene su u MeCN i DMSO spektrofotometrijski tako da su u odgovarajućem otapalu pripremljene suspenzije receptora pri temperaturi od $(25,0 \pm 0,1)$ °C. Kako bi se osiguralo postizanje ravnoteže između krutine i otopine, pripremljene suspenzije stajale su u zatvorenim posudicama 14 dana prije odvajanja otopine i određivanja koncentracije. Koncentracije su određene spektrofotometrijski razrjeđivanjem zasićenih otopina na koncentraciju povoljnu za mjerenje UV spektara, nakon čega je na temelju apsorbancije pri valnoj duljini maksimuma (314 nm) izračunana koncentracija zasićene otopine. Pri tome je korištena kiveta optičkog puta 1 cm. Prethodno je određen molarni apsorpcijski koeficijent spojeva pri maksimumu apsorpcije u oba otapala snimanjem koncentracijske ovisnosti UV spektara spojeva **4**, **5** i **6**. U MeCN je koncentracijska ovisnost spektara (tio)ureidnih receptora izmjerena i korištenjem kiveta duljine optičkog puta 0,1 cm.

3. 9. Kaliksarenski receptor 7

3. 9. 1. Spektrofotometrijske titracije

Otopinama spoja **7** ($c \approx 5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) i kationskih kompleksa spoja **7** u MeCN postupno je dodavana otopina Bu_4NF te je nakon svakog dodatka snimljen UV spektar. Otopine kationskih kompleksa priređivane su dodatkom soli određenog kationa pri nekoliko množinskih omjera $n(\text{sol})/n(\mathbf{7}) \approx 1$ i ≈ 2 . Titracijske krivulje dobivene titracijom otopine u kojoj je omjer $n(\text{sol})/n(\mathbf{7})$ iznosio približno 1 obrađivane su uz pretpostavku da je sav receptor u obliku kationskog kompleksa, dok se titracije dobivene uz suvišak kationa nisu mogle obraditi. Titracije otopine **7** s Et_4NCl ($c \approx 5 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i Bu_4NBr ($c \approx 5 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) provedene su na analogan način.

3. 9. 2. Fluorimetrijske titracije

Fluorimetrijske titracije spoja **7** u MeCN provedene su s Bu_4NF ($c \approx 2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$), Et_4NCl , Bu_4NBr i Bu_4NI ($c \approx 4 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) postupnim dodavanjem otopina soli otopini spoja **7** ($c \approx 5 \times 10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$) nakon čega je snimljen emisijski spektar otopine.

3. 9. 3. ^1H NMR spektroskopija

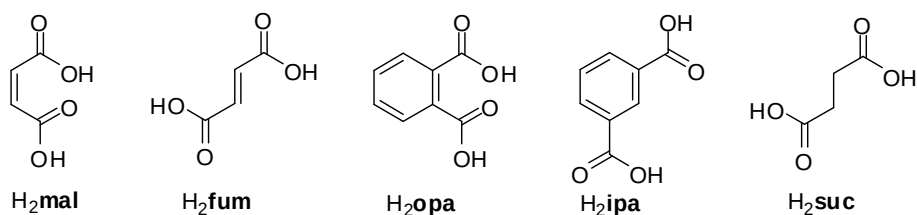
^1H NMR titracije otopine spoja **7** provedene su u MeCN-d_3 dodavanjem otopine Bu_4NF ($c \approx 2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) otopini spoja **7** ($c = 8,94 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) te otopini spoja **7** i NaClO_4 ($c(\mathbf{7}) = 7,66 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{NaClO}_4) = 3,171 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$). Otopina spoja **7** ($c = 7,45 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i Bu_4NF ($c = 2,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) titrirana je s otopinom KClO_4 ($c = 2,91 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Nakon svakog dodatka titransa snimljen je ^1H NMR spektar.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4. 1. Protonacijska svojstva istraživanih karboksilnih kiselina u metanolu

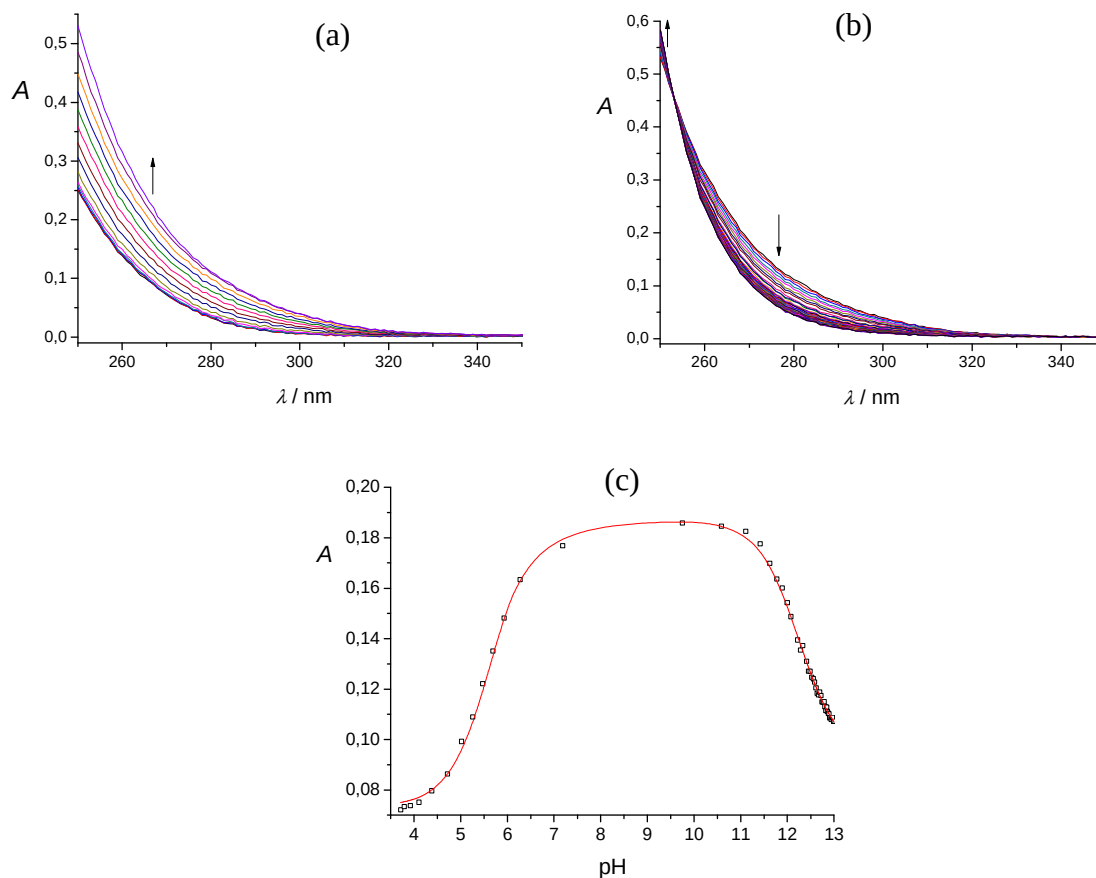
U Literaturnom pregledu naglašena je važnost dikarboksilnih kiselina i njihovih aniona u kemiji, ali i biološkim sustavima te su spomenuti izraziti naponi uloženi u razvoj selektivnih receptora za karboksilate. Imajući to na umu, kao i činjenicu da je prilikom kompleksiranja dikarboksilata s receptorom **1** u čvrstom stanju primijećena izrazita selektivnost,⁴⁹ značajna je pažnja u ovom radu posvećena istraživanju svojstava kompleksa karboksilatnih vrsta s aaminskim receptorima dehidracetne kiseline u metanolu. Na temelju ranijih rezultata vezanih uz kompleksiranje anorganskih aniona s aaminskim derivatima dehidracetne kiseline,^{17,116} može se pretpostaviti da će i u slučaju kompleksiranja karboksilata protonacija liganda biti nužna da bi se ostvario afinitet receptora za stvaranje kompleksa. Prema tome, očekivano je da prijenos protona s karboksilnih kiselina na receptor **1** prethodi kompleksiranju. Međutim, dok su korištene anorganske kiseline gotovo u potpunosti disocirane u metanolu, karboksilne kiseline ponašaju se kao relativno slabe kiseline. Stoga je bilo nužno istražiti protonacijska svojstva tih kiselina u metanolu kako bi kvantitativna karakterizacija interakcija između receptora i odabranih dikarboksilnih kiselina bila moguća.

Određivanje protonacijskih konstanti ravnoteže u nevodenom mediju nije neuobičajeno te su određene protonacijske konstante ravnoteže brojnih kiselina.¹²² To se najčešće provodi mjerenjem pH u metanolu, a zbog drugačijih pristupa kalibraciji staklene elektrode i korištenja različitih ionskih jakosti pri kojima se protonacijske konstante određuju, u literaturi se često može naći relativno širok raspon pK vrijednosti za pojedinu od kiselina korištenih u ovom radu, što ukazuje na nepouzdanost tih vrijednosti. Također, opseg spojeva čije su konstante protonacije određene u organskim otapalima znatno je manji u odnosu na vodu kao otapalo. Iz tih razloga u okviru ove doktorske disertacije određene su protonacijske konstante serije dikarboksilnih kiselina ($H_2\text{mal}$, $H_2\text{fum}$, $H_2\text{opa}$, $H_2\text{ipa}$ i $H_2\text{suc}$, slika 45) u uvjetima vrlo sličnim onima koji su korišteni u istraživanju kompleksiranja s receptorom **1** te uz upotrebu istih eksperimentalnih tehnika.⁴⁹

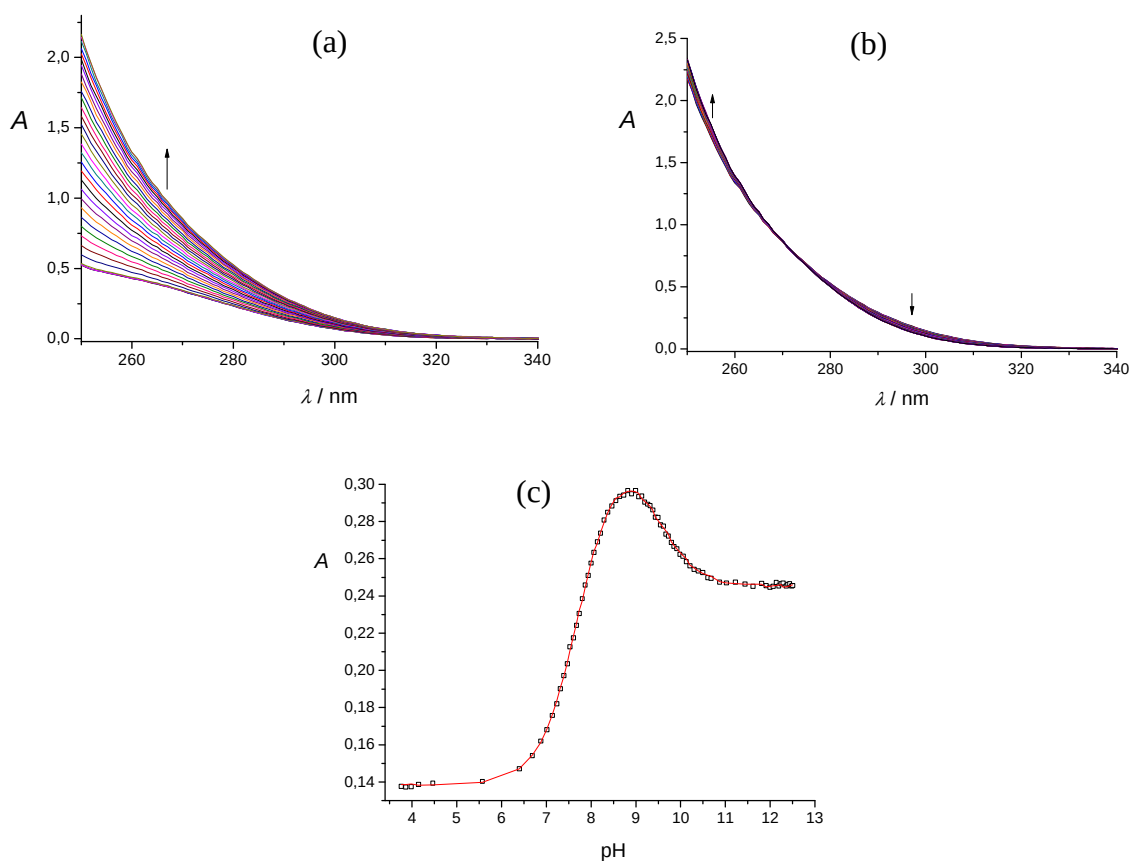


Slika 45. Strukture istraživanih dikarboksilnih kiselina.

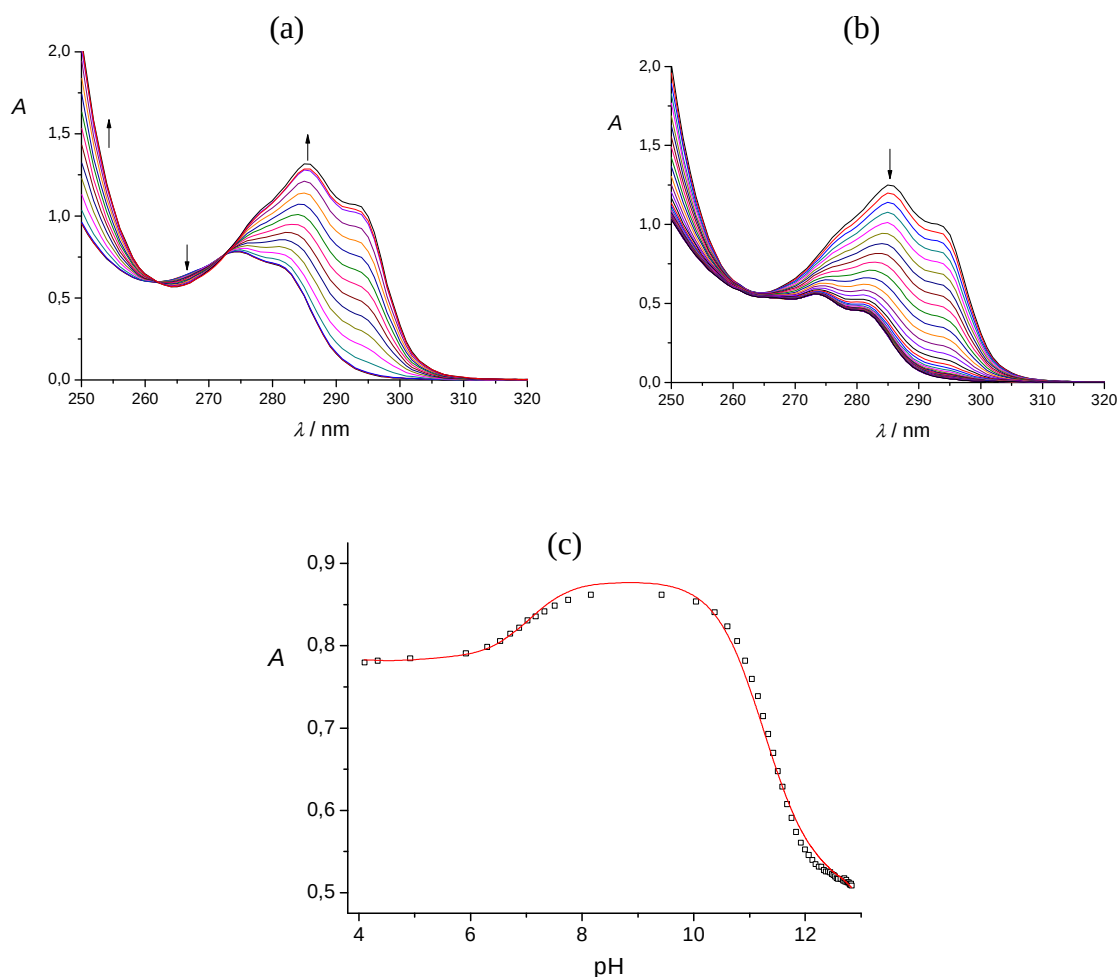
U slučajevima gdje je to bilo moguće, odnosno kod kiselina koje apsorbiraju u UV spektralnom području, provedene su spektrofotometrijsko-potenciometrijske titracije, čime su osim protonacijskih konstanti određeni i svojstveni spektri pojedinih protonacijskih oblika (slike D2, D4, D6, D8). Pretragom literature nađeno je da takva mjerenja nisu bila ranije provedena, a u ovom radu pokazala su se iznimno korisnima pri istraživanju ravnoteža kompleksiranja karboksilata. Na slikama 46–49 prikazani su rezultati spektrofotometrijsko-potenciometrijskih titracija istraživanih karboksilnih kiselina, a u Dodatku su dani odgovarajući distribucijski dijagrami (slike D1, D3, D5, D7). Sve istraživane kiseline koje u strukturi imaju konjugirani sustav π -elektrona, odnosno izomeri buten i benzen dikarboksilne kiseline apsorbiraju u UV-spektralnom području. Budući da se u slučaju maleinske i fumarne kiseline radi o vrlo kratkom konjugiranom elektronskom sustavu, valna duljina maksimuma apsorpcije nalazi se ispod 200 nm te apsorpciju u tom području nije bilo moguće mjeriti. Međutim, u mjerenom spektralnom području (> 250 nm) promjene u spektrima otopina maleinske i fumarne kiseline u ovisnosti o pH bile su dovoljne za pouzdano određivanje njihovih konstanti ravnoteže protonacije. U oba slučaja, prilikom deprotonacije prve karboksilne skupine dolazi do povećanja apsorpcije u cijelom mjerenom području valnih duljina, dok nastajanjem dianionskog oblika dolazi do smanjenja apsorpcije pri većim valnim duljinama, a daljnji porast u apsorpciji primjećuje se pri nižim vrijednostima valnih duljina (slike 46 i 47).



Slika 46. Spektrofotometrijsko-potenciometrijska titracija maleinske kiseline ($c = 4,88 \times 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 40,35$ cm 3) s NaOH ($c = 5,00 \times 10^{-2}$ mol dm $^{-3}$) u metanolu; $\theta = (25,0 \pm 0,1)$ °C, $I_c = 0,01$ mol dm $^{-3}$ (Et $_4$ NCl), $l = 1$ cm. a) pH-područje od 3,71 do 7,18; b) pH-područje od 7,18 do 13,04; c) ovisnost apsorbancije pri 270 nm o pH-vrijednosti otopine; $\square$ eksperimentalne vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

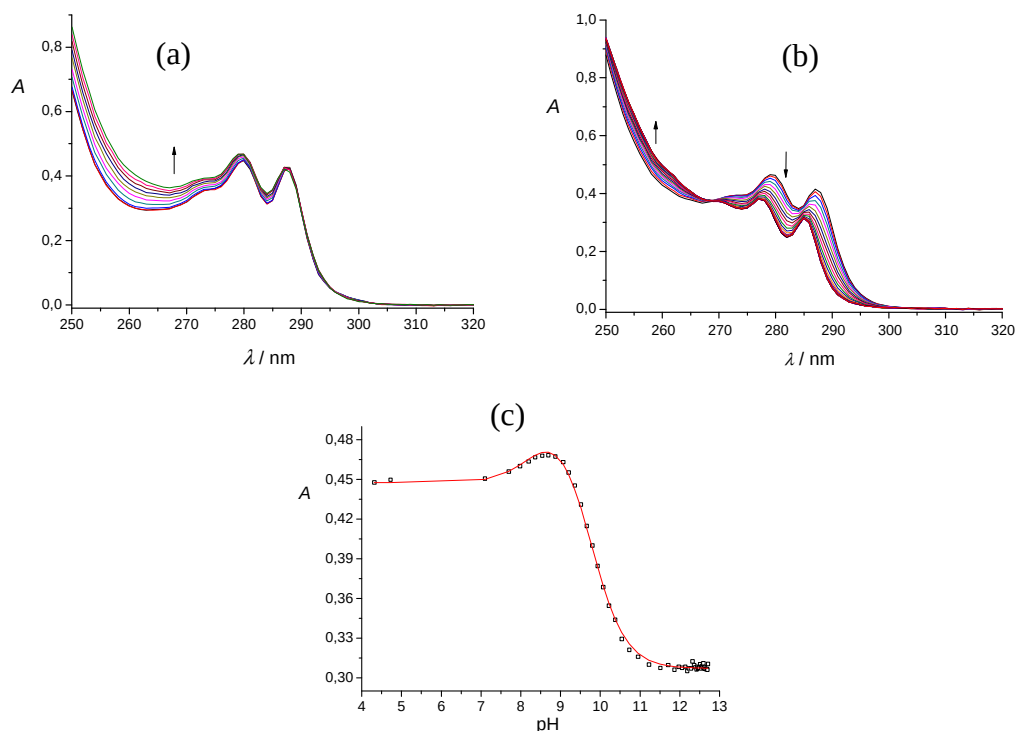


Slika 47. Spektrofotometrijsko-potenciometrijska titracija fumarne kiseline ($c = 1,540 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 40,4 \text{ cm}^3$) s NaOH ($c = 4,38 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $I_c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ (Et_4NCl), $l = 1 \text{ cm}$. a) pH-područje od 4,34 do 11,43; b) pH-područje od 10,43 do 12,78; c) ovisnost apsorbancije pri 290 nm o pH-vrijednosti otopine; $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.



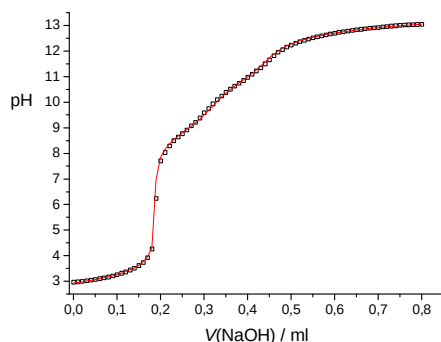
Slika 48. Spektrofotometrijsko-potenciometrijska titracija *o*-ftalne kiseline ($c = 6,145 \times 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$, $V_0 = 40,2$ cm 3) s NaOH ($c = 4,38 \times 10^{-2}$ mol dm $^{-3}$) u metanolu; $\theta = (25,0 \pm 0,1)$ °C, $I_c = 0,01$ mol dm $^{-3}$ (Et $_4$ NCl), $l = 1$ cm. a) pH-područje od 4,10 do 10,04; b) pH-područje od 10,37 do 12,82; c) ovisnost apsorbancije pri 275 nm o pH-vrijednosti otopine; $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

U slučajevima strukturnih izomera benzen dikarboksilne kiseline također su primijećene izrazite spektralne promjene u ovisnosti o pH (slike 48 i 49), a spektralno područje u kojem apsorbiraju znatno je šire te se maksimumi apsorpcije nalaze u području od 270 do 300 nm, za što su zaslužni elektronski prijelazi benzenskog prstena prisutnog u strukturama tih spojeva.



Slika 49. Spektrofotometrijsko-potenciometrijska titracija izoftalne kiseline ($c = 4,97 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 40,4 \text{ cm}^3$) s NaOH ($c = 4,88 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $I_c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ (Et_4NCl), $l = 1 \text{ cm}$. a) pH-područje od 4,32 do 8,86; b) pH-područje od 8,86 do 12,71; c) ovisnost apsorbancije pri 280 nm o pH-vrijednosti otopine; $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Protonacijske konstante jantarne kiseline određene su potenciometrijski, titracijom s metanolnom otopinom NaOH (slika 50) s obzirom da niti jedan protonacijski oblik te kiseline ne apsorbira u UV-Vis spektralnom području. Odgovarajuće konstante protonacije dane su u tablici 1, a distribucijski dijagram prikazan je na slici D9.



Slika 50. Potenciometrijska titracija jantarne kiseline ($V_0 = 8 \text{ cm}^3$, $c_0(\text{H}_2\text{suc}) = 8,08 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_0(\text{HCl}) = 1,18 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $I_c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ (Et_4NCl), $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Tablica 1. Konstante ravnoteže protonacije istraživanih dikarboksilnih kiselina u metanolu pri 25 °C, razlike u protonacijskim konstantama u metanolu i vodi te standardne reakcijske Gibbsove energije hidratacije, $\Delta_h G^\circ_g$ (vezanje jedne molekule vode u plinskoj fazi).^a

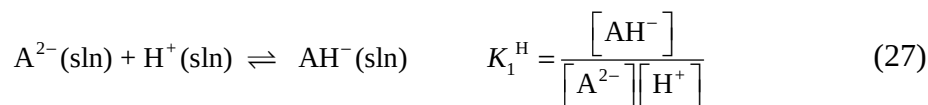
kiselina	$\lg K_1^H$	$\lg K_2^H$	$\Delta \lg K_1^H(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O})^b$	$\Delta \lg K_2^H(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O})^b$	$\Delta_h G^\circ_g / \text{kJ mol}^{-1}{}^c$
maleinska	5,61(5)	12,24(6)	3,76	6,33	-20,91
fumarna	7,76(3)	9,54(3)	4,69	4,96	-30,53
jantarna	8,83(2)	10,74(3)	4,63	5,09	-19,66
ftalna	7,10(2)	11,27(2)	4,15	5,92	-30,94
izoftalna	8,31(1)	9,78(1)	4,85	5,32	-20,91

^a nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$ ili 4)

^b $\Delta \lg K_1^H(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}) = \lg K_1^H(\text{MeOH}) - \lg K_1^H(\text{H}_2\text{O})$; vrijednosti $\lg K_1^H(\text{H}_2\text{O})$ preuzete iz ref. 123

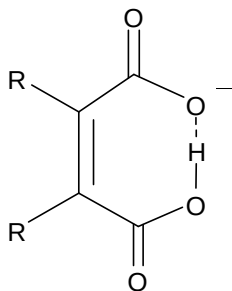
^c preuzeto iz ref. 124

Sve karboksilne kiseline proučavane u ovom radu sadrže dvije karboksilne skupine, a protonacijske ravnoteže koje se uspostavljaju u otopinama tih kiselina kao i odgovarajuće konstante ravnoteže prikazane su jednadžbama (27) i (28).



U tablici 1 dani su logaritmi izračunanih vrijednosti protonacijskih konstanti ravnoteže istraživanih kiselina te razlike tih vrijednosti u metanolu i vodi. S obzirom da su primijećene neobično velike razlike u protonacijskim svojstvima između *cis-trans* te *o-* i *m-* izomera buten dikarboksilne, odnosno benzen dikarboksilne kiseline, potrebno je to pojasniti. Razlika između prve i druge protonacijske konstante mnogo je veća u slučaju kad su karboksilne skupine međusobno bliže, odnosno kod *cis*-izomera buten dikarboksilne i *o*-izomera benzen dikarboksilne kiseline, što se, između ostalog, očituje u širokom području pH u kojem izostaju spektralne promjene tijekom titracije tih kiselina (slike 46 i 48). Slično je primijećeno i u slučaju vodenih otopina te se može objasniti uzimanjem u obzir intramolekulskih vodikovih veza.^{123a-d} Dok je u slučaju hidrogenmaleinata i hidrogenftalata moguće nastajanje vodikovih veza između deprotonirane i protonirane karboksilne skupine (slika 51), kod analognih oblika fumarne i izoftalne kiseline to nije moguće, što je posljedica položaja i prostornog usmjerenja njihovih karboksilnih skupina. Treba naglasiti da se može očekivati

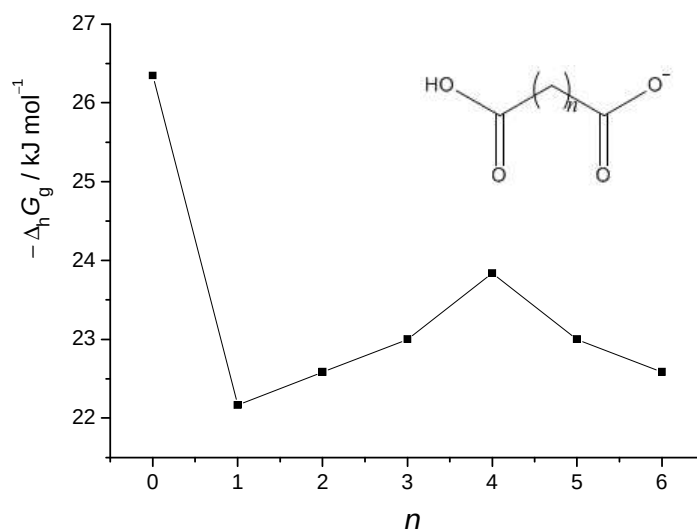
visoka stabilnost intramolekulske H-veze između karboksilnih skupina, budući da nastaje sedmeročlani pseudokonjugirani prsten.



Slika 51. Shematski prikaz vodikove veze između protonirane i deprotonirane karboksilne skupine u hidrogenkarboksilatnim anionima.

Zanimljivo je primijetiti da usporedba svojstvenih spektara različitih protonacijskih oblika ftalata (slika D6) također ukazuje na postojanje intramolekulske vodikove veze u hidrogenftalatu. Naime, spektri ftalne kiseline (H_2opa) i ftalata (opa^{2-}) relativno su slični dok se spektar hidrogenftalata znatno razlikuje. To se može pripisati utjecaju intramolekulske vodikove veze na konjugirani elektronski sustav budući da će negativni naboj biti delokaliziran u sedmeročlanom RAHB (od engl. *Resonance Assisted Hydrogen Bond*) sustavu.⁹⁵ Upravo suprotno, veća sličnost spektara potpuno protonirane i monoprotinirane vrste primijećena je kod izoftalne kiseline. Stvaranjem intramolekulske vodikove veze značajno raste stabilnost monoanionskih oblika Hmal^- i Hopa^- , zbog čega su K_1^{H} vrijednosti vrlo visoke za te kiseline. Efekt intramolekulske H-veze odražava se i na K_2^{H} smanjujući vrijednost te konstante ravnoteže. Premda u potpuno protoniranom obliku spomenutih dikarboksilnih kiselina također može nastati intramolekulska vodikova veza, ona je znatno slabija, budući da je deprotonirana karboksilna skupina znatno bolji akceptor od protonirane. Zbog toga su K_2^{H} vrijednosti kiselina kod kojih nastaje intramolekulska vodikova veza znatno niže. Najveća vrijednost K_1^{H} određena je za maleinsku kiselinu, čak red veličine veća od one određene za ftalnu kiselinu, što se može objasniti boljom stabilizacijom negativnog naboja dianiona te kiseline rezonantnim efektom benzenskog prstena, ali je vjerojatno i posljedica stabilnije intramolekulske veze kod maleinske kiseline. Na sličan način se može objasniti znatno viša vrijednost K_1^{H} jantarne kiseline u odnosu na fumarnu. Niti u jednom od ta dva slučaja nije očekivano nastajanje intramolekulske vodikove veze, no budući da je u slučaju fumarne kiseline negativni naboj dianiona delokaliziran konjugiranim π -elektronskim sustavom, ta je vrsta stabilnija u odnosu na hidrogensukcinatni anion kod kojeg delokalizacija naboja nije moguća. Gibbsove energije hidratacije, koje se odnose na reakciju slobodnog

jednostruko nabijenog karboksilatnog aniona s jednom molekulom vode u plinskoj fazi također su dane u tablici 1 te dodatno potvrđuju pretpostavke na kojima se temelji rasprava vezana uz razlike u protonacijskim svojstvima proučavanih karboksilnih kiselina. Vidljivo je da su te vrijednosti za anione koji tvore intramolekulsku vezu (hidrogenmaleinat, i hidrogenftalat) znatno manje po apsolutnom iznosu, odnosno da je interakcija s molekulom vode znatno slabija u odnosu na hidrogenfumarat, hidrogenftalat ili hidrogensukcinat. To je direktna posljedica intramolekulske H-veze, kao što je i navedeno u radu u kojem su dane te vrijednosti.¹²⁴ Treba primijetiti da ne postoji direktna korelacija između standardnih Gibbsovih energija protonacije (procijenjenih na temelju određenih protonacijskih konstanti) i hidratacije aniona, što se može pripisati znatno većem utjecaju konjugiranih elektronskih sustava molekula na ravnotežu protonacija u odnosu na hidrataciju u plinskoj fazi. Premda je u ovom radu od alkilnih karboksilnih kiselina proučavana samo jantarna kiselina, zanimljivo je razmotriti ovisnost $\Delta_h G_g$ o duljini alkilnog lanca odnosno broju C atoma u alkilnom lancu (slika 52) α,ω -dikarboksilata što je također direktno povezano sa stabilnošću intramolekulske veze u tim anionima.



Slika 52. Ovisnost standardne Gibbsove energije hidratacije α,ω -dikarboksilatnih monoaniona u plinskoj fazi o duljini alkilnog lanca.

Kod oksalne kiseline ne može doći do nastajanja intramolekulske vodikove veze zbog prevelike napetosti u prstenu s tako malim brojem atoma, što se očituje u vrlo niskoj Gibbsovoj energiji hidratacije (povoljan proces). Povećanjem broja ugljikovih atoma za jedan, molekula postaje fleksibilnija te protonirana i deprotonirana karboksilna skupina mogu doći u položaj u kojem je omogućena međusobna interakcija. Prsten koji nastaje

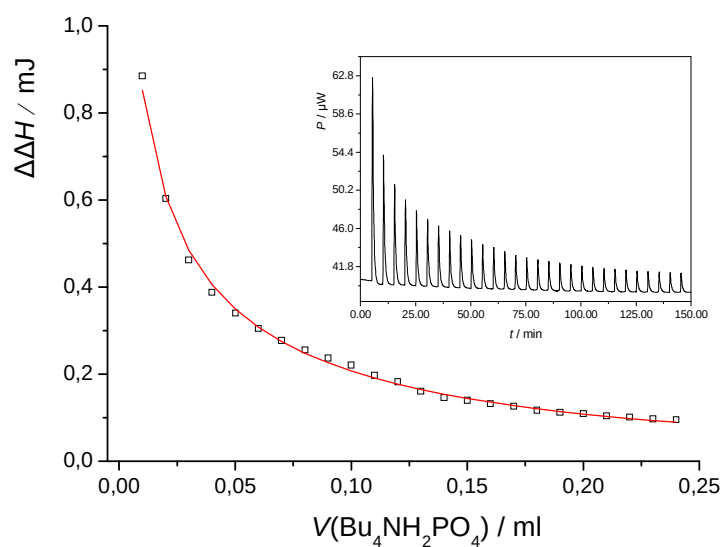
intramolekulskom vodikovom vezom zadrži 7 atoma čime je znatno smanjena njegova napetost te on postaje stabilniji, što uzrokuje povećanje vrijednosti $\Delta_{\text{H}}G_{\text{g}}$. Daljnjim povećanjem alkilnog lanca karboksilne skupine se značajnije međusobno udaljavaju što destabilizira intramolekulsku vodikovu vezu i hidratacija ponovno postaje povoljnija.

Iz vrijednosti danih u tablici 1 vidljivo je da je proces protonacije povoljniji u metanolu u odnosu na vodu kao otapalo te se protonacijske konstante pojedinih kiselina u ta dva otapala prosječno razlikuju za faktor $10^{4.4}$ (K_1^{H}) odnosno $10^{5.5}$ (K_2^{H}). Takav trend ne iznenađuje budući da je u vodi znatno bolje solvatiran vodikov ion, što proces disocijacije čini povoljnijim. Zanimljivo je primijetiti da su analogne razlike u slučaju protonacijskih konstanti amina znatno manje, što je posljedica naboja vrste koja nastaje protonacijom. Naime, naboj karboksilatnog aniona djelomično se, ili potpuno neutralizira protonacijom te je solvatacija oba reaktanta (vodikovog kationa i karboksilatnog aniona) mnogo povoljnija u vodi nego u metanolu, što čini protonaciju u metanolu povoljnijom. S druge strane, protonacijom amina nastaje kation te je ukupni naboj produkata i reaktanata u tom slučaju jednak, zbog čega je efekt otapala mnogo manje izražen pa su i konstante protonacije u ta dva otapala slične. Vidljivo je, također, da razlike između protonacijskih konstanti u metanolu i vodi jako ovise o strukturi karboksilne kiseline te u nekim slučajevima i o stupnju protonacije, što nije očekivano uzme li se u obzir samo naboj pojedinog karboksilatnog oblika. Očito je da su vrijednosti $\Delta \lg K_1^{\text{H}}(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O})$ i $\Delta \lg K_2^{\text{H}}(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O})$ relativno slične kod kiselina za koje se ne očekuje intramolekulska vodikova veza, uz nešto veće vrijednosti $\Delta \lg K_2^{\text{H}}(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O})$ koje su vjerojatno posljedica veće gustoće naboja u dvostruko nabijenim anionima. S druge strane, u slučaju kiselina kod kojih je moguća intramolekulska vodikova veza, $\Delta \lg K_1^{\text{H}}(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O})$ znatno je manjeg iznosa od $\Delta \lg K_2^{\text{H}}(\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O})$. To je posljedica upravo specifičnih interakcija solut-otapalo odnosno kompeticije otapala za vodikovu vezu. Molekule oba otapala ponašaju se kao donori i kao akceptori vodikove veze, no voda je znatno bolji donor i akceptor vodikove veze. Zbog toga molekule vode značajnije kompetiraju za vodikove veze s protoniranom i deprotoniranom karboksilnom skupinom hidrogenkarboksilata, destabilizirajući time intramolekulsku vodikovu vezu u tim vrstama. Premda takva kompeticija postoji i u metanolu, manje je izražena te intramolekulska vodikova veza monoaniona više doprinosi njenoj stabilnosti u tom otapalu. Zbog toga je vrijednost K_1^{H} za maleinat čak 6 redova veličine viša u metanolu dok je K_2^{H} približno 1000 puta veća. Slično je opaženo i za ftalnu kiselinu, gdje su razlike

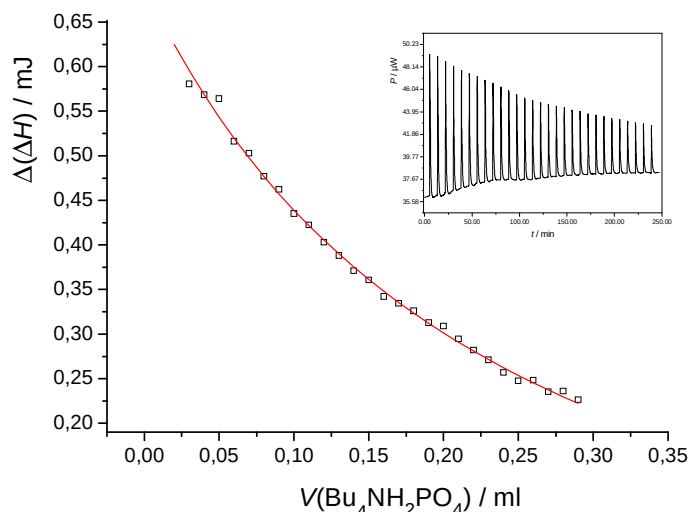
manje naglašene, što se slaže s ranije navedenom pretpostavkom da je intramolekulska vodikova veza u hidrogenftalatu slabija u odnosu na hidrogenmaleinat.

4. 2. Dimerizacija dihidrogenfosfata

Rezultati brojnih ranijih istraživanja upućuju na nastajanje dimera dihidrogenfosfatnog aniona u otopinama.^{96,125} Kvantitativna karakterizacija ravnoteže dimerizacije H_2PO_4^- provedena je samo u vodenom mediju.¹²⁶ Premda je očekivano da će stabilnost dimera biti posebice naglašena u manje polarnim aprotičnim organskim otapalima kao što je MeCN ili DMSO čije molekule znatno manje kompetiraju za vodikovu vezu s hidrogenfosfatnim anionom u odnosu na vodu, odgovarajuće konstante ravnoteže nisu ranije određene. Budući da je za potpun opis ravnoteža vezanja dihidrogenfosfatnog aniona u otopini nužno poznavati konstantu ravnoteže nastajanja dimera, u ovom je radu ta ravnoteža istražena u MeCN i DMSO. Kao najkorisnija eksperimentalna tehnika pri tome se pokazala mikrokalorimetrija. Mjerenjem promjena entalpija razrjeđenja postupnim dodavanjem otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u acetonitril ili DMSO primijećena je izrazita ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o volumenu dodane otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ odnosno koncentraciji $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u otopini titranda (slike 53 i 54), a izmjerene promjene entalpije pozitivnog su predznaka.



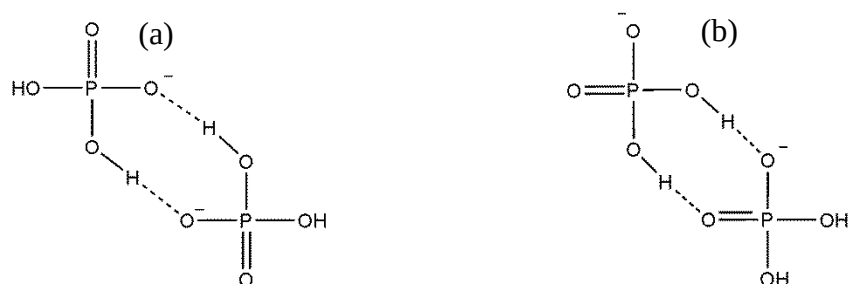
Slika 53. Mikrokalorimetrijsko mjerenje promjena entalpija uslijed razrjeđenja otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c = 9,33 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 1,4182 \text{ ml}$; $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti. Umetak: termogram.



Slika 54. Mikrokolorimetrijsko mjerenje promjena entalpija uslijed razrjeđenja otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c = 1,266 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u DMSO; $V_0 = 1,4182 \text{ ml}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$; $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti. Umetak: termogram.

U analognim pokusima s Bu_4NClO_4 i Et_4NCl dobivene su približno konstantne vrijednosti sukcesivnih toplina razrjeđenja tijekom cijelog pokusa, a proces razrjeđenja bio je egzoterman (slike D10 i D11). Na temelju navedenih zapažanja može se neupitno zaključiti da se razrjeđivanjem otopine soli dihidrogenfosfata uspostavlja ravnoteža reakcije čiji doseg izrazito ovisi o koncentraciji soli. To se može objasniti ukoliko se u obzir uzmu sljedeći mogući procesi: disocijacija dimera (ili viših agregata) dihidrogenfosfatnog aniona, (de)protonacija H_2PO_4^- i/ili disocijacija ionskog para anion-kation. Agregacija kationa može se isključiti, budući da je i u slučaju drugih soli korišten isti kation, a dobiveni termogrami znatno su drugačiji te kao što je spomenuto, odgovaraju očekivanima za razrjeđenje soli bez dodatnih reakcija. Nastajanje ionskog para između dihidrogenfosfata i izrazito velikog kationa poput je Bu_4N^+ također nije očekivano, budući da osim elektrostatskog privlačenja ne postoje druge interakcije koje bi stabilizirale takvu vrstu, a korišteni tetraalkilamonijevi kationi zbog svoje veličine ne stvaraju stabilne ionske parove u otopinama. Osim toga, ne postoji očiti razlog zbog kojeg bi sparivanje kationa s dihidrogenfosfatnim anionom bilo povoljnije od nastajanja ionskog para s drugim anionima (Cl^- i ClO_4^-). Konstanta protonacije dihidrogenfosfatnog aniona u acetonitrilu određena je konduktometrijski i iznosi $10^{5,08}$.¹²⁷ Na temelju te vrijednosti i vrijednosti protonacijskih konstanti fosforne kiseline u vodi ($K_1^{\text{H}} = 10^{12,34}$, $K_2^{\text{H}} = 10^{7,20}$, $K_3^{\text{H}} = 10^{2,14}$)¹²³ može se pretpostaviti da je logaritam konstante ravnoteže protonacije hidrogenfosfatnog aniona >10 iz čega slijedi da je udio H_2PO_4^- u acetonitrilnim otopinama $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u koncentracijskom području korištenom pri

kalorimetrijskim mjerenjima veći od 99,9 %, bez obzira na koncentraciju. Prema tome, rezultati mikrokolorimetrijskih mjerenja razrjeđenja otopine dihidrogenfosfatne soli neupitno su posljedica disocijacije anionskih dimera ili agregata koji sadrže veći broj aniona. Promotri li se molekulska struktura dihidrogenfosfata očito je da se taj anion može ponašati i kao donor i kao akceptor vodikove veze. U radu Rulla i sur. Ramanovom spektroskopijom primijećeno je da u koncentriranim vodenim otopinama KH_2PO_4 dolazi do dimerizacije H_2PO_4^- čiji dimeri postoje u dvije različite konformacije koje autori nazivaju mono- i dididentantnim konfiguracijama.^{126a} U slučaju dididentantnog dimera, jedan anion ima ulogu dvostrukog donora, dok se drugi ponaša isključivo kao akceptor vodikove veze (slika 55b). Monodidentantna konfiguracija sastoji se od dva aniona koja se ponašaju i kao donori i kao akceptori vodikove veze (slika 55a). Kao što je već spomenuto, u tom je radu obradom Ramanovih spektara određena i konstanta ravnoteže dimerizacije u vodi koja iznosi 0,3 što je u dobrom slaganju s vrijednošću određenom izopiističkom metodom u radu Platforda i Wood koja iznosi 0,25.¹²⁶ Također je na temelju Ramanovih spektara zaključeno da u vodenom mediju dominira monodidentantni oblik kojeg ima približno dvostruko više u odnosu na dididentantni.

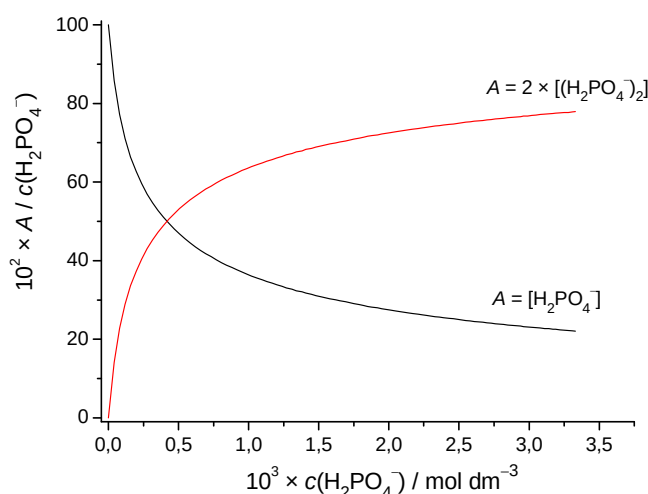


Slika 55. Shematski prikaz strukture monodidentantnog (a) i dididentantnog (b) tipa dimera hidrogenfosfatnog aniona.^{125a}

Još se nekoliko autora bavilo proučavanjem ravnoteža agregacije dihidrogenfosfata u otopini Ramanovom spektroskopijom te se u odgovarajućim publikacijama eksperimentalni rezultati objašnjavaju nastankom trimernih i tetramernih asocijata uz dimere.¹²⁸ Međutim, ti rezultati nisu kvantitativno obrađeni već su eksperimentalno primijećene vrpce u Ramanovim spektrima dihidrogenfosfatnih soli pripisane agregatima viših stehiometrija. U ranije navedenim radovima mogućnost nastajanja agregata viših stehiometrija također je uzeta u obzir. U slučaju izopiističke metode uvođenjem takvih vrsta prilikom obrade podataka nije dobiveno bolje slaganje eksperimentalnih i izračunanih vrijednosti, što upućuje da udio takvih vrsta nije značajan.^{126b} S druge strane, Ramanovom spektroskopijom nađen je čvršći dokaz da trimerni oblici dihidrogenfosfatnog aniona zapravo ne nastaju u vodenom

mediju.^{126a} Naime, uz pretpostavku nastajanja takve vrste očekuje se da omjer intenziteta vrpca u spektru pripisanih pojedinom obliku (dimeru, odnosno trimeru) ovisi o koncentraciji otopine soli. Takva ovisnost nije primijećena zbog čega je mogućnost nastajanja vrste $(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_3$ u vodenim otopinama isključena.

Sve navedeno dovodi do čvrstog zaključka da su rezultati dobiveni u ovom radu mikrokolorimetrijskim eksperimentima upravo posljedica disocijacije dimera prilikom razrjeđenja otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$.



Slika 56. Koncentracijska ovisnost udjela pojedinih oblika dihidrogenfosfata u acetonitrilnoj otopini uz konstantu dimerizacije, $\lg K = 3,38$.

Tijekom eksperimenta razrjeđenja, postupnim dodavanjem titransa koncentracija dihidrogenfosfata u titrandu se povećava, zbog čega je doseg disocijacije dimera sve manji svakim sljedećim dodatkom, što je jasno vidljivo iz distribucijskog dijagrama uz konstantu dimerizacije iznosa $10^{3,38}$ (slika 56). Ovisnost promjene entalpije, o volumenu dodanog titransa tijekom razrjeđenja definirana je konstantom ravnoteže reakcije dimerizacije (disocijacije) te reakcijskom entalpijom tog procesa. Obradom takvih ovisnosti nelinearnom regresijskom analizom određeni su termodinamički parametri dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u MeCN i DMSO (slike 53 i 54), a rezultati su dani u tablici 2, zajedno s literaturnim podacima za tu reakciju u vodi.

Tablica 2. Termodinamički parametri reakcije dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u acetonitrilu pri 25 °C.^a

otapalo	lg K_d	$\Delta_r G^\circ$ / kJ mol ⁻¹	$\Delta_r H^\circ$ / kJ mol ⁻¹	$\Delta_r S^\circ$ / J K ⁻¹ mol ⁻¹
MeCN	3,38(5)	-19,3(3)	-27,5(3)	-27,8(3)
DMSO	1,71(5)	-9,8(3)	-24,4(7)	-49(3)
H ₂ O ^b	-0,52	2,7	13,6	35

^a nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$)

^b preuzeto iz ref. 125a

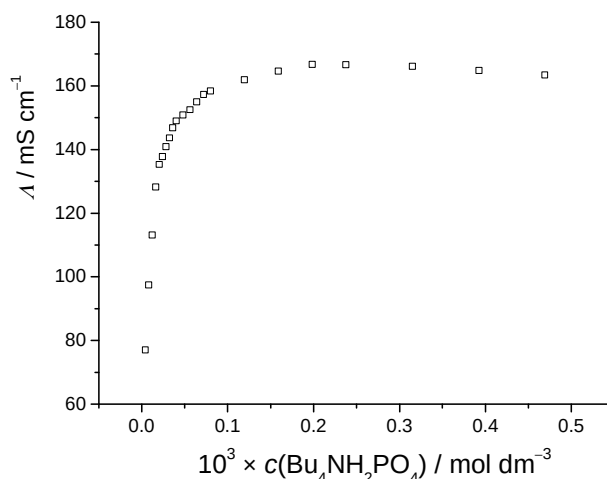
Dobiveno je vrlo dobro slaganje eksperimentalnih i izračunanih vrijednosti sukcesivnih promjena entalpija, što ide u prilog pretpostavci da niti u otapalima korištenim u ovom radu ne dolazi do nastajanja viših asocijata, primjerice (H₂PO₄⁻)₃. Bitno je, međutim, napomenuti da mikrokolorimetrijski podaci nisu korigirani za „intrinzičnu“ toplinu razrjeđenja, odnosno pretpostavljeno je da je taj doprinos ukupnoj promjeni entalpije zanemariv. Ta se pretpostavka može opravdati usporedbom s rezultatima dobivenim prilikom razrjeđenja drugih tetraalkilamonijevih soli (slike 10 i 11), gdje su apsolutni iznosi toplina znatno manji pri istim uvjetima.

Entalpija reakcije asocijacije dihidrogenfosfata u oba je otapala negativnog predznaka, što rezultira pozitivnim promjenama entalpije tijekom razrjeđenja, budući da dolazi do suprotne reakcije, odnosno disocijacije dimera. To se opažanje može pripisati nastajanju relativno jakih vodikovih veza između aniona. Naime, molekule otapala u kojem je ova ravnoteža proučavana kompetiraju za vodikovu vezu s anionom, no nepovoljan entalpijski doprinos djelomične desolvatacije prilikom nastajanja dimera znatno je manji u odnosu na povoljan doprinos nastajanja dvije vodikove veze između aniona. Usporedba vrijednosti entalpija dimerizacije u acetonitrilu i dimetilsulfoksidu također ide u prilog navedenom, budući da je molekula dimetilsulfoksida znatno bolji akceptor vodikove veze u odnosu na molekule acetonitrila. To čini DMSO boljim kompetitorom za vodikovu vezu s H₂PO₄⁻. Kako je ukupna promjena entalpije zbroj nepovoljnog doprinosa kidanja veza između aniona i molekula otapala i energijski povoljnog nastajanja vodikovih veza između dva aniona i molekula otapala, očekivano je da će negativnija vrijednost ukupne reakcijske entalpije biti opažena u manje kompetitivnom otapalu (MeCN), što je i dobiveno.

S druge strane, u oba otapala entropijski doprinos reakcijskoj Gibbsovoj energiji je nepovoljan (negativna vrijednost $\Delta_r S^\circ$). To se barem djelomično može pripisati smanjenju translacijske i rotacijske entropije kao posljedice asocijacije dva aniona u jednu česticu, odnosno dimer. Prilikom razmatranja entropijskog doprinosa standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji određenog procesa također je nužno u obzir uzeti i solvataciju. Taj je doprinos ukupnoj standardnoj reakcijskoj entropiji jednak razlici standardnih entropija solvatacije dimera i monomera, što je vrlo teško predvidjeti. Prilikom dimerizacije se barem dio molekula otapala uklanja iz primarne solvatacijske sfere anion te se može pretpostaviti da će entropijski doprinos desolvatacije biti povoljan.

U slučaju vodene otopine reakcija dimerizacije je endoterman proces, dok je vrijednost standardne reakcijske entropije pozitivna (tablica 2). Vrlo značajne razlike u termodinamičkim parametrima u vodi i organskim otapalima najvjerojatnije su posljedica značajnije kompeticije molekula vode za vodikovu vezu, odnosno znatno boljoj solvataciji H_2PO_4^- u vodi u odnosu na aprotična otapala. Tijekom procesa dimerizacije aniona nepovoljan doprinos kidanja vodikovih veza dihidrogenfosfata s molekulama vode veći je od entalpijskog doprinosa nastalih vodikovih veza između dva aniona, zbog čega je reakcija dimerizacije endotermna. S druge strane, pozitivna vrijednost $\Delta_r S^\circ$ za taj proces u vodi ukazuje na značajniji entropijski doprinos djelomične desolvatacije prilikom dimerizacije.

Kao dodatni dokaz postojanja $(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ vrste u otopini poslužili su rezultati konduktometrijskog mjerenja, kao i maseni spektri $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$. Konduktometrijskim mjerenjem koncentracijske ovisnosti molarne provodnosti (Λ) otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u MeCN primijećen je značajan porast molarne provodnosti s porastom koncentracije u razrijeđenim otopinama (slika 57). To opažanje nije u slaganju s Kohlrauschovim odnosno Debye-Hückel-Onsagerovim zakonom koji predviđaju linearan pad molarne provodnosti s drugim korijenom koncentracije elektrolita.¹²⁹

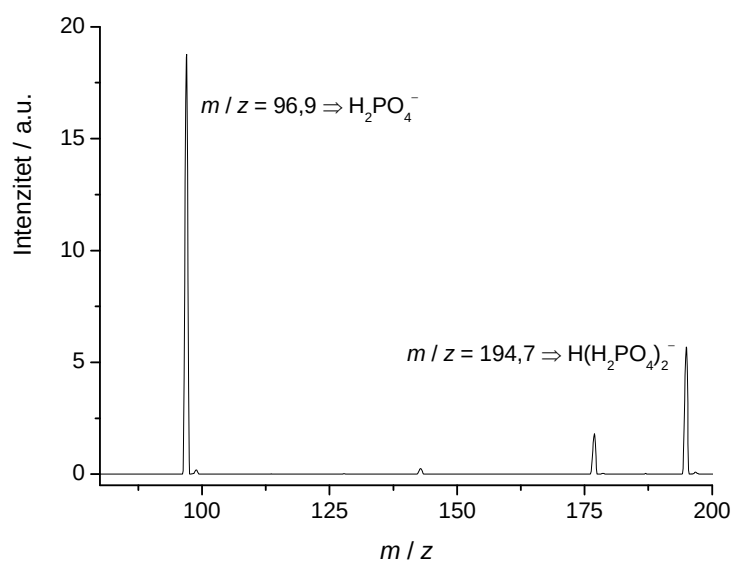


Slika 57. Ovisnost provodnosti acetonitrilne otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ o koncentraciji te soli. $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$.

Taj se nalaz može objasniti ukoliko se u obzir uzme dimerizacija aniona te se pretpostavi značajno veća molarna provodnost dimernog oblika u odnosu na monomerni. Kao što je spomenuto i prikazano na slici 56, povećanjem ukupne koncentracije soli dolazi do povećanja udjela dimera, što uz valjanost navedene pretpostavke uzrokuje rast molarne provodnosti otopine soli. Premda kvantitativna obrada konduktometrijskih podataka nije bila moguća, ti se rezultati mogu smatrati čvrstim dodatnim dokazom postojanja ravnoteže dimerizacije dihidrogenfosfata u acetonitrilu.

U ESI-MS spektrima čistog $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ dobivenim u negativnom načinu rada, uz najintenzivniji signal pri $m/z = 96,9$ koji odgovara slobodnom H_2PO_4^- , nalazi se i vrlo intenzivan signal pri 194,7 koji se može pripisati nespecifičnom aduktu dimera dihidrogenfosfata s protonom, $\text{H}^+ \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ ili pak asociranoj vrsti koja se sastoji od aniona H_2PO_4^- i protoniranog oblika tog aniona, odnosno fosforne kiseline (slika 58). Budući da se u acetonitrilnoj otopini, na temelju protonacijske konstante ravnoteže, ne očekuje značajan udio oblika H_3PO_4 , prisutnost signala pri 194,7 također može poslužiti kao dokaz postojanja dimera dihidrogenfosfata u otopini. Razumljivo, signali dimera i monomera nalaze se pri

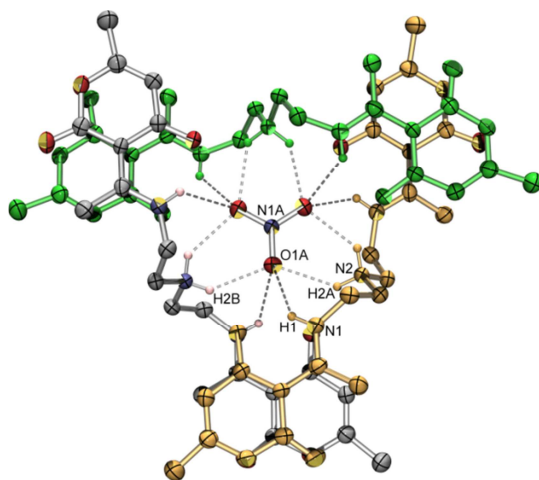
istom omjeru m/z , no signal protoniranog oblika dimera očekuje se upravo pri navedenoj vrijednosti m/z .



Slika 58. ESI-MS spektar otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u acetonitrilu.

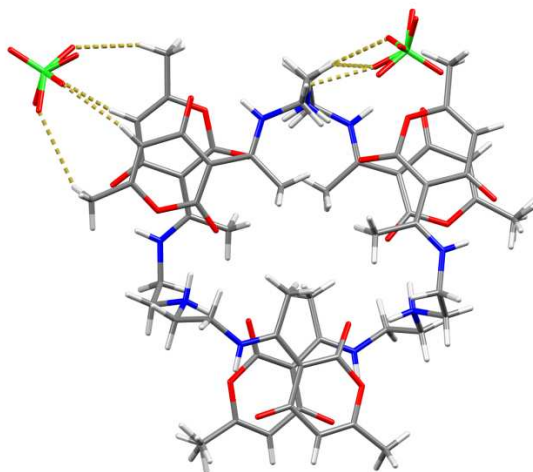
4. 3. Kompleksi aaminskih derivata dehidracetne kiseline (1, 2 i 3)

Inicijalna istraživanja svojstava aaminskih derivata dehidracetne kiseline bila su prvenstveno usmjerena na karakterizaciju kompleksa spoja **1** s raznim anionima u čvrstom stanju.^{17,116} Iz metanolnih otopina spoja **1** u prisustvu različitih aniona dobiveni su monokristali anionskih kompleksa koji su analizirani difrakcijom rendgenskog zračenja. Utvrđeno je da kompleksi s nekim anionima (nitrat, sulfat) nastaju povezivanjem triju protoniranih acikličkih molekulskih iona $H1^+$ u pseudomakrociklički kompleks simetrije C_3 u čijem se centru nalazi anion (slika 59).



Slika 59. ORTEP prikaz pseudo-makrocikličkog kompleksa spoja $H1^+$ s nitratnim anionom. Vodikove veze receptora ostvarene s anionom naznačene su isprekidanim linijama. Preuzeto iz ref. 17.

Taj supramolekulski kompleks stabiliziran je vodikovim vezama između vodika amino skupina i kisikovog atoma susjedne 2-pironske skupine kao i π - π interakcijama među pironskim skupinama te je primjer sustava u kojem fleksibilne molekule međusobnim povezivanjem tvore rigidnu strukturu prilagođenu anionu. Bitno je spomenuti da je taj primjer anionskog kompleksa među prvima od dosad istraženih u kojem je ostvareno čak dvanaest vodikovih veza s anionom. Primijećeno je također da postoje izrazite strukturne razlike kompleksa s anionima međusobno sličnih geometrija, naboja i veličina, no različitih sklonosti stvaranju vodikovih veza, što se može ilustrirati usporedbom struktura nitratnog i perkloratnog kompleksa spoja **1** (slike 59 i 60).



Slika 60. Prikaz pseudo-makrocikličkih trimera spoja $H1^+$ u kristalu kompleksa $H1 \cdot ClO_4$.^{17b}

Iako izrazito vrijedne, spoznaje dobivene istraživanjem čvrstog stanja ne pružaju potpun uvid u svojstva spoja **1** kao receptora aniona te je dodatno razumijevanje svojstava aminskih derivata dehidracetne kiseline kao receptora aniona omogućilo istraživanje kompleksacijskih svojstava serije derivata DHA, **1**, **2** i **3** (slika 2) u otopini, koje je provedeno u okviru ove doktorske disertacije.

Metode kao što su NMR spektroskopija, UV-Vis spektrofotometrija i kalorimetrija neke su od najčešće korištenih metoda za proučavanje sličnih sustava u otopinama te je pomoću njih dobiven dio informacija o svojstvima liganada **1**, **2** i **3**. Međutim, budući da su procesi kompleksiranja aniona spregnuti s protonacijskim ravnotežama, potenciometrijska mjerenja pokazala su se dosad najkorisnijima pri određivanju stehiometrije nastalih kompleksa i konstanti ravnoteže odgovarajućih reakcija.

Spektrofotometrijskim titracijama spoja **1** utvrđeno je da dodatkom različitih anorganskih kiselina dolazi do značajnih spektralnih promjena koje ne odgovaraju očekivanima u slučaju da je jedini proces koji se u otopini zbiva protonacija liganda.⁴⁹ Naime, dobivene titracijske krivulje (ovisnosti A vs. $V(\text{kiseline})$) sigmoidalnog su, a ne hiperbolnog oblika. Slične titracijske krivulje primijećene su za sve ispitivane kiseline, na temelju čega se moglo zaključiti da receptor **1** u protoniranom obliku nije selektivan prema određenom anionu te da dolazi do vezanja svih ispitivanih aniona. Također je na temelju usporedbe podataka dobivenih potenciometrijskim titracijama i onih dobivenih na temelju kristalnih struktura kompleksa utvrđeno da dolazi do protonacije isključivo centralne amino skupine ($N(1)H$), dok se periferne $N(2)H$ skupine ne protoniraju, budući da su u stabilnoj intramolekularnoj vodikovoj vezi s karbonilnim atomima kisika, odnosno posjeduju djelomični iminski karakter. Pretpostavka da je protonacija liganda nužna da bi došlo do

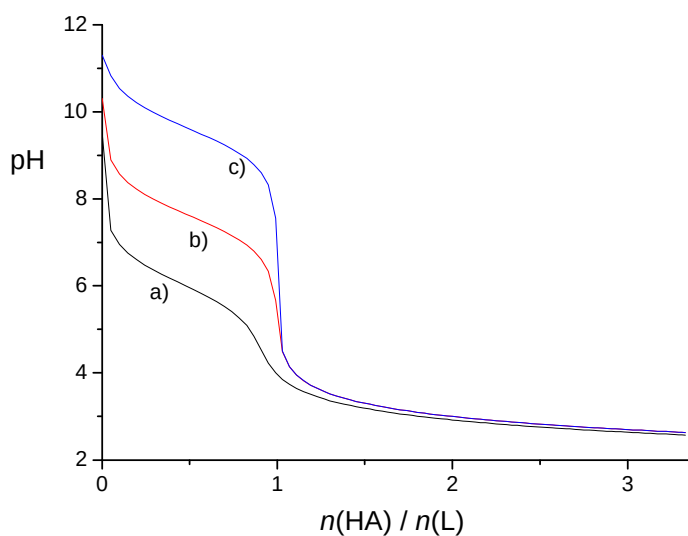
vezanja aniona potvrđena je u okviru ovog rada na temelju spektrofotometrijskih titracija liganda **1** s otopinama soli ispitivanih aniona u metanolu i konduktometrijskih titracija metanolnih otopina soli otopinom spoja **1** tijekom kojih nije došlo do promjena apsorbancije, odnosno provodnosti. Budući da su strukture spojeva **1** i **2** vrlo slične, može se s velikom sigurnošću pretpostaviti da ni taj spoj u neutralnom obliku ne veže anione te da je protonacija nužna kako bi došlo do interakcije s negativno nabijenim vrstama u otopini.

S druge strane, spoj **3** posjeduje dvije amino skupine koje mogu biti donori vodikove veze i veća je mogućnost nastajanja kompleksa s neutralnim oblikom tog spoja. Stoga su provedene spektrofotometrijske titracije spoja **3** s nekoliko kiselina i soli. Oblik krivulja dobivenih spektrofotometrijskim titracijama s kiselinama razlikuje se od onog opisanog za spoj **1**. U slučaju titracije s HCl i HNO₃ (slike D12 i D13) primjećuje se linearan pad apsorbancije do omjera $n(\text{kiselina})/n(\mathbf{3}) \approx 1$, nakon čega slijedi porast apsorbancije pri valnim duljinama oba maksimuma apsorpcije (236 i 314 nm). U slučaju titracije spoja **3** s perklornom kiselinom (slika D14), dodatkom prvog ekvivalenta primjećuje se blagi porast apsorbancije koji prethodi značajnijem porastu uočenom u nastavku titracije. Prije ekvivalencije vrlo vjerojatno je dominantan proces protonacija prve amino skupine za koji se očekuje vrlo visoka konstanta ravnoteže što uzrokuje linearan, ali blagi pad apsorbancije. Može se pretpostaviti da se daljnjim dodatkom kiseline protonira druga NH skupina, a budući da je konstanta ravnoteže tog procesa relativno mala, potrebno je dodati značajan suvišak kiseline kako bi promjene u spektrima postale zanemarive. Na temelju tih rezultata vrlo je teško donijeti konkretnije zaključke o mogućim ravnotežama nastajanja anionskih kompleksa, budući da spektralne promjene mogu biti rezultat više procesa koji se događaju istovremeno. Ipak, oni upućuju na postojanje složenog sustava ravnoteža, budući da krivulje dobivene različitim kiselinama nisu identične. Uzmemo li se u obzir i rezultati vezani uz ponašanje spoja **1**, nameće se pretpostavka da i u slučaju spoja **2** i **3** dolazi do kompleksiranja aniona, a te reakcije ponovno su povezane s protonacijom receptora.

Za razliku od spojeva **1** i **2** kod kojih nisu primijećene spektralne promjene dodatkom soli, u slučaju titracija spoja **3** s tetraalkilamonijevim solima kloridnog, nitratnog i perkloratnog aniona došlo je do sustavnih promjena u apsorpcijskim spektrima, no te su spektralne promjene vrlo male i jedva prelaze granicu eksperimentalne pogreške zbog čega nisu kvantitativno obrađivane te ih se nije moglo pripisati određenoj reakciji. Nadalje, ¹H NMR spektar otopine liganda **3** nije se promijenio dodatkom otopine Et₄NCl ni Bu₄NNO₃ (slika D15), što ukazuje na činjenicu da ne dolazi do vezanja tih aniona s neutralnim oblikom spoja **3** u MeCN.

4. 3. 1. Kompleksiranje anorganskih aniona s aminskim receptorima zasnovanim na DHA

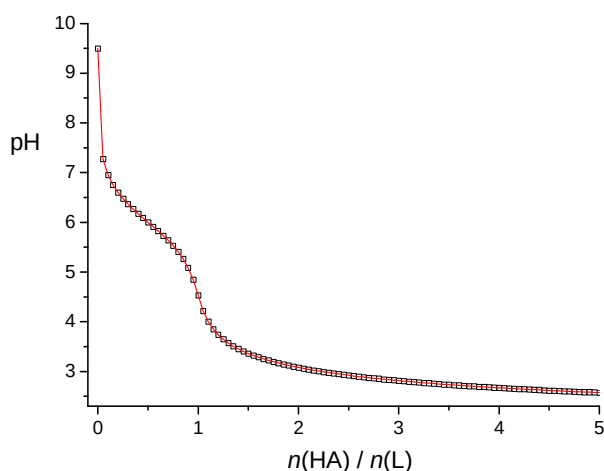
Kao što je navedeno, na temelju spektrofotometrijskih titracija utvrđeno je da dodatkom svih ispitivanih anorganskih kiselina dolazi do uspostavljanja ravnoteža spregnutih reakcija protonacije i vezanja aniona na protonirani oblik receptora. Međutim, konstante ravnoteže tih reakcija nije bilo moguće odrediti jednostavnim spektrofotometrijskim, ali ni potenciometrijskim titracijama. Razlog zašto uobičajene potenciometrijske titracije aaminskih receptora jakim kiselinom nisu dostatno oruđe za određivanje konstante stabilnosti anionskog kompleksa i protonacijske konstante receptora može se objasniti simulacijama rezultata takvih titracija za hipotetski receptor L koji sadrži jednu bazičnu skupinu te veže anion A u protoniranom obliku. Na slici 61 prikazani su simulirani rezultati potenciometrijskih titracija receptora L s kiselinom HA uz nekoliko različitih ravnotežnih modela odnosno konstanti ravnoteža odgovarajućih reakcija. Jasno je vidljivo da oblik potenciometrijske titracijske krivulje ovisi o konstanti ravnoteže vezanja aniona, što upućuje na zaključak da se na temelju mjerenja pH može odrediti ta vrijednost.



Slika 61. Simulirane potenciometrijske titracije hipotetskog liganda L ($c = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s kiselinom HA uz konstantnu koncentraciju aniona $c(A) = 0,4 \text{ mol dm}^{-3}$. Konstanta protonacije receptora L iznosi 10^6 . (a) ne dolazi do vezanja aniona, (b) $\lg K_{HLA} = 2$, (c) $\lg K_{HLA} = 4$.

Međutim, na slici 62, gdje su ponovno prikazani simulirani rezultati titracija dva različita sustava, vidljivo je da se uz različite kombinacije vrijednosti konstanti ravnoteže protonacije i vezanja aniona dobivaju identične krivulje ovisnosti pH o volumenu dodane kiseline. Na temelju tog prikaza jasno je da nije moguće pouzdano odrediti obje odgovarajuće konstante

ravnoteže jednostavnom potenciometrijskom titracijom, budući da dobivena titracijska krivulja može odgovarati beskonačnom broju kombinacija konstanti.

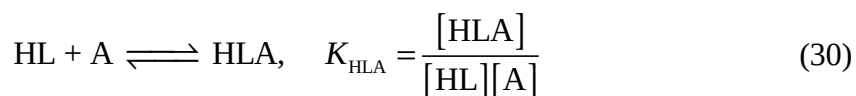
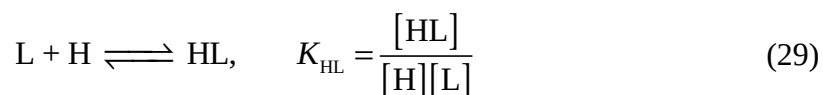


Slika 62. Simulirane potenciometrijske titracije liganda L ($c = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s kiselinom HA uz konstantnu koncentraciju aniona $c(A) = 0,4 \text{ mol dm}^{-3}$. (▪) $\lg K_{HL} = 6$, ne dolazi do vezanja aniona; (—) $\lg K_{HL} = 5$, $\lg K_{HLA} = 1,352$.

Uobičajen način kvantitativne karakterizacije takvih sustava ravnoteža uključuje određivanje protonacijske konstante ravnoteže (ili više njih) neovisnim pokusom, odnosno titracijom s kiselinom inertnog aniona koji se ne veže ni na jedan oblik receptora. U slučaju podanada takav princip često nije moguć, budući da je vezno mjesto dostupno anionima različitih dimenzija i oblika. Kao što je detaljnije opisano u Literaturnom pregledu, u radu Lehna i sur. pretpostavljeno je da u slučaju nekihaminskih anionskih receptora ne dolazi do vezanja klorida te je konstanta protonacije tih liganada određena potenciometrijski uz prisutnost klorida u otopini.^{30a,55} Neki rezultati su upućivali na činjenicu da ta pretpostavka nije bila sasvim opravdana, no zbog znatno veće stabilnosti kompleksa s drugim proučavanim anionima, u tim slučajevima ignoriranje ravnoteže kompleksiranja klorida nije imalo značajan utjecaj. Ipak, autori naglašavaju da su određene uvjetne vrijednosti konstanti ravnoteža koje ovise o ravnoteži kompleksiranja Cl^- . Na taj način određene uvjetne konstante ravnoteže kompleksiranja aniona mogu se uspoređivati, budući da se od intrinzičnih konstanti vezivanja sve razlikuju za približno jednaki faktor. Nadalje, ukoliko je konstanta stabilnosti kompleksa s anionom prisutnim u otopini kod određivanja protonacijskih konstanti ravnoteže vrlo mala (<10), odstupanje uvjetnih konstanti protonacije od onih intrinzičnih gotovo je zanemarivo. U slučaju receptora istraživanih u ovom radu procijenjeno da je stabilnost sa svim ispitanim anionima približno jednaka. Stoga se ranije opisani pristup određivanju protonacijskih konstanti ravnoteže nije mogao koristiti te je bilo je potrebno pronaći metodu

pouzdanog određivanja konstanti ravnoteža obje reakcije koje se zbivaju dodatkom kiseline metanolnoj otopini aaminskih receptora.

Kako bi se pobliže objasnila načela prvog od dva korištena načina analize ravnotežnih reakcija aaminskih receptora potrebno je promotriti slike 61 i 62. Može se primijetiti da je oblik svih simuliranih potenciometrijskih krivulja sigmoidalan, odnosno odgovara očekivanom za sustave u kojima se događa isključivo protonacija, bez obzira na ravnotežu vezanja aniona. Sukladno tome, rezultati potenciometrijskih titracija mogu se obraditi modelom koji uključuje samo protonaciju. Takvom obradom podataka dobiva se prividna konstanta protonacije koja ovisi o koncentraciji aniona i konstanti ravnoteže njegovog vezanja, jednadžba koja definira tu ovisnost može se izvesti na sljedeći način. Pretpostavi li se da uz protonaciju dolazi do vezanja aniona isključivo na protonirani oblik receptora, sustav ravnoteža dan je jednadžbama (29) i (30) za koje su definirane konstante ravnoteže, K_{HL} i K_{HLA} (L predstavlja receptor, dok je A anion; naboji su izostavljeni radi jednostavnosti zapisa).



Udio slobodnog liganda u tom slučaju dan je jednadžbom:

$$\alpha_L = \frac{[L]}{[L][HL][HLA]} \quad (31)$$

Uvrštavanjem izraza za konstantu protonacije i vezanja aniona (jj. (29) i (30)) dobiva se jednadžba:

$$\alpha_L = \frac{1}{\frac{[H]K_{HL}}{1 + \frac{1}{[H]K_{HL}} + [A]K_{HLA}}} \quad (32)$$

U slučaju kad se zanemari postojanje ravnoteže vezanje aniona, udio neprotoniranog spoja može se izraziti jednadžbom (33), a obradom titracijskih podataka takvim modelom određuje se prividna konstanta ravnoteže protonacije, K_{HL}^* .

$$\alpha_L = \frac{1}{\frac{[H]K_{HL}^*}{1 + \frac{1}{[H]K_{HL}^*}}} \quad (33)$$

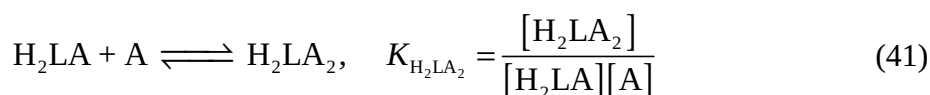
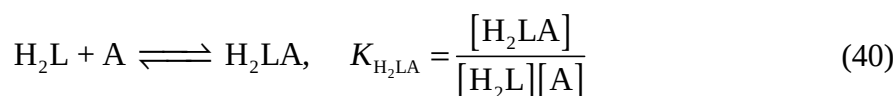
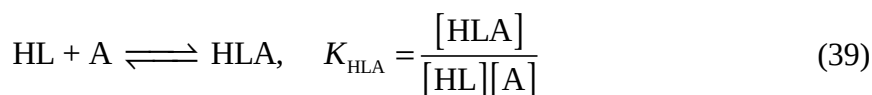
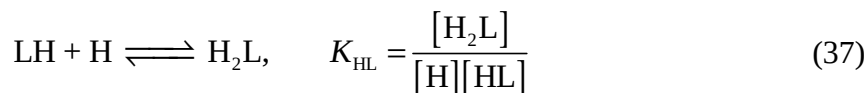
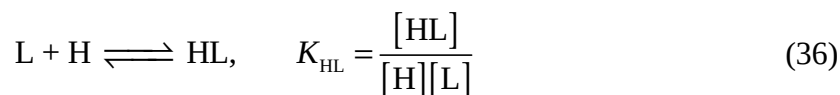
Izjednačavanjem izraza za α_L iz oba modela (j. (34)) nakon sređivanja dobiva se veza između prividne konstante, K_{HL}^* i parametara K_{HL} i K_{HLA} (j. (35)).

$$\frac{\frac{1}{[H]K_{HL}^*}}{1 + \frac{1}{[H]K_{HL}^*}} = \frac{\frac{1}{[H]K_{HL}}}{1 + \frac{1}{[H]K_{HL}} + [A]K_{HLA}} \quad (34)$$

$$K_{HL}^* = K_{HL} + K_{HLA}K_{HL}[A] \quad (35)$$

Na temelju j. (35) mogu se odrediti konstante ravnoteže kompleksiranja aniona i protonacije i u slučaju kad nije dostupan inertni anion, za što je nužno provesti mjerenje prividnih konstanti ravnoteže protonacije (K_{HL}^*) pri različitim koncentracijama aniona, što je provedeno za spojeve **1** i **2** te će rezultati mjerenja biti prikazani u idućem poglavlju.

U slučaju spoja **3** nije bilo moguće dobivene podatke kvantitativno obraditi zbog složenosti sustava ravnoteža. Uzmemo li se rezultati spektrofotometrijskih titracija u obzir, može se zaključiti da u otopini spoja **3** dodatkom kiseline dolazi do uspostavljanja ravnoteža niza reakcija danih jednadžbama (36)–(41), a ne može se isključiti ni mogućnost nastajanja dianionskog kompleksa H_2LA_2 . Dakle, karakterizacija tog sustava uključuje određivanje barem četiri konstante ravnoteže što mjerenjem K_{HL}^* i $K_{H_2L}^*$ pri različitim koncentracijama aniona nije moguće provesti sa zadovoljavajućom pouzdanošću.



Druga metoda kojom je moguća simultana kvantitativna karakterizacija reakcija protonacije i kompleksiranja aniona osim mjerenja pH uključuje i određivanje ravnotežne koncentracije aniona. Naime, uz pretpostavku valjanosti ranije definiranog sustava ravnoteža (jj. (29) i (30)), na temelju bilanca mase i naboja dobivaju se sljedeći izrazi:

$$[L] = c_L - c_A + [H] - \frac{K_s}{[H]} \quad (42)$$

$$[HL] = [A] - [H] + \frac{K_s}{[H]} \quad (43)$$

$$[HLA] = c_A - [A] \quad (44)$$

prema kojima se konstante ravnoteže K_{HL} i K_{HLA} mogu zapisati jednadžbama

$$K_{HL} = \frac{[A] - [H] + \frac{K_s}{[H]}}{[H] \left(c_L - c_H + [H] - \frac{K_s}{[H]} \right)} \quad (45)$$

$$K_{HLA} = \frac{c_A - [A]}{\left([A] - [H] + \frac{K_s}{[H]} \right) \left(c_L - c_A + [H] - \frac{K_s}{[H]} \right)} \quad (46)$$

Iz tih je izraza vidljivo da se mjerenjem ravnotežne koncentracije prisutnog aniona i vodikovih iona u otopini koja sadrži poznatu ukupnu koncentraciju aniona i liganda, mogu jednostavno izračunati konstante ravnoteže budući da su to jedine preostale nepoznanice u jj. (45) i (46). Ravnotežnu koncentraciju aniona (pA) pritom je moguće odrediti potencijometrijski ion-selektivnim elektrodama, a budući da je komercijalno dostupna elektroda selektivna za kloride koja se može koristiti u metanolnim otopinama, pCl predstavlja jednostavno mjerljivu veličinu.

Ukoliko su u otopini prisutna dva različita aniona (A i B) s kojima ligand L kompleksira, konstanta ravnoteže nastajanja kompleksa s anionom B može se izraziti na sljedeći način:

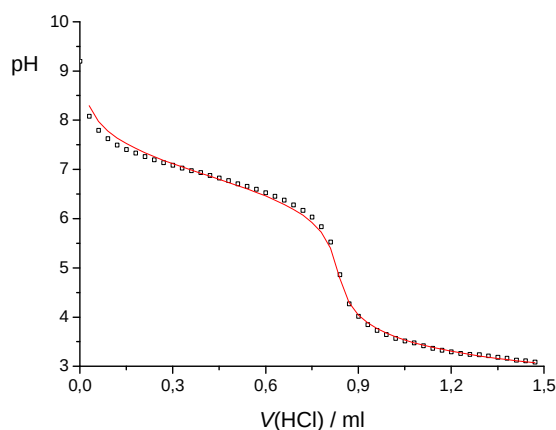
$$K_{HLB} = \frac{\left([A] - [H] + \frac{K_s}{[H]} - \frac{c_A}{K_{HLA} [A]} \right)}{\left(c_B - [A] + [H] - \frac{K_s}{[H]} + \frac{c_A}{K_{HLA} [A]} \right) \left(\frac{c_A - [A]}{K_{HLA} [H]} \right)} \quad (47)$$

Uz poznatu konstantu K_{HLA} , mjerenjem pH i pA u otopini kojoj su poznate analitičke koncentracije oba aniona, ta se konstanta također može jednostavno izračunati.

U ovom radu, korištena su oba opisana pristupa karakterizaciji ravnotežnih reakcija te će se dobiveni rezultati uz kratak osvrt na prednosti i nedostatke pojedinog pristupa simultanom određivanju protonacijskih i anion-kompleksirajućih svojstava aaminskih derivata DHA predstaviti u idućim poglavljima.

4. 3. 1. 1. Ovisnost potencijometrijski određenih vrijednosti K_{HL}^* o koncentraciji aniona

Mjerenje ovisnosti K_{HL}^* o koncentraciji aniona u okviru ovog rada provedeno je za ligand **1** dok je analogno ispitivanje za ligand **2** provedeno u diplomskom radu mag. D. Kišičeka.⁶⁴ Na slici 63 prikazani su rezultati jedne od potencijometrijskih pH-titracija spoja **1** te je vidljivo relativno dobro slaganje izmjerenih vrijednosti pH s onima izračunanim obradom titracijskih krivulja modelom u kojem je u obzir uzeta samo ravnoteža protonacije liganda.

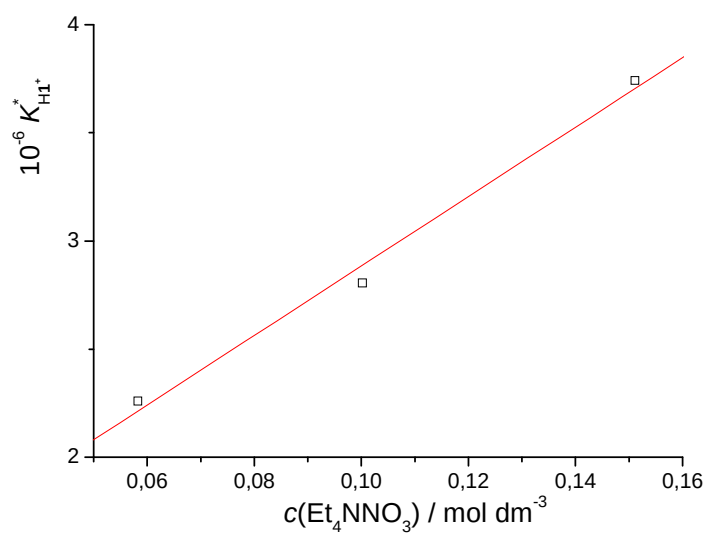


Slika 63. Potencijometrijska titracija spoja **1** ($c(\mathbf{1}) = 5,022 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Et}_4\text{NCl}) = 0,1008 \text{ mol dm}^{-3}$) s HCl ($c = 0,0481 \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $V_0 = 8 \text{ ml}$; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. $\square$ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

Nakon što je proveden niz takvih titracija pri različitim analitičkim koncentracijama soli Cl^- i NO_3^- (slika 63, slike D18–D25) obradom sakupljenih podataka određene su vrijednosti K_{H1}^* (tablice 3 i 4) te su dobivene linearne ovisnosti tih vrijednosti o koncentraciji nitratnog i kloridnog aniona (slike 64 i 65). Pri tome je ravnotežna koncentracija aniona aproksimirana analitičkom, a zadovoljavajuća linearna ovisnost K_{H1}^* vs. $c(A)$ može se smatrati potvrdom valjanosti korištenog modela.

Tablica 3. Vrijednosti logaritma prividne konstante protonacije spoja **1** pri različitim koncentracijama nitratnih iona u metanolu pri $(25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$.

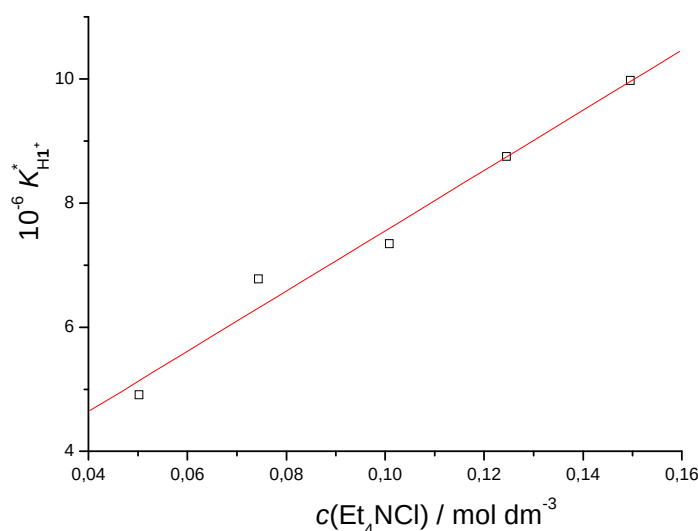
$c(\text{NO}_3^-) / \text{mol dm}^{-3}$	$\lg K_{\text{H1}}^*$
0,0583	6,35
0,1002	6,44
0,1511	6,57



Slika 64. Ovisnost prividne protonacijske konstante spoja **1** o koncentraciji nitratnog aniona u metanolu pri $(25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. $\square$ eksperimentalne vrijednosti; $-$ izračunane vrijednosti.

Tablica 4. Vrijednosti logaritma prividne konstante protonacije spoja **1** pri različitim koncentracijama kloridnih iona u metanolu pri $(25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$.

$c(\text{Cl}^-) / \text{mol dm}^{-3}$	$\lg K_{\text{H1}^+}^*$
0,0497	6,63
0,0758	6,72
0,1002	6,89
0,1247	6,91
0,1493	6,99



Slika 65. Ovisnost prividne protonacijske konstante spoja **1** o koncentraciji kloridnog aniona u metanolu pri $(25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. $\square$ eksperimentalne vrijednosti; – izračunate vrijednosti

Konstante ravnoteže K_{H1^+} i K_{H1A} određene linearnom regresijom podataka dobivenih potencijometrijskim titracijama spoja **1** s dušičnom i kloridnom kiselinom prema j. (34) dani su u tablici 5, gdje su prikazane i odgovarajuće vrijednosti dobivene za spoj **2**. U slučaju spoja **1** dobivena je znatno veća konstanta vezanja kloridnog aniona u odnosu na nitratni, dok je u slučaju spoja **2** primijećeno suprotno. S obzirom na fleksibilnost tih receptora te sličnost njihovih struktura (razlikuju se samo po jednoj CH_2 skupini u poveznici između amino skupine i dehidracetnog prstena) takav nalaz nije očekivan. Nadalje, u slučaju spoja **2** određena protonacijska konstanta ravnoteže K_{H2^+} ovisila je o kiselini kojom je spoj titriran što nije u skladu s očekivanjima. Ipak, iz dobivenih vrijednosti može se sa sigurnošću zaključiti da je konstanta ravnoteže protonacije spoja **2** znatno veća od one za spoj **1**.

Navedena odstupanja dobivenih rezultata od očekivanja mogu se objasniti uzimanjem u obzir nekih nedostataka ove metode. Premda je tijekom pojedine titracije ionska jakost približno konstantna, početne koncentracije soli ispitivanog aniona pa time i ionske jakosti titriranih otopina u seriji mjerenja značajno se razlikuju. Nadalje, kao što je već napomenuto, prilikom obrade rezultata pretpostavlja se da je koncentracija aniona konstantna i jednaka analitičkoj koncentraciji soli, usprkos činjenici da se jedan dio aniona kompleksira. Ta je pretpostavka djelomično opravdana, s obzirom da je korištena znatno veća analitička koncentracija aniona od receptora, međutim, pri nižim koncentracijama soli moguća su odstupanja od te aproksimacije. Vrijedi napomenuti da zbog navedenih ograničenja nije moguće koristiti širok raspon koncentracija aniona. Naime, pri niskim koncentracijama soli ravnotežna koncentracija aniona značajno će se razlikovati od analitičke te neće biti stalna tijekom titracije, dok će pri vrlo visokim koncentracijama biti sve značajnije odstupanje otopina od idealnosti.

Tablica 5. Konstante ravnoteže protonacije spojeva **1** i **2** i vezanja aniona u metanolu pri $(25,0 \pm 0,1)$ °C dobivene potencijometrijskim pH-titracijama.^a

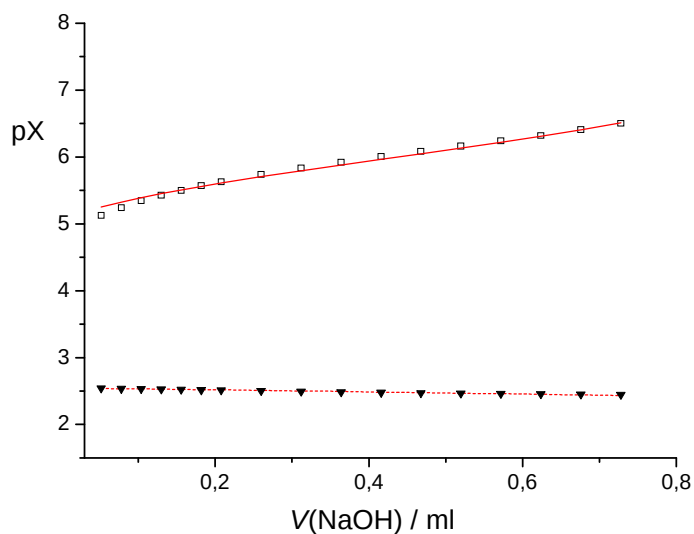
L	A	lg K_{HL}	K_{HLA}	lg K_{HLA}
1	NO ₃ ⁻	6,11(6)	13(1)	1,10(3)
	Cl ⁻	6,17(8)	37(4)	1,57(5)
2^b	Cl ⁻	7,58	7,3	0,9
	ClO ₄ ⁻	7,45	17,38	1,2
	NO ₃ ⁻	6,95	69,92	1,9

^a nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija

^b preuzeto iz ref.⁶⁴

4. 3. 1. 2. Simultano potenciometrijsko mjerenje pH i pCl

Drugi pristup određivanja ravnotežnih konstanti reakcija koje se zbivaju u kiselim otopinama aaminskih liganada, osim mjerenja pH, uključuje i potenciometrijsko mjerenje ravnotežne koncentracije klorida. Te dvije veličine mjerene su tijekom postupnog dodavanja metanolne otopine NaOH otopinama aaminskih liganada zakiseljenih s HCl (slike 66 i 71). Premda je određivanje konstanti monoaminskih derivata moguće na temelju mjerenja pH i pCl samo jedne otopine, provedene su titracije te su konstante određene nelinearnom regresijskom analizom ovisnosti pH i pCl o volumenu dodane lužine. Na taj su način dobivene vrlo pouzdane vrijednosti protonacijskih konstanti ravnoteže spojeva **1** i **2** (tablica 6) kao i konstanti stabilnosti kompleksa protoniranih oblika tih liganada s kloridnim anionom (tablica 7), a vrlo dobro slaganje izračunanih i eksperimentalnih podataka dodatno potvrđuje valjanost modela. Krivulje dobivene titracijom spoja **3** nisu se mogle kvantitativno obraditi te nisu određene odgovarajuće konstante ravnoteža, za što postoji nekoliko mogućih razloga. Dok se kod monoaminskih receptora titracija mogla provesti u vrlo uskom pH području, budući da su samo $H1^+$ i $H2^+$ vrste kompleksirale s anionima, to u slučaju spoja **3** nije bilo moguće jer je očekivano nastajanje kompleksa s $H3^+$ i H_23^{2+} . Poznato je da OH^- ioni interferiraju prilikom potenciometrijskog mjerenja pCl pa je mjerenje te veličine pri znatno različitim pH vrijednostima manje pouzdano, što je moglo uzrokovati pogreške zbog kojih se krivulje nisu mogle obraditi. S druge strane, na temelju pH-vrijednosti izmjerenih tijekom titracije može se pretpostaviti da monoprotonirani oblik stvara vrlo stabilne komplekse s kloridnim ionom budući da se obradom krivulja uz ignoriranje kompleksiranja dobiva neobično visoka konstanta protonacije, $K_{H3^+}^* = 10^{9,1}$. Prema tome, postoji mogućnost da je konstanta ravnoteže kompleksiranja veća od 10^4 zbog čega u otopini u eksperimentalnim uvjetima udio slobodnog protoniranog liganda nije dovoljan za pouzdano određivanje obje konstante. Zbog toga istraživanje vezano uz ravnotežne reakcije spoja **3** ostaje na kvalitativnoj razini.



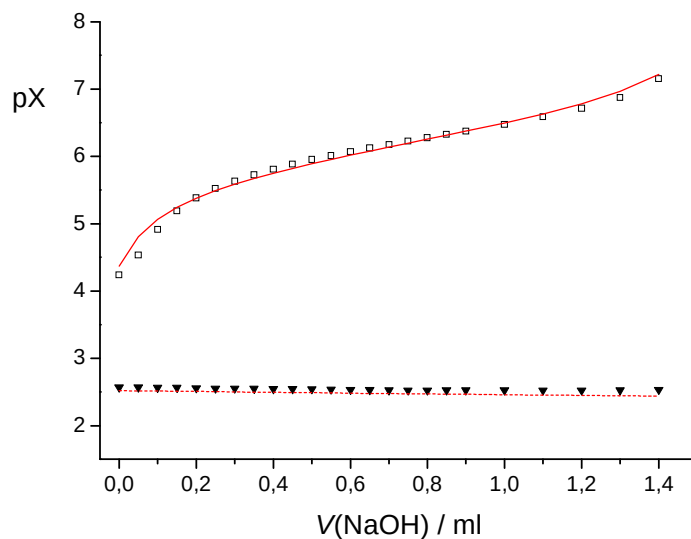
Slika 66. Potenciometrijska titracija spoja **1** ($c(\mathbf{1}) = 5,05 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 4,12 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 4,86 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 21 \text{ cm}^3$. $\square$ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; $\blacktriangledown$ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.

Tablica 6. Protonacijske konstante ravnotežeaminskih receptora **1** i **2** određene potenciometrijskim mjerenjem pH i pCl u metanolu pri $25 ^\circ\text{C}$.^a

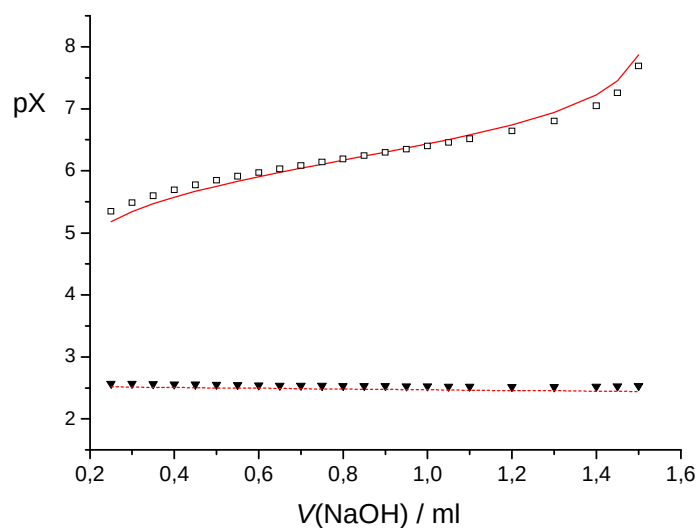
L	$\lg K_{\text{HL}^+}$
1	5,77(2)
2	7,02(2)

^a nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$)

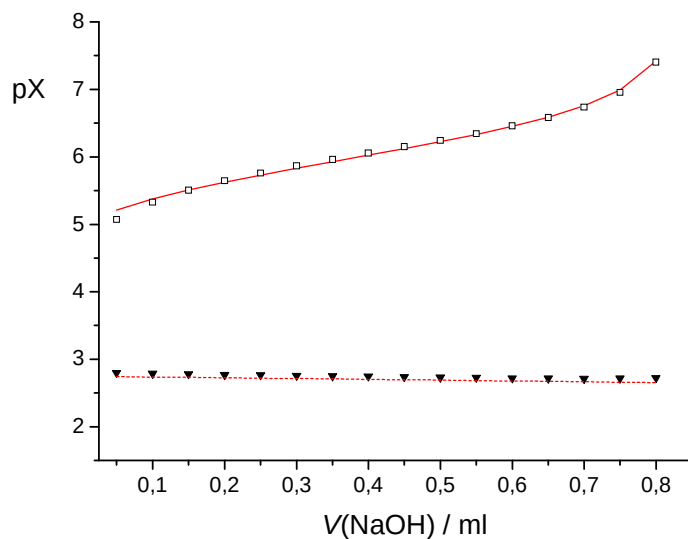
Nakon određivanja konstanti ravnoteže protonacije spojeva **1**, i **2**, bilo je moguće odrediti konstante ravnoteže kompleksiranja drugih aniona jednostavnim pH-titracijama, no kako bi eksperimentalni uvjeti prilikom istraživanja reakcija vezanja drugih aniona bili što sličniji onima pri kojima je određena protonacijska konstanta, korištene su kompeticijske titracije. Tijekom tih titracija ponovno su mjerene vrijednosti pH i pCl, pri čemu je u otopini osim kloridne kiseline i liganda bila prisutna sol kompetirajućeg aniona. Budući da vrijednost pCl i pH u tom slučaju ovise o konstantama kompleksiranja i koncentracijama oba prisutna aniona (j. 46), obradom podataka dobivenih takvim titracijama određene su konstante stabilnosti kompleksa receptora **1** i **2** sa serijom aniona (tablica 7).



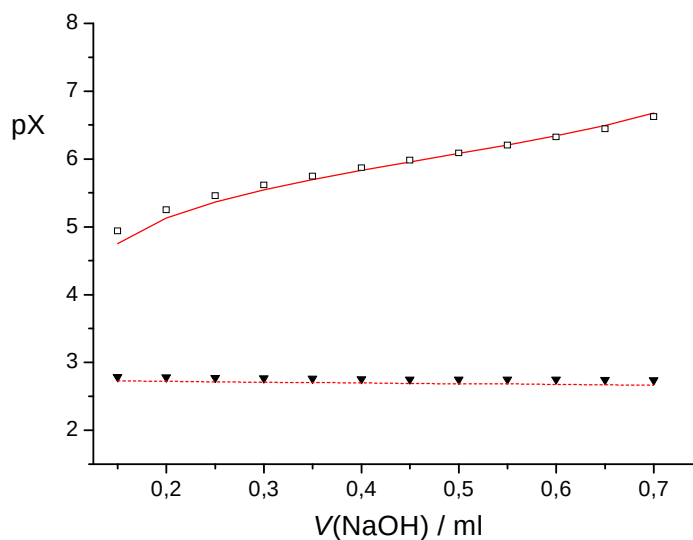
Slika 67. Potenciometrijska titracija spoja **1** ($c(\mathbf{1}) = 3,98 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 3,92 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Bu}_4\text{NNO}_3) = 3,67 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 5,74 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $V_0 = 22,8 \text{ cm}^3$. $\square$ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; $\blacktriangledown$ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.



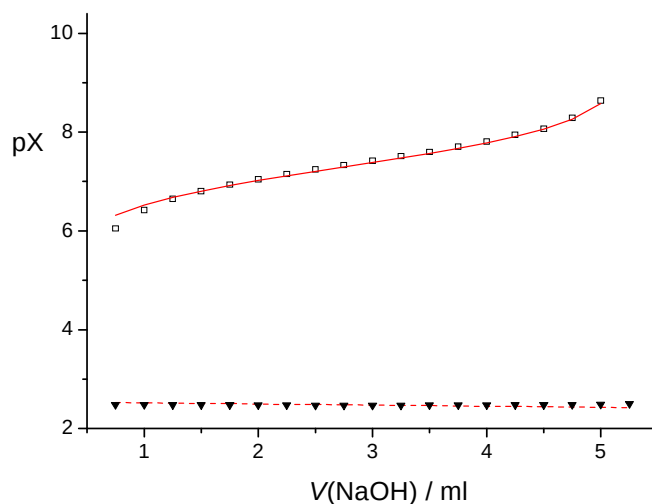
Slika 68. Potenciometrijska titracija spoja **1** ($c(\mathbf{1}) = 3,55 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 3,97 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Et}_4\text{NClO}_4) = 3,66 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 5,74 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $V_0 = 22,8 \text{ cm}^3$. $\square$ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; $\blacktriangledown$ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.



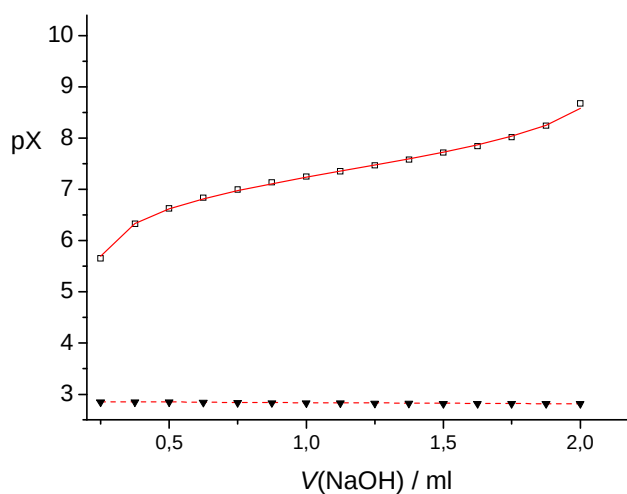
Slika 69. Potenciometrijska titracija spoja **1** ($c(\mathbf{1}) = 2,58 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 2,33 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{KSbF}_6) = 2,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 5,74 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 20,5 \text{ cm}^3$. $\square$ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; $\blacktriangledown$ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.



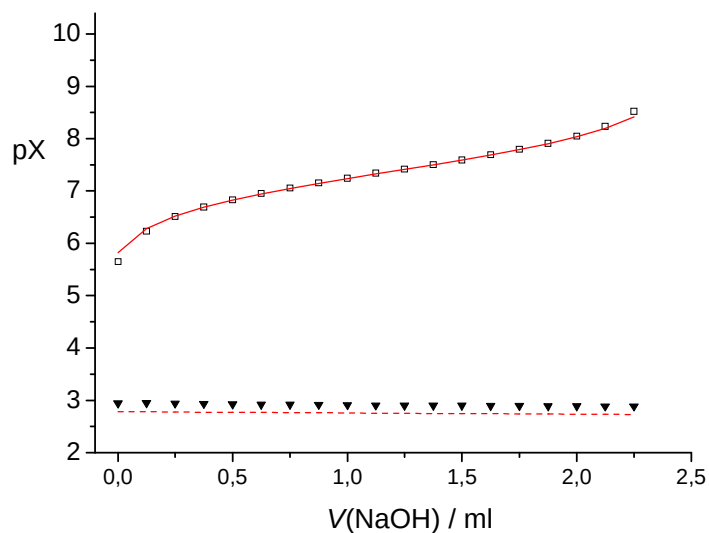
Slika 70. Potenciometrijska titracija spoja **1** ($c(\mathbf{1}) = 1,99 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 2,33 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{KPF}_6) = 1,67 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 5,74 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 20,5 \text{ cm}^3$. $\square$ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; $\blacktriangledown$ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.



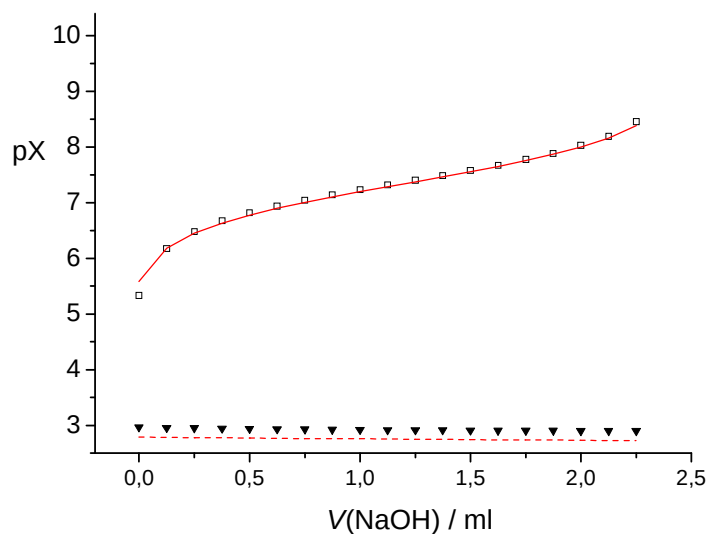
Slika 71. Potenciometrijska titracija spoja **2** ($c(\mathbf{2}) = 4,455 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 4,692 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 1,88 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 21,1 \text{ cm}^3$. $\square$ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; $\blacktriangledown$ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.



Slika 72. Potenciometrijska titracija spoja **2** ($c(\mathbf{2}) = 1,51 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 1,68 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Bu}_4\text{NNO}_3) = 1,29 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 1,70 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 21,4 \text{ cm}^3$. $\square$ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; $\blacktriangledown$ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.



Slika 73. Potenciometrijska titracija spoja **2** ($c(\mathbf{2}) = 2,15 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 2,10 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Bu}_4\text{NClO}_4) = 2,40 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 1,82 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 21,5 \text{ cm}^3$. □ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; ▼ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.



Slika 74. Potenciometrijska titracija spoja **2** ($c(\mathbf{2}) = 2,17 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{HCl}) = 2,13 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{KPF}_6) = 1,94 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s NaOH ($c = 1,82 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 21,1 \text{ cm}^3$. □ izmjerene vrijednosti pH, — izračunane vrijednosti pH; ▼ izmjerene vrijednosti pCl, --- izračunane vrijednosti pCl.

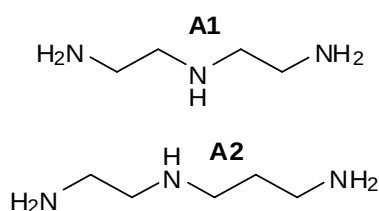
Tablica 7. Konstante ravnoteža kompleksiranja protoniranih aaminskih derivata DHA sa serijom anorganskih aniona.^a

A	lg K_{HLA}	
	L = 1	L = 2
Cl ⁻	2,31(1)	2,45(7)
NO ₃ ⁻	2,66(3)	3,03(3)
ClO ₄ ⁻	2,51(4)	2,56(5)
SbF ₆ ⁻	2,1(1)	–
PF ₆ ⁻	2,40(6)	2,58(2)

^a nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija

Usporede li se vrijednosti konstanti ravnoteže reakcija nastajanja anionskih kompleksa i protonacije dobivene dvjema korištenim metodama (tablice 5 i 6) vidljivo je da među njima postoje signifikantne razlike. Postoji mogućnost da je to dijelom posljedica odstupanja od aproksimacije konstantne koncentracije aniona u otopini tijekom titracije ili zanemarivanja ovisnosti koeficijenata aktiviteta nabijenih vrsta, odnosno konstanti ravnoteže o ionskoj jakosti. S druge strane, tijekom simultanih mjerenja pH i pCl ionska jakost je prilikom svih pokusa bila gotovo jednaka i približno konstantna tijekom pojedine titracije te prilikom obrade podataka nisu uvedene gotovo nikakve aproksimacije. Zbog toga se vrijednosti određene tom metodom mogu smatrati pouzdanijima.

Protonacijske konstante ravnoteže liganada **1** i **2** međusobno se razlikuju za gotovo dva reda veličine što nije očekivano, uzme li se u obzir sličnost njihovih struktura. Kako bi se pojasnili uzroci ovih razlika, potrebno je u obzir uzeti vrijednosti konstanti ravnoteža protonacije poliamina **A1** i **A2** (slika 75) u metanolu koje su određene u okviru diplomskog rada D. Kišičeka.⁶⁴ Strukture tih linearnih poliamina redom odgovaraju poveznicama između pironskih prstenova spojeva **1** i **2**, zbog čega je opravdano pretpostaviti da će se usporedbom njihovih konstanti protonacije pobliže objasniti svojstva aaminskih derivata DHA.

Slika 75. Strukture linearnih poliamina **A1** i **A2**.

Konstante protonacije K_1^H i K_3^H u slučaju spoja **A2** znatno su veće u odnosu na one određene za **A1**. U slučaju protonacije sekundarne amino skupine (K_3^H) to se može barem djelomično pripisati smanjenju nepovoljnog utjecaja odbijanja pozitivnog naboja povećanjem broja CH_2 skupina između protoniranih amino skupina. Međutim, razlike u K_1^H ne mogu biti posljedica elektrostatskog odbijanja, budući da se radi o protonaciji neutralnih vrsta. Nadalje, uzme li se u obzir izraženiji pozitivni induktivni efekt duže propilenske skupine u odnosu na etilensku takvo opažanje nije u skladu s očekivanim. S druge strane, poznato je da amino skupina vezana na sp^3 hibridni ugljikov atom djeluje kao elektron odvlačeća skupina, čime destabilizira monoprotonirani oblik di- ili tri-amina. Što su amino skupine udaljenije, taj je efekt manje izražen i konstanta ravnoteže protonacije amina se povećava. Takav se trend konstanti protonacije primjećuje i kod brojnih drugih diamina s različitim alkilnim razmaknicama između amino skupina.¹³⁰ Odnos protonacijskih konstanti spojeva **1** i **2** može se također objasniti elektron odvlačućim efektom N(2)H skupine koji je to izraženiji što je razmaknica između N(1)H i N(2)H skupina kraća. Kao što je i očekivano, protonacijske konstante liganda **1** i **2** znatno su veće u odnosu na konstantu koja odgovara protonaciji sekundarne amino skupine njihovih jednostavnijih strukturnih analoga **A1** i **A2**. Posljedica je to izostanka elektrostatskog odbijanja, budući da se N(2)H skupine ne protoniraju iz ranije spomenutih razloga. Ipak, jaka $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{}$ intramolekulska vodikova veza, odnosno djelomični iminski karakter te skupine vrlo vjerojatno dodatno povećavaju njena elektron-odvlačeća svojstva te skupine, a time i njen nepovoljan utjecaj na stabilnost protoniranog oblika spojeva **1** i **2**.

Na temelju rezultata prikazanih u tablici 7 može se zaključiti da amini ligandi bazirani na DHA ne pokazuju značajnu selektivnost prema određenom anionu iz ispitane serije te su konstante stabilnosti njihovih kompleksa s perkloratnim i kloridnim, nitratnim pa čak i znatno većim heksafluorofosfatnim odnosno heksafluoroantiomonatnim anionom, približno jednake. Kako bi se objasnio taj nalaz, nužno je u obzir uzeti činjenicu da su ravnoteže kompleksiranja proučavane u metanolu koji spada među vrlo kompetitivna otapala u kojem su anioni dobro solvatirani, zahvaljujući relativno visokoj polarnosti i vodikovim vezama koje mogu nastati između molekula metanola kao donora i aniona kao akceptora. Prilikom kompleksiranja te se vodikove veze jednim dijelom zamjenjuju vodikovim vezama s receptorom. Premda porastom afiniteta aniona prema stvaranju vodikovih veza raste energija njegovih interakcija s aminskim receptorima, specifične interakcije s molekulama otapala također postaju jače. Drugim riječima, povećanjem energije i broja vodikovih veza ostvarenih s anionom postaje izraženiji i nepovoljni utjecaj kidanja veza s otapalom. Prema tome, mogu

se očekivati relativno niske, najčešće pozitivne reakcijske entalpije vezanja dobro solvatiranih aniona sklonih stvaranju vodikovih veza (kao što je Cl^-) u protičnim otapalima, dok je za reakcije kompleksiranja lošije solvatiranih aniona slabo izraženih proton-akceptorskih svojstava vjerojatnije da će biti egzotermne. S druge strane, očekivan je suprotan efekt promjena entropije prilikom kompleksiranja na ukupnu stabilnost kompleksa. Može se reći da su reakcije kompleksiranja hidrofobnih aniona entalpijski kontrolirane, za razliku od onih s anionima visokih Gibbsovih energija solvatacije, kod kojih je entropijski doprinos standardnoj Gibbsovoj energiji kompleksiranja dominantan. Povećanje entropije uslijed kompleksiranja velikim dijelom je posljedica povoljnih entropijskih doprinosa uklanjanja brojnih čvrsto vezanih molekula otapala iz primarne solvatacijske sfere aniona. Posljedica opisane entalpijsko-entropijske kompenzacije su relativno slične reakcijske Gibbsove energije kompleksiranja s anionima jednakog naboja bez obzira na njihov afinitet prema vodikovoj vezi, solvatacijske parametre ili veličinu. Naravno, ovo se razmatranje odnosi isključivo na komplekse s receptorima kod kojih u kompleksu izostaju značajnije steričke smetnje bez obzira na veličinu aniona, a diskriminacija pojedinih aniona nije omogućena ni ostvarivanjem dodatnih povoljnih interakcija. Aminski derivati DHA proučavani u ovom radu mogu se svrstati upravo u tu klasu receptora, budući da je njihova amino skupina lako dostupna pa ni u slučaju aniona velikih radijusa kao što su SbF_6^- i PF_6^- nisu očekivane značajne steričke smetnje. Naime, šesteročlani pironski prstenovi dovoljno su udaljeni od veznog mjesta a poveznica između njih je vrlo fleksibilna jer su svi atomi tih lanaca povezani jednostrukim vezama. Nažalost entalpije i entropije reakcija kompleksiranja nije bilo moguće odrediti kalorimetrijski zbog složenosti sustava ravnoteže. Međutim, brojni primjeri istraživanja anionskih kompleksa poliamina u vodi opisani u Literaturnom pregledu,³⁶ a posebno rezultati Zompe i sur.^{26b,c} idu u prilog navedenim zaključcima. Naime u tim su radovima također dobivene međusobno vrlo slične konstante stabilnosti kompleksa fleksibilnih receptora s anionima vrlo različitih svojstava kao što su klorid, perklorat i nitrat u protičnom otapalu, vodi. Zanimljivo, među kompleksima heksaaminskog makrocikla **J4** također je stabilnost nitratnog kompleksa veća od one određene za komplekse s Cl^- ili ClO_4^- . Nadalje, dobivene vrijednosti reakcijskih entalpija i entropija nastajanja tih kompleksa u potpunosti su u skladu s ranije navedenim razmatranjem. Usprkos signifikantnim razlikama tih termodinamičkih parametara ovisno o anionu, dobivene su približno jednake vrijednosti reakcijske Gibbsove energije kompleksiranja. Zompa i sur. navedene nalaze objašnjavaju uz pretpostavku da prilikom nastajanja kompleksa s dobrim akceptorima vodikove veze, poput klorida i trifluoroacetata dolazi do uklanjanja značajnog dijela molekula vode direktno

vezanih kako s anionima tako i s receptorom. Suprotno tome, vezanje manje bazičnih aniona ostvaruje se uz dijelomično očuvanje primarne solvacijske sfere. Premda rezultati vezani uz čvrsto stanje i otopinu često nisu direktno korelirani i prilikom njihove usporedbe valja biti posebno oprezan, kristalne strukture različitih kompleksa spoja **1** također upućuju na zaključak da postoje značajne razlike u interakcijama koje stabiliziraju nastale komplekse ovisno o svojstvima aniona. Naime, u čvrstom stanju se ne primjećuje direktan kontakt između donorskih skupina liganda i perkloratnog aniona koji se nalazi u hidrofobnoj šupljini okružen brojnim CH₂ skupinama receptora (slika 60). S druge strane, u strukturi nitratnog i sulfatnog kompleksa anion je okružen brojnim donorskim skupinama receptora i ostvaruje do 12 vodikovih veza (slika 59) s tri H1⁺ vrste te postoji mogućnost da je to posljedica značajnih razlika u konformaciji kompleksa u otopini, ovisno o tipu aniona prisutnom u kompleksu.

Treba napomenuti da se sličnosti u konstantama stabilnosti anionskih kompleksa primijećene u ovom radu ne očekuju u manje kompetitivnim, aprotičnim otapalima, budući da će u tom slučaju nepovoljni efekt desolvatacije biti manje izražen. Na to, osim brojnih literaturnih primjera istraživanja vezanja aniona, ukazuju i podaci dani u tablici 8, gdje su dane standardne Gibbsove energije solvatacije aniona u nekim protičnim i aprotičnim organskim otapalima različite polarnosti.

Tablica 8. Standardne Gibbsove energije solvatacije istraživanih aniona u nekoliko otapala.^a

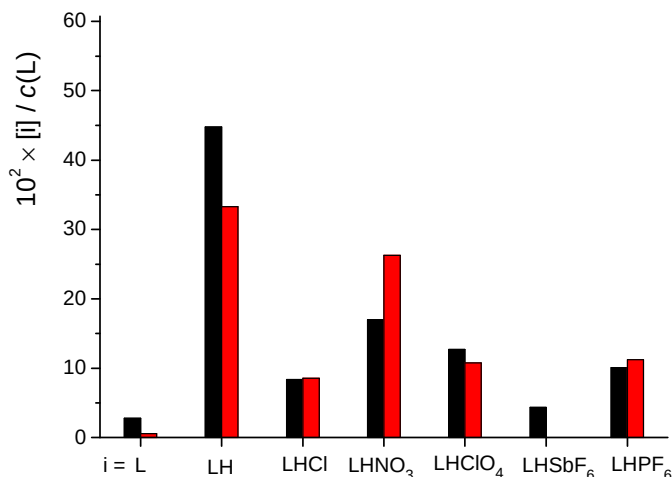
anion	$\Delta_s G / \text{kJ mol}^{-1}$			
	H ₂ O	MeOH	MeCN	DMSO
Cl ⁻	-347	-334	-305	-307
ClO ₄ ⁻	-214	-208	-212	-215
NO ₃ ⁻	-306	-293	-285	-293

^a Vrijednosti preuzete iz ref 13.

Na temelju tih vrijednosti može se procijeniti utjecaj solvatacije aniona na reakcije nastajanja njihovih kompleksa u tim otapalima. Dakako, ukupnu razliku u konstantama definiraju i solvacijski parametri slobodnog receptora te kompleksa, no iz vrijednosti navedenih u tablici 8 može se steći uvid u svojstva proučavanih aniona kao i u razlike u utjecaju svojstava otapala na ravnoteže njihovog kompleksiranja. Primjerice razlika u Gibbsovoj energiji solvatacije uzrokuje povećanje konstante ravnoteže kompleksiranja klorida u acetonitrilu u odnosu na metanol za čak 5 redova veličine. Gibbsova energija solvatacije perklorata u svim otapalima znatno je niža te je taj anion bolje solvatiran u MeCN i DMSO nego u metanolu, što čini kompleksiranje povoljnijim u otapalu koje se smatra kompetitivnijim. Pritom treba

naglasiti da su te razlike znatno manje izražene nego u slučaju klorida. Na temelju vrijednosti danih za nitratni anion nameće se opis njegovih solvacijskih svojstava kao „umjerenih“. Premda je razlika u standardnim Gibbsovim energijama solvatacije nitrata u metanolu i acetonitrilu znatno manja u odnosu na klorid, solvatacija tog oksoaniona također je signifikantno povoljnija u protičnom metanolu. To je posljedica njegove umjerene bazičnosti, odnosno umjerenog afiniteta za stvaranje vodikove veze, za razliku od perkloratnog aniona. Zahvaljujući tome, nitrat može ostvariti znatno jače vodikove veze s aminskim receptorima u odnosu na perklorat, pri čemu je energijski nepovoljan utjecaj desolvatacije manje izražen nego prilikom kompleksiranja klorida. Može se pretpostaviti da je upravo iz tog razloga u slučaju istraživanih receptora **1** i **2** najveća stabilnost upravo nitratnih kompleksa. Budući da odgovarajuće vrijednosti solvacijskih parametara za SbF_6^- i PF_6^- nisu dostupne, raspravu nije moguće proširiti na cijeli niz proučavanih aniona, no može se pretpostaviti da se ti anioni ponašaju vrlo slično perkloratu zbog raspršenosti njihovog naboja, čemu u prilog idu i kristalne strukture njihovih kompleksa kod kojih se pojavljuje identičan motiv kao i kod perklorata.^{17b}

Kako bi se dobio bolji uvid u distribuciju pojedinih vrsta u otopinama istraživanih receptora, osim distribucijskih dijagrama otopina (slike D26–D34) izračunani su udjeli pojedinih vrsta u otopini koja sadrži H^+ ione, sve anione i receptor **1** ili **2** u jednakim koncentracijama (slika 76). Najzastupljenije vrsta u tim otopinama su slobodni protonirani ligandi, no značajni su i udjeli anionskih kompleksa među kojima dominira onaj s nitratom, što je posljedica najvećeg iznosa konstante stabilnosti kompleksa oba receptora s tim anionom. Općenito, blagi porast konstanti stabilnosti kompleksa receptora **2** u odnosu na **1** može se pripisati manjim steričkim smetnjama zbog veće udaljenosti pironskih prstenova od veznog mjesta.



Slika 76. Udio pojedinih anionskih kompleksa protoniranih liganada **1** i **2** metanolu; $c(\text{H}^+) = c(\text{Cl}^-) = c(\text{NO}_3^-) = c(\text{ClO}_4^-) = c(\text{SbF}_6^-) = c(\text{PF}_6^-) = c(\text{L}) = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, ■ – L = **1**, ■ – L = **2**.

Za razliku od otopina, gdje su aaminski derivati DHA slabo selektivni, kristalizacijom iz kiselih otopina spoja **1** koje su također sadržavale veći broj aniona, postignuto je selektivno izdvajanje hidrofobnih aniona poput ClO_4^- i PF_6^- , čak i kad su kompetitivni anioni (Cl^- , Br^- , AcO^- , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, BO_3^{3-} , HCO_3^- , BF_4^- , H_2PO_4^- , *p*-toluensulfonat i citrat) u otopini bili prisutni u trostrukom suvišku. Iznimke su nitrat i sulfat čiji kompleksi su se pokazali najstabilnijima u čvrstom stanju. Uzmemo li se u obzir svi navedeni rezultati može se zaključiti da je izuzetna selektivnost receptora **1** u čvrstom stanju velikim dijelom posljedica slabe topljivosti kompleksa s hidrofobnim anionima te, s druge strane, geometrijske komplementarnosti veznog mjesta koje nastaje povezivanjem tri H1^+ kationa u pseudomakrociklički prsten i nitratnog odnosno sulfatnog aniona.

4. 3. 2. Kompleksiranje karboksilnih kiselina s aminskim receptorima zasnovanim na dehidracetnoj kiselini

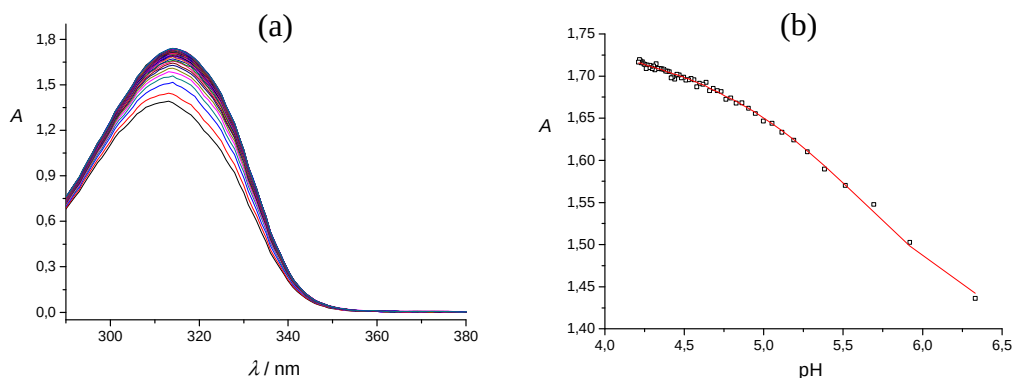
Nakon što su proučene reakcije kompleksiranja anorganskih aniona te određena konstanta protonacije spoja **1**, istraživanje receptorskih svojstava tog spoja prošireno je na niz dikarboksilnih kiselina (slika 45).

Kao što je već spomenuto, u čvrstom stanju primijećena je izrazita selektivnost spoja **1** prema maleinskoj i ftalnoj kiselini te su produkti kristalizacija iz otopina, koje su uz maleinsku ili ftalnu kiselinu sadržavale i druge ispitivane kiseline, bili isključivo maleinatti i ftalatti kompleksi s protoniranim oblikom spoja **1**.⁴⁹ Na temelju rezultata brojnih kompetitivnih kristalizacija utvrđeno je da afinitet spoja **1** za izdvajanje kiseline iz otopine slijedi niz $H_2mal > H_2opa > H_2ipa > H_2fum \approx H_2suc$. Osim toga, prilikom mehanokemijskih sinteza također je došlo do nastajanja isključivo maleinatti i ftalatti kompleksa bez obzira na prisutnost kompetirajućih kiselina u smjesi podvrgnutoj mljevenju te se selektivnost uočena prilikom mehanokemijske sinteze kompleksa podudarala s onom dobivenom sintezom iz otopina.⁴⁹

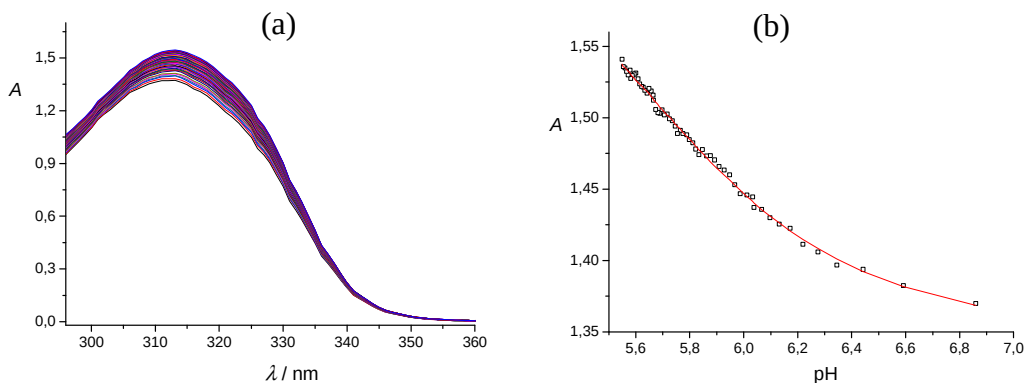
Kako bi se upotpunilo razumijevanje reakcija spoja **1** s karboksilnim kiselinama i pojasnili uzroci gotovo jedinstvene selektivnosti tog receptora prema određenim karboksilatima u čvrstom stanju, u okviru ove disertacije provedena je njihova karakterizacija u metanolnim otopinama. Tijekom spektrofotometrijskih titracija spoja **1** s hidrogenkarboksilatnim solima ispitivanih kiselina (slike D35–D39) nisu uočene signifikantne spektralne promjene, na temelju čega se s priličnom sigurnošću može zaključiti da ne dolazi do interakcije neutralnog oblika spoja **1** s hidrogenkarboksilatnim anionima. Taj je nalaz u skladu s ranije navedenim rezultatima vezanim uz kompleksiranje anorganskih aniona. Time je također potvrđeno da u metanolnim otopinama ne dolazi do prijenosa protona s korištenih hidrogenkarboksilatnih aniona na amino skupinu spoja **1**. To je posljedica vrlo visokih vrijednosti konstanti ravnoteža protonacije potpuno deprotoniranog oblika karboksilata (K_1^H) (tablica 1) odnosno vrlo velike razlike između tih konstanti i konstante ravnoteže protonacije spoja **1** (tablica 5).

S druge strane, dodatkom maleinske, fumarne, ftalne, izoftalne i jantarne kiseline otopini spoja **1** (slike D40–D44) primijećene su promjene u UV spektrima. Premda na temelju tih titracija nije bilo moguće provesti kvantitativnu karakterizaciju ravnotežnih reakcija niti sa sigurnošću identificirati nastale produkte, dobiveni rezultati ukazali su na činjenicu da je doseg reakcija s maleinskom i ftalnom kiselinom znatno veći u odnosu na one s ostalim korištenim kiselinama. Naime, titracijske krivulje u slučaju maleinske i ftalne

kiseline znatno su strmije, odnosno spektralne promjene postaju zanemarive pri mnogo manjem množinskom omjeru $n(\text{kiselina})/n(\mathbf{1})$ za razliku od titracija s preostalim kiselinama čije su otopine bile korištene kao titrans. Budući da su vrijednosti K_1^H dodavanih kiselina bliske ili, u nekim slučajevima, znatno manje od ravnotežne protonacijske konstante spoja $\mathbf{1}$, očekivana je reakcija prijenosa protona, odnosno protonacija spoja $\mathbf{1}$ uslijed disocijacije karboksilne kiseline. Međutim, dobivene krivulje nisu se mogle opisati modelom u kojem bi se u obzir uzele samo protonacijske ravnoteže, što upućuje na zaključak da dolazi i do stvaranja kompleksa sa spojem $\mathbf{1}$. Kao što je spomenuto, spektrofotometrijski rezultati nisu se pokazali dostatnima za pouzdano određivanje stehiometrije nastalih kompleksa, a posljedično ni odgovarajućih konstanti ravnoteža. Stoga je tijekom titracija spoja $\mathbf{1}$ s dikarboksilnim kiselinama osim snimanja UV spektara izmjerena i pH-vrijednost otopine (slike 77a i 78a). Budući da su konstante ravnoteža protonacije karboksilata i spoja $\mathbf{1}$ ranije izmjerene, obradom dobivenih podataka bilo je moguće odrediti konstante ravnoteže nastajanja kompleksa s maleinskom i ftalnom kiselinom. Najbolje slaganje između eksperimentalnih i izračunanih spektara (slike 77b i 78b) dobiveno je uz pretpostavku da dolazi do nastajanja kompleksa između protoniranog oblika spoja $\mathbf{1}$ i potpuno protoniranog, odnosno neutralnog oblika kiselina. Nastali kompleksi mogu se prikazati formulom $H\mathbf{1}^+ \cdot H_2A$ (A predstavlja dikarboksilatni anion), a odgovarajuće konstante stabilnosti dane su u tablici 9.



Slika 77. a) Spektrofotometrijsko-potenciometrijska titracija spoja $\mathbf{1}$ ($c = 2,70 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 25 \text{ ml}$) s $H_2\text{mal}$ ($c = 1,057 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $l = 0,2 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 312 nm o pH. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.



Slika 78. a) Spektrofotometrijsko-potenciometrijska titracija spoja **1** ($c = 2,65 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 25 \text{ ml}$) s H_2opa ($c = 1,005 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $l = 0,2 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 312 nm o pH. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Treba naglasiti da je zadovoljavajuće slaganje izračunanih spektara s eksperimentalnima dobiveno isključivo za maleinsku i ftalnu kiselinu. Dodatkom izoftalne i jantarne kiseline spektralne promjene bile su gotovo zanemarive pa dobivene spektralne podatke nije bilo moguće obraditi. Rezultati dobiveni obradom titracijskih krivulja u slučaju fumarne kiseline nisu bili reproducibilni, što se može pripisati preniskom udjelu kompleksa pri eksperimentalnim uvjetima. Iako se nastajanje kompleksa s ostalim kiselinama (osim H_2mal i H_2fum) ne može se isključiti, neupitno je da je njihova stabilnost drastično niža od stabilnosti kompleksa s maleinskom i ftalnom kiselinom.

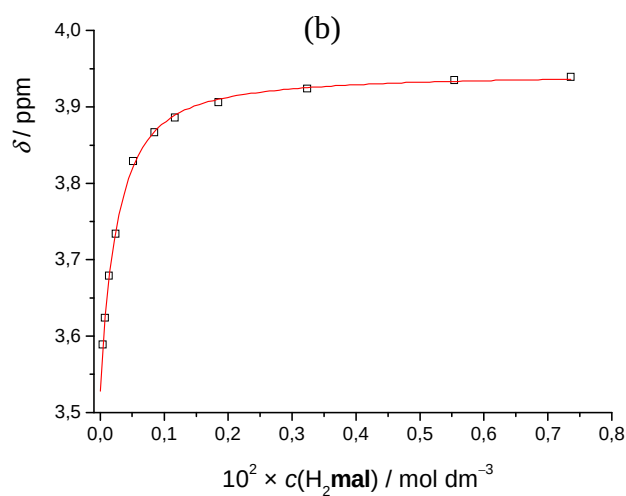
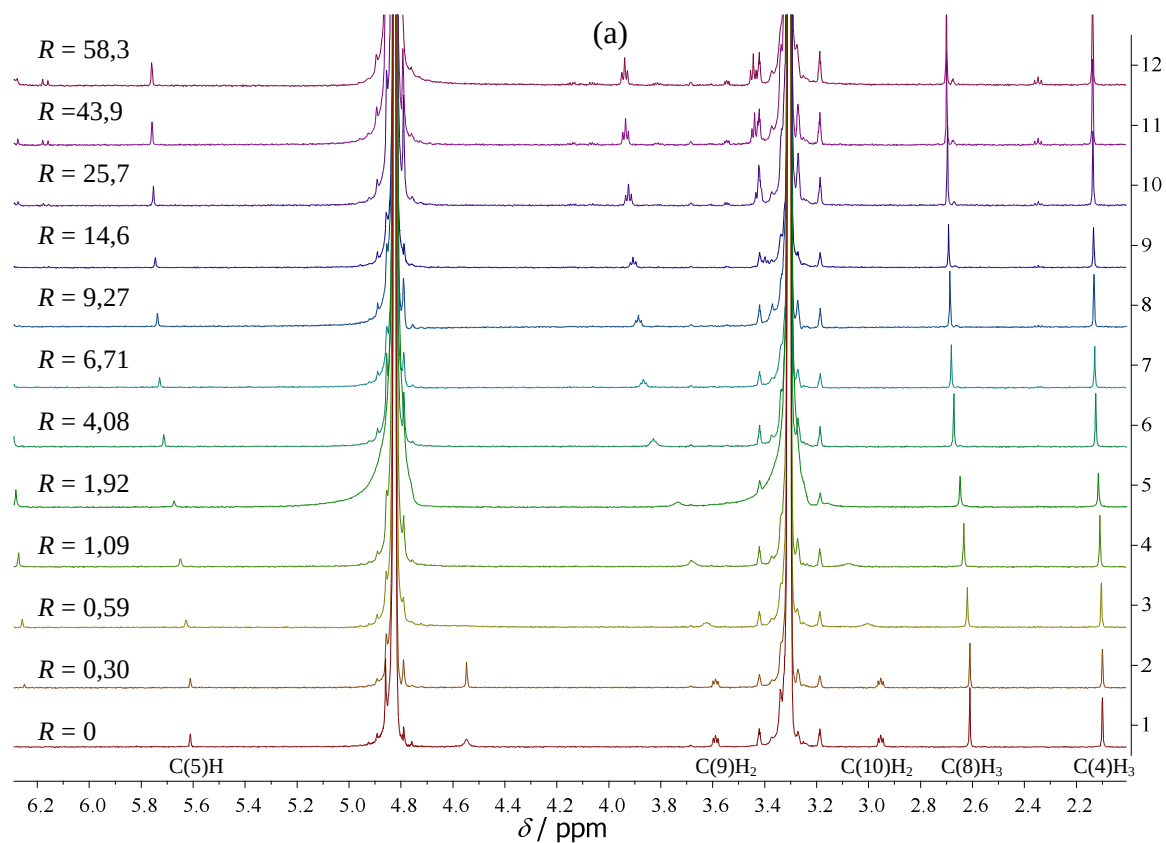
Tablica 9. Konstante stabilnosti kompleksa protoniranog oblika spoja **1** s dikarboksilnim kiselinama u metanolu pri 25 °C.

H ₂ A	metoda	lg $K_{H1^+ \cdot H_2A}$
H₂mal	UV-pH	3,18(6) ^a
	¹ H NMR	3,4(1) ^b
H₂opa	UV-pH	2,40(4) ^a
	¹ H NMR	2,4(1) ^b

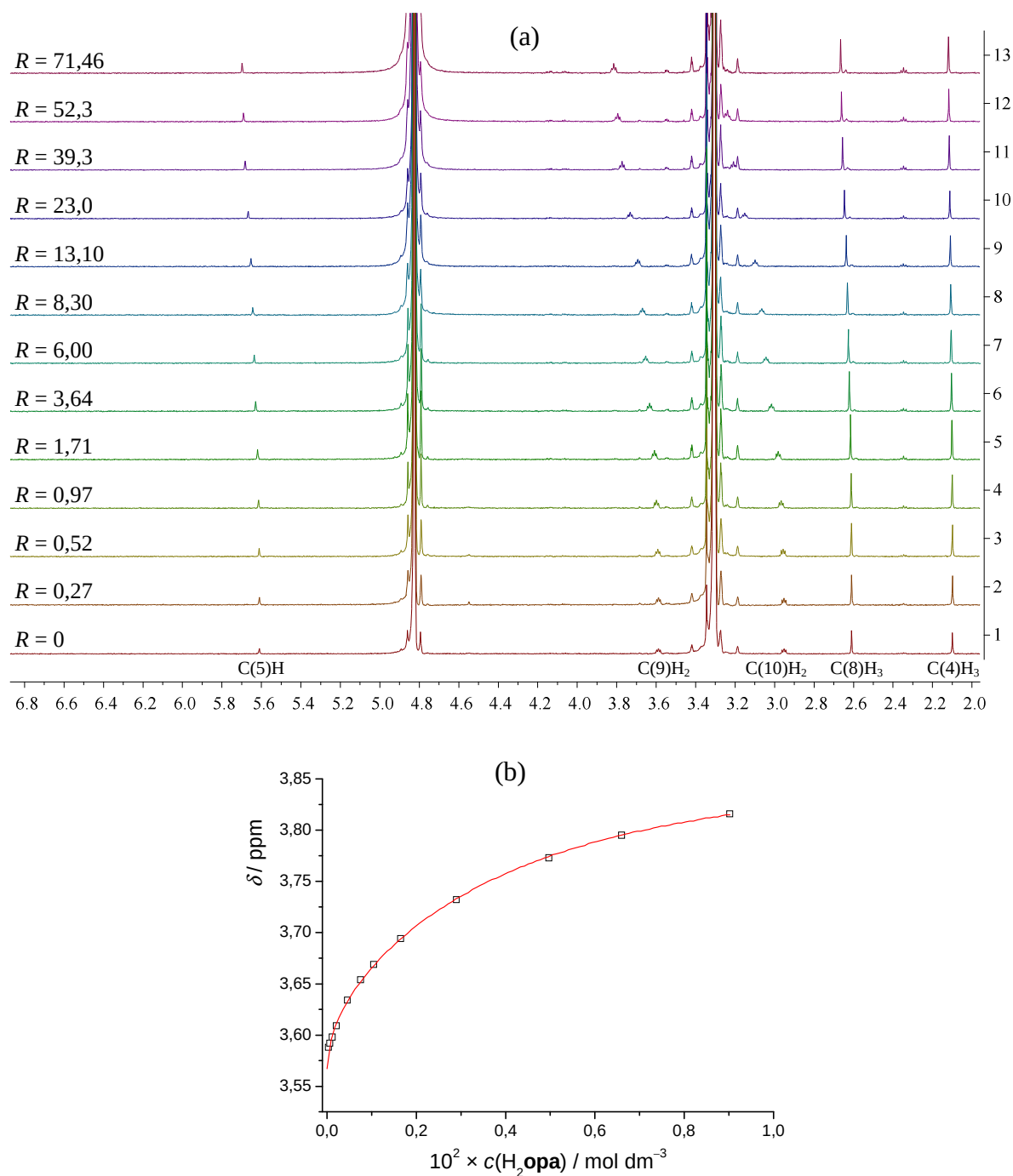
^a nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$)

^b nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija

Osim spektrofotometrijsko-potenciometrijskih titracija provedene su i ¹H NMR titracije spoja **1** s maleinskom i ftalnom kiselinom (slike 79 i 80). Ovisnosti kemijskog pomaka nekoliko protona (C(10)H₂, C(8)H₃, i C(5)H; asignacija je dana na slikama 79 i 80 te u tablici D1) mogle su se, uz dobro slaganje izračunanih i eksperimentalnih vrijednosti, opisati modelom identičnim onom korištenom kod spektrofotometrijsko-potenciometrijskih titracija te su dobivene usporedive vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa pomoću obje metode (tablica 9).



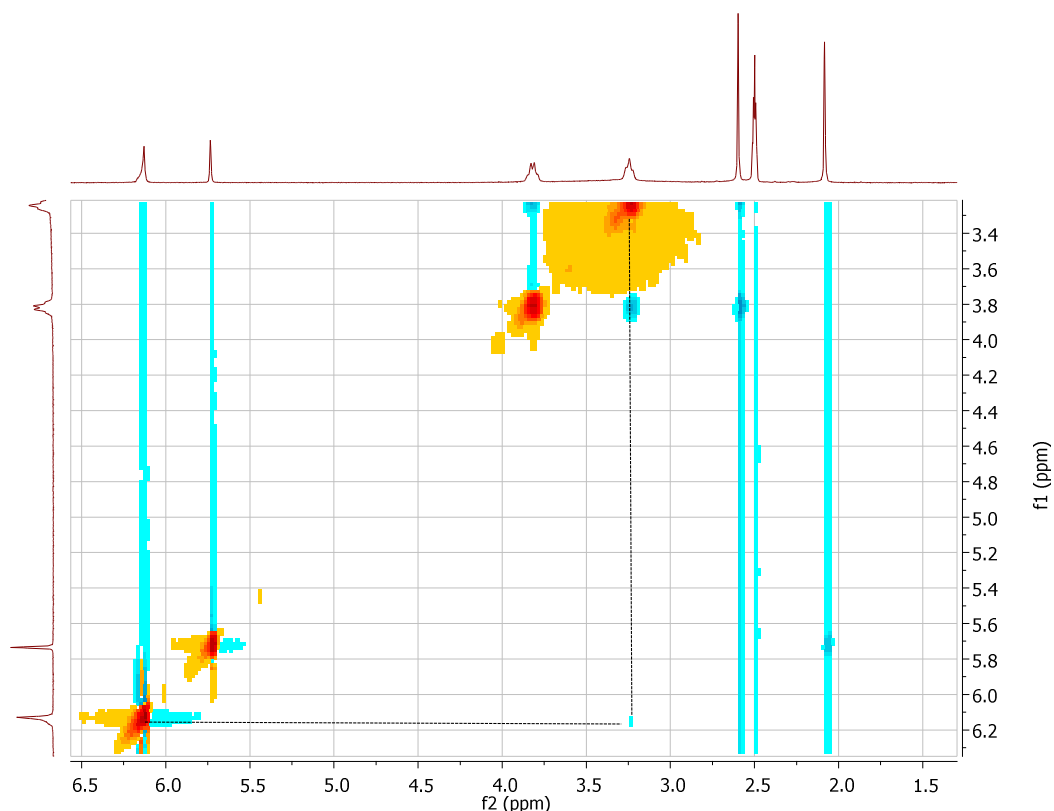
Slika 79. a) ^1H NMR titracija spoja **1** ($c = 1,26 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 0,5 \text{ ml}$) s H_2mal u deuteriranom metanolu, $R = n(\text{H}_2\text{mal}) / n(\mathbf{1})$; $\theta = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost kemijskog pomaka protona C(10)H₂ o koncentraciji maleinske kiseline. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.



Slika 80. a) ^1H NMR titracija spoja **1** ($c = 1,26 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 0,5 \text{ ml}$) s H_2opa u deuteriranom metanolu, $R = n(\text{H}_2\text{opa}) / n(\mathbf{1})$; $\theta = 25^\circ\text{C}$. b) Ovisnost kemijskog pomaka protona C(10)H₂ o koncentraciji ftalne kiseline. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

Činjenica da tijekom titracije s karboksilnim kiselinama dolazi do znatnih promjena položaja gotovo svih signala u ^1H NMR spektru upućuje na zaključak da se radi o procesima koji uzrokuju značajne konformacijske promjene. Toliko naglašene promjene u ^1H NMR spektrima nisu očekivane u slučaju da je protonacija jedini proces koji se događa dodatkom

kiselina, što ide u prilog pretpostavci da nastaje značajan udio njihovih kompleksa. Ta je pretpostavka dodatno potvrđena na temelju rezultata NOESY NMR spektra spoja **1** i maleinske kiseline u DMSO- d_6 , gdje je primijećena interakcija između C(10)H₂ protona spoja **1** i protona maleinske kiseline (slika 81). Premda je odgovarajući signal vrlo niskog intenziteta, taj se nalaz može smatrati dokazom nastajanja kompleksa receptora **1** s maleinskom kiselinom u otopini. Nisu primijećene druge značajne razlike između spektara otopine liganda **1** sa i bez dodatka maleinske kiseline (slike 81, D16 i D17). Treba napomenuti da su NOESY spektri snimljeni u dimetilsulfoksidu, umjesto u metanolu, zbog premale topljivosti kompleksa u metanolu pa je spektar snimljen u tom otapalu bio vrlo niske kvalitete.

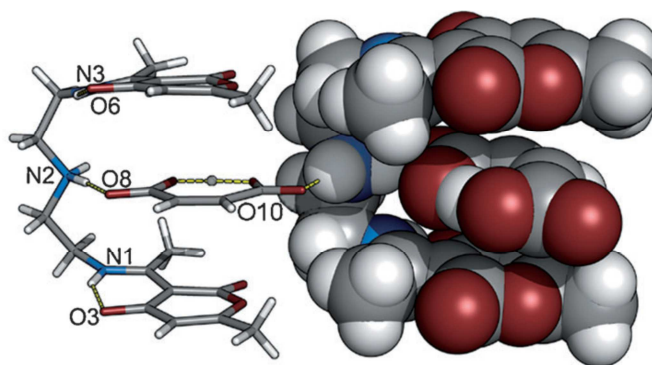


Slika 81. NOESY spektar spoja **1** ($c \approx 1,2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) i maleinske kiseline ($c \approx 3,2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u DMSO- d_6 . Signal koji odgovara interakciji C(10)H₂ s protonima maleinske kiseline naznačen je crtkanim linijama.

Kao potvrda ispravnosti korištenog modela, odnosno pretpostavljene stehiometrije kompleksa može se navesti dobro poklapanje svojstvenih UV (slike D45 i D46) i ¹H NMR spektara (tablica D2) protoniranog oblika spoja **1** izračunanih na temelju spektralnih promjena tijekom titracija s H₂mal odnosno H₂opa. Vrijedi također napomenuti da je

dobiveno relativno dobro slaganje vrijednosti konstanti ravnoteže dobivenih primjenom dvije spektroskopske metode (tablica 9).

Prije nego što se detaljnije sagledaju dobivene vrijednosti konstanti stabilnosti i distribucije vrsta u metanolnim otopinama receptora **1** i karboksilnih kiselina, potrebno se osvrnuti na stehiometriju nastalih kompleksa i pojasniti razloge zašto nastaje taj tip kompleksa. Kao što je napomenuto, radi se o vrsti koja nastaje interakcijom pozitivno nabijene vrste $H1^+$ i neutralnog oblika karboksilnih kiselina H_2A . Takav sastav kompleksa pomalo iznenađuje, s obzirom da u njihovoj stabilizaciji izostaju elektrostatske interakcije te su vodikove veze u potpunosti zaslužne za stabilizaciju kompleksa. Međutim, kao što je vidljivo iz nekoliko primjera opisanih u Literaturnom pregledu (poglavlje 2.1.), protonirane karboksilne skupine sklone su ostvarivanju vodikovih veza, bilo kao donori ili kao akceptori.^{71,73,74,76} Nadalje, može se pretpostaviti da uslijed protonacije receptora **1** amino skupina poprima znatno bolja donorska svojstva te da je vodikova veza između NH_2^+ i kisika karboksilne skupine kao akceptora najzaslužnija za stabilizaciju karboksilnih kompleksa, zbog čega jedino protonirani oblik spoja **1** veže karboksilne kiseline. Prilikom razmatranja interakcija koje stabiliziraju taj kompleks ne smije se zanemariti ni doprinos vodikovih veza karboksilne skupine kao donora s karbonilnim kisikovim atomom na pironskom prstenu kao akceptorom. Pritom treba napomenuti da je značajni akceptorski afinitet karbonilnih atoma kisika receptora zasnovanih na DHA potvrđen u slučaju dihidrogenfosfatnih kompleksa (tio)ureidnih derivata, o čemu će više riječi biti u idućem poglavlju. S druge strane, vrlo je teško zaključiti imaju li i π - π interakcije također povoljan doprinos stabilnosti nastalih kompleksa. Naime, u čvrstom stanju kationski oblik spoja **1** poprima konformaciju nalik pinceti pri čemu dolazi do ostvarivanja interakcija oba pironska prstena s konjugiranim π -elektronskim sustavom karboksilata (slika 82 i D47). Premda postoji vjerojatnost da kompleksi $H1^+ \cdot H_2A$ u otopini poprimaju sličnu konformaciju, ne postoje dokazi da je takva konformacija dominantna, što je u skladu s fleksibilnošću strukture receptora **1**. Može se međutim s velikom sigurnošću ustvrditi da π - π interakcije pironskih prstenova receptora i benzenskog prstena ftalne kiseline ne uzrokuju dodatnu stabilizaciju kompleksa budući da je kompleks s maleinskom kiselinom znatno stabilniji od $H1^+ \cdot H_2opa$. Naprotiv, taj je rezultat je vrlo vjerojatno posljedica nepovoljnog steričkog utjecaja benzenskog prstena ftalne kiseline na stabilnost kompleksa.



Slika 82. Povezivanje kompleksa **H1 Hmal** u čvrstom stanju.⁴⁹

Izostanak nastajanja kompleksa s anionskim oblikom karboksilata u otopini na prvi pogled nije očekivan, naročito imaju li se na umu rezultati vezani uz čvrsto stanje, gdje su izolirani isključivo $\text{H1}^+ \text{HA}^-$ kompleksi. Kako bi se takvo ponašanje ispitivanog sustava objasnilo potrebno je u obzir uzeti protonacijske konstante karboksilnih kiselina i spoja **1**. Kao što se može uočiti na distribucijskim dijagramima otopina spoja **1** i karboksilnih kiselina (slike D48 i D49), udio monoprotoniranog oblika Hmal^- i Hopa^- u otopini dodatkom kiselina značajno raste samo do omjera $n(\text{kiselina})/n(\textbf{1}) \approx 1$. Naime, do tog omjera dolazi do prijenosa protona na amino skupinu receptora pri čemu nastaje monoprotonirani oblik kiseline, dok je daljnjim povećanjem koncentracije kiselina doseg njihove disocijacije vrlo malen. U slučaju slabijih kiselina kao što su izoftalna i jantarna, potrebno je dodati vrlo velik suvišak kiseline za postizanje značajnog udjela protoniranog oblika spoja **1** te je pritom udio anionskog oblika gotovo zanemariv. Pojednostavljeno rečeno, zbog iznosa protonacijskih konstanti ravnoteže u metanolnim otopinama ne mogu biti prisutni protonirani oblik spoja **1** i suvišak hidrogenkarboksilatnih aniona istraživanih dikarboksilnih kiselina.

Nadalje, opravdano je pretpostaviti da Hmal^- i Hopa^- anioni nisu dobri akceptori vodikove veze, što je dijelom posljedica vrlo stabilne intramolekulske vodikove veze između protonirane i deprotonirane karboksilne skupine (poglavlje 4.1.). Zbog toga se ne očekuje ni visoka stabilnost kompleksa s tim vrstama. Iz tih razloga prisutnost $\text{H1}^+ \cdot \text{Hmal}^-$ i $\text{H1}^+ \cdot \text{Hopa}^-$ u ravnoteži nije primijećena pri primijenjenim eksperimentalnim uvjetima, premda se njihovo nastajanje ne može u potpunosti isključiti. S druge strane, tijekom titracija spoja **1** s dikarboksilnim kiselinama postignut je značajan suvišak kiselina u odnosu na receptor **1** te su stoga najzastupljeniji kompleksi u metanolnim otopinama oni stehiometrije $\text{H1}^+ \cdot \text{H}_2\text{A}$. Činjenica da se prilikom kristalizacije dobiva produkt koji odgovara vrsti $\text{H1}^+ \cdot \text{HA}^-$ može se objasniti osjetno manjom topljivošću tih vrsta budući da se radi o neutralnim kompleksima, dok su soli kompleksa $\text{H1}^+ \cdot \text{H}_2\text{A}$ mnogo bolje topljive.

S obzirom na navedene karakteristike kompleksa spoja **1** s maleinskom i ftalnom kiselinom, može se objasniti izrazita selektivnost istraživnog receptora prema tim kiselinama kao gostima kako u otopini tako i u čvrstom stanju. Budući da se maleinska i ftalna kiselina ističu kao znatno jače kiseline od ostalih istraženih kiselina, udio protoniranog oblika spoja **1** dostatan za nastajanje značajne količine $H1^+ \cdot H_2A$ kompleksa dobiva se jedino dodatkom tih kiselina. S druge strane, ukoliko se u otopini uz maleinsku nalazi i neka druga dikarboksilna kiselina, budući da je maleinska kiselina znatno jača, disocijacija kompetirajuće kiseline gotovo je u potpunosti spriječena (tablica 10). Može se pretpostaviti da je to velikim dijelom uzrok činjenice da je jedini produkt kristalizacija iz otopina koje su sadržavale maleinsku kiselinu bio kompleks $H1^+ \cdot Hmal^-$, bez obzira na prisutnost ostalih dikarboksilnih kiselina u otopini.

Tablica 10. Distribucija protonacijskih vrsta u metanolnim otopinama istraživanih karboksilnih kiselina uz prisutnost maleinske kiseline jednake koncentracije.^a

$H_2mal + H_2A$	$[H_2mal] / c(H_2mal)$	$[Hmal^-] / c(H_2mal)$	$[H_2A] / c(H_2A)$	$[HA^-] / c(H_2A)$
A = fum	0,946	0,054	0,999	0,001
A = opa	0,952	0,048	0,998	0,002
A = ipa	0,952	0,048	0,999	0,001
A = suc	0,952	0,048	1	0

^a $c(H_2A) = c(H_2mal) = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $I_c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$

Činjenica da se selektivnost receptora **1** dobivena mehanokemijski i kristalizacijom iz metanolnih otopina podudara⁴⁹ ide u prilog pretpostavci da se kiselosti istraživanih dikarboksilnih kiselina u čvrstom stanju, odnosno njihova sklonost prijenosa protona na amino skupinu receptora također podudaraju. Vrijedi napomenuti da je u slučaju receptora **1** njegova selektivnost prvenstveno temeljena na protonacijskim svojstvima kako karboksilata tako i receptora. Taj se princip razlikuje od uobičajenog načela korištenog prilikom dizajna supramolekulskih receptora, gdje se najviše pažnje posvećuje geometrijskoj kompatibilnosti veznog mjesta i strukture karboksilne kiseline, zbog čega su slični primjeri opisani u literaturi iznimno rijetki.

4. 4. Kompleksi ureidnih i tioureidnih derivata DHA (4, 5 i 6)

Svojstva vezanja aniona ureidnim (4) i tioureidnim (5, 6) receptorima istražena su acetonitrilu i dimetilsulfoksidu. Kao i u slučaju aaminskih derivata DHA, radi se o relativno fleksibilnim molekulama budući da su (tio)ureidne podjedinice povezane s pironskim prstenovima preko alkilnih lanaca s dva odnosno tri ugljikova atoma.

Brojnim metodama istraženo je nastajanje kompleksa (tio)ureidnih receptora s nekoliko aniona (H_2PO_4^- , AcO^- , HSO_4^- , Cl^- , NO_3^- , ClO_4^-). Kao najkorisnije eksperimentalne tehnike za proučavanje reakcija kompleksiranja receptora s različitim anionima pokazale su se ^1H NMR spektroskopija, mikrokolorimetrija i spektrofotometrija koje su omogućile određivanje termodinamičkih parametara tih reakcija, dok su spektrometrija masa i konduktometrija poslužile kao dodatna potvrda zaključaka donesenih na temelju ^1H NMR, ITC i UV titracija. U idućim poglavljima rezultati tih istraživanja bit će detaljno opisani, pri čemu će posebna pozornost biti usmjerena na one vezane uz dihidrogenfosfatne komplekse. Razlike u izmjerenim konstantama stabilnosti kompleksa bit će uspoređene s obzirom na strukturu receptora te svojstva aniona i otapala, a pritom će se detaljno razmotriti utjecaj solvatacije pojedinih sudionika reakcija.

Acetonitril i dimetilsulfoksid odabrani su kao otapala u ovom dijelu istraživanja iz nekoliko razloga. Njihova kompeticija za vodikovu vezu znatno je manja u odnosu na metanol, zbog čega se očekuje bolje vezanje aniona u takvom mediju, tioureidni derivati dehidracetne kiseline slabo su topljivi u metanolu, što je onemogućilo istraživanje kompleksiranja u tom otapalu, dok su istraživanja u vodi osim zbog slabe topljivosti onemogućena i zbog hidrolize receptora. Nadalje, može se očekivati da će se na temelju rezultata dobivenih istraživanjem kompleksiranja u MeCN i DMSO steći dobar uvid u utjecaj svojstava otapala na odgovarajuće ravnotežne reakcije, zbog njihove značajno različite polarnosti i afiniteta za stvaranje vodikovih veza. Nadalje, korištenje aprotičnih otapala značajno je pojednostavilo kvantitativnu obradu titracijskih podataka. Naime, obrada podataka dobivenih mjerenjima u tim otapalima znatno je jednostavnija, nego što bi bio slučaj da su korištena protična polarna otapala kao što su MeOH ili H_2O , budući da se može pretpostaviti da će, primjerice, dihidrogenfosfatni ili acetatni anioni nakon otapanja ostati u monoanionskom obliku, odnosno da neće disocirati niti hidrolizirati. S druge strane, u protičnim otapalima doseg tih reakcija bio bi značajan te bi ih trebalo uzeti u obzir pri kvantitativnoj obradi titracijskih podataka.

4. 4. 1. Kompleksiranje dihidrogenfosfata s (tio)ureidnim receptorima

Kao što je već napomenuto, istraživanjima vezanim uz vezanje dihidrogenfosfata posvećena je posebna pozornost, a postoji nekoliko nekoliko razloga za to. Taj je anion zanimljiv zbog sudjelovanja u biološkim procesima te njegove prisutnosti u umjetnim gnojivima i otpadnim vodama. S druge strane, upravo ureidni i tioureidni derivati u mnogim istraživanjima pokazali su se kao receptori visokog afiniteta i selektivnosti prema dihidrogenfosfatu.^{3a-c,96,102}

Preliminarni rezultati vezani uz ovaj dio istraživanja pokazali su da dolazi do uspostavljanja složenijeg sustava ravnoteža dodatkom otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ otopinama ispitivanih receptora u acetonitrilu, odnosno da ne dolazi do nastajanja isključivo kompleksa stehiometrije 1:1, već se uspostavlja složenija ravnoteža nekoliko reakcija. Kao prvo, temelju ranije navedenih rezultata (poglavlje 4.2.) očito je da dimerizacija dihidrogenfosfatnog aniona u organskim otapalima predstavlja vrlo značajan proces, odnosno da je prilikom kvantitativne obrade podataka vezanih uz kompleksiranje tog aniona u otopini nužno obračunati doseg reakcije nastajanja dimera. Također je uočeno da u acetonitrilnim otopinama dolazi do nastajanja dihidrogenfosfatnog kompleksa stehiometrije 2:1 (anion:receptor), što je primijećeno i u brojnim ranijim primjerima istraživanja kompleksiranja H_2PO_4^- u otopinama s (tio)ureidnim receptorima.⁹⁶ Kao što je već spomenuto (poglavlje 2.3.) stabilnost takvih kompleksa objašnjava se uspostavljanjem vodikovih veza sekundarno kompleksiranog H_2PO_4^- s OH skupinama već kompleksiranog aniona.^{3a,96} Pritom je uobičajena pretpostavka da se kompleksiranjem povećava donorski karakter dihidrogenfosfatnih OH skupina. Zbog toga su interakcije s vezanim anionom jače u odnosu na one sa slobodnim anionom, no dodatne interakcije između sekundarno vezanog aniona i receptora nisu isključene. Ipak, najbitnijim interakcijama najčešće se smatraju upravo vodikove veze među anionima. Relativno visoke konstante dimerizacije H_2PO_4^- u MeCN i DMSO određene u okviru ovog rada idu u prilog takvom razmatranju, ali i naglašavaju mogućnost nastajanja 2:1 kompleksa kompleksiranjem već stvorenog dimera, za razliku od uobičajene pretpostavke konsektivnog vezanja. Na temelju termodinamičke karakterizacije ravnotežnih reakcija kompleksiranja, što će biti opisano u ovom poglavlju, nije moguće utvrditi mehanizam nastajanja kompleksa, zbog čega to pitanje tj. utvrđivanje dominantnog mehanizma nastajanja dihidrogenfosfatnih kompleksa stehiometrije 2:1) ostaje predmetom budućih istraživanja.

4. 4. 1. 1. Kompleksi s dihidrogenfosfatom u MeCN

Spektrofotometrijskim titracijama spojeva **5** i **6** otopinom $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u MeCN primijećene su signifikantne spektralne promjene uzrokovane kompleksiranjem aniona (slike 83a i 84a). Obradom spektrofotometrijskih podataka određene su konstante ravnoteže nastajanja dihidrogenfosfatnih kompleksa tih spojeva (tablica 11).

Tablica 11. Konstante ravnoteže nastajanja dihidrogenfosfatnih kompleksa s (tio)ureidnim receptorima i odgovarajuće reakcijske entalpije u MeCN pri 25,0 °C.

spoj	metoda	$\lg \beta_{11}$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r S^\circ / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	$\lg \beta_{21}$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r S^\circ / \text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$
4	ITC ^a	3,37(3)	-7,2(2)	40,37	6,73(7)	-15,3(3)	13,0
	NMR ^b	3,5(1)	–		6,64(8)	–	
5	ITC ^a	3,89(6)	-16,3(6)	19,8	7,20(7)	-5,7(2)	44,24
	NMR ^b	4,17(6)	–		7,45(8)	–	
	UV ^a	3,74(1)	–		7,19(2)	–	
6	ITC ^a	4,17(3)	-20(1)	12,75	7,63 ^(c)	-6(1)	46,11
	NMR ^b	4,63(7)	–		7,63 ^(c)	–	
	UV ^a	4,50(3)	–		7,63(7)	–	

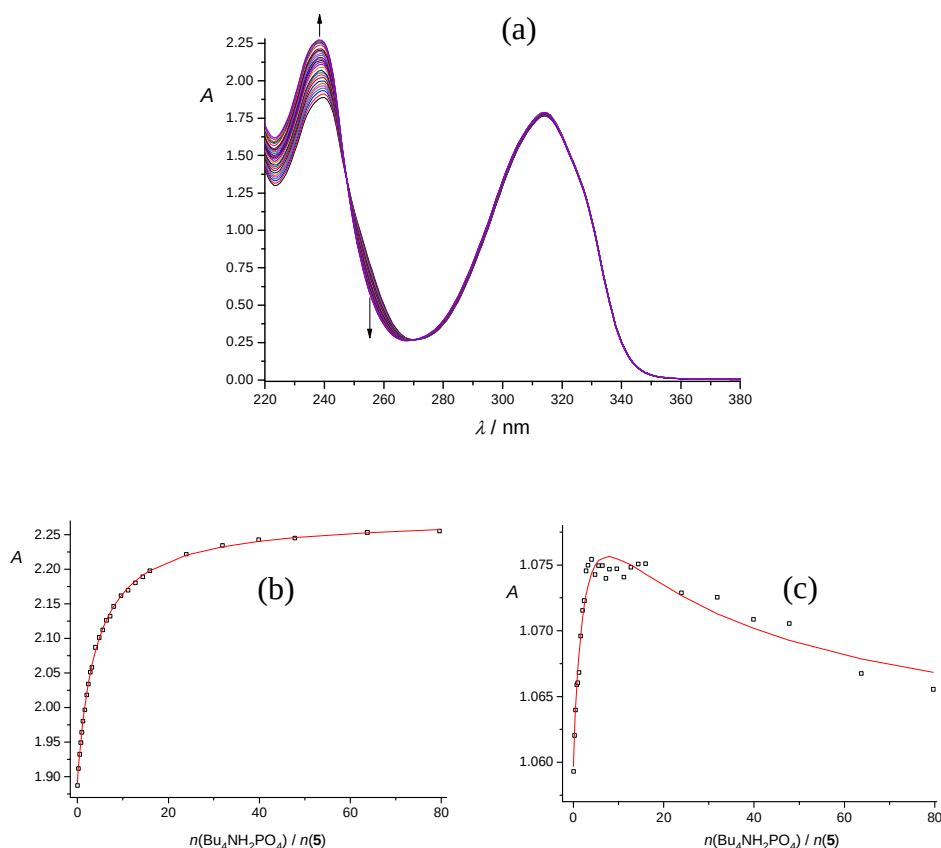
^a nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

^b nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija.

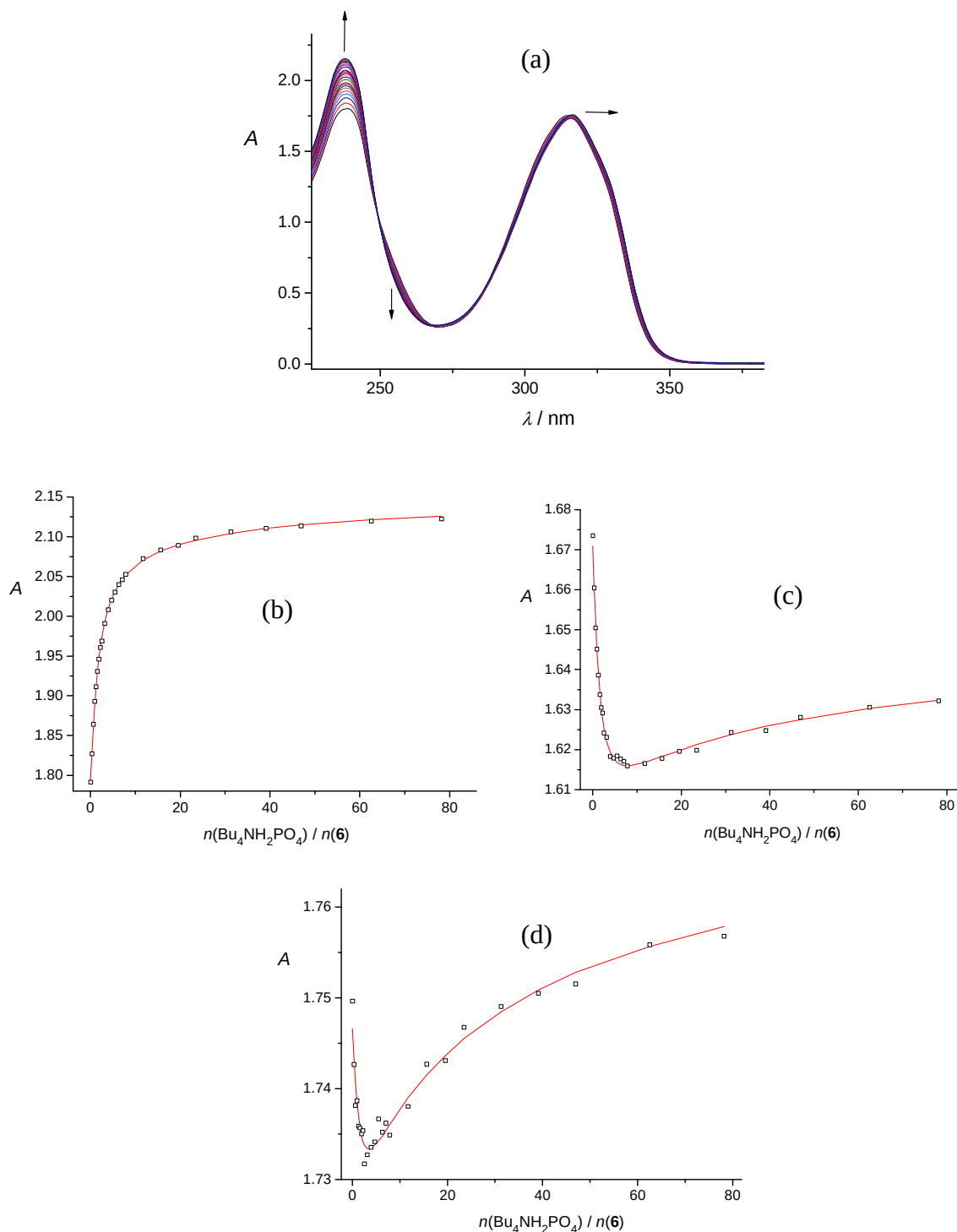
^c spektrofotometrijski dobivena vrijednost korištena je prilikom obrade podataka.

U oba slučaja najbolje slaganje izračunanih i izmjerenih spektara dobiveno je uz model s uključenim ravnotežama nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) (slike 83b i 83c, 84b i 84c), a pritom je uzet u obzir i proces dimerizacije aniona (kalorimetrijski dobivena konstanta ravnoteže tog procesa fiksirana je prilikom obrade spektrofotometrijskih podataka). Premda je najveća promjena u apsorbanciji primijećena pri valnoj duljini od 240 nm, na temelju odgovarajuće krivulje (A vs. $n(\text{H}_2\text{PO}_4^-)/n(\text{receptor})$) nije očito da tijekom titracije nastaju dva tipa kompleksa. Međutim, pri nekim drugim valnim duljinama (npr. 310 nm za spoj **6**) vidljivo je da se tijekom titracije pojavljuju dva suprotna trenda promjena. Tako prilikom titracije spoja **6** pri $n(\text{H}_2\text{PO}_4^-)/n(\text{6}) < 2$ dolazi do naglog pada apsorbancije pri npr. 310 nm i 316 nm, nakon čega slijedi postepeni rast. Taj rezultat se može smatrati direktnim dokazom postojanja dvije različite kompleksne vrste u ravnoteži, a nameće se zaključak da se radi upravo o kompleksima stehiometrije 1:1 i 2:1, čemu u prilog ide i izvrsno slaganje izračunanih i izmjerenih spektara uz uključivanje 2:1 kompleksa u model prilikom obrade podataka. Treba spomenuti da su spektralne promjene tijekom titracija spoja **6** znatno izraženije od onih primijećenih titracijom spoja **5**. To je vrlo vjerojatno posljedica

kraće alifatske poveznice između tioureidne skupine i prstena dehidracetne kiseline. Gotovo je neupitno da u stabilizaciji 1:1 kompleksa najznačajniju ulogu ima nastajanje vodikovih veza s (tio)ureidnom skupinom, dok je za apsorpciju UV zračenja zaslužan konjugirani elektronski sustav pironskog prstena dehidracetne kiseline. Prema tome, što je vezno mjesto udaljenije od kromofora, to bi i spektralne promjene trebale biti manje. Na temelju izračunanih spektara dihidrogenfosfatnih kompleksa spojeva **5** i **6** (slike D56 i D57) vidljivo je da kompleksiranjem prvog aniona dolazi do značajno većih promjena u spektrima, u odnosu na promjene uzrokovane kompleksiranjem drugog aniona, naročito u slučaju receptora **5**. To opažanje je u slaganju s pretpostavkom da u kompleksu stehiometrije 2:1 dolazi do interakcija između dva kompleksirana aniona, budući da se manje spektralne promjene očekuju u slučaju kada se drugi anion u kompleksu veže posredno, preko već kompleksiranog aniona.



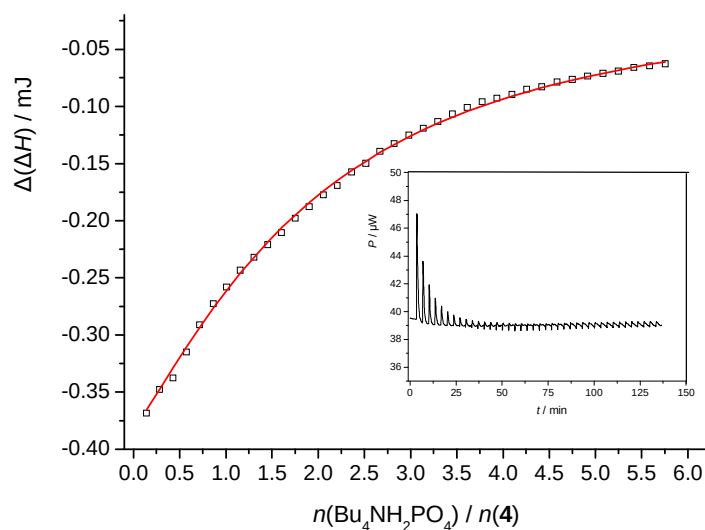
Slika 83. Spektrofotometrijska titracija spoja **5** ($c = 5,27 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,32 \text{ ml}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c = 9,736 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu (a). Spektri su korigirani za razrjeđenje; $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. Ovisnost apsorbancije otopine spoja **5** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{5})$ pri 240 nm (b) i 330 nm (c). $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.



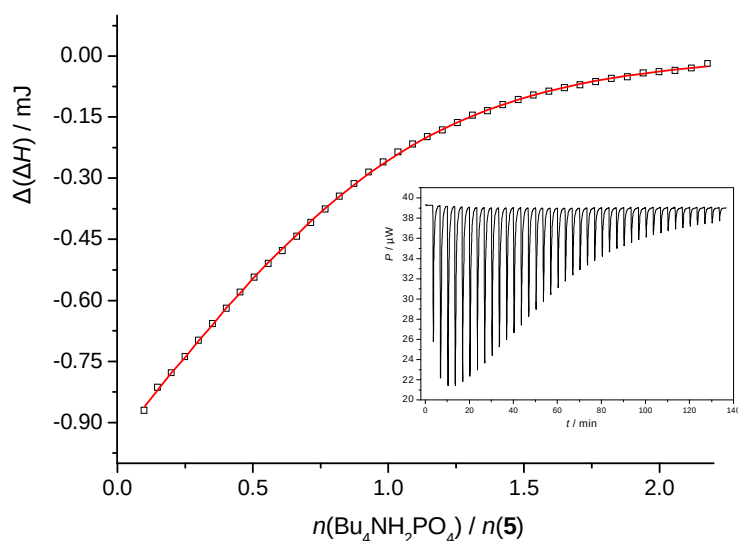
Slika 84. Spektrofotometrijska titracija spoja **6** ($c = 5,0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,33 \text{ ml}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c = 9,11 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu (a). Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. Ovisnost apsorbancije otopine spoja **6** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(6)$ pri 240 nm (b), 310 nm (c) i 316 nm (d). $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

Rezultate spektrofotometrijske titracije receptora **4** s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ nije bilo moguće kvantitativno obraditi i tom metodom odrediti konstante stabilnosti kompleksa, no

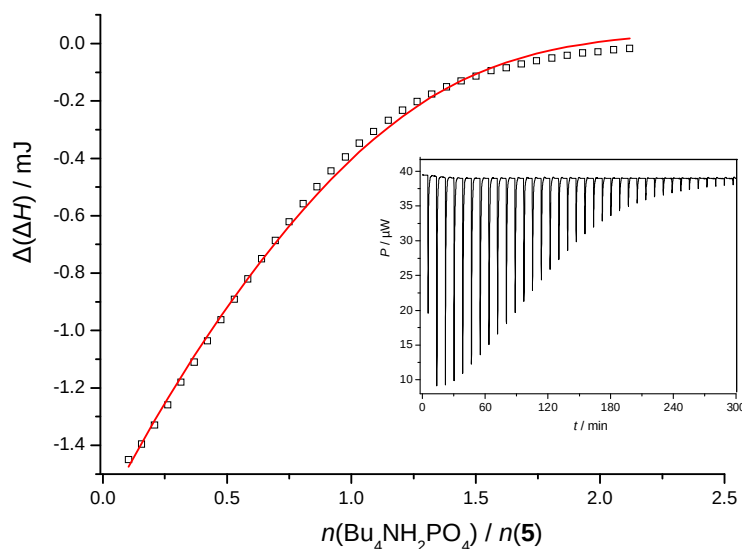
mikrokolorimetrijska titracija spoja **4** s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ omogućila je kvantitativnu karakterizaciju reakcija vezanja dihidrogenfosfata s tim receptorom. Analogni eksperimenti provedeni su i s tioureidnim receptorima pomoću kojih je, osim potvrde spektrofotometrijskih rezultata, detaljnije istražena termodinamika reakcija nastajanja kompleksa. Ovisnosti sukcesivnih promjena entalpije o volumenu dodatka otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ nije bilo moguće obraditi korištenjem modela u kojem su u obzir uzete samo reakcije nastajanja kompleksa, bez obzira na pretpostavljenu stehiometriju kompleksa. Uključivanjem reakcije dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u model korišten prilikom obrade podataka s pretpostavljenim ravnotežama nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) dobivena su vrlo dobra slaganja izmjerenih i izračunanih vrijednosti sukcesivnih promjena entalpija (slike 85–87). Bitno je napomenuti da su podaci obrađivani tako da su od toplina izmjerenih nakon pojedinog dodatka titransa oduzete topline dobivene dodavanjem titransa u čisti acetonitril. Time je od osnovnog signala oduzeta toplina koja odgovara reakciji disocijacije anionskih dimera, kao i toplina razrjeđenja elektrolita. Zbog toga je prilikom obrade podataka, reakcijska entalpija za reakciju nastajanja dimera aniona fiksirana na vrijednost 0. Zbog eksperimentalnih ograničenja u mikrokolorimetrijskim mjerenjima (volumeni čelije i birete) nepouzdanost ravnotežnih konstanti nastajanja kompleksa stehiometrije 2:1 relativno je velika, budući da se tijekom titracije ne može postići dovoljan udio te vrste u ravnoteži. Povećanje udjela 2:1 kompleksa moglo bi se postići korištenjem titransa veće koncentracije, što bi kao nepoželjnu posljedicu imalo nemogućnost određivanja konstante stabilnosti kompleksa 1:1 te znatno veće topline razrjeđenja. S druge strane, smanjenje koncentracije receptora uzrokovalo bi smanjenje ukupne promjene entalpije reakcije kompleksiranja. Iz tih razloga u slučaju spoja **6** mikrokolorimetrijski nije bilo moguće odrediti odgovarajuću konstantu ravnoteže sa zadovoljavajućom točnošću. Stoga je vrijednost konstante stabilnosti kompleksa $\mathbf{6} \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ dobivena spektrofotometrijski, fiksirana prilikom obrade kalorimetrijskih podataka, što je omogućilo određivanje reakcijske entalpije nastajanja oba kompleksa spoja **6** i konstante ravnoteže nastajanja kompleksa $\mathbf{6} \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$. Dobivene vrijednosti termodinamičkih parametara za reakcije kompleksiranja dihidrogenfosfatnog aniona dane su u tablici 11. Mikrokolorimetrijski je dobiven jednak trend vrijednosti konstanti stabilnosti kao i spektrofotometrijskim titracijama, uz ponešto niže iznose dobivene mikrokolorimetrijom. Reakcije nastajanja svih kompleksa egzotermni su procesi te je u slučaju tioureidnih receptora entalpijski doprinos standardnoj Gibbsovoj energiji dominantan. Entalpija nastajanja 2:1 kompleksa u slučaju spojeva **5** i **6** znatno je manja od one za 1:1 kompleks.



Slika 85. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **4** ($c = 4,97 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c = 1,428 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $V = 1,4182 \text{ ml}$. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti. Umetak: termogram.



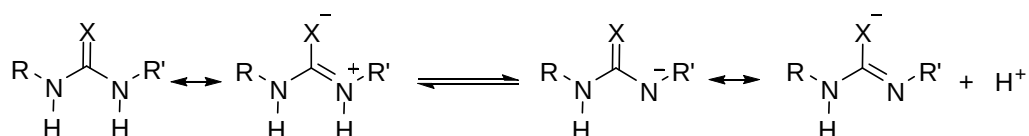
Slika 86. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **5** ($c = 9,24 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c = 9,22 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $V = 1,4182 \text{ ml}$. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti. Umetak: termogram.



Slika 87. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **6** ($c = 1,06 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ($c = 9,676 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $V = 1,4182 \text{ ml}$. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti. Umetak: termogram.

Već površnim promatranjem dobivenih termograma (slike 85–87) vidljivo je da su u slučaju tioureidnih receptora toplinski efekti kompleksiranja dihidrogenfosfata znatno izraženiji u odnosu na kompleksiranje s ureidnim receptorom **4**. Osim zbog činjenice da su koncentracije tioureidnih derivata tijekom mikrokalorimetrijskih titracija bile veće, to je posljedica i znatno većih vrijednosti konstanti ravnoteže reakcija nastajanja 1:1 kompleksa kao i odgovarajućih reakcijskih entalpija kompleksiranja derivata koji posjeduju tioureidnu skupinu, u odnosu na ureidni derivat (tablica 11). Takav je rezultat očekivan uzme li se u obzir velik broj dostupnih literaturnih podataka o stabilnosti kompleksa različitih tioureidnih i ureidnih derivata s dihidrogenfosfatnim i drugim anionima (poglavlje 2.3.). Bez obzira na uobičajenost ovih rezultata, uzrocima boljeg vezanja aniona s tioureidnim derivatima potrebno je pridati više pozornosti. Naime, u literaturi se rijetko pažnja pridaje detaljnijem objašnjenju uzroka takvog ponašanja, odnosno pronalasku odgovora na pitanje zašto se tioureidna skupina općenito pokazala znatno boljom akceptorskom skupinom za anione u odnosu na ureidnu. Najčešći način objašnjavanja trenda stabilnosti tioureidnih i ureidnih kompleksa temelji se na usporedbi pK -vrijednosti tih spojeva. Kiselost tiouree u DMSO ($pK = 21,0$) znatno je veća u odnosu na ureu ($pK = 26,9$) čime objašnjavaju i razlike u afinitetima njihovih derivata prema anionima.¹⁰¹ U velikom broju publikacija vezanih općenito uz koordinaciju aniona podrazumijeva se direktna korelacija konstante ravnoteže disocijacije NH protona receptora s njihovim afinitetom prema stvaranju vodikovih veza. Premda

pretpostavka o korelaciji kiselosti skupine i energije vodikove veze s tom skupinom često uistinu jest opravdana, ponekad razmatranja temeljena isključivo na usporedbi pK -vrijednosti mogu dovesti do pogrešnih zaključaka iz nekoliko razloga. Kao prvo, najčešće citirane vrijednosti pK ovih spojeva, one gore navedene, odnose se na disocijaciju (tio)ureidnog NH protona u DMSO, a dobro je poznato da utjecaj otapala na kiselost, odnosno bazičnost određenog spoja nije jednostavno predvidjeti, a nije potrebno naglašavati da parametar koji opisuje afinitet spoja prema stvaranju vodikove veze ne bi smio ovisiti u tolikoj mjeri o otapalu. Međutim, razmotre li se uzroci veće kiselosti tiouree u odnosu na ureu, što je detaljno razjašnjeno u radu Bordwella i sur.,¹⁰¹ postaje jasno da u ovom slučaju usporedba konstanti ravnoteže disocijacije NH protona ureidnih i tioureidnih derivata uistinu može poslužiti kao kvalitativna mjera afiniteta tih skupina za doniranje vodikove veze. Bordwell opisuje disocijaciju (tio)ureidnih derivata sljedećom reakcijskom shemom:

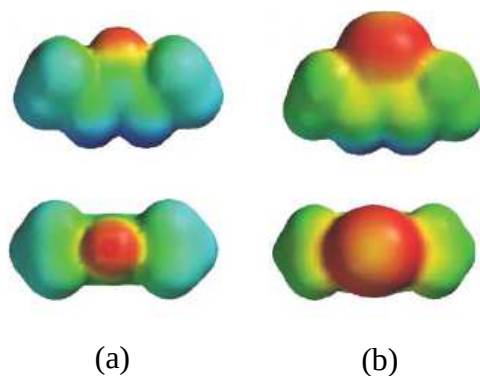


Slika 88. Shematski prikaz disocijacije ureidnih ($\text{X} = \text{O}$) i (tio)ureidnih ($\text{X} = \text{S}$) derivata.¹⁰¹

Na temelju nekoliko parametara, koji uključuju energiju disocijacije N–H veze u plinskoj fazi, položaje vrpce u IR spektrima tioamida i amida te energijske barijere rotacije oko C–N veze, može se zaključiti da su u slučaju tio-spojeva rezonantne strukture s negativnim nabojem lokaliziranim na atomu sumpora znatno stabilnije, a time dakako i zastupljenije, nego što je to slučaj kod okso-spojeva. Prema Bordwellu, upravo veća stabilizacija negativnog naboja sumporovim atomom u odnosu na kisikov dovodi do veće kiselosti tio-spojeva.¹⁰¹ Imajući to na umu, može se pretpostaviti da će tioureidni spojevi kod kojih je pozitivni naboj lokaliziraniji na NH skupinama imati i znatno veći donorski afinitet za stvaranje vodikove veze, čime se može objasniti trend stabilnosti anionskih kompleksa. Premda bi se na prvi pogled moglo pretpostaviti da će zbog veće polarnosti C=O veze u odnosu na C=S negativni naboj biti stabiliziraniji kisikovim atomom, to nije slučaj. Bordwell i sur. tu činjenicu objašnjavaju smanjenjem nepovoljnih interakcija između nepodjeljenih elektronskih parova valentne ljuske zamjenom kisikovog atoma sumporovim, što je posljedica razlika u elektronskim strukturama kisika i sumpora.¹⁰¹

Zanimljivo je na slučaju tioureidnih i ureidnih derivata razmotriti parametre α i β koji kvantitativno opisuju afinitete funkcionalnih skupina za stvaranje vodikovih veza. Procjena tih parametara temelji se s jedne strane na eksperimentalnom određivanju velikog broja

konstanti ravnoteže u nekompetitivnim otapalima, najčešće tetraklorugljiku, dok je drugi način procjene tih parametara njihova korelacija s minimumom, odnosno maksimumom elektrostatskog potencijala molekule određenih na temelju DFT-računa. Usporede li se primjerice α parametri alkohola i tiola ili fenola i tiofenola vidljivo je da spojevi s OH donorskom skupinom imaju znatno izraženiji donorski karakter od onih s SH skupinom, što je i očekivano na temelju elektronegativnosti O, odnosno S atoma. S druge strane, tioamidi se ponašaju kao znatno bolji donori vodikove veze od amida, dok su eksperimentalno određene α vrijednosti za ureidnu i tioureidnu skupinu podjednake. Proton-akceptorska svojstva pak slijede obrnuti trend, što je u skladu s polarizacijom C=O odnosno C=S veze. Objašnjenje ovih opažanja može se pronaći usporedbom površinskih elektrostatskih potencijala molekula *N,N'*-dimetil-uree i *N,N'*-dimetil-tiouree dobivenih na temelju DFT-računa prikazanih na slici 89.^{94,131}



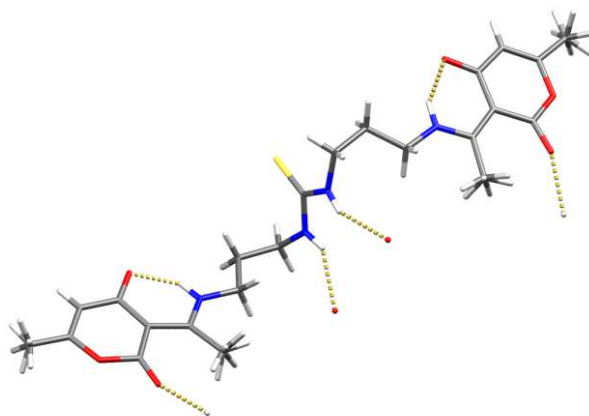
Slika 89. Mapa površinskog elektrostatskog potencijala *N,N'*-dimetil-uree (a) i *N,N'*-dimetil-tiouree (b). Preuzeto iz ref. 130.

Vidljivo je da je u slučaju uree negativni naboj na kisiku „koncentriran“ u aksijalnom položaju (duž osi rotacije drugog reda) prema C=O vezi, dok se u slučaju tioureidnog analoga maksimum elektronske gustoće nalazi u ekvatorijalno postavljenom torusu oko atoma sumpora. Time se direktno mogu objasniti bolja proton-akceptorska svojstva ureidne skupine, budući da je zbog veće gustoće negativnog naboja, interakcija s parcijalno pozitivnim donorskim skupinama energijski povoljnija. Još jedna posljedica ekvatorijalno usmjerenog maksimuma gustoće negativog naboja u tioureidnoj skupini jest da se time pozitivni naboj vrlo gusto smješta na protonima NH skupina, dok je kod ureidnog analoga gustoća pozitivnog naboja mnogo manja zbog toga što je pozitivni naboj raspoređen po znatno većem dijelu molekule. Logično je pretpostaviti da će spoj veće gustoće pozitivnog naboja na donorskim skupinama stvarati stabilnije vodikove veze s anionima kao akceptorima.

Kako bi se dobile dodatne informacije o strukturnim obilježjima proučavanih kompleksa, ali i potvrdili rezultati vezani uz stehiometriju i ravnotežne parametre kompleksiranja dobivene dosad navedenim eksperimentima, provedene su ^1H NMR titracije spojeva **4**, **5** i **6** u MeCN-d_3 . Multivarijatnom nelinearnom regresijskom analizom podataka dobivenih ^1H NMR titracijama izračunane su konstante stabilnosti kompleksa (tablica 11) te kemijski pomaci signala pojedinih protona u spektrima kompleksa (tablice D2–D4). Korištene su promjene kemijskih pomaka protona N(1)H, N(2)H i C(8)H₃ u slučaju tioureidnih receptora (slike 92 i 93b–d), a kod ureidnog je uz njih korišten i signal protona C(11)H₂ (slika 91b–e). Dobivene vrijednosti konstanti ravnoteže usporedive s onima određenim ranije opisanim metodama. Najizraženije promjene u ^1H NMR spektrima tijekom titracija svih receptora primijećene su za N(1)H proton (tio)ureidne skupine (slike 91–93). Takav se nalaz i očekivao budući da je upravo (tio)ureidna skupina primarni donor vodikove veze te N(1)H protoni ulaze u vodikovu vezu s anionom. Trend promjena kemijskog pomaka tog signala u svim je slučajevima bio isti (pomak signala prema nižem magnetskom polju uz značajno proširivanje signala), što odgovara očekivanom za nastajanje vodikove veze NH protona s anionima. Zanimljivo je primijetiti da u ^1H NMR spektru slobodnog receptora **4** signal pripisan protonima susjednim ureidnoj skupini (C(11)H₂) pokazuje složenu spregu, što se može opisati kao dublet tripleta (slika 91). Takvo je cijepanje posljedica sprezanja propilenskih C(11)H₂ protona s C(10)H₂ i N(1)H protonima ureidne skupine. Dodatkom otopine $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ to se sprezanje gubi i signal C(11)H₂ protona postaje triplet s konstantom sprege $J = 6,9$ Hz što odgovara sprezi isključivo sa susjednim C(10)H₂ protonima. Može se zaključiti da je gubitak interakcije s N(1)H posljedica uspostavljanja jake vodikove veze tih protona s anionom. Bez obzira na činjenicu da već dodatkom malo više od jednog ekvivalenta aniona sprega među spomenutim protonima potpuno nestaje, kemijski pomak N(1)H, i nekih drugih protona u NMR spektru nastavljaju se mijenjati daljnjim dodatkom otopine aniona. To ponovno potvrđuje valjanost modela u kojem se u obzir uzima nastajanje dva različita kompleksa tijekom titracije. Naime, dodatkom relativno malog suviška aniona velika većina receptora nalazi se u obliku kompleksa i sprega ureidnog protona sa susjednim alifatskim se gubi. Kako se u otopinu dodaje daljnji suvišak aniona povećava se udio kompleksa 2:1 stehiometrije, što uzrokuje dodatne pomake u spektru. U slučaju tioureidnih receptora analogno razmatranje nije bilo moguće zbog preklapanja signala alifatskih protona susjednih tioureidnoj i amino skupini (slike 92 i 93). Međutim, u tim titracijama, kao i u ranije opisanim spektrofotometrijskim titracijama, primijećena je inverzija trenda spektralnih promjena. Pri niskim množinskim omjerima aniona prema receptoru dolazi

do pada vrijednosti kemijskog pomaka signala protona C(8)H₃, dok pri višim omjerima kemijski pomak pri kojem se taj signal nalazi raste. Slično se može primijetiti i za signale N(2)H protona, što je vrlo čvrsta potvrda nastajanja dvije vrste kompleksa. S velikom sigurnošću se može reći da se radi o kompleksima stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor), budući da su obradom spektralnih promjena dobivenih titracijama svih receptora s H₂PO₄⁻ uz pretpostavku da nastaju upravo ti kompleksi dobivena vrlo dobra slaganja izmjerenih i izračunanih vrijednosti kemijskih pomaka svih korištenih signala.

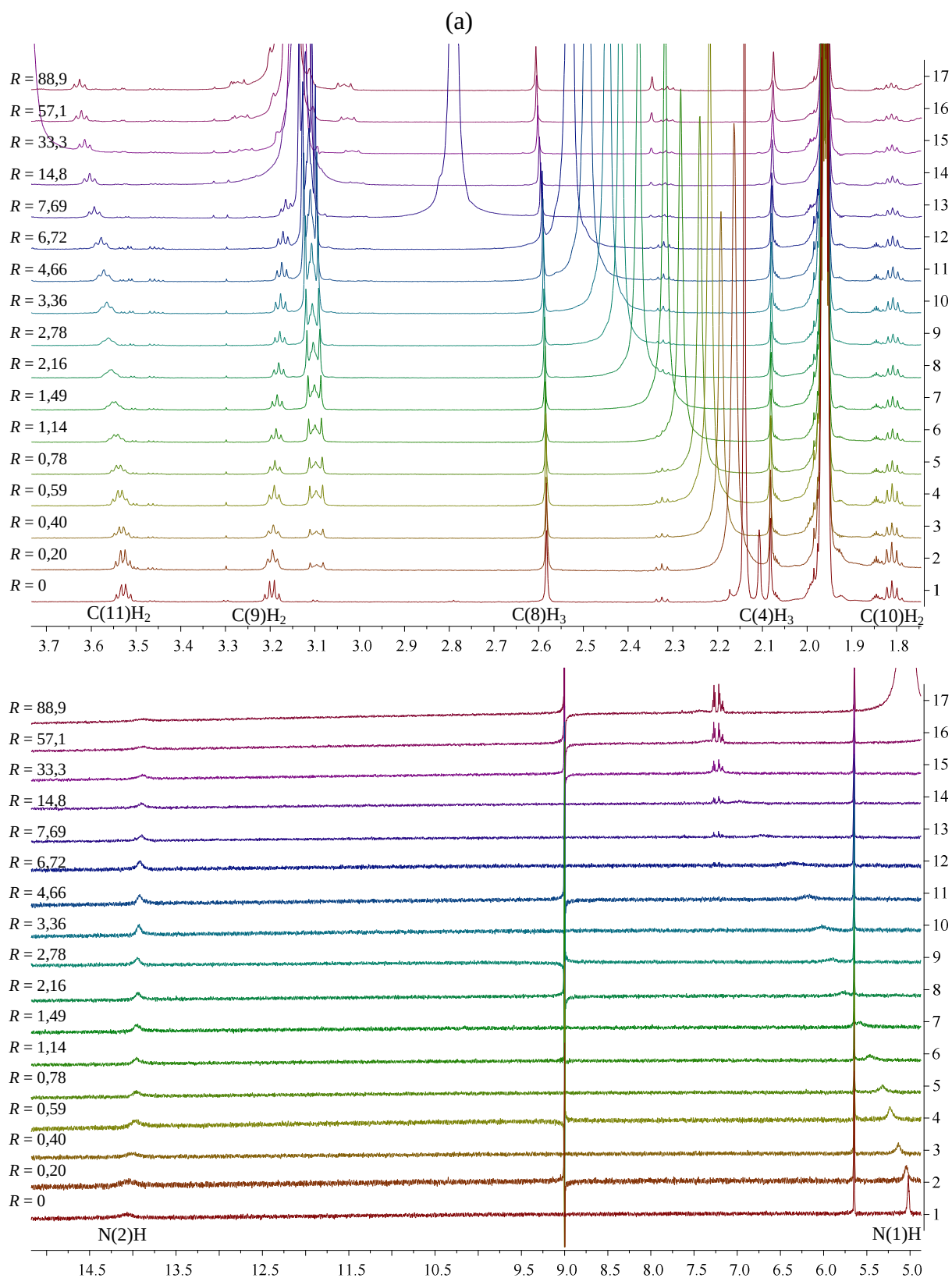
Premda bi se na prvi pogled na temelju promjena kemijskog pomaka N(2)H moglo pretpostaviti da i amino skupine receptora **4–6** sudjeluju direktno u vezanju dihidrogenfosfata, to vrlo vjerojatno nije slučaj. Na takav zaključak prvenstveno upućuje činjenica da nakon prvih nekoliko dodataka aniona signal protona N(2)H postaje oštiji i pomiče se prema nižem kemijskom pomaku, što je upravo suprotno očekivanom za slučaj uspostavljanja vodikove veze s anionom. Nadalje, dodatkom suviška aniona ponovno dolazi do pomaka prema nižem magnetskom polju uz proširivanje signala. Kako bi se objasnilo ovo opažanje potrebno je prvo pojasniti razlog zbog kojeg je signal ove amino skupine pri neobičnom visokom kemijskom pomaku (≈14 ppm). Naime, interakcijom N(2)H skupina i karbonilne skupine C(6)=O dolazi do stvaranja vrlo jake, rezonancijom potpomognute intramolekulske vodikove veze uz formiranje šesteročlanog prstena. Dokazi postojanja te interakcije nađeni su u kristalnim strukturama analoga **1** i njegovih kompleksa,^{17,116} kao i u kristalnoj strukturi spoja **5** (slika 90).

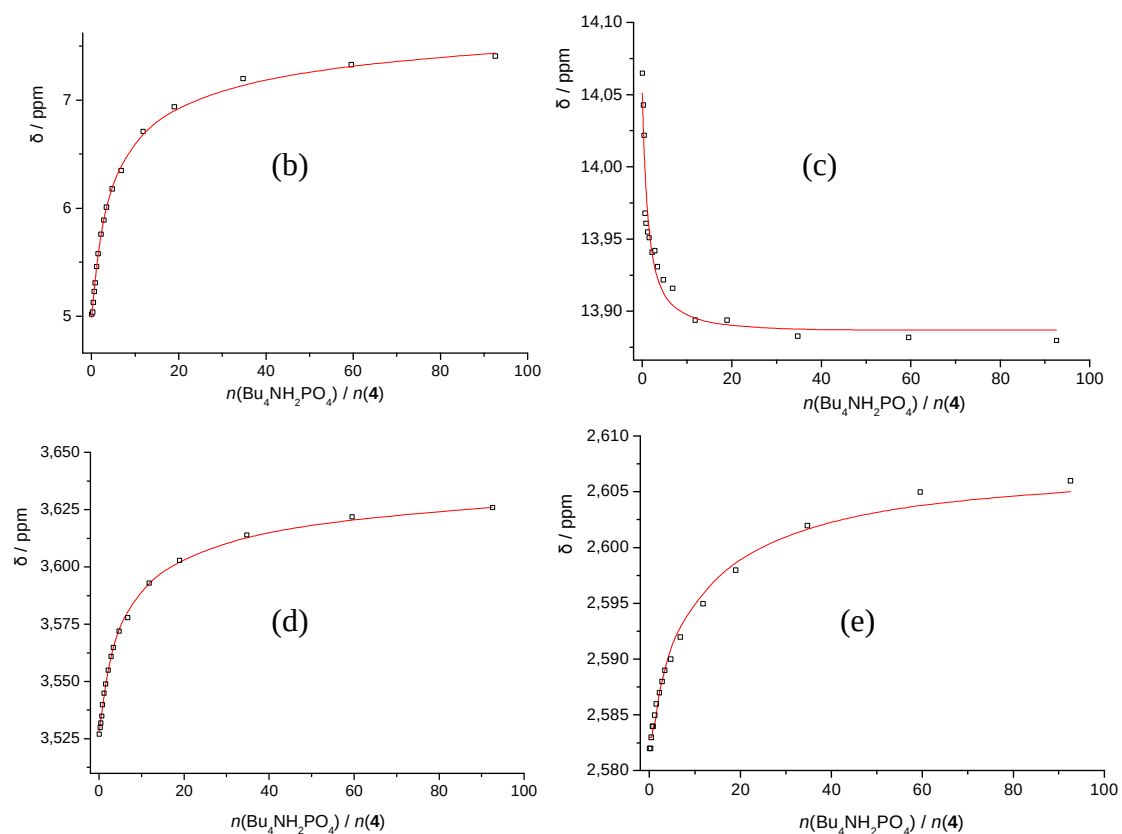


Slika 90. Molekulska struktura tioureidnog receptora **5** određena difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu s naznačenim intra- i intermolekulskim vodikovim vezama (crtkane linije).

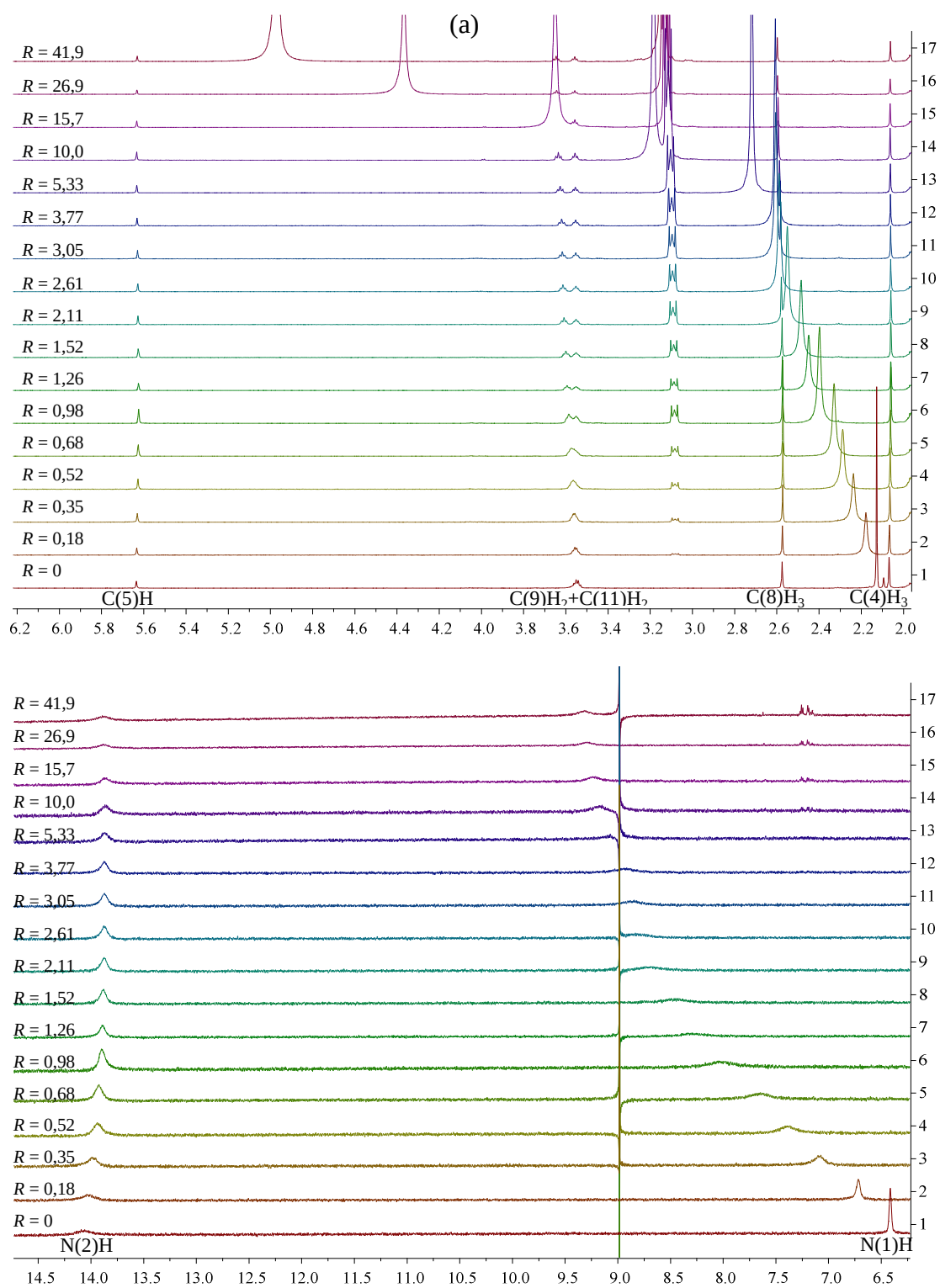
Promjene N(2)H signala u ¹H NMR spektrima uzrokovane su slabljenjem te vodikove veze prilikom vezanja aniona, do čega vrlo vjerojatno dolazi zbog kompeticije OH skupina dihidrogenfosfata za vodikovu vezu s karbonilnim skupinama. Prema tome, može se reći da

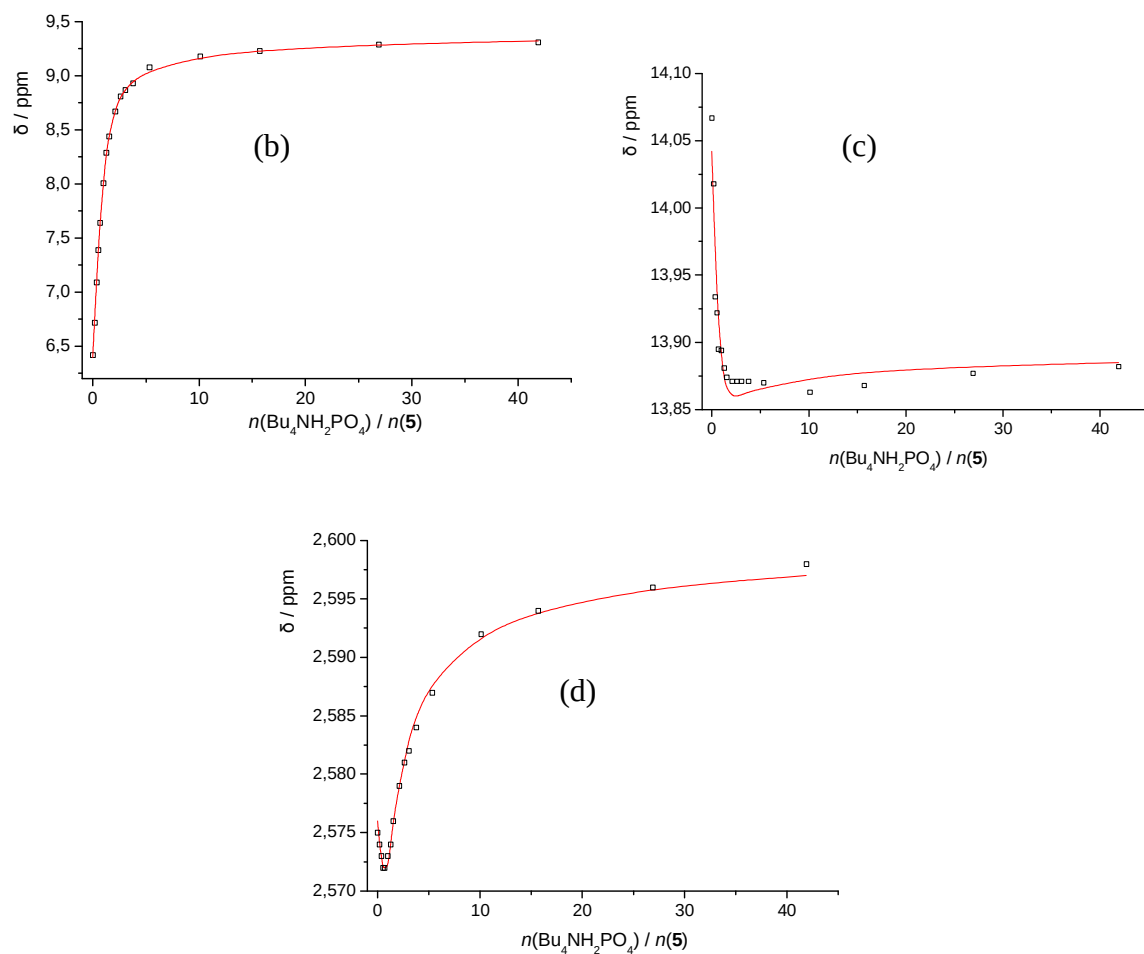
karbonilne skupine receptora djeluju kao sekundarne vezne skupine za kompleksiranje dihidrogenfosfata. U kompleksima stehiometrije 2:1 OH skupine aniona vezanog na (tio)ureidnu skupinu su preusmjerene, odnosno ostvaruju interakciju s drugim anionom. Time se gubi kompeticija aniona za interakciju s karbonilnim kisikovim atomom receptora, što ponovno jača intramolekulsku vodikovu vezu te N(2)H signali postaju sličniji onima slobodnih receptora. Kao što je već spomenuto, receptor **6**, u čijoj strukturi razmaknice između amino i tioureidne skupine sadrže dva ugljikova atoma (za razliku od propilenskih razmaknica s tri C atoma u slučaju spojeva **4** i **5**), pokazuje najveći afinitet prema stvaranju 1:1 kompleksa s dihidrogenfosfatom. To se može objasniti uzevši u obzir gore navedene dokaze o djelovanju karbonilnog kisika kao sekundarne vezne skupine, s obzirom da je jača interakcija očekivana u slučaju manje udaljenosti između aniona i C=O skupine. S druge strane, konsektivna konstanta nastajanja kompleksa 2:1 veća je za spoj **5**, budući da je kod 2:1 kompleksa interakcija s karbonilnom skupinom vrlo vjerojatno znatno slabija, a potencijalno i nepovoljna budući da dolazi do uspostavljanja vodikove veze između aniona.



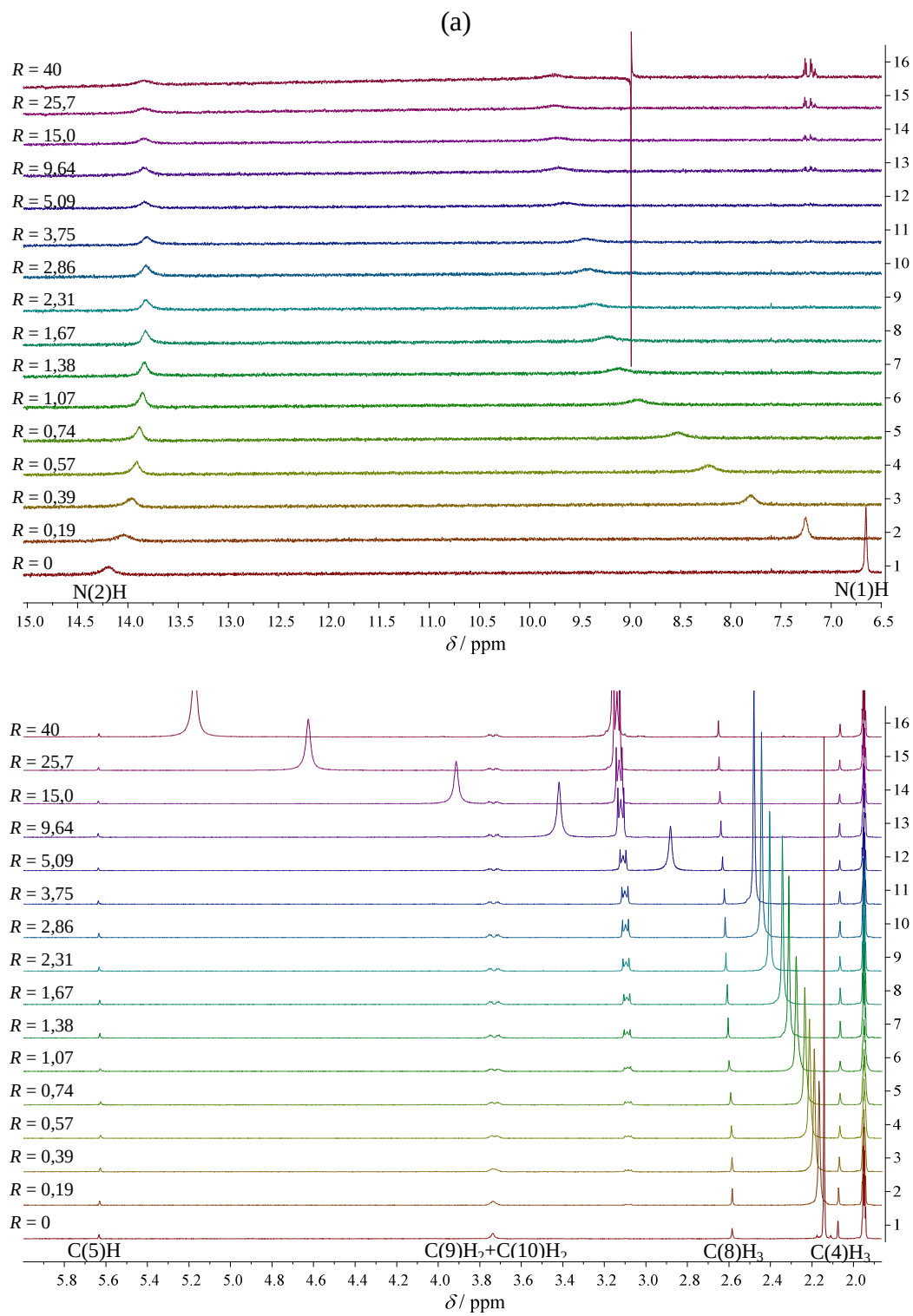


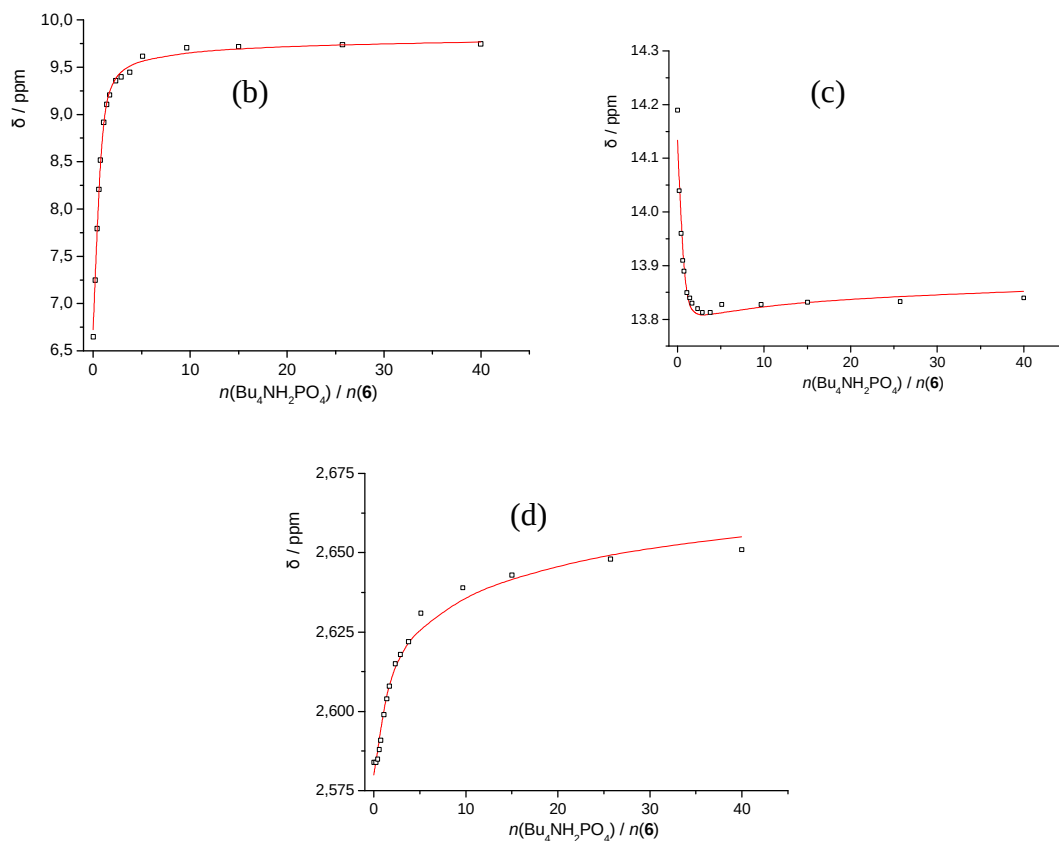
Slika 91. a) ^1H NMR titracija spoja **4** ($c = 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u MeCN-d_3 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $V_0 = 0,5 \text{ ml}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{4})$. Koncentracija spoja **4** održavana je stalnom tijekom titracije. Ovisnost kemijskog pomaka protona N(1)H (b), N(2)H (c), C(8)H₃ (d) i C(11)H₂ (e) spoja **4** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{4})$. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunate vrijednosti.





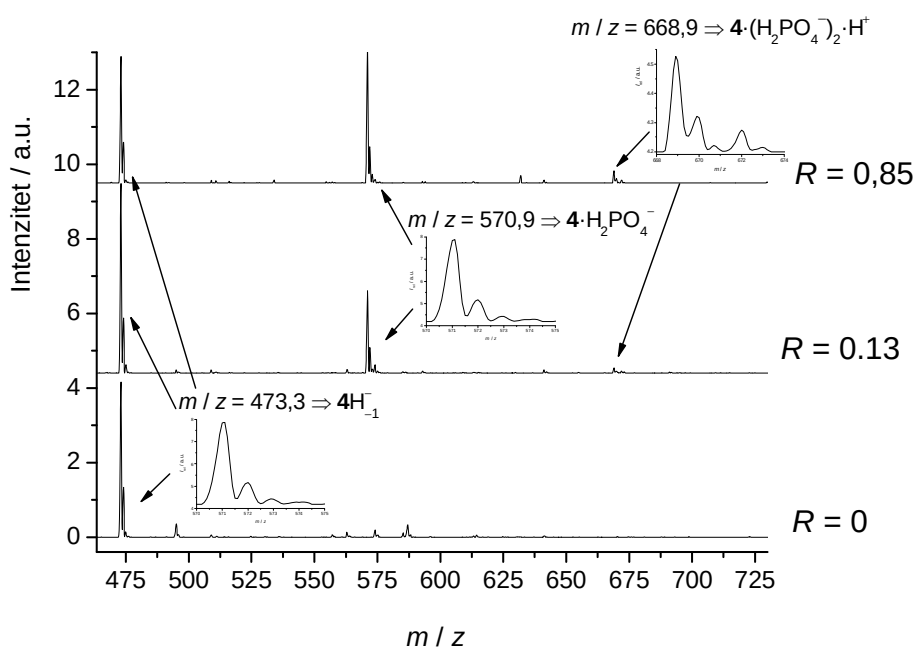
Slika 92. (a) ^1H NMR titracija spoja **5** ($c = 1,06 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u MeCN-d_3 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $V_0 = 0,5 \text{ ml}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{5})$. Koncentracija spoja **5** održavana je stalnom tijekom titracije. Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H (b), N(2)H (c) i C(8)H₃ (d) protona spoja **5** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{5})$. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



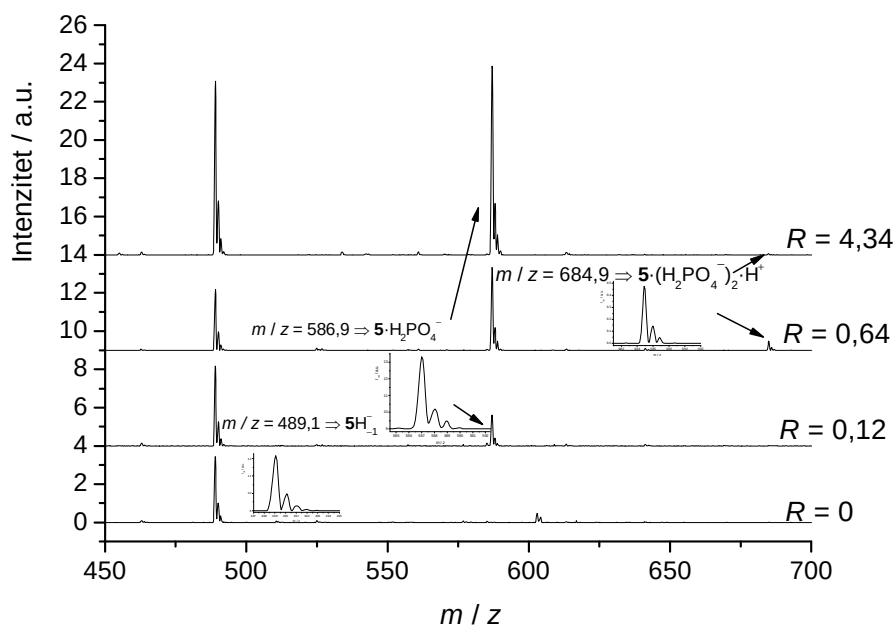


Slika 93. a) ^1H NMR titracija spoja **6** ($c = 1,16 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u MeCN-d_3 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, $V_0 = 0,5 \text{ ml}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{6})$. koncentracija spoja **6** održavana je stalnom tijekom titracije. Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H (b), N(2)H (c) i C(8)H₃ (d) protona spoja **6** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{6})$. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

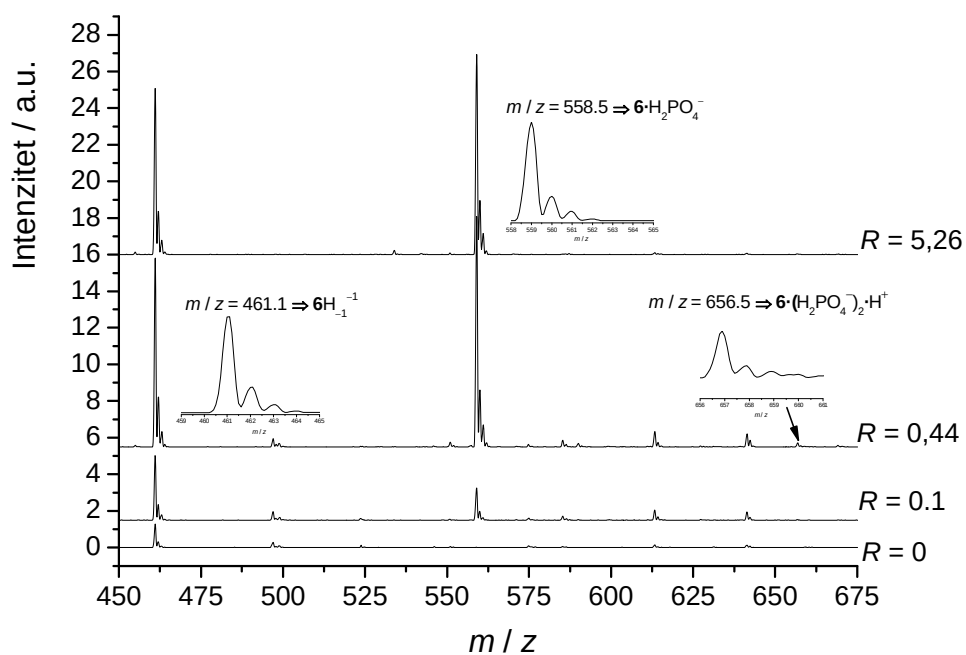
Kao dodatna potvrda dosad spomenutih zaključaka o kompleksiranju dihidrogenfosfata (tio)ureidnim receptorima poslužili su ESI-MS spektri acetonitrilnih otopina spojeva **4**, **5** i **6** i $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ pri nekoliko množinskih omjera. U tim se spektrima mogu primijetiti signali pri omjerima m/z koji odgovaraju 1:1 i 2:1 kompleksima proučavanih receptora, a njihov intenzitet ovisi o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\text{receptor})$. Izotopna raspodjela pojedinog signala također se slaže s predviđenim za vrste kojima su ti signali pripisani. Treba napomenuti da je u slučaju 2:1 kompleksa primijećen signal koji odgovara vrsti s vezanim dodanim protonom. Ti rezultati potvrda su nastajanja vrlo stabilnih anionskih kompleksa s istraživanim receptorima.



Slika 94. ESI-MS spektri spoja **4** i smjesa spoja **4** i $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ pri nekoliko množinskih omjera; $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{4})$; otapalo: acetonitril.



Slika 95. ESI-MS spektri spoja **5** i smjesa spoja **5** i $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ pri nekoliko množinskih omjera; $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{5})$; otapalo: acetonitril.



Slika 96. ESI-MS spektri spoja **6** i smjesa spoja **6** i $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ pri nekoliko množinskih omjera; $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{6})$; otapalo: acetonitril.

U snimljenim spektrima masa primijećeni su i signali koji odgovaraju dimerima receptora te kompleksima tih dimera s anionom. Takav nalaz upućuje na mogućnost postojanja ravnoteže dimerizacije receptora u otopini, što nije neuobičajeno za (tio)ureidne receptore, s obzirom na donorsko-akceptorsku prirodu (tio)ureidne skupine. Ukoliko je to slučaj, prilikom proučavanja ravnoteža kompleksiranja aniona bilo bi nužno uzeti u obzir nastajanje dimera receptora. Međutim, izmjerena je koncentracijska ovisnost UV spektara svih receptora u MeCN (slike D50–D52), pri čemu je korištena kiveta duljine optičkog puta 1 mm kako bi koncentracije otopina čiji se spektri snimaju bile što veće. U koncentracijskom području od $5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ne dolazi do odstupanja od Lambert-Beerovog zakona, na temelju čega je zaključeno da se udio dimera receptora, ukoliko do njihovog nastajanja uopće dolazi, u otopinama korištenim prilikom titracija može zanemariti. Isti je zaključak donesen i na temelju mikrokolorimetrijskih mjerenja toplina razrjeđenja otopina receptora u MeCN, budući da promjene entalpije njihovog razrjeđenja nisu značajno ovisile o koncentraciji receptora u otopini titranda te su dobivene relativno konstante i egzotermne promjene entalpije (slike D53–D55). Na temelju navedenog može se zaključiti da se signali u masenim spektrima mogu pripisati nespecifičnim dimerima nastalim prilikom procesa ionizacije. Također treba uzeti u obzir da su uvjeti pri kojima dolazi do ionizacije znatno drugačiji od onih pri kojima su provedena istraživanja ravnoteža kompleksiranja te je moguće da primijećeni dimeri nastaju i zbog višestruko većih koncentracija receptora u takvim sustavima.

4. 4. 1. 2. Kompleksi s dihidrogenfosfatom u DMSO

Za razliku od acetonitrila, gdje je kvantitativnu karakterizaciju kompleksa H_2PO_4^- bilo moguće provesti pomoću nekoliko metoda, u slučaju dimetilsulfoksida to nije bilo moguće iz nekoliko razloga. Premda su spektrofotometrijske titracije sva tri spoja s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ ukazivale na zaključak da dolazi do kompleksiranja, spektralne promjene bile su premale da bi se na temelju tih podataka odredila stehiometrija reakcija nastajanja kompleksa i njihove konstante ravnoteže. Jedan od uzroka toga leži u činjenici da DMSO apsorbira svjetlost valnih duljina manjih od 260 nm, a najveće promjene prilikom kompleksiranja očekuju se, kao i u slučaju otopina u MeCN, pri maksimumu na 240 nm. Spora kinetika primijećena za slučaj kompleksiranja u DMSO također je pridonijela eksperimentalnoj zahtjevnosti proučavanja tih reakcija. Naime, u mikrokolorimetrijskim titracijama primijećeno je da dolazi do sporog uravnoteženja sustava, odnosno spore izmjene topline. Bez obzira na to koliko je bilo vrijeme između dodataka prilikom titracije, nije došlo do potpune izmjene topline odnosno nije postignuta ravnoteža. Dobiveni mikrokolorimetrijski podaci nisu se mogli obraditi ni jednim prihvatljivim ravnotežnim modelom kompleksiranja, što je vrlo vjerojatno posljedica upravo spore kinetike tih reakcija, ali i manjih vrijednosti konstanti ravnoteža i reakcijskih entalpija u odnosu na MeCN. Bez obzira što kvantitativna karakterizacija navedenim metodama nije bila moguća, dobiveni rezultati vrijedni su jer su potvrdili da do kompleksiranja u DMSO dolazi te da su reakcije nastajanja kompleksa egzotermni procesi.

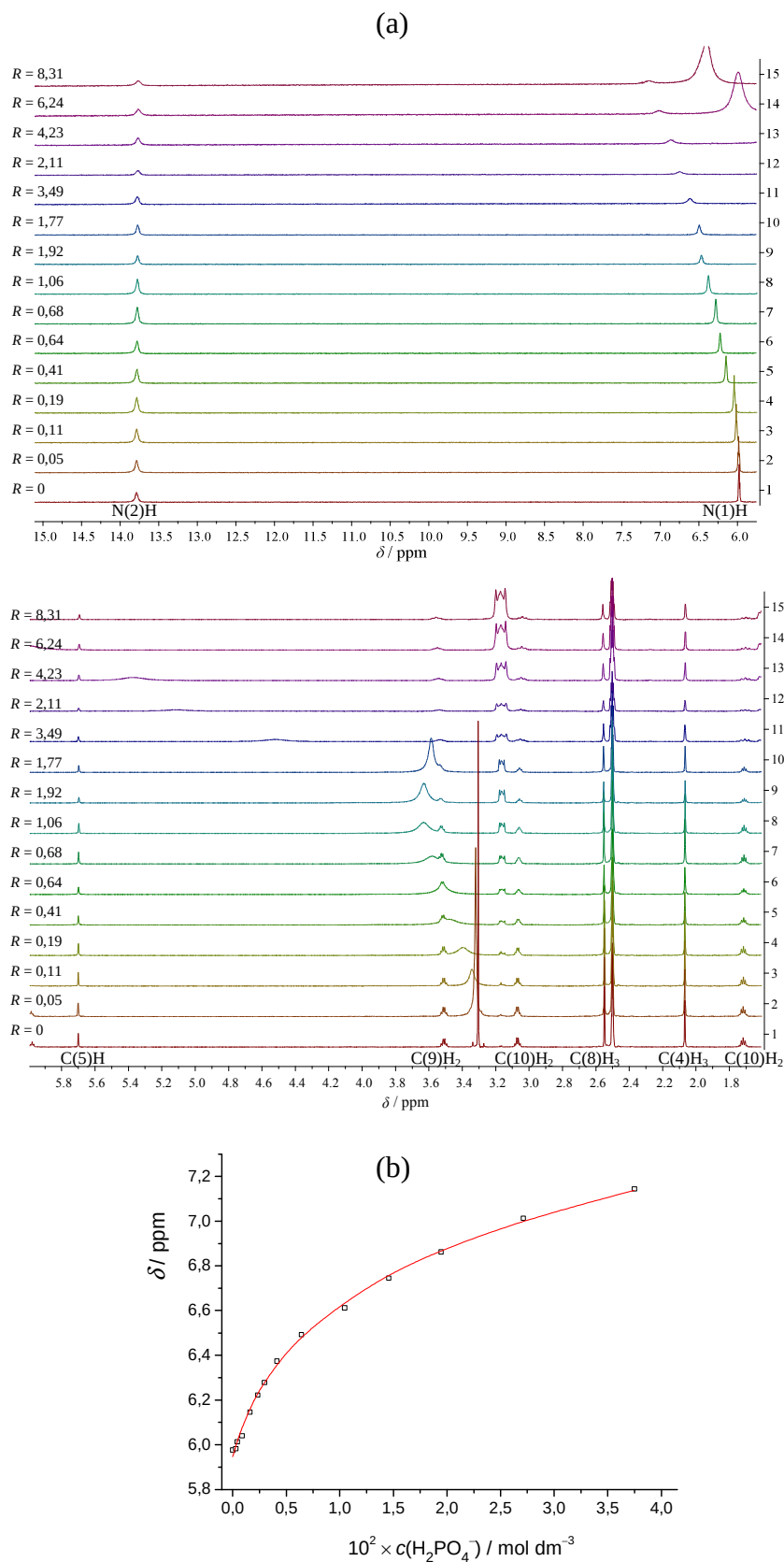
Za razliku od spektrofotometrije i kalorimetrije, NMR spektroskopija pokazala se pogodnom za kvantitativnu karakterizaciju kompleksa receptora **4**, **5** i **6** s dihidrogenfosfatnim anionom. Naime, tijekom ^1H NMR titracija receptora s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u deuteriranom DMSO primijećene su značajne promjene nekih signala, a kao što je i očekivano, najizraženije promjene odnosile su se na signale pripisane N(1)H protonima (slike 97–99). Za razliku od rezultata dobivenih u MeCN, u ovom slučaju nije bilo indikacija da nastaju dva različita tipa kompleksa. Primjerice, trend promjena položaja svih praćenih signala bio je monoton, nije primijećeno prvo zaoštavanje, a zatim proširivanje signala N(2)H protona te je prijelaz oblika signala C(11)H₂ protona susjednih ureidnoj skupini spoja **4** iz složenog multipleta u triplet bio postepen. Nakon što je taj signal poprimio oblik tripleta, ^1H NMR spektralne promjene bile su gotovo zanemarive. Sličan trend promjena slijede ureidni N(1)H protoni koji u spektru čistog receptora u DMSO-d₆ imaju oblik tripleta, dok tijekom titracije s anionom postaju široki singleti. Svi navedeni rezultati upućuju na nastajanje samo jednog tipa kompleksa u DMSO te su na temelju toga ^1H NMR titracijske

krivulje obrađene modelom u kojem je u obzir uzeto nastajanje 1:1 kompleksa i dimerizacija aniona. Izračunani i izmjereni kemijski pomaci signala nekoliko protona vrlo dobro se slažu (slike 97c, 103c i 99c) te su dobivene vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa dane su u tablici 12, dok su izračunane vrijednosti kemijskih pomaka signala određenih protona kompleksa dane u tablicama D5–D7. Na temelju dobivenih konstanti ravnoteže izračunani su odgovarajući distribucijski dijagrami, koji su prikazani na slikama D69–D71.

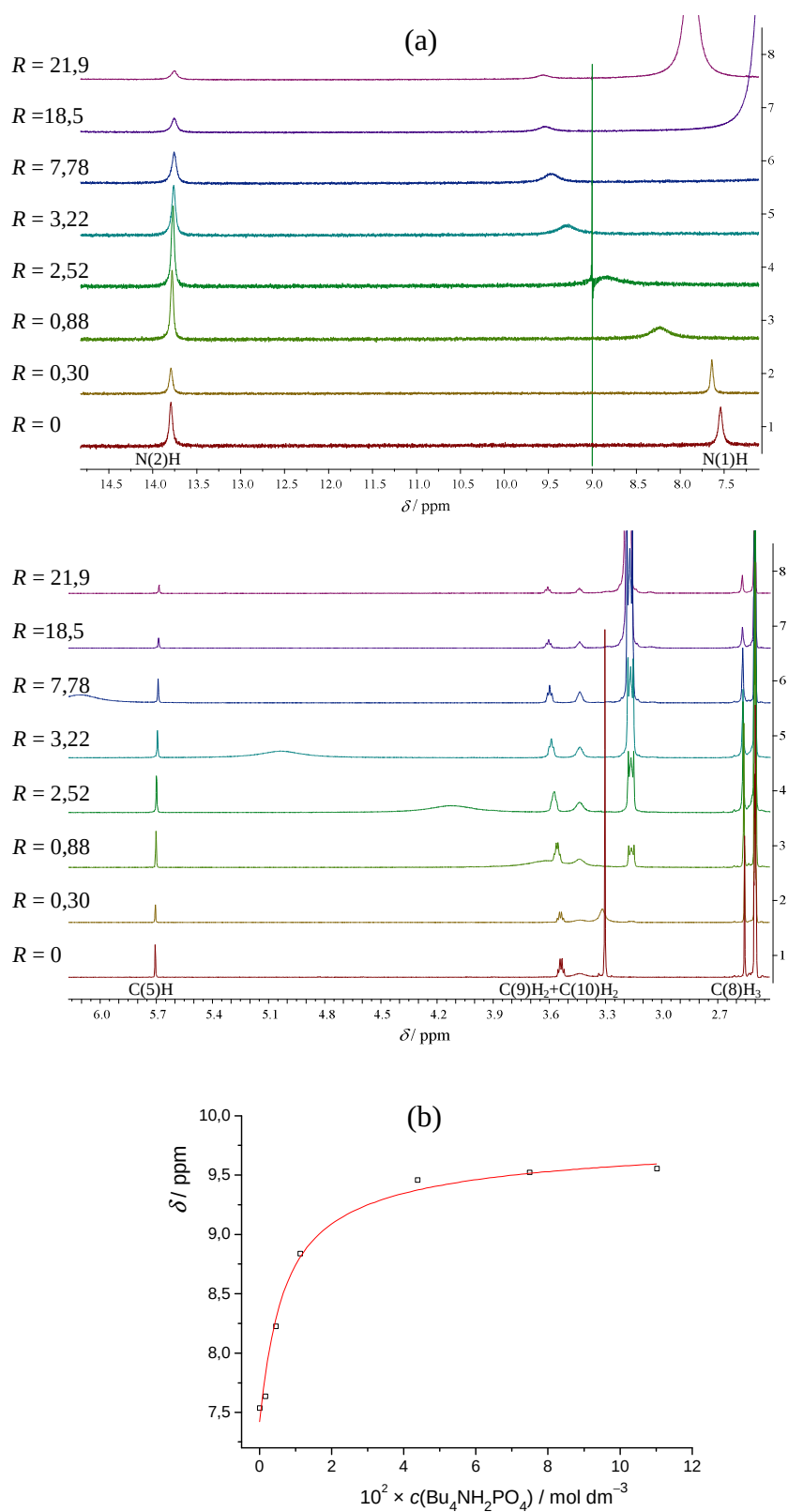
Tablica 12. Konstante ravnoteže nastajanja dihidrogenfosfatnih kompleksa s (tio)ureidnim receptorima u DMSO pri 25,0 °C.^a

spoj	lg <i>K</i>
4	1,91(3)
5	2,33(6)
6	2,40(5)

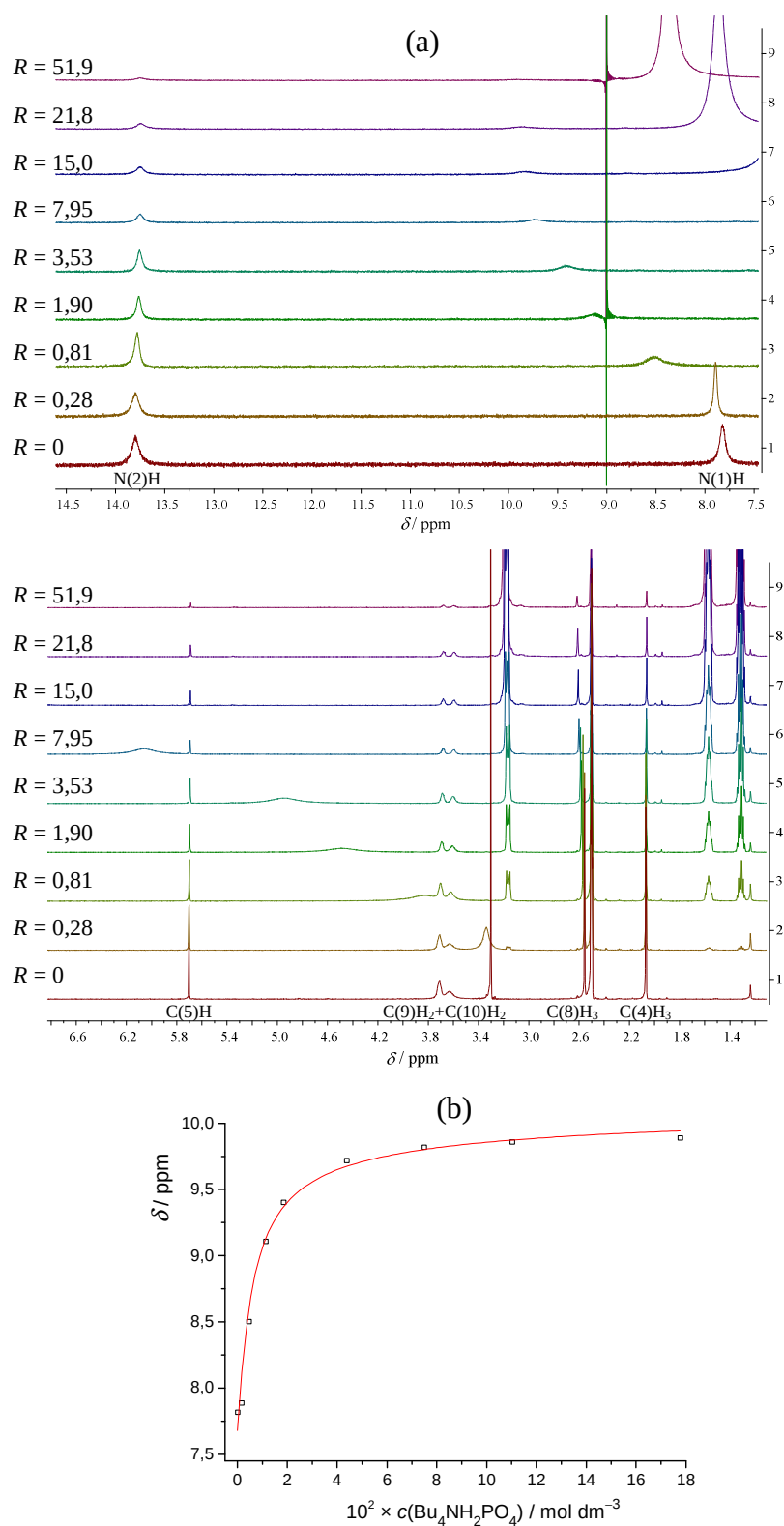
^a nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija



Slika 97. a) ^1H NMR titracija spoja **4** ($c \approx 4 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u DMSO-d_6 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{4})$. b) Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H protona o koncentraciji aniona (c). $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

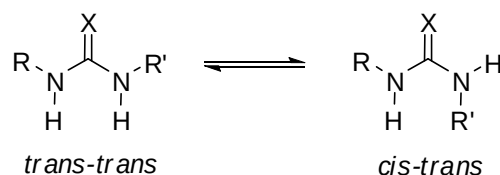


Slika 98. a) ^1H NMR titracija spoja **5** ($c \approx 5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u DMSO-d_6 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{5})$. b) Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H protona o koncentraciji aniona. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



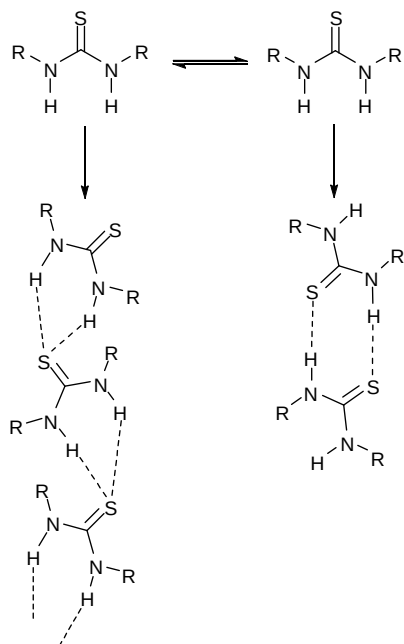
Slika 99. a) ^1H NMR titracija spoja **6** ($c \approx 5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$ u DMSO-d_6 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{6})$. b) Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H protona o koncentraciji aniona. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Kod tioureidnih receptora ponovno je došlo do djelomičnog preklapanja signala CH₂ protona susjednih tioureidnoj odnosno amino skupini, no u ovom je slučaju barem djelomično bilo moguće razlučiti ta dva signala. Vidljivo je da se radi o jednom širokom singletu koji se može pripisati C(11)H₂ protonima za slučaj spoja **5**, odnosno C(10)H₂ za spoj **6**, dok je signal C(9)H₂ protona oba receptora triplet. Zanimljiva je činjenica da povećanjem udjela kompleksa široki singleti poprimaju oblik tripleta. Također vrijedi primijetiti da se za razliku od signala ureidnog N(1)H protona, koji je u spektru slobodnog receptora u DMSO-d₆ triplet, tioureidni N(1)H protoni primjećuju kao široki singleti. Postoji mogućnost da je posrijedi utjecaj molekula otapala s kojima tioureidne NH podjedinice mogu ostvariti stabilnije vodikove veze od onih koje nastaju između ureidnog derivata i molekula DMSO. Naime, kao i u slučaju nastajanja vodikovih veza s anionima, očekivano je da se uspostavljanjem snažnih interakcija s molekulama otapala sprega NH protona sa protonima susjednih CH₂ skupina izgubi. Također je moguće i da je takav rezultat posljedica postojanja brze izmjene između *trans-trans* i *cis-trans* konformera (rotamera) tiouree u ravnoteži (slika 100).



Slika 100. Shematski prikaz konformacijske ravnoteže (tio)ureidnih derivata.

Poznato je naime da su ureidni derivati „zakočeni“ u *trans-trans* konformaciji dok tiouree pokazuju mnogo veću fleksibilnost te im je energijska barijera rotacije oko C–N veze znatno manja, što je spomenuto i u Literaturnom pregledu (poglavlje 2.3.).^{93b} Posljedica toga je primjerice pojavljivanje dva glavna strukturna motiva u kristalima tioureidnih derivata. Dok se uree u kristalnim strukturama gotovo isključivo pakiraju u lance u kojima se dvije molekule međusobno povezuju NH···O vodikovim vezama, tiouree mogu stvarati slične lance u kojima su susjedne molekule međusobno ortogonalne (slika 101a) ili formiranjem dvije komplementarne vodikove veze mogu nastati dimeri (slika 101b).



Slika 101. Najčešći motivi povezivanja tiourea u čvrstom stanju.¹³⁰

Postojanje takovih dimera (slika 101b) upućuje na veću konformacijsku slobodu tioureidnih derivata u odnosu na spojeve s ureidnom skupinom, što je potvrđeno i molekulskim modeliranjem. Tako su razlike u izračunanim energijama rotamera *N,N'*-dimetil tiouree iznosile tek oko 5 kJ mol⁻¹.¹³⁰ Ukoliko se pretpostavi da u DMSO-*d*₆ brzina izmjene između *trans-trans* i *cis-trans* konformacije tioureidnih derivata odgovara vremenskoj skali snimanja NMR spektra ne očekuje se oštar signal s definiranim cijepanjem budući da signal odgovara superponiranim spektrima obje konformacije. Prilikom nastajanja kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom signali C(11)H₂ (ligand **5**) odnosno C(10)H₂ (ligand **6**) postaju tripleti dok je N(1)H proton sve manje zasjenjen te dolazi do proširenja odgovarajućeg signala. Posljedica je to gubitka sprege između ta dva protona prilikom kompleksiranja aniona prilikom čega se također i gubi rotacijska sloboda receptora. Naime, vrlo je vjerojatno da struktura tiourea postaje zakočena u *trans-trans* konformaciji kako bi obje NH skupine ostvarile vodikovu vezu s anionom. Vrijedi spomenuti da bi se na temelju usporedbe konformacijskih sloboda uree i tiouree moglo pretpostaviti bolje vezanje ureidnog derivata budući da je ta molekula preorganizirana na način da može donirati dvije vodikove veze dok je u slučaju tioureidnih derivata potrebno uložiti energiju da bi se takva konformacija postigla, a taj je proces ujedno i entropijski nepovoljan. Činjenica da su konstante stabilnosti tioureidnih kompleksa znatno više u odnosu na ureidne, upućuje na stvaranje znatno jačih vodikovih veza između aniona i tioureidne skupine. Čini se da je i ureidni ligand **4** konformacijski slobodniji u MeCN-*d*₃ u odnosu na DMSO-*d*₆. Naime, u tom otapalu signal

N(1)H ureidnog receptora pokazuje tek naznaku sprege s C(11)H₂ protonima, što također upućuje na brzu izmjenu između *trans-trans* i *cis-trans* konformera. Razlog tome vjerojatno leži u znatno boljim proton-akceptorskim svojstvima molekula DMSO-d₆ u odnosu na MeCN-d₃ zbog čega se stvaranjem vodikovih veza između molekula DMSO i ureidnih NH skupina postiže veća stabilnost *trans-trans* rotamera, dok je razlika u energijama rotamera u MeCN razmjerno manja zbog slabije vodikove veze s molekulama MeCN.

Na prvi pogled pomalo iznenađuje činjenica da u DMSO pri primijenjenim eksperimentalnim uvjetima nije primijećeno nastajanje 2:1 kompleksa koji su se u MeCN pokazali razmjerno stabilnima. Međutim, usporede li se konstante dimerizacije dihidrogenfosfata u ta dva otapala vidljivo je da je interakcija među anionima u DMSO znatno slabija zbog izraženije kompeticije molekula otapala. Konstante stabilnosti 1:1 kompleksa u DMSO također su manje za gotovo dva reda veličine u DMSO u odnosu na MeCN, zbog čega je moguće da stabilnost kompleksa stehiometrije 2:1 nije dovoljno velika da bi se ta vrsta primijetila pri eksperimentalnim uvjetima.

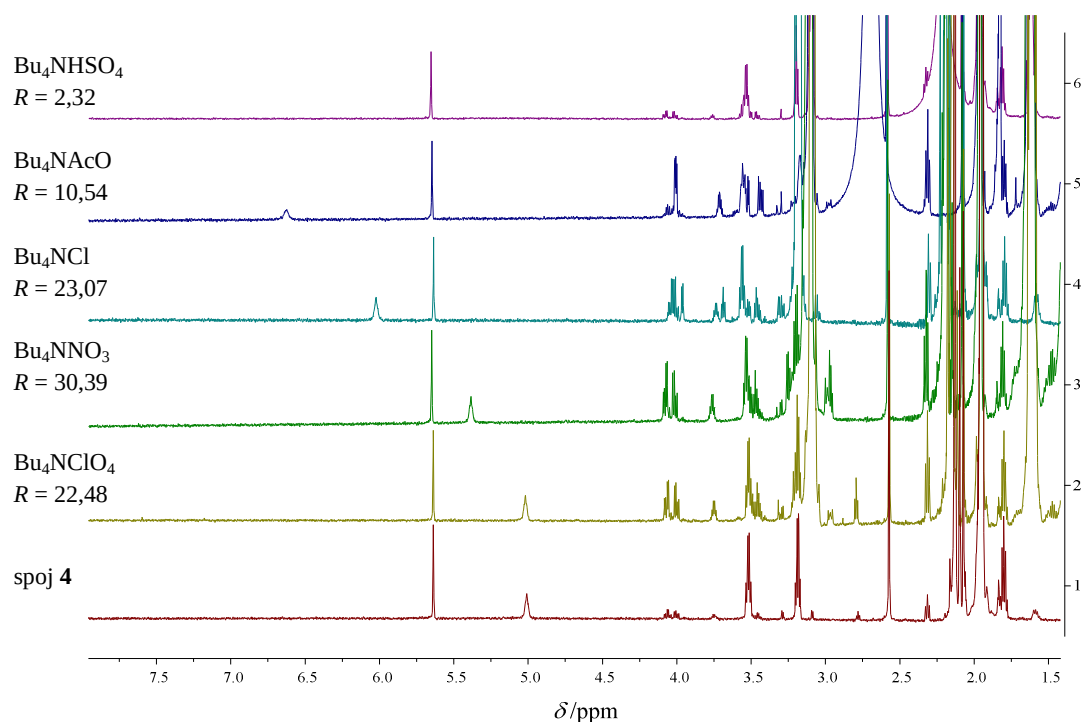
Trend stabilnosti kompleksa stehiometrije 1:1 s dihidrogenfosfatnim anionom u DMSO sličan je onom određenom u MeCN te su ponovno tioureidni kompleksi stabilniji od ureidnog. Međutim, razlike u konstantama stabilnosti dihidrogenfosfatnih kompleksa znatno su manje u DMSO nego u MeCN, što se može se objasniti kompeticijom molekula otapala. Naime, budući da je DMSO vrlo dobar akceptor za vodikovu vezu, značajnija je njegova kompeticija za vodikovu vezu s tioureidnim NH skupinama te je nepovoljan, destabilizirajući doprinos molekula otapala veći u slučaju tioureidnih kompleksa. Premda je intrinzični afinitet tiourea prema anionima znatno veći, zbog utjecaja otapala konstante stabilnosti ureidnih i tioureidnih kompleksa razlikuju se tek za faktor $\approx 10^{0,45}$. Utjecaj otapala na reakcije kompleksiranja aniona s (tio)ureidnim receptorima bit će detaljnije razjašnjen u idućem poglavlju.

Nadalje, u DMSO su stabilnosti dihidrogenfosfatnih kompleksa s **5** i **6** gotovo jednake. za razliku od acetonitrilnih otopina gdje je kompleks dihidrogenfosfata sa spojem **6** stabilniji, što je pripisano izraženijem stabilizacijskom doprinosu vodikovih veza s karbonilnim skupinama dehidracetnih prstenova u MeCN. Tijekom ¹H NMR titracija receptora **5** i **6** s Bu₄NH₂PO₄ nisu primijećeni pomaci signala N(2)H protona, što upućuje na zaključak da u DMSO interakcije između OH skupina H₂PO₄⁻ i karbonilnih kisika receptora nisu značajne, što je najvjerojatnije uzrokovano kompeticijom otapala.

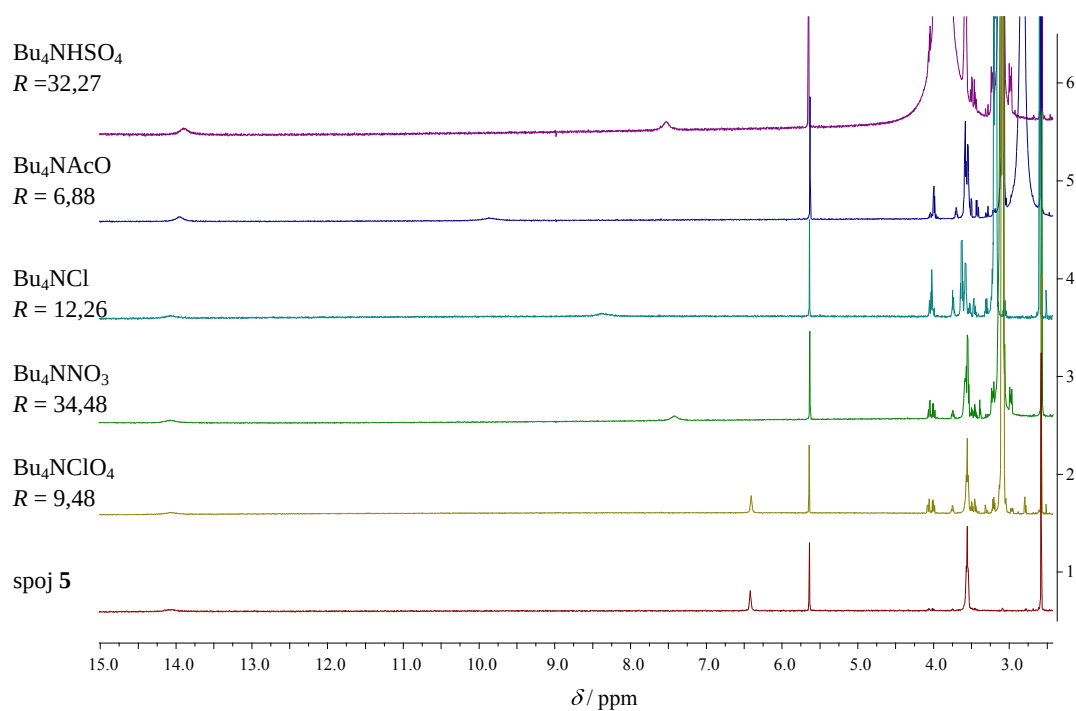
4. 4. 2. Kompleksiranje drugih aniona (AcO^- , Cl^- , HSO_4^- , NO_3^- , ClO_4^-) s (tio)ureidnim receptorima

Kao što je već napomenuto, svi receptori zasnovani na DHA istraživani u ovom radu mogu se svrstati među podande, fleksibilne ligande s pristupačnim veznim mjestom, bez značajnijih steričkih smetnji prilikom kompleksiranja aniona. Budući da je njihova vezna skupina lako dostupna, visoka selektivnost takvih receptora prema određenoj anionskoj vrsti nije očekivana, što je vidljivo i na primjeru anionskih kompleksa aaminskih derivata dehidracetne kiseline u MeOH (poglavlje 4.3.). Kako bi se stekao bolji uvid u čimbenike koji definiraju stabilnost anionskih kompleksa ovih receptora ispitano je kompleksiranje i drugih anionskih vrsta (AcO^- , Cl^- , HSO_4^- , NO_3^- , ClO_4^-).

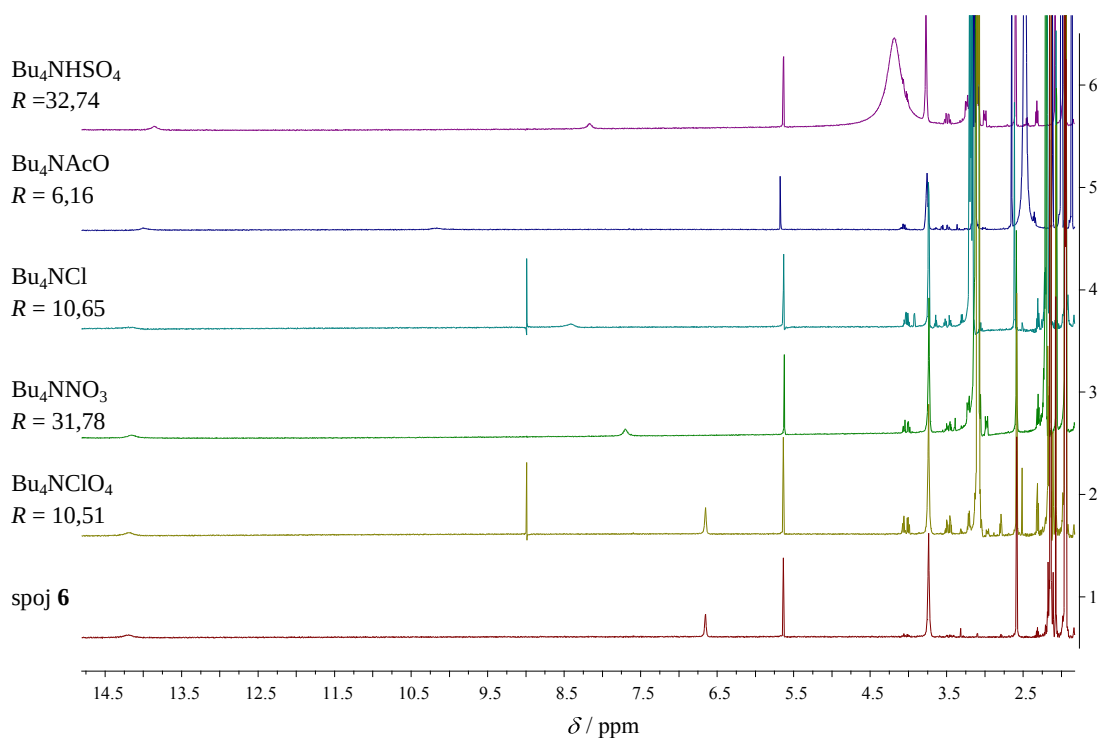
Snimljeni su ^1H NMR spektri otopina receptora **4**, **5** ili **6** uz dodatak soli navedenih aniona u MeCN (slike 102–104). U slučaju perkloratnog aniona nisu primijećene spektralne promjene koje bi upućivale na kompleksiranje, dodatkom nitratnog aniona promjene u ^1H NMR spektrima gotovo su zanemarive, dok su dodatkom ostalih aniona primijećene značajne spektralne promjene koje odgovaraju očekivanima za proces kompleksiranja aniona.



Slika 102. ^1H NMR spektri otopine spoja **4** i otopina spoja **4** sa solima nekoliko aniona u MeCN- d_3 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{sol}) / n(\mathbf{4})$.



Slika 103. ^1H NMR spektri otopine spoja **5** i otopina spoja **5** sa solima nekoliko aniona u MeCN-d_3 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{sol}) / n(\mathbf{5})$.



Slika 104. ^1H NMR spektri otopine spoja **6** i otopina spoja **6** sa solima nekoliko aniona u MeCN-d_3 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{sol}) / n(\mathbf{6})$.

Konstante ravnoteže reakcije nastajanja kompleksa s nekim od aniona za koje je utvrđeno da dolazi do kompleksiranja određene su spektrofotometrijski (tablica 13). Za razliku od titracija s H_2PO_4^- , gdje su promjene evidentno bile najizraženije u slučaju liganda **6**, u slučaju titracija s kloridnim anionom spektralne promjene otopina spojeva **5** i **6** bile su vrlo slične, što se očituje i u izračunanim svojstvenim spektrima njihovih kompleksa (slike D59 i D60). Promjene u UV spektrima tijekom titracije spoja **4** s Et_4NCl ponovno su bile relativno male, no dovoljne za kvantitativnu obradu te je sa zadovoljavajućom pouzdanošću spektrofotometrijski određena odgovarajuća konstanta stabilnosti $\mathbf{4}\cdot\text{Cl}^-$ kompleksa (tablica 13) te izračunan svojstveni spektar kompleksa (slika D58).

Tablica 13. Konstante stabilnosti anionskih kompleksa s (tio)ureidnim receptorima u acetonitrilu određene spektrofotometrijski pri $(25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$.^a

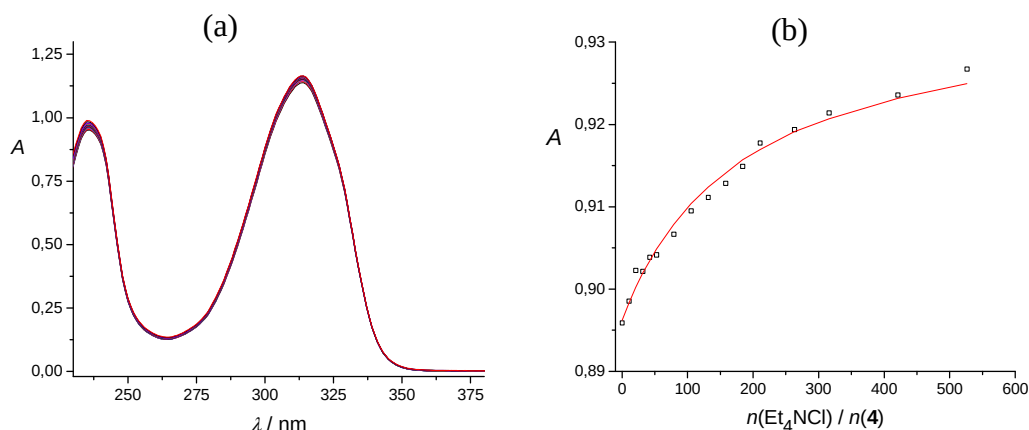
spoj	anion	lg <i>K</i>
4	Cl^-	2,13(2)
	AcO^-	— ^b
	HSO_4^-	— ^b
5	Cl^-	2,64(5)
	AcO^-	4,28(1)
	HSO_4^-	2,46(5)
6	Cl^-	2,54(3)
	AcO^-	4,35(1)
	HSO_4^-	2,60(1)

^a nepouzdanosti zadnje znamenke su izražene u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$)

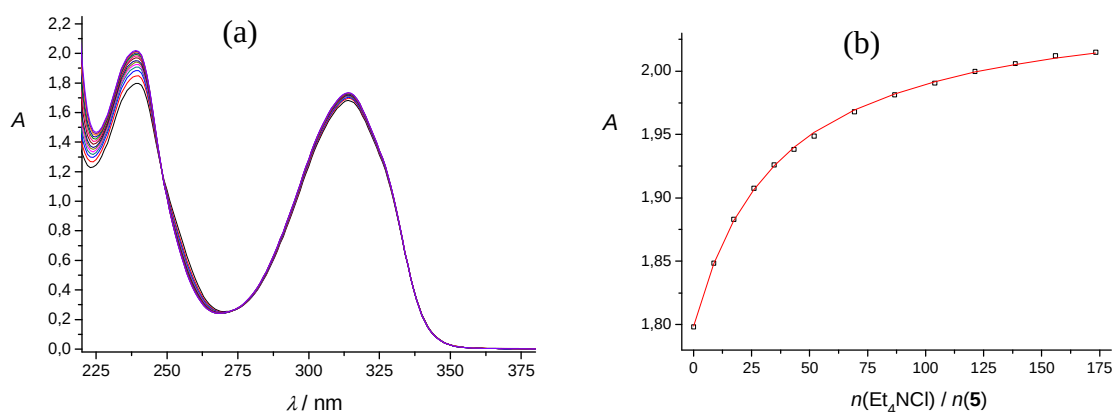
^b spektralne promjene nije bilo moguće obraditi

Kompleksi tioureidnih receptora s Cl^- pokazali su se stabilnijima od onih s ureidnim derivatom **4**, što se može objasniti na jednak način kao i u slučaju kompleksa dihidrogenfosfatnog aniona, uzimanjem u obzir kiselosti (donorskog afiniteta) tih skupina te razlika u raspodjeli gustoće naboja. Pozornost vrijedi usmjeriti i suptilnim razlikama u stabilnostima kloridnih kompleksa spojeva **5** i **6**. Za razliku od dihidrogenfosfata, u slučaju kloridnog aniona kompleks spoja **5** stabilniji je od onog sa spojem **6**. Budući da kloridni anion ne može ostvariti vodikove sa sekundarnom veznom skupinom, tj. karbonilnim kisikom, ne postoji razlog zbog kojeg bi kraća poveznica među dehidracetnim prstenovima pogodovala kompleksiranju takvog aniona. Naprotiv, približavanje elektronegativnih karbonilnih kisikovih atoma kompleksiranom anionu u tom slučaju može nepovoljno utjecati

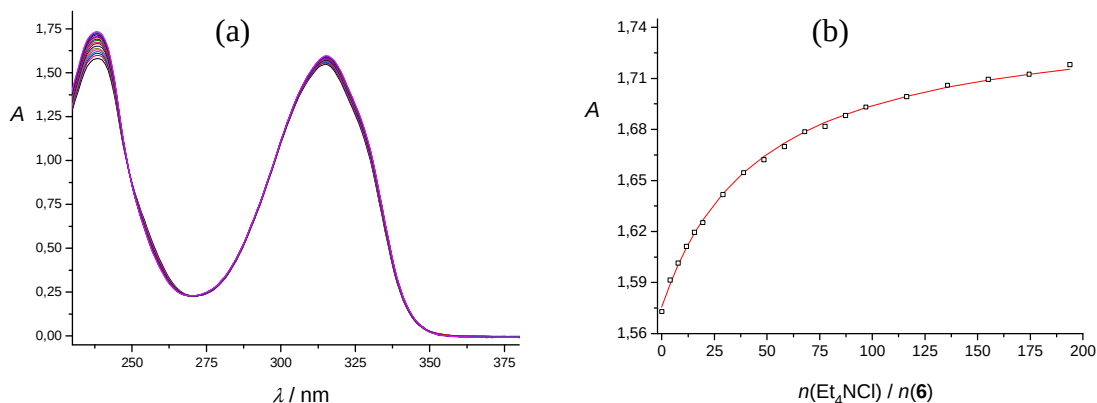
na njegovo vezanje te se može pretpostaviti da je upravo taj efekt uzrok veće stabilnosti kompleksa $5 \cdot \text{Cl}^-$ u odnosu na $6 \cdot \text{Cl}^-$. Izostanak interakcija klorida sa sekundarnim veznim skupinama očituje se i u činjenici da dodatkom klorida nisu primjećene promjene položaja ni oblika signala N(2)H protona u ^1H NMR spektru (slike 102-104). S druge strane, signal N(1)H protona značajno se promijenio, što se slaže s pretpostavkom da dolazi do nastajanja kompleksa s kloridnim anionom uspostavljanjem vodikovih veza s N(1)H donorskom skupinom.



Slika 105. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **4** ($c = 3,48 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ ml}$) s Et_4NCl ($c = 4,029 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **4** o množinskom omjeru $n(\text{Et}_4\text{NCl}) / n(4)$ pri 240 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



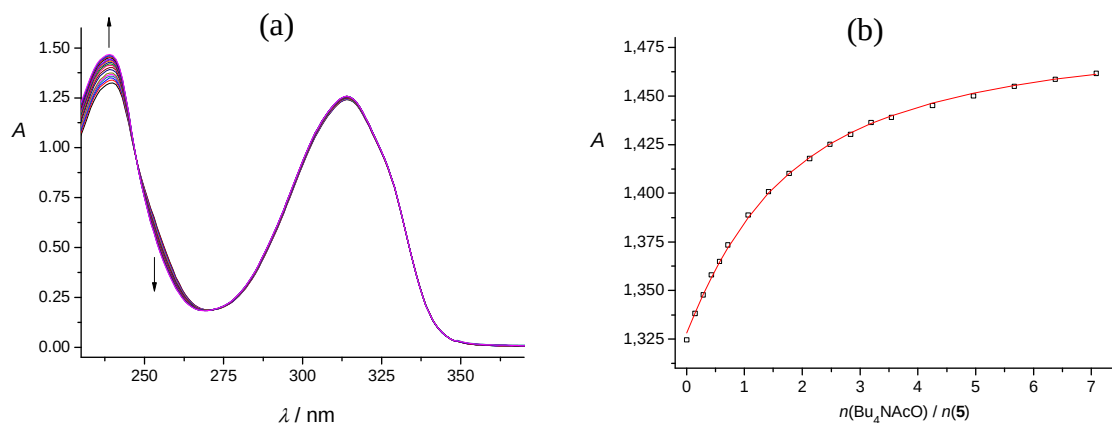
Slika 106. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **5** ($c = 5,28 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,32 \text{ ml}$) s Et_4NCl ($c = 2,12 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **5** o množinskom omjeru $n(\text{Et}_4\text{NCl}) / n(5)$ pri 240 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



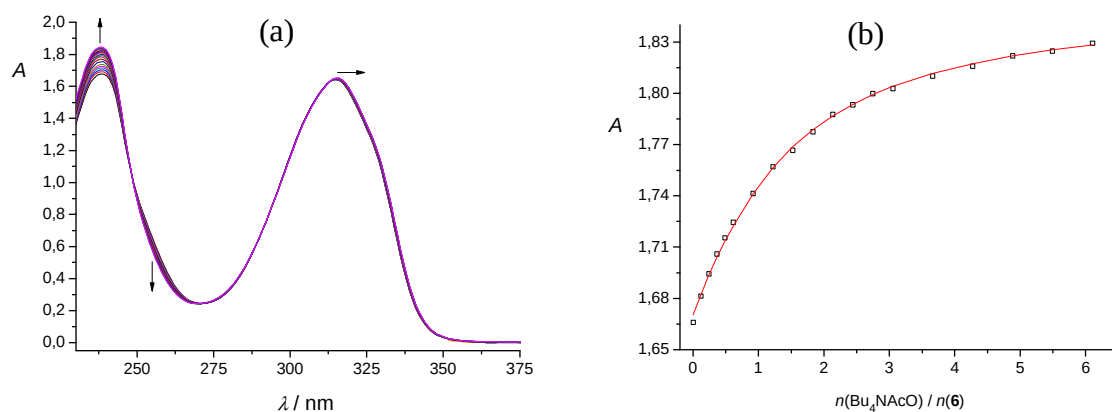
Slika 107. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **6** ($c = 4,72 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,32 \text{ ml}$) s Et_4NCl ($c = 2,12 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **6** o množinskom omjeru $n(\text{Et}_4\text{NCl}) / n(\mathbf{6})$ pri 240 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Konstante stabilnosti kompleksa s acetatnim anionom određene su spektrofotometrijski za spojeve **5** i **6** (tablica 13) te je nađeno da su one po iznosu bliske onima određenim za 1:1 komplekse s dihidrogenfosfatnim anionom. Zbog toga, kao i zbog činjenice da se spektri acetatnih kompleksa liganada **5** i **6** značajno razlikuju od spektara slobodnih liganada (slike D61 i D62), pomalo iznenađuje činjenica da tijekom titracije spoja **4** nisu primjećene spektralne promjene dostatne za pouzdano određivanje konstante stabilnosti $\mathbf{4} \cdot \text{AcO}^-$, koji gotovo sigurno nastaje, što se očituje u značajnim promjenama ^1H NMR spektara uz dodatak suviška Bu_4NAcO . Međutim, određivanje konstante ravnoteže reakcije nastajanja tog kompleksa ^1H NMR spektroskopijom nije bilo moguće zbog premale topljivosti Bu_4NAcO u MeCN. Stabilnost acetatnog kompleksa s **6** veća je u odnosu na stabilnost $\mathbf{5} \cdot \text{AcO}^-$, a u ^1H NMR spektrima otopina tih receptora u kojima je prisutna sol acetata u suvišku ponovno su primijećene promjene položaja signala N(2)H (slike 103 i 104), što upućuje na interakciju acetatnog aniona s karbonilnim kisikom, pri čemu CH_3 skupina potencijalno djeluje kao donor vodikove veze. Vrlo visoke stabilnosti kompleksa (tio)ureidnih derivata s acetatom često se susreću u ranijim istraživanjima te se dijelom pripisuju kompatibilnosti struktura veznog mjesta i deprotonirane karboksilne skupine, a važnu ulogu pritom igra i vrlo visoka bazičnost acetatnog aniona u MeCN.^{102c} Naime, kisikovi atomi deprotonirane karboksilne grupe približno su jednako razmaknuti kao i dvije NH podjedinice tioureidne skupine, zbog čega vodikove veze s obje NH skupine mogu nastati bez značajne promjene kuta CNH, što je energijski vrlo povoljno.

Korelacijama bazičnosti aniona i geometrije sa stabilnostima njihovih kompleksa bit će posvećeno više pažnje u nastavku diskusije.



Slika 108. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **5** ($c = 3,94 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,4 \text{ ml}$) s Bu_4NAcO ($c = 6,70 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **5** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NAcO}) / n(5)$ pri 240 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



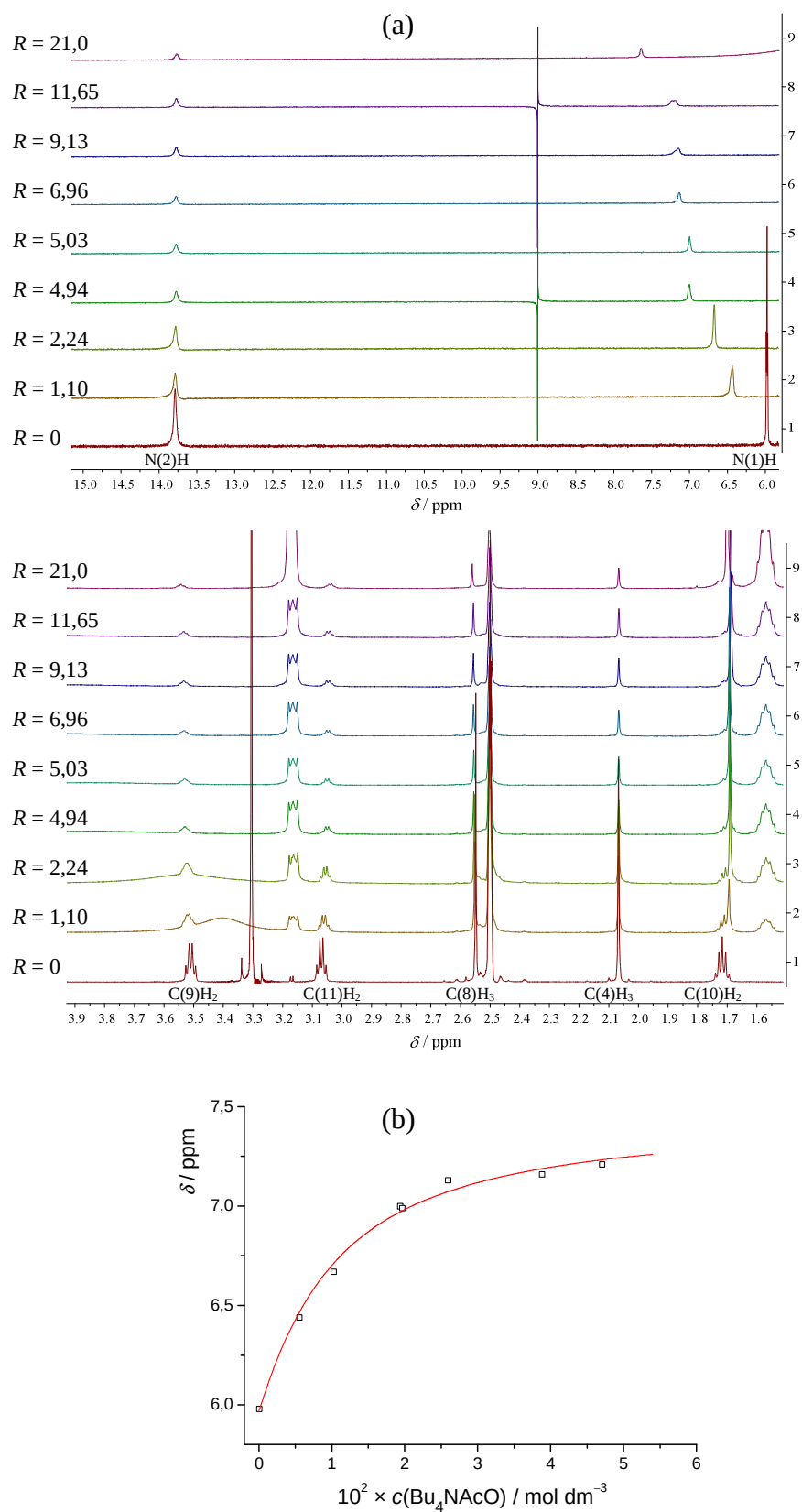
Slika 109. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **6** ($c = 4,77 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ ml}$) s Bu_4NAcO ($c = 6,70 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **6** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NAcO}) / n(6)$ pri 240 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Budući da je u slučaju acetatnog aniona u MeCN određena vrlo visoka stabilnost kompleksa s **5** i **6**, bilo je očekivano da će konstante ravnoteže reakcije nastajanja tih kompleksa u DMSO također biti dovoljno velike za njihovo kvantitativno određivanje. S druge strane, za preostale ispitivane anione nije bilo očekivano nastajanje značajnog udjela kompleksa u kompetitivnom otapalu kao što je DMSO. Kvantitativna karakterizacija reakcija nastajanja acetatnih kompleksa tioureidnih derivata DHA provedena je uz pomoć ^1H NMR spektroskopije, a konstante stabilnosti tih kompleksa u DMSO (tablica 14) određene su na temelju ovisnosti kemijskih pomaka signala nekoliko protona o koncentraciji $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{AcO}^-$ tijekom titracije (slike 110c–112c). Kemijski pomaci pojedinih protona u spektru acetatnih kompleksa dani su u tablicama D8–D10, a odgovarajući distribucijski dijagrami prikazani su na slikama D78–D80. Kao što je i očekivano, dobivene su znatno niže konstante ravnoteže kompleksiranja od onih koje odgovaraju analognoj reakciji u MeCN. Premda su određene vrijednosti za sva tri receptora relativno slične, može se zaključiti da su signifikantno veće stabilnosti tioureidnih kompleksa, kao i u slučaju dihidrogenfosfatnih kompleksa.

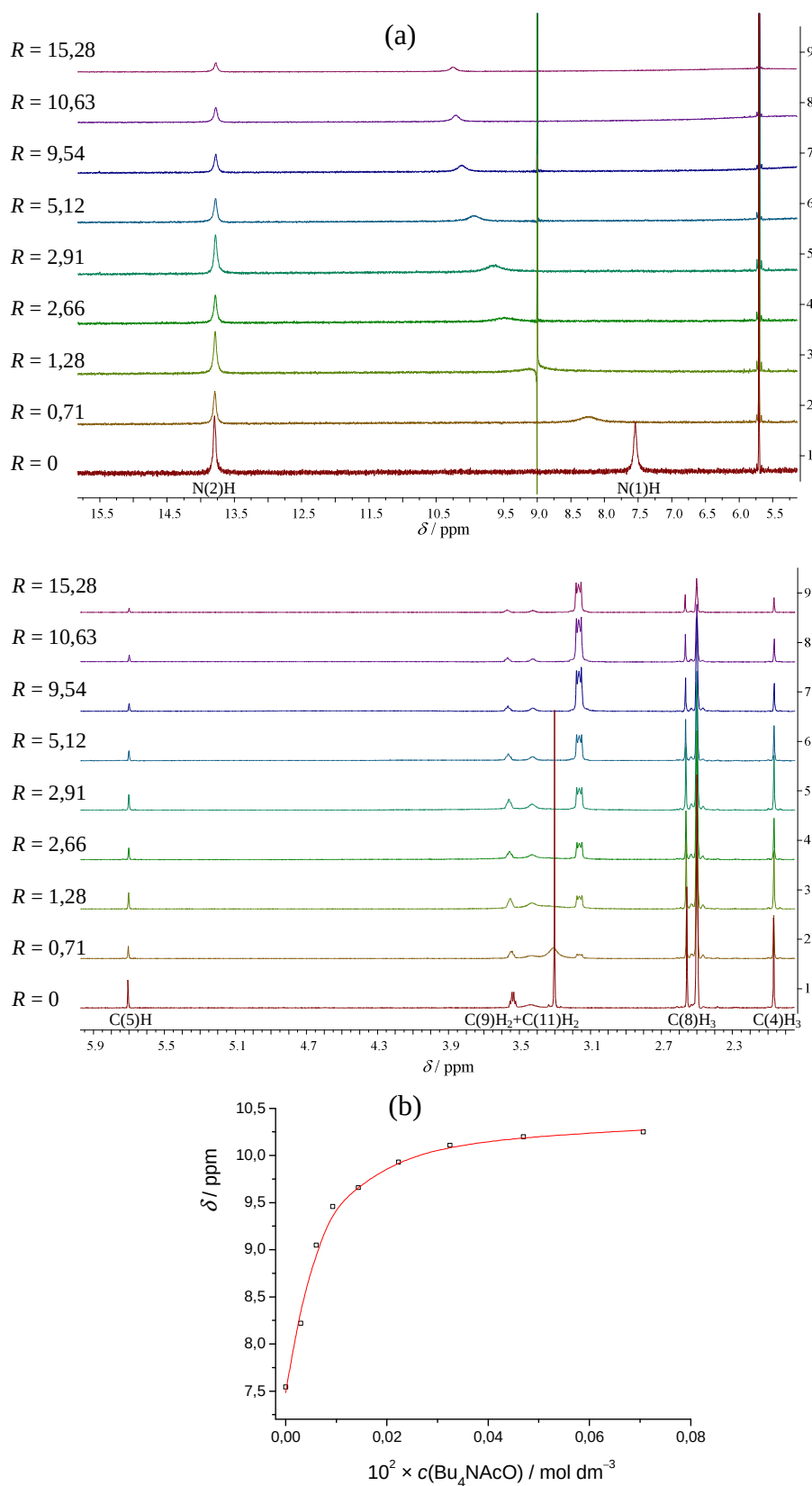
Tablica 14. Konstante ravnoteže nastajanja acetatnih kompleksa s (tio)ureidnim receptorima u DMSO-d_6 pri $25,0\text{ }^\circ\text{C}$.^a

spoj	$\lg K$
4	2,08(3)
5	2,44(3)
6	2,32(3)

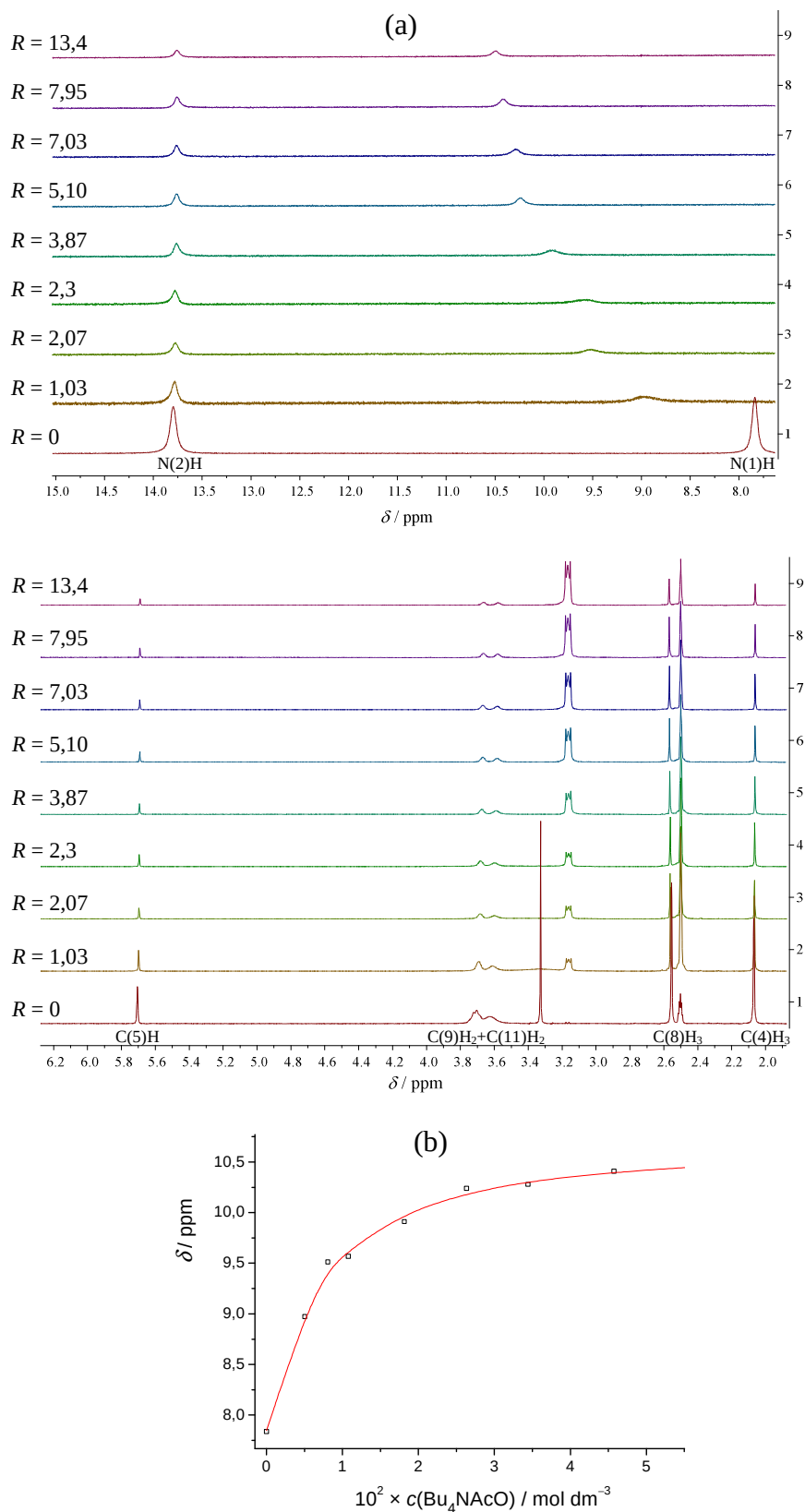
^a nepouzdanosti zadnje znamenke su izražene u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$)



Slika 110. a) ^1H NMR titracija spoja **4** ($c \approx 5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s Bu_4NAcO u DMSO-d_6 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NAcO}) / n(\mathbf{4})$. b) Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H protona o koncentraciji aniona. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

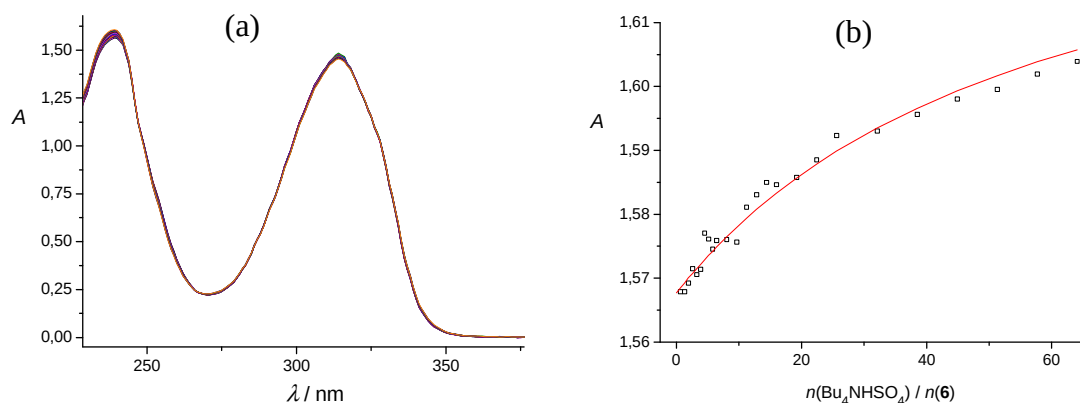


Slika 111. a) ^1H NMR titracija spoja **5** ($c \approx 5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s Bu_4NAcO u DMSO-d_6 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NAcO}) / n(\mathbf{5})$. b) Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H protona o koncentraciji aniona. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

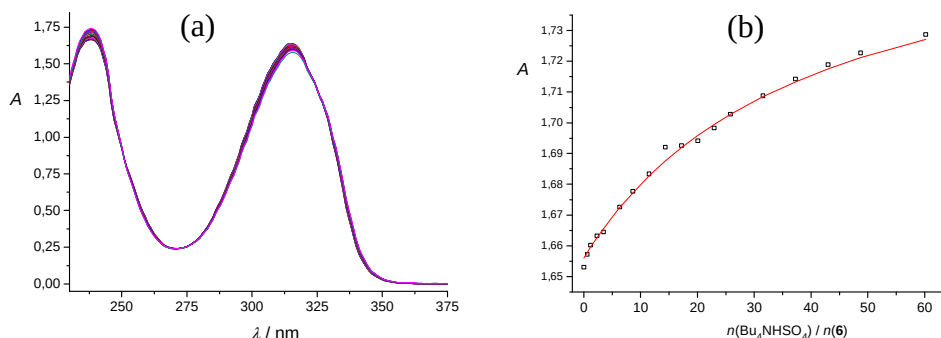


Slika 112. a) ^1H NMR titracija spoja **6** ($c \approx 5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{AcO}^-$ u DMSO-d_6 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{N}^+\text{AcO}^-) / n(\text{6})$. b) Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H protona o koncentraciji aniona. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

Dodatkom otopine soli hidrogensulfata acetonitrilnim otopinama tioureidnih receptora u ^1H NMR spektrima je primijećen relativno malen pomak položaja i proširivanje signala koji odgovaraju ureidnim N(1)H protonima (slike 103 i 104), što upućuje na nastajanje kompleksa relativno niske stabilnosti. Obradom spektrofotometrijskih podataka dobivenih titracijama tioureidnih derivata (slike 113 i 114) izračunane su konstante stabilnosti odgovarajućih hidrogensulfatnih kompleksa receptora **5** i **6** te njihovi svojstveni spektri (slike D63 i D64). Kao što je i očekivano na temelju ^1H NMR rezultata te su konstante slične onima određenim za kloridne komplekse. Međutim, za razliku od kompleksa s kloridom, opažena je manja stabilnost hidrogensulfatnog kompleksa s receptorom **5**, što se može objasniti na analogan način kao i u slučaju acetata i dihidrogenfosfata, odnosno povoljnijom interakcijom OH skupine hidrogensulfata s akceptorskom karbonilnom skupinom receptora **6** u odnosu na **5**. To se također očituje u značajnijim spektralnim promjenama otopine spoja **6** dodatkom hidrogensulfata. Budući da je HSO_4^- slabiji donor vodikove veze od H_2PO_4^- , ali bolji od AcO^- , najveća razlika među stabilnostima kompleksa **5** i **6** određena je za dihidrogenfosfatne komplekse, a najmanja za acetatne.



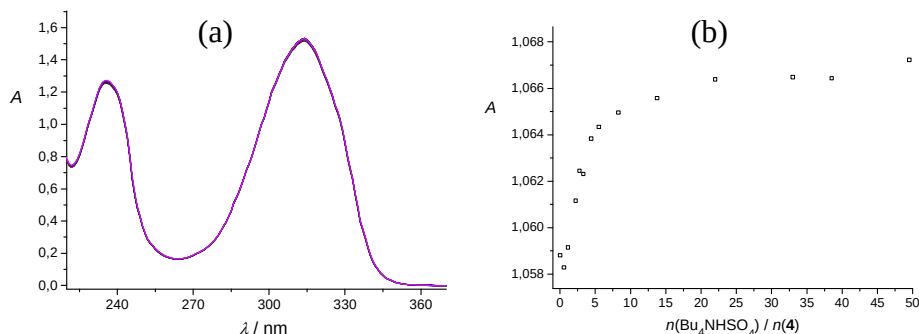
Slika 113. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **5** ($c = 4,27 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ ml}$) s Bu_4NHSO_4 ($c = 6,29 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **5** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NHSO}_4) / n(\mathbf{5})$ pri 240 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 114. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **6** ($c = 4,77 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ ml}$) s Bu_4NHSO_4 ($c = 6,29 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **6** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NHSO}_4) / n(\mathbf{6})$ pri 240 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

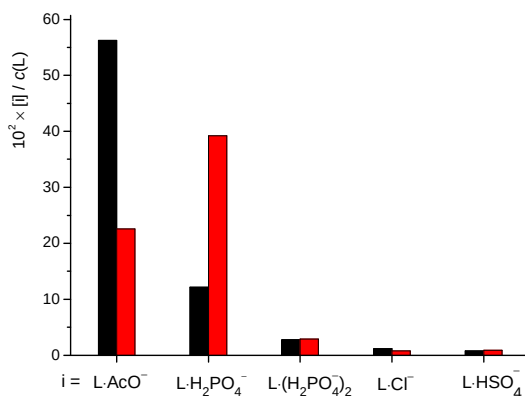
Rezultati titracija ureidnog derivata **4** s HSO_4^- nisu bili jednoznačni te se na temelju dobivenog nije moglo sa sigurnošću zaključiti do kojih procesa dolazi dodatkom hidrogensulfata otopini **4** u MeCN. Naime, u ^1H NMR spektru spoja **4** u MeCN- d_3 (slika 102) ne dolazi do uobičajenog pomaka N(1)H signala prema nižem magnetskom polju, nego se taj signal proširuje te ga nije moguće detektirati, već pri relativno malom suvišku Bu_4NHSO_4 . Taj nalaz potencijalno upućuje na deprotonaciju receptora **4** dodatkom HSO_4^- . Nadalje, premda su promjene u UV spektrima receptora **4** primijećene dodatkom Bu_4NHSO_4 bile vrlo male, primijećen je nagli rast apsorbancije pri oba maksimuma do množinskog omjera $R \approx 5$, nakon čega vrijednost apsorbancije ostaje približno konstantna (slika 115). Obradom titracijskih podataka modelom u kojem je pretpostavljena stehiometrija kompleksa 1:1, dobivena je vrlo visoka vrijednost konstante ravnoteže kompleksiranja, iznosa $10^{3,56}$, što je red veličine viša vrijednost od onih dobivenih za spojeve **5** i **6**. Takvi rezultati nisu u skladu s očekivanjima na temelju konstanti stabilnosti drugih anionskih kompleksa određenih u ovom radu, budući da su se u svim ostalim slučajevima (tio)ureidni kompleksi pokazali stabilnijima. Osim toga, bazičnost HSO_4^- niža je od H_2PO_4^- pa se očekuje se i znatno manja konstanta stabilnosti $\mathbf{4} \cdot \text{HSO}_4^-$ u odnosu na dihidrogenfosfatni i acetatni kompleks, s čime određena vrijednost nije u skladu. Ta odstupanja mogu se potencijalno pripisati nepouzdanosti određene vrijednosti zbog vrlo malih spektralnih promjena, a ne može se u potpunosti isključiti ni mogućnost prijenosa protona, odnosno deprotonacije ureidne NH skupine spoja **4**, kao što sugeriraju rezultati ^1H NMR titracija. Treba naglasiti da ni to nije očekivano, budući da u slučaju tioureidnih receptora **5** i **6** koji su, kao što je već navedeno, neupitno kiseliji u odnosu na **4**, nije došlo do spektralnih promjena koje bi upućivale na deprotonaciju receptora. Nadalje, dodatkom aniona veće bazičnosti od HSO_4^- , kao što su

dihidrogenfosfat ili acetat nije došlo do deprotonacije receptora **4**. Stoga na temelju dosad sakupljenih rezultata nije moguće definirati ravnotežne reakcije u acetonitrilnim otopinama spoja **4** i HSO_4^- te taj problem potencijalno ostaje predmetom daljnjih istraživanja.



Slika 115. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **4** ($c = 4,77 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,4 \text{ ml}$) s Bu_4NHSO_4 ($c = 6,29 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja **4** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NHSO}_4) / n(\mathbf{4})$ pri 230 nm.

Kako bi se dobio bolji uvid u selektivnost istraživanih receptora prema pojedinom anionu, na temelju spektrofotometrijski određenih konstanti stabilnosti osim distribucijskih dijagrama (slike D65–D67, D71–D77) izračunani su udjeli kompleksa u otopini u kojoj su koncentracije svih aniona jednake koncentraciji pojedinog receptora i iznose $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ (slika 116). Vidljivo je da je u slučaju receptora **5** preko 50 % receptora u kompleksu s AcO^- , dok je u slučaju spoja **6** najzastupljeniji kompleks s dihidrogenfosfatom. Udjeli kompleksa s HSO_4^- i Cl^- iznose tek oko 1 % u svim slučajevima, što je gotovo zanemarivi udio u odnosu na acetatne i dihidrogenfosfatne komplekse. Prilikom razmatranja selektivnosti istraživanih receptora vrijedi također ponovno napomenuti da su primijećene vrlo slabe interakcije s nitratnim anionom, dok u slučaju perkloratnog aniona nije primijećen nikakav dokaz nastajanja kompleksa.



Slika 116. Udio pojedinih anionskih kompleksa spojeva **5** i **6** u acetonitrilu; $c(\text{AcO}^-) = c(\text{H}_2\text{PO}_4^-) = c(\text{Cl}^-) = c(\text{HSO}_4^-) = c(\text{L}) = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, ■ – L = **5**, ■ – L = **6**.

4. 2. 3. Utjecaj solvatacije i strukturnih značajki na reakcije kompleksiranja

U dosadašnjoj raspravi, prilikom razmatranja čimbenika koji utječu na stabilnost istraživanih kompleksa fokus je bio usmjeren k svojstvima receptora, odnosno procjeni njihovih donorskih svojstava te specifičnim interakcijama između receptora i aniona. Pritom je samo spomenuta njihova geometrijska kompatibilnost, odnosno steričke smetnje koje se javljaju u nekim slučajevima. Kako bi se potpunije razjasnili faktori koji utječu na stabilnost pojedinog kompleksa preostaje u obzir uzeti svojstva aniona, odnosno njihove afinitete za stvaranje vodikovih veza, kao i njihovu geometriju (tablica 15) te razmotriti solvatacijska svojstva svih sudionika reakcija kompleksiranja.

Tablica 15. Geometrijska i solvatacijska svojstva istraživanih aniona.^a

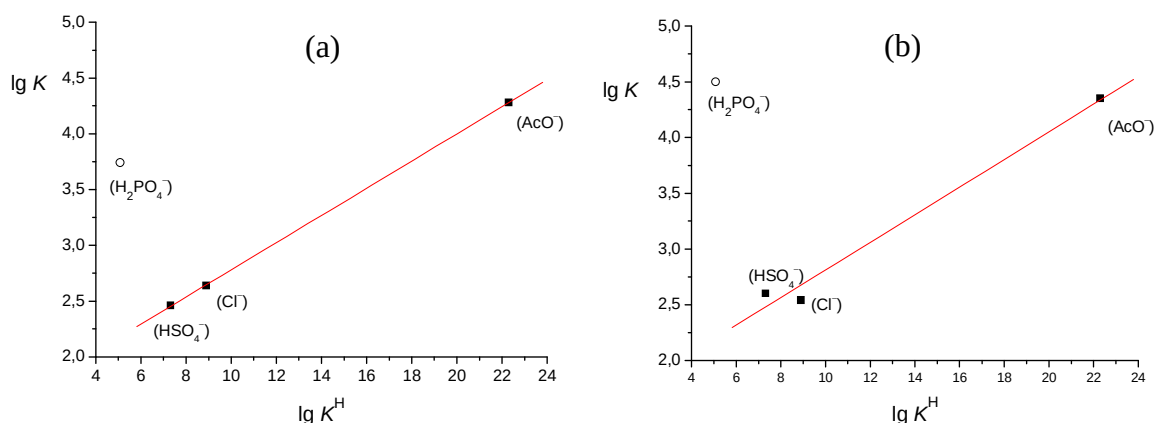
anion	r / pm	$V / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$\Delta_s G^\circ_{\text{H}_2\text{O}} / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_s G^\circ_{\text{MeCN}} / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_s G^\circ_{\text{DMSO}} / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_t G^\circ_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeCN}} / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_t G^\circ_{\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{DMSO}} / \text{kJ mol}^{-1}$
Cl^-	179	23,3	-347	-305	-307	42	40
ClO_4^-	240	49,6	-214	-212	-215	2	-1
AcO^-	232	46,2	-374	-313	-317	61	57
NO_3^-	192	34,5	-306	-285	-293	21	13
H_2PO_4^-	200	34,6	-472				
HSO_4^-	190	41,2	-335				

^a Vrijednosti preuzete iz ref. 13

Vidljivo je da između radijusa aniona, a posljedično ni njihovih volumena i konstanti stabilnosti njihovih kompleksa, nema gotovo nikakve korelacije. Primjerice, radijusi perkloratnog aniona, čije kompleksiranje pri eksperimentalnim uvjetima nije primijećeno i acetatnog aniona, prema kojem receptor **5** pokazuje najveći afinitet, gotovo su identični. Slično vrijedi i za usporedbu nitratnog, hidrogensulfatnog i kloridnog aniona. Premda su ta tri aniona vrlo sličnih dimenzija, postoje značajne razlike u stabilnostima njihovih kompleksa. Takvi rezultati nisu iznenađujući upravo zbog dostupnosti veznog mjesta proučavanih podanada, odnosno fleksibilnosti njihovih poveznica između prstenova DHA i veznog mjesta. Iako su određene steričke smetnje uzrokovane dehidracetnim prstenovima te se njihov utjecaj očituje u razlikama stabilnosti kloridnih kompleksa spojeva **5** i **6**, ti su efekti na stabilnost kompleksa zanemarivi u odnosu na utjecaj razlika u akceptorskom afinitetu aniona prema stvaranju vodikovih veza, odnosno njihovoj bazičnosti. Može se sa sigurnošću zaključiti da selektivnost dehidracetnih mono(tio)ureidnih derivata kao anionskih liganada nije temeljena na geometrijskoj komplementarnosti veznog mjesta i aniona.

Akceptorske afinitete pojedinih aniona za vodikovu vezu, za razliku od geometrijskih parametra nije lako jednoznačno definirati, no postoji nekoliko uobičajenih načina njihove

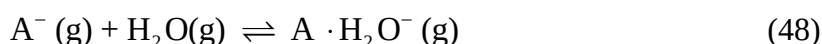
kvalitativne procjene, odnosno nekoliko termodinamičkih veličina s kojima ih je moguće korelirati. Kao što se u slučaju receptora očekuje veza između kiselosti pojedine donorske skupine, tako je u slučaju aniona njihova bazičnost povezana s akceptorskim afinitetom za stvaranje vodikove veze. Na slici 117 vidljivo je da postoji vrlo dobra korelacija između ravnotežnih protonacijskih konstanti ispitivanih aniona u MeCN i konstanti stabilnosti njihovih kompleksa s tioureidnim derivatima DHA, **5** i **6** u tom otapalu. Iznimka je dihidrogenfosfat koji pokazuje znatno veći afinitet prema kompleksiranju s receptorima nego što bi to bilo očekivano na temelju njegove bazičnosti. To odstupanje ide u prilog pretpostavci da interakcije između H_2PO_4^- i karbonilnih skupina receptora imaju značajan utjecaj na stabilnost nastalih kompleksa, budući da energija tih interakcija ne ovisi o njegovom akceptorskom, već donorskom afinitetu. Među istraženim anionima u slučaju dihidrogenfosfata taj je doprinos stabilnosti kompleksa najznačajniji, budući da posjeduje dvije kisele OH skupine, dok je kod hidrogensulfata prisutna samo jedna takva skupina, a acetatni CH_3 protoni mnogo su slabiji donori vodikove veze.



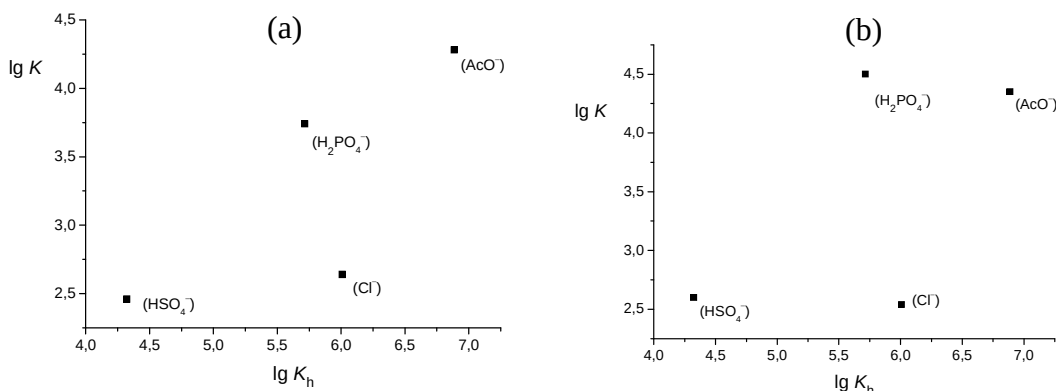
Slika 117. Usporedba vrijednosti protonacijskih konstanti istraživanih aniona u MeCN i konstanti stabilnosti njihovih kompleksa s receptorima **5** (a) i **6** (b) u MeCN.^{18,123}

Vidljiva je također značajna korelacija između standardne Gibbsove energije solvatacije pojedinih aniona i konstanti stabilnosti njihovih kompleksa, koje su u pravilu to veće što je anion bolje solvatiran u protičnim otapalima (tablice 11, 12 i 15). Na prvi pogled takav trend iznenađuje, budući da se prilikom kompleksiranja anion mora barem djelomično desolvatirati, a taj je proces to nepovoljniji što je Gibbsova energija solvatacije negativnija. Međutim, povoljnija solvatacija aniona u vodi upućuje na veću stabilnost vodikovih veza između molekula otapala i aniona kao što su Cl^- , AcO^- i H_2PO_4^- , u odnosu na NO_3^- i ClO_4^- . Tome u prilog ide i usporedba standardnih Gibbsovih energija prijenosa aniona iz vode u MeCN odnosno DMSO (tablica 15). Te su vrijednosti relativno niske za NO_3^- , a za slučaj

prijenosa ClO_4^- u DMSO čak negativnog predznaka, dok su za Cl^- , AcO^- i H_2PO_4^- vrlo visokog iznosa i pozitivnog predznaka. Naime, ukoliko anion nije sklon stvaranju vodikovih veza, očekuje se značajno manja standardna Gibbsova energija prijenosa iz vode u otapala manje sposobnosti stvaranja H-veza. Kako su upravo vodikove veze odgovorne za stabilizaciju kompleksa s (tio)ureidnim receptorima, ne iznenađuje činjenica da se samo anioni skloni stvaranju vodikovih veza dobro kompleksiraju s proučavanim receptorima u aprotičnim otapalima. Treba imati na umu da je solvatacija vrlo složen proces koji osim molekula koje su u kontaktu s anionom (molekule otapala u primarnoj solvatacijskoj sferi) uključuje i promjene vezane uz velik broj molekula otapala koje nisu direktno koordinirane na solut. Stoga je konstante stabilnosti anionskih kompleksa tioureidnih derivata pogodno usporediti sa standardnim Gibbsovim energijama hidratacije u plinskoj fazi ($\Delta_h G_g$), odnosno odgovarajućim standardnim konstantama ravnoteža reakcija vezanja jedne molekule vode na slobodni anion u plinskoj fazi:



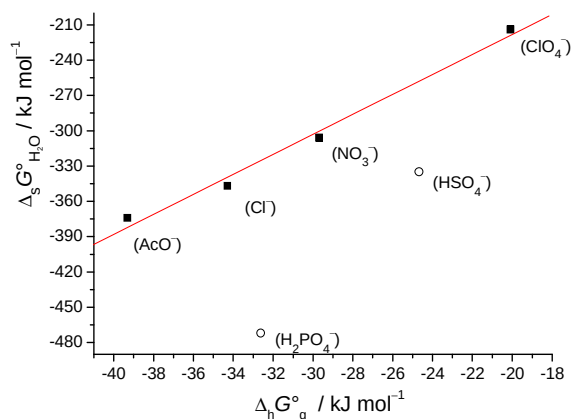
Na slici 118 prikazane su ovisnosti konstanti ravnoteže procesa danog jednadžbom (48) izračunanih na temelju literaturne vrijednosti $\Delta_h G_g^\circ$ za ispitivane anione (K_h) o odgovarajućim konstantama stabilnosti kompleksa aniona s **5** (a) i **6** (b).¹²⁴ Vidljivo je da ne postoji direktna korelacija tih dviju vrijednosti, no može se pretpostaviti da HSO_4^- i H_2PO_4^- prate drugačiji trend od AcO^- i Cl^- .



Slika 118. Korelacija konstanti ravnoteže hidratacije aniona u plinskoj fazi i stabilnosti njihovih kompleksa s receptorom **5** (a) i **6** (b) u MeCN.^{18,124}

Zanimljivo, usporede li se Gibbsove energije hidratacije u otopini i u plinskoj fazi (slika 119), također je očito odstupanje HSO_4^- i H_2PO_4^- u odnosu na ostale anione za koje je primijećena linearna korelacija tih termodinamičkih veličina. Oba opažanja mogu se pripisati specifičnim interakcijama OH skupina tih aniona s receptorima odnosno molekulama vode. Naime,

vezanjem jedne molekule vode s dihidrogenfosfatom odnosno hidrogensulfatom u plinskoj fazi ne mogu se ostvariti vodikove veze s anionima kao donorima, za razliku od vodene otopine gdje je anion okružen velikim brojem molekula vode koje mogu imati ulogu akceptora. Tome u prilog ide i znatno veće odstupanje vrijednosti $\Delta_s G^\circ_{\text{H}_2\text{O}}$ za H_2PO_4^- (u odnosu na HSO_4^-) od one koja bi odgovarala izračunanoj na temelju linearne korelacije za ostale anione. Razlog tome leži u činjenici da dihidrogenfosfat posjeduje dvije, a hidrogensulfat jednu donorsku OH skupinu.



Slika 119. Korelacija standardnih Gibbsovih energija solvatacije aniona u vodi i hidratacije u plinskoj fazi.^{13,124}

Kako bi se detaljnije razjasnio efekt otapala na proučavane ravnoteže kompleksiranja potrebno je, osim solvatacije samih aniona, u obzir uzeti solvataciju i drugih sudionika reakcije, dotično slobodnih receptora i kompleksa. Na temelju topljivosti (s) spojeva **4**, **5** i **6** u oba korištena otapala, tj. MeCN i DMSO izračunane su standardne Gibbsove energije otapanja ($\Delta_s G$) receptora, uz pretpostavku da konstante ravnoteže otapanja po iznosu odgovaraju standardnim konstantama otapanja, što se može smatrati opravdanim budući da se radi o neutralnim spojevima. Standardne Gibbsove energije prijenosa receptora iz acetonitrila u DMSO ($\Delta_t G_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}}$) navedene u tablici 16 određene su na temelju jednadžbe:

$$\Delta_t G_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}} = \Delta_s G_{\text{DMSO}} - \Delta_s G_{\text{MeCN}} \quad (49)$$

Premda se strukture spojeva **4** i **5** razlikuju samo po jednom atomu (O / S), topljivost spoja **5** u DMSO je čak 16 puta veća. To ukazuje na znatno povoljniju interakciju molekula DMSO s tioureidnom skupinom, budući da su molekule tog otapala bolji akceptori vodikove veze u odnosu na MeCN, a tiourea je, kao što je već navedeno, mnogo bolji donor od ureidne. Iako su tioureidni derivati topljiviji i u MeCN, u tom otapalu su razlike u topljivostima između tioureidnih i ureidnih spojeva znatno manje (≈ 5 puta). Posljedično je Gibbsova energija

prijenosa tioureidnih receptora negativnija u odnosu na odgovarajuću vrijednost za ureidni receptor **4**. S druge strane, među tioureidnim derivatima **5** i **6** razlike su gotovo zanemarive kako u topljivostima tako i u standardnim Gibbsovim energijama prijenosa.

Tablica 16. Termodinamički parametri vezani uz solvataciju (tio)ureidnih receptora i njihovih kompleksa u MeCN i DMSO.^a

vrsta	$10^3 \times s(\text{MeCN})$ mol dm ⁻³	$\Delta_s G^\circ_{\text{MeCN}}$ kJ mol ⁻¹	$s(\text{DMSO})$ mol dm ⁻³	$\Delta_s G^\circ_{\text{DMSO}}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_t G^\circ_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}}$ kJ mol ⁻¹
4	0,32	20,0	0,0132	10,7	-9,3
4 ·H ₂ PO ₄ ⁻	–	–	–	–	-41,8
5	1,79	15,7	0,2205	3,7	-12,0
5 ·H ₂ PO ₄ ⁻	–	–	–	–	-43,1
5 ·AcO ⁻	–	–	–	–	-5,2
6	1,46	16,2	0,3016	3,0	-13,2
6 ·H ₂ PO ₄ ⁻	–	–	–	–	-42,8
6 ·AcO ⁻	–	–	–	–	-5,4
H ₂ PO ₄ ⁻	–	–	–	–	-41,6 ^b
AcO ⁻	–	–	–	–	-4,0 ^c

^a standardne Gibbsove energije solvatacije i prijenosa receptora određene su na temelju topljivosti u MeCN i DMSO

^b standardna Gibbsova energija prijenosa dihidrogenfosfatnog aniona određena je na temelju literaturnih vrijednosti standardnih Gibbsovih energija solvatacije amonijevog kationa i topljivosti NH₄H₂PO₄ u MeCN i DMSO uz korekciju za neidealnost na temelju Debye-Hückelove teorije

^c vrijednost preuzeta iz ref. 13

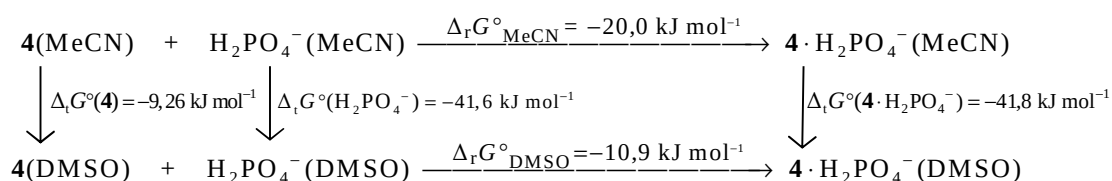
Kako bi se izračunala Gibbsova energija prijenosa anionskih kompleksa potrebno je poznavati odgovarajuću vrijednost za prijenos aniona te je za acetatni anion ta vrijednost izračunana na temelju podataka dostupnih u literaturi.¹³ Vrijednost $\Delta_t G_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}}$ za dihidrogenfosfat nije nađena u literaturi te je određena u okviru ovog rada na temelju jednadžbe:

$$\Delta_t G^\circ(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}} = \Delta_s G^\circ(\text{NH}_4 \text{H}_2\text{PO}_4)_{\text{DMSO}} - \Delta_s G^\circ(\text{NH}_4 \text{H}_2\text{PO}_4)_{\text{MeCN}} + \Delta_t G^\circ(\text{NH}_4^+)_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}} \quad (50)$$

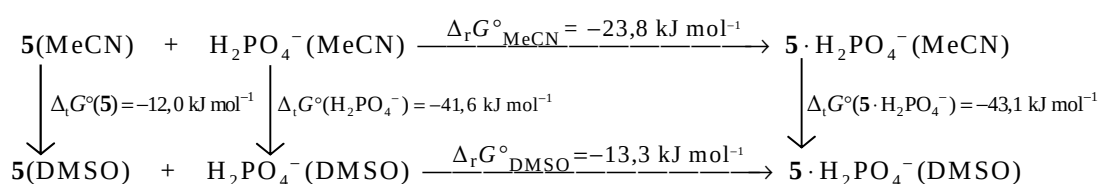
Standardne Gibbsove energije otapanja NH₄H₂PO₄ u oba otapala izračunane su iz topljivosti pri čemu su koeficijenti aktiviteta u zasićenim otopinama procijenjeni pomoću Debye-Hückelovog proširenog zakona. Standardna Gibbsova energija prijenosa NH₄⁺ izračunana je na temelju literaturnih vrijednosti standardnih Gibbsovih energija solvatacije solvatacije tog iona u korištenim otapalima.¹³² Ravnoteža dimerizacije H₂PO₄⁻ nije uzeta u obzir pri računu

navedenih termodinamičkih veličina te je pretpostavljeno da taj proces nema značajan utjecaj u proučavanim sustavima, budući da je pri koncentracijama dihidrogenfosfata u zasićenim otopinama $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ udio dimera u ravnoteži vrlo nizak (<5 %).

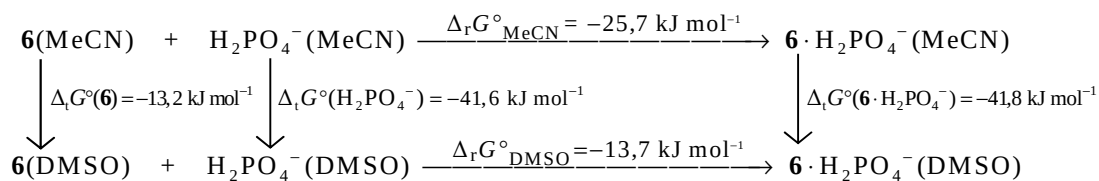
Gibbsove energije prijenosa dihidrogenfosfatnih i acetatnih kompleksa (tio)ureidnih receptora iz MeCN u DMSO izračunane su na temelju ciklusa prikazanih na shemama 1–5, a dobivene vrijednosti dane su u tablici 16. Lako je uočiti da su iznosi $\Delta_t G^\circ_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}}$ vrlo slični onima za slobodne anione, što je vrlo vjerojatno posljedica strukturnih značajki receptora. Naime, budući da se vezno mjesto receptora ne nalazi u šupljini, anion velikim dijelom ostaje okružen molekulama otapala. Međutim, anion se veže na (tio)ureidnu skupinu te time onemogućuje direktan pristup molekula DMSO tim skupinama, odnosno stvaranje njihovih vodikovih veza s otapalom. Kao što je napomenuto, solvatacija receptora je povoljnija u DMSO upravo zbog jačih vodikovih veza molekula otapala s anionskim veznim mjestom, što u slučaju kompleksa izostaje. Iz tih razloga vrijednost $\Delta_t G^\circ_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}}$ vrlo je bliska onoj koja odgovara prijenosu slobodnog aniona. Tome dodatno u prilog ide međusobna sličnost standardnih Gibbsovih energija prijenosa svih kompleksa pojedinog aniona. Na temelju sličnosti vrijednosti $\Delta_t G^\circ_{\text{MeCN} \rightarrow \text{DMSO}}$, za komplekse i slobodne anione, može se zaključiti da je razlika u solvataciji slobodnih receptora u ispitanim otapalima najbitniji razlog zbog kojeg je proces kompleksiranja dihidrogenfosfatnog i acetatnog aniona znatno povoljniji u MeCN u odnosu na DMSO. Na temelju dostupnih podataka nije moguće zaključiti je li činjenica da su stabilnosti acetatnih i dihidrogenfosfatnih kompleksa receptora **4**, **5** i **6** međusobno vrlo slične zbog sličnih afiniteta tih molekula prema oba aniona (intrinzičnih konstanti stabilnosti) ili dolazi do međusobne kompenzacije solvacijskog doprinosa i sklonosti aniona ka kompleksiranju s (tio)ureidnim derivatima.



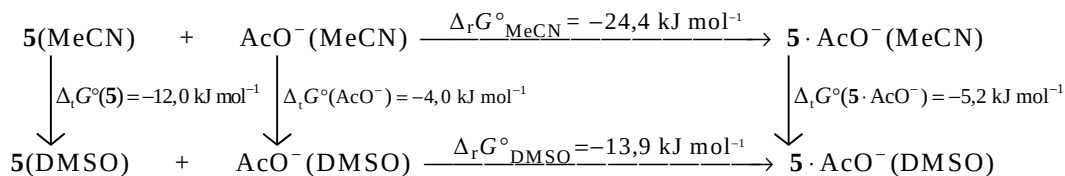
Shema 1.



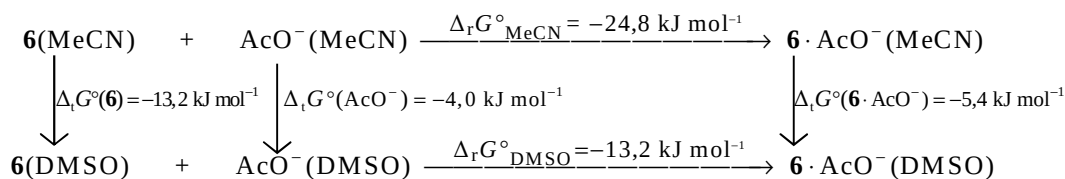
Shema 2.



Shema 3.



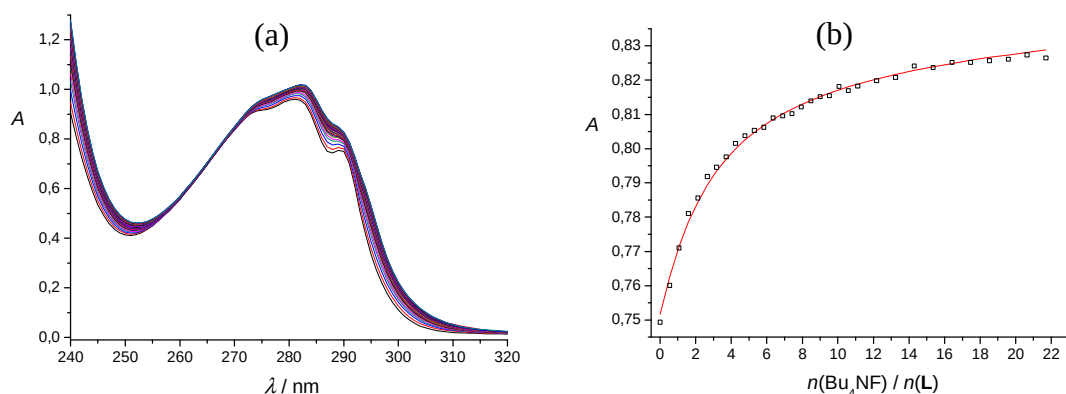
Shema 4.



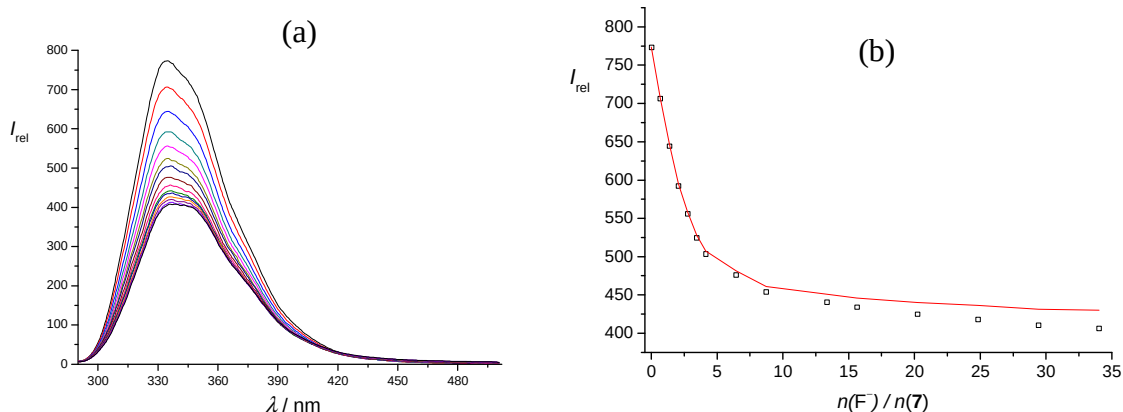
Shema 5.

4. 5. Kompleksi kaliksarenskog derivata s triptofanskim podjedinicama (7)

Spektrofotometrijskim i fluorimetrijskim titracijama istraženo je kompleksiranje spoja **7** s halogenidnim anionima (F^- , Cl^- i Br^- , I^-) u MeCN. Dodatkom soli kloridnog, bromidnog i jodidnog aniona otopini receptora **7** nisu primijećene nikakve spektralne promjene, što uključuje i emisijske i apsorpcijske spektre. S druge strane, dodatkom fluorida značajne promjene primijećene su kako u apsorpcijskim (slika 120a) tako i u emisijskim spektrima (slika 121a). Obradom spektralnih podataka (slike 120b i 121b) određena je konstanta stabilnosti fluoridnog kompleksa uz pomoć obje korištene metode.



Slika 120. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **7** ($c = 4,0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 2,434 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorpcije otopine spoja **7** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 280 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.



Slika 121. a) Fluorimetrijska titracija spoja **7** ($c = 9,8 \times 10^{-7} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,5 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 5,7 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. b) Ovisnost intenziteta emitiranog svjetla otopine spoja **7** o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 335 nm. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

Treba naglasiti da se vrijednost konstante ravnoteže kompleksiranja dobivena fluorimetrijski ne slaže s vrijednostima dobivenim spektrofotometrijski. Postoji nekoliko mogućih razloga zašto je tome tako, koji uključuju utjecaj dodatne ravnoteže protonacije (homokonjugacije) fluorida, kompeticiju tragova vode u otapalu te fotokemijske efekte, a nije isključeno da su razlike u određenim konstantama stabilnosti kompleksa $7 \cdot F^-$ posljedica svih navedenih efekata. Kao što je ranije spomenuto, homokonjugirane vrste HF_2^- vrlo su stabilne u MeCN, a mogu nastati uslijed deprotonacije molekula otapala.⁷⁰ Konstanta ravnoteže nastajanja HF_2^- u MeCN nije poznata, no sigurno je da udio te vrste značajno varira ovisno o ukupnoj koncentraciji fluorida u otopini, što utječe na ravnotežu kompleksiranja te se mogu očekivati razlike u konstantama stabilnosti određenim pri različitim uvjetima odnosno korištenom koncentracijskom području. Nadalje, acetonitril je higroskopsko otapalo te je gotovo nemoguće izbjeći prisutnost tragova vode u samom otapalu. Njen se udio dodatno povećava otapanjem Bu_4NF zbog iznimne higroskopsnosti te soli. Zbog selektivne solvatacije fluorida molekulama vode, utjecaj već i vrlo malog udjela vode na ravnotežu kompleksiranja može biti značajan. Fotokemijski efekti koji mogu uzrokovati razlike u rezultatima dobivenim fluorimetrijskim titracijama, u odnosu na one dobivene drugim metodama, prvenstveno su vezani uz povećanje afiniteta za vezanje aniona s receptorom u pobuđenom stanju (7^*) u usporedbi s onim u osnovnom stanju. Poznato je da u pobuđenom stanju indolnim NH derivatima,¹³³ a i brojnim drugim spojevima drastično raste kiselost,¹³⁴ što je usko povezano s afinitetom tih skupina za stvaranje vodikovih veza. Zbog toga su potencijalno fluoridni kompleksi receptora **7** u pobuđenom stanju mnogo stabilniji od onih u osnovnom stanju. Bitno je naglasiti da se spektralne promjene dobivene fluorimetrijskim titracijama mogu odnositi na ravnotežne reakcije u osnovnom ili pobuđenom stanju, ovisno o kinetičkim parametrima reakcije koja se prati (kompleksiranje) te relaksacije pobuđenog stanja u osnovno.¹³³ Ukoliko su konstante brzine nastajanja i disocijacije kompleksa znatno manje od sume konstanti relaksacijskih procesa (recipročnog vremena života pobuđenih stanja) titracijska krivulja odgovara kompleksiranju s receptorom osnovnom stanju. Međutim, u slučaju kad su konstante brzine tih procesa slične, spektralne promjene ovise o vremenima života pobuđenih stanja receptora i kompleksa te konstantama brzine reakcije kompleksiranja i povratne reakcije. Prema tome, vrlo je vjerojatno da je konstanta ravnoteže reakcije vezanja fluorida s receptorom **7** određena fluorimetrijski u ovom radu zapravo prividna konstanta koja ovisi o više čimbenika. Uzme li se to u obzir, na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da dolazi do barem djelomičnog uspostavljanja ravnoteže kompleksiranja u pobuđenom stanju te da je stabilnost kompleksa $7^* \cdot F^-$ znatno veća od stabilnosti kompleksa s

receptorom u osnovnom stanju. To također upućuje na zaključak da su vremena života pobuđenih stanja relativno velika, kao i konstante brzina reakcija nastajanja i disocijacije kompleksa u pobuđenom stanju. Razlučivanje utjecaja pojedinog efekta na eksperimentalne rezultate te detaljnije ispitivanje fluorescencijskih svojstava i kinetike odgovarajućih procesa za kaliksaren **7** i njegove anionske komplekse ostaje predmetom daljnjih istraživanja.

Tablica 17. Konstante stabilnosti fluoridnog kompleksa spoja **7** određene pomoću nekoliko metoda.

metoda	lg K
UV-Vis	3,96(2) ^a
¹ H NMR	3,51(5) ^b
Fluorimetrija	5,87(2) ^a

^a nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$)

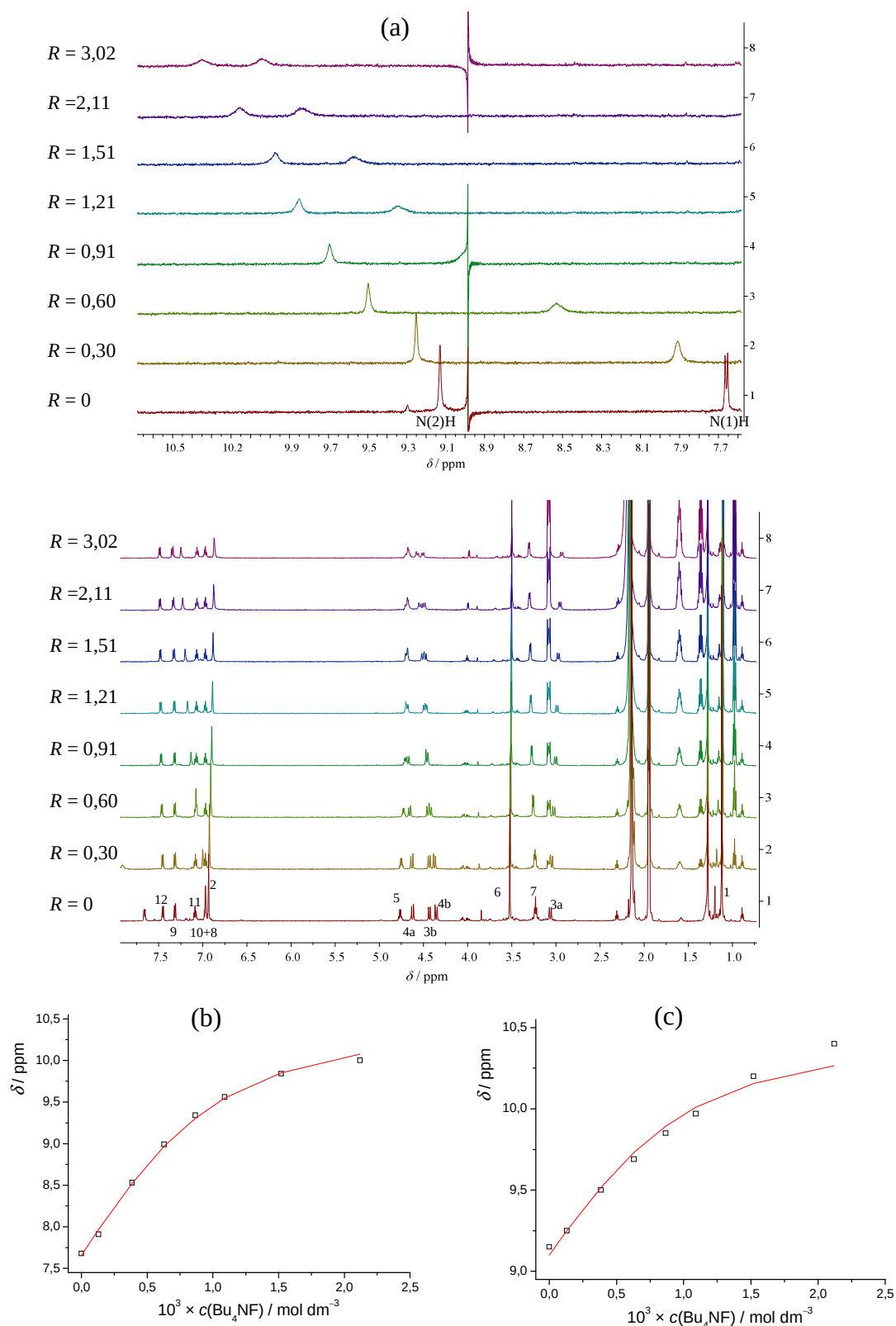
^b nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna devijacija

Izrazita selektivnost spoja **7** prema fluoridu vrlo je vjerojatno posljedica znatno većeg afiniteta fluoridnog aniona za stvaranje vodikove veze, odnosno njegove izraženije bazičnosti u odnosu na ostale halogenide. Bolja geometrijska komplementarnost fluoridnog aniona i veznog mjesta kaliksarenskog receptora također se ne može isključiti kao jedan od važnih faktora za postizanje selektivnosti.

Spoj **7** sadrži indolne i amidne skupine koje mogu djelovati kao donori vodikove veze, a na temelju spektrofotometrijskih i fluorimetrijskih titracija nije bilo moguće sa sigurnošću zaključiti koja od tih skupina ima primarnu ulogu u stabilizaciji kompleksa s fluoridom. Naime, promjene u apsorpcijskim spektrima ne sadrže značajne informacije o strukturnim obilježjima fluoridnih kompleksa. Za apsorpciju otopina spoja **7** zaslužne su dijelom aromatske skupine kaliksarenskog prstena, ali i triptofanske podjedinice koje apsorbiraju u sličnom području valnih duljina (250–300 nm). Prema tome, promjene u UV spektrima mogu biti uzrokovane vezanjem fluorida preko indolnih, amidnih skupina, ili pak interakcijom s oba tipa donorskih skupina receptora **7**. S druge strane, emisijska svojstva kaliksarena **7** povezana su isključivo s triptofanskim podjedinicama, zbog čega značajno gašenje fluorescencije prilikom kompleksiranja upućuje na zaključak da vodikove veze s indolnim NH skupinama kao donorima doprinose stabilnosti nastalog kompleksa. Međutim, koordinacijom alkalijskih i zemnoalkalijskih kationa receptorom **7** također dolazi do promjena u fluorescencijskim spektrima njegovih otopina, a postoje čvrsti dokazi da se ti kationi koordiniraju atomima kisika amidnih skupina.¹⁹ Iz toga je vidljivo da promjene

emisijskog spektra spoja **7** nisu nužno posljedica direktne interakcije vezanog iona s triptofanskim podjedinicama.

Osim do sada navedenih titracija, provedena je i ^1H NMR titracija spoja **7** s Bu_4NF . Dobiveno je dobro slaganje eksperimentalnih rezultata s onima izračunanim uz pretpostavku nastajanja kompleksa $7\cdot\text{F}^-$. Dobivena vrijednost odgovarajuće konstante ravnoteže dana je u tablici, dok su izračunani kemijski pomaci signala pojedinih protona za slobodni receptor **7** i kompleks $7\cdot\text{F}^-$ dani u tablici D12. Dodatkom fluorida otopini spoja **7** primijećen je značajan pomak signala pripisanih kako amidnim tako i indolnim protonima prema višim vrijednostima kemijskog pomaka, uz proširivanje tih signala (slika 122). Dodatnom potvrdom snažnih interakcija amidnih NH protona s fluoridom mogu se smatrati značajne promjene u položajima i cijepanju signala protona 4 i 5 (slika 4), dok se interakcija fluorida s indolnim skupinama očituje i u odsjenjenju, odnosno pomaku signala susjednog protona 8 za $\approx 0,25$ ppm prema nižem polju tijekom titracije (slika 122b).



Slika 122. a) ^1H NMR titracija spoja 7 ($c = 8,94 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s Bu_4NF ($c = 1,35 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN-d_3 ; $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, $R = n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(7)$. Asignacija signala Ovisnost kemijskog pomaka N(1)H (b) i N(2)H (c) protona o koncentraciji fluorida. $\square$ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Navedene promjene primijećene tijekom ^1H NMR titracija spoja **7** s Bu_4NF upućuju na zaključak da se u kompleksu uspostavljaju vodikove veze oba tipa donorskih skupina (amidnih i indolnih) s fluoridom. Naime, u slučaju da triptofanske NH skupine ne ostvaruju vodikovu vezu, očekuju se znatno manje promjene pripadajućeg signala u ^1H NMR spektru te je vrlo mala vjerojatnost da su te promjene uzrokovane vezanjem fluorida isključivo preko amidnih NH skupina. Vrijedi, međutim, primijetiti da je promjena kemijskog pomaka $\text{N}(1)\text{H}$ protona uslijed dodatka fluorida gotovo dvostruko veća od one $\text{N}(2)\text{H}$ protona (tablica D12), što ide u prilog pretpostavci da amidne skupine imaju ulogu primarnih veznih skupina, odnosno da je vodikova veza tih skupina s fluoridom jača. Na temelju tih nalaza mogu se pretpostaviti i neke strukturne značajke kompleksa $7\cdot\text{F}^-$. Gotovo je sigurno da se fluorid smješta u šupljinu koju čine supstituenti donjeg oboda kaliksarenskog prstena te se okružuje amidnim NH skupinama. Pri tome se barem dio indolnih NH skupine triptofanskih podjedinica također orijentira prema anionu. Međutim, promotri li se struktura liganda **7**, nameće se zaključak da zbog steričkih razloga nije moguće stvaranje vodikovih veza svih četiriju indolnih skupina s fluoridom. Premda činjenica da se u ^1H NMR spektru koji odgovara kompleksu $7\cdot\text{F}^-$ primjećuje samo jedan set signala (uključujući i protone indolne skupine) na prvi pogled prkosi tom zaključku, u obzir treba uzeti mogućnost brze izmjene konformera kompleksa, pri čemu se primjećuje uprosječen signal slobodnih i koordiniranih indolnih skupina. Također, može se pretpostaviti da je vezno mjesto koje uključuje amidne i indolne skupine kojima je okružen fluoridni anion u kompleksu relativno rigidno i maleno te je potencijalno geometrijska kompatibilnost veznog mjesta i fluorida djelomično uzrokom selektivnosti kaliksarena **7** prema tom anionu.

Kao što je već napomenuto, spoj **7** se pokazao vrlo efikasnim receptorom zemnoalkalijskih i alkalijskih kationa te je stoga ispitana mogućnost vezanja ionskih parova M^{m+}F^- ($m = 1$ ili 2) odnosno nastajanja kompleksa koji sadrže fluoridni anion i kation. Budući da je poznato da su konstante vezanja kationa s receptorom **7** vrlo visoke,¹⁹ istraživanje kompleksiranja ionskih parova provedeno je tako da se otopina receptora **7** i ekvivalentne količine perkloratne soli određenog kationa titrirala s Bu_4NF . Fluorimetrija nije korištena, budući da u koncentracijskom području pogodnom za fluorimetrijska mjerenja neupitno dolazi do značajne disocijacije kationskog kompleksa (veće koncentracije kationa nisu korištene da se izbjegne ionsko sparivanje, v. kasnije) te pretpostavka da je sav receptor u obliku kompleksa nije opravdana, što čini obradu titracijskih podataka značajno zahtjevnijom. Treba spomenuti da u slučaju kalijevog kompleksa navedena pretpostavka nije u potpunosti opravdana ni u uvjetima korištenim kod spektrofotometrijskih titracija, no

budući da je više od 95 % receptora u obliku kompleksa, to se može zanemariti. Promjene u apsorpcijskim spektrima tijekom titracija s Bu₄NF pripisane su vezanju fluorida na kationske komplekse (j. 50) te su određene odgovarajuće konstante ravnoteže.



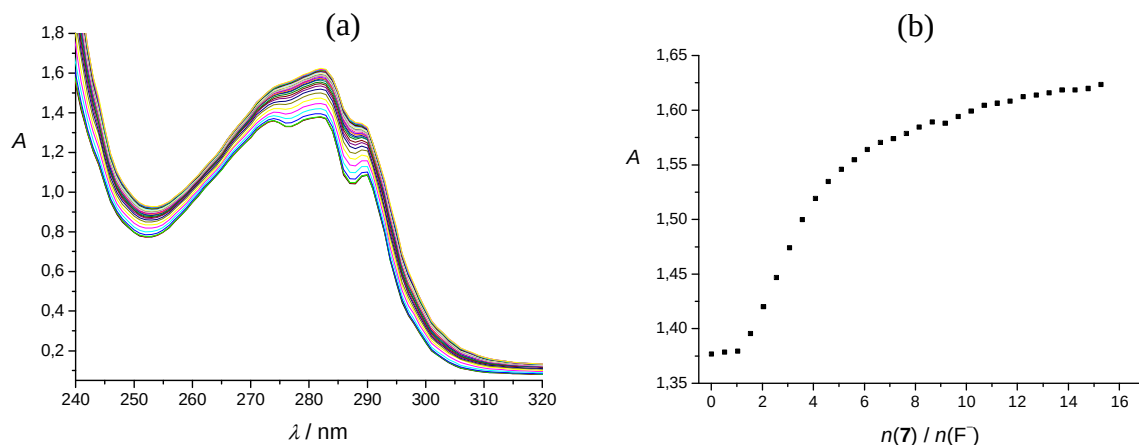
Dobivene vrijednosti dane su u tablici 18 te se može primijetiti da su one gotovo neovisne o kationu koji je prisutan u kompleksu, a vrlo slična vrijednost određena je bez prisustva kationa. To nije u skladu s očekivanjem, uzmu li se u obzir elektrostatske interakcije koje mogu pospješiti vezanje fluorida s kationskim kompleksom.

Tablica 18. Uvjetne konstante ravnoteže kompleksiranja fluorida s receptorom 7 u acetonitrilu uz prisustvo kationa alkalijskih i zemnoalkalijskih metala.^a

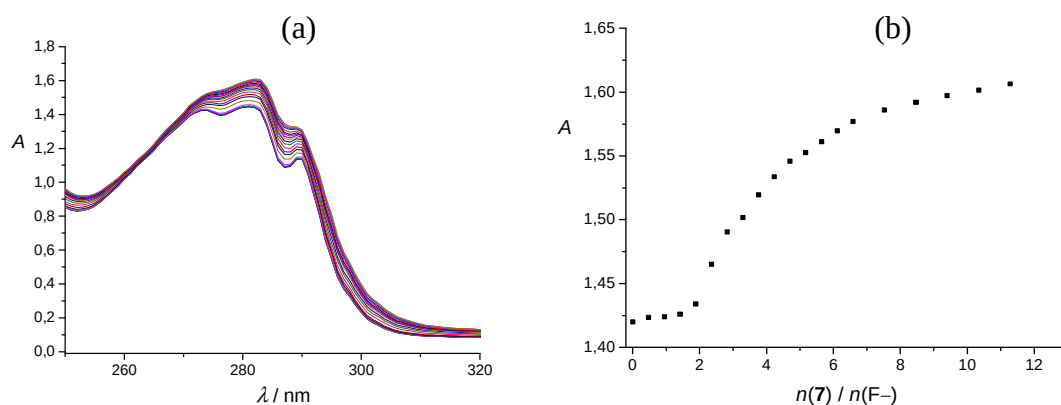
kation	lg K
Na ⁺	4,11(1)
K ⁺	3,82(1)
Mg ²⁺	3,92(1)
Ca ²⁺	3,98(1)
Sr ²⁺	3,98(1)

^a nepouzdanosti zadnje znamenke dane su u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$)

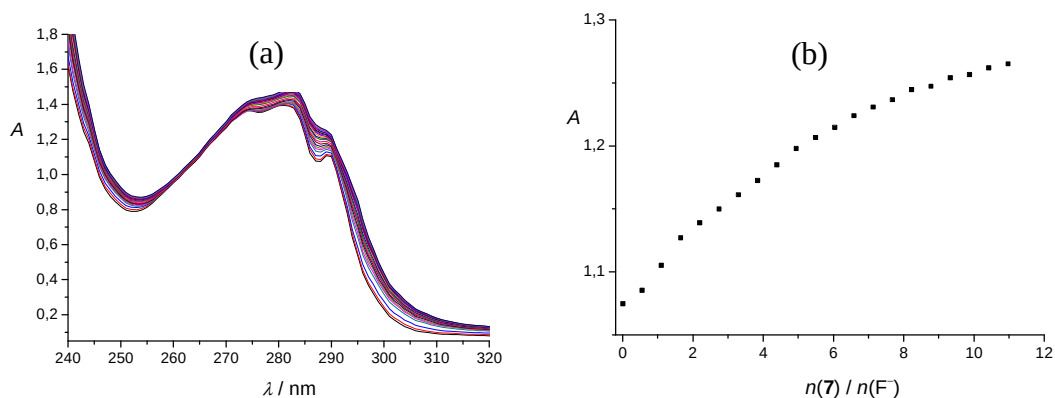
To opažanje može se objasniti uzme li se u obzir činjenica da su kationski kompleksi, kao i kompleks 7·F⁻, stabilizirani prvenstveno interakcijama s amidnim skupinama kaliksarena te ne može doći do istovremenog stvaranja vodikovih veza između amidne NH skupine i fluorida i koordinacije kationa. Prema tome, postoji mogućnost da se fluorid u kompleksima ionskog para koordinira isključivo indolnim NH skupinama, što bi značajno smanjilo doprinos vodikovih veza ukupnoj stabilnosti. Zbog toga vezanje kationa može imati i nepovoljan utjecaj na stabilnost kompleksa. S druge strane, ne može se isključiti mogućnost da su takve vrijednosti posljedica kompeticijskih reakcija ionskog sparivanja između kationa i fluorida, što bi također imalo nepovoljan utjecaj na ravnoteže nastajanja kompleksa s F⁻. Tome u prilog idu rezultati spektrofotometrijskih titracija otopina spoja 7 i suviška ispitivanih kationa s Bu₄NF (slike 123–128). Naime, tijekom tih titracija nisu primijećene gotovo nikakve spektralne promjene prije nego što je dodana množina fluorida jednaka množini suviška dodanog jednovalentnog kationa, odnosno dvostruko veća od množine suviška dvostruko nabijenih kationa u odnosu na spoj 7, uz iznimku K⁺.



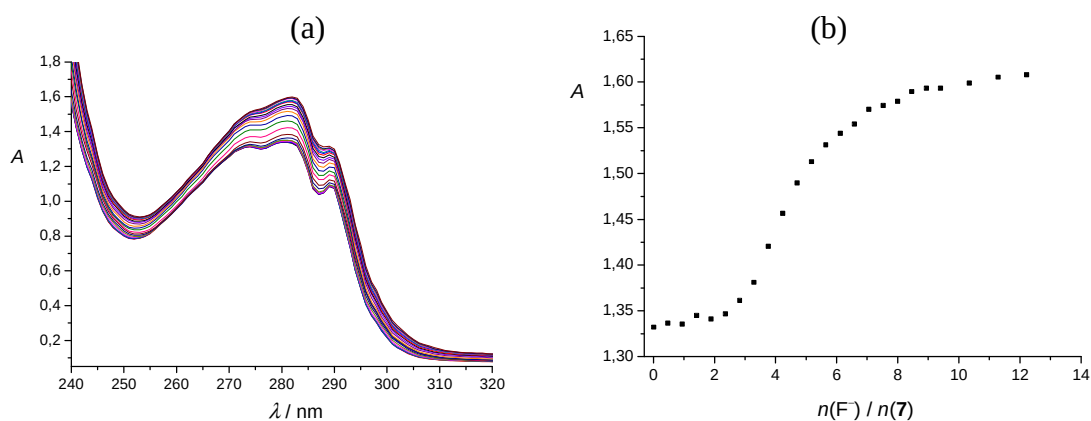
Slika 123. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **7** i NaClO_4 ($c(\mathbf{7}) = 4,99 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{NaClO}_4) = 9,946 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 2,084 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 282 nm.



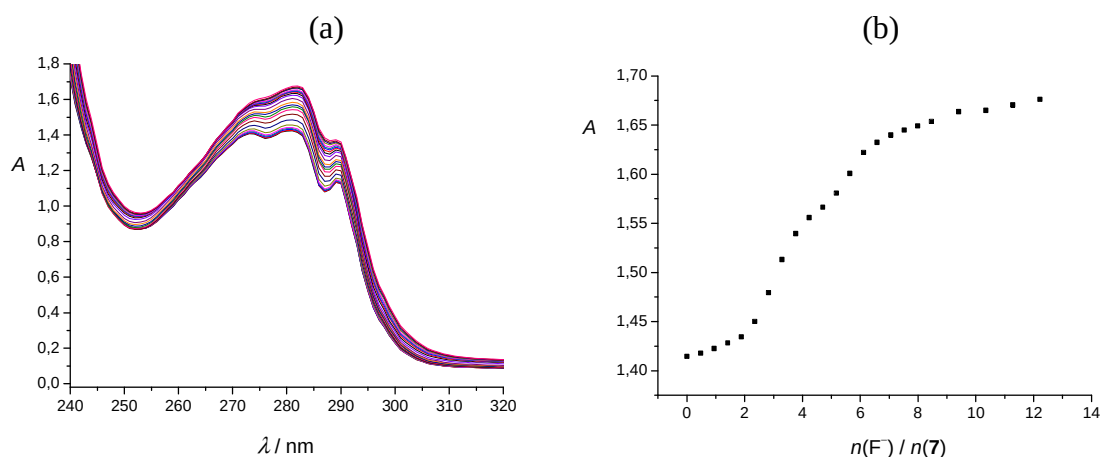
Slika 124. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **7** i LiClO_4 ($c(\mathbf{7}) = 4,46 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{LiClO}_4) = 1,015 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,58 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 2,702 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 282 nm.



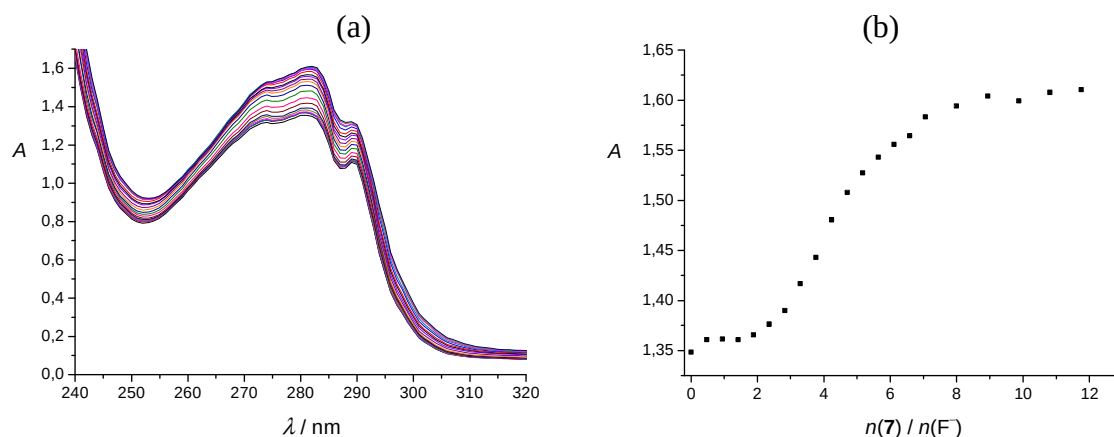
Slika 125. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **7** i KClO_4 ($c(\mathbf{7}) = 4,46 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{KClO}_4) = 1,013 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 3,152 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 288 nm.



Slika 126. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **7** i $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ ($c(\mathbf{7}) = 4,56 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2) = 9,29 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,52 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 2,702 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 282 nm.



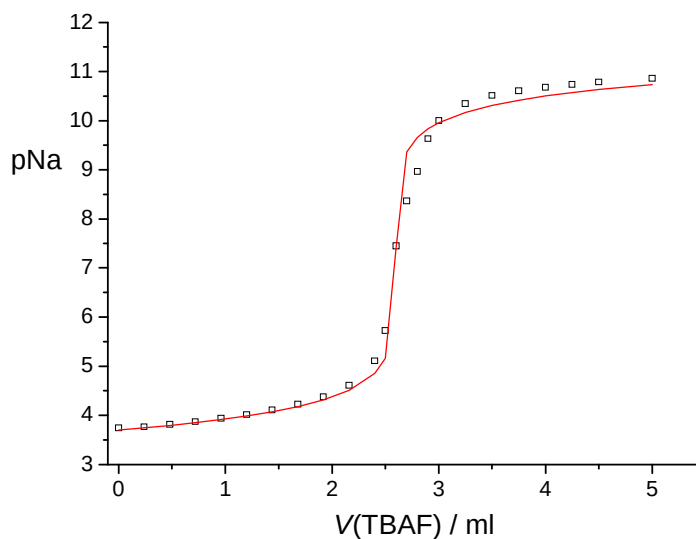
Slika 127. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **7** i $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ($c(\mathbf{7}) = 4,48 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2) = 9,25 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,57 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 2,702 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 282 nm.



Slika 128. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **7** i $\text{Sr}(\text{ClO}_4)_2$ ($c(\mathbf{7}) = 4,46 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{Sr}(\text{ClO}_4)_2) = 1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,58 \text{ ml}$) s Bu_4NF ($c = 2,702 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije o množinskom omjeru $n(\text{Bu}_4\text{NF}) / n(\mathbf{7})$ pri 282 nm.

Dobiveni rezultati upućuju na zaključak da u acetonitrilnim otopinama fluorida dolazi do nastajanja vrlo stabilnih ionskih asocijata $M^{m+} \cdot F_m$ ($m = 1$ ili 2), zbog čega dodatkom fluorida u otopinu koja osim kompleksa $7 \cdot M^{m+}$ sadrži i slobodne alkalijske i zemnoalkalijske katione, ne dolazi do interakcija F^- s kaliksarenom (bilo u slobodnom obliku ili kompleksu), već anion reagira s kationima metala i nastaju navedeni ionski asocijati, a spektralne promjene izostaju. Postojanje ravnoteže nastajanja ionskih asocijata dodatno je potvrđeno konduktometrijskim titracijama otopina perkloratnih soli ispitivanih kationa s otopinom Bu_4NF . Naime, tijekom tih titracija primijećen je gotovo linearan pad provodnosti otopine dodatkom fluorida do množinskog omjera $n(F^-) / n(M^{m+}) \approx m$, nakon čega slijedi porast provodnosti (slike D81–D83). Budući da su ionski asocijati $M^{m+} \cdot F_m$ električki neutralni, uslijed njihovog nastajanja (prije dodataka ekvivalencije fluorida) dolazi do pada provodnosti, a porast provodnosti primjećuje se tek kada slobodni fluoridni anion zaostaje u otopini, odnosno nakon što je sav kation asociiran. Vrlo oštra promjena trenda ovisnosti κ vs. $V(Bu_4NF)$ upućuje na izrazito visoku stabilnost ionskih asocijata ($K_{M^{m+} \cdot F_m} > 10^6$), zbog čega na temelju konduktometrijskih rezultata nije bilo moguće procijeniti odgovarajuće konstante stabilnosti. Jedini slučaj kod kojeg se krivulja konduktometrijske titracije ne može opisati pomoću dva pravca jest titracija otopine $KClO_4$, što je u skladu s rezultatima spektrofotometrijskih titracija otopina spoja **7** i te soli s Bu_4NF (slika 125).

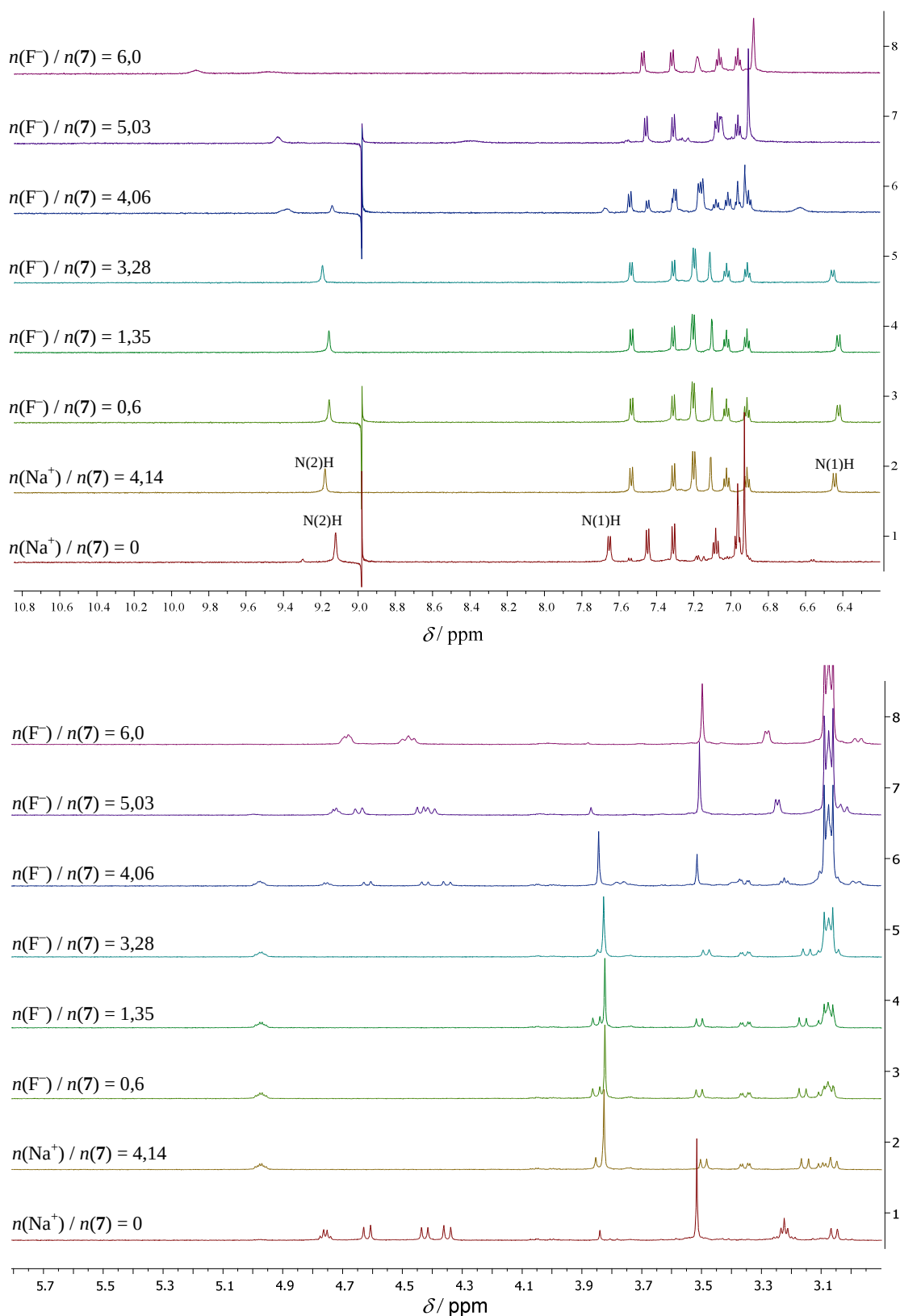
Dok je konduktometrija omogućila samo kvalitativnu procjenu stabilnosti ionskih asocijata, konstantu ravnoteže nastajanja ionskog para NaF bilo je moguće procijeniti potencijometrijskim mjerenjem pNa tijekom titracije otopine $NaClO_4$ s Bu_4NF u $MeCN$ (slika 129). Obradom dobivenih podataka izračunana je vrijednost odgovarajuće konstante ravnoteže nastajanja Na^+F^- koja iznosi $K = 10^{10,77}$.



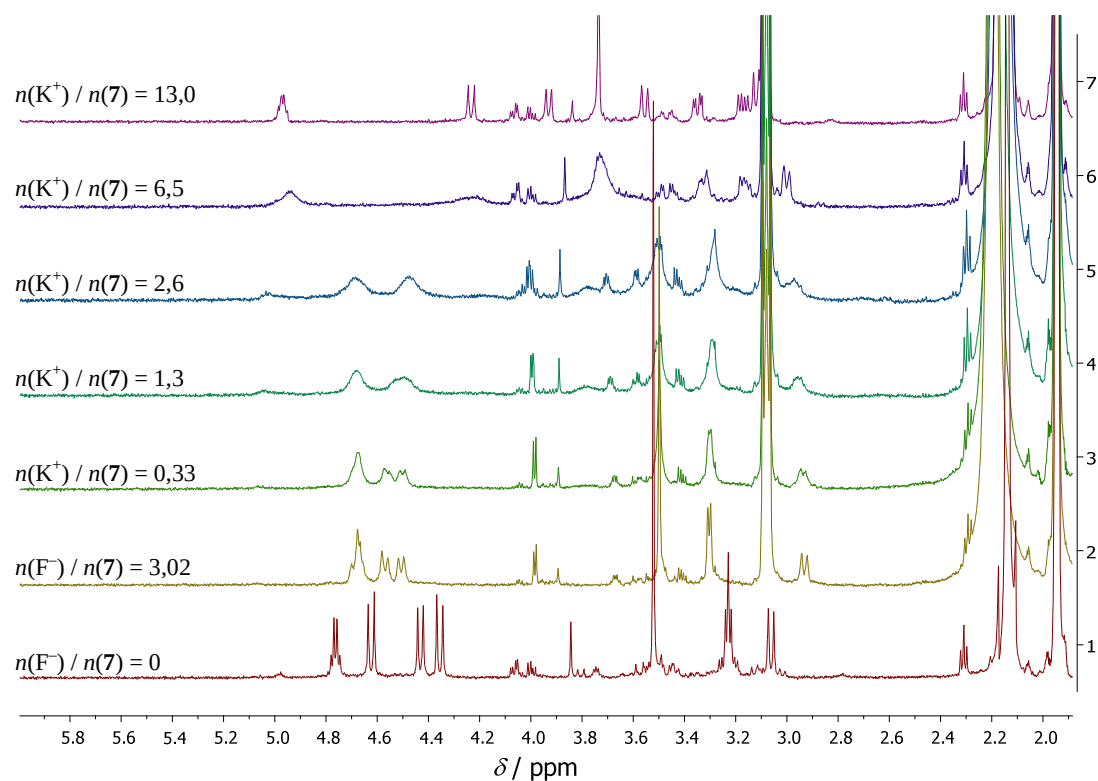
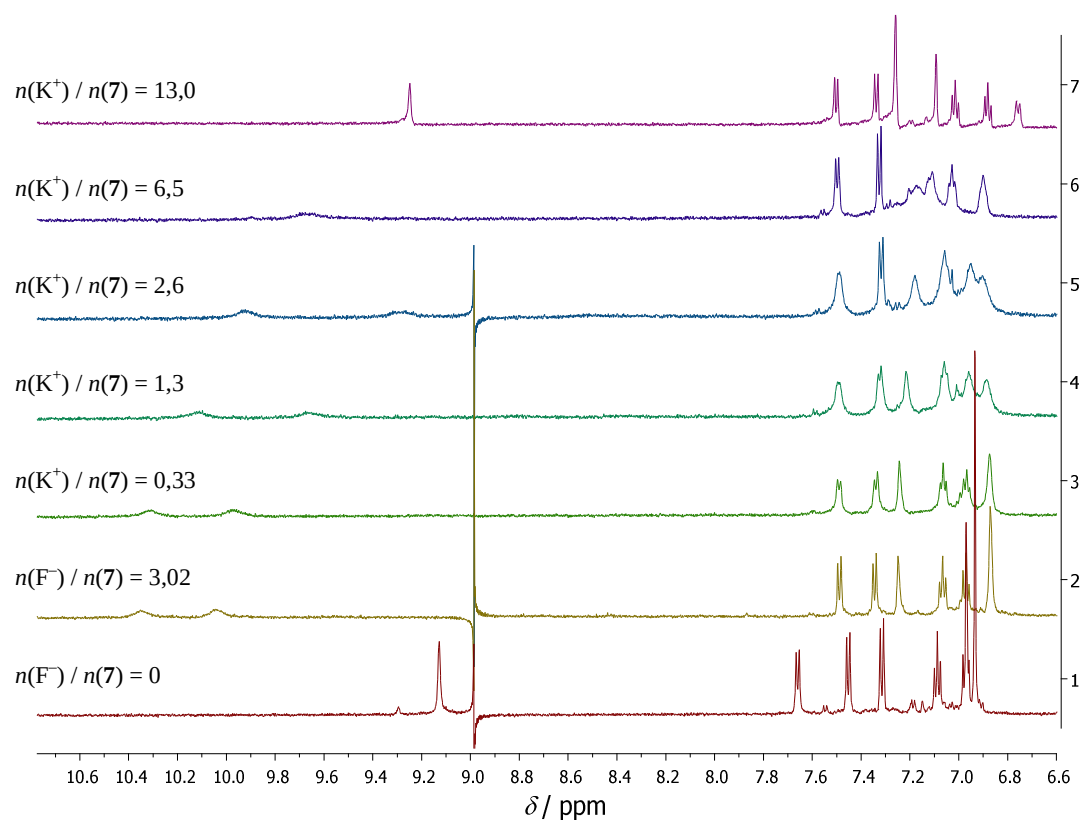
Slika 129. Potenciometrijska titracija otopine NaClO_4 ($c = 2 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 25 \text{ ml}$) s otopinom Bu_4NF u MeCN ; $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. $\square$ izmjerene vrijednosti, $-$ izračunane vrijednosti.

S obzirom da je ta vrijednost čak dva reda veličine veća od iznosa konstante stabilnosti kompleksa $7 \cdot \text{Na}^+$, u obzir treba uzeti mogućnost da spektralne promjene dobivene tijekom titracija kationskih kompleksa s Bu_4NF nisu posljedica nastajanja kompleksa ionskog para, već da dodatkom fluorida dolazi do uspostavljanja ravnoteže nekoliko reakcija, što uključuje disocijaciju kationskog kompleksa (prilikom čega nastaju ionski asocijati) i vezanje fluorida na slobodni ligand **7**. Budući da su UV spektri kationskih kompleksa i slobodnog liganda vrlo slični, a ni spektar fluoridnog kompleksa se ne razlikuje značajno, vrlo je teško na temelju spektrofotometrijskih rezultata sa sigurnošću reći dolazi li uopće do nastajanja kompleksa ionskog para.

Kako bi se dobio bolji uvid u ravnotežne reakcije u acetonitrilnim otopinama kaliksarena **7**, koje osim fluoridnog aniona sadrže i katione (Na^+ ili K^+), snimljeni su ^1H NMR spektri takvih otopina (slike 130 i 131). U slučaju otopina koje sadrže suvišak kationa primijećen je jedan set signala koji odgovara ^1H NMR spektru kationskog kompleksa spoja **7** (slika 130).

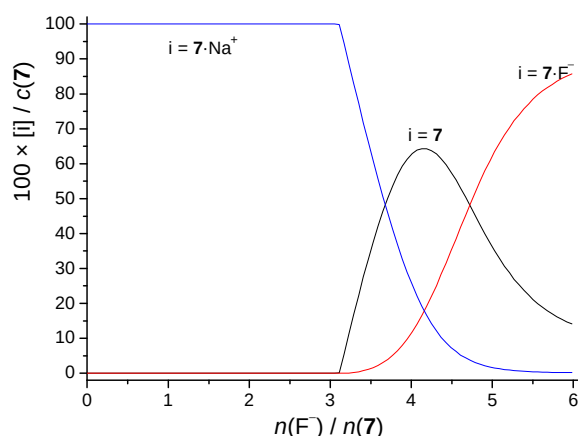


Slika 130. ^1H NMR spektar otopine spoja **7** i ^1H NMR titracija otopine spoja **7** ($c = 7,66 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i NaClO_4 ($c = 3,171 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s Bu_4NF u MeCN-d_3 ; $V_0 = 0,56 \text{ ml}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$.



Slika 131. ^1H NMR spektar otopine spoja **7** i ^1H NMR titracija otopine spoja **7** ($c = 7,45 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i Bu_4NF ($c = 2,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s KClO_4 ($c = 2,91 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN-d_3 ; $V_0 = 0,6 \text{ ml}$, $\theta = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$.

Dodatkom fluorida otopini kaliksarena koja sadrži suvišak Na^+ izostaju promjene u ^1H NMR spektrima sve dok nije dodan suvišak F^- u odnosu na množinu kationa. Kao i u slučaju spektrofotometrijskih titracija, to je neupitno posljedica ionske asocijacije. Nadalje, u spektru otopine koja sadrži približno jednaku množinu Na^+ i F^- iona ponovno se primjećuju dva seta signala od kojih jedan odgovara spektru slobodnog liganda **7**. Preostali signali odgovaraju očekivanom za otopinu u kojoj se u ravnoteži nalaze kompleksi $\text{7}\cdot\text{Na}^+$ i $\text{7}\cdot\text{F}^-$. Daljnjim dodatkom fluorida spektar ponovno postaje jednostavniji i odgovara spektru otopine u kojoj su prisutni slobodni ligand **7** i njegov fluoridni kompleks u ravnoteži (brza izmjena). Na slici 132 prikazan je udio pojedinih vrsta u ovisnosti o množinskom omjeru $R = n(\text{F}^-) / n(\text{7})$ izračunan na temelju neovisno određenih konstanti ravnoteže nastajanja natrijevog i fluoridnog kompleksa s kaliksarenom **7** te procijenjene konstante ionskog sparivanja Na^+ i F^- . Na tom se dijagramu može primijetiti da je, sparivanje slobodnih Na^+ kationa s fluoridom jedina reakcija koja se događa prije nego što je dodano približno 3 puta više fluorida u odnosu na spoj **7**. Nakon toga dolazi do djelomične disocijacije kompleksa uslijed nastajanja Na^+F^- , pri čemu nastaje slobodni ligand, koji dijelom prelazi u fluoridni kompleks. Kako se povećava ukupna koncentracija fluorida, u ravnoteži je prisutno sve više fluoridnog kompleksa, a koncentracija $\text{7}\cdot\text{Na}^+$ naglo pada te je već pri $R \approx 5$ zanemariva. Spektri dobiveni tijekom titracija (slika 130) u potpunosti su u skladu s tom distribucijom, što upućuje na zaključak da kompleks ionskog para vjerojatno ne nastaje pri korištenim eksperimentalnim uvjetima.



Slika 132. Distribucija tijekom titracije otopine spoja **7** ($c = 7,68 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i NaClO_4 ($c = 3,171 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s Bu_4NF ($c = 1,66 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN-d_3 ; $V_0 = 0,56 \text{ ml}$.

U slučaju istraživanja kompleksiranja kalijevog kationa i fluorida s ligandom **7** pomoću ^1H NMR spektroskopije, titracija je provedena na drugačiji način, odnosno otopini spoja **7** i suviška fluoridnog aniona dodavana je otopina KClO_4 (slika 131). Promjene u ^1H NMR spektrima tijekom tog pokusa i zaključci koji iz njih proizlaze ekvivalentni su onima za slučaj kationa Na^+ . Dodatkom KClO_4 spektri postaju složeniji zbog pojave kalijevog i fluoridnog kompleksa u ravnoteži, dok se u spektru otopine koja sadrži velik suvišak kationa K^+ primjećuju isključivo signali koji odgovaraju kompleksu $\mathbf{7} \cdot \text{K}^+$.

Treba spomenuti da se nastajanje kompleksa ionskog para ne može u potpunosti isključiti ni u jednom od istraživanih sustava, no sa sigurnošću se može reći da udio takvih kompleksa nije značajan, posebice pri visokom suvišku jednog od iona, što je prvenstveno posljedica neobično velike stabilnosti ionskih asocijata istraženih kationa s fluoridom u acetonitrilu.

5. ZAKLJUČAK

U ovom su radu istražene reakcije nastajanja anionskih kompleksa aaminskih, ureidnih i tioureidnih derivata dehidracetne kiseline (DHA) te fluorescentnog derivata kaliksarena s triptofanskim podjedinicama.

Kompleksiranje različitih aniona (Cl^- , NO_3^- , ClO_4^- , PF_6^- , SbF_6^-) s aaminskim receptorima proučeno je u metanolu te su određene konstante stabilnosti kompleksa s protoniranim oblicima tih spojeva ($K > 10^2$) stabiliziranih vodikovim vezama i elektrostatskim interakcijama. S druge strane, kompleksiranje s neutralnim oblicima aaminskih derivata nije primijećeno. Budući da se pokazalo da su reakcije protonacije i kompleksiranja aniona spregnute, a nije pronađen anion kojeg istraživani spojevi ne vežu, odgovarajuće konstante ravnoteže određene su simultano, uz pomoć potenciometrijskih mjerenja. Uočen je značajan utjecaj duljine poveznice između pironskih prstenova na protonacijska svojstva aaminskih derivata što je pripisano utjecaju NH skupine preko koje je ostvarena veza s prstenom dehidracetne kiseline. S druge strane, stabilnost anionskih kompleksa ne ovisi znatno o broju C atoma u prenosnici. Selektivnost istraženih receptora prema određenom anionu nije primijećena, bez obzira na veličinu, solvacijska svojstva ili akceptorski afinitet aniona za vodikovu vezu. To je jednim dijelom posljedica fleksibilnosti strukture receptora, ali i kompetitivnosti otapala. Treba, međutim, napomenuti da je u svim slučajevima uočena najveća stabilnost nitratnog kompleksa, što je u skladu s ranijim istraživanjima čvrstog stanja.

Osim anorganskih aniona, ispitano je i vezanje karboksilnih kiselina (maleinska, fumarna, ftalna, izoftalna i jantarna) sa simetričnim monoaminskim receptorom zasnovanim na dehidracetnoj kiselini u metanolu, a određene i konstante ravnoteže protonacije odgovarajućih karboksilata u tom otapalu. Utvrđena je izrazita selektivnost receptora prema maleinskoj i ftalnoj kiselini, što je velikim dijelom posljedica protonacijskih svojstava tih karboksilnih kiselina. Rezultati prikupljeni korištenjem više metoda (potenciometrijsko-spektrofotometrijske titracije, NMR spektroskopija) upućuju na zaključak da dolazi do kompleksiranja potpuno protoniranih (neutralnih) oblika kiselina s protoniranim receptorom.

Ureidni i tioureidni derivati DHA pokazali su se dobrim receptorima dihidrogenfosfatnog aniona. Odgovarajući kompleksi kvantitativno su okarakterizirani korištenjem nekoliko eksperimentalnih metoda (mikrokalorimetrija, ^1H NMR i UV spektroskopija). Utvrđeno je da u MeCN nastaju dihidrogenfosfatni kompleksi stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) dok u DMSO nastaju isključivo kompleksi stehiometrije 1:1, što je pripisano izraženijoj kompeticiji molekula DMSO za vodikovu vezu. Termodinamika

reakcija kompleksiranja H_2PO_4^- u MeCN detaljno je proučena te su, osim konstanti stabilnosti kompleksa, mikrokalorimetrijski određene i vrijednosti standardnih reakcijskih entalpija i entropija kompleksiranja. U svim slučajevima entalpijski doprinos stabilizaciji kompleksa pokazao se dominantnim. Korištenjem termodinamičkih ciklusa, uz poznavanje standardnih Gibbsovih energija solvatacije H_2PO_4^- i (tio)ureidnih receptora u oba otapala, određene su standardne Gibbsove energija prijenosa dihidrogenfosfatnih kompleksa iz MeCN u DMSO. Nadalje, doseg procesa dimerizacije dihidrogenfosfata u korištenim otapalima pokazao se značajnim, zbog čega je termodinamika te reakcije također kvantitativno istražena u oba otapala te je uzeta u obzir prilikom obrade eksperimentalnih podataka vezanih uz kompleksiranje H_2PO_4^- . Osim dihidrogenfosfata, ispitano je kompleksiranje drugih aniona, tj. acetata, hidrogensulfata, klorida, nitrata i perklorata. U svim slučajevima tioureidni receptori pokazali su se znatno boljim receptorima od ureidnih, što je posljedica veće kiselosti odnosno izraženijeg donorskog karaktera tioureidne skupine. Kao što je i očekivano, zbog već spomenute kompeticije otapala konstante stabilnosti svih anionskih kompleksa u acetonitrilu znatno su veće u odnosu na one u DMSO. U slučaju aniona koji posjeduju proton-donorske skupine utvrđeno je da dolazi do nastajanja vodikove veze pri čemu karbonilni kisici pironskog prstena imaju ulogu akceptora. Budući da je kod receptora s kraćom poveznicom između DHA prstenova ta vodikova veza jača, stabilnost odgovarajućih kompleksa je veća.

Kaliksarenski derivat s triptofanskim podjedinicama pokazao se selektivnim za fluoridni anion u odnosu na ostale halogenide s kojima kompleksiranje nije primijećeno. Vezanje fluorida istraženo je u MeCN pri čemu je uz NMR i UV spektroskopiju korištena i spektrofluorimetrija. Stehiometrija fluoridnog kompleksa je 1:1, a njegova stabilnost vrlo je visoka ($K > 10^4$), što je posljedica interakcije s amidnim i indolnim NH skupinama. Istražena je mogućnost nastajanja kompleksa ionskih parova M^{m+}F^- (M^{m+} predstavlja alkalijski ili zemnoalkalijski kation) s triptofanskim derivatom kaliksarena, budući da su stabilnosti njegovih kationskih kompleksa u MeCN vrlo visoke. Rezultati ^1H NMR, spektrofotometrijskih, potenciometrijskih i konduktometrijskih titracija upućuju na zaključak da u acetonitrilu nastaju vrlo stabilni ionski asocijati $\text{M}^{m+}\text{F}_m^-$. Zbog toga nije primijećeno nastajanje kompleksa ionskog para, no na temelju prikupljenih rezultata ne može se u potpunosti isključiti mogućnost nastajanja takvih vrsta.

Budući da derivati proučeni u okviru ove disertacije pokazuju brojna zanimljiva svojstva, unatoč jednostavnosti njihovih struktura, istraživanje njihovih anionskih kompleksa vrijedi nastaviti, usmjerujući pažnju daljnjim modifikacijama skupina u primarnom veznom mjestu, kao i uvođenju dodatnih veznih skupina. Također je za potpunije razumijevanje

interakcija zaslužnih za stabilizaciju kompleksa potrebno proširiti niz vrsta čije će se kompleksiranje istražiti, pri čemu se osim anionskih mogu uključiti i neutralne vrste. U svrhu boljeg razumijevanja utjecaja otapala na termodinamiku kompleksiranja bilo bi uputno provesti istraživanja tih reakcija u više otapala različitih solvatacijskih svojstava.

6. LITERATURA

- ¹ a) P. T. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **240** (2003) 191–221; b) P. A. Gale, S. E. García-Garrido, J. Garric, *Chem. Soc. Rev.* **37** (2008) 151–190. c) P. A. Gale, N. Busschaert, C. J. E. Haynes, L. E. Karagiannidis, I. L. Kirby, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 205–241; d) P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 486–516; e) J. W. Steed, *Chem. Commun.* 2006 2637–2649.
- ² a) J. M. Llinares, D. Powell, K. Bowman-James, *Coord. Chem. Rev.* **240** (2003) 57–75; b) E. García-España, P. Díaz, J. M. Llinares, A. Bianchi, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 2952–2986.
- ³ a) V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3889–3915; b) D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 1495–1500; c) C. Jia, B. Wu, S. Li, Z. Yang, Q. Zhao, J. Liang, Q.-S. Li, X.-J. Yang, *Chem. Commun.* **46** (2010) 5376–5378; d) B. R. Linton, M. S. Goodman, E. Fan, S. A. van Arman, A. D. Hamilton, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 7313–7319.
- ⁴ a) C. R. Bondy, S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.* **240** (2003) 77–99; b) S. O. Kang, R. A. Begum, K. Bowman-James, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 7882–7894.
- ⁵ K. Schmuck, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3053–3067.
- ⁶ a) P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **199** (2000) 181–233; b) P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **213** (2001) 79–128; c) A. Robertson, S. Shinkai, *Coord. Chem. Rev.* **205** (2000) 157–199; d) M. K. Chae, J.-I. Lee, N.-K. Kim, K.-S. Jeong, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 6624–6627.
- ⁷ R. J. Motekaitis, A. E. Martell, J.-M. Lehn, E. I. Watanabe, *Inorg. Chem.* **21** (1982) 4253–4257.
- ⁸ a) S. Berto, P. G. Daniele, G. Lando, E. Prenesti, S. Sammartano, *Int. J. Electrochem. Sci.* **7** (2012) 10976–10986; b) G. H. Nancollas, *Coord. Chem. Rev.* **5** (1970) 379–415; c) R. J. Fletcher, P. Gans, J. B. Gill, C. Geyer, *J. Mol. Liq.* **73,74** (1997) 99–106; d) C. Chen, W. Wallace, E. M. Eyring, S. Petrucci, *J. Phys. Chem.* **88** (1984) 5445–5450; e) L. Tusek-Bozic, *Electrochim. Acta* **39** (1994) 471–473; f) A. D’Aprano, B. Sesta, V. Mauro, M. J. Salomon, *J. Inclusion Phenom. Macro. Chem.* **35** (1999) 451–465; g) H. J. Buschmann, G. W. Schollmeyer, *Inorg. Chem. Commun.* **4** (2001) 53–56; h) J. M. Mahoney, J. P. Davis, A. M. Beatty, B. D. Smith, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 9819–9820; i) T. Yamamoto, A. M. Arif, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 12309–12317; j) F. Arnaud-Neu, R. Delgado, S. Chaves, *Pure Appl. Chem.* (2003) **75**, 71–102.
- ⁹ a) C. Pérez-Casas, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 2275–2284; b) V. Amendola, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, *Acc. Chem. Res.* **39** (2006) 343–353.

- ¹⁰ a) V. Blažek, K. Mlinarić-Majerski, W. Quin, N. Basarić, *J. Photoch. Photobio. A* **229** (2012) 1–10, b) L. Fischer G. Guichard, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010) 3101–3117, c) X.-Q. Li, M.-X. Jia, X.-Z. Wang, X.-K. Jiang, Z.-T. Li, G.-J. Chen, Y.-H. Yu, *Tetrahedron* **61** (2005) 9600–9610, d) X.-Q. Li, X.-K. Jiang, X.-Z. Wang Z.-T. Li, *Tetrahedron* (2004) 2063–2069; e) O. Colombani, L. Bouteiller, *New J. Chem.* **28** (2004) 1373–1382.
- ¹¹ F. P. Smidtchen, *Top. Curr. Chem.* **255** (2005) 1–29.
- ¹² C. A. Ilioudis, J. W. Steed, *J. Supramol. Chem.* **1** (2001) 165–187.
- ¹³ Y. Marcus, *Ion Properties*, CRC Press, Boca Ranton, FL, 1997.
- ¹⁴ B. Tomapatanaget, T. Tuntulani, J. A. Wisner, P. D. Beer, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 663–666.
- ¹⁵ M. Zucolotto Chalaça, J. D. Figueroa-Villar, J. A. Ellena, E. E. Castellano, *Inorg. Chim. Acta* **328** (2002) 45–53.
- ¹⁶ a) G. K. Gupta, A. Mittal, V. Kumar, *Lett. Org. Chem.* **11** 273–286; b) R. Pal, V. Kumar, A. K. Gupta, V. Beniwal, *Med. Chem. Res.* **23** (2014) 3327–3335; c) M. P. Shandura, P. Y. Kovtun, V. P. Yakubovskiy, P. Y. Piryatinski, P. M. Lutsyk, R. J. Perminov, A. B. Verbitsky, A. Rozhin, *Key Eng. Mat.* **605** (2014) 159–162.
- ¹⁷ a) K. Užarević, I. Đilović, D. Matković-Čalogović, D. Šišak, M. Cindrić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 7022–7025; b) K. Užarević, I. Đilović, N. Bregović, V. Tomišić, D. Matković-Čalogović, M. Cindrić, *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 10889–10897.
- ¹⁸ N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, V. Tomišić, *Chem. Eur. J.* **20** (2014) 15864–15871.
- ¹⁹ N. Galić, N. Burić, R. Tomaš, L. Frkanec, V. Tomišić, *Supramolecular chemistry* **23** (2011) 389–397.
- ²⁰ C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 2431–2432.
- ²¹ J.-M. Lehn, E. Sonveaux, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 4914–4916.
- ²² a) H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 3924–3977; b) H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 7698–7703.
- ²³ a) G. J. Quigley, M. M. Teeter, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75** (1978) 64–68; b) I. Labadi, E. Jenei, R. Lahti, H. Lönnberg, *Acta Chem. Scand.* **45** (1991) 1055–1059; c) E. Lahti, H. Lönnberg, *Biochem. J.* **259** (1989) 55–59; d) W. H. Voige, R. I. Elliott, *J. Chem. Ed.* **59** (1982) 257–259; e) C. Nakai, W. Glinsmann, *Biochemistry* **16** (1977) 5636–5641.

- ²⁴ b) E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 6403–6405.
- ²⁵ a) Q. Lu, R.J. Motekaitis, J.J. Reibenspies, A.E. Martell, *Inorg. Chem.* **34** (1995) 4958–4964; b) J. Nelson, M. Nieuwenhuyzen, I. Pál, R. M. Town, *Dalton T.* (2004) 229–235.
- ²⁶ a) C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, M. Cecchi, B. Escuder, V. Fusi, E. García-España, C. Giorgi, S.V. Luis, G. Maccagni, V. Marcelino, P. Paoletti, B. Valtancoli, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 6807–6815; b) J. Cullinane, R. I. Gelb, T. N. Margulis, L. J. Zompa, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 3048–3053; c) R. I. Gelb, B. T. Lee, L. J. Zompa, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 909–916.
- ²⁷ P. Mateus, N. Bernier, R. Delgado, *Coord. Chem. Rev.* **254** (2010) 1726–1747.
- ²⁸ P. Arranz, A. Bencini, A. Bianchi, P. Diaz, E. García-España, C. Giorgi, S.V. Luis, M. Querol, B. Valtancoli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2001) 1765–1770.
- ²⁹ C. Bazzicalupi i sur., *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 6807–6815.
- ³⁰ a) B. Dietrich, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, R. B. Sessions, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 1262–1278; b) E. Kimura, T. Koike, *Chem. Commun.* (1998) 1495–1500; c) A. C. Warden, M. Warren, M. T. W. Hearn, L. Spiccia, *New J. Chem.* **28** (2004) 1301–1308; d) A.C. Warden, M. Warren, M.T.W. Hearn, L. Spiccia, *Inorg. Chem.*, **43** (2004) 6936–6943; e) A.C. Warden, M. Warren, M.T.W. Hearn, L. Spiccia, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005) 713–720; f) G. Yang, R. Miao, Y. Li, J. Hong, C. Zhao, Z. Guo, L. Zhu, *Dalton T.* (2005) 1613–1619.
- ³¹ P. Mateus, R. Delgado, P. Brandáo, S. Carvalho, V. Félix, *Org. Biomol. Chem.* **7** (2009) 4661–4673.
- ³² S. O. Kang, J. M. Llinares, V. W. Day, K. Bowman-James, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3980–4003.
- ³³ a) A. Metzger, V. M. Lynch and E. V. Anslyn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **36** (1997) 862–865; b) G. Hennrich, E. V. Anslyn, *Chem. Eur. J.* **8** (2002) 2218–2224; c) H. Ihm, S. Yun, H. G. Kim, J. K. Kim and K. S. Kim, *Org. Lett.* **4** (2002) 2897–2900; d) V. Amendola, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi and A. Palchetti, *Chem. Eur. J.* **11** (2005) 5648–5660; e) M. A. M. Christofi, P. J. Garratt, G. Hogarth, *Tetrahedron* **57** (2001) 751–759; f) M. T. Albelda, E. García-España, H. R. Jiménez, J. M. Llinares, C. Soriano, A. Sornosa-Tena, B. Verdejoa, *Dalton T.* (2006) 4474–4481.
- ³⁴ K. J. Wallace, W. J. Belcher, D. R. Turner, K. F. Syed, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 9699–9715.
- ³⁵ C. A. Ilioudis, K. S. B. Hancock, D. G. Georganopoulou, J. W. Steed, *New J. Chem.* **24** (2000) 787–798.

- ³⁶ a) P. G. Daniele, E. Prenesti, C. De Stefano, S. Sammartano, *J. Sol. Chem.* **24** (1995) 325–341; b) A. De Robertis, C. De Stefano, A. Gianguzza, S. Sammartano, *Talanta* **46** (1998) 1085–1093; c) A. de Robertis, C. De Stefano, C Foti, O. Giuffrè, S. Sammartano, *Talanta* **54** (2001) 1135–1152.
- ³⁷ C. De Stefano, C. Foti, A. Gianguzza, O. Giuffrè, S. Sammartano, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **92** (1996) 1511–1518; d) C. De Stefano, O. Giuffrè, S. Sammartano, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **94** (1998) 1091–1095.
- ³⁸ a) L. Han, O. Terasaki, S. Che, *J. Matter. Chem.* **21** (2011) 11033–11039; b) A. Devi, D. Srivastava, *Mater. Sci. Eng. A* **458** (2007) 336–347; c) G. Tripathi, D. Srivastava, *Mater. Sci. Eng. A* **496** (2008) 483–493; J. Chandradass, J. H. Yoon, Dong-sik Bae, *Mater. Sci. Eng. A* **473** (2008) 360–364.
- ³⁹ J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, 7th edn., W.H. Freeman, Basingstoke, 2012.
- ⁴⁰ E. Eren, J. Parkin, A. Adelanwa, B. Cheneke, L. Movileanu, S. Khalid, B. Van Den Berg, *J. Biol. Chem.* **288** (2013) 12042–12053.
- ⁴¹ H. Maag, *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects Vol. 5*, 703–729, Springer, 2007.
- ⁴² (a) A. Gougoux, G. Lemieux, N. Lavoie, *Am. J. Physiol.* **231** (1976) 1010–1017; (b) S. Eiamong, M. Spohn, N. A. Kurtzman, S. Sabatini, *Kidney Int.* **48** (1995) 1542–1548; c) S. K. Mujais, *J. Am. Soc. Nephrol.* **4** (1993) 142–147.
- ⁴³ E. J. Morgan, E. Friedmann, *Biochem. J.* **32** (1938) 862–870.
- ⁴⁴ M. E. Olsen, S. E. Bishara, D. Paul, J. R. Jakobsen, *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* **111** (1997) 498–501.
- ⁴⁵ a) O. Exner, S. Böhm, *Curr. Org. Chem.* **10** (2006) 763–778; b) K. Sarmini, E. Kenndler, *J. Biochem. Bioph. Meth.* **38** (1999) 123–137.
- ⁴⁶ a) M. Caricato, N. J. Leza, K. Roy, D. Dondi, G. Gattuso, L. S. Shimizu, D. A. Vander Griend, D. Pasini, *E. J. Org. Chem.* **79** (2013) 6078–6083; b) Y. Mikata, S. Takeuchi, H. Konno, S. Iwatsuki, S. Akaji, I. Hamagami, M. Aoyama, K. Yasuda, S. Tamotsu, S. S. C. Burdette, *Dalton T.* **43** (2014) 10013–10022.
- ⁴⁷ G. Hefter, *Pure Appl. Chem.* **85** (2013) 2077–2087.
- ⁴⁸ D. I. Alexandropoulos, A. M. Mowson, M. Pilkington, V. Bekiari, G. Christou, T. C. Stamatatos, *Dalton T.* **43** (2014) 1965–1969.

- ⁴⁹ K. Užarević, I. Halasz, I. Đilović, N. Bregović, M. Rubčić, D. Matković-Čalogović, V. Tomišić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 5504–5508.
- ⁵⁰ F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, M. A. Miranda, M.J. Seguí, J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 647–649.
- ⁵¹ a) S. Pang, J. Peng, J. Li, Y. Bai, W. Xiao, G. Lai, *Chirality* **25** (2013) 275–280; b) P. V. Ramachandran, P. B. Chanda, *Chem. Commun.* **49** (2013) 3152–3154.
- ⁵² a) H. Tavallali, G. Deilamy Rad,, A. Parhami, E. Abbasiyan, *J. Photoch. Photobio. B* **115** (2012) 51–57; b) S. Ullah, T. Alsberg, U. Berger, *J. Chromatogr. A* **1218** (2011) 6388–6395.
- ⁵³ T. Baati, P. Horcajada, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, *J. Pharmaceut. Biomed.* **56** (2011) 758–762; b) T. Baati, P. Horcajada, O. David, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, *J. Pharmaceut. Biomed.* **67–68** (2012) 98–103.
- ⁵⁴ R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 1460–1477.
- ⁵⁵ M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 587–603.
- ⁵⁶ J.-M. Lehn, R. Méric, J. P. Vigneron, I. Bkouché-Waksman, C. Pascard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1991) 62–64.
- ⁵⁷ J. Jazwinski, J. M. Lehn, D. Lilienbaum, R. Ziessel, J. Guilhem, C. Pascard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1987) 1691–1694.
- ⁵⁸ a) J. P. Kintzinger, J.-M. Lehn, E. Kauffmann, J. L. Dye, A. I. Popov, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 7549–7553.
- ⁵⁹ a) M. Dhaenens, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1993) 1379–1381; b) S. Claude, J.-M. Lehn, F. Schmidt, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991) 1182–1185; c) O. Baudoin, F. Gonnet, M.-P. Teulade-Fichou, J.-P. Vigneron, J.-C. Tabet, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **5** (1999) 2762–2771; d) P. Čudić, M. Žinić, V. Škarić, R. Kiralj, B. Kojić-Prodić, J.-P. Vigneron, J.-M. Lehn, *Croat. Chem. Act.* **69** (1996) 569–611.
- ⁶⁰ I. Piantanida, B. S. Palm, P. Čudić, M. Žinić, H.-J. Schneider, *Tetrahedron Lett* **42** (2001) 6779–6783; b) A. Slama-Schwok, L.-M. Lehn, *Biochemistry* **29** (1990) 7895–7903.
- ⁶¹ S. Carvahlo, R. Delgado, V. Felix, *Tetrahedron* **66** (2010) 8714–8721.
- ⁶² N. D. Lilienthal, M. A. Enlow, L. Othman, E. A. F. Smith, D. K. Smith, *J. Electroanal. Chem.* **414** (1996) 107–114.

- ⁶³ A. de Robertis, C. De Stefano, A. Gianguzza, S. Sammartano, *Talanta* **48** (1999) 119–126.
- ⁶⁴ D. Kišiček, *Diplomski rad: Protonacijska svojstva nekih poliamina i poliaminskih derivata dehidracetne kiseline te njihovo vezanje aniona u metanolu*, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2013.
- ⁶⁵ M. N. Piña, K. A. López, A. Costa, J. Morey, *Thermochim. Act.* **569** (2013) 104–111.
- ⁶⁶ Z. Chen, Y.-B. He, C.-G. Hu, X.-H. Huang, *Tetrahedron Asym.* **19** (2008) 2051–2057.
- ⁶⁷ a) S. Faulkner, B. P. Burton-Pye, *Chem. Commun.* (2005) 259–261; b) S. J. A. Pope, B. P. Burton-Pye, R. Berridge, T. Khan, P. Skabara, S. Faulkner, *Dalton T.* (2006) 2907–2917; c) J. A. Tilney, T. J. Sørensen, B. P. Burton-Pye, S. Faulkner, *Dalton T.* **40** (2011) 12063–12066; d) L. R. Hill, T. J. Sørensen, O. A. Blackburn, A. Brown, P.D. Beer, S. Faulkner, *Dalton T.* **42** (2013) 67–70.
- ⁶⁸ a) R. Romeo, G. Arena, L. Monsù Scolaro, M. R. Plutino, *Inorg. Chim. Acta* **240** (1995) 81–92; b) H. W. Gibson, J. W. Jones, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, C. Slebodnick, *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 3192–3206; c) J. W. Jones, H. W. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 7001–7004; d) S. Roelens, A. Vacca, C. Venturi, *Chem. Eur. J.* **15** (2009) 2635–2644; e) T. B. Gasa, J. M. Spruell, W. R. Dichtel, T. J. Sørensen, D. Philp, J. F. Stoddart, P. Kuzmič, *Chem. Eur. J.* **15** (2009) 106–116; f) M. Semeraro, A. Arduini, M. Baroncini, R. Battelli, A. Credi, M. Venturi, A. Pochini, A. Secchi, S. Silvi, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 3467–3475.
- ⁶⁹ A. I. Vincente, J. M. Caio, J. Sardinha, C. Moiterio, R. Delgado, V. Felix, *Tetrahedron* **68** (2012) 670–680.
- ⁷⁰ a) K. O. Christe, W. W. Wilson, *J. Fluorine Chem.* **47** (1990) 117–120; b) G. Bergamaschi, M. Boiocchi, E. Monzani, V. Amendola, *Org. Biomol. Chem.* **9** (2011) 8276–8283; c) G. Baggi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 9423–9439; d) A. Kormos, I. Móczár, D. Pál, P. Baranyai, T. Holczbauer, A. Palló, K. Tóth, P. Huszthy, *Tetrahedron* **69** (2013) 8142–8146.
- ⁷¹ S. Goswami, A. Hazra, H.-K. Fun, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **68** (2010) 461–466.
- ⁷² K. Ghosh, G. Masanta, A. P. Chattopadhyay, *J. Photoch. Photobio. A* **203** (2009) 40–49.
- ⁷³ D. K. Barnhill, A. L. Sargent, W. E. Allen, *Tetrahedron* **61** (2005) 8366–8371.
- ⁷⁴ K. Gosh, S. Adhikari, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 658–663.
- ⁷⁵ J. R. Jadhav, W. Ahmad, H.-S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **51** (2010) 5954–5958.

- ⁷⁶ I. V. Korendovych, M. Cho, O. V. Makhlynets, P. L. Butler, R. J. Staples, E. V. Rybak-Akimova, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 4771–4782.
- ⁷⁷ R. L. Benoit, M. Frechette, D. Lefebvre, *Can. J. Chem.* **66** (1988) 1159–1162.
- ⁷⁸ a) V. Böhmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995) 713–745; b) C. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction*, 2nd edn., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.
- ⁷⁹ a) A. F. Danil de Namor, E. Gil, M. A. L. Tanco, D. A. P. Tanaka, L. E. P. Salazar, R. A. Schulz, J. Wang, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 16781–16785; b) A. S. de Araujo, O. E. Piro, E. E. Castellano, A. F. Danil de Namor, *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 11885–11894.
- ⁸⁰ a) S.-Y. Liu, Y.-B. He, J.-L. Wu, L.-H. Wei, H.-J. Qin, L.-Z. Meng, L. Hu, *Org. Biomol. Chem.* **2** (2004) 1582–1586; b) J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **35** (1996) 1090–1093; c) J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Mahajan, R. K. Puri, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 2772–2775; d) I. Stibor, J. Budka, V. Michlová, M. Tkadlecová, M. Pojarová, P. Cuřínová, P. Lhoták, *New J. Chem.* **32** (2008) 1597–1607; e) M. H. Lee, Q. Y. Cao, S. K. Kim, J. L. Sessler, J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 870–874.
- ⁸¹ a) N. Hontama, Y. Inokuchi, T. Ebata, C. Dedonder-Lardeux, C. Jouvet, S. S. Xantheas, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 2967–2972; b) M. A. McKerverey, E. M. Seward, G. Ferguson, B. L. Ruhl, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3581–3584; c) A. Lascaux, S. Le Gac, J. Wouters, M. Luhmerd, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010) 4607–4616.
- ⁸² a) G. Horvat, V. Stilinović, T. Hrenar, B. Kaitner, L. Frkanec, V. Tomišić, *Inorg. Chem.* **51** (2012) 6264–6278; b) T. Nabeshima, T. Saiki, J. Iwabuchi, S. Akine, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 5507–5511; c) S. K. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3784–3809.
- ⁸³ J. Budka, P. Lhoták, V. Michlová, I. Stibor, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 1583–1586.
- ⁸⁴ J. S. Kim, D. T. Quang, *Chem. Rev.* **107** (2007) 3780–3799.
- ⁸⁵ a) B. Schazmann, N. Alhashimy, D. Diamond, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 8607–8614; b) R. Miao, Q.-Y. Zheng, C.-F. Chen, Z. T. Huang, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 2155–2158.
- ⁸⁶ a) K. X. Xu, Y. B. He, H. J. Qin, G. Y. Qing, S. Y. Liu, *Tetrahedron Asymm.* **16** (2005) 3042–3048; b) L. Fang, W. H. Chan, Y. B. He, D. W. J. Kwong, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 7640–7646; c) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 119–125; d) T. Gunnlaugsson, B. Bichell, C. Nolan, *Tetrahedron* **60** (2004) 5799–5806.
- ⁸⁷ Q.-Y. Chen, C.-F. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* (2005) 2468–2472.

- ⁸⁸ a) G. Qing, Y. He, F. Wang, H. Qin, C. Hu, X. Yang, *Eur. J. Org. Chem* (2007) 1768–1778; b) B. Altava, M. Isabel Burguete, N. Carbó, V. Martí-Centelles, C. Vicent, *Tetrahedron Lett.* **54** (2013) 72–79 c) C. D. Tran, J. H. Fendler, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 2923–2928.
- ⁸⁹ a) M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla, I. Jabin, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 7067–7071; b) S. Moerkerke, S. Le Gac, F. Topić, K. Rissanen, I. Jabin, *Chem. Eur J.* **24** (2013) 5315–5322.
- ⁹⁰ T. Tuntulani, S. Poompradub, P. Thavornyutikarn, N. Jaiboon, V. Ruangpornvisuti, N. Chaichit, Z. Asfari, J. Vicens, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 5541–5544.
- ⁹¹ G. Tumcharern, T. Tuntulani, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, J. D. Kilburn, *Org. Lett.* **5** (2003) 4971–4974.
- ⁹² D. M. Rudkevich, A. N. Shivanyuk, Z. Brzozka, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995) 2124–2126.
- ⁹³ a) A.-F. Li, J.-H. Wang, F. Wang, Y.-B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3729–3745; b) S. J. Brooks, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.* (2005) 4696–4698; c) R. Custelcean, *Chem. Commun.* (2008) 295–307.
- ⁹⁴ R. Custelcean, M. G. Gorbunova, P. V. Bonnesen, *Chem. Eur. J.* **11** (2005) 1459–1466.
- ⁹⁵ P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 10405–10417.
- ⁹⁶ a) V. Blažek, N. Bregović, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, *Tetrahedron* **67** (2011) 3846–3857; b) V. Amendola, M. Boiocchi, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 2632–2639.
- ⁹⁷ V. Štrukil, D. Margetić, M. D. Igrec, M. Eckert-Maksić, T. Friščić, *Chem. Commun.* **48** (2012) 9705–9707.
- ⁹⁸ a) F. M. Pfeffer, A. M. Buschgens, N. W. Barnett, T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 6579–6584; b) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, T. C. Lee, R. Parkesh, F. M. Pfeffer, G. M. Hussey, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 6575–6578.
- ⁹⁹ a) M. Boiocchi, L. Del Boca, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 16507–16514; b) D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 5717–5720.
- ¹⁰⁰ M. Mascal, C. E. Marjo, A. J. Blake, *Chem. Commun.* (2000) 1591–1592.

- ¹⁰¹ a) F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 5904–5906; b) F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **21** (1988) 456–463.
- ¹⁰² a) J. Kang, J. H. Lee, Y. H. Kim, S. K. Lee, E. Y. Kim, H. G. Lee, C. Kim, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **70** (2011) 29–35; b) R. Kato, S. Nishizawa, T. Hayashita, N. Teramae, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 5053–5056; c) J. P. Clare, A. Statnikov, V. Lynch, A. L. Sargent, J. W. Sibert, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 6637–6646; d) C. M. G. dos Santos, T. McCabe, G. W. Watson, P. E. Kruger, T. Gunnlaugsson, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 9235–9244; e) I. L. Kirby, M. Brightwell, M. B. Pitak, C. Wilson, S. J. Coles, P. A. Gale, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** (2014) 10943–10958.
- ¹⁰³ V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 6345–6355.
- ¹⁰⁴ C. Roussel, M. Roman, F. Andreoli, A. Del Rio, R. Faure, N. Vanthuyne, *Chirality* **18** (2006) 762–771.
- ¹⁰⁵ a) D. Makuc, J. R. Hiscock, M. E. Light, P. A. Gale, J. Plavec, *Beilstein J. Org. Chem.* **7** (2011) 1205–1214; b) J. R. Hiscock, P. A. Gale, C. Caltagirone, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Supramol. Chem.* **22** (2010) 647–652.
- ¹⁰⁶ S. J. Brooks, P. R. Edwards, P. A. Gale, M. E. Light, *New J. Chem.* **30** (2006) 65–70.
- ¹⁰⁷ a) E. J. Cho, J. W. Moon, S. W. Ko, J. Y. Lee, S. K. Kim, J. Yoon, K. C. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 12376–12377; b) Y.-J. Kim, H. Kwak, S. J. Lee, J. S. Lee, H. J. Kwon, S. H. Nam, K. Lee, C. Kim, *Tetrahedron* **62** (2006) 9635–9640; c) J. S. Albert, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 7363–7366; d) S. Nishizawa, P. Bühlmann, M. Iwao, Y. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 6483–6486; e) P. Bühlmann, S. Nishizawa, K. P. Xiao, Y. Umezawa, *Tetrahedron*, **53** (1997) 1647–1654.
- ¹⁰⁸ M. Albrecht, J. Zauner, R. Burgert, H. Röttele, R. Fröhlich, *Mater. Sci. Eng. C* **18** (2001) 185–190.
- ¹⁰⁹ T. Gunnlaugsson, A. P. Davis, J. E. O'Brien, M. Glynn, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 48–56.
- ¹¹⁰ V. Blažek, K. Molčanov, K. Mlinarić-Majerski, B. Kojić-Prodić, N. Basarić, *Tetrahedron* **69** (2013) 517–526.
- ¹¹¹ A. Hossain, M. Işıklan, A. Pramanik, M. A. Saeed, F. R. Fronczek, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 567–571.
- ¹¹² a) Y. Kubo, S. Ishihara, M. Tsukahara, S. Tokita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2002) 1455–1460; b) S. Valiyaveetil, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **32** (1993) 900–901; c) S.-I. Kondo, M. Sato, *Tetrahedron*, **62** (2006) 4844–4850.
- ¹¹³ J. S. Renny, L. L. Tomasevich, E. H. Tallmadge, D. B. Collum, *Angew. Chem.* **52** (2013) 11998–12013.
- ¹¹⁴ a) K. A. Connors, *Binding Constants*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 1987; b) P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305–1323.
- ¹¹⁵ a) M. T. Albelda, M. A. Bernardo, E. García-España, M. L. Godino-Salido, S. V. Luis, M. J. Melo, F. Pina, C. Soriano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1999) 2545–2549; b) A. Bianchi, E. Garcia-España, *J. Chem. Ed.* **76** (1999) 1727–1732.
- ¹¹⁶ K. Užarević, Doktorska disertacija: *Derivati dehidracetne kiseline kao ligandi i receptori aniona*, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2009.
- ¹¹⁷ J. Tellinghuisen, *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) 11531–11537.
- ¹¹⁸ P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **43** (1996) 1739–1753.
- ¹¹⁹ P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Ann. Chim.* **89** (1999) 45–49.
- ¹²⁰ a) C. Frassinetti, L. Alderighi, P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, S. Ghelli, *Anal. Biochem.* **376** (2003) 1041–1052; b) C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **231** (1995) 374–382;
- ¹²¹ L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* **184** (1999) 311–318.
- ¹²² a) I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni, *Anal. Chem.* **50** (1978) 1440–1446; b) G. Garrido, V. de Nogales, C. Rafols, E. Bosch, *Talanta* **73** (2007) 115–120.
- ¹²³ L. D. Pettit, K. J. Powell, *IUPAC Stability Constants Database, Version 5.82.*, IUPAC and Academic Software, Otley (UK), 2007.
- ¹²⁴ A. T. Blades, J. S. Klassen, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 10563–10571.
- ¹²⁵ J. M. Shaver, K. A. Christensen, J. A. Pezzuti, M. D. Morris, *Appl. Spectrosc.* **52** (1998) 259–264.
- ¹²⁶ a) F. Rull, A. Del Valle, F. Sobron, S. Veintemillas, *J. Raman Spectrosc.* **20** (1989) 625–631; b) R. H. Wood, D. F. Platford, *J. Sol. Chem.* **4** (1975) 977–982.
- ¹²⁷ G. Bandyopadhyay¹, S. C. Lahiri, *Z. Phys. Chem.* **216** (2002) 729–735.

- ¹²⁸ C. M. Preston, W. A. Adams, *J. Spectrosc.* **22** (1977) 125–136; b) C. M. Preston, W. A. Adams, *J Phys. Chem.* **83** (1979) 814–821.
- ¹²⁹ M. Cetin, *Phys. Rev. E* **55** 1997 2814–2817.
- ¹³⁰ D. Datta, *J. Phys. Org. Chem.* **4** (1991) 96–100.
- ¹³¹ R. Custelcean, N. L. Engle, P. V. Bonnesen, *CrystEngComm* **9** (2007) 452–455.
- ¹³² C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) 408–422.
- ¹³³ E. V. Donckt, *Bull. Soc. Chim. Belges* **78** (1969) 69–75.
- ¹³⁴ J. F. Ireland, P. A. H. Wyatt, *Adv. Phys. Org. Chem.* **12** (1976) 121–221.

