Aromatski bis-ureidni derivati: sinteza, protonacijska svojstva i kompleksiranje aniona

Barišić, Dajana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:771578

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-04**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Dajana Barišić

Aromatski *bis*-ureidni derivati: sinteza, protonacijska svojstva i kompleksiranje aniona

Diplomski rad

Zagreb, 2016.

Dajana Barišić

Aromatski *bis*-ureidni derivati: sinteza, protonacijska svojstva i kompleksiranje aniona

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog stupnja
magistre kemije

Zagreb, 2016.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Vladislava Tomišića te neposrednim vodstvom dr. sc. Nikole Bregovića i Nikole Cindre, mag. chem.

Popis kratica i njihovih objašnjenja

BTB	bromtimol plavo
CDI	1,1'-karbonildiimidazol
$CHCl_3$	kloroform
d	dublet
dd	dublet dubleta
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	diklormetan
DMF	*N*,*N*-dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
DPPA	difenilfosforil-azid
ITC	izotermna titracijska kalorimetrija
m	multiplet
MeCN	acetonitril
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
s	singlet
$SOCl_2$	tionil-klorid
t	triplet
TBA	tetrabutilamonijev kation
UV-Vis	ultraljubičasta vidljiva spektrofotometrija

Sadržaj

SAŽETAK ..... **VII**
ABSTRACT ..... **IX**
1. UVOD **1**
2. LITERATURNI PREGLED **4**
2.1. Ureidni anionski receptori **4**
2.2. *Bis*-ureidni derivati *orto*- i *meta*-fenilendiamina **14**
2.3. Metode sinteze ureidne skupine **22**
2.4. Metodologija proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa **26**
2.4.1. Spektrofotometrijsko proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa *28*
2.4.2. Proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa spektroskopijom NMR *29*
2.4.3. Mikrokalorimetrijsko proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa *31*
3. EKSPERIMENTALNI DIO **32**
3.1. Materijali **32**
3.2. Mjerne metode **33**
3.2.1. Spektrofotometrija *33*
3.2.2. NMR spektroskopija *33*
3.2.3. Mikrokalorimetrija *33*
3.2.4. Konduktometrija *34*
3.3. Obrada i prikaz podataka **34**
3.4. Sinteza istraživanih anionskih receptora **35**
3.4.1. Sinteza 1,2-bis(N-fenilkarbamoilamino)benzena (**1**H_2) *35*
3.4.2. Sinteza 1,2-bis(N-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzena (**2**H_2) *35*
3.4.3. Sinteza 4-metoksibenzoil azida (**P1**) *36*
3.4.4. Sinteza 4-nitrobenzoil azida (**P2**) *36*
3.4.5. Sinteza 1,2-bis(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena (**3**H_2) *37*
3.4.6. Sinteza 1,2-bis(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena (**4**H_2) *37*
3.4.7. Sinteza 1,3-bis(N-fenilkarbamoilamino)benzena (**5**H_2) *38*
3.4.8. Sinteza 1,3-bis(N-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzena (**6**H_2) *38*
3.4.9. Sinteza 1,3-bis(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena (**7**H_2) *39*
3.4.10. Sinteza 1,3-bis(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena (**8**H_2) *40*

3.5. Određivanje protonacijskih svojstava acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona 41
3.5.1. Spektrofotometrijske titracije 41
3.5.2. Mikrokalorimetrijske titracije 41
3.5.3. Konduktometrijske titracije 41
3.6. Određivanje protonacijske konstante ravnoteže DBU 42
3.7. Ispitivanje dimerizacije istraživanih receptora 42
3.8. Određivanje protonacijskih konstanti istraživanih receptora 42
3.8.1. ^{1}H NMR titracije 42
3.8.2. Spektrofotometrijske titracije 43
3.9. Određivanje konstanti stabilnosti kompleksa istraživanih receptora s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionima 44
3.9.1. Spektrofotometrijske titracije 44
3.9.2. ^{1}H NMR titracije 45
3.9.3. Konduktometrijske titracije 45
4. REZULTATI I RASPRAVA 46
4.1. Sinteza istraživanih anionskih receptora 46
4.2. Protonacijska svojstva ispitivanih aniona 48
4.3. *Orto-bis*-ureidni receptori 54
4.3.1. Protonacijska svojstva 54
4.3.2. Kompleksiranje s acetatnim anionom 70
4.3.3. Kompleksiranje s dihidrogenfosfatnim anionom 81
4.4. *Meta-bis*-ureidni receptori 92
4.4.1. Protonacijska svojstva 92
4.4.2. Kompleksiranje s acetatnim anionom 102
4.4.3. Kompleksiranje s dihidrogenfosfatnim anionom 113
5. ZAKLJUČAK 127
6. LITERATURNA VRELA 130
7. PRILOG XI
8. ŽIVOTOPIS LXIX

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

Aromatski *bis*-ureidni derivati: sinteza, protonacijska svojstva i kompleksiranje aniona

Dajana Barišić
Zavod za fizikalnu kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Hrvatska

Sintetizirano je osam *bis*-ureidnih derivata *orto*- i *meta*-fenilendiamina koji se razlikuju po supstituentima na ureidnim podjedinicama vezanim na središnji benzenski prsten koji služi kao premosnica. Pri tome su uvedeni različiti supstituenti (-CH_3, -OCH_3 i -NO_2) u *para*-položaj perifernih benzenskih prstena. Strukturne promjene uvedene su s ciljem istraživanja utjecaja geometrijske komplementarnosti struktura receptora s anionskim vrstama na stabilnost odgovarajućih kompleksa u otopini. Također je promatran i utjecaj steričkih te induktivnih efekata supstituenata na ravnoteže reakcija proučavanih u okviru ovog rada.

Detaljno su istražene reakcije receptora s acetatom i dihidrogenfosfatom u dimetil-sulfoksidu te je utvrđeno da u otopinama soli navedenih aniona i ispitivanih liganada dolazi do uspostave složenog sustava kemijskih ravnoteža. Iscrpnim istraživanjem ustanovljeno je da uz reakcije nastajanja kompleksa anion-receptor dolazi i do disocijacije liganada uslijed protonacije i homokonjugacije aniona. Korištenjem brojnih fizikalno-kemijskih metoda (spektroskopija ^{1}H NMR, spektrofotometrija, konduktometrija, mikrokalorimetrija) provedena je termodinamička karakterizacija svih navedenih reakcija.

Kompeticijskim spektrofotometrijskim titracijama određene su konstante ravnoteže protonacije acetata i dihidrogenfosfata u dimetil-sulfoksidu, a reakcije homokonjugacije dodatno su istražene konduktometrijski i mikrokalorimetrijski te su izmjerene odgovarajuće reakcijske entalpije i entropije. Rezultati dobiveni u slučaju acetata u dobrom su slaganju s literaturnim vrijednostima, dok su vrijednosti konstanti ravnoteže protonacije i homokonjugacije dihidrogenfosfata u dimetil-sulfoksidu određene po prvi puta.

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

Stvaranje anionskih kompleksa kvantitativno je istraženo spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR, na temelju čega se stekao i uvid u osnovne strukturne karakteristike kompleksa. Utvrđeno je da nastaju stabilni anionski kompleksi stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor), što je dodatno potvrđeno konduktometrijski. Također je ustanovljeno da su stabilnosti kompleksa s acetatom i dihidrogenfosfatom slične u slučaju *orto*-*bis*-ureidnih receptora, dok je kod *meta*-*bis*-ureidnih receptora uočeno povoljnije kompleksiranje dihidrogenfosfata. Važno je napomenuti da su prilikom obrade podataka u odgovarajuće modele uključene i reakcije prijenosa protona. Premda je značaj tih reakcija u otopinama i ranije prepoznat, one su u ovom radu po prvi puta kvantitativno uzete u obzir.

Također, primijećeno je da bazičnost aniona nije jedini niti presudan faktor kojim su određene termodinamičke stabilnosti anionskih kompleksa s istraženim ligandima. Znatan utjecaj na stabilnost ima komplementarnost geometrije veznog mjesta receptora s geometrijom anionskih vrsta u otopini, kao i mogućnost nastajanja intramolekulskih vodikovih veza. Opaženi utjecaj supstituenata na perifernim benzenskih prstenima na proučavane reakcije može se pripisati njihovim elektron-donorskim odnosno elektron-akceptorskim značajkama što utječe na kiselost ureidnih skupina odnosno njihov afinitet za stvaranje vodikovih veza.

(135 stranica, 72 slike, 28 tablica, 8 shema, 74 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb.

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

Mentor: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić

Neposredni voditelji: dr. sc. Nikola Bregović i Nikola Cindro, mag. chem.

Ocjenitelji:
1. prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
2. prof. dr. sc. Predrag Novak
3. doc. dr. sc. Vladimir Stilinović

Zamjena: doc. dr. sc. Josip Požar

Rad prihvaćen: prosinac 2016.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

Aromatic *bis*-urea derivatives: synthesis, protonation properties and anion complexation

Dajana Barišić
Division of Physical Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Croatia

Eight *ortho*- and *meta*-phenylenediamine *bis*-urea derivatives, which differ in substituents in the urea moieties connected to the central benzene ring, were synthesised. Different substituents (-CH_3, -OCH_3, -NO_2) were introduced in the peripheral phenyl groups of the studied compounds. The structural changes were implemented to study the influence of the geometrical complementarity of the receptor structures with that of the anions on the stability of the corresponding complexes in solution. Sterical and inductive influences of the substituents on the equilibria of the studied processes were investigated as well.

Reactions with acetate and dihydrogen phosphate in dimethyl sulfoxide were studied thoroughly and it was determined that in the solutions containing anions and the studied ligands a complex chemical equilibrium system was established. A detailed study indicated that besides complex formation deprotonation of the ligands coupled with protonation and homoconjugation of the basic anions occurred. The use of several physico-chemical methods (^{1}H NMR spectroscopy, spectrophotometry, microcalorimetry, conductometry) enabled quantitative characterisation of all the investigated reactions.

The equilibrium constants of protonation and homoconjugation of acetate and dihydrogen phosphate in dimethyl sulfoxide were determined by competitive spectrophotometric titrations. The homoconjugation reactions were additionally studied by conductometry and microcalorimetry, which enabled their thorough thermodynamic characterisation, *i.e.* determination of the corresponding reaction enthalpies and entropies. The results obtained in the case of acetate were in good agreement with the previously published data, whereas the analogous results regarding dihydrogen phosphate are reported for the first time in this work.

Protonation properties of the *bis*-urea ligands were investigated by means of spectrophotometric and ^{1}H NMR titrations with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. It was found that dissociation of both urea moieties took place and the related equilibrium constants were determined.

Formation of anion complexes was studied by UV and ^{1}H NMR spectrometries which enabled insight into the structural characteristics of the investigated complexes. The formation of stable complexes of 1:1 and 2:1 (anion:receptor) stoichiometries was detected, and was additionally confirmed by conductometric measurements. Stabilities of the complexes with

dihydrogen phosphate and acetate were similar in the case of *ortho-bis*-urea receptors whereas *meta-bis*-urea receptors were found to preferably bind dihydrogen phosphate. It should be noted that proton-transfer reactions were taken into account in the interpretation of the experimental data. Although the importance of these reactions in dimethylsulfoxide was often recognised in the literature, in this work they were for the first time taken into account quantitatively. Additionally, it was observed that basicity of the anions was not the main nor decisive factor by which thermodynamic stabilities of the complexes with the investigated ligands were determined. Complementarity of the receptor and anion geometries, as well as the possibility of formation of intramolecular hydrogen bonds was proven to be of considerable importance in determining the complex stabilities. The observed influence of the substituents on the peripheral phenyl groups on the studied reactions can be ascribed to their electron-donating or electron-withdrawing properties that affect the acidity of urea compounds as well as their affinity for the formation of hydrogen bonds.

(135 pages, 72 figures, 28 tables, 8 schemes, 74 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia.

Keywords: anion receptors/ acid-base equilibria/ *bis*-urea aromatic derivatives/ thermodynamic characterisation

Supervisor: Dr. Vladislav Tomišić, Professor

Mentors: Nikola Bregović, PhD and Nikola Cindro, MSc.

Reviewers:
Dr. Vladislav Tomišić, Professor
Dr. Predrag Novak, Professor
Dr. Vladimir Stilinović , Assistant Professor

Substitution: Dr. Josip Požar , Assistant Professor

Thesis accepted: December 2016.

1. UVOD

Proučavanje interakcija aniona s raznim prirodnim i sintetskim anionskim receptorima predmet je brojnih modernih istraživanja. Razlog tome je sveprisutnost aniona u prirodi te široki spektar potencijalne primjene anionskih receptora. Najizraženija je njihova uloga kao katalizatora u organskim reakcijama u kojima sudjeluju stvaranjem vodikovih veza najčešće kontrolirajući selektivnost reakcije, u odvajanju smjese aniona u industrijskom i radioaktivnom otpadu te kao anionskih senzora prilikom čega mogu selektivno i pri niskim koncentracijama prepoznati anione.[1] U novije vrijeme sve je više istraživanja usmjereno k biološkom značaju anionskih receptora te njihovoj potencijalnoj terapeutskoj primjeni u liječenju bolesti uzrokovanih problemima s transportom određenih anionskih vrsta kroz staničnu membranu.[2,3]

Razvoj sintetskih anionskih receptora i istraživanje njihovih svojstava jedno je od najbrže rastućih područja supramolekulske kemije. Teži se k sintezi novih receptora sa željenim svojstvima, a uglavnom su to selektivnost i specifičnost prema određenim anionskim vrstama. Dizajn željenih anionskih receptora zahtjevniji je od dizajna kationskih receptora jer treba uzeti u obzir parametre koji se u većini slučajeva mogu zanemariti u slučaju kationskih receptora, poput veličine aniona, brojnih geometrija koje mogu poprimati anionske vrste, kontrole pH i istraživanja njegovog utjecaj kako na anione, tako i na anionske receptore, utjecaj otapala na kompleksiranje anionskih vrsta, druge potencijalne reakcije u sustavu i sl.[4]

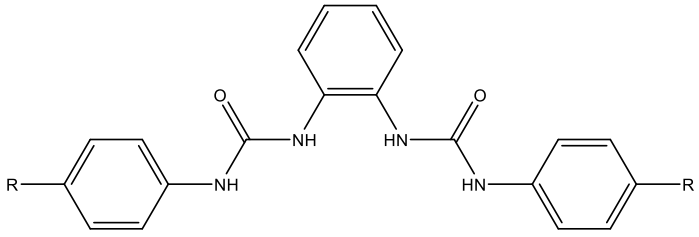
Godinom začetka istraživanja anionskih kompleksa smatra se 1968. kada su Simmons i Park prvi put opisali kompleksiranje poliaminskog makrocikla s kloridnim ionima.[5] Idući značajniji doprinos ovom području je otkriće Grafa i Lehna 1976. kada je opisan protonirani kriptand koji je stvarao komplekse s fluoridnim, bromidnim i kloridnim anionima.[6] U prirodi je pronađeno da je transport sulfatnih i fosfatnih aniona kroz staničnu membranu reguliran neutralnim proteinima koji kompleksiraju anione.[7] Uočena je visoka specifičnost koja je manjkala kod pozitivno nabijenih anionskih receptora zbog dominantnih jakih privlačnih Coulombovih interakcija koje u tom slučaju kontroliraju stvaranje anionskih kompleksa. S druge strane, neutralni anionski receptori uglavnom stvaraju komplekse s anionskim vrstama

preko vodikovih veza ili koordinacijom aniona pomoću organometalnih liganada, centara koji su Lewisove kiseline.

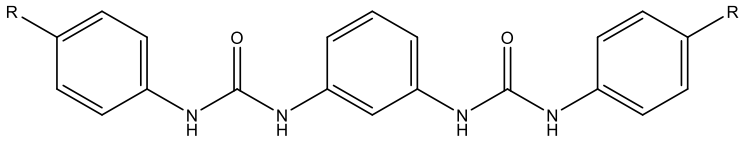
U 90-im godinama prošlog stoljeća veća se pažnja usmjerila na razvoj neutralnih anionskih receptora, a uzrok tome je njihova jednostavnija sinteza u odnosu na pozitivno nabijene anionske receptore te velika mogućnost dizajniranja njihove strukture i prilagodbe određenoj anionskoj vrsti.[4] Danas neutralni receptori koji stupaju u interakcije s anionskim vrstama tvoreći vodikove veze čine najveći broj novih sintetskih anionskih receptora.[1,2] Podjedinice koje su donori vodikove veze, poput amidnih, sulfonamidnih, ureidnih te tioureidnih često selektivno stvaraju stabilne komplekse s anionima.[8] Jedna od najviše istraživanih klasa neutralnih anionskih receptora upravo su oni s ureidnim podjedinicama koji će biti detaljnije opisani u ovom radu.

Brojna istraživanja kompleksiranja aniona omogućila su uviđanje određenih zakonitosti vezanja anionskih vrsta, predviđanje svojstava molekula potencijalnih receptora te sustavan dizajn novih anionskih liganada. Za kvantitativan opis reakcija u sustavu najčešće se koriste titracijski eksperimenti, a ovisno o sustavu prate se fizikalna svojstva poput promjene kemijskog pomaka signala u NMR spektrima ili apsorpcije koji su osjetljivi na supramolekulske interakcije koje se proučavaju.[9] Velik broj čimbenika koji značajno utječu na ravnoteže reakcija kompleksiranja te činjenica da su te reakcije često spregnute s drugim procesima razlozi su još uvijek prisutnih nepoznanica u ovom području, a posljedično i izostanka visokoselektivnih anionskih receptora koji tvore izrazito stabilne komplekse.

U okviru ovog rada sintetizirano je osam aromatskih *bis*-ureidnih receptora **1**H_2–**8**H_2 (slika 1) te su detaljno okarakterizirani procesi koji se odvijaju u otopinama tih spojeva i acetatnog te dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO. Sintetizirani receptori razlikuju se prema međusobnom rasporedu ureidnih podjedinica vezanih na središnjem benzenskom prstenu (*orto*- odnosno *meta*-derivati) kako bi se istražio utjecaj prostornog razmještaja veznih mjesta na selektivnost i specifičnost vezanja anionskih vrsta te na stehiometriju nastalih kompleksa. Nadalje, unutar skupine receptora koja sadrži jednako supstituirane ureidne podjedinice, uvedeni su različiti supstituenti u *para*-položaj perifernih benzenskih prstena. Supstituenti su različitog karaktera kako bi se ispitao utjecaj elektron-donorskih i elektron-akceptorskih skupina u tom položaju na reakcije promatrane u okviru ovog rada te dobio bolji uvid u rezultate njihovih steričkih i rezonantnih utjecaja.



1H_2 R = H
2H_2 R = CH_3
3H_2 R = OCH_3
4H_2 R = NO_2



5H_2 R = H
6H_2 R = CH_3
7H_2 R = OCH_3
8H_2 R = NO_2

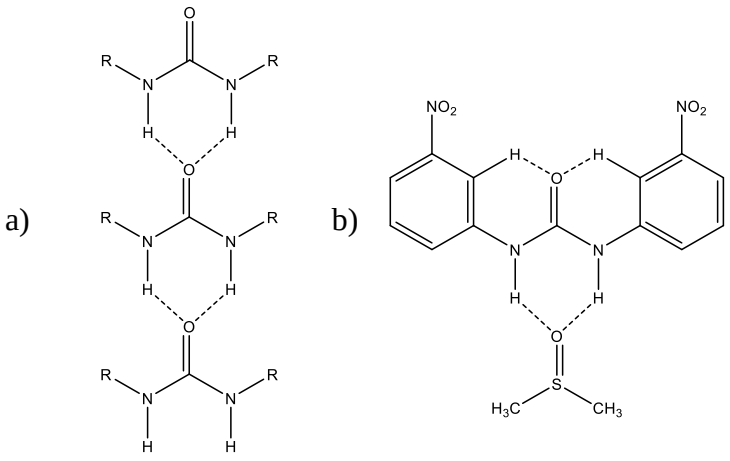
Slika 1. Strukture aromatskih *bis*-ureidnih receptora **1**H_2–**8**H_2.

Receptor **1**H_2 literaturno je poznat spoj[10-13] koji je trebao poslužiti kao referentni sustav u odnosu na koji bi se promatrao utjecaj supstituenata u *para*-položaju na perifernim benzenskim prstenima ureidnih podjedinica na kompleksacijska svojstva istraživanih *orto-bis*-ureidnih receptora. Literaturne vrijednosti konstanti stabilnosti anionskih kompleksa s *bis*-ureidnim receptorom **1**H_2 dobivene su pomoću spektroskopije ^{1}H NMR. Budući da je u strukturi receptora prisutan kromofor, navedene reakcije su se u okviru ovog rada planirale kvantitativno okarakterizirati spektrofotometrijskim titracijama te se očekivala potvrda ranije određenih vrijednosti pomoću druge eksperimentalne metode. Međutim, dobivene vrijednosti konstanti ravnoteže nastajanja kompleksa nisu se slagale s literaturnim podatcima te je uočeno da je to posljedica značajno različitih koncentracija korištenih prilikom titracijskih eksperimenata. Ti rezultati upućivali su na nedostatke u ranije korištenom ravnotežnom modelu, tj. na njegovu nepotpunost. Navedeni su problemi riješeni u ovom radu te je utvrđeno da osim reakcija kompleksiranja dolazi i do reakcija prijenosa protona, a uz korištenje brojnih fizikalno-kemijskih metoda dan je i potpun kvantitativni opis tih reakcija za sintetizirane ligande s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionom u DMSO.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Ureidni anionski receptori

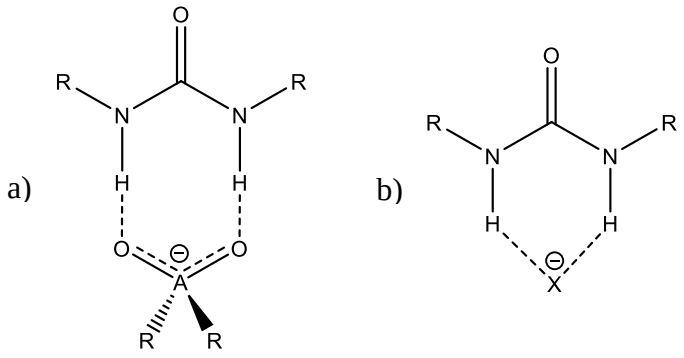
Za neutralne receptore aniona bitno je da sadržavaju funkcionalne skupine koje su vrlo dobri donori vodikove veze kako bi mogli stvarati stabilne vodikove veze s anionskim vrstama, a dobro je poznato da je ureidna skupina upravo takva. Naime, ureidne skupine su planarne i sadrže dvije NH–skupine koje mogu donirati svoje protone, a elektron-odvlačeći kisikov atom dodatno povećava njihov donorski karakter. Pronađeno je da je najstabilnija konformacija ureidnih podjedinica *trans-trans* konformacija koja dopušta stvaranje dviju vodikovih veza interakcijom s vodikovim atomima NH–skupina.[14] Zbog povećane elektronske gustoće na kisiku, ureidna skupina može djelovati i kao akceptor vodikove veze te su iz tog razloga ureidni derivati poznati kao samoorganizirajuće molekule te se često koriste kao organogelatori (slika 2).[15]



Slika 2. Prikaz povezivanja a) ureidnih podjedinica vodikovim vezama te b) koordinacija *bis*(*N*,*N*-(2-nitrofenil)uree otapalom.[15]

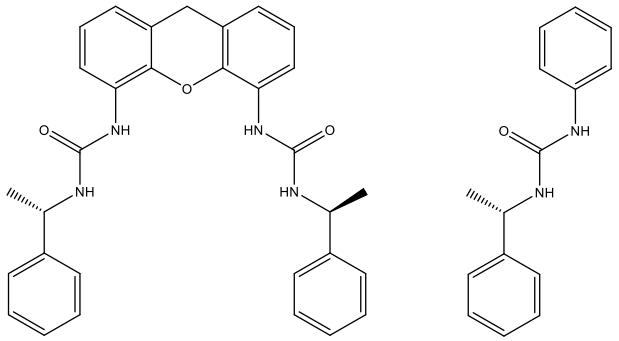
Receptore koji sadrže ureidne podjedinice uglavnom nije moguće proučavati u vodenom mediju zbog često premale topljivosti ureidnih derivata, ali i visokokompetitivnih uvjeta u vodenom mediju. Naime, voda kompetira kao donor i akceptor vodikove veze značajno smanjujući stabilnost anionskih kompleksa te se stoga kao otapala uglavnom koriste organska bezvodna otapala među kojima je moguće odabrati ono željene polarnosti, poput $CHCl_3$, MeCN i DMSO.[16] Koordinirajuća otapala stupaju u interakcije s receptorom i promatranim anionom što uzrokuje niže vrijednosti konstante ravnoteže reakcija kompleksiranja aniona u odnosu na isti kompleks u otapalu koje posjeduje slabija koordinirajuća svojstva. Upravo je koordinacija molekula otapala, prilikom čega dolazi do formiranja stabilnog šesteročlanog prstena, kao i mogućnost samoorganiziranja spojeva koji sadrže ureidne podjedinice uzrokom često primijećenih organogelatorskih svojstava ovog tipa spojeva.[15]

Početkom 90-ih godina prošlog stoljeća ureidni derivati počeli su se proučavati kao anionski receptori. U radu Etter i sur. istražene su vodikove veze koje diarilureidni spojevi stvaraju sa serijom akceptora vodikove veze.[17] Poznato je da ureidne podjedinice s oksoanionima stvaraju osmeročlane, a s halogenidima šesteročlane prstene, vrlo stabilne strukturne motive (slika 3). Wilcox i sur. primijetili su da geometrija ureidnog veznog mjesta najviše odgovara oksoanionima te karboksilatnim anionima s kojima ureidni receptori stoga stupaju u jače interakcije u usporedbi s anionima koji posjeduju neku drugu geometriju.[18]



Slika 3. Ureidni receptori a) doniraju dvije paralelne vodikove veze te tako formiraju osmeročlani prsten s oksoanionima odnosno b) doniraju dvije bifurkirane vodikove veze s jednoatomnim anionima te tako formiraju stabilan šesteročlani prsten.[16]

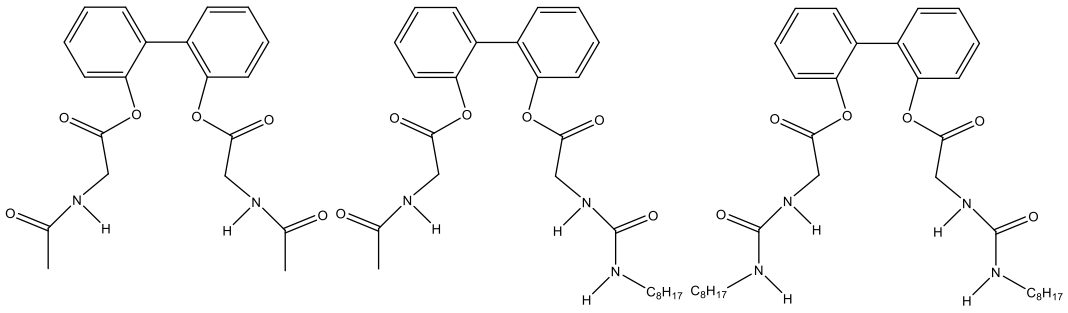
Povećanje broja vodikovih veza s anionom obično rezultira stabilnijim kompleksima. Usporedbom *bis*-ureidnog receptora **L1** s analognim monoureidnim receptorom **L2** bavili su se Rebek i sur. te su primijetili da uvođenje dodatne ureidne skupine uzrokuje znatno veću vrijednost konstante stabilnosti kompleksa s karboksilatnim anionom što se može pripisati stvaranju većeg broja vodikovih veza s anionskim vrstama (slika 4).[19]



L1 **L2**

Slika 4. Strukture receptora **L1** i **L2**.[19]

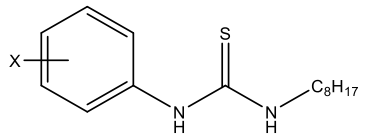
Uočeni je efekt dodatno potvrđen u radu Albrechta i sur. gdje je procijenjen utjecaj broja donorskih skupina receptora na reakcijsku Gibbsovu energiju nastajanja kompleksa te je pronađeno da uspostavljanje jedne vodikove veze uzrokuje njeno smanjenje za 2–3 kJ mol^{-1}.[20] Na slici 5 prikazane su strukture ispitivanih receptora, a utvrđeno je da je konstanta stabilnosti nastanka anionskog kompleksa *bis*-ureidnog receptora **L5** čak za red veličine veća od one *bis*-amidnog receptora **L3**.



L3 **L4** **L5**

Slika 5. Strukture receptora **L3**–**L5.**[20]

Razmišljajući o mogućim strukturnim modifikacijama receptora radi povoljnijeg vezanja aniona, Wilcox i sur. uspoređivali su seriju receptora **L6a–i** kojima su varirali skupine na benzenskom prstenu vezanom na jedan dušikov atom ureidne podjedinice (slika 6).[21] Uočeno je da uvođenje elektron-odvlačećeg supstituenta dovodi do povećanja kiselosti tioureidnih NH-protona te time i do povoljnijeg vezanja aniona uslijed povećanja njihovog donorskog karaktera.

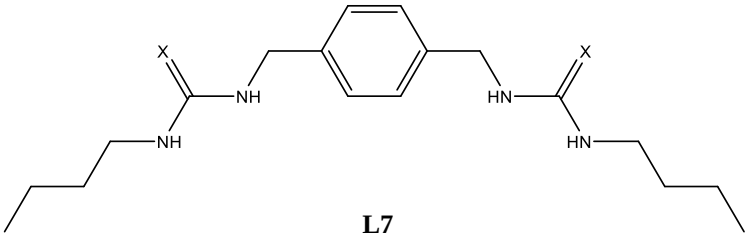


L6

X = H (**a**), *p*-NO_2 (**b**), *m*-NO_2 (**c**), *p*-CN (**d**),
p-CF_3 (**e**), *p*-$COOC_2H_5$ (**f**), *p*-C_6H_5 (**g**),
p-OC_2H_5 (**h**), *p*-$N(CH_3)_2$ (**i**)

Slika 6. Struktura proučavanih receptora **L6**.[21]

Proučavanjem jednostavnog *bis*-ureidnog receptora **L7** Hamilton i sur. pokazali su da tioureidni receptor tvori stabilnije komplekse s karboksilatnim anionima u odnosu na ureidni strukturno analogni receptor što se, kao i u prethodnom primjeru te u brojnim kasnijim istraživanjima, pokazalo kao pravilo te je pripisano većoj kiselosti tioureidnih protona zbog jačeg elektron-odvlačećeg utjecaja atoma sumpora tioureidne skupine u odnosu na atom kisika ureidne skupine (slika 7).[22] Iako se može pretpostaviti da će tioureidni receptori stoga imati prednost nad ureidnima, potrebno je u obzir uzeti reakcije prijenosa protona. Naime, u prisutnosti bazičnih aniona u otopini može doći do prijenosa protona s kiselih NH-skupina na anionske vrste, a doseg reakcija prijenosa protona bit će to veći što su NH-skupine kiselije te što su anionske vrste bazičnije.[23]



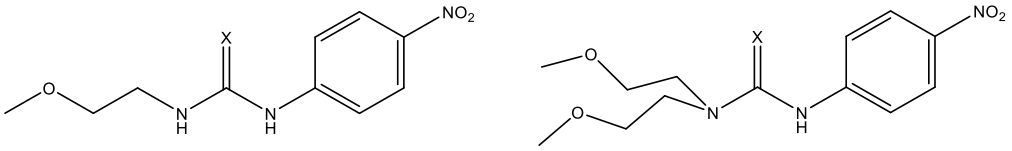
L7

X = O, S

Slika 7. Struktura proučavanih receptora **L7**.[22]

Upravo su reakcije prijenosa protona prvi primijetili Gunnlaugsson i sur. koji su proučavali fluorescentne naftalimidne derivate kod kojih je došlo do gašenja fluorescencije dodatkom fluoridnog ili acetatnog aniona u otopinu.[24] Fabbrizzi i sur. kvantitativno su opisali ravnotežne reakcije kompleksiranja opažene pri proučavanju interakcija monoureidnog receptora sa serijom oksoaniona te je uočeno da je stabilnost nastalih kompleksa proporcionalna bazičnosti anionskih vrsta.[25] U slučaju izrazito bazičnog fluoridnog aniona primijećeno je da dolazi i do deprotonacije ureidnog receptora, no taj sustav kemijskih ravnoteža nije kvantitativno opisan na odgovarajući način, već uz značajno pojednostavljenje ravnotežnog modela.

U radu Yatsimirskog i sur. prvi je put detaljno provedena kvantitativna karakterizacija sustava u kojima se uz kompleksiranje anionske vrste odvija i deprotonacija tioureidnih receptora.[26] Proučavani su receptori čije su strukture prikazane na slici 8.



L8: X = O
L10: X = S

L9: X = O
L11: X = S

Slika 8. Strukture receptora **L9**–**L11**.[26]

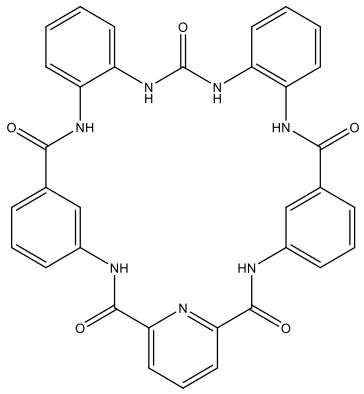
U slučaju u kojem ne dolazi do deprotonacije, prilikom spektrofotometrijskih titracija uočio se batokromni pomak koji odgovara samo kompleksiranju anionske vrste, a u ^{1}H NMR spektrima pomak signala protona ureidnih podjedinica prema većim kemijskim pomacima. U slučaju kad je anion dovoljno bazičan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

Kao što je već navedeno, protoni ureidnih receptora manje su kiseli od onih tioureidnih, zbog čega dodatkom acetatnog aniona proučavanog u spomenutom radu nije došlo do deprotonacije ureidnih derivata te je kod njih uočeno samo kompleksiranje acetata, za razliku od tioureidnih spojeva. Uočeno je, naime, da dodatkom suviška octene kiseline otopini acetatnog aniona i receptora dolazi do disocijacije kompleksa uslijed nastanka $(AcO)_2H^-$,

vrste s kojom anionski receptor ne stvara kompleks, što je poslužilo za posredno spektrofotometrijsko određivanje konstante ravnoteže nastajanja $(AcO)_2H^-$ u MeCN i DMSO. Potom je konstanta ravnoteže nastanka kompleksa receptora **L10** s acetatnim anionom određena spektrofotometrijskim titracijama dodatkom male količine octene kiseline u titriranu otopinu kako bi se spriječila deprotonacija receptora. Time je osigurano da sve spektralne promjene do kojih dolazi prilikom titracije odgovaraju nastanku spomenutog kompleksa, a ne deprotonaciji. Analogni eksperimenti korištenjem ^{1}H NMR spektroskopije provodili su se pri višim koncentracijama receptora pri kojima je doseg reakcije deprotonacije receptora mnogo manji nego u slučaju razrjeđenijih otopina koje su se koristile prilikom spektrofotometrijskih eksperimenata. Iz tog se razloga deprotonacija receptora nije mogla primijetiti tijekom ^{1}H NMR titracija, a sve spektralne promjene pripisane su samo nastanku acetatnog kompleksa s receptorom. Kod receptora **L11** uočena je samo deprotonacija, a ne i kompleksiranje anionske vrste, za razliku od ureidnog derivata **L9**, kod kojeg je, međutim, acetatni kompleks više od sto puta manje stabilnosti od onog s receptorom **L10**, što je pripisano činjenici da disupstituirani ureidni receptori sadrže samo jednu proton-donorsku NH-skupinu.

Naglasak je u tom radu bio stavljen i na važnost opreza prilikom interpretacije eksperimentalnih podataka, odnosno odabira odgovarajućeg ravnotežnog modela. Pokazano je da se podatci dobiveni titracijom mogu dobro opisati i uz korištenje modela koji uključuje samo kompleksiranje anionske vrste, kao i modelom koji uz kompleksiranje uzima u obzir i deprotonaciju receptora, što je ispravan model, dokazan neovisnim eksperimentima. Upravo je rad Yatsimirskog i sur.[26] poslužio kao inspiracija prilikom karakterizacije procesa koje se odvijaju u reakcijskim sustavima proučavanima u okviru ovog rada.

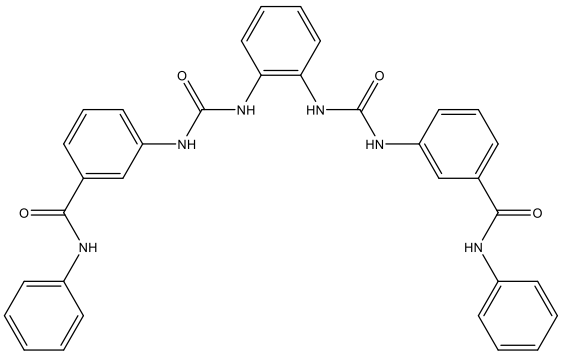
Osim relativno visoke stabilnosti anionskih kompleksa, razlog velikog broja istraživanja na području ureidnih receptora je i široka mogućnost jednostavnog uvođenja dodatnih funkcionalnih grupa u njihovu strukturu. U tom se području pogotovo ističe amidna grupa kao dobar donor vodikove veze, što se često odražava u većoj selektivnosti amido-ureidnih receptora u odnosu na analogne ureidne receptore, a moguće je uvesti i kiralnu informaciju te utjecati na kiralno prepoznavanje određenih anionskih vrsta.[27] Gale i sur. proučavali su makrociklički amido-ureidni receptor **L12** (slika 9) koji je pokazao veliku selektivnost prema karboksilatnim anionima.[28]



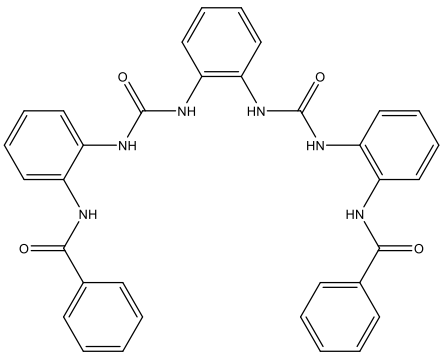
L12

Slika 9. Struktura receptora **L12.**[28]

Ista je grupa nastavila svoje istraživanje na derivatima *o*-fenilendiamina.[29] Sintetizirani su strukturni izomeri **L13** i **L14** (slika 10) te je uočeno da receptor **L13** stvara stabilni kompleks s acetatnim anionom što je bilo za očekivati, s obzirom da su receptori dizajnirani s ciljem da budu selektivni za karboksilatne anione. Spoj **L14** pokazao je vezanje samo kloridnog aniona sa stehiometrijom 1:1, a s oksoanionima je tvorio stabilne komplekse stehiometrije 2:1 (anion:receptor). Uočena je pojava objašnjena zakretanjem jedne ureidne podjedinice na središnjem benzenskom prstenu što bi omogućilo nastanak kompleksa više stehiometrije.



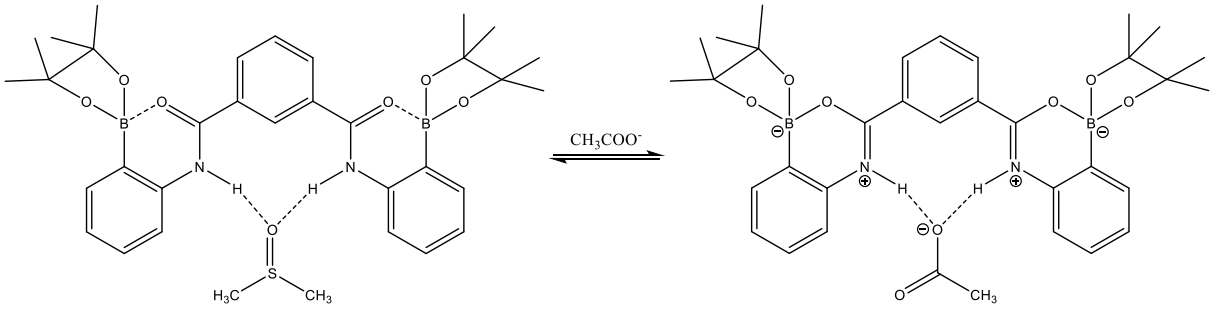
L13



L14

Slika 10. Struktura receptora **L13** i **L14**.[29]

Vrijedi spomenuti i slučaj ureidnih receptora kod kojih se kompleks s anionskim vrstama ne ostvaruje preko vodikovih veza, nego koordinacijom aniona pomoću organometalnih liganada, centara koji su Lewisove kiseline. Smith i sur. ispitivali su ureidne i amidne anionske receptore kod kojih uvođenjem različito supstituiranih estera borne kiseline pozicioniranih tako da borov atom može primiti elektrone s karbonilnog kisika dolazi do povoljnijeg kompleksiranja acetatnog aniona u odnosu na receptore bez navedene skupine.[30] Uočeni je efekt objašnjen intramolekulskom koordinacijom prilikom koje se negativni naboj lokalizira oko atoma bora, a veza između dušikovog atoma amidne odnosno ureidne skupine i ugljikovog atoma karbonilne skupine se skraćuje. Dolazi do formiranja pozitivnog naboja na dušikovom atomu što pospješuje kompleksiranje anionskih vrsta u odnosu na receptor koji ne sadrži tu skupinu zbog povoljnih elektrostatskih interakcija (slika 11).



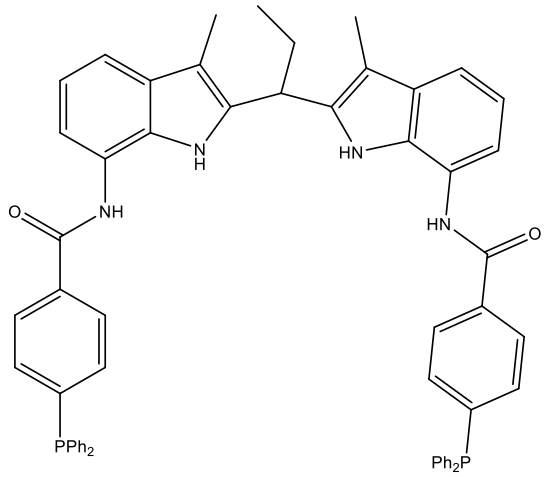
Slika 11. Pretpostavljena struktura amidnog receptora s acetatnim anionom u otopini.[30]

Zanimljivo je da su upravo spojevi temeljeni na strukturi arilborne kiseline označeni kao nova klasa anionskih receptora čiji se daljnji razvitak očekuje u budućnosti.[1] Oni mogu kovalentno vezati bazične anionske vrste, ali isto tako i stvarati vodikove veze preko hidroksilnih $B(OH)_2$ skupina. Prednost ovog tipa receptora u odnosu na anionske receptore koji se temelje na stvaranju vodikovih veza s anionima je uočena manje izražena osjetljivost na promjenu polarnost otapala, a efikasnost vezanja aniona im je usporediva ili bolja od njih.[31]

U uvodnom su dijelu spomenute potencijalne primjene anionskih receptora, a jedna od njih je i u organskoj katalizi. Kao tipičan primjer povezanosti anionskih receptora, njihove selektivnosti prema anionskim vrstama te korištenja njihovih kompleksacijskih svojstava u organskoj katalizi može se smatrati supramolekulska kontrola selektivnosti reakcija hidroformilacije alkena katalizirane rodijevim kompleksom.[32] Reek i sur. sintetizirali su ligand **L15** koji može kontrolirati regioselektivnost reakcija hidroformilacije nezasićenih

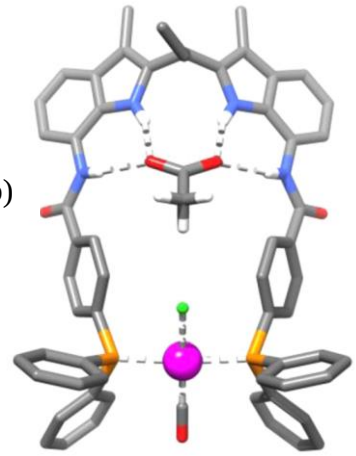
karboksilnih kiselina pravilnom orijentacijom supstrata u veznom mjestu (slika 12). Vezanje aniona u veznom mjestu liganda ograničava rotaciju dvostruke veze prilikom koraka prijenosa protona što rezultira sprječavanjem reakcijskog puta koji vodi prema neželjenom produktu navedene reakcije. Pokazano je da ligand **L15** snažno veže jedan acetatni anion te je navedeno svojstvo iskorišteno za preorganizaciju supstrata vezanjem preko karboksilne skupine što rezultira selektivnom hidroformilacijom dvostruke veze. Štoviše, ovakav sustav pokazuje najveću selektivnost među do sada opisanima u literaturi. Ovo otkriće otvara brojne mogućnosti u dizajnu kompleksa i za druge tipove katalitičkih reakcija kojima se može kontrolirati reakcijski put i usmjeriti ga prema nastanku željenog produkta.

a)



L15

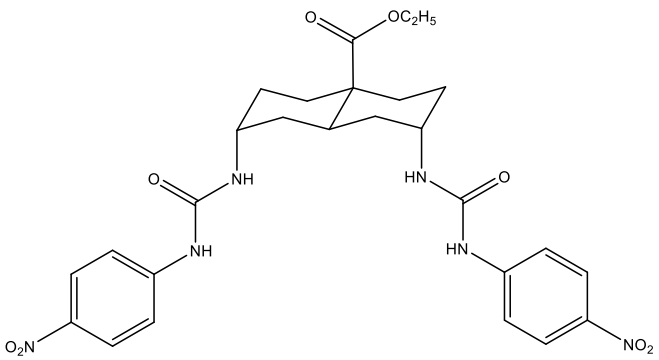
b)



Slika 12. a) Struktura receptora **L15** i b) struktura rodijevog supramolekulskog kompleksa [Rh(**L15**·OAc)(CO)Cl]$^{-}$ koji sudjeluje u katalitičkoj reakciji hidroformilacije nezasićenih karboksilnih kiselina.[32b]

Spomenuta je i potencijalna terapeutska primjena anionskih receptora u liječenju bolesti uzrokovanih problemima s transportom određenih anionskih vrsta kroz staničnu membranu.[2,3] Pri tome su se *bis*-ureidni spojevi istaknuli u transmembranskom anionskom transportu te je primijećena mogućnost njihove upotrebe prilikom liječenja cistične fibroze. Ona je uzrokovana problemima s transportom kloridnih iona kroz neispravne ionske kanale u staničnoj membrani. Kao potencijalno rješenje ovog problema predlaže se zamjena kanala u kojem bi male molekule olakšale prijenos kloridnih iona. Davis i sur. s tim su ciljem proučavali seriju potencijalnih transmembranskih ionofora te je posebno obećavajuću

aktivnost pokazao dodekalinski *bis*-ureidni derivat **L16** (slika 13) koji u svojoj strukturi sadrži nitro-skupinu koja povoljno utječe na nastanak anionskih kompleksa s ovim receptorom.[33] Potrebno je provesti daljnja istraživanja na ovom području, ali postoji realna mogućnost upotrebe tog receptora u liječenju bolesti poput cistične fibroze.



L16

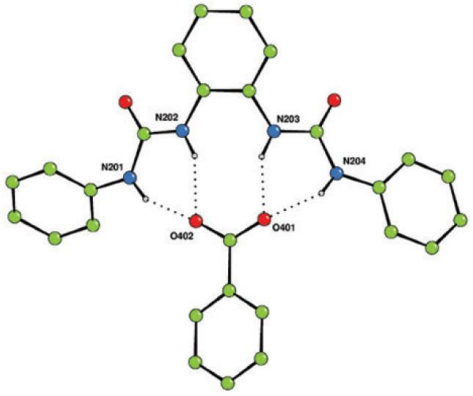
Slika 13. Struktura proučavanog receptora **L16**.[33]

Područje anionskih ureidnih receptora intenzivno se razvija i proučava te je danas poznat velik broj anionskih receptora koji se razlikuju po svojim svojstvima, selektivnosti i specifičnosti.[34] Moguće ih je podijeliti prema obliku na linearne i cikličke ili pak prema broju ureidnih podjedinica u promatranom sustavu - od onih najjednostavnijih, monoureidnih, sve do receptora koji sadrže četiri ureidne skupine. O popularnosti ureidnih receptora svjedoči i veliki broj preglednih radova koji se redovito objavljuju u prestižnim časopisima, a koji obrađuju aktualna istraživanja na području uredinih anionskih receptora.[1,35] U nastavku ovog literaturnog pregleda detaljnije će se obraditi isključivo *bis*-ureidni receptori koji su derivati *o*- i- *m*-fenilendiamina, budući da ligandi koji su predmet izučavanja ovog rada spadaju u tu klasu spojeva.

2.2. *Bis*-ureidni derivati *orto*- i *meta*-fenilendiamina

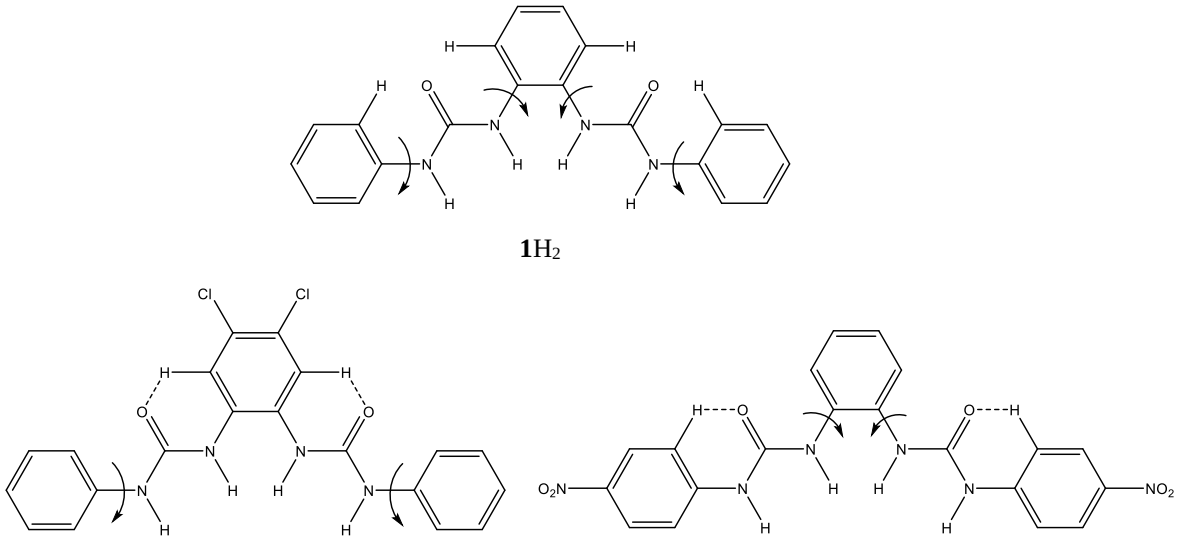
Bis-ureidni anionski receptori mogu stvarati veći broj vodikovih veza u odnosu na monoureidne te su stoga konstante stabilnosti njihovih kompleksa s anionima u pravilu veće. Stabilnost kompleksa raste i povećanjem rigidnosti okosnice receptora čime se ograničava njegova rotacijska sloboda. Time je moguće postići optimalnu geometriju veznog mjesta, a posljedično i veću selektivnost prema određenoj anionskoj vrsti.[36] Rigidnost je moguće uvesti preko odgovarajućih razmaknica između dviju ureidnih skupina poput benzenske[10], naftalenske[37], antracenske[38], cikloheksanske[39], dibenzilne[40], piridinske[41], norbornanske[42], adamantanske[43], saharidne[44], steroidne[45] ili kaliksarenske[46] podjedinice. U ovom je radu korišten benzenski prsten kao premosnica pa će se u nastavku naglasak staviti na tu vrstu receptora.

Bis-ureidne aromatske anionske receptore koji sadrže ureidne podjedinice u *orto*-položaju benzenskog prstena proučavao je Gale sa sur.[10] Jedan od proučavanih spojeva odgovara receptoru **1**H_2 korištenom u ovom radu. ^{1}H NMR spektroskopijom proučeno je kompleksiranje halogenida i oksoaniona u DMSO-d_6 s 0,5 % vode. Utvrđeno je da nastaju stabilni kompleksi stehiometrije 1:1 te da postoji selektivnost prema karboksilatnim anionima koja je pripisana pogodnoj geometriji veznog mjesta kao i stabilizaciji kompleksa putem vodikovih veza preko četiri NH-protona ureidnih skupina (slika 14). Najpovoljnije je vezanje acetata (log K = 3,51), potom benzoata (log K = 3,12), a zatim dihidrogenfosfata (log K = 2,86).



Slika 14. Struktura benzoatnog kompleksa receptora **1**H_2 određena difrakcijom rendgenskog zračenja u čvrstom stanju.[10b]

Poznato je da elektron-odvlačeće skupine poboljšavaju afinitet receptora prema anionima te je u istom radu opisan utjecaj uvođenja atoma klora i nitro-skupine na različite pozicije benzenskih prstena na stabilnost anionskih kompleksa. Uvođenjem atoma klora na položaje 4 i 5 središnjeg benzenskog prstena zaista je došlo do povoljnijeg vezanja acetatnog (log K = 3,91), dihidrogenfosfatnog (log K = 3,67) i benzoatnog (log K = 3,35) aniona u odnosu na receptor **1**H_2. Slični su se rezultati očekivali i za receptor **4**H_2, dapače, očekivalo se da će povoljnije kompleksiranje anionskih vrsta biti još više izraženo jer nitro-skupina pokazuje rezonantni stabilizirajući efekt, a atomi klora induktivni. Uočen je nastanak kompleksa s acetatnim (log K = 3,60), benzoatnim (log K = 3,15) i dihidrogenfosfatnim anionom (log K = 2,82), a vrijednosti njihovih konstanti stabilnosti su usporedive s receptorom **1**H_2 te niže od onih receptora **L17**. Stehiometrija svih anionskih kompleksa je 1:1. Zapaženi efekt objašnjen je vjerojatnim različitim konformacijama receptora **L17** i **4**H_2 u otopini (slika 15).



1H_2

L17 **4**H_2

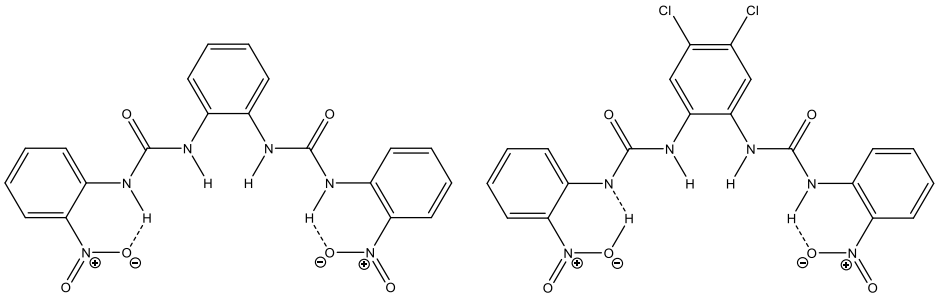
Slika 15. Strukture receptora **1**H_2, **L**17 i **4**H_2 te njihova preorganizacija u otopini.[10b]

Uvođenje atoma klora kao supstituenata kod receptora **L17** povećava kiselost protona unutarnjih ureidnih skupina kao posljedica induktivnog efekta. To se najviše odražava na značajno povoljnije vezanje dihidrogenfosfatnog aniona za kojeg se vjeruje da upravo s tim skupinama tvori najjače interakcije. Usporedbom podataka dobivenih ^{1}H NMR titracijama može se uočiti da kod receptora **L17** vezanje aniona uzrokuje veći pomak signala protona

ureidnih skupina i središnjeg benzenskog prstena prema nižem polju nego kod receptora **1**H_2, što je izraženije kod signala protona središnjeg benzenskog prstena. To upućuje na zaključak da protoni središnjeg benzenskog prstena tvore intramolekulske vodikove veze s kisikom ureidne skupine čime se stvara stabilan šesteročlani prsten. Te interakcije pogoduju preorganizaciji receptora jer se ograničava rotacija oko jednostruke veze središnjeg benzenskog prstena te receptor poprima *trans-trans* konformaciju koja je preferirana prilikom kompleksiranja anionskih vrsta.

Činjenica da uvođenjem elektron-odvlačeće nitro-skupine kod receptora **4**H_2 ne dolazi do značajno povoljnijeg kompleksiranja anionskih vrsta u odnosu na receptor **1**H_2 govori da kiselost ureidnih protona nije jedini faktor koji utječe na stabilnost kompleksa. Sami autori su prilikom interpretacije podataka dobivenih ^{1}H NMR titracijom receptora **4**H_2 s dihidrogenfosfatnim anionom naglasili da uz pretpostavku nastanka kompleksa stehiometrije 1:1 nije postignut dobar opis dobivenih titracijskih krivulja. Autori su kao razlog tome predložili nastanak kompleksa neke druge stehiometrije, ali te procese nisu uspjeli okarakterizirati.

Kako bi se razmotrio utjecaj protona vanjske ureidne skupine na stabilnost anionskih kompleksa sintetizirani su receptori **L18** i **L19** s ciljem njihovog uključivanja u intramolekulske vodikove veze s kisikom nitro-skupine u *orto*-položaju perifernih benzenskih prstena (slika 16). Nitro-skupina u tom položaju može ograničiti mogućnost rotacije perifernih benzenskih prstena oko jednostruke veze s ureidnim skupinama. Dobivene konstante stabilnosti receptora **L18** nisu se znatno razlikovale od onih receptora **4**H_2 što navodi na zaključak da uvođenjem nitro-skupine na periferne benzenske prstene ne dolazi do značajnije selektivnosti *bis*-ureidnih receptora *o*-fenilendiamina. Receptor **L19** sintetiziran je s ciljem da se pomoću intramolekulskih interakcija u potpunosti blokira mogućnost rotacija oko jednostrukih veza te se time vezno mjesto receptora fiksira u položaj koji je najpogodniji za stvaranje anionskih kompleksa. Takav je receptor pokazao veliku selektivnost prema benzoatnom anionu, (log K = 3,10) te još značajniji porast selektivnosti prema dihidrogenfosfatnom anionu (log K = 3,21), dok su u slučaju acetatnog aniona koji je najbazičniji u seriji promatranih aniona uočene promjene koje su upućivale na deprotonaciju receptora, ali one nisu okarakterizirane. Značajno povećanje selektivnosti receptora **L19** ponovno je upućivalo na činjenicu da protoni unutarnjih ureidnih skupina stupaju u najjače interakcije s tim anionom.

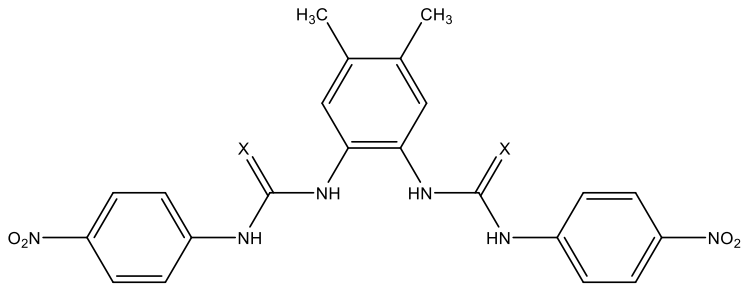


L18 **L19**

Slika 16. Strukture receptora **L18** i **L19**.[10b]

Ista je grupa autora u nastavku svog istraživanja proučavala analogne receptore *o*-fenilendiamina varirajući im elektron-odvlačeće supstituente na položajima 4 i 5 središnjeg benzenskog prstena te na perifernim benzenskim prstenima.[11] Promatrano je vezanje kloridnog, hidrogenkarbonatnog te nitratnog aniona s ciljem potencijalne upotrebe ovih receptora u transmembranskom anionskom transportu. Receptor **4**H_2 pokazao je obećavajuća svojstva. Prilikom istraživanja vezanja anionskih vrsta primijećene su spektralne promjene koje su pripisane potencijalnoj deprotonaciji receptora, no one nisu okarakterizirane.

Kim i sur. proučavali su kompleksacijska i deprotonacijska svojstva sličnih ureidnih i tioureidnih receptora, a primijećene su i UV-Vis spektralne promjene receptora **L20** (slika 17) prilikom titracije s anionskim vrstama.[47] Utvrđeno je da se stabilnost kompleksa smanjuje s padom bazičnosti aniona u nizu $F^- > AcO^- > Br^- > Cl^-$. Receptor **L20** pokazao se kao dobar kemijski senzor za fluoridni i karboksilatni anion pri sobnoj temperaturi.



L20

X = O, S

Slika 17. Struktura receptora **L20**.[47]

Reakcije spoja **1**H_2 s fosfatnim, sulfatnim, dihidrogenfosfatnim i acetatnim anionom u otopini te u čvrstom stanju promatrali su Wu i sur.[48] Uočeno je da u otopini i čvrstom stanju dolazi do nastanka anionskih kompleksa različitih stehiometrija, a konstante stabilnosti određene za receptor **1**H_2 s acetatnim te dihidrogenfosfatnim anionom u DMSO usporedive su s onima ranije određenima unutar istraživanja grupe P. Galea. U oba je slučaja u otopini primijećen nastanak samo kompleksa stehiometrije 1:1.

Bis-ureidni derivati *m*-fenilendiamina u manjoj su mjeri proučavani od onih *o*-fenilendiamina. Razlog tomu može biti već pokazana komplementarnost veznog mjesta *orto-bis*-ureidnih derivata s geometrijom ponajprije karboksilatnih aniona. Istraženi su *bis*-metilureidni receptori, spojevi koji se od receptora istraživanih u ovom radu razlikuju u metilnoj poveznici između ureidnih podjedinica i središnjeg benzenskog prstena.[49] Uočeno je da se kompleksi u čvrstom stanju razlikuju od onih u otopini. Po uzoru na *bis*-ureidne derivate *o*-fenilendiamina, i ovi su spojevi pripravljeni s ciljem potencijalne buduće primjene u transportu anionskih vrsta ili kao optički senzori. Prilikom titracija s anionima u nekoliko je slučajeva primijećeno da dolazi do spektralnih promjena koje bi mogle odgovarati prijenosu protona s receptora na anionsku vrstu, ali ti procesi nisu okarakterizirani. Nadalje, Gunnlaugsson i sur. također su naglasili da bi se spektralne promjene koje odgovaraju deprotonaciji mogle pripisati nastanku kompleksnih formi, budući da su spektralne promjene uzrokovane tim procesima često vrlo slične te je stoga potrebno pažljivo birati eksperimentalne uvjete i interpretirati podatke koristeći više tehnika.[50]

Klasa receptora kojoj pripadaju spojevi istraživani u ovom radu predmet su brojnih aktualnih studija[11-13] te je vrlo bitno točno i precizno kvantitativno okarakterizirati sve procese koji se zbivaju u sustavu. Leito i sur. predložili su modificirani način određivanja konstanti ravnoteža nastajanja kompleksa ^{1}H NMR titracijama.[13,51] Reakciju kompleksiranja aniona stehiometrije 1:1 moguće je prikazati jednadžbom:

$$\mathrm{L} + \mathrm{A} \rightleftarrows \mathrm{LA} \qquad (1)$$

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

$$K^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}} \qquad (2)$$

gdje su a_{LA}, a_L i a_A aktiviteti pojedinih vrsta u otopini. Na vrijednost određenih konstanti ravnoteža mogu utjecati različiti čimbenici; prisutnost vode u organskom otapalu koje se koristi (pogotovo kod higroskopnih otapala), nastajanje ionskih parova ili homokonjugata i sl. te, kao što je već naglašeno, reakcije prijenosa protona. Naime, svaki od navedenih procesa utječe na ravnotežni sastav pa time i na oblik titracijske krivulje te se kompleksiranje ne može pouzdano kvantitativno okarakterizirati bez poznavanja odgovarajućih konstanti ravnoteža. U slučaju anionskih vrsta procesi poput nastanka dimera ili homokonjugata u otopini često nisu literaturno poznati pa se ne mogu jednostavno obračunati. Kao rješenje navedenih problema Leito i sur. predlažu određivanje relativnih konstanti ravnoteže kompleksiranja dva liganda i jedne anionske vrste prema jednadžbi:

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

Relativna konstanta ravnoteže kompleksiranja može se izraziti kao:

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

gdje su a_L, a_A, a_{L1A} i a_{L2A} ravnotežni aktiviteti pojedinih vrsta. Na taj se način eliminira ili značajno umanjuje utjecaj većine nepoželjnih procesa i svojstava otopine koje je teško kontrolirati jer su ti utjecaji sadržani u obje titracije pa se njihovi doprinosi eliminiraju ukoliko se titracija provodi pri gotovo istim uvjetima. U slučaju ravnotežne konstante, aktiviteti pojedinih vrsta odgovaraju umnošku koeficijenta aktiviteta i ravnotežnih koncentracija pojedinih vrsta. Može se pretpostaviti da su omjeri $\gamma(L_i)/\ \gamma(L_iA)$ slični za oba receptora pa se izraz (4) može pojednostaviti:

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

Kako bi potvrdili valjanost te metode autori su odredili konstante kompleksiranja acetatnog aniona za 28 sintetskih receptora u MeCN s 0,5 % vode. Receptori su bili različito supstituirane uree, tiouree, antrakinoni i sl. Za nekoliko je spojeva bilo potrebno odrediti apsolutne konstante kompleksiranja te u odnosu na njih iskazati sve druge. Izabrani su spojevi s najvećom i najmanjom konstantom kompleksiranja aniona te jedan u sredini tog niza.

Eventualna deprotonacija istraživanih spojeva ispitana je spektrofotometrijski usporedbom njihovih titracija s TBAOH i TBAOAc.

Unatoč visokoj pouzdanosti spektrofotometrijskih mjerenja, valja spomenuti neka ograničenja te metode: nužna je prisutnost kromofora u molekuli, otapalo ne smije apsorbirati u području u kojem dolazi do spektralnih promjena te spektralne promjene moraju biti dovoljno izražene da bi se kompleksiranje moglo pouzdano kvantitativno odrediti. Zbog toga je često nužno koristiti druge tehnike, primjerice ^{1}H NMR spektrometriju u svrhu kvantitativne karakterizacije reakcija kompleksiranja, ponekad samo za pojedine spojeve u istraživanoj seriji. Međutim, koncentracije koje se koriste prilikom ^{1}H NMR titracija su i do dva reda veličine veće od onih uobičajenih kod spektrofotometrijskih mjerenja, što se često smatra uzrokom neslaganja u dobivenim rezultatima. Iz tog su razloga u nastavku istraživanja Leito i sur. sustavno uspoređivali rezultate dobivene pomoću navedenih dviju metoda, ^{1}H NMR spektroskopije i spektrofotometrije.[13] Ponovno su određivane relativne konstante kompleksiranja, a istražena su 33 receptora sličnih struktura kao i u prijašnjem radu, no kao otapalo korištena je smjesa DMSO s 0,5 % vode. Utvrđeno je dobro slaganje podataka dobivenih dvjema metodama te je zaključeno da se rezultati dobiveni tim tehnikama mogu uspoređivati ukoliko se eliminiraju utjecaji spregnutih reakcija i prisutnosti vode u otapalu.

Ista je grupa autora proučavala seriju malih anionskih receptora s ureidnim, tioureidnim, indolnim, karbazolnim i sl. skupinama s ciljem proučavanja eventualne diskriminacije karboksilatnih aniona.[51b] Poznato je da geometrija veznog mjesta sintetiziranih receptora odgovara karboksilatnim anionima te su stoga izabrani acetatni, benzoatni, laktatni i trimetilacetatni anion. Za većinu receptora vrijedila je pretpostavka da je vezanje anionskih vrsta to povoljnije što su anioni bazičniji te se stabilnost kompleksa povećavala u nizu laktat < benzoat < acetat < trimetilacetat. Jedan od spojeva kod kojeg je to uočeno bio je i receptor **1**H_2 koji je proučavan u sklopu ovog rada. Objašnjenje preferiranog vezanja trimetilacetatnog aniona dano je dodatnim utjecajem hidrofobnih odnosno solvofobnih interakcija. Računalnim metodama određene su najpovoljnije konformacije anionskih kompleksa s receptorima te je uočeno da s trimetilacetatnim anionom u slučaju receptora **1**H_2 dolazi do formiranja odgovarajućeg veznog mjesta receptora za trimetilacetatni anion pri čemu se hidrofobne skupine aniona djelomično zaštićuju od polarnog otapala bez da se pritom uvedu steričke smetnje. Također je dana i korekcija vrijednosti konstante kompleksiranja acetatnog aniona te ona za receptor **1**H_2 iznosi log K = 3,70 što je nešto veća vrijednost od

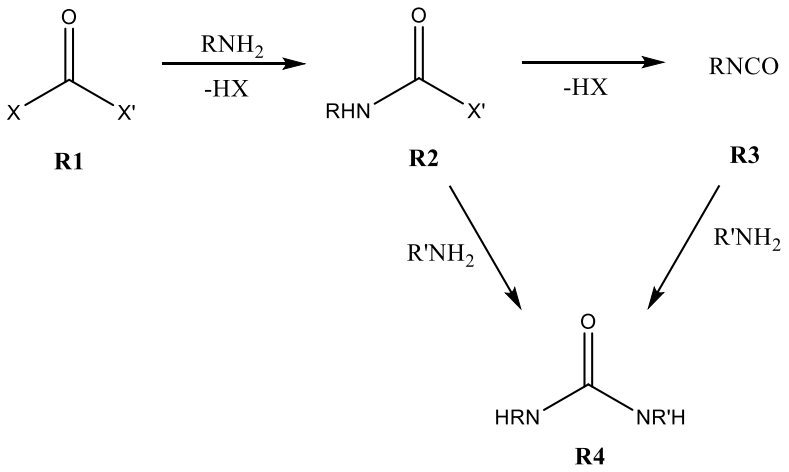
one ranije objavljene. Kao i u prijašnjim radovima ove grupe, za određivanje su se koristile relativne konstante kompleksiranja određene ^{1}H NMR spektrometrijom. Za nekoliko referentnih receptora određene su apsolutne konstante kompleksiranja ^{1}H NMR spektrometrijom, spektrofotometrijom te fluorimetrijom ukoliko je to bilo moguće. U svim je slučajevima dobiveno dobro slaganje određenih vrijednosti (konstanti ravnoteže) čime je ponovno potvrđena mogućnost komplementarnog korištenja tih metoda.

Iz navedenih je primjera vidljivo da iako se ovom aktualnom tematikom bave brojne istraživačke skupine, postoji još mnogo nepoznanica te da područje ureidnih receptora pokazuje velik potencijal za daljnji razvoj. Strukturnim promjenama receptora moguće je pripraviti receptor komplementarne geometrije specifičnom anionu odgovarajuće veličine, kontrolirati konformacijske promjene, prepoznati anionsku vrstu na temelju kiralnosti, itd. Također, gore obrađena literaturna vrela naglašavaju koliko je bitno pouzdano i točno okarakterizirati sve procese koji se odvijaju u otopinama, kao i prepoznati sve prednosti i mane mjernih tehnika te njihovu komplementarnost. Prilikom interpretacije podataka treba posebnu pozornost posvetiti brojnim mogućim procesima spregnutim s nastajanjem anionskih kompleksa, koji mogu značajno utjecati na ravnotežni sastav otopina prilikom određivanja konstanti ravnoteža kompleksiranja anionskih vrsta, a koje nije uvijek jednostavno detektirati ili okarakterizirati.

2.3. Metode sinteze ureidne skupine

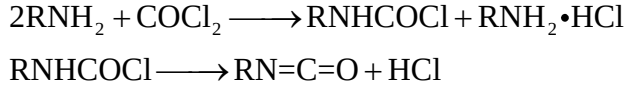
Sinteza uree iz anorganskog materijala smatra se začetkom moderne organske kemije. Davne 1828. Wöhler je uspio prevesti amonijev cijanat do uree te tako opovrgnuo tada uvriježenu teoriju da samo živi organizmi mogu stvarati organski materijal.[52] Danas se uree često koriste kao boje za celulozna vlakna, inhibitori korozije, međuprodukti za sintezu karbamata koji predstavljaju važnu sirovinu, a pokazuju i biološki važnu ulogu kao potencijalni inhibitori HIV-1 proteaze.[53] Bitna uloga koju ureidna skupina ima u području supramolekulske kemije već je raspravljena u prijašnjim poglavljima te stoga ne iznenađuje činjenica da danas postoje brojne metode njene sinteze.

Na shemi 1 prikazan je opći postupak priprave ureidne skupine reakcijom fozgena ($COCl_2$) i analognih derivata te amina. U prvom koraku karbonilni reagens (**R1**) u reakciji s aminom daje međuprodukt (**R2**). Takav međuprodukt, koji posjeduje izlaznu skupinu, može dalje stupiti u reakciju s drugim aminom ili drugim ekvivalentom istog amina, ovisno o željenom produktu. Navedeni međuprodukt također je moguće prevesti u izocijanat (**R3**) pa potom provesti reakciju s aminom. U industrijskim procesima ovo je često korištena reakcija jer se izocijanate može lakše skladištiti, a imaju i komercijalnu upotrebu. Kao konačni produkt nastaje simetrično ili asimetrično supstituirana urea (**R4**), ovisno o korištenim aminima.



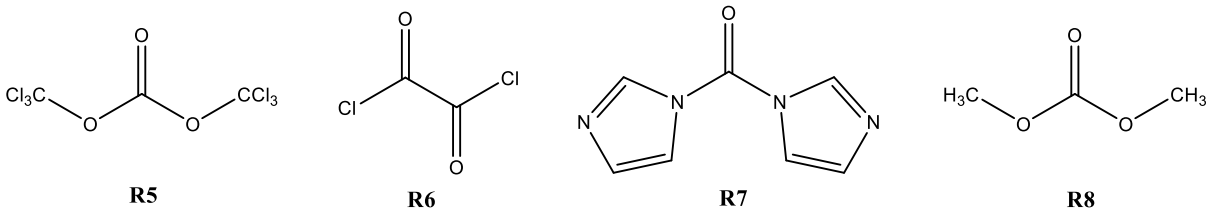
Shema 1. Sinteza uree reakcijom fozgena i analognih derivata te amina.[53]

Jedna od najstarijih metoda dobivanja ureidne skupine ona je koja koristi fozgen te uključuje reakciju amina sa suviškom fozgena. Zagrijavanjem dobivenog karbamoil-klorida iznad 50 °C dolazi do eliminacije klorovodika čime se kao produkt dobiva izocijanat (shema 2).[54]



Shema 2. Dobivanje izocijanata reakcijom amina i fozgena.[54]

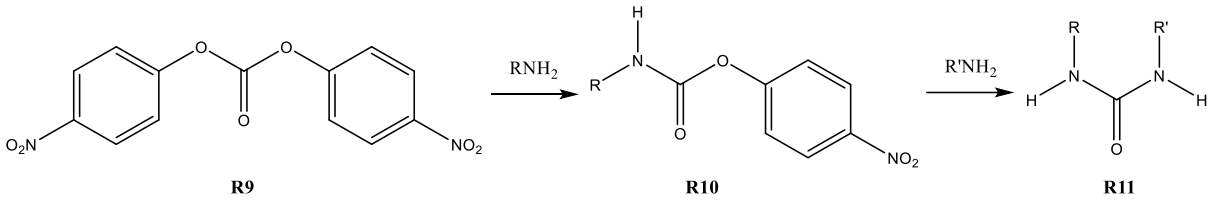
Fozgen je vrlo otrovan plin koji već u malim količinama može štetno djelovati na ljudsko zdravlje. Tijekom njegove proizvodnje i upotrebe oslobađaju se velike količine klora, dolazi do poteškoća s njegovim skladištenjem i transportom te predstavlja veliki ekološki problem.[53] Sve su to razlozi zbog kojih se pokušala naći alternativna varijanta fozgenu za proizvodnju izocijanata. Kao dobar kandidat pokazao se trifozgen (**R5**) (slika 18) koji je pri sobnoj temperaturi kristalinična tvar kojom se može lakše rukovati te nije jako higroskopan.[55] On u reakciji s primarnim alkil- i aril-aminima ili njihovim solima može kao završni produkt dati izocijanate.[56] Kao druga alternativa ponuđen je oksalil-klorid (**R6**) (slika 18), stabilna bezbojna tekućina koja osim kao zamjena za fozgen, može poslužiti i kao zamjena za tionil-klorid i fosforov pentaklorid. Također valja navesti i 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) (**R7**) i dimetil-karbonat (**R8**) kao reagense koje je preporučeno koristiti umjesto fozgena ukoliko je to primjenjivo (slika 18).



Slika 18. Strukture spojeva **R5–R8** koji se koriste kao alternativa fozgenu u reakcijama sinteze izocijanata.

Reagensi navedeni do sada simetrično su supstituirane molekule te se njihovim korištenjem mogu dobiti simetrično i asimetrično supstituirani ureidni derivati prema shemi 1. Prilikom korištenja navedenih reagensa za sintezu asimetrično supstituiranih urea, bitno je da je drugi korak reakcije značajno sporiji od prvog kako bi se smanjio doseg reakcije

nastanka simetrično supstituirane uree.[53] *Bis*(4-nitrofenil)karbonat (**R9**) stabilan je reagens koji se može prevesti do karbamata (**R10**) reakcijom s ekvimolarnom količinom primarnog amina (slika 19). Karbamat (**R10**) u daljnjoj reakciji s drugim primarnim aminom kao produkt daje asimetrično supstituirani ureidni derivat (**R11**). U ovoj je reakciji ključno da je prvi korak, tj. reakcija prevođenja reagensa do karbamata uz primarni amin, značajno sporiji od drugog, odnosno reakcije karbamata s drugim primarnim aminom. *Bis*(4-nitrofenil)karbonat može se koristiti i kao reagens za dobivanje simetrično supstituiranih ureidnih derivata reakcijom sa suviškom primarnog amina.

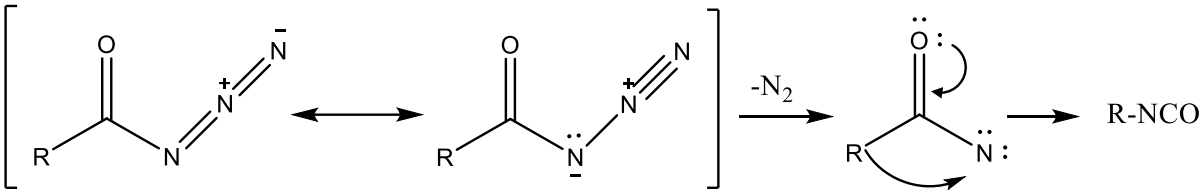


Shema 3. Sinteza ureidnih derivata korištenjem *bis*(4-nitrofenil)karbonata kao reagensa.[53]

Uz simetrično supstituirane reagense za sintezu ureidnih derivata, koriste se i brojni asimetrično supstituirani, a uz dobar odabir izlaznih skupina reagensa **R1**, moguće je kontrolirati brzinu reakcije. U potrazi za ekološki prihvatljivijim metodama sinteze, pronađeno je nekoliko načina da se ugljikov monoksid (CO) koristi kao reagens. Prevođenje primarnog amina do simetrično supstituiranih ureidnih derivata uz volframov(IV) karbonilni kompleks,[57] reakcija CO i litijevog amida pri atmosferskom tlaku,[58] reakcija CO i amina uz selenij[59] samo su neke od njih. Brojne druge metode i reagensi koriste se prilikom sinteze ureidnih derivata, a isto tako se otkrivaju novi ekološki prihvatljiviji sintetski putevi. Naglasak se sve više stavlja na zelenu sintezu te će se rijetko posegnuti za reakcijama s fozgenom uz brojne moguće alternative. Ovdje je dan samo kratki pregled osnovnih i povijesno najbitnijih sintetskih puteva za dobivanje ureidnih skupina, a prilikom planiranja sinteze ureidnih derivata ne treba zaboraviti na brojne druge mogućnosti, pogotovo one okrenute ka upotrebi što blažih reagensa i reakcijskih uvjeta.

U ovom je radu korišten sintetski put dobivanja ureidne skupine reakcijom s izocijanatima. Jedna od najčešćih metoda za njihovo dobivanje je Curtiusova pregradnja. To je pregradnja acil-azida do koje dolazi pri višim temperaturama uz oslobađanje dušika čiji je mehanizam prikazan na shemi 4.[60] Acil-azide moguće je pripremiti iz karboksilnih kiselina

različitim sintetskim putevima. Jedna je mogućnost prevođenje kiseline do acil-klorida koji u reakciji s natrijevim azidom daje željeni acil-azid. Također, moguće je direktno iz karboksilne kiseline dobiti željeni acil-azid uz difenilfosforil-azid (DPPA) kao reagens. Izocijanat je vrlo reaktivna vrsta te daljnjom reakcijom s nukleofilima poput vode, alkohola ili amina može dati karbamat, amin ili derivat uree kao produkt.



Shema 4. Mehanizam Curtiusove pregradnje.[60]

2.4. Metodologija proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa[61-63]

Stabilnost kompleksnih spojeva u otopini može se kvantitativno izraziti konstantama stabilnosti. Reakcije kompleksiranja moguće je prikazati jednadžbama (6-8).

$$\mathrm{L} + \mathrm{A} \rightleftarrows \mathrm{LA} \tag{6}$$

$$\mathrm{LA} + \mathrm{A} \rightleftarrows \mathrm{LA_2} \tag{7}$$

$$\vdots$$

$$\mathrm{LA}_{n-1} + \mathrm{A} \rightleftarrows \mathrm{LA}_n \tag{8}$$

Termodinamičke konstante stabilnosti nastalih kompleksa mogu se definirati kao sukcesivne (9-11) ili kumulativne (12-14):

$$K_1^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}} \tag{9}$$

$$K_2^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA_2}}}{a_{\mathrm{LA}} a_{\mathrm{A}}} \tag{10}$$

$$\vdots$$

$$K_n^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA}_n}}{a_{\mathrm{LA}_{n-1}} a_{\mathrm{A}}} \tag{11}$$

$$\beta_1^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}} \tag{12}$$

$$\beta_2^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA_2}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}^{\,2}} \tag{13}$$

$$\vdots$$

$$\beta_n^\circ = \frac{a_{\mathrm{LA_n}}}{a_{\mathrm{L}} a_{\mathrm{A}}{}^n} \tag{14}$$

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

$$a_{\mathrm{B}} = \gamma_{\mathrm{B}} [\mathrm{B}] / c^\circ \tag{15}$$

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

$$\beta_i^\circ = \prod_{j=1}^{i} K_j^\circ \tag{16}$$

Uvrštavanjem jednadžbe (15) u izraze za standardne konstante ravnoteže moguće ih je zapisati kao:

$$K_i^\circ = \frac{\gamma_{\mathrm{LA}} c^\circ}{\gamma_{\mathrm{LA}_{i-1}} \gamma_{\mathrm{A}}} K_i \tag{17}$$

$$\beta_i^\circ = \frac{\gamma_{\mathrm{LA}} (c^\circ)^i}{\gamma_{\mathrm{LA}_{i-1}} \gamma_{\mathrm{A}}{}^i} \beta_i \tag{18}$$

gdje su K_i i β_i koncentracijske konstante stabilnosti. One ovise o ionskoj jakosti, tj. o sastavu, za razliku od standardnih konstanti ravnoteža nastajanja kompleksa. Koncentracijske konstante ravnoteže različitih kompleksa su stoga usporedive samo ako su mjerene pri istoj ionskoj jakosti i temperaturi.

Kako bi se odredile konstante ravnoteža proučavanih reakcija najčešće se provode titracijski eksperimenti, a ovisno o sustavu prate se fizikalna svojstva poput promjene kemijskog pomaka u NMR spektrima ili apsorpcije elektromagnetskog zračenja koji su osjetljivi na interakcije koje se proučavaju, tj. ovise o dosegu reakcije kompleksiranja. Mjerenjem svojstava otopina koja su ovisna o koncentraciji prisutnih vrsta te obradom njihove ovisnosti o sastavu reakcijske smjese (nelinearnom regresijskom analizom) mogu se

izračunati konstante ravnoteže. Kao što je već naglašeno, pri tome je potrebno istražiti moguće popratne reakcije poput asocijacije slobodnih molekula receptora ili aniona, ionskog sparivanja, protonacije i sl. Ovisno o svojstvima receptora i aniona te iznosu konstante ravnoteže kompleksiranja odabire se metoda pogodna za njihovo određivanje. Najčešće korištene metode su potenciometrija, UV-Vis i NMR spektroskopija, fluorimetrija, (mikro)kalorimetrija i konduktometrija. Svaka od navedenih metoda pogodna je za određeni raspon iznosa konstanti stabilnosti, što je prvenstveno posljedica osjetljivosti metoda, odnosno različitih koncentracijskih područja koja se rabe prilikom mjerenja. Procjene gornjih granica konstanti stabilnosti koje se mogu odrediti pojedinom metodom su od $\approx 10^8$ za fluorimetriju, preko $\approx 10^6$ za spektrofotometriju i mikrokalorimetriju do $\approx 10^4$ za ^{1}H NMR spektrometriju.

2.4.1. Spektrofotometrijsko proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa

Spektrofotometrijska titracija pogodna je za određivanje ravnotežnih konstanti u slučajevima kada se molarni apsorpcijski koeficijenti reaktanata (najčešće receptora) i produkata (kompleksa) razlikuju u određenom spektralnom području. Uz pretpostavku da se u sustavu zbiva reakcija prema jednadžbi (6) te da na valnoj duljini na kojoj se prati promjena apsorbancije tijekom titracije apsorbiraju samo vrste L i LA, moguće je nakon uspostave ravnoteže pomoću Beer-Lambertovog zakona zapisati:

$$a = \frac{A}{l} = \varepsilon_{\mathrm{L}}[\mathrm{L}] + \varepsilon_{\mathrm{LA}}[\mathrm{LA}] = \varepsilon_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{L}} - (\varepsilon_{\mathrm{L}} - \varepsilon_{\mathrm{LA}})[\mathrm{LA}] \tag{19}$$

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

$$c_{\mathrm{L}} = [\mathrm{L}] + [\mathrm{LA}] \tag{20}$$

$$c_{\mathrm{A}} = [\mathrm{A}] + [\mathrm{LA}] \tag{21}$$

u izraz za konstantu ravnoteže moguće je dobiti:

$$K = \frac{[\mathrm{LA}]}{(c_\mathrm{L} - [\mathrm{L}])(c_\mathrm{A} - [\mathrm{A}])} \tag{22}$$

Iz gornje relacije moguće je izraziti ravnotežnu koncentraciju kompleksa te ju uvrstiti u jednadžbu (19) čime se dobiva izraz:

$$a = \varepsilon_\mathrm{L} c_\mathrm{L} - (\varepsilon_\mathrm{L} - \varepsilon_\mathrm{LA}) \frac{c_\mathrm{L} + c_\mathrm{A} + \frac{1}{K} - \sqrt{\left(c_\mathrm{L} + c_\mathrm{A} + \frac{1}{K}\right)^2 - 4c_\mathrm{L}c_\mathrm{A}}}{2} \tag{23}$$

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

2.4.2. Proučavanja ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa spektroskopijom NMR

Kemijski pomak signala pojedine jezgre u NMR spektru linearna je funkcija množinskog udjela svih prisutnih vrsta u otopini koje sadrže tu jezgru. Uz pretpostavku da se u sustavu zbiva reakcija prema jednadžbi (6) te da su L i LA jedine spektroskopski aktivne vrste, moguće je nakon uspostave ravnoteže ovisnost kemijskog pomaka signala pojedinog protona opisati jednadžbom:

$$\delta = \delta_\mathrm{L} x_\mathrm{L} + \delta_\mathrm{LA} x_\mathrm{LA} \tag{24}$$

gdje je δ izmjereni kemijski pomak, δ_L i δ_LA kemijski pomaci spektroskopski aktivnih tvari, a x_L i x_LA njihovi množinski udjeli. Uvrštavanjem bilanci mase moguće je dobiti izraz za ovisnost kemijskog pomaka δ o množinskim udjelima x_L i x_LA koji glasi:

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

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

$$k >> |\nu_{\mathrm{L}} - \nu_{\mathrm{LA}}| \tag{26}$$

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, izraz za konstantu ravnoteže za slučaj nastanka kompleksa stehiometrije 1:1 (anion:receptor) postaje:

$$K = \frac{1}{c_{\mathrm{A}} - \frac{f}{1+f} \times c_{\mathrm{L}}} \times f \tag{27}$$

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

$$f = \frac{x_{\mathrm{LA}}}{x_{\mathrm{A}}} \tag{28}$$

Kada je razlika u frekvencijama pri kojima dolazi do rezonancije određene jezgre u pojedinom obliku usporediva s konstantom brzine izmjene, nije moguće koristiti niti jedan od navedenih načina određivanja konstante ravnoteže, odnosno pri temperaturi pri kojoj vrijedi jednadžba (29) nije moguće kvantitativno okarakterizirati ravnotežu reakcije ^{1}H NMR spektroskopijom.

$$k \approx |\nu_{\mathrm{L}} - \nu_{\mathrm{LA}}| \tag{29}$$

2.4.3. Mikrokalorimetrijsko proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa

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

$$q_{\mathrm{p}} = \Delta H = \Delta\xi \cdot \Delta_{\mathrm{r}} H \tag{30}$$

Ukoliko se promatra reakcija prema jednadžbi (6) moguće je promjenu dosega reakcije izraziti pomoću promjene koncentracije nastalog kompleksa:

$$q_{\mathrm{p}} = \Delta\xi \cdot \Delta_{\mathrm{r}} H = \left(\left[\mathrm{LA}\right]_2 - \left[\mathrm{LA}\right]_1 \right) \cdot V \cdot \Delta_{\mathrm{r}} H \tag{31}$$

pri čemu je $[\mathrm{LA}]_2$ ravnotežna koncentracija kompleksa nakon dodatka titransa, $[\mathrm{LA}]_1$ ravnotežna koncentracija kompleksa prije dodatka, a V je volumen sustava. Izraz za koncentracijsku konstantu ravnoteže moguće je izvesti na analogan način kao u slučaju spektrofotometrijskog određivanja konstanti ravnoteže uvrštavanjem bilance mase u jednadžbu (31) te je on jednak izrazu (22). Kombinacijom jednadžbi (22) i (31) moguće je izvesti izraz za ravnotežni doseg:

$$\xi = \left[\frac{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right) - \sqrt{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right)^2 - 4K^2 c_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{A}}}}{2K} \right] V \tag{32}$$

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

$$\Delta H = \Delta_{\mathrm{r}} H \left[\frac{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right) - \sqrt{\left(Kc_{\mathrm{L}} + Kc_{\mathrm{A}} + 1\right)^2 - 4K^2 c_{\mathrm{L}} c_{\mathrm{A}}}}{2K} \right] V \tag{33}$$

Često se umjesto kumulativne promjene entalpije izražavaju sukcesivne promjene:

$$\Delta\left(\Delta H\right) = \left(\Delta H_n - \Delta H_{n-1}\right) = \Delta_{\mathrm{r}} H \left(\xi_n - \xi_{n-1}\right) \tag{34}$$

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

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Spojevi ispitivani u ovom radu osim **6**H_2 i **8**H_2 sintetizirani su u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a spojevi **6**H_2 i **8**H_2 u Zavodu za fizičku kemiju, Laboratoriju za zelenu sintezu Instituta Ruđer Bošković. Prilikom sinteze korištene su komercijalno dostupne kemikalije analitičke čistoće, a korištena otapala pročišćena su standardnim literaturnim postupcima.[64]

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

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

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

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

3.2. Mjerne metode

3.2.1. Spektrofotometrija

UV-Vis spektri snimljeni su pomoću spektrometara Cary 5 i Cary 50 tvrtke Varian. Temperatura otopina (25,0 ± 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 s, a pokriveno spektralno područje je u većini slučajeva bilo u rasponu od 260 do 350 ili 450 nm, osim u slučaju snimanja spektara spojeva koji apsorbiraju pri većim valnim duljinama te je tada raspon iznosio od 260 do 800 nm. Korištene su kvarcne kivete duljine optičkog puta 1 cm.

3.2.2. NMR spektroskopija

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

3.2.3. Mikrokalorimetrija

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

3.2.4. Konduktometrija

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

3.3. Obrada i prikaz podataka

Prilikom obrade podataka spektrofotometrijskih titracija korišten je program Hyperquad,[65] a ^{1}H NMR titracije obrađene su programom HypNMR.[66] Mikrokalorimetrijski podatci obrađivani su programom Origin 7.5 koji je korišten i pri grafičkom prikazivanju podataka te za druge računske obrade podataka. Distribucijski dijagrami računani su pomoću programa HySS.[67] NMR spektri prikazani su programima Topspin 3.5 i MestReNova 11.0.

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

3.4. Sinteza istraživanih anionskih receptora

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

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

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 6,96 (t, 2H, *J* = 7,37 Hz, H_e), 7,06-7,11 (m, 2H, H_a), 7,27 (dd(t), 4H, *J* = 8,02 Hz, H_d), 7,47 (d, 4H, *J* = 8,40 Hz, H_c), 7,57-7,63 (m, 2H, H_b), 8,05 (s, 2H, NH_b), 9,06 (s, 2H, NH_a).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 118,13 (CH), 121,74 (CH), 123,94 (CH), 123,99 (CH), 128,75 (CH), 131,26 (C), 139,83 (C), 153,18 (C=O).

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

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

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 2,23 (s, 6H, H_e), 7,03-7,09 (m, 6H, H_a, H_d), 7,35, (d, 4H, *J* = 8,46 Hz, H_c), 7,55-7,60 (m, 2H, H_b), 8,00 (s, 2H, NH_b), 8,94 (s, 2H, NH_a).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 20,32 (CH_3), 118,24 (CH), 123,81 (CH), 123,90 (CH), 129,15 (CH), 130,52 (CH), 131,27 (C), 137,26 (C), 153,21 (C=O).

3.4.3. Sinteza 4-metoksibenzoil azida (**P1**)

U 15 mL $SOCl_2$ otopljena je *p*-metoksibenzojeva kiselina (*m* = 15 g, *n* = 98,6 mmol) te je reakcijska smjesa refluksirana 1 h. $SOCl_2$ je uparen, a reakcijska smjesa je naparavana dva puta s 50 mL benzena. Sirova smjesa je otopljena u 35 mL acetona te je uz miješanje dokapana na otopinu natrijeva azida (*m* = 10,0 g, *n* = 0,154 mol) u 25 mL vode kroz 30 min. Smjesa je miješana 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje uz pomoć diklormetana (150 mL) i dodano je 100 mL vode. Organski sloj je odvojen i ispran dva puta sa zasićenom otopinom $NaHCO_3$. Nakon sušenja preko MgSO4 organski sloj je profiltriran te uparen. Dobiveno je 15,89 g bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 91 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 3,84-3,87 (s, 3H, CH_3), 7,05-7,11 (m, 2H, H_{arom}), 7,89-7,95 (m, 2H, H_{arom}).

3.4.4. *Sinteza 4-nitrobenzoil azida* (**P2**)

15 mL otopine 4-nitrobenzoil klorida (*m* = 8,0 g, *n* = 43,1 mmol) postupno je dokapano na 20 mL vodene otopine natrijevog azida (*m* = 8,0 g, *n* = 0,123 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 40 minuta pri sobnoj temperaturi. Produkt je profiltriran uz vakuum te otopljen u diklormetanu. Otopina je isprana tri puta sa 20 mL zasićene otopine $NaHCO_3$. Organski sloj je odvojen, osušen preko Na_2SO_4, profiltriran te je otapalo upareno. Dobiveno je 7,46 g žutog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 90 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 8,14-8,19 (m, 2H, H_{arom}), 8,32-8,38 (m, 2H, H_{arom}).

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

U tikvici okrugla dna otopljen je *p*-metoksibenzoil-azid (**P1**) (*m* = 1,51 g, *n* = 8,52 mmol) u 20 mL suhog toluena te je reakcijska smjesa refluksirana 45 minuta pod argonom. Otapalo je potom upareno, a u reakcijsku tikvicu je dodano 20 mL suhog diklormetana i *o*-fenilendiamin (*m* = 310 mg, *n* = 2,84 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana 35 minuta u inertnoj atmosferi argona, a potom je miješana 19 h pri sobnoj temperaturi. Smjesa je profiltrirana uz vakuum, a talog je ispran diklormetanom. Dobiveno je 1,21 g sirova produkta koji je potom prekristaliziran iz ledene octene kiseline. Smjesa je profiltrirana uz vakuum, a dobiveni talog ispran vrelom octenom kiselinom, dietil-eterom te diklormetanom. Dobiveno je 980 mg spoja analitičke čistoće u obliku bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 85 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 3,71 (s, 6H, H_e), 6,86 (d, 4H, J = 8,25 Hz, H_d), 7,03-7,09 (m, 2H, H_a), 7,37 (d, 4H, J = 8,23 Hz, H_c), 7,55-7,60 (m, 2H, H_b), 7,76 (s, 2H, NH_b), 8,86 (s, 2H, NH_a).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 55,13 (OCH_3), 113,96 (CH), 119,94 (CH), 123,75 (CH), 123,89 (CH), 131,37 (C), 132,87 (C), 153,36 (C=O), 154,39 (C).

3.4.6. Sinteza 1,2-bis(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena (**4**H_2)

U tikvici okrugla dna otopljen je *p*-nitrobenzoil-azid (**P2**) (*m* = 2,45 g, *n* = 12,8 mmol) u 40 mL suhog toluena te je reakcijska smjesa refluksirana 45 minuta pod argonom. Otapalo je potom upareno, a u reakcijsku tikvicu je dodano 40 mL suhog diklormetana i *o*-fenilendiamin (*m* = 600 mg, *n* = 5,55 mmol). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi u inertnoj atmosferi argona 48 h. Smjesa je profiltrirana uz vakuum, a talog je ispran s diklormetanom. Sirovi spoj (2,40 g) prekristaliziran je iz DMF, a taloženje je potaknuto dodatkom minimalnog volumena metanola. Produkt je profiltriran uz vakuum te zatim ispran s metanolom. Dobiveno je 2,27 g spoja analitičke čistoće u obliku žutog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 94 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 7,14-7,19 (m, 2H, H_a), 7,59-7,64 (m, 2H, H_b), 7,71 (d, 4H, J = 9,32 Hz, H_c), 8,19 (d, 4H, J = 9,32 Hz, H_d), 8,29 (s, 2H, NH_a), 9,82 (s, 2H, NH_b).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 117,45 (CH), 124,48 (CH), 124,76 (CH), 125,18 (CH), 131,02 (C), 141,01 (C), 146,45 (C), 152,68 (C=O).

3.4.7. Sinteza 1,3-bis(N-fenilkarbamoilamino)benzena (**5**H$_2$)

U tikvici okrugla dna otopljen je *m*-fenilendiamin (*m* = 210 mg, *n* = 1,94 mmol) u 15 mL suhog diklormetana te je dodan fenil-izocijanat (*V* = 500 μL, *n* = 4,63 mmol) pod argonom. Reakcijska smjesa je miješana 19 h u inertnoj atmosferi pri sobnoj temperaturi. Sirova smjesa je profiltrirana, a nastali talog je profiltriran uz vakuum te ispran s diklormetanom. Sirovi spoj (690 mg) prekristaliziran je iz DMF, a taloženje je potaknuto dodatkom minimalnog volumena metanola. Produkt je profiltriran uz vakuum, a dobiveni talog ispran s vrelim metanolom. Dobiveno je 600 mg spoja analitičke čistoće u obliku bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 90 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 6,98 (t, 2H, J = 7,40 Hz, H_f), 7,07 (d, 2H, J = 7,99 Hz, H_b), 7,17 (dd(t), 1H, J = 8,13 Hz, H_a), 7,28 (t, 4H, J = 8,11 Hz, H_e), 7,45 (d, 4H, J = 8,35 Hz, H_d), 7,67 (t, 1H, J = 2,06 Hz, H_c), 8,58 (s, 2H, NH_b), 8,69 (s, 2H, NH_a).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 107,78 (CH), 111.67 (CH), 118,12 (CH), 121,79 (CH), 128,79 (CH), 129,09 (CH), 139,69 (C), 140,14 (C), 152,42 (C=O).

3.4.8. Sinteza 1,3-bis(N-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzena (**6**H$_2$)

U tikvici okrugla dna otopljen je *m*-fenilendiamin (*m* = 810 mg, *n* = 7,49 mmol) u 45 mL suhog diklormetana te je dodan *p*-tolil-izocijanat (*V* = 1,90 mL, *n* = 15,1 mmol) pod argonom. Reakcijska smjesa je miješana 24 h pri sobnoj temperaturi u inertnoj atmosferi. Nastali talog je ofiltriran uz vakuum te ispran s diklormetanom. Dobiveno je 2,71 g sirova spoja. Produkt je prekristaliziran iz ledene octene kiseline te ispran s vrelom octenom kiselinom, diklormetanom i metanolom. Dobiveno je 2,4 g spoja analitičke čistoće u obliku bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 86 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 2,24 (s, 6H, H_f), 7,03-7,11 (m, 6H, H_e, H_b), 7,15 (dd(t), 1H, J = 8,13 Hz, H_a), 7,33 (d, 4H, J = 8,32 Hz, H_d), 7,65 (t, 1H, J = 1,94 Hz, H_c), 8,47 (s, 2H, NH_b), 8,63 (s, 2H, NH_a).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 20,33 (CH_3), 107,67 (CH), 111.51 (CH), 118,21 (CH), 129,05 (CH), 130,59 (C), 137,12 (C), 140,22 (C), 152,46 (C=O).

3.4.9. Sinteza 1,3-bis(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena (**7**H_2)

U tikvici okrugla dna otopljen je *p*-metoksibenzoil-azid (**P1**) (m = 0,99 g, n = 5,59 mmol) u 18 mL suhog toluena te je reakcijska smjesa refluksirana 45 minuta pod argonom. Otapalo je potom upareno, a u reakcijsku smjesu je dodano 20 mL suhog diklormetana i *m*-fenilendiamin (m = 200 mg, n = 1,85 mmol). Smjesa je miješana 24 h pri sobnoj temperaturi. Produkt je profiltriran uz vakuum i ispran s diklormetanom. Dobiveno je 830 mg sirova produkta koji je potom prekristaliziran iz DMF, a taloženje je započeto dodatkom minimalnog volumena metanola. Čisti produkt je profiltriran uz vakuum i ispran vrelim metanolom. Dobiveno je 680 mg spoja analitičke čistoće u obliku bijelog praškastog produkta. Iskorištenje reakcije je 90 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 3,71 (s, 6H, H_f), 8,84-6,89 (m, 4H, H_e), 7,05 (d, 2H, J = 7,98 Hz, H_b), 7,14 (dd(t), 1H, J = 8,07 Hz, H_a), 7,33-7,38 (m, 4H, H_d), 7,63 (t, 1H, J = 1,98 Hz, H_c), 8,39 (s, 1H, NH_b), 8,59 (s, 1H, NH_a).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 55,16 (OCH_3), 107,63 (CH), 111,43 (CH), 113,99 (CH), 119,93 (CH), 129,01 (CH), 132,73 (C), 140,31 (C), 152,63 (C=O), 154,44 (C).

3.4.10. Sinteza 1,3-bis(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena (**8**H_2)

U tikvici okrugla dna otopljen je *p*-nitrobenzoil-azid (**P2**) (*m* = 1,02 g, *n* = 5,31 mmol) u 15 mL suhog toluena te je reakcijska smjesa refluksirana 60 minuta pod argonom. Otapalo je potom upareno, a u reakcijsku smjesu je dodano 15 mL suhog diklormetana i *m*-fenilendiamin (*m* = 260 mg, *n* = 2,40 mmol). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi u inertnoj atmosferi argona 24 h. Sirovi produkt je profiltriran uz vakuum i ispran s diklormetanom. Dobiveno je 1,10 g sirova produkta koji je prekristaliziran iz ledene octene kiseline te ispran s vrelom octenom kiselinom, diklormetanom i metanolom. Dobiveno je 1,01 g spoja analitičke čistoće u obliku žutog praškastog produkta. Iskorištanja reakcije je 96 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 7,12 (d, 2H, J = 8,22 Hz, H_b), 7,23 (dd(t), 1H, J = 8,06 Hz, H_a), 7,67-7,72 (m, 4H, H_d), 7,77 (t, 1H, J = 1,97 Hz, H_c), 8,17-8,22 (m, 4H, H_e), 8,98 (s, 2H, NH_a), 9,35 (s, 2H, NH_b).
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 108,62 (CH), 112,70 (CH), 117,46 (CH), 125,16 (CH), 129,27 (CH), 139,53 (C), 141,01 (C), 146,34 (C), 151,85 (C=O).

3.5. Određivanje protonacijskih svojstava acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona

3.5.1. Spektrofotometrijske titracije

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

3.5.2. Mikrokalorimetrijske titracije

Mikrokalorimetrijske titracije otopina soli TBAOAc ($c \approx 5 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) i $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 5 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3}) s otopinama njihovih konjugiranih kiselina HOAc ($c \approx 0{,}1$ mol dm^{-3}) i H_3PO_4 ($c \approx 2 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) provedene su u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C. Otopinama soli postupno su dodavane otopine njihovih konjugiranih kiselina, a vrijeme između pojedinih dodataka iznosilo je 500 s. Dobiveni kalorimetrijski podatci korigirani su s obzirom na topline razrjeđenja otopina kiselina koje su određene analognim eksperimentima tijekom kojih su otopine titransa dodavane u čisto otapalo.

3.5.3. Konduktometrijske titracije

Konduktometrijske titracije otopina soli TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 2{,}5 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) s otopinama njihovih konjugiranih kiselina ($c \approx 0{,}1$ mol dm^{-3}) provedene su u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C. Otopine kiselina postupno su dodavane u otopine soli pomoću automatskog titratora Hamilton Microlab 500, a nakon svakog dodatka izmjerena je provodnost otopina. Izmjerene vrijednosti korigirane su za provodnost otapala.

3.6. Određivanje protonacijske konstante ravnoteže DBU

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

3.7. Ispitivanje dimerizacije istraživanih receptora

Dimerizacija svih receptora istraživanih u ovom radu osim receptora **4**H_2 ispitana je pomoću ^{1}H NMR spektrometrije u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. Snimani su spektri pri različitim koncentracijama receptora te se promatrao eventualni pomak signala protona. Koncentracija receptora u otopini namještana je dodatkom ishodne otopine baždarnom štrcaljkom (Hamilton) u NMR cjevčicu s poznatim volumenom otapala. ^{1}H NMR spektri snimani su u koncentracijskom području receptora od $c \approx 3{,}2 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3} do $c \approx 1{,}2 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} što odgovara koncentracijama korištenim prilikom titracijskih eksperimenata provedenih u ovom radu.

3.8. Određivanje protonacijskih konstanti istraživanih receptora

3.8.1. ^{1}H NMR titracije

Protonacijske konstante svih receptora istraživanih u ovom radu osim receptora **4**H_2 određene su pomoću ^{1}H NMR titracija s DBU u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. Otopini receptora ($c \approx 5{,}8 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3}) postepeno je dodavana otopina DBU ($c \approx 6{,}5 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} za titracije s *orto-bis*-ureidnim receptorima te $c \approx 0{,}4$ mol dm^{-3} za titracije s *meta-bis*-ureidnim receptorima) baždarnom štrcaljkom (Hamilton).

U slučaju *meta-bis*-ureidnih derivata vrijeme između dodatka otopine DBU u titrand i snimanja spektra iznosilo je oko 10 minuta koliko je bilo potrebno za postizanje ravnoteže što se očitovalo u izostanku daljnje vremenske ovisnosti kemijskih pomaka signala protona. Spora kinetika reakcije nije uočena kod *orto-bis*-ureidnih derivata pri korištenim eksperimentalnim uvjetima.

Otopine DBU pripremane su neposredno prije izvedbe eksperimenta te su standardizirane potenciometrijskim titracijama s otopinom HCl. Dobivene ^{1}H NMR titracijske krivulje obrađivane su uz fiksiranu vrijednost protonacijske konstante DBU te uz fiksirane pomake potpuno protoniranih formi receptora.

3.8.2. Spektrofotometrijske titracije

Provedene su spektrofotometrijske titracije receptora **1**H_2–**4**H_2 ($c \approx 3 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) s DBU ($c \approx 0{,}01$ mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C. U otopinu receptora postupno je dodavana otopina DBU pomoću baždarne štrcaljke (Hamilton). Nakon dodatka otopine DBU čekano je oko 5 minuta prije snimanja UV-Vis spektra koliko je bilo potrebno za postizanje ravnoteže, budući da je primijećeno da dolazi do promjene u spektrima u tom vremenskom intervalu zbog nešto sporije kinetike reakcije.

Otopine DBU pripremane su neposredno prije izvedbe eksperimenta te su standardizirane potenciometrijskim titracijama s otopinom HCl. Dobivene UV-Vis titracijske krivulje obrađivane su uz fiksiranu vrijednost protonacijske konstante DBU, fiksiran svojstveni spektar potpuno protonirane forme receptora te fiksirane svojstvene spektre protonirane i deprotonirane forme DBU. Također je fiksirana vrijednost prve konstante protonacije receptora određena pomoću ^{1}H NMR titracija.

Svojstveni spektar protonirane forme DBU određen je dodatkom otopine HCl u otopinu DBU sve do prestanka zamjećivanja promjene u spektrima uzrokovane protonacijom DBU. Kao svojstveni spektar neutralne forme DBU uzet je spektar čistog DBU u DMSO.

Za *orto-bis*-ureidne receptore spektrofotometrijske titracije su se koristile za kvantitativnu obradu podataka, osim u slučaju receptora **4**H_2 kod kojeg karakterizaciju reakcija protonacije receptora nije bilo moguće izvesti na opisan način zbog određene kemijske reakcije tog spoja s DBU.

Spektrofotometrijske titracije *meta-bis*-ureidnih receptora **5**H_2–**8**H_2 s DBU u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C korištene su za određivanje svojstvenih spektara jednostruko i dvostruko deprotonirane forme receptora, a nije ih bilo moguće kvantitativno obraditi. Kao i u slučaju *orto*-derivata, uočena je spora kinetika promatranih reakcija koja je kod *meta*-derivata bila značajno sporija. Stoga su eksperimenti provedeni tako da su u nizu plastičnih Eppendorf epruveta pripremljene otopine različitih množinskih omjera *n*(DBU) / *n*(receptor) te su spektri snimani oko 18 sati nakon pripreme otopina kako bi sastav otopine odgovarao ravnotežnom (*batch* titracija). Koncentracija receptora je tijekom titracije bila stalna ($c \approx 3 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) , a množinski omjer *n*(DBU) / *n*(receptor) na kraju titracije je iznosio oko 55. Svojstveni spektri deprotoniranih formi receptora dobiveni su uz fiksirane vrijednosti protonacijskih konstanti receptora određenih ^{1}H NMR titracijama receptora s DBU, uz fiksirani spektar potpuno protonirane forme receptora te protonirane i deprotonirane forme DBU.

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

3.9.1. Spektrofotometrijske titracije

Provedene su spektrofotometrijske titracije svih receptora istraživanih u ovom radu osim receptora **4**H_2 sa solima TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C. Otopini receptora ($c \approx 3 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) postepeno su dodavane otopine odgovarajućih soli ($c \approx 1{,}1 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3} u slučaju *orto-bis*-ureidnih receptora te u rasponu koncentracija od $c \approx 1 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3} do $c \approx 8 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3} za *meta-bis*-ureidne receptore). Za dodavanja su korištene baždarne štrcaljke (Hamilton), a nakon svakog dodatka snimljen je UV spektar.

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

3.9.2. ^{1}H NMR titracije

^{1}H NMR titracije svih receptora istraživanih u ovom radu osim receptora **4**H_2 provedene su sa solima TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. Otopini receptora ($c \approx 5{,}8 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3}) postepeno su dodavane otopine odgovarajućih soli ($c \approx 8{,}7 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) te je nakon svakog dodatka snimljen ^{1}H NMR spektar. Za dodavanja su korištene baždarne štrcaljke (Hamilton), a prilikom titracija *orto-bis*-ureidnih receptora se koncentracija receptora održavala konstantnom.

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

3.9.3. Konduktometrijske titracije

Konduktometrijske titracije otopina soli TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ ($c \approx 1 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) s otopinama receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 ($c \approx 1{,}0 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) provedene su u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C. Otopine receptora postupno su dodavane u otopine soli pomoću automatskog titratora Hamilton Microlab 500, a nakon svakog dodatka izmjerena je provodnost otopina. Izmjerene vrijednosti korigirane su za provodnost otapala.

Dobivene titracijske krivulje koristile su se za kvalitativnu obradu podataka odnosno za dodatnu potvrdu ispravnosti modela reakcija korištenog za karakterizaciju ravnoteža u sustavu promatranih *orto-bis*-ureidnih receptora s ispitivanim anionima u DMSO. Nakon potvrđenog poznavanja ravnoteža u sustavu, nije bilo potrebno analogne eksperimente provoditi i s *meta-bis*-ureidnim derivatima.

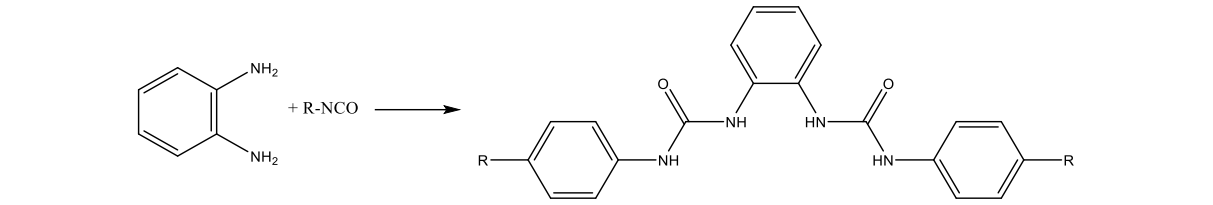
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteza istraživanih anionskih receptora

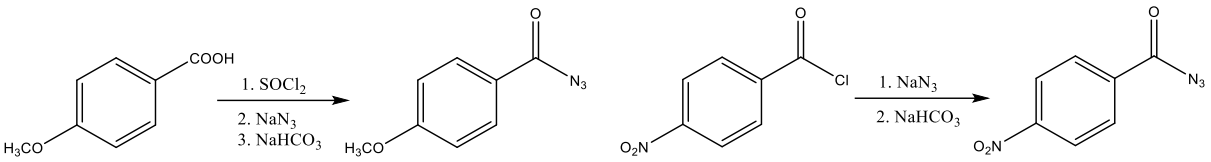
U literaturnom je pregledu naveden opći postupak dobivanja ureidnih skupina koji se koristio prilikom sinteze *orto*- i *meta*-*bis*-ureidnih derivata. Njihova je sinteza prikazana na shemi 5, a generalno se može opisati reakcijom aromatskih diamina sa supstituiranim izocijanatima. Uz komercijalno dostupne izocijanate moguće je provesti direktnu reakciju *orto*- ili *meta*-fenilendiamina s odgovarajućim reagensima. Oni su vrlo reaktivni te je potrebno reakciju provoditi u uvjetima u kojima se eliminiraju sporedne reakcije s nukleofilima te koristiti nepolarna aprotična otapala. Reakcija amina i izocijanata započinje nukleofilnim napadom amino-skupine na ugljikov atom izocijanata. Nakon toga slijedi prijenos protona pri čemu dolazi do formiranja ureidne skupine.

Veliki broj izocijanata komercijalno je dostupan, a također se mogu i lako pripraviti. U slučaju receptora s metoksi- i nitro-skupinama u *para*-položaju perifernih benzenskih prstena, odgovarajući izocijanati pripravljeni su iz pripadnih acil-azida Curtiusovom pregradnjom (v. poglavlje 2.3). 4-metoksibenzoil-klorid pripravljen je kloriranjem odgovarajuće karboksilne kiseline, dok je u slučaju nitro-derivata korišten komercijalno dostupan 4-nitrobenzoil-klorid. Supstituirani acil-kloridi u daljnoj reakciji s natrijevim azidom kao produkte daju željene acil-azide. U literaturnom je pregledu spomenuto da se brojni ureidni receptori koriste kao organogelatori jer se mogu samoorganizirati u nekim reakcijskim uvjetima.[14] Nakon Curtiusove pregradnje bilo je potrebno promijeniti otapalo u kojem se provodi daljnja reakcija jer je dodatkom *o*-fenilendiamina uz korištenje toluena kao otapala došlo do geliranja reakcijske smjese. Nakon uočenog, kako bi se to izbjeglo u daljnjim sintezama, sama reakcija s diaminima se provodila u suhom DCM.

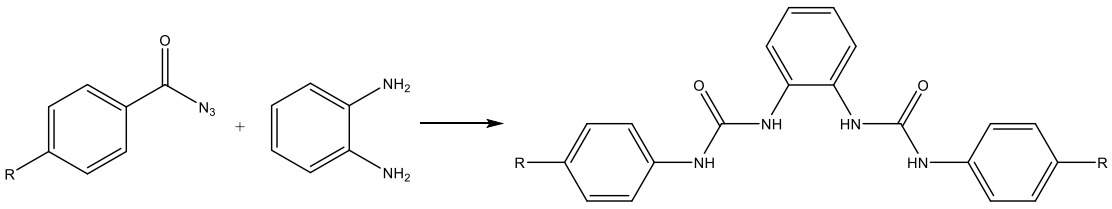
Relativno jednostavna sinteza kao i veliki broj komercijalno dostupnih izocijanata jedan su od razloga velike proučavanosti ureidnih receptora. Uz dobar odabir reakcijskih uvjeta moguće je dobiti željeni produkt u visokom iskorištenju te visoke čistoće.[16]



1H_2 R = H
2H_2 R = CH_3

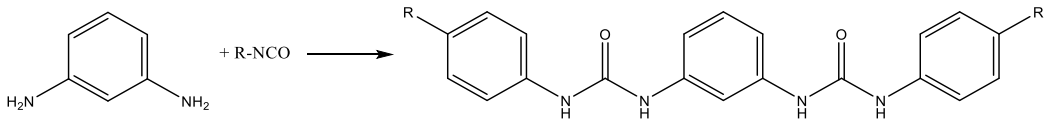


P1 **P2**

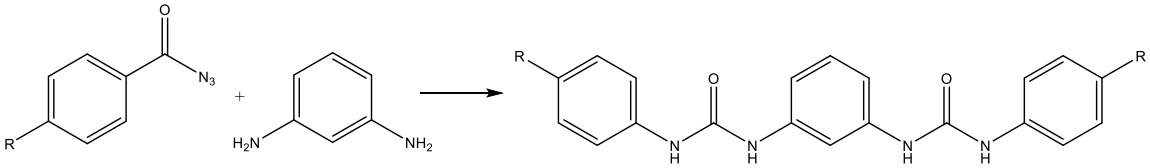


P1 R = OCH_3
P2 R = NO_2

3H_2 R = OCH_3
4H_2 R = NO_2



5H_2 R = H
6H_2 R = CH_3



P1 R = OCH_3
P2 R = NO_2

7H_2 R = OCH_3
8H_2 R = NO_2

Shema 5. Sinteza receptora **1**H_2–**8**H_2.

4.2. Protonacijska svojstva ispitivanih aniona

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

$$HA + A^- \rightleftharpoons HA \cdot A^- \tag{35}$$

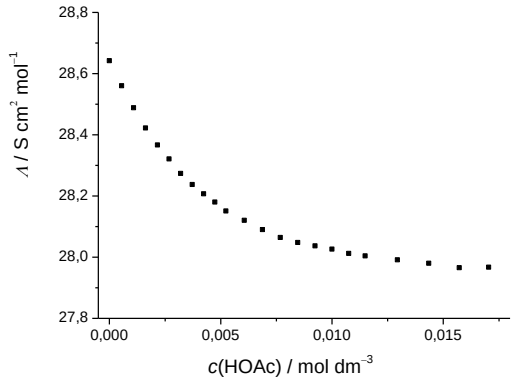
gdje A^- predstavlja anion, HA je odgovarajuća konjugirana kiselina, a konstanta ravnoteže reakcije homokonjugacije K_h definirana je jednadžbom:

$$K_h = \frac{[HA \cdot A^-]}{[HA][A^-]} \tag{36}$$

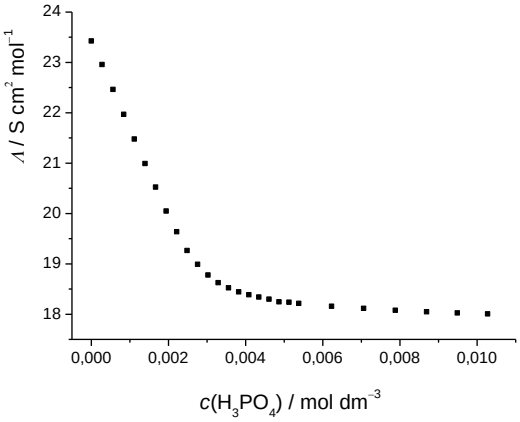
dok je konstanta ravnoteže protonacije aniona dana jednadžbom:

$$K^H = \frac{[HA]}{[A^-][H^+]} \tag{37}$$

Postojanje tih ravnoteža u ovom radu dokazano je konduktometrijskim titracijama otopina TBAOAc i $TBAH_2PO_4$ s odgovarajućim kiselinama (slike 19 i 20). Dodatkom kiselina u otopine soli primijećen je značajan pad molarne provodnosti. Taj je nalaz u skladu s pretpostavkom da dolazi do nastajanja homokonjugata, budući da se očekuje da te vrste imaju manju molarnu provodnost od slobodnih aniona. Premda vezanjem kiseline i aniona nastaju također jednostruko nabijene vrste, one su približno dvostruko veće vrste u odnosu na slobodne anione.



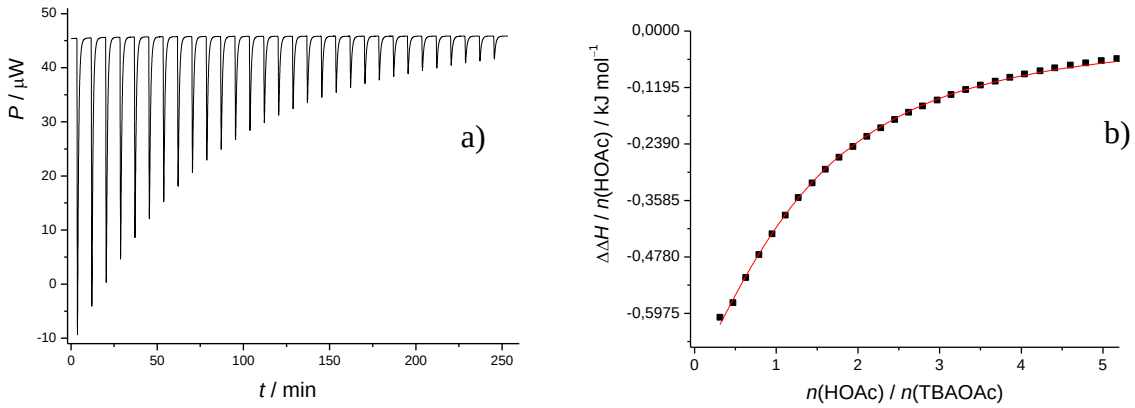
Slika 19. Konduktometrijska titracija otopina TBAOAc (c = 3,0 × 10^{-2} mol dm^{-3}) s HOAc (c = 0,11 mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C.



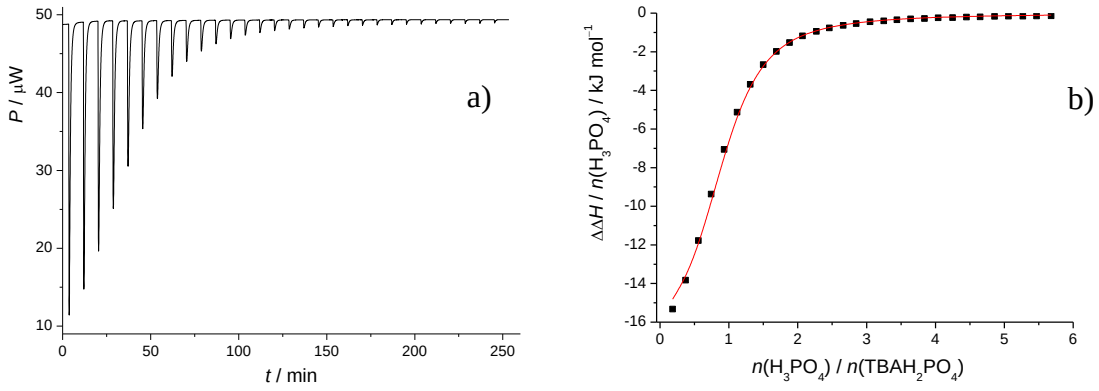
Slika 20. Konduktometrijska titracija otopine $TBAH_2PO_4$ (c = 3,0 × 10^{-2} mol dm^{-3}) s H_3PO_4 (c = 0,113 mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C.

Termodinamička karakterizacija homokonjugacije istraživanih aniona provedena je pomoću izotermne titracijske kalorimetrije. Dodatkom otopine octene odnosno fosforne kiseline otopinama odgovarajućih soli primijećene su značajne promjene entalpije (slike 21 i 22). Budući da su octena i fosforna kiselina vrlo slabo disocirane u organskim otapalima (što će se dodatno potvrditi u nastavku), naročito u otopinama koje uz te kiseline sadrže i njihove soli, njihova disocijacija prilikom mikrokalorimetrijskih titracija može se u potpunosti zanemariti. Stoga se može zaključiti da su primijećeni toplinski efekti posljedica isključivo homokonjugacije odnosno reakcije nedisociranih oblika kiselina s njihovim konjugiranim

bazama. Na temelju ovisnosti sukcesivnih promjena entalpije o sastavu otopina određene su konstante ravnoteže homokonjugacije istraživanih sustava te odgovarajuće reakcijske entalpije i entropije (tablica 1), a prilikom obrade mikrokalorimetrijskih titracijskih krivulja za $TBAH_2PO_4$ uzeta je u obzir dimerizacija dihidrogenfosfata, budući da su poznate vrijednosti konstante ravnoteže (K_d) i reakcijske entalpije tog procesa.[68]



Slika 21. a) Mikrokalorimetrijska titracija otopine TBAOAc (c = 5 × 10^{-3} mol dm^{-3}) s HOAc (c = 0,110 mol dm^{-3}) u DMSO pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru n(HOAc) / n(TBAOAc); ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 22. a) Mikrokalorimetrijska titracija otopine $TBAH_2PO_4$ (c = 5,18 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s H_3PO_4 (c = 0,0226 mol dm^{-3}) u DMSO pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru n(H_3PO_4) / n($TBAH_2PO_4$); ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Tablica 1. Termodinamički parametri reakcija protonacije i homokonjugacije acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO pri 25 °C.

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

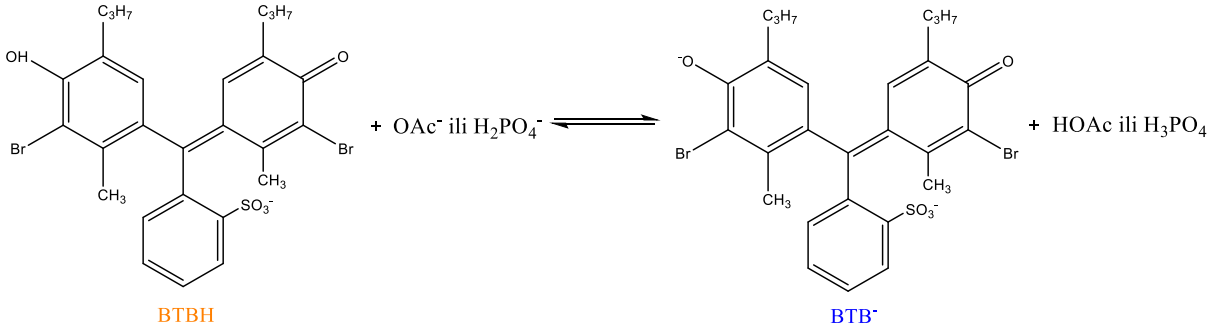
[a] Nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija (N = 3 ili 4)
[b] Preuzeto iz ref. [68]

Već i površnim promatranjem dobivenih termograma jasno je da su istraživani procesi egzotermni, što se odražava i u izračunanim reakcijskim entalpijama. Taj rezultat ne iznenađuje s obzirom da između aniona i kiseline mogu nastati vrlo jake, simetrične vodikove veze te je povoljni entalpijski doprinos njihovog nastajanja izraženiji od onog djelomične desolvatacije aniona, odnosno kiseline. Konstanta ravnoteže homokonjugacije znatno je veća za $H_2PO_4^-$ u odnosu na acetat (približno 100 puta), što je velikim dijelom posljedica znatno negativnije reakcijske entalpije, dok su odgovarajuće reakcijske entropije približno jednake za oba procesa. Pri usporedbi dobivenih reakcijskih entalpija potrebno je u obzir uzeti mogućnost stvaranja većeg broja vodikovih veza između H_3PO_4 i $H_2PO_4^-$, budući da obje vrste mogu biti i donor i akceptor vodikove veze, a u slučaju acetatnog homokonjugata očekivano je nastajanje samo jedne jake vodikove veze. Standardna reakcijska entropija u oba je slučaja pozitivna. Posljedica je to približno jednako povoljnog doprinosa desolvatacije i s druge strane gubitka entropije povezivanjem dvije vrste u jednu u oba slučaja. Literaturna vrijednost konstante ravnoteže homokonjugacije acetata određena posredno spektrofotometrijski (K_h = 2,1)[26] u dobrom je slaganju s onom određenom u ovom radu. Pritom valja napomenuti da je u ovom radu po prvi puta dan potpun termodinamički opis procesa homokonjugacije te je korištena metoda neposrednog određivanja odgovarajućih termodinamičkih funkcija.

Kao što je već spomenuto, ravnotežni doseg reakcija disocijacija octene i fosforne kiseline u DMSO gotovo je zanemarivo malen, što onemogućuje direktno određivanje odgovarajućih konstanti ravnoteža konduktometrijskim mjerenjima. U prilog tome ide činjenica da je provodnost otopina istraživanih kiselina zanemariva čak i pri vrlo visokim koncentracijama, što je izmjereno prilikom izrade ovog rada. Nadalje, potenciometrijska

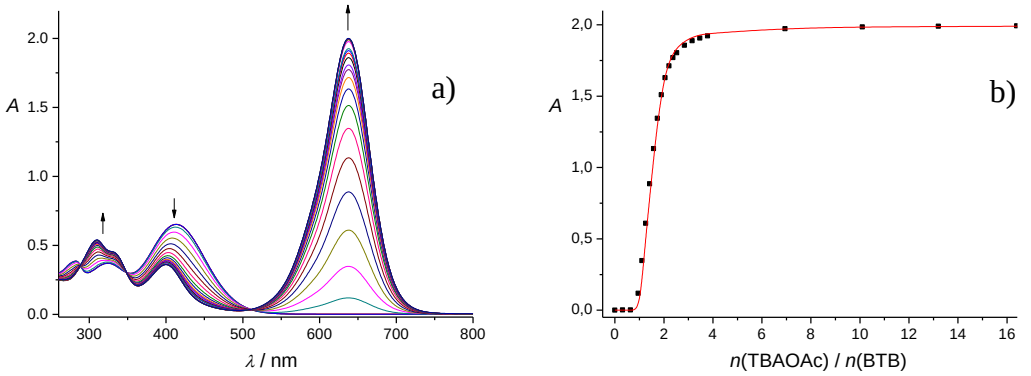
mjerenja pH u organskim otapalima znatno su zahtjevnija u odnosu na vodeni medij, prvenstveno zbog nestabilnijeg odziva staklene elektrode i problema pri njenoj kalibraciji.

Zbog navedenih razloga, reakcije protonacije acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona istražene su kompeticijskim spektrofotometrijskim titracijama bromtimol plavog s otopinama tetrabutilamonijevih soli istraživanih aniona (shema 6).

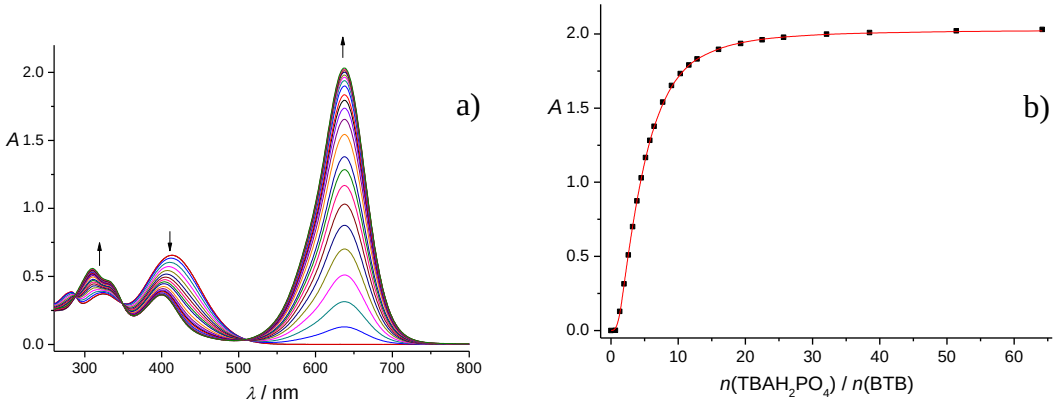


Shema 6. Reakcija ispitivanih aniona s jednostruko protoniranim oblikom bromtimol plavog – ravnoteža na kojoj se temelji spektrofotometrijsko određivanje konstanti ravnoteže protonacije acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona.

Bromtimol plavo je indikator koji apsorbira u vidljivom dijelu spektra elektromagnetskog zračenja kod kojeg su izražene spektralne razlike između protonacijskih oblika. Dodatkom otopina soli ispitivanih aniona otopini BTB do ekvimolarnog omjera ne dolazi do spektralnih promjena, budući da je BTB dvoprotonska kiselina pri čemu je disocijacija prvog protona u DMSO gotovo potpuna. Prema tome, dodatkom prvog ekvivalenta otopina soli aniona disocirani H^+ ioni vežu se s dodanim anionskim vrstama pa se u tom titracijskom području ne mijenja UV-Vis spektar otopine, budući da ne dolazi ni do promjene u distribuciji BTB. Pri molarnim omjerima n(TBAOAc) / n(BTB) > 1 i n(TBAH_2PO_4) / n(BTB) > 1 dolazi do znatnih spektralnih promjena, a najočitiji su pojava i porast maksimuma pri 638 nm te smanjenje apsorbancije pri 414 nm (slike 23a i 24a). Posljedica je to disocijacije BTB uslijed protonacije aniona, a navedene spektralne promjene očitovale su se i izrazitom promjenom boje otopine, od žute na početku titracije gdje je bromtimol plavo u protoniranom obliku, sve do plave na kraju titracije gdje je dominantna vrsta potpuno deprotonirani oblik BTB. Nelinearnom regresijskom analizom spektralne ovisnosti otopine BTB o koncentraciji dodanih anionskih vrsta uz poznatu vrijednost konstante ravnoteže protonacije bromtimol plavog pri korištenim eksperimentalnim uvjetima (log K_1^H = 11,3)[69] određena je konstanta ravnoteže protonacije acetatnog te dihidrogenfosfatnog aniona.



Slika 23. a) Spektrofotometrijska titracija BTB (c = 3,48 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 5,00 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 638 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(BTB); ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 24. a) Spektrofotometrijska titracija BTB (c = 3,48 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 5,01 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 638 nm o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / n(BTB); ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

U slučaju acetata određivana je isključivo konstanta ravnoteže protonacije acetata, dok je konstanta ravnoteže homokonjugacije prilikom obrade podataka održavana konstantnom pri vrijednosti određenoj kalorimetrijski, budući da ravnotežni doseg te reakcije nije bio dovoljan za istovremeno određivanje obje konstante. U slučaju titracijskih krivulja dobivenih dodatkom $TBAH_2PO_4$ najbolje slaganje izmjerenih i izračunanih podataka dobiveno je

uključivanjem reakcija homokonjugacije i dimerizacije (uz deprotonaciju BTB i protonaciju aniona) u ravnotežni model te su utočnjavane sve tri konstante ravnoteže, a dobivene vrijednosti dane su u tablici 1. Obje konstante (K_h i K_d) vrlo se dobro podudaraju s kalorimetrijski određenim vrijednostima. U slučaju oba aniona obradom titracijskih krivulja svojstveni spektri odgovarajućih protonacijskih oblika BTB međusobno su se podudarali te su odgovarali očekivanima.

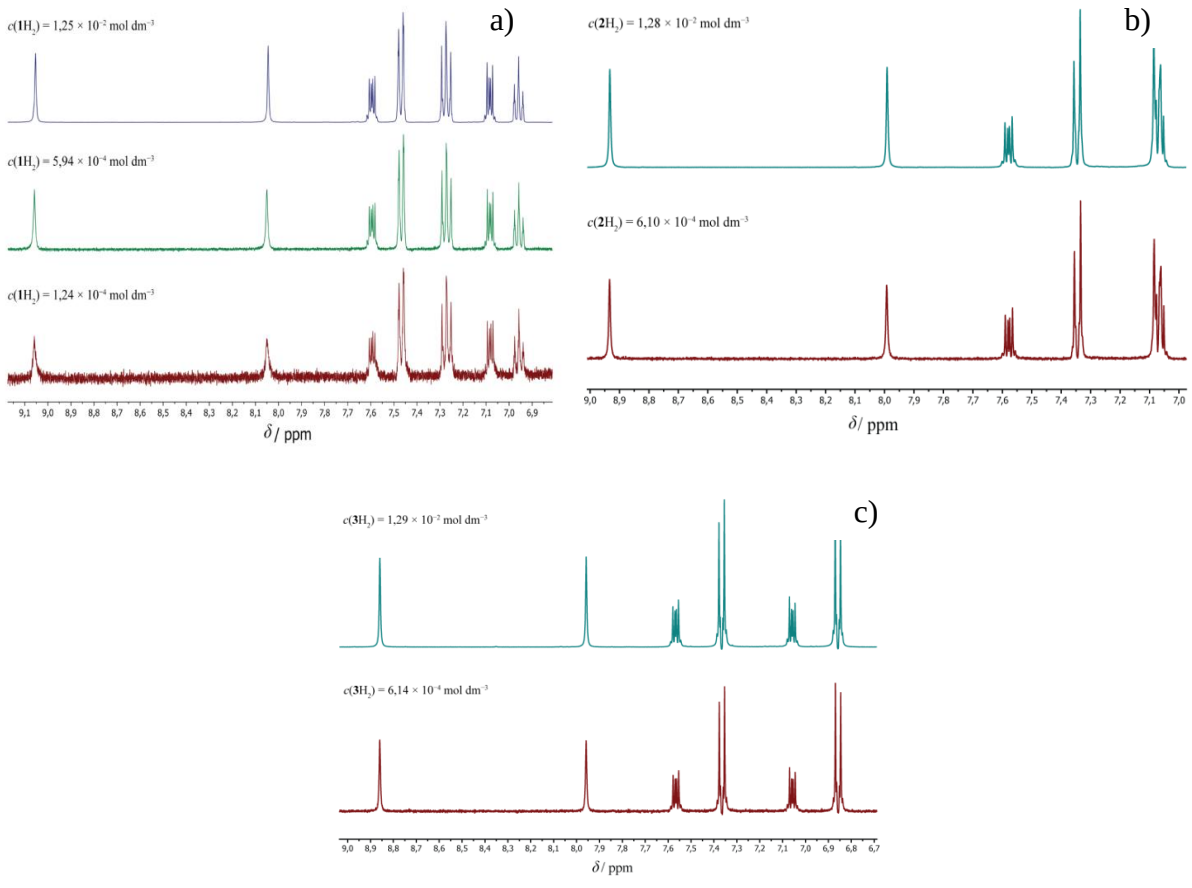
Kao što se i pretpostavljalo, acetat se pokazao znatno bazičnijim anionom te je protonacijska konstanta tog aniona gotovo 100 puta veća od vrijednosti dobivene za dihidrogenfosfat. Ipak, obje su konstante veće od 10^{10} mol dm^{-3}, što u potpunosti opravdava pretpostavku o zanemarivoj disocijaciji octene i fosforne kiseline u DMSO, korištenu prilikom obrade kalorimetrijskih titracija. Treba napomenuti da prilikom razmatranja bazičnosti $H_2PO_4^-$ u obzir treba uzeti i vrlo povoljnu reakciju njegove homokonjugacije, budući da stvaranje homokonjugata pomiče ravnotežu reakcije disocijacije prema produktima. Vrijednost konstante ravnoteže određena za octenu kiselinu u dobrom je slaganju s literaturnim podatcima,[69] dok odgovarajući podatci za H_3PO_4 nisu nađeni u literaturi.

4.3. *Orto-bis*-ureidni receptori

4.3.1. Protonacijska svojstva

U literaturnom pregledu naglašeno je da u otopinama soli bazičnih aniona i receptora koji sadrže skupine koje mogu disocirati postoji mogućnost prijenosa protona s receptora na bazični anion. Deprotonacija receptora derivata uree uglavnom se zanemaruje jer se smatra da su vrijednosti konstanti protonacije dovoljno visoke te se često konstanta ravnoteže tog procesa u DMSO izjednačuje s odgovarajućom vrijednosti za ureu log K^H = 26,9 ili *bis*-fenilureu log K^H = 19,5.[70] Na temelju toga pretpostavlja se da je udio deprotoniranih formi receptora u reakcijskoj smjesi dovoljno malen da se može u potpunosti zanemariti prilikom kvantitativne obrade podataka, što je bio slučaj i kod ranijeg istraživanja kompleksacijskih svojstava receptora **1**H_2.[10] Međutim, u ovom radu provedene su titracije analogne onima u navedenoj publikaciji te su dobiveni rezultati u značajnom neslaganju s literaturnima. Pritom je primijećena ovisnost konstante ravnoteže stabilnosti kompleksa o koncentraciji liganda.

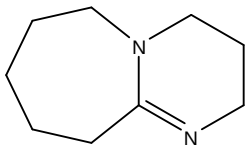
Takvi rezultati u literaturi se redovito objašnjavaju pretpostavkom da dolazi do određenih dodatnih procesa čiji doseg ovisi o koncentraciji, a najčešće se pretpostavlja da je riječ o agregaciji (dimerizaciji) receptora. Ta je mogućnost ispitana u ovom radu za sintetizirane *orto-bis*-ureidne receptore (osim spoja **4**H_2 što će biti razjašnjeno u nastavku) praćenjem koncentracijske ovisnosti njihovih ^{1}H NMR spektara (slika 25). Nisu primijećene nikakve promjene u tim spektrima, na temelju čega se može s priličnom sigurnošću zaključiti da do agregacije receptora u DMSO ne dolazi. Naime, može se pretpostaviti da bi dimeri (ili viši agregati) liganada bili stabilizirani vodikovim vezama između ureidnih skupina koje bi pritom imale ulogu donora (NH) i akceptora (C=O). Nastajanje takvih interakcija neupitno bi imalo značajan utjecaj na većinu signala protona u ^{1}H NMR spektru, a naročito na položaj signala ureidnih protona.



Slika 25. ^{1}H NMR spektri istraživanih liganada **1**H_2–**3**H_2 pri različitim koncentracijama u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.

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

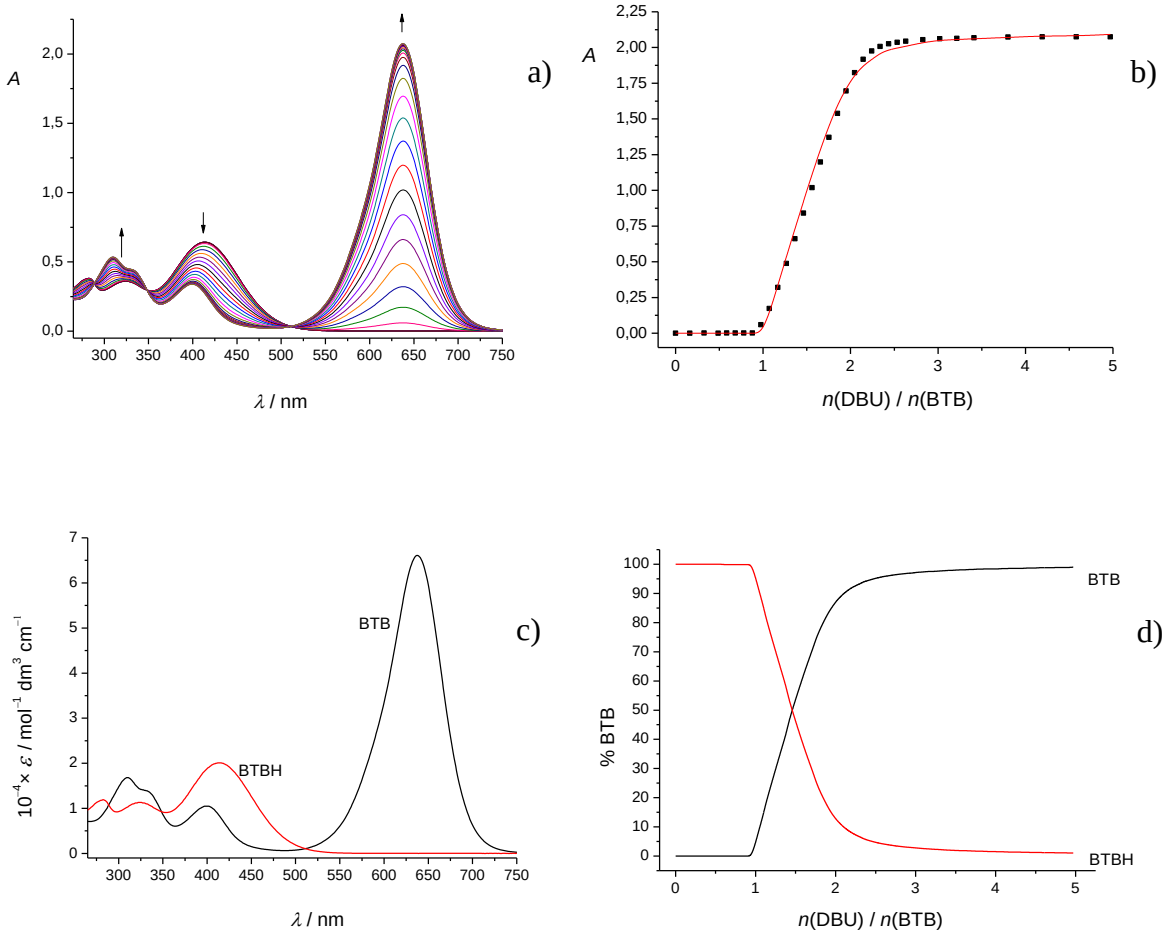
Ravnoteže protonacije receptora istražene su njihovim kompeticijskim spektrofotometrijskim titracijama s 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-enom (DBU, slika 26) kao bazom.



Slika 26. Strukturna formula 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-ena (DBU).

Pritom je najprije bilo potrebno odrediti konstantu ravnoteže protonacije DBU u DMSO pri 25 °C koji je izabran kao pogodna baza za istraživanje procesa disocijacije ureidnih liganada zbog visoke bazičnosti, izostanka spektralne aktivnosti u UV-Vis području i izostanku signala u aromatskom dijelu ^{1}H NMR spektara u kojem se nalaze signali protona istraživanih receptora, dobre topljivosti u DMSO te nemogućnosti kompleksiranja s ureidnim ligandima. Budući da konstanta ravnoteže protonacije DBU u DMSO nije bila ranije poznata, ta je vrijednost određena u ovom radu kompeticijskim UV-Vis titracijama bromtimol plavog (BTB) s DBU.

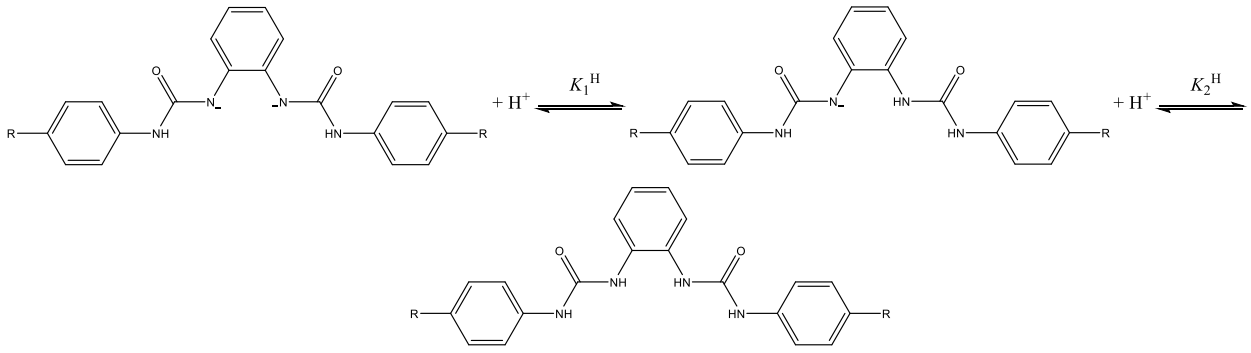
Kao i u slučaju titracija BTB s otopinama soli acetatnog te dihidrogenfosfatnog aniona (v. poglavlje 4.2) pri množinskim omjerima n(DBU) / n(BTB) > 1 došlo je do značajnih spektralnih promjena koje odgovaraju nastajanju potpuno deprotoniranog oblika BTB uslijed protonacije DBU (slika 27a). Nelinearnom regresijskom analizom spektralne ovisnosti otopine BTB o koncentraciji dodane baze (DBU) određena je konstanta protonacije DBU koja iznosi log K^{H} = 13,13(7). Dobiveno je dobro slaganje eksperimentalnih i izračunanih podataka uz pretpostavljeni ravnotežni model (slika 27b), a izračunani svojstveni spektri BTB u skladu su s očekivanim, tj. sa svojstvenim spektrima dobivenim titracijom otopine BTB s otopinama soli acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona (slika 27c).



Slika 27. a) Spektrofotometrijska titracija bromtimol plavog (c = 3,19 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s DBU (c = 2,37 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine bromtimol plavog pri 638 nm o množinskom omjeru n(DBU) / n(BTB). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Karakteristični UV-Vis spektri protonirane i deprotonirane forme bromtimol plavog. d) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine bromtimol plavog s DBU.

Uz poznatu vrijednost protonacijske konstante DBU bilo je moguće odrediti protonacijske konstante ravnoteže anionskih *orto-bis*-ureidnih receptora istraživanih u ovom radu pomoću ^{1}H NMR titracija receptora s DBU kao bazom, dok su spektrofotometrijskim titracijama potvrđene te vrijednosti. Analogni titracijski eksperimenti provedeni za sva tri *orto-bis*-ureidna receptora, tj. **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2, te su dobiveni vrlo slični rezultati, zbog čega će se u nastavku diskusije zajednički komentirati dobiveni rezultati uz označavanje svih receptora sa $\mathbf{L_o}H_2$.

Dodatkom DBU otopinama liganada primijećene su promjene kemijskih pomaka svih signala prisutnih u ^{1}H NMR spektru, pri čemu su one najizraženije za ureidne NH-protone te uključuju značajno odsjenjenje i širenje signala uz pad odgovarajućih integrala. Ti se rezultati očekuju upravo u slučaju pretpostavljenog reakcijskog modela, odnosno reakcije prijenosa protona s ureidne skupine na DBU. Konstante ravnoteže disocijacije određene su multivarijatnom nelinearnom regresijskom analizom dobivenih titracijskih krivulja, a prilikom obrade podataka u obzir su uzeti isključivo signali protona vezanih na ugljikove atome receptora. Naime, ovisnost kemijskog pomaka signala ureidnih protona ne može se opisati jednadžbom analognom j. (24) na kojoj se temelji određivanje konstanti ravnoteže, budući da dolazi do djelomične disocijacije tih protona. Također, njihovi integrali kemijskih signala značajno se smanjuju već pri početku titracije s DBU te se zamjetno šire što onemogućuje njihovo pouzdano određivanje. Već pri množinskom omjeru n(DBU) / n(**L**$_o$H$_2$) ≈ 0,5 kemijski signal NH-protona bližeg unutarnjem benzenskom prstenu potpuno iščezne. Ipak, spektralne promjene koje se odnose na preostale signale pokazale su se adekvatnima za pouzdano određivanje konstanti ravnoteže protonacije istraživanih receptora te je dobiveno izvrsno podudaranje izračunanih i eksperimentalnih podataka uz pretpostavku da dolazi do disocijacije obje ureidne skupine (slike 29b-31b). Pretpostavka je opravdana budući da se radi o simetričnim ligandima s dvije ureidne skupine koje mogu disocirati. Otpuštanje drugog protona s već disocirane ureidne skupine je energijski izrazito nepovoljno, zbog čega do tog procesa ne dolazi pri korištenim eksperimentalnim uvjetima. Pri kvantitativnom opisu tih procesa u ovom radu koristit će se konstante ravnoteže protonacije receptora (shema 7) koje odgovaraju recipročnim vrijednostima konstanti disocijacije urea, a definirane su jednadžbama (38-39).

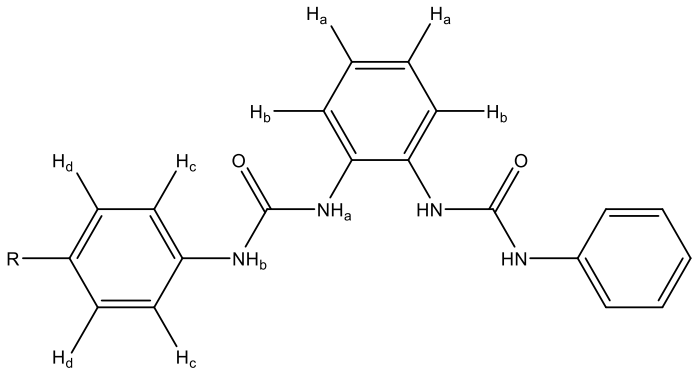


Shema 7. Protonacijske ravnoteže istraživanih ureidnih receptora; **L**$_o$ = **1**, **2** i **3**, R = H, CH_3 ili OCH_3.

$$K_1^{\mathrm{H}} = \frac{\left[\mathrm{LH}^-\right]}{\left[\mathrm{L}^{2-}\right]\left[\mathrm{H}^+\right]} \tag{38}$$

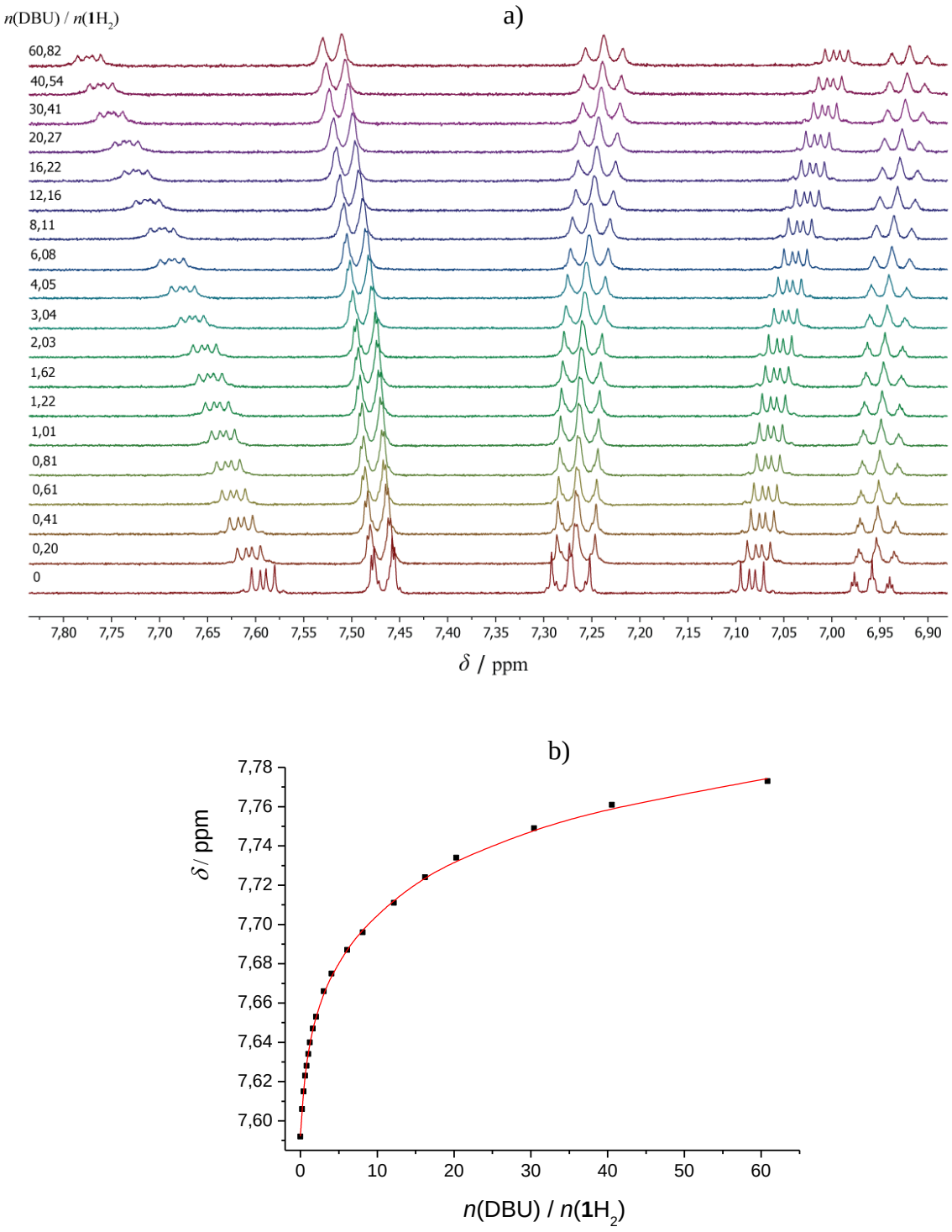
$$K_2^{\mathrm{H}} = \frac{\left[\mathrm{LH}_2\right]}{\left[\mathrm{LH}^-\right]\left[\mathrm{H}^+\right]} \tag{39}$$

Označavanje protona *orto-bis*-ureidnih receptora dano je na slici 28 te će se kao takvo primjenjivati u nastavku ovog rada.

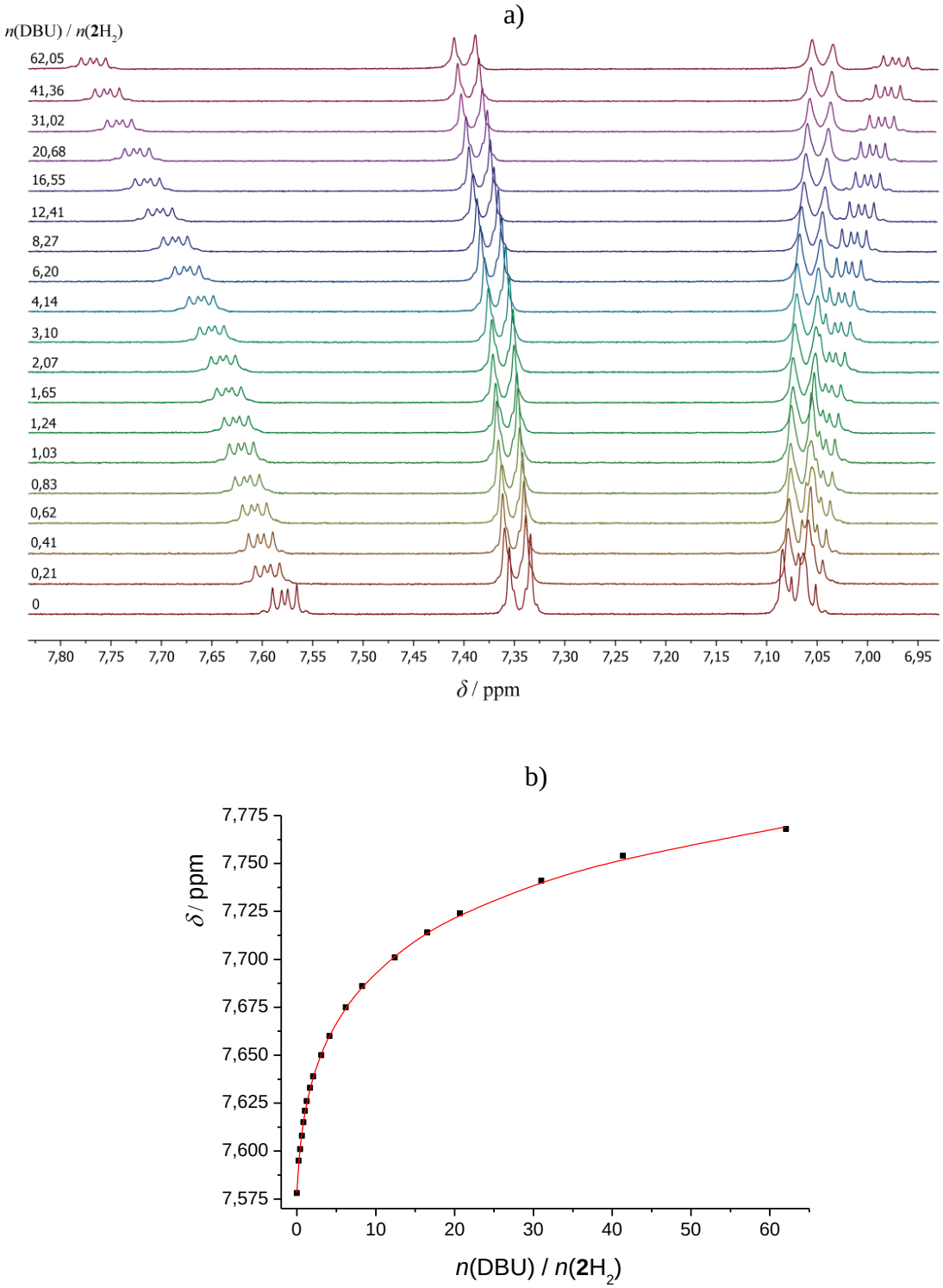


1H_2 R = H_e
2H_2 R = CH_{e3}
3H_2 R = OCH_{e3}
4H_2 R = NO_2

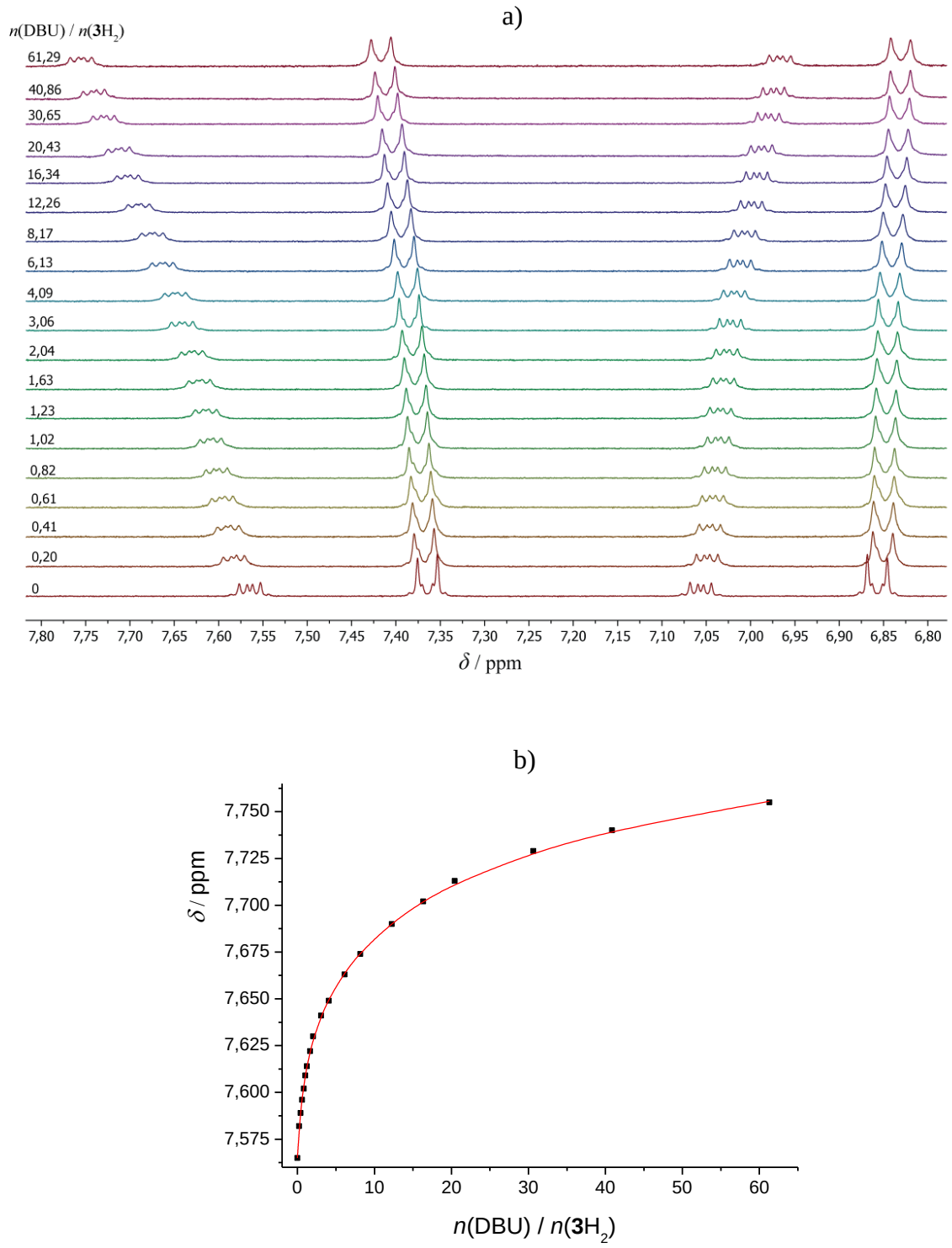
Slika 28. Oznake protona *orto-bis*-ureidnih receptora **1**H_2–**4**H_2.



Slika 29. a) ^{1}H NMR titracija **1**H$_2$ (c = 5,94 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 6,32 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_b$ protona spoja **1**H$_2$ tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**1**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



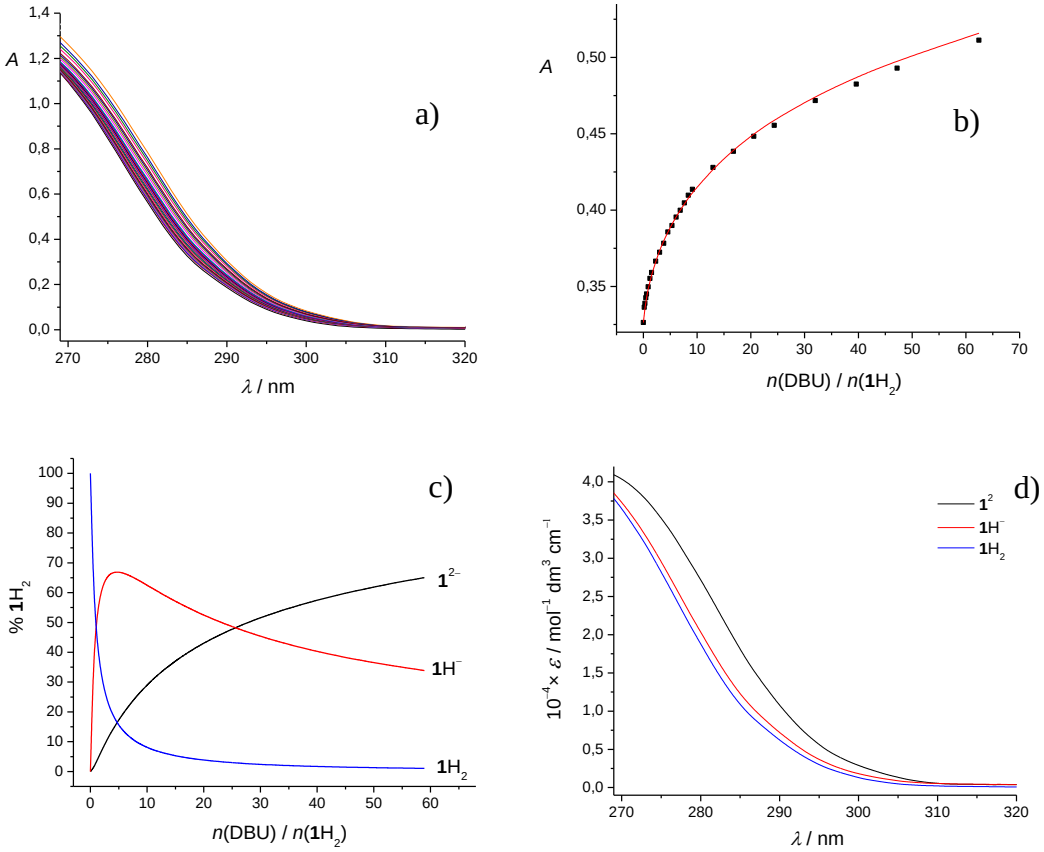
Slika 30. a) ^{1}H NMR titracija **2**H$_2$ (c = 6,14 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 6,67 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_b$ protona spoja **2**H$_2$ tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**2**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



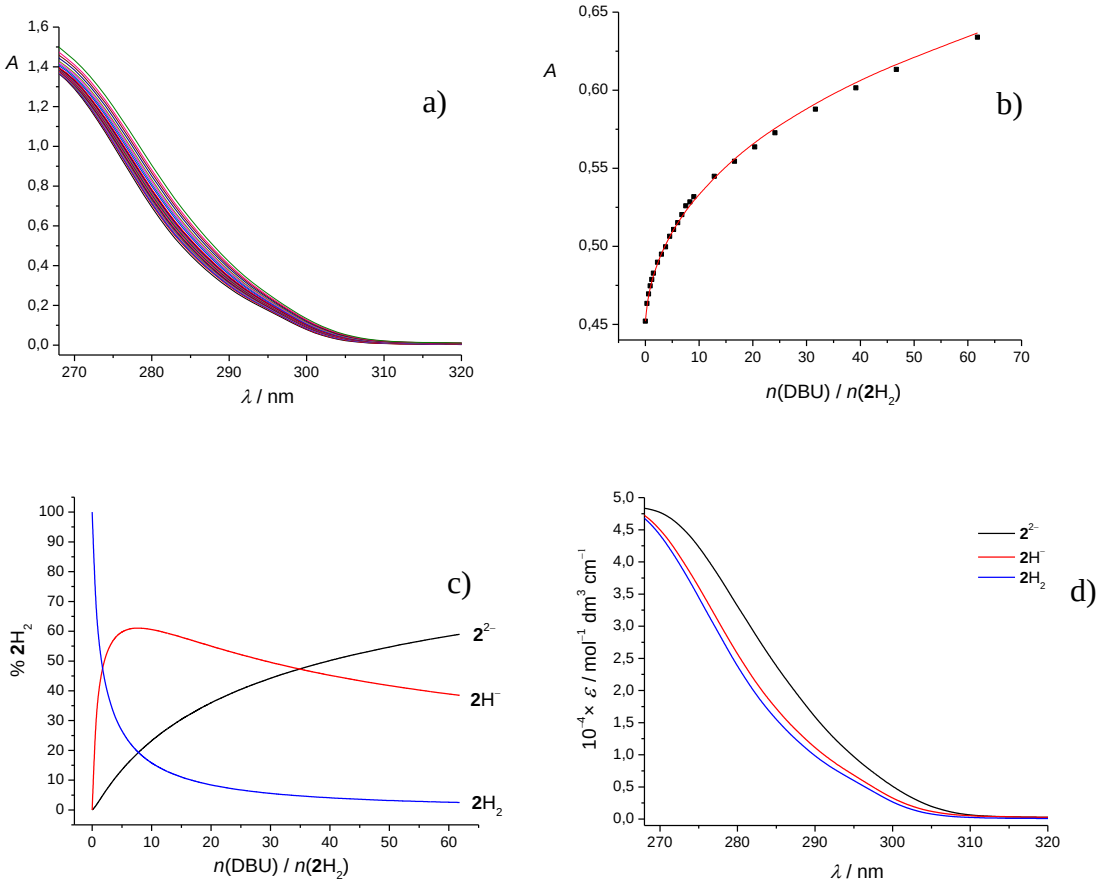
Slika 31. a) ^{1}H NMR titracija **3**H$_2$ (c = 6,19 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 6,64 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_b$ protona spoja **3**H$_2$ tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**3**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Spektrofotometrijskim UV titracijama potvrđeno je da u DMSO dolazi do prijenosa protona s *orto-bis*-ureidnih receptora na DBU (slike 32-34). Pri korištenim eksperimentalnim uvjetima pouzdano se mogla odrediti prva konstanta protonacije receptora, dok je vrijednost druge držana stalnom i preuzeta iz analognih ^{1}H NMR titracija.

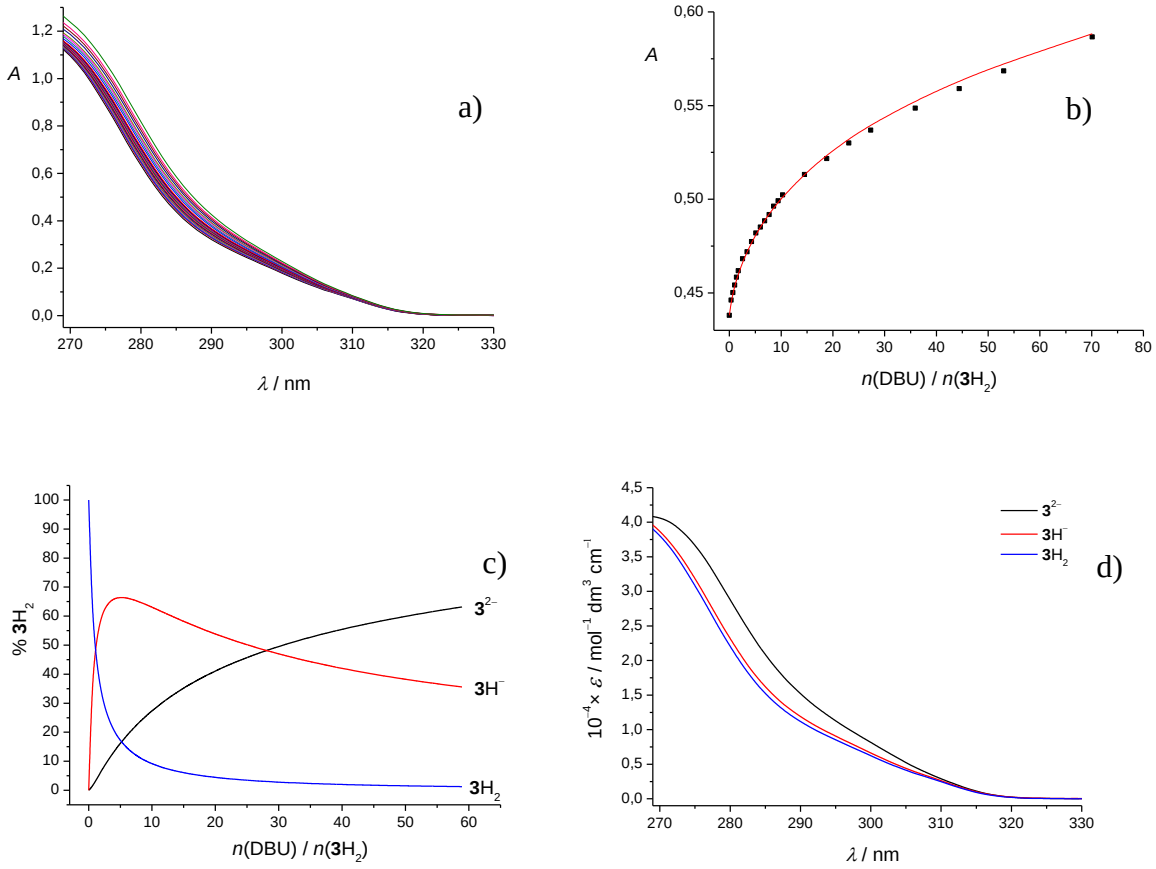
Dodatkom otopine DBU receptoru **1**H_2 na cijelom promatranom spektralnom području dolazi do porasta u apsorbanciji i batokromnog pomaka (slika 32a). Takve spektralne promjene bilo je moguće dobro opisati samo uz pretpostavku nastanka jednostruko i dvostruko deprotoniranih formi receptora, što je u skladu s rezultatima dobivenim pomoću ^{1}H NMR titracija (slika 32b). Na temelju određenih konstanti protonacije receptora **1**H_2 moguće je izračunati distribucijski dijagram (slika 32c) te se može uočiti da uslijed dodatka DBU dolazi do značajne deprotonacije, a već pri množinskim omjerima n(DBU) / n(**1**H_2) ≈ 5 udio jednostruko deprotonirane forme receptora doseže svoj maksimum te iznosi oko 65 %. Pri množinskim omjerima n(DBU) / n(**1**H_2) ≈ 16 udio protonirane forme receptora iznosi ispod 5 %, a s nastavkom titracije dodatno se snižava. Dobiveni rezultati dodatno potvrđuju model određen pomoću ^{1}H NMR titracija te se može zaključiti da dolazi do prijenosa protona s *orto-bis*-ureidnih na DBU. Svojstveni spektri **1**H^- te **1**$^{2-}$ u skladu su s očekivanima (slika 32d). Analogni rezultati dobiveni su i u slučaju druga dva ispitivana *orto-bis*-ureidna receptora.



Slika 32. a) Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 3,00 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s DBU (c = 1,06 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **1**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(DBU) / n(**1**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **1**H_2 s DBU. d) Karakteristični UV spektri protonacijskih vrsta spoja **1**H_2.



Slika 33. a) Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,92 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s DBU (c = 1,02 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **2**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(DBU) / n(**2**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **2**H_2 s DBU. d) Karakteristični UV spektri protonacijskih vrsta spoja **2**H_2.



Slika 34. a) Spektrofotometrijska titracija $\mathbf{3}H_2$ (c = 2,88 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s DBU (c = 1,14 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine $\mathbf{3}H_2$ pri 285 nm o množinskom omjeru n(DBU) / n($\mathbf{3}H_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine $\mathbf{3}H_2$ s DBU. d) Karakteristični UV spektri protonacijskih vrsta spoja $\mathbf{3}H_2$.

Vrijednosti ravnotežnih protonacijskih konstanti dane su u tablici 2. Valja uočiti da se razlikuju od one za jednostavnu ureu za nešto više od 12 redova veličine, te oko 5 redova veličine od konstante ravnoteže disocijacije određene za difenilureu. To je vrlo vjerojatno posljedica stabilizacijskog utjecaja većeg broja benzenskih prstena, odnosno izrazite rezonantne stabilizacije deprotoniranih oblika ovdje istraživanih spojeva. Također, taj nalaz upućuje na zaključak da se disocijacija aromatskih ureidnih derivata u otopinama u kojima su prisutne bazične vrste mora uzeti u obzir češće nego što se pretpostavljalo, kao što će se i pokazati u nastavku ovog rada.

Tablica 2. Ravnotežne konstante protonacije anionskih receptora **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene pomoću ^{1}H NMR spektrometrije i UV spektrofotometrije.

	log K_1^H		log K_2^H
	^{1}H NMR[a]	UV spektrofotometrija[b]	^{1}H NMR[a]
1H_2	14,36(4)	14,32(6)	13,1(2)
2H_2	14,50(5)	14,68(5)	13,5(2)
3H_2	14,40(5)	14,48(2)	13,2(2)

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

Može se primijetiti da je konstanta ravnoteže prvog stupnja protonacije približno za red veličine veća od one za drugi stupanj. Budući da se za protonaciju dvije identične i potpuno neovisne skupine očekuje omjer konstanti 4:1, jasno je da disocijacija prvog protona utječe na proces disocijacije druge NH-skupine. To ne iznenađuje s obzirom na to da dolazi do delokalizacije negativnog naboja deprotoniranih oblika, zbog čega procesi disocijacije ureidnih skupina nisu neovisni. Do najvećeg pomaka u kemijskom signalu dolazi kod protona koji se nalaze na 7,59 ppm i 7,08 ppm. To su protoni koji su vezani na benzenski prsten koji služi kao premosnica dviju ureidnih skupina, što se može objasniti pretpostavkom da je povoljnija deprotonacija NH-skupine koja se nalazi bliže toj premosnici te je veći udio odgovarajućih vrsta u ravnoteži. Kemijski pomaci deprotoniranih formi *orto-bis*-ureidnih receptora dani su u tablicama 3–5.

Tablica 3. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **1**H_2 u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	1^{2-}	**1**H^-	**1**H_2
H_b	7,830	7,670	7,592
H_c	7,537	7,490	7,467
H_d	7,226	7,255	7,272
H_a	6,967	7,047	7,083
H_e	6,906	6,941	6,958

Tablica 4. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **2**H_2 u DMSO-d_6 pri 25 °C.

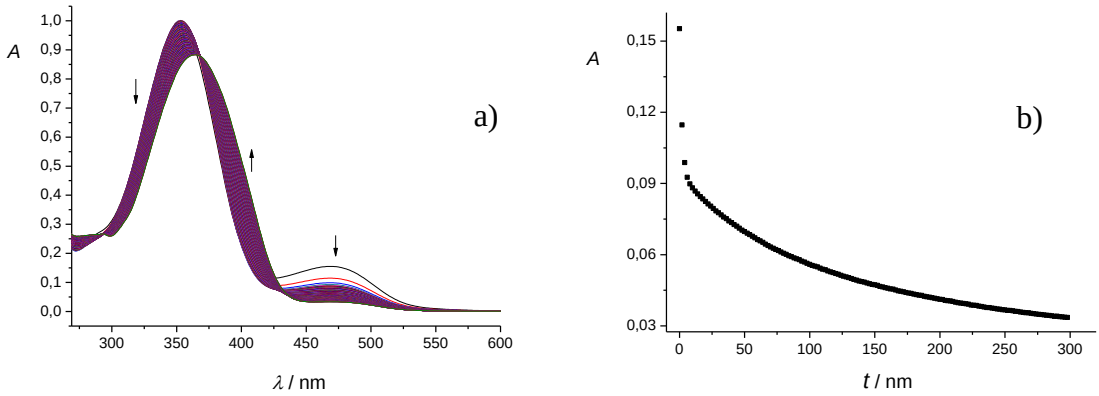
	$\mathbf{2}^{2-}$	**2**H^-	**2**H_2
H_b	7,838	7,677	7,578
H_c	7,419	7,374	7,344
H_d	6,938	7,017	7,064

Tablica 5. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **3**H_2 u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	$\mathbf{3}^{2-}$	**3**H^-	**3**H_2
H_b	7,817	7,649	7,565
H_c	7,434	7,385	7,364
H_a	6,936	7,020	7,056
H_d	6,825	6,839	6,857

Posebno je važno primijetiti da konstante ravnoteže protonacije istraživanih aniona nisu drastično manje od onih određenih za sintetizirane ureidne receptore, što upućuje na zaključak da se doseg reakcije prijenosa protona među tim vrstama u DMSO ne može zanemariti, naročito u slučaju acetata, što je i bila važna hipoteza ovog rada.

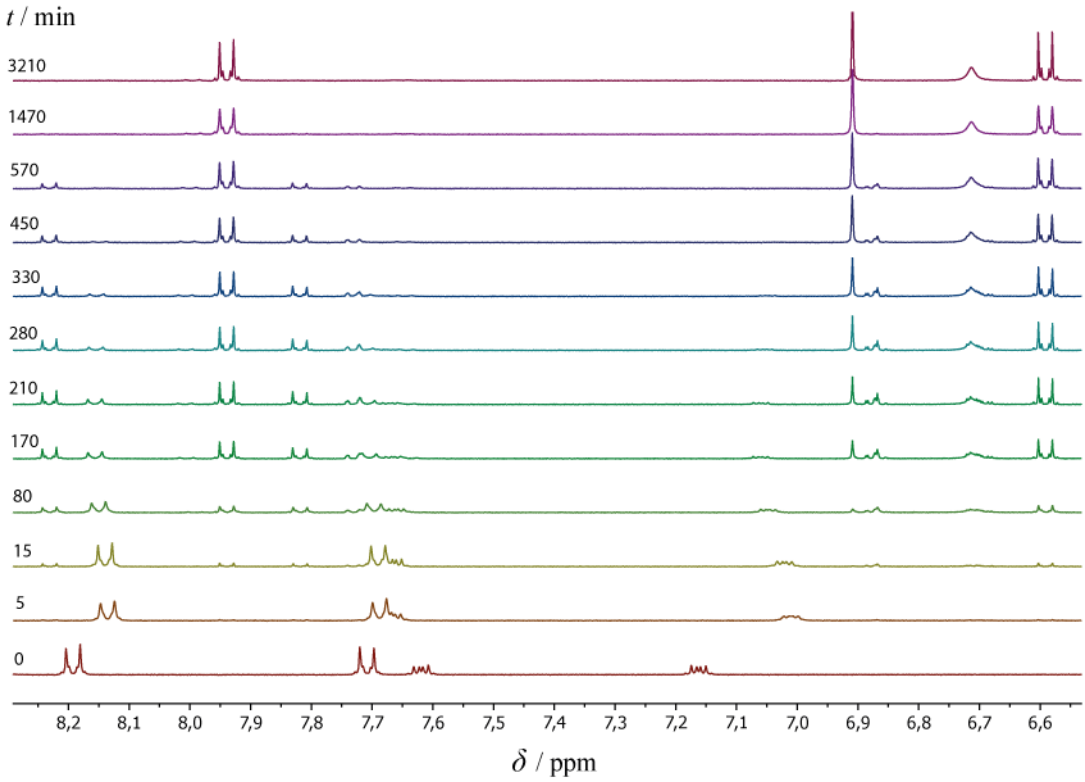
Protonacijske konstante ravnoteže receptora **4**H_2 nisu se mogle odrediti pomoću titracija s DBU pri korištenim eksperimentalnim uvjetima. U spektrofotometrijskim titracijama uočeno je da dodatkom jednog ekvivalenta DBU dolazi do pojave nove apsorpcijske vrpce s maksimumom pri 470 nm što je popraćeno promjenom boje otopine iz svijetlo žute bez dodatka DBU do intenzivne tamno žute po dodatku otopine DBU (slika 35a). S vremenom se intenzitet te vrpce smanjuje, vrlo izraženo na samom početku praćenja ovog procesa te sporije prema njegovom kraju (slika 35b).



Slika 35. a) Spektrofotometrijsko praćenje kinetike reakcije **4**H_2 (c = 2,80 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s DBU (c = 2,28 × 10^{-5} mol dm^{-3}) u DMSO. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **4**H_2 pri 470 nm o vremenu reakcije.

Kako bi se uočene promjene dodatno istražile provedeno je praćenje kinetike te reakcije pomoću ^{1}H NMR spektrometrije (slika 36). Kao i u slučaju spektrofotometrijskog praćenja kinetike reakcije, dodatkom jednog ekvivalent DBU u otopinu receptora mogu se uočiti spektralne promjene koje vjerojatno odgovaraju prijenosu protona s **4**H_2 na DBU. Signali protona NH-skupina receptora **4**H_2 iščeznu odmah po dodatku DBU, a uz značajne promjene kemijskih signala ostalih protona receptora može se pretpostaviti da je prijenos protona u ovom sustavu povoljniji od onoga u sustavima ostalih *orto-bis*-ureidnih receptora istraživanih u ovom radu. Takav je rezultat u skladu s očekivanjima jer je nitro-skupina u *para*-položaju perifernih benzenskih prstena vrlo jaka elektron-odvlačeća skupina. Povećanje elektronske gustoće u tom dijelu molekule vjerojatno rezultira njenim smanjenjem u području oko ureidne skupine koja se nalazi bliže perifernim prstenima što te protone čini kiselijima i sklonijima prijenosu protona na DBU u odnosu na one ostalih receptora.

Nastavkom praćenja kinetike navedene reakcije ubrzo dolazi do pojave novih signala pri 8,23 ppm, 7,34 ppm, 7,82 ppm i 6,91 ppm te više signala u rasponu od 6,89 ppm do 6,85 ppm, 6,74 ppm do 6,67 ppm i 6,62 ppm do 6,57 ppm. Može se zaključiti da u sustavu receptora **4**H_2 i DBU ne dolazi samo do prijenosa protona, nego i do kemijske reakcije. Karakterizacija opaženih promjena predmetom je trenutnog istraživanja te stoga u sklopu ovog diplomskog rada za receptor **4**H_2 nije bilo moguće odrediti konstante protonacije receptora, a samim time niti konstante ravnoteža kompleksiranja acetatnog i dihodrogenfosfatnog aniona.



Slika 36. ^{1}H NMR spektrometrijsko praćenje kinetike reakcije **4**H_2 (c = 5,85 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 7,80 × 10^{-4} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.

4.3.2. Kompleksiranje s acetatnim anionom

Spektrofotometrijskim mjerenjima utvrđeno je da ne dolazi do reakcija između sintetiziranih spojeva i kloridnog, nitratnog te perkloratnog aniona, na što je upućivao izostanak spektralnih promjena otopina liganada prilikom dodataka soli navedenih aniona (Prilog, slike P31–P39). S druge strane, dodatkom soli dihidrogenfosfatnog i acetatnog aniona primijećene su signifikantne promjene u UV spektrima otopina spojeva **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2, što je upućivalo na selektivno kompleksiranje tih aniona, a termodinamička karakterizacija odgovarajućih reakcija bit će opisana u nastavku.

U sklopu ovog rada određene su konstante ravnoteže nastajanja homokonjugata i protonacije acetatnog iona u DMSO. Uzmu li se u obzir konstante protonacije istraživanih anionskih receptora, jasno je da u sustavu ne dolazi samo do reakcije kompleksiranja između receptora i acetatnog aniona koji su do sada smatrani jedinim vrstama prisutnim u otopinama te da je potrebno obračunati i reakcije prijenosa protona, a potencijalno i nastajanje

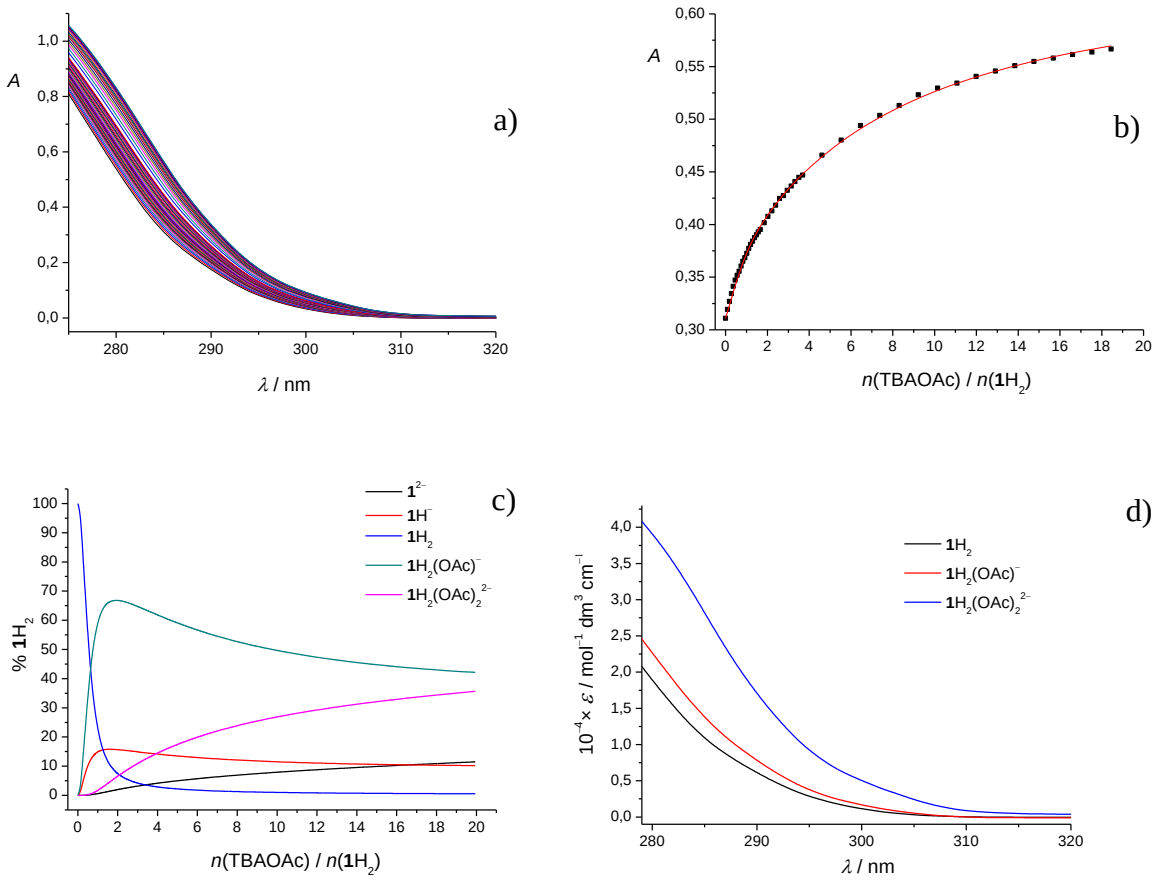
kompleksa viših stehiometrija. Kvantitativna karakterizacija stabilnosti acetatnih kompleksa korištenih *orto-bis*-ureidnih derivata provedena je pomoću UV spektrofotometrije (slike 37–39).

Uočeno je da prilikom titracija $\mathbf{L}_o\mathrm{H}_2$ u gotovo cijelom promatranom spektralnom području dolazi do porasta apsorbancije te su navedene spektralne promjene opisane uz pretpostavku da nastaju acetatni kompleksi stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor). Pritom su u obzir uzete i kiselinsko-bazne ravnoteže aniona i receptora, a odgovarajuće konstante ravnoteže održavane su stalnima. Na taj je način dobiveno znatno bolje slaganje eksperimentalnih i izračunanih podataka u odnosu na model koji ne uključuje neku od navedenih ravnoteža.

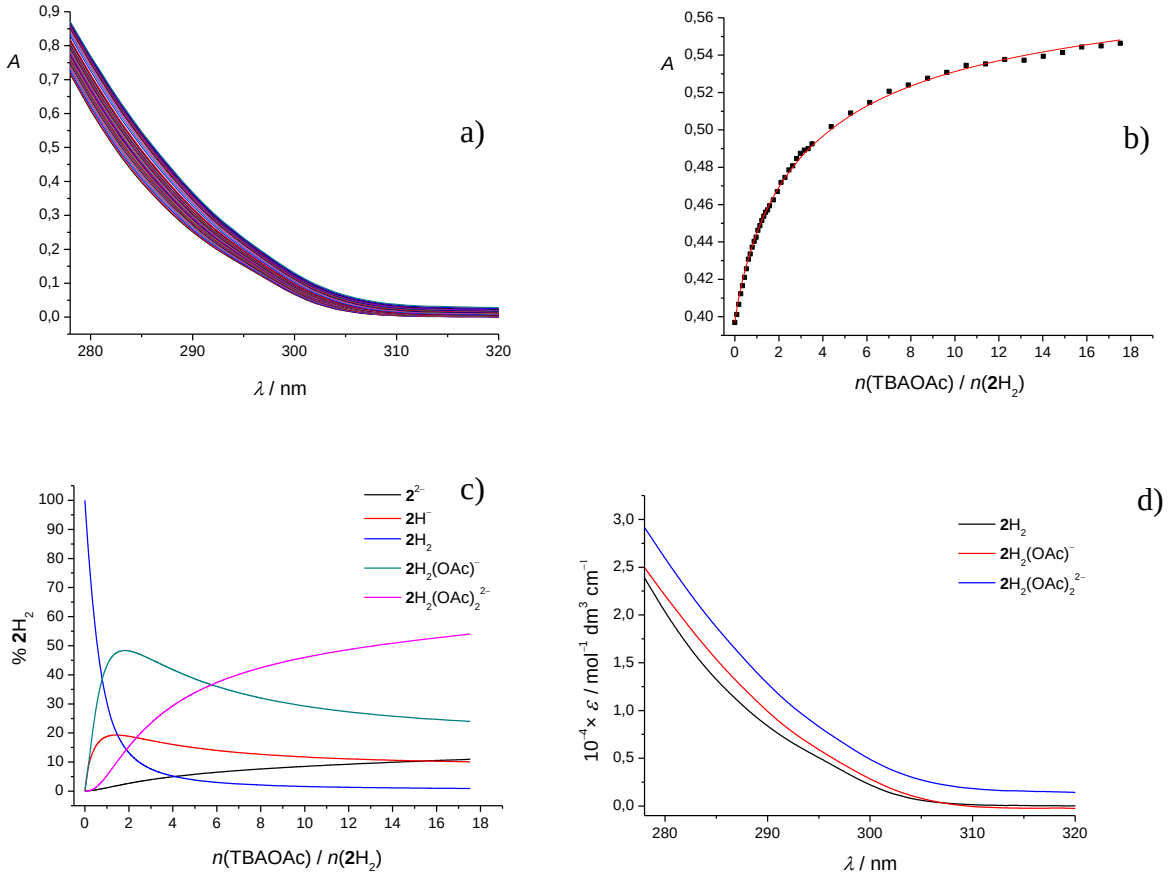
U ranijim radovima nije primijećeno nastajanje acetatnog kompleksa više stehiometrije *bis*-ureidnih receptora analognih struktura. Naime, dok je množinski omjer *n*(TBAOAc) / *n*($\mathbf{L}_o\mathrm{H}_2$) pri kraju titracije provedene u ovom radu iznosio oko 20, ranija ispitivanja receptora $\mathbf{1}\mathrm{H}_2$ provodila su se uz postizanje znatno manjih množinskih omjera, uglavnom do oko 4, što je vrlo vjerojatno uzrok neotkrivanja te vrste u prijašnjim istraživanjima. Pored toga, Yatsimirski i suradnici pokazali su da je titracijske krivulje moguće dobro opisati bez uzimanja prijenosa protona u obzir, usprkos postojanju tih ravnoteža,[26] zbog čega taj proces nije ranije kvantitativno okarakteriziran.

Na temelju dobivenih konstanti stabilnosti kompleksa izračunani su distribucijski dijagrami (slike 37c–39c) te je vidljivo da na početku titracije dolazi do naglog pada udjela potpuno protonirane forme receptora pri čemu pretežno nastaje stabilni kompleks s acetatnim anionom stehiometrije 1:1. Maksimum udjela te vrste nalazi se pri množinskom omjeru *n*(TBAOAc) / *n*($\mathbf{L}_o\mathrm{H}_2$) ≈ 2 te on iznosi 50–70 %. Do množinskog omjera ≈ 4, do kojeg su se provodila dosadašnja istraživanja receptora $\mathbf{1}\mathrm{H}_2$, moguće je spektralne promjene dobro opisati i modelom koji ne uzima u obzir nastanak dianionskog kompleksa. Međutim, pri višim množinskim omjerima *n*(TBAOAc) / *n*($\mathbf{L}_o\mathrm{H}_2$) udio kompleksa stehiometrije 2:1 (anion:receptor) postaje značajniji, zbog čega eksperimentalne podatke nije moguće kvantitativno obraditi bez uključivanja tog kompleksa u model. Udio $\mathbf{L}_o\mathrm{H}_2(\mathrm{OAc})_2^{2-}$ na kraju titracije iznosi oko 50 %, a udio jednostruko i dvostruko deprotonirane forme receptora tijekom titracije nije zanemariv (slike 37c–39c). Maksimalan udio jednostruko deprotonirane forme receptora iznosi oko 20 %, dok je pri kraju titracija udio vrsta $\mathbf{L}_o^{2-}$ oko 15 %. Iz toga je očito da se procesi deprotonacije receptora moraju uzeti u obzir prilikom kvantitativne obrade podataka. Valja spomenuti da su obradom podataka dobivenih spektrofotometrijskim

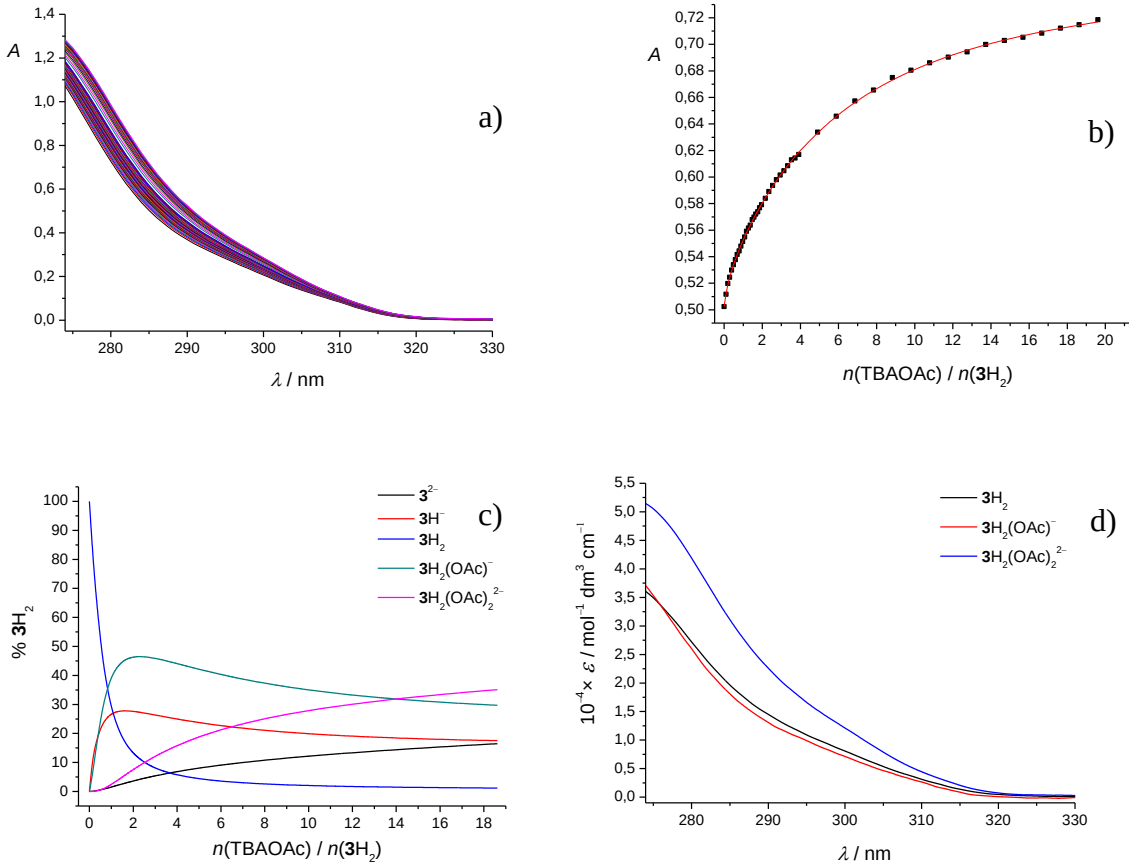
titracijama $\mathbf{L_o}H_2$ s TBAOAc izračunani svojstveni spektri nastalih kompleksa (slike 37d-39d), dok su spektri protonacijskih oblika receptora održavani stalnima, budući da su ranije određeni spektrofotometrijskim titracijama tih spojeva s DBU.



Slika 37. a) Spektrofotometrijska titracija $\mathbf{1}H_2$ (c = 2,85 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,22 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine $\mathbf{1}H_2$ pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n($\mathbf{1}H_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine $\mathbf{1}H_2$ s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spoja $\mathbf{1}H_2$ i njegovih kompleksa s acetatom.



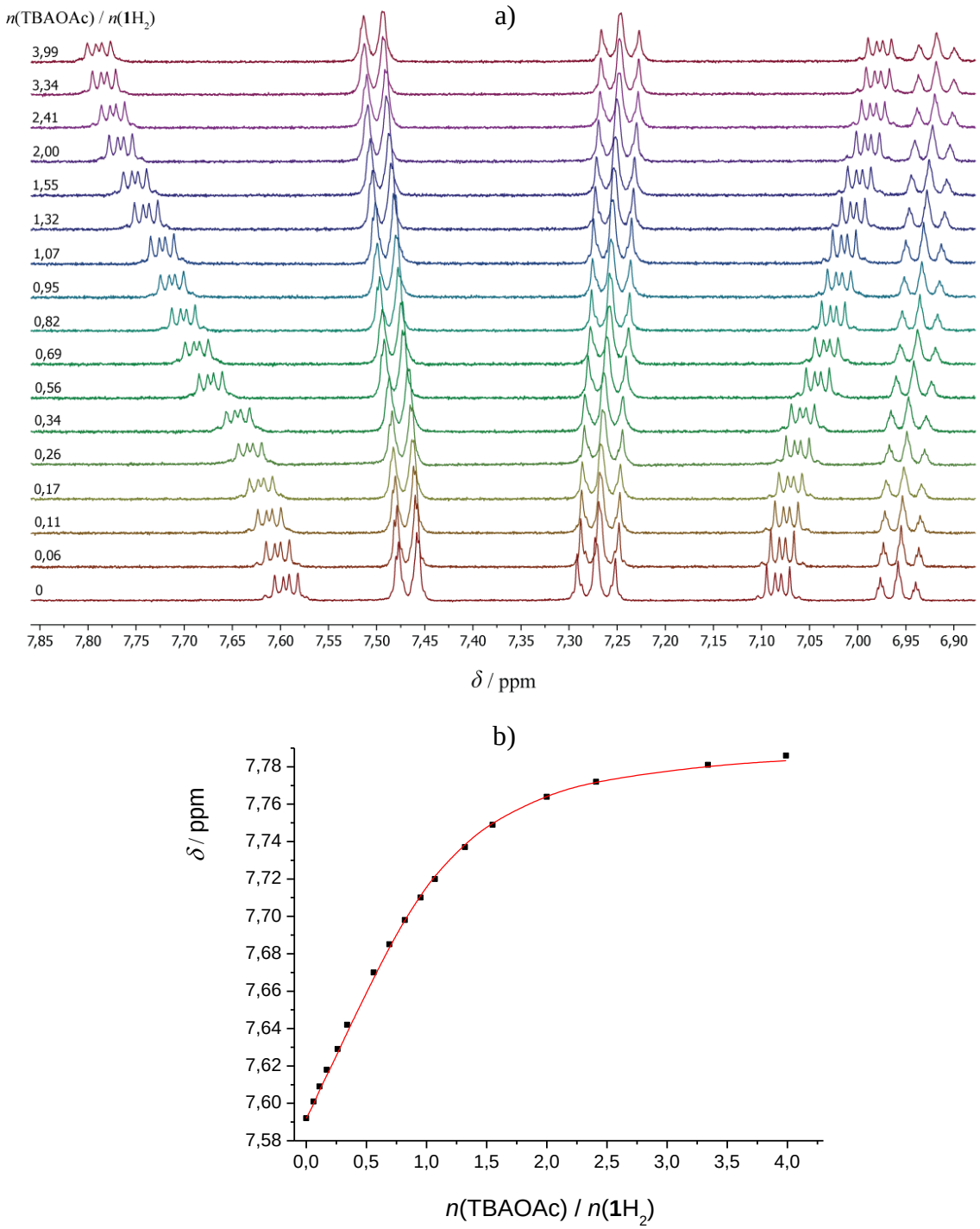
Slika 38. a) Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,88 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,22 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **2**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**2**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **2**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spoja **2**H_2 i njegovih kompleksa s acetatom.



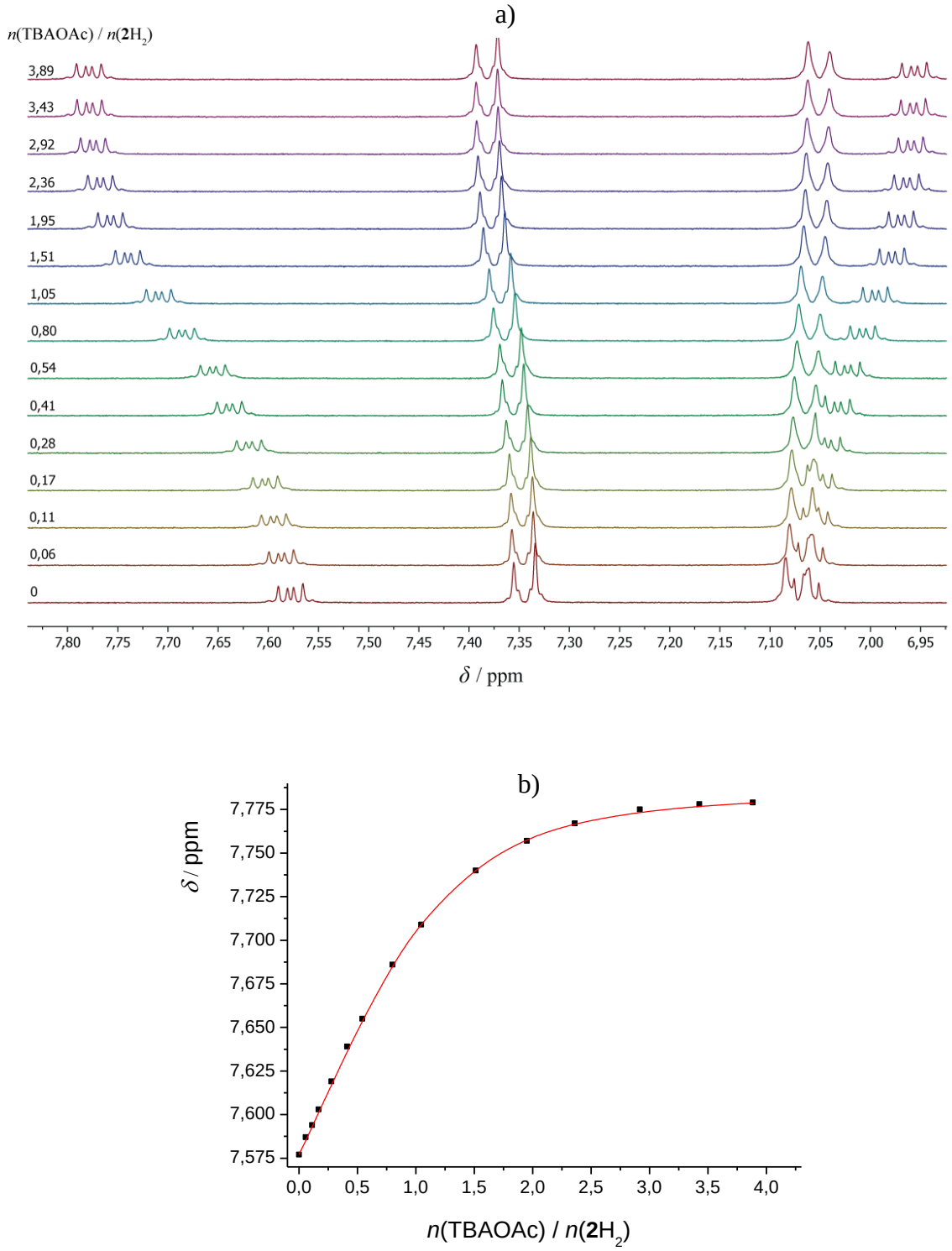
Slika 39. a) Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 2,90 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,32 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **3**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**3**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **3**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spoja **3**H_2 i njegovih kompleksa s acetatom.

U svrhu dodatne potvrde predloženog reakcijskog modela i detaljnije karakterizacije procesa kompleksiranja, provedene su ^{1}H NMR titracije istraživanih receptora s TBAOAc (slike 40–42). Može se uočiti da dolazi do značajnih promjena kemijskih pomaka signala protona vezanih na ugljikove atome receptora **L**$_o$$H_2$. Kao i u slučaju UV spektrofotometrijskih titracija, nije dobiveno zadovoljavajuće slaganje izračunanih i izmjerenih podataka bez uzimanja u obzir stvaranja dianionskog kompleksa, čija je konstanta stabilnosti prilikom obrade ^{1}H NMR podataka održavana stalnom pri vrijednosti izmjerenoj spektrofotometrijski, a fiksirane su i vrijednosti protonacijskih konstanti te svojstveni ^{1}H NMR spektri

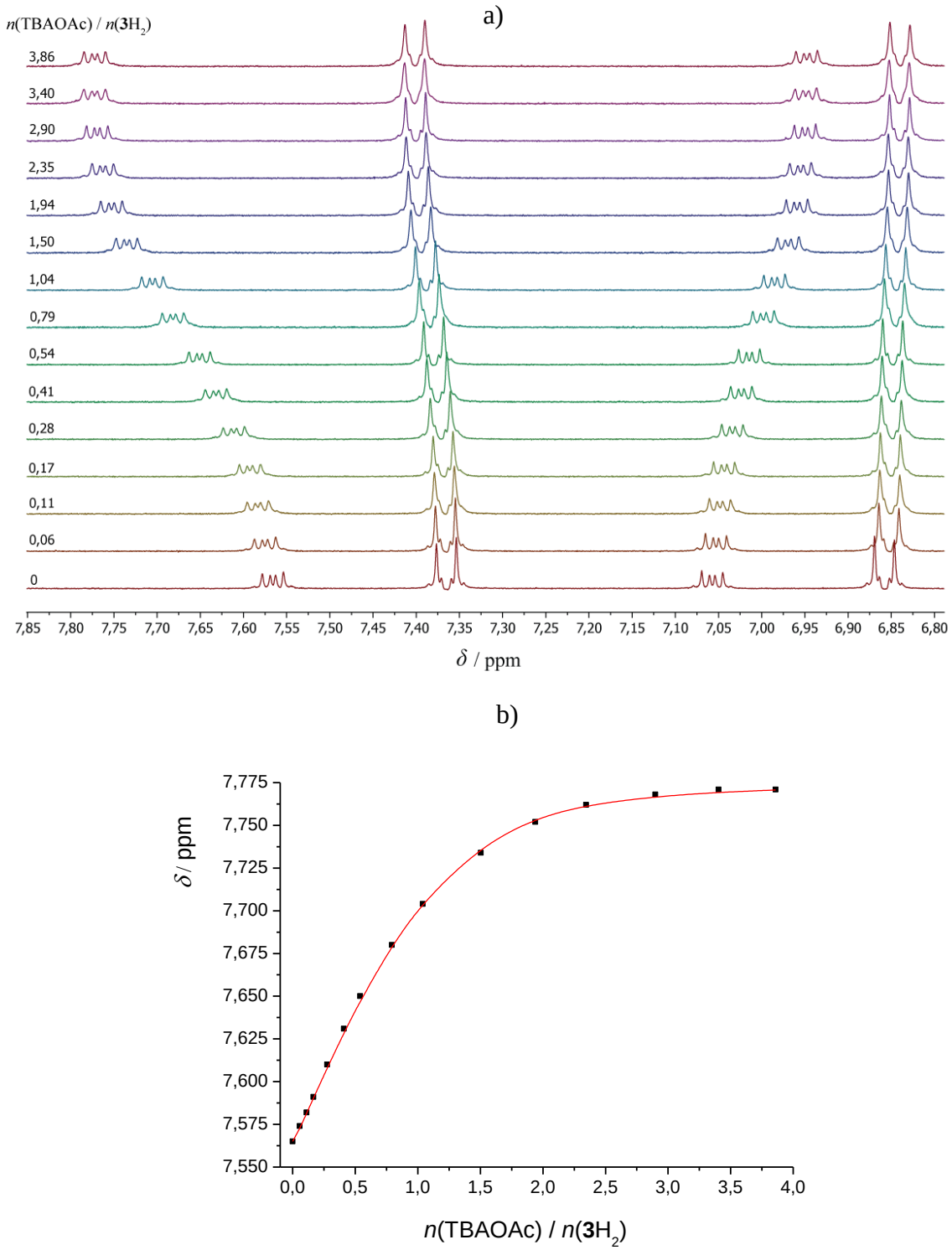
protonacijskih oblika receptora. Na taj je način dobiveno vrlo dobro slaganje eksperimentalnih i izračunanih vrijednosti kemijskih pomaka svih protona (slike 40b-42b), određena je konstanta ravnoteže nastajanja kompleksa $\mathbf{L}_o H_2OAc^-$ te su izračunani svojstveni ^{1}H NMR spektri (tablice 6–8). Kao i prilikom određivanja protonacijskih konstanti ravnoteže, u obzir su uzeti isključivo CH-protoni sintetiziranih spojeva iz već navedenih razloga (poglavlje 4.3.1).



Slika 40. a) ^{1}H NMR titracija **1**H$_2$ (c = 5,95 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_b$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**1**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 41. a) ^{1}H NMR titracija **2**H$_2$ (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_b$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**2**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 42. a) ^{1}H NMR titracija **3**H$_2$ (c = 6,14 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_a$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**3**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Tablica 6. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **1**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	1H_2	**1**$H_{2(}OAc)^-$	**1**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H_b	7,592	7,744	7,790
H_c	7,467	7,495	7,504
H_a	7,083	7,002	6,974
H_e	6,958	6,926	6,917

Tablica 7. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **2**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	2H_2	**2**$H_{2(}OAc)^-$	**2**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H_b	7,577	7,733	7,786
H_c	7,344	7,373	7,383
H_d	7,063	6,984	6,952

Tablica 8. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **3**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	3H_2	**3**$H_2(OAc)^-$	**3**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H_b	7,565	7,765	7,775
H_c	7,364	7,399	7,401
H_a	7,056	6,867	6,847

Konstante stabilnosti kompleksa stehiometrije 1:1 određene pomoću dvije metode (UV spektrofotometrija i ^{1}H NMR spektrometrija) u dobrom su slaganju što također potvrđuje ispravnost modela korištenog prilikom obrade podataka (tablica 9). Za spoj **1**H_2 literaturna vrijednost konstante ravnoteže kompleksiranja acetata iznosi log K_1 =3,5[10] (određena uz nepotpuni model uzevši u obzir isključivo reakciju nastanka kompleksa stehiometrije 1:1), dok je ovim radom ustanovljeno da promatrani receptor s acetatnim anionom stvara znatno

stabilnije komplekse te su dobivene vrijednosti log $K_1 > 5$. Na temelju podataka u tablici 4 može se razmotriti utjecaj supstituenata u *para*-položaju benzenskih prstenova vezanih na ureidne podjedinice. Prema Hammetovoj skali *sigma*-vrijednosti za različite supstituente u *para*-položaju, metoksi-skupina posjeduje nižu *sigma*-vrijednost u odnosu na metilnu skupinu, tj. pokazuje izraženiji elektron-donorski karakter.[71] Prema tome, može se zaključiti da se stabilnost istraživanih acetatnih kompleksa smanjuje s povećanjem elektron-donorskog karaktera supstituenata te je konstanta stabilnosti kompleksa s nesupstituiranim ligandom približno 10 puta veća od derivata s metilnom skupinom u *para*-položaju. To se može protumačiti smanjenjem proton-donorskog karaktera ureidnih NH-grupa uslijed povećanja elektronske gustoće u tom dijelu molekule zbog utjecaja elektron-donorskih supstituenata. U slučaju nastanka dianionskog kompleksa taj je efekt manje naglašen, što rezultira međusobno sličnijim konstantama stabilnosti kompleksa.

Tablica 9. Konstante stabilnosti acetatnih anionskih kompleksa s receptorima **1**H_2, **2**H_2 i **3**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR.

	log K_1		log K_2
	UV spektrofotometrija[a]	^{1}H NMR[b]	UV spektrofotometrija[a]
1H_2	5,36(2)	5,0(1)	3,4(1)
2H_2	4,89(5)	4,9(1)	3,83(9)
3H_2	4,84(3)	4,5(1)	3,51(9)

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

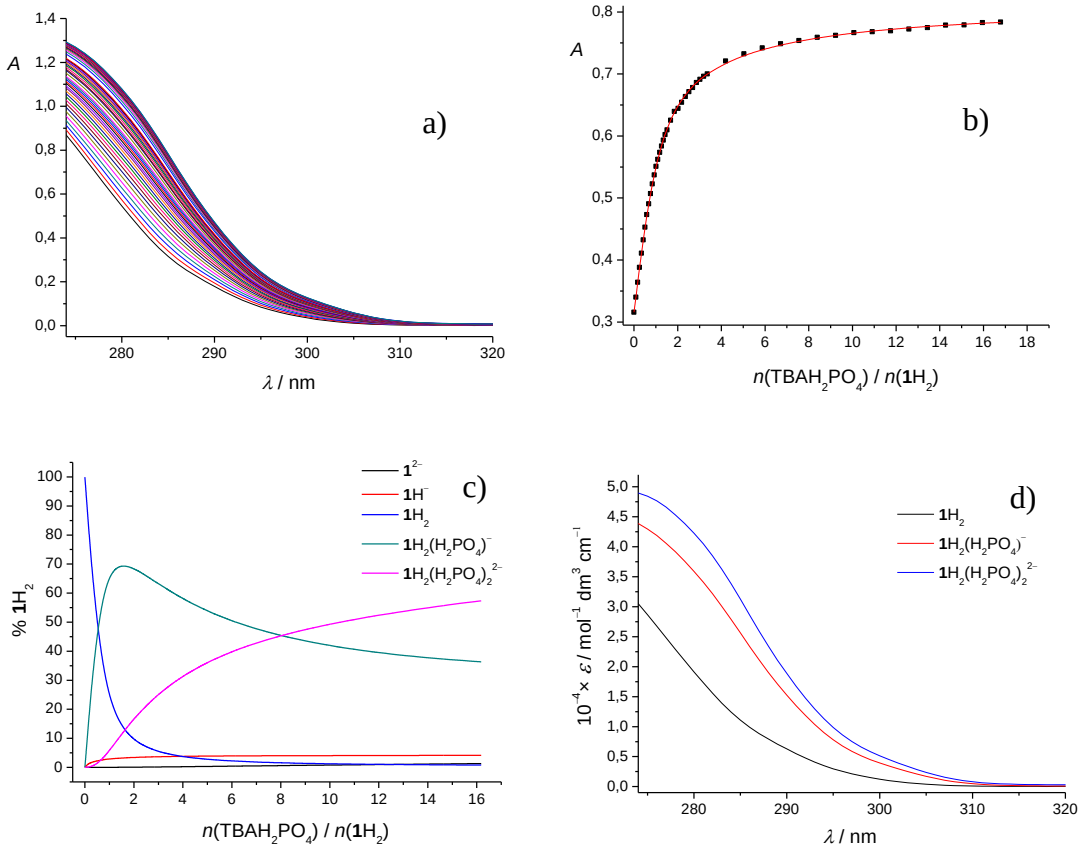
Reakcije acetatnog aniona i liganada **L$_o$**H_2 dodatno su istražene konduktometrijski (Prilog, slika P52). Uočeno je da dolazi do pada provodnosti otopine TBAOAc dodatkom otopine liganada, što se može pripisati prvenstveno nastajanju anionskih kompleksa, a dobivena titracijska krivulja mogla se znatno bolje opisati modelom s uključena oba kompleksa, tj. **L$_o$**H_2OAc^- i **L$_o$**$H_2(OAc)_2^{2-}$. Na temelju podataka dobivenih ovom metodom nisu se mogle pouzdano odrediti odgovarajuće konstante ravnoteže, budući da nije bilo moguće obračunati reakcije prijenosa protona zbog prevelikog broja parametara koje bi pritom bilo potrebno utočnjavati. Međutim, činjenica da se podatci dobiveni konduktometrijskom

titracijom mogu dobro opisati uz pretpostavku nastajanja kompleksa više stehiometrije ide u prilog valjanosti reakcijskog modela korištenog za opis UV i ^{1}H NMR titracijskih krivulja.

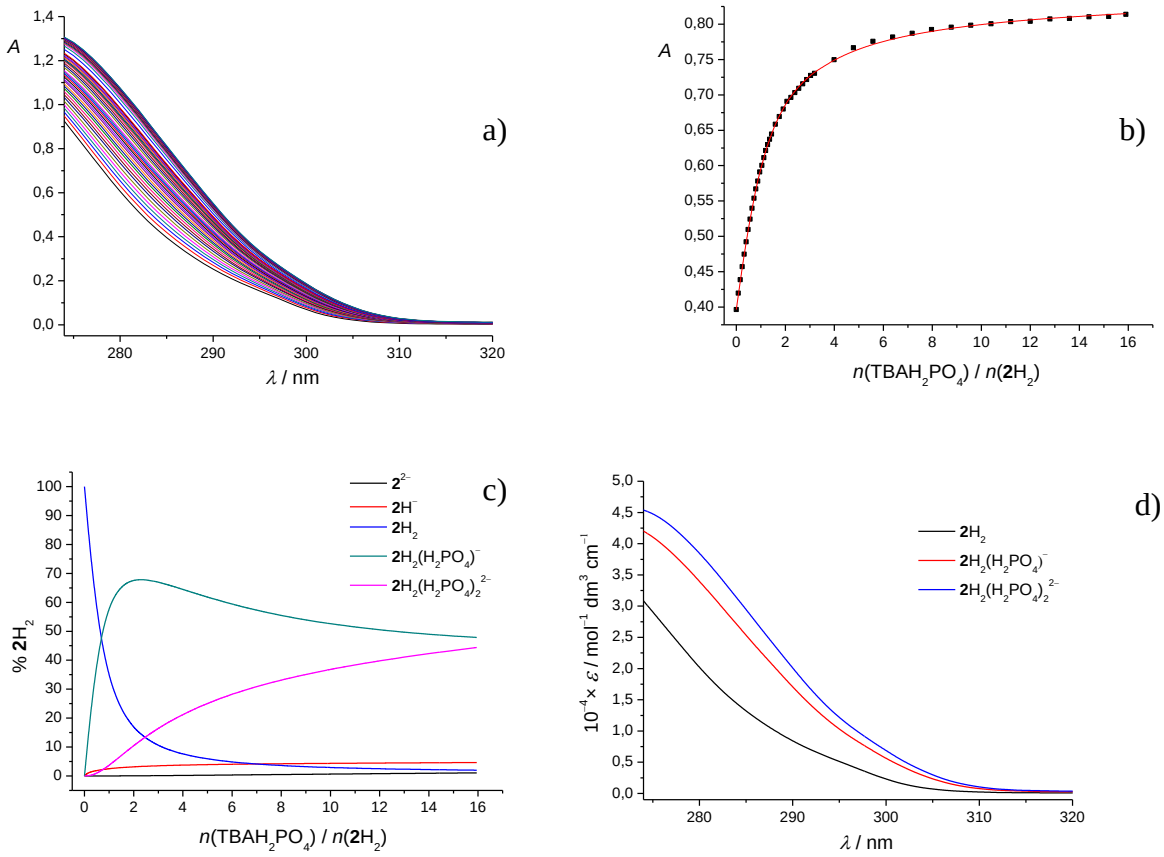
4.3.3. Kompleksiranje s dihidrogenfosfatnim anionom

Kao što je već spomenuto, dihidrogenfosfatni anion od velikog je značaja za biološke sustave, odnosno žive organizme te su brojna istraživanja usmjerena proučavanju njegovih svojstava i boljem razumijevanju procesa u kojima sudjeluje.[72] Fosforilirani spojevi ključni su u brojnim biološkim procesima poput skladištenja energije i signalnih putova, a fosfatni anion pokazuje značajan utjecaj na prirodu u procesima poput eutrofikacije. To su samo neki od razloga zbog kojih su receptori koji kompleksiraju različite oblike fosfatnog aniona predmet proučavanja brojnih aktualnih istraživanja.[73]

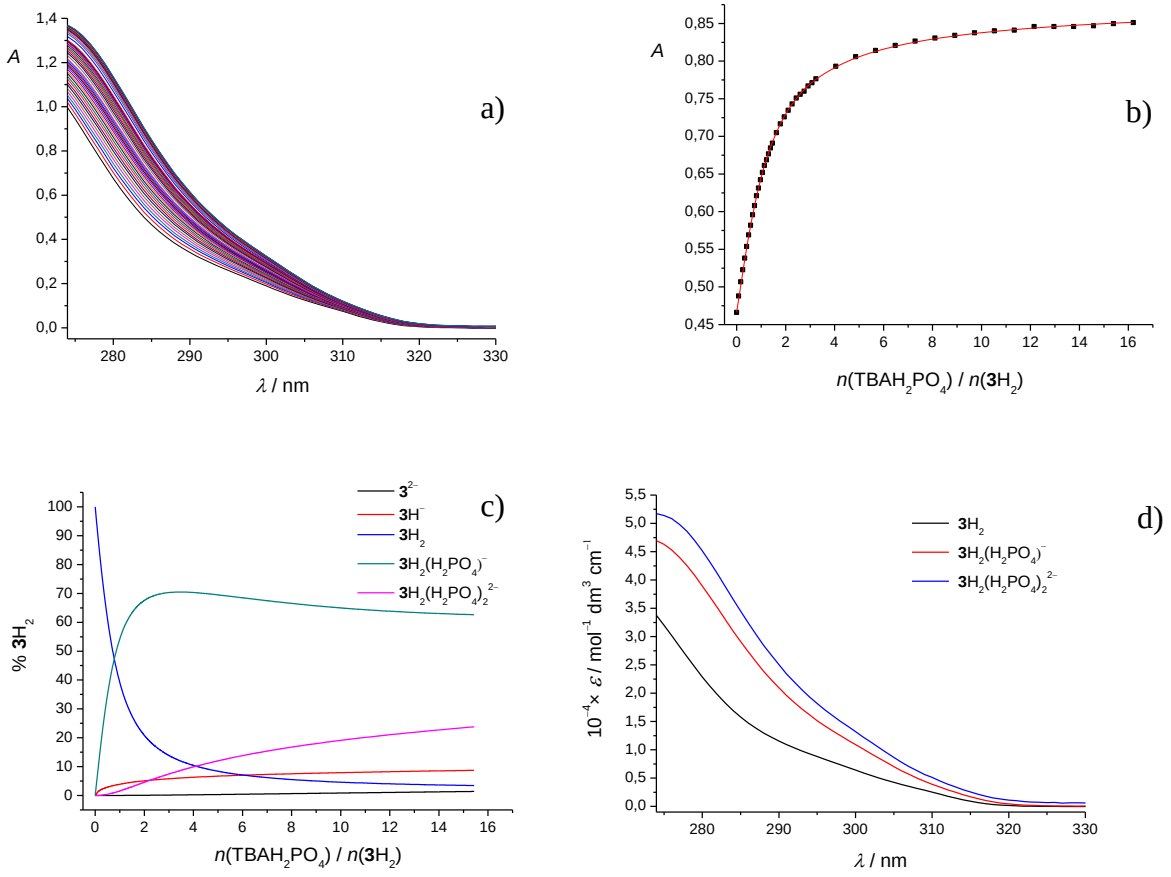
Ispitivanju nastajanja dihidrogenfosfatnih kompleksa s istraživanim receptorima u sklopu ovog rada najprije se pristupilo spektrofotometrijskim titracijama koje su provedene za sva tri receptora (slike 43–45). Primijećeno je da dodatkom otopine $TBAH_2PO_4$ u otopine sintetiziranih spojeva dolazi do značajnog porasta apsorbancije u cijelom promatranom spektralnom području te su nelinearnom regresijskom analizom dobivenih spektralnih ovisnosti okarakterizirani procesi koji ih uzrokuju. Prilikom obrade tih podataka uzete su u obzir prethodno istražene reakcije protonacije pripravljenih receptora, kao i protonacija, homokonjugacija i dimerizacija dihidrogenfosfata. Spektri protonacijskih oblika receptora održavani su stalnima, na jednak način kao i kod obrade titracija s acetatom (poglavlje 4.3.2). Važno je naglasiti da je dobiveno znatno bolje slaganje izračunanih i izmjerenih podataka uzimanjem u obzir nastanka kompleksa stehiometrija 1:1 i 2:1 (anion:receptor) (slike 43b–45b).



Slika 43. a) Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 2,85 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,11 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **1**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / n(**1**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **1**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spoja **1**H_2 i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom.



Slika 44. a) Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 3,00 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,11 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **2**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**2**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **2**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spoja **2**H_2 i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom.



Slika 45. a) Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 2,95 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,11 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **3**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**3**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **3**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spoja **3**H_2 i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom.

Konstante ravnoteže određene spektrofotometrijski navedene su u tablici 10, distribucijski dijagrami dani su na slikama 43c–45c, a UV spektri svih vrsta koje tijekom titracija nastaju prikazani su na slikama 43d–45d. U izračunanim distribucijskim dijagramima može se uočiti da je do množinskog omjera n($TBAH_2PO_4$) / n(**L**$_o$$H_2$) ≈ 1 dominantan proces nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 (anion:receptor), kojem je maksimalan udio tijekom titracije oko 70 %. Nakon toga, pri većim množinskim omjerima titransa i titranda najveći je doseg reakcije nastajanja kompleksa stehiometrije 2:1 (anion:receptor) čiji udio na kraju titracije iznosi oko 60 % za **1**H_2, 50 % za **2**H_2 i tek oko 25 % u slučaju **3**H_2. Vidljivo je i da

udjeli deprotoniranih formi receptora u reakcijskoj smjesi nisu toliko značajni kao u slučaju titracija s acetatom (manji su od 10 %), što je posljedica manje bazičnosti $H_2PO_4^{2-}$ u odnosu na OAc^-. Na prvi pogled to sugerira da uzimanje u obzir procesa prijenosa protona pri korištenim eksperimentalnim uvjetima nije neophodno za obradu titracijskih podataka. Međutim, na taj je način neupitno dan potpun opis specijacije istraživanih otopina i određene su pouzdanije vrijednosti konstanti stabilnosti, a kada se u obzir uzme biološki značaj dihidrogenfosfatnog aniona i intenzitet istraživanja koja se s njim provode, jasno je da je to od iznimne važnosti.

Tablica 10. Konstante stabilnosti dihidrogenfosfatnih anionskih kompleksa s receptorima **1**H_2, **2**H_2, i **3**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR.

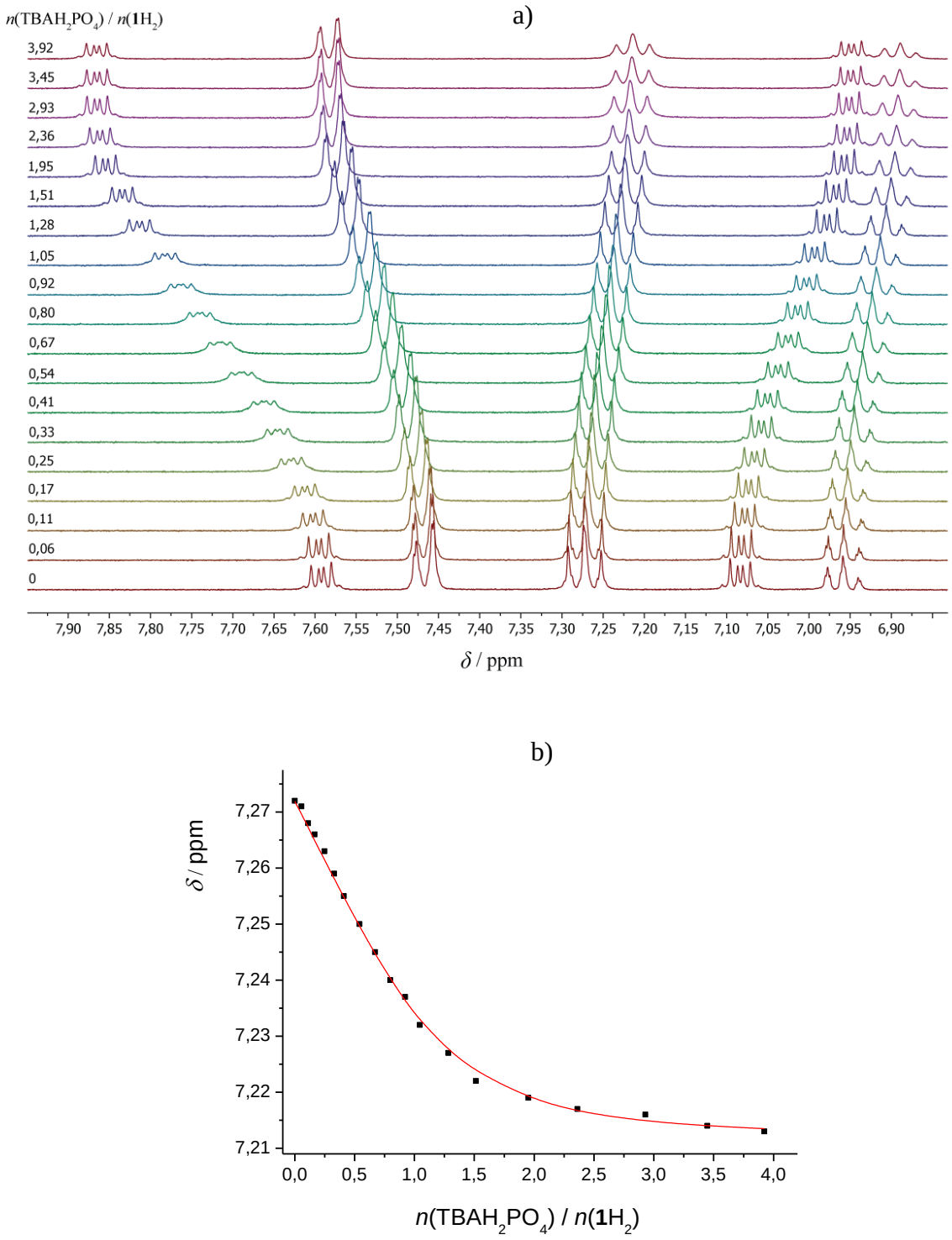
	log K_1		log K_2
	UV spektrofotometrija[a]	^{1}H NMR[b]	UV spektrofotometrija[a]
1H_2	5,21(8)	5,1(3)	3,75(9)
2H_2	4,91(5)	4,83(5)	3,5(1)
3H_2	4,82(2)	4,69(9)	3,14(3)

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

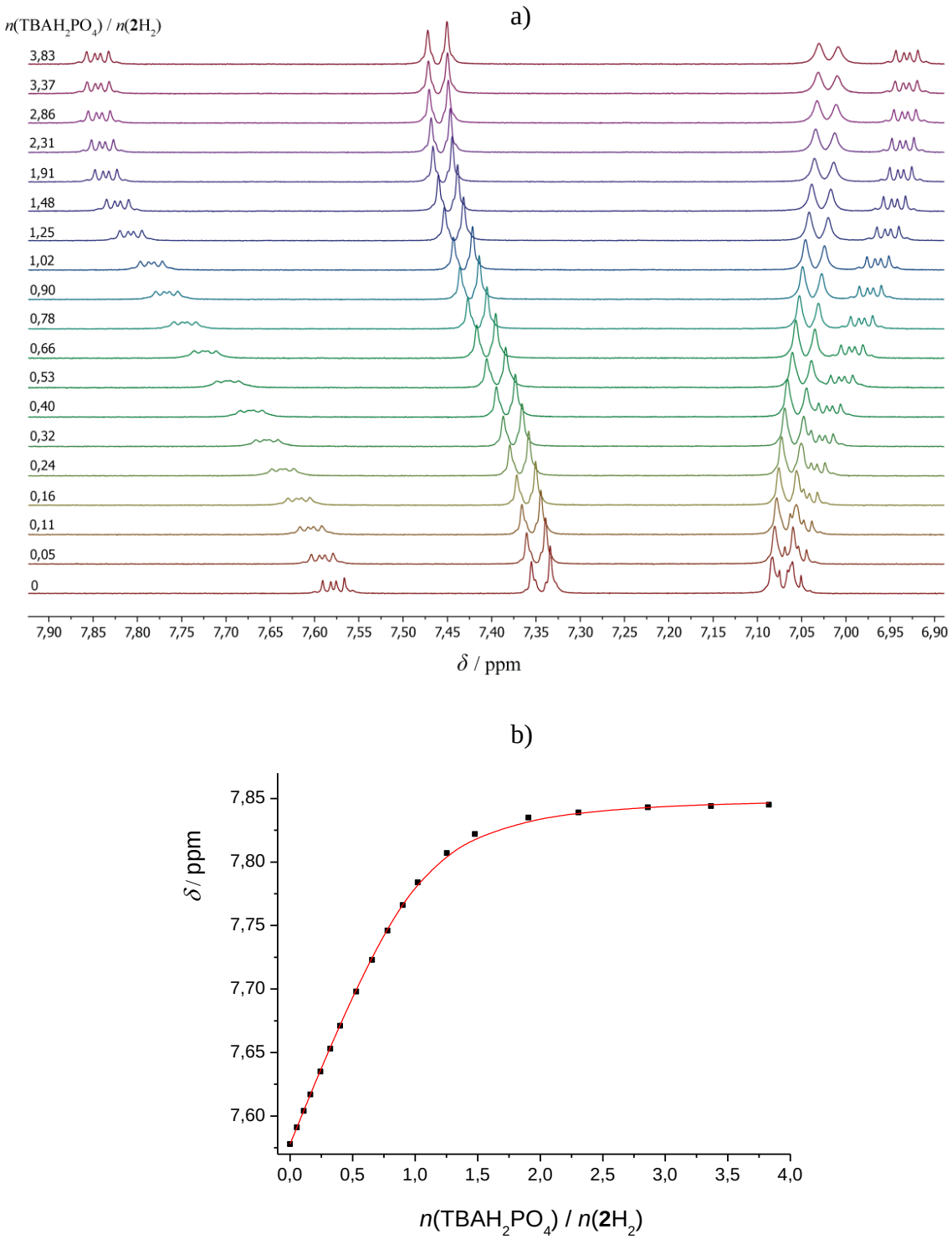
Kao i u slučaju acetata, provedene su konduktometrijske titracije $TBAH_2PO_4$ s istraživanim receptorima (Prilog, slike P53–P55) iz istih razloga kao u slučaju acetatnog aniona. Ti su rezultati, naime, poslužili karakterizaciji ravnotežnih procesa isključivo na kvalitativnoj razini, odnosno u svrhu potvrde korištenog modela, s obzirom na to da su se konduktometrijske titracijske krivulje mogle dobro opisati isključivo uzimanjem dva tipa kompleksa (mono- i dianionskih) u obzir. Nastajanje oba kompleksa očekivano je s obzirom na strukturu spojeva, što dodatno opravdava korišteni ravnotežni model.

Osim spektrofotometrijskih, provedene su i ^{1}H NMR titracije sintetiziranih receptora s dihidrogenfosfatnim anionom (slike 46–48). Kao i u slučaju UV titracija, nije bilo moguće dobiti zadovoljavajuće slaganje izračunanih i izmjerenih podataka ukoliko u obzir nije uzet proces stvaranja dianionskog kompleksa, čija je konstanta stabilnosti prilikom obrade ^{1}H

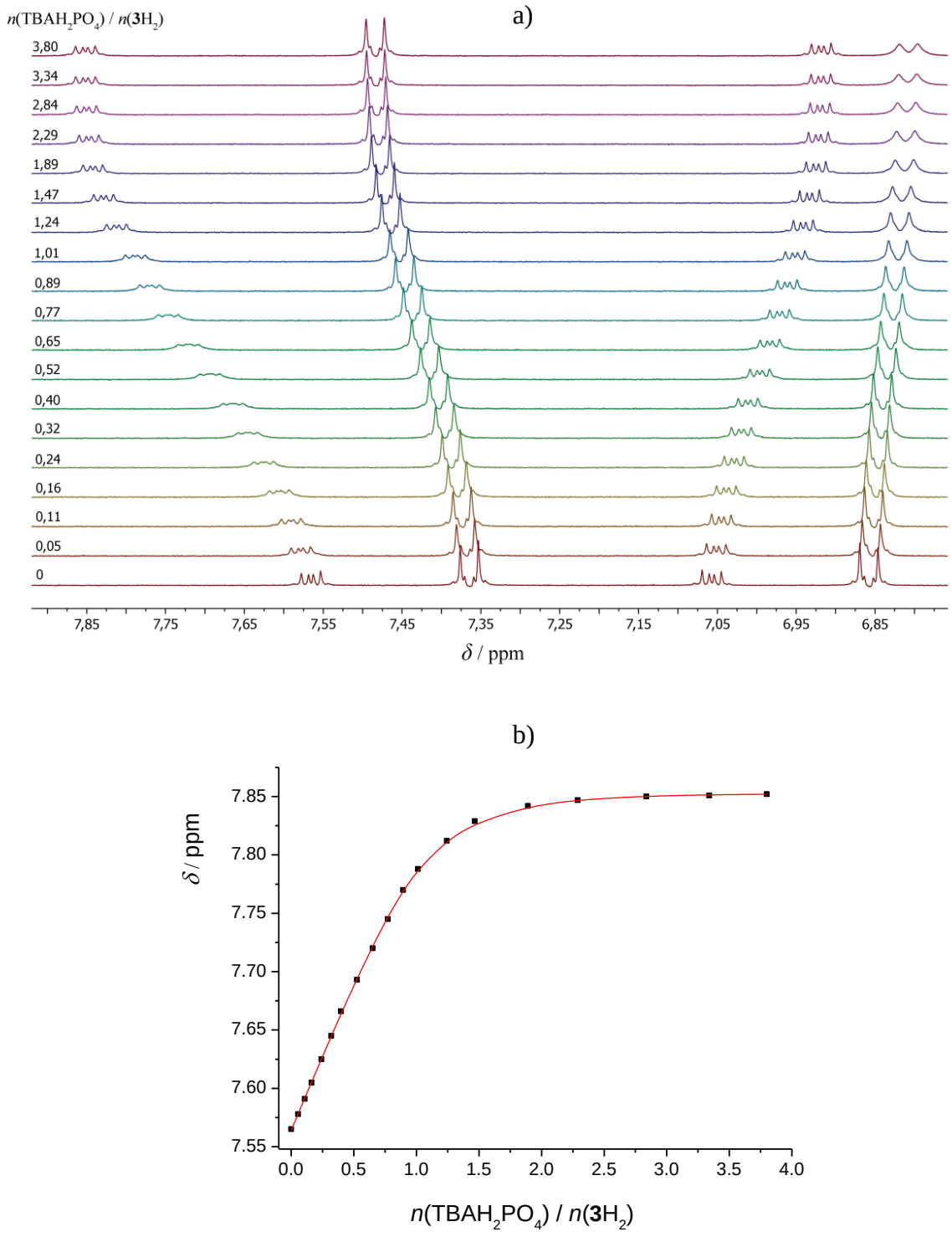
NMR podataka održavana stalnom pri vrijednosti izmjerenoj spektrofotometrijski (tablica 10). S druge strane, uključivanjem te ravnoteže u ravnotežni model dobiveno je izvrsno slaganje eksperimentalnih podataka i izračunanih vrijednosti kemijskih pomaka svih signala protona (slike 46b–48b).



Slika 46. a) ^{1}H NMR titracija **1**H_2 (c = 5,95 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 8,78× 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H_d protona tijekom ^{1}H NMR titracije s $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / n(**1**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 47. a) ^{1}HNMR titracija **2**H$_2$ (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 8,78 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_b$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAH$_2$PO$_4$ o množinskom omjeru n(TBAH$_2$PO$_4$) / n(**2**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 48. a) ^{1}H NMR titracija **3**H_2 (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 8,78 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H_b protona tijekom ^{1}H NMR titracije s $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / n(**3**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

U tablicama 11–13 dane su vrijednosti kemijskih pomaka protona kompleksa koji su u skladu s očekivanima te potvrđuju ureidne skupine kao primarna vezna mjesta, budući da su u svim slučajevima najznačajnije promjene kemijskih pomaka kompleksa u odnosu na slobodni ligand dobivene za H_b protone koji se nalaze u susjedstvu ureidne skupine.

Tablica 11. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **1**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	1H_2	**1**$H_2(H_2PO_4)^-$	**1**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H_b	7,592	7,797	7,887
H_c	7,467	7,548	7,593
H_d	7,272	7,228	7,211
H_a	7,083	6,987	6,939
H_e	6,958	6,912	6,886

Tablica 12. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **2**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	2H_2	**2**$H_2(H_2PO_4)^-$	**2**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H_b	7,578	7,830	7,854
H_c	7,344	7,451	7,465
H_d	7,064	6,942	6,927

Tablica 13. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **3**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	3H_2	**3**$H_2(H_2PO_4)^-$	**3**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H_b	7,565	7,842	7,871
H_c	7,364	7,474	7,495
H_a	7,056	6,923	6,902
H_d	6,857	6,812	6,804

Konstante stabilnosti kompleksa stehiometrije 1:1 u dobrom su slaganju sa spektrofotometrijski određenim vrijednostima (tablica 10), bez obzira na razlike u korištenom koncentracijskom području receptora i aniona, što nije bio slučaj kada su podatci obrađivani jednostavnijim modelima. Tada su se, naime, konstante ravnoteža razlikovale gotovo za red veličine. Može se primijetiti utjecaj supstituenata u *para*-položaju benzenskih prstena vezanih na ureidne podjedinice na stabilnost kompleksa koja se za sve identificirane dihidrogenfosfatne komplekse smanjuje s povećanjem elektron-donorskog karaktera supstituenata, kao i kod monoanionskih acetatnih kompleksa. Stabilnosti acetatnih i dihidrogenfosfatnih kompleksa relativno su slične usprkos znatno većoj bazičnosti acetata, što se često navodi kao mjera afiniteta određenog aniona za stvaranje vodikovih veza. Taj nalaz upućuje na bolju geometrijsku komplementarnost ureidne skupine kao donora i dihidrogenfosfata kao akceptora vodikove veze u odnosu na acetat. Kompleksiranje prvog aniona povoljnije je od nastajanja dvostruko nabijenih dianionskih kompleksa, što je vrlo vjerojatno uzrokovano statističkim, elektrostatskim i steričkim utjecajima. Ne može se isključiti ni mogućnost da je to posljedica interakcije obje ureidne skupine s anionom u kompleksima stehiometrije 1:1, što nije moguće u slučaju dianionskih kompleksa. Tu bi mogućnost trebalo istražiti usporedbom ovdje dobivenih konstanti ravnoteža sa stabilnošću kompleksa monoureidnih analoga, što je u planu u nastavku ovog istraživanja.

Vrijednosti konstanti stabilnosti oba kompleksa receptora **1**H_2 s $H_2PO_4^-$ veće su od 10^4 mol dm^{-3} (tablica 10), dok su ranija istraživanja upućivala da s dihidrogenfosfatnim anionom taj spoj stvara isključivo kompleks stehiometrije 1:1, a odgovarajuća konstanta stabilnosti određena spektroskopijom ^{1}H NMR iznosila je log K_1 = 2,86.[10] Ta vrlo značajna razlika gotovo je neupitno posljedica ne uzimanja u obzir reakcije nastajanja dianionskog kompleksa, ali i prijenosa protona prilikom obrade titracijskih podataka.

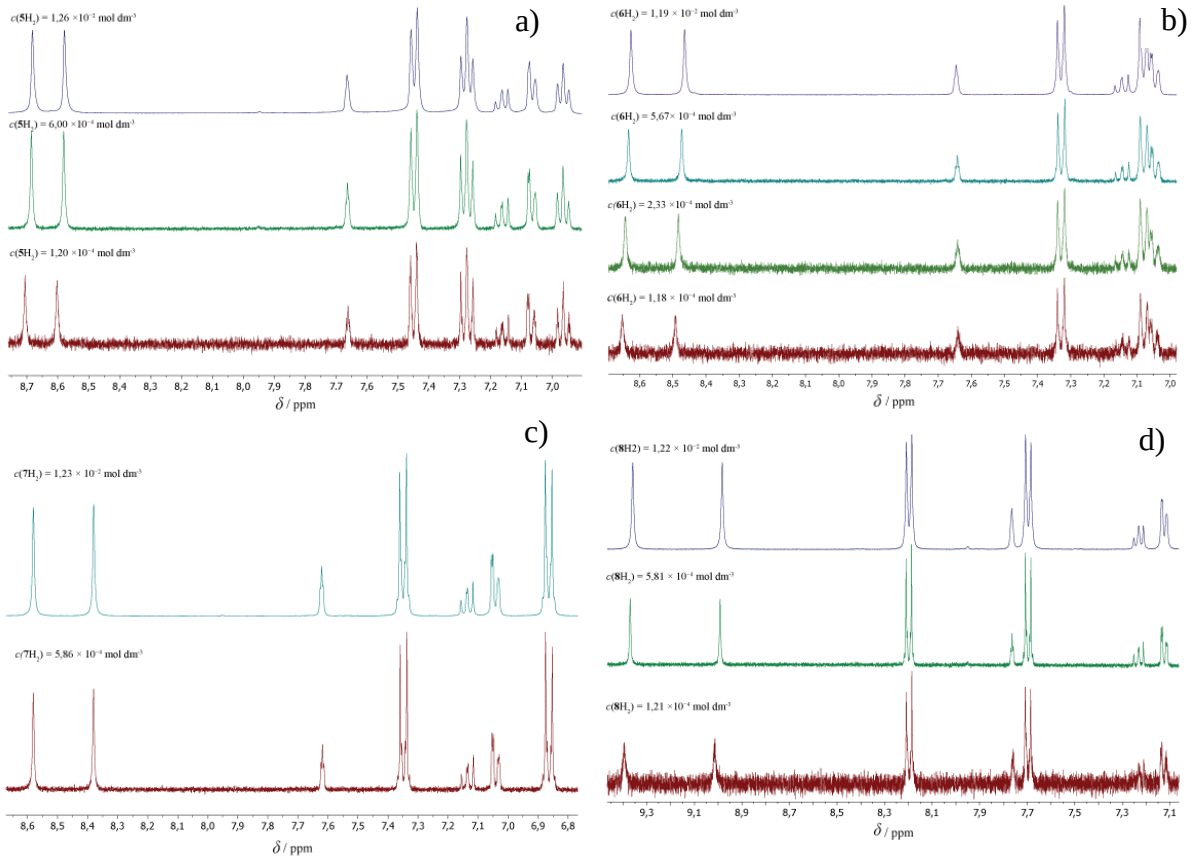
Zanimljivo je primijetiti da su Gale i sur.[10] također istraživali i receptor **4**H_2 koji u *para*-položaju na perifernim benzenskim prstenima sadrži dodatno uvedenu nitro-skupinu. Indikativno je da prilikom istraživanja kompleksiranja tog receptora s dihidrogenfosfatnim anionom uz pretpostavku nastanka kompleksa stehiometrije 1:1 nije postignut dobar opis dobivenih titracijskih krivulja. Autori su kao razlog tome predložili nastanak kompleksa neke druge stehiometrije, ali te procese nisu uspjeli okarakterizirati. Na temelju rezultata ovog rada može se pretpostaviti da nitro-skupina prisutna u strukturi tog spoja uzrokuje dodatnu stabilizaciju njegovih anionskih oblika, zbog čega je potencijalno značajniji doprinos

prijenosa protona. Također, s obzirom na uočenu kemijsku reakciju do koje dolazi u prisustvu DBU, potrebno je istražiti dolazi li u prisustvu drugih baza do analognih procesa ili se oni događaju isključivo uz prisutnost DBU u otopini. Pritom je planirano, ukoliko će to biti moguće, pronaći bazu s kojom će u reakciji s receptorom **4**H_2 doći isključivo do prijenosa protona s receptora na tu bazu, što bi omogućilo karakterizaciju protonacijskih svojstava receptora. Uz poznavanje tih vrijednosti, bilo bi moguće okarakterizirati stehiometriju i stabilnost anionskih kompleksa s acetatnim i dihidrogenfosfatnim anionom čime bi se dobio potpun uvid u utjecaj različitih elektron-donorskih i elektron-akceptorskih skupina na reakcije protonacije te kompleksiranja istraživanih *orto-bis*-ureidnih kompleksa. Sve navedeno predmet je trenutnog istraživanja čiji rezultati nisu uvršteni u ovaj rad.

4.4. *Meta-bis*-ureidni receptori

4.4.1. Protonacijska svojstva

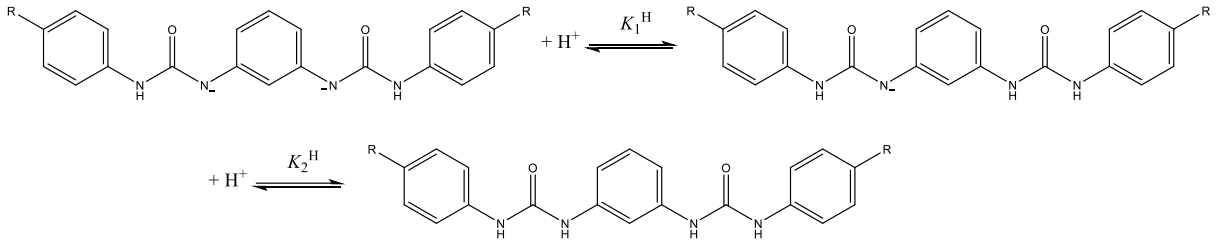
Kao i u slučaju *orto-bis*-ureidnih receptora, bilo je važno provjeriti mogućnost dimerizacije receptora **5**H_2–**8**H_2 u otopini. Kao što je već navedeno, ureidne podjedinice preferiraju *trans-trans* konformaciju, a prijašnja istraživanja strukture receptora **1**H_2 i njihovih anionskih kompleksa, upućuju na zaključak da je preferirana konformacija ona u kojoj su protoni dviju ureidnih podjedinica okrenuti u istom smjeru.[10] Takva konformacija otežava nastanak dimera ili viših agregata *orto-bis*-ureidnih receptora, no u slučaju *meta-bis*-ureidnih receptora nastajanje agregata manje je sterički nepovoljno, s obzirom na drugačiju orijentaciju ureidnih skupina. Premda bi te značajke *meta-bis*-ureidnih spojeva mogle dovesti do polimerizacije istraživanih receptora, ta je mogućnost isključena praćenjem koncentracijske ovisnosti ^{1}H NMR spektara receptora ($c \approx 1{,}2 \times 10^{-4}$–$1{,}2 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) (slika 49). Niti u jednom slučaju nije zamijećen značajan pomak signala ureidnih protona koji bi u slučaju nastanka agregata stvarali vodikove veze pri čemu je očekivan njihov pomak prema nižem polju.



Slika 49. ^{1}H NMR spektri istraživanih liganada **5**H_2–**8**H_2 pri različitim koncentracijama u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.

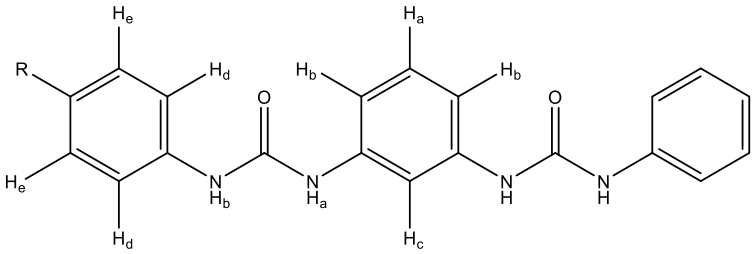
Protonacijske konstante ravnoteže receptora **5**H_2–**8**H_2 određene su pomoću ^{1}H NMR titracija s DBU kao bazom (slike 51–54). Analogni titracijski eksperimenti provedeni za sva četiri *meta*-*bis*-ureidna receptora, tj. **5**H_2, **6**H_2, **7**H_2 i **8**H_2. U slučaju da su dobiveni rezultati vrlo slični za sve receptore, u nastavku diskusije oni će se zajednički komentirati uz označavanje svih receptora sa **L**$_m$$H_2$. Pri korištenim eksperimentalnim uvjetima uočena je sporija kinetika reakcije deprotonacije receptora te je stoga čekano oko 10 minuta prije snimanja ^{1}H NMR spektara nakon dodatka DBU, koliko je bilo potrebno da izostanu daljnje promjene signala ^{1}H NMR spektara. Na temelju ovisnosti kemijskih pomaka nekoliko protona o dodatku DBU određene su konstante ravnoteže protonacije ureidnih skupina. Vrijedi napomenuti da se dobivene titracijske krivulje nisu mogle obraditi bez uzimanja u obzir nastanka dvostruko i jednostruko deprotoniranih oblika receptora tijekom titracije. S druge strane, izračunane i eksperimentalne vrijednosti kemijskih pomaka izvrsno se podudaraju (slike 51b–54b) uz pretpostavku disocijacije obje ureidne skupine (shema 8). Protonacijska

svojstva opisana su konstantama ravnoteža protonacije receptora po uzoru na one za *orto-bis*-ureidne receptore (shema 8) koje odgovaraju recipročnim vrijednostima konstanti disocijacije urea, a definirane su jednadžbama (38–39).



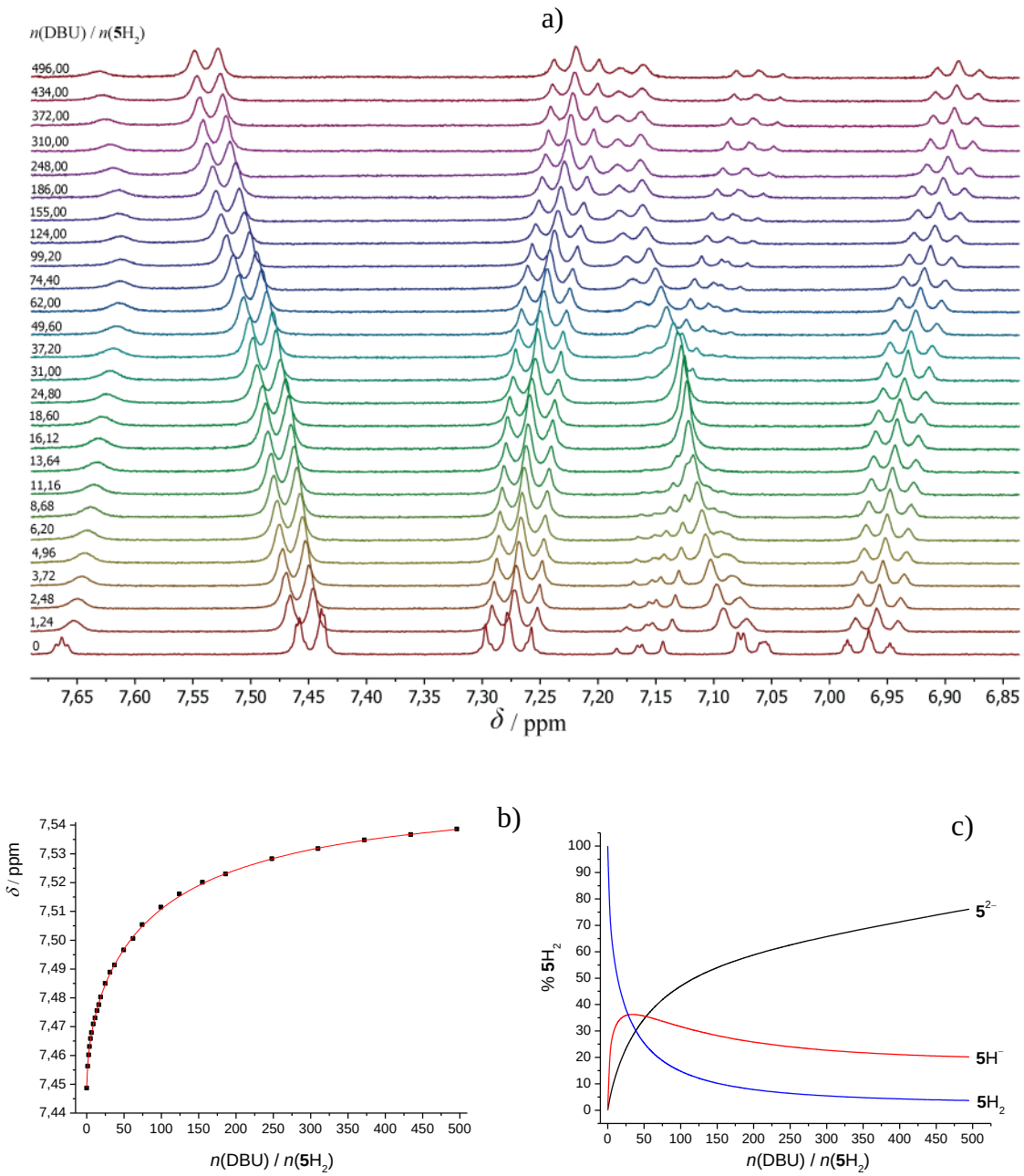
Shema 8. Protonacijske ravnoteže istraživanih ureidnih receptora; $\mathbf{L}_m$ = **5**, **6**, **7 i 8**; R = H, CH_3, OCH_3 ili NO_2.

Označavanje protona receptora **5**H_2–**8**H_2 dano je na slici 50 te će se kao takvo primjenjivati u nastavku ovog rada. Signali ureidnih skupina nisu uzimani u obzir prilikom kvantitativne obrade podataka iz već navedenih razloga (v. poglavlje 4.3.1). Zanimljivo je, međutim, primijetiti da su ti signali tijekom titracije iščezli što je u skladu s pretpostavkom deprotonacije receptora. Tijekom obrade podataka u obzir su uvijek uzimani signali protona perifernih benzenskih prstena te ovisno o titraciji i neki od signala protona središnjeg benzenskog prstena čiji su se pomaci mogli jednoznačno odrediti. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **5**H_2–**8**H_2 dani su u tablicama 14–17.

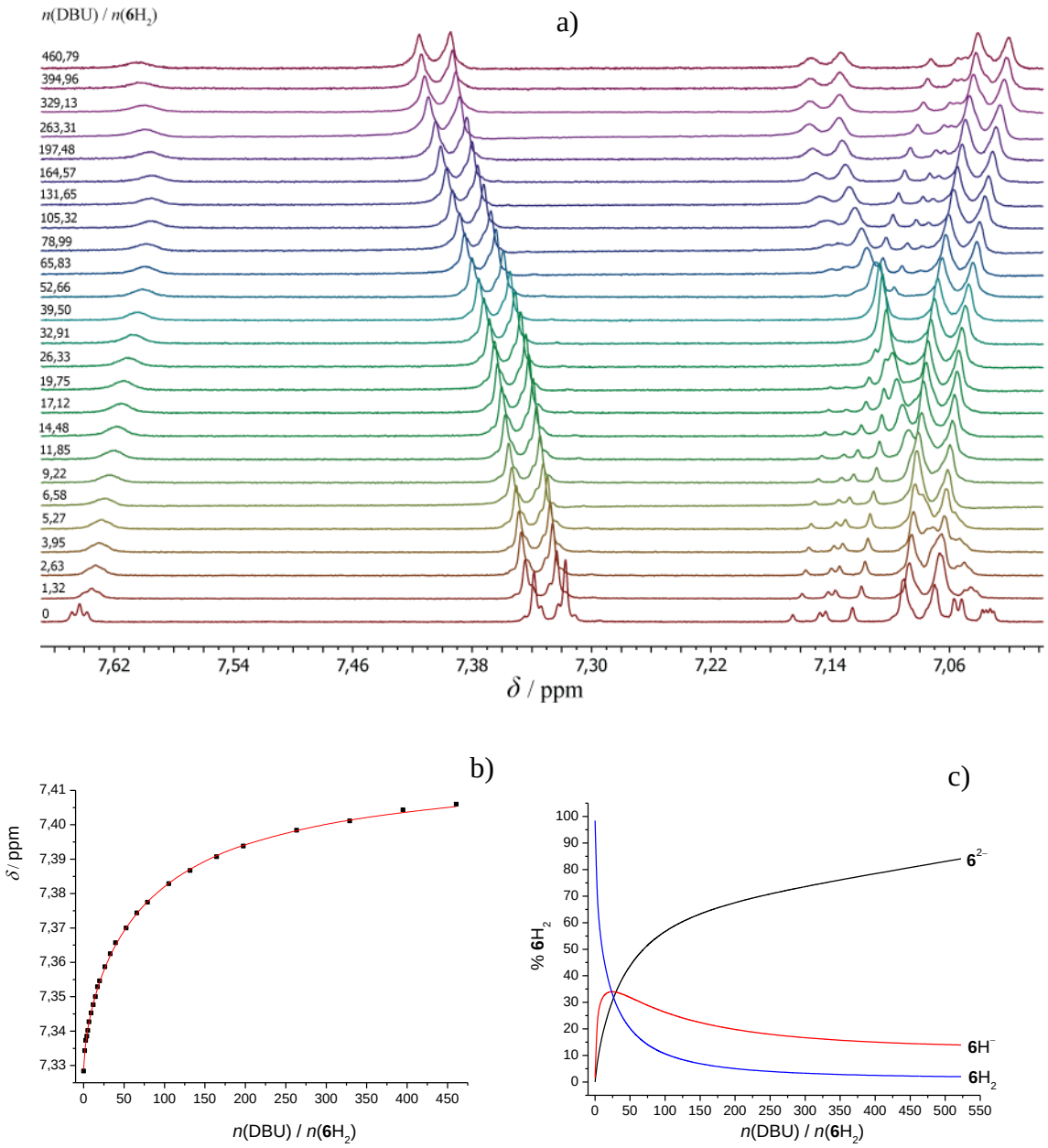


5H_2 R = H_f
6H_2 R = CH_{f3}
7H_2 R = OCH_{f3}
8H_2 R = NO_2

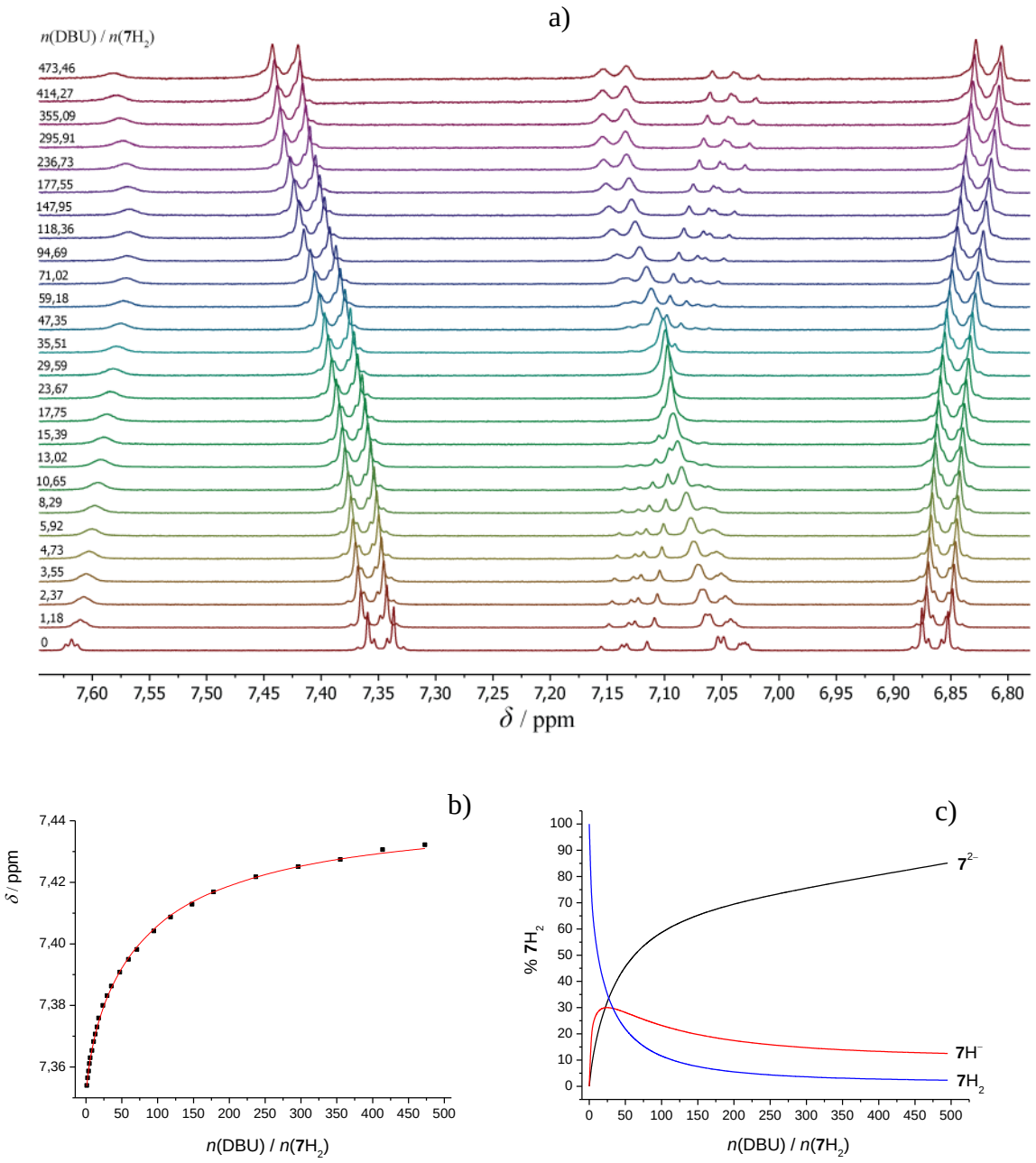
Slika 50. Označavanje protona *meta-bis*-ureidnih receptora **5**H_2–**8**H_2.



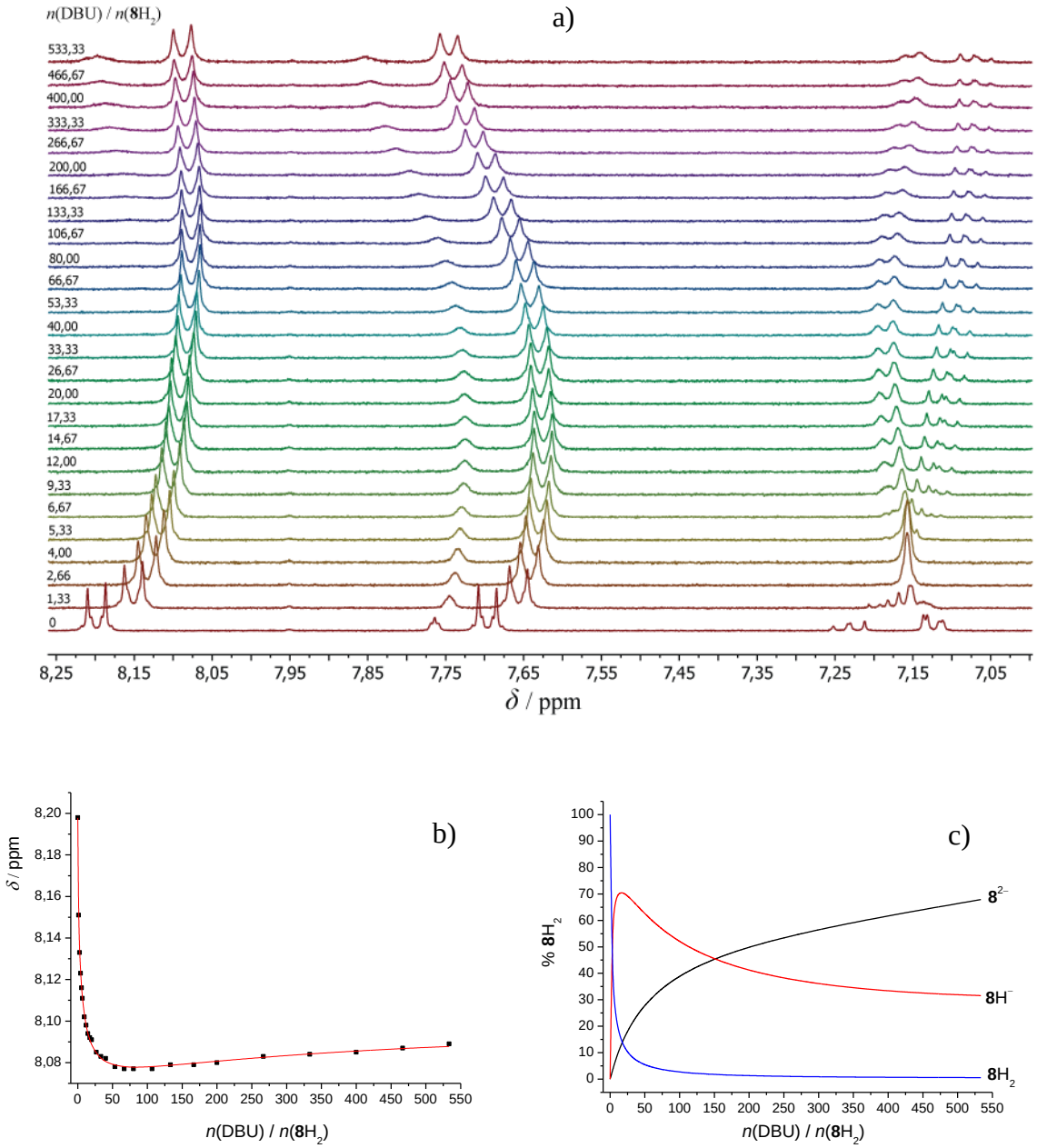
Slika 51. a) ^{1}H NMR titracija **5**H_2 (c = 6,00 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 3,91 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H_d protona spoja **5**H_2 tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**5**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija protonacijskih vrsta tijekom titracije otopine **5**H_2 s DBU.



Slika 52. a) ^{1}H NMR titracija **6**H_2 (c = 6,05 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 4,18 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H_d protona spoja **6**H_2 tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**6**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija protonacijskih vrsta tijekom titracije otopine **6**H_2 s DBU.



Slika 53. a) ^{1}H NMR titracija **7**H$_2$ (c = 6,29 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 3,91 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_d$ protona spoja **7**H$_2$ tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**7**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija protonacijskih vrsta tijekom titracije otopine **7**H$_2$ s DBU.



Slika 54. a) ^{1}H NMR titracija **8**H$_2$ (c = 5,86 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s DBU (c = 4,10 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_e$ protona spoja **8**H$_2$ tijekom ^{1}H NMR titracije s DBU o množinskom omjeru n(DBU) / n(**8**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija protonacijskih vrsta tijekom titracije otopine **8**H$_2$ s DBU.

Može se uočiti da je u odnosu na receptore $\mathbf{L}_o\mathrm{H}_2$ u slučaju *meta-bis*-ureidnih derivata bilo potrebno postići veći množinski omjer n(DBU) / $n(\mathbf{L}_m\mathrm{H}_2)$ da bi daljnjim dodatkom baze spektralne promjene bile zanemarive. To odražava činjenicu da je njihova disocijacija manje povoljna u odnosu na *orto-bis*-ureidne receptore.

Tablica 14. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora $\mathbf{5}\mathrm{H}_2$ u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	$\mathbf{5}^{2-}$	$\mathbf{5}\mathrm{H}^-$	$\mathbf{5}\mathrm{H}_2$
$\mathrm{H_d}$	7,552	7,505	7,449
$\mathrm{H_e}$	7,210	7,242	7,278
$\mathrm{H_f}$	6,877	6,919	6,966

Tablica 15. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora $\mathbf{6}\mathrm{H}_2$ u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	$\mathbf{6}^{2-}$	$\mathbf{6}\mathrm{H}^-$	$\mathbf{6}\mathrm{H}_2$
$\mathrm{H_d}$	7,417	7,349	7,329
$\mathrm{H_a}$	7,035	7,131	7,145
He	7,023	7,070	7,080

Tablica 16. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora $\mathbf{7}\mathrm{H}_2$ u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	$\mathbf{7}^{2-}$	$\mathbf{7}\mathrm{H}^-$	$\mathbf{7}\mathrm{H}_2$
$\mathrm{H_d}$	7,444	7,369	7,348
$\mathrm{H_e}$	6,812	6,851	6,864
$\mathrm{H_f}$	3,700	3,712	3,715

Tablica 17. Izračunani kemijski pomaci protona protonacijskih oblika receptora **8**H_2 u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	$\mathbf{8}^{2-}$	$\mathbf{8}H^-$	$\mathbf{8}H_2$
H_e	8,101	8,057	8,198
H_d	7,827	7,577	7,696
H_a	7,062	7,083	7,232
H_b	7,129	7,207	7,124

Zanimljivo je primijetiti da kod signala protona H_b i H_c dolazi do promjene u trendu ovisnosti njihovih kemijskih pomaka o koncentraciji DBU što upućuje na odvijanje dva različita procesa. To je u skladu s pretpostavkom da dodatkom DBU dolazi do prijenosa protona s obje ureidne skupine receptora na DBU prilikom čega nastaju jednostruko odnosno dvostruko deprotonirane forme receptora.

U tablici 18 dane su vrijednosti protonacijskih konstanti ravnoteže receptora **5**H_2–**8**H_2. Vrijednost druge protonacijske konstante ravnoteže receptora **5**H_2–**7**H_2 tek je neznatno niža u odnosu na K_1^H. Takav rezultat upućuje na neovisnost procesa disocijacije, odnosno na to da deprotonacija jedne ureidne skupine ne utječe značajno na deprotonaciju druge. Također, vidljivo je da utjecaj elektron-donorskih skupina na protonacijske konstante ravnoteže receptora **5**H_2–**7**H_2 nije značajan. S druge strane, receptor **8**H_2 posjeduje znatno drugačija svojstva od ostalih strukturnih analoga. Prva protonacijska konstanta ravnoteže receptora veća je od druge skoro 13 puta, dok je druga protonacijska konstanta tog receptora znatno niža u usporedbi s odgovarajućim protonacijskim konstantama drugih *meta-bis* ureidnih receptora. To se opažanje može objasniti na sljedeći način. Povećanjem elektronske gustoće u dijelu oko nitro-skupine te posljedično njenim smanjenjem u području oko protona ureidnih skupina, povećava se kiselost tih skupina što ih čini sklonijima deprotonaciji. Uslijed deprotonacije prve ureidne skupine dolazi do stabilizacije **8**H^- zbog delokalizacije elektrona kroz periferni benzenski prsten te kroz nitro-skupinu u *para*-položaju tog prstena. Time postaju moguće dodatne rezonantne strukture koje nisu očekivane u slučaju drugih ovdje promatranih spojeva, čime dolazi do stabilizacije sustava što konjugiranu bazu spoja **8**H_2 čini jačom od konjugiranih baza receptora **5**H_2–**7**H_2. Samim time receptor **8**H_2 je skloniji deprotonaciji u

odnosu na druge ispitivane *meta-bis*-ureidne receptore. Međutim, zbog opisanih rezonantnih efekata očekivano je da disocijacija prvog protona znatnije utječe na proces disocijacije druge ureidne skupine, zbog čega je K_1^H mnogo manje vrijednosti od K_2^H

Tablica 18. Ravnotežne konstante protonacije anionskih receptora **5**H_2-**8**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene pomoću ^{1}H NMR spektrometrije.[a]

	log K_1^H	log K_2^H
5H_2	14,98(2)	14,8(1)
6H_2	14,78(5)	14,5(2)
7H_2	14,80(3)	14,4(2)
8H_2	15,27(3)	13,86(6)

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

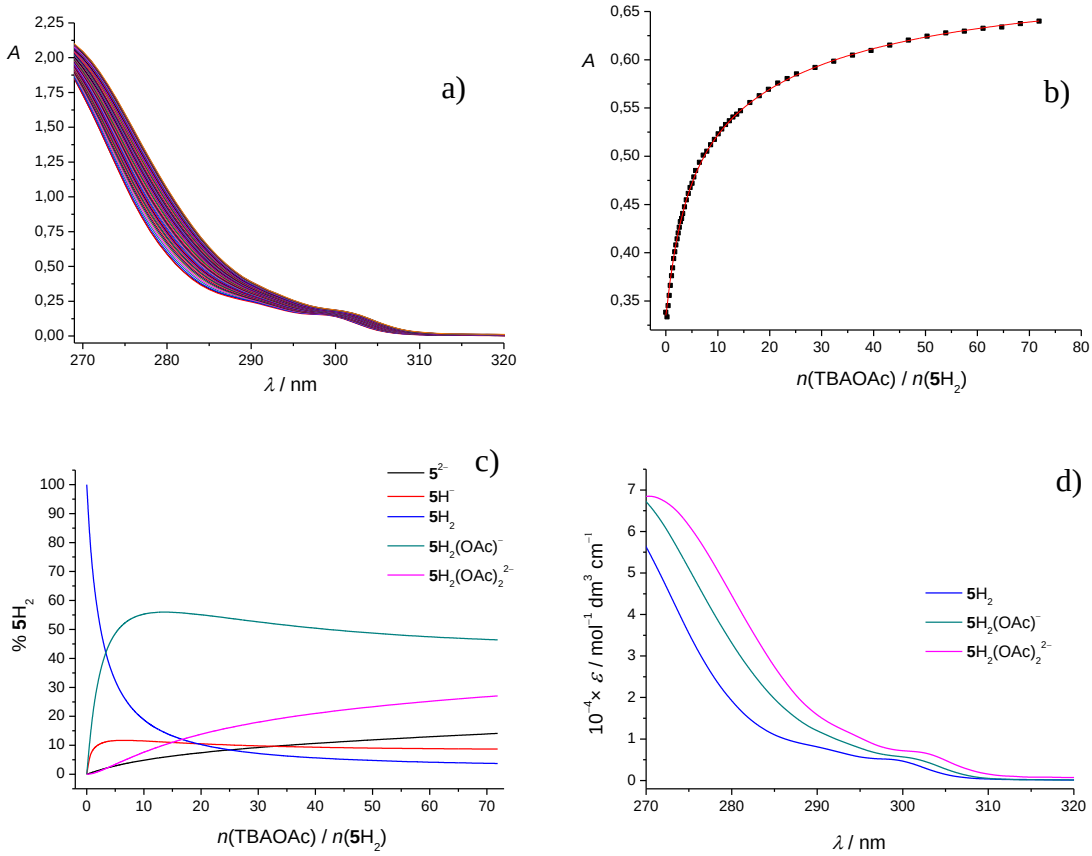
U slučaju *orto-bis*-ureidnih receptora na temelju NMR spektroskopskih podataka pretpostavljena je veća vjerojatnost odcjepljenja ureidnog protona bližeg središnjem benzenskom prstenu. Slične promjene u NMR spektrima primijećene su i u slučaju *meta-bis*-ureidnih derivata koji sadrže elektron-donorske skupine u *para*-položaju perifernih benzenskih prstena, što upućuje na jednak zaključak, odnosno povoljnije odcjepljenje NH_a protona u odnosu na NH_b. U slučaju nitro-derivata povoljnija je deprotonacija ureidnog protona NH_b bližeg perifernom benzenskom prstenu, najvjerojatnije zbog već razmotrenih elektron-akceptorskih utjecaja nitro-skupine.

Usporedbom distribucijskih dijagrama i titracijskih krivulja moguće je uočiti da do ranije spomenute promjene trenda kemijskih pomaka signala protona dolazi iznad množinskog omjera *n*(DBU) / *n*(*meta-bis*-ureidni receptor) ≈ 20 pri kojem je maksimalan udio jednostruko deprotonirane forme receptora (slike 51c–54c). Taj udio kod receptora **5**H_2–**7**H_2 iznosi oko 35 %, dok u slučaju receptora **8**H_2 čak oko 70 %. Pri većim koncentracijama DBU dolazi do povećanja udjela potpuno deprotoniranih oblika receptora. Pri kraju titracije, dominantna vrsta je dvostruko deprotonirana forma receptora te njen udio u slučaju receptora **5**H_2–**7**H_2 iznosi oko 80 %. Kod receptora **8**H_2 je uz tu vrstu (udio ≈ 70 %), značajniji udio i onaj **8**H^- (oko 30 %).

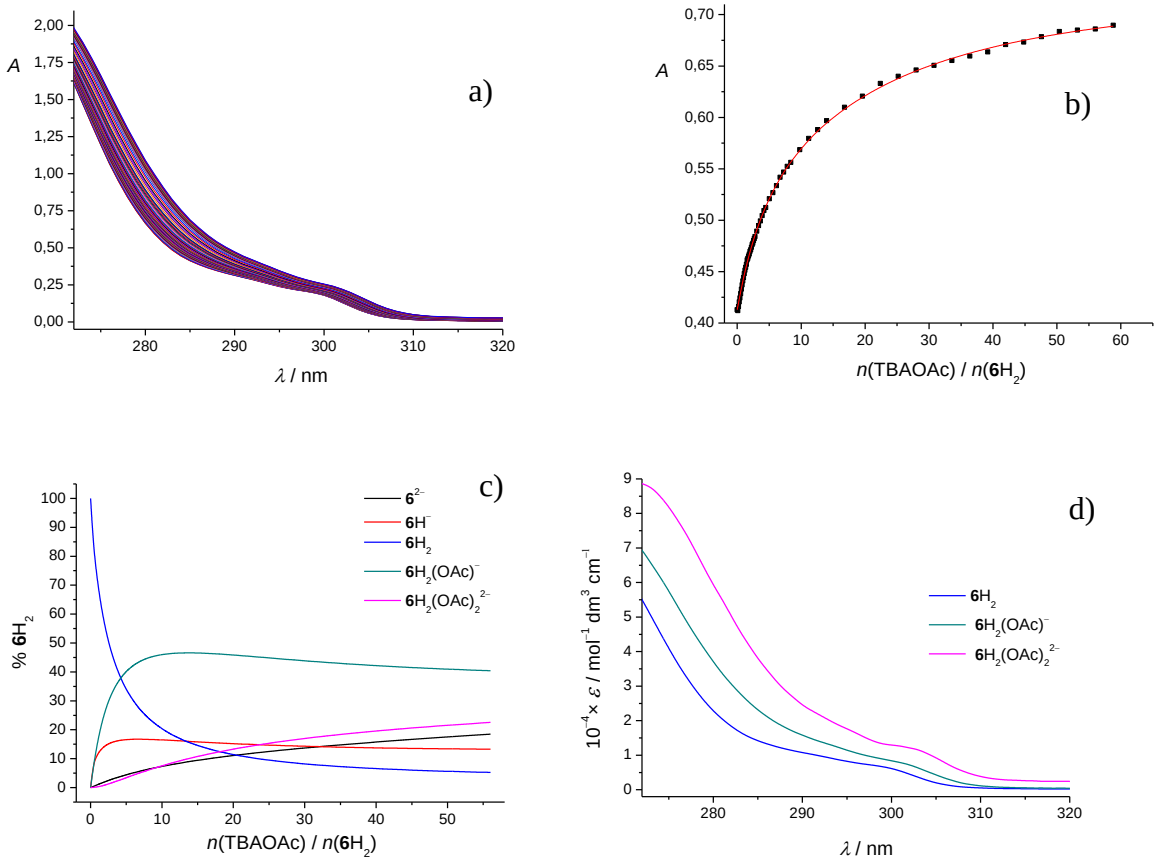
Iako nije provedena kvantitativna analiza spektrofotometrijskih titracija *meta-bis*-ureidnih receptora s DBU, one su korištene za određivanje svojstvenih spektara protonacijskih formi receptora (Prilog, slika P70). Zanimljivo je istaknuti receptor **8**H_2 kod kojeg dolazi do pojave nove apsorpcijske vrpce pri 485 nm koja se može pripisati kompleksima s prijenosom naboja uslijed deprotonacije receptora. Te je promjene moguće zamijetiti golim okom jer pri korištenim eksperimentalnim uvjetima dolazi do značajne promjene boje otopine iz svijetlo žute do tamnije žute koja postaje sve intenzivnija s povećanjem množinskog omjera *n*(DBU) / *n*(**8**H_2).

4.4.2. Kompleksiranje s acetatnim anionom

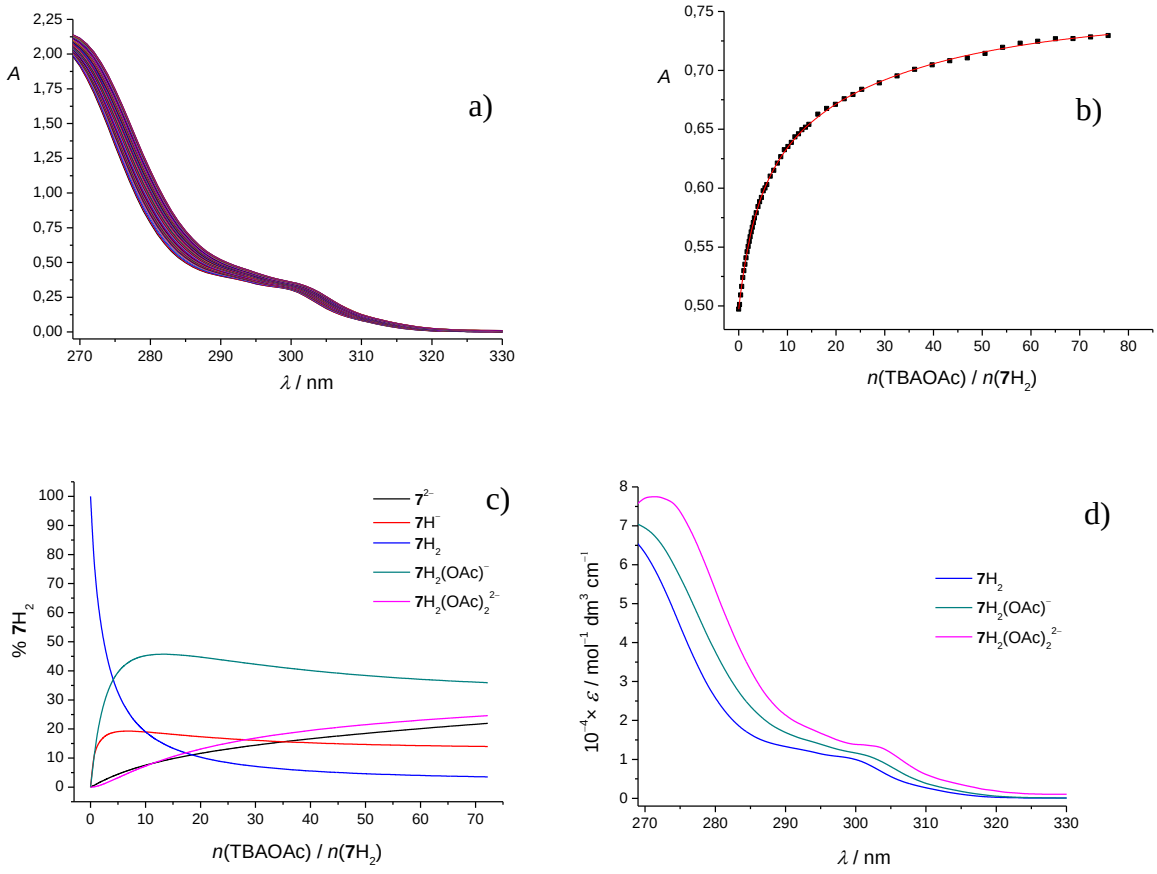
Dodatkom soli kloridnog, nitratnog i perkloratnog aniona u otopinu receptora nije došlo do značajnih spektralnih promjena koje bi upućivale na nastanak kompleksa s tim anionskim vrstama (Prilog, slike P40-P51). S druge strane, dodatkom acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona otopinama spojeva **5**H_2–**8**H_2 primijećene su značajne promjene UV-Vis i ^{1}H NMR spektara. Spektrofotometrijskim titracijama receptora **5**H_2–**7**H_2 uočen je porast apsorbancije u gotovo cijelom promatranom spektralnom području (slike 55a–58a). U slučaju spektrofotometrijske titracije **8**H_2 s acetatom spektralne promjene najviše su izražene te uključuju batokromni pomak maksimuma s 355 nm do 373 nm. Obradom spomenutih ovisnosti spektara o koncentraciji aniona provedena je kvantitativna karakterizacija stabilnosti acetatnih kompleksa istraživanih *meta-bis*-ureidnih derivata. Utvrđeno je da nastaju anionski kompleksi stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor), budući da je jedino uz pretpostavku tih vrsta dobiveno dobro slaganje izmjerenih i izračunanih spektara. Odgovarajuće konstante ravnoteža dane su u tablici 19, dok su svojstveni spektri prikazani na slikama 55d-58d. Prilikom regeresijske analize dobivenih krivulja u obzir su uzete ravnoteže nastanka homokonjugata i protonacije acetatanog aniona u DMSO, a odgovarajuće konstante ravnoteže držane su stalnima budući da su ranije određene u sklopu ovog rada. Također, stalnima su držane konstante protonacije anionskih receptora i svojstveni spektri njihovih protonacijskih formi određeni titracijama receptora **5**H_2–**8**H_2 s DBU kao bazom.



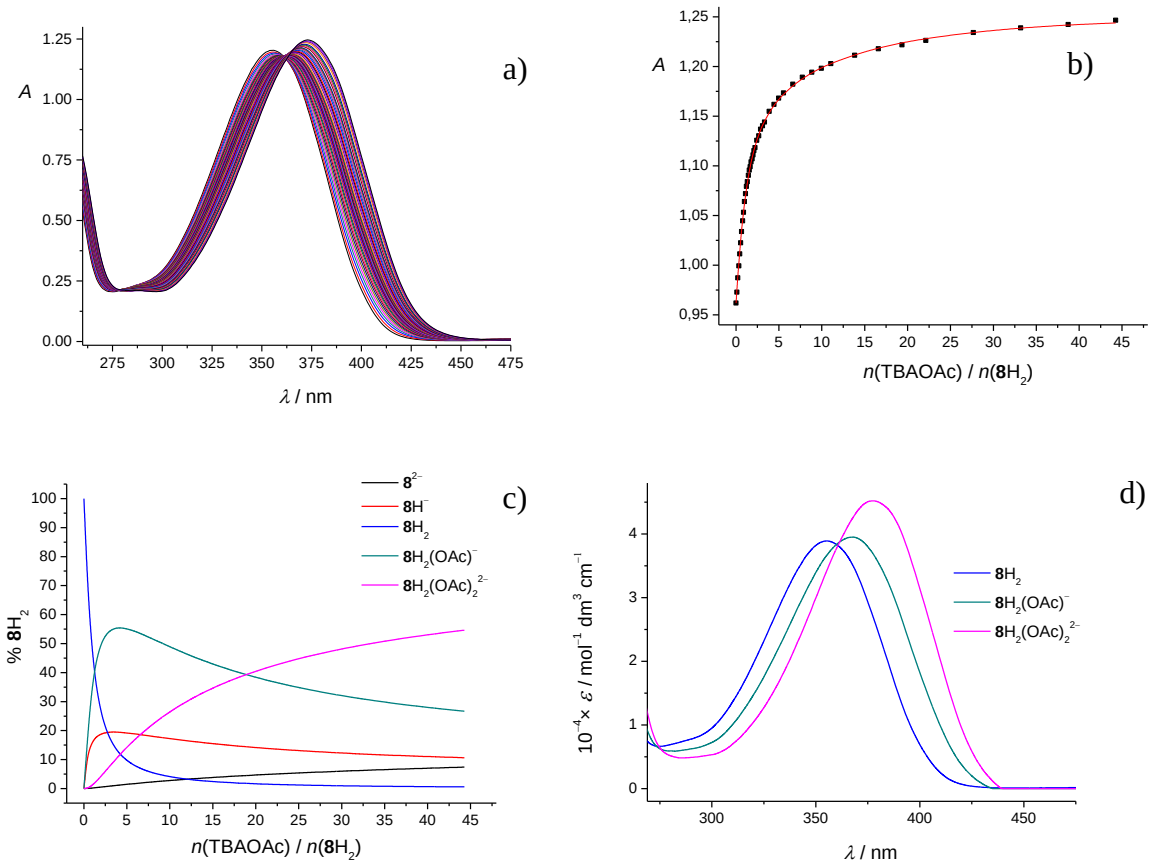
Slika 55. a) Spektrofotometrijska titracija **5**H_2 (c = 3,05 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 5,08 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **5**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**5**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **5**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spoja **5**H_2 i njegovih kompleksa s acetatom.



Slika 56. a) Spektrofotometrijska titracija **6**H_2 (c = 2,92 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 3,79 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, $\check{Z}$(25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **6**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**6**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **6**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spoja **6**H_2 i njegovih kompleksa s acetatom.

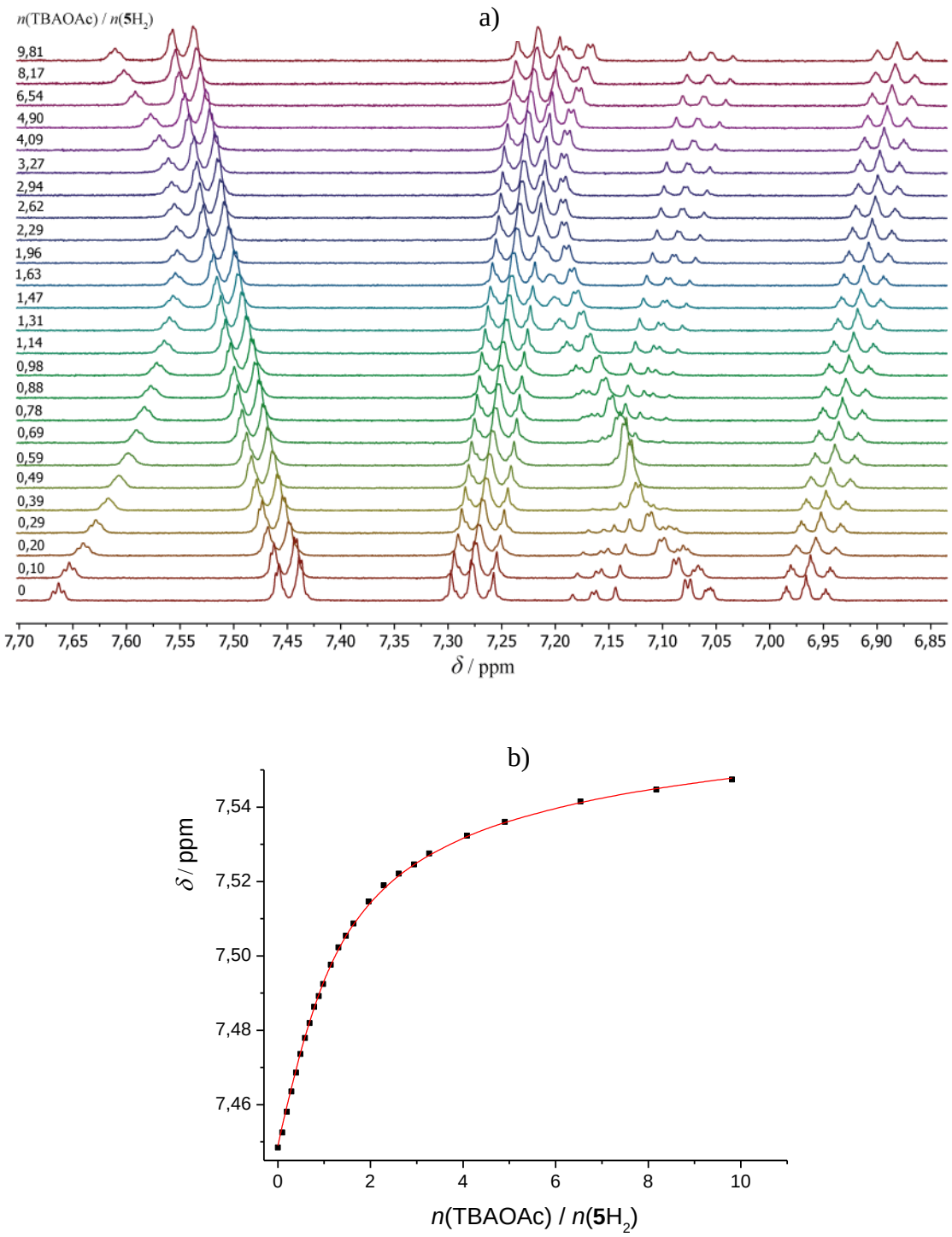


Slika 57. a) Spektrofotometrijska titracija **7**H_2 (c = 3,03 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 5,08 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **7**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**7**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **7**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV spektri spoja **7**H_2 i njegovih kompleksa s acetatom.

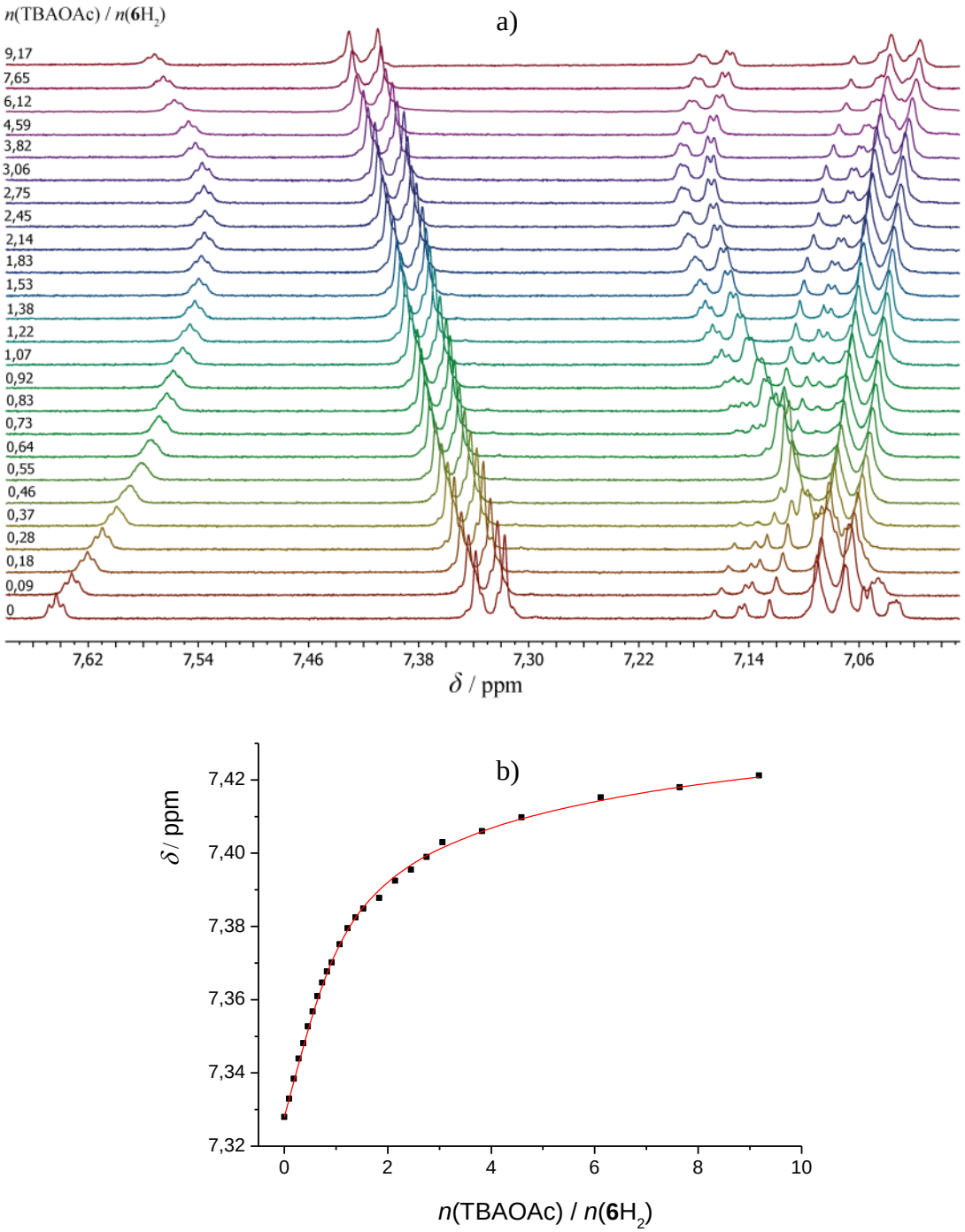


Slika 58. a) Spektrofotometrijska titracija **8**H_2 (c = 3,09 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 7,94 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **8**H_2 pri 373 nm o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**8**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **8**H_2 s TBAOAc. d) Karakteristični UV-Vis spektri spoja **8**H_2 i njegovih kompleksa s acetatom.

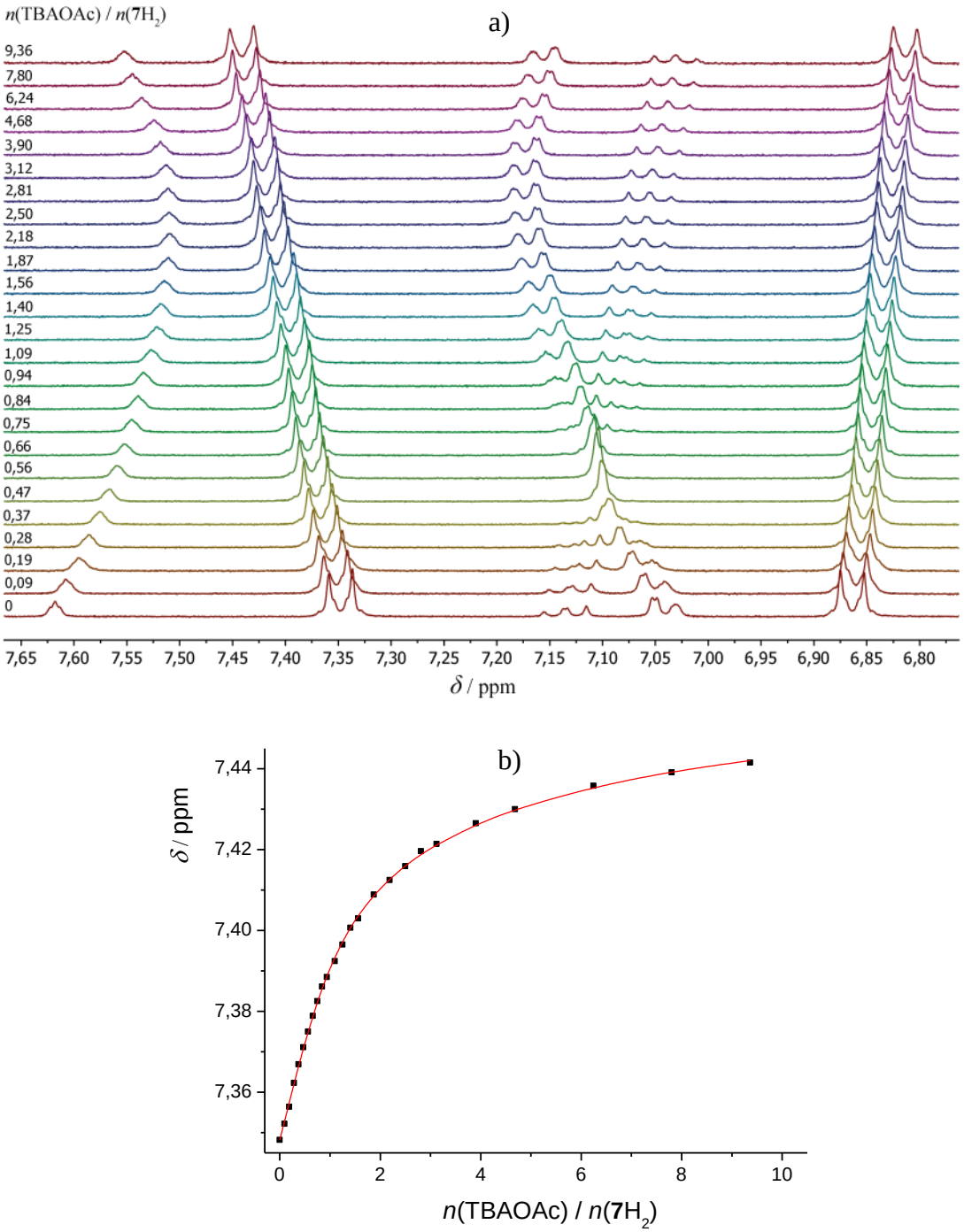
Promjene u ^{1}H NMR spektrima tijekom titracija s TBAOAc također su se mogle dobro opisati modelom korištenim pri obradi spektrofotometrijskih podataka te su dobiveni vrlo slični rezultati, što sugerira ispravnost korištenog modela (slika 59b–62b). Spektroskopijom ^{1}H NMR određena je stabilnost monoanionskih kompleksa s *meta-bis*-ureidnim receptorima, dok je konstanta stabilnosti dianionskih kompleksa držana stalnom pri vrijednosti određenoj spektrofotometrijski.



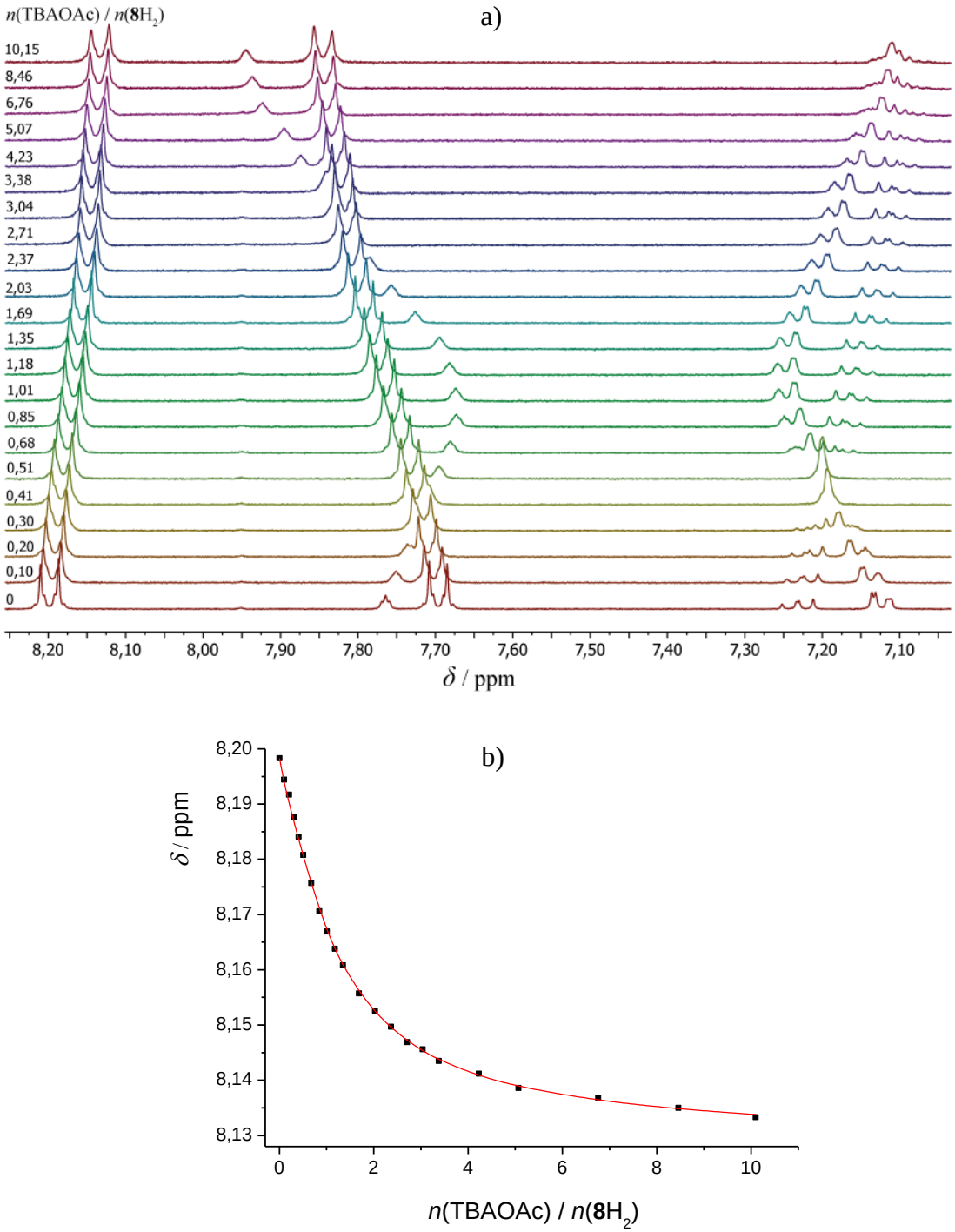
Slika 59. a) ^{1}H NMR titracija **5**H$_2$ (c = 6,00× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,03× 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_d$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**5**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 60. a) ^{1}H NMR titracija **6**H_2 (c = 6,05× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 9,71× 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H_d protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**6**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 61. a) ^{1}H NMR titracija **7**H$_2$ (c = 6,29× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,03× 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_d$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**7**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 62. a) ^{1}H NMR titracija **8**H$_2$ (c = 5,86× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,04× 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_e$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAOAc o množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**8**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Tijekom titracije receptora s TBAOAc dolazi do promjene trenda koncentracijske ovisnosti signala protona H_b i H_c (slika 59a–62a). Signal protona H_c do množinskog omjera n(TBAOAc) / n(**5**H_2–**7**H_2) ≈ 2,5, odnosno n(TBAOAc) / n(**8**H_2) ≈ 1, pomiče se prema višem polju, a pri kraju titracije prema nižem. U slučaju signala protona H_b primijećeno je suprotno, pomak prema nižem polju pri niskim koncentracijama acetata, a potom prema višem. To je također u skladu s pretpostavkom da u otopini dolazi do uspostavljanja većeg broja ravnoteža, a očituje se i u izračunanim svojstvenim spektrima kompleksa (tablice 19–22).

Tablica 19. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **5**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	5H_2	**5**H_2OAc^-	**5**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H_d	7,449	7,516	7,577
H_e	7,278	7,233	7,200
H_f	6,966	6,904	6,860

Tablica 20. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **6**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	6H_2	**6**H_2OAc^-	**6**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H_d	7,328	7,392	7,466
H_a	7,145	7,073	6,997
H_e	7,080	7,042	7,003

Tablica 21. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **7**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	7H_2	**7**H_2OAc^-	**7**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H_d	7,348	7,413	7,479
H_e	6,864	6,828	6,797
H_f	3,715	3,705	3,696

Tablica 22. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **8**H_2 i kompleksa s acetatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	8H_2	**8**H_2OAc^-	**8**$H_2(OAc)_2^{2-}$
H_e	8,198	8,170	8,128
H_d	7,696	7,786	7,869
H_a	7,232	7,160	7,065
H_b	7,124	7,300	7,074

Usporedbom izmjerenih konstanti stabilnosti (tablica 23) može se primijetiti da derivati s elektron-donorskim skupinama u *para*-položaju perifernih benzenskih prstena vežu acetat nešto slabije od nesupstituiranog receptora **5**H_2. Konstante stabilnosti dianionskih kompleksa niže su od onih za monoanionske komplekse, što je vrlo vjerojatno posljedica nepovoljnih elektrostatskih interakcija (odbijanja aniona) te statističkog faktora. Za receptor **8**H_2 utvrđena je najveća stabilnost kako monoanionskog, tako i dianionskog kompleksa s acetatnim anionom u odnosu na ostale receptore. To se može pripisati povoljnim rezonantnim i induktivnim efektima elektron-akceptorske skupine koji su već razmotreni u prijašnjim dijelovima rada.

Tablica 23. Konstante stabilnosti acetatnih anionskih kompleksa s receptorima **5**H_2–**8**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR.

	log K_1		log K_2
	UV-Vis [a]	^{1}H NMR[b]	UV-Vis [a]
5H_2	3,92(3)	3,90(4)	2,59(9)
6H_2	3,84(2)	4,0(1)	2,70(8)
7H_2	3,83(6)	3,96(5)	2,66(5)
8H_2	4,60(4)	4,72(5)	3,26(8)

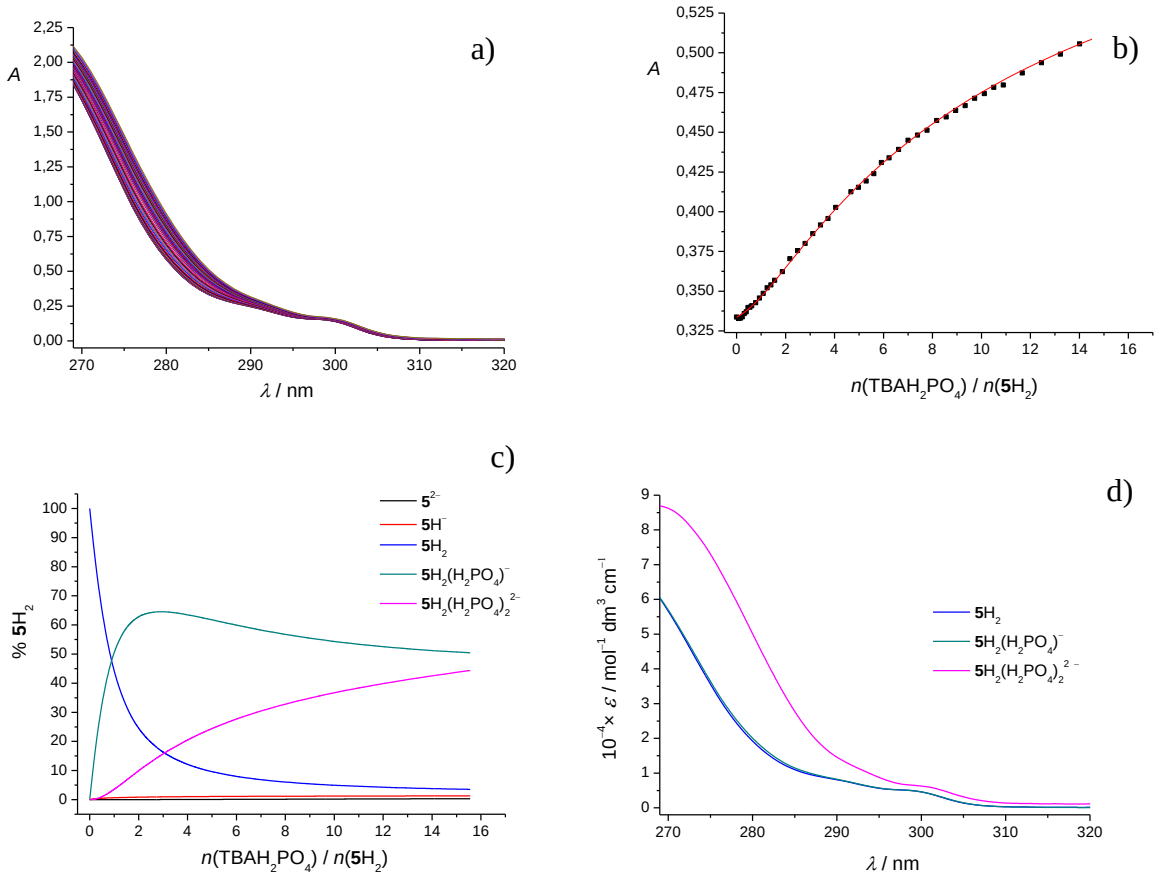
[a] Nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3 ili 4).
[b] Nepouzdanost zadnje znamenke izražena je u zagradama kao standardna devijacija.

Iz distribucijskih dijagrama (slike 59c–62c) vidljivo je da pri samom početku titracije osim nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 (anion:receptor) dolazi i do deprotonacije receptora prilikom čega nastaje vrsta $\mathbf{L}_m H_2$ koje, ovisno o receptoru, ima 15–20 %. Pri kraju titracije udio jednostruko deprotonirane forme receptora iznosi oko 13 %, a one dvostruko deprotonirane oko 18 %. Pri množinskom omjeru n(TBAOAc) / n(**5**H_2–**7**H_2) ≈ 10 udio monoanionskog kompleksa doseže maksimum te iznosi oko 50 % (slike 59c–62c). U slučaju receptora **5**H_2–**7**H_2 pri kraju titracije udio monoanionskog kompleksa s receptorom iznosi oko 40 %, a dianionskog oko 25 %.

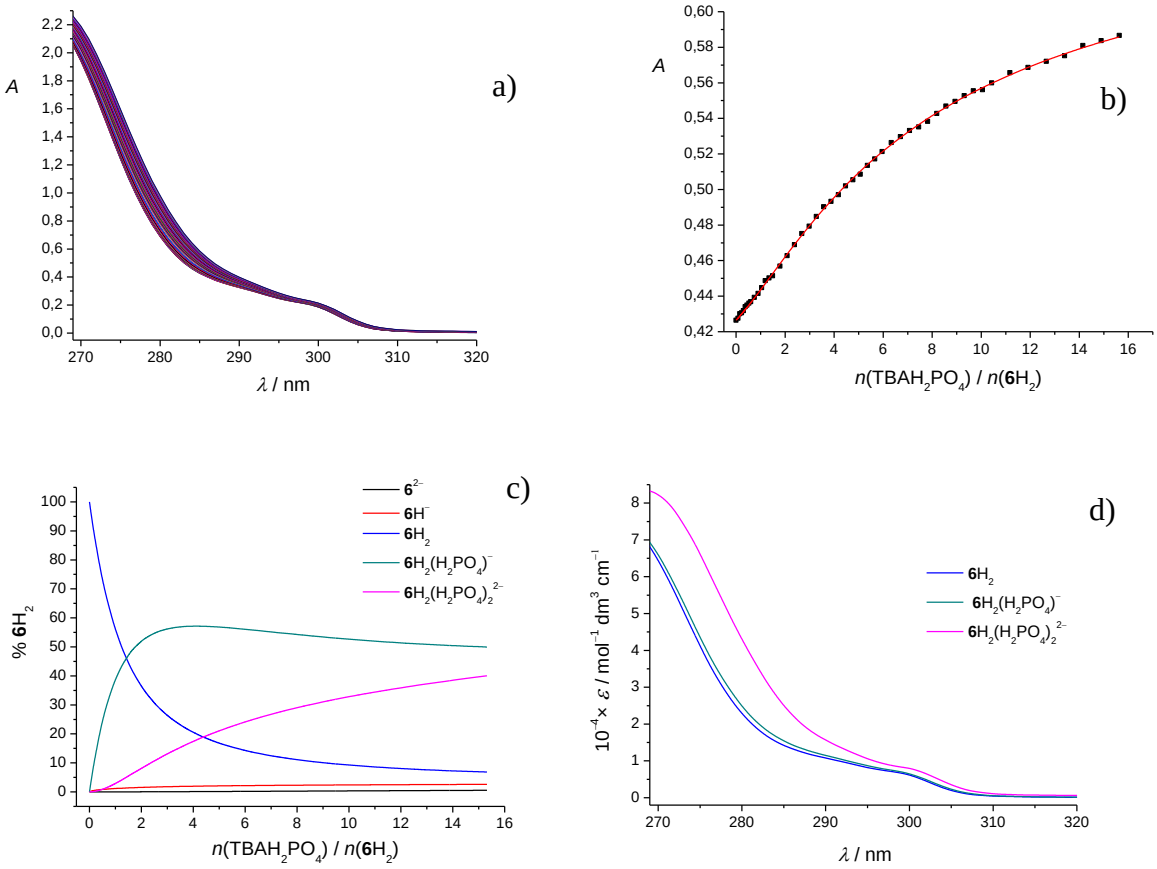
4.4.3. Kompleksiranje s dihidrogenfosfatnim anionom

Kompleksiranje s dihidrogenfosfatnim anionom istraženo je UV-Vis i ^{1}H NMR spektrometrijskim titracijama. Uočene su zamjetne spektralne promjene koje se se mogle opisati isključivo uzimajući u obzir nastanak dihidrogenfosfatnih kompleksa stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) (slike 63–66). Prilikom svih kvantitativnih obrada stalnima su držane konstante ravnoteže nastanka homokonjugata i dimera te protonacije dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO koje su određene u sklopu ovog rada. Stalnima su držani i svojstveni spektri svih protonacijskih formi receptora određeni spektrofotometrijskim titracijama s DBU kao

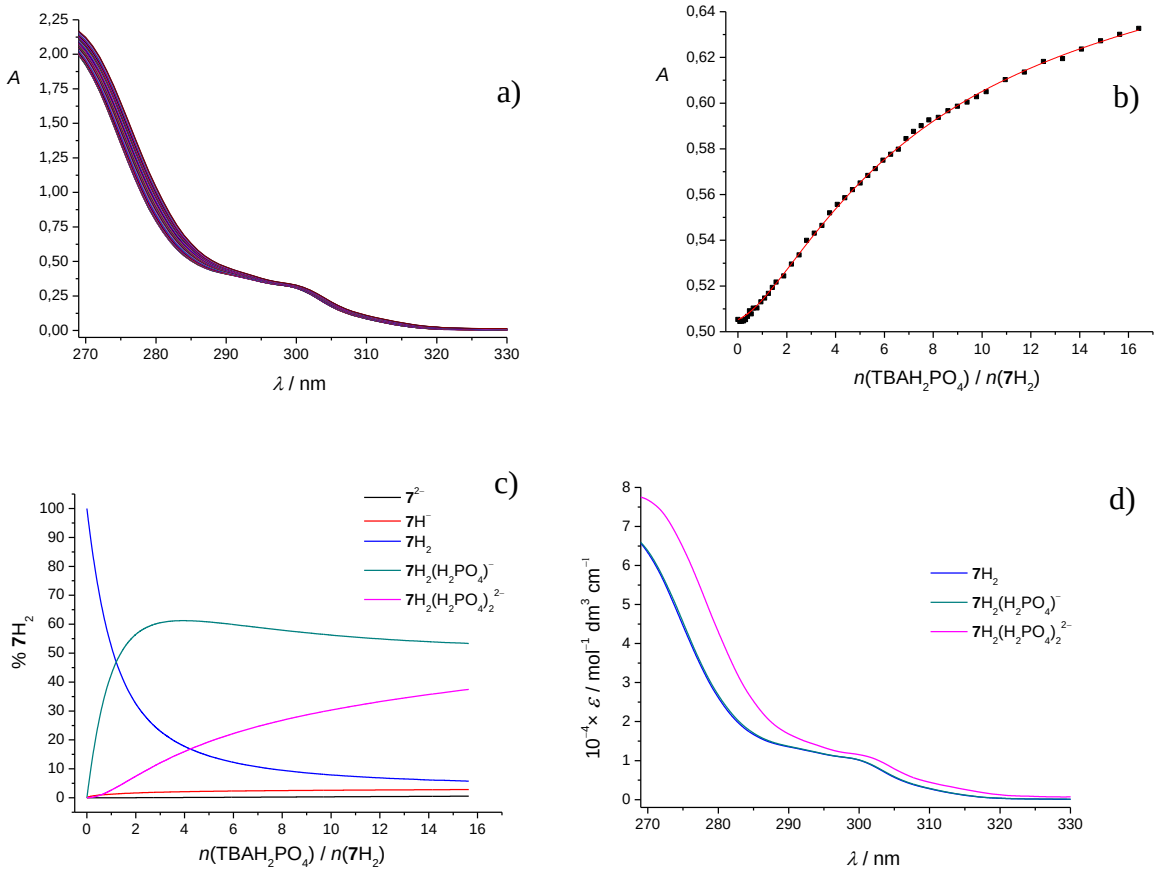
bazom te protonacijske konstante stabilnosti receptora određene pomoću ^{1}H NMR titracija također s DBU kao bazom.



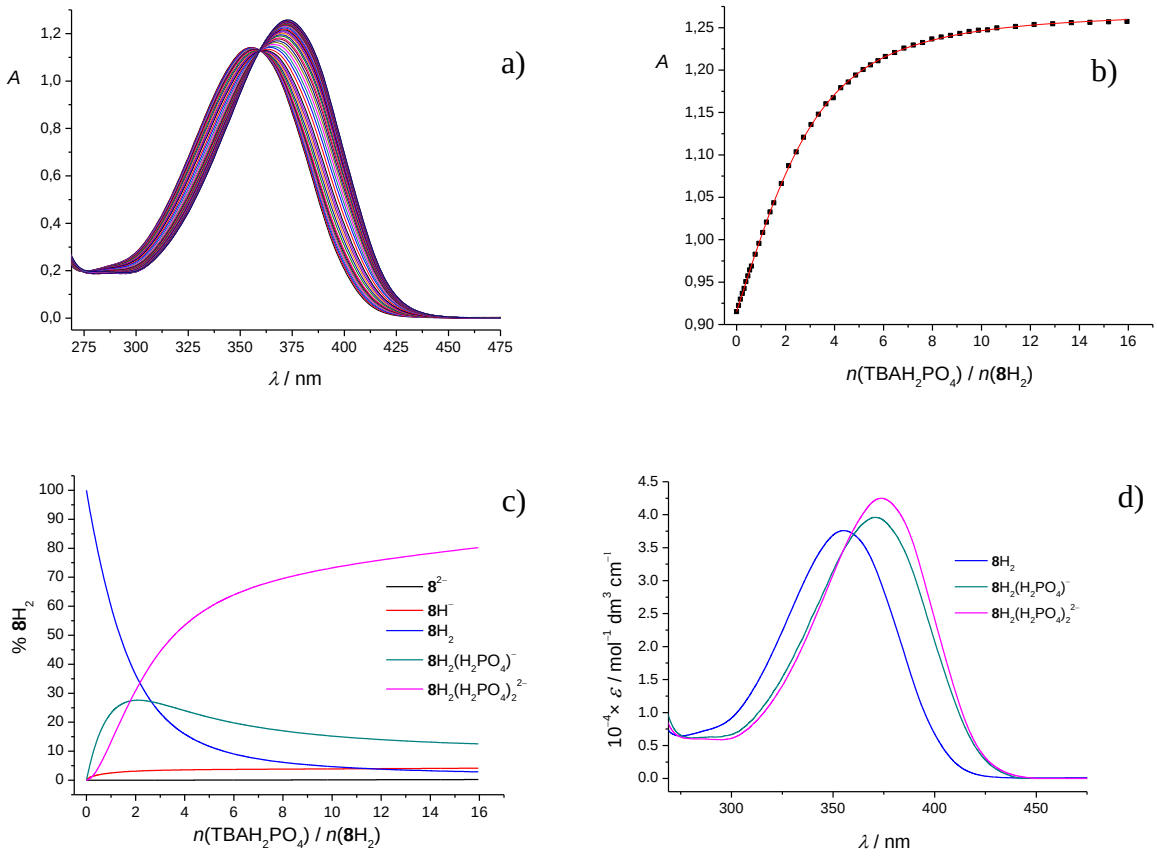
Slika 63. a) Spektrofotometrijska titracija **5**H$_2$ (c = 3,05 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 1,10 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **5**H$_2$ pri 285 nm o množinskom omjeru n(TBAH$_2$PO$_4$) / n(**5**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **5**H$_2$ s TBAH$_2$PO$_4$. d) Karakteristični UV spektri spoja **5**H$_2$ i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom.



Slika 64. a) Spektrofotometrijska titracija **6**H_2 (c = 3,01 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,04 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **6**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**6**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **6**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spoja **6**H_2 i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom.



Slika 65. a) Spektrofotometrijska titracija **7**H_2 (c = 3,03 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,10 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **7**H_2 pri 285 nm o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**7**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **7**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV spektri spoja **7**H_2 i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom.



Slika 66. a) Spektrofotometrijska titracija **8**H_2 (c = 3,04 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 1,07 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije otopine **8**H_2 pri 373 nm o množinskom omjeru n($TBAH_2PO_4$) / n(**8**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti. c) Distribucija pojedinih vrsta tijekom titracije otopine **8**H_2 s $TBAH_2PO_4$. d) Karakteristični UV-Vis spektri spoja **8**H_2 i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom.

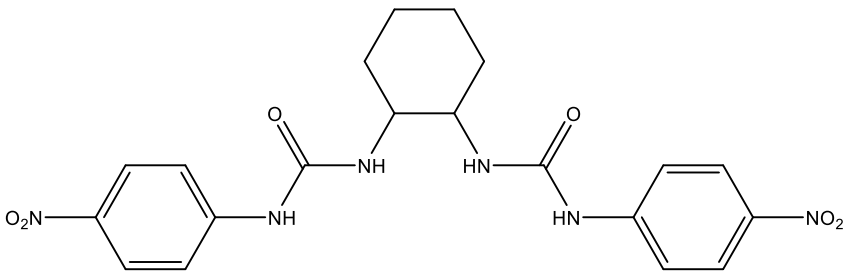
Određene su konstante stabilnosti dihidrogenfosfatnih kompleksa te su dane u tablici 24. Može se uočiti da su konstante stabilnosti dihidrogenfosfatnih kompleksa s receptorima **5**H_2–**7**H_2 veće od onih određenih za analogne acetatne komplekse što ponovno potvrđuje da bazičnost anionske vrste nije jedini ili najznačajniji faktor koji definira stabilnost anionskih kompleksa s ovim spojevima. Receptori s elektron-donorskim skupinama posjeduju nešto manju stabilnost monoanionskog i dianionskog kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom u usporedbi s receptorom **5**H_2.

Tablica 24. Konstante stabilnosti dihidrogenfosfatnih anionskih kompleksa s receptorima **5**H_2-**8**H_2 u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C određene spektrofotometrijski i spektroskopijom ^{1}H NMR.

	log K_1		log K_2
	UV-Vis [a]	^{1}H NMR[b]	UV-Vis [a]
5H_2	4,69(9)	4,76(6)	3,48(8)
6H_2	4,41(9)	4,60(8)	3,45(4)
7H_2	4,50(6)	4,6(1)	3,38(9)
8H_2	4,18(6)	4,35(8)	4,35(6)

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

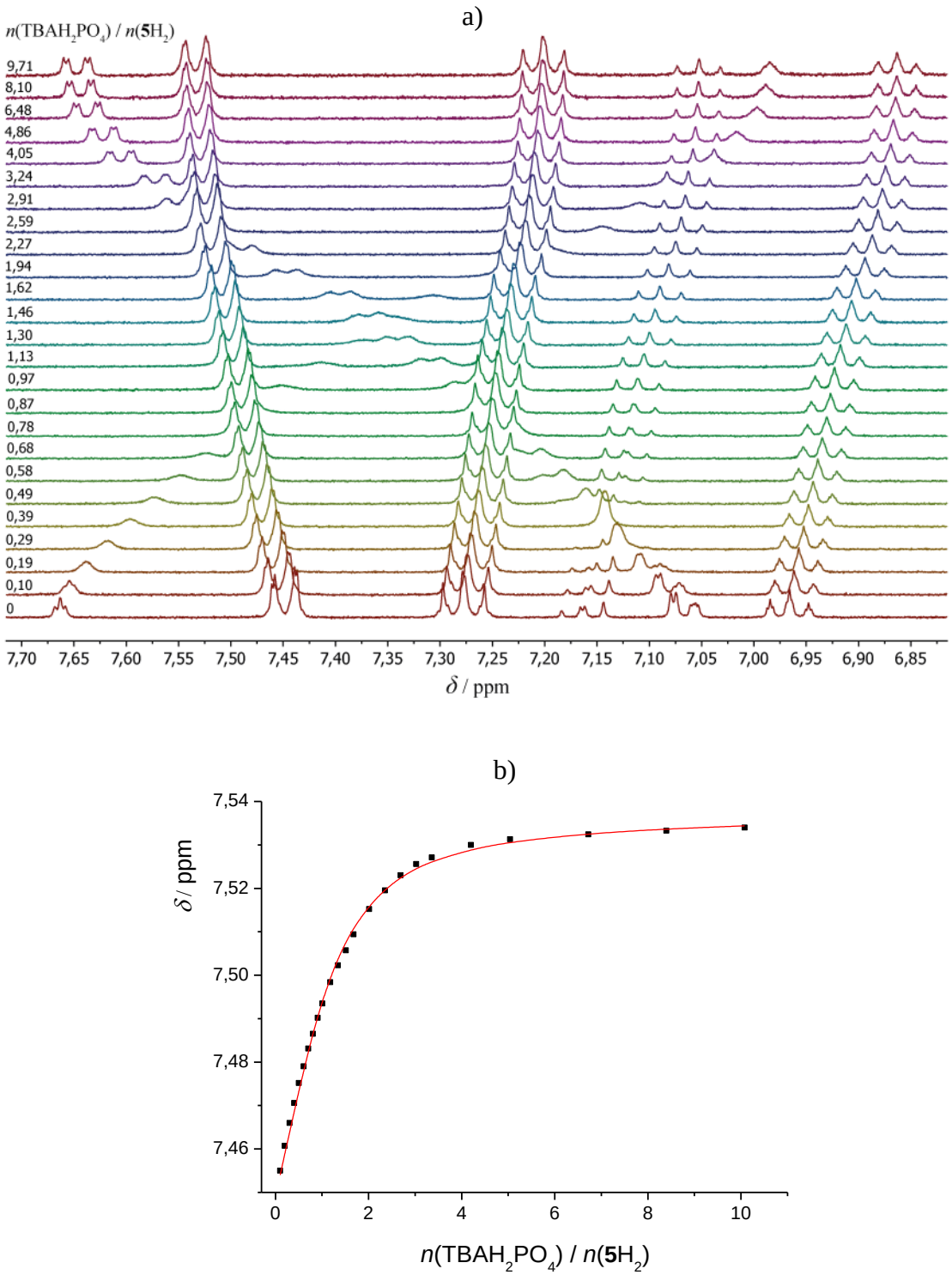
Zanimljivo je uočiti da vrijednost konstante stabilnosti kompleksa dihidrogenfosfatnog aniona s receptorom **8**H_2 iznosi log K_2 = 4,35, a onog monoanionskog log K_1 = 4,18 što upućuje na kooperativno vezanje dihidrogenfosfatnog aniona odnosno alosterički efekt. Zanimljivo je napomenuti da *orto-bis*-ureidni receptor **L21,** koji za razliku od receptora **4**H_2 ima cikloheksansku poveznicu između dviju ureidnih podjedinica (slika 68), također s dihidrogenfosfatnim anionom tvori stabilne komplekse (log K_1 = 2,96 te log K_2 = 3,46).[74] Kao i kod receptora **8**H_2, nastajanje kompleksa s dva aniona povoljnije je u odnosu na stvaranje monoanionskog kompleksa. To je pripisano povoljnim interakcijama liganda **L21** s dimerom dihidrogenfosfata, pri čemu je dodatna stabilnost takvog kompleksa pripisana povoljnim interakcijama, odnosno vodikovim vezama između kompleksiranih aniona



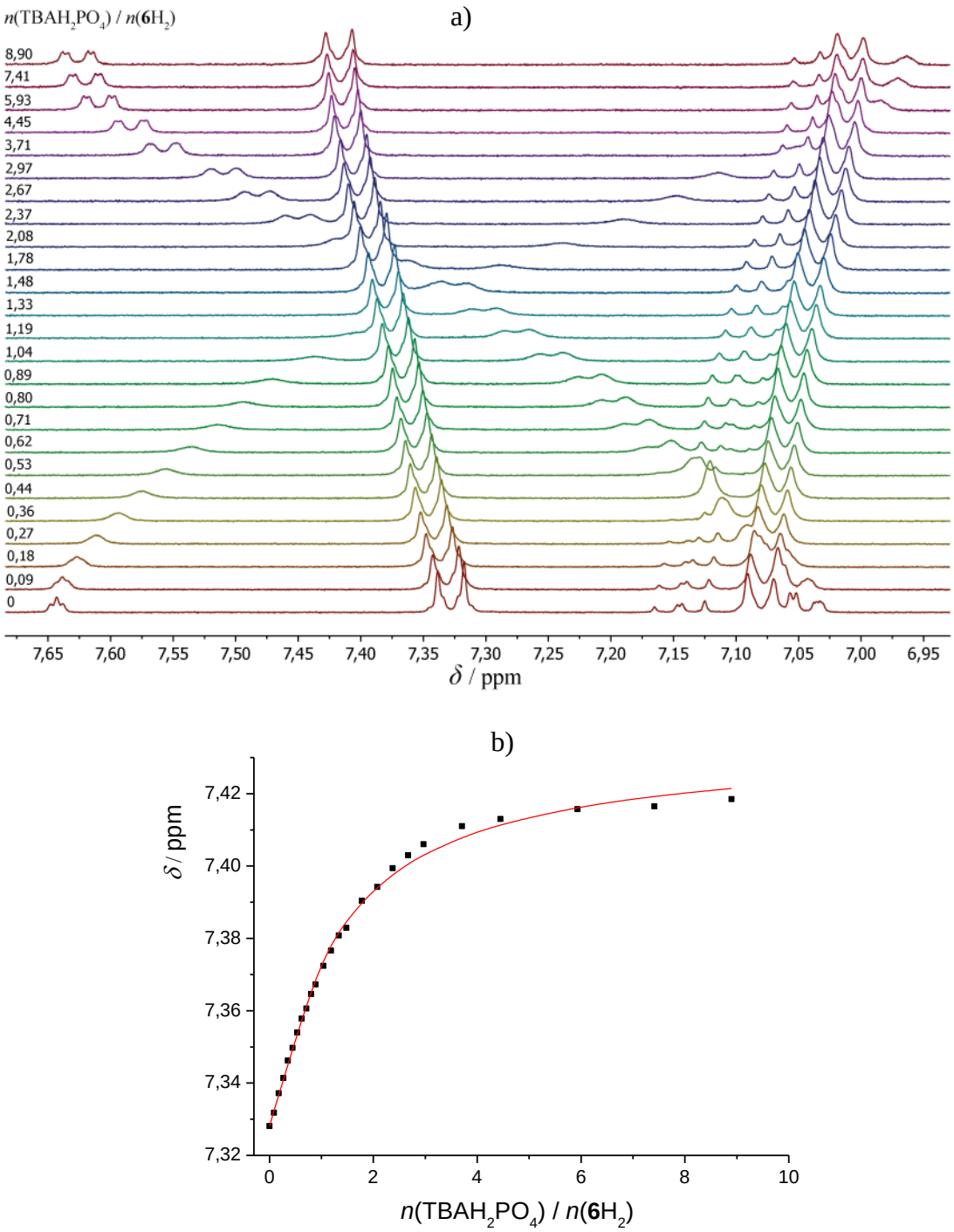
L21

Slika 68. Struktura receptora **L21**.[74]

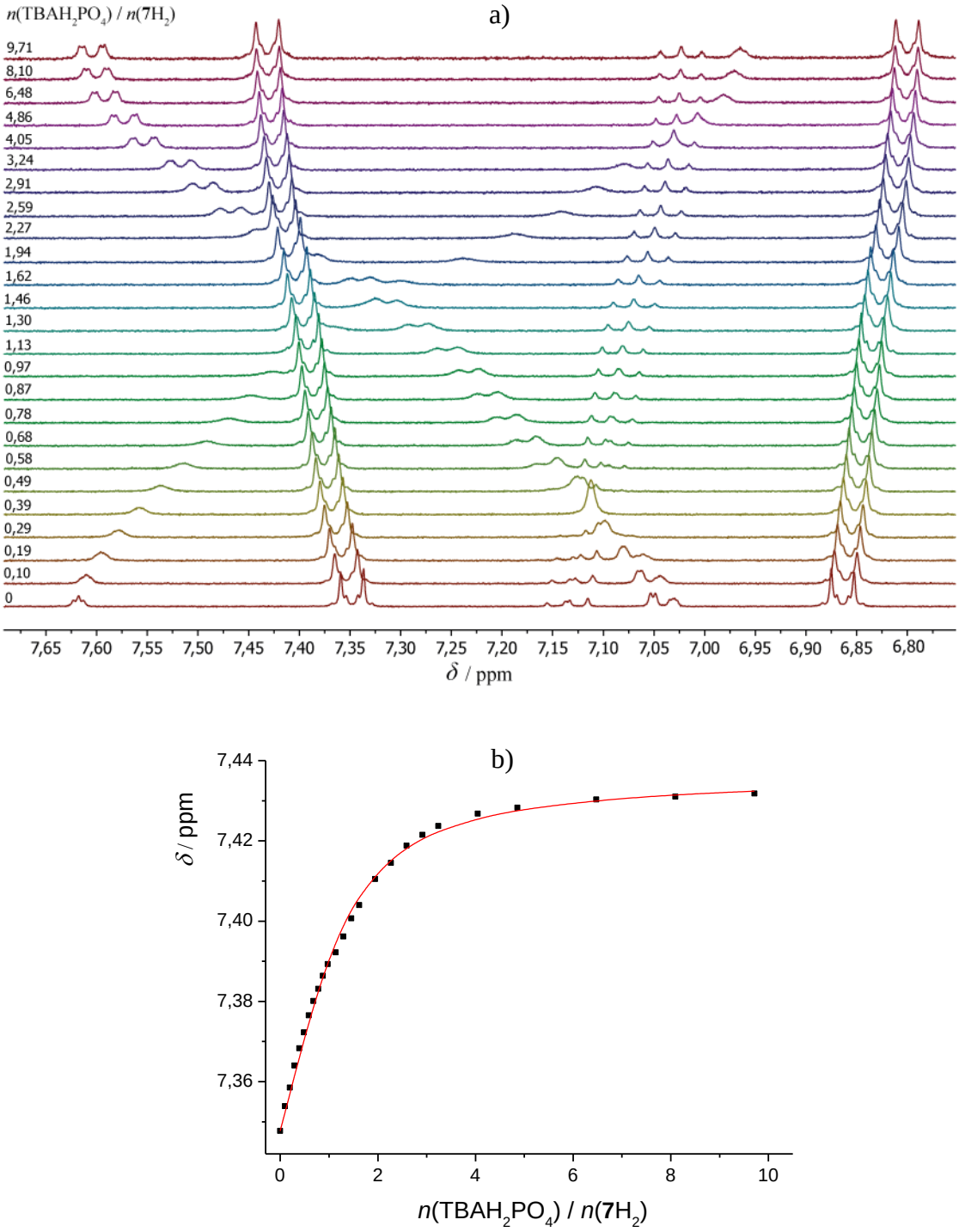
Za pretpostaviti je da se zbog geometrijskih značajki receptora **8**H_2, odnosno udaljenosti među ureidnim veznim mjestima, također mogu ostvariti vodikove veze između dva vezana aniona, zbog čega je nastajanje odgovarajućeg kompleksa vrlo povoljno. Takva vrsta može nastati i kompleksiranjem već stvorenog dimera $(H_2PO_4^-)_2$ pri čemu struktura receptora osigurava da akceptorski kisikovi atomi oba aniona mogu ostvariti po dvije vodikove veze (s ureidnim skupinama) bez prethodnog pucanja vodikovih veza među anionima. Detaljniji uvid u navedene procese može se dobiti razmatranjem ^{1}H NMR titracija receptora s $TBAH_2PO_4$ (slike 69–72).



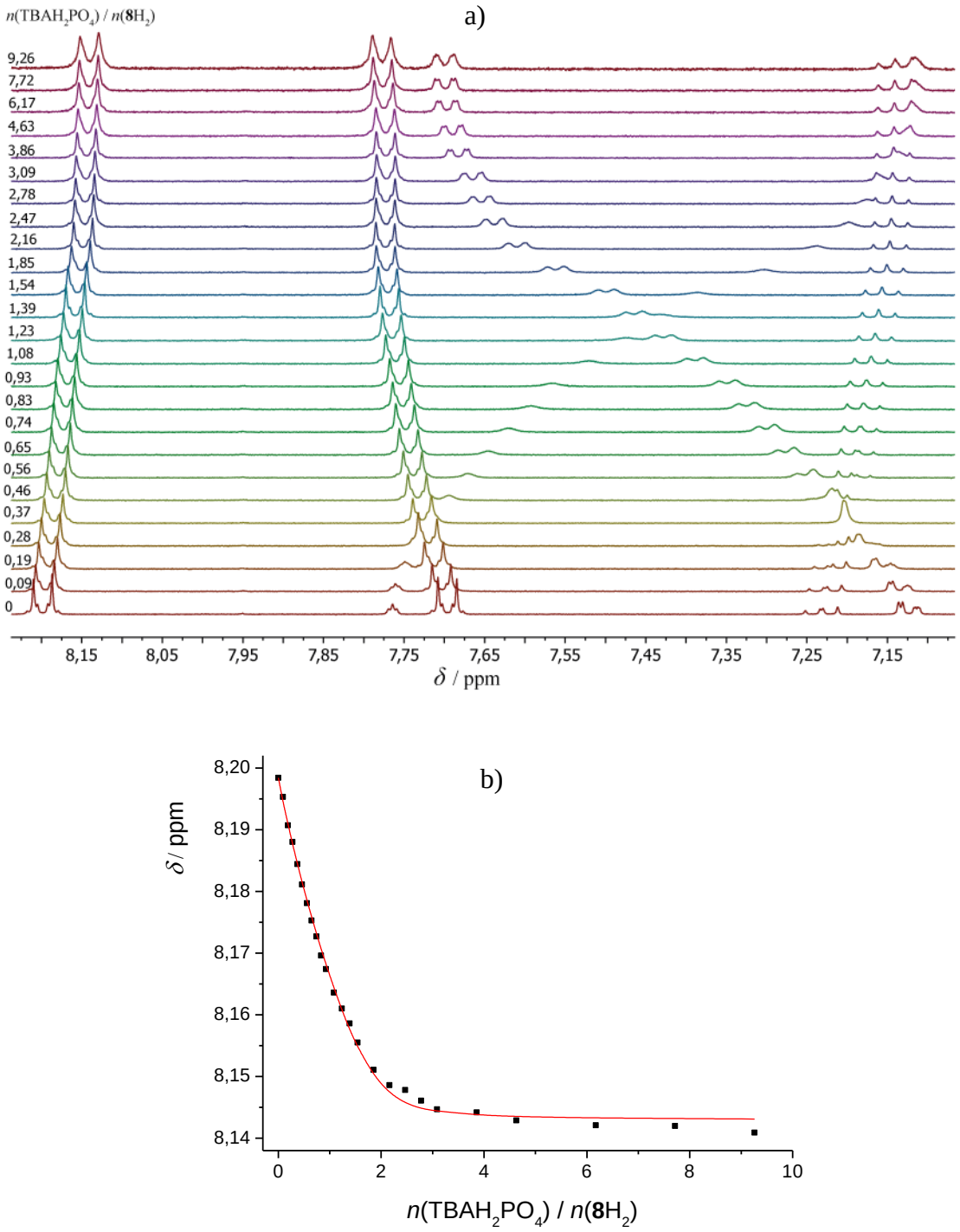
Slika 69. a) ^{1}H NMR titracija **5**H$_2$ (c = 6,00 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 1,02 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_d$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAH$_2$PO$_4$ o množinskom omjeru n(TBAH$_2$PO$_4$) / n(**5**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 70. a) ^{1}H NMR titracija **6**H_2 (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 9,49 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H_d protona tijekom ^{1}H NMR titracije s $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ / n(**6**H_2). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 71. a) ^{1}H NMR titracija **7**H$_2$ (c = 5,86 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 1,05 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_d$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAH$_2$PO$_4$ o množinskom omjeru n(TBAH$_2$PO$_4$) / n(**7**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 72. a) ^{1}H NMR titracija **8**H$_2$ (c = 5,86 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 9,49 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost kemijskog pomaka H$_e$ protona tijekom ^{1}H NMR titracije s TBAH$_2$PO$_4$ o množinskom omjeru n(TBAH$_2$PO$_4$) / n(**8**H$_2$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Moguće je uočiti da kod H_b i H_c protona središnjeg benzenskog prstena dolazi do vrlo izraženih promjena kemijskih signala tijekom titracija, pogotovo ako se uspoređuju s promjenama kemijskih pomaka do kojih dolazi kod protona perifernih benzenskih prstena. U slučaju signala protona H_c pri korištenim eksperimentalnim uvjetima dolazi do značajnog smanjenja kemijskog pomaka, a signal protona H_b pokazuje suprotan trend. Opaženo se može objasniti uzme li se u obzir mogućnost nastajanja intramolekulskih vodikovih veza tih protona s kisikom ureidne skupine. Proton H_c nalazi se između dviju ureidnih podjedinica sredšnjeg benzenskog prstena. Pomak njegovog signala prema višem polju sugerira da dolazi do pucanja vodikove veze. S druge strane, proton H_b koji se također nalazi uz ureidne podjedinice središnjeg benzenskog prstena (slika 50), vjerojatno tvori vodikovu vezu što može objasniti izražene promjene kemijskog pomaka tog protona. Treba uzeti u obzir da je moguća rotacija oko jednostruke veze koja je poveznica između ureidnih podjedinica i središnjeg benzenskog prstena, što omogućuje nastajanje oba tipa intramolekulskih vodikovih veza. S druge strane, u slučaju dianionskih kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom *trans-trans* konformacija je jedina u kojoj može doći do međusobnih interakcija aniona te ostvarivanja vodikovih veza s receptorom. Pri tome intramolekulska vodikova veza s protonom H_c može puknuti, dok je preferirana ona s H_b protonom, što je u skladu s promjenama primijećenim u NMR spektrima tijekom titracija.

Procesi pucanja i nastanka intramolekulske vodikove veze nisu značajno izraženi kod acetatnog aniona iako nastaju kompleksi stehiometrije 2:1. Međutim, u tom se slučaju ne očekuju povoljne interakcije među vezanim acetatnim anionima pa u slučaju nastanka dianionskih acetatnih kompleksa nije nužna *trans-trans* orijentacija. Ponovno se pokazuje da bazičnost anionske vrste nije jedini faktor koji treba uzeti u obzir prilikom razmatranja stabilnosti receptora ovog tipa, odnosno da su komplementarnost geometrije veznog mjesta receptora s geometrijom aniona te konformacijske značajke receptora često od presudne važnosti. U tablicama 25–28 dani su izračunani kemijski pomaci protona dihidrogenfosfatnih kompleksa s *meta-bis*-ureidnim derivatima izučavanim u ovom radu koji potkrepljuju navedene tvrdnje budući da su u skladu s očekivanima.

Razmatranjem distribucijskih dijagrama primijećeno je da niti u jednom slučaju udio deprotoniranih formi receptora tijekom titracije ne prelazi 5 % (slike 63c–66c). Razlog tomu je niža bazičnost dihidrogenfosfatnog aniona u odnosu na acetatni anion kod kojeg su reakcije prijenosa protona stoga bile značajnije. Već pri množinskom omjeru $n(TBAH_2PO_4)$ /

n(**5**H_2–**7**H_2) ≈ 2 postiže se maksimalan udio monoanionskog kompleksa s receptorima koji iznosi oko 60 %. Pri kraju titracije udio tog kompleksa iznosi oko 50 %, a udio dianionskog kompleksa oko 40 %. Također, maksimalan udio kompleksa stehiometrije 1:1 (anion:receptor) s receptorom **8**H_2 tijekom titracije iznosi oko 25 %, a udio kompleksa stehiometrije 2:1 (anion:receptor) pri kraju titracije iznosi čak oko 80 % (slika 66c). To je značajna razlika u odnosu na druge receptore, što je posljedica stabilnijeg dianionskog kompleksa **8**H_2 s dihidrogenfosfatom u odnosu na monoanionski.

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

	5H_2	**5**$H_2H_2PO_4^-$	**5**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H_d	7,449	7,500	7,540
H_e	7,278	7,242	7,194
H_f	6,966	6,922	6,852

Tablica 26. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **6**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	6H_2	**6**$H_2H_2PO_4^-$	**6**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H_d	7,328	7,378	7,430
H_a	7,145	7,089	7,016
H_e	7,080	7,049	6,996

Tablica 27. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **7**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	7H_2	**7**$H_2H_2PO_4^-$	**7**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H_d	7,348	7,398	7,440
H_e	6,864	6,833	6,792
H_f	3,715	3,708	3,697

Tablica 28. Izračunani kemijski pomaci protona receptora **8**H_2 i kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:1 i 2:1 (anion:receptor) u DMSO-d_6 pri 25 °C.

	8H_2	**8**$H_2H_2PO_4^-$	**8**$H_2(H_2PO_4)_2^{2-}$
H_e	8,198	8,154	8,144
H_d	7,696	7,809	7,773
H_a	7,232	7,141	7,143
H_b	7,123	7,345	7,717

5. ZAKLJUČAK

Provedena je sinteza osam aromatskih *bis*-ureidnih derivata *orto*- i *meta*-fenilendiamina pri čemu su spojevi 1,2-*bis*(*N*-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzen (**2**H_2), 1,2-*bis*(*N*-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzen (**3**H_2), 1,3-*bis*(*N*-(4-metilfenil)karbamoilamino)benzen (**6**H_2) i 1,3-*bis*(*N*-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzen (**7**H_2) sintetizirani i istraživani po prvi put. Spektrofotometrijski, konduktometrijski, mikrokalorimetrijski i spektroskopijom NMR istražene su njihove reakcije s nekoliko aniona, dotično Cl^-, NO_3^-, ClO_4^-, AcO^- i $H_2PO_4^-$ u dimetil-sulfoksidu. Pri tome je utvrđeno da je doseg reakcija kompleksiranja značajan jedino u slučaju acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona. Ispitan je utjecaj promjene rasporeda veznih mjesta *bis*-ureidnih receptora na selektivnost vezanja anionskih vrsta te na stehiometriju i stabilnost nastalih kompleksa. Unutar skupine receptora koja sadrži jednako supstituirane ureidne podjedinice uvedeni su različiti elektron-donorski i elektron-akceptorski supstituenti u *para*-položaj perifernih benzenskih prstena te su dobiveni rezultati diskutirani uz razmatranje rezonantnih i induktivnih efekata supstituenata na istražene reakcije.

U ranijim istraživanjima liganda **1**H_2 primijećeno je isključivo nastajanje kompleksa acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona stehiometrije 1:1, dok je u sklopu ovog rada utvrđeno da svi ispitivani spojevi, strukturni analozi **1**H_2, mogu osim kompleksa s jednim anionom tvoriti i dianionske komplekse s AcO^- i $H_2PO_4^-$ u DMSO.

Konstante stabilnosti anionskih kompleksa s *orto*-*bis*-ureidnim receptorima **1**H_2–**3**H_2 prilično su visoke, ($\log K_1 \approx 5$, $\log K_2 \approx 3{,}5$) s obzirom na kompetitivni medij visoke polarnosti kao što je DMSO. Ponešto veća stabilnost kompleksa stehiometrije 1:1 očekivana je, a može se pripisati prvenstveno statističkim i steričkim utjecajima. Spektroskopijom ^{1}H NMR potvrđena je pretpostavka da su unutar kompleksa upravo ureidne skupine uključene u interakcije s anionima. Uočen je utjecaj elektron-donorskih supstituenata u *para*-položaju perifernih benzenskih prstena na nastanak anionskih kompleksa stehiometrije 1:1, ali on nije od posebnog značaja.

U slučaju *meta*-*bis*-ureidnih derivata određene su niže konstante stabilnosti acetatnih kompleksa (za receptore **5**H_2–**7**H_2 $\log K_1 \approx 3{,}9$ te $\log K_2 \approx 2{,}7$; za receptor **8**H_2 $\log K_1 \approx 4{,}6$ te $\log K_2 \approx 3{,}3$). Dihidrogenfosfatni kompleksi pokazali su se vrlo stabilnima, posebice u slučaju

dianionskih kompleksa (za receptore **5**H_2–**7**H_2 log $K_1 \approx 4{,}5$ te log $K_2 \approx 3{,}4$; za receptor **8**H_2 log $K_1 \approx 4{,}2$ te log $K_2 \approx 4{,}4$). Uzevši u obzir činjenicu da je acetatni anion bazičniji od dihidrogenfosfatnog u DMSO, može se zaključiti da bazičnost anionske vrste nije jedini niti najznačajniji faktor koji definira stabilnost kompleksa. Velika stabilnost dihidrogenfosfatnih kompleksa *meta*-derivata stehiometrije 2:1 (anion:receptor), koja se posebno očituje kod receptora **8**H_2, vrlo je vjerojatno posljedica dodatnih povoljnih interakcija između vezanih aniona. Naime, između dihidrogenfosfatnih aniona koordiniranih ureidnim skupinama mogu nastati još dvije vodikove veze, budući da ta vrsta može biti i donor i akceptor vodikove veze. Povoljan utjecaj tih intramolekulskih interakcija posebno je izražen kod *meta*-supstituiranih derivata zbog povoljnog prostornog razmještaja donorskih ureidnih skupina. Utjecaj elektron-donorskih supstituenata na stabilnost anionskih kompleksa s *meta*-*bis*-ureidnim derivatima nije značajan, dok je utjecaj elektron-akceptorske nitro-skupine izraženiji.

Važno je naglasiti da u otopinama acetata i dihidrogenfosfata i ispitivanih liganada dolazi do prijenosa protona s liganada na anione (AcO^- i $H_2PO_4^-$), te su te reakcije uključene u ravnotežni model prilikom obrade podataka, što je u velikoj većini ranijih istraživanja bilo zanemareno. Kako bi bilo moguće obračunati doseg navedenih reakcija, provedeno je zasebno istraživanje protonacijskih svojstava, kako sintetiziranih ureidnih derivata, tako i korištenih aniona. U svrhu određivanja protonacijskih konstanti ravnoteža liganada upotrijebljene su kompeticijske ^{1}H NMR titracije s DBU kao bazom te je utvrđeno da se obje ureidne skupine ispitivanih spojeva mogu deprotonirati, a odgovarajuće konstante ravnoteže protonacije reda su veličine 10^{14}, što je gotovo 12 redova veličine manja vrijednost od one za nesupstituiranu ureu u istom otapalu. Iznimna stabilizacija disociranih oblika istraživanih derivata uree pripisana je rezonantnim efektima benzenskih prstena. Utjecaj supstituenata na benzenskom prstenu u *para*-položaju na protonacijska svojstva ureidnih skupina može se objasniti uzimajući u obzir njihov elektron-donorski odnosno elektron-akceptorski karakter, no to se pokazalo izraženim isključivo u slučaju elektron-akceptorske nitro-skupine.

Vrlo važan doprinos ovog rada odnosi se na istraživanje kiselinsko-baznih ravnoteža acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona koje je provedeno pomoću kompeticijskih spektrofotometrijskih titracija uz korištenje bromtimol plavog kao indikatora. Pritom je prepoznata važnost reakcija homokonjugacije u DMSO, a te su reakcije dodatno istražene konduktometrijski i mikrokalorimetrijski, što je omogućilo određivanje odgovarajućih reakcijskih entalpija i entropija. Rezultati dobiveni u slučaju acetata u dobrom su slaganju s

literaturnim vrijednostima, dok su vrijednosti konstanti ravnoteže protonacije i homokonjugacije $H_2PO_4^-$ u dimetil-sulfoksidu određene po prvi puta. Dihidrogenfosfatni anion pokazao se znatno manje bazičnim u odnosu na acetat, što ne iznenađuje uzmu li se u obzir odgovarajuće bazičnosti u vodenim otopinama. S druge strane, reakcija homokonjugacije mnogo je povoljnija u slučaju $H_2PO_4^-$, što je posljedica znatno negativnije reakcijske entalpije za taj proces uz približno jednake reakcijske entropije. To se može objasniti strukturnim značajkama istraživanih aniona. Naime, acetat može djelovati isključivo kao akceptor vodikove veze, dok dihidrogenfosfat može dodatno biti i donor te ostvariti veći broj povoljnih interakcija s konjugiranom kiselinom.

Visoka stabilnost anionskih kompleksa istraživanih spojeva, ali i njihova selektivnost, ukazuje na visok potencijal relativno jednostavnih derivata urea kao anionskih receptora. Iako je vrlo detaljan pristup izučavanju ravnotežnih reakcija u ovom radu iziskivao velik broj eksperimenata upotrebom nekoliko eksperimentalnih tehnika, ostvaren je detaljan uvid u ravnotežne reakcije aromatskih *bis*-ureidnih derivata s nadasve važnim anionima (acetat i dihidrogenfosfat) u iznimno često korištenom organskom otapalu (DMSO). Time se po prvi puta potvrdilo postojanje reakcija prijenosa protona između ureidnih receptora i bazičnih aniona, što je u dostupnoj literaturi bilo na razini nagađanja, dok je u ovom radu provedena kvantitativna karakterizacija tih procesa. Dodatna vrijednost ovdje prikazanih rezultata jest činjenica da će se dobiveni ravnotežni parametri za reakcije protonacije i homokonjugacije acetatnog i dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO moći koristiti prilikom istraživanja njihovog vezanja s raznim drugim receptorima. Također se može nagađati da će inovativni metodološki pristup istraživanju opisan u ovom radu poslužiti kao inspiracija prilikom budućih proučavanja anionskog kompleksiranja.

6. LITERATURNA VRELA

[1] P. A. Gale, E. N. W. Howe, X. Wu, *Chem* **1** (2016) 351–422.

[2] P. A. Gale, N. Busschaert, C. J. E. Haynes, L. E. Karagiannidis, I. L. Kirby, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 205–241.

[3] N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom, P. A. Gale, *Chem. Rev.* **15** (2015) 8038–8155.

[4] J. L. Sessler, P. A. Gale, W. S. Cho, *Anion Receptor Chemistry (Monographs in Supramolecular Chemistry*, RSC, Cambridge 2006.

[5] C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc*. **90** (1968) 2431–2432.

[6] E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 6403–6405.

[7] a) J. J. He, F. A. Quiocho, *Science* **251** (1991) 1479–1481; b) Z. F. Kanyo, D. W. Christianson, *J. Biol. Chem.* **266**, (1991) 4246–4268.; c) H. Luecke, F. A. Quiocho, *Nature* **347** (1990) 402–406.

[8] M. M. G. Antonisse, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **4** (1998) 443–448.

[9] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305–1323.

[10] a) S. J. Brooks, P. A. Gale, M. E. Light, *CrystEngComm.* **7** (2005) 586–591; b) S. J. Brooks, P. R. Edwards, P. A. Gale, M. E. Light, *New J. Chem*. **30** (2006) 65–70.

[11] S. J. Moore, C. J. E. Haynes, J. González, J. L. Sutton, S. J. Brooks, M. E. Light, J. Herniman, G. J. Langley, V. Soto-Cerrato, R. Pérez-Tomás, I. Marques, P. J. Costa, V. Félix, P. A. Gale, *Chem. Sci*. **4** (2013) 103–117.

[12] F. Ulatowski, J. Jurczak, *Tetrahedron: Asymmetry* **25** (2014) 962–968.

[13] A. Kadam, K. Haav, L. Toom, T. Haljasorg, I. Leito, *J. Org. Chem*. **79** (2014) 2501–2513.

[14] F. Lortie, S. Boileau, L. Bouteiller, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 3008–3014.

[15] J.W. Steed, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3686–3699.

[16] V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3889–3915.

[17] M. C. Etter, Z. Urbakzyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 8415–8426.

[18] P. J. Smith, M. V. Reddington, C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6085–6088.

[19] B. C. Hamann, N. R. Branda, J. Rebek Jr., *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 6837–6840.

[20] M. Albrecht, J. Zauner, R. Burgert, H. Röttele, R. Fröhlich, *Mat. Sci. Eng. C* **18** (2001) 185–190.

[21] C. S. Wilcox, E. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran, *Tetrahedron* **51** (1995) 621–634.

[22] E. Fan, S. A. van Arman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 369–370.

[23] D. E. Gomez, L. Fabrizzi, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 1495–1500.

[24] T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, T. C. Lee, R. Parkesh, F. M. Pfeffer, G. M. Hussey, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 6575–6578.

[25] a) M. Boiocchi, L. Del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 16507–16507; b) M. Boiocchi, L. Del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *Chem. Eur. J.* **11** (2005) 3097–3104.

[26] C. Pérez-Casas, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 2275–2284.

[27] a) A. J. Ayling, M. N. Perez-Payan, A. P. Davis, *J. Am. Soc. Chem.* **123** (2001) 12716–12717; b) A. Tejeda, A. I. Oliva, L. Simon, M. Grande, M. Cruz Caballero, J.R. Moran, *Tetrahedron Letters* **41** (2000) 4563–4566.

[28] S. J. Brooks, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.* **41** (2006) 4344–4346.

[29] S. J. Brooks, P. A. Gale, M. L. Light, *Supramol. Sci.* **19** (2007) 9–15.

[30] B. D. Smith, M. P. Huges, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 4492–4499.

[31] M. A. Martinez-Aguirre, A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 4985–4993.

[32] a) P. Dydio, R. J. Detz, J. N. H. Reek, *J. Am. Che. Soc.* **135** (2013) 10817–10828; P. Dydio, W. I. Dzik, M. Lutz, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 396–400.

[33] H. Li, H. Valkenier, L. W. Judd, P. R. Brotherhood, S. Hussain, J. A. Cooper, O. Jurček, H. A. Sparkes, D. N. Sheppard, A. D. Davis, *Nature Chemistry* **8** (2016) 24–32.

[34] V. Blažek Bregović, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Coord. Chem. Rev.* **295** (2015) 80–124.

[35] C. Jia, W. Zuo, D. Zhang, X.-J. Yang, B. Wu, *Chem. Commun.* **52** (2016) 9614.–9627.

[36] A. N. Leung, D. A. Degenhardt, P. Bühlmann, *Tetrahedron* **64** (2008) 2530–2536.

[37] J. Y. Lee, E. J. Cho, S. Mukamel, K. C. Nam, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 943–950.

[38] S. K. Kim, N. J. Singh, S. J. Kim, K. M. K. Swamy, S. H. Kim, K.-H. Lee, K. S. Kim, J. Yoon, *Tetrahedron* **61** (2005) 4545–4550.

[39] V. Amendola, M. Boiocchi, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 2632–2639.

[40] G. Bian, H. Fan, S. Yang, H. Yue, H. Huang, H. Zong, L. Song, *J. Org. Chem*. **78** (2013) 9137–9142.

[41] C. N. Carroll, O. B. Berryman, C. A. Johnson II, L. N. Zakharov, M. M. Haley, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **18** (2009) 2520–2522.

[42] A. J. Lowe, F. M. Pfeffer, *Chem Commun*. **16** (2008) 1871–1873.

[43] V. Blažek, N. Bregović, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, *Tetrahedron* **67** (2011) 3846–3857.

[44] J. L. J. Blanco, P. Bootello, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. M. G. Fernández, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 5136–5143.

[45] A. J. Ayling, M. N. Pérez-Payán, A. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc*. **123** (2001) 12716–12717.

[46] A. V. Yakovenko, V. I. Boyko, V. I. Kalchenko, L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 3223–3231.

[47] 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.

[48] R. Li, Y. Zhao, S. Li, P. Yang, X. Huang, X.-J. Yang, B. Wu, *Inorg. Chem.* **52** (2013) 5851–5860.

[49] a) C. Caltagirone, C. Bazzicalupi, F. Isaia, M. E. Light, V. Lippolis, R. Montis, S. Murgia, M. Olivari, G. Picci, *Org. Biomol. Chem*. **11** (2013) 2445–2451; b) M. Olivari, R. Montis, L. E. Karagiannidis, P. N. Horton, L. K. Mapp, S. J. Coles, M. E. Light, P. A. Gale, C. Caltagirone, *Dalton Trans.* **44** (2015) 2138–2149.

[50] R. M. Duke, T. McCabe, W. Schmitt, T. Gunnlaugsson, *J. Org. Chem*. **77** (2012) 3115–3126.

[51] a) K. Haav, S. A. Kadam, L. Toom, P. A. Gale, N. Busschaert, M. Wenzel, J. R. Hiscock, I. L. Kirby, T. Haljasorg, M. Lõkov, I. Leito, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 7796–7808; b) S. A. Kadam, K. Martin, K. Haav, L. Toom, C. Mayeux, A. Pung, P. Gale, J. R. Hiscock, S. J. Brooks, I. L. Kirby, N. Busschaert, I. Leito, *Chem. Eur. J.* **21** (2015) 5145–5160.

[52] F. Wöhler, *Annalen der Physik und Chemie* **88** (1828) 253–256.

[53] F. Bigi, R. Maggi, G. Sartori, *Green Chemistry* **2** (2000) 140–148.

[54] Patai, *Cyanates and their Thio Derivatives:Volume 2*, Wiley, New York, 1977, 619.

[55] A. J. Pearson (ur.), W. R. Roush (ur.), *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Activating Agents and Protecting Groups*, John Wiley and Sons, Chichester, 2005.

[56] L. Cotarca, H. Eckert, *Phosgenations: A Handbook*, John Wiley & Sons, Weinheim, Germany, 2006.

[57] J. E. McCusker, K. A. Abboud, L. McElwee-White, *Organometallics* **16** (1997) 3863–3866.

[58] N. S. Nudelman, E. S. Lewkowicz, D. G. Pérez, *Synthesis* **10** (1990) 917–920.

[59] S. Sonoda, *Pure Appl. Chem.*, **65** (1993) 699–706.

[60] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012.

[61] G. Horvat, *Eksperimentalno određivanje konstanti stabilnosti*, rukopis kolegija Kemijska termodinamika.

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

[63] G. Horvat, *Reakcijska kalorimetrija*, rukopis kolegija Kemijska termodinamika.

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

[65] P. Gans, A, Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **43** (1996) 1739–1753.

[66] a) C. Frassineti, L. Alderighi, P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, S. Ghelli, *Anal. Biochem.* **376** (2003) 1041–1052; b) C. Frassineti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **231** (1995) 374–382.

[67] L. Alderighi , P. Gans, A. Ienco , D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev*. **184** (1999) 311–318.

[68] N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, *Chem. Eur. J.* **20** (2014) 15863–15871**.**

[69] K. Izutsu, *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.

[70] F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc*. **110** (1988) 5903–5904.

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

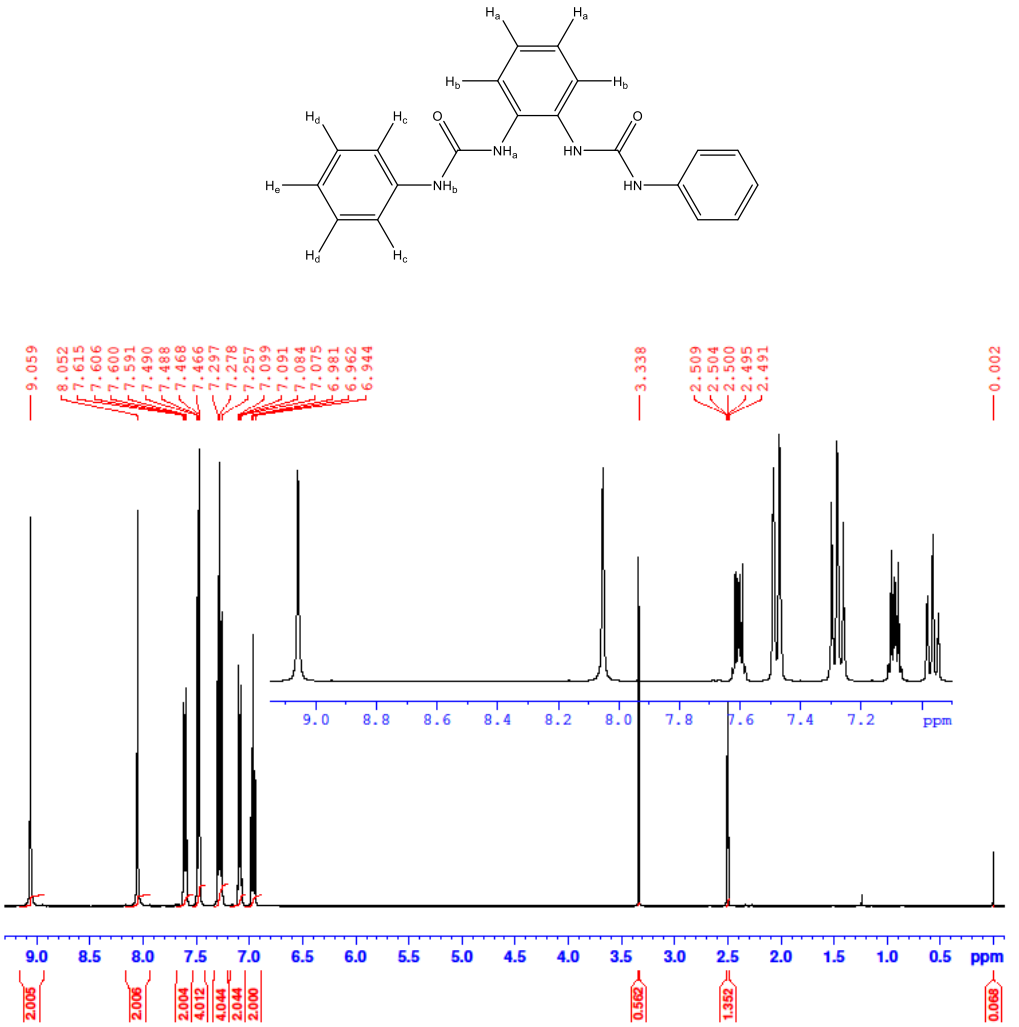
[72] A. E. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J. L. Sessler, E. V. Anslyn, *Chem. Rev.* **111** (2011) 6603–6782.

[73] a) P. A. Gale, J. R. Hiscock, S. J. Moore, C. Caltagirone, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Chem Asian J*. **5** (2010) 555–561; b) P. A. Gale, J. R. Hiscock, N. Lalaoui, M. E. Light, N. J. Wells, M. Wenzel, *Org Biomol Chem*. **10** (2012) 5909–5915; c) S. Kondo, Y. Hiraoka,

N. Kurumatani, Y. Yano, *Chem Commun*. (2005) 1720–1722; d) S. Kondo, R. Takai, *Org Lett*. **15** (2013) 538–541.

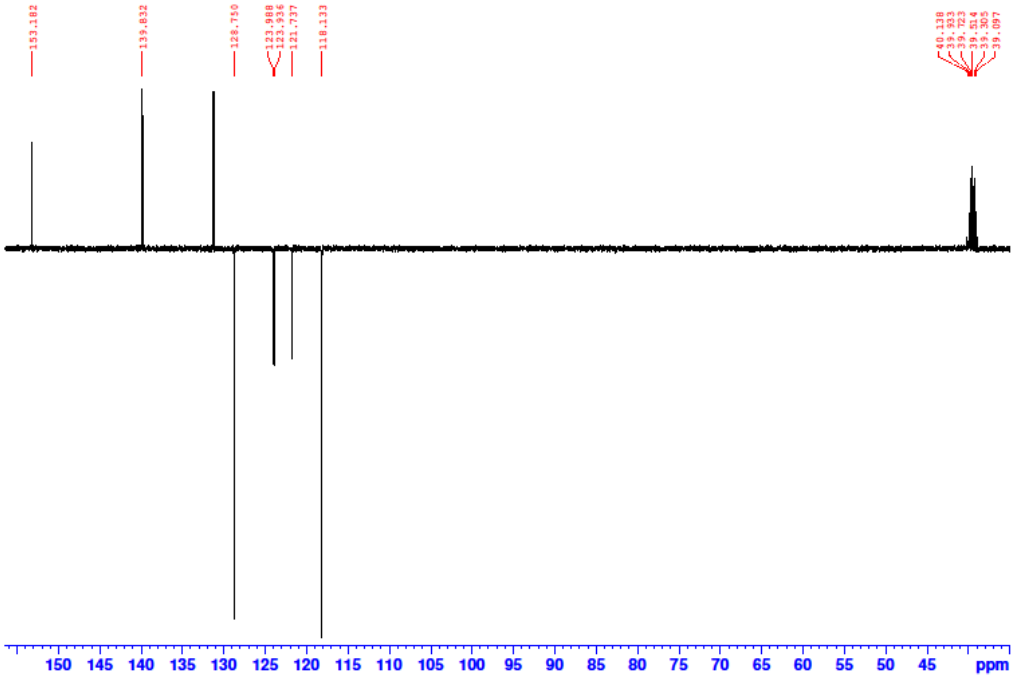
[74] V. Amendola, M. Boiocchi, D. Esteban-Gomez, L. Fabbrizzi, E. Monzani, *Org Biomol Chem.* **3** (2005) 2632–2639.

7. PRILOG



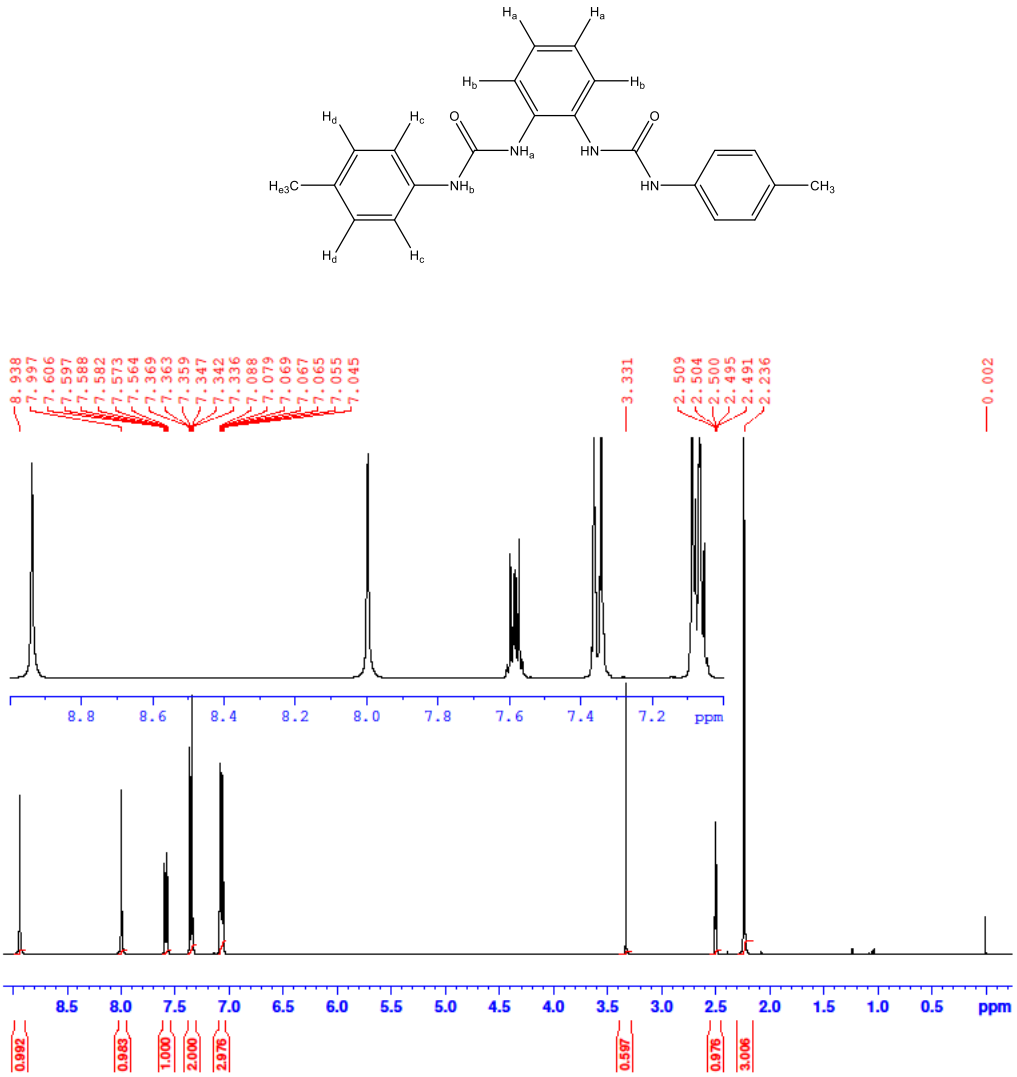
Slika P1. ^{1}H NMR spektar spoja **1**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 6,96 (t, 2H, J = 7,37 Hz, H_e), 7,06-7,11 (m, 2H, H_a), 7,27 (dd(t), 4H, J = 8,02 Hz, H_d), 7,47 (d, 4H, J = 8,40 Hz, H_c), 7,57-7,63 (m, 2H, H_b), 8,05 (s, 2H, NH_b), 9,06 (s, 2H, NH_a).



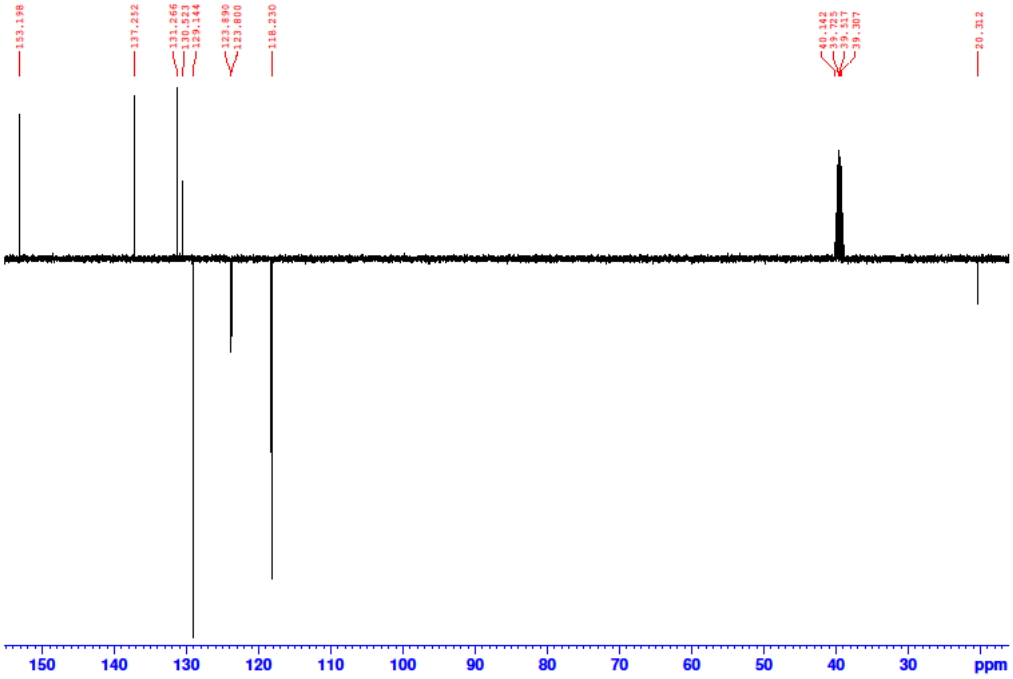
Slika P2. ^{13}C NMR spektar spoja 1H2 u DMSO-*d6* (400 MHz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 118,13 (CH), 121,74 (CH), 123,94 (CH), 123,99 (CH), 128,75 (CH), 131,26 (C), 139,83 (C), 153,18 (C=O).



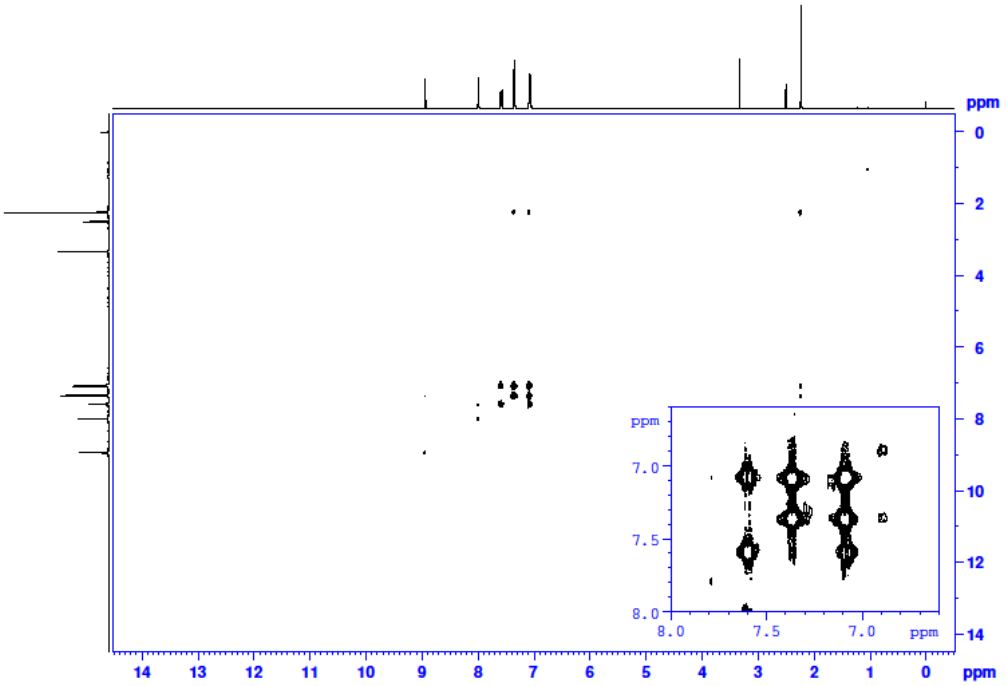
Slika P3. ^{1}H NMR spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 2,23 (s, 6H, H_e), 7,03-7,09 (m, 6H, H_a, H_d), 7,35, (d, 4H, J= 8,46 Hz, H_c), 7,55-7,60 (m, 2H, H_b), 8,00 (s, 2H, NH_b), 8,94 (s, 2H, NH_a).

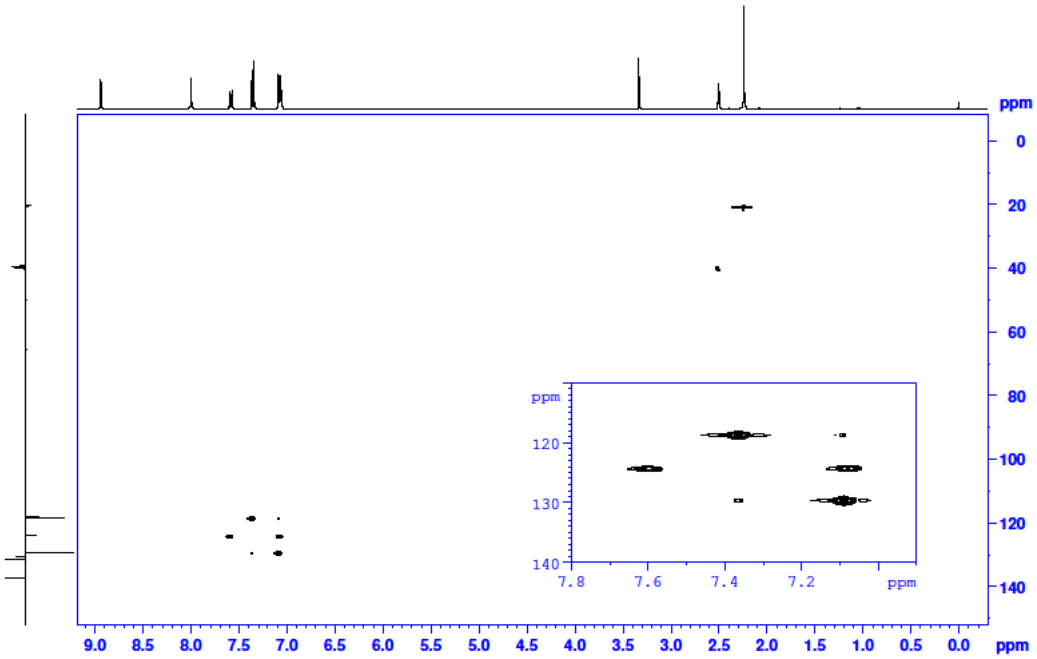


Slika P4. ^{13}C NMR spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

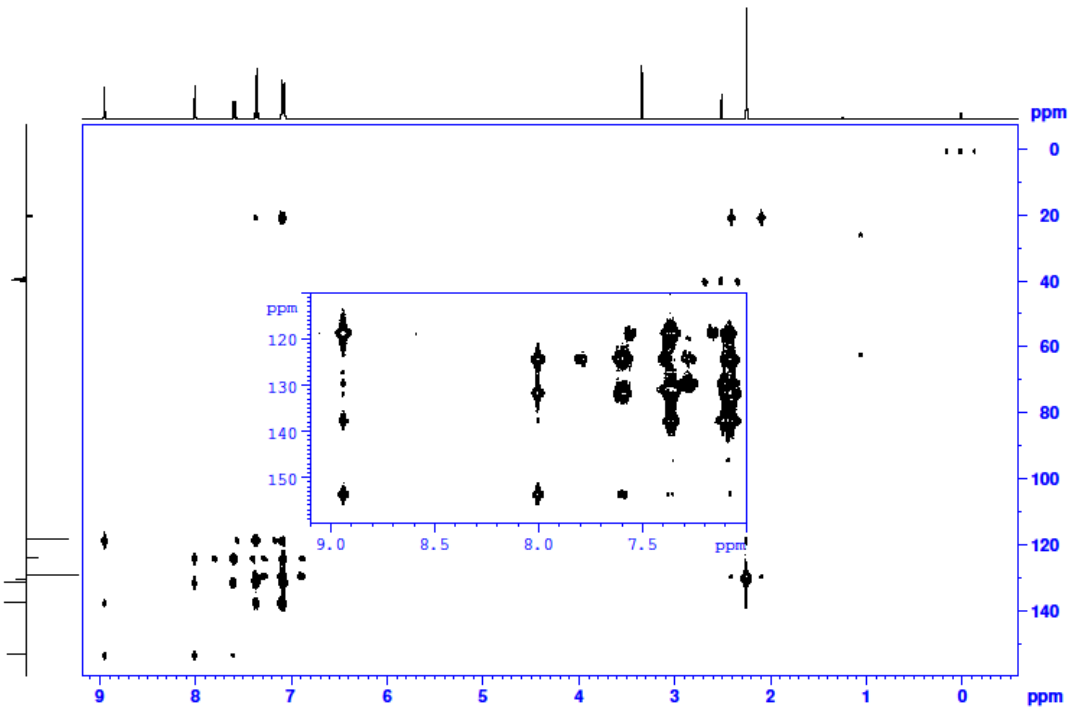
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 20,32 (CH_3), 118,24 (CH), 123,81 (CH), 123,90 (CH), 129,15 (CH), 130,52 (CH), 131,27 (C), 137,26 (C), 153, 21 (C=O).



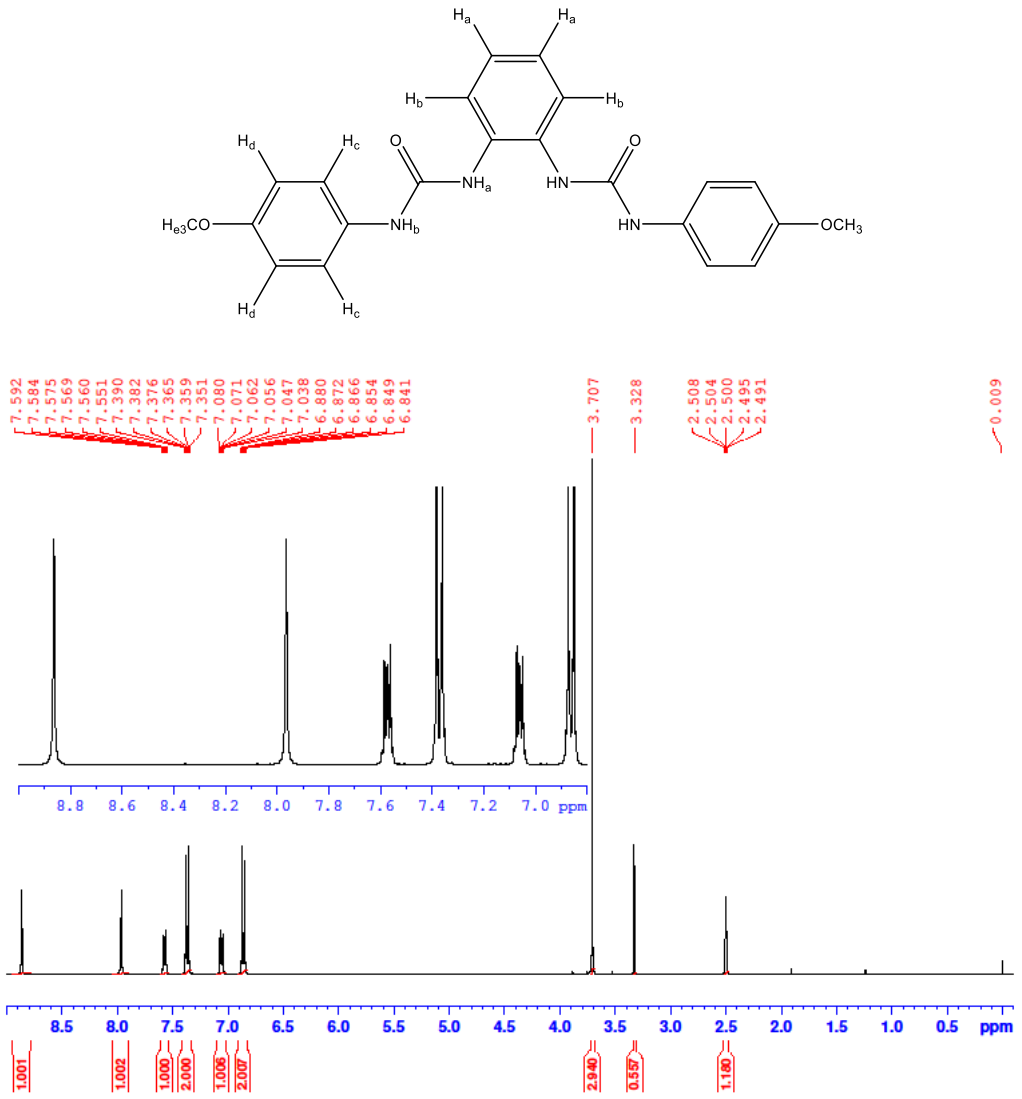
Slika P5. COSY spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



Slika P6. HSQC spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

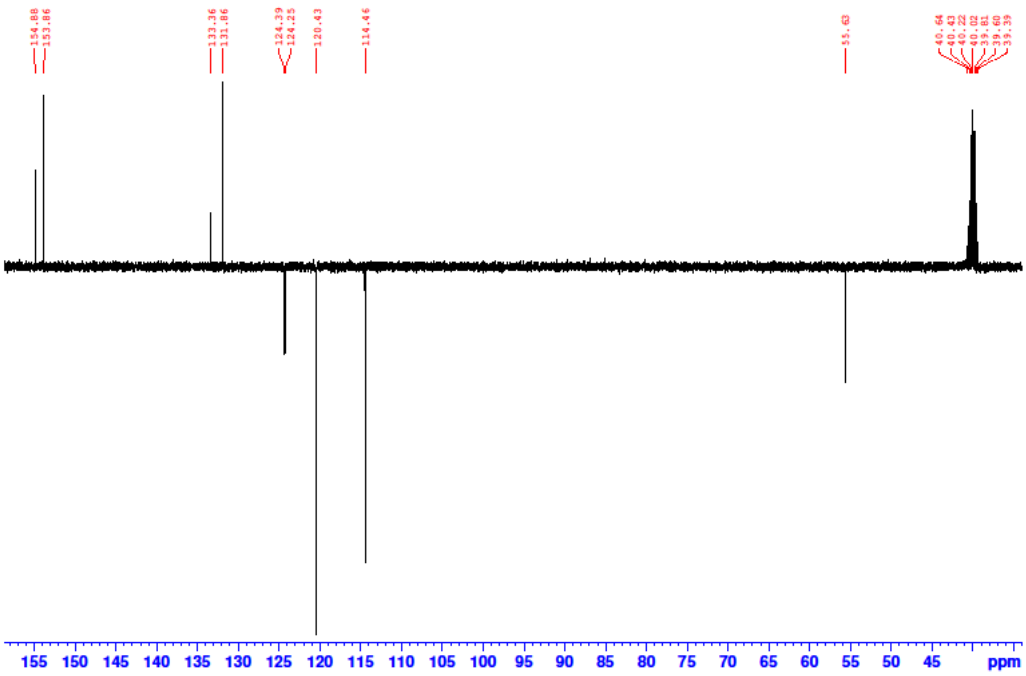


Slika P7. HMBC spektar spoja **2**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



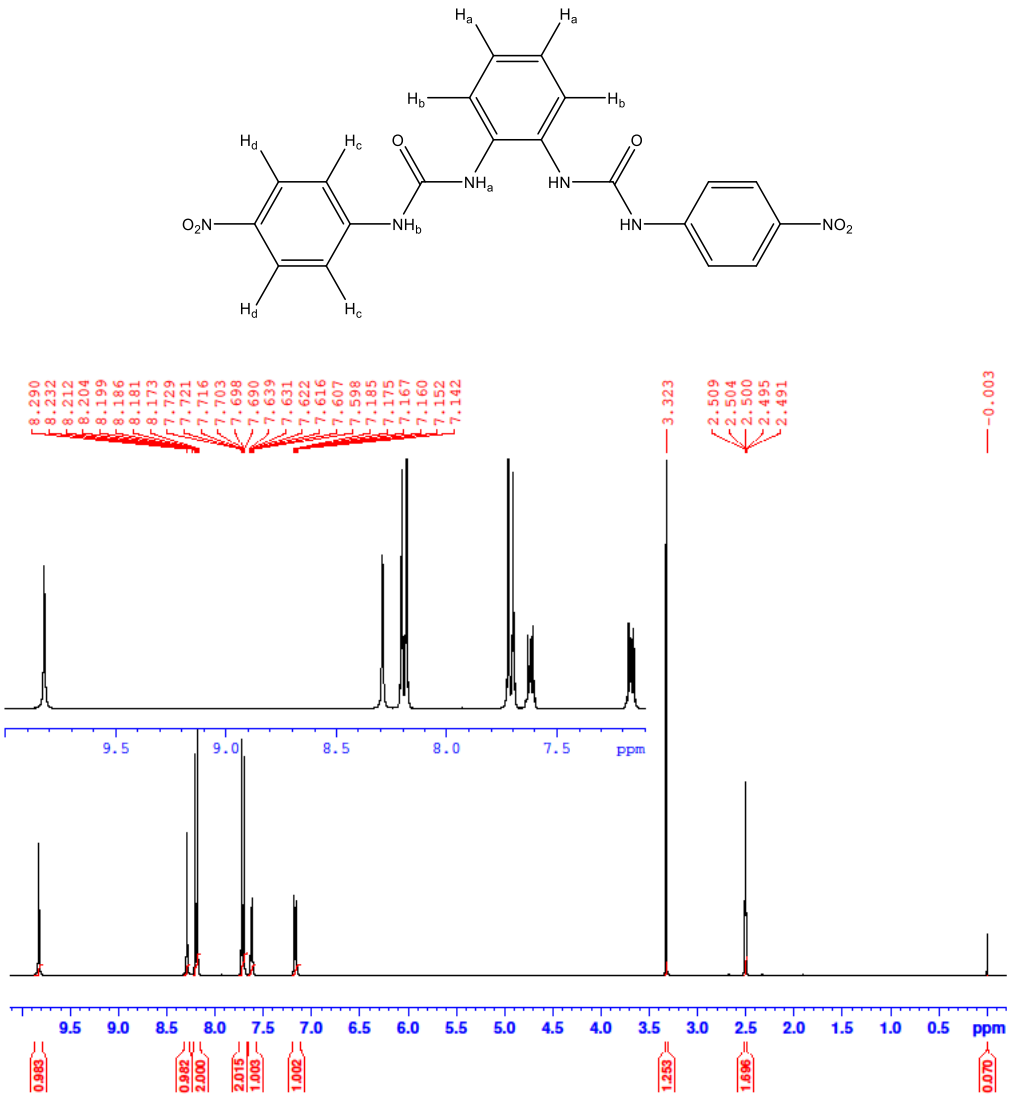
Slika P8. ^{1}H NMR spektar spoja **3**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 3,71 (s, 6H, H_e), 6,86 (d, 4H, J=8,25 Hz, H_d), 7,03-7,09 (m, 2H, H_a), 7,37 (d, 4H, J = 8,23 Hz, H_c), 7,55-7,60 (m, 2H, H_b), 7,76 (s, 2H, NH_b), 8,86 (s, 2H, NH_a).



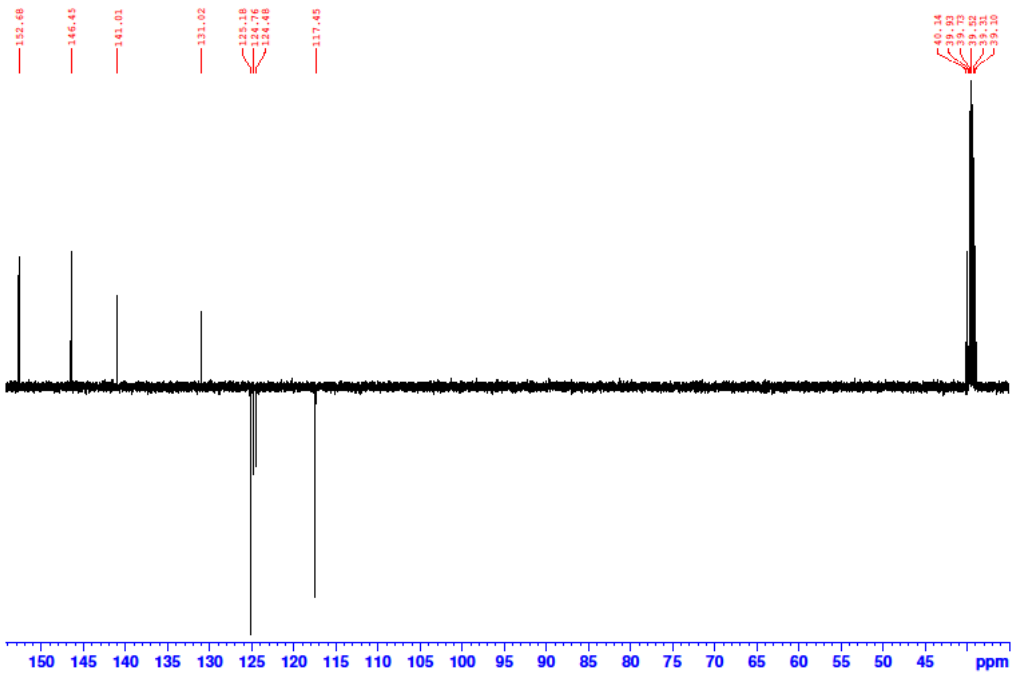
Slika P9. ^{13}C NMR spektar spoja **3**H$_2$ u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 55,13 (OCH_3), 113,96 (CH), 119,94 (CH), 123,75 (CH), 123,89 (CH), 131,37 (C), 132,87 (C), 153,36 (C=O), 154,39 (C).



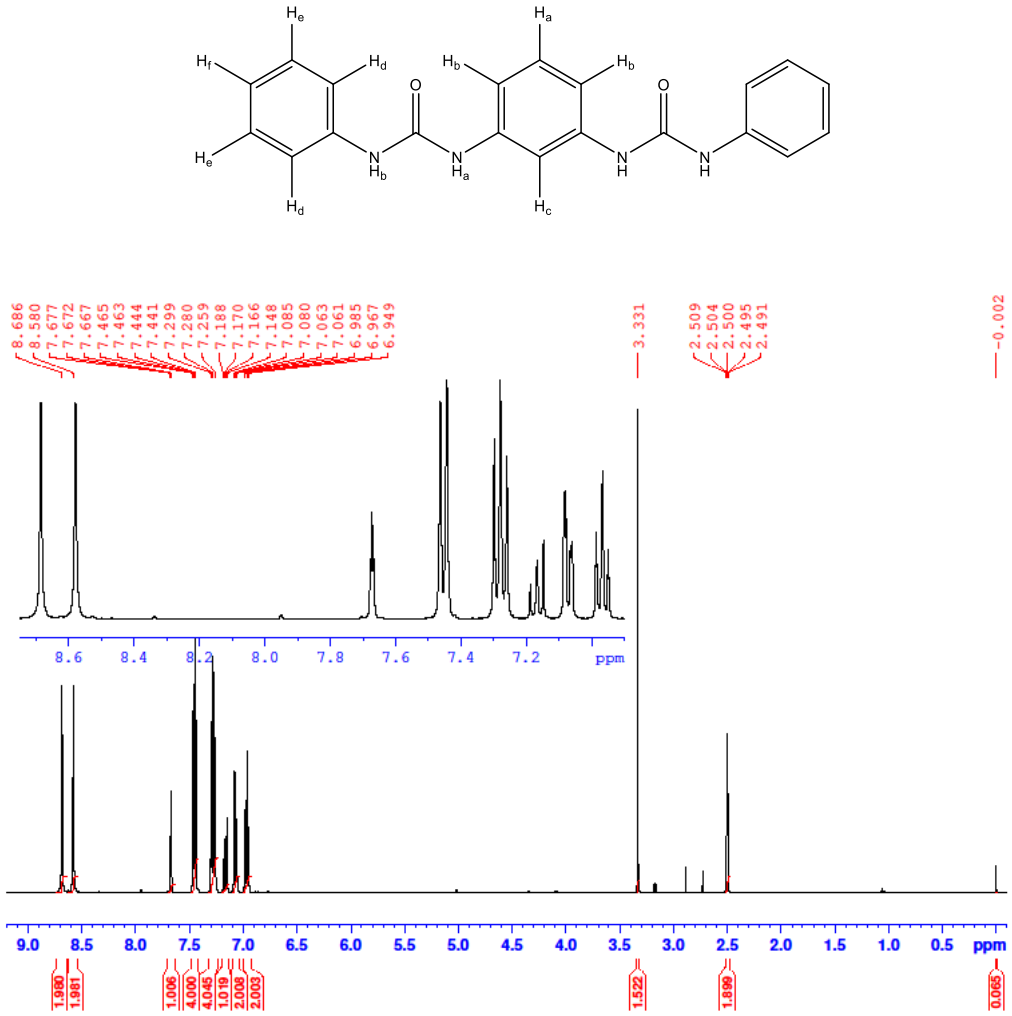
Slika P10. ^{1}H NMR spektar spoja **4**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 7,14-7,19 (m, 2H, H_a), 7,59-7,64 (m, 2H, H_b), 7,71 (d, 4H, J = 9,32 Hz, H_c), 8,19 (d, 4H, J = 9,32 Hz, H_d), 8,29 (s, 2H, NH_a), 9,82 (s, 2H, NH_b).



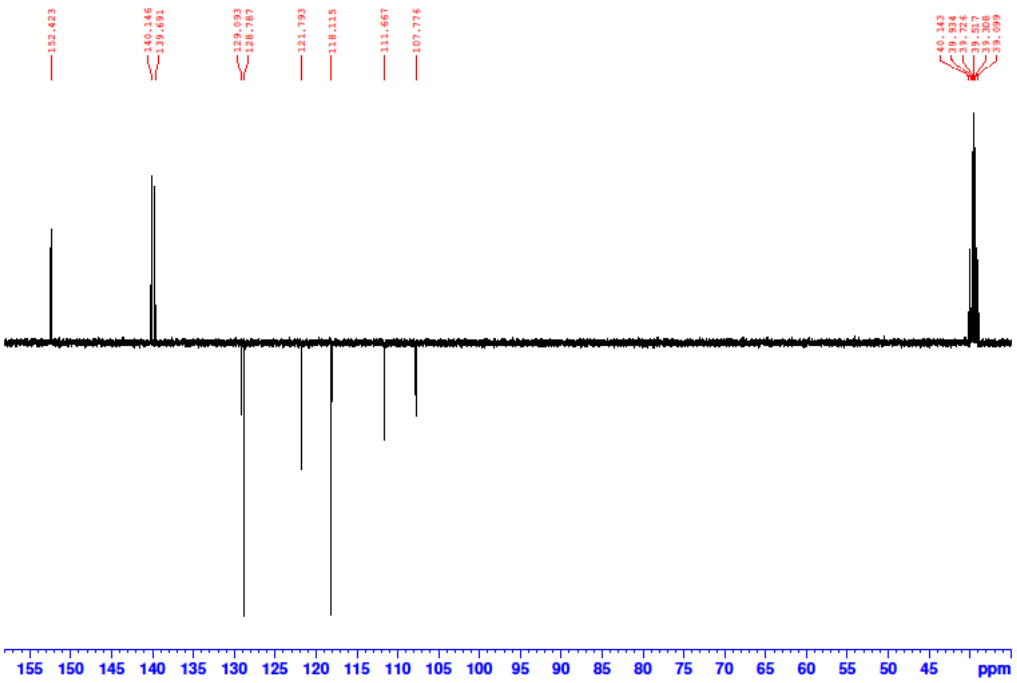
Slika P11. ^{13}C NMR spektar spoja **4**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 117,45 (CH), 124,48 (CH), 124,76 (CH), 125,18 (CH), 131,02 (C), 141,01 (C), 146,45 (C), 152,68 (C=O).



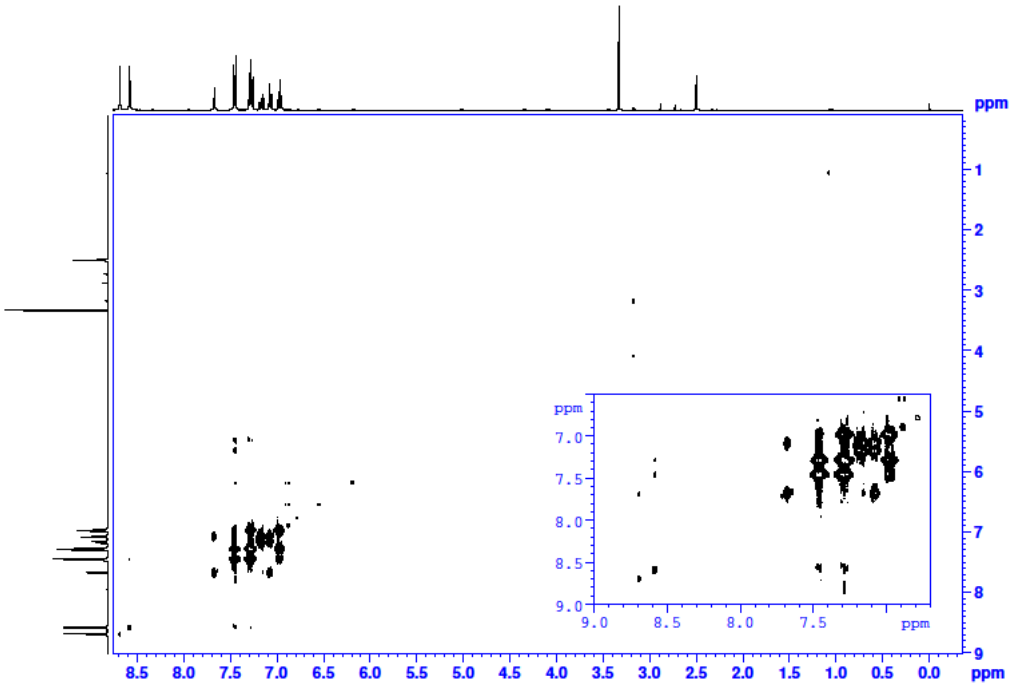
Slika P12. ^{1}H NMR spektar spoja **5**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 6,98 (t, 2H, J = 7,40 Hz, H_f), 7,07 (d, 2H, J = 7,99 Hz, H_b), 7,17 (dd(t), 1H, J = 8,13 Hz, H_a), 7,28 (t, 4H, J = 8,11 Hz, H_e), 7,45 (d, 4H, J = 8,35 Hz, H_d), 7,67 (t, 1H, J = 2,06 Hz, H_c), 8,58 (s, 2H, NH_b), 8,69 (s, 2H, NH_a).

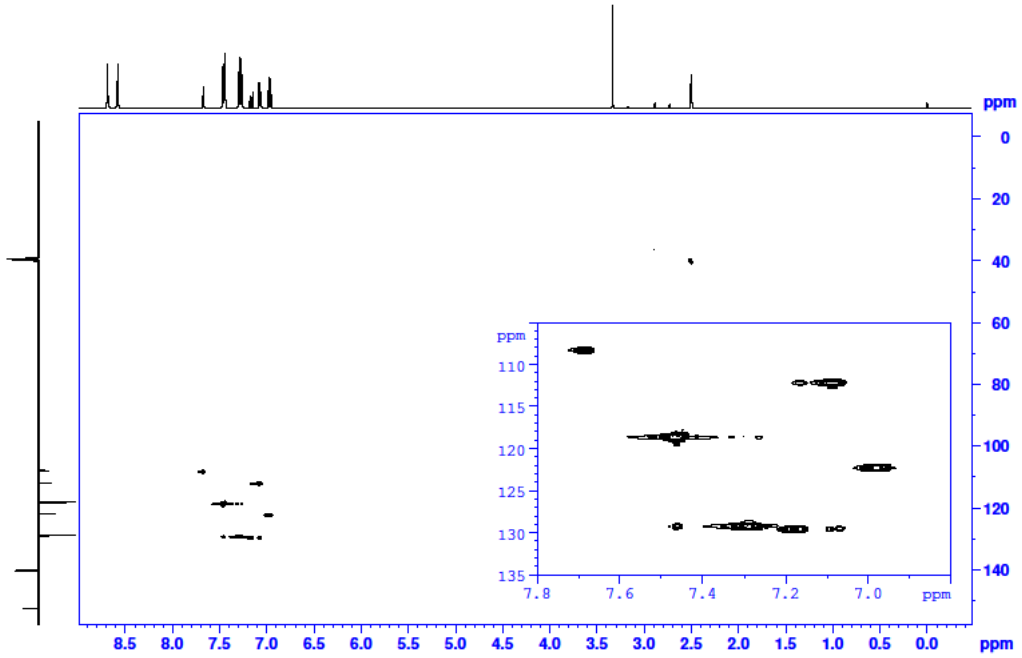


Slika P13. ^{13}C NMR spektar spoja **5**H$_2$ u DMSO-d_6 (400 MHz).

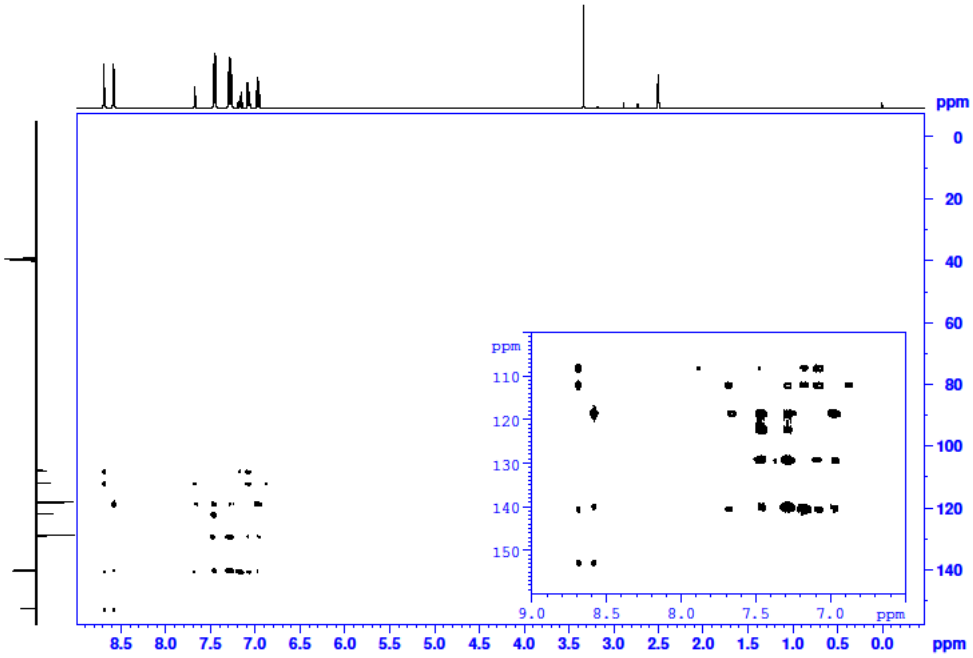
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 107,78 (CH), 111.67 (CH), 118,12 (CH), 121,79 (CH), 128,79 (CH), 129,09 (CH), 139,69 (C), 140,14 (C), 152,42 (C=O).



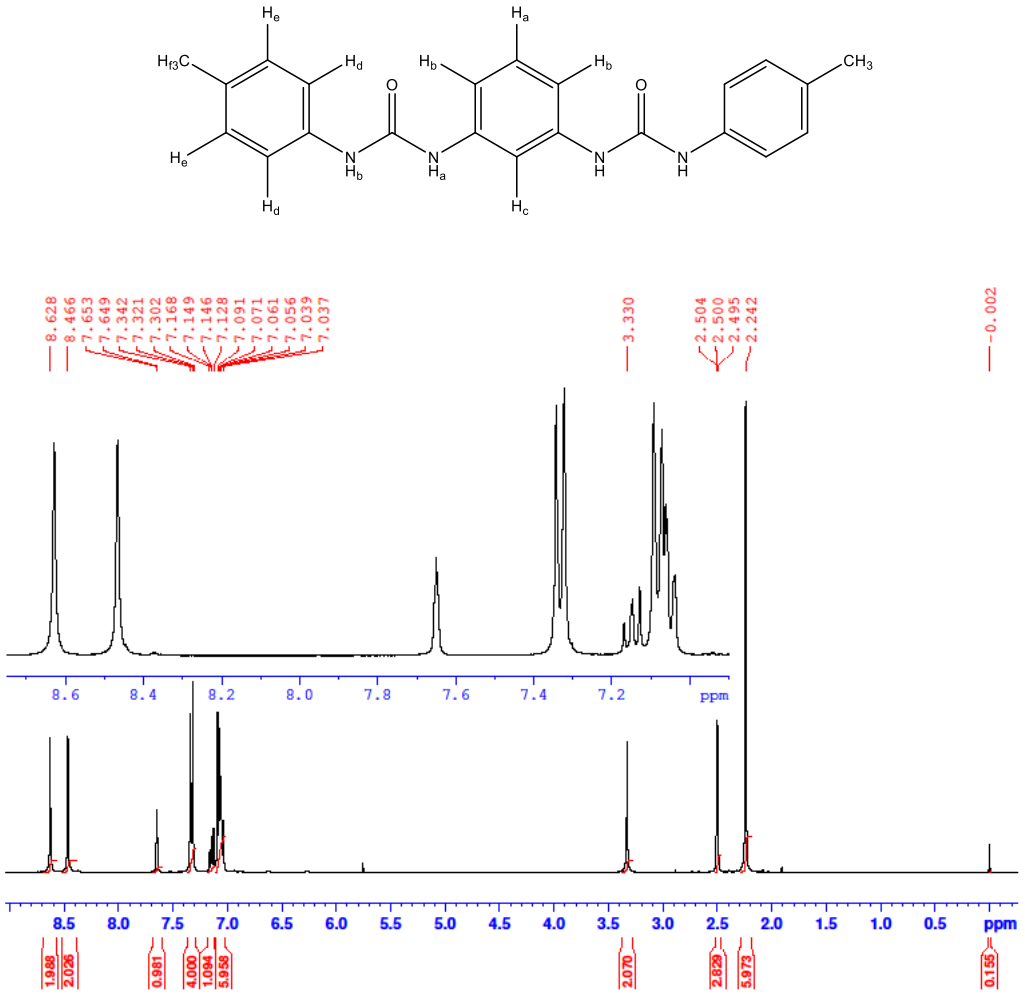
Slika P14. COSY spektar spoja **5**H$_2$ u DMSO-d_6 (400 MHz).



Slika P15. HSQC spektar spoja **5**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

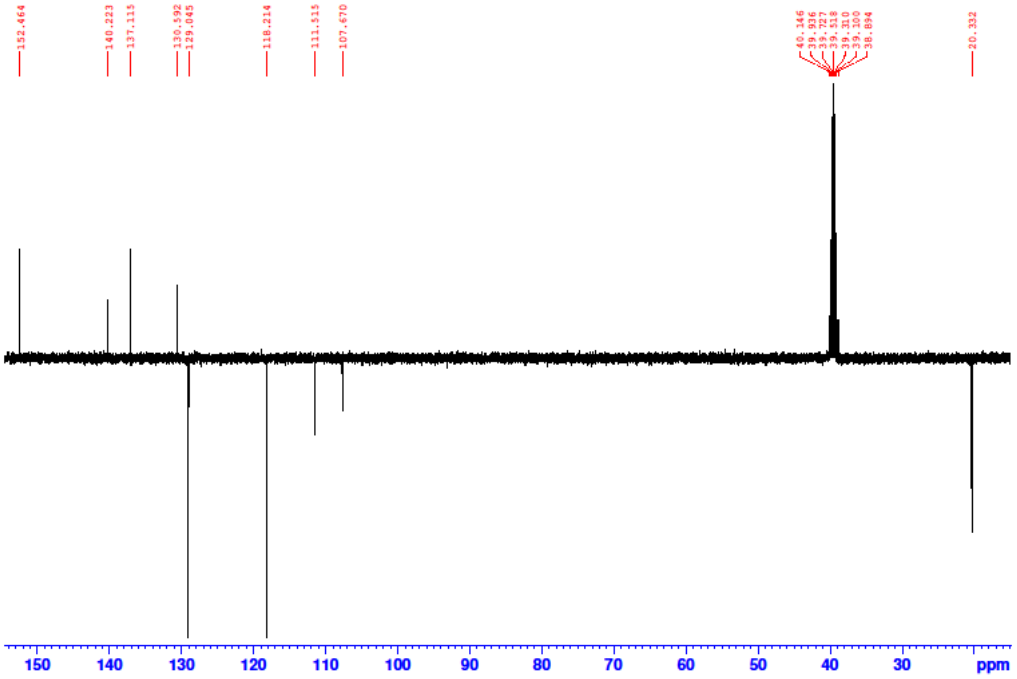


Slika P16. HMBC spektar spoja **5**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



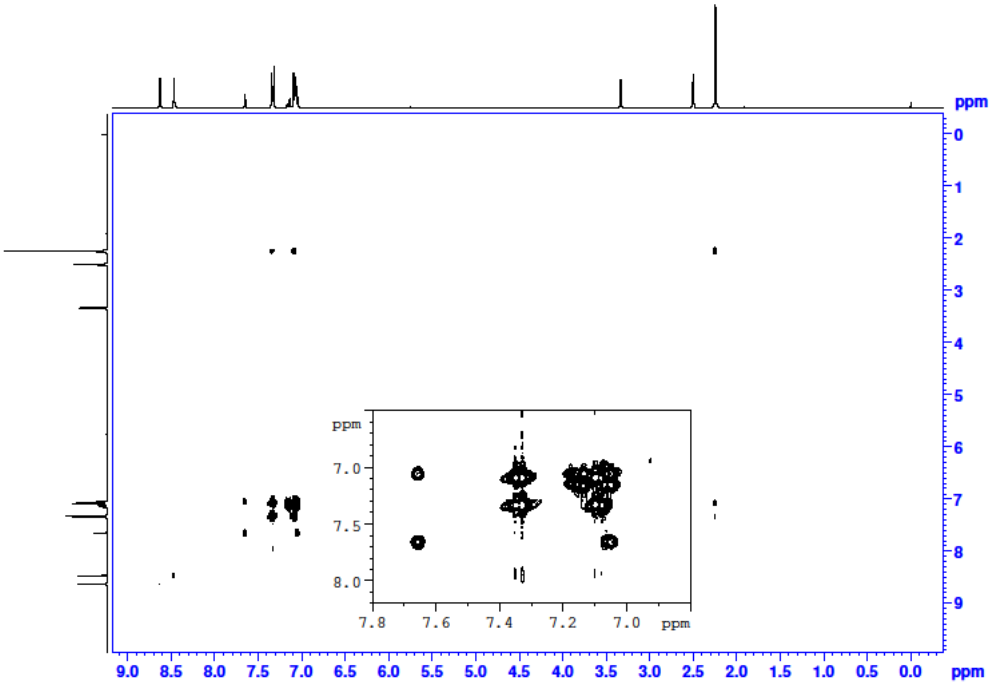
Slika P17. ^{1}H NMR spektar spoja **6**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 2,24 (s, 6H, H_f), 7,03-7,11 (m, 6H, H_e, H_b), 7,15 (dd(t), 1H, J = 8,13 Hz, H_a), 7,33 (d, 4H, J = 8,32 Hz, H_d), 7,65 (t, 1H, J = 1,94 Hz, H_c), 8,47 (s, 2H, NH_b), 8,63 (s, 2H, NH_a).

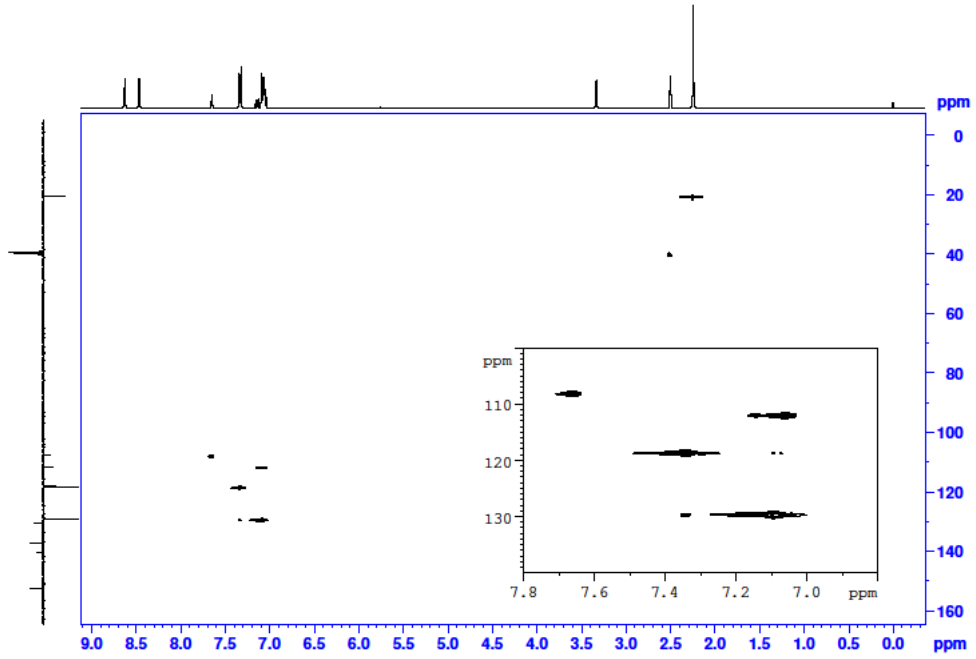


Slika P18. ^{13}C NMR spektar spoja **6**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

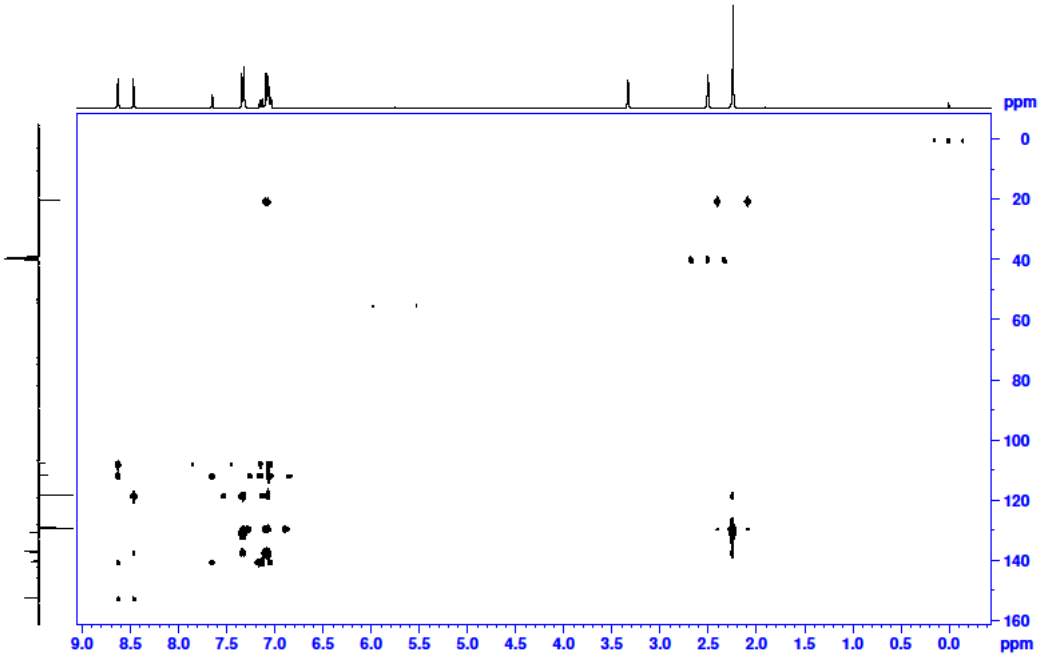
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 20,33 (CH_3), 107,67 (CH), 111.51 (CH), 118,21 (CH), 129,05 (CH), 130,59 (C), 137,12 (C), 140,22 (C), 152,46 (C=O).



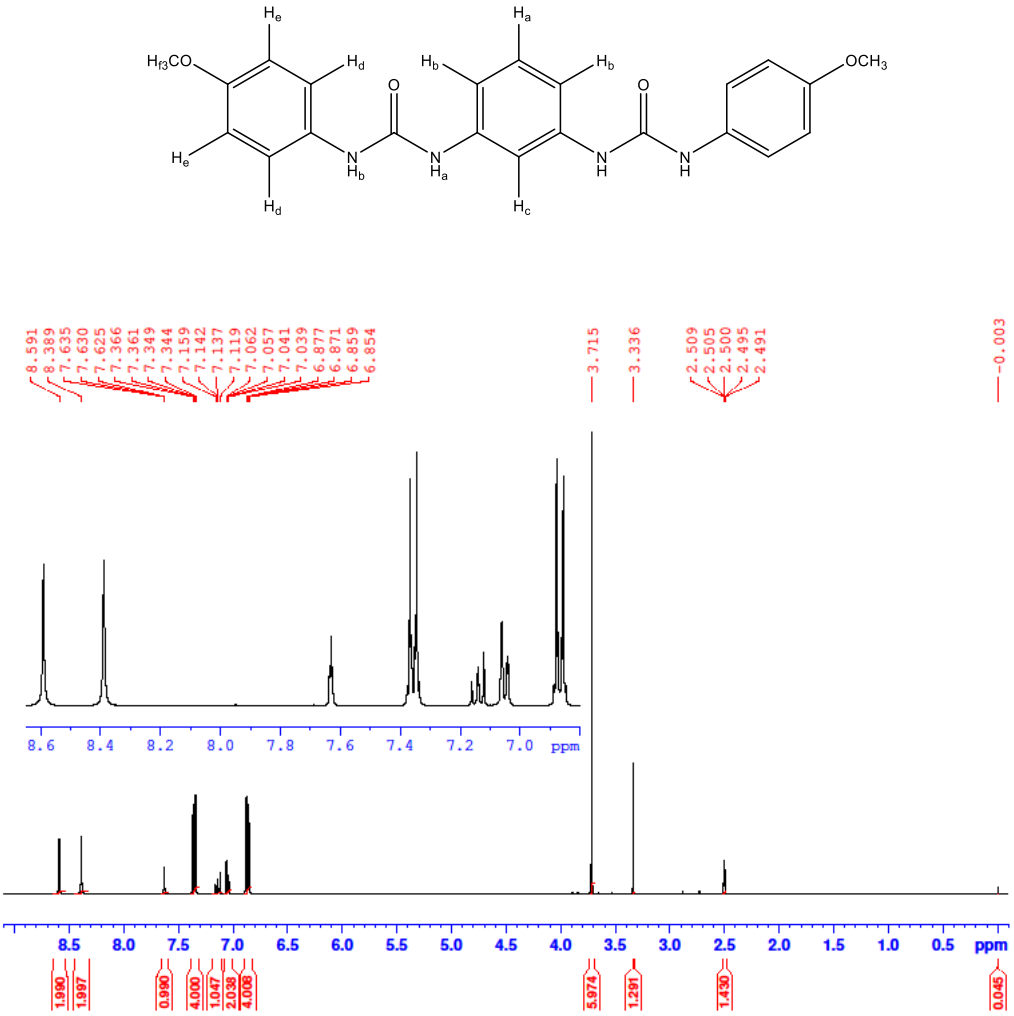
Slika P19. COSY spektar spoja **6**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



Slika P20. HSQC spektar spoja **6**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

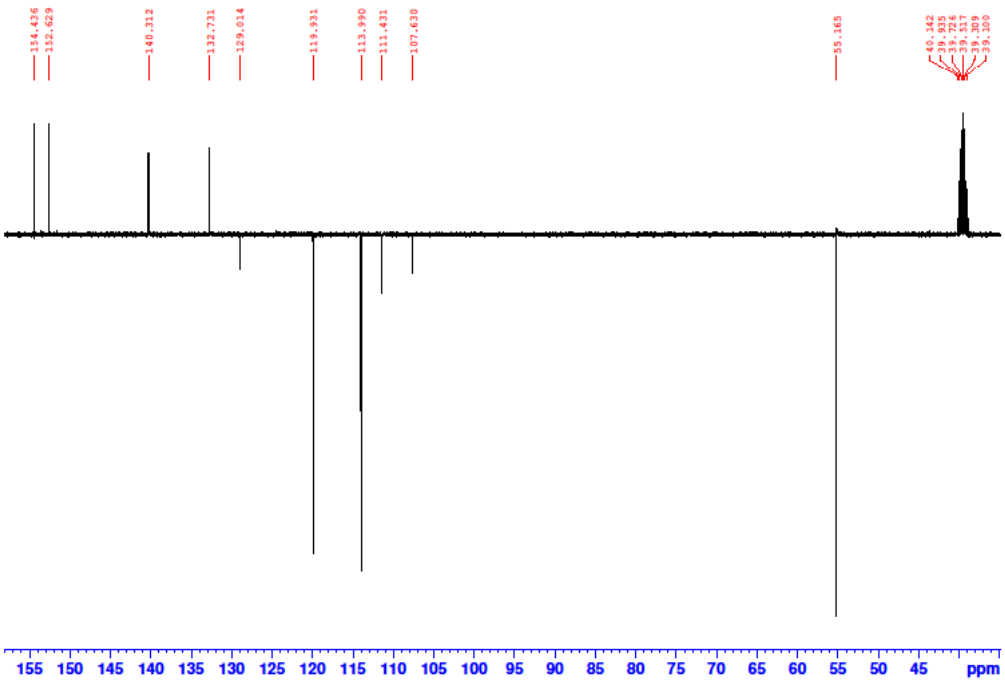


Slika P21. HMBC spektar spoja **6**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



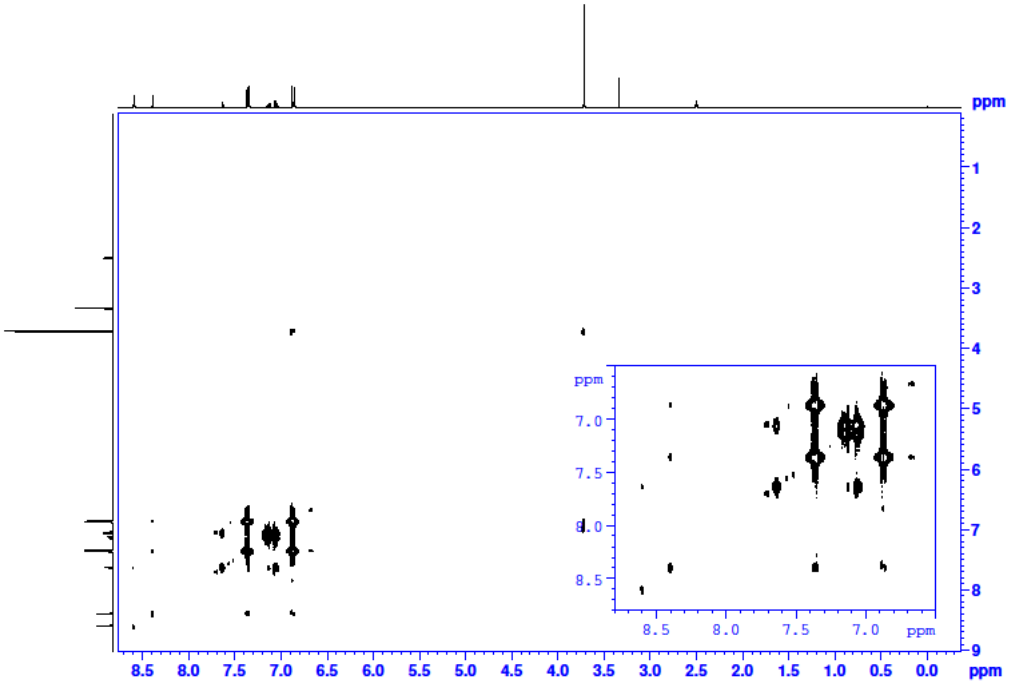
Slika P22. ^{1}H NMR spektar spoja **7**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 3,71 (s, 6H, H_f), 6,84-6,89 (m, 4H, H_e), 7,05 (d, 2H, J = 7,98 Hz, H_b), 7,14 (dd(t), 1H, J = 8,07 Hz, H_a), 7,33-7,38 (m, 4H, H_d), 7,63 (t, 1H, J = 1,98 Hz, H_c), 8,39 (s, 1H, NH_b), 8,59 (s, 1H, NH_a).

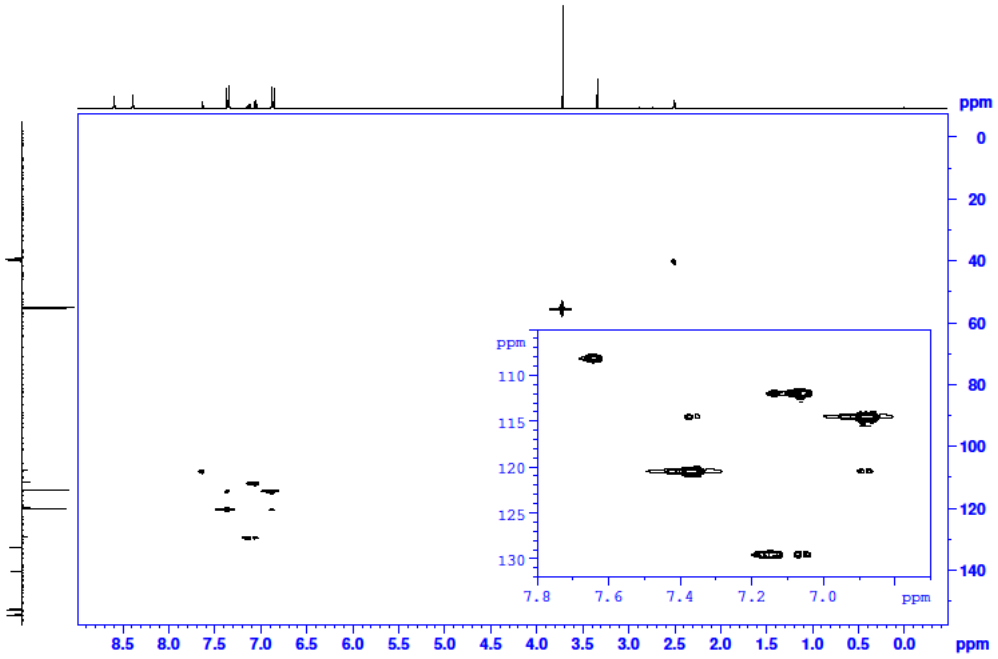


Slika P23. ^{13}C NMR spektar spoja **7**H$_2$ u DMSO-d_6 (400 MHz).

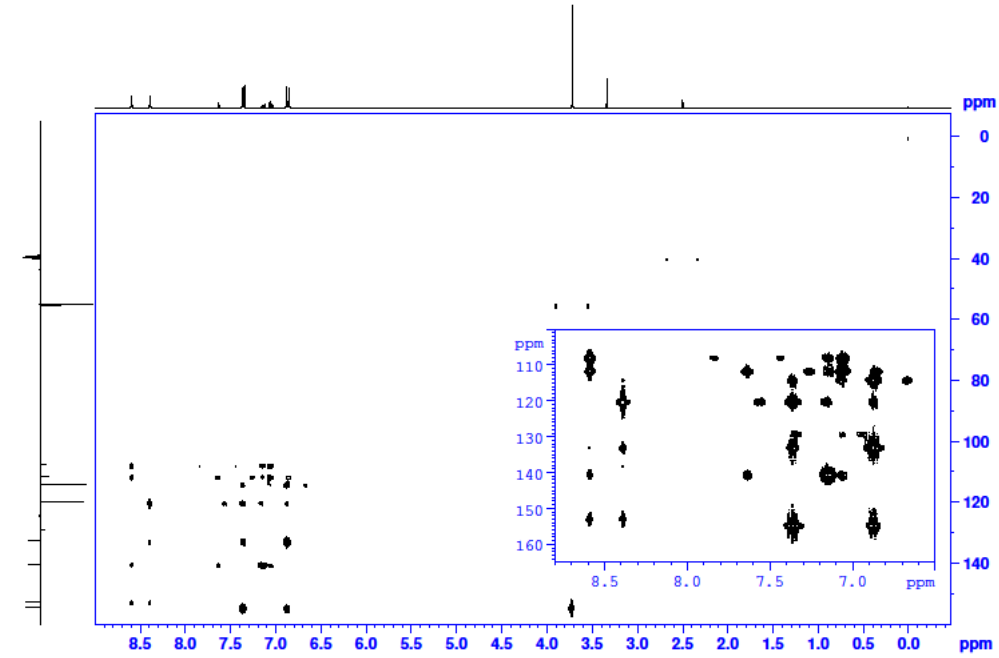
^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 55,16 (OCH_3), 107,63 (CH), 111,43 (CH), 113,99 (CH), 119,93 (CH), 129,01 (CH), 132,73 (C), 140,31 (C), 152,63 (C=O), 154,44 (C).



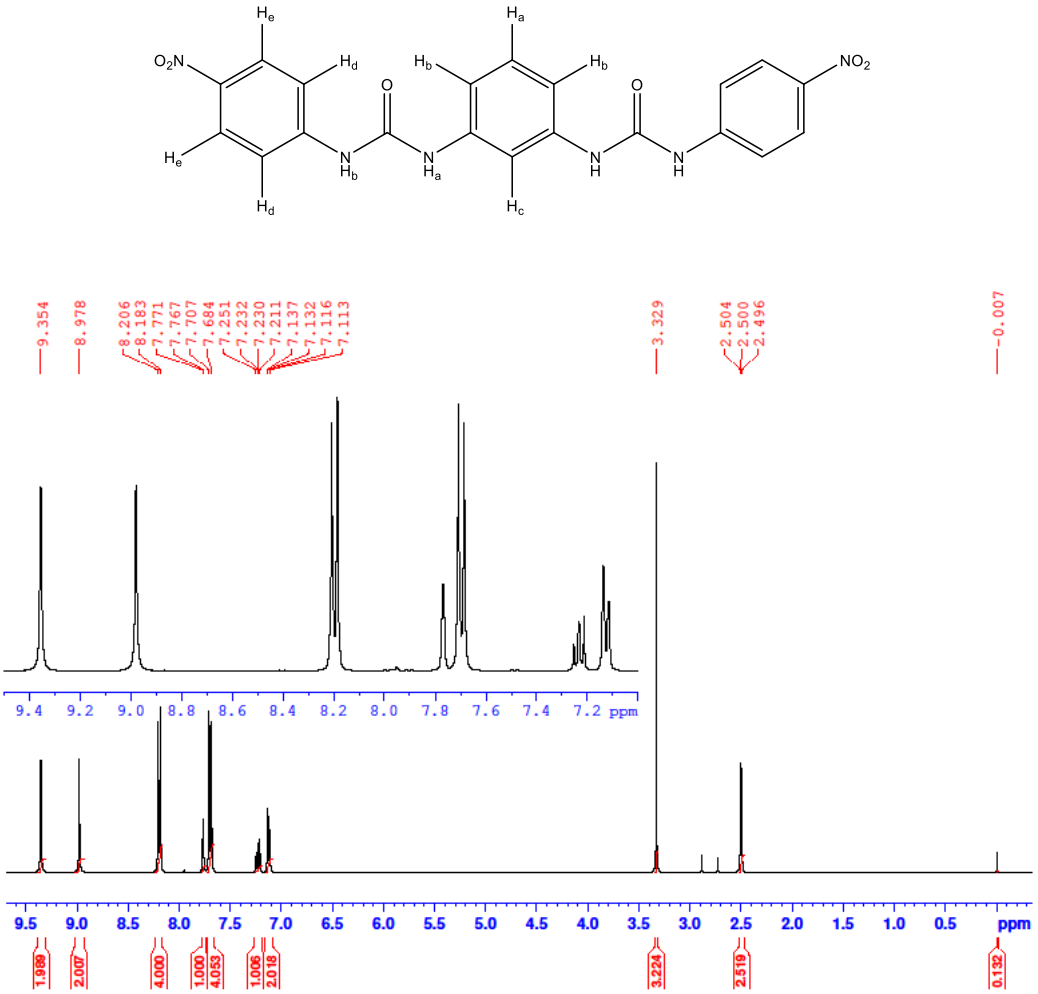
Slika P24. COSY spektar spoja **7**H$_2$ u DMSO-d_6 (400 MHz).



Slika P25. HSQC spektar spoja **7**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

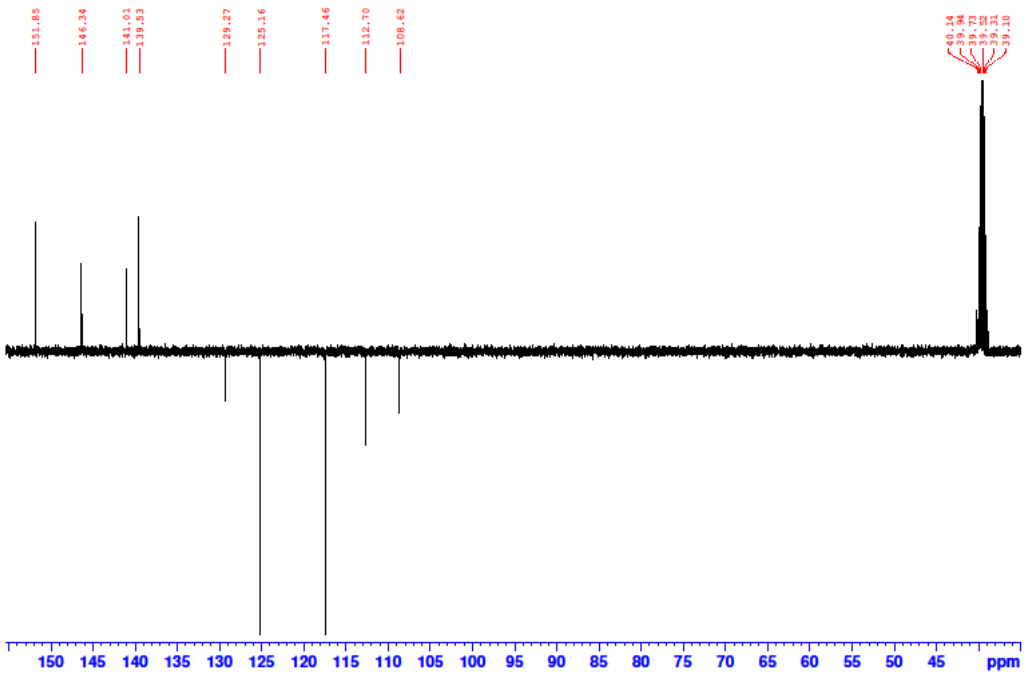


Slika P26. HMBC spektar spoja **7**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).



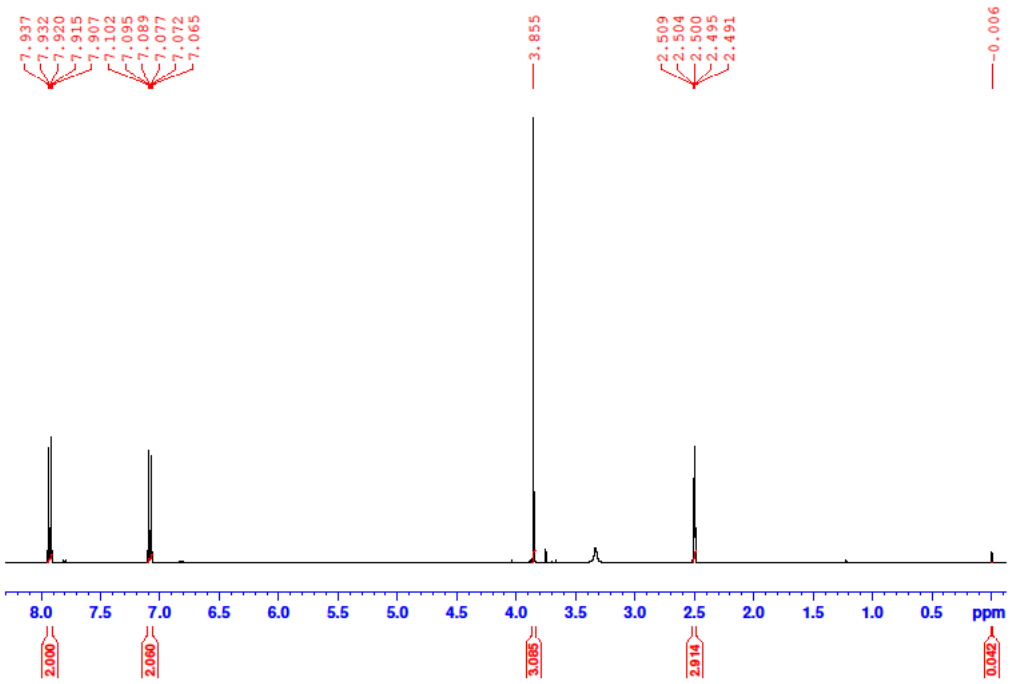
Slika P27. ^{1}H NMR spektar spoja **8**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 7,12 (d, 2H, J = 8,22 Hz, H_b), 7,23 (dd(t), 1H, J = 8,06 Hz, H_a), 7,67-7,72 (m, 4H, H_d), 7,77 (t, 1H, J = 1,97 Hz, H_c), 8,17-8,22 (m, 4H, H_e), 8,98 (s, 2H, NH_a), 9,35 (s, 2H, NH_b).



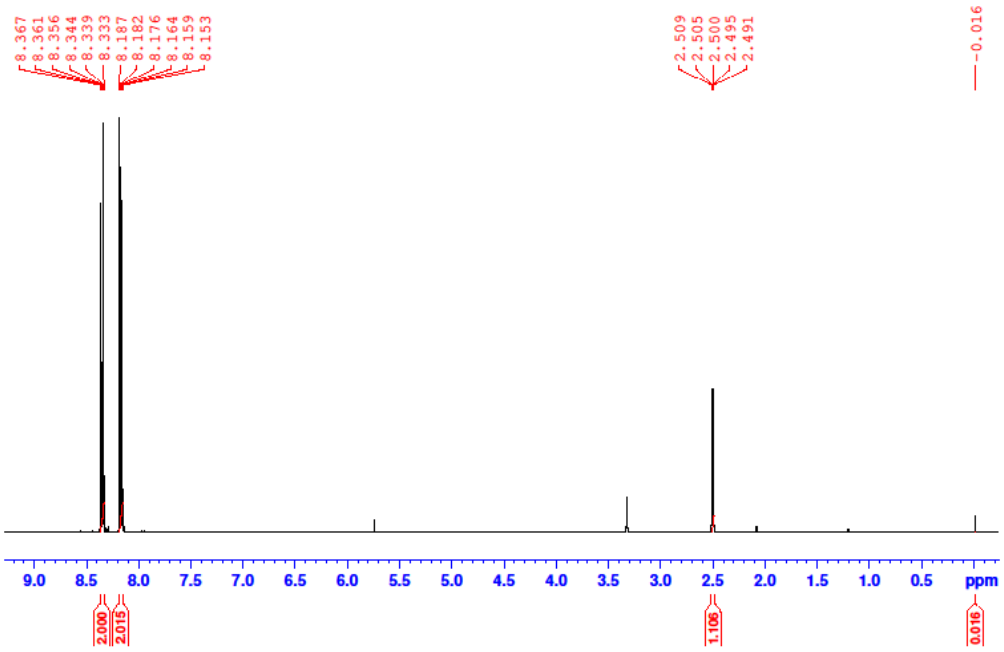
Slika P28. ^{13}C NMR spektar spoja **8**H_2 u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 108,62 (CH), 112,70 (CH), 117,46 (CH), 125,16 (CH), 129,27 (CH), 139,53 (C), 141,01 (C), 146,34 (C), 151,85 (C=O).



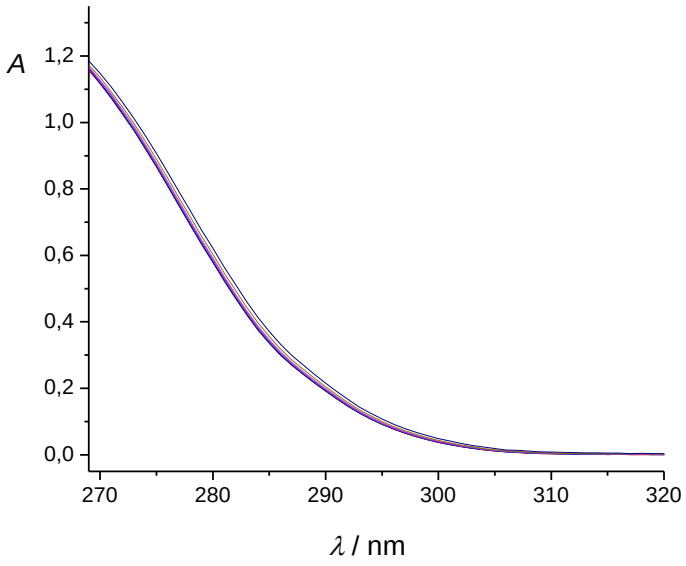
Slika P29. ^{1}H NMR spektar spoja **P1** u DMSO-d_6 (400 MHz).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 3,84-3,87 (s, 3H, CH_3), 7,05-7,11 (m, 2H, H_{arom}), 7,89-7,95 (m, 2H, H_{arom}).

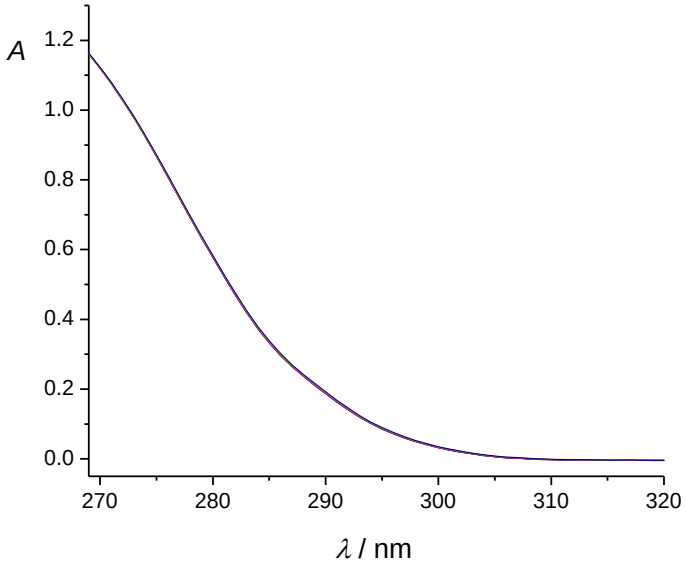


Slika P30. ^{1}H NMR spektar spoja **P1** u DMSO-d_6 (400 MHz).

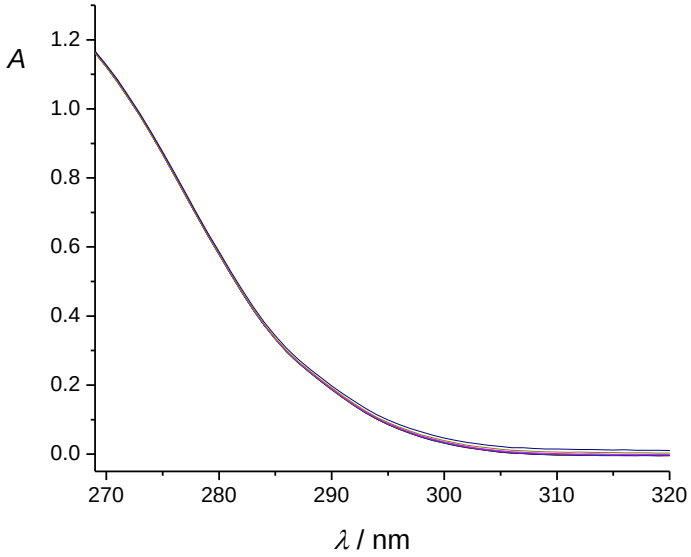
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ/ppm): 8,14-8,19 (m, 2H, H_{arom}), 8,32-8,38 (m, 2H, H_{arom}).



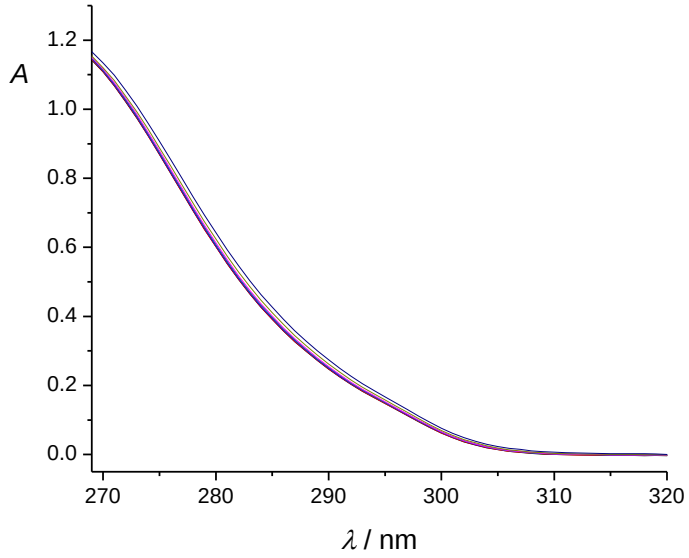
Slika P31. Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 3,25 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 7,80 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**1**H_2) na kraju titracije iznosi 103. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



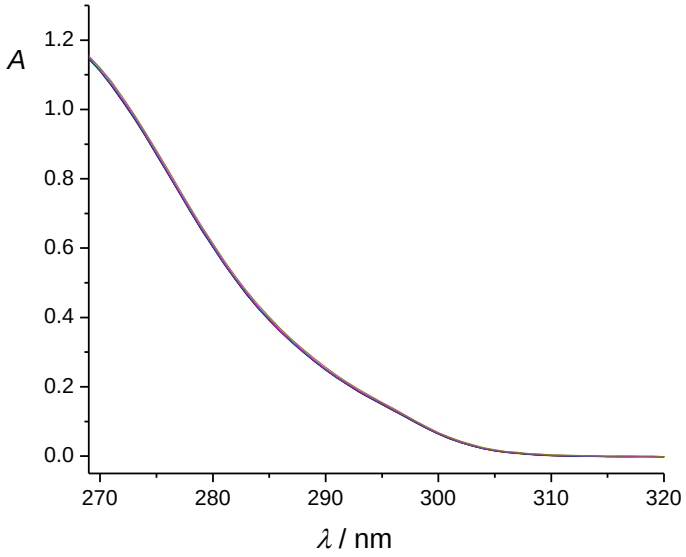
Slika P32. Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 3,25 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,03 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBAClO_4$) / n(**1**H_2) na kraju titracije iznosi 93. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



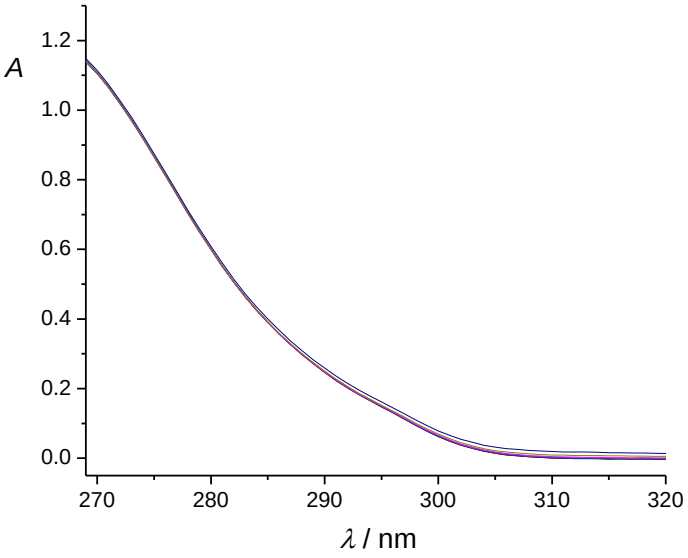
Slika P33. Spektrofotometrijska titracija **1**H_2 (c = 3,25 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,04 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBANO_3$) / n(**1**H_2) na kraju titracije iznosi 93. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



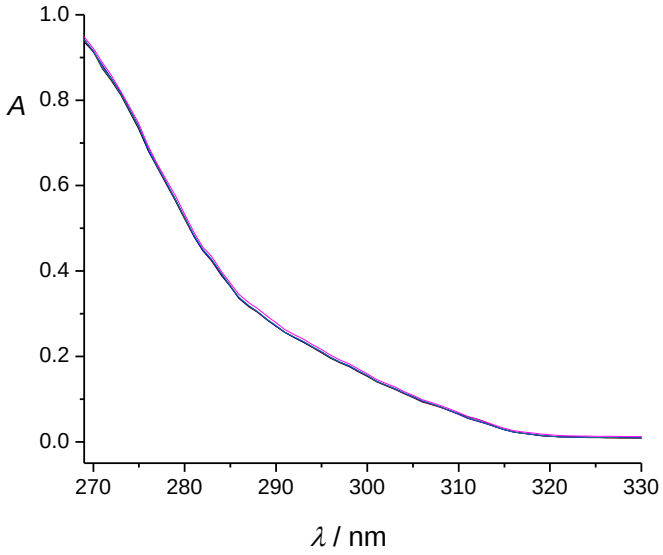
Slika P34. Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,98 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 7,80 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**2**H_2) na kraju titracije iznosi 113. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



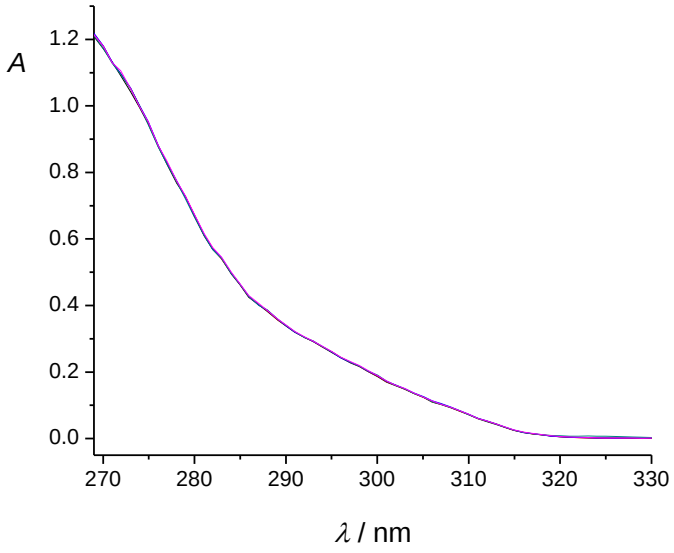
Slika P35. Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,98 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,03 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBAClO_4)$ / n(**2**H_2) na kraju titracije iznosi 102. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



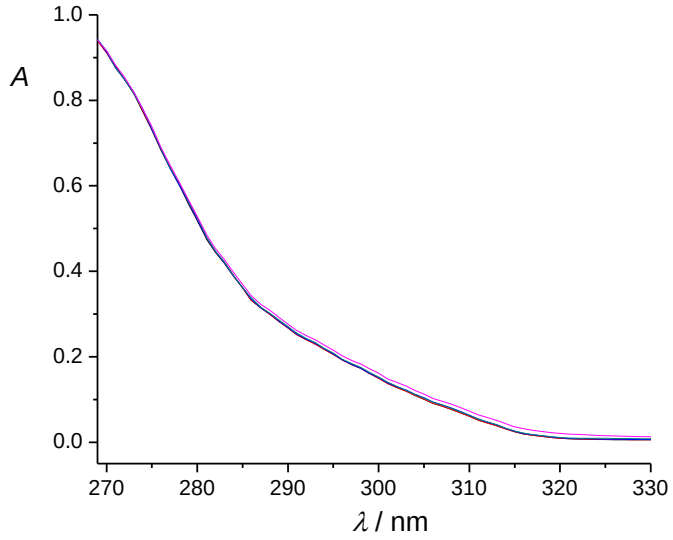
Slika P36. Spektrofotometrijska titracija **2**H_2 (c = 2,98× 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,04 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBANO_3)$ / n(**2**H_2) na kraju titracije iznosi 102. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



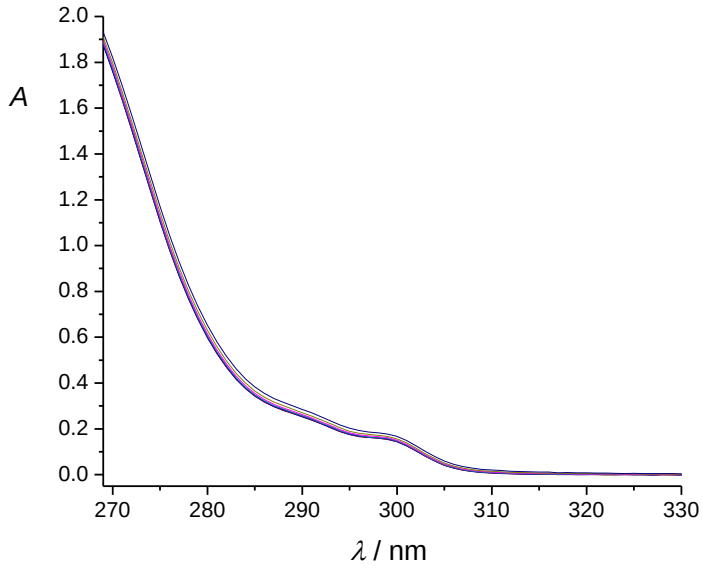
Slika P37. Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 2,35 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 7,08 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**3**H_2) na kraju titracije iznosi 80. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



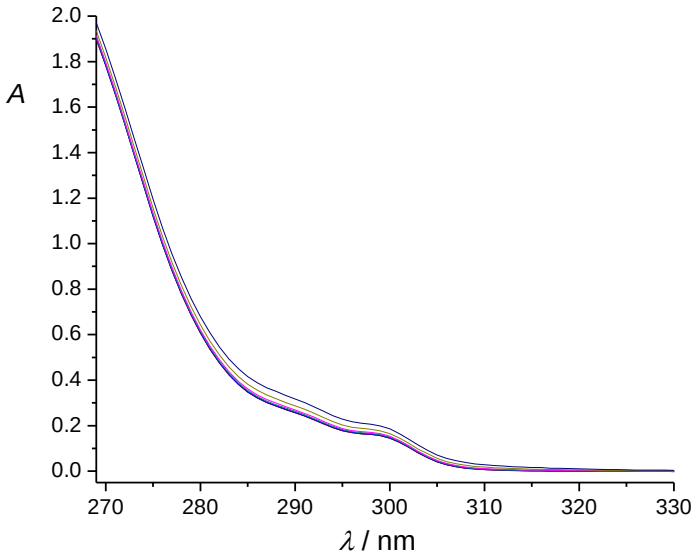
Slika P38. Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 2,95 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 6,57 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBAClO_4$) / n(**3**H_2) na kraju titracije iznosi 42. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



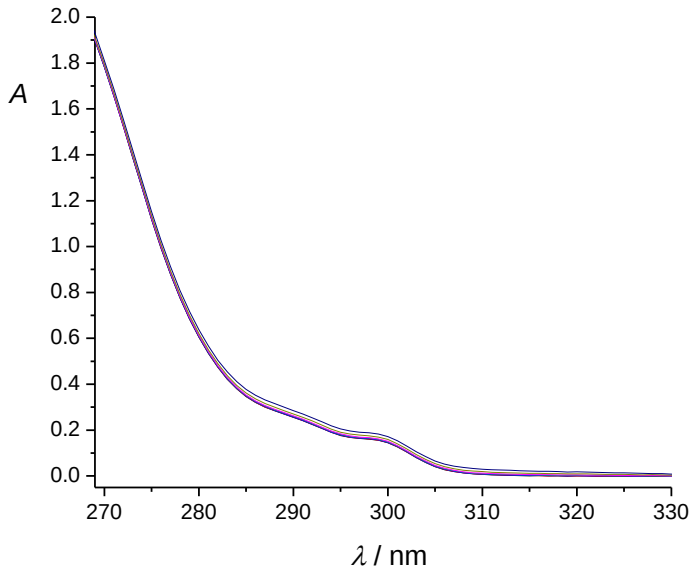
Slika P39. Spektrofotometrijska titracija **3**H_2 (c = 2,35× 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 6,79 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBANO_3$) / n(**3**H_2) na kraju titracije iznosi 77. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



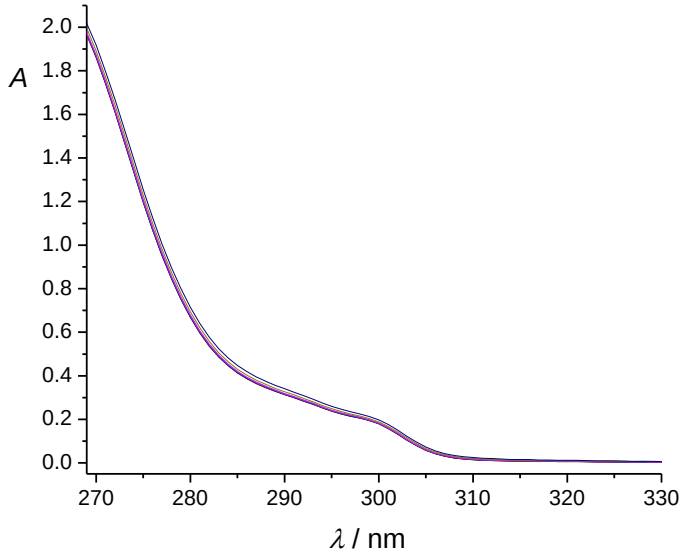
Slika P40. Spektrofotometrijska titracija **5**H_2 (c = 3,05 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 6,89 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**5**H_2) na kraju titracije iznosi 98. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



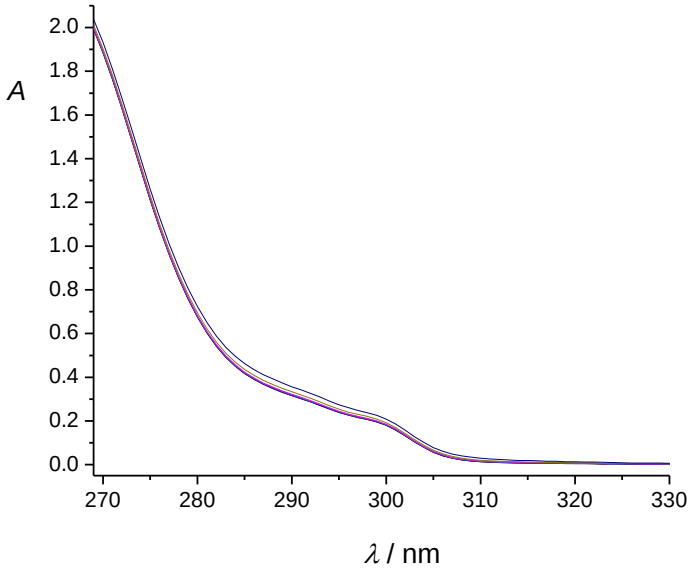
Slika P41. Spektrofotometrijska titracija **5**H_2 (c = 3,05 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,04 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBAClO_4)$ / n(**5**H_2) na kraju titracije iznosi 100. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



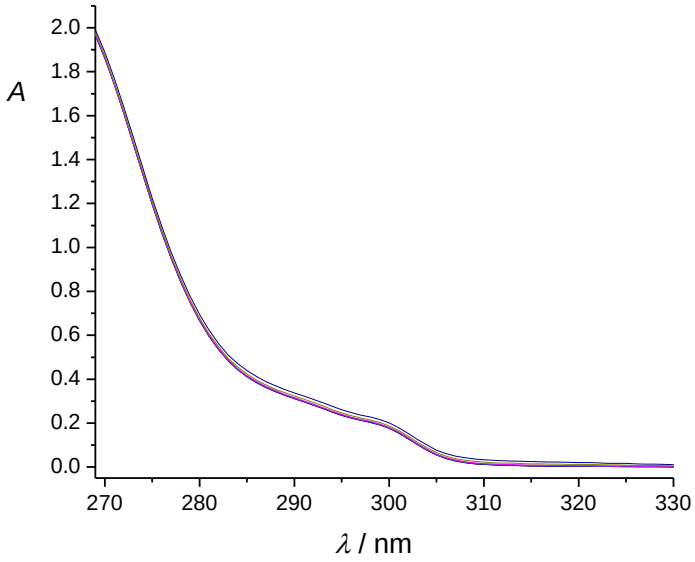
Slika P42. Spektrofotometrijska titracija **5**H_2 (c = 3,05 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,01 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBANO_3)$ / n(**5**H_2) na kraju titracije iznosi 99. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



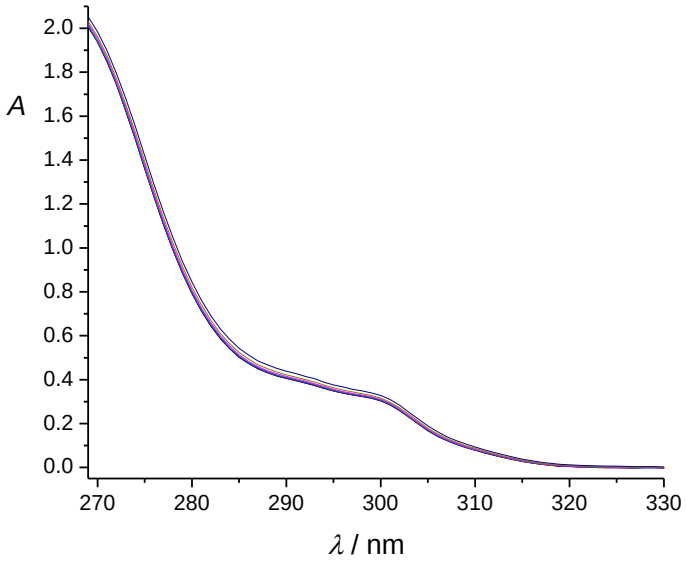
Slika P43. Spektrofotometrijska titracija **6**H_2 (c = 2,94 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 6,89 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**6**H_2) na kraju titracije iznosi 101. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



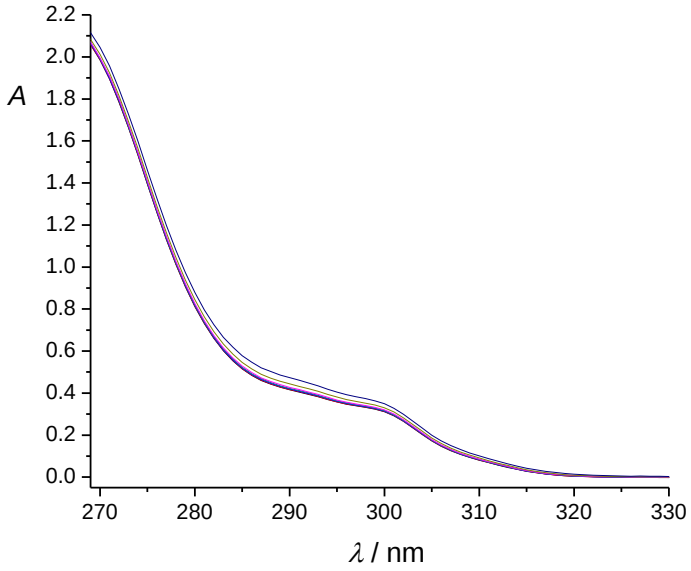
Slika P44. Spektrofotometrijska titracija **6**H_2 (c = 2,94 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,04 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBAClO_4$) / n(**6**H_2) na kraju titracije iznosi 103. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



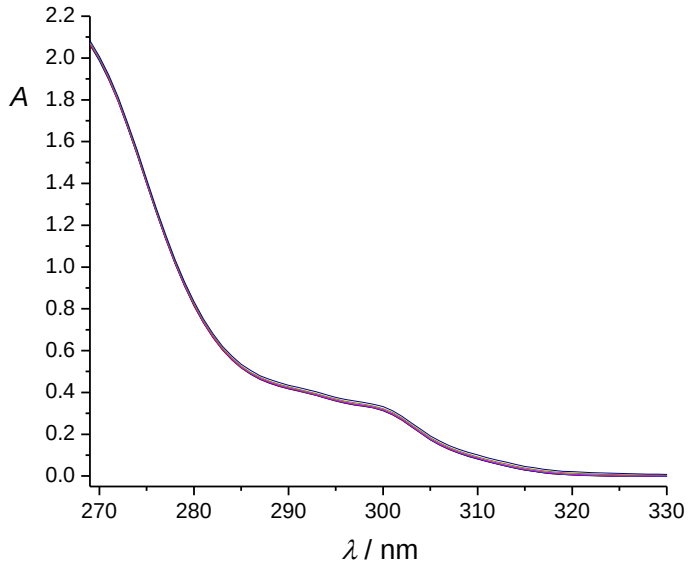
Slika P45. Spektrofotometrijska titracija **6**H_2 (c = 2,94 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,01 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBANO_3)$ / n(**6**H_2) na kraju titracije iznosi 103. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



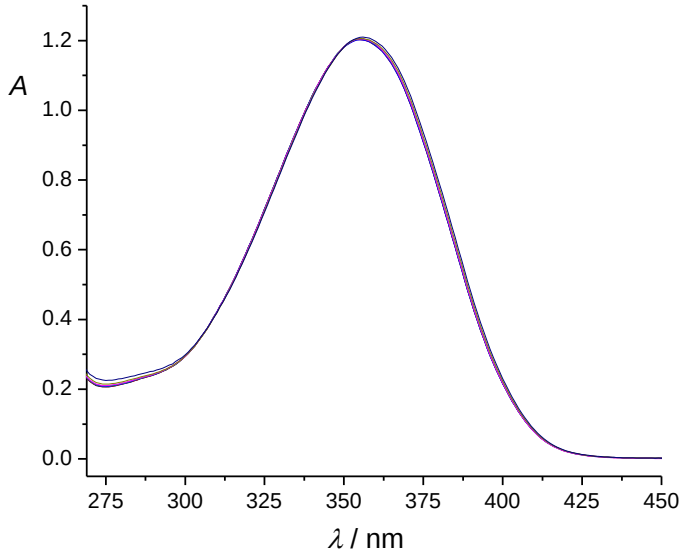
Slika P46. Spektrofotometrijska titracija **7**H_2 (c = 3,03 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 6,89 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**7**H_2) na kraju titracije iznosi 98. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



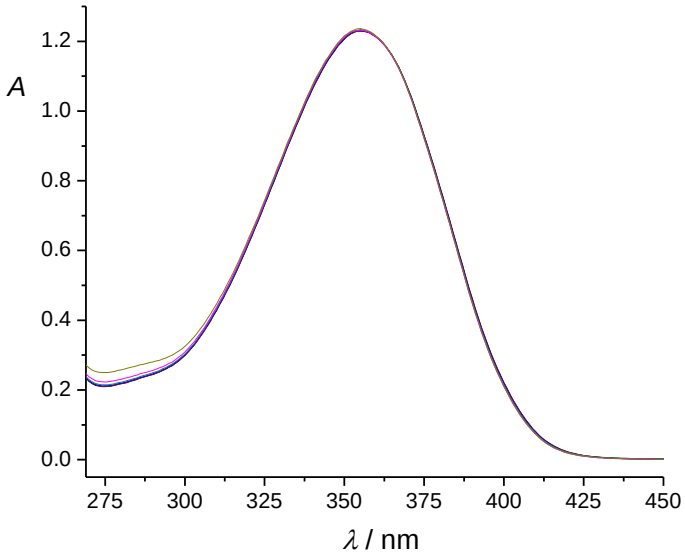
Slika P47. Spektrofotometrijska titracija **7**H_2 (c = 3,03 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,04 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBAClO_4)$ / n(**7**H_2) na kraju titracije iznosi 100. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



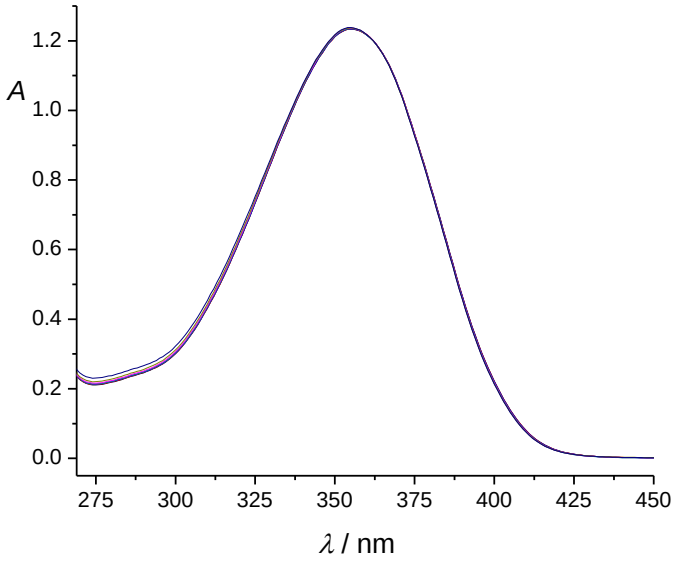
Slika P48. Spektrofotometrijska titracija **7**H_2 (c = 3,03 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,01 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBANO_3)$ / n(**7**H_2) na kraju titracije iznosi 100. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



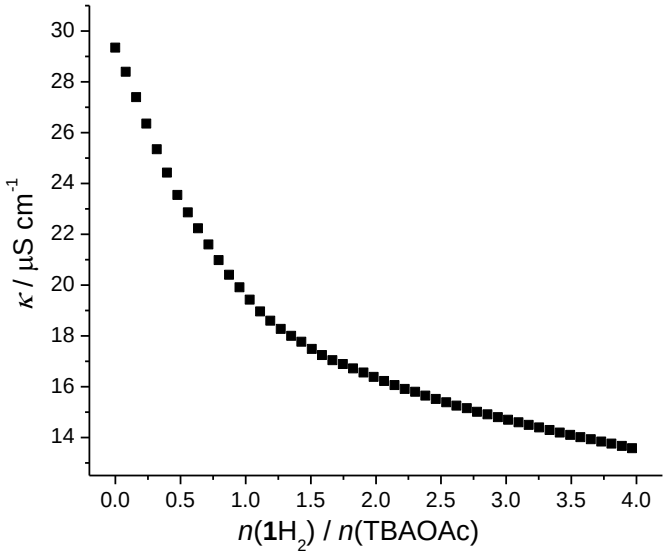
Slika P49. Spektrofotometrijska titracija **8**H_2 (c = 3,09 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom TEACl (c = 6,89 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n(TEACl) / n(**8**H_2) na kraju titracije iznosi 96. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



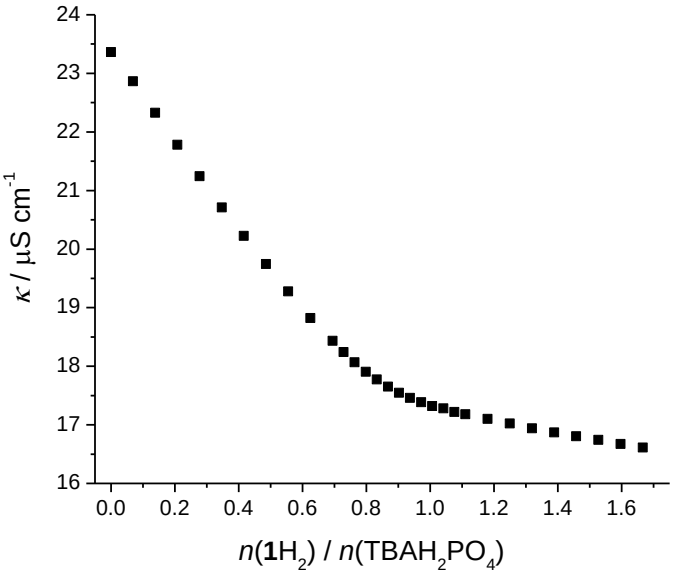
Slika P50. Spektrofotometrijska titracija **8**H_2 (c = 3,09 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBAClO_4$ (c = 7,04 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer n($TBAClO_4$) / n(**8**H_2) na kraju titracije iznosi 98. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



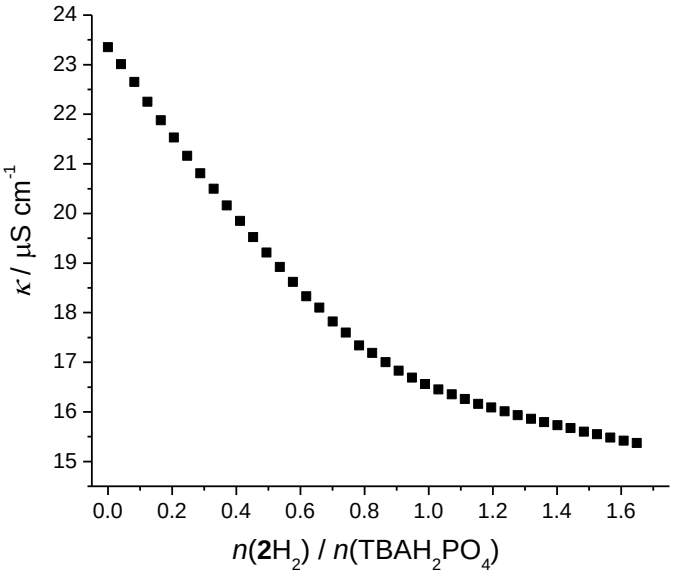
Slika P51. Spektrofotometrijska titracija **8**H_2 (c = 3,09 × 10^{-5} mol dm^{-3}) s otopinom $TBANO_3$ (c = 7,01 ×10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO. Spektri su korigirani za razrjeđenje. Množinski omjer $n(TBANO_3)$ / n(**8**H_2) na kraju titracije iznosi 98. l = 1 cm, (25,0 ± 0,1) °C.



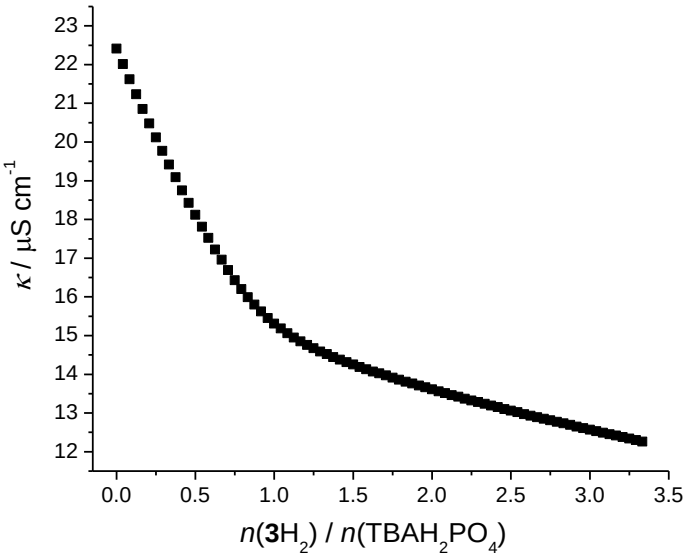
Slika P52. Ovisnost provodnosti otopine TBAOAc o množinskom omjeru $n(\mathbf{1}H_2)$ / n(TBAOAc) tijekom konduktometrijske titracije TBAOAc ($c = 1{,}05 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) s $\mathbf{1}H_2$ ($c = 1{,}00 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C.



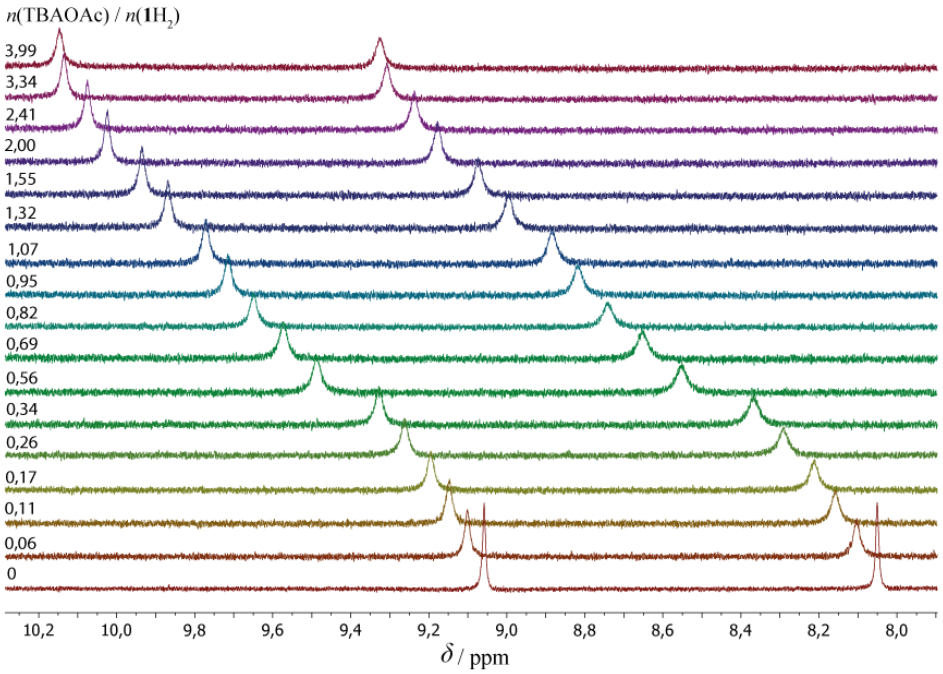
Slika P53. Ovisnost provodnosti otopine $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(\mathbf{1}H_2)$ / $n(TBAH_2PO_4)$ tijekom konduktometrijske titracije $TBAH_2PO_4$ ($c = 1{,}00 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) s $\mathbf{1}H_2$ ($c = 1{,}67 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C.



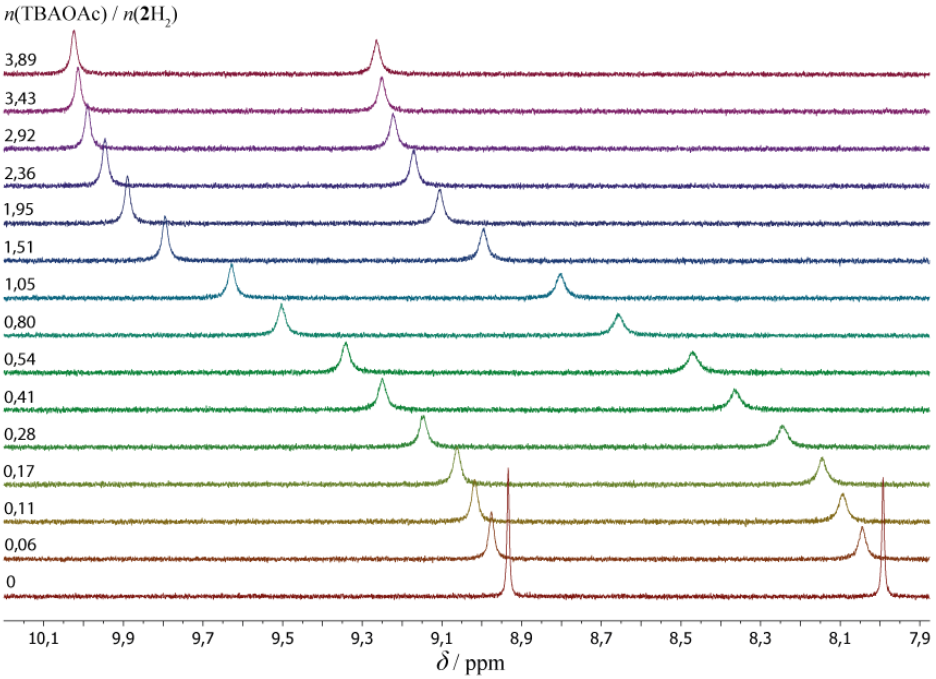
Slika P54. Ovisnost provodnosti otopine $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(\mathbf{2}H_2)$ / $n(TBAH_2PO_4)$ tijekom konduktometrijske titracije $TBAH_2PO_4$ (c = 1,01 × 10^{-3} mol dm^{-3}) s $\mathbf{2}H_2$ (c = 9,99 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C.



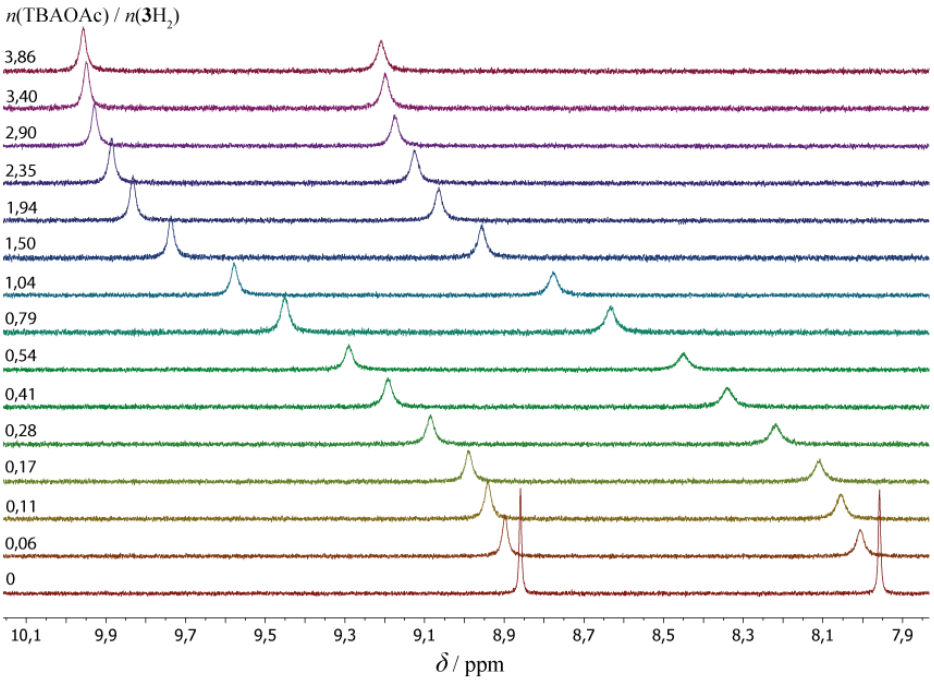
Slika P55. Ovisnost provodnosti otopine $TBAH_2PO_4$ o množinskom omjeru $n(\mathbf{3}H_2)$ / $n(TBAH_2PO_4)$ tijekom konduktometrijske titracije $TBAH_2PO_4$ (c = 6,65 × 10^{-3} mol dm^{-3}) s $\mathbf{3}H_2$ (c = 9,96 × 10^{-4} mol dm^{-3}) u DMSO pri (25,0 ± 0,1) °C.



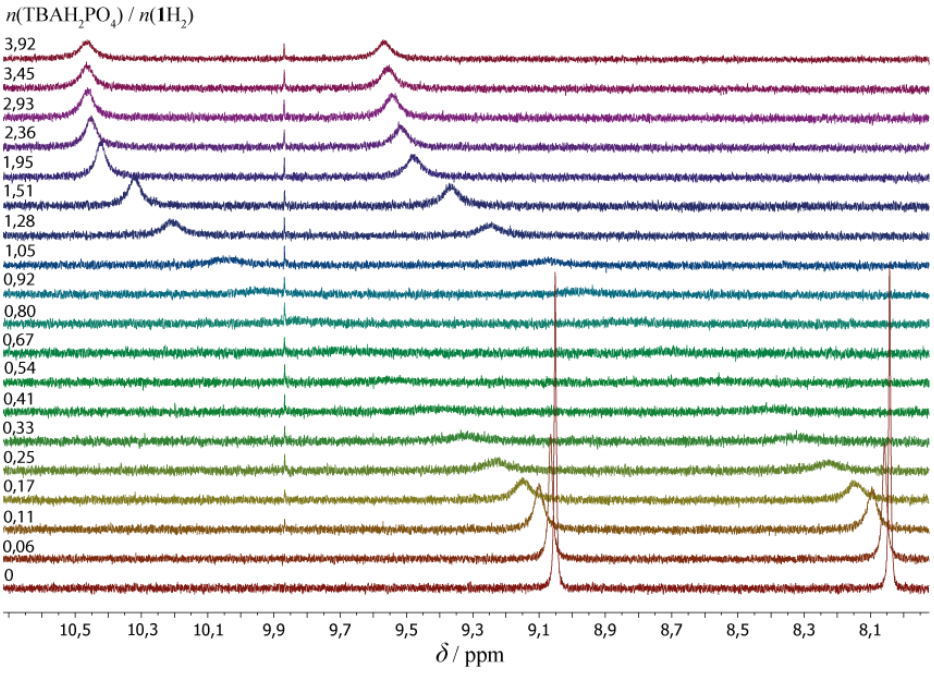
Slika P56. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **1**H$_2$ (c = 5,95 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61× 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



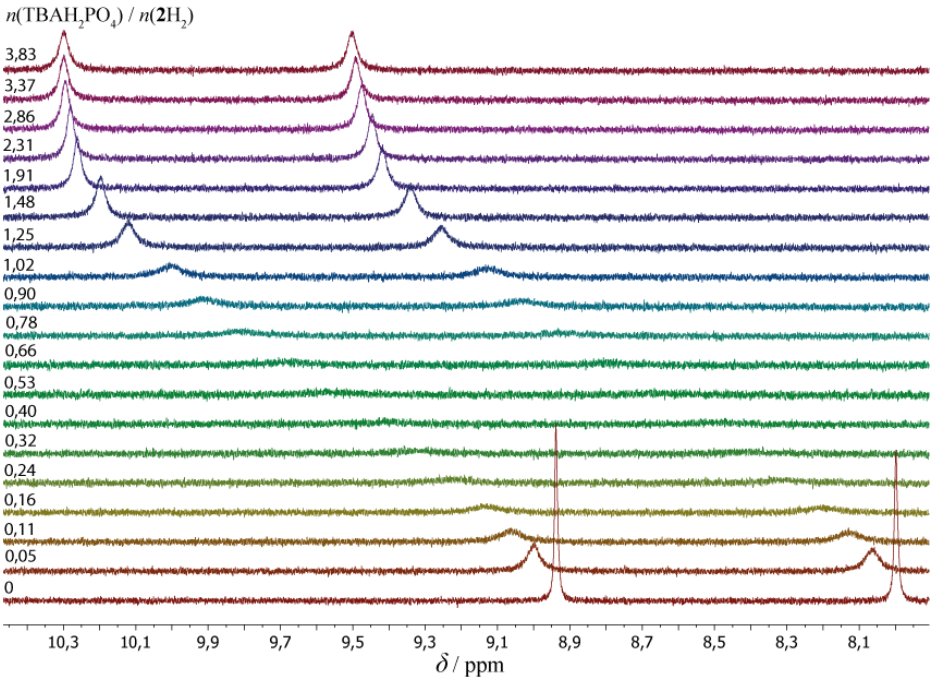
Slika P57. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **2**H$_2$ (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



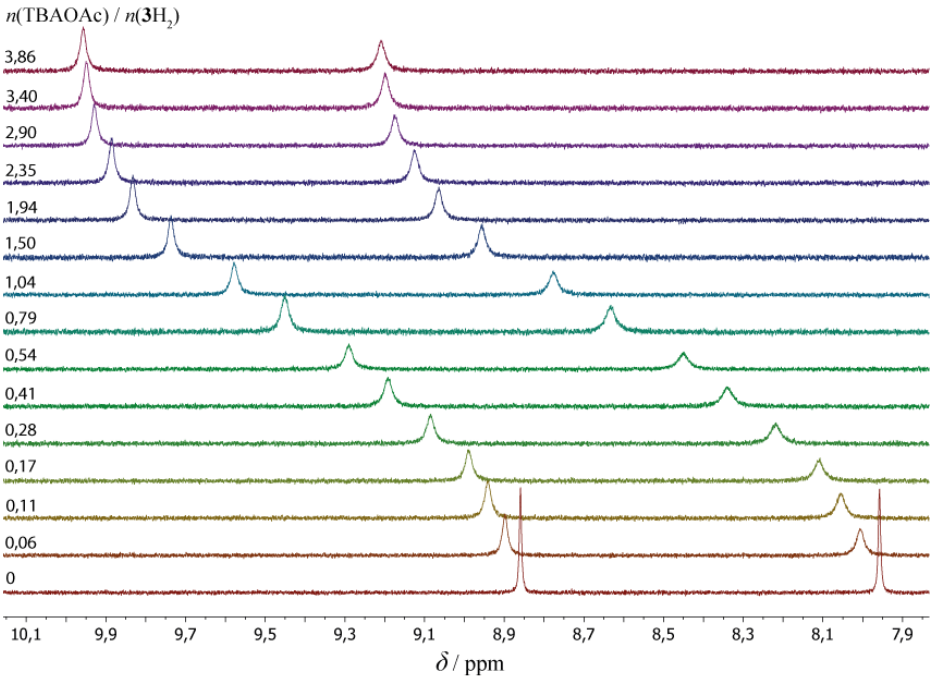
Slika P58. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracija **3**H_2 (c = 6,14 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 8,61 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



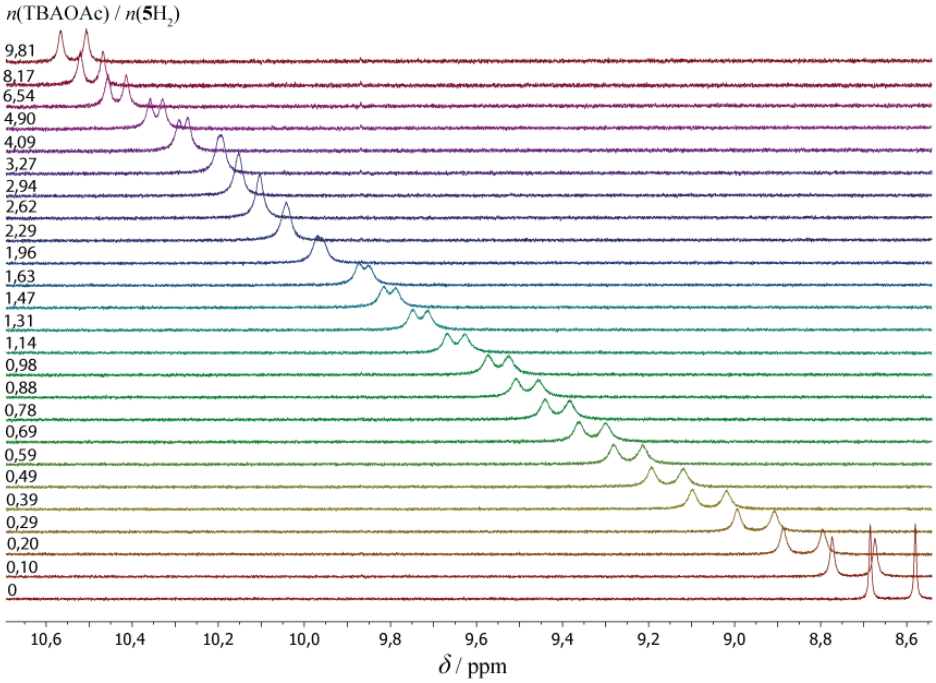
Slika P59. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **1**H_2 (c = 5,95 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $TBAH_2PO_4$ (c = 8,78× 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



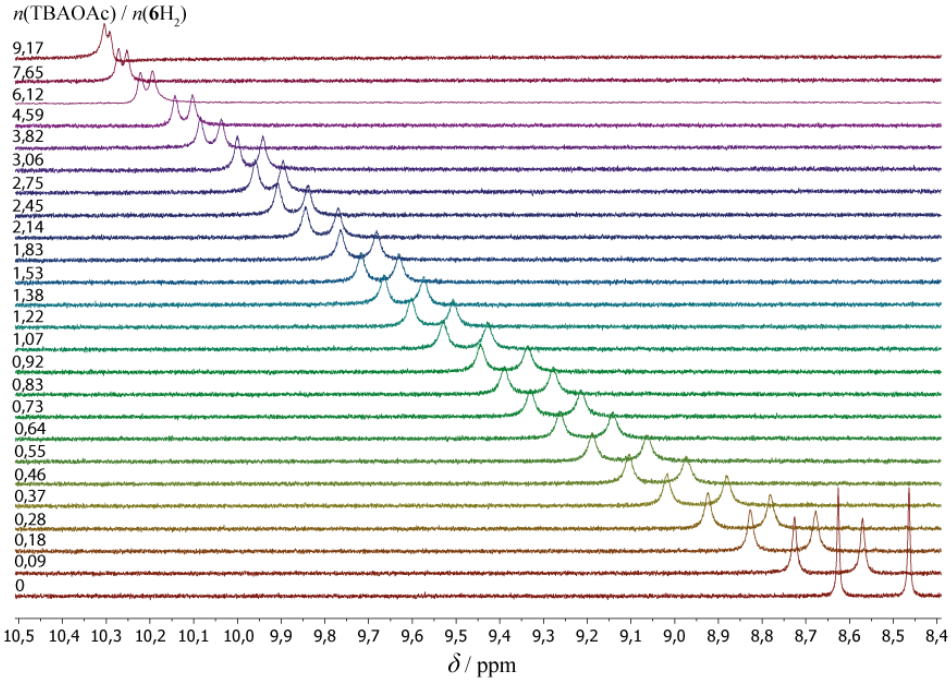
Slika P60. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **2**H$_2$ (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 8,78 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



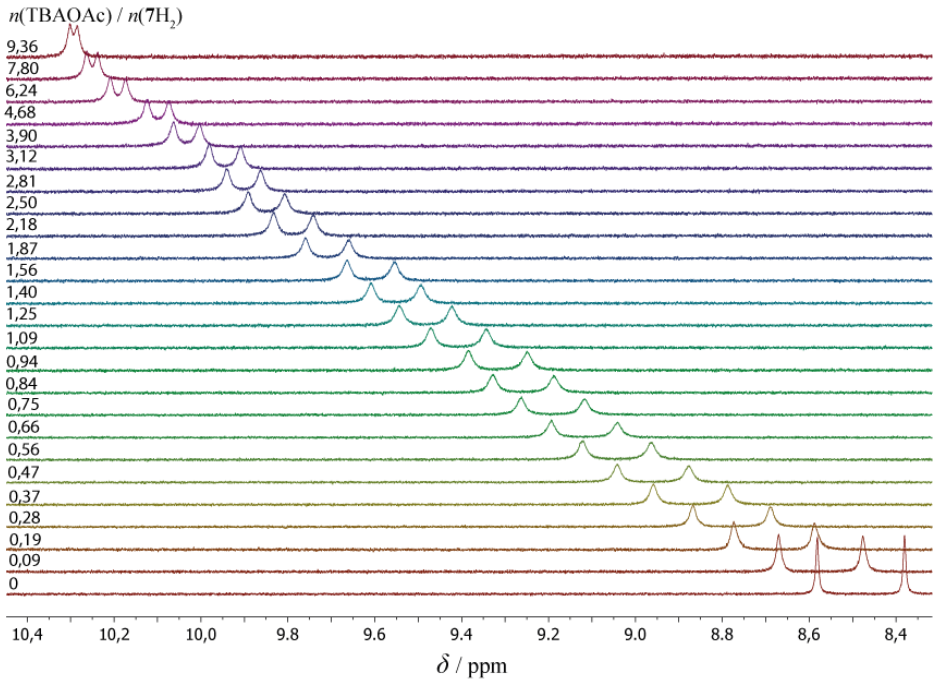
Slika P61. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **3**H$_2$ (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 8,78 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



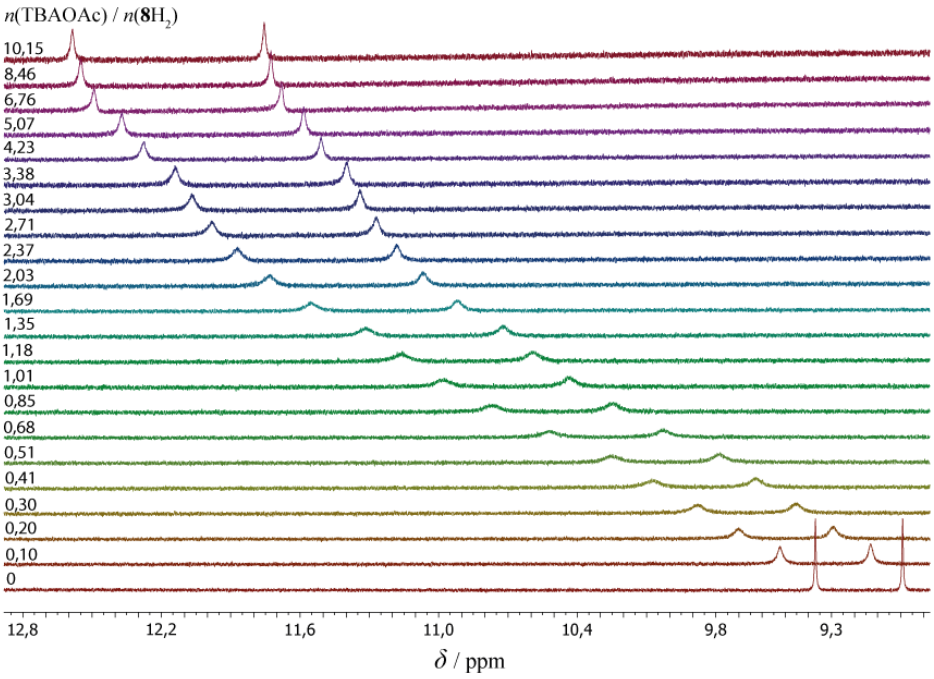
Slika P62. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **5**H$_2$ (c = 6,00× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,03× 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



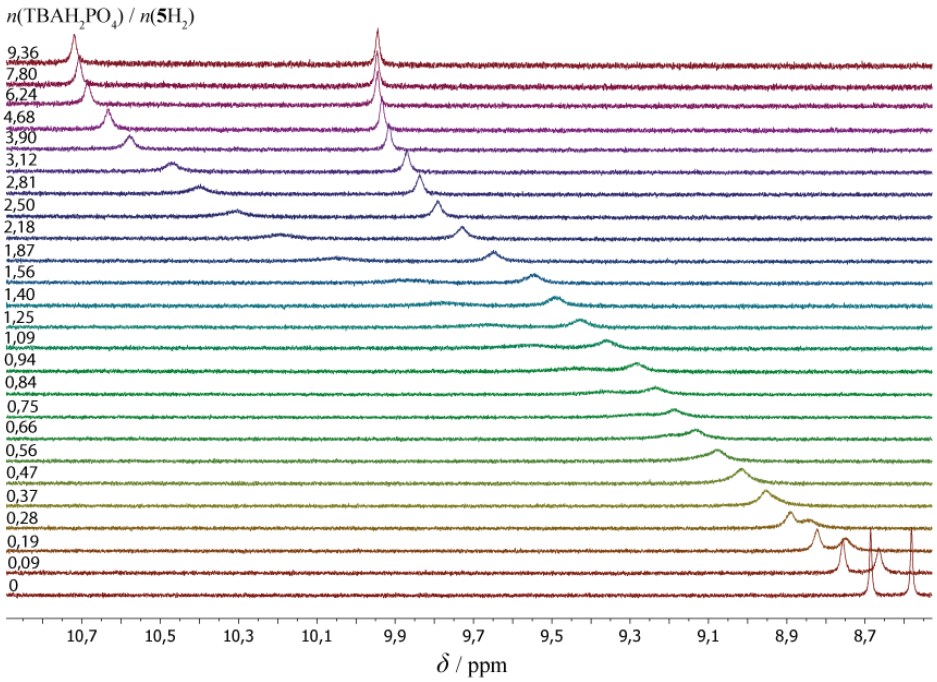
Slika P63. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **6**H$_2$ (c = 6,05× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 9,71× 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



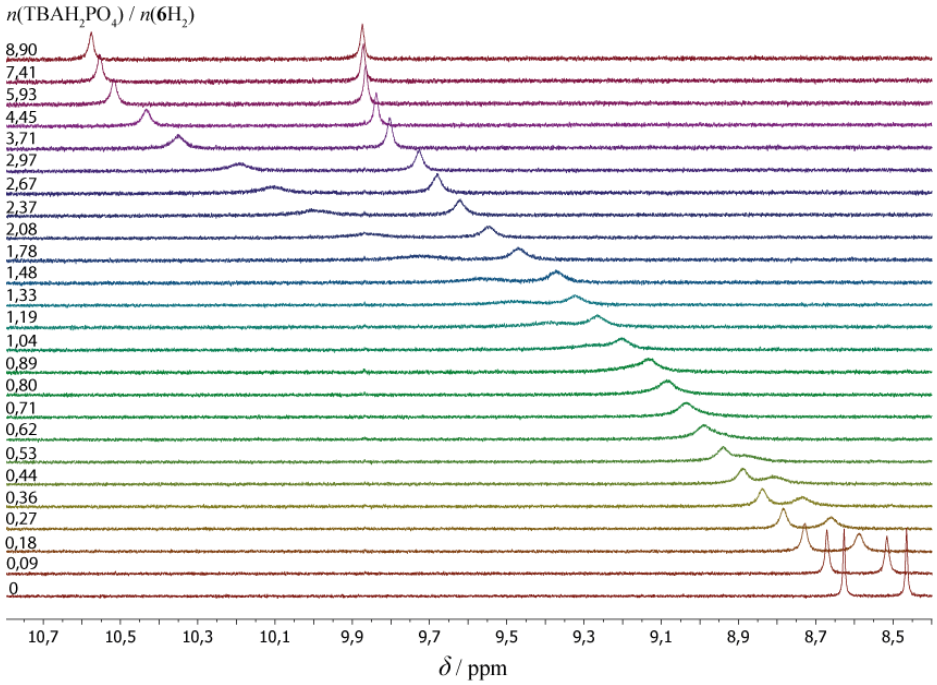
Slika P64. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **7**H$_2$ (c = 6,29× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,03× 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



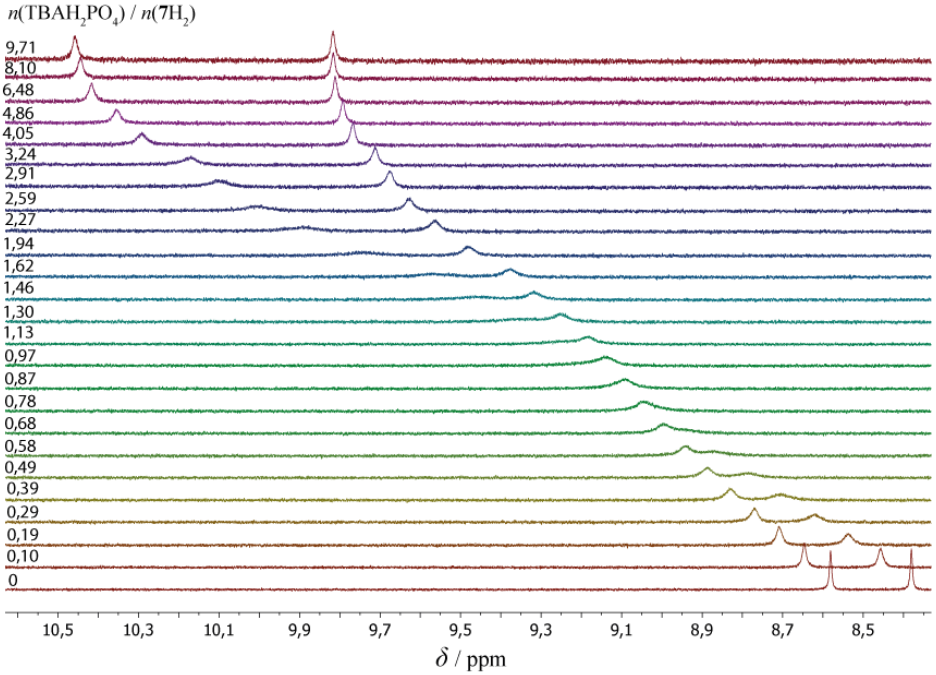
Slika P65. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **8**H$_2$ (c = 5,86× 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAOAc (c = 1,04× 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



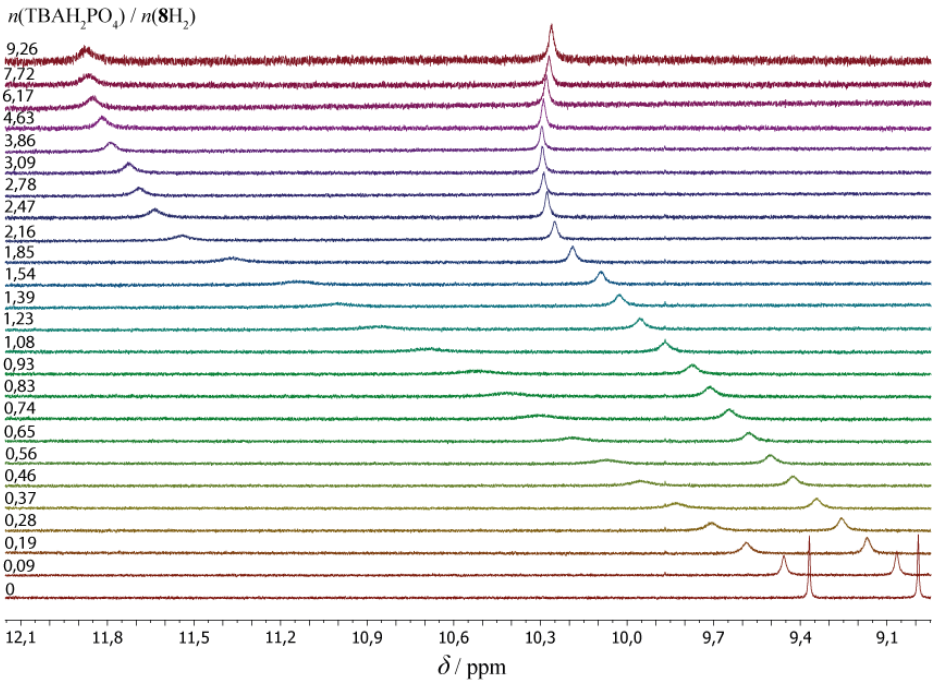
Slika P66. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **5**H$_2$ (c = 6,00 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 1,02 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



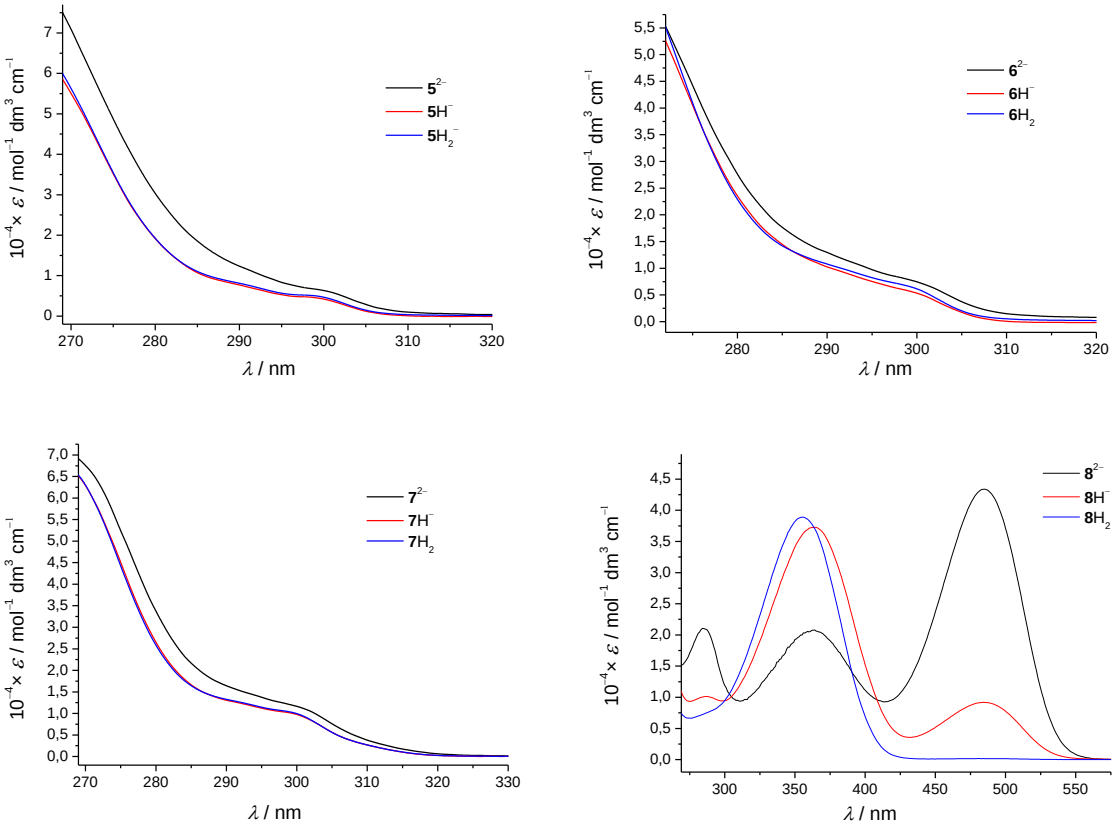
Slika P67. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **6**H$_2$ (c = 6,10 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 9,49 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



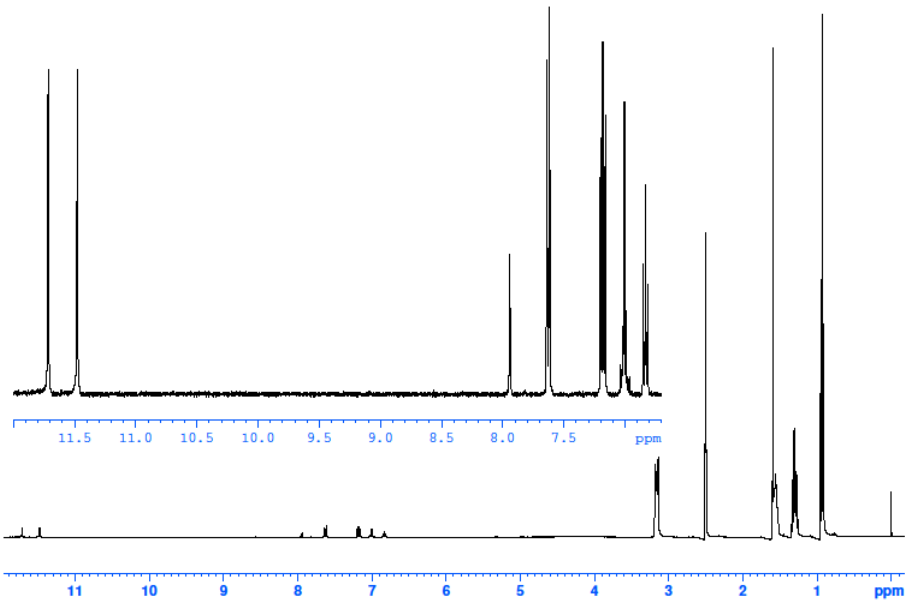
Slika P68. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **7**H$_2$ (c = 5,86 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 1,05 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



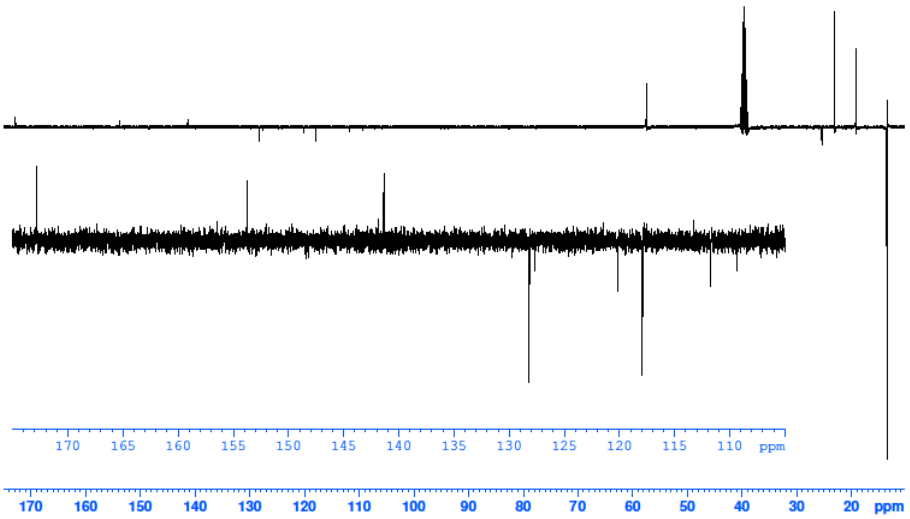
Slika P69. Kemijski pomaci protona ureidne skupine tijekom ^{1}H NMR titracije **8**H$_2$ (c = 5,86 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s TBAH$_2$PO$_4$ (c = 9,49 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u DMSO-d_6 pri (25,0 ± 0,1) °C.



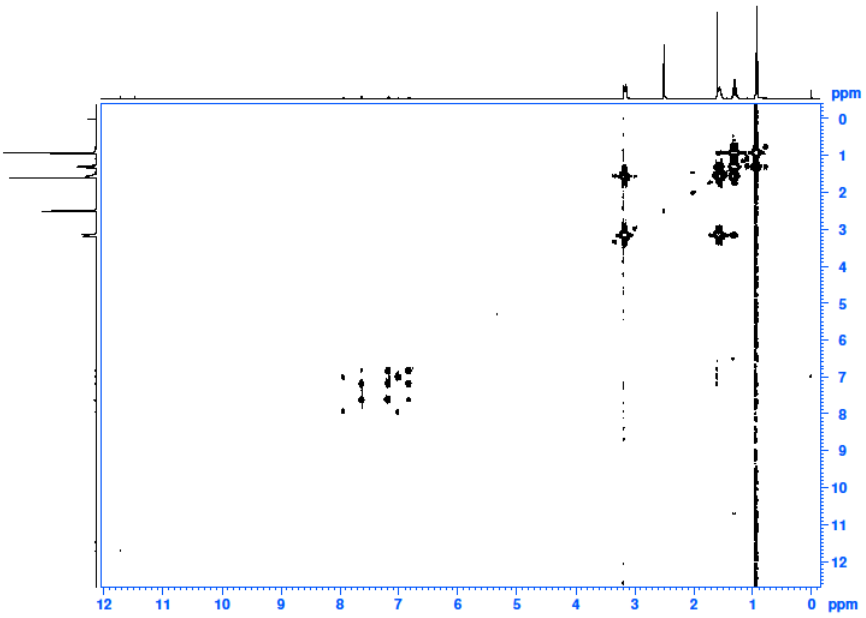
Slika P70. Karakteristični UV-Vis spektri protonacijskih formi receptora a) **5**H_2, b) **6**H_2, c) **7**H_2 i d) **8**H_2.



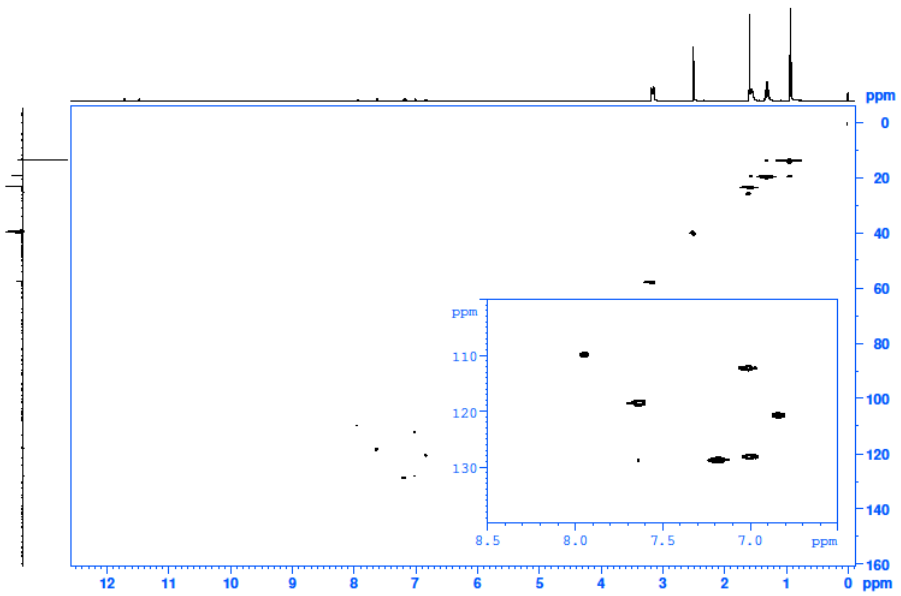
Slika P71. ^{1}H NMR spektar spoja **5**H$_2$ s TBAOAc u DMSO-d_6 (n(TBAOAc) / n(**5**H$_2$) ≈ 15) (400 MHz).



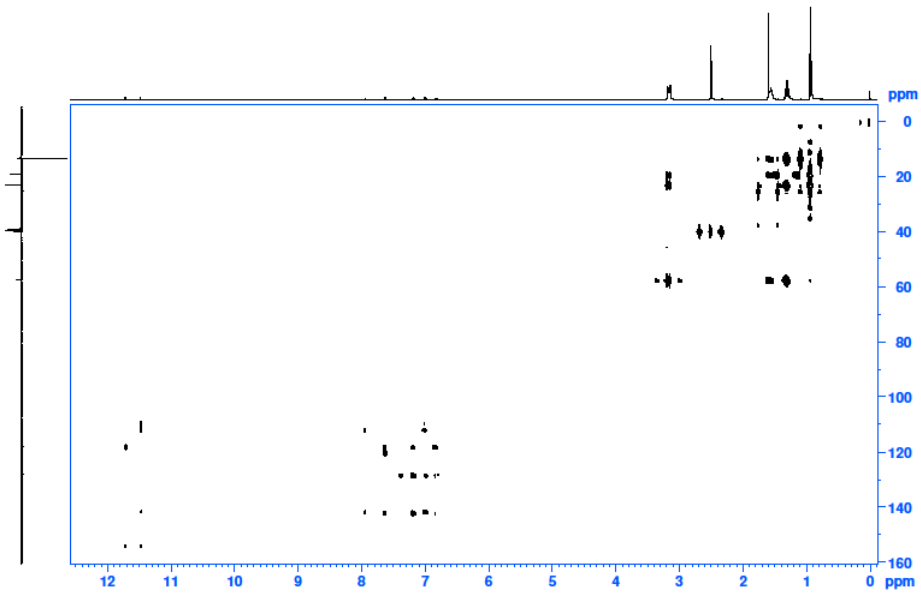
Slika P72. ^{13}C NMR spektar spoja **5**H$_2$ s TBAOAc u DMSO-d_6 (n(TBAOAc) / n(**5**H$_2$) ≈ 15) (400 MHz).



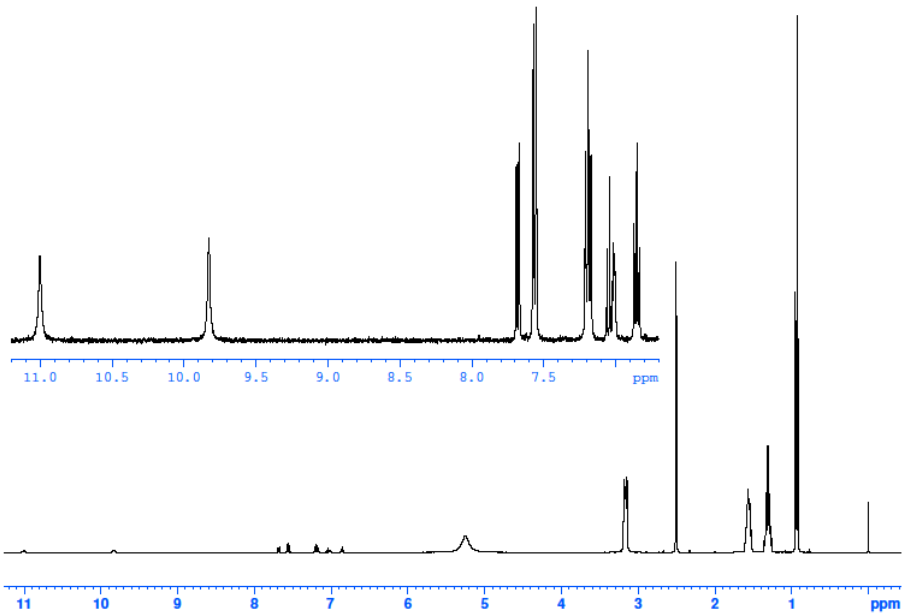
Slika P73. COSY spektar spoja **5**H$_2$ s TBAOAc u DMSO-d_6 (n(TBAOAc) / n(**5**H$_2$) ≈ 15) (400 MHz).



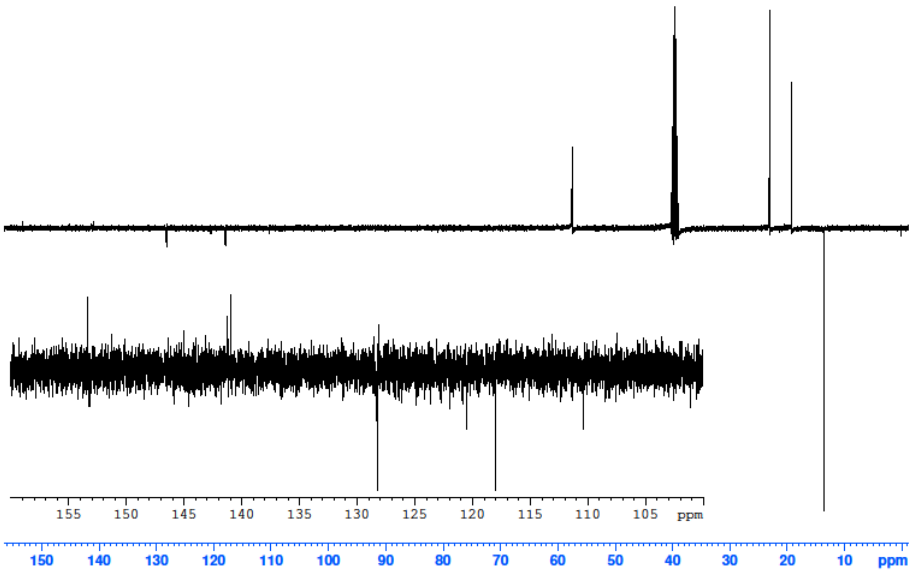
Slika P74. HSQC spektar spoja **5**H$_2$ s TBAOAc u DMSO-d_6 (n(TBAOAc) / n(**5**H$_2$) ≈ 15) (400 MHz).



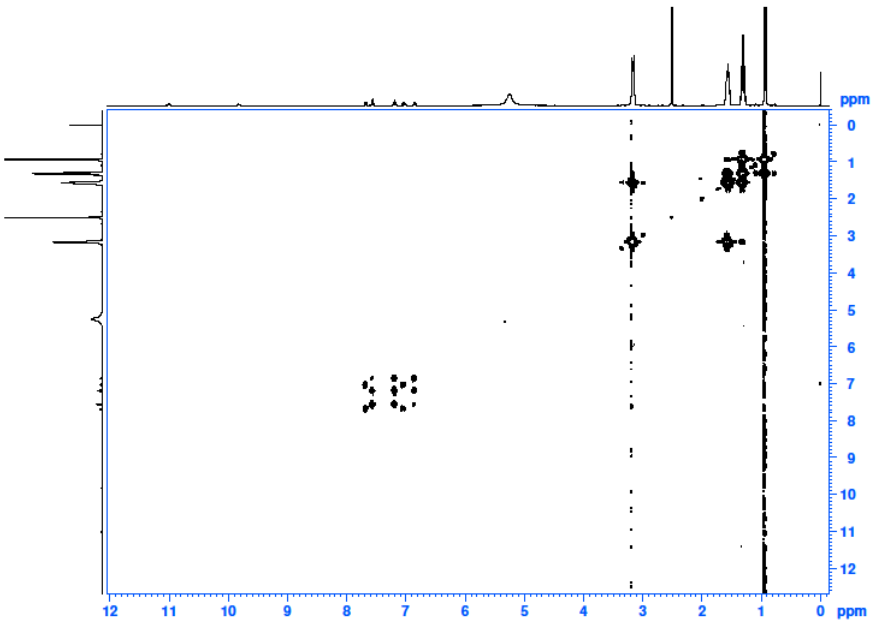
Slika P75. HMBC spektar spoja **5**H_2 s TBAOAc u DMSO-d_6 (n(TBAOAc) / n(**5**H_2) ≈ 15) (400 MHz).



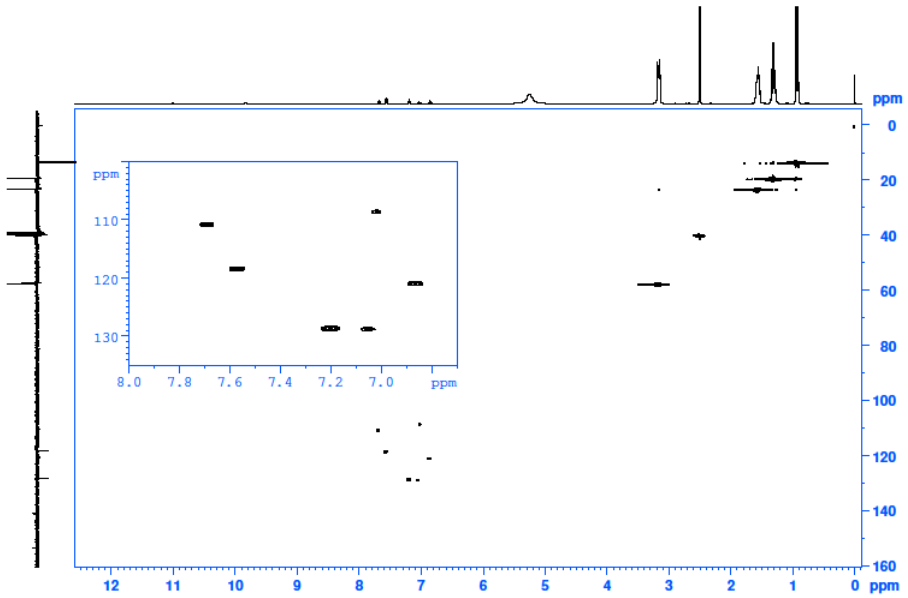
Slika P76. ^{1}H NMR spektar spoja **5**H_2 s TBAH_2PO_4 u DMSO-d_6 (n(TBAH_2PO_4) / n(**5**H_2) ≈ 15) (400 MHz).



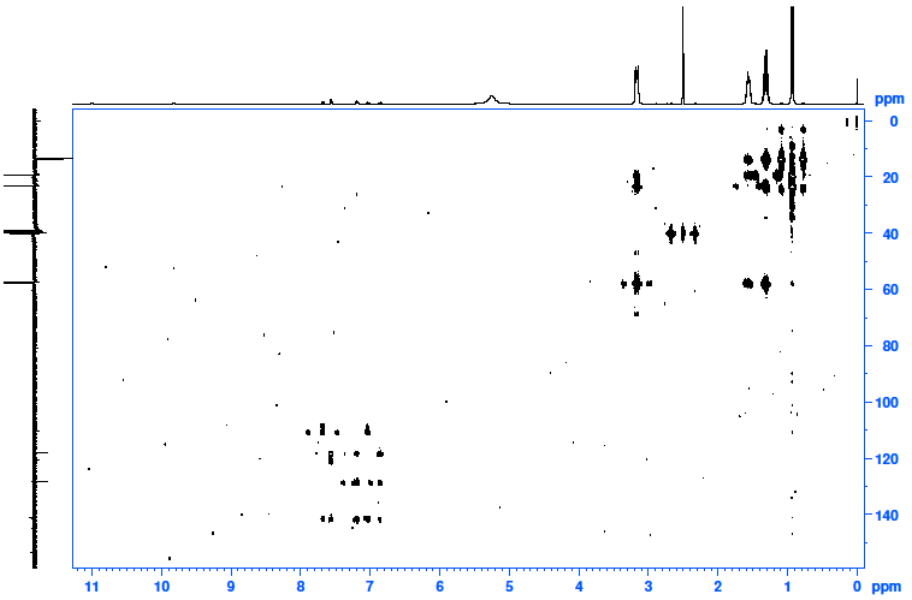
Slika P77. ^{13}C NMR spektar spoja **5**H$_2$ s TBAH$_2$PO$_4$ u DMSO-d_6 (n(TBAH$_2$PO$_4$) / n(**5**H$_2$) ≈15) (400 MHz).



Slika P78. COSY spektar spoja **5**H$_2$ s TBAH$_2$PO$_4$ u DMSO-d_6 (n(TBAH$_2$PO$_4$) / n(**5**H$_2$) ≈ 15) (400 MHz).



Slika P79. HSQC spektar spoja **5**H_2 s $TBAH_2PO_4$ u DMSO-d_6 (n($TBAH_2PO_4$) / n(**5**H_2) ≈ 15) (400 MHz).



Slika P80. HMBC spektar spoja **5**H_2 s $TBAH_2PO_4$ u DMSO-d_6 (n($TBAH_2PO_4$) / n(**5**H_2) ≈ 15) (400 MHz).

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime	Dajana Barišić
E-mail	dajana.barisic1@gmail.com
Datum i mjesto rođenja	18. svibnja 1991., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

OBRAZOVANJE

Vrijeme	2014.-
Institucija	Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, Kemijski odsjek Istraživački sveučilišni diplomski studij kemije, grane: fizikalna i organska kemija
Vrijeme	2010.-2014.
Institucija	Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, Kemijski odsjek Sveučilišni preddiplomski studij kemije
Stručna sprema	Sveučilišni prvostupnik kemije
Vrijeme	2006.-2010.
Institucija	Sedma gimnazija, Zagreb
Vrijeme	2000.-2006.
Institucija	Osnovna škola Brezovica, Zagreb
Vrijeme	1998.-2000.
Institucija	Osnovna škola Zapruđe, Zagreb

RADNO ISKUSTVO

Vrijeme	ak. god. 2015./2016.
funkcija	demonstrator u Praktikum fizikalne kemije

VOLONTERSKI RAD

Vrijeme	2013.-prosinac 2016.
Projekt	Znanstvene čarolije, volonterski projekt Studentske sekcije Hrvatskog kemijskog društva
Funkcija	Voditeljica projekta
Vrijeme	2011.-2013.
Projekt	Znanstvene čarolije, volonterski projekt Studentske sekcije Hrvatskog kemijskog društva
Funkcija	Član

NAGRADE I PRIZNANJA

Vrijeme	listopad 2016.
Nagrada	Nagrada Kemijskog odsjeka za znanstveno-istraživački rad studenata
Vrijeme	akademska godina 2015./2016.
Nagrada	Rektorova nagrada za individualni znanstveni rad pod naslovom: "Sinteza aromatskih *orto-bis*-ureidnih derivata i termodinamička karakterizacija njihovih protonacijskih reakcija i kompleksiranja aniona u otopini"
Vrijeme	akademska godina 2012./2013.
Nagrada	Posebna Rektorova nagrada za područje prirodnih znanosti za sudjelovanje u aktivnostima u sklopu 6. Otvorenog dana Kemijskog odsjeka PMF-a
Vrijeme	akademska godina 2010./2011.
Nagrada	Posebna Rektorova nagrada za područje prirodnih znanosti za projekt Znanstvene čarolije

SAŽECI U ZBORNICIMA SKUPOVA

1. N. Bregović, D. Barišić, V. Tomišić, Protonation and homoconjugation equilibria in aprotic organic solvents *// 13th YoungChem, Book of Abstracts* / Varšava; Chemical Scientific Society "Flogiston" 2015. 53-53 (predavanje, sažetak)
2. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić; Sinteza i kompleksacijska svojstva aromatskih diurea // *2. Simpozij studenata kemičara, Knjiga sažetaka* / A. Milas, T. Piteša (ur.). Zagreb, 2015. 16-16 (predavanje, sažetak)
3. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić; Complexation properties of aromatic diureas // *Pharma NMR Conference: Application of NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Industry - Programme & Book of Abstracts* / P. Novak, V. Tomišić, N. Bregović (ur.). Zagreb : IAPC, 2015. 17-17 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni).
3. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić; Synthesis and complexation properties of aromatic diureas and phenantroline ditopic receptor // *XXIV. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Knjiga sažetaka* / Š. Ukić , T. Bolanča (ur.). Zagreb : Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa, 2015. 170-170 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni)

DODATNE AKTIVNOSTI

- Popularizacija znanosti ponajviše putem projekta Znanstvene čarolije
- Održano preko 100 znanstvenih radionica za djecu
- Sudjelovanje na manifestacijama vezanim za popularizaciju znanosti poput Znanstvenog piknika (2012.-2016.), Otvorenog dana Instituta Ruđer Bošković (2015.), Festivala znanosti u Zagrebu (2012.-2016.) i Požegi (2015.), Festivala nauke u Beogradu (2012.-2013.), Noći istraživača (2011.) i sl.
- Sudjelovanje u aktivnostima Kemijskog odsjeka poput Otvorenog dana Kemijskog odsjeka (2013.-2016.), Čarolija u kemiji (2013.-2016.), Smotre Sveučilišta u Zagrebu (2013.-2016.)

ČLANSTVA

Hrvatsko kemijsko društvo