

Struktura i vodikove veze derivata tiosemikarbazona u otopini

Pičuljan, Katarina

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:936554>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-31**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Katarina Pičuljan

STRUKTURA I VODIKOVE VEZE DERIVATA TIOSEMIKARBAZONA U OTOPINI

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2014.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Katarina Pičuljan

**SOLUTION STATE STRUCTURE AND
HYDROGEN BONDING INTERACTIONS OF
THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2014.



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Katarina Pičuljan

STRUKTURA I VODIKOVE VEZE DERIVATA TIOSEMIKARBAZONA U OTOPINI

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Predrag Novak

Zagreb, 2014.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Katarina Pičuljan

**SOLUTION STATE STRUCTURE AND
HYDROGEN BONDING INTERACTIONS OF
THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Dr. Predrag Novak, Professor

Zagreb, 2014.

Benjaminu...

...volim osmijeh tvoj...i nosi ga uvijek...

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Predragu Novaku na uloženom trudu, korisnim savjetima te usmjeravanju tijekom izrade ovog rada.

Veliko hvala prof. dr. sc. Janezu Plavecu i dr. sc. Primožu Šketu na susretljivosti i nesebičnoj pomoći oko snimanja velikog dijela spektara NMR bez kojih izrada ovog rada ne bi bila moguća.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Klausu Zanggeru na ustupljenom vremenu za snimanje spektara NMR, korisnim savjetima i prenesenom znanju u području spektroskopije NMR.

Zahvaljujem dr. sc. Ani Čikoš i dipl. ing. Biserki Metelko koje su spremno stavile na raspolaganje svoje znanje i vrijeme te mi prenijele velik dio svog praktičnog iskustva u području spektroskopije NMR tijekom uistinu nezaboravnih devet mjeseci provedenih u laboratoriju GlaxoSmithKline Istraživačkog centra.

Zahvaljujem dr. sc. Jeleni Parlov-Vuković na snimljenim spektrima NMR.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Marini Cindrić i doc. dr. sc. Mirti Rubčić na ustupljenim spojevima korištenim u okviru izrade ovog rada.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Dubravki Matković-Čalogović i doc. dr. sc. Mirti Rubčić na rješavanju kristalnih struktura spojeva obuhvaćenih ovim radom.

Zahvaljujem dragoj kolegici dr. sc. Mariji Zbačnik na prijateljskoj pomoći, korisnim savjetima te uloženom trudu i vremenu oko uređivanja kristalografskih rezultata.

Zahvaljujem kolegi iz studentskih klupa, dragom dr. sc. Ivanu Kodrinu na nesebičnoj pomoći, uloženom trudu i vremenu, kritičkim diskusijama, savjetima te prije svega prijateljskoj podršci.

Zahvaljujem svojoj dragoj Sunčici Roca, dipl. prof. na prijateljskoj pomoći kad je bilo najpotrebnije. Pamtim...i nadam se vratim ☺!

Mami Vlasti ☺ i dr. sc. Sandi Rončević hvala na majčinskoj brizi i savjetima kad je bilo najpotrebnije.

Hvala mojim dragim KNNDG-ovcima ☺...BAŠ NA SVEMU! Uz vas je sve bilo lakše!

Mojim najMILijima...obitelji i prijateljima...bez vaše podrške, ohrabrenja i ljubavi bilo bi teško postati ono što sam danas...Hvala što ste vjerovali i vjerujete u mene!

Sadržaj

SAŽETAK.....	XVII
ABSTRACT	XIX
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	5
2.1. Tiosemikarbazoni.....	5
2.1.1. <i>Strukturne karakteristike.....</i>	<i>5</i>
2.1.2. <i>Analitička primjena.....</i>	<i>8</i>
2.1.3. <i>Biološko djelovanje.....</i>	<i>9</i>
2.2. orto-hidroksilne Schiffove baze	11
2.2.1. <i>Tautomerija o-hidroksilnih Schiffovih baza: strukturni čimbenici</i>	<i>12</i>
2.2.2. <i>Tautomerija o-hidroksilnih Schiffovih baza: fazni čimbenici</i>	<i>16</i>
2.2.3. <i>Tautomerija o-hidroksilnih Schiffovih baza: utjecaj temperature</i>	<i>18</i>
2.2.4. <i>Istraživanje tautomerije o-hidroksilnih Schiffovih baza primjenom spektroskopije NMR.....</i>	<i>19</i>
2.2.5. <i>Svojstva intramolekulske vodikove veze O–H···N / N–H···O o-hidroksilnih Schiffovih baza</i>	<i>28</i>
2.3. Vodikova veza.....	31
2.3.1. <i>Definicija vodikove veze.....</i>	<i>31</i>
2.3.2. <i>Priroda vodikove veze</i>	<i>32</i>
2.3.3. <i>Strukturne karakteristike vodikove veze.....</i>	<i>34</i>
2.3.4. <i>Detekcija vodikove veze</i>	<i>35</i>
2.3.4.1. <i>Difrakcijske tehnike.....</i>	<i>35</i>
2.3.4.2. <i>Elektronska apsorpcijska spektroskopija.....</i>	<i>35</i>
2.3.4.3. <i>Spektroskopija IR.....</i>	<i>36</i>
2.3.4.4. <i>Spektroskopija NMR</i>	<i>37</i>
§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA.....	41
3.1. Spektroskopija nuklearne magnetne rezonancije (NMR)	41
3.1.1. <i>Nuklearne magnetne interakcije</i>	<i>41</i>
3.1.2. <i>Spektroskopija NMR čvrstog stanja</i>	<i>43</i>
3.1.2.1. <i>Vrtanja pri magičnom kutu, MAS</i>	<i>44</i>
3.1.2.2. <i>Spinska jeka uz vrtnju pri magičnom kutu</i>	<i>45</i>
3.1.2.3. <i>Križna polarizacija uz vrtnju pri magičnom kutu, CP-MAS</i>	<i>46</i>
3.1.3. <i>Jednodimenzijske tehnike spektroskopije NMR u otopini</i>	<i>47</i>
3.1.3.1. <i>Tehnika APT.....</i>	<i>48</i>

3.1.4. Dvodimenzijske tehnike spektroskopije NMR u otopini	49
3.1.4.1. Tehnika COSY.....	51
3.1.4.2. Tehnika HMQC.....	51
3.1.4.3. Tehnika HSQC.....	52
3.1.4.4. Tehnika HMBC.....	53
3.1.4.5. Tehnika NOESY.....	53
3.2. Računalna kemija	55
3.2.1. Funkcija elektronske gustoće	56
3.2.2. Teorija QTAIM.....	57
3.2.2.1. Kriteriji za opis vodikove veze	59
§ 4. EKSPERIMENTALNI DIO	61
4.1. Priprava derivata tiosemikarbazona.....	61
4.1.1. Priprava 5-nitrosalicilaldehid 4-feniltiosemikarbazona, S4	62
4.1.2. Priprava 2-metoksibenzaldehid 4-feniltiosemikarbazona, M1	62
4.1.3. Priprava 2-metoksibenzaldehid 4-metiltiosemikarbazona, M2	62
4.2. Rentgenska strukturna analiza.....	63
4.3. Spektroskopija NMR u čvrstom stanju.....	63
4.4. Spektroskopija NMR u otopini	64
§ 5. RAČUNSKI DIO.....	67
§ 6. REZULTATI I RASPRAVA	69
6.1. Spektroskopija NMR.....	69
6.1.1. Spektroskopija NMR u čvrstom stanju	71
6.1.2. Spektroskopija NMR u otopini	77
6.1.2.1. Utjecaj temperature na kemijske pomake ¹ H hidroksilnih i tioamidnih skupina derivata tiosemikarbazona u otopini.....	86
6.1.2.2. Tautomerija u otopini; usporedba kemijskih pomaka ¹³ C i ¹⁵ N u čvrstom stanju i otopini.....	89
6.1.2.3. Vodikove veze salicilaldehid tiosemikarbazona S1–S8 u otopini	95
6.1.2.3.1. Vodikove veze spojeva S1–S6 u CDCl ₃	97
6.1.2.3.2. Vodikove veze spojeva S1–S3 u CD ₃ COCD ₃	103
6.1.2.3.3. Vodikove veze spojeva S1–S8 u DMSO-d ₆	105
6.1.2.4. Vodikove veze 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona M1–M3 u otopini.....	107
6.1.2.4.1. Vodikove veze spojeva M1–M2 u CDCl ₃	107
6.1.2.4.2. Vodikove veze spojeva M1–M3 u DMSO-d ₆	110
6.2. Konformacijska analiza.....	111
6.2.1. Određivanje najstabilnijeg tautomera spoja S7	111

6.2.2. Odabir osnovnog skupa za kvantno-mehanički račun	114
6.2.3. Konformacijska analiza spojeva S5–S8.....	115
6.2.4. Konformacijska analiza spojeva S1–S4.....	118
6.2.5. Konformacijska analiza spojeva M1–M3.....	124
§ 7. ZAKLJUČAK	129
§ 8. LITERATURNI IZVORI.....	133
§ 9. PRILOG.....	XXI
§ 10. ŽIVOTOPIS	XXXIX



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorski rad

SAŽETAK

STRUKTURA I VODIKOVE VEZE DERIVATA TIOSEMIKARBAZONA U OTOPINI

Katarina Pičuljan
Horvatovac 102A, Zagreb

Tiosemikarbazoni mogu postojati u nekoliko tautomernih oblika i konformacija, s mogućnošću stvaranja intra- i intermolekulskih vodikovih veza. Detaljna strukturna karakterizacija tiosemikarbazona, kao spojeva koji se povezuju sa širokim spektrom bioloških aktivnosti, preduvjet je za bolje razumijevanje njihove bioaktivnosti, kao i dobivanje molekula s poboljšanim farmakološkim svojstvima.

Primjenom višenuklearne spektroskopije NMR (^1H , ^{13}C i ^{15}N) u čvrstom stanju i otopini istražen je utjecaj supstituenata, prirode otapala (različitih polarnosti, odnosno različitih proton-donorskih i proton-akceptorskih svojstava) i temperature na molekulsku konformaciju, tautomeriju i prirodu vodikovih veza (intra- i intermolekulskih) derivata salicilaldehid i 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona. Kombinacija poznate kristalne strukture te izmjerenih kemijskih pomaka ^{13}C i ^{15}N u čvrstom stanju, korištena je kao temelj za detekciju strukturnih promjena u otopini.

Eksperimentalni rezultati upotrijebljeni su računalnim istraživanjem konformacijskog prostora odabranih spojeva u vakuumu, i organskim otapalima (PCM pristup), kombinacijom molekulsko- i kvantno-mehaničkih metoda. Najstabilnije strukture, dobivene molekulskom mehanikom, reoptimirane su u vakuumu, CHCl_3 i DMSO primjenom računskog modela B3LYP-D3/6-311++G(2df,2p). Metodom populacijske analize QTAIM, korištenjem Koch-Popelierovih kriterija, okarakterizirane su intramolekulske vodikove veze u najstabilnijim konformerima istraživanih spojeva.

(185 stranica, 83 slike, 36 tablica, 232 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: konformacijska analiza / molekulska mehanika / spektroskopija NMR / teorija funkcionala gustoće (DFT) / tiosemikarbazon / vodikova veza

Mentor: Prof. dr. sc. Predrag Novak

Ocjenitelji: Prof. dr. sc. Zlatko Mihalić
Prof. dr. sc. Predrag Novak
Prof. dr. sc. Janez Plavec

Rad prihvaćen: 07. svibnja 2014.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

SOLUTION STATE STRUCTURE AND HYDROGEN BONDING INTERACTIONS OF THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES

Katarina Pičuljan
Horvatovac 102A, Zagreb

Thiosemicarbazones can exist in several tautomeric forms and conformations, with the possibility of intra- and intermolecular hydrogen bonding. Detailed structural characterization of thiosemicarbazones, as compounds that are associated with a wide spectrum of biological activities, is a prerequisite for better understanding of their bioactivity and for obtaining molecules with improved pharmacological properties.

Solid and solution state multinuclear NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C i ^{15}N) was employed to explore the influence of the substituents, the nature of the solvent (different polarity and different proton-donor and proton-acceptor abilities) and temperature on the molecular conformation, tautomerism and the nature of hydrogen bonding (intra- and intermolecular) of salicylaldehyde and 2-methoxybenzaldehyde thiosemicarbazone derivatives. The combination of known crystal structures and observed ^{13}C and ^{15}N chemical shifts in the solid state, was used as a basis for the detection of structural changes in solution.

The experimental results were complemented with computational research of conformational space of selected compounds in a vacuum, and organic solvents (PCM approach), by combination of molecular- and quantum-mechanical methods. The most stable structures, obtained by molecular mechanics, were reoptimized in vacuum, CHCl_3 and DMSO with B3LYP-D3/6-311++G(2df,2p) computational model. QTAIM population analysis method, together with Koch-Popelier criteria, was used for characterization of intramolecular hydrogen bonds in most stable conformers of investigated compounds.

(185 pages, 83 figures, 36 tables, 232 references, original in Croatian)

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

Keywords: conformational analysis / density functional theory (DFT) / hydrogen bond / molecular mechanics / NMR spectroscopy / thiosemicarbazone

Supervisor: Dr. Predrag Novak, Professor

Reviewers: Dr. Zlatko Mihalić, Professor
Dr. Predrag Novak, Professor
Dr. Janez Plavec, Professor

Thesis accepted: 7 May 2014

§ 1. UVOD

Derivati tiosemikarbazona od osobitog su kemijskog, ali i farmakološkog značaja zbog posjedovanja niza različitih bioloških aktivnosti (antikancerogeno, antivirusno, antibakterijsko, fungicidno djelovanje, itd.).¹⁻⁶ Prisutnost dušika i sumpora kao dobrih donorskih atoma za nastajanje koordinacijske veze s metalnim kationima omogućuje tiosemikarbazonom stvaranje stabilnih kompleksnih spojeva s većinom prijelaznih metala, što otvara mogućnost njihove primjene kao analitičkih reagensa za separaciju i kvantitativno određivanje metalnih iona.⁵

Tiosemikarbazoni mogu postojati u nekoliko tautomernih oblika i konformacija, s mogućnošću stvaranja intra- i intermolekulskih vodikovih veza.^{7,8}

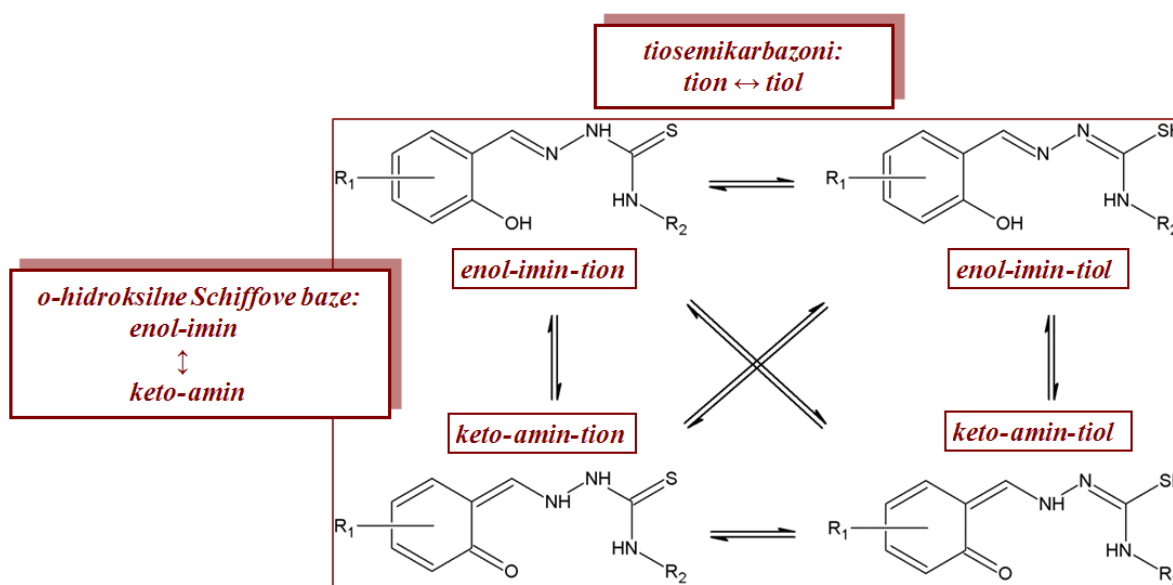
Kemijski i farmakološki potencijal tiosemikarbazona rezultirao je brojnim znanstvenim radovima koji većinom obuhvaćaju sintezu, spektroskopske metode karakterizacije (kristalna struktura, IR, UV, NMR), istraživanja biološke aktivnosti te mogućnosti analitičke primjene samih spojeva te njihovih metalnih kompleksa.¹⁻⁹ Strukturna karakterizacija tiosemikarbazona u objavljenim znanstvenim radovima fokusirana je na čvrsto stanje, odnosno opise kristalnih struktura, te su rijetko dostupni eksperimentalni i teorijski rezultati istraživanja konformacijskih i tautomernih stanja tiosemikarbazona u otopini.¹⁰⁻¹²

Tautomerna ravnoteža i molekulska konformacija u otopini značajno su uvjetovane prirodom otapala, odnosno njegovim nespecifičnim (polarnost) i specifičnim (vodikove veze) interakcijama s molekulama tiosemikarbazona, te se stoga struktura tiosemikarbazona u otopini može bitno razlikovati od one u čvrstom stanju.

Većina kemijskih reakcija kao i biološki procesi odvijaju se u otopini, stoga je detaljna strukturalna karakterizacija u otopini, koja uključuje tautomernu i konformacijsku analizu te karakterizaciju intra-i intermolekulskih vodikovih veza, temeljni preduvjet za razumijevanje kemijske i biološke funkcije derivata tiosemikarbazona. Poznavanje suodnosa strukturalno-svojstvo otvara mogućnost dobivanja molekula s poboljšanim kemijskim i farmakološkim svojstvima.

Cilj ovog istraživanja bio je proučiti utjecaj supstituenata, prirode otapala (različitih polarnosti, odnosno različitih proton-donorskih i proton-akceptorskih svojstava) i temperature na molekulska konformaciju, tautomeriju (Slika 1-1) i prirodu vodikovih veza (intra- i

intermolekulskih) odabranih derivata salicilaldehid i 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona primjenom višenuklearne spektroskopije NMR (^1H , ^{13}C i ^{15}N) u čvrstom stanju i otopini te računalnih metoda (molekulsko- i kvantno-mehaničkih te metode populacijske analize QTAIM). Posebna pažnja posvećena je mogućim promjenama u jačini i prirodi vodikovih veza u čvrstom stanju i otopini, budući da su vodikove veze jedan od glavnih čimbenika odgovornih za strukturu te kemijsku i biološku funkciju molekula.



Slika 1-1. Shematski prikaz tautomernih oblika derivata salicilaldehid tiosemikarbazona.

Salicilaldehid tiosemikarbazoni pripadaju kemijski vrlo zanimljivoj klasi *orto*-hidroksilnih Schiffovih baza, karakteriziranih rezonancijom potpomognutom intramolekulskom vodikovom vezom $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}^{13-16}$ te enol-imin / keto-amin tautomerijom (Slika 1-1). Primjenom višenuklearne spektroskopije NMR u strukturnim istraživanjima *orto*-hidroksilnih Schiffovih baza, utvrđeno je da su parametri NMR (kemijski pomak, konstante sprege) vrlo osjetljivi na promjene tautomerne forme (i/ili ravnoteže), kao i stupnja prijenosa protona unutar intramolekulske vodikove veze.¹⁷⁻¹⁹ Izmjereni kemijski pomaci ^{13}C i ^{15}N u čvrstom stanju, u kojem je prema dostupnim kristalografskim podacima karakteristična enol-imin-tionska forma za derivate salicilaldehid tiosemikarbazona, odnosno tionska forma za derivate 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona, korišteni su kao temelj za detekciju strukturnih promjena u otopini. Strukturnom analizom derivata 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona istraživanjem je obuhvaćen utjecaj supstitucije hidroksilne skupine metoksilnom skupinom

(odsutnost intramolekulske vodikove veze O–H...N) na molekulsku konformaciju i tion / tiol tautomeriju.

Eksperimentalni rezultati upotpunjeni su računalnim istraživanjem odabranih derivata tiosemikarbazona. Korištenjem molekulsko- i kvantno-mehaničkih računa istražen je konformacijski prostor navedenih spojeva u vakuumu i otapalima te primjenom metode populacijske analize QTAIM okarakterizirane vodikove veze u najstabilnijim konformerima.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Tiosemikarbazoni

2.1.1. Strukturne karakteristike

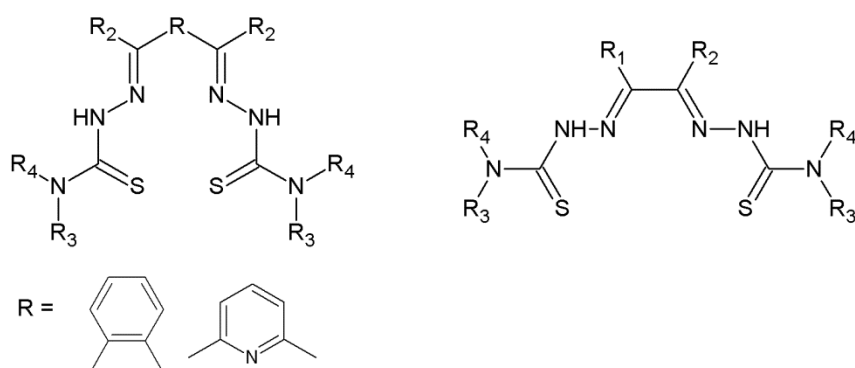
Tiosemikarbazoni su Schiffove baze koje pripadaju skupini derivata tiouree, opće formule $R_1R_2C=N-NH-(C=S)-NR_3R_4$, a dobivaju se kondenzacijom tiosemikarbazida (hidrazinkarbotioamida) te odgovarajućih aldehida i ketona²⁰⁻²² (Slika 2-1).



$R_1, R_2, R_3, R_4 = H, \text{ alkilna, arilna ili heterociklička skupina}$

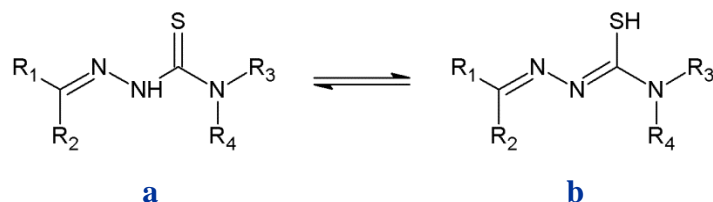
Slika 2-1. Shematski prikaz reakcije dobivanja tiosemikarbazona s numeriranjem atoma prema IUPAC-u.

Tiosemikarbazone je općenito moguće podijeliti u dvije skupine: monotiosemikarbazone i bistiosemikarbazone.⁸ Bistiosemikarbazoni produkti su reakcije dikarbonilnih spojeva i dviju molekula tiosemikarbazida, odnosno sadrže dva tiosemikarbazoniska lanca povezana prstenom ili jednostrukom C–C vezom (Slika 2-2).



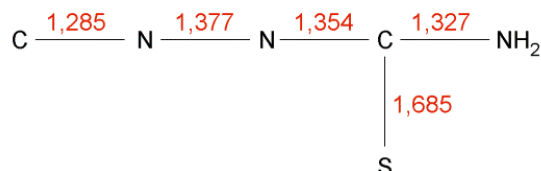
Slika 2-2. Shematski prikaz struktura bistiosemikarbazona.

Tiosemikarbazoni mogu postojati u dva tautomerna oblika, tionskom i tiolnom (Slika 2-3), kao rezultat intramolekulskog prijenosa protona.

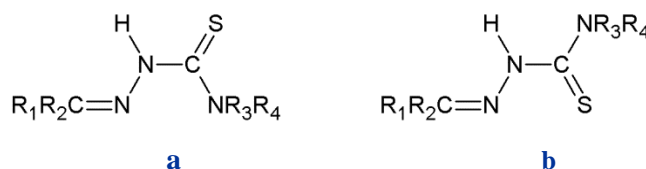


Slika 2-3. Tautomerni oblici tiosemikarbazona: **a)** tionski, **b)** tiolni.

Rentgenskom strukturnom analizom utvrđeno je da u čvrstom stanju prevladava tionska forma te je ogranak $>C=N-NH-(C=S)-NH-$ gotovo uvijek planaran, s vrijednostima duljina pojedinih veza između onih karakterističnih za jednostruke i dvostruke veze^{7,8} (Slika 2-4). Duljina tiokarbonilne veze $C=S$ vrijednošću je bliska prosječnoj vrijednosti $C=S$ veze tiourea.²³ Tiosemikarbazone, kao sustave sa proširenom elektronskom delokalizacijom, opisali su u svom pionirskom radu Palenik i suradnici 1974. godine.²⁴ Kondenzacija tiosemikarbazida s aromatskim aldehydima ili ketonima proširuje elektronsku delokalizaciju duž azometinske veze.



Slika 2-4. Shematski prikaz uprosječenih vrijednosti duljina kemijskih veza (Å) tiosemikarbazonoskog lanca dobivenih pregledom Cambridgeove kristalografske baze podataka.⁷


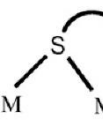

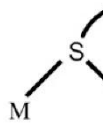
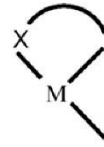
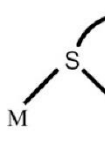
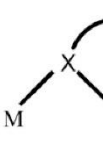
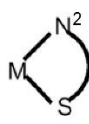
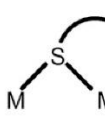
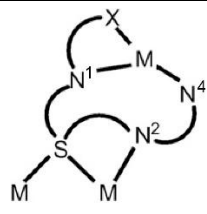
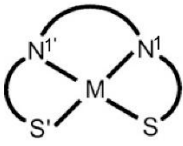
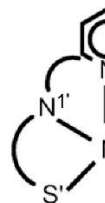


Slika 2-5. Konformacije tiosemikarbazona: **a)** E-konformacija, **b)** Z-konformacija.

Za tisemikarbazoni lanac najčešća je *E*-konformacija, odnosno *trans*-položaj sumpora u odnosu na azometinski dušik (Slika 2-5 a), što je uvjetovano elektronskim i steričkim čimbenicima, ali i povoljnom prostornom orijentacijom aaminskog i azometinskog dušikovog atoma za nastajanje intramolekulske vodikove veze.^{25, 26} Tiosemikarbazoni u kojima je aminska skupina potpuno supstituirana kristaliziraju u *Z*-konformaciji (Slika 2-5 b).

Prisutnost dušika i sumpora kao dobrih donorskih atoma za nastajanje koordinacijske veze s metalnim kationima, kao i proširena delokalizacija elektronske gustoće unutar strukturnog ogranka $-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-(\text{C}=\text{S})-\text{NH}-$, omogućuje tiosemikarbazonima stvaranje stabilnih kompleksnih spojeva s većinom prijelaznih metala. Koordinacijskom potencijalu tiosemikarbazona pridonose i supstituenti izvornih aldehida ili ketona (R_1 i R_2) ukoliko sadrže dodatne donorske atome u položaju pogodnom za kelatiranje.

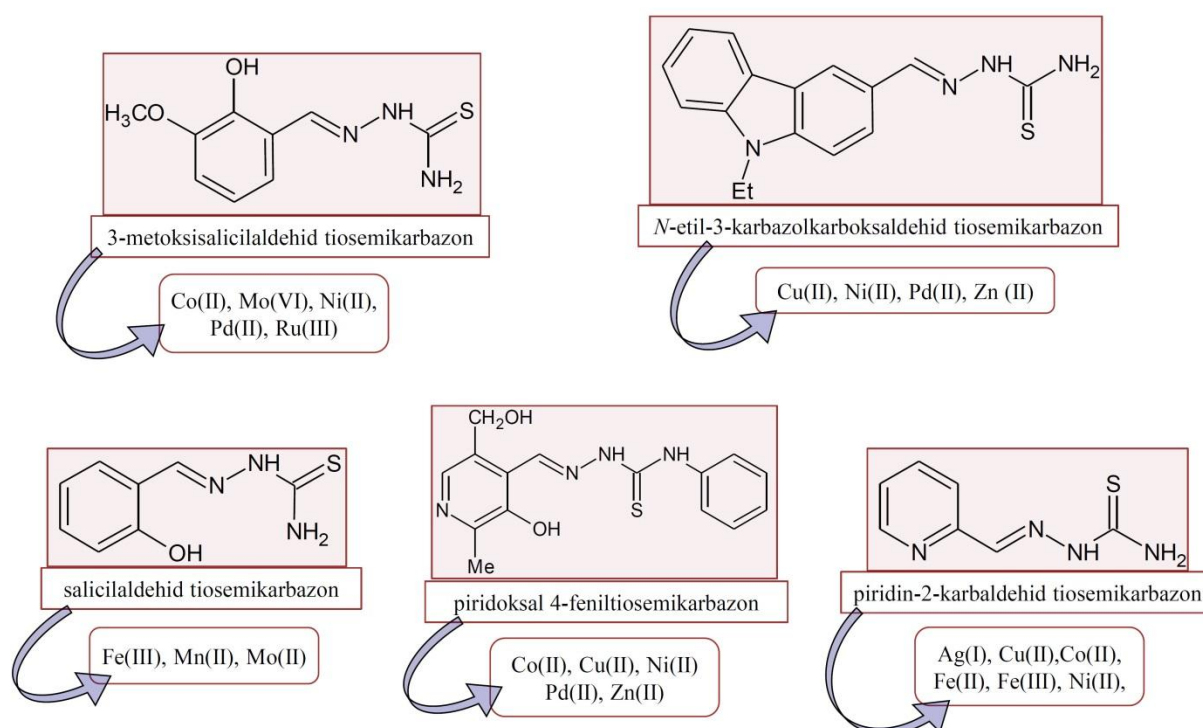
Tablica 2-1. Načini koordiniranja tiosemikarbazona u kompleksnim spojevima s prijelaznim metalima.⁸

Načini koordiniranja monotiosemikarbazona u neutralnom i anionskom obliku	 monodentatni $\eta^1\text{-S}$	 $\mu_2\text{-S}$ premosni	 $\eta^2\text{-N}^1, \text{S}$ kelatni	 $\eta^3\text{-N}^1, \text{S}$ kelatni i $\mu_2\text{-S}$ premosni
Načini koordiniranja monotiosemikarbazona u neutralnom i anionskom obliku uz sudjelovanje supstituenta vezanog na ugljikov atom iminske skupine	 $\eta^3\text{-X, N}^1, \text{S}$ kelatni	 $\eta^4\text{-X, N}^1, \text{S}$ kelatni i $\mu_2\text{-X}$ premosni	 $\eta^4\text{-X, N}^1, \text{S}$ kelatni i $\mu_2\text{-X}$ premosni	
Načini koordiniranja monotiosemikarbazona u anionskom obliku	 $\eta^2\text{-N}^2, \text{S}$ kelatni	 N^2, S premosni	 pentadentatni	
Načini koordiniranja bistiosemikarbazona				

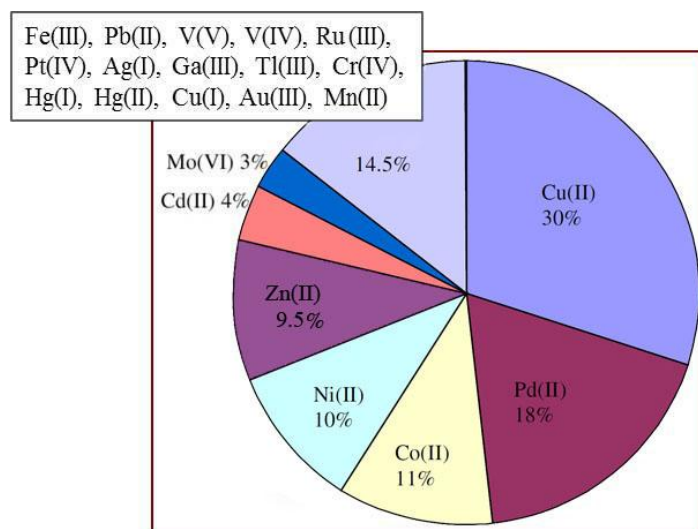
Tioni djeluju kao neutralni ligandi, dok se tioli mogu deprotonirati (gubitkom protona $-N^2H$ ili $-SH$) te djelovati kao anionski ligandi. Bistiosemikarbazoni se mogu vezati i kao neutralne molekule i kao anioni. Načini koordiniranja tiosemikarbazona u metalnim kompleksima⁸ shematski su prikazani u tablici 2-1.

2.1.2. Analitička primjena

Nastajanje kompleksnog spoja prijelaznog metala s tiosemikarbazonom kao ligandom čini temelj analitičke primjene tiosemikarbazona za određivanje i separaciju metala u tragovima u realnim (biološki uzorci, uzorci iz okoliša) i sintetskim (farmaceutski uzorci, legure) smjesama.^{5,27} Osim za spektrofotometrijsko određivanje metala²⁸⁻³² (Slike 2-6 i 2-7), kao najčešći oblik analitičke primjene, tiosemikarbazoni se također primjenjuju u spektrofotometrijskim,^{33,34} potenciometrijskim^{35,36} i gravimetrijskim²⁷ postupcima određivanja metala te kao indikatori u kompleksometrijskim titracijama metala s EDTA.^{37,38}



Slika 2-6. Primjeri struktura tiosemikarbazona koji se primjenjuju za spektrofotometrijsko određivanje metala.

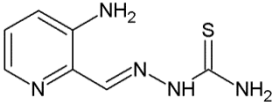
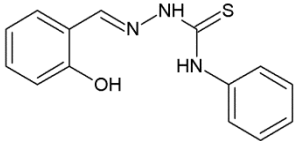
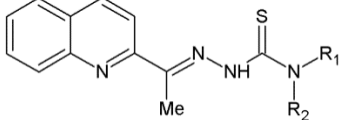
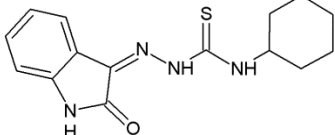


Slika 2-7. Grafički prikaz primjene tiosemikarbazona u spektrofotometrijskoj analizi prema učestalosti određivanog metala.⁵

2.1.3. Biološko djelovanje

Bioaktivnost tiosemikarbazona poznata je od 1946. godine kada su Domagk i suradnici objavili da određeni tiosemikarbazoni cikličkih aldehida i ketona posjeduju antituberkuloznu aktivnost *in vitro*.³⁹ Nakon toga uslijedila su brojna istraživanja kojima je utvrđeno da tiosemikarbazoni, kao i njihovi kompleksni spojevi s kationima prijelaznih metala, pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti^{1-6, 8} (Tablica 2-2); antitumorsko,⁴⁰ antimikrobno (antibakterijsko,⁴¹ fungicidno), antivirusno,⁴² te djelovanje na središnji živčani sustav (antiepileptici,⁴³ antidepresivi, sedativi). Biološka aktivnost tiosemikarbazona često je upravo posljedica koordinacije na metalni centar. Naime, mehanizam citotoksičnog djelovanja tiosemikarbazona može obuhvaćati kelatiranje endogenih metalnih kationa *in vivo*,⁴⁴ ili pak nastajanje kompleksnog spoja s metalom aktivira tiosemikarbazone kao citotoksični agens. Kompleksni spojevi tiosemikarbazona s metalima mogu se po svojim biosvojstvima razlikovati od slobodnog liganda. U prvom redu, stvaranjem kompleksnog spoja dolazi do promjene lipofilnosti, koja kontrolira brzinu ulaska agensa u stanicu.⁴⁵ Također, kompleksni spojevi mogu pokazivati značajniju bioaktivnost od samog liganda, kao i djelovanje koje nije karakteristično za slobodni ligand. Štoviše, neke nuspojave citotoksičnog djelovanja tiosemikarbazona mogu se ublažiti kompleksiranjem kationa metala.

Tablica 2-2. Primjeri biološki aktivnih derivata tiosemikarbazona.

Tiosemikarbazon	Biološko djelovanje
 <p>3-aminopiridin-2-karboksaldehid tiosemikarbazon</p>	antitumorsko ⁴⁰
 <p>salicilaldehid 4-feniltiosemikarbazon</p>	antibakterijsko; humane patogene bakterije <i>Salmonella typhi</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>S. Aureus</i> , <i>Photobacterium sp.</i> ⁴¹
 <p>2-acetilkinolin tiosemikarbazon</p>	antivirusno; <i>Herpes Simplex Virus</i> ⁴²
 <p>cikloheksil-[2-okso-1,2-dihidroindol-3-iliden] tiosemikarbazon</p>	djelovanje na središnji živčani sustav; antiepileptik ⁴³

Farmakološki potencijal tiosemikarbazona kao antitumorskih agensa jedno je od najperspektivnijih područja istraživanja tiosemikarbazona. Nekoliko je mogućih mehanizama antitumorskog djelovanja tiosemikarbazona i njihovih kompleksnih spojeva (navedeni prema redoslijedu otkrića):

- 1) inhibicija ribonukleotid reduktaze⁴⁶ (enzima odgovornog za sintezu deoksiribonukleotida iz njegovih ribonukleotidnih prekursora tijekom procesa sinteze DNA) uslijed vezanja intracelularnog Fe nužnog za enzimsku funkciju,
- 2) generiranje reaktivnih kisikovih radikala⁴⁷ koji uzrokuju oksidativno oštećenje biomolekula (DNA, proteini, lipidi), kao posljedica reakcije između staničnih oksidansa/reducensa i kompleksnih spojeva tiosemikarbazona s intracelularnim Fe(II)/(III),
- 3) inhibicija topoizomeraze II,⁴⁸ enzima odgovornog za topologiju DNA, odnosno odmotavanje i zamotavanje dvostruke uzvojnice tijekom procesa sinteze proteina,

- 4) inhibicija MDR1 proteina (engl. *multidrug resistance protein*),^{49, 50} tj. proteina koje produciraju određene tumorske stanice a čine ih otpornim na djelovanje lijekova.

Među tiosemikarbazonima koji pokazuju antitumorsko djelovanje, valja posebice istaknuti derivate α -*N*-heterocikličkih tiosemikarbazona (tiosemikarbazonski lanac u α -položaju u odnosu na heterociklički dušik) koji su prepoznati kao iznimno djelotvorni inhibitori ribonukleotid reduktaze *in vitro* i *in vivo* kod širokog spektra humanih tumorskih staničnih linija.²⁻⁴ 3-aminopiridin-2-karboksaldehid tiosemikarbazon⁴⁰ (Tablica 2-2) uvršten je u klinička ispitivanja (faze I i II) kao potencijalni antitumorski lijek (*triapin*) kod više vrsta tumorskih stanica.⁵¹⁻⁵³

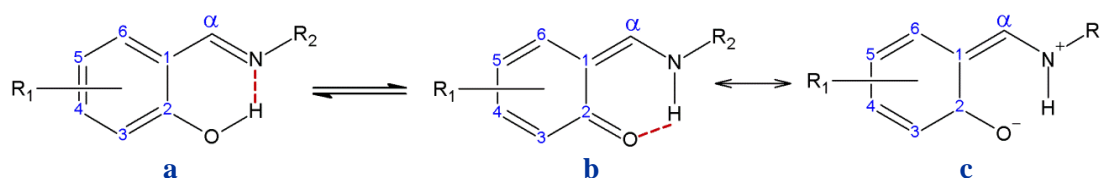
2.2. orto-hidroksilne Schiffove baze

Temeljnu strukturnu karakteristiku *o*-hidroksilnih Schiffovih baza predstavlja mogućnost prijenosa protona unutar intramolekulske vodikove veze O–H...N između hidroksilne skupine i iminskog dušika, te kao takvi čine poznate modelne sustave u fundamentalnim istraživanjima vodikovih veza (rezonancijom potpomognuta vodikova veza)¹³⁻¹⁶ i prototropne tautomerije. Ovisno o položaju protona u intramolekularnoj vodikovoj vezi O–H...N *o*-hidroksilne Schiffove baze, općenito, mogu postojati u dva tautomerna oblika, kao enol-imin i/ili keto-amin (Slika 2-8), što značajno utječe na njihova fizička, kemijska i biološka svojstva. Štoviše, prijenos protona može dovesti do promjene u elektronskoj strukturi keto-aminske forme, odnosno do intramolekulskog prijenosa naboja i time nastajanja *zwitterionskog* oblika, zbog čega je, općenito, za opis tautomera NH nužno koristiti najmanje dvije rezonantne strukture: keto-aminsku i *zwitterionsku*. Navedena prototropna tautomerna ravnoteža usko je povezana sa solvato-, termo- i fotokromnim svojstvima Schiffovih baza,⁵⁴⁻⁵⁶ iz kojih proizlazi mogućnost njihove tehnološke primjene za dizajn molekularnih elektroničkih uređaja (optičke sklopke i optički memorijski uređaji). Štoviše, enol-imin / keto-amin tautomerni proces čini temelj primjene *o*-hidroksilnih Schiffovih baza kao modelnih sustava u istraživanjima enzimskih transformacija α -aminokiselina u kojima sudjeluje koenzim piridoksal-fosfat.⁵⁷

Na temelju brojnih eksperimentalnih (rentgenska difrakcija,⁵⁸⁻⁶² spektroskopija IR,⁶³⁻⁶⁵ spektrofotometrija UV-VIS,⁶⁶⁻⁷⁰ višenuklearna spektroskopija NMR¹⁷⁻¹⁹) i teorijskih^{69, 71-75} istraživanja tautomerije *o*-hidroksilnih Schiffovih baza, utvrđeno je da na položaj protona

unutar intramolekulske vodikove veze O–H···N, odnosno enol-imin / keto-amin tautomernu ravnotežu utječe nekoliko čimbenika:

- 1) priroda karbonilnog prekursora (aldehid ili keton) korištenog u sintezi Schiffove baze (tzv. aldimina ili ketimina),
- 2) priroda supstituenta aromatskog prstena, R₁ (Slika 2-8),
- 3) priroda aaminskog prekursora korištenog u sintezi Schiffove baze (supstituent R₂, Slika 2-8),
- 4) faza (agregacijsko stanje i priroda otapala), te
- 5) temperatura sustava.

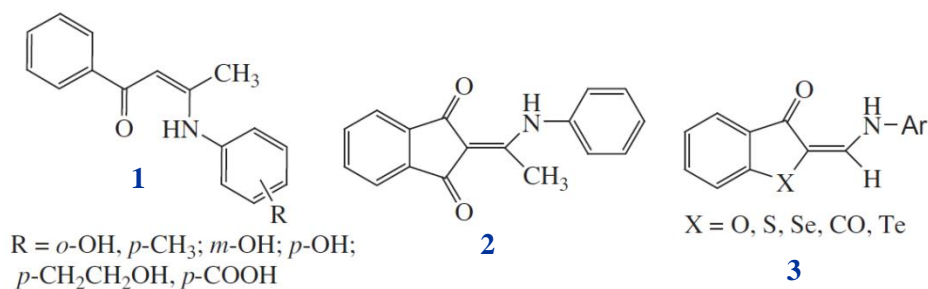


Slika 2-8. Tautomerni oblici *o*-hidroksilnih Schiffovih baza:

a) enol-iminski, **b)** keto-aminski, **c)** zwitterionski.

2.2.1. Tautomerija *o*-hidroksilnih Schiffovih baza: strukturni čimbenici

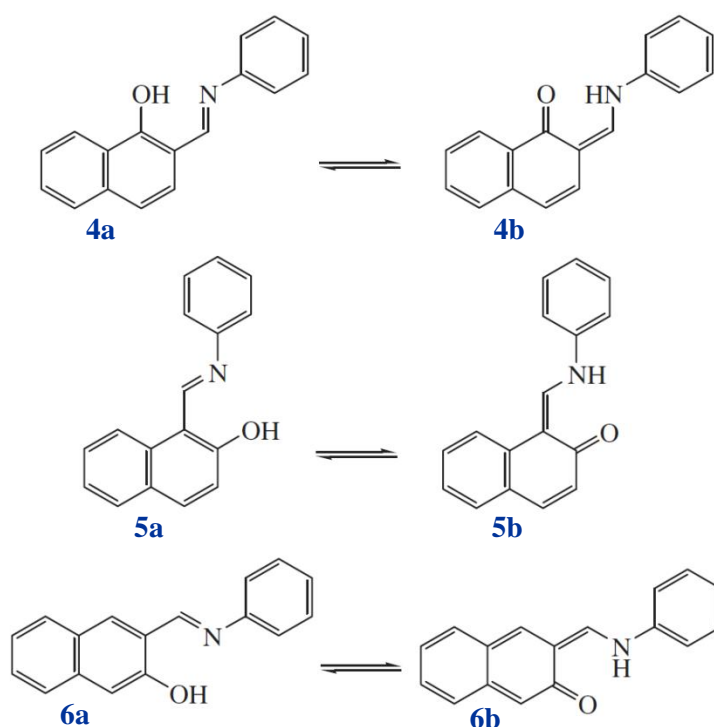
Zastupljenost tautomernih oblika bitno je uvjetovana strukturom izvornog aldehida, odnosno ketona korištenog za pripremu odgovarajuće Schiffove baze. Za Schiffove baze **1–3** keto-aminska forma predstavlja najstabilniji oblik u otopini (Slika 2-9).^{76–88}



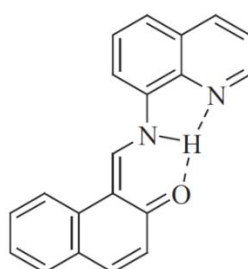
Slika 2-9. Strukture Schiffovih baza **1–3**.

Prijenos protona na iminski dušik u derivatima *o*-hidroksiarilnih Schiffovih baza (Slika 2-8), dobivenih iz salicilaldehida i *o*-hidroksinaftaldehida, karakteriziran je gubitkom aromatičnosti forme NH, posljedica čega je promjena u relativnoj stabilnosti enol-iminskog i

keto-aminskog tautomera⁷¹ (Slika 2-8). Za nevedene Schiffove baze, enol-iminska forma općenito je niže energije u odnosu na keto-aminsku pri sobnoj temperaturi. Stabilizacija tautomernih oblika Schiffovih baza **4–6** dobivenih iz *o*-hidroksinaftaldehida, odnosno zastupljenost tautomera OH i/ili NH direktno je povezana s položajem benzoanulacije. Za razliku od spojeva **4** i **5** koje karakterizira zastupljenost oba tautomerna oblika u otopini, spoj **6** u otopini postoji isključivo u enol-iminskoj formi.^{69, 89, 90} U slučaju Schiffovih baza **4** i **5** gubitak aromatičnosti forme NH ograničen je na jedan prsten naftaldehida, za razliku od spoja **6**, gdje su obuhvaćena oba prstena, čime keto-aminska forma postaje energetski nepovoljnija.



Slika 2-10. Strukture tautomera Schiffovih baza **4–6**.

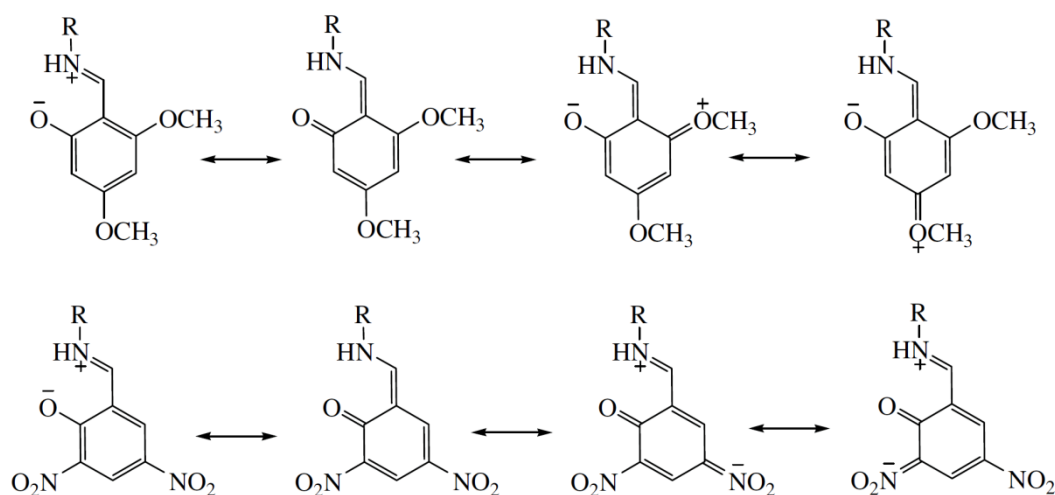


Slika 2-11. Struktura Schiffove baze **7**.

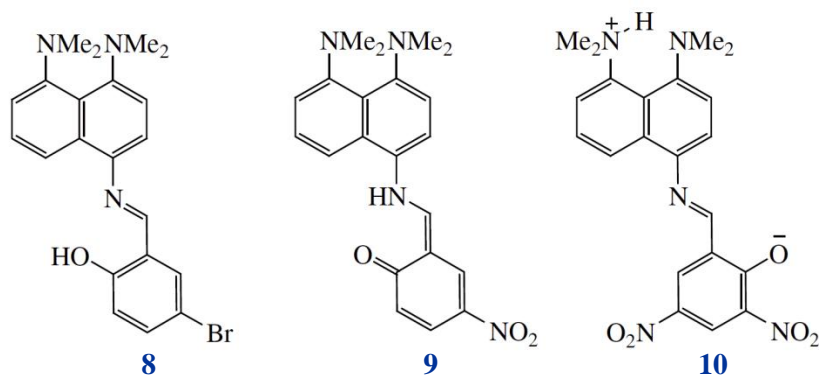
Prisutnost dodatnih funkcijskih skupina u molekuli može značajno pridonijeti stabilizaciji enol-iminskih i/ili keto-aminskih tautomernih oblika. Primjerice, pri sobnoj temperaturi

Schiffova baza **7** postoji u keto-aminskoj formi stabiliziranoj bifurkatnom vodikovom vezom u kojoj sudjeluje skupina $\text{NH}^{01, 92}$ (Slika 2-11).

Priroda supstituenta aromatskog prstena u *o*-hidroksiarilnim Schiffovim bazama (Slika 2-8) bitan je čimbenik koji utječe na elektronsku distribuciju unutar sustava, a time i položaj enol-imin / keto-amin tautomerne ravnoteže. Elektron-donorske skupine u *para* / *orto*-položaju prema iminskoj skupini (4,6-supstitucija) povećavaju bazičnost dušika ($\text{R}_1 = \text{OCH}_3$), dok elektron-akceptorske skupine u *meta*-položaju prema prema iminskoj skupini (3,5-supstitucija) povećavaju kiselost hidroksilne skupine ($\text{R}_1 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$). Oba čimbenika pomiču tautomernu ravnotežu prema nastajanju keto-aminskog oblika *o*-hidroksiarilnih Schiffovih baza⁹³⁻¹⁰² (Slika 2-12).



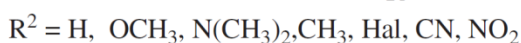
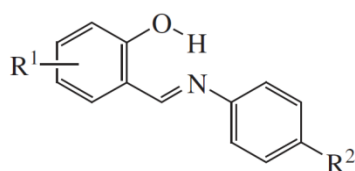
Slika 2-12. Utjecaj elektron-donorskih i elektron-akceptorskih supstituenta na bazičnost iminskog dušika i kiselost hidroksilne skupine.



Slika 2-13. Strukture Schiffovih baza **8-10**.

Ozeryanskii i suradnici¹⁰³ utvrdili su da Schiffova baza **8** (Slika 2-13) sa supstuentom Br u *meta*-položaju prema iminskoj skupini postoji u enol-iminskoj formi, dok prisutnost jake elektron-donorske skupine NO₂ uzrokuje prijenos mobilnog protona na iminski dušik (struktura **9**) ili pak na skupinu NMe₂ (struktura **10**).

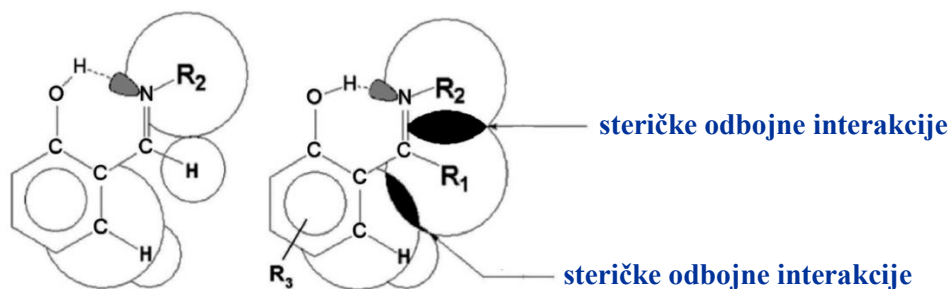
Priroda *para*-supstituenta na fenilnom prstenu vezanom na iminski dušik ne utječe značajno na tautomernu ravnotežu *o*-hidroksiarilnih Schiffovih baza (Slika 2-14).^{69, 102–106} Štoviše, položaj tautomerne ravnoteže u derivatima Schiffove baze **11** u većini slučajeva ne može se korelirati s elektronskim svojstvima *para*-supstituenta R².^{102, 105, 107} Kao moguće objašnjenje navodi se neplanarnost Schiffovih baza kao posljedica rotacije oko kemijske veze N–fenil.



Slika 2-14. Strukture derivata Schiffove baze **11**.

Zastupljenost keto-aminskog oblika u tautomernoj ravnoteži nekih *o*-hidroksiarilnih Schiffovih baza značajno se povećava supstitucijom *N*-arilne skupine *N*-alkilnom, kao posljedica jače bazičnosti dušika *N*-alifatskih derivata.^{96, 97, 99}

Koll, Filarowsky i suradnici^{60, 101, 108, 109} istraživali su utjecaj steričkih odbojnih interakcija alkilnih i arilnih supstituenata na iminskom ugljiku na prijenos protona u *o*-hidroksiarilnim Schiffovim bazama (ketiminima). Utvrdili su da veliki alifatski ili aromatski supstituenti na iminskom ugljiku, R₁, uslijed steričkih odbojnih interakcija (Slika 2-15) uzrokuju nastajanje kraće, odnosno jače intramolekulske vodikove veze u *o*-hidroksiarilnim ketiminima (u odnosu na aldimine) te potiču prijenos hidroksilnog protona na iminski dušik.

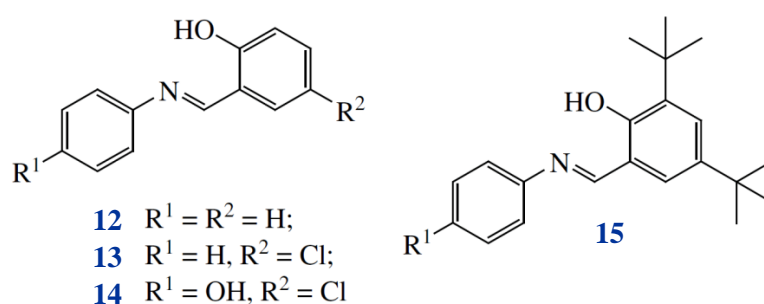


Slika 2-15. Shematski prikaz steričkih odbojnih interakcija u *o*-hidroksiarilnim Schiffovim bazama.

2.2.2. Tautomerija *o*-hidroksilnih Schiffovih baza: fazni čimbenici

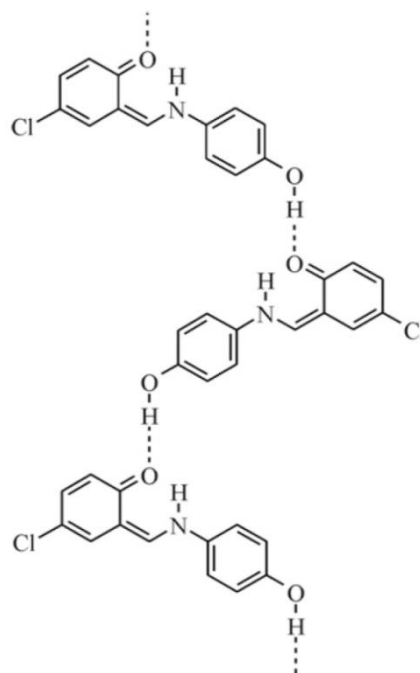
Većina *o*-hidroksilnih Schiffovih baza ($\approx 90\%$) u čvrstom stanju postoji u enol-iminskom tautomernom obliku.⁶¹ Također, za većinu *o*-hidroksilnih Schiffovih baza dobivenih iz salicilaldehida i naftaldehida, enol-iminski oblik stabilniji je (niže energije) od keto-aminskog u plinovitoj fazi i otopini pri sobnoj temperaturi.^{110, 111} U čvrstom stanju tautomer NH mogu značajno stabilizirati elektrostatske intermolekulske interakcije (vodikove veze). Naime, detaljnom analizom molekulske geometrije i elektronske gustoće aromatskog ogranka *o*-hidroksilnih Schiffovih baza, utvrđeno je da je tautomer NH u čvrstom stanju pretežno u *zwitterionskom* obliku (Slika 2-8), u kojem je očuvana aromatičnost arilnog prstena.¹¹²⁻¹¹⁴

Istraživanjem *o*-hidroksiarilnih Schiffovih baza **12–15** (Slika 2-16) Ogawa i suradnici^{114, 115} utvrdili su da agregacija molekula u otopini pri niskim temperaturama može također stabilizirati NH tautomer unutar agregata. Elektronski apsorpcijski spektar Schiffove baze **12** u izopentanu pri sobnoj temperaturi sastoji se od apsorpcijskih vrpca u UV području. Snižanjem temperature pojavljuje se nova intenzivna apsorpcijska vrpca pri 426 nm koja upućuje na pomak tautomerne ravnoteže prema nastanku tautomernog oblika NH. Na temelju koncentracijske ovisnosti elektronskih apsorpcijskih spektara, autori su zaključili da je *zwitterionski* oblik tautomera NH Schiffove baze **12** stabiliziran intermolekulskim interakcijama unutar agregata. U prilog tome naveli su i činjenicu da se elektronski apsorpcijski spektar Schiffove baze **15** ne mijenja sniženjem temperature, budući da je agregacija molekula sterički ometana *tert*-butilnom skupinom.



Slika 2-16. Strukture Schiffovih baza **12–15**.

Kristalna struktura predstavlja također agregat. Za Schiffovu bazu **13** NH tautomer u čvrstom stanju više je energije od OH tautomera za približno $1,8 \text{ kcal mol}^{-1}$, dok je za Schiffovu bazu **14** navedeni tautomer stabilniji od OH tautomera za približno $0,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ zbog nastajanja intermolekulskih vodikovih veza $O-H\cdots O$ (Slika 2-17).^{114, 115}



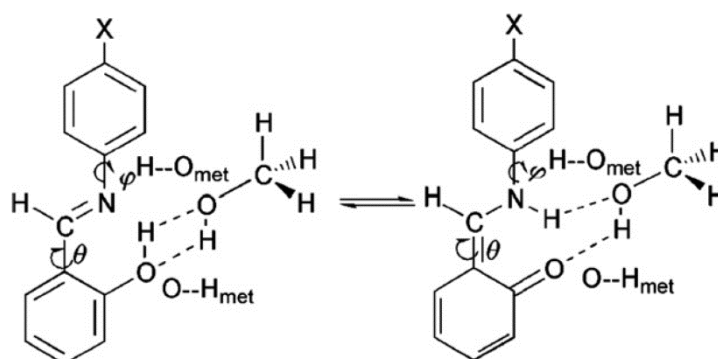
Slika 2-17. Intermolekulske vodikove veze O–H...O u kristalnoj strukturi Schiffove baze **14**.

Na položaj enol-imin / keto-amin tautomerne ravnoteže *o*-hidroksilnih Schiffovih baza u otopini značajno utječe polarnost otapala kao i specifične interakcije s molekulama otapala (vodikove veze).^{96, 97, 104, 105, 116–118} Dipolni momenti tautomera NH obično su veći od onih tautomera OH,^{72, 105} stoga polarna otapala pomiču tautomernu ravnotežu prema nastanku oblika NH,^{57, 81, 96, 97, 105, 119–129} što se odražava pojavom apsorpcijskog maksimuma u elektronskim apsorpcijskim spektrima pri valnoj duljini većoj od 400 nm. Ipak, utjecaj otapala na položaj tautomerne ravnoteže nije moguće direktno korelirati s dielektričnom konstantom otapala, zbog mogućih specifičnih interakcija između Schiffovih baza i molekula otapala.

Antonov i suradnici^{107, 130} su na temelju istraživanja tautomerije Schiffovih baza uveli podjelu otapala u nekoliko skupina s obzirom na prirodu specifičnih interakcija između molekula otapala i Schiffove baze:

- 1) tautomer–H...OH–otapalo (vodikova veza između tautomernog protona Schiffove baze i kisika hidroksilne skupine molekule otapala) – etanol, metanol, voda;
- 2) tautomer–O...H–otapalo (vodikova veza između tautomernog kisika Schiffove baze i protona molekule otapala) – kloroform, diklormetan;
- 3) tautomer–H...O=otapalo (vodikova veza između tautomernog protona Schiffove baze i dvostrukom vezom vezanog kisika molekule otapala) – aceton, dimetil sulfoksid;
- 4) otapala koja ne sudjeluju u specifičnim interakcijama – tetraklormetan, benzen.

Ab initio istraživanja niza *o*-hidroksilnih Schiffovih baza pokazala su da je solvatacija keto-aminskog tautomera u alkoholima i kloroformu energetski povoljnija od solvatacije enol-iminskog tautomera.^{57, 104, 107, 131} Na slici 2-18 prikazane su interakcije tautomera OH i NH s molekulom metanola.¹⁰⁴



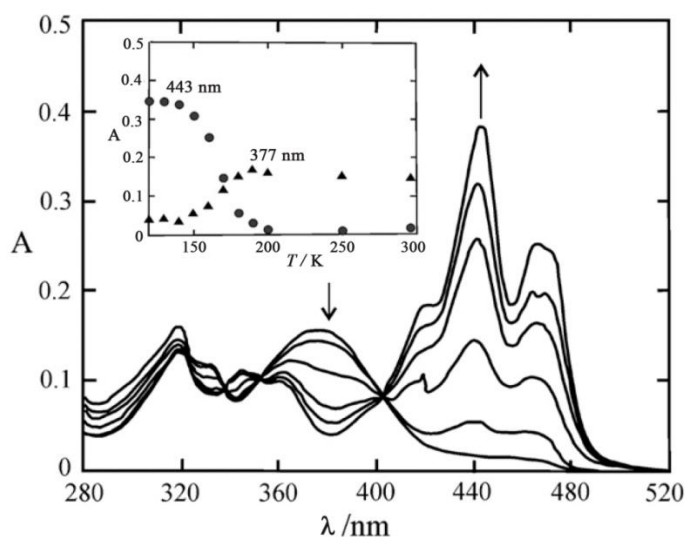
Slika 2-18. Intermolekulske vodikove veze enol-iminskog i keto-aminskog tautomera *o*-hidroksilarilnih Schiffovih baza s molekulom metanola.¹⁰⁴

2.2.3. Tautomerija *o*-hidroksilnih Schiffovih baza: utjecaj temperature

Reverzibilna promjena položaja tautomerne ravnoteže između bezbojne enol-iminske i obojane *cis*-keto-iminske forme *o*-hidroksilnih Schiffovih baza u otopini i čvrstom stanju s promjenom temperature u literaturi je poznata pod nazivom termokromizam.

Elektronski apsorpcijski spektri brojnih *o*-hidroksilnih Schiffovih baza značajno se mijenjaju sa sniženjem temperature; apsorpcija pri valnim duljinama većim od 400 nm raste, uz istovremeno smanjenje apsorpcije u UV području.^{108, 113–115, 132, 133} Drugim riječima, sniženjem temperature povećava se udio keto-aminskog tautomera u otopini (Slika 2-19).

Na temelju istraživanja tautomerije Schiffovih baza **4** i **5** (Slika 2-10) u različitim otapalima, promjena tautomerne ravnoteže u otopini sniženjem temperature pripisana je promjeni termodinamičkih parametara sustava (ΔG° , ΔH° , ΔS°).^{69, 89, 107} Naime, pri sobnoj temperaturi ΔH° i $T\Delta S^\circ$ približno su jednakih vrijednosti, posljedica čega su pozitivne vrijednosti ΔG° , odnosno male koncentracije keto-aminskog tautomera u otopini. Sniženjem temperature vrijednost ΔG° se smanjuje, odnosno tautomerna ravnoteža pomiče prema nastajanju keto-aminskog oblika *o*-hidroksilnih Schiffovih baza.



Slika 2-19. Utjecaj temperature na elektronske apsorpcijske spektre Schiffove baze **5** u metilcikloheksanu; $T = 298, 180, 170, 160, 150$ i 120 K. Grafički je prikazana ovisnost apsorbancije o temperaturi pri valnim duljinama od 443 i 377 nm.¹³³

2.2.4. Istraživanje tautomerije *o*-hidroksilnih Schiffovih baza primjenom spektroskopije NMR

Višenuklearna (^1H , ^{13}C , ^{15}N) spektroskopija NMR najčešće je korištena eksperimentalna metoda u istraživanju enol-imin / keto-amin tautomerne ravnoteže *o*-hidroksilnih Schiffovih baza.^{17–19, 62, 93–95, 105, 110, 112, 134–153} Dijagnostički parametri NMR koji se koriste za detekciju tautomernih formi *o*-hidroksilnih Schiffovih baza te određivanje stupnja prijenosa protona unutar intramolekulske H-veze prikazani su u tablici 2-3. Vrijednosti parametara navedene za pojedine tautomerne oblike ilustrativnog su tipa (prosječne eksperimentalno utvrđene vrijednosti), te su uvjetovane prirodom promatranog sustava.

Kemijski pomak iminskog dušika, δ_{N} , iznimno je osjetljiv na položaj vodika unutar intramolekulske H-veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$, kao i promjenu tautomerne forme *o*-hidroksilnih Schiffovih baza.⁹⁵ Prijelaz enol-imina u keto-amin karakteriziran je protoniranjem iminskog dušika što uzrokuje promjenu u kemijskom pomaku dušika, δ_{N} , za više od 100 ppm. Tipična vrijednost δ_{N} za enol-iminski oblik bez intramolekulske H-veze iznosi -50 ppm (referirano prema CH_3NO_2); intramolekulska vodikova veza $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ zasjenjuje iminski dušik (manji kemijski pomak δ_{N}) do vrijednosti od približno -110 ppm, tipične za enol-imine sa slabom intramolekulskom H-vezom. Jačanje vodikove veze, odnosno prijenos protona s hidroksilnog

kisika na iminski dušik, uzrokovat će daljnje zasjenjenje kemijskog pomaka δ_N . Vrijednosti niže od -200 ppm karakteristične su za keto-aminske oblike (do -240 ppm).

Poopćeno je pravilo da prijenos protona s kisikovog na dušikov atom uzrokuje zasjenjenje jezgre dušika te odsjenjenje jezgre ugljika C2 (veći kemijski pomak δ_{C2}). Razlika u kemijskom pomaku ugljika C2 za enol-iminski (≈ 150 ppm) i keto-aminski (≈ 180 ppm) oblik manja je u odnosu na odgovarajuću razliku u kemijskom pomaku dušika δ_N , te iznosi približno 30 ppm.⁶⁶ Štoviše, na vrijednost kemijskog pomaka δ_{C2} utječe priroda supstituenta arilnog prstena, R₁ (Slika 2-8).

Pored kemijskog pomaka iminskog dušika, δ_N , vrlo precizan parametar za određivanje stupnja prijenosa protona unutar intramolekulske vodikove veze predstavlja konstanta sprege aminskog dušika i tautomernog protona kroz jednu kemijsku vezu, $^1J(^{15}N, H)$; za čiste keto-aminske tautomere tipične su vrijednosti u rasponu od 89 do 96 Hz, dok su za enol-iminske oblike jednake nuli.^{134–137}

Sljedeći važan parametar NMR u istraživanju tautomerije *o*-hidroksilnih Schiffovih baza predstavlja konstanta sprege kroz tri kemijske veze između aminskog tautomernog protona NH i protona H α , $^3J(NH, H\alpha)$. Za čiste keto-aminske tautomere tipične vrijednosti navedene konstante sprege iznose od 12,5 Hz do 16 Hz.^{136, 138, 142}

Kemijski pomak hidroksilnog protona δ_{OH} kvalitativan je dokaz prisutnosti intramolekulske vodikove veze O–H \cdots N u *o*-hidroksilnim Schiffovim bazama. Naime, sudjelovanje protona u intramolekulske H-vezi odražava se kao odsjenjenje hidroksilnog protona (veći kemijski pomak δ_{OH}) u odnosu na strukture bez intramolekulske vodikove veze (npr. kemijski pomak hidroksilnog protona fenola u kloroformu iznosi približno 5 ppm), međutim na temelju same vrijednosti kemijskog pomaka nije moguće definirati egzaktan položaj protona unutar vodikove veze. Uobičajeno, simetrične (jače) vodikove veze O–H \cdots N karakterizira veće odsjenjenje protona u odnosu na asimetrične. Za *o*-hidroksilne Schiffove baze izmjereni su kemijski pomaci δ_{OH} u rasponu od 7 do 18 ppm. Veći kemijski pomak indicira jače intramolekulske vodikove veze O–H \cdots N, odnosno značajniji prijenos protona s hidroksilnog kisika na iminski dušik u *o*-hidroksilnim Schiffovim bazama.

Tablica 2-3. Dijagnostički parametri NMR koji se uobičajeno koriste u istraživanju tautomerije *o*-hidroksilnih Schiffovih baza. Vrijednosti navedene u tablici odgovaraju prosječnim eksperimentalno utvrđenim vrijednostima (kemijski pomaci ^{15}N NMR referirani prema CH_3NO_2).

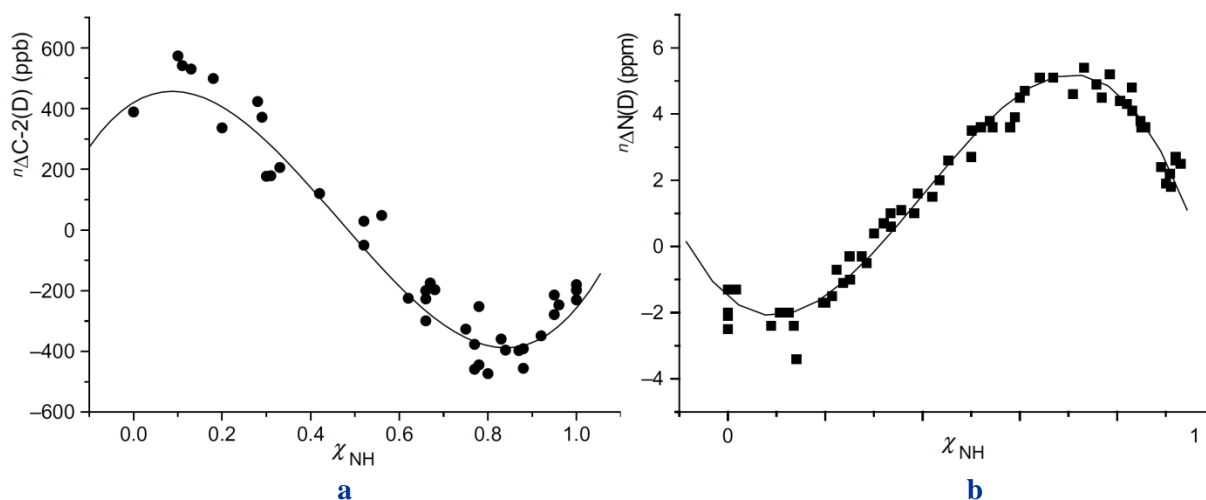
Parametar NMR	<i>Tautomer OH</i>		<i>Tautomer NH</i>
	<i>enol-imin bez intramolekulske H-veze</i>	<i>enol-imin s intramolekulskom H-vezom O-H...N</i>	<i>keto-amin s intramolekulskom H-vezom O...H-N</i>
$\delta_{\text{N}} / \text{ppm}$	-50	-110	-200 – (-240)
$^1J(^{15}\text{N}, \text{H}) / \text{Hz}$	0	0	89 – 96
$^3J(\text{NH}, \text{H}\alpha) / \text{Hz}$	0	0	12,5 – 16
$\delta_{\text{C}2} / \text{ppm}$	150	> 150	180
$\delta_{\text{OH/NH}} / \text{ppm}$	≈ 5 (za fenol u CDCl_3)	7 – 18	
$^n\Delta\text{C-2(D)} / \text{ppb}$	400 – 600		-200 – (-250)
$^1\Delta\text{N(D)} / \text{ppm}$	0	-2	+5

Pored kemijskih pomaka δ_{N} , $\delta_{\text{C}2}$ i $\delta_{\text{OH/NH}}$ te konstanti sprega $^1J(^{15}\text{N}, \text{H})$ i $^3J(\text{NH}, \text{H}\alpha)$, u istraživanju tautomerije *o*-hidroksilnih Schiffovih baza koriste se i deuterijski izotopni efekti na kemijske pomake ugljika ^{13}C i dušika ^{15}N , uzrokovani supstitucijom tautomernog protona $\text{O-H}\cdots\text{N}$ deuterijem.^{150–152} Općenito, deuterijski izotopni efekti definirani su kao razlika kemijskih pomaka jezgre X (^{13}C , ^{15}N) u protoniranim i deuteriranim uzorcima:

$$^n\Delta\text{X(D)} = \delta\text{X(H)} - \delta\text{X(D)} \quad (2.1)$$

gdje n predstavlja broj kemijskih veza između deuterija i promatrane jezgre X. Deuterijski izotopni efekti na kemijske pomake sadrže intrinzične (promjena u kemijskom pomaku uslijed direktne perturbacije zasjenjenja jezgre X supstitucijom H/D) i ravnotežne doprinose (promjena u kemijskom pomaku kao posljedica perturbacije ravnoteže supstitucijom H/D). Deuterijskih izotopni efekti na kemijske pomake ugljika C2, $^n\Delta\text{C-2(D)}$, i iminskog dušika, $^1\Delta\text{N(D)}$, iznimno su osjetljivi na promjenu tautomerne ravnoteže *o*-hidroksilnih Schiffovih baza te pokazuju nelinearnu ovisnost (funkcija S-oblika) o množinskom udjelu tautomera u otopini (Slika 2-20). Vrijednosti $^n\Delta\text{C-2(D)}$ iznose od 400 do 600 ppb za enol-iminske,

odnosno od -200 do -250 za keto-aminske tautomere *o*-hidroksilnih Schiffovih baza. U slučaju enol-imin / keto-amin tautomerne ravnoteže u otopini, vrijednosti ${}^n\Delta C-2(D)$ u rasponu od $+550$ do $+600$ ppb značajno se mijenjaju s promjenom temperature i prirode otapala. Slično vrijedi i za deuterijske efekte ${}^1\Delta N(D)$; tipične vrijednosti iznose približno -2 ppm za čiste enol-iminske, odnosno približno $+5$ ppm za keto-aminske tautomere.



Slika 2-20. Grafički prikaz ovisnosti deuterijskih izotopnih efekata **a)** ${}^n\Delta C-2(D)$ i **b)** ${}^1\Delta N(D)$ o množinskom udjelu keto-aminskog tautomera, x_{NH} , *o*-hidroksilnih Schiffovih baza.^{150–152}

Izgled spektra NMR uvjetuju aktivacijska energija tautomernog procesa (koja određuje vrijeme života tautomernih stanja, t_z) te razlika kemijskih pomaka (rezonancijskih frekvencija, $\Delta\nu$) tautomernih oblika.¹⁷ Za spore tautomerne izmjene vrijeme života tautomera veće je od recipročne vrijednosti razlike njihovih rezonancijskih frekvencija ($t_z > 1/\Delta\nu$); u spektrima NMR opažaju se dva seta uskih signala te je direktnom integracijom intenziteta signala (1H NMR) moguće odrediti zastupljenost pojedinog tautomera u otopini. Kod srednje brzih tautomernih procesa ($t_z \approx 1/\Delta\nu$) dolazi do širenja signala pojedinih tautomera, posljedica čega je pojava jednog seta širokih signala u spektrima NMR. Primjenom jačeg magnetnog polja i sniženjem temperature snimanja ponekad je moguće postići odvajanje signala dvaju tautomera (postizanje uvjeta spore izmjene). Brze tautomerne izmjene ($t_z < 1/\Delta\nu$) karakterizira koalescencija signala dvaju tautomera, odnosno jedan set uskih signala u spektrima NMR.

Enol-imin / keto-enamin prototropni procesi najčešće su brzi na vremenskoj skali spektroskopije NMR ($10^{-1} - 10^{-9}$ s). Eksperimentalno opaženi kemijski pomaci NMR, δ_{exp} , i konstante sprege, ${}^nJ_{\text{exp}}$, predstavljaju populacijski uprosječene vrijednosti dviju tautomernih formi:

$$\delta_{\text{exp}} = x_{\text{OH}} \delta_{\text{OH}} + x_{\text{NH}} \delta_{\text{NH}} \quad (2.2)$$

$${}^nJ_{\text{exp}} = x_{\text{OH}} {}^nJ_{\text{OH}} + x_{\text{NH}} {}^nJ_{\text{NH}} \quad (2.3)$$

gdje x_{OH} i x_{NH} predstavljaju množinske udjele enol-iminskog (OH) odnosno keto-aminskog (NH) oblika.

Za određivanje tautomerne zastupljenosti kao i konstante tautomerne ravnoteže, K , potrebno je poznavati parametre NMR (δ_{N} , δ_{C_2} , ${}^1J({}^{15}\text{N}, \text{H})$, ${}^3J(\text{NH}, \text{H}\alpha)$) čistih tautomernih formi:¹⁷

$$x_{\text{OH}} = (\delta_{\text{NH}} - \delta_{\text{exp}}) / (\delta_{\text{NH}} - \delta_{\text{OH}}) = ({}^nJ_{\text{NH}} - {}^nJ_{\text{exp}}) / ({}^nJ_{\text{NH}} - {}^nJ_{\text{OH}}) \quad (2.4)$$

$$x_{\text{NH}} = (\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{OH}}) / (\delta_{\text{NH}} - \delta_{\text{OH}}) = ({}^nJ_{\text{exp}} - {}^nJ_{\text{NH}}) / ({}^nJ_{\text{NH}} - {}^nJ_{\text{OH}}) \quad (2.5)$$

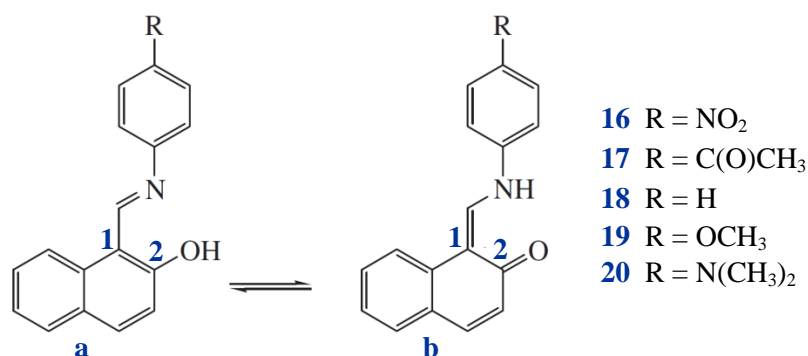
$$K = x_{\text{NH}} / x_{\text{OH}} = (\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{OH}}) / (\delta_{\text{NH}} - \delta_{\text{exp}}) = ({}^nJ_{\text{exp}} - {}^nJ_{\text{OH}}) / ({}^nJ_{\text{NH}} - {}^nJ_{\text{exp}}) \quad (2.6)$$

Ukoliko kemijske pomake NMR i/ili konstante sprege pojedinih tautomera eksperimentalno nije moguće odrediti, koristi se nekoliko pristupa za karakterizaciju čistih tautomernih oblika:

- 1) parametri NMR „blokiranih” derivata (supstitucija tautomernog protona metilnom skupinom);
- 2) parametri NMR modelnih spojeva za koje je utvrđeno da postoje gotovo isključivo u jednoj tautomernoj formi;
- 3) parametri NMR u čvrstom stanju u kojem postoji samo jedna tautomerna forma;
- 4) teorijski (računalni) NMR parametri (npr. GIAO konstante zasjenjenja, engl. *Gauge Invariant Atomic Orbitals*).

Alarcon i suradnici¹⁰⁵ su odredili konstante tautomerne ravnoteže K (2.6) u različitim otapalima mjerenjem kemijskih pomaka NMR ugljika C2 derivata 2-hidroksi-1-naftilaldehida **16–20** (Slika 2-21), korištenjem vrijednosti kemijskih pomaka $\delta_{\text{C}_2} = 155$ ppm za čistu enol-iminsku (OH) te $\delta_{\text{C}_2} = 180$ ppm za čistu keto-aminsku formu (NH). Navedene

o-hidroksilne Schiffove baze karakterizira značajan udio tautomera OH i NH u otopini (Tablica 2-4). Kemijski pomaci ^{15}N iminskog dušika, δ_{N} , (Tablica 2-4), izmjerene konstante sprege $^3J(\text{NH}, \text{H}\alpha)$ u rasponu od 2 do 4 Hz te kemijski pomaci ^1H tautomernog protona $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ u rasponu od 14 do 16 ppm korišteni su za kvalitativan opis tautomerne ravnoteže, kao nadopuna kvantitativnoj analizi temeljenoj na kemijskim pomacima ^{13}C ugljika C2.



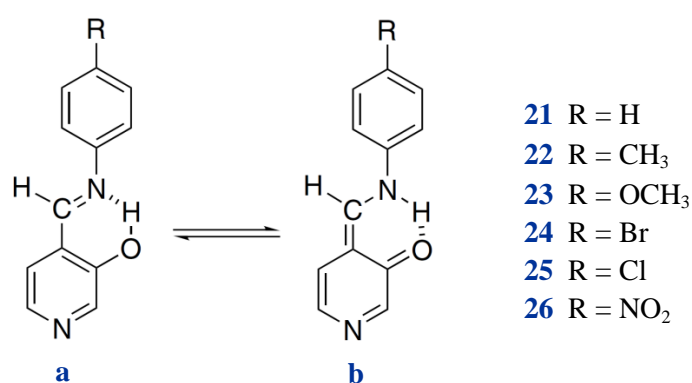
Slika 2-21. Strukture tautomera *o*-hidroksilnih Schiffovih baza **16–20**.

Tablica 2-4. Kemijski pomaci NMR ugljika C2 i iminskog dušika N (referirani prema CH₃NO₂) te konstante tautomerne ravnoteže, $K = [\text{b}] / [\text{a}]$, Schiffovih baza **16–20** u različitim otapalima.¹⁰⁵

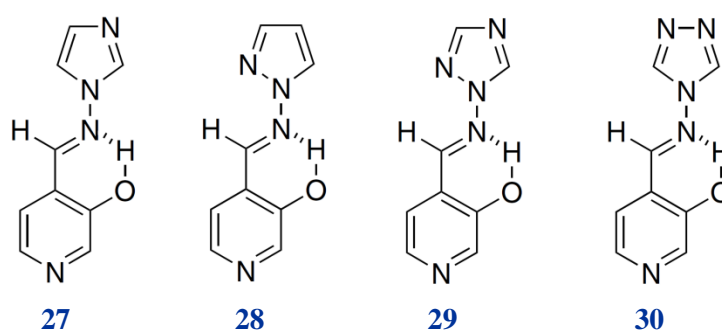
Otapalo	Parametar	16	17	18	19	20
CCl ₄	$\delta_{\text{C}2} / \text{ppm}$	166,38	166,90	166,40	164,06	165,13
	K	0,836	0,908	0,838	0,568	0,681
CDCl ₃	$\delta_{\text{C}2} / \text{ppm}$	169,16	170,93	171,16	169,26	169,83
	$\delta_{\text{N}} / \text{ppm}$	-137,5	-149,0	-149,2	-141,7	-149,5
	K	1,300	1,756	1,828	1,328	1,458
THF-d ₈	$\delta_{\text{C}2} / \text{ppm}$	168,98	170,49	167,85	166,53	166,40
	$\delta_{\text{N}} / \text{ppm}$	-131,8	-132,6	-124,1	-118,5	-119,8
	K	1,269	1,629	1,058	0,856	0,838
CD ₂ Cl ₂	$\delta_{\text{C}2} / \text{ppm}$	169,40	170,25	170,01	168,15	168,54
	$\delta_{\text{N}} / \text{ppm}$	-135,9	-141,4	-141,5	-131,8	-136,1
	K	1,358	1,564	1,503	1,110	1,182
CD ₃ CN	$\delta_{\text{C}2} / \text{ppm}$	169,04	169,75	170,01	167,16	167,30
	K	1,281	1,439	1,503	0,947	0,969

Sanz i suradnici^{102, 153} istraživali su tautomeriju *o*-hidroksilnih Schiffovih baza **21–30** (Slike 2-22 i 2-23) koje predstavljaju modelne sustave u istraživanjima enzimskih mehanizama u kojima sudjeluje koenzim piridoksal-fosfat. Primjenom spektroskopije ^1H , ^{13}C ,

^{15}N i ^{17}O NMR autori su zaključili da Schiffove baze **21–26** (Slika 2-22) postoje u otopini u enol-iminskom obliku *E*-konformacije, s karakterističnom intramolekulskom vodikovom vezom O–H \cdots N.¹⁰² Kemijski pomaci hidroksilnog protona (^1H $\delta_{\text{OH}} \approx 8,6$ ppm) i kisika (^{17}O $\delta_{\text{OH}} \approx 86$ ppm) te kemijski pomak iminskog dušika ($\delta_{\text{N}} \approx -70$ ppm) tipični su za opisanu strukturu, a priroda *para*-supstituenta ne mijenja značajno položaj tautomerne ravnoteže. Enol-iminski oblik također predstavlja dominantni tautomer Schiffovih baza **27–30** (Slika 2-23) u otopini; izmjerene vrijednosti kemijskog pomaka iminskog dušika δ_{N} iznosile su od $-64,8$ do $-86,3$ ppm.¹⁵³ Kombinacijom kemijskih pomaka ^{13}C i ^{15}N u čvrstom stanju te rentgenske difrakcije autori su potvrdili da je u čvrstom stanju Schiffovih baza **27–30** prisutan isti tautomerni oblik kao i u otopini.



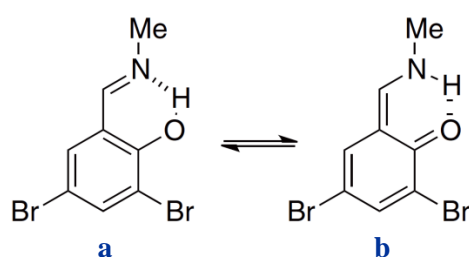
Slika 2-22. Strukture tautomera *o*-hidroksilnih Schiffovih baza **21–26**.



Slika 2-23. Strukture *o*-hidroksilnih Schiffovih baza **27–30**.

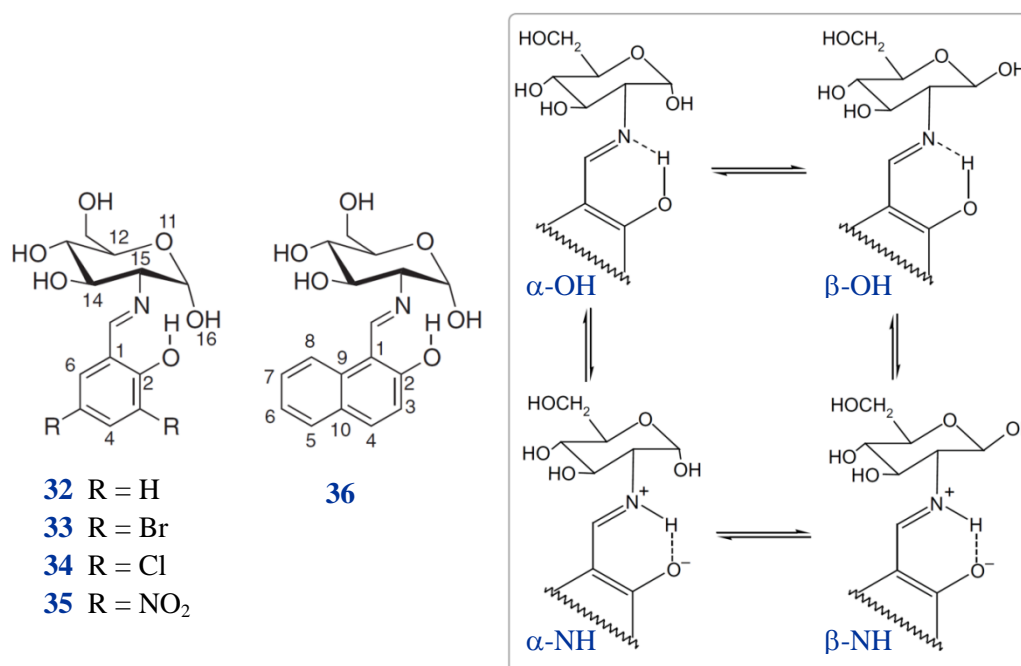
Limbach i suradnici⁵⁷ istraživali su tautomeriju *o*-hidroksilne Schiffove baze **31** (Slika 2-24) primjenom spektroskopije ^1H i ^{15}N NMR, te mjerenjem deuterijskih izotopnih efekata na kemijske pomake dušika ^{15}N pri različitim temperaturama (180–300 K) u

različitim organskim otapalima ($C_6H_5CD_3$, $CDCl_3$, CD_2Cl_2). Na temelju izmjerenih konstanti sprega $^1J(^{15}N, H)$ i $^3J(NH, H\alpha)$ određene su konstante tautomerne ravnoteže u otopini. Porast polarnosti otapala rezultirao je prijenosom protona unutar intramolekulske vodikove veze $O-H\cdots N$ bliže jezgri dušika. Dodatak metanola i heksafluoro-2-propanola u otopinu Schiffove baze **31** u aprotičnim otapalima, autori su koristili kao modelni sustav za istraživanje interakcija piridoksal-fosfata i molekula vode u aktivnom mjestu enzima. Navedeni alkoholi, koji imaju različita kiselo-bazna svojstva te mijenjaju polarnost u okolini vodikove veze, također potiču prijenos protona unutar intramolekulske vodikove veze $O-H\cdots N$ bliže jezgri dušika, odnosno pomak tautomerne ravnoteže prema nastajanju keto-aminskog oblika *o*-hidroksilne Schiffove baze **31**.



Slika 2-24. Strukture tautomera *o*-hidroksilne Schiffove baze **31**.

Dziembovska i suradnici¹⁰⁰ proučavali su anomernu i tautomernu ravnotežu *o*-hidroksilnih Schiffovih baza **32–36** dobivenih iz *D*-2-glukoamina (Slika 2-25). Na temelju spektara 1H , ^{13}C i ^{15}N NMR u otopini ($DMSO-d_6$) te spektara ^{13}C i ^{15}N NMR u čvrstom stanju, autori su zaključili da zastupljenost anomera (α , β) u čvrstom stanju i $DMSO-d_6$ ovisi o tautomernom obliku (OH, NH) istraživanih Schiffovih baza i elektronskim svojstvima supstituenata aromatskog prstena. Schiffova baza **32** postoji u otopini u tautomernom obliku OH kao anomerna smjesa s većom zastupljenošću β -anomera. Za Schiffove baze **33** i **34** tautomerna ravnoteža pomaknuta je prema obliku NH ($x_{NH} \approx 0,70$), s većom zastupljenošću α -anomera. Schiffove baze **35** i **36** u otopini postoje gotovo isključivo u tautomernom obliku NH ($x_{NH} \approx 0,98$), međutim Schiffovu bazu **35** karakterizira veća zastupljenost α -, a Schiffovu bazu **36** veća zastupljenost β -anomera. U tablici 2-5 prikazani su kemijski pomaci ^{15}N NMR Schiffovih baza **32–36** u čvrstom stanju i $DMSO-d_6$.



Slika 2-25. Tautomerna i anomerna ravnoteža *o*-hidroksilnih Schiffovih baza 32–36.

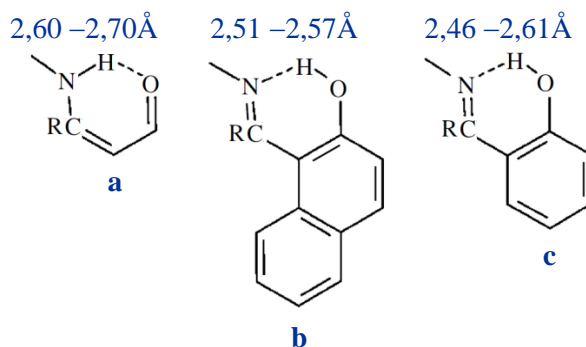
Tablica 2-5. Kemijski pomaci ¹⁵N NMR iminskog dušika (referirani prema CH₃NO₂) Schiffovih baza 32–36 u DMSO-d₆ i čvrstom stanju.

Spoj	Faza	Anomer	δ _N / ppm
32	DMSO-d ₆	α	-93,6
	DMSO-d ₆	β	-86,3
	čvrsto stanje		
33	DMSO-d ₆	α	-178,4
	DMSO-d ₆	β	-117,2
	čvrsto stanje		-207,7
34	DMSO-d ₆	α	-182,1
	DMSO-d ₆	β	-122,7
	čvrsto stanje		-207,6 ; -209,6
35	DMSO-d ₆	α	-204,0
	DMSO-d ₆	β	-
	čvrsto stanje		-196,2; -201,3
36	DMSO-d ₆	α	-228,9
	DMSO-d ₆	β	-190,6
	čvrsto stanje		-233,5

2.2.5. Svojstva intramolekulske vodikove veze O–H...N / N–H...O o-hidroksilnih Schiffovih baza

o-hidroksilne Schiffove baze predstavljaju poznate modelne sustave u istraživanju tzv. rezonancijom potpomognute vodikove veze (RAHB, engl. *resonance-assisted hydrogen bond*), koju su 1989. godine definirali Gilli i suradnici¹³ kao pozitivnu sinergiju između π -elektronske delokalizacije i jakosti vodikove veze.^{14–16} Naime, iminski dušik, kao proton-akceptor, te hidroksilna skupina, kao proton-donor, povezani su sustavom konjugiranih dvostrukih veza te nastanak intramolekulske vodikove veze O–H...N / N–H...O rezultira stvaranjem šesteročlanog pseudo-aromatskog kelatnog prstena (Slika 2-8). Drugim riječima, nastanak intramolekulske vodikove veze pospješuje π -elektronsku delokalizaciju unutar strukturnog ogranka ...N=C α –C1=C2–O–H..., što istovremeno rezultira jačanjem navedene vodikove veze.

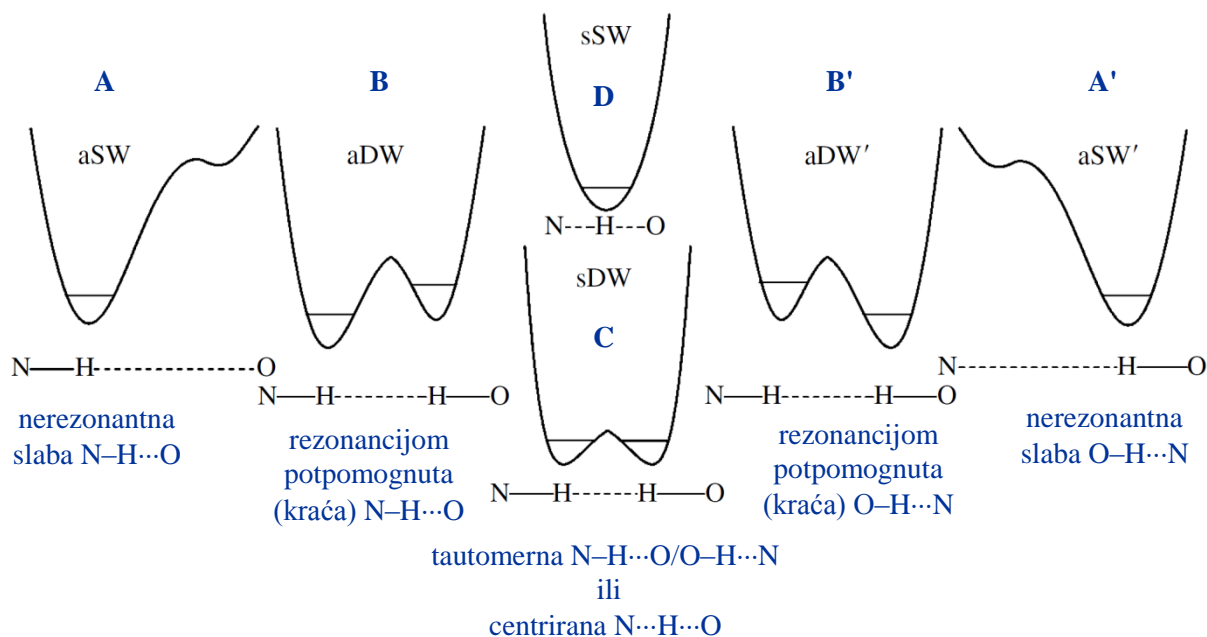
Promjena u elektronskoj strukturi kao posljedica nastajanja intramolekulske rezonancijom potpomognute vodikove veze O–H...N / N–H...O, očituje se u promjenama duljinama kemijskih veza unutar pseudo-aromatskog prstena; kemijske veze C2–O i C α –C1 se skraćuju, dok se kemijske veze N=C i C1=C2 produljuju uslijed prijenosa protona s kisika na iminski dušik (Slika 2-8). Štoviše, kao posljedica navedenih elektronskih promjena, smanjuju se udaljenosti $d(\text{O}\cdots\text{N})$ i $d(\text{H}\cdots\text{N})$, a $d(\text{O–H})$ povećava, odnosno nastaju kraće, a time i jače, intramolekulske vodikove veze. Tipične vrijednosti duljina rezonancijom potpomognutih vodikovih veza O–H...N / O...H–N, $d(\text{O}\cdots\text{N})$, iznose od 2,46 do 2,60 Å (Slika 2-26), u usporedbi s duljinama nerezonantnih (slabih) vodikovih veza O–H...N / N–H...O koje karakteriziraju vrijednosti $d(\text{O}\cdots\text{N})$ u rasponu od 2,71 do 2,75 Å.^{14,15}



Slika 2-26. Prosječne vrijednosti duljina rezonancijom potpomognutih intramolekulskih vodikovih veza $d(\text{O}\cdots\text{N})$ u **a**) β -enaminonima, **b**) naftalidenima i **c**) salicilidenima.¹⁵

Osnovno elektronsko stanje sustava RAHB, u skladu s teorijom valentne veze (VB) uobičajeno se opisuje valnom funkcijom koja predstavlja linearnu kombinaciju valnih funkcija enol-iminskog i keto-aminskog tautomera. Efektivnije miješanje dvaju tautomernih oblika predstavlja veću π -elektronsku delokalizaciju, odnosno jače intramolekulske vodikove veze. Heteronuklearne RAHB općenito su slabije vodikove veze u odnosu na homonuklearne, budući da razlika u afinitetu prema protonu (odnosno kiselo-baznim svojstvima) kisika i dušika uzrokuje veću razliku u energijama osnovnih elektronskih stanja enol-iminskog i keto-aminskog tautomera, i stoga slabije miješanje rezonancijskih oblika u odnosu na homonuklearne RAHB.¹⁵ Heteronuklearnim sustavima RAHB sa slabim miješanjem rezonancijskih oblika $O-H\cdots N$ i $N-H\cdots O$ svojstvena je asimetrična krivulja potencijalne energije s dvostrukim minimumom (Slika 2-27 B i B'); eksperimentalno opažen je tautomerni oblik $O-H\cdots N$ ili $N-H\cdots O$, koji karakterizira niža energija osnovnog elektronskog stanja. Rezonancijsko miješanje, odnosno približavanje osnovnih elektronskih stanja dvaju tautomernih oblika $O-H\cdots N$ i $N-H\cdots O$ mogu pospješiti strukturni čimbenici koji smanjuju razliku u afinitetu prema protonu kisika i dušika, odnosno koji reduciraju vrijednost $\Delta pK_a = pK_a(\text{donor-H}) - pK_a(\text{akceptor-H}^+)$ promatranog sustava RAHB. Rezonancijsko miješanje doseže maksimum u slučaju izjednačavanja energija osnovnih elektronskih stanja dvaju tautomernih oblika $O-H\cdots N$ i $N-H\cdots O$; krivulja potencijalne energije postaje simetrična, a udaljenost $d(O\cdots N)$ doseže minimalnu vrijednost. Kao posljedica navedenog, eksperimentalno se opažaju tautomerne $O-H\cdots N/N-H\cdots O$ (Slika 2-27 C) ili vrlo jake, centrirane, $O\cdots H\cdots N$ intramolekulske vodikove veze (Slika 2-27 D).

Za *o*-hidroksilne Schiffove baze dobivene iz salicilaldehida niža energija osnovnog elektronskog stanja svojstvena je tautomernom obliku $O-H\cdots N$, budući da prijenos hidroksilnog protona na iminski dušik rezultira gubitkom aromatičnosti fenilnog prstena. Derivati *o*-hidroksilnih Schiffovih baze dobiveni iz naftaldehida imaju manju rezonancijsku energiju po prstenu u odnosu na derivate salicilaldehida te ih stoga karakterizira manja razlika u energijama osnovnih elektronskih stanja dvaju tautomera $O-H\cdots N$ i $N-H\cdots O$. Posljedično, rezonancijsko miješanje dvaju tautomernih oblika je efektivnije te intramolekulska vodikova veza $O-H\cdots N/N-H\cdots O$ jača u derivatima *o*-hidroksilnih Schiffovih baza dobivenih iz naftaldehida.



Slika 2-27. Kvalitativne krivulje potencijalne energije s obzirom na prirodu opaženih intramolekulskih vodikovih veza O—H···N / N—H···O (a(s)SW, engl. *asymmetric (symmetric) single-well* – asimetrična (simetrična) krivulja s jednostrukim minimumom; a(s)DW, engl. *asymmetric (symmetric) double-well* - asimetrična (simetrična) krivulja s dvostrukim minimumom).¹⁵

Kao indikator π -elektronske delokalizacije u pseudo-aromatskom kelatnom prstenu heteroaromatskih sustava RAHB, Gilli i suradnici¹⁵ uveli su parametar λ_n koji se temelji na analizi Paulingovih redova veze n_i . Specifično, za ogranak $\cdots\text{N}=\text{C}\alpha-\text{C}1=\text{C}2-\text{OH}\cdots$

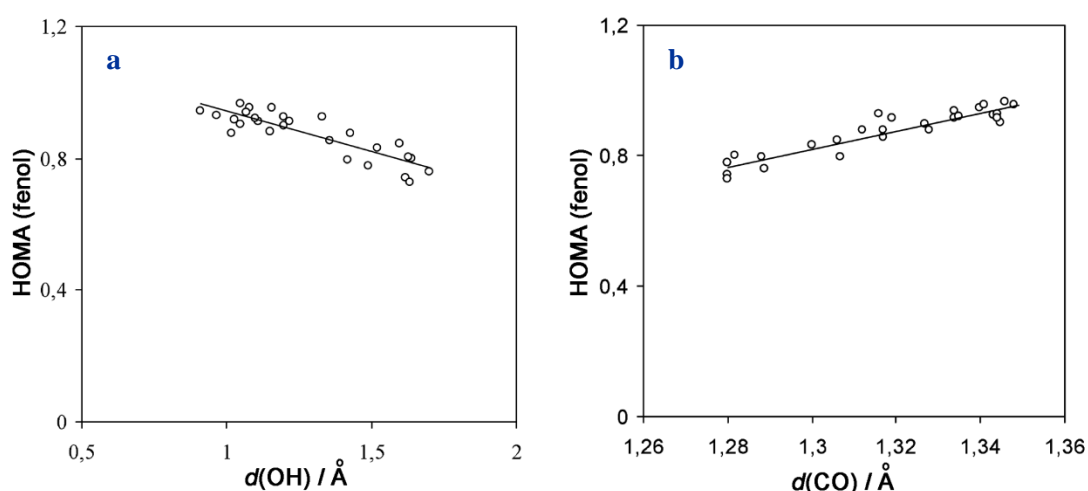
$$\lambda_n = 1/4 [(n_1 - 1) + (2 - n_2)] + [(n_3 - 1) + (2 - n_4)] \quad (2.7)$$

gdje n_1 , n_2 , n_3 i n_4 predstavljaju vrijednosti reda veze za C2—OH, C1=C2, C α —C1 i N=C α . Parametar λ_n poprima vrijednosti u intervalu $0 \leq \lambda_n \leq 1$. Vrijednost $\lambda_n = 0,5$ odgovara potpuno delokaliziranom sustavu RAHB, dok je za lokalizirane enol-iminske, odnosno keto-aminske oblike vrijednost λ_n jednaka 0, odnosno 1.

Prijenos protona unutar intramolekulske vodikove veze O—H···N Schiffovih baza uzrokuje promjenu u elektronskoj strukturi molekule, što se odražava u promjenama duljina veza unutar cijele molekule.¹⁵⁴ Utjecaj prijenosa protona na aromatski karakter fenilnog prstena *o*-hidroksilnih Schiffovih baza opisuje se indeksom aromatičnosti HOMA (engl. *harmonic oscillator measure of aromaticity*):

$$\text{HOMA} = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum (R_{\text{opt}} - R_i)^2 = 1 - \left[\alpha (R_{\text{opt}} - R_{\text{av}}) + \frac{\alpha}{n} \sum (R_{\text{av}} - R_i)^2 \right] \quad (2.8)$$

gdje je n ukupan broj promatranih kemijskih veza, α je empirijska konstanta, a R_{opt} , R_i i R_{av} predstavljaju optimalne, individualne i prosječne duljine odgovarajućih kemijskih veza.^{155–159} Za nearomatske sustave HOMA = 0, dok je za aromatske sustave HOMA = 1 ($R_i = R_{\text{opt}}$). Prijenos hidroksilnog protona na iminski dušik (koji se odražava povećanjem $d(\text{O–H})$ te smanjenjem $d(\text{C–O})$) smanjuje aromatičnost fenilnog prstena *o*-hidroksilnih Schiffovih baza (Slika 2-28).¹⁵⁶



Slika 2-28. Grafički prikaz ovisnosti indeksa aromatičnosti HOMA (fenol) o duljinama kemijskih veza **a)** $d(\text{OH})$ i **b)** $d(\text{CO})$ u *o*-hidroksilnim ketiminima.¹⁵⁶

2.3. Vodikova veza

2.3.1. Definicija vodikove veze

Vodikova veza,^{15, 160–162} općeg izraza $\text{D–H}\cdots\text{A}$, privlačna je interakcija između proton-donorske skupine D–H i proton-akceptorske skupine A , gdje je D atom elektronegativniji od vodika, a A skupina koja sadrži nevezni elektronski par elektronegativnog atoma (σ -elektron-donor) ili π -orbitalu nezasićenog sustava. Drugim riječima, vodikova veza predstavlja 3-centričnu 4-elektronsku vezu između dvije elektronegativne skupine koje dijele zajednički proton. Riječ je o međuatomskim interakcijama slabijim od kovalentnih, a jačim od van der Waalsovih, čije se energije kreću unutar intervala od 1 do 45 kcal mol^{-1} . Uobičajena podjela vodikovih veza obuhvaća slabe, umjereno jake te jake vodikove veze, koje karakteriziraju

različita fizičko-kemijska svojstva (energije, krivulja potencijalne energije, geometrija, parametri IR i NMR) koja se mogu odrediti eksperimentalno ili teorijski (Tablica 2-6).¹⁵

Razlikujemo intramolekulske i intermolekulske vodikove veze. Za nastanak intramolekulske vodikove veze nužno je da se proton-donor i proton-akceptor nalaze u povoljnoj prostornoj orijentaciji, odnosno da je njihova udaljenost između 1,4 i 3,2 Å te da kutna usmjerenost akceptorskog mjesta ne odstupa znatno od osi veze donorske skupine D–H. Intermolekulske vodikove veze mogu biti ili homo- ili hetero-asocijacijskog karaktera, odnosno mogu postojati između istovrsnih ili raznovrsnih molekulskih jedinki.

Prisutnost naboja značajno utječe na svojstva vodikove veze. Ukoliko je proton-donor pozitivno nabijen, (D–H)⁺, snažnija je elektrostatska privlačnost s akceptorom A, a time je i vodikova veza jača. Pozitivno nabijen akceptor oslabit će vodikovu vezu. Suprotno, akceptor negativnog naboja čini vodikovu vezu jačom, dok je negativan naboj donorske skupine čini slabijom.

2.3.2. Priroda vodikove veze

Kvalitativni teorijski pristup vodikovoj vezi sastoji se od kombinacije četiriju različitih doprinosa interakcijskoj energiji: **1)** elektrostatskog, **2)** delokalizacijskog, **3)** disperzijskog i **4)** repulzijskog.^{15, 160–162}

1) Elektrostatska energija predstavlja sumu svih intermolekulskih elektrostatskih interakcija dvaju neperturbiranih sustava D–H i A (naboj-naboj, naboj-dipol, dipol-dipol te interakcije višeg reda). Pojednostavljeno možemo reći da su elektrostatske interakcije posljedica privlačenja pozitivnog kraja dipola D–H (parcijalnog pozitivnog naboja na protonu) i neveznog elektronskog para akceptora A.

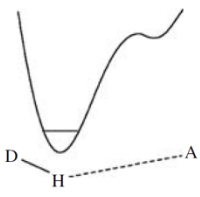
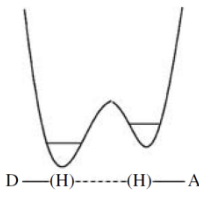


2) Približavanje proton-donorske skupine D–H i proton-akceptorske skupine A rezultira njihovom uzajamnim prijenosom ili delokalizacijom naboja.

3) Gibanje elektrona unutar proton-donorske i proton-akceptorske skupine uzrokuje disperzijsku interakciju između promjenljivog dipola D–H te induciranog dipola atoma A.

4) Repulzijska interakcijska energija posljedica je preklapanja elektronskih oblaka atoma D, H i A.

Slabe vodikove veze pretežno su elektrostatskog karaktera, za razliku od jakih vodikovih veza kod kojih je udio delokalizacijskih, disperzijskih i repulzijskih interakcija od presudnog značaja za tumačenje prirode tih veza.

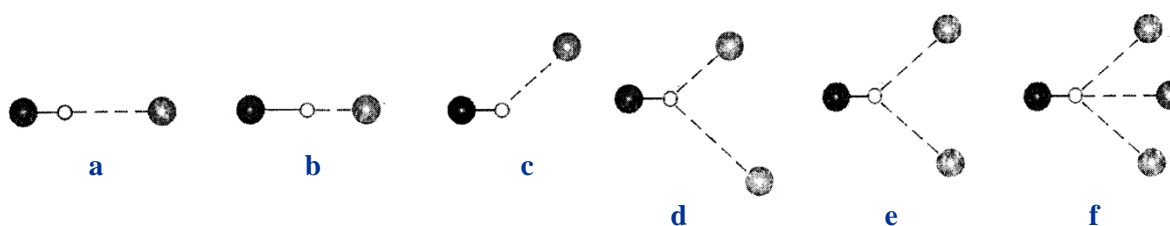
Tablica 2-6. Fizičko-kemijska svojstva vodikovih veza.¹⁵

Obilježja veze	Vodikova veza D–H...A		
	Slaba	Umjereno jaka	Jaka
Tip interakcije	elektrostatska	elektrostatsko-kovalentna	pretežno kovalentna
Duljine veza	$d(D-H) \ll d(H...A)$	$d(D-H) < d(H...A)$	$d(D-H) \approx d(H...A)$
$d(H...A) / \text{Å}$	3,2 – 2,2	2,2 – 1,5	1,5 – 1,2
$d(D...A) / \text{Å}$	4,0 – 3,2	3,2 – 2,5	2,5 – 2,2
Kut D–H–A / °	90 – 150	130 – 180	165 – 180
Smanjenje $d(H...A)$ u odnosu na sumu van der Waalsovih radijusa atoma H i A / %	< 20	20 – 40	40 – 55
Energija / kcal mol ⁻¹	< 4	4 – 15	15 – 45
Relativno smanjenje IR $\nu(D-H)$ / %	< 10	10 – 20	20 – 80
¹ H $\delta(DH)$ / ppm	–	< 14	14 – 22
Kvalitativna krivulja potencijalne energije	 <p>asimetrična krivulja s jednostrukim minimumom i visokom energijskom barijerom</p>	 <p>asimetrična krivulja s dvostrukim minimumom i srednje visokom energijskom barijerom</p>	 <p>simetrična krivulja s dvostrukim minimumom i niskom energijskom barijerom</p> <p>ili</p>  <p>simetrična krivulja s jednostrukim minimumom</p>
Donori	C–H, P–H, S–H, Se–H	–O–H, =N–H, P–O–H	[=O...H] ⁺ , [≡N...H] ⁺
Akceptori	C–Hal:, =S:, =Se:, π-veza	=O:, ≡N:, P=O:	[Hal] ⁻ , [–O] ⁻ , [P–O] ⁻
Vodikove veze	C–H...O C–H...N C/O/N–H... Hal–C C/O/N–H...π-veza	–O–H...O= –N–H...O= –O–H...N≡ –N–H...N≡ ...O–H...O–H... ...O=C–C=C–OH... ...O=C–C=C–N(R)H...	[H ₂ O...H...OH ₂] ⁺ [≡N...H...N≡] ⁺ [F...H...F] ⁻ [RCOO...H...OOCR] ⁻ [O ₃ SO...H...OSO ₃] ⁻ R ₃ N ⁺ –H... ⁻ OOCR ...O=C–C=C–OH... ...O=C–C=C–N(R)H...

2.3.3. Strukturne karakteristike vodikove veze

Vodikova veza uključuje interakciju triju jezgara D, H i A, stoga je njezina geometrija definirana trima udaljenostima $d(D\cdots A)$, $d(D-H)$ i $d(H\cdots A)$ te veznim kutom $\alpha(DHA)$.^{15, 160–162} Rentgenskom i neutronsom difrakcijskom analizom ustanovljeno je da nastanak vodikove veze uzrokuje povećanje duljine $d(D-H)$ te smanjenje duljina $d(D\cdots A)$ i $d(H\cdots A)$. Kriterij postojanja vodikove veze u krutinama temelji se na razmatranju duljine van der Waalsovih radijusa. Naime, ukoliko postoji vodikova veza $D-H\cdots A$, duljine veza $d(D\cdots A)$ i $d(H\cdots A)$ moraju biti manje od zbroja van der Waalsovih radijusa atoma D i A, odnosno H i A.

Osim jednostavnih vodikovih veza u kojima je atom vodika podijeljen između jednog donora i jednog akceptora, postoje i veze „rašljastog” tipa u kojima istovremeno sudjeluju dvije ili više akceptorskih skupina. Najčešće su bifurkatne (trocentrične) i trifurkatne (četverocentrične) vodikove veze, iako su moguće i policentrične veze višeg reda (Slika 2-29).



Slika 2-29. Strukture vodikovih veza: **a)** asimetrična linearna, **b)** simetrična linearna, **c)** svijena, **d)** asimetrična bifurkatna, **e)** simetrična bifurkatna, **f)** trifurkatna.

Najučestalije vodikove veze približno su linearne (σ -tip) s kutom $\alpha(DHA) \approx 180^\circ$ ili svijene u kojima je vezni kut $\ll 180^\circ$. Razlikujemo asimetrične vodikove veze s duljinom veze $d(D-H)$ kraćom od $d(H\cdots A)$, te simetrične u kojima su te duljine jednake. Jakost vodikove veze raste s povećanjem duljine $d(D-H)$ i smanjenjem duljine $d(H\cdots A)$. Dok su slabe i srednje jake vodikove veze uvijek asimetrične, jake vodikove veze mogu biti ili simetrične ili asimetrične, što je uvjetovano interakcijama proton-donora i akceptora s njihovom okolinom. Najjače vodikove veze su linearne i simetrične. Najkraća je takva vodikova veza $F-H\cdots F$, s duljinom veze $d(F\cdots F) = 2,26$ pm, a pronađena je u kristalnoj rešetki kalijevog hidrogendifluorida, KHF_2 .

2.3.4. Detekcija vodikove veze

Detekcija vodikove veze spektroskopskim i difrakcijskim tehnikama^{15, 160–162} temelji se na četiri strukturno-kemijske promjene proton-donorske i proton-akceptorske skupine uzrokovane nastankom vodikove veze D–H···A:

- 1) produljenju veze D–H,
- 2) smanjenju elektronske gustoće u blizini protona,
- 3) povećanju polarnosti D–H i A, te
- 4) približavanju atoma D, H i A na udaljenosti $d(D\cdots A)$ i $d(H\cdots A)$ manju od sume van der Waalsovih radijusa atoma D i A, odnosno H i A.

2.3.4.1. Difrakcijske tehnike

Rentgenska i neutronska difrakcija omogućuju strukturnu karakterizaciju vodikovih veza u krutinama, odnosno određivanje duljina veza $d(D\cdots A)$, $d(D-H)$ i $d(H\cdots A)$ te veznog kuta $\alpha(DHA)$. Detekcija vodikovih veza rentgenskom difrakcijom temelji se na kriteriju prema kojem duljina $d(D\cdots A)$ mora biti jednaka ili manja od zbroja van der Waalsovih radijusa atoma D i A. Ovakav pristup zanemaruje veličinu vodikova atoma, stoga je pouzdaniji kriterij prema kojem duljina $d(H\cdots A)$ mora biti manja od sume van der Waalsovih radijusa vodika i atoma A. Točan položaj protona, odnosno duljinu veze $d(H\cdots A)$, moguće je odrediti tehnikom neutronske difrakcije koja se temelji na raspršenju neutrona na jezgrama atoma (difrakcija X-zraka zbiva se na elektronima). Naime, dok se rentgenski faktor raspršenja za pojedini element značajno povećava s porastom atomskog broja, neutronske faktor raspršenja slabo ovisi o atomskom broju elementa.

2.3.4.2. Elektronska apsorpcijska spektroskopija

Spektroskopija UV-VIS (područje pobude elektronskih prijelaza) može se koristiti za istraživanje vodikovih veza ukoliko nastanak vodikove veze perturbira kromofornu regiju proton-donora D–H i proton-akceptora A. Općenito, vodikova veza uzrokuje crveni (batokromni) pomak kod kromofora koje djeluju kao proton-donori te plavi (hipsokromni pomak) kod onih koje djeluju kao proton-akceptori.

2.3.4.3. Spektroskopija IR

Nastanak vodikove veze uvjetuje promjene u vibracijskim modovima sustava D–H...A. Vibracije od primarnog interesa za proučavanje vodikovih veza navedene su u tablici 2-7.

Tablica 2-7. Načini vibriranja sustava D–H...A.

IR područje / cm^{-1}	Način vibracije		Opis vibracije
3500 – 2500	$\begin{array}{c} \leftarrow \quad \rightarrow \quad \rightarrow \\ \text{D} - \text{H} \cdots \text{A} \end{array}$	ν_s	D–H istežanje
1700 – 1000	$\begin{array}{c} \uparrow \\ \text{D} - \text{H} \cdots \text{A} \\ \downarrow \end{array}$	ν_b	D–H svijanje u ravnini
900 – 300	$\begin{array}{c} \pm \\ \text{D} - \text{H} \cdots \text{A} \end{array}$	ν_t	svijanje izvan ravnine
250 – 100	$\text{D} - \text{H} \cdots \leftarrow \text{A} \rightarrow$	ν_σ	H...D istežanje
< 200	$\begin{array}{c} \uparrow \\ \text{D} - \text{H} \cdots \text{A} \\ \downarrow \end{array}$	ν_β, ν_γ	H...D svijanje

Empirijski su utvrđene sljedeće promjene u IR području nastale uslijed stvaranja vodikove veze D–H...A:

1) Vibracija D–H istežanja, ν_s , pomiče se prema nižim frekvencijama. Pomaci variraju od 30 cm^{-1} do nekoliko stotina cm^{-1} , a posljedica su produljenja veze D–H, odnosno smanjenja konstante sile za vibraciju istežanja D–H. Pomak ν_s efekt je koji se najčešće promatra u vodikovim interakcijama vezanim sustavima.

2) Apsorpcijska vrpca vibracije istežanja D–H, ν_s , unutar sustava D–H...A šira je u odnosu na odgovarajuću vrpcu izolirane D–H jedinice. Promjena u širini vrpce, $\Delta\nu_{1/2}$, može biti od 30 do 100 cm^{-1} i više, a objašnjava se:

- sprezanjem vibracija ν_s i ν_σ , pri čemu nastaje serija kombinacijskih vrpca $\nu_s \pm n\nu_\sigma$,
- promjenom anharmoničnosti vibracije ν_s ,
- pojavom Fermijeve rezonancije između vibracije ν_s i viših tonova ili kombinacijskih vrpca koje su joj simetrijski i energijski slične, te
- superpozicijom apsorpcijskih vrpca koje potječu od različitih molekulskih vrsta vezanih vodikovim interakcijama.

3) Intenzitet vibracije istezanja ν_s povećava se za faktor jednak ili veći od 10, što je posljedica povećanja dipolnog momenta veze D–H uslijed nastajanja vodikove veze (intenzitet apsorpcijske vrpce proporcionalan je kvadratu prijelaznog dipolnog momenta).

4) Vibracije svijanja D–H, ν_b i ν_t , pomiču se prema višim frekvencijama. Pomaci su znatno manji u odnosu na smanjenje frekvencije istezanja ν_s . Budući da vodikove veze onemogućuju vibracije svijanja, konstante sila ovih vibracija se povećavaju te stoga njihove frekvencije rastu.

5) Intenzitet i širina apsorpcijskih vrpca vibracija svijanja ν_b i ν_t ne mijenjaju se primjetno nastankom vodikove veze.

6) Novi vibracijski modovi, istezanje H...A (ν_σ) te svijanja H...A (ν_β i ν_γ) pojavljuju se u području dalekog IR. Riječ je, dakle, o vibracijama s malim iznosom konstante sile budući da je vodikova veza slaba međuatomska interakcija. U novije vrijeme, značajan napredak u razvoju instrumentalnih tehnika rezultirao je pojačanom uporabom dalekog IR područja u istraživanju vodikovih veza.

7) Frekvencije vibracijskih modova proton-akceptora A pomiču se ili prema višim ili prema nižim vrijednostima, ali su pomaci općenito manji u usporedbi s pomacima proton-donora D–H.

2.3.4.4. Spektroskopija NMR

Vodikova veza D–H...A uzrokuje promjenu u raspodjeli elektronske gustoće u okolini protona, što čini temelj za detekciju vodikove veze spektroskopijom ^1H NMR. Općenito, rezonancijski signal protona koji sudjeluje u stvaranju vodikovog mosta pomiče se prema nižim vrijednostima magnetskog polja, odnosno prema većim iznosima kemijskog pomaka $\delta^1\text{H}$, nastankom vodikove veze D–H...A. Dakle, elektronska se gustoća smanjuje u okolini protona unutar vodikova mosta, stoga se proton odsjenjuje. Iznimne pojave zasjenjenja protona pronađene su kod vodikovih veza u kojima sudjeluje proton-donorska skupina aromatskog karaktera.

Empirijski utvrđene promjene u kemijskom pomaku uslijed nastanka vodikove veze D–H...A objašnjavaju se dvjema pojavama:

- 1) polarizacijom veze D–H proton-akceptorskom skupinom A, te
- 2) anizotropnim magnetskim strujama proton-akceptorske skupine A.

1) Elektronska struktura proton-donorske skupine D–H perturbirana je prisutnošću proton-akceptorske skupine A. Električno polje akceptora polarizira vezu D–H, čime se smanjuje elektronska gustoća u neposrednoj blizini protona. Posljedica je ovog efekta odsjenuje protona zbog nastanka vodikove veze, odnosno pomak rezonancijskog signala prema višim vrijednostima kemijskog pomaka.

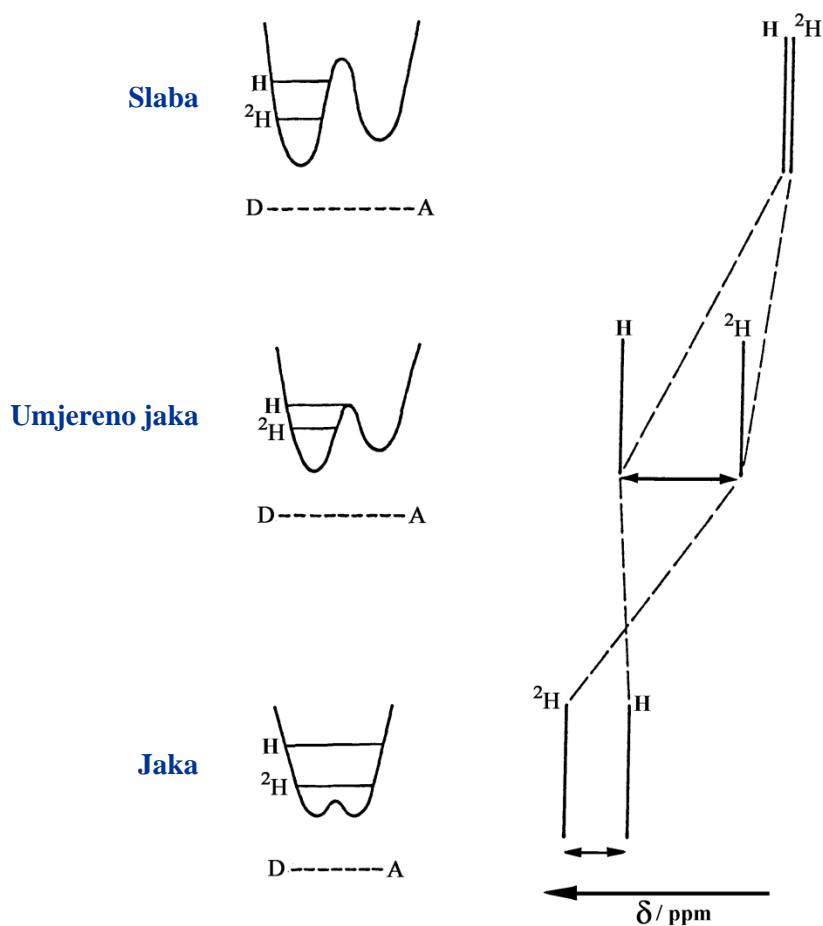
2) Ukoliko elektronski oblak proton-akceptorske skupine A nije sferično simetričan, prisutnost vanjskog magnetskog polja induciraće pojavu sekundarnog anizotropnog magnetskog polja akceptora A. Prisutnost takvog polja rezultira bilo odsjenujem, bilo zasjenujem protona unutar vodikova mosta, što je uvjetovano steričkom orijentacijom proton-donora D–H i proton-akceptora A. Dopinos ovoga efekta znatan je u vodikovim vezama s proton-akceptorima A aromatskog karaktera.

Pri analizi spektara NMR dinamičkih sustava nužno je imati u vidu sposobnost vremenskog razlučivanja spektroskopije NMR. U spektrima ^1H NMR otopina koje sadrže slobodne D–H i asocirane D–H...A jedinice najčešće je prisutan samo jedan rezonancijski signal, koji predstavlja prosječnu vrijednost kemijskih pomaka protona tih dviju molekularnih vrsta. Detekcija protona iz obje molekularne vrste moguća je ukoliko je vrijeme života pojedine vrste duže od recipročne vrijednosti rezonancijske frekvencije odgovarajućeg protona. Za razliku od spektroskopije NMR, vremenski osjetljivija spektroskopija IR omogućuje istovremenu detekciju asociranih i neasociranih molekularnih jedinica.

Vrlo važna karakteristika spektroskopije NMR jest mogućnost identifikacije tipa vodikove veze mjerenjem razlike u kemijskom pomaku protona i deuterija, $\Delta[\delta(^1\text{H}) - \delta(^2\text{H})]$, unutar vodikove veze D– $^1\text{H}(^2\text{H})$...A. Empirijski je utvrđeno da je iznos primarnog izotopnog efekta $\Delta[\delta(^1\text{H}) - \delta(^2\text{H})]$ približno jednak nuli, ukoliko se radi o slaboj vodikovoj vezi, odnosno manji ili pak veći od nule, ukoliko je riječ o jakoj ili vrlo jakoj vodikovoj vezi (Slika 2-30). Općenito se vrijednosti primarnog izotopnog efekta kreću unutar intervala od +0,92 do –0,7 ppm.

Razlika je u kemijskim pomacima protona i deuterija unutar slabe vodikove veze D– $^1\text{H}(^2\text{H})$...A neznatna, budući da se ravnotežni položaji ^1H i ^2H znatno ne razlikuju. Kod jakih vodikovih veza osnovni energijski nivoi ^1H i ^2H bliže su energijskoj barijeri odnosno nalaze se u području izražene anharmoničnosti funkcije potencijalne energije stoga se ravnotežni položaji ^1H i ^2H zamjetno razlikuju. Proton je bliži središtu udaljenosti $d(\text{D}\cdots\text{A})$ (vodikova veza D– $^1\text{H}\cdots\text{A}$ veće je jakosti od D– $^2\text{H}\cdots\text{A}$) te je stoga odsjenujeniji. Vrlo jake

vodikove veze kvalitativno opisujemo funkcijom potencijalne energije s jednostrukim minimumom što ima za posljedicu da su ravnotežni položaji protona i deuterija slični, kao i u slučaju slabe vodikove veze. Međutim, veća amplituda vibracije protona, kao lakšeg izotopa, ipak rezultira zasjenjenjem protona u odnosu na deuterij.



Slika 2-30. Primarni NMR izotopni pomaci za tri tipa vodikovih veza.

Napredak eksperimentalnih tehnika omogućio je izučavanje promjena u kemijskim pomacima jezgri donorskog atoma D i akceptorskog atoma A. Temeljni je preduvjet, dakako, da jezgre D i A posjeduju magnetski dipolni moment (npr. ^{17}O , ^{15}N , ^{14}N , ^{19}F i ^{13}C). Prema empirijski utvrđenom pravilu nastanak vodikove veze $\text{D}-\text{H}\cdots\text{A}$ uzrokuje odsjenjenje donorske jezgre D te zasjenjenje akceptorske jezgre A.

§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA

3.1. Spektroskopija nuklearne magnetne rezonancije (NMR)

3.1.1. Nuklearne magnetne interakcije

Interakcije magnetnog spina jezgre^{163–165} (Slike 3-1 i 3-2) možemo podijeliti u tri osnovne skupine:

1) interakcije s vanjskim magnetnim i električnim poljem

- Zeemanova interakcija sa statičnom magnetnim poljem B_0 (temeljni NMR fenomen)
- interakcija s radiofrequentnim poljem B_{rf}

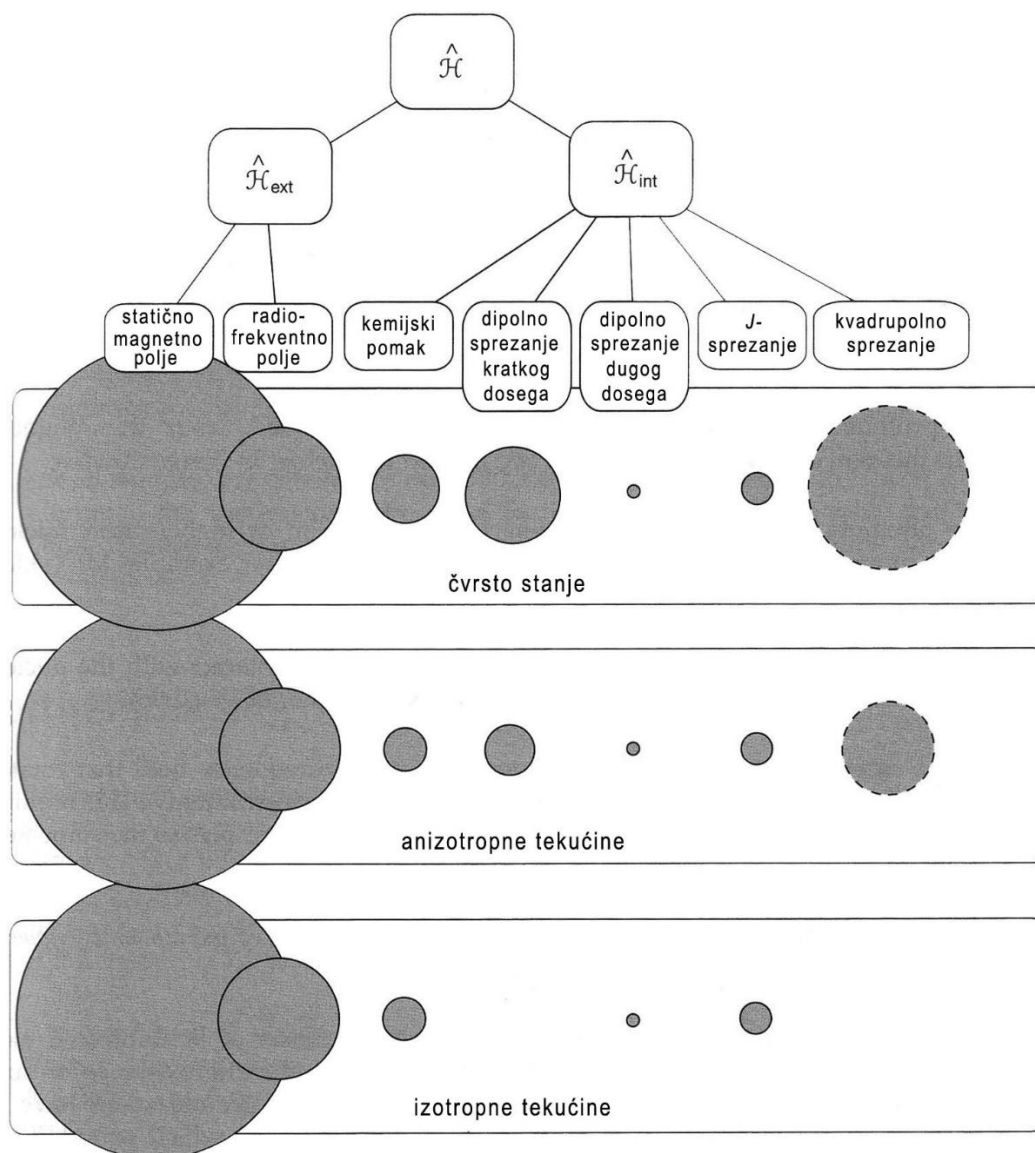
2) **kemijski pomak**, te ostali pomaci, npr. Knightov pomak, paramagnetski pomak (interakcije koje mijenjaju rezonancijsku frekvenciju NMR, a predstavljaju indirektnu magnetnu interakciju spina jezgre i lokalnog vanjskog magnetnog polja posredstvom elektrona)

3) **sprege** (interakcije koje cijepaju signale NMR)

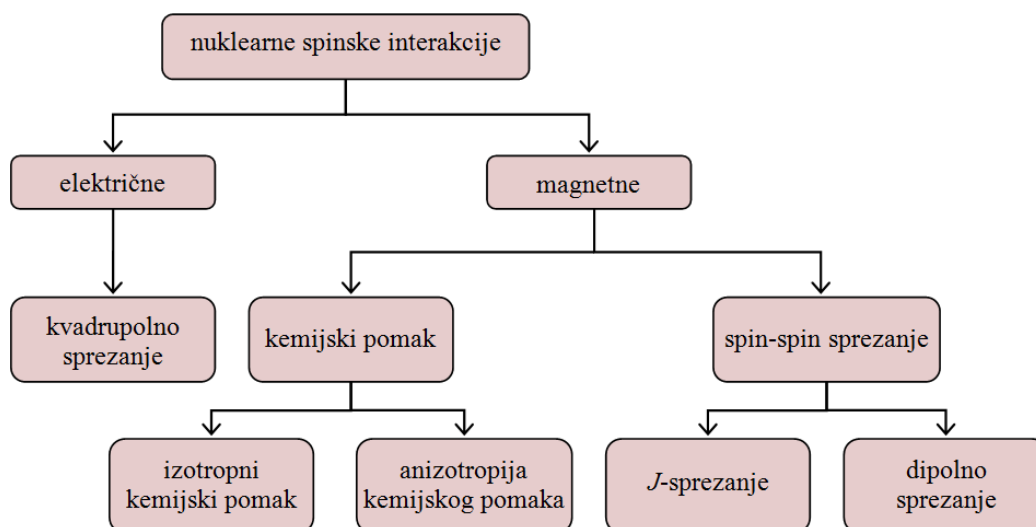
- indirektno spin-spin sprezanje ili J -sprezanje (indirektne magnetne interakcije spinova jezgri kroz kemijske veze, odnosno posredstvom elektrona)
- direktno dipolno sprezanje (direktno homo- i heteronuklearno dipol-dipol sprezanje kroz prostor, tj. interakcija spina jedne jezgre s magnetnim poljem spina druge jezgre, i obrnuto)
- kvadrupolno sprezanje (električne interakcije jezgri s spinskim kvantnim brojem $I > 1/2$)
- spin-rotacijsko sprezanje (interakcije spina jezgre s magnetnim poljem generiranim uslijed rotacijskog gibanja molekula; jedan od mehanizama spinske relaksacije kod fluida)

Međuspinske interakcije (Slika 3-2) anizotropnog su karaktera, tj. orijentacijski su ovisne, posljedica čega su široki signali u spektrima NMR čvrstih tvari u usporedbi s uskim signalima otopina (Slika 3-3). Hamiltonijani anizotropnih međuspinskih interakcija sadrže orijentacijski ovisan član ($3\cos^2\theta - 1$). Visoka rezolucija spektara NMR otopina u odnosu na čvrsto stanje posljedica je vremenski usrednjenih anizotropnih interakcija NMR uslijed brzih molekulskih

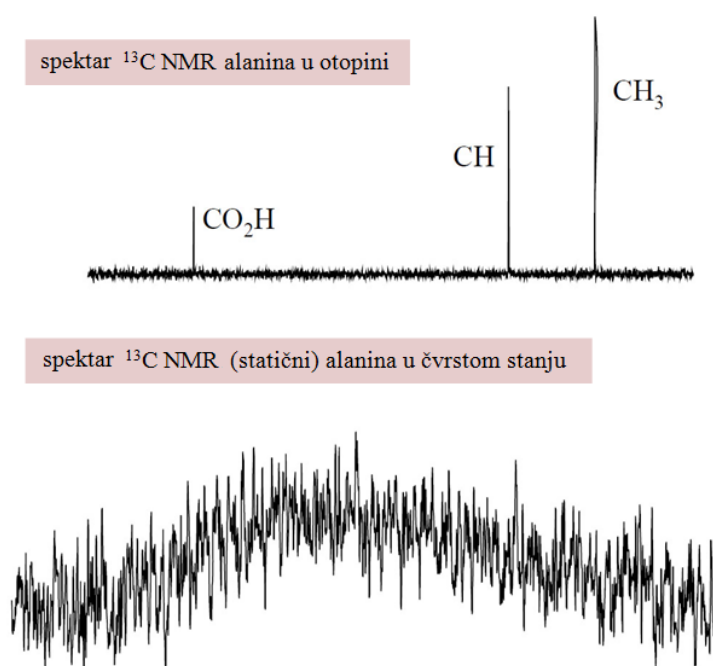
gibanja u otopini (translacija i rotacija). U čvrstom su stanju navedena gibanja odsutna, te anizotropne međuspinske interakcije, *i. e.* anizotropija kemijskog pomaka (CSA), homo- i heteronuklearna dipolna i kvadrupolna (za $I > 1/2$) sprezanja, uzrokuju „širenje” signala NMR. Drugim riječima, rezonancijska frekvencija određene jezgre u kristaliničnoj čvrstoj tvari ovisi o orijentaciji kristala prema vanjskom magnetnom polju, B_0 .



Slika 3-1. Shematski prikaz vremenski usrednjenih elemenata nuklearnog spinskog hamiltonijana te njihovih relativnih veličina za čvrsto stanje i otopinu. Kvadrupolne interakcije iščezavaju za $I = 1/2$.



Slika 3-2. Shematski prikaz međuspinskih interakcija.



Slika 3-3. Usporedba spektara ^{13}C NMR alanina u otopini i čvrstom stanju.

3.1.2. Spektroskopija NMR čvrstog stanja

Spektroskopija NMR čvrstog stanja (SSNMR)^{163–165} visoke rezolucije zahtijeva primjenu tehnika za: **1)** uklanjanje (smanjenje) anizotropnih NMR interakcija (Tablica 3-1), **2)** povećanje osjetljivosti (omjera signal/šum) jezgri s malom prirodnom zastupljenošću i

malom magnetožirnom konstantom γ (^{13}C , ^{15}N), te **3**) povećanje efikasnosti relaksacije spin-rešetka (skraćivanje vremena relaksacije, a time i vremena potrebnog za izvođenje eksperimenta).

Suvremene tehnike SSNMR visoke rezolucije temelje se na mehaničkim (prostornim) i spinskim (radiofrekventni pulsevi) manipulacijama čvrstih tvari. Odabir tehnike uvjetovan je, dakako, prirodom promatranog spinskog sustava, a time i vrstom i jakošću prisutnih NMR interakcija.

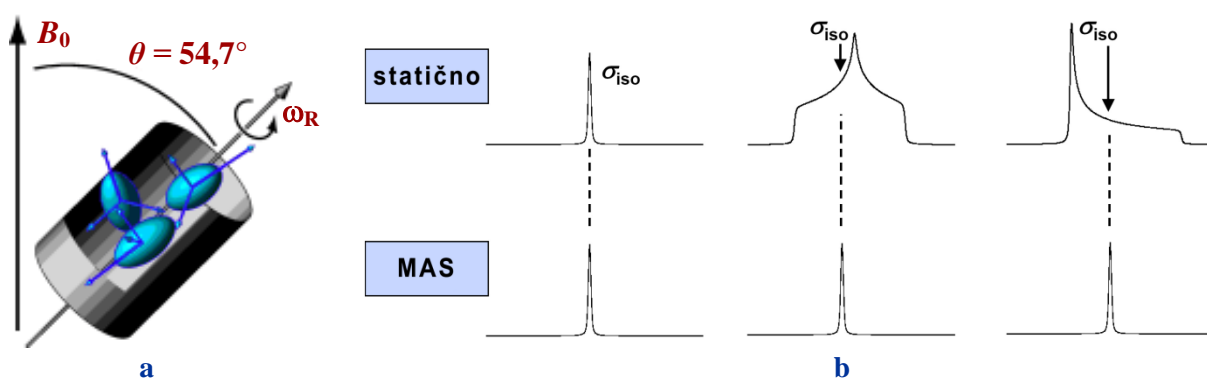
Anizotropne interakcije NMR, s jedne strane, smanjuju rezoluciju spektara NMR čvrstih tvari, međutim, s druge strane, sadrže važne informacije o strukturi i dinamici sustava (Tablica 3-1). Stoga su razvijene posebne tehnike NMR (engl. *recoupling*) kojima je moguće ekstrahirati željenu strukturnu informaciju uz zadržavanje rezolucije (u jednom dijelu eksperimenta NMR prvotno suprimirana/uklonjena anizotropna interakcija ponovno se uključuje u eksperiment).

Tablica 3-1. Temeljna svojstva anizotropnih interakcija NMR.

Interakcija NMR	Informacija	Red veličine	Izotropna vrijednost
anizotropija kemijskog pomaka	koordinacijski broj vezni kutevi i udaljenosti	10 kHz	σ_{iso}
idirektna (skalarna) spreaga	kemijska veza	1 – 100 Hz	J
dipolna spreaga	prostorna udaljenost	10 – 100 kHz	0
kvadrupolna spreaga	geometrija	1 – 10 MHz	0

3.1.2.1. Vrtanja pri magičnom kutu, MAS

MAS (engl. *magic angle spinning*) je tehnika koja se rutinski koristi u većini eksperimenata SSNMR. Vrtanjem praškastog uzorka u cilindričnom rotoru pod kutem $\theta = 54,7^\circ$ (magični kut) u odnosu na vanjsko magnetno polje \mathbf{B}_0 (Slika 3-4 a) oponaša se izotropno gibanje molekula u otopini, kojim se anizotropne interakcije NMR vremenski uprosječuju i jednake su nuli. MAS uklanja ujecaj anizotropije kemijskog pomaka (Slika 3-4 b), dipolne sprege te kvadrupolnih interakcija prvog reda. Naime, hamiltonijani navedenih interakcija sadrže isti orijentacijski ovisan član $(3\cos^2\theta - 1)$, koje je jednak nuli za $\theta = 54,7^\circ$.



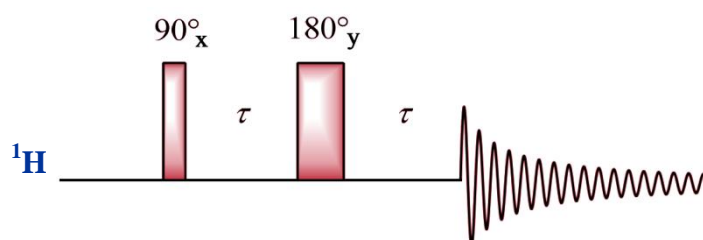
Slika 3-4. a) Vrtnja pri magičnom kutu, MAS; b) Utjecaj MAS na anizotropiju kemijskog pomaka različite simetrije.

Supresija anizotropne interakcije zahtijeva vrtnju frekvencijom većom od anizotropije same interakcije (tj. širine linije uzrokovane anizotropnom interakcijom). Stoga je teško ukloniti dipolnu spregu protona u čvrstom stanju, budući da su navedene interakcije reda veličine 100 kHz, za razliku od heteronuklearnih dipolne interakcija koje su reda veličine 10 Hz.

Kao rezultat vrtnje frekvencijom manjom od anizotropije kemijskog pomaka javljaju se dodatni signali (engl. *sideband*) u spektru, udaljenost kojih je jednaka brzini vrtnje. Porastom frekvencije rotacije smanjuje se broj rotacijskih „*sidebandova*”. Izotropni kemijski pomak je jedini signal u spektru koji ne mijenja položaj s promjenom frekvencije vrtnje.

3.1.2.2. Spinska jeka uz vrtnju pri magičnom kutu

Jedna od tehnika koja se uobičajeno koristi za snimanje protonskih spektara NMR u čvrstom stanju uključuje kombinaciju pulsno slijeda spinske jeka (Slika 3-5) s vrtnjom pri magičnom kutu (engl. *spin-echo magic angle spinning*), čime se umanjuje utjecaj jake homonuklearne dipolne sprege protona u čvrstom stanju.



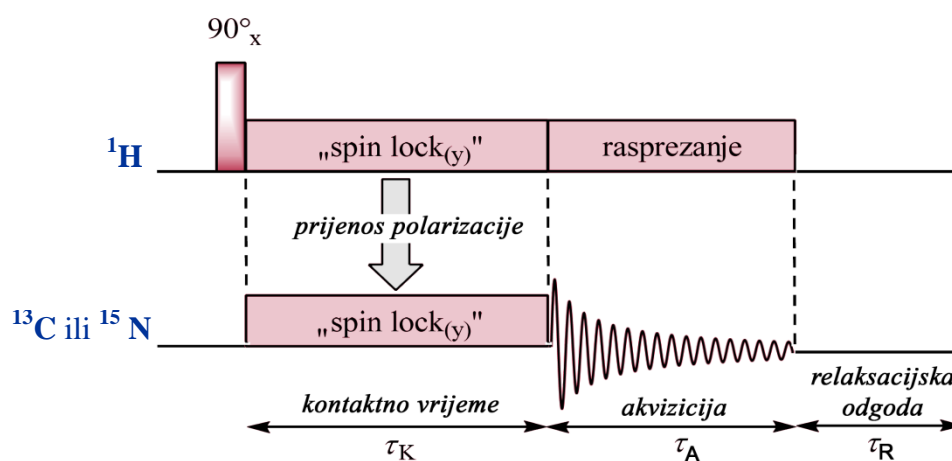
Slika 3-5. Pulsni slijed spinske jeka.

Početni puls od 90°_x prenosi magnetizaciju protona s osi z u ravninu xy . Tijekom prvog vremenskog intervala τ magnetizacija rotira u ravnini xy za kut $\omega_0\tau$. Primjenom pulsa od 180°_y magnetizacija se prenosi u položaj koji je zrcalno simetričan u odnosu na ravninu yz . Tijekom drugog perioda τ magnetizacija se refokusira, odnosno vraća u početni položaj.

3.1.2.3. Križna polarizacija uz vrtnju pri magičnom kutu, CP-MAS

Križna polarizacija uz vrtnju pri magičnom kutu, CP-MAS (engl. *cross polarization magic angle spinning*) je standardni (rutinski) eksperiment SSNMR za detekciju prirodno slabo zastupljenih jezgri spina $I = 1/2$, a predstavlja kombinaciju triju NMR tehnika: križne polarizacije (CP), vrtnje pri magičnom kutu (MAS) te heteronuklearnog (protonskog) rasprezanja.

Križnom polarizacijom povećava se osjetljivost (intenzitet signala) jezgri male magnetožirne konstante (^{13}C , ^{15}N) prijenosom magnetizacije s jezgri velike magnetožirne konstante (^1H). Uvjet za prijenos magnetizacije su dipolno spregnute heterojezgre, a maksimalno povećanje intenziteta signala jednako je omjeru njihovih magnetožirnih konstanti.



Slika 3-6. Pulsni slijed tehnike CP-MAS.

Pulsni slijed tehnike CP-MAS započinje pulsom od 90°_x kojim se magnetizacija protona prenosi u ravninu xy (Slika 3-6). Pomoću tzv. „spin lock” pulsa magnetizacija se zadržava u ravnini xy , što omogućava prijenos polarizacije s protona na jezgru X tijekom kontaktnog

vremena, τ_K . Prijenos polarizacije moguć je samo ukoliko je zadovoljen Hartmann-Hahnov uvjet:

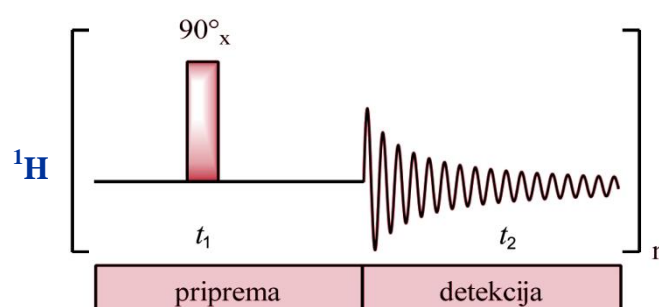
$$\gamma(^1\text{H}) B_1(^1\text{H}) \approx \gamma(\text{X}) B_1(\text{X}) \quad (3.1)$$

gdje su $\gamma(^1\text{H})$ i $\gamma(\text{X})$ magnetožirne konstante, a $B_1(^1\text{H})$ i $B_1(\text{X})$ radiofrekvencijska polja protona i jezgre X (^{13}C ili ^{15}N). Za vrijeme trajanja akvizicije, τ_A , uklanja se heteronuklearna dipolna i skalarna sprega primjenom raspresajućeg polja u protonskoj frekvencijskoj dimenziji. Homonuklearna dipolna sprega nije značajna za prirodno slabo zastupljene jezgre ^{13}C i ^{15}N .

3.1.3. Jednodimenzijske tehnike spektroskopije NMR u otopini

Jednodimenzijski spektar NMR sadrži jednu frekvencijsku dimenziju, te intenzitet kao drugu dimenziju. Osnovni pulsni slijed (ujedno i pulsni slijed tehnike ^1H NMR) sastoji se od dvaju vremenskih intervala: **1**) pripreme, i **2**) detekcije (Slika 3-7). Vrijeme pripreme služi za uspostavljanje termičke ravnoteže u napućenosti spinskih stanja, a završava pulsom od 90°_x koji zakreće ravnotežnu magnetizaciju M_0 u ravninu xy . Tijekom perioda detekcije, t_2 , sakuplja se signal FID (engl. *free induction decay*) pobuđenih spinskih prijelaza. Primjenom Fourierove transformacije (FT) signal se iz vremenske domene prevodi u frekvencijsku.

Svaki jednodimenzijski eksperiment NMR sastoji se od višestruko ponovljenog osnovnog pulsog slijeda u svrhu poboljšanja osjetljivosti, odnosno postizanja većeg omjera signala prema šumu. Osnovne višepulsne jednodimenzijske tehnike navedene su u tablici 3-2.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸



Slika 3-7. Pulsni slijed tehnike ^1H NMR.

Tablica 3-2. Osnovne višepulsne jednodimenzijske tehnike spektroskopije NMR.

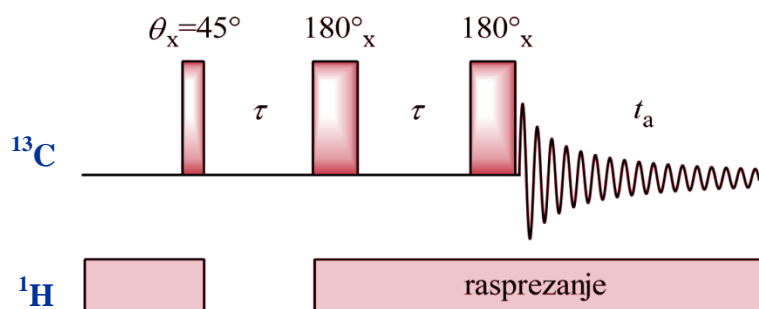
Tehnika	Primjena
<i>J</i> -modulirana spinska jeka ili APT (engl. <i>attached proton test</i>)	Editiranje spektara heterojezgri (^{13}C) prema multiplicitetu.
INEPT (engl. <i>insensitive nuclei enhancement by polarisation transfer</i>)	Pojačanje intenziteta signala jezgri s malom γ (^{13}C) pomoću prijenosa polarizacije sa jezgri s velikom γ (^1H). Editiranje spektara heterojezgri (^{13}C) prema multiplicitetu.
DEPT (engl. <i>distortionless enhancement by polarisation transfer</i>)	Pojačanje intenziteta signala jezgri s malom γ (^{13}C) pomoću prijenosa polarizacije sa jezgri s velikom γ (^1H). Editiranje spektara heterojezgri (^{13}C) prema multiplicitetu. Izostaju signali kvarternih ^{13}C .
DEPT-Q	Isto kao DEPT, ali sadrži kvarterne ^{13}C .
PENDANT (engl. <i>polarisation enhancement nurtured during attached nucleus testing</i>)	Pojačanje intenziteta signala jezgri s malom γ (^{13}C) pomoću prijenosa polarizacije sa jezgri s velikom γ (^1H). Editiranje spektara heterojezgri (^{13}C) prema multiplicitetu. Sadrži signale kvarternih ^{13}C .

3.1.3.1. Tehnika APT

APT (engl. *attached proton test*) je tehnika u kojoj se koristi pulsni slijed prikazan na slici 3-8. Temeljna karakteristika prikazanog pulsno slijeda jest evolucija vektora magnetizacije jezgre ^{13}C pod utjecajem konstante sprezanja $^1J_{\text{CH}}$, unutar vremenskog intervala τ tijekom kojeg je isključeno rasprezanje s protonom (tzv. *J*-modulacija). Kada je rasprezanje uključeno, razvoj vektora magnetizacije određen je isključivo kemijskim pomacima. Rezultat APT pulsno slijeda jest spektar ^{13}C NMR u kojem se multipletne rezonancije pojavljuju kao singleti. Amplituda signala ^{13}C NMR rezultanta je vektora multipleta jezgre ^{13}C nastalih *J*-modulacijom. Dakle, iznos i faza amplitude određeni su brojem atoma vodika vezanih na ugljik. Amplitude ^{13}C i $^{13}\text{CH}_2$ suprotne su faze od amplitude ^{13}CH i $^{13}\text{CH}_3$. Intenziteti svih ugljikovih jezgri, osim kvarterne, pojačani su nuklearnim Overhauserovim efektom (NOE).

Nuklearni Overhauserov efekt predstavlja promjenu u intenzitetu rezonancije nekog nuklearnog spina uzrokovanu perturbacijom ravnotežne napučenosti spinskih stanja susjedne jezgre. Perturbacija može biti bilo rezonancijsko zasićenje, odnosno izjednačavanje populacijske napučenosti spinskih stanja nekog prijelaza, bilo inverzija napučenosti

odgovarajućih energijskih stanja spinskog prijelaza. Pojava NOE karakteristična je za direktnu interakciju spinova jezgara (interakcija kroz prostor).



Slika 3-8. Pulsni slijed tehnike APT.

3.1.4. Dvodimenzijske tehnike spektroskopije NMR u otopini

Strukturalna analiza molekula dvodimenzijskim tehnikama spektroskopije NMR¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ temelji se na izučavanju dviju vrsta spinskih interakcija:

- 1) skalarno sprezanje (sprezanje nuklearnih spinova kroz kemijske veze)
 - a) homonuklearno - između istovrsnih nuklida
 - b) heteronuklearno - između različitih nuklida
- 2) dipolno sprezanje (sprezanje nuklearnih spinova kroz prostor, koje ima za posljedicu pojavu nuklearnog Overhauserovog efekta).

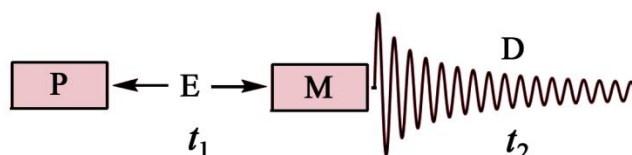
Osnovni pulsni slijed dvodimenzijskih tehnika (Slika 3-9) sastoji se od četiri vremenska intervala: **1)** priprema, **2)** razvoj (t_1), **3)** vrijeme miješanja (t_m) te **4)** detekcija (t_2).

1) Tijekom perioda pripreme uspostavlja se termička ravnoteža u napućenosti energijskih stanja spinskog prijelaza. Interval završava pulsom od 90°_x koji zakreće ravnotežnu magnetizaciju M_0 u ravninu xy .

2) Period razvoja karakterizira evolucija magnetizacije pod utjecajem kemijskih pomaka i skalarnih sprega.

3) Vrijeme miješanja interval je u kojem dolazi do kontrolirane preraspodjele magnetizacije među spinovima, čime se stvaraju detekcijski uvjeti. Ovisno o prirodi eksperimenta vrijeme miješanja sastoji se od jednog pulsa ili kombinacije više pulseva i točno određenih vremenskih intervala.

4) Tijekom perioda detekcije sakuplja se signal FID pobuđenih spinskih prijelaza. Primjenom Fourierove transformacije detektirani signal prevodi se iz vremenske u frekvencijsku domenu.



Slika 3-9. Shematski prikaz osnovnog pulsno slijeda dvodimenzijalnog eksperimenta NMR (P = priprema; E = razvoj; M = vrijeme miješanja; D = detekcija; t_1 = vrijeme razvoja; t_2 = vrijeme akvizicije).

U svim dvodimenzijalnim tehnikama navedeni pulsni slijed višekratno se ponavlja uz sukcesivno povećanje vremena razvoja t_1 za isti iznos. Vrijeme evolucije t_1 i vrijeme akvizicije t_2 vremenske su varijable koje se primjenom Fourierove transformacije prevode u odgovarajuće frekvencijske domene f_1 i f_2 dvodimenzijalnog spektra NMR.

Homonuklearne korelacijske tehnike (COSY, TOCSY, NOESY, ROESY, itd.) temelje se na interakcijama spinova istovrsnih nuklida, dok heteronuklearna korelacijska spektroskopija detektira korelacije između spinova dvaju različitih nuklida (npr. ^1H i ^{13}C , ^1H i ^{15}N , ^1H i ^{31}P) kroz jednu ili više kemijskih veza. Budući da se nuklidi međusobno razlikuju iznosom magnetožirne konstante, a time i područjem pojavnosti rezonancijskih frekvencija, primjena ovih tehnika temelji se na uporabi odvojenih pulsno slijedova za pojedinu jezgru. Spektri su, dakle, asimetrični budući da frekvencijske osi odgovaraju kemijskim pomacima dviju različitih jezgri.

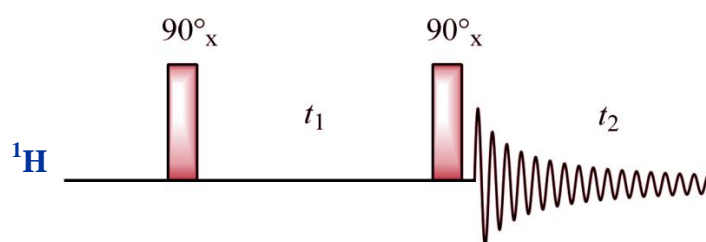
Heteronuklearna korelacijska spektroskopija koristi bilo direktnu, bilo indirektnu metodu detekcije. Metoda direktne detekcije zasniva se na neposrednom opažanju manje osjetljivije jezgre (heterojezgra, npr. ^{13}C), dok se osjetljivija jezgra (obično proton) detektira indirektno i stoga se pojavljuje kao f_1 dimenzija u dvodimenzijalnom spektru NMR.

Suprotno, metoda indirektna (inverzna) detekcije omogućuje promatranje slabije osjetljive jezgre preko neke druge osjetljivije jezgre (obično protona). Naime, magnetizacija se prenosi s jezgre manjeg magnetožirnog omjera na jezgru većeg magnetožirnog omjera, a potom se vrši detekcija. Prednost inverzne nad direktnom detekcijom je veća osjetljivost, mogućnost primjene na vrlo razrijeđene uzorke te znatno kraće vrijeme detekcije.

3.1.4.1. Tehnika COSY

Tehnika COSY (engl. *correlation spectroscopy*) temelji se na homonuklearnoj skalarnoj sprezi protona kroz dvije ili kemijske veze što rezultira simetričnim dvodimenzijskim spektrom s kemijskim pomacima protona na obje osi. Spektar sadrži dvije vrste signala: dijagonalne i izvandijagonalne (korelacijske). Dijagonalni signali predstavljaju običan jednodimenzijski protonski spektar molekule, dok izvandijagonalni signali potječu od protona između kojih je došlo do prijenosa magnetizacije.

Tehnika COSY predstavlja jedan od najjednostavnijih i najkraćih eksperimenata 2D NMR s pulsni slijedom prikazanim na slici 3-10. Sastoji se od dva pulsa od 90°_x koji su odvojeni vremenom t_1 . Prvim pulsom od 90°_x magnetizacija se prenosi s osi z na ravninu xy . Nakon evolucije magnetizacije tijekom vremena t_1 , drugim pulsom od 90°_x prenosi se koherencija između spregnutih spinova uz pojavu izvandijagonalnih signala.

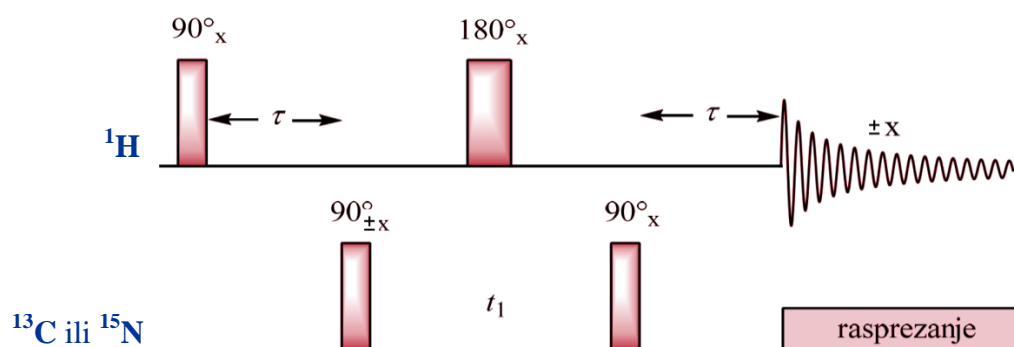


Slika 3-10. Pulsni slijed tehnike COSY.

3.1.4.2. Tehnika HMQC

Tehnika HMQC (engl. *heteronuclear multiple quantum coherence*) je inverzna tehnika koja se temelji na heteronuklearnoj skalarnoj sprezi kroz jednu kemijsku vezu. Drugim riječima, HMQC korelira protone sa heterojezgrom (^{13}C , ^{15}N) na koju su direktno vezani.

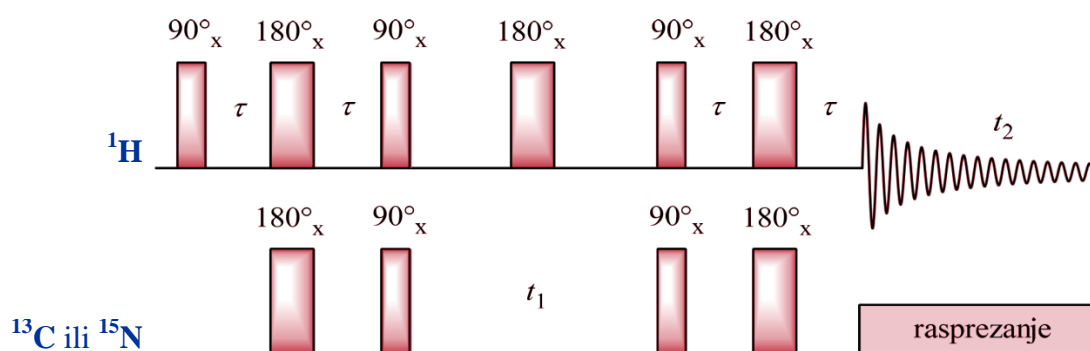
Pulsni slijed tehnike HMQC (Slika 3-11) započinje protonskim pulsom od 90°_x . Nakon evolucije magnetizacije protona tijekom vremenskog perioda τ , slijedi puls od $90^\circ_{\pm x}$ kojim se magnetizacija prenosi na heterojezgre (^{13}C , ^{15}N). Protonski puls od 180°_x uklanja utjecaj kemijskih pomaka protona tijekom evolucijskog vremena t_1 . Sljedeći puls od 90°_x u frekvencijskoj dimenziji heterojezgre pretvara koherenciju od više kvanata u detektirajuću magnetizaciju od jednog kvanta. Tijekom drugog vremenskog perioda τ refokusira se sprega između protona i heterojezgri. Magnetizacije se detektira u protonskoj frekvencijskoj dimenziji uz uključeno raspresajuće polje u frekvencijskoj dimenziji heterojezgre.



Slika 3-11. Pulsni slijed tehnike HMQC.

3.1.4.3. Tehnika HSQC

Tehnika HSQC (engl. *heteronuclear single quantum coherence*), kao HMQC, predstavlja inverznu tehniku koja detektira heteronuklearne spinske korelacije kroz jednu kemijsku vezu. Za razliku od tehnike HMQC, u pulsnom slijedu tehnike HSQC (Slika 3-12) generiraju se samo koherencije od jednog kvanta unutar vremenskog intervala t_1 . Pulsni slijed eksperimenta HSQC temelji se na dvostrukom INEPT (engl. *insensitive nucleus enhanced by polarisation transfer*) prijenosu polarizacije, odnosno pojačanju intenziteta signala heterojezgri, s malom γ , pomoću prijenosa polarizacije s jezgri protona.



Slika 3-12. Pulsni slijed tehnike HSQC.

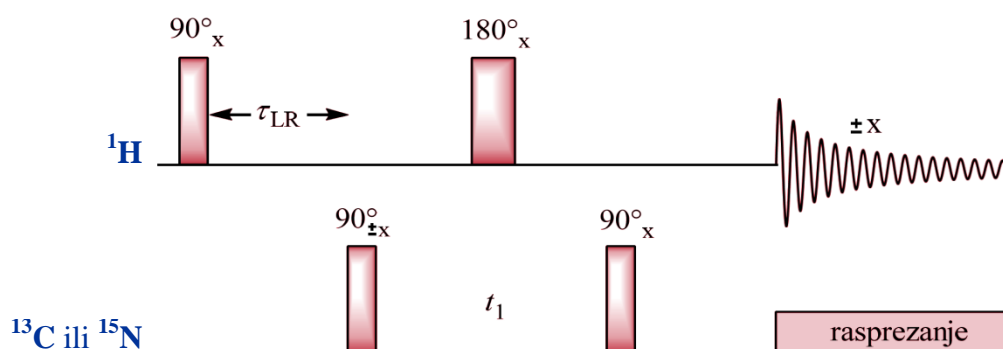
Za selekciju prijelaza unutar pulsno slijeda tehnike HSQC primjenjuju se gradijentni pulsevi. Gradijentni puls predstavlja primjenu gradijenta magnetskog polja duž neke osi tijekom vremenskog intervala τ . U modernim eksperimentima NMR najčešće se koriste linearni gradijenti uzduž smjera statičnog magnetskog polja B_0 (odnosno osi z), iako se nerijetko primjenjuju i gradijenti uzduž osi x i y . Primjenom linearnog gradijenta uzduž osi z

kemijski ekvivalentne jezgre osjećaju različito polje koje je određeno njihovim položajem u uzorku (visinom u cjevčici NMR), te stoga precesiraju različitim frekvencijama. Ta se pojava koristi kako za selekciju željene magnetizacije tako i za otklanjanje rezonancija koje potječu od otapala ili su rezultat nesavršenosti eksperimentalne tehnike.

3.1.4.4. Tehnika HMBC

Tehnika HMBC (engl. *heteronuclear multiple bond correlation*) zasniva se na inverznoj detekciji heteronuklearne spinske korelacije kroz više kemijskih veza. Metoda je optimirana za sprege dugog dosegua uvođenjem filtera za korelacije kroz jednu kemijsku vezu.

Pulsni slijed za eksperiment HMBC (Slika 3-13) predstavlja modifikaciju pulsnog slijeda tehnike HMQC, u kojem je vrijeme odgode τ_{LR} optimirano za sprege kroz više kemijskih veza. U većini slučajeva, ovom se metodom opažaju skalarnе sprege protona i heterojezgre kroz dvije ili tri kemijske veze.



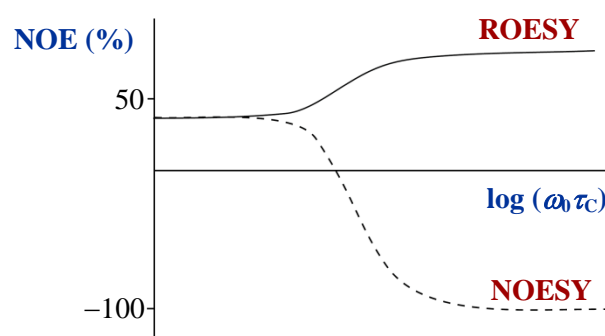
Slika 3-13. Pulsni slijed tehnike HMBC.

3.1.4.5. Tehnika NOESY

Tehnika NOESY (engl. *nuclear Overhauser effect spectroscopy*) koristi se u strukturnoj i konformacijskoj analizi molekula, kao i za određivanje prostorne udaljenosti pojedinih atoma unutar molekule. Riječ je o homonuklearnoj dvodimenzijskoj tehnici koja se temelji na križnoj relaksaciji spinova koji su u dipolnoj sprezi, a čija je udaljenost unutar 5 Å. Simetrični spektri NOESY sastoje se od dijagonalnih signala, koji predstavljaju običan jednodimenzijski spektar promatrane aktivne jezgre, te izvandijagonalnih signala, koji indiciraju NOE interakciju između dipolno spregnutih spinova. Intenzitet signala NOE proporcionalan je

recipročnoj vrijednosti šeste potencije udaljenosti između spinova, r^{-6} . Predznak efekta NOE funkcija je korelacijskog vremena, τ_c , definiranog kao prosječno vrijeme potrebno molekuli da bi se zakrenula za kut od jednog radijana oko bilo koje osi. U slučaju tehnike NOESY, NOE je pozitivan za molekule male molekulske mase (malo korelacijsko vrijeme) a negativan za molekule velikih molekulskih masa (veliko korelacijsko vrijeme). Za molekule srednje veličine, vrijednost NOE-a je vrlo mala ili jednaka nuli te se u navedenim slučajevima primjenjuje tehnika ROESY (engl. *rotating-frame nuclear Overhauser effect spectroscopy*) koju karakterizira pozitivna vrijednost NOE-a (Slika 3-14).

Dogovorno, predznak dijagonale u spektrima NOESY je pozitivan, dok je predznak izvandijagonalnih (korelacijskih) signala određen njihovim podrijetlom (Tablica 3-3).



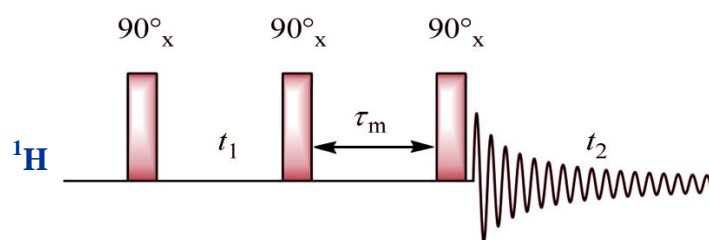
Slika 3-14. Usporedba ovisnosti intenziteta signala NOE o brzini rotacije molekule u otopini ($\omega_0 \tau_c$) za tehnike ROESY i NOESY (ω_0 = frekvencija vanjskog magnetnog polja, τ_c = korelacijsko vrijeme).

Tablica 3-3. Predznaci signala u spektrima NOESY.

Predznak dijagonale	Podrijetlo korelacijskih signala	Predznak korelacijskih signala
+	pozitivni NOE negativni NOE kemijska izmjena COSY	- + + antifazni

Pulsni slijed tehnike NOESY (Slika 3-15) započinje pulsom od 90°_x koji prenosi magnetizaciju s osi z na ravninu xy . Nakon vremenskog perioda evolucije magnetizacije, t_1 , primjenom drugog pulsa 90°_x dio magnetizacije prenosi se na negativni dio osi z . Time se

generira inverzija napućenosti koja omogućuje razvoj efekta NOE tijekom vremena miješanja, τ_M . Posljednim pulsom 90°_x magnetizacija se vraća u ravninu xy te se detektira.



Slika 3-15. Pulsni slijed tehnike NOESY.

3.2. Računalna kemija

Metode modeliranja molekularnih sustava ^{169–171} mogu se podijeliti na klasične metode, gdje je energija dana analitički (molekulska mehanika), i kvantno-mehaničke metode, kod kojih se energija dobiva rješavanjem Schrödingerove jednačbe.

Potencijalna energija sustava u molekularnoj mehanici računa se korištenjem polja sila koje obuhvaća vezne (istezanje veza, savijanje kutova, diedarske deformacije, savijanje izvan ravnine) i nevezne interakcije atoma koji se tretiraju kao kuglice povezane oprugama na ravnotežnim udaljenostima dobivenim računom i/ili eksperimentom.

Ab initio, kvantno-mehaničke metode ne uključuju nikakve empirijske parametre, već se temelje na teorijskim principima kvantne mehanike. Uvođenjem aproksimacija dobiva se valna funkcija koja u potpunosti opisuje stanje sustava, iz koje se rješavanjem Schrödingerove jednačbe dobiva energija promatranog sustava.

Drugi pristup u rješavanju Schrödingerove jednačbe, teorija funkcionala gustoće, DFT (engl. *density functional theory*), temelji se na elektronskoj gustoći, odnosno zamjeni n -elektronske valne funkcije elektronskom gustoćom u trodimenzijskom prostoru. Poznavanje elektronske gustoće u trodimenzionalnom prostoru molekule, dovoljno je da bi se, integracijom po prostoru molekule, izračunala svojstva osnovnog elektronskog stanja, uključujući i energiju.

Pretraživanje konformacijskog prostora zasniva se na pronalaženju globalnog i lokalnih minimuma na plohi konformacijske potencijalne energije. Uobičajeno, nakon generiranja konformera molekularno-mehaničkim metodama, najstabilniji konformer reoptimiraju se na

višoj razini teorije, primjenom kvantno-mehaničkih metoda (DFT).

Jedan od najvećih izazova u računalnoj kemiji predstavlja istraživanje molekula u tekućoj fazi, odnosno uključivanje utjecaja otapala u istraživani sustav. Modele solvatacije moguće je podijeliti u dvije osnovne kategorije: diskretne i kontinuum modele. U diskretnim modelima solvatacije molekule otapala tretiraju se eksplicitno, tj. određeni broj molekula otapala direktno je uključen u istraživani sustav; na taj su način mikroskopska struktura i specifične interakcije između molekula otopljene tvari i otapala opisane kvantno-kemijskim računom. Kontinuum modeli solvatacije zanemaruju mikroskopsku strukturu okoline solvatirane molekule; molekula otopljene tvari smještena je u šupljinu otapala, koje se promatra kao homogeni polarizabilni medij dielektrične konstante ε .

3.2.1. Funkcija elektronske gustoće

Valna funkcija za molekulu s n elektrona ovisit će o $3n$ prostornih varijabli $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n$ i n spinskih varijabli s_i (α ili β). Kombiniranjem prostornih i spinskih varijabli u $\mathbf{x} = \mathbf{r}s$ valna funkcija može se prikazati kao:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) \quad (3.2)$$

Fizikalna interpretacija nije povezana sa samom valnom funkcijom, nego kvadratom modula valne funkcije

$$\Psi^*(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) d\tau_1 ds_1 d\tau_2 ds_2 \dots d\tau_n ds_n \quad (3.3)$$

koji se tumači kao vjerojatnost istovremenog nalaženja elektrona 1 u dijelu prostora $d\tau_1$ sa spinom između s_1 i s_1+ds_1, \dots , te elektrona n u dijelu prostora $d\tau_n$ sa spinom između s_n i s_n+ds_n . Ovakav izraz sadrži preveliki broj informacija te je prikladnije promatrati vjerojatnost zauzetosti određenog dijela prostora jednim elektronom dok se drugi elektroni nalaze bilo gdje u prostoru. Takva se funkcija naziva jednoelektronska gustoća:

$$\rho_1(\mathbf{x}_1) = n \int \Psi^*(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) d\tau_2 ds_2 \dots d\tau_n ds_n \quad (3.4)$$

Varijabla \mathbf{x}_1 gustoće odnosi se na „točku 1” u kojoj se izračunava gustoća, a ne na koordinate elektrona 1; izmjenjivost elektrona uzeta je u obzir množenjem s faktorom n . Ukoliko se želi promatrati vjerojatnost nalaženja elektrona neovisno o spinu u prostornom

elementu $d\tau_1$, tada se integrira po ds_1 , čime se dobiva gustoća naboja označena s P ili P_1 (koja se može eksperimentalno odrediti rentgenskom difrakcijom):

$$P_1(\mathbf{r}_1) = n \int \Psi^*(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) ds_1 d\tau_2 ds_2 \dots d\tau_n ds_n \quad (3.5)$$

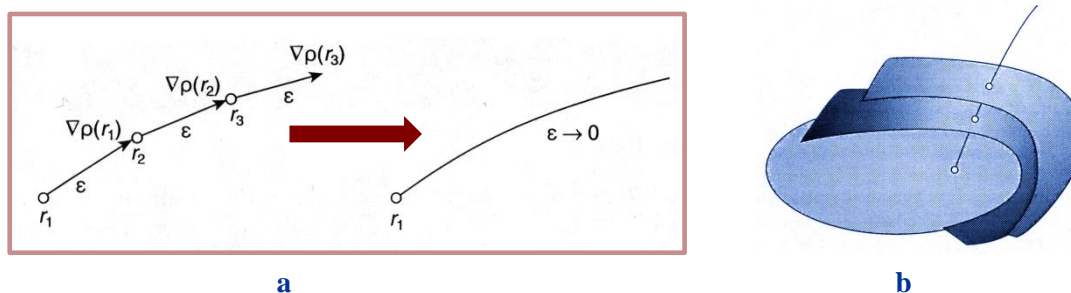
3.2.2. Teorija QTAIM

Teorija QTAIM^{172–174} (engl. *quantum theory of atoms in molecules*) je interpretativna metoda za elektronsku gustoću dobivenu teorijskim računima (kvantno-mehaničkim metodama) ili eksperimentalno (difrakcijom rentgenskih zraka). Definicija atoma i kemijskih veza unutar teorije QTAIM temeljena je na topološkoj analizi elektronske gustoće. Molekulska struktura definirana je kritičnim (stacionarnim) točkama i stazama (trajektorijama) gradjenata elektronske gustoće koje izvire i završavaju u navedenim točkama.

Elektronska gustoća se izravno analizira gradijentom (vektorskog polja), koji se za neku skalarnu funkciju $f(\mathbf{x})$ po vektorskoj varijabli $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ označava kao ∇f , gdje ∇ predstavlja diferencijalni operator, a izražava se kao:

$$\nabla f = \left(\frac{\partial f}{\partial x_1}, \frac{\partial f}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n} \right) \quad (3.6)$$

Staza gradijenta, tzv. trajektorija, predstavlja krivulju na koju je vektor gradijenta tangencijalan u svakoj točki (Slika 3-16 a). Trajektorije su okomite na linije konstantne elektronske gustoće (Slika 3-16 b), te započinju i završavaju u tzv. kritičnim točkama u kojima je gradijent elektronske gustoće jednak nuli (jezgre ili nuklearni atraktori, kritične točke veze, itd.).



Slika 3-16. a) Konstrukcija trajektorija pomoću infinitezimalnih vektora gradijenta elektronske gustoće te **b)** odnos trajektorija prema ljuskama konstantne elektronske gustoće.

Kritične točke se klasificiraju prema drugoj derivaciji funkcije u promatranoj točki. U trodimenzijskom prostoru promatra se matrica drugih derivacija, odnosno Hessian. Dijagonalizacijom matrice dobiju se tri vlastite vrijednosti koje opisuju svaku kritičnu točku i na temelju kojih se mogu okarakterizirati kemijski najzanimljivija područja u molekuli – atom i kemijska veza. Kritične točke mogu se klasificirati (Tablica 3-4) prema broju vlastitih vrijednosti različitih od nule, r (engl. *rank*) te prema sumi predznaka vlastitih vrijednosti, s (engl. *signature*).

Tablica 3-4. Klasifikacija kritičnih točaka.

KRITIČNA TOČKA	λ_1	λ_2	λ_3	(r,s)
maksimum <i>NUKLEARNI ATRAKTOR, (Non)-Nuclear Attractor, (N)NA</i>	-	-	-	(3, -3)
sedlasta točka <i>KRITIČNA TOČKA VEZE, (Bond Critical Point, BCP)</i>	-	-	+	(3, -1)
sedlasta točka <i>KRITIČNA TOČKA PRSTENA, (Ring Critical Point, RCP)</i>	-	+	+	(3, +1)
minimum <i>KRITIČNA TOČKA KAVEZ, (Cage Critical Point, CCP)</i>	+	+	+	(3, +3)

Jezgre, odnosno nuklearni atraktori predstavljaju maksimume elektronske gustoće u sve tri dimenzije. Svaka jezgra dominira dijelom prostora privlačeći staze gradijenata prema sebi i na taj način prirodno dijeli molekulsku elektronsku gustoću na područja koja se definiraju kao atomi (ili atomski bazeni) od kojih je sastavljena neka molekula. Međuatomska ploha je granica između dvaju atoma u molekuli pri čemu sve trajektorije iz beskonačnosti završavaju u jednoj točki na toj plohi, u kojoj gradijent nestaje. Takva točka naziva se kritična točka veze. U toj točki elektronska gustoća postiže svoj maksimum u dvije dimenzije, odnosno minimum u smjeru okomitom na tangencijalnu ravninu u toj točki. Topološki dokaz da između dva atoma postoji veza je postojanje linije interakcije atoma za koju vrijedi da ima minimum elektronske gustoće u kritičnoj točki veze, a naziva se staza veze.

Pored elektronske gustoće, unutar teorije QTAIM definira se i Laplacian elektronske gustoće:

$$\nabla^2 \rho = \left(\frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \right) \quad (3.7)$$

Laplacian bilo koje skalarne veličine odražava gdje je polje lokalno koncentrirano. Ukoliko je vrijednost Laplaciana manja od nule, funkcija je lokalno koncentrirana. Suprotno navedenom, vrijednost Laplaciana veća od nule, ukazuje da funkcija nije lokalno koncentrirana.

3.2.2.1. Kriteriji za opis vodikove veze

Koch i Popelier^{174, 175} predložili su nekoliko kriterija, temeljenih na teoriji QTAIM, za detekciju i karakterizaciju vodikovih veza:

- 1) postojanje kritične točke veze H...A između protona i akceptora topološki potvrđuje postojanje vodikove veze;
- 2) vrijednost elektronske gustoće $\rho_{H...A}$ u kritičnoj točki veze H...A u rasponu od 0,002 do 0,040 a.u.;
- 3) vrijednost Laplaciana $\nabla^2\rho_{H...A}$ u kritičnoj točki veze H...A u rasponu od 0,024 do 0,139 a.u.;
- 4) preklapanje atoma vodika s akceptorom vodika;
- 5) gubitak naboja na atomu vodika;
- 6) energijsko destabiliziranje atoma vodika;
- 7) smanjenje dipolarne polarizacije atoma vodika;
- 8) smanjenje volumena atoma vodika.

Rozas i suradnici¹⁷⁶ postavili su dodatne kriterije za procjenu jakosti vodikovih veza, prikazane u Tablici 3-5. Grupa autora je pronašla kako predznak Laplaciana elektronske gustoće ($\nabla^2\rho$) u kritičnoj točki veze i predznak gustoće energije (H) mogu poslužiti u karakterizaciji jakosti vodikovih veza. Slabe vodikove veze s energijom interakcije manjom od 12 kcal mol⁻¹ imaju obje vrijednosti pozitivne. Umjereno jake vodikove veze s energijom interakcije između 12 i 24 kcal mol⁻¹ pokazuju pozitivni Laplacian i negativnu vrijednost energije. Jake vodikove veze s energijom interakcije većom od 24 kcal mol⁻¹ pokazuju obje vrijednosti negativne.

Tablica 3-5. Klasifikacija kritičnih točaka.

VODIKOVA VEZA	$\nabla^2\rho$	$L = -\nabla^2\rho$	H
slaba	> 0	< 0	> 0
umjereno jaka	> 0	< 0	< 0
jaka	< 0	> 0	< 0


§ 4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Priprava derivata tiosemikarbazona

Derivati salicilaldehid i 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona obuhvaćeni istraživanjem (Tablica 4-1) pripremljeni su reakcijom kondenzacije odgovarajućih supstituiranih salicilaldehida, odnosno 2-metoksibenzaldehida, te *N*-supstituiranih (alkil, aril) tiosemikarbazona prema postupku opisanom u literaturi.¹⁷⁷

Spojevi **S1–S3**, **S5–S8** i **M3** pripremljeni su u laboratorijima Zavoda za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, dok su spojevi **S4**, **M1** i **M2** priređeni u laboratorijima Zavoda za analitičku kemiju Kemijskog odjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u okviru izrade ove doktorske disertacije. Otapala korištena u postupku sinteze bila su spektroskopske čistoće.

Tablica 4-1. Strukture istraživanih derivata tiosemikarbazona.

Oznaka spoja	Naziv spoja	R	R ₁	R ₂
S1	salicilaldehid 4-feniltiosemikarbazon	H	H	C ₆ H ₅
S2	4-metoksisalicilaldehid 4-feniltiosemikarbazon	H	4–OCH ₃	C ₆ H ₅
S3	5-metoksisalicilaldehid 4-feniltiosemikarbazon	H	5–OCH ₃	C ₆ H ₅
S4	5-nitrosalicilaldehid 4-feniltiosemikarbazon	H	5–NO ₂	C ₆ H ₅
S5	salicilaldehid 4-metiltiosemikarbazon	H	H	CH ₃
S6	3-metoksisalicilaldehid 4-metiltiosemikarbazon	H	3–OCH ₃	CH ₃
S7	salicilaldehid tiosemikarbazon	H	H	H
S8	2-hidroksinaftaldehid tiosemikarbazon	H		H
M1	2-metoksibenzaldehid 4-feniltiosemikarbazon	CH ₃	H	C ₆ H ₅
M2	2-metoksibenzaldehid 4-metiltiosemikarbazon	CH ₃	H	CH ₃
M3	2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazon	CH ₃	H	H

4.1.1. Priprava 5-nitrosalicilaldehid 4-feniltiosemikarbazona, **S4**

4-feniltiosemikarbazid (0,528 g; 3 mmol) otopljen je u 15 mL metanola, uz miješanje na magnetskoj miješalici. U tako pripravljenu otopinu dodano je 115 mL metanolne otopine 2-hidroksi-5-nitrobenzaldehyda (0,528 g; 3 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici uz zračno hladilo oko 6 sati, pri temperaturi od približno 60 °C. Po završetku reakcije otapalo je djelomično upareno, a zatim je otopina ostavljena u hladnjaku. Nakon nekoliko dana nastali su žuti igličasti kristali spoja **S4**. Kristali su odvojeni od matičnice filtracijom uz sniženi tlak, isprani malom količinom hladnog metanola i osušeni u eksikatoru iznad CaCl₂. Monokristali spoja nisu bili pogodni za rentgensku strukturnu analizu zbog nestabilnosti (raspada) tijekom snimanja pri sobnoj temperaturi, te je stoga određena samo preliminarna kristalna i molekulska struktura spoja **S4**.

4.1.2. Priprava 2-metoksibenzaldehid 4-feniltiosemikarbazona, **M1**

4-feniltiosemikarbazid (0,338 g; 2 mmol) otopljen je u 15 mL metanola, uz miješanje na magnetskoj miješalici. U tako pripravljenu otopinu dodano je 5 mL metanolne otopine 2-metoksibenzaldehida (0,279 g; 2 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici uz zračno hladilo oko 5 sati, pri temperaturi od približno 50 °C. Nastali bijeli igličasti produkt spoja **M1** odfiltriran se je uz sniženi tlak, ispran hladnim metanolom te osušen u eksikatoru. Prekristalizacijom iz metanola pri sobnoj temperaturi dobiveni su jedinični kristali pogodni za rentgensku strukturnu analizu.

4.1.3. Priprava 2-metoksibenzaldehid 4-metiltiosemikarbazona, **M2**

4-metiltiosemikarbazid (0,378 g; 3,6 mmol) otopljen je u 30 mL metanola, uz miješanje na magnetskoj miješalici. U tako pripravljenu otopinu dodano je 6 mL metanolne otopine 2-metoksibenzaldehida (0,490 g; 3,6 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na magnetskoj miješalici uz zračno hladilo pri temperaturi od približno pri 50 °C u trajanju od 6 sati. Višak otapala je uparen na rotacionom vakuumskom uparivaču skoro do suhog. Tikvica je ostavljena u eksikatoru iznad CaCl₂ 24 sata. Suha supstancija je sastrugana sa stijenki tikvice. Dobiveni produkt prekristaliziran je iz različitih otapala, pri sobnoj temperaturi. Prekristalizacijom iz acetona dobiveni su žućkasti jedinični kristali polimorfa **M2a**, dok su prekristalizacijom iz metanola dobiveni bijeli jedinični kristali polimorfa **M2b**. Prekristalizacijom iz etanola dobivena je smjesa monokristala dvaju navedenih polimorfa.

4.2. Rentgenska strukturna analiza

Difraktogrami praha polikristalnih uzoraka spoja **M2**, dobivenih iz različitih otapala, snimani su na difraktometru Philips X'pert PW 3710 s $\text{CuK}\alpha$ zračenjem valne duljine 1,5418 Å u Bragg-Brentano geometriji. Uzorci su smrvljeni te pripremljeni u tankom sloju na pločici od jediničnog kristala silicija koja je korištena kao nosač. Difraktogrami su sakupljeni u kutnom području $2\theta = 5^\circ - 50^\circ$.

Jedinični kristali pripremljenih spojeva (**M1**, **M2a**, **M2b** i **S4**) pričvršćeni su na staklenu nit dvokomponentnim ljepilom. Uzorak je učvršćen na goniometarsku glavu te postavljen na *Xcalibur 3 Kappa CCD* četverokružni difraktometar proizvođača *Oxford diffraction*. Kao izvor zračenja upotrebljena je rentgenska cijev s molibdenskom anodom radnog napona 50 kV, a zagrijavana je strujom jakosti 40 mA. Programskim paketom *CrysAlis CCD*¹⁷⁸ upravljano je radom uređaja. Jedinične ćelije određivane su programskim paketom *CrysAlis RED*. S parametrima jediničnih ćelija optimiziran je difrakcijski pokus, a postupak prikupljanja podataka pomoću programskog paketa *CrysAlis RED*, koji je korišten i za obradu prikupljenih podataka.¹⁷⁹ Strukture su određene postupkom direktnih metoda korištenjem kristalografskog programa *SHELXS97*,¹⁸⁰ a njihovi osnovni strukturni modeli utočnjavani su metodom najmanjih kvadrata pomoću kristalografskog programa *SHELXL97*.¹⁸¹ Dobiveni podatci obrađivani su programskim paketima *WinGX 1.80.05*.¹⁸² *PARST95*^{183,184} i *PLATON* korišteni su za analizu geometrijskih parametara.^{185,186} Za prikaz molekulskih i kristalnih struktura korišteni su sljedeći programi: *Ortep-3*,¹⁸⁷ *POVRay*,¹⁸⁸ *Mercury 2.4*,¹⁸⁹ i *WebLab ViewerPro 4.0*.¹⁹⁰ Difrakcijski pokusi izvedeni su pri sobnoj temperaturi (293 K).

4.3. Spektroskopija NMR u čvrstom stanju

Jednodimenzijski spektri NMR čvrstih uzoraka snimljeni su pri 298 K na Varian NMR System 600 spektrometru opremljenom 3,2 mm *NB Double Resonance HX MAS Solids* sondom. Larmorove frekvencije protona, ugljika i dušika iznosile su redom 599,72 MHz, 150,80 MHz te 60,79 MHz. ^1H MAS, ^{13}C i ^{15}N CP-MAS NMR spektri referirani su prema adamantanu, heksametilbenzenu, odnosno amonijevom sulfatu ($\delta = -355,7$ ppm prema nitrometanu, $\delta = 0$ ppm) kao vanjskim standardima. Pulsni slijedovi korištenih tehnika opisani su u Teorijskoj osnovici (Poglavlje 3.1.2).

Spektri ^1H MAS snimljeni su primjenom pulsnog slijeda spinske jeke uz vrtnju pri

„magičnom kutu” ($\theta = 54,7^\circ$) frekvencijom od 20 kHz. Relaksacijsko vrijeme odgode iznosilo je 5 s. Za svaki spektar primijenjeno je 16 pulseva.

Spektre ^{13}C i ^{15}N CP-MAS snimljeni su uz vrtnju pri „magičnom kutu” ($\theta = 54,7^\circ$) frekvencijom od 16 kHz, uz kontaktno vrijeme od 1,0 ms i relaksacijsko vrijeme odgode od 5 s. Ovisno o prirodi uzorka, broj snimaka iznosio je od 750 do 14540 za spektre ^{13}C , odnosno od 3300 do 52380 za spektre ^{15}N CP-MAS.

4.4. Spektroskopija NMR u otopini

Jednodimenzijski (^1H , ^{13}C -APT) i dvodimenzijski (COSY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC, NOESY) spektre NMR snimljeni su na Bruker Avance DRX 300 i 500, Bruker Avance 300 i 600 te Varian NMR System 600 spektrometrima pri konstantnom magnetnom polju od 7,1 odnosno 14,2 T, opremljenim inverznom probom i z -gradijentima. Mjerenja su izvršena u cjevčicama NMR promjera 5 mm, primjenom tetrametilsilana (TMS) kao unutarnjeg standarda. Kao otapala korišteni su kloroform- d_1 (CDCl_3), metanol- d_4 (CD_3OD), aceton- d_6 (CD_3COCD_3) i dimetil sulfoksid- d_6 (DMSO- d_6). Izbor deuteriranih otapala za mjerenja NMR bio je određen topljivošću spojeva istraživanih derivata tiosemikarbazona. Ovisno o temperaturama tališta i vrelišta odabranog otapala, kao i termičkoj stabilnosti derivata tiosemikarbazona, istražena je temperaturna ovisnost kemijskih pomaka ^1H , ^{13}C i ^{15}N . Temperaturna mjerenja NMR provedena su u rasponu od 233 do 298 K u CDCl_3 i CD_3COCD_3 , te u rasponu od 298 do 373 K u DMSO- d_6 .

Pulsni slijedovi korištenih jedno- i dvodimenzijskih tehnika NMR u otopini opisani su u Teorijskoj osnovici (Poglavlja 3.1.3 i 3.1.4), a u nastavku teksta navedeni su uobičajeni eksperimentalni parametri provedenih mjerenja.

Za snimanje spektara ^1H NMR korištena je spektralna širina od 9 kHz, uz relaksacijsko vrijeme odgode u rasponu od 1 do 3 s te vrijeme akvizicije u rasponu od 1,71 do 5,31 s. Broj pulseva po spektru bio je u rasponu od 16 do 64. Digitalno razlučivanje iznosilo je od 0,09 do 0,15 Hz po točki.

Spektre APT snimljeni su uz spektralnu širinu od 36 kHz, relaksacijsko vrijeme odgode od 1 s te vrijeme akvizicije u rasponu od 1,67 do 2,86 s. Primijenjeno je od 190 do 22870 snimaka po spektru. Digitalno razlučivanje iznosilo je od 0,17 do 0,30 Hz po točki.

COSY spektre snimljeni su uporabom 2048 točaka u dimenziji f_2 te 512 inkremenata u dimenziji f_1 . Za pojedini inkrement primijenjene su 4 snimke, spektralno područje u rasponu

od 7,2 do 9 kHz, te relaksacijsko vrijeme odgode od 1 s. Digitalno razlučivanje bilo je u rasponu od 3,50 do 4,39 Hz po točki u dimenziji f_2 , odnosno od 14,06 do 17,58 Hz po točki u dimenziji f_1 .

Za snimanje spektara ^1H - ^{13}C HMQC korišteno je 2048 točaka u dimenziji f_2 i 512 inkremenata u dimenziji f_1 . Za pojedini inkrement primijenjeno je 16 snimaka te relaksacijsko vrijeme odgode od 1,5 s. Spektralno područje iznosilo je 7812 Hz u dimenziji f_2 , odnosno 22500 Hz u dimenziji f_1 . Digitalno razlučivanje bilo je 3,81 Hz po točki u dimenziji f_2 , odnosno 43,94 Hz po točki u dimenziji f_1 .

Spektri ^1H - ^{13}C HSQC snimljeni su primjenom 2048 točaka u dimenziji f_2 i 187 inkremenata u dimenziji f_1 . Za pojedini inkrement primijenjeno je od 8 do 16 snimaka te relaksacijsko vrijeme odgode od 1,5 s. Spektralno područje iznosilo je 7812 Hz u dimenziji f_2 , odnosno 22500 Hz u dimenziji f_1 . Digitalno razlučivanje bilo je 3,81 Hz po točki u dimenziji f_2 , odnosno 120,32 Hz po točki u dimenziji f_1 .

^1H - ^{13}C HMBC spektri snimljeni su primjenom spektralne širine od 7812 Hz u f_2 dimenziji, odnosno 27000 Hz u f_1 dimenziji. Korišteno je 2048 točaka u f_2 dimenziji te 512 inkremenata u f_1 dimenziji. Za pojedini inkrement primijenjeno je od 8 do 16 snimaka te relaksacijsko vrijeme odgode u rasponu od 1,0 do 1,5 s. Digitalno razlučivanje iznosilo je 3,81 Hz po točki u f_2 dimenziji, odnosno 52,73 Hz po točki u f_1 dimenziji.

Spektri ^1H - ^{15}N HMBC snimljeni su primjenom spektralne širine od 9 kHz u dimenziji f_2 , odnosno 21 kHz u dimenziji f_1 . Korišteno je 2048 točaka u dimenziji f_2 te 200 inkremenata u dimenziji f_1 . Za pojedini inkrement primijenjeno je 8 snimaka, te relaksacijsko vrijeme odgode u rasponu od 1,0 do 1,3 s. Digitalno razlučivanje iznosilo je 4,88 Hz po točki u dimenziji f_2 , odnosno 105,0 Hz po točki u dimenziji f_1 . Pulsni slijed primijenjene tehnike ^1H - ^{15}N HMBC optimiran je korištenjem vrijednosti konstanti sprega $^1J(^{15}\text{N}, \text{H}) = 90$ Hz kroz jednu kemijsku vezu, odnosno $^nJ(^{15}\text{N}, \text{H}) = 8$ Hz kroz više kemijskih veza. Dušikova dimenzija f_1 referirana je prema tekućem amonijaku ($\delta = -380,2$ ppm prema nitrometanu).

Za snimanje spektara NOESY korišteno je od 2048 do 4096 točaka u dimenziji f_2 , odnosno od 256 do 512 inkremenata u dimenziji f_1 . Za pojedini inkrement primijenjeno je 16 snimaka te relaksacijsko vrijeme odgode u rasponu od 1,0 do 2,0 s. Spektralno područje iznosilo je 9 kHz, uz digitalno razlučivanje u rasponu od 2,20 Hz do 4,39 Hz po točki u dimenziji f_2 , odnosno od 17,58 Hz do 35,16 Hz po točki u dimenziji f_1 . Vrijeme miješanja iznosilo je 400 ms.

§ 5. RAČUNSKI DIO

Početne geometrije za konformacijsku analizu bile su odabrane izdvajanjem jedne molekule iz kristalne strukture, odnosno izmjenama supstituenata i funkcijskih skupina pomoću postojećih alata u komercijalno dostupnim programima (GaussView 5¹⁹¹ i Chem3D 2012¹⁹²). Pomoću sučelja Maestro programom MacroModel^{193, 194} provedena je konformacijska analiza korištenjem polja sila OPLS_2005¹⁹⁵ u vakuumu testiranjem nekoliko različitih algoritama. Općenito vrijedi nekoliko napomena. Metoda MCMM (engl. *Monte Carlo Multiple Minimum*) korisna je za globalno pretraživanje jer uključuje pretragu bliskih, ali i udaljenih dijelova plohe potencijalne energije.^{196, 197} Tijekom pretrage provode se slučajne promjene torzijskih kutova. Metoda LMCS (engl. *Low-Mode Conformational Search*) se koristi kada je istraživani sustav nepoznat i omogućava automatsko pretraživanje bez potrebe za prethodnim definiranjem parametara.¹⁹⁸ Metoda istražuje vlastite vektore koji odgovaraju malim frekvencijama za koje se očekuje da slijede „mekane” stupnjeve slobode poput torzija. Metoda koja uključuje kombinaciju MCMM i LMCS pokazala se prikladnom za brže i potpunije pretraživanje konformacijskog prostora kod različitih sustava.¹⁹⁹ Metoda koristi kombinaciju slučajnih promjena torzijskih kutova i/ili položaja molekula iz metode MCMM zajedno s koracima karakterističnim za metodu LMCS. Navedena metoda najčešće je korištena u okviru ovog istraživanja.

Prethodno opisanom metodom generirane strukture podvrgnute su optimizaciji kvantno-mehaničkim računskim modelom u programu Gaussian 09.²⁰⁰ Korištena je metoda DFT. Odabran je funkcional B3LYP-D3 koji za razliku od uobičajenog B3LYP ima poboljšani opis disperznih interakcija korištenjem Grimmeovih korekcija.^{201–203} U našem slučaju to je od velike važnosti s obzirom na vodikove veze koje utječu na stabilizaciju konformera. U početku korišteni osnovni skup bio je 6-311+G(d,p), a za konačne račune korišten je 6-311++G(2df,2p). Računi su provedeni u vakuumu i organskim otapalima, kloroformu i DMSO-u. Korišten je model polarizabilnog kontinuuma (PCM).^{204, 205} Karakterizacija vodikovih veza provedena je Baderovom metodom QTAIM u programu AIM2000.^{173, 206, 207}

§ 6. REZULTATI I RASPRAVA

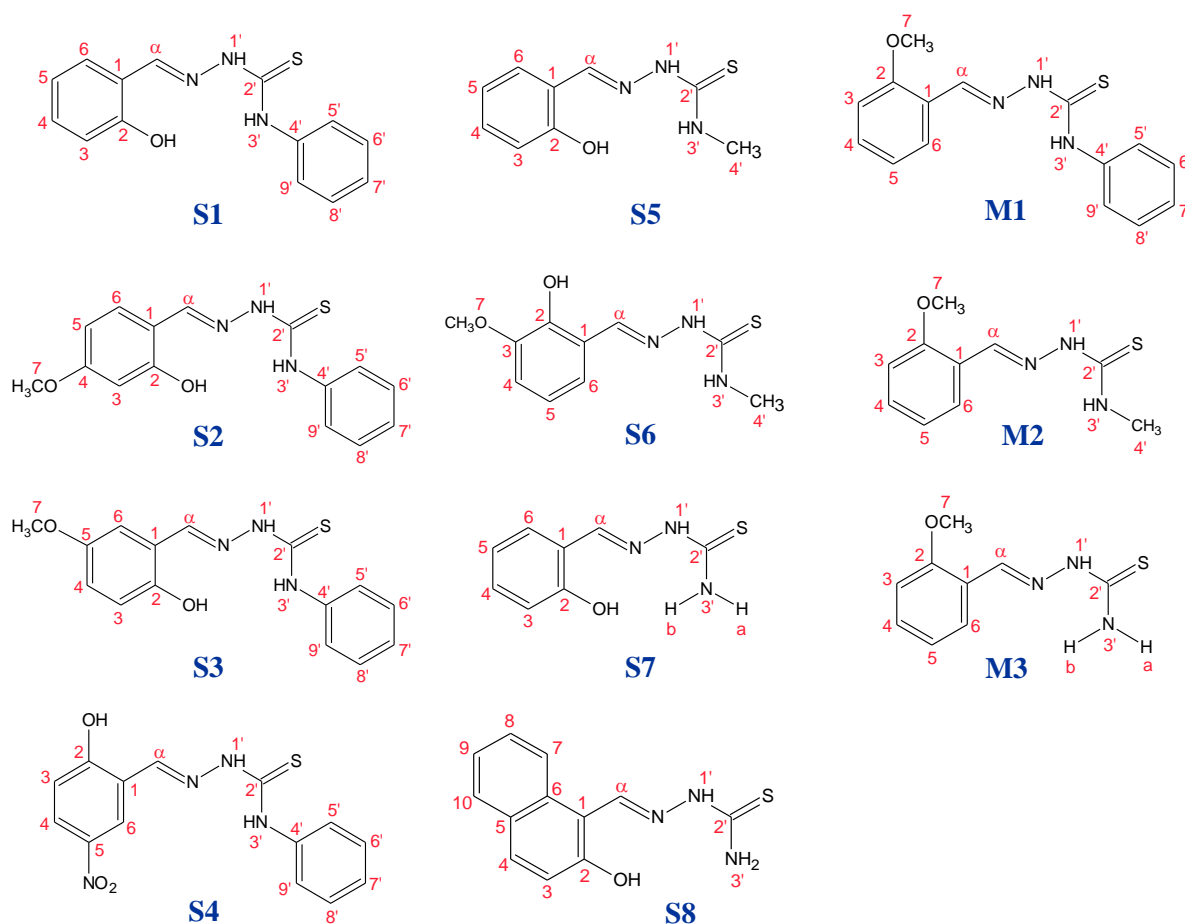
6.1. Spektroskopija NMR

Višenuklearna (^1H , ^{13}C , ^{15}N) spektroskopija NMR najčešće je korištena eksperimentalna metoda u istraživanju enol-imin / keto-amin tautomerne ravnoteže *o*-hidroksilnih Schiffovih baza. Kemijski pomak iminskog dušika, δ_{N} , iznimno je osjetljiv na položaj vodika unutar intramolekulske H-veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$, kao i promjenu tautomerne forme *o*-hidroksilnih Schiffovih baza. Prijelaz enol-imina u keto-amin karakteriziran je protoniranjem iminskog dušika što uzrokuje promjenu u kemijskom pomaku dušika, δ_{N} , za više od 100 ppm. Tipična vrijednost δ_{N} za enol-iminski oblik bez intramolekulske H-veze iznosi približno 330 ppm (referirano prema $\text{NH}_3(\text{l})$). Intramolekulska vodikova veza $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ zasjenjuje iminski dušik (manji kemijski pomak δ_{N}) do vrijednosti od približno 280 ppm, karakteristične za slabe, lokalizirane intramolekulske vodikove veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$. Jačanje vodikove veze, odnosno prijenos protona s hidroksilnog kisika na iminski dušik, uzrokovat će daljnje zasjenjenje kemijskog pomaka δ_{N} . Vrijednosti δ_{N} niže od 180 ppm karakteristične su za keto-aminske oblike (do 140 ppm). Poopćeno je pravilo da prijenos protona s kisikovog na dušikov atom uzrokuje zasjenjenje jezgre dušika te odsjenjenje jezgre ugljika C2 (veći kemijski pomak $\delta_{\text{C}2}$). Razlika u kemijskom pomaku ugljika C2 za enol-iminski (≈ 150 ppm) i keto-aminski (≈ 180 ppm) oblik manja je u odnosu na odgovarajuću razliku u kemijskom pomaku dušika δ_{N} , te iznosi približno 30 ppm. Štoviše, na vrijednost kemijskog pomaka $\delta_{\text{C}2}$ utječe priroda supstituenta arilnog prstena.

Osim mogućnosti enol-imin / keto-amin tautomerije karakteristične za salicilaldehid tiosemikarbazone, derivatima tiosemikarbazona svojstvena je mogućnost tion / tiol tautomerije. Navedeni prototropni proces uključuje deprotonaciju dušika, što uzrokuje promjenu u kemijskom pomaku dušika za približno 100 ppm.

Budući da su tautomerni procesi najčešće brzi na vremenskoj skali spektroskopije NMR ($10^{-1} - 10^{-9}$ s), eksperimentalno opaženi kemijski pomaci NMR u otopini predstavljaju populacijski uprosječene vrijednosti dviju (ili više) tautomernih formi. Detekcija tautomernih oblika u otopini, odnosno određivanje tautomerne zastupljenosti (i konstante tautomerne

ravnoteže) zahtijeva, stoga, poznavanje kemijskih pomaka čistih tautomernih formi. Jedan od pristupa, korišten u ovom radu, temelji se na određivanju kemijskih pomaka u čvrstom stanju u kojem postoji samo jedna tautomerna forma.



Slika 6-1. Strukture istraživanih derivata tiosemikarbazona i odgovarajuće brojenje atoma. Strukture spojeva prikazane su u skladu s konformacijama u odgovarajućim kristalnim strukturama.

Istraživanjem je obuhvaćeno osam derivata salicilaldehid tiosemikarbazona, **S1–S8**, koji prema dostupnim kristalografskim podacima postoje u čvrstom stanju u enol-imin-tionskom obliku,^{208–211} te tri derivata 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona, **M1–M3**, za koje je u čvrstom stanju karakterističan tionski oblik²¹² (Slika 6-1). U okviru ovog istraživanja određene su kristalne strukture spoja **M1** te dvaju polimorfa spoja **M2** (**M2a** i **M2b**), prikazane u Prilogu, Poglavlje 9.1. Monokristali spoja **S4** nisu bili pogodni za rentgensku strukturnu analizu zbog nestabilnosti (raspada) tijekom snimanja pri sobnoj temperaturi te je stoga dobivena samo preliminarna kristalna struktura (Prilog, Poglavlje 9.1). Strukture istraživanih spojeva prikazane su na slici 6-1, u skladu s konformacijama u odgovarajućim

kristalnim strukturama. Salicilaldehid tiosemikarbazone **S1–S3**, **S5** i **S7** karakteriziraju intramolekulske vodikove veze O–H...N između hidroksilne skupine i iminskog dušika, u *sin*-položaju s obzirom na kemijsku vezu C1–C α . U literaturi se navedene vodikove veze opisuju kao rezonancijom potpomognute vodikove veze, a s obzirom na raspon duljina veza $d(\text{O}\cdots\text{N})$ od 2,664 do 2,698 Å,^{208–211} svrstavaju se u skupinu umjereno jakih intramolekulskih vodikovih veza. Salicilaldehid tiosemikarbazona **S4** i **S6** te 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3** svojstven je *anti*-položaj ugljika C2 (na koji je vezana hidroksilna, odnosno metoksilna skupina) i iminskog dušika s obzirom na kemijsku vezu C1–C α , te intramolekulske vodikove veze N3'–H...N s rasponom duljina veza $d(\text{N3}'\cdots\text{N})$ od 2,581 do 2,639 Å (Prilog, Poglavlje 9.1.3).^{210, 212} U kristalnoj strukturi spoja **S6** utvrđeno je također postojanje intramolekulske vodikove veze O–H...OCH₃ između hidroksilne i *orto*-metoksilne skupine ($d(\text{O}\cdots\text{O}) = 2,631$ Å).²¹⁰ Kao posljedica proširene elektronske delokalizacije, istraživane spojeve u čvrstom stanju karakterizira planarnost tiosemikarbazonskog ogranka –C=N–NH–(C=S)–NH–, te *trans*-položaj sumpora i iminskog dušika s obzirom na kemijsku vezu N1'–C2' (*E*-konformacija).^{208–212}

6.1.1. Spektroskopija NMR u čvrstom stanju

Strukturalna karakterizacija u čvrstom stanju provedena je primjenom eksperimenata ¹H MAS (Slika 6-2) te ¹³C i ¹⁵N CP-MAS na kristalnim uzorcima salicilaldehid i 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona. Kemijski pomaci ¹³C i ¹⁵N istraživanih spojeva, uključujući i dva polimorfna oblika spoja **M2** (**M2a** i **M2b**), prikazani su u tablici 6-1.

Tablica 6-1. Kemijski pomaci ^{13}C i ^{15}N (ppm) istraživanih derivata tiosemikarbazona u čvrstom stanju, pri $T = 298\text{ K}$. Kemijski pomaci ^{15}N referirani su prema $\text{NH}_3(\text{l})$.

Atom	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	M1	M2a	M2b	M3
^{13}C α	146,50	147,85	147,63	137,78	148,36	138,32	144,23	145,83	138,56	135,41	137,35	139,44
1	116,87	111,91	116,22	121,10	118,73	120,10	117,60	109,32	122,05	122,94	124,07	122,68
2	158,24	159,35	152,57	163,44	158,39	146,25	155,97	158,30	158,64	157,67	157,91	157,65
3	≈ 118	103,90	117,44	116,16	118,73	147,95	117,60	119,77	112,42	114,04	112,17	112,72
4	133,14	163,24	120,84	127,33	132,33	111,36	132,74	134,58	132,65	131,36	131,20	132,80
5	120,11	106,81	152,57	141,02	121,08	116,87	123,43	129,97	118,33	120,84	121,97	120,90
6	≈ 132	133,61	≈ 114	122,80	130,63	118,57	131,00	133,12	125,69	124,48	124,07	126,57
7	–	56,22	55,99	–	–	57,78	–	119,77	56,24	56,32	56,24	57,27
8	–	–	–	–	–	–	–	128,43	–	–	–	–
9	–	–	–	–	–	–	–	124,87	–	–	–	–
10	–	–	–	–	–	–	–	129,97	–	–	–	–
2'	175,57	174,41	176,05	171,86; 174,45 ^e	175,39	177,50	175,40	175,30	171,59	178,15	177,18	176,35
4'	137,27	137,74	138,08	141,02	33,25	31,95	–	–	138,56	32,76	32,36	–
5', 9'	a	c	d	127,33	–	–	–	–	120,43; 120,83	–	–	–
6', 8'	a	c	d	130,33	–	–	–	–	127,80; 129,66	–	–	–
7'	a	c	d	127,33	–	–	–	–	124,32	–	–	–
^{15}N 1'	169,3	172,2	171,7	172,2; 174,9 ^e	170,4	168,56	170,7	167,1	175,7	171,4	169,7	175,1
3'	123,9	120,6	118,3	126,4; 128,4 ^e	102,2	105,66	103,0	102,5	131,0	98,6	98,8	106,7
N	b	279,3	287,4	303,3; 305,9 ^e	286,9	299,0	b	279,7	302,3	305,7	307,5	304,2
NO₂	–	–	–	367,9	–	–	–	–	–	–	–	–

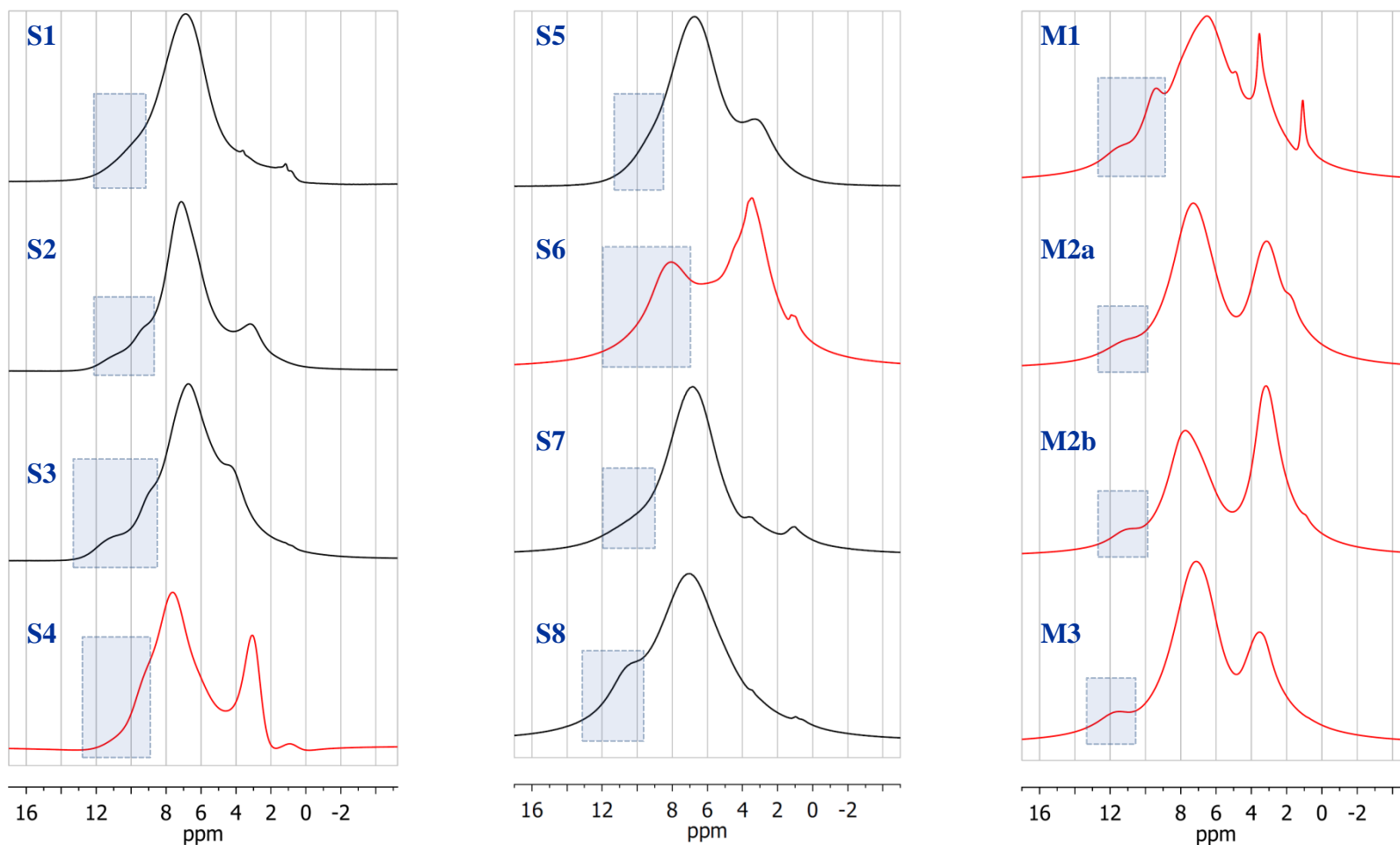
^a Preklapanje signala u području od 130 do 120 ppm.

^b Signal nije vidljiv u spektru ^{15}N CP-MAS.

^c Preklapanje signala pri 129,07 i 127,45 ppm.

^d Preklapanje signala u području od 132 do 124 ppm.

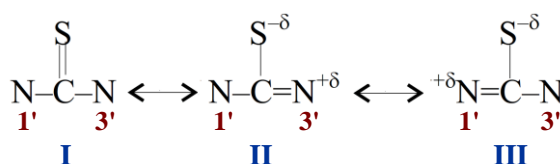
^e Dvostruki signali kao posljedica prisutnosti dvaju polimorfni oblika ili jednog polimorfni oblika s dvije neekivalentne molekule u asimetričnoj jedinici.



Slika 6-2. Usporedba spektara ^1H MAS istraživanih derivata tiosemikarbazona. Crnom bojom prikazani su spektri spojeva za koje je rentgenskom strukturnom analizom utvrđeno postojanje intramolekulske vodikove veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$. Plavom bojom osjenčana su područja spektara u kojima se očekuju signali hidroksilnih i tioamidnih protona.

Za karakterizaciju tionskog tautomernog oblika istraživanih tiosemikarbazona, najznačajniji su kemijski pomaci ugljika C2' te dušika N1' i N3'.

Kemijski pomaci tiokarbonilnog ugljika C2' nalaze se u području od 174,41 do 177,50 ppm u derivatima salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8**, odnosno u području od 176,35 do 178,15 ppm u derivatima 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M2a**, **M2b** i **M3**. Usporedbom duljina veza unutar tioureidnog ogranka $-N1'-(C=S)-N3'$,^{208–212} razlike u navedenim kemijskim pomacima, u rasponu od 1 do 3 ppm, mogu se pripisati različitim doprinosima rezonantnih struktura I, II, i III (Slika 6-3) unutar navedenog ogranka, te, posljedično, razlikama u raspodjeli elektronske gustoće u okolini jezge C2'.



Slika 6-3. Rezonantne strukture tioureidnog strukturnog ogranka.

Kod spoja **M1** opažena je najniža vrijednost kemijskog pomaka atoma C2' (171,59 ppm). Značajno zasjenjenje u odnosu na ostale derivate tiosemikarbazona, najvjerojatnije je posljedica perturbacije elektronske gustoće u okolini jezge C2' uzrokovane jakom intramolekulskom vodikovom vezom $N3'-H\cdots N$ ($d(N3'\cdots N) = 2,581 \text{ \AA}$), pronađenoj u kristalnoj strukturi spoja **M1** (Prilog, Poglavlje 9.1.3). Štoviše, kemijski pomak dušika N3' pri 131,0 ppm, bitno je odsjenjeniji u odnosu na strukturno slične spojeve s *N*-fenilaminskom terminalnom skupinom **S1–S3**, u kojima ne postoji navedena jaka intramolekulska vodikova veza. Slično odsjenjenje jezgre dušika N3' (dvostruki signal pri 126,4 i 128,4 ppm), te zasjenjenje jezgre C2' (signal pri 171,86 ppm) opaženo je kod spoja **S4**. Pojava dvostrukih signala u spektrima ¹³C i ¹⁵N CP-MAS spoja **S4** najvjerojatnije je posljedica prisutnosti dvaju polimorfnih oblika ili jednog polimornog oblika s dvije neekvivalentne molekule u asimetričnoj jedinici. Zbog nestabilnosti monokristala spoja **S4** tijekom snimanja, nije određena točna kristalna struktura, međutim u preliminarno određenoj molekularnoj strukturi, analogno spoju **M1**, pronađena je jaka intramolekulska vodikova veza $N3'-H\cdots N$ s duljinom veze $d(N3'\cdots N) = 2,581 \text{ \AA}$ (Prilog, Poglavlje 9.1.3).

Kemijski pomaci dušika N3' spojeva **S1–S4** i **M1**, s *N*-fenilaminskom terminalnom skupinom, odsjenjeniji su za 20-ak ppm u odnosu na spojeve s *N*-metilaminskom terminalnom skupinom **S5**, **S6**, **M2a** i **M2b**, te spojeve s aaminskom terminalnom skupinom

S7, **S8** i **M3** ($\delta_{N3'} \approx 100$ ppm), kao posljedica rezonacijskog odvlačenja slobodnog elektronskog para dušika N3' fenilnim prstenom.

Za niz strukturno sličnih spojeva **S1**, **S2** i **S3** opaženo je sukcesivno zasjenjenje dušika N3'; vrijednosti kemijskog pomaka iznose 123,9 ppm za **S1**, 120,6 ppm za **S2**, odnosno 118,3 ppm za **S3**. Zasjenjenje dušika N3' odražava smanjenje doprinosa rezonantne strukture III (Slika 6-3) u navedenom nizu spojeva. Usporedbom kristalnih struktura uočeno je da su duljine kemijskih veza C2'–N3' približno jednake, dok se duljine veza N3'–C4' u nizu **S1–S3** sukcesivno skraćuju.^{208, 209} Slobodni elektronski par dušika N3' odvlači vezani fenilni prsten, uslijed čega je smanjena njegova mogućnost delokalizacije prema tiokarbonilnoj skupini. Posljedično, veći je doprinos delokalizacije slobodnog elektronskog para dušika N1', koji se odražava u skraćenju duljine veze N1'–C2'.

Signali dušika N1' odsjenjeniji su u odnosu na signale dušika N3' te ih karakteriziraju vrijednosti kemijskih pomaka u području od 167,1 do 175,1 ppm. Odsjenjenje dušika N1' posljedica je delokalizacije slobodnog elektronskog para dušika N1' unutar tiosemikarbazonskog ogranka $-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-(\text{C}=\text{S})-\text{NH}-$. Male razlike u vrijednostima kemijskog pomaka promatrane jezgre dušika N1' za pojedine derivate tiosemikarbazona odraz su, dakle, preraspodjele elektronske gustoće unutar cijelog tiosemikarbazonskog lanca.

Karakterizacija enol-iminskog tautomernog oblika salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8**, kao i prirode intramolekulske vodikove veze O–H...N, zahtijeva analizu kemijskih pomaka iminskog dušika N te ugljika C2, C1 i C α , kao atoma za koje se očekuju najveće promjene u kemijskom pomaku uslijed promjene enol-iminskog u keto-aminski oblik.

Za derivate 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3** te salicilaldehid tiosemikarbazona **S4** i **S6**, kod kojih u kristalnoj strukturi ne postoji intramolekulska vodikova veza O–H...N, već je pronađena intramolekulska vodikova veza N3'–H...N, vrijednosti kemijskog pomaka iminskog dušika N nalaze se u rasponu od 299,0 do 305,7 ppm. Niže vrijednosti kemijskog pomaka iminskog dušika, u rasponu od 279,3 do 287,4 ppm, pronađene su za spojeve **S2**, **S3**, **S5** i **S8**, u skladu s postojanjem jače intramolekulske vodikove veze O–H...N u odnosu na N3'–H...N. Zasjenjenje iminskog dušika od približno 10 ppm ukazuje na jaču intramolekulsku vodikovu vezu O–H...N u spojevima **S2** i **S8** u odnosu na **S3** i **S5**, u skladu s razlikama u duljinama veza $d(\text{O}\cdots\text{N})$ u kristalnoj strukturi.^{208–210} Kao posljedica relaksacijskih svojstava, signali iminskog dušika nisu detektirani u spektrima

^{15}N CP-MAS spojeva **S1** i **S7**, za koje je rentgenskom strukturnom analizom utvrđeno, također, postojanje intramolekulske vodikove veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$.^{208, 211}

Vrijednosti kemijskog pomaka ugljika C2 u spojevima **S1–S8** nalaze se u rasponu od 146,25 do 163,44 ppm, te odražavaju ovisnost kemijskog pomaka ugljika C2 o prirodi supstituenta *o*-hidroksiarilnog prstena. Najodsjenjeniji signal atoma C2 opažen je kod spoja **S4**, kao posljedica prisutnosti jake elektron-akceptorske skupine NO_2 u *para*-položaju. S druge pak strane, zasjenjenje signala C2 u spoju **S6** (146,25 ppm), posljedica je elektron-donorske prirode *orto*-položene metoksilne skupine. U spojevima **S1–S3**, **S5**, **S7** i **S8**, s intramolekulskom vodikovom vezom $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$,^{208–212} vrijednosti kemijskih pomaka ugljika C2 u području su od 152,57 do 159,35 ppm. Zasjenjenost signala C2 spoja **S3** (152,57 ppm) rezultat je elektron-donorskog djelovanja metoksilne skupine u *para*-položaju. Usporedbom nesupstituiranog salicilaldehid tiosemikarbazona **S1** s 2-metoksibenzaldehidnim analogom **M1**, vidljivo je da su vrijednosti kemijskog pomaka ugljika C2 približno jednake (Tablica 6-1). Imajući u vidu da supstitucija $\text{CH}_3\text{O}/\text{OH}$ zasjenjuje atom ugljika C2 za približno 2 ppm, očekivani kemijski pomak ugljika C2 za spoj **S1** bez intramolekulske vodikove veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ iznosi približno 156 ppm. S obzirom na vrijednost kemijskog pomaka C2 od 158,24 ppm u spoju **S1**, intramolekulskoj vodikovoj vezi može se pripisati odsjenjenje ugljika C2 za približno 2 ppm. Navedeno odsjenjenje ugljika C2, zajedno s vrijednostima kemijskih pomaka iminskog dušika, sugerira da u derivatima salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S3**, **S5**, **S7** i **S8** postoje lokalizirane intramolekulske vodikove veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$, bez značajnog prijenosa protona s kisika na iminski dušik (odnosno $d(\text{O}-\text{H}) < d(\text{H}\cdots\text{N})$).

Kemijski pomaci ugljika C1 u strukturama **S1–S3**, **S5**, **S7** i **S8**, u kojima postoje intramolekulske vodikove veze $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$, u rasponu su od 109,32 do 118,10 ppm, te su zasjenjeniji u odnosu na odgovarajuće kemijske pomake u **S4** (121,10 ppm), **S6** (120,10 ppm) te **M1–M3** (122,05 – 124,07 ppm).

Suprotno kemijskom pomaku ugljika C1, kemijski pomaci ugljika Ca značajno su odsjenjeniji u strukturama s intramolekulskom vodikovom vezom $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ (144,23 – 148,36 ppm), u usporedbi sa strukturama **S4** (137,78 ppm), **S6** (138,32 ppm), te **M1–M3** (135,41 – 139,44 ppm) u kojima spomenuta veza ne postoji.

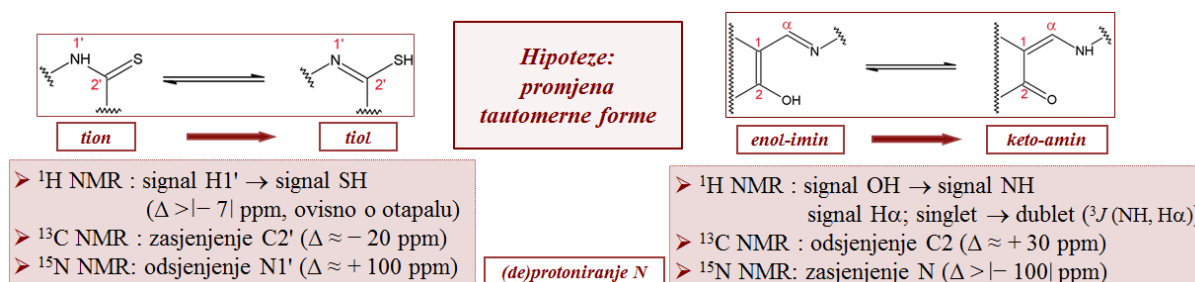
U svrhu kvalitativne karakterizacije intramolekulskih vodikovih veza istraživanih derivata tiosemikarbazona, snimljeni su spektri ^1H MAS kristalnih uzoraka, prikazani na slici 6-2. Kao posljedica vrlo jakih protonskih dipolnih interakcija, u navedenim spektrima prisutne su

široke vrpce preklopljenih signala protona, te asignacija kemijskih pomaka pojedinačnih protona unutar molekula nije moguća. Međutim, signali protona unutar vodikovih veza pojavljuju se pri najvišim vrijednostima kemijskog pomaka u spektrima ^1H MAS, te ih je uobičajeno moguće razlikovati od signala alifatskih i aromatskih protona. U slučaju jakih intramolekulskih vodikovih veza, očekuju se izdvojeni signali protona u području kemijskih pomaka iznad 14 ppm.

U spektrima ^1H MAS istraživanih derivata tiosemikarbazona vidljivi su izdvojeni signali aromatskih protona s maksimumima u području od 7 do 8 ppm, kao i signali metoksilnih i metilnih skupina s maksimumima u području od 3 do 4 ppm. Signali hidroksilnih i tioamidnih protona koji sudjeluju u intra- i intermolekulskim vodikovim vezama nalaze se u području od 8 do 13 ppm, međutim maksimumi odgovarajućih signala preklapaju se sa širokim signalima aromatskih protona. Spektri spojeva **S1–S3**, **S5**, **S7** i **S8** ne sadrže izdvojene signale protona u području iznad 14 ppm, što potvrđuje već iskazanu tvrdnju, temeljenu na analizi kemijskih pomaka ugljika C2 i iminskog dušika, o postojanju lokalizirane intramolekulske vodikove veze $\text{O–H}\cdots\text{N}$, bez značajnog prijenosa protona sa kisika na iminski dušik. U spektrima **M1–M3** vidljivi su maksimumi signala pri približno 11 ppm za koje se može pretpostaviti da pripadaju protonima H3' koji sudjeluju u intramolekulskim vodikovim vezama $\text{N3'–H}\cdots\text{N}$ i/ili protonima H1' koji sudjeluju u intermolekulskim vodikovim vezama $\text{N1'–H}\cdots\text{S}$, pronađenim u kristalnim strukturama navedenih spojeva (Prilog, Poglavlja 9.1.4 i 9.1.5). Općenito, intramolekulska vodikova veza $\text{N1'–H}\cdots\text{S}$ strukturni je obrazac vrlo često prisutan u kristalnim strukturama tiosemikarbazona, također opažen kod spojeva **S1–S3** i **S7**.^{208, 209, 211}

6.1.2. Spektroskopija NMR u otopini

Kemijski pomaci ^{13}C i ^{15}N u čvrstom stanju, određeni za enol-imin-tionske oblike salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8**, odnosno tionske oblike 2-metoksisalicilaldehid tiosemikarbazona **M1–M3**, korišteni su kao temelj za detekciju strukturnih promjena u otopini, odnosno utjecaja otapala na enol-imin / keto-amin i tion / tiol tautomeriju, molekulsku konformaciju te prirodu intra- i intermolekulskih vodikovih veza. Hipotetski očekivane promjene u parametrima NMR istraživanih derivata tiosemikarbazona s obzirom na tion / tiol i enol-imin / keto-amin tautomerne promjene sumarno su prikazane na slici 6-4.



Slika 6-4. Shematski prikaz hipotetskih promjena u parametrima NMR tiosemikarbazona s obzirom na tion / tiol i enol-imin / keto-amin tautomerne promjene.

Strukturna karakterizacija u otopini obuhvatila je otapala različitih polarosti, odnosno različitih proton-donorskih i proton-akceptorskih svojstava: CDCl_3 ($\epsilon_r = 4,8$), CD_3COCD_3 ($\epsilon_r = 20,7$), CD_3OD ($\epsilon_r = 32,7$) i DMSO-d_6 ($\epsilon_r = 46,7$). Izbor deuteriranih otapala za pojedina mjerenja NMR bio je određen topljivošću odabranih derivata tiosemikarbazona.

Ovisno o temperaturama tališta i vrelišta odabranog otapala, kao i termičkoj stabilnosti derivata tiosemikarbazona, istražena je temperaturna ovisnost kemijskih pomaka ^1H , ^{13}C i ^{15}N , odnosno utjecaj temperature na strukturu istraživanih derivata tiosemikarbazona u otopini. Temperaturna mjerenja provedena su u području od 233 do 298 K u CDCl_3 i CD_3COCD_3 , te u području od 298 do 353 K u DMSO-d_6 . Posebna pažnja bila je usmjerena na temperaturnu ovisnost kemijskih pomaka hidrosilnih i tioamidnih protona budući da navedene skupine mogu sudjelovati u intra- i intermolekulskim vodikovim vezama; uobičajeno protoni koji sudjeluju u intramolekulskim vodikovim vezama pokazuju manje promjene kemijskog pomaka s promjenom temperature u odnosu na one koji sudjeluju u intermolekulskim vodikovim vezama. U svrhu karakterizacije prirode vodikovih veza istražena je i koncentracijska ovisnost kemijskih pomaka ^1H navedenih skupina.

Konformacijske promjene u otopini istražene su primjenom dvodimenzijske NMR tehnike NOESY, temeljenoj na prostornoj interakciji protona čija je udaljenost unutar 5 Å.

Asignacija kemijskih pomaka ^1H , ^{13}C i ^{15}N u otopini provedena je kombinacijom jedno- (^1H i ^{13}C -APT) i dvodimenzijskih (COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC) spektara NMR. U tablicama 6-2 do 6-9 prikazani su kemijski pomaci ^1H , ^{13}C i ^{15}N istraživanih spojeva u različitim otapalima pri sobnoj temperaturi, kao i vrijednosti odgovarajućih kemijskih pomaka određene pri minimalnoj (233 K za CDCl_3 i CD_3COCD_3) odnosno maksimalnoj temperaturi (353 K za DMSO-d_6) unutar promatranog temperaturnog područja u pojedinom otapalu.

Tablica 6-2. Kemijski pomaci ^1H (ppm) spojeva **S1–S4** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	^1H δ / ppm											
			α	3	4	5	6	7	1'	3'	5', 9'	6', 8'	7'	OH
S1	CDCl_3	233	8,23	7,03	7,40	7,01	7,33	–	11,08	8,39	7,54	7,50	7,39	9,64
		298	8,06	7,01	7,37	6,98	7,29	–	9,60	8,39	7,59	7,43	7,30	9,34
	CD_3COCD_3	233	8,65	6,94	7,28	6,87	8,03	–	11,17	10,16	7,64	7,37	7,20	9,90
		298	8,55	6,94	7,29	6,91	7,76	–	10,70	9,76	7,71	7,36	7,19	9,41
	CD_3OD	298	8,38	6,87	7,25	6,89	7,77	–	a	a	7,59	7,36	7,21	a
	DMSO-d_6	298	8,50	6,88	7,24	6,84	8,08	–	11,75	9,96	7,58	7,37	7,19	9,96
353		8,51	6,91	7,25	6,86	7,95	–	11,55	9,89	7,63	7,36	7,19	9,80	
S2	CDCl_3	233	8,07	6,44	–	6,48	7,14	–	10,73	8,24	7,46	7,41	7,30	9,77
		298	7,90	6,45	–	6,47	7,10	–	9,51	8,24	7,52	7,35	7,21	9,22
	CD_3COCD_3	233	8,54	6,48	–	6,49	7,88	–	11,05	10,05	7,63	7,36	7,19	10,02
		298	8,45	6,49	–	6,53	7,58	3,81	10,52	9,63	7,69	7,35	7,18	9,53
	CD_3OD	298	8,23	6,44	–	6,37	7,58	3,73	a	a	7,52	7,29	7,15	a
	DMSO-d_6	298	8,41	6,44	–	6,46	7,98	3,75	11,64	9,97	7,58	7,35	7,18	10,03
353		8,42	6,46	–	6,48	7,83	3,77	11,42	9,82	7,63	7,35	7,18	9,89	
S3	CDCl_3	233	8,10	6,88	6,90	–	6,70	3,74	11,05	8,32	7,46	7,42	7,31	9,17
		298	7,94	6,87	6,89	–	6,71	3,73	9,54	8,34	7,52	7,36	7,23	8,77
	CD_3COCD_3	233	8,64	6,88	6,91	–	7,58	3,72	11,18	10,12	7,63	7,38	7,22	9,53
		298	8,55	6,88	6,92	–	7,39	3,77	10,69	9,79	7,72	7,37	7,20	8,92
	CD_3OD	298	8,31	6,73	6,80	–	7,33	3,71	a	a	7,52	7,30	7,15	a
	DMSO-d_6	298	8,48	6,81	6,87	–	7,63	3,73	11,76	10,07	7,56	7,37	7,20	9,54
353		8,48	6,83	6,87	–	7,62	3,74	11,51	9,89	7,50	7,36	7,19	9,32	
S4	CDCl_3	233	8,19	7,08	8,21	–	8,27	–	10,90	8,30	7,48	7,45	7,34	10,27
		298	7,99	7,05	8,17	–	8,19	–	9,23	8,22	7,48	7,39	7,27	10,20
	DMSO-d_6	298	8,51	7,08	8,14	–	8,97	–	11,88	10,31	7,54	7,39	7,24	11,62
		353	8,50	7,07	8,10	–	8,77	–	11,55	9,99	7,60	7,35	7,19	11,24

^a Signal nije vidljiv u spektru ^1H NMR uslijed brze izmjene proton-deuterij.

Tablica 6-3. Kemijski pomaci ^1H (ppm) spojeva **S5–S8** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	^1H δ / ppm												
			α	3	4	5	6	7	8	9	10	1'	3'	4'	OH
S5	CDCl_3	233	8,14	7,03	7,40	7,02	7,34	–	–	–	–	10,42	6,85	3,30	9,67
		298	7,95	7,00	7,35	6,97	7,25	–	–	–	–	9,20	6,75	3,27	9,37
	DMSO- d_6	298	8,36	6,86	7,21	6,83	7,93	–	–	–	–	11,40	8,41	3,02	9,88
		353	8,39	6,89	7,22	6,85	7,79	–	–	–	–	11,07	8,17	3,04	9,60
S6	CDCl_3	233	8,05	–	6,97	6,95	7,16	3,96	–	–	–	9,12	7,47	3,28	8,21
		298	8,03	–	6,92	6,88	7,19	3,92	–	–	–	8,82	7,43	3,26	7,40
	DMSO- d_6	298	8,39	–	6,96	6,79	7,55	3,81	–	–	–	11,43	8,40	3,01	9,18
		353	8,41	–	6,98	6,80	7,45	3,83	–	–	–	11,12	8,18	3,05	8,94
S7	DMSO- d_6	298	8,36	6,85	7,19	6,79	7,91	–	–	–	–	11,35	8,08; 7,90	–	9,85
		353	8,38	6,87	7,21	6,83	7,74	–	–	–	–	11,05	7,66	–	9,65
S8	DMSO- d_6	298	9,05	7,20	7,88	–	–	8,50	7,56	7,37	7,85	11,39	8,21; 7,85	–	10,48
		353	9,07	7,18	7,85	–	–	8,39	7,54	7,36	7,83	11,14	7,68	–	10,51

Tablica 6-4. Kemijski pomaci ^1H (ppm) spojeva **M1–M3** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	^1H δ / ppm											
			α	3	4	5	6	7	1'	3'	4'	5', 9'	6', 8'	7'
M1	CDCl_3	233	8,40	6,96	7,45	7,03	7,91	3,88	10,34	9,29	–	7,66	7,47	7,32
		298	8,28	6,94	7,40	7,00	7,87	3,88	9,29	9,22	–	7,69	7,40	7,24
	DMSO-d_6	298	8,53	7,08	7,41	6,99	8,26	3,86	11,81	10,07	–	7,58	7,37	7,20
		353	8,55	7,09	7,41	7,00	8,14	3,88	11,51	9,82	–	7,66	7,36	7,19
M2	CDCl_3	233	8,31	6,93	7,41	7,00	7,88	3,88	10,13	7,63	3,28	–	–	–
		298	8,21	6,91	7,37	6,97	7,82	3,86	9,31	7,48	3,26	–	–	–
	DMSO-d_6	298	8,40	7,06	7,37	6,97	8,10	3,83	11,47	8,46	3,02	–	–	–
		353	8,43	7,06	7,37	6,98	8,04	3,85	11,19	8,25	3,05	–	–	–
M3	DMSO-d_6	298	8,41	7,06	7,38	6,96	8,09	3,83	11,42	8,14; 7,93	–	–	–	–
		353	8,43	7,05	7,36	6,96	7,98	3,84	11,13	7,68	–	–	–	–

Tablica 6-5. Kemijski pomaci ^{13}C (ppm) spojeva **S1–S4** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	$^{13}\text{C} \delta / \text{ppm}$												
			α	1	2	3	4	5	6	7	2'	4'	5', 9'	6', 8'	7'
S1	CDCl_3	233	147,89	116,67	157,16	116,92	132,90	120,58	132,13	–	175,16	136,92	125,86	129,22	127,39
		298	147,50	117,24	157,68	117,33	133,02	120,75	132,02	–	176,02	137,69	125,31	129,35	127,17
	CD_3COCD_3	233	140,03	119,75	156,86	115,92	131,75	120,08	128,23	–	176,10	139,10	125,63	128,23	127,03
		298	142,83	119,53	156,97	116,29	131,52	119,78	128,76	–	176,69	139,24	124,76	128,16	125,20
	CD_3OD	298	144,15	121,03	158,42	117,22	132,77	120,87	129,29	–	177,85	140,31	126,46	129,48	126,83
	DMSO-d_6	298	139,95	120,15	156,49	115,92	131,20	119,10	126,96	–	175,61	139,04	125,56	127,90	125,04
353		141,28	119,92	156,37	116,07	130,94	119,10	127,36	–	175,91	138,91	124,63	127,73	124,70	
S2	CDCl_3	233	148,97	110,43	159,67	101,97	163,58	108,76	133,66	55,76	174,91	137,38	126,42	129,53	127,57
		298	147,49	110,31	159,50	101,58	163,61	107,91	133,03	55,58	175,48	137,57	124,88	128,99	126,68
	CD_3COCD_3	233	141,26	112,74	158,52	100,37	162,68	106,70	128,95	54,88	175,70	139,20	125,33	128,20	125,57
		298	144,68	112,57	159,05	101,46	163,28	107,17	131,20	55,23	176,72	139,64	125,11	128,46	125,46
	CD_3OD	298	142,90	111,99	158,15	100,12	162,55	105,91	129,07	53,92	176,00	138,43	124,81	127,51	124,50
	DMSO-d_6	298	141,17	113,59	158,51	101,22	162,49	106,76	129,00	55,56	175,74	139,63	125,83	128,38	125,39
353		142,15	113,37	158,33	101,51	162,43	106,66	129,23	55,37	175,93	139,42	124,96	128,11	124,96	
S3	CDCl_3	233	148,51	116,80	151,74	117,81	120,01	153,12	114,91	56,15	175,33	137,21	126,52	129,66	127,85
		298	146,58	116,91	151,54	117,89	119,61	153,26	114,93	55,99	175,76	137,42	124,91	129,02	126,82
	CD_3COCD_3	233	139,49	120,33	151,05	116,79	118,28	152,76	109,29	54,92	176,10	139,02	125,70	128,23	125,45
		298	141,70	119,89	151,00	117,12	118,22	153,18	111,80	55,15	176,60	139,21	124,72	128,10	125,14
	CD_3OD	298	141,47	119,45	150,70	116,24	118,01	152,60	110,04	54,43	175,92	138,41	124,70	127,51	124,70
	DMSO-d_6	298	140,47	121,05	151,37	117,44	118,55	152,85	111,02	56,13	176,31	139,68	126,36	128,49	125,70
353		141,17	120,84	151,14	117,43	118,32	152,82	111,60	56,03	176,39	139,44	125,32	128,16	125,19	
S4	CDCl_3^{a}	298	145,40	117,29	162,56	118,37	128,30	141,19	128,10	–	175,93	137,02	126,29	129,75	128,10
	DMSO-d_6	298	137,45	121,22	162,01	116,47	126,44	140,32	122,52	–	176,34	139,16	126,35	128,07	125,50
		353	138,53	121,27	161,96	116,75	126,18	140,69	122,87	–	176,82	139,27	125,20	128,02	125,37

^aZbog slabe topljivosti nije bilo moguće odrediti kemijske pomake ^{13}C pri 233 K

Tablica 6-6. Kemijski pomaci ^{13}C (ppm) spojeva **S5–S8** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	^{13}C δ / ppm												
			α	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	2'	4'
S5	CDCl_3	233	147,10	116,47	156,74	116,61	132,39	120,29	131,75	–	–	–	–	176,29	31,71
		298	146,61	116,90	157,35	116,90	132,41	120,35	131,54	–	–	–	–	177,99	31,77
	DMSO- d_6	298	139,04	120,48	156,32	116,05	130,97	119,21	126,63	–	–	–	–	177,57	30,83
		353	140,08	120,02	155,93	115,86	130,36	118,83	126,87	–	–	–	–	177,93	30,32
S6	CDCl_3^a	298	140,95	118,64	146,01	147,37	112,81	119,95	119,65	56,13	–	–	–	178,37	31,42
		298	138,75	120,87	145,83	147,88	112,65	118,85	117,99	55,84	–	–	–	177,49	30,78
	353	139,66	120,59	145,84	147,83	113,19	118,65	118,49	55,87	–	–	–	177,90	30,37	
S7	DMSO- d_6	298	139,56	120,32	156,36	115,98	131,02	119,21	126,70	–	–	–	–	177,63	–
		353	140,84	119,88	156,08	115,90	130,54	118,91	126,96	–	–	–	–	178,13	–
S8	DMSO- d_6	298	143,00	109,72	156,57	118,26	132,48	128,11	131,44	122,90	128,11	123,38	128,59	177,24	–
		353	143,09	109,68	156,41	118,31	132,11	128,02	131,60	122,12	127,44	123,19	128,46	178,14	–

^a Zbog slabe topljivosti nije bilo moguće odrediti kemijske pomake ^{13}C pri 233 K.

Tablica 6-7. Kemijski pomaci ^{13}C (ppm) spojeva **M1–M3** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	^{13}C δ / ppm												
			α	1	2	3	4	5	6	7	2'	4'	5', 9'	6', 8'	7'
M1	CDCl_3	233	139,40	120,79	157,99	110,79	132,14	120,44	126,42	55,40	174,85	137,20	124,98	128,80	125,83
		298	138,63	121,01	157,99	110,77	131,60	120,36	125,71	55,14	175,26	137,45	123,80	128,27	125,56
	DMSO-d_6	298	138,45	121,98	157,98	111,62	131,51	120,47	126,48	55,68	175,80	139,07	125,72	127,97	125,18
		353	138,59	122,02	157,81	111,66	131,01	120,24	126,14	55,57	175,74	138,77	124,56	127,52	124,56
M2	CDCl_3	233	138,77	121,23	157,96	110,86	131,88	120,54	125,76	55,54	176,97	31,26	–	–	–
		298	138,48	121,13	158,99	111,23	131,86	120,65	126,13	55,56	178,48	31,29	–	–	–
	DMSO-d_6	298	137,42	122,44	157,63	111,61	131,46	120,63	126,05	55,67	177,66	30,95	–	–	–
		353	137,41	122,33	157,58	111,65	130,63	120,16	125,67	55,51	177,95	30,30	–	–	–
M3	DMSO-d_6	298	137,85	122,17	157,73	111,63	131,26	120,52	126,07	55,65	177,84	–	–	–	–
		353	138,43	122,48	157,94	111,96	131,01	120,50	125,97	55,80	178,48	–	–	–	–

Tablica 6-8. Kemijski pomaci ^{15}N (ppm) spojeva **S1–S8** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	^{15}N δ / ppm		
			N	1'	3'
S1	CDCl_3	233	285,5	166,6	121,2
		298	289,9	168,8	124,4
	CD_3COCD_3	233	305,2	171,3	125,8
		298	303,1	170,9	125,5
	DMSO-d_6	298	309,1	173,3	126,5
353		307,8	172,3	129,4	
S2	CDCl_3	233	280,8	169,0	122,8
		298	281,8	168,0	123,8
	CD_3COCD_3	233	296,7	170,3	125,2
		298	294,7	169,8	125,1
	DMSO-d_6	298	302,6	172,6	124,6
353		299,5	171,1	122,8	
S3	CDCl_3	233	289,8	169,8	123,5
		298	289,8	169,8	124,5
	CD_3COCD_3	233	306,5	171,5	125,9
		298	304,8	171,2	125,6
	DMSO-d_6	298	311,0	174,1	127,5
353		310,0	173,0	130,0	
S4	CDCl_3 ^a	298	b	169,6	124,5
	DMSO-d_6	298	317,7	174,7	128,7
		353	317,0	174,8	b
S5	CDCl_3	233	289,4	167,1	101,0
		298	290,6	166,3	100,0
	DMSO-d_6	298	311,4	170,5	103,5
		353	310,2	170,4	102,6
S6 ^c	DMSO-d_6	298	311,9	170,7	103,3
		353	311,1	170,6	102,5
S7	DMSO-d_6	298	311,9	169,7	105,6
		353	310,8	169,3	103,2
S8	DMSO-d_6	298	309,1	172,5	108,1
		353	307,9	171,9	106,2

^a Zbog slabe topljivosti nije bilo moguće odrediti kemijske pomake ^{15}N pri 233 K.

^b Signal nije vidljiv u spektru ^1H - ^{15}N HMBC.

^c Zbog slabe topljivosti nije bilo moguće odrediti kemijske pomake ^{15}N u CDCl_3 .

Tablica 6-9. Kemijski pomaci ^{15}N (ppm) spojeva **M1–M3** u različitim otapalima, pri različitim temperaturama.

Spoj	Otapalo	T / K	$^{15}\text{N } \delta / \text{ppm}$		
			N	1'	3'
M1	CDCl_3	233	302,6	174,1	126,5
		298	303,8	173,3	126,9
	DMSO-d_6	298	314,4	175,5	128,2
		353	314,0	175,6	127,9
M2	CDCl_3	233	304,1	171,0	102,3
		298	305,2	170,4	101,2
	DMSO-d_6	298	315,3	171,8	104,4
		353	315,5	171,8	103,3
M3	DMSO-d_6	298	317,1	172,5	109,0
		353	317,0	172,5	107,0

6.1.2.1. Utjecaj temperature na kemijske pomake ^1H hidrosilnih i tioamidnih skupina derivata tiosemikarbazona u otopini

Jedan od najčešćih parametara NMR korišten za detekciju vodikovih veza u otopini je odsjenjenje, odnosno pomak signala protona koji sudjeluju u vodikovim vezama prema višim vrijednostima kemijskog pomaka ^1H . U CDCl_3 kao nepolarnom, i ujedno slabom proton-donorskom otapalu, primarno se očekuju intramolekulske vodikove veze, uz mogućnost intermolekulskih vodikovih veza između asociраних molekula istraživanih spojeva. Međutim, u polarnim otapalima, kao što su CD_3COCD_3 i DMSO-d_6 , moguća je kompeticija između intramolekulskih i intermolekulskih vodikovih veza s molekulama otapala. Stoga je, osim samih vrijednosti kemijskih pomaka protona hidrosilnih i tioamidnih skupina derivata tiosemikarbazona, nužno istražiti i utjecaj temperature na kemijske pomake ^1H navedenih skupina. Kao što je već spomenuto, za protone koji sudjeluju u intramolekulskim vodikovim vezama očekuju se manje promjene kemijskog pomaka s promjenom temperature u odnosu na one koji sudjeluju u intermolekulskim vodikovim vezama. Naime, porast temperature odražava se u povećanju prosječne udaljenosti proton-donora i proton-akceptora kao posljedica većih lokalnih termalnih fluktuacija. Porast prosječne udaljenosti između atoma veći je za intermolekulske, u odnosu na intramolekulske vodikove veze, te će stoga zasjenjenje kemijskog pomaka ^1H s porastom temperature biti veće za protone koji sudjeluju u

intermolekulskim vodikovim vezama.

Linearna promjena kemijskih pomaka ^1H u ovisnosti o temperaturi, tzv. temperaturni koeficijenti, $d\delta/dT$, učestalo se koriste za karakterizaciju intra- i intermolekulskih vodikovih veza aaminskih (NH) skupina peptida i proteina,^{213–221} kao i hidroksilnih (OH) skupina ugljikohidrata.^{222–225} Prema literaturno dostupnim podacima, kod konformacijski rigidnih molekula, temperaturni koeficijenti u rasponu od -3 do 0 ppb K^{-1} sugeriraju participaciju skupine NH / OH u jakim intramolekulskim vodikovim vezama, dok temperaturni koeficijenti veće apsolutne vrijednosti od -5 ppb K^{-1} upućuju na odsutnost intramolekulskih veza (nepolarna otapala), odnosno na participaciju skupine NH / OH u intermolekulskim vodikovim vezama s molekulama otapala. U slučaju konformacijski fleksibilnih molekula, nužno je imati u vidu da promjene u konformaciji uslijed promjene temperature sustava također mogu utjecati na kemijske pomake ^1H , a time i vrijednost temperaturnih koeficijenata $d\delta/dT$. Primjerice, sniženje temperature može uzrokovati velike konformacijske promjene u molekuli, uslijed kojih nastaju jače intramolekulske vodikove veze pri nižim temperaturama, a odražavaju se značajnim odsjenjenjem protona odnosno negativnim temperaturnim koeficijentima velike apsolutne vrijednosti.²¹⁴ Štoviše, temperaturni koeficijenti mogu odražavati brzu dinamičku ravnotežu između „slobodnih” i protona vezanih intramolekulskim vodikovim vezama u nepolarnim otapalima, odnosno intra- i intermolekulski vezanih protona u polarnim otapalima. Vrijednosti temperaturnih koeficijenata nije moguće, dakle, jednoznačno interpretirati, ali uz poznavanje konformacijskih karakteristika molekule te vrijednosti kemijskih pomaka ^1H , mogu poslužiti za detekciju intra- odnosno intermolekulskih vodikovih veza u otopini.

U svrhu karakterizacije intra- i intermolekulskih vodikovih veza derivata tiosemikarbazona, određeni su temperaturni koeficijenti kemijskih pomaka tioamidnih protona $\text{H1}'$ i $\text{H3}'$ te hidroksilnog protona OH u temperaturnom području od 233 do 298 K u CDCl_3 ($213 - 298$ K za **S1**) i CD_3COCD_3 , te u temperaturnom području od 298 do 353 K u DMSO-d_6 , sukladno topljivosti pojedinog spoja u navedenim otapalima. Dobiveni temperaturni koeficijenti $d\delta/dT$ te odgovarajući koeficijenti korelacije R^2 prikazani su sumarno u tablici 6-10, a korišteni su kao dodatni parametri NMR u istraživanju vodikovih veza derivata tiosemikarbazona temeljenom na analizi kemijskih pomaka ^1H , ^{13}C i ^{15}N .

Tablica 6-10. Utjecaj temperature na kemijske pomake ^1H hidroksilnih i tioamidnih skupina istraživanih derivata tiosemikarbazona u različitim otapalima.

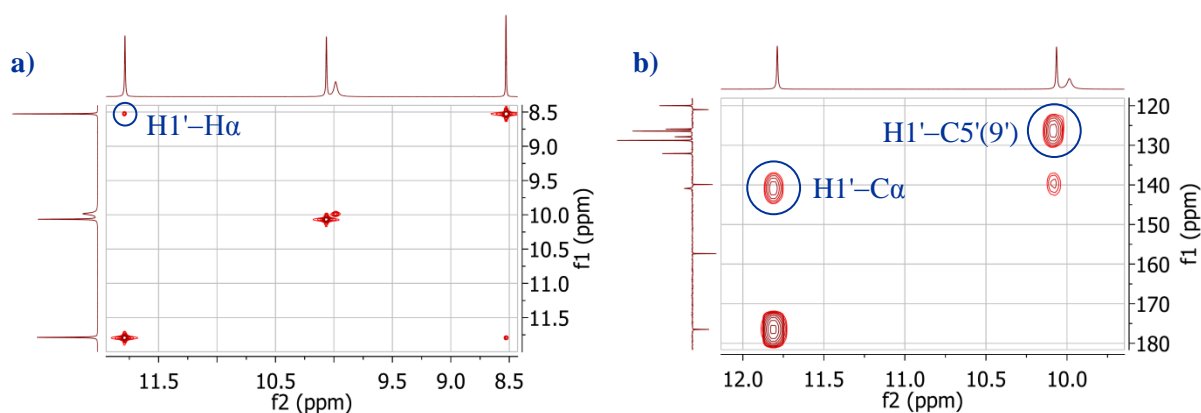
Spoj	$d\delta/dT$ (ppb K^{-1})								
	CDCl_3^{a}			$\text{CD}_3\text{COCD}_3^{\text{a}}$			$\text{DMSO-d}_6^{\text{b}}$		
	1'	3'	OH	1'	3'	OH	1'	3'	OH
S1^c	-22,8	d	-5,1	-7,3	-6,2	-7,6	-5,3	-3,7	-4,0
R^2	0,9988		0,9996	0,9995	0,9994	0,8956	0,9995	0,9971	0,9968
S2	-23,2	d	-4,0	-7,9	-6,5	-7,0	-4,0	-2,7	-2,5
R^2	0,9958		0,9992	0,9981	0,9994	0,9221	0,9880	0,9845	0,9929
S3	-23,4	d	-6,3	-7,5	-5,1	-9,5	-4,4	-3,0	-3,9
R^2	0,9944		0,9980	0,9995	0,9986	0,9485	0,9999	1	0,9990
S4	-25,2	-1,2	-1,2				-6,1	-5,9	-6,8
R^2	0,9944	0,9467	0,9848				0,9995	1	0,9997
S5	-18,6	-1,5	-4,7				-6,3	-4,4	-5,2
R^2	0,9880	0,9959	0,9996				0,9996	0,9999	0,9986
S6	-4,4	-0,6	-12,6				-5,5	-3,8	-4,2
R^2	0,8957	0,9927	0,9936				0,9967	0,9982	0,9992
S7							-5,4	-7,8	-4,3
R^2							0,9965	0,9933;	0,9999
								-3,9 ^e	
								0,9564	
S8							-4,2	-9,2 ^f	g
R^2							0,9999	0,9933	
M1	-16,2	-1,0					-5,4	-4,4	
R^2	0,9913	0,9989					0,9991	0,9992	
M2	-12,6	-2,2					-4,9	-3,8	
R^2	0,9807	0,9945					0,9935	0,9948	
M3							-5,0	-8,3	
R^2							1	0,9851;	
								-3,9 ^h	
								0,9490	

^a Temperaturni raspon od 233 do 298 K.^b Temperaturni raspon od 298 do 353 K.^c Temperaturni raspon od 213 do 298 K u CDCl_3 .^d Nelinearna temperaturna ovisnost kemijskog pomaka ^1H .^e Koalescencija signala protona H3'a i H3'b pri $T \approx 333\text{K}$.^f Temperaturni koeficijent odsjenjenijeg protona H3'a. Promjena kemijskog pomaka zasjenjenijeg protona H3'b je nelinearna u promatranom temperaturnom području. Koalescencija signala protona H3'a i H3'b pri $T \approx 333\text{K}$.^g Odsjenjenje signala protona OH za približno 0,03 ppm s povišenjem temperature od 298 do 353 K ($d\delta/dT < 0,5$ ppb K^{-1}).^h Koalescencija signala protona H3'a i H3'b pri $T \approx 333\text{K}$.

6.1.2.2. Tautomerija u otopini; usporedba kemijskih pomaka ^{13}C i ^{15}N u čvrstom stanju i otopini

Jedan set signala opažen u spektrima ^1H , ^{13}C i ^{15}N , te vrijednosti odgovarajućih kemijskih pomaka (Tablice 6-2 do 6-9) ukazuju na prisutnost enol-imin-tionskog oblika salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8**, odnosno tionskog oblika 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3**, kao dominantnih tautomernih oblika u otopini, neovisno o prirodi otapala i temperaturi sustava.

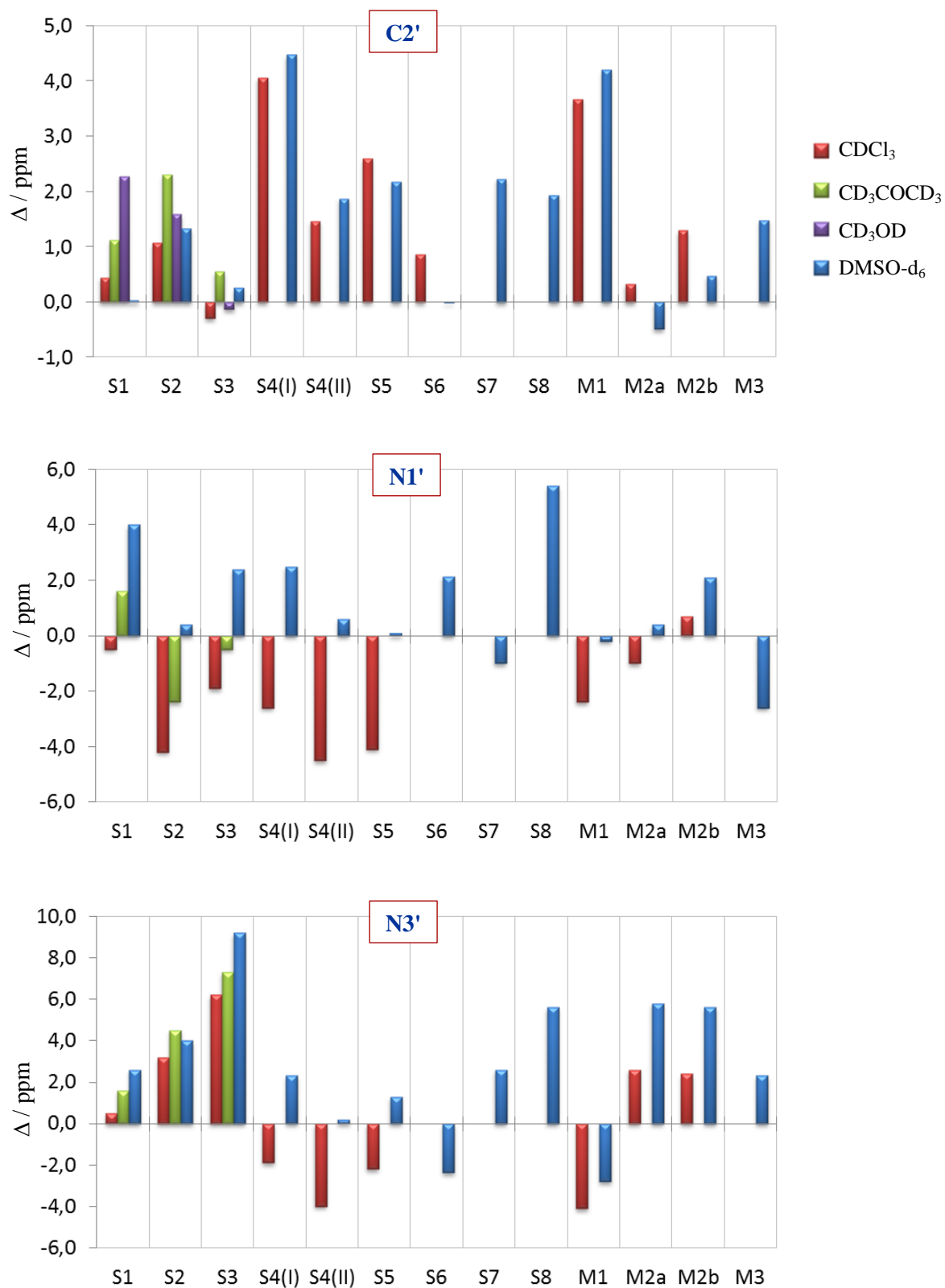
Kemijski pomaci ugljika C2' te dušika N1' i N3', relevantnih za detekciju tion / tiol tautomernih oblika, bitno se ne razlikuju za derivate salicilaldehid i 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona. Pri sobnoj temperaturi, vrijednosti kemijskih pomaka ugljika C2' u CDCl_3 , CD_3COCD_3 , CD_3OD i DMSO-d_6 u rasponu su od 175,26 do 178,48 ppm. Kemijski pomaci dušika N1' u rasponu od 166,3 do 174,1 ppm, kao i dušika N3' u rasponu od 123,8 do 128,7 ppm za derivate s *N*-fenilaminskom terminalnom skupinom (**S1–S4** i **M1**), odnosno 100,0 do 109,0 ppm za derivate s *N*-metilaminskom (**S5**, **S6** i **M2**) i aaminskom (**S7**, **S8** i **M3**) terminalnom skupinom, karakteristični su za jezgre dušika unutar aaminskih skupina. Odsutnost signala protona SH u području od 1 do 2 ppm u spektrima ^1H u otopini, kao i korelacijski signali između protona H1' i H α u spektrima COSY (Slika 6-5 a), te korelacijski signali između protona H1' i ugljika C α u spektrima ^1H - ^{13}C HMBC (Slika 6-5 b), dodatna su potvrda tionskog tautomernog oblika istraživanih derivata tiosemikarbazona u otopini. Štoviše, u spektrima ^1H - ^{13}C HMBC derivata s *N*-fenilaminskom terminalnom skupinom (**S1–S4** i **M1**), opažen je također korelacijski signal između protona H3' i ugljika C5'(9'), kao potvrda protoniranog oblika tioamidnog dušika N3' (Slika 6-5 b).



Slika 6-5. Uvećani prikaz odabranih a) COSY i b) ^1H - ^{13}C HMBC korelacija spoja **S1** u DMSO-d_6 pri 298 K.

Hipotetski, promjena tionskog u tiolni tautomerni oblika uzrokovala bi zasjenjenje jezgre C2' za približno 20 ppm, uz značajno odsjenjenje jezgre dušika N1' (N3'), uslijed deprotoniranja, za približno 100 ppm. U slučaju postojanja brze tautomerne izmjene u otopini, promjene u navedenim kemijskim pomacima proporcionalno bi odražavale zastupljenost pojedinih tautomernih oblika u otopini. Kemijski pomaci ugljika C2' te dušika N1' i N3' derivata tiosemikarbazona u otopini, pri 298 K, uspoređeni su s odgovajućim kemijskim pomacima u čvrstom stanju, a razlike $\Delta = \delta_{\text{otapalo}} - \delta_{\text{čvrsto stanje}}$ grafički su prikazane na slici 6-6. Utjecaj otapala na kemijski pomak ugljika C2' pretežno je odsjenjujući u usporedbi s čvrstim stanjem, s razlikama Δ u rasponu od -0,5 do +4,5 ppm. Za kemijske pomake dušika N1' pronađene su razlike Δ u rasponu od -4,2 do +5,4 ppm, te dušika N3' u rasponu od -4,1 do +9,2 ppm. Iz slike 6-6 vidljivo je da povećanje polarosti otapala uzrokuje sukcesivno (malo) odsjenjenje dušika N1' i N3' (Tablice 6-8 i 6-9). Imajući u vidu da područje kemijskih pomaka jezgri ^{13}C obuhvaća raspon od približno 200 ppm, odnosno jezgri ^{15}N raspon od približno 1500 ppm, opažene razlike u kemijskim pomacima atoma C2', N1' i N3' između otopine i čvrstog stanja mogu se pripisati malim promjenama u elektronskoj gustoći unutar tioureidnog ogranka -N1'-(C2'=S)-N3'-, kao posljedica nespecifičnih (polarnost) i specifičnih (vodikove veze) interakcija otapala s tiosemikarbazonским lancem molekula, ali i konformacijske fleksibilnosti navedenog strukturnog ogranka u otopini u usporedbi s čvrstim stanjem. Općenito, za derivate tiourea istraživanja su pokazala da su kemijski pomaci tiokarbonilnog ugljika C2' i tioamidnih dušika N1' i N3' osjetljivi na konformacijske promjene s obzirom na rotaciju oko kemijskih veza N1'-C2' i C2'-N3, te, posljedično, na razlike u udjelima rezonantnih struktura prikazanih na slici 6-3.²²⁶⁻²²⁸

Temperaturna mjerenja u CDCl_3 (za **S1-S3**, **S5**, **M1** i **M2**) i CD_3COCD_3 (za **S1-S3**), potvrdila su također tionski oblik kao dominantni u otopini, neovisno o temperaturi sustava i otapalu. Uočene su vrlo male temperaturne promjene u kemijskim pomacima ugljika C2' te dušika N1' i N3'. Kao što je vidljivo iz tablica 6-5 do 6-9, sniženje temperature u rasponu od 298 do 233K u CDCl_3 i CD_3COCD_3 uzrokuje zasjenjenje ugljika C2' za 0,4 do 1,7 ppm, te promjene u kemijskom pomaku dušika N1' u rasponu od -1,0 do +2,2 ppm, odnosno dušika N3' u rasponu od -0,3 do +3,2 ppm.

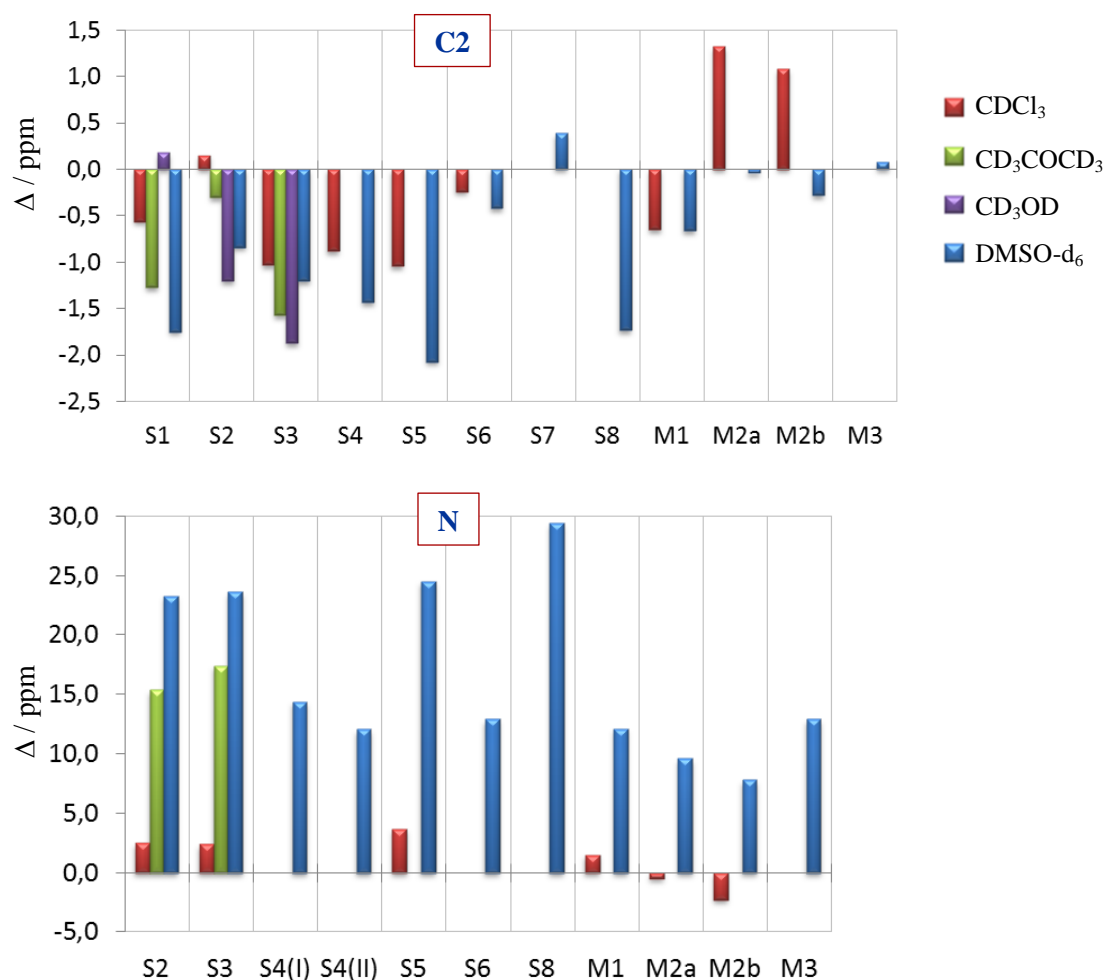


Slika 6-6. Utjecaj otapala ($T = 298\text{ K}$) na vrijednosti kemijskih pomaka ugljika C2' te dušika N1' i N3' izmjerene u čvrstom stanju; $\Delta = \delta_{\text{otapalo}} - \delta_{\text{čvrsto stanje}}$. Za spoj **S4** prikazane se razlike s obzirom na dvostruke signale odgovarajućih atoma u čvrstom stanju, označene kao **S4(I)** i **S4(II)**.

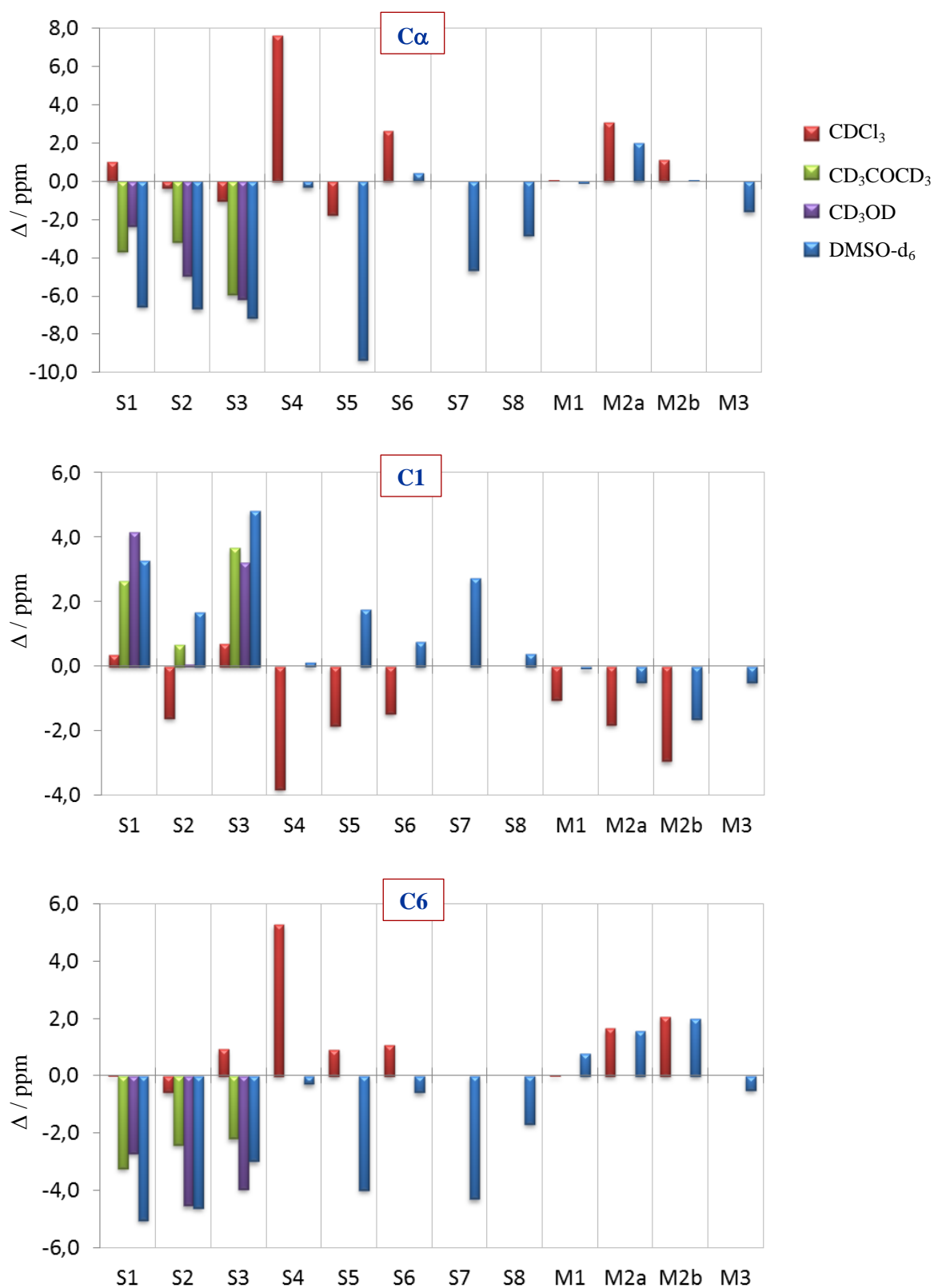
Osim tion / tiol tautomerije, kod salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8** postoji, već spomenuta, mogućnost enol-imin / keto-amin tautomerne ravnoteže u otopini. Kao što je vidljivo iz tablica 6-2 do 6-4, u spektrima ^1H NMR navedenih spojeva (pri 298 K) prisutni su signali protona OH u rasponima od 7,40 – 10,20 ppm u CDCl_3 , 8,92 – 9,53 ppm u CD_3COCD_3 , te 9,18 – 11,62 ppm u DMSO-d_6 . Kao posljedica brze izmjene proton-deuterij, signali protona OH nisu opaženi u metanolu- d_4 . Dodatni parametar ^1H NMR, koji ukazuje na prisutnost enol-imina kao dominantnog tautomernog oblika **S1–S8** u otopini, je signal protona $\text{H}\alpha$ koji se pojavljuje kao singlet u područjima 7,94– 8,06 ppm u CDCl_3 , 8,45 – 8,55 ppm u CD_3COCD_3 , 8,23 – 8,31 ppm u CD_3OD te 8,50 – 9,05 ppm u DMSO-d_6 . Pojava navedenog signala kao dubleta ukazala bi na prisutnost keto-aminskog tautomernog oblika, kao rezultat skalarne sprege $^3J(\text{NH}, \text{H}\alpha)$ s protonom vezanim na susjedni atom dušika. Štoviše, kemijski pomaci dušika N opaženi u rasponima od 281,8 – 289,9 ppm u CDCl_3 , 294,7 – 304,8 ppm u CD_3COCD_3 , te 302,6 – 317,0 ppm u DMSO-d_6 , karakteristični su za jezgre dušika unutar iminskih skupina. Također, kemijski pomaci ugljika C2 u otopini karakteristični su za jezgre ugljika skupine C–OH, te raspon vrijednosti od 146,01 do 162,56 ppm odražava ovisnost navedenog kemijskog pomaka o prirodi supstituenta salicilaldehidnog prstena.

Kemijski pomaci iminskog dušika N te ugljika C2, kao najosjetljivijih parametra NMR za detekciju enol-imin / keto-amin tautomerije, uspoređeni su s vrijednostima odgovarajućih kemijskih pomaka u čvrstom stanju, a razlike $\Delta = \delta_{\text{otapalo}} (T = 298 \text{ K}) - \delta_{\text{čvrsto stanje}}$ grafički su prikazane na slici 6-7. Kao što je već spomenuto, mjerljiva zastupljenost keto-aminskog tautomernog oblika **S1–S8** u otopini uzrokovala bi odsjenjenje jezgre C2 (do ≈ 30 ppm), uz značajno zasjenjenje jezgre iminskog dušika N (za više od 100 ppm) kao posljedica protoniranja. Utjecaj otapala na kemijske pomake ugljika C2 pretežno je zasjenjujući za spojeve **S1–S8**, s razlikama Δ u rasponu od $-2,07$ do $+0,39$ ppm. S druge strane, vidljivo je odsjenjenje iminskog dušika N u otopini u usporedbi s čvrstim stanjem. Vrijednosti kemijskog pomaka iminskog dušika N pokazuju porast s povećanjem polarnosti otapala; razlike Δ u rasponu su od $+2,4$ do $+3,7$ ppm za CDCl_3 , $+15,4$ do $+17,4$ ppm za CD_3COCD_3 , odnosno $+14,4$ do $+29,4$ ppm za DMSO-d_6 . Navedene promjene u kemijskim pomacima iminskog dušika N te ugljika C2 u CD_3COCD_3 i DMSO-d_6 sugeriraju promjenu u prirodi intramolekulskih vodikovih veza $\text{O-H}\cdots\text{N}$ pronađenim u kristalnim strukturama salicilaldehid tiosemikarbazona. Štoviše, usporedbom kemijskih pomaka ^{13}C u otopini i čvrstom stanju uočeno je da priroda otapala uzrokuje najveće promjene u kemijskim pomacima ugljika $\text{C}\alpha$,

C1 i C6 (Slika 6-8) kod spojeva **S1–S8**, kao rezultat promjene u elektronskoj gustoći u okolini navedenih jezgri uzrokovanih promjenom u prirodi interakcija u kojima sudjeluju hidroksilna skupina i iminski dušik.



Slika 6-7. Utjecaj otapala ($T = 298 \text{ K}$) na vrijednosti kemijskih pomaka ugljika C2 te iminskog dušika N izmjerene u čvrstom stanju; $\Delta = \delta_{\text{otapalo}} - \delta_{\text{čvrsto stanje}}$. Za spoj **S4** prikazane se razlike s obzirom na dvostruke signale iminskog dušika N u čvrstom stanju, označene kao **S4(I)** i **S4(II)**.



Slika 6-8. Utjecaj otapala ($T = 298 \text{ K}$) na vrijednosti kemijskih pomaka ugljika C α , C1 i C6 izmjerene u čvrstom stanju; $\Delta = \delta_{\text{otapalo}} - \delta_{\text{čvrsto stanje}}$.

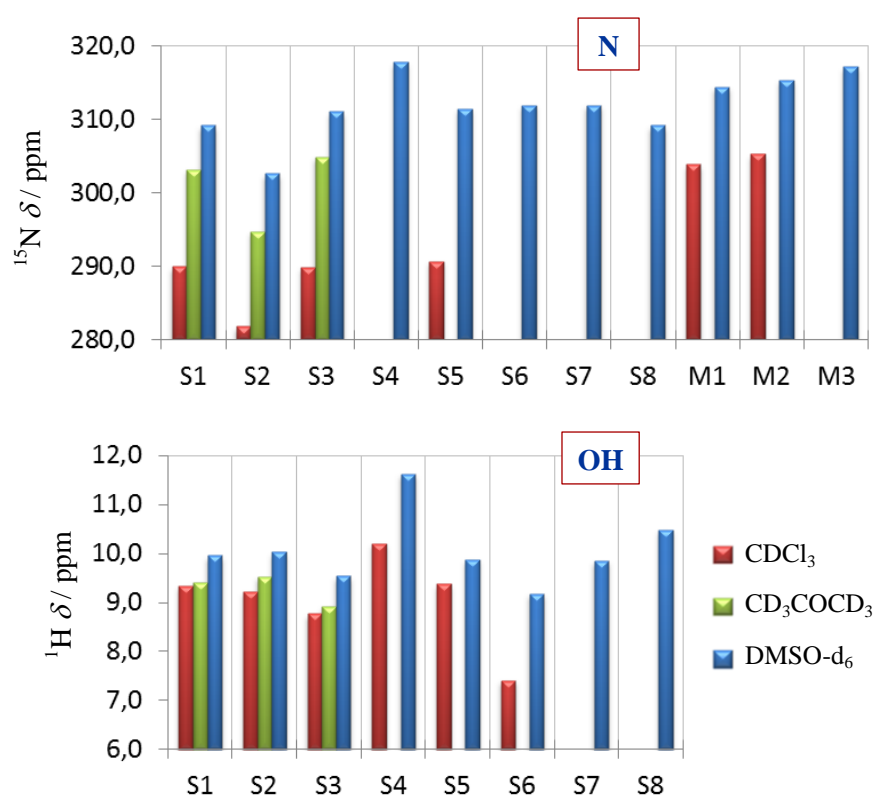
Na slici 6-8 grafički su uspoređene razlike $\Delta = \delta_{\text{otapalo}} (T = 298 \text{ K}) - \delta_{\text{čvrsto stanje}}$ za atome ugljika C α , C1 i C6 derivata salicilaldehid i 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona, kao ilustracija relativnog utjecaja prirode otapala na kemijske pomake navedenih atoma u derivatima kod kojih postoji mogućnost intramolekulske vodikove veze O–H...N u odnosu na skupinu derivata 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona kod kojih navedena intramolekulska vodikova veza nije moguća. U usporedbi s **M1–M3**, kod spojeva **S1–S8** uočljiv je značajniji utjecaj faze, odnosno prirode otapala na kemijske pomake ugljika C α , C1 i C6, kao posljedica razlika u prirodi vodikovih veza (intra- i/ili intermolekulskih) u kojima sudjeluje hidroksilna skupina. Porast u polarnost otapala uzrokuje zasjenjenje kemijskih pomaka ugljika C α i C6, te odsjenjenje kemijskog pomaka ugljika C1, u usporedbi s odgovarajućim kemijskim pomacima u CDCl₃ i čvrstom stanju. Promjene u prirodi vodikovih veza u kojima sudjeluje hidroksilna skupina u otopini (s obzirom na prirodu otapala) biti će detaljno razmotrene u zasebnom poglavlju.

Snižanjem temperature u rasponu od 298 do 233 K u CDCl₃ (za **S1–S3** i **S5**) i CD₃COCD₃ (za **S1–S3**) nisu opažene promjene u kemijskim pomacima ¹H, ¹³C i ¹⁵N koje bi upućivale na promjenu u relativnoj zastupljenosti enol-iminskog i keto-aminskog tautomernog oblika salicilaldehid tiosemikarbazona u otopini. Nije opažena pojava dodatnih signala u navedenim spektrima NMR, kao ni promjena multipliciteta signala protona H α . Štoviše, kao što je vidljivo iz tablica 6-5 do 6-9, sniženje temperature u navedenom temperaturnom intervalu uzrokuje promjene u kemijskim pomacima ugljika C2 unutar 1 ppm, zasjenjenje kemijskog pomaka iminskog dušika N u rasponu od 1 do 4 ppm u CDCl₃, odnosno odsjenjenje kemijskog iminskog dušika N za približno 2 ppm u CD₃COCD₃. Navedene promjene posljedica su utjecaja temperature na prirodu intra- i intermolekulskih vodikovih interakcija hidroksilne skupine salicilaldehid tiosemikarbazona u CDCl₃ i CD₃COCD₃.

6.1.2.3. Vodikove veze salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8** u otopini

Vrijednosti kemijskog pomaka ¹H hidroksilne skupine spojeva **S1–S8** pri 298 K (Slika 6-9), u rasponima od 7,40 do 10,20 ppm u CDCl₃, 8,92 do 9,53 ppm u CD₃COCD₃, te 9,18 do 11,62 ppm u DMSO-d₆, upućuju na participaciju skupine OH u vodikovim vezama. Dok se u CDCl₃, kao nepolarnom otapalu, primarno očekuju intramolekulske vodikove veze O–H...N, u CD₃COCD₃ i DMSO-d₆, kao polarnim proton-akceptorskim otapalima, opaženo odsjenjenje protona OH može biti rezultat intermolekulskih vodikovih veza s molekulama

otapala, ili pak dinamičke izmjene između intra- i intermolekulskih vodikovih veza. Odsjenjenje iminskog dušika N s povećanjem polarnosti otapala (Slika 6-9), kao i opažene razlike u kemijskim pomacima ugljika C2, C α , C1 i C6 s obzirom na promjenu faze (otopina vs. čvrsto stanje) i prirode otapala (Slike 6-7 i 6-8), sugeriraju promjene u prirodi vodikovih veza skupine OH spojeva **S1–S8** u otopini u usporedbi s čvrstim stanjem. Štoviše, analizom kemijskih pomaka ^1H spojeva **S1–S8** utvrđeno je da se porast u polarnosti otapala odražava u većim promjenama kemijskih pomaka protona H α i H6, u odnosu na kemijske pomake drugih protona u pojedinom spoju.

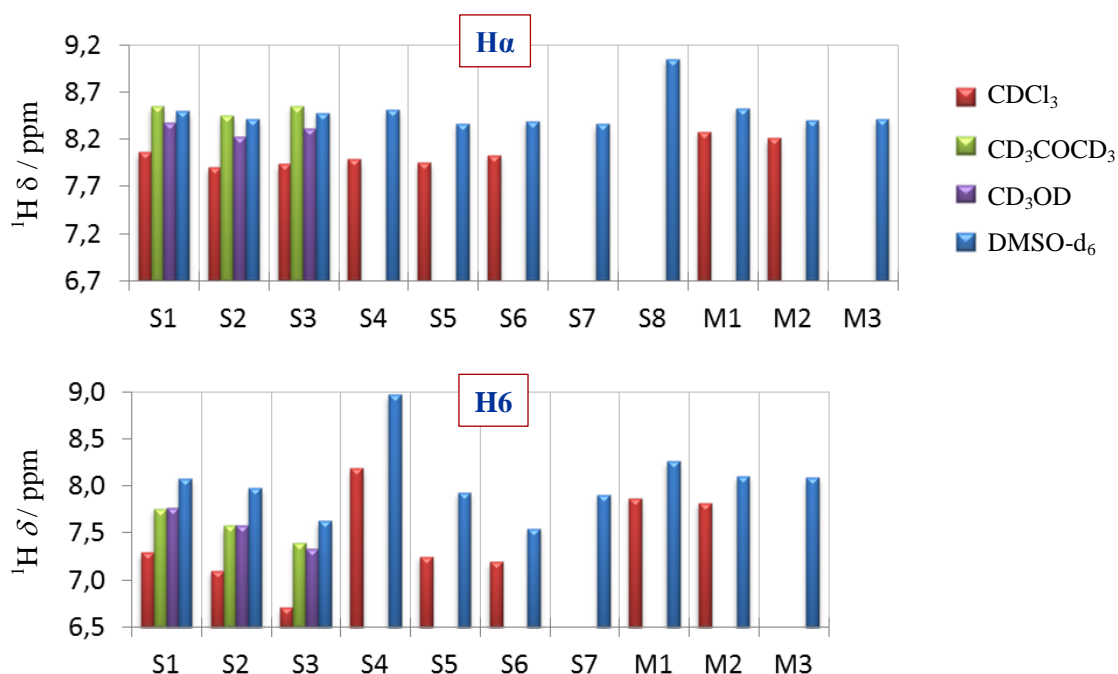


Slika 6-9. Utjecaj otapala na vrijednosti kemijskog pomaka hidroksilnog protona, te kemijskog pomaka iminskog dušika derivata tiosemikarbazona, pri $T = 298$ K.

Na slici 6-10 grafički su uspoređeni kemijski pomaci protona H α i H6 derivata salicilaldehid i 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona, kao ilustracija relativnog utjecaja prirode otapala na kemijske pomake navedenih atoma u derivatima kod kojih postoji mogućnost intramolekulske vodikove veze O–H \cdots N u odnosu na skupinu derivata 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona kod kojih navedena intramolekulska vodikova veza nije moguća. Porast u polarnosti otapala uzrokuje odsjenjenje kemijskog pomaka protona H α i

H6 u usporedbi s odgovarajućim kemijskim pomacima u CDCl_3 . Međutim, u usporedbi s **M1** i **M2**, kod spojeva **S1–S6** uočljivo je veće odsjenjenje protona $\text{H}\alpha$ i H6 u polarnijim otapalima kao posljedica razlika u prirodi vodikovih veza (intra- i/ili intermolekulskih) u kojima sudjeluje hidroksilna skupina. Točnije, kod spojeva **M1** i **M2** razlike u kemijskim pomacima $\Delta = \delta(\text{DMSO-d}_6) - \delta(\text{CDCl}_3)$ u rasponu su od 0,19 do 0,25 ppm za proton $\text{H}\alpha$, odnosno od 0,28 do 0,39 ppm za proton H6, dok su za spojeve **S1–S6** odgovarajuće razlike Δ u rasponima od 0,32 do 0,61 ppm za proton $\text{H}\alpha$, odnosno 0,36 do 0,92 za proton H6.

S obzirom na opažene razlike u kemijskim pomacima ^1H , ^{13}C i ^{15}N , u nastavku teksta bit će razmotrena svojstva vodikovih interakcija skupine OH spojeva **S1–S8**, s obzirom na prirodu korištenog otapala, a sukladno topljivost pojedinog derivata u odabranom otapalu.



Slika 6-10. Utjecaj otapala na vrijednosti kemijskih pomaka protona $\text{H}\alpha$ i H6 derivata tiosemikarbazona, pri $T = 298 \text{ K}$.

6.1.2.3.1. Vodikove veze spojeva **S1–S6** u CDCl_3

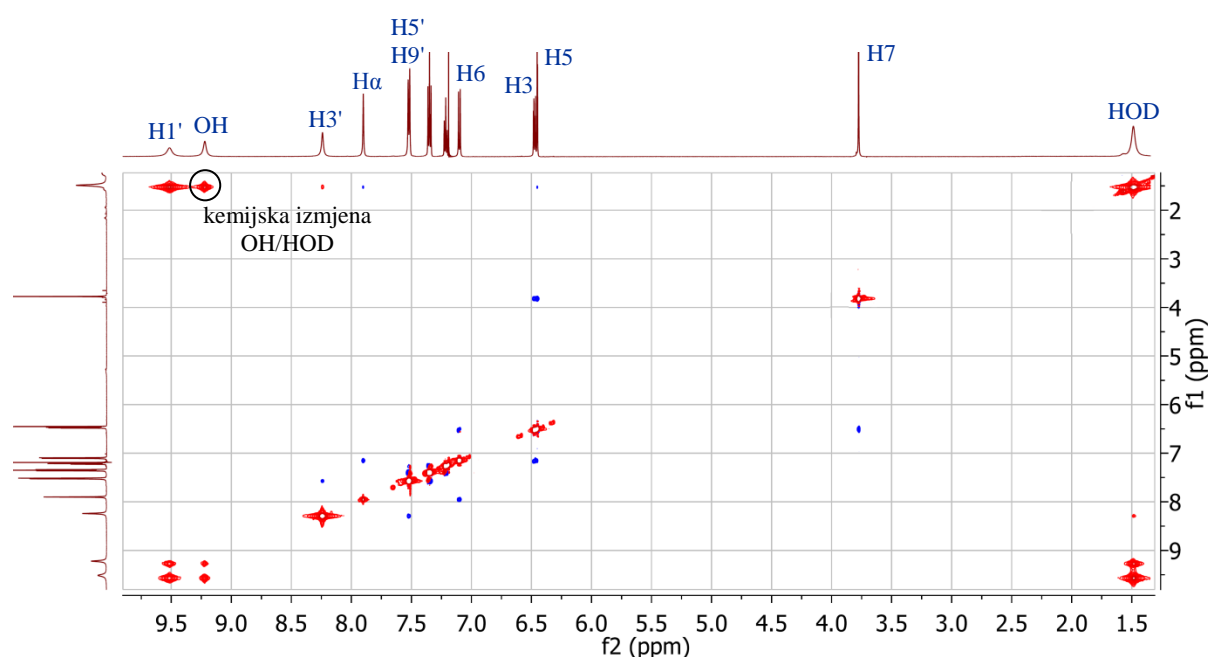
Derivate salicilaldehid tiosemikarbazona topljivih u CDCl_3 , **S1–S6**, karakteriziraju vrijednosti kemijskog pomaka protona OH u rasponu od 7,40 do 10,20 ppm, pri 298 K (Tablice 6-2 i 6-3). Odsjenjenje protona hidroksilne skupine u CDCl_3 , u usporedbi s odgovarajućim signalom OH derivata fenola pri $\approx 5 \text{ ppm}$,²²⁹ upućuje na postojanje

intramolekulske vodikove veze O–H...N u spojevima **S1–S6**. Za razliku od spojeva **S1, S2, S3** i **S5**, u kristalnim strukturama spojeva **S4** i **S6** nije prisutna navedena intramolekulska vodikova veza, te će stoga, u nastavku teksta, biti zasebno prodiskutirani parametri NMR koji upućuju na strukturne promjene navedenih spojeva u CDCl₃.

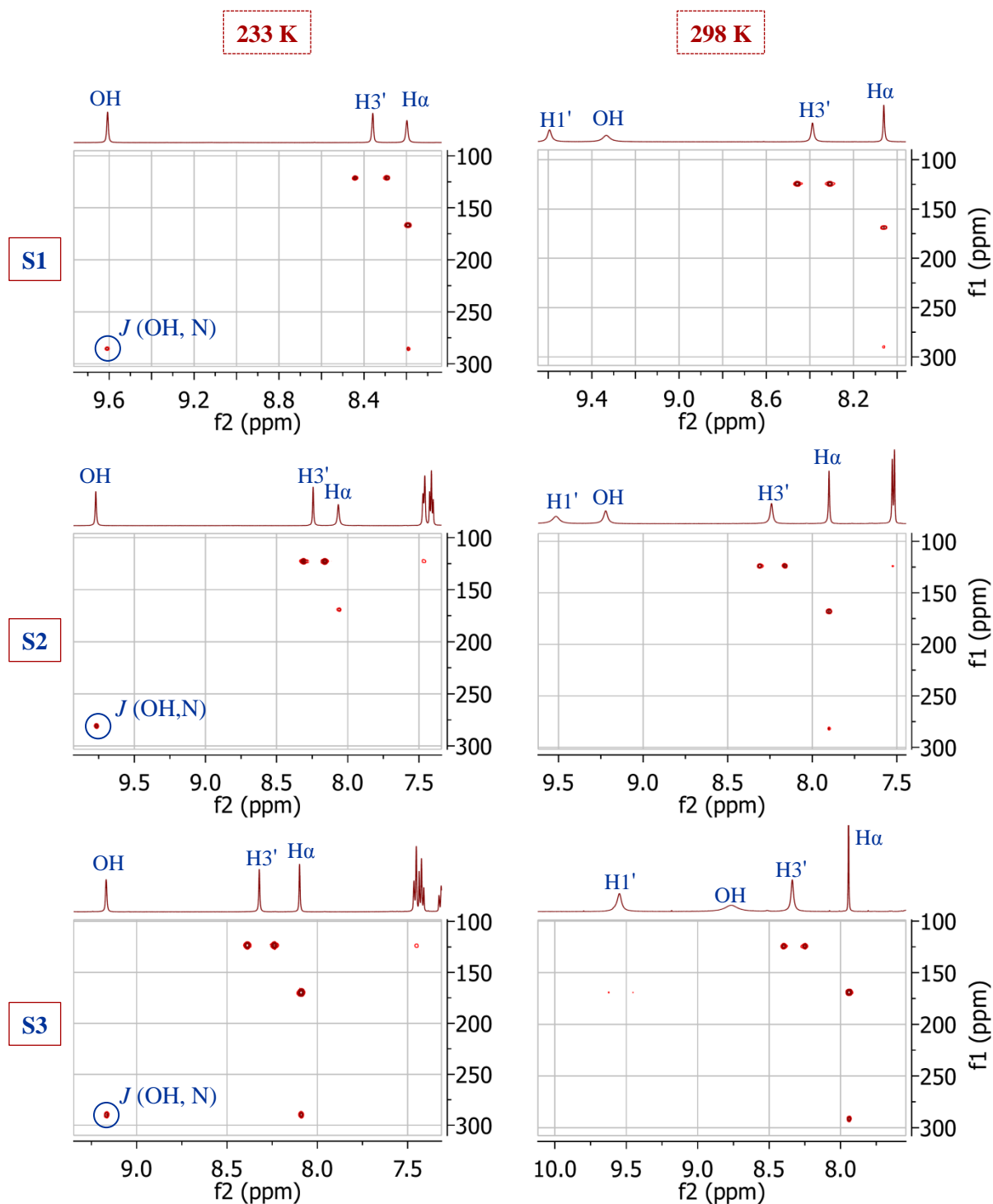
Uz opaženo odsjenjene protona OH, izmjerene vrijednosti kemijskih pomaka iminskog dušika N, δ_N , u rasponu od 281,8 do 289,9 ppm u CDCl₃ pri 298 K (Tablica 6-8), dodatna su potvrda postojanju intramolekulske vodikove veze u spojevima **S1, S2, S3** i **S5**. Kao što je već spomenuto, tipična vrijednost kemijskog pomaka δ_N iznosi približno 330 ppm za enol-iminske oblike *o*-hidroksiarilnih Schiffovih baza bez navedene intramolekulske vodikove veze. Usporedbom s vrijednostima δ_N određenim u čvrstom stanju, opaženo je odsjenjenje u rasponu od +2,4 do +3,7 ppm u CDCl₃ (Slika 6-7), kao posljedica slabijih intramolekulskih vodikovih veza O–H...N u spojevima **S1, S2, S3** i **S5** u otopini. Sniženje temperature ne mijenja značajno kemijski pomak iminskog dušika; razlike u kemijskim pomacima δ_N pri 233 i 298 K u rasponu su od 0 do –4,4 ppm (Tablica 6-8), kao posljedica neznatno jačih intramolekulskih vodikovih veza pri nižoj temperaturi. Štoviše, jaki korelacijski signali kemijske izmjene između protona OH i vode u CDCl₃ opaženi u spektrima NOESY pri 298 K (Slika 6-11), kao i odsutnost korelacijskih signala između protona OH i iminskog N u spektrima ¹H-¹⁵N HMBC pri 298 K, u odnosu na odgovarajuće spektre pri 233 K (Slika 6-12), dodatna su potvrda slabih intramolekulskih vodikovih veza O–H...N u CDCl₃. Također, vrijednosti temperaturnih koeficijenata kemijskog pomaka protona OH u rasponu od –6,3 do –4,0 ppb K^{–1} za spojeve **S1, S2, S3** i **S5** u CDCl₃ (Tablica 6-10), odražavaju temperaturnu ovisnost kemijskog pomaka protona unutar slabih intramolekulskih vodikovih veza. Među navedenim spojevima, najniža apsolutna vrijednost temperaturnog koeficijenta $d\delta/dT$ (–4,0 ppb K^{–1}), kao i kemijskog pomaka δ_N (281,8 ppm), ukazuje na najjaču intramolekulsku vodikovu vezu u spoju **S2**, kao posljedica povećanja bazičnosti iminskog dušika elektron-donorskom metoksilnom skupinom u *para*-položaju. S druge pak strane, elektron-donorska metoksilna skupina smanjuje kiselost *para*-položene skupine OH u spoju **S3**, te posljedično nastaje slabija intramolekulska vodikova veza O–H...N. U skladu s navedenim, kod spoja **S3** opažena je viša vrijednost kemijskog pomaka iminskog dušika (289,8 ppm) te zasjenjeniji signal (8,87 ppm) i veća temperaturna ovisnost kemijskog pomaka protona OH ($d\delta/dT = -6,3$ ppb K^{–1}).

U kristalnoj strukturi spoja **S4**, kao što je već spomenuto, nije utvrđeno postojanje

intramolekulske vodikove veze O–H...N (Prilog, Poglavlje 9.1). Međutim, značajno odsjenjenje signala OH protona, s vrijednošću kemijskog pomaka od 10,20 ppm pri 298 K, te odgovarajući temperaturni koeficijent male apsolutne vrijednosti, $d\delta/dT = -1,2$ ppb K⁻¹ (Tablica 6-10), nedvojbeno ukazuju na postojanje intramolekulske vodikove veze O–H...N kod spoja **S4** u CDCl₃. Kemijski pomak iminskog dušika spoja **S4** u CDCl₃ nije bilo moguće odrediti na temelju korelacijskih signala opaženih u spektru ¹H-¹⁵N HMBC. Međutim, usporedbom kemijskih pomaka ugljika C α , C1 i C6 spojeva **S1–S6** u CDCl₃ s odgovarajućim kemijskim pomacima u čvrstom stanju (Slika 6-8), najveće razlike Δ opažene su upravo za spoj **S4**; signali ugljika C α i C6 odsjenjeniji su za 7,62, odnosno 5,30 ppm, dok je signal ugljika C1 zasjenjeniji za 3,31 ppm u CDCl₃ u usporedbi s čvrstim stanjem. Štoviše, kemijski pomak ugljika C α spoja **S4** (145,40 ppm), za koji se ne očekuju značajne promjene s obzirom na supstituciju *o*-hidroksiarilnog prstena, po iznosu je blizak odgovarajućim kemijskim pomacima spojeva **S1**, **S2**, **S3** i **S5** u CDCl₃ (146,58 – 147,50 ppm). Navedene promjene u kemijskim pomacima ¹³C dodatna su potvrda strukturnih promjena spoja **S4** u CDCl₃ u odnosu na čvrsto stanje. Odsjenjenost signala OH (10,20 ppm) te mala temperaturna ovisnost odgovarajućeg kemijskog pomaka ($d\delta/dT = -1,2$ ppb K⁻¹), ukazuju da je među istraživanim spojevima **S1–S6** u CDCl₃ najjača intramolekulska vodikova veza O–H...N prisutna u spoju **S4**, kao posljedica povećanja kiselosti skupine OH elektron-akceptorskom skupinom NO₂ u *para*-položaju.



Slika 6-11. Spektar NOESY spoja **S2** u CDCl₃, pri 298 K.

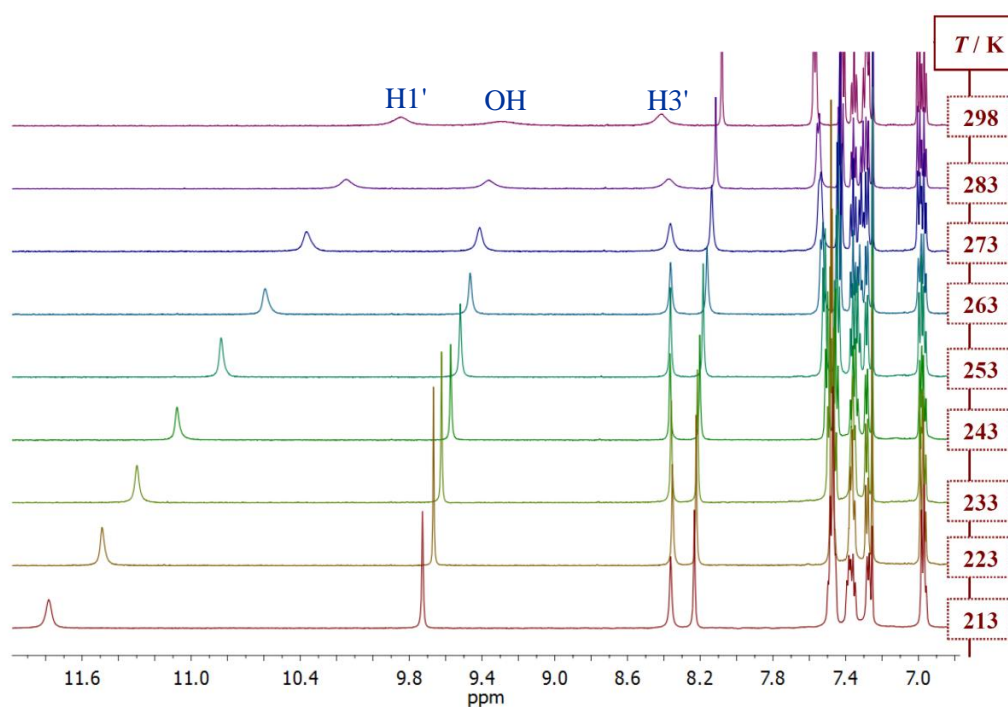


Slika 6-12. Usporedba spektara ^1H - ^{15}N HMBC spojeva S1, S2 i S3 u CDCl_3 , pri temperaturama od 233 i 298 K.

Kao i u slučaju spoja **S4**, kristalnu strukturu spoja **S6** karakterizira *anti*-položaj ugljika C2 i iminskog dušika s obzirom na kemijsku vezu C1–C α , odnosno odsutnost intramolekulske vodikove veze O–H \cdots N; hidroksilna skupina spoja **S6** sudjeluje u intramolekulskoj vodikovoj vezi s *orto*-metoksilnom skupinom, O–H \cdots OCH₃, a iminski dušik u intramolekulskoj vodikovoj vezi s tioamidnim protonom, N3'–H \cdots N.²¹⁰ Analiza kemijskih pomaka ¹H i ¹³C spoja **S6** sugerira strukturne promjene u CDCl₃ u usporedbi s čvrstim stanjem, odnosno nastajanje slabe intramolekulske vodikove veze O–H \cdots N. Signal protona OH spoja **S6**, opažen pri 7,40 ppm (Tablica 6-3) odsjenjeniji je u odnosu na signal skupine OH 2-metoksifenola (pri \approx 5,6 ppm)²²⁹ u kojem postoji slaba intramolekulska vodikova veza O–H \cdots OCH₃. Štoviše, usporedbom kemijskih pomaka ugljika C α , C1 i C6 spoja **S6** u CDCl₃ s odgovarajućim kemijskim pomacima u čvrstom stanju, opaženo je odsjenjenje signala ugljika C α i C6 za 2,63, odnosno 1,08 ppm, te zasjenjenje signala ugljika C1 za 1,46 ppm u CDCl₃ u usporedbi s čvrstim stanjem. Navedene male promjene u kemijskim pomacima ¹³C, kao i najniža vrijednost kemijskog pomaka protona OH u usporedbi sa spojevima **S1–S5**, upućuje na nastajanje vrlo slabih intramolekulskih vodikovih veza O–H \cdots N u spoju **S6** u CDCl₃. Značajna temperaturna ovisnost kemijskog pomaka protona OH, odnosno velika asolutna vrijednost temperaturnog koeficijenta ($d\delta/dT = -12,6$ ppb K⁻¹, Tablica 6-10), sugerira jaču intramolekulsku vodikovu vezu O–H \cdots N pri nižim temperaturama, kao posljedica manje konformacijske fleksibilnosti i stoga manjih steričkih interakcija OH i susjedne metoksilne skupine. Zbog iznimno slabe topljivosti spoja **S6** u CDCl₃, pretpostavljene strukturne promjene temeljene na analizi kemijskih pomaka ¹H i ¹³C nije bilo moguće potkrijepiti analizom spekara ¹H-¹⁵N HMBC i NOESY. Međutim, teorijskim proračunima, odnosno konformacijskom i QTAIM analizom (v. kasnije), potvrđene su eksperimentalno opažene strukturne promjene spoja **S6** u CDCl₃.

Analizom temperaturno ovisnih spektara ¹H NMR spojeva **S1–S5** (Slika 6-13) opaženo je značajno odsjenjenje signala tioamidnog protona H1' sa sniženjem temperature. Dobivene vrijednosti temperaturnih koeficijenata $d\delta/dT$ u rasponu od $-18,2$ do $-25,2$ ppb K⁻¹ (Tablica 6-10), sugeriraju asocijaciju molekula tiosemikarbazona u CDCl₃, odnosno nastajanje intermolekulskih vodikovih veza N1'–H \cdots S, učestalo opaženih u kristalnim strukturama tiosemikarbazona. Štoviše, kod derivata tiourea, općenito, opažena je asocijacija u nepolarnim otapalima, u vidu nastajanja dimera molekula povezanih navedenim intermolekulskih vodikovim vezama.^{226, 230} Zbog iznimno slabe topljivosti spojeva **S1–S5** u CDCl₃

($\gamma < 2 \text{ mg mL}^{-1}$), nije bilo moguće istražiti koncentracijsku ovisnost kemijskog pomaka tioamidnog protona H1'. Međutim, analogne temperaturne promjene kemijskog pomaka tioamidnog protona H1' pronađene su kod spojeva **M1** i **M2** (Tablica 6-10), za koje je utvrđena i koncentracijska ovisnost navedenog kemijskog pomaka (v. kasnije), kao dodatna potvrda asocijaciji molekula u CDCl_3 nastajanjem intermolekulskih vodikovih veza $\text{N1}'\text{-H}\cdots\text{S}$. Štoviše, opažena precipitacija spojeva **S1–S5** pri temperaturi od približno 193 K, govori u prilog nastajanju intermolekulskih interakcija $\text{N1}'\text{-H}\cdots\text{S}$, opaženih u kristalnim strukturama navedenih spojeva. Može se zaključiti da u CDCl_3 , kao nepolarnom otapalu, postoji brza dinamička izmjena između neasociranih i asociranih molekula, posljedica čega je jedan set signala opažen u spektrima NMR istraživanih spojeva.

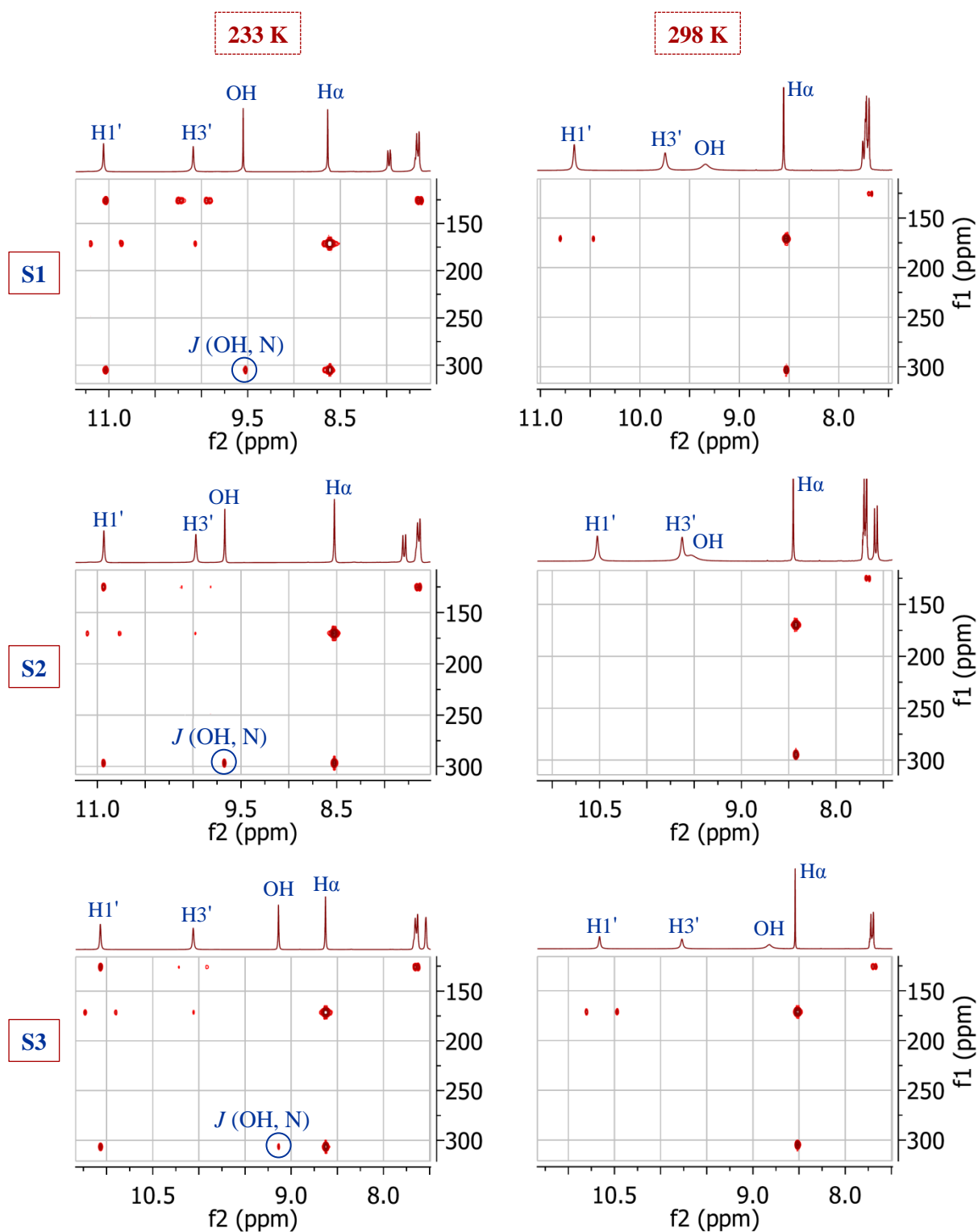


Slika 6-13. Utjecaj temperature na spektre ^1H NMR spoja **S1** u CDCl_3 .

6.1.2.3.2. Vodikove veze spojeva **S1–S3** u CD_3COCD_3

Kemijski pomaci iminskog dušika spojeva **S1–S3** u CD_3COCD_3 , u rasponu od 294,7 do 304,8 ppm pri 298 K (Tablica 6-8), odsjenjeniji su u odnosu na odgovarajuće kemijske pomake u $CDCl_3$, kao posljedica slabijih intramolekulskih vodikovih veza $O-H\cdots N$ u CD_3COCD_3 . U prilog navedenom govore i opaženo zasjenjenje ugljika $C\alpha$ i $C6$, odsjenjenje ugljika $C1$ (Slika 6-8), kao i odsjenjenje protona $H\alpha$ i $H6$ (Slika 6-10) u CD_3COCD_3 , u usporedbi sa signalima odgovarajućih atoma u $CDCl_3$. S druge strane, kemijski pomaci protona OH spojeva **S1–S3**, u rasponu od 8,92 do 9,53 ppm pri 298 K (Tablica 6-2), nešto su viših vrijednosti (za 0,07 – 0,31) u odnosu na odgovarajuće kemijske pomake u $CDCl_3$ (Slika 6-9) te ih karakterizira veće odsjenjenje sa sniženjem temperature (u rasponu od 298 do 233 K), odnosno negativni temperaturni koeficijenti veće apsolutne vrijednosti (Tablica 6-10). Iz svega navedenog može se zaključiti da u otopini spojeva **S1–S3** u CD_3COCD_3 postoji dinamička izmjena između intramolekulskih vodikovih veza $O-H\cdots N$ te intermolekulskih vodikovih veza skupine OH s molekulama otapala. Korelacijski signali između protona OH i iminskog dušika u spektrima $^1H-^{15}N$ HMBC, opaženi pri 233 K, a odsutni pri 298 K (Slika 6-14), nedvojbeno upućuju na postojanje slabih intramolekulskih vodikovih veza $O-H\cdots N$ u spojevima **S1–S3** u CD_3COCD_3 . Međutim, za razliku od opaženog zasjenjenja signala iminskog dušika spojeva **S1–S3** u $CDCl_3$, kao posljedica nešto jačih intramolekulskih vodikovih veza pri nižoj temperaturi, sniženjem temperature u rasponu od 298 do 233 K u CD_3COCD_3 utvrđen je porast u vrijednosti kemijskog pomaka odgovarajućeg signala za približno 2 ppm (Tablica 6-8). U skladu s pretpostavljenom dinamičkom izmjenom između intra- i intermolekulskih interakcija skupine OH spojeva **S1–S3** u CD_3COCD_3 , sniženje temperature utječe kako na intra- tako i na intermolekulske vodikove veze. Štoviše, opažene male promjene u kemijskom pomaku iminskog dušika mogu se također pripisati konformacijskoj fleksibilnosti tiosemikarbazona u otopini, odnosno razlikama u zastupljenosti konformera u otopini uzrokovanih promjenom temperature sustava.

Kemijski pomaci protona $H1'$ i $H3'$ (Tablica 6-2), kao i dušika $N1'$ i $N3'$ (Tablica 6-8), spojeva **S1–S3** u CD_3COCD_3 , odsjenjeniji su u usporedbi sa signalima odgovarajućih atoma u $CDCl_3$ kao posljedica intermolekulskih vodikovih veza s molekulama CD_3COCD_3 . Male razlike u apsolutnim vrijednostima temperaturnih koeficijenata protona $H1'$ i $H3'$ (Tablica 6-10) ukazuju na nešto jače interakcije otapala s protonom $H1'$.



Slika 6-14. Usporedba spektara ^1H - ^{15}N HMBC spojeva **S1**, **S2** i **S3** u CD_3COCD_3 , pri temperaturama od 233 i 298 K.

6.1.2.3.3. Vodikove veze spojeva **S1–S8** u DMSO- d_6

Spojeve **S1–S8** u DMSO- d_6 karakterizira značajno odsjnenjenje signala iminskog dušika, u odnosu na odgovarajuće signale u čvrstom stanju (Slika 6-7), kao i manje polarnim otapalima $CDCl_3$ i CD_3COCD_3 (Slika 6-9). Vrijednosti kemijskog pomaka iminskog dušika N, u rasponu od 302,6 do 317,0 ppm pri 298 K (Tablica 6-8), upućuju na postojanje vrlo slabih intramolekulskih vodikovih veza O–H...N u promatranim spojevima u DMSO- d_6 . Opaženo zasjnenjenje ugljika C α i C6 te odsjnenjenje ugljika C1 (Slika 6-8) u usporedbi sa signalima odgovarajućih atoma u čvrstom stanju i $CDCl_3$, kao i više vrijednosti kemijskih pomaka protona H α i H6 u DMSO- d_6 u odnosu na odgovarajuće u $CDCl_3$ (Slika 6-10), dodatna su potvrda promjene u prirodi vodikovih veza skupine OH spojeva **S1–S8** u DMSO- d_6 . Štoviše, signali protona OH u DMSO- d_6 , u rasponu od 9,18 do 11,62 ppm pri 298 K, odsjnenjeniji su u odnosu na odgovarajuće protone u $CDCl_3$ i CD_3COCD_3 (Slika 6-9), kao posljedica dinamičke izmjene između intramolekulskih O–H...N i intermolekulskih vodikovih veza skupine OH s molekulama DMSO- d_6 , kao jakog proton-akceptorskog otapala.

U usporedbi sa spojevima **S1–S7**, vrijednost kemijskog pomaka protona OH spoja **S8**, ($\approx 10,50$ ppm, Tablica 6-8), gotovo se ne mijenja unutar temperaturnog područja od 298 do 333 K, što ukazuje da su u otopini spoja **S8** u DMSO- d_6 gotovo isključivo prisutne intramolekulske vodikove veze O–H...N. Vrijednost kemijskog pomaka iminskog dušika, ($\delta_N = 309,1$ ppm, Tablica 6-8), te značajno odsjnenjenje u usporedbi s odgovarajućim kemijskim pomakom u čvrstom stanju ($\delta_N = 279,7$ ppm, Tablica 6-8), potvrda su slabijih intramolekulskih vodikovih veza spoja **S8** u DMSO- d_6 u odnosu na čvrsto stanje.

Temperaturni koeficijenti kemijskog pomaka protona OH spojeva **S1–S7**, s vrijednostima u rasponu od $-2,5$ do $-6,8$ ppb K^{-1} (Tablica 5-10), u skladu su s pretpostavljenom dinamičkom izmjenom između intra- i intermolekulskih interakcija skupine OH u DMSO- d_6 . Unutar promatrane skupine spojeva, najmanja apsolutna vrijednost temperaturnog koeficijenta ($d\delta/dT = -2,5$ ppb K^{-1} , Tablica 6-10), kao i najniža vrijednost kemijskog pomaka iminskog dušika ($\delta_N = 302,6$ ppm, Tablica 6-8) sugeriraju veću zastupljenost i nešto jače intramolekulske vodikove veze O–H...N za spoj **S2**, kao posljedica povećanja bazičnosti iminskog dušika elektron-donorskom metoksilnom skupinom u *para*-položaju. S druge strane, najveća apsolutna vrijednost temperaturnog koeficijenta ($d\delta/dT = -6,8$ ppb K^{-1} , Tablica 6-10), kao i najviša vrijednost kemijskog pomaka iminskog dušika ($\delta_N = 317,7$ ppm, Tablica

6-8) pronađena je za spoj **S4**, kao indikacija značajne zastupljenosti intermolekulskih interakcija skupine OH s molekulama otapala. Za navedeni spoj, parametri NMR u CDCl_3 ukazali su na najjače intramolekulske vodikove veze $\text{O-H}\cdots\text{N}$, unutar promatrane skupine spojeva **S1–S6**, kao posljedica povećanja kiselosti skupine OH zbog utjecaja elektron-akceptorske skupine NO_2 u *para*-položaju. Međutim, u DMSO-d_6 , kao jakim proton-akceptorskom otapalu, povećanje kiselosti skupine OH spoja **S4** rezultira jakim intermolekulskim vodikovim vezama s molekulama otapala. U prilog navedenom govori i značajnije odsjenjenje protona OH spoja **S4** u DMSO-d_6 (za 1,42 ppm) u odnosu na odgovarajući kemijski pomak u CDCl_3 (Slika 6-9, Tablica 6-2).

Kemijski pomaci protona $\text{H1}'$ i $\text{H3}'$ (Tablica 6-2), kao i dušika $\text{N1}'$ i $\text{N3}'$ (Tablica 6-8), spojeva **S1–S6** u DMSO-d_6 , odsjenjeniji su u usporedbi sa signalima odgovarajućih atoma u CDCl_3 kao posljedica intermolekulskih vodikovih veza s molekulama DMSO-d_6 . Veće razlike u kemijskim pomacima protona $\text{H1}'$ u CDCl_3 i DMSO-d_6 , u odnosu na kemijske pomake protona $\text{H3}'$ u navedenim otapalima, ukazuju na jače interakcije DMSO-d_6 s protonom $\text{H1}'$. U skladu s navedenim, utvrđene su veće apsolutne vrijednosti temperaturnih koeficijenata (Tablica 6-10) za kemijski pomak protona $\text{H1}'$ spojeva **S1–S6**.

Za spojeve **S7** i **S8** (netopljive u CDCl_3) vrijednosti kemijskih pomaka protona $\text{H1}'$ (Tablica 6-3) te odgovarajućih temperaturnih koeficijenata (Tablica 6-10) u DMSO-d_6 slične su onima spojeva **S1–S6**, što ukazuje na analognu participaciju protona $\text{H1}'$ u intermolekulskim vodikovim vezama s molekulama otapala. S obzirom na djelomično zakočenu rotaciju oko tioamidne kemijske veze $\text{C2}'\text{--N3}'$, za spojeve **S7** i **S8** utvrđene su razlike u kemijskim pomacima te temperaturnim koeficijentima dvaju protona $\text{H3}'\text{a}$ i $\text{H3}'\text{b}$ (Tablica 6-10); odsjenjenije protone, u *sin*-položaju s obzirom na tiokarbonilnu skupinu $\text{C}=\text{S}$, karakteriziraju temperaturni koeficijenti većih apsolutnih vrijednosti. Koalescencija signala dvaju protona $\text{H3}'\text{a}$ i $\text{H3}'\text{b}$ opažena je pri temperaturi od približno 333 K. Vrijednosti temperaturnih koeficijenata protona $\text{H3}'\text{b}$ spojeva **S7** i **S8** (kao i **M3**) slične su vrijednostima temperaturnih koeficijenata protona $\text{H3}'$ spojeva **S1–S6**, u skladu s *anti*-orijentacijom protona $\text{H3}'\text{b}/\text{H3}'$ i tiokarbonilne skupine. Općenito, tioamidne protone, u *sin*-položaju s obzirom na tiokarbonilnu skupinu $\text{C}=\text{S}$, karakteriziraju više vrijednosti kemijskih pomaka ^1H u odnosu na tioamidne protone u *anti*-položaju, kao posljedica jakog anizotropnog (odsjenjujućeg) djelovanja susjedne tiokarbonilne skupine.^{226, 230} U skladu s navedenim, promjena temperature odražava se u većim promjenama kemijskog pomaka *sin*-orijentiranog tioamidnog protona

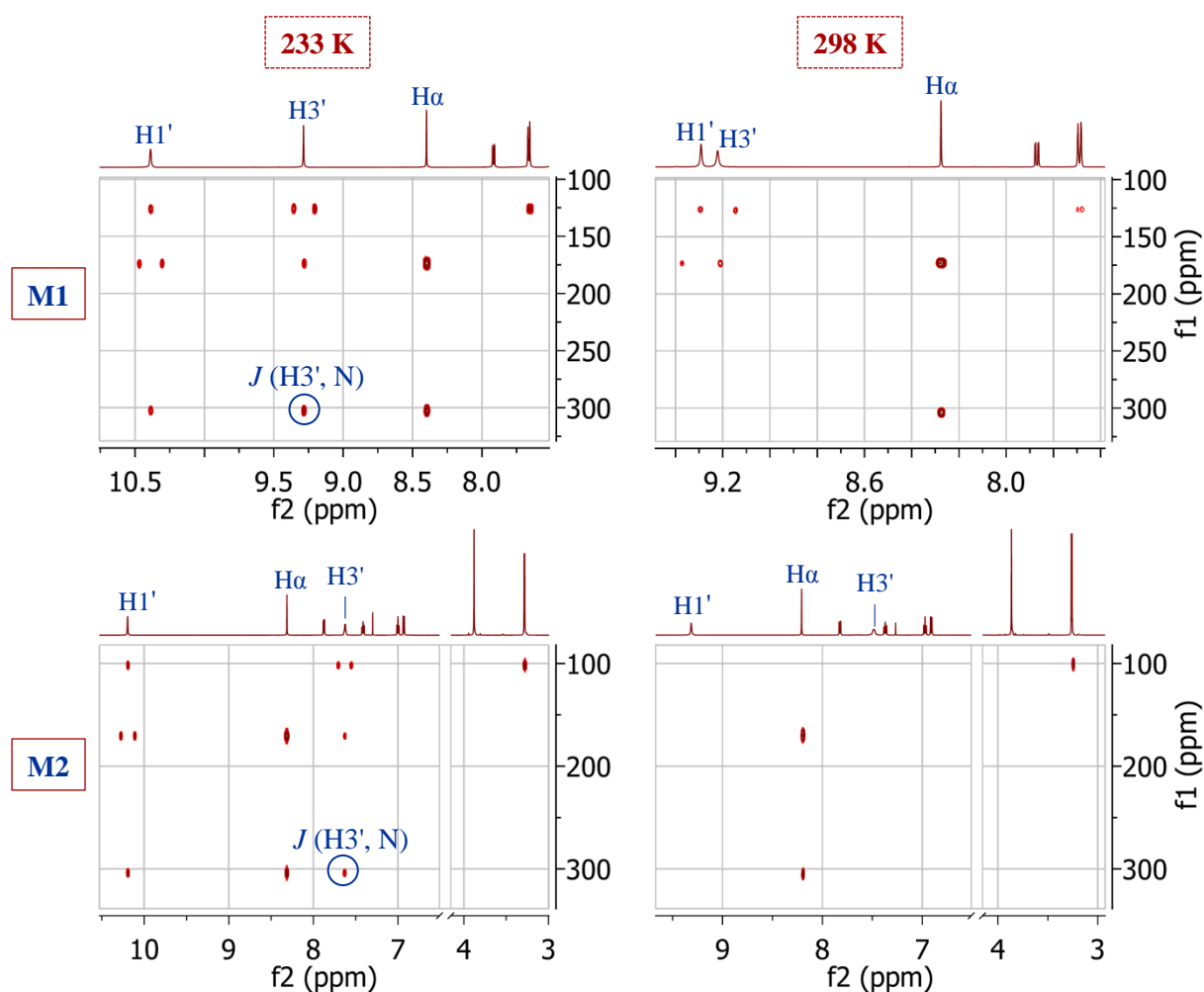
(odnosno većim apsolutnim vrijednostima temperaturnih koeficijenata) u usporedbi s protonima u *anti*-položaju.²³⁰ Može se zaključiti, dakle, da na kemijske pomake protona H3' spojeva **S1–S8** u DMSO-d₆ utječu kako intermolekulske vodikove veze s molekulama otapala, tako i konformacijske karakteristike tioureidnog ogranka, odnosno orijentacija navedenog protona prema tiokarbonilnoj skupini.

6.1.2.4. Vodikove veze 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3** u otopini

U kristalnoj strukturi derivata 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3** utvrđeno je postojanje, već spomenutih, intramolekulskih vodikovih veza između tioamidnog protona H3' i iminskog dušika, N3'–H...N, te intermolekulskih vodikovih veza između tioamidnog protona H1' i tiokarbonilnog sumpora, N1'–H...S=C (Prilog, Poglavlja 9.1.4 i 9.1.5).²¹² S obzirom na netopljivost spoja **M3** u CDCl₃, u nastavku teksta bit će razmotrena priroda interakcija tioamidnih protona H3' i H1' spojeva **M1** i **M2** u CDCl₃, odnosno spojeva **M1–M3** u DMSO-d₆.

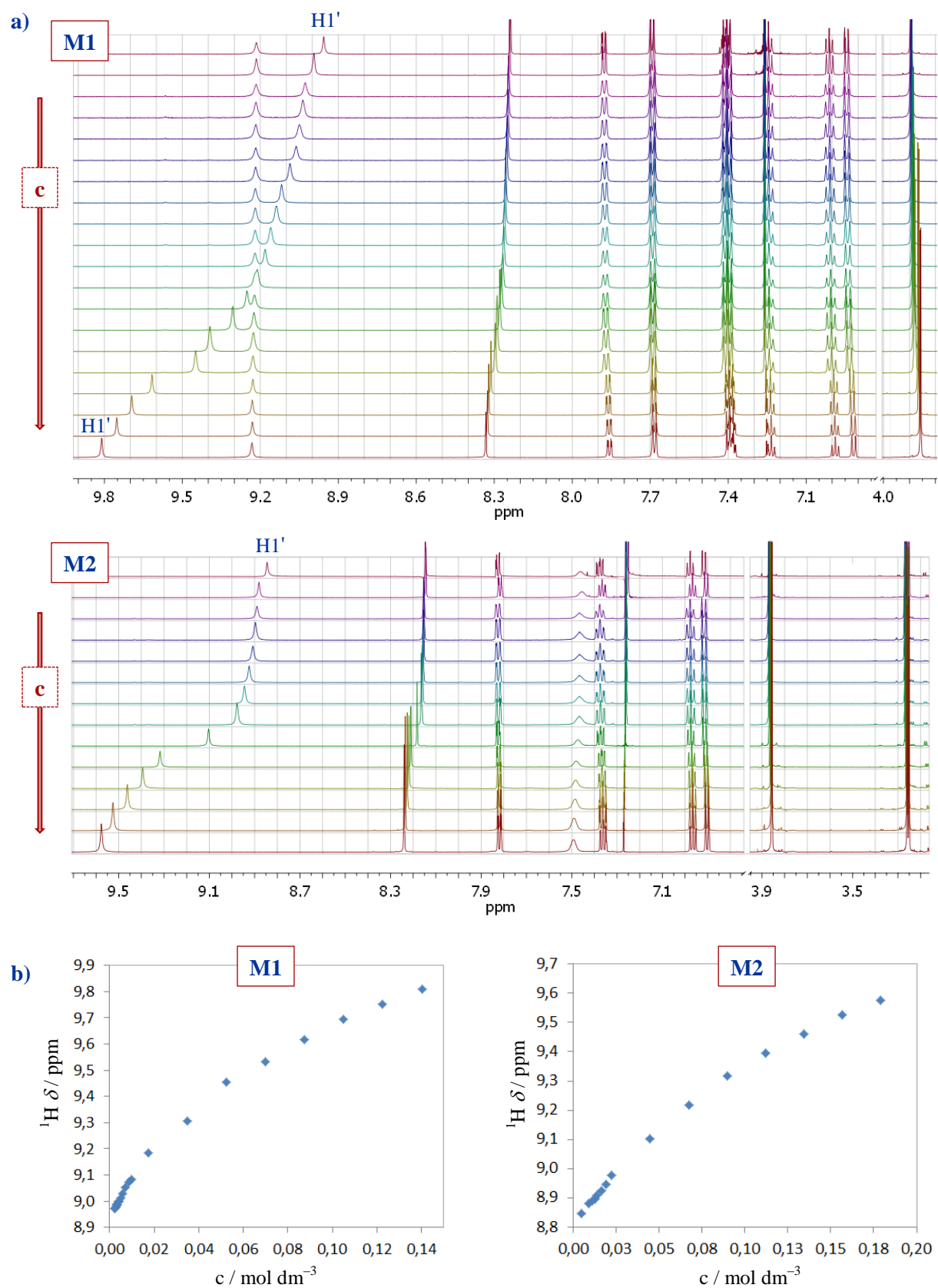
6.1.2.4.1. Vodikove veze spojeva **M1–M2** u CDCl₃

Male razlike u kemijskim pomacima iminskog dušika spojeva **M1** (303,8 ppm) i **M2** (305,2 ppm) u CDCl₃ (pri 298 K) u odnosu na odgovarajuće kemijske pomake u čvrstom stanju (Slika 6-7), upućuju na postojanje intramolekulske vodikove veze N3'–H...N u otopini navedenih spojeva u CDCl₃. Štoviše, signali protona H3' (Tablice 6-2 do 6-4) opaženi su pri višim vrijednostima kemijskih pomaka (za ≈ 0,8 ppm) u odnosu na strukturno slične spojeve **S1–S4** (za **M1**), odnosno **S5** (za **M2**), kod kojih nisu opažene navedene intramolekulske vodikove veze u CDCl₃. Korelacijski signali između protona H3' i iminskog dušika u spektrima ¹H-¹⁵N HMBC, opaženi pri 233 K (Slika 6-15), nedvojbeno upućuju na postojanje intramolekulskih vodikovih veza N3'–H...N u spojevima **M1** i **M2** u CDCl₃. U prilog navedenom govore i male promjene u kemijskom pomaku protona H3' unutar temperaturnog područja od 298 do 233 K, s odgovarajućim vrijednostima temperaturnih koeficijenata $d\delta/dT = -1,0 \text{ ppb K}^{-1}$ za spoj **M1**, odnosno $d\delta/dT = -2,2 \text{ ppb K}^{-1}$ za spoj **M2**. Manja apsolutna vrijednost temperaturnog koeficijenta $d\delta/dT$ upućuje na nešto jače intramolekulske vodikove veze N3'–H...N u spoju **M1**, u skladu s razlikama u duljinama veza $d(\text{N3}'\cdots\text{N})$ opaženim u kristalnim strukturama spojeva **M1** i **M2** (Prilog, Poglavlje 9.1.3).



Slika 6-15. Usporedba spektara ^1H - ^{15}N HMBC spojeva **M1** i **M2** u CDCl_3 , pri temperaturama od 233 i 298 K.

Analizom temperaturno ovisnih spektara ^1H NMR spojeva **M1** i **M2** opaženo je značajno odsjnenjenje signala tioamidnog protona $\text{H1}'$ sa sniženjem temperature, kao i kod spojeva **S1–S5** (Slika 6-13). Vrijednosti temperaturnih koeficijenata, $d\delta/dT = -16,2 \text{ ppb K}^{-1}$ za spoj **M1**, odnosno $d\delta/dT = -12,6 \text{ ppb K}^{-1}$ za spoj **M2** (Tablica 6-10), upućuju na asocijaciju molekula spojeva **M1** i **M2** u CDCl_3 , odnosno nastajanje intermolekulskih vodikovih veza $\text{N1}'\text{--H}\cdots\text{S}$, pronađenih u kristalnim strukturama navedenih spojeva (Prilog, Poglavlja 9.1.4 i 9.1.5). Štoviše, opaženo odsjnenjenje signala protona $\text{H1}'$ s povećanjem koncentracije spoja **M1**, odnosno **M2**, u otopini (Slika 6-16), nedvojbeno potvrđuje asocijaciju molekula u CDCl_3 nastajanjem intermolekulskih vodikovih veza $\text{N1}'\text{--H}\cdots\text{S}$. Odsutnost izdvojenih setova signala NMR monomernih i asociраних molekula, ukazuje na brzu dinamičku izmjenu između neasociраних i asociраних molekula spojeva **M1** i **M2** u CDCl_3 .



Slika 6-16. a) Utjecaj koncentracije na spektre ^1H NMR spojeva **M1** i **M2** u CDCl_3 , pri $T = 298 \text{ K}$; **b)** Grafički prikaz ovisnosti kemijskog pomaka protona $\text{H1}'$ spojeva **M1** i **M2** o koncentraciji otopine.

6.1.2.4.2. Vodikove veze spojeva **M1–M3** u DMSO- d_6

Vrijednosti kemijskog pomaka spojeva **M1–M3**, u rasponu od 314,0 do 317,0 ppm pri 298 K (Tablica 6-9), upućuju na promjenu u interakcijama protona H3' u DMSO- d_6 u usporedbi s čvrstim stanjem i CDCl₃, kao manje polarnim otapalom. Signali iminskog dušika spojeva **M1–M3** u DMSO- d_6 odsjenjeniji su za približno 10 ppm u odnosu na odgovarajuće signale u čvrstom stanju (Slika 6-7) i CDCl₃ (Slika 6-9). Štoviše, kemijski pomaci protona H3' spojeva **M1** (10,07 ppm) i **M2** (8,46 ppm), odsjenjeniji su za 0,85, odnosno 1,02 ppm u DMSO- d_6 u odnosu na odgovarajuće signale u CDCl₃ pri 298 K (Tablica 6-4). Također, u usporedbi s CDCl₃, opaženo je odsjenjenje signala dušika N1' za 1,3 ppm kod spoja **M1**, odnosno za 3,2 ppm kod spoja **M2** u DMSO- d_6 . U spektrima ¹H-¹⁵N HMBC nisu opažene korelacije između protona H3' i iminskog dušika N, koje bi potvrdile postojanje intramolekulske vodikove veze u spojevima **M1–M3** u DMSO- d_6 . Vrijednosti kemijskog pomaka protona H3' (Tablice 6-2 do 6-4), kao i odgovarajućih temperaturnih koeficijenata u DMSO- d_6 (Tablica 6-10) bitno se ne razlikuju za skupine spojeva **M1–M3** te **S1–S8**, kod kojih su parametri NMR ukazali na sudjelovanje protona H3' u intermolekulskim vodikovim vezama s molekulama DMSO- d_6 . Iz svega navedenog može se zaključiti da kod spojeva **M1–M3** u DMSO- d_6 , kao jakim proton-akceptorskom otapalu, dominiraju intermolekulske interakcije protona H3'. Ipak, nije moguće isključiti ni dinamičku izmjenu između slabih intramolekulskih N3'–H...N i intermolekulskih vodikovih veza protona H3' s molekulama DMSO- d_6 .

Vrijednosti kemijskih pomaka protona H1', u rasponu od 11,42 do 11,81 ppm pri 298 K, kao i odgovarajućih temperaturnih koeficijenata u DMSO- d_6 (Tablica 6-10), u skladu su s participacijom protona H1' u intermolekulskim vodikovim vezama s molekulama DMSO- d_6 .

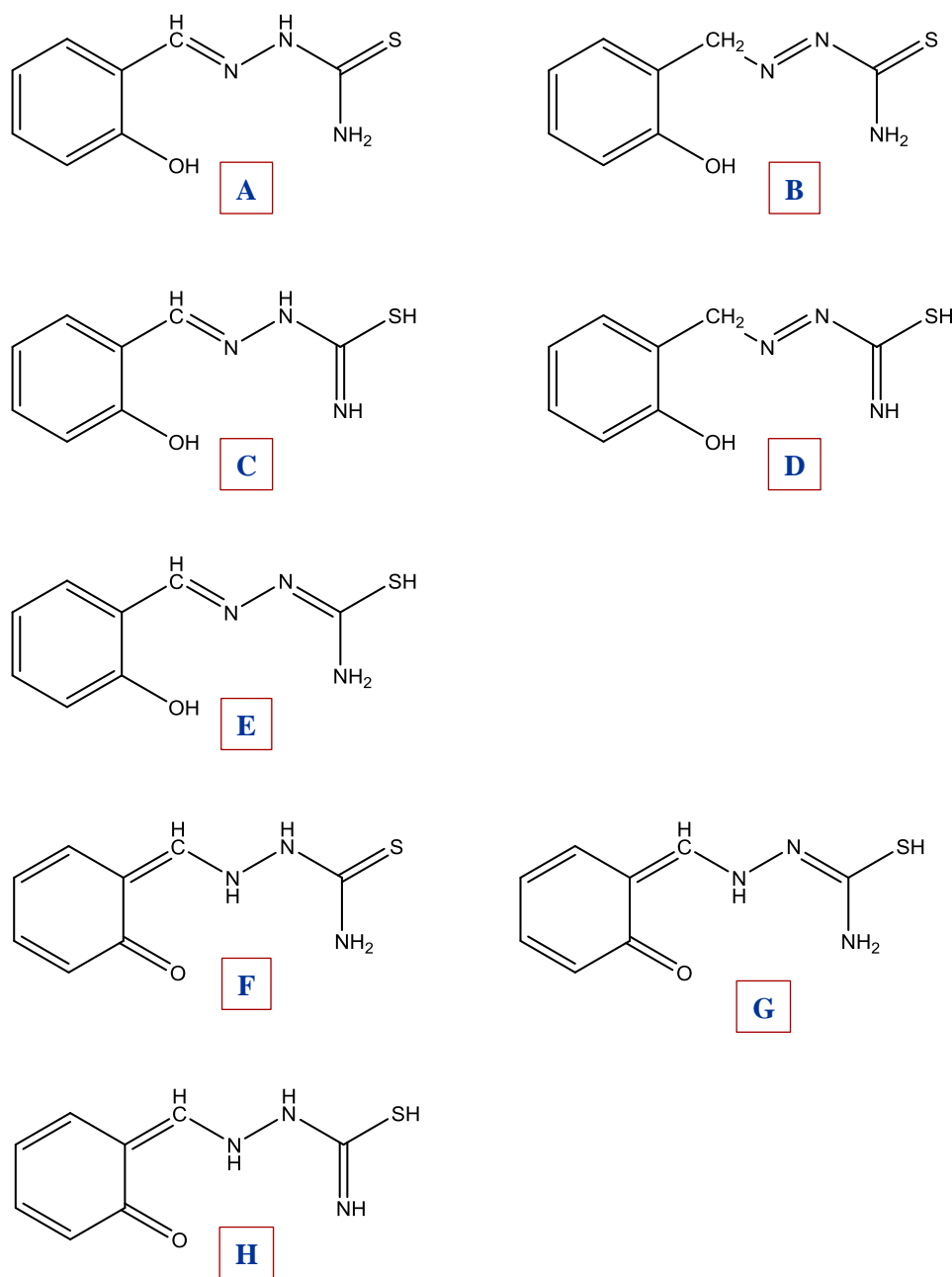
6.2. Konformacijska analiza

Cilj računalnog dijela istraživanja bio je proučiti konformacijski prostor odabranih modelnih spojeva **S1–S8** i **M1–M3**. Najprije je računskim metodama bilo potrebno odrediti relativnu stabilnost tautomera za odabrani modelni spoj. Za svaki tautomerni oblik napravljena je konformacijska analiza na način opisan u Poglavlju 5. Za najstabilnije konformere, optimirane računskim modelom B3LYP-D3/6-311++G(2df,2p) u vakuumu (v), CDCl₃ (c) i DMSO-u (d) (IEF-PCM za otapalo), napravljena je analiza QTAIM. Određeni su topološki parametri kritičnih točaka između atoma koji tvore vodikove veze i uspoređeni s predloženim literaturnim vrijednostima. Zajedno s geometrijskim parametrima uspoređeni su s eksperimentalnim vrijednostima.

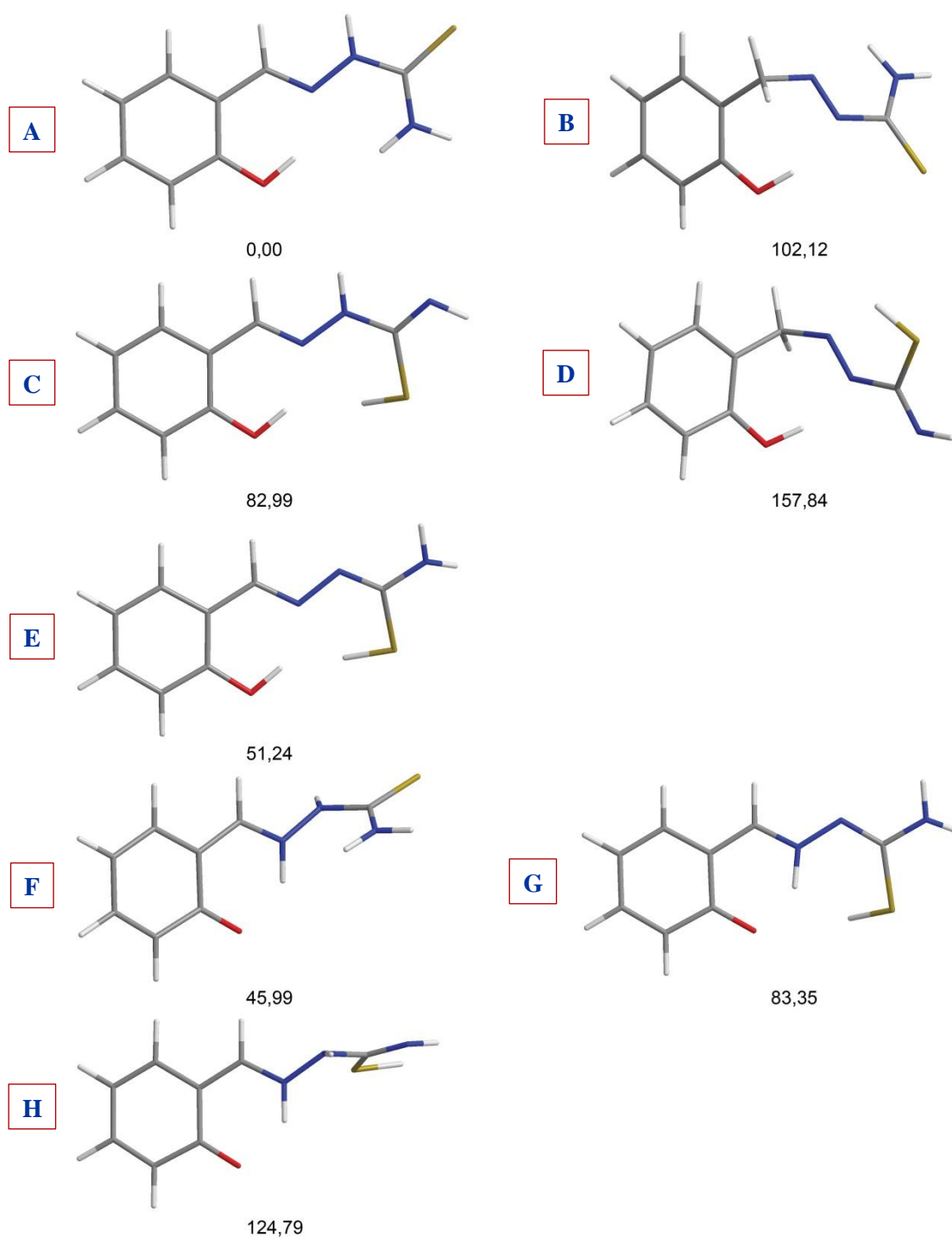
6.2.1. Određivanje najstabilnijeg tautomera spoja **S7**

Proučavani spojevi zbog karakterističnih strukturnih fragmenata teoretski mogu postojati u nekoliko tautomernih oblika (Slika 6-17). S obzirom da je za salicilaldehid tiosemikarbazone eksperimentalno potvrđen enol-imin-tionski oblik (Slika 6-17, struktura A), najprije je bilo potrebno metodama računalne kemije potvrditi njegovu najveću stabilnost. Kao modelni spoj odabran je najjednostavniji proučavani spoj **S7**. Za svaki njegov tautomerni oblik napravljena je konformacijska analiza prema prethodno opisanom postupku, a zatim su uspoređene relativne energije dobivenih konformera. Slika 6-18 sažeto prikazuje optimirane geometrije najstabilnijih konformera za svaki navedeni tautomer spoja **S7** s pripadajućim relativnim energijama dobivenim računskim modelom B3LYP-D3/6-311+G(d,p) u kloroformu (IEF-PCM). Ovi rezultati potvrđuju najveću stabilnost enol-imin-tionskog oblika spoja **S7** (Slike 6-17 i 6-18, strukture A) kao što je određeno eksperimentom. Sljedeći tautomer po stabilnosti je keto-amin-tionski oblik (Slike 6-17 i 6-18, strukture F), s relativnom energijom 46 kJ mol⁻¹ većom od najstabilnijeg tautomera.

U daljnjoj konformacijskoj analizi, koja je prethodila razmatranju vodikovih veza istraživanih derivata tiosemikarbazona, korišteni su samo konformeri određeni za enol-imin-tionski oblik spojeva **S1–S8**, odnosno tionski oblik spojeva **M1–M3**.



Slika 6-17. Strukturne formule tautomernih oblika modelnog spoja S7.



Slika 6-18. Optimirane geometrije te odgovarajuće relativne energije (kJ mol^{-1}) najstabilnijih konformera tautomernih oblika modelnog spoja **S7**, dobivene računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) u CDCl_3 (IEF-PCM).

6.2.2. Odabir osnovnog skupa za kvantno-mehanički račun

Iako je računski model B3LYP/6-311++G(d,p) bio prethodno korišten za opis spojeva **S1–S3**,^{231, 232} u slučaju modelnog spoja nije se pokazao prikladnim u kombinaciji s uključenom Grimmeovom disperznom korekcijom. Naime, isto kao i osnovni skup 6-311+G(d,p) korišten u preliminarnim računima tautomernih oblika prikazanih na slici 6-18, nije dao prikladne rezultate za modelni spoj **S7**. Naime, najstabilniji konformeri modelnog spoja **S7** (za enol-imin-tionski tautomer) imali su vrlo slične geometrije i vrlo male razlike u energiji. Oba konformera potvrđena su kao minimumi na plohi potencijalne energije. Međutim, razlikuju se isključivo po torzijskom kutu definiranom atomima (N–N–C–N) koji je, ovisno o korištenom osnovnom skupu, kod stabilnijeg „neplanarnog” konformera veći nego u slučaju „planarnog” konformera. Za usporedbu je izračunata i energija konformera koji pripada točkinoj grupi Cs i njegova je energija, očekivano, veća od energije „neplanarnog” konformera. Od svih testiranih osnovnih skupova, najveće odstupanje zapravo postoji za računski model B3LYP-D3/6-311++G(d,p). Razlika u kutu između „neplanarnog” i „planarnog” konformera smanjuje se s povećanjem osnovnog skupa, odnosno uvođenjem dodatnih polarizacijskih funkcija. Uvođenje dodatnih polarizacijskih funkcija pokazalo se korisnim ukoliko su one uvedene i za opis atoma vodika. U tom slučaju razlika u torzijskom kutu je manja od 0,5° a energija gotovo jednaka (Tablica 6-11). Za daljnje izračune odabran je onaj osnovni skup koji s najmanje dodatnih polarizacijskih funkcija dobro opisuje geometriju molekule, 6-311++G(2df,2p).

Tablica 6-11. Utjecaj osnovnog skupa na relativnu razliku „neplanarnog” i „neplanarnog” konformera spoja **S7**. Korišten je funkcional B3LYP-D3.

Osnovni skup	Simetrija	$\alpha(\text{N–N–C–N}) / ^\circ$	$\Delta E / \text{kJ mol}^{-1}$
6-311+G(d,p)	C1	1,491	0,00
6-311+G(d,p)	C1	0,004	0,02
6-311+G(d,p)	Cs	0,000	0,02
6-311++G(d,p)	C1	2,265	0,00
6-311++G(d,p)	C1	0,009	0,15
6-311++G(2d,p)	C1	1,417	0,00
6-311++G(2d,p)	C1	0,007	0,12
6-311++G(2df,2p)	C1	0,451	0,00
6-311++G(2df,2p)	C1	0,006	0,00
6-311++G(2df,2pd)	C1	0,433	0,00
6-311++G(2df,2pd)	C1	0,005	0,00

6.2.3. Konformacijska analiza spojeva S5–S8

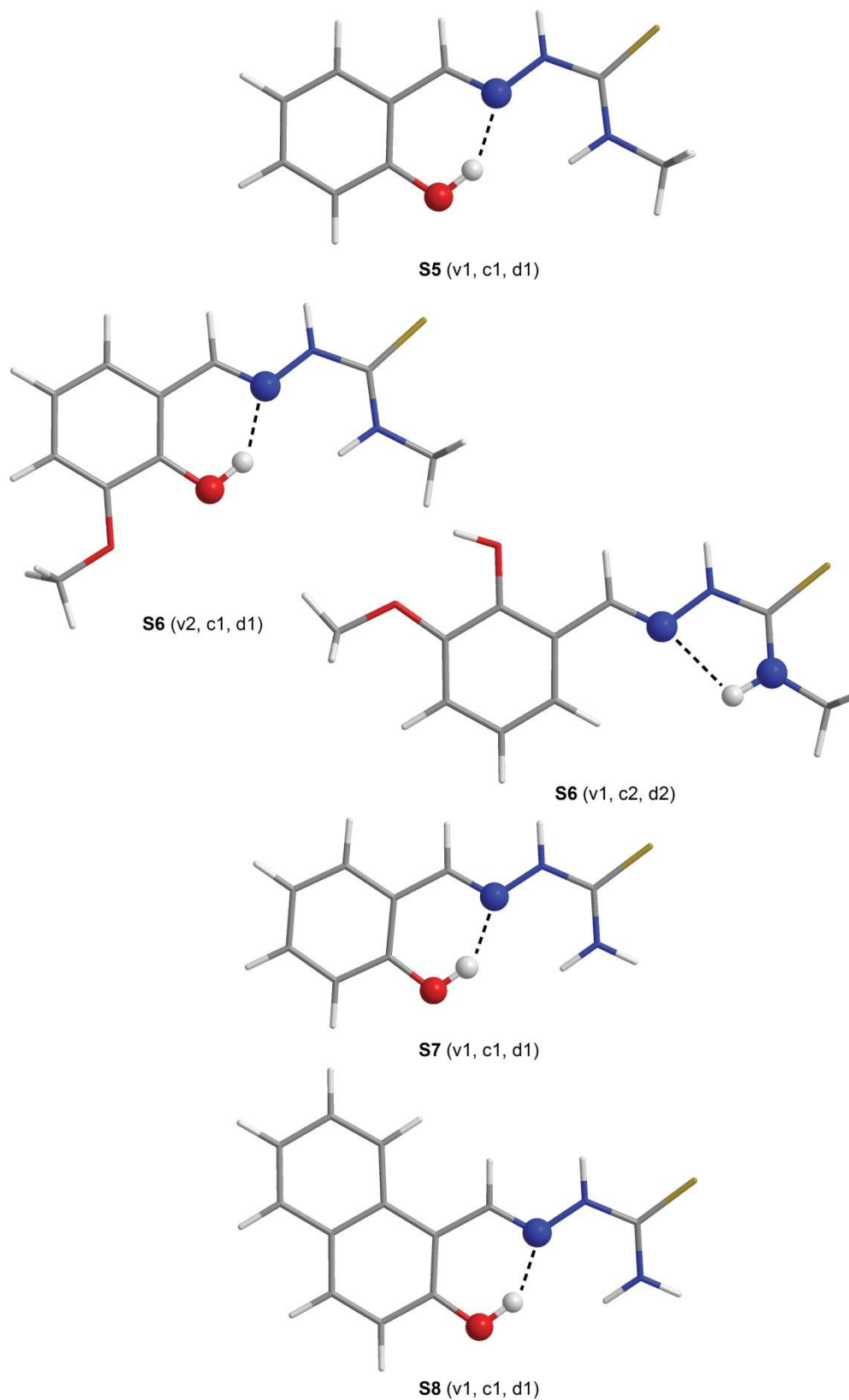
Spojevi serije **S5–S8** strukturno su slični s obzirom da sadrže hidroksilnu skupinu u položaju 2 na aromatskom prstenu. Ovi spojevi imaju jednostavniju aminske ili *N*-metilaminsku terminalnu skupinu, za razliku od spojeva **S1–S4** s *N*-fenilaminskim završetkom, što se odražava i na manji ukupan broj konformera. Najstabilniji konformeri u vakuumu (v), CHCl₃ (c) i DMSO-u (d) prikazani su na slici 6-19, geometrijski parametri vodikovih veza u tablici 6-12, te odgovarajući topološki parametri u tablici 9.2.1. u Prilogu.

Spojevi **S5**, **S7** i **S8** većinom sadrže jedan konformer (v1, c1, d1) zastupljen više od 99% u odabranoj populaciji svih konformera. Za svaki od njih karakteristična je vodikova veza O–H...N potvrđena analizom QTAIM (Slika 6-19). Geometrijski parametri opisanih vodikovih veza potvrđuju da se radi o umjereno jakim vodikovim vezama. Prema vrijednostima topoloških parametara (Teorijska osnovica, Tablica 3-5) u kritičnoj točki veze između vodika i akceptora vodika intramolekulska veza se također može okarakterizirati kao umjereno jaka. Prema predloženoj klasifikaciji, vrijednosti $\nabla^2\rho$ su pozitivne, a $H(r)$ negativne. Vrijednost elektronske gustoće u kritičnoj točki između vodika i akceptora vodika u spoju **S8** veća je od graničnih vrijednosti što upućuje na jaču vodikovu vezu u usporedbi s ostalim sličnim spojevima (**S5**, **S6** i **S7**). Povećanje elektronske gustoće prati i veća vrijednost $\nabla^2\rho$, odnosno negativnija vrijednost $H(r)$. Unatoč sličnom geometrijskom kutu od približno 146°, udaljenost između donora i akceptora vodika je manja za 0,06 Å (2,63 Å). Moguće objašnjene za jaču vodikovu vezu je u samoj strukturi spoja. Naime, u spoju **S8** postoji susptituirani naftalenski sustav koji se izvije iz ravnine s obzirom na enaminski dio molekule, kao posljedica nepovoljnih steričkih odbijanja između vodikovih atoma vezanih na ugljike C α i C7 (brojenje atoma prikazano je na slici 6-1). Posljedica je približavanje donora (O) i akceptora (N) koji ostvaruju vodikovu vezu.

Utjecaj promjene terminalne aminske (**S7**) u *N*-metilaminsku skupinu (**S5**) gotovo je zanemariv s obzirom na gotovo nepromijenjene geometrijske i topološke parametre.

Međutim, usporedbom spojeva **S5** i **S6** može se zaključiti kako uvođenje metoksilne skupine u *orto*-položaj relativno prema skupini OH na benzenskom prstenu utječe na raspodjelu konformera. Konformer u kojem je hidroksilna skupina okrenuta na način da ne može ostvariti vodikovu vezu s iminskim dušikom (v1, c2, d2) također je značajno zastupljen u odabranom skupu konformera. U tom slučaju, prema analizi QTAIM, iminski dušik djeluje isključivo kao akceptor vodika s terminalne *N*-metilaminske skupine u vodikovoj vezi

$N3'-H\cdots N$, a ne više u interakciji $O-H\cdots N$. Prema topološkim parametrima (Prilog, Tablica 9.2.1) ova vodikova veza može se okarakterizirati kao slabija relativno prema vodikovoj vezi $O-H\cdots N$ opisanoj u spojevima **S5**, **S7** i **S8**. Usporedbom spojeva **S5** i **S6** može se primijetiti kako bi pored interakcije $O-H\cdots N$ također mogla postojati i slična vodikova veza $N3'-H\cdots N$ (nije pronađena analizom QTAIM) u kojoj participira isti iminski dušik kao akceptor vodika. Međutim, njegov akceptorski afinitet je očito oslabljen u spoju **S5** zbog već postojeće vodikove veze, što se odražava i na veću udaljenost $d(N\cdots N) = 2,71 \text{ \AA}$ ($2,68 \text{ \AA}$ u spoju **S6**), odnosno $d(H\cdots N) = 2,30 \text{ \AA}$ ($2,20 \text{ \AA}$ u spoju **S6**) uz malo manji kut od 103° (106° u spoju **S6**). Slični parametri određeni su i za ostale spojeve u kojima postoji vodikova veza $O-H\cdots N$. U vakuumu je opažena inverzija energijskih stanja spoja **S6** u usporedbi s kloroformom i DMSO-om. Konformer s interakcijom $N3'-H\cdots N$ (v1) energijski je povoljniji za približno $0,6 \text{ kJ mol}^{-1}$. U ovom slučaju, odnosno samo u vakuumu, konformer (v1) ima dodatnu vodikovu vezu $O-H\cdots O7$ između hidroksilne i metoksilne skupine. U kloroformu su udaljenosti donora i akceptora vodika veće nego u vakuumu i analizom QTAIM nije potvrđeno postojanje kritične točke veze. Navedeno je u skladu s eksperimentalnim podacima prema kojima u kristalnoj strukturi postoji interakcija $O-H\cdots O7$. Zastupljenost navedenog konformera se smanjuje u nizu vakuum, kloroform, DMSO što je također u skladu s mjerenjima NMR.



Slika 6-19. Najstabilniji konformeri spojeva **S5–S8** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl_3 (c) i DMSO-u (d).

Tablica 6-12. Relativne energije, Boltzmannova raspodjela ($T = 298$ K) i geometrijski parametri vodikovih veza najstabilnijih konformera spojeva **S5–S8**.

Oznaka	$\Delta E / \text{kJ mol}^{-1}$	Pop. %	Interakcija	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$d(\text{D}-\text{H}) / \text{Å}$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\alpha(\text{D}-\text{H}-\text{A}) / ^\circ$
S5-v1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,69093	0,97615	1,82131	146,676
S5-c1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,69359	0,97696	1,82648	146,180
S5-d1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,69725	0,97700	1,83253	145,825
S6-v1	0,00	56	N3'-H \cdots N	2,65874	1,00822	2,20311	105,654
S6-v1			O2-H \cdots O7	2,62931	0,96530	2,08193	114,190
S6-v2	0,57	44	O2-H \cdots N	2,68286	0,97629	1,81011	147,118
S6-c1	0,00	70	O2-H \cdots N	2,68383	0,97738	1,81281	146,689
S6-c2	2,54	25	N3'-H \cdots N	2,65351	1,00928	2,19745	105,612
S6-c2			O2-H \cdots O7	2,62789	0,96648	2,08295	113,929
S6-d1	0,00	83	O2-H \cdots N	2,68645	0,97770	1,81710	146,392
S6-d2	4,43	14	N3'-H \cdots N	2,65178	1,00977	2,19727	105,479
S6-d2			O2-H \cdots O7	2,62687	0,96693	2,08243	113,860
S7-v1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,68883	0,97626	1,82056	146,444
S7-c1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,68784	0,97735	1,82099	146,068
S7-d1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,68909	0,97771	1,82347	145,833
S8-v1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,62586	0,98082	1,75286	146,301
S8-c1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,62530	0,98188	1,75319	146,005
S8-d1	0,00	> 99	O2-H \cdots N	2,62384	0,98236	1,75108	146,031

6.2.4. Konformacijska analiza spojeva **S1–S4**

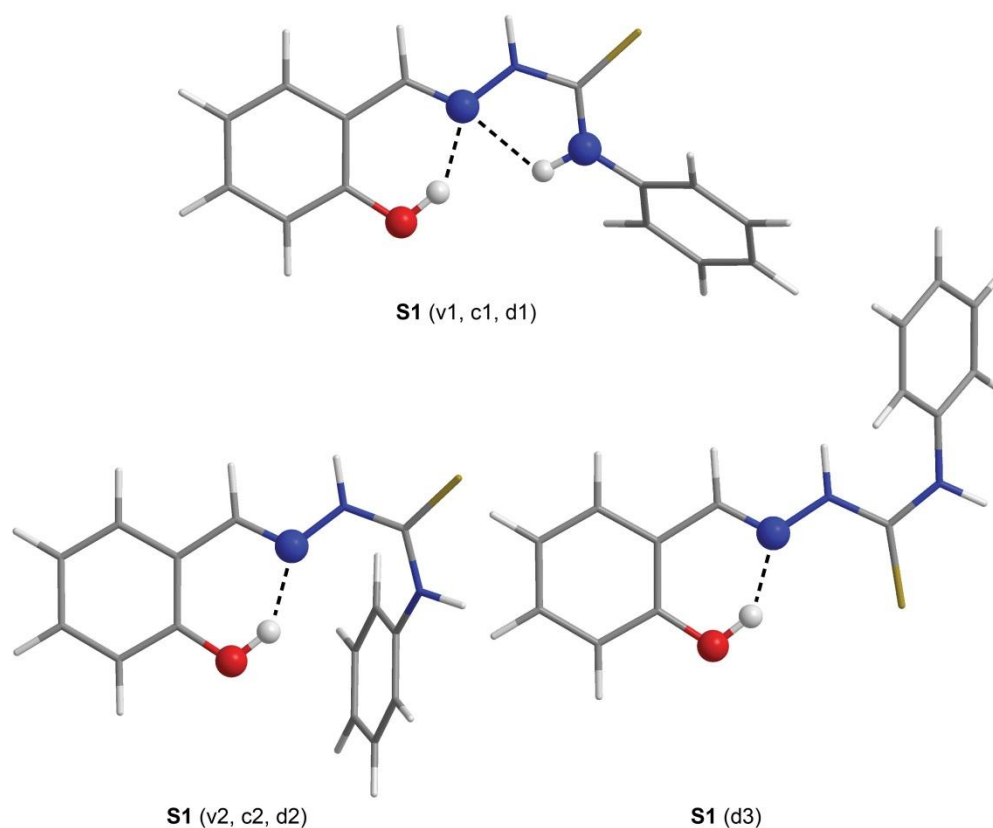
Spojevi serije **S1–S4** strukturno su slični opisanim spojevima **S5–S8** s obzirom da sadrže hidroksilnu skupinu u položaju 2 na benzenskom prstenu. Međutim, terminalna *N*-fenilaminska skupina, za razliku od aminske i *N*-metilaminske skupine, bitno utječe na raspodjelu konformera i povećava njihov broj. Najstabilniji konformeri u vakuumu (v), CHCl_3 (c) i DMSO-u (d) prikazani su na slikama 6-20 do 6-23, a geometrijski parametri vodikovih veza u tablici 6-13, te odgovarajući topološki parametri u tablici 9.2.1. u Prilogu.

U usporedbi sa spojevima serije **S5–S8** u svim konformerima postoji karakteristična vodikova veza O–H \cdots N. Konformeri se međusobno razlikuju s obzirom na položaj supstituenta koji ovisi o rotaciji oko kemijskih veza između ugljika tionskog sustava i susjednih atoma (C2–N1' i C2–N3'). Najstabilniji konformeri uz interakciju O–H \cdots N imaju analizom QTAIM potvrđenu vodikovu vezu N3'–H \cdots N koja je po vrijednostima topoloških i geometrijskih parametara slična prethodno opisanoj vodikovoj vezi u spoju **S6**.

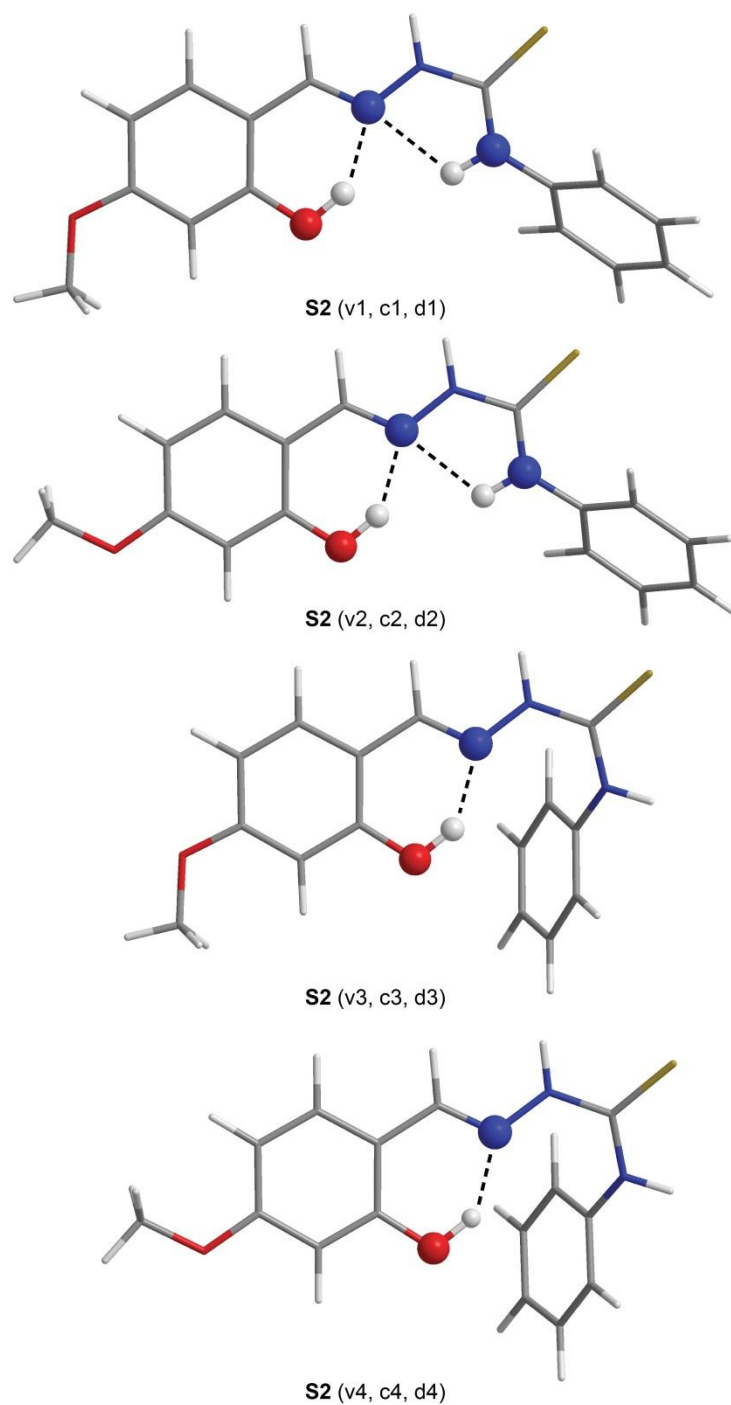
Uvođenje metoksilne skupine u položaju 4 (spoj **S2**), odnosno položaju 5 (spoj **S3**) na

benzenskom prstenu rezultira sličnom raspodjelom konformera u usporedbi sa spojem **S1** bez metoksilnog supstituenta. Posljedica rotacije oko C(benzen)–O(CH₃) veze jesu dvije orijentacije metoksilne skupine, što rezultira i dvama energijskim stanjima s istim rasporedom vodikovih veza u ostatku molekule (v1, c1, d1 i v2, c2, d2), odnosno (v3, c3, d3 i v4, c4, d4) za spojeve **S2** i **S3**. S obzirom na geometrijske i topološke parametre, sve veze O–H...N relativno su jače u usporedbi s vodikovim vezama N3'–H...N.

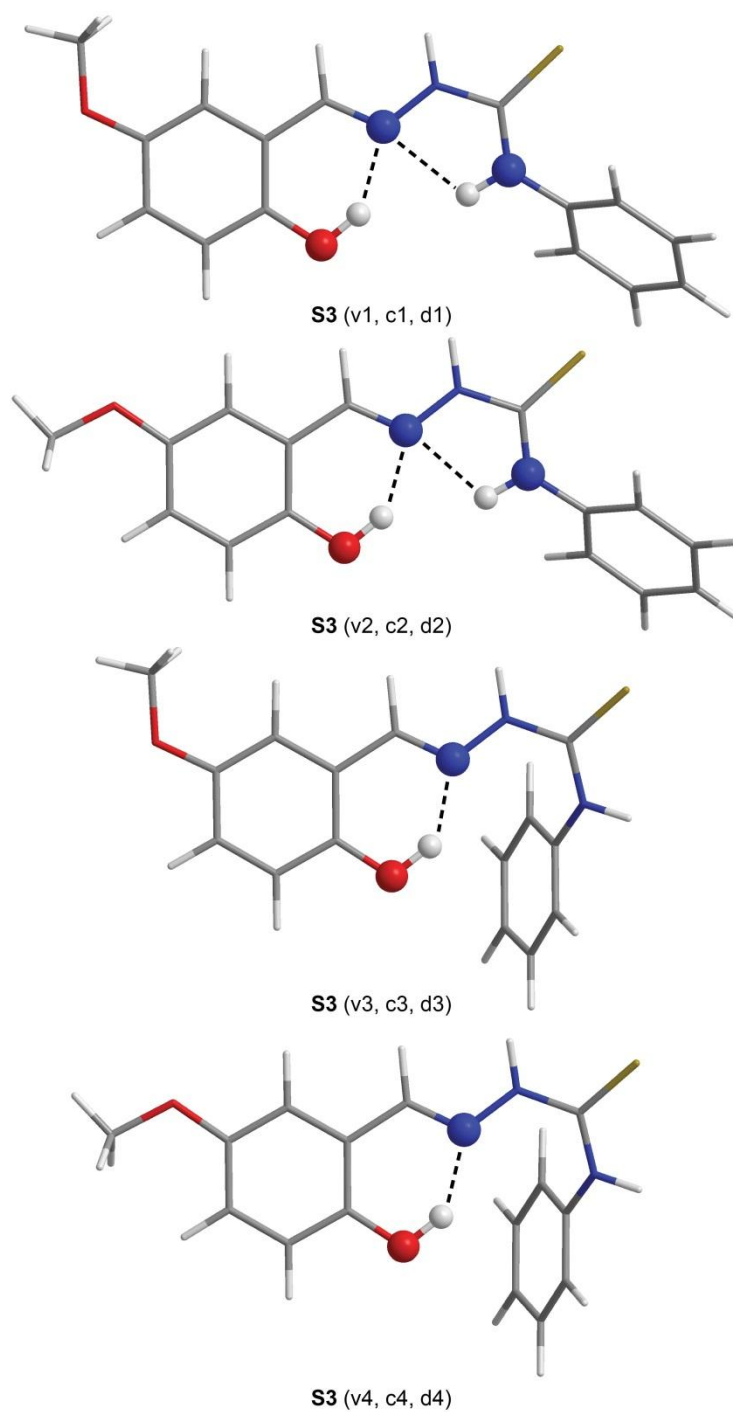
U spoju **S4** sa skupinom NO₂ u položaju 5 na benzenskom prstenu, raspored konformera vrlo je sličan onome u spoju **S1**. Međutim, analiza QTAIM nije potvrdila postojanje vodikove veze N3'–H...N u kloroformu i DMSO-u, nego samo u vakuumu. Udaljenost između vodika i akceptora dušika veća je u otapalima za otprilike 0,04 Å (2,26 Å prema 2,22 Å) što je očito na granici vrijednosti da bi interakcija bila potvrđena analizom QTAIM. U usporedbi s vrijednostima za spojeve **S5**, **S7** i **S8** u kojima ista kritična točka nije bila potvrđena ni u jednom mediju, ove udaljenosti između vodika i akceptora vodika u spoju **S4** ipak su manje za otprilike 0,04 Å (2,26 Å prema 2,30 Å).



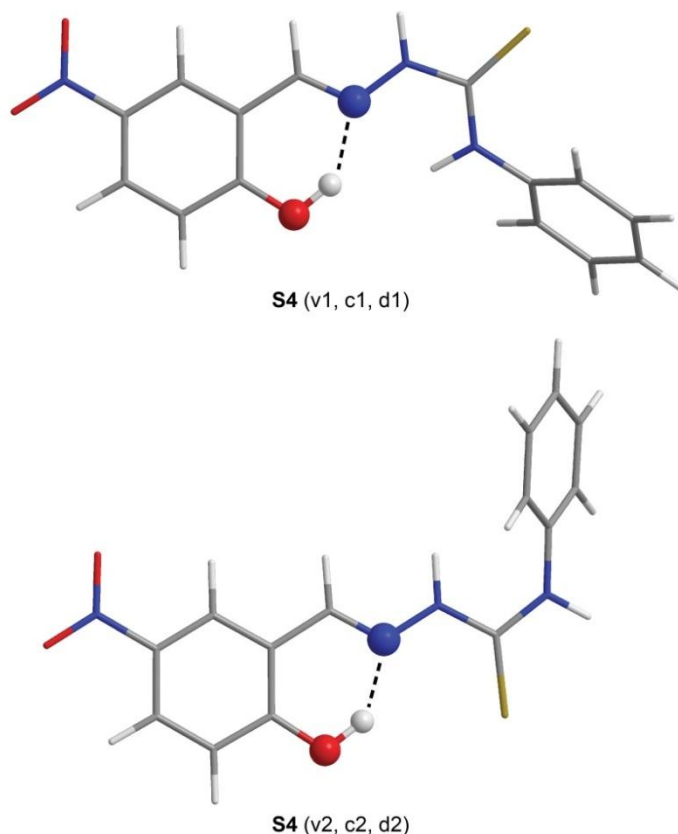
Slika 6-20. Najstabilniji konformeri spoja **S1** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl₃ (c) i DMSO-u (d).



Slika 6-21. Najstabilniji konformeri spojeva **S2** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl_3 (c) i DMSO-u (d).



Slika 6-22. Najstabilniji konformeri spoja **S3** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl₃ (c) i DMSO-u (d).



Slika 6-23. Najstabilniji konformeri spoja **S4** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl₃ (c) i DMSO-u (d).

Tablica 6-13. Relativne energije, Boltzmannova raspodjela ($T = 298$ K) i geometrijski parametri vodikovih veza najstabilnijih konformera spojeva **S1–S4**.

Oznaka	$\Delta E / \text{kJ mol}^{-1}$	Pop. %	Interakcija	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$d(\text{D}-\text{H}) / \text{Å}$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\alpha(\text{D}-\text{H}-\text{A}) / ^\circ$
S1-v1	0,00	81	N3'-H \cdots N	2,68107	1,00861	2,19177	108,010
S1-v1			O2-H \cdots N	2,70044	0,97499	1,83901	145,627
S1-v2	3,59	19	O2-H \cdots N	2,68393	0,97779	1,83731	143,058
S1-c1	0,00	76	N3'-H \cdots N	2,68035	1,00909	2,22605	105,634
S1-c1			O2-H \cdots N	2,69654	0,97643	1,83640	145,221
S1-c2	3,15	21	O2-H \cdots N	2,67295	0,97942	1,82153	143,479
S1-d1	0,00	76	N3'-H \cdots N	2,68061	1,00931	2,23363	105,144
S1-d1			O2-H \cdots N	2,69625	0,97688	1,83651	145,097
S1-d2	3,72	17	O2-H \cdots N	2,66448	0,98055	1,80936	143,822
S1-d3	5,74	8	O2-H \cdots N	2,65803	0,98134	1,82233	141,043
S2-v1	0,00	58	N3'-H \cdots N	2,67917	1,00865	2,18569	108,285
S2-v1			O2-H \cdots N	2,69479	0,97677	1,82857	146,076
S2-v2	2,16	24	N3'-H \cdots N	2,67894	1,00871	2,18154	108,550
S2-v2			O2-H \cdots N	2,70167	0,97561	1,83651	146,105

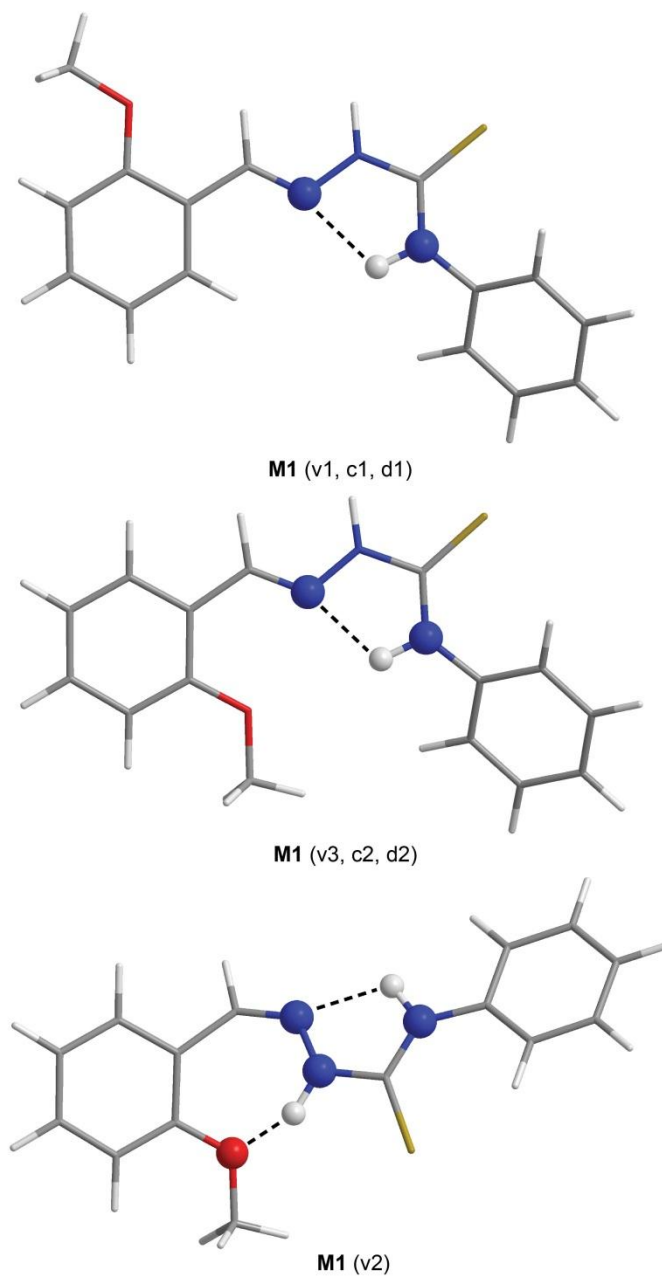
Oznaka	$\Delta E / \text{kJ mol}^{-1}$	Pop. %	Interakcija	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{\AA}$	$d(\text{D}-\text{H}) / \text{\AA}$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) / \text{\AA}$	$\alpha(\text{D}-\text{H}-\text{A}) / ^\circ$
S2-v3	3,77	13	O2-H \cdots N	2,67645	0,97964	1,82398	143,610
S2-v4	6,09	5	O2-H \cdots N	2,68396	0,97847	1,83311	143,562
S2-c1	0,00	52	N3'-H \cdots N	2,68056	1,00905	2,21944	106,089
S2-c1			O2-H \cdots N	2,69170	0,97797	1,82650	145,740
S2-c2	1,61	27	N3'-H \cdots N	2,67903	1,00906	2,21848	106,044
S2-c2			O2-H \cdots N	2,69545	0,97720	1,83105	145,743
S2-c3	3,26	14	O2-H \cdots N	2,66791	0,98103	1,81142	143,965
S2-c4	5,00	7	O2-H \cdots N	2,67149	0,98022	1,81554	144,009
S2-d1	0,00	49	N3'-H \cdots N	2,67965	1,00933	2,22687	105,520
S2-d1			O2-H \cdots N	2,69101	0,97841	1,82653	145,569
S2-d2	1,20	30	N3'-H \cdots N	2,67965	1,00933	2,22687	105,520
S2-d2			O2-H \cdots N	2,69101	0,97841	1,82653	145,569
S2-d3	3,74	11	O2-H \cdots N	2,65955	0,98216	1,79940	144,309
S2-d4	4,94	7	O2-H \cdots N	2,66324	0,98148	1,80358	144,345
S3-v1	0,00	50	N3'-H \cdots N	2,67874	1,00880	2,18145	108,537
S3-v1			O2-H \cdots N	2,70498	0,97380	1,84788	145,165
S3-v2	0,92	34	O2-H \cdots N	2,67775	1,00879	2,17879	108,648
S3-v2			O2-H \cdots N	2,71130	0,97307	1,85431	145,270
S3-v3	4,07	10	O2-H \cdots N	2,68893	0,97658	1,84706	142,576
S3-v4	5,10	6	O2-H \cdots N	2,69520	0,97583	1,85377	142,633
S3-c1	0,00	50	N3'-H \cdots N	2,68361	1,00914	2,22768	105,756
S3-c1			O2-H \cdots N	2,69972	0,97547	1,84238	144,951
S3-c2	1,20	31	N3'-H \cdots N	2,68126	1,00905	2,22723	105,623
S3-c2			O2-H \cdots N	2,70738	0,97460	1,85136	144,903
S3-c3	3,46	12	O2-H \cdots N	2,67865	0,97816	1,83208	142,985
S3-c4	4,74	7	O2-H \cdots N	2,68307	0,97745	1,83676	143,056
S3-d1	0,00	54	N3'-H \cdots N	2,68362	1,00930	2,23972	104,955
S3-d1			O2-H \cdots N	2,69893	0,97599	1,84218	144,790
S3-d2	1,53	29	N3'-H \cdots N	2,68171	1,00927	2,23518	105,121
S3-d2			O2-H \cdots N	2,70704	0,97508	1,85146	144,771
S3-d3	3,84	11	O2-H \cdots N	2,67025	0,97930	1,81993	143,331
S3-d4	5,44	6	O2-H \cdots N	2,67563	0,97860	1,82570	143,387
S4-v1	0,00	95	N3'-H \cdots N	2,68864	1,00817	2,22059	106,630
S4-v1			O2-H \cdots N	2,68369	0,97820	1,81797	145,761
S4-v2	7,03	5	O2-H \cdots N	2,64235	0,98509	1,80385	140,894
S4-c1	0,00	82	N3'-H \cdots N	2,69063	1,00869	2,24935	104,843
S4-c1			O2-H \cdots N	2,67973	0,98000	1,81420	145,465
S4-c2	3,80	18	O2-H \cdots N	2,62108	0,98899	1,76714	142,397
S4-d1	0,00	77	N3'-H \cdots N	2,69017	1,00894	2,25862	104,196
S4-d1			O2-H \cdots N	2,67843	0,98059	1,81354	145,282
S4-d2	2,95	23	O2-H \cdots N	2,60928	0,99110	1,74616	143,352

6.2.5. Konformacijska analiza spojeva **M1–M3**

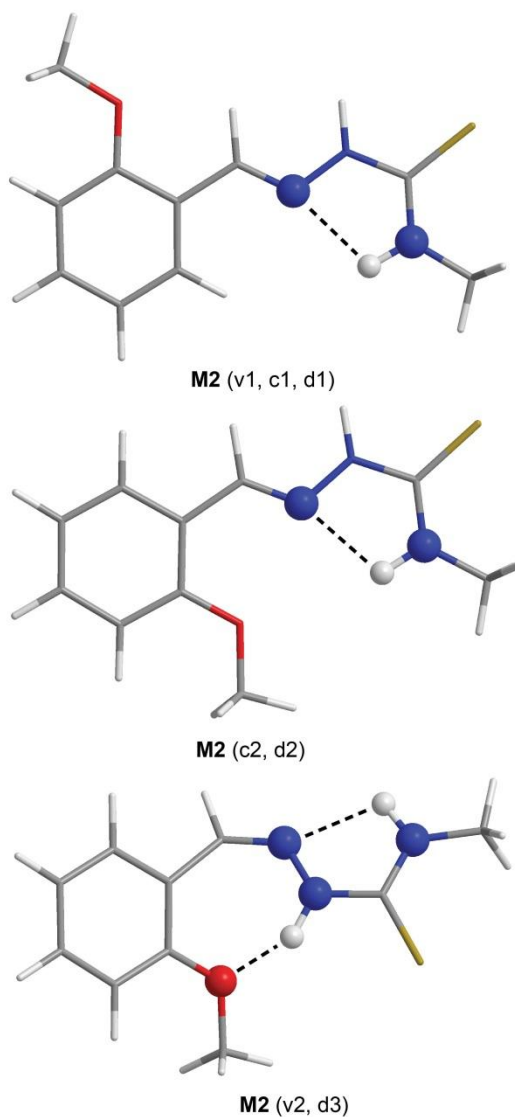
Spojevi serije **M1–M3** ne sadrže hidroksilnu, već metoksilnu skupinu u položaju 2 na benzenskom prstenu. Međusobno se razlikuju po terminalnim skupinama; aminska u **M3**, *N*-metilaminska u **M2** i *N*-fenilaminska u **M3**. Najstabilniji konformeri u vakuumu (v), CHCl₃ (c) i DMSO-u (d) prikazani su na slikama 6-24 do 6-26, geometrijski parametri vodikovih veza u tablici 6-14, te odgovarajući topološki parametri u tablici 9.2.2. u Prilogu.

Najstabilniji konformeri spojeva **M1** i **M2** sadrže vodikovu vezu N3'–H...N koja je relativno jača od interakcije N3'–H...N u spojevima **S1–S8**. Pripadajući geometrijski parametri ukazuju na manju udaljenost donora i akceptora vodika $d(N3'\cdots N)$ u svim konformerima (u rasponu od 2,58 Å do 2,66 Å) za razliku od spojeva serije **S1–S8** u kojima odgovarajuće udaljenosti iznose više od 2,68 Å za najjaču vodikovu vezu. Navedene geometrijske parametre prati isti trend u vrijednostima topoloških parametara. Manje stabilni konformeri (c2 i d2) razlikuju se po položaju metoksilne skupine koja je u njima okrenuta prema *N*-fenilaminskoj skupini. U ovim konformerima udaljenost vodika i akceptora vodika $d(H3'\cdots N)$ za interakciju N3'–H...N manja je za približno 0,03 Å nego u najstabilnijim konformerima. U vakuumu dolazi do inverzije energijskih stanja s obzirom na otapala, pri čemu konformer s dvije vodikove veze (v2) postaje energijski povoljniji. Uz opisanu interakciju N3'–H...N koja ima najmanje udaljenosti donora i akceptora vodika, postoji i vodikova veza N1'–H...O7 između tioamidnog dušika N1' i kisika metoksilne skupine. Međutim, njegova zastupljenost značajno je manja u usporedbi s populacijom gore opisanih konformera.

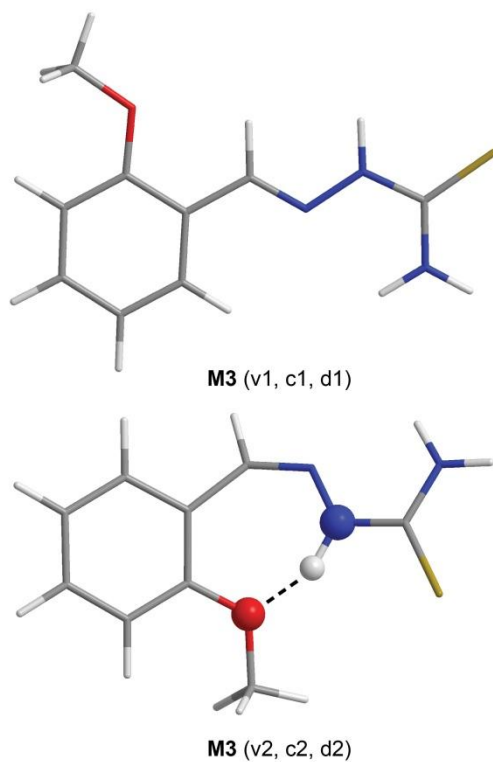
Spoj s terminalnom aminskom skupinom (**M3**) prema analizi QTAIM ne sadrži vodikovu vezu N3'–H...N, odnosno navedena interakcija najslabija je u usporedbi s istom u spojevima **M1** i **M2**. Ako se uspoređi trend porasta udaljenosti s obzirom na izmjenu terminalne skupine, može se zaključiti da udaljenost vodika N3' i akceptora vodika N, $d(H3'\cdots N)$, raste u nizu spojeva **M1**, **M2** i **M3** (u rasponu od 2,07 Å do 2,28 Å) pri čemu se istovremeno smanjuje kut $\alpha(N-H-N)$ u rasponu od 112° do 101°. Navedene geometrijske parametre slijedi i promjena vrijednosti topoloških parametara zadržavajući isti trend slabljenja vodikove veze. U ovom slučaju drugi konformer po stabilnosti (v2, c2, d2 spoja **M3**) sličan je već opisanom konformeru v2 spojeva **M1** i **M2**, ali sadrži samo interakciju N1'–H...O7.



Slika 6-24. Najstabilniji konformeri spoja **M1** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl_3 (c) i DMSO-u (d).



Slika 6-25. Najstabilniji konformeri spoja **M2** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl₃ (c) i DMSO-u (d).



Slika 6-26. Najstabilniji konformeri spoja **M3** optimirani računskim modelom B3LYP/6-311+G(d,p) (IEF-PCM-za otapalo) s vodikovim vezama potvrđenim analizom QTAIM u vakuumu (v), CHCl₃ (c) i DMSO-u (d).

Tablica 6-14. Relativne energije, Boltzmannova raspodjela ($T = 298$ K) i geometrijski parametri vodikovih veza najstabilnijih konformera spojeva **M1–M3**.

Oznaka	$\Delta E / \text{kJ mol}^{-1}$	Pop. %	Interakcija	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$d(\text{D}-\text{H}) / \text{Å}$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\alpha(\text{D}-\text{H}-\text{A}) / ^\circ$
M1-v1	0,00	84	N3'-H...N	2,62689	1,01303	2,07381	111,995
M1-v2	5,38	10	N3'-H...N	2,61189	1,01433	2,05972	111,784
M1-v2			N1'-H...O7	2,71412	1,01270	1,89857	135,364
M1-v3	6,28	7	N3'-H...N	2,57928	1,01571	2,01314	112,550
M1-c1	0,00	82	N3'-H...N	2,62561	1,01304	2,10608	109,609
M1-c2	5,04	11	N3'-H...N	2,57616	1,01612	2,02640	111,328
M1-d1	0,00	83	N3'-H...N	2,62531	1,01333	2,11978	108,624
M1-d2	4,40	14	N3'-H...N	2,57792	1,01610	2,03902	110,566
M2-v1	0,00	90	N3'-H...N	2,66044	1,00817	2,20525	105,635
M2-v2	6,07	8	N3'-H...N	2,64376	1,00925	2,18523	105,728
M2-v2			N1'-H...O7	2,71870	1,01205	1,90651	135,076
M2-c1	0,00	89	N3'-H...N	2,65439	1,00933	2,19900	105,569
M2-c2	5,96	8	N3'-H...N	2,62288	1,01084	2,15156	106,405
M2-d1	0,00	89	N3'-H...N	2,65206	1,00986	2,19737	105,488
M2-d2	6,97	5	N3'-H...N	2,62381	1,01126	2,15487	106,232
M2-d3	7,05	5	N3'-H...N	2,63707	1,01034	2,17868	105,638
M2-d3			N1'-H...O7	2,72126	1,01402	1,89750	136,179
M3-v1	0,00	85	–	–	–	–	–
M3-v2	4,29	15	N1'-H...O7	2,71466	1,01237	1,90122	135,167
M3-c1	0,00	92	–	–	–	–	–
M3-c2	6,11	8	N1'-H...O7	2,71629	1,01399	1,89274	136,140
M3-d1	0,00	95	–	–	–	–	–
M3-d2	7,19	5	N1'-H...O7	2,71312	1,01470	1,88232	136,879

§ 7. ZAKLJUČAK

Primjenom višenuklearne spektroskopije NMR (^1H , ^{13}C i ^{15}N) u čvrstom stanju i otopini te računalnih metoda (molekulske- i kvantno-mehaničkih te metode populacijske analize QTAIM) istražen je utjecaj supstituenata, prirode otapala i temperature na molekulske konformacije, tautomeriju i prirodu vodikovih veza (intra- i intermolekulskih) derivata salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8**, te derivata 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3**. U okviru istraživanja određene su, također, molekulske i kristalne strukture spoja **M1**, dvaju polimornih oblika spoja **M2**, kao i preliminarna kristalna struktura spoja **S4**.

U skladu sa literaturno dostupnim kristalografskim podacima, analizom kemijskih pomaka ^1H , ^{13}C i ^{15}N kristalnih uzoraka istraživanih derivata tiosemikarbazona, potvrđeni su enol-imin-tionski oblici salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8**, odnosno tionski oblici 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3** u čvrstom stanju. Odsutnost izdvojenih signala protona OH u području iznad 14 ppm u spektrima ^1H MAS, karakterističnih za jake intramolekulske vodikove veze, te izmjerene vrijednosti kemijskih pomaka iminskog dušika, (u rasponu od 279,3 do 287,4 ppm), te ugljika C2 (u rasponu od 152,57 do 159,35 ppm) ukazuju na postojanje umjereno jakih, lokaliziranih, intramolekulskih vodikovih veza O–H \cdots N u derivatima salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S3**, **S5**, **S7** i **S8**, bez značajnog prijenosa protona s kisika na iminski dušik. Za derivate salicilaldehid tiosemikarbazona **S4** i **S6** te 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona **M1–M3**, kod kojih u kristalnoj strukturi ne postoji intramolekulska vodikova veza O–H \cdots N, već interakcija N3'–H \cdots N, pronađene su više vrijednosti kemijskog pomaka iminskog dušika (rasponu od 299,0 do 305,7 ppm), u skladu sa slabijom intramolekulskom vodikovom vezom N3'–H \cdots N u usporedbi s O–H \cdots N.

Strukturna karakterizacija u otopini obuhvatila je otapala različitih polarnosti, odnosno različitih proton-donorskih i proton-akceptorskih svojstava, sukladno topljivosti pojedinog spoja u korištenom otapalu: CDCl_3 (za **S1–S6**, **M1** i **M2**), CD_3COCD_3 (za **S1–S3**), CD_3OD (za **S1–S3**) i DMSO-d_6 (za **S1–S8** i **M1–M3**). Jedan set signala opažen u spektrima ^1H , ^{13}C i ^{15}N , korelacijski signali u spektrima $^1\text{H-}^{13}\text{C}(^{15}\text{N})$ HMBC te vrijednosti odgovarajućih kemijskih pomaka ^1H , ^{13}C i ^{15}N ukazuju na prisutnost enol-imin-tionskog oblika salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8**, odnosno tionskog oblika 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona

M1–M3, kao dominantnih tautomernih oblika u otopini, neovisno o prirodi otapala i temperaturi sustava.

S obzirom na brzu izmjenu proton-deuterij u CD_3OD , vodikove veze salicilaldehid te 2-metoksibenzaldehid tiosemikarbazona eksperimentalno su istražene u CDCl_3 (**S1–S6**, **M1** i **M2**), CD_3COCD_3 (**S1–S3**) te DMSO-d_6 (**S1–S8** i **M1–M3**).

Odsjnenjenje iminskog dušika N s povećanjem polarnosti otapala, kao i opažene razlike u kemijskim pomacima ugljika C2, C α , C1 i C6 s obzirom na promjenu faze (otopina vs. čvrsto stanje) i prirode otapala sugeriraju promjene u prirodi vodikovih veza skupine OH spojeva **S1–S8** u otopini u usporedbi s čvrstim stanjem.

Vrijednosti kemijskog pomaka protona OH te iminskog dušika, korelacijski signali protona OH i iminskog dušika u spektrima ^1H - ^{15}N HMBC, kao i temperaturna ovisnost kemijskog pomaka protona OH spojeva **S1–S6** u CDCl_3 , ukazuju na sudjelovanje hidroksilnog protona u intramolekularnoj vodikovoj vezi O–H \cdots N. Navedena intramolekularna vodikova veza potvrđena je analizom QTAIM u najstabilnijim konformerima svih spojeva serije **S1–S8** u CHCl_3 . Odsjnenjenje kemijskog pomaka iminskog dušika spojeva **S1–S3** i **S5** u CDCl_3 u odnosu na čvrsto stanje, upućuje na slabije intramolekularne vodikove veze O–H \cdots N u otopini navedenih spojeva. Eksperimentalno je utvrđeno da supstituenti koji povećavaju bazičnost iminskog dušika (**S2**), kao i kiselost skupine OH navedenih spojeva (**S4**), uzrokuju nastajanje jačih intramolekularskih vodikovih veza O–H \cdots N u CDCl_3 kao nepolarnom otapalu.

Odsjnenjenje signala iminskog dušika i protona OH spojeva **S1–S8** u proton-akceptorskim otapalima CD_3COCD_3 i DMSO-d_6 , kao i razlike u kemijskim pomacima ugljika C α , C1 i C6 te protona H α i H6 u odnosu na odgovarajuće signale u CDCl_3 , sugeriraju kompeticiju intermolekularskih vodikovih veza molekula otapala za hidroksilnu skupinu iz intramolekularne vodikove veze opažene u navedenim spojevima u CDCl_3 . Iako je analizom QTAIM potvrđena intramolekularna vodikova veza O–H \cdots N u najstabilnijim konformerima svih spojeva serije **S1–S8** u DMSO-u , vrijednosti kemijskih pomaka ^1H , ^{13}C i ^{15}N , kao i temperaturne ovisnosti kemijskih pomaka protona OH, upućuju na postojanje dinamičke izmjene između inter- i intramolekularskih interakcija skupine OH navedenih spojeva u proton-akceptorskim otapalima. Porast u polarnosti otapala, kao i supstituenti koji povećavaju kiselost skupine OH (**S4**) uzrokuju nastajanje jačih intermolekularskih vodikovih interakcija hidroksilne skupine s molekulama otapala.

Za spojeve serije **M1–M3**, najslabija intramolekularna vodikova veza N3'–H \cdots N opažena

je u kristalnoj strukturi spoja **M3**. Analizom QAIM potvrđena je navedena intramolekulska vodikova veza u najstabilnijim konformerima spojeva **M1** i **M2** u vakuumu, kloroformu i DMSO-u, međutim ista nije pronađena kod spoja **M3**. Vrijednosti kemijskog pomaka protona H3' te iminskog dušika, korelacijski signali protona H3' i iminskog dušika u spektrima ^1H - ^{15}N HMBC, kao i male apsolutne vrijednosti temperaturnih koeficijenta kemijskog pomaka protona H3', eksperimentalno su potvrdili postojanje intramolekulske vodikove veze N3'-H...N u otopini spojeva **M1** i **M2** u CDCl_3 . Odsjnenje signala iminskog dušika i protona H3' u DMSO- d_6 u odnosu na odgovarajuće signale u CDCl_3 , sugeriraju kompeticiju intermolekulskih vodikovih veza molekula otapala za proton H3' iz intramolekulske vodikove veze opažene u spojevima **M1** i **M2** u CDCl_3 . Slične vrijednosti kemijskih pomaka protona H3' za strukturno slične spojeve unutar serija **M1–M3** i **S1–S8**, ukazuju da protoni H3' primarno sudjeluju u intermolekulskim vodikovim vezama s proton-akcetorskim otapalima.

Analizom utjecaja temperature i koncentracije otopine na spektre ^1H NMR spojeva **S1–S5**, **M1** i **M2** u CDCl_3 opaženo je značajno odsjnenje signala tioamidnog protona H1' sa sniženjem temperature, odnosno porastom koncentracije otopine, što ukazuje na asocijaciju molekula tiosemikarbazona u CDCl_3 , odnosno nastajanje intermolekulskih vodikovih veza N1'-H...S, učestalo opaženih u kristalnim strukturama tiosemikarbazona. U polarnim proton-akceptorskim otapalima, CD_3COCD_3 i DMSO- d_6 , proton H1' sudjeluje u intermolekulskim vodikovim vezama s molekulama otapala.

S obzirom na slabu topljivost u CDCl_3 , kao i brzu kemijsku izmjenu hidroksilnih i tioamidnih protona s molekulama vode u svim korištenim deuteriranim otapalima, na temelju analize spektara NOESY nije bilo moguće dobiti potpuni uvid u konformacijske karakteristike istraživanih derivata tiosemikarbazona u otopini. Računalnim istraživanjem utvrđeno je da populacijski najzastupljeniji konformeri spojeva **S1–S3**, **S5–S7** i **M1–M3** u CHCl_3 i DMSO-u odgovaraju onima unutar kristalnih struktura, dok su za spojeve **S4** i **S6** utvrđene razlike u orijentaciji hidroksilne skupine prema iminskom dušiku s obzirom na kemijsku vezu C1-C α , i s tim u vezi postojanje intramolekulske vodikove veze O-H...N. Za seriju spojeva **S1–S8** utvrđeno je da priroda N-terminalne skupine utječe na broj i raspodjelu najstabilnijih konformera u svim istraživanim medijima. Uvođenje N-fenilaminske terminalne skupine (**S1–S4**), povećava broj konformera koji se međusobno razlikuju s obzirom na položaj supstituenta u ovisnosti o rotaciji oko kemijskih veza C2-N1' i C2-N3'.

Na temelju provedenih eksperimentalnih i teorijskih istraživanja spojeva **S1–S8** i **M1–M3** doneseni su sljedeći, poopćeni, zaključci:

- Supstitucija hidroksilne skupine metoksilnom ne utječe na tion / tiol tautomeriju istraživanih derivata tiosemikarbazona, neovisno o **1)** prirodi tiosemikarbazidnog prekursora korištenog u sintezi tiosemikarbazona (odnosno *N*-terminalnoj skupini), **2)** agregacijskom stanju, **3)** prirodi otapala i **4)** temperaturi sustava.
- Salicilaldehid tiosemikarbazoni **S1–S8** postoje u enol-imin-tionskom tautomernom obliku te na promjenu enol-imin / keto-amin tautomerne zastupljenosti ne utječe **1)** priroda supstituenta na *o*-hidroksiarilnom prstenu, **2)** priroda tiosemikarbazidnog prekursora korištenog u sintezi tiosemikarbazona (odnosno *N*-terminalna skupina), **3)** agregacijsko stanje, **4)** priroda otapala i **5)** temperatura sustava.
 - U otopini salicilaldehid tiosemikarbazona **S1–S8** u nepolarnom otapalu primarno postoje slabe, lokalizirane intramolekulske vodikove veze O–H···N, dok u polarnim proton-akceptorskim otapalima postoji dinamička izmjena između intra- i intermolekulskih vodikovih veza skupine OH s molekulama otapala.
 - Supstituenti na *o*-hidroksiarilnom prstenu koji povećavaju bazičnost iminskog dušika i/ili kiselost hidroksilne skupine uzrokuju nastajanje jačih intramolekulskih vodikovih veza O–H···N u nepolarnom otapalu, dok u polarnim proton-akceptorskim otapalima povećanje kiselosti hidroksilne skupine rezultira jačim intermolekulskim vodikovom vezama s molekulama otapala.
 - Delokalizacija slobodnog elektronskog para iminskog dušika unutar tiosemikarbazonskog lanca smanjuje bazičnost dušika, posljedica čega je postojanje slabijih, lokaliziranih, intramolekulskih vodikovih veza O–H···N bez značajnog prijenosa protona s kisika na iminski dušik, te stabilizacija enol-iminskog tautomernog oblika salicilaldehid tiosemikarbazona u čvrstom stanju i otopini.
 - Priroda *N*-terminalne skupine salicilaldehid tiosemikarbazona utječe na konformacijsku fleksibilnost tiosemikarbazonskog lanca u otopini.

§ 8. LITERATURNI IZVORI

- ¹ H. Beraldo, D. Gambino, *Mini-Rev. Med. Chem.* **4** (2004) 31–39.
- ² A. I. Matesanz, P. Souza, *Mini-Rev. Med. Chem.* **9** (2009) 1389–1396.
- ³ G. Pelosi, *Open Crystallogr. J.* **3** (2010) 16–28.
- ⁴ D. S. Kalinovski, P. Quach, D. R. Richardson, *Future Med. Chem.* **1**(6) (2009) 1143–1151.
- ⁵ N. Suvarapu, A. R. Somala, J. R. Koduru, S. O. Baek, V. R. Ammireddy, *Asian J. Chem.* **5** (2012) 1889–1898.
- ⁶ V. Raj, V. Kumar, S. Kumar, *Int. J. Pharm. Integr. Life Sci.* **1**(4) (2013) 30–45.
- ⁷ J. S. Casas, M. S. García-Tasende, J. Sordo, *Coord. Chem. Rev.* **209** (2000) 197–261.
- ⁸ T. S. Lobana, R. Sharma, G. Bawa, S. Khanna, *Coord. Chem. Rev.* **253** (2009) 977–1055.
- ⁹ J. R. Dilworth, R. Hueting, *Inorg. Chim. Acta* **389** (2012) 3–15.
- ¹⁰ M. Krasowska, A. Kochel, A. Filarowski, *CrystEngComm* **12** (2010) 1955–1962.
- ¹¹ A. Pérez-Rebolledo, I. C. Mendes, N. L. Speziali, P. Bertani, J. M. Resende, A. F. de Carvalho Alcântara, H. Beraldo, *Polyhedron* **26** (2007) 1449–1458.
- ¹² V. Ruangpornvisuti, B. Wannoo, *J. Mol. Model.* **10** (2004) 418–426.
- ¹³ G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1023–1028.
- ¹⁴ P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 10405–10417.
- ¹⁵ P. Gilli, G. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford, (2009).
- ¹⁶ L. Sobczyk, S. J. Grabowski, T. M. Krygowski, *Chem. Rev.* **105** (2005) 3513–3560.
- ¹⁷ R. M. Claramunt, C. López, M. D. Santa María, D. Sanz, J. Elguero, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **49** (2006) 169–206.
- ¹⁸ Z. Rozwadowski, u Graham A. Webb (ur.), *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Academic Press, London, 2011, Vol. 74, str. 125.
- ¹⁹ E. Kolehmainen, B. Ośmiałowski, *Int. Rev. Phys. Chem.* **49** (2012) 567–629.
- ²⁰ P. T. Sah, T. C. Daniels, *Rec. Trav. Chim.* **69** (1950) 1545–1556.
- ²¹ F. E. Anderson, J. C. Duca, J. W. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 4967–4968.
- ²² B. A. Gingras, R. W. Hornal, C. H. Bayley, *Can. J. Chem.* **38** (1960) 712–719.
- ²³ F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2** (1987) S1–S19.
- ²⁴ G. J. Palenik, D. F. Rendle, W. S. Carter, *Acta Crystallogr. Sect. B* **30** (1974) 2390–2395.
- ²⁵ D. Chattopadhyay, S. K. Mazumdar, T. Banerjee, W. S. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C* **45** (1989) 314–317.
- ²⁶ J. N. Brown, K. C. Agrawal, *Acta Crystallogr. Sect. B* **34** (1978) 2038–2040.

- ²⁷ R. B. Singh, B. S. Garg, R. P. Singh, *Talanta* **253** (1978) 619–632.
- ²⁸ D. P. Bendito, F. Pino, *Mikrochim. Acta* **1** (1976) 613–622.
- ²⁹ E. Vareda, A. Rios, M. Valcarcel, *Analyst* **122** (1997) 85–88.
- ³⁰ A. Balaban, M. Sekerci, B. Erk, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **33** (2003) 1775–1786.
- ³¹ K. J. Reddy, J. R. Kumar, C. Ramachandriah, T. Trivieni, A. V. Reddy, *Food. Chem.* **101** (2007) 585–591.
- ³² A. P. Kumar, P. R. Reddy, V. K. Reddy, Y. I. Lee, *Anal. Lett.* **42** (2009) 84–93.
- ³³ H. Kato, N. Ban, S. Kawai, T. Ohno, *Bunseki Kagaku* **20** (1971) 1315–1318.
- ³⁴ M. Deguchi, A. Odachi, K. Morishige, I. Okumura, K. Yamaguchi, *Bunseki Kagaku* **31** (1982) 212–214.
- ³⁵ Y. N. Bhatt, K. K. Patel, K. J. Shah, R. S. Patel, *J. Indian Chem. Soc.* **52** (1975) 1035–1040.
- ³⁶ Y. N. Bhatt, K. K. Patel, K. J. Shah, R. S. Patel, *J. Indian Chem. Soc.* **52** (1975) 1214–1220.
- ³⁷ A. K. Singh, K. C. Trikha, R. P. Singh, M. Katyal, *Talanta* **22** (1975) 551–552.
- ³⁸ S. Kesavan, B. S. Garg, R. P. Singh, *Talanta* **24** (1977) 51–52.
- ³⁹ G. Domagk, R. Behnisch, *Naturwissenschaften* **33** (1946) 315–315.
- ⁴⁰ R. A. Finch, M. C. Liu, S. P. Grill, W. C. Rose, R. Loomis, K. M. Vasquez, Y. C. Cheng, A. C. Sartorelli, *Biochem. Pharmacol.* **59** (2000) 983–991.
- ⁴¹ P. Bindu, M. R. Prathapachandra Kurup, T. R. Satyakeerty, *Polyhedron* **18** (1999) 321–331.
- ⁴² A. Altun, M. Kumru, A. Dimoglo, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **535** (2001) 235–246.
- ⁴³ L. Tripathi, R. Singh, *Asian J. Chem.* **23** (2011) 447–450.
- ⁴⁴ S. N. Pandeya, J. R. Dimmock, *Pharmazie* **48** (1993) 659–666.
- ⁴⁵ N. Farrell, *Coord. Chem. Rev.* **232** (2002) 1–4.
- ⁴⁶ R. W. Brockman, R. W. Sidwell, G. Arnett, S. Shaddix, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **133** (1970) 609–614.
- ⁴⁷ J. Shao, B. Zhou, A. J. Di Bilio, L. Zhu, T. Wang, C. Qi, J. Shih, Y. Yen, *Mol. Cancer Ther.* **5** (2006) 586–592.
- ⁴⁸ I. H. Hall, C. B. Lackey, T. D. Kistler, R. W. Jr. Durham, E. M. Jouad, M. Khan, X. D. Thanh, S. Djebbar-Sid, O. Benali-Baitich, G.M. Bouet, *Pharmazie* **55** (2000) 937–941.
- ⁴⁹ J. A. Ludwig, G. Szakács, S. E. Martin, B. F. Chu, C. Cardarelli, Z. E. Sauna, N. J. Caplen, H. M. Fales, S. V. Ambudkar, J. N. Weinstein, M. M. Gottesman, *Cancer Res.* **66** (2006) 4808–4815.
- ⁵⁰ C. Wu, S. Shukla, A. M. Calcagno, M. D. Hall, M. M. Gottesman, S. V. Ambudkar, *Mol. Cancer Ther.* **6** (2007) 3287–3296.
- ⁵¹ J. J. Knox, S. J. Hotte, C. Kollmannsberger, E. Winquist, B. Fisher, E. A. Eisenhauer, *Invest. New Drugs* **25** (2007) 471–477.
- ⁵² B. Ma, B. C. Goh, E. H. Tan, K. C. Lam, R. Soo, S. S. Leong, L. Z. Wang, F. Mo, A. T. Chan, B. Zee, *Invest. New Drugs* **26** (2008) 169–173.
- ⁵³ S. Attia, J. Kolesar, M. R. Mahoney, H. C. Pitot, D. Laheru, J. Heun, W. Huang, J. Eickhoff, C. Erlichman, K. D. Holen, *Invest. New Drugs* **26** (2008) 369–379.

- ⁵⁴ K. Ogawa, J. Harada, T. Fujiwara, S. Yoshida, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 3425–3427.
- ⁵⁵ M. D. Cohen, Y. Hirshberg, G. M. Schmidt, *J. Chem. Soc.* (1964) 2051–2059.
- ⁵⁶ M. D. Cohen, Y. Hirshberg, G. M. Schmidt, *J. Chem. Soc.* (1964) 2060–2067.
- ⁵⁷ S. Sharif, G. S. Denisov, M. D. Toney, H.-H. Limbach *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 3375–3387.
- ⁵⁸ T. M. Krygowski, K. Wozniak, R. Anulewicz, D. Pawlak, W. Kolodziejski, E. Grech, A. Szady, *J. Phys. Chem. A* **101** (1997) 9399–9404.
- ⁵⁹ A. Filarowski, A. Koll, T. Glowiak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2002) 835–842.
- ⁶⁰ A. Filarowski, A. Koll, T. Glowiak, *J. Mol. Struct.* **615** (2002) 97–108.
- ⁶¹ P. M. Dominiak, E. Grech, G. Barr, S. Teat, P. Mallinson, K. Wozniak, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 963–970.
- ⁶² B. Kolodziej, P. M. Dominiak, A. Kościelecka, W. Schilf, E. Grech, K. Wozniak, *J. Mol. Struct.* **691** (2004) 133–139.
- ⁶³ O. Berkesi, T. Kortvelyesi, C. Hetenyi, T. Nemeth, I. Palinko, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **5** (2003) 2009–2014.
- ⁶⁴ A. Filarowski, A. Koll, A. Karpfen, P. Wolschann, *Chem. Phys.* **297** (2004) 323–332.
- ⁶⁵ N. R. Dhumal, S. P. Gejji, *J. Mol. Struct.* **640** (2003) 117–122.
- ⁶⁶ S. H. Alarcon, A. C. Olivieri, R. M. Cravero, G. Labadie, M. Gonzales-Sierra, *J. Phys. Org. Chem.* **8** (1995) 713–720.
- ⁶⁷ R. Harzfeld, P. Nagy, *Curr. Org. Chem.* **5** (2001) 373–394.
- ⁶⁸ L. Antonov, W. M. F. Fabian, P. J. Taylor, *J. Phys. Org. Chem.* **18** (2005) 1169–1175.
- ⁶⁹ W. M. F. Fabian, L. Antonov, D. Nedeltcheva, F.S. Kamounah, P. J. Taylor, *J. Phys. Chem. A* **108** (2004) 7603–7612.
- ⁷⁰ F. S. Kamounah, L. Antonov, V. Petrov, G. van der Zwan, *J. Phys. Org. Chem.* **20** (2007) 313–320.
- ⁷¹ R. Gawinecki, A. Kuczek, E. Kolehmainen, B. Ośmiałowski, T. M. Krygowski, R. Kauppinen, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 5598–5607.
- ⁷² P. I. Nagy, W. M. F. Fabian, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 25026–25032.
- ⁷³ A. Koll, A. Karpfen, P. Wolschann, *J. Mol. Struct.* **844-845** (2007) 268–277.
- ⁷⁴ A. Filarowski, I. Majerz, *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 3119–3126.
- ⁷⁵ A. Filarowski, A. Koll, P. E. Hansen, M. Kluba, *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 3478–3485.
- ⁷⁶ R. Rodriguez, R. Santillan, Y. Lopez, N. Farfan, V. Barba, K. Nakatani, E. V. Garcia Baez, I. I. Padilla-Martinez, *Supramol. Chem.* **19** (2007) 641–653.
- ⁷⁷ K. A. R. Salib, M. F. Ishak, M. A. El-Beairy, H. F. A. El-Halim, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **33** (2003) 1667–1687.
- ⁷⁸ V. Enchev, G. Ivanova, G. Pavlovic, M. Rogojerov, A. Ahmedova, M. Mitewa, *J. Mol. Struct.* **654** (2003) 11–20.
- ⁷⁹ E. N. Shepelenko, A. D. Dubonosov, A. E. Lyubarskaya, V. A. Bren, V. I. Minkin, *Chem. Heterocycl. Comp.* **25** (1989) 639–642.

- ⁸⁰ S. M. Adoshin, L. O. Atovmjan, O. A. Dyachenko, V. I. Minkin, V. A. Bren, Zh. V. Bren, *J. Struct. Chem.* **25** (1984) 292–301.
- ⁸¹ V. I. Minkin, V. A. Bren, G. D. Palui, *Chem. Heterocycl. Comp* **11** (1975) 679–681.
- ⁸² L. M. Sitkina, A. D. Dubonosov, A. E. Lyubarskaya, V. A. Bren, V. I. Minkin, *Chem. Heterocycl. Comp.* **21** (1985) 763–766.
- ⁸³ V. A. Bren, *Chem. Heterocycl. Comp.* **22** (1986) 695–699.
- ⁸⁴ E. N. Shepelenko, V. A. Bren, G. E. Andreichikova, *Chem. Heterocycl. Comp.* **23** (1987) 833–836.
- ⁸⁵ E. N. Shepelenko, V. A. Bren, A. D. Dubonosov, A. E. Lyubarskaya, V. I. Minkin, *Chem. Heterocycl. Comp.* **25** (1989) 489–493.
- ⁸⁶ E. N. Shepelenko, A. D. Dubonosov, V. A. Bren, L. M. Sitkina, A. E. Lyubarskaya, V. I. Minkin, V. I. Minkin, *Chem. Heterocycl. Comp.* **25** (1989) 494–497.
- ⁸⁷ I. J. Chuev, S. M. Adoshin, V. A. Bren, E. N. Shepelenko, *Russ. Chem. Bull.* **44** (1995) 99–101.
- ⁸⁸ L. G. Minyaeva, R. V. Tyurin, V. V. Mezheritskii, A. V. Tsukanov, E. N. Shepelenko, A. D. Dubonosov, V. A. Bren, V. I. Minkin, *Russ. J. Org. Chem.* **43** (2007) 1836–1841.
- ⁸⁹ H. Joshi, F. S. Kamounah, G. Zwan, C. Gooijer, L. Antonov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2001) 2303–2308.
- ⁹⁰ T. Krygowski, J. E. Zachara, B. Osmialowski, R. Gawinecki, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 7678–7682.
- ⁹¹ S. R. Salman, F. S. Kamounah, *Spectrosc. Lett.* **35** (2002) 327–335.
- ⁹² P. Fita, E. Luzina, T. Dziembowska, D. Kopec, P. Piatkowski, Cz. Radzewicz, A. Grabowska, *Chem. Phys. Lett.* **416** (2005) 305–310.
- ⁹³ K. Ambroziak, Z. Rozwadowski, T. Dziembowska, B. Bieg, *J. Mol. Struct.* **615** (2002) 109–120.
- ⁹⁴ A. Filarowski, A. Koll, M. Rospenk, I. Krol-Starzomska, P. E. Hansen, *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 4464–4473.
- ⁹⁵ W. Schilf, B. Kamienski, T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, A. Szady-Chelmieńska, *J. Mol. Struct.* **552** (2000) 33–37.
- ⁹⁶ V. P. Rybalkin, A. D. Dubonosov, E. N. Shepelenko, L. L. Popova, N. I. Makarova, A. V. Tsukanov, V. A. Bren, V. I. Minkin, *Russ. J. Org. Chem.* **38** (2002) 1326–1330.
- ⁹⁷ E. N. Shepelenko, A. V. Tsukanov, Yu. V. Revinskii, A. D. Dubonosov, V. A. Bren, V. I. Minkin, *Russ. J. Org. Chem.* **43** (2007) 559–563.
- ⁹⁸ J. Janski, A. Koll, *Struct. Chem.* **15** (2004) 353–361.
- ⁹⁹ S. D. Chatziefthimiou, Y. G. Lazarou, E. Hadjoudis, T. Dziembowska, I. M. Mavridis, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 23701–23709.
- ¹⁰⁰ B. Kolodziej, E. Grech, W. Schilf, B. Kamienski, M. Makowski, Z. Rozwadowski, T. Dziembowska, *J. Mol. Struct.* **844–845** (2007) 32–37.
- ¹⁰¹ A. Koll, A. Karpfen, P. Wolschann, *J. Mol. Struct.* **844–845** (2007) 268–277.
- ¹⁰² D. Sanz, A. Perona, R. M. Claramunt, J. Elguero, *Tetrahedron* **61** (2005) 145–154.
- ¹⁰³ V. A. Ozeryanskii, A. F. Pozharskii, W. Schilf, B. Kamienski, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk, E. Grech, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 782–790.
- ¹⁰⁴ V. Vargas, L. Amigo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2001) 1124–1129.

- ¹⁰⁵ S. H. Alarcon, A. C. Olivieri, D. Sanz, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Mol. Struct.* **705** (2004) 1–9.
- ¹⁰⁶ M. Guillaume, B. Champagne, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 9914–9923.
- ¹⁰⁷ L. Antonov, W. M. F. Fabian, D. Nedeltcheva, F. S. Kamouna, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2000) 1173–1179.
- ¹⁰⁸ I. Krol-Starzomska, A. Filarowski, M. Rospenk, A. Koll, *J. Phys. Chem. A* **108** (2004) 2131–2138.
- ¹⁰⁹ M. Rospenk, I. Krol-Starzomska, A. Filarowski, A. Koll, *Chem. Phys.* **287** (2003) 113–124.
- ¹¹⁰ B. Kamienski, W. Schilf, T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, A. Szady-Chelmeniecka, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **16** (2000) 285–289.
- ¹¹¹ H. Pizzala, M. Carles, W. E. E. Stone, A. Thevand, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2000) 935–939.
- ¹¹² W. Schilf, B. Kamienski, T. Dziembowska, *J. Mol. Struct.* **602–603** (2002) 41–47.
- ¹¹³ K. Ogawa, Y. Kasahara, Y. Ohtani, J. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 7107–7108.
- ¹¹⁴ K. Ogawa, J. Harada, *J. Mol. Struct.* **647** (2003) 211–216.
- ¹¹⁵ K. Ogawa, J. Harada, T. Fujiwara, S. Yoshida, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 3425–3427.
- ¹¹⁶ L. Z. Zhang, G.-Q. Tang, *J. Fluoresc.* **15** (2005) 13–19.
- ¹¹⁷ M. Mukhopadhyay, D. Banerjee, A. Koll, A. Filarowski, S. Mukherjee, *Spectrochim. Acta A* **62** (2005) 126–131.
- ¹¹⁸ T. Dziembowska, E. Jagodzinska, Z. Rozwadowski, M. Kotfica, *J. Mol. Struct.* **598** (2006) 229–2314.
- ¹¹⁹ H. Unver, M. Yildiz, N. Ocak, T. N. Durlu, *J. Chem. Crystallogr.* **38** (2008) 103–108.
- ¹²⁰ H. Unver, D. M. Zengin, K. Guven, *J. Chem. Crystallogr.* **30** (2000) 359–364.
- ¹²¹ H. Unver, M. Yildiz, D. M. Zengin, S. Ozbey, E. Kendi, *J. Chem. Crystallogr.* **31** (2001) 211–216.
- ¹²² H. Unver, M. Yildiz, A. Kiraz, N. O. Iskeleli, A. Erdonmez, B. Dulger, T. N. Durlu, *J. Chem. Crystallogr.* **36** (2006) 229–237.
- ¹²³ M. Yildiz, H. Unver, B. Dulger, D. Erdener, N. Ocak, A. Erdonmez, T. N. Durlu, *J. Mol. Struct.* **738** (2005) 253–260.
- ¹²⁴ H. Nazir, M. Yildiz, H. Yilmaz, M. N. Tahir, D. Ulku, *J. Mol. Struct.* **524** (2000) 241–250.
- ¹²⁵ M. Yildiz, *Spectrosc. Lett.* **37** (2004) 367–380.
- ¹²⁶ M. Hayval, Z. Hayval, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Metal Chem.* **34** (2004) 713.
- ¹²⁷ D. Gegiou, E. Lambi, E. Hadjoudis, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 17762–17765.
- ¹²⁸ H. Unver, *Spectrosc. Lett.* **34** (2001) 783–791.
- ¹²⁹ H. Unver, K. Polat, M. Ucar, D. M. Zengin, *Spectrosc. Lett.* **36** (2003) 287–301.
- ¹³⁰ L. Antonov, S. Kawauchi, M. Satoh, J. Komiyama, *Dyes Pigm.* **40** (1999) 163–170.
- ¹³¹ A. Olszowski, A. Lewanowicz, P. Dziekonski, W. A. Sokalski, J. Leszczynski, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **427** (2005) 557–570.
- ¹³² W. Schilf, B. Kamienski, B. Kołodziej, E. Grech, *J. Mol. Struct.* **708** (2004) 33–38.
- ¹³³ A. Ohshima, A. Momotake, T. Arai, *J. Photochem. Photobiol. A* **162** (2004) 473–479.
- ¹³⁴ G. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 694–697.

- ¹³⁵ G. Dudek, E. P. Dudek, *J. Chem. Soc. B* (1971) 1356–1360.
- ¹³⁶ L. Kurkovskaya, R. N. Nurmukhametov, D. N. Shigorin, *Zh. Strukt.Khim.* **21** (1980) 61–70.
- ¹³⁷ L. Kurkovskaya, *Zh. Strukt. Khim.* **19** (1978) 946–949.
- ¹³⁸ Z. Rozwadowski, E. Majewski, T. Dziembowska, P. E. Hansen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1999) 2809–2817.
- ¹³⁹ Z. Rozwadowski, T. Dziembowska, *Magn. Reson. Chem.* **37** (1999) 274–278.
- ¹⁴⁰ Z. Rozwadowski, T. Dziembowska, A. Filarowski, P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.* **39** (2001) S67–S80.
- ¹⁴¹ A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, P. Leeming, F. Soti, *Magn. Reson. Chem.* **34** (1996) 518–526.
- ¹⁴² D. Kh. Zheglowa, V. Gindin, A. J. Kol'tsov, *Chem. Res (S)* (1995) 32–33.
- ¹⁴³ S. R. Salman, R. D. Farrant, J. C. Lindon, *Spectrosc. Lett.* **24** (1991) 1071–1078.
- ¹⁴⁴ S. R. Salman, J. C. Lindon, R. D. Farrant, T. A. Carpenter, *Magn. Reson. Chem.* **31** (1993) 991–994.
- ¹⁴⁵ S. H. Alarcon, Gonzalez-Sierra M, A. C. Olivieri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1994) 1067–1070.
- ¹⁴⁶ S. H. Alarcon, D. Pagani, J. Bacigalupo, A. C. Olivieri, *J. Mol. Struct.* **475** (1999) 233–240.
- ¹⁴⁷ S. H. Alarcon, A. C. Olivieri, G. R. Labadie, R. M. Cravero, M. Gonzalez- Sierra, *Tetrahedron* **51** (1995) 4619–4626.
- ¹⁴⁸ J-C. Zhuo, *Magn. Reson. Chem.* **37** (1999) 259–268.
- ¹⁴⁹ P. E. Hansen, J. Sitkowski, L. Stefaniak, Z. Rozwadowski, T. Dziembowska, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **102** (1998) 410–413.
- ¹⁵⁰ T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, *Curr. Org. Chem.* **5** (2001) 289–313.
- ¹⁵¹ T. Dziembowska, P. E. Hansen, Z. Rozwadowski, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **45** (2004) 1–29.
- ¹⁵² P. E. Hansen, T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, *Curr. Org. Chem.* **13** (2009) 194–215.
- ¹⁵³ D. Sanz, A. Perona, R. M. Claramunt, J. Elguero, *Helv. Chim. Acta* **89** (2006) 1290–1303.
- ¹⁵⁴ K. Ogawa, J. Harada, *J. Mol. Struct.* **647** (2003) 211–216.
- ¹⁵⁵ A. Filarowski, *J. Phys. Org. Chem.* **18** (2005) 686–698.
- ¹⁵⁶ A. Filarowski, A. Kochel, K. Cieslik, A. Koll, *J. Phys. Org. Chem.* **18** (2005) 986–993.
- ¹⁵⁷ J. Kruszewski, T. M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.* **36** (1972) 3839–3842.
- ¹⁵⁸ T. M. Krygowski, K. Ejsmont, B. Stepień, M. K. Cyrański, J. Poater, M. Sola, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 6634–6640.
- ¹⁵⁹ T. M. Krygowski, M. K. Cyrański, *Chem. Rev.* **101** (2001) 1385–1420.
- ¹⁶⁰ S. N. Vinogradov, R. H. Linnell, *Hydrogen Bonding*, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1971.
- ¹⁶¹ G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, 1997.
- ¹⁶² S. J. Grabowski (ur.), *Hydrogen Bonding: New Insights*, Springer, Dordrecht, 2006.

- ¹⁶³ M. J. Duer, *Solid State NMR Spectroscopy: Principles and Applications*, Blackwell Science, 2002.
- ¹⁶⁴ D. D. Laws, H.-M. L. Bitter, A. Jerschow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 3096–3129.
- ¹⁶⁵ S. P. Brown, L. Emsley, „Solid State NMR”, u G. Gauglitz i T. Vo-Dinh (ur.), *Handbook of Spectroscopy*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2003, Vol. 2, str.269.
- ¹⁶⁶ T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 2nd edition, Elsevier, NY, 2008.
- ¹⁶⁷ J. B. Lambert i E. P. Mazzola, *Nuclear magnetic resonance spectroscopy: an introduction to principles, applications and experimental methods*, Pearson Education Inc., New Jersey, 2002.
- ¹⁶⁸ E. D. Becker, *High resolution NMR*, Academic Press, San Diego, 2000.
- ¹⁶⁹ D. C. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- ¹⁷⁰ C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, 2nd edition, John Wiley & Sons, Ltd, USA 2004.
- ¹⁷¹ F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd edition, John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- ¹⁷² I. Kodrin *Konformacijska analiza ferocenskih peptida*. Doktorska disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2011.
- ¹⁷³ R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, 1995.
- ¹⁷⁴ P. L. A. Popelier, *Atoms in Molecules. An Introduction*, Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 2000.
- ¹⁷⁵ U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 9747–9754.
- ¹⁷⁶ I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 11154–11161.
- ¹⁷⁷ S. Purohit, A. P.Koley, L. S. Prasad, P. T. Manoharan, S. Ghosh, *Inorg. Chem.* **28** (1989) 3735–3742.
- ¹⁷⁸ *CrysAlis CCD V171.34*, Oxford Diffraction (2003). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK.
- ¹⁷⁹ *CrysAlis RED V171.34*, Oxford Diffraction (2003). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, Oxfordshire, UK
- ¹⁸⁰ G. M. Sheldrick, *SHELXS97*, Programs for Crystal Structure Analysis; Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, 1998.
- ¹⁸¹ G. M. Sheldrick, *SHELXS97*, Program for Crystal Structure Reminement; Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, 1998.
- ¹⁸² L. J. Farrugia, *WinGx*, *J. Appl. Cryst.* **32** (1999) 837–838.
- ¹⁸³ M. Nardelli, *Comput. Chem.* **7** (1983) 95–97.
- ¹⁸⁴ M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.* **28** (1995) 659–667.
- ¹⁸⁵ A. L. Spek, *Acta Crystallogr.*, **A46** (1990) C34.
- ¹⁸⁶ *PLATON*, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, A. L. Spek, 1998.
- ¹⁸⁷ L. J. Farugia, *ORTEP-3 for Windows*, *J. Appl. Cryst.* **30** (1997) 565.
- ¹⁸⁸ Persistence of Vision Pty (2004). Persistence of Vision Raytracer (POV-RAY). Version 3.6. <http://povray.org/download/>.

- ¹⁸⁹ C. F. Macrae, p. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler i J. van der Streek, *J. Appl. Cryst.* **39** (2006) 453–457.
- ¹⁹⁰ *WebLab ViewerPro 4.0*, Molecular Simulations Inc., 2000.
- ¹⁹¹ ChemBio3D Ultra 2012 v13, PerkinElmer Inc.
- ¹⁹² GaussView 5.0, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Semichem Inc.*, Shawnee Mission KS, 2009.
- ¹⁹³ MacroModel, version 9.8, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2010.
- ¹⁹⁴ F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Henrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* **11** (1990) 440–467.
- ¹⁹⁵ J. L. Banks, H. S. Beard, Y. Cao, A. E. Cho, W. Damm, R. Farid, A. K. Felts, T. A. Halgren, D. T. Mainz, J. R. Maple, R. Murphy, D. M. Philipp, M. P. Repasky, L. Y. Zhang, B. J. Berne, R. A. Friesner, E. Gallicchio, R. M. Levy, *J. Comp. Chem.* **26** (2005) 1752–1780.
- ¹⁹⁶ G. Chang, W. C. Guida, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4379–4386.
- ¹⁹⁷ M. Saunders, K. N. Houk, Y.-D. Wu, W. C. Still, M. Lipton, G. Chang, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 1419–1427.
- ¹⁹⁸ I. Kolossváry, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 5011–5019.
- ¹⁹⁹ I. Kolossváry, W. C. Guida, *J. Comput. Chem.* **20** (1999) 1671–1684.
- ²⁰⁰ Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- ²⁰¹ D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648–5652.
- ²⁰² C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1998) 785–789.
- ²⁰³ S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 154104–154117.
- ²⁰⁴ E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **107** (1997) 3032–3041.
- ²⁰⁵ E. Cancès, B. J. Mennucci, *Math. Chem.* **23** (1998) 309–326.
- ²⁰⁶ F. Biegler-König, J. Schömböhm, D. J. Bayles, *J. Comp. Chem.* **22** (2001) 545–559.
- ²⁰⁷ F. Biegler-König, J. Schömböhm, *J. Comp. Chem.* **23** (2002) 1489–1494.
- ²⁰⁸ M. Rubčić, I. Đilović, M. Cindrić, D. Matković-Čalogović, *Acta Cryst.* (2008) **C24** o570–o573.
- ²⁰⁹ M. Soriano-Garcia, J. Valdeés-Martínez, R. A. Toscano, J. Gómez-Lara, M. Villabos-Peñaloza, *Acta Cryst.* (1986) **C42** 623–625.
- ²¹⁰ V. Vrdoljak, M. Cindrić, D. Milić, D. Matković-Čalogović, P. Novak, B. Kamenar, *Polyhedron* **24** (2005) 1717–1726.

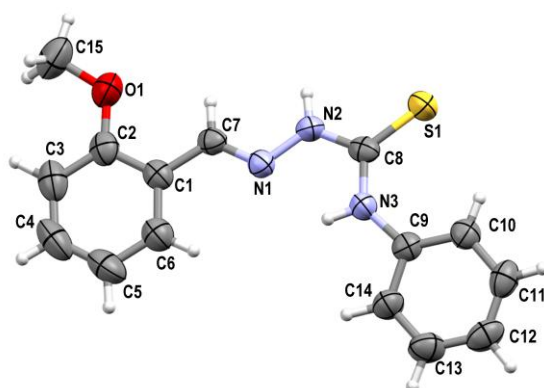
- ²¹¹ D. Chattopadhyay, S. K. Mazumdar, T. Banerjee, S. Ghosh, T. C. W. Mak, *Acta Cryst.* (1988) **C44** 1025–1028.
- ²¹² S. Selvanayagam M. Yogavel, V. Rajakannan, D. Velmurugan, S. Shanmuga Sundara Raj, H.-K. Fun, *Acta Cryst.* **E58** (2002) o1336–o1338.
- ²¹³ J. Tripathi, P. Desai, S. Srivastava, E. Cuthino, *Indian J. Chem.* **48B** (2009) 103–109.
- ²¹⁴ J. G. Sośnicki, P. E. Hansen, *J. Mol. Struct.* **700** (2004) 91–103.
- ²¹⁵ N. J. Baxter, M. P. Williamson, *J. Biomol. NMR* **9** (1997) 359–369.
- ²¹⁶ N. H. Andersen, J. W. Neidigh, S. M. Harris, G. M. Lee, Z. Liu, H. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 8547–8561.
- ²¹⁷ G. P. Dado, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 1054–1062.
- ²¹⁸ G.-B. Liang, J. M. Desper, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 925–938.
- ²¹⁹ G.-B. Liang, C. J. Rito, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 4440–4442.
- ²²⁰ S. H. Gellman, G. P. Dado, G.-B. Liang, B. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 1164–1173.
- ²²¹ S. H. Gellman, B. R. Adams, G. P. Dado, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 460–461.
- ²²² H. Ko, G. Shim, Y. Kim, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **26** (2005) 2001–2006.
- ²²³ V. Exarchou, A. Troganis, I. P. Gerathanassis, M. Tsimidou, D. Boskou, *Tetrahedron* **58** (2002) 7423–7429.
- ²²⁴ B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **83** (2000) 995–1021.
- ²²⁵ C. Sandström, H. Baumann, L. Kenne, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1998) 809–815.
- ²²⁶ I. Waver, V. Koleva, *Magn. Reson. Chem.* **31** (1993) 375–379.
- ²²⁷ R. H. Sullivan, P. Nix, E. L. Summers Jun., S. L. Parker, *Org. Magn. Reson.* **21** (1983) 293–300.
- ²²⁸ R. H. Sullivan, E. Price, *Org. Magn. Reson.* **7** (1975) 143–150.
- ²²⁹ R. J. Abraham, M. Mobli, *Magn. Reson. Chem.* **45** (2007) 865–877.
- ²³⁰ K. A. Haushalter, J. Lau, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 8891–8896.
- ²³¹ P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, T. Biljan, Z. Meić, V. Smrečki, *J. Mol. Struct.* **919** (2009) 66–71.
- ²³² P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, V. Smrečki, *Croat. Chem. Acta* **82** (2) (2009) 477–483.

§ 9. PRILOG

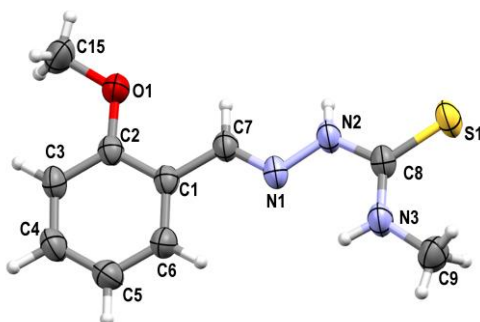
9.1. Rentgenska strukturna analiza spojeva M1, M2 i S4	XXIII
9.1.1. <i>Opći, kristalografski i podatci rješavanja i utočnjavanja struktura</i>	<i>XXV</i>
9.1.2. <i>Odabrane međuatomske udaljenosti.....</i>	<i>XXVIII</i>
9.1.3. <i>Geometrijski parametri unutarmolekulskih interakcija.....</i>	<i>XXVIII</i>
9.1.4. <i>Međumolekulske interakcije u kristalnoj strukturi spoja M1</i>	<i>XXIX</i>
9.1.5. <i>Usporedba kristalnih struktura polimorfnih oblika spoja M2.....</i>	<i>XXX</i>
9.2. QTAIM topološki parametri vodikovih veza	XXXIII

9.1. Rentgenska strukturna analiza spojeva M1, M2 i S4

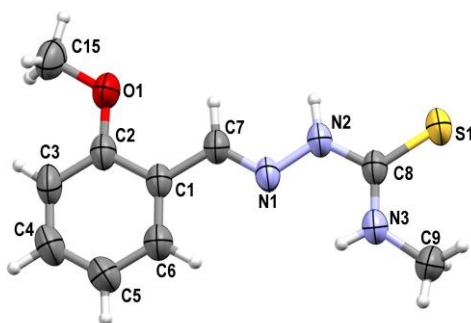
U okviru izrade ovog doktorskog rada određene su molekulske i kristalne strukture spoja **M1** te dvaju polimornih oblika spoja **M2** (označene kao **M2a** i **M2b**). Za spoj **S4** dobivena je preliminarna struktura, kao posljedica nestabilnosti (raspada) kristala tijekom snimanja pri sobnoj temperaturi. Molekulske strukture navedenih spojeva prikazane su na slikama 9.1.1 do 9.1.4. Na slici 9.1.5 uspoređene su molekulske strukture spojeva **M1**, **M2a** i **M2b**, dobivenih reakcijom kondenzacije iz istovrsnog aldehidnog prekursora.



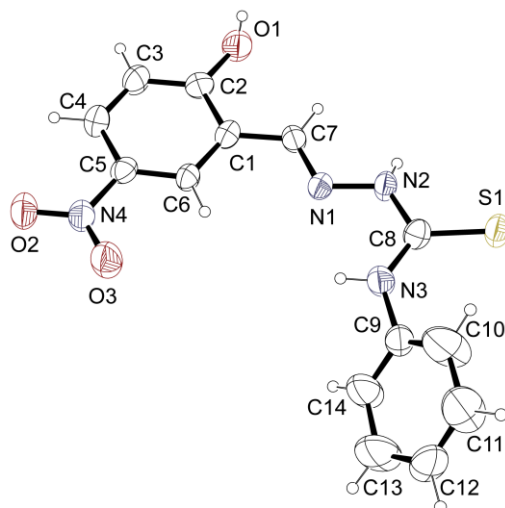
Slika 9.1.1. Prikaz molekule spoja **M1** s pripadnom kristalografskom shemom označavanja nevodikovih atoma.



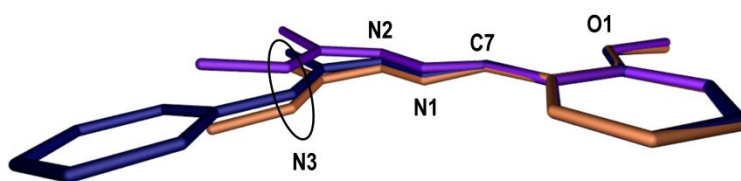
Slika 9.1.2. Prikaz molekule spoja **M2a** s pripadnom kristalografskom shemom označavanja nevodikovih atoma.



Slika 9.1.3. Prikaz molekule spoja **M2b** s pripadnom kristalografskom shemom označavanja nevodikovih atoma.



Slika 9.1.4. Prikaz molekule spoja **S4** s pripadnom kristalografskom shemom označavanja nevodikovih atoma.

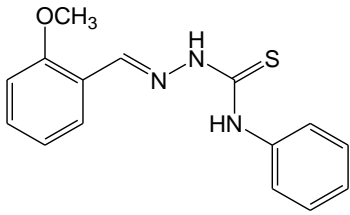


Slika 9.1.5. Prikaz prekrivanja molekulâ spojeva **M1** (plavo), **M2a** (narančasto) i **M2b** (ljubičasto). Vodikovi atomi su izostavljeni zbog preglednosti. Kisikov atom O1, dušikovi atomi (N1, N2 i N3), sumporov atom (S1) i ugljikov atom (C7) su posebno istaknuti.

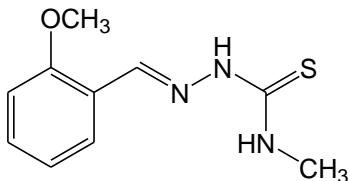
9.1.1. Opći, kristalografski i podatci rješavanja i utočnjavanja struktura

Opći, kristalografski i podatci rješavanja i utočnjavanja struktura pripremljenih spojeva dani su u tablicama 9.1.1.1 do 9.1.1.3.

Tablica 9.1.1.1. 2-metoksibenzaldehid 4-feniltiosemikarbazon (M1).

2-metoksibenzaldehid 4-feniltiosemikarbazon (M1)	
Strukturna formula	
Molekulska formula	$C_{15}H_{15}N_3OS$
Relativna molekulska masa, M_r	285,36
Parametar	
Prostorna grupa	$P 2_12_12_1$
Kristalni sustav	rompski
Parametri jedinične ćelije:	
$a / \text{Å}$	5,1468(2)
$b / \text{Å}$	15,1286(5)
$c / \text{Å}$	18,7141(6)
$V / \text{Å}^3$	1300,8(1)
Broj formulskih jedinica u jediničnoj ćeliji, Z	4
Računata gustoća, $D_c / \text{g cm}^{-3}$	1,301
Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{MoK}\alpha) / \text{Å}$	0,71073
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}	0,221
Strukturni faktor refleksa 000, $F(000)$	600
Područje prikupljanja refleksa, $\theta / ^\circ$	4 – 30
$h_{\text{min}}, h_{\text{maks}}$	$-7 \leq h \leq 7$
$k_{\text{min}}, k_{\text{maks}}$	$-21 \leq k \leq 21$
$l_{\text{min}}, l_{\text{maks}}$	$-26 \leq l \leq 26$
Metoda pretraživanja refleksa	ω
Broj sakupljenih refleksa	20029
Broj neovisnih refleksa	4241
Broj utočnjavanih parametara	241
Ostatak elektronske gustoće u ∂F -mapi,	0,427; -0,178
Faktor nepouzdanosti, $R[F^2 \geq 2\sigma(F^2)]$	0,0478
Težinski faktor nepouzdanosti, $wR(F^2)$	0,0966
Valjanost korištene težinske jednadžbe, S	0,870

Tablica 9.1.1.2. 2-metoksibenzaldehid 4-metiltiosemikarbazon (M2).

2-metoksibenzaldehid 4-metiltiosemikarbazon (M2)		
Strukturna formula		
Molekulska formula	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ OS	
Relativna molekulska masa, M_r	223,30	
Parametar	Polimorf M2a	Polimorf M2b
Prostorna grupa	C 2/c	P 2 ₁ /c
Kristalni sustav	monoklinski	
Parametri jedinične ćelije:		
$a / \text{Å}$	22,7915(15)	9,4233(7)
$b / \text{Å}$	7,7948(3)	13,7813(8)
$c / \text{Å}$	14,9933(11)	9,1079(5)
$\beta / ^\circ$	123,796(10)	103,955(7) ^o
$V / \text{Å}^3$	2213,5(2)	1147,89(13)
Broj formulskih jedinica u jediničnoj ćeliji, Z	8	4
Računata gustoća, $D_c / \text{g cm}^{-3}$	1,340	1,292
Valna duljina zračenja, $\lambda(\text{MoK}\alpha) / \text{Å}$	0,71073	
Linearni apsorpcijski koeficijent, μ / mm^{-1}	0,270	0,260
Strukturni faktor refleksa 000, F(000)	944	472
Područje prikupljanja refleksa, $\theta / ^\circ$	4 – 30	4 – 30
$h_{\text{min}}, h_{\text{maks}}$	$-31 \leq h \leq 31$	$-12 \leq h \leq 13$
$k_{\text{min}}, k_{\text{maks}}$	$-9 \leq k \leq 10$	$-19 \leq k \leq 19$
$l_{\text{min}}, l_{\text{maks}}$	$-20 \leq l \leq 13$	$-12 \leq l \leq 12$
Metoda pretraživanja refleksa	ω	
Broj sakupljenih refleksa	30114	15309
Broj neovisnih refleksa	3205	3349
Broj utočnjavanih parametara	188	
Ostatak elektronske gustoće u ∂F -mapi, $\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}} / \text{e Å}^{-3}$	0,241; -0,155	0,330; -0,163
Faktor nepouzdanosti, $R[F^2 \geq 2\sigma(F^2)]$	0,0342	0,0400
Težinski faktor nepouzdanosti, $wR(F^2)$	0,1034	0,1023
Valjanost korištene težinske jednadžbe, S	1,060	0,849

Tablica 9.1.1.3. 5-nitrosalicilaldehid 4-feniltiosemikarbazon (S4).

5-nitrosalicilaldehid 4-feniltiosemikarbazon (S4)	
Strukturna formula	
Molekulska formula	$C_{14}H_{12}N_4O_3S$
Relativna molekulska masa, M_r	316,34
Parametar	
Prostorna grupa	$P\bar{1}$
Kristalni sustav	triklinski
Parametri jedinične ćelije:	
$a / \text{Å}$	6,188(2)
$b / \text{Å}$	11,156(4)
$c / \text{Å}$	12,207(3)
$\alpha / ^\circ$	71,78(3)
$\beta / ^\circ$	86,63(3)
$\gamma / ^\circ$	84,81(3)
$V / \text{Å}^3$	796,7(5)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z	2

9.1.2. Odabrane međuatomske udaljenosti

U tablici 9.1.2.1 nalaze se vrijednosti za odabrane međuatomske udaljenosti određene pri uvjetima pri kojima su izvođeni difrakcijski pokusi na jediničnim kristalima spojeva **M1**, **M2** i **S4**.

Tablica 9.1.2.1. Međuatomske udaljenosti (Å) za spojeve **M1**, **M2** (polimorf **a** i **b**) i **S4**.

	Međuatomske udaljenosti, $d/\text{Å}$			
	M1	M2a	M2b	S4
C2–O1	1,360(2)	1,367(1)	1,365(2)	1,344
C7–N1	1,270(2)	1,275(1)	1,273(2)	1,294
C8–N2	1,347(2)	1,351(1)	1,349(3)	1,341
C8–N3	1,352(2)	1,324(2)	1,316(2)	1,334
C9–N3	1,409(2)	1,443(2)	1,444(2)	1,419
C8–S1	1,662(2)	1,677(1)	1,677(2)	1,687
N1–N2	1,373(2)	1,372(1)	1,367(2)	1,383

9.1.3. Geometrijski parametri unutarmolekulskih interakcija

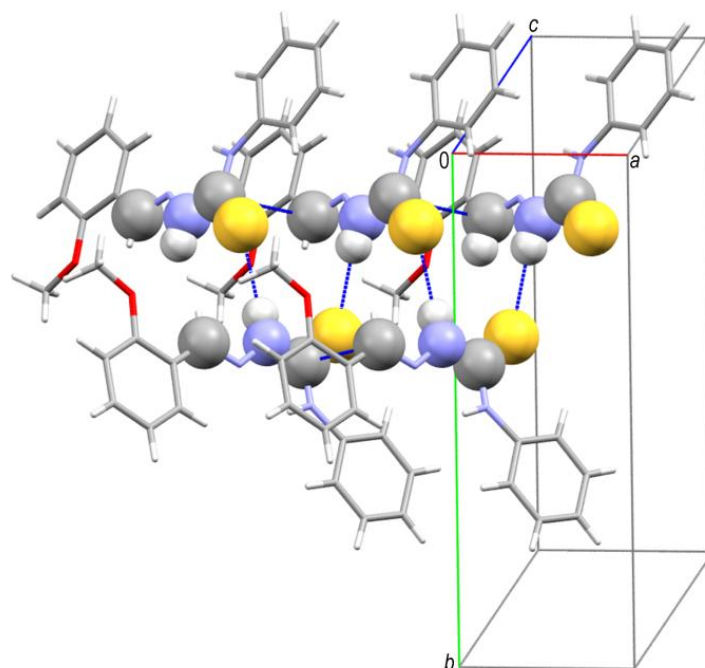
Duljine i kutovi interakcijâ ostvarenih između donorskog atoma označenog slovom *D* i akceptorskog atoma označenog slovom *A* za spojeve **M1**, **M2** i **S4** dane su u tablici 9.1.3.1.

Tablica 9.1.3.1. Geometrijski parametri unutarmolekulskih vodikovih veza.

Spoj	D–H...A	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{Å}$	$\alpha (\text{DHA}) / ^\circ$
M1	N3–H3...N1	2,581(2)	119,1(1)
	C15–H15...S1	3,255(2)	126,1(1)
	C8–H8...O1	2,706(3)	102,1(1)
M2a	N3–H3...N1	2,605(2)	109,8(1)
	C5–H5...N1	2,825(2)	100,3(1)
	C7–H7...O1	2,734(2)	100,1(1)
M2b	N3–H3...N1	2,613(2)	109,0(1)
	C7–H7...O1	2,741(2)	100,9(1)
S4	N3–H3...N1	2,581	104
	C7–H7...O	2,749	100
	C10–H10...S1	3,291	110

9.1.4. Međumolekulske interakcije u kristalnoj strukturi spoja **M1**

Međumolekulskom N2–H2···S1 interakcijom (3,476(2) Å; $-1/2+x$, $1/2-y$, $-z$) molekule spoja **M1** se povezuju u zavojnice duž simetrijske osi 2_1 paralelne s kristalografskom osi a . Najmanja udaljenost između dvije molekule na istoj strani zavojnice je svega oko 3,35 Å što dodatno doprinosi stabilizaciji zavojnice.



Slika 9.1.4.1. Način povezivanja molekula spoja **M1**. Za prikaz upotrebljeni su strukturni parametri kristalografskog pokusa, a atomi koji sudjeluju u međumolekulskim interakcijama i interakcije su posebno istaknuti.

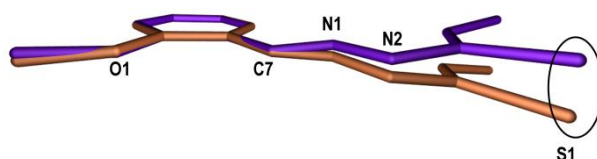
Tablica 9.1.4.1. Geometrijski parametri koji opisuju međumolekulske interakcije spoja **M1**.

Vrsta vodikove veze	D–H···A	$d(\text{D–H}) / \text{Å}$	$d(\text{H···A}) / \text{Å}$	$d(\text{D···A}) / \text{Å}$	$\alpha(\text{DHA}) / ^\circ$
međumolekulska	N2–H2···S1 ^a	0,841(2)	2,697(2)	3,476(2)	154,8(2)

^a simetrijski operator $[-1/2+x, 1/2-y, -z]$

9.1.5. Usporedba kristalnih struktura polimorfnih oblika spoja **M2**

Prekristalizacijom spoja **M2** iz etanola dobiveni su žućkasti i bijeli kristali. Molekule spoja **M2** u ova dva slučaja kristaliziraju u istom (monoklinskom) kristalnom sustavu no u različitim prostornim grupama ($C 2/c$ i $P 2_1/c$). Osim prema duljinama veza među atomima, molekule spoja **M2** u identificiranim se polimorfnim formama razlikuju i neznatno prema geometriji molekule (Slika 9.1.5.1).



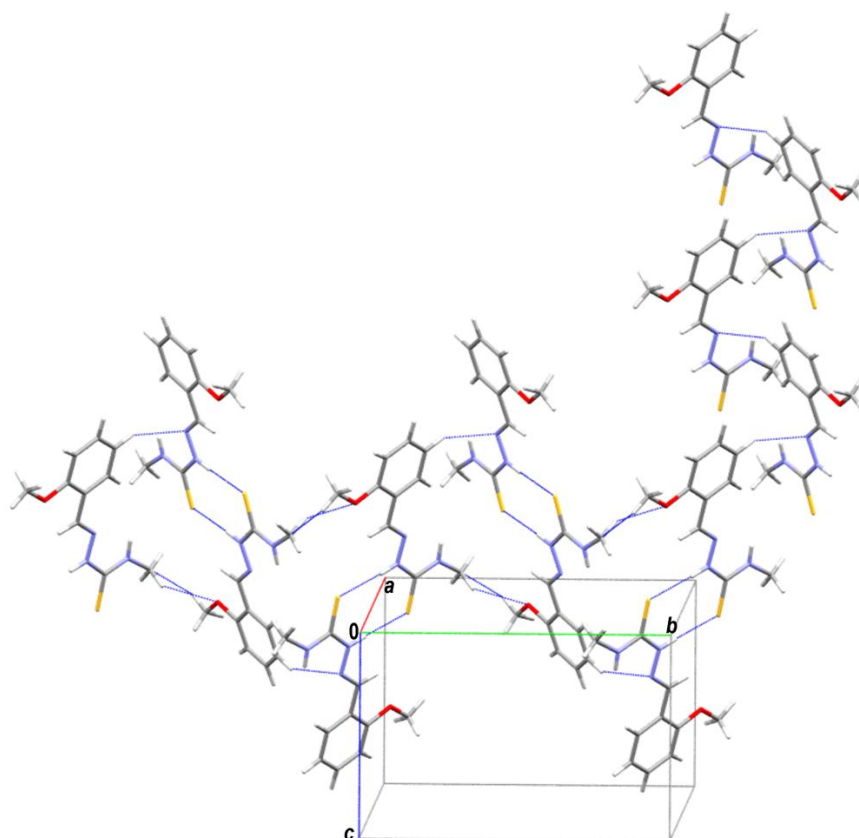
Slika 9.1.5.1. Prikaz prekrivanja molekulâ spoja **M2a** (narančasto) i **M2b** (ljubičasto). Vodikovi atomi su izostavljeni zbog preglednosti. Kisikov atom O1, dušikovi atomi (N1, N2 i N3), sumporov atom (S1) i ugljikov atom (C7) su posebno istaknuti.

Međusobnim povezivanjem molekula spoja **M2** dvjema međumolekulskim interakcijama tipa $N2-H2\cdots S1$, kod oba polimorfa, nastaju dimeri. Među molekulama u polimorfu **M2a** to je i jedina međumolekulska interakcija, a molekule koje čine dimer međusobno su zakrenute za kut od $56,85^\circ$. Kod polimorfa **M2b** molekule koje čine dimer leže u istoj ravnini, a dimeri su međusobno povezani sa susjednim dimerima u *cik-cak* lance duž kristalografke osi y međumolekulskim interakcijama $C9-H9\cdots O1$ i $C10-H10\cdots C9$ tipa. $C5-H5\cdots N1$ međumolekulskom interakcijom nastaju zavojnice paralelne s kristalografskom osi z koje međusobno povezuju lance dimera u dvodimenzionalne ploče.

U tablici 9.1.5.1 prikazani su geometrijski parametri koji opisuju međumolekulske interakcije polimorfa **M2a** i **M2b**, a na slici 9.1.5.2 prikazan je način povezivanja molekula u kristal kod polimorfa **M2b**.

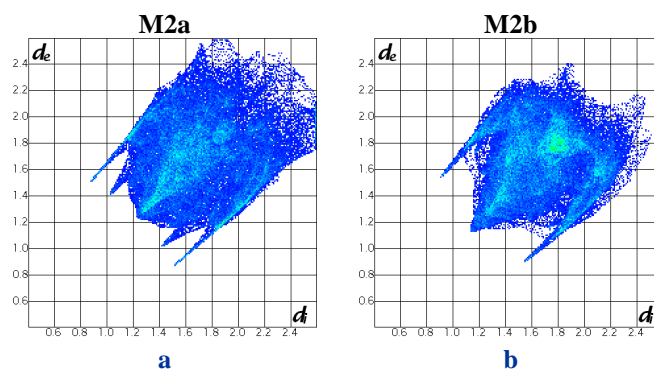
Tablica 9.1.5.1. Geometrijski parametri koji opisuju međumolekulske interakcije spoja **M2a** i **M2b**.

Polimorf	D–H \cdots A	$d(D-H) / \text{Å}$	$d(H\cdots A) / \text{Å}$	$d(D\cdots A) / \text{Å}$	$\alpha(DHA) / ^\circ$
M2a	N2–H2 \cdots S1	0,828	2,614	3,391	156,8
	N2–H2 \cdots S1	0,915	2,497	3,411	177,4
M2b	C5–H5 \cdots N1	1,001	2,521	3,410	147,8
	C9–H9 \cdots O1	1,022	2,686	3,322	120,4
	C10–H10 \cdots C9	0,985	2,876	3,457	118,5

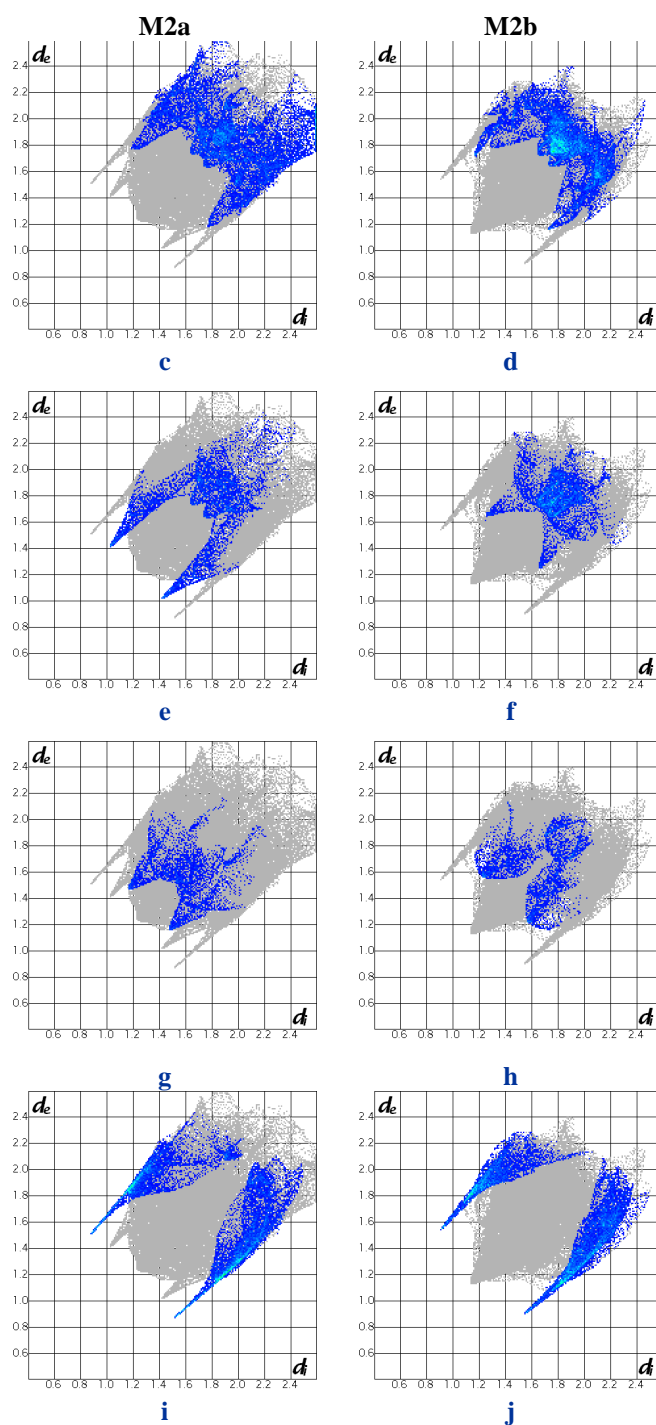


Slika 9.1.5.2. Način povezivanja molekula polimorfa **M2b** u dimere putem N–H...S interakcija, te povezivanja dimera u lance i zavojnice C–H...O, C–H...N i C–H...C interakcijama.

Razlike u duljinama međumolekulskih kontakata polimorfa **M2a** i **M2b** najbolje su prikazane na prikazima *otiska prsta* pojedinih međumolekulskih interakcija (Slike 9.1.5.3 i 9.1.5.4).



9.1.5.3. Prikaz potpunog otiska prsta međumolekulskih kontakata za polimorf (a) **M2a** i (b) **M2b**.



9.1.5.4. Djelomični prikazi otiska prsta ovisno o vrsti interakcija: atomi ugljika molekule polimorfa **M2a** (**c**) te polimorfa **M2b** (**d**) i svi drugi atomi; atomi dušika molekule polimorfa **M2a** (**e**) te polimorfa **M2b** (**f**) i svi drugi atomi; atom kisika molekule polimorfa **M2a** (**g**) te polimorfa **M2b** (**h**) i svi drugi atomi; atom sumpora molekule polimorfa **M2a** (**i**) te polimorfa **M2b** (**j**) i svi drugi atomi.

9.2. QTAIM topološki parametri vodikovih veza

U tablicama 6.2.1. i 6.2.2. prikazani su QTAIM topološki parametri vodikovih veza za najstabilnije konformere spojeva **S1–S8** te **M1–M3** u vakuumu (v), CDCl₃ (c) i DMSO-u (d).

Tablica 9.2.1. QTAIM topološki parametri vodikovih veza za najstabilnije konformere spojeva S1–S8.

Oznaka	Interakcija	D–H					H···A				
		ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$	ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$
S1-v1	N3'–H···N	0,3506	-1,8409	-0,5190	0,0433	0,0340	0,0199	0,0885	0,0038	0,9894	0,0003
S1-v1	O2–H···N	0,3573	-2,6772	-0,7434	0,0149	0,0606	0,0377	0,1038	-0,0023	0,0231	0,0009
S1-v2	O2–H···N	0,3527	-2,6617	-0,7361	0,0152	0,0570	0,0377	0,1057	-0,0022	0,0180	0,0009
S1-c1	N3'–H···N	0,3490	-1,8569	-0,5216	0,0428	0,0332	0,0189	0,0882	0,0040	2,2490	0,0003
S1-c1	O2–H···N	0,3551	-2,6674	-0,7399	0,0149	0,0594	0,0378	0,1036	-0,0024	0,0254	0,0009
S1-c2	O2–H···N	0,3507	-2,6441	-0,7317	0,0154	0,0567	0,0392	0,1068	-0,0028	0,0206	0,0009
S1-d1	N3'–H···N	0,3485	-1,8707	-0,5242	0,0419	0,0328	0,0186	0,0893	0,0041	4,0046	0,0003
S1-d1	O2–H···N	0,3544	-2,6652	-0,7389	0,0149	0,0589	0,0378	0,1034	-0,0023	0,0255	0,0009
S1-d2	O2–H···N	0,3494	-2,6313	-0,7286	0,0156	0,0566	0,0403	0,1076	-0,0033	0,0218	0,0010
S1-d3	O2–H···N	0,3428	-2,5752	-0,7146	0,0142	0,0556	0,0446	0,1121	-0,0051	0,0228	0,0013
S2-v1	N3'–H···N	0,3506	-1,8380	-0,5184	0,0434	0,0340	0,0200	0,0889	0,0038	0,9156	0,0003
S2-v1	O2–H···N	0,3551	-2,6589	-0,7385	0,0146	0,0599	0,0386	0,1039	-0,0027	0,0244	0,0009
S2-v2	N3'–H···N	0,3507	-1,8416	-0,5191	0,0431	0,0340	0,0202	0,0892	0,0038	0,8804	0,0003
S2-v2	O2–H···N	0,3565	-2,6709	-0,7417	0,0149	0,0603	0,0379	0,1033	-0,0024	0,0234	0,0009
S2-v3	O2–H···N	0,3505	-2,6441	-0,7315	0,0148	0,0565	0,0389	0,1061	-0,0027	0,0202	0,0009
S2-v4	O2–H···N	0,3519	-2,6556	-0,7345	0,0152	0,0568	0,0381	0,1054	-0,0023	0,0189	0,0009
S2-c1	N3'–H···N	0,3491	-1,8541	-0,5210	0,0429	0,0332	0,0190	0,0877	0,0039	1,7314	0,0003
S2-c1	O2–H···N	0,3533	-2,6509	-0,7356	0,0147	0,0589	0,0387	0,1038	-0,0027	0,0260	0,0009
S2-c2	N3'–H···N	0,3491	-1,8561	-0,5215	0,0428	0,0332	0,0191	0,0879	0,0039	1,7119	0,0003
S2-c2	O2–H···N	0,3542	-2,6587	-0,7377	0,0149	0,0592	0,0383	0,1035	-0,0026	0,0257	0,0009
S2-c3	O2–H···N	0,3488	-2,6286	-0,7277	0,0150	0,0563	0,0401	0,1068	-0,0032	0,0225	0,0010
S2-c4	O2–H···N	0,3498	-2,6361	-0,7296	0,0155	0,0565	0,0397	0,1066	-0,0030	0,0218	0,0010
S2-d1	N3'–H···N	0,3486	-1,8666	-0,5233	0,0420	0,0329	0,0188	0,0883	0,0040	2,4336	0,0003
S2-d1	O2–H···N	0,3526	-2,6487	-0,7346	0,0146	0,0584	0,0386	0,1036	-0,0027	0,0259	0,0009
S2-d2	N3'–H···N	0,3485	-1,8678	-0,5236	0,0420	0,0329	0,0189	0,0884	0,0040	2,3117	0,0003
S2-d2	O2–H···N	0,3534	-2,6556	-0,7365	0,0149	0,0587	0,0382	0,1033	-0,0025	0,0258	0,0009

Oznaka	Interakcija	D–H					H··A				
		ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$	ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$
S2-d3	O2–H··N	0,3475	-2,6155	-0,7245	0,0151	0,0562	0,0412	0,1076	-0,0037	0,0238	0,0011
S2-d4	O2–H··N	0,3483	-2,6217	-0,7262	0,0156	0,0564	0,0408	0,1073	-0,0035	0,0232	0,0010
S3-v1	N3'–H··N	0,3507	-1,8446	-0,5198	0,0429	0,0339	0,0202	0,0894	0,0038	0,8890	0,0003
S3-v1	O2–H··N	0,3586	-2,6870	-0,7462	0,0156	0,0611	0,0370	0,1033	-0,0020	0,0229	0,0008
S3-v2	N3'–H··N	0,3507	-1,8451	-0,5199	0,0427	0,0339	0,0203	0,0897	0,0038	0,8658	0,0003
S3-v2	O2–H··N	0,3595	-2,6930	-0,7479	0,0158	0,0614	0,0364	0,1026	-0,0018	0,0223	0,0008
S3-v3	O2–H··N	0,3540	-2,6735	-0,7395	0,0155	0,0576	0,0369	0,1052	-0,0018	0,0178	0,0008
S3-v4	O2–H··N	0,3549	-2,6797	-0,7411	0,0160	0,0578	0,0363	0,1044	-0,0016	0,0175	0,0008
S3-c1	N3'–H··N	0,3490	-1,8588	-0,5220	0,0428	0,0332	0,0187	0,0876	0,0040	2,2146	0,0003
S3-c1	O2–H··N	0,3562	-2,6748	-0,7421	0,0156	0,0599	0,0373	0,1034	-0,0021	0,0253	0,0008
S3-c2	N3'–H··N	0,3490	-1,8583	-0,5219	0,0428	0,0332	0,0103	0,0333	0,0014	1,4514	0,0000
S3-c2	O2–H··N	0,3572	-2,6830	-0,7443	0,0158	0,0602	0,0366	0,1025	-0,0018	0,0247	0,0008
S3-c3	O2–H··N	0,3521	-2,6564	-0,7352	0,0157	0,0573	0,0382	0,1063	-0,0023	0,0206	0,0009
S3-c4	O2–H··N	0,3529	-2,6622	-0,7367	0,0163	0,0575	0,0378	0,1058	-0,0022	0,0206	0,0009
S3-d1	N3'–H··N	0,3484	-1,8716	-0,5244	0,0421	0,0328	0,0184	0,0897	0,0042	7,0769	0,0003
S3-d1	O2–H··N	0,3554	-2,6719	-0,7409	0,0155	0,0593	0,0373	0,1032	-0,0021	0,0256	0,0008
S3-d2	N3'–H··N	0,3485	-1,8719	-0,5244	0,0419	0,0328	0,0186	0,0893	0,0041	4,3637	0,0003
S3-d2	O2–H··N	0,3564	-2,6806	-0,7432	0,0158	0,0596	0,0365	0,1022	-0,0018	0,0252	0,0008
S3-d3	O2–H··N	0,3508	-2,6434	-0,7320	0,0158	0,0572	0,0393	0,1072	-0,0028	0,0220	0,0010
S3-d4	O2–H··N	0,3516	-2,6495	-0,7336	0,0164	0,0573	0,0388	0,1065	-0,0026	0,0219	0,0009
S4-v1	N3'–H··N	0,3507	-1,8334	-0,5174	0,0441	0,0341	0,0189	0,0868	0,0039	1,5532	0,0002
S4-v1	O2–H··N	0,3533	-2,6507	-0,7357	0,0138	0,0590	0,0399	0,1049	-0,0032	0,0236	0,0010
S4-v2	O2–H··N	0,3429	-2,6045	-0,7188	0,0122	0,0532	0,0410	0,1100	-0,0034	0,0114	0,0011
S4-c1	N3'–H··N	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
S4-c1	O2–H··N	0,3507	-2,6388	-0,7314	0,0133	0,0576	0,0401	0,1046	-0,0033	0,0233	0,0010
S4-c2	O2–H··N	0,3387	-2,5567	-0,7078	0,0121	0,0533	0,0449	0,1114	-0,0053	0,0142	0,0013
S4-d1	N3'–H··N	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Oznaka	Interakcija	D–H					H··A				
		ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$	ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$
S4-d1	O2–H··N	0,3498	-2,6361	-0,7301	0,0131	0,0570	0,0400	0,1044	-0,0033	0,0226	0,0010
S4-d2	O2–H··N	0,3366	-2,5290	-0,7017	0,0122	0,0536	0,0473	0,1118	-0,0065	0,0163	0,0014
S5-v1	O2–H··N	0,3559	-2,6644	-0,7403	0,0150	0,0605	0,0393	0,1052	-0,0030	0,0181	0,0009
S5-c1	O2–H··N	0,3546	-2,6609	-0,7385	0,0151	0,0594	0,0387	0,1042	-0,0027	0,0184	0,0009
S5-d1	O2–H··N	0,3543	-2,6636	-0,7386	0,0151	0,0590	0,0381	0,1034	-0,0025	0,0180	0,0009
S6-v1	N3'–H··N	0,3487	-1,8598	-0,5229	0,0464	0,0337	0,0197	0,0907	0,0041	1,3139	0,0003
S6-v1	O2–H··O7	0,3688	-2,7773	-0,7659	0,0174	0,0600	0,0208	0,1029	0,0038	7,3495	0,0004
S6-v2	O2–H··N	0,3558	-2,6609	-0,7398	0,0143	0,0607	0,0403	0,1066	-0,0034	0,0182	0,0010
S6-c1	O2–H··N	0,3540	-2,6541	-0,7371	0,0145	0,0596	0,0399	0,1057	-0,0033	0,0184	0,0010
S6-c2	N3'–H··N	0,3480	-1,8830	-0,5270	0,0436	0,0328	0,0200	0,0920	0,0041	1,3247	0,0003
S6-c2	O2–H··O7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
S6-d1	O2–H··N	0,3534	-2,6539	-0,7364	0,0145	0,0590	0,0394	0,1050	-0,0031	0,0183	0,0010
S6-d2	N3'–H··N	0,3476	-1,8949	-0,5292	0,0423	0,0324	0,0201	0,0925	0,0041	1,3925	0,0003
S6-d2	O2–H··O7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
S7-v1	O2–H··N	0,3558	-2,6649	-0,7403	0,0150	0,0603	0,0393	0,1054	-0,0029	0,0199	0,0009
S7-c1	O2–H··N	0,3541	-2,6575	-0,7375	0,0150	0,0593	0,0391	0,1049	-0,0029	0,0196	0,0009
S7-d1	O2–H··N	0,3535	-2,6565	-0,7367	0,0150	0,0588	0,0388	0,1045	-0,0028	0,0196	0,0009
S8-v1	O2–H··N	0,3502	-2,6138	-0,7282	0,0140	0,0600	0,0462	0,1125	-0,0060	0,0273	0,0014
S8-c1	O2–H··N	0,3486	-2,6058	-0,7254	0,0141	0,0591	0,0460	0,1119	-0,0060	0,0278	0,0014
S8-d1	O2–H··N	0,3479	-2,6026	-0,7243	0,0140	0,0588	0,0462	0,1120	-0,0061	0,0245	0,0014

Tablica 9.2.2. QTAIM topološki parametri vodikovih veza za najstabilnije konformere spojeva M1–M3.

Oznaka	Interakcija	D–H					H···A				
		ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$	ρ	$\nabla^2\rho$	$H(r)$	ε	$-G(r)/V(r)$
M1-v1	N3'–H···N	0,3473	-1,8593	-0,5215	0,0396	0,0327	0,0248	0,1041	0,0037	0,4101	0,0004
M1-v2	N3'–H···N	0,3457	-1,8562	-0,5202	0,0389	0,0324	0,0257	0,1064	0,0036	0,3584	0,0004
M1-v2	N1'–H···O7	0,3467	-1,9698	-0,5460	0,0464	0,0321	0,0303	0,1110	0,0017	0,1057	0,0006
M1-v3	N3'–H···N	0,3444	-1,8650	-0,5218	0,0383	0,0321	0,0283	0,1164	0,0035	0,3046	0,0006
M1-c1	N3'–H···N	0,3457	-1,8700	-0,5231	0,0402	0,0322	0,0235	0,1010	0,0039	0,5190	0,0004
M1-c2	N3'–H···N	0,3432	-1,8735	-0,5230	0,0382	0,0316	0,0277	0,1152	0,0036	0,3323	0,0005
M1-d1	N3'–H···N	0,3448	-1,8777	-0,5243	0,0401	0,0318	0,0230	0,0999	0,0040	0,5899	0,0004
M1-d2	N3'–H···N	0,3427	-1,8794	-0,5241	0,0382	0,0313	0,0271	0,1136	0,0037	0,3607	0,0005
M2-v1	N3'–H···N	0,3487	-1,8594	-0,5229	0,0464	0,0337	0,0197	0,0904	0,0041	1,3485	0,0003
M2-v2	N3'–H···N	0,3477	-1,8623	-0,5230	0,0453	0,0333	0,0205	0,0927	0,0041	0,9989	0,0003
M2-v2	N1'–H···O7	0,3473	-1,9623	-0,5445	0,0467	0,0323	0,0298	0,1096	0,0018	0,1074	0,0006
M2-c1	N3'–H···N	0,3479	-1,8820	-0,5268	0,0437	0,0328	0,0200	0,0918	0,0041	1,3455	0,0003
M2-c2	N3'–H···N	0,3464	-1,8858	-0,5270	0,0428	0,0324	0,0219	0,0990	0,0042	0,8562	0,0003
M2-d1	N3'–H···N	0,3475	-1,8937	-0,5289	0,0424	0,0324	0,0201	0,0924	0,0041	1,3804	0,0003
M2-d2	N3'–H···N	0,3461	-1,8944	-0,5285	0,0418	0,0320	0,0218	0,0987	0,0042	0,8953	0,0003
M2-d3	N3'–H···N	0,3473	-1,8851	-0,5272	0,0432	0,0326	0,0209	0,0940	0,0041	0,9458	0,0003
M2-d3	N1'–H···O7	0,3453	-1,9621	-0,5437	0,0464	0,0318	0,0299	0,1089	0,0017	0,1024	0,0006
M3-v1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M3-v2	N1'–H···O7	0,3471	-1,9672	-0,5454	0,0453	0,0321	0,0301	0,1106	0,0017	0,1072	0,0006
M3-c1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M3-c2	N1'–H···O7	0,3449	-1,9687	-0,5449	0,0446	0,0315	0,0304	0,1105	0,0016	0,1016	0,0006
M3-d1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M3-d2	N1'–H···O7	0,3440	-1,9686	-0,5447	0,0442	0,0314	0,0311	0,1120	0,0014	0,0983	0,0007

§ 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime:	Katarina Pičuljan
Datum rođenja:	28. siječnja 1982.
Mjesto i država rođenja:	Sarajevo, BiH
Adresa:	Trnjanska cesta 61A, 10000 Zagreb
E-mail:	kpiculjan@chem.pmf.hr

Obrazovanje

2007. – 2014. Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, sveučilišni poslijediplomski doktorski studij, područje prirodnih znanosti, polje kemija, grana analitička kemija
21. travnja 2006. Diplomski rad: *Vodikove veze salicilaldehid-4-feniltiosemikarbazona u čvrstom stanju i otopini*,
Zavod za analitičku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu (voditelj: prof. dr. sc. Predrag Novak)
2000. – 2006. Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer: diplomirani inženjer kemije
1996. – 2000. Srednja škola Markantuna de Dominisa, smjer: opća gimnazija, Rab
1988. – 1996. Osnovna škola Ivana Rabljanina, Rab

Radno iskustvo

- srpanj 2008. – danas znanstveni novak - asistent u Zavodu za analitičku kemiju pri Kemijskom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta

- siječanj – svibanj 2007. sudjelovanje u istraživačkom radu na projektu MZOŠ-a "Interakcije i dizajn bioaktivnih molekula" (voditelj: prof. dr. sc. Predrag Novak)
- rujan 2006. – siječanj 2007. vanjski suradnik-asistent u Zavodu za analitičku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
- travanj – prosinac 2006. sudjelovanje u istraživačkom radu na projektu MZOŠ-a "Analitički sustavi – razvoj pristupa i metoda" (voditelj: prof. dr. sc. Zlatko Meić)

Članstvo

Hrvatsko kemijsko društvo

Izvorni znanstveni radovi

- 1) I. Sović, V. Stilinović; B. Kaitner, S. Kraljević Pavelić, M. Bujak, K. Čuljak (Pičuljan), P. Novak, G. Karminski-Zamola, "Novel Substituted 1-iminoisoindoline Derivatives: Synthesis, Structure determination and Antiproliferative Activity", *J. Mol. Struct.* **1006** (2011) 259–265.
- 2) P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, V. Smrečki, "Structure and Hydrogen Bonding Interactions in Methoxysalicylaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives in Solution by NMR and DFT Methods", *Croat. Chem. Acta* **82** (2) (2009) 477–483.
- 3) P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, T. Biljan, Z. Meić, "Hydrogen Bonding and Solution State Structure of Salicylaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone. A Combined Experimental and Theoretical Study", *J. Mol. Struct.* **919** (2009) 66–71.
- 4) P. Novak, K. Pičuljan, T. Biljan, T. Hrenar, M. Cindrić, M. Rubčić, Z. Meić, "Deuterium Isotope Effects in ^{13}C NMR Spectra of Intramolecularly Hydrogen-Bonded Salicylaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone", *Croat. Chem. Acta*, **80** (3-4) (2007) 575–581.

Sažeci u zbornicima skupova

- 1) K. Čuljak (Pičuljan), P. Novak, Dubravka Matković-Čalogović, A. Petrina, P. Šket, J. Plavec, I. Kodrin, Z. Mihalić, *Structural Analysis of 2-Methoxybenzaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives : A Combined Experimental and Theoretical Study*, X. Sustret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, 20 – 21. veljače 2014.
- 2) K. Čuljak (Pičuljan), P. Novak, Dubravka Matković-Čalogović, A. Petrina, P. Šket, J. Plavec, I. Kodrin, Z. Mihalić, *Structural Analysis of 2-Methoxybenzaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives : A Combined Experimental and Theoretical Study*, 3rd Annual East-NMR User Meeting, Laško, Slovenija, 13 – 16. studenog 2012.
- 3) S. Kosol, C. Gobl, K. Čuljak (Pičuljan), W Hohlweg, P Novak, K.Zangger, *Determining the Orientation of Drugs in Receptors by Solvent Paramagnetic Relaxation NMR spectroscopy*, Second World conference on Physico-Chemical methods in Drug Discovery and Development, Zadar, Hrvatska, 18 – 22. rujna 2011.
- 4) E. Schrank, S. Kosol, K. Čuljak (Pičuljan), C. Gobl, K. Zangger, P. Novak, *Deciphering Interactions of Macrolide Antibiotics with Membrane- Mimetics by NMR Spectroscopy*, Second World conference on Physico-Chemical methods in Drug Discovery and Development, Zadar, Hrvatska, 18 – 22. rujna 2011.
- 5) K. Pičuljan, P. Novak, D. Matković-Čalogović, A. Petrina, P. Šket, J. Plavec, Vilko Smrečki, *Multinuclear NMR and X-ray Diffraction Analysis of Some Thiosemicarbazone Derivatives*, WWMR2010, Joint EUROMAR 2010 and 17th ISMAR Conference, Firenca, Italija, 4. – 10. srpnja 2010.
- 6) P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, V. Smrečki, M. Rubčić, M. Cindrić, *Investigation of solution state structure of thiosemicarbazone derivatives by NMR and DFT methods*, EUROMAR 2009, Göteborg, Švedska, 5. – 9. srpnja 2009.
- 7) K. Pičuljan, A. Petrina, P. Novak, V. Smrečki, D. Matković-Čalogović: *Struktura u otopini i deuterijski izotopni efekti 2-metoksibenzaldehid-4-feniltiosemikarbazona, Solution structure and deuterium isotope effects in 2-methoxybenzaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone*, XXI. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Trogir, Hrvatska, 19. – 22. travnja 2009.
- 8) P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, M. Rubčić, M. Cindrić i V. Smrečki: *Solution State Structure of Methoxysalicylaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives by NMR and DFT*

- Methods*, XXIX European Congress on Molecular Spectroscopy (EUCMOS 2008), Opatija, Hrvatska, 31. kolovoza – 05. rujna 2008.
- 9) K. Pičuljan, P. Novak, K. Užarević, M. Cindrić, T. Hrenar, T. Jednačak i V. Smrečki: *Hydrogen Bonding and Deuterium Isotope Effects in ^{13}C NMR Spectra of Phenylene Enaminones Derived from Dehydracetic Acid*, XXIX European Congress on Molecular Spectroscopy (EUCMOS 2008), Opatija, Hrvatska, 31. kolovoza – 05. rujna 2008.
- 10) I. Sović, K. Pičuljan, P. Novak, V. Stilinović, B. Kaitner i G. Karminski-Zamola: *Aromatic and Heterocyclic derivatives of Isoindoline*, 11th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS/XI), Ghent, Belgija, 13 – 18 srpnja 2008.
- 11) I. Sović, G. Karminski-Zamola, K. Pičuljan, P. Novak, V. Stilinović i B. Kaitner: *Sinteza, spektroskopska identifikacija i kristalna struktura novih 2-arilizoindolina*, VII. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, 21. – 22. veljače 2008.
- 12) T. Biljan, P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, M. Cindrić: *NMR and DFT Studies of Hydrogen Bonding in Salicylaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives: Substituent and Solvent Effects*, EUROMAR 2007, Tarragona, Španjolska, 1. – 6. srpnja 2007.
- 13) K. Pičuljan, J. Marković, K. Užarević, T. Hrenar, M. Cindrić, P. Novak: *Vodikove veze i deuterijski izotopni efekti u ^{13}C NMR spektrima *N,N'*-fenilen-diilbis[3-(1-aminoetil)-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona]*, *Hydrogen Bonding and Deuterium Isotope Effects in ^{13}C NMR Spectra of *N,N'*-phenylene-dyilbis[3-(1-aminoethyl)-6-methyl-2H-pyran-2,4(3H)-dione]*, XX. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, 26. veljače – 1. ožujka 2007.
- 14) P. Novak, K. Pičuljan, T. Hrenar, T. Biljan, M. Cindrić: *Vodikove veze derivata salicilaldehidtiosemikarbazona*, *Hydrogen Bonding in Salicylaldehydethiosemicarbazone Derivatives*, XX. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, 26. veljače – 1. ožujka 2007.
- 15) T. Biljan, K. Pičuljan, T. Hrenar, Z. Meić, M. Cindrić, P. Novak: *NMR and DFT Studies of Hydrogen Bonding in Salicylaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone*, EUROMAR, York, Engleska, 19. – 21. lipnja 2006.
- 16) K. Pičuljan, T. Biljan, Z. Meić, T. Hrenar, M. Cindrić, P. Novak: *Hydrogen Bonds in Salicylaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone in the Solid State and in Solution*, 3rd Central European Chemistry Meeting (CECM 3), Varaždin, Hrvatska, 14. – 17. lipnja 2006.

- 17) K. Pičuljan, P. Novak, T. Biljan, T. Hrenar, M. Rubčić, M. Cindrić, Z. Meić: *Experimental and DFT Studies of Hydrogen Bonds in Salicylaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone*, Math/Chem/Comp 2006, Dubrovnik, Hrvatska, 19. – 14. lipnja 2006.

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

- | | |
|--------------------------------|---|
| 20 – 21. veljače 2014. | X. Sustret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, |
| 4. – 10. srpnja 2010 | WWMR2010, Joint EUROMAR 2010 and 17 th ISMAR Conference, Firenca, Italija |
| 19. – 22. travnja 2009. | XXI. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Trogir, Hrvatska |
| 11 – 25. veljače 2009. | Magnetic Moments in Central Europe (MMCE), Ljubljana, Slovenija |
| 29. – 30. rujna 2008. | The 10 th Central European NMR Symposium and The 10 th Central European Bruker NMR Users Meeting, Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska |
| 31. kolovoza – 05. rujna 2008. | XXIX European Congress on Molecular Spectroscopy (EUCMOS 2008), Opatija, Hrvatska |
| 29. veljače 2008. | Magnetic Moments in Central Europe (MMCE), Ljubljana, Slovenija |
| 26. veljače – 1. ožujka 2007. | XX. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska |
| 19. – 14. lipnja 2006. | Math/Chem/Comp, Dubrovnik, Hrvatska |
| 14. – 17. lipnja 2006. | 3 rd Central European Chemistry Meeting, Varaždin, Hrvatska |

Stručno usavršavanje

- | | |
|----------------------------------|---|
| 13. – 25. srpnja 2009. ; | GlaxoSmithKline Istraživački centar Zagreb, |
| 01. rujna – 15. prosinca 2009. ; | Prilaz baruna Filipovića 29, 10 000 Zagreb, Hrvatska, |
| 11. siječnja – 19. ožujka 2010. | laboratorij za spektroskopiju NMR (analiza makrolida) |

Znanstvena suradnja

2010. – 2011. ; suradnik na hrvatsko-austrijskom bilateralnom projektu
2012. – 2013. *"Macrolide-ribosome interactions monitored by NMR
paramagnetic relaxation enhancements"* (voditelji projekta:
prof. dr. sc. Predrag Novak i prof. dr. sc. Klaus Zangger).
15. – 21. veljače 2010. korisnik EAST-NMR projekta *"Conformational Analysis and
Hydrogen Bonding Interactions in Thiosemicarbazones"*

Ostale aktivnosti

Sudjelovanje u organizaciji XXI. Hrvatskog skupa kemičara i kemijskih inženjera (19. – 22. travnja 2009., Trogir, Hrvatska) kao ko-urednik *Knjige sažetaka* i *Programa*, te kao grafički urednik ostalih tiskanih materijala (plakati, CD, dizajn naslovnica).

Strani jezici

Engleski jezik: aktivno u govoru i pismu.

Njemački jezik: pasivno u govoru i pismu.