

# Sinteza i fizikalno-kemijska karakterizacija bisfosfatnih estera

---

Lončarić, Doroteja

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:217:069004>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Doroteja Lončarić

# **Sinteza i fizikalno-kemijska karakterizacija bis- fosfatnih estera**

## **Diplomski rad**

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

Zagreb, 2020. godina.

[Ova stranica je namjerno ostavljena prazna tako da dokument bude prilagođen za obostrani ispis, a ovaj tekst je potrebno izbrisati prije predaje rada.]

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Nikole Bregovića i neposrednim voditeljstvom doc. dr. sc. Nikole Cindre.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom MacroSol (IP-2019-04-9560).



## Zahvale

*Na kraju ovog petogodišnjeg poglavlja dugujem zahvalnost svima koji su mi pomogli da dođem do ovog mjesta na kojem sam sada. Hvala cijelom Fizikalnom zavodu i svim članovima koji su mi nesebično pomagali u izradi ovoga diplomskog rada. Hvala Đurđici, Mirjani i Valentini za pomoć u laboratoriju, posebice kod kromatografija. Hvala i Andrei, Gregoru, Jerki, Kati, Karli, Luji i Matiji što su uvijek bili spremni pomoći kada je trebalo, a još više, hvala im na tome što su bili divno društvo.*

*Veliko hvala doc. dr. sc. Nikoli Bregoviću i doc. dr. sc. Nikoli Cindri na strpljivosti i posvećenosti, na svom znanju kojeg su mi, uz mnogo entuzijazma, prenijeli, te što su me inspirirali da se nastavim i dalje baviti znanosti.*

*Zahvaljujem se Dajani Barišić, mag. chem. na savjetima oko fizikalno-kemijskih pokusa i dr. sc. Katarini Pičuljan na pomoći oko spektroskopije NMR.*

*Mariji, Dorotei, Martini (i Marini), Katarini, Sarici i Adrici, Boženi, Luji i Idi hvala na svim uspomnama, avanturama i druženjima te podršci koju su mi uvijek pružali širokih ruku.*

*Hvala Katarini za svu strpljivost i podršku od malih nogu. Sve moje šarene perle su tvoje. Na kraju, najveće hvala ide mami i tati što su mi uvijek, od samih početaka, pružali bezuvjetnu potporu i oslonac.*



# Sadržaj

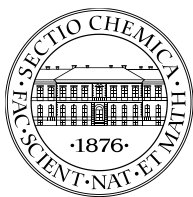
<b>SAŽETAK.....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XIII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Fosfatni esteri .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2. Metode određivanja konstante stabilnosti kompleksa.....</b>	<b>11</b>
2.2.2. <i>Proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa spektroskopijom NMR.....</i>	<i>16</i>
2.2.3. <i>Difuzija u otopini i proučavanje difuzije spektroskopijom NMR.....</i>	<i>17</i>
<b>2.3. Istraživanje kiselinsko-baznih svojstava fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima.....</b>	<b>18</b>
2.3.2. <i>Oligomerizacija dihidrogenfosfatnog aniona .....</i>	<i>21</i>
<b>2.4. Supramolekulska kemija dihidrogenfosfatnog aniona .....</b>	<b>23</b>
2.4.2. <i>Supramolekulska kemija dihidrogenfosfatnog aniona i fosfatnih estera .....</i>	<i>24</i>
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1. Materijali .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2. Mjerne metode.....</b>	<b>27</b>
3.2.1. <i>Spektroskopija NMR .....</i>	<i>27</i>
3.2.2. <i>Mikrokalorimetrijske titracije (ITC).....</i>	<i>28</i>
<b>3.3. Sinteza receptora.....</b>	<b>28</b>
3.3.1. <i>Dibenzil-fosfonat (1) .....</i>	<i>28</i>
3.3.2. <i>Dibenzilfosforil-klorid (2).....</i>	<i>28</i>
3.3.3. <i>1,8-bis(dibenzilfosforil)-3,6-oksaoktan (3a) .....</i>	<i>28</i>
3.3.4. <i>1,6-bis(dibenzilfosforil)-heksan (3b).....</i>	<i>29</i>
3.3.5. <i>1,10-bis(dibenzilfosforil)-dekan (3c).....</i>	<i>30</i>
3.3.6. <i>1,8-bis(fosforil)-3,6-oksaoktan (4a - DL1).....</i>	<i>30</i>
3.3.7. <i>1,6-bis(fosforil)-heksan (4b- DL2).....</i>	<i>31</i>
3.3.8. <i>1,10-bis(fosforil)-dekan (4c-DL3).....</i>	<i>31</i>
3.3.9. <i>1,2-bis-(2-kloretoksi)etan (5).....</i>	<i>32</i>
3.3.10. <i>Benzil-(3-hidroksi)fenil-eter (6) .....</i>	<i>32</i>
3.3.11. <i>1,8-bis[(3-benziloksi)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (7).....</i>	<i>32</i>
3.3.12. <i>1,8-bis[(3-hidroksi)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (8).....</i>	<i>33</i>
3.3.13. <i>1,8-bis[3-(dibenzilfosforil)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (9).....</i>	<i>33</i>



---

3.3.14. 1,8-bis[(3-fosforil)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (10 – DL4) .....	34
<b>3.4. Fizikalno-kemijska mjerenja .....</b>	<b>34</b>
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1. Sinteza receptora.....</b>	<b>38</b>
4.1.1. Alkilni receptori (DL1, DL2, DL3) .....	38
4.1.2. Arilni receptor (DL4).....	40
<b>4.2. Fizikalno-kemijska karakterizacija liganada .....</b>	<b>41</b>
4.2.1. Protonacijska svojstva DL1 .....	41
4.2.2. Protonacijska svojstva DL4 .....	43
4.2.3. <sup>1</sup> H NMR titracije baza korištenih pri titracijama liganada .....	51
4.2.4. Homoasocijacija i dimerizacija DL4 .....	52
4.2.5. Interakcija DL4 s fosfornom kiselinom.....	57
4.2.6. Interakcija DL4 s natrijevim kationom .....	59
4.2.7. Asocijacija DL1 i DL4-DIPEA.....	59
<b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>60</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>	<b>62</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>63</b>
<b>§ 8. PRILOG - NMR I IR SPEKTRI LIGANADA .....</b>	<b>XV</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XXIII</b>





Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

Sinteza i fizikalno-kemijska karakterizacija bis-fosfatnih estera

Doroteja Lončarić

U okviru ovog rada provedena je priprava i fizikalno-kemijska karakterizacija nekoliko bis-fosfatnih estera s ciljem razvoja njihove primjene u supramolekularnoj kemiji. Istraživanje je potaknuto ranijim rezultatima koji su ukazali na stabilnost dimera i homoasocijata fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima. Osnovna hipoteza ovog istraživanja jest da se stabilizacija supramolekulskih kompleksa bis-fosfatnih receptora može temeljiti na interakcijama analognim homoasocijaciji fosfata.

Pripravljene su bis-fosfoesterski liganadi koji sadrže dvije fosfatne skupine povezane alkilnom, eterskom ili aromatskom eterskom poveznicom. Optimirana je sinteza liganada, pri čemu su ispitana tri pristupa uvođenju fosfatne skupine te su sintetizirana četiri liganda.

Određena je kiselost liganada s trietilenglikolnom poveznicom (DL1 i DL4) u acetonitrilu pomoću spektroskopije NMR. Deprotonacija aromatskog liganda DL4 s različitim bazama dodatno je istražena mikrokolorimetrijskim titracijama. Dimerizacija jednostruko deprotoniranog oblika liganda DL4 ispitana je tehnikom DOSY spektroskopije NMR te je određena pripadna konstanta ravnoteže. Homoasocijacija liganda DL4 ispitana je mikrokolorimetrijskim titracijama.

(89 stranica, 63 slike, 6 tablica, 45 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: dimerizacija, fosfatni esteri, homoasocijacija, konstanta ravnoteže, protonacija, supramolekularna kemija

Mentor: dr. sc. Nikola Bregović, doc.

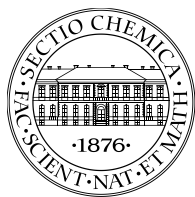
Neposredni voditelj: dr. sc. Nikola Cindro, doc.

Ocjenitelji:

1. dr. sc. Nikola Bregović, doc.
  2. dr. sc. Ivana Biljan, doc.
  3. dr. sc. Vladimir Stilinović, doc.
- Zamjena: dr. sc. Vladislav Tomišić, prof.

Datum diplomskog ispita: 10. srpnja 2020.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

Synthesis and physico-chemical characterisation of bis-phosphate esters  
Doroteja Lončarić

In the scope of this diploma thesis preparation and physico-chemical characterization of several bis-phosphate esters were performed with the goal of developing their application in supramolecular chemistry. The research was inspired by earlier results, which have pointed out the stability of dimers and homoassociates of phosphoric acid in aprotic organic solvents. The hypothesis of this research is that the stabilization of bis-phosphate receptor complexes could be based on the interactions analogous to the homoassociation of phosphate.

Bis-phosphate ester ligands containing two phosphate groups connected by either alkyl, ether or aromatic ether linker were prepared. Synthesis of ligands was optimized, three approaches of introducing the phosphate group in the molecule were tested and four ligands were successfully prepared.

The acidity of ligands containing triethyleneglycolic linker (DL1 and DL4) was determined in acetonitrile by NMR spectroscopy. Deprotonation of aromatic ligand DL4 with different bases was additionally investigated by microcalorimetric titrations. Dimerisation of monodeprotonated form of DL4 was studied by DOSY NMR technique and the accompanying equilibrium constant was determined. Homoassociation of ligand DL4 was tested by microcalorimetric titrations.

(89 pages, 63 figures, 6 tables, 45 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: dimerisation, equilibrium constant, homoassociation, phosphate esters, protonation, supramolecular chemistry

Mentor: Dr. Nikola Bregović, Assistant Professor  
Assistant mentor: Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor

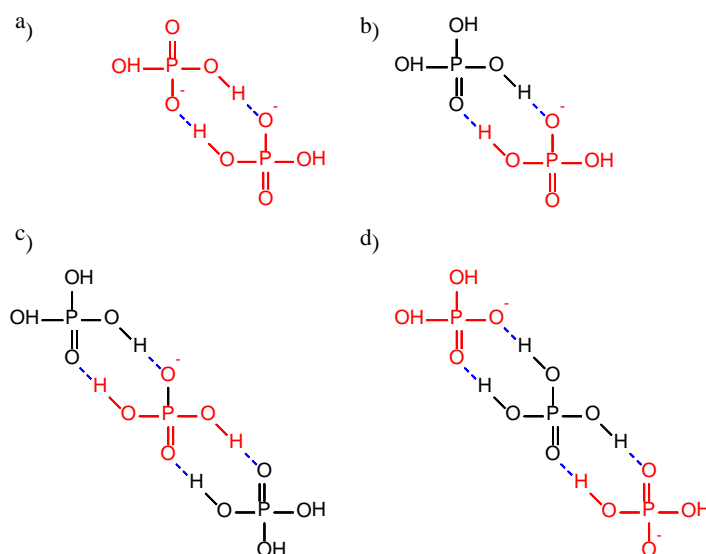
Reviewers:

1. Dr. Nikola Bregović., Assistant Professor
  2. Dr. Ivana Biljan, Assistant Professor
  3. Dr. Vladimir Stilinović, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Vladislav Tomišić, Professor

Date of exam: July 10, 2020

## § 1. UVOD

Kiselinsko-bazna svojstva fosforne kiseline otprije su proučavana u aprotičnim organskim otapalima. Poznato je da su u spomenutim otapalima, uz (de)protonaciju kiseline, povoljni i procesi dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona i homoasocijacija.<sup>1,2</sup> Homoasocijacija označava proces povezivanja kiseline i njene konjugirane baze vodikovim vezama. Homoasocijati fosforne kiseline mogu sadržavati različite stehiometrijske omjere fosforne kiseline i dihidrogenfosfatnog aniona (DHP) (slika 1). Osnovni homoasocijat nastaje povezivanjem jednog dihidrogenfosfatnog aniona i jedne molekule fosforne kiseline vodikovim vezama (slika 1. b)). Viši homoasocijati nastaju dodatnim vezanjem molekule kiseline ili aniona na osnovni homoasocijat (slika 1. c) i d)).

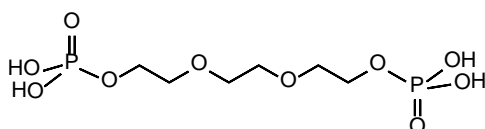


Slika 1. a) Dimer dihidrogenfosfatnoga aniona; b) homoasocijat fosforne kiseline i DHP; c) viši homoasocijat fosforne kiseline i DHP (2:1); d) viši homoasocijat fosforne kiseline i DHP (1:2)

U prethodnim istraživanjima kiselinsko-baznih svojstava fosforne kiseline u potpunosti je karakteriziran sustav ravnoteža fosforne kiseline i dihidrogenfosfatnog aniona u MeCN, DMSO i DMF te su određene sve pripadne konstante ravnoteža.<sup>1,2</sup> Zbog složenosti sustava ravnoteža pritom je kombinirano više fizikalno-kemijskih metoda, uključujući <sup>31</sup>P NMR, UV-

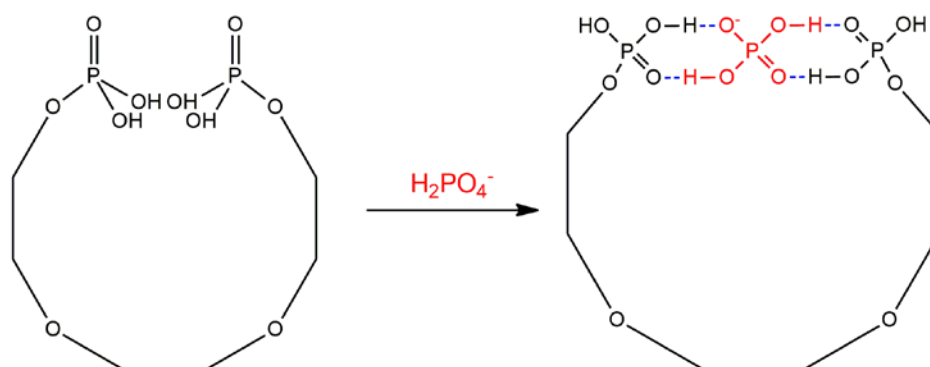


Vis, ITC i konduktometrijske titracije. Cjelokupno istraživanje ukazalo je na iznimnu stabilnost homoasocijata fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima.<sup>1</sup> Ova činjenica potaknula je ideju o dizajnu supramolekulskih receptora ionskih parova temeljenih na interakcijama analognima homoasocijaciji. Bis-fosfatni esteri (slika 2) predloženi su kao novi supramolekulski receptori ionskih parova.

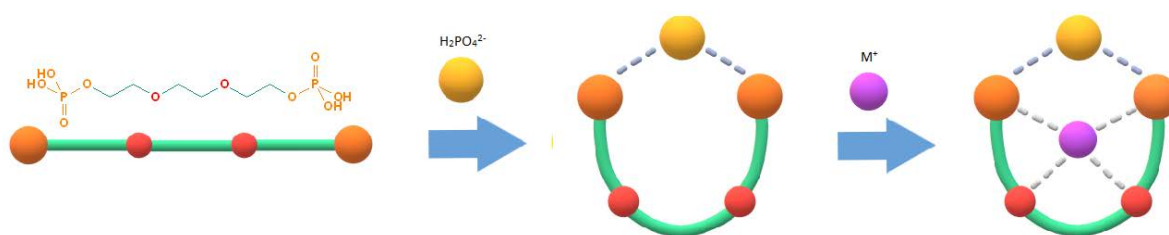


Slika 2. Bis-fosfatni ester

Struktura bis-fosfatnih estera sastoji se od alkilnog lanca na čijim se krajevima nalaze fosfatne skupine. Alkilni lanac može sadržavati kisikove atome čija je uloga koordinacija metalnih kationa. Pri dizajnu strukture uzet je u obzir očekivani mehanizam vezanja ionskog para. Pretpostavljeno je da u vezanju aniona mogu istovremeno sudjelovati obje fosfatne skupine, pri čemu nastaje ciklički supramolekulski kompleks. Kompleks s dihidrogenfosfatnim anionom analogan je višem homoasocijatu dvije molekule fosforne kiseline i jednog aniona (slika 3).

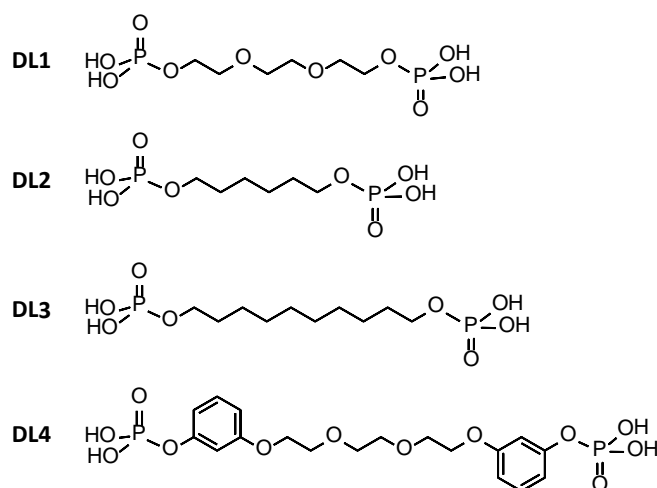


Slika 3. Nastajanje cikličkog kompleksa bis-fosfatnog estera sa dihidrogenfosfatnim anionom. Pretpostavljeno je da bi ciklički homoasocijat, ukoliko nastaje, mogao imati određeni afinitet prema vezanju metalnih kationa (slika 4). Pritom bi vezanje bilo praćeno kooperativnim efektom. Vezanje kationa bilo bi pospješeno prethodnim vezanjem aniona, odnosno, ciklički homoasocijat imao bi veći afinitet prema vezanju metalnog kationa nego sam fosfatni ester.



Slika 4. Pretpostavljeni mehanizam vezanja ionskog para

U sklopu ovoga diplomskog rada sintetizirana su četiri liganda prikazana na slici 5. Cilj je bio karakterizirati njihova kiselinsko-bazna svojstva te ispitati potencijalne interakcije s anionima i kationima u aprotičnim organskim otapalima. Osnovna hipoteza je da su ligandi DL1 i DL4, u čijoj se strukturi nalazi trietilenglikolna poveznica, receptori ionskih parova. Referentni ligandi DL2 i DL3 osmišljeni su kako bi se ispitao utjecaj duljine alkilnog lanca na nastajanje cikličkog kompleksa s dihidrogenfosfatnim anionom. Na ligandu DL4 napravljena je strukturna modifikacija u odnosu na ostale ligande u vidu uvođenja benzenskog prstena između alkilne poveznice i fosfatne skupine. Cilj uvođenja benzenskog prstena bio je ispitati njegov utjecaj na stvaranje supramolekulskog kompleksa sa ionskim parom.



Slika 5. Sintetizirani ligandi

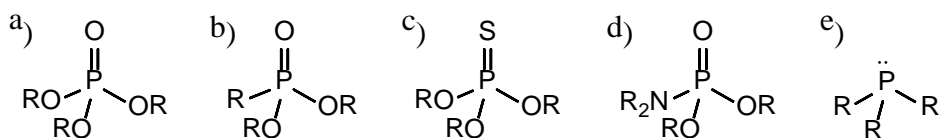
Osmišljen je potpun sintetski put kojim su dobiveni bis-fosfatni esteri iz dibenzil-fosfonata i pripadnog diola, koji služi kao prekursor alkilne poveznice. Ključan korak u sintezi liganada je uvođenje fosfatne skupine. Ispitane su tri različite reakcije kojima se može formirati fosfoesterska veza te je unutar ovoga rada uspoređena njihova učinkovitost u sintezi bis-fosfatnih estera.

Fizikalno-kemijska mjerenja bila su fokusirana na ligande s trietilenglikolnom poveznicom; DL1 i DL4, zbog pretpostavke da se radi o mogućim receptorima ionskih parova. Kiselost liganada DL1 i DL4 određena je u acetonitrilu  $^1\text{H}$  NMR titracijama. Dimerizacija DL4 ispitana je DOSY NMR spektroskopijom. Mogućnost nastanka homoasocijata DL4 istražena je mikrokalorimetrijskim titracijama i spektroskopijom NMR. Spektroskopijom NMR ispitane su i interakcije DL4 s natrijevim kationom, fosfornom kiselinom te DL1

## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Fosfatni esteri

Fosforna kiselina s alkoholima tvori fosfatne estere (slika 6. a)). Ovisno o broju hidroksilnih skupina fosforne kiseline koje su supstituirane alkoksidnom, razlikuju se fosfatni monoesteri, diesteri i triesteri. Fosfatni esteri pripadaju široj skupini organofosforovih spojeva, u koju se ubrajaju i fosfonati, tiofosfati, fosfini, fosforamidati, (slika 6) te mnogi drugi.



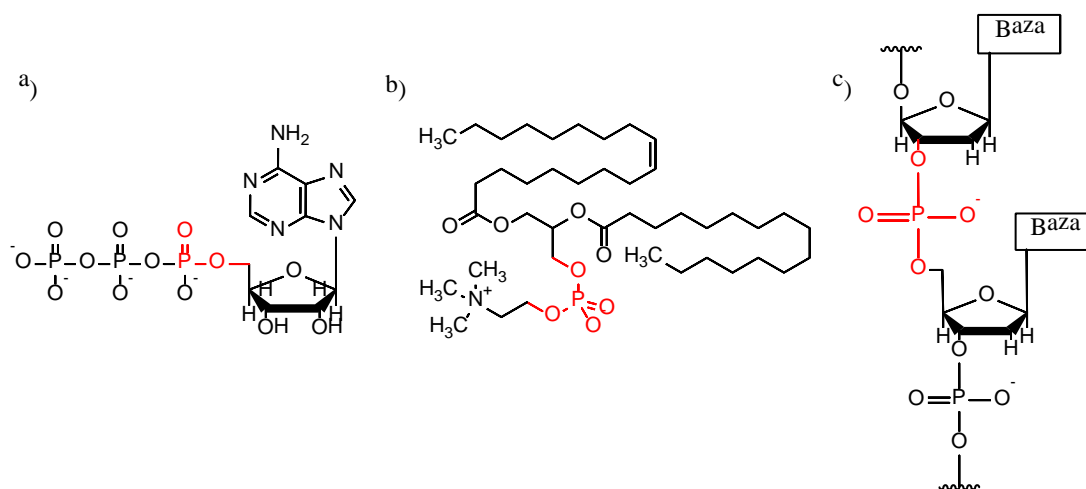
Slika 6. Organofosforovi spojevi a) fosfatni esteri; b) fosfonatni esteri; c) tiofosfatni esteri; d) fosforamidati; e) fosfini

Fosfoesterska skupina prisutna je u mnogim biomolekulama te biološki aktivnim molekulama. Brojne molekule ključne za funkcioniranje stanice sadrže fosfor i fosfodietersku vezu, uključujući nukleinske kiseline, nukleozid-trifosfate, glicerofosfolipide, i mnoge druge (slika 7).<sup>4</sup> Za različita biološka istraživanja potrebni su supstrati koji pripadaju navedenim skupinama, a koje nije moguće izolirati iz prirodnih izvora, zbog čega su metode sinteze fosfoesterske skupine izrazito bitne.<sup>5,6</sup>

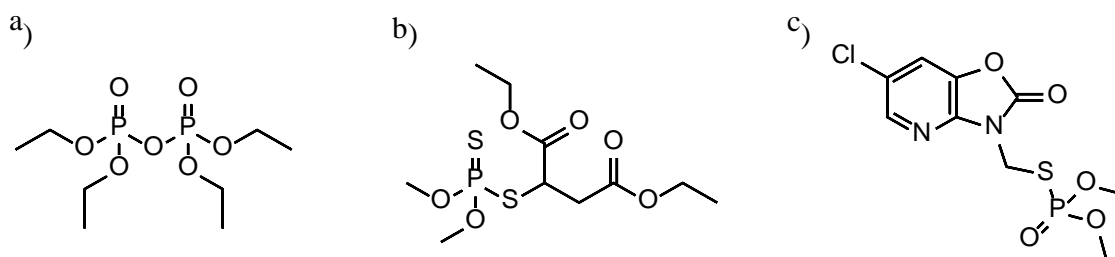
Fosfatni esteri otkriveni su prilikom istraživanja sinteze etera. Uslijed zagrijavanja etanola s fosfornom kiselinom kao glavni produkt dobiven je dietil-eter. Zamijećeno je kako mala količina kiseline tijekom reakcije reagira s etanolom. Jean Louis Lassaigne prvi je okarakterizirao dobiveni nusprodukt kao etil-fosfat 1820.<sup>7</sup> Sredinom 19. stoljeća dobiveni su dietil- i trietil-fosfat, a nakon toga i tetraetil-pirofosfat. Kod tetraetil-pirofosfata prvi puta su uočena insekticidna svojstva organofosforovih spojeva.<sup>8,9</sup> Tijekom 20. stoljeća organofosforovi spojevi postali su neophodni u poljoprivrednoj industriji kao jedna od glavnih skupina insekticida. Neki od brojnih organofosforovih insekticida su malation i azametifos (slika 8). Ipak, određeni organofosforovi insekticidi pokazali su se toksičnima i za sisavce pa se povlači pitanje sigurnosti korištenja ovih spojeva.<sup>8,9</sup> Nažalost, organofosforovi spojevi korišteni su i kao bojni otrovi, primjerice tabun i sarin (slika 9). Većina toksičnih

organofosforovih spojeva djeluje u organizmu kao inhibitor acetilkolinesteraze, enzima koji katalizira hidrolizu neurotransmitera acetilkolina.<sup>8,9</sup>

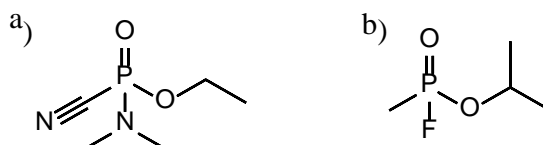
U kemiji materijala fosfatni esteri pronašli su primjenu kao retardandi plamena.<sup>10</sup> Neki od češće korištenih su rezorcinol-bis-(difenilfosfat) te rezorcinol-bis-(di-2,6-diksililfosfat) (slika 10). Mogu se dodati polimernim materijalima, poput najlona, poliesteru, poliuretana ili polikarbonata kako bi se umanjila njihova zapaljivost. Fosfatni esteri postaju sve bitniji u ovoj ulozi jer pružaju alternativu retardandima plamena koji sadrže halogene elemente, koji mogu biti štetni za okoliš.



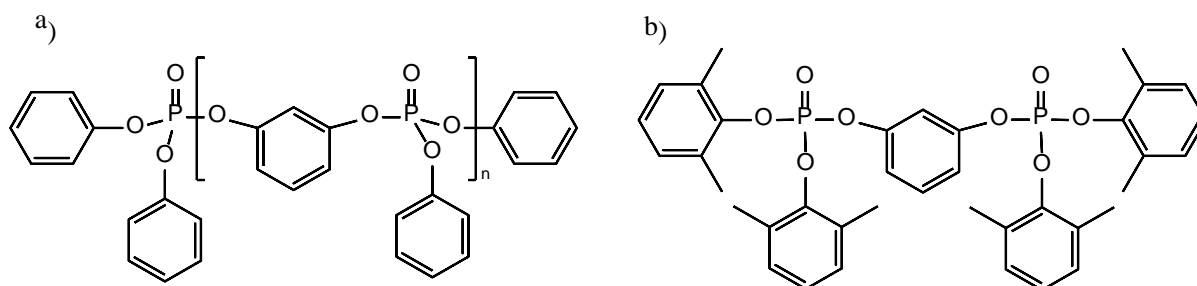
Slika 7. Primjer fosfoesterske skupine u: a) adenzin-trifosfatu; b) 1-oleil-2-palmitoil-fosfatidilkolinu; c) deoksiribonukleinskoj kiselini



Slika 8. Organofosforovi insekticidi a) tetraetilpirofosfat; b) malation; c) azametifos



Slika 9. Organofosforovi bojni otrovi a) tabun; b) sarin

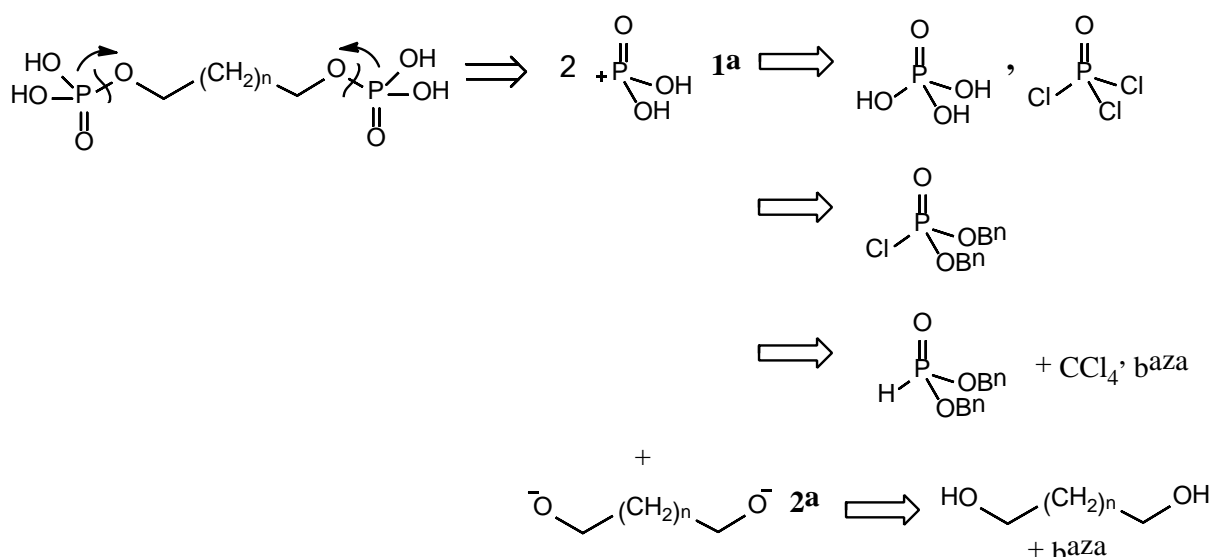


Slika 10. Fosfatni esteri kao retardanti plamena: a) rezorcinol-bis(difenilfosfat); b) rezorcinol-bis(di-2,6-diksililfosfat)

### 2.1.1. Sinteza fosfatnih estera

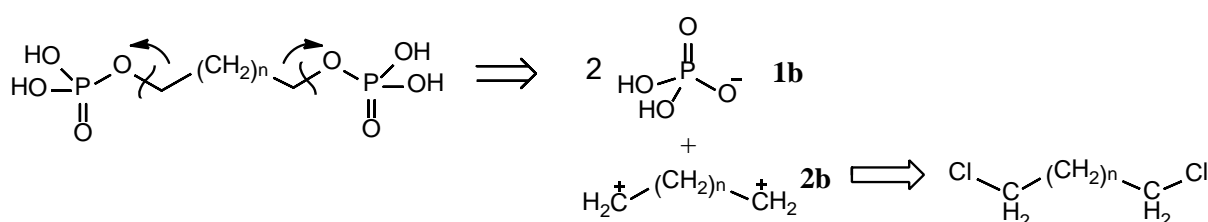
Sintezu liganada moguće je razmotriti retrosintetskim pristupom. Najintuitivnije je rastaviti molekulu cijepanjem fosfoesterske veze, što se može učiniti na dva načina: cijepanjem kisik-fosfor veze ili kisik-ugljik veze.

Cijepanje veze P-O daje sintone **1a** i **2a** (slika 11). Sintona **1a** je prekursor fosfatne skupine u molekuli te nosi pozitivan naboj, dok negativno nabijeni sintona **2a** dovodi alkilnu skupinu u molekulu. Fosfoesterska veza se u ovom slučaju formira reakcijom nukleofilne supstitucije na fosforu. Dobar sintetski analog sintona **2a** je pripadni alkoksid. Pripadni reagensi za ovakvu reakciju su pripadni alkohol i baza za deprotonaciju alkohola. Za fosfatnu skupinu postoji više sintetskih analoga.



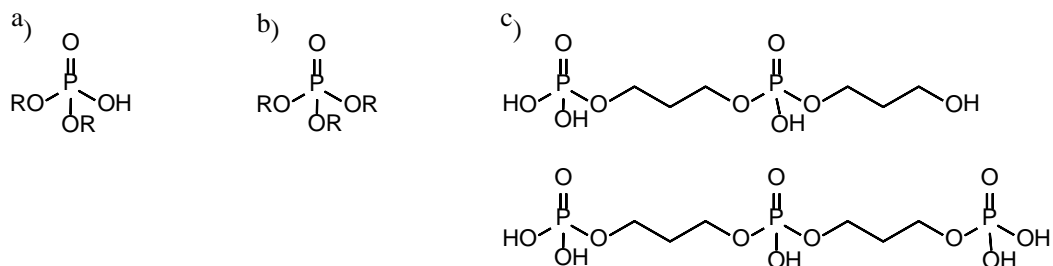
Slika 11. Retrosintetska analiza fosfatnih estera: cijepanje veze P-O

Cijepanje veze C-O daje sintone **1b** i **2b** (slika 12). Sintetski analog sintona **1b** je dihidrogenfosfatni anion, dok sintonu **2b** odgovara alkil-klorid. U ovome slučaju fosfoesterska veza nastala bi nukleofilnim napadom dihidrogenfosfatnog aniona na alkil-klorid, što odgovara reakciji nukleofilne supstitucije na ugljiku. Nedostatak ovog pristupa u odnosu na prvi pristup je slaba nukleofilnost dihidrogenfosfata u usporedbi s alkoksidom. Negativni naboj na kisikovom atomu fosfatnog aniona je delokaliziran, što čini fosfatni anion lošim nukleofilom. Zbog ovog razloga sintezi fosfoesterske veze bolje je pristupiti reakcijom nukleofilne supstitucije na fosforu.



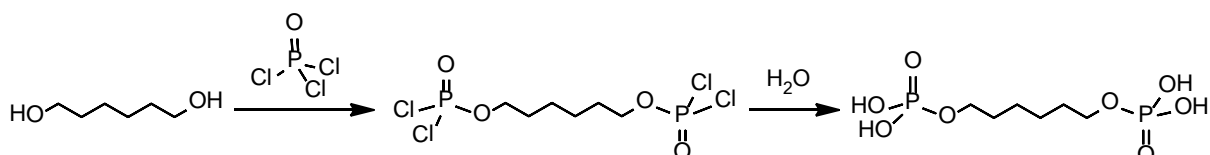
Slika 12. Retrosintetska analiza fosfatnih estera: cijepanje veze C-O

Poznato je više različitih reagensa kojima se može uvesti fosfatna skupina. Jedna od mogućnosti je fosforna kiselina, koja je korištena kada su prvi puta dobiveni fosfatni esteri u 19. stoljeću.<sup>7</sup> Češće se koristi njezin derivat  $\text{POCl}_3$ .<sup>11, 12</sup> Broj ekvivalenata alkohola određuje većinski produkt reakcije. Jedan ekvivalent alkohola daje monoester, dva ekvivalenta diester i tri ekvivalenta triester. Ipak, ovakvim pristupom teško je dobiti jedan produkt u zadovoljavajućem iskorištenju te postoji velika vjerojatnost nastajanja smjese produkata. Kako bi se dobio isključivo fosfatni monoester potrebno je koristiti velik suvišak fosforne kiseline, odnosno,  $\text{POCl}_3$ . Kod sinteze bis-fosfatnih monoestera, osim fosfatnih diestera i triestera (slika 13. a) i b)), ne smije se zanemariti ni potencijalno nastajanje ostalih nusprodukata koji sadržavaju dvije ili više fosfatnih skupina (slika 13. c)). Navedeni nusprodukti predstavljaju velik problem u sintezi fosfatnih estera te je potrebno odabrati metodu koja će dati željeni produkt u što većem prinosu.



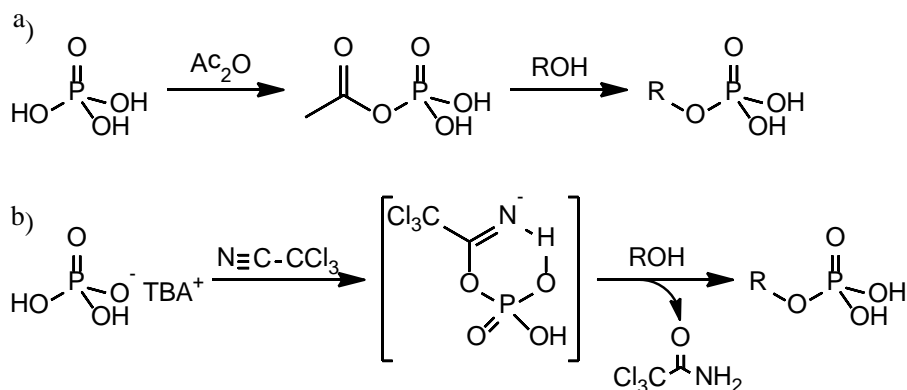
Slika 13. Potencijalni nusprodukti u sintezi monofosfatnih estera

Sinteza 1,6-bis(dibenzilfosforil)-heksana (ligand DL2) esterifikacijom  $\text{POCl}_3$  opisana je u literaturi.<sup>12</sup> U prvom koraku reagiraju  $\text{POCl}_3$  i heksan-1,6-diol u organskom otapalu. Kako bi se optimiralo vrijeme i prinos reakcije, autori su ispitali tri različita pristupa ovom koraku: zagrijavanje reakcijske smjese, provođenje reakcije pod mikrovalnim zračenjem te aktivaciju  $\text{POCl}_3$  pomoću trietilamina.<sup>12</sup> U drugome koraku dodaje se voda kako bi se hidrolizirale preostale veze P-Cl te kako bi se potaknulo taloženje produkta (slika 14). Izvješteno je kako su tri metode dale slična iskorištenja (između 65-70%). Upotrebom mikrovalnog zračenja značajno je smanjeno vrijeme reakcije u odnosu na klasično zagrijavanje. Nedostatci ove reakcije su velik broj mogućih nusprodukata i otežana izolacija produkta iz vode zbog dobre topljivosti. Autori navode kako nije bilo moguće izolirati čist produkt, osim u slučaju kada je reakcija bila provedena pod mikrovalnim zračenjem.<sup>12</sup>

Slika 14. Sinteza receptora sa  $\text{POCl}_3$  kao prekursorom fosfatne skupine

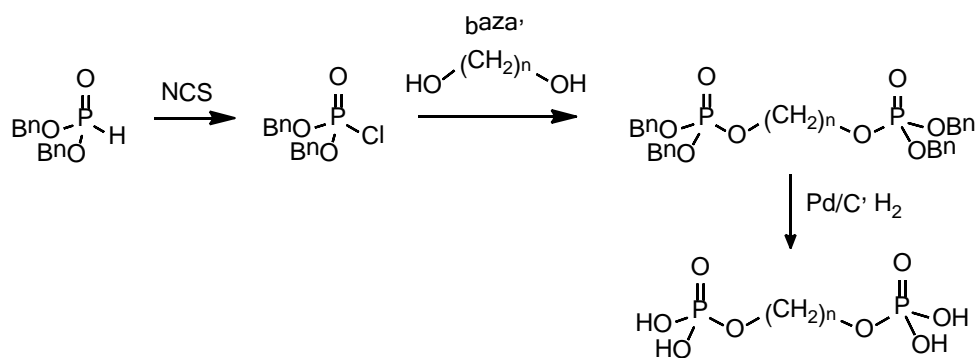
Problem nusprodukata u sintezi monofosfatnih estera može se riješiti korištenjem aktiviranih oblika fosforne kiseline koji selektivno daju monofosfatne estere. Jedan od ovakvih načina aktivacije je prevođenje fosforne kiseline u acetil-fosfat pomoću acetanhidrida (slika 15 a)), koji u reakciji s alkoholom daje monofosfatni ester.<sup>13</sup> Kao aktivirani oblik fosforne kiseline moguće je koristiti i fosforilirani trikloracetimidat.<sup>14, 15</sup> Ovaj reagens pripravlja se iz tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata i trikloracetonnitrila te u reakciji s alkoholom daje pripadni monofosfatni ester uz izdvajanje trikloracetamida (slika 15. b)).





Slika 15. Aktivacija fosforne kiseline a) acetanhidridom; b) trikloroacetonirom

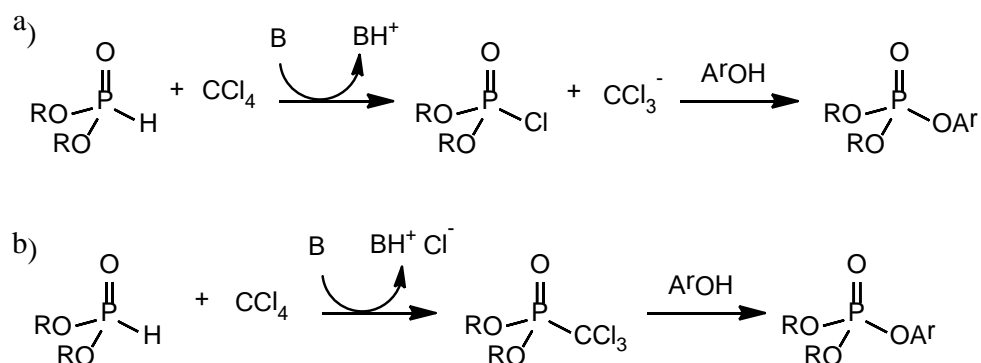
Nastajanje fosfatnih diestera i triestera u esterifikaciji fosforne kiseline može se izbjeći i uvođenjem zaštitnih skupina. Prekursor fosfatne skupine može biti fosfatni diester na kojem su uvedene zaštitne skupine (slika 16).<sup>11</sup> Jedna od mogućnosti je dibenzilfosforil-klorid. Benzilne zaštitne skupine sprječavaju nastajanje nusprodukata te također poboljšavaju topivost spoja u organskim otapalima, što olakšava pročišćavanje. Benzilnu zaštitu lako je ukloniti u uvjetima koji ne utječu na ostatak molekule. Dibenzilfosforil-klorid lako je dostupan kloriranjem dibenzil-fosfonata, kemikalije koja se jednostavno priprema poznatim postupkom.<sup>16, 17</sup> Nedostatak ovog reagensa je nestabilnost. Lako se raspada na zraku pa ga je potrebno pripremiti neposredno prije reakcije s alkoholom te odmah upotrijebiti.



Slika 16. Sintaza receptora iz dibenzil-fosfonata kao prekursora fosfatne skupine

Fosfatna skupina može se uvesti u alkohole i Atherton-Toddovom reakcijom. U ovoj reakciji dibenzil-fosfonat reagira s fenolom, uz prisutnost baze, najčešće tercijarnog amina, i tetraklormetana kao klorirajućeg sredstva. Ovu reakciju otkrili su Atherton, Openshaw i Todd 1945. u pokušaju da otopinu dibenzil-fosfonata u tetraklormetanu pročiste uz vodenu otopinu amonijaka, pri čemu su zamijetili taloženje dibenzilfosforamidata.<sup>17, 18, 19</sup> U početku je reakcija bila korištena za dobivanje fosforamidata uz amine kao nukleofile. Kasnije je otkriveno da je osim amina moguće koristiti i fenole, hidrazine, azide i tiocijanate. U

reakcijsku smjesu se može dodati i katalitička količina DMAP koji djeluje kao nukleofilni katalizator.<sup>20</sup> Nedostatak ove reakcije je da s alkilnim alkoholima daje slabo iskorištenje te je u vidu sinteze fosfatnih estera ograničena samo na arilne fosfatne estere. Mehanizam reakcije nije potvrđen sa sigurnošću, no prevladava mišljenje da dibenzil-fosfonat i tetraklormetan daju dibenzilfosforil-klorid kao intermedijer, nakon čega slijedi napad nukleofila na atom fosfora (slika 17. a)).<sup>19</sup> Druga mogućnost je da kao intermedijer nastaje dibenzil-triklormetilfosfonat (slika 17. b)).



Slika 17. Predloženi mehanizmi Atherton-Toddove reakcije

U 20. stoljeću pojavio se interes za organofosfatnim insekticidima te za istraživanjem bioloških spojeva koji sadrže fosfoestersku vezu, zbog čega je znanje o sintezi fosfatnih estera od tada stalno raslo.<sup>11</sup> Tijekom tog razdoblja razvijane su mnogobrojne metode temeljene na aktivaciji fosforne kiseline i korištenju zaštitinih skupina koje su do sada navedene u tekstu. Nedavno je razvijen novi pristup sintezi fosfatnih monoestera koji se temelji na katalizi prijelaznim metalom. Autori članka izvještavaju kako su monofosfatni esteri dobiveni reakcijom fosforne kiseline i alkohola uz perrenatnu kiselinu kao katalizator.<sup>21</sup> Zbog specifičnosti katalizatora ova reakcija daje isključivo monoestere te nije potrebno koristiti suvišak fosforne kiseline. Monoesteri se dobivaju u vrlo visokom iskorištenju (>95%), što ovu reakciju čini vrlo obećavajućom.

## 2.2. Metode određivanja konstante stabilnosti kompleksa

Stabilnost kompleksa u otopini može se kvantitativno izraziti termodinamičkom konstantom stabilnosti. Jednadžbama 1-3 prikazane su reakcije kompleksiranja aniona A ligandom L.<sup>22</sup>





$$\vdots$$


Pripadne sukcesivne konstante stabilnosti kompleksa definirane su sljedećim izrazima (4-6).

$$K_1^\circ = \frac{a_{LA}}{a_L a_A} \quad (4)$$

$$K_2^\circ = \frac{a_{LA_2}}{a_{LA} a_A} \quad (5)$$

$$\vdots$$

$$K_n^\circ = \frac{a_{LA_n}}{a_{LA_{n+1}} a_A} \quad (6)$$

Mogu se definirati i kumulativne konstante stabilnosti (8-10), koje su sa sukcesivnima povezane jednažbom 7.

$$\beta_n^\circ = \prod_{i=1}^n K_i^\circ \quad (7)$$

$$\beta_1^\circ = \frac{a_{LA}}{a_L a_A} \quad (8)$$

$$\beta_2^\circ = \frac{a_{LA_2}}{a_L a_A^2} \quad (9)$$

⋮

$$\beta_n^\circ = \frac{a_{LA_n}}{a_L a_A^n} \quad (10)$$

Standardne konstante ravnoteže iskazane su pomoću  $a_B$ , ravnotežnih relativnih aktiviteta tvari koje sudjeluju u reakciji. Ravnotežni relativni aktivitet definiran je izrazom (11), u kojem je B oznaka za bilo koju vrstu u otopini, a  $\gamma_B$  za pripadni koeficijent aktiviteta. Standardna koncentracija  $c^\circ$  iznosi  $1 \text{ mol dm}^{-3}$ .

$$a_B = \frac{[B]\gamma_B}{c^\circ} \quad (11)$$

Uvrštavanjem izraza (11) u pripadne jednadžbe (4-6; 8-10), standardne konstante ravnoteže moguće je zapisati pomoću koeficijenata aktiviteta vrsta koje sudjeluju u reakciji (12-13).

$$K_i^\circ = \frac{\gamma_{LA_n} c^\circ}{\gamma_{LA_{n-1}} \gamma_A} K_i \quad (12)$$

$$\beta_i^\circ = \frac{\gamma_{LA_n} (c^\circ)^n}{\gamma_L \gamma_A^n} \beta_i \quad (13)$$

$K_i$  i  $\beta_i$  označavaju koncentracijske konstante stabilnosti. Dok standardne konstante ravnoteže ovise samo o temperaturi, koncentracijske konstante ravnoteže ovisne su i o koeficijentima aktiviteta vrsta u otopini. Iz toga proizlazi ovisnost  $K_i$  i  $\beta_i$  o sastavu otopine, koji se iskazuje ionskom jakosti. Posljedično, koncentracijske konstante stabilnosti različitih kompleksa mogu se uspoređivati samo ako su izmjerene pri istoj ionskoj jakosti i temperaturi. Tijekom eksperimenta koncentracija nabijenih vrsta u otopini može se mijenjati, što uzrokuje i promjenu ionske jakosti. Zbog interpretacije koncentracijske konstante ravnoteže nužno je održati ionsku jakost konstantnom tijekom eksperimenta. U tu svrhu se u otopinu često dodaje suvišak inertnog elektrolita. Uloga inertnog elektrolita je održavanje vrijednosti ionske jakosti konstantnom i poznatom tijekom cijelog eksperimenta. Koncentracijska konstanta ravnoteže

je tada povezana sa standardnom konstantom ravnoteže faktorom određenim vrijednošću ionske jakosti.<sup>22</sup>

Konstante ravnoteža najčešće se određuju titracijskim eksperimentima prilikom kojih se mijenja omjer koncentracija reaktanata. Izravno mjerenje koncentracije nije moguće u većini slučajeva, zbog čega se prate druga svojstva poput provodnosti, apsorpcije, kemijskog pomaka u spektru NMR, elektromotivnosti, i drugih. Mjerena veličina mora imati poznatu ovisnost o koncentraciji. Vrijednost konstante ravnoteže dobiva se nelinearnom regresijom ovisnosti mjenjenog svojstva o omjeru koncentracija reaktanata. Pritom je bitno istražiti potencijalne popratne reakcije, poput dimerizacije slobodnog aniona ili liganda ili protonacije liganda. Izbor mjerne metode ovisi o iznosu konstante te o svojstvima reaktanata. Neke od najčešće korištenih metoda su potenciometrija, konduktometrija, kalorimetrija, spektroskopija NMR, fluorimetrija i UV-Vis spektroskopija. Navedene metode razlikuju se u osjetljivosti, zbog čega je svakom od metoda moguće odrediti samo određeni raspon vrijednosti konstanti ravnoteže. Fluorimetrija se ubraja u najosjetljivije metode te je njome moguće odrediti konstante ravnoteže do  $\approx 10^8$ . Za mikrokalorimetriju i UV-Vis spektroskopiju gornja granica iznosi  $\approx 10^6$ , a za spektroskopiju  $^1\text{H}$  NMR do  $\approx 10^4$ .<sup>22</sup>

### 2.2.1. Određivanje konstante ravnoteže titracijskom mikrokalorimetrijom

Kalorimetrija se ističe među metodama određivanja konstante ravnoteže jer je njome, osim konstante ravnoteže, moguće istovremeno odrediti i druge termodinamičke parametre, reakcijsku entalpiju i entropiju. Vrijednosti reakcijske entalpije i entropije moguće je dobiti i određivanjem standardne konstante ravnoteže drugim metodama pri različitim temperaturama. U usporedbi s kalorimetrijom, ovakav pristup određivanju reakcijske entalpije i entropije je znatno zahtjevniji te iziskuje veću količinu vremena, što kalorimetriji daje određenu prednost. Titracijska mikrokalorimetrija zasniva se na mjerenju topline koja se izmjeni između sustava i okoline uslijed dodatka titransa. Pri konstantnom tlaku izmjerena toplina jednaka je promjeni entalpije sustava, koja je povezana s dosegom i reakcijskom entalpijom izrazom (14).<sup>23</sup>

$$q_p = \Delta H = \Delta\xi \cdot \Delta_r H \quad (14)$$

Ako promatrana reakcija odgovara vezanju aniona ligandom koje je prikazano jednadžbom (1), promjenu dosega moguće je zapisati pomoću razlike koncentracija nastalog kompleksa.

$$q_p = \Delta\xi \cdot \Delta_r H = ([LA]_2 - [LA]_1) \cdot V \cdot \Delta_r H \quad (15)$$

U izrazu (15)  $[LA]_1$  odgovara ravnotežnoj koncentraciji kompleksa prije dodatka titransa, dok  $[LA]_2$  odgovara ravnotežnoj koncentraciji kompleksa nakon dodatka titransa.  $V$  označava volumen otopine.

Koncentracijska konstanta ravnoteže za reakciju (1) opisana je izrazom (16).

$$K_c = \frac{[LA]}{[L][A]} \quad (16)$$

Uvrštavanjem izraza za bilancu mase

$$c_L = [L] + [LA] \quad (17)$$

$$c_A = [A] + [LA] \quad (18)$$

u izraz (16), dobiva se jednadžba (19)

$$K_c = \frac{[LA]}{(c_L - [LA])(c_A - [LA])} \quad (19)$$

Uvrštavanjem analitičkih koncentracija reaktanata prije ( $c_{L,1}$  i  $c_{A,1}$ ) i nakon ( $c_{L,2}$  i  $c_{A,2}$ ) dodatka titransa u izraz (19) moguće je dobiti izraz za ravnotežnu koncentraciju kompleksa ( $[LA]$ ) prije i nakon dodatka titransa. Dobivene ravnotežne koncentracije moguće je uvrstiti u jednadžbu (15), čime se dobiva izraz za toplinu izmjenjenu između sustava i okoline uslijed dodatka titransa.

$$q_p = \frac{c_{L,2} - c_{L,1} + c_{A,2} - c_{A,1} - \sqrt{\left(c_{L,2} + c_{M,2} + \frac{1}{K}\right)^2 - 4c_{L,2}c_{M,2}} - \sqrt{\left(c_{L,1} + c_{M,1} + \frac{1}{K}\right)^2 - 4c_{L,1}c_{M,1}}}{2} \cdot V \cdot \Delta_r H \quad (20)$$

Iz izraza (20) moguće je metodom nelinearne regresije doći do reakcijske entalpije i konstante ravnoteže, iz kojih je moguće dobiti i reakcijsku entropiju.<sup>23</sup>

## 2.2.2. Proučavanje ravnotežnih reakcija nastajanja kompleksa spektroskopijom NMR

Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije može poslužiti kao metoda za određivanje konstanti stabilnosti kompleksa. U spektru NMR kemijski pomak određene jezgre ovisi linearno o množinskom udjelu vrsta prisutnih u otopini koje sadrže tu jezgru. Ukoliko se promatra vezanje aniona ligandom opisano jednadžbom (1), nakon uspostave ravnoteže kemijski pomak pojedinih protona u ligandu može se opisati jednadžbom

$$\delta = x_L \delta_L + x_{LA} \delta_{LA} \quad (21)$$

gdje su  $\delta_L$  i  $\delta_{LA}$  kemijski pomaci slobodnog liganda i kompleksa liganda s anionom, a  $x_A$  i  $x_{LA}$  množinski udjeli liganda i kompleksa. Uvrštavanjem izraza za koncentracijsku konstantu ravnoteže (16) i bilanci mase (17), (18) u gornju jednadžbu dobiva se izraz (22).<sup>24</sup>

$$\delta = x_L \delta_L - (\delta_L - \delta_{LA}) \frac{x_L + x_A + \frac{1}{K} - \sqrt{\left(x_L + x_A + \frac{1}{K}\right)^2 - 4x_L x_A}}{2} \quad (22)$$

NMR titracijom dobiva se ovisnost kemijskog pomaka o omjeru koncentracije liganda i aniona. Obradom dobivenih podataka nelinearnom regresijom moguće je dobiti konstantu stabilnosti kompleksa.

Kada je vezanje aniona ligandom sporo na vremenskoj skali NMR, slobodni ligand i kompleks imaju zasebne kemijske pomake te gore navedene jednadžbe prestaju vrijediti. U slučaju brzog vezanja na vremenskoj skali NMR vrijedi sljedeća nejednakost

$$\left(\frac{1}{\tau_L} + \frac{1}{\tau_{LA}}\right) \gg 2\pi|\nu_L - \nu_{LA}| \quad (23)$$

u kojoj se  $\tau_L$  i  $\tau_{LA}$  odnose na vrijeme života liganda i kompleksa aniona, a  $\nu_L$  i  $\nu_{LA}$  na frekvencije rezonancije slobodnog liganda i kompleksa (23).<sup>24</sup>

Ako slobodni ligand i kompleks imaju zasebne kemijske pomake, omjer njihovih ravnotežnih množinskih udjela jednak je omjeru integrala njihovih signala  $f$

$$f = \frac{x_{LA}}{x_L} \quad (24)$$

U tom slučaju, konstanta ravnoteže nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 može se izraziti jednadžbom (25).<sup>24</sup>

$$K = \frac{f}{c_A - \frac{f}{1+f} \times c_L} \quad (25)$$

### 2.2.3. Difuzija u otopini i proučavanje difuzije spektroskopijom NMR

DOSY (*Diffusion-Ordered Spectroscopy*) je tehnika koja omogućava određivanje difuzijskih koeficijenata molekula u otopini spektroskopijom NMR. Proučavanje difuzije spektroskopijom NMR temelji se na primjeni pulsnih sekvenci koje sadrže gradijentne pulseve. Primjenom gradijentnih pulseva moguće je dobiti informacije o brzini gibanja molekule na osi duž koje se primjenjuje gradijent polja.

Osnovna sekvenca koja se koristi za proučavanje difuzije je spinska jeka s pulsnim gradijentom polja („*pulsed field gradient spin echo*“). Postoje brojne modifikacije ove sekvence, no svima je zajednički princip određivanja difuzijskih koeficijenata. Na početku eksperimenta obično se primjenjuje prvi gradijentni puls, koji uzrokuje defokusiranje spinova. Faza svakog spina ovisi o njegovom položaju na osi duž koje se primjenjuje gradijentni puls. Primjenom drugog gradijentnog pulsa spinovi se ponovno refokusiraju. Magnetizacija svih spinova je tada u fazi, neovisno o položaju spina. Ukoliko između primjene dva gradijentna pulsa prođe dovoljno vremena, molekule će difundirati u otopini. Ako se položaj spina znatno promjeni, primjena drugog gradijentnog pulsa neće rezultirati potpunim refokusiranjem. Signal difundiranih spinova će u tom slučaju biti utišan. Smanjenje signala uzorkovano difuzijom može se povezati s difuzijskim koeficijentom vrste kojoj pripada signal. Rezultati DOSY eksperimenata prikazuju se pomoću „pseudo“-2D spektara koji na jednoj osi sadrže kemijski pomak, a na drugoj difuzijski koeficijent.<sup>25,26</sup>

Brzina difuzije čestice ovisi o njenom obliku i masi. Ako se promatra difuzija sfere radijusa  $r$ , difuzijski koeficijent sfere može se opisati Stokes-Einsteinovom jednadžbom

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (23)$$

gdje je  $k_B$  Boltzmannova konstanta koja iznosi  $1,38 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ ,  $T$  termodinamička temperatura, a  $\eta$  viskoznost otapala. Izraz u nazivniku odgovara Stokesovom koeficijentu trenja. Iz jednadžbe (23) slijedi da je difuzijski koeficijent obrnuto proporcionalan radijusu, odnosno veličini, čestice.<sup>25</sup> Proučavanje difuzije molekula u otopini može se iskoristiti za



istraživanje različitih procesa praćenih promjenom veličine čestica. Postoje brojni primjeri radova u literaturi u kojima su tehnikom DOSY proučavani procesi poput nastajanja kompleksa, povezivanja molekula vodikovim vezama, agregacije molekula,<sup>27</sup> itd.<sup>25</sup>

### 2.3. Istraživanje kiselinsko-baznih svojstava fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima

U aprotičnim organskim otapalima fosforna kiselina i dihidrogenfosfatni anion sudjeluju u složenom sustavu ravnotežnih reakcija. Deprotonacija fosforne kiseline praćena je dimerizacijom dihidrogenfosfatnog aniona i homoasocijacijom.<sup>1,2</sup> Zbog nastajanja stabilnih dimera dihidrogenfosfata u aprotičnim organskim otapalima, kao i zbog činjenice da je vezanje bazičnog dihidrogenfosfata često praćeno deprotonacijom liganda, za kvantitativnu karakterizaciju vezanja dihidrogenfosfatnog aniona ligandom potrebno je poznavati vrijednosti konstanti deprotonacije, homoasocijacije i dimerizacije fosforne kiseline.

#### 2.3.1. Homoasocijacija dihidrogenfosfatnog aniona i fosforne kiseline

Kiselinsko-bazna svojstva fosforne kiseline u acetonitrilu, dimetilsulfoksidu i *N,N*-dimetilformamidu karakterizirana su u radu Barišić i sur.<sup>1</sup> Ovo istraživanje izravno je ukazalo na stabilnost homoasocijata fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima. U njemu su određene konstante stabilnosti svih homoasocijata koji nastaju u MeCN, DMSO i DMF te konstante deprotonacije fosforne kiseline (tablica 1). Korištenje više fizikalno-kemijskih metoda bilo je neophodno kako bi se odredile sve konstante ravnoteže navedene u tablici 1. Budući da se metode i hipoteza ovog diplomskog rada temelje na zaključcima spomenutog članka u ovome poglavlju biti će opisane metode korištene u njemu.

Tablica 1. Ravnotežne reakcije fosforne kiseline i dihidrogenfosfatnog aniona u aprotičnim organskim otapalima

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

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

Zbog jasnoće prikaza dihidrogenfosfatni anion  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  označen je crvenom bojom.

U radu Barišić i sur. detaljno su ispitani procesi homoasocijacije fosforne kiseline u aprotičnim organskim otapalima.<sup>1</sup> Kvalitativna slika homoasocijacije dobivena je <sup>31</sup>P NMR spektroskopskim titracijama fosforne kiseline s tetrabutilamonijevim dihidrogenfosfatom. Titracijama u DMF-*d*<sub>7</sub> i MeCN-*d*<sub>3</sub> zamijećen je porast kemijskog pomaka do polovice dodanog ekvivalenta tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata. Ovaj rezultat upućuje na nastajanje višeg homoasocijata u kojemu su na jedan dihidrogenfosfatni anion vezane dvije molekule kiseline,  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Nakon prekida rasta kemijskog pomaka na polovici ekvivalenta u MeCN-*d*<sub>3</sub>, kemijski pomak pada do dva ekvivalenta dodanog tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata. Ovaj rezultat ukazuje na nastajanje višeg homoasocijata  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ . U DMF-*d*<sub>7</sub> nije opažena promjena kemijskog pomaka nakon polovice ekvivalenta analogna onoj u MeCN-*d*<sub>3</sub>, što autori objašnjavaju nastajanjem stabilnog homoasocijata  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  uz  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ . U DMSO-*d*<sub>6</sub> zapažena je promjena kemijskog pomaka kod jednog ekvivalenta TBAP, nakon čega daljnji dodatak titransa ne uzrokuje značajne spektralne promjene. Ovakav rezultat upućuje na nastajanje  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ , nakon čega potencijalno dolazi do formiranja  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$ . Izostanak promjena u kemijskom pomaku nakon jednog ekvivalenta tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata autori objašnjavaju pretpostavkom kako su kemijski pomaci  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  i  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$  slični u deuteriranom dimetilsulfoksidu. U sva tri ispitivana otapala pri velikom suvišku tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata dolazi do porasta kemijskog pomaka, što je objašnjeno formiranjem dimera dihidrogenfosfatnog aniona.

$K^H$  te  $K_{1,1}$  i  $K_{1,2}$  (tablica 1) određene su kompeticijskim UV-Vis titracijama uz bromtimol-plavo kao indikator.<sup>1</sup> Bromtimol plavo je titriran tetrabutilamonijevim dihidrogenfosfatom u DMF, DMSO i MeCN. Dobiveni spektri pokazuju promjenu

apsorbancije indikatora do jednog ekvivalenta dodanog tetrabutilamonijevog fosfata, što odgovara prvom stupnju disocijacije bromtimol plavog. Daljnji dodatak titransa ne uzrokuje promjenu do drugog ekvivalenta, a nastavkom titracije opažaju se spektralne promjene uzrokovane drugim stupnjem disocijacije indikatora. Izostanak spektralnih promjena između jednog i dva ekvivalenta dodanog tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata autori objašnjavaju nastajanjem stabilnog homoasocijata  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ , kojeg formiraju dihidrogenfosfatni anion i fosforna kiselina nastala protonacijom prvog ekvivalenta dihidrogenfosfata indikatorom.<sup>1</sup> Rezultati spektrofotometrijskih titracija pokazuju dobro slaganje s podacima dobivenim <sup>31</sup>P NMR titracijama te dodatno potvrđuju valjanost pretpostavljenog modela ravnotežnih reakcija.

Pri usporedbi kiselosti fosforne kiseline u ispitivanim otapalima zamijećuje se da fosforna kiselina ima najveću vrijednost  $pK_a$  u acetonitrilu, a najmanju u dimetilsulfoksidu.<sup>1</sup> Razlike u vrijednostima  $pK_a$  moguće je objasniti različitom solvatacijom protona u navedenim otapalima. Gibbsova energija prijenosa protona iz acetonitrila u *N,N*-dimetilformamid ima negativnu vrijednost, što znači da je solvatacija protona u DMF povoljnija nego u MeCN. Zbog ove činjenice disocijacija fosforne kiseline će također biti povoljnija u DMF. Gibbsova energija prijenosa protona iz MeCN u DMSO ima sličnu vrijednost kao i Gibbsova energija prijenosa protona iz MeCN u DMF, što znači da isto vrijedi i za DMSO. Razlika između  $pK_a$  vrijednosti u DMF i DMSO ne može se objasniti solvatacijom protona u navedenim otapalima. Različite vrijednosti  $pK_a$  upućuju na različitu solvataciju dihidrogenfosfatnog aniona i/ili fosforne kiseline. Manja vrijednost  $pK_a$  u DMSO upućuje na povoljniju solvataciju dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO, odnosno, povoljniju solvataciju fosforne kiseline u DMF.

U sklopu rada Barišić i sur. napravljene su i ITC titracije fosforne kiseline s tetrabutilamonijevim dihidrogenfosfatom u DMF i DMSO.<sup>1</sup> Rezultatima mikrokalorimetrijskih mjerenja potvrđeni su zaključci <sup>31</sup>P NMR i UV-Vis eksperimenata. Mikrokalorimetrijom dobivene su informacije o reakcijskoj entalpiji i entropiji. Pokazano je kako su svi promatrani procesi egzotermni. Nastajanje osnovnog homoasocijata  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  ima značajan entalpijski doprinos. Kod formiranja viših homoasocijata dominantan je entropijski doprinos. Dobivene vrijednosti reakcijskih entalpija nastajanja homoasocijata slične su u oba otapala, dok vrijednosti reakcijskih entropija upućuju na povoljnost navedenih procesa u DMF u odnosu na DMSO.

Homoasocijacija fosforne kiseline u acetonitrilu ispitana je i konduktometrijskim titracijama tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata fosfornom kiselinom. Dodatkom fosforne kiseline na otopinu tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata u acetonitrilu zamijećen je pad molarne provodnosti. Pokazano je kako u acetonitrilu, uz više homoasocijate dokazane prethodnim eksperimentima, nastaje i osnovni homoasocijat  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ .<sup>1</sup> Nelinearnom regresijom rezultata titracije određena je njegova konstanta stabilnosti u acetonitrilu. Određene su i molarne ionske provodnosti svih negativno nabijenih vrsta. Analogni konduktometrijski eksperimenti napravljeni su u *N,N*-dimetilformamidu i dimetilsulfoksidu. Pri obradi podataka konstante nastajanja viših homoasocijata držane su konstantnima. Na taj način je bilo moguće dobiti konstante nastajanja osnovnog homoasocijata  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  u DMF i DMSO, koja su odgovarala vrijednostima dobivenim spektrofotometrijski. Dobivene molarne ionske provodnosti bile su u skladu s očekivanjima. Molarna ionska provodnost  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  veća je od molarnih ionskih provodnosti  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$  i  $(\text{H}_3\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4^-$ , što je očekivano s obzirom na veći efektivni radijus homoasocijata. U usporedbi s  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2$  molarna ionska provodnost dihidrogenfosfatnog aniona je manja. Ovakav rezultat je očekivan s obzirom na manji naboj  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Vrijednosti molarnih ionskih provodnosti homoasocijata najveće su u acetonitrilu, što je u skladu s očekivanjima s obzirom na najmanju viskoznost acetonitrila.

### 2.3.2. Oligomerizacija dihidrogenfosfatnog aniona

Dihidrogenfosfatni anion može tvoriti dimere koji nastaju povezivanjem dva aniona vodikovim vezama. U literaturi se još nazivaju i „antielektrostatskim“ dimerima jer nastaju interakcijom dvije čestice istoimenog naboja.<sup>27-29</sup> Unatoč tome što nastaju interakcijom negativno nabijenih iona, dimeri dihidrogenfosfatnog aniona stabilizirani su povoljnim vodikovim vezama. Na stabilnost dimera dihidrogenfosfatnog aniona ukazao je rad Weinholda i suradnika u kojem su napravljeni izračuni *in silico*.<sup>30</sup>

Analogne dimere tvore i drugi oksoanioni, poput hidrogensulfata i hidrogenkarbonata.<sup>28</sup> Poznati su i oligomeri dihidrogenfosfatnog aniona, koji nastaju povezivanjem više dihidrogenfosfatnih aniona vodikovim vezama.<sup>28, 31, 32</sup> Nastajanje dimera i oligomera dihidrogenfosfatnog aniona pronađeno je samo u aprotičnim organskim otapalima<sup>2, 27</sup> i krutoj fazi.<sup>28, 29, 31, 32</sup> U vodi, koja kompetira s dihidrogenfosfatnim anionom za stvaranje vodikovih veza, nastajanje oligomera je manje povoljno.

U radu Mungalpare i suradnika<sup>32</sup> proučavani su ciklički pseudopeptidi koji sadrže 1,4-disupstituirane 1,3,5-triazolne podjedinice. Navedeni spojevi stvaraju stabilne komplekse s tetramerima dihidrogenfosfatnog aniona i dimerima dihidrogenpirofosfatnog aniona. Autori su uspjeli izolirati i kristale kompleksa te odrediti pripadne strukture difrakcijom rendgenskih zraka. Hossain i suradnici<sup>31</sup> karakterizirali su kompleks koji sadrži ciklički oktamer dihidrogenfosfatnog aniona. Ciklički oktamer je dodatno stabiliziran vodikovim vezama s tris[2-(2-tienilmetilamino)etil]aminom, koji služi kao receptor aniona. Kristalna struktura određena je difrakcijom rendgenskih zraka. Prisutnost klastera aniona autori su dodatno dokazali ESI spektrometrijom masa te spektroskopijom <sup>31</sup>P NMR.

U literaturnom izvještaju<sup>2</sup> određena je konstanta ravnoteže dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO i MeCN. Mikrokolorimetrijski je izmjerena toplina izmjenjena uslijed razrjeđenja otopine tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata. Autori su uočili veliku, endotermnu promjenu entalpije, što je neobično za razrjeđenje soli. Konduktometrijski je pokazano da molarna provodnost otopine tetrabutilamonijevog dihidrogenfosfata ima rastuću ovisnost o koncentraciji. Ovaj rezultat ukazao je na formiranje vrste većeg naboja od dihidrogenfosfatnog aniona koje je preferirano pri većim koncentracijama dihidrogenfosfata. Temeljem dobivenih rezultata autori su formirali hipotezu da dihidrogenfosfatni anion gradi dimere u DMSO i MeCN.<sup>2</sup> Iz rezultata konduktometrijskih eksperimenata određena je konstanta dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO i MeCN. U istom radu istraživani su ureidni receptori dihidrogenfosfatnog aniona. Autori navode kako se rezultati titracija ureidnog liganda i dihidrogenfosfatnog aniona bolje preklapaju s pretpostavljenim krivuljama ovisnosti udjela kompleksa o koncentraciji dihidrogenfosfatnog aniona ukoliko se u model ravnotežnih reakcija uključi i dimerizacija dihidrogenfosfatnog aniona.<sup>2</sup>

U radu<sup>27</sup> iz literature istraživani su molekularni prekidači koji stvaraju specifične interakcije s dihidrogenfosfatnim anionom. Opisana je upotreba tehnike DOSY za istraživanje ravnotežnih reakcija dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO. Autori rada primjetili su kako pri porastu koncentracije dihidrogenfosfatnog aniona njegov difuzijski koeficijent opada, dok difuzijski koeficijent protuiona ostaje konstantan. Ovo opažanje upućuje na međusobnu interakciju dihidrogenfosfatnih aniona u DMSO. Autori rada objasnili su opažanje oligomerizacijom dihidrogenfosfatnog aniona.<sup>27</sup> Iz podataka dobivenih DOSY NMR

titracijom određena je konstanta oligomerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u DMSO. Pri obradi podataka korišten je model u kojem nije definirana stehiometrija oligomera.

## 2.4. Supramolekulska kemija dihidrogenfosfatnog aniona

### 2.4.1. O supramolekulske kemiji

Supramolekulska kemija polje je kemije koje proučava složene sustave molekula, koje su međusobno povezane i organizirane intermolekulskim interakcijama. Supramolekulska kemija je inspirirana procesima u biološkim sustavima poput enzimske katalize, vezanja supstrata na receptorski protein ili translacije i transkripcije genetskog koda, koje, uz visoku učinkovitost, karakterizira sposobnost specifičnog prepoznavanja ostvarivanjem povoljnih intermolekulskih interakcija.<sup>33,34</sup> Cilj supramolekulske kemije je primijeniti iste principe na umjetne sustave. Radi se o raznolikom području u koje spadaju tematike molekulskog prepoznavanja, interakcija domaćina i gosta, samoudruživanja, molekulskih prekidača, molekulskih motora, itd. Ključna karakteristika ovih sustava je organizacija pomoću povoljnih intermolekulskih interakcija koje su visoko specifične. Navedene interakcije mogu uključivati vodikove veze, ion-ion interakcije, kation- $\pi$  i anion- $\pi$  interakcije, disperzne interakcije te  $\pi$ - $\pi$  slaganje i druge.<sup>34</sup> Sustavi proučavani u supramolekulske kemiji mogu se primijeniti na mnogobrojna područja, koja uključuju katalizu, medicinu, kemiju materijala, itd.<sup>33,35</sup>

Visok afinitet prema supstratu i selektivnost supramolekulskih receptora temelje se na mehanizmima vezanja supstrata te kompatibilnosti strukture receptora i supstrata. Afinitet cikličkih receptora, u koje se ubrajaju krunasti eteri, kaliksareni, kukurbiturili i mnogi drugi, prema pripadnim supstratima često se objašnjava makrocikličkim efektom.<sup>34</sup> U usporedbi s analognim lančanim spojevima, kod cikličkih receptora vezna mjesta se nalaze u povoljnijoj orijentaciji za vezanje supstrata. Također, vezanje supstrata za kelatni receptor s određenim brojem veznih mjesta je entropijski povoljnije od vezanja supstrata na isti broj monodentatnih receptora, što je poznato kao kelatirajući efekt. Veliki potencijal makrocikličkih receptora vidljiv je na primjeru cikličkog receptora koji pokazuje selektivnost za kalijev kation. Struktura navedenog receptora, opisanog u radu Casnatija i suradnika<sup>36</sup>, sastoji se od kaliks[4]arenskog dijela i kruna-eterskog dijela. Selektivnost receptora prema vezanju  $K^+$  u prisutnosti  $Na^+$  veća je nego kod valinomicina, ionofora kalijevog kationa kojeg proizvode gljivice *Streptomyces*.

Vezanje supstrata na receptor može biti potencirano i kooperativnim efektom.<sup>34</sup> Kooperativni efekt označava povećanje, odnosno smanjenje, afiniteta jednog od veznih mjesta receptora uslijed prethodnog vezanja supstrata na drugo vezno mjesto istog receptora. Pozitivni kooperativni efekt primjećen je kod kompleksa bis-ureidnih receptora s dihidrogenfosfatnim anionom stehiometrije 1:2.<sup>37</sup> Kooperativni efekt je uočen kod vezanja drugog dihidrogenfosfatnog aniona na receptor, koje je pospješeno zbog mogućnosti stvaranja interanionskih vodikovih veza s prethodno vezanim dihidrogenfosfatnim anionom.

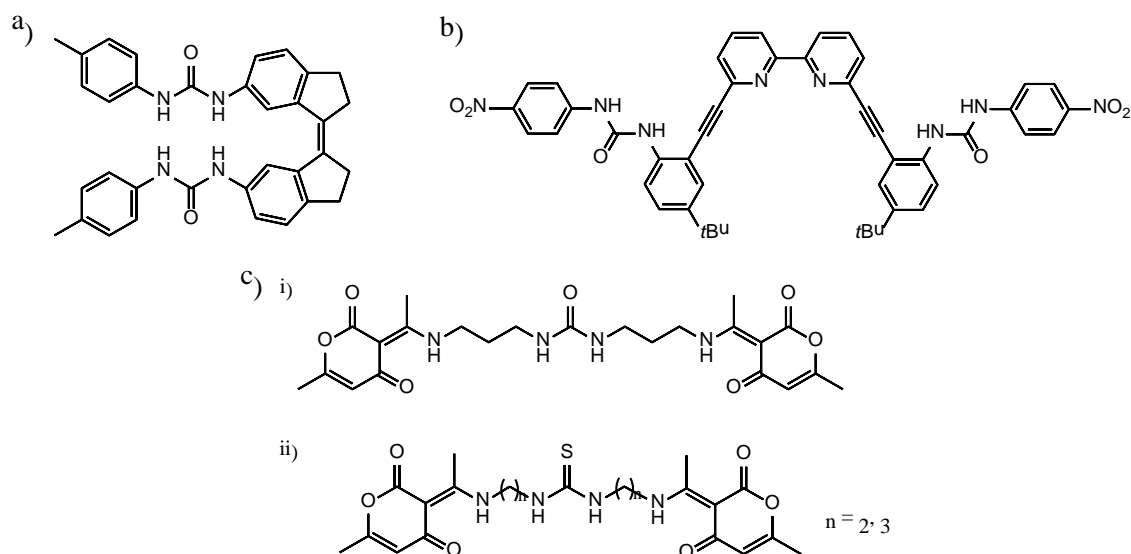
#### 2.4.2. Supramolekulska kemija dihidrogenfosfatnog aniona i fosfatnih estera

Dihidrogenfosfatni anion kao kemijska vrsta ima velik značaj za znanost o okolišu, agronomiju te kemijsku industriju,<sup>38</sup> stoga ne čudi što je vezanje dihidrogenfosfatnog aniona tema mnogih radova u literaturi o anionskim receptorima. Velik dio njih posvećen je ureidnim receptorima, koji često pokazuju afinitet prema vezanju dihidrogenfosfatnog aniona.<sup>2, 27, 37, 39</sup> Ureidne skupine s dihidrogenfosfatom i ostalim oksoanionima ostvaruju vodikove veze, tvoreći strukturni motiv osmeročlanog prstena.

U prethodnom poglavlju spomenut je rad u kojem je pomoću tehnike DOSY određena konstanta oligomerizacije dihidrogenfosfatnog aniona.<sup>27</sup> Unutar istog istraživanja proučavani su bis-ureidni molekularni prekidači koji vežu dihidrogenfosfatni anion (slika 18. a)), odnosno, njegove oligomere. Promatrani spojevi mogu postojati u dvije konfiguracije (*E* ili *Z*), čija se izmjena može potaknuti svjetlošću. Autori su opazili kako jedna od konfiguracija može vezati veće oligomere dihidrogenfosfata. Posljedično, kompleks koji nastaje ima manji difuzijski koeficijent od kompleksa u kojem se receptor nalazi u konfiguraciji kojom je moguće vezati samo manje oligomere. Autori sugeriraju kako bi se ovi rezultati mogli potencijalno primijeniti za kontrolu difuzije molekularnih prekidača pomoću svjetlosti.<sup>27</sup>

U literaturi je opisan još jedan primjer bis-ureidnog molekularnog prekidača (slika 18. b)).<sup>39</sup> <sup>1</sup>H NMR titracijama je pokazano kako dodatak i vezanje različitih oksoaniona i halogenidnih aniona potiče promjenu konfiguracije prekidača. Autori su <sup>1</sup>H NMR i UV-Vis titracijama odredili konstante stabilnosti kompleksa receptora s ispitivanim anionima. Uočeno je kako receptor pokazuje selektivnost za dihidrogenfosfatni anion, što se očituje u konstanti stabilnosti kompleksa, koja je jedan, odnosno, dva reda veličine veća od konstanti stabilnosti kompleksa s acetatnim i hidrogensulfatnim anionom. Selektivnost je objašnjena potencijalnim nastajanjem dodatne vodikove veze između dihidrogenfosfatnog aniona i receptora.

Vežanje dihidrogenfosfatnog aniona na ureidne (slika 18. c) i) i tioueidne (slika 18. c) ii)) receptore proučavano je unutar prethodno spomenutog istraživanja u kojem je određena konstanta dimerizacije dihidrogenfosfatnog aniona u MeCN i DMSO.<sup>2</sup> Konstante stabilnosti kompleksa i vrijednosti pripadnih reakcijskih entalpija i entropija određene su UV i <sup>1</sup>H NMR spektroskopskim titracijama te ITC titracijama. Autori su zamijetili bolje slaganje izmjerenih podataka s predviđenim krivuljama ovisnosti kada je u model ravnotežnih reakcija uključena dimerizacija dihidrogenfosfatnog aniona.



Slika 18. Ureidni i tioueidni receptori proučavani u radovima a)<sup>27</sup>; b)<sup>39</sup>; c)<sup>2</sup>

Za razliku od receptora dihidrogenfosfatnog aniona, vežanje supstrata pomoću fosfoesterske skupine receptora puno je manje istraživano. U literaturi o supramolekulskim receptorima nema mnogo radova o fosfatnim esterima, a spominju se uglavnom u kontekstu vežanja aminokiselina.

U literaturi su opisani kaliks[4]areni čiji je donji obod funkcionaliziran uvođenjem fosfatnih skupina (slika 19. a).<sup>40</sup> Ispitan je afinitet kaliks[4]arena prema različitim prirodnim aminokiselinama u prisutnosti metalnih soli. Uočeno je kako nastaje stabilan kompleks u kojem je cink (II) koordiniran s histidinom i fosfatnim skupinama kaliks[4]arena. Struktura kompleksa je karakterizirana spektroskopijom <sup>1</sup>H NMR te ESI spektrometrijom masa.

U nedavnom radu opisano je vežanje arginina na međupovršinski sloj fosfolipida, 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfatidilne kiseline (DPPA) (slika 19 b).<sup>41</sup> Arginin stupa u interakciju s DPPA pomoću gvanidinijske skupine. Konstanta stabilnosti kompleksa pokazala se za  $\approx 5$  redova veličine većom na međupovršinskom sloju nego u vodenoj otopini. U ovom





## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali

Kemikalije i otapala korišteni u sintezi spojeva, kupljeni od uobičajenih dobavljača (Acros Organics, Aldrich, Fluka, Merck, Sigma-Aldrich), bili su analitičke čistoće te su korišteni bez pročišćavanja osim sljedećih kemikalija. Fosforov triklorid pročišćen je destilacijom. *N, N*-dimetilanilin posušen je destilacijom s kalcijevim hidridom. Diklormetan je nabavljen tehničke čistoće te je prije upotrebe destiliran. THF i toluen posušeni su destilacijom s natrijem, dok je acetonitril posušen destilacijom s kalcijev hidridom. Kao stacionarna faza za kromatografiju na koloni korišten je silika-gel 60 (Aldrich). Za tankoslojnu kromatografiju korištene su pločice silika-gela 60 na staklenom nosaču sa fluorescentnim indikatorom (Merck), dok su za vizualizaciju korišteni jod i UV lampa.

Kao otapalo u fizikalno-kemijskim mjerenjima korišten je acetonitril (Carlo Erba Reagenti, >99,9%). Za eksperimente NMR korišten je deuterirani acetonitril (Eurisotop, 99,80% D). Kao titransi korišteni su piridin (Lach-Ner, >99,5%), trietilamin (Fisher Chemical, ≥99,5%), DIPEA (Alpha Aesar, 99%), tetrabutilamonijev acetat (Sigma-Aldrich, 99,5%), perklorna kiselina (Sigma-Aldrich, 70%), fosforna kiselina (T.T.T. Zaprešić, p.a., >85%) i natrijev perklorat (Fluka, 98%), a kao unutarnji standard *p*-dinitrobenzen (Fluka).

Otopina perklorne kiseline korištena u fizikalno-kemijskim mjerenjima standardizirana je prije korištenja potenciometrijskom titracijom s otopinom natrijevog hidroksida ( $c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ ). Otopina natrijevog hidroksida je pak standardizirana titracijom sa standardnom otopinom klorovodične kiseline ( $c = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ ).

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

### 3.2. Mjerne metode

#### 3.2.1. Spektroskopija NMR

Spektri NMR snimljeni su spektrometrom Bruker Avance 400 MHz. Kod spektara snimljenih u  $\text{CDCl}_3$  i  $\text{DMSO}-d_6$  je kao referentni signal korišten signal tetrametilsilana. Referentni signal u spektrima snimljenim u  $\text{MeCN}-d_3$  bio je signal otapala. Broj pulseva u svakom eksperimentu bio je prilagođen koncentraciji spoja (16-64).

Pri fizikalnim mjerenjima koncentracija liganada i baza određena je usporedbom integrala površine signala spoja sa integralom površine signala *p*-dinitrobenzena.

### 3.2.2. Mikrokalorimetrijske titracije (ITC)

Mikrokalorimetrijske titracije napravljene su pomoću izotermnog mikrokalorimetra (Microcal, VP-ITC) pri 25,0°C. Početni volumen titranda iznosio je 1,4182 mL, dok je titrans dodavan automatskom biretom ukupnog volumena 300 µL. Topline izmjenjene uslijed dodataka titransa izračunate su iz izmjerenih podataka programom Origin 7.0.

## 3.3. Sinteza receptora

### 3.3.1. Dibenzil-fosfonat (1)

U okrugloj tikvici otopljen je fosforov triklorid (32 mL; 0,36 mol) u suhome toluenu (400 mL). U reakcijsku smjesu je zatim tijekom jednoga sata dodavana otopina benzilnog alkohola (78,75 g; 0,7282 mol) i *N,N*-dimetilanilina (95,31 g; 0,7864 mol) u toluenu (100 mL) pomoću lijevka za dokapavanje. Reakcijska smjesa je miješana magnetskom miješalicom i hlađena pomoću ledene kupelji. Nakon toga je dodana voda (150 mL) te je reakcijska smjesa miješana još pola sata. Vodeni sloj je odvojen od organskoga u lijevku za odjeljivanje te je ekstrahiran s eterom (200 mL). Organski ekstrakti su spojeni i isprani vodom (3×200 mL) te posušeni uz bezvodni magnezijev sulfat. Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 73,52 g (77%) produkta. Spektar <sup>1</sup>H NMR poklapa se s literaturno navedenim.<sup>16</sup>

### 3.3.2. Dibenzilfosforil-klorid (2)

U okrugloj tikvici otopljen je dibenzil-fosfonat (2,70 g; 10,3 mmol) u toluenu (50 mL). U pripremljenu otopinu dodan je *N*-klorosukcinimid (1,85 g; 13,9 mmol). Reakcijska smjesa je zaštićena od vlage iz zraka klor-kalcijevom cijevi te je miješana preko noći. Pri obradi u reakcijsku smjesu je dodan petroleter (80 mL). Istaloženi sukcinimid je profiltriran preko vate te je filtrat uparen na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 2,90 g (95%) sirovog produkta koji je korišten u idućem koraku bez dodatnog pročišćavanja.

### 3.3.3. 1,8-bis(dibenzilfosforil)-3,6-oksaoktan (3a)

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

je provedena pod argonom. U smjesu je dodan butil-litij (10,5 mL, 16,8 mmol; 2,4 eq; 1,6 mol dm<sup>-3</sup>), a zatim i dibenzilfosforil-klorid (**2**) otopljen u 10 mL tetrahidrofurana (5,83 g; 19,6 mmol; 2,8 eq). Nakon 24 h sirova smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje pomoću 50 mL etera. Organski sloj je odijeljen od vodenog te je ispran dva puta zasićenom otopinom natrijevog klorida (100 mL) i posušen sa bezvodnim natrijevim sulfatom. Otopina je profiltrirana kroz vatu te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt (5,46 g) pročišćen je kromatografijom na koloni uz siliku kao stacionarnu fazu. Kao eluens korišten je 2,5% metanol u diklormetanu. Dobiveno je 2,25 g (50%) čistog produkta.

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

#### 3.3.4. 1,6-bis(dibenzilfosforil)-heksan (**3b**)

U okrugloj tikvici otopljen je heksan-1,6-diol (0,412 g; 3,49 mmol, 1 eq) u suhom tetrahidrofuranu (100 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena na 0 °C u ledenoj kupelji. Reakcija je provedena pod atmosferom argona. U smjesu je dodan butil-litij (3 mL, 7,67 mmol; 2,2 eq; 2,5 mol dm<sup>-3</sup>), a zatim i dibenzilfosforil-klorid (**2**) otopljen u 10 mL tetrahidrofurana (2,90 g; 9,76 mmol; 2,8 eq). Nakon 24 h sirova smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje pomoću 50 mL etera. Dodana je zasićena otopina natrijevog klorida (100 mL). Organski sloj je odijeljen od vodenog te je ispran dva puta zasićenom otopinom natrijevog klorida (100 mL) i posušen sa bezvodnim natrijevim sulfatom. Otopina je profiltrirana kroz vatu te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Dobiveni sirovi produkt (2,67 g) pročišćen je kromatografijom na koloni uz siliku kao stacionarnu fazu. Kao eluens korišten je diklormetan sa gradijentom metanola (0-5%). Frakcije koje su sadržavale produkt rekromatografirane su u istom sustavu otapala. Dobiveno je 419 mg (19%) čistoga produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,28 (m, 20H), 5,07-4,98 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 6,7 Hz, 4H), 1,59-1,50 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,94 (d, *J* = 6,85 Hz), 128,55 (d, *J* = 5,91 Hz), 127,93, 69,18 (d, *J* = 5,38 Hz), 67,74 (d, *J* = 5,99 Hz), 30,02 (d, *J* = 6,9 Hz), 24,94; **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0,75; **FTIR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3055,00;

3034,04; 2942,46; 2897,46; 1455,82; 1272,19; 994,19; 877,47; 734,78; 696,04; 500,16; 495,58 **HRMS** (MALDI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$  - izračunato ( $C_{34}H_{40}O_8P_2$ ) – 639,2277, pronađeno 639,2281

### 3.3.5. 1,10-bis(dibenzilfosforil)-dekan (**3c**)

U okrugloj tikvici otopljen je dekan-1,10-diol (2,00 g; 11,48 mmol, 1 eq) u suhom tetrahidrofuranu (100 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena na 0 °C u ledenoj kupelji. Reakcija je provođena pod atmosferom argona. U smjesu je dodan butil-litij (17 mL, 27,5 mmol; 2,4 eq; 1,6 mol dm<sup>-3</sup>), a zatim i dibenzilfosforil-klorid (**2**) otopljen u 10 mL tetrahidrofurana (10,79 g; 36,4 mmol; 2,8 eq). Nakon 24 h sirova smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje pomoću 50 mL etera. Dodana je zasićena otopina natrijevog klorida (100 mL). Organski sloj je odijeljen od vodenog te je ispran dva puta zasićenom otopinom natrijevog klorida (100 mL) i posušen sa bezvodnim natrijevim sulfatom. Otopina je profiltrirana kroz vatu te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Dobiveni sirovi produkt (11,35 g) pročišćen je kromatografijom na koloni uz siliku kao stacionarnu fazu. Kao eluens korišten je diklormetan sa gradijentom metanola (2,5-5%). U rekromatografiji korišten je 2,5% metanol u diklormetanu. Dobiveno je 329 mg (4%) čistoga produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,36-7,29 (m, 20H), 5,08-4,98(m, 8H), 3,97 (q,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 1,59 (m, 6H), 1,31-1,20 (m, 10H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135, 98 (d,  $J = 6,85$  Hz), 128,52 (d,  $J = 9,25$  Hz), 127,90, 69,13 (d,  $J = 5,4$  Hz), 68,02 (d,  $J = 6,03$  Hz), 30,18 (d,  $J = 7,31$  Hz), 29,39, 29,09, 25,38; **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -0,77; **FTIR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3472,89; 3034,18; 3065,25; 2855,24; 2928,18; 1497,79; 1455,86; 1380,52; 1267,33; 1214,27; 994,85; 878,39; 734,21; 695,65; 500,14; 495,79; **HRMS** (MALDI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$  - izračunato ( $C_{38}H_{48}O_8P_2$ ) – 695,2903, pronađeno 695,2915

### 3.3.6. 1,8-bis(fosforil)-3,6-oksaoktan (**4a** - DL1)

U okrugloj tikvici otopljen je 1,8-bis(dibenzilfosforil)-3,6-oksaoktan (**3a**) (2,282 g; 3,4 mmol) u metanolu (50 mL). Dodan je 5% paladij na ugljenu (~50 mg). Reakcijska smjesa je miješana preko noći u atmosferi vodika. Pri obradi paladij na ugljenu je profiltriran kroz sinter lijevak te je volumen otopine reduciran uparavanjem na rotacijskome uparivaču. Otopina je profiltrirana kroz mikrofilter te je uparen sav metanol. Dobiveno je 1,06 g (100%) čistoga produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3,94-3,88 (m, 4H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,55 (s, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  70,20, 70,15(d, *J* = 9,7 Hz), 64,94 (d, *J* = 5,2 Hz); **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -1,13; **FTIR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2878,88; 2298,16; 1696,83; 1456,24; 1365,04; 971,81; 831,62; 758,10; 475,15; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> - izračunato (C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>) – 311,0297, pronađeno 311,0290

### 3.3.7. 1,6-bis(fosforil)-heksan (**4b**-DL2)

U okrugloj tikvici otopljen je 1,6-bis(dibenzilfosforil)-heksan (**3b**) (419 mg; 0,656 mmol) u metanolu (50 mL). Dodan je 5% paladij na ugljenu (~50 mg). Reakcijska smjesa je miješana preko noći u atmosferi vodika. Pri obradi paladij na ugljenu je profiltriran kroz sinter lijevak te je volumen otopine reduciran uparavanjem na rotacijskome uparivaču. Otopina je profiltrirana kroz mikrofilter te je uparen sav metanol. Dobiveno je 188 mg (100%) čistog produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3,81(q, *J*=6.6 Hz, 4H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,36-1,29 (m, 4H) **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  65,48 (d, *J* = 5,21 Hz), 30,25 (d, *J* = 7,35 Hz), 25,12; **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -1,04; **FTIR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2941,71; 2915,54; 2862,89; 2324,80; 1703,65; 1474,03; 1409,88; 1186,86; 1069,12; 1022,35; 998,25; 958,21; 843,93; 730,36; 526,84; 487,91; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> - izračunato (C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>) – 279,0399, pronađeno 279,0400

### 3.3.8. 1,10-bis(fosforil)-dekan (**4c**-DL3)

U okrugloj tikvici otopljen je 1,10-bis(dibenzilfosforil)-dekan (**3c**) (419 mg; 0,656 mmol) u metanolu (50 mL). Dodan je 5% paladij na ugljenu (~50 mg). Reakcijska smjesa je miješana preko noći u atmosferi vodika. Pri obradi paladij na ugljenu je profiltriran kroz sinter lijevak te je volumen otopine reduciran uparavanjem na rotacijskome uparivaču. Otopina je profiltrirana kroz mikrofilter te je uparen sav metanol. Dobiveno je 139 mg (100%) čistoga produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3,79 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,54 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 12H) **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  65,63 (d, *J* = 5,96 Hz), 30,36 (d, *J* = 6,49 Hz), 29,36, 29,04, 25,55; **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -1,12; **FTIR** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 2916,68; 2852,50; 2324,09; 1704,33; 1468,56; 1403,94; 1157,70; 1089,31; 1017,25; 985,00; 956,64; 837,57;

721,90; 543,79; 502,38; 466,09; 408,84; **HRMS** (MALDI-TOF)  $m/z$   $[M + H]^+$  - izračunato ( $C_{10}H_{24}O_8P_2$ ) – 335,1025, pronađeno 335,1020

### 3.3.9. 1,2-bis-(2-kloretoksi)etan (5)

Otopini trietilenglikola (9 mL; 0,066 mol; 1 eq) u benzenu (75 mL) dodan je piridin (16,1 mL; 0,2 mol; 3 eq). Otopina je zagrijana do refluksa, te je kroz 3 sata dokapan tionil-klorid (15 mL; 0,2 mol; 3 eq). Smjesa je refluksirana preko noći uz miješanje magnetskom miješalicom. Tijekom 15 minuta dokapana je smjesa HCl (16,5 mL; 1 mmol L<sup>-1</sup>). Organski sloj je odijeljen od vodenog u lijevku za odjeljivanje te je benzen uparen na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 8,58 g čistoga produkta (69%).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,77 (t, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,64 (t, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  71,44, 70,68, 42,79

### 3.3.10. Benzil-(3-hidroksi)fenil-eter (6)

Rezorcinol (12 g; 0,109 mol; 1 eq) je otopljen u suhome acetonitrilu (200 mL). Dodan je kalijev karbonat (7,46 g; 0,054 mol; 0,5 eq) te je dokapan benzil-bromid (9,32 g; 0,054 mol; 0,5 eq). Reakcijska smjesa je refluksirana preko noći u inertnoj atmosferi uz miješanje magnetskom miješalicom. Prije obrade acetonitril je uparen na rotacijskom uparivaču te je suhi ostatak raslojen između dietil-etera (100 mL) i vode (100 mL). Vodeni sloj je odvojen od eterskog te je ekstrahiran s dietil-eterom (2 × 100 mL). Eterski ekstrakti su spojeni, isprani sa zasićenom otopinom natrijevog klorida (100 mL) te posušeni na bezvodnome magnezijevom sulfatu. Magnezijev sulfat je profiltiriran preko vate te je eter uparen na rotacijskom uparivaču. Sirova smjesa je pročišćena kromatografijom na koloni ispunjenoj silika-gelom uz diklormetan kao eluens. Dobiveno je 5,06 g (46%) čistoga produkta.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,31 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 7,04 (t,  $J = 8,13$  Hz, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,03 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  130,32, 128, 63, 128,03, 127,53, 108,12, 107,38, 102,53, 70,10

### 3.3.11. 1,8-bis[(3-benziloksi)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (7)

Benzil-3-hidroksifenil-eter (6) (2,83 g; 0,014 mol; 2,66 eq) je otopljen u acetonitrilu (160 mL). Dodan je kalijev karbonat (2,8 g; 0,02 mol; 3,86 eq), a zatim i 1,2-bis-(2-kloretoksi)etan (5) (0,93 g; 0,005 mol; 1 eq), prethodno otopljen u acetonitrilu (15 mL). Reakcijska smjesa je refluksirana 15 dana uz miješanje magnetskom miješalicom. Pri obradi

dodano je 140 mL vodene otopine NaOH (0,1 mol L<sup>-1</sup>). Smjesa je prebačena u lijevak za odjeljivanje. Vodeni sloj je ekstrahiran sa diklormetanom (3 × 100 mL). Organski ekstrakti su spojeni, isprani zasićenom otopinom natrijevog klorida, te posušeni sa bezvodnim magnezijevim sulfatom. Otopina je profiltrirana preko vate te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na koloni silika-gela uz 1% etil-acetata u diklormetanu. Dobiveno je 2,982 g (87%) čistoga produkta.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,48-7,29 (m, 10H), 7,20-7,11 (m, 2H), 6,62-6,56 (m, 4H), 7,56-7,49 (m, 2H), 5,07 (s, 4H), 4,06-4,03 (m, 4H), 3,76-3,71 (m, 4H), 3,61 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160,06 (d, *J* = 12,96 Hz), 137,54, 130,40, 128,85, 128,23, 128,07, 107,67, 107,31, 101,98, 70,37, 69,60, 69,39, 67,54

### 3.3.12. 1,8-bis[(3-hidroksi)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (**8**)

1,8-bis[(3-benziloksi)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (**7**) (2,792 g; 5,4 mmol) i amonijev formijat (5,22 g; 82,7 mmol, suvišak) otopljeni su u metanolu (150 mL). Dodana je katalitička količina paladija na ugljenu (5%, ~50 mg). Reakcijska smjesa je refluksirana preko noći uz miješanje. Paladij na ugljenu je zatim profiltriran, a metanol je uparen na rotacijskom uparivaču. Suhi ostatak je raslojen između vode i etil-acetata, vodeni sloj je odvojen od organskoga te ekstrahiran s etil-acetatom (100 mL). Organski ekstrakti su spojeni, isprani dva puta sa zasićenom otopinom natrijevog klorida (2 × 100 mL) te osušeni sa bezvodnim magnezijevim sulfatom. Otopina je profiltrirana preko vate te je etil-acetat uparen. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na koloni ispunjenoj silika-gelom uz 2% metanol u diklormetanu kao eluens. Dobiveno je 589 mg (33%) čistoga produkta.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,04 (t, *J* = 8,09 Hz, 2H), 6,38-6,33 (m, 4H), 6,33-6,30 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 4H), 3,74-3,70 (m, 4H), 4,06-4,03 (m, 4H), 3,60 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 160,22, 159,09, 130,37, 108,45, 105,62, 102,22, 70,48, 69,53, 67,36

### 3.3.13. 1,8-bis[3-(dibenzilfosforil)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (**9**)

1,8-bis[(3-hidroksi)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (**8**) (589 mg; 1,76 mmol; 1 eq) i DMAP (43 mg; 0,35 mmol; 0,2 eq) otopljeni su u suhom acetonitrilu (20 mL) u inertnoj atmosferi. Smjesa je ohlađena na -10 °C pomoću ledeni kupelji od metanola i vode (v/v=1:4). Dodani su DIPEA (957 mg; 1,29 mL; 7,4 mmol; 4,2 eq), tetraklormetan (2,7 g, 1,71 mL; 17,63 mmol; 10 eq) i dibenzil-fosfonat (1,341 g; 5,11 mmol; 2,9 eq). Reakcijska smjesa je miješana preko noći. Pri



obradi dodana je smjesa vodene otopine kalijevog dihidrogenfosfata (21 mL; 0,5 mol L<sup>-1</sup>) i acetonitrila (50 mL). Smjesa je ekstrahirana sa etil-acetatom (3 × 30 mL). Organski ekstrakti su spojeni i isprani sa zasićenom otopinom natrijevog klorida (2 × 50 mL) te osušeni pomoću bezvodnoga magnezijevog sulfata. Otopina je profiltrirana kroz vatu te je otapalo upareno na rotacijskome uparivaču. Sirova smjesa je pročišćena kromatografijom na koloni ispunjenoj silika-gelom, a kao eluens je korištena smjesa etil-acetata i petroletera (v/v=3:2). Dobiveno je 1,11 g (130%) produkta.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,30 (m, 20H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,81-6,72 (m, 6H), 5,13 (d, 8H, *J* = 8,37 Hz), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,75 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 159,86 151,41 130,07 128,65 128,10 112,36 (d, *J* = 4,6 Hz) 111,17 106,72 (d, *J* = 4,9 Hz) 70,898 69,95 (d, *J* = 5,82 Hz) 69,64 67,60; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -6,18(-6,48) (m)

#### 3.3.14. 1,8-bis[(3-fosforil)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (**10** – DL4)

1,8-bis[3-(dibenzilfosforil)-fenoksi]-3,6-dioksaoktan (**9**) (1,1 g; 1,34 mmol) je otopljen u metanolu. Dodan je 5% paladij na ugljenu (~50 mg). Reakcijska smjesa je miješana preko noći u atmosferi vodika. Pri obradi paladij na ugljenu je profiltriran kroz sinter lijevak te je volumen otopine reduciran uparavanjem na rotacijskome uparivaču. Otopina je profiltrirana kroz mikrofilter te je uparen sav metanol. Dobiveno je 616 mg (100%) čistoga produkta.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,27-7,20 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 6H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,62 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 159,77, 152,95 (d, *J* = 6,15 Hz), 130,39, 112,78 (d, *J* = 4,75 Hz), 110,32, 107,212 (d, *J* = 4,75 Hz), 70,41, 69,35, 67,74; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO) -6,33 (s)

### 3.4. Fizikalno-kemijska mjerenja

#### 3.4.1. Određivanje protonacijskih svojstva liganada <sup>1</sup>H NMR titracijama

Protonacijske konstante receptora DL1 u acetonitrilu određene su <sup>1</sup>H NMR titracijama s piridinom i trietilaminom u MeCN-*d*<sub>3</sub> pri 25,0 °C. U cjevčicu s otopinom DL1 (*c* = 0,592 mmol dm<sup>-3</sup>) i *p*-DNB (*c* = 0,564 mmol dm<sup>-3</sup>) postepeno su dodavani odgovarajući volumeni otopine piridina u MeCN-*d*<sub>3</sub> (*c* = 0,0244 mol dm<sup>-3</sup>). Nakon 17 dodanih ekvivalenata piridina u istu otopinu je postepeno dodavana otopina trietilamina (*c* = 0,0355 mol dm<sup>-3</sup>) u MeCN-*d*<sub>3</sub>.

Spektri protoniranih i deprotoniranih formi baza korištenih u ovom pokusu određeni su  $^1\text{H}$  NMR titracijama baza ( $c(\text{py}) = 4,10 \text{ mmol dm}^{-3}$ ;  $c(\text{Et}_3\text{N}) = 3,55 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s perklornom kiselinom ( $c = 0,166 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$ . Perklorna kiselina standardizirana je potencijometrijski. Dobiveni podaci obrađeni su programom HypNMR.

Protonacijske konstante receptora DL4 u acetonitrilu određene su  $^1\text{H}$  NMR titracijama s *N,N*-dietilzopropilaminom u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . U cjevčicu s otopinom DL4 ( $c = 0,445 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) i *p*-DNB ( $c = 0,564 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) postepeno su dodavani odgovarajući volumeni otopine DIPEA u  $\text{MeCN-}d_3$  ( $c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ ).

Spektri protonirane i deprotonirane forme DIPEA određeni su  $^1\text{H}$  NMR titracijom DIPEA ( $c = 4,0 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s perklornom kiselinom ( $c = 0,192 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$ . Dobiveni podaci obrađeni su programom HypNMR. Nepouzdanosti određenih konstanti ravnoteža izražne su u zagradama kao standardna devijacija zadnje značajne znamenke.

#### 3.4.2. DOSY titracija DL4 s DIPEA

Snimljeni su DOSY NMR spektri otopina DL4 ( $c \approx 0,725 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s različitim dodacima otopine DIPEA ( $c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$ . Sve otopine sadržavale su i unutarnji standard *p*-DNB ( $c_0 = 0,057 \text{ mol dm}^{-3}$ ).

#### 3.4.3. Koncentracijska ovisnost DOSY spektara DL4-DIPEA

Snimljeni su DOSY NMR spektri otopina jednostruko deprotoniranog oblika DL4 s DIPEA (DL4-DIPEA) u  $\text{MeCN-}d_3$  različitim koncentracijama pri  $25^\circ\text{C}$ . Otopine su pripremljene razrjeđivanjem prikladnog volumena ishodnih otopina DL4 i DIPEA. Sve otopine su sadržavale i unutarnji standard *p*-DNB ( $c = 0,564 \text{ mmol dm}^{-3}$ ).

Pri obradi podataka pretpostavljena je reakcija dimerizacije (24).



Pripadna koncentracijska konstanta ravnoteže opisana je izrazom (25).

$$K_d = \frac{[\text{L}_2]}{[\text{L}]^2} \quad (25)$$

Difuzijski koeficijent oligomera može se povezati s difuzijskim koeficijentom monomera izrazom (26).

$$D_n = n^{-\frac{1}{3}}D_1 \quad (26)$$

Iz jednadžbe (26) slijedi da je difuzijski koeficijent dimera povezan s difuzijskim koeficijentom monomera po jednadžbi (27).

$$D_2 = 0,794D_1 \quad (27)$$

Prosječni difuzijski koeficijent ovisan je o množinskim udjelima pojedinih difuzijskih koeficijenata, što je opisano izrazom

$$D = x_1D_1 + x_2D_2 = \frac{[L]}{c_L}D_1 + \frac{[L_2]}{c_L}D_2 \quad (28)$$

pri čemu je  $c_L$  analitička koncentracija liganda, a  $[L]$  i  $[L_2]$  ravnotežne koncentracije vrsta u otopini.

Bilanca mase za ovakav sustav opisana je jednadžbom (29).

$$c_L = [L] + [L_2] \quad (29)$$

Kombinacijom izraza (25), (28) i (29) moguće je dobiti izraz za ravnotežnu koncentraciju liganda (30).

$$[L] = \frac{\frac{-1}{2K_d} + \sqrt{\frac{1}{4K_d^2} + \frac{2c}{K_d}}}{2} \quad (30)$$

Nelinearnom regresijom ovisnosti prosječnog difuzijskog koeficijenta o analitičkoj koncentraciji liganda moguće je dobiti vrijednosti  $K_d$  te difuzijske koeficijente dimera i monomera. Pri obradi podataka omjer difuzijskih koeficijenata monomera i dimera moguće je držati konstantim po jednadžbi (27), a moguće je i utočnjavati vrijednost difuzijskog koeficijenta za obje vrste. U ovom radu primijenjena su oba pristupa te je kao pouzdaniji odabran potonji te su eksperimentalno određeni difuzijski koeficijenti monomera i dimera DL4.

#### 3.4.4. $^1H$ NMR i DOSY titracija DL1 s DL4-DIPEA

Snimljeni su DOSY NMR spektri otopina DL1 ( $c = 0,68 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s različitim dodacima otopine jednostruko deprotoniranog oblika DL4 s DIPEA ( $c = 2,4 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u MeCN- $d_3$  pri 25,0 °C. Sve otopine sadržavale su i unutarnji standard *p*-DNB ( $c_0 = 0,057 \text{ mol dm}^{-3}$ ).

#### 3.4.5. Koncentracijska ovisnost spektara $^{31}P$ NMR DL4 i DL4-DIPEA

Snimljeni su spektri  $^{31}\text{P}$  NMR otopina DL4 i otopina jednostruko deprotoniranog oblika DL4 s DIPEA različitih koncentracija u MeCN- $d_3$  pri 25,0 °C. Sve otopine sadržavale su i unutarnji standard *p*-DNB ( $c_0 = 0,057 \text{ mol dm}^{-3}$ ).

#### 3.4.6. Ovisnost spektara $^{31}\text{P}$ i $^1\text{H}$ NMR DL4-DIPEA o dodatku fosforne kiseline

Snimljeni su spektri  $^{31}\text{P}$  i  $^1\text{H}$  NMR otopine jednostruko deprotoniranog oblika DL4 s DIPEA ( $c = 1,52 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) sa i bez dodatka jednog ekvivalenta fosforne kiseline ( $c \approx 0,051 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u MeCN- $d_3$  pri 25,0 °C. Sve otopine sadržavale su i unutarnji standard *p*-DNB ( $c_0 = 0,057 \text{ mol dm}^{-3}$ ).

#### 3.4.7. Ovisnost spektara $^{31}\text{P}$ i $^1\text{H}$ NMR DL4-DIPEA o dodatku natrijevog kationa

Snimljeni su spektri  $^{31}\text{P}$  i  $^1\text{H}$  NMR otopine jednostruko deprotoniranog oblika DL4 s DIPEA ( $c = 1,09 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) sa i bez dodatka suviška otopine natrijevog perklorata ( $c = 0,172 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u MeCN- $d_3$  pri 25,0 °C. Sve otopine sadržavale su i unutarnji standard *p*-DNB ( $c_0 = 0,057 \text{ mol dm}^{-3}$ ).

#### 3.4.8. Određivanje protonacijskih svojstva liganda DL4 ITC titracijama

Protonacijska svojstva DL4 ispitana su mikrokalorimetrijskim titracijama. Napravljene su titracije DL4 ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s piridinom ( $c = 6,75 \text{ mmol dm}^{-3}$ ), DIPEA ( $c = 7,00 \text{ mmol L}^{-1}$ ) i dvije različite koncentracije TBAOAc ( $c_1 = 6,76 \text{ mmol dm}^{-3}$ ;  $c_2 = 4,06 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri 25,0 °C.

#### 3.4.9. ITC titracije DL4 s jednostruko deprotoniranim oblikom DL4

Homoasocijacija DL4 ispitana je mikrokalorimetrijskim titracijama DL4 s jednostruko deprotoniranim oblikom DL4, koji je pripremljen uz piridin. Napravljene su mikrokalorimetrijske titracije DL4 ( $c = 0,029 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL4-py ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) te DL4-py ( $c = 0,030 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL4 ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri 25,0 °C.

#### 3.4.10. ITC titracija piridinijevog perklorata s jednostruko deprotoniranim oblikom DL4

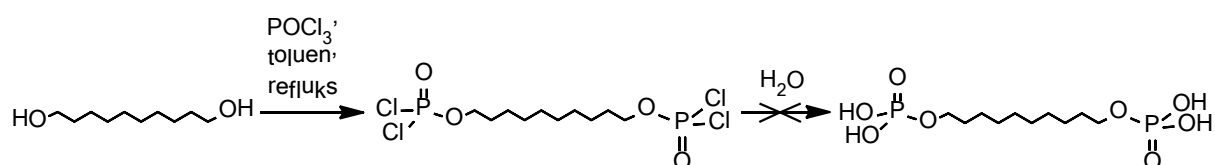
Potencijalne interakcije jednostruko deprotonirane forme DL4 s piridinijevim kationom ispitane su titracijom piridinijevog perklorata ( $c = 0,030 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DL4-DIPEA ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri 25,0 °C. Otopina piridinijevog perklorata pripremljena je dodatkom jednog ekvivalenta perklorne kiseline u otopinu piridina.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Sinteza receptora

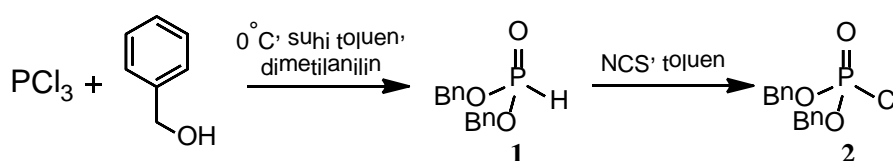
#### 4.1.1. Alkilni receptori (DL1, DL2, DL3)

Ispitana su tri pristupa sintezi alkilnih receptora, DL1, DL2 i DL3, u kojima su korišteni različiti prekursori fosfatne skupine. Najjednostavniji pristup, esterifikacija  $\text{POCl}_3$ , isproban je u sintezi DL3, pri čemu je slijeđen propis iz literature.<sup>12</sup>  $\text{POCl}_3$  i dekan-1,10-diol refluksirani su u toluenu (slika 20). Propis sugerira dodatak suviška  $\text{POCl}_3$  kako bi se spriječilo nastajanje fosfatnih diestera i triestera. U obradi je dodana voda kako bi se hidrolizirale P-Cl veze te kako bi se istaložio produkt. Taloženje produkta nakon dodatka vode nije zamijećeno, što se može očekivati s obzirom na njegovu dobru topljivost u vodi. Iz reakcijske smjese nije bilo moguće izolirati produkt drugim metodama te je stoga isproban drugačiji pristup sintezi receptora.



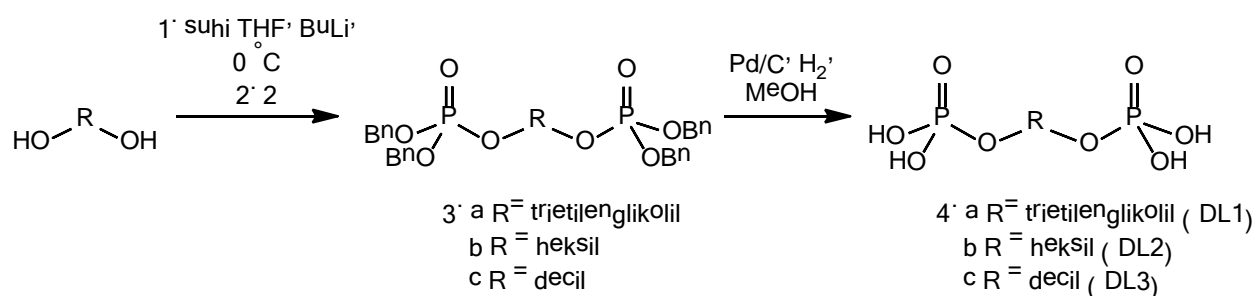
Slika 20. Pokušaj sinteze receptora DL3 esterifikacijom  $\text{POCl}_3$

U drugom pristupu je kao prekursor fosfatne skupine korišten dibenzilfosforil-klorid (**2**). Benzilne zaštitne skupine sprječavaju nastajanje diestera i triestera te omogućavaju lakše pročišćavanje produkta. Dibenzilfosforil-klorid jednostavno je pripremiti kloriranjem dibenzilfosfonata (**1**) pomoću *N*-klorosukcinimida.<sup>5,6</sup> Dibenzil-fosfonat dobiva se reakcijom  $\text{PCl}_3$  i benzilnog alkohola uz *N,N*-dimetilanilin (slika 21), koji ima ulogu nukleofilnog katalizatora te sredstva za vezanje klorovodika koji se razvija u reakciji.<sup>16</sup>



Slika 21. Priprava dibenzilfosforil-klorida

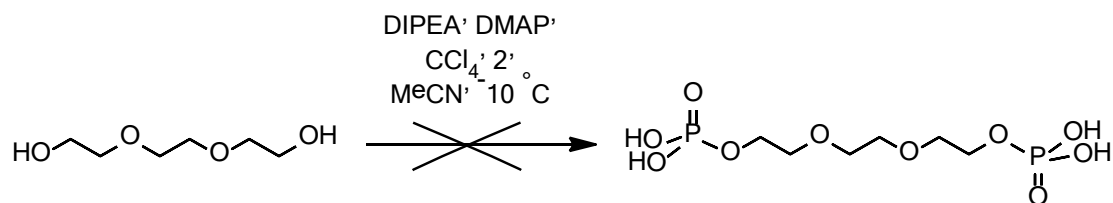
Fosfatna skupina uvodi se reakcijom odgovarajućeg alkohola i dibenzilfosforil-klorida (2) (slika 22). Kako bi reakcija bila brža alkohol je potrebno deprotonirati bazom. Isprobano je više različitih kombinacija baza i otapala. S DIPEA u toluenu i  $K_2CO_3$  u THF nije došlo do reakcije. Pretpostavljeno je da u danim otapalima ove baze nisu dovoljno jake kako bi u potpunosti deprotonirale alkohol. Uz natrijev hidrid u THF dobiven je netopivi alkoksid. Kao efikasna baza pokazao se butil-litij, uz kojeg je korišten tetrahidrofuran kao otapalo. U reakcijama s butil-litijem i ostalim organometalnim reagensima potrebno je koristiti suho i aprotično otapalo kako bi se izbjegle neželjene reakcije. THF nema kiselih protona i jednostavno ga je posušiti te je stoga čest izbor za reakcije s organometalnim reagensima. Uz navedene prednosti, poznato je da litij može koordinirati THF, što omogućava povoljnu solvataciju nastalog alkoksida.



Slika 22. Sintaza alkilnih receptora

Glavni nusprodukt u ovome koraku je monofosforilirani diol, koji se uklanja kromatografijom na koloni. Zatim se s receptora hidrogenolizom uklanja benzilna zaštita kako bi se dobio konačan produkt.

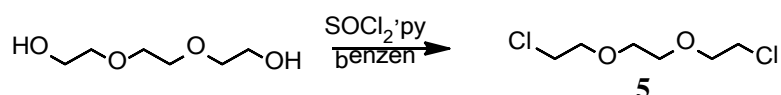
Sinteza DL1 pokušana je i Atherton-Toddovom reakcijom (slika 23). U otopinu trietilenglikola u suhom acetonitrilu dodani su DIPEA, DMAP, tetraklormetan i dibenzilfosfonat te je reakcijska smjesa miješana 24 sata na  $-10$  °C. Nakon obrade sirova reakcijska smjesa je analizirana pomoću TLC i  $^1H$  NMR. Nije uočen željeni produkt, što je u skladu s literaturnim izvještajima o Atherton-Toddovoj reakciji na alkilnim alkoholima. Od alkohola samo fenoli daju dobra iskorištenja u ovoj reakciji.<sup>18</sup>



Slika 23. Pokušaj sinteze DL1 Atherton-Toddovom reakcijom

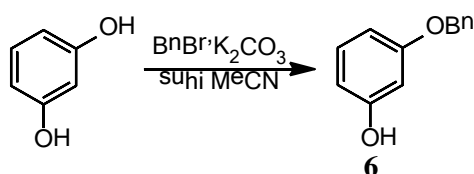
#### 4.1.2. Arilni receptor (DL4)

Struktura receptora DL4 sastoji se od tri osnovne komponente: fosfatne skupine, benzenskog prstena i trietilenglikolne poveznice. Prvi korak u sintezi je formiranje eterske veze između benzenskoga prstena i trietilenglikolne poveznice. Budući da se radi o aril-alkilnom eteru, etersku vezu je najlakše uvesti Williamsonovom reakcijom pripadnog alkil-halogenida i fenola. 1,2-bis-(2-kloretoksi)etan (**5**) pripravljen je kloriranjem trietilenglikola sa  $\text{SOCl}_2$  (slika 24).<sup>42</sup> Reakcija je provedena u prisutnosti piridina, koji istovremeno veže nastali klorovodik te služi kao nukleofilni katalizator.



Slika 24. Kloriranje trietilenglikola

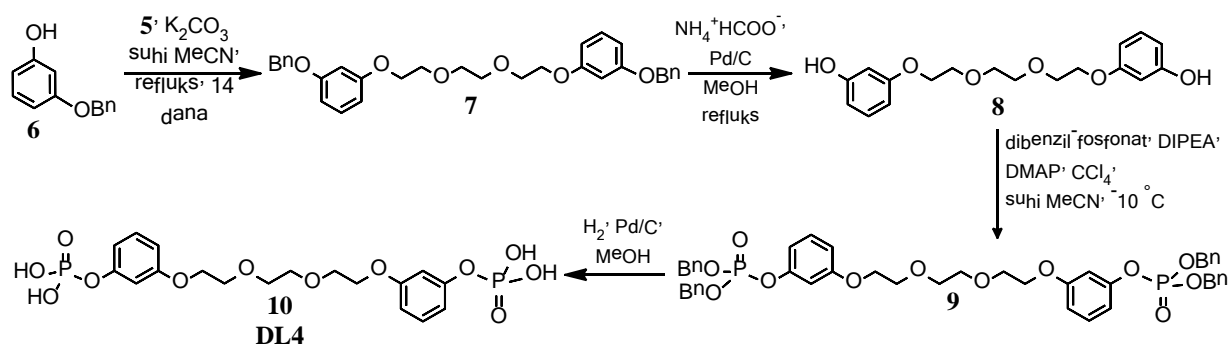
Prekursor benzenskog prstena u molekuli je rezorcinol. Jedna od fenolnih skupina prevedena je u benzilni eter kako bi se izbjegla reakcija **5** s obje fenolne skupine. Uvođenje zaštite provedeno je Williamsonovom reakcijom uz benzil-bromid i  $\text{K}_2\text{CO}_3$  u suhime acetonitrilu (slika 25).<sup>43</sup> Reakcija je provedena i u prisutnosti kalijevog jodida, pri čemu nije zamijećeno poboljšanje iskorištenja. Glavni nusprodukt je *m*-dibenziloksibenzen koji je izdvojen iz sirove smjese kromatografijom na koloni te je izoliran željeni produkt (**6**).



Slika 25. Uvođenje benzilne zaštite na rezorcinol

Reakcija **5** i **6** provedena je u acetonitrilu uz  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .<sup>44</sup> Produkt (**7**) pročišćen je kromatografijom na koloni. Glavno onečišćenje je trietilenglikol kojem je samo jedna hidroksilna skupina zamijenjena eterskom. U sljedećem koraku potrebno je ukloniti benzilnu

zaštitu sa produkta. Hidrogenoliza uz paladij na ugljenu na Paarovom aparatu pod tlakom vodika od 3 bara nije dala željene rezultate. Uspješno uklanjanje benzilne zaštite provedeno je transfer hidrogenolizom uz amonijev formijat i zagrijavanje. Na dobiveni produkt (**8**) zatim je bilo potrebno uvesti fosfatnu skupinu. Budući da je **9** arilni fosfatni ester, fosfatnu skupinu je najlakše uvesti Atherton-Toddovom reakcijom. Ovom reakcijom **9** je dobiven u gotovo kvantitativnom iskorištenju. Nakon fosforilacije benzilne zaštite uklonjene su hidrogenolizom uz paladij na ugljenu te je dobiven konačni produkt **10** (DL4) (Slika 26).



Slika 26. Sinteza receptora DL4

## 4.2. Fizikalno-kemijska karakterizacija liganada

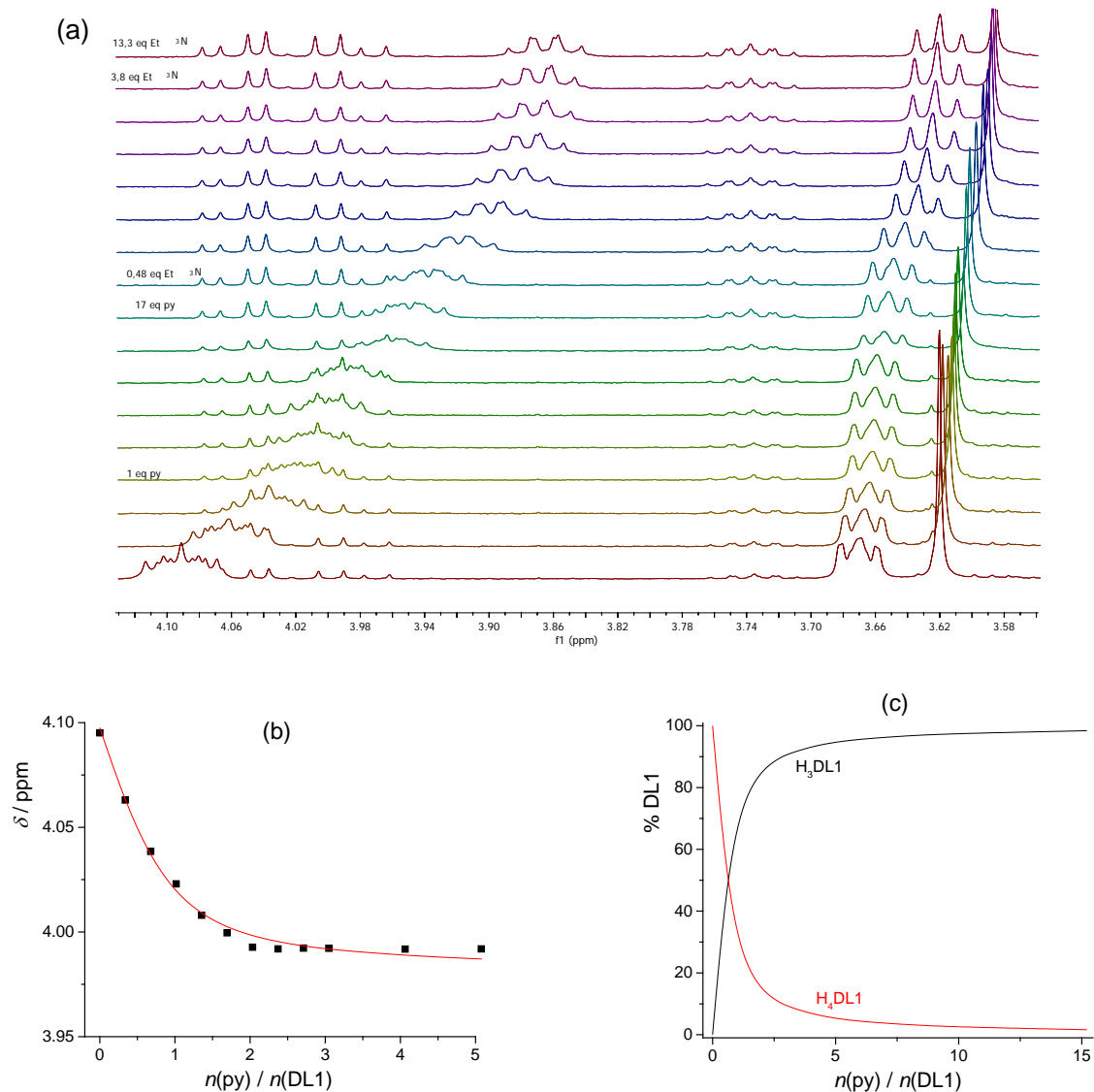
Fizikalno-kemijska karakterizacija liganada provedena je za spojeve DL1 i DL4 koji su odabrani kao najzanimljiviji budući da uz fosfoesterske skupine sadrže i potencijalno vezno mjesto za katione. Nadalje, iskorištenje pri sintezi spoja DL3 bilo je vrlo nisko te u ovoj fazi istraživanja nije bilo nužno koristiti dobiveni uzorak za fizikalno-kemijsku karakterizaciju.

### 4.2.1. Protonacijska svojstva DL1

Vrijednost  $pK_{a,1}$  liganda DL1 u acetonitrilu određena je  $^1H$  NMR titracijom (slika 27). Piridin je korišten kao baza za karakterizaciju prvog stupnja deprotonacije. Nakon dodatka prvog ekvivalenta piridina daljnji dodatak nije uzrokovao značajne promjene kemijskog pomaka DL1, što upućuje na to da piridin nije dovoljno jaka baza kako bi uklonio drugi proton s DL1 ( $pK_a$  (py, MeCN) = 12,3)<sup>45</sup>. Multivarijantnom nelinearnom regresijskom analizom dobivene titracijske krivulje određena je vrijednost  $pK_{a,1} = 11,68(5)$ . Izračunani kemijski pomaci protonacijskih vrsta DL1 navedeni su u tablici 2. U nastavku titracije kao baza je korišten



trietilamin ( $pK_a(\text{Et}_3\text{N}, \text{MeCN}) = 18,7$ ).<sup>45</sup> Promjene kemijskog pomaka zamijećuju se do  $\approx 3$  ekvivalenta trietilamina. Iz dobivenih podataka nije bilo moguće odrediti preostale vrijednosti  $pK_a$  budući da je kasnijim eksperimentima primijećeno da usljed protonacije trietilamina dolazi do složenog sustava ravnoteža koji uključuje dodatne procese osim protonacije baze, za koje u literaturi ne postoje termodinamički parametri.



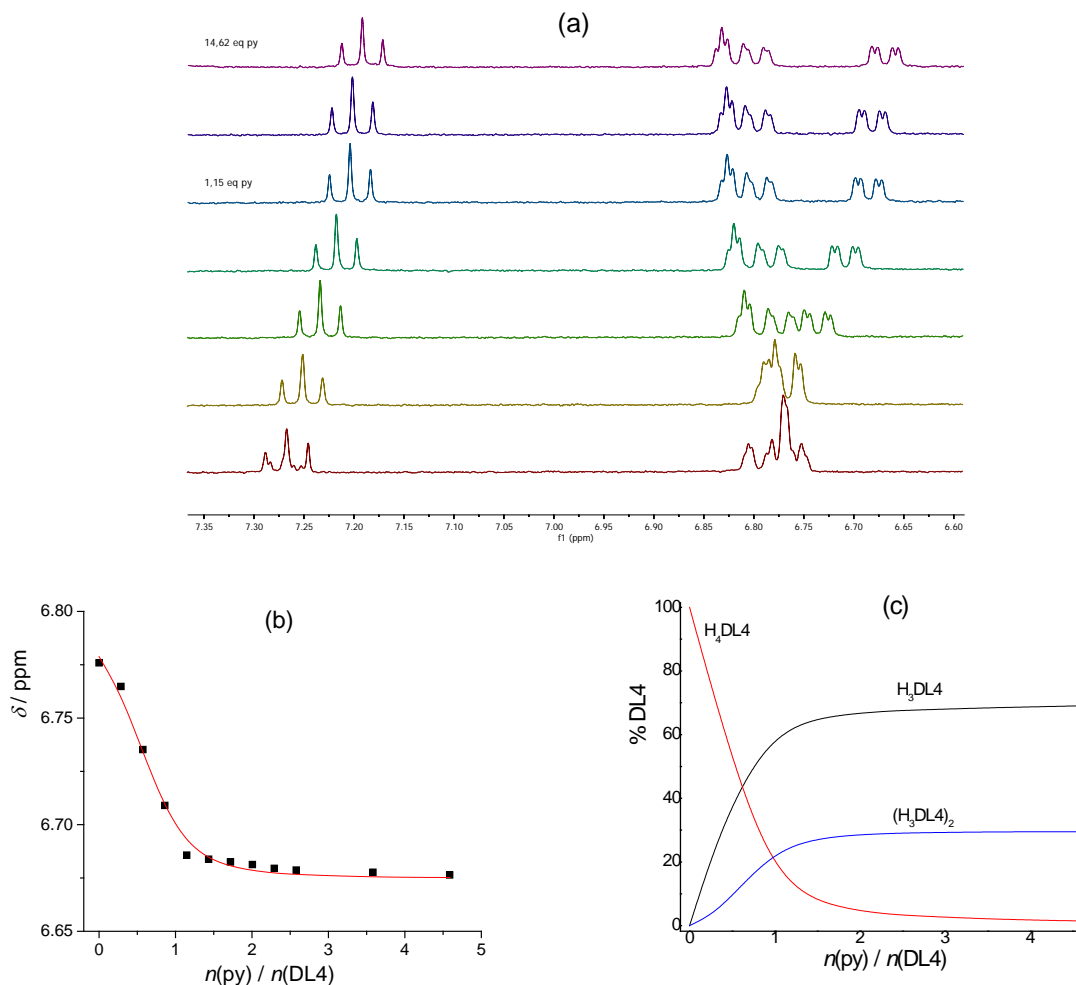
Slika 27. a)  $^1\text{H}$  NMR titracija DL1 ( $c = 0,592 \text{ mol dm}^{-3}$ ) s piridinom ( $c = 0,0244 \text{ mol dm}^{-3}$ ) i trietilaminom ( $c = 0,0355 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost kemijskog pomaka signala protona alkilne poveznice o omjeru množine DL1 i dodane baze; ■ izmjerene vrijednosti; – izračunane vrijednosti. c) Distribucija protonacijskih vrsta DL1 tijekom titracije DL1 s piridinom.

Tablica 2. Izračunani kemijski pomaci protonacijskih vrsta DL1 u spektru  $^1\text{H}$  NMR u  $\text{MeCN-}d_3$  pri 25 °C.

$\delta$ / ppm	$\delta_1$	$\delta_2$	$\delta_3$
$\text{H}_3\text{DL1}^-$	3.98	3.66	3.61
$\text{H}_4\text{DL1}$	4.10	3.67	3.62

#### 4.2.2. Protonacijska svojstva DL4

Prvi pristup određivanju vrijednosti  $\text{p}K_a$  liganda DL4 bio je analogan onome korištenom u određivanju vrijednosti  $\text{p}K_a$  liganda DL1. Dodatkom piridina s liganda je uklonjen jedan proton. Zamijećuje se oštiji prekid krivulje ovisnosti kemijskog pomaka o dodatku baze nego kod DL1, što upućuje na veću kiselost spoja DL4 u odnosu na DL1 (slika 28). Obradom eksperimentalnih podataka nelinearnom regresijskom analizom bilo je moguće odrediti konstantu prvog stupnja deprotonacije DL4 u acetonitrilu. Vrijednost  $\text{p}K_{a,1}$  iznosi 11.19(7). Izračunani kemijski pomaci protonacijskih vrsta DL4 prisutnih u otopini tijekom titracije navedeni su u tablici 3. U model kojim su obrađeni podaci uključena je i dimerizacija deprotoniranog oblika DL4. Tim modelom dobiveno je bolje slaganje izračunanih kemijskih pomaka s eksperimentalno dobivenima od modela u kojeg nije uključena dimerizacija. Određivanje konstante ravnoteže dimerizacije opisano je u odlomku 4.2.3.



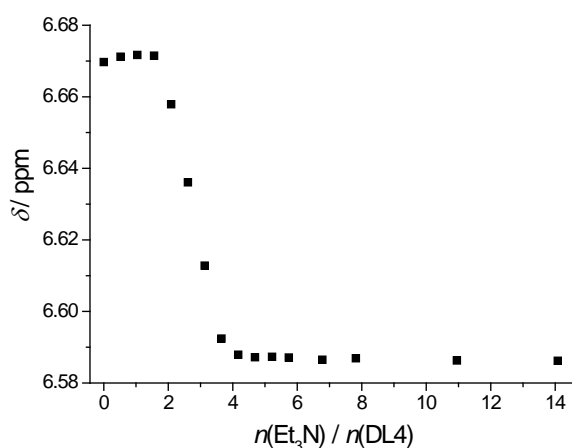
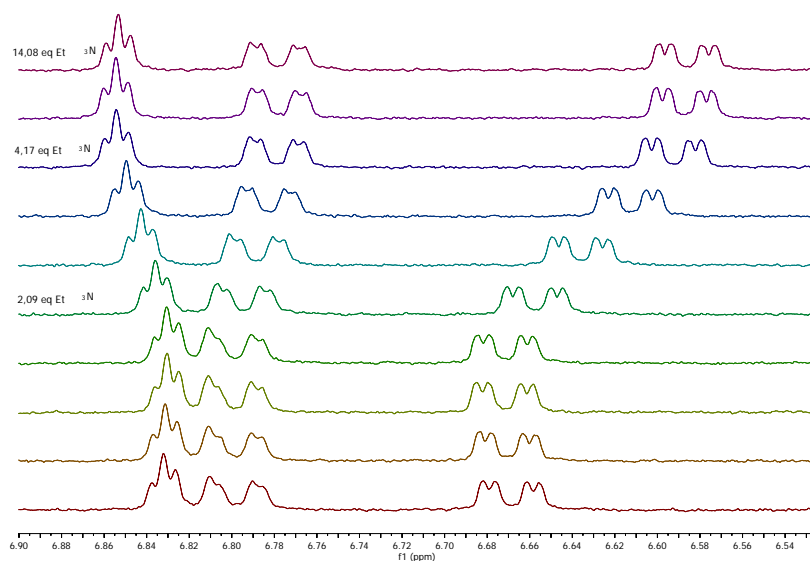
Slika 28. a)  $^1\text{H}$  NMR titracija DL4 ( $c = 0,337 \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,505 \text{ ml}$ ) s piridinom ( $c = 0,0244 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost kemijskog pomaka signala aromatskog protona DL4 o omjeru množine DL4 i dodane baze; ■ izmjerene vrijednosti; – izračunane vrijednosti. c) Distribucija protonacijskih vrsta DL4 tijekom titracije DL4 s piridinom.

Tablica 3 Izračunani kemijski pomaci protonacijskih vrsta DL4 u spektru  $^1\text{H}$  NMR u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25^\circ\text{C}$

	$\delta_1 / \text{ppm}$	$\delta_2 / \text{ppm}$	$\delta_3 / \text{ppm}$	$\delta_4 / \text{ppm}$	$\delta_5 / \text{ppm}$	$\delta_6 / \text{ppm}$	$\delta_7 / \text{ppm}$
$\text{H}_3\text{DL4}$	7.21	6.79	6.71	6.75	4.09	3.77	3.65
$\text{H}_4\text{DL4}$	7.27	6.77	6.77	6.78	4.09	3.78	3.66
$(\text{H}_3\text{DL4})_2$	7.17	0.00	7.02	6.49	4.01	3.77	0.00

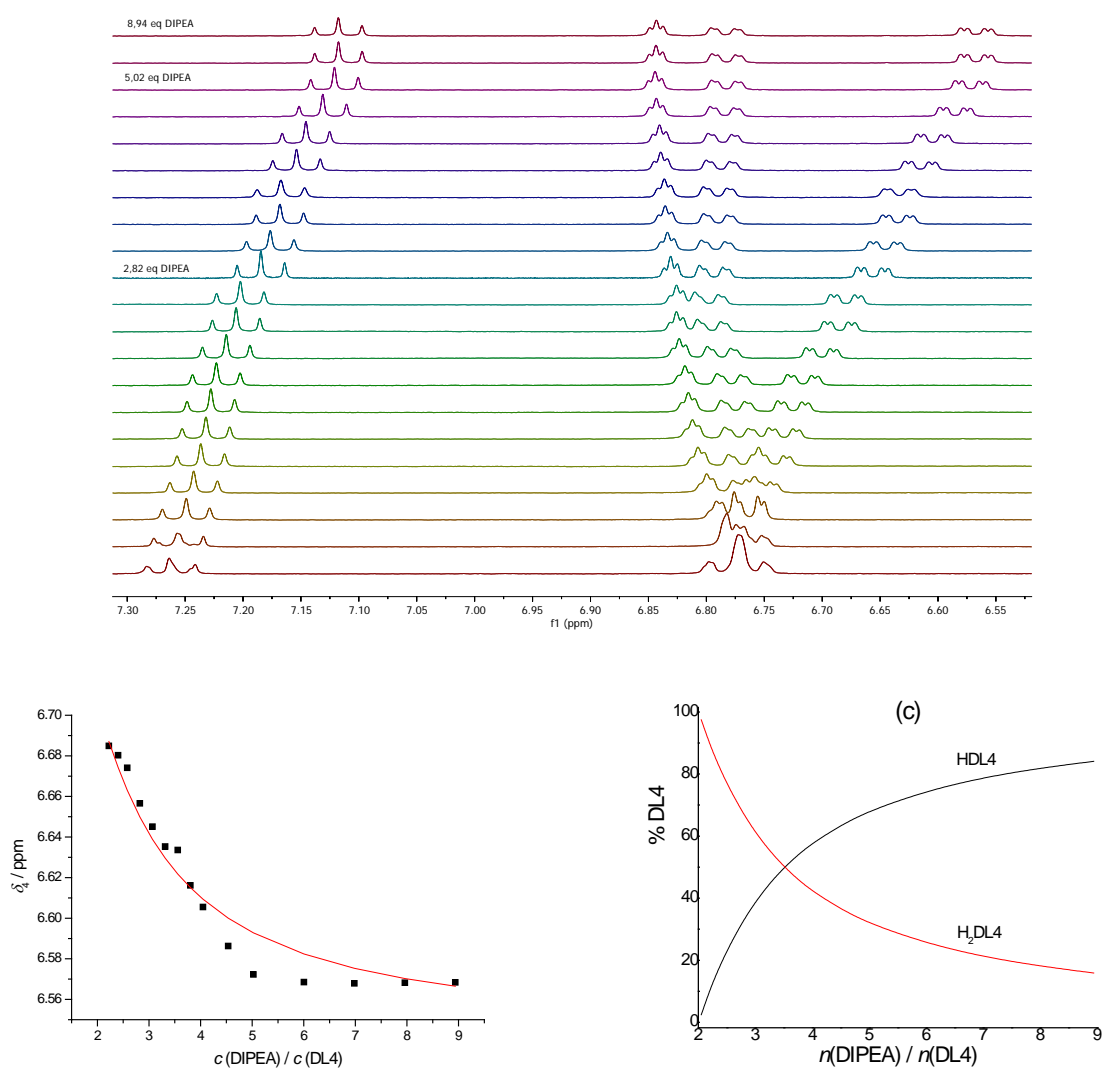
$^1\text{H}$  NMR titracija je nastavljena uz trietilamin kao bazu, pri čemu je dobiven neočekivan rezultat (slika 29). Dodatak dva ekvivalenta trietilamina na jednostruko deprotonirani DL4 ne

uzrokuje promjenu kemijskog pomaka liganda. Nakon dodana 2 ekvivalenta trietilamina, kemijski pomak liganda se mijenja do  $\approx 4$  ekvivalenta dodanog trietilamina. Pretpostavljeno je da je „kašnjenje“ promjene kemijskog pomaka liganda uslijed dodatka trietilamina uzrokovano interakcijom trietilamina s nekom od vrsta prisutnih u otopini. Pri tome se dobiveni rezultati mogu u potpunosti interpretirati uz pretpostavku nastajanja homoasocijata trietilamina tj. asocijacijom protonirane i deprotonirane forme baze. Napravljene su  $^1\text{H}$  NMR titracije korištenih baza s otopinom perklorne kiseline (odlomak 4.2.3.) a dobivene krivulje u skladu su s navedenom pretpostavkom o nastajanju homoasocijata amina.



Slika 29. (a)  $^1\text{H}$  NMR titracija otopine DL4 i piridina ( $c(\text{DL4}) = 0,280 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $c(\text{py}) = 4,10 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,607 \text{ ml}$ ) s trietilaminom ( $c = 0,0355 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ .  
 b) Ovisnost izmjerenih vrijednosti kemijskog pomaka aromatskih protona o omjeru množina trietilamina i DL4

$^1\text{H}$  NMR titracija DL4 ponovljena je s DIPEA kao bazom. Prekid promjene kemijskog pomaka DL4 primijećen je nakon  $\approx 5$  ekvivalenata dodane baze (slika 30). Na temelju podataka prikupljenih ovom titracijom određena je vrijednost  $pK_{a,3}$  liganda DL4 u acetonitrilu koja iznosi  $pK_{a,3} = 18,21(6)$ . U tablici 4 navedene su izračunane vrijednosti kemijskih pomaka protonacijskih vrsta DL4 prisutnih u titraciji. Spektralni podaci izmjereni pri manje od dva ekvivalenta dodane baze nisu uzeti u obzir pri obradi podataka. Naime, proces prijenosa prva dva protona na DIPEA je kvantitativan, tj. doseg te reakcije ne ovisi značajno o ravnotežnom sastavu otopine već je jednak dodanoj množini DIPEA. Posljedica je to velike razlike u konstantama protonacije (više od dva reda veličine). Premda se vrijednost  $pK_{a,2}$  nije mogla odrediti na temelju do sad provedenih eksperimenata, može se s vrlo velikom sigurnošću zaključiti da je ta vrijednost znatno veća od  $pK_a$  piridina i manja od  $pK_a$  DIPEA. Time se vrijednost  $pK_{a,2}$  može procijeniti u rasponu od 14-16. Premda je to vrlo gruba procjena konstante ravnoteže protonacije, vrlo je informativna i omogućuje kvalitativnu procjenu ponašanja spoja u kontekstu homoasocijacije. Naime, toliko značajna razlika između  $pK_{a,1}$  i  $pK_{a,2}$  nije očekivana budući da su protonacijske skupine na suprotnim krajevima molekule i povezane relativno dugom poveznicom. Međutim, ukoliko dolazi do stvaranja vodikovih veza između protonirane i deprotonirane fosfatne skupine jedne molekule DL4 nastaje čvrsta vodikova veza koja stabilizira monoanionski oblik i čini disocijaciju drugog protona manje povoljnom. Prema tome, velika razlika u prve dvije vrijednosti  $pK_a$  upućuje da u slučaju istraživanih molekula dolazi do nastajanja intramolekulskog homoasocijata. Konstanta četvrtog stupnja deprotonacije DL4 u acetonitrilu nije se mogla odrediti iz eksperimentalnih podataka budući da nisu primijećene spektralne promjene koje bi sugerirale da do tog procesa dolazi pri korištenim eksperimentalnim uvjetima. Taj rezultat upućuje na zaključak da je posljednji proton vrlo čvrsto vezan na fosfatnu skupinu tj. da je vrijednost  $pK_{a,4}$  znatno viša od 18,6 (vrijednost  $pK_a$  DIPEA) i da je za karakterizaciju odgovarajuće disocijacije potrebna jača baza od DIPEA.



Slika 30. a)  $^1\text{H}$  NMR titracija DL4 ( $c = 0,445 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $V_0 = 0,505 \text{ ml}$ ) s DIPEA ( $c = 0,01 \text{ mol L}^{-1}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . b) Ovisnost kemijskog pomaka signala aromatskog protona o omjeru množine DL4 i dodane baze; ■ izmjerene vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

Prikazani su podaci izmjereni nakon dodatka dva ekvivalenta baze koji su korišteni pri kvantitativnoj obradi podataka. c) Distribucija protonacijskih vrsta DL4 tijekom titracije DL4 s DIPEA.

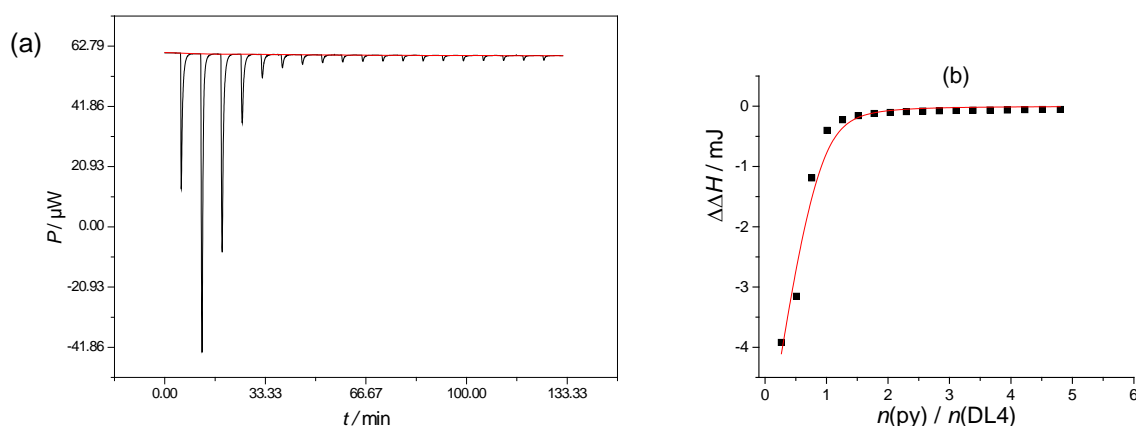
Tablica 4. Izračunani kemijski pomaci protonacijskih vrsta DL4 u spektru  $^1\text{H}$  NMR u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$

	$\delta_1 / \text{ppm}$	$\delta_2 / \text{ppm}$	$\delta_3 / \text{ppm}$	$\delta_4 / \text{ppm}$	$\delta_5 / \text{ppm}$	$\delta_6 / \text{ppm}$	$\delta_7 / \text{ppm}$
$\text{H}_2\text{DL4}^{2-}$	7.09	6.85	6.78	6.53	4.05	3.73	3.64

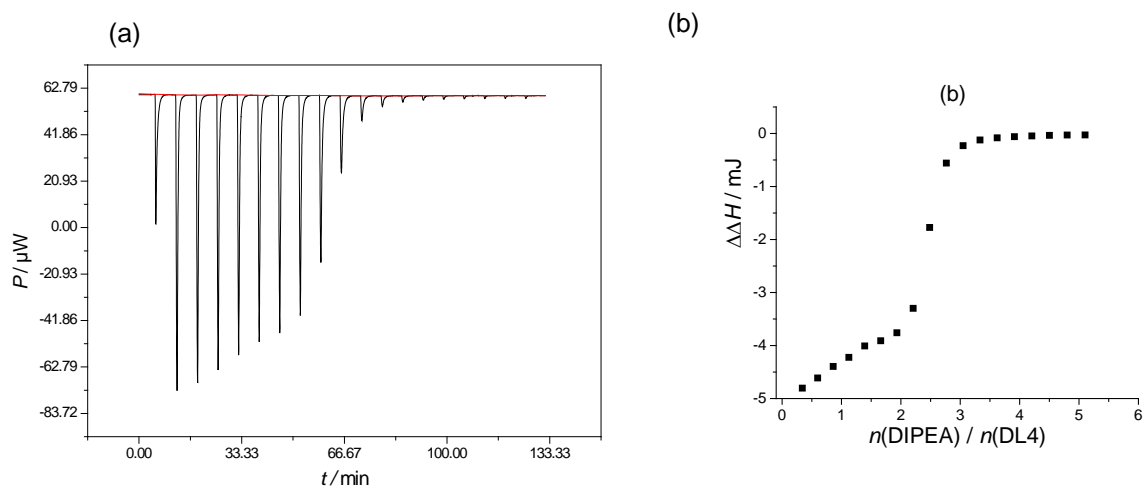
HDL4 <sup>3-</sup>	7.23	6.82	6.80	6.72	4.07	3.78	3.66
--------------------	------	------	------	------	------	------	------

Protonacijska svojstva DL4 ispitana su i mikrokalorimetrijskim titracijama. Napravljene su titracije DL4 s piridinom, DIPEA i tetrabutilamonijevim acetatom (slike 31-34).

Obradom mikrokalorimetrijske titracijske krivulje dobivene dodatkom piridina otopini DL4 nije bilo moguće odrediti termodinamičke parametre protonacije, no eksperimentalni podaci pokazuju dobro slaganje s konstantama dobivenim <sup>1</sup>H NMR titracijama (slika 31) pri čemu je nužno uz deprotonaciju u obzir uzeti i nastajanje dimera jednostruko deprotoniranog oblika DL4. Na temelju dobivenog termograma moguće je zaključiti da je prijenos protona s DL4 na piridin egzoterman process, tj. da je entalpija protonacije piridina negativnija od protonacije H<sub>3</sub>DL4<sup>-</sup>.

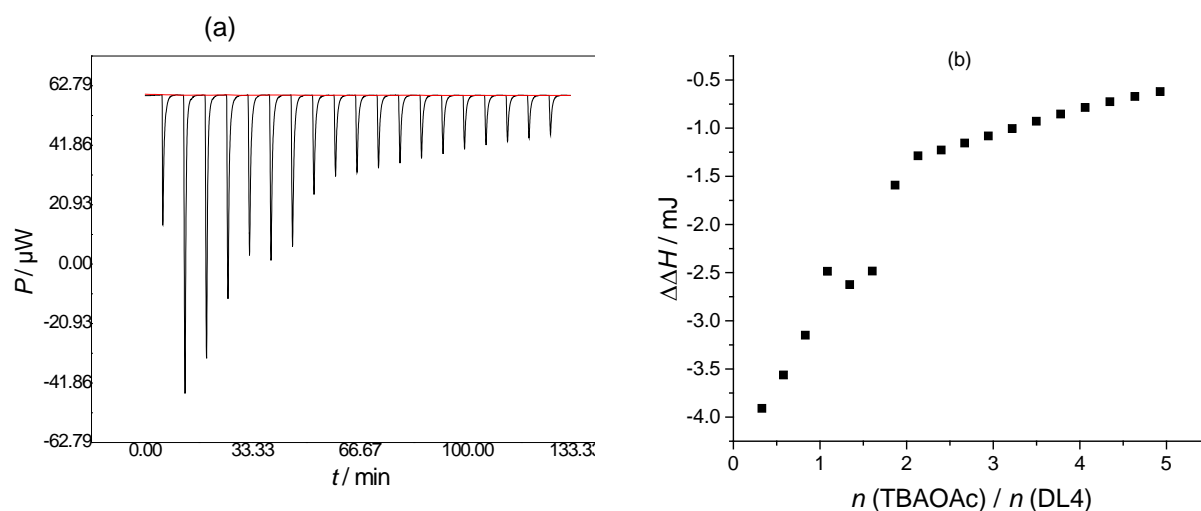


Slika 31. a) Mikrokalorimetrijska titracija DL4 ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 1,42 \text{ ml}$ ) s piridinom ( $c = 6,75 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru množine DL4 i dodane baze; ■ izmjerene vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



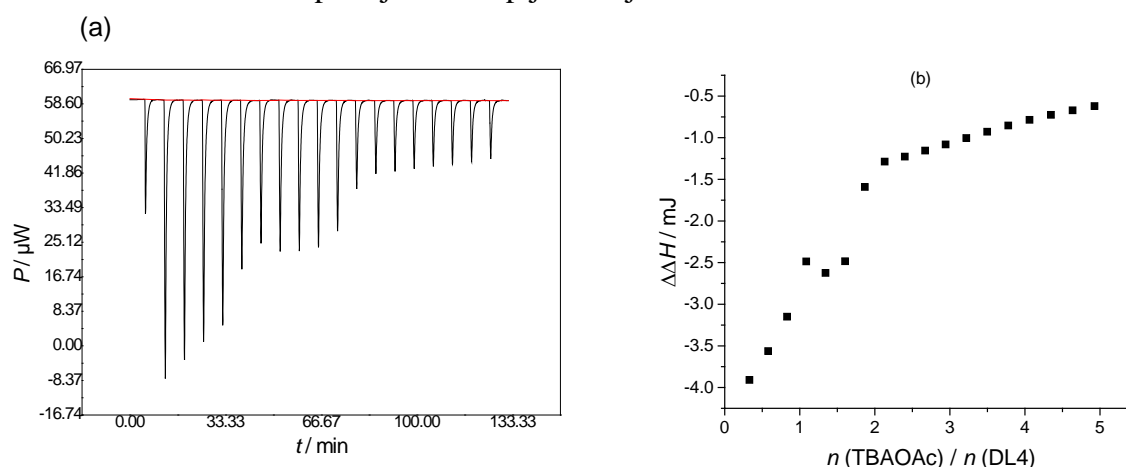
Slika 32. a) Mikrokalorimetrijska titracija DL4 ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s DIPEA ( $c = 7,0 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ; b) Ovisnost izmjerenih vrijednosti sukcesivne promjene entalpije o omjeru množine DL4 i dodane baze.

Mikrokalorimetrijska titracija DL4 s tetrabutilamonijevim acetatom dala je složenu titracijsku krivulju (slika 33). Titracija je ponovljena pri nižoj koncentraciji baze kako bi se bolje istražio početni dio titracijske krivulje (slika 34). Složenosti dobivenih krivulja doprinose reakcije acetatnog aniona koje se događaju paralelno s deprotonacijom liganda, a ne može se isključiti ni nastajanje kompleksa liganda s acetatnim anionom. Octena kiselina, koja nastaje uslijed titracije protonacijom acetatnog aniona, formira homoasocijat s acetatnim anionom. Također, nastaje dimer octene kiseline, a doseg dimerizacije snažno ovisi o koncentraciji kiseline.



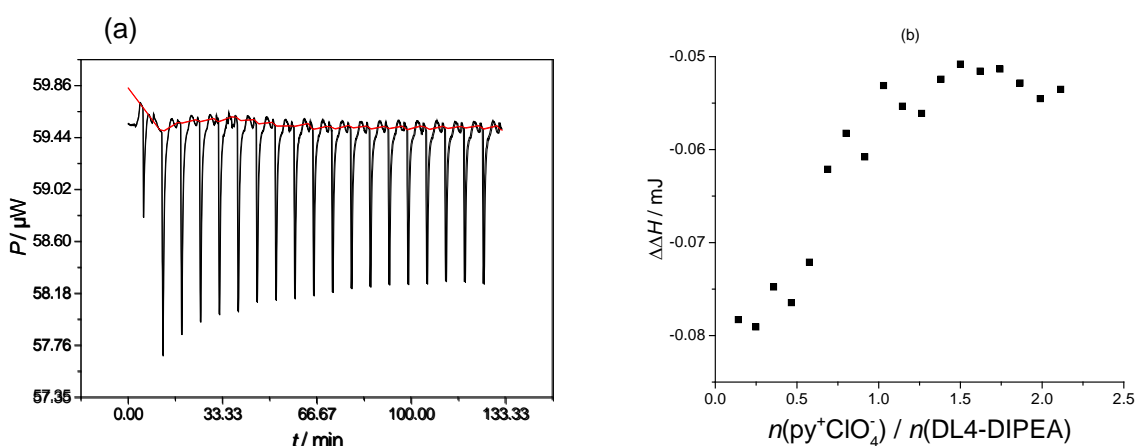


Slika 33. a) Mikrokalorimetrijska titracija DL4 ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 1,42 \text{ ml}$ ) s TBAOAc ( $c = 6,76 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; b) Ovisnost izmjerenih vrijednosti sukcesivne promjene entalpije o omjeru množine DL4 i dodane baze.



Slika 34. a) Mikrokalorimetrijska titracija DL4 ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 1,42 \text{ ml}$ ) s TBAOAc ( $c = 4,06 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; b) Ovisnost izmjerenih vrijednosti sukcesivne promjene entalpije o omjeru množine DL4 i dodane baze.

S ciljem da se dodatno istraže ravnotežni procesi tijekom titracije DL4 s piridinom, napravljena je titracija piridinijevog perklorata s jednostruko deprotoniranim oblikom DL4 (slika 35). Tijekom titracije nije zamijećen značajan toplinski efekt te je time isključena mogućnost da dolazi do interakcije jednostruko deprotoniranog oblika DL4 s piridinijevim kationom.

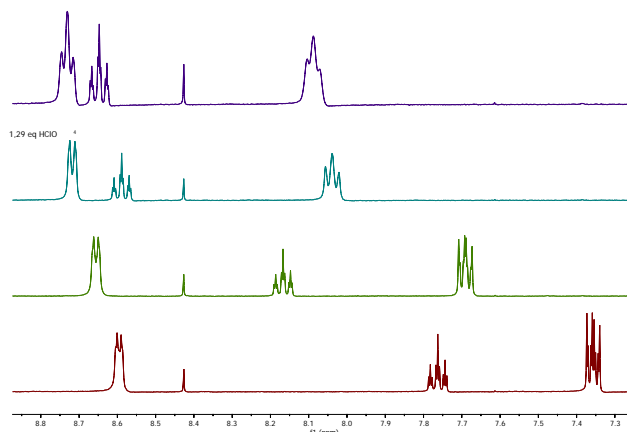


Slika 35, a) Mikrokalorimetrijska titracija piridinijevog perklorata ( $c = 0,03 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 1,42 \text{ ml}$ ) s DL4-DIPEA ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; b) Ovisnost izmjerenih vrijednosti sukcesivne promjene entalpije o omjeru množine DL4 i dodane baze.

#### 4.2.3. $^1\text{H}$ NMR titracije baza korištenih pri titracijama liganada

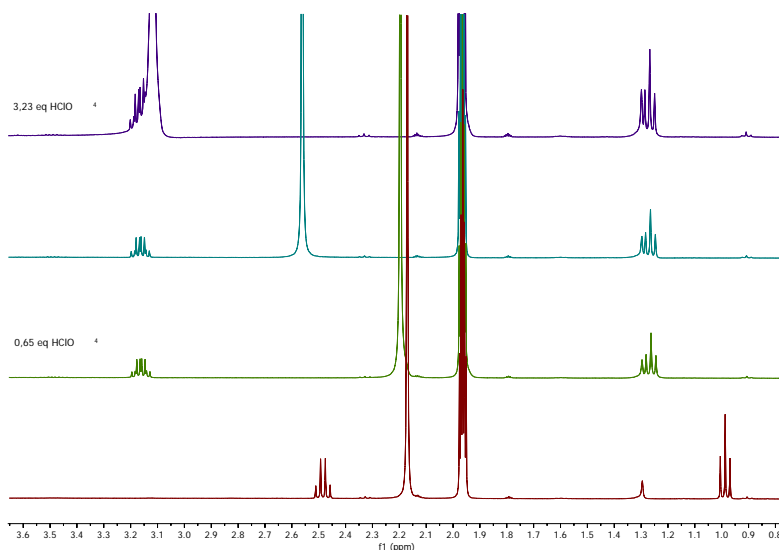
Napravljene su titracije trietilamina, piridina i DIPEA sa standardiziranom otopinom perklorne kiseline kako bi se objasnio neočekivan rezultat titracije liganada DL4 s trietilaminom.

Kemijski pomaci piridina rastu do približno jednog ekvivalenta kiseline, nakon čega daljnjim dodatkom kiseline promjena više nije zamijećena (slika 36).



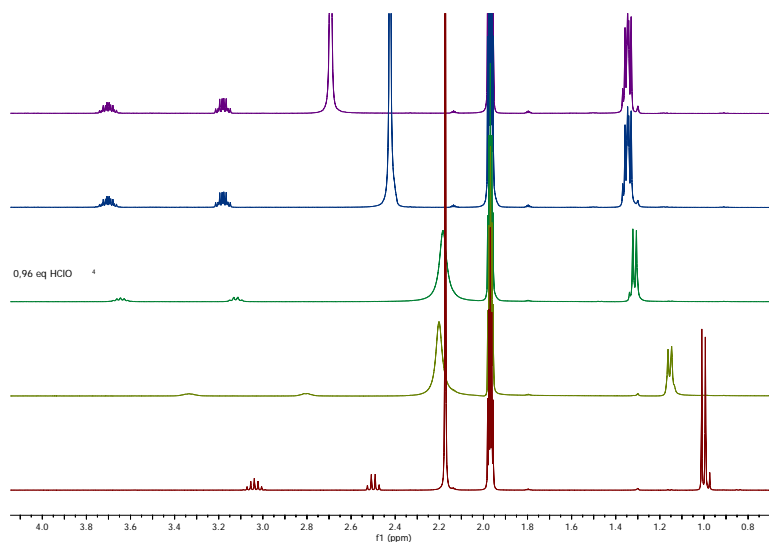
Slika 36.  $^1\text{H}$  NMR titracija piridina ( $c = 4,1 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{l}$ ) s perklornom kiselinom ( $c = 0,166 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$

Pri titraciji trietilamina s perklornom kiselinom kemijski pomak se mijenja do polovice ekvivalenta dodane kiseline, nakon čega daljnji dodatak kiseline ne uzrokuje promjenu (slika 37). Ovaj rezultat može se u potpunosti objasniti nastajanjem stabilnog homoasocijata trietilamina u acetonitrilu. Zbog komplikacija u obradi podataka titracije DL4 koje implicira ovaj rezultat trietilamin nije pogodna baza za određivanje protonacijskih svojstava kiselina. Naime, da bi se kvantitativno obradili podaci dobiveni titracijom s piridinom, nužno je poznavati i konstantu protonacije kao i stabilnost homoasocijata baze. Na temelju prikupljenih podataka ti se parametri nisu mogli odrediti.



Slika 37. Spektri  $^1\text{H}$  NMR titracije trietilamina ( $c = 3,55 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 500 \mu\text{l}$ ) s perklornom kiselinom ( $c = 0,166 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$

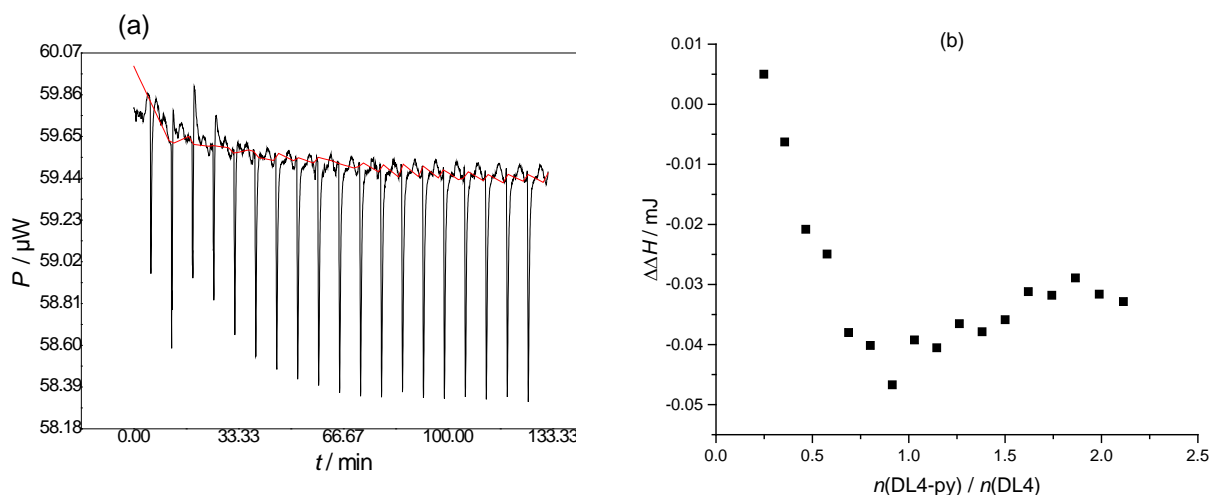
Napravljena je  $^1\text{H}$  NMR titracija DIPEA s  $\text{HClO}_4$ . Prekid promjene kemijskog pomaka DIPEA uočen je na jednom ekvivalentu dodane kiseline (slika 38). Iz toga se može zaključiti da u slučaju DIPEA ne dolazi do nastajanja homoasocijata. Značajna razlika u svojstvima trietilamina u odnosu na DIPEA može se racionalizirati uzmemo li u obzir veličinu izopropila kao supstituenta koji unosi steričke smetnje pri interakciji dviju molekula DIPEA.



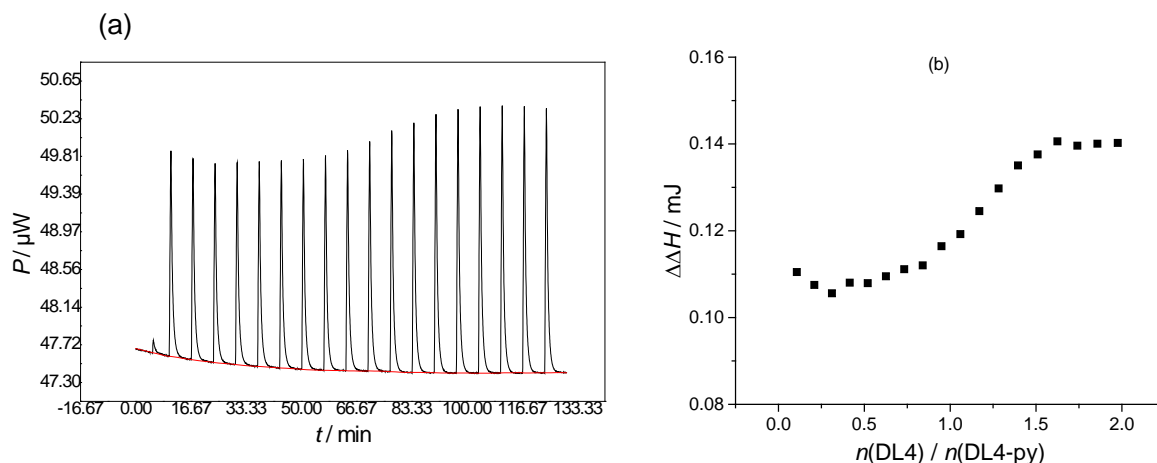
Slika 38. Spektri  $^1\text{H}$  NMR titracije DIPEA ( $c = 4 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 500 \mu\text{l}$ ) s perklornom kiselinom ( $c = 0,192 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{MeCN-}d_3$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$

#### 4.2.4. Homoasocijacija i dimerizacija DL4

Mogućnost homoasocijacije i dimerizacije DL4 u acetonitrilu ispitana je nizom eksperimenata. Provedena je ITC titracija potpuno protonirane forme DL4 s jednostruko deprotoniranom formom (DL4-py), koja je pripravljena dodatkom jednog ekvivalenta piridina kao baze (slika 39). Napravljena je i titracija DL4-py s DL4 kako bi se navedeni sustav temeljitije ispitaio (slika 40). Dobivene su vrlo male vrijednosti sukcesivnih promjena entalpije, koje ne ukazuju na asocijaciju protoniranog i deprotoniranog oblika DL4. Ipak, postoji mogućnost da je taj proces izoentalpijski te se iz tog razloga ne primijećuju značajni toplinski signali prilikom provedenih titracija. S druge strane, takva mogućnost je malo vjerojatna budući da stvaranje jakih vodikovih veza unutar homoasocijata obično rezultira egzotermnomšću odgovarajuće reakcije. Na temelju prikupljenih rezultata može se zaključiti da ne dolazi do nastajanja intermolekulskih homoasocijata. S druge strane potencijalno nastajanje intramolekulske homoasocijacije, tj. interakcije protonirane i deprotonirane fosfatne skupine unutar jedne molekule uz nastajanje supramolekulskog makrocikla nije isključeno. Naprotiv, izostanak „klasičnih“ homoasocijata u skladu je s pretpostavkom da se protonirani i deprotonirani dio jedne molekule međusobno povezuju snažnim H-vezama čemu u prilog idu i određene vrijednosti  $pK_a$ .



Slika 39. a) Mikrokalorimetrijska titracija DL4 ( $c = 0,029 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 1,42 \text{ ml}$ ) s DL4-py ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; b) Ovisnost izmjerenih vrijednosti sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine DL4 i dodane baze.

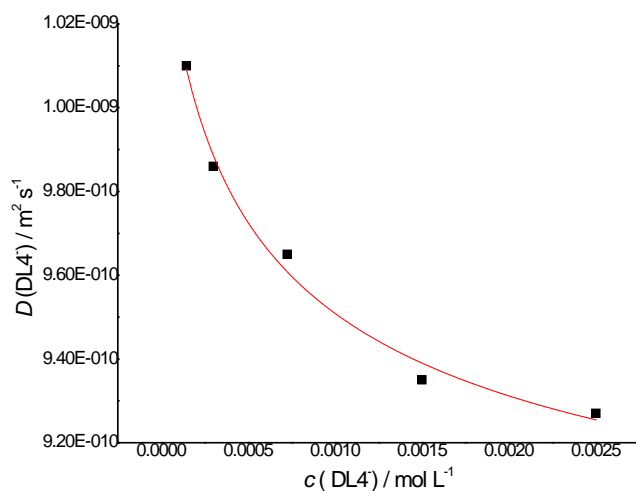


Slika 40. a) Mikrokalorimetrijska titracija DL4-py ( $c = 0,03 \text{ mmol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 1,42 \text{ ml}$ ) s DL4 ( $c = 0,29 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ; b) Ovisnost izmjerenih vrijednosti sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine DL4 i dodane baze.

Snimljeni su DOSY NMR spektri otopina jednostruko deprotoniranog oblika DL4 s DIPEA u acetonitrilu različitih koncentracija. Zamijećena je padajuća ovisnost difuzijskog koeficijenta o koncentraciji (slika 41), dok difuzijski koeficijenti otapala i unutarnjeg standarda ostaju konstantni. Dobiveni rezultat upućuje na nastajanje dimera jednostruko deprotoniranog oblika DL4, koje je povoljno pri višim koncentracijama. Iz eksperimentalnih podataka određena je konstanta dimerizacije jednostruko deprotoniranog oblika DL4,  $\log K_d = 3.0(2)$ . Difuzijski koeficijenti dimera i monomera jednostruko deprotonirane forme DL4 navedeni su u tablici 5.

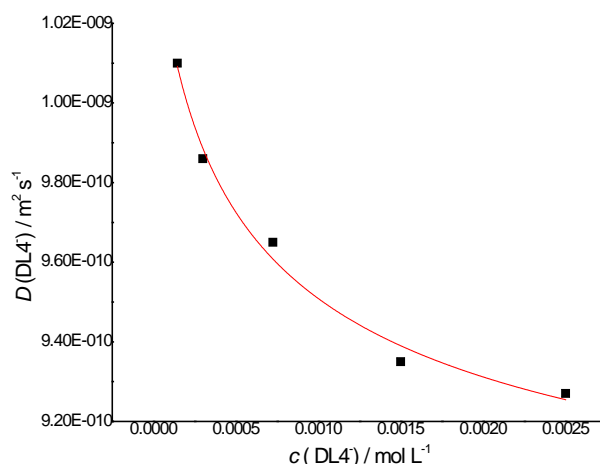
Tablica 5. Difuzijski koeficijenti dimera i monomera

	monomer, $\text{H}_3\text{DL4}^-$	dimer, $(\text{H}_3\text{DL4}^-)_2$
$D / \text{m}^2 \text{ s}^{-1}$	$1,05 \times 10^{-9}$	$8,64 \times 10^{-10}$



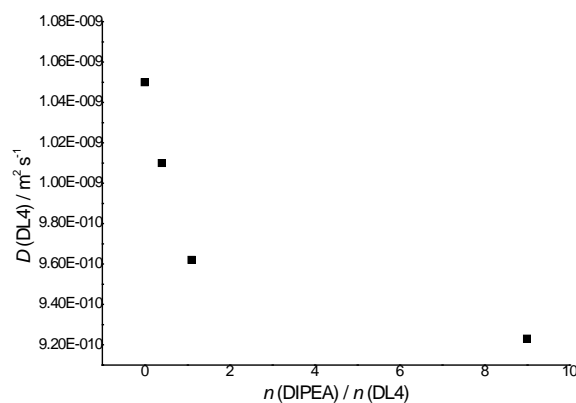
Slika 41. Ovisnost difuzijskog koeficijenta jednostruko deprotoniranog oblika DL4 o koncentraciji u deuteriranom acetonitrilu pri 25 °C, ■ dobivene vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Eksperimentalne podatke moguće je obraditi i na način da se omjer difuzijskih koeficijenata monomera i dimera drži konstantnim na teoretski očekivanoj vrijednosti (slika 42). Ravnotežna konstanta dimerizacije dobivena na ovaj način iznosi  $K = 5113,91 \text{ L mol}^{-1}$ , uz standardnu devijaciju  $\sigma = 1791,59 \text{ L mol}^{-1}$ . Vrijednosti difuzijskih koeficijenata ostaju slične kao i one dobivene prethodnim načinom.



Slika 42. Ovisnost difuzijskog koeficijenta jednostruko deprotoniranog oblika DL4 o koncentraciji u deuteriranom acetonitrilu pri 25°C, ■ dobivene vrijednosti, – vrijednosti izračunane uz konstantnu razliku difuzijskih koeficijenata.

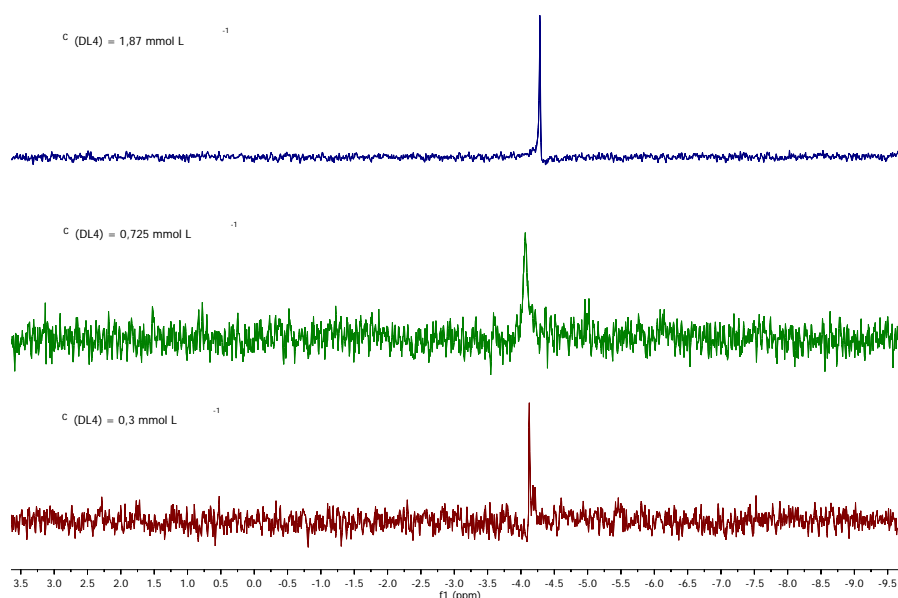
Napravljena je DOSY NMR titracija DL4 s DIPEA u acetonitrilu: Zamijećen je blagi pad difuzijskog koeficijenta DL4 s dodatkom baze (slika 43), što je u skladu s pretpostavkom da ne dolazi do nastajanja intermolekulskog homoasocijata.



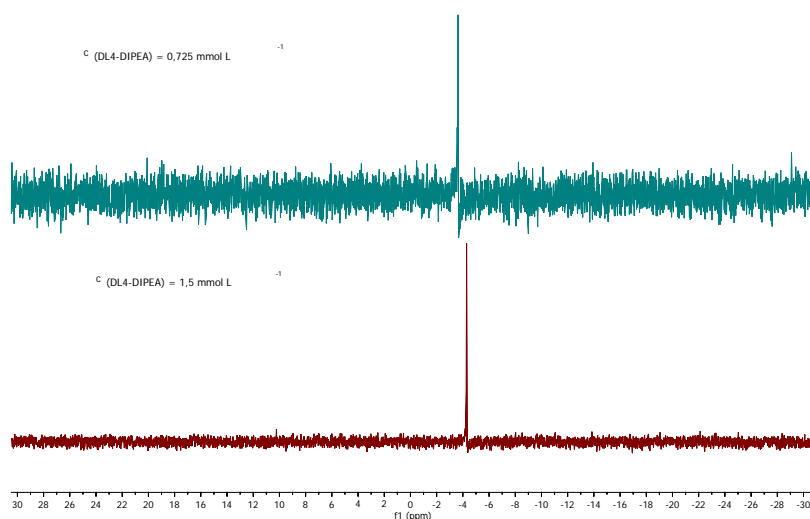
Slika 43. Ovisnost difuzijskog koeficijenta DL4 ( $c_0 \approx 0,725 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) o broju ekvivalenata dodane DIPEA ( $c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u deuteriranom acetonitrilu pri 25 °C.

Potencijalna homoasocijacija DL4 ispitana je i spektroskopijom  $^{31}\text{P}$  NMR. Praćena je koncentracijska ovisnost spektara  $^{31}\text{P}$  NMR čistog DL4 (slika 44) i DL4 s jednim ekvivalentom DIPEA (slika 45). Značajna ovisnost kemijskog pomaka liganda o koncentraciji

ukazala bi na asocijaciju molekula liganda. Vidljiva je mala promjena kemijskog pomaka potpuno protoniranog DL4 pri većoj koncentraciji. Ovi rezultati ne ukazuju na nastanak dimera DL4. Kod jednostruko deprotoniranog oblika DL4 vidi se značajnija promjena kemijskog pomaka s promjenom koncentracije. Ovakav nalaz podupire pretpostavku o nastajanju dimera, te je u skladu s DOSY NMR eksperimentima.



Slika 44. Ovisnost spektra  $^{31}\text{P}$  NMR DL4 o koncentraciji u deuteriranome acetonitrilu pri 25 °C.

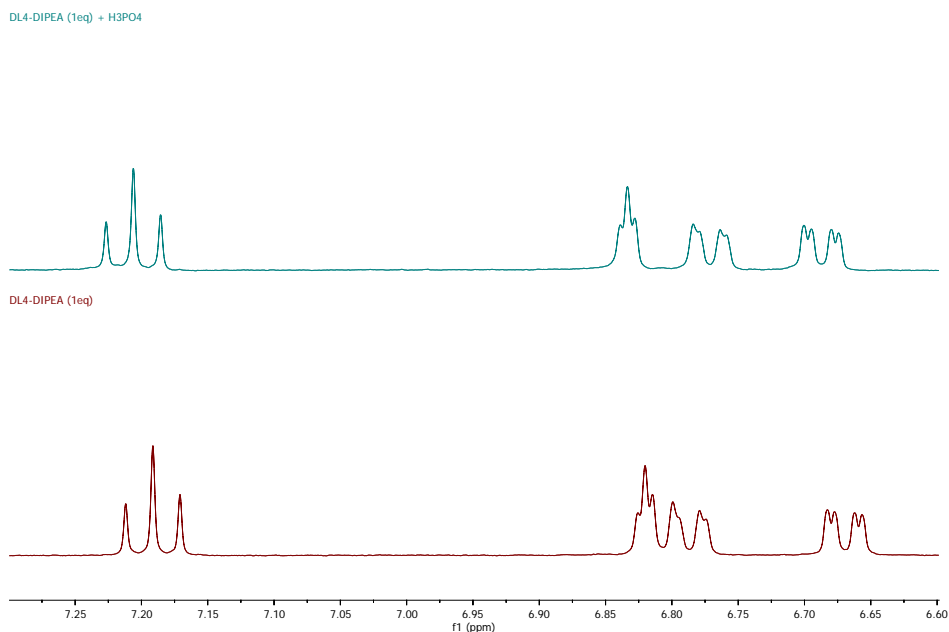


Slika 45. Koncentracijska ovisnost spektra  $^{31}\text{P}$  NMR DL4-DIPEA u deuteriranome acetonitrilu pri 25 °C.

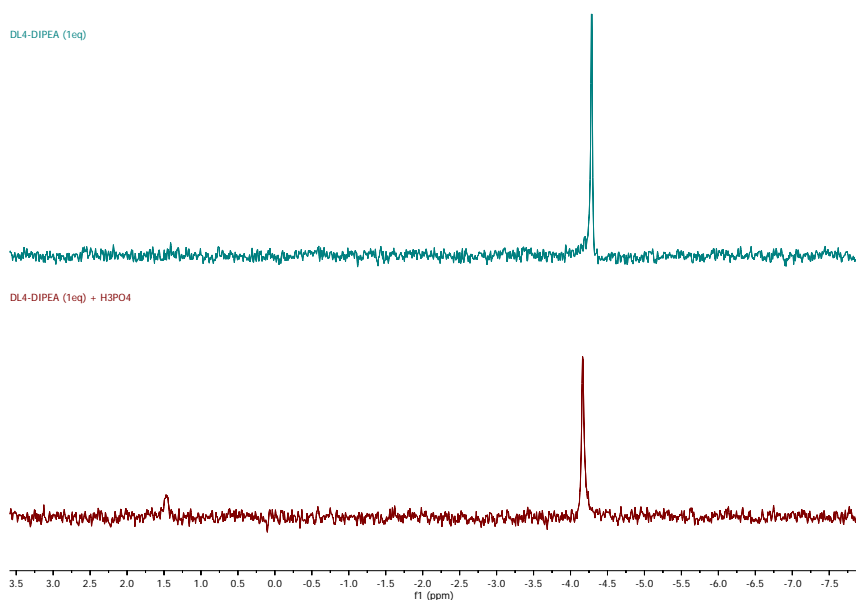
#### 4.2.5. Interakcija DL4 s fosfornom kiselinom



Potencijalne interakcije jednostruko deprotoniranog oblika liganda DL4 s fosfornom kiselinom ispitane su spektroskopijom  $^{31}\text{P}$  i  $^1\text{H}$  NMR. Opaženo je kako dodatak jednog ekvivalenta fosforne kiseline uzrokuje promjenu kemijskog pomaka u odnosu na spektar čistog DL4-DIPEA (slike 46 i 47).



Slika 46. Spektri  $^1\text{H}$  NMR otopine DL4-DIPEA ( $c = 1,52 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) sa i bez dodatka jednog ekvivalenta fosforne kiseline ( $c = 0,051 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u deuteriranome acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ .



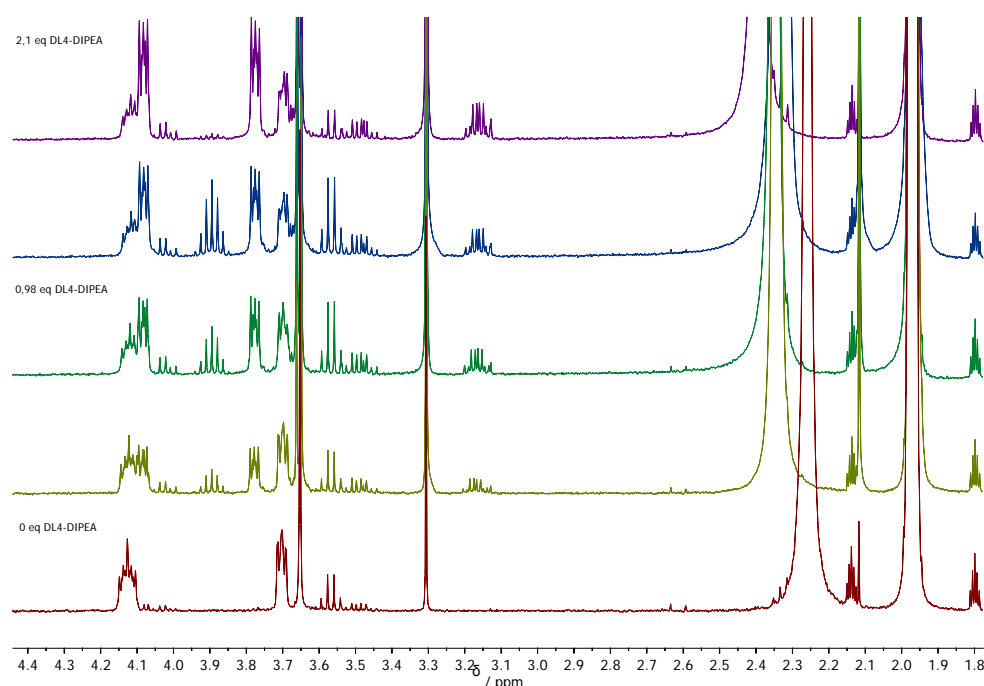
Slika 47. Spektri  $^{31}\text{P}$  NMR otopine DL4-DIPEA ( $c = 1,52 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) sa i bez dodatka jednog ekvivalenta fosforne kiseline ( $c = 0,051 \text{ mol dm}^{-3}$ ) u deuteriranom acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

#### 4.2.6. Interakcija DL4 s natrijevim kationom

S ciljem ispitivanja interakcija DL4 s  $\text{Na}^+$  snimljen je spektar  $^1\text{H}$  NMR otopine DL4 u deuteriranom acetonitrilu sa suviškom natrijevog perklorata. Nisu zamijećene spektralne promjene u odnosu na spektar čistog DL4 u istom otapalu.

#### 4.2.7. Asocijacija DL1 i DL4-DIPEA

DOSY NMR titracijom DL1 s DL4-DIPEA u deuteriranom acetonitrilu ispitano je dolazi li do ostvarivanja interakcija između DL1 i jednostruko deprotoniranog oblika DL4. Uslijed titracije se ne zamijećuje promjena difuzijskog koeficijenta DL1 i DL4, kao ni spektralne promjene u spektru  $^1\text{H}$  NMR (slika 48). Ovaj rezultat pokazuje da između liganada DL1 i DL4 ne dolazi do formiranja interakcija analognih homoasocijaciji.



Slika 48. Spektri  $^1\text{H}$  NMR DL1 ( $c = 0,68 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) s dodatkom DL4-DIPEA ( $c = 2,4 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) u deuteriranom acetonitrilu pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ .

## § 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovoga diplomskog rada pripravljena su četiri različita bis-fosfoesterska liganda. U slučaju liganada s alkilnom i eterskom poveznicom fosfoesterska skupina uvedena je reakcijom diola s dibenzilfosforil-kloridom, derivatom  $\text{POCl}_3$  zaštićenim benzilnim zaštitnim skupinama. Navedena reakcija daje znatno bolje iskorištenje od esterifikacije nezaštićenoga fosforil-klorida. U sintezi aromatskoga liganda DL4 fosfoesterska skupina uvedena je Atherton-Toddovom reakcijom, kojom je produkt dobiven u gotovo kvantitativnom iskorištenju.

$^1\text{H}$  NMR titracijama određena je kiselost liganada DL1 i DL4 u acetonitrilu. Za određivanje konstante ravnoteže prvog stupnja deprotonacije korišten je piridin kao baza. Liganu DL4 određena je i vrijednost  $\text{p}K_{\text{a},3}$   $^1\text{H}$  NMR titracijom s DIPEA. Vrijednost  $\text{p}K_{\text{a},2}$  nije bilo moguće odrediti iz eksperimentalnih podataka, no procijenjene su granične vrijednosti. Piridin se pokazao kao preslaba baza kako bi uklonio drugi proton, što smješta vrijednost  $\text{p}K_{\text{a},2}$  znatno iznad 12,3 ( $\text{p}K_{\text{a}}(\text{py}, \text{MeCN})$ ). Uz DIPEA je pak drugi proton uklonjen kvantitativno pa se gornja granica vrijednosti  $\text{p}K_{\text{a},2}$  može procijeniti na barem dva reda veličine manju vrijednost od  $\text{p}K_{\text{a}}$  DIPEA u MeCN (18,6), odnosno 16,6. Velika razlika između vrijednosti  $\text{p}K_{\text{a},1}$  i procijenjene vrijednosti  $\text{p}K_{\text{a},2}$  podržava pretpostavku o nastanku stabilnog homoasocijata monoanionskog oblika DL4, zbog čega je drugi stupanj deprotonacije znatno manje povoljan od prvog.

Provedene su  $^1\text{H}$  NMR titracije DL4 i DL1 s trietilaminom s ciljem određivanja ostalih vrijednosti  $\text{p}K_{\text{a}}$  liganada. Dobiveni nalazi ukazali su na homoasocijaciju trietilamina, čiji termodinamički parametri nisu pronađeni u literaturi. Bez poznavanja konstanti ravnoteže homoasocijacije trietilamina nije bilo moguće kvantitativno obraditi prikupljene eksperimentalne podatke.

Na temelju izmjerenih  $\text{p}K_{\text{a}}$  vrijednosti može se zaključiti da su ligandi prekiseli za interakciju s bazičnim anionima poput dihidrogenfosfatnoga ili acetatnog aniona jer bi u otopini došlo do deprotonacije liganda. Taj je zaključak u skladu s ranijim rezultatima.

Tehnikom DOSY spektroskopije NMR određena je konstanta dimerizacije jednostruko deprotoniranog oblika DL4 u acetonitrilu te su izračunani difuzijski koeficijenti monomera i dimera  $\text{H}_3\text{DL}_4^-$  (tablica 6). Pri obradi podataka  $^1\text{H}$  NMR titracije DL4 s piridinom

dimerizacija je uključena u model ravnotežnih reakcija. Na taj način dobiveno je bolje slaganje izračunanih s eksperimentalnim podacima, što podržava pretpostavku o dimerizaciji.

Tablica 6. Određene vrijednosti konstanti protonacije i dimerizacije liganada DL1 i DL4

	$pK_{a,1}$	$pK_{a,3}$	$\log K_d$
DL1	11,68(5)		
DL4	11,19(7)	18,21(6)	3,0(2)

Homoasocijacija DL4 istražena je mikrokalorimetrijskim titracijama DL4 s monoanionskim oblikom. Titracije prate jako maleni toplinski efekti, što ukazuje na činjenicu da vjerojatno ne dolazi do nastajanja homoasocijata između protoniranog i deprotoniranog oblika DL4. Pretpostavljeno je da dolazi do intramolekulske homoasocijacije DL4.

U nastavku istraživanja potrebno je pronaći adekvatnu bazu s kojom će biti moguće odrediti sve preostale vrijednosti  $pK_a$  liganada DL1 i DL4. Nakon potpune karakterizacije kiselosti planirano je daljnje istraživanje kompleksiranja aniona i kompleksnih kationa s pripremljenim ligandima. Također, detaljnije će se istražiti homoasocijacija amina i potencijal njenog korištenja u supramolekularnoj kemiji.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

d	dublet
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropil-etilamin
DL4-DIPEA	monoanionski oblik liganda DL4 deprotoniranog s DIPEA
DL4-py	monoanionski oblik liganda DL4 deprotoniranog s piridinom
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMF- <i>d</i> <sub>7</sub>	deuterirani <i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	deuterirani dimetilsulfoksid
Et <sub>3</sub> N	triethylamin
ITC	izotermna titracijska kalorimetrija
m	multiplet
MeCN	acetonitril
MeCN- <i>d</i> <sub>3</sub>	deuterirani acetonitril
BuLi	butil-litij
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
<i>p</i> -DNB	<i>para</i> -dinitrobenzen
py	piridin
s	singlet
TBA	tetrabutylamonijev kation
TBAOAc	tetrabutylamonijev acetat
TBAP	tetrabutylamonijev dihidrogenfosfat
THF	tetrahydrofuran
UV-Vis	spektroskopija u ultraljubičastom i vidljivom području

## § 7. LITERATURNI IZVORI

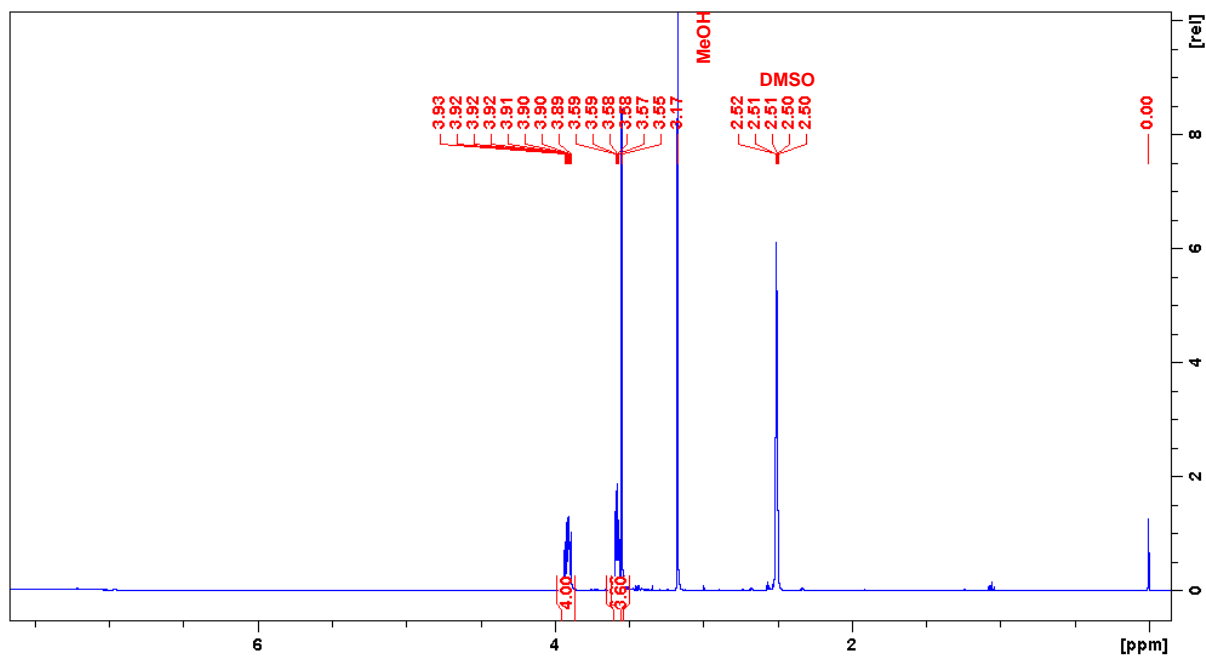
1. D. Barišić, V. Tomišić, N. Bregović, *Anal. Chim. Acta* **1046** (2018) 77–92.
2. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, *Chem. Eur. J.* **20** (2014) 15863–15871.
3. I. M. Kolthoff, *Anal. Chem.* **43** (1974) 1992–2003.
4. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W.H. Freeman, 2012.
5. G.–M. Lin, H. G. Sun, H. Liu, *Org. Lett.*, **18** (2016) 3438–3441.
6. V. Nemmara, D. F. Xiang, A. Fedorov, E. V. Fedorov, J. B. Bonanno, S. C. Almo, F. M. Raushel, *Biochemistry*, **57** (2018), 6219–6227.
7. G. A. Petroianu, *Pharmazie* **65** (2010) 306–311.
8. M. Eto, *Organophosphorus pesticides; Organic and Biological Chemistry*, CRC Press, 1974.
9. C. Fest, K.–J. Schmidt, *Chemistry of Organophosphorus Pesticides*, Springer–Verlag, 1982.
10. S. V. Levchik, E. D. Weil, *J. Fire Sci.* **24** (2006) 345–364.
11. F. Cramer, *Angew. Chem.* **72** (1960) 236–249.
12. D. Meziane, A. Elias, E. Guénin, *J. Chem.* **2016** (2016) 1–7.
13. C. Dueymes, C. Pirat, R. Pascal, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 5300–5301.
14. L. M. Lira, D. Vasilev, R. A. Pilli, L. A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **54** (2013) 1690–1692.
15. F. Cramer, W. Böhm, *Angew. Chem.* **71** (1959) 775–777.
16. M. Schlitzer, J. Perruchon, R. Ortman, *Synthesis* **22** (2007) 3553–3557.
17. F. R. Atherton, H. T. Openshaw, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* (1945) 382–285.
18. F. R. Atherton, H. T. Openshaw, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* (1948) 1106–1111.
19. S. S. Le Corre, M. Berchel, H. Couthon–Gourves, J.–P. Haelters, P.–A. Jaffres, *Beilstein J. Org. Chem.* **10** (2014) 1166–1196.
20. L. J. Silverberg, J. L. Dillon, P. Vemishetti, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 771–774.
21. A. Sakakura, M. Katsukawa, K. Ishihara, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46** (2007) 1423–1426.
22. G. Horvat, *Eksperimentalno određivanje konstanti stabilnosti*, skripta za internu uporabu iz kolegija Kemijska termodinamika.

23. G. Horvat, *Reakcijska kalorimetrija*, skripta za internu uporabu iz kolegija Kemijska termodinamika.
24. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305–1323.
25. T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Elsevier, 2009.
26. G. A. Morris, *Diffusion-Ordered Spectroscopy*, John Wiley and Sons, 2009.
27. T. MacDonald, B. L. Feringa, W. S. Price, S. J. Wezenberg and J. Beves, 2020.
28. N. G. White, *CrystEngComm*, **21** (2019) 4855–4858.
29. D. A. Cullen, M. G. Gardiner, N. G. White, *Chem. Commun.* **55** (2019) 12020–12023.
30. F. Weinhold, R. A. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 1–5.
31. Md. A. Hossain, M. Işıklan, A. Pramanik, M. A. Saeed, F. R. Fronczek, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 567–571.
32. D. Mungalpara, A. Valkonen, K. Rissanen, S. Kubik, *Chem. Sci.* (2017) 1–3.
33. J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **27** (1988) 89–112.
34. H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 3924 – 3977.
35. *Supramolecular chemistry*, 14. lipnja 2020. *Wikipedia*, [https://en.wikipedia.org/wiki/Supramolecular\\_chemistry](https://en.wikipedia.org/wiki/Supramolecular_chemistry), (datum pristupa 14. 06. 2020.).
36. A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, C. Bocchi, F. Ugozzoli, R. J. M. Egberink, H. Struijk, R. Lugtenberg, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2** (1996), 436–445.
37. D. Barišić, N. Cindro, M. Juribašić Kulcsár, M. Tireli, K. Užarević, N. Bregović, V. Tomišić, *Chem. Eur. J.* **25** (2019) 1-13.
38. K. Schrödter, G. Bettermann, T. Staffel, F. Wahl, T. Klein, T. Hofmann, *Phosphoric Acid and Phosphates*, u *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, 2008. 679–721.
39. J. V. Gavette, N. S. Mills, L. N. Zakharov, C. A. Johnson II, D. W. Johnson, M. M. Haley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 10270–10274.
40. L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim, J. Vicens, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 2777–2796.
41. J. F. Neal, W. Zhao, A. J. Grooms, A. H. Flood, H. C. Allen, *J. Phys. Chem. C* **122(46)** (2018) 26362–26371.
42. Y. Gao, P. Ma, Y. Chen, Y. Zhang, Y. Bian, X. Li, J. Jiang, C. Ma, *Inorg. Chem.* **48**, (2009), 45–54.
43. R. Frlan, S. Gobec, D. Kikelj, *Tetrahedron* **63** (2007) 10698–10708.

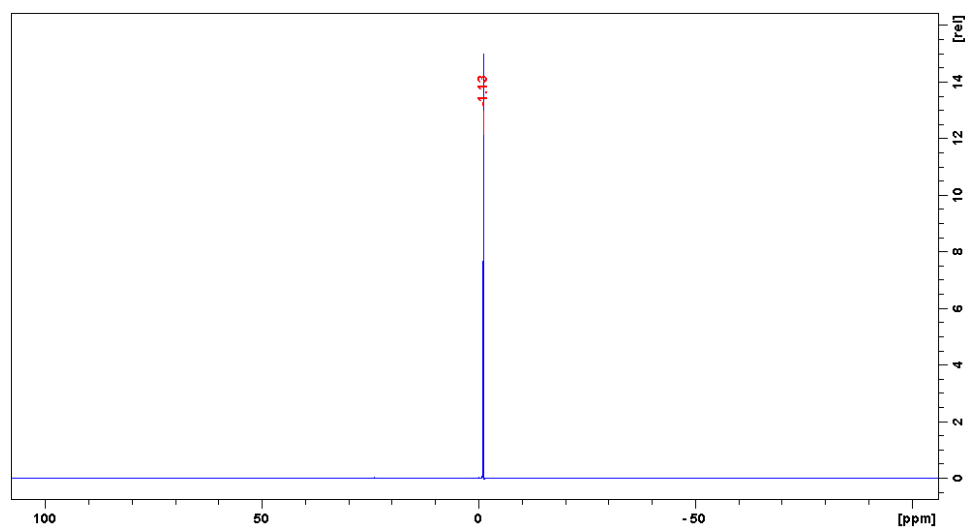
- 
44. G.W. Buchanan, A. Moghimi, V. M. Reynolds, K. Bourque, *Can. J. Chem.* **73** (1995) 566–572.
  45. K. Izutsu, *Electrochemistry in Nonaqueous solutions*, Wiley–VCH, 2002.



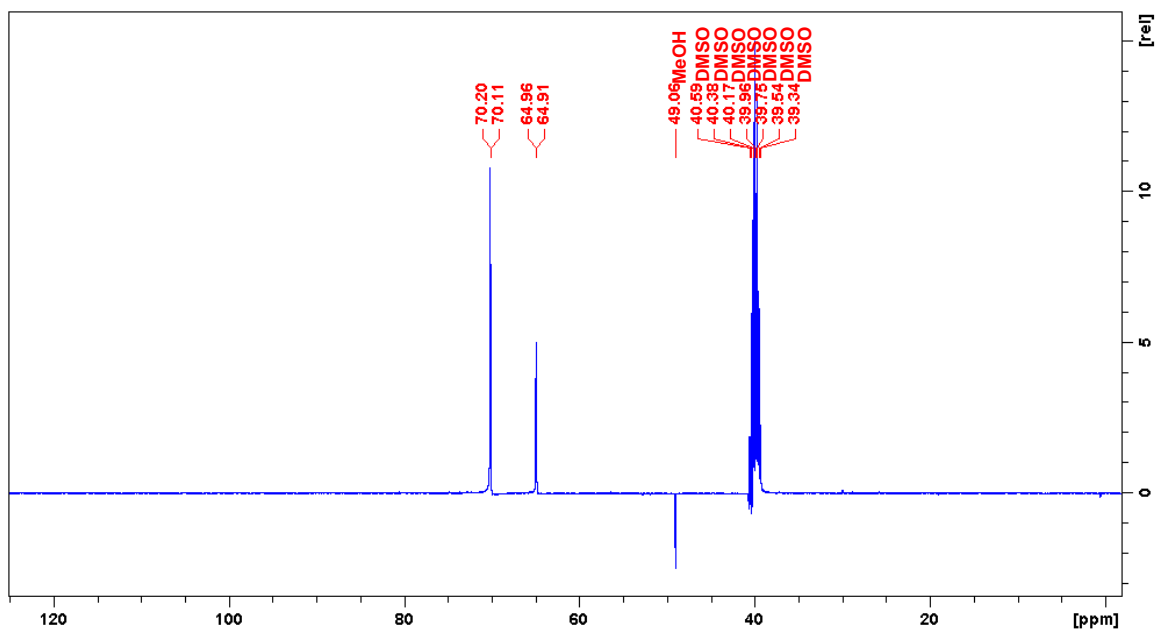
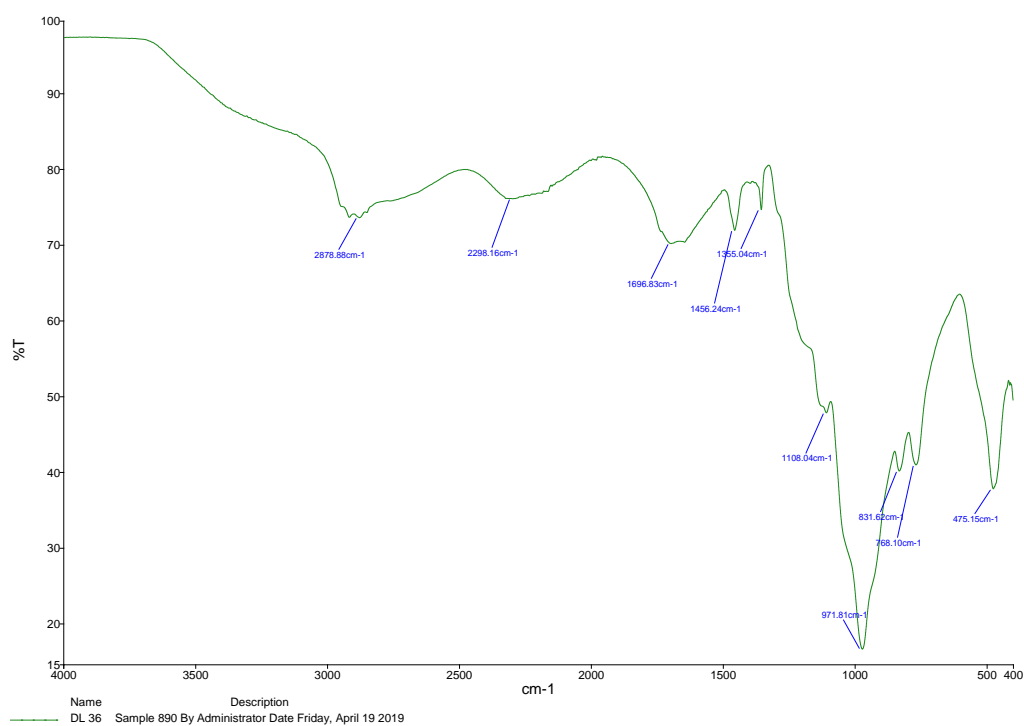
## § 8. PRILOG - NMR I IR SPEKTRI LIGANADA



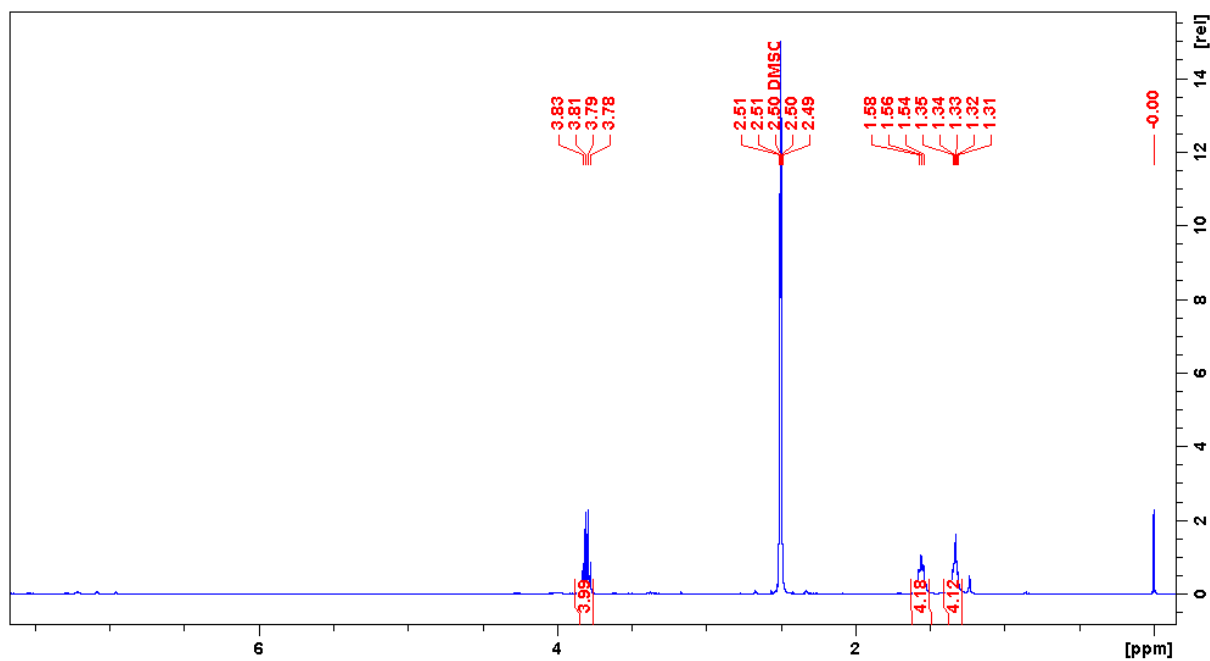
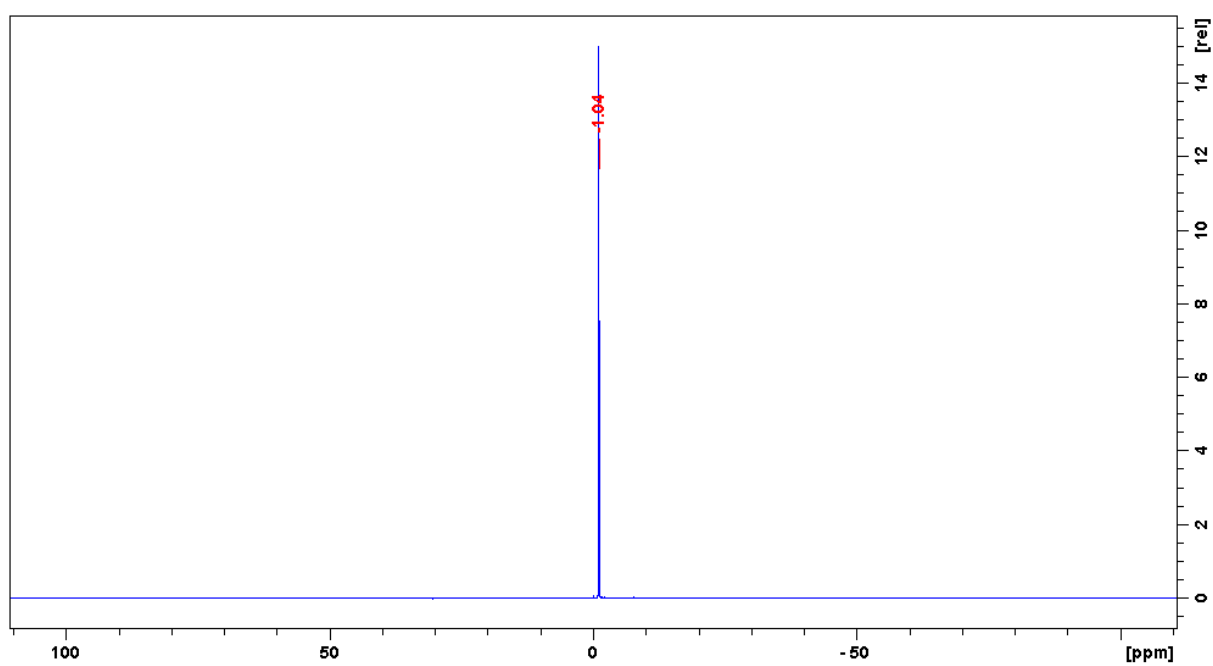
Slika D1.  $^1\text{H}$  NMR spektar liganda DL1 u  $\text{DMSO-}d_6$



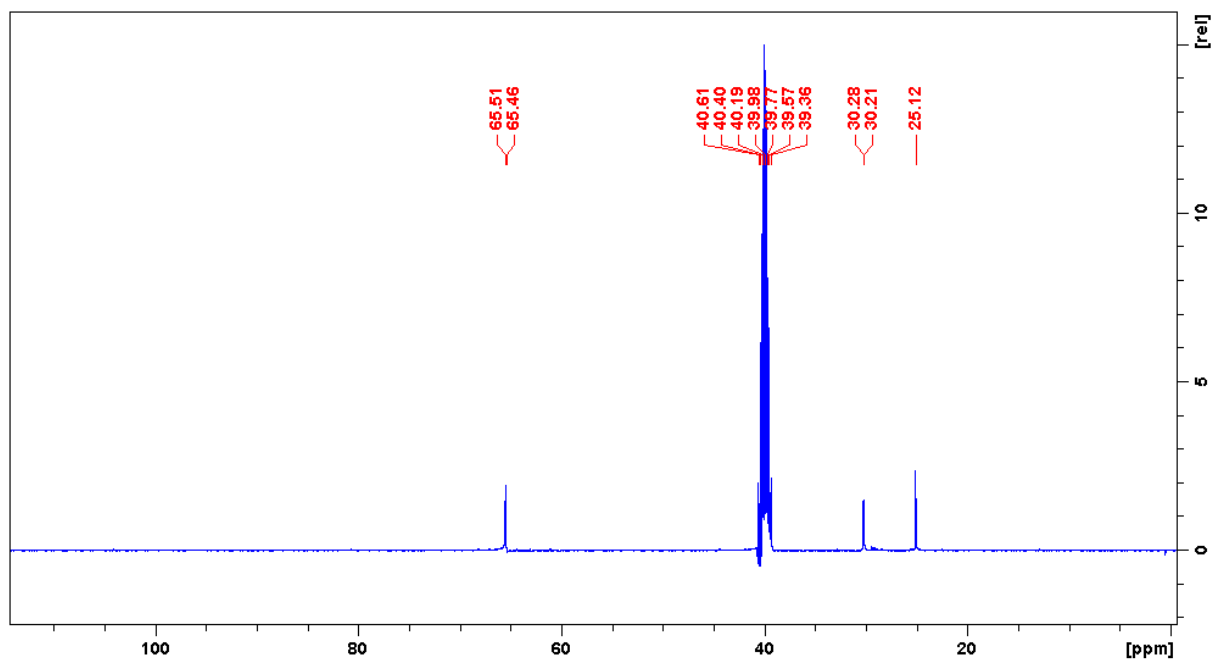
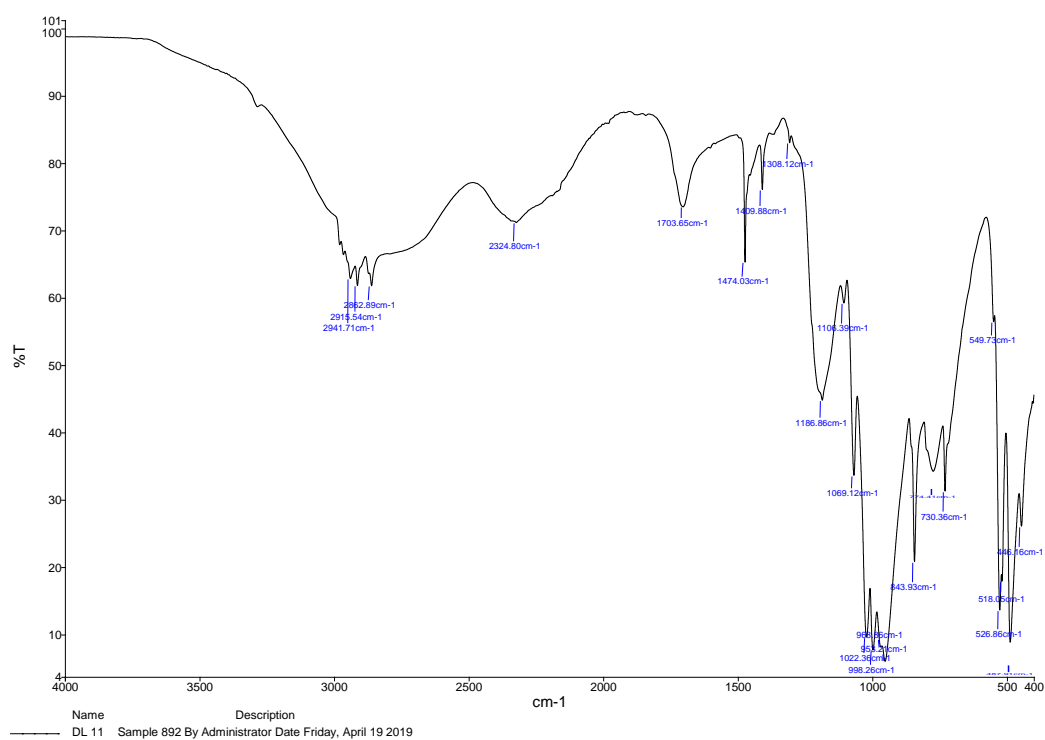
Slika D2.  $^{31}\text{P}$  NMR spektar liganda DL1 u  $\text{DMSO-}d_6$

Slika D3.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar liganda DL1 snimljen tehnikom DEPTQ u  $\text{DMSO-}d_6$ 

Slika D4. IR spektar liganda DL1

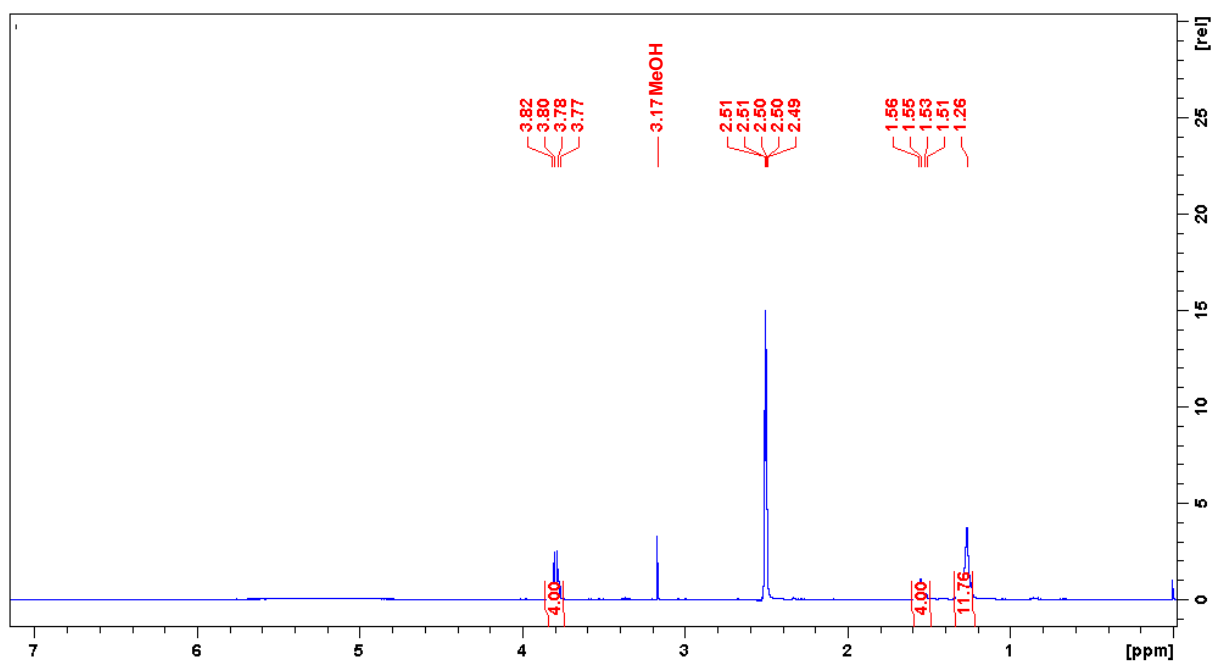
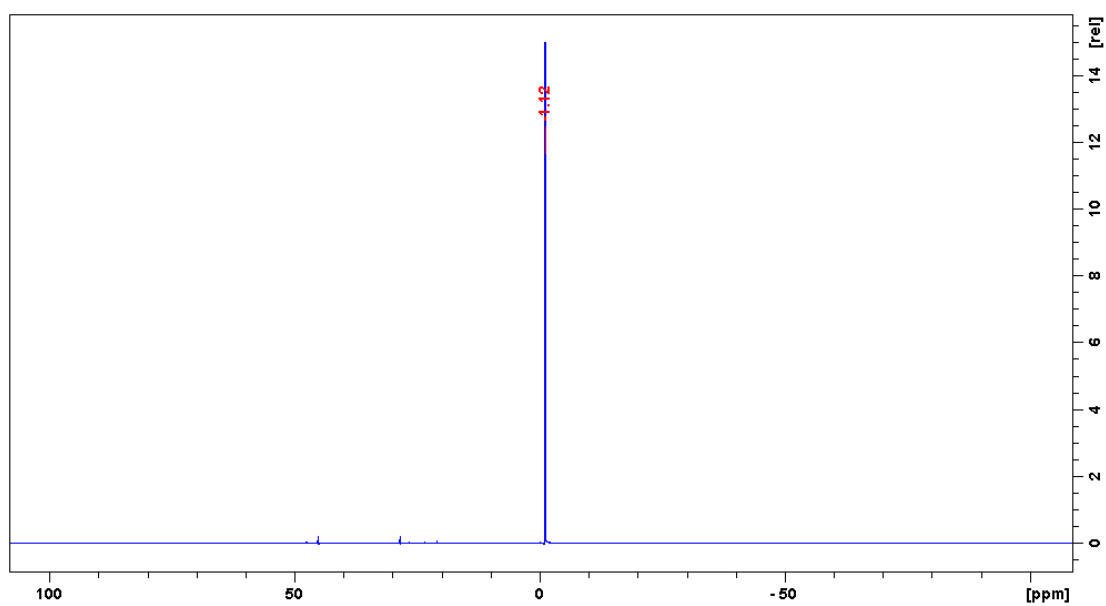
Slika D5. <sup>1</sup>H NMR spektar liganda DL2 u DMSO-*d*<sub>6</sub>Slika D6. <sup>31</sup>P NMR spektar liganda DL2 u DMSO-*d*<sub>6</sub>

DMSO

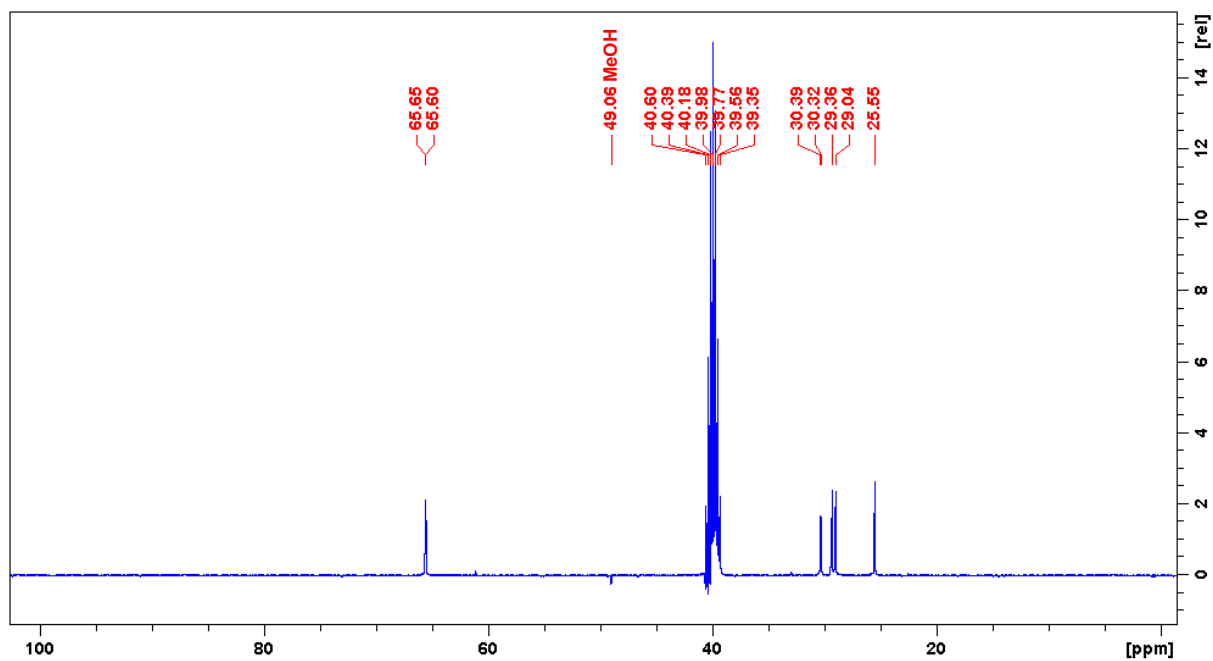
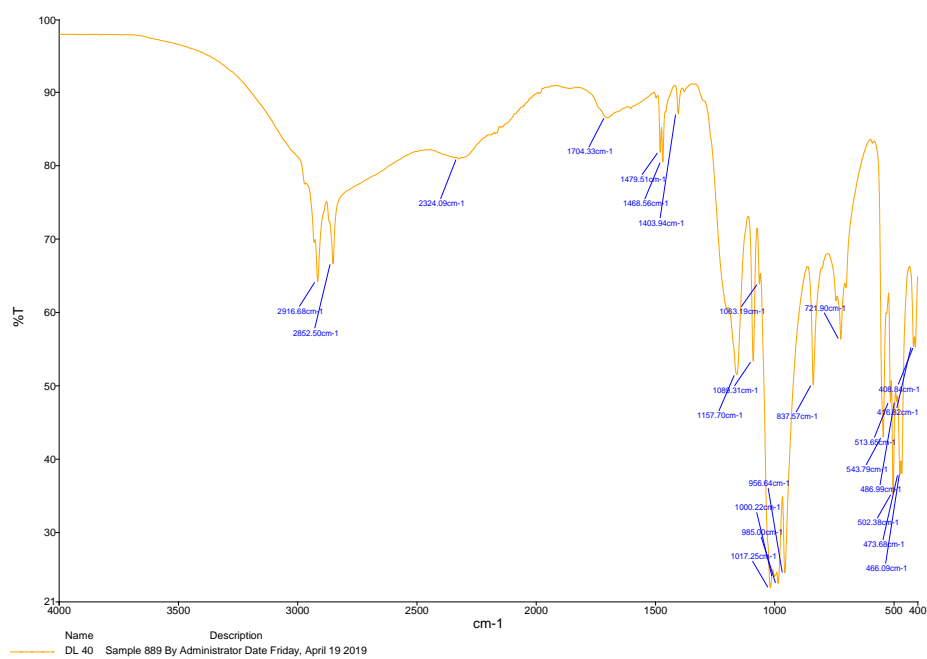
Slika D7. <sup>13</sup>C NMR spektar liganda DL2 snimljen tehnikom DEPTQ u DMSO-d<sub>6</sub>

Slika D8. IR spektar liganda DL2

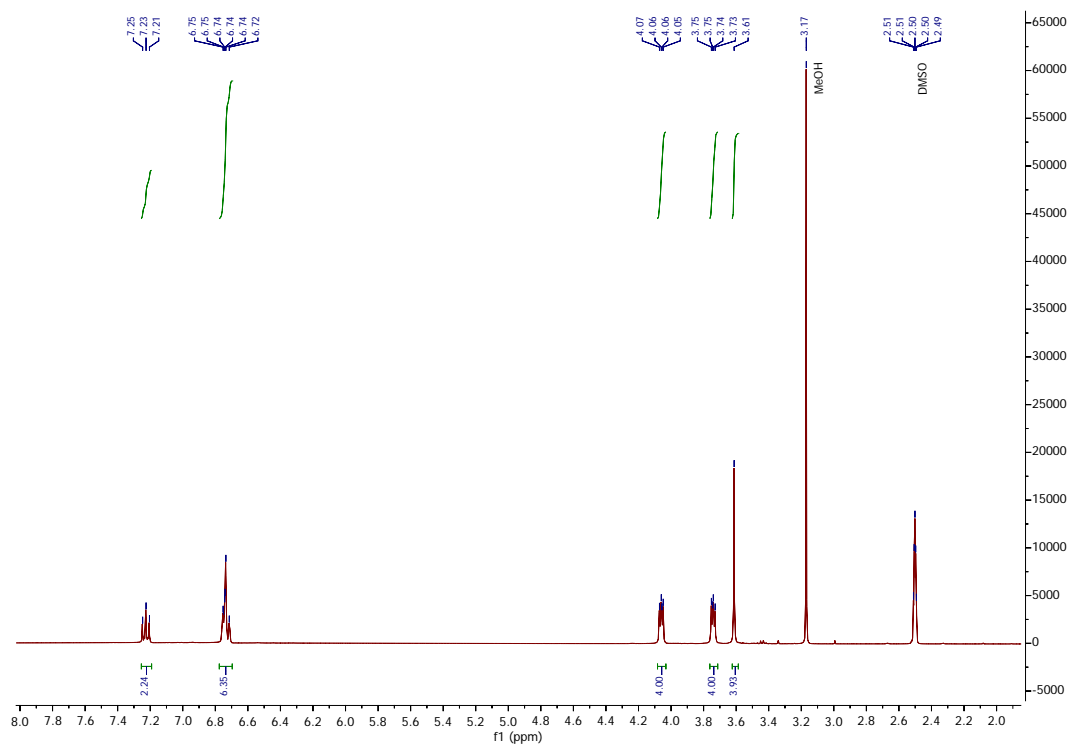
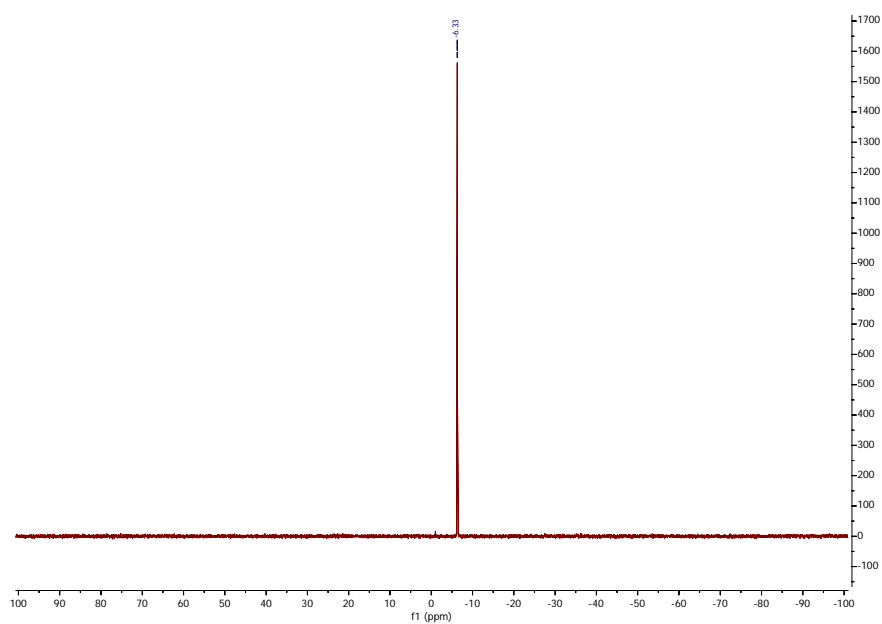
DMSO

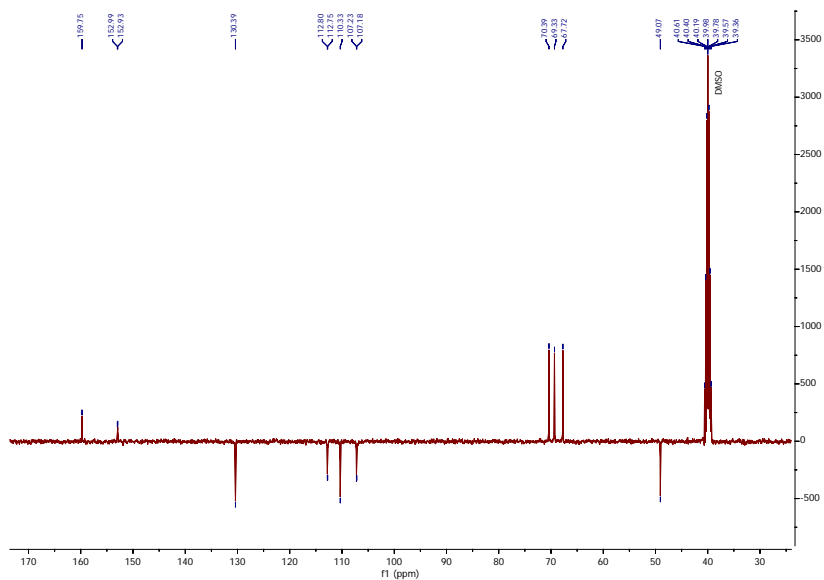
Slika D9.  $^1\text{H}$  NMR spektar liganda DL3 u  $\text{DMSO-}d_6$ Slika D10.  $^{31}\text{P}$  NMR spektar liganda DL3 u  $\text{DMSO-}d_6$ 

DMSO

Slika D11. <sup>13</sup>C NMR spektar liganda DL3 snimljen tehnikom DEPTQ u DMSO-*d*<sub>6</sub>

Slika D12. IR spektar liganda DL3

Slika D13.  $^1\text{H}$  NMR spektar liganda DL4 u  $\text{DMSO-}d_6$ Slika D14.  $^{31}\text{P}$  NMR spektar liganda DL4 u  $\text{DMSO-}d_6$



Slika D15.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar liganda DL4 u  $\text{DMSO-}d_6$



## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Doroteja Lončarić

Datum rođenja: 07. veljače 1997.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

2003.–2011. Osnovna škola Petra Zrinskog, Zagreb

2011.–2015. V. Gimnazija, Zagreb

2015.–2018. Preddiplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2018.- Diplomski studij kemije, Fizikalna i organska kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Nagrade i priznanja

2019. Rektorova nagrada za individualni znanstveni rad

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2018. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka