



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Tamara Rinkovec

**Termodinamičko i strukturno istraživanje kompleksiranja
alkalijskih kationa s tercijarnim amidnim derivatom
kaliks[4]arena u nekoliko organskih otapala**

Zagreb, 2018.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno–matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Gordana Horvata i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

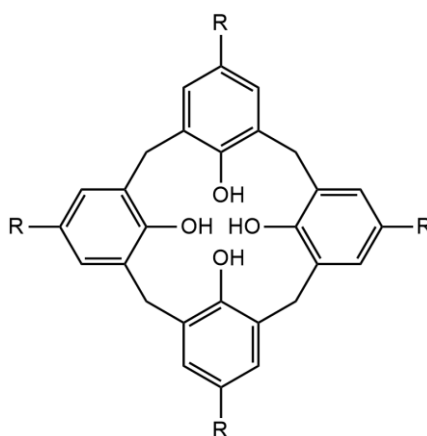
Sadržaj

1.	UVOD	1
2.	LITERATURNI PREGLED	2
2.1.	<i>Kaliksareni</i>	2
2.2.	<i>Kaliksareni kao receptori iona i malih molekula</i>	3
2.3.	<i>Cilj i opseg rada</i>	4
2.4.	<i>Ekperimentalno određivanje konstanti ravnoteže</i>	5
2.5.	<i>Molekulska dinamika</i>	13
2.6.	<i>Utjecaj otapala na termodinamičku stabilnost kompleksnih spojeva</i>	15
3.	EKSPERIMENTALNI DIO	18
3.1.	<i>Materijali</i>	18
3.2.	<i>Priprava otopina</i>	19
3.3.	<i>Fizikalno–kemijska mjerenja</i>	20
3.4.	<i>Molekulska dinamika</i>	22
4.	REZULTATI I RASPRAVA	23
4.1.	<i>Struktura kaliksarenskog liganda u otopini</i>	23
4.2.	<i>Vežanje kationa alkalijskih metala</i>	25
4.3.	<i>Utjecaj otapala na kompleksacijski afinitet liganda</i>	49
5.	ZAKLJUČAK	54
6.	LITERATURNI IZVORI	56
	ZAHVALE	60
	SAŽETAK	61
	SUMMARY	62
	ŽIVOTOPIS	63

1. UVOD

Supramolekulska kemija je kemija međumolekulskih interakcija, a predmet istraživanja te znanstvene grane su struktura, svojstva i funkcije nastalih molekulskih kompleksa.¹ Proces molekulskog prepoznavanja temelji se na ostvarivanju specifičnog vezanja dvije ili više molekula, pri čemu taj proces može biti selektivan.^{1,2} Budući da se raznovrsne prirodne pojave kao što su vezanje proteina i supstrata, enzimski kataliza, stanično prepoznavanje, imunološki odgovor te nasljeđivanje genetske informacije temelje upravo na specifičnom molekulskom raspoznavanju, ne čudi da je ovo područje kemije predmet brojnih modernih istraživanja.^{3,4} Uočavanjem i preuzimanjem osnovnih strukturnih značajki supramolekulskog udruživanja moguće je dizajnirati i sintetizirati nove molekule ciljanih svojstava i strukturnih karakteristika.⁵

Razvoj sintetičkih receptora široko je područje koordinacijske kemije koje obuhvaća dizajn i sintezu molekula sposobnih za vezanje kationskih, anionskih ili neutralnih molekulskih vrsta.¹ Da bi se postigla selektivnost prilikom vezanja potrebno je poseban naglasak staviti na dizajn veznog mjesta. Pritom strukturalna i kemijska komplementarnost receptora i supstrata omogućuju nastanak većeg broja međumolekulskih interakcija koje pospješuju vezanje.⁵ Područje kemije receptora započelo je istraživanjima na makrociklima, prije svega na kriptandima, krunastim eterima i ciklodekstrinima.^{1,6} Osamdesetih godina prošlog stoljeća zamijećen je potencijal nove vrste makrocikličkih liganada kao receptora, klase spojeva koji se nazivaju kaliksareni.^{6,7} Kaliksareni (slika 1) i njihovi derivati pokazuju izvanredna kompleksacijska svojstva prema vezanju iona i neutralnih molekula te ih se smatra trećim najboljim molekulama domaćina (engl. *host*), nakon ciklodekstrina i krunastih etera.^{6,8}



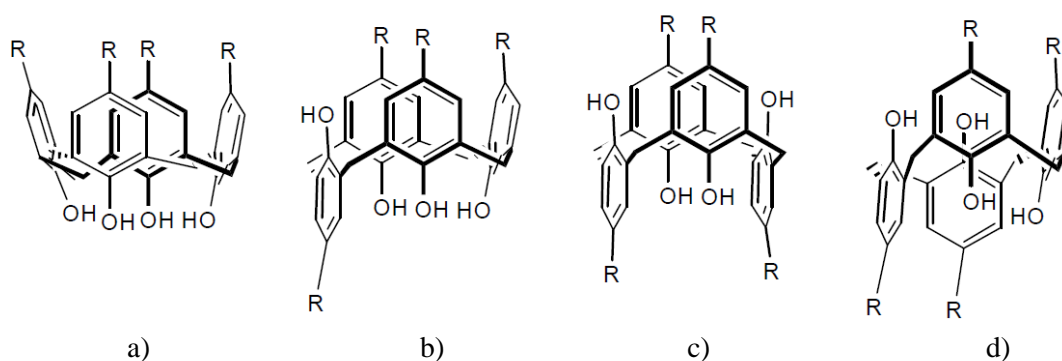
Slika 1. Općenita molekulska struktura kaliks[4]arena

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Kaliksareni

Kaliksareni su makrociklički spojevi koji nastaju oligomerizacijom formaldehida i fenola ili njegovih derivata. Nazvani su prema latinskoj riječi za pehar (*calix*) jer im je struktura takvog oblika, a *aren* u imenu označava aromatičnost podjedinica.⁶ Ovisno o uvjetima prilikom sinteze, moguće je pripremiti spojeve s različitim brojem podjedinica. Najčešći su spojevi s parnim brojem podjedinica (4, 6 ili 8), no poznati su i spojevi s više od deset podjedinica. Broj podjedinica u spoju ističe se u imenu spoja u uglatoj zagradi, pa primjerice kaliks[4]aren označava makrociklički spoj koji se sastoji od četiri fenolne podjedinice.

Molekule kaliksarena konformacijski su mobilne u otopini pri sobnoj temperaturi, a stupanj mobilnosti ovisi o rigidnosti molekule, broju podjedinica i vezanim supstituentima. Za cikličke tetramere kaliksarena u otopini primijećeno je da posjeduju fleksibilnu strukturu s obzirom na orijentaciju fenolnih podjedinica oko središnje šupljine (slika 2).^{6,9} Najstabilnija konformacija u otopinama i čvrstom stanju je konformacija stošca (slika 2a). U toj konformaciji su sve fenolne skupine sa iste strane molekule te je omogućeno ostvarivanje većeg broja intramolekulskih vodikovih veza u odnosu na ostale konformacije. Važno je napomenuti da je preferirana orijentacija aromatskih podjedinica molekule ovisna o vrsti korištenog otapala koje može ostvarivati povoljne interakcije s kaliksarenom preko vodikovih veza ili inkluzijom u kaliksarensku hidrofobnu šupljinu koja je omeđena benzenskim prstenima molekule.¹⁰ Kako bi se postiglo da je dominantni oblik kaliksarena u otopini onaj u konformaciji stošca, u para položaj fenolnog prstena uvode se alkilne skupine koje sprečavaju daljnju rotaciju veza. Na taj se način funkcionalizacijom na fenolnom kisiku omogućuje nastanak veznog mjesta za vezanje iona i malih molekula.



Slika 2. Moguće konformacije kaliks[4]arena: a) stožac, b) djelomičan stožac, c) 1,3 – djelomičan stožac, d) 1,2 – djelomičan stožac. Preuzeto iz ref.⁶

2.2. *Kaliksareni kao receptori iona i malih molekula*

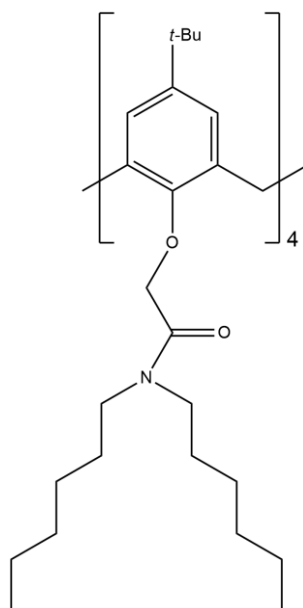
Snaga i raznovrsnost kaliksarena kao receptora leži u jednostavnosti sinteze, funkcionalizacije molekule na benzenskih prstenovima kaliksarenske košare i na fenolnim kisicima, te u mogućnosti variranja broja podjedinica. Sveukupna varijabilnost veznih mjesta na gornjem i donjem obodu omogućuje da kaliksareni vežu kationske i anionske vrste te neutralne molekule.^{8,11,12} Ovisno o vrsti supstituenta na fenolnim kisicima, odnosno na donjem obodu kaliksarena, mijenja se i afinitet liganda prema određenoj kemijskoj vrsti. Pažljivim dizajnom veznog mjesta moguće je postići selektivno ili specifično vezanje te povećati osjetljivosti receptora.^{2,13,14} Kaliksareni sa slobodnom fenolnom skupinom nazivaju se nesupstituiranim, te u pravilu pokazuju manji afinitet za vezanje kemijskih vrsta na donjem obodu.

Ukoliko se želi dizajnirati kaliksarenski receptor kationa, potrebno je u molekuli imati prikladno vezno mjesto sa skupinama koje će ostvariti povoljne interakcije s ionom. Vezna mjesta s karbonilnim, eterskim i amidnim skupinama pogodna su za vezanje kationa, posebice iona alkalijskih i zemnoalkalijskih metala.¹⁵⁻¹⁷ U tom pogledu, od posebne su zanimljivosti amidni derivati kaliksarena.^{18,19} Njihov značaj, uz činjenicu da su to receptori s velikim afinitetom prema kationima alkalijskih metala, proizlazi iz sličnosti veznog mjesta molekula s veznim mjestima za iste ione opaženim u biološkim sustavima. Stoga takvi derivati kaliksarena mogu poslužiti kao modelni spojevi ionskih kanala u staničnoj membrani.²⁰

Na afinitet vezanja, osim strukture i vrste supstituenata, utječe i razlika u solvataciji kompleksa i slobodnih iona te liganda u odabranom otapalu. Razlog tome leži u činjenici da prilikom vezanja dolazi do preraspodjele i zamjene molekula otapala iz solvatacijske sfere kationa donorskim atomima liganda. Također, na afinitet vezanja značajno može utjecati i inkluzija molekula otapala u hidrofobnu kaliksarensku košaru.^{19,21-24} Taj proces je povoljan te uzrokuje pozitivni alosterički efekt na vezanje kationa na donji obod receptora. Inkluzija molekule otapala može značajno povećati termodinamičku stabilnost kaliksarenskog kompleksa, pa je stoga u termodinamičkoj analizi procesa vezanja potrebno uključiti i solvatacijske utjecaje.^{19,21,22,25,26}

2.3. Cilj i opseg rada

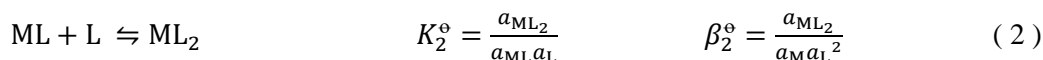
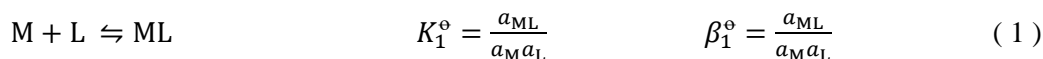
Svrha ovog rada bila je istražiti afinitet tercijarnog amidnog derivata kaliks[4]arena **L** (slika 3) prema kationima alkalijskih metala u *N*-metilformamidu (NMF), *N,N*-dimetilformamidu (DMF) i etanolu (EtOH) pomoću UV spektrofotometrijskim titracija, primjenom izotermne titracijske mikrokolorimetrije te ¹H NMR titracijama. Na temelju eksperimentalnih rezultata određene su konstante stabilnosti odgovarajućih kompleksnih vrsta te pripadajuće termodinamičke reakcijske veličine. Otapala *N*-metilformamid i *N,N*-dimetilformamid (DMF) odabrana su iz razloga što za njih u literaturi nema mnogo podataka vezanih uz kompleksiranje kaliksarena, ali i zbog njihove komercijalne dostupnosti i niske cijene čime mogu poslužiti kao relativno jeftin medij u kojem se može provoditi uklanjanje iona iz otopine.^{14,23,27,28} Uz navedena istraživanja istražen je i utjecaj otapala na ravnoteže reakcija kompleksiranja, odnosno utjecaj solvatacije sudionika reakcije na ravnotežu reakcija kompleksiranja. U tu svrhu određene su Gibbsove energija transfera liganda između korištenih otapala. Detaljniji strukturni uvid u procese vezanja kationa i molekula otapala s istraživanim spojem u otopini dobiven je na temelju provedenih računalnih simulacija primjenom metode molekulske dinamike.



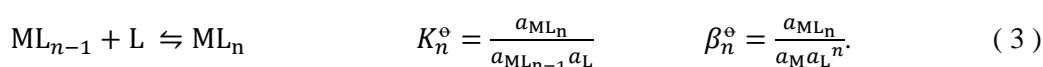
Slika 3. Molekulska struktura tercijarnog amidnog derivata kaliks[4]arena (**L**) istraživanog u ovom radu.

2.4. Eksperimentalno određivanje konstanti ravnoteže

Za kvantifikaciju i usporedbu jakosti i selektivnosti međumolekulskih interakcija definirana je veličina koja se naziva konstanta ravnoteže, odnosno u slučaju nastanka kompleksnog spoja, konstanta stabilnosti kompleksa.²⁹ U sustavu u kojem reakcijom liganda L i kemijske vrste M nastaje kompleksni spoj ML, konstante stabilnosti³⁰ definirane su na sljedeći način:



...



U danim jednadžbama K_i° stoji za sukcesivnu konstantu stabilnosti, dok je β_i° kumulativna konstanta stabilnosti kompleksa. Te termodinamičke veličine povezane su sljedećom relacijom:

$$\beta_i^\circ = \prod_{j=1}^i K_j^\circ. \quad (4)$$

K_i° i β_i° definirane su pomoću relativnih ravnotežnih aktiviteta danih vrsta, a relativni aktiviteti za ravnoteže u otopini povezani su s ravnotežnom koncentracijom nekog sudionika reakcije (B = M, L ili ML) prema:

$$a_B = \gamma_B \frac{[B]}{c^\circ}. \quad (5)$$

Veličina γ_B predstavlja koeficijent aktiviteta kemijske vrste u otopini, dok c° označava standardnu koncentraciju koja iznosi 1 mol dm⁻³. Uvrštavanjem izraza za koeficijent aktiviteta u izraze za konstante stabilnosti nastanka kompleksa, slijedi:

$$K_i^\circ = \frac{\gamma_{ML_i}}{\gamma_{ML_{i-1}} \gamma_L} \frac{[ML_i] c^\circ}{[ML_{i-1}][L]} = \frac{\gamma_{ML_i} c^\circ}{\gamma_{ML_{i-1}} \gamma_L} K_i \quad (6)$$

$$\beta_i^\circ = \frac{\gamma_{ML_i}}{\gamma_M \gamma_L^i} \frac{[ML_i] c^\circ}{[M][L]^i} = \frac{\gamma_{ML_i} (c^\circ)^i}{\gamma_M \gamma_L^i} \beta_i \quad (7)$$

gdje su K_i i β_i koncentracijske konstante ravnoteže (empirijske, stehiometrijske). Dok standardna konstanta ravnoteže ovisi isključivo o temperaturi, koncentracijska konstanta ravnoteže ovisi i o sastavu otopine u ravnoteži zbog koncentracijske ovisnosti koeficijentata aktiviteta.

Molekule kaliksarenskog liganda **L** s kationima alkalijskih metala najčešće reagiraju u stehiometrijskom omjeru 1:1 pri čemu izraz za konstantu stabilnosti poprima sljedeći oblik:

$$K^{\circ} = \frac{\gamma_{ML}}{\gamma_M \gamma_L} \frac{[ML]c^{\circ}}{[M][L]} = \frac{\gamma_{ML}c^{\circ}}{\gamma_M \gamma_L} K_i \quad (8)$$

Ligand je u otopini električki neutralna vrsta te je prisutan u niskim koncentracijama pa stoga vrijedi aproksimacija $\gamma_L \approx 1$. Također, budući da alkalijski kation i nastali kompleks imaju isti naboj, može se pretpostaviti da su koeficijenti aktiviteta tih vrsta približno jednaki, $\gamma_M \approx \gamma_{ML}$ pa uvrštavanjem u gornju jednadžbu proizlazi:

$$K^{\circ} = \frac{[ML]c^{\circ}}{[M][L]} = c^{\circ} K_i. \quad (9)$$

Najpouzdaniji način eksperimentalnog određivanja konstante ravnoteže je iz rezultata titracijskih eksperimenata. Mjerenjem nekog svojstva otopine koje na poznati način ovisi o ravnotežnim koncentracijama kemijskih vrsta prisutnih u reakcijskoj smjesi moguće je odgovarajućom obradom podataka odrediti konstantu ravnoteže reakcije kompleksiranja. Neke od analitičkih metoda koje su osjetljive na promjenu koncentracija vrsta u otopini te samim time omogućuju određivanje konstanti ravnoteže su spektrofotometrija, fluorimetrija, konduktometrija i potenciometrija, kalorimetrija i nuklearna magnetska rezonancija (NMR). Također, s istim ciljem mogu se koristiti i kinetička mjerenja te polarografske metode.^{29,31}

U ovom radu su za određivanje konstanti stabilnosti korištene spektrofotometrijske, kalorimetrijske i ¹H NMR titracije.

2.4.1. Spektrofotometrijsko određivanje konstanti ravnoteže

Metoda spektrofotometrije temelji se na mjerenju intenziteta elektromagnetskog zračenja u UV–Vis području prije i nakon prolaska kroz uzorak.³¹ Uslijed interakcije između molekula i zračenja dolazi do smanjenja intenziteta zrake što je posljedica tri efekta: refleksije, transmisije i apsorpcije. Promjena intenziteta može se opisati fizikalnom veličinom transmitancije, dane izrazom:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (10)$$

gdje je I_0 intenzitet upadnog zračenja, a I intenzitet zračenja nakon prolaska kroz uzorak. Ako se doprinosi raspršenog i reflektiranog zračenja svedu na minimum, transmitancija je direktno ovisna o koncentraciji spektralno aktivne (i) vrste što je opisano Lambert – Beerovim zakonom:

$$A = -\log T = \varepsilon_i(\lambda)c_i l \quad (11)$$

pri čemu se veličina A naziva apsorbanacija, l predstavlja vrijednost duljine optičkog puta (put koji zraka prođe kroz sustav), ε_i je molarni apsorpcijski koeficijent vrste i pri valnoj duljini zračenja λ , a c_i je koncentracija spektralno aktivne vrste. Potrebno je napomenuti kako Lambert–Beerov zakon vrijedi u uvjetima monokromatskog zračenja, razrijeđenih otopina i optički homogenog (izotropnog) medija.

Ukoliko je u otopini prisutno više spektralno aktivnih vrsta, tada je pri nekoj valnoj duljini ukupna apsorbanacija jednaka linearnoj kombinaciji apsorbanacija svih spektralno aktivnih vrsta:

$$A(\lambda) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda)c_i l. \quad (12)$$

Spektrofotometrijskim titracijama moguće je određivanje ravnotežnih konstanti u slučaju kada se molarni apsorpcijski koeficijenti reaktanata i produkata razlikuju u određenom području valnih duljina. Za sustav u kojem se zbiva reakcija kompleksiranja metalnog kationa i liganda **L** pri čemu nastaje kompleks stehiometrije 1:1, te uz pretpostavku da su na valnoj duljini na kojoj se prati promjena apsorbanacije tijekom titracije jedine spektralno aktivne vrste ligand **L** i kompleks **ML**, nakon uspostavljanja ravnoteže pisati može se pisati:

$$A(\lambda) = l (\varepsilon_L(\lambda)[\mathbf{L}] + \varepsilon_{ML}(\lambda)[\mathbf{ML}]) \quad (13)$$

Korištenjem bilance masa, odnosno koncentracija:

$$c_L = [\mathbf{L}] + [\mathbf{ML}] \quad (14)$$

$$c_M = [\mathbf{M}] + [\mathbf{ML}] \quad (15)$$

i uvrštavanjem u izraz za koncentracijsku konstantu ravnoteže (jednadžba 9) slijedi:

$$K = \frac{[\mathbf{ML}]}{(c_M - [\mathbf{ML}])(c_L - [\mathbf{ML}])} \quad (16)$$

Izrazi li se iz gornjeg izraza koncentracija nastalog kompleksa i uvrsti u izraz za apsorbanciju dobiva se jednačba:

$$A(\lambda) = l (\varepsilon_L(\lambda)c_L - (\varepsilon_L(\lambda) - \varepsilon_{ML}(\lambda)) \frac{(Kc_M + Kc_L + 1) - \sqrt{(Kc_M + Kc_L + 1)^2 - 4c_M c_L K^2}}{2K}). \quad (17)$$

Nelinearnom regresijskom analizom ovisnosti a ($a = A/l$) o analitičkoj koncentraciji titransa moguće je odrediti iznos konstante ravnoteže te molarne apsorpcijske koeficijente liganda i kompleksa.

Umjesto prikupljanja apsorbancije pri samo jednoj valnoj duljini moguće je odrediti apsorbanciju sustava pri više valnih duljina što čini spektar. U tom slučaju za obradu podataka koristi se multivarijatna analiza podataka. U slučaju da sustav sadrži više spektralno aktivnih vrsta i da se prati apsorbancija pri više valnih duljina, ukupna će apsorbancija biti zbroj apsorbancija svake od spektralno aktivnih vrsta, pri čemu se jednostavnosti radi koristi matrični zapis:

$$\mathbf{a} = \mathbf{a}_1 + \dots + \mathbf{a}_j + \dots + \mathbf{a}_n. \quad (18)$$

$$\mathbf{a} = \begin{bmatrix} A(\lambda_1) \\ \vdots \\ A(\lambda_i) \\ \vdots \\ A(\lambda_m) \end{bmatrix}. \quad (19)$$

U tom slučaju Lamber–Beerov zakon poprima oblik:

$$\mathbf{A} = \mathbf{ECl}. \quad (20)$$

U stupcima matrice \mathbf{E} sadržani su svojstveni spektri spektralno aktivnih vrsta, matrica \mathbf{C} u stupcima sadržava ravnotežne koncentracije za pojedini spektar, dok matrica \mathbf{A} u stupcima sadržava spektre reakcijske smjese snimljene nakon svakog dodatka titransa. Na temelju ovakvih podataka moguće je provesti iterativni postupak u kojem se računaju vrijednosti konstante ravnoteže promatrane reakcije i molarni apsorpcijski koeficijenta spektralno aktivnih vrsta. Postupak obuhvaća početnu pretpostavku vrijednosti konstante ravnoteže iz koje se za pretpostavljeni model izračuna matrica ravnotežnih koncentracija \mathbf{C} . Nakon toga, matrica apsorbancija množi se pseudoinverzom matrice koncentracija čime se metodom najmanjih kvadrata dolazi do matrice molarnih apsorpcijskih koeficijenata \mathbf{E} . Tada se na temelju matrice \mathbf{E} i \mathbf{C} izračuna nova matrica apsorbancija \mathbf{A}' te se računa suma kvadrata odstupanja matrice \mathbf{A}' od matrice \mathbf{A} . Postupak utočnjavanja konstante ravnoteže stoga se svodi na traženje minimuma sume kvadrata odstupanja variranjem početne vrijednosti konstante ravnoteže.

$$\mathbf{A}' = \mathbf{ECl} \quad (21)$$

$$SS = \sum_i \sum_j (A'_{ij} - A_{ij})^2. \quad (22)$$

2.4.2. Kalorimetrijsko određivanje konstante ravnoteže

Proučavanjem kemijskih reakcija i raznih fizikalnih procesa uočeno je da su oni gotovo uvijek popraćeni toplinskim efektom koji je eksperimentalno moguće mjeriti metodom kalorimetrije. Kalorimetrija je metoda koja omogućuje praćenje napretka kemijskih reakcija ili fizikalnih procesa na temelju mjerenja topline izmijenjene između sustava i okoline.^{29,32}

Prema prvom zakonu termodinamike unutrašnja energija izoliranog sustava je konstantna, a promjena u unutrašnjoj energiji sustava može biti posljedica izmijenjene topline izvršenog rada okoline nad sustavom. Ukoliko se mjerenja topline izvode pri konstantnom tlaku te pretpostavi li se da je jedini mogući oblik rada pri tim uvjetima volumni rad, može se pokazati da je promjena entalpije jednaka izmijenjenoj toplini pri konstantom tlaku. Entalpija zatvorenog sustava je funkcija tri varijable: tlaka, temperature i doseg kemijske reakcije, pa njen totalni diferencijal glasi:

$$dH = \left(\frac{\partial H}{\partial T}\right)_{p,\xi} dT + \left(\frac{\partial H}{\partial \xi}\right)_{p,T} d\xi + \left(\frac{\partial H}{\partial p}\right)_{T,\xi} dp. \quad (23)$$

dok pri izobarnim i izotermnim uvjetima ($p, T = \text{konst.}$) vrijedi:

$$q_p = \Delta H = \left(\frac{\partial H}{\partial \xi}\right)_{p,T} \Delta \xi = \Delta_r H \Delta \xi. \quad (24)$$

Izotermna titracijska kalorimetrija je kalorimetrijska metoda kod koje se direktno mjeri promjena entalpije prilikom dodatka titransa u titrand tijekom titracije, a na temelju eksperimentalnih podataka moguće je termodinamički okarakterizirati proučavani proces.³² Najčešće se za provedbu kalorimetrijskih titracija koristi kompenzacijski ili kondukcijski kalorimetar dvojne izvedbe koji uz reakcijsku sadrži i referentnu ćeliju. Kod takvih kalorimetara se u reakcijskoj ćeliji nalazi otopina titranda u koju se u određenim vremenskim razmacima dodaju alikvoti titransa a mjeri se toplina nakon svakog dodatka. U referentnoj ćeliji najčešće se nalazi otapalo.

Ukoliko se promjena doseg za reakciju kompleksiranja danom jednadžbom (1) izrazi pomoću promjene koncentracije nastalog kompleksa ML dobiva se jednadžba

$$q_p = \Delta_r H \Delta \xi = \Delta_r H ([ML_2] - [ML_1]) V \quad (25)$$

u kojoj je $[ML_1]$ ravnotežna koncentracija kompleksa prije, a $[ML_2]$ koncentracija kompleksa nakon dodatka titransa, dok je V volumen sustava. Uvrštavanjem gornje jednadžbe u ranije izvedeni izraz za koncentracijsku konstantu ravnoteže (9) dobiva se jednadžba:

$$q_p = \Delta_r H V \left(\frac{K(c_{M_2} + c_{L_2} - c_{M_1} - c_{L_1}) - \sqrt{(Kc_{M_2} + Kc_{L_2} + 1)^2 - 4c_{M_2}c_{L_2}K^2} + \sqrt{(Kc_{M_1} + Kc_{L_1} + 1)^2 - 4c_{M_1}c_{L_1}K^2}}{2K} \right). \quad (26)$$

Pomoću gore navedene jednačbe te korištenjem metode nelinearne regresije moguće je doći do konstante ravnoteže reakcije kompleksiranja i reakcijske entalpije kompleksiranja. Iz dobivenih termodinamičkih veličina moguće je izračunati reakcijsku Gibbsovu energiju te pripadnu reakcijsku entropiju.

$$\Delta_r G^\circ = -R T \ln K^\circ \quad (27)$$

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ \quad (28)$$

2.4.3. ^1H NMR titracije

Fizikalno svojstvo sustava koje se promatra tijekom ^1H NMR mjerenja je kemijski pomak jezgri vodika. Usljed interakcije između molekula najčešće dolazi do promjene kemijskog pomaka jedne ili više jezgara, posebice onih kojih su blizu centru interakcije. U slučaju kada su brzine nastajanja i disocijacije kompleksa brze u odnosu na ^1H NMR vremensku skalu, odnosno kad je konstanta brzine izmjene veća od razlike rezonantnih frekvencija liganda i kompleksa, opaženi kemijski pomak nekog protona liganda L je množinskim udjelom uteženi prosjek kemijskih pomaka protona prisutnih na svim oblicima tog liganda u otopini:

$$\delta_{\text{obs}} = x_L \delta_L + x_{\text{ML}} \delta_{\text{ML}} \quad (29)$$

Uvrštavanjem bilance mase (jednadžbe 14 i 15) moguće je dobiti izraz za ovisnost opaženog kemijskog pomaka o množinskim koncentracijama liganda i titransa. U slučaju kada je izmjena spora, pojavljuju se odvojeni signali za svaku od vrsta prisutnih u otopini, a omjer njihovih množinskih udjela tada je dan omjerom površina pripadajućih signala. Ukoliko je razlika u frekvencijama pri kojima dolazi do rezonancije za određenu vrstu usporediva s konstantnom brzinom izmjene, ravnotežu takve reakcije nije moguće kvantitativno okarakterizirati ^1H NMR spektroskopijom.^{29,33}

Ako su tijekom NMR titracije određeni kemijski pomaci više protona, moguće je regresijsku analizu provesti matrično u postupku u kojem se iterativno određuju vrijednosti konstante ravnoteže reakcije i pomaci protona u vrstama M i ML.

$$\mathbf{J}_{\text{obs}} = \mathbf{J}\mathbf{X}. \quad (30)$$

Skup kemijskih pomaka protona za jedno mjerenje nalazi se u stupcu matrice \mathbf{J}_{obs} , dok se u matrici \mathbf{J} nalaze pomaci protona liganda i kompleksa za pojedinu vrstu protona unutar retka. U stupcima matrice \mathbf{X} nalaze se ravnotežni množinski udjeli liganda i kompleksa za svako pojedino mjerenje. Postupak određivanja konstante ravnoteže obuhvaća pretpostavljanje neke početne vrijednosti konstante ravnoteže (K) iz koje se, uz poznate analitičke koncentracije reaktanata, za zadani model reakcije (stehiometriju) izračuna matrica množinskih udjela. Zatim se matrica pomaka množi s desnom pseudoinverzom matrice množinskih udjela čime se dobiva matrica novih kemijskih pomaka.

Kako bi se odredila konstanta ravnoteže proučavane reakcije potrebno je pronaći minimum sume kvadrata odstupanja SS što znači da se mora zadovoljiti kriterij konvergencije. Postupak utočnjavanja konstante ravnoteže svodi se na variranje početne vrijednosti konstante sve dok suma kvadrata odstupanja SS ne postigne minimalnu vrijednost.³¹

$$J'_{obs} = J'X. \quad (31)$$

$$SS = \sum_i \sum_j (J'_{obs,ij} - J_{obs,ij})^2. \quad (32)$$

2.5. Molekulska dinamika

Metoda klasične molekulske dinamike (MD) je računalna metoda koja nastoji opisati ponašanje nekog sustava na molekulskoj razini u zadanom vremenskom periodu nizom uzastopnih konfiguracija kroz koje sustav prolazi, a korištena je za proučavanje kemijskih sustava s većim brojem atoma kao što su biološke makromolekule, međupovršine ili kristali.^{34,35}

Osnovni princip simulacije molekulske dinamike²⁷⁻³³ je da se iz početnih položaja atoma, masa atoma i dodijeljenih početnih brzina računaju njihovi impulsi, a zatim i sile koje djeluju na pojedine atome. Početne brzine se atomima u trenutku t_0 pri temperaturi T dodjeljuju nasumično iz Maxwell–Boltzmannove raspodjele:

$$\rho(v_i) = \sqrt{\frac{m_i}{2\pi k_B T}} e^{-\frac{mv_i^2}{2k_B T}} \quad (33)$$

pri čemu je ρ funkcija raspodjele iznosa brzina, v_i iznos vektora brzine i -te jezgre, m_i masa i -te jezgre, k_B Boltzmannova konstanta, a T je termodinamička temperatura. Pri dodjeljivanju početnih brzina pazi se da ukupna kinetička energija sustava zadovoljava ekviparticijski teorem. Sile (F) koje djeluju na atomske jezgre računaju se kao suprotne parcijalne derivacije energije molekule (V) po koordinatama dane atomske jezgre:

$$\vec{F}_i(t) = -\vec{\nabla}_i V(t). \quad (34)$$

Potencijalna energija pojedine čestice računa se kao suma veznih i neveznih doprinosa. Vezni doprinosi energiji su energija kovalentnih veza, energija međuveznih i dieadarskih kutova, a nevezne doprinose čine Coulombske te van der Waalsove interakcije. Interakcije među česticama najčešće se računaju metodom molekulske mehanike, a parametri za izračun tih interakcija sadržani su u polju sila. Uz poznavanje sila koje djeluju na atome u sustavu, prema drugom Newtonovom zakonu iz sila se računaju ubrzanja atoma:

$$\vec{a}_i(t) = \frac{\vec{F}_i(t)}{m_i}. \quad (35)$$

Kada su poznati početni položaji i brzine atoma moguće je izračunati položaje i akceleracije atoma nakon nekog kratkog vremenskog intervala (npr. 1 fs). Novi početni položaji i akceleracije se zapisuju, a nakon toga se ponovno računaju sile i daljnji je postupak iterativan te obuhvaća numeričko rješavanje Newtonovih jednadžbi gibanja i dobivanje trajektorije nekim od propagacijskih algoritama.

Najčešće korišten algoritam je *velocity Verlet*,³⁵ u sklopu kojeg se položaj i -te jezgre \vec{r}_i u trenutku $t + \Delta t$ računa iz položaja, brzine i akceleracije te jezgre u trenutku t :

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i(t)\Delta t + \frac{1}{2}\vec{a}_i(t)\Delta t^2. \quad (36)$$

Brzina svakog od atoma u sustavu računa se kao:

$$\vec{v}_i\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = \vec{v}_i(t) + \frac{1}{2}\vec{a}_i(t)\Delta t. \quad (37)$$

Rezultat provedene simulacije je trajektorija odnosno koordinate atoma kao funkcija vremena, a njenom je analizom moguće odrediti pripadajuće makroskopske fizikalne veličine. Simulacije molekulske dinamike kao rezultat daju i vremenske ovisnosti drugih fizikalnih svojstava sustava poput potencijalne i kinetičke energije, volumena ili tlaka. Budući da se tijekom simulacije sustavu mijenja energija te dolazi do promjene kinetičke energije u potencijalnu, mijenja se i temperature sustava. Stoga, da bi se osigurala približno konstantna temperatura kroz simulaciju potrebno je koristiti termostat, dodatan algoritam za regulaciju kinetičke energije čestica u sustavu. Također, za kontrolu tlaka koji se mijenja zbog promjena sila koje djeluju na atome koristi se dodatan algoritam, odnosno barostat.³⁸⁻⁴⁰

2.6. Utjecaj otapala na termodinamičku stabilnost kompleksnih spojeva

Otapanje tvari je proces koji uključuje solvataciju – interakciju otapala i otopljene tvari te strukturiranje otapala oko otopljene vrste.³⁰ Solvatacija vodi do stabilizacije molekula ili iona otopljene tvari u otopini budući da dolazi do ostvarivanja elektrostatskih ili dipolnih međudjelovanja molekula otopljene tvari s molekulama otapala, a može se opisati termodinamičkim funkcijama otapanja, $\Delta_{\text{sol}}X^\circ$ ($X = G, H$ ili S). Određivanje termodinamičkih funkcija otapanja omogućuje da se na temelju dobivenih podataka odrede termodinamičke funkcije transfera koje su važne jer govore o solvataciji te utjecaju otapala na stabilnost svih molekulskih vrsta u otopini. Određivanjem termodinamičkih funkcija transfera svih sudionika neke kemijske reakcije moguće je dobiti informacije o efektu otapala na termodinamiku procesa prilikom prelaska iz jednog otapala u drugo.^{7,36}

Na afinitet kaliksarenskog receptora prema pojedinom ionu, osim strukture i vrste supstituenata u veznom mjestu, utječe i razlika u solvataciji slobodnog iona, liganda i kompleksa u odabranom otapalu. Kako bi se dobio detaljan termodinamički uvid u utjecaj solvatacije na afinitet receptora u različitim otapalima potrebno je odrediti standardne termodinamičke funkcije transfera reaktanata i produkata između promatranih otapala, a dobivene rezultati prikazati u obliku termodinamičkih ciklusa što omogućuje direktnu interpretaciju utjecaja otapala na afinitet vezanja.

U slučaju elektroneutralnih vrsta, za određivanje funkcija transfera potrebno je odrediti topljivost proučavane kemijske vrste u svim otapalima. Eksperimentalno određivanje termodinamičkih funkcija otapanja svodi se na određivanje topljivosti spoja u danom otapalu spektrofotometrijski ili gravimetrijski¹³, a iz dobivene topljivosti spoja slobodna Gibbsova energiju otapanja za proces dan jednadžbom (38) određuje se prema izrazu (39).



$$\Delta_{\text{sol}}G^\circ = -RT \ln K_s^\circ = -RT \ln \left(\frac{\gamma_L c(L)}{c^\circ} \right) \approx -RT \ln \left(\frac{s(L)}{c^\circ} \right). \quad (39)$$

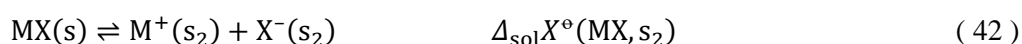
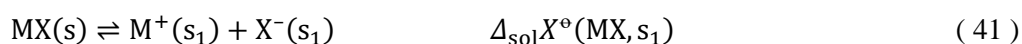
U gornjem izrazu K_s° označava standardnu konstantu otapanja za reakciju danom jednadžbom (38), a $s(L)$ topljivost spoja **L** u navedenom otapalu. Budući da je ligand čista tvar u krutoj fazi, aktivitet te vrste je jednak jedan. Ako se ligand u otopini nalazi kao električki neutralna vrsta, te je prisutan u niskim koncentracijama onda vrijedi aproksimacija da je $\gamma_L \approx 1$.

Termodinamičke funkcije otapanja mogu se također odrediti iz temperature ovisnosti konstante otapanja prema van't Hoffovoj jednadžbi, a entalpija otapanja može se odrediti kalorimetrijski. Prije određivanja topljivosti liganda potrebno je provjeriti dolazi li do nastanka solvata s molekulama otapala jer u tom slučaju određivanje topljivosti krutine nije moguće.

Za slobodni ligand standardna termodinamička Gibbsova energija transfera određuje se kao razlika slobodnih Gibbsovih energija otapanja^{7,13,37} u proučavanim otapalima prema sljedećoj jednadžbi:

$$\Delta_t G^\circ(\mathbf{L}, s_1 > s_2) = \Delta_{\text{sol}} G^\circ(\mathbf{L}, s_2) - \Delta_{\text{sol}} G^\circ(\mathbf{L}, s_1). \quad (40)$$

U razmatranju utjecaja otapala na reakciju kompleksiranja od interesa je odrediti i termodinamičke parametre ionske solvatacije obzirom da su kationi prisutni kao reaktanti. Eksperimentalno određivanje termodinamičkih funkcija solvatacije za pojedine ione nije moguće jer nije moguće prirediti otopinu kationa ili aniona, već isključivo otopine njihovih soli. Stoga se umjesto termodinamičkih funkcija otapanja elektrolita određuju standardne termodinamičke funkcije transfera $\Delta_t X^\circ(X=G,H,S)$ koje su definirane za prelazak kemijske vrste iz referentnog otapala s_1 , u otapalo s_2 . Pritom je izbor referentnog otapala potpuno proizvoljan, a u većini slučajeva je to voda. Otapanje elektrolita MX može se prikazati reakcijama:



$$\Delta_t G^\circ(\text{MX}, s_1 > s_2) = \Delta_{\text{sol}} G^\circ(\text{MX}, s_2) - \Delta_{\text{sol}} G^\circ(\text{MX}, s_1). \quad (43)$$

Kada se odredi standardna Gibbsova energija transfera elektrolita MX potrebno je odrediti pojedinačne doprinose iona. Funkcije stanja solvatacije iona u nekom otapalu moguće je odrediti poznajući apsolutnu vrijednost navedene funkcije stanja solvatacije i vrijednost funkcije stanja transfera iona iz referentnog otapala (ili vode) u promatrano otapalo. Apsolutne termodinamičke funkcije transfera iona određene su na temelju pretpostavke o jednakim standardnim funkcijama transfera za tetrafenilarsenijev kationa i tetrafenilboratni aniona, odnosno prema TPA–TPB konvenciji.³⁸ Pri tome je korištena aproksimacija da su standardne funkcije transfera tetrafenilarsenijevog kationa i tetrafenilboratnog aniona iz nekog referentnog otapala u sva ostala otapala jednake. Pretpostavka je opravdana činjenicom da su to ioni velikog radijusa, suprotnog naboja s niskom gustoćom naboja pa je utjecaj naboja iona na solvataciju neznatan.

Nakon što je određena vrijednost slobodne Gibbsove energije transfera $\text{Ph}_4\text{AsPh}_4\text{B}$ između dva otapala, moguće je odrediti doprinose pojedinačnih iona elektrolita MX.^{27,37,38}

$$\Delta_t G^\circ(\text{M}^+, s_1 > s_2) = \Delta_t G^\circ(\text{MX}, s_1 > s_2) - \Delta_t G^\circ(\text{X}^-, s_1 > s_2) \quad (44)$$

Na kraju, na temelju svih određenih reakcijskih veličina, moguće je odrediti Gibbsovu energiju transfera kompleksa prema sljedećoj relaciji:

$$\Delta_t G^\circ(\text{ML}^+, s_1 > s_2) = \Delta_r G^\circ(s_2) + \Delta_t G^\circ(\text{M}^+, s_1 > s_2) + \Delta_t G^\circ(\text{L}, s_1 > s_2) - \Delta_r G^\circ(s_1) \quad (45)$$

pri čemu je $\Delta_r G^\circ$ standardna reakcijska Gibbsova energija. Gornja jednačba pokazuje kako je razlika kompleksacijskih afiniteta spoja **L** u dva otapala određena solvatacijom svih sudionika reakcije. Veličina koja pokazuje koliko je proces solvatacije povoljniji u jednom otapalu u odnosu na neko drugo otapalo jest razlika u standardnim Gibbsovim energijama otapanja. Prema toj analizi pogodni reakcijski medijem smatramo ono otapalo u kojem su reaktanti slabo, a produkti izrazito solvatirani budući da jaka solvatacija reaktanata entalpijski i entropijski otežava mogućnost napretka kemijske reakcije.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. *Materijali*

U eksperimentalnom dijelu ovog rada korišten je spoj **L** koji je sintetizirao dr. sc. Nikola Cindro na Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno matematičkog fakulteta u Zagrebu prema drugdje objavljenom postupku.¹⁹ Za pripremu otopina soli alkalijskih metala upotrijebljeni su litijev perklorat (Aldrich, 99,99%), natrijev perklorat (Sigma–Aldrich, 98,0%), kalijev perklorat (Fluka Chemika, p.a) te kalijev jodid (Fluka Chemika, p.a). Kao otapala korišteni su *N* – metilformamid (Aldrich, 99%), *N,N*–dimetilformamid (Sigma–Aldrich, 99,9%) i etanol (Sigma–Aldrich, p.a.). Za ¹H NMR titracije korišten je deuterirani *N,N*–dimetilformamid (DMF-*d*₇, Euriso–top, 99,5%).

3.2. Priprava otopina

Odvagama navedenih soli alkalijskih metala i liganda pripremljene su otopine u *N*-metilformamidu, *N,N*-dimetilformamidu i etanolu.

Prilikom spektrofotometrijskih titracija liganda s Li^+ , Na^+ i K^+ u *N*-metilformamidu korištene su: otopina litijeva perklorata koncentracije $2,51 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, natrijeva perklorata koncentracije $2,43 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, kalijeva perklorata koncentracije $5,98 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$. Pripravljene su otopine liganda u koncentracijskom području od $4,41 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ do $5,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$. Za spektrofotometrijske titracije u *N,N*-dimetilformamidu pripremljene su otopine litijeva perklorata koncentracije $1,30 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, natrijeva perklorata koncentracije $2,15 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, kalijeva perklorata koncentracije $6,55 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ te otopine liganda koncentracije od $4,21 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ do $5,68 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$. Spektrofotometrijske titracije u etanolu provedene su sa sljedećim otopinama: litijeva perklorata koncentracije $5,02 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, natrijeva perklorata koncentracije $2,35 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, kalijeva jodida koncentracije $2,31 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ uz otopinu liganda koncentracije $5,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$.

Za mikrokalorimetrijske titracije u *N*-metilformamidu korištene su sljedeće otopine: litijeva perklorata koncentracije $2,62 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, natrijeva perklorata koncentracije $2,16 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, kalijeva perklorata koncentracije $5,15 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$. Za ta su mjerenja pripravljene otopine liganda u rasponu od $1,92 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ do $1,97 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$. Mikrokalorimetrijske titracije u *N,N*-dimetilformamidu provedene su s otopinom litijeva perklorata koncentracije $1,55 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, natrijeva perklorata koncentracije $5,24 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, kalijeva perklorata koncentracije $1,64 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ te s otopinama liganda koncentracija od $4,22 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ do $4,56 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$.

Direktne mikrokalorimetrijske titracije u etanolu provedene su sa sljedećim otopinama: litijeva perklorata koncentracije $5,16 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, natrijeva perklorata koncentracije $5,19 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, kalijeva jodida koncentracije $1,35 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ uz otopine liganda koncentracija od $4,91 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ do $5,04 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$. Kompeticijske mikrokalorimetrijske titracije u etanolu provedene su s otopinom natrijevog perklorata koncentracije $1,63 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ i otopinom liganda koncentracije do $5,21 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ uz kalijev jodid koncentracije $1,50 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

3.3. Fizikalno–kemijska mjerenja

3.3.1. Spektrofotometrijske titracije

Spektrofotometrijske titracije provedene su uz korištenje dvoznačnog UV–Vis–NIR spektrofotometra Cary 5 tvrtke Varian. Titracije su izvedene u kvarcnim kivetama (Hellma, Suprasil QX) duljine optičkog puta 1 cm. Otopine soli dodavane su u kivetu automatskom biretom ("PL100" i "PL1001", Kartell). Početni volumen otopine liganda iznosio je 2,0 cm³, a spektri su snimani u rasponu valnih duljina od 250 nm do 400 nm s korakom od 1 nm i integracijskim vremenom od 0,2 s. Tijekom eksperimenata, temperatura je održavana konstantnom i iznosila je (25,0 ± 0,1) °C.

Titracije za svaki od sustava M⁺/L (M = Li, K) ponavljane su tri puta dok su za sustave M⁺/L (M = Na) izvedene jednom. Iz prikupljenih UV spektara određene su konstante stabilnosti kompleksiranja korištenjem multivarijatne regresijske analize. Dobiveni spektrofotometrijski podatci obrađeni su uz pomoć programa Microsoft Excel, Hyperquad³⁹ i OriginPro 7.5.

3.3.2. Određivanje topljivosti

Zasićene otopine spoja **L** pripremljene su u NMR cjevčicama dodavanjem suviška krutine u otapalo. Dobivene smjese termostatirane su na 25 °C kroz nekoliko dana radi uravnoteženja sustava. Topljivost liganda određena je spektrofotometrijski pomoću dvoznačnog UV–Vis–NIR spektrofotometra Cary 5, tvrtke Varian na način da su alikvoti otopina otpipetirani i razrijeđeni odgovarajućim otapalom u kvarcnoj kiveti duljine optičkog puta 1 cm (Suprasil QX). Snimljeni su spektri razrijeđenih otopina na 25 °C iz kojih je izračunata topljivost liganda. Molarni apsorpcijski koeficijenti liganda u navedenim otapalima dobiveni su mjerenjem apsorbancija otopina poznatih koncentracija.

3.3.3. Mikrokolorimetrijske titracije

Kolorimetrijske titracije provedene su pomoću izoternog titracijskog kalorimetra, VP-ITC, tvrtke Microcal, volumena reakcijske ćelije 1,4182 cm³. U otopinu liganda dodavana je otopina soli odgovarajućeg alkalijskog metala pomoću birete volumena 300 µL. Tijekom titracija praćena je vremenska ovisnost toka topline s korakom od 2 s pomoću programa Origin 7.0 Microcal. Vremenski razmak između dvaju dodataka tijekom titracije iznosio je od 300 s do 500 s.

Mjerenja su izvršena pri konstantnoj temperaturi od (25,0 ± 0,1) °C. Integriranjem ovisnosti toplinske snage u vremenu dobivene su vrijednosti topline koje su nakon toga korigirane za topline razrjeđenja otopina soli. Termodinamički parametri reakcije nastanka kompleksa određeni su direktnim i kompeticijskim mikrokolorimetrijskim titracijama kod kojih je postupnim dodatkom otopine soli MClO₄ (M = Li, Na, K) u otopinu liganda **L** u svakom od otapala opažena negativna promjena entalpije. Reakcijske entalpije i konstante ravnoteže dobivene su nelinearnom regresijskom analizom kolorimetrijskih podataka (tablica 2), dok su standardne reakcijske Gibbsove energije te entropije računane prema jednadžbama 27 i 28. Titracije za svaki od sustava M⁺/L (M = Li, Na, K) ponavljane su tri puta, a za kvantitativnu obradu podataka korišteni su programi Microsoft Excel i OriginPro 7.5.

3.3.4. ¹H NMR titracije

¹H NMR titracije provedene su pomoću spektrometra Bruker Avance III HD 400 MHz pri 25 °C. Kod titracija u DMF-*d*₇ kao standard korišten je signal otapala, a titracije su provedene otopinama liganda koncentracije 1,01 × 10⁻³ mol dm⁻³ te uz otopine litijeva perklorata koncentracije 2,67 × 10⁻² mol dm⁻³, natrijeva perklorata koncentracije 5,07 × 10⁻³ mol dm⁻³ te kalijeva perklorata koncentracije 2,58 × 10⁻² mol dm⁻³. Svi spektri snimljeni su sa 16 pulseva. Iz ¹H NMR titracija u DMF-*d*₇ regresijskom analizom su također određene konstante ravnoteže za nastajanje kompleksa ML⁺ (M = Li, K) u tom otapalu korištenjem programa HypNMR unutar programskog paketa Hyperquad³⁹.

3.4. Molekulska dinamika

Simulacije molekulske dinamike provedene su pomoću programskog paketa GROMACS^{40–46}, verzije 2016.4. Intramolekulske i nevezne intermolekulske interakcije opisane su korištenjem polja sila OPLS-AA (*Optimized parameters for Liquid Simulations–All Atoms*). Vrijednost parcijalnog naboja atoma ugljika u aromatskom prstenu koji su direktno vezani na CH₂ skupine koje povezuju monomere u strukturi proučavanog kalikarenskog derivata postavljena je na nulu kao što je opisano u literaturi.²⁵ Kao početna molekulska struktura liganda **L** u svim simulacijama korištena je doručena kristalna struktura natrijevog kompleksa strukturno sličnog amidnog derivata uz zadržavanje geometrije svih istovjetnih dijelova molekula.⁴⁷ U simulacijama kompleksa alkalijskih kationa proučavanog kaliksarenskog derivata uz rub kutije otapala dodan je perkloratni ion kako bi se očuvala elektroneutralnost sustava, a njegova je pozicija tijekom simulacija fiksirana kako bi se spriječila interakcija aniona s proučavanim ligandom.

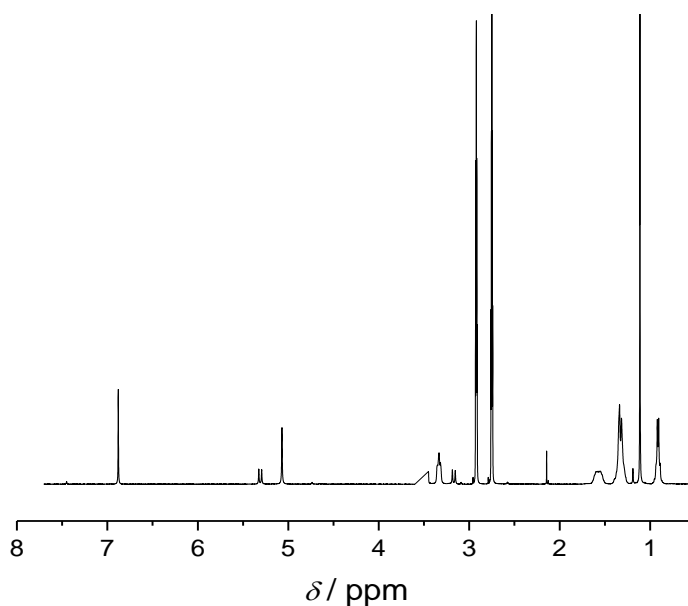
Prije početka svih simulacija provedena je minimizacija energijske sustava kako bi se uklonile sterički nepovoljne interakcije u početnoj konfiguraciji sustava, a nakon minimizacije provedene su simulacije molekulske dinamike u *NpT* uvjetima u trajanju od 50 ns do 50,5 ns pri čemu prvih 0,5 ns u daljnjoj analizi nije uzeto u obzir. Kao numerički integrator korišten je Verletov⁴⁸ algoritam s vremenskim korakom od 1 fs. Radijus u kojem su računane nevezne van der Waalove i Coulombove interakcije kratkog dometa bio je 16 Å. Coulombove interakcije dugog dometa računane su s pomoću Ewaldove metode implementirane u PME (*Particle Mesh Ewald*) proceduru.^{49,50} Temperatura sustava tijekom simulacije održavana je na 298,15 K koristeći Nose–Hoverov^{51,52} algoritam s vremenskom konstantom od 1 ps. Tlak je tijekom simulacija održavan stalnim korištenjem Martyna–Tuckerman–Tobias–Klein⁵³ algoritma uz vremensku konstantu od 1 ps.

Molekulske strukture kompleksa liganda s alkalijskim kationima u proučavanim otapalima dobivene su PCA (*Principal Component Analysis*) obradom koordinacijske matrice čiji su redci sadržavali udaljenosti ion–karbonilni kisik i kutove između karbonilne skupine i metalnog iona u pojedinim vremenima tijekom simulacije. Nakon toga je provedena klusterska analiza koordinata struktura iz trajektorije dobivenih iz prve tri komponente. Kao reprezentativne strukture uzete su one koje pripadaju centroidu klastera koji sadrži najveći broj molekulskih struktura. Molekulske strukture slobodnog liganda dobivene su kao strukture čija energija interakcija liganda s otapalom odgovara prosječnoj energiji u danom otapalu. Molekulske strukture dobivene simulacijama molekulske dinamike prikazane su uz pomoć programa VMD.⁵⁴

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Struktura kaliksarenskog liganda u otopini

Struktura kaliksarenskog liganda korištenog u ovom radu proučavana je u otopini ^1H NMR spektroskopijom i simulacijama molekulske dinamike. ^1H NMR spektar kaliksarena **L** u deuteriranom dimetilformamidu (slika 4) pokazuje tri singleta pri $\delta = 1,11$ ppm, 5,07 ppm i 6,88 ppm koji odgovaraju *tert*-butilnim protonima, protonima ArOCH_2 , odnosno Ar-H protonima na benzenskim prstenima. U spektru su vidljiva i dva dubleta koja odgovaraju premošćujućim metilenskim protonima, pri $\delta = 3,17$ ppm za ekvatorijalne i $\delta = 5,31$ ppm za aksijalne protone. Takav skup signala karakterističan je za konformaciju kaliksarenskog stošca simetrije C_4 ili za vremenski uprosječenu promjenu konformacija $C_2 \rightleftharpoons C_2$ kod tetra-supstituiranih kaliksarena.⁵⁵



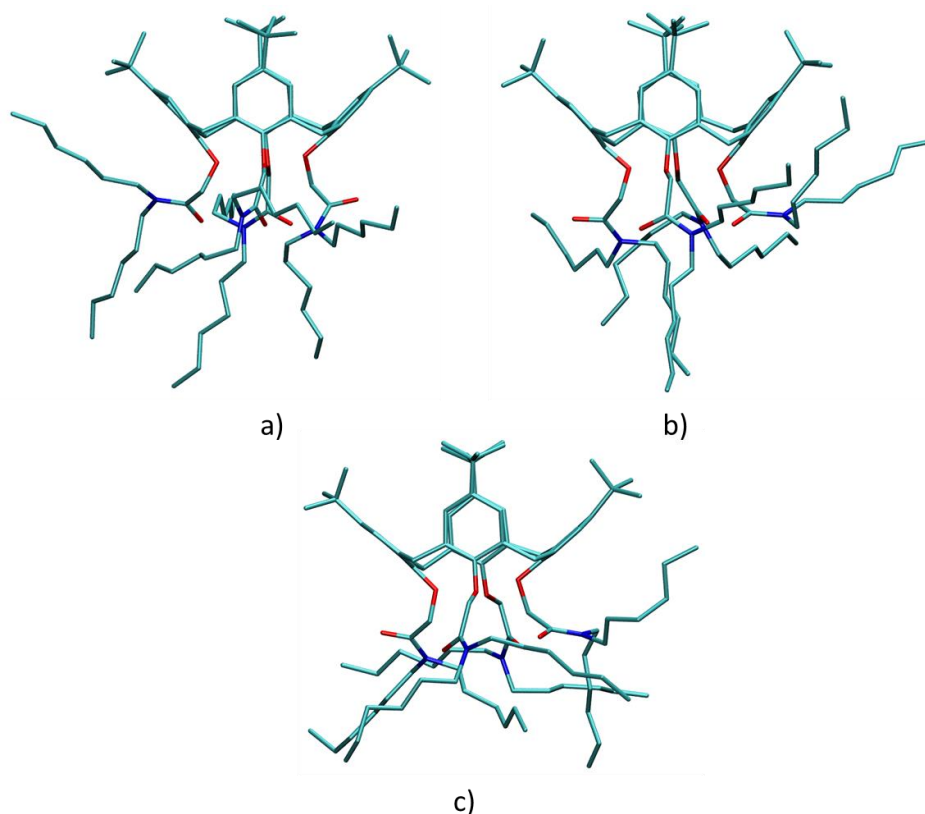
Slika 4. ^1H NMR spektar kaliksarenskog liganda **L** u N,N -dimetilformamidu- d_7 pri $\theta = 25^\circ\text{C}$.

Uvid u molekulsku strukturu proučavanog kaliksarenskog derivata dobiven je pomoću računalnih simulacija molekulske dinamike u kojima su korištene eksplicitne molekule otapala. Strukture kaliksarena **L** u svim proučavanim otapalima su fleksibilne na donjem obodu molekule dok je kaliksarenska „košara“ prilično rigidna te geometrijski poprima oblik spljoštenog stošca (slika 5) simetrije C_2 . Tijekom simulacija primijećeno je da ne dolazi do inkluzije molekule otapala u kaliksarensku košaru niti u jednom od promatranih otapala što upućuje na to da je ligand u otopini

prisutan kao slobodna molekulska vrsta. Dodatno, rezultati simulacija molekulske dinamike pokazuju da je postojanje jednog signala za *tert*-butilne i aromatske protone košare posljedica vremenski uprosječene konformacije uslijed molekulske vibracije $C_2 \rightleftharpoons C_2$, a ne da košara liganda u otopini poprima oblik pravog stošca simetrije C_4 . Iz trajektorije dobivene su energije interakcije između liganda i otapala (tablica 1). Iz tih podataka vidljivo je da se najpovoljnije interakcije ostvaruju između liganda i molekula *N*-metilformamida, dok su najmanje povoljne interakcije između liganda i molekula etanola.

Tablica 1. Energije interakcija između proučavanog kaliksarenskog derivata **L** i molekula otapala, vremenska zastupljenost vrste dobivene MD simulacijama uz duljinu trajanja simulacije pri 25 °C.

	NMF	DMF	EtOH
$E(\mathbf{L}-\mathbf{X}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-801	-745	-577
$t_{\text{uk}} / \text{ns}$	50	50,5	50
t / t_{uk}		1	



Slika 5. Strukture kaliksarenskog derivata **L** u promatranim organskim otapalima: a) *N*-metilformamid, b) *N,N*-dimetilformamid, c) etanol pri 25 °C. Vodikovi atomi vezani na ugljikove atome izostavljeni su radi jasnoće prikaza.

4.2. Vežanje kationa alkalijskih metala

Afinitet kaliksarenskog liganda **L** prema kationima alkalijskih metala u *N*-metilformamidu, *N,N*-dimetilformamidu i etanolu određen je spektrofotometrijskim, mikrokalorimetrijskim titracijama (tablica 2), a također i ¹H NMR titracijama u slučaju *N,N*-dimetilformamida.

Tablica 2. Termodinamičke veličine kompleksiranja spoja **L** s kationima alkalijskih metala u *N*-metilformamidu, *N,N*-dimetilformamidu i etanolu pri 25°C.

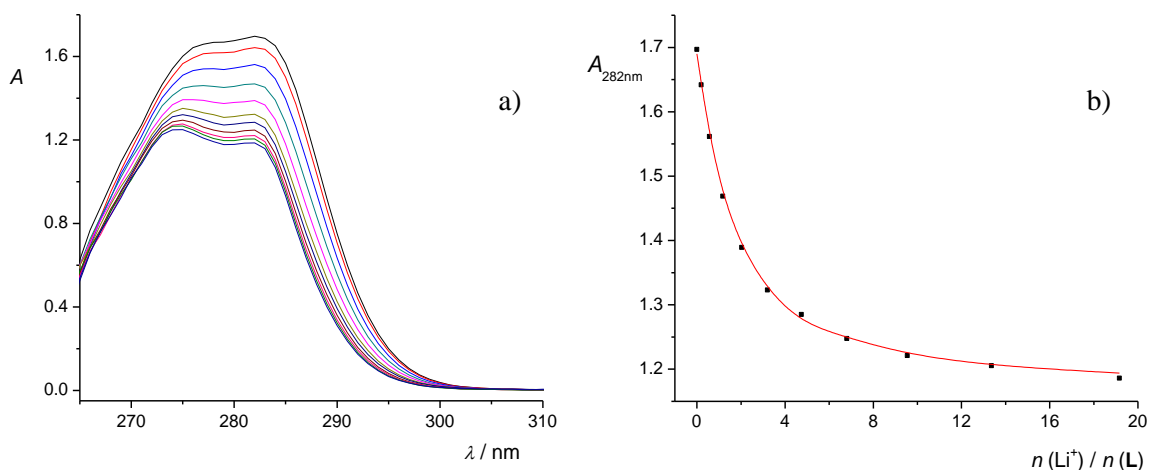
otapalo	kation	$\log\left(\frac{K}{\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}}\right) \pm \text{SE}$	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \text{SE}}{\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}}$
NMF	Li ⁺	3,22 ± 0,01 ^a	-18,39 ± 0,06	-23 ± 1	-16 ± 4
		3,31 ± 0,03 ^b	-18,9 ± 0,2		
	Na ⁺	6,29 ± 0,03 ^a	-35,9 ± 0,2	-55,5 ± 0,5	-66 ± 2
		> 6 ^b			
	K ⁺	4,19 ± 0,03 ^a	-23,9 ± 0,2	-37 ± 2	-45 ± 8
		4,331 ± 0,002 ^b	-24,72 ± 0,01		
DMF	Li ⁺	3,244 ± 0,002 ^a	-18,52 ± 0,01	-26,6 ± 0,1	-27,0 ± 0,4
		3,32 ± 0,02 ^b	-18,9 ± 0,1		
		3,33 ± 0,05 ^c	-19,0 ± 0,3		
	Na ⁺	5,91 ± 0,01 ^a	-33,74 ± 0,06	-55,1 ± 0,1	-71,7 ± 0,6
		> 6 ^b > 4 ^c			
	K ⁺	3,66 ± 0,03 ^a	-20,9 ± 0,2	-30,4 ± 0,8	-32 ± 3
3,673 ± 0,005 ^b		-20,96 ± 0,03			
3,78 ± 0,04 ^c		-21,6 ± 0,2			
EtOH	Li ⁺	4,61 ± 0,06 ^a	-26,3 ± 0,4	6,4 ± 0,3	109,8 ± 0,4
		4,410 ± 0,004 ^b	-25,17 ± 0,02		
	Na ⁺	8,00 ± 0,01 ^a	-45,65 ± 0,07	-43,04 ± 0,08	8,7 ± 0,4
		> 6 ^b			
	K ⁺	6,01 ± 0,01 ^a	-34,32 ± 0,06	-30,69 ± 0,05	12,1 ± 0,3
		> 6 ^b			

^a kalorimetrijski, ^b spektrofotometrijski, ^c ¹H NMR
SE – standardna pogreška aritmetičke sredine (*N* = 3).

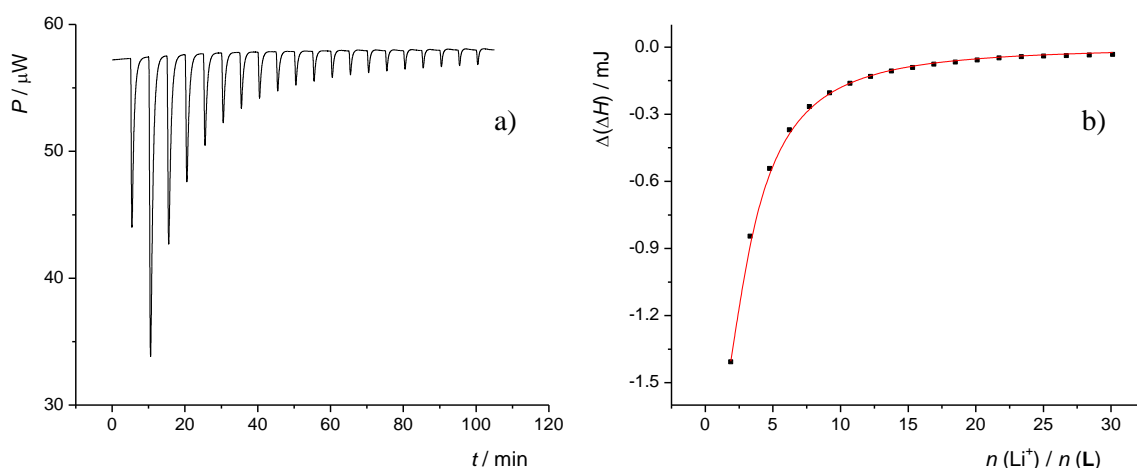
4.2.1. Kompleksi liganda **L** u *N*-metilformamidu

Kaliksarenski ligand **L** dobro veže katione alkalijskih metala u *N*-metilformamidu što je vidljivo iz rezultata spektrofotometrijskih i kalorimetrijskih mjerenja (tablica 2). Tijekom spektrofotometrijskih titracija liganda **L** s otopinama kationa alkalijskih metala opažen je pad apsorbancije pri svim promatranim valnim duljinama uslijed nastanka kompleksa (slike 6, 8 i 10). Iz prikupljenih spektara bilo je moguće odrediti konstantu stabilnosti kompleksa LiL^+ i KL^+ (tablica 1) dok je u slučaju kompleksa NaL^+ vezanje kationa bilo suviše jako da bi se moglo pouzdano odrediti metodom spektrofotometrije. Iz prikaza ovisnosti promjene apsorbancije o množinskom omjeru dodanog titransa i titranda vidljivo je da apsorbancija pada linearno do množinskog omjera ≈ 1 , nakon čega nema daljnje promjene u apsorbanciji (slika 8b). Iako takvi rezultati ne omogućuju određivanje konstante ravnoteže, oni ukazuju na stehiometriju nastanka kompleksa te potvrđuju nastanak kompleksne vrste množinskog omjera 1:1.

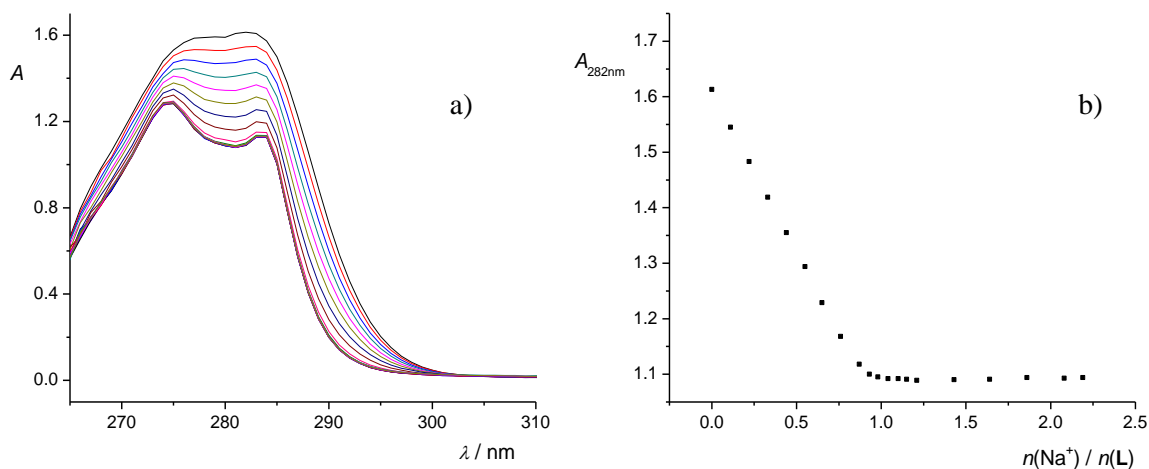
Prilikom mikrokalorimetrijskih titracija liganda **L** s otopinama iona Li^+ , Na^+ i K^+ opažene su negativne sukcesivne promjene entalpije (slike 7, 9 i 11) iz kojih je nelinearnom regresijom određena konstanta ravnoteže kompleksiranja i reakcijska entalpija, a zatim i pripadna reakcijska entropija (tablica 2). Pritom valja napomenuti da su konstante stabilnosti kompleksa LiL^+ i KL^+ određene iz spektrofotometrijskih i mikrokalorimetrijskim titracija u odličnom slaganju.



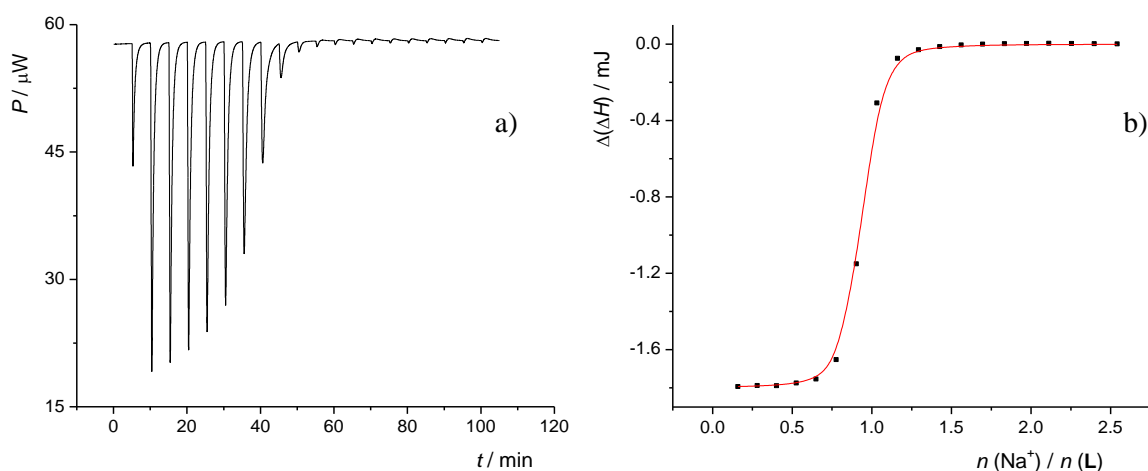
Slika 6. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 4,57 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s litijevim perkloratom ($c = 2,52 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{Li}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



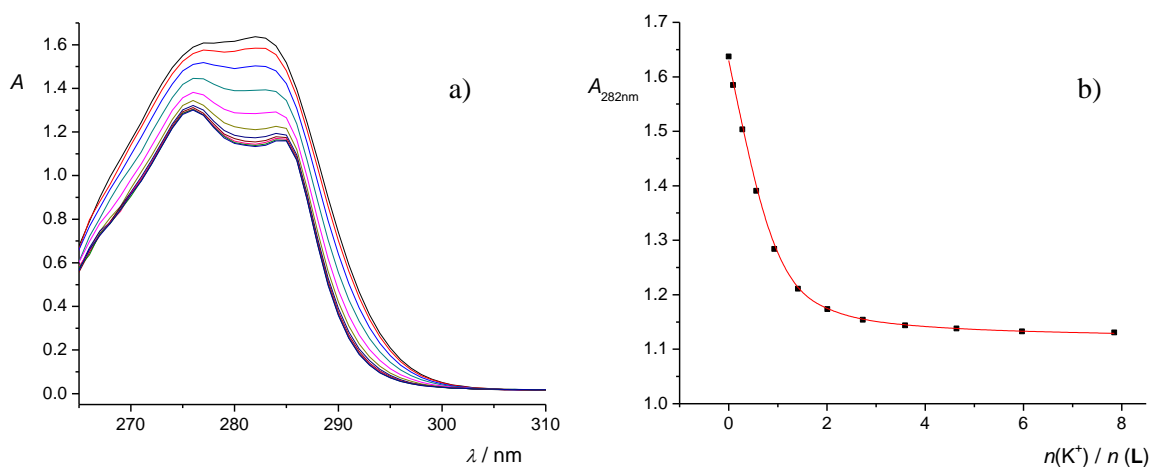
Slika 7. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 1,97 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s litijevim perkloratom ($c = 2,62 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{Li}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



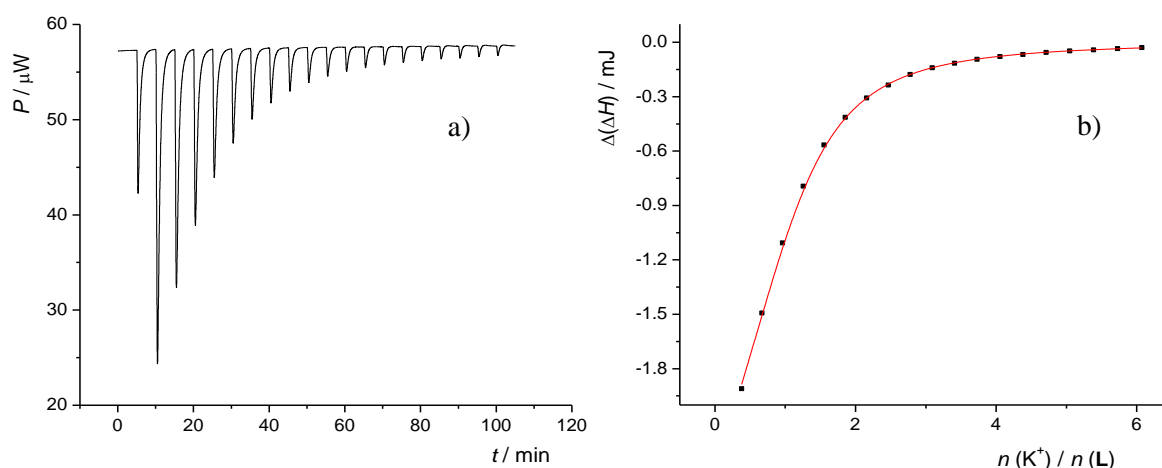
Slika 8. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 4,57 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,43 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{Na}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 9. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 1,93 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,16 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{Na}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 10. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 4,41 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s kalijevim perkloratom ($c = 5,98 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{K}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

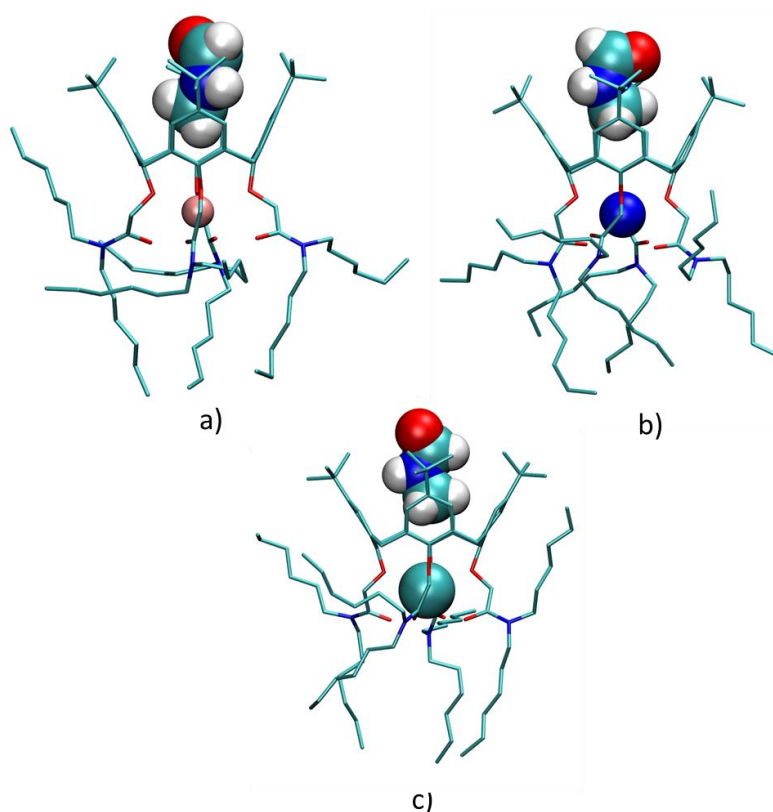


Slika 11. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 1,93 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s kalijevim perkloratom ($c = 5,15 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N*-metilformamidu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{K}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Prema podacima danim u tablici 1 za *N*-metilformamid vidljivo je da su procesi kompleksiranja liganda **L** s litijevim, natrijevim i kalijevim ionima entalpijski vođeni budući da su entalpijski doprinosi Gibbsovoj energiji kompleksiranja povoljni dok su entropijski doprinosi za sva tri kationa nepovoljni. Entalpijski doprinos je najveći u slučaju kompleksiranja s natrijevim kationom, dok je za taj kation pripadna reakcijska entropija najnepovoljnija. Ipak znatno veći entalpijski doprinos čini nastajanje kompleksa povoljnim, a usporedbom s kompleksima ostalih kationa vidljivo je da je stabilnost kompleksa NaL^+ veća u odnosu na komplekse preostala dva kationa. Znatno slabiji afinitet liganda **L** prema litijevom kationu u odnosu na kompleks s natrijem primarno je posljedica nepovoljnijeg entalpijskog doprinosa na Gibbsovoj energiju kompleksiranja što može biti posljedica nepovoljne entalpije desolvatacije litijevog kationa u *N*-metilformamidu.^{27,37} Činjenica da je entropijski doprinos Gibbsovoj energiji kompleksiranja manje nepovoljan za litijev u odnosu na natrijev kation ide u prilog tome da litijev kation u *N*-metilformamidu ostvaruje jače interakcije s molekulama otapala. Afinitet liganda za nastanak kompleksa KL^+ je veći u odnosu na LiL^+ , no i dalje manji od stabilnosti pripadnog natrijevog kompleksa. Iako je entropijski nastanak kompleksa nepovoljan, zbog izuzetno povoljnog (negativnog) entalpijskog doprinosa nastaje poprilično stabilan kalijev kompleks.

Strukture kompleksa ML^+ s litijevim, natrijev i kalijevim kationima u *N*-metilformamidu dobivene MD simulacijom prikazane su na slici 12, dok su rezultati prikazani u tablicama 3–5. Alkalijski kation u sve tri strukture smješta se između eterskih i karbonilnih atoma kisika na donjem obodu liganda. Litijev kation u prosjeku koordiniraju dva atoma karbonilna atoma kisika (tablica 3), dok su natrijev i kalijev kation u prosjeku koordinirani s četiri karbonilne skupine liganda **L** (tablice 4 i 5). Za razliku od strukture slobodnog liganda u ovom otapalu, kod svih proučavanih kompleksa dolazi do inkluzije molekule otapala u hidrofobnu kaliksarensku šupljinu pri čemu su adukti kompleksa s molekulom *N*-metilformamida prisutni gotovo tijekom cijelog trajanja simulacije. Inkluzija molekula otapala dovodi do ostvarivanja povoljnijih interakcija između liganda i otapala **L**–NMF što za posljedicu ima i bolju koordinaciju kationa (tablice 3–5). Na interakcije iona i otapala te liganda i iona inkluzija otapala nema znatan učinak.

Tijekom MD simulacije kaliksarenskih kompleksa u *N*-metilformamidu dolazi do izmjene između devet i jedanaest molekula otapala. Također, primijećeno je da se molekula otapala u kaliksarenskoj košari može orijentirati na dva načina: tako da kisik karbonilne skupine bude izvan ili unutar kaliksarenske šupljine. Analizom trajektorije provedenih MD simulacija pokazano je da je znatno dominantniji oblik adukta onaj u kojem se karbonilni kisikov atom molekule otapala nalazi izvan kaliksarenske šupljine te se zato sve navedene vrijednosti odnose na takve strukture.



Slika 12. Strukture kompleksa kaliksarenskog derivata **L** s litijevim (a), natrijevim (b) i kalijevim (c) kationom u *N*-metilformamidu pri 25 °C. Vodikovi atomi vezani na ugljikove atome izostavljeni su radi jasnoće prikaza.

Tablica 3. Energije interakcija između liganada **L**, Li^+ i *N*-metilformamida, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u *N*-metilformamidu pri 25 °C i $t_{\text{sim}} = 50$ ns.

	LiL^+	LiL^+-NMF
$E(\text{L}-\text{NMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-784	-835
$E(\text{L}-\text{Li}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-498	-502
$E(\text{Li}^+-\text{NMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-14	-8
t / t_{uk}	0,06	0,94
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	2,21	2,35
$N(\text{NMF}_{\text{inkl}})$	–	9

Tablica 4. Energije interakcija između liganada **L**, Na^+ i *N*-metilformamida, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u *N*-metilformamidu pri 25 °C i $t_{\text{sim}} = 50$ ns.

	NaL^+	NaL^+-NMF
$E(\text{L}-\text{NMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-781	-841
$E(\text{L}-\text{Na}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-429	-434
$E(\text{Na}^+-\text{NMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-10	-6
t / t_{uk}	0,07	0,93
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	3,77	3,89
$N(\text{NMF}_{\text{inkl}})$	–	11

Tablica 5. Energije interakcija između liganada **L**, K^+ i *N*-metilformamida, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u *N*-metilformamidu pri 25 °C i $t_{\text{sim}} = 50$ ns.

	KL^+	KL^+-NMF
$E(\text{L}-\text{NMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-787	-841
$E(\text{L}-\text{K}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-332	-332
$E(\text{K}^+-\text{NMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-8	-4
t / t_{uk}	0,05	0,95
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	3,96	3,97
$N(\text{NMF}_{\text{inkl}})$	–	9

4.2.2. Kompleksi liganda **L** u *N,N*-dimetilformamidu

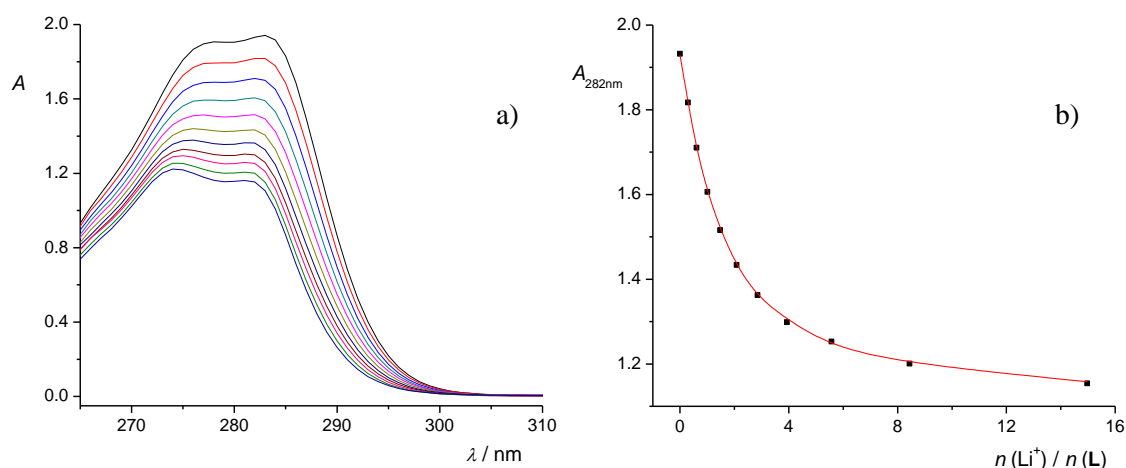
Ispitivanje afiniteta liganda **L** prema alkalijskim kationima u *N,N*-dimetilformamidu pokazalo je da i u tom otapalu dolazi do nastanka kompleksnih vrsta s ionima Li^+ , Na^+ i K^+ . Također, uspješno su određene konstante stabilnosti i pripadajuće termodinamičke veličine za te reakcije te su dane u tablici 2.

Kompleksiranje kaliksarenskog liganda alkalijskim kationima u *N,N*-dimetilformamidu ispitano je spektrofotometrijskim, mikrokalorimetrijskim i ^1H NMR titracijama. Vežanje kationa na kaliksarenski ligand spektrofotometrijski je opaženo padom apsorbancije pri svim promatranim valnim duljinama (slike 13, 14 i 15) za sve proučavane katione. Spektralne promjene bile su dostatne za regresijsko određivanje konstanti stabilnosti kompleksa LiL^+ te KL^+ (tablica 2), dok je u slučaju kompleksa NaL^+ vežanje natrijevog kationa ponovno bilo presnažno. Taj proces očituje se kao linearan pad apsorbancije do množinskog omjera 1:1 u prikazu ovisnosti promjene apsorbancije o množinskom omjeru ukupnog dodanog titransa i titranda, nakon čega nema promjene daljnje u apsorbanciji (slika 14). Iako iz ovih podataka nije bilo moguće odrediti konstantu ravnoteže, ti rezultati potvrđuju nastanak kompleksne vrste množinskog omjera 1:1.

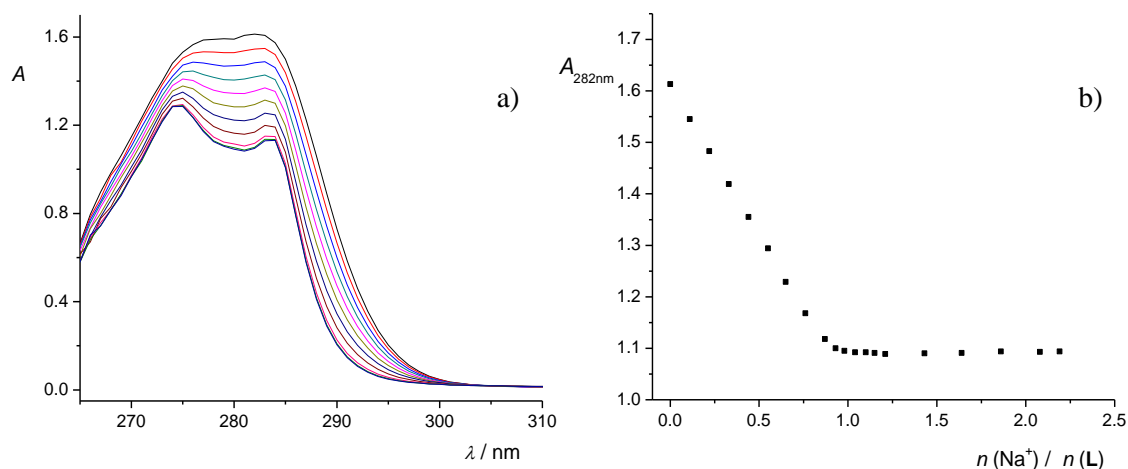
Reakcije kompleksiranja liganda **L** s litijevim, natrijevim i kalijevim kationom proučavane su mikrokalorimetrijskim titracijama. Sve promatrane reakcije praćene su egzotermnim sukcesivnim promjenama entalpije (slike 16, 17 i 18) na temelju kojih su regresijskom analizom određene konstante stabilnosti i reakcijske entalpije te izračunate pripadne reakcijske entropije (tablica 2).

Za navedene kompleksne spojeve provedene su ^1H NMR titracije u deuteriranom *N,N*-dimetilformamidu gdje je vežanje kationa opaženo kao promjena kemijskog pomaka svih protona pri čemu su najznačajniji signali bili oni koji pripadaju *tert*-butilnim protonima, protonima ArOCH_2 te Ar-H protonima na benzenskim prstenima (slika 19 i 21). Iz promjena kemijskih pomaka protona liganda u spektrima tijekom titracije uspješno su određene konstante stabilnosti nastalih kompleksa za LiL^+ te KL^+ (tablica 2). U slučaju kompleksa NaL^+ , vežanje kationa je suviše jako za regresijsko određivanje konstante ravnoteže. Međutim, u titracijama je opažena spora izmjena signala te su vidljiva dva seta signala za svaki pomak protona do množinskog omjera ≈ 1 (slika 20), nakon čega je za svaki pomak u ^1H NMR spektru prisutan samo jedan signal što dodatno potvrđuje stehiometriju vezanja 1:1.

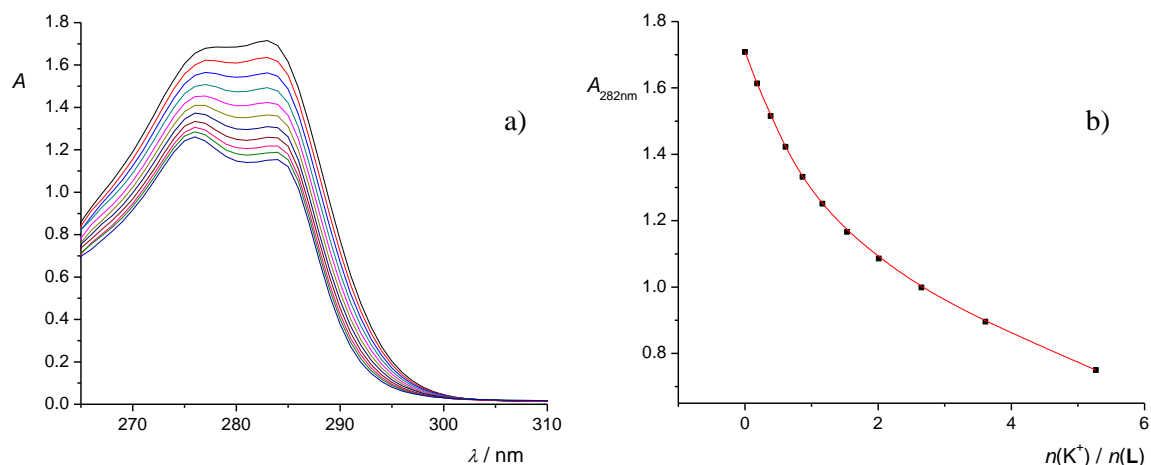
Konstante stabilnosti određene mikrokalorimetrijski, spektrofotometrijski i ^1H NMR titracijama za spojeve LiL^+ i KL^+ su u odličnom slaganju.



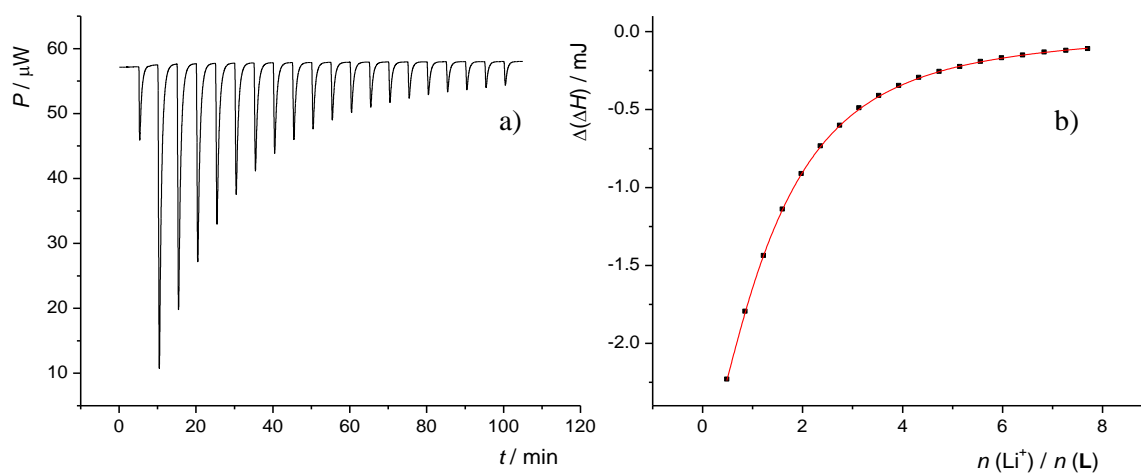
Slika 13. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 4,68 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s litijevim perkloratom ($c = 1,30 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N,N*-dimetilformamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{Li}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



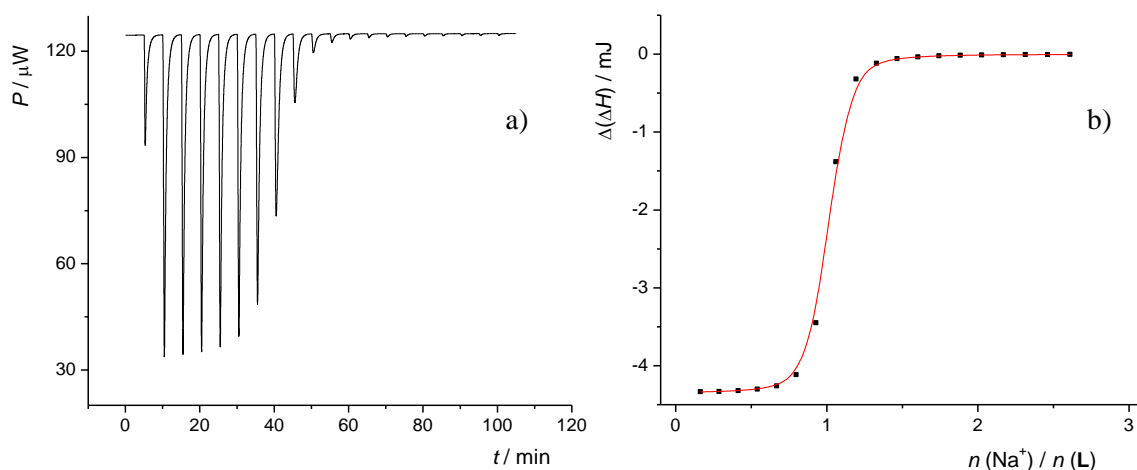
Slika 14. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 4,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,15 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N,N*-dimetilformamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{Na}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



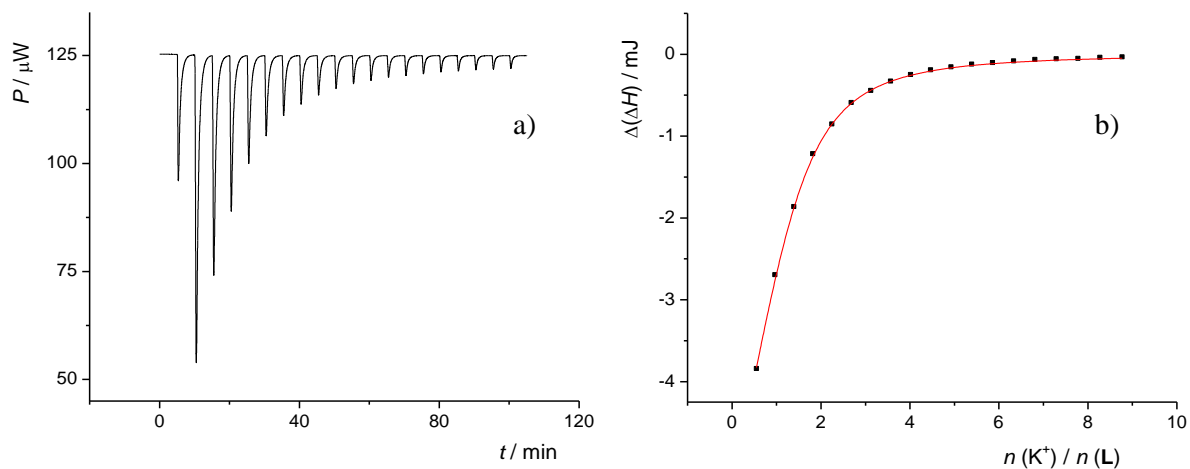
Slika 15. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 4,21 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s kalijevim perkloratom ($c = 6,55 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N,N*-dimetilformamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{K}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



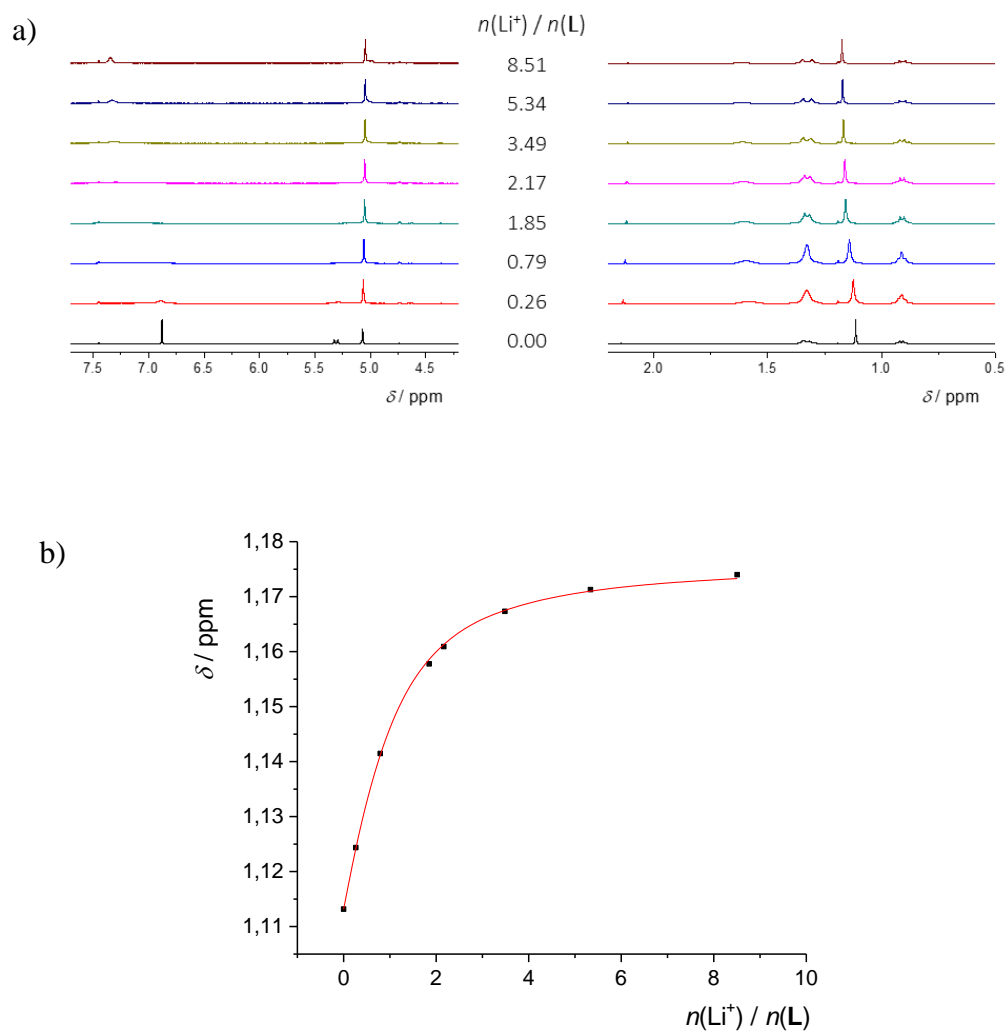
Slika 16. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 4,56 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s litijevim perkloratom ($c = 1,55 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N,N*-dimetilformamidu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{Li}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



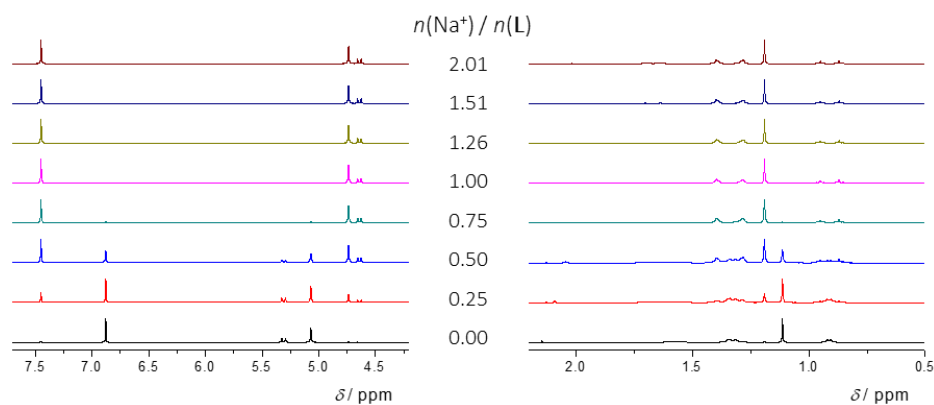
Slika 17. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 4,56 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s natrijevim perkloratom ($c = 5,24 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N,N*-dimetilformamidu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{Na}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



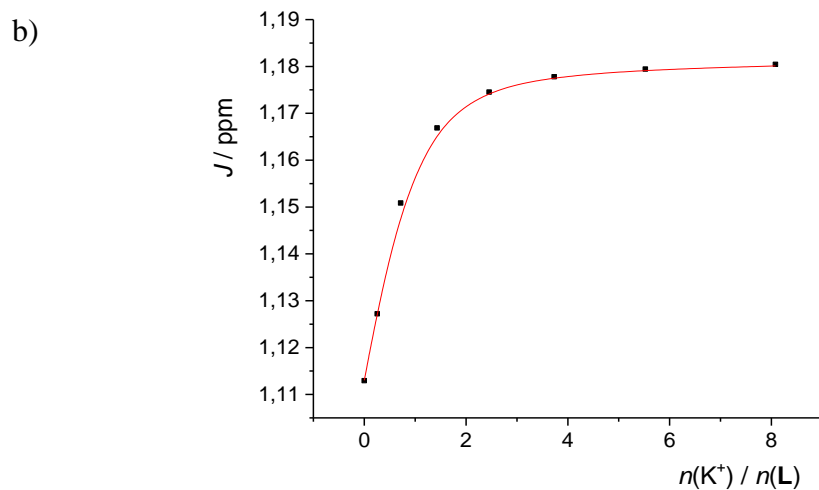
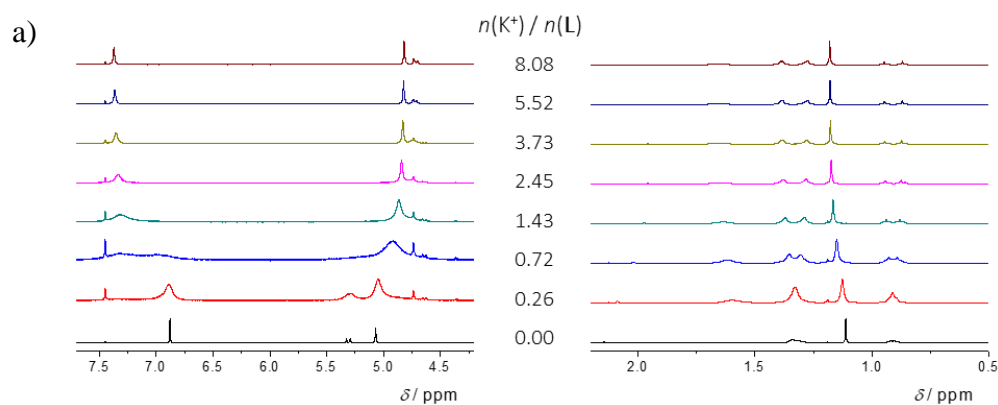
Slika 18. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 4,22 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s kalijevim perkloratom ($c = 1,64 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u *N,N*-dimetilformamidu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{K}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 19. a) ^1H NMR titracija spoja **L** ($c = 1,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s litijevim perkloratom ($c = 2,67 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{DMF-}d_7$ pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost kemijskog pomaka *tert*-butilnih protona o množinskom omjeru $n(\text{Li}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

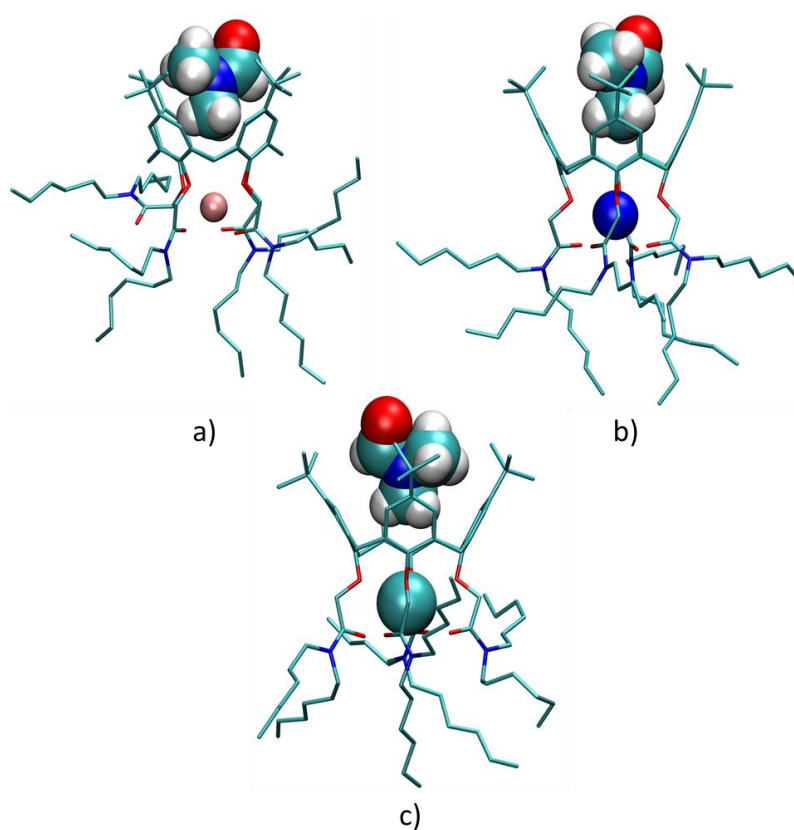


Slika 20. ^1H NMR titracija spoja **L** ($c = 1,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s natrijevim perkloratom ($c = 5,07 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{DMF-}d_7$ pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.



Slika 21. a) ^1H NMR titracija spoja **L** ($c = 1,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s kalijevim perkloratom ($c = 2,58 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{DMF-}d_7$ pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost kemijskog pomaka *tert*-butilnih protona o množinskom omjeru $n(\text{Na}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Prema rezultatima danim u tablici 1, u *N,N*-dimetilformamidu najstabilniji kompleks je NaL^+ , a zatim po stabilnosti slijede KL^+ te LiL^+ . Ponovno su entalpijski doprinosi slobodnoj Gibbsovoj energiji kompleksiranja povoljni te dominantni, dok su entropijski doprinosi slobodnoj Gibbsovoj energiji kompleksiranja nepovoljni. Usporede li se termodinamički parametri za kompleksni spoj NaL^+ u *N*-metilformamidu i *N,N*-dimetilformamidu vidljivo je da su vrijednosti slobodne Gibbsove energije kompleksiranja te reakcijske entalpije u tim otapalima vrlo bliske, a da je promjena u afinitetu vezanja natrijevog kationa posljedica promjene entropijskog doprinosa koji je nepovoljniji u *N,N*-dimetilformamidu. U slučaju kompleksnog spoja LiL^+ afinitet vezanja je vrlo sličan kao i u *N*-metilformamidu, bliske su vrijednosti reakcijskih entalpija no u *N,N*-dimetilformamidu je nepovoljniji entropijski doprinos slobodnoj Gibbsovoj energiji kompleksiranja. Za kalijev kompleks, smanjenje afiniteta posljedica je primarno smanjenja entalpijskog doprinosa slobodnoj Gibbsovoj energiji, a vidljivo je da je entropijski doprinos za ovaj kompleks povoljniji u *N,N*-dimetilformamidu nego u *N*-metilformamidu.¹⁴



Slika 22. Strukture kompleksa kaliksarenskog derivata **L** s litijevim (a), natrijevim (b) i kalijevim (c) kationom u *N,N*-dimetilformamidu pri 25 °C. Vodikovi atomi vezani na ugljikove atome izostavljeni su radi jasnoće prikaza.

Strukture kompleksa alkalijskih kationa s proučavanim kaliksarenskim derivatom u *N,N*-dimetilformamidu dobivene MD simulacijama prikazane su na slici 22, dok su rezultati prikazani u tablicama 6–8. Alkalijski kation ponovno se u sve tri strukture smješta između eterskih i karbonilnih atoma kisika na donjem obodu liganda. Alkalijski kationi osim eterskim kisicima koordinirani su i kisikovim atomima karbonilnih skupina i to s dvije u slučaju litijevog kationa, dok su natrijev i kalijev kation koordinirani u prosjeku s četiri karbonilne skupine. Kod svih proučavanih kompleksa dolazi do inkluzije molekule otapala u hidrofobnu kaliksarensku šupljinu, no kod adukata kompleksa s molekulom *N,N*-dimetilformamida postoji razlika u vremenskoj zastupljenosti ovisno o vrsti kationa. U slučaju litijevog kationa učestalija vrsta prisutna u otopini je kompleks s molekulom otapala LiL-DMF^+ , za natrijev kation su gotovo jednako zastupljene i slobodni kompleks i adukt NaL-DMF^+ , dok kod kalijevog kompleksa dominira slobodan kompleks, bez molekule otapala. Inkluzija molekula otapala dovodi do ostvarivanja povoljnijih interakcija između liganda i otapala L-DMF , dok na ostale interakcije nema znatan učinak.

Izmjena molekula otapala u inkluzijskim kompleksima u *N,N*-dimetilformamidu je dinamična te dolazi do izmjene većeg broja molekula otapala u usporedbi s *N*-metilformamidom, a također je vrijeme zadržavanja pojedine molekule otapala kraće. Primijećeno je da se molekula otapala u kaliksarenskoj košari može orijentirati na više načina: tako da kisik karbonilne skupine unutar kaliksarenske šupljine ili da bude izvan pri čemu se dodatno razlikuje orijentacija molekule otapala obzirom na to koja metilna skupina se nalazi u hidrofobnoj šupljini. Analizom trajektorije provedenih MD simulacija pokazano je da je znatno dominantniji oblik adukta onaj u kojem se karbonilni kisikov atom molekule otapala nalazi izvan kaliksarenske šupljine, dok se metilna skupina koja je udaljenija od atoma kisika molekule *N,N*-dimetilformamida nalazi se u hidrofobnoj šupljini. Stoga se sve navedene vrijednosti za adukte s molekulom otapala odnose na takve strukture.

Tablica 6. Energije interakcija između liganada **L**, Li^+ i *N,N*-dimetilformamida, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u *N,N*-dimetilformamidu pri 25 °C i $t_{\text{sim}} = 50$ ns.

	LiL^+	$\text{LiL}^+\text{-DMF}$
$E(\text{L-DMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-790	-843
$E(\text{L-Li}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-491	-501
$E(\text{Li}^+\text{-DMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-17	-14
t / t_{uk}	0,37	0,63
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	2,34	2,43
$N(\text{DMF}_{\text{inkl}})$	–	25

Tablica 7. Energije interakcija između liganada **L**, Na^+ i *N,N*-dimetilformamida, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u *N,N*-metilformamidu pri 25 °C i $t_{\text{sim}} = 50$ ns.

	NaL^+	$\text{NaL}^+\text{-DMF}$
$E(\text{L-DMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-787	-837
$E(\text{L-Na}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-431	-434
$E(\text{Na}^+\text{-DMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-15	-12
t / t_{uk}	0,58	0,42
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	3,78	3,82
$N(\text{DMF}_{\text{inkl}})$	–	40

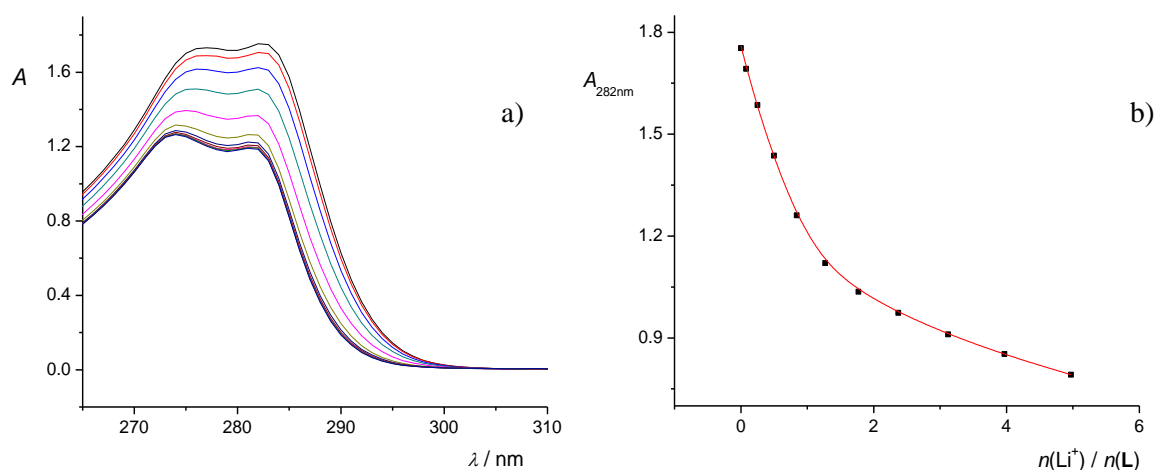
Tablica 8. Energije interakcija između liganada **L**, K^+ i *N,N*-dimetilformamida, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u *N,N*-metilformamidu pri 25 °C i $t_{\text{sim}} = 50$ ns.

	KL^+	$\text{KL}^+\text{-DMF}$
$E(\text{L-DMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-780	-830
$E(\text{L-K}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-332	-330
$E(\text{K}^+\text{-DMF}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-12	-10
t / t_{uk}	0,89	0,11
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	3,96	3,96
$N(\text{DMF}_{\text{inkl}})$	–	20

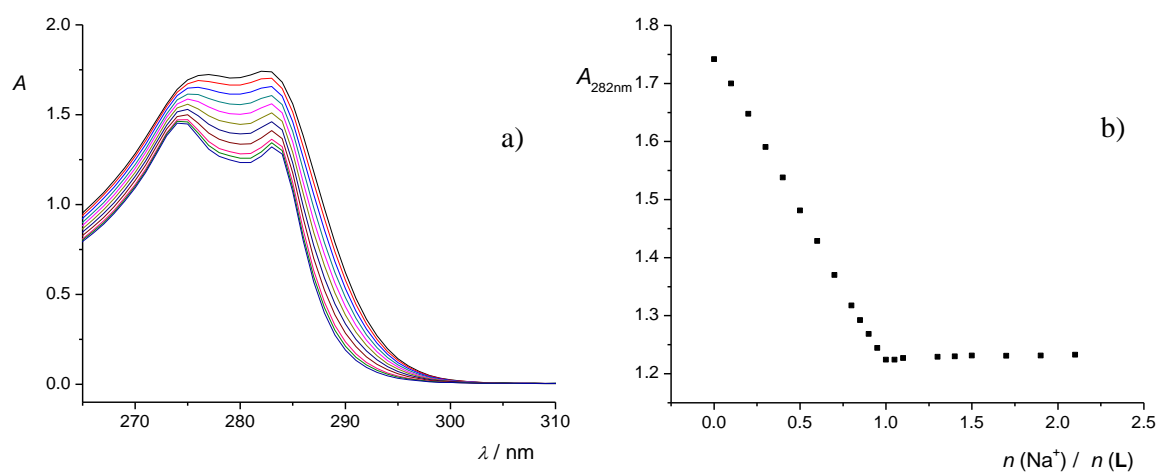
4.2.3. Kompleksi liganda **L** u etanolu

Kompleksiranje liganda **L** kationima alkalijskih metala (Li^+ , Na^+ i K^+) u etanolu istraženo je spektrofotometrijskim i kalorimetrijskim titracijama. U spektrofotometrijskim titracijama vezanje je opaženo kao pad apsorbancije prilikom dodataka titransa (slike 23, 24 i 25), a tom metodom uz korištenje regresijske analize uspješno je određena jedino konstanta stabilnosti litijeveg kompleksa (tablica 2). Afiniteti liganda prema natrijevim i kalijevim ionima su previsoki za pouzdano određivanje konstante stabilnosti iz izmjerenih spektara. Visok afinitet liganda **L** prema tim kationima očituje se kao linearna ovisnosti apsorbancije sustava do množinskog omjera $\approx 1:1$ u prikazu ovisnosti promjene apsorbancije o množinskom omjeru ukupnog dodanog titransa i titranda, nakon čega nema daljnje promjene u apsorbanciji (slike 24 i 25). Spektrofotometrijskim mjerenjima za nastanak kompleksa NaL^+ i KL^+ potvrđena je pretpostavljena stehiometrija vezanja kationa, u omjeru 1:1.

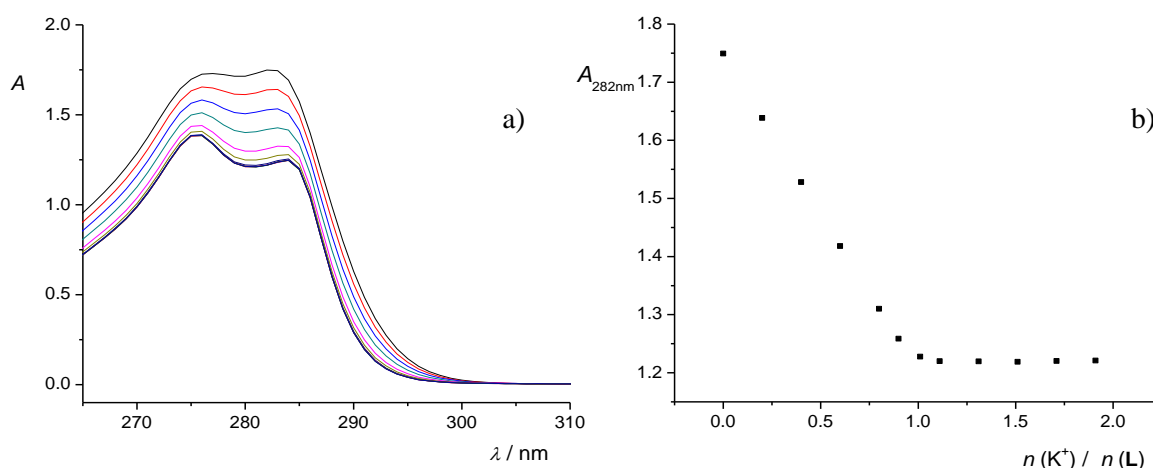
Kako bi se odredili termodinamički parametri za nastanak kompleksnih spojeva liganda **L** s kationima alkalijskih metala u etanolu, te odredile konstante stabilnosti nastalih spojeva, provedene su direktne i kompeticijske mikrokolorimetrijske titracije. Vezanje kationa na ligand opaženo je kao pozitivna sukcesivna promjena entalpije prilikom nastanka LiL^+ kompleksa (slika 26) te kao negativna sukcesivna promjena entalpije tijekom nastanka NaL^+ i KL^+ kompleksnih spojeva (slike 27 i 28). U slučaju kompleksnih spojeva LiL^+ i KL^+ termodinamičke veličine kompleksiranja i konstante stabilnosti spojeva određene su iz direktnih kalorimetrijskih mjerenja, a rezultati su prikazani u tablici 2. Direktna titracija etanolne otopine liganda s otopinom natrijevog perklorata rezultirala je prestrmom promjenom u vrijednostima sukcesivne promjene entalpije oko ekvivalencije koja je posljedica suviše jakog afiniteta liganda za kationom ($K > 10^6$). U tom slučaju nije bilo moguće pouzdano odrediti termodinamičke parametre, pa su u svrhu određivanja tih veličina provedene kompeticijske mikrokolorimetrijske titracije. U kompeticijskim titracijama titrirana je otopina kompleksnog spoja kalija KL^+ u etanolu otopinom natrijevog perklorata (slika 28, tablica 9) te su uz odgovarajuću obradu podataka dobiveni parametri kompeticijske reakcije za nastanak kompleksne vrste NaL^+ iz kompleksa KL^+ vezanjem natrijevog kationa i otpuštanjem kalijevog iona. Primjenom Hesseovog zakona određeni su termodinamički parametri za ukupnu reakciju nastanka natrijevog kompleksa NaL^+ iz kaliksarenskog liganda **L** te natrijevog kationa. Ti podatci dani su u tablici 2.



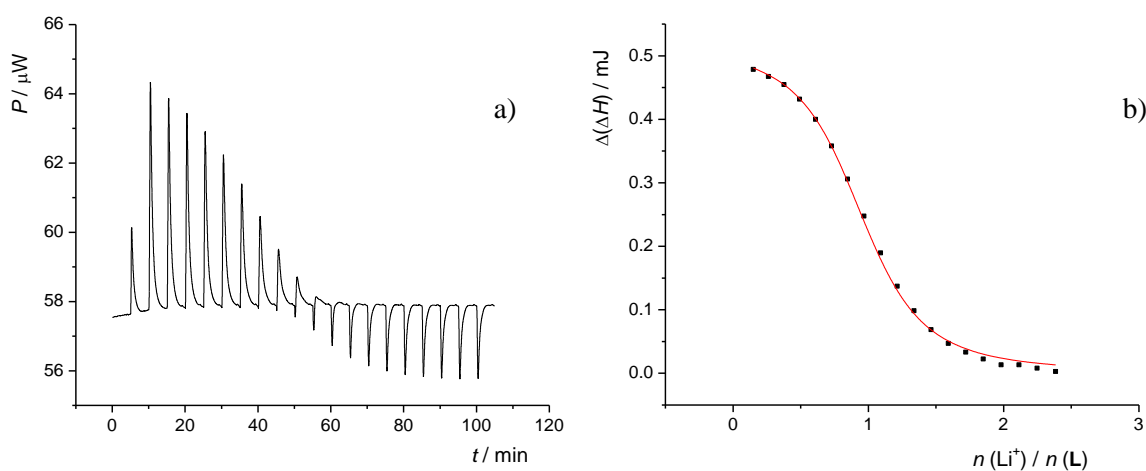
Slika 23. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 5,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s litijevim perkloratom ($c = 5,02 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u etanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{Li}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



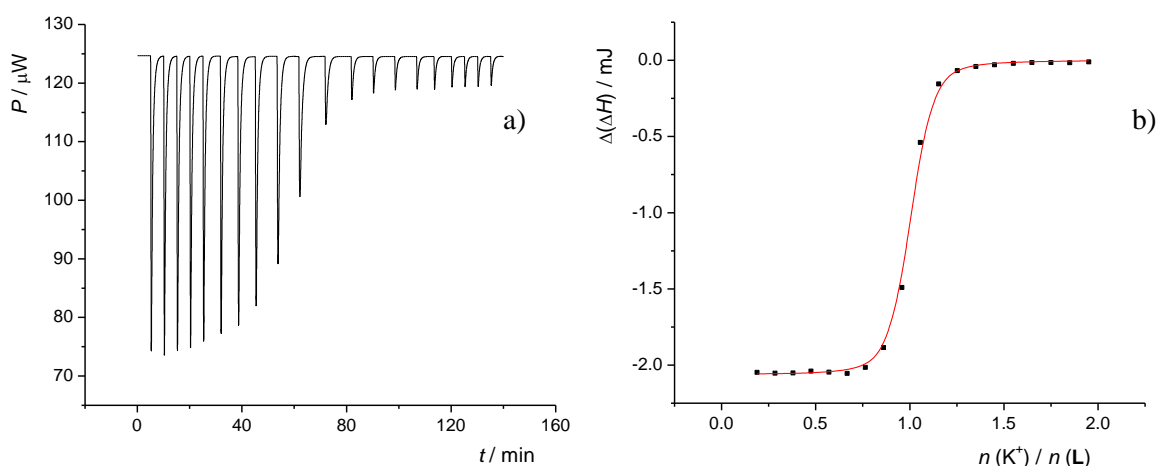
Slika 24. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 5,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,35 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u etanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{Na}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



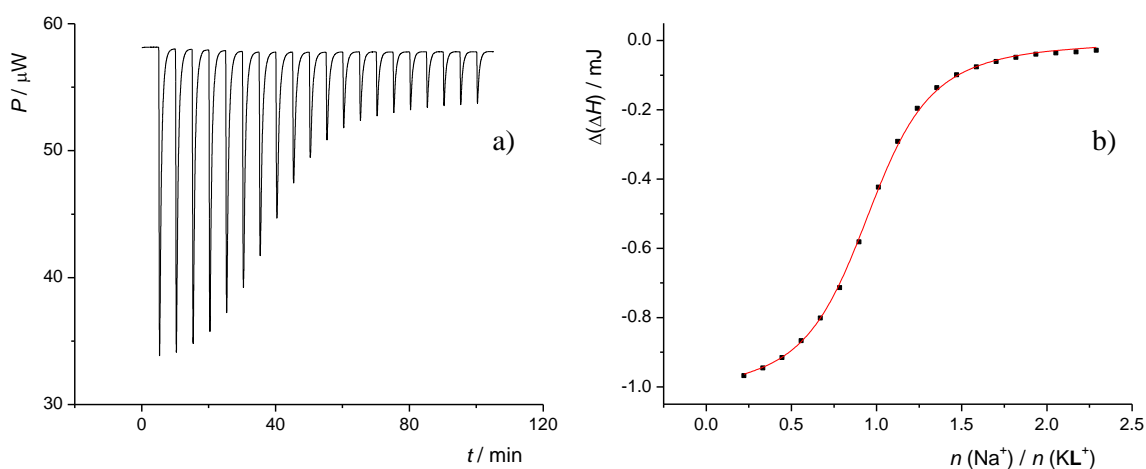
Slika 25. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 5,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2 \text{ mL}$) s kalijevim perkloratom ($c = 2,31 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u etanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. $l = 1 \text{ cm}$, $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru $n(\text{K}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 26. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 4,91 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s litijevim perkloratom ($c = 5,16 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u etanolu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{Li}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.



Slika 27. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 5,04 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s kalijevim perkloratom ($c = 1,35 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u etanolu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{K}^+) / n(\text{L})$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

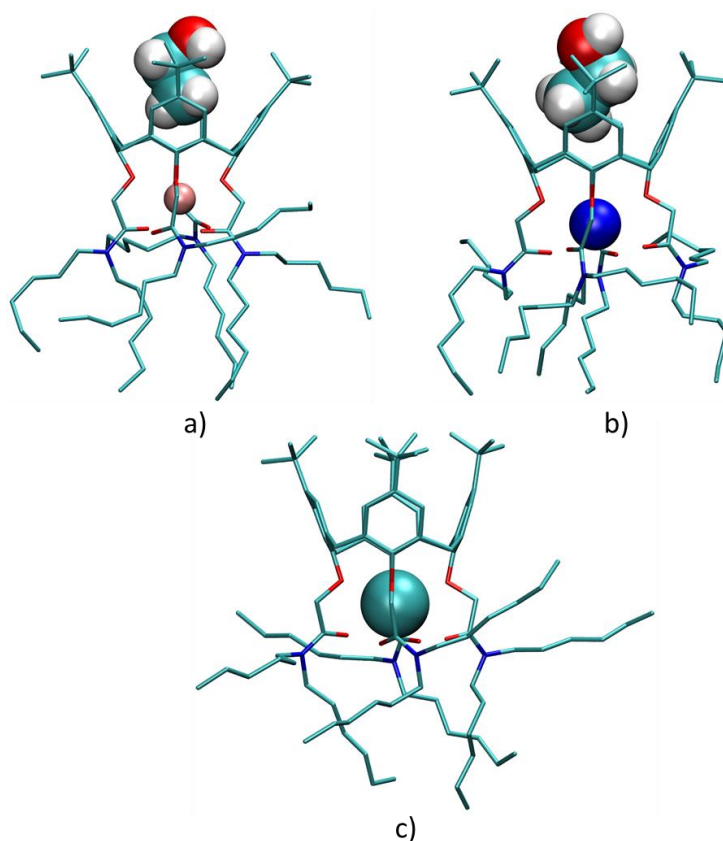


Slika 28. a) Mikrokalorimetrijska titracija kompleksa **KL⁺** ($c = 5,21 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s natrijevim perkloratom ($c = 1,63 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u etanolu pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru $n(\text{Na}^+) / n(\text{KL}^+)$. ■ izmjerene vrijednosti, — izračunane vrijednosti.

Tablica 9. Termodinamičke veličine supstitucije kalijevog kationa u kompleksu KL^+ s natrijevim kationom u etanolu određene mikrokalorimetrijskom titracijom.

$\log\left(\frac{K}{\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}}\right) \pm \text{SE}$	$\frac{\Delta_r G^\ominus \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r H^\ominus \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r S^\ominus \pm \text{SE}}{\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}}$
$1,986 \pm 0,007$	$-11,33 \pm 0,04$	$-12,35 \pm 0,06$	$-3,4 \pm 0,3$

Za razliku od kompleksa liganda **L** koji nastaju u *N*-metilformamidu te *N,N*-dimetilformamidu, u etanolu su reakcije kompleksiranja entropijski povoljne. Za nastanak kompleksa NaL^+ te KL^+ uz povoljan entropijski doprinos, izuzetno je povoljan i entalpijski doprinos što zajedno doprinosi velikom afinitetu liganda prema ovim kationima. Proučavani ligand ponovno pokazuje najveći afinitet prema natrijevom kationu što je posljedica odnosa veličina kationa i veznog mjesta te solvatacije iona u tom otapalu. U slučaju litijevog kompleksa, entropijski je doprinos povoljan, no entalpijski doprinos je nepovoljan (reakcija nastanka kompleksa je endotermna). Etanol kao otapalo koje tvori vodikove veze snažno solvatira katione i u slučaju kad se radi o kationu malog radijusa i velike gustoće naboja, kao što je litij, dolazi do značajnog strukturiranja otapanja i stvaranja solvatacijskih sfera oko iona. Posljedica toga je da je desolvatacija kationa praćena povećanjem entropije uslijed oslobađanja molekula otapala. S druge strane, da bi došlo do kompleksacije između liganda i kationa, mora doći do narušavanja interakcija između kationa i direktno i indirektno povezanih molekula otapala što je entalpijski najzahtjevnije za jako solvatirane katione navedenih svojstava.^{13,37} Iz termodinamičkih parametara određenih za nastanak kompleksnog spoja LiL^+ može se zaključiti da je proces entalpijski nepovoljan, a spontanost reakcije i značajan afinitet liganda prema kationu posljedica je puno većeg povoljnog entropijskog doprinosa.



Slika 29. Strukture kompleksa kaliksarenskog derivata **L** s litijevim (a), natrijevim (b) i kalijevim (c) kationom u etanolu pri 25 °C. Vodikovi atomi vezani na ugljikove atome izostavljeni su radi jasnoće prikaza.

Simulacije molekulske dinamike provedene su i za komplekse alkalijskih kationa liganda **L** u etanolu. Strukture kompleksa dobivene simulacijama prikazane su na slici 29, dok su rezultati prikazani u tablicama 9–11. Alkalijski kationi u svim strukturama smješteni su između eterskih i karbonilnih atoma kisika na donjem obodu liganda, pri čemu je litijev kation koordiniran s dva, a natrijev i kalijev kation u prosjeku s četiri kisikova atoma karbonilnih skupina. Kod svih proučavanih kompleksa dolazi do inkluzije molekule etanola u hidrofobnu kaliksarensku šupljinu. U slučaju litijevog i natrijevog kationa gotovo su podjednako zastupljene obje vrste, dok za kalijev dominira slobodan kompleks, bez molekule otapala u kaliksarenskoj košari. Inkluzija molekula otapala dovodi do ostvarivanja povoljnijih interakcija između liganda i otapala, dok na ostale interakcije nema znatan učinak.

Molekula etanola u kaliksarenskoj košari može se orijentirati na dva načina, a daleko dominantniji oblik je onaj u kojem se kisikov atom nalazi izvan košare. Izmjena molekula otapala u inkluzijskim kompleksima u etanolu je najdinamičnija od svih promatranih otapala te tijekom simulacije

u prosjeku dolazi do izmjene četrdeset molekula otapala, pri čemu je vrijeme zadržavanja pojedine molekule otapala u košari stoga je znatno kraće nego u drugim otapalima.

Tablica 10. Energije interakcija između liganada **L**, Li^+ i etanola, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u etanolu pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ i $t_{\text{sim}} = 50\text{ ns}$.

	LiL^+	LiL^+-EtOH
$E(\text{L}-\text{EtOH}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-567	-612
$E(\text{L}-\text{Li}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-495	-499
$E(\text{Li}^+-\text{EtOH}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-7	-5
t / t_{uk}	0,41	0,59
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	2,26	2,35
$N(\text{EtOH}_{\text{inkl}})$	-	47

Tablica 11. Energije interakcija između liganada **L**, Na^+ i etanola, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u etanolu pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ i $t_{\text{sim}} = 50\text{ ns}$.

	NaL^+	NaL^+-EtOH
$E(\text{L}-\text{EtOH}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-593	-594
$E(\text{L}-\text{Na}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-431	-432
$E(\text{Na}^+-\text{EtOH}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-3,9	-3,8
t / t_{uk}	0,48	0,52
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	3,77	3,81
$N(\text{EtOH}_{\text{inkl}})$	-	47

Tablica 12. Energije interakcija između liganada **L**, K^+ i etanola, vremenska zastupljenost pojedine vrste, broj koordiniranih karbonilnih skupina na metalni kation i broj molekula otapala izmijenjenih tijekom MD simulacije u etanolu pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ i $t_{\text{sim}} = 50\text{ ns}$.

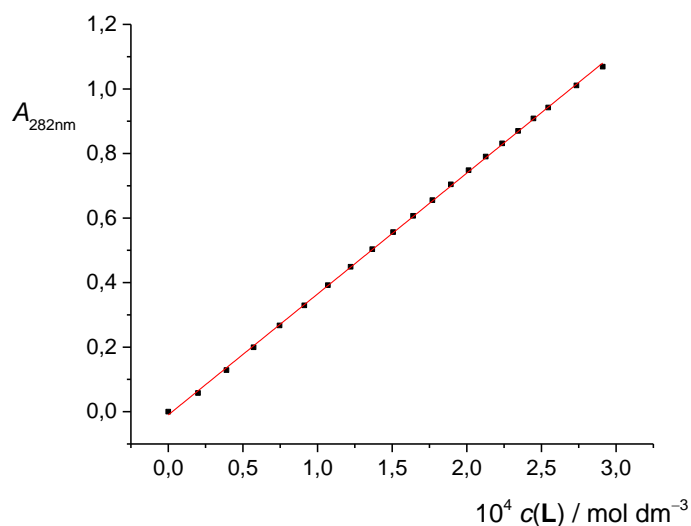
	KL^+	KL^+-EtOH
$E(\text{L}-\text{EtOH}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-571	-615
$E(\text{L}-\text{K}^+) / \text{kJ mol}^{-1}$	-331	-331
$E(\text{K}^+-\text{EtOH}) / \text{kJ mol}^{-1}$	-4	-2
t / t_{uk}	0,75	0,25
$N(\text{koordiniranih karbonila})$	3,96	3,97
$N(\text{EtOH}_{\text{inkl}})$	-	37

4.3. Utjecaj otapala na kompleksacijski afinitet liganda

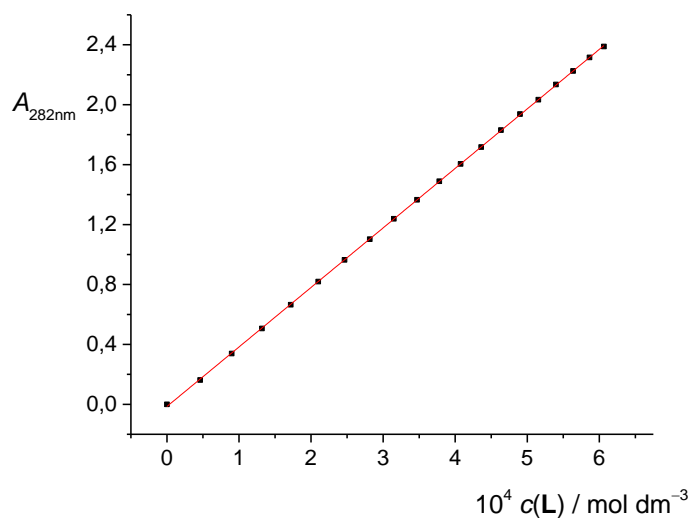
Spektrofotometrijski su određene topljivosti spoja **L** u *N*-metilformamidu i *N,N*-dimetilformamidu pomoću prethodno napravljenih baždarnih dijagramima (slike 30 i 31). Pomoću Lambert-Beerova zakona iz baždarnih je dijagrama određen molarni apsorpcijski koeficijenti liganda na valnoj duljini maksimalne apsorpcije, $\lambda = 282$ nm, a dobivene topljivosti dane su u tablici 13. Topljivost spoja **L** u etanolu nije uspješno određena zbog prevelike topljivosti spoja ($s > 0,3$ mol dm⁻³).

Tablica 13. Topljivost kaliksarenskog derivata **L** u više organskih otapala pri 25 °C.

Otapalo	$10^2 s(\mathbf{L})/\text{mol dm}^{-3} \pm \text{SE}$	$10^2 s(\mathbf{L})/\text{mol dm}^{-3} \pm \text{SE}$
NMF	$0,214 \pm 0,003$	15,2
DMF	$1,135 \pm 0,009$	11,1



Slika 30. Ovisnost apsorbancije otopine spoja **L** u *N*-metilformamidu o koncentraciji pri 25 °C i $l = 1$ cm.



Slika 31. Ovisnost apsorbancije otopine spoja **L** u *N,N*-dimetilformamidu o koncentraciji pri 25 °C i $l = 1$ cm.

U svrhu proučavanja utjecaja otapala na afinitet kaliksarenskog liganda prema proučavanim kationima na temelju eksperimentalno dobivenih topljivosti liganda određene su Gibbsove energije transfera za ligand te su prikupljeni literaturni podaci za transfer kationa (tablica 14).³⁷ Gibbsove energije transfera kompleksa određene su prema sljedećoj jednadžbi:

$$\Delta_t G^\circ(\text{ML}^+, \text{NMF} > s) = \Delta_r G^\circ(s) + \Delta_t G^\circ(\text{M}^+, \text{NMF} > s) + \Delta_t G^\circ(\text{L}, \text{NMF} > s) - \Delta_r G^\circ(\text{NMF}) \quad (46)$$

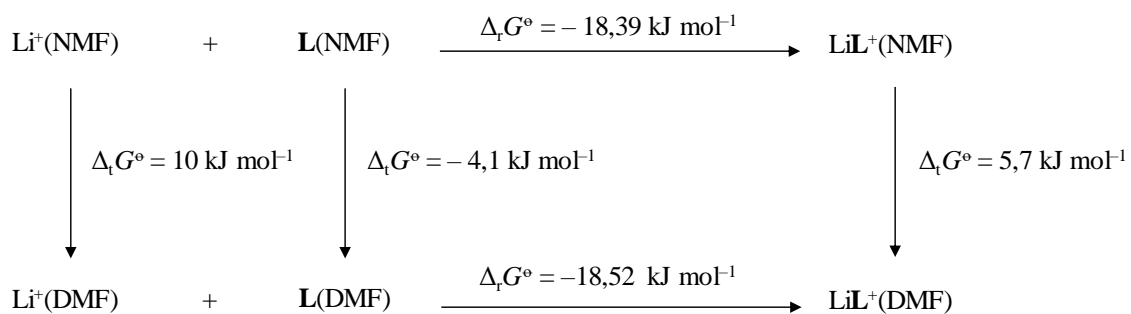
$$\Delta_t G^\circ(\text{M}^+, \text{NMF} > s) = \Delta_t G^\circ(\text{M}^+, \text{H}_2\text{O} > s) - \Delta_t G^\circ(\text{M}^+, \text{H}_2\text{O} > \text{NMF}) \quad (47)$$

Kao referentno otapalo uzet je *N*-metilformamid, a Gibbsove energije transfera računane su za prelazak iz *N*-metilformamida u *N,N*-dimetilformamid. Gibbsova energija transfera liganda za prelazak iz *N*-metilformamida u *N,N*-dimetilformamid je izračunana prema jednadžbi 40 i iznosi $-4,1 \text{ kJ mol}^{-1}$.

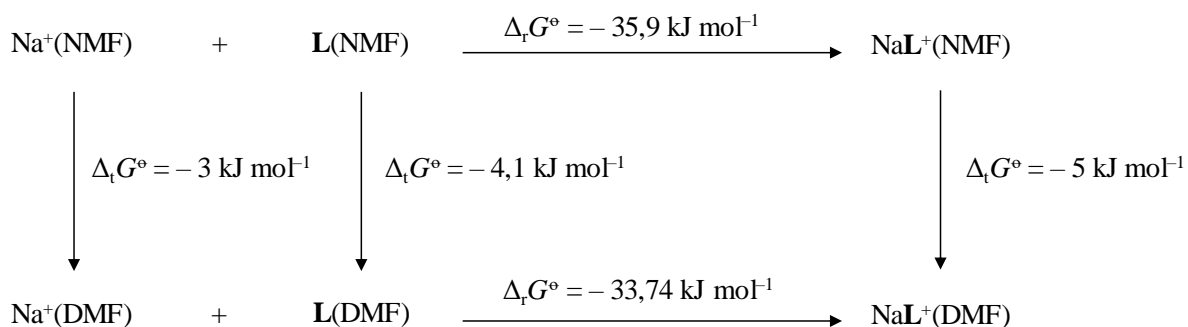
Tablica 14. Standardne Gibbsove energije transfera alkaljskih kationa iz *N*-metilformamida u druga otapala pri 25 °C. Podaci su preuzeti iz ref. ³⁷.

vrsta	$\Delta_t G^\circ(\text{NMF} > s) / \text{kJ mol}^{-1}$	
	DMF	EtOH
Li^+	10	31
Na^+	-3	21
K^+	-4	22

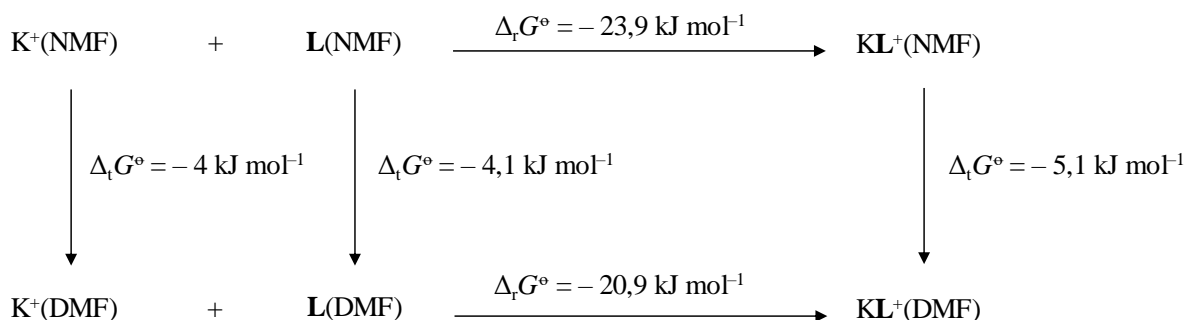
Razlike u kompleksacijskim afinitetima liganda u *N*-metilformamidu i *N,N*-dimetilformamidu dane su termodinamičkim ciklusom koji prikazuje reakcije kompleksiranja i transfere svih sudionika reakcije s pripadajućim vrijednostima tih termodinamičkih veličina (sheme 1-3).



Shema 1. Termodinamički ciklus reakcije kompleksiranja Li^+ i L u *N*-metilformamidu i *N,N*-dimetilformamidu iskazan preko Gibbsovih energija pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.



Shema 2. Termodinamički ciklus reakcije kompleksiranja Na^+ i L u *N*-metilformamidu i *N,N*-dimetilformamidu iskazan preko Gibbsovih energija pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.



Shema 3. Termodinamički ciklus reakcije kompleksiranja Na^+ i \mathbf{L} u N -metilformamidu i N,N -dimetilformamidu iskazan preko Gibbsovih energija pri $\vartheta = 25^\circ\text{C}$.

Standardne Gibbsove energije transfera kationa iz N -metilformamida u N,N -dimetilformamid pokazuju da je ligand \mathbf{L} povoljnije solvatiran u N,N -dimetilformamidu. Također, vidljivo je da je litijev kation snažnije solvatiran u N -metilformamidu, dok su natrijev i kalijev kation povoljnije solvatirani u N,N -dimetilformamidu. Prilikom nastanka kompleksa kaliksarena s ionom u otopini, mora doći do desolvatacije reaktanata, odnosno do otpuštanja molekula otapala koje čine solvatacijsku sferu. Što ion ima veću gustoću naboja i što je manji, kao što je to slučaj kod litijevog kationa, tada je desolvatacija proces energijski zahtjevan proces koji otežava nastanak kompleksa. Prema tome, gustoća naboja alkalijskih kationa također bitno utječe na stabilnost kompleksnih spojeva što je i pokazano promatranjem Gibbsovih energija transfera iona. Gibbsove energije transfera pokazuju da je solvatacija kompleksa LiL^+ povoljnija u N -metilformamidu (shema 1), dok je solvatacija kompleksa NaL^+ i KL^+ (sheme 2-3) povoljnija u N,N -dimetilformamidu. Povoljnija solvatacija reaktanata u N,N -dimetilformamidu otežava nastanak kompleksnih vrsta pa su zato Gibbsove energije kompleksiranja nešto nepovoljnije u tom otapalu. U slučaju litijevog kompleksa, nepovoljan transfer kationa iz N -metilformamida u N,N -dimetilformamid kompenzira povoljan utjecaj otapala na solvataciju liganda te nepovoljan transfer kompleksa, što za posljedicu ima neznačajnu promjenu afiniteta liganda prema tom kationu.

Budući da topljivost liganda \mathbf{L} nije određena u etanolu, utjecaj tog otapala nije se mogao u potpunosti ispitati. Topljivost liganda \mathbf{L} u etanolu je veća nego u N -metilformamidu i N,N -dimetilformamidu uslijed čega je transfer iz navedenih otapala u etanol povoljan. Takav transfer liganda nepovoljno doprinosi afinitetu receptora prema ionima alkalijskih metala u etanolu. Ipak, solvatacija kationa je najpovoljnija u N -metilformamidu (tablica 14), a najnepovoljnija u etanolu čime je nastanak kompleksnih vrsta u etanolu olakšan. S obzirom na vrijednosti Gibbsove energije transfera litijevog, natrijevog i kalijevog kationa iz N -metilformamida i N,N -dimetilformamida u etanol, koje se kreću u

rasponu od 21 kJ mol^{-1} do 31 kJ mol^{-1} , nepovoljna solvatacija kationa u etanolu je vjerojatno dominantan doprinos zbog kojeg je afinitet ispitivanog kaliksarenskog derivata prema svim ispitivanim ionima u etanolu najveći.

5. ZAKLJUČAK

U sklopu ovog rada određene su termodinamičke veličine kompleksiranja liganda **L** s kationima alkalijskih metala. Dobiveni rezultati analizirani su s obzirom na solvataciju sudionika reakcije te prema strukturnim značajkama liganda i nastalih kompleksa. Za istraživanje su odabrana otapala koja se razlikuju prema sposobnosti solvatacije kationa alkalijskih metala, a te se razlike očituju i u stabilnosti kompleksa u pojedinom otapalu.

Spektrofotometrijska, mikrokalorimetrijska i ^1H NMR istraživanja kompleksiranja kaliksarena **L** s alkalijskim kationima pružila su detaljan termodinamički uvid u reakcije kompleksiranja. Kaliksaren **L** veže litijev, natrijev i kalijev kation u *N*-metilformamidu, *N,N*-dimetilformamidu i etanolu. Najstabilniji kompleks kaliksarena u svim korištenim otapalima je onaj s natrijevim kationima, a po stabilnosti slijede kalijevi, pa litijevi kompleksi. Reakcije kompleksiranja uglavnom su entalpijski vođene, osim u slučaju litija kada zbog snažne solvatacije iona u otopini veći doprinos na reakcijsku Gibbovu energiju ima entropija. Rezultati svih eksperimentalnih metoda su u iznimno dobrom slaganju.

Razlike u kompleksacijskom afinitetu kaliksarena **L** prema ionima Li^+ , Na^+ i K^+ u *N*-metilformamidu i *N,N*-dimetilformamidu rastumačene su na temelju Gibbsove energije transfera između tih otapala. Stabilnost kompleksa liganda **L** s pojedinim kationom smanjuje se u nizu $\text{EtOH} > \text{NMF} > \text{DMF}$. Najveća stabilnost kompleksa liganda **L** u etanolu je najvjerojatnije posljedica nepovoljnije solvatacije iona u tom otapalu u odnosu na preostala dva otapala. Iznimka je kompleks LiL^+ kod kojeg nema razlike u stabilnosti u *N,N*-dimetilformamidu i *N*-metilformamidu. To je objašnjeno analizom Gibbsovih energija transfera iona gdje je uočeno da je litijev kation, za razliku od ostalih, nepovoljno solvatiran u *N,N*-dimetilformamidu u odnosu na *N*-metilformamid.

Važno je naglasiti da je kompleksiranje povoljnije što je veličina iona sličnija veličini veznog mjesta na molekuli. Najveća stabilnost natrijevih kompleksa kaliksarena **L** opažena na temelju eksperimentalnih rezultata, može se barem djelomično povezati sa strukturnim rezultatima dobivenih iz simulacija molekulske dinamike. Ti rezultati ukazuju na simetričnu koordinaciju natrijevih iona karbonilnim kisikovim atomima liganda, a također i simetrično uređenje ostatka liganda u kompleksu što je posljedica kompatibilnosti kationa i veznog mjesta. Simulacije molekulske dinamike upućuju na to da za razliku od slobodnog liganda, kod kompleksa kaliksarena **L** dolazi do povoljne inkluzije molekula otapala u hidrofobnu kaliksarensku šupljinu.

U budućim istraživanjima bilo bi korisno odrediti topljivost liganda u etanolu radi dodatnog razumijevanja utjecaja otapala na stabilnost kompleksa kaliksarena **L** s kationima alkalijskih metala u tom otapalu. Također, radi provedbe detaljne termodinamičke analize razlike afiniteta kaliksarena **L** u *N*-metilformamidu, *N,N*-dimetilformamidu i etanolu valjalo bi odrediti entalpijske i entropijske

doprinosi Gibbsovoj energiji transfera sudionika reakcije iz temperature ovisnosti topljivosti liganda u tim otapalima.

6. LITERATURNI IZVORI

1. J.M. Lehn, Supramolecular chemistry - Scope and perspectives: Molecules - Supermolecules - Molecular devices, *J. Incl. Phenom.* **6** (1988) 351–396.
2. B. Mokhtari, K. Pourabdollah, N. Dalali, Analytical applications of calixarenes from 2005 up-to-date, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **69** (2011) 1–55.
3. D. Nelson, M. Cox, *Lehninger's principles of biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2013.
4. J.M. Lehn, Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules, *Pure Appl. Chem.* **50** (1978) 871–892.
5. S. Otto, J. Reek, *Dynamic combinatorial chemistry*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2010.
6. C.D. Gutsche, *Calixarenes - an introduction*, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **34** (2008).
7. S. Shinkai, Calixarenes - the third generation of supramolecules, *Tetrahedron* **49** (1993) 8933–8968.
8. B.S. Creaven, D.F. Donlon, J. McGinley, Coordination chemistry of calix[4]arene derivatives with lower rim functionalisation and their applications, *Coord. Chem. Rev.* **253** (2009) 893–962.
9. Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, and J. Vicens, (Eds.), *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001.
10. A. Barišić, *Termodinamičko i strukturno istraživanje kompleksiranja alkalijskih kationa sa sekundarnim i tercijarnim amidnim derivatima kaliks[4]arena u više organskih otapala*, (Zagreb, 2016).
11. W. Śliwa, Calixarene Complexes with Transition Metal Ions, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **52** (2005) 13–37.
12. W. Sliwa, T. Girek, Calixarene complexes with metal ions, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **66** (2010) 15–41.
13. J. Požar, T. Preočanin, L. Frkanec, V. Tomišić, Thermodynamics of complexation of alkali metal cations by a lower-rim calix[4]arene amino acid derivative, *J. Solution Chem.* **39** (2010) 835–848.
14. K. Leko, N. Bregović, M. Cvetnić, N. Cindro, M. Tranfić Bakić, J. Požar, V. Tomišić, Complexation of Alkali Metal Cations by a Tertiary Amide Calix[4]Arene Derivative in Strongly Cation Solvating Solvents, *Croat. Chem. Acta* **90** (2017) 307–314.
15. S.G. Bott, A.W. Coleman, J.L. Atwood, Inclusion of Both Cation and Neutral Molecule by a Calixarene. Structure of the [p-tert-Butylmethoxycalix[4]arene–sodium–toluene]+Cation, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **108** (1986) 1709–1710.
16. A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi, R. Ungaro, G.D. Anreetti, F. Ugozzoli, The preparation and properties of a new lipophilic sodium selective ether ester ligand derived from p-t-butylcalix[4]arene, *Tetrahedron* **42** (1986) 2089–2100.
 17. F. Arnaud-Neu, E. Marques, M.J. Schwing-Weill, E.M. Collins, M. Deasy, M.A. McKervery, E.M. Seward, G. Ferguson, B. Kaitner, A.J. Lough, B.L. Ruhl, S.J. Harris, Synthesis, X-ray Crystal Structures, and Cation-Binding Properties of Alkyl Calixaryl Esters and Ketones, a New Family of Macrocyclic Molecular Receptors, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8681–8691.
 18. M.F. Arnaud-Neu, S. Barbosa, F. Berny, A. Casnati, N. Muzet, A. Pinalli, R. Ungaro, M.J. Schwing-Weill, G. Wipff, Modulation of cation binding in calix[4]arene amides: synthesis, complexation and molecular modelling studies, *J. Chem. Soc. Trans. 2* (1999) 1727–1738.
 19. G. Horvat, V. Stilinović, T. Hrenar, B. Kaitner, L. Frkanec, V. Tomišić, An integrated approach (thermodynamic, structural, and computational) to the study of complexation of alkali-metal cations by a lower-rim calix[4]arene amide derivative in acetonitrile, *Inorg. Chem.* **51** (2012) 6264–6278.
 20. J.K.W. Chui, T.M. Fyles, Ionic conductance of synthetic channels: analysis, lessons, and recommendations, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 148–175.
 21. G. Horvat, V. Stilinović, B. Kaitner, L. Frkanec, V. Tomišić, The effect of specific solvent-solute interactions on complexation of alkali-metal cations by a lower-rim calix[4]arene amide derivative, *Inorg. Chem.* **52** (2013) 12702–12712.
 22. A.F. Danil De Namor, W.B. Aparicio-Aragon, M.T. Goitia, A.R. Casal, Cation Complexation by a Lower Rim Calix(4)arene Derivative: Structural, Electrochemical and Thermodynamic Studies, *Supramol. Chem.* **16** (2004) 423–433.
 23. A.F. Danil de Namor, M.L. Zapata-Ormachea, R.G. Hutcherson, Solution Thermodynamics of the Reactants and Product Involved in the Complexation of a Calix(4)arene Derivative and the Silver Cation in Various Solvents, *J. Phys. Chem. B* **103** (1999) 366–371.
 24. M.T. Bakić, D. Jadreško, T. Hrenar, G. Horvat, J. Požar, N. Galić, V. Sokol, R. Tomaš, S. Alihodžić, M. Žinić, L. Frkanec, V. Tomišić, Fluorescent phenanthridine-based calix[4]arene derivatives: synthesis and thermodynamic and computational studies of their complexation with alkali-metal cations, *RSC Adv.* **5** (2015) 23900–23914.
 25. A.S. de Araujo, O.E. Piro, E.E. Castellano, A.F. Danil de Namor, Combined crystallographic and solution molecular dynamics study of allosteric effects in ester and ketone p-tert-butylcalix[4]arene derivatives and their complexes with acetonitrile, Cd(II), and Pb(II)., *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 11885–11894.
 26. A.F. Danil de Namor, R.M. Cleverley, M.L. Zapata-Ormachea, Thermodynamics of Calixarene

- Chemistry, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2495–2526.
27. J. Požar, I. Nikšić-Franjić, M. Cvetnić, K. Leko, N. Cindro, K. Pičuljan, I. Borilović, L. Frkanec, V. Tomišić, Solvation Effect on Complexation of Alkali Metal Cations by a Calix[4]arene Ketone Derivative, *J. Phys. Chem. B* **121** (2017) 8539–8550.
 28. A.F. Danil de Namor, D. Kowalska, E.E. Castellano, O.E. Piro, F.J. Sueros Velarde, J. Villanueva Salas, Lower rim calix(4)arene ketone derivatives and their interaction with alkali metal cations. Structural and thermodynamic (solution and complexation) characterisation of the tetraphenyl ketone derivative and its sodium complex, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **3** (2001) 4010–4021.
 29. P. Thordarson, Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305–1323.
 30. P.A. i J. de Paula, *Atkins' Physical Chemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2006.
 31. G. Horvat, *Eksperimentalno određivanje konstanti stabilnosti*, rukopis (Zagreb, 2012).
 32. G. Horvat, *Reakcijska kalorimetrija*, rukopis (Zagreb, 2012).
 33. K.A. Connors, *Chemical Kinetics, The Study Of Reaction Rates In Solution*, (VCH Publishers: 1990).
 34. M.J. Abraham, D. van der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, *GROMACS User Manual version 5.0*, (2014).
 35. B. Bertoša, N. Mrnjavac, *Upute za vježbe iz računalne biofizike*, (2015).
 36. Y. Marcus, *Ion Properties*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1997., (CRC Press, Boca Raton, FL: 1997).
 37. Y. Marcus, *Ion properties*, Marcel Dekker, New York, 1997.
 38. Y. Marcus, The thermodynamics of solvation of ions. Part 2.—The enthalpy of hydration at 298.15 K, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases* **83** (1987) 339–349.
 39. P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs, *Talanta* **43** (1996) 1739–1753.
 40. H.J.C. Berendsen, D. van der Spoel, R. van Drunen, GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation, *Comput. Phys. Commun.* **91** (1995) 43–56.
 41. E. Lindahl, B. Hess, D. van der Spoel, GROMACS 3.0: a package for molecular simulation and trajectory analysis, *J. Mol. Model.* **7** (2001) 306–317.
 42. D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof, A.E. Mark, H.J.C. Berendsen, GROMACS: Fast, flexible, and free, *J. Comput. Chem.* **26** (2005) 1701–1718.
 43. B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, E. Lindahl, GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation, *J. Chem. Theory Comput.* **4** (2008) 435–447.

44. S. Pronk, S. Páll, R. Schulz, P. Larsson, P. Bjelkmar, R. Apostolov, M.R. Shirts, J.C. Smith, P.M. Kasson, D. van der Spoel, B. Hess, E. Lindahl, GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit, *Bioinformatics* **29** (2013) 845–854.
45. S. Páll, M.J. Abraham, C. Kutzner, B. Hess, E. Lindahl, Tackling Exascale Software Challenges in Molecular Dynamics Simulations with GROMACS, *Lect. Notes Comput. Sci.* (2015) 3–27.
46. M.J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J.C. Smith, B. Hess, E. Lindahl, GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers, *SoftwareX* **1–2** (2015) 19–25.
47. G. Horvat, *Termodinamičko i strukturno istraživanje kompleksiranja kalijevih kationa s amidnim derivatima kalijevih [4]arena*, doktorska disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2012.
48. W.C. Swope, H.C. Andersen, P.H. Berens, K.R. Wilson, A computer simulation method for the calculation of equilibrium constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters, *J. Chem. Phys.* **76** (1982) 637–649.
49. T. Darden, D. York, L. Pedersen, Particle mesh Ewald: An Nlog(N) method for Ewald sums in large systems, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 10089–10092.
50. U. Essmann, L. Perera, M.L. Berkowitz, T. Darden, H. Lee, L.G. Pedersen, A smooth particle mesh Ewald method, *J. Chem. Phys.* **103** (1995) 8577–8593.
51. S. Nosé, A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble, *Mol. Phys.* **52** (1984) 255–268.
52. W. Hoover, Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions, *Phys. Rev. A* **31** (1985) 1695–1697.
53. G.J. Martyna, M.E. Tuckerman, D.J. Tobias, M.L. Klein, Explicit reversible integrators for extended systems dynamics, *Mol. Phys.* **87** (1996) 1117–1157.
54. W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: Visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph.* **14** (1996) 33–38.
55. V. Böhmer, Calixarenes, Macrocycles with(Almost) Unlimited Possibilities, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **34** (1995) 713–745.

Zahvale

Ovim putem bih se htjela zahvaliti mentoru doc. dr. sc. Gordanu Horvatu na pruženoj prilici za rad, prenesenom znanju te na poticanju kritičnosti i samostalnosti tijekom izrade ovog rada. Hvala na svim konstruktivnim raspravama, savjetima i idejama kojima održavate moju motivaciju i interes za rad u kemiji.

Hvala svim djelatnicima i studentima Zavoda za fizikalnu kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu na ugodnoj radnoj atmosferi, a posebno bih se htjela zahvaliti Katarini na pruženoj pomoći i podršci kad god je trebalo. Hvala Tomislavu Piteši na pomoći oko kojekakvih računalnih nedoumica.

Hvala Demianu na optimizmu, razumijevanju i potpori.

Na kraju, veliko hvala mojoj mami i tati.

Sažetak

Termodinamičko i strukturno istraživanje kompleksiranja alkalijskih kationa s tercijarnim amidnim derivatom kaliks[4]arena u nekoliko organskih otapala

Tamara Rinkovec

U okviru ovog rada sustavno je istražen utjecaj otapala na ravnoteže reakcija kompleksiranja tercijarnog amidnog derivata kaliks[4]arena (**L**) s kationima alkalijskih metala u *N*-metilformamidu (NMF), *N,N*-dimetilformamidu (DMF) i etanolu (EtOH). Kompleksacijski afiniteti liganda prema navedenim kationima proučavani su ¹H NMR i UV-Vis spektrofotometrijskim titracijama te primjenom izotermne titracijske mikrokolorimetrije. Određene su konstante stabilnosti odgovarajućih kompleksa, kao i pripadajuće termodinamičke reakcijske veličine. Utjecaj otapala dodatno je istražen određivanjem Gibbsovih energija transfera iz *N*-metilformamida u *N,N*-dimetilformamid za sve sudionike reakcije. Kako bi se stekao detaljniji uvid u molekulsku sliku procesa vezanja kationa i molekula otapala sa istraživanim spojem provedene su odgovarajuće računalne simulacije primjenom metode klasične molekulske dinamike.

Proučavani kaliksaren veže litijeve, natrijeve i kalijeve katione u svim ispitivanim otapalima. Reakcije kompleksiranja su entalpijski kontrolirane, osim pri vezanju litijevog kationa u etanolu gdje je zbog izrazito dobre solvatacije kationa proces vezanja entropijski kontroliran. Kaliksaren **L** preferentno veže natrijev kation, a opažena promjena afiniteta liganda prema alkalijskim kationima u pojedinom otapalu posljedica je različite solvatacije iona. Utjecaj otapala na kompleksiranje u *N*-metilformamidu i *N,N*-dimetilformamidu rastumačen je na temelju Gibbsove energije transfera iona. Simulacije molekulske dinamike pokazale su da je kation u kompleksu koordiniran svim fenolnim atomima kisika te varijabilnim brojem karbonilnih kisika. Također, opaženo je da za razliku od slobodnog liganda, kompleksi liganda s alkalijskim kationima pokazuju veću sklonost inkluziji molekula otapala u hidrofobnu kaliksarensku košaru. Taj proces u slučaju kompleksa **L** s litijevim i natrijevim ionima za posljedicu ima ostvarivanje povoljnije energije interakcije između kationa i liganda.

Ključne riječi: kaliks[4]aren, kompleksiranje, mikrokolorimetrija, spektrofotometrija, molekulska dinamika

Summary

Thermodynamic and structural studies on the complexation of alkali-metal cations with tertiary calix[4]arene amide derivate in several organic solvents

Tamara Rinkovec

The solvent effect on the equilibria of complexation reactions of a calix[4]arene tertiary amide derivative (**L**) with alkali-metal cations was systematically investigated in *N*-methylformamide (NMF), *N,N*-dimethylformamide (DMF), and ethanol (EtOH). Complexation affinities of ligand towards alkali cations were explored by means of UV-Vis spectrophotometric, ¹H NMR and isothermal microcalorimetric titrations. The stability constants of the complexes, as well as the corresponding thermodynamic reaction quantities were determined by these methods. The solvent effect was additionally explored by the measurement of transfer Gibbs energies of all reaction participants. To get further insight into the molecular picture of binding of cations and solvent molecules by the investigated calix[4]arene, classical molecular dynamics simulations were carried out.

Investigated calixarene **L** binds lithium, sodium and potassium cations in all examined solvents. Complexation reactions were enthalpically driven, with only exception being binding of lithium cation in ethanol whose binding was entropically controlled due to strong cation solvation. Calixarene **L** preferentially binds sodium cation and the change in affinity of ligand towards alkali metal cations in each examined solvent is due to difference in ion solvation. The solvent effect on complexation in *N*-methylformamide and *N,N*-dimethylformamide was elucidated on the basis of transfer Gibbs energy of ions. Molecular dynamics simulations showed that the complexed cation was coordinated with all phenol oxygen atoms and variable number of carbonyl oxygen atoms. Furthermore, a preference for inclusion of solvent molecule in the calixarene cone for the alkali metal complex over free ligand was observed. The process of inclusion of solvent molecule in the case of lithium and sodium complexes lead to more favorable interactions between cation and ligand.

Keywords: calix[4]arene, microcalorimetry, spectrophotometry, complexation, molecular dynamics.

Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Tamara Rinkovec
Datum i mjesto rođenja: 07. listopada 1994., Varaždin
e-mail: tamara.rinkovec@gmail.com

Obrazovanje

2016 – danas Istraživački diplomski studij kemije, grane fizikalna kemija i biokemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2013 – 2016 Sveučilišna prvostupnica kemije, *summa cum laude*
Kemijski odsjek Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2009 – 2013 Prva gimnazija Varaždin, IBDP Programme, Varaždin
2001 – 2009 Šesta osnovna škola, Varaždin

Sudjelovanje na znanstvenim i stručnim skupovima

22.-25. rujna 2016. 24th Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting, Bol, Hrvatska.
18.-19. veljače 2016. XI. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska.
5.-14. lipnja 2015. Erice International School of Crystallography, 48th Course, Engineering Crystallography: from Molecule to Crystal to Functional Form, Erice, Italija.

Publikacije

M. Đaković, Ž. Soldin, B.-M. Kukovec, I. Kodrin, C. B. Aakeröy, N. Baus i T. Rinkovec, Building inorganic supramolecular architectures using principles adopted from the organic solid state, *IUCrJ*, **5** (2018) 5, 13-21.

Nagrade i priznanja

2018. Pohvalnica Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za izuzetan uspjeh u studiju
2017. Rektorova nagrada za Društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za organizaciju Simpozija studenata kemičara (SiSK)
2015. – danas Stipendija Sveučilišta u Zagrebu

Ostale aktivnosti

2017. Erasmus+ stručna praksa na Stratingh Institutu za kemiju, Rijksuniversiteit Groningen, Nizozemska
2017. Predsjednica Organizacijskog odbora 4. Simpozija studenata kemičara
2016. – danas Demonstratorica u Praktikumu fizikalne kemije 1 i 2
2014. – 2015. Demonstratorica iz Matematike 1 i 2

Popularizacija znanosti

2016. – danas Voditeljica udruge PO Entropija
2014. – danas Otvoreni dan Kemijskog odsjeka
2014., 2016. Voditeljica radionica na Ljetnoj Tvornici Znanosti u Samoboru i na Summer School of Science S3 u Požegi