

# Termodinamika kompleksiranja derivata benzena s beta-ciklodekstrinom i kukurbit[7]urilom

---

**Babić, Tea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:683848>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Tea Babić

**TERMODINAMIKA KOMPLEKSIRANJA  
DERIVATA BENZENA S  
 $\beta$ -CIKLODEKSTRINOM I  
KUKURBIT[7]URILOM**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistre kemije

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Josipa Požara i neposrednim voditeljstvom Andree Usenik, mag. chem.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom Koordinacijske reakcije makrocikličkih liganada u otopini (IP-2019-04-9560, MacroSol, voditelj prof. dr. sc. Vladislav Tomišić).

## Zahvale

*Najprije bih se htjela zahvaliti svom mentoru izv. prof. dr. sc. Josipu Požaru i neposrednoj voditeljici Andrei Usenik, mag. chem. Zbog njih sam imala priliku naučiti puno o fizikalnoj kemiji, ali i izvan nje. Hvala na svom uloženom vremenu i trudu te na svim savjetima i poticajima.*

*Želim se zahvaliti i svim djelatnicima Zavoda za fizikalnu kemiju, na uvijek ugodnoj atmosferi i na svim vrijednim iskustvima.*

*Hvala dr. sc. Katarini Pičuljan na pomoći s NMR eksperimentima, a dr. sc. Nikoli Bedekoviću na DFT izračunima.*

*Hvala društvu koje je tu još od Šibenika i „Đulinovca“ pa do Zagreba, Miji, Dori, Dokiju, Vekiju i Lei. Hvala na svim lijepim iskustvima na faksu i izvan njega. Također, hvala i mojim fizikalcima s godine.*

*Za kraj, veliko hvala osobama koje su bez iznimke bile tu za mene – mama, tata, Karlo i Antonio.*

# Sadržaj

|  |           |
|--|-----------|
| <b>SAŽETAK.....</b>  | <b>V</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>  | <b>VI</b> |
| <b>§ 1. UVOD.....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1. Cilj i opseg rada.....  | 3         |
| <b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>  | <b>4</b>  |
| 2.1. Hidrofobni efekt .....  | 4         |
| 2.2. Makrociklički receptori.....  | 7         |
| 2.2.1. Ciklodekstrini .....  | 8         |
| 2.2.2. Kukurbiturili .....   | 11        |
| 2.3. Eksperimentalno određivanje konstante stabilnosti.....                                  | 14        |
| 2.3.1. Izotermna titracijska mikrokalorimetrija .....  | 14        |
| 2.3.2. NMR spektroskopija .....  | 17        |
| <b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>  | <b>19</b> |
| 3.1. Materijali .....  | 19        |
| 3.2. Izotermna titracijska mikrokalorimetrija .....  | 19        |
| 3.3. NMR spektroskopija.....   | 20        |
| <b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>   | <b>21</b> |
| 4.1. Kompleksiranje derivata benzena s kukurbit[7]urilom .....                               | 21        |
| 4.1.1. Benzen i monosupstituirani derivati.....  | 21        |
| 4.1.2. Kompleksiranje derivata fenola .....  | 30        |
| 4.2. Usporedba kompleksiranja s $\beta$ -ciklodekstrinom i kukurbit[7]urilom .....           | 38        |
| 4.2.1. Kompleksiranje 4-tert-butilfenola s $\beta$ -ciklodekstrinom.....                     | 38        |
| 4.2.2. Usporedba kompleksacijskih afiniteta $\beta$ -ciklodekstrina i kukurbit[7]urila ..... | 42        |
| <b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>  | <b>47</b> |
| <b>§ 8. DODATAK .....</b>  | <b>50</b> |
| 8.1. DFT metode <sup>56</sup> .....  | 57        |
| 8.1.1. Teorija funkcionala gustoće.....  | 57        |
| 8.1.2. Eksperimentalni dio .....   | 58        |
| <b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>  | <b>LX</b> |



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

Diplomski rad

## SAŽETAK

### TERMODINAMIKA KOMPLEKSIRANJA DERIVATA BENZENA S $\beta$ -CIKLODEKSTRINOM I KUKURBIT[7]URILOM Tea Babić

U okviru rada istražena je termodinamika kompleksiranja benzena te njegovih mono- i 1,4-disupstituiranih derivata s kukurbit[7]urilom (**CB7**) i  $\beta$ -ciklodekstrinom ( **$\beta$ -CD**), pomoću titracijske mikrokolorimetrije i NMR spektroskopije u vodi. Vrijednosti  $\log K^\circ$  istraženih kompleksa s **CB7** su u rasponu od 6,32 (benzen) do 3,13 (hidrokinon), a kompleksiranje je u svim slučajevima entalpijski kontrolirano. Razlike u afinitetima prema istraženim gostima mogu se pojasniti razlikama u hidrataciji gostiju, elektron-donorskim (-akceptorskim) svojstvima supstituenata te položajem funkcionalnih skupina na benzenu. Kompleksi derivata funkcionaliziranih s elektron-donorskim skupinama primarno su stabilniji zbog egzotermnijeg kompleksiranja. Slično, veći afinitet **CB7** prema istraženim gostima u usporedbi s  **$\beta$ -CD** posljedica je povoljnije reakcijske entalpije. Istraživanja termodinamike kompleksiranja u širem temperaturnom području ukazuju na značajnu temperaturnu ovisnost  $\Delta_r H^\circ$  i  $\Delta_r S^\circ$ , koje je u svim slučajevima rezultiralo entalpijsko-entropijskom kompenzacijom. Navedena činjenica ukazuje na ispravnost klasičnog (*iceberg*) modela hidratacije gosta pri nižim temperaturama.

(59 stranica, 43 slike, 5 tablica, 73 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi:  $\beta$ -ciklodekstrin, derivati benzena, hidrofobni efekt, inkluzijski kompleks, kukurbit[7]uril, termodinamika kompleksiranja

Mentor: izv. prof. dr. sc. Josip Požar  
Neposredni voditelj: Andrea Usenik, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Josip Požar
  2. izv. prof. dr. sc. Vladimir Stilinović
  3. doc. dr. sc. Nikola Cindro
- Zamjena: doc. dr. sc. Nikola Bregović

Datum diplomskog ispita: 28. rujna 2022.



University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Chemistry

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### COMPLEXATION THERMODYNAMICS OF BENZENE DERIVATIVES WITH $\beta$ -CYCLODEXTRIN AND CUCURBIT[7]URIL Tea Babić

The complexation of mono- and 1,4-disubstituted derivatives of benzene with cucurbit[7]uril (**CB7**) and  $\beta$ -cyclodextrin ( **$\beta$ -CD**) was explored in water by means of titration microcalorimetry and NMR spectroscopy. Determined  $\log K^\circ$  values of the **CB7** complexes were in the range of 6,32 (benzene) to 3,13 (hydroquinone), while the complexation reactions were always enthalpically controlled. The differences in complexation affinities could be rationalized by considering the guest hydration, electron-donor (-acceptor) properties of the substituents and their position. Complexes of the derivatives functionalized with electron-donor groups were more stable due to more favourable complexation energetics. The  **$\beta$ -CD** affinity for each guest was always lower than that of **CB7** because of less exothermic inclusion. Investigations in a wider temperature range revealed significant temperature dependence of the  $\Delta_r H^\circ$  and  $\Delta_r S^\circ$  which resulted in almost complete enthalpy-entropy compensation. This fact supports classic (*iceberg*) model of hydrophobic hydration at lower temperatures.

(59 pages, 43 figures, 5 tables, 73 references, original in Croatian)

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

Keywords: benzene derivatives,  $\beta$ -cyclodextrin, complexation thermodynamics, cucurbit[7]uril, hydrophobic effect, inclusion complex

Mentor: Dr. Josip Požar, Associate Professor  
Assistant mentor: Andrea Usenik, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Josip Požar, Associate Professor
  2. Dr. Vladimir Stilinović, Associate Professor
  3. Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Nikola Bregović, Assistant Professor

Date of exam: 28<sup>th</sup> September 2022

## § 1. UVOD

Međumolekulske interakcije ostvarene između domaćina i gostiju, odnosno desolvatacija veznog mjesta i funkcionalnosti koje interagiraju s receptorom pokretačke su sile nastajanja supramolekulskih kompleksa.<sup>1</sup> Produkti spomenutih reakcija široko su rasprostranjeni u prirodi. Enzimi prepoznaju i vežu točno određene supstrate, antitijela antigene, a razni proteini se često međusobno povezuju. Znanstvenici inspirirani prirodom modificiraju njihovu strukturu i kemijska svojstva, sintetiziraju i proučavaju nove receptore nastojeći ih učiniti selektivnijim i specifičnijim za različite supstrate. Razumijevanje termodinamike reakcija kompleksiranja posebno je važan korak u procesu optimizacije domaćina koji otvara prostor i za širu primjenu raznih receptora u različitim područjima ljudske djelatnost.<sup>2,3</sup> Dugogodišnjim istraživanjem različitih klasa receptora električkih i neutralnih kemijskih vrsta prepoznata je važnost dvaju svojstava dobrih domaćina poznatih pod nazivom kelatni i makrociklički efekt.<sup>1</sup> Oba se pojma odnose na reorganizaciju veznog mjesta, odnosno prisustvo većeg broja kovalentno povezanih funkcionalnih skupina za prepoznavanje gosta (kelatni efekt) čija se konformacijska sloboda može ograničiti ciklizacijom (makrociklički efekt).

Od različitih klasa receptora kemijskih vrsta ističu se makrociklički spojevi koji selektivno vežu hidrofobne podjedinice gostiju u vodi. Za razliku od receptora za električki nabijene i polarne vrste, koji goste prepoznaju pomoću elektron-donorskih i elektron-akceptorskih skupina, spomenuti domaćini posjeduju nepolarne šupljine u koje se smještaju odgovarajući gosti s kojima ostvaruju slabe van der Waalsove interakcije. Međutim, unatoč relativno slabim interakcijama receptora i molekula gosta, stabilnost je nastalih kompleksnih vrsta nerijetko vrlo visoka (konstante stabilnosti kompleksa stehiometrije 1:1 dostižu vrijednosti i do  $10^{10}$ ).<sup>4</sup>

Od početaka istraživanja makrocikličkih receptora hidrofobnih vrsta sedamdesetih godina 20. stoljeća stabilnost nastalih kompleksnih vrsta prvenstveno se veže uz termodinamički povoljnu dehidrataciju gosta i veznog mjesta. Pritom postoje dva načina tumačenja hidrofobno uzrokovane asocijacije: klasično i neklasično. Prema klasičnom modelu hidrofobne hidratacije (engl. *iceberg* model), temeljenom na termodinamičkim<sup>5,6,7</sup> i spektroskopskim<sup>8-11</sup> istraživanjima vodenih otopina hidrofobnih vrsta, njihovo prisustvo inducira nastanak hidratacijskih ljuski sličnim klatratima. Sukladno, hidrofobna asocijacija takvih vrsta u vodi bi trebala biti entropijski kontrolirana. Posve suprotno, istraživanja reakcija kompleksiranja s



klasama hidrofobnih receptora poput ciklodekstrina, kukurbiturila i kaliksarena nedvojbeno su ukazala na entalpijski kontrolirano kompleksiranje.<sup>9-15</sup> Sustavna istraživanja organizacije vode u šupljinama navedenih receptora ukazala su da inkludirane molekule vode ostvaruju manji broj vodikovih veza u usporedbi s *bulk* vodom. Njihovo je otpuštanje, kao posljedica inkluzije gosta, stoga entalpijski povoljno te uz ostvarene disperzijske interakcije odgovorno za egzotermno kompleksiranje.<sup>13-16</sup> Navedeno tumačenje termodinamike reakcija kompleksiranja međutim ne uzima u obzir saznanja o organizaciji molekula vode oko hidrofobnih gostiju,<sup>8-11,17,18</sup> koja u mnogim slučajevima ukazuju na ispravnost klasičnog modela hidratacije. U nedavnim istraživanjima utjecaja temperature na termodinamiku kompleksiranja alifatskih (poli)cikličkih i linearnih gostiju s  $\beta$ -ciklodekstrinom i kukurbit[7]urilom<sup>15,19,20</sup> zamijećena je izrazita temperaturna ovisnost reakcijskih entalpija i entropija pri čemu su standardne reakcijske Gibbsove energije vrlo slabo ovisile o temperaturi (temperaturna entalpijsko-entropijska kompenzacija). Kompleksiranje u svim slučajevima bilo je entalpijski povoljnije i entropijski nepovoljnije pri višim temperaturama. Drugim riječima, rezultati su bili u skladu s klasičnim modelom hidratacije gostiju pri nižim temperaturama i neklasičnim modelom pri višim temperaturama.

Ciklodekstrini su najistraženija klasa receptora za hidrofobne vrste. Riječ je o makrocikličkim oligomerima glukoze koji sadrže različit broj podjedinica. Preferiraju alifatske poli(cikličke) goste koji veličinom odgovaraju hidrofobnoj šupljini receptora. Naime konstante stabilnosti s aromatskim spojevima redovito su niže od onih s alifatskim cikličkim spojevima koji sadrže jednak broj ugljikovih atoma.<sup>16</sup> Afinitet glikourilnih receptora hidrofobnih vrsta (kukurbiturili) prema alifatskim gostima vrlo je dobro istražen. Kao i u slučaju ciklodekstrina, najviše konstante stabilnosti zamijećene su u slučaju kompleksa s policikličkim gostima koji su veličinom kompatibilni veznom mjestu receptora.<sup>4</sup> Međutim, za razliku od ciklodekstrina, kompleksiranje aromatskih ugljikovodika i njihovih derivata s kukurbiturilima relativno je slabo istraženo. U ovom radu ispitan je utjecaj supstituenata i temperature na termodinamiku kompleksiranja derivata benzena s kukurbit[7]urilom (**CB7**) i  $\beta$ -ciklodekstrinom ( **$\beta$ -CD**), (slika 1). Supstituenti na benzenu uključuju hidroksilnu, halogensku, nitrilnu i *tert*-butilnu skupinu i odabrani su s obzirom na razlike u njihovim elektron-donorskim (-akceptorskim) svojstvima. Istraženi receptori sastoje se od sedam monomernih podjedinica i veličinom su kompatibilni s benzenom.



## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Hidrofobni efekt

Pod hidrofobnim efektom podrazumijeva se pojava asocijacije hidrofobnih vrsta u vodi što uključuje i inkluziju hidrofobnih vrsta u odgovarajuće amfifilne receptore, karakterizirane nepolarnom unutrašnjosti (šupljinom) i hidrofilnom vanjskom površinom te obodima na kojima se nalaze funkcionalnosti koje osiguravaju topljivost receptora u vodi. Hidrofobno uzrokovana asocijacija nepolarnih vrsta usko je vezana uz hidrataciju vrsta koje asociiraju. Naime, za razliku od kompleksiranja iona u vodi gdje se izrazito povoljan doprinos kompleksiranju ostvaruje vezanjem iona na prikladno (u pravilu električki nabijeno ili vrlo polarno) vezno mjesto, između hidrofobnih vrsta djeluju slabe disperzijske interakcije. Sukladno, tumačenje iznimne stabilnosti inkluzijskih kompleksa različitih gostiju s odgovarajućim receptorima usmjereno je prvenstveno na hidrataciju gostiju, odnosno lipofilne šupljine.<sup>13,14,16</sup>

Prva saznanja o hidrataciji hidrofobnih vrsta u vodi vezana su uz mjerenja viskoznosti čiste vode te vodenih otopina jednostavnih alifatskih alkohola, odnosno uz određivanje topljivosti plemenitih i dvoatomnih plinova, te pripadnih entalpija otapanja.<sup>21</sup> Viskoznost spomenutih otopina bila je redovito veća od viskoznosti vode, odnosno svi hidrofobni soluti ponašali su se kao kozmotropi (engl. *water structure makers*). Otapanje je također bilo egzotermno i entropijski nepovoljno. Na temelju navedenih rezultata Frank i Evans 1952. godine postavljaju klasični (*iceberg*) model hidrofobne hidratacije prema kojemu otapanje hidrofobnih vrsta u vodi rezultira nastankom struktura sličnim klatratima u kojima su molekule vode povezane jačim vodikovim vezama u usporedbi s čistom vodom.<sup>8,22</sup> Prema klasičnom modelu hidrofobne solvatacije, asocijacija hidrofobnih površina u vodi trebala je biti entropijski kontrolirana i endotermna, međutim prva kalorimetrijska istraživanja inkluzije hidrofobnih gostiju u ciklodekstrine bila su u suprotnosti s predloženim modelom. Naime, kompleksiranje je u velikoj većini slučajeva bilo egzotermno i entropijski nepovoljno.<sup>16</sup>

Difrakcijska istraživanja vodikovih veza između molekula vode u šupljini ciklodekstrina ukazala su na slabiju povezanost hidratacijske vode u usporedbi s otapalom.<sup>23</sup> Daljnjim istraživanjima *bulk* i hidratacijske vode metodama molekulske dinamike ustanovljeno je da molekula vode u čistoj vodi ostvaruje prosječno 3,62 vodikovih veza, 2,86 u slučaju  $\alpha$ -, a 2,96 u slučaju  $\beta$ -ciklodekstrina. Navedena činjenica bila je u skladu s egzotermnom inkluzijom

velike većine spojeva, a entalpijski povoljna asocijacija nepolarnih vrsta u vodi prozvana je neklasičnim hidrofobnim efektom.<sup>12-14</sup>

Druga nazastupljenija klasa makrocikličkih receptora jesu kukurbiturili. Ovi sintetski receptori sastoje se od kovalentno povezanih glikourilnih podjedinica. Kao i u slučaju ciklodekstrina unutrašnjost je hidrofobna, a obodi i površina molekule izložena otapalu su hidrofilni.<sup>24</sup> Kukurbiturili pokazuju znatno veći afinitet za vezanje alifatskih i aromatskih spojeva u usporedbi s ciklodekstrinima sličnog volumena šupljine, što je posljedica znatno povoljnijih reakcijskih entalpija.<sup>20</sup> Razlike u energetici inkluzije između spomenutih klasa receptora pripisuju se slabijoj organizaciji molekula vode unutar kukurbiturila. Molekula vode u šupljini kukurbit[7]urila ostvaruje prosječno 2,52 vodikove veze sa susjedima, odnosno 2,96 u slučaju  $\beta$ -ciklodekstrina.<sup>14</sup>

Istraživanja termodinamike kompleksiranja hidrofobnih gostiju s ciklodekstrinima<sup>15,17</sup> i kukurbiturilima<sup>4,20,25</sup> odnosno komputacijska istraživanja organizacije vode u pripadnim šupljinama<sup>5,13,14</sup> jasno su ukazala da organizacija vode u kontaktu s hidrofobnom površinom ovisi o njezinom obliku, ali i veličini. Povećanjem veličine šupljine receptora organizacija vode postaje sve sličnija *bulk* otapalu, što rezultira i manjom entalpijskom povoljnosti reakcija kompleksiranja u usporedbi s manjim makrocikličkim homolozima.<sup>14</sup>

Zanimljivo, neklasično tumačenje hidrofobnog u potpunosti zanemaruje utjecaj dehidratacije hidrofobnog gosta na termodinamiku kompleksiranja. Kao što je istaknuto na početku ovog poglavlja, sva termodinamička istraživanja ukazuju da je hidratacijska voda oko manjih sferičnih i linearnih hidrofobnih soluta povezana jačim vodikovim vezama u usporedbi s molekulama vode u ostatku otapala. Velika većina komputacijskih<sup>17,18</sup> i spektroskopskih<sup>8-11</sup> istraživanja ukazuje na istu činjenicu. Budući da organizacija molekula vode oko hidrofobnih površina znatno ovisi o temperaturi za očekivati je da će termodinamika kompleksiranja biti u skladu s klasičnim tumačenjem hidrofobnog efekta pri nižim temperaturama. Zanimljivo, istraživanja utjecaja temperature na termodinamiku inkluzije hidrofobnih vrsta u prikladne receptore iznimno su rijetka.

Rezultati kalorimetrijskih istraživanja inkluzije derivata adamantana te cikličkih i linearnih gostiju do osam ugljikovih atoma u  $\beta$ -ciklodekstrin,<sup>15</sup> i kukurbit[7]uril,<sup>4,20</sup> ukazuju da se inkluzija postaje entalpijski povoljnija s porastom temperature dok je suprotan trend primijećen u slučaju entropijskog doprinosa  $\Delta_r G^\circ$ . Međutim, temperaturna ovisnost  $\Delta_r H^\circ$  i  $\Delta_r S^\circ$  gotovo se u potpunosti kompenzira što dovodi do konstantne standardne Gibbsove energije

kompleksiranja u temperaturnom intervalu 5–65 °C. Ovakva se ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja može pojasniti klasičnim (*iceberg*) modelom hidratacije istraženih gostiju pri nižim temperaturama, odnosno neklasičnim modelom hidratacije pri višim temperaturama.<sup>15,20</sup> To je posve u skladu sa spektroskopskim<sup>8–11</sup> i komputacijskim istraživanjima<sup>17,18</sup> utjecaja temperature na organizaciju hidratacijske vode oko sferičnih te manjih linearnih (do šesnaest ugljikovih atoma).

U sljedeća dva poglavlja bit će dan pregled kompleksacijskih svojstava dviju najčešćih klasa receptora hidrofobnih vrsta, ciklodekstrina i kukurbiturila. Budući da je tema ovoga rada utjecaj supstituenta na termodinamiku kompleksiranja derivata benzena s  $\beta$ -ciklodekstrinom i kukurbit[7]urilom u fokusu izlaganja bit će kompleksacijski afiniteti navedenih receptora s do sada neistraženim aromatskim gostima.

## 2.2. Makrociklički receptori

Kemija domaćin-gost (engl. *host-guest chemistry*) istražuje supramolekulske komplekse koji nastaju kao rezultat nekovalentnih interakcija. Kompleksiranje se ostvaruje povezivanjem vodikovim vezama, elektrostatskim interakcijama, van der Waalsovima i  $\pi$ - $\pi$  interakcijama pri čemu vrlo važnu ulogu ima otapalo. Naime, nastanku kompleksa prethodi, barem djelomična, desolvatacija gosta i domaćina koja znatno utječe na reakcijsku entalpiju i entropiju, odnosno stabilnost kompleksa.<sup>1,26</sup>

Prilagodбом veličine veznog mjesta i prikladnom funkcionalizacijom moguće je prirediti domaćine za najrazličitije kemijske vrste koje nerijetko mogu vezati selektivno pa čak i specifično. Takvi spojevi koriste se kao kemijski senzori,<sup>3</sup> nosioci farmaceutskih aktivnih tvari,<sup>27</sup> tvore nanomaterijale i polimere iznimnih kemijskih i fizikalnih svojstava koji primjerice daju odgovore na vanjske podražaje.<sup>26,27</sup> Od mnoštva receptora posebno se izdvajaju makrociklički domaćini. Veličina veznog mjesta navedenih spojeva može se variranjem podjedinica jednostavno prilagoditi gostu, a prilikom vezanja nerijetko dolazi do potpune desolvatacije što s jedne strane povećava kontaktnu površinu (interakcije) molekule domaćina s gostom, odnosno omogućuje potpunu desolvataciju veznog mjesta i molekule gosta. Dodatno, prisutnost većeg broja funkcionalnosti koje mogu interagirati s gostom umanjuje negativni entropijski doprinos nastanka kompleksnih vrsta u usporedbi s odgovarajućim monomernim ligandima.<sup>1,3</sup>

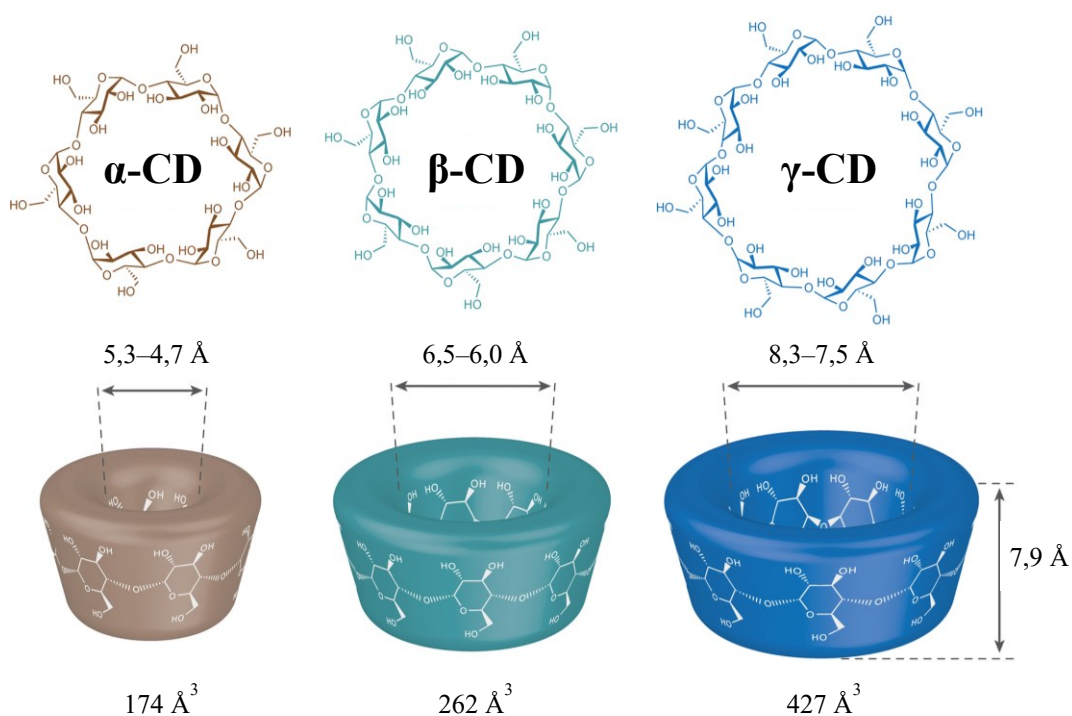
Od svih klasa makrocikličkih spojeva koji se koriste za kompleksiranje kemijskih vrsta najpoznatiji su ciklodekstrini, kukurbiturili, krunasti eteri i kaliksareni. Svi navedeni receptori u svojoj strukturi sadrže šupljinu koja služi kao mjesto prepoznavanja, a upravo se modificiranjem veličine i oblika šupljine te uvođenjem pripadajućih funkcionalnih skupina postiže komplementarnost s gostom.<sup>3,26</sup> Krunasti eteri, zbog prisustva atoma kisika s nepodijeljenim elektronskim parom, koriste se kao receptori kationa.<sup>28</sup> Za razliku od njih, kaliksareni se mogu funkcionalizirati sa skupinama koje vežu i katione i anione, te neutralne kemijske vrste.<sup>30</sup> U njihovu hidrofobnu šupljinu mogu se smjestiti i molekule koje ostvaruju interakcije s  $\pi$ -elektronskim oblacima fenolnih podjedinica.<sup>31</sup> Za razliku od prethodnih klasa spojeva, ciklodekstrine i kukurbiturile odlikuje nepolarna unutrašnjost te polarna vanjska površina i obodi receptora koji su izloženi otapalu. I jedna i druga klasa spojeva najčešće se koriste kao receptori lipofilnih gostiju pretežno u vodi,<sup>24,32</sup> a u novije vrijeme i u drugim medijima povezanim jakim vodikovim vezama.<sup>15</sup> Kukurbiturili posjeduju i elektronima bogate

karbonilne skupine na oba oboda koji mogu poslužiti kao receptori različitih kationa.<sup>33–35</sup> Funkcionalizacijom ciklodekstrina također se mogu prirediti učinkoviti receptori ionskih vrsta.<sup>16</sup>

U okviru ovoga rada istražena je termodinamika kompleksiranja derivata benzena s kukurbit[7]urilom i  $\beta$ -ciklodekstrinom (slika 1), stoga su njihove strukture i kemijska svojstva detaljnije opisani u iduća dva poglavlja.

### 2.2.1. Ciklodekstrini

Ciklodekstrini (CD) su makrociklički oligomeri glukoze koji se mogu pronaći u prirodi. Produkti su enzimske katalizirane razgradnje škroba i najčešće sadrže 6, 7 i 8 glukoznih podjedinica ( $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrin).<sup>1,36</sup> Konusna struktura navedenih spojeva rezultat je  $\alpha$ -1,4 glikozidne veze te vodikovih veza između susjednih podjedinica glukoze (slika 2).<sup>32</sup>



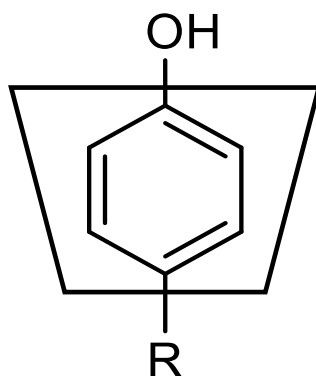
**Slika 2.** Prikaz kemijskih struktura  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrina (gore) te odgovarajući shematski prikazi trodimenzionalnih struktura s dimenzijama i volumenima hidrofobnih šupljina (dolje). Preuzeto i prilagođeno iz literaturnih navoda 32 i 37.

Ovakvo povezivanje monomera rezultira formiranjem hidrofobne šupljine koja omogućuje inkluziju različitih nepolarnih funkcionalnosti pri čemu hidroksilne skupine mogu ostvariti

ostvarivati vodikove veze s polarnim funkcionalnim skupinama gosta. Intermolekulske vodikove veze između ciklodekstrina mogu rezultirati i nastajanjem odgovarajućih dimera.<sup>1</sup> Ciklodekstrini slabo vežu hidrofobne kemijske vrste u većini istraženih organskih otapala, međutim iznimno su učinkoviti receptori navedenih spojeva u vodi.<sup>16,36</sup> Inkluzijom gosta koji ne interagira s obodima u ciklodekstrinsku šupljinu ostvaruju se relativno slabe van der Waalsove interakcije, međutim nastale kompleksne vrste nerijetko su poprilično stabilne ( $\log K^\circ \approx 5$ ). Termodinamička povoljnost inkluzije stoga se najčešće pripisuje dehidraciji nepolarne unutrašnjosti i gosta. Naime, kako je već spomenuto, istraživanja solvatacije nepolarnih vrsta u vodi ukazala su na drugačije načine povezivanje hidratacijske vode vodikovim vezama u usporedbi s čistim (*bulk*) otapalom.<sup>14,15,36</sup> Razlike u strukturi vode u unutrašnjosti šupljina posljedica su različitih veličina šupljina, a time i konformacija receptora. Unutar šupljine  $\alpha$ -CD nalazi se prosječno 3,6 molekula vode, pri čemu svaka od njih sudjeluje u 2,86 vodikovih veza, a u slučaju  $\beta$ -CD radi se o 4,4 molekule s 2,96 vodikovih veza.<sup>14</sup>

Šupljine  $\alpha$ -CD najviše veličinom odgovara acikličkim alifatski gostima, dok šupljini  $\beta$ -CD bolje odgovaraju (poli)ciklički alifatski spojevi i gosti koji sadrže jednu benzenu jezgru.<sup>16</sup> Kao naročito kompatibilni gosti s  $\beta$ -CD ističu se adamantanski derivati ( $\log K^\circ = 4-5$ ).<sup>15</sup>

Utjecaj supstituenta na kompleksiranje derivata benzena (posebice derivata fenola) s  $\alpha$ -CD i  $\beta$ -CD temeljito je istražen.<sup>16,36</sup> Ustanovljeno je da se hidroksilna skupina *para*-supstituiranih fenola smješta na rubu šireg (sekundarnog oboda)  $\beta$ -CD (slika 3.) Stabilnost kompleksa bila je zadovoljavajuće korelirana s Hammettovim parametrima (dipolni moment),<sup>38</sup> Hanschovim parametrima (hidrofobnost),<sup>39</sup> te parametrima molarne refraktivnosti (volumena gosta) i nabojem gosta (hidrofilnost). Istražena je i ovisnost konstanti stabilnosti o pH.<sup>16,40</sup>



**Slika 3.** Struktura inkluzijskog kompleksa *para*-supstituiranih fenola s  $\beta$ -CD. Prilagođeno prema literaturnim navodima 36 i 41.



Termodinamički parametri kompleksiranja derivata benzena s  $\beta$ -CD pronađeni u literaturi navedeni su u tablici 1.

**Tablica 1.** Literaturni standardni termodinamički parametri kompleksiranja spojeva s  $\beta$ -CD pri 25 °C.

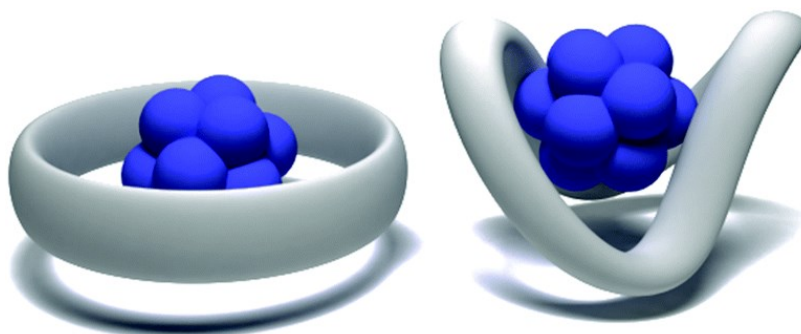
| GOST                       | OZNAKA                             | $\log K^\circ \pm SE$ | $(\Delta_r H^\circ \pm SE)$<br>/ kJ mol <sup>-1</sup> | $(-T\Delta_r S^\circ \pm SE)$<br>/ kJ mol <sup>-1</sup> | $(\Delta_r G^\circ \pm SE)$<br>/ kJ mol <sup>-1</sup> |
|----------------------------|------------------------------------|-----------------------|---|---|---|
| Benzen                     | <b>PhH<sup>a</sup></b>             | 2,0 ± 0,1             | -3,5 ± 0,6  | -8 ± 1  | -11,6 ± 0,8   |
| Fenol                      | <b>PhOH<sup>a</sup></b>            | 3 ± 1                 | -11 ± 1   | -9  | -19 ± 6   |
|                            | <b>PhOH<sup>a,b</sup></b>          | 1,97 ± 0,01           | -12,2 ± 0,2   | 1,2 ± 0,3   | -11,3 ± 0,1   |
| Benzonitril                | <b>PhCN<sup>c</sup></b>            | 2,23 ± 0,05           | -   | -   | -12,7 ± 0,1   |
| Fluorbenzen                | <b>PhF<sup>c</sup></b>             | 2,0 ± 0,2             | -   | -   | -11,2 ± 0,5   |
| Klorbenzen                 | <b>PhCl<sup>c</sup></b>            | 2,27 ± 0,06           | -   | -   | -13,0 ± 0,2   |
| Brombenzen                 | <b>PhBr<sup>c</sup></b>            | 2,51 ± 0,05           | -   | -   | -14,3 ± 0,1   |
| Jodbenzen                  | <b>PhI<sup>c</sup></b>             | 2,93 ± 0,02           | -   | -   | -16,7 ± 0,1   |
| 4- <i>tert</i> -butilfenol | <b>4<i>t</i>BuPhOH<sup>a</sup></b> | -                     | -14,9 ± 0,3   | -   | -   |
| 4-metilfenol               | <b>4MePhOH<sup>a,b</sup></b>       | 2,40 ± 0,02           | -12,5 ± 0,2   | -1,2 ± 0,3  | -13,7 ± 0,1   |
| 4-bromfenol                | <b>4BrPhOH<sup>a,b</sup></b>       | 2,93 ± 0,07           | -12,2 ± 0,3   | -4,5 ± 0,6  | -16,7 ± 0,4   |
| 4-klorfenol                | <b>4ClPhOH<sup>a,b</sup></b>       | 2,61 ± 0,06           | -11,9 ± 0,4   | -3,0 ± 0,6  | -14,9 ± 0,3   |
| 4-hidroksi-benzonitril     | <b>4OHPhCN<sup>c</sup></b>         | 2,60 ± 0,03           | -   | -   | -14,84 ± 0,2  |
| benzen-1,4-diol            | <b>4OHPhOH<sup>a,b</sup></b>       | 2,05 ± 0,02           | -17,1 ± 0,5   | 5,4 ± 0,6   | -11,7 ± 0,1   |

<sup>a</sup> kalorimetrijski dobiveni podaci iz literaturnog navoda 16 i 42; <sup>b</sup> pH 4,2

<sup>c</sup> spektrofotometrijski dobiveni podaci iz literaturnih navoda 40 i 43

SE = standardna pogreška srednje vrijednosti rezultata 3 ili 4 eksperimenta

Osim  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrina priređeni su i ciklodekstrini s većim brojem glukozijskih podjedinica ( $\delta$ -,  $\epsilon$ -,  $\zeta$ -ciklodekstrin). Navedeni makrocikli imaju slabija receptorska svojstva zbog velike fleksibilnosti strukture (slika 4) te činjenice da povezivanje molekula vode u većim šupljinama tek neznatno razlikuje od njezinog povezivanja u ostatku otapala. Spomenuti ciklodekstrini češće tvore ternarne kompleksne vrste.<sup>44</sup>

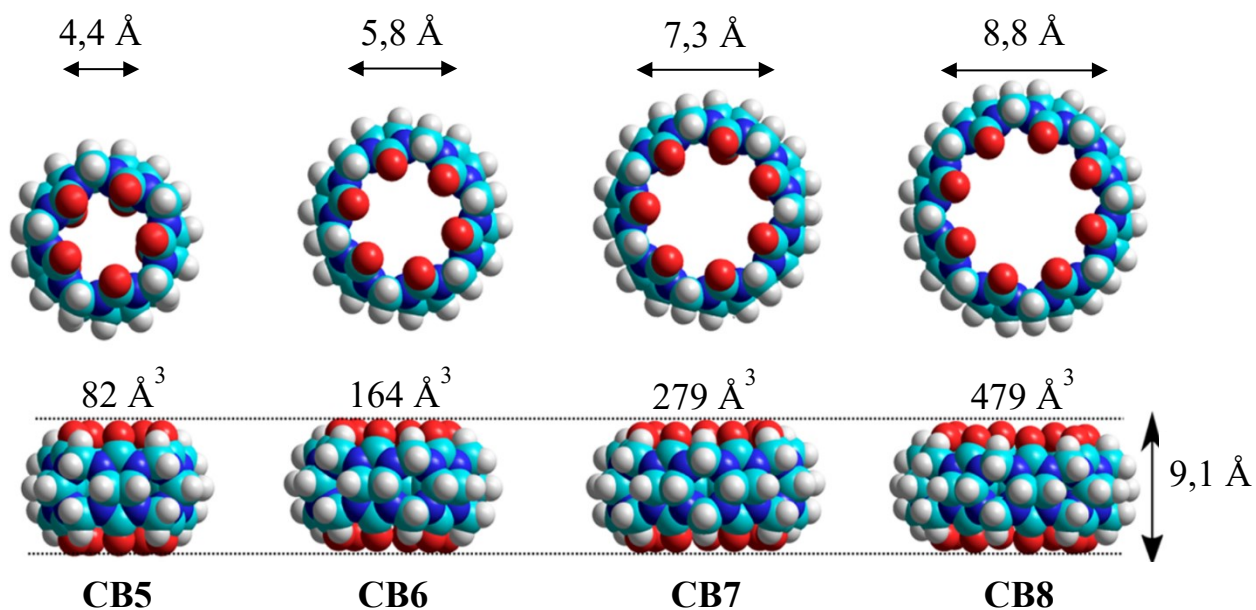


**Slika 4.** Shematski prikaz struktura inkluzijskih kompleksa dodekaboratnog klastera s ciklodekstrinima manjeg broja glukoznih podjedinica (lijevo) odnosno većeg broja glukoznih podjedinica (desno). Preuzeto iz literaturnog navoda 44.

Ciklodekstrini su biokompatibilne molekule zbog čega pronalaze primjenu u farmaceutskoj te prehrambenoj industriji, ali i u biotehnologiji, agrikulturni, kozmetičkoj, medicinskoj, tekstilnoj, kemijskoj industriji.<sup>16</sup>

### 2.2.2. Kukurbiturili

Kukurbit[ $n$ ]urili (**CB $n$** ) su makrociklički spojevi koji se sastoje od  $n$  glikourilnih podjedinica povezanih metilenskim mostovima. Prvi **CB $n$** , kukurbit[6]uril (**CB6**) sintetiziran je davne 1905. godine, no strukturno je okarakteriziran tek 1981. godine, modificiranjem izvornog postupka sinteze (kondenzacijom glikourila s formaldehidom).<sup>24</sup> Tijekom osamdesetih i devedesetih godina dobiveni su i kukurbiturili s 5–8, 10 te 13–15 podjedinica. Za razliku od ciklodekstrina, kukurbiturile odlikuje rigidna bačvasta struktura (slika 5).<sup>25,24</sup>



**Slika 5.** Prikaz molekularnih struktura kukurbit[ $n$ ]urila (**CB $n$** ) te dimenzije i volumeni pripadajućih hidrofobnih šupljina. Preuzeto i prilagođeno iz literaturnih navoda 24 i 46.

Također, zbog prisustva elektron-donorskih karbonilnih skupina vrlo dobro vežu katione. Koordinacijski kompleksi nabijenih vrsta topljiviji su od pripadnih kukurbiturila čija je topljivost niska osim u vrlo kiselim vodenim otopinama u kojima dolazi do kompleksiranja oksonijeva iona.<sup>33–35</sup> U šupljinu **CB6** može se u prosjeku smjestiti 3,3 molekule vode koje stvaraju prosječno 1,71 vodikovu vezu, u slučaju **CB7** radi se o 7,9 molekula vode s 2,52 vodikove veze, a **CB8** prosječno sadrži 13,1 molekulu vode s po 3,06 vodikovih veza. Može se zaključiti kako se unutar šupljine **CB8** i većih kukurbiturila, molekule vode organiziraju na način sličniji molekulama *bulk* vode (3,62 vodikove veze). Širina oboda **CB5** nije dovoljno velika kako bi se molekula vode mogla smjestiti unutar šupljine.<sup>13,14</sup>

Dok su karbonilne skupine na obodima kukurbiturila elektronegativne, šupljina je izrazito hidrofobna. Idealni gosti za kukurbiturile su stoga spojevi koji se sastoje od pozitivno nabijenih skupina, koje ostvaruju interakcije s obodima, te hidrofobnog dijela koji veličinom odgovara šupljini domaćina. Veličina šupljine **CB5** prikladna je je za inkluziju jednostavnih, u vodi slabo topljivih plinova, šupljina **CB6** promjerom odgovara alkilnim lancima, dok je **CB7** vrlo dobar receptor za aromatske spojeve s jednom benzenskom jezgrom te za (poli)cikličke alifatske goste koji sadrže do 15 ugljikovih atoma. Za inkluziju u **CB8** najprikladniji su di- i triadamantani, a spomenuti makrocikli nerijetko tvore i ternarne komplekse.<sup>24,47</sup> **CB7** je poznat kao prvi sintetski receptor koji tvori komplekse koji dostižu konstante stabilnosti biološkog kompleksa biotina s

avidinom.<sup>45</sup> Konstante stabilnosti iznad  $10^{15} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$  primijećene su za derivate adamantana i ferocena, dok kvaterni diamonijev kationski derivat diamantana s **CB7** tvori kompleks čija je konstanta stabilnosti reda veličine  $10^{17} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ .<sup>17,25,45</sup>

Također, kukurbiturili su daleko bolji receptori neutralnih hidrofobnih gostiju u usporedbi s ciklodekstrinima usporedivog volumena šupljine. Navedena činjenica najčešće se tumači slabijom organizacijom molekula vode unutar šupljine kukurbiturila.<sup>14,17</sup> Sukladno, reakcijske entalpije za inkluziju istih hidrofobnih gostiju puno su povoljnije u usporedbi s ciklodekstrinima. Kao primjer mogu se navesti vrijednosti za inkluziju adamantanola u **CB7** i **β-CD** ( $\Delta_r H^\circ(\text{CB7}) = -79,50 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta_r H^\circ(\beta\text{-CD}) = -21,86 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>15</sup>. Proces je daleko entalpijski povoljniji u slučaju kukurbiturila premda su volumeni šupljina oba receptora podjednaki ( $V(\text{CB7}) = 279 \text{ \AA}$ ;  $V(\beta\text{-CD}) = 262 \text{ \AA}$ ).<sup>37</sup> Međutim, prosječan broj vodikovih veza koja svaka molekula vode ostvari unutar šupljine glikourilnog receptora iznosi 2,52; a unutar ciklodekstrina 2,96 (odgovarajuća vrijednost za bulk iznosi 3,62).<sup>14</sup>

U usporedbi s ciklodekstrinima,<sup>16</sup> kompleksiranje benzena i njegovih derivata s kukurbiturilima slabije je istraženo.<sup>24,48</sup> Kako je već ranije spomenuto, nije poznat niti utjecaj temperature na stabilnost kompleksa aromatskih spojeva s oba receptora.

Cilj ovoga rada bio je sustavno istražiti utjecaj supstituenta i temperature na termodinamiku kompleksiranja benzena i različitih derivata benzena s **CB7**. Riječ je o sljedećim gostima: benzen, *tert*-butilbenzen, fenol, benzonitril, fluorbenzen, 4-*tert*-butilfenol, 4-bromfenol, 4-hidroksibenzonitril, 4-fluorbenzonitril, benzen-1,4-diol. Budući da termodinamički parametri za inkluziju 4-*tert*-butilfenola u šupljinu **β-CD** nisu bili literaturno dostupni, odgovarajuća reakcija kompleksiranja istražena je mikrokolorimetrijski u širem temperaturnom intervalu.

### 2.3. Eksperimentalno određivanje konstante stabilnosti

Reakcije kompleksiranja gosta G s domaćina H, pri čemu nastaju kompleksi stehiometrije 1:1, može se prikazati sljedećom jednačbom:



Standardna konstanta stabilnosti nastalog kompleksa definirana je sljedećim izrazom:

$$K^\circ = \prod_i a_i^{v_i} = \frac{a_{GH}}{a_G a_H} = \frac{[GH] \gamma_{GH} c^\circ}{[G] \gamma_G [H] \gamma_H} \approx \frac{[GH] c^\circ}{[G][H]} = K_c \cdot c^\circ \quad (2)$$

pri čemu je  $a_i$  relativni aktivitet  $i$ -te vrste prisutne u otopini,  $v_i$  je pripadajući stehiometrijski koeficijent, a  $\gamma_i$  je koeficijent aktiviteta koji je u razrijeđenim otopinama približno jednak 1. Tada je standardna konstanta iznosom približno jednaka koncentracijskoj konstanti stabilnosti. Ravnotežne koncentracije sudionika reakcije u otopini određuju se neizravno na način da se mjere fizikalne veličine koje ovise o koncentraciji. Takve veličine su npr. apsorbancija, elektromotivnost, provodnost, kemijski pomak, izmijenjena toplina, relativni intenzitet fluorescencije. Titracijski eksperimenti provode se u svrhu određivanja ravnotežnih koncentracija pri više omjera domaćina i gosta. Metodama nelinearne regresijske analize, pomoću matematičkih modela izvedenih na temelju bilance mase i stehiometrije reakcije kompleksiranja, iz eksperimentalnih podataka određuju se tražene fizikalne veličine.<sup>49</sup>

Eksperimentalna istraživanja ovoga rada obuhvaćaju izotermnu titracijsku mikrokolorimetriju i NMR spektroskopiju, stoga će u nastavku teksta ove eksperimentalne metode biti detaljnije opisane.

#### 2.3.1. Izotermna titracijska mikrokolorimetrija

Kolorimetrijskim titracijama određuje se reakcijske entalpije i konstante ravnoteže reakcija. Toplina koju reakcijski sustav izmjeni s okolinom uslijed dodatka titransa u titrand jednaka je promjeni entalpije sustava ukoliko se reakcija zbiva pri konstantnom tlaku. Općenito je entalpija funkcija tlaka, temperature i dosega, a, u slučaju konstantnog tlaka i temperature u sustavu u kojemu se zbiva promjena sastava jednaka:

$$\Delta H = \Delta \xi \cdot \Delta_r H^\circ = q_p. \quad (3)$$

Doseg reakcije može se izraziti pomoću ravnotežne koncentracije kompleksa domaćina i gosta pomnožene s volumenom reakcijske ćelije kalorimetra:

$$\xi = [GH] \cdot V. \quad (4)$$

Izrazi za bilancu mase domaćina i gosta glase:

$$c_G = [G] + [GH], \quad (5)$$

$$c_H = [H] + [GH]. \quad (6)$$

Ravnotežne koncentracija gosta i domaćina iz izraza za bilancu mase (5) i (6) uvrštavaju se u izraz za koncentracijsku konstantu stabilnosti (2):

$$K_c = \frac{[GH]}{(c_G - [GH])(c_H - [GH])}. \quad (7)$$

Ravnotežna koncentracija kompleksa domaćina i gosta može se izraziti iz prethodnog izraza:

$$[GH] = \frac{(K_c c_G + K_c c_H + 1) - \sqrt{(K_c c_G + K_c c_H + 1)^2 - 4K_c^2 c_G c_H}}{2K_c}. \quad (8)$$

Kombiniranjem izraza (3), (4) i (8) dobiva se ovisnost ukupne (kumulativne) promjene entalpije o analitičkim koncentracijama domaćina i gosta:

$$\Delta H = \Delta_r H^\circ \cdot \frac{(K_c c_G + K_c c_H + 1) - \sqrt{(K_c c_G + K_c c_H + 1)^2 - 4K_c^2 c_G c_H}}{2K_c} \cdot V. \quad (9)$$

Prilikom obrade podataka, umjesto kumulativne  $\Delta H$ , često se koriste sukcesivne promjene entalpije  $\Delta(\Delta H)$  budući da tijekom eksperimenta može doći do eksperimentalnih pogrešaka u izmjerenim vrijednostima. Sukcesivne promjene entalpije odgovaraju promjenama entalpija uslijed pojedinog dodatka:

$$\Delta(\Delta H) = (\Delta H_n - \Delta H_{n-1}) = (\Delta \xi_n - \Delta \xi_{n-1}) \cdot \Delta_r H^\circ \quad (10)$$

pri čemu su  $\xi_n$  i  $\xi_{n-1}$  dosezi  $n$ -tog i prethodnog dodatka. Uz titracijske eksperimente provode se i eksperimenti razrjeđenja kako bi se sukcesivne promjene entalpije korigirale za promjenu entalpije uslijed razrjeđenja otopine titransa sa čistim otapalom.

Valja napomenuti da je izotermna reakcijska kalorimetrija jedina metoda pomoću koje je temeljem rezultata samo jednog eksperimenta moguće odrediti sve standardne termodinamičke parametre kompleksiranja. Naime, korištenjem temeljne termodinamičke relacije koja povezuje konstantu ravnoteže s standardnom reakcijskom Gibbsovom energijom uz poznavanje pripadne entalpije reakcije može se odrediti i standardna reakcijska entropija:

$$-RT \ln K^\circ = \Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ. \quad (11)$$

U slučaju svih ostalih metoda koje se koriste za određivanje konstanti stabilnosti kompleksa, standardnu reakcijsku entalpiju moguće je odrediti iz temperaturne ovisnosti konstante ravnoteže reakcije prema van't Hoffovoj jednadžbi:

$$\ln K^\circ = -\frac{\Delta_r H^\circ}{RT} + \frac{\Delta_r S^\circ}{R}. \quad (12)$$

Navedeni izraz vrijedi isključivo u slučaju kada su reakcijska entalpija i entropija konstantne, što najčešće vrijedi za mali temperaturni interval (tipično do 30 K). Kada su  $\Delta_r H^\circ$  i  $\Delta_r S^\circ$  temperaturno ovisni potrebno je poznavati vrijednost reakcijske entalpije pri barem jednoj temperaturi te temperaturnu ovisnost reakcijskog toplinskoga kapaciteta koji se definira sljedećim izrazom:

$$\Delta_r C_p = \frac{\partial \Delta_r H^\circ}{\partial T}. \quad (13)$$

Standardni termodinamički parametri kompleksiranja tada se mogu izračunati pomoću sljedećih jednadžbi:

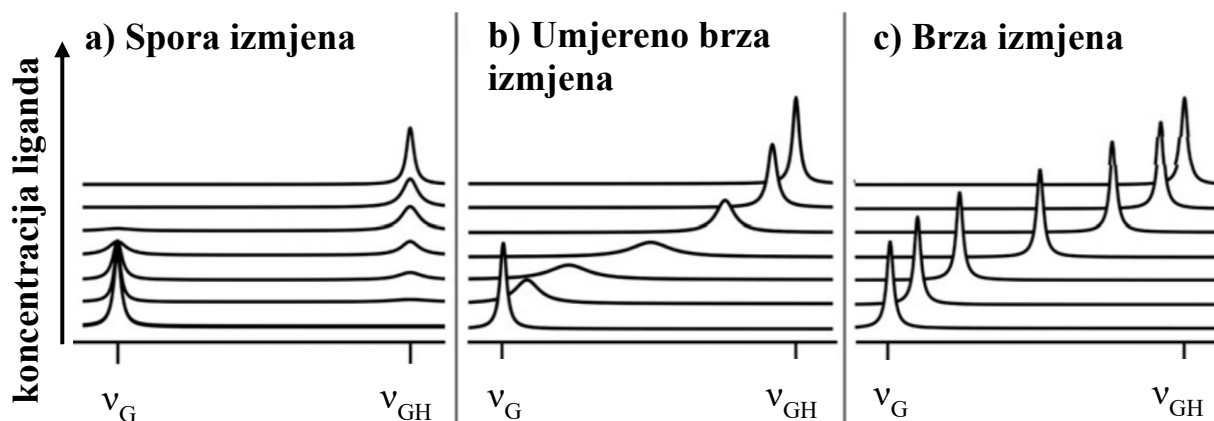
$$\Delta_r H^\circ(T_2) = \Delta_r H^\circ(T_1) + \int_{T_1}^{T_2} \Delta_r C_p dT, \quad (14)$$

$$\Delta_r S^\circ(T_2) = \Delta_r S^\circ(T_1) + \int_{T_1}^{T_2} \frac{\Delta_r C_p}{T} dT. \quad (15)$$

Kada su konstante stabilnosti suviše visokih vrijednosti da bi se odredile izravnom kalorimetrijskom titracijom ( $\log K^\circ \geq 7,5$ ) provode se kompeticijske titracije, u kojima se gost ili domaćin u kompleksu zamjenjuju reaktantom koji s jednim od navedenih vrsta tvori stabilniji kompleks. Uz poznavanje termodinamičkih parametara za reakciju karakteriziranu višom vrijednosti  $\Delta_r G^\circ$  moguće je u potpunosti termodinamički okarakterizirati reakciju kojom nastaje stabilniji kompleks.<sup>49,50</sup>

## 2.3.2. NMR spektroskopija

Jedna od češće korištenih metoda za praćenje procesa kompleksiranja je spektroskopija NMR (engl. *nuclear magnetic resonance spectroscopy*). Navedenom eksperimentalnom tehnikom moguće je odrediti konstantu stabilnosti kompleksa, ali i zaključiti kako se gost veže na domaćina, odnosno između kojih atoma reaktanata se ostvaruju interakcije. Spektroskopija NMR pruža uvid i u kinetiku procesa kompleksiranja. Naime, na temelju izgleda spektara može se zaključiti kakva je brzina kemijske izmjene između kompleksiranih i slobodnih oblika gosta i domaćina. Ako se radi o režimu spore kemijske izmjene u spektru se mogu uočiti dva zasebna signala od kojih jedan odgovara slobodnom domaćinu te drugi kompleksu, dok se u slučaju brze kemijske izmjene na spektru može uočiti jedan, uprosječni signal koji potječe od obje kemijske vrste. (slika 6).<sup>51,52</sup>



**Slika 6.** Apsorpcijski spektar NMR hipotetske jezgre gosta (G) prilikom kompleksiranja s domaćinom (H) u režimu a) spore, b) umjereno brze i c) brze kemijske izmjene. Preuzeto i prilagođeno iz literaturnog navoda 53.

Režim kemijske izmjene ovisan je o temperaturi. U režimu brze izmjene, omjer domaćina i gosta dobiva se promatranjem promjene uprosječenog kemijskog pomaka,  $\delta_{\text{obs}}$ :

$$\delta_{\text{obs}} = x_G \delta_G + x_{GH} \delta_{GH} \quad (16)$$

pri čemu su  $\delta_G$  i  $\delta_{GH}$  kemijski pomaci jezgre gosta G, odnosno kompleksa GH, a  $x_G$  i  $x_{GH}$  njihovi ravnotežni množinski udjeli. Definiraju su promjene kemijskog pomaka:

$$\Delta\delta = \delta_G - \delta_{\text{obs}}, \quad (17)$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} = \delta_G - \delta_{GH}. \quad (18)$$

Kemijski pomaci iz prethodnih izraza mogu se povezati s konstantom stabilnosti kompleksa:



$$\Delta\delta = \frac{\Delta\delta_{\max} K[\text{H}]}{1 + K[\text{H}]} \quad (19)$$

Kada se radi o režimu spore izmjene, konstanta stabilnosti može se direktno izračunati preko izraza (2), uz poznavanje analitičke koncentracije. Površine ispod krivulja pojedinih signala proporcionalne su ravnotežnim koncentracijama G i GH.<sup>49,54</sup>

Osim jednostavnih jednodimenzijskih tehnika NMR (intenziteti signala u spektrima funkcija su frekvencije, odnosno magnetskog polja, pri kojima apsorbiraju reaktanti i produkt) često se za strukturnu karakterizaciju primjenjuju i višedimenzijske tehnike (intenziteti signala u spektrima složene su funkcije frekvencija (magnetskog polja) više jezgara različitih vrsta. 2D NMR tehnike kao što su NOESY i ROESY spektroskopija temelje se na Nuklearnom Overhauserovom efektu (NOE), a osobito su korisne za strukturnu karakterizaciju supramolekulskih kompleksa budući da intenziteti signala u navedenim spektrima ovise o magnetskim spregama kroz prostor. Kao rezultat, signali u spektru pojavljuju se u slučaju kada su atomi prostorno blizu, dakle povezani kovalentnim vezama ili nekovalentnim interakcijama u kompleksu, što tehniku čini iznimno prikladnom za strukturnu karakterizaciju kompleksa

Valja istaknuti da NOE signali u spektru ovise o molekulskoj masi i neće se moći zamijetiti kada kemijske vrste imaju masu od približno 1000 Da. U takvim slučajevima koristi se ROESY NMR tehnika koja je karakterizirana nešto drugačijim pulsniim slijedom, odnosno magnetskim spregama signala kroz prostor.<sup>51,55</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali

Istraživanja ovoga rada koristila su dvije vrste makrocikličih receptora, kukurbit[7]uril (**CB7**, Sigma-Aldrich, hidrat s kristalizacijskom kiselinom) i  $\beta$ -ciklodekstrin ( **$\beta$ -CD**, Sigma-Aldrich,  $\geq 98\%$ ,  $w(\text{H}_2\text{O}) = 2,3\%$ ). Istraženi gosti za navedene receptore bili su 4-*tert*-butilfenol (**4*t*BuPhOH**, Sigma-Aldrich, 99%), fenol (**PhOH**, Kemika, 99,9%), 4-bromfenol (**4BrPhOH**, Sigma-Aldrich, 99%), 4-hidroksibenzonitril (**4OHPhCN**, Win-Win Chemical, 97%), benzen-1,4-diol (**4OHPhOH**, Merck, 99%), *tert*-butilbenzen (***t*BuPhH**, Sigma-Aldrich, 99%), benzonitril (**PhCN**, Sigma-Aldrich, 99,9%), benzen (**PhH**, Lach-Ner, 99,93%), fluorbenzen (**PhF**, Sigma-Aldrich, 99%). Za pripremu otopina kao otapalo korištena je MiliQ voda, odnosno deuterirana voda (Eurisotop, 99,96% D) za NMR eksperimente.

### 3.2. Izotermna titracijska mikrokalorimetrija

Mikrokalorimetrijske titracije izvedene su pomoću izoternog mikrokalorimetra MicroCal PEAQ-ITC tvrtke Malvern. Volumen reakcijske ćelije iznosi 0,20 mL. Titracije su provedene na način da je u otopinu titranda postupno dodavana otopina titransa pomoću automatizirane birete volumena 40  $\mu\text{L}$  uz održavanje konstantne temperature.

Titracije s **CB7** su provedene na dva načina, s **CB7** kao titransom te kao titrandom. U eksperimentima kada je **CB7** bio titrand, korištene su otopine u koncentracijskom području od  $8,30 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$  do  $1,03 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ , te otopine titransa u području od  $1,1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$  do  $5,84 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ . U eksperimentima kada je **CB7** bio titrans, korištene su otopine u koncentracijskom području od  $8,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$  do  $9,48 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ , te otopine titranda koncentracija od  $2,51 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$  do  $8,81 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ . Za titracije gosta **4*t*BuPhOH** s receptorom  **$\beta$ -CD**, korištene su otopine titransa koncentracije  $1,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$  te otopine titranda u koncentracijskom području od  $7,89 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$  do  $1,27 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ . U slučajevima kada nije bilo moguće znati točnu koncentraciju otopine (hlapljivi gosti), koncentracije su određene nelinearnom regresijskom analizom (1:1 stehiometrija reakcije).

Mjerene su promjene entalpije uslijed dodatka titransa u titrand koje su korigirane za entalpije razrjeđenja titransa u vodi. Eksperimenti su provedeni tri do pet puta, a na temelju prosjeka dobivenih rezultata određeni su standardni termodinamički parametri kompleksiranja. Eksperimentalni podaci obrađeni su pomoću programa MicroCal PEAQ-ITC Analysis Software 1.30 i OriginPro 2021.

### 3.3. NMR spektroskopija

2D ROESY NMR spektri snimljeni su pomoću NMR spektrometra Bruker Avance Neo 600 MHz/54 mm opremljenim s inverznom krioprobom. Za snimanje svih spektara korišteni su standardni Bruker pulsni slijedovi.

ROESY 2D spektri snimljeni su pri 5 °C, 25 °C i 45 °C. Pripremljene su otopine u D<sub>2</sub>O: otopina **β-CD** koncentracije  $8,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$  i **4tBuPhOH** koncentracije  $7,68 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ , otopina **CB7** koncentracije  $4,45 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$  i **4tBuPhOH** koncentracije  $5,63 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ , otopina **4tBuPhOH** koncentracije  $1,40 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ .

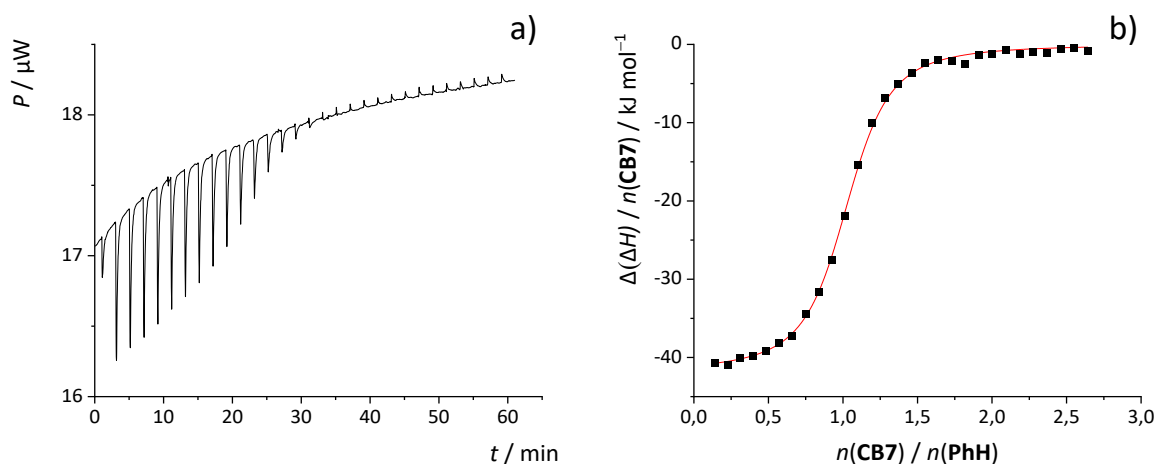
Eksperimentalni podaci obrađeni su pomoću programa TopSpin 4.0.8. i MestReNova.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Kompleksiranje derivata benzena s kukurbit[7]urilom

#### 4.1.1. Benzen i monosupstituirani derivati

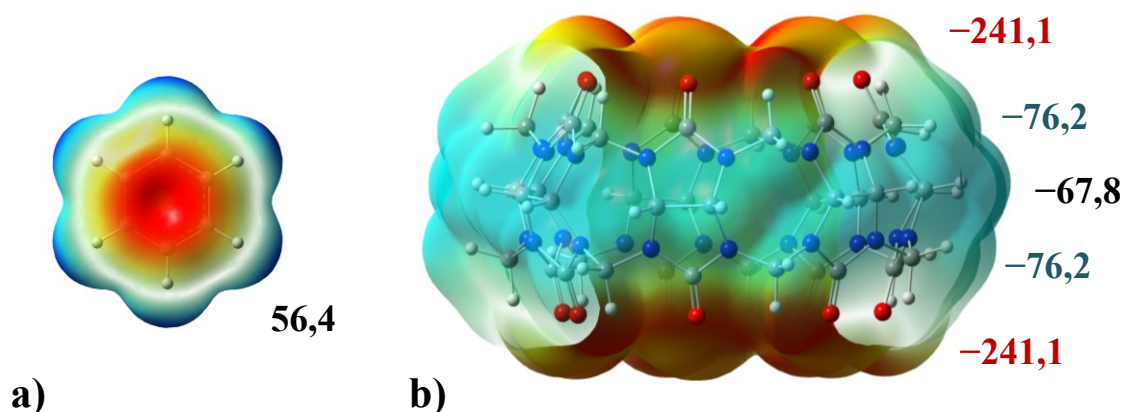
Na slici 7 prikazan je termogram mikrokolorimetrijske titracije benzena (**PhH**) s **CB7** u vodi pri 25 °C te pripadajuća ovisnost sukcesivnih promjena entalpije podijeljenih s množinom **CB7** (normalizirane sukcesivne promjene entalpije) o množinskom omjeru reaktanata. Eksperimentalne vrijednosti prikazane su simbolom (■), a crvenom linijom izračunane vrijednosti dobivene pomoću utočnjenih parametara  $K^\circ$  i  $\Delta_r H^\circ$ . Obradom rezultata tri ponovljene titracije određeni su termodinamički parametri kompleksiranja čije su vrijednosti dane u tablici 2.



**Slika 7.** Mikrokolorimetrijska titracija **PhH** ( $c_0 = 2,51 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **CB7** ( $c = 8,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

Može se primijetiti da se izračunani podaci dobro slažu s eksperimentalnima. Sukcesivne promjene entalpije postaju veće oko točke ekvivalencije, što upućuje na veliku stabilnost kompleksa benzena s **CB7** i stehiometriju reakcije 1:1. Vrijednost  $\Delta_r H^\circ$  bliska  $\Delta_r G^\circ$  ukazuje na entalpijski kontrolirano kompleksiranje uz slabi, nepovoljni entropijski doprinos kompleksiranju (tablica 2). Šupljini receptora veličinom i oblikom najviše odgovaraju

policiklički gosti koji sadrže veće, približno sferične adamantilne skupine, stoga je preklapanjem  $\pi$  elektronskog oblaka benzena sa ugljikovim atomima niskog parcijalnog naboja te ostvarenim disperzijskim interakcijama (dodatak 8.1,<sup>56</sup> slika 8) teško pojasniti entalpijsku povoljnost inkluzije.<sup>4</sup> Međutim, dehidracija šupljine receptora (otpuštanje „visokoenergijskih“ molekula vode iz hidrofobne šupljine) izrazito je entalpijski povoljna.<sup>13,14</sup> Standardna Gibbsova energija hidratacije benzena povoljna je ali bliska je nuli, stoga slabo utječe na termodinamiku kompleksiranja ( $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ = -3,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_{\text{hyd}}H^\circ = -29,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_{\text{hyd}}S^\circ = -87,2 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ).<sup>57</sup>

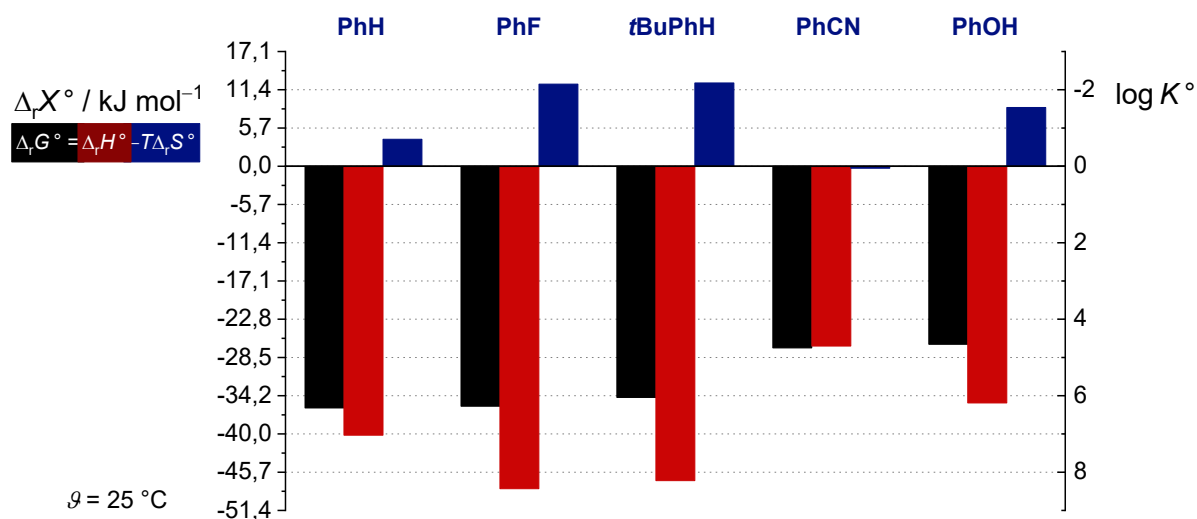


**Slika 8.** Prikaz struktura s plohomama potencijalne energije te prosječnim električnim potencijalima atoma, dobiveni na temelju DFT izračuna *in vacuo*. **a)** benzen (**PhH**); **b)** Presjek hidrofobne šupljine kukurbit[7]urila (**CB7**).<sup>56</sup>

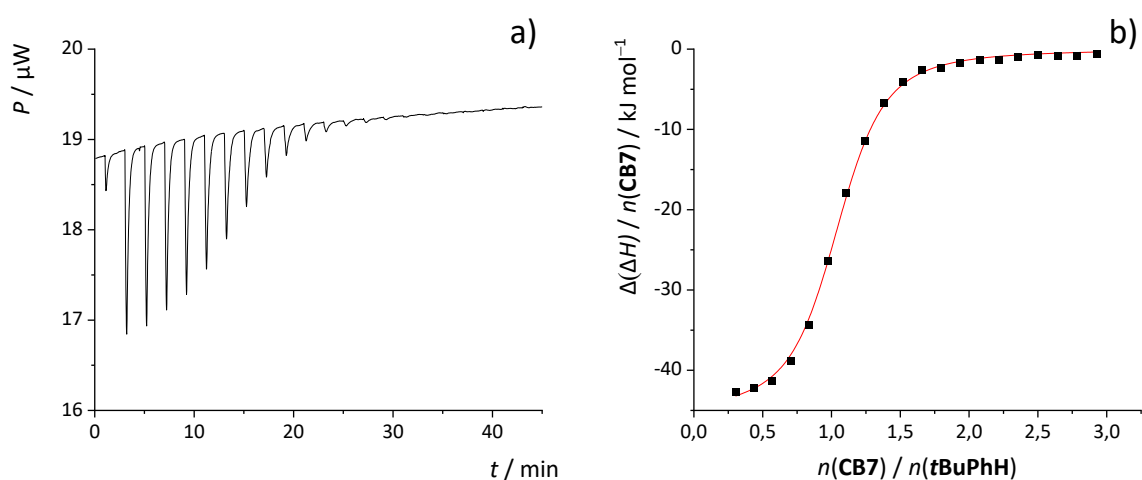
**Tablica 2.** Standardni termodinamički parametri kompleksiranja spojeva s **CB7** pri 25 °C.

| GOST                   | $\log K^\circ \pm SE$ | $(\Delta_r H^\circ \pm SE)$<br>/ kJ mol <sup>-1</sup> | $(-T\Delta_r S^\circ \pm SE)$<br>/ kJ mol <sup>-1</sup> | $(\Delta_r G^\circ \pm SE)$<br>/ kJ mol <sup>-1</sup> |
|------------------------|-----------------------|---|---|---|
| <b>PhH</b>             | 6,32 ± 0,03           | -40,1 ± 0,9   | 4 ± 1   | -36,1 ± 0,2   |
| <b>PhF</b>             | 6,27 ± 0,04           | -48,1 ± 0,7   | 12,3 ± 0,9  | -35,8 ± 0,2   |
| <b><i>t</i>BuPhH</b>   | 6,05 ± 0,03           | -47 ± 2   | 12 ± 2  | -34,5 ± 0,1   |
| <b>PhCN</b>            | 4,75 ± 0,03           | -26,8 ± 0,6   | -0,3 ± 0,5  | -27,1 ± 0,2   |
| <b>PhOH</b>            | 4,66 ± 0,05           | -35,3 ± 0,9   | 9 ± 1   | -26,6 ± 0,3   |
| <b>4<i>t</i>BuPhOH</b> | 6,00 ± 0,03           | -47,5 ± 0,5   | 13,3 ± 0,8  | -34,2 ± 0,3   |
| <b>4BrPhOH</b>         | 4,31 ± 0,05           | -33,0 ± 0,6   | 8,4 ± 0,8   | -24,6 ± 0,3   |
| <b>4OHPhCN</b>         | 3,81 ± 0,01           | -20,7 ± 0,4   | -1,1 ± 0,4  | -21,77 ± 0,04   |
| <b>4OHPhOH</b>         | 3,13 ± 0,03           | -24 ± 1   | 6 ± 1   | -17,9 ± 0,2   |

SE = standardna pogreška srednje vrijednosti rezultata 3 ili 4 eksperimenta

**Slika 9.** Usporedba standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja benzena i monosupstituiranih derivata s **CB7** pri 25 °C u vodi.

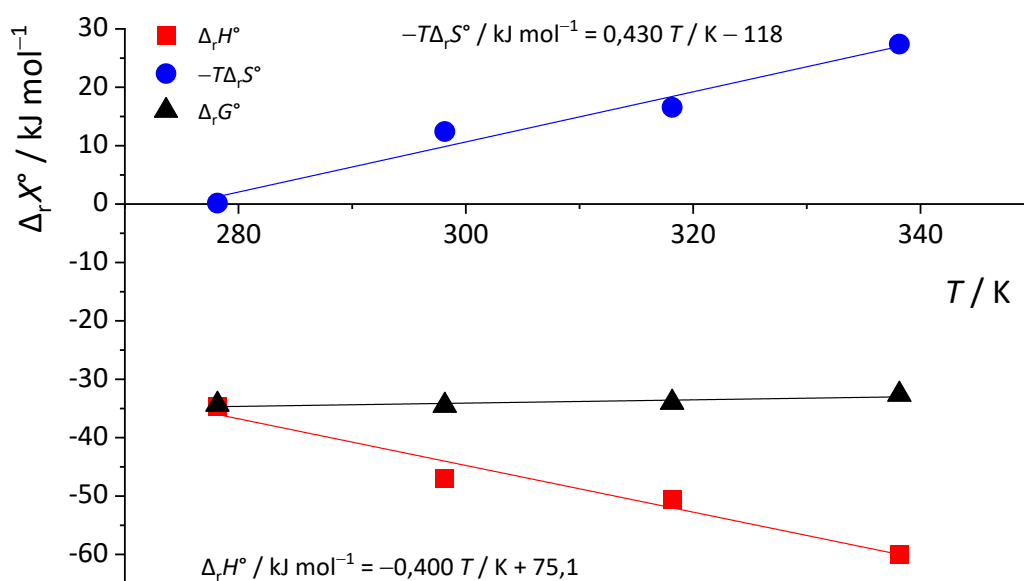
*Tert*-butilbenzen (**tBuPhH**) s **CB7** također tvori kompleks visoke stabilnosti ( $\log K^\circ > 6$ ) (tablica 2 i slika 10). Kompleksiranje navedenog gosta energijski je povoljnije od inkluzije benzena, međutim reakcija je entropijski nepovoljnija, zbog čega je afinitet za monosupstituirani derivat nešto manji (slika 9). Egzotermnije kompleksiranje **tBuPhH** zasigurno je posljedica značajnije dehidracije šupljine u usporedbi s benzenom (uklanjanjem većeg broja visokoenergijskih voda) budući da je **tBuPhH** veličinom kompatibilniji sa šupljinom **CB7**. Hidratacija **tBuPhH** pri 25 °C slična je hidrataciji benzena ( $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{tBuPhH}) = -1,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{PhH}) = -3,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>58</sup> Naime, obje su vrijednosti vrlo blizu nule pa hidratacija oba gosta slabo utječe na razlike u kompleksacijskim afinitetima.



**Slika 10.** Mikrokalorimetrijska titracija **tBuPhH** ( $c_0 = 3,06 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **CB7** ( $c = 8,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

Kompleksiranje **tBuPhH** istraženo je u širokom temperaturnom intervalu 5–65 °C (slike D1–3, tablica D2), a temperaturna ovisnost termodinamičkih parametara kompleksiranja prikazana je na slici 11. Kako je vidljivo, reakcijska entalpija i reakcijske entropija izrazito ovise o temperaturi, međutim  $\Delta_r G^\circ$  je približno konstantna u istraženom području temperatura. Kompleksiranje je entalpijski povoljnije (i entropijske nepovoljnije) pri višim temperaturama. Rezultati prikazani u ovom radu jasno ukazuju na činjenicu da fenomen nije ograničen na zasićene ugljikovodike već se može očekivati i u slučaju aromatskih spojeva. Opisana temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja o temperaturi u skladu je s klasičnim (*iceberg*) modelom hidratacije gosta pri nižim temperaturama, odnosno

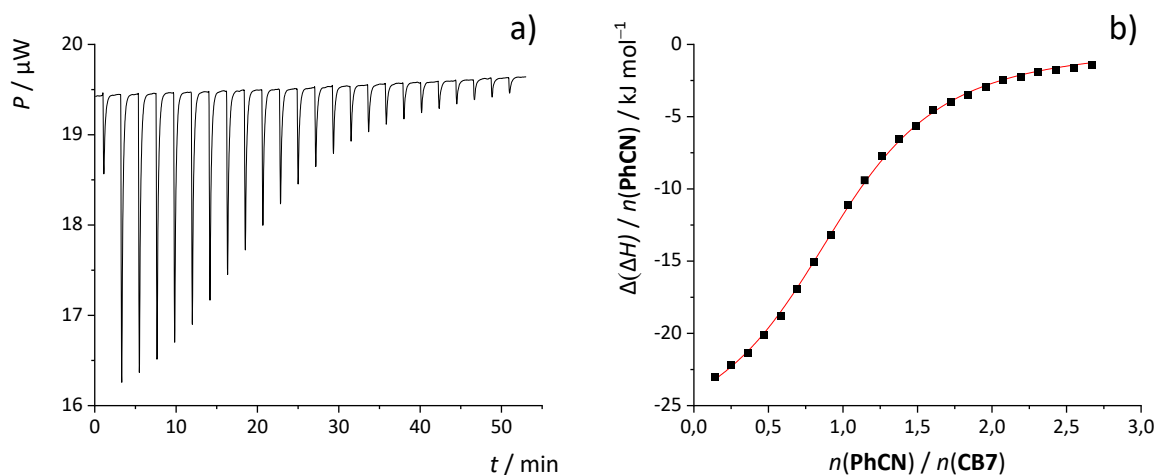
s neklasičnim modelom hidratacijom pri višim temperaturama. U prilog navedenoj tvrdnji mogu se navesti standardni termodinamički hidratacijski parametri benzena u širem temperaturnom rasponu (odgovarajući podatci za **tBuPhH** nisu pronađeni u literaturi).<sup>57</sup> Naime,  $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ$  benzena praktički je temperaturno neovisna, a ovisnost hidratacijske entalpije i entropije o temperaturi u skladu je s  $\Delta_rH^\circ(T)$  i  $\Delta_rS^\circ(T)$  za inkluziju **tBuPhH** u šupljinu **CB7** istraženu u ovom radu. Valja napomenuti da je temperaturna entalpijsko-entropijska kompenzacija ranije uočena za procese inkluzije cikličkih i linearnih alifatskih gostiju u šupljinu kukurbit[7]urila<sup>20</sup> te  $\beta$ -ciklodekstrina.<sup>15,59</sup>



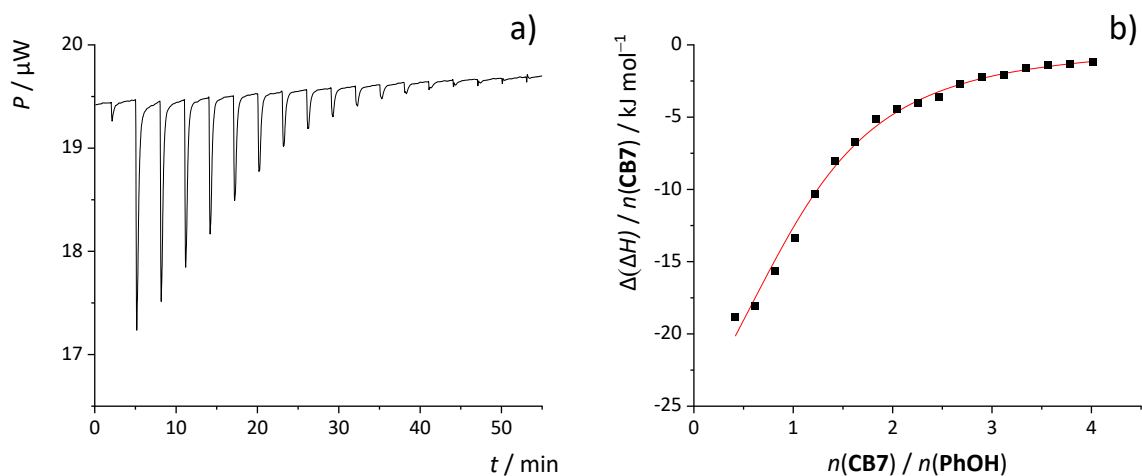
**Slika 11.** Temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja **tBuPhH** s **CB7** u vodi.

Mikrokalorimetrijska istraživanja reakcija kompleksiranja benzonitrila (slika 12) i fenola (slika 13) s **CB7** ukazuju da uvođenje navedenih polarnih skupina smanjuje afinitet receptora prema fenilnoj skupini ( $\log K^\circ < 5$ , tablica 2, slika 9). Entalpijski doprinos  $\Delta_rG^\circ$  za kompleksiranje fenola je za približno  $5 \text{ kJ mol}^{-1}$  nepovoljniji od benzena, dok se  $\Delta_rH^\circ$  za inkluziju benzonitrila i benzena značajnije razlikuju ( $\approx 13 \text{ kJ mol}^{-1}$  entalpijski nepovoljnije vezanje **PhCN**). Suprotno,  $\Delta_rS^\circ$  za kompleksiranje benzonitrila bliska je nuli, a vezanje fenola izrazito je entropijski nepovoljno. Opisani odnos termodinamičkih parametara kompleksiranja dovodi do relativno sličnih konstanti stabilnosti kompleksa s oba derivata benzena ( $\log K^\circ(\text{PhOH}\cdot\text{CB7}) = 4,66$ ;  $\log K^\circ(\text{PhCN}\cdot\text{CB7}) = 4,5$ ).



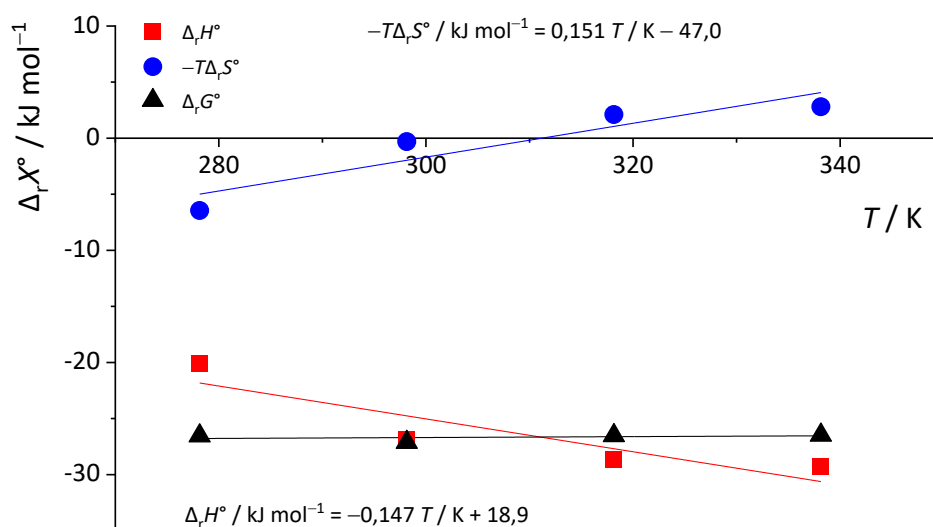


**Slika 12.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 9,14 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **PhCN** ( $c = 2,13 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.



**Slika 13.** Mikrokalorimetrijska titracija **PhOH** ( $c_0 = 5,03 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **CB7** ( $c = 9,87 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

Razlike u elektronskoj gustoći fenola i benzonitrila ukazuju da bi disperzijske interakcije s potonjim gostom trebale biti povoljnije. Naime, električni je potencijal na svim atomima receptora unutra šupljine i na obodima negativan (dodatak 8.1, tablica D3),<sup>56</sup> dok su pozitivni električni potencijali vodikovih atoma u **PhCN** viši u usporedbi s analognim potencijalima u **PhOH**. Međutim, kako je ranije spomenuto, vezanje fenola je za približno 13 kJ mol<sup>-1</sup> entalpijski povoljnije od vezanja benzonitrila. S druge strane, prisutnost hidroksilne i nitrilne skupine u strukturi aromatskog gosta izrazito povoljno utječe na njegovu hidrataciju ( $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{PhOH}) = -27,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{4OHPhCN}) = -42,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{PhH}) = -3,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>58</sup> Navedene vrijednosti ukazuju da je inkluzija hidrofobnog dijela oba gosta najvjerojatnije samo parcijalna (posebice u slučaju benzonitrila). U prilog navedenoj činjenici može se navesti temperaturna ovisnost termodinamičkih parametara kompleksiranja **PhCN** s **CB7** (slika 14, tablica D1, slike D4–D6). Kao i u slučaju procesa inkluzije lipofilnog **tBuPhH**, uočena je potpuna temperaturna entalpijsko-entropijska kompenzacija. Istovjetna temperaturna ovisnost  $\Delta_rH^\circ$  i  $\Delta_rS^\circ$  karakteristična je i za kompleksiranje **PhOH** s **CB7**.<sup>60</sup>



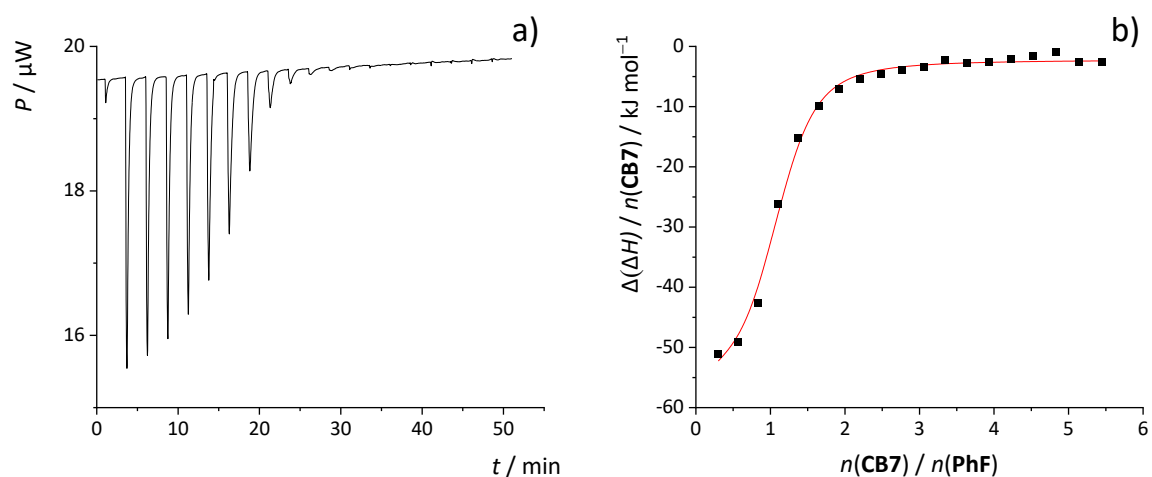
**Slika 14.** Temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja **PhCN** s **CB7** u vodi.

Za detaljnije pojašnjenje razlika u termodinamičkim parametrima kompleksiranja **PhOH** i **PhCN** planiraju se provesti strukturalna istraživanja kompleksa spektroskopijom NMR i metodama molekulske dinamike.

Od svih istraženih monosupstituiranih derivata benzena najstabilniji kompleks s **CB7** tvori fluorbenzen (**PhF**). Zanimljivo, vezanje je ovog gosta (slika 15) znatno entalpijski povoljnije ( $\approx 8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) i entropijski nepovoljnije ( $12 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) od kompleksiranja benzena (slika 9). Prisutnost elektronegativnog fluora znatno smanjuje elektronsku gustoću gosta. Električni potencijali na vodikovim atomima fluorbenzena viši su u usporedbi s benzenom (prosječni električni potencijal svih vodikovih atoma benzenske jezgre monosupstituiranih derivata smanjuje se u nizu **PhCN** > **PhF** > **PhOH** > **PhH**  $\approx$  **tbuPhH**). Međutim, kompleksiranje **PhF** daleko je entalpijski povoljnije od kompleksiranja **PhCN**. Moguće je da prosječni električni potencijal nije najadekvatniji parametar za usporedbu elektronske gustoće na fenilnoj podjedinici. Valja uzeti u obzir da izračunani potencijali mogu biti niži od stvarnih vrijednosti. Izrazita entalpijska povoljnost inkluzije **PhF** u tom bi se slučaju barem djelomično mogla pojasniti povoljnijim interakcijama benzenske jezgre s atomima u šupljini receptora (veći pozitivni parcijalni naboj na vodikovim atomima gosta). U načelu, fluor može biti i donor halogenske veze,<sup>61</sup> odnosno interagirati s karbonilnim skupinama receptora, međutim zbog izrazito slabe polarizabilnosti fluora u usporedbi s ostalim halogenim elementima spomenute su interakcije vrlo slabe.<sup>62</sup> Nažalost, standardni termodinamički hidratacijski parametri **PhF** nisu pronađeni u literaturi.

S druge strane, fluorirani (posebice perfluorirani) alkani i aromatski spojevi poznati su kao izrazito hidrofobni. Njihova Gibbsova energija hidratacije nepovoljnija je u usporedbi s ugljikovodicima s jednakim brojem ugljikovih atoma.<sup>63</sup> To se tumači izrazito slabom polarizabilnosti i velikom elektronegativnosti atoma fluora. Kao rezultat veza fluor-ugljik vrlo je polarna, a fluor posljedično ostvaruje relativno slabe interakcije s vodom. Dodatno, volumen atoma fluora veći je od atoma vodika zbog čega je stvaranje hidratacijske šupljine oko fluoriranih ugljikovodika termodinamički nepovoljnije u usporedbi s ugljikovodicima. Posljedično, veća stabilnost kompleksa **CB7** s **PhF** u usporedbi s benzenom mogla bi biti posljedica veće hidrofobnosti fluoriranog derivata benzena.

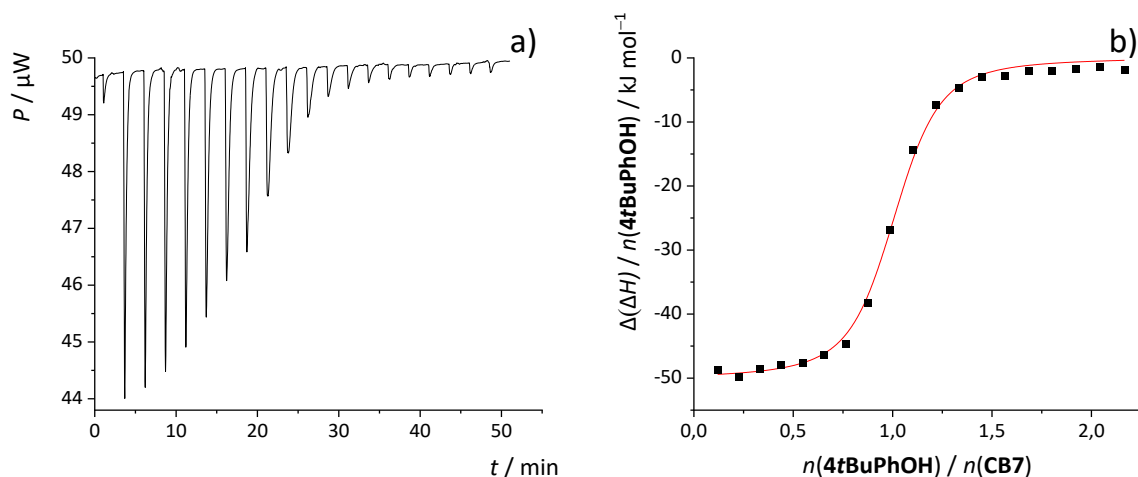
Za detaljnije pojašnjenje termodinamičkih parametara kompleksiranja **PhF** i benzena provest će se strukturna istraživanja kompleksa spektroskopijom NMR i metodama molekulske dinamike. U planu su i istraživanja termodinamike kompleksiranja difluoriranih derivata benzena te supstituiranih fluorbenzena.



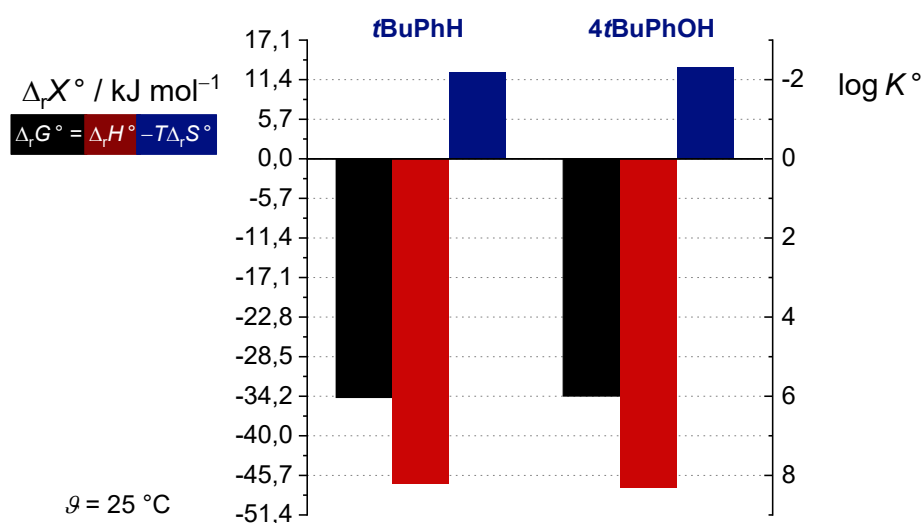
**Slika 15.** Mikrokalorimetrijska titracija **PhF** ( $c_0 = 6,04 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **CB7** ( $c = 8,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

## 4.1.2. Kompleksiranje derivata fenola

Rezultati mikrokalorimetrijskih istraživanja procesa inkluzije benzena i pripadnih monosupstituiranih derivata benzena prikazani u prethodnom poglavlju ukazuju na činjenicu da prisutnost hidrofilnih, polarnih skupina na benzenu poput nitrilne i hidroksilne skupine smanjuju stabilnost nastalih kompleksa. Kako bi se istražio utjecaj dodatne funkcionalne skupine na termodinamiku pripadnih reakcija, inkluzija nekoliko *para*-supstituiranih fenola u **CB7** istražena je mikrokalorimetrijski (slika 17). Standardni termodinamički parametri kompleksiranja **4tBuPhOH** s glikourilnim receptorom i konstanta stabilnosti kompleksa određeni su pri 25 °C (slike 16 i 18, tablica 2). Sve su vrijednosti (slika 19) iznosom bile vrlo bliske onima za analognu reakciju reakciju s **tBuPhH**. To se može protumačiti usporedivom dubinom inkluzije hidrofobne (*tert*-butil)fenilne skupine u šupljinu receptora koja je popraćena zanemarivom dehidratacijom hidroksilne skupine.

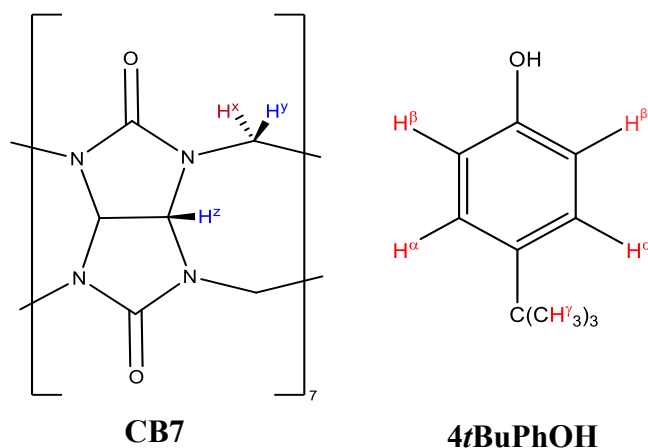


**Slika 16.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **4tBuPhOH** ( $c = 1,10 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.

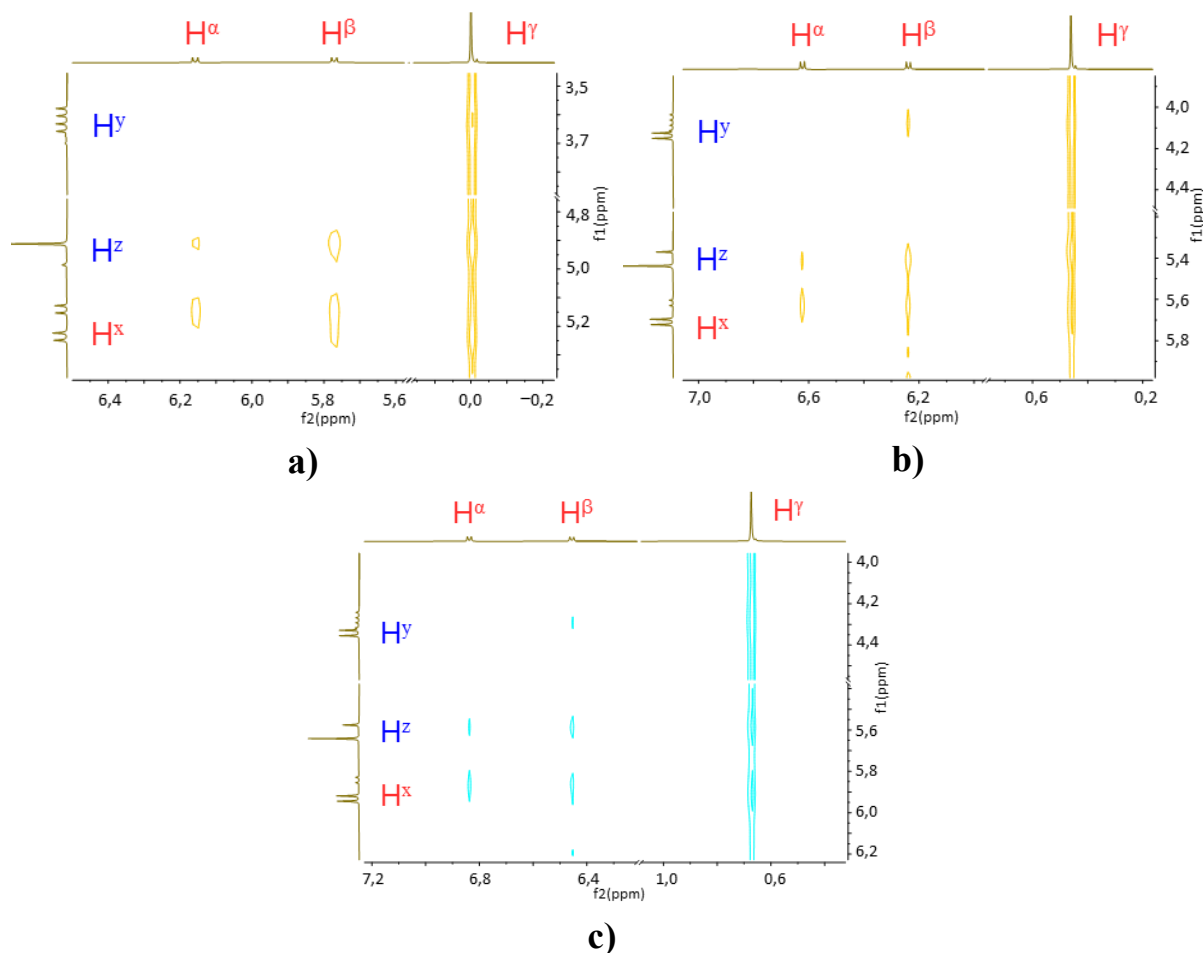


**Slika 17.** Usporedba standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja *tert*-butilbenzena (**tBuPhH**) i 4-*tert*-butilfenola (**4tBuPhOH**) s **CB7** pri 25 °C u vodi.

Struktura kompleksa **4tBuPhOH** s **CB7** istražena je 2D ROESY NMR spektroskopijom pri 5, 25 i 45 °C (slika 18 i 19). U skladu s prethodnom tvrdnjom, uočene su značajnije interakcije između *tert*-butilne skupine gosta sa atomima vodika u šupljini receptora pri svim temperaturama. Nisu uočene značajnije promjene strukture kompleksa s temperaturom.

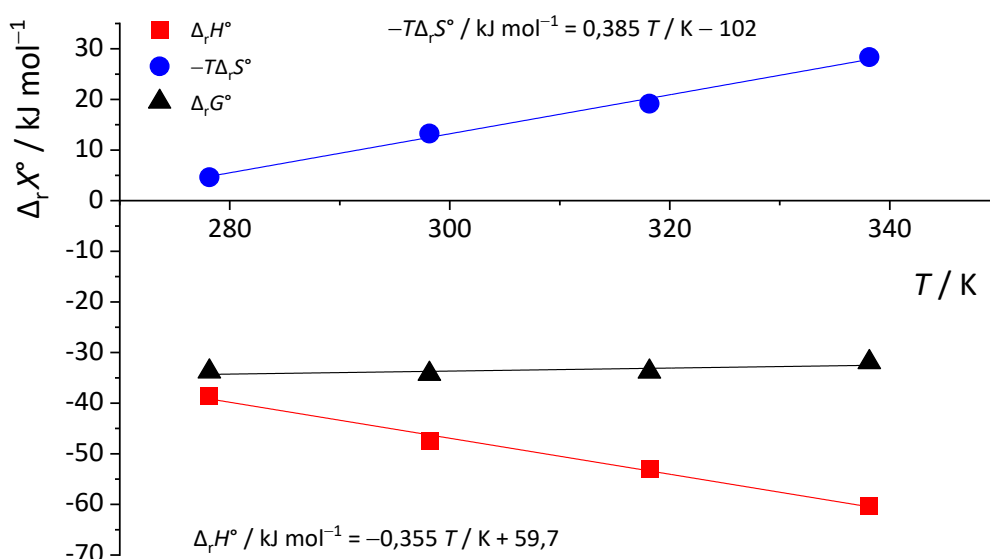


**Slika 18.** Asignacija H atoma na proučavanom sustavu makrocikličkog receptora kukurbit[7]urila (lijevo) te gosta 4-*tert*-butilfenola (desno). Crvenom bojom su označeni vodikovi atomi okrenuti prema hidrofobnoj šupljini, a plavom prema otapalu.



**Slika 19.** ROESY NMR **4tBuPhOH** ( $c = 5,63 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s **CB7** ( $c = 4,45 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $\text{D}_2\text{O}$  pri **a)** 278 K, **b)** 298 K i **c)** 318 K.

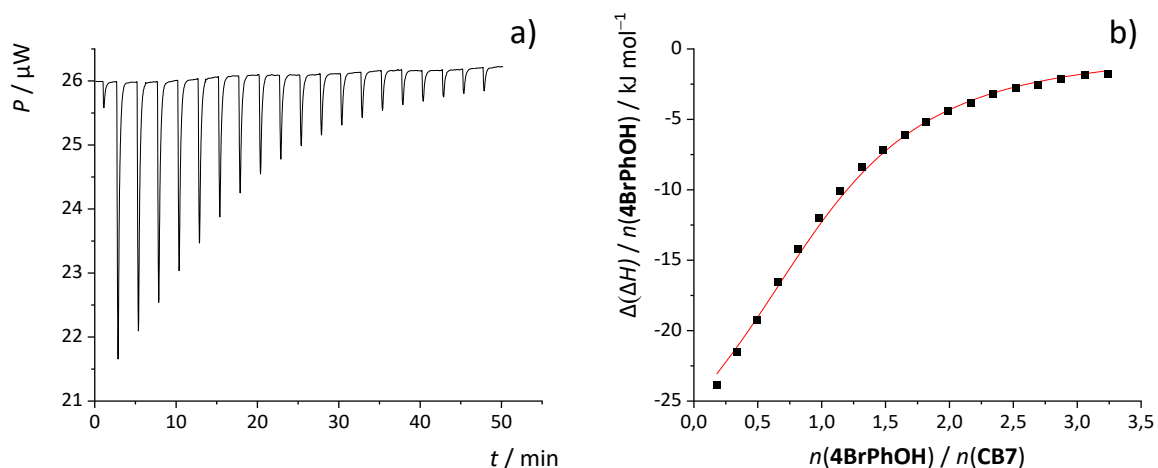
Temperaturna ovisnost (5–65 °C) termodinamičkih parametara kompleksiranja **4tBuPhOH** s **CB7** također je istražena mikrokalorimetrijski (slika 20, slike D7–9, tablica D2). Kao i u slučaju reakcije s **tBuPhH**, zamijećena je gotovo potpuna kompenzacija entalpijskog i entropijskog doprinosa  $\Delta_r G^\circ$  s temperaturom, a svi su standardnih termodinamički parametri za reakcije kompleksiranja s **4tBuPhOH** i **tBuPhH** bili vrlo slični neovisno o temperaturi. Kako je navedeno u prethodnom poglavlju opisana temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja o temperaturi u skladu je s klasičnim (*iceberg*) modelom hidratacije gosta pri nižim temperaturama, odnosno s neklasičnim modelom hidratacije pri višim temperaturama.<sup>15,20</sup>



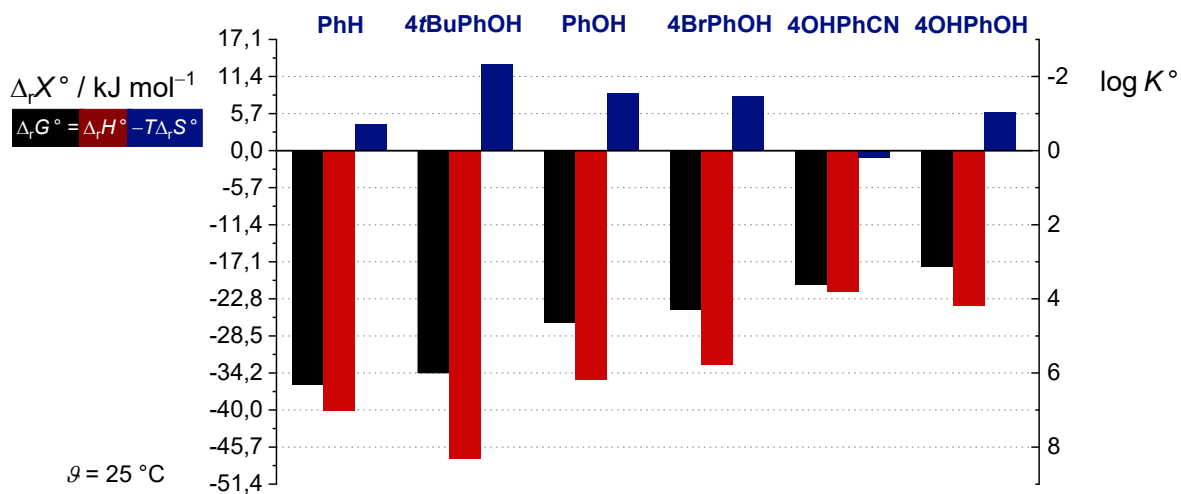
**Slika 20.** Temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja **4tBuPhOH** s **CB7** u vodi.

Prisutnost atoma broma na *para* položaju fenola gotovo da ne utječe na termodinamiku kompleksiranja s **CB7**. Vrijednosti svih standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja 4-bromfenola (**4BrPhOH**) vrlo su slične onima za fenol (slike 21 i 22, tablica 2). To je posve u skladu s vrlo sličnim standardnim Gibbsovim energijama hidratacije ova dva gosta ( $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{PhOH}) = -27,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{4BrPhOH}) = -29,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>58</sup> Veća polarizabilnost atom broma (povoljnije van der Waalsove interakcije s receptorom) očito značajno ne pridonosi stabilnosti nastalog kompleksa. Također, **4BrPhOH** najvjerojatnije nije dovoljno jak donor halogenske veze za karbonilne skupine receptora.<sup>62</sup> Za potvrdu navedene tvrdnje struktura kompleksa planira se istražiti metodama molekulske dinamike i spektroskopijom NMR.

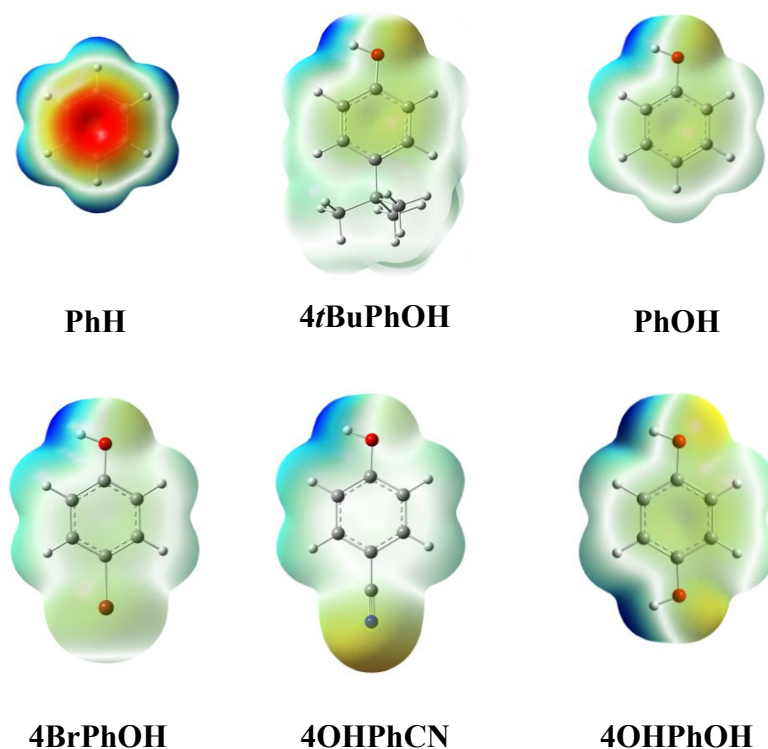




**Slika 21.** Mikrokolorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **4BrPhOH** ( $c = 1,60 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.

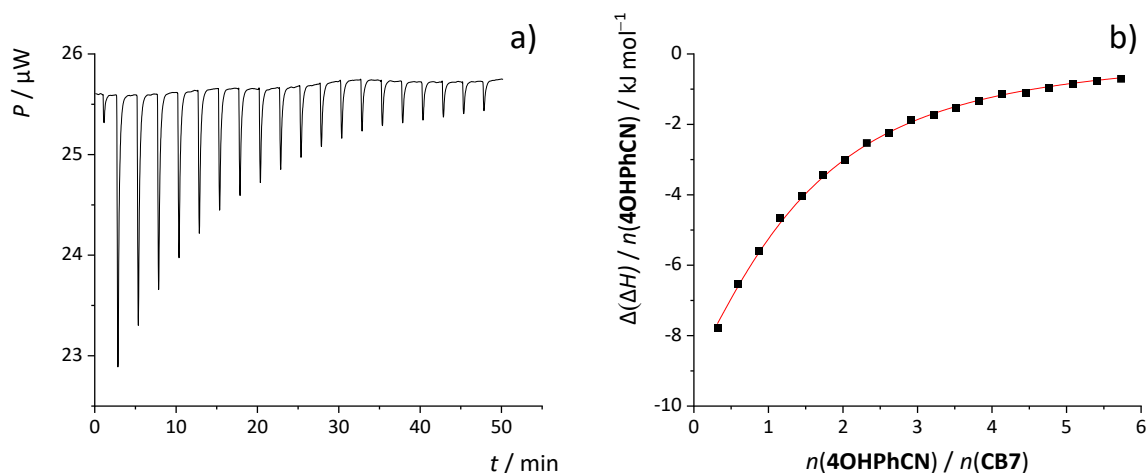


**Slika 22.** Usporedba standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja benzena i fenolnih derivata s **CB7** s pri 25 °C.



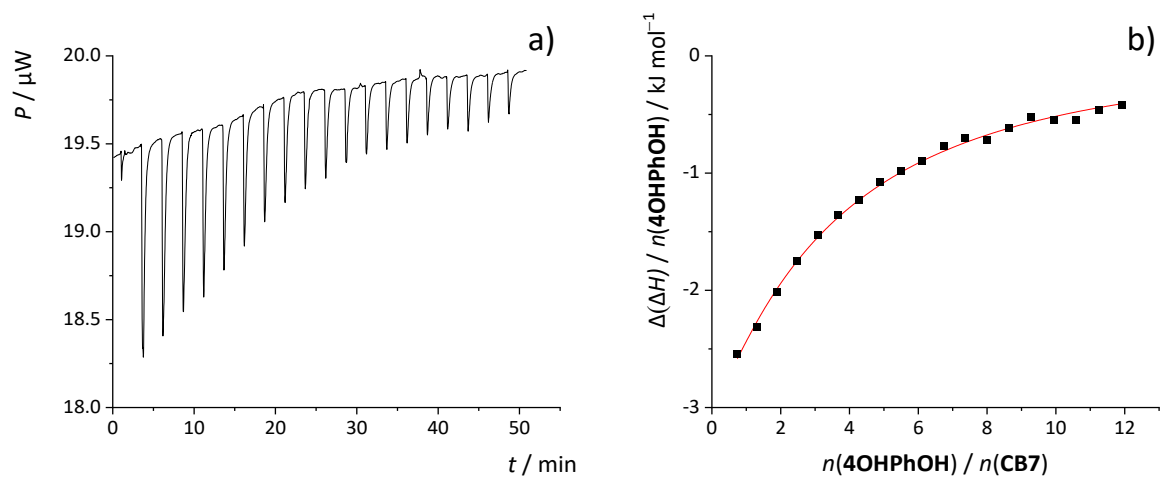
**Slika 23.** Prikaz strukture molekula benzena i derivata fenola s plohama potencijalne energije dobivene na temelju DFT izračuna *in vacuo*.<sup>56</sup>

Za razliku od bromova atoma, prisustvo elektron-akceptorske funkcionalne skupine na *para*-položaju fenola (4-hidroksibenzonitril, **4OHPPhCN**) znatno umanjuje stabilnost kompleksa s **CB7** (slike 22 i 24, tablica 2). Inkluzija **4OHPPhCN** entalpijski je znatno nepovoljnija ( $\approx 15 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) i entropijski povoljnija ( $\approx -8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) od inkluzije fenola, što dovodi do približno red veličine niže konstante stabilnosti disupstituiranog derivata benzena. Niža stabilnost kompleksa 4-hidroksibenzonitrila u skladu je s povoljnijom hidratacijom **4OHPPhCN** ( $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{PhOH}) = -27,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta_{\text{hyd}}G^\circ(\text{4OHPPhCN}) = -42,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ),<sup>58</sup> Uzevši u obzir navedene vrijednosti, razlike bi u afinitetu **CB7** prema spomenutim aromatima trebale biti znatno veće, međutim inkluzija navedenih spojeva zasigurno nije potpuna. S druge strane entropijski povoljnije i entalpijski nepovoljnije kompleksiranje disupstituiranog derivata u usporedbi s fenolom upućuje na barem djelomičnu inkluziju jedne polarne skupine. Za detaljnije pojašnjenje razlika termodinamičkih parametara kompleksiranja **4OHPPhCN**, **PhOH** i **PhCN** planiraju se provesti detaljnija strukturalna istraživanja kompleksa metodama molekulske dinamike i spektroskopijom NMR.



**Slika 24.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 1,03 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **4OHPhCN** ( $c = 3,12 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

U nizu kompleksa derivata fenola s **CB7**, hidrokinon (benzen-1,4-diol, **4OHPhOH**) stvara kompleks najniže stabilnosti (slike 22 i 25, tablica 2). Kompleksiranje je kao i kod većine derivata fenola entalpijski kontrolirano pri čemu je entropijski doprinos  $\Delta_r G^\circ$  nepovoljan ( $6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Kao i u slučaju **PhOH** i **PhCN** kompleksiranje **4OHPhOH** je entalpijski povoljnije i entropijski nepovoljnije od **4OHPhCN**. U okviru daljnjih istraživanja struktura nastalih kompleksa istražiti će se spektroskopijom NMR i simulacijama molekulske dinamike.

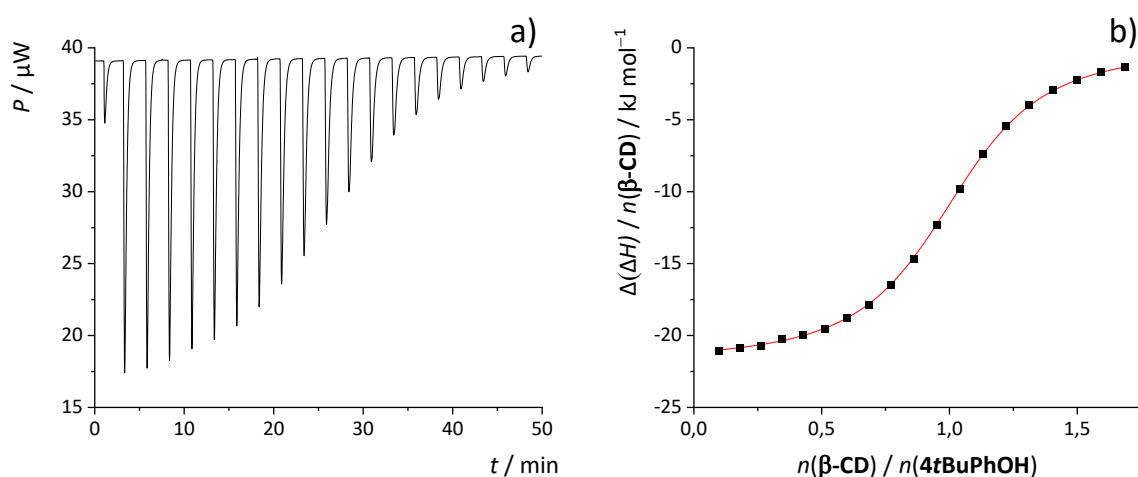


**Slika 25.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **4OHPhOH** ( $c = 5,84 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.

## 4.2. Usporedba kompleksiranja s $\beta$ -ciklodekstrinom i kukurbit[7]urilom

### 4.2.1. Kompleksiranje 4-*tert*-butilfenola s $\beta$ -ciklodekstrinom

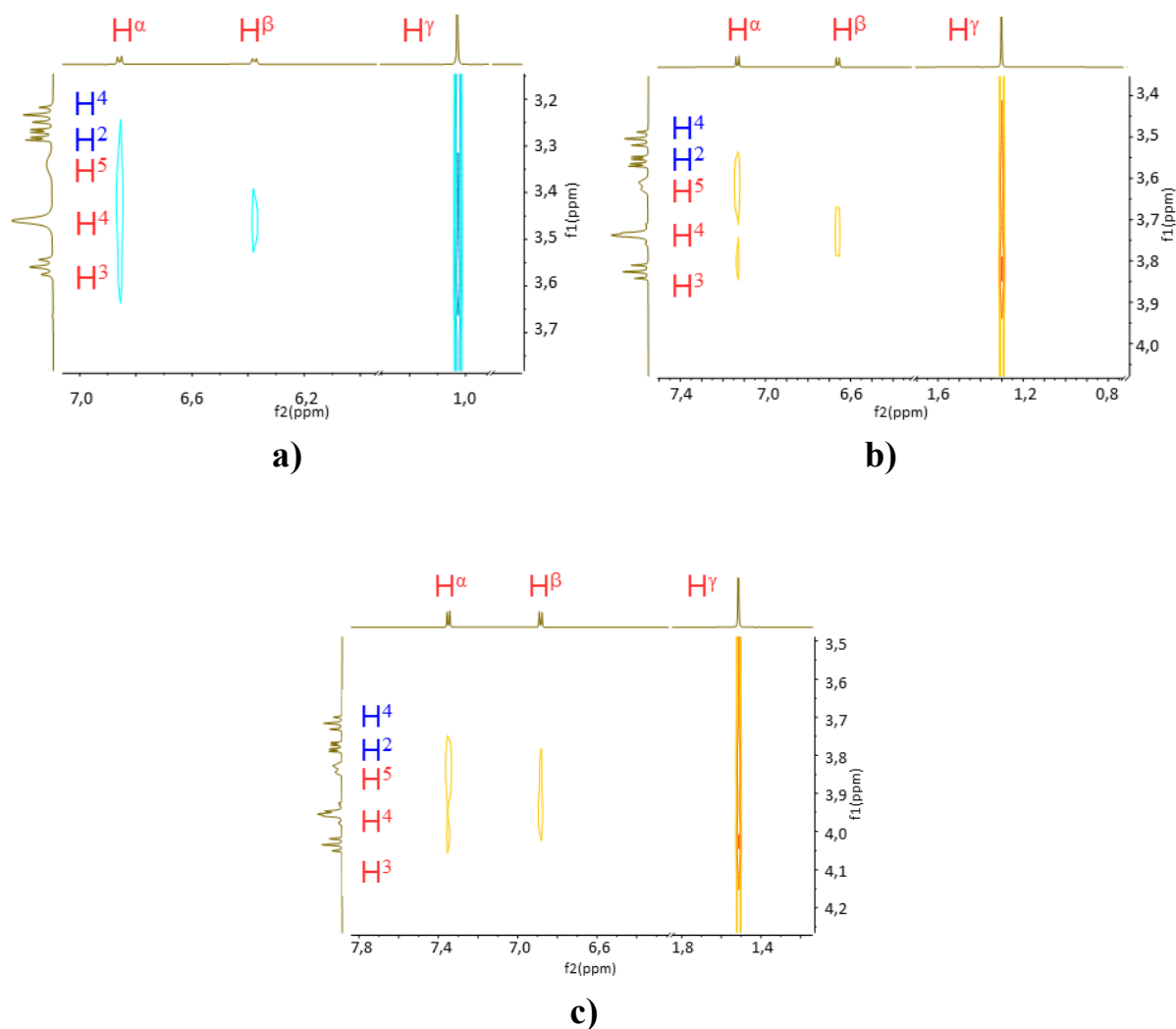
Standardne Gibbsove energije kompleksiranja svih istraživanih derivata benzena, uz iznimku 4-*tert*-butilfenola s  $\beta$ -ciklodekstrinom pri 25 °C mogu se naći u literaturi.<sup>16,40,41</sup> Reakcija **4tBuPhOH** s  $\beta$ -CD stoga je istražena mikrokalorimetrijski u širem temperaturnom intervalu. Odgovarajući termogram i normalizirane sukcesivne promjene entalpije zabilježene pri 25 °C prikazane su na slici 26, a temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja prikazana je na slikama 29 i D10–12. Vrijednosti  $\Delta_r G^\circ$ ,  $\Delta_r H^\circ$  i  $\Delta_r S^\circ$  određeni nelinearnom regresijskom analizom kalorimetrijskih podataka navedeni su u tablici D2. Kako je vidljivo na slici 26, **4tBuPhOH** s  $\beta$ -CD tvori stabilan kompleks stehiometrije 1:1. Inkluzija je u čitavom temperaturnom intervalu egzotermna i entalpijski povoljnija pri višim temperaturama.



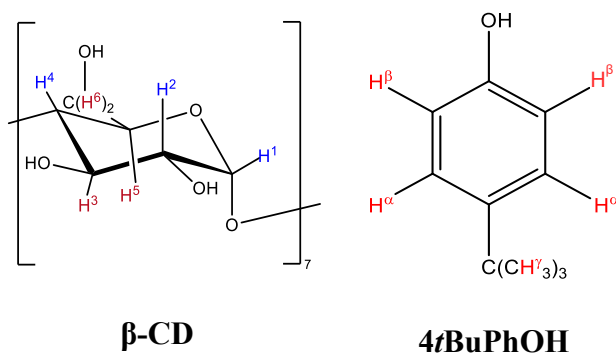
**Slika 26.** Mikrokalorimetrijska titracija **4tBuPhOH** ( $c_0 = 1,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s  $\beta$ -CD ( $c = 1,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 298 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

Struktura kompleksa **4tBuPhOH** s  $\beta$ -CD istražena je 2D ROESY NMR spektroskopijom pri 5, 25 i 45 °C (slike 27 i 28). Uočene su značajnije interakcije između *tert*-butilne skupine gosta s atomima vodika u šupljini receptora pri svim temperaturama, a značajnih promjena strukture kompleksa s temperaturom nema. Temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja stoga se može pripisati razlikama u organizaciji hidratacijske vode

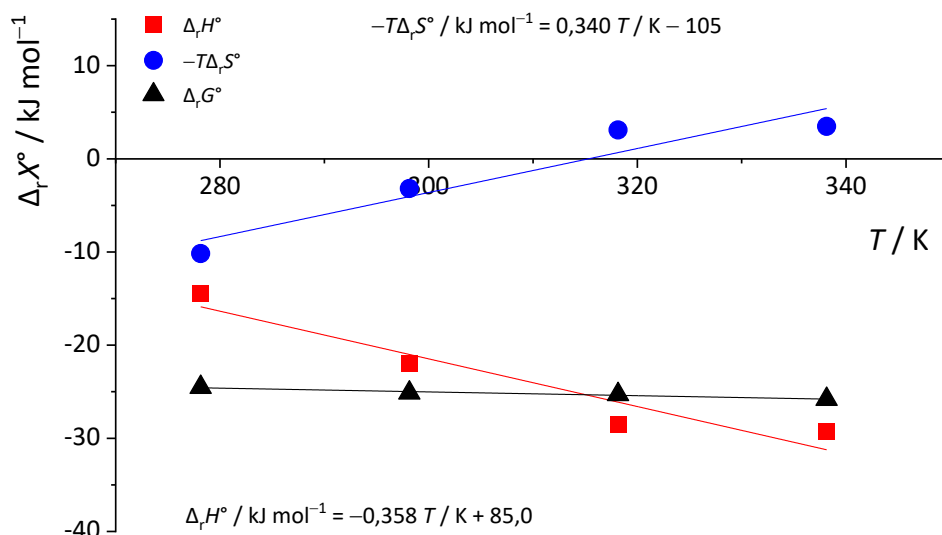
reaktanata pri ispitanim temperaturama. Standardne reakcijske entropije pozitivne su pri 5 i 25 °C. Kao i u slučaju reakcija **tBuPhH**, **4tBuPhOH** i **PhCN** s **CB7**, ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja u skladu je s klasičnim modelom hidratacije benzenske jezgre gosta pri nižim temperaturama, odnosno neklasičnim modelom pri višim temperaturama.



**Slika 27.** ROESY NMR **4tBuPhOH** ( $c = 7,68 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s  **$\beta$ -CD** ( $c = 8,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u  $D_2O$  pri **a)** 278 K, **b)** 298 K i **c)** 318 K.



**Slika 28.** Asignacija H atoma na proučavanom sustavu makrocikličkog receptora  $\beta$ -ciklodekstrina (lijevo) te gosta 4-*tert*-butilfenola (desno). Crvenom bojom su označeni vodikovi atomi okrenuti prema hidrofobnoj šupljini, a plavom prema otapalu.

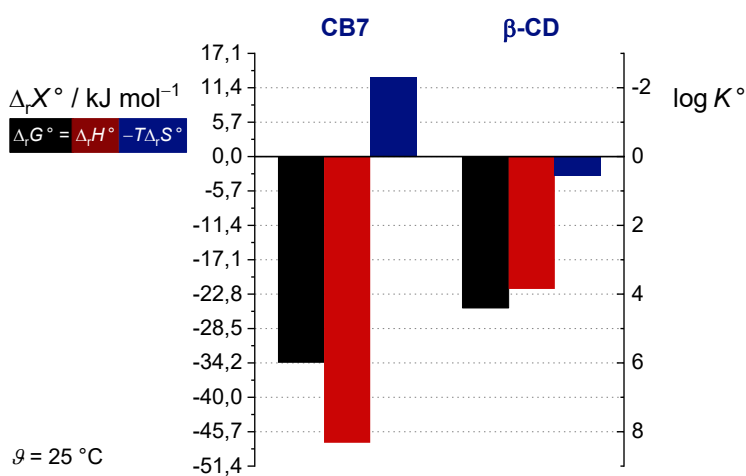


**Slika 29.** Temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja 4tBuPhOH s  $\beta$ -CD u vodi.

Termodinamički parametri kompleksiranja 4-*tert*-butilfenola s  $\beta$ -CD i s CB7 pri 25 °C uspoređeni su na slici 30. Kako je vidljivo, reakcija je znatno entalpijski povoljnija u slučaju CB7, što se može pripisati razlikama u hidrataciji šupljina receptora te razlikama u ostvarenim disperzijskim interakcijama. Naime, šupljina CB7 sadrži veći broj energijom „bogatih“ molekula voda u usporedbi s  $\beta$ -CD, a i prosječni je broj vodikovih veza koje molekula hidratacijske vode ostvaruje sa susjednima osjetno niži u slučaju  $\beta$ -ciklodekstrina (4,4 molekule povezanih s prosječno 2,96 vodikovih veza unutar  $\beta$ -CD i 9 molekula vode s povezanih s

prosječno 2,52 vodikovih veza unutar **CB7**). Dodatno, atomi u šupljini **CB7** imaju malen negativan parcijalni naboj (dodatak 8.1)<sup>56</sup> stoga bi disperzijske interakcije s atomima vodika u benzenskoj jezgri gostiju trebale biti nešto povoljnije.

S druge strane, standardne reakcijske entropije za kompleksiranje **4tBuPhOH** s  **$\beta$ -CD** u čitavom su temperaturnom intervalu više od u usporedbi s **CB7**. Takav odnos  $\Delta_r H^\circ$  i  $\Delta_r S^\circ$  za navedene receptore primijećen je i u slučaju reakcija kompleksiranja poli(cikličkih) i linearnih alifatskih gostiju s navedenim receptorima<sup>20</sup> i može se pojasniti razlikama u organizaciji hidratacijske vode u šupljini domaćina. Naime, transfer “visokoenergijske” vode u uređenje otapalo (prosječno 3,6 vodikovih veza u *bulk*-u) trebao bi biti više nepovoljan u slučaju **CB7**.



**Slika 30.** Usporedba standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja **4tBuPhOH** s  **$\beta$ -CD** i **CB7** pri 25 °C.

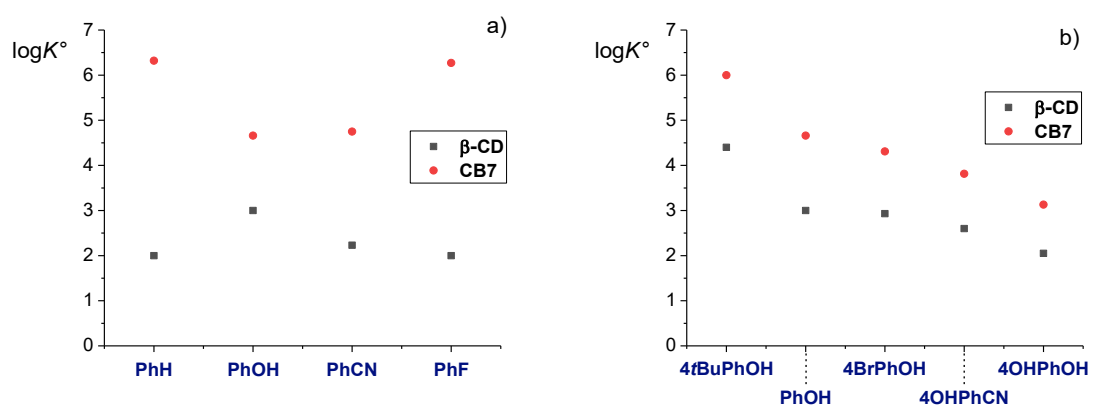


#### 4.2.2. Usporedba kompleksacijskih afiniteta $\beta$ -ciklodekstrina i kukurbit[7]urila

Na slici 30 prikazane su vrijednosti konstanti stabilnosti benzena te istraženih mono- i disupstituiranih derivata benzena. Može se zamijetiti da je afinitet **CB7** za sve goste veći od afiniteta  $\beta$ -**CD**. U slučaju svih reakcija koje su istražene kalorimetrijski kompleksiranje s **CB7** bilo je entalpijski povoljnije i entropijski nepovoljnije. Kako je spomenuto u literaturnom pregledu i prethodnom poglavlju, to je zasigurno posljedica razlika u broju i načinu organizacije (jačina i prosječni broj vodikovih veza) visokoenergijskih molekula vode u šupljini **CB7** u usporedbi s  $\beta$ -**CD**.

U nizu monosupstituiranih derivata ističu se razlike u kompleksacijskom afinitetu prema benzenu. Inkluzija ovog aromata u potpunosti je posljedica hidrofobnog efekta, stoga razlike u konstantama stabilnosti za više od četiri reda veličine najbolje svjedoče u kojoj je mjeri uklanjanja hidratacijske vode iz šupljine receptora termodinamički povoljnije u slučaju **CB7**. Zanimljivo, razlike u afinitetima receptora za **PhOH** i **PhCN** bitno su manje. To se može protumačiti parcijalnom dehidratacijom polarnih skupina prilikom kompleksiranja navedenih spojeva s **CB7**, odnosno uspostavljanjem vodikovih s obodima  $\beta$ -**CD**. Naime, karbonilne skupine kukurbiturila izrazito povoljno su hidratizirane<sup>25</sup> i uklanjanje je vode sa portala spomenutog receptora nepovoljnije u usporedbi s  $\beta$ -ciklodekstrinom. Štoviše, veća stabilnost kompleksa **PhOH**· $\beta$ -**CD** od kompleksa **PhH**· $\beta$ -**CD** tumači se upravo intermolekulskim vodikovim vezama domaćina i gosta.<sup>16</sup> Zanimljiva je velika razlika u konstantama stabilnosti kompleksa **PhF**. Valja napomenuti da tako velike razlike mogu biti posljedica eksperimentalne pogreške prilikom spektrofotometrijskog određivanja konstanti stabilnosti kompleksa **PhF** (derivati benzena apsorbiraju pri niskim valnim duljinama zračenja, a spektralne promjene uslijed stvaranja kompleksa s  $\beta$ -**CD** nisu izražene). Za pojašnjenje razlika u kompleksacijskim afinitetima **CB7** i  $\beta$ -**CD** nužno je reakciju potonjeg receptora s **PhF** istražiti mikrokalorimetrijski, odnosno istražiti strukture **PhF**· $\beta$ -**CD** i **PhF**·**CB7** metodama molekulske dinamike i spektroskopijom NMR.

Kukurbit[7]uril je bolji receptor *para*-supstituiranih derivata fenola od  $\beta$ -ciklodekstrina (slika 30. b)) pri čemu se afinitet oba receptora smanjuje u nizu **4tBuPhOH** > **PhOH** > **4BrPhOH** > **4OHPPhCN** > **4OHPPhOH**. Najviše konstante stabilnosti kompleksa s **4tBuPhOH** u slučaju oba receptora jasno ukazuju da prisutnost polarnijih funkcionalnih skupina na *para*-položaju fenola negativno utječe na stabilnost kompleksa.



**Slika 31.** Usporedba stabilnosti kompleksa s  $\beta$ -CD i CB7 pri 25 °C. **a)** benzena i monosupstituiranih derivata, **b)** fenolnih derivata.

## § 5. ZAKLJUČAK

U okviru rada sustavno je istražena termodinamika kompleksiranja benzena i njegovih derivata s kukurbit[7]urilom te kompleksiranja 4-*tert*-butilfenola s  $\beta$ -ciklodekstrinom u vodi. Stabilnosti kompleksa s **CB7** smanjuje se u nizu **PhH** > **PhF** > ***t*BuPhH** > **4*t*BuPhOH** > **PhCN** > **PhOH** > **4BrPhOH** > **4OHPhCN** > **4OHPhOH**, odnosno za  $\beta$ -CD u nizu **4*t*BuPhOH** > **PhOH** > **4BrPhOH** > **4OHPhCN** > **PhCN** > **4OHPhOH**  $\approx$  **PhH**  $\approx$  **PhF**.

Pri 25 °C afinitet **CB7** za sve goste veći je od afiniteta  $\beta$ -CD, pri čemu je kompleksiranje s glikourilnim receptorom u svim slučajevima egzotermnije i entropijski nepovoljnije. Ovakav odnos standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja u skladu je s razlikama u organizaciji (jačina i prosječni broj vodikovih veza) visokoenergijskih molekula vode u šupljini receptora. Naime, šupljina **CB7** sadrži veći broj energijom bogatih molekula voda u usporedbi s  $\beta$ -CD, a i prosječni broj vodikovih veza koje molekula hidratacijske vode ostvaruje sa susjedima osjetno je niži u slučaju  $\beta$ -ciklodekstrina (4,4 molekule povezanih s prosječno 2,96 vodikovih veza unutar  $\beta$ -CD i 7,9 molekula vode povezanih s prosječno 2,52 vodikovih veza unutar **CB7**).<sup>14</sup>

U nizu monosupstituiranih derivata ističu se razlike u konstantama stabilnosti za komplekse benzena i fluorbenzena ( $\Delta \log K^\circ = 4,3$ ). Inkluzija benzena u potpunosti je posljedica hidrofobnog efekta, stoga spomenute razlike najbolje svjedoče u kojoj je mjeri uklanjanje hidratacijske vode iz šupljine termodinamički povoljnije u slučaju **CB7**. Za pojašnjenje znatno termodinamički povoljnije inkluzije fluorbenzena u **CB7** potrebno je provesti mikrokalorimetrijska istraživanja inkluzije ovog gosta u šupljinu  $\beta$ -CD, odnosno istražiti strukture kompleksa spektroskopijom NMR i metodama molekulske dinamike.

Pristnost jedne polarne skupine u strukturi gosta smanjuje razlike u konstantama stabilnosti kompleksa s **CB7** i  $\beta$ -CD u usporedbi s benzenom. To se kod kukurbiturila može protumačiti izrazito povoljnom hidratacijom karbonilnih skupina,<sup>25</sup> odnosno ostvarivanjem intermolekulskih vodikovih veza ciklodekstrina s polarnim funkcionalnim skupinama gosta.<sup>16</sup> Naime, veća stabilnost kompleksa **PhOH**· $\beta$ -CD od kompleksa **PhH**· $\beta$ -CD tumači se vodikovim vezama obodnih hidroksilnih skupina ciklodekstrina s fenolom. Također, konstanta stabilnosti kompleksa **4OHPhCN**· $\beta$ -CD nešto je većeg iznosa ( $\Delta \log K^\circ = 0,4$ ) od konstante stabilnosti **PhCN**· $\beta$ -CD. S druge strane, uklanjanje molekula vode s portala kukurbiturila

izrazito je entalpijski nepovoljno, što najvjerojatnije dovodi do samo parcijalne inkluzije hidroksilne i nitrilne skupine **PhOH** i **PhCN** u šupljinu **CB7**. U slučaju *para*-supstituiranih fenola (**4RPhOH**), pad stabilnosti kompleksa s oba receptora u nizu  $R = t\text{Bu} > \text{Br} > \text{CN} > \text{OH}$  ukazuje da prisutnost polarne funkcionalne skupine na *para* položaju smanjuje termodinamičku povoljnost inkluzije. Kako se moglo očekivati, u slučaju kada je to sterički neizbježno, smještanje polarne funkcionalnosti u hidrofobnu šupljinu oba receptora uzrokuje manji afinitet prema istraženim gostima. Za detaljnije pojašnjenje razlika u kompleksacijskim afinitetima **CB7** i  $\beta$ -**CD** prema mono- i disupstituiranim derivatima benzena struktura nastalih kompleksa istražit će se pomoću spektroskopije NMR i metodama molekulske dinamike.

Standardni termodinamički parametri kompleksiranja **4tBuPhOH** s  $\beta$ -**CD** te **tBuPhH**, **PhCN** i **4tBuPhOH** s **CB7** određeni su pri više temperatura (5–65 °C). U svim slučajevima uočena je izrazita temperaturna ovisnost  $\Delta_r H^\circ$  i  $\Delta_r S^\circ$  pri čemu vrijednosti  $\Delta_r G^\circ$  vrlo slabo ovise o temperaturi (temperaturna entalpijsko-entropijska kompenzacija). Manje vrijednosti standardnih reakcijskih entalpija i entropija pri višim temperaturama u skladu su s klasičnim modelom hidratacije benzenske jezgre istraženih spojeva pri nižim temperaturama, odnosno s neklasičnim modelom pri višim temperaturama. Drugim riječima, hidrofobni dio istraženih derivata ponaša se kao kozmotrop (*structure maker*) pri niskim temperaturama i kaotrop (*structure breaker*) pri visokim temperaturama. Opažena entalpijsko-entropijska kompenzacija u skladu je s tvrdnjom da se ne zbiva značajna dehidratacija polarnih skupina istraženih gostiju.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

**PhH** = benzen

**4OHPhOH** = benzen-1,4-diol

**PhCN** = benzonitril

**β-CD** = β-ciklodekstrin

**4BrPhOH** = 4-bromfenol

**4OHPhCN** = 4-hidroksibenzonitril

**4*t*BuPhOH** = 4-*tert*-butilfenol

**PhOH** = fenol

**PhF** = fluorbenzen

**CB7** = kukurbit[7]uril

***t*BuPhH** = *tert*-butilbenzen

## § 7. LITERATURNI IZVORI

1. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Cambridge, 1995, str. 1–54.
2. Á. Olvera, S. Pérez-Casas, M. Costas, *J. Phys. Chem. B*, **111** (2007) 11497–11505.
3. R. Pinalli, A. Pedrini, E. Dalcanale, *Chem. Soc. Rev.* **47** (2018) 7006–7026.
4. S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 3570–3581.
5. N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J. Phys. Chem. B* **106** (2002) 521–533.
6. E. Wilhelm, R. Battino and R. J. Wilcock, *Chem. Rev.* **77** (1997) 219–262.
7. G. Graziano, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1** (1999) 3567–3576.
8. W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Angew. Chem. Int. Ed.* **32** (1993) 1545–1579.
9. C. Petersen, K.-J. Tielrooij, H. J. Bakker, *J. Chem. Phys.* **130** (2009) 21451–21456.
10. X. Wu, W. Lu and L. M. Streacker, H. S. Ashbaugh, D. Ben-Amotz, *J. Phys. Chem. Lett.*, **9** (2018) 1012–1017.
11. D. Ben-Amotz, *J. Am. Chem. Soc.*, **141** (2019) 10569–10580.
12. P. Setny, R. Baron, J. A. McCammon, *J. Chem. Theory Comput.* **6** (2010) 2866–287.
13. F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 15318–15323.
14. F. Biedermann, W. M. Nau i H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.
15. K. Leko, M. Hanževački, Z. Brkljača, K. Pičuljan, R. Ribić, J. Požar, *Chem. Eur. J.* **26** (2020) 5208–5219.
16. M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **98** (1998) 1875–1917.
17. K. Lum, D. Chandler and J. D. Weeks, *J. Phys. Chem. B*, **103** (1999) 4570–4577.
18. J. Grdadolnik, F. Merzel, F. Avbelj, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **114** (2017) 322–327.
19. K. Leko, Sinteza lipofilnih *o*-manozida i njihovo kompleksiranje s  $\beta$ -ciklodekstrinom, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2015, str. 44–73.
20. A. Usenik, K. Leko, V. Petrović Peroković, Ž. Car, R. Ribić, K. Pičuljan, M. Hanževački, J. Draženovića, J. Požar, rad u pripremi.
21. H. S. Frank, M. W. Evans, *J. Chem. Phys.* **13** (1945) 507–532.

22. F. Franks, *Faraday Symp. Chem. Soc.* **17** (1982) 7–10.
23. T. Steiner, W. Saenger, R. E. Lechner, *Mol. Phys.* **72** (1991) 1211–1232.
24. S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman, *Chem. Rev.* **115** (2015) 12320–12406.
25. J. Murray, K. Kim, T. Ogoshi, W. Yaod, B. C. Gibb, *Chem. Soc. Rev.* **46** (2017) 2479–2496.
26. J. Hu, S. Liu, *Acc. Chem. Res.* **47** (2014) 2084–2095.
27. M. J. Webber, R. Langer, *Chem. Soc. Rev.* **46** (2017) 6600–6620.
28. H. Li, Y.-W. Yang, *Chin. Chem. Lett.* **24** (2013) 545–552.
29. G. Chehardoli, A. Bahmani, *Supramol. Chem.* **31** (2019) 221–238.
30. B. S. Creaven, D. F. Donlon, J. McGinley, *Coord. Chem. Rev.* **253** (2009) 893–962.
31. A. F. Danil de Namor, R. t M. Cleverley, M. L. Zapata-Ormachea, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2495–2526.
32. G. Crini, S. Fourmentin, É. Fenyvesi, G. Torri, M. Fourmentin, N. Morin-Crini *Environ. Chem. Lett.* **16** (2018) 1361–1375.
33. X. Ni, X. Xiao, H. Cong, L. Liang, K. Cheng, X. Cheng, N. Ji, Q. Zhu, S. Xuea, Z. Tao, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 9480–9508.
34. Y. M. Jeon, J. Kim, D. Whang, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 9790–9791.
35. S. Zhang, L. Grimm, Z. Miskolczy, L. Biczok, F. Biedermann, W. M. Nau, *Chem. Commun.*, **55** (2019), 14131–14134.
36. G. Crini, *Chem. Rev.* **114** (2014) 10940–10975.
37. J. Szejtli, *J. Mater. Chem.* **7** (1997) 575–587.
38. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **91** (1991) 165–195.
39. C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, 1979.
40. Q.-X. Guo, S.-H. Luo, Y.-C. Liu, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **30** (1998) 173–182.
41. Y. Inoue, T. Okuda, Y. Miyata, R. Chujo, *Carbohydr. Res.* **125** (1984) 65–76.
42. G. Wulff, S. Kubik, *Makromol. Chem.* **193** (1992) 1071–1080.
43. S. Hamai, A. Takahashi, K. Hori, *J. Inclusion Phenom.* **37** (2000) 197–207.
44. K. I. Assaf, D. Gabel, W. Zimmermann, W. M. Nau, *Org. Biomol. Chem.* **14** (2016) 7702–7706.

45. D. Shetty, J. K. Khedkar, K. M. Park i K. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 8747–8761.
46. J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 540–541.
47. W. M. Nau, M. Florea, K. I. Assaf, *Isr. J. Chem.* **51** (2011) 559–577.
48. K. I. Assaf, M. Florea, J. Antony, N. M. Henriksen, J. Yin, A. Hansen, Z.-W. Qu, R. Sure, D. Klapstein, M. K. Gilson, S. Grimme, W. M. Nau, *J. Phys. Chem. B* **121** (2017) 11144–11162.
49. K. A. Connors, *Binding Constants*, Wiley & Sons, New York, 1987, str. 3–212.
50. G. Misra (ur.), *Data Processing Handbook for Complex Biological Data Sources*, Academic Press, 2019, str 125–137.
51. P. Novak, T. Jednačak *Strukturna analiza spojeva spektroskopskim metodama*, TIVA Tiskara Varaždin, Varaždin, 2013, str. 1–31.
52. Atta-ur-Rahman, M. Iqbal Choudhary (ur.), *Applications of NMR Spectroscopy*, Bentham Science Publishers, Sharjah, 2015, str. 143–181.
53. I. R. Kleckner, M. P. Foster, *Biochim. Biophys. Acta, Proteins Proteomics* **1814** (2011) 942–968.
54. L. Fielding, *Tetrahedron* **56** (2000) str. 6151–6170.
55. P. Worsfold, A. Townshend, C. Poole (ur.) *Encyclopedia of Analytical Science (Second Edition)*, Elsevier, 2005, str. 350–357.
56. A. Usenik, T. Babić, N. Bedeković, K. Pičuljan, J. Požar, rad u pripremi.
57. G. I. Makhatadze, P. L. Privalov, *Biophys. Chem.* **50** (1994) 285–291.
58. S. Cabani, P. Gianni, V. Mollica, L. Lepori, *J. Solution. Chem.* **10** (1981) 563–595.
59. C. Schönbeck, P. Westh, R. Holm, *J. Phys. Chem. B* **118** (2014) 10120–10129.
60. Leon Poljanić, Andrea Usenik, Josip Požar, rad u pripremi.
61. P. Metrangolo, J. S. Murray, T. Pilati, P. Politzer, G. Resnati, Giancarlo Terraneo, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011) 4238–4246.
62. G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Rev.* **116** (2016) 2478–2601.
63. V. H. Dalvi, P. J. Rossky, *PNAS* **107** (2010) 13603–13607.



## § 8. DODATAK

**Tablica D1.** Termodinamički parametri kompleksiranja spojeva ***t*BuPhH** i **PhCN** s **CB7**.

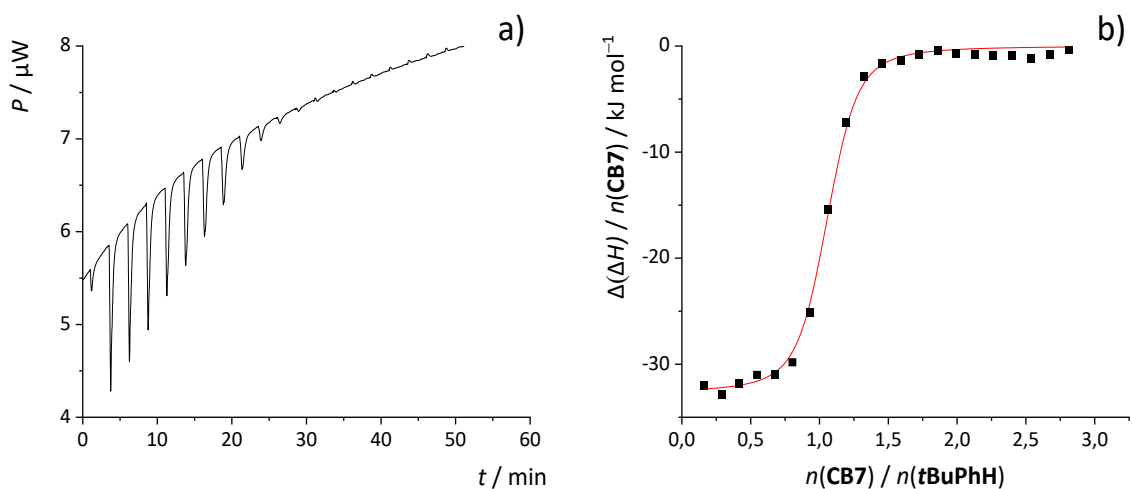
| GOST                 | $\vartheta / ^\circ\text{C}$ | $\log K^\circ \pm \text{SE}$ | $(\Delta_r H^\circ \pm \text{SE}) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $(-T\Delta_r S^\circ \pm \text{SE}) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $(\Delta_r G^\circ \pm \text{SE}) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $\Delta_r C_p^\circ / \text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|---|---|---|---|
| <b><i>t</i>BuPhH</b> | 5                            | $6,44 \pm 0,06$              | $-35 \pm 1$   | $0 \pm 1$   | $-34,3 \pm 0,3$   | -0,400  |
|                      | 25                           | $6,05 \pm 0,03$              | $-47 \pm 2$   | $12 \pm 2$  | $-34,5 \pm 0,1$   |   |
|                      | 45                           | $5,58 \pm 0,02$              | $-50,6 \pm 0,7$   | $16,6 \pm 0,8$  | $-33,98 \pm 0,09$                                       |   |
|                      | 65                           | $5,04 \pm 0,04$              | $-60 \pm 2$   | $27 \pm 2$  | $-32,6 \pm 0,2$   |   |
| <b>PhCN</b>          | 5                            | $4,98 \pm 0,02$              | $-20,1 \pm 0,4$   | $-6,6 \pm 0,4$  | $-26,54 \pm 0,09$                                       | -0,147  |
|                      | 25                           | $4,75 \pm 0,03$              | $-26,8 \pm 0,6$   | $-0,3 \pm 0,5$  | $-27,1 \pm 0,2$   |   |
|                      | 45                           | $4,35 \pm 0,01$              | $-28,6 \pm 0,5$   | $2,1 \pm 0,6$   | $-26,52 \pm 0,09$                                       |   |
|                      | 65                           | $4,09 \pm 0,01$              | $-29,3 \pm 0,4$   | $2,8 \pm 0,3$   | $-26,47 \pm 0,07$                                       |   |

SE = standardna pogreška srednje vrijednosti rezultata 3 eksperimenta

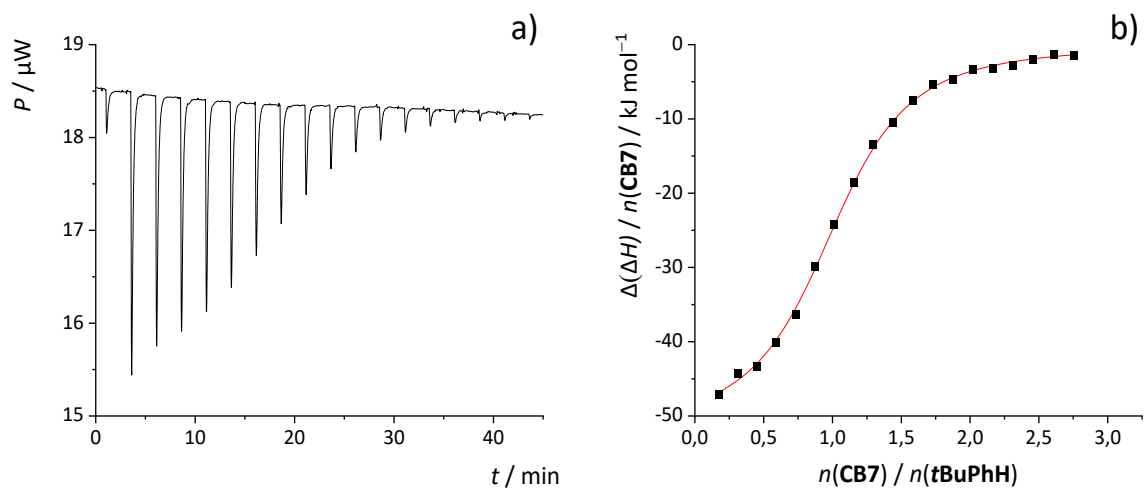
**Tablica D2.** Termodinamički parametri kompleksiranja spojeva **4*t*BuPhOH** s  **$\beta$ -CD** i **CB7**.

| DOMAĆIN                      | $\vartheta / ^\circ\text{C}$ | $\log K^\circ \pm \text{SE}$ | $(\Delta_r H^\circ \pm \text{SE}) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $(-T\Delta_r S^\circ \pm \text{SE}) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $(\Delta_r G^\circ \pm \text{SE}) / \text{kJ mol}^{-1}$ | $\Delta_r C_p^\circ / \text{kJ mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|---|---|---|
| <b>CB7</b>                   | 5                            | $6,34 \pm 0,03$              | $-38,5 \pm 0,1$   | $4,6 \pm 0,1$   | $-33,8 \pm 0,1$   | -0,355  |
|                              | 25                           | $6,00 \pm 0,06$              | $-47,5 \pm 0,5$   | $13,3 \pm 0,8$  | $-34,2 \pm 0,3$   |   |
|                              | 45                           | $5,55 \pm 0,02$              | $-53,0 \pm 0,3$   | $19,2 \pm 0,3$  | $-33,78 \pm 0,09$                                       |   |
|                              | 65                           | $4,94 \pm 0,03$              | $-60,3 \pm 0,8$   | $28,4 \pm 0,9$  | $-31,9 \pm 0,3$   |   |
| <b><math>\beta</math>-CD</b> | 5                            | $4,61 \pm 0,01$              | $-14,43 \pm 0,03$                                       | $-10,17 \pm 0,07$   | $-24,25 \pm 0,05$                                       | -0,358  |
|                              | 25                           | $4,40 \pm 0,01$              | $-22,0 \pm 0,1$   | $-3,2 \pm 0,1$  | $-25,12 \pm 0,05$                                       |   |
|                              | 45                           | $4,17 \pm 0,02$              | $-28,5 \pm 0,3$   | $-3,1 \pm 0,4$  | $-25,4 \pm 0,1$   |   |
|                              | 65                           | $3,99 \pm 0,02$              | $-29 \pm 1$   | $-3 \pm 1$  | $-25,8 \pm 0,1$   |   |

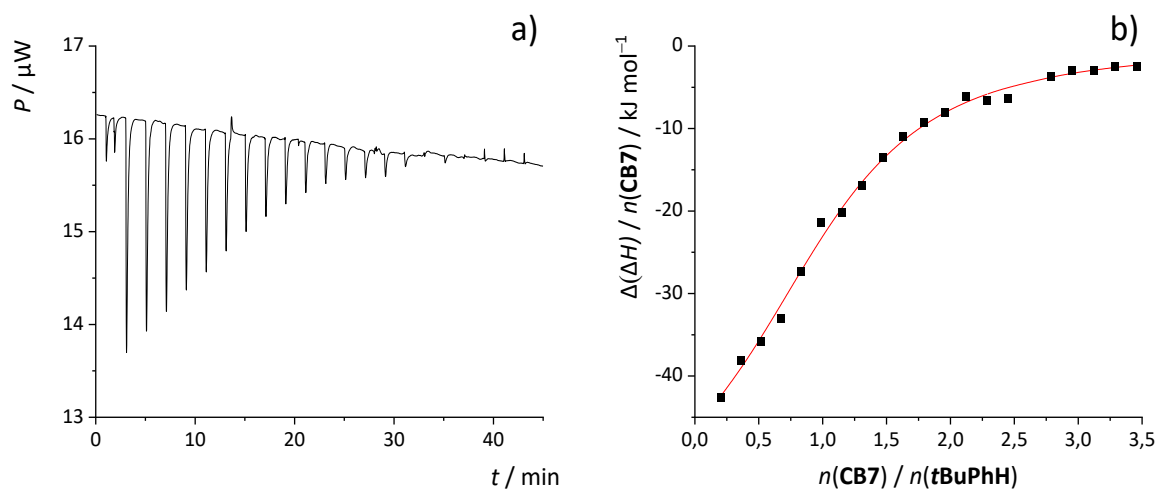
SE = standardna pogreška srednje vrijednosti rezultata 3 ili 4 eksperimenta



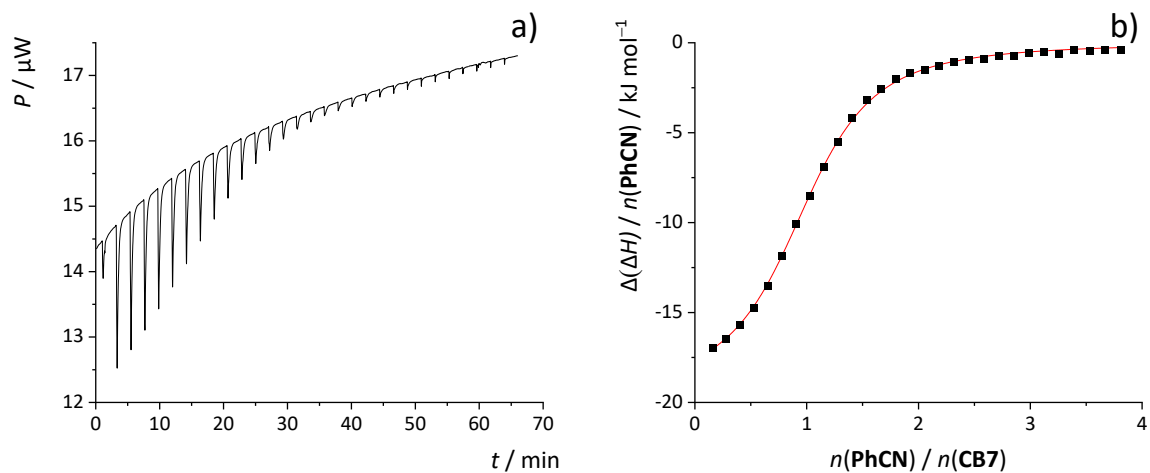
**Slika D1.** Mikrokalorimetrijska titracija **tBuPhH** ( $c_0 = 2,99 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **CB7** ( $c = 8,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 278 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



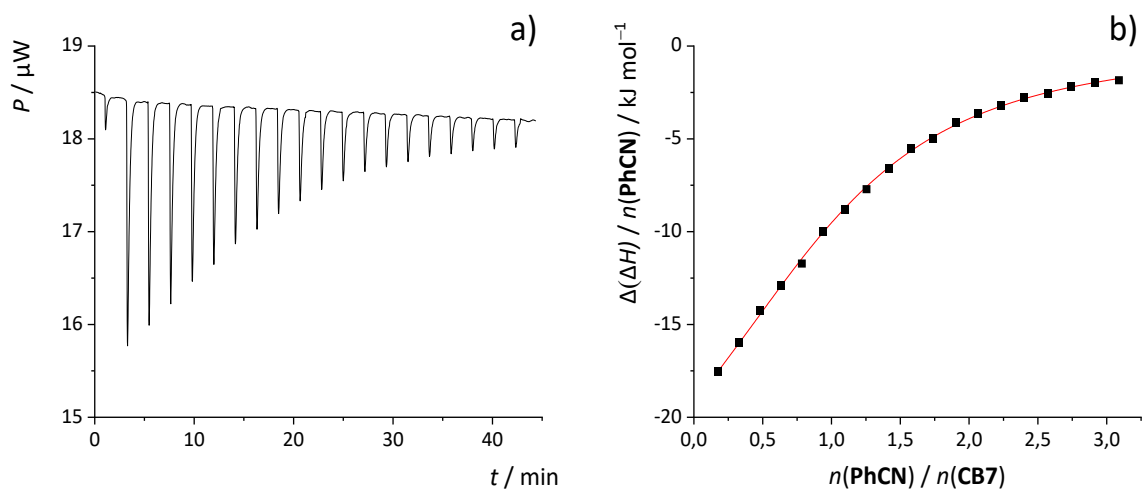
**Slika D2.** Mikrokalorimetrijska titracija **tBuPhH** ( $c_0 = 2,78 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **CB7** ( $c = 8,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 318 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



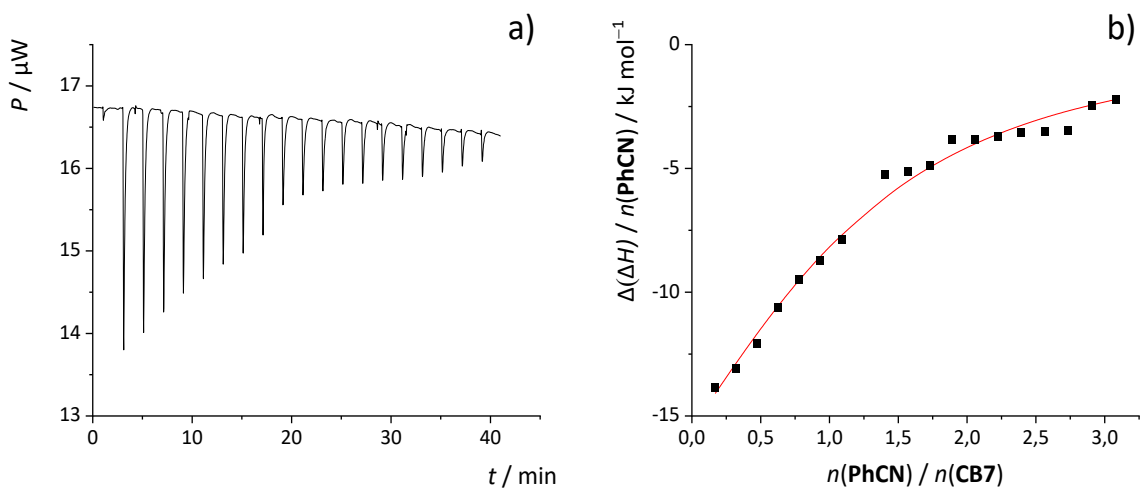
**Slika D3.** Mikrokalorimetrijska titracija **tBuPhH** ( $c_0 = 2,84 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **CB7** ( $c = 8,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 338 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



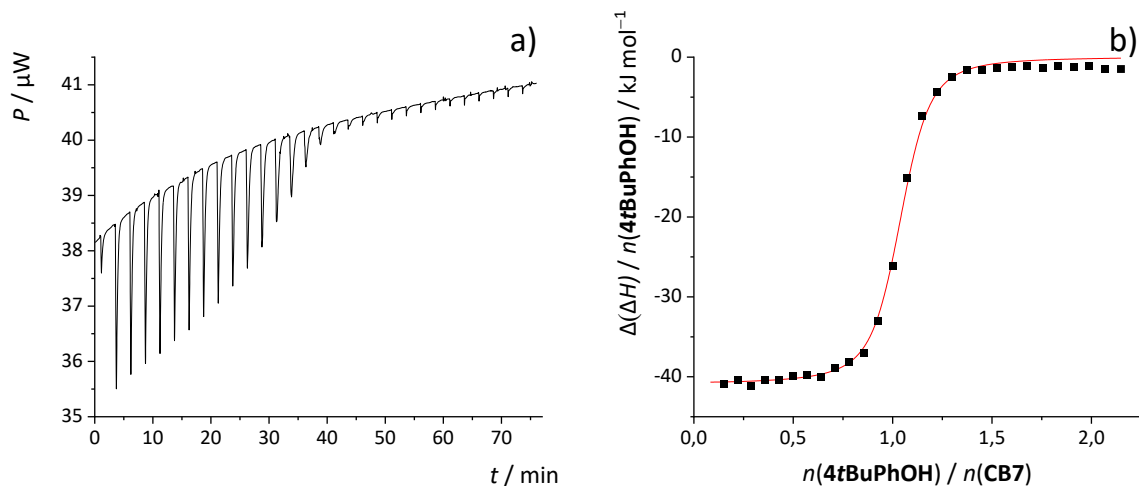
**Slika D4.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 9,14 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **PhCN** ( $c = 2,24 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 278 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti



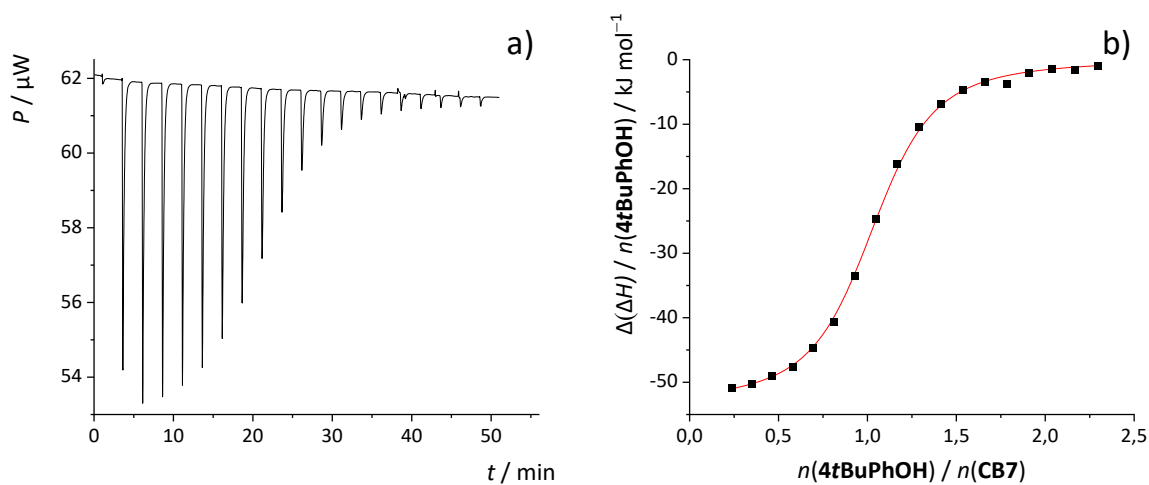
**Slika D5.** Mikrokolorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 8,30 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **PhCN** ( $c = 1,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 318 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



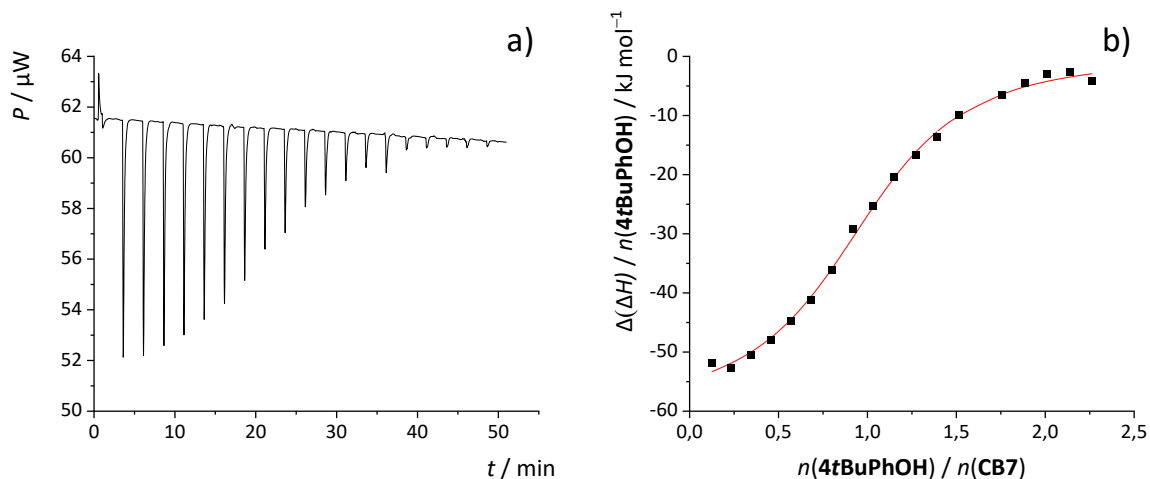
**Slika D6.** Mikrokolorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 8,30 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **PhCN** ( $c = 1,25 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 338 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



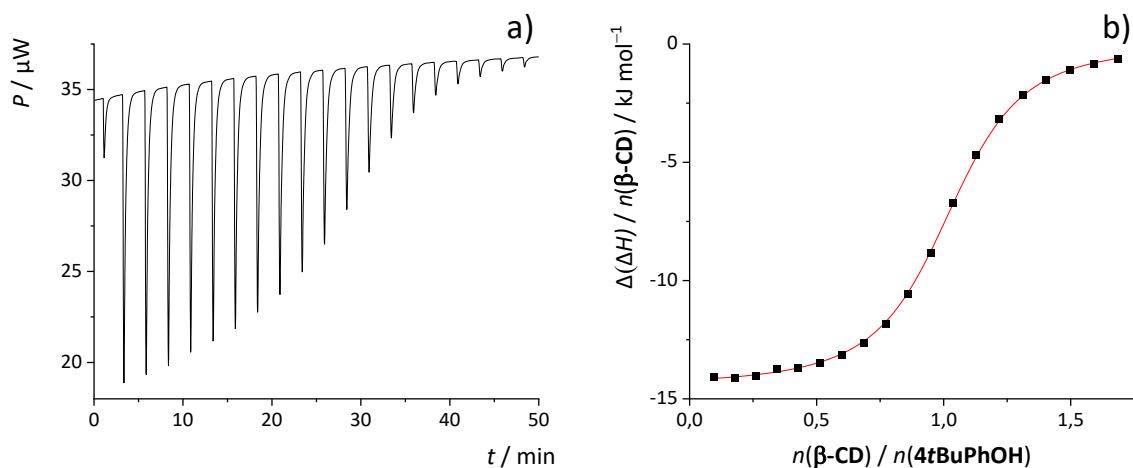
**Slika D7.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **4tBuPhOH** ( $c = 1,12 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 278 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



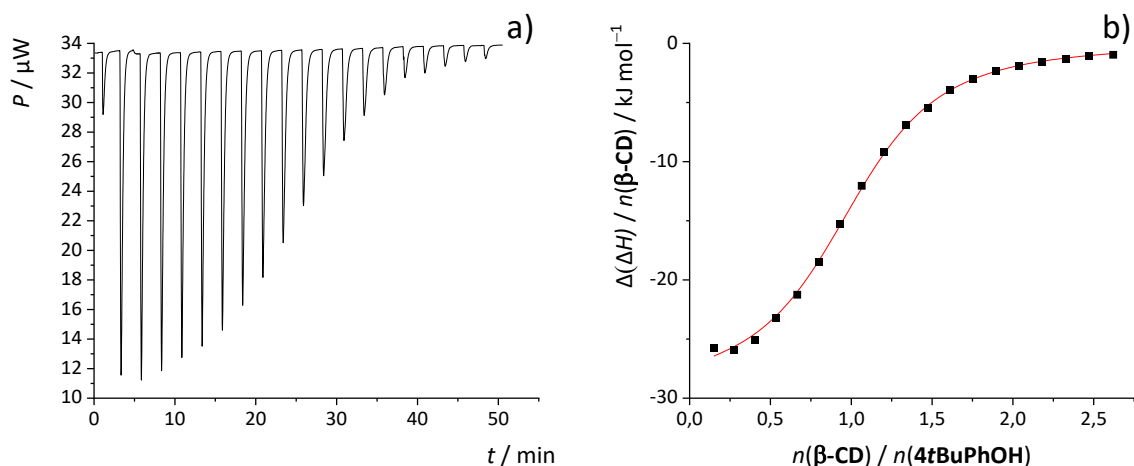
**Slika D8.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **4tBuPhOH** ( $c = 1,14 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 318 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



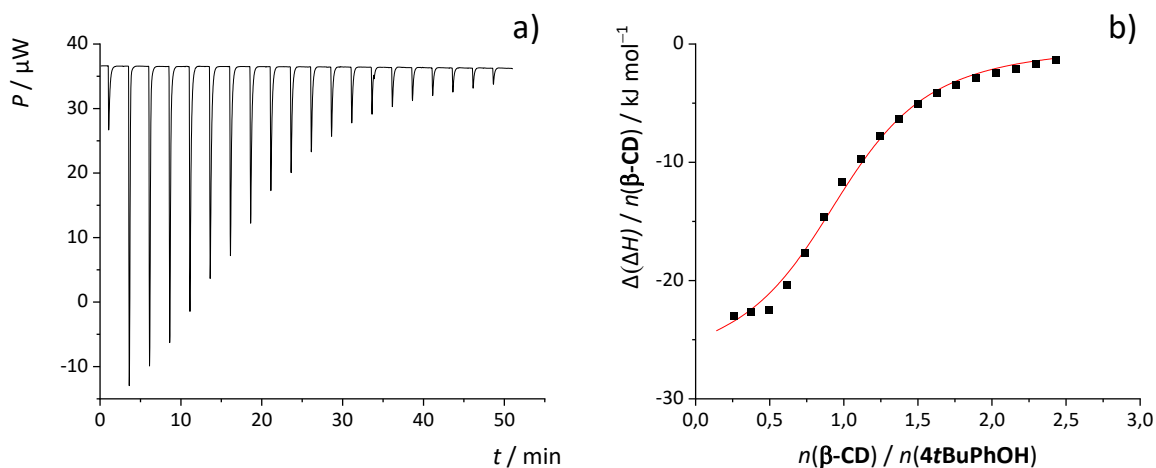
**Slika D9.** Mikrokalorimetrijska titracija **CB7** ( $c_0 = 1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **4tBuPhOH** ( $c = 1,14 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 338 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.



**Slika D10.** Mikrokalorimetrijska titracija **4tBuPhOH** ( $c_0 = 1,27 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s **β-CD** ( $c = 1,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 278 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.



**Slika D11.** Mikrokalorimetrijska titracija **4tBuPhOH** ( $c_0 = 7,89 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s  **$\beta$ -CD** ( $c = 1,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 318 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.



**Slika D12.** Mikrokalorimetrijska titracija **4tBuPhOH** ( $c_0 = 9,06 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ,  $V_0 = 0,205 \text{ cm}^3$ ) s  **$\beta$ -CD** ( $c = 1,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ ) u vodi pri 338 K. **a)** Termogram. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti; – izračunane vrijednosti.

## 8.1. DFT metode<sup>56</sup>

### 8.1.1. Teorija funkcionala gustoće

Jedna od najčešće korištenih komputacijskih metoda za provođenje izračuna molekularne elektronske strukture temelji se na teoriji funkcionala gustoće, DFT (engl. *density functional theory*). DFT metoda je utemeljena na činjenici da je energija osnovnog stanja promatranog sustava u potpunosti određena elektronskom gustoćom prema Hohenberg-Kohnovom teoremu.<sup>1</sup> Glavna prednost metode (u odnosu na *ab initio* metode koje pri izračunu barataju mnogo većim brojem varijabli pa su time i računalno zahtjevnije) je korištenje jedne trodimenzionalne funkcije (elektronske gustoće) za opis molekule s  $N$  elektrona iz koje se može izračunati valna funkcija molekule, a iz nje i ostale veličine od interesa (energija, vibracijski modovi, elektrostatski potencijali itd.). DFT metoda je usporediva s *ab initio* metodama po svojoj preciznosti i točnosti, a istovremeno je računalno manje zahtjevna. S druge strane, pomoću ove metode nije moguće dobro opisati van der Waalsove interakcije.<sup>2,3</sup>

---

<sup>1</sup> P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* **136** (1964) 864–871.

<sup>2</sup> P. Atkins, R. Friedman, *Molecular Quantum Mechanics*, Oxford University Press, Oxford, 2010, str. 317–323.

<sup>3</sup> F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2007, str. 232–233.



### 8.1.2. Eksperimentalni dio

Za sva kvantno-kemijska istraživanja korišten je program Gaussian 16 (C.01),<sup>4</sup> a za vizualizaciju molekula program GaussView 5.0.9. (ref. 5). Plohe potencijalne energije benzena, njegovih derivata i **CB7** provedene su u vakuumu korištenjem DF-BP86/tzvp<sup>6</sup> razine teorije i Grimmove D2 disperzijske korekcije.<sup>7,8,9</sup> S obzirom na to da je molekula **CB7** relativno velika i „fleksibilna” sve optimizacije i računi frekvencija provedeni su korištenjem „density fitting” (DF) metode<sup>10</sup> čime se znatno smanjilo trajanje eksperimenta. Molekulski elektrostatski potencijali izračunani su na izoplohama elektronskih gustoća molekula od interesa na konturnoj razini  $1,010^{-3}$  a. u.

---

<sup>4</sup> Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2019.

<sup>5</sup> GaussView, Version 5.0.9; Dennington, R.; Keith, T.A.; Millam, J.M. (ur.) Semichem Inc.: Shawnee, KS, USA, 2008.

<sup>6</sup> Becke A. D. *Phys. Rev. A*. **38** (1988) 3098–3100.

<sup>7</sup> S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **27** (2006) 1787–1799.

<sup>8</sup> N. Sathiyamoorthy Venkataramanan, A. Suvitha, Y. Kawazoe, *J. Mol. Liq.* **260** (2018) 18–29.

<sup>9</sup> N.S. Venkataramanan, A. Suvitha, A. Vijayaraghavan, S. Thamocharan, *J. Mol. Liq.* **241** (2017) 782–791.

<sup>10</sup> B. I. Dunlap. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2** (2000) 2113–2116.

**Tablica D3.** Prosječni električni potencijali aromatskih vodikovih atoma benzena te njegovih derivata.

| GOST            | $\bar{E} / \text{kJ mol}^{-1} \text{ e}^{-1}$ |
|-----------------|---|
| <b>PhH</b>      | 58,4  |
| <b>tBuPhH</b>   | 54,5  |
| <b>PhCN</b>     | 95,4  |
| <b>PhOH</b>     | 62,2  |
| <b>PhF</b>      | 72,9  |
| <b>4tBuPhOH</b> | 60,4  |
| <b>4BrPhOH</b>  | 80,2  |
| <b>4OHPPhCN</b> | 98,8  |
| <b>4OHPPhOH</b> | 70,9  |

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Tea Babić

Datum rođenja: 03. veljače 1999.

Mjesto rođenja: Slavonski Brod

### Obrazovanje

- |           |   |
|-----------|---|
| 2020–2022 | Diplomski studij kemije, istraživački smjer: Analitička i fizikalna kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb |
| 2017–2020 | Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb  |
| 2013–2017 | Srednja škola Gimnazija Županja, Županja  |
| 2005–2013 | Osnovna škola Ivana Kozarca, Županja  |

### Nagrade i priznanja

- |           |   |
|-----------|---|
| 2022      | Dekanova nagrada za izuzetan uspjeh u studiju   |
| 2020      | Dekaničina nagrada za izuzetan uspjeh u studiju |
| 2013–2017 | Sudjelovanje na 4 državna natjecanja iz kemije  |

### Iskustvo

- |           |   |
|-----------|---|
| 2021–2022 | Rad na stručnom projektu (Xellia, Prirodoslovno-matematički fakultet)   |
| 2021–2022 | Demonstrature iz Praktikumuma fizikalne kemije  |
| 2022      | Volontiranje u organizaciji znanstvenog skupa <i>Magnetic Moments in Central Europe 2022</i>                                  |
| 2021      | Stručna praksa (Prirodoslovno-matematički fakultet)   |
| 2022      | Volontiranje u organizaciji znanstvenog skupa <i>27. HSKIKI</i>   |
| 2021      | Stručna praksa (Institut Ruđer Bošković, Centar za NMR)   |
| 2021      | Članica Stručnog povjerenstva za provođenje postupka reakreditacije Odjela za kemiju Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku |

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

|      |   |
|------|---|
| 2021 | Ljetna škola kemije u Rijeci                        |
| 2017 | Otvoreni dan Kemijskog odsjeka (Dan i noć na PMF-u) |
| 2017 | Ljetna škola kemije u Rijeci                        |

### Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. **T. Babić**, A. Usenik, K. Pičuljan, N. Bedeković, J. Požar, UNDERSTANDING THE ATTRACTION BETWEEN HYDROPHOBIC CAVITIES AND BENZENE DERIVATIVES, Magnetic Moments in Central Europe 2022, Primošten, 2022, Zbornik radova str. 75. (nagrađeno postersko izlaganje)
2. **T. Babić**, A. Usenik, J. Požar, When hydrophobic cavities meet benzene derivatives, XIV. susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2022, Zbornik radova str. 106.
3. **T. Babić**, M. Topić, L. Poljanić, A. Usenik, J. Požar, (A) Romantic Relationship Between Hydrophobic Cavities and Aromatic Alcohols, IV. simpozij supramolekulske kemije, Zagreb, 2021. (nagrađeno postersko izlaganje)
4. **T. Babić**, K. Leko, A. Usenik, M. Modrušan, N. Jakupec, E. Uran, V. Tomišić, Thermodynamic and structural studies of complexation reactions of phenanthridine-based calix[4]arene derivative with alkaline earth metal cations, 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers and 5th Symposium Vladimir Prelog, Veli Lošinj, 2021, Zbornik radova str. 276.
5. K. Leko, A. Usenik, **T. Babić**, M. Modrušan, J. Požar, V. Tomišić, Fluorescent phenanthridine-based calix[4]arene derivatives: synthesis and thermodynamics of complexation reactions with metal cations, Adriatic NMR Conference 2021, Primošten, 2021, Zbornik radova str. 34.