

Termodinamička svojstva supramolekularnih sustava

Petters, Ivan

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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:217:723466>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Ivan Petters

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

TERMODINAMIČKA SVOJSTVA SUPRAMOLEKULARNIH SUSTAVA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za fizikalnu kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Gordan Horvat

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

20. lipnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Gordan Horvat

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Povijesni pregled razvoja supramolekularne kemije.....	2
§ 2. TERMODINAMIČKA SVOJSTVA SUPRAMOLEKULARNIH SUSTAVA.....	7
2.1. Konstanta ravnoteže	7
2.2. Termodinamička svojstva	10
2.3. Eksperimentalno određivanje konstante ravnoteže.....	14
2.3.1. <i>Metoda kontinuirane varijacije.....</i>	16
2.3.2. <i>Potenciometrija.....</i>	18
2.3.3. <i>NMR.....</i>	21
2.3.4. <i>Fluorescencija.....</i>	24
2.3.5. <i>UV-Vis spektrofotometrija</i>	26
2.3.6. <i>Multivarijatna obrada spektrofotometrijskih podataka</i>	29
2.3.7. <i>Izotermna titracijska kalorimetrija</i>	32
2.3.8. <i>Ekstrakcijski eksperimenti.....</i>	34
2.4. Priroda nekovalentnih interakcija.....	39
2.4.1. <i>Ion-ion interakcije.....</i>	39
2.4.2. <i>Ion-dipol interakcije.....</i>	40
2.4.3. <i>Ion-inducirani dipol interakcije</i>	41
2.4.4. <i>Van der Waalove sile.....</i>	42
2.4.5. <i>Vodikove veze.....</i>	45
2.4.6. <i>π-interakcije</i>	47
2.4.7. <i>Van der Waalove sile i gusta slagalina kristala.....</i>	51
2.4.8. <i>Interakcije zatvorene ljuske.....</i>	52
2.5. Hidrofobni i solvacijski efekt	56
2.5.1. <i>Hidrofobni efekt</i>	56
2.5.2. <i>Solvacijski efekt.....</i>	57
2.6. Kooperativnost i kelatni efekt.....	60
2.7. Preorganizacija i komplementarnost	66
2.8. Termodinamička i kinetička selektivnost	68
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	LXXII

§ Sažetak

Supramolekularna kemija je područje kemije koja se bavi proučavanjem sustava molekula međusobno povezanih nekovalentnim interakcijama. Takvi sustavi nazivaju se supramolekule, odnosno supramolekulski kompleksi ili agregati. Supramolekularna kemija se još naziva i „kemija nekovalentne veze“, a također i „kemija izvan molekule“ zbog naglaska tog područja kemije na proučavanje nekovalentnih interakcija. Razumijevanje nekovalentnih interakcija od presudne je važnosti prilikom proučavanja bioloških sustava poput staničnih membrana, ionskih kanala, ribosoma itd. Biološki sustavi građeni su od bioloških makromolekula: proteina, nukleinskih kiselina, ugljikohidrata i lipida. Između tih molekula dolazi do ostvarivanja nekovalentnih interakcija koje su odgovorne za smatanje proteina, pravilnu replikaciju DNA, samoorganizaciju lipida u vodi, a također i za transport tvari preko staničnih membrana. Temelj gotovo svih biokemijskih procesa je u nekovalentnim interakcijama. Jedna od najvažnijih značajki biokemijskih procesa je njihova reverzibilnost koja se pripisuje nekovalentnim interakcijama jer su takve interakcije energetski slabe. Reakcije u biološkim sustavima moraju biti reverzibilne i katalizirane enzimima jer je živim organizmima potreban brz odgovor na promjenjive vanjske uvjete. Osim u biološkim sustavima s naglaskom na razvoj lijekova, supramolekularna kemija se primjenjuje u dizajnu novih materijala (npr. supramolekularna elektronika), razvoju katalizatora, prehrambenoj i tekstilnoj industriji te u nanotehnologiji.

Povoljne nekovalentne interakcije odgovorne su za stabilnost supramolekula, a stabilnost supramolekula opisujemo sljedećim standardnim reakcijskim termodinamičkim veličinama: standardnom reakcijskom Gibbsovom energijom ($\Delta_r G^\ominus$), standardnom reakcijskom entalpijom ($\Delta_r H^\ominus$) i standardnom reakcijskom entropijom ($\Delta_r S^\ominus$). Termodinamička svojstva supramolekularnih sustava mogu se odrediti iz konstante ravnoteže koja je direktno povezana sa standardnom reakcijskom Gibbsovom energijom, a samim time i s $\Delta_r H^\ominus$ i $\Delta_r S^\ominus$. Jedan od ciljeva supramolekularne kemije je dati poveznicu između termodinamičkih reakcijskih veličina određenih eksperimentom ili pomoću računalne kemije s nastankom nekovalentnih interakcija između molekula tijekom supramolekulskog udruživanja. Postoji mnogo eksperimentalnih metoda određivanja konstante stabilnosti supramolekularnih kompleksa, a neke od najpoznatijih su objašnjene u ovom radu. Temeljne postavke određivanja konstante ravnoteže pomoću tih metoda objašnjene su na primjeru kompleksa stehiometrije 1:1 (domaćin:gost).

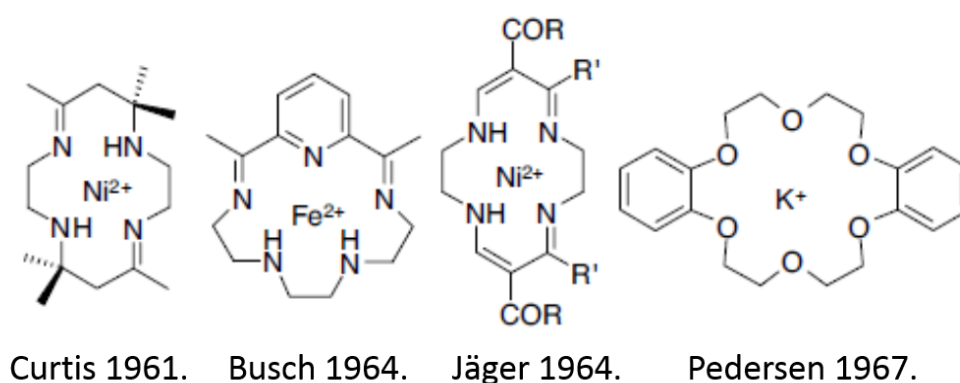
§ 1. UVOD

Termodinamika je grana znanosti čiji je cilj opisati energijske promjene sustava tijekom nekog procesa te na temelju tog znanja predvidjeti ponašanje i svojstva tvari.¹ Kemijska termodinamika je uže područje termodinamike koje se bavi istraživanjem odnosa između strukture tvari i kemijske reaktivnosti. Kemijska termodinamika proučava energetske promjene uzrokovane kemijsko-fizikalnim procesima kao što su fazni prijelazi, razgradnja, otapanje i kompleksiranje. U kontekstu proučavanja supramolekulskih sustava, neka od najvažnijih termodinamičkih reakcijskih veličina su standardna reakcijska Gibbsova energija ($\Delta_r G^\ominus$), standardna konstanta ravnoteže (K^\ominus), standardna reakcijska entalpija ($\Delta_r H^\ominus$), standardna reakcijska entropija ($\Delta_r S^\ominus$) te standardni reakcijski izobarni toplinski kapacitet ($\Delta_r C_p^\ominus$). Iz navedenih termodinamičkih veličina može se puno zaključiti o energetskim promjenama i spontanosti kemijskih procesa te o stabilnostima pojedinih vrsta u sustavu. Metode određivanja termodinamičkih veličina čiji je opis dan u ovom radu temelje se na određivanju konstante ravnoteže, s naglaskom na procese nastajanja supramolekularnih kompleksa odnosno supramolekula. Postoje brojne eksperimentalne metode određivanja konstante ravnoteže, a najvažnije od njih su izotermna titracijska kalorimetrija, potenciometrija, NMR spektroskopija te UV-Vis spektrofotometrija.

Cilj ovog rada je dati kratak povijesni pregled razvoja supramolekularne kemije, opisati eksperimentalne postupke određivanja konstante ravnoteže pomoću analitičkih metoda te objasniti određivanje ostalih termodinamičkih karakteristika supramolekularnih sustava. Također je ukratko opisana priroda supramolekularnih odnosno nekovalentnih interakcija, faktori koji utječu na stabilnost supramolekulskih sustava te neki osnovni pojmovi supramolekularne kemije poput preorganizacije, kelatnog efekta odnosno komplementarnosti.

1.1. Povijesni pregled razvoja supramolekularne kemije

Razvoj moderne supramolekularne kemije² počinje od kasnih 1960-ih kad dolazi do razvoja prvih makrocikličkih liganda za metalne katione (**slika 1**), ali njeni temelji su postavljeni mnogo ranije počevši od H. Davy-ovog otkrića klorovog hidrata 1810. čiju prvu formulu prvi predlaže M. Faraday 1823.



Slika 1. Prvi makrociklički ligandi za metalne katione²

Supramolekularna kemija je u početku bila definirana kao „domaćin-gost“ kemija jer se bavila proučavanjem nekovalentnih interakcija između veće molekule „domaćina“ na koju se nekovalentno veže manja molekula „gost“. Međutim takva definicija nije potrajala jer je razvojem znanosti došlo do novih spoznaja koje su proširile granice „domaćin-gost“ kemije kao što su molekularno raspoznavanje, molekularni strojevi te samoorganizacija molekula koje danas čine brzo-rastuće područje koje nazivamo supramolekularna kemija. Od značajnijih doprinosa za razvoj supramolekularne kemije potrebno je izdvojiti: J. D. Van Der Waals koji 1873. prvi pretpostavlja postojanje nekovalentnih interakcija,³ A. Werner koji tijekom kasnih 1880-ih i ranih 1890-ih postavlja temelje moderne koordinacijske kemije proučavajući oktaedarske komplekse prijelaznih metala,⁴ E. Fischer 1894. opisuje interakcije enzim-supstrat principom ključ-brava,⁵ P. Ehrlich 1906. uvodi pojam receptora,⁶ C. J. Pedersen 1967. sintetizira krunaste etere⁷ i J. M. Lehn 1978. prvi puta definira supramolekularnu kemiju.⁸ U tablici 1 su navedena neka od važnih otkrića i istraživanja zaslužna za razvoj supramolekularne kemije.

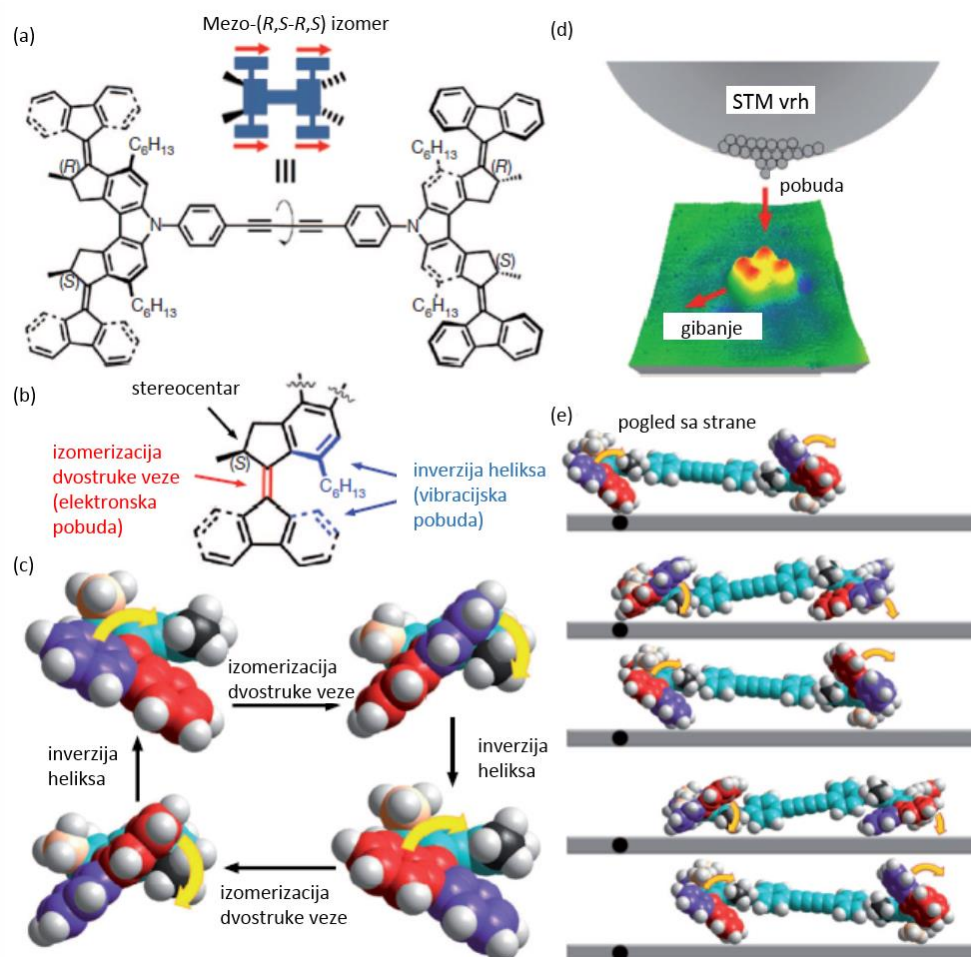
Tablica 1. Povijesni pregled razvoja supramolekularne kemije²

-
1810. – H. Davy: otkriće klorovog hidrata
1823. – M. Farady: prvi predložio formulu klorova hidrata ($\text{Cl}_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)
1841. – C. Schafhäütl: interkalati grafita
1849. – F. Wöhler: klatrat β -hidrokinona i H_2S
1891. – Villiers i Hebd: inkluzijski spojevi ciklodekstrina
1893. – A. Werner: koordinacijska kemija
1894. – E. Fischer: princip ključa i brave
1906. – P. Ehrlich: uvodi pojam receptora
1937. – K. L. Wolf: uvodi pojam *Übermolekule*; opisuje međusobno asocirane molekule nekovalentnim interakcijama (npr. dimer octene kiseline)
1939. – L. Pauling: opisuje vodikovu vezu u knjizi *The Nature of chemical bond*
1940. – M. F. Bengen: inkluzijski spojevi ureinih kanala
1945. – H. M. Powell: određena kristalna struktura β -hidrokinonovih inkluzijski spojeva rendgenskom difrakcijom
1949. – Brown i Farthing: sinteza [2.2]-paraciklofana
1953. – Watson i Crick: struktura DNK
1956. – D. C. Hodgkin: određena kristalna struktura vitamina B12 rendgenskom difrakcijom
1959. – D. J. Cram: pokušaj sinteze kompleksa s prijenosom naboja iz ciklofana i tetracianoetena
1961. – N. F. Curtis: prvi makrocikl Schiff-ove baze dobiven iz acetona i etilendiamina
1964. – Busch i Jäger: makrocikli Schiff-ovih baza
1967. – C. J. Pedersen: sinteza krunastih etera
1968. – Park i Simmons: katapinand anionski receptori
1969. – J. M. Lehn: sinteza prvih kriptanda
1969. – J. Atwood: tekući klatrati dobiveni iz alkil-aluminijskih soli
1969. – R. Berslow: kataliza ciklodekstrinima
1973. – D. J. Cram: razvoj sferanda kao test važnosti preorganizacije
1978. – J. M. Lehn: pojam supramolekularne kemije; definiran kao kemija nekovalentne veze
1979. – Gokel i Okahara: razvoj lariat etera
1981. – Vögtle i Weber: „podand“ receptori i razvoj nomenklature
1986. – A. P. de Silva: fluorescencijsko prepoznavanje kationa alkalijskih metala derivatima krunastih etera
1987. – Nobelova nagrada iz kemije za D. J. Cram, J. M. Lehn i C. J. Pedersen-a za doprinose u supramolekularnoj kemiji
1996. – Atwood, Davies, MacNicol i Vögel: knjiga *Comprehensive Supramolecular Chemistry*
1996. – Nobelova nagrada iz kemije za Krotto, Smalley i Curl za rad na kemiji fullerena
2003. – Nobelova nagrada iz kemije za P. Agre i R. MacKinnon za otkriće akvaporina
2004. – J. F. Stoddart: prva diskretno boromejski povezana molekula
-

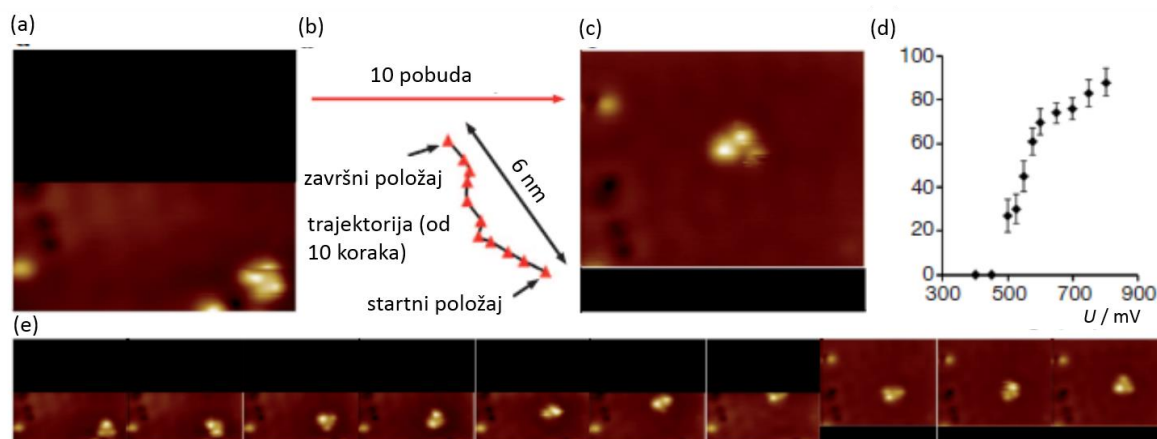
Danas je supramolekularna kemija jedno od najbrže rastućih područja u kemiji. Njen interdisciplinarni karakter okuplja znanstvenike ne samo iz različitih grana kemije već iz različitih prirodnih znanosti, ponajviše iz biologije i fizike. Supramolekularna kemija primjenjuje se u razvoju novih materijala gdje se molekulsko samoudruživanje koristi za sintezu velikih molekulskih struktura i razvoju katalizatora pri čemu se supramolekulske agregate, kao što su micelle i dendrimeri, koristi za enkapsulaciju,⁹ odnosno za stvaranje pogodnih mikrookoline za odvijanje reakcija koje se bez tih uvjeta ne bi događale. Također, posebno područje supramolekularne katalize je templatna sinteza¹⁰ koja se temelji na ostvarivanju reverzibilnih nekovalentnih interakcija između reaktanta i predloška kako bi došlo do promjene geometrije reaktanta i tako olakšala reakcija. U medicini se supramolekularna kemija primjenjuje za razvoj novih lijekova, odnosno za proučavanje interakcije između veznih mjesta receptora u organizmu s molekulama aktivne tvari.¹¹ Supramolekularna kemija je pridonijela razvoju reakcija u krutom stanju koje su poželjne jer smanjuju potrebu za otapalima pri sintezi kemikalija, a samim time je negativan utjecaj kemijskog otpada odnosno velike količine otapala na okoliš smanjen.¹² U posljednjih 20-ak godina se naglo razvija nanotehnologija,¹³ skup primijenjenih znanosti i tehnologija u koje spada supramolekularna kemija, koje se bave dizajniranjem i manipulacijom materijala tj. uređaja (nanorobota ili nanouređaja) koje su veličinom usporedive, odnosno bolje rečeno, približavaju veličini atoma i molekula. Jedna od posebnih zanimljivih metoda u kemijskoj sintezi koji se koristi za pripremu takvih materijala je pristup „odozdo prema gore“.¹⁴ Tim se pristupom sastavljaju razni nanomaterijali. Upravo je Nobelovom nagradom iz kemije 2016. nagrađen dugogodišnji rad trojice znanstvenika F. Stoddart, Jean-Pierre Sauvage i B. Feringa za rad na razvoju molekularnih strojeva.¹⁵ Molekularni strojevi još su manji od nanouređaja te se ustvari radi o molekulama koje se mogu u određenoj mjeri kontrolirati odnosno natjerati da se gibaju na određen način. Temelj kontrole molekule je upravo u njenom dizajnu tj. strukturi. U budućnosti molekularni strojevi mogli bi se koristiti za poboljšanja računala, pametnih materijala i uređaja za pohranu energije.

U radu T. Kudernca i sur.¹⁶ vjerojatno je najzvučniji primjer molekularnog stroja tzv. molekula „nanoauta“ (**slika 2a**) koja se jednosmjerno translacijski giba po površini Cu(111), (**slika 3e**). Gibanje je posljedica kontinuiranih konformacijskih promjena rotacijske motorne podjedinice (**slika 2b**) uzrokovanih vibracijskim i elektronskim pobudama. Za pobude se koristio pretražni tunelirajući mikroskop (eng. STM, "scanning tunneling microscope") čiji je

vrh direktno pozicioniran iznad molekule „nanoauta“ te je primijenjen napon za induciranje konformacijskih promjena (slika 2d). U eksperimentu je pokazano da je potrebno primijeniti napon, $U > 500$ mV da bi došlo do konformacijske promjene rotacijske motorne podjedinice (slika 2c). Eksperiment je izveden na po mjeri izrađenom nisko temperaturnom pretražnom tunelirajućem mikroskopu pri temperaturi, $T = 7$ K i pod visokim vakuumom, $p = 10^{-13}$ bar.



Slika 2. Struktura molekule „nanoauta“: (a) strukturna reprezentacija mezo-(*R,S-R,S*) izomera ili molekule „nanoauta“, (b) strukturni detalji rotacijske motorne podjedinice, dvostruka veza (crveno) je os rotacije i prolazi *trans* u *cis* izomerizaciju kad je elektronski pobuđena, pretvorba helikalnih konformera uzrokovana je steričkim smetnjama u regiji označenoj plavo te se postiže vibracijskom pobudom, (c) shematski prikaz rotacije rotacijske motorne podjedinice za 360° , (d) shematska reprezentacija eksperimenta, napon U se primjeni na mezo-(*R,S-R,S*) izomer te se elektronima koji tuneliraju kroz izomer pobuđuju vibracijska i elektronska stanja koja induciraju jednosmjerno translacijsko gibanje po površini Cu (111), (e) shematski prikaz (pogled sa strane) gibanja mezo-(*R,S-R,S*) izomera¹⁶



Slika 3. Linearno gibanje mezo-(*R,S-R,S*) izomera: (a) STM slika (parametri slike: $10,2 \times 9,3$ nm pri $I = 74$ pA i $U = 47$ mV) startnog položaja (crna površina je tek skenirana kad je izomer ušao u nju), (b) trajektorija sastavljena od pomaka izomera nakon svake pobude, (c) STM slika završnog položaja nakon 10 pulseva napona (tj. pobuda), (d) akcijski spektar gibanja izomera, (e) STM slike nakon svake pobude isključujući startni i završni položaj¹⁶

§ 2. TERMODINAMIČKA SVOJSTVA SUPRAMOLEKULARNIH SUSTAVA

2.1. Konstanta ravnoteže

Predmet proučavanja supramolekularne kemije su supramolekulski kompleksi odnosno supramolekule. Supramolekula je sustav načinjen od više nekovalentno povezanih molekula. U ovom radu, supramolekule se mogu shvatiti kao kompleks molekule domaćin s veznim mjestima na koja se nekovalentno vežu molekule gosta. Za termodinamičku karakterizaciju supramolekula potrebno je opisati kemijsku ravnotežu između nekovalentno povezanih molekula, a to se čini preko standardne konstante ravnoteže, K^\ominus .¹⁷ Standardna konstanta ravnoteže za reakciju nastajanja supramolekule se još naziva i konstanta vezanja K , asocijacijska konstanta K_a , konstanta stabilnosti nekog kompleksa K_s ili konstanta nastajanja K_f . Za općenitu kemijsku reakciju:



standardna konstanta ravnoteže, K^\ominus definirana je kao omjer relativnih ravnotežnih aktiviteta a produkata i reaktanata:

$$K^\ominus = \frac{(a_C)^c (a_D)^d}{(a_A)^a (a_B)^b} \quad (2.2)$$

te vrijedi pri standardnom tlaku $p^\ominus = 10^5$ Pa i funkcija je termodinamičke temperature T . Relativni aktivitet, a definira se kao:

$$a_i = \gamma_i \frac{[i]}{c^\ominus} \quad (2.3)$$

pri čemu je γ_i koeficijent aktiviteta i -te vrste, $[i]$ je ravnotežna koncentracija i -te vrste, a c^\ominus je standardna koncentracija koja iznosi 1 mol dm^{-3} . Koeficijent aktiviteta se može shvatiti kao odstupanje sustava od idealnosti. Uvrštavanjem (2.3) u (2.2) dobije se:

$$K^\ominus = \frac{(\gamma_C)^c (\gamma_D)^d}{(\gamma_A)^a (\gamma_B)^b} \times \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (2.4)$$

Jednadžbu (2.4) se može zapisati:

$$K^{\ominus} = \frac{(\gamma_C)^c (\gamma_D)^d}{(\gamma_A)^a (\gamma_B)^b} \times K_i \quad (2.5)$$

gdje je K_i empirijska (koncentracijska) konstanta ravnoteže.

Empirijske konstante ravnoteže¹⁸ funkcije su koeficijenata aktiviteta vrsta u ravnoteži, stoga ovise o ionskoj jakosti, dok standardna konstanta ravnoteže ovisi samo o termodinamičkoj temperaturi T . Iz toga slijedi da su empirijske konstante ravnoteže usporedive samo ako su mjerene pri stalnoj temperaturi i ionskoj jakosti. Ionska jakost može varirati tijekom eksperimenta zbog nastajanja ili nestajanja nabijenih vrsta tijekom reakcije. No, ionska jakost se može održati približno stalnom dodatkom suviška inertnog elektrolita reakcijskoj smjesi. Time su i koeficijenti aktiviteta sudionika reakcije približno stalni, a empirijska konstanta ravnoteže razlikuje se po iznosu od standardne za vrijednost kvocijenta koeficijenata aktiviteta što se vidi iz jednadžbe (2.5). Vrlo često se kvocijent koeficijenata aktiviteta zanemaruje jer je $\frac{(\gamma_C)^c (\gamma_D)^d}{(\gamma_A)^a (\gamma_B)^b} \approx 1$ pa je standardna konstanta ravnoteže jednaka empirijskoj:

$$K^{\ominus} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} = K_i \quad (2.6)$$

Kao jedan od najjednostavnijih primjera supramolekulskog kompleksa je sustav koji se sastoji od samo dvije različite molekule, primjer takve supramolekule je kompleksa enzima i supstrata.¹⁹ Enzim je biokemijski katalizator, najčešće protein koji sadrži vezno, odnosno aktivno mjesto koje sterički i elektrostatski odgovara supstratu. Na to aktivno mjesto veže se supstrat koji katalitičkim djelovanjem enzima prelazi u produkt. Proces vezanja supstrata na enzim se može zapisati kao:

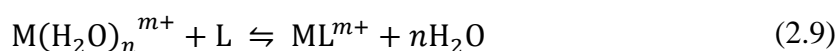


te jednadžba za pripadajuću konstantu vezanja glasi:

$$K = \frac{[ES]}{[E][S]} \quad (2.8)$$

Područje djelovanja koordinacijske kemije je proučavanje kompleksa koji sadrže kation metala M , najčešće u središtu strukture kompleksa, na kojeg se vežu drugi ioni ili

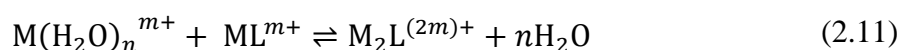
molekule koje se nazivaju ligandima.¹⁷ Proces vezanja liganda L na hidratizirani metalni kation $M(H_2O)_n^{m+}$ se zapisuje kao:



čija se ravnoteža opisuje relacijom:

$$K_{11} = \frac{[ML^{m+}]}{[M(H_2O)_n^{m+}][L]} \quad (2.10)$$

Indeks navedene konstante stabilnosti označava da se radi o formiranju kompleksa koji sadrži jedan metalni kation i jedan ligand što se skraćeno zapisuje kao kompleks 1:1. Ako daljnjim procesom dolazi do vezanja još jednog metalnog kationa na nastali kompleks:



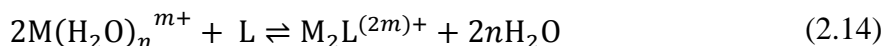
može se definirati sukcesivna konstanta ravnoteže K_{21} za nastajanje kompleksa stehiometrije 2:1 prema izrazu:

$$K_{21} = \frac{[M_2L^{(2m)+}]}{[M(H_2O)_n^{m+}][ML^{m+}]} \quad (2.12)$$

Globalna ili kumulativna konstanta ravnoteže β definira se kao:

$$\beta_{12} = K_{11} K_{21} \quad (2.13)$$

pri čemu je pripadajuća jednadžba kemijske reakcije zbroj (2.9) i (2.11), stoga vrijedi:



Općenito se globalnu konstantu ravnoteže za vezanje liganda L na metalni kation M može zapisati:

$$\beta_{xn} = \frac{[M_xL_n]}{[M]^x[L]^n} \quad (2.15)$$

2.2. Termodinamička svojstva

Termodinamička svojstva^{20,21} supramolekularnih sustava mogu se odrediti na temelju podataka dobivenih iz eksperimentalnog određivanja konstante ravnoteže, stoga je nužno povezati konstantu ravnoteže s termodinamičkim svojstvima. Standardna konstanta ravnoteže (K^\ominus) može se povezati s standardnom reakcijskom Gibbsovom energijom ($\Delta_r G^\ominus$), koja je povezana sa standardnom reakcijskom entalpijom ($\Delta_r H^\ominus$) i standardnom reakcijskom entropijom ($\Delta_r S^\ominus$) pomoću jednadžbe:

$$\Delta_r G^\ominus = \Delta_r H^\ominus - T\Delta_r S^\ominus \quad (2.16)$$

gdje je $\Delta_r H^\ominus$ standardna reakcijska entalpija, a $\Delta_r S^\ominus$ standardna reakcijska entropija. Iz jednadžbe (2.16) se vidi da postoje dva doprinosa za standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energijom, entalpijski član, $\Delta_r H^\ominus$ i entropijski član, $-T\Delta_r S^\ominus$ pri čemu je T termodinamička temperatura. Standardna reakcijska entalpija $\Delta_r H^\ominus$ predstavlja toplinu izmijenjenu s okolinom u kemijskoj reakciji koja se odvija pri stalnom tlaku. Kad se tijekom reakcije oslobađa toplina onda je $\Delta_r H^\ominus < 0$, a kada se tijekom reakcije veže toplina onda vrijedi $\Delta_r H^\ominus > 0$. Entropijski član, $-T\Delta_r S^\ominus$ je povezan s brojem molekula koji nastaje u kemijskoj reakciji. Ako se ukupan broj molekula tijekom reakcije smanjuje tada je najčešće standardna reakcijska entropija negativna, odnosno vrijedi da je $-T\Delta_r S^\ominus > 0$. Standardna reakcijska entropija se često povezuje s povećanjem ili smanjenjem uređenosti sustava. Ako tijekom reakcije ukupan broj molekula raste tada u sustavu dolazi do povećanja nereda pri čemu najčešće vrijedi da je $\Delta_r S^\ominus > 0$ odnosno $-T\Delta_r S^\ominus < 0$. Ovako shvaćanje entropije nije najtočnije, bilo bi bolje reći da $\Delta_r S^\ominus$ poprima pozitivne vrijednosti ukoliko se uslijed nastanka produkata energija u sustavu može raspodijeliti na više načina nego prije reakcije. Načelno za reakcije kompleksiranja odnosno nastajanje supramolekula vrijedi da je $\Delta_r H^\ominus < 0$ što je povoljno za nastanak kompleksa te $\Delta_r S^\ominus < 0$ što je nepovoljno za isti proces.

Kako bi se objasnio odnos konstante ravnoteže i Gibbsove energije treba promotriti kako Gibbsova energija ovisi o sastavu smjese i kao se mijenja s napredovanjem kemijske reakcije. Odnos Gibbsove energije i sastava reakcijske smjese dan je jednadžbom:

$$\Delta_r G = \Delta_r G^\ominus + RT \ln \left(\prod_i^n a_i^{v_i} \right) \quad (2.17)$$

gdje je R opća plinska konstanta koja iznosi $8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, a v_i je stehiometrijski koeficijent i -te vrste, a n je broj sudionika reakcije. Reakcijska Gibbsova energija, $\Delta_r G$ opisuje kako Gibbsova energija ovisi o sastavu smjese, dok standardna reakcijska Gibbsova energija $\Delta_r G^\ominus$ opisuje promjenu Gibbsove energije za reakciju u kojoj su svi reaktanti u standardnom stanju. Standardno stanje je stanje pri standardom tlaku, $p^\ominus = 10^5 \text{ Pa}$ pri čemu su uvjeti idealni. U (2.16) i (2.17) uvedene su reakcijske veličine koje su definirane jednadžbom:

$$\Delta_r X = \frac{dX}{d\xi} \quad (2.18)$$

gdje je $d\xi$ promjena dosegaja reakcije. U ravnoteži vrijedi:

$$\Delta_r G = 0 \quad (2.19)$$

te za standardnu konstanta ravnoteže općenito vrijedi:

$$K^\ominus = \prod_i^n a_i^{v_i} \quad (2.20)$$

Uvrštavanjem (2.19.) i (2.20) u (2.17) dobiva se poveznica između standardne konstante ravnoteže i standardne reakcijske Gibbsove energije:

$$\Delta_r G^\ominus = -RT \ln(K^\ominus) \quad (2.21)$$

$\Delta_r G^\ominus$ određuje afinitet vezanja molekula gosta i domaćina odnosno liganda i metalnog kationa što se vidi iz jednadžbe (2.21). Što je vrijednost $\Delta_r G^\ominus$ manja konstanta stabilnosti kompleksa je veća, odnosno ravnoteža se pomiče u smjeru nastajanja kompleksa. $\Delta_r G^\ominus$ je kriterij spontanosti reakcije pri konstantom tlaku i temperaturi u standardnim uvjetima, ako je $\Delta_r G^\ominus < 0$ reakcija je spontana, a ako je $\Delta_r G^\ominus > 0$ reakcija nije spontana. $\Delta_r G^\ominus$ se još može shvatiti kao maksimalan ne-volumni rad u reverzibilnom procesu pri konstantom tlaku i temperaturi u standardnim uvjetima.

Uvrštavanjem (2.21) u (2.16) i grupiranjem dobije se:

$$\ln K^\ominus = \frac{-\Delta_r H^\ominus}{RT} + \frac{\Delta_r S^\ominus}{R} \quad (2.22)$$

koja se naziva van Hoffova jednadžba. Mjerenjem temperaturne ovisnosti standardne konstante ravnoteže K^\ominus moguće je pomoću jednadžbe (2.22) regresijskom analizom odrediti standardnu reakcijsku entalpiju $\Delta_r H^\ominus$ i standardnu reakcijsku entropiju $\Delta_r S^\ominus$ uz pretpostavku temperaturne neovisnosti $\Delta_r H^\ominus$ i $\Delta_r S^\ominus$ u promatranom temperaturnom intervalu. Jednom kada se odredi K^\ominus , $\Delta_r G^\ominus$ se može odrediti iz (2.21).

Valja napomenuti da se $\Delta_r H^\ominus$ osim iz jednadžbe (2.22) može direktno odrediti kalorimetrijski, mjerenjem topline oslobođene tijekom reakcije. Mjerenjem vrijednosti $\Delta_r H^\ominus$ pri više temperatura može se odrediti promjena standardnog molarnog reakcijskog toplinskog kapaciteta koja je dana jednadžbom:

$$\Delta_r C_{m,p}^\ominus = \left(\frac{\partial \Delta_r H^\ominus}{\partial T} \right)_p = \left(\frac{\partial \Delta_r S^\ominus T}{\partial T} \right)_p \quad (2.23)$$

gdje $\Delta_r C_{m,p}^\ominus$ predstavlja razliku između standardnih molarnih toplinskih kapaciteta reaktanata i produkata prema jednadžbi:

$$\Delta_r C_{m,p}^\ominus = \sum_{\text{produkti}} \nu_{\text{produkti}} C_{p,m}^\ominus - \sum_{\text{reaktanti}} \nu_{\text{reaktanti}} C_{p,m}^\ominus \quad (2.24)$$

pri čemu su ν_{produkti} i $\nu_{\text{reaktanti}}$ stehiometrijski koeficijenti. $\Delta_r C_{m,p}^\ominus$ je funkcija temperature, ali se često u supramolekularnoj kemiji radi u relativnom uskom rasponu temperatura te se temperaturna ovisnost može zanemariti pa se jednadžba (2.23) pojednostavljuje:

$$\Delta_r C_{m,p}^\ominus = \frac{\Delta_r H_2^\ominus - \Delta_r H_1^\ominus}{T_2 - T_1} = \frac{\Delta_r S_2^\ominus - \Delta_r S_1^\ominus}{\ln T_2 - \ln T_1} \quad (2.25)$$

$\Delta_r C_{m,p}^\ominus$ može poslužiti za izračunavanje reakcijske entalpije pri različitim temperaturama uz uvjet da su poznati molarni toplinski kapaciteti reaktanata i produkata te vrijednost standardne reakcijske entalpije na nekoj temperaturi. Analogno se mogu izračunati vrijednosti standardne reakcijske entropije. Vrijednosti toplinskih kapaciteta su u mnogim slučajevima točnije od

reakcijskih entalpija i entropija pa uz gore ispunjen uvjet moguće je točnije odrediti reakcijsku entalpiju na taj način nego što bi se odredilo direktnim mjerenjem.^{20,22}

2.3. Eksperimentalno određivanje konstante ravnoteže

Pouzdana određivanje konstante vezanja izrazito je važno ako se žele odrediti termodinamička svojstva supramolekularnih sustava. Za reakciju kompleksiranja:



izraz za pripadajuću konstantu vezanja poprima oblik:

$$K = \frac{[H_aG_b]}{[H]^a[G]^b} \quad (2.27)$$

pri čemu [H] (eng. host) označava ravnotežnu koncentraciju domaćina, [G] (eng. guest) ravnotežnu koncentraciju gosta i [HG] ravnotežnu koncentracija kompleksa „domaćin-gost“, općenita metoda za određivanje konstante vezanja²³ se sastoji od 4 koraka:

- određivanje stehiometrijskih koeficijenata
- procjena koncentracije kompleksa, [HG]
- kontrolirano mijenjanje analitičkih koncentracija $c(G)$ i $c(H)$ tijekom eksperimenta
- obrada podataka.

Stehiometrijski koeficijenti mogu se odrediti metodama omjera nagiba, molarnih omjera i kontinuirane varijacije. Iako će eksperimentalne metode određivanja konstante vezanja biti objašnjene na kompleksima najjednostavnije moguće stehiometrije 1:1 { $a = 1$, $b = 1$ u (2.26) i (2.27)} korisno je objasniti i neku od metoda za određivanje stehiometrijskih koeficijenata jer se u sustavu često formira više kompleksa različitih stehiometrija, svaki s vlastitom konstantom vezanja. Kako bi se razaznao dominantan kompleks s najvećom konstantom vezanja koriste se metode određivanja stehiometrijskih koeficijenata. Najčešće korištena metoda je metoda kontinuirane varijacije koja će dalje biti detaljnije objašnjena.

U slučaju kada je promatrano svojstvo povezano s ravnotežnom koncentracijom kompleksa [HG] relativno jednostavno se može odrediti [HG], ali u većini slučajeva se [HG] ne može direktno odrediti već se koriste titracijski eksperimenti i metode nelinearne regresije.

Odabir $c(H)$ je često ograničen mjerenim svojstvom, aparaturom odnosno eksperimentnom metodom koja se koristi pa je $c(G)$ varijabla koja se varira. Za kompleks stehiometrije 1:1 $c(G)$ se obično odabere prema izrazu:

$$K = \frac{x}{(1-x)(c(G) - c(H)x)} \quad (2.28)$$

koji se dobije kombiniranjem jednadžbi bilanci mase:

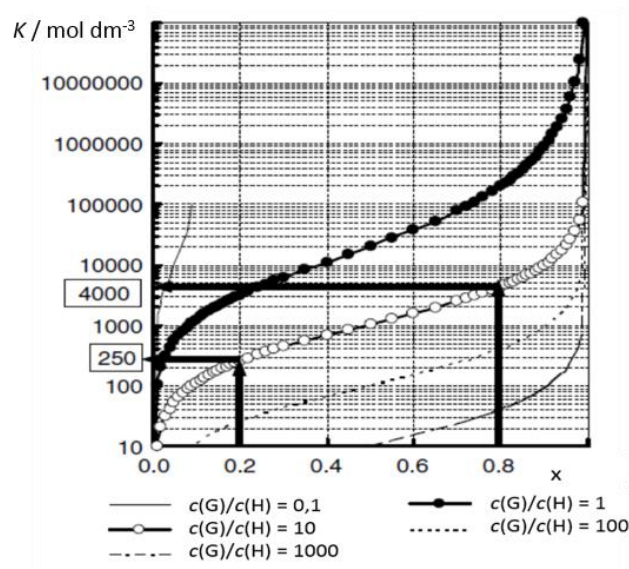
$$c(H) = [H] + [H_aG_b] \quad (2.29)$$

$$c(G) = [G] + [H_aG_b] \quad (2.30)$$

i (2.27). U (2.28) x predstavlja kompleksacijski omjer te iznosi:

$$x = \frac{[H_aG_b]}{c(H)} \quad (2.31)$$

Kada x poprima vrijednosti $0,2 < x < 0,8$ može se odrediti konstanta vezanja jer u tom području vrijednosti konstante ravnoteže se blago mijenja s kompleksacijskim omjerom (**slika 4**). Zbog nagle promjene vrijednosti konstante ravnoteže s promjenom kompleksacijskog omjera u slučajevima kad je $x < 0,2$ ili $x > 0,8$ nije moguće pouzdano odrediti vrijednost konstante stabilnosti pri tim uvjetima. Držeći $c(H)$ konstantnim i variranjem omjera $c(G)/c(H)$ od 0,1 do 1000 može se odrediti pogodan raspon za određivanje konstante ravnoteže.



Slika 4. Ovisnost konstante vezanja, K o kompleksacijskom omjeru, x dobiven variranjem $c(G)$ uz $c(H) = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ (ref. 23)

Zadnji korak u postupku određivanja konstante vezanja, K je obrada podataka. Eksperimentalni podaci dobiveni titracijom obrađuju se pomoću se aproksimativnim

metodama ili regresijskom analizom. Primjeri aproksimativnih metoda su Benesi–Hildebrand,²⁴ Nagakura–Baba,²⁵⁻²⁷ Scott²⁸ i Hammond-ova²⁹ metoda u kojima se uvodi aproksimacija $c(G) \approx [G]$. U slučaju da takva aproksimacija nije moguća koristi se regresijske metode poput Rose–Drago,^{26,30} Nakano³¹ i Creswell–Allred.^{32,33}

2.3.1. Metoda kontinuirane varijacije

Nužna pretpostavka prilikom obrade podataka dobivenih pomoću titracijskih eksperimenata je korištenje odgovarajućeg stehiometrijskog modela (omjer molekula domaćina i gosta) koji se može pretpostaviti ili se može odrediti. Vrlo često su podaci u literaturi predviđeni za komplekse 1:1 dok se kompleksi drugačijih stehiometrija zanemaruju. Metoda kontinuirane varijacije²³ jedna je od najpopularnijih metoda za određivanje stehiometrija nastalog kompleksa.

Metoda se temelji na pripravljanju otopina različitih omjera $c(H) / c(G)$ tako da je ukupna koncentracija vrsti H i G konstantna. Određivanjem koncentracije nastalog kompleksa [HG] pri više množinskih omjera gosta i domaćina moguće je napraviti prikaz ovisnosti ravnotežne koncentracije kompleksa o varijabli $c(H)/(c(H) + c(G))$. Takav prikaz zove se Job-ov prikaz (**slika 5**). U takvoj obradi podataka uvode se veličine:

$$\alpha = c(H) + c(G) \quad (2.32)$$

$$x = \frac{c(H)}{c(H) + c(G)} \quad (2.33)$$

$$y = [H_a G_b] \quad (2.34)$$

pri čemu je α konstanta. $c(H)$ i $c(G)$ se mogu zapisati koristeći (2.32) i (2.33) kao:

$$c(H) = \alpha x \quad (2.35)$$

$$c(G) = \alpha - \alpha x \quad (2.36)$$

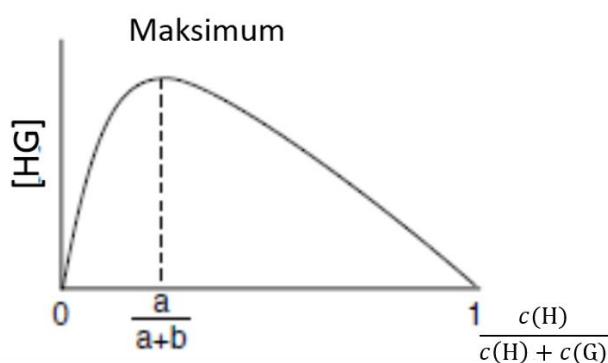
Kombinacijom jednadžbi (2.27), (2.29), (2,30), (2,34), (2.35), (2.36) dobiva se izraz za konstantu vezanja:

$$K = \frac{y}{\{(ax - ay)^a(\alpha - by - ax)^b\}} \quad (2.37)$$

Derivacijom (2.37) i izjednačavanjem s nulom, $\frac{dy}{dx} = 0$, dobije se x koordinata maksimuma Job-ove krivulje:

$$x = \frac{a}{a+b} \quad (2.38)$$

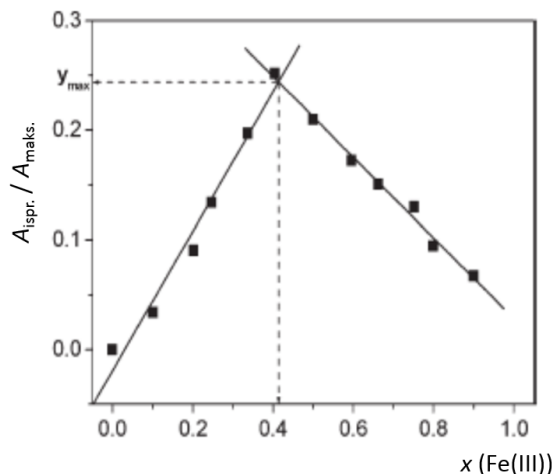
Jednadžba (2.38) omogućuje korelaciju između stehiometrije kompleksa i maksimuma Job-ovog grafa. Za komplekse 1:1 ($a = 1$, $b = 1$) Job-ova krivulja ima maksimum u $x = 0,5$ te za komplekse 1:2 ($a = 1$, $b = 2$) maksimum je u $x = 0,33$. Prednost ove metode je u tome da čak i kad se $[HG]$ ne može mjeriti, $[HG]$ (y -koordinata Job-ovog grafa) se može zamijeniti s nekom veličinom proporcionalnom sa $[HG]$ te se dobije ista stehiometrija kompleksa na maksimumu Job-ovog grafa.²³



Slika 5. Primjer Job-ovog prikaza²³

U radu A. V. C. Simionato-a i sur.³⁴ proučavani su kompleksi Fe(III), Fe(II) i Ni(II) s deferoksoaminom. U tom radu je korištena metoda kontinuirane varijacije u sprezi s CSE (eng. "capillary zone electrophoresis") u svrhu određivanja stehiometrije, ali je za određivanje stehiometrije kompleksa Fe(III)-deferoksoamina također korištena UV-Vis spektrofotometrija. Za kompleks Fe(III)-deferoksoamina određena je stehiometrija Fe(III) : deferoksoamin = 2 : 3 na temelju podataka iz CSE i UV-Vis spektrofotometrijske analize. UV-Vis spektrofotometrijska analiza je izvedena pri valnoj duljini, $\lambda = 473$ nm te je apsorbancija kompleksa, A ispravljena zbog malih doprinosa Fe(III) te se zove $A_{\text{ispr.}}$. Za normalizaciju apsorbancije korištena je A_{maks} , hipotetska maksimalna apsorbancija ne disociranog kompleksa. A_{maks} eksperimentalno je određena otopine metala Fe(III) u suvišku deferoksoamina te u skladu s stehiometrijskim omjerom kompleksa. Na **slici 6** određen je

maksimum za točku $x(\text{Fe(III)}) = 0,41$ što ukazuje na 2:3 stehiometriju prema jednadžbi (2.38), dok je CSE analiza dala vrijednost maksimuma kompleksacijskog omjera od 0,37.



Slika 6. Job-ov prikaz za kompleks Fe(III)-deferoksoamina dobiven na temelju podataka prikupljenih UV-Vis spektrofotometrijskom titracijom³⁴

2.3.2. Potenciometrija

Ukoliko u reakcijskoj smjesi postoji komponenta koja je elektroaktivna i sudjeluje u ravnoteži nastanka supramolekulskog kompleksa tada se raznim elektroanalitičkim metodama može pratiti nastajanje te supramolekule. U takve metode ubraja se potenciometrijska titracija¹⁸ kojom se može odrediti koncentracija elektroaktivne vrste M. Metoda se temelji se na titraciji pri čemu se u sustavu nalazi indikatorska elektroda galvanskog članka:



Elektromotivnost, E članka je dana jednadžbom:

$$E = E_i - E_{\text{ref}} + E_j \quad (2.40)$$

pri čemu je E_i potencijal indikatorske elektrode, E_{ref} potencijal referentne elektrode i E_j difuzijski potencijal. Ako je difuzijski potencijal približno stalan (2.40) se može zapisati kao:

$$E = E_i - E_0 \quad (2.41)$$

gdje je $E_0 = E_{ref} - E_j$. Elektromotivnost članka još se može zapisati jednadžbom tipa Nernstove:

$$E = E'_0 + \alpha \frac{RT}{nF} \ln(a_M) \quad (2.42)$$

pri čemu je $E'_0 = E_0 + E_i^0$, a α je odstupanje od teorijskog (Nernstovog) nagiba, F je Faradey-eva konstanta koja iznosi $96\,485 \text{ C mol}^{-1}$, dok je n broj elektrona izmijenjen u reakciji Galvanskog članka. Ako se raspiše relativni aktivitet, a_M dobije se izraz:

$$E = E'_0 + \alpha \frac{RT}{nF} \ln(\gamma_M) + \alpha \frac{RT}{nF} \ln\left(\frac{[M]}{c^\ominus}\right) \quad (2.43)$$

Ako se u reakcijsku smjesu doda suvišak inertnog elektrolita jednadžba (2.43) poprima jednostavniji oblik:

$$E = E'_0 + \alpha \frac{RT}{nF} \ln\left(\frac{[M]}{c^\ominus}\right) = E'_0 + \alpha \frac{RT \ln 10}{nF} \log\left(\frac{[M]}{c^\ominus}\right) = E''_0 + sp[M] \quad (2.44)$$

pri čemu je $p[M] = -\log([M]/c^\ominus)$, a E''_0 i s su konstante koje se određuju kalibracijom pri ionskoj jakosti koja je jednaka onoj pri izvedbi titracije. Iz (2.44) moguće je dobiti jednadžbu:

$$[M] = c^\ominus 10^{\frac{E''_0 - E}{s}} = c^\ominus 10^{\frac{\Delta E}{s}} \quad (2.45)$$

Za reakciju kompleksiranja:



konstanta ravnoteže može se zapisati uz korištenje relacije $[ML] = c_M - [M]$ i izraza (2.45) na način:

$$K_c = \frac{[ML]}{[M][L]} = \frac{c_M - c^\ominus 10^{\frac{\Delta E}{s}}}{(c_L - c_M + c^\ominus 10^{\frac{\Delta E}{s}}) c^\ominus 10^{\frac{\Delta E}{s}}} \quad (2.47)$$

iz čega se dobije:

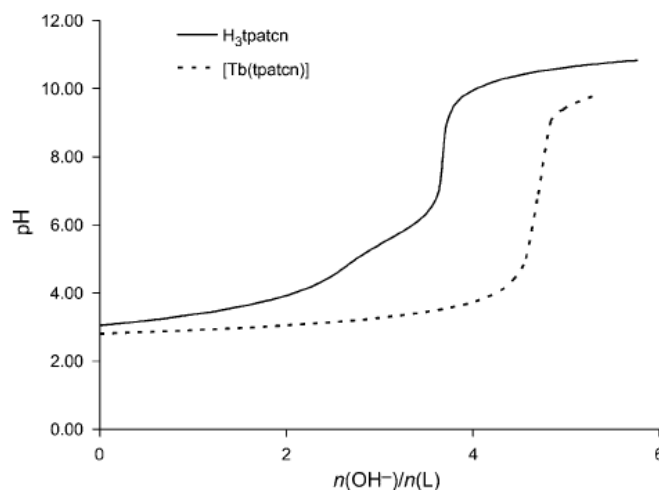
$$10^{\frac{\Delta E}{s}} = \frac{-\left(c_M + c_L + \frac{1}{K_c}\right) K_c + \sqrt{\left(c_M + c_L + \frac{1}{K_c}\right)^2 K_c^2 + 4c_M K_c}}{2K_c c^\ominus} \quad (2.48)$$

Iz izraza (2.48) je uz korištenje regresijske analize moguće odrediti K_c . Treba napomenuti da se u opisanom postupku ne uzimaju u obzir različite pouzdanosti pojedinih mjerenja (npr.

vrijednosti E izmjerene blizu točke ekvivalencije znatno su manje pouzdane od ostalih). Stoga je poželjno provesti račun ujednačenja varijancije (tzv. statističko vaganje). Na kraju, mogu se još navesti neki od najčešće korištenih programa za obradu potenciometrijskih titracija: HYPERQUAD³⁵, BEST³⁶ i SGOGS.³⁷

U slučaju liganada koji su skloni protonaciji/deprotonaciji moguće je potenciometrijski odrediti protonacijske konstante, K_a odnosno pK_a vrijednosti liganda. Dodatkom metalnog kationa u otopinu liganda dolazi do kompeticije između protona, H^+ i metalnog kationa, M^{m+} prema veznim mjestima liganda što utječe na oblik titracijske krivulje. Uz poznavanje pK_a vrijednosti liganda analizom dobivenih podataka iz potenciometrijske titracije moguće je odrediti konstantu stabilnosti kompleksa koji nastaje između metala i liganda.³⁸

U radu G. Nocton-a i sur.³⁹ proučavani su kompleksi lantanoida s ligandima ($H_3t\text{patcn}$, $t\text{patcnam}$ i $t\text{patcnes}$) s naglaskom na proučavanje njihove luminiscencije i stabilnosti ovih kompleksa u vodi u svrhu korištenja u biološkim sustavima. Za analizu stabilnosti kompleksa Tb(III) s $H_3t\text{patcn}$ korištena je potenciometrijska titracija. Istom metodom određene su pK_a vrijednosti liganda $H_3t\text{patcn}$ (slika 7). Dobiveni podaci matematički su obrađeni programom HYPERQUAD2000. Obradom podataka određeni su pK_a vrijednosti liganda: $pK_{a1} = 2,5$, $pK_{a2} = 3,0$, $pK_{a3} = 3,8$, $pK_{a4} = 5,7$ i $pK_{a5} = 10,8$. U konačnici je određena konstanta stabilnosti kompleksa $[Tb(t\text{patcn})]$ čiji je logaritam iznosio $\log K_s = 17,4$.



Slika 7. Normalizirane titracijske krivulje za otopine $c(H_3t\text{patcn}) = 0,75 \text{ mol dm}^{-3}$ i 1:1 otopinu Tb(III)/ $H_3t\text{patcn}$ ($[H_3t\text{patcn}] = 0,38 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ i $[Tb(III)] = 0,38 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) dobivene titracijom s $c(KOH) = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ izvedene na Metrohm-751-GPD-Titrino potencijometru s kombiniranom pH staklenom elektrodom u termostatoranoj ćeliji, pri $\vartheta = 25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ pod strujom $Ar(g)$. (ref. 39)

2.3.3. NMR

Najkorištenija NMR titracija je ^1H NMR, ali se korisne i druge poput ^{13}C NMR ili ^{19}F NMR. ^1H NMR titracija pogodna je za izračunavanje konstanti vezanja do $\approx 10^4$. Tehnika NMR se primjenjuje na jezgre atoma koje imaju magnetski moment npr. ^1H , ^{19}F , ^{31}P itd. Pojavu NMR (nuklearne magnetske rezonancije) može se najjednostavnije objasniti na jezgri vodika odnosno protona. Proton se može zamisliti kao rotirajuća pozitivno nabijenu česticu koja stvara malo magnetsko, odnosno može se promatrati kao mali magnet. Kada se proton izloži jačem vanjskom magnetskom polju, \mathbf{B} on se može orijentirati na $2I + 1$ načina, pri čemu je I kvantni broj nuklearnog spina. Za proton on iznosi $I = \frac{1}{2}$ što znači da se proton ima 2 orijentacije prema vanjskom magnetskom polju: u smjeru polja \mathbf{B} (niže energije) i suprotno smjeru \mathbf{B} (više energije). Energijska razlika između ova dva spinska stanja ovisi o magnetskom polju, ali uglavnom je jako mala. Kada se molekula koja sadrži atome vodika izloži energiji radiovalnog zračenja koja je jednaka razlici energije između dva spinska stanja dolazi do rezonancije odnosno jezgra koje apsorbiraju elektromagnetsko zračenje. Zatim dolazi do relaksacije pobuđenih jezgara u početno stanje niže energije na način da te jezgre emitiraju elektromagnetsko zračenje što se bilježi kao signal u NMR spektru.⁴⁰

Osim kvantitativnih podatka o nastanku kompleksa, iz NMR titracija se na temelju promjena kemijskih pomaka i promjena u simetriji može odrediti priroda interakcije između molekula gosta i domaćina te stehiometrija interakcije. Kod ^1H NMR titracije mijenjaju se kemijski pomaci jezgara protona, odnosno položaj u NMR spektru na kojem se javlja rezonancija pojedine jezgre u određenoj magnetskoj okolini u vrstama koje tvore kompleks, što se naziva kemijskom izmjenom. Kemijska izmjena se dijeli na sporu, srednju i brzu.⁴¹

Spora kemijska izmjena se događa kada je vrijeme odvijanja konformacijske promjene ili kompleksiranja manje od vremena provođenja NMR titracije. Za konformacijski prijelaz:



pri čemu su A i B dvije različite konformacije molekule, u NMR spektru će biti vidljiva dva odvojena signala. Za sporu kemijsku izmjenu promjena kemijskog pomaka dana je izrazom:

$$\Delta\delta = \delta_A - \delta_B \quad (2.50)$$

pri čemu su δ_A i δ_B kemijski pomaci konformacije A i B, te vrijedi:

$$\Delta\delta \gg k \quad (2.51)$$

gdje je konstanta brzine reakcije, $k = k_1 + k_{-1}$. Za srednju kemijsku izmjenu vrijedi:

$$\Delta\delta \approx k \quad (2.52)$$

dok kod brze kemijske izmjene vrijedi:

$$\Delta\delta \ll k \quad (2.53)$$

U slučaju brze izmjene signali u NMR spektru postaju sve niži, širi te se počinju se međusobno približavati. Pod uvjetima brze izmjene postoji jedan signal koji je uprosječen na kemijskom pomaku komponenti δ_A i δ_B te je dan izrazom:

$$\delta = x_A\delta_A + x_B\delta_B \quad (2.54)$$

Postupak određivanja konstante ravnoteže NMR titracijom⁴² pod uvjetima spore kemijske izmjene za reakciju kompleksiranja započinje modifikacijom izraza (2.27):

$$K = \frac{[\text{HG}]}{[\text{H}][\text{G}]} = \frac{[\text{HG}]}{(c_H - [\text{HG}])(c_G - [\text{HG}])} \quad (2.55)$$

pri čemu su c_H i c_G analitičke koncentracije domaćina i gosta. Uvrštavanjem izraza:

$$[\text{HG}] = n_{\text{HG}}c_H \quad (2.56)$$

u (2.55) dobije se :

$$K = \frac{n_{\text{HG}}/c_H}{(1 - n_{\text{HG}})(R - n_{\text{HG}})} \quad (2.57)$$

gdje je $R = c(\text{G})/c(\text{H})$. n_{HG} može se izračunati prema izrazu

$$\frac{I_{\text{HG}}}{I_{\text{HG}} - I_{\text{H}}} = n_{\text{HG}} \quad (2.58)$$

pri čemu su I_{HG} i I_{H} integrali kemijskih pomaka δ_{HG} i δ_{H} .

U slučaju brze izmjene u obradi podataka također se koristi jednadžba (2.57). Za brzu izmjenu vrijedi izraz:

$$n_{\text{HG}} = \frac{\delta_{\text{H}} - \delta}{\delta_{\text{H}} - \delta_{\text{HG}}} \quad (2.59)$$

pri čemu je δ promatrani kemijski pomak i dan je izrazom

$$\delta = \delta_H - \left(\frac{\Delta\delta}{2}\right)(b - \sqrt{b^2 - 4R}) \quad (2.60)$$

gdje je $b = 1+R+1/(Kc_H)$. Uvrštavanjem poznatih vrijednosti δ_H i δ_{HG} dobivenih iz eksperimenta pri uvjetima spore kemijske izmjene, iz opaženih pomaka te poznatih vrijednosti c_H i c_G moguće je odrediti vrijednost konstante stabilnosti.

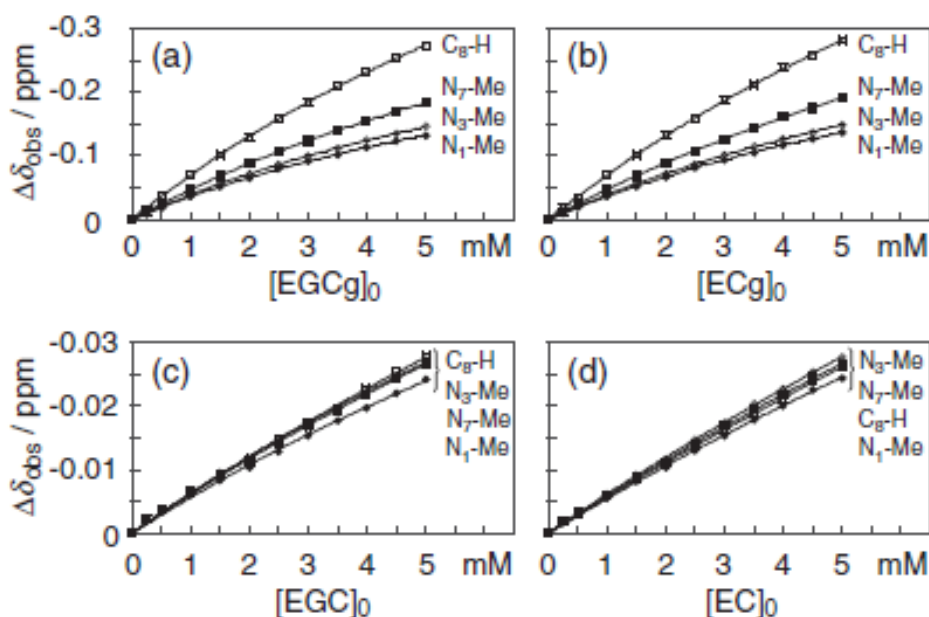
Gore opisana metoda određivanja konstante stabilnosti zahtijeva poznavanje vrijednosti δ_H i δ_{HG} . Nažalost, δ_{HG} se u većini slučajeva ne može odrediti jer su konstante brzine kompleksacije i dekompleksacije k_{+1} i k_{-1} prevelike da se mjere u uvjetima spore kemijske izmjene, stoga (2.60) sadrži dvije nepoznanice, K i δ_{HG} . U tom slučaju moguće je iterativno odrediti K i δ_{HG} koristeći nelinearnu regresijsku analizu u kojoj se procijeni vrijednost K . S dobivenim vrijednostima δ_{HG} se računaju novi δ . Postupak se ponavlja do konvergencije, obično kad sukcesivne promjene K postaju manje od 1%.

NMR titracije u svrhu određivanja konstanti stabilnosti supramolekulskih kompleksa u deuteriranim otapalima često se provode na način da se otopina domaćina H titrira s otopinom gosta G te se prati promjena NMR spektra odnosno promjena kemijskih pomaka jezgara domaćina ($\Delta\delta$) u ovisnosti o koncentraciji gosta ili omjeru koncentracija domaćina i gosta. Takav prikaz naziva se NMR titracijska krivulja iz koje se može odrediti konstanta ravnoteže. Taj postupak često se provodi pomoću programa za nelinearnu regresijsku analizu (npr. EQNMR⁴³) uz korištenje izraza:

$$\delta_{calc} = \sum_{m=1}^{m=i} \sum_{n=0}^{n=j} \frac{\delta_{mn} \beta_{mn} m [G]^m [H]^n}{[G]_{ukupna}} \quad (2.61)$$

za određivanje optimalnih vrijednosti kemijskog pomaka kompleksa, δ_{mn} i globalne konstante ravnoteže, β_{mn} (pri čemu n i m označava stehiometrijski odnos molekula domaćina, H i gosta, G).⁴⁴

U radu N. Hayashi-a i sur.⁴⁵ određivane su vezne energije ($\Delta_r G^\ominus$) kompleksa kafeina i katehina (EGCg, ECg, EGC i EC) u vodi u svrhu proučavanja molekularnog prepoznavanja molekula katehina. Standardna Gibbsova reakcijska energije određena je pri $T = 301$ K metodom ¹H NMR titracije (**slika 8**). Dobivene vrijednosti $\Delta_r G^\ominus$ za EGCg, ECg, EGC i EC iznose redom -2.7 , -2.6 , -2.2 i -2.0 kcal mol⁻¹. Dobiveni podaci su obrađeni metodom nelinearne regresije.



Slika 8. Titracijske krivulje katehina i kofeina: (a) kafein/EGCg, (b) kafein/ECg, (c) kafein/EGC i (d) kafein/EC. $\Delta\delta_{\text{obs}}$ predstavlja razliku između ^1H NMR kemijskog pomaka kafeina (δ_{obs}) i slobodnog kafeina (δ_{g}) na svakoj titracijskoj točki. Otopine katehina i kofeina su pripravljene u deuterijevom oksidu (D_2O) puferirane na $\text{pH} = 6$ s $c(\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4) = 0.1 \text{ mol dm}^{-3}$. U otopinama su varirane koncentracije katehina u rasponu od 0–5 mol dm^{-3} dok je koncentracija kofeina konstantna, $c(\text{kafein}) = 0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$. (ref. 45)

2.3.4. Fluorescencija

Fluorescencija je pojava emisije zračenje svjetlosti iz tvari koje imaju mogućnost apsorpcije svjetlosti ili neke vrste ionizirajućeg zračenja (elektronsko, rendgensko ili ultraljubičasto). Fluorescencijska titracija⁴⁶ temelji se na mjerenju fluorescencije vrsta u reakcijskoj smjesi. Ta metoda pokazuje veliku osjetljivost prema koncentraciji analita te je njome moguće odrediti jako niske koncentracije vrsta koje fluoresciraju (mikromolarne ili čak nanomolarne koncentracije). Ova se metoda najčešće koristi pri jako niskim koncentracijama jer fluorescencija pri većim koncentracijama ne zadovoljava linearnu ovisnost o koncentraciji fluorescentne vrste. Pogodna je za određivanje konstanti vezanja reda veličine do $\approx 10^8$. Fluorescencijska titracija vrlo praktična kada samo jedna vrsta u reakcijskoj smjesi fluorescira, to može biti gost G, domaćin H ili kompleks HG. Najjednostavniji slučaj je kada fluorescira samo kompleks HG tada je:

$$F = k_{\text{HG}}[\text{HG}] \quad (2.62)$$

pri čemu je F intenzitet fluorescencije, k_{HG} konstanta proporcionalnosti fluorescencije za kompleks HG, a $[\text{HG}]$ ravnotežna koncentracija kompleksa. Uvrštavanjem (2.27) u (2.62) dobije se:

$$F = k_{\text{HG}}K[\text{G}][\text{H}] \quad (2.63)$$

Sljedeći slučaj je kada fluoresciraju G i HG tada je:

$$F = k_{\text{G}}[\text{G}] + k_{\text{HG}}[\text{HG}] \quad (2.64)$$

Prije same titracije s otopinom H, vrijedi:

$$F_o = k_{\text{G}}^o[\text{G}_{\text{uk}}] \quad (2.65)$$

pri čemu je k_{G}^o konstanta proporcionalnosti za fluorescenciju gosta prije titracije s otopinom H te je ukupna ravnotežna koncentracija gosta, $[\text{G}]_{\text{uk}}$ dana izrazom:

$$[\text{G}]_{\text{uk}} = [\text{G}] + [\text{HG}] \quad (2.66)$$

Kombinacijom jednadžbi (2.27), (2.64), (2.65) i (2.66) dobiva se izraz:

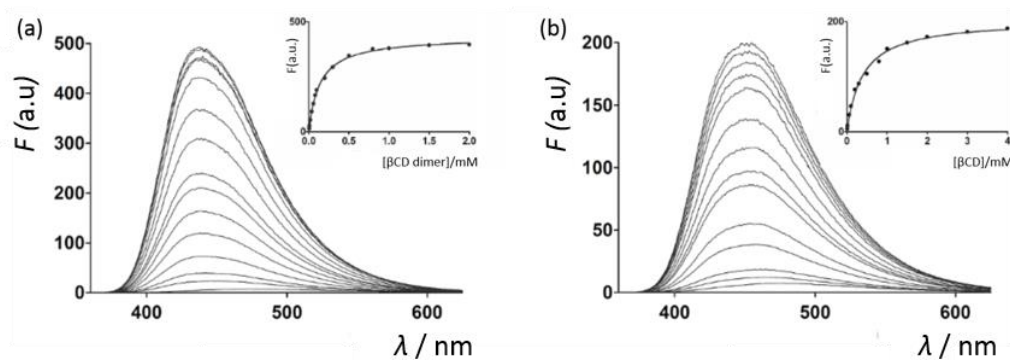
$$\frac{F}{F_o} = \frac{\frac{k_{\text{G}}}{k_{\text{G}}^o} + \frac{k_{\text{HG}}}{k_{\text{G}}^o} K[\text{H}]}{1 + K[\text{H}]} \quad (2.67)$$

U takvoj fluorimetrijskoj titraciji mjeri se promjena intenziteta fluorescencije F uslijed dodatka otopine H. Iz (2.67) moguće je uz korištenje nelinearne regresije dobiti konstantu ravnoteže. Ako fluorescira samo G vrijedi $k_{\text{G}}^o = k_{\text{G}}$ i $k_{\text{HG}} = 0$ tada se jednadžba (2.67) može pojednostaviti:

$$\frac{F_o}{F} = 1 + K[\text{H}] \quad (2.68)$$

U radu L. W. Städe-a i sur.⁴⁷ sintetiziran je dimer β -ciklodekstrina (β -CD) koji je vezan na kvarcnu površinu korištenjem klik kemije. Pomoću NMR i fluorescencijskih titracija određena je stehiometrija kompleksa β -CD dimera s fluorescentnom molekulom gosta 2,6-ANS (2-anilinonaftalen-6-sulfonska kiselina) koja je iznosila 1:1. Korištenjem "steady-state" fluorescencije određena je i konstanta vezanja kompleksa β -CD dimera i 2,6-ANS u PBS-u (phosphate buffered saline, pH = 7,4), $K = 7300 \text{ mol dm}^{-3}$ čiji je iznos skoro 3 puta veći od one

za kompleks β -CD i 2,6-ANS, te iznosi $K = 2550 \text{ mol dm}^{-3}$ (slika 9). Eksperimentalni podaci obrađeni su nelinearnom regresijom. Također je pokazano da površinski vezan dimer β -ciklodekstrina također veže 2,6-ANS pomoću metode totalne unutrašnje refleksijske fluorescencijske spektroskopije, odnosno TIRF spektroskopije (eng. TIRF, "total internal reflection fluorescence").



Slika 9. "Steady-state" fluorescencija otopine 2,6-ANS ($50 \mu\text{M}$) u PBS-u ($\text{pH} = 7,4$) s: (a) β -CD dimerom ($0\text{--}2 \text{ mmol dm}^{-3}$) i (b) β -CD ($0\text{--}4 \text{ mmol dm}^{-3}$). Umetci: vezne izoterme porasta F pri $\lambda = 420 \text{ nm}$ u ovisnosti o $[\beta\text{-CD dimer}]$ i $[\beta\text{-CD}]$ (ref 47)

2.3.5. UV-Vis spektrofotometrija

UV-Vis spektrofotometrija¹⁸ je metoda koja se temelji na interakciji tvari s UV-Vis elektromagnetskim zračenjem te je pogodna za određivanje konstanti vezanja manjih od $\approx 10^6$. Prilikom prolaska zraka kroz uzorak dolazi do smanjenja intenziteta upadne zrake uslijed raspršenja, refleksije i apsorpcije zraka svjetlosti. Pritom se može definirati transmitancija, T kao:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (2.69)$$

pri čemu je I_0 intenzitet upadne zrake, a I intenzitet izlazne zrake. Ako se raspršenje i refleksija svjetlosti svedu na minimum (stjenke kivete moraju biti čiste i otopina ne smije sadržavati neotopljene tvari) tada je transmitancija povezana s koncentracijom spektralno aktivne vrste B preko Bouguer-Beer-Lambertovog zakona:

$$A = -\log T = \varepsilon_B c_B l \quad (2.70)$$

pri čemu je ε_b molarni apsorpcijski koeficijent, l duljina puta zrake svjetlosti kroz uzorak, a A je apsorbancija. Bouguer-Beer-Lambertovog zakona vrijedi pri uvjetima strogo monokromatskog zračenja, razrijeđenih otopina i optički homogenog (izotropnog) medija. Za smjesu u kojoj više vrsta apsorbira vrijedi da je:

$$A = \sum_i^n \varepsilon_i c_i l \quad (2.71)$$

gdje je n broj vrsta koje apsorbiraju u UV-Vis području. Spektrofotometrijska titracija je pogodna je za određivanje ravnotežnih konstanti u slučajevima kad se molarni apsorpcijski koeficijenti reaktanata i produkata razlikuju u određenom području valnih duljina. Ako se promatra reakcija (2.27) te uz pretpostavku da na valnoj duljini pri kojoj se mjeri apsorbancija apsorbiraju samo vrste G i HG može se zapisati:

$$a = \frac{A}{l} = \varepsilon_G [G] + \varepsilon_{HG} [HG] = \varepsilon_G c_G - (\varepsilon_G - \varepsilon_{HG}) [HG] \quad (2.72)$$

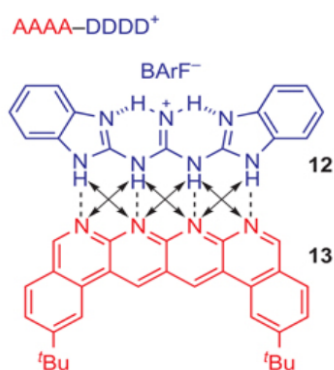
Kombiniranjem jednadžbi (2.55) i (2.72) može se dobiti izraz:

$$a = \varepsilon_G c_G - (\varepsilon_G - \varepsilon_{HG}) \frac{c_G + c_H + \frac{1}{K_c} \sqrt{\left(c_G + c_H + \frac{1}{K_c}\right)^2 - 4c_G c_H}}{2} \quad (2.73)$$

Nelinearnom regresijskom analizom ovisnosti a o c_G (i/ili c_H) moguće je odrediti iznos konstante ravnoteže, kao i molarne apsorpcijske koeficijente ε_G i ε_{HG} . Ukoliko se spektar kompleksa značajno ne razlikuje od spektra samog liganda tada je moguće koristiti multivarijatnu analizu spektralnih podataka. Takva analiza omogućuje korištenje cjelokupnih spektara, a ne samo podataka pri jednoj valnoj duljini. Računski programi za multivarijatnu analizu su primjerice LETAGROP-SPEFO⁴⁸, SPECFIT⁴⁹ i DATAN.⁵⁰ Postupak multivarijantne analize detaljnije je proučen u potpoglavlju 2.3.6.

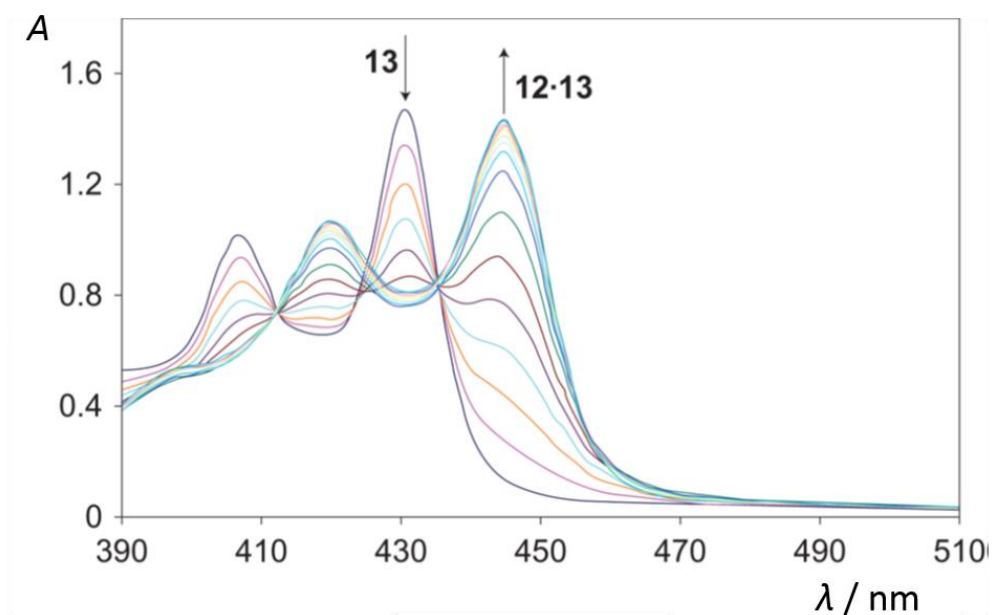
U radu B. A. Blight-a i sur.⁵¹ proučavan je kompleks AAAA-DDDD⁺ (**slika 10**) povezan s četiri vodikove veze, pri čemu A označava akceptor, a D donor vodikove veze, kojem su autori odredili konstantu asocijacije, K_a u različitim otapalima. Za određivanje K_a u različitim otapalima korištena su metode UV-Vis spektrofotometrijske titracije i ¹H-NMR titracije. U svrhu određivanja konstante asocijacije u diklormetanu (CH₂Cl₂) korištena je UV-Vis

spektrofotometrija te je multivarijantnom analizom spektra (**slika 11**) određena konstanta ravnoteže koja je iznosila $K_a > 3 \times 10^{12} \text{ mol dm}^{-3}$ za kompleks AAAA-DDDD⁺ u CH₂Cl₂.



$K_a > 3 \times 10^{12} \text{ mol dm}^{-3}$ (u CH₂Cl₂
UV/Vis kompeticijski
eksperimenti)
 $K_a = 1,5 \times 10^6 \text{ mol dm}^{-3}$ (u CH₃CN,
UV/Vis titracija)
 $K_a = 3,4 \times 10^5 \text{ mol dm}^{-3}$ (u
CDCl₃/DMSO-d₆ 90:10, ¹H NMR)

Slika 10. Struktura kompleksa AAAA-DDDD⁺ (brojem 12 označen je DDDD⁺, a brojem 13 AAAA) s pripadajućim konstantama asocijacije u navedenim otapalima i metodom određivanja⁵¹



Slika 11. UV-Vis titracija AAAA(13) ($c \sim 5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s DDDD⁺(12) (0-5 ekvivalenta) u CH₂Cl₂ održavajući stalnu koncentraciju (13) pri $T = 298 \text{ K}$ (ref. 51)

2.3.6. Multivarijatna obrada spektrofotometrijskih podataka

Multivarijatna analiza UV-Vis spektrofotometrijskih podataka¹⁸ temelji se na mjerenju intenziteta zrake elektromagnetskog zračenja prije i poslije prolaska kroz reakcijsku smjesu. Smanjenje intenziteta zrake može se povezati s apsorpcijom spektralno aktivne vrste preko Lambert-Beerovog zakona (2.70). Apsorbancija uzorka pri više valnih duljina čini spektar koji se izražava u obliku vektora apsorbcije:

$$\mathbf{a} = \begin{bmatrix} A(\lambda_1) \\ \vdots \\ A(\lambda_m) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon(\lambda_1) \\ \vdots \\ \varepsilon(\lambda_m) \end{bmatrix} \cdot c \cdot l \quad (2.74)$$

pri čemu je m ukupan broj valnih duljina.

Za sustav s n komponenti koje apsorbiraju vrijedi:

$$\mathbf{a} = \sum_i^n \mathbf{a}_i = l \sum_i^n \varepsilon_i c_i \quad (2.75)$$

gdje je n ukupan broj vrsta koje apsorbiraju. U matičnom obliku zapisujemo:

$$\mathbf{a} = \begin{bmatrix} A(\lambda_1) \\ \vdots \\ A(\lambda_m) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1(\lambda_1) & \dots & \varepsilon_n(\lambda_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varepsilon_1(\lambda_m) & \dots & \varepsilon_n(\lambda_m) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} c_1 \\ \vdots \\ c_n \end{bmatrix} \cdot l \quad (2.76)$$

Stupci molarnih apsorpcijskih koeficijenata označavaju svojstvene spektre pojedinih komponenti koje apsorbiraju. Prilikom spektrofotometrijske titracije dolazi do promjene ravnotežnih koncentracije spektralno aktivnih vrsta pa se mijenja i apsorbcija što se može zapisati kao:

$$\begin{bmatrix} A_1(\lambda_1) & \dots & A_k(\lambda_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_1(\lambda_m) & \dots & A_k(\lambda_m) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1(\lambda_1) & \dots & \varepsilon_n(\lambda_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varepsilon_1(\lambda_m) & \dots & \varepsilon_n(\lambda_m) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} c_{11} & \dots & c_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{n1} & \dots & c_{nk} \end{bmatrix} \cdot l \quad (2.77)$$

ili skraćeno:

$$\mathbf{A} = \mathbf{ECl} \quad (2.78)$$

Matrica molarnih apsorpcijskih koeficijenata, \mathbf{E} u (2.77) jednaka je onoj u (2.76) jer se radi o intrinzičnom svojstvu komponenti koje apsorbiraju. \mathbf{A} označava matricu apsorbcija, a \mathbf{C} matricu ravnotežnih koncentracija. Ako se tijekom spektrofotometrijske titracije odrede apsorbcije pri više valnih duljina moguće je provesti iterativan postupak (**slika 12**) u kojem

se može izračunati vrijednost konstante ravnoteže te molarni apsorpcijski koeficijenti. Prvo se pretpostavi konstanta ravnoteže iz koje se izračuna matrica C , zatim se matrica apsorbancija (podijeljena s duljinom optičkog puta l) množi s pseudoinverzom matrice koncentracija čime se metodom najmanjih kvadrata dobiva matrica molarnih apsorpcijskih koeficijenata E :

$$\left(\frac{A}{l}\right) C^T (C C^T)^{-1} = E \quad (2.79)$$

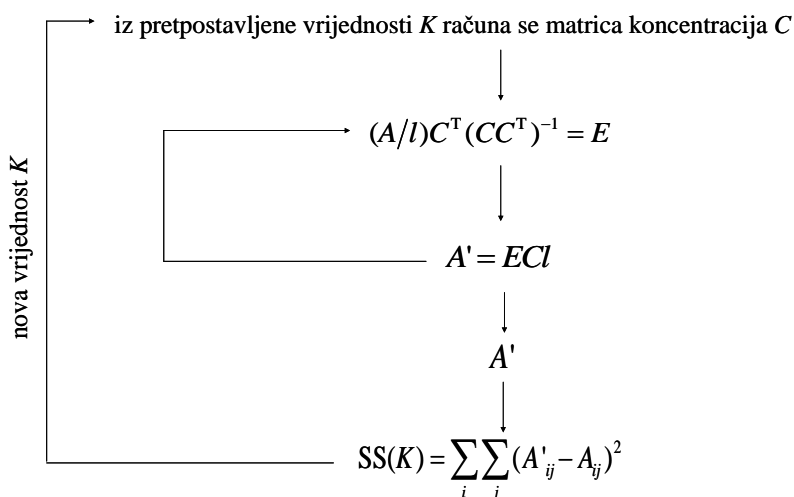
Množenjem te matrice s matricom koncentracija i duljinom optičkog puta dobiva se nova matrica apsorbancija A' :

$$A' = E C l \quad (2.80)$$

Nakon toga se računa suma kvadrata odstupanja A' od A :

$$SS = \sum_i \sum_j (A'_{ij} - A_{ij})^2 \quad (2.81)$$

Postupak utočnjavanja konstante ravnoteže svodi se na variranje vrijednosti konstante sve dok suma kvadrata odstupanja SS ne postigne minimalnu vrijednost (tj. dok se ne zadovolji zadani kriterij konvergencije).



Slika 12. Shematski prikaz iterativnog postupka multivarijantne obrade spektrofotometrijskih podataka¹⁸

Postupak multivarijantne analize za NMR analogan je na gore objašnjenom primjeru za UV-Vis spektrofotometriju. Kod ^1H NMR titracije¹⁸ dolazi do promjene kemijskog pomaka

nekim protona u reakcijskoj smjesi tijekom dodavanja titransa pa se također mijenja i vrijednost opaženog kemijskog pomaka, odnosno vrijedi izraz:

$$\begin{bmatrix} J_{obs,1}(H_1) & \dots & J_{obs,n}(H_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ J_{obs,1}(H_m) & \dots & J_{obs,n}(H_m) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} J(H_1-L) & J(H_1-ML) \\ \vdots & \vdots \\ J(H_m-L) & J(H_m-ML) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_{eq,1}(H-L) & \dots & x_{eq,n}(H-L) \\ x_{eq,1}(H-ML) & \dots & x_{eq,n}(H-ML) \end{bmatrix} \quad (2.82)$$

što se kraće zapisuje:

$$\mathbf{J}_{obs} = \mathbf{J}\mathbf{X} \quad (2.83)$$

pri čemu se skup kemijskih pomaka protona za jedno mjerenje nalazi se u obliku stupca u matrici \mathbf{J}_{obs} , dok se pomaci protona u ligandu L i kompleksu ML za pojedinu vrstu protona nalaze u matrici \mathbf{J} unutar redaka. U stupcima matrice \mathbf{X} nalaze se ravnotežni množinski udijeli vrsta L i ML za pojedino mjerenje.

Ako su tijekom NMR titracije određeni kemijski pomaci za više vrsta protona (matrica \mathbf{J}_{obs}), moguće je provesti iterativni postupak u kojem se računaju vrijednosti konstante ravnoteže reakcije i pomaci protona u vrstama M i ML. Prvo se pretpostavi neka vrijednost konstante ravnoteže (K) iz koje se, uz poznate analitičke koncentracije reaktanata, za zadani model reakcije izračuna matrica \mathbf{X} . Zatim se matrica \mathbf{J}_{obs} množi s desnom pseudoinverzom matrice \mathbf{X} čime se dobiva matrica molarnih kemijskih pomaka \mathbf{J}' :

$$(\mathbf{J}_{obs})\mathbf{X}^T(\mathbf{X}\mathbf{X}^T)^{-1} = \mathbf{J}' \quad (2.84)$$

Množenjem te matrice s matricom ravnotežnih množinskih udjela \mathbf{X} dobiva se nova matrica pomaka \mathbf{J}_{obs}' :

$$\mathbf{J}_{obs}' = \mathbf{J}'\mathbf{X} \quad (2.85)$$

Nakon toga se računa suma kvadrata odstupanja \mathbf{J}_{obs}' od \mathbf{J}_{obs} :

$$SS = \sum_i \sum_j (J_{obs,ij}' - J_{obs,ij})^2 \quad (2.86)$$

te se utočnjavanje konstante ravnoteže svodi na variranje vrijednosti konstante sve dok suma kvadrata odstupanja SS ne postigne minimalnu vrijednost (tj. dok se ne zadovolji zadani kriterij konvergencije).

2.3.7. Izotermna titracijska kalorimetrija

Izotermna titracijska kalorimetrija ili samo kalorimetrijska titracija^{18,52} je metoda kojom se direktno mjeri toplina prilikom dodavanja titransa u otopinu titranda pri konstantnoj temperaturi i tlaku. Pogodna je za određivanje konstanti vezanja iznosa do $\approx 10^5$. Za razliku od drugih opisanih titracija moguće je iz samo jednog eksperimenta odrediti reakcijske entalpiju i konstantu ravnoteže, a time i reakcijsku Gibbsovu energiju i reakcijsku entropiju. Zbog svoje velike osjetljivosti, male količine potrebnog materijala, točnosti i relativnog kratkog eksperimenta jedna je od najprimjenjivijih metoda za termodinamičku karakterizaciju supramolekula.

Najčešći tip kalorimetra koji se koristi za određivanje termodinamičkih svojstava supramolekula je dvojni kompenzacijski kalorimetar (**slika 13**) u kojem se promjena topline izazvana reakcijom kompenzira toplinskom snagom. U reakcijskoj ćeliji nalazi se otopina titranda u koju se dodaju alikvoti titransa, a u referentnoj ćeliji nalazi se otopina rektanata. Svaki novi alikvot titransa dodaje se tek nakon uspostave kemijske i termodinamičke ravnoteže nakon prethodnog dodatka titransa. Konačni rezultat kalorimetrijskih mjerenja je izmijenjena toplina nakon svakog dodatka titransa.

Za toplinu q_p izmjerenu nakon jednog dodatka titransa vrijedi:

$$q_p = \Delta H = \Delta_r H \cdot \Delta \xi \quad (2.87)$$

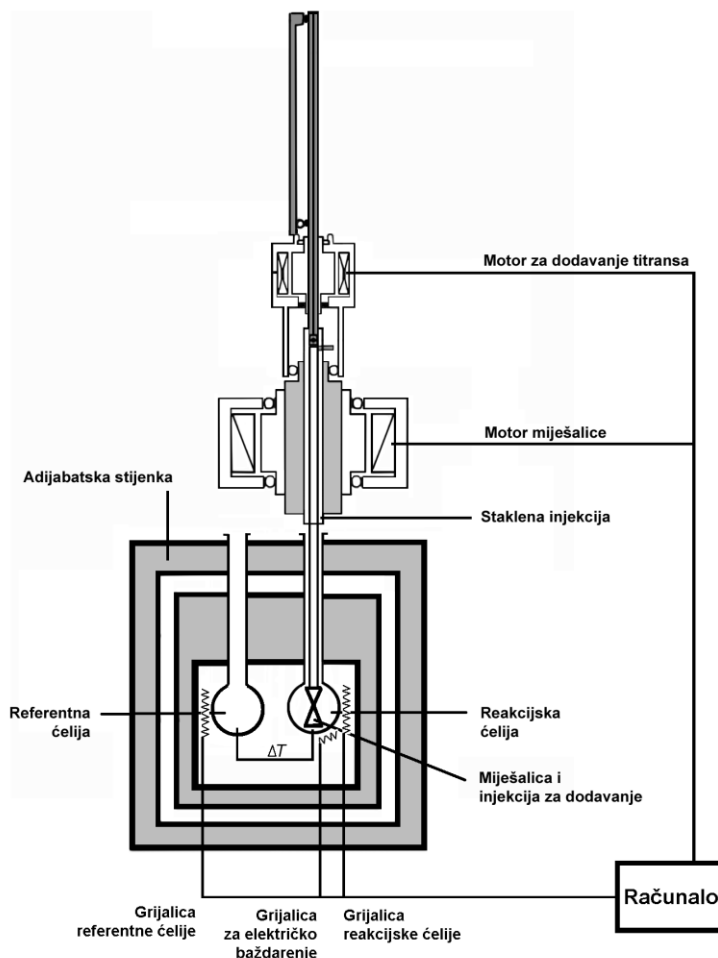
u kojoj $\Delta \xi$ označava promjenu doseganja između dva dodatka. Ako se promatra reakcija (2.27) te ako se promjena doseganja reakcije, $\Delta \xi$ izrazi preko promjene koncentracije nastalog kompleksa HG tada (2.87) postaje:

$$q_p = \Delta_r H \cdot \Delta \xi = \Delta_r H \cdot ([HG]_2 - [HG]_1)V \quad (2.88)$$

pri čemu je $[HG]_1$ ravnotežna koncentracija kompleksa prije dodatka titransa, a $[HG]_2$ nakon te je V volumen reakcijske smjese. Pomoću jednadžbe (2.55) lako se izračuna ravnotežna koncentracija kompleksa prije i poslije dodatka titransa uvrštavanjem analitičkih koncentracija rektanata prije (c_{H1} i c_{G1}) odnosno poslije dodatka (c_{H2} i c_{G2}). Uvrštavanjem izraza za c_{H1} , c_{G1} , c_{H2} i c_{G2} te jednadžbe (2.56) u (2.88) dobije se:

$$q_p = \Delta_r H \left(\frac{c_{G_2} - c_{G_1} + c_{H_2} - c_{H_1} - \sqrt{\left(c_{G_2} + c_{H_2} + \frac{1}{K_c}\right)^2 - 4c_{G_2}c_{H_2}} + \sqrt{\left(c_{G_1} + c_{H_1} + \frac{1}{K_c}\right)^2 - 4c_{G_1}c_{H_1}}}{2} \right) V \quad (2.89)$$

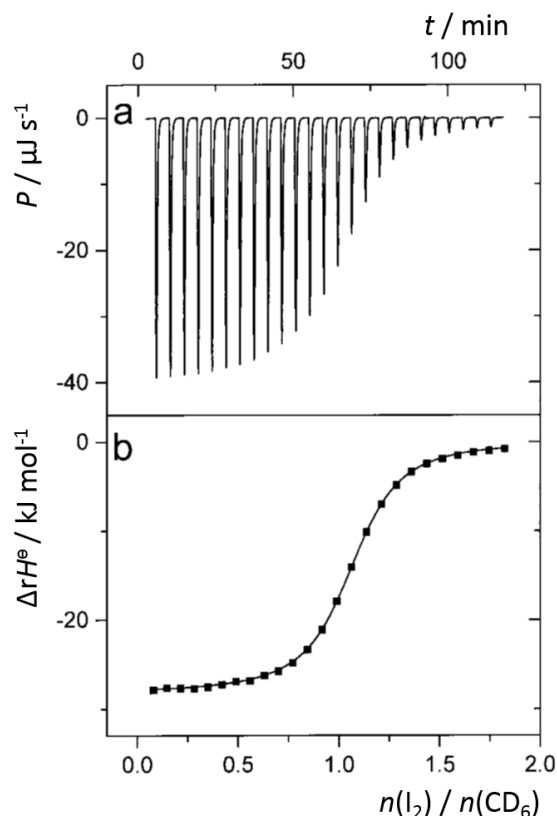
pomoću koje se uz korištenje nelinearne regresije može doći do koncentracijske konstante ravnoteže, K_c i reakcijske entalpije $\Delta_r H$.



Slika 13. Shematski prikaz dvojnog kompenzacijskog kalorimetra¹⁸

U radu S. Kitamura i sur.⁵³ korištena je izotermna titracijska kalorimetrija pri termodinamičkoj karakterizaciji kompleksa ciklodekstrina (skraćeno zapisano kao CD) s jodom u vodi. Analiziran je niz CD_n gdje n označava stupanj polimerizacije odnosno broj glukoznih podjedinica od kojih se ciklodekstrin sastoji. Eksperiment je izveden na MCS titracijskom kalorimetru (Micro Cal., Inc., MA) pri čemu je za analizu termograma (ovisnost

toplinske snage o vremenu, **slika 14a**) i vezne izoterme (ovisnosti entalpije o analitičkoj koncentraciji titransa, **slika 14b**) korišten softver ORIGIN. Određena je konstanta stabilnosti za kompleks CD_6 i joda, $K = 1,45 \pm 0,02 \times 10^5 \text{ mol dm}^{-3}$ i standardna reakcijska entalpija, $\Delta_r H^\ominus = -28,2 \pm 0,04 \text{ kJ mol}^{-1}$.



Slika 14. Izotermna kalorimetrijska titracija vodene otopine $c(\text{CD}_6) = 0,609 \text{ mol dm}^{-3}$ s $c(\text{I}_2) = 4,78 \text{ mmol dm}^{-3}$ pri $\vartheta = 20 \text{ }^\circ\text{C}$: (a) termogram, (b) titracijska krivulja (ref. 53)

2.3.8. Ekstrakcijski eksperimenti

Ekstrakcijski eksperimenti⁵⁴ koriste se ponajviše za određivanje selektivnosti liganda prema ionima. Prednost ekstrakcijskih eksperimenata je u tome što su relativno kratki, dok je mana tih eksperimenata da nisu najtočniji.

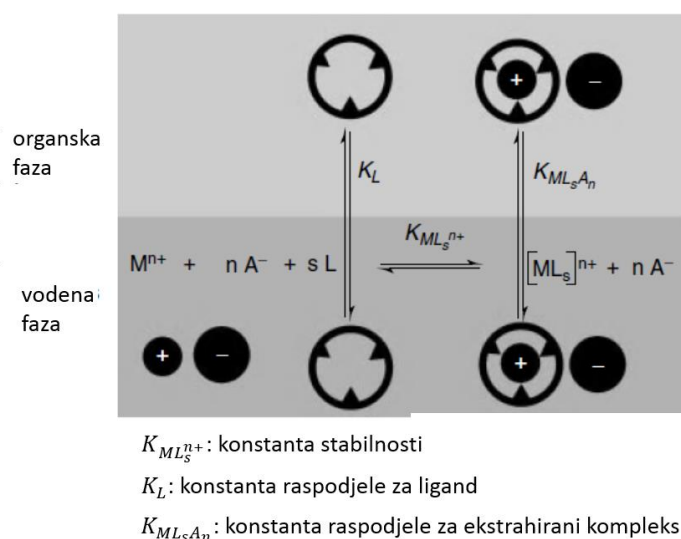
Ekstrakcija je postupak u kojem se koriste dvije faze koje tijekom postupka ostaju odvojene, najčešće su to vodena i organska faza. U vodenoj fazi je otopljen ion M , a u organskoj fazi u suvišku je otopljen ligand L . Naglim miješanjem ove dvije faze dolazi do prelaska iona M^{m+} u organski sloj koji je uzrokovan kompleksiranjem s ligandom L u organskom sloju (**slika 15**). Takvu reakcija se zapisuje:



te pripadajuće konstanta ekstrakcije:

$$K_{eks} = \frac{[ML_sA_m]_{(org)}}{[M^{m+}]_{(aq)}[A^{-}]_{(aq)}^m[L]_{(org)}^s}. \quad (2.91)$$

K_{eks} se može zapisati kao (2.91) samo ako su ionske jakosti u vodenoj i organskoj fazi stalne što se može postići dodatkom soli ili kiseline vodenoj fazi i dodatkom suviška liganda u organskoj fazi.



Slika 15. Shematski prikaz ekstrakcije kationa makrociklima⁵⁴

Koeficijent raspodjele, D za ion M^{m+} dan je izrazom:

$$D_M = \frac{c(M^{m+})_{(org)}}{c(M^{m+})_{(aq)}} \quad (2.92)$$

pri čemu je $c(M^{m+})_{(org)}$ analitička koncentracija u organskoj fazi, a $c(M^{m+})_{(aq)}$ analitička koncentracija u vodenoj fazi. Uvrštavanjem jednadžbe (2.92) u (2.91) dobiva se:

$$\log D_M = \log K_{eks} + m \log[A^{-}]_{(aq)} + s \log[L]_{(org)}. \quad (2.93)$$

Konstantu stabilnosti kompleksa, $K_{ML_s^{m+}}$ moguće je zapisati kao:

$$K_{ML_s^{m+}} = \frac{K_{\text{eks}}}{K_M} \quad (2.94)$$

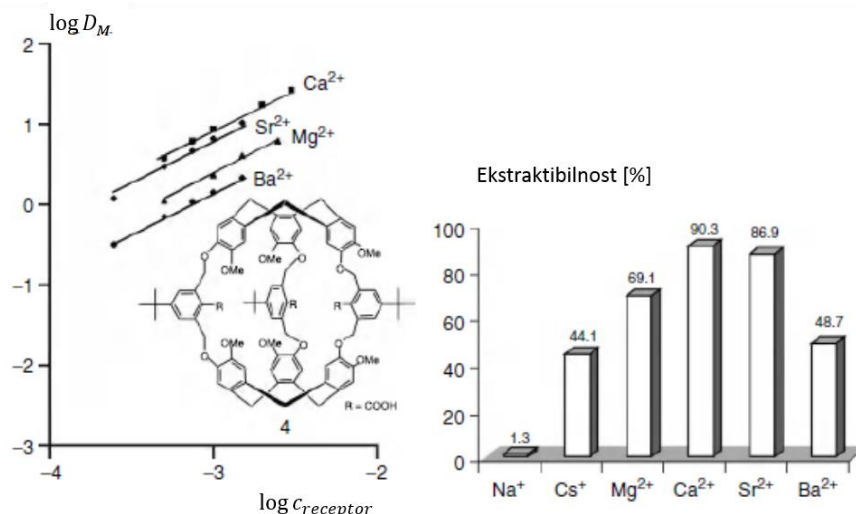
gdje je K_M , koeficijent razdijeljena koji je dan izrazom

$$K_M = \frac{[M^{m+}]_{(\text{org})}}{[M^{m+}]_{(\text{aq})}}. \quad (2.95)$$

Za određivanje konstante stabilnosti potrebno je odrediti koeficijent razdijeljena koji se jednostavno može eksperimentalno dobiti korištenjem visokotlačne tekućinske kromatografije obrnutih faza. Također je nužno poznavati vrijednost konstante ekstrakcije koja se može odrediti iz (2.93) uvrštavanjem vrijednosti koeficijenta raspodjele D_M koji se najčešće određuje tehnikom radioaktivnog obilježavanja.

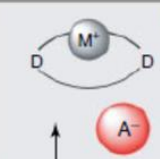
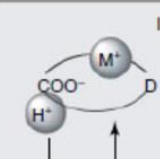

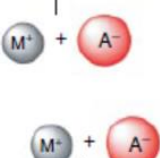
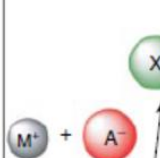
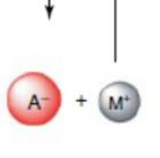
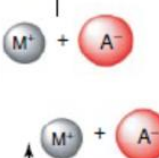
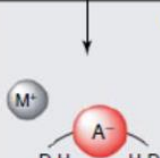
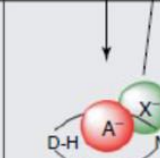
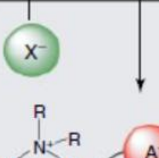
Metoda radioaktivnog obilježavanja je velike osjetljivosti i omogućuje brzo određivanje koncentracija u organskoj i vodenoj fazi. Temelji se na mjerenju radioaktivnosti radioaktivno obilježenih supstrata od interesa (kationi, anioni, molekule). U vodenu fazu se stavi mala količina radionuklida te se vodena i organska faza miješaju na centrifugi. Zatim se slojevi odvoje i mjerenjem radioaktivnosti organskog i vodenog sloja koristeći Na(Tl)- γ -scintilator ili α/β -tekućinskog-scintilator odrede se koncentracije supstrata. Obradom eksperimentalnih podataka dobije se D_M koji je ključna veličina za opisivanje raspodjele tvari u organskoj i vodenoj fazi te za određivanje K_{eks} prema jednadžbi (2.93).

U radu C. E. O. Roesky-a i sur.⁵⁵ sintetizirani su kriptofani s aromatskim grupama u mostovima te kriptofan (4) s dodatne tri *endo* pozicionirane karboksilne skupine. U tu je svrhu također napravljena tekućinsko-tekućinska ekstrakcija nitrata alkalijskih i zemno-alkalijskih te nitrata lantanoida s kriptofanom (4) u CHCl_3 radi istraživanja selektivnosti kriptofana prema kationima lantanoida, te kationima alkalijskih i zemno-alkalijskih metala (**slika 16**). Pokazano je da kriptofan (4) bolje veže odnosno da je selektivniji prema visoko nabijenim, tvrdim kationima poput Ca^{2+} , Sr^{2+} i Yb^{3+} . Za ostale kriptofane pokazano je da ne tvore stabilne komplekse s kationima metala u danim uvjetima, stoga nisu pogodni za njihovu ekstrakciju.



Slika 16. Supramolekulska ekstrakcija nitrata alkalijskih i zemno-alkalijskih metala s kriptofanom (4) u CHCl_3 . Ekstrakcija otapalom je izvedena u ekstrakcijskom sustavu koji se sastoji od nitrata metalnog kationa $[\text{M}(\text{NO}_3)_n] = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ ($\text{M} = \text{Na}^+, \text{Cs}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Ba}^{2+}$) u vodi s puferom TEA/HCl ($\text{pH} = 8,6$) te [kriptofana (4)] $= 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ u CHCl_3 pri $\vartheta = 25 \pm 1^\circ\text{C}$. Koncentracije kationa u obje faze su određene radiometrijski koristeći β emisiju (za ^{45}Ca na Tricarb 2500/Canberra \pm Packard tekućinskom scintilatoru) i γ radijaciju (za ^{22}Na , ^{137}Cs , ^{85}Sr , ^{133}Ba na NaI(Tl) scintilatoru Cobra II/Canberra \pm Packard) dok je koncentracija Mg određena samo u vodenoj fazi koristeći atomsku adsorpcijsku spektroskopiju. (ref. 55)

Prilikom supramolekulske ekstrakcije najčešće se ekstrahiraju samo kationi ili samo anioni (**slika 17**), ali moguće je ekstrahirati katione i anione istovremeno koristeći dva liganda, jedan za kation i drugi za anion ili ligand koji ima vezna mjesta za kation i anion. Ekstrakcija aniona je nešto zahtjevnija zbog same prirode aniona, veći su od kationa i manje gustoće naboja, dobre hidratacije i izraženih kiselo-baznih svojstva.⁵⁴

	pristup neutralnog domaćina	anionska izmjena	kationska izmjena	sinergistički pristup
organska faza (ekstrakcija kationa)				
vodena faza				
organska faza (ekstrakcija aniona)				
primjer ekstrakcije	I. Makrocikli ili podandi II. Urea, tiourea, derivati amida ili pirola	III. Makrocikli ili kelati s donorima vodikove veze	IVa. Kiseli makrocikli ili podandi IVb. Smjesa karboksilnih kiselina i azamakrocikla	V. Smjesa makrocikla i neutralnih liganda VI. Smjesa kvaternih amonijevih soli i neutralnih liganda

Slika 17. Principi supramolekulske ekstrakcije pojedinačnih iona. U primjerima I, II i V dani su neutralni receptori iona koji zahtijevaju prijenos protuiona zajedno s nabijenim kompleksom koji tvore ion i receptor te u tom slučaju ekstrakcija ovisi o lipofilnosti protuiona. To nije slučaj u primjerima III, IV i VI gdje ekstrakciju prati prijenos jednako nabijenih iona, H^+ ili X^- . (ref. 54)

2.4. Priroda nekovalentnih interakcija

Nekovalentne interakcije čine skupinu raznolikih elektromagnetskih interakcija između atoma i molekula (**tablica 2**). Iako su nekovalentne interakcije energetske slabije od kovalentnih, između molekula se može ostvariti velik broj nekovalentnih interakcija, a tada njihov učinak na stabilnost supramolekule postaje značajan. Povoljne nekovalentne interakcije su jedan od najvažnijih faktora stabilnosti supramolekulskih kompleksa.⁵⁶

Tablica 2. Nekovalentne interakcija s pripadajućim energijama i jednadžbama koje opisuju energiju veze u ovisnosti o udaljenosti

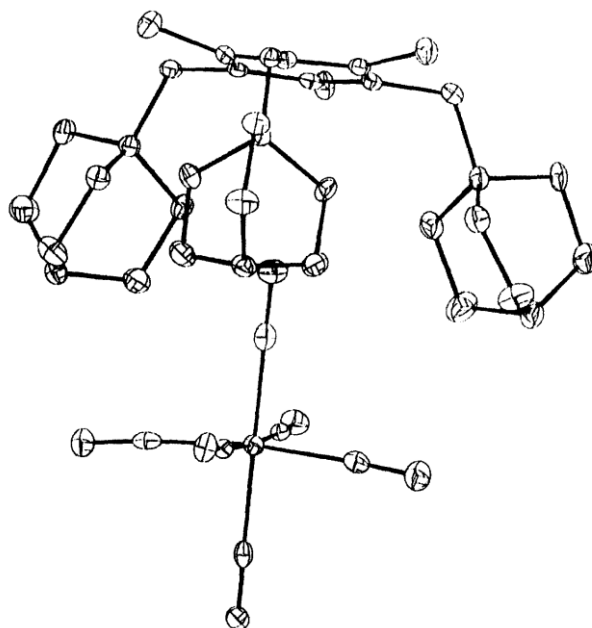
tip nekovalentne interakcije	$E / \text{kJ mol}^{-1}$	opis interakcije
ion-ion	100-350	$E = \frac{q^+ q^-}{\epsilon r}$
ion-dipol	50-200	$E = \frac{q^+ \mu}{\epsilon r}$
ion-inducirani dipol	/	$E = -\frac{1}{2} \frac{Q^2 \alpha}{r^4}$
Van der Waalsove sile	< 50	$E = \frac{2\mu_1\mu_2}{\epsilon r^3}$ (dipol-dipol) $E = -\frac{\mu^2 \alpha}{r^6}$ (dipol-induc. dipol) $E = f\left(\frac{1}{r^6}\right)$ (Londonove sile)
vodikove veze	4-120	$E = \frac{q_1 \mu_2 \cos \theta}{4\pi \epsilon_0 r^2}$
π -interakcije	< 85	/

2.4.1. Ion-ion interakcije

Ion-ion interakcije su elektrostatske interakcije između električki nabijenih vrsta. Energijom su usporedive s kovalentnim vezom, a opisuju se Coulombovim zakonom.

U radu P. J. Garratt-a i sur.⁵⁷ proučavane su elektrostatske interakcije 1,3,5-tri- i heksakationa dobivenih iz 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trimetilbenzena i DABCO (1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan) s polianionskim vrstama u vodi metodom ^1H NMR titracije i

izotermne titracijske kalorimetrije. Jedan od sustava koji je proučavan bio je $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ (fericijanid) i $[\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_6]\text{Br}_3$ koji u vodi tvore kristale čija je struktura određena rendgenskom difrakcijom pri $T = 140 \text{ K}$ (slika 18). Pokazano je da $[\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_6]\text{Br}_3$ ne tvori kristale s $[\text{Fe}(\text{CN})_4]^{4-}$ (ferocijanid) te može poslužiti za molekulsko prepoznavanje $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ u vodi u prisutnosti fericijanida i ferocijanida. Restrikcijom konformacijske mobilnosti polikationa omogućuje se interakcija svih kationskih centara na polikationu s komplementarnim polianionom što se može vidjeti iz kristalizacije kompleksa $[\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_6][\text{Fe}(\text{CN})_6]$ koji ne nastaje s trisupstituiranim benzenskim analogima $[\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_6]\text{Br}_3$.



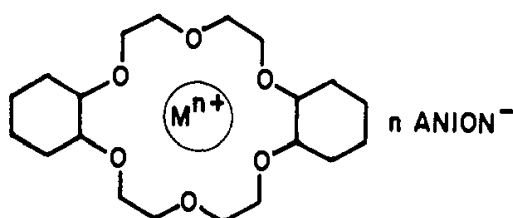
Slika 18. Kristalografska struktura $[\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_6][\text{Fe}(\text{CN})_6]$, (cis konformacija kationa)⁵⁷

2.4.2. Ion-dipol interakcije

U ion-dipol interakcije ubrajaju se koordinativne veze, tip kovalentne veze u kojima elektronski par potječe od jednog atoma. Karakter koordinativne veze može varirati od pretežito kovalentnog do pretežito elektrostatskog, a obično se ostvaruju između teško polarizabilnog iona i tvrde baza velike elektronegativnosti.⁵⁶

Primjer ion-dipol interakcije je kompleks kationa alkalijskih metala s krunastim eterima (slika 19), pri čemu kisikovi atomi imaju ulogu dipola. Prve je krunaste etere sintetizirao C. J. Pedersen⁵⁸ 1960-ih pokušavajući kontrolirati katalitičku aktivnost vanadija i bakra kompleksacijom s polidentantnim ligandima. Neki od liganada koji su sintetizirani u

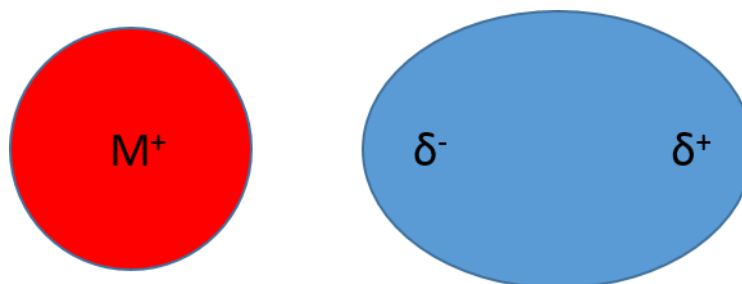
tim istraživanjima bili su dibenzo-18-kruna-6 i dicikloheksil-18-kruna-6 koji pokazuju selektivnost prema alkalijskim metalima, ali mogu kompleksirati zemnoalkalijske i neke prijelazne metale. Ovi krunasti eteri tvore stabilne komplekse s metalnim i organskim kationima Li^+ , Na^+ , NH_4^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Ag^+ , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Hg^+ , Hg^{2+} , La^{3+} , Tl^+ , Ce^{3+} , i Pb^{2+} . Kompleksi krunastih etera i kationa metala su stehiometrije 1:1 te se stabilnost kompleksa pripisuje ion-dipol interakcijama između kationa metala i kisikovih atoma. Nastanak ovih kompleksa se može potvrditi izolacijom kristala kompleksa kao što su npr. potvrđeni LiI_3 , NaNO_2 , KI i KCNS u kompleksu s dibenzo-18-kruna-6. Osim izolacijom kristala, Pedersen je nastanak kompleksa potvrdio karakterističnim promjenama UV spektra aromatskih spojeva i promjenom topljivosti krunastih etera i soli u različitim otapalima.



Slika 19. Shematski prikaz strukture kompleksa krunastog etera dicikloheksil-18-kruna-6 s kationom metala, M^{n+} (ref. 58)

2.4.3. Ion-inducirani dipol interakcije

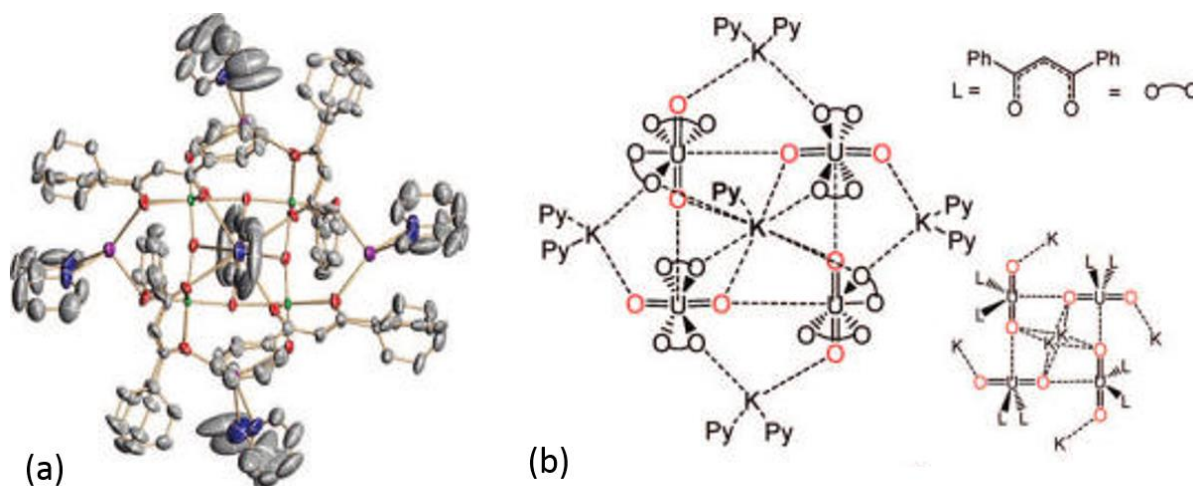
Do ion-inducirani dipol interakcije dolazi jer ion izaziva preraspodjelu elektronsku gustoću kod atoma ili nepolarnih molekula pri čemu nastaje inducirani dipol (**slika 20**).⁵⁶



Slika 20. Shematski prikaz ion-inducirani dipol interakcije

U radu G. Nocton-a i sur.⁵⁹ sintetizirani su tetranuklearni kompleksi pentavalentnog uranila s naglaskom na povezivanje magnetskih svojstava i stabilnosti kompleksa s njegovom strukturom. Struktura kompleksa je određena rendgenskom difrakcijom. Jedan od tih spojeva

je $\{[\text{UO}_2(\text{dbm})_2]_2[\mu\text{-K}(\text{Py})_2]_2[\mu_8\text{-K}(\text{Py})]\}_2\text{I}_2\cdot\text{Py}_2$ (**slika 21**) u kojem su pomoću ^1H NMR i PFGSTE difuzijske NMR spektroskopije u piridinu potvrđeno šest $\text{K}^+ \cdots \text{UO}_2^+$ interakcija koje imaju sinergističku ulogu u stabilizaciji $\text{UO}_2^+ \cdots \text{UO}_2^+$ interakcija. Mjerenja magnetske susceptibilnosti su pokazala prvi primjer antiferomagnetskog sprezanje između uranilskih centara posredovanih okso premošujućom grupom uranilnih kationa, UO_2^+ u kompleksu $[\text{UO}_2(\text{dbm})_2\text{K}(\text{18C6})]_2$.

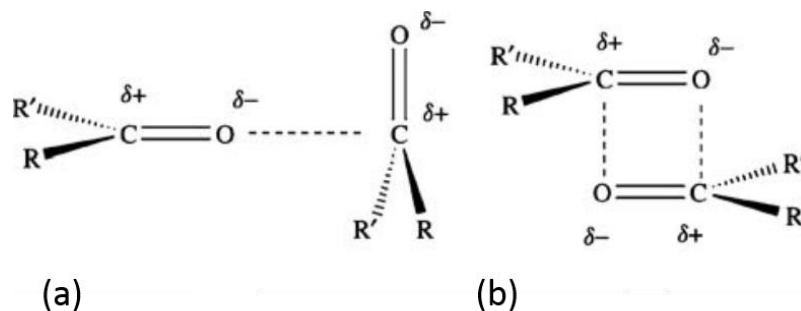


Slika 21. Struktura $\{[\text{UO}_2(\text{dbm})_2]_2[\mu\text{-K}(\text{Py})_2]_2[\mu_8\text{-K}(\text{Py})]\}^{2+}$: (a) ORTEP prikaz i (b) shematski prikaz (ref. 59)

2.4.4. Van der Waalsove sile

Van der Waalsove sile⁵⁶ čine skupinu elektrostatskih interakcije između dipola. U njih se ubrajaju dipol-dipol, dipol-inducirani dipol i inducirani dipol-inducirani dipol interakcije.

Dipol-dipol interakcije su energije u rasponu od $5\text{-}50\text{ kJ mol}^{-1}$. Postoje dva tipa tih interakcija, jedan u kojem dolazi do privlačenja jednog para polova (tip 1, **slika 22a**) i drugi u kojem se privlače oba para polova (tip 2, **slika 22b**).

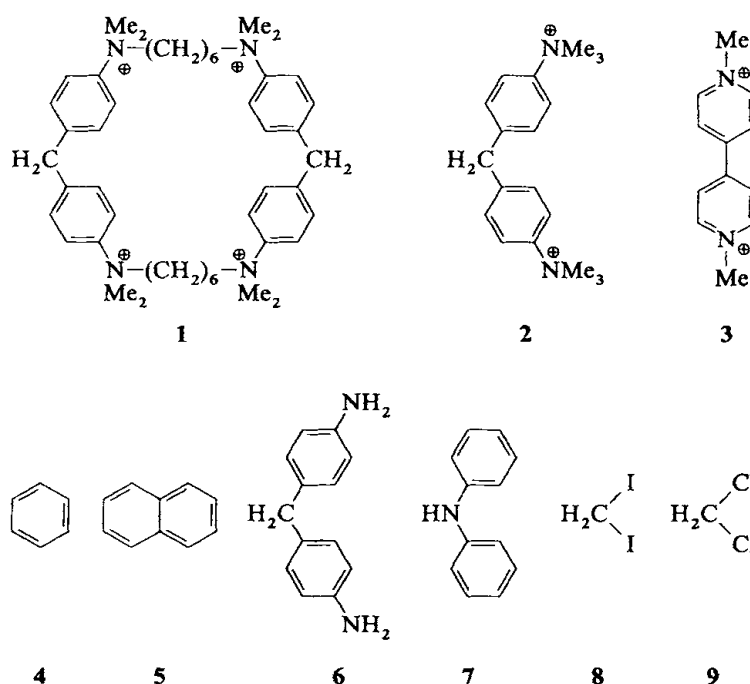


Slika 22. Primjer dipol-dipol interakcija u karbonilima: (a) tip 1, (b) tip 2 (ref. 56)

U radu G. Nocton-a i sur.⁵⁹ također su potvrđene četiri kation-kation interakcije T-oblika, $UO_2^+ \cdots UO_2^+$ koja je primjer dipol-dipol interakcije (**slika 21b**)

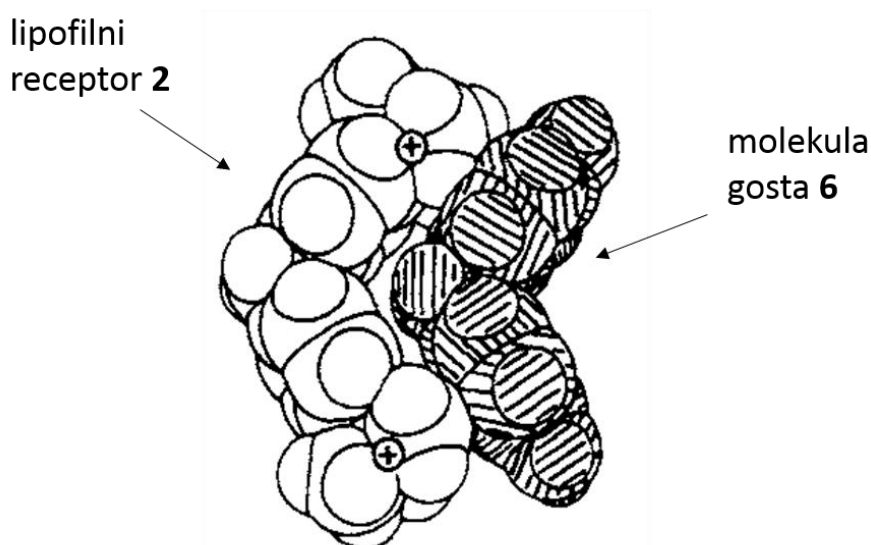
Dipol-inducirani dipol je interakcija slična ion-dipol interakciji samo što stalni dipol inducira dipol u susjednim atomima.

U radu H. J. Schneider-a i sur.⁶⁰ proučavane su lipofilni receptori za molekularno prepoznavanje i vezanje nepolarnih molekula u vodenoj sredini. Proučavani su kompleksi koje tvore lipofilni receptori **1-3** s spojevima **4-9** (**slika 23**) te su određene vrijednosti $\Delta_r G^\ominus$ za nastajanje tih kompleksa u smjesi otapala CD_3OD/D_2O .



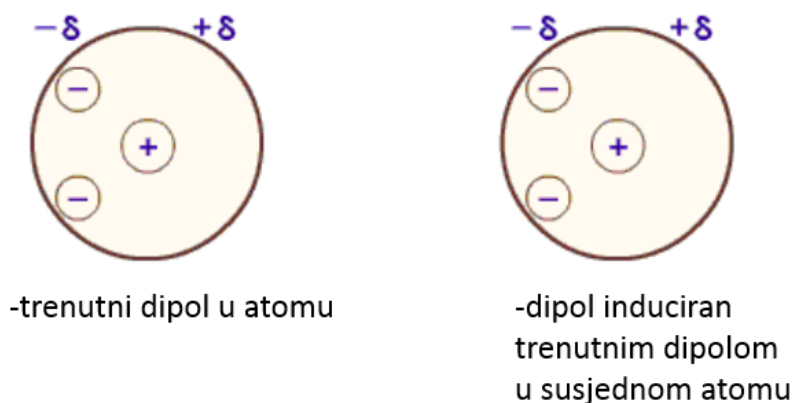
Slika 23. Shematski prikaz strukture lipofilnih receptora (**1-3**) i molekula gosta (**4-9**), (ref. 60)

Za kompleks molekula **2** i **6** (**slika 24**) određena je $\Delta_r G^\ominus$ te iznosi $6,9 \pm 0,2 \text{ kJ mol}^{-1}$ u CD_3OD/D_2O ($\varphi = 5/95$) pri $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. Kompleks je stabiliziran hidrofobnim efektom te dipol-inducirani dipol interakcijama između benzenskog prstena na molekuli gosta **6** i podjedinice $N(Me)_3^+$ na lipofilnom receptoru **2**.



Slika 24. Kompleks **2** i **6** prikazan modelom popunjenja prostora dobiven CHARMM / QUANTA simulacijom. Vidljiv je optimalan položaj fenilnog prstena molekule gosta **6** prema $N(Me)_3^+$ podjedinici lipofilnog receptora **2** (ref. 60)

Inducirani dipol-inducirani dipol interakcije⁵⁶ su najslabije Van der Waals-ove odnosno nekovalentne interakcije te se pojavljuju između svih atoma i molekula. Još se nazivaju Londonove sile ili disperzijske sile, a nastaju kada gibanjem elektrona u atomu dolazi do preraspodjele naboja pri čemu nastaje trenutni dipol koji mijenja elektronsku gustoću susjednog atoma što ima za posljedicu nastajanje inducirano dipola (**slika 25**). Efekti disperzijskih sila najvidljiviji su kod nepolarnih molekula poput ugljikovodika te visoko simetričnih molekula poput O_2 , Br_2 i I_2 . Jačina ovih interakcija raste s porastom veličine atoma što je posljedica lakše polarizacije većih elektronskih oblaka.



Slika 25. Shematski prikaz inducirani dipol-inducirani dipol interakcija⁵⁶

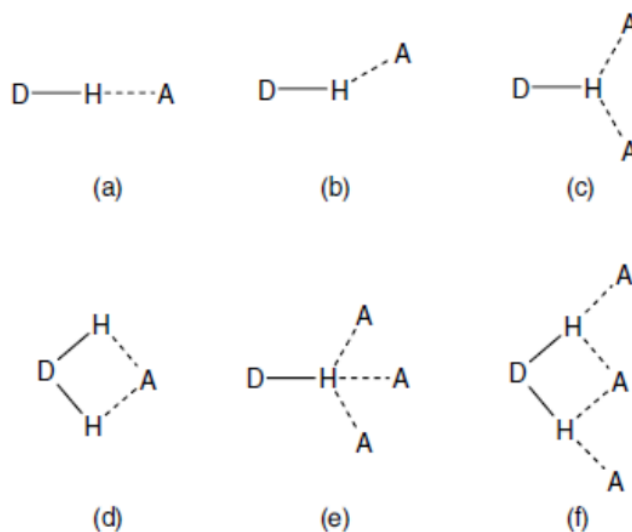
2.4.5. Vodikove veze

Vodikove veze jedna je od najbitnijih kovalentnih interakcija u supramolekulskoj kemiji zbog svoje jakosti i usmjerenosti u prostoru. Taj tip interakcija može se shvatiti kao tip dipol-dipol interakcije u kojoj je atom vodika vezan na elektronegativni atom (ili elektron odvlačeću skupinu) privučen od dipola na susjednoj molekuli ili funkcionalnoj skupini. Označava se kao $D-H\cdots A$ pri čemu je D (donor) elektronegativni atom, a A (akceptor) elektronegativni atom s nepodijeljenim elektronskim parom. Vodikove veze odgovorne su za strukturu dvostrukog heliksa DNA, strukturu proteina, prepoznavanje supstrata i enzima, visoko vrelište vode itd. Prema jakosti, dijele se na jake, umjerene i slabe (**tablica 3**).⁵⁶

Tablica 3. Svojstva vodikovih veza⁵⁶

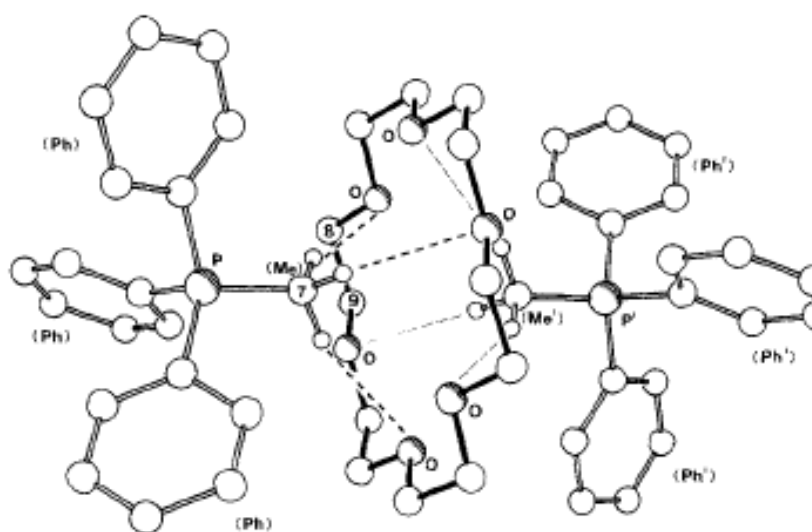
tip vodikove veze	jaka	umjerena	slaba
$D-H\cdots A$	većinom kovalentna	većinom elektrostatska	elektrostatska
Energija veze (kJ mol^{-1})	60-120	16-60	<12
Duljina veze (Å)			
$H\cdots A$	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
$D\cdots A$	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Kut veze (°)	175-180	130-180	90-150
Primjer	HF kompleksi, dimeri jakih baza/kiselina u plinovitoj fazi	kiseline, alkoholi,	C-H vodikove veze, O-H $\cdots\pi$ vodikove veze

Raspored atoma koji sudjeluju u ostvarivanju vodikove veze može poprimiti niz geometrija (**slika 26**). Te geometrije se dijele na primarne i sekundarne vodikove interakcije. Primarne se one u kojima postoji direktna interakcija A i D, a sekundarne u kojima postoje interakcije između susjednih donorskih i akceptorskih skupina.



Slika 26. Geometrije vodikove veze: (a)linearna, (b)savijena, (c)donorska bifurkirana, (d)akceptorska bifurkirana , (e)trifurkirana , (f)trocentrična bifurkirana (ref. 56)

U radu B.L. Allwood-a i sur.⁶¹ analizirana je struktura kompleksa $[(\text{Ph}_3\text{PMe})_2 \cdot 18\text{C}6][\text{PF}_6]_2$ koristeći rendgensku difrakciju, pri čemu 18C6 označava krunasti eter, 18-kruna-6. Potvrđen je nastanak 2:1 kompleksa između $[\text{Ph}_3\text{PMe}][\text{PF}_6]$ i krunastog etera 18C6 koji je stabiliziran vodikovim vezama oblika $\text{C-H} \cdots \text{O}$ (iscrtkane linije, **slika 27**). Vodikove veze, $\text{C-H} \cdots \text{O}$ duge su 3,600 Å ($\text{H} \cdots \text{O}$ udaljenost iznosi 2,67 Å) i pod kutom od 163° . Također ^1H NMR spektar $[\text{Ph}_3\text{PMe}][\text{PF}_6]$ u prisutnosti jednog ekvivalenta 18C6 snimljen u $\text{CD}_2\text{Cl}_2\text{-C}_6\text{D}_6$ (1 : 1) ukazuje na slabo vezanje kompleksa.

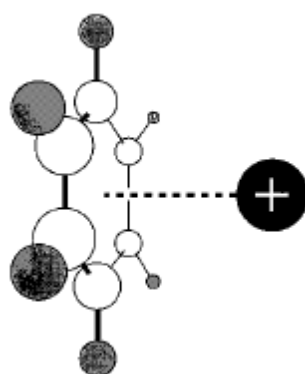


Slika 27. Struktura $[(\text{Ph}_3\text{PMe})_2 \cdot 18\text{C}6][\text{PF}_6]_2$ u kristalu dobivena rendgenskom difrakcijom (iscrtkane linije su vodikove veze)⁶¹

2.4.6. π -interakcije

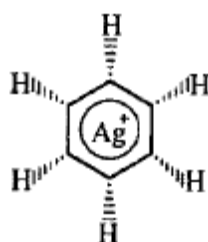
π -interakcije su privlačne interakcije koje uključuju interakciju s π -elektronima odnosno s π -elektronskim sustavima. Dijele se na kation- π , anion- π i π - π interakcije.

Kation- π interakcije⁶² su interakcije između kationa i π -elektrona (**slika 28**). Između kationa prijelaznih metala poput Fe^{2+} , Pt^{2+} i π -elektrona interakcija je toliko jaka da se smatra kovalentnom (ima kovalentan karakter jer se veza ostvaruje preko parcijalno okupiranih d-orbitala prijelaznih metala). Kod kationa alkalijskih i zemno-alkalijskih metala interakcija je više nekovalentne prirode.



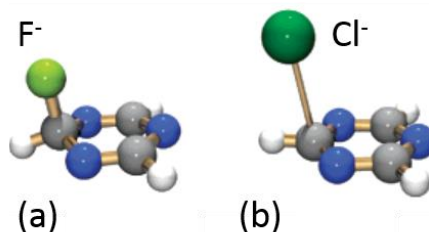
Slika 28. Shematski prikaz kation- π interakcije, metalni kation pozicioniran prema aromatskom prstenu⁶²

U radu Kwan M. Ng-a i sur.⁶³ proučavane su stabilnosti odnosno afinitet Ag(I) prema različitim aromatskim ugljikovodicima u plinovitoj fazi, jedan od njih je $[\text{AgC}_6\text{H}_6]^+$ (**slika 29**). Kompleksi su generirani metodom ESI (eng. "electrospray ionization") te su im stabilnosti određene na temelju reakcije raspada koristeći masenu spektrometriju. Eksperimentalni podaci su pokazali slaganje s teoretski izračunatim afinitetima. Ugljikovodici koji su korišteni su (poredani po afinitetu prema Ag^+): benzen < naftalen < fenantren < fluoranten < piren < trifenilen < krizen < benz(a)antracen.



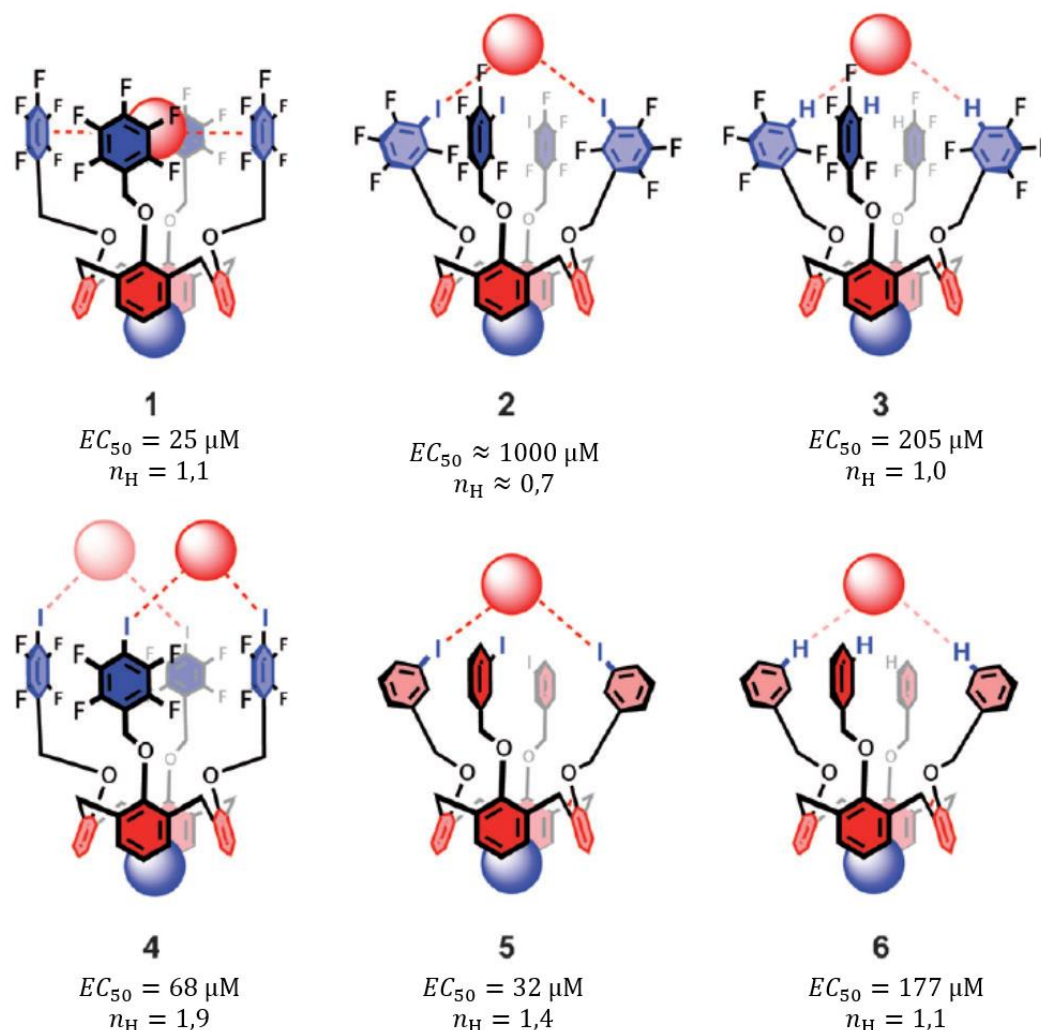
Slika 29. Shematski prikaz strukture $[\text{AgC}_6\text{H}_6]^+$ (ref. 63)

Anion- π interakcije⁶⁴ su interakcije aniona i π -elektrona. Te interakcije su odbojne zbog negativnih naboja aniona metala i π -elektrona, ali postoji mogućnost elektrostatske privlačne interakcije jer je aromatski sustav neutralan. Anioni stvaraju komplekse prijenosa naboja s elektron deficijntnim aromatskim sustavima. Prijenos naboja odgovoran je za žuto ili crveno obojenje takvih kompleksa. Kristalna struktura dobivene difrakcijom rendgenskih zraka pokazuje da su anioni smješteni na rubu aromatskog prstena (**slika 30**).



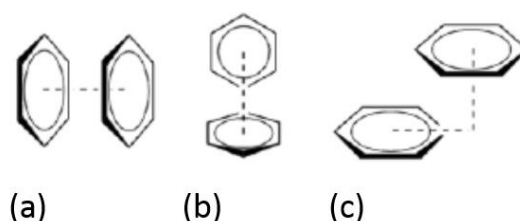
Slika 30. Shematski prikaz strukture kompleksa triazina s halogenidnim ionima: (a) F^- i (b) Cl^- (ref. 64)

U radu Andreas V. Jentzsch-a i sur.⁶⁵ su dizajnirani ditopski ionski transporteri (kaliks[4]areni) koji na sebe mogu vezati katione i anione. Proučavani su u svrhu utvrđivanja doprinosa vodikove i halogene veze te anion- π interakcija prema transportu aniona. Eksperiment je izveden u HPLS analiza s vezikulama koje se sastoje od EYPC LUV s pH osjetljivim fluoroforima u pH gradijentu. Sposobnost transportnih sustava da naruše pH gradijent se detektirala radiometrijski, intravezikularnim pH probama. Pokazalo se da dolazi do narušavanja pH gradijenta Cl^-/OH^- antiportom koji se odvija preko Cl^-/TMA i OH^-/TMA simporta. Utvrđena je skromna transportna aktivnost svih kaliks[4]arena te da je transporter 1 (**slika 31**) pokazao najveću aktivnost za transport Cl^- zbog toga što se ostvaruju velik broj anion- π interakcija između Cl^- i četiri skupine pentafluorobenzil π kiseline.



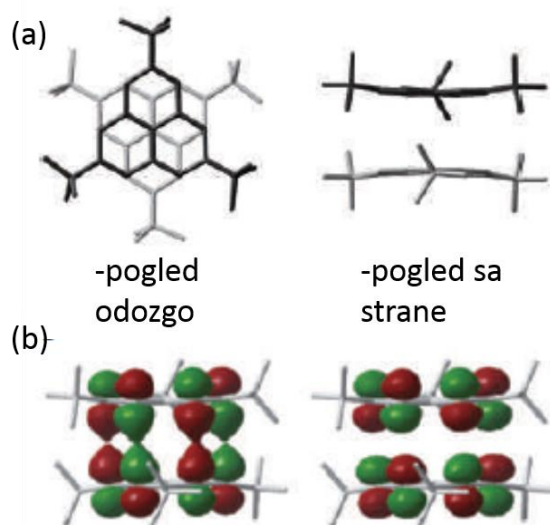
Slika 31. Ditopski transportni sustavi kaliks[4]arena s prikazanim efektivnim koncentracijama (EC_{50}) i Hill-ovim koeficijentima (n), crvene sfere označuju anion (Cl^- ili OH^-) dok plave označuju TMA kation, a iscrtkane linije moguće anion π interakcije⁶⁵

π - π interakcije⁵⁶ su interakcije između π -elektrona aromatskih sustava, često se ostvaruju kad je jedan od aromatskih sustava elektronski deficijentan, a drugi elektronski bogat. Postoje tri generalna tipa π - π interakcija, licem u lice, T oblik i paralelno posmaknuta (**slika 32**), ali je osim ovih poznat velik broj različitih geometrija. Iako se još puno toga ne zna o π - π interakcijama, Sanders i Hunter predložili su model kojim objašnjavaju π - π interakcije kao ravnotežu između privlačnih van der Waals-ovih interakcija koji uvelike određuje energiju π - π interakcije i elektrostatskog odbijanja između negativno nabijenih π elektrona aromatskih sustava koje su odgovorne za relativnu orijentaciju aromatskih sustava.



Slika 32. Generalni tipovi π - π interakcija: (a) licem u lice, (b) T oblik i (c) paralelno posmaknuta (ref. 56)

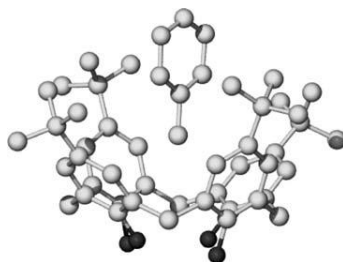
U radu Y. Morita i sur.⁶⁶ proučavani su fragmenti grafena „otvorene-ljuske“ (radikali, sadrže nesparene elektrone), odnosno njihova kristalna i elektronska struktura te svojstva. Grafen je 2D mreža sp^2 hibridiziranih ugljikovih atoma odnosno mreža povezanih benzenskih prstenova. Tri se benzenska prstena mogu povezati na tri načina tvoreći antracen, fenantren i fenalenil. Iz njih se mogu dobiti različiti derivati koji se zovu sistemi otvorene ljuske npr. tri-*t*-butil-fenalenil, tri-*t*-butil-1,3-diazafenalenil, 1,9-ditiofenalenil i tri-*t*-butyl-6-oksofenalenoksil koji bi se u budućnosti mogli koristiti u kvanto-električnim uređajima. NMR tehnikom u krutom stanju određena je kristalna struktura tri-*t*-butil-fenalenil. Pokazano je da tvori π -dimer (**slika 33a**) te da je struktura planarna s *t*-butil grupama u ekvatorijalnom položaju i blizu D_{3h} simetrije. Također je elektronskom spinskom rezonancijom pokazano da postoje jake intra- π -antiferomagnetske interakcije što ukazuje na jako vezanje radikala tri-*t*-butil-fenalenil u kristalnom stanju koje su objašnjene linearnom kombinacije SOMO orbitala (**slika 33b**). Vrijednosti nuklearno neovisnih kemijski pomaka (NICS- „nuclear independent chemical shift“ vrijednosti) pokazuju da dolazi do povećanja aromatičnosti prilikom nastajanja π -dimer tri-*t*-butil-fenalenil koje je potvrđeno metodom ^1H NMR, odnosno da α -pozicionirani ugljikovi atomi pokazuju kemijske pomake u aromatskom području (≈ 7 ppm).



Slika 33. Fragment grafena „otvorene ljuske“, π -dimer tri-*t*-butil-fenalenil: (a) kristalna struktura dobivena metodom NMR u krutom stanju,⁶⁷ (b) HOMO (lijevo) i LUMO (desno) orbitale π -dimera, optimizirane i izračunate softverom GAUSSIAN 03 na B3LYP/6-31G** razini teorije⁶⁶

2.4.7. Van der Waalsove sile i gusta slagalina kristala

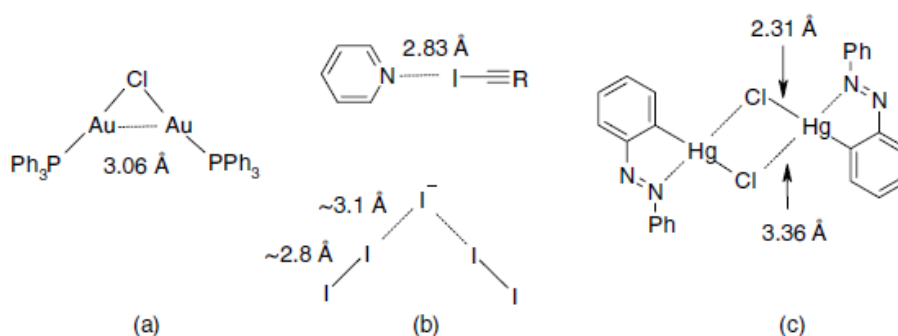
U supramolekularnoj kemiji van der Waalsove sile su najvažnije kod inkluzijskih spojeva kod kojih su male organske molekule umetnute u kristalnu strukturu ili šupljinu molekule domaćina. Takav je slučaj kod toulena umetnutog u hidrofobnu šupljinu *p*-tert-butil kaliksarena čija je struktura određena u radu Giovanni D. Andreetti-a i sur.⁶⁸ metodom difrakcije na monokristalu. Struktura inkluzijskog spoja toulena s *p*-tert-butil kaliks[4]arenom je stabilan kavezasti klatrat (**slika 34**). Dodatna se stabilizacija postiže ako je struktura kristala gusta slagalina jer se ostvaruje jako velik broj van der Waalsovih interakcija između molekule gost i domaćin.



Slika 34. Shematski prikaz kristalne strukture inkluzijskog spoja toulena s *p*-tert-butil kaliks[4]arenom stabiliziranog van der Waalsovih interakcijama⁶⁸

2.4.8. Interakcije zatvorene ljuske

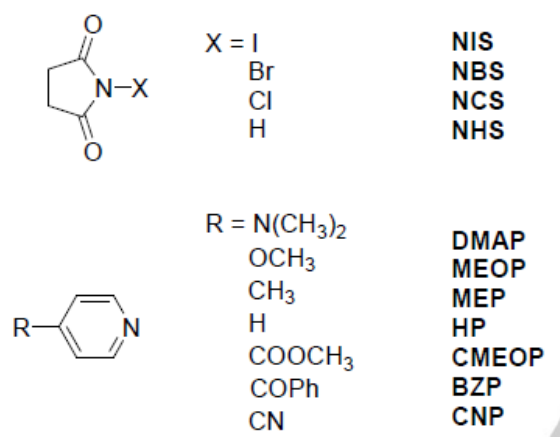
Interakcije zatvorene ljuske⁵⁶ temelje se na interakciji između atoma i iona koji imaju popunjenu valentnu ljusku. Česte su kod teških metala elektronske konfiguracije od d^8 do $d^{10}s^2$ te se vjeruje da proizlaze iz elektron korelacijskih efekata i relativističkih efekata kod teških metala. U njih se ubrajaju sekundarne vezne interakcije, metalofilne interakcije i halogenske veze (**slika 35**). Po jačini interakcije slične su umjerenoj vodikovoj vezi.



Slika 35. Primjeri interakcija zatvorene ljuske: (a) aurofilne interakcije kod $[\text{Au}_2(\mu\text{-Cl})(\text{PPh}_3)_2](\text{ClO}_4)$, (b) halogenske veze u $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdots\text{I-CCR}$ i I_5^- , (c) sekundarno vezanje u $[\{\text{HgCl}(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Ph})\}_2]$ (ref. 56)

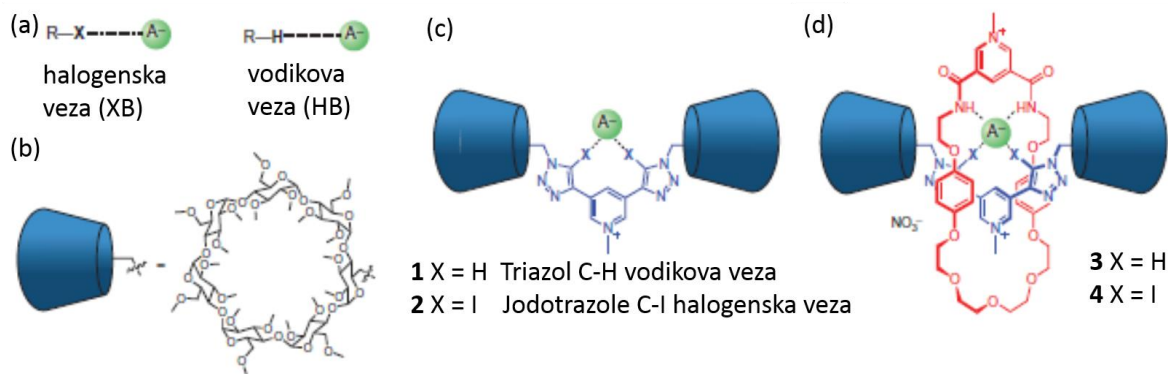
Halogenska veza je privlačna interakcija oblika $\text{D-X}\cdots\text{A}$, pri čemu je A akceptor halogenog elementa, X je halogeni element, a D donor halogenog elementa. D je kovalentno vezan na X te odvlači elektronsku gustoću od X što čini X elektrofilom (elektronski siromašna regija) koji može primiti elektronsku gustoću od nukleofila (elektronski bogata regija) A pri čemu nastaje halogenska veza. Veza je usmjerena u prostoru, linearne geometrije ($160\text{-}180^\circ$) te jakost veze pada slijedom $\text{I} > \text{Cl} > \text{Br} \gg \text{F}$. Treba napomenuti da donor D može biti također halogeni element kao npr. u I_5^- (**slika 35b**). U radu V. Stilinovića i sur.⁶⁹ proučavane su halogenske veze između (N-halogeno)sukcinimida i derivata piridina u otopini, krutom stanju i *in Silico* (računalne metode). Korišteni spojevi su prikazani na **slici 36**. U otopini su mjerenja obavljena ITC (izotermnom titracijskom kalorimetrijom) i spektrofotometrijskom titracijom u acetonitrilu, kristalna struktura je određena rendgenskom difrakcijom na monokristalu te su računalna proučavanja izvedena na B3LYP razini teorije. Pokazano je da su jakost halogenske veze varira od -60 kJ mol^{-1} do -20 kJ mol^{-1} te da ovisi o bazičnosti piridina i Lewis-ovoj kiselosti halogena. Jačina halogenske veze raste s bazičnošću

p-supstituiranih piridina, te pada s smanjenjem Lewis-ove kiselosti halogena. Također je pokazano da su halogenske veze pretežito elektrostatske prirode te su entalpije vezanja u plinovitoj fazi mnogo negativnije nego u acetonitrilu što je posljedica solvacijskog efekta. Halogenske veze su uspoređene s vodikovim vezama u analognim spojevima (NHS sa derivatima piridina) te iako su halogenske i vodikove veze slične, postoji mnogo malih razlika uzrokovanih veličinom, polarizabilnošću i raspodjeli naboja atoma vodika u odnosu na atome halogenih elemenata. Ove male razlike mogu biti značajne te uzrokuju nemogućnost dobivanja većine spojeva NHS s derivatima piridina u krutoj fazi.



Slika 36. Korišteni derivati sukcinimida i piridina⁶⁹

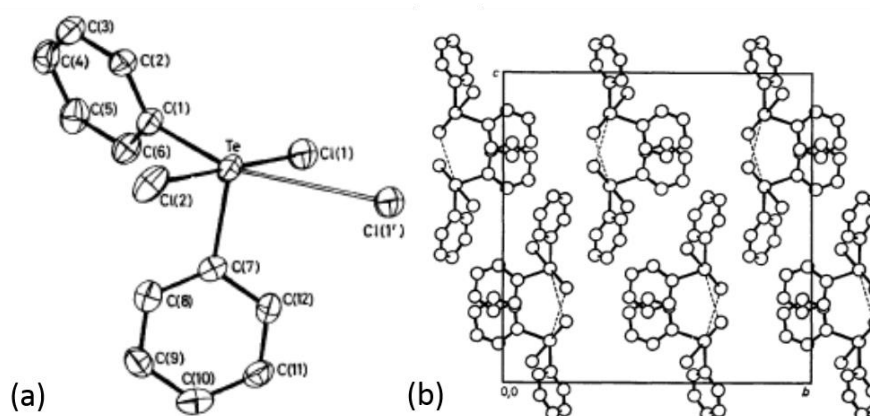
U radu M. J. Langton-a i sur.⁷⁰ proučavani su aciklički i rotaksenski receptori za prepoznavanje aniona (Cl⁻, Br⁻, I⁻, SO₄²⁻) u vodi koji interakciju s halogenom ostvaruju pomoću halogenskih veza (**slika 37**). Vezne konstante aniona su određene ¹H NMR titracijom te su uspoređeni s teoretskim rezultatima dobivenih računalnim metodama koristeći programski paket Amber 12. Pokazano je da anionski receptori koji mogu tvoriti halogene veze s anionima puno bolje vežu anione u vodi u usporedbi sa analognim spojevima koji tvore vodikove veze.



Slika 37. Prepoznavanje aniona u vodi preko halogenske veze: (a) shematski prikaz halogenske i vodikove veze, (b) shematski prikaz strukture peri-metiliranog β -ciklodekstrina, (c) HB- i XB- donor bis(triazol)piridin aciklički anionski receptor, (d) HB- i XB- donor rotaksen temeljen anionski receptor⁷⁰

Sekundarne vezne interakcije⁵⁶ su oblika $X-A \cdots X'$ pri čemu je X teži halogeni element ili halkogeni element (npr. Cl, Br, S itd.), A je polivalentan atom teškog elementa (npr. Hg, Sn, Pb, Sb itd.) i X' je donor elektronskog para. Sekundarna vezna interakcija nastaje kad X' donira slobodni elektronski par u antiveznu molekulsku orbitalu, σ^* kovalentne veze X-A. Sekundarne vezne interakcije su značajne kod spojeva težih elemenata.

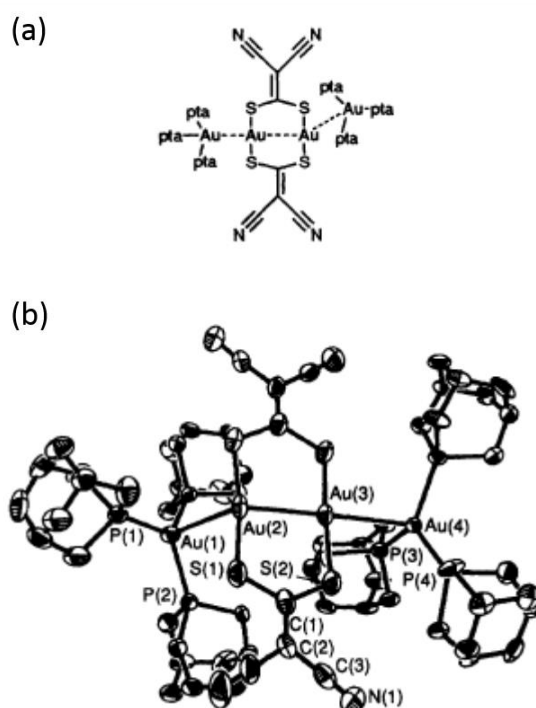
U radu N. W. Alcock-a i sur.⁷¹ određena je molekulska i kristalna struktura Ph_2TeCl_2 (slika 38) i $PhTeCl_3$ rendgenskom difrakcijom za koje su karakteristične slabe sekundarne interakcije $Te \cdots Cl$. Geometrija Ph_2TeCl_2 je trigonsko bipiramidalna s praznim ekvatorijalnim položajem te kristalizira u ortorompskom kristalnom sustavu.



Slika 38. Prikaz: (a) molekulska struktura Ph_2TeCl_2 (punim linijama(crne) prikazane kovalentne veze, a praznim sekundarne interakcije), (b) pakiranje Ph_2TeCl_2 dominirano π - π interakcijama fenila (iscrtkanim linijama su prikazane sekundarne interakcije)⁷¹

Metalofilne interakcije su tip nekovalentne interakcije između atoma težih elemenata. U slučaju atoma zlata zovu se aurofilne interakcije. Intermolekularne aurofilne interakcije su relativno slabe u usporedbi s intramolekularnim te lako pucaju solvatacijom. Ovaj tip interakcije je uzrokovan relativističkim efektima u kojima velik doprinos također ima korelacija elektrona. Kod atoma Au elektroni blizu jezgre se gibaju brzinom blizu brzine svjetlost te je tim elektronima relativistička masa veća od mase mirovanja, što za posljedicu ima skraćenje atomskog radijusa i stvaranje interakcija kratkog doseg a između atoma Au. Zbog aurofilnih interakcija postoji tendencija kompleksa Au da agregiraju, ta pojava naziva se aurofilnost ili zlatofilnost.⁷²

U radu John P. Fackler-a i sur.⁷³ sintetiziran je i strukturalno karakteriziran kompleks $[(pta)_3Au]_2Au_2(i-mnt)_2 \cdot 0,5Me_2CO \cdot 0,5MeCN$. Kompleks je sintetiziran reakcijom $[Au(pta)_3]Cl$ i $K_2[i-mnt]$ u MeCN-MeOH te je struktura kristala riješena rendgenskom difrakcijom kristala. Struktura $[Au_2(i-mnt)_2]^{2-}$ je planarna i sadrži kratku aurofilnu interakciju ($d(Au(2)-Au(3)) = 2,79 \text{ \AA}$) Au...Au te se geometrija ne mijena značajno u interakciji $[Au(pta)_3]^+$ (slika 39).



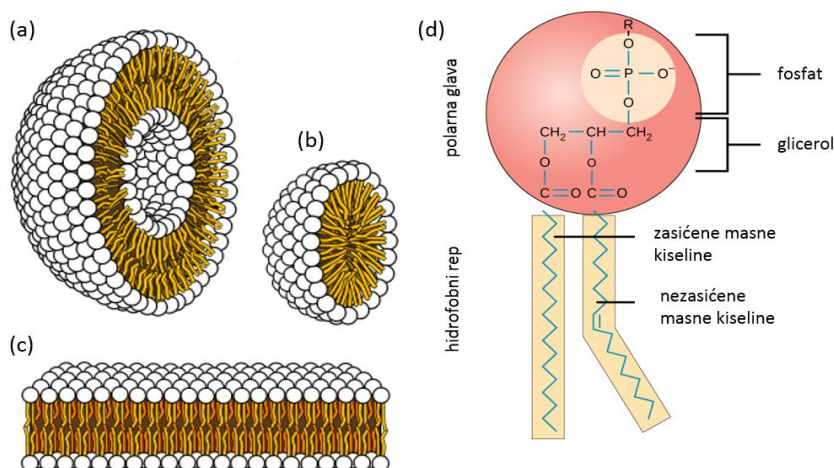
Slika 39. Struktura kompleksa $[(pta)_3Au]_2Au_2(i-mnt)_2 \cdot 0,5 Me_2CO \cdot 0,5MeCN$: (a) shematski prikaz (iscrtkane linije su aurofilne interakcije između Au), (b) termalno elipsoidni prikaz. (slike preuzete iz ref. 73)

2.5. Hidrofobni i solvatacijski efekt

2.5.1. Hidrofobni efekt

Hidrofobni efekt^{74,75} je tendencija nepolarnih molekula da agregiraju u vodi ili vodenim otopinama, npr. miješanjem benzena i vode dolazi do formiranja dva sloja, organskog i vodenog. Benzen ne može ostvariti energetske povoljne interakcije s vodom jer je nepolarna molekula. Dodavanjem benzena vodi dolazi do narušavanja vodikovih veza između molekula vode što je energetski nepovoljno, kako bi se smanjilo narušavanje vodikovih veza formira se organski sloj. Hidrofobni efekt se termodinamički može opisati jednadžbom (2.16). Miješanje organske i vodene faze nije spontano, ali je nastanak hidrofobnih interakcija spontan ponajviše zbog povoljnog entropijskog doprinosa. Voda oko nepolarnih molekula ima tendenciju tvoriti klatrate, odnosno kavezaste strukture sa šupljinama u kojima se nalaze molekule gosta odnosno nepolarne molekule. Prilikom agregiranja dolazi do narušavanja strukture klatrata što ima za posljedicu porast $\Delta_r S^\circ$. Efekt je izraženiji s veličinom nepolarne supstance te ovisi o temperaturi i obliku nepolarnih molekula (npr. alifatski ugljikovodici bolje agregiraju u usporedbi s aromatskim).

U biokemijskim sustavima hidrofobni efekt odgovoran je za supramolekulske agregate fosfolipida u vodi (**slika 40**). Fosfolipidi su amfipatske molekule, sadrže polarnu regiju (glicerol, fosfatna skupina) i nepolarnu regiju (ugljikovodični lanac). U vodi se orijentiraju tako da je polarna regija okrenuta vodi jer može ostvariti povoljne nekovalentne interakcije s vodom, a ugljikovodični lanci su okrenuti jedan prema drugome zato da ne narušavaju povoljne nekovalentne interakcije između molekula vode.

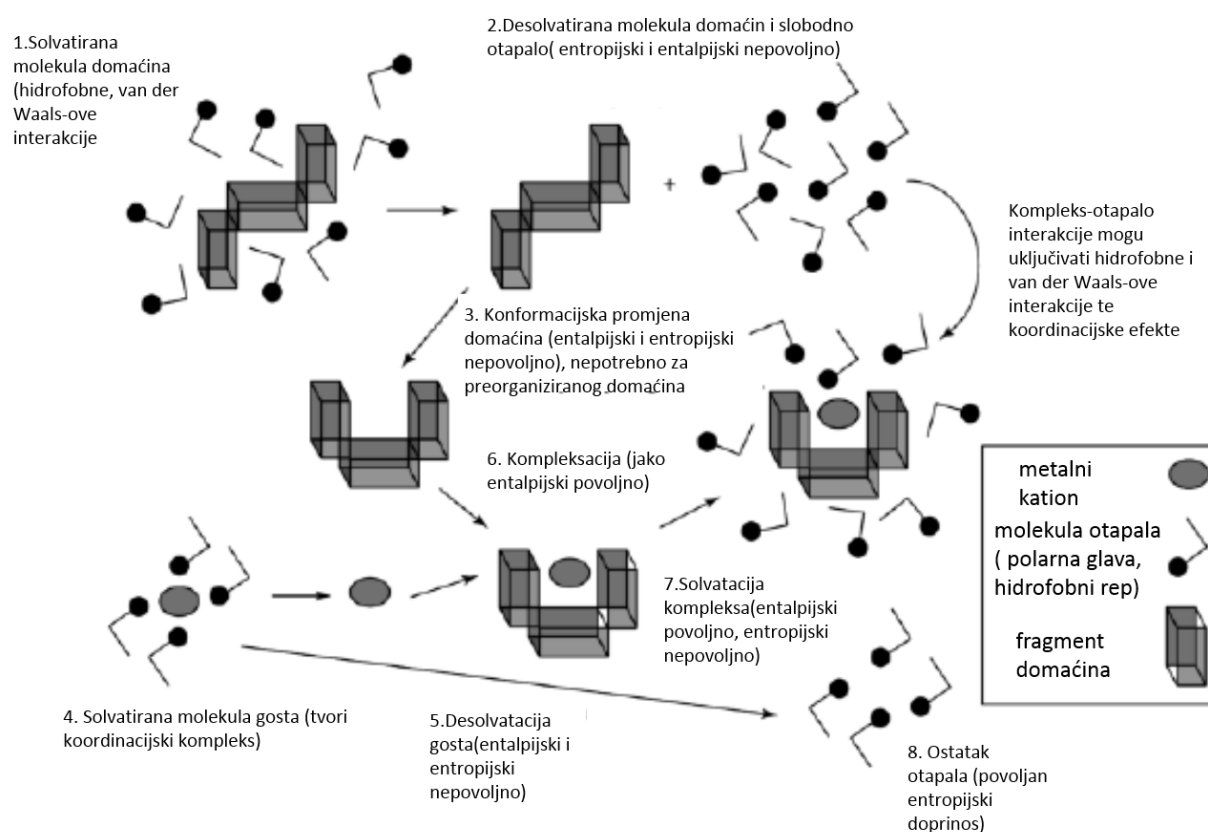


Slika 40. Supramolekulski agregati fosfolipida u vodi: (a) liposom, (b) micela, (c) fosfolipidni dvosloj i (d) struktura fosfolipida (a,b,c preuzeto iz ref. 76, d preuzeto iz ref. 77)

2.5.2. Solvatacijski efekt

Uz nekovalentne interakcije i hidrofobni efekt, na stabilnosti supramolekule snažno utječe i solvatacijski efekt. Pri nastajanju kompleksa enzim-supstrat (ES), enzim (E) i supstrat (S) se ne mogu promatrati kao zasebne molekule jer su u vodenoj otopini okružene molekulama vode s kojima ostvaraju razne interakcije. Da bi došlo do vezanja S na aktivno mjesto E mora doći do barem djelomičnog nestanka interakcija između S i vode te E i vode. U slučaju kada voda jako dobro solvatira vrste S ili E nastajanje kompleksa ES je otežano. Bitan doprinos stabilnosti kompleksa imaju interakcije između supstrata i enzima koje mogu usmjeriti ravnotežu prema nastajanju kompleksa.⁷⁵

Solvatacija⁷⁸ se može opisati u više koraka. Kako bi došlo do solvatacije prvo mora nastati šupljina u otapalu što je energetski nepovoljno jer se smanjuju interakcije otapalo-otapalo. Zatim se doći do izdvajanja molekule koja se solvatira iz okruženja u kojem se nalazila te inkluzije u nastalu šupljinu i ostvarivanja interakcija s otapalom. Utjecaj otapala na nastajanje kompleksa kationa i domaćina prikazan je na **slici 41**.



Slika 41. Utjecaj otapala na kompleksaciju kationa s molekulom domaćin⁷⁵

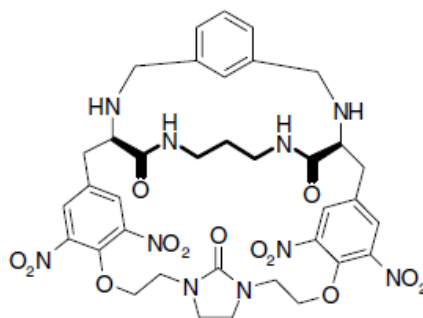
Prilikom sinteze raznih supramolekulskih kompleksa odabir otapala je ključan jer on može odlučiti hoće li željeni kompleks nastati. Solvacijski efekt termodinamički se može zapisati kao:

$$\Delta_{\text{sol}}G^{\ominus} = \Delta_{\text{sol}}H^{\ominus} - T\Delta_{\text{sol}}S^{\ominus} \quad (2.96)$$

pri čemu su $\Delta_{\text{sol}}G^{\ominus}$, $\Delta_{\text{sol}}H^{\ominus}$ i $\Delta_{\text{sol}}S^{\ominus}$ standardne reakcijske veličine za solvaciju. Za desolvaciju molekula gosta i domaćina koji tvore kompleks vrijedi $\Delta_{\text{desolv}}H^{\ominus} > 0$ (što je energijski nepovoljno ako se želi sintetizirati kompleks jer je potrebno uložiti energiju za uklanjanje molekule otapala) i $\Delta_{\text{desolv}}S^{\ominus} > 0$ (energetski povoljno za sintezu kompleksa jer broj "slobodnih" molekula otapala raste). Kod sinteze supramolekula nije dobro imati jako solvativane reaktante jer je u tom slučaju vrlo je vjerojatno da neće doći do nastanka kompleksa ili će ga nastati vrlo malo (**tablica 4**).

Tablica 4. Utjecaj otapala na veznu konstantu makrocikličkog liganda (slika 42)⁷⁵ prema imidazolu (C₃H₄N₂) pri *T* = 298 K (ref. 75)

otapalo	tip otapala	<i>K</i> ₁₁ / mol dm ⁻³
CH ₂ Cl ₂	nepolarno	240
CH ₂ Cl ₃	nepolarno, vodikove veze	490
CH ₃ CCl ₃	nepolarno	8161
CHCl ₂ CHCl ₂	nepolarno, veliko	120 000
THF	nepolarno, koordinirajuće	29
2-metil THF	nepolarno, koordinirajuće	77
2,5-dimetil THF	nepolarno, koordinirajuće	185
2,2-dimetil THF	nepolarno, koordinirajuće	156
2,2,5,5-tetrametil THF	nepolarno, koordinirajuće, sterički narušeno	1067
tetrahidropiran	nepolarno, koordinirajuće	104
1,4-dioksan	nepolarno, koordinirajuće	87
tert-butil-metil-eter	nepolarno, koordinirajuće	566
izopropanol	polarno protično	13
t-butanol	polarno, protično	66
acetonitril	polarno, aprotično, koordinirajuće	nema vezanja

**Slika 42.** Struktura makrocikličkog liganda⁷⁵

2.6. Kooperativnost i kelatni efekt

Ligandi koji imaju sposobnost vezanja s više donorskih atoma na metalni ion zovu se polidentanti ligandi, za razliku od monodentantnih liganda koji sadrže samo jedan donorski atom. Polidentatni ligandi se još nazivaju i kelatni ligandi, a komplekse koje oni tvore zovu se kelati. Pojava da se polidentantni ligandi tvore stabilnije komplekse od monodentantnih liganada se zove kelatni efekt.⁷⁹ Efekt se objašnjava time da polidentantni ligandi stvaraju više energetski povoljnih interakcija što ima za posljedica veću stabilnost kompleksa. Stabilnost kelata se može objasniti termodinamički. Ako se promotri nastajanje kelata:

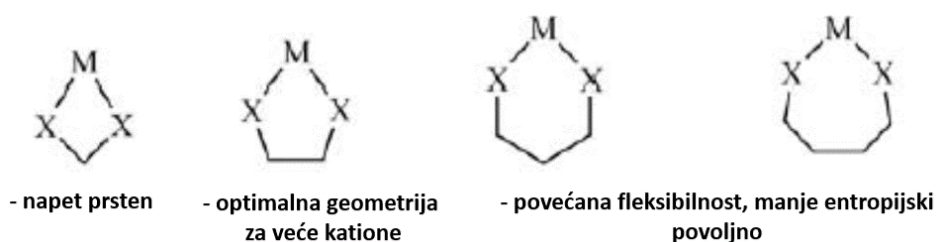


te za reakciju vrijedi jednadžba (2.16). Nastajanje kompleksa je entropijski povoljno ($\Delta_r S^\ominus > 0$) jer se povećava broj slobodnih molekula (4 s lijeve strane, 7 s desne strane jednadžbe (2.97)). Također pametnim odabirom ili dizajnom liganda kojim se maksimiziraju povoljne interakcije i smanjuju sterički efekti moguće ostvariti povoljan entalpijski član ($\Delta_r H^\ominus < 0$). Kelatni efekt je osim entropijskim doprinosom određen kinetički i statistički. Naime, vezanje drugog donorskog atoma bidentantnog liganda je mnogo brže jer je lokalna ili efektivna koncentracija drugog donorskog atoma liganda oko metalnog centra velika. Entropijski doprinos kelatnom efektu može se vidjeti na kompleksima $[\text{Cd}(\text{en})_2]^{2+}$ i $[\text{Cd}(\text{NH}_2\text{Me})_4]^{2+}$ pri čemu je en (etilendiamin) bidentantni, dok je NH_2Me monodentantni ligand. Iz **tablice 5** se vidi da entropijski doprinos određuje konstantu stabilnosti kompleksa dok su entalpijski doprinosi približno jednaki. Također se vidi prema vrijednostima standardne reakcijske Gibbsove energije da je kelat ($[\text{Cd}(\text{en})_2]^{2+}$) stabilniji od $[\text{Cd}(\text{NH}_2\text{Me})_4]^{2+}$ što je posljedica kelatnog efekta.

Tablica 5. Konstante stabilnosti i termodinamičke funkcije za komplekse $[\text{Cd}(\text{en})_2]^{2+}$ i $[\text{Cd}(\text{NH}_2\text{Me})_4]^{2+}$ pri $\vartheta = 25$ °C (ref. 80)

kompleks	$\log \beta$	$\Delta_r G^\ominus / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_r H^\ominus / \text{kJ mol}^{-1}$	$-\text{T}\Delta_r S^\ominus / \text{kJ mol}^{-1}$
$[\text{Cd}(\text{NH}_2\text{Me})_4]^{2+}$	6,55	-37,41	-57,32	19,91
$[\text{Cd}(\text{en})_2]^{2+}$	10,62	-60,67	-56,48	-4,41

Stabilizacija uzrokovana kelatnim efektom uvelike ovisi i o veličini kelatnog prstena (slika 43). Najstabilniji kelatni prstenovi za velike katione su peteročlani zbog najmanje napetosti, četveročlani prstenovi su izrazito nestabilni, dok se za veće prstenove smanjuje vjerojatnost da će donorski atomi liganda biti usmjereni prema metalnom kationu što rezultira nepovoljnim entropijskim doprinosom. Napetost također ovisi o metalom kationu, za male katione najbolje odgovaraju šesteročlani prstenovi.



Slika 43. Ovisnost veličine kelatnog prstena o stabilnosti uzrokovanoj kelatnim efektom⁷⁹

Kad molekula domaćin sadrži više veznih mjesta na koja se vežu ligandi može doći do pojave koja se naziva kooperativnost. Vezanjem liganda na vezno mjesto dolazi do stabilizacije kompleksa jer se ostvaruju povoljne nekovalentne interakcije. Ukoliko molekula domaćin ima dva vezna mjesta A i B na koja se veže bidentantan ligand, te u slučaju kada je ukupna energija stabilizacije veća od energija vezanja na pojedinačno vezno mjesto dolazi do pojave kooperativnosti i to pozitivnog tipa. Negativna kooperativnost se javlja kada je ukupna energija stabilizacija manja od sume energija vezanja na pojedinačno vezno mjesto. Kooperativnost je posljedica kelatnog efekta odnosno interakcije između veznih mjesta molekule domaćin. Vezanje bidentantnog liganda se može opisati jednadžbom:

$$\Delta_r G_{AB}^{\ominus,0} = \Delta_r G_A^{\ominus,i} + \Delta_r G_B^{\ominus,i} + \Delta_r G^{\ominus,s} \quad (2.98)$$

pri čemu je $\Delta_r G_{AB}^{\ominus,0}$ promjena ukupne standardne reakcijske Gibbsove energije, $\Delta_r G_A^{\ominus,i}$ je promjena standardne reakcijske Gibbsove energije uzrokovana vezanjem na vezno mjesto A, $\Delta_r G_B^{\ominus,i}$ je promjena standardne reakcijske Gibbsove energije uzrokovana vezanjem na vezno mjesto B i $\Delta_r G^{\ominus,s}$ je dodatni član koji je posljedica kooperativnosti odnosno interakcije veznih mjesta A i B. $\Delta_r G_A^{\ominus,i}$ i $\Delta_r G_B^{\ominus,i}$ se može zapisati kao:

$$\Delta_r G_A^{\ominus,i} = \Delta_r G_{AB}^{\ominus,0} - \Delta_r G_B^{\ominus,0} \quad (2.99)$$

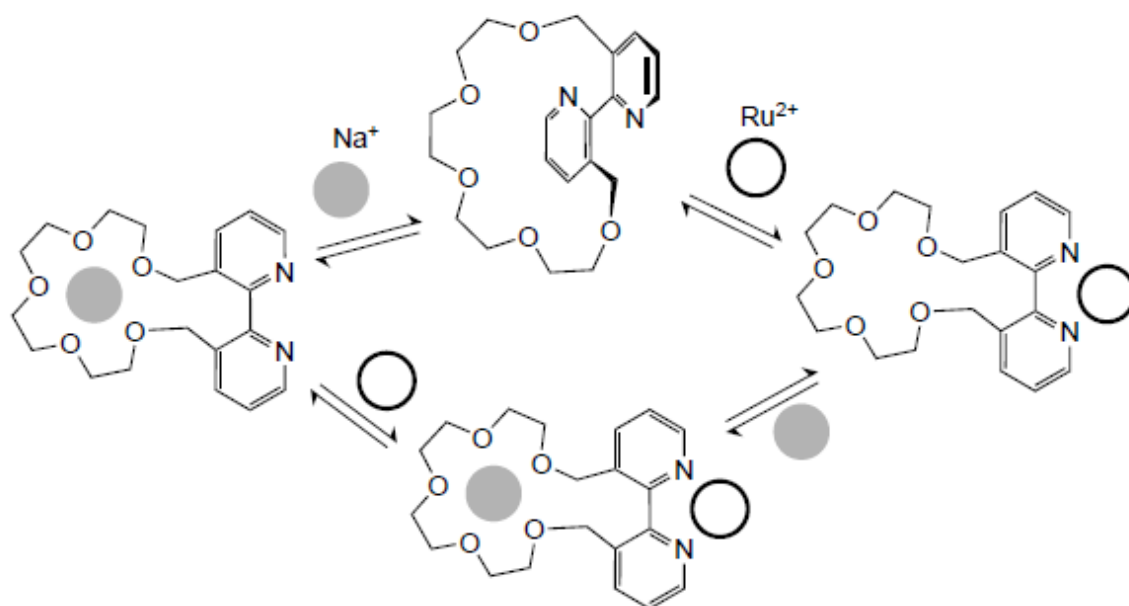
$$\Delta_r G_B^{\ominus,i} = \Delta_r G_{AB}^{\ominus,0} - \Delta_r G_A^{\ominus,0} \quad (2.100)$$

uz pretpostavku da nema nepovoljnih entropijskih faktora pri vezanju liganda na vezna mjesta A i B. Uvrštavanjem (2.99) i (2.100) u (2.98) dobiva se izraz:

$$\Delta_r G^{\ominus,s} = \Delta_r G_A^{\ominus,0} + \Delta_r G_B^{\ominus,0} - \Delta_r G_{AB}^{\ominus,0} \quad (2.101)$$

koji može poslužiti u svrhu kvantificiranja kooperativnosti. Ako je $\Delta_r G^{\ominus,s} > 0$ tada je kooperativnost pozitivna, a ako je $\Delta_r G^{\ominus,s} < 0$ tada dolazi do negativne kooperativnosti.⁷⁹

Kada vezanje liganda na vezno mjesto A povećava afiniteta veznog mjesta B domaćina prema ligandu tada dolazi do pojave alosteričkog efekta. Na **slici 44** dan je primjer alosteričkog efekta.⁸¹ Uslijed vezanja iona Ru^{2+} na ligand prilikom čega dolazi do konformacijske promjene koja omogućuje lakše vezanje iona Na^+ . Isto tako vezanjem Na^+ dolazi do preorganizacije liganda čime se omogućuje vezanje Ru^{2+} .



Slika 44. Alosterički efekt Na^+ i Ru^{2+} (ref. 81)

Kooperativnost^{75,82} se može još shvatiti kao odstupanje od dobro definiranih statističkih odnosa odnosno može se pokazati za molekulu domaćin H s m identičnih veznih mjesta na koje se veže molekula gosta G da vrijedi:

$$K_i = K_{inter}(m - i + 1)/i \quad (2.102)$$

odnosno:

$$\frac{K_{i+1}}{K_i} = \frac{i(m - i)}{(i + 1)(m - i + 1)} \quad (2.103)$$

pri čemu se omjer K_{i+1}/K_i koristi za kvantifikaciju kooperativnost, a K_{inter} označava konstantu ravnoteže za svaki reakcijski korak. Ako vrijedi (2.103) sustav ne pokazuje kooperativnost, ako je omjer K_{i+1}/K_i veći nego što predviđa (2.103) sustav pokazuje pozitivnu, a ako je manji negativno kooperativnost. Eksperimentalno se kooperativnost opisuje prikazima koji se temelje na parametru r koji se naziva okupiranost, a predstavlja prosječnu broj zauzetih veznih mjesta. Za molekulu domaćina H s m identičnih veznih mjesta vrijednost toga parametra dana je izrazom:

$$r = \frac{\sum_i^m i\beta_i[G]^i}{1 + \sum_i^m i\beta_i[G]^i} \quad (2.104)$$

pri čemu su β_i stupnjevite konstante ravnoteže, a $[G]$ ravnotežna koncentracija slobodnog liganda. U slučaju da vrijedi jednadžba (2.103) tada sustav ne pokazuje kooperativnost te se izraz (2.104) može zapisati kao:

$$r = \frac{mK_{inter}[G]}{1 + K_{inter}[G]} \quad (2.105)$$

odnosno u lineariziranim oblicima:

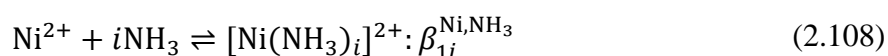
$$\frac{r}{[G]} = -K_{inter}r + mK_{inter} \quad (2.106)$$

$$\log\left(\frac{r}{m-r}\right) = \log[G] + \log K_{inter} \quad (2.107)$$

Izraz (2.106) naziva se Scatchard-ova jednadžba. Na temelju oblika prikaza prema toj jednadžbi može se odrediti tip kooperativnosti. Ako prikaz $r/[G]$ u ovisnosti o r daje pravac tada sustav ne pokazuje kooperativnost, ako je konveksna krivulja sustav pokazuje negativnu kooperativnost i ako je konkavna krivulja sustav pokazuje pozitivnu kooperativnost. Izraz (2.107) naziva se Hill-ova jednadžba. Hill-ova jednadžba pretpostavlja linearnu ovisnost $\log(r/(m-r))$ o $\log[G]$ te svako odstupanje od linearne ovisnosti ukazuje na prisutnost

kooperativnosti u sustavu. Kooperativnost u sustavu rezultira prikazom u kojem su dva pravca povezana krivuljom S-oblika. Vrijednost nagiba u centralnom djelu krivulje se zove Hill-ov koeficijent, n_H . Ako je $n_H > 1$ sustav pokazuje pozitivnu, a ako je $n_H < 1$ negativnu kooperativnost. Hill-ov i Scatchard-ov prikaz se mogu koristiti samo za intermolekularne procese vezanja više molekula gosta na jednu molekule domaćina.

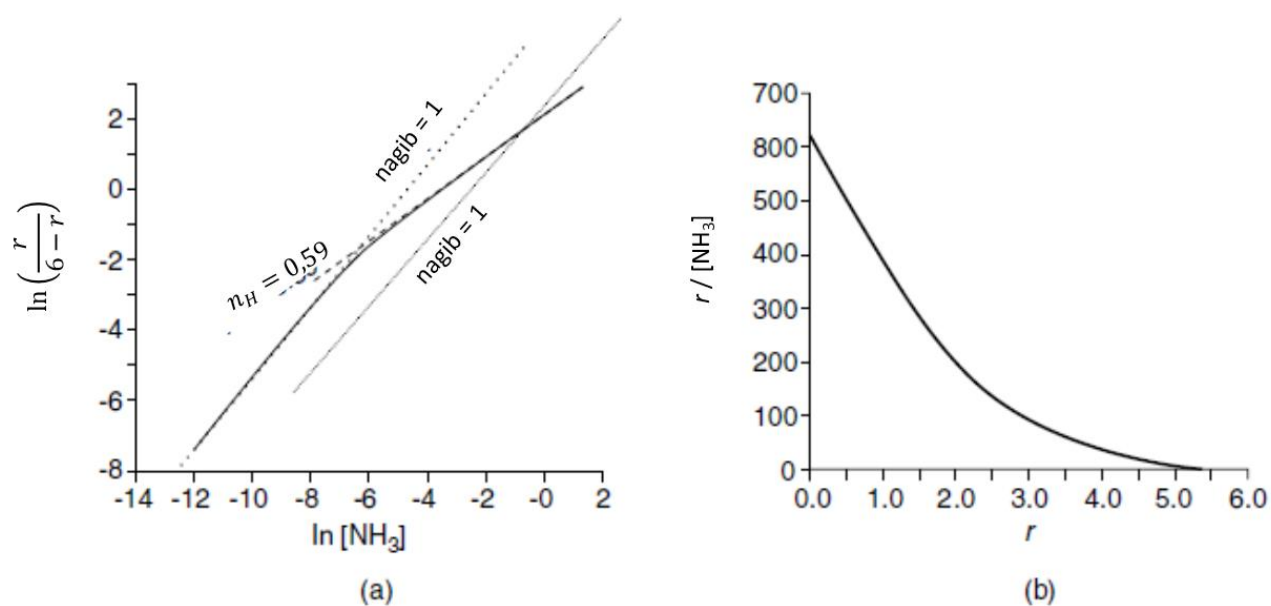
U radu J. Hamaceka i sur.⁸³ na temelju eksperimentalno određenih konstanti vezanja za kompleksiranje Ni^{2+} s amonijakom u vodi (**tablica 6**) iz rada J. Rydberg-a⁸⁴ napravljen je Hill-ov (**slika 45a**) i Scatchard-ov (**slika 45b**) prikaz prema kojima je određena kooperativnost nastajanja kompleksa:



Tablica 6. Eksperimentalno određene globalne, $\beta_{1i}^{\text{Ni},\text{NH}_3}$ i sukcesivne, $K_{1i}^{\text{Ni},\text{NH}_3}$ konstante vezanja za nastajanje $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_i]^{2+}$ (2.100) u vodi pri $T = 293 \text{ K}$ (ref. 84)

kompleksi	$\log(\beta_{1i}^{\text{Ni},\text{NH}_3})$	$\log(K_i^{\text{Ni},\text{NH}_3})$	$K_{i+1}^{\text{Ni},\text{NH}_3} / K_i^{\text{Ni},\text{NH}_3}$
$[\text{Ni}(\text{NH}_3)]^{2+}$	2,79	2,79	/
$[\text{Ni}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$	5,05	2,26	0,30
$[\text{Ni}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$	6,74	1,69	0,27
$[\text{Ni}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$	7,99	1,25	0,36
$[\text{Ni}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$	8,73	0,74	0,31
$[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$	8,76	0,03	0,19

Iz Hill-ovog prikaza određena je vrijednost $n_H = 0,59$ te se iz Scatchard-ovog prikaza vidi konveksna krivulja. Oba prikaza ukazuju na negativnu kooperativnost za nastajanje kompleksa $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_i]^{2+}$.



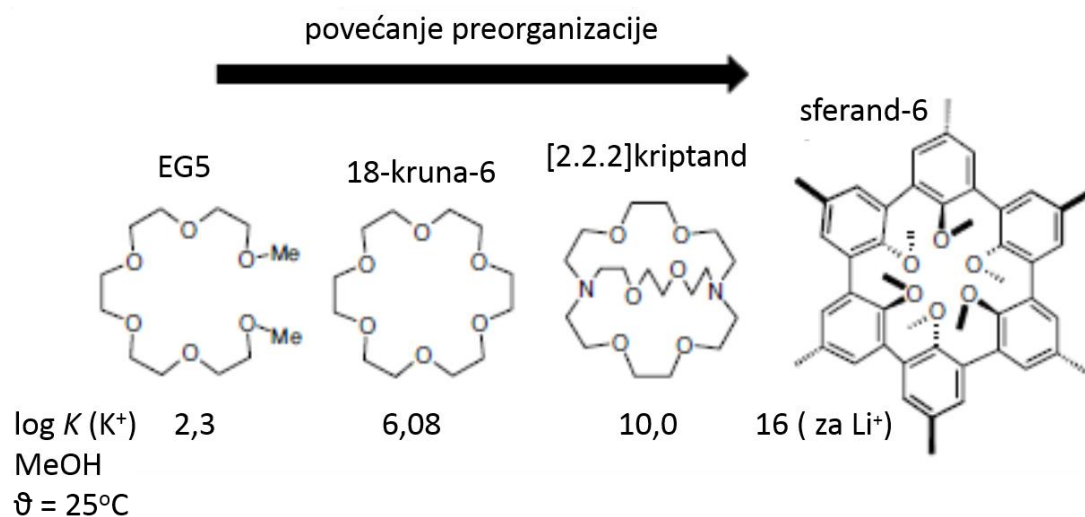
Slika 45. (a) Hill-ov graf i (b) Scatchard-ov graf za vezanje NH_3 na Ni^{2+} pri čemu nastaje $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_i]^{2+}$, koncentracija slobodnog $[\text{NH}_3]$ određene je iz poznatih vrijednosti konstanti vezanja iz **tablice 6**, $c_{\text{ukupna}}(\text{Ni}^{2+}) = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ te se varira $c_{\text{ukupna}}(\text{NH}_3)$ od 0,5 do 1 mol dm^{-3} (ref 83)

2.7. Preorganizacija i komplementarnost

Mnogi su kompleksi stabilniji nego što bi se to moglo očekivati samo od kooperativnosti ili kelatnog efekta. Takvi kompleksi su oni koji sastoje od makrocikličkih domaćina koji najčešće vežu na ione te ih stabiliziraju interakcijom s brojnim veznim mjestima. Takav se efekt zove makrociklički efekt. Makrociklički efekt čini komplekse s cikličkim domaćinima mnogo stabilnijim od acikličkih te se pokazalo da je stabilizacija ima entalpijske i entropijske doprinose. Entalpijski doprinos proizlazi iz toga što su makrociklički domaćini manje solvatirani od acikličkih jer imaju manju površinu dostupnu molekulama otapala i entropijski koji proizlazi iz rigidnosti makrocikla koji gubi manje stupnjeva slobode pri kompleksiranju za razliku od acikličkog. Također, iz sličnih razloga za bicikličke domaćine pokazano je da tvore stabilnije komplekse od monocikličkih što se naziva makrobiciklički efekt.⁷⁹

Gore navedeni efekti su povezani s kelatnim efektom zbog činjenice da se ostvaruju interakcije s brojnim veznim mjestima, ali je povezan i sa rasporedom veznih mjesta makrocikla prije vezanja iona, odnosno preorganizacijom receptora. Preorganizacija^{79,82} znači da molekula domaćin ukoliko je to moguće može promijeniti konformaciju i na taj način bolje stabilizirati molekulu gosta. Za molekulu kažemo da je „preorganizirana“ ako ne prolazi značajnu konformacijsku promjenu prilikom vezanja gosta. Nastajanje kompleksa se može opisati u dva koraka zanemarujući solvataciju. Prvi, domaćin prolazi konformacijsku promjenu kako bi njegova vezna mjesta bila pravilno orijentirana prema gostu odnosno kako bi postao komplementaran gostu. Prvi je korak energetski nepovoljan. U drugom koraku dolazi do vezanja. Ako je domaćin preorganiziran, pospješuje se nastanak kompleksa jer je energija koju energija za promjenu konformacije mala što se vidi iz **slike 46**. Također rigidni domaćini pokazuju sporu kinetiku vezanja molekule gosta za razliku od mobilnih. Solvatacija obično pospješuje preorganizaciju jer je stabilizacija „slobodnog“ domaćina otapalom obično veća nego što je kod „vezanog“ budući da je manja površina dostupna molekulama otapala.

Još jedan faktor koji određuje afinitet domaćina prema gostu je komplementarnost.^{79,82} Molekula domaćin treba imati vezna mjesta odgovarajućeg elektronskog karaktera (polarnost, mogućnost primanja/doniranja vodikove veze, tvrdoću itd.) na koja se veže gost. Komplementarnost opisuje steričko i elektronsko slaganje između domaćina i gosta te se kvantitativno opisuje preko $\Delta_r G^\ominus$.



Slika 46. Utjecaj efekata preorganizacije i komplementarnosti na konstantu vezanja prema K^+ . Za sferand-6 korišten je Li^+ jer je premali da veže K^+ . (slika iz ref. 79 na temelju ref. 82)

2.8. Termodinamička i kinetička selektivnost

Jedan od ciljeva dizajna molekula domaćina je postizanje selektivnosti. Selektivnost je sposobnost molekule domaćina da razlikuje različite molekule gosta odnosno da će neke vezati, a druge ne. Postoje dva tipa selektivnosti, termodinamička i kinetička. Termodinamička selektivnost⁷⁹ može se definirati kao

$$\text{selektivnost} = \frac{K_{\text{gost1}}}{K_{\text{gost2}}} \quad (2.109)$$

pri čemu je K_{gost1} i K_{gost2} konstanta vezanja za različite molekule gosta koje se natječu za vezno mjesto domaćina. Za domaćin se kaže da je termodinamički selektivan prema gostu 1 ako vrijedi $K_{\text{gost1}} > K_{\text{gost2}}$. Ovakva se selektivnosti može postići inteligentnim dizajnom domaćina te poznavanjem pojmova poput preorganizacije, komplementarnosti, kooperativnosti, kelatnog efekta i drugih efekata koji utječu na stabilnost reaktanata i nastalog kompleksa.

Kinetička selektivnost⁸⁵ temelji se na brzini reakcije transformacije gosta koji se veže na molekulu domaćina. Bitna je u biološkim sustavima npr. kod signalizacije ili prijenos tvari preko stanične membrane. Za domaćina se kaže da je kinetički selektivan za onog gosta kojeg najbrže transformira u produkt. Kemijska reakciju u kojoj nastaje kompleks 1:1 može se zapisati:



Te pripadajuća konstanta vezanja:

$$K_{11} = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad (2.111)$$

pri čemu su k_1 i k_{-1} konstante brzine reakcije za polaznu i povratnu reakciju. Za brzinu nastajanja kompleksa HG vrijedi:

$$\frac{d[\text{HG}]}{dt} = k_1[\text{H}][\text{G}] + k_{-1}[\text{HG}] \quad (2.112)$$

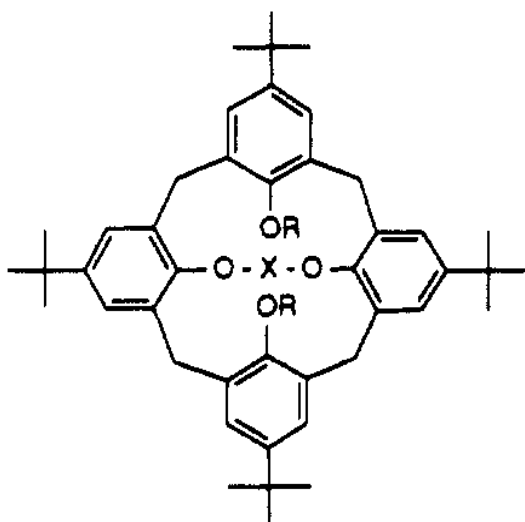
Maksimalna vrijednost k_1 određena je difuzijom molekula u danom otapalu, dok k_{-1} vrlo često odgovara brzini reakcije za unimolekulsku reakciju te ju variranje koncentracije gosta i domaćina ne mijenja. Uz pretpostavku da je koncentracija gosta u suvišku ($k_1[\text{H}] = \text{konst.}$),

integracijom (2.112) može se doći do promatrane konstante brzine reakcije, k_{obs} koja je dana izrazom:

$$k_{\text{obs}} = k_1[\text{H}] + k_{-1} \quad (2.113)$$

Najbitnije metode određivanja konstante brzine reakcije su vremenski-razlučiva fluorescencija (eng. time-resolved fluorescence, FLU), ultrazvučna relaksacija (eng. ultrasonic relaxation, USR), metoda zaustavljenog protoka (eng. stopped-flow, SF) i laserska fotoliza (eng. laser flash photolysis, LFP).

U radu E. Ghidini-a i sur.⁸⁶ proučavano je kompleksiranje kaliks[4]aren krunastih etera (slika 47) s kationima alkalijskih metala (Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+) da bi se utvrdilo kako restrikcija konformacijske mobilnosti kaliks[4]aren krunastih etera utječe na nastanak kompleksa. U tu svrhu sintetizirane su različite izomeri kaliks[4]aren krunastih etera su im određene konstante stabilnosti i standardne Gibbsove energije ekstrakcijom pikrata alkalijskih metala. Iz **tablice 7** se može vidjeti da kaliks[4]aren krunasti eteri tvore stabilnije komplekse s K^+ u usporedbi s drugim kationima odnosno pokazuju selektivnost prema K^+ .



- 2, R=CH₃, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃
 4a,b, R=CH₂C₆H₅, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃
 5, R=CH₃, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄
 7, R=H, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃
 9, R=H, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄
 10a-c, R=C₂H₅, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃
 11a,b, R=C₂H₅, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄
 12a,b, R=*n*-C₃H₇, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃
 13a,b, R=*i*-C₃H₇, X=CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₃

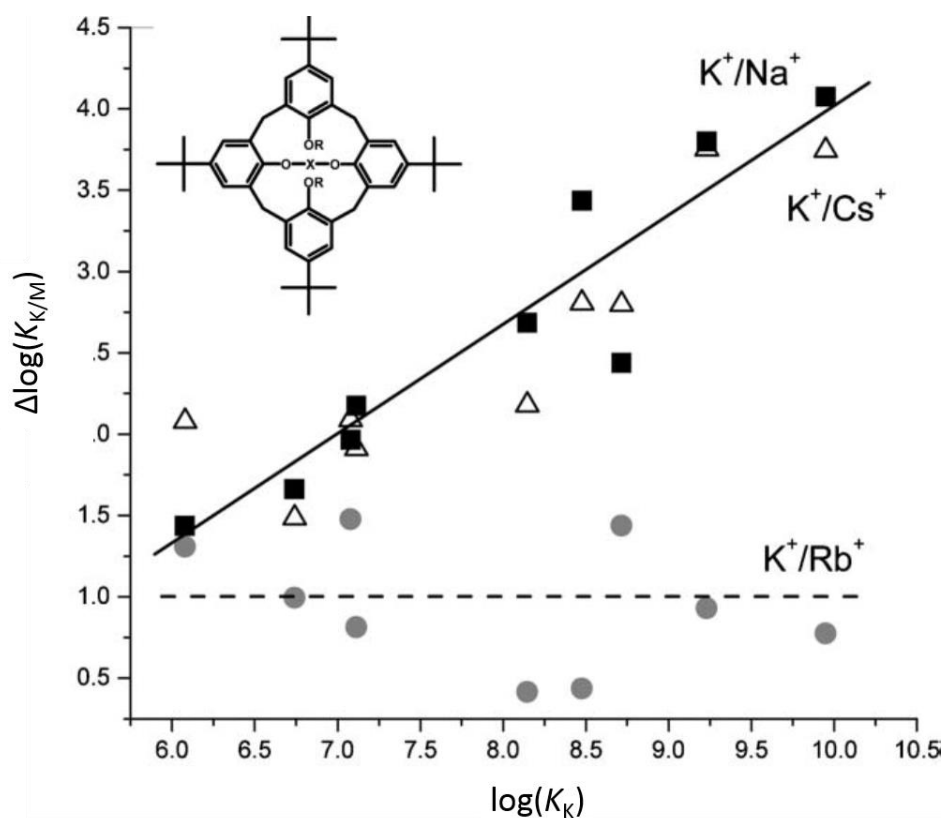
Slika 47. Korišteni kaliks[4]areni krunastih etera pri čemu a označava konformaciju stožca, b djelomičnu konformaciju stožca i c 1,3 alternate konformaciju⁸⁶

Tablica 7. Konstante vezanja (K) i standardne reakcijske Gibbsove energije ($\Delta_r G^\ominus$) za komplekse kaliks[4]aren krunastih etera s pikratima alkalijskih metala dobivenih ekstrakcijom u CDCl_3 zasićenoj s H_2O pri $\vartheta = 22\text{ }^\circ\text{C}$ (ref. 86)

spoj	Na^+		K^+		Rb^+		Cs^+	
	$\frac{K}{\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}}$	$\frac{-\Delta_r G^\ominus}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{K}{\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}}$	$\frac{-\Delta_r G^\ominus}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{K}{\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}}$	$\frac{-\Delta_r G^\ominus}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{K}{\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}}$	$\frac{-\Delta_r G^\ominus}{\text{kJ mol}^{-1}}$
2	$1,1 \times 10^5$	28,0	$3,0 \times 10^8$	47,7	$1,1 \times 10^8$	45,2	$4,7 \times 10^5$	31,8
4a	$4,4 \times 10^4$	26,4	$1,2 \times 10^6$	34,3	$5,9 \times 10^4$	26,8	$< 10^4$	$< 25,1$
4b	$8,7 \times 10^4$	28,0	$1,3 \times 10^7$	39,8	$2,0 \times 10^6$	36,0	$1,6 \times 10^5$	29,7
10a	$1,3 \times 10^5$	28,9	$1,2 \times 10^7$	40,2	$4,0 \times 10^5$	31,8	$9,8 \times 10^4$	28,5
10b	$7,5 \times 10^5$	33,5	$8,9 \times 10^9$	56,5	$1,5 \times 10^9$	52,3	$1,6 \times 10^6$	35,6
10c	$2,9 \times 10^5$	31,4	$1,4 \times 10^8$	48,1	$5,4 \times 10^7$	44,0	$9,3 \times 10^5$	33,9
12a	$1,2 \times 10^5$	28,9	$5,5 \times 10^6$	38,5	$5,6 \times 10^5$	32,6	$1,8 \times 10^5$	30,1
12b	$1,9 \times 10^6$	36,0	$5,2 \times 10^8$	49,8	$1,9 \times 10^7$	41,4	$8,3 \times 10^5$	33,9
13b	$2,7 \times 10^5$	31,4	$1,7 \times 10^9$	52,7	$2,0 \times 10^8$	46,9	$3,0 \times 10^5$	31,8

Na temelju podataka iz **tablice 7** napravljen je prikaz na **slici 48** u radu H. Schneider-a⁸⁷. Na **slici 48** može se vidjeti da kaliks[4]aren krunasti eteri pokazuju selektivnost prema K^+ u odnosu na Na^+ i Cs^+ . Za Rb^+ i K^+ ne pokazuju dobru selektivnost jer se konstante stabilnosti kompleksa s K^+ i Rb^+ približno razlikuju za faktor 10 (isctkana linija, **slika 48**).

Potrebno je razlikovati selektivnost domaćina prema gostu i diskriminaciju. Selektivnost je termodinamički određena iznosom konstante vezanja, dok je diskriminacija povezana s specifičnom interakcijom gost-domaćin. Primjer diskriminacije je fluorescencija. Gost koji ima veću konstantu vezanja ne mora imati nužno veći intenzitet fluorescencije jer je intenzitet fluorescencije često povezan s specifičnom interakcijom gost-domaćin pa na taj način domaćin može razlikovati dva gosta čak ako su im konstante vezanja bliske po iznosu.⁸⁷



Slika 48. Selektivnost ($\Delta \log K_{K/M}$) domaćina kaliks[4]aren krunasti eter ($X = \text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$, $n = 3$ ili 4 , $R = \text{Me}$, Et , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_3\text{H}_7$ ili $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) u ovisnosti o afinitetu prema K^+ , $\log(K_K)$ za K^+/Na^+ (kvadrati), K^+/Cs^+ (trokuti), K^+/Rb^+ (krugovi)⁸⁷

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. V. Simeon, *Termodinamika*, Školska knjiga, Zagreb, 1980, str. 2–4.
2. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 2–6.
3. J. S. Rowlinson, *Cohesion: A Scientific History of Intermolecular Forces*, Cambridge University Press, Cambridge, 2002, str. 174–183.
4. E. C. Constable, C. E. Housecroft, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2013) 1429–1439.
5. R. U. Lemieux, U. Spohr, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **50** (1994) 1–20.
6. A. H. Maehle, *Endeavour* **33** (2009) 135–140.
7. C. J. Pedersen, *Science* **241** (1988) 536–540.
8. J. M. Lehne, *Acc. Chem. Res.* **11** (1978) 49–57.
9. X. Peng, Q. Pan, G. L. Rempel, *Chem. Soc. Rev.* **37** (2008) 1619–1628.
10. J. T. Goodwin, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 9197–9198.
11. D. K. Smith, *J. Chem. Edu.* **82** (2005) 393–400.
12. C. J. Hastings, *Handbook for green chemistry, Volume 10, Tools for Green Chemistry*, Wiley-VCH Verlag Gmb-H & Co. KGaA, 2017, str. 139–168.
13. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 900–902.
14. P. Iqbal, J. A. Preece, P. M. Mendes, *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials, Volume 8, Nanotechnology*, John Wiley & Sons, 2012, str. 3859–3602.
15. J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 11094–11125.
16. T. Kudernac, N. Ruangsupapichat, M. Parschau, B. Macia, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K. H. Ernst, B. L. Feringa, *Nature* **479** (2011) 208–211.
17. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 9–11.
18. G. Horvat, *Neobjavljeni nastavni materijali, Eksperimentalno određivanje konstanti ravnoteže*
19. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger principles of biochemistry*, W. H. Freeman and company, New York, 2005, str. 202–203
20. P. Atkins, J. de Paula, *Atkins' physical chemistry*, W. H. Freeman and company, New York, 2006, str. 49–112.

21. I. Levine, *Physical chemistry*, McGraw-Hill, New York, 2009 str. 174–198.
22. C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular chemistry Volume 1*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, 2012, str. 67–72.
23. C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular chemistry Volume 1*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, 2012, str. 27–44.
24. H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 2703–2707.
25. S. Nagakura, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 3070–3073.
26. S. Nagakura, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 520–524.
27. H. Baba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **31** (1958) 169–172.
28. R. L. Scott, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **75** (1956) 787–789.
29. P. R. Hammond, *J. Chem. Soc.* (1964) 479–484.
30. N. J. Rose, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 6138–6141.
31. M. Nakano, N. I. Nakano, T. Higuchi, *J. Phys. Chem.* **71** (1967) 3954–3959.
32. C. J. Creswell, A. L. Allred, *J. Phys. Chem.* **66** (1962) 1469–1472.
33. H. Stamm, W. Lamberty, J. Stafe, *Tetrahedron* **32** (1976) 2045–2050.
34. A. V. C. Simionato, M.D. Cantú, E. Carrilho, *Microchemical journal*, **82** (2006) 214–219.
35. L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* **184** (1999) 311–318.
36. D. O. Vaz, A. N. Fernandes, B. Szpoganicz, M. M. D. Sierra, *Ecletica Quím.* **35** (2010) 147–152.
37. S. A. Rahim, S. Hussain, M. Farooqui, *Chem. Sci. Trans.* **4** (2015) 176–180.
38. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 11–12.
39. G. Nocton, A. Nonat, C. Gateau, M. Mazzanti, *Helv. Chim. Acta* **92** (2009) 2257–2273.
40. V. Petrović-Petroković, D. Kidemet, R. Odžak, D. Parat, I. Primožić, V. Šimunić, *Praktikum organske kemije*, Zavod za organsku kemiju, Kemijski odsjek prirodoslovnog-matematičkog fakulteta, Zagreb, rujan 2004, str. 30
41. M. Modrušan, *Određivnaje kinetičkih i termodinamičkih veličina u otopini iz eksperimentiranja podataka*, Završni rad, Prirodoslovno matematički fakultet, Sveučilište u Zagreb, 2018, str. 26–27.
42. R. S. Macomber, *J. Chem. Educ.* **69** (1992) 375–378.

43. M. J. Hyens, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1993) 311–312.
44. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 12.
45. N. Hayashi, T. Ujihara, K. Kohata, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **68** (2004) 2512–2518.
46. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 13–15.
47. L. W. Städe, T. T. Nielsen, L. Duroux, R. Wimmer, K. Shimizu, K. L. Larsen, *Beilstein J. Org. Chem.* **11** (2015) 514–523.
48. V. Kubáň, J. Havel, *Acta Chem. Scand.* **27** (1973) 528–540.
49. H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D. Zuberbühler, *Talanta*, **32** (1985) 257–264.
50. J. Ghasemi, A. Niazi, M. Kubista, A. Elbergali, *Anal. Chim. Acta* **455** (2002) 335–342.
51. B. A. Blight, C.A. Hunter, D. A. Leigh, H. McNab, P. I. T. Thomson, *Nat. Chem.* **3** (2011) 246–250.
52. T. Rinkovec, *Primjena kalorimetrije u termodinamičkoj karakterizaciji kemijskih i fizikalnih procesa u supramolekulskim i biokemijskim sustavima*, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2001, str. 9–11.
53. S. Kitamura, K. Nakatani, T. Takaha, S. Okada, *Macromol. Rapid Commun.* **20** (1999) 612–615.
54. C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular chemistry Volume 1*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, 2012, str. 105–128.
55. C. E. O. Roesky, E. Weber, T. Rambusch, H. Stephan, K. Gloe, M. Czugler, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 1104–1112.
56. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 27–37.
57. P. J. Garratt, A. J. Ibbett, J. E. Ladbury, R. O'Brien, M. B. Hursthouse, K. M. Abdul Malik, *Tetrahedron*, **54** (1998) 949–968.
58. C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 2495–2496.
59. G. Nocton, P. Horeglad, J. Pécaut, M. Mazzanti, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 16633–16645.
60. H. J. Schneider, T. Blatter, P. Zimmermann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 1161–1162.
61. B.L. Allwood, H. M. Colquhoun, J. Crosby, D. A. Pears, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed.* **23** (1984) 824–825.

62. J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **97** (1997) 1303–1321.
63. K. M. Ng, N. L. Ma, C. W. Tsang, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **12** (1998) 1679–1684.
64. O. B. Berryman, V. S. Bryantsev, D. P. Stay, D. W. Johnson, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 48–58.
65. A. V. Jentsch, D. Emery, J. Mareda, P. Metrangolo, G. Resnati, S. Matile, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50** (2011) 11675–11678.
66. Y. Morita, S. Suzuki, K. Sato, T. Takui, *Nat. Chem.* **3** (2011) 197–204.
67. S. Suzuki, Y. Morita, K. Fukui, K. Sato, D. Shiomi, T. Takui, K. Nakasuji, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 2530–2531.
68. G. D. Andreotti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1979) 1005–1007.
69. V. Stilinović, G. Horvat, T. Hrenar, V. Nemeč, D. Cinčić, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 5244–5257.
70. M. J. Langton, S. W. Robinson, I. Marques, V. Félix, P. D. Beer, *Nat. Chem.* **6** (2014) 1039–1043.
71. N. W. Alcock, W. D. Harrison, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1982) 251–255.
72. <https://en.wikipedia.org/wiki/Aurophilicity> (datum pristupa 16.5.2019)
73. J. P. Fackler Jr., R. J. Staples, Z. Assefa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1994) 431–432.
74. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger principles of biochemistry*, W. H. Freeman and company, New York, 2005, str. 47–58.
75. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 38–41.
76. <https://www.differencebetween.com/difference-between-liposome-and-vs-micelle/> (preuzeto 18. travnja 2019. god)
77. <https://courses.lumenlearning.com/wm-biology1/chapter/reading-phospholipids/> (preuzeto 18. travnja 2019. god)
78. <https://en.wikipedia.org/wiki/Solvation> (datum pristupa 2.6.2019)
79. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, John Wiley & Sons, 2009, str. 17–26.
80. N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of elements*, Butterworth-Heinemann, 1997, str. 911.

81. J. Rebek Jr., *Acc. Chem. Res.* **17** (1984) 258–264.
82. D. J. Cram, *Angew. Chem. Int.Ed.* **25** (1986) 1039–1057.
83. J. Hamacek, M. Borkovec, C. Piguet, *Dalton Trans.* **12** (2006) 1473–1490.
84. J. Rydberg, *Acta Chem. Scand.* **15** (1961) 1723–1738.
85. C. Bohne, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 4037–4050.
86. E. Ghidini, F. Ugozzoli, R. Ungaro, S. Harkema, A. A. El-Fadl, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 6979–6985.
87. H. Schneider, A. T. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 4037–4050.