

Dizajniranje makrocikličkih liganada za selektivnu ekstrakciju metalnih kationa

Kolarić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:849298>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-05**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije; istraživački smjer

Ana Kolarić

**Dizajniranje makrocikličkih liganada za selektivnu ekstrakciju
metalnih kationa**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije; istraživački smjer

Ana Kolarić

**Dizajniranje makrocikličkih liganada za selektivnu ekstrakciju
metalnih kationa**

Diplomski rad

Mentor: doc.dr.sc. Tomislav Balić

Osijek, 2021.

Prvenstveno, zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Baliću na nesebičnoj pomoći, savjetima i konstruktivnim kritikama te što mi je svojim vodstvom pomogao uspješno završiti veliko životno poglavlje.

Zahvaljujem se svojim prijateljima, kolegama i drugoj obitelji, mojim Snobićima, na motivaciji i podršci kroz studentske dane. Zahvaljujem se i mojoj „maloj“ Nini na svim proslavljenim bitnim, ali i onim manje bitnim životnim trenucima. Hvala i mojim prijateljicama Adrijani i Valentini s kojima sam sve ovo proživjela i bez kojih ova životna priča ne bi bila ista.

A ponajviše hvala mojoj obitelji, roditeljima- Marini i Kruni te bratu Petru koji su uvijek bili uz mene i pružili mi neumornu i bezuvjetnu podršku, koji su bili dio svakog mog uspona, ali i pada, koji su me naučili da uvijek treba gurati dalje, koji su tolerirali moje promjene raspoloženja i povremeno isključivanje od stvarnosti. Iako možda nisam često pokazivala ili govorila zahvalna sam Vam do neba za sve. Bez Vas ne bih postala ovo što sam danas.

Hvala i svima onima koji su na bilo koji način pridonijeli ovom životnom poglavlju.

Od srca, Ana

Ovaj rad posvećujem svome djedu Marku. Nedostaješ mi.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

**DIZAJNIRANJE MAKROCIKLIČKIH LIGANDA ZA SELEKTIVNU
EKSTRAKCIJU METALNIH KATIONA**

Ana Kolarić

Rad je izrađen na: Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Mentor: doc. dr. sc. Tomislav Balić

Sažetak:

Makrociklički spojevi su cikličke makromolekule ili ciklički dio makromolekule koji se sastoji od najmanje devet atoma u prstenu od kojih su najmanje tri donorna atoma. U ovom radu proučavani su makrocikli kao takvi, njihove konformacije (endo / egzo), makrociklički efekt i konstanta stabilnosti, podjela prema obliku i funkcionalnim skupinama te prema vrsti i broju donorskih atoma. Također je opisano kompleksiranje metalnih iona i kompleks domaćin-gost. Kao metoda izdvajanja metalnih iona opisana je ekstrakcija koja ima mogućnost detekcije metala u vrlo niskim koncentracijama. Ujedno, navedena su „pravila“ i činjenice o kojima je potrebno voditi računa prilikom dizajniranja makrocikličkih liganda za ekstrakciju metalnih iona.

Diplomski rad obuhvaća: 44 stranice, 25 slika, 4 tablice, 18 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski jezik

Ključne riječi: dizajniranje liganada/ ekstrakcija/ makrocikli/ metalni kation/ selektivnost

Rad prihvaćen: 01.09.2021.

Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. doc. dr. sc. Martina Medvidović-Kosanović, predsjednica
2. doc. dr. sc. Tomislav Balić, mentor i član
3. doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik, članica

Rad je pohranjen: Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, Osijek

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Department of Chemistry

Graduate Study of Chemistry

Scientific Area: Natural Sciences

Scientific Field: Chemistry

MACROCYCLIC COMPOUNDS DESIGN FOR SELECTIVE COMPLEXATION OF METAL IONS

Ana Kolarić

Thesis completed at: Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Supervisor: Assist. Prof. Tomislav Balić, PhD

Abstract:

Macrocyclic compounds are cyclic macromolecules or a cyclic part of macromolecule consisting of at least nine ring atoms of which at least three are donor atoms. In this paper, macrocycles as such, their conformations (endo / exo), macrocyclic effect and stability constant, classification according to shape, functional groups, types and number of donor atoms were studied. Metal ion complexation and host-guest complex are also described. As a method of extracting metal ions, extraction which can detect metals in a very low concentrations has been described. At the same time, the „rules“ and facts that need to be taken into account when designing macrocyclic ligands for metal ion extraction are stated.

Thesis includes: 44 pages, 25 figures, 4 tables, 18 references

Original in: croatian

Keywords: ligand design/ extraction/ macrocycles/ metal cation/ selectivity

Thesis accepted: September 1st, 2021.

Reviewers:

1. Assist. Prof. Martina Medvidović-Kosanović, PhD
2. Assist. Prof. Tomislav Balić, PhD
3. Assist. Prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD

Thesis deposited in: Department of Chemistry library, Kuhačeva 20, Osijek

Sadržaj

1.	Uvod.....	1
2.	Literaturni pregled.....	2
2.1.	Makrociklički spojevi.....	2
2.1.1.	Povijest makrocikličkih spojeva.....	3
2.1.2.	Klasifikacija makrocikličkih sustava.....	4
2.2.	Makrociklički efekt	5
2.3.	Parametri za određivanje selektivnosti kationa i stabilnosti kompleksa	8
2.3.1.	Odnos domaćin-gost.....	8
2.3.2.	Veličina kationa i šupljina liganda	9
2.3.3.	Vrsta donorskih atoma.....	12
2.3.3.1.	Kisik kao donor (eterska skupina).....	12
2.3.3.2.	Negativno nabijeni kisik kao donor.....	14
2.3.3.3.	Neutralni zasićeni dušikov atom kao donor	15
2.3.3.4.	Nezasićeni dušikov atom kao donor.....	15
2.3.3.5.	P, As, S i Se kao donorski atomi	16
2.3.3.6.	Konformacija donorskih atoma	16
2.4.	Geometrija kelatnog prstena.....	17
2.5.	Sterički i induktivni efekt	20
2.6.	Ekstrakcija i kompetitivan transport.....	22
2.6.1.	Ekstrakcija	22
2.6.1.1.	Ekstrakcija tekuće-tekuće.....	22
2.6.1.2.	Ekstrakcija toksičnih metala.....	23
2.6.1.3.	Selektivna ekstrakcija.....	23
2.6.1.4.	Ekstrakcija izmjenom aniona	24
2.6.1.5.	Ekstrakcija solvatacijom.....	24
2.6.1.6.	Odvajanje izotopa.....	24
2.6.2.	Sinergizam.....	25
2.6.3.	Ionska solvatacija	26
2.6.4.	Proton-ionizirani makrociklički spojevi	26
2.6.5.	Transport kroz biološku membranu.....	26
2.7.	Dizajniranje makrocikličkih liganada.....	28
2.7.1.	Specifično kompleksiranje većih metalnih iona.....	30
2.7.2.	Ligandi za kompleksiranje visoko nabijenih metalnih iona	33

3.	Zaključak.....	34
4.	Literatura	35
5.	Životopis.....	37

1. Uvod

Posljednjih nekoliko desetljeća među najistraživanijim područjima kemije je supramolekulska kemija, u koju možemo svrstati i makrocikličke spojeve. Makrocikli su kružne molekule koje se sastoje od najmanje devet atoma u prstenu i najmanje tri donorna atoma. [1] Sinteza krunskih etera, spojeva koji sadrže atome kisika kao donorne atome, bila je početak kemije makrocikličkih spojeva. Kasnije su sintetizirani aza-krunski eteri, spojevi koji sadrže dušik te tia-krunski eteri koji sadrže sumpor kao donorne atome.

Sve veći problem posljednjih nekoliko desetljeća predstavlja zagađivanje okoliša koje ima negativan utjecaj na ljudski organizam. Jedan od mogućih načina rješavanja ovog problema su makrociklički spojevi koji mogu vezati specifične molekule ili metalne katione. Makrocikličke spojeve također možemo pronaći kao osnovne građevne jedinice ljudskog organizma, primjer su hemoglobin, mioglobin, citokromi i drugi. Karakteristika svih makrocikličkih kompleksa je velika termodinamička i kinetička stabilnost što se naziva makrocikličkim efektom. Ostala svojstva koja mogu utjecati na stabilnost su svojstva donornih atoma i metalnih iona, kristalna struktura i veličina makrocikličkog prstena.

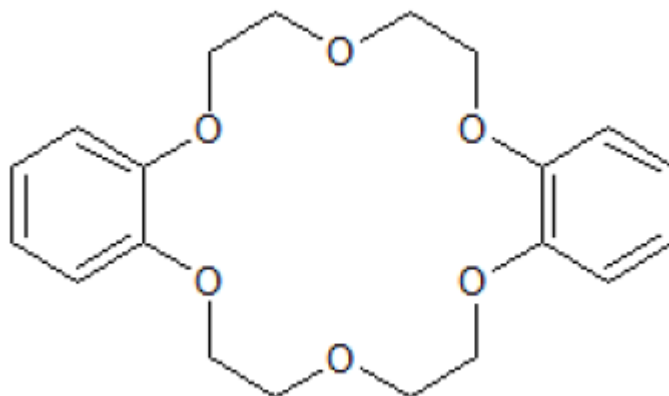
Cilj ovog rada je na temelju literaturnih pregleda istražiti koji čimbenici utječu na kompleksaciju spoja, konformaciju donorskih atoma, veličinu i geometriju makrocikličkog prstena, istražiti utjecaj steričkog i induktivnog efekta te proučiti dizajniranje spojeva za ekstrakciju.

2. Literaturni pregled

2.1. Makrociklički spojevi

Makrociklički spoj je ciklička makromolekula ili ciklički dio makromolekule. Nešto drugačija definicija može se izvesti promatranjem makrocikličkih spojeva kao potencijalnih liganada za vezanje metalnih vrsta. U tom kontekstu, makrociklički ligand definira se kao polidentantni ligand koji se sastoji od najmanje devet atoma u prstenu od kojih su najmanje tri donorna atoma. [1]

Krunske etere prvi puta je uspješno sintetizirao 1967. godine Charlesa John Pedersen. Reakcijom benzen-1,2-diola i kloriranog ugljikovodika nastali su bijeli kristali krunskog etera dibenzo-18-kruna-6 (Slika 1.).



Slika 1. Strukturna formula dibenzo-18-kruna-6; Pedersenov krunski eter. [2]

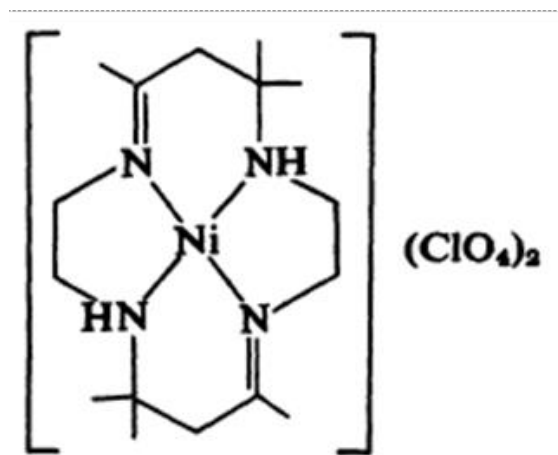
S obzirom da je prvi sintetizirani krunski eter imao samo 18 atoma, od kojih su 6 atoma kisika, odnosno donorski atomi, njihovo otkriće nije izazvalo veliki interes. Detaljnijim istraživanjima otkrivena je mogućnost kompleksiranja makrocikličkih liganada s drugim atomima, kao što je kalijev ion. [2]

2.1.1. Povijest makrocikličkih spojeva

Koordinacijski spojevi koji sadrže makrocikličke ligande su bili dobro poznati i proučavani od početka 20. stoljeća, no s vrlo malim zanimanjem šire znanstvene zajednice.

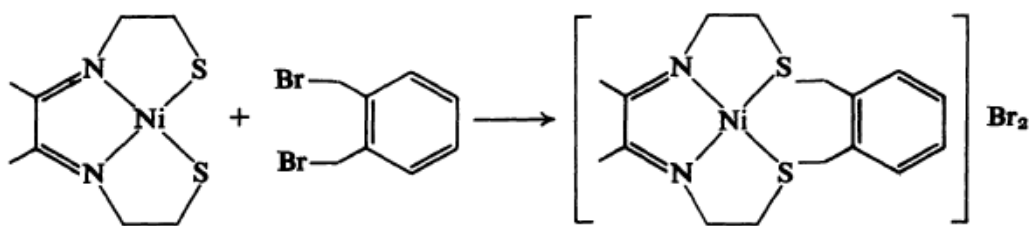
Linstead, Elvidge i suradnici su u nizu svojih radova 1950-ih godina izvijestili o sintezi raznih makrocikličkih spojeva. Zabilježeni su kompleksi makrocikala s bakrom, niklom, kobaltom i drugim metalima. Prvi sintetski makrociklički spojevi pripremljeni su prije 1960. godine, no oni nisu bili pripremljeni s ciljem proučavanja njihove koordinacije, strukture i sličnih karakteristika već je sinteza koordinacijskih spojeva koji sadrže makrocikličke ligande u većini slučajeva bila slučajna, usputna za istraživanje, a ne glavni motiv za provođenje istraživanja. [3]

Skupine znanstvenika, radeći samostalno, početkom šezdesetih godina sintetizirale različite koordinacijske spojeve koji su sadržavali različite sintetičke makrocikličke ligande. [3] Curtis, koji je radio na Novom Zelandu, opisao je reakciju između *tris*-etilendiaminikla (II), perklorata i acetona, a dobiveni spoj prikazan je na slici 2.



Slika 2. Curtisov makrocikl. [3]

Znanstvenici Thompson i Busch prvi su proveli ciljanu sintezu spoja koji sadrži novi sintetski makrociklički ligand (Slika 3.).



Slika 3. Thompsonova i Buscheva reakcija i dobiveni spoj. [3]

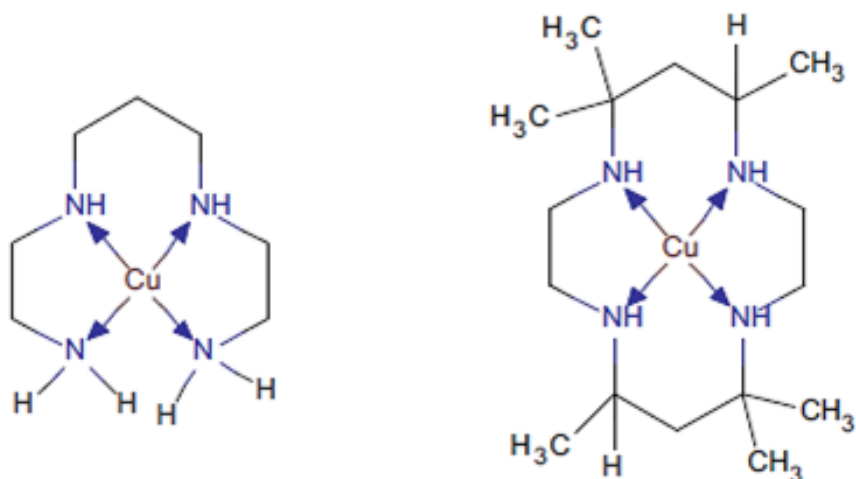
Naravno, provedeno je još istraživanja makrocikličkih spojeva koja nisu navedena u ovom radu. No, sva istraživanja provedena od sredine 1960-ih godina do danas koncentrirala su se na sintezu, karakterizaciju i reakcije spojeva koji sadrže makrocikličke ligande koji mogu poslužiti kao modeli za spojeve za koje se zna da imaju značajnu biološku ulogu.

2.1.2. Klasifikacija makrocikličkih sustava

Moguće je podijeliti makrocikličke sustave na dva načina. Prvi način je s obzirom na oblik i funkcionalne skupine. Prema toj klasifikaciji postoje: krunasti eteri, anuleni, makrocikli s privjescima, kriptandi, sferandi i brojni drugi. Prema vrsti i broju donorskih atoma moguće je podijeliti makrocikle ako ih smatramo ligandima. Na temelju ove klasifikacije postoje aza-makrocikli, spojevi s dušikovim atomima kao ligandima, oksa-makrocikli, s kisikovim atomima te tia-makrocikli, sa sumporovim atomima. Postoji i skupina mješovitih makrocikličkih spojeva gdje se svrstavaju makrocikli s više vrsta donorskih atoma te se nazivaju s obzirom na broj i vrstu prisutnih donorskih atoma. Na primjer, spoj s 2 dušikova i 2 kisikova atoma svrstava se u skupinu dioksa-diaza makrocikla. [1]

2.2. Makrociklički efekt

Makrociklički efekt, zajedničko je svojstvo svih makrocikličkih spojeva, a može se definirati kao povećana termodinamička stabilnost makrocikličkog kompleksa uzrokovana povećanim afinitetom makrocikličkog liganda prema određenom metalu u odnosu na aciklički kompleks s istim metalom.[2] Makrociklički efekt prvi puta je uočen na primjeru dva tetraaza bakrova (II) kompleksa prikazanog na slici 4. Stabilnost cikličkog spoja bila je 10 000 puta veća od acikličkog zbog čega je uočena važnost ciklizacije, odnosno makrocikličkih liganada. [2]



Slika 4. Strukturni prikaz cikličkog bakrova (II) kompleksa i acikličkog bakrova (II) kompleksa. [2]

Kao jedna od posljedica makrocikličkog efekta je smanjenje brzine disocijacije. Disocijacija kod liganada u obliku ravnog lanca započinje od jednog kraja prema drugome, dok kod makrocikala ovakva disocijacija nije moguća zbog blizine donorskih atoma. [14]

Postoje još određene prednosti u proučavanju makrocikličkog efekta kod krunskih etera u odnosu na tetraaminske ligande:

- i. Ligandi su nenabijeni pri neutralnom pH i njihova sposobnost kompleksiranja ne ovisi o pH;
- ii. Među metalnim ionima koji tvore komplekse s tim ligandima također su i lužine te zemnoalkalijski kationi koji se mogu smatrati jednostavnim nabijenim kuglama koji imaju specifične stereokemijske preferencije;
- iii. Kinetika reakcija je vrlo brza pa su ravnotežna mjerenja lako dobivena. [3]

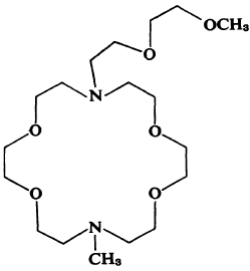
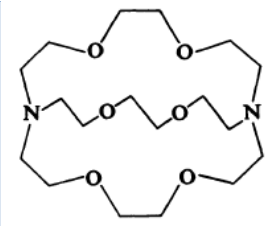
Jačina makrocikličkog efekta iskazuje se preko konstante stabilnosti (K_{st}), što je prikazano jednačinom (1). Konstanta stabilnosti je veća što je „povezanost“ metalnog kationa i makrocikličkog liganda bolja. Čimbenici koji također imaju utjecaj na konstantu stabilnosti su sterički efekt, geometrija veznih orbitala te veličina i konformacija donorskih atoma. [1]



$$K_{st} = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (1)$$

Još jedan vrlo bitan učinak koji treba spomenuti je kriptandni efekt gdje dodavanjem jednog spojnog mosta na makrociklički prsten nastaje makrobiciklički ligand ili kriptand kod kojeg je uočena poboljšana stabilnost strukture. Ovaj učinak prikazan je u Tablici 1. Jednostavnim spajanjem visećeg kraka liganda 1 na suprotnu stranu molekule, kako bi se formirao ligand 2, uočeno je povećanje konstante stabilnosti za K^+ kompleksa za otprilike 10^5 . Dakle, stvaranje prikladno zatvorene šupljine povećava stabilnost kompleksa metala. [3]

Tablica 1. Vrijednost logaritama konstante ravnoteže ($\log K$) za reakciju nekoliko metalnih iona s makrocikličkim ligandom i makrobicikličkim ligandom (u 95%-tnom metanolu na 25°C). [3]

Ligand	$\log K$				
	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
 Ligand 1	3,35	4,80	*	*	*
 Ligand 2	7,21	9,75	7,60	11,5	12

*- podaci nisu navedeni u literaturi

Makrociklički spojevi se mogu podijeliti u tri kategorije s obzirom na makrociklički i kriptandni efekt:

- i. Makrocikli koji sadrže samo jednu vrstu donorskog atoma (O, N ili S) pokazuju makrociklički efekt;
 - ii. Makrocikli koji sadrže dvije vrste donorskih atoma (O i S, O i N) ne pokazuju makrociklički efekt;
 - iii. Makrocikli koji sadrže dvije vrste donorskih atoma (O i N) pokazuju kriptandni efekt.
- [3]

Mijenjanjem i prilagođavanjem određenih čimbenika može se dizajnirati ligand koji će biti kvantitativno selektivan za određeni metalni kation.

2.3. Parametri za određivanje selektivnosti kationa i stabilnosti kompleksa

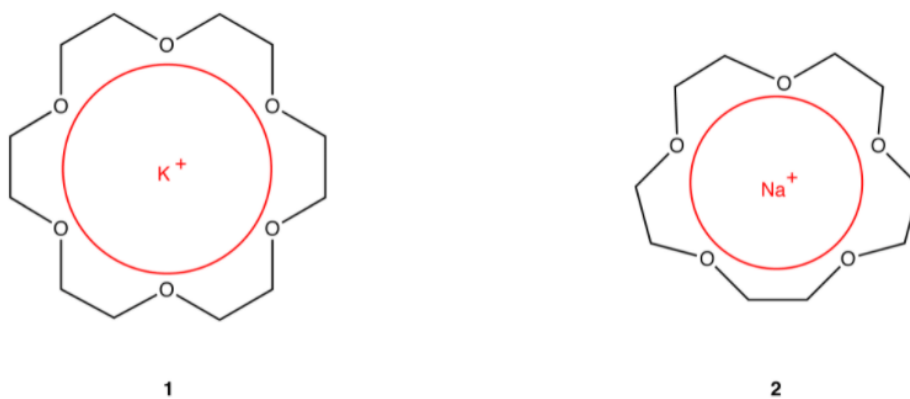
Struktura makrocikla i elektronski efekti, kao i broj vezujućih mjesta u makrociklu utječu na selektivnost makrocikličkih spojeva. Jedna od zanimljivijih karakteristika makrocikličkih spojeva je njihova sposobnost da selektivno vežu određene katione u odnosu na druge katione koji mogu biti prisutni u otopini. Ovo područje se i dalje aktivno razvija, a istražuju se i novi ligandi koji će biti specifični za pojedine katione. Također se razmatraju različite karakteristike liganda, kationa i reakcijskog medija koje mogu biti odgovorne za samu selektivnost. [4]

2.3.1. Odnos domaćin-gost

Kemija koja se bavi proučavanjem odnosa domaćin-gost kompleksa, zapravo je bazirana na proučavanju strukture i složenoj kompleksaciji molekularnih kompleksa. U literaturi se navodi da veći domaćin, reda veličine otprilike 2000 jedinica mase, veže manjeg gosta koji ima molekularnu masu u stotinama jedinica mase ili čak manju. [5] Da bi nastao kompleks, domaćin i gost moraju imati vezna mjesta i steričke barijere kako bi mogli nadopunjavati međusobne strukture, pa nastanak kompleksa zapravo ovisi o međusobnom prepoznavanju između domaćina i gosta.

Makrociklički spojevi predstavljaju početak u potrazi za razumijevanjem fizikalno-kemijske osnove kompleksacije, prepoznavanja i katalize od strane domaćina.

Na slici 5. prikazano je da 18-kruna-6 tvori stabilan kompleks s K^+ , ali ne i s Na^+ ; dok je kod 15-kruna-5 obrnuto, on tvori stabilan kompleks s Na^+ , ali ne i s K^+ ($18\text{-kruna-6} > 15\text{-kruna-5}$; $K^+ > Na^+$). Budući da je promjer šupljine molekule krunskog etera više-manje konstantan, sposobnost molekule krunskog etera da tvori stabilan domaćin-gost kompleks s metalnim ionom vrlo je selektivna. [6]



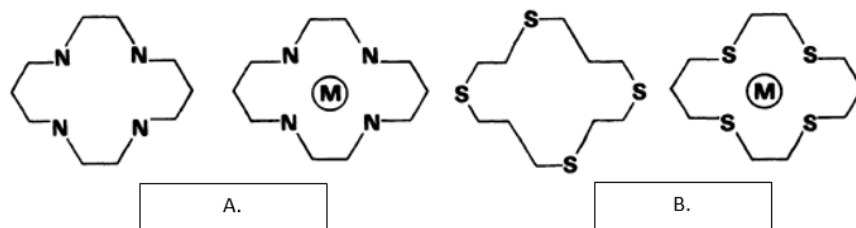
Slika 5. Domaćin-gost kompleks; 1. 18-kruna-6 kompleks s K^+ ; 2. 15-kruna-5 kompleks s Na^+ . [6]

2.3.2. Veličina kationa i šupljina liganda

Od početka istraživanja krunskih etera bilo je poznato da ligandi najsnažnije kompleksiraju one metalne ione čiji ionski kristalni polumjer najbolje odgovara polumjeru šupljine koju tvori prsten nakon kompleksacije. [3] Osim uobičajenih parametara koji utječu na metal-ionsku specifičnost liganda otvorenog lanca, poput strukture okosnice i donorskih atoma, ciklički ligandi mogu se regulirati promjenom veličine makrocikličke šupljine. Na taj način, mehanizam za isključivanje iona na temelju njihovog radijusa postaje dostupan. [4]

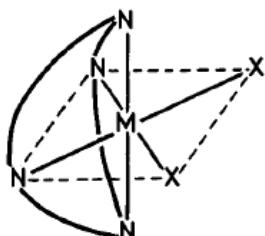
Aciklički ligandi imaju nekoliko mogućnosti prilagodbe metalnom kationu koje makrociklički spojevi, baš zbog svoje cikličnosti, nemaju, pa je važno da se veličina slobodnog veznog prostora makrocikličkog prstena donekle poklapa s veličinom metalnog kationa. [1] Ako se slobodni vezni prostor i metalni kation dobro poklapaju i njihova konstanta stabilnosti (K_{st}) je veća, dobiveni kompleks će biti stabilniji. Ako je ligand rigidan, a metalni ion prevelik, nastati će egzo makrociklički kompleks gdje metalni ion veže dva ili više liganda (2:1 kompleks), no ukoliko je metalni ion malog radijusa može nastati polimetalni kompleks. [1]

Očito je da je blisko podudaranje radijusa metal-iona i veličine šupljine u makrocikličkom ligandu povezano s povećanom stabilnošću sustava. Stoga je moguće selektivno vezati usko povezane metalne ione na temelju njihove relativne veličine u odnosu na veličinu šupljine liganda. Rigidni ligandi manje su sposobni nadoknaditi neusklađenosti veličine centralne šupljine i metal-iona. Za takve sustave, ako je metalni ion manji od veličine šupljine kation će propasti kroz šupljinu (ako ligand smatramo nefleksibilnim), a složena formacija će tada voditi k izduženim vezama metal-ligand. U slučaju da je metalni ion prevelik, on se može nasloniti do njega te će doći do promjene duljine veze ili metalni ion neće biti smješten u ravninu. Objе ove situacije biti će povezane s destabilizacijom u odnosu na slučaj „idealne prilagodbe“ te će dovesti do smanjenja stabilnosti sustava. [3] Dobro uklapanje metalnog iona i liganda dovodi do selektivne stabilizacije specifičnih kompleksa, to jest do metal-ion-selektivne kompleksacije. Na slici 6. prikazano je nekoliko primjera makrocikala i njihovih kompleksa s metalnim kationima. Na slici 6. pod A vidljivo je da nekompleksirani ciklam zadržava istu konformaciju i nakon kompleksiranja s metalnim ionima kao što su Cu(II) ili Ni(II), što je vjerojatno posljedica intramolekulskih vodikovih veza koje se nalaze u slobodnom ligandu. Na slici 6. pod B, ekvivalent ciklama ima sve donorske skupine usmjerene prema van, ali su nakon kompleksiranja s metalnim ionima donorski atomi okrenuti prema prstenu. [3]

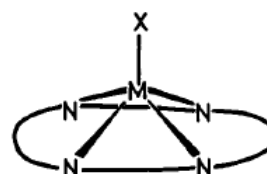


Slika 6. Pojednostavljene strukture makrocikala i njihovih kationskih kompleksa.
 A. ciklam prije i nakon kompleksiranja; B. ekvivalent ciklama prije i nakon kompleksiranja.
 [3]

Valja razmotriti još jedna slučaj, a to je kada su u pitanju neki prijelazni ioni. Umjesto promjene u udaljenosti metal-ligand veze, metalni ion može promijeniti svoje spinsko stanje uz istodobnu promjenu radijusa kako bi se bolje prilagodio makrocikličkom prstenu. Važno je spomenuti da makrocikli mogu ograničeno radijalno proširiti središnju šupljinu i tako povećati svoju fleksibilnost. U ovom slučaju, metalni ion koji je prevelik za šupljinu može biti povezan savijanjem fleksibilnog makrocikla, čime se omogućuje postizanje normalne udaljenosti veze metal-ligand (Slika 7.). Međutim, to nije uvijek slučaj. Za sterički krute prstene takvo savijanje liganda biti će energetski nepovoljno u odnosu na pomak metalnog iona iz donorske ravnine prstena. U ovom slučaju metal je vrlo često vezan za aksijalni ligand kao što je prikazano na slici 8. [4]



Slika 7. Fleksibilni makrocikl (savijanje). [4]



Slika 8. Metal vezan za aksijalni ligand. [4]

No, postavlja se ključno pitanje - kako se uopće utvrđuje veličina šupljine u ligandu? Različite vrste molekularnih modela korištene su za pronalaženje raspona vrijednosti za promjer šupljine. Kao što je prikazano u Tablici 2., razlika između modela Corey-Pauling-Kolton (CPK) i Fisher-Hirschfelder-Taylor (FHT) je vidljiva. Danas se precizno određivanje položaja atoma može odrediti pomoću rendgenskog zračenja. Iz tablice se može primijetiti da CPK model daje veličine prstena koje su najskladnije rezultatima rendgenskog zračenja. Kako bi se dobila bolja procjena ispravne veličine šupljine prstena međuatomske udaljenosti se mogu prilagoditi oduzimanjem Van der Waalsovih radijusa donorskih atoma. [3]

Tablica 2. Promjer šupljina za razne cikličke polietere. [3]

Promjer šupljine / pm			
Molekula	CPK model	FHT model	Rendgensko zračenje
12-kruna-4	120	150	
Benzo-15-kruna-5	170	220	172 (Na ⁺ kompleks)
			184 (K ⁺ kompleks)
18-kruna-6	260	320	274-286 (K ⁺ kompleks)
			267-284 (Rb ⁺ kompleks)
			273-285 (Cs ⁺ kompleks)

Stabilnost kompleksa 18-kruna-6 je maksimalna s alkalijskim i zemnoalkalijskim kationima, a šupljini u prstenu najbolje odgovaraju K⁺ i Ba²⁺, koji imaju najveću vrijednost log*K* te veću vrijednost energije elektrostatičke veze što je vidljivo u Tablici 3. Postoje i drugi kationi, Ag⁺, Tl⁺, Hg²⁺ i Pb²⁺ koji također slijede ovo pravilo veličine.

Tablica 3. Vrijednosti log*K*, ΔH i $T\Delta S$ za komplekse 18-kruna-6 s određenim metalnim kationima (u vodi pri 25°C). [3]

Ioni	log <i>K</i>	$\Delta H / \text{kcal mol}^{-1}$	$T\Delta S / \text{kcal mol}^{-1}$
Na ⁺	0,8	-2,25	-1,16
K ⁺	2,03	-6,21	-3,40
Rb ⁺	1,56	-3,82	-1,7
Cs ⁺	0,99	-3,97	-2,6
Ba ²⁺	3,87	-7,58	-2,3

Za cikličke polietere manje od 18-kruna-6 nema puno podataka, osim za 15-kruna-5 i derivate. Kod 15-kruna-5 nije uočena selektivnost prema određenom kationu, što odgovara činjenici da je šupljina premala. Otprilike slična situacija je i kod polietera većih od 18-kruna-6, pa veličina šupljine prestaje biti od velike važnosti u određivanju selektivnosti, a drugi čimbenici postaju sve značajniji. [3]

Moglo bi se zaključiti da manji makrocikli bolje vežu manje katione od većih i obrnuto - da veći makrocikli bolje vežu veće katione od manjih.

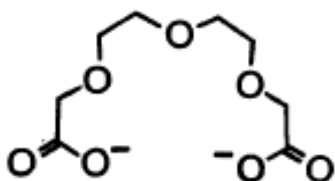
2.3.3. Vrsta donorskih atoma

Makrocikličke spojeve moguće je podijeliti u dvije skupine s obzirom na vrstu donorskih atoma. Prva skupina ima tendenciju povezivanja s kationima prijelaznih metala, a u tu skupinu spadaju makrocikli koji sadrže atome dušika, sumpora, fosfora i / ili selena. [2] Druga skupina karakteristična je po tendenciji povezivanja s kationima prve i druge skupine, a čine je makrocikli koji sadrže etersku skupinu, odnosno atom kisika. Ova karakteristika može se objasniti HSAB (*eng. Hard and Soft Acid and Bases*) principom, prema kojem eterska skupina, odnosno atom kisika, spada u tvrde baze, dok amino i imino skupine koje sadrže atome dušika spadaju u meke baze. [2] Prema HSAB principu povezivanjem odgovarajućih kationa za makrocikličke ligande postiže se povoljna termodinamička stabilnost nastalih kompleksnih spojeva.

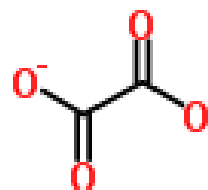
Moguće su dvije promjene u veličini makrocikličkog prstena, a imaju veze s utjecajem donorskih atoma. Naime, povećanjem broja donorskih atoma te povećanjem ugljikovih mostova može se manipulirati veličinom makrocikla. Veća gibljivost makrocikla uočena je prilikom dodatka zasićenih ugljikovodičnih lanaca u odnosu na aromatske jedinice, također skupine poput amidne ili esterske stabiliziraju strukturu. [2]

2.3.3.1. Kisik kao donor (eterska skupina)

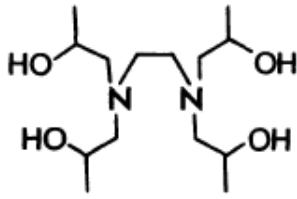
Iako je atom kisika kao takav relativno loš ligand i njegova svojstva kompleksiranja su teška za proučavanje, kisik kao dio liganda koji sadrži jače koordinirajuće skupine ima bolja svojstva i mogućnost kompleksiranja se povećava. Nadalje, može se usporediti utjecaj donorskih skupina kisika na stabilnost s ligandima koji ne sadrže neutralne donore kisika, ali imaju neka slična svojstva. Prvi takav ligand je DETODA (Slika 9.), to jest dikarboksilna kiselina poput oksalne (Slika 10.), ali sadrži tri dodatna donora kisika. Drugi ligand je THPED (Slika 11.) koji je poput diamina, etilendiamina (Slika 12.), ali sadrži dodatne četiri skupine („ruke“) koje sadrže neutralne donore kisika. [7]



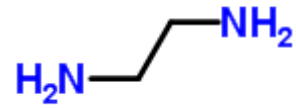
Slika 9. Strukturni prikaz DETODA. [7]



Slika 10. Strukturni prikaz oksalata. [8]

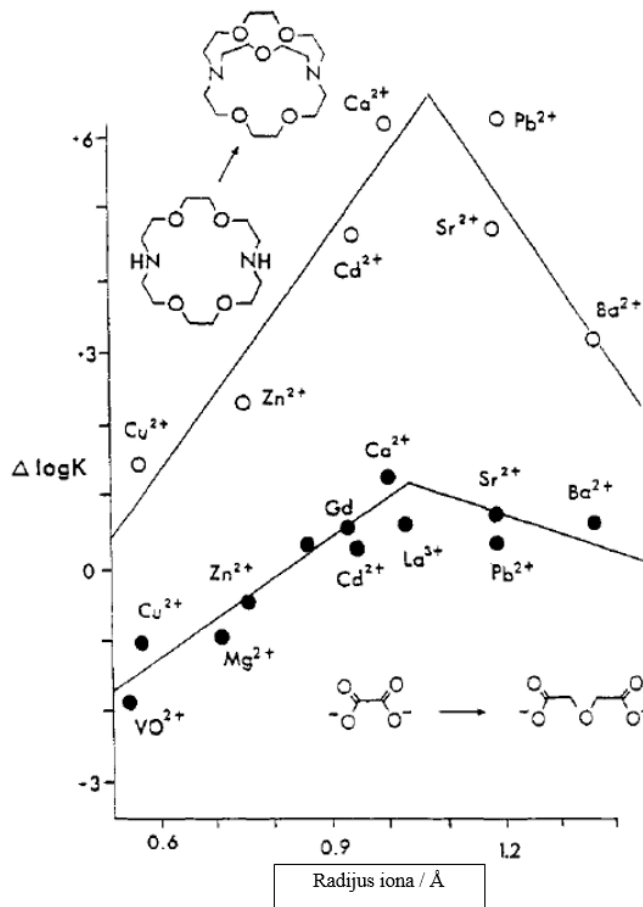


Slika 11. Strukturni prikaz THPED. [7]



Slika 12. Strukturni prikaz etilendiamina. [9]

Promjena u stabilnosti kompleksa nastala određenom promjenom u strukturi liganda može se izračunati pomoću $\Delta \log K$. Istraživanja su pokazala da je linearni odnos $\Delta \log K$ pozitivniji za veći metalni ion. Dodatkom neutralnih donora kisika veliki ioni, poput Pb(II) ili Sr(II), pokazuju povećanu stabilnost, dok mali metalni ioni poput Cu(II) ili Mg(II) pokazuju nepovoljne promjene u stabilnosti. [7] Na slici 13. grafički je prikazan utjecaj dodatka neutralnih donora kisika postojećim ligandima kao funkcija radijusa iona. Gornji graf (prazni kružići) je prikaz za kriptand-2,2,1 u odnosu na 18-aneN₂O₄, dok je donji graf (obojeni kružići) prikaz za oksidiacetat u odnosu na oksalat. [10]



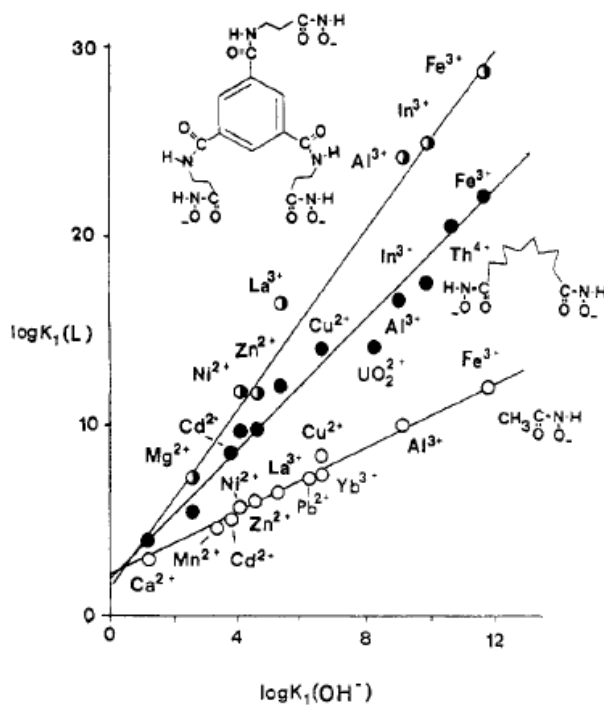
Slika 13. Grafički prikaz promjene u konstanti stabilnosti prilikom dodatka neutralnih donora kisika. [10]

Iz slike 13. može se zaključiti da dodatak jednog mosnog neutralnog atoma kisika u 18-aneN₂O₄ kako bi se dobio kriptand-2,2,1 daje $\Delta \log K$ od oko 1,1 Å. U ovom slučaju pik $\Delta \log K$ se može objasniti u smislu ideje da je veličina šupljine u kriptandu-2,2,1 takva da najbolje odgovaraju ioni metala polumjera oko približno 1,1 Å. Stoga su metalni ioni s ionskim polumjerom >1,1 Å preveliki, a njihovi kompleksi se destabiliziraju steričkim efektom. Također pik od 1,1 Å vidljiv je i kod oksidiacetata u odnosu na oksalat, ali u ovom slučaju sterički efekt i njegov utjecaj je zanemariv. [10]

Za kisik donorske markocikle varijaciju u veličini šupljine prati varijacija broja donora kisika i njegove etilenske skupine. Varijacija u veličini šupljine povezana je s promjenom veličine premosne skupine od etilena do trimetilena.

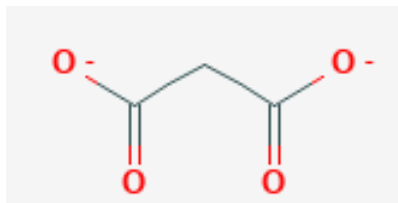
2.3.3.2. Negativno nabijeni kisik kao donor

Učinak negativno nabijenog kisika na stabilnost kompleksa ovisi o kiselosti metalnog iona, to jest afinitetu metalnog iona za negativni kisik. Selektivnost se povećava povećanjem ukupnog broja donora kisika i pretpostavlja se da će ligandi koji sadrže negativno nabijene donore kisika snažnije kompleksirati, na primjer, Fe(II) ione od ostalih metalnih iona poput Al(III) (Slika 14.). Međutim, sposobnost uklanjanja metalnih iona iz ljudskog tijela bez uklanjanja Fe(II) iona ovisi o relativnim afinitetima proteina za transport željeza prisutnih u tijelu kao što je transferin.

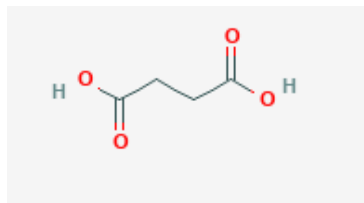


Slika 14. Odnos između konstante stabilnosti liganda koji sadrže negativno nabijene skupine donora kisika i $\log K(OH^-)$ za metalne ione. [10]

Ligandi s negativno nabijenim kisikom kao donorom su: malonat (Slika 15.), sukcinat (Slika 16.), citrat, 5-sulfosalicilna kiselina i drugi. [10]



Slika 15. Struktura malonata. [11]



Slika 16. Struktura sukcinata. [12]

Svojstva donora kisika, i neutralnog i negativno nabijenog, mogu se sažeti u dva „pravila“:

- i. Selektivnost velikih metalnih iona će se povećati dodavanjem neutralnih donora kisika u odnosu na male metalne ione;
- ii. Snaga koordinacije negativno nabijenih skupina povezana je s kiselošću metalnog iona i protonskom bazičnošću donora kisika. Selektivnost liganda za kiseliji metalni ion (Fe^{3+} , Al^{3+}) u odnosu na manje kiseli metalni ion (Zn^{2+} , Cu^{2+}) povećat će se povećanjem broj nabijenih kisikovih skupina. Sterički učinci obično dovode do pada stabilnosti manjih metalnih iona. [10]

2.3.3.3. *Neutralni zasićeni dušikov atom kao donor*

Donor dušika pokazuje jača koordinacijska svojstva s mnogim metalnim ionima od neutralnog donora kisika, pa je često moguća zamjena donora kisika s donorom dušika. Varijacije u jačini ligandnog polja mogu se objasniti većom jačinom donora, jer je primarni dušik zamijenjen sekundarnim dušikom. [10] No to nije uvijek slučaj, jer može doći do velikih padova u stabilnosti kompleksa i snage ligandnog polja.

2.3.3.4. *Nezasićeni dušikov atom kao donor*

Nezasićeni donor dušika piridin je jača baza od bilo kojeg zasićenog donora dušika. Piridin je tercijarni amin koji vodikovom vezom ne može dispergirati naboj iz Lewisovih kiselina u otapalo pa je on u vodenoj otopini slabija baza od zasićenih donora dušika. Druge nezasićene baze, poput nitrila, također pokazuju jaka koordinacijska svojstva u plinovitoj fazi, ali su relativno loši ligandi u vodi. Dušik je u tim ligandima sp^2 ili sp hibridiziran što dovodi do povećanja kovalentnog karaktera veze. Iako je protonska bazičnost ovakvih liganada manja od sp^3 hibridiziranih zasićenih dušika oni također mogu pokazati vrlo visoku jakost ligandnog polja. [10] Donori poput piridilne ili imidazolne skupine imaju sposobnost davanja rigidnosti ligandnom sustavu zbog rigidnih aromatskih sustava.

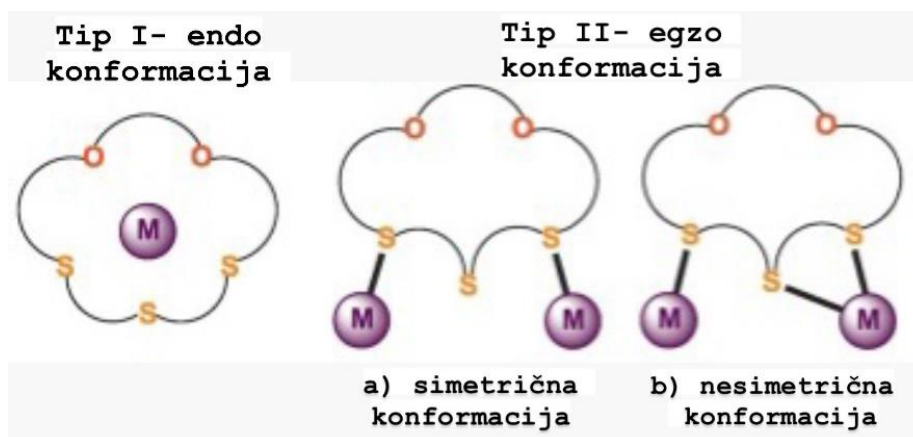
Nešto detaljnije o dušikovom atomu objašnjeno je u poglavlju 2.5. Sterički i induktivni efekt.

2.3.3.5. P, As, S i Se kao donorski atomi

Teži donorski atomi poput P, As, S i Se dobro se koordiniraju samo s mekanim metalnim ionima kao što su Ag(I), Au(I), Hg(II) ili Pd(II). Tiolna skupina je slabo kisela (pK je oko 9 ili 10), ali se veže na mnoge metalne ione s velikom kompleksnom snagom. Ligandi poput dimerkaptosukcinatne kiseline, koja ima dvije tiolne skupine, koriste se u liječenju trovanja živom. [10]

2.3.3.6. Konformacija donorskih atoma

Znanstvenici Park i Simons su uočili da nepodijeljeni elektronski parovi donorskih atoma mogu imati više konformacija (Slika 17.). Ukoliko su orijentirani prema unutrašnjosti makrocikličkog prstena imaju endo konformaciju, no ako su orijentirani van makrocikličkog prstena njihova konformacija je egzo. Konformacija donorskih atoma ovisiti će prvenstveno o energijski najstabilnijoj konformaciji makrocikličkog prstena. Iako se u praksi vrlo rijetko susreću ligandi u kojima su svi donorni atomi u endo konformaciji zbog odbijanja elektronskih parova. [1] Poznato je da metalni ioni prilikom vezanja za sustav uzrokuju konformacijske promjene donorskih atoma te se tako stvara povoljni položaj za nastajanje koordinativne veze.

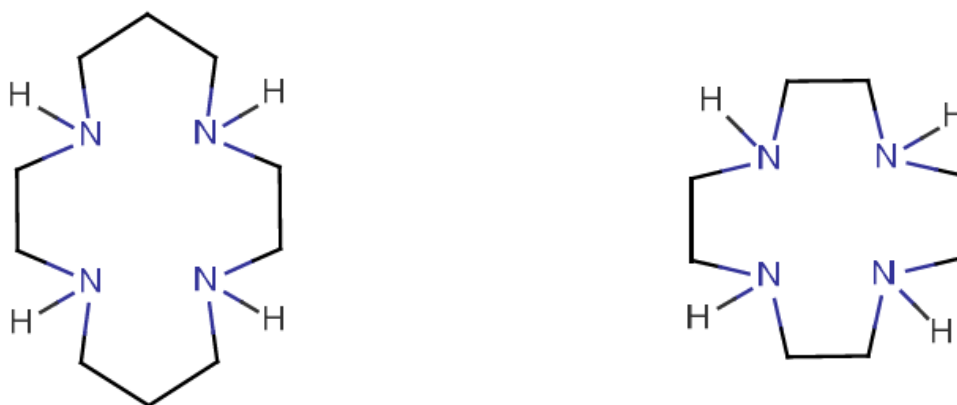


Slika 17. Shematski prikaz endo i egzo konformacija. [13]

2.4. Geometrija kelatnog prstena

Značajan utjecaj na konstantu stabilnosti i način vezanja metalnog kationa, osim veličine veznog prostora, ima geometrija d orbitala metalnog iona i geometrija kelatnog prstena.

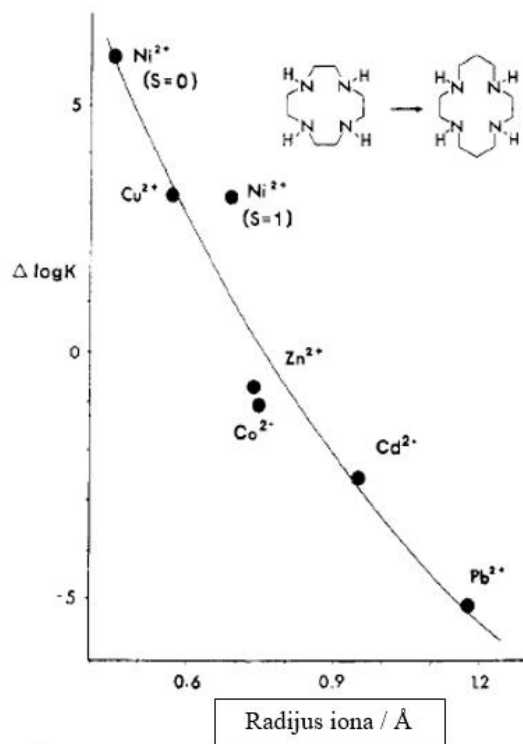
Očekivano je da bi veliki metalni ioni bili kompatibilniji s većim tetraaza makrociklima, dok bi manji metalni ioni odgovarali manjim makrociklima. No, znanstvenici su pokazali na primjeru 12- i 14-članih tetraaza liganada da manji makrociklički prsten tvori stabilniji kompleks s većim metalnim kationom. [1] To znači da većim kationima odgovara peteročlani prsten, a manjim kationima šesteročlani prsten (Slika 18.).



Slika 18. Prikaz spojeva 14aneN₄ i 12aneN₄. [1]

Prema slici 18. može se zaključiti da bi se teoretski kompleks s 14aneN₄ ligandom sastojao od dva 5-člana i dva 6-člana kelatna prstena (5,6,5,6 konformacija), dok bi s kompleksom 12aneN₄ nastali samo 5-člani kelatni prsteni. [1]

Na slici 19. prikazan je dijagram promjene stabilnosti kompleksa, $\Delta \log K$, u odnosu na ionski polumjer koji nastaje prilikom „promjene“ 12aneN₄ kompleksa u 14aneN₄. Na grafu je vidljivo da se prilikom povećanja šupljine smanjuje afinitet za velike metalne ione, dok se afinitet za manje ione povećava. [10]



Slika 19. Utjecaj povećanje veličine prstena na stabilnost kompleksa makrocikla u funkciji veličine iona metala. [10]

Zapravo važan faktor u kontroli stabilnosti kompleksa tetraaza makrocikla nije veličina samog makrocikličkog prstena, već veličina kelatnih prstena nastalih pri formiranju kompleksa. Povećanje veličine kelatnog prstena dovodi do većeg stupnja destabilizacije za veće nego za manje metalne ione. [7] Šesteročlani kelatni prsten može s vrlo malim metalnim ionima imati sve svoje atome vodika u energetski povoljnijem raspoređenom položaju. Međutim, kako se veličina metalnog iona povećava vodikovi atomi prelaze u nepovoljni zasjenjeni položaj te tako dolazi do povećanja energije i smanjenja stabilnosti kompleksa. Ova „pravila“ vrijede za sve dosad ispitane ligande koji imaju donore dušika i / ili kisika. Na primjer, spoj 14aneN₄ ekstrahira mali litijev ion iz vodene u organsku fazu s vrlo visokom selektivnošću u odnosu na ostale ione alkalijskih metala, dok spoj 12aneN₄ pokazuje samo malu selektivnost za litij. [7].

Kompleks s 6-članim kelatnim prstenom bi bio najstabilniji kada bi geometrijski parametri bili idealni, a to uključuje „veličinu ugriza“ (*eng. „bite size“*) od 2,5 Å, kut između dvije M-N veze od 109,5°, M-N udaljenost od 1,6 Å te da je veličina kationa približno jednaka kovalentnom radijusu *sp*³ hibridiziranog atoma ugljika i geometrija *d* orbitala najbližnja geometriji *sp*³ hibridiziranog atoma ugljika. [1]

Tablica 4. Prikaz idealnih geometrijskih parametara za 5- i 6- člani kelatni prsten s dušikom i kisikom kao donornim atomima. [1]

Donorni atom	Broj članova kelatnog prstena	„Veličina ugriza“ / Å	M-donor kut / °	M-donor duljina veze / Å
N	5	*	95	1,9
N	6	2,5	109,5	1,6
O	5	*	58	3,2
O	6	2,83	69	2,5

*-podaci nisu navedeni u literaturi

Sva gore navedena zapažanja mogu poslužiti za postavljanje dva pravila u dizajniranju makrocikličkih liganada [1], navedena u poglavlju 2.7. Dizajniranje makrocikličkih liganada.

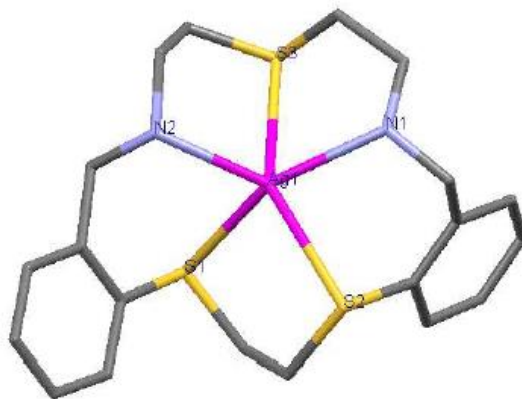
2.5. Sterički i induktivni efekt

Na koformaciju i stabilnost makrocikličkih spojeva utječu brojni čimbenici, a neki od njih su i sterički i induktivni efekt. Potrebno je postići steričko-induktivnu ravnotežu. Pozitivnim induktivnim efektom smatra se sposobnost donorskog atoma za doniranjem elektrona. [2] Na primjeru amina pozitivan induktivni efekt značio bi povećanje bazičnosti liganda. Dodavanjem alkilnih ili arilnih skupina povećava se bazičnost, što u teoriji znači povećanje stabilnosti kompleksa no ujedno i povećavanje steričkih smetnji među atomima. [1] Sterička „gužva“ povećava se sa smanjenjem veličine metalnih iona do te mjere da prevladava induktivne učinke, jer postojećim ligandima dodajemo skupine koje sadrže neutralne donore kisika. Kod velikih metalnih iona, iako se koordinacijski broj nastoji povećati, sterički efekt nadmašuje induktivni i dolazi do povećanja stabilnosti. Smatra se da bi promjena stabilnosti trebala biti linearna funkcija veličine metalnih iona. Također, sterički čimbenici više utječu na male metalne ione nego na velike metalne ione. [1]

Kod spojeva u plinovitoj fazi bazičnost kisikova atoma se povećava u nizu $H_2O < ROH < R_2O$, dok se kod dušikovog atoma bazičnost povećava u nizu $NH_3 < RNH_2 < R_2NH < R_3N$. Logično je zaključiti da se stabilnost kompleksa povećava s povećavanjem bazičnosti donornog atoma, pa će najstabilniji kompleksi biti oni s tercijarnim dušikovim atomom i neutralnim kisikom. No, to nije uvijek slučaj. Određena istraživanja pokazala su da je kompleks s tercijarnim dušikovim atomom zapravo nestabilniji od kompleksa sa sekundarnim dušikovim atomom, a razlog tome su sterički efekti. Objašnjenje ove iznimke je u tome što prilikom vezanja alkilne ili arilne skupine dolazi do otežanog vezanja metalnog kationa na makrociklički sustav. To nadalje uzrokuje smanjeni broj mogućih položaja metalnog kationa u makrocikličkom prstenu, a zbog steričkih odbijanja ligand ima ograničeni broj konformacija te se teško može prilagoditi metalnom kationu. [1] Kako bi nastao što stabilniji kompleks uz što bolje vezanje liganda za metalni kation potrebno je istražiti i uskladiti sve čimbenike.

Još jedan od steričkih čimbenika su promjene na kosturu makrocikličkog prstena. Dodatkom aromatskih sustava povećava se planarnost sustava te se otežavaju konformacijske promjene. Zbog toga ligandi moraju imati visok stupanj reorganizacije kako bi se mogli korisiti za kompleksiranje metalnih kationa.

Primjena steričko-induktivne ravnoteže prilikom dizajniranja liganda najbolje je vidljiva na primjeru kompleksiranja Ag(I) iona s S3N2 ligandom (Slika 20.). Izrazita selektivnost makrocikličkog sustava za Ag(I) ione u odnosu na Pb(II) i Zn(II) ione postiže se dodatkom benzilnih skupina na dušikove atome. Kompleks s Ag(I) ionima je 10^9 puta stabilniji u odnosu na kompleks s Pb(II) ionima. [1] Dizajniran je ligand koji konformacijski odgovara samo Ag(I) ionima i u potpunosti isključuje ostale metalne katione.



Slika 20. Prikaz S3N2 Ag(I) kompleksa. [1]

2.6. Ekstrakcija i kompetitivan transport

2.6.1. Ekstrakcija

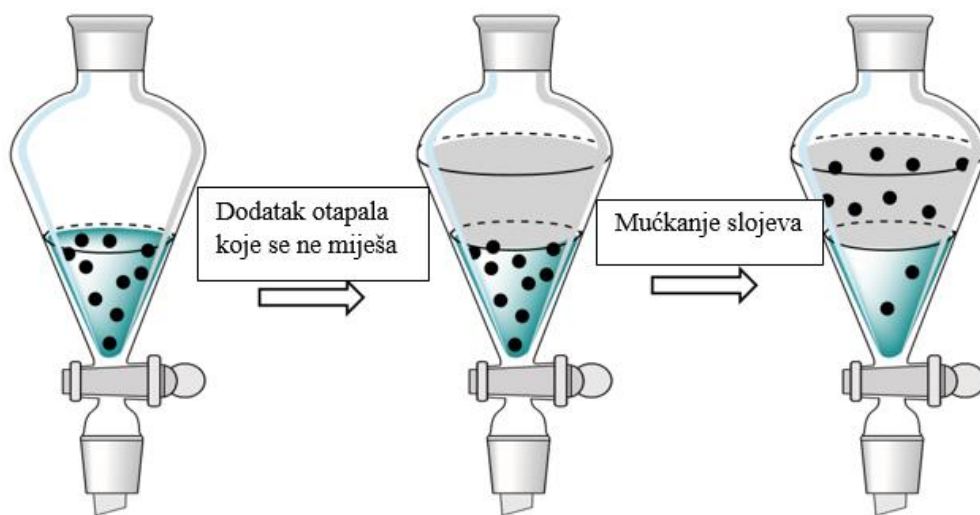
Ekstrakcija je postupak izdvajanja tvari iz krute ili hlapljive smjese uz pomoć drugog otapala na osnovu različitih topljivosti u različitim otapalima koja se ne miješaju. [2] Ekstrakciju, s obzirom na agregatno stanje iz kojeg se prenosi tražena tvar, dijelimo na:

- i. ekstrakciju tekuće-tekuće (*eng. liquid-liquid extraction*)
- ii. ekstrakciju čvrsto-tekuće (*eng. solid phase extraction*)

Metode pomoću kojih se mogu odrediti metalni ioni poput iona bakra, kobalta, žive i nikla koji su toksični za ljudski organizam, ali i za biljni svijet, su atomska spektrometrija i spektrofotometrijske metode. [2] No, navedene metode ne mogu odrediti izrazito niske koncentracije te se u tom slučaju koristi ekstrakcija tekuće-tekuće.

2.6.1.1. Ekstrakcija tekuće-tekuće

Ekstrakcija tekuće-tekuće je metoda kojom se tvari prevode iz jedne faze u drugu u određenom omjeru otapala koja se međusobno ne miješaju (Slika 21.). Zahtjeva odvajanje i predkoncentriranje. [2]



Slika 21. Shematski prikaz ekstrakcije tekuće-tekuće. [15]

Kako bi se metalni ioni odvojili iz vodene faze potrebno je u doticaj dovesti vodenu i organsku fazu koja sadrži metalno selektivno sredstvo; najčešće se koriste krunski eteri, Schiffove baze i amini. [2]

Kemičari G. M. Ritcey i A. W. Ashbrook podijelili su otapala u tri kategorije s obzirom na specifičnosti svojstava metalnih iona prema kojima se izdvajaju iz vodenih otopina: [16]

1. Otapala koja uključuju formiranje novog spoja

Dijele se na dvije podskupine: kisele i ketalne ekstraktante. Prilikom ekstrakcije metalnih iona iz kiselih otapala dolazi do zamjene vodikovih iona s metalnim ionima. [16]

2. Otapala koja uključuju udruživanje iona

Kod ove ekstrakcije za izolaciju metalnih kationa pomoću anionskog mehanizma izmjene koriste se primarne, sekundarne, tercijarne i kvaterne amonijeve soli. [16] Ukoliko želimo da ekstrakcija metalnih iona bude uspješna amine je potrebno prevesti u odgovarajuće soli.

3. Otapala koja uključuju otapanje metalnih iona

Uz pomoć otapala poput alkohola, ketona, etera te estera, koji imaju slobodan elektronski par na kisikovom atomu, moguće je izravno izdvojiti metalne katione. [16]

2.6.1.2. Ekstrakcija toksičnih metala

U današnje vrijeme toksični metali su sve prisutniji i imaju štetan utjecaj na okoliš, pa tako i na žive organizme. Membranskom filtracijom, osmozom, reakcijama oksidacije i redukcije te specifičnim reagensima moguće je ukloniti toksične metale. [16]

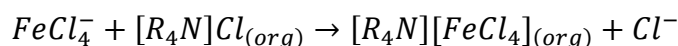
2.6.1.3. Selektivna ekstrakcija

Selektivna ekstrakcija je mehanička metoda „recikliranja“ u kojoj se određeni materijali ili tvari dobivaju iz otopina koje sadrže više materijala i / ili onečišćenja. Budući da se pročišćavanje vrši na molekularnoj razini procesom je moguće dobiti vrlo čisti materijal. Zagađivači se uklanjaju iz smjese bez narušavanja svojstva ili strukture materijala.

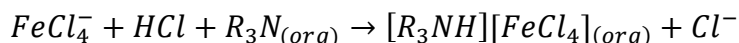
Selektivna ekstrakcija omogućuje obnavljanje plastike, rijetkih metala i drugih vrijednih elemenata.

2.6.1.4. Ekstrakcija izmjenom aniona

Ekstrakciju izmjenom aniona karakterizira prijenos anionskog metalnog kompleksa iz vodene faze, istiskujući anion iz organskog medija. Ova reakcija se obično koristi za transport kompleksa klorometala [17]:



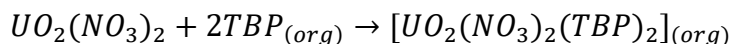
Često se kation ionskog para generira protoniranjem organske baze:



te posljedično, ekstrakcija i uklanjanje ovise i o pH i o koncentraciji klorida u vodenoj fazi.

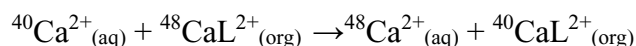
2.6.1.5. Ekstrakcija solvatacijom

Ekstrakcija solvatacijom uključuje pomicanje nekih ili svih molekula vode u koordinacijsku sferu metalnog kompleksa od strane neutralnih organskih donora, što daje visoku topljivost u otapalima koja se ne miješaju s vodom. Ekstraktanti za otapanje obično su eteri, ketoni ili molekule neutralnog fosfora (V) koji sadrži P=O veze; na primjer ekstrakcija uranija (VI) iz otopine nitrata tri-*n*-butil fosfatom (TBP) [17]:



2.6.1.6. Odvajanje izotopa

Nekoliko studija uključuje postupke za odvajanje metalnih izotopa. Ovaj postupak je primjenjiv na izotope svih metala koji tvore komplekse s makrocikličkim ligandima. Neki od tih metala su: barij, kadmij, kalcij, cezij, krom, željezo, litij, magnezij, kalij, rubidij, srebro, cink i drugi. Postupak se temelji na izmjeni između metalnog iona u vodenoj fazi i metal-ionskog makrocikličkog kompleksa u organskoj fazi. Na primjer, odvajanje kalcija-48 od kalcija-40, prikazano je jednadžbom, gdje L predstavlja makrociklički polieter. [4]



Sustav odvajanja izotopa mogao bi se poboljšati odgovarajućim izborom ili dizajnom drugog polietera, povećanjem raspona koncentracije i povećanjem selektivnosti. Također se mogu promijeniti bočni lanci ili vanjske skupine polietera, modificirati veličina šupljine makrocikličke molekule te treba obratiti pozornost na prirodu koordinacijskih veza.

2.6.2. Sinergizam

Sinergizam predstavlja pojačanje koje se uočava kada dva reagensa, L^1 i L^2 , zajedno ekstrahiraju više nego što bi ekstrahirali odvojeno pod sličnim uvjetima. [17]

$$D_M(L^1 + L^2) > D_M(L^1) + D_M(L^2)$$

Povećanje učinkovitosti ekstrakcije, vrednovano koeficijentom raspodjele D_M , smatra se rezultatom povećanja ukupne lipofilnosti sustava.

Sinergizam se proučava pomoću četiri vrste kombinacije ekstraktanta: 1. kelatni ekstraktant / neutralni ekstraktant; 2. kiseli ekstraktant / neutralni ekstraktant; 3. dva neutralna ekstraktanta; 4. dva kelatna ekstraktanta. Sinergijski učinak se smanjuje s klase 1 na klasu 4. [17] Uglavnom je uočen u ekstrakciji alkalijskih i zemnoalkalijskih metala gdje su korišteni krunski eteri u kombinaciji s hidrofobnim organskim kiselinama. Postoje i određena izvješća o kombinaciji krunskih etera i kelatnih sustava koji se uspješno koriste za ekstrakciju iona kao što su Mn^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} i Cd^{2+} .

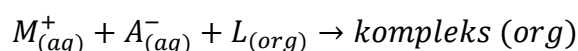
Pretpostavlja se da se kombinacijom ekstraktanata povećava lipofilnost kompleksa i osigurava zasićenost koordinacijske sfere. To objašnjava pojačanu učinkovitu sinergijsku ekstrakciju makrocikla O- ili S- donora u prisutnosti karboksilnih, fosfornih ili sulfonskih kiselina. Ova teorija podržana je rendgenskom strukturom određivanja nekih kompleksa mješovitih liganada. [17]

Veliki motiv za razvoj sinergijskih kombinacija postojećih reagensa, umjesto ulaganja u nove vrste sredstava za kompleksiranje, su visoki troškovi povezani s dizajnom, sintezom, proizvodnjom, ispitivanjem toksičnosti i registracijom novih organskih spojeva.

2.6.3. Ionska solvatacija

Makrociklički spojevi s hidrofobnom vanjskom stranom i elektronima bogatom unutrašnjosti proučavaju se kako bi lakše vezali i solvatirali katione u hidrofobnoj organskoj fazi. Kako bi se ekstrakcija kationa lakše izvela treba voditi računa i o energiji hidratacije kationa, ekstrakciju također olakšava veliki promjer kationa i njegov minimalni naboj. Za određivanje selektivnosti u sustavima s neutralnim makrocikličkim spojevima važna je i vrsta aniona koja prati makrociklički kompleks s kationom. [18]

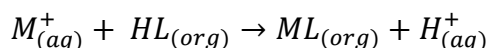
Shema jednog tipa ekstrakcije prikazana je jednadžbom ispod. U navedenoj shemi M^+ predstavlja kation, A^- odgovarajući anion neutralnom makrocikličkom ligandu L. [18]



2.6.4. Proton-ionizirani makrociklički spojevi

Kako bi se minimalizirao učinak otapanja aniona na ekstrakciju i membranski transport koriste se proton-ionizirani makrociklički spojevi. Na taj način, selektivnost za određeni kation može se gotovo potpuno kontrolirati izborom makrocikala.

Shema jedne reakcije prikazana je jednadžbom ispod. [18]



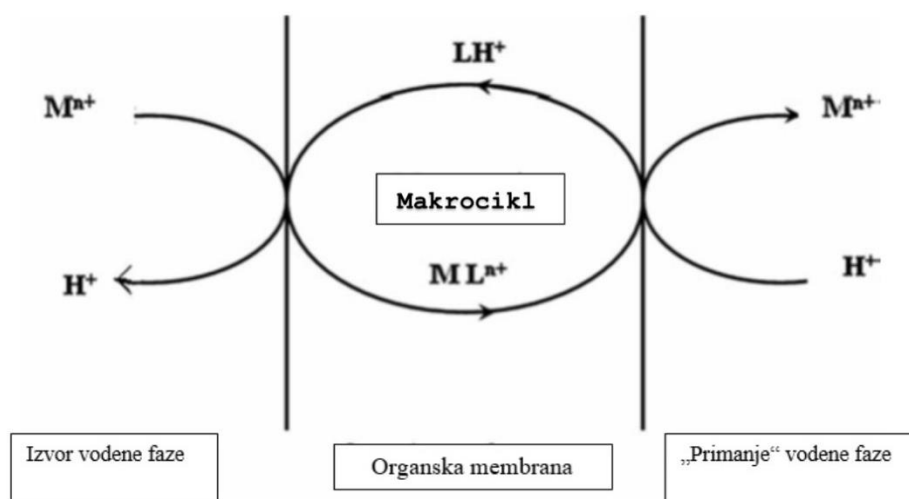
2.6.5. Transport kroz biološku membranu

Membrana je bilo koji tanki, osjetljivi sloj građen od više molekula koji odvaja jedno područje od drugog, blokirajući ili dopuštajući (selektivno ili u potpunosti) prolazak tvari. Mogu se klasificirati kao propusne, polupropusne, selektivno propusne ili nepropusne. Propusne membrane su one koje propuštaju otapalo i otopljene tvari (poput iona i molekula), dok polupropusne propuštaju samo otapala (poput vode). Postoje i selektivno propusne membrane koje osim što omogućuju prolazak otapala, propuštaju samo neke određene otopljene tvari dok druge blokiraju. Nepropusna membrana je ona kroz koju niti jedna tvar ne može proći. [18]

Zbog selektivne interakcije s određenim kationima, zadnjih nekoliko godina, makrociklički spojevi su postali predmet istraživanja. Mogu se koristiti kao nosači kationa u tekućim membranama. U eksperimentima transporta metalnih iona korišteni su različiti tipovi membrana. Jedna od tekućih membrana koja se obično koristi za transport je rasuta tekuća membrana (*eng. bulk liquid membrane*) koja se ne miješa s vodenim fazama. Kada su izvorna i prijemna faza slične prisutnost liganda u fazi organske membrane potaknut će transport

metalnog kationa sve dok koncentracije u obje faze nisu jednake i sustav ne dođe u ravnotežu. Jedan od postupaka transporta je korištenje protonске pumpe ili gradiјenta pH koji upravlja povratnom difuzijom protona iz priјemne faze u izvornu fazu, kako je prikazano na slici 22. U rasporedu prikazanom na slici 22. ion metala u izvornoј fazi dolazi u kontakt s protoniranom ionoforom na sučelju faza izvor / organska faza. Na tom sučelju nastaje neutralni kompleks, a donorske skupine na ligandu se deprotoniraju nakon kompleksacije. Kompleks metal-ligand tada difundira kroz organsku fazu sve dok ne dođe u kontakt s kiselijom priјemnom fazom gdje se metalni ion istiskuje protonima. Protonirani oblik liganda tada se pomiče natrag kroz organsku fazu kako bi se ciklus ponovio. Obično se obje vodene faze puferiraju kako bi se održao potreбni gradiјent pH. Smjer transporta protona je u suprotnom smjeru od smjera metalnih iona i to omogućuje da koncentracija transportiranog iona pređe ravnotežnu koncentraciju. [18]

Kao što je već spomenuto u prijašnjim poglavljima, postoji mogućnost da neki makrociklički spojevi imaju selektivnu interakciju, prema veličini i uklapanju u šupljinu, s određenim kationima alkalijskih metala. Postoji nekoliko različitih vrsta membrana za transport i struktura makrocikla se obično mora modificirati prije nego što se može koristiti u drugim membranama. Dodatkom alkalijskih i cikličkih supstituenata povećava se hidrofobnost makrocikličkih spojeva uz minimalno smanjenje kompleksirajućih sposobnosti. [18] Također je bitno spomenuti da supstituenti koji povlače elektrone smanjuju moć kompleksiranja makrocikličkih spojeva.



Slika 22. Shematski prikaz prijenosa metalnog iona (M^{n+}) kroz organsku membranu fazu. [18]

2.7. Dizajniranje makrocikličkih liganada

Prvi sintetizirani spoj krunskih etera imao je samo atome kisika kao donore pa to nije izazvalo veliko zanimanje. Međutim, daljnja istraživanja potvrdila su mogućnost dizajniranja makrocikličkih liganada s drugim donorskim atomima. [2] Zapravo se može pretpostaviti prema kojim će metalnim ionima afinitet za vezanje biti povećan korištenjem određenih donorskih atoma unutar makrocikličkih sustava.

Postoje dva pravila u dizajniranju makrocikličkih liganada:

- i. Šesteročlani kelatni prsten ugrađen u makrociklički sustav povećava tendenciju vezanja metalnih kationa manjeg radijusa; može doći do smanjena selektivnosti;
- ii. Dodavanjem neutralnog kisika (eterski) u makrociklički sustav povećava se tendencija vezanja metalnih kationa većeg radijusa; do ove promjene u novonastalom ligandu će doći bez obzira čini li neutralni kisik makrociklički prsten ili ne. [1]

Dizajniranje liganda moguće je i prilagodbom steričkog i induktivnog efekta. Na taj način može se postići selektivnost za određeni metalni kation. Od osobite važnosti je geometrija kompleksa i odgovaranje (ili neprilagođenost) između liganda i metalnog iona. Dobro odgovaranje, to jest uklapanje, dovodi do selektivne stabilizacije specifičnih kompleksa. Dok neprilagođenost (neodgovaranje) može dovesti do selektivne destabilizacije, a time i do selektivno povećane reaktivnosti. [17]

Za uspješnu termodinamičku i kinetičku stabilnost od presudne važnosti su: oblik kompleksa i uklopljenost gosta u šupljinu domaćina, konformacijska stabilnost liganda, broj izomera, elastičnost strukture kompleksa i drugi. Reorganizacija liganda i komplementarnost metal-ligand kompleksa dva su važna i relativno dobro definirana načela koja pomažu u dizajniranju, razumijevanju i podešavanju selektivnosti.

Molekularno prepoznavanje općenito, a posebno metal-ion-selektivno kompleksiranje, oslanja se na selektivno i snažno vezanje domaćina molekulom gosta ili metalnog iona makrocikličkim ligandom. Na temelju koncepta ključ-brava glavni čimbenici u molekularnom prepoznavanju su komplementarnost oblika, veličine i funkcionalnosti, točnije, oblika, veličine i elektronske kompatibilnosti između domaćina i gosta. Određeni ligandi postoje u različitim konformacijama, a visoka stabilnost opaža se kada nema potrebe za konformacijskim preuređivanjem, to jest kada je ligand unaprijed dizajniran.

Iz toga slijedi da je rigidnost (krutost) liganda važna za prepoznavanje iona:

- i. Nedostatak rigidnosti u smislu konformacijske fleksibilnosti može dovesti do različitih oblika i veličina molekule domaćina, to jest do različitih domaćina različite selektivnosti;
- ii. Nedostatak rigidnosti u smislu elastičnosti izomera pojedinog domaćina također smanjuje selektivnost.

Uklapanje i neodgovaranje (*eng. fit i misfit*) između domaćina i gosta važni su i u drugim područjima molekularnog prepoznavanja, uključujući supramolekulske i bimolekularne sustave (modeliranje receptora, vezanje i aktivacija supstrata, inhibicija enzima...). [17]

Većinom se studije modeliranja koncentriraju na utjecaje koji proizlaze iz reorganizacije i geometrijske komplementarnosti. Glavni i jedini problem koji se rješava je najčešće određivanje veličine, oblika i elastičnosti šupljine liganda i njegova prilagodba gostu (metalnom ionu). Dostupno je puno raznolikih metoda i odgovarajućih računalnih programa za modeliranje makrocikličkih kompleksa, a izbor najbolje metode se zapravo zasniva na problemu koji se treba riješiti. No, ukoliko se modeliranje koristi za dizajniranje novih makrocikličkih spojeva, prvi korak je uvijek usporedba s eksperimentalnom strukturom ili podacima o drugim, eksperimentalno utvrđenim molekularnim svojstvima već poznatih makrocikala.

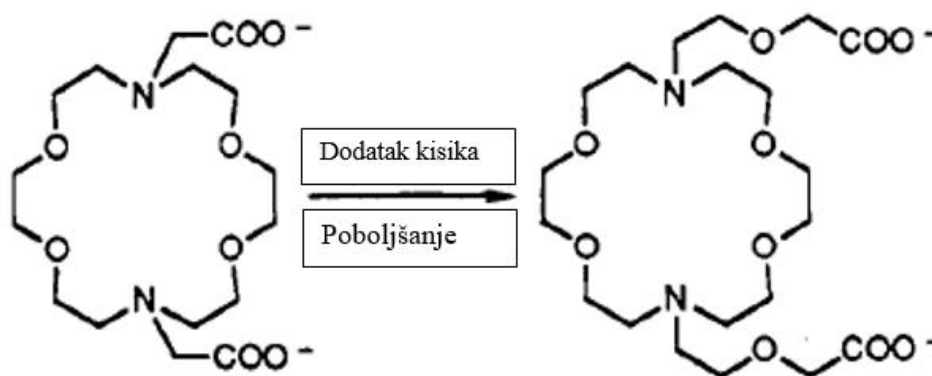
Makrociklički reagensi pokazali su se posebno korisnima u razumijevanju zahtjeva dizajna liganada za učinkovite postupke ekstrakcije otapala. U odnosu na druge, otvoreno lančane spojeve, povećana stabilnost makrocikličkih kompleksa i sposobnost reguliranja selektivnosti (kontroliranje vrste, broj i rasporeda donorskih atoma; korištenje različitih varijacija veličine prstena, fleksibilnost / rigidnost...) poduprla je mnoga istraživanja ekstrakcije metalnih iona. Najproučavaniji su polieteri, koji se posebno usredotočuju na ekstrakciju alkalijskih i zemnoalkalijskih metala. Sposobnost dodavanja raznih funkcionalnih skupina olakšala je razvoj ekstraktanta koji pokazuju selektivnost za određene alkalijske i zemnoalkalijske metale, kao i za prijelazne ione i ione teških metala.

2.7.1. Specifično kompleksiranje većih metalnih iona

Ioni kao što su Ca^{2+} i Mg^{2+} koriste se u deterdžentima. Ligandi koji mogu kompleksirati te ione, mogu raspršiti taloge i tako pojačati djelovanje deterdženta. Povećanjem broja karboksilatnih skupina radi stabilnost kompleksa Ca^{2+} iona, budući da Ca^{2+} ima nizak afinitet za RO-donore, ne utječe na stabilnost kompleksa. Najveća stabilizacija nakon uvođenja jedne skupine donora kisika najbolje je vidljiva kod srednje velikih metalnih iona s ionskim radijusima oko 1,0 Å poput Ca^{2+} i La^{3+} . No, dodatak više od jedne skupine donora kisika dovodi do situacije gdje nastala sterička gužva poništava svako očekivano povećanje stabilnosti iz dodanog donorskog atoma. [10]

Dakle, prilikom dizajniranja liganda za kompleksiranje Ca^{2+} iona treba obratiti pozornost da se postavlja onoliko karboksilatnih skupina koliko je potrebno da se koordinira s minimalnim steričkim naprezanjem za Ca^{2+} ione te da se ne uvodi više od jednog donora kisika.

U ljudskom tijelu prisutni su određeni metalni ioni. Neke ione nužno je ukloniti iz ljudskog organizma, dok su neki esencijalni za naš organizam. Primjer takva dva iona su olovo i cink. Prilikom liječenja intoksikacije olovom dizajniraju se ligandi selektivni za veliki Pb(II) ion, ali ne i za esencijalni mali ion Zn(II) koji ne bi trebao biti uklonjen iz organizma. Dizajniranje liganada selektivnih za Pb(II) znači izbjegavanje šesteročlanih kelatnih prstenova i dodavanje što više neutralnih skupina donora kisika za smanjenje vezanja Zn(II) na željenu razinu.



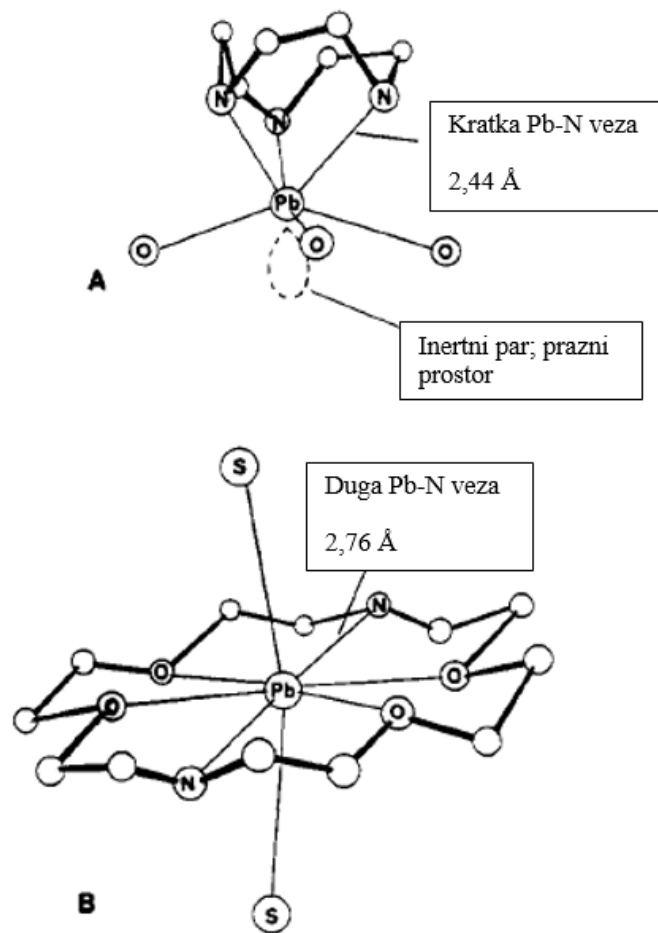
Slika 23. Strukturni prikaz DAK-22 (4,7,13,16-tetraoksa-1,10-diazaciklooktadekan-1,10-diacetat) i DEAK-22 (4,7,13,16-tetraoksa-1,10-diazaciklooktadekan-1,10-diilbis(etilenoksi)acetat). [10]

Treba obratiti pažnju da se prilikom dodavanja kisika „razbiju“ susjedne skupine koje bi mogle dobro koordinirati mali metalni ion (Slika 23.). Dakle, dva kisika dodana gore navedenom DAK-22 ne dodaju se u makrociklički prsten, jer bi to ostavilo mogućnost vezanja Zn(II) na rukavac sličan glicinu. Postavljanje kisika između glavnog prstena i karboksilata uklanja tu mogućnost, jer pri koordinaciji s jednim karboksilatom i jednim donorom dušika na jednom kraku liganda Zn(II) ne može izbjeći i vezanje na neutralni kisik. [10]

Kada su u ligandu prisutna tri ili više donora dušika moguća je takva promjena da stereokemijski neaktivni inertni par elektrona na ionu Pb(II) postane stereokemijski aktivan. Ova promjena iz neaktivnog u aktivni oblik popraćena je skraćivanjem duljina veze Pb-N za približno 0,3 Å. U slučaju da se Pb(II) nije promijenio iz neaktivnog u aktivni oblik tada se ponaša kao veliki metalni ion s ionskim radijusom oko 1,18 Å, dok nakon promijene reagira više poput metalnog iona ionskog radijusa oko 0,75 Å. Dakle, povećanje stabilnosti posljedica je stereokemijski aktivnog elektroniskog para i kratkih Pb-N veza, zbog velikog broja atoma donora dušika. [10]

Kako bi se dizajnirao ligand za selektivnu kompleksaciju Pb(II) iona treba obratiti pozornost na aktivnost ili neaktivnost inertnog para elektrona, a postoji mogućnost prisutnosti aktivnog inertnog para kada postoji nekoliko donatorskih skupina koje nisu neutralni donori kisika.

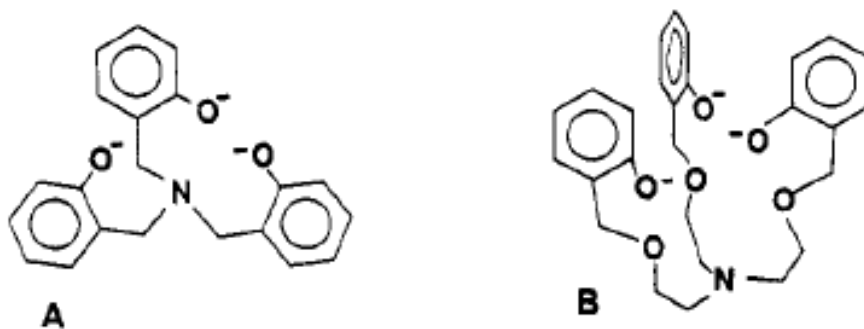
Na slici 24. pod A vidljivo je da je inertni par stereokemijski aktivan i može se zaključiti da je inertni par lokaliziran u prividnom raskoraku u koordinacijskoj sferi. Veze nasuprot lokaliziranog inertnog para, u ovom slučaju Pb-N, skraćuju se. Pod B se zaključuje da je inertni par neaktivan. U koordinacijskoj sferi nema praznina, a veze Pb-N su duže. [10] Kao što je objašnjeno u tekstu iznad opseg lokalizacije inertnog para ima izražen učinak na stabilnost kompleksa i selektivnost iona Pb(II).



Slika 24. Učinak inertnog para elektrona olova (II) na duljinu veze i koordinacijsku geometriju.
 A. Inertni par je stereokemijski aktivan; B. Inertni par je stereokemijski neaktivan. [10]

2.7.2. Ligandi za kompleksiranje visoko nabijenih metalnih iona

Pretpostavlja se da bi ligandi za kompleksiranje visoko nabijenih metalnih iona trebali sadržavati negativno nabijene donore kisika. No, to nije uvijek najbolje rješenje. Kao točka spajanja dva kelatna prstena ne može biti negativno nabijeni donor kisika već tu ulogu obavljaju dugi spojni mostovi, ali oni proizvode nepovoljne učinke entropije što dalje dovodi do smanjenja stabilnosti. Ligand prvo može napasti uključivanjem drugih vrsta donorskih atoma (N, S ili neutralni O) ili urediti geometriju negativnih donora kisika tako da se preferira jedan metalni ion. Veći metalni ioni boljeg afiniteta za negativno nabijene donore kisika, poput La^{3+} , In^{3+} ili Th^{4+} , mogli bi promijeniti selektivnost liganda u svoju korist dodavanjem neutralnih donora kisika. Primjer takve promjene vidljiv je na slici 25. Alternativno, dodavanje donora dušika može dovesti do veće selektivnosti za metalne ione koji imaju visok afinitet prema dušiku kao što su In(III) , Ga(III) ili Fe(III) . [10]



Slika 25. Dodavanje neutralnih donora kisika strukturi A kako bi nastala struktura B s većom selektivnošću. [10]

Al(III) ion predstavlja značajan izazov u dizajniranju liganada selektivnih za Fe(III) . U ovom slučaju neutralni donori kisika neće poboljšati selektivnost, kao ni meki donori, jer je Al(III) ion malen i tvrd te ima manji afinitet za dušik od Fe(III) . Moguća je reorganizacija koja ide u korist vrlo malim metalnim ionima pa će selektivnost za Al(III) biti pojačana.

3. Zaključak

Makrociklički spoj je ciklička makromolekula ili ciklički dio makromolekule koji se sastoji od najmanje devet atoma u prstenu od kojih su najmanje tri donorna atoma. Makrocikle je moguće podijeliti prema obliku i funkcionalnim skupinama (krunasti eteri, anuleni, makrocikli s privjescima...) te prema vrsti i broju donorskih atoma (aza-makrocikli, oksa-makrocikli, tia-makrocikli...). Povećanjem broja donorskih atoma i povećanjem ugljikovih mostova može se manipulirati veličinom makrocikla.

U radu je objašnjeno da ligandi najsnažnije kompleksiraju one metalne ione čiji ionski kristalni polumjer najbolje odgovara polumjeru šupljine koju tvori prsten nakon kompleksacije. Da bi nastao kompleks, domaćin i gost moraju biti međusobno kompatibilni. Dobro uklapanje metalnog iona i liganda dovodi do stabilizacije kompleksa. Termodinamička stabilnost makrocikličkog kompleksa uzrokovana povećanim afinitetom liganda za određeni metal, to jest makrociklički efekt, iskazuje se konstantom stabilnosti (K_{st}) koja je veća što je povezanost metalnog kationa i makrocikličkog liganda bolja. Također je potrebno postići steričko-induktivnu ravnotežu.

Pokazano je da makrociklički prsten može imati dvije konformacije. Endo konformacija, ako su donorski atomi orijentirani prema unutrašnjosti prstena i egzo konformacija, ako su atomi orijentirani van prstena.

Kao metoda izdvajanja metalnih iona najbolje se pokazala ekstrakcija koja ima mogućnost detekcije metala u vrlo niskim koncentracijama. Od vrsta ekstrakcija valja spomenuti ekstrakciju tekuće-tekuće, ekstrakciju toksičnih metala, selektivnu ekstrakciju, ekstrakciju izmjenom aniona i druge. Kod ekstrakcije se uočava sinergizam, odnosno pojačanje kod kojeg dva reagensa zajedno ekstrahiraju veće količine tvari nego što bi ekstrahirali odvojeno.

Zaključeno je da prilikom dizajniranja makrocikličkih liganada za ekstrakciju metalnih iona treba voditi računa o svim faktorima i čimbenicima navedenim u radu. Najbitniji parametar je konstanta stabilnosti, što se bolje podudaraju parametri dizajniranja (veličina kationa, indukcijski efekt, HSAB...) to će K_{st} biti veća. Dizajniranje je složen i kompleksan proces budući da svaka interakcija djeluje na svojevrsan način u makrociklima, a samo područje je još u procesu istraživanja i razvoja.

4. Literatura

1. T. Balić, *Priprava i strukturna karakterizacija novih NO-donorskih makrocikličkih Schiffovih baza i njihovih kompleksa*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet Zagreb, 2013.
2. B. Vidović, *Sinteza, karakterizacija, i istraživanje ekstrakcije metalnih kationa s novim oksa-aza makrocikličkim spojevima*, Diplomski rad, Odjel za kemiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2019.
3. G. A. Melson, *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Virginia Commonwealth University, Plenum Press, New York, 1979. ; 2-6., 147.-152., 166.-176. str.
4. L. F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press, New York, 1989. ; 176.-192. str.
5. R. M. Izatt, J. J. Christensen, *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Academic Press, New York, 1978. ; 284.-308. str.
6. https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Reference/Organic_Chemistry_Glossary/Crown_Ether , posjećeno: 29.6.2021.
7. R. D. Hancock, *Macrocycles and their selectivity for metal ions on the basis of size*, Pure & Appl. Chem., Vol. 58, No. 11, pp. 1445- 1452, 1986.
8. [https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Stalled_Project_\(Not_under_Active_Development\)/Walker/Chemicals/Substance_C/Calcium_oxalate](https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Stalled_Project_(Not_under_Active_Development)/Walker/Chemicals/Substance_C/Calcium_oxalate) , posjećeno: 29.6.2021.
9. [https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Stalled_Project_\(Not_under_Active_Development\)/Walker/Chemicals/Substance_E/Ethylenediamine](https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Stalled_Project_(Not_under_Active_Development)/Walker/Chemicals/Substance_E/Ethylenediamine) , posjećeno: 29.6.2021.
10. R. D. Hancock, A. E. Martell, *Ligand Design for Selective Complexation of Metal Ions in Aqueous Solution*, Chem. Rev., 89 (8), 1875-1914, 1989.
11. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Malonate#section=Structures> , posjećeno: 5.7.2021.
12. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24838103> , posjećeno: 5.7.2021.
13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1387700318309523> , posjećeno: 6.6.2021.
14. H. Babić, *Sinteza makrocikličkih Schiffovih baza iz diketona i diamina*, Diplomski rad, Odjel za kemiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2014.

15. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_Lab_Techniques_\(Nichols\)/04%3A_Extraction/4.02%3A_Overview_of_Extraction](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_Lab_Techniques_(Nichols)/04%3A_Extraction/4.02%3A_Overview_of_Extraction) , posjećeno: 6.6.2021.
16. B. Vidović, *Metode izdvajanja metalnih iona iz vodenih otopina*, Završni rad, Odjel za kemiju, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, 2017.
17. K. Gloe, *Macrocyclic Chemistry- Current Trends and Future Perspectives*, Springer, The Netherlands, 2005. ; 314.- 319. str., 365.-379. str.
18. D. W. Fitzpatrick, H. J. Ulrich, *Macrocyclic Chemistry: New Research Developments*, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2010. ; 307.-322 str.

5. Životopis

Ana Kolarić

Datum rođenja: 29.03.1997.

Tel: +385 99 413 3766

Adresa: Augusta Šenoa 14 A, 31220 Višnjevac

E-mail: ana.kolaric13@gmail.com

Obrazovanje:

2019.-2021. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju (diplomski studij, istraživački smjer)

2016.-2019. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju (preddiplomski studij)

2012.-2016. III. Gimnazija Osijek (prirodoslovno-matematička gimnazija)

2010.-2017. Baletni ansambl HNK Osijek

2006.-2010. Glazbena škola Franje Kuhača u Osijeku- smjer suvremeni ples

Radno iskustvo:

Rujan, 2017.-2021. Studentski servis: The CODE Agency j.d.o.o., istraživanje tržišta, promocije, eventni

Srpanj-Kolovoz, 2017. Studentski servis: Mass Shoes, d. o. o., pomoćni trgovac

2015.-2017. Rad s djecom u sklopu projekata i predstava plesnog ansambla HNK Osijek

Osobne vještine:

Jezici: hrvatski jezik (materinjski), engleski jezik (B2/C1 razina), njemački jezik (A1/B2 razina), talijanski jezik (A1 razina)

Rad na računalu:

- Izvrsno poznavanje Microsoft Office alata
- Izvrsno snalaženje na svim Internet preglednicima
- Dobro poznavanje programa Java, C++ i Olex2

Ostale vještine:

- Vozačka dozvola B kategorije
- Izrazito komunikativna osoba, lako sklapam nova poznanstva i ostvarujem dobru konverzaciju sa ljudima