

UNIVERZITET U PRIŠTINI  
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

**dr Branka B. Petković**

**OKTAAZAMAKROCIKLIČNA JEDINJENJA:  
KOMPLEKSIRANJE I ANALITIČKA PRIMENA**

Akadska misao, Beograd  
Prirodno-matematički fakultet u Prištini  
Kosovska Mitrovica, 2015

Dr Branka B. Petković

**OKTAAZAMAKROCIKLIČNA JEDINJENJA:  
KOMPLEKSIRANJE I ANALITIČKA PRIMENA**

*Recenzenti*

Dr Sofija P. Sovilj, redovni profesor u penziji  
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Vladislava M. Jovanović, naučni savetnik  
IHTM, Centar za elektrohemiju, Univerzitet u Beogradu

Dr Dalibor Stanković, naučni saradnik  
Inovacioni centar Hemijskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

*Izdavači*

Akadska misao, Beograd  
Prirodno-matematički fakultet u Prištini

*Dizajn naslovne strane*

Zorica Marković, akademski slikar

*Štampa*

Planeta print, Beograd

*Tiraž*

300 primeraka

ISBN 978-86-7466-574-9

Odlukom ministra br. 451-03-1402/2015-14/3 od 29.09.2015. godine izdavanje ove monografije je sufinansirano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

---

NAPOMENA: Fotokopiranje ili umnožavanje na bilo koji način ili ponovno objavljivanje ove knjige u celini ili u delovima nije dozvoljeno bez saglasnosti i pismenog odobrenja izdavača.

---

# Predgovor

Makrociklična jedinjenja, pored neosporne biološke važnosti i uloge, mogu biti primenjena i u raznim poljima hemijske analize. Kompleksi bakra, naročito polinuklearni kompleksi sa makrocikličnim ligandima mogu da posluže kao biološki modeli za proučavanje nedovoljno ispitanih enzima ili metaloproteina. Primena makrocikla kao aktivnih komponenti membrana jon-selektivnih elektroda je veoma interesantna i obećavajuća. Savremena literatura je bogata primerima u čijem se fokusu istraživanja nalazi pronalaženje osetljivijih i selektivnijih jonofora u membranama senzora.

Svrha pisanja ove monografije je predstavljanje rezultata do kojih se došlo prilikom ispitivanja mogućnosti primene oktaazamakrocikličnog liganda N,N',N'',N'''-tetrakis(2-piridilmetil)-1,4,8,11-tetraazaciklotetra-dekana (*tpmc*-a), njegovih kompleksa sa metalima, ali i dodatnim ditiokarbamatnim ligandima. Elektrohemijaska karakterizacija ovih jedinjenja je pokazala da strukturni i elektronski faktori mogu simultano da utiču na elektrohemijske osobine kompleksa koji se sastoje od različitih liganada. Predstavljena su dva elektrohemijaska senzora na bazi ovih jedinjenja koji su uporedivi po senzorskim karakteristikama sa drugim sensorima prijavljenim u literaturi, ali imaju i niz prednosti u odnosu na njih (npr. najduži pH radni opseg potencimetrijskog senzora za određivanje Cu(II) na bazi *tpmc*-a, veoma širok linearni opseg koncentracija galne kiseline koji se može određivati voltametrijskim senzorom na bazi dinuklearnog kompleksa bakra sa *tpmc*-om itd). Elektrohemijaskim eksperimentima i teorijskim pristupom kroz modelovanja sistema i proračune metodom teorije funkcionala gustine dodatno je objašnjena dobra selektivnost ovih senzora. Na osnovu predložene kombinacije eksperimentalnih tehnika i teoretskog pristupa predstavljenih u ovom tekstu, može se unapred predvideti mogućnost sinteze jedinjenja željenih svojstava za razvijanje novih elektrohemijaskih senzora sa receptorskim velikim,

fleksibilnim molekulima gde konformacija, solvatacija i drugi faktori mogu da igraju veoma značajnu, pa čak i dominantnu ulogu u formiranju kompleksa sa katjonima metala.

Rezultati prikazani u ovoj monografiji mogu da budu korisni ne samo istraživačima hemijskih senzora, već i onima koji se bave sintezom makrocikličnih liganada i kompleksa kao i israživanjima njihovih elektrohemijskih svojstava. Knjiga je namenjena i studentima na svim nivoima studija hemijskog i srodnih fakulteta, jer pored originalnih istraživačkih rezultata, sadrži i pregled struktura jedinjenja na bazi *tpmc*-a iz baze kristalografskih struktura (CSD), koncizne opise korišćenih tehnika i metoda, kao i pregled novih dostignuća u oblasti elektrohemijskih senzora objavljenih u literaturi u poslednjih desetak godina.

Na konačan izgled ovog teksta, svojim primedbama i dragocenim sugestijama, značajno su uticali recenzenti dr Sofija P. Sovilj, redovni profesor u penziji Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, dr Vladislava M. Jovanović, naučni savetnik IHTM-a, Centar za elektrohemiju Univerziteta u Beogradu i dr Dalibor Stanković, naučni saradnik Inovacionog centara Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, kojima se ovom prilikom sredačno zahvaljujem. Posebnu zahvalnost dugujem i dr Milošu Milčiću, vanrednom profesoru Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu za rad na teorijskom modelovanju sistema i proračunima metodom teorije funkcionala gustine.

Sva istraživanja koja su omogućila rezultate za ovu monografiju su finansirana od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, sa projekta br. 45022.

Autor

# Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Makrociklična jedinjenja - pojam i značaj</b> .....	<b>3</b>
2.1 Primena makrocikličnih jedinjenja u hemijskoj analizi .....	5
2.2 N,N',N'',N'''-tetrakis(2-piridilmetil)-1,4,8,11-tetraazaciklotetradekan ( <i>tpmc</i> ) .....	7
2.3 Kompleksi jona metala sa <i>tpmc</i> -om .....	9
<b>3. Elektrohemijski senzori</b> .....	<b>16</b>
3.1 Potenciometrijski senzori .....	18
3.2 Voltometrijski senzori .....	23
3.3 Pravci razvoja potenciometrijskih i voltometrijskih senzora ...	26
<b>4. Elektrohemijska karakterizacija kompleksa bakra sa <i>tpmc</i>-om</b> <b>31</b>	
<b>5. Ispitivanje kompleksiranja <i>tpmc</i>-a i nekih katjona konduktometrijskom metodom</b> .....	<b>36</b>
<b>6. Teorijski proračuni i modelovanje sistema</b> .....	<b>43</b>
6.1 Proračuni metodom teorije funkcionala gustine.....	43
6.2 Korelacija teorijskih izračunavanja i eksperimentalnih rezultata 47	
<b>7. Potenciometrijski senzor na bazi <i>tpmc</i>-a</b> .....	<b>50</b>
7.1 Priprema elektrode .....	51
7.2 Ispitivanje potencijalne senzorske aktivnosti jon-selektivne elektrode bazirane na <i>tpmc</i> -u i njegovim kompleksima .....	52

7.3	Karakterizacija i optimizacija Cu(II)-selektivne elektrode bazirane na <i>tpmc</i> -u .....	56
7.3.1	Optimalni sastav elektrode.....	56
7.3.2	Radni pH opseg elektrode.....	58
7.3.3	Stabilnost i vreme odziva elektrode.....	59
7.3.4	Selektivnost elektrode.....	60
7.4	Primena Cu/ <i>tpmc</i> elektrode u realnim uzorcima .....	65
7.5	Usporedni pregled karakteristika predložene elektrode i drugih Cu-selektivnih elektroda .....	67
<b>8.</b>	<b>Dinuklearni oktaazamakrociklični kompleks bakra kao receptor voltametrijskog senzora .....</b>	<b>69</b>
8.1	Priprema elektrode bazirane na dinuklearnom bakar(II)/ <i>tpmc</i> kompleksu .....	70
8.2	Struktura [Cu <sub>2</sub> <i>tpmcGA</i> ] <sup>3+</sup> kompleksnog jona i and DFT proračuni.....	71
8.3	Elektrohemijska studija.....	73
8.3.1	Odabir pomoćnog elektrolita i optimalnog pH.....	76
8.3.2	DPV studija na različitim elektrodama .....	78
8.3.3	Konstrukcija kalibracione prave voltametrijskog senzora baziranog na bakar(II) oktaazamakrocikličnom kompleksu .....	79
8.3.4	Ispitivanje ometajućih supstanci .....	83
8.4	Određivanje antioksidativnog kapaciteta uzoraka vina.....	84
<b>9.</b>	<b>Zaključak.....</b>	<b>86</b>
	<b>Literatura.....</b>	<b>89</b>

# 1. Uvod

Moderne tehnologije kao sirovinu u dizajniranju raznovrsnih materijala primenjenih u različite svrhe koriste same molekule. Makrociklični molekuli su grupa jedinjenja koja predstavlja najrazličitiju i jednu od najznačajnijih grupa molekula za koju znamo. Makrociklični kompleksi su termodinamički mnogo stabilniji i selektivniji helatori metalnih jona, ali i drugih jona i malih molekula, od njihovih analognih kompleksa sa otvorenim lancem pa je proučavanje makrocikličnih kompleksa i uopšteno svih makrocikla istraživačka grana u usponu. Kompleksi prelaznih metala sa sintetičkim makrocikličnim ligandima su od velikog značaja jer slična makrociklična jezgra igraju vitalnu ulogu u biološkim sistemima. Stoga se veoma istražuju i modeli molekula sa prelaznim metalima koji ispoljavaju slična dejstva metaloenzimima, koji transportuju elektrone ili aktivirane male molekule. Ovi helatorski molekuli su značajni jer su sposobni da u svom okruženju stvore kontrolisanu geometriju i privlačno selektivno ligandno polje. Makrociklične Šifove baze sa azotovim donorskim atomima su privukle posebnu pažnju zbog svojih mešovitih donorskih svojstava i svestranog koordinacionog ponašanja. Aza-tipovi liganada su poznati i kao veoma obećavajući antibakterijski i antigljivični agensi. Pored drugih polidentatnih liganada i aza-makrociklični ligandi sa pendantnim grupama mogu da posluže kao modeli metaloenzima.

Značajna istraživanja posvećena su kompleksima bakra sa ciljem da se modeluju biološki molekuli koji sadrže bakar. Ovaj element je, posle gvožđa i cinka, treći najzastupljeniji metal u ljudskom telu, a takođe je zastupljen i u svim ostalim oblicima života i ima višestruku ulogu u organizmima kroz aktivnost raznih enzima koji katalizuju različite reakcije. Pregledom skorašnje

literature se može sagledati primena stabilnih kompleksa bakra sa helatnim ligandima koji su oprobani kao biološki molekuli [1, 2]. Ispitivani su i azamakrociklični ligandi koji mogu kovalentno da se vežu za proteine, a zatim stabilno da vežu i bakar u ljudskom serumu u fiziološkim uslovima [3].

Dinamičko molekularno prepoznavanje pojedinih katjona za koje su sposobni neki predstavnici ove grupe jedinjenja, omogućuju i njihovu primenu kao veoma funkcionalnih hemijskih senzora i molekularnih uređaja. Određivanje jona bakra i drugih metala, kao i organskih biološki aktivnih molekula u različitim materijalima kao što su voda, biološki, ekološki, medicinski i industrijski uzorci je od izuzetnog značaja za širok spektar hemijskih i bioloških procesa.

Iz svega napred navedenog izašla je i potreba da se detaljno elektrohemijski ispituju kompleksi bakra sa makrocikličnim ligandom N,N',N'',N'''-tetrakis(2-piridilmetil)-1,4,8,11-tetraazaciklotetradekanom (*tpmc*), iz grupe azamakrocikličnih liganada, sa pendantnim piridilmetil grupama, kao i mogućnost kompleksiranja samog makrocikličnog liganda i sa drugim metalima. Na osnovu specifičnih metal-ligand interakcija, koje su jedan od najvažnijih mehanizama prepoznavanja, ispitana je i mogućnost primene makrocikličnog liganda *tpmc*-a, kao i samih kompleksa bakra kao aktivnih komponenti elektrohemijskih senzora. Slična ispitivanja na ovim sistemima do sada nisu rađena pa dobijene informacije o senzorskoj aktivnosti i kompleksirajućim sposobnostima doprinose i širenju saznanja o analitičkoj primenljivosti oktaazamakrocikala i daju naš skroman doprinos u boljem razumevanju svojstava ove grupe azamakrocikala.



## 2. Makrociklična jedinjenja - pojam i značaj

Makrocikli su raznolika grupa velikih prstenastih organskih molekula koji po definiciji imaju devet i više članova u prstenu, uključujući najmanje tri heteroatoma. Najčešće su heteroatomi kiseonik, azot ili sumpor, dok su atomi drugih elemenata, kao što su fosfor, arsen ili silicijum manje zastupljeni. Kada je više heteroatoma prisutno u prstenu poseduju jak kapacitet za vezivanje metala. Neki makrocikli, kao što su porfirin i njegovi kompleksi metala, pojavljuju se u prirodi. Među najvažnijim su prirodni aromatični makrocikli koji ulaze u sastav takozvanih „pigmenata života“, hlorofila, hemoglobina u krvi i vitamina B<sub>12</sub>. Ipak, sintetički makrocikli su od većeg značaja za hemijske analize. Oni su poznati decenijama unazad, ali njihovo aktivno proučavanje počinje 60-tih godina prošlog veka.

Makromonociklični (jedan veliki prsten) molekuli koji imaju i nekoliko heteroatoma predstavljaju najjednostavnije članove ove velike familije jedinjenja. Oni mogu da vezuju metalne jone, pa čak i male molekule sa neverovatnom efikasnošću. Makrocikli sa bočnim lancima (pendantnim grupama) su takođe sposobni za vezivanje jona metala uz mogućnost da ga „obaviju“ još efikasnije. Na ovaj način mogu biti kompleksirani i joni koji ne mogu lako da se vežu donorskim atomima iz makrocikličnog prstena. Ove pendantne grupe mogu biti različitog tipa i nositi ili formirati potencijalne vezujuće grupe: amine, karboksilne kiseline, alkohole, piridine i ostale.

Najčešće, makrocikli formiraju mnogo stabilnije komplekse nego njima odgovarajući ligandi sa otvorenim nizom. Ovaj fenomen je prvi put primećen prilikom proučavanja heksametilovanog *cyclam*-a (1,4,8,11-tetraazaciklotetradekan) [4], pa je po analogiji za dobro poznat „helatni efekat“

ustanovljen i termin „makrociklični efekat“. Kasnije je ovaj efekat kvantitativno izražen kao razlika u slobodnoj energiji kompleksiranja ili konstante formiranja kompleksa između kompleksa *cyclam*-a i njegovog necikličnog analognog kompleksa. Makrociklični efekat je dobro dokumentovan za aza i oksa makrocikle. Ciklični poliamini, naime članovi tetraaza porodice, su najpoznatiji i najistraženiji sa stanovišta makrocikličnog efekta.

Ključni aspekt makrocikličnog efekta je preuređivanje [5], gde su donorski atomi makrocikla u mnogo povoljnijim pozicijama da vežu metalni jon (jone), za razliku od odgovarajućih linearnih pandana koji moraju da značajnim pokretanjem svojih dugih lanaca dovedu aktivne donorske centre u najpovoljniji položaj koji omogućava koordinaciju sa metalom. Drugim rečima, da bi energija konformacionog preuređivanja bila minimalna, konformacija molekula u slobodnom stanju treba da bude što bliža onoj konformaciji koju će zauzeti kompleks. Ovo makrociklični ligandi svojim unutrašnjom preuređivanjem mogu da postignu mnogo lakše u odnosu na analogna jedinjenja otvorenog niza, što je i najvažniji razlog za makrociklični efekat. Periferni supstituenti makrocikla, kao i pendantne grupe u makrociklima mogu da doprinesu preuređenju i otvore nove mogućnosti za kompleksiranje. Fleksibilnost samog makrocikličnog prstena, takođe igra bitnu ulogu u ovom procesu.

S obzirom da makromolekuli nisu samo efektivniji, već su i selektivniji ligandi u odnosu na one otvorenog niza, postoje razni teorijski pristupi, koji, sa više ili manje uspeha pokušavaju da daju jedno opšte objašnjenje i obrazac za ovu pojavu. Za ove ciklične sisteme važna je podudarnost unutrašnje šupljine i veličine čestice (jona, molekula...) koji se kompleksira. Veoma stabilni kompleksi nastaju kada se unutrašnji dijametar šupljine prstena podudara sa veličinom ulazećeg katjona. Neki makrocikli, kao što su kruna-etri (makrocikli sa donorskim atomima kiseonika), prate veoma jasno obrazac veličine jona u