



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Matija Modrušan

**SINTEZA FENANTRIDINSKOG
GLIKOKONJUGATA KALIKS[4]ARENA I
FIZIKALNO-KEMIJSKA
KARAKTERIZACIJA NJEGOVIH
REAKCIJA KOMPLEKSIRANJA KATIONA
ALKALIJSKIH METALA**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistra kemije

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Vladislava Tomišića i doc. dr. sc. Nikole Cindre i neposrednim voditeljstvom Katarine Leko, mag. chem.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta HRZZ pod nazivom MacroSol (IP-2019-04-9560).

Zahvale

Zahvaljujem se svojim mentorima, prof. dr. sc. Vladislavu Tomišiću na pruženoj prilici, korisnim savjetima i pomoći prilikom pisanja Diplomskog rada te doc. dr. sc. Nikoli Cindri na uloženom trudu, strpljenju i smirenom odgovoru na svako moje besmisleno pitanje u vezi organske sinteze.

VELIKO HVALA neposrednoj voditeljici, kolegici, prijateljici Katarini Leko, mag. chem. što je od samog početka rada na Zavodu bila uz mene, pomagala mi na sve načine, uvijek bila spremna ponuditi pomoć u rješavanju problema. Hvala ti na svim lijepim uspomenama.

Naravno, hvala i svim djelatnicima Zavoda za fizikalnu kemiju, posebno Nikoli Bregoviću, Josipu Požaru, Andrei Usenik, Gordanu Horvatu i tetama tehničarkama - hvala svima vama što ste bili dio ovog putovanja.

Hvala svim mojim prijateljima Medetu, Gregyju, Stefanu, Kiketu, Ani, Franu, Marku, Antoniji, Jani, LP, Petri, Josipu, Marinu, Karli, Gregoru, Martini, Doroteji... na ugodnim druženjima sa i bez etanola i na svim mojim (nemoren sad pišen referat) izgovorima.

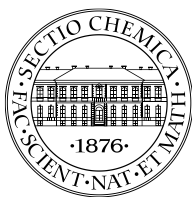
Mojim roditeljima i bratu veliko hvala na bezuvjetnom razumijevanju i podršci tijekom studija.

Na kraju hvala mojoj Petri koja je uvijek uz mene, puna ljubavi i potpore i koja dijeli sa mnom svaki moj uspjeh i neuspjeh.

Sadržaj

SAŽETAK.....	VI
ABSTRACT	VIII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Kaliksareni	3
2.1.1. <i>Sinteza i kompleksacijska svojstva kaliksarena</i>	<i>3</i>
2.1.2. <i>Fenantridinski derivati kaliksarena</i>	<i>4</i>
2.1.3. <i>Glikokonjugati kaliksarena</i>	<i>5</i>
2.2. Konstante stabilnosti kompleksa.....	9
2.2.1. <i>Spektrofotometrija.....</i>	<i>10</i>
2.2.2. <i>Izotermna titracijska kalorimetrija.....</i>	<i>12</i>
2.2.3. <i>Fluorimetrija.....</i>	<i>13</i>
2.2.4. <i>Spektroskopija NMR</i>	<i>14</i>
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	16
3.1. Materijali	16
3.2. Instrumentne metode	17
3.3. Sinteza spojeva	19
3.3.1. <i>Sinteza N-([1,1'-bifenil]-2-il)-2-kloracetamida (P1).....</i>	<i>19</i>
3.3.2. <i>Sinteza 6-(klormetil)fenantridina (P2)</i>	<i>20</i>
3.3.3. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]arena (P3).....</i>	<i>21</i>
3.3.4. <i>Sinteza bis(2-azidoetil)amina (P4).....</i>	<i>22</i>
3.3.5. <i>Sinteza N,N-bis(2-azidoetil)-2-bromacetamida (P5).....</i>	<i>22</i>
3.3.6. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-di(N,N-di(2-azidoetil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (P6).....</i>	<i>23</i>
3.3.7. <i>Sinteza propargil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glukopiranozida (P7).....</i>	<i>24</i>
3.3.8. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-di(N,N-bis(2-(4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetiloksi-6-(acetiloksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (P8)</i>	<i>25</i>
3.3.9. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-di(N,N-bis(2-(4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (L).....</i>	<i>27</i>
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	29
4.1. Sinteza liganda L.....	29

4.2. Kompleksiranje kationa alkalijskih metala s ligandom L u metanolu.....	31
§ 5. ZAKLJUČAK	41
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	42
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	43
§ 8. DODATAK.....	XV
8.1. Spektri NMR	XV
8.2. IR spektri.....	XX
§ 9. ŽIVOTOPIS	XXIII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

SINTEZA FENANTRIDINSKOG GLIKOKONJUGATA KALIKS[4]ARENA I FIZIKALNO-KEMIJSKA KARAKTERIZACIJA NJEGOVIH REAKCIJA KOMPLEKSIRANJA KATIONA ALKALIJSKIH METALA

Matija Modrušan

Sintetiziran je fluorescentni glikokonjugat kaliks[4]arena (**L**) koji na donjem obodu posjeduje dvije fenantridinske i dvije glikozilirane amidne skupine. Detaljno je istražen afinitet tog spoja prema kationima alkalijskih metala u metanolu te su određene konstante stabilnosti nastalih kompleksa i ostali termodinamički parametri reakcija kompleksiranja. Vežanje kationa proučavano je spektrofotometrijski, fluorimetrijski, mikrokolorimetrijski te spektroskopijom NMR.

Sinteza je provedena u nekoliko koraka počevši od 2-aminobifenila iz kojeg je sintetizirana fenantridinska podjedinica, koja je u sljedećem koraku vezana na *p*-*tert*-butilikaliks[4]aren. U idućoj je reakciji na preostale dvije, nesupstituirane fenolne podjedinice vezan tercijarni amid prilikom čega je formirano efikasno mjesto za vežanje kationa. Uslijedila je bakrom katalizirana reakcija alkina i azida kojom su uvedene glukozne skupine. Priređeni derivat kaliks[4]arena pokazuje značajan afinitet prema kationima alkalijskih metala u metanolu, a konstante stabilnosti kompleksa ML^+ smanjuju se u nizu $Na^+ > K^+ > Li^+ > Rb^+$, dok je vežanje Cs^+ preslabo da bi se moglo kvantitativno okarakterizirati. Reakcije kompleksiranja svih kationa s ligandom entalpijski su kontrolirane, s nepovoljnim entropijskim doprinosom standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji.

(45 stranica, 18 slika, 1 tablica, 49 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: kaliks[4]aren, fenantridin, fluorimetrija, mikrokolorimetrija, sinteza, spektrofotometrija, spektroskopija NMR, termodinamika

Mentori: doc. dr. sc. Nikola Cindro
prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
Neposredni voditelj: Katarina. Leko, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Nikola Cindro
 2. prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
 3. prof. dr. sc. Predrag Novak
 4. izv. prof. dr. sc. Vladimir Stilinović
- Zamjena: izv. prof. dr. sc. Josip Požar

Datum diplomskog ispita: 30. rujna 2020.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF PHENANTHRIDINE-BASED CALIX[4]ARENE GLYCOCONJUGATE AND PHYSICOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF ITS COMPLEXATION REACTIONS WITH ALKALI METAL CATIONS

Matija Modrušan

The fluorescent calix[4]arene glycoconjugate (**L**) bearing two phenanthridine and two glycosylated tertiary-amide moieties at the lower rim was synthesized. The affinity of this compound towards alkali metal cations in methanol was thoroughly studied and the stability constants of the complexes formed as well as other thermodynamic parameters of complexation reactions were determined. Cation binding was investigated by means of spectrophotometry, fluorimetry, microcalorimetry, and ^1H NMR spectroscopy.

The synthesis was carried out through several reactions starting from 2-aminobiphenyl from which phenanthridine subunit was synthesized and then bound to *p*-tert-butylcalix[4]arene. In the next step, tertiary amide was introduced on the remaining, unsubstituted phenolic groups which resulted in the formation of the efficient cation-binding site. Cooper-catalyzed alkyne-azide cycloaddition followed, and in this step glucose groups were introduced. The prepared calix[4]arene derivative exhibited significant affinity towards alkali metal cations in methanol. The decrease of the ML^+ complex stability constants was observed in a series: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Li}^+ > \text{Rb}^+$, whereas binding of Cs^+ was too weak to be quantitatively characterized. Complexation reactions of all cations with **L** were enthalpy driven, with unfavorable entropic contribution to the standard reaction Gibbs energy.

(45 pages, 18 figures, 1 table, 49 references, original in Croatian)

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

Keywords: calix[4]arene, fluorimetry, ^1H NMR spectroscopy, microcalorimetry, phenanthridine, spectrophotometry, synthesis, thermodynamics

Mentors: Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor

Dr. Vladislav Tomišić, Full Professor with tenure

Assistant mentor: Katarina. Leko, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor
 2. Dr. Vladislav Tomišić, Full Professor with tenure
 3. Dr. Predrag Novak, Full Professor with tenure
 4. Dr. Vladimir Stilinović, Associate Professor
- Substitute: Dr. Josip Požar, Associate Professor

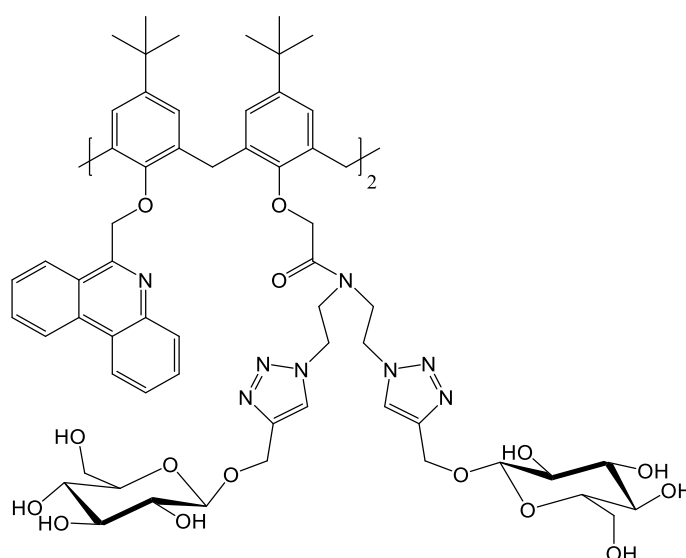
Date of exam: 30 September 2020

§ 1. UVOD

Supramolekulska kemija se u posljednjih nekoliko desetljeća vrlo brzo razvija. Jedan od njezinih ciljeva je dizajn i priprema makromolekulskih receptora koji s velikom efikasnošću i selektivnošću vežu određene ione i/ili neutralne molekule.¹ Vežanje gosta na receptor pospješuje stvaranje elektrostatskih interakcija, vodikovih veza i Van der Waalsovih interakcija, dok u slučaju kationskih vrsta dolazi do koordinacijskog vezanja.² Navedene interakcije su slabe i kratkog dosega te stoga veličina gosta i vezno mjesto receptora uvelike utječu na jakost vezanja. Makrociklički spojevi su najčešće korištena skupina molekularnih receptora. U tu skupinu ubrajaju se kriptandi, krunasti eteri, kaliksareni, ciklopeptidi, ciklodekstrini, kukurbiturili i dr. Glavninu tih spojeva čini ciklička struktura koja tvori makrocikličku šupljinu. U tu šupljinu mogu se, ovisno o njevoj veličini i interakcijama s funkcionalnim skupinama „kostura“ makrocikla, smjestiti ioni,³ molekule⁴ pa čak i neki drugi makrociklički receptor.⁵ Sposobnost selektivnog vezanja iona i molekula dovela je do intenzivnog proučavanja takvih spojeva te se danas koriste u raznim područjima znanosti poput medicine,^{6,7} biologije⁸ ili kemije materijala.^{9,10}

Kaliksareni su makrociklički spojevi građeni od fenolnih podjedinica povezanih metilenskim vezama.¹¹ Iako kaliksareni sami za sebe nisu dobri receptori iona, funkcionalizacijom njihovog gornjeg i/ili donjeg oboda skupinama koje mogu vezati ione njihova se receptorska svojstva mnogostruko pospješuju. Dok se funkcionalizacija pretežito vrši na donjem obodu, na gornji se često uvode velike alifatske skupine koje „zaključavaju“ kaliksaren u određenoj konformaciji i ne dopuštaju okretanje fenolnih jedinica. Iako je većina kaliksarena netopljiva u vodi, sve se više danas pokušavaju sintetizirati vodotopljivi receptori s velikom selektivnošću prema kationima. Vežanje kationa istražuje se različitim eksperimentalnim metodama poput spektrofotometrije, mikrokalorimetrije, fluorimetrije, potenciometrije, konduktometrije i spektroskopije NMR te se na taj način mogu odrediti konstante stabilnosti nastalih kompleksa i ostali termodinamički parametri reakcija kompleksiranja koji nas mogu usmjeriti k dizajniranju novih kaliksarenskih derivata s poboljšanim receptorskim svojstvima.

Cilj ovog rada bio je sintetizirati fenantridinski glikokonjugat kaliks[4]arena (slika 1) te istražiti njegova kompleksacijska svojstva spram kationa alkalijskih metala. Uvođenjem šećerne skupine pokušalo se po prvi puta prirediti efikasan, u vodi topljiv ionofor s fluorescentnim odzivom. Međutim, ispostavilo se da zbog prisustva velikih, aromatskih, hidrofobnih skupina spoj **L** ipak nije dovoljno topljiv u vodi. Stoga je kompleksiranje istraženo u metanolu pomoću spektrofotometrijskih, fluorimetrijskih, mikrokolorimetrijskih i titracija NMR. Obradom dobivenih rezultata određene su konstante stabilnosti kompleksa alkalijskih metala s priređenim derivatom kaliks[4]arena, kao i Gibbsove energije, entalpije i entropije odgovarajućih reakcija kompleksiranja.



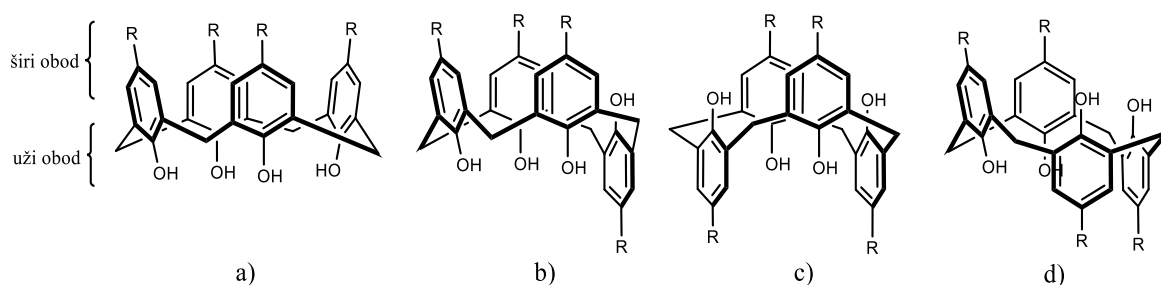
Slika 1. Strukturna formula sintetiziranog fenantridinskog glikokonjugata kaliks[4]arena (**L**).

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Kaliksareni

2.1.1. Sinteza i kompleksacijska svojstva kaliksarena

Kaliksareni su makrociklički oligomeri koji se sastoje od fenolnih podjedinica povezanih metilenskim vezama u *ortho*-položaju fenola. Najčešće se dobivaju kondenzacijom fenola pomoću aldehida uz dodatak baze poput NaOH o čijoj količini ovisi broj podjedinica nastalog kaliksarena.¹¹ Ime im potječe od riječi calix (grč. pehar zbog toga što izgledom podsjećaju na pehar) i riječi aren jer su sastavljeni od aromatskih podjedinica. Zbog mogućnosti postojanja više podjedinica u strukturi, imenu kaliksarena se dodaje uglata zagrada u kojoj piše broj podjedinica od kojih se kaliksaren sastoji. Najčešći brojevi podjedinica u strukturi kaliksarena su 4, 6 ili 8 jer se je za dobivanje tih kaliksarena točno definiran omjer reaktanata. U slučaju da se želi dobiti kaliksaren sa nekim drugim brojem podjedinica moraju se koristiti drugačiji uvjeti prilikom čega nastaje smjesa kaliksarena različitih brojeva podjedinica koju treba kromatografski odvojiti što uvelike otežava pripravu takvih spojeva. Hidroksilne skupine fenola kaliksarena povezuju se vodikovim vezama tvoreći strukturu pehara s donjim (užim) obodom i gornjim (širim) obodom. (Slika 2a) Ovisno o usmjerenosti fenolnih podjedinica, postoje četiri glavne konformacije kaliks[4]arena (Slika 2). Orijentacija fenola ovisi o uvjetima sinteze. Osim toga kod nesupstituiranih kaliksarena u otopini, zbog mogućnosti zakretanja metilenskih skupina, može doći do izvrtnja podjedinica i do promjene konformacije.



Slika 2. Struktura i konformacije kaliks[4]arena: a) stožac, b) djelomični stožac, c) 1,3-alternirajuća, d) 1,4-alternirajuća (Prilagođeno prema referenci 12)

Ranije spomenute vodikove veze između hidroksilnih skupina fenola onemogućuju vezanje iona na nesupstituirani kaliksaren što ga čini lošim receptorom iona. Uvođenjem skupina sposobnih vezati ione na donji obod dolazi do značajnog povećanja afinitetnih svojstva kaliksarena. Jedan od prvih sintetiziranih derivata kaliksarena bio je tetraesterski kaliks[4]aren pripremljen u Williamsonovoj sintezi korištenjem etil-bromoacetata koji se pokazao kao izvrstan receptor iona alkalijskih metala.¹³ Tada su počela istraživanja s različitim derivatima kaliks[4]arena u svrhu dobivanja receptora s velikom selektivnošću. Smatralo se da će prevođenje esterske skupine u tercijarni ili sekundarni amid povećati kompleksacijska svojstva kaliksarena što se i pokazalo istinitim za tercijarnoamidne derivate, no ne i za sekundarnoamidne. Razlog tome je isti kao i kod nesupstituiranih kaliksarena, odnosno sekundarnoamidni derivati povezuju se vodikovim vezama preko vodikova atoma vezanog na dušikov što otežava vezanje kationa.^{11,14,15,16} Afinitet kaliksarena prema kationima, osim o funkcionalnim skupinama vezanim na donji obod, ovisi i o broju fenolnih podjedinica u njegovoj strukturi. Broj podjedinica utječe na veličinu kaliksarenske šupljine, odnosno veznog mjesta za katione što se odražava na konstantu stabilnosti kompleksa metala i kaliksarena. Primjerice, natrijev kation veličinom najviše odgovara šupljini kaliks[4]arena stoga su, u nizu alkalijskih kationa, kompleksi tih liganada i natrijevog kationa najčešće najstabilniji s vrlo povoljnim standardnim reakcijskim entalpijama.^{17,18} S druge strane šupljina kaliks[6]arena najviše odgovara kationima većih ionskih radijusa što čini njihove komplekse stabilnijima.^{15,17,19–12} Na stabilnost kompleksa kaliksarena i kationa značajno utječe i otapalo.²² Prilikom kompleksiranja u nekom otapalu postoje tri kemijske vrste koje su solvatirane: kation, ligand i kompleks koji nastaje. Uslijed vezanja kationa na kaliksaren dolazi do desolvatacije tih dviju vrsta i ukoliko su oni jako dobro solvatirani u nekom otapalu teže dolazi do vezanja čime konstanta stabilnosti kompleksa biva manja.

2.1.2. Fenantridinski derivati kaliksarena

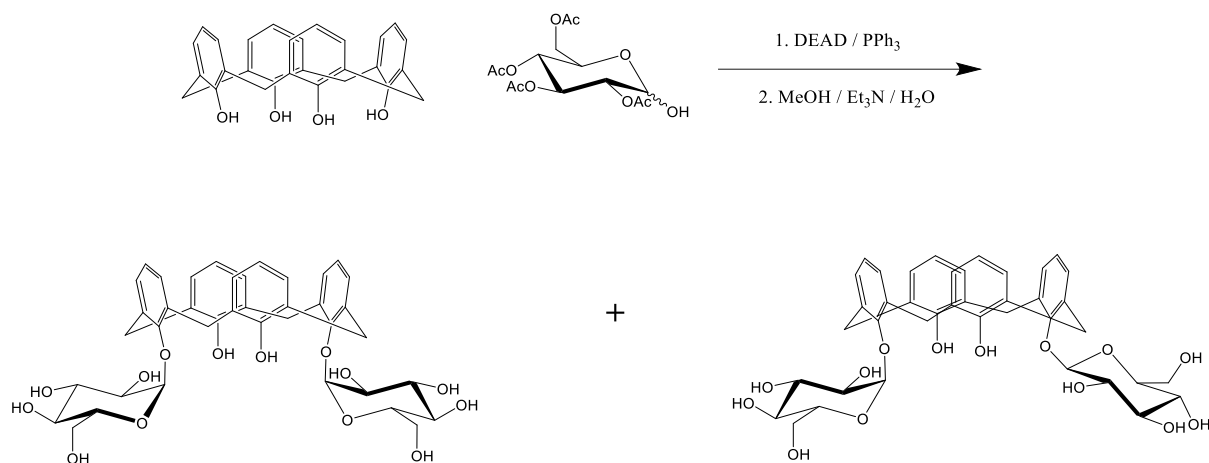
Danas su analitičke metode za kvalitativno i kvantitativno određivanja kationa metala od velike važnosti za različite grane industrije. Primjerice, vrlo je poželjno detektirati i ukloniti radioaktivne cezijeve i lantanoidne katione u otpadnim vodama nuklearnih elektrana.²³ Osim toga, određivanje metala poput cinka i aluminija, ali i ostalih prijelaznih metala važno je u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji gdje se oni koriste za različite lijekove i aditive.^{24,25} U tu se svrhu sve češće dizajniraju kemosenzori, odnosno molekule koje selektivno vežu određeni

kation te na taj način pospješuju detekciju iona. Jedna od boljih analitičkih metoda za kvantitativno određivanje tvari je fluorescencija. Ona je jeftina, lako izvediva te vrlo osjetljiva tj. može detektirati molekule u pikomolarnim količinama.

Fluorescentni kemosenzori u svojoj strukturi moraju imati ionofor i fluorofor. Ionofor je dio molekule (funkcionalna skupina) koja može vezati ion (bilo kation ili anion), a fluorofor skupina koja ima sposobnost fluorescencije. Intenzitet fluorescencije ovisi o razlikama u energetskim stanjima fluorofora koja direktno ovisi o elektronskoj gustoći molekule. Prilikom vezanja kationa na receptor dolazi do promjene elektronske gustoće, a samim time i do promjene intenziteta fluorescencije koja je veća ako je vezno mjesto blizu fluorofora. U posljednjih 20-ak godina istraženi su brojni kaliksareni koji na sebi imaju različite fluorescirajuće skupine poput antraceničnih, naftilnih, pirenilnih, triptofanilnih ili fenantrilnih.²⁶⁻²⁸ Upravo je fenantrilna skupina vrlo zanimljiva zbog toga što je pokazano da osim svojstva fluorescencije ima i svojstva ionofora, odnosno može vezati katione preko dušika.²⁹ Upravo se zbog toga vezanje kationa na fenantridinske derivate kaliksarena može vrlo lagano mjeriti fluorimetrijom. Takvi kaliksareni pokazali su se kao izvrsni receptori kationa u više otapala i pogodni su za daljnje istraživanje njihovih afinitetnih svojstava spram kationa metala.^{30,31}

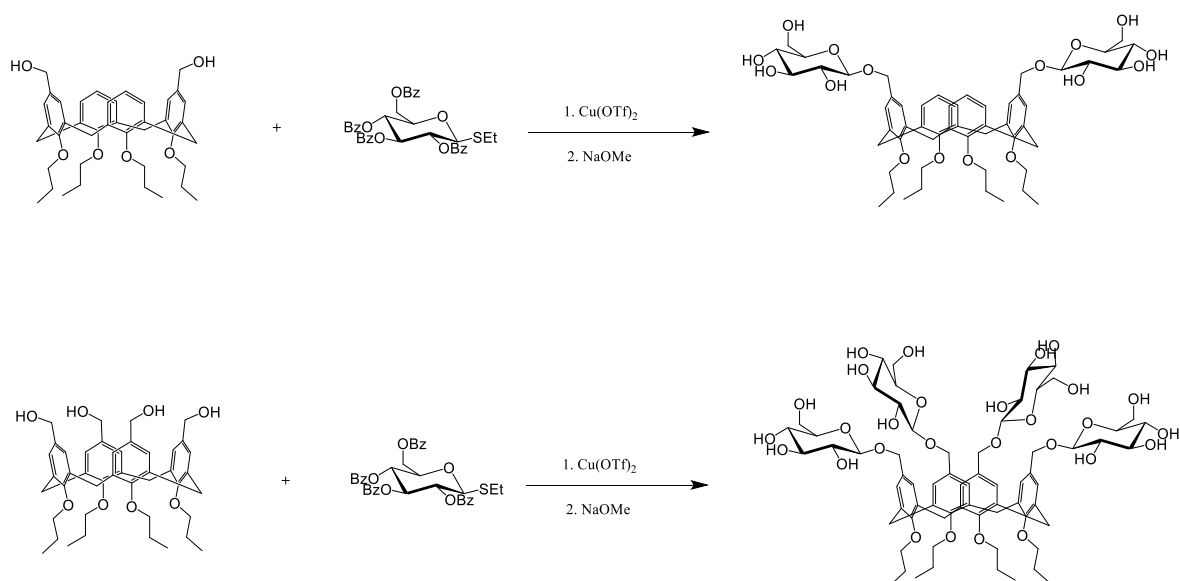
2.1.3. Glikokonjugati kaliksarena

Kaliksareni vrlo dobro vežu katione alkalijskih i zemnoalkalijskih metala u raznim organskim otapalima no najčešće nisu topljivi u vodi. Derivati kaliksarena topljivi u vodi mogli bi se koristiti u istraživanju staničnih procesa ili za dopremu lijekova i farmaceutske svrhe. Korištenju šećera za pripremu vodotopljivih kaliksarena prethodilo je otkriće interakcija proteina i šećera na staničnim površinama humanih i patogenih stanica koje se povećavaju uporabom multivalentnih glikozidnih donora.³²⁻³⁵ Prve glikokaliksarene sintetizirali su Dandoni i Ungaro 90-tih godina pomoću Mitsunobu reakcije dealkiliranog kaliks[4]arena i tetraacetilirane glukoze (shema 1). Kao produkte reakcije dobili su smjesu dijastereoizomera u izrazito malom iskorištenju, a nakon uklanjanja zaštitnih acetatnih skupina pokazalo se da spojevi nisu topljivi u vodi.³⁶



Shema 1. Sinteza prvih glikokaliksarena.³⁶

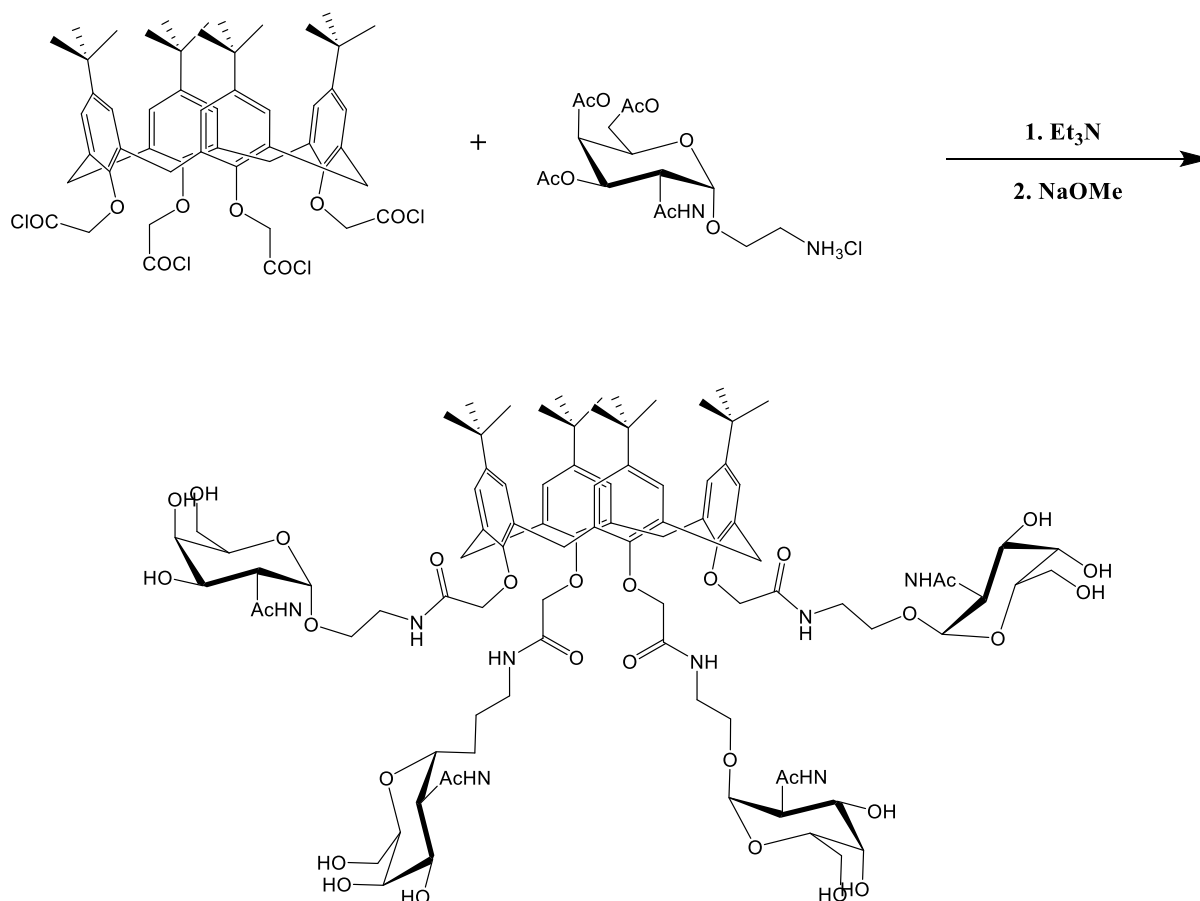
Osim kaliksarena prikazanih na shemi 1 Dandoni i Ungaro opisuju pripremu digalaktozida i tetragalaktozida kaliksarena (shema 2) od kojih je ovaj potonji topljiv u vodi te su se s njim istražila vezanja različitih molekula u vodi.



Shema 2. Sinteza digalaktozida i tetragalaktozida kaliksarena.³⁶

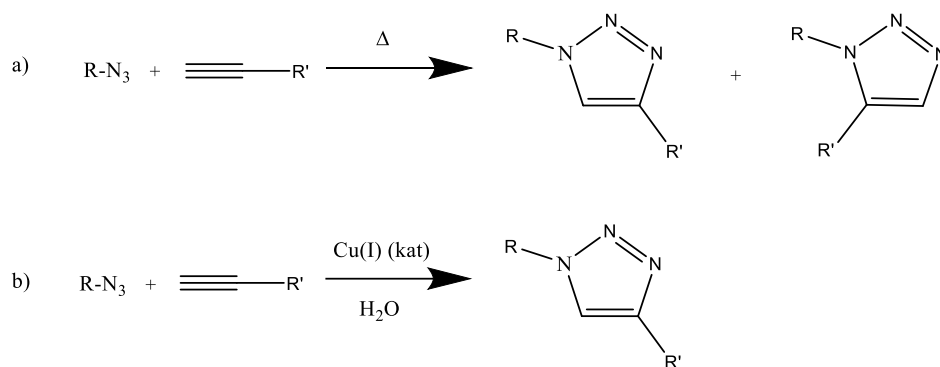
Nakon što su uspješno sintetizirani glikokonjugati kaliksarena topljivi u vodi počela su istraživanja glikozida formiranih preko neke druge funkcionalne skupine. Jedni od prvih takvih spojeva su bili kaliksareni kojima je glukozna skupina vezana na amid.³⁷ Takvi kaliksareni zadržali su *tert*-butilnu skupinu na gornjem obodu u svrhu stvaranja hidrofobne regije i

zadržavanja konformacije. Glukozna skupina u obliku *N*-acetilgalaktozamina s aminoetilenskom razmaknicom spojenom na anomerni kisikov atom uvedena je reakcijom s tetrakloridom kaliks[4]arena (shema 3) dobivenog tetraalkiliranjem *p*-*tert*-butilkaliks[4]arena s etil-bromacetatom nakon čega je uslijedila hidroliza i reakcija s tionil-kloridom.



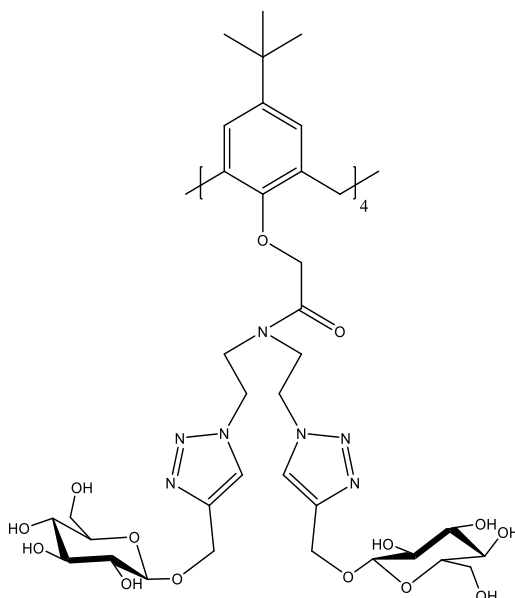
Shema 3. Sinteza amidnog glikokonjugata kaliks[4]arena.³⁷

Danas se glukoze podjedinice najčešće uvode pomoću dipolarne cikloadicije, točnije bakrom katalizirane cikloadicije alkina i azida (CuAAC) koja spada u skupinu *click* reakcija. Ovom reakcijom, koja se provodi pri sobnoj temperaturi, nastaje isključivo jedan izomer (shema 4) u visokom prinosu, a katalizator se uklanja nekromatografskim metodama.



Shema 4. Produkti a) nekatalizirane i b) bakrom katalizirane cikloadicije azida i alkina.

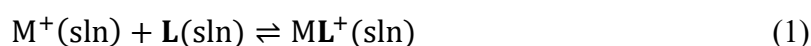
Na taj način nastaju glikokonjugati kaliksarena čije su šećerne podjedinice preko triazolnog prstena vezane na jezgru kaliksarena (slika 5). Pokazalo se da su topljivi u vodi i da dobro vežu katione alkalijskih metala bilo da se šećerna skupina uvodi na donji ili gornji obod.³⁸



Slika 3. Glikokonjugat kaliks[4]arena dobiven *click* reakcijom.³⁸

2.2. Konstante stabilnosti kompleksa

U prethodnim poglavljima bio je govora o tome kako se kaliksareni i ostali makrociklički spojevi koriste kao ionski receptori. Kod takvih je spojeva vrlo bitna selektivnost liganda prema određenim vrstama (ionima i molekulama). Afinitet receptora prema gostima kvantitativno se izražava pomoću konstanti stabilnosti kompleksa. U slučaju kada kaliksareni stvaraju komplekse stehiometrije 1:1 nastajanje kompleksa kationa metala nabojnog broja $1+$ i liganda L možemo prikazati kemijskom reakcijom:



Standardna konstanta ravnoteže definirana je pomoću aktiviteta svih vrsta koje sudjeluju u reakciji:

$$K^\ominus = \prod_i a_i^{\nu_i} \quad (2)$$

gdje je a_i aktivitet pojedine vrste, a ν_i stehiometrijski koeficijent te vrste. U slučaju reakcije (1) možemo pisati:

$$K^\ominus = \frac{a(ML^+)}{a(M^+)a(L)} = \frac{\gamma_{ML^+}[ML^+]c^\ominus}{\gamma_{M^+}[M^+]\gamma_L[L]} \quad (3)$$

gdje je γ_i koeficijent aktiviteta pojedine vrste, c^\ominus označava standardnu koncentraciju (1 mol L^{-1}), a uglate zagrade označavaju ravnotežnu koncentraciju tvari. Možemo pretpostaviti da su koeficijenti aktiviteta svih ionskih vrsta približno jednaki te da koeficijenti aktiviteta nenabijenih vrsta približno iznose 1. Tada relacija (3) poprima oblik:

$$K^\ominus \approx \frac{[ML^+]c^\ominus}{[M^+][L]} = K_c \cdot c^\ominus \quad (4)$$

gdje je K_c koncentracijska konstanta ravnoteže. Kada se u tu jednadžbu uvrste jednadžbe bilance masa:

$$c_{M^+} = [M^+] + [ML^+] \quad (5)$$

$$c_L = [L] + [ML^+] \quad (6)$$

gdje su c_{M^+} i c_L analitičke koncentracije vrsta M^+ i L , dobije se jednostavna jednadžba u kojoj koncentracijska konstanta ravnoteže ovisi samo o analitičkim koncentracijama vrsta M^+ i L i o ravnotežnoj koncentraciji vrste ML^+ :

$$K_c = \frac{[ML^+]}{(c_{M^+} - [ML^+])(c_L - [ML^+])} \quad (7)$$

Konstante stabilnosti mogu se odrediti pomoću raznih metoda. Mjeri se neko svojstvo uzorka koje ovisi o koncentraciji te se na taj način određuju ravnotežne koncentracije sudionika. Tako se kod spektrofotometrije mjeri apsorbancija, kod konduktometrije provodnost, kod spektroskopije NMR prati kemijski pomak ili integral signala, a kod kalorimetrije promjena entalpije uslijed kemijske reakcije. Svaka od tih metoda zahtijeva neku minimalnu količinu, odnosno koncentraciju reaktanata te o toj količini i osjetljivosti instrumenta ovisi pouzdanost određivanja konstante ravnoteže. Spektrofotometrijski se konstante ravnoteže veće od 10^5 ne mogu sa sigurnošću odrediti. U slučaju mikrokalorimetrije je granica $\approx 10^7$ dok se fluorimetrijski u nekim slučajevima mogu odrediti i veće vrijednosti. Metode korištene za određivanje konstanti stabilnosti alkalijskih metala s ligandom L u ovom radu su spektrofotometrija, izotermna titracijska mikrokalorimetrija i fluorimetrija. Te metode bit će pobliže opisane u sljedećim poglavljima.

2.2.1. Spektrofotometrija

Spektrofotometrija je metoda kojom se mjeri intenzitet interakcije tvari s elektromagnetskim zračenjem u UV-Vis području.³⁹ Temelji se na mjerenju apsorbancije A otopine u ćeliji točno određene duljine optičkog puta. Po definiciji apsorbancija je povezana s intenzitetom propuštenog zračenja preko relacije:

$$A = -\log T = -\log \frac{I}{I_0} \quad (8)$$

gdje je T transmitancija definirana kao omjer intenziteta zrake koja je prošla kroz uzorak, I , i intenziteta upadne zrake svjetlosti, I_0 . Apsorbancija pri nekoj valnoj duljini je direktno povezana s koncentracijom spoja koji apsorbira:

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda)cb \quad (9)$$

gdje je $\varepsilon(\lambda)$ molarni apsorpcijski koeficijent pri određenoj valnoj duljini, c je koncentracija spoja koji apsorbira, a b je duljina optičkog puta kivete u kojem se uzorak nalazi. U slučaju kada se u uzorku nalazi više spektralno aktivnih vrsta, ukupna apsorbanacija koju uređaj mjeri je suma apsorbanacija svih spektralno aktivnih vrsta pri nekoj valnoj duljini:

$$A(\lambda) = \sum_i A_i(\lambda) = b \sum_i \varepsilon_i(\lambda) c_i \quad (10)$$

Za sustav u kojem se zbiva reakcija (1) najčešće su dvije spektralno aktivne vrste, L i ML^+ . Za apsorbanaciju se tada preko jednadžbe (10) može pisati:

$$a = \frac{A}{l} = \varepsilon_L [L] + \varepsilon_{ML^+} [ML^+] = \varepsilon_L c_L - (\varepsilon_L - \varepsilon_{ML^+}) [ML^+] \quad (11)$$

Kada se iz jednadžbe (7) izluči ravnotežna koncentracija ML^+ i uvrsti u relaciju (11) dobiva se:

$$a = \varepsilon_L c_L - (\varepsilon_L - \varepsilon_{M^+}) \frac{c_L + c_{M^+} + \frac{1}{K_c} - \sqrt{\left(c_L + c_{M^+} + \frac{1}{K_c}\right)^2 - 4c_L c_{M^+}}}{2} \quad (12)$$

Nelinearnom regresijskom analizom ovisnosti a o analitičkoj koncentraciji liganda ili metalnog kationa može se odrediti konstanta stabilnosti kompleksa ML^+ i molarni apsorpcijski koeficijenti liganda i kompleksa.

Danas se za određivanje konstante stabilnosti najčešće koriste spektrometrijske metode u kojima se uzima i obrađuje cjelokupan spektar apsorbirajućih vrsta. Odgovarajuća multivarijatna analiza podataka temelji se na iterativnom postupku utočnjavanja ravnotežnih koncentracija iz kojih se, kada konvergiraju, izračuna konstanta stabilnosti. Spektar koji se sastoji od apsorbanacija na m valnih duljina se može prikazati obliku vektora apsorbanacija:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} A(\lambda_1) \\ \vdots \\ A(\lambda_m) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon(\lambda_1) \\ \vdots \\ \varepsilon(\lambda_m) \end{bmatrix} \cdot c \cdot l \quad (13)$$

Jednadžba (13) vrijedi u slučaju kada se u kiveti nalazi samo jedna spektralno aktivna vrsta. Prilikom titracije od k dodataka, uz uvjet da uzorak ima n spektralno aktivnih vrsta, gornja jednadžba poprima oblik:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} A_1(\lambda_1) & \cdots & A_k(\lambda_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ A_1(\lambda_m) & \cdots & A_k(\lambda_m) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1(\lambda_1) & \cdots & \varepsilon_n(\lambda_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varepsilon_1(\lambda_m) & \cdots & \varepsilon_n(\lambda_m) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} c_{11} & \cdots & c_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{n1} & \cdots & c_{nk} \end{bmatrix} \cdot l \quad (14)$$

odnosno u matričnom obliku:

$$\mathbf{A} = \mathbf{ECl} \quad (15)$$

gdje je \mathbf{E} matrica molarnih apsorpcijskih koeficijenata, a \mathbf{C} matrica ravnotežnih koncentracija. U prvom koraku se pretpostavi neka konstanta stabilnosti K iz koje se, pomoću analitičkih koncentracija reaktanata, izračuna \mathbf{C} . Iz matrice \mathbf{C} se pomoću njezine pseudoinverze računa matrica \mathbf{E}' :

$$(\mathbf{A}/l)\mathbf{C}^T(\mathbf{C}\mathbf{C}^T)^{-1} = \mathbf{E}' \quad (16)$$

Nakon toga se pomoću jednadžbe (15) računa \mathbf{A}' te se na kraju računa suma kvadrata odstupanja između matrica \mathbf{A} i \mathbf{A}' :

$$SS = \sum_i \sum_j (A'_{ij} - A_{ij})^2 \quad (17)$$

Postupak se ponavlja iterativno mijenjanjem pretpostavljene konstante stabilnosti. Kada suma kvadrata poprimi minimalnu vrijednost, dobiva se konstanta stabilnosti kompleksa određena metodom najmanjih kvadrata.

2.2.2. Izotermna titracijska kalorimetrija

Titracijska kalorimetrija je metoda kojom se određuje promjenu entalpije prilikom dodatka titransa u titrand.⁴⁰ Za razliku od ostalih metoda navedenih u radu, kojima se određuju konstante stabilnosti, kalorimetrijski se može odrediti i reakcijsku entalpiju i entropiju. Ukupna izmijenjena toplina uključuje doprinose miješanja i razrjeđenja koji ponekad mogu biti preveliki i onemogućiti pouzdano određivanje konstante ravnoteže. Promjena unutarnje energije reakcijskog sustava jednaka je sumi izmijenjene topline (q) i utrošenog rada (w):

$$dU = \delta q + \delta w \quad (18)$$

Uz pretpostavku da je jedini rad volumni, te da se reakcija zbija u ćeliji konstantnog volumena, ukupna promjena unutarnje energije jednaka je izmijenjenoj toplini koju mjerimo:

$$\Delta U = q \quad (19)$$

Kada se reakcija zbiva pri stalnom tlaku i temperaturi, izmijenjena toplina odgovara promjeni entalpije sustava, koja ovisi o dosegu reakcije (ξ) i reakcijskoj entalpiji ($\Delta_r H$):

$$q_p = \Delta_r H \Delta \xi \quad (20)$$

Drugim riječima, toplina izmjerena u kalorimetrijskim eksperimentom direktno je povezana s reakcijskom entalpijom. Doseg kemijske reakcije definiran je kao množina kemijskih pretvorbi. Obzirom da prije reakcije nije bilo produkata u reakcijskoj ćeliji, doseg reakcije odgovara ravnotežnoj množini produkta:

$$\xi = [\text{ML}^+]V \quad (21)$$

gdje je V volumen reakcijske ćelije. Izraz za koncentraciju kompleksa ML^+ može se izvesti iz jednadžbe (7) te se uvrštavanjem (21) u (20) dobiva izraz:

$$q_p = \Delta_r H \left[\frac{(c_{\text{M}^+} + c_{\text{L}} + 1) - \sqrt{\left(c_{\text{M}^+} + c_{\text{L}} + \frac{1}{K_c}\right)^2 - 4c_{\text{M}^+}c_{\text{L}}}}{2} \right] V \quad (22)$$

Pomoću gornjeg izraza nelinearnom regresijom može se odrediti konstanta stabilnosti kompleksa i standardna reakcijska entalpija. Standardna reakcijska Gibbsova energija i standardna reakcijska entropija mogu se odrediti pomoću sljedećih izraza:

$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln(K^\circ) \quad (23)$$

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ \quad (24)$$

2.2.3. Fluorimetrija

Fluorimetrija je spektroskopska metoda kojom se mjeri intenzitet fluorescencije uzorka obasjanog zračenjem određene valne duljine. Pri niskim koncentracijama ispitivane tvari intenzitet fluorescencije proporcionalan je koncentraciji uzorka prema jednadžbi:

$$F = I_0 \phi \varepsilon_x l [X] \quad (25)$$

gdje je I_0 intenzitet upadnog zračenja, ϕ kvantno iskorištenje, ε_x molarni apsorpcijski koeficijent, a l duljina optičkog puta.

Fluorimetrija je izvedbom slična spektrofotometriji, no zbog načina rada instrumenta i izravnog mjerenja intenziteta svjetlosti fluorimetrijskim metodama mogu se detektirati puno manje koncentracije kemijskih vrsta u otopini. Posljedica toga je mogućnost određivanja konstanti stabilnosti za jedan do dva (ponekad i više) reda veličine većih nego u slučaju spektrofotometrijskih titracija.

2.2.4. Spektroskopija NMR

Spektroskopija NMR je metoda koja proučava interakciju elektromagnetskog zračenja i jezgara atoma koje imaju određeni nuklearni magnetski moment spina. U spektrometrima NMR jezgre u atomima, smještene u vanjskom magnetskom polju, pobuđuju se radiofrekventnim pulsevima te se detektira njihova rezonantna frekvencija.⁴¹ Najčešće se koriste ^1H i ^{13}C NMR eksperimentalne tehnike u kojima se određuje intenzitet apsorpcije zračenja ^1H , odnosno ^{13}C jezgara. Kada se atom nalazi u magnetnom polju na elektronskom omotaču stvara se induktivno magnetno polje koje je suprotnog mjera od vanjskog pa jezgra osjeća efektivno magnetsko polje. Tako primjerice vodikovi atomi u nekoj molekuli različito osjećaju vanjsko magnetno polje jer su okruženi različitim funkcionalnim skupinama pa je i elektronska gustoća oko svakog od njih različita. Posljedično i njihova je rezonancijska frekvencija različita. Prilikom kompleksiranja kationa s kaliksarenskim receptorom dolazi do promjene elektronske gustoće na atomima pa se mijenja i njihov kemijski pomak. Određivanjem kemijskog pomaka, npr. vodikovih atoma u ovisnosti o omjeru titransa i titranda može se izračunati konstanta stabilnosti kompleksa. Prilikom titracije, u svakom trenutku na mikroskopskoj razini dolazi do disocijacije i nastanka kompleksa. U slučaju kada je ta izmjena brža u odnosu na vremensku skalu ^1H NMR opaženi kemijski pomak nekog protona liganda može se izmjeriti relacijom:

$$\delta_{\text{obs}} = x_{\text{L}} \delta_{\text{L}} + x_{\text{ML}^+} \delta_{\text{ML}^+} \quad (26)$$

gdje su x_{L} i x_{ML^+} množinski udjeli vrsta L i ML^+ , a δ_{L} i δ_{ML^+} su odgovarajući kemijski pomaci. Uvrštavanjem jednadžbi bilance mase (izrazi (5) i (6)) može se jednostavno izvesti ovisnost

opaženog kemijskog pomaka o množinskim koncentracijama kompleksa i slobodnog liganda te izračunati pripadna konstanta stabilnosti. U slučaju kada je izmjena spora, u spektru su prisutna dva signala istog protona koji odgovaraju kompleksu, odnosno slobodnom ligandu. Omjer površina ispod dvaju spomenutih signala u spektru jednak je omjeru množina slobodnog liganda i kompleksa. Ukoliko je brzina izmjene usporediva s vremenskom skalom ^1H NMR konstantu stabilnosti nije moguće odrediti.

Ako se tijekom titracije promatraju kemijski pomaci više protona tada jednadžba (26) poprima oblik:

$$\begin{bmatrix} \delta_{\text{obs},1}(\text{H}_1) & \cdots & \delta_{\text{obs},n}(\text{H}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \delta_{\text{obs},1}(\text{H}_m) & \cdots & \delta_{\text{obs},n}(\text{H}_m) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \delta(\text{H}_1 - \text{L}) & \delta(\text{H}_1 - \text{ML}^+) \\ \vdots & \vdots \\ \delta(\text{H}_m - \text{L}) & \delta(\text{H}_m - \text{ML}^+) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_{\text{eq},1}(\text{H} - \text{L}) & \cdots & x_{\text{eq},n}(\text{H} - \text{L}) \\ x_{\text{eq},1}(\text{H} - \text{ML}^+) & \cdots & x_{\text{eq},n}(\text{H} - \text{ML}^+) \end{bmatrix} \quad (27)$$

odnosno u matričnom obliku:

$$\Delta_{\text{obs}} = \Delta \cdot \mathbf{X}, \quad (28)$$

gdje je Δ_{obs} matrica kemijskih pomaka, Δ matrica kemijskih pomaka protona liganda i kompleksu, a \mathbf{X} matrica ravnotežnih množinskih udjela vrsta L i ML^+ . Konstanta stabilnosti određuje se iterativno, pri čemu se u prvom koraku pretpostavi iznos konstante stabilnosti i pomoću nje odredi matrica ravnotežnih množinskih udjela (\mathbf{X}') iz koje se pomoću pseudoinverza matrice Δ izračuna matrica kemijskih pomaka Δ' . Iz dobivenih matrica računa se Δ_{obs}' . Postupak se ponavlja variranjem početne vrijednosti konstante ravnoteže sve dok suma kvadrata odstupanja (29) ne postigne uvjet konvergencije:

$$SS = \sum_i \sum_j \left(\delta_{\text{obs},ij}' - \delta_{\text{obs},ij} \right)^2. \quad (29)$$

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Sve kemikalije za sintezu spojeva bile su čistoće *p.a.* Nabavljene su od proizvođača Sigma, Merck, Ajelis, Kemika, Acros i Alfa Aeser te su korištene bez dodatnih pročišćavanja. Otapala su također bila *p.a.* čistoće i korištena su bez pročišćavanja. Jedini izuzetak bili su aceton i diklormetan, koji su kupljeni tehničke čistoće i destilirani prije uporabe.

Otopine kationa pripremljene su korištenjem sljedećih soli: litijev perklorat (Sigma-Aldrich, 99,99 %), natrijev perklorat (Fluka, 98+ %), kalijev perklorat (Fluka, 99+ %), rubidijev klorid (Sigma-Aldrich, $\geq 99,8$ %), cezijev klorid (Merck, 99,5 %). Za pripremu otopina korišten je metanol (J. T. Baker, HPLC Gradient Grade) koji je prethodno destiliran. Perklorati su korišteni zbog inertnosti perkloratnog aniona s obzirom na ionsko sparivanje i zbog toga što ne apsorbiraju u promatranom području valnih duljina. Otopine su pripravljane otapanjem odvaganih krutina. U slučajevima kada perklorati nisu bili dostupni, korišteni su kloridi.

Za spektrofotometrijske titracije liganda s kationima alkalijskih metala u metanolu korištene su otopine liganda u koncentracijskom rasponu od $8 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ i otopine soli od $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$.

Kod mikrokalorimetrijskih titracija liganda s kationima alkalijskih metala u metanolu korištene su otopine liganda u koncentracijskom području $7 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ te otopine soli u rasponu od $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ do $9 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$.

Za fluorimetrijske titracije liganda s kationima alkalijskih metala u metanolu korištene su otopine liganda u koncentracijskom području $2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ do $3 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ te otopine soli u rasponu od $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ do $2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$.

Prilikom titracija NMR liganda s kationima alkalijskih metala korištena je koncentracija liganda od $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ te koncentracije soli u rasponu od $2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ do $2 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$.

3.2. Instrumentne metode

Spektrofotometrijske titracije provedene su pomoću UV-Vis spektrofotometra Cary 60 tvrtke Agilent. Titracije su provedene dodavanjem titransa (otopine soli alkalijских metala) izravno u kvarcnu kivetu duljine optičkog puta 1 cm koja je sadržavala otopinu liganda. Spektri su snimani s korakom od 1 nm i integracijskim vremenom od 0,2 s uz korekciju osnovne linije, pri temperaturi od $(25,0 \pm 0,1)$ °C. Dobiveni spektrofotometrijski podaci obrađeni su pomoću programskog paketa HYPERQUAD.⁴² Prosječne vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa određene su iz tri ponovljena eksperimenta.

Mikrokolorimetrijske titracije provedene su pomoću izoternog mikrokolorimetra MicroCal VP-ITC tvrtke Malvern volumena reakcijske ćelije $1,42 \text{ cm}^3$. Eksperimenti su provedeni postupnim, automatiziranim dodatkom titransa (otopine soli alkalijskog metala) u titrand (otopine spoja L) pomoću birete ($V= 300 \text{ }\mu\text{L}$) pri temperaturi $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Dobivene promjene entalpije korigirane su za entalpije razrjeđenja titransa. Dobiveni mikrokolorimetrijski podaci obrađeni su pomoću programa Microcal OriginPro 7.0 i OriginPro 7.5.⁴³ Prosječne vrijednosti konstanti stabilnosti i ostalih standardnih termodinamičkih parametara reakcije kompleksiranja određeni su iz najmanje tri ponovljena eksperimenta.

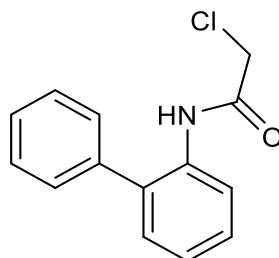
Fluorimetrijske titracije provedene su pomoću spektrofluorimetra Cary Eclipse tvrtke Agilent. Titracije su provedene dodavanjem titransa izravno u kvarcnu kivetu. Spektri su snimani s korakom od 2 nm i integracijskim vremenom od 0,4 s pri konstantnoj temperaturi od $(25,0 \pm 0,1)$ °C. Eksperimenti su izvedeni na način da su otopine liganda L volumena $2,5 \text{ cm}^3$ titrirane otopinama soli. Dobiveni fluorimetrijski podaci obrađeni su pomoću programskog paketa HYPERQUAD.⁴² U slučajevima kada je konstanta određena titracije su ponovljene tri puta.

Titracijski NMR eksperimenti izvedeni su pomoću spektrometra Bruker Avance III HD 400 MHz/54 mm Ascend opremljenog s 5 mm PA BBI 1H/D-BB probnom glavom sa z-gradijentom i automatskim ugađanjem. Svi protonski spektri dobiveni su korištenjem 64K podatkovnih točaka, spektralne širine od 20 ppm na temelju 16 skenova. Eksperimenti su provedeni postupnim dodatkom otopine soli u otopinu liganda pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Kao otapalo korišten je MeOD, dok je kao interni standard za kemijske pomake protona korišten TMS. Dobiveni spektralni podatci obrađeni su pomoću programa HypNMR iz programskog paketa HYPERQUAD⁴² te programa Origin 7.5.⁴³

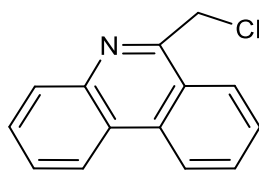
IR spektroskopska analiza provedena je na PerkinElmer Spectrum Two spektrometru opremljenim s dijamantnim UATR dodatkom. IR spektri su obrađeni programom Perkin Elmer Spectrum 10.4.2.⁴⁴

3.3. Sinteza spojeva

3.3.1. Sinteza *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-2-kloracetamida (**P1**)



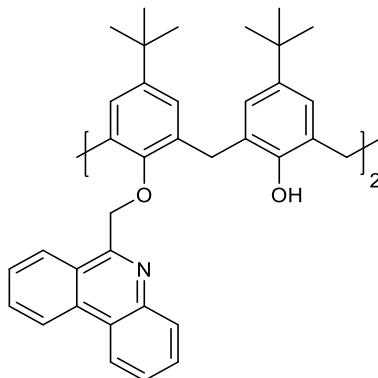
U tikvici okrugla dna od 250 mL otopljen je 2-aminobifenil (10,0 g, 59,2 mmol) u 100 mL suhog DCM-a, dodan je suhi piridin (9,6 mL, 118,3 mmol) te je smjesa ohlađena na ledu pod argonom. U smjesu je kroz 20 minuta dokapavan kloracetil-klorid (5,0 mL, 62,1 mmol) otopljen u suhom DCM-u (40 mL), a zatim je ostavljena 16 sati na sobnoj temperaturi uz miješanje. Nakon toga smjesa je ohlađena, dodano je 100 mL DCM-a te je isprana destiliranom vodom (2 x 200 mL) i otopinom NaHCO₃ (100 mL). Organski sloj je odvojen i osušen preko natrijeva sulfata i uparen. Zaostali talog je otopljen u etanolu (100 mL), dodano je malo destilirane vode i pušteno da iskristalizira na sobnoj temperaturi. Talog je profiltriran i osušen u eksikatoru iznad P₂O₅. Dobiveno je 10,9 g produkta (75 %).

3.3.2. Sinteza 6-(klormetil)fenantridina (**P2**)

U tikvici od 100 mL otopljen je **P1** (10,5 g, 42,7 mmol) u POCl_3 (39,8 mL, 427 mmol). Smjesa je refluksirana 21 sat na 130 °C uz miješanje. Nakon toga smjesa je ohlađena na 40 °C i izlivena na 1 kg leda uz snažno miješanje do potpunog otapanja leda nakon čega je profiltrirana. Talog je trituiran sa 100 mL diklormetana prilikom čega je nastao sivi talog 6-(klormetil)fenantridin hidroklorida (6,0 g, 53%). Filtratu reakcijske smjese je namješten pH na 2 uz pomoć kalijevog karbonata. Nastaje bijeli talog 6-(klormetil)fenantridina (3,0 g, 31%) kao slobodne baze koji je profiltriran i osušen iznad P_2O_5 .

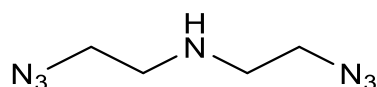
$^1\text{H NMR}$ ($\text{P2}\times\text{HCl}$, 400 MHz, DMSO) δ 8,98 (d, $J = 8,29$ Hz, 1H), 8,89 (dd, $J = 8,13$ Hz, 1,32 Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,97$ Hz, 1,34 Hz, 1H), 8,10 (dt, $J = 7,68$ Hz, 1,16 Hz, 1H), 7,94 (dt, $J = 7,66$ Hz, 1,13 Hz, 1H), 7,90 (dt, $J = 7,94$ Hz, 1,60 Hz, 1H), 7,86 (dt, $J = 7,02$ Hz, 1,46 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 156,7, 140,7, 133,8, 133,2, 130,3, 129,1, 129,0, 128,1, 127,7, 124,6, 123,7, 123,5, 44,2; **ATR-IR** (cm^{-1}) 2965, 2544, 1658, 1642, 1607, 1460, 1443, 1205, 1095, 1014, 976, 890, 853, 757, 716, 673, 624, 547, 519, 481.

3.3.3. *Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]arena (P3)*

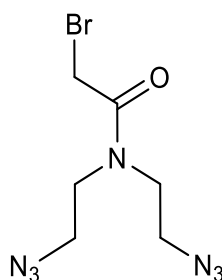


U tikvici od 100 mL pomiješani su **P2** (2,2 g, 8,3 mmol), NaI (1,2 g, 8,3 mmol), *p*-*tert*-butilikaliks[4]aren (2,7 g, 4,2 mmol) i kalijev karbonat (2,3 g, 16,6 mmol) u 40 mL suhog acetonitrila. Smjesa je refluksirana tri dana na 140 °C uz miješanje. Nakon toga je uparen acetonitril i dodano je 200 mL DCM-a. Otopina je ekstrahirana destiliranom vodom (100 mL), a zatim sa zasićenom otopinom NaCl (100 mL). Organski sloj je osušen preko natrijeva sulfata i uparen. Sirovi produkt je otopljen u DCM-u te je dodan propan-2-ol nakon čega je, uklonjen DCM prilikom čega je došlo do kristalizacije spoja. Dobiveno je 1,5 g produkta (35 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55–8,44 (m, 6H), 8,20–8,13 (m, 2H), 7,65–7,60 (m, 4H), 7,58 (t, J = 7,93 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,95 Hz, 2H), 6,97 (s, 4H), 6,80 (s, 4H), 5,69 (s, 4H), 4,42 (d, J = 13,03 Hz, 4H), 3,22 (d, J = 13,03 Hz, 4H), 1,23 (s, 18H), 0,98 (s, 18H); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 156,1, 151,5, 150,8, 146,7, 143,3, 141,1, 132,8, 132,8, 130,5, 130,3, 128,6, 128,9, 127,5, 127,1, 126,8, 125,6, 124,9, 124,8, 124,3, 122,0, 121,8, 78,2, 53,4, 33,9, 33,8, 32,2, 31,7, 31,1; **ATR-IR** (cm⁻¹) 3345, 2957, 2903, 2869, 1593, 1485, 1452, 1393, 1362, 1298, 1244, 1202, 1129, 1011, 949, 914, 870, 786, 748, 720, 667, 615, 592, 552, 533, 513, 432.

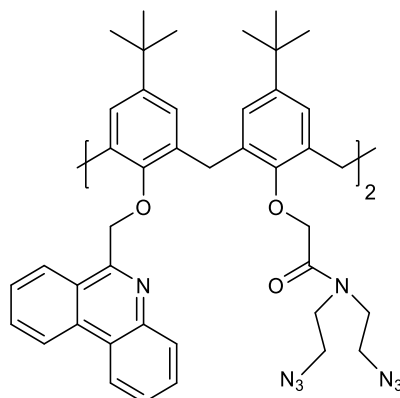
3.3.4. *Sinteza bis(2-azidoetil)amina (P4)*

U tikvici od 250 mL otopljen je bis(2-kloretil)amin hidroklorid (7,2 g, 40,3 mmol) u 100 mL destilirane vode nakon čega je dodan NaN₃ (13,1 g, 201,7 mmol). Smjesa je miješana 24 sata na 90 °C. Nakon toga je ohlađena i dodana je otopina NaOH (*w* = 30 %) do pH 14. Spoj je ekstrahiran eterom (3 x 50 mL). Organski ekstrakti su spojeni, isprani zasićenom otopinom NaCl, osušeni preko MgSO₄ i upareni. Dobiveno je 6 g sirovog produkta (76 %) koji je korišten bez daljnjeg pročišćavanja.

3.3.5. *Sinteza N,N-bis(2-azidoetil)-2-bromacetamida (P5)*

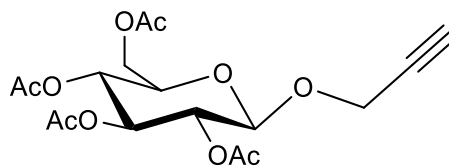
U tikvici s okruglim dnom od 250 mL otopljen je bromacetil-bromid (3,4 mL, 38,7 mmol) u 100 mL suhog DCM-a te mu je dokapana pod argonom na 0 °C uz miješanje smjesa **P4** (6 g, 38,7 mmol), DIPEA-e (6,7 mL, 38,7 mmol) i 35 mL suhog DCM-a kroz 10 minuta. Smjesa je miješana 16 sati na sobnoj temperaturi. Nakon toga je isprana sa 100 mL otopine HCl (*c* = 1 mol dm⁻³), zatim s 50 mL zasićene otopine NaCl i na kraju s 50 mL zasićene otopine NaHCO₃. Organski sloj je odvojen, osušen preko Na₂SO₄ i uparen. Sirovi produkt (9 g) pročišćen je kroz kolonu sa silikagelom. Dobiveno je 8,7 g produkta (81 %).

3.3.6. *Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-di(N,N-di(2-azidoetil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (P6)*



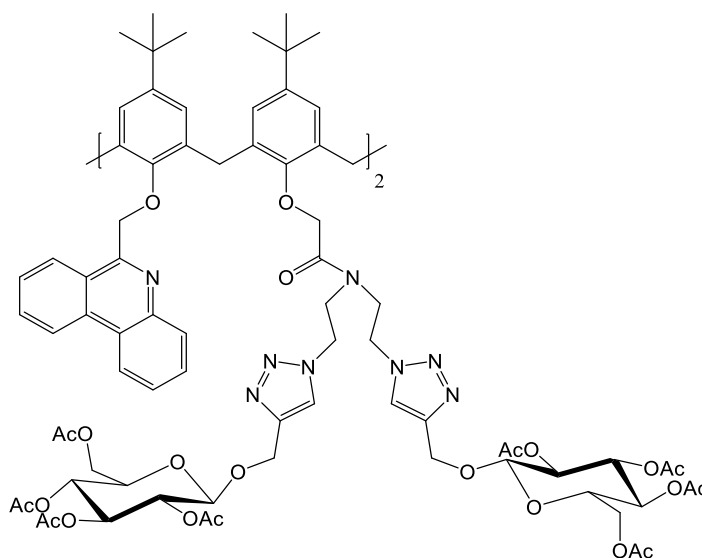
U tikvici od 50 mL otopljeni su **P3** (1,5 g, 1,4 mmol), **P5** (1,6 g, 5,8 mmol) i K_2CO_3 (3,2 g, 23,0 mmol) u 21 mL suhog acetona. Smjesa je refluksirana tri dana na 70 °C uz miješanje. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu dodan je DCM (100 mL) i smjesa je isprana destiliranom vodom (50 mL). Vodeni sloj je ispran s 50 mL DCM-a. Organski slojevi su spojeni i upareni. Sirova smjesa otopljena je u DCM-u te je dodan propan-2-ol nakon čega je DCM uparen i došlo je do kristalizacije spoja. Dobiveno je 1,1 g produkta (35 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, $J = 8,27$ Hz, 2H), 8,61 (dd, $J = 8,35$ Hz, 1,17 Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,13$ Hz, 2H), 8,16 (dd, $J = 8,05$ Hz, 1,24 Hz, 2H), 7,83 (dt, $J = 7,76$ Hz, 0,81 Hz, 2H), 7,76 (dt, $J = 7,54$ Hz, 1,32 Hz, 2H), 7,70 (dt, $J = 7,47$ Hz, 1,54 Hz, 2H), 7,52 (dt, $J = 7,76$ Hz, 0,73 Hz, 2H), 7,00 (s, 4H), 6,43 (s, 4H), 5,60 (s, 4H), 4,77 (s, 4H), 4,64 (d, $J = 12,89$ Hz, 4H), 2,23 (s, 8H), 3,04 (d, $J = 12,99$ Hz, 4H), 2,93 (t, $J = 5,87$ Hz, 4H), 2,77 (t, $J = 5,86$ Hz, 4H), 1,28 (s, 18H), 0,86 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,1, 157,8, 153,6, 153,0, 145,1, 144,6, 143,7, 135,0, 133,0, 131,7, 130,6, 130,1, 128,8, 127,3, 125,9, 125,3, 124,8, 124,3, 122,1, 122,0, 77,2, 69,4, 50,0, 49,3, 47,3, 46,2, 34,0, 33,6, 32,2, 31,6, 31,2; ATR-IR (cm^{-1}) 2956, 2903, 2869, 2093, 1676, 1479, 1463, 1410, 1360, 1301, 1256, 1235, 1194, 1129, 1109, 1062, 1010, 989, 947, 871, 784, 761, 727, 697, 632, 615, 580, 556, 527, 506, 459, 419.

3.3.7. Sinteza propargil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glukopiranozida (P7)

U tikvici od 250 mL otopljeni su propargilni alkohol (1,8 mL, 30,9 mmol) i peracetilirana glukoza (10,0 g, 25,6 mmol) u 100 mL suhog diklormetana. Smjesa je ohlađena na 0 °C i dokapan je pod argonom $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (18,2 mL, 147,5 mmol) tijekom 30 minuta. Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcijska smjesa izlivena je na 200 mL ledene zasićene vodene otopine NaCl i dodano je 100 mL diklormetana. Vodeni sol je odvojen, a organski ispran s 100 mL zasićene vodene otopine NaHCO_3 , odvojen, profiltriran i uparen. Sirovi produkt otopljen je u 100 mL etanola i ostavljen da kristalizira u hladnjaku. Dobiveno je 3,83 g (32,1 %) čistog produkta.

3.3.8. *Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-di(N,N-bis(2-(4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetiloksi-6-(acetiloksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (P8)*

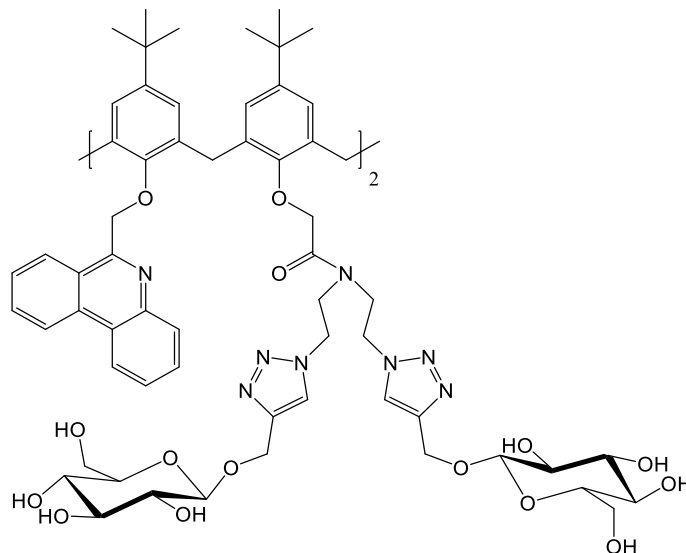


U tikvici od 100 mL pomiješan je **P6** (500 mg, 0,35 mmol) s natrijevim perkloratom u suvišku u 25 mL DCM-a. Nakon jednog sata miješanja dodani su **P7** (544 g, 1,4 mmol), CuI (28 mg, 0,15 mmol), DIPEA (26 μ L, 0,15 mmol) i AcOH (8,4 μ L, 0,15 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 3 dana. Reakcijska smjesa izlivena je u lijevak za odjeljivanje te je dodan je DCM do ukupnih 200 mL. Smjesa je isprana s 50 mL vodene otopine amonijaka ($V(\text{H}_2\text{O}):V(25\% \text{NH}_3) = 3:1$) te deset puta s 100 mL mQ H_2O . Organski sloj profiltriran je kroz lijevak s vatom i uparen. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u te je dodan heksan. Nakon što je uklonjen DCM spoj **P8** počeo je kristalizirati. Reakcija je provedena uz kvantitativno iskorištenje te je izolirano 660 mg analitički čistog produkta (63 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 8,55 (d, $J = 7,98$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8,30$ Hz, 2H), 7,81 (t, $J = 7,66$ Hz, 2H), 7,68 (qt, $J = 5,75$ Hz, 4H), 7,49 (t, $J = 7,66$ Hz, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,01 (s, 4H), 6,40 (s, 4H), 5,63 (q, $J = 7,34$ Hz, 4H), 5,17 (q, $J = 9,44$ Hz, 4H), 5,08 (q, $J = 9,44$ Hz, 4H), 4,98 (q, $J = 9,44$ Hz, 4H), 4,93–4,49 (m, 20H), 4,32–4,09 (m, 12H), 3,85 (t, $J = 5,93$ Hz, 4H), 3,72 (t, $J = 6,20$ Hz, 4H), 3,26 (q, $J = 6,20$ Hz, 8H), 2,97 (t, $J = 11,87$ Hz, 4H), 2,05 (s, 12H), 2,02 (s, 12H), 1,98 (s, 12H), 1,93

(s, 12H), 1,25 (s, 18H), 0,84 (s, 18H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 170,2, 169,4, 169,4, 157,8, 153,4, 153,2, 145,6, 144,9, 143,9, 143,9, 143,5, 135,1, 135,0, 132,8, 131,5, 131,5, 130,9, 129,7, 129,0, 127,5, 127,4, 127,0, 126,1, 126,1, 125,2, 124,8, 124,8, 124,2, 123,8, 123,7, 122,4, 122,2, 100,0, 99,9, 72,8, 72,8, 71,9, 71,9, 71,2, 69,5, 68,3, 64,4, 62,7, 61,8, 61,8, 48,7, 48,3, 47,7, 47,4, 34,0, 33,7, 32,1, 32,1, 31,6, 31,1, 31,1, 25,4, 20,8, 20,7, 20,6; ATR-IR (cm^{-1}) 2958, 2909, 2869, 1749, 1658, 1480, 1365, 1218, 1125, 1037, 909, 872, 764, 731, 598, 488.

3.3.9. *Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis(6-fenantridinilmetoksi)-26,28-di(N,N-bis(2-(4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (L)*



U tikvici od 25 mL otopljen je **P8** (0,55 g, 0,2 mmol) u 15 mL MeOH te je uz miješanje dodano 15 mL zasićene otopine NH₃ u MeOH. Smjesa je miješana 24 h i nakon toga uparena do suha. Suhi ostatak otopljen je u 20 mL MeOH te je uz snažno miješanje dodano 80 mL dietiletera. Nastali bijeli talog je profiltriran i uparen. Dobiveno je 330 mg čistog spoja **L** (78 %).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 8,15 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 8,15 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,15 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 8,51 Hz, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,73 (t, J = 7,09 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,09 Hz, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,64 (t, J = 7,45 Hz, 2H), 7,00 (s, 4H), 6,49 (s, 4H), 5,67 (q, J = 7,45 Hz, 4H), 4,96 (d, J = 12,41 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 12,41 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 12,41 Hz, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,65 (d, J = 12,76 Hz, 4H), 4,48 (dd, J = 13,52 Hz, 8,26 Hz, 4H), 4,43 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 4,37 (d, J = 12,41 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 6,38 Hz, 4H), 3,95 (t, J = 6,03 Hz, 4H), 3,91 (d, J = 12,05 Hz, 4H), 3,69 (dd, J = 12,05 Hz, 5,32 Hz, 6H), 3,45 (t, J = 5,67 Hz, 4H), 3,39 (q, J = 8,15 Hz, 6H), 3,32–3,22 (m, 10H), 2,95 (dd, J = 13,12 Hz, 6,03 Hz, 4H), 1,22 (s, 18H), 0,89 (s, 18H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 170,8, 157,8, 153,3, 153,2, 145,2, 144,5, 142,9, 134,8, 133,0, 132,0, 131,1, 129,0, 128,9, 127,5, 127,5, 127,4, 125,8, 125,2, 124,7, 124,6, 124,5, 124,4, 124,3, 122,3, 122,2, 102,4, 102,2, 76,7, 76,6, 76,3, 73,6, 73,6, 70,2, 70,2, 69,8, 61,7, 61,5, 61,4, 61,4, 33,5, 33,3, 31,7, 30,7, 30,5, 30,4, 23,9; ATR-IR (cm⁻¹)

3353, 2957, 2909, 2875, 1654, 1481, 1460, 1362, 1305, 1236, 1193, 1076, 1038, 871, 764, 731, 631, 580.

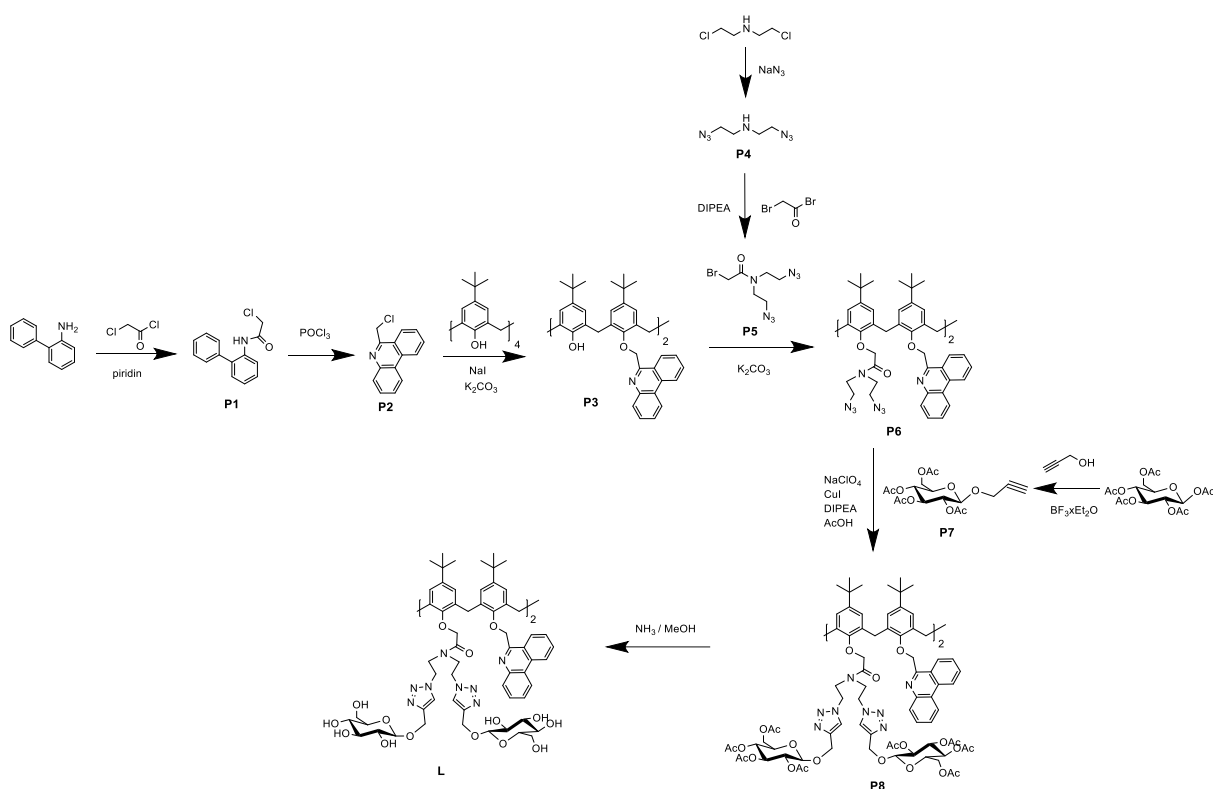
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

Fenantridinski glikokonjugat kaliks[4]arena (**L**) sintetiziran je u devet koraka prema shemi 5. Zbog prisustva aromatskih fenantridinskih podjedinica ligand nije topljiv u vodi te su stoga fizikalno-kemijska mjerenja provedena u metanolu. Kompleksiranje alkalijskih metala istraženo je spektrofotometrijski, fluorimetrijski, mikrokolorimetrijski i spektroskopijom NMR.

4.1. Sinteza liganda **L**

Ligand **L** pripravljen je nizom reakcija (shema 5) počevši od 2-aminobifenila. U reakciji s kloracetil-kloridom uz piridin kao bazu dobiven je spoj **P1** koji je u reakciji s POCl_3 dao funkcionalizirani fenantridin **P2**. Nastali prekursor u reakciji s *p-tert*-butilikaliks[4]arenom uz natrijev jodid i kalijev karbonat dao je spoj **P3**. Dodatkom samo dva ekvivalenta fenantridinskog prekursora kontroliran je stupanj funkcionalizacije kaliksarena. Natrijev jodid korišten je kako bi se jodidni anion zamijenio s kloridnim na fenantridinskom prekursoru i tako olakšao nukleofilni napad fenolnog aniona kaliks[4]arena, dok je kalijev karbonat u suvišku korišten kako bi se lakše deprotonirala hidroksilna skupina fenola. Spoj **P3** je zatim u reakciji s **P5** uz suvišak kalijevog karbonata dao tetrasupstituirani kaliks[4]aren **P6** koji ima definirano vezno mjesto. **P5** pripravljen je u dva koraka. U prvom je iz komercijalno dostupnog bis-(kloretil)amina hidroklorida nukleofilnom supstitucijom s natrijevim azidom u vodi dobiven diazid **P4** koji je uz pomoć bromacetil bromida i DIPEA-e preveden u amid **P5**. Nakon toga je uslijedila reakcija pentaacetilirane glukoze i propargilnog alkohola uz borov trifluorid kao Lewisovu kiselinu čime je dobiven čisti propargilni donator glukoze **P7**. Acetilne skupine korištene su zbog njihovog sudjelovanja u ovoj 1,2-*trans* glikozidaciji čime nastaje gotovo isključivo β -anomer kojeg se jednostavno pročistilo od α -anomera kristalizacijom iz ledenog etanola. Uslijedila je *click* reakcija **P6** i **P7** uz dodatak DIPEA-e kao slabe baze, bakrovog(I) jodida i octene kiseline. DIPEA je korišten za transformaciju bakrovog(I) jodida iz polimorfne u aktivnu formu na način da nastaje kompleks u kojem se dušik iz baze koordinira na bakrov ion, dok dodatak octene kiseline služi za protoniranje kompleksa bakra i nastalog triazolnog prstena što ubrzava disocijaciju kompleksa. Reakcija je dodatno modificirana na način da se u otopinu spoja **P6** prije dodatka ostalih reaktanata dodao natrijev perklorat. Naime,

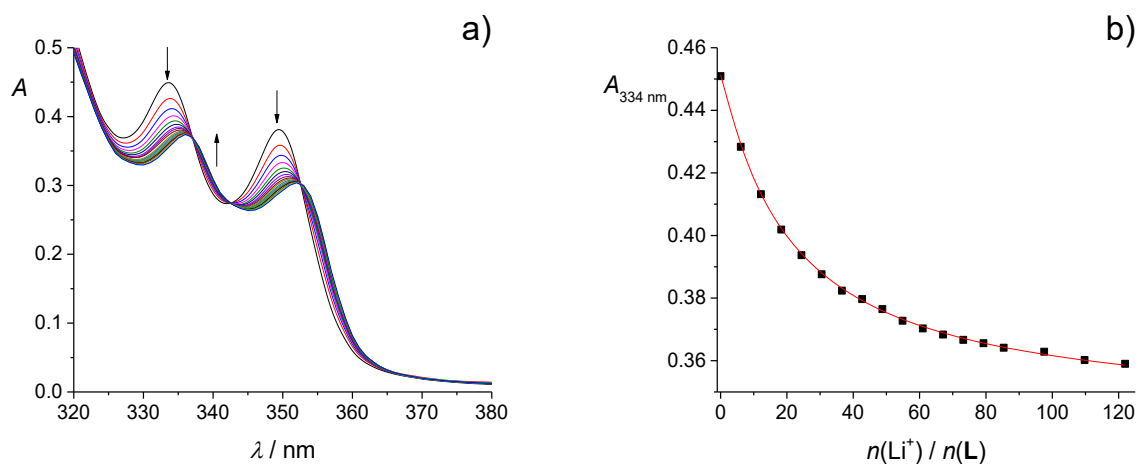
nemodificiranom reakcijom nije bilo moguće dobiti produkt, a iz spektara ^1H NMR pretpostavljeno je da se fenantridinska podjedinica raspadne tijekom reakcije. Natrijev perklorat dodan je kako bi se natrijev kation vezao na kaliksaren (vezno mjesto je već bilo formirano) i tako stabilizirao fenantridinsku podjedinicu. Nastali spoj **P8** ispran je vodenom otopinom amonijaka te nekoliko puta mQ vodom kako bi se uklonili ioni bakra i ostali ioni metala korišteni u prethodnim reakcijama. Zaštitne skupine uklonjene su dodatkom otopine amonijaka u metanolu. Reakcija uklanjanja zaštitnih skupina transesterifikacijom uz natrijev metoksid nije korištena zbog natrijevih iona koje bi trebalo dodati u otopinu spoja s definiranim veznim mjestom.



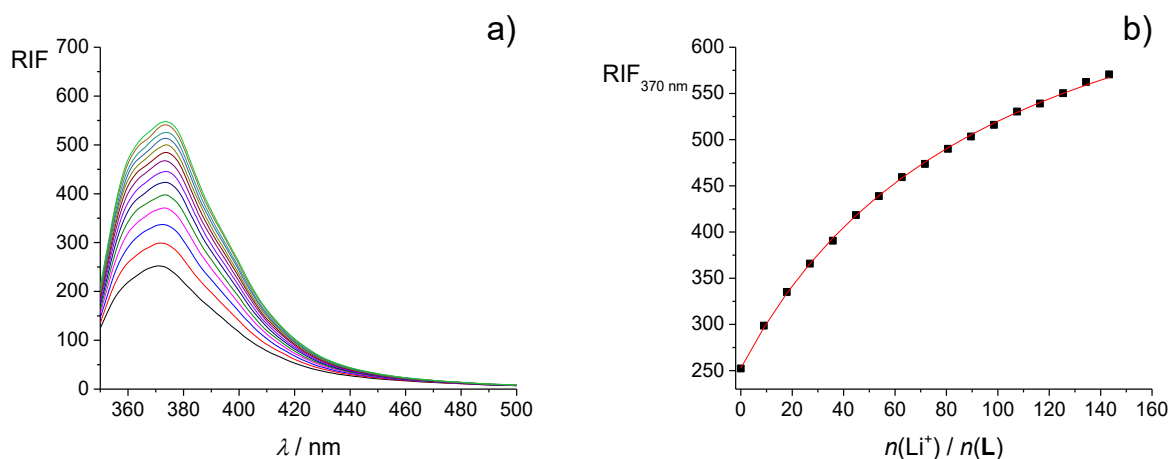
Shema 5. Sinteza fenantridinskog glikokonjugata kaliks[4]arena **L**.

4.2. Kompleksiranje kationa alkalijskih metala s ligandom L u metanolu

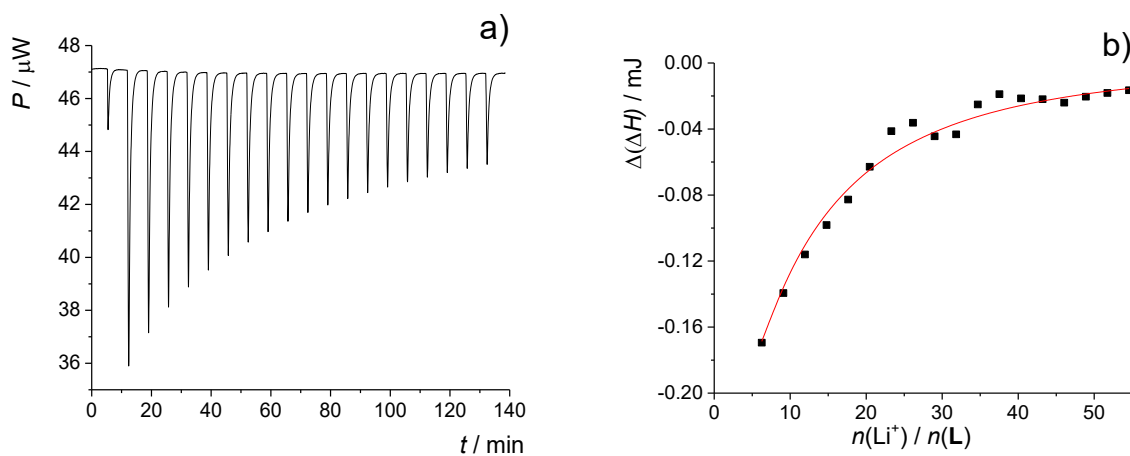
Na slici 4 prikazan je primjer rezultata dobivenih spektrofotometrijskom titracijom spoja L s litijevim perkloratom. Konstanta stabilnosti određena je i fluorimetrijski (slika 5), dok su ostali termodinamički parametri određeni mikrokalorimetrijskim titracijama (slika 6, tablica 1). Provedena je i titracija ^1H NMR (slika 7) iz koje je dobivena konstanta stabilnosti kompleksa čija je vrijednost u dobrom slaganju s onom određenom ostalim metodama. Dodatno, promjena kemijskog pomaka tijekom titracije ^1H NMR (slika 7a) ukazuje na sporu izmjenu kompleksa LiL^+ i slobodnog liganda na vremenskoj skali NMR.



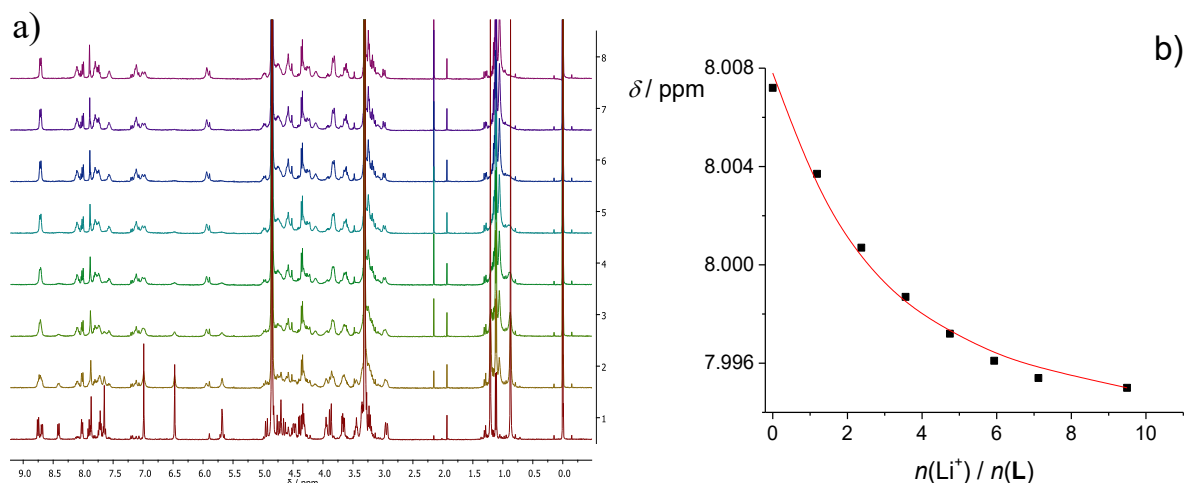
Slika 4. a) Spektrofotometrijska titracija spoja L ($c = 7,54 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s litijevim perkloratom ($c = 2,02 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\text{L}) = 2,2 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ cm}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije otopine spoja L pri 334 nm o omjeru množina dodanog LiClO_4 i spoja L. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



Slika 5. a) Fluorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 2,25 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s litijevim perkloratom ($c = 2,02 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\mathbf{L}) = 2,5 \text{ cm}^3$; $\lambda_{\text{ex}} = 330 \text{ nm}$; širine pukotina: ulazna 10 nm, izlazna 10 nm. Spektri su korigirani za razrjeđenje. **b)** Ovisnost relativnog intenziteta fluorescencije otopine spoja **L** pri 370 nm o omjeru množina dodanog LiClO_4 i spoja **L**. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



Slika 6. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 7,49 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,43 \text{ cm}^3$) s litijevim perkloratom ($c = 2,02 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



Slika 7. a) Titracija ^1H NMR spoja **L** ($c = 1,42 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s litijevim perkloratom ($c = 1,51 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeOD pri 25°C . **b)** Ovisnost kemijskog pomaka protona na 8,01 ppm o omjeru množina dodanog LiClO_4 i spoja **L**.

Tablica 1. Konstante stabilnosti i ostali termodinamički parametri kompleksiranja kationa alkalijskih metala s ligandom **L** u metanolu pri $25,0^\circ\text{C}$. Nepouzdanosti su iskazane u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

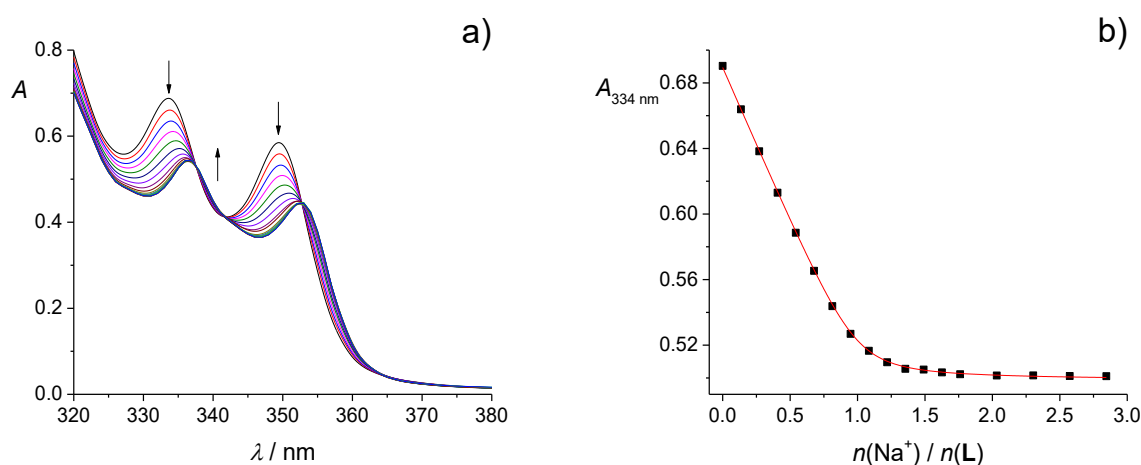
kation	$\log K^\ominus (\text{ML}^+)$				$\frac{\Delta_r G^\ominus}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r H^\ominus}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r S^\ominus}{\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}}$
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>			
Li^+	2,76(1)	2,80(2)	2,61(3)	2,57	-15,98(9)	-19,0(8)	-10(3)
Na^+	5,69(1)	5,65(1)	5,66(2)	<i>e</i>	-32,25(6)	-41,9(7)	-32(2)
K^+	3,50(3)	3,52(1)	3,28(2)	3,44	-20,09(7)	-31(1)	-36(6)
Rb^+	2,33(1)	2,28(3)	<i>e</i>	<i>e</i>	-13,0(2)	-31(2)	-59(6)

a određeno spektrofotometrijski, *b* mikrokolorimetrijski, *c* fluorimetrijski, *d* spektroskopijom ^1H NMR, *e* nije određeno

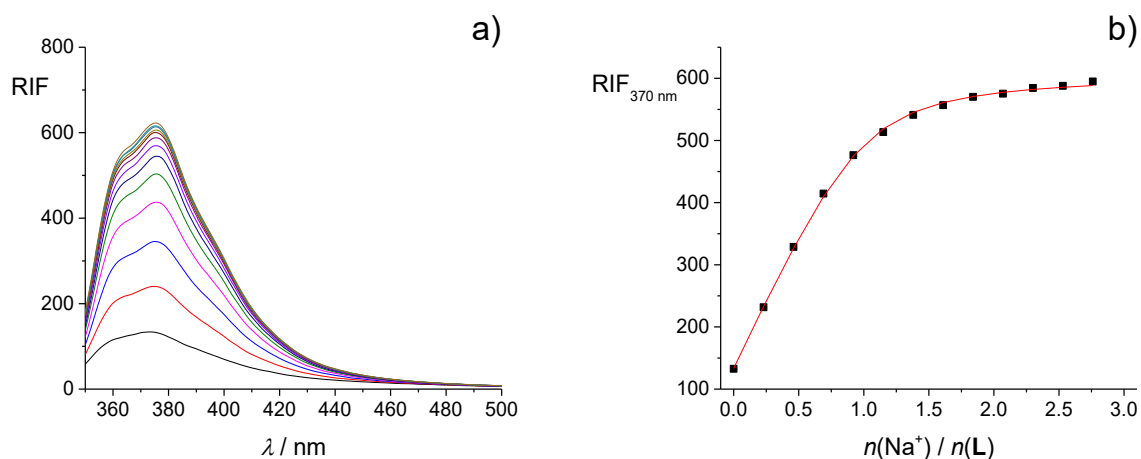
Mikrokolorimetrijska istraživanja pokazuju da je nastanak kompleksa LiL^+ entalpijski kontroliran proces s vrlo malim, ali nepovoljnim entropijskim doprinosom standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji ($\Delta_r H^\ominus = -19,0 \text{ kJ mol}^{-1}$, $T\Delta_r S^\ominus = -3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). Zanimljivo je usporediti različite doprinose reakcijskoj Gibbsovoj energiji prilikom vezanja litijevog kationa na različite amidne derivate kaliksarena. U slučaju tetraamidnog derivata kaliks[4]arena, vezanje litija je entalpijski i entropijski povoljan proces.^{45,46} Kada se dvije nasuprotne amidne

skupine zamijene fenantridinskim, proces postaje približno izoentalpijski, odnosno entropijski kontroliran.³⁰ U slučaju kaliks[4]arena sa sve četiri glikozilizane podjedinice vezanje litijevog kationa entalpijski je kontroliran proces s malim, ali nepovoljnim entropijskim doprinosom Gibbsovoj energiji.³⁸ Iz navedenog se jasno vidi kako na termodinamičke parametre reakcije kompleksiranja, osim solvatacije kationa, uvelike utječe i solvatacija ostalih sudionika reakcije (liganda i kompleksa).

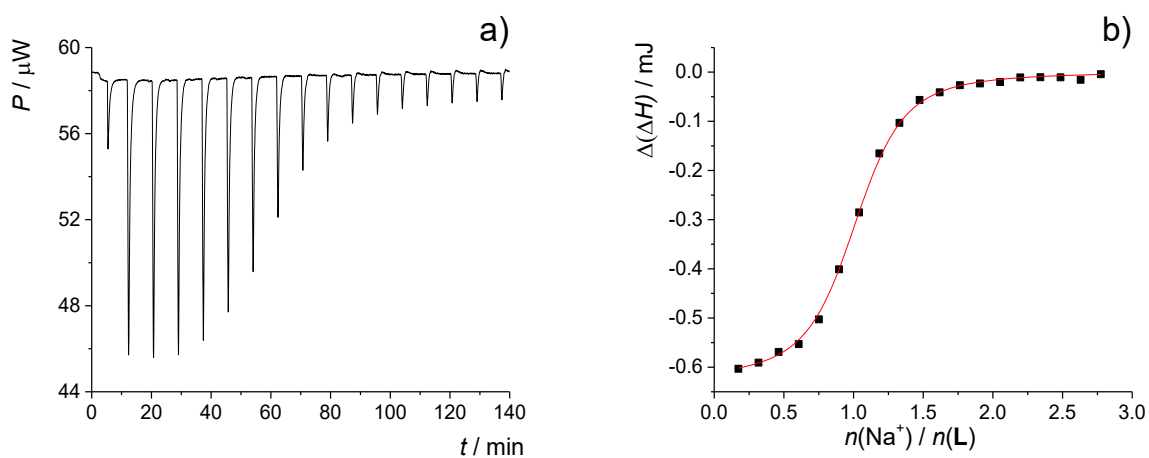
Konstanta stabilnosti kompleksa NaL^+ određena je spektrofotometrijski (slika 8) i fluorimetrijski (slika 9). Iz prikaza ovisnosti apsorbancije pri 334 nm o omjeru dodanog kationa i spoja **L** vidljivo je da apsorbancija gotovo linearno pada do molarnog omjera 1:1 što ukazuje na jako vezanje natrijeva kationa ($\log K = 5,69$) i nastajanje kompleksa stehiometrije 1:1. Mikrokalorimetrijskim titracijama (slika 10) određene su i ostale termodinamičke veličine (tablica 1). Titracijom ^1H NMR konstantu stabilnosti kompleksiranja natrijeva kationa i liganda **L** nije bilo moguće pouzdano odrediti zbog njene visoke vrijednosti (slika 11). Nadalje, pojava dva seta signala u spektrima ^1H NMR prilikom titracije (slika 11) upućuje na brzu izmjenu kompleksa i slobodnog liganda na vremenskoj skali NMR.



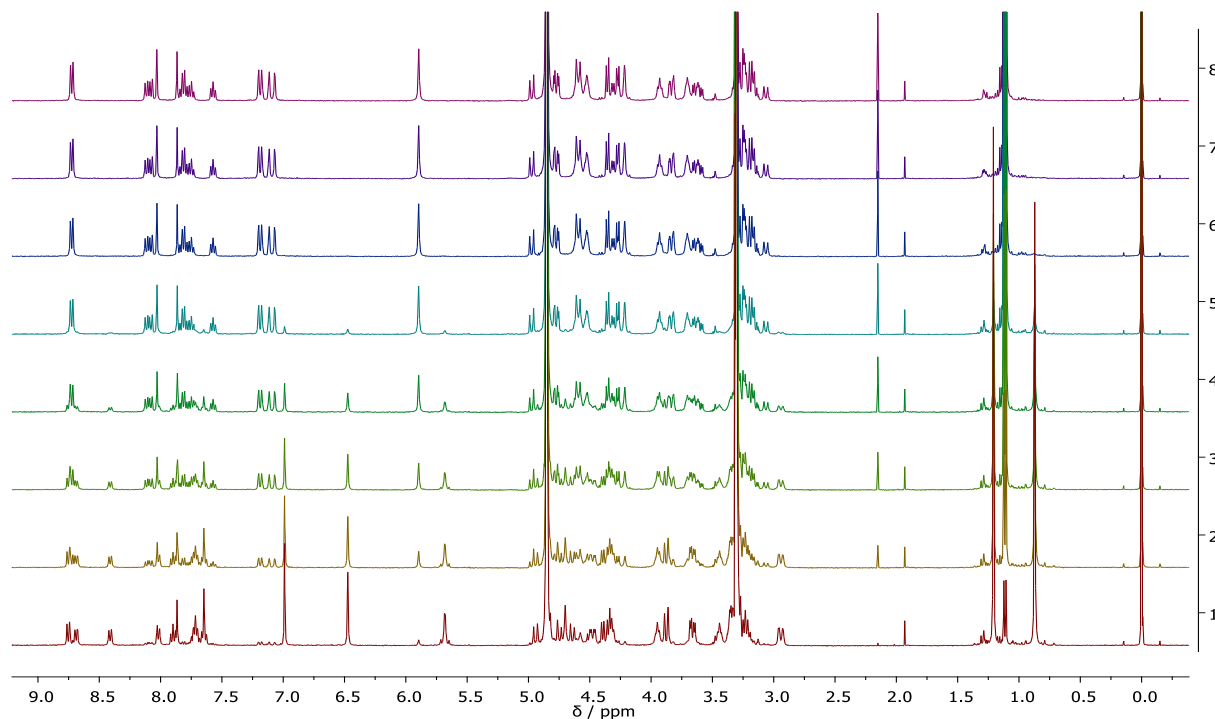
Slika 8. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 7,54 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s natrijevim perkloratom ($c = 1,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\text{L}) = 2,2 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ cm}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. **b)** Ovisnost apsorbancije otopine spoja **L** pri 334 nm o omjeru množina dodanog NaClO_4 i spoja **L**. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



Slika 9. a) Fluorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 2,59 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s natrijevim perkloratom ($c = 1,49 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\text{L}) = 2,5 \text{ cm}^3$; $\lambda_{\text{ex}} = 330 \text{ nm}$; širine pukotina: ulazna 10 nm, izlazna 10 nm. Spektri su korigirani za razrjeđenje. **b)** Ovisnost relativnog intenziteta fluorescencije otopine spoja **L** pri 370 nm o omjeru množina dodanog NaClO_4 i spoja **L**. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



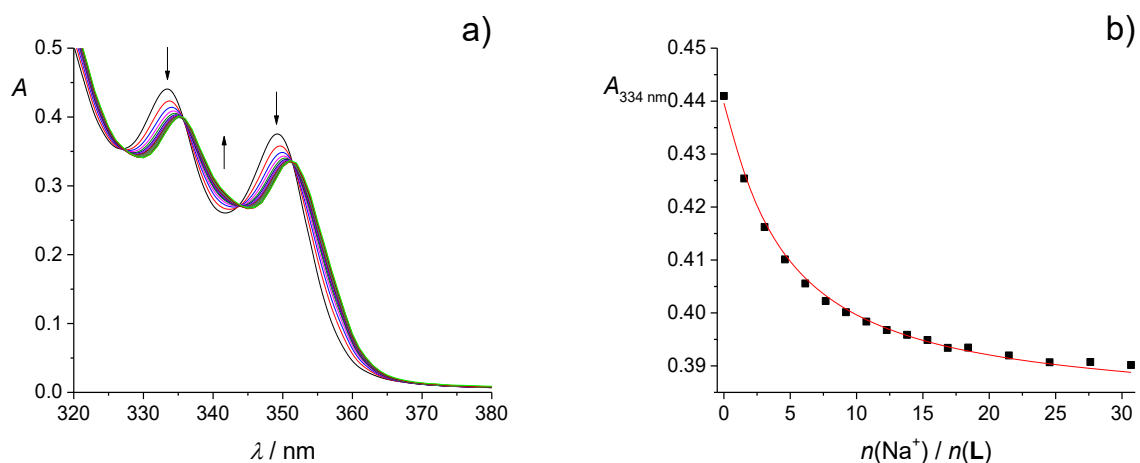
Slika 10. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 7,34 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,43 \text{ cm}^3$) s natrijevim perkloratom ($c = 1,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



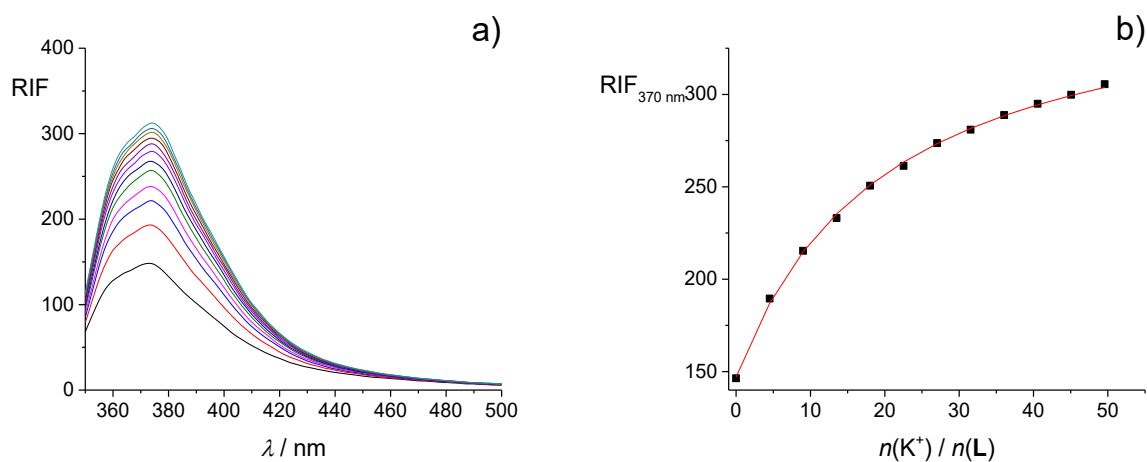
Slika 11. Titracija ^1H NMR spoja **L** ($c = 1,42 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,45 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeOD pri 25 °C.

Dobiveni termodinamički parametri pokazuju da je vezanje Na^+ na ligand **L** entalpijski povoljnije od vezanja drugih kationa, što je čest slučaj kod kaliks[4]arena^{17,19,29,38,47} i u skladu je s već spomenutom kompatibilnošću natrijevog kationa i veznog mjesta derivata kaliks[4]arena.

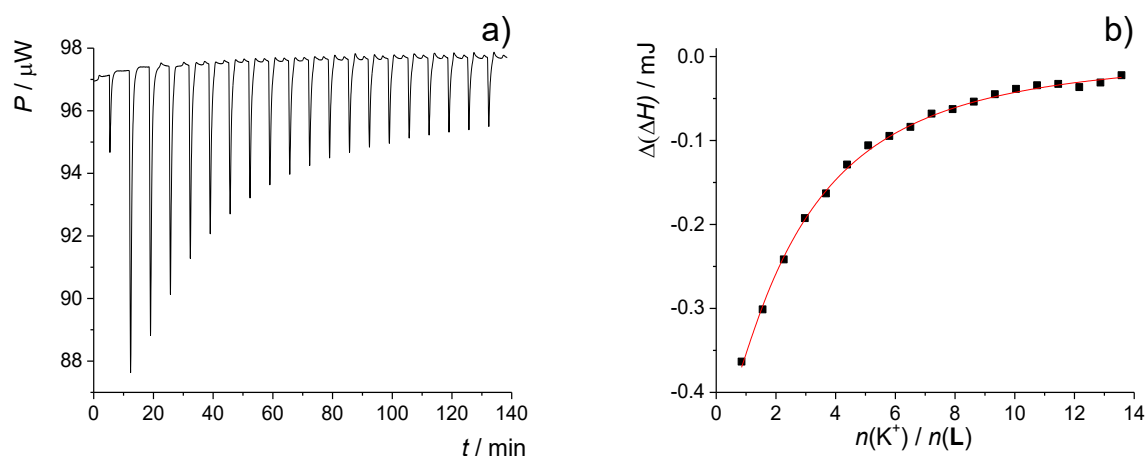
Afinitet liganda **L** za K^+ istražen je spektrofotometrijski (slika 12), fluorimetrijski (slika 13) i spektroskopijom ^1H NMR (slika 15) pri čemu su dobivene konstante koje se vrlo dobro slažu. Kao i u slučaju litijeva kationa, promjena kemijskog pomaka tijekom titracije ^1H NMR (slika 15 a) upućuje na sporu izmjenu kompleksa i slobodnog liganda na vremenskoj skali NMR. Također, iz mikrokolorimetrijskih titracija određeni su ostali termodinamički parametri reakcije kompleksiranja (slika 14, tablica 1). Dobivena konstanta stabilnosti kompleksa kalijeva kationa i liganda je oko dva reda veličine manja od one s natrijevim kationom ($\log K(\text{NaL}^+) = 5,69$, $\log K(\text{KL}^+) = 3,50$) što je posljedica znatno nepovoljnijeg entalpijskog doprinosa standardnog reakcijskoj Gibbsovoj energiji reakcije kompleksiranja K^+ s ligandom **L** (tablica 1).



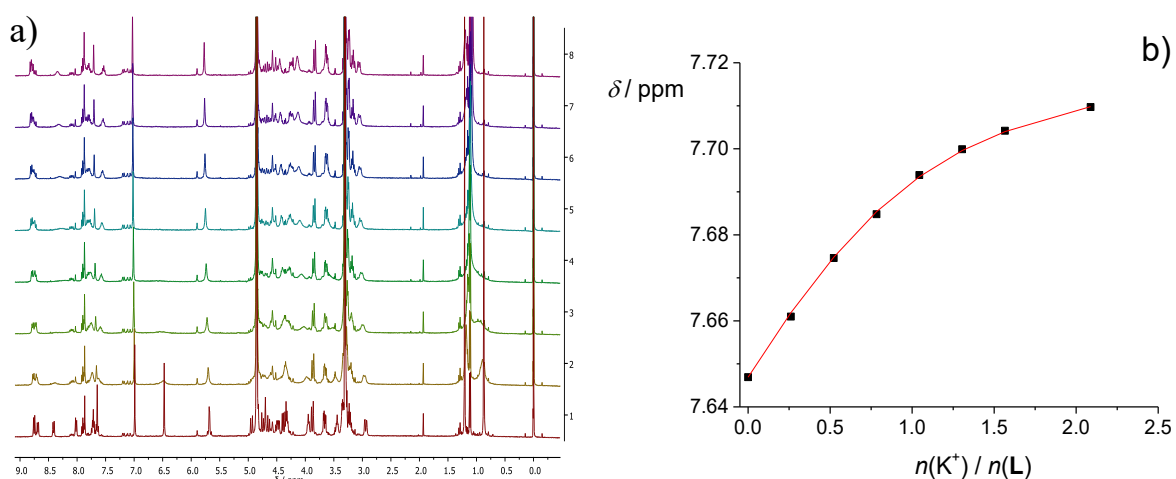
Slika 12. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 7,54 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s kalijevim perkloratom ($c = 5,09 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\mathbf{L}) = 2,2 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ cm}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. **b)** Ovisnost apsorbancije otopine spoja **L** pri 334 nm o omjeru množina dodanog KClO_4 i spoja **L**. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



Slika 13. a) Fluorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 2,22 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s kalijevim perkloratom ($c = 5,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\mathbf{L}) = 2,5 \text{ cm}^3$; $\lambda_{\text{ex}} = 330 \text{ nm}$; širine pukotina: ulazna 10 nm, izlazna 10 nm. Spektri su korigirani za razrjeđenje. **b)** Ovisnost relativnog intenziteta fluorescencije otopine spoja **L** pri 370 nm o omjeru množina dodanog NaClO_4 i spoja **L**. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.

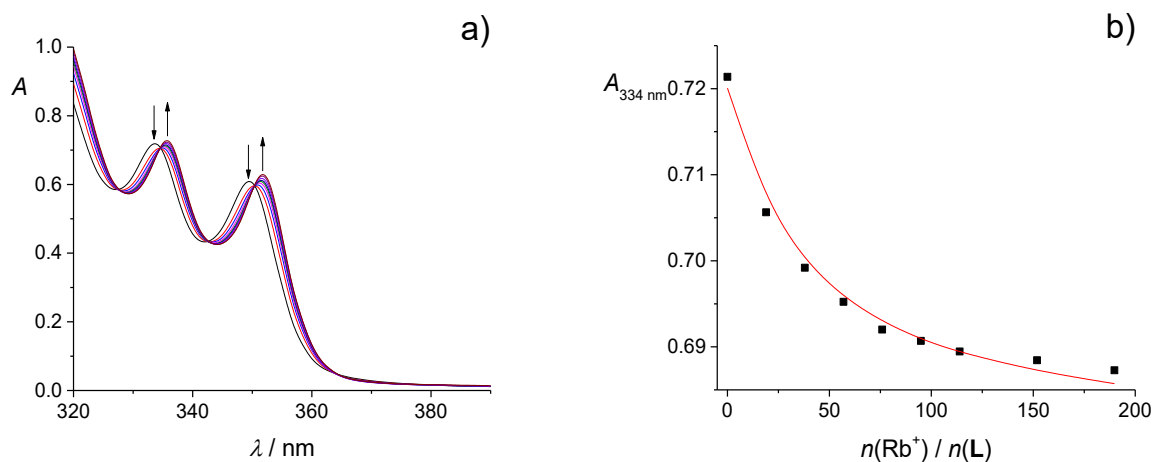


Slika 14. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 7,54 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,43 \text{ cm}^3$) s kalijevim perkloratom ($c = 5,09 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri 25 °C. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.

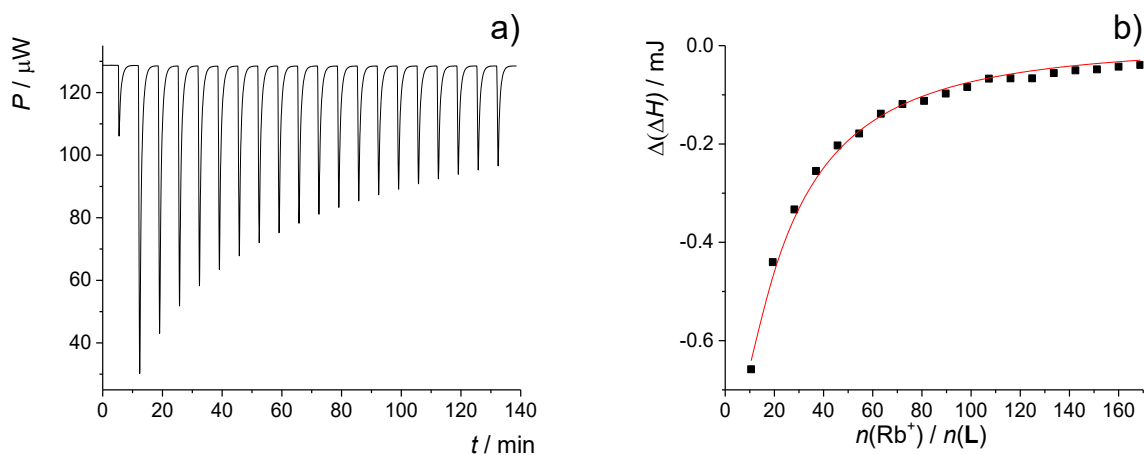


Slika 15. a) Titracija ^1H NMR spoja **L** ($c = 1,42 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) s kalijevim perkloratom ($c = 3,19 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeOD pri 25 °C. **b)** Ovisnost kemijskog pomaka protona na 7,65 ppm o omjeru množina dodanog KClO_4 i spoja **L**.

Na slici 16 prikazana je spektrofotometrijska titracija liganda **L** s rubidijevim kloridom. Vidljivo je da se apsorbancija donekle ustabilji tek pri visokom omjeru dodanog Rb^+ i **L** što upućuje na relativno slabo vezanje, odnosno nisku konstantu stabilnosti kompleksa RbL^+ ($\log K = 2,33$). Uspješno su provedene i mikrokalorimetrijske titracije (slika 17) čijom su obradom dobiveni termodinamički parametri reakcije kompleksiranja dani u tablici 1.



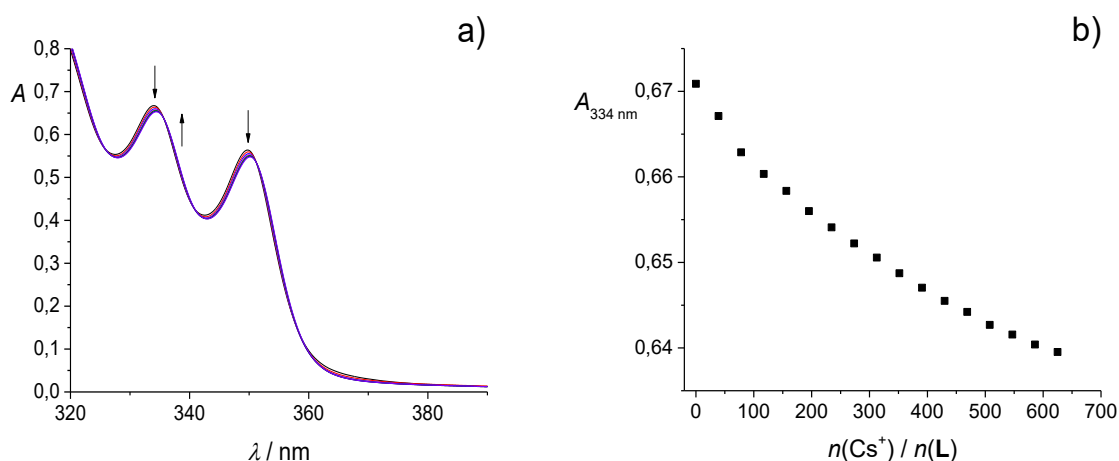
Slika 16. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 1,07 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s rubidijevim kloridom ($c = 8,91 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\text{L}) = 2,2 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ cm}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. **b)** Ovisnost apsorbancije otopine spoja **L** pri 334 nm o omjeru množina dodanog RbCl i spoja **L**. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.



Slika 17. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L** ($c = 1,07 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,43 \text{ cm}^3$) s rubidijevim kloridom ($c = 8,91 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri 25 °C. **b)** Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalne vrijednosti; — izračunane vrijednosti.

Vežanje rubidijevog kationa s ligandom **L** entalpijski je kontrolirano uz vrlo nepovoljan entropijski doprinos standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji. Entalpijski doprinos jednak je onom za reakciju nastajanja KL^+ , iako je rubidijev kation osjetno veći od kalijevog ($r(\text{Rb}^+) = 152 \text{ pm}$, $r(\text{K}^+) = 138 \text{ pm}$ za koordinacijski broj šest⁴⁸). Obzirom da je entalpija solvatacije kalijeva kationa daleko povoljnija od rubidijeva ($\Delta_{\text{sol}}H^\ominus(\text{K}^+) = -353 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{sol}}H^\ominus(\text{Rb}^+) = -325 \text{ kJ mol}^{-1}$) mogući razlog jednakih entalpijskih doprinosa reakcijskoj Gibbsovoj energiji kompleksiranja je povoljnija entalpija solvatacije kompleksa RbL^+ u metanolu u odnosu na KL^+ . Nadalje, uspoređujući reakcijske entropije vežanja kationa alkalijskih metala vidljivo je povećanje nepovoljnog entropijskog doprinosa s povećanjem ionskog radijusa što je posljedica desolvatacije pojedinih kationa prilikom kompleksiranja. Naime, kationi veće gustoće naboja (Li^+ , Na^+) u svojoj primarnoj i sekundarnoj solvatacijskoj sferi vežu veći broj molekula otapala pa je njihova desolvatacija uslijed kompleksiranja entropijski povoljnija ($\Delta_{\text{sol}}S^\ominus(\text{Li}^+) = -254 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{sol}}S^\ominus(\text{Na}^+) = -234 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)⁴⁹ u odnosu na veće katione s manjom gustoćom naboja ($\Delta_{\text{sol}}S^\ominus(\text{K}^+) = -198 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, $\Delta_{\text{sol}}S^\ominus(\text{Rb}^+) = -179 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)⁴⁹.

Vežanje cezijeva kationa sa spojem **L** istraženo je spektrofotometrijski (slika 18), no iako su tijekom titracije uočene izvjesne spektralne promjene, one su čak i pri zaista velikim omjerima množina kationa i liganda bile nedovoljne da bi se podaci kvantitativno obradili. Iz toga se može zaključiti da je afinitet istraživanog kaliksarena prema kationu Cs^+ vrlo mali.



Slika 18. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **L** ($c = 1,11 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s cezijevim kloridom ($c = 1,10 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu; $\mathcal{G} = (25,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$; $V_0(\text{L}) = 1,9 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ cm}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. **b)** Ovisnost apsorbancije otopine spoja **L** pri 334 nm o omjeru množina dodanog CsCl i spoja **L**.

§ 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog rada pripremljen je fluorescentni glikokonjugat kaliks[4]arena **L** koji sadrži dvije fenantridinske i dvije glikozilirane amidne skupine naizmjenično raspoređene na donjem obodu. Spoj **L** sintetiziran je u devet koraka nakon čega je uslijedila fizikalno-kemijska karakterizacija njegovih reakcija s kationima alkalijskih metala u metanolu. Konstante stabilnosti nastalih kompleksa i ostali termodinamički parametri određeni su spektrofotometrijskim, fluorimetrijskim, mikrokolorimetrijskim titracijama, a kompleksiranje je praćeno i spektroskopijom NMR.

Sinteza spoja **L** započela je pripravom fenantridinske podjedinice **P2** iz 2-aminobifenila, nakon čega je ona vezana na donji obod *p-tert*-butilikaliks[4]arena što je rezultiralo nastankom spoja **P3**. U reakciji s prethodno pripremljenim diazidom **P5** spoj **P3** je prešao u spoj **P6** koji sadrži tercijarne amide čime je formirano vrlo efikasno vezno mjesto za vezanje kationa alkalijskih metala. *Click* reakcijom je na azidne skupine vezan glikozilalkin **P7** koji ima propargilnu skupinu vezanu na anomerni kisikov atom glukoze. U posljednjem koraku, skidanjem acetilnih zaštita dobiven je spoj **L**.

Konstante stabilnosti kompleksa ML^+ u metanolu smanjuju se u nizu $Na^+ > K^+ > Li^+ > Rb^+$ dok je vezanje cezijeva kationa preslabo da bi se moglo kvantitativno okarakterizirati primijenjenim eksperimentalnim metodama. Reakcije kompleksiranja svih kationa s ligandom **L** entalpijski su kontrolirane uz nepovoljne entropijske doprinose standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji. Apsolutna vrijednost standardne reakcijske entropije raste s povećanjem ionskog radijusa kationa, što je posljedica različitog entropijskog učinka procesa desolvatacije iona metala prilikom kompleksiranja. Reakcija Na^+ i liganda **L** entalpijski je daleko povoljnije u odnosu na druge katione, što rezultira većom konstantom stabilnosti vrste NaL^+ u usporedbi s kompleksima istraženog kaliksarenskog derivata s ostalim alkalijskim kationima u metanolu. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da je, unutar iona metala prve skupine, spoj **L** poprilično selektivan za natrijev kation.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ac = acetil

DCM = diklormetan

DIPEA = *N,N*-diizopropilmetilamin

DMSO = dimetilsulfoksid

MeOD = deuterirani metanol

MeOH = metanol

CDCl₃ = deuterirani kloroform

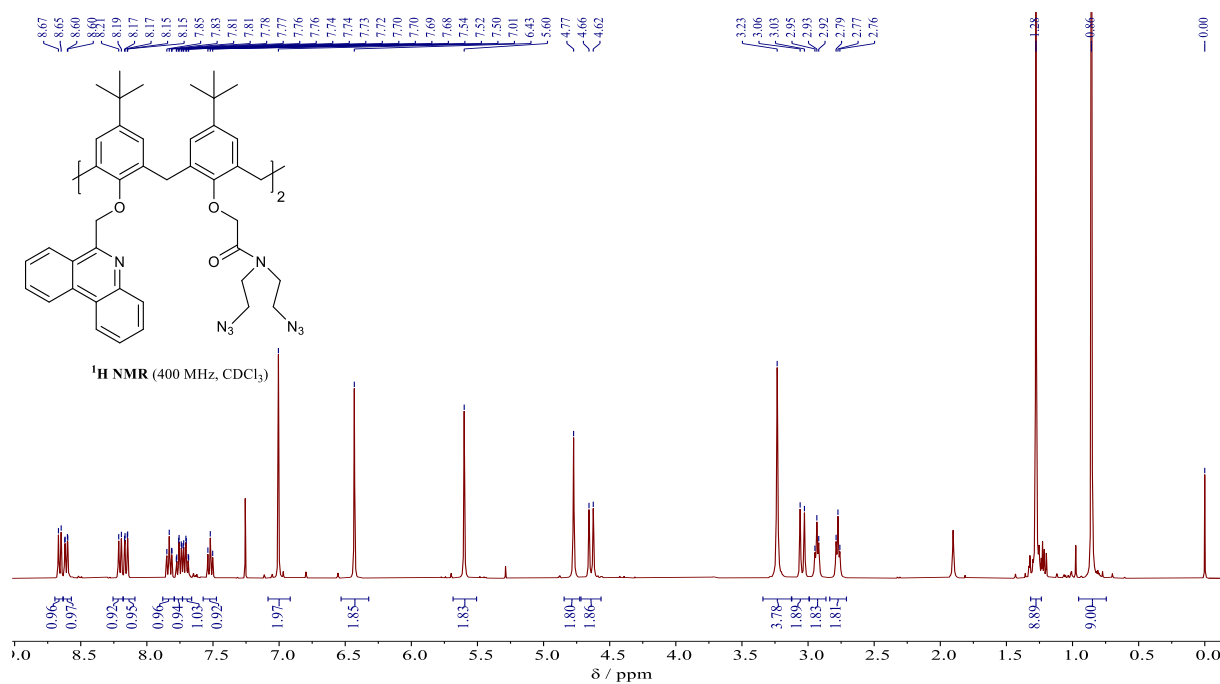
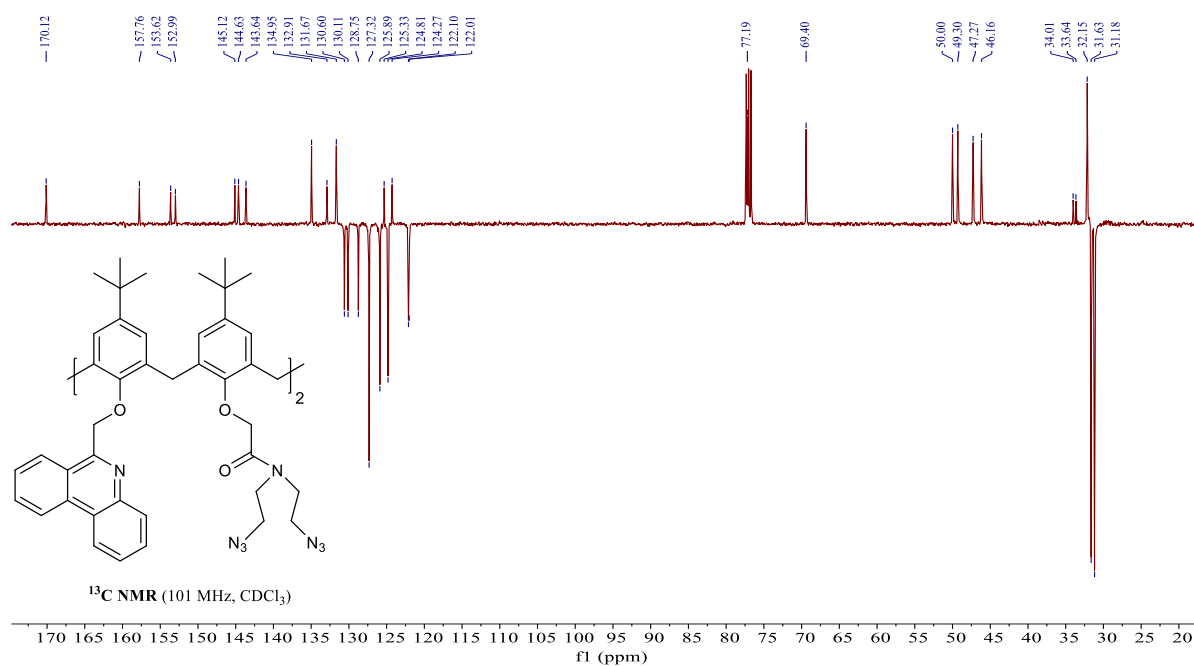
p.a. = *pro analysi*

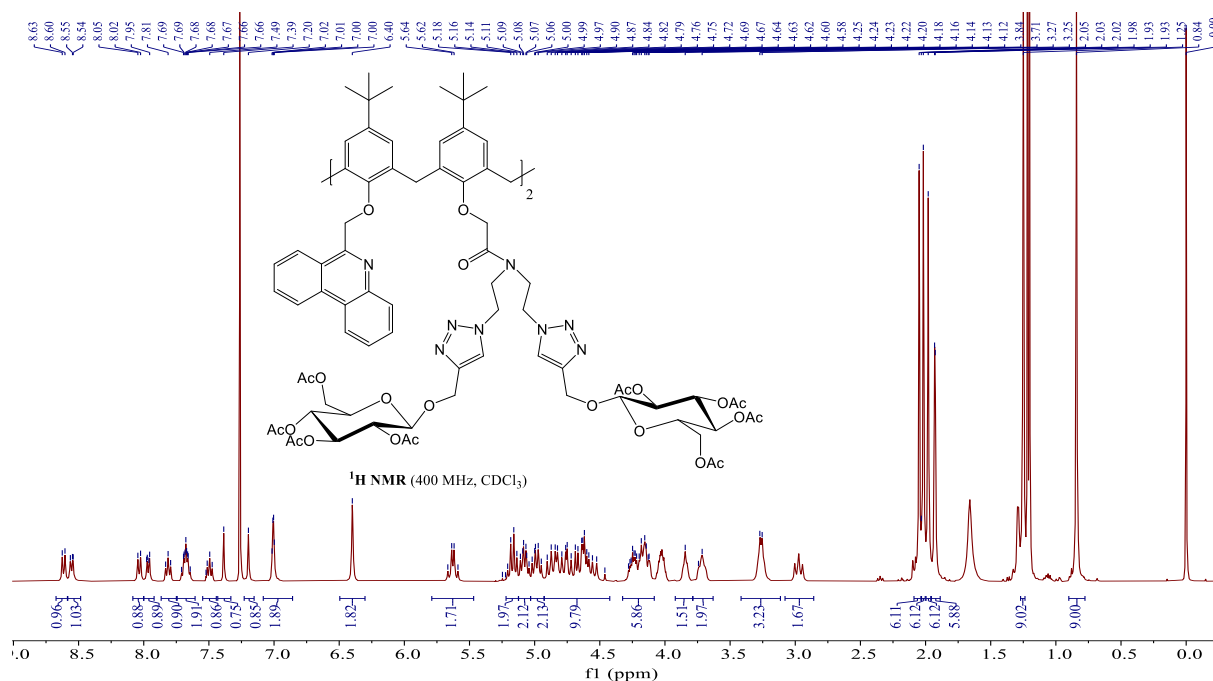
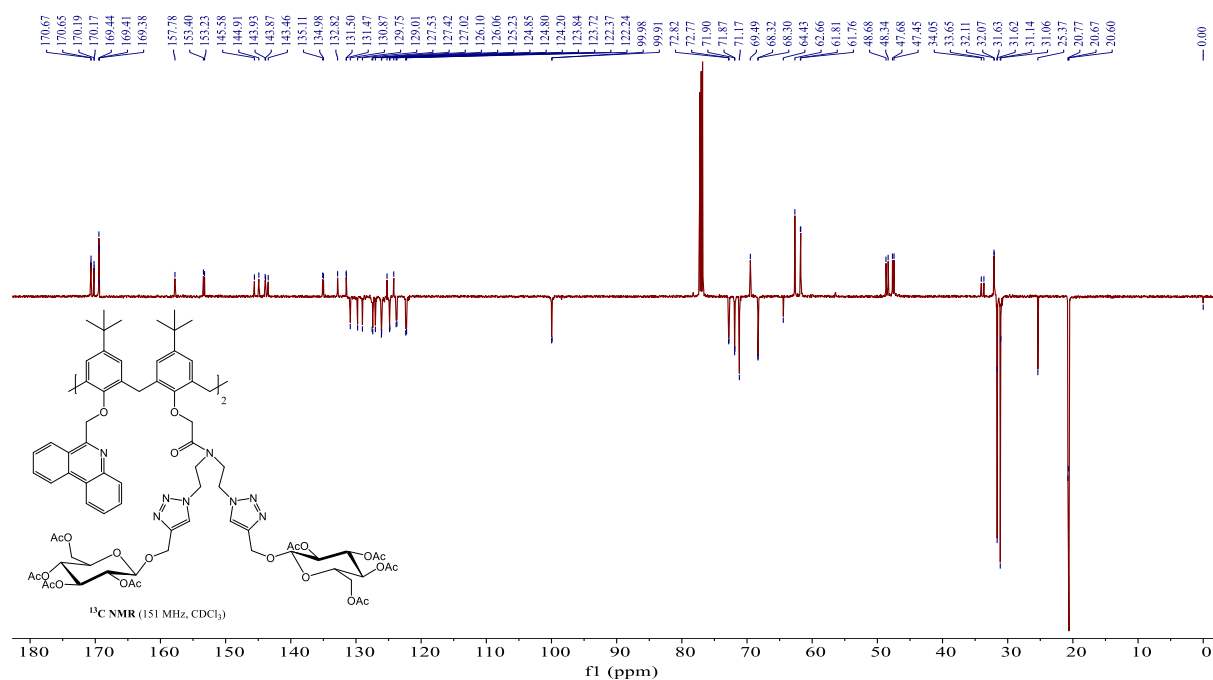
§ 7. LITERATURNI IZVORI

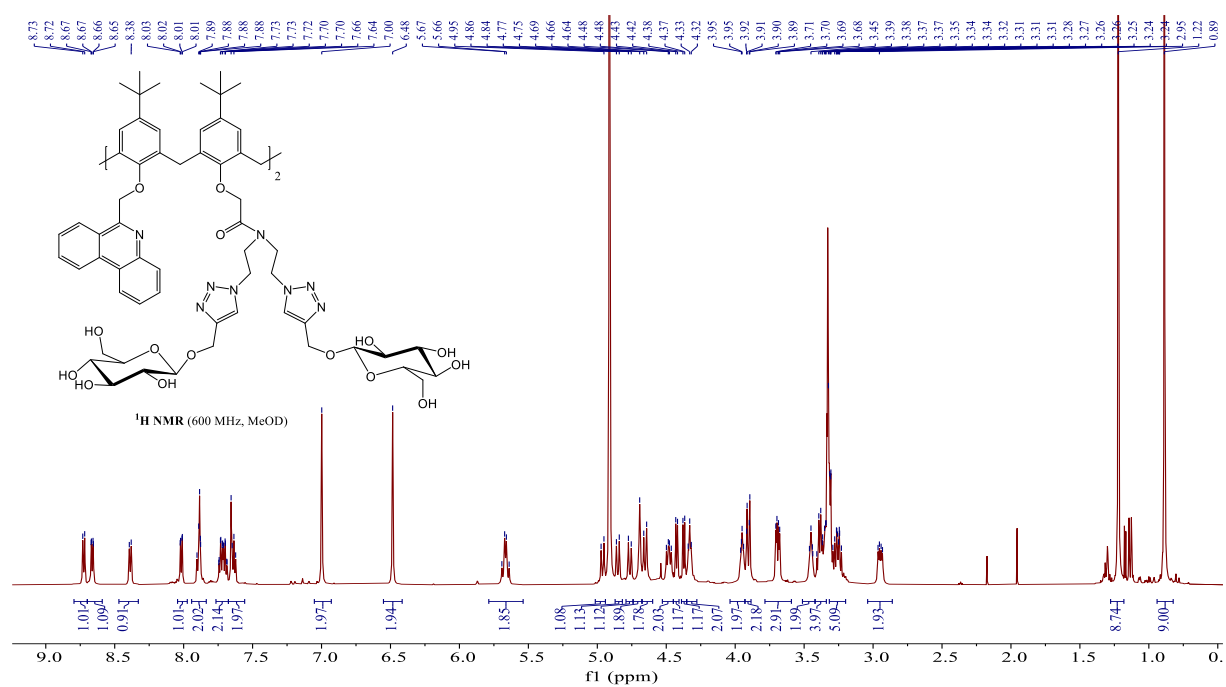
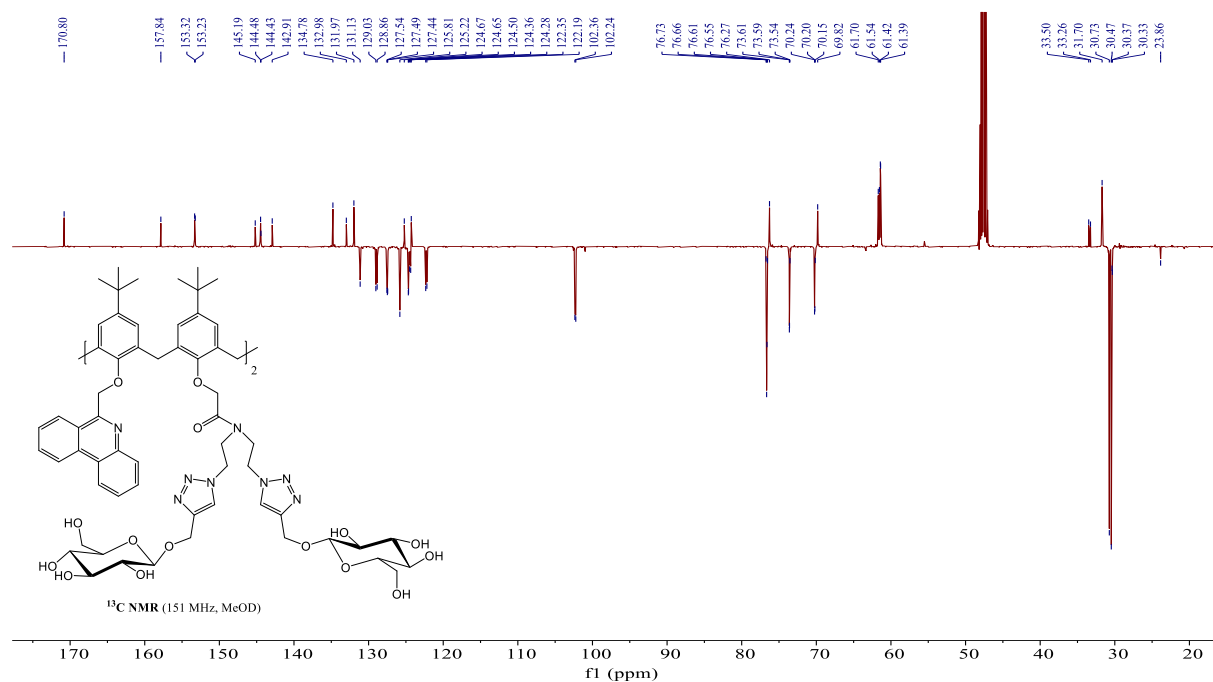
1. H.-J. Schneider, A. K. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.* **37** (2008) 263–277.
2. C. Zhang, R. S. Patil, J. L. Atwood, *Adv. Inorg. Chem.* **71** (2018) 247–276.
3. D. A. Nation, J. Reibenspies, A. E. Martell, *Inorg. Chem.* **35** (1996) 4597–4603.
4. Ž. Car, I. Kodrin, J. Požar, R. Ribić, D. Kovačević, V. Petrović Peroković, *Tetrahedron* **69** (2013) 8051–8063.
5. N. Basílio, V. Francisco, L. García-Río, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 10764–10772.
6. C. G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, *The Practice of Medicinal Chemistry Fourth Edition*, Academic Press, London, 2015, str. 267–274.
7. J. Mallinson, I. Collins, *Future Med. Chem.* **4** (2012) 1409–1438.
8. C. Heinis, *Nat. Chem. Biol.*, **10** (2014) 696–698.
9. Y. Zhou, K. Jie, R. Zhao, F. Huang, *Adv. Mater.*, **32** (2020) 1904824.
10. P. A. Wright, R. E. Morris, P. S. Wheatley, *Dalton Trans.* (2007) 5359–5368.
11. C. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction*, 2nd edition, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.
12. https://www.researchgate.net/figure/fig-2-The-four-limiting-conformations-of-calix4arenes-cone-partial-cone_fig10_287375786 (preuzeto 22. kolovoza 2020.).
13. F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. McKerverey, M. Anthony, E. Marques, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8681–8691.
14. F. Arnaud-Neu, S. Barbosa, F. Berny, A. Casnati, N. Muzet, A. Pinalli, R. Ungaro, M. J. Schwing-Weill, G. Wipff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2** (1999), 1727–1738.
15. A. F. Danil de Namor, T. T. Matsufuji-Yasuda, K. Zegarra-Fernandez, O. A. Webb, A. El Gamouz, *Croat. Chem. Acta* **86** (2013) 1–19.
16. I. Sviben, N. Galić, V. Tomišić, L. Frkanec, *New J. Chem.* **39** (2015) 6099–6107.
17. A. F. Danil de Namor, R. M. Cleverley, M. L. Zapata-Ormachea, *Chem. Rev.* **98** (1998), 2495–2525.
18. G. Horvat, V. Stilinović, T. Hrenar, B. Kaitner, L. Frkanec, V. Tomišić, *Inorg. Chem.* **51** (2012) 6264–6278.

19. G. Horvat, V. Stilinović, B. Kaitner, L. Frkanec, V. Tomišić, *Inorg. Chem.* **52** (2013) 12702–12712.
20. A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, C. Bocchi, F. Ugozzoli, R. J. M. Egberink, H. Struijk, R. Lugtenberg, F. de Jong, D. N. Reinhoud, *Chem. Eur. J.* **2** (1996) 436–445.
21. A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, F. Ugozzoli, F. Arnaud, S. Fanni, M.-J. Schwing, R. J. M. Egberink, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 2767–2777.
22. J. Požar, I. Nikšić-Franjić, M. Cvetnić, K. Leko, N. Cindro, K. Pičuljan, I. Borilović, L. Frkanec, V. Tomišić, *J. Phys. Chem. B*, **121** (2017) 8539–8550.
23. C. Xu, L. Yuan, X. Shen, M. Zhai, *Dalton Trans.* **39** (2010) 3897–3902.
24. D. Aydin, E. Karakilic, S. Karakurt, A. Baran, *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc.* **238** (2020) 118431.
25. L. Prodi, F. Bolletta, M. Montalti, N. Zaccheroni, *Coord. Chem. Rev.*, **205** (2000) 59–83.
26. J. S. Kim and D. T. Quang, *Chem. Rev.*, **107** (2007) 3780–3799.
27. N. Galić, N. Burić, R. Tomaš, L. Frkanec, V. Tomišić, *Supramol. Chem.*, **23** (2011) 389–397.
28. M. Kumar, J. N. Babu, V. Bhalla. R. Kumar, *Sens. Actuators, B*, **144** (2010) 183–191.
29. M. Tranfić Bakić, D. Jadreško, T. Hrenar, G. Horvat, J. Požar, N. Galić, V. Sokol, R. Tomaš, S. Alihodžić, M. Žinić, L. Frkanec, V. Tomišić, *RSC Adv.*, **5** (2015) 23900–23914.
30. A. Usenik, K. Leko, N. Cindro, T. Hrenar, G. Horvat, J. Požar, V. Tomišić, Phenanthridine-Based Calix[4]arene Derivatives: Complexation with Alkali Metal Cations, *Adriatic NMR Conference*, Mali Ston, 2019, Knjiga sažetaka str. 49.
31. A. Usenik, *Termodinamika kompleksiranja kationa zemnoalkalijskih metala s fluorescentnim derivatom kaliks[4]arena*, Diplomski rad, Prirodoslovno–matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
32. Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **28** (1995) 321–327.
33. J. J. Lundquist, E. J. Toone, *Chem. Rev.* **102** (2002) 555–578.
34. Y. M. Chabre, R. Roy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **63** (2010) 165–168.
35. A. Dandoni, A. Mara, *Chem. Rev.* **110** (2010) 4949–4977.
36. A. Marra, M. C. Scherrmann, A. Dondoni, A. Casnati, P. Minari, R. Ungaro, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 2479–2481.
37. R. Roy, J. M. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **38** (1999) 369–372.

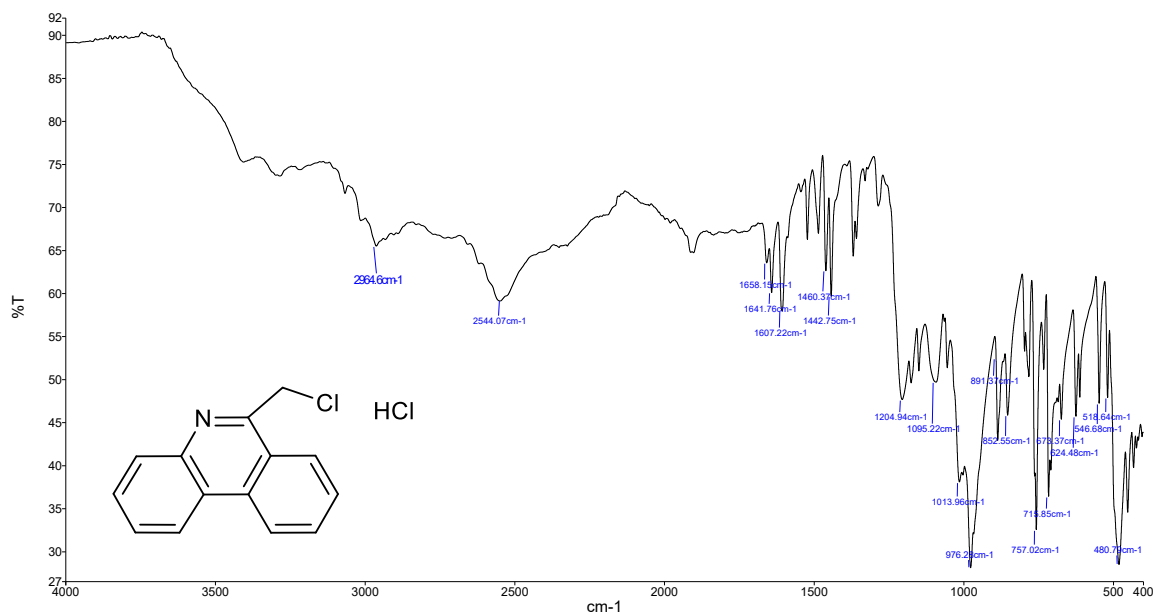
38. N. Cindro, *Sinteza i kompleksacijska svojstva glikokonjugata derivata kaliks[4]arena*, Doktorski rad, Prirodoslovno–matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017.
39. D. A. Skoog, F. J. Holler, S. R. Crouch, *Principles of Instrumental Analysis Sixth Edition*, Thompson Brooks/Cole, Belmont, 2007, str. 336–338.
40. J. E. Ladbury, M. L. Doyle, *Biocalorimetry 2: Applications of Calorimetry in the Biological Sciences*, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 2004, str. 37–40.
41. J. D. Roberts, *Nuclear Magnetic Resonance, Applications to organic chemistry*, McGraw-Hill, New York, 1959, str. 1.
42. P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **43** (1996) 1739–1753.
43. Origin 7.5. OriginLab Corp., Northampton, MA, <http://www.originlab.com>.
44. PerkinElmer Spectrum, PerkinElmer, Waltham, MA, <https://www.perkinelmer.com>.
45. G. Horvat, L. Frkanec, N. Cindro, V. Tomišić, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19** (2017) 24316–24329.
46. F. Arnaud-Neu, S. Barbosa, S. Fanni, M. J. Schwing-Weill, *Ind. Eng. Chem. Res.* **39** (2000) 3489–3492.
47. J. Požar, T. Preočanin, L. Frkanec, V. Tomišić, *J. Solution Chem.* **39** (2010) 835–848.
48. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 97. izd, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, 2017.
49. Y. Marcus, *Ion properties*, Marcel Dekker, New York, 1997.

Slika D5. Spektar ¹H NMR spoja P6 u CDCl₃.Slika D6. Spektar ¹³C NMR spoja P6 u CDCl₃.

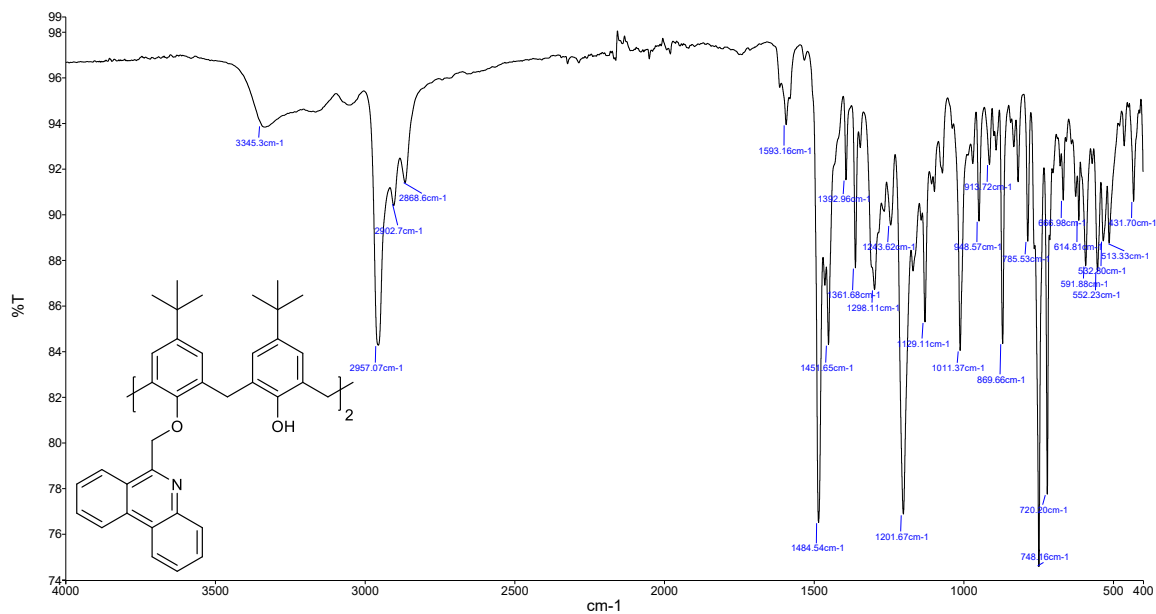
Slika D7. Spektar ¹H NMR spoja P8 u CDCl₃.Slika D8. Spektar ¹³C NMR spoja P8 u CDCl₃.

Slika D9. Spektar ¹H NMR spoja L u MeOD.Slika D10. Spektar ¹³C NMR spoja L u MeOD.

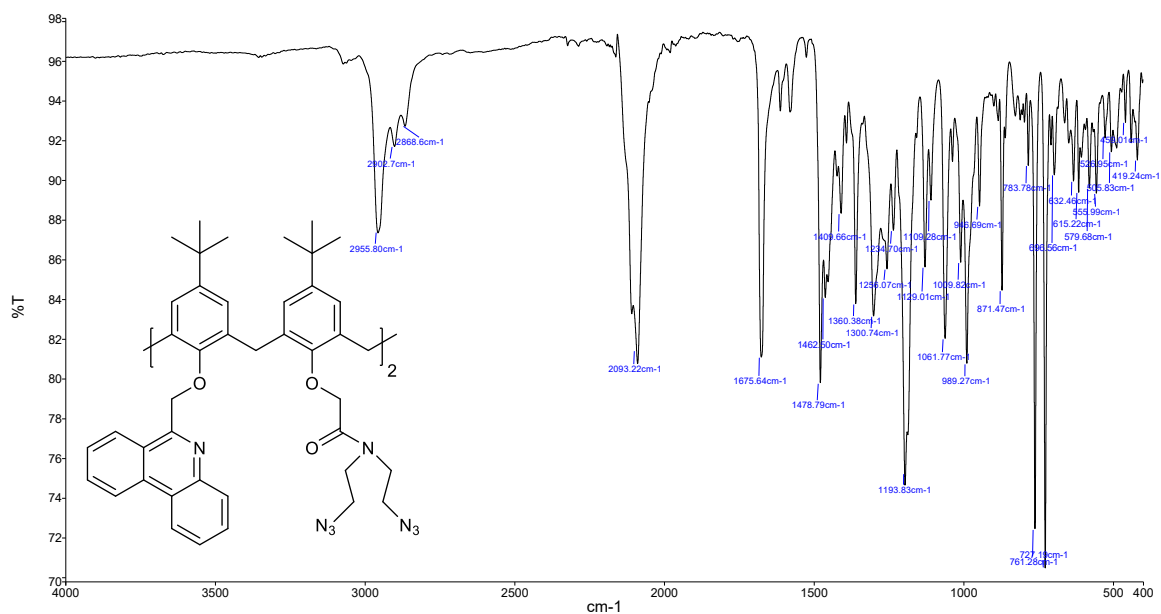
8.2. IR spektri



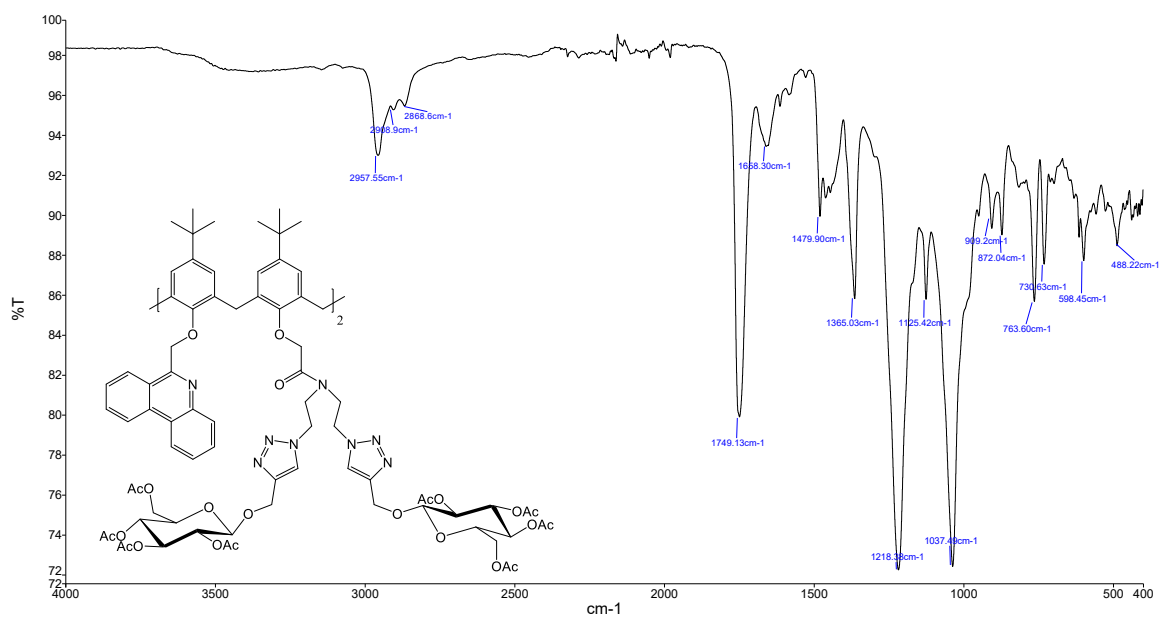
Slika D11. ATR-IR spektar spoja P2.



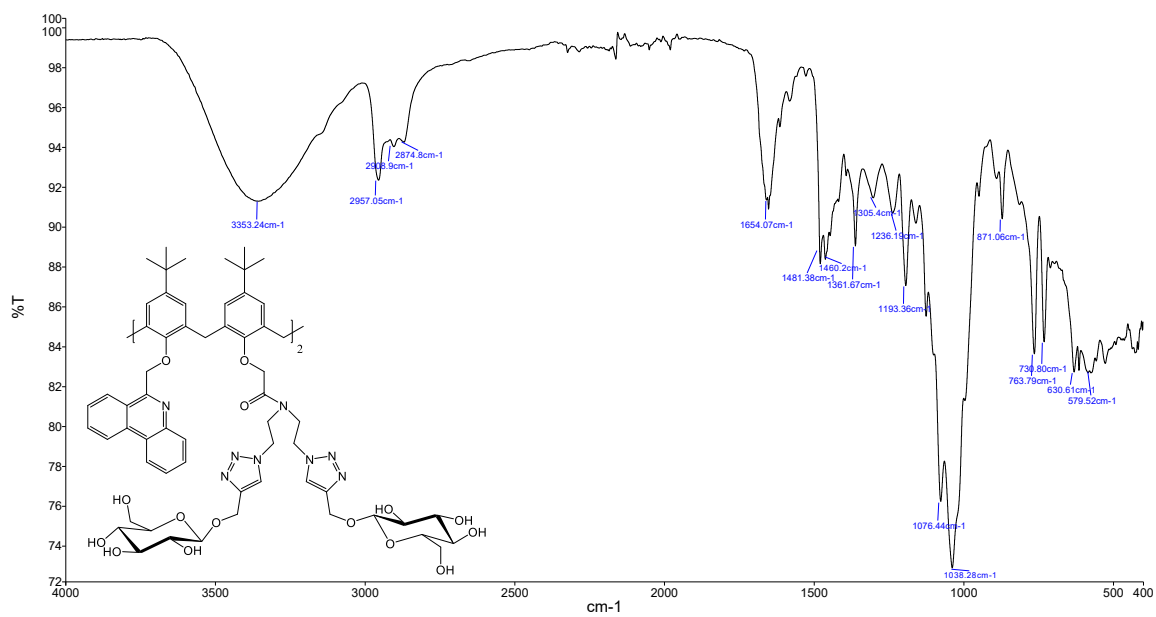
Slika D12. ATR-IR spektar spoja P3.



Slika D13. ATR-IR spektar spoja P6.



Slika D14. ATR-IR spektar spoja P8.



Slika D15. ATR-IR spektar spoja L.

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Matija Modrušan

Datum rođenja: 09. listopada 1996.

Mjesto rođenja: Rijeka, Hrvatska

Obrazovanje

2003. – 2011. Osnovna škola Petra Studenca, Kanfanar

2011. – 2015. Srednja škola Gimnazija i strukovna škola Jurja Dobrile, Pazin

2015. – 2018. Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2017. – Diplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016. – 2019. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka (Dan i noć na PMF-u)

2019. – 2020. Smotra Sveučilišta u Zagrebu

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. K. Leko, A. Usenik, N. Cindro, M. Modrušan, V. Tomišić, *Dizajn, priprava i kompleksacijska svojstva kaliks[4]arena s fenantridinskim podjedinicama*, Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, Zagreb, 2019, Knjiga sažetaka str. 8

2. K. Leko, A. Usenik, N. Cindro, M. Modrušan, V. Tomišić, *Complexation Properties of Phenantridine-Based Calix[4]arene Derivatives*, 6th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers, Šibenik, 2019, Knjiga sažetaka str. 104

3. M. Modrušan, N. Cindro, K. Leko, V. Tomišić, *Synthesis of phenanthridine-based calix[4]arene glycoconjugate and physicochemical characterization of its complexation reactions with alkali metal cations*, 4th Adriatic NMR Conference, Peroj, 2020, Knjiga sažetaka str. 42